

資料配付先：岡崎市政記者会、文部科学記者会、科学記者会  
いつでも報道していただけます。



2021年8月3日

自然科学研究機構 生命創成探究センター

自然科学研究機構 分子科学研究所

## 新型コロナウイルスの遺伝子を複製するタンパク質に レムデシビル、アビガンが取り込まれる過程を解明

### 【概要】

自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所の奥村久士准教授は谷本勝一特任研究員、伊藤暁助教とともにスーパーコンピューターを使って分子動力学シミュレーション [注 1] を行い、薬剤であるレムデシビルやアビガンなどが新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ [注 2] に取り込まれる過程を世界で初めて明らかにしました。

本研究成果はアメリカ生物物理学会が発行する国際学術誌 *Biophysical Journal* に 2021 年 8 月 1 日付で掲載されました。

### 1. 研究の背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬として現在レムデシビルやアビガンが注目されています。これらの薬は新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用すると考えられています。RNA ポリメラーゼはアデノシン三リン酸 (ATP) などのヌクレオチド [注 3] を取り込んで新型コロナウイルスの遺伝情報を持つ RNA を複製するタンパク質です。レムデシビルやアビガンは ATP などの代わりに RNA ポリメラーゼに取り込まれて RNA の複製を阻害すると期待されています。しかし、レムデシビル、アビガン、ATP などが RNA ポリメラーゼにどのように取り込まれるのか分かっていませんでした。

### 2. 研究の成果

奥村准教授らの研究グループは RNA ポリメラーゼの周りにレムデシビル、アビガン、ATP のいずれかを 100 個配置した 3 種類の分子動力学シミュレーションを実行しました。これらの分子はいずれもリン酸基を持っており、リン酸基の持つマイナス電荷が RNA ポリメラーゼの結合サイト [注 4] にあるマグネシウムイオンのプラス電荷に引き付けられて結合することが分かりました。また、これらの薬剤などが RNA ポリメラーゼの結合サイトにたどり着くまでの経路は主に 3 つであることを特定しました。これらの経路のうち 2 つの経路上ではプラス電荷を持つアミノ酸であるリジン残基が結合サイトに向かって一列に並んで

資料配付先：岡崎市政記者会、文部科学記者会、科学記者会  
いつでも報道していただけます。

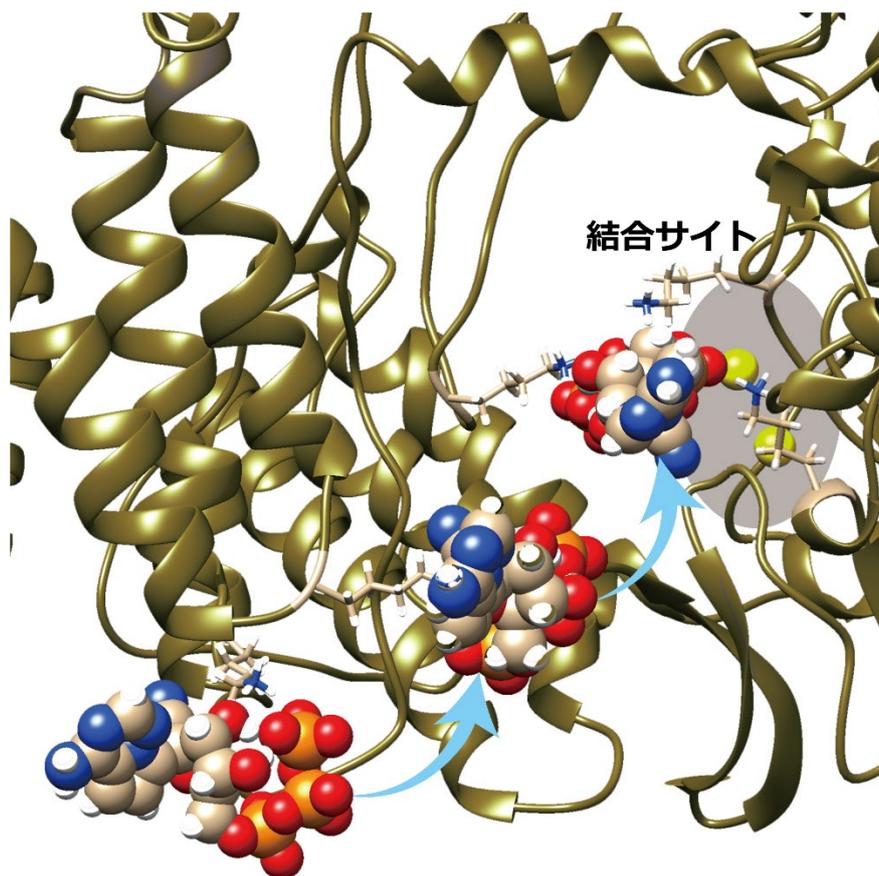
います。リジン残基がレムデシビルなどのリン酸基を引きよせ、それを隣のリジン残基に受け渡すことを繰り返しながら、バケツリレーのように薬剤などを結合サイトに運んでいる様子を分子動力学シミュレーションにより観測することに成功しました。3つ目の経路は薬剤などがどのアミノ酸残基にも接触せずに直接結合サイトに到達するものでした。これらの結果から、新型コロナウイルスの RNA ポリメラーゼは静電的相互作用によって ATP やレムデシビルなどを取り込んでいることおよびその効率を高めるためにまるで触手を広げるかのようにリジン残基を結合サイトに向かって一列に並べ、バケツリレーの要領で結合サイトに運んでいることが明らかになりました。

さらに統計誤差の範囲内ではありますが、ATP よりもアビガンの方が、アビガンよりもレムデシビルの方が RNA ポリメラーゼの結合サイトに取り込まれる確率が高い傾向にあることが示唆されました。しかし、レムデシビルの方がアビガンより効果が高いと断言できるほどには十分な統計量が得られていないため、明確に判定するにはさらなる計算が必要です。

### 3. この研究の社会的意義

この研究により新型コロナウイルスの RNA ポリメラーゼが RNA を複製するために ATP などのヌクレオチドを効率的に取り込むメカニズムが世界で初めて解明されました。また、レムデシビルやアビガンも同様のメカニズムにより RNA ポリメラーゼに取り込まれることも明らかになりました。この発見は将来的に新型コロナウイルスの複製を抑制するためのより効果的な薬剤の開発に貢献することが期待されます。さらに、新型コロナウイルスだけでなく重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルスの RNA ポリメラーゼでも同様にリジン残基が一列に並んでいることが分かっています。したがって、本研究の発見は新型コロナウイルスと同様の RNA ポリメラーゼを持つ他のウイルスに対する薬剤開発にも貢献すると考えられます。

資料配付先：岡崎市政記者会、文部科学記者会、科学記者会  
いつでも報道していただけます。



【図】

レムデシビル（球モデルで表示）が複数のリジン残基（棒モデルで表示）に次々と受け渡されながら RNA ポリメラーゼ（リボンモデルで表示）の結合サイトにある 2 個のマグネシウムイオン（黄緑色の球）に運ばれている様子を示す。リジン残基があたかもバケツリレーのようにレムデシビルを運んでいることが分かる。

こちらの URL から動画をご覧ください。

SARS-CoV-2 の RNA ポリメラーゼの結合サイトにレムデシビルが転送される様子を分子動力学シミュレーションに基づいて作成した動画です。

[https://www.excells.orion.ac.jp/wp/wp-content/uploads/2021/08/Movie\\_SARS-CoV-2.mp4](https://www.excells.orion.ac.jp/wp/wp-content/uploads/2021/08/Movie_SARS-CoV-2.mp4)



資料配付先：岡崎市政記者会、文部科学記者会、科学記者会  
いつでも報道していただけます。

#### 4. 用語解説

注1. 分子動力学シミュレーション：

原子や分子の配置から力を計算し、ニュートンの運動方程式を数値的に解くことで仮想的に原子や分子の運動をコンピューター上で再現する計算手法。

注2. RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ：

RNA を鋳型として RNA を複製する酵素。

注3. ヌクレオチド：

リン酸、糖、塩基が結合した化合物で DNA および RNA の最小構成単位。

注4. 結合サイト：

この研究では RNA ポリメラーゼにおいて RNA を複製している所。

#### 5. 論文情報

**掲載誌：** Biophysical Journal

**論文タイトル：**

“Bucket brigade” using lysine residues in RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼが行うリジン残基による「バケツリレー」)

**著者：**

谷本 勝一 (自然科学研究機構 分子科学研究所 特任研究員)

伊藤 暁 (自然科学研究機構 分子科学研究所/生命創成探究センター 助教)

奥村 久士 (自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所 准教授)

**掲載日：** 2021 年 8 月 1 日(オンライン公開)

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.07.026>

#### 6. 研究グループ

自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所 奥村グループ

谷本 勝一、伊藤 暁、奥村 久士

#### 7. 研究サポート

本研究は自然科学研究機構 岡崎共通研究施設計算科学研究センターのスーパーコンピューター高性能分子シミュレーターと HPCI システム利用研究課題(課題番号：hp200142)を通じて提供された東京工業大学のスーパーコンピューターTSUBAME3.0 を利用して実施されました。

資料配付先：岡崎市政記者会、文部科学記者会、科学記者会  
いつでも報道していただけます。

## 8. お問い合わせ

### 研究に関するお問い合わせ先

自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所

准教授 奥村 久士（おくむら ひさし）

TEL：0564-59-5213

E-mail：hokumura@ims.ac.jp

### 報道に関するお問い合わせ先

自然科学研究機構 生命創成探究センター 広報担当

TEL：0564-59-5201 FAX：0564-59-5202

E-mail: press@excells.orion.ac.jp

自然科学研究機構 分子科学研究所 研究力強化戦略室 広報担当

TEL：0564-55-7209 FAX：0564-55-7374

E-mail: press@ims.ac.jp