

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04993

研究課題名(和文) 新型コロナ標的タンパク質の共有結合阻害に向けた酵素反応分子動力学シミュレーション

研究課題名(英文) Enzymatic reaction molecular dynamics simulations for covalent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease

研究代表者

小野 純一 (Ono, Junichi)

早稲田大学・理工学術院総合研究所(理工学研究所)・次席研究員

研究者番号：30777991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新型コロナウイルス感染症の原因ウイルスSARS-CoV-2の酵素メインプロテアーゼ(Mpro)を対象とし、大規模量子分子動力学(MD)法と拡張サンプリング法によって、基質分子との酵素反応過程や阻害剤分子との共有結合形成過程の微視的機構を理論的に解明した。また、従来型in silico創薬で用いられる仮想スクリーニング・ドッキングと大規模量子MDシミュレーション手法とを組み合わせたハイブリッド型in silico創薬によって、非共有結合性の既承認薬(ensitrelvir)より高い結合親和性と、共有結合性の既承認薬(nirmatrelvir)と同等の反応性を併せ持つ新規候補化合物を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、量子分子動力学(MD)法と拡張サンプリング法を併用することにより、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(Mpro)と基質あるいは阻害剤分子とのプロトン移動を伴う共有結合形成過程の反応機構を解明した。また、従来型in silico創薬と量子MD法とを組み合わせたハイブリッド型in silico創薬によって、高い結合親和性と反応性を有する共有結合性の新規候補化合物を見出した。本手法は、Mproのみならず、例えば発がん性RASタンパク質のような結合部位に反応性の高いアミノ酸残基を持つ創薬標的タンパク質全般に対して有用であると期待される。以上より、本研究の学術的・社会的意義は十分に高い。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2, the virus responsible for COVID-19 symptoms, microscopic mechanisms of covalent bond formation between Mpro and its ligands involving proton transfers and nucleophilic substitution reactions were theoretically elucidated using large-scale quantum molecular dynamics (MD) simulations coupled with an enhanced sampling method. In addition, Hybrid in silico drug discovery was performed by combining large-scale quantum MD simulations with the conventional in silico drug discovery, i.e., virtual screening and docking, with a focus on developing potent covalent inhibitors against Mpro. As a result, a promising candidate compound with high binding affinity and binding reactivity relative to approved oral drugs was identified.

研究分野：基礎物理化学

キーワード：新型コロナウイルス COVID-19 SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ 共有結合阻害剤 量子分子動力学法 自由エネルギー解析 インシリコ創薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は 2019 年 12 月に発生し、世界規模でのパンデミックを引き起こした。世界保健機構 (WHO) によると、全世界の累積死亡者数は研究開始当初 (2021 年 4 月) の時点で約 300 万人、2024 年 6 月時点で約 700 万人にのぼると報告されている。研究開始当初 (2021 年 4 月) 以降、ワクチン接種の普及やオミクロン株への置き換わりにより、感染者の重症化率は低下しているものの、COVID-19 およびブレインフォグをはじめとした後遺症 (long-COVID) は今なお人々の健康や生活に影響を与え続けている。そのため、変異株に対しても有効で安全な治療薬や、低濃度で活性を示す経口薬の開発が未だ重要である。

COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ (M^{pro} , Figure 1a) は、SARS-CoV-2 の複製過程においてポリペプチドの切断反応を触媒する酵素である。切断活性の阻害はウイルス増殖の抑制に繋がることや、類似ウイルス間で相同性が高く変異しにくい特徴を持つこと等から、 M^{pro} は治療薬の主要な標的の一つになっている。 M^{pro} の活性を共有結合形成により阻害する共有結合阻害剤は低濃度で長時間の薬効を示すと考えられ、経口薬への応用が期待されている。実際に M^{pro} の酵素触媒活性を共有結合形成によって阻害する共有結合阻害剤として nirmatrelvir (PF-07321332) が Pfizer によって開発され、経口抗ウイルス薬「パキロビッド」として承認された。既承認薬に対する服用時の併用禁忌や薬剤耐性変異の出現可能性などの観点から、高い結合親和性あるいは反応性を有する新たな候補化合物が望まれている。

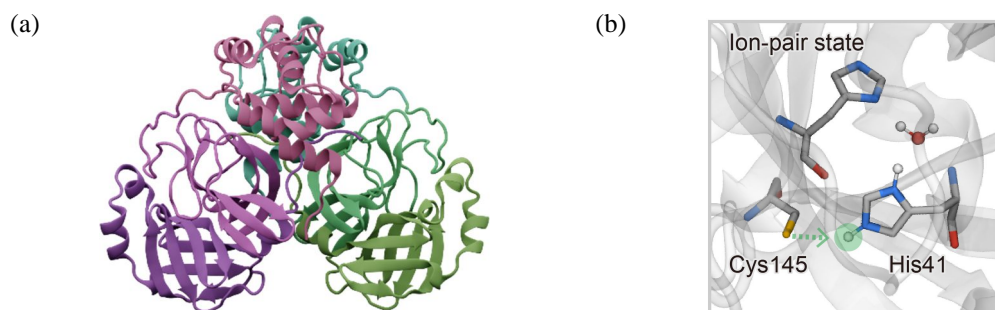


Figure 1. (a) Crystal structure of SARS-CoV-2 M^{pro} dimer without ligands (PDB ID: 7CWB). (b) Close-up of an active site with catalytic dyad, i.e., Cys145 and His41, in the ion-pair state in apo- M^{pro} .

2. 研究の目的

近年、計算機上で膨大な数の薬剤候補分子の探索・評価を行う *in silico* 創薬研究が発展を遂げており、仮想スクリーニングによる薬剤候補化合物の選定、ドッキングならびに古典分子動力学 (MD) シミュレーションによる候補化合物の (非共有結合的な) 結合親和性の評価、機械学習による物性予測などが行われている。共有結合阻害剤は阻害過程に共有結合形成を含むため、その開発には結合親和性の評価に加え量子 MD シミュレーションによる結合反応性の評価が必須である。本研究では、 M^{pro} を標的とした新たな共有結合阻害剤の開発に繋がる知見獲得を目指し、量子 MD シミュレーションによって、 M^{pro} と基質分子あるいは阻害剤分子との共有結合形成に伴う化学反応過程の微視的機構を理論的に解明することを当初の目的とした。また、従来の *in silico* 創薬の手法に量子 MD シミュレーションを組み合わせたハイブリッド型 *in silico* 創薬によって、 M^{pro} に対して高い結合親和性・反応性を有する共有結合阻害剤を実際に同定することも目指した。

3. 研究の方法

酵素反応過程の詳細を自由エネルギーの観点から分子・原子レベルで理解するためには、大規模系での化学反応を適切に記述する量子化学的手法と自由エネルギー地形を十分に探索する拡張サンプリング手法とを組み合わせた理論的解析が必要である。本研究では、線形スケールリング法の一つである分割統治 (DC) 法と半経験的量子化学計算法の一つである密度汎関数強束縛 (DFTB) 法に基づいた分割統治型密度汎関数強束縛 (DC-DFTB) 法と、拡張サンプリング手法の一つであるメタダイナミクス (MetaD) 法とを組み合わせた DC-DFTB-MetaD 法を採用した。また、複数の MetaD シミュレーションの統計平均により自由エネルギー曲面 (FES) の収束性を改善する重み付きヒストグラム解析法も併用した。その結果、生体分子系 (数千~数万原子規模) においてレアイベントとして起きる大規模化学反応過程の自由エネルギー曲面を、並列計算機環境下で現実的な計算時間内で求めることが可能となった。本研究では、基質非存在下における M^{pro} のプロトン化状態の解明、基質存在下における M^{pro} の酵素反応機構の解明、仮想スクリーニング・アンサンブルドッキングの受容体作成および阻害剤の結合反応性の評価を DC-DFTB-MetaD シミュレーションによって実行した。

基質非存在下での M^{pro} 二量体 (PDB ID: 7CWB) と水溶媒を含む系 (79,935 原子) および M^{pro} 二量体-基質複合体 (PDB ID: 6LU7) と水溶媒を含む系 (76,770 原子) を対象とし、それぞれ全

系を量的に取り扱う DC-DFTB-MD/MetaD シミュレーションをスーパーコンピュータ「富岳」などで実行した。古典 MD シミュレーションによる予備平衡化を 10 ns 実行し、DC-DFTB-MD シミュレーションによる平衡化を 100 ps 行った後、複数本の DC-DFTB-MetaD シミュレーションをそれぞれ 50-100 ps 実行し、各反応過程の自由エネルギー解析を行った。

仮想スクリーニングおよびアンサンブルドッキングでは、DC-DFTB-MetaD シミュレーション由来の瞬間構造 20 個を受容体として用いた。M^{pro} の活性部位のプロトン化状態として、中性状態とイオンペア状態の 2 種類が存在する。受容体のうち、10 個は中性状態のもの、残りの 10 個はイオンペア状態のものである。仮想スクリーニングの対象としてナミキ商事の医薬品ライブラリに含まれる 300 万化合物を使用した。複数の受容体に対する仮想スクリーニングによって M^{pro} に対して高い結合親和性を持つと予測される化合物を絞り込んだ後、より柔軟に結合親和性を評価するため、同様の受容体を用いたアンサンブルドッキングを行った。リガンドには仮想スクリーニングから得られた 27 種類の候補化合物、1 種類の天然基質モデル (Ac-Leu-Gln-Ser-NMe)、および既知阻害剤である Pfizer 製の nirmatrelvir (共有結合性) と塩野義製の ensitrelvir (非共有結合性) を含む 30 種類を用いた。仮想スクリーニングおよびドッキングには MolDesk Screening (IMSBIO, Tokyo) を、量子 MD シミュレーションには DCDFTBMD を用いた。

4. 研究成果

(1) 基質非存在下における M^{pro} のプロトン化状態の解明

M^{pro} の活性部位は主に触媒 2 残基と呼ばれる Cys145 と His41 からなり、Cys145 から His41 へのプロトン移動、すなわち中性状態 [S_γ(Cys145)-H...N_ε(His41)] からイオンペア状態 [S_γ⁻(Cys145)...H-N_ε⁺(His41)] へのプロトン化状態の遷移を起点とした触媒サイクル上で天然基質の切断反応が実現する。通常、M^{pro} を標的とした *in silico* 創薬研究では、中性状態の活性部位を対象としたドッキングあるいは古典 MD シミュレーションにより、その酵素触媒活性を競合阻害する薬剤候補分子の探索・評価が行われている。一方、中性子結晶構造解析により、M^{pro} の活性部位は基質が存在しない状況下においてイオンペア状態を形成していることが示された。DC-DFTB-MetaD シミュレーションによる自由エネルギー解析の結果、基質非存在下における M^{pro} 活性部位では酵素触媒反応に有利なイオンペア状態 (Figure 1b) が最も安定であることが明らかになった。本結果は中性子結晶構造解析の結果と一致した。これは、*in silico* 創薬研究において M^{pro} の活性部位に対する結合親和性を評価する上で、中性状態だけでなくイオンペア状態も重要であることを示唆している。

(2) 基質存在下における M^{pro} の酵素反応機構の解明

M^{pro} を標的とした共有結合阻害剤開発に繋がる知見を得るために、DC-DFTB-MD および MetaD シミュレーションによる M^{pro} の酵素反応機構の解明を行った。M^{pro} 二量体と天然基質ポリペプチドモデル Ac-Ser-Ala-Val-Leu-Gln(P1)-Ser(P1')-Gly-Phe-NMe との間でのアシル化過程の自由エネルギー解析の結果を Figure 2 に示す。ここで、Figure 2 の横軸は反応全体の進行を表し、縦軸は求核置換反応が進行すると負に、二段階目のプロトン移動が進行すると正に変化する。自由エネルギー解析の結果、2 つの異なる経路によって酵素反応が進行しアシル中間体が形成されることが明らかになった。1 つ目の経路は、M^{pro} の Cys145 から His41 へのプロトン移動が最初に起こり、その後、Cys145 から基質の C(P1) への求核攻撃および基質の脱離基 (P1') の脱離 (求核置換反応) が進行し、最後に His41 から脱離基 P1' へのプロトン移動が起こることで反応が完了する経路である (path 1)。2 つ目の経路は、Cys145 から His41 へのプロトン移動の後、His41 から脱離基 P1' へのプロトン移動が進行し、その後求核置換反応が進行することで反応が完了する経路である (path 2)。Figure 2 の I1 は活性部位間のプロトン移動が終了した際の中間体を、I2 は求核攻撃後のチオヘミケタル中間体を示す。M^{pro} の酵素反応機構に対する 2 次元の自由エネルギー曲面から、自由エネルギー障壁の値は path 1 では約 16 kcal/mol、path 2 では約 18 kcal/mol であり、実験の先行研究で報告された速度定数から見積った障壁の値である 19.4 kcal/mol と整合した。

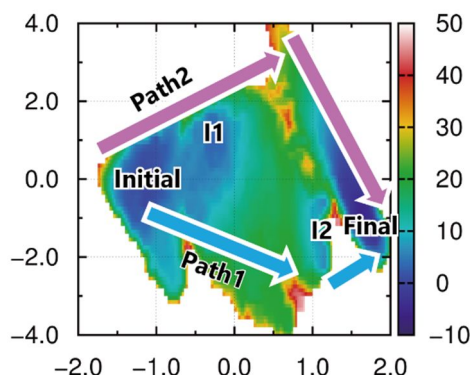


Figure 2. Free energy surface in kcal/mol for acylation process in M^{pro}. The horizontal axis shows the progression of the overall reaction, and the vertical axis changes to negative (or positive) as the nucleophilic substitution reaction (or the second proton transfer) progresses.

(3) M^{PRO} を標的とした新規共有結合阻害剤の同定

当初の研究計画にはなかったが、M^{PRO} 二量体-基質複合体に対する DC-DFTB-MetaD シミュレーション由来の受容体 20 個を用いて、仮想スクリーニングによって候補化合物の絞り込みを、アンサンブルドッキングによって結合親和性すなわち結合自由エネルギー (G_{bind}) の評価を行った。医薬品 300 万化合物に対する仮想スクリーニングを実行した後、各受容体に対するスコアランキングの上位 300 位までにランクインしていた化合物群を調査し、半数以上の結果で重複する化合物を抽出したところ、38 化合物が同定された。さらに、既知阻害剤に共通する条件を基に目視で構造を確認し、候補化合物を 27 化合物に絞り込んだ。次に、これらの候補化合物に天然基質モデル (Ac-Leu-Gln-Ser-NMe) および既知阻害剤 (nirmatrelvir と ensitrelvir) を加えた計 30 種類のリガンドに対してアンサンブルドッキングを行った。結果を Figure 3a に示す。縦軸(横軸)は中性状態(イオンペア状態)の受容体に対するドッキングから得られた G_{bind} の統計平均をとった値を示している。アンサンブルドッキングから、nirmatrelvir よりも結合親和性が高い候補化合物が 15 種、さらに ensitrelvir よりも結合親和性が高い化合物が 1 種同定された。

M^{PRO} に対して最も高い結合親和性を有していた新規候補化合物のドッキングポーズでは、求核性の高い S_γ(Cys145)の近傍に求電子性のある反応基(1,2,4-oxadiazole)が位置していた。新規候補化合物の共有結合形成能を調べるため、既知共有結合阻害剤 nirmatrelvir および新規候補化合物の結合反応性を DC-DFTB-MetaD シミュレーションによってそれぞれ評価した。M^{PRO} と nirmatrelvir および M^{PRO} と新規候補化合物の共有結合形成反応後のスナップショットをそれぞれ Figure 3b および Figure 3c に示す。M^{PRO} と阻害剤の反応には、M^{PRO} の活性部位における Cys145 から His41 へのプロトン移動、Cys145 から阻害剤への求核攻撃、His41 から阻害剤へのプロトン移動が含まれる。M^{PRO} と nirmatrelvir との反応は path 1 に対応)、新規候補化合物との反応は path 2 に対応)の経路(酵素反応における path 2 に対応)で進行することが明らかになった。また、新規候補化合物は nirmatrelvir と同程度の結合反応性を有することが明らかになった。以上より、非共有結合性の ensitrelvir よりも高い結合親和性を持ち、共有結合性の nirmatrelvir と同程度の結合反応性を持つ新規候補化合物をハイブリッド型 *in silico* 創薬によって見出した。

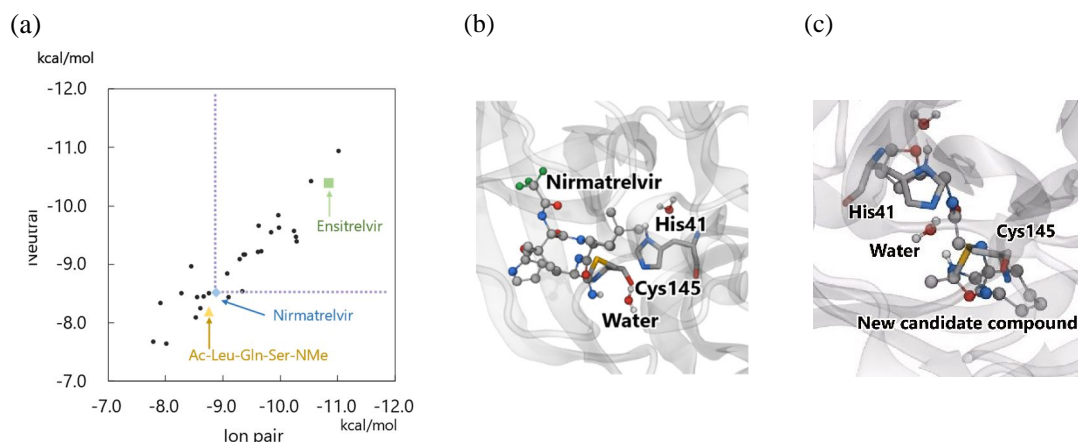


Figure 3. (a) Non-covalent binding free energy, ΔG_{bind} , in kcal/mol for ion pair and neutral states of M^{PRO} obtained from ensemble docking. The region surrounded by the dotted lines highlights compounds with higher binding affinity than nirmatrelvir developed by Pfizer. Representative snapshots of products after covalent bond formation between Cys145 and inhibitors in the active site obtained from DC-DFTB-MetaD simulations for (b) M^{PRO} in complex with nirmatrelvir and (c) M^{PRO} in complex with new candidate compound.

本研究では、大規模量子 MD 法である DC-DFTB-MD/MetaD 法と従来型 *in silico* 創薬(仮想スクリーニングおよびドッキング)とを組み合わせたハイブリッド型 *in silico* 創薬の一環として、M^{PRO} を対象とした新規共有結合阻害剤の探索・評価を行った。仮想スクリーニングによって選定した 27 化合物とリガンド 3 種(天然基質モデルならびに既承認薬 2 種)に対するアンサンブルドッキングにより、最も結合親和性が高い新規候補化合物を同定した。M^{PRO} と共有結合を安定に形成することが確認されている nirmatrelvir を基準とした新規候補化合物の結合反応性を評価するため、DC-DFTB-MetaD シミュレーションによる自由エネルギー解析を行った。その結果、反応経路は異なるものの、新規候補化合物は nirmatrelvir と同等の反応自由エネルギーを有することが明らかになった。本研究で新たに特定した新規候補化合物は非ペプチド模倣体であるにもかかわらず結合親和性・反応性の両面で見込みの高い共有結合性候補化合物であることが示された。本研究で提案するハイブリッド型 *in silico* 創薬は、M^{PRO} のみならず、活性部位に反応性の高いアミノ酸残基を持つ標的タンパク質全般に対して有用であると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 J. Ono, U. Koshimizu, Y. Fukunishi, H. Nakai	4. 巻 -
2. 論文標題 Exploring multiple reaction pathways in the proteolysis of SARS-CoV-2 main protease through large-scale quantum molecular dynamics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Research Square	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21203/rs.3.rs-4036418/v1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 U. Koshimizu, J. Ono, Y. Fukunishi, H. Nakai	4. 巻 21
2. 論文標題 Hybrid in silico drug discovery study toward the development of oral antivirals for COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Comput. Chem. Jpn.	6. 最初と最後の頁 48-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2477/jccj.2022-0029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 J. Ono, U. Koshimizu, Y. Fukunishi, H. Nakai	4. 巻 794
2. 論文標題 Multiple protonation states in ligand-free SARS-CoV-2 main protease revealed by large-scale quantum molecular dynamics simulations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Phys. Lett.	6. 最初と最後の頁 139489
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cpllett.2022.139489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Junichi Ono
2. 発表標題 Proton transfer reactions in proteins revealed by quantum molecular dynamics
3. 学会等名 The 6th China-Japan-Korea tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野 純一
2. 発表標題 量子分子動力学法による生体化学反応機構の解明
3. 学会等名 スーパーコンピュータワークショップ2023「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる生体分子科学の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Uika Koshimizu, Junichi Ono, Yoshifumi Fukunishi, Hiromi Nakai
2. 発表標題 Discovery of potent covalent inhibitors against SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Uika Koshimizu, Junichi Ono, Yoshifumi Fukunishi, Hiromi Nakai
2. 発表標題 Discovery and evaluation of potent covalent inhibitors targeting SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study
3. 学会等名 Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 拓也, 小野 純一, 小清水 初花, 中井 浩巳
2. 発表標題 がん遺伝子産物RASのアロステリック共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型in silico創薬
3. 学会等名 第37回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Junichi Ono
2. 発表標題 Clarification of reaction mechanisms in biomolecules by quantum molecular dynamics simulations
3. 学会等名 International Conference on Theoretical and High Performance Computational Chemistry 2024 (ICT-HPCC24) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小野 純一
2. 発表標題 量子分子動力学法による生体分子反応の機構解明
3. 学会等名 一般社団法人近畿化学協会コンピュータ化学部会公開講演会(第119回例会)「計算化学による生体分子研究の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 橋本 拓也, 小野 純一, 小清水 初花, 中井 浩巳
2. 発表標題 がん遺伝子産物RASの共有結合阻害に向けたハイブリッド型in silico創薬研究
3. 学会等名 第26回理論化学討論会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 橋本 拓也, 小野 純一, 小清水 初花, 中井 浩巳
2. 発表標題 発がん性RASに対するコバレントドラッグの開発に向けたハイブリッド型in silico創薬研究
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会2024年春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Junichi Ono
2. 発表標題 Proton transfer reactions in proteins revealed by quantum molecular dynamics
3. 学会等名 The 6th China-Japan-Korea tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野 純一
2. 発表標題 量子分子動力学法による生体化学反応機構の解明
3. 学会等名 スーパーコンピュータワークショップ2023「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる生体分子科学の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Uika Koshimizu, Junichi Ono, Yoshifumi Fukunishi, Hiromi Nakai
2. 発表標題 Discovery of potent covalent inhibitors against SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of Biophysical Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Uika Koshimizu, Junichi Ono, Yoshifumi Fukunishi, Hiromi Nakai
2. 発表標題 Discovery and evaluation of potent covalent inhibitors targeting SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study
3. 学会等名 Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 拓也, 小野 純一, 小清水 初花, 中井 浩巳
2. 発表標題 がん遺伝子産物RASのアロステリック共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型in silico創薬
3. 学会等名 第37回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Junichi Ono
2. 発表標題 Unification of molecular movies and large-scale quantum molecular dynamics
3. 学会等名 International symposium "The molecular movies and beyond" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 SARS-CoV-2メインプロテアーゼの共有結合阻害剤開発に向けたハイブリッド型in-silico創薬研究
3. 学会等名 第24回理論化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 SARS-CoV-2メインプロテアーゼを対象としたハイブリッド型in-silico創薬研究
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会2022年春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野 純一, 小清水 初花, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 SARS-CoV-2メインプロテアーゼに対する量子分子動力学法に基づくin silico創薬研究
3. 学会等名 第16回分子科学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野 純一, 小清水 初花, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 量子分子動力学法によるSARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害薬の反応機構の解明
3. 学会等名 第36回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 SARS-CoV-2メインプロテアーゼの新規共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型in silico創薬
3. 学会等名 第36回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野 純一, 中井 浩巳
2. 発表標題 SARS-CoV-2メインプロテアーゼのプロトン化状態に関する量子分子動力学シミュレーション
3. 学会等名 第23回理論化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 分割統治型密度汎関数強束縛メタダイナミクスによるSARS-CoV-2メインプロテアーゼの切断反応機構の解明
3. 学会等名 日本コンピュータ化学会2021年秋季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳
2. 発表標題 大規模量子メタダイナミクス法によるSARS-CoV-2メインプロテアーゼの酵素反応機構の解明
3. 学会等名 第35回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小清水 初花 (Koshimizu Uika)	早稲田大学・先進理工学研究所・大学院生 (32689)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------