

ウイルスの営みを分子レベルで解明する ～抗ウイルス剤やワクチン開発に新しい道を拓く～

2013年9月9日

HPCI戦略プログラム 分野2

計算物質科学イニシアティブ(CMSI) / 計算分子科学研究拠点(TCCI)

名古屋大学 / 分子科学研究所

岡崎 進



目次

- 自己紹介
- ウイルスとは
- 研究目的
- ウイルスの分子科学～感染症克服に寄与する基礎研究～
- 分子動力学計算・量子化学計算とは
- 研究課題
 - ・ 課題1 カプシドの仕組みを分子レベルで探る
 - ・ 課題2 カプシドとレセプターの結合
 - ・ 課題3 表面タンパク質とレセプターの結合
- アプリケーションソフト
 - ・ 世界最速！分子動力学計算ソフト開発
 - ・ 大規模量子化学計算で、世界をリード
 - ・ “MODYLAS” “FMO” が最先端研究を牽引
- まとめ

自己紹介

岡崎進 Susumu Okazaki

名古屋大学大学院工学研究科 教授
(自然科学研究機構 分子科学研究所 教授を兼務)
工学博士

1977年 京都大学工学部工業化学科卒業
1982年 同大学院博士課程修了
1982年 大阪工業技術試験所研究員
1987年 東京工業大学助手、助教授を経て、
2001年 分子科学研究所教授
2008年4月より現職



専門分野 計算化学、物理化学

研究体制

実験研究者、計算機科学研究者との共同作業

課題代表者

(名大院工) 岡崎 進 全体統括

研究分担者

(名大院工) 吉井範行 シミュレーション統括
MODYLAS開発

(名大院工) 山田篤志 シミュレーション実施、解析

(名大院工) 安藤嘉倫 MODYLAS開発統括
シミュレーション実施、解析

(立命館大薬) 藤本和士 シミュレーション実施、解析

(名大院工) 小嶋秀和 シミュレーション実施、解析

(名大院工) 水谷圭佑 シミュレーション実施、解析

実験科学

(阪大蛋白研) 中川敦史 構造生物学
(微生物化研、東大院医名誉)

野本明男 ウイルス学

計算機科学

MODYLAS共同開発者、協力者

(理研) 南 一生

(富士通) 市川真一、小松秀美、
石附 茂、武田康宏、
福島正雄

(分子研) 岩橋建輔、水谷文保

研究協力者 計算科学

生物物理

(阪大蛋白研) 中村春木
タンパク質解析

(金沢大計算) 長尾秀実

(金沢大計算) 川口一朋

MODYLAS開発 計算機科学

(慶応大院工) 泰岡顕治

(電通大情報) 成見 哲

サブ課題代表者 **インフルエンザウイルス**

(神戸大シス情) 北浦和夫 全体統括

(神戸大シス情) 博士研究員 **FMO**計算、解析

研究協力者

(産総研) **D. Fedorov**

FMO方法論

ソフト開発

実験科学

(京大院薬) 大石真也

医薬品分子設計

(中部大生医) 鈴木康夫

阻害剤開発

ウイルスとは

～物質と生物の境界～

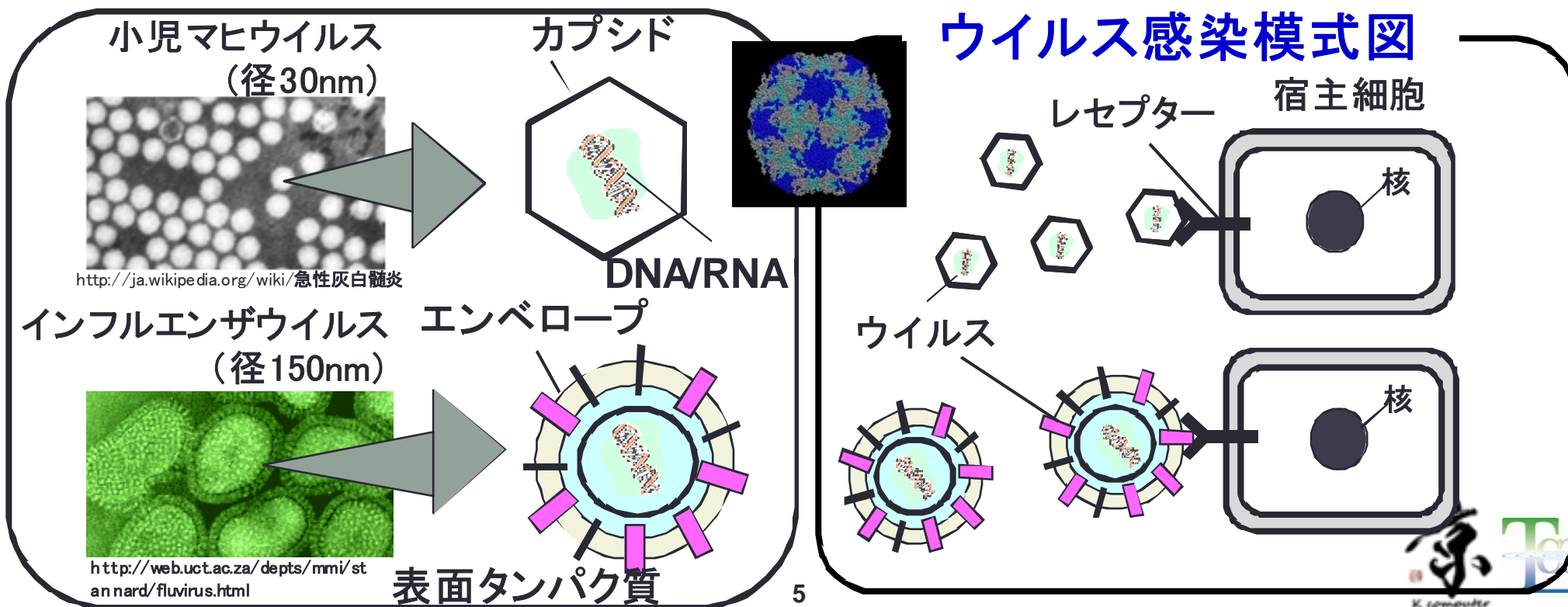
■ 構造

- ・ 遺伝子であるDNA(デオキシリボ核酸)やRNA(リボ核酸)が、タンパク質で出来た**殻(カプシド)**の中に収められている物質。
- ・ 宿主細胞の**細胞膜(エンベロープ)**で包まれたものもある。

■ 営み

- ・ 宿主となる生物細胞を利用して自己複製を行う。

細胞膜表面にある**レセプターと結合(感染)** 侵入 増殖 発芽



研究目的

■何を目指すか

ウイルスを計算科学の俎上に

「京」により、ウイルスとレセプター、抗体の結合を分子、電子レベルで評価し、感染や免疫の初期過程の分子機構を解明する

- ・ ウイルスカプシド(殻)の構造と安定性
- ・ ウイルスカプシドとレセプターの結合
- ・ ウイルスの表面タンパク質とレセプターの結合

■期待される社会への貢献

ウイルスの営みを分子で阻害する

ウイルス感染症の予防薬・治療薬の開発に寄与

- ・ 新しい作用原理を持つ抗ウイルス剤
- ・ カプシドを利用した理想的なワクチンや、
高選択性DDS (Drug Delivery System) キャリヤー
- ・ 新しい抗インフルエンザウイルス剤

ウイルスの分子科学

～感染症克服に寄与する基礎研究～

カプシドに注目

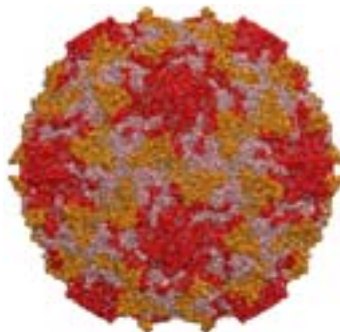


名古屋大学
岡崎チーム

分子動力学計算

ウイルス全体の
構造や動きを解析

小児マヒウイルス



1000万原子

- ・構造安定性
- ・水の役割
- ・動的な振る舞い
- ・感染初期過程
- ・阻害分子
- ・抗体

表面タンパク質に注目



神戸大学
北浦チーム

量子化学計算

電子状態を解析

ヘマグルチニン(HA)構造

- ・分子認識
- ・電子構造
- ・溶媒効果
- ・構造最適化



2.4万原子



分子動力学計算・量子化学計算とは

～分子・原子・電子の動きを予測する～

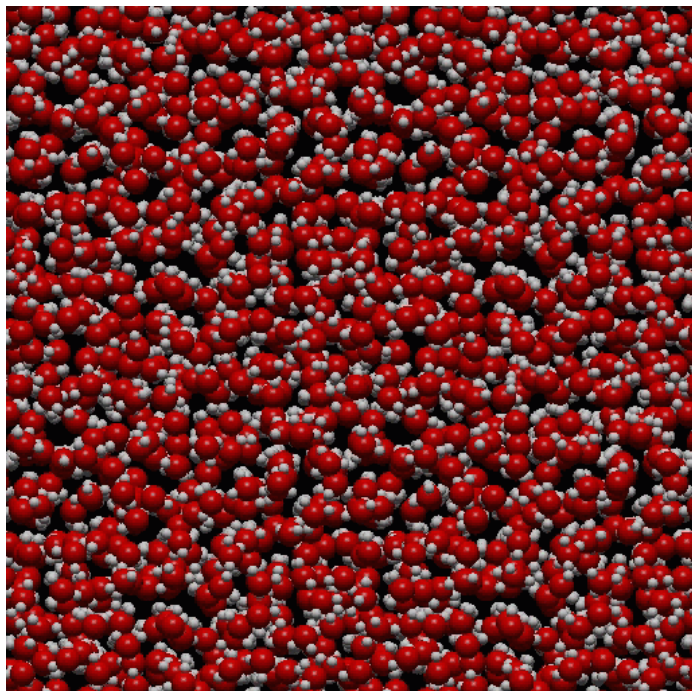


分子動力学計算

岡崎チーム

運動方程式を解く

- ・原子、分子を扱う
 - ・原子間に働く力を全て計算
 - ・分子集合体の構造や動きの計算が得意
- 水分子 (H₂O) 100万個の計算例



● : 酸素原子 ○ : 水素原子

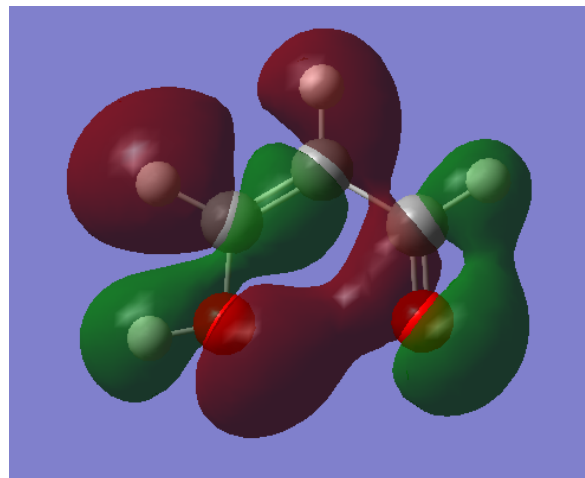


北浦チーム

量子化学計算

シュレディンガー方程式を解く

- ・電子の軌道状態を扱う
- ・電子密度で結合の強さを表す
- ・精密な結合強度の計算が得意



原子核周囲の電子密度分布で表現

課題1 ウイルスの基本構造体である カプシドの仕組みを分子レベルで探る

ウイルスカプシドの構造とその動的な振る舞いを理解する

- ・小児マヒウイルス、口蹄疫ウイルス
- ・ゲノムを収納。レセプターと結合して感染。抗体により認識。

■ 安定な構造の仕組み

■ 環境への適応

温度、圧力、pH、乾燥、化学薬品、電解質濃度等

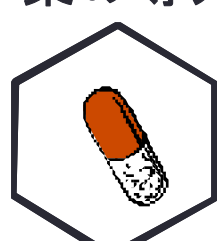
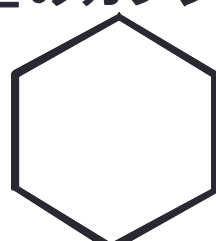
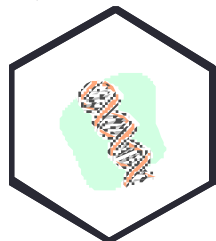


- ・タンパク質240個で構成
- ・正20面体

ウイルス研究の基礎

Empty capsid (空のカプシド)

ウイルス 空のカプシド 薬の導入



- ・自然界にも存在
 - ・人工的にも合成可
 - ・完全なウイルスと比べて不安定
- ## 安定な人工カプシドの分子設計
- ・理想的なワクチン
 - ・高選択性DDSキャリアー

課題2 カプシドとレセプターの結合

～感染初期過程の分子機構を探る～

- レセプターとウイルスの特異な相互作用
- 結合後のウイルスの構造変化
- 抗体との結合

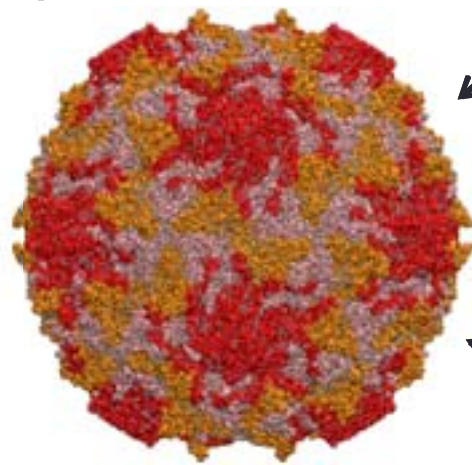
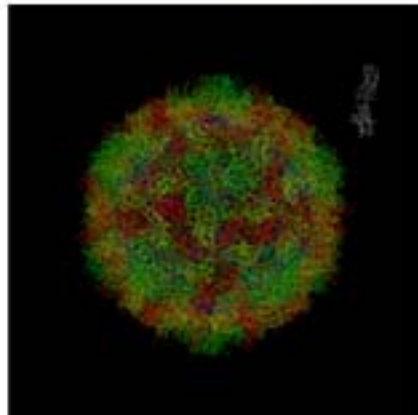
感染のトリガー
侵入、脱殻
免疫

結合を阻害する分子、構造変化を阻害する分子

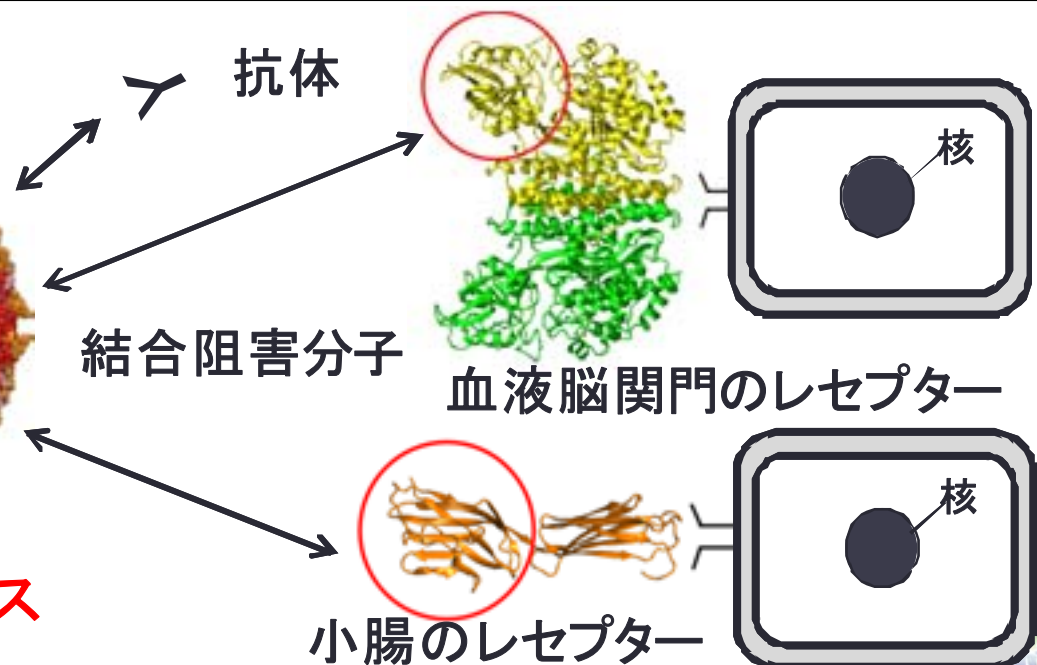
新しい作用原理を持つ抗ウイルス剤の可能性

認識の分子機構

及ぼしあう力の大きさとその起源



小児マヒウイルス



課題3 表面タンパク質とレセプターの結合

～インフルエンザ感染の仕組みを探る～

エンベロップ表面と宿主細胞表面の結合部を詳細探索

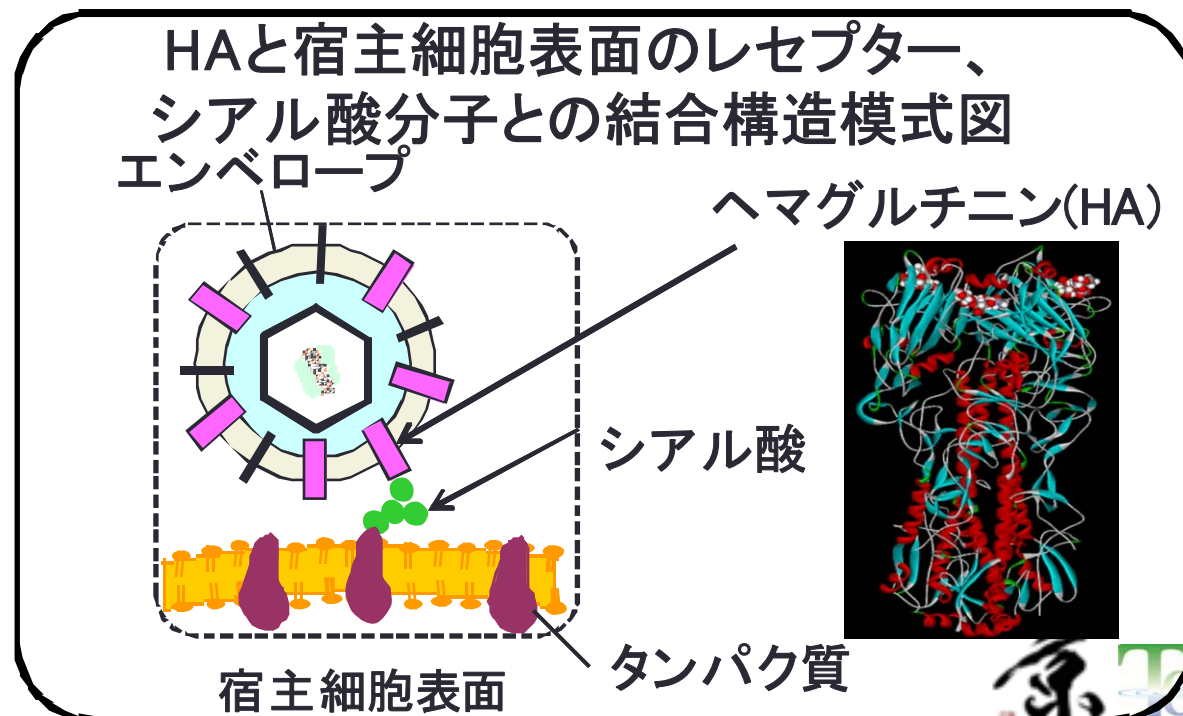
- ヘマグルチニン(HA)が細胞膜上レセプターのシアル酸と結合する機構を電子状態から解析
- ウイルス周囲の溶媒の影響が上記結合時の相互作用にどのように影響を与えるかの計算手法を開発



創薬への応用

ヘマグルチニン阻害剤の
分子設計

抗インフルエンザ
ウイルス剤



世界最速！分子動力学計算ソフト開発

～「京」でウイルス全原子計算に成功～

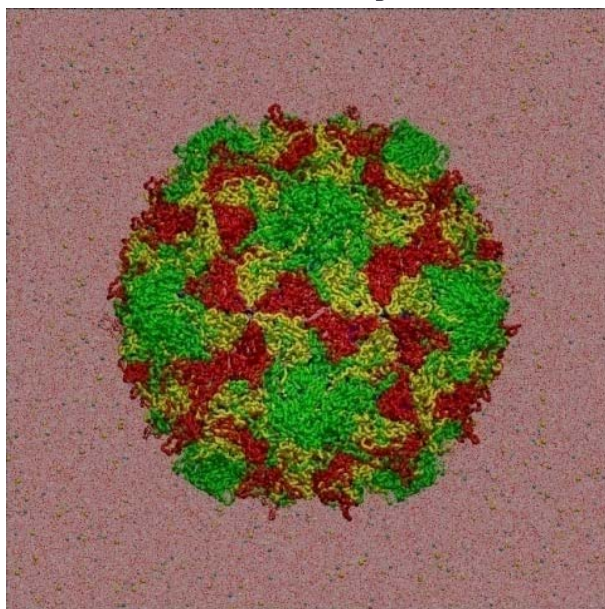
MODYLAS 論文で発表済：*Andoh et al., JCTC 9, 3201(2013)*



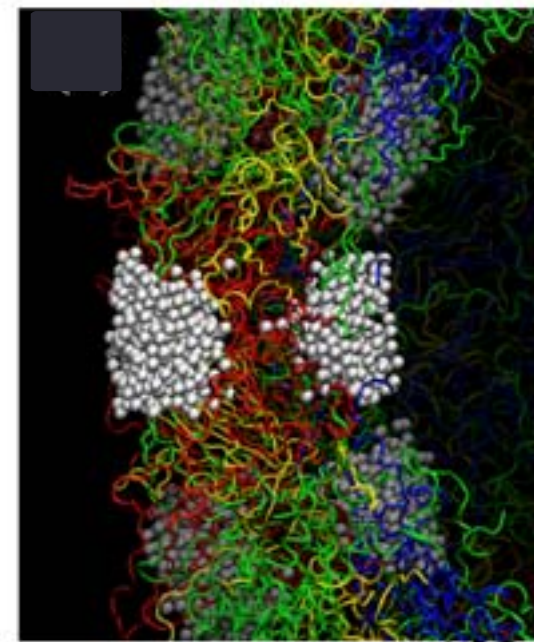
安藤 嘉倫
名古屋大学
MODYLAS開発担当

- ウイルス全1000万原子系を5ms/stepで超高速計算
- 従来数10年かかる計算を「京」では3ヶ月で計算
- 全ノード間高速通信(1.3ms)でさらなる大規模化に対応

ウイルスカプシド計算結果
1000万原子



カプシド断面の計算結果



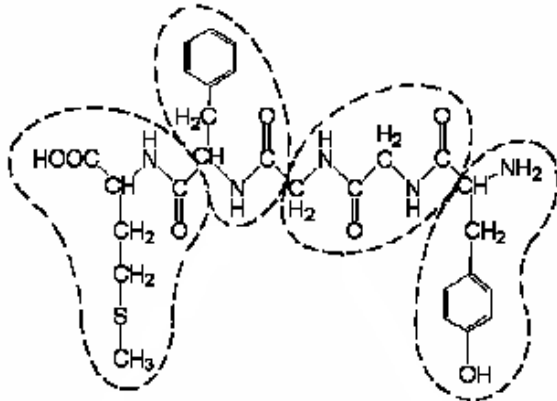
大規模量子化学計算で、世界をリード

～タンパク質の全電子状態計算実現へ～

FMO

- 「京」で2.4万原子の量子化学計算が11分で可能
- 僅かな構造差も逃さず計算し、創薬に有効
- GAMESS上動作のため他機能連携・拡張が容易

分子の分割の例

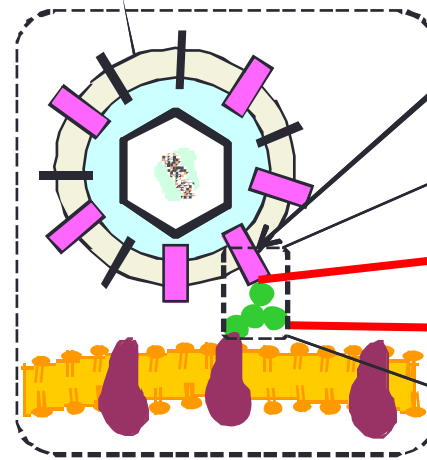


- ・分子を多数フラグメントに分割 (フラグメント分子軌道法:FMO法)
- ・計算量⇒Nに比例し短計算時間
- ・並列化⇒フラグメントで独立計算可

HAとレセプター、シアル酸との結合電子状態計算

インフルエンザウィルス

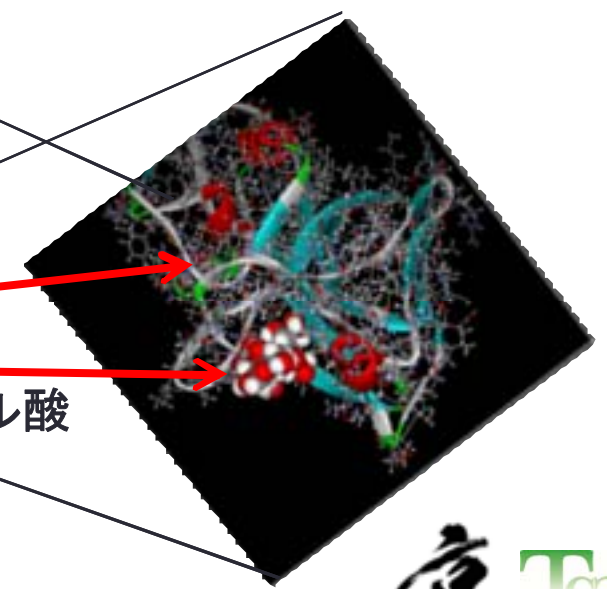
HA (ヘマグルチニン) と
レセプタ結合電子構造



HA

シアル酸

宿主細胞表面



“MODYLAS”“FMO”が最先端研究を牽引

～「京」で公開し産学で活用！～

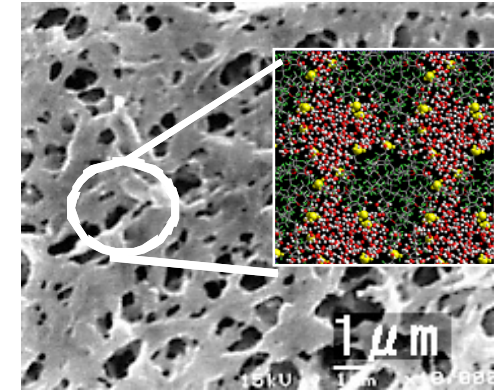
■ MODYLASの主な利用先と利用マシン

- 大日本住友製薬株式会社:「京」産業利用枠
- 日東電工株式会社:「京」産業利用枠
- 東レ株式会社: 製品開発のインフラ
- 東亜合成株式会社: 製品開発のインフラ
- 岡山大学大学院自然科学研究科:「京」戦略課題



岡崎チーム

高分子ガス分離膜



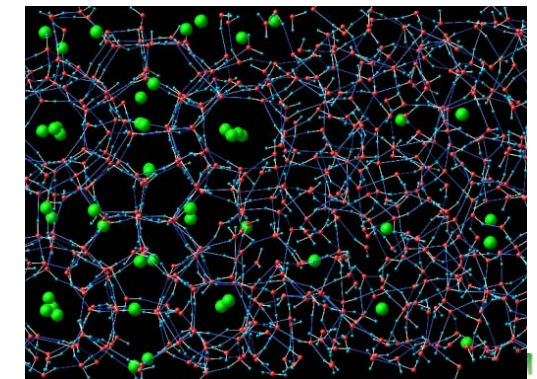
■ FMOの主な利用先と利用マシン

- 東洋紡株式会社:「京」産業利用枠



北浦チーム

メタンハイドレートの融解過程



まとめ

- 世界初、“MODYLAS”と「京」でウイルスカプシドの1000万個の原子の分子動力学計算に成功。
- FMOでインフルエンザ感染関連タンパク質の全原子電子状態計算に成功。
- “MODYLAS”、“FMO”で「京」をフル活用し、産業利用、実験研究者との連携等に展開中。

ご清聴ありがとうございました。