

3P122

インフルエンザウイルス感染の分子メカニズムを第一原理計算で探る

(神戸大院人間発達環境¹、神戸大発達科学²、みずほ情報総研³、名古屋市立大医⁴、東海大総合情報セ⁵、立教大理⁶、JST-CREST⁷、神戸大院自然科学⁸)

○岩田達則¹、竹松和友²、福澤薫³、中島捷久⁴、日向寺祥子⁵、望月祐志^{6,7}、栗崎以久男⁸、渡邊博文^{1,7}、田中成典^{1,2,7}

【序】 ヒトインフルエンザには H1、H2、H3 の 3 系統が存在するが、これらの起源はトリインフルエンザであることが定説となっている。それぞれ、1918 年 (H1N1)、1957 年 (H2N2)、1968 年 (H3N2) にヒトに適応し、大流行を引き起こした。スペイン風邪として知られている 1918 年の大流行では、全世界で 4000 万人以上の犠牲者を出したと推計されている。また近年、1997 年に H5 型が、1999 年には H9 型がヒトに感染した事例が初めて報告され、新たなヒトインフルエンザが出現する脅威が高まっている。現時点では大流行に至っていないが、これはヒトからヒトへの感染能力が低いことが理由であると考えられており、万一ヒト間での強い感染能力を獲得した場合には、世界の公衆衛生にとって大きな脅威となる。インフルエンザ感染の最初の段階はウイルスが表面に持つ Hemagglutinin (HA) 蛋白質と宿主細胞表面に存在する糖鎖レセプターとの結合である。レセプターのタイプは生物種により異なっており、ヒトではシアリル 2-6 ガラクトース、トリではシアリル 2-3 ガラクトースである。HA のレセプター結合強度が感染力の大きな要素となるため、トリならびにヒト型レセプターへの結合特異性を分子レベルで理解することは将来の大流行に備える上でも重要である。本研究では、各種 HA-レセプター複合体における結合エネルギーの解析をフラグメント分子軌道 (FMO) 法[1]に基づいて行い、アミノ酸変異による結合強度変化の実験結果等と比較して議論する。

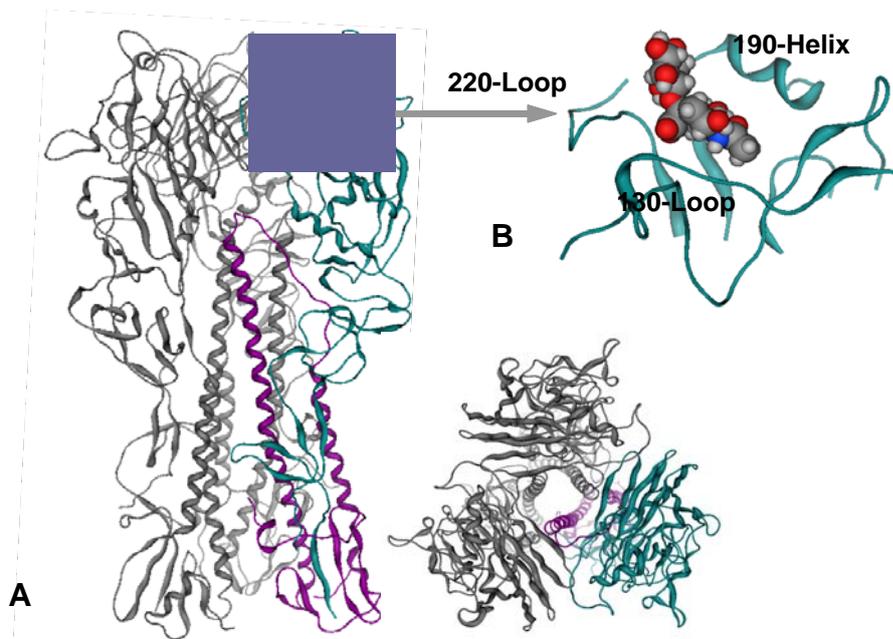


図 1. Hemagglutinin の X 線結晶構造(1963-avian HA)。(A) Hemagglutinin のホモトリマー構造。それぞれのモノマーは 2 つのサブユニット HA1、HA2 から構成されており、HA1 はレセプター結合領域を、HA2 は膜貫通領域をもつ。HA1、HA2 をそれぞれ青色、紫色で示した。(B) レセプター結合領域。130-loop、190-helix、220-loop という 3 つの構造要素からなる。

【解析手法】 図1に HA 蛋白質の X線結晶構造を示す。HA はホモトリマー構造をしており、それぞれのモノマーは2つのサブユニット HA1、HA2 から構成され、レセプター結合領域を持つのは HA1 である。レセプター結合領域には、130-loop、190-helix、220-loop といった重要な構造要素があり、また、Tyr98、Trp153、His183 といった進化的に保存された残基も含まれている。レセプターに関しては、Protein Data Bank (PDB) に HA との複合体構造が登録されている、トリ (α 2-3) あるいはヒト (α 2-6) のシアル酸-ガラクトース構造を用いた。PDB から複合体の構造をダウンロードし、付加した水素の位置を MMFFX 力場で構造最適化した。これらの前処理はソフトウェア MOE で行い、次に、HA1 からレセプター結合領域周辺の 82 残基を切り出し、HA-レセプター複合体に対して MP2/6-31G レベルで FMO 計算を行った。なお、フラグメンテーションは、HA については S-S 結合を有するシステインを除いて1残基=1フラグメントとし、糖鎖レセプターはシアル酸を2フラグメント、それ以外の各糖をそれぞれ1フラグメントとして扱った。ABINIT-MP ソフトによる FMO 計算ではフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) [2,3]が自動的に算出されるので、全エネルギーに加えてこの情報を用いて、HA-レセプター複合体における分子相互作用の網羅的な解析を行った。計算に用いた HA のサブタイプは、ヒト H1N1、ブタ H1N1、トリ H3N2、トリ H5N1 である。

【結果と考察】 計算に用いた4種類の HA について、それぞれトリあるいはヒト型レセプターに対する結合特異性が実験的に知られているが、HA-レセプター結合エネルギーの計算結果は全て実験結果と矛盾のないものだった。次に、それぞれのサブタイプに対して、レセプターと強く相互作用する、あるいは複合体形成に重要な役割を演じるアミノ酸残基を IFIE 解析に基づき特定した。Glu190 と Gln226 は実験的に重要性が認識されている残基であるが、複合体形成前後の相互作用は構造に敏感に依存して変化した。例えば Glu190 では、トリ H3 の場合、トリ型レセプターとの相互作用は不安定化に働くが、Tyr98、Trp153、His183 などの進化的に保存された残基との相互作用が結合に伴い大きく変化することで、全体としては複合体の安定化に寄与する。このように、HA における特定の残基の重要性は、レセプターとの相互作用だけでなく、HA 自体の構造安定性の維持とも関係している。但し一般的には、重要と認識されている (保存された) 残基はレセプターとの間で強い安定化相互作用を示すことが多く、これらを変異させることでレセプターとの相互作用は大きく変化し、そのことがレセプター特異性を支配する。電子相関効果とも関係する疎水性残基間の van der Waals 相互作用が重要な役割を演じる場合もある。これらの詳細をポスター発表で紹介し、感染特異性の分子メカニズムを議論する。

【文献】

- [1] D.G. Fedorov and K. Kitaura, in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers", edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) p. 3.; T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, S. Amari and S. Tanaka, in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers", edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) p. 39.
- [2] K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano and S. Tanaka, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 948.
- [3] I. Kurisaki, K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, J. Imada, A. Chmielewski, S.M. Rothstein, H. Watanabe and S. Tanaka, *Biophys. Chem.* (2007), in press.