

課題：フラグメント分子軌道法の地球生態系解析への応用

課題責任者：丸山 正（海洋研究開発機構 海洋生命理工学研究開発センター）

課題目的：

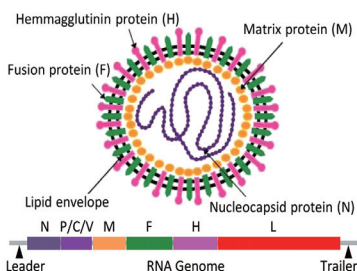
フラグメント分子軌道（FMO）法によるタンパク質 - リガンド相互作用解析は ES により非常に高速な解析ができる優れた方法である。本研究は FMO 法を用いて気候変動により地球規模で感染が変化するウイルス感染性を解析し、更に地球生態系で重要な深海共生生態系を支える共生細菌の酵素 - 基質の相互作用にも適用し、地球生態系とその進化の解析に応用する。ウイルスと

しては地球規模でヒトや野生動物に感染し、気候変動の影響が大であるインフルエンザウイルスとモルビリウイルスを扱い、感染リスク評価を試みる。深海共生系としては共生二枚貝と化学合成共生細菌を選び、その酵素 - 基質相互作用や立体構造の安定性の解析により、共生細菌の変異や進化との関連を明らかにする。

今年度得られた成果：

丸山 正（代表）¹、嶋根 康弘¹、秦田 勇二¹、大石 和恵¹、吉田 尊雄¹、高木 善弘¹、岩沢 美佐子¹、田中 成典²、蔵内 亮²、安崎 聡²、望月 祐志³、福澤 薫⁴、古明地 勇人⁵（1. JAMSTEC / 2. 神戸大 / 3. 立教大 / 4. みずほ総研（現：日大） / 5. 産総研）

ウイルス・受容体間の相互作用の定量評価により感染性を予測する

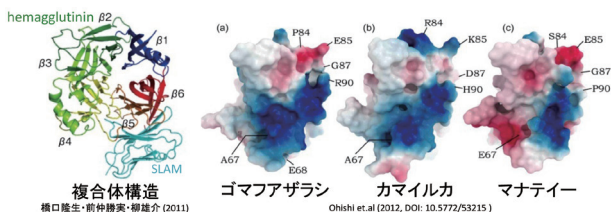


モルビリウイルスは宿主特異性が高く激しい感染症を引き起こす 1 本鎖 RNA ウイルスで、強力な感染性を持ち、ヒト麻疹、イヌジステンパー、牛疫等を引き起こすことが知られている。近年、海洋哺乳類を中心に大西洋などでモルビリウイルスを原因とする野生生物の大量死が報告されている。本研究では、モルビリウイルスの hemagglutinin とその受容体である Signaling Lymphocyte Activation Molecule (SLAM) との分子間相互作用を定量的に評価する。実験研究が困難な野生生物について、地球環境の変動によって生じる異種間の接触によるウイルス感染症の伝播を予測しその対策につなげる。

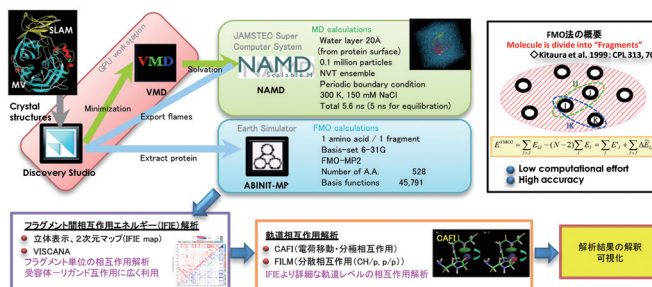
年代	標的動物	死亡個体数
1987	バイカルアザラシ	>18,000
1993	カスピカイアザラシ	>2,000
1996	ライオン	>200-1,000
1999	キツネ	>1,000

SLAM分子表面のアミノ酸が感受性を決定している

SLAM のウイルス結合面のアミノ酸は感染性を示すウイルスごとに保存されている。申請者らは海洋哺乳類である鯨類、鯨脚類、海牛類の SLAM の遺伝子解析を行い、3次元モデルを構築してモルビリウイルスとの結合面を推定した。結合面にはおよそ 34 個のアミノ酸が露出しており、分子表面電荷が宿主特異性を決定すると考えており、本研究でその影響を定量化する（Ohishi et al. 2012 & 2014）。



フラグメント分子軌道 (FMO) 法による相互作用エネルギー計算方法



結果

野生での感染報告例やアミノ酸改変実験による基礎データが豊富に揃っているヒト麻疹ウイルスとイヌジステンパーウイルスに対して、種々の生物種の SLAM を結合させたモデルを 13 セット構築して MD および FMO 計算した。ヒト麻疹ウイルスと小型サル（ヒト感染モデル生物）の SLAM では、5.6ns の分子動力学計算（極小化 0.3 ns、昇温 0.3 ns、平衡化 5 ns）で RMSD 値が 3.5Å 程度変動したが（右図上）、Hemagglutinin と SLAM 間の相互作用エネルギーはほぼ一定しているか、むしろ昇温過程でいったん不安定化した後、初期構造よりも安定な相互作用を形成する傾向を示しており、ウイルスと受容体の相互作用をよく再現できた（右図下）。一方、ホモロジーモデリングを用いて構築したデータセットでは、振動時間に比例して 2 分子が解離し、安定化エネルギーが急速に減少しており、初期構造の構築と MD の条件を再検討が次年度の課題となる。

