

27X-am02

第四次革新的手法を用いたウイルス糖タンパク質の理論的解析および完全人工抗体の設計開発

松尾 直也¹, 中野 祥吾², 伊藤 創平², 竹田 誠⁴, von Itzstein MARK³, ○常盤 広明^{1,5}
(¹立教大理, ²静岡県立大食品栄養, ³Inst. Glycomics Griffith Univ., ⁴国立感染研, ⁵立教大未来分子研究セ)

【背景】 研ぎ澄まされた人工知能が、世界最強の囲碁チャンピオンに勝つなど、最近の第四次革新技術の発展は目覚ましい。合理的創薬科学も例外ではなく、その強い追い風に乗ってパラダイムシフトが起きている。経験的パラメータを用いない第一原理計算によるウイルス糖タンパク質と阻害剤との複合体の全電子計算や、粗視化モデルによるメゾスコピックレベルでの膜融合シミュレーション等が可能となり、未だ臨床応用可能なワクチンや抗ウイルス薬がないウイルスに対する合理的創薬も急ピッチで進んでいる。我々のグループでも、これまでに実験的構造が未知なインフルエンザ NA 複合体に対する理論的解析に基づいて、すべての亜型 NA やタミフル耐性株にも有効な新規阻害剤の設計・開発を行ってきた。[1]

【方法・解析】 本発表では、日本独自に開発が進んでいる計算・理論化学手法による構造を基盤としたアプローチに加えて、これまでの膨大な実験結果を集積したビックデータを効率的に利用する配列を基盤とした第四次革新的バイオインフォマティクス手法[2]のウイルスタンパク質への最新の応用例を紹介する。具体的には、インフルエンザウイルスの糖たんぱく質 HA の各々を決定づけるアミノ酸残基を特定し、各ウイルス亜型を系統的合理的に分類できることを示す。さらに、各ウイルスタンパク質における保存性解析から、ウイルスのエスケープ変異箇所 の理論的予測について発表する。また、本手法によって設計された完全コンセンサス配列のみからなる人工抗体配列の開発の可能性についても言及する。全くの異ジャンルからの挑戦になるが、最新技術を統合化再編した新たな第四次革新的科学技術としての、抗ウイルス薬および抗体の設計開発について紹介する。

[1] *J. Med. Chem.* **59** (10), 4563-4577 (2016). [2] *Sci. Rep.* **5**, 8193 (2015).