

TSUBAME 共同利用 平成 29 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 抗インフルエンザウイルス広域中和抗体のエスケープ変異株由来表面糖タンパク質の構造解析  
英文: Structural analysis of surface glycoproteins derived from anti-influenza virus broadly neutralizing antibody-escape mutants influenza A viruses

利用課題責任者 長谷川 秀樹  
Hideki Hasegawa

所属 国立感染症研究所  
Affiliation National Institute of Infectious Diseases  
URL <https://www.niid.go.jp/niid/ja/>

邦文抄録(300 字程度)

我々は、有効性の高いインフルエンザワクチンや抗体医薬の開発を目指している。これまでに、様々なウイルス株の感染を阻止できる抗 HA 広域中和抗体 F11 を単離し、さらにその耐性変異を同定した。しかし、抗体による中和と変異による中和回避の分子機序は全く不明である。そこで本研究では、分子動力学解析により、変異が HA タンパク質構造に与える影響を調べた。その結果、耐性変異は、HA 表面の疎水性に富んだ窪み (hydrophobic groove) の構造特性変化を誘起することがわかった。この領域が、F11 のエピートプである可能性を示唆する。

英文抄録(100 words 程度)

We aim to develop effective vaccine and antibody preparation against influenza virus. Thus far, we have isolated an anti-HA monoclonal antibody F11, which neutralizes various influenza virus strains and identified two resistant mutations against F11. However, underlying mechanisms for the F11-mediated neutralization and antibody resistance remains unclear. To address this issue, we here examined effects of resistant mutations on the structural properties of HA protein by using molecular dynamics simulations. The study revealed that the mutations could induce structural changes around a particular hydrophobic groove of HA trimer surface, suggesting that this region may be an epitope of F11

*Keywords:* 5つ程度

influenza virus, broadly neutralizing antibody, neutralization escape, HA protein, molecular dynamics simulation

背景と目的

季節性インフルエンザ、および鳥インフルエンザの流行は社会に大きな損失をもたらす。我々は、有効性の高いインフルエンザワクチンや抗体医薬の開発に向けて、様々なウイルスの感染を阻止できる広域中和抗体の開発に取り組んでいる。これまでに、様々なウイルス株の感染を阻止できる抗 HA 広域中和抗体 F11 を単離し、その耐性変異を同定した。しかし、抗体による中和と変異による中和回避の分子機序は全く不明である。本研究では、耐性変異が標的分子 (HA タンパク質三量体) の構造特性にどのような影響をもたらすかについて分子動力学解析により調べた。

概要

H1N1 HA 分子 三次元情報 (PDB ID:3LZG

A/California/04/2009/H1N1 California 株) を鋳型に、ホモロジーモデリング法を用いて、中和実験に用いた株 (A/Narita/01/2009/H1N1 株)、および F11 抗体低感受性株 (C1 株、G6 株) の HA 三量体モデルを構築した。それぞれのモデルについて、Amber 16 プログラムパッケージを用いて 1 atm, 310 K, 150 mM NaCl 溶液環境下で MD 計算を 100 ns まで実施した。各分子の力場は、ff14SB (タンパク質)、TIP3P (水分子) を用いた。時系列三次元情報を用いて、RMSD (根平均二乗偏差) と RMSF (根平均二乗揺らぎ) を算出した。

結果および考察

RMSD 値の推移から、各 HA 三量体モデルは 70 ns 以降に熱的平衡状態に達すると推察された。そこで、100 ns 時の各 HA 三量体モデルを比較したところ、

C1 株では変異により HA 表面の疎水性に富んだ窪み (hydrophobic groove) の表面積が減少することがわかった。また HA タンパク質の個々のアミノ酸残基の 70 ns~100 ns の間の RMSF を解析したところ、C1、G6 株は、共に hydrophobic groove および fusion peptide 周囲のアミノ酸残基の RMSF の絶対値とプロファイルが変化していることがわかった。これらの結果より、F11 抗体は HA タンパク質の hydrophobic groove を標的とする可能性が考えられた。

#### まとめ、今後の課題

F11 抗体は、HA タンパク質の hydrophobic groove 周囲をエピトープとする可能性が提示された。既報のインフルエンザウイルス広域中和抗体は hydrophobic groove 周囲に結合することが知られており、F11 抗体も類似の領域を認識する可能性が高まった。次年度は、より生理的関連性の高いモデル(糖鎖付加型 HA 三量体分子モデル)を MD を用いて構築・解析し、今回の発見の再現性を調べる。