

# 全原子シミュレーションによるウイルスの分子科学の展開

## — 感染症の克服に向けて —



HPC | 戦略プログラム 分野

2

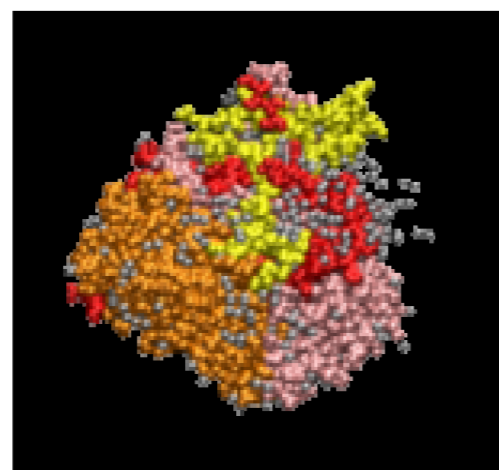
目標： 感染機構や免疫機構、また抗ウイルス剤との相互作用などを自由エネルギーレベルで明らかにする。

**概要** ウイルスの全原子シミュレーションやウイルスタンパク質の全電子計算等を実行することにより、感染機構や免疫機構、また抗ウイルス剤との相互作用などを自由エネルギーレベルで明らかにし、計算科学によるウイルスの分子科学を世界に先駆けて確立する。

**計算科学の取組** 系の全自由度に対するニュートンの運動方程式を解くために必要な力を計算するにあたり、FFTフリーなFMM法を採用し、「京」における高効率な高並列計算を可能にした。この計算科学技術に基づいて、ウイルス学、構造生物学の実験研究者と共同で、これまで全く不明であったカプシドの原子・分子レベルでの振る舞いとその生物学的な意味を世界で初めて明らかにした。この成果をさらに発展させ、現在は消化器内科学の研究者グループと共同で、B型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤のカプシドを浸透する薬剤送達についての研究へと歩を進めている。

### 「京」以前

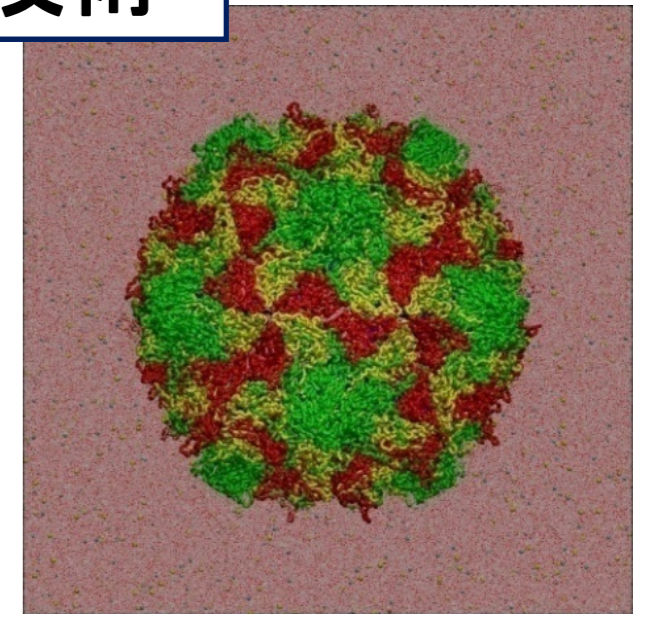
正二十面体対称性を仮定したウイルスカプシドの断片のMD計算、もしくはX線回折からの低温での静止した結晶構造に対する不正確な解析を行っていた。



10万原子系

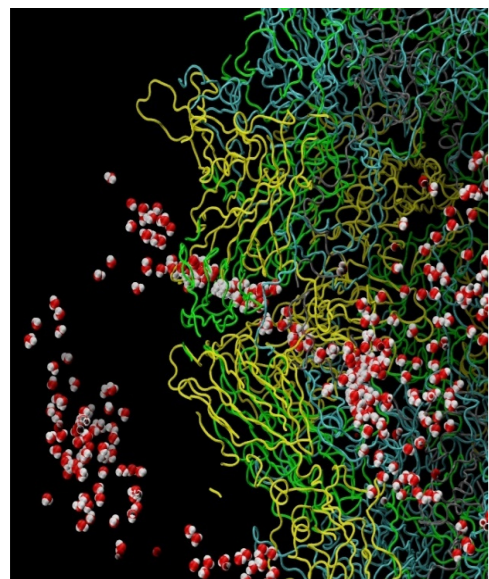
### 「京」でブレークスルーした計算技術

ウイルスカプシドの丸ごと計算により、球殻であるカプシドの全体構造が示す振る舞いを直接解析できるようになった。また、断片の計算のみからは本質的に不可能であったカプシドとレセプターの相互作用を自由エネルギーレベルで計算可能にした。これにより、感染初期家庭の解析も計算科学の俎上に乗せることができた。このような技術は、他のウイルスにも容易に適用可能である。

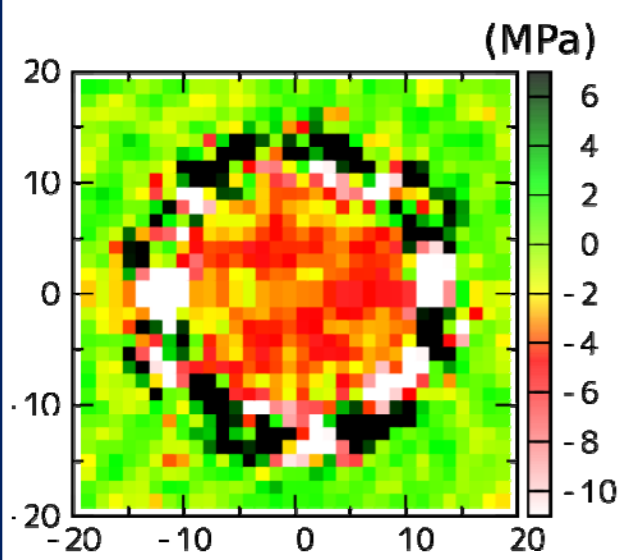


1,000万原子系

### 科学的成果



ウイルス内部と外部の間での水の交換



空のカプシド内部に生成される負の圧力

- ・カプシドの内部と外部で水分子が高速に交換することを見出した。これにより、ウイルスが外部の圧力変化に対しては水分子の移動で応答し大きな圧力耐性を持つこと、また一方で、乾燥に対しては水分子を失い容易に不活化することの分子論的な仕組みを明らかにした。
- ・一方で、カプシドはイオンなど水分子以外の物質は透過させないことを計算により示し、化学的に内部環境を守ることにより下水の中でもしばらく生き続けることができるという仕組みを明らかにした。
- ・RNAを持たないカプシド内の電解液圧力は負の値を示し、カプシド内部にRNAが入って初めて安定な構造となることを計算から見出した。つまり、カプシド内部はRNAにとって非常に好ましい環境にあること、すなわちカプシドはRNAにとって最適なカプセルとしてあらかじめ設計されていることを示した。
- ・このことは、ワクチンとして注目されている empty capsid の不安定性の一因となっている。このような知見は、安定なワクチン開発の大きなヒントとなる。
- ・感染の初期過程であるレセプターとウイルスの結合において、両者の相互作用を自由エネルギーレベルで解析。電荷分布からは斥力になるべき相互作用が電解質水溶液の仲立ちで引力となることを証明。
- ・レセプターがウイルスを認識し接近する際に、確率論的な過程が含まれていることを解明。

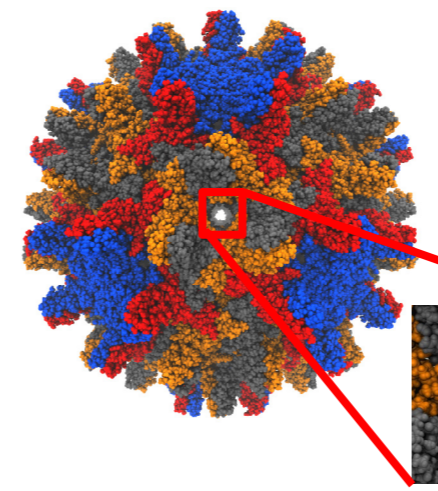
#### ◆独創性・優位性

ウイルスの丸ごとシミュレーションは、世界的にもごく少数。その中でも、人類にとって重要なウイルスに対して物理化学として分子論を展開しているのは本研究のみ。

#### ◆成果の活用・今後の展望

本課題で得られた軌跡を他研究機関にも提供。ウイルス研究の計算科学基盤が確立されつつある。また、本課題で開発した手法を抗ウイルス剤の開発に活用し、実用研究も開始。

### 実用的成果



B型肝炎ウイルスと抗ウイルス剤の透過

- ・抗ウイルス剤の開発に貢献できる開発基盤を確立した。
- ・この技術は、AMEDプロジェクトであるB型肝炎抗ウイルス剤の開発へと展開中。

抗ウイルス剤  
・逆転写酵素阻害剤  
・カプシド中で作用。カプシド内へ薬剤送達。

- ・高分子、界面活性剤研究等のシミュレーション基盤としても活用できるよう開発。
- ・多数の企業との共同研究に展開。

#### ◆独創性・優位性

1,000万原子規模の大規模系に対する効率的な自由エネルギー計算は本課題においてのみ可能。汎用アプリであるMODYLASにより様々な問題に展開可。

#### ◆成果の活用・今後の展望

ウイルスに限ることなく、産業的に重要な様々な課題に展開できる。産学協同と連携して、さらに産業へと普及。他プロジェクトへも展開。

### 「京」で開発したアプリ・アルゴリズム等の普及

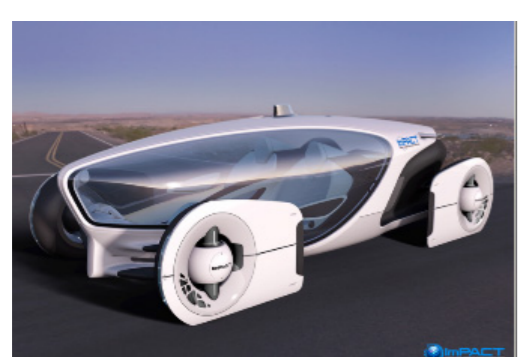
本技術は社会的要請の高いB型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤の開発に応用し利用されているほか、高分子や界面活性剤にも展開されている。現在、他省プロジェクト2件、企業との共同研究8件が進行中のほか、大学間共同研究への展開も多数。

“MODYLAS”が最先端研究を牽引 ～「京」で公開し産学で活用！～

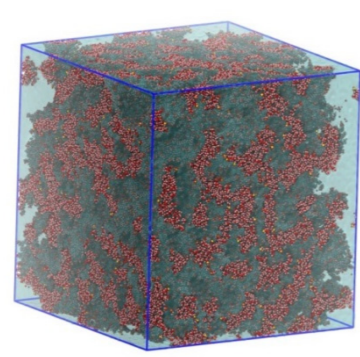
### 産業界・他プロジェクトへのアプリ・成果の普及

#### 他プロジェクトへの展開

- AMED委託研究開発費「肝炎等克服実用化対策研究事業」  
代表 名古屋市大院医 田中靖人 :京一般利用枠
- 総理府ImPACT「しなやかタフポリマー」  
代表 東大院新領域 伊藤耕三 :京競争的資金利用枠



オールプラスチックカー

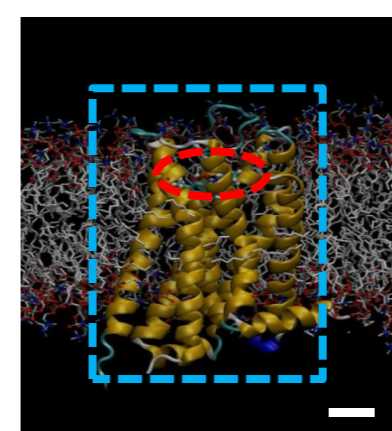


車載用燃料電池高分子電解質膜

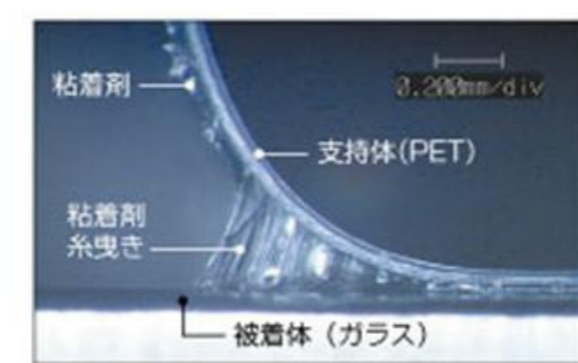


#### 企業との共同研究

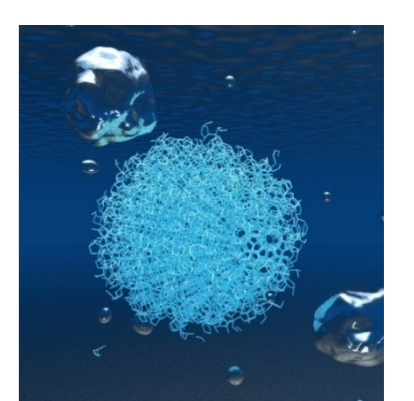
- 東レ株式会社
- 旭硝子株式会社
- 三菱樹脂株式会社
- 株式会社ブリヂストン
- 住友化学株式会社
- 大日本住友製薬株式会社:京産業利用枠
- 日東電工株式会社:京産業利用枠
- 株式会社花王



ドーパミン受容体阻害剤  
(大日本住友)



高分子粘着材料  
(日東電工)



メタンハイドレート  
(岡山大学)



公開サイト  
<http://www.modylas.org/>

シンポジウム「スーパーコンピュータの今とこれから」

理化学研究所 計算科学研究機構 / 高度情報科学技術研究機構

