

日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業
(プログラム名) (英語) Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research

実施期間: 平成29年4月1日～令和4年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) ダーロン スタンドレー
(英語) Daron Standley

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人大阪大学 微生物病研究所 教授
(英語) Osaka University Research Institute for Microbial Diseases Professor

II 補助事業の概要

Outline

We supported various labs with various bioinformatics tools. As our laboratory is located at the intersection of the Research Institute for Microbial Diseases and the Immunology Frontier Research Institute, we routinely work with immunology and microbiology labs. During the COVID-19 pandemic, our efforts shifted in response to rapidly accumulating data on SARS-CoV-2 and host responses to the virus.

Results

Multiple sequence alignment. MAFFT, a widely used multiple alignment tool, played an important role in various SARS-CoV-2 related research. Customized versions of MAFFT were developed for maintaining high-quality SARS-CoV-2 MSAs at the GISAID database. A large-number of high-impact papers used MAFFT to analyze SARS-CoV-2 sequences (16 of which appeared in the journal *Nature*) in the last year.

Protein-nucleotide interactions. Our lab developed tools, aaRNA and aaDNA, for modeling nucleotide binding sites on proteins. A number of support requests involved protein-nucleotide modeling. Host proteins such as Regnase-1, Arid5a, STAT1 play important roles in immune

responses by interacting with specific host RNA or DNA. We supported the Kishimoto, Akira and Takeuchi labs to construct precise 3D models of these proteins and their RNA or DNA targets. Hosts also interact with pathogens at the nucleotide level and some of our supports focused on these interactions. For example, the protein APOBEC3g plays a role in restricting HIV by binding genomic RNA (Takaori-Kondo lab). The interaction between Hepatitis C virus (HCV) and host replication machinery is facilitated by miRNA interactions (Matsuura lab).

Protein-protein interactions. We carried out modeling protein-protein interactions using a variety of tools in support of several labs. One of the more challenging modeling problems involved the assembly of the Ragulator complex, which is involved in lysosomal signaling, and is wrapped together by a long, intrinsically-disordered protein (Okada lab). Likewise, the proteins Regnase-1 and UPF1 interact through intrinsically-disordered linker regions (Takeuchi lab). During the COVID-19 pandemic, we studied the evolution of the SARS-CoV-2 spike protein and found that the recent evolution had introduced more flexibility, especially in the N-terminal domain. We also became deeply involved in modeling antibody interactions with the spike protein, in particular antibodies that were found by the Arase lab to enhance infectivity (Arase, Okada and Kato labs).

概要

様々なバイオインフォマティクスツールによって様々な研究室を支援した。当研究室は大阪大学の微生物病研究所と免疫学フロンティア研究センターの両方に所属しているため、日常的に免疫学や微生物学の研究室と共同研究を行っている。COVID-19 パンデミックでは、SARS-CoV-2 や宿主応答に関するデータが急速に蓄積されたため、それに対応するための取り組みにシフトした。

成果

多重配列アライメント MAFFT プログラムは広く使われている多重配列アライメントツールで、SARS-CoV-2 に関連する様々な研究において重要な役割を担っている。GSAID データベースにおける SARS-CoV-2 の多重配列アライメントの計算を支援するために、専用のオプションを実装した。昨年度は、SARS-CoV-2 の配列解析に MAFFT を使用したインパクトのある論文が数多く発表された(16 報は Nature 誌に掲載された)。

タンパク質-核酸相互作用 タンパク質上の核酸結合部位のモデリングのためのツール、aaRNA と aaDNA を開発した。多数のタンパク質-核酸モデリングに関する支援要請を受けた。宿主の Regnase-1、Arid5a、STAT1 などのタンパク質は、特定の宿主 RNA や DNA と相互作用することにより、免疫反応において重要な役割を担っている。これらのタンパク質とその RNA や DNA の標的の精密な 3D モデルを構築して、岸本、審良、竹内研究室を支援した。また、宿主と病原体の間の核酸レベルの相互作用に関する支援も行った。例えば、APOBEC3g タンパク質は、ゲノム RNA と結合することで HIV を抑制する役割を担っている(高折、近藤研究室)。また、C 型肝炎ウイルス(HCV)と宿主の複製機構との相互作用が miRNA の相互作用によって促進される(松浦研究室)。

タンパク質-タンパク質相互作用 いくつかの研究室に対する支援として、様々なツールを用いたタンパク質間相互作用のモデリングを実施した。比較的困難なモデリング問題の 1 つは、リソソームのシグナル伝達に参与する Ragulator 複合体の形成で、天然変性タンパク質によって包まれているものであった(岡田研究室)。また、Regnase-1 タンパク質と UPF1 タンパク質も、リンカー部分の天然変性領域を通じて相互作用している(竹内研究室)。COVID-19 パンデミックに

において、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の進化を研究し、特に N 末端ドメインの柔軟性が最近高まったことを発見した。また、抗体(特に荒瀬研究室で発見された感染増強抗体)とスパイクタンパク質の相互作用のモデル化にも深く関わった(荒瀬、岡田、加藤研究室)。