

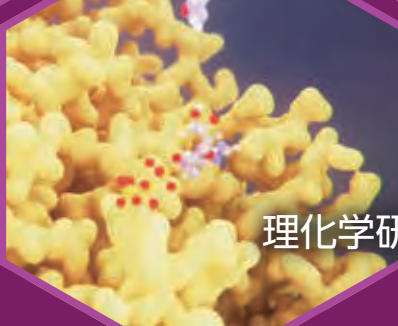
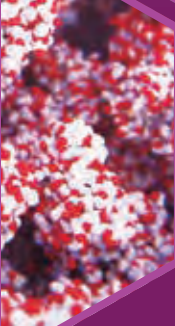
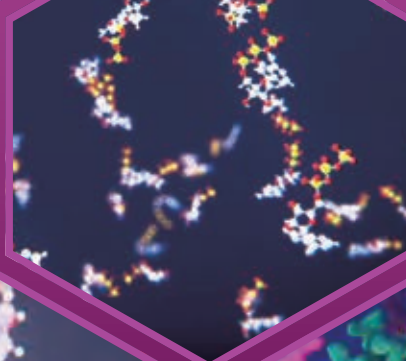
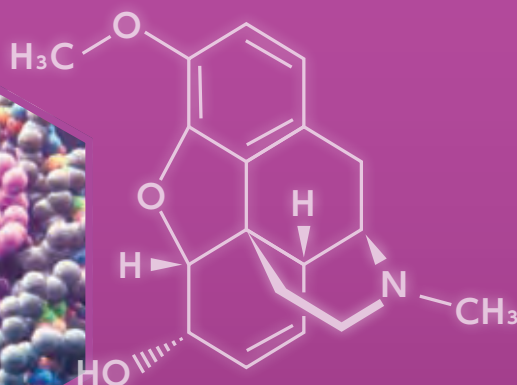
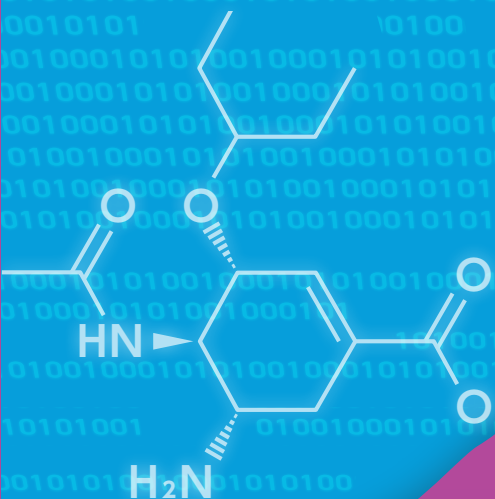
ポスト「京」重点課題1

生体分子システムの機能制御による
革新的創薬基盤の構築

研究成果

未知の原野にそびえる叡智

その頂に創薬の未来を託して



実施機関

理化学研究所生命機能科学研究センター

もくじ

- 1_ ごあいさつ
- 2_ 「富岳」で薬のつくり方を革新するための3つのサブ課題
- 4_ 「富岳」のパワーを創薬に直結する研究体制
- 6_ 「富岳」が可能にする創薬・医療の未来
- 8_ 成果内容と科学的・社会的意義
- 10_ 研究成果
- 18_ 重点課題1 開発アプリケーション
- 19_ プレスリリース
- 24_ プロジェクトを担う若手研究者たち
- 28_ 生命科学の新たな時代を切り拓いた計算生命科学プロジェクトの統合的推進

「富岳」の重点9課題



スーパーコンピュータ「京」の後継機「富岳」で重点的に取り組むべき社会的・科学的課題は、文部科学省における学界・産業界の有識者からなる「スーパーコンピュータ『富岳』で重点的に取り組むべき社会的・科学的課題についての検討委員会」において、次の3つの観点から検討されました。

- 1 社会的・国家的にみて、取り組む意義が高いか
- 2 世界をリードするような成果が期待されるか
- 3 「富岳」の性能を有効に活用できるか

この3つの観点を元に検討の結果、2014年8月に9つの重点課題を決定し、同年12月には各課題の実施機関を公募により決定し2015年から、活動を開始しています。

ごあいさつ



奥野 恭史
Yasushi Okuno

理化学研究所
生命機能科学研究センター
京都大学大学院医学研究科

スーパーコンピュータ「京」の後継機は名称がスーパーコンピュータ「富岳」と決まり、2021年ごろの本格運用を目指して開発が進められています。「富岳」プロジェクトでは、スーパーコンピュータの開発とともに、創薬・医療・気象・ものづくり・宇宙などの9つの重点課題にイノベーションをもたらす計算技術の開発も、同時に行われています。

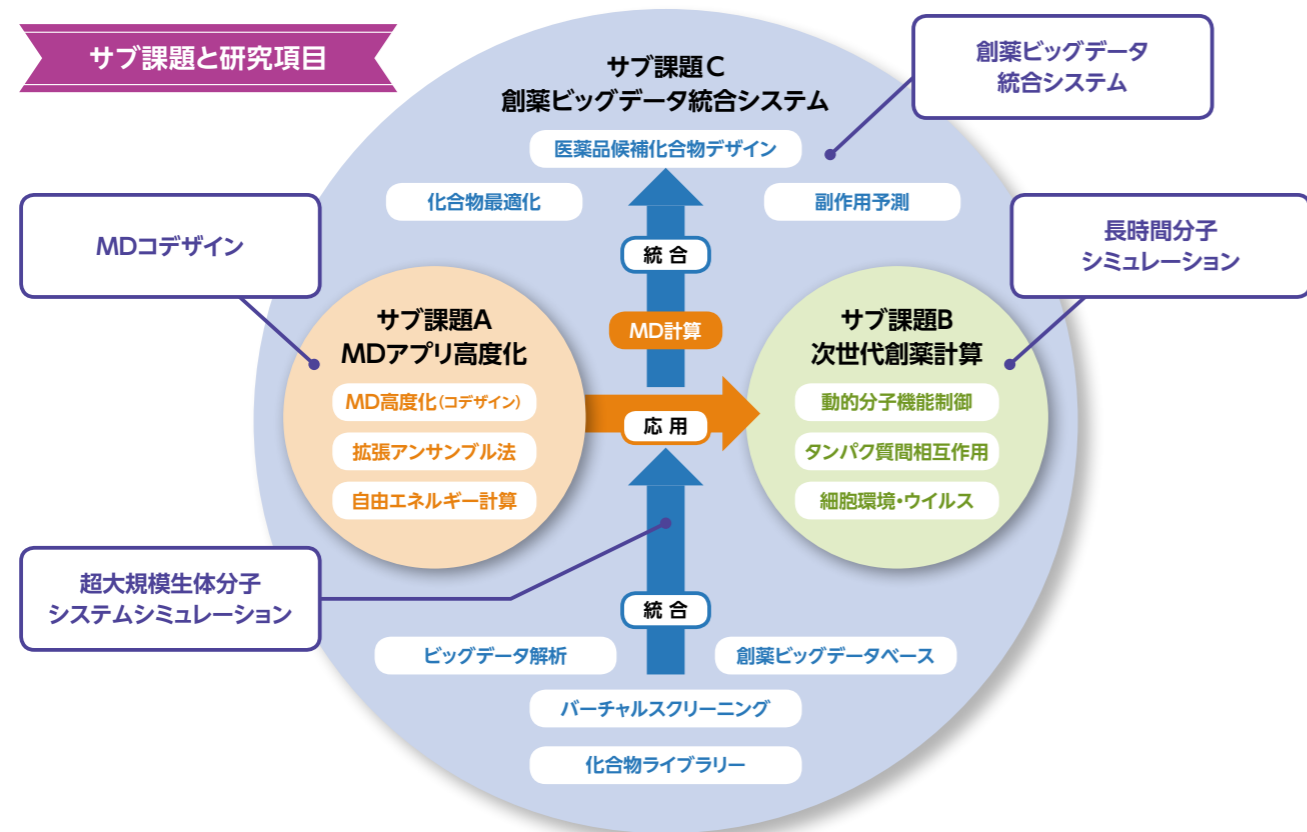
重点課題1のターゲットは「創薬」です。製薬業界ではこの十数年、研究開発費が増え続けているのに対し、新薬の承認数が伸び悩むという深刻な問題に直面しており、「開発費を抑えながら新薬創出を加速する」ことが創薬・医療分野にとっての最重要課題となっています。

そこで本研究では「富岳」の演算能力を最大限に活かす分子シミュレーション技術を開発し、生体分子システムの時間的・空間的機能解析に資する新たな構造生命科学を開拓することで、次世代の創薬アプローチを切り拓く計算技術の開発を目指しています。さらにこれらの先端計算技術を創薬計算フローに沿って連結させた「創薬ビッグデータ統合システム」を開発することで、医薬品開発プロセスの効率化と、新薬創出につながる新たな方法論を創成し、我が国の製薬産業発展の求心力になるものと考えています。

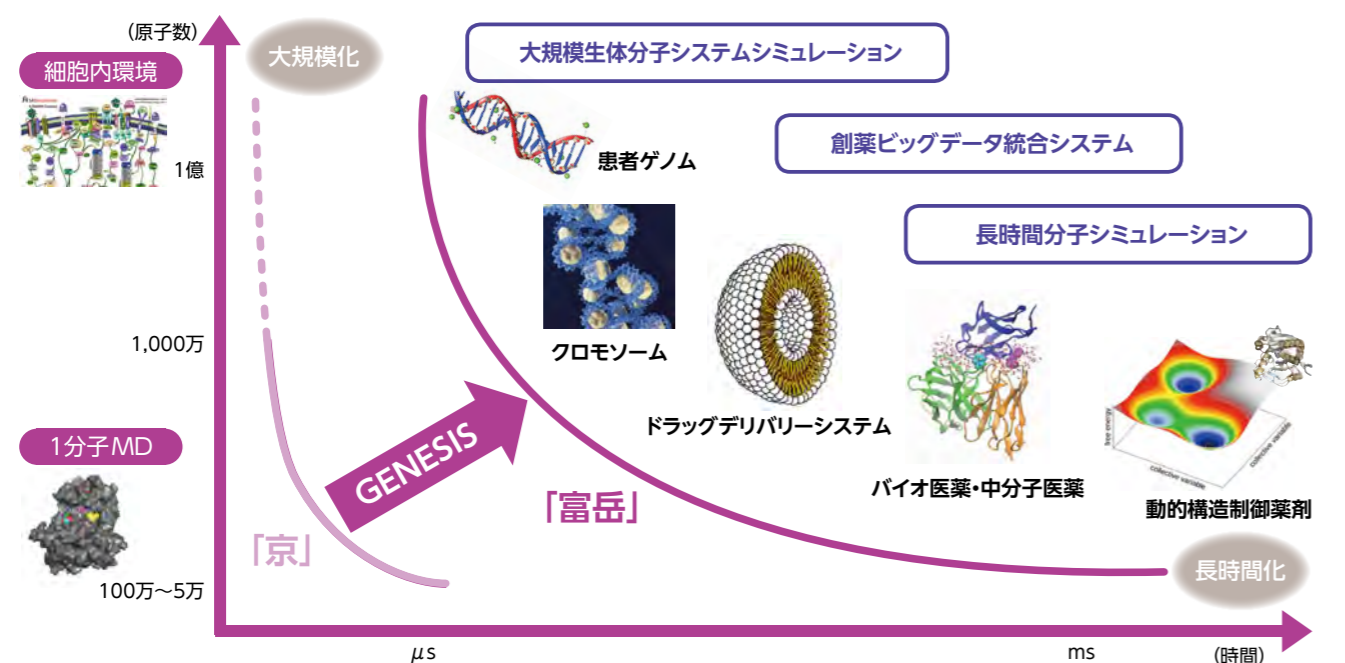
このような医薬品開発のスピードアップや新薬の創出が実現することは、結果として新薬を求めるすべての患者への貢献が期待できます。さらには、医薬品開発の効率化につながることから、開発コストの劇的削減とそれによる医療費削減も期待でき、超少子高齢化を迎える我が国の社会保障問題解消の一助につながるものと考えています。日本の産業と科学の持続的発展を支える「富岳」の開発を成功させるために、今後もみなさまからのますますのご理解とご支援、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

「富岳」で薬のつくり方を革新するための3つのサブ課題

ポスト「京」重点課題1では、創薬分野および構造生命科学の進展にとって重要な3つのテーマ——「長時間分子シミュレーション」、「超大規模生体分子システムシミュレーション」、「創薬ビッグデータ統合システム」を課題共通の全体目標とし、3つのサブ課題を設定しました。



「富岳」を用いた成果創出イメージ——重点課題1



■ 責任者
杉田 有治
理化学研究所
生命機能科学研究センター

創薬において、構造の柔軟性や溶媒との相互作用を考慮するために、分子動力学 (MD) 計算の活用が不可欠になってきています。また、生命科学において、様々な実験や計測結果を検証し解釈するためにもMD計算は重要な役割を果たしています。しかし、タンパク質と医薬品候補化合物の莫大な組み合わせ、薬剤によるタンパク質の機能制御を理解するための長時間 (ミリ秒) の分子運動、リボゾームやウイルスなどの生体超分子複合体や細胞環境を考慮した巨大な系な



■ 責任者
池口 満徳
横浜市立大学
生命医科学研究科

現在、広く用いられている創薬アプローチは分子標的創薬と呼ばれ、単一の標的タンパク質の阻害に主眼をおいたアプローチであり、これにより多くの医薬品が開発されてきました。しかしながら、製薬業界では、この数十年、新薬の承認数が低迷しており、医薬品開発が容易なターゲット疾患のほとんどは開発しつくされ、残された疾患はこれまでの創薬アプローチでは医薬品の創出が困難なものばかりだと考えられています。そこで本サブ課題では、「富岳」の演算能力を最大限に活かす分子シミュレーション技術を開発し、生体分子システムの時間的・空間的機能解析に資する新たな計算生命科学を開拓



■ 責任者
奥野 恭史
理化学研究所
生命機能科学研究センター
京都大学大学院医学研究科

医薬品開発プロセスにおいて、計算技術の利活用が最も期待されている工程は、「化合物ライブラリーから疾患原因タンパク質に結合し制御する化合物を探索するスクリーニング段階」と、「スクリーニングで特定した候補化合物の活性向上と副作用回避を目指して化学構造を変換するリード最適化段階」です。製薬現場では市販のソフトなどを用いて候補化合物の探索や分子デザインがなされていますが、予測精度の低さや評価できる化合物数・標的タンパク質数の限界などの問題から、実際の実験に置き換わるほどの革新的技術に至っていません。そこで本サブ課題では、サブ課題Aとサ

サブ課題A



何をMD計算法を用いて計算するためには、現在の計算機上でのパフォーマンスは十分なものではありません。本サブ課題では、「富岳」開発主体とのコデザインを通して「富岳」の演算能力を最大限に生かすことが可能なMDソフトウェアの開発と高度化を行います。さらに新規性の高いアルゴリズムを開発することで、医薬品開発を加速化し、画期的新薬を創出する基盤を構築します。

サブ課題B



することで、次世代の創薬アプローチを切り拓く計算技術の開発を目指しています。具体的には、「富岳」の演算能力を最大限に活かすことで、標的タンパク質の動的機能制御、タンパク質間相互作用の制御、細胞内環境やウイルス環境を標的とした創薬シミュレーションを実現します。また、生命科学における様々な実験計測手法と連携して新しい知見をもたらす解析技術へと発展させます。サブ課題Aで開発する「富岳」に最適化したMD計算ソフトを高度に活用し、サブ課題Cで開発する「創薬ビッグデータ統合システム」に組み込むべく、次世代創薬におけるHPC計算技術を開発します。

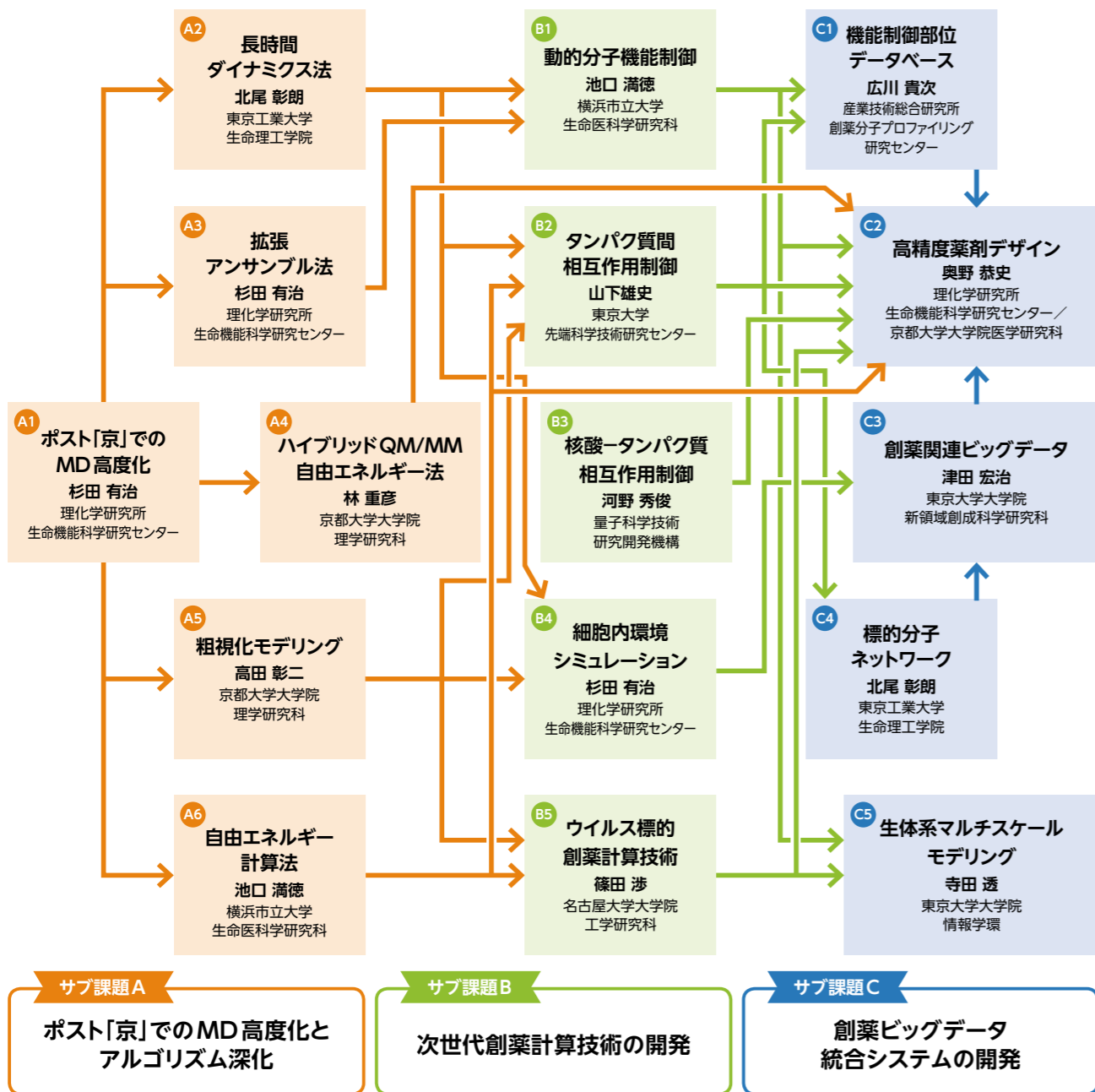
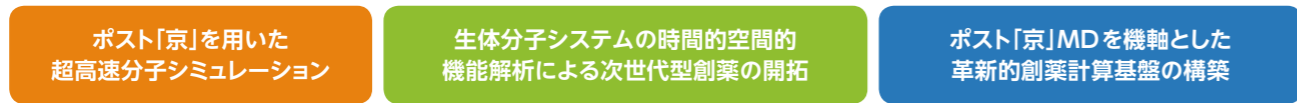
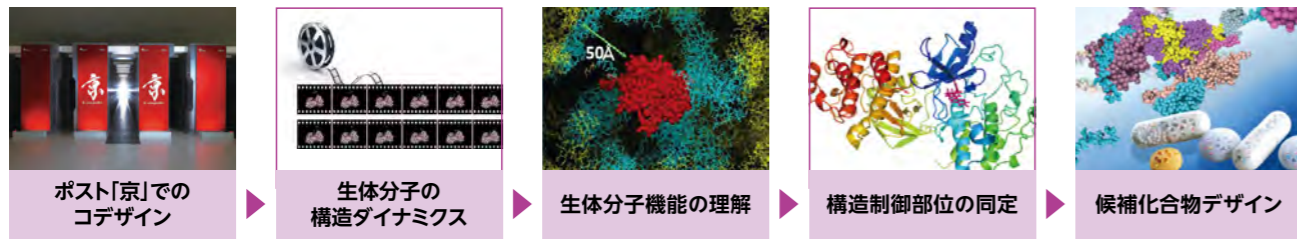
サブ課題C



サブ課題Bで「富岳」に対してチューンナップされたMD計算ソフトおよび創薬計算手法を、創薬計算フロー (スクリーニングからリード最適化) にそって連結した「創薬ビッグデータ統合システム」の開発を目指しています。また、「富岳」のスケールメリットを最大に活かし、多数の創薬関連タンパク質 (副作用関連タンパク質を含む) やそれらの分子ネットワークと化合物ライブラリーとの膨大な組み合わせから最適解を高速に計算し、製薬会社に提供することを目的としたベストな医薬品候補化合物を自動でデザインできる創薬計算基盤を構築します。

「富岳」のパワーを創薬に直結する研究体制

重点課題1 生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築



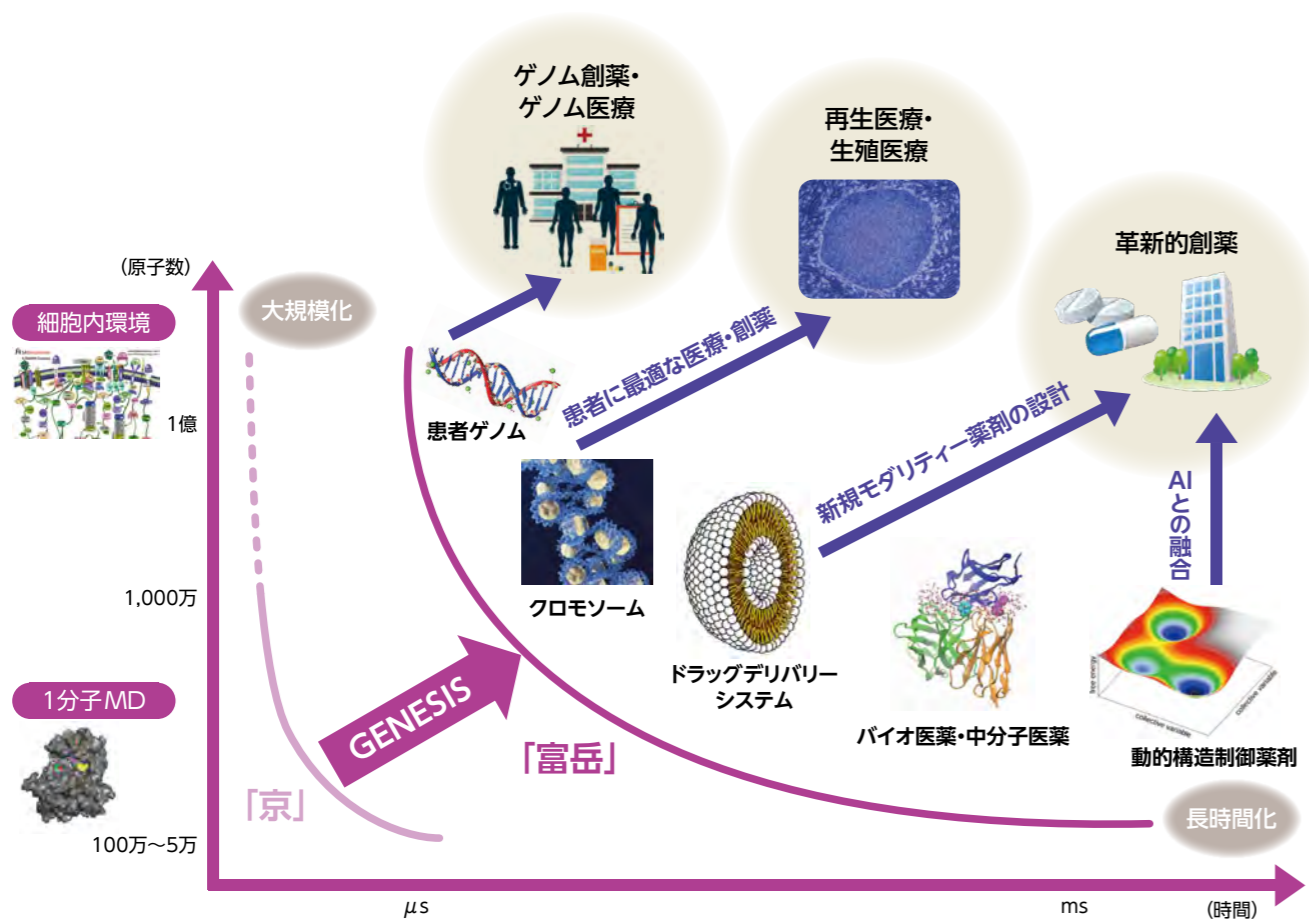
本研究は、次の3つのサブ課題で研究を遂行します。

- サブ課題A** スーパーコンピュータ「富岳」(ポスト「京」)とのコデザインによって分子動力学計算の超高速化と創薬計算要素技術の深化を図る。
- サブ課題B** 「富岳」仕様の分子動力学計算法を新たな構造生命科学の開拓と次世代創薬計算技術に応用する。
- サブ課題C** サブ課題Aとサブ課題Bで開発された計算技術を実践的な創薬計算フローとして統合化し製薬会社に提供する。

- A1** **ポスト「京」でのMD高度化** 杉田 有治 理化学研究所 生命機能科学研究センター
ポスト「京」の演算能力を最大限に生かす分子動力学アプリケーション「GENESIS」の開発と高度化を行います。新規性の高いアルゴリズムを開発し、医薬品開発を加速化し画期的新薬を創出する基盤を構築します。
- A2** **長時間ダイナミクス法** 北尾 彰朗 東京工業大学 生命理工学院
多数の独立な分子動力学計算を組み合わせた生体分子システムの長時間ダイナミクスをシミュレーションする計算法の開発と従来法では到達することが難しい機能的長時間運動や薬剤結合効果を予測する手法の開発を行います。
- A3** **拡張アンサンブル法** 杉田 有治 理化学研究所 生命機能科学研究センター
ポスト「京」を用いたタンパク質・薬剤複合体の高精度予測を目指します。レプリカ交換法などの拡張アンサンブル法に基づき、タンパク質自身の変化と基質結合の両方の効果を取り入れた拡張アンサンブル計算法の開発を行います。
- A4** **ハイブリッドQM/MM自由エネルギー法** 林 重彦 京都大学 大学院理学研究科
生体分子に対する薬剤分子結合の解析のために、非経験的QM/MM自由エネルギー構造最適化法を拡張し、高精度な相互作用の記述と十分な分子熱揺らぎの考慮を両立した結合自由エネルギー計算手法の開発を行います。
- A5** **粗視化モデリング** 高田 彰二 京都大学 大学院理学研究科
細胞核の分子シミュレーション研究を実現するために、タンパク質と核酸の相互作用、複合体形成を計算する粗視化シミュレーション技法を開発・整備し、それによって遺伝子発現制御機構の高次構造解明を目指します。
- A6** **自由エネルギー計算法** 池口 満徳 横浜市立大学 生命医科学研究科
結合自由エネルギー計算では、創薬における分子間結合能の効率的計算のため、計算精度・速度の両面からの性能向上が求められています。本研究では、分子動力学シミュレーションを基盤とした、結合自由エネルギー計算手法の開発を行います。
- B1** **動的分子機能制御** 池口 満徳 横浜市立大学 生命医科学研究科
創薬標的のタンパク質などでは、動的に構造変化して機能を果たしていることがしばしばあります。そのようなタンパク質における動的分子機能の解析、および、その制御を目標とし、大規模計算を駆使した研究方法の開発を行います。
- B2** **タンパク質間相互作用制御** 山下 雄史 東京大学 先端科学技術研究センター
バイオ医薬品の開発で最も重要なのは、アミノ酸置換によるタンパク質構造の変化を予測し望ましい機能を設計することです。高精度FUJI力場を用いて治療標的抗原に作用する抗体医薬を設計し、タンパク質間相互作用のメカニズムを明らかにします。
- B3** **核酸-タンパク質相互作用制御** 河野 秀俊 量子科学技術研究開発機構
細胞核内でのDNA動態の変化と遺伝子発現メカニズムの関係を調べるため、タンパク質と核酸の相互作用を定量的に計算するシミュレーション技法の開発を行います。それを用いて、原子レベルの変化がDNA動態に与える影響を調べます。
- B4** **細胞内環境シミュレーション** 杉田 有治 理化学研究所 生命機能科学研究センター
複雑に混み合った細胞環境下の大規模MDシミュレーションを展開し、受容体タンパク質における基質の競合や基質における複数受容体タンパク質の競合など、細胞内環境を考慮した創薬応用に向けた計算技術の開発を行います。
- B5** **ウイルス標的創薬計算技術** 篠田 渉 名古屋大学 大学院工学研究科
ウイルスカプシドを含む大規模系の全原子・粗視化分子動力学シミュレーション手法を開発・整備し、ウイルス環境下での分子間相互作用や分子ダイナミクスの解析により抗ウイルス薬の作用機序を解明し、創薬への貢献を目指します。
- C1** **機能制御部位データベース** 広川 貴次 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター
創薬標的タンパク質、副作用関連タンパク質に関するホモロジーモデリング法、結合部位推定法、マルチコンフォメーション生成法の開発を行います。および分子動力学データに基づく標的タンパク質機能制御部位データベースを構築します。
- C2** **高精度薬剤デザイン** 奥野 恭史 理化学研究所 生命機能科学研究センター/京都大学 大学院医学研究科
新規化合物(バーチャル化合物)を計算機上でデザインする化合物生成手法やHit to Leadを行うための化学構造変換手法の開発を行い、サブ課題AとBで開発される要素計算技術を連結し、化合物のスクリーニングからリード最適化において製薬現場で利用できる創薬計算フローを構築します。
- C3** **創薬関連ビッグデータ** 津田 宏治 東京大学 大学院新領域創成科学研究科
機械学習技術とドッキングシミュレーションの融合により、大規模な候補化合物と複数の創薬関連タンパク質の膨大な組み合わせから、ベストな医薬品候補化合物を高精度かつ超高速に予測できる統合システムの開発を行います。
- C4** **標的分子ネットワーク** 北尾 彰朗 東京工業大学 生命理工学院
分子ネットワーク上で形成されるタンパク質複合体の立体構造予測・作用機構を解明します。大規模シミュレーション法と相互作用エネルギー評価によって予測される複合体立体構造と作用機構から最適な創薬ターゲットを選択する技術の開発を行います。
- C5** **生体系マルチスケールモデリング** 寺田 透 東京大学 大学院情報学環
分子シミュレーションに基づき、電位依存性イオンチャネルの動作モデルと薬剤による阻害モデルを確立します。これらのモデルを心臓シミュレータUT-Heartに取り込むことで、個人ゲノムに基づく不整脈予測や、薬剤の心毒性予測への応用を目指します。

「富岳」が可能にする創薬・医療の未来

「富岳」(ポスト「京」)では、「京」よりも高い計算性能により大規模・高精度のシミュレーションが可能となり、バイオ医薬品の開発やゲノム情報から新薬候補を探索するゲノム創薬を実現します。それらの技術により、患者個人に最適なゲノム医療や、再生医療、生殖医療に貢献します。



「画期的新薬の創製」への貢献

- 疾患原因タンパク質の長時間分子シミュレーションにより動的な分子構造変化を解明することで、新たな薬剤作用点の発見と、それを制御する新規医薬品を設計します。
- 低分子医薬品にとどまらず、中分子医薬品(ペプチド医薬品等)や、バイオ医薬品(抗体医薬等)、ドラッグデリバリーシステム(DDS)などの新たなモダリティ医薬品を設計します。

「ゲノム創薬」への貢献

- がん・認知症・難病などの様々な疾患ゲノム情報から、新

薬候補を網羅的に探索します。

- がんや感染症などの薬剤耐性を克服できる頑強な薬剤の合理的設計を行います。

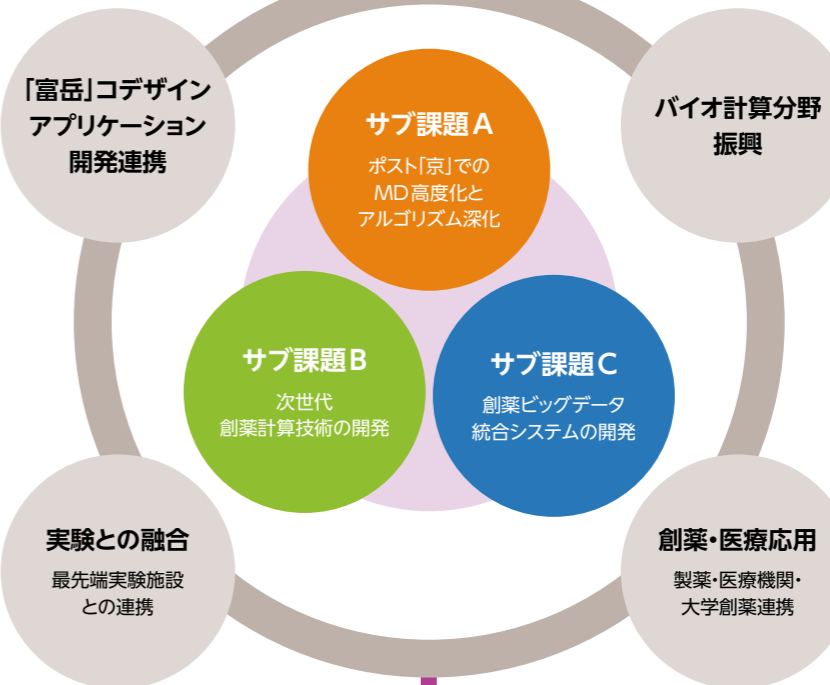
「ゲノム医療、再生医療、生殖医療」への貢献

- 患者個人の遺伝子タイプを反映したタンパク質と薬剤とのシミュレーションにより、対象患者に最適な(薬効最大、副作用最小)薬剤選択を行うことで、ゲノム医療に貢献します。
- ゲノム(クロマチン)の遺伝子発現制御をシミュレーションにより、細胞分化の効率化や異常判定を行うことで、再生医療、生殖医療に貢献します。

国内外トップクラスの計算科学研究者との連携による「富岳」創薬技術開発の加速化

「富岳」による大規模、超高速分子シミュレーションと先端実験技術との融合による新たな生命科学の開拓

外部機関、研究者との協力体制

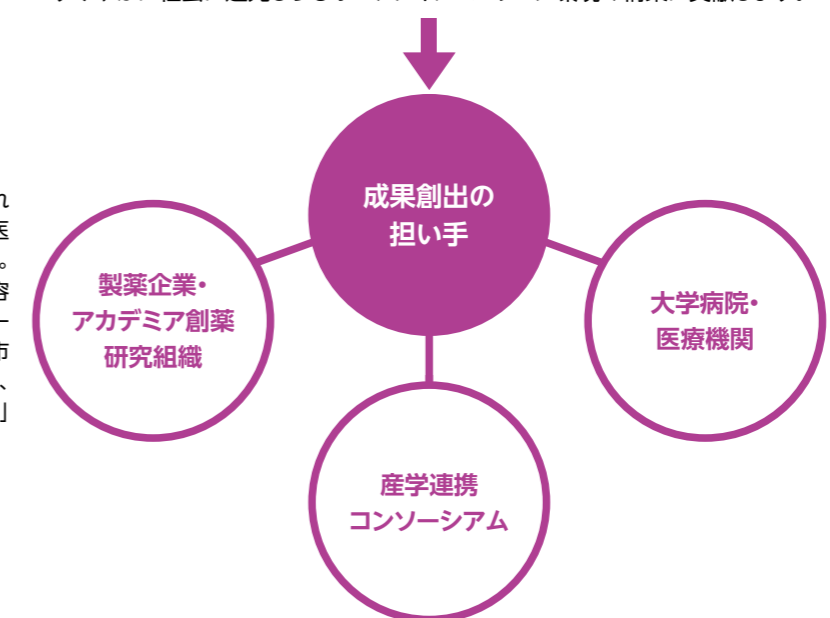


製薬コンソーシアム、大学、研究機関での「創薬ビッグデータ統合システム」を活用できる人材育成とシステムの利用促進

共同研究が確定しているターゲット疾患について、アカデミア、製薬会社との個別共同研究の実施

産業界、医療機関、最先端実験技術との連携

産業界、医療機関、最先端大規模実験施設との連携を行い、生命科学における理論・計算科学の最先端の手法をすみやかに社会に還元しうるオープンイノベーション環境の構築に貢献します。



- 「富岳」により推定された候補化合物からの医薬品開発を実施します。
- 「富岳」で創薬計算を容易に行うためのGUIツールを神戸医療産業都市推進機構と共同開発し、製薬企業自らの「富岳」利用を促進します。

- 「富岳」によって推定されたゲノムに基づく最適な薬剤選択、細胞分化の効率化、異常判定の知見の提供を行います。

- スパコン創薬の共同研究を行っているKBDDコンソーシアムを通じて、「富岳」での創薬計算アプリケーションの普及をはかります。
KBDDコンソーシアム
<http://www.biogrid.jp/kbdd/>

- 100社以上の製薬・IT企業からなるLINCコンソーシアムは世界に類を見ない創薬AIを開発しており、「富岳」とAIの融合を計画しています。
LINCコンソーシアム
<https://linc-ai.jp/>

成果内容と科学的・社会的意義

ポスト「京」重点課題1「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築」で得られたサブ課題の研究成果の内容についてご紹介します。

サブ課題 A ポスト「京」でのMD高度化とアルゴリズム深化

サブ課題Aでは、スーパーコンピュータ「富岳」(ポスト「京」)において、分子動力学計算ソフトウェアGENESISの計算性能(キャパシティ計算)を数十倍から数百倍で実現し、様々な創薬応用計算が可能な利便性の高いシステムの構築を目標として研究開発を行ってきました。

超並列分子動力学計算ソフトウェアGENESISの非共有結合相互作用計算を最適化し、信頼性の高い温度定義を開発したことで、スーパーコンピュータ「京」の後継機であるスーパーコンピュータ「富岳」を用いて「京」の125倍以上の計算が実現できます。さらに、従来の計算と比べて2倍長いステップ幅を安定的に用いる手法を開発し、計算速度が2倍となる高速化にも成功しました。これらを組み合わせると、「京」の200倍以上の計算が実現できる見込みです。これらの計算手法は汎用性が高く、様々な分子動力学ソフトウェアに導入可能です。創薬応用計算でよく利用される分子動力学計算の高度化で極めて高い利便性を発揮し、創薬をはじめ生命科学分野全体の発展に貢献できます。

また、生体分子システムの効率的な計算手法も開発しました。予備計算を通じて、信頼性の高い大規模創薬応用計算の道筋を開拓しました。これにより、溶媒の温度を変えずタンパク質とリガンドの相互作用のみをスケールする手法(gREST法)、それとリガンド結合の探索効率を上げる手法(REUS法)を組み合わせたgREST/REUS法、構造サンプリングを効率化するためのカスケード型シミュレーション法であるPaCS-MD法、および量子・古典混合法を用いて、標的タンパク質と薬剤分子結合のde novoモデリングが可能になりました。

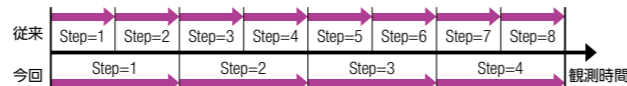
タンパク質-薬剤分子の結合を実験で直接観測するのは未だ難しく、現在も阻害剤設計は主にX線結晶構造解析に基づいていますが、生体分子システムの効率的計算手法の開発に向けた予備計算を通じて、結合親和性を高い信頼性で予測し、さらには実験で見えない結合過程の詳細や動力学パラメータの予測もできることを実証しました。今回の成果を活用することで、動的なメカニズムの解明が促進され、新たな薬剤設計指針の創出が期待できます。

サブ課題 B 次世代創薬計算技術の開発

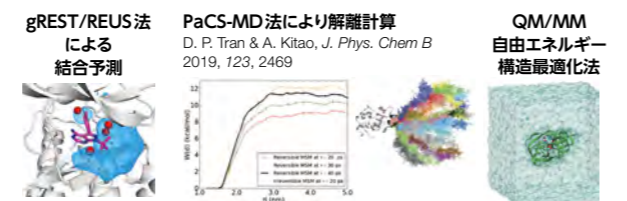
サブ課題Bでは、タンパク質動的構造解析、タンパク質間相互作用解析、細胞環境、核内環境、ウイルス環境の計算手法を確立し、次世代創薬計算手法を完成することを目標に研究開発を進めてきました。

タンパク質は、薬物など低分子リガンドが結合した際に、柔軟に構造変化することがあります。そのような動的な構造が、タンパク質の機能発現に重要な役割を果たします。本課題では、スーパーコンピュータ「京」等で分子シミュレーションを実施し、マルコフ状態遷移モデルやサブ課題Aで開発されたgREST法などを活用することで、タンパク質の機能に関わるリガンドが結合した際の動的構造変化をシミュレーションすることに成功しました。これらの計算結

例：従来より2倍長いステップ幅の利用



J. Jung, et al. J. Chem. Phys. 2018, 148, 164109.



$$E_{\text{tot}}^{\text{MCMC}} = E_{\text{PQM}} + f(r_{B-C_i}) \cdot g(\theta_{S-B-C_i}) \cdot g(\theta_{S-B-N-C_i}) \cdot g(\theta_{S-C_i-C_j-C_B})$$

C. Tan & S. Takada, J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 3877.

さらに、ヌクレオソームなどタンパク質DNA複合体の粗視化シミュレーションを行うPWMcos法を確立し、次世代シーケンサー等の高スループット実験から得られるタンパク質・DNA相互作用の膨大な結合親和性データと複合体立体構造データを組み合わせ、タンパク質-DNA相互作用の高精度モデルを開発しました。このPWMcos法による粗視化シミュレーションを用いることで、ヌクレオソームDNAへの転写因子結合を、高速かつ高い信頼性で、系統的に解析できるようになりました。タンパク質とDNA相互作用の基礎生物学だけでなく、実験とバイオインフォマティクスを融合することで、ゲノム創薬に向けたシミュレーションを効率的に実行する基盤を構築することができました。

果は、X線小角散乱法(SAXS)などの実験データと一致しました。タンパク質間相互作用解析では、バイオ医薬品候補の抗体と抗原間結合の分子動力学シミュレーションに成功し、近年進展が著しいバイオ医薬品の分野でも、HPCによる分子シミュレーションが重要な役割を果たすことができることを示しました。

また、細胞内環境の全原子を考慮したバクテリア細胞質などをモデリングし、そこに含まれるタンパク質やRNA、リボゾーム、

代謝物、イオン、水等を含む数千万から1億原子に至る規模のシミュレーションにも成功しました。その結果、細胞内環境でのタンパク質間、あるいはタンパク質代謝物の非特異的相互作用が果たす役割を解明することができました。

さらに、ゲノム創薬等でも重要な巨大超分子システムである核内に存在するヌクレオソーム(タンパク質・核酸複合体)の構造変化過程のシミュレーションにも成功しました。これらのように細胞内や細胞膜の表面、クロマチンの形成などの大きな構造体をより大きなスケールでかつ分子レベルで生命現象を解析することは、生命現象の新しい理解に貢献することができます。

ウイルス環境の計算手法については、800万原子からなるB型肝炎ウイルスカプシド全体系の超巨大分子動力学シミュレーションの成功により、逆転写酵素阻害剤やカプシド形成阻害剤のウイルスへの結合のメカニズムを解析できるようになりました。その結果、同種の阻害剤の設計指針にも役立ち、B型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤の開発が期待できます。

このように、タンパク質動的構造解析やタンパク質間相互作用

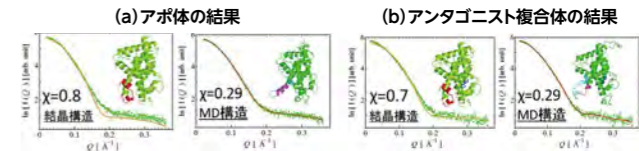
サブ課題 C 創薬ビッグデータ統合システムの開発

サブ課題Cでは、スーパーコンピュータ「富岳」を用いた「創薬ビッグデータ統合システム」および「ゲノム医療分子シミュレーション基盤」の初版を完成し、具体的な医療・創薬テーマを通して本システムの予測性能を上昇させることを目標に研究開発を行ってきました。

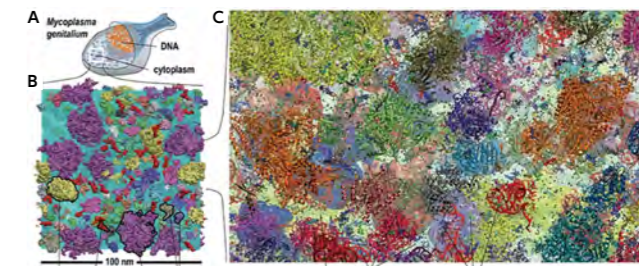
「創薬ビッグデータ統合システム」では、創薬ターゲット入力から化合物スクリーニング、リード最適化までをシームレスに実行できることを想定していますが、一連の計算フローに必要な要素技術・データベース(右図①~⑤)をこれまでに開発してきました。また、これらの計算フローに最適化アルゴリズムを導入したことで、高い予測性能を維持しながら、分子動力学(MD)計算の時間を10分の1に削減することにも成功しました。これらの研究成果は、*J. Comput. Chem.*, *J. Chem. Phys. J.*, *Chem. Inf. Model.*, *Bioinformatics* 誌に発表しました。現在は、バーチャルスクリーニングの予測精度を上げるためのシミュレーションパラメータを検討するとともに、本システムに取り込むAI創薬技術や副作用を回避するためのターゲット選択性の予測手法の開発も進めています。

同時に、個別化医療に役立てるための「ゲノム医療分子シミュレーション基盤」の開発にも取り組んでおります。これまでに、患者の遺伝子データ入力から変異タンパク質の構造モデリングまでをシームレスに行うGUIを開発し、変異タンパク質と薬剤の高精度分子シミュレーション(MP-CAFFEE法)によって、非共有結合型阻害剤の薬剤応答性を予測する計算基盤が実現しました。

さらに、私たちは、実践的な医薬品開発や医療研究を通して、「創薬ビッグデータ統合システム」や「ゲノム医療分子シミュレーション基盤」の予測性能を評価してきました。具体的には、エビジェネティック型抗がん剤、腎疾患治療薬、乾癬治療薬、機能性食品用味覚成分の開発研究に本システムを適用し、リード化合物を創出することに成功しました。また、本システムを活用することで、既存医薬品・診断薬の結合モード、標的選択性、心毒性を予測したことに加えて、がんが薬剤耐性を獲得する多様な分子メカニズムにもアプローチし、*Nat. Commun.*, *Clin. Cancer Res.*,



SAXS実験の結果と、タンパク質立体構造から算出した理論散乱カーブの比較。MD構造が結晶構造と比べ、溶液状態のSAXS実験結果と一致していることがわかる

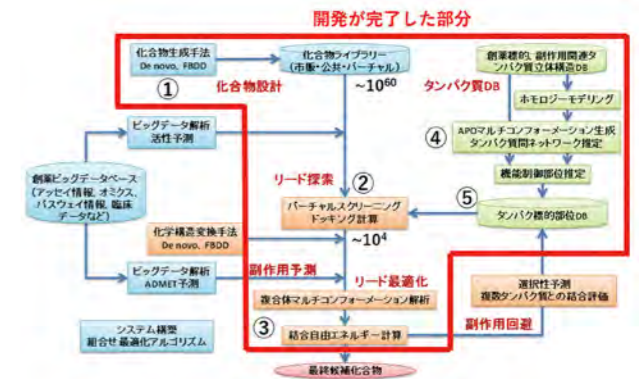


バクテリア細胞質の全原子モデル。タンパク質、RNA、リボゾーム、代謝物、イオン、水などを、1,100万個から1億個の原子を含む複数の構造モデルに関する分子動力学を実施した

解析、細胞環境、核内環境、ウイルス環境のシミュレーションによって、次世代創薬計算手法を確立することにより、革新的な創薬基盤の構築を実現します。

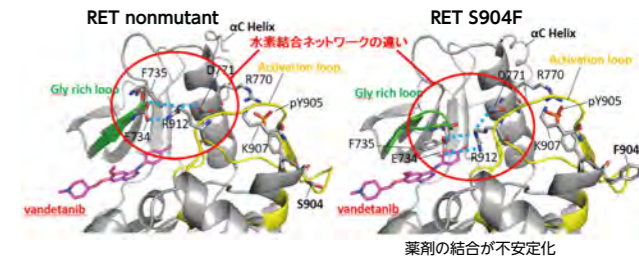
Ebiomedicine, *ACS Chem. Neurosci.*, *Mol. Brain* 誌への論文発表に至りました。以上のことから、スーパーコンピュータ「富岳」に搭載した「創薬ビッグデータ統合システム」や「ゲノム医療分子シミュレーション基盤」を活用することで、Precision Medicineの効率化が十分に見込まれるとともに、長期的には本システムが創出した薬剤候補が医薬品として製品化されることが期待できます。

創薬ビッグデータ統合システムの計算フロー



これまでに、①医薬品シードライブラリの構築に必要な化合物生成手法、②ドッキング計算を用いたバーチャルスクリーニング、③(拡張型)MD計算を用いた化合物結合ポーズおよび結合エネルギーの予測手法、④PPI(タンパク質間相互作用)創薬に必須となるタンパク質複合体構造の高精度予測技術、⑤医薬品結合サイトを予測したタンパク質機能部位データベースを開発した

マイクロ秒スケールの分子動力学シミュレーションによって予測したRET阻害剤の耐性メカニズム



サブ課題A 杉田 有治 理化学研究所 生命機能科学研究センター

サブ課題B 分子動力学計算プログラム GENESIS を高速化

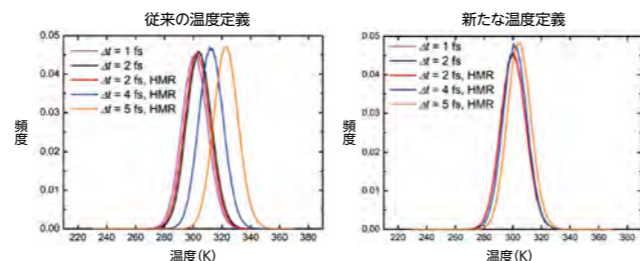
サブ課題C 安定で信頼性の高い長時間分子動力学計算が可能に

分子動力学計算 (MD 計算) は、DNA やタンパク質といった生体分子の形状と運動を原子解像度で映し出すことができ、現在の構造生物学や創薬研究で欠かすことの出来ないツールです。しかし、現在の MD 計算で追跡できる分子運動の時間スケール (マイクロ秒程度) は、タンパク質の会合など細胞中の機能に関係する分子運動 (ミリ秒~秒以上) に比べ未だ短く、このギャップを埋めるために、様々なアルゴリズム開発とプログラムの高速化が進められています。

その一つに、MD 計算の時間ステップ幅 (標準的には 2fs) を大きくして長時間計算を目指すアプローチがあります。私たちは、MD 計算で用いる温度定義を見直すことで、大きなステップ幅を用いて安定した MD 計算を実行できる高精度な時間発展スキームを導出し、理研で開発した超並列分子動力学ソフトウェア GENESIS に実装しました。従来の温度定義は、ステップ幅の 1 次までの精度しかなく、ステップ幅を大きくする

と MD 計算の精度が著しく損なわれてしまう問題がありました。新たな温度定義は、ステップ幅の 3 次までの精度を保つため、大きなステップ幅を用いても、精度を損なうことなく、安定した MD 計算が可能になりました。

5fs のステップ幅を用いて安定で信頼性の高い分子動力学計算が実現すれば、現在標準的に用いられている 2fs のステップ幅を用いた計算と比較して 2.5 倍の加速を実現することになります。ステップ幅の拡大はターゲットとする分子サイズや種類によらず一般的であるため、今後はさらに多数のアプリケーションにこの手法を適用し、分子動力学の安定性や計算結果の信頼性を確認していく予定です。信頼性の高い温度定義と長いステップ幅の



分子動力学計算プログラム GENESIS を高速化
異なる時間ステップを用いた計算における、水中の BPTI タンパク質の温度分布。左が従来の温度定義、右が新たな温度定義を用いた計算結果

実現は一般的な手法の開発であるため、GENESIS だけでなく様々な分子動力学ソフトウェアに本手法を導入することが可能です。このようにして、私たちの開発が研究分野全体の研究促進につながると期待します。

論文発表

Jacwoon Jung, Chigusa Kobayashi, Yuji Sugita "Optimal temperature evaluation in molecular dynamics simulations with a large time step", *J. Chem. Theory Comput.*, 15: 84-94 (2019)

サブ課題A 北尾 彰朗 東京工業大学 生命理工学院

サブ課題B タンパク質複合体の形成過程・解離過程のシミュレーション

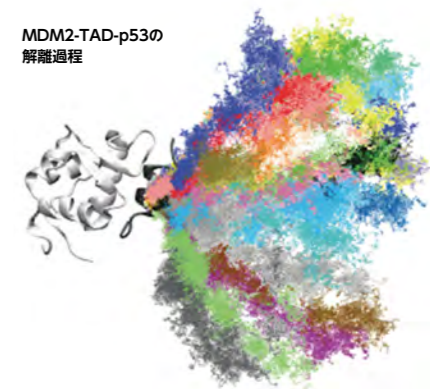
サブ課題C 生体分子システムの長時間ダイナミクス法の開発

生体機能を分子レベルで制御するタンパク質分子は、体の中の色々な場所で働いています。タンパク質分子が酵素反応やシグナル伝達などの機能を発揮し、また様々な分子との相互作用によって機能を変化させるメカニズムを解明することができれば、この知見をタンパク質機能を制御することに用いて、創薬に役立てることが可能になります。このようなメカニズムを明らかにするためには、複数の分子が相互作用し機能を発揮する過程を原子レベルでモニターすることが必要ですが、実験でそれを実行することは容易ではありません。分子シミュレーションはこれを行うことができる有力な方法ですが、原子解像度のシミュレーション法である分子動力学法では通常マイクロ秒程度から最大ミリ秒程度の現象しか追うことができません。

我々の研究では、多数の独立な分子動力学計算を組み合わせた長時間ダイナミクス法によ

て、通常の分子動力学では実行不可能な長時間現象を追うことができるようにし、タンパク質複合体の形成過程・解離過程のシミュレーションを実行し、タンパク質の制御機構を明らかにすることを目的としています。具体的には、並列カスケード選択分子動力学法 (PaCS-MD) を用いてタンパク質複合体の解離シミュレーションや結合シミュレーションを行うことで、解離の経路を明らかにすることができるようになってきました。更にその結果をマルコフ状態モデル (MSM) で解析することで、タンパク質複合体の安定性を定量的に示す標準結合自由エネルギーや、複合体の形成や解離のキネティクスを示す結合速度定数や解離速度定数を予測することができます。既に我々は解離の時間スケールが秒から数時間以上にも及ぶ長時間ダイナミクス現象を定量的に計算することを可能にしました。

これまで酵素リゾチームと糖 triNAG などのタ



ンパク質-低分子複合体や、タンパク質 MDM2 とがん抑制タンパク質 p53 の C 端ドメイン (TAD-p53) などのタンパク質-ペプチド複合体でこれらの計算は成功しています。更に大きなタンパク質-タンパク質複合体に研究対象を拡張することが現在の課題であり、既にこれに成功しつつあります。

サブ課題A 杉田 有治

サブ課題B タンパク質のリガンド結合過程を超高精度で予測

サブ課題C 副次的な結合状態や過渡的中間体の構造と役割が明らかに

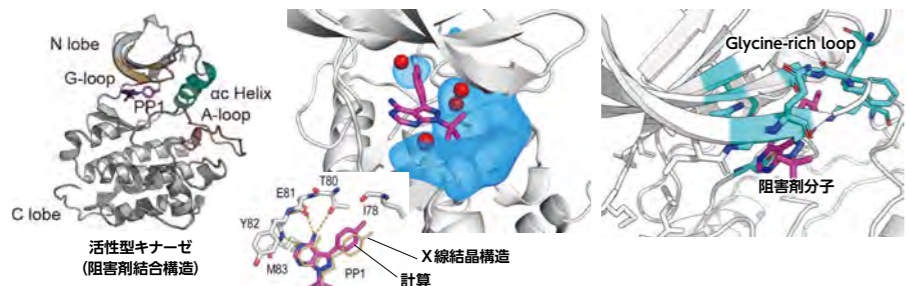
生体内のタンパク質は、ホルモンや増殖因子など様々な基質分子 (リガンド) と結合することで活性化し、細胞の多様な機能を調整しています。タンパク質による分子認識は、生物学のみならず創薬分野でも中心的な課題の一つです。分子認識の仕組みは、従来、古典的な「鍵と鍵穴」モデルで説明され、X 線結晶構造解析により原子解像度での理解が進みました。一方で、これらの情報だけでは説明できないことも多く、タンパク質やリガンドの構造柔軟性を考慮したモデルが多数提案されています。最近の薬剤化合物の設計でも、標的タンパク質への薬剤分

子の結合親和性に加え、結合サイトに留まる時間 (滞在時間) が指標として用いられています。分子動力学計算は、溶媒効果やタンパク質の構造柔軟性を露わに考慮することで、タンパク質のリガンド結合や会合プロセスを高精度に予測する手段として期待されています。しかし、現状の分子動力学計算では、専用計算機を用いても、リガンド結合を数回観測するのが精一杯で、十分な統計データに基づいた理解を得るのは困難です。私たちは、2 次元レプリカ交換分子動力学法 (gREST/REUS 法) を用いて、一度の計算でタンパク質キナーゼ質への阻害剤結合を多

数回観測することに成功しました。gREST 法を用いることで、阻害剤 (リガンド) とタンパク質の結合サイト周辺の構造の揺らぎが効率的に取り込まれ、リガンドの結合・脱離頻度は大幅に増幅します。X 線結晶構造を、水分子の位置も含めて超高精度で再現するだけでなく、副次的な結合構造や会合体形成の様子を捉えることも可能になりました。その結果、タンパク質キナーゼへの阻害剤結合では、初期会合状態における Glycine-rich loop との相互作用が結合の成否を左右することがわかりました。現在の阻害剤設計は主に X 線結晶構造に基づいており、このように実験的に捉えるのが困難な結合プロセスを明らかにすることで、新たな設計指針の創出が期待されます。この手法は理研で開発している分子動力学ソフトウェア GENESIS に導入されており、様々な生命現象の解明に利用することができます。

論文発表

Motoshi Kamiya and Yuji Sugita "Flexible Selection of the Solute Region in Replica Exchange with Solute Tempering: Application to Protein-Folding Simulations" *J. Chem. Phys.*, 149: 072304 (2018)
Suyong Re, Hiraku Oshima, Kento Kasahara, Motoshi Kamiya, and Yuji Sugita, submitted.



タンパク質のリガンド結合過程を超高精度で予測
gREST/REUS 法で予測したタンパク質キナーゼと阻害剤分子の結合構造 (中央) および初期会合状態の構造 (右)

サブ課題A 林 重彦 京都大学 大学院理学研究科

サブ課題B 薬剤耐性の分子機構の理解に向けた量子化学的手法の開発

サブ課題C ハイブリッド QM/MM 自由エネルギー法

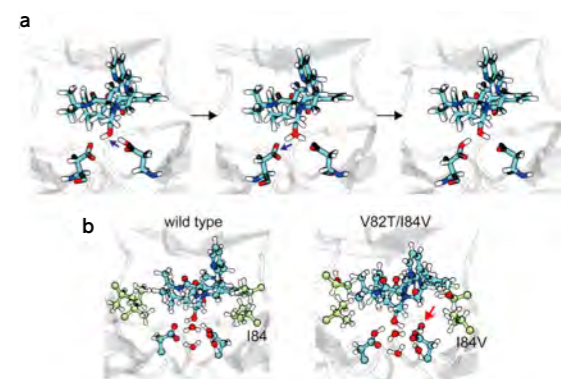
本課題では、タンパク質の薬剤分子結合に対して、量子化学的手法を用いたハイブリッド非経験的 QM/MM 自由エネルギー法に基づく高精度な結合エネルギー計算法の開発及び適用を行いました。特に、薬剤耐性の分子機構の理解に向けて、薬剤耐性が深刻である HIV プロテアーゼに対して、薬剤分子結合と酵素活性に関する解析手法の開発を行いました。

HIV プロテアーゼの機能阻害をする薬剤分子は、プロテアーゼ活性の反応遷移状態を模した遷移状態アナログ分子です。酵素は反応遷移状態に特異的に強い結合能を有するため、有用な薬剤分子の基本骨格として、反応遷移状態の分子構造を有する遷移状態アナログ分子が用いられます。このような遷移状態アナログ分子結合による機能阻害に対する薬剤耐性の発現には、アミノ酸変異における薬剤分子結合能の低下に加えて、酵素活性の保持も必要な条件となります。従って、それらのアミノ酸変異による薬剤分子結合能と酵素活性の両者を同時に解析することにより、薬剤耐性の分子機構の理解や耐性に強い薬剤設計への指針が得られると期待されています。

アミノ酸変異による薬剤分子結合能と酵素活

性の両者を同時に解析するため、まず、HIV プロテアーゼの Indinavir 薬剤分子結合状態に関する研究を行いました。HIV プロテアーゼはホモダイマーであり、そのインターフェースにある酵素反応部位に触媒活性に関わる二つのカルボン酸側鎖 (Asp25) が存在します。このカルボン酸側鎖のプロトン化状態は、薬剤結合能に大きく影響を与えると考えられますが、そのプロトン化状態に関する実験的情報は得られていません。

そこで、非経験的 QM/MM 自由エネルギー法を用いて、Indinavir 結合状態における触媒活性カルボン酸側鎖の二つのプロトン化状態の解析を行ったところ、薬剤耐性変異体の一方の初期プロトン化配置から出発した自由エネルギー構造最適化計算において、自発的なプロトン移動による他方のプロトン化状態への変化を観測し、変異体におけるプロトン化状態を決定することに成功しました。また、天然基質分子のプロテアーゼ反応活性の解析のために、反応始状態と活性中間状態の自由エネ



HIV プロテアーゼの QM/MM 自由エネルギー計算。a は V82T/I84V 薬剤耐性変異体の QM/MM 自由エネルギー最適化計算における自発的なプロトン移動。b は野生型及び V82T/I84V 薬剤耐性変異体の活性触媒部位における水分子の配位構造

ギー最適化構造を QM/MM 自由エネルギー計算により決定することができました。その結果、活性中間状態において現れる基質分子の窒素原子上の孤立電子対への水分子の強い水素結合を明らかにすることができました。このような自発的なプロトン移動や反応中間状態にて現れる孤立電子対への水の水素結合は通常の古典力場では観測できませんが、本手法の QM/MM 自由エネルギー計算を用いることにより観測することが可能になりました。

サブ課題A 高田 彰二 京都大学 大学院理学研究科

サブ課題B ATP依存クロマチンリモデラーによる
サブ課題Cヌクレオソームスライディング機構の解明
粗視化モデリング

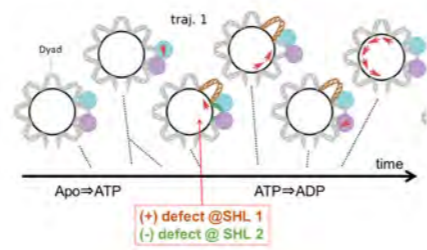
ヒトなどの真核生物の染色体・クロマチンは、ヌクレオソームが数珠状に連なったポリマーであり、ゲノムDNA上におけるヌクレオソーム形成位置は、ゲノムDNA配列による静的な効果およびクロマチンリモデラー等による動的な作用によって巧みに制御されていることがわかっています。そこで、クロマチンリモデラーがどのような作用でヌクレオソームをスライディングさせるのか、という問題は現在、極めて盛んに研究されています。特に2017年から2019年春までに、クライオ電顕によるリモデラーとヌクレオソーム複合体構造が相次いで報告されました。我々は、このクライオ電顕構造に基づいて、粗視化分子モデルを適用してクロマチンリモデラーによるヌクレオソームスライディングを再現し、その詳細な分子機構を研究しました (Brandani & Takada, PLoS Comp. Biol. 2018)。

まず、Chenらがクライオ電顕により決定したリモデラー Snf2とヌクレオソームの複合体構造をもとに、ATP加水分解と共役したSnf2の尺

取虫運動を実現するシミュレーションモデルを構築しました。このモデルリモデラーをヌクレオソーム上に結合させ、ATP加水分解1サイクルのシミュレーションを100回実施しました。

その結果、Snf2はDNA上を1加水分解当たり1塩基対だけ移動し、同時にDNAはヒストン8量体に対して1塩基対分だけ移動したことが確認できました。そして1サイクルの後は、Snf2はヒストン8量体に対して同じ位置に戻っていることがわかりました。すなわち、この過程を通じてヌクレオソーム上のDNAだけが1塩基対スライディングし、それ以外は同じ構造状態にもどる過程を実現することに成功しました。分子シミュレーションで、クロマチンリモデラーがヌクレオソームをスライディングさせることに成功したのは、本研究が初めてです。

シミュレーションからは、クロマチンリモデラーがどのようにヌクレオソームをスライディングさせるのか、その分子機構の詳細を分析することができます。Snf2リモデラーにATPが結合した



クロマチンリモデラーによるヌクレオソームスライディングの分子機構 Snf2のロープ1 (水色)、ロープ2 (紫)、DNAの+型巻き数欠損 (橙色)、DNAの-型巻き数欠損 (緑色)、DNAの動き (赤矢印)

際、2つのロープが閉じて、ロープ1が過渡的にヒストン8量体に対して回転します。その後、DNAの一部がヒストン8量体に対して移動しDNAに1対のtwist defect (巻き数欠損)を生成します。すなわち、ロープ1の前方ではDNA1巻き当たり11塩基の+型欠損 (橙色)、ロープ1の後方ではDNA1巻き当たり9塩基の-型欠損 (緑色)を生じ、その後、まず後方に生じた-型欠損は、それより後ろのDNAを1塩基分引き込むことにより、欠損は解消します。その後、+型欠損がロープ1前方のDNAを1塩基分押しこむことにより、この欠損も解消します。その結果、全領域のDNAは、リモデラーの前方に1塩基対スライディングしたことになります。我々の提案したスライディング機構は、その後相次いで発表された実験論文とも整合的であり、確からしいものであることがわかりました。

サブ課題A 池口 満徳 横浜市立大学 生命医学研究科

サブ課題B リガンド結合などが生み出すタンパク質の動きを知り、計算創薬へ活かす
サブ課題C 自由エネルギー計算法の開発、動的分子機能の解析

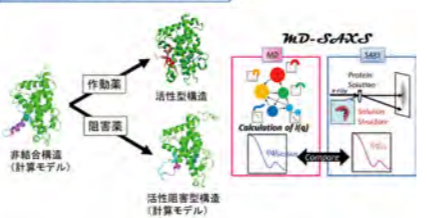
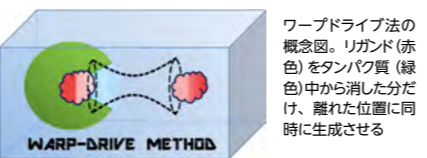
創薬標的タンパク質などでは、リガンド結合に伴って、動的に構造変化をして機能を果たしていることがしばしばあります。核内受容体であるビタミンD受容体は骨粗鬆症の標的タンパク質として知られていますが、作動薬が結合すると一部のヘリックスが構造変化を起こして活性型構造をとります。疾病によっては阻害薬が必要になりますが、これまで知られている活性阻害型の結晶構造は、活性型とほぼ同じ構造になっており、活性阻害の構造的機構がわかりませんでした。そこで、分子動力学シミュレーション (MD) を使って、阻害薬が結合した状態の動的構造変化を解析しました。MDとタンパク質の溶液中の構造の情報を得る手法であるX線溶液散乱実験 (SAXS) を連携させたMD-SAXS法をもちいて構造探索を行ったところ、活性阻害型として合理的な構造モデルが得られました。「京」の計算能力を活かし、大量のトラジェクトリを統合して長時間の動きを解析できるマルコフ状態遷移モデル (MSM) を導入し、MD-SAXS法を拡張する研究も行いました。溶液中では、タン

パク質はゆらゆらと動いており、細かな構造変化が絶えず起こっています。MDを沢山行い、細かな構造変化の情報を得たのち、MSMで統合し、それぞれの構造が、どのぐらいの頻度で出現するかを調べました。その結果、実験と合う構造の頻度を考慮した構造モデルが提案できるようになりました。

「富岳」(ポスト「京」)では、リガンドが結合したタンパク質の構造変化を、沢山の種類のリガンドで解析できると期待しています。もし、活性型構造だけがわかっている場合でも、阻害薬を結合させたMDにより、自発的に活性阻害型構造へ構造変化するのであれば、動的情報から活性を理解できます。自発的にリガンドの活性に応じた構造変化が起こるのか、GENESISに実装されている拡張アンサンブル手法を用いて研究しています。

構造変化がシミュレーションできたら、リガンドの結合の強さを正確に計算することも必要になってきます。影響が長距離に及ぶ静電相互作用の扱いは、結合自由エネルギー計算の精度に影響

することが知られていました。結合自由エネルギーは、リガンドをタンパク質に結合した状態から消していき、遠く離れた位置へ生成していく過程を順番に計算して求められるのですが、消す/生成する過程で生じる系の総電荷の変化が、精度に影響していることがわかりました。そこで、系の総電荷が変わらないように、消す/生成する過程を同時に行うワーブドライブ法を開発し、高精度な計算ができるようになりました。



ビタミンD受容体の活性調節機構モデルとMD-SAXS法、MD-SAXS法で得られた非結合構造と活性阻害構造モデル

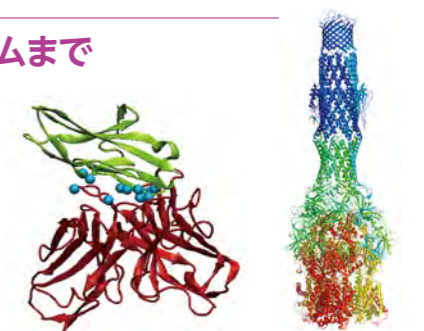
サブ課題A 山下 雄史 東京大学先端科学技術研究センター

サブ課題B 抗体医薬品の開発支援から薬剤耐性のメカニズムまで
サブ課題C タンパク質間相互作用のメカニズム解明

タンパク質間相互作用は、多くのタンパク質が機能を発揮するメカニズムの根幹にあるものです。抗体と呼ばれるタンパク質は、ウイルスや細菌のタンパク質を見極めて結合することで、免疫系を活性化して体を防御しています。医薬品開発においても、抗体が持つタンパク質を認識する能力は有用で、医薬品 (抗体医薬品) としてがん治療にも応用されています。例えば、トラスツズマブ (商品名:ハーセプチン) は、乳がん細胞表面に発現しているHER2と呼ばれるタンパク質に結合するため、乳がん治療に使われます。近年、注目を集めたニボルマブ (商品名:オプジーボ) もPD-1というタンパク質を認識して結合する抗体医薬品の1つです。したがって、タンパク質間の相互作用を理解することは、生命現象の理解を深めるだけでなく、病気を治療する薬の開発にもつながります。我々は、スーパーコンピュータを活用して、抗体の分子認識のメカニズムを探るとともに、その分

子認識力をいかに高められるかを研究しています。我々の分子動力学シミュレーションの結果は、抗体が抗原タンパク質を強く特異的に認識するメカニズムは、静的な「鍵と鍵穴」描像では理解できないことを示しており、特に、抗原と抗体の間にある水分子は結合エントロピーを制御する重要な因子であることがわかってきました。

一方で、近年社会問題となっている院内感染や末期がん、再発がんにみられる、(薬が効かない) という薬剤耐性化にもタンパク質間相互作用が重要です。薬剤耐性を獲得したがん細胞や細菌細胞では、薬を細胞外へ放出する機能を持つ膜タンパク質 (多剤排出トランスポーター) を発現しています。この多剤排出トランスポーターは、複数のタンパク質と複合体を形成して、各コンポーネントのタンパク質間相互作用が薬剤排出の機能を調節しています。したがって、タンパク質間相互作用の観点から多剤排出トランスポーターのメカニズムを解明することは、



肝臓がんに見られるタンパク質 ROBO1のIg5領域 (緑)とそれを認識する抗体B5209B (赤)。水色の球は抗原抗体界面に入り込んだ水分子
巨大な多剤排出トランスポーター複合体 (AcrB-AcrZ-TolC複合体)

薬剤耐性問題の解決にもつながります。我々は、複数のコンポーネントから成る巨大な多剤排出トランスポーター複合体に脂質膜・水分子の環境を加えた超巨大分子系を構築し、分子動力学シミュレーションで多剤排出のメカニズムに迫っています。

このような抗体や多剤排出トランスポーターなどの研究を通して、スーパーコンピュータの活用ノウハウやタンパク質間相互作用の解析法・設計法などへの取り組みもおこなっています。

サブ課題A 篠田 渉 名古屋大学 大学院工学研究科

サブ課題B ウイルス標的創薬シミュレーションと粗視化力場による分子シミュレーション
サブ課題C ウイルス標的創薬計算技術の開発

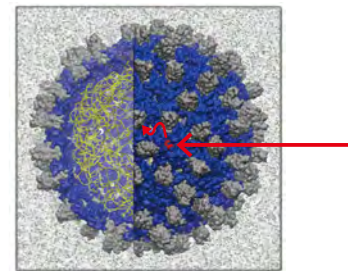
ウイルス環境の分子モデリングによる再現・構築とウイルスカプシドと抗ウイルス剤の相互作用解析に基づく創薬計算技術の開発を行っています。ウイルスの中でもB型肝炎ウイルス (HBV) に注目しています。世界で2億5700万人がHBVに慢性的に感染しており、毎年88.7万人もの命が奪われています。現在、最も一般に使われている抗B型肝炎薬は、ウイルスカプシド内部に侵入しプレゲノムRNAからDNAへの逆転写を阻害する逆転写酵素阻害剤です。しかし、現在有効な抗ウイルス薬に対しても、効能に個人差があり、有効な場合でも薬剤耐性ウイルスの出現により効かなくなるため、新薬の継続的开发が必要です。

試行錯誤的な新薬の開発には自ずと限界があり、分子シミュレーションによって得られるHBVカプシドの分子論的な知見・物性の理解に立脚することで、より効率的な新薬開発への貢献を目指しています。このため、RNA含有のHBVカプシドのモデル構造を、実験情報 (動径電子密度分布、pgRNAの末端位置) を再現するように構築し、生理条件下での大規模計算を実現しました。スーパーコンピュータ「京」を用いる

ことで、約800万原子に及ぶHBVカプシドの全体系を全原子分子動力学計算を200ns行いました。分子動力学シミュレーションによって生成される原子の軌跡から、分子構造や運動に関する知見が得られますが、ここではカプシドが形成する電場の解析をしました。

創薬の対象である逆転写酵素阻害剤は、細胞中でキナーゼによって三リン酸化され、大きな負電荷を持ちます。負電化した阻害剤がカプシドにどのように吸着・吸収されるのかを知る必要があります。電場解析により、阻害剤はカプシドのスパイクを避けてフロアと呼ばれるカプシドの平らな表面付近に近づき、表面上を拡散してカプシド細孔に近づくと予想されます。イオン透過の解析やカプシド部分系の自由エネルギー解析などから、カプシドの三回回転対称軸周りに存在する細孔に阻害剤が入っていく可能性が高いと示唆されています。

さらに、本グループで開発した粗視化分子モデルによる分子動力学シミュレーションにより、阻害剤のカプシド侵入の様子を計算しました。この粗視化分子モデルは、全原子モデルの構造や界面・溶媒和自由エネルギー等の熱力学



B型肝炎ウイルスのヌクレオカプシドへの阻害剤の吸着・吸収。カプシドタンパクのスパイクを灰色、フロア部分を青、pgRNAを黄色、阻害剤を赤で示した。周辺のイオンは小さなドットで表示している。赤の矢印は予想される阻害剤の吸収経路の模式図

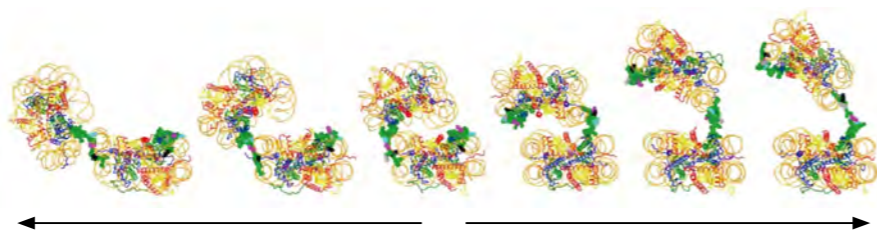
量を再現するように設計したものです。粗視化分子動力学シミュレーションの結果は、上記の阻害剤の振る舞いの予測と一致しており、阻害剤が三回回転対称軸周りの細孔を抜けて、カプシド内部のRNAに到達する様子をシミュレートすることができました。カプシドの薬物吸収機構の解明は、同種の阻害剤の設計指針を与えます。また、この大規模系における分子シミュレーションの成功は、ウイルスカプシドを薬物搬送システムに使うなどの用途においても、同様の計算技術が有効に適用できることを示唆しており、今後

サブ課題A 河野 秀俊 量子科学技術研究開発機構 量子ビーム科学研究部門 関西光科学研究所 量子生命科学研究所 生体分子シミュレーショングループ

サブ課題B DNA動態変化と遺伝子発現メカニズムの解明

サブ課題C 核酸—タンパク質相互作用制御

DNAがヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソーム構造は、真核生物のゲノムの基本構造です。ヌクレオソーム同士がコンパクトにパッキングして、ゲノムDNAは細胞核内に収納されています。近年、このパッキング状態（クロマチン状態）の変化と遺伝子機能の発現制御が深く関わっていることが明らかになってきましたが、依然としてヌクレオソーム同士のパッキング状態やその状態を変えるために必要なエネルギーについてはよくわかっていません。また、ヌクレオソームを構成するヒストンタンパク質にはバリエーションが存在し、さらに、ヒストンタンパク質は翻訳後に修飾を受けるので、ヌクレオソーム構造体にもさまざまなバリエーションが存在します。私たちは、並列かつ独立に実行した多数の全原子分子動力学シミュレーション計算結果を統合した構造アンサンブルを解析する方法（メタダイナミクス法の一種であるABMD自由エネルギー計算法と、物理的並列性を利用した並列計算法であるマルチウォーカー法を組み合わせた手法）を開発し、ヌクレオソームからDNAが解離したりスタックしたダイヌクレオソーム（2つのヌクレオソームがパッキングし



2つのヌクレオソームの構造は、ヒストンH4のテールの相互作用の仕方によって変わる。2つのヌクレオソームの解離の様子。真ん中のスタックした状態から、右開きのパス（図の左半分）と左開きのパス（図の右半分）、平行に解離（図は省略）がある。H4テール（緑）とDNAの相互作用の仕方によって、解離のパスが変わる。

た状態）から解離したりする状態変化の自由エネルギー地形を明らかにしました。2つのヌクレオソームのスタッキング状態の変化（構造遷移）には、さまざまなパスがあることが示されましたが、このパスの多様性は、ヒストンH4のN末端領域（以下、H4テール）と隣接するヌクレオソームとの相互作用の仕方に応じて生じていることがわかりました。H4テールを切ったシミュレーションでは、解離に要する自由エネルギーが負になったことから、H4テールが安定なパッキング状態の維持に不可欠であることもわかりました。これらの結果は、ヌクレオソームの

集合体である染色体の構造形成にヒストンH4のテールが大きく寄与することを示唆しています。また、予想に反して、二つのヌクレオソームの解離自由エネルギーはヌクレオソームの配向によらず同程度あることや、原子の揺らぎは解離状態とパッキング状態で同程度であることなどがわかりました。これらの結果は、エネルギー的に多様な構造が形成されうること示しています。今後は、さまざまなバリエーションのヌクレオソームの動態やそれらが繋がった状態での動態を明らかにすることで、クロマチン動態変化と遺伝子発現の関係を解明していきます。

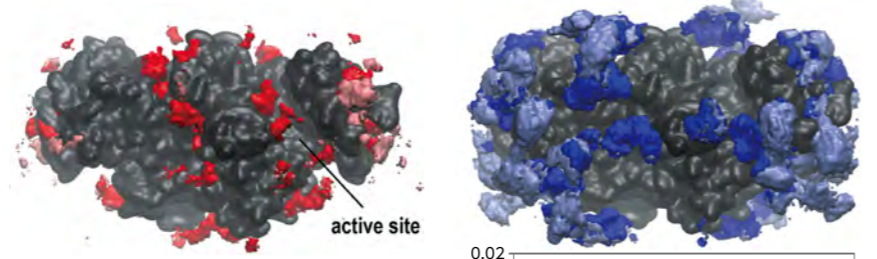
サブ課題A 杉田 有治 理化学研究所 生命機能科学研究センター

サブ課題B 混雑環境でタンパク質のリガンド結合を観測

サブ課題C 細胞内で働くタンパク質の構造と機能発現機構の解明に向けて

細胞質内部は、タンパク質、RNAなどの生体高分子、ATPやアミノ酸などの代謝物、イオンなどの生体分子がひしめき合っています。生体高分子の濃度は100~400g/Lと言われており、試験管内の希薄な溶液条件とは大きく異なります。細胞内にあるタンパク質は、非常に混み合った環境（混雑環境）の中で適宜基質分子（代謝物やタンパク質）を認識して機能を果たしています。しかし、混雑環境でのタンパク質の構造、動態、機能発現のメカニズムは実験的にも理論的にも解明が難しく、原子、分子レベルの解像度では十分に理解されていませんでした。私たちはこれまで、理研で開発している分子動力学ソフトウェアGENESISをスーパーコンピュータ「京」上で利用し、世界最大級かつ最高解像度のバクテリア細胞質モデルを作成しました。本研究では、それらの成果に基づき、長時間分子動力学計算により、混雑環境でタンパク質がリガンド結合する様子を捉えることに成功しました。ウシ血清アルブミン存在下の混雑溶液

と希薄溶液中でのタンパク質キナーゼの阻害剤結合の解析から、混雑環境と希薄環境とで阻害剤結合のメカニズムが異なっていることを明らかにしました。混雑環境でのタンパク質—タンパク質相互作用が、タンパク質構造だけでなく、リガンド結合にも影響を及ぼすことを原子解像度で明らかにしたのは初めてであり、細胞内で働くタンパク質の構造と機能を理解する足がかりとなります。タンパク質が固有の立体構造により固有の機能を発現するという従来の考え方に加え、今後は環境要因もきちんと考察していく必



混雑環境でタンパク質のリガンド結合を観測。希釈環境（左）と混雑環境（右）における、タンパク質表面のリガンド分子の分布。青と赤はリガンド分子の分布を、水色は混雑分子との重なりを示す。

要があることを示しています。スーパーコンピュータ「京」や「富岳」を用いた大規模なスケールの分子動力学計算は、これらの問題と連動し、生命現象の新しい理解に貢献すると期待します。

論文発表

Isseki Yu, Takaharu Mori, Tadashi Ando, Ryuhei Harada, Jaewoon Jung, Yuji Sugita, Michael Feig. "Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm", *eLife*, 5:e19274 (2016)

サブ課題A 奥野 恭史 京都大学 大学院医学研究科/理化学研究所 生命機能科学研究センター

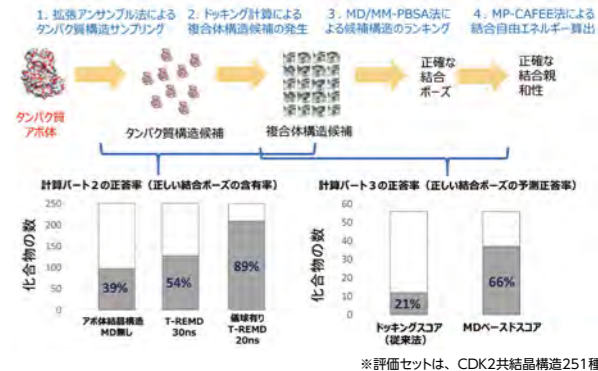
サブ課題B 創薬ビッグデータ統合システムの開発と創薬・ゲノム医療への応用

サブ課題C 高精度薬剤デザイン

近年、製薬業界では研究開発費が増え続けていることに加えて、医薬品開発が容易なターゲット疾患のほとんどは開発しつくされており、新薬を創出することが難しい状況となっています。従って、薬のつくり方を革新し、薬効が高く副作用の少ない新薬を効率的に創出するために、コンピュータ予測に大きな期待が寄せられています。我が国でも、スーパーコンピュータ「京」の後継機であるスーパーコンピュータ「富岳」の開発・整備が現在進められており、私たちは「富岳」のスケールメリットを最大に活かし、膨大な候補化合物と複数の創薬標的タンパク質から成る大規模な組み合わせの中から、特定のターゲット疾患に最適な医薬品候補化合物を予測する「創薬ビッグデータ統合システム」を開発してきました。さらに、本システムを実際の創薬開発およびゲノム医療に適用してきました。本システムは、タンパク質—化合物ドッキング計算と分子動力学（MD）シミュレーションの組み合わせによって、大規模な化合物ライブラリから標的タンパク質に対して高い結合親和性を有する医薬品候補化合物を予測します。1化合物あた

りの計算フローは図に示す4つのパートに分かれます。これまでに私たちは、計算パート1~4の技術開発を重点的に行ってきました。1~3では、化合物結合ポケットが閉じているタンパク質アポ構造を出発点とした場合でも化合物結合ポーズを正確に推定できる手法を開発しました。また4では、MP-CAFE法に基づいて、タンパク質の立体構造柔軟性の影響を加味して結合親和性をより正確に予測する手法を開発しました。

本システムを活用した応用研究では、計算パート4をALK・RET・EGFRといったがんタンパク質のアミノ酸変異によって引き起こされる抗がん剤耐性の度合を精密に予測することに成功しました。さらに、がんを始めとする様々な疾患を対象とした治療薬開発に本システム（の一部）を適用し、結合活性が高いと予測した化合物群の



医薬品候補化合物1つあたりの計算フロー。行1において、医薬品が結合していないタンパク質アポ構造を出発点とした場合には、シミュレーション中に薬剤結合ポケットが閉じてしまう。そこで我々は、仮想リガンドを結合させてポケットを広げる「Virtual Ligand Method（儀球有りT-REMD）」を開発した。その結果、正しい化合物結合ポーズの発生率が上昇し（行2、左下の棒グラフ）、MDシミュレーションに基づいた結合ポーズ候補のランキングによって予測正答率を従来法よりも大幅に上昇させる事に成功した（行3、右下の棒グラフ）。※評価セットは、CDK2共結晶構造251種

サブ課題A 広川 貴次 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター

サブ課題B 分子シミュレーションを活用した薬剤作用点の解析と創薬応用

サブ課題C 機能制御部位データベースの開発

急増するタンパク質立体構造解析技術の発展により、創薬標的タンパク質の構造生物学データを起点としたStructure-based drug designによる創薬支援研究が本格的に促進されています。しかし、構造生物学データの中には、特定の条件や環境に依存した構造情報により、そのままの状態では創薬に重要な機能部位や化合物制御部位の同定が難しいものがあり、その結果折角の構造データも創薬標的としての可能性が少なく判断されかねません。本研究では、構造データと分子シミュレーションやモデリング技術を融合することにより、機能部位や化合物制御部位の予測技術の開発と応用研究に取り組んできました。成果の一つとして、初期肺腺がんにおける標的タンパク質間相互作用阻害薬探索があげられます。実施内容としては、標的タンパク質であるSFNとSKP1の単体の構造から、タンパク質—タンパク質ドッキング計算でSFN-SKP1複合体を予測し（図）、次に複合体モデルに基づき、

SFNタンパク質内のSKP1結合部位周辺に存在するポケットのドラッグアビリティをコンピュータで評価しました。その結果、低分子結合が可能であると判断されたため、SKP1と競合する医薬品候補となりうる小分子化合物を、既存薬データベースDrugBankからインシリコスクリーニングし、候補化合物の同定を行いました。候補化合物は、共同研究先の筑波大学で様々な生化学実験で評価が行われ、その結果、二つの既存薬において特に強い阻害活性を持ち、さらにヌードマウスを用いた腫瘍抑制効果を有することが確認されました（Aya S-I et al., Clin Cancer Res. 2019）。タンパク質間相互作用阻害剤の探索は、化合物制御部位の探索も含め、難易度の高い創薬アプローチとされていますが、複合体モデリング技術やドラッグアビリティ解析を用いることで単量



タンパク質複合体モデリングを活用した機能部位予測と制御化合物のインシリコスクリーニング

体構造データのみから化合物の同定までを見事に橋渡ししたことになります。今後は、最新のタンパク質構造サンプリング技術と連携し、タンパク質構造遷移中間体や、折り畳み中間体における機能部位や薬剤制御部位予測法を展開し、アロステリック阻害剤や、新規創薬標的タンパク質の同定に貢献できると考えています。現在、フィージビリティスタディとして、ERK2タンパク質を標的に、不活性型から活性型への構造変化中間体における薬剤作用点の同定と制御化合物の発見を目指し、GENESISを用いたストリング法計算と機能制御部位予測とインシリコスクリーニングに取り組んでいます。

サブ課題A 津田 宏治 東京大学 大学院新領域創成科学研究科

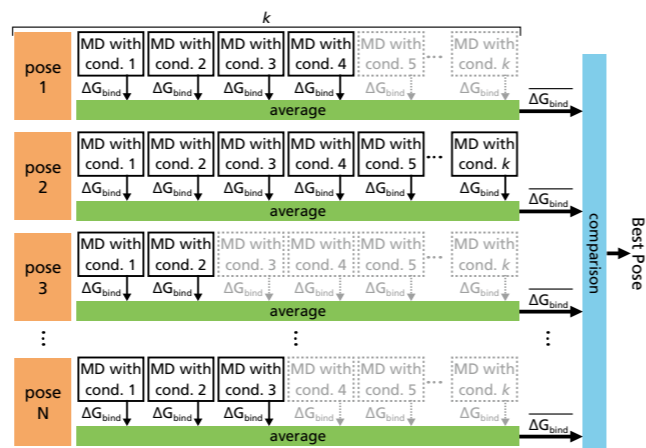
サブ課題B 機械学習とドッキングシミュレーションの融合による医薬品候補化合物探索システムの構築

サブ課題C 創薬関連ビッグデータ

本研究では、膨大なタンパク質構造と化合物の組み合わせから医薬品候補化合物を高速に探索する機械学習を基礎としたシステムを構築することを目的としています。通常の創薬シミュレーションでは多数の組み合わせに対して、網羅的に計算を行うため、大きなスーパーコンピュータを用いても、試せる組み合わせの数が限られています。機械学習を用いて、組み合わせを絞り込むことで、「富岳」(ポスト「京」)の能力をより一層活用することが可能になります。本成果では、機械学習の一種である最適腕特定アルゴリズム(best arm identification)をMMPBSA(Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area, 結合自由エネルギー変化を求めるための手法)に基づくリガンド最適ポーズの同定に用いることで、大幅な高速化を達成しました。通常の最適ポーズ推定では、最初に複数の初期位置を定め、各位置の自由エネルギー計算を行い、最も自由エネルギーが小さいものを採用します。その自由エネルギー計算は一度の分子動力学計算(MD)では行うことはできず、各初

期位置について複数の条件(初速)からMDを行い、得られた自由エネルギーの全条件に関する平均をとる必要があります。このとき、最終的に採用されない初期位置に関するMD計算は無駄となるため、できるだけ早く打ち切ることが望ましく(図)、提案アルゴリズムでは、最適になる確率をMDを繰り返しながら推定することで、見込みのないものに関しては、MD計算を省くことができます。

そこで3種類のタンパク質(cyclin-dependent kinase 2, heat shock protein 90 alpha, coagulation factor X)と、8種類のリガンドからなるデータセットに対して提案手法を適用したところ、均等サンプリングに比べて1.76~6.67倍の高速化を達成することができました。また、最



提案アルゴリズムでは、機械学習による予測を用いて、最適でないポーズに関しては無駄なMD計算を行わない。それにより、最適ポーズを逃すことなく、大幅な高速化が達成できる

適ポーズと、それに次ぐポーズの自由エネルギー差が小さく、最適ポーズを特定し難いケースの方が、高速化率が大きいことも確認できました。本手法をさらに大規模な問題に適用することで、創薬研究において、限られた計算資源を最大限に生かすことができるようになって考えています。

サブ課題A 北尾 彰朗 東京工業大学 生命理工学院

サブ課題B タンパク質複合体の立体構造予測

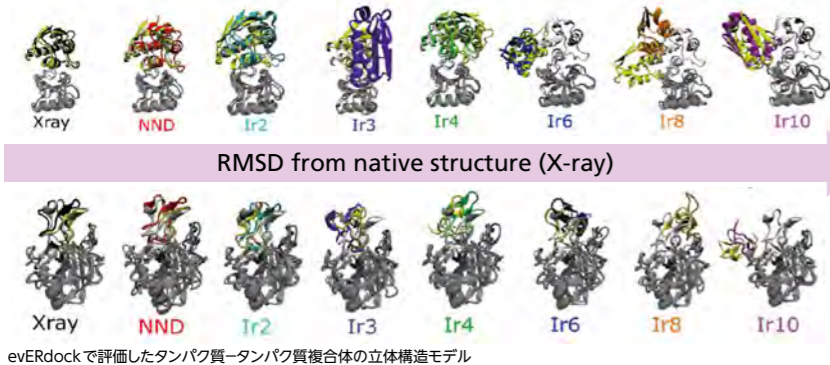
サブ課題C 標的分子ネットワーク

タンパク質は他のタンパク質を含めた様々な分子と相互作用し、より高次の構造体・複合体を構築し、また機能を発揮あるいは抑制することができます。これらの分子ネットワークにおいて形成される膨大な複合体の立体構造は、多くの場合に解明されていません。なぜなら形成される複合体は必ずしも構造生物学の対象となるような安定な構造体ではなく、しばしば過渡的に形成されるからです。また安定な複合体であっても、構造決定には大きな実験的なエフォートが不可欠です。そこで計算から生体分子複合体を予測す

るドッキングが創薬分野で注目を集めてきました。しかし、タンパク質-タンパク質複合体の予測では、デコイと呼ばれる予測したモデル構造の中からもっともらしいものを選び出すことが未だ困難です。これはタンパク質-タンパク質複合体デコイの場合、従来結合自由エネルギーを正確に計算することが難しく、主に簡易的なスコアリング関数で置き換えていたことに起因しています。このため、仮に正解に近いデコイが生成できていたとしても、それを正しく評価して妥当なモデルとして選び出すことが困難だったのです。

しかし、全原子モデルでデコイの結合自由エネルギーが正しく評価できれば、タンパク質-タンパク質複合体のもっともらしい構造モデルを選び出すことができるようになります。

そこで我々は全原子モデルでデコイの結合自由エネルギー差を計算し、もっともらしい複合体モデルを選び出すことを可能にするevERdock法を開発しました。我々は、大きな分子が対象であっても、ナノ秒程度の短時間の分子動力学計算の結果から溶媒自由エネルギーの計算を可能にするエネルギー表示法(ER法)を応用し、大量のデコイ間の結合自由エネルギー差を評価し、妥当な複合体モデルを選択することを可能にしました。このevERdock法は1モデルあたりの計算量が少ないので、1複合体あたり数百のデコイモデルを評価することが可能であることも実証しています。本プロジェクトではデコイを最適化することや複数回計算を行うことで、精度の向上を行っており、現在、更に津田グループと協力して機械学習を導入し、計算量をより軽減する研究を行っています。



evERdockで評価したタンパク質-タンパク質複合体の立体構造モデル

サブ課題A 寺田 透 東京大学 大学院情報学環

サブ課題B 分子シミュレーションを用いた薬剤と心筋イオンチャネルの相互作用の予測

サブ課題C 生体系マルチスケールモデリング

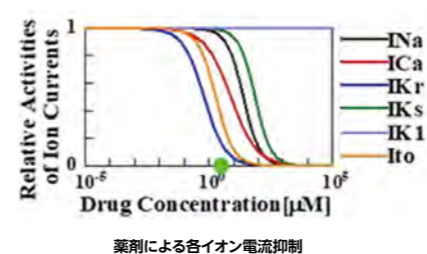
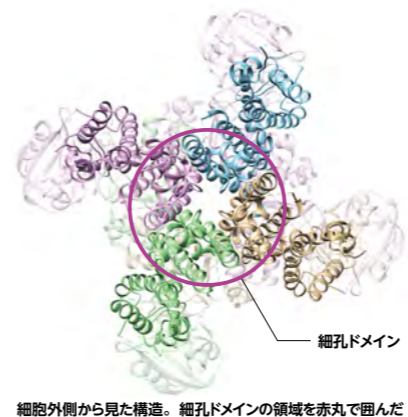


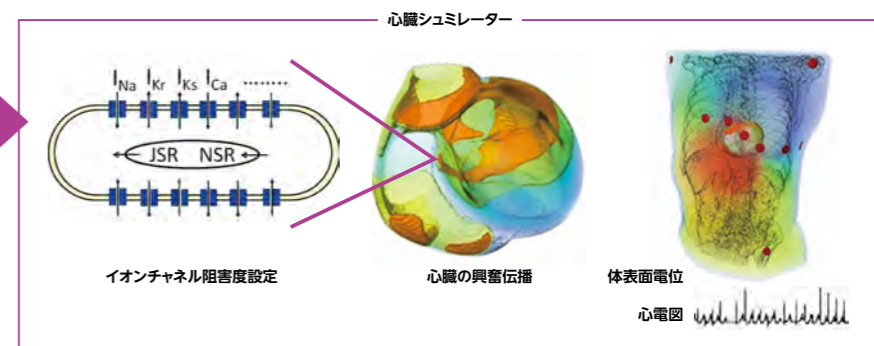
図1 心臓シミュレータUT-Heartによる不整脈発生予測。薬剤による各イオン電流抑制(最左図)はこれまでパッチクランプ実験により計測されてきた

心筋細胞に存在するイオンチャネルは、ペースメーカー細胞から発する電気的な興奮を伝播することで、心臓の規則正しい拍動を可能にする重要な役割を果たしています。一部の薬剤は副作用としてイオンチャネルに結合し、この働きを阻害してしまうため、不整脈を引き起こすことが知られています。これは心毒性と呼ばれ、しばしば致死的事象であることから、これを防ぐために創薬の各段階で、臨床・非臨床の心毒性試験が行われています。しかし、心毒性試験には多額の費用がかかるうえ、開発の後期で中止になれば、それまでの膨大な開発費用も無駄になってしまうため、コストが低く、創薬の早い段階で適用可能な、コンピュータによる心毒性予測法の開発が期待されています。

UT-Heartは、イオンチャネルの動作モデルと筋線維の収縮モデルを統合することで、心臓全体の拍動とそれに伴う血流を再現する心臓シミュレータです。パッチクランプ実験を用いて、薬剤の個々のイオンチャネルに対する阻害効果を計測し、このデータをUT-Heartに与えることで、薬剤による不整脈の発生リスクを高い精度で予測することに成功しています(図1)。しかし、パッチクランプ実験もかなりの費用を要するた

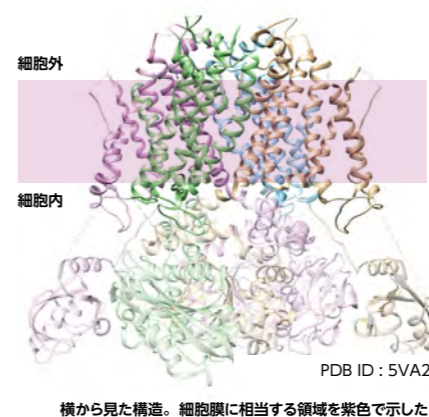


細胞外側から見た構造。細孔ドメインの領域を赤丸で囲んだ



め、我々は、分子シミュレーションを用いて、薬剤と心筋イオンチャネルの相互作用を予測する方法の開発に取り組んでいます。これをUT-Heartと組み合わせることで、世界初のコンピュータのみによる心毒性評価システムを完成し、創薬の効率化に貢献することを目指しています。

分子シミュレーションを行うためには、イオンチャネルの立体構造のデータが必要となりますが、現時点で実験的に立体構造が決定されているのは、hERGと呼ばれるカリウムチャネルのみです。そこで我々は、hERGの電子顕微鏡構造を用いて、相互作用予測法の開発を行いました。hERGは、4つのサブユニットが会合したホモ4量体構造をとっており、カリウムイオンは4回回転対称軸に沿って存在する細孔を通して移動します(図2)。薬剤は、この細孔に細胞内側から結合し、イオンの透過を阻害すると考えられています。hERGの全体構造のデータから、細孔を取り囲む構造(細孔ドメイン)の座標データを取り出し、阻害定数が実験的に求められている47の薬剤を、それぞれコンピュータ上で結合させるドッキングシミュレーションを行いました(図3)。そして、阻害定数から換算した結合自由エネルギーの実験値と、ドッキングスコアの間



横から見た構造。細胞膜に相当する領域を紫色で示した

に弱い相関がみられたため、ここから12種類の薬剤を選び、MP-CAFEE法と呼ばれる、分子動力学シミュレーションに基づき高い精度で結合自由エネルギーを計算する手法を行って計算を行った結果、実験値と計算値の間の相関が大きく向上することが示されました。これを用いると、新しい医薬品候補化合物について、ドッキングシミュレーション、続いて結合自由エネルギー計算を行い、得られた計算値を回帰直線に当てはめることで、阻害定数を高い精度で予測することが可能となります。

薬剤による不整脈の誘起に関わるイオンチャネルはhERGの他にも存在しますが、事実上考慮すべきイオンチャネルは最大でも4~5種類で、今後は他のイオンチャネルと薬剤の相互作用の予測に本手法を適用することで、コンピュータによる完全な予測を目指して研究開発を続けていく予定です。

なお本研究成果は、ポスト「京」重点課題2「個別化・予防医療を支援する統合計算生命科学」サブ課題C「創薬を加速する心毒性スクリーニングシステムの開発」との共同研究により得られたものです。

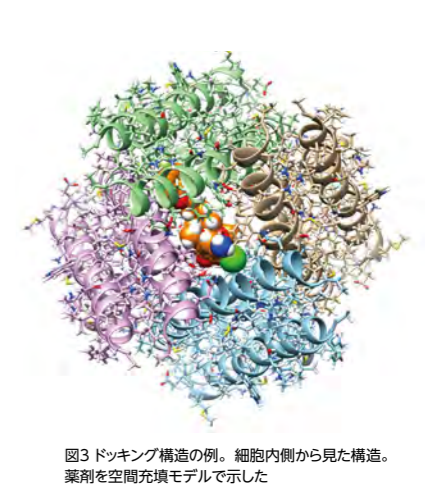
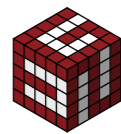


図3 ドッキング構造の例。細胞内側から見た構造。薬剤を空間充填モデルで示した

重点課題1ではゲノム医療・創薬に貢献する創薬ビッグデータ統合システムの完成を目指して超大規模生体分子システムシミュレーション、長時間分子シミュレーション技術の開発を行っています。それにより分子動力学計算の超高速化が可能になり、すでに「京」で実効的な実績があるさまざまなアプリケーションが「富岳」(ポスト「京」)において演算能力を最大限に活かせるようになります。その中で、重点課題1のターゲットアプリケーションである「GENESIS」についてご紹介します。



GENESIS

Generalized-ensemble simulation system

生体高分子の〈動き〉を再現する

タンパク質などの生体内高分子は、生命活動の源となる機能の多くを担っています。この仕組みを知ることは、生命科学における重要な研究課題の一つです。この機能の発現には、構造の揺らぎや大規模構造変化を使う場合があります。しかし、生体高分子は非常に小

さいため、実験手法だけではこの「動き」を詳細に捉えることは困難です。そこで、近年ではコンピュータシミュレーションによる分子の「動き」の計算が広く用いられています。

GENESIS (GENeralized-Ensemble Simulation System) はタンパク質、核酸、脂質、糖鎖、またはそれらの複合体など生体内高分子を対象にした分子

動力学計算を行うためのソフトウェアです。原子間の相互作用力を力場と呼ばれる経験的な関数を用いて計算し、その力を元にニュートンの運動方程式を繰り返し解いていくことで、一つ一つの原子がどう動き、どこに向かうかを計算します。その結果、分子全体の動きをコンピュータ上に再現することが可能となります。

より多様な汎用性を実現し、さらに複雑な解析が可能に

様々なアーキテクチャーに対応した高速・並列手法

スーパーコンピュータ「京」などの膨大な数の計算 (CPU) コアを持つマシンを効果的に活用するための並列化・高速化のためのアルゴリズムが使われています。スーパーコンピュータだけでなく、GPGPUマシンやPC、ワークステーションなど様々なアーキテクチャーでも高速な計算が可能となっています。これによって今まで実現できなかった巨大な生体分子系の計算が可能になりました。

レプリカを用いたサンプリング手法

計算のターゲットであるシステムのコピーを複数生成し、それらを同時にシミュレーションすることで、広い構造空間をサンプリングする「レプリカ交換MD法」(Sugita & Okamoto, 1999) など、構造サンプリングの効率が高い手法が導入されています。これらの計算により、単体のMD計算では観測が困難なタンパク質の複雑な大規模構造変化の解析が可能となっています。現在も新しい計算手法を開発し、GENESISに導入し続けています。

「富岳」の利用で 計算性能は「京」の160倍以上に

GENESISの非共有結合相互作用計算を最適化し、信頼性の高い数値積分法を開発したことで、スーパーコンピュータ「京」の後継機であるスーパーコン

ピュータ「富岳」の利用によって「京」の125倍以上の計算が実現できます。さらに、従来に比べ長いステップ幅においても高い精度を保つ計算手法を開発し、さらなる高速化にも成功しました。これらを組み合わせると、「京」の最大で160倍以上の計算が実現できる見込

みです。これらの計算手法は汎用性が高く、様々な分子動力学ソフトウェアに導入可能なものです。この手法の導入により、創薬計算でよく利用される分子動力学計算の高度化が可能となり、創薬など生命科学分野全体の発展に貢献できます。

GENESISはGPLv2ライセンスでオープンソースソフトウェアとして公開されています。GENESISのホームページ (英語) には、可能な計算方法、ソフトウェアの導入方法や、目的別にチュートリアルなど、さらに詳細な情報があります。
関連リンク先
 GENESIS公式サイト: <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt/>
 理化学研究所 計算科学研究センター ソフトウェアセンター:
https://www.r-ccs.riken.jp/software_center/jp/software/genesis/overview/



「生体分子システムの機能制御における革新的創薬基盤の構築」の研究開発の取り組みにおける研究成果(プレスリリース:2016.4-2019.3)についてご紹介します。

ビタミンD受容体の不活性型と活性阻害型の構造を解明

2016.9.16

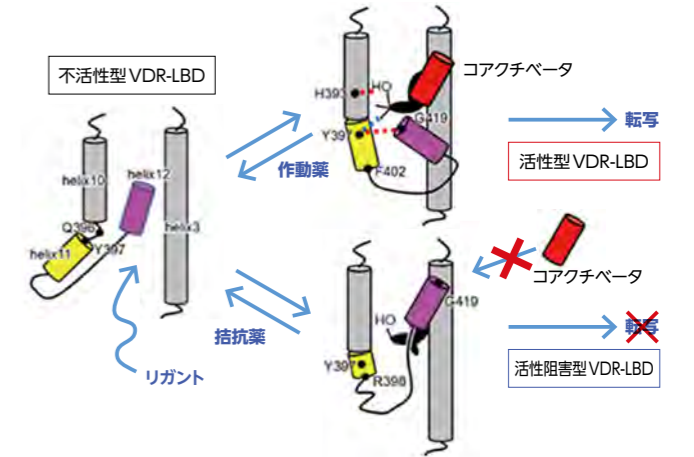
創薬ターゲットとなるビタミンD受容体とリガンドとの相互作用機構を原子レベルで明らかに

概要 ビタミンD受容体は創薬ターゲットとして知られる核内受容体の一つで、骨粗しょう症をはじめとする疾病と関連しています。核内受容体とは、リガンドと呼ばれる特定の物質と結合すると核内へ移行し、標的遺伝子の発現を制御するタンパク質です。ビタミンD受容体の構造は、作動薬が結合した本来の機能を発揮する「活性型」、リガンドが結合していない「不活性型」、そして阻害薬が結合して本来の機能が抑えられた「活性阻害型」の三つに分類されますが、「活性型」以外の構造は未解明でした。

研究では、生体内に近い状態である溶液中のタンパク質の構造を解析できるX線小角散乱という方法と分子動力学計算を用いたシミュレーションによる解析で、未解明であった型のビタミンD受容体の構造を原子レベルで初めて明らかにしました。すべての型の構造が解明されたことでビタミンD受容体の機能の発現と抑制の両方が制御できるような、創薬デザインの幅が大きく広がるのではないかと期待しています。また、X線小角散乱と分子動力学計算を組み合わせた解析手法は、結晶構造解析だけでは困難であった

タンパク質の構造解析に有効であり、より生体内に近い状態での生命機能の解明への貢献が期待されます。

研究成果となったビタミンD受容体のリガンド結合メカニズム



論文発表 Yasuaki Anami, Nobutaka Shimizu, Toru Ekimoto, Daichi Egawa, Toshimasa Itoh, Mitsunori Ikeguchi, Keiko Yamamoto, "Apo- and antagonist-binding structures of vitamin D receptor ligand-binding domain revealed by hybrid approach combining small-angle X-ray scattering and molecular dynamics," *Journal of Medicinal Chemistry* (2016, on line publication), DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00682

プレスリリース 昭和薬科大学、高エネルギー加速器研究機構、横浜市立大学 <https://www.kek.jp/ja/NewsRoom/Release/2016/09/16/pressrelease20160916.pdf>

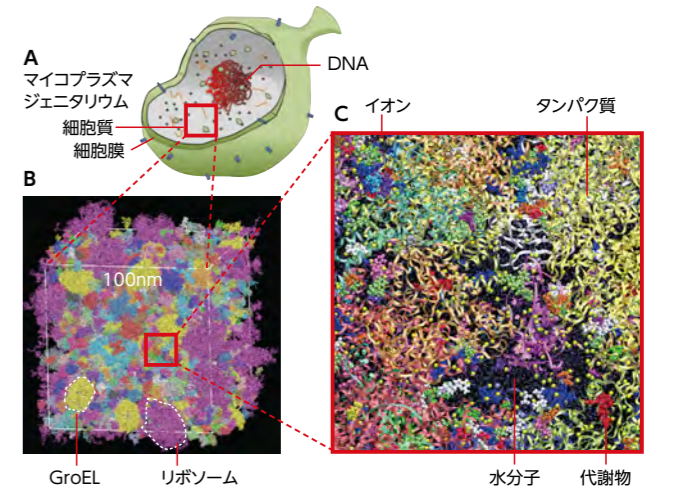
バクテリア細胞質の全原子分子動力学計算

2016.10.27

スーパーコンピュータ「京」で複雑な構造と運動を明らかに

概要 細胞内の細胞質は、体積の約70%が水で占められています。残りの30%は、タンパク質合成を担うリボソームやタンパク質、RNAなどの生体高分子、ATPやアミノ酸などの代謝物、イオンなどの分子がひしめき合っています。そのような混みあった環境で分子が激しく動きまわり、互にくっついたり、離れたり、さらに変化したり、情報を伝えたりというたくさんの活動が合わさって細胞は生きています。しかし、その混み合った環境での生体分子の構造、動態、機能発現のメカニズムは実験的にも理論的にも解明が難しく、原子、分子レベルの解像度では十分に理解されていませんでした。

研究では、400ナノメートル (1nmは10億分の1メートル) という世界最小のバクテリアであるマイコプラズマ・ジェニタリウムの細胞質に含まれるほとんどの分子構造を原子レベルで構築し、世界最大級かつ最高解像度の細胞質モデルを作成しました。また、理研で開発した超並列分子動力学ソフトウェア「GENESIS」をスーパーコンピュータ「京」上で大規模に利用することで、この細胞質モデルに含まれる約1億個の原子一つ一つの動きを再現しました。さら



に得られたデータ解析からは、細胞内におけるタンパク質構造の安定性や代謝物がタンパク質に与える影響などのメカニズムも明らかになりました。本研究の発見や計算技法は今後、細胞環境を考慮したより高精度の創薬プロセスの基盤としての活用が期待されます。

論文発表 Isseki Yu, Takaharu Mori, Tadashi Ando, Ryuhei Harada, Jaewoon Jung, Yuji Sugita, Michael Feig., "Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm", *eLife*, DOI: 10.7554/eLife.19274

プレスリリース 理化学研究所、ミシガン州立大学 http://www.riken.jp/pr/press/2016/20161101_3/

EGFR 変異陽性肺がんに対する新規耐性克服療法を発見

2017.3.13

今後予想されるオシメルチニブ耐性の克服へ

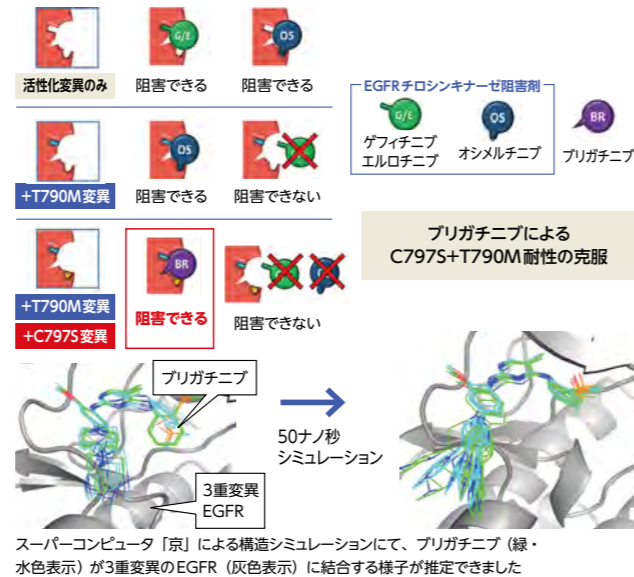
概要 肺がんは日本におけるがん死亡原因の1位であり、さらに増加が予想されています。肺がんの多くは、診断時には進行がんとして発見されるため、手術が適応困難です。そこで、がんの原因タンパク質と結合することで細胞増殖を抑制する分子標的薬などの薬物治療が中心となっています。しかし、分子標的薬は投与初期では高い効果を示したとしても、およそ1年前後で薬が効かなくなる薬剤耐性が生じ、がんが再び増大・進行するケースが多く報告されています。

(公財)がん研究会をはじめとする研究グループは、EGFR 遺伝子の多重変異によって非小細胞肺がんの治療薬「オシメルチニブ」に耐性となった細胞に対して、ALK 阻害剤として開発中の「ブリガチニブ」が有効であることを発見しました。さらに、スーパーコンピュータ「京」による結合シミュレーションを行い、「ブリガチニブ」のEGFR 変異タンパク質への結合様式と結合に重要な薬剤部分構造の推定に成功しました。これらの成果はEGFR 遺伝子多重変異に対する治療開発に貢献する成果であると期待されます。

論文発表 Ken Uchibori, Naohiko Inase, Mitsugu Araki, Mayumi Kamada, Shigeo Sato, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Ryohei Katayama., "Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes Osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer," *Nature Communications* (2017, on line publication), DOI:10.1038/ncomms14768

プレスリリース がん研究会、日本医療研究開発機構、京都大学、理化学研究所 https://www.jfcr.or.jp/up_pdf/20170313152509_1.pdf

ブリガチニブによる耐性克服のイメージ



体内時計が温度に依存しない仕組みを原子レベルで解明

2017.9.6

リン酸化酵素内に温度依存的なブレーキを発見

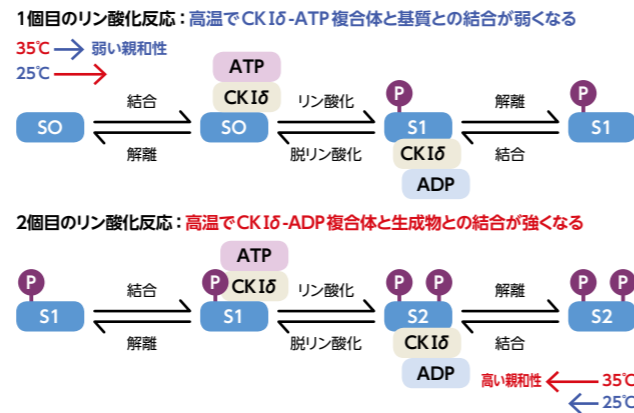
概要 地球上の多くの生物種には、1日約24時間周期の体内時計があります。多くの生化学反応は温度により反応速度が大きく変わるのに対し、体内時計には、日リズムが温度に依存せず常に一定であるという温度補償性があります。温度補償性は、ショウジョウバエの羽化のリズムが温度に依存していないことに着目した研究により明らかになっています。しかしその分子機構はわかっておらず、謎となっていました。

今回共同研究グループは、生化学実験と実験データに基づいた数理モデルおよび分子シミュレーションによってリン酸化酵素カゼインキナーゼ1δの「高温でアデノシン三リン酸複合体と基質との結合が弱くなる」と「高温でアデノシン二リン酸複合体と生成物との結合が強くなる」ことの二つの結合メカニズムが、温度に依存しないリン酸化反応を実現していることを突き止めました。また、マウスの体内時計では、温度依存的な生成物結合を低分子化合物により阻害することで、温度依存性が表れたことから、温度補償性には温度依存的な生成物結合が重要であることがわかりました。さらに温度を依存するリン酸化反応を持つヒト由来のキナーゼ

論文発表 Yuta Shinohara, Yohei M. Koyama, Maki Ukai-Tadenuma, Takatsugu Hirokawa, Masaki Kikuchi, Rikuhiro G. Yamada, Hideki Ukai, Hiroshi Fujishima, Takashi Umehara, Kazuki Tainaka and Hiroki R. Ueda., "Temperature-Sensitive Substrate and Product Binding Underlie Temperature-Compensated Phosphorylation in the Clock", *Molecular Cell*, DOI: 10.1016/j.molcel.2017.08.009

プレスリリース 理化学研究所 http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170908_1/#header

カゼインキナーゼ1δ (CK1δ) による温度に依存しないリン酸化反応機構



に温度補償性の機能を付加することで、温度に依存しないリン酸化反応を再構成することにも成功しました。今回の研究で発見した低分子化合物や原子レベルで明らかになった体内時計が温度に依存しない仕組みは睡眠障害のメカニズムの解明や薬剤による治療法の開発にも貢献すると期待できます。

RET 融合遺伝子上に生じるアロステリック効果を持つ二次変異

2018.2.14

LC-SCRUM-Japanの遺伝子スクリーニングに基づいて、分子標的治療薬に対するがんの新しい薬剤耐性メカニズムを発見

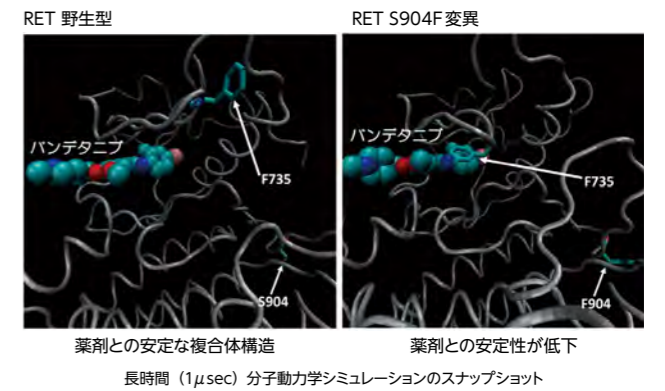
概要 がんのゲノム研究が進むにつれて、がん細胞のゲノムには多くの遺伝子変異が生じていることが明らかになっています。手術不能の進行がんとして発見されることが多いがん死因1位（日本）の肺がんには、遺伝子異常に基づく分子標的治療が有力な治療手段の一つとなっています。しかし、がん細胞が獲得する分子標的治療薬の耐性が治療効果の大きな障壁となっています。

今回の研究では、RET 阻害薬「バンデタニブ」に耐性となる前と後の患者の肺がんのゲノムDNAについて、X線構造解析やスーパーコンピュータ「京」を用いた分子動力学シミュレーションなどの複合的な解析により、RET タンパク質上の薬剤結合部位から離れた位置に薬剤耐性をもたらす二次変異を発見し、このアミノ酸変異がタンパク質立体構造を全体的に歪め、結果的にバンデタニブの結合親和性を低下させていることが明らかになりました。本研究で用いた手法は、がんで見られる意義不明変異の解明と治療方針決定の手助けになると期待されます。

論文発表 Takashi Nakaoku, Takashi Kohno, Mitsugu Araki, Seiji Niho, Rakhee Chauhan, Phillip P. Knowles, Katsuya Tsuchihara, Shingo Matsumoto, Yoko Shimada, Sachiyo Mimaki, Genichiro Ishii, Hitoshi Ichikawa, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Yasushi Okuno, Kiyotaka Yoh, Neil Q. McDonald, Koichi Goto., "A secondary RET mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib," *Nature Communications* (2018, on line publication), DOI:10.1038/s41467-018-02994-7

プレスリリース 国立がん研究センター、京都大学、東京大学、理化学研究所、日本医療研究開発機構 https://www.ncc.go.jp/information/pr_release/2018/0214/release_20180214.pdf

遺伝子変異により生じる薬剤結合部位のコンフォメーション変化



多剤排出トランスポーターの薬剤排出機構を解明

2018.3.12

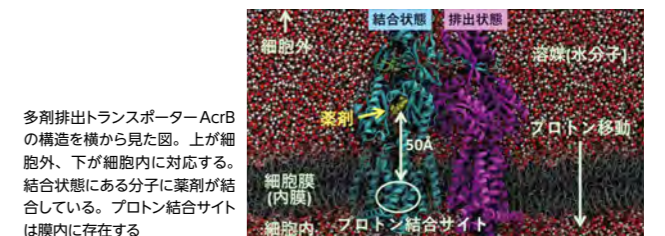
スーパーコンピュータ「京」で巨大分子機械の動きを計算

概要 病原菌やがん細胞に対して薬が効かなくなる薬剤耐性は医療の現場で大きな問題となっています。院内感染を引き起こす緑膿菌などは、細胞の膜に存在する多剤排出トランスポーターと呼ばれるタンパク質が細胞内へのプロトン移動により生じる駆動力で薬剤を細胞外へ排出することが薬剤耐性化の主な原因と言われています。多剤排出トランスポーターの構造や原理はX線構造解析や粗視化シミュレーションによりわかっていましたが、その構造変化や動的な機構は不明でした。

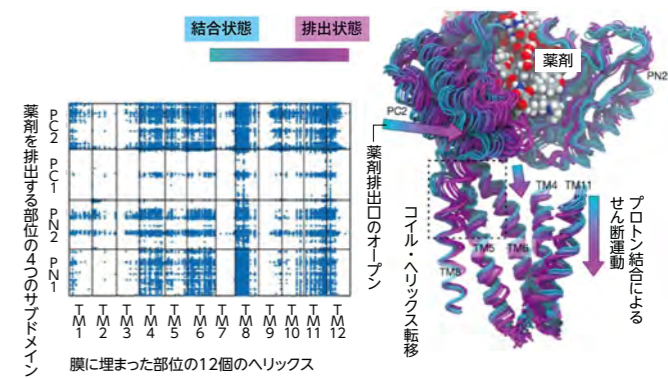
今回、共同研究グループは、多剤排出トランスポーターとその周りの膜や水分子を丸ごと模した全原子モデルを再現し、スーパーコンピュータ「京」などを用いて薬剤の排出過程を計算しました。その結果、薬剤排出につながる構造の変化が引き起こされること、さらに離れた薬剤排出部位が連携して動き、構造変化へ至る過程が明らかになりました。この成果により、排出されない薬剤や排出を阻害する薬剤の開発に貢献することが注目されます。

論文発表 Yasuhiro Matsunaga, Tsutomu Yamane, Tohru Terada, Kei Moritsugu, Hiroshi Fujisaki, Satoshi Murakami, Mitsunori Ikeguchi, and Akinori Kidera., "Energetics and conformational pathways of functional rotation in the multidrug transporter AcrB", *eLife*, DOI: 10.7554/eLife.31715

プレスリリース 理化学研究所、横浜市立大学、東京工業大学 https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2017/dr3e64000009z4b-att/180312_lkeguchi.pdf



膜に埋まった部位と薬剤排出部位の動きの網羅的な相関解析の結果

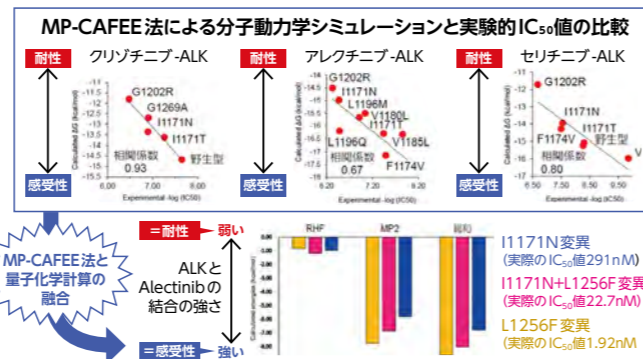


ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する薬剤耐性変異予測と、既存薬を活用した耐性克服法の発見

第3世代 ALK 阻害薬耐性の克服を目指す

2019.1.30

概要 ALK 融合遺伝子は主要ながん遺伝子として肺癌の患者から発見されました。ALKは細胞増殖を促進するタンパク質で、正常時はその発現と活性化は制御されていますが、ALK融合遺伝子はALK遺伝子と多量体化能を持つ遺伝子が融合することで、ALK融合タンパク質が恒常的に発現するとともにタンパク質機能が常時活性化し、がん化を強力に引き起こします。治療薬としては、アレクチニブが最も多く使われていますが、数年以内になんか細胞が薬剤耐性化し、再発してしまうことが問題になっています。このような場合には薬剤をロールラチニブに変更しますが、同様に新たな耐性変異が生じてしまい、こうなると耐性克服法がない状況にありました。本研究では、がん研究会をはじめとする研究グループにより、アレクチニブとロールラチニブの両薬剤に耐性を引き起こす ALK 遺伝子上の多重変異を複数同定し、これらの大半にクリゾチニブといった比較的初期に開発された ALK 阻害薬が再び有効であること



を発見しました。更に、スーパーコンピュータ「京」を用いた分子シミュレーションによって ALK (多重) 変異体に対する薬剤の効力を正確に定量することに成功したことから、コンピュータ予測の計算精度の高さが示されました。今後、コンピュータシミュレーションによる効率的な薬剤耐性予測と薬剤の探索が可能になることが期待されます。

論文発表 Koutaroh Okada, Mitsugu Araki, Takuya Sakashita, Biao Ma, Ryo Kanada, Noriko Yanagitani, Atsushi Horiike, Sumie Koike, Tomoko Oh-hara, Kana Watanabe, Keiichi Tamai, Makoto Maemondo, Makoto Nishio, Takeshi Ishikawa, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Ryohei Katayama, "Prediction of ALK Mutations Mediating ALK-TKIs Resistance and Drug Re-purposing to Overcome the Resistance," *EBioMedicine* (2019, on line publication), DOI:10.1016/j.ebiom.2019.01.019

プレスリリース がん研究会、京都大学、理化学研究所、日本医療研究開発機構 https://www.amed.go.jp/news/release_20190130.html

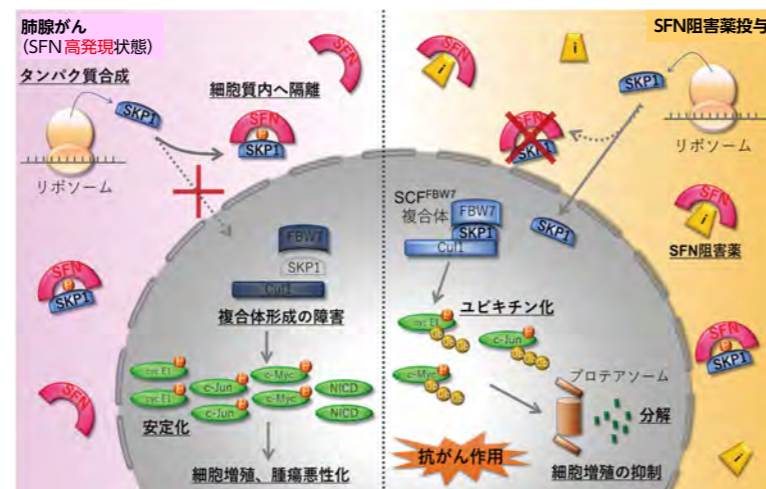
既存薬再開発による肺腺癌の新規治療戦略

2019.2.5

癌悪化の原因タンパク質を標的とした治療薬の開発

概要 国内のがん死原因第一位の中でも肺腺癌は、最も発症の頻度が高く、多段階的に悪化することが知られています。研究グループは、肺腺癌において過剰に発現している SFN タンパク質がタンパク質を分解するはたらきのあるユビキチン酵素の一部である SKP1 と結合し、がん細胞の増殖を促す腫瘍性タンパク質群の分解を抑制することで、肺腺癌の悪化を引き起こしていることを明らかにしました。SFN と SKP1 との結合を阻害すれば、細胞増殖が抑制され、抗がん作用が得られる可能性が示されたことから、SFN と SKP1 との結合部位や SFN と化合物が結合できる部位をインシリコ技術と生物学的手法を組み合わせて見つけ出し、SFN 阻害薬の候補となる化合物をコンピュータ解析により探索しました。

その結果、4,000 を超える上市薬ライブラリーの中から二つの候補化合物を見つけて出し、SFN と SKP1 結合を阻害し、マウスを用いた実験により腫瘍増殖を抑制することを明らかにしました。SFN



が初期の段階から肺腺癌で広く過剰に発現することから、SFN 阻害薬は進行がんのみならず、初期の進行予防にも使用できると期待されています。

論文発表 Aya Shiba-Ishii, Jeongmin Hong, Takatsugu Hirokawa, Yunjung Kim, Tomoki Nakagawa, Shingo Sakashita, Noriaki Sakamoto, Yukinori Kozuma, Yukio Sato, Masayuki Noguchi, "Stratifin inhibits SCF^{FBW7} formation and blocks ubiquitination of oncoproteins during the course of lung adenocarcinogenesis", *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3631

プレスリリース 筑波大学 <http://www.tsukuba.ac.jp/wp-content/uploads/201902070000-2.pdf>

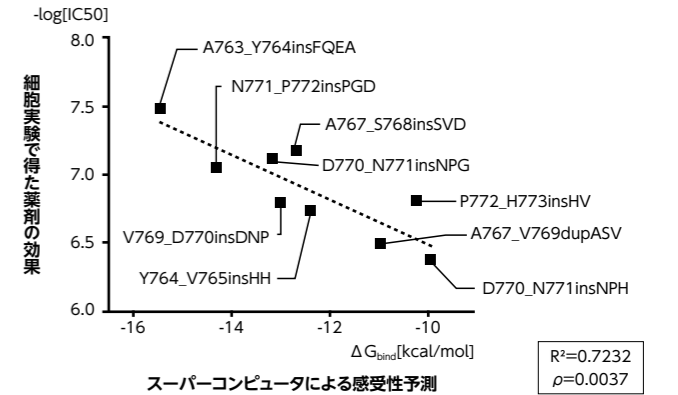
LC-SCRUM-Japan で構築した日本最大のがん臨床ゲノムデータを 活用しスーパーコンピュータで治療薬の効き目を予測

がんゲノム医療における新たなツールの開発

2019.5.7

概要 個人の遺伝子情報に基づいて、より効果の高い治療薬が選択でき、患者一人一人に合った医療が行えるがんゲノム医療が普及しつつあります。しかし、中には役割・意義が不明である遺伝子変異も多く存在しており、このような場合には分子標的薬の効果を予測することは難しく、治療薬を選ぶ上で大きな障害となっていました。

今回、慶應義塾大学医学部をはじめとする研究グループでは、LC-SCRUM-Japan で構築したがん臨床ゲノムデータベースを活用して2,000人の肺癌患者の EGFR 遺伝子変異を分析し、意義がわかっていない希少変異の分布を明らかにしました。更に、スーパーコンピュータ「京」を用いて各タンパク質変異体と薬剤との結合シミュレーションを実施したところ、予測した結合安定性が実験的に測定した薬剤感受性と一致しました。この結果は、スーパーコンピュータを用いた精密な分子シミュレーションによって薬剤の有



効性を高精度に予測できる可能性を示しており、本システムを実用化する事で、今後より多くの肺癌患者に有効性が高い治療薬を迅速に選択できるようになると期待されます。

論文発表 Shinnosuke Ikemura, Hiroyuki Yasuda, Shingo Matsumoto, Mayumi Kamada, Junko Hamamoto, Keita Masuzawa, Keigo Kobayashi, Tadashi Manabe, Daisuke Arai, Ichiro Nakachi, Ichiro Kawada, Kota Ishioka, Morio Nakamura, Ho Namkoong, Katsuhiko Naoki, Fumie Ono, Mitsugu Araki, Ryo Kanada, Biao Ma, Yuichiro Hayashi, Sachiyo Mimaki, Kiyotaka Yoh, Susumu S. Kobayashi, Takashi Kohno, Yasushi Okuno, Koichi Goto, Katsuya Tsuchihara, and Kenzo Soejima, "Molecular dynamics simulation-guided drug sensitivity prediction for lung cancer with rare EGFR mutations," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2019, on line publication), DOI:10.1073/pnas.1819430116

プレスリリース 慶應義塾大学医学部、京都大学、国立がん研究センター、日本医療研究開発機構 <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/5/07/190507-2.pdf>

抗体医薬品設計の新しい戦略!

2019.1.7

役立たずの「アラニン」が抗体の力を強くする

概要 抗体医薬品とは、細胞表面の目印となる抗原をねらい撃ちし、強く結合して、がん細胞などを効率的に破壊する医薬品です。この抗体と抗原の結合力を利用した医薬品の開発は活発に進められ、2018年のノーベル生理学・医学賞で注目されたがん治療薬「オプジーボ」をはじめとして様々ながんの治療薬として期待されています。

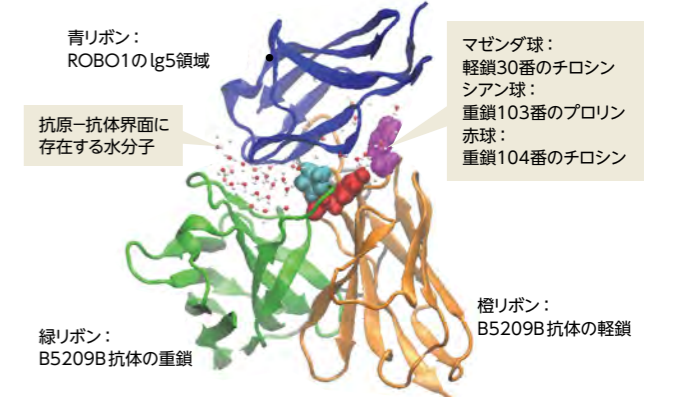
本研究では、大型放射光施設「Spring-8」を利用して肝臓がんや肺癌に存在する抗原に結合した抗体の結晶構造を決定することに成功しました。その構造の情報に基づき、抗原と抗体の界面を形成しているアミノ酸残基について調べたところ、アラニンに置き換えることで抗体の抗原結合力が30倍も上昇することがわかりました。またアラニン置換の効果を分子動力学シミュレーションで解析したところ、抗原抗体の相互作用や結合力のメカニズムの詳細を解明することができました。

これらの成果は、肝臓がんや肺癌治療の抗体医薬品の開発

論文発表 Takefumi Yamashita, Eiichi Mizohata, Satoru Nagatoshii, Takahiro Watanabe, Makoto Nakakido, Hiroko Iwanari, Yasuhiro Mochizuki, Taisuke Nakayama, Yuji Kado, Yuki Yokota, Hiroyoshi Matsumura, Takeshi Kawamura, Tatsuhiko Kodama, Takao Hamakubo, Tsuyoshi Inoue, Hideaki Fujitani, and Kouhei Tsumoto, "Affinity Improvement of a Cancer-Targeted Antibody through Alanine-Induced Adjustment of Antigen-Antibody Interface," *Structure* (2019, on line publication), DOI:10.1016/j.str.2018.11.002

プレスリリース 東京大学、大阪大学 <https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/190107.html>

B5209B抗体とIg5領域の結合構造



に貢献すると同時に、抗体機能を強化する分子メカニズムが明らかになったことで今後の抗体設計、新たな抗体医薬品の開発の加速化につながると期待されています。

プロジェクトを担う 若手研究者たち

ポスト「京」重点課題1
「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築」で
活躍する若手研究者にスポットを当てて紹介します。

それぞれの
主要論文や活動実績の
くわしい情報はこちら



尾嶋 拓
HIRAKU OSHIMA

理化学研究所 生命機能科学研究センター
分子機能シミュレーション研究チーム 研究員

連絡先 hiraku.oshima@riken.jp
個人ページ http://www.riken.jp/TMS2012/bfs/ja/member/profile/hiraku_oshima.html



竹村 和浩
KAZUHIRO TAKEMURA

東京工業大学 生命理工学院
北尾研究室 特任講師・特任研究員

連絡先 takemura@bio.titech.ac.jp



田口 真彦
MASAHIKO TAGUCHI


京都大学 大学院理学研究科
特定研究員

連絡先 taguchi.masahiko.8e@kyoto-u.ac.jp
所属研究室ページ <http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/riron/>



山下 雄史
TAKEFUMI YAMASHITA

東京大学 先端科学技術研究センター
特任准教授

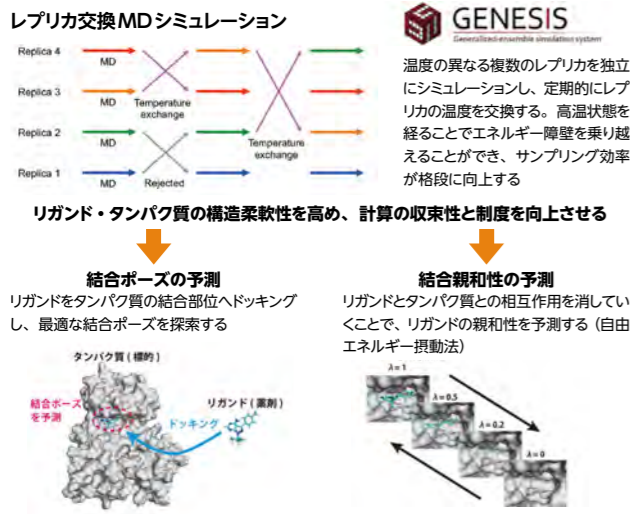


**サブ課題 A タンパク質・リガンドの柔軟性を
取り入れたシミュレーション法の開発**

研究分野 生物物理学
研究課題 ポスト京でのMD高度化とアルゴリズム深化
研究キーワード 自由エネルギー計算/分子動力学シミュレーション/リガンド結合

研究概要 薬 (リガンド) は標的となるタンパク質に結合することで機能を発揮します。例えば、がん細胞内のタンパク質のATPが本来結合する場所にリガンドが結合することでがん細胞の活動を抑制します。タンパク質によく結合するリガンドの探索が新薬開発において重要であり、どのように結合するか (結合ポーズ)、どれくらい強く結合するか (結合親和性) の予測が必要となります。従来ではそれぞれドッキングと自由エネルギー摂動法というシミュレーション法で予測されていますが、リガンド・タンパク質の構造変化は限定的なため、予測精度には限界がありました。私が所属する理研杉田チームでは、レプリカ交換法などの拡張アンサンブル法を用い、リガンド・タンパク質の構造柔軟性を高めることで計算収束性と精度の向上を目指しています。

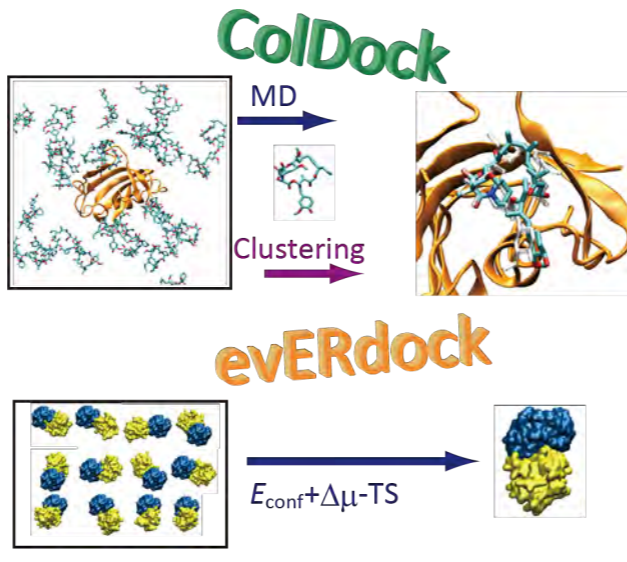
私は、「富岳」(ポスト「京」)を用いた創薬基盤の構築のために、分子動力学 (MD) シミュレーションソフトGENESISに拡張アンサンブル法や自由エネルギー摂動法を実装し、創薬計算への応用を行っています。拡張アンサンブル法の1つであるレプリカ交換法とドッキングを組み合わせることで、計算収束性が大幅に向上することが明らかになっており、拡張アンサンブル法の有効性に期待を持っています。その他にも神経細胞膜上の受容体機能の解析や新しい拡張アンサンブル法の開発も行っています。



**サブ課題 A 「富岳」における
タンパク質複合体構造予測基盤を作る**

研究分野 生物物理学
研究課題 タンパク質複合体の構造予測/相互作用解析
研究キーワード MD/ドッキング/複合体構造予測/結合自由エネルギー

研究概要 タンパク質は、他のタンパク質やリガンドとの相互作用を通じて機能を発現するため、タンパク質の機能を理解するには複合体の構造や相互作用を正しく理解する必要があります。複合体の構造決定は実験的に決定することが困難な場合が多く、計算による予測が大きく期待されています。「サブ課題A:ポスト「京」でのMD高度化とアルゴリズム深化」では、MD計算を利用したタンパク質複合体構造予測手法の改善や開発を行っています。タンパク質/タンパク質複合体構造予測に関しては、エネルギー表示法を用いて高精度で複合体モデルの評価を行う手法evERdock (evaluation with Energy Representation method for docking model) を開発しました。また、高濃度条件を利用することにより、単純な方法ながら高精度で構造予測が可能である手法ColDock (Concentrated ligand Docking) を開発し、複数のタンパク質/リガンド複合体構造予測に成功しています。現在は、開発した手法の効率性や精度向上を行っています。



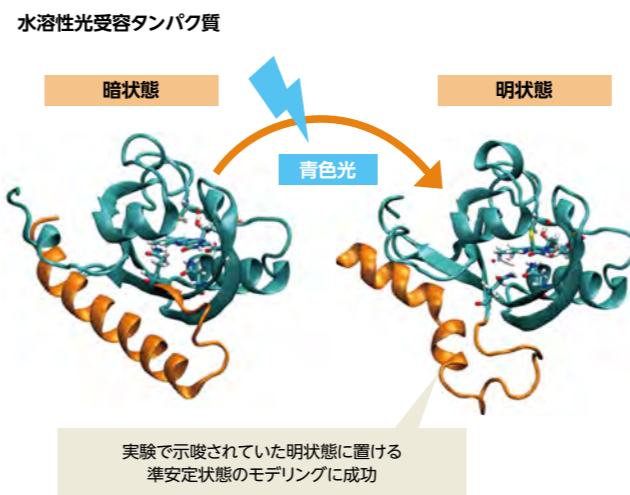
**サブ課題 A シミュレーションでタンパク質の仕組みを
よく理解し、薬効の高い薬を設計しよう**

研究分野 生物物理学/計算創薬/分子科学
研究課題 半導体及び超伝導体ナノ構造における量子位相が関わる現象の理論研究 (2013年4月~2016年3月 博士課程)
水溶性光受容タンパク質の光活性化機構に関する分子シミュレーション (2016年4月~)
HIVプロテアーゼの基質及び反応阻害剤に関する分子シミュレーション (2017年4月~)

研究キーワード タンパク質/反応阻害剤/光異性化/分子シミュレーション/量子化学計算

研究概要 学生時代は主に物理の理論研究をしていました。博士研究員に着任してからは、今まで培ってきた物理の知識や考え方をバックグラウンドとして持ち、光受容タンパク質やHIVプロテアーゼ阻害剤に関する分子シミュレーションに取り組んでいます。光受容タンパク質の研究では実験で示唆されていた光活性化後の準安定状態のモデルを得ることに成功しました (下図)。HIVプロテアーゼの研究では基質の中間状態を調べることで、反応阻害剤設計に関する有用な知見を得ています。

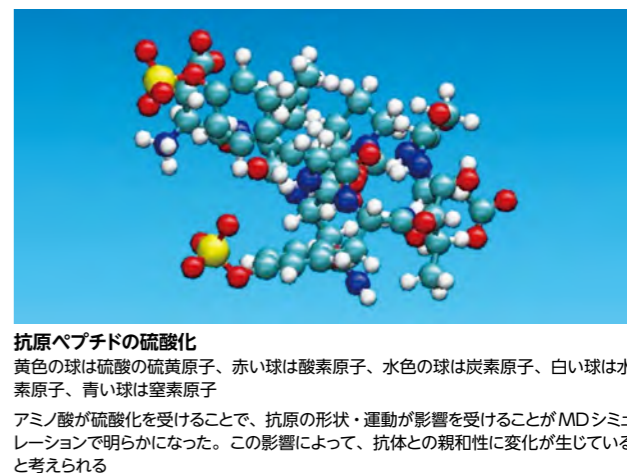
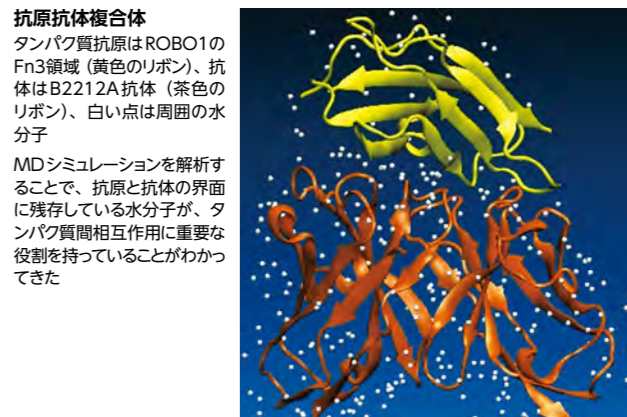
これからやってみよう研究は変異体を調べることです。光受容タンパク質は光遺伝学で有用なツールとされており、今回の天然タンパク質で得られた知見をもとに、変異を入れることにより人工的にエンジニアリングされたタンパク質の設計を目指します。またHIVプロテアーゼの方は、変異が入ることにより、基質分子の反応は進むにも関わらず、従来の薬剤が効かなくなることが知られており、この仕組みをよく理解し、変異が入っても薬効が落ちないような薬剤の設計に挑戦したいと思っています。



**サブ課題 B タンパク質の分子認識の理解から
新しい薬のアイデアへ**


研究分野 理論化学/計算化学/生物物理学
研究課題 タンパク質間相互作用
研究キーワード タンパク質間相互作用/MDシミュレーション/自由エネルギー計算/構造解析/分子設計/機械学習

研究概要 これまで電子状態計算や分子動力学 (MD) シミュレーションを活用して、様々な分子の振る舞いを研究してきました。特に、HPCI戦略研究においては薬剤とタンパク質の高精度結合自由エネルギーの予測に関する研究を進めていました。また、抗体医薬品に関わる研究もおこなってきました。最近、MDシミュレーションの解析から、アミノ酸の修飾や変異によって親和性変化がある際に、要因となるタンパク質の構造/揺らぎの変化を見出せるようになってきました。さらに、数理解析・機械学習の技術などを取り入れ、新しい分子設計技術を作りたいと考えています。





浦野 諒
RYO URANO
名古屋大学 大学院工学研究科
特任助教

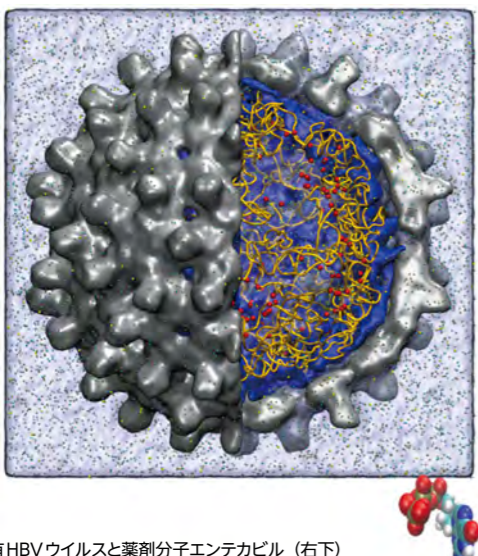


サブ課題 B 理論、シミュレーション、データ解析の
連携による現象の理解を求めて

研究分野 ウイルス/薬剤/分子シミュレーション
研究課題 自由エネルギー計算によるB型肝炎ウイルスへの薬剤の
全原子分子動力学法による分子機構解明
研究キーワード ウイルス/薬剤機構/自由エネルギー計算/分子動力学法/統計物理


研究概要 現在までの研究として主に、生体系を対象として古典系でのコンピュータシミュレーションを行い、その生体系の性質を調べたり、計算手法の改良を行ってきました。具体的には、まず膜タンパク質の構造予測の改良とバクテリオロドプシンへの適用を行い構造の再現と予測を行いました。別の仕事として、その際用いたサンプリング強化法であるレプリカ交換法の方法論の改良を行いました。さらに、両親媒性物質である逆ミセル系（マイクロエマルジョン）のシミュレーションを行い、そのサイズに関する研究を行いました。また、アルツハイマー病の原因と言われるアミロイドベータとプリオンタンパク質との相互作用による凝集過程を生化学実験の研究者らと共同研究により解明しました。

現在は、薬剤がウイルスに対する影響を分子論的にシミュレーションを行って特徴づけることを目標として研究しています。そのために、これからも具体的な生体への応用例だけでなく、シミュレーション結果と連携できる理論手法の発展や、計算手法の開発、アルゴリズムの改良なども行っていきたいと思います。これらのことは計算機が発展し、多くのデータを生み出すようになってきたためますます必要性が増してくると思っています。



RNA含有HBVウイルスと薬剤分子エンテカビル（右下）

伊藤 祐子
YUKO ITO
産業技術総合研究所
創薬分子プロファイリング研究センター

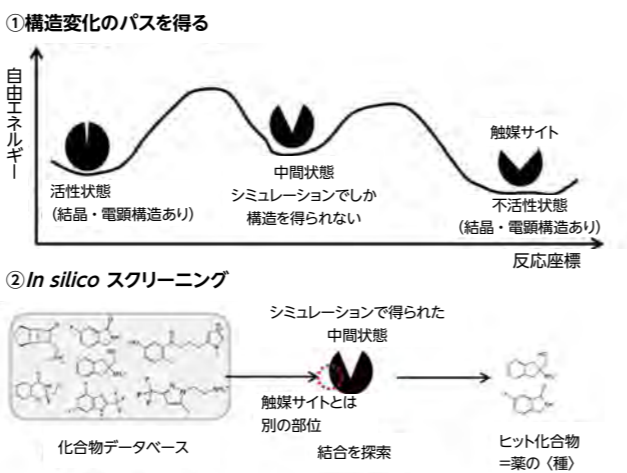


サブ課題 C 副作用が少ない薬の
〈種〉を探索する


研究分野 生体分子のシミュレーション
研究課題 ・創薬に関わるタンパク質の研究(2017年～)
・F1-ATPaseの回転機構(2008～2015年)
・P450の薬物結合(2004～2008年)
・Biotin carboxylaseの化学反応経路(2003～2007年)
研究キーワード 分子動力学計算/タンパク質の構造変化

研究概要 薬には、副作用という問題があり、時にはそれが重篤な症状を引き起こす場合もあります。副作用の原因の一つに、薬が標的とは別のタンパク質の触媒サイトに作用することがあります。この現象は、触媒サイトがタンパク質間で類似しているために起こり、結果として生命活動に悪い影響を与えます。したがって、副作用が少ない薬剤開発を目指すには、通常の触媒活性サイトとは異なる部位にありながら、タンパク質の機能に決定的な影響を与える部位（アロステリック部位）での創薬が有効です。しかし、アロステリック部位はタンパク質の機能を間接的に制御するために、立体構造からは非自明であり、その創薬の成功例は少ないのが現状です。

私は、これまで分子モーター（F1-ATPase）の構造変化の研究を行ってきました。そこで得た手法や経験を、副作用が少ない薬の探索に役立てるため、現在、病気に関わるタンパク質の構造変化の研究を行っています。その中で、構造変化の途中で一時的に現れる、触媒活性部位とは別のアロステリック部位を探し出し、さらにそこに結合したタンパク質の機能を制御する化合物を選び出すことで、選択性が高い（副作用が少ない）薬の〈種〉を得ようとしています。



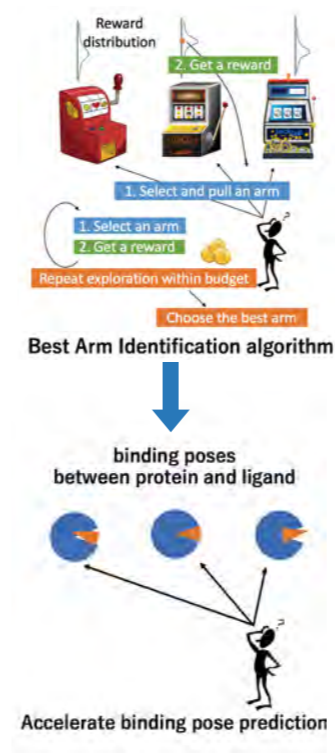
寺山 慧
KEI TERAYAMA
理化学研究所 革新知能統合研究センター 特別研究員・
医科学イノベーション推進プログラム 特別研究員(兼任)
/京都大学 大学院 医学研究科 特定助教
連絡先 kei.terayama@riken.jp
個人ページ https://sites.google.com/site/terayamaweb/



サブ課題 C 機械学習で
薬の作り方を加速する


研究分野 情報科学/機械学習
研究課題 機械学習・最適化手法を用いた科学技術計算の効率・高速化
研究キーワード 機械学習/最適化/強化学習/多腕バンディット/木探索/深層学習/分子動力学計算(MD)/第一原理計算/創薬/材料科学/コンピュータビジョン/群れ/水中生物/ソナー/発達障害

研究概要 コンピュータを使って薬の候補を探したり新しい薬の候補を作成する際には、スーパーコンピュータ「富岳」(ポスト「京」)など高速な計算機を使った様々な科学技術計算が不可欠です。例えば分子動力学計算(MD)や量子化学計算を行うことによって薬の候補化合物の良し悪しを評価することができます。ところが一般にこれらの計算は「富岳」など強力な計算機を用いても非常に時間とコストがかかります。私はこの計算上のコストの問題に対し、様々な機械学習・最適化の手法を使って計算量を減らし、創薬研究全体を高速化する課題に取り組んでいます。例えば、医薬品候補化合物がターゲットとなるタンパク質にどのように結合しているか(結合ポーズ)予測する問題を機械学習(強化学習)の一種である多腕バンディット問題と捉えます。そして自動的に重要ではない計算を省略し必要な計算に資源を優先的に割り当てることで、精度を保ちつつ計算全体を高速化する手法を開発しています。さらに、Deep Learningなどの機械学習の手法を使ってこれまでにない薬の候補を生成する手法の開発などにも取り組んでいます。



また、機械学習やコンピュータビジョンの手法を用いて、結晶構造予測など材料科学の研究、魚の養殖支援技術の開発、サンゴの分布調査手法の開発、学習障害を持つ児童の支援手法の定量化など様々な課題に取り組んでいます。

根上 樹
TATSUKI NEGAMI
東京大学 大学院 農学生命科学研究科
アグリバイオインフォマティクス
教育研究ユニット 研究員

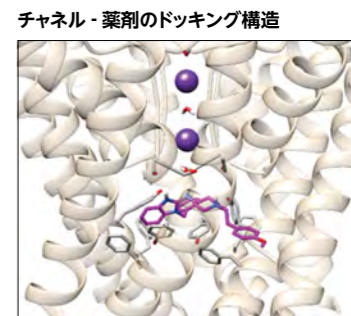


サブ課題 C 薬の副作用を予測する

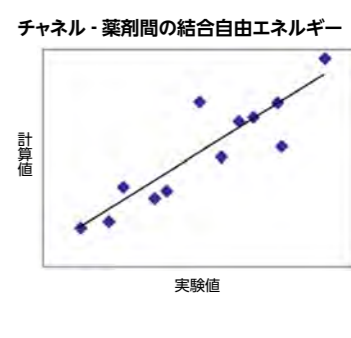
研究分野 生命情報科学/生物物理学
研究課題 ・粗視化分子動力学シミュレーションを用いた
タンパク質-リガンド結合過程の解析(2010年～)
・ウシニ量体グレリン受容体とGタンパク質の
相互作用部位の推定(2013～2014年)
・心筋イオンチャネルと薬剤の間における
結合親和性の予測手法の開発(2015年～)
研究キーワード 薬/タンパク質/分子動力学シミュレーション/心筋イオンチャネル

研究概要 近年、UT-Heartとよばれる心臓シミュレータが開発され、理論的なモデルに基づいて心臓の動きを再現することが可能となりました。現在のUT-Heartでは心筋細胞の活動電位の伝播から心筋の伸縮運動に至るまでを数理モデルを用いて表現しています。活動電位を制御するタンパク質である心筋イオンチャネルについて分子レベルの動作モデルを構築することができれば、薬剤の影響を理論的に反映させることが可能となり、不整脈などの副作用の予測といった創薬への応用が期待されます。

私は、心筋イオンチャネルに対する薬剤の影響を数値化して動作モデルに反映するため、分子シミュレーションに基づいたイオンチャネルと薬剤の親和性予測に取り組んでいます。初めにイオンチャネルと薬剤のドッキング計算により複合体構造を予測します。そして、得られた構造を用いて分子動力学シミュレーションに基づく結合自由エネルギー計算を実行することにより、親和性の予測を行っています。心筋イオンチャネルの一種であるhERGチャネルについて、複数の薬剤の予測計算を行った結果、計算値と実験データの間が高い相関があることが確認されました。




分子動力学手法による
結合自由エネルギー計算




生命科学の新たな時代を切り拓いた 計算生命科学

1665年 フック
『ミクログラフィア』
(生物は細胞からなる)




フックが描いたコルクの細胞
(実際には細胞壁だった)


1687年 ニュートン
運動方程式



1859年 ダーウィン
『種の起源』
(生物は進化する)

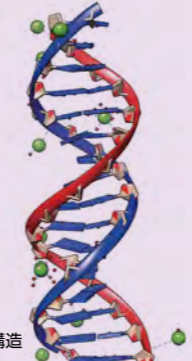


1865年 メンデル
遺伝の法則



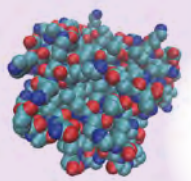
メンデルが調べたエンドウマメの形質の例

1953年 ワatson、クリック
DNAの二重らせんモデル




DNAの二重らせん構造
(PDB ID:3bse)

1958年 ケンドル
タンパク質のX線結晶構造解析



ミオグロビンの構造
(PDB ID:1mbn)

1977年 サンガー
DNA塩基配列
決定法



2005年 次世代
シークエンサー

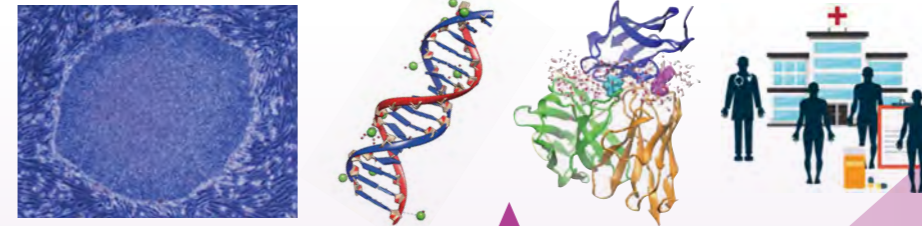
2006年 最先端・高性能汎用
スーパーコンピュータの開発利用
『次世代生命体
統合シミュレーション
ソフトウェアの開発』
分子から全身まで生体内で起こる様々
な現象を統合的に理解するためのシ
ミュレーションソフトウェアの研究開発

**物理学と化学に基づいて
生物学を理解する**
生物はDNAやタンパク質などの分子からできており、それらの分子が物理学や化学の法則にしたがって変化することで、生命活動が営まれています。現在では当たり前のこの考え方は、20世紀後半になってようやくできあがりました。その後、DNAの塩基配列やタンパク質の構造を調べる方法はどんどん進歩し、それらの結果をもとに生命現象を理解できるようになりました。

遺伝の法則からDNAの二重らせんへ
生物学の世界に「実験」を持ち込み、初めて法則を見出したのはメンデルです。彼が発見した「遺伝の法則」は、90年近く経ってワトソンとクリックの「DNAの二重らせんモデル」の発見につながりました。同じころ、タンパク質がどのような形をしているかが初めて解明されました。やがて、細胞の中ではDNAの情報をもとにタンパク質がつくられていることや、タンパク質の形と働きとの間に密接な関係があることがわかってきました。

2021年 2021年ごろの供用開始を目指して スーパーコンピュータ「富岳」を開発中

再生医療・生殖医療 ゲノム創薬・ゲノム医療 革新的創薬



「富岳」(ポスト「京」)でできるようになること
「富岳」では「京」より高い計算性能により大規模・高精度のシミュレーションが可能です。バイオ医薬品の開発やゲノム情報から新薬候補を探索するゲノム創薬を実現し、それらの技術により、患者個人に最適なゲノム医療、さらに再生医療、生殖医療に貢献します。

2019年5月

ポスト「京」の名称が 「富岳」に決定

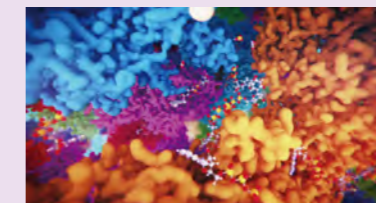
スーパーコンピュータ「京」の後継機として、「京」で培った技術・人材、そしてアプリケーションの蓄積を最大限に活用します。



2016年~

フラッグシップ2020プロジェクト
ポスト「京」重点課題1

「生体分子システムの機能制御 による革新的創薬基盤の構築」

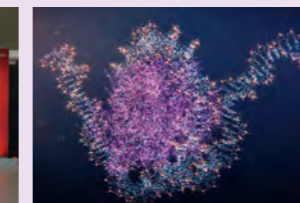


▶ バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーション

ポスト「京」による 次世代計算創薬

ポスト「京」で、超高速分子シミュレーションを実現します。副作用因子を含む多数の生体分子について、機能阻害のみでなく、機能制御までも達成することにより、有効性が高く、さらに安全な創薬の実現を目指します。

2012年 スーパーコンピュータ「京」



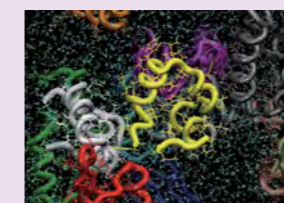
▶ ポスト「京」を目指す大規模生体分子シミュレーションの例 HPCI戦略プログラム分野1より

計算科学と生物学

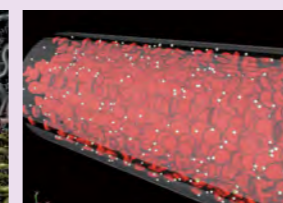
ヒトの細胞1個をとっても、その中には30億もの塩基からなるDNAと、数多くのタンパク質が含まれています。DNAやタンパク質を調べれば調べるほどたくさんのデータがたまり、人間の手には負えなくなってきました。そこで、現在では計算科学の「データ解析」という方法が生物学に使われるようになりました。データ解析は、スパコンを使って、膨大なデータの中から意味のある情報を引き出す方法です。一方、分子の振る舞いや血流の流れなどの生体内の現象を物理学と科学の法則、さらには数学に基づいて理解するために、スパコンを用いた「シミュレーション」も広く使われ始めました。

2011年 HPCI戦略プログラム 分野1 「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

スーパーコンピュータ「京」を中心としたHPCIを最大限に活用することによって、戦略的に生命科学の研究分野において画期的な成果を産み出す



タンパク質の動きのシミュレーション



血流のシミュレーション



がん再発の鍵となる遺伝子を明らかに



▶ マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータUT-Heart HPCI戦略プログラム分野1より

▶ 映像
バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーション
核内混み合い環境でのヌクレオソーム、クロマチンの機能発現機構
マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart

<https://www.youtube.com/watch?v=2JU2LjPDrQY&feature=youtu.be>
<https://www.youtube.com/watch?v=v2s0vtvqmKc&feature=youtu.be>
<https://www.youtube.com/watch?v=tBdFv28EEq0&feature=youtu.be>

プロジェクトの統合的推進

重点課題1のサブ課題間、分担機関間の研究者や研究開発担当者との連携を密に取りながら、革新的な創薬基盤の構築を目指し、研究開発と一体となって分野振興や研究成果の普及、人材育成などの分野を超えた取り組みの推進を行っています。

分野振興

具体的な創薬・ゲノム医療への応用

国内の主要ながんゲノム研究機関（国立がん研究センター、がん研究会、東京大学医学部、慶應義塾大学医学部、京都大学医学部）と連携し、創薬ビッグデータ統合システムのゲノム医療応用（薬剤選択）の研究体制を構築

ライフ インテリジェンス コンソーシアム (LINC)

研究結果の実用を目指して製薬企業、IT企業、アカデミアからなるコンソーシアムとの連携、支援（101機関・グループ、2018年10月1日現在）

第4回大型実験施設とスーパーコンピュータとの連携利用シンポジウム「生体物質のダイナミクス」

「生体物質のダイナミクス」をテーマとした連携利用の研究事例や研究展開の講演と「生体物質のダイナミクス研究における計算科学と実験との連携」をテーマとしたパネル・ディスカッション（2017年）

見える化シンポジウム

理化学研究所計算科学研究センターや他の重点課題機関などと連携し、分野を超えてシミュレーションの可視化や広報の手段などについて考える一般向けシンポジウムを開催（2017、2018年）

研究成果の普及

GENESIS 講習会

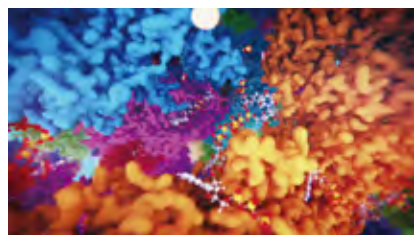
GENESISによる本格的な創薬応用計算に向け、高度なHPC環境を使いこなす人材創出を図るため、GENESIS講習会を開催（4回）

シンポジウム

研究開発の成果などを情報発信し、「富岳」でめざす次世代シミュレーション創薬の可能性を広く伝えるためのシンポジウムを開催



プロジェクト紹介パネルの展示



バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーション

●第55回日本生物物理学会年会 シンポジウム（2017年）

●第56回日本生物物理学会年会 シンポジウム（2018年）

プロジェクトの情報発信

●研究紹介コンテンツ

- ・プロジェクト紹介パネル（12校連続）
- ・研究成果紹介ビデオ「バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーション」の作成
- ・若手研究者紹介パンフレットの作成

●ホームページの充実

計算生命科学、創薬、医療などの分野振興やプロジェクトの研究成果に対する理解促進のため、プロジェクトの成果、研究紹介コンテンツ、学習コンテンツ、若手研究者紹介コンテンツなどの掲載情報を充実

●メールニュース発信（毎月、イベント、関連情報の案内など）

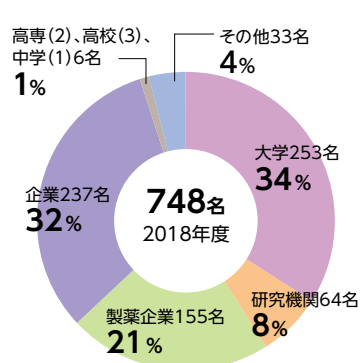
広報、アウトリーチ活動

製薬コンソーシアム、大学、研究機関での創薬ビッグデータ統合システムを活用できる人材育成とシステムの利用促進

●遠隔インタラクティブ講義「計算生命科学の基礎」（2016～2019年）

- ・神戸大学、JSBi学会、CBI学会と連携。学生、大学院生、社会人を対象にした15回連続講座。無料で配信。
- ・国内の著名な研究者が講師。
- ・2018年度受講登録者は700名を超える。全国72大学、製薬企業などの研究者、事業者が参加。
- ・各年の講義がアーカイブサイトで復習可能

遠隔インタラクティブ講義受講登録者数



●情報計算科学セミナー（2018、2019年）

兵庫県立大学、理研健康“生き生き”羅針盤リサーチコンプレックス、京都大学と連携。創薬、医療などの情報計算科学の研究事例や応用について講義。11回シリーズ。

若い研究者として将来的な参画を図ることを目的に、高校生などを対象に講義やアウトリーチ活動

●高校生に対する教育（研究者による講義）

- ・石川県立金沢桜丘高等学校（2016年）
- ・三田国際学園中学校・高等学校（2016年）
- ・山梨県立韮崎高等学校（2016～2018年）
- ・石川県立金沢泉丘高等学校（2017年11、12月）
- ・石川県立小松高等学校（2018年）

●高校生対象アウトリーチ活動

- ・全国高等学校総合文化祭自然科学部門大会（2016～2019年）出席
- ・サイエンスフェアin兵庫（2016～2018年）
- ・サイエンスカフェ開催



高校生にシミュレーションについてわかりやすく講義する



全国高等学校総合文化祭自然科学部門大会への出席

広報、アウトリーチ活動を通して研究成果の社会への公開および共有の推進

- 霞が関こども見学デー（2016年）
- 理化学研究所一般公開（2016～2019年、和光市、横浜市、大阪市、神戸市）
- 九大-理研-福岡市・ISIT三者連携シンポジウム「100年後の科学と社会を考える」シリーズ「数理・AIが解く未来! —計算科学の展開と期待」(2018年)

ポスト「京」重点課題1 生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築 研究成果

発行 ポスト「京」重点課題1「生体分子システムの機能制御による革新的創薬基盤の構築」
〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 理化学研究所 生命機能科学研究センター内
TEL: 06-6155-0111 URL: <http://scidd.riken.jp/>

制作協力：京都通信社 デザイン：中曽根デザイン