



シミュレーションが  
未来をひらく

# 計算科学 の世界

K computer Newsletter  
March 2016

NO. 12

## 薬剤耐性化の仕組みを「京」で解く

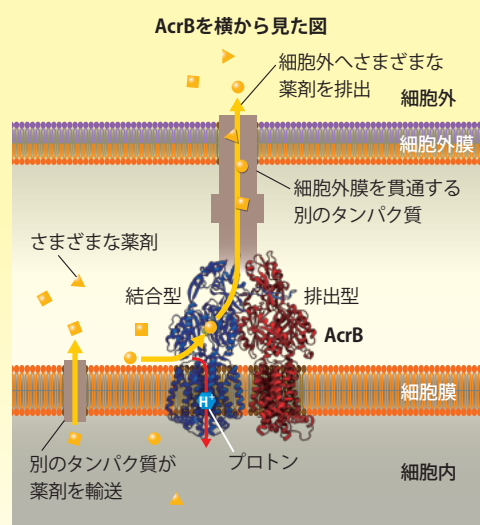
生命現象を物理の言葉で説明する

## 薬剤耐性化の仕組みを「京」で解く

生命現象を物理の言葉で説明する

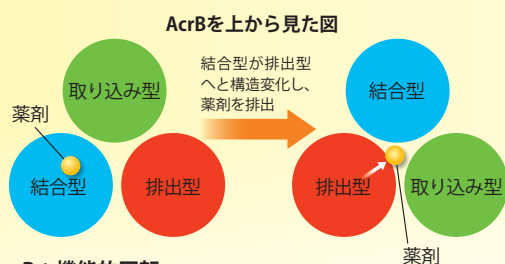
松永康佑 Yasuhiro Matsunaga

計算科学研究機構 粒子系生物物理研究チーム 研究員



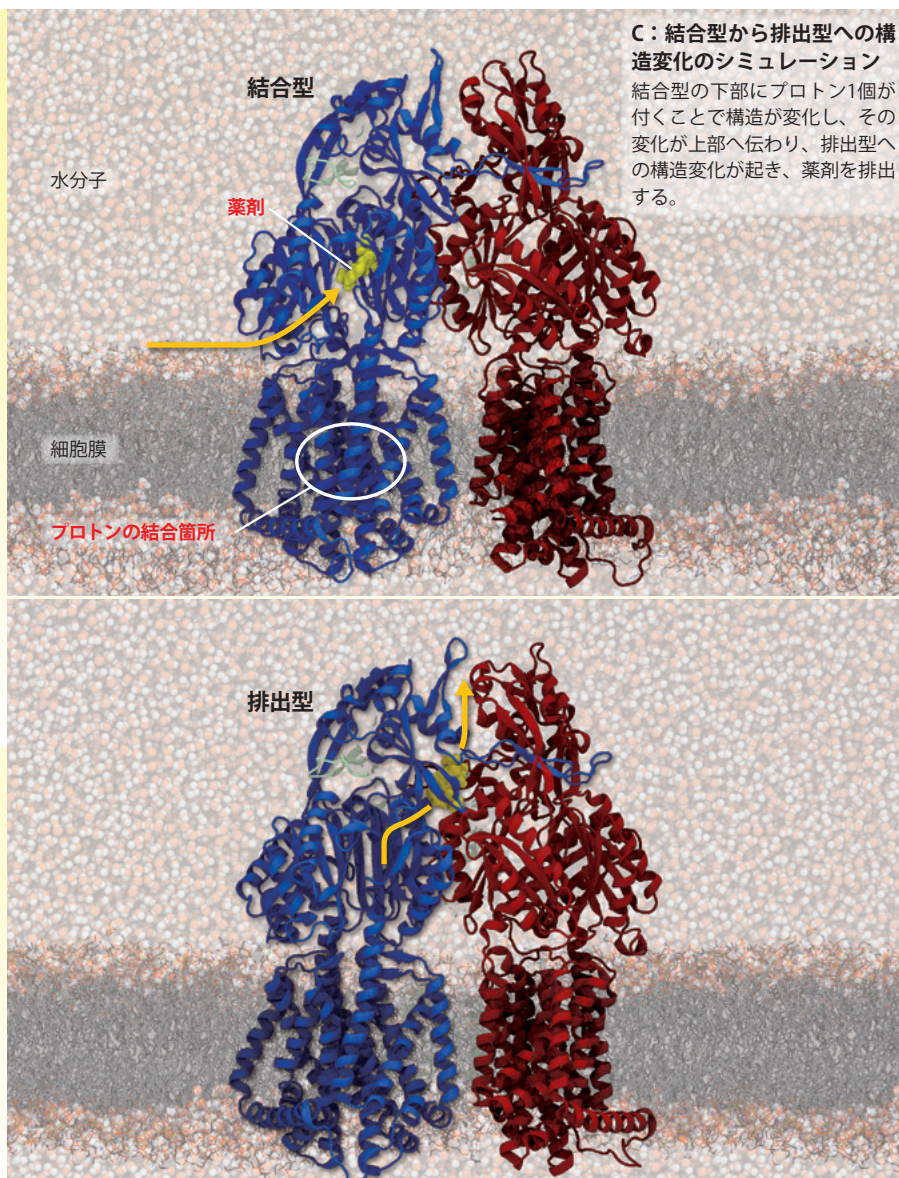
### A: AcrBの役割

大腸菌などの細菌は細胞膜の外側に細胞外膜を持つ。細胞膜に埋め込まれたAcrBは、さまざまな薬剤を取り込み、細胞外膜を貫通する別のタンパク質を介して、細胞外へ排出する。その駆動力は、AcrBの下部を通して細胞内部へと流れ込む水素イオン ( $H^+$ : プロトン) である。



### B: 機能的回転

AcrBは、同じタンパク質が3個合体したもので、それぞれが取り込み型→結合型→排出型と構造が変化する。このような「機能的回転」により、さまざまな薬剤を細胞外へ効率的に排出する。それぞれが異なる構造を取ることで全体として構造が安定している。



### C: 結合型から排出型への構造変化のシミュレーション

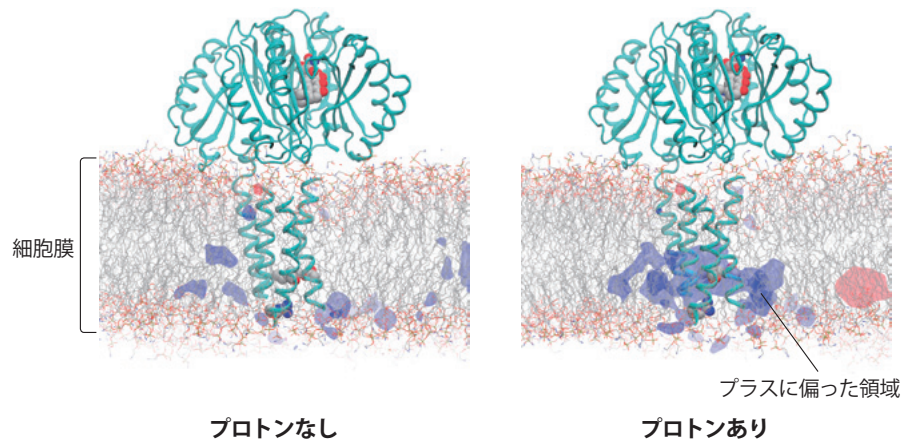
結合型の下部にプロトン1個が付くことで構造が変化し、その変化が上部へ伝わり、排出型への構造変化が起き、薬剤を排出する。

図1 多剤排出トランスポーター (AcrB)

病原菌に対して薬が効かなくなる薬剤耐性化が、医療の現場で大きな脅威になっています。

細菌は、細胞膜にある多剤排出トランスポーターというタンパク質によって、さまざまな薬を細胞外に排出することで、薬を効かなくしてしまうのです。

松永さんは、そのタンパク質のシミュレーションを「京」で行い、わずか1個の水素イオン (プロトン) が付くことでタンパク質全体が変形して薬を排出するという過程を明らかにしました。



**図2 AcrBの結合型にプロトン1個が付くことによる静電ポテンシャルの変化**  
 結合型にプロトン1個が付くことで、プラスに偏った領域（青）が大きく広がり、不安定化することが分かった。

### 運動方程式「 $F=ma$ 」を究めたい

1997年、神戸大学理学部地球惑星科学科に入学した松永さんは、さまざまな本を読む中で運命の一冊に出会いました。当時、同学科の教授を務めていた伊東敬祐 博士が著した『カオスって何だろう』です。「私はこの本でカオスに興味を持ちました。カオスとは、最初の条件がほんのわずかに違うだけで結果が大きく異なる現象です。私はパソコンでカオスのシミュレーションを行い、思いがけない結果が出るのが面白くて、夢中になりました」

やがて、郡司幸夫 教授・小松崎民樹 准教授の研究室に入り、シミュレーション研究を本格的に学び始めました。「ニュートンの運動方程式  $F$  (力) =  $m$  (質量)  $\times$   $a$  (加速度) を計算することで、太陽系の惑星の軌道からタンパク質の運動まで、さまざまなシミュレーションができます。太陽系のような単純な系でもカオスによる予想外の結果が現れます。 $F=ma$  の奥深さを知り、私は  $F=ma$  を究めたいと思いました」

### 薬剤耐性を引き起こす多剤排出トランスポーター (AcrB)

博士号を取得した松永さんは、2007年に横浜市立大学の木寺詔紀 教授の研究室の研究員に。「そこで、多剤排出トランスポーター (AcrB) のシミュレーションを担当することになりました」

AcrBは、細菌の細胞膜に埋め込まれた膜タンパク質です (図1 A)。細菌の中に入り込んださまざまな薬剤を、AcrBが取り込み、細胞外へと排出することで、薬が効かなくなる薬剤耐性が起きます。

松永さんがAcrBのシミュレーションを担

当するまでに、AcrBについてどのようなことが分かっていたのでしょうか。

AcrBなどのタンパク質は、アミノ酸が連なった鎖が立体的に折り畳まれたものです。細胞の中でタンパク質はじっとしているわけではなく、さまざまに構造を変えながら機能を発揮します。そこで、原子間に働く力と  $F=ma$  を計算することでその動きを再現します。そのようなシミュレーションを行うには、そのタンパク質がどのような形をしていて、どこにどの種類の原子があるのか、原子スケールの構造情報が必要です。それを知るための代表的な手法が、タンパク質の結晶にX線を当てて解析するX線結晶構造解析です。

AcrBのX線結晶構造解析に成功したのが、村上 聡 教授 (現 東京工業大学) たちです。村上教授たちは2002年、大型放射光施設SPring-8により、AcrBのX線結晶構造解析を行い、まったく同じタンパク質が3個合体してできているAcrBの構造を明らかにしました。さらに村上教授たちは2006年、SPring-8により、薬剤がAcrBに結合した状態の構造も明らかにしました。AcrBの3個のタンパク質は少しずつ構造が異なり、それぞれ、薬剤を取り込む構造 (取り込み型)、内部に薬剤を結合した構造 (結合型)、薬剤を排出する構造 (排出型) であることが分かりました。村上教授たちは、3個のタンパク質それぞれが、取り込み型→結合型→排出型と構造が順に変化することで薬剤を排出すると考えました (図1 B)。

その構造変化を引き起こす、駆動力は何かでしょうか。大腸菌などの細菌は細胞膜の外側に細胞外膜を持ちます。細胞外膜と細胞膜の間は水素イオン (プロトン) の濃

度が高い状態で、プロトンは膜タンパク質などを通して、細胞内部へ流れ込みます。AcrBの構造変化は、細胞膜に埋め込まれた下部をプロトンが透過することで引き起こされると考えられます (図1 A)。木寺研究室の池口満徳 准教授は、AcrBの構造変化に最も影響のあるプロトンが付く場所を明らかにしました。

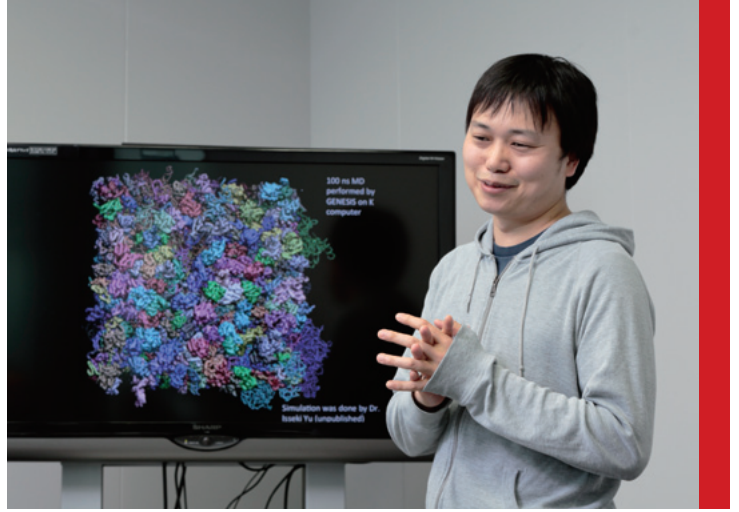
「では、その場所にプロトンが付くと、どのように構造が変化して薬を排出するのか。そのシミュレーションを私が担当することになったのです。AcrBは、周りの水分子や細胞膜を含めると約50万の原子から成る複雑系です。その原子間に働く力を求め、 $F=ma$  を計算してAcrBの動きをシミュレーションするには、膨大な計算量が必要です」

2011年に理研 計算科学研究機構に移った松永さんは、計算手法を工夫し、「京」を使ってAcrBのシミュレーションを行うことを目指しました。そして、プロトンが付くことでAcrBが結合型から排出型へ構造を変化させて薬剤を排出する過程をシミュレーションすることに成功しました (図1 C)。

### 足元に付いたアリがゾウの全身を動かす謎

「薬剤を取り込み排出するのはAcrBの上部で、プロトンが付く下部とは遠く離れています。50万もの原子から成る巨大なシステムにプロトンが1個付くだけで、結合型から排出型へという大きな構造変化がなぜ起きるのか、それが大きな謎です。ものすごく大きさに言うと、ゾウの足元に付いた1匹のアリが、ゾウの全身を動かすようなものです」

AcrBのシミュレーションにより、予想外



松永康佑 計算科学研究機構 粒子系生物物理研究チーム 研究員 撮影：奥野竹男

のことが分かりました。「プロトンが付かない状態では、AcrBの結合型にはプラスやマイナスの静電ポテンシャルの偏りがほとんどありません。ところが、**プロトンが1個付くだけで、プラスに偏った領域が広がり、大きく不安定化します。**プロトン1個により、これほど大きく不安定化することに驚きました」(図2)

そのプラスに偏った領域を解消するように、AcrBの下部の構造が変化し、その変化が上部へ伝わり、排出型に構造変化することが分かりました。「その構造変化には、下部にあるいくつかのアミノ酸が重要なことが分かっています。しかし、これほど大きく不安定化するには、重要な仕組みがほかにも隠されているはず。結合型でプロトン1個が付いていない状態と付いた状態を比較することで、その仕組みを解明していきたいと思います」

### アロステリーの共通原理を探る

病気の原因となるタンパク質に結合して、その動きを阻害する分子が薬となります。

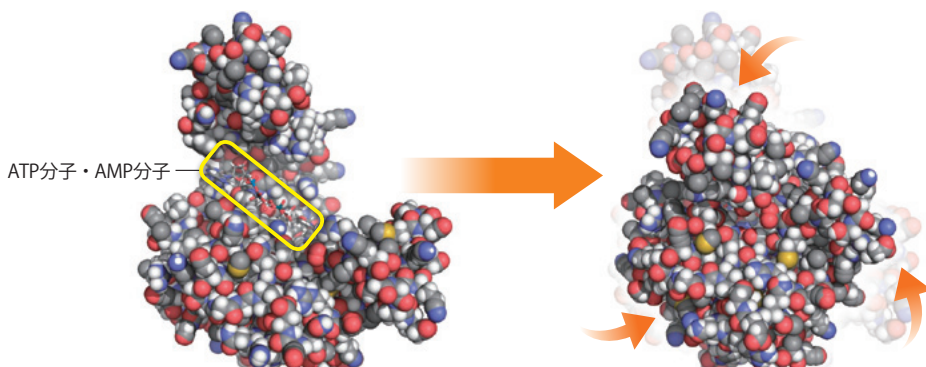


図3 タンパク質のアロステリーの例

アデニル酸キナーゼという酵素は、ATP分子とAMP分子が付くことで全体が閉じて、酵素反応を引き起こす。このように小さな箇所の変化が遠く離れた場所へ及ぶアロステリーにより、タンパク質は機能を発揮することが多い。

「AcrBの場合、薬剤を結合する上部だけでなく、プロトンが付く下部の変化を上部へ伝える連結部の動きを止めることでも、薬剤排出機能を阻害することができるのではないかと考えています」

**タンパク質の機能する仕組みが分かることで、それを阻害する薬の標的箇所の選択肢が広がるのです。**従来、阻害することが難しかったタンパク質に対しても、別の箇所を標的にすることで薬をつくるようになることが期待できます。

「**ある場所のわずかな変化が、遠く離れたほかの場所の変化を引き起こすことを、アロステリーと呼びます。**AcrBが機能する仕組みもアロステリーの例として興味深いと思っています」

さまざまなタンパク質がアロステリーによって機能を発揮します(図3)。「私は、アロステリーには共通の原理があると考えています。さまざまなタンパク質のアロステリーをシミュレーションで再現して、そこから共通原理を探りたいと考えています。そのために、将来的にはシミュレ-

ーションデータから似た特徴を見つけ出す機械学習などの技術を利用する必要があるかもしれません」

アロステリーの共通原理が分かれば、創薬にも大いに役立つはず。です。

### 生命科学の新時代が到来

たくさんの原子から成るタンパク質を計算するには膨大な計算量が必要なため、従来のシミュレーションで動きを再現できる時間はマイクロ(100万分の1)秒くらいまででした。松永さんのAcrBのシミュレーションは、結合型から排出型へのミリ(1000分の1)秒に相当する構造変化を再現することに成功しています。

「**シミュレーションと実験の結果を直接比較して生命現象を深く理解することが、ようやく可能になってきました。**シミュレーションによってタンパク質のある箇所が機能に重要であることが予測できれば、その箇所を改変することで機能がどう変わるか調べて予測を検証する実験ができます」

実験では、タンパク質の構造変化が起きる前後を観察することはできても、変化の最中を観察することは難しいという課題があります。「AcrBでも結合型にプロトン1個が付いて不安定化した状態は一瞬なので、観察することはとても難しいでしょう。シミュレーションならば、**タンパク質の機能にとって重要な瞬間を原子スケールで見て、生命現象の仕組みを物理の言葉で説明することができます**」

シミュレーションが、実験と並ぶ主要な手法となる生命科学の新時代が始まっています。(取材・執筆：立山晃/フotonクリエイト)

# ポスト「京」が目指すこと 第2回

「京」の計算速度を大きく超えるポスト「京」の開発が、2020年の完成を目指して進められています。ポスト「京」ではいったいどんなシミュレーションが行われるのでしょうか。9つの重点課題からピックアップして紹介します。

## 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 (課題1)

ここ数十年、製薬業界では新薬の創出が低迷し、開発費が増え続けているという深刻な課題に直面しています。それは、つくりやすいタイプの薬はすでに開発され、つくりが難しいタイプが残ってしまったことが大きな原因の一つだといわれています。病気の原因となるタンパク質などに結合して、その機能を制御する分子が薬となります。たくさんの分子の中から標的のタンパク質だけに強く結

合する薬の候補分子を探し出し、薬効が高く副作用が少なくなるように改変する実験に大きなコストと時間が掛かっています。ポスト「京」により、それらの実験をコンピュータシミュレーションに置き換え開発プロセスを効率化することで開発費を低減し、薬のつくり方を革新して、薬効が高く副作用の少ない新薬の創出を促進します。

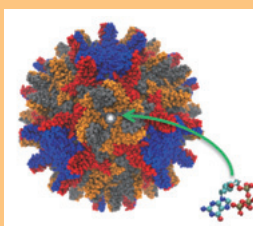
**長時間の分子シミュレーション技術の開発**

**大規模分子システムのシミュレーション技術の開発**

ポスト「京」を用いた革新的創薬計算基盤の構築

**開発プロセスの効率化**

ウイルスなど多数の分子からなる生体システムを長時間シミュレーションして、コンピュータ上で薬の候補分子をデザインする。



**薬**

タンパク質

タンパク質の機能を阻害 (薬効と副作用を予測することが困難)

阻害から制御へ

構造変化


薬の作用A

タンパク質の動きを制御 (狙った薬効のみを引き出し、副作用を抑える)

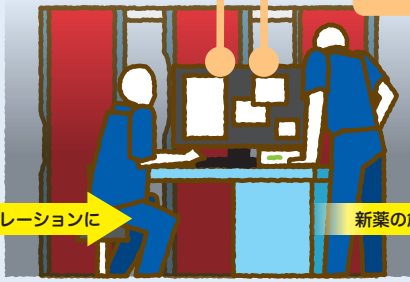
薬の作用B

**薬のつくり方の革新**

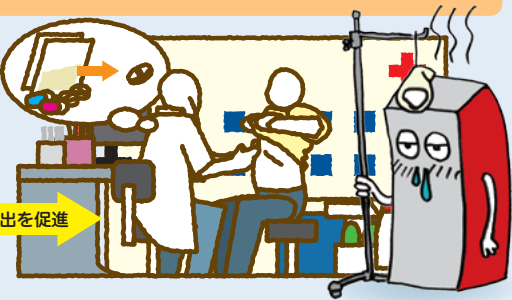
従来の薬のつくり方では、タンパク質の機能をすべて阻害するものが多く、薬効や副作用を予測できなかった。タンパク質の構造変化と機能の関係を長時間シミュレーションして解析することで、病気に関係する機能だけを制御して、的確な薬効を引き出し、副作用を抑える。



実験をシミュレーションに



新薬の創出を促進



## 観測ビッグデータを活用した気象と地球環境の予測の高度化 (課題4)

地球温暖化の進行に伴い、局地的豪雨や竜巻、巨大台風などの極端な気象現象が増加する可能性が指摘されています。ポスト「京」を駆使して、高精度のシミュレーションと「ひまわり8号」などの観測ビッグデータを最大限に活用することで、局地的豪雨や竜巻をいち早く予報する技術を開発するとともに、それらの極端な気象現象が人や建物に及ぼす被害レベルを推定する技術を開発し

ます。さらに、数週間から数十年スケールの台風の発生や特性の変化を予測するシステムの技術開発を進めます。また、人間活動に伴い大気中に放出されたエアロゾル（微粒子）や温室効果ガス、PM2.5などが気象や環境に与える影響を予測・監視するシステムの基盤技術を開発し、環境政策や防災、健康対策へ貢献することを目指します。

**革新的な数値天気予報と被害レベル推定に基づく高度な気象防災**

**1カ月から季節スケールでの長期予測の精度向上を目指す、台風発生メカニズムの解明**

**総合的な地球環境の監視と予測**

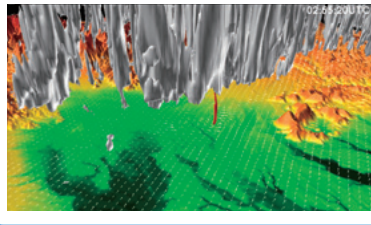
「ひまわり8号」など、さまざまな観測衛星

観測ビッグデータ

いち早く予測

**竜巻のシミュレーション**


格子間隔 350m の数値モデルを用いた、2012年5月6日に発生した「つくば竜巻」の数値実験。灰色は雲域、赤い領域は竜巻に伴う強い渦を示す。

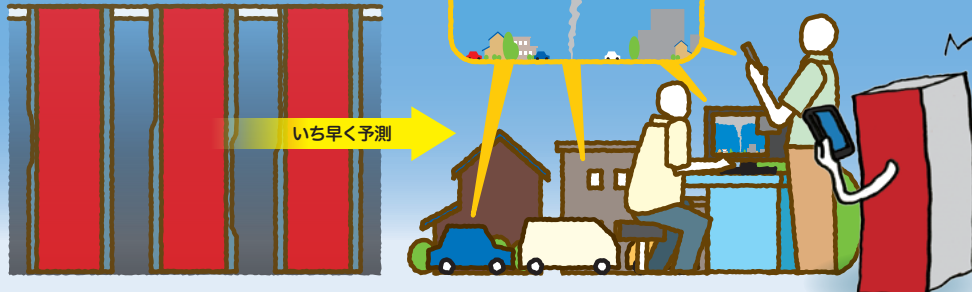


**台風のシミュレーション**

Resolution: 0.87km

水平格子間隔870mの精度で再現した台風





**衛星データから森林の増減を予測**——荒木田さんはシミュレーションを用いて自然環境の問題に取り組む研究者です。学生時代はフィールド研究、卒業後は日本野鳥の会や、兵庫県立人と自然の博物館で仕事を経験した後、博士号を取得しました。その後、兵庫県立大学や理研で研究を行っています。シミュレーションは、コンピュータが計算を行い、考えられるさまざまな可能性をモデルとして再現できるシステムです。荒木田さんはそのシステムに衛星などの観測データを取り込む「データ同化」という方法を使って、葉の重なり合いや光合成の度合いから森林の増減を予測する研究を進めています。研究者でありお母さんでもある、そんな荒木田さんにお話を伺いました。



データ同化研究チーム  
テクニカルスタッフ  
あらき だ はづき  
**荒木田 葉月**

山口県立宇部高等学校卒業。東京農工大学農学部卒業後、NGOや博物館にて勤務。30代に入り、子育てをしながら徳島大学大学院先端技術科学教育部博士課程修了。趣味はギター。

## 第4回 兵庫県立神戸高等学校有志 研究者に聞いてみよう!

### Q 高校時代、好きな教科は何でしたか?

**A** やっぱり生物ですね。ほかに数学など理数系科目全般も好きでした。子どものころから自然に関わる職業がいいなと思っていたけれど、特に研究者を目指していたわけではありませんでした。

### Q 好きな生物は何ですか?

**A** 水辺にすむ鳥です。特にクロツラヘラサギが好きです。私が見た鳥の中で一番衝撃的でした。しゃもじのようなくちばしで餌の魚を探る姿がいいですね。この鳥は朝鮮半島で繁殖しますが、水鳥の多くは北極圏周辺で繁殖しているのです。シミュレーションで、水鳥の繁殖地がどう変化しているのかを明らかにしたいです。

### Q 主婦であり研究者であることについて、どう思いますか?

**A** 子どもがいるからこそ頑張れますし、研究に性別は関係ないと思っています。意識していることとして、家庭の用事と研究をしっかりと分けて、できるだけ家に仕事を持ち帰らないようにしています。

### Q 研究をしていて、自分が男性だったらよかったなと思うことは?

**A** 実力があれば認めてもらえるので、研究者とし

て、自分が男性であつたらよかったのと思ったことはありません。ですが、まだまだ女性研究者は少なく、働きながら子どもを育てられる環境が十分でないために夢を諦めてしまった人はたくさんいると思います。

### Q 日ごろ心掛けていることは何ですか?

**A** とても忙しくなって体が疲れ果てたら、ゆっくりする時間をつくるようにしています。パソコンを使う仕事なので、肩や首が凝るんです。時には夫に子どもを預けてマッサージに行くこともあります。倒れてしまうと大変なので、体や心のメンテナンスをすることが重要ですね。

### Q 女性研究者にとって育児は大変ですか?

**A** 研究者に限らず、子どもを持つ女性が仕事を続けるのはとても大変なことだと思います。子ど

も預ける施設がなかなかなく、悩んだこともありました。子どもが病気になっても、私が忙しいときは両親や夫に任せることもありますし、家族のサポートは何より重要だと思います。平日が忙しい分、休日は家族との時間をつくって公園に遊びに行ったりしてゆっくりしています。

### Q 高校生の自分に言いたいことは?

**A** 私が研究者に興味を持ったのは博物館に就職したときで、大学の学部時代には研究者になりたいとは思っていませんでした。ですので、もっと早く研究者になりたいという気持ちに気付いたらよかったです。

### Q 研究者としてのやりがいは?

**A** 研究者は、誰もやっていないことを見つけて、それに世界で初めて挑戦する。誰もやっていないことを成し遂げたときに、やりがいを感じます。あと、ほかの研究者が自分の論文を引用してくれたときも、うれしいですね。



井之上あかりさんが描いたクロツラヘラサギ



## インタビューを終えて

今回は家庭を持っている女性の方に取材をしたい、という私たちの希望で、とても貴重な経験ができました。男性研究者が圧倒的に多い中で、育児と研究を両立されている荒木田さんから、総合理学科の私たちにとってためになる話も聞かせていただきました。現在、研究者の職場環境は女性にとって働きやすいものとなってきています。ただ、育児などで研究を断念した女性も少なくありません。今回のインタビューを通して、女性研究者という立場での研究についてあらためて考えることができました。貴重な研究の時間の中、私たちのインタビューのために時間を割いてくださり、ありがとうございました。

(取材・執筆：井之上あかり、上田菜央、奥戸舞、朱麗奈、高木真実、長手千尋、三宅舞、森遥香)

