

# 研究報告書

-2016年度研究会活動-

第24回 研究報告会

2017年7月11日

**ATI** 公益財団法人 **新世代研究所**  
FOUNDATION ADVANCED TECHNOLOGY INSTITUTE

## バイオ単分子研究会

### —計算生命科学の進展—

委員長 西野 吉則  
北海道大学 教授

#### 1. 研究構想

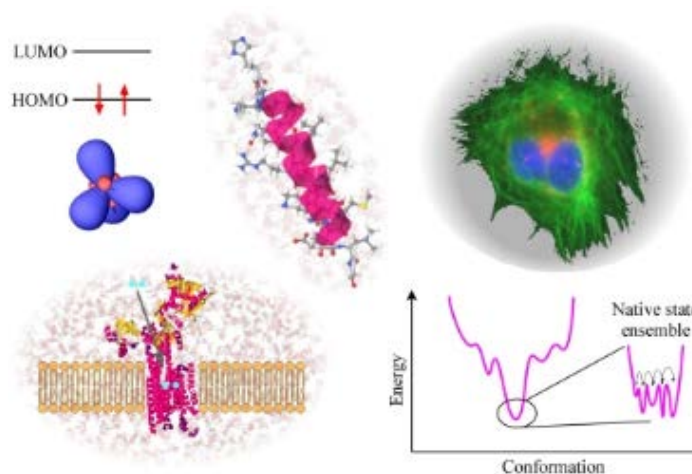
バイオ単分子研究会は、ATI研究会第6期の2009年度に発足した研究会である。第6期(2009~2011年度)および第7期(2012~2014年度)では、佐々木裕次教授(東京大学大学院新領域創成科学研究科)が委員長を務めた。第8期(2015~2017年度)では、西野が委員長を務めている。第8期におけるバイオ単分子研究会を始めるにあたり、以下の研究構想を描いた。

生命現象を動的な分子レベルから理解することは、生物学の究極の目標の一つである。これは量子力学的な「デジタル」世界と古典統計力学的な「アナログ」世界とを結び付けるといふ、自然科学の壮大な問いにも通じる。特定の立体構造をもったタンパク質分子やその複合体は、あるものは精密な「デジタル」な分子機械として振る舞う一方で、あるものは熱的なゆらぎを受けて「アナログ」な動的機能を発現する。DNAを介して「デジタル」な遺伝情報は次世代に正確に受け継がれるが、エピジェネティックな制御により「アナログ」で多様な表現型に道が開かれる。さらに、生物は雄大な時間スケールで大進化を起こす。このように、生物は、確実な動作や情報伝達を行うデジタルな世界と、多様性と個性をもったアナログな世界を巧みに使い分けて自らを制御している。

多数の分子のアンサンブル(集団)平均や時間平均ではなく、生物試料を、生きた細胞の中や生きているに近い環境

で、分子レベルで理解するには、多岐に亘る革新的な技術開発が求められる。

本研究会では、様々なプローブを用いた単分子レベルでの計測技術や、細胞の動的制御技術、さらには情報科学や理論など、様々なアプローチから、生命現象の動的な分子レベルからの理解を目指す議論を交わすことを目的とする。



(図1) ATI研究会第8期でのバイオ単分子研究会の構想図

## 2. 2016年度の研究会活動の概要

2016年度は、下記に詳述するように、バイオ単分子研究会単独での研究会を1回、水和ナノ構造研究会との合同研究会を1回開催した。さらに、ATI国際フォーラムとして開催した The 17th RIES-Hokudai international symposium on “柔”において、ATI特別セッションとして Single Biomolecules セッションを設けた。

### 2.1 2016年度第1回バイオ単分子研究会（2016年10月22～23日 兵庫県）

2016年度第1回バイオ単分子研究会は、2015年度の研究会のナイトセッションで、研究会のテーマとして今後扱いたいとの要望のあった「計算生命科学」をテーマとして、城地保昌委員に座長をお願いして企画を進めた。研究会の副題として、城地委員にいくつかご提案いただいた中から、「計算科学の守備範囲の現状とこれから」を選んだ。この副題は、ご講演者に、専門の研究会等で普段行われている講演内容に加えて、一捻り考えた発表をしていただく期待を込めたものである。

研究会の招待講演者に関して、2015年度の研究会のナイトセッションで名前の挙がった候補者に加えて、会員から新たに推薦を募り、講演の打診を行った。その結果、城地研究会員に加え、奥野恭史先生（京都大学）、水口賢司先生（医薬基盤・健康・栄養研究所）、望月敦史先生（理化学研究所）にご講演いただいた。

ATI研究会第8期のバイオ単分子研究会では、第6～7期の研究会を踏襲して、1日目は温泉地等での合宿形式での密な議論を行い、2日目は見学・視察などを行っている。見学先として、2015年度の研究会のナイトセッションでも委員から要望のあった、X線自由電子レーザー（X-ray Free-Electron Laser: XFEL）施設 SACLA を選んだ。SACLAは、座長の城地委員の勤務先でもあり、委員長の前野の以前の勤務先でもある。

研究会の開催場所としては、SACLAの最寄り駅であり、新幹線も発着する相生駅から送迎がある宿であるHOTEL 万葉岬を選んだ。瀬戸内海を一望できる金ヶ崎に位置した風光明媚な宿である。金ヶ崎は、万葉の詩人、山部赤人が「繩の浦ゆ背向に見ゆる奥つ島漕ぎ廻る舟は釣しすらしも」などの詩を詠んだことでも知られており、宿の名称でもある万葉岬とも呼ばれている。

#### 2.1.1 計算生命科学に関する研究会

1人目の発表は、城地委員が行った。まず、計算生命科学の歴史や概要に関してレビューを行った。計算生命科学の領域は幅広く、分子シミュレーション、バイオインフォマティクス、数理生物学などが含まれる。このうち、力場に基づき分子システムの挙動(機能)を計算機上で解く、分子シミュレーションによる生体分子研究は1960年代後半から研究が始まった。黎明期の研究に貢献した Martin Karplus（ハーバード大学）、Michael Levitt（スタンフォード大学）、Arieh Warshel（南カリフォルニア大学）の3名

は、2013年にノーベル化学賞を受賞した（受賞理由「複雑な化学系のためのマルチスケールモデルの開発」）。分子の動きを計算により明らかにする分子動力学（Molecular Dynamics: MD）法は、1997年にタンパク質に初めて適用された（J. A. McCammon, B. R. Gelin, M. Karplus: Nature 267, 585 (1977)）。コンピュータの進歩と共に、より原子数の多い複雑な系や、より長い時間スケールでのMDシミュレーションが行えるようになった。近年では、D. E. Shaw Researchによって開発されたタンパク質など生体高分子のMDシミュレーションに特化した超並列スーパーコンピュータであるAntonが、その圧倒的な性能で、注目を集めている。

城地研究会員のご自身の研究として、生体高分子に対するX線回折、中性子散乱、NMR、電子顕微鏡などの実験データからは直接得ることが困難な、機能と関わる生体物質の動的情報に、分子シミュレーションや数値モデルシミュレーションを援用することでアプローチした具体例が示された。解空間を限定する試みとして、X線結晶回折で得られる構造因子の温度依存性からタンパク質ダイナミクスに重要な座標系を選択する研究や、XFELを用いたコヒーレント回折イメージングにおいてモデルシミュレーションにより実験データの不完全性を補う研究が示された。また、計算機による思考実験として、極端な条件での分子シミュレーションから中性子散乱やX線小角散乱の実験データの解釈に結びつける研究が示された。さらに、SACLA測定装置の将来的な性能向上により可能となる測定を提案する数値シミュレーションが示された。

2人目は、奥野先生が「ポスト京が拓く創薬計算の未来」という演題で講演された。スーパーコンピュータ「京」の後継機となるポスト「京」（フラッグシップ2020プロジェクト）の計画が、2020年頃の本格稼働を目指して進められている。文部科学省は、ポスト「京」で重点的に取り組むべき社会的・科学的課題として、9つの課題を選定して、アプリケーション開発・研究開発を進めている。奥野先生は、その9つの課題の



(写真1) 研究会での集合写真  
(2016年10月22日、HOTEL 万葉岬)

1つである「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」を課題責任者として進めている。高騰し続ける新薬の開発費の問題を、(1) ビッグデータ創薬と(2) シミュレーション創薬により克服することを提唱されている。(1) ビッグデータ創薬では、既知相互作用情報を機械学習することにより、未知のタンパク質—リガンドペアの相互作用を予測する CGBVS (Chemical Genomics-Based Virtual Screening)法が紹介された。(2) シミュレーション創薬では、MP-CAREE (Massively Parallel Computation of Absolute binding Free Energy) 法によるタンパク質と化合物との結合親和性予測が紹介された。従来のドッキングシミュレーションでは困難であった、分子の動きや溶媒 (水分子) も含めた長時間シミュレーションを行うことにより、結合親和性の予測精度を従来の 5% から 70%に向上させる目標が示された。

3人目は、水口先生が「計算システム生物学による創薬：分子、構造からネットワークへ」という演題で講演された。*In silico* 創薬における基盤技術として、(1) データ統合とデータベース構築、(2) 大量のデータから機械学習などを用いて予測モデルを構築する統計モデリング、(3) 第一原理に基づく数理モデリング、の3つが挙げられた。(1) データベースに関して、水口先生が開発された TargetMine という創薬ターゲットの絞り込みを支援する統合データウェアハウスが紹介された。TargetMine には、タンパク質、遺伝子、相互作用、医薬品、疾患などに関する国際的に広く使用されている主要な公共データベースからのデータが統合されており、既存の公共ツールでは困難な、タンパク質立体構造や医薬品関係データ、転写因子とその作用遺伝子の関係等の情報の統合的検索が可能になっている。また、TargetMine を用いた C 型肝炎新規ターゲット候補の同定の例などが紹介された。(2) 統計モデリングに関しては、リガンドベースと構造ベースのスクリーニング法を組み合わせた独自のスクリーニング法などが紹介された。(3) データ駆動型のモデリングを補う形での第一原理に基づく数理モデリングに関しては、体内薬物動態の予測や MD シミュレーションが紹介された。

4人目は、望月先生が、「生命システムの振る舞いをネットワークの形だけから予測する」という演題で講演された。極めて斬新で、幅広いネットワークに適用可能な汎用性の高い研究であった。望月先生らは、化学反応ネットワークの構造だけから、酵素の量や活性が変化したときのシステムの応答を予測する数理理論 (Structural sensitivity analysis) を構築した。その結果、(1) 酵素の変化に対する化学反応系の定性的応答 (増加 or 減少 or 変化なし) が、ネットワークの形だけから決められること、また、(2-1) 酵素の変動に対する応答の範囲は、ネットワーク上の限られた部分にとどまること、(2-2) 化学反応系の様々な場所に摂動を与えた時、応答の範囲は階層的な入れ子パターンを示すことを発見した。そして、(3) これらの特徴的パターンを全て説明する、一般的な原理「限局則」を証明した。ネットワークの任意の部分構造に含まれる、分子種の数、反応の数、ループ構造の数が、ある簡単な算術条件を満たしているとき、その部分は「緩衝構造」となり、構造内の反応に与えられた変動の影響は、内部のみにとどまり、外部

の濃度や反応には全く影響を与えないことが示された。酵素の摂動をその内側で吸収して外に伝えない「緩衝構造」は、生命システムに恒常性や頑健性を与える構造として、進化してきた可能性が示唆された。

ナイトセッションでは、近年進展がめざましい、人工知能などについて議論が交わされた。

## 2.1.2 X線自由電子レーザー (X-ray Free-Electron Laser: XFEL) 施設 SACLA の見学

XFEL は、現在、日本とアメリカでのみユーザー利用が可能な最先端の X 線である。従来の放射光と比べて 10 億倍という桁違いに強いピーク輝度、フェムト秒オーダーの極めて短いパルス幅、ほぼ完全な空間コヒーレンスを有しているのが特長である。日本の SACLA は、2011 年にレーザー発振に成功し、2012 年よりユーザー運転を行っている。日本とアメリカに追いつくべく、ヨーロッパ (European XFEL)、スイス (SwissFEL)、韓国 (PAL-FEL) において、ユーザー運転に向けた調整運転が進められている。

城地研究会員から SACLA のビームラインにおいて、シリアルフェムト秒 X 線結晶構造解析 (Serial Femtosecond Crystallography: SFX) やコヒーレント回折イメージング (Coherent Diffractive Imaging: CDI) の原理や装置について説明があった。その後、同じ SACLA 利用実験棟に設置されたストレージシステムや HPC (high-performance computing) システムの見学があった。これらは、SFX 実験や CDI 実験に用いられる、SACLA で開発された 2 次元検出器 MPCCD (Multi-Port Charge-Coupled Device) のデータを、4 Gbps の高スループットで保存し、即時データ解析することに用いられている。なお、今回の見学には含まれなかったが、SPring-8 サイト内には、「京」と同じアーキテクチャーの並列コンピュータシステム FX10 (ミニ京) もあり、SACLA のデータ解析



(写真 2) X線自由電子レーザー施設 SACLA 見学での集合写真  
(2016 年 10 月 23 日, SACLA)

に利用されている。

## 2.2 2016年度水和ナノ構造・バイオ単分子合同研究会（2017年3月27日ソラシティ）

大島泰郎研究会員の提案で、水和ナノ構造研究会とバイオ単分子研究会との合同研究会が開催された。合同研究会のテーマは「タンパク質ダイナミクスへの多角的アプローチ」とした。水和ナノ構造研究会とバイオ単分子研究会からそれぞれ2名が講演を行った。バイオ単分子研究会からは、佐藤衛先生（横浜市立大学）と関口博史研究会員が講演を行った。

佐藤先生は、「X線溶液散乱と分子動力学計算でみるタンパク質の動的構造と水和構造」という演題で講演された。特定の立体構造をとらない天然変性タンパク質（Intrinsically Disordered Protein: IDP）は、真核生物では極めて多く、ヒトでは4割近いタンパク質がIDPである。X線溶液散乱（タンパク質溶液試料に対するX線小角散乱（Small-Angle X-ray Scattering: SAXS））では、任意の溶媒条件下におけるタンパク質の低分解能での構造モデルが構築できるが、構造情報は時間平均されるため、IDPに対しては揺らぎの情報が消失するという問題があった。この問題を解決する方法として佐藤先生が推し進めるMD-SAXS法が紹介された。またMD-SAXS法のクロマチンの動的構造などへの応用例が示された。

関口研究会員は、「放射光X線と結晶プローブを用いた水溶液中・局所ダイナミクス計測」という演題で講演された。佐々木裕次研究会員が開発したX線1分子計測（Diffracted X-ray Tracking: DXT）の概要および、佐々木研究会員や養王田研究会員との共同研究で行った変性したタンパク質分子を修復する機能を持つシャペロニンタンパク質分子の内部運動の1分子リアルタイム計測の応用例などが示された。研究により、8量体のリング構造が二つ重なったシリンダ構造をとるシャペロニンにATPが結合すると、リング内の一部が構造変化し、その後リング全体で同期したドミノ倒しに似たねじれ運動を伴って開状態から閉状態へ移行することが示された。



(写真3) 合同研究会での佐藤先生の講演  
(2017年3月27日, ソラシティ)



(写真4) RIES-Hokudai International  
Symposium on 柔のATI 特別セッション  
(左) 古田会員, (右) 飯野会員  
(2016年12月14日,  
シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ)

### 2.3 The 17th RIES-Hokudai International Symposium on “柔” (2016年12月13～14日 シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ)

ATI 国際フォーラムとして The 17th RIES-Hokudai international symposium on “柔”を開催した。この会議において、ATI 特別セッションとして Single Biomolecules セッションを設け、古田寿昭研究会員、飯野亮太研究会員にご講演頂いた。なお、この ATI 国際フォーラムの概要は、ATI News 第 22 号で報告した。

古田会員は、「Caged Compounds as Optochemical Genetic Tools—Design, Synthesis and Their Use」という演題で講演された。古田会員が開発した、Bhc 基 (6-Bromo-7-hydroxycoumarin-4-ylmethyl 基) を光分解性保護基 (ケージ) としてもつ、ケージド化合物などについてお話された。Bhc 基は、紫外光によるケージ解除の効率が高い、暗所での安定性が高い、2 光子励起を利用することで近赤外光によるケージ解除が可能である、簡単な修飾を施すことで様々な方法で細胞内に導入することができる、などの特長をもつ。また、ご自身も参加されている科研費・新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメーjing支援プラットフォーム(Advanced Bio-imaging Support: ABiS)」についても紹介された。

飯野会員は、「Watching Dynamic Motions of Biological Molecular Machines」という演題で講演された。金属ナノプローブなどを用いた、分子モーターの運動と構造変化の高速 1 分子計測についてお話された。ATP の加水分解をエネルギー源として用いる、F<sub>1</sub>-ATPase などの回転モーターや、キネシンやミオシンなどのリニアモーターに加えて、レールである多糖の加水分解をエネルギー源として用いるセルラーゼやキナーゼなどのリニアモーターの観察例が報告された。また、分子モーターの観察のみならず、V<sub>1</sub>-ATPase の回転速度を制御するなど、天然に存在しない新しい生体分子機械を積極的に創ることで作動原理をボトムアップで理解する試みにも触れられた。

### 3. 研究成果とトピックスなど

秋山修志研究会員が「藍藻生物時計システムの発振周期を定める構造基盤と階層性の解明」に関する業績で、平成 28 年度日本学術振興会賞を受賞した。外部資金では、小松崎民樹研究会員が「細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発」という課題で、CREST (「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント、計測・解析手法の開発と応用 (情報計測)」領域) に採択された。



## 研究会開催記録

【第1回】2016年10月22日（土）－23日（日）相生、SACLA

テーマ：「計算生命科学 - 計算科学の守備範囲の現状とこれから - 」

10月22日（土）

1. 「計算機実験を援用する実験データ解析」  
城地 保昌（高輝度光科学研究センター）
2. 「ポスト京が拓く創薬計算の未来」  
奥野 恭史（京都大学）
3. 「計算システム生物学による創薬：分子、構造からネットワークへ」  
水口 賢司（医薬基盤・健康・栄養研究所）
4. 「生命システムの振る舞いをネットワークの形だけから予測する」  
望月 敦史（理研）

10月23日（日）

X線自由電子レーザー施設 SACLA 見学

【第2回】2017年3月27日（月）御茶ノ水

水和ナノ構造研究会との合同研究会

テーマ：「タンパク質ダイナミクスへの多角的アプローチ」

1. 「トリプレット DNP ～高温・低磁場での核偏極生成と  
タンパク質研究における展望～」  
上坂 友洋（理研仁科加速器研究センター）
2. 「金属タンパク質の構造変化：活性部位の構造変化とタンパク質の超分子構造体形成」  
廣田 俊（奈良先端科学技術大学）
3. 「X線溶液散乱と分子動力学計算でみるタンパク質の動的構造と水和構造」  
佐藤 衛（横浜市立大学）
4. 「放射光 X線と結晶プローブを用いた水溶液中・局所ダイナミクス計測」  
関口 博史（高輝度光科学研究センター）

## バイオ単分子研究会員名簿

西野 吉則	北海道大学 電子科学研究所	教授 研究会委員長
佐々木 裕次	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	教授
井出 徹	岡山大学 自然科学研究科	教授
大島 泰郎	共和化工(株) 環境微生物学研究所	所長
飯野 亮太	岡崎統合バイオサイエンスセンター	教授
関口 博史	高輝度光科学研究センター 利用研究促進部門	チームリーダー
宮澤 淳夫	兵庫県立大学大学院 生命理学研究科	教授
小松崎 民樹	北海道大学 電子科学研究所附属社会創造数学研究センター	センター長・教授
平野 美奈子	光産業創成大学院大学 光バイオ分野	講師
朽尾 豪人	京都大学大学院 理学研究科	教授
城地 保昌	高輝度光科学研究センター	チームリーダー
須藤 雄気	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
秋山 修志	分子化学研究所 協奏分子システム研究センター	センター長
古田 寿昭	東邦大学 理学部	教授
養玉田 正文	東京農工大学大学院 工学府	教授

2017年3月現在