

細胞内の混雑した環境で 生体分子のふるまいを再現

Q11 どんな研究をしているのですか？

細菌の10分の1をまるっとシミュレーション

これまでの生体分子シミュレーションでは、水の中に生体分子がポツンとあるような状態での動きを計算してきました。しかし、実際の細胞の中は、満員のプールのように混み合っており、生体分子は常に周囲の分子と相互作用しながら動いています。そのようなことを知ることは、生命現象の理解にも、薬の開発にも重要です。そこで、理化学研究所では研究チームをつくって、マイコプラズマ・ジェニタリウムという細菌の細胞質を原子レベルで組み立て、その分子力学シミュレーションに成功しました。私はチームの一員として、「京」を使って計算を実行し、今も新たな発見を求めて、得られたビッグデータの解析を続けています。

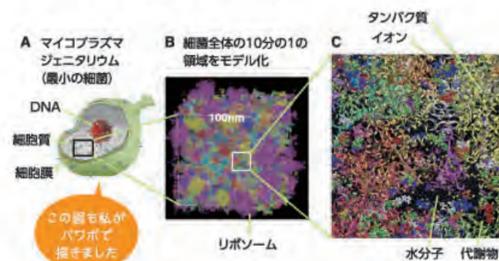
細菌の細胞質の全原子力学計算

細胞質に含まれる分子（タンパク質、RNA、糖、アミノ酸など）をすべてリストアップし、スパコンの中で形をつくる。細胞質にたくさんある分子はたくさんつくる。

それらを配置して、細胞質の全原子モデルをつくる (B)。

この全原子モデルを出発点として、分子力学シミュレーションを行う (C)。使うソフトウェアは理研が独自に開発した超並列分子力学シミュレータ GENESIS。

細胞質の中で、分子がひしめき合いながら生き生きと動くようすを 130 ナノ秒にわたって再現することに成功！



Q12 休みの日は何をしていますか？

絵を描いたり、体を鍛えたり...

子供のころ、近所のお兄さん（今は画家です）とよく絵を描いていました。今も発表資料の絵は、みな自分で描いています。また最近、運動不足解消のために始めたトレーニングにはまっています。ホームセンターで購入したグッズを使って、腹筋や手首などを鍛えています。



目標は、爪先立ちで腹筋を鍛えられるようになること！

Q13 この研究の意義は？

「宝の山」が得られたことです

この研究は、生命科学系のトップジャーナルに掲載され、細胞質内の1億個の原子の動きを計算したことが「超人的な努力と革新的な成果」と評価されました。今回得られた膨大なデータの解析から、例えば、混雑した環境でのタンパク質の不安定化や、アミノ酸やATPなど代謝物の特徴的な動きが見えてきました。さらに詳しく解析すれば、細胞質内の生体分子の間で生じる未知の相互作用（まだ実験的に知られていない代謝物とタンパク質の結合部位など）が明らかになる可能性もあります。また、薬が目的のタンパク質に届く前に「寄り道」するようすもわかり、薬づくりにも大いに役立つでしょう。得られたデータはまさに「宝の山」で、これからの解析にワクワクしています。



計算生命科学の研究者

研究者になるまでの道のり

- 子供のころ**：小さくて複雑なものが好きで、昆虫を買っていた。一方、父に買ってもらったパソコン(PC)でプログラミングに触れた。
- 高校時代**：趣味でギターに熱中。ロック、ヘヴィメタル、パンクなど、幅広いジャンルの楽曲をかき鳴らす。
- 大学時代**：大学3年生の時のコース分けて、希望する生命科学系の研究室に入らず、溶液物性の研究室に配属。
- 大学院時代**：新任の准教授の下で、生体分子の分子シミュレーションをやることに。生命科学系の研究が得意で、プログラミングにも挑戦できることがうれしかった。
- 卒業後のポスト探し**：卒業後のポスト探しに難航。偶然が重なり、名古屋大学で、溶液中のタンパク質の動化をシミュレーションで研究することに。
- 研究のユメ**：細胞質のシミュレーションをずっと長い時間にかけてできるようにしたいです。そうすれば、タンパク質などの大きな分子のダイナミックな動きも見て、生命現象の解明が進むと期待しています。
- 休みの日は何をしていますか？**：絵を描いたり、体を鍛えたり...

優 乙石 (ゆう・いっせき)
1975年生まれ。横浜国立大学工学部物質工学科卒業、大学院工学研究科博士課程修了。博士(工学)。

B型肝炎の薬が働くしくみを探る

Q11 どんな研究をしているのですか？

薬がウイルスに入っていくようすを調べています

AB型肝炎の治療薬として、B型肝炎ウイルス (HBV) のDNA合成を阻害する薬が広く使われています。しかし、この種の薬がどういしくみで効くのか、詳しいことはわかっていません。B型肝炎ウイルスは、薬に対する耐性を獲得しやすいので、薬が効くしくみを知ることは、耐性を獲得したウイルスに効く次の薬の開発に役立ちます。そこで、私が属する名古屋大学のグループでは、シミュレーションにより、DNA合成阻害剤の一種であるエンテカビルがどのようにしてウイルスに入っていくのかを調べています。

B型肝炎ウイルスの丸ごとシミュレーションに挑戦中

B型肝炎ウイルスは、DNAがカプシドという殻に包まれ、さらに膜で包まれたもの。肝臓の細胞に入り込んで増えるときには、RNAがカプシドに包まれたもの(下の図)ができ、そのRNAからDNAがつくられる。エンテカビルの構造はDNAの材料の構造に似ており、DNAがつくられるのを邪魔して、ウイルスの増殖を抑える。



数個のカプシドタンパク質のつくる穴にエンテカビルが入っていく道筋を、エネルギーから求める。そのために、名古屋大学が開発したMODYLASというソフトウェアを用いて、エンテカビルを少しずつ動かしながら分子力学計算を行う。

ポスト「京」では、カプシドとRNAを全部使って、ウイルスを丸ごと計算する予定。カプシドだけでも70万個以上の原子からなる巨大対象に挑む!

Q12 休みの日はどう過ごしていますか？

ときどき山登りに行きます

5年前に、屋久杉を見たくて屋久島の宮之浦岳(九州最高峰)に登りました。片道6時間もかかり、ずっと雨に降られ、途中で何度も「やめたい」と思いましたが、頂上に着いたときは大きな達成感がありました。以後、比叡山など近くの山にときどき登っています。研究も、やっているときは大変ですが、目標を達成できると、視界が開けてすがすがしい気持ちになるので、山登りと似ているなと思います。



屋久杉を見るのがこんなに大変だったとは。

Q13 研究で大切なことは？

コミュニケーションです

AB型肝炎ウイルスは、分子力学計算の対象としては巨大なものですから、一人で全体を把握することは難しく、多くの研究者がそれぞれ自分の得意な部分について知識をもっている状態です。このため、研究をきちんと進めるには、研究者どうしが十分なコミュニケーションをとることが重要です。また、コミュニケーションは、ソフトウェアをうまく使うためにも重要です。公開されているソフトを使っても、自分のやりたい計算がうまくできない場合がありますが、そんなときは、ソフトを先に使っている人に、どこに注意すればいいのか聞くのが早道です。研究会のあとの飲み会で、そういう話することもよくあります。

研究者になるまでの道のり

- 子供のころ**：父が機械系の技術者だったので、理系に自然に興味をもつ。
- 高校時代**：生物学にアこがれるが、受験直前に動物実験があることを知り、それはできないと断念、志望を化学に変更。
- 大学時代**：物理にも興味をもち、生物物理化学の研究室へ。タンパク質の紫外分光に取り組み。先生から、計算科学という分野の存在を教えられ、そちらに進学することに。
- 大学院時代**：実はパソコンにもほとんど触ったことのない計算機オンチだったが、周囲の指導で眠っていた素質が開花し、プログラミングが得意に。
- 研究のユメ**：研究を続けて、生物科学の発展に貢献したい。ウイルスが細胞に感染するときには、細胞膜との間をいどうるものが起こるので、膜について、がっつり研究してみたい。

計算生命科学の研究者

藤本 和士 (ふじもと・かずし)
1984年生まれ。立命館大学理工学部応用化学科卒業、総合研究大学院大学を肄て名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了。博士(工学)。

タンパク質と薬の「くっつき方」を予測する

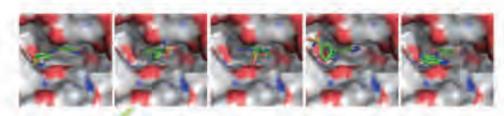
Q11 どんな研究をしているのですか？

よりよい予測方法を開発しています

薬の候補を絞り込むには、病気のタンパク質のポケットに薬の候補がどういポーズで結合するか(くっつき方)と、どれだけ強く結合するか(くっつきやすさ)をシミュレーションで予測する必要があります。そこで私は、なるべく計算時間をかけずに、でも、なるべく正確に、「くっつき方」と「くっつきやすさ」をなるべく正確に予測するための方法を開発しています。

荒木さんが開発した「正しいくっつき方」の予測方法

ドッキングシミュレーション(動かないタンパク質のポケットに薬の候補をあてはめてみる簡単なシミュレーション)から、薬の候補のいろいろなくっつき方(ポーズ)を5個選ぶ。でも、その中に正しいポーズが含まれている可能性は低い。



実は、タンパク質の形もいろいろに変わる。特殊な分子力学計算によってポケットを広げ、100個の形を選ぶ。

両方の組み合わせ(100x5ポーズ)の中から、バラエティーのある20個を選ぶ。

その20個について、分子力学計算を行って、最も安定した状態でくっついたポーズを正解とする。外れることもあるが、ドッキングシミュレーションの3倍の予測正答率を達成!

Q12 研究を成功させるカギは？

現実に近いシミュレーションをすることで

実験は、試料を準備するのに時間がかかりますが、シミュレーションは、プログラムを実行するだけでできてしまいます。それだけに、いかにげんなシミュレーションをしないように気をつけなければなりません。そのために、十分に文献を調べて、現実に近いシミュレーションの条件を決めます。また、難しいテーマの場合は目的を実現するためのアイデア(工夫)を出し、シミュレーションに反映させます。その際に、実験によって生命現象を測定した経験が役に立っています。



大型のマナガツオが釣れて大喜び。刺身もおいしかった。

研究者になるまでの道のり

- 子供のころ**：テレビ番組を見て、動物博士になりたいと思った。
- 高校時代**：学校にはちゃんと行かず、バイトに明け暮れる日々。
- 大学入学**：得意な数学を形のある分子に生かそうと理学部化学科に。
- 大学院時代**：タンパク質の形や、薬との結合を調べる実験をやっていた。そのころは...計算生命科学をやりたいが、実験を経験していないと机の上の空論になってしまうと思ったから。
- 会社に就職**：病気のタンパク質と薬の候補がくっつくかどうかを分子シミュレーションで予測する仕事に。
- 計算生命科学の研究者**
- 研究のユメ**：生命科学は十分な実験結果がすでにあるので、現状の計算科学の役割は答え合わせに止まっている。今後は、実験で解明されていない生命現象を先にシミュレーションで予測したい。

休みの日は何をしていますか？
1か月に1,2回釣りに行きます。手こぎボートで小さな島に行ったり、乗り合いの釣り船に乗ったりして釣りをします。魚は簡単には釣れないので、じっとがまんする時間が長く、体はへとへとになります。頭の中は「無」になるので、研究とのバランスがとれる気がします。

荒木 望嗣 (あらかき・みつぐ)
1978年生まれ。神戸大学理学部化学科卒業、大学院自然科学研究科博士後期課程修了。博士(理学)。