

京算百景

けいさんひゃっけい

December 2017

Vol. 20



京
K computer

計算と実験の連携でタンパク質の機能発現・制御の謎に挑む ビタミンD受容体の結晶構造を解明、創薬開発に期待

平成30年度利用研究課題(A期)の応募状況について
第4回大型実験施設とスーパーコンピュータの連携利用シンポジウムの開催報告
第4回「京」を中核とするHPCIシステム利用研究課題成果報告会の開催報告

呼吸をしたり、筋肉を動かしたり、消化をしたり、と人の体の中では実にさまざまな生命の働きが営まれています。このことから人体は無数の精密機械が

分子動力学の楽しさは、いわば写真だけだったのが、動画になってタンパク質が実際に動く様子を見られること。

動く巨大な工場と呼ばれることもあります。その機械の役割を果たしているのがタンパク質です。タンパク質は、遺伝子の情報をもとにできた複数のアミノ酸の組み合わせによってかたちづくられ、他の物質と結合したりすることでそれぞれが固有の機能を果たしています。

タンパク質の動きを明らかにする分子動力学計算

近年、バイオテクノロジーの進展によりそれぞれのタンパク質が持つ複雑な構造が明らかにされつつあります。複雑な形状を

横浜市立大学教授の池口満徳さんは、分子動力学計算という手法を使って、タンパク質の立体構造を明らかにする研究に取り組んでいます。今回の研究で、骨の形成にかかわるビタミンD受容体について3種類ある構造をすべて解明しました。創薬ターゲットの特定につながる成果として注目を集めています。

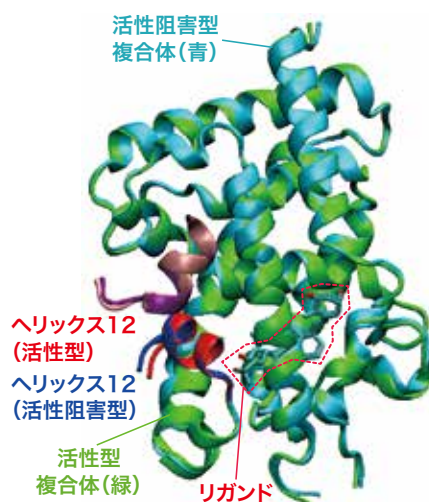
計算と実験の連携でタンパク質の機能発現・制御の謎に挑む

ビタミンD受容体の結晶構造を解明、創薬開発に期待

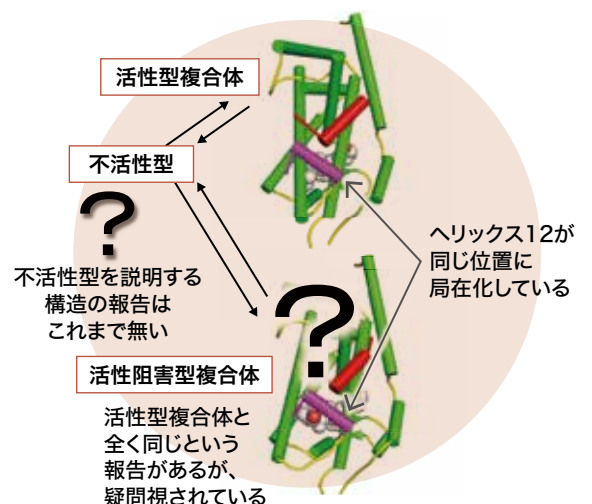
- ・課題番号 hp160223
- ・[利用枠] ポスト「京」研究開発枠 重点課題1
- ・課題代表者 池口 満徳(横浜市立大学)
- ・課題名 次世代創薬計算技術の開発
- ・利用資源量 約832万ノード時間積

図1 ビタミンD受容体(VDR)リガンド結合ドメインの結晶構造

- これまでの問題点**
- リガンドが付いてない不活性型の結晶構造は報告されていなかった。
 - 活性型/活性阻害型複合体の結晶構造は報告されているが、両者の構造がほぼ同じである。
- 用語解説**
- リガンド**
特定の受容体に特異的に結合する物質
- ヘリックス**
タンパク質が折りたたまってらせん構造になったもの
- コアクチベータ**
活性化補助因子。転写因子と結合して転写を活性化させる物質



VDRの活性調節機構研究の課題





した構造の一部にだけ特異的に結合して作用する物質との関係は鍵穴と鍵にたとえられ、結合することでターゲットのタンパク質の動きを強めたり、抑えたりすることができます。この関係を利用して鍵となる物質を人工的に設計することができれば薬の開発にもつながります。

池口さんは分子動力学計算という方法を用いて、タンパク質の立体的な構造を理論的に明らかにする研究を進めています。「タンパク質は数多くの原子で構成されており、その原子どうしが及ぼす力によって刻々と姿を変えています。その動き方を計算によってシミュレーションすることで、タンパク質がどのように形を変え、どのような物質と結合しやすくなるのか、すなわちどのような働きをするのかを知る手がかりが得られます」と分子動力学計算の役割を説明します。

タンパク質の構造を知る手法としてよく使われるのはX線結晶構造解析という実験による手法です。タンパク質にX線を



池口 満徳
さん

横浜市立大学
大学院生命医科学研究科
生命医科学専攻 教授

当ててその光の回折具合から結晶構造を類推するのですが、ある状態を切り取った情報(=スナップショット)しか得られないという難点があります。

一方で分子動力学シミュレーションは、変化していく様子をコマ送りのように捉えることができるため、この二つを組み合わせればより詳細な情報が得られると期待されています。「非常に膨大な計算を要する分子動力学シミュレーションですが、スーパーコンピュータが発展してきたことでようやく細かな動きが計算できるようになり、実験領域と連携した研究事例が増えています」と話します。

「不活性型」「活性阻害型」の構造と機能は？

その成果の一つが核内受容体の1つであるビタミンD受容体の研究です。核内受容体は、リガンドと呼ばれる特定の物質と結合すると、核の中に入り込んで制御するタンパク質です。中でもビタミンD受容体は骨粗しょう症をはじめとする様々な疾病と関連していることが知られ、これをターゲットにした薬もすでに開発されています。

昭和薬科大学と高エネルギー加速器研究機構は、X線構造解析に加え、体内で存

在している構造により近い状態を知るために、溶液中に浮かんだ状態で調べることのできるX線小角散乱という方法を使って構造を解析しました。図1に示すとおり、ビタミンD受容体には、リガンドと結合して本来の機能を強める「活性型」、リガンドが結合しない状態で存在する「不活性型」、そしてリガンドと結合することで本来の機能を抑制する「活性阻害型」の3種類があります。このうち「活性型」についてはこれまでの実験で構造がほぼ明らかにされていました。

ただ「不活性型」についてはそれまでに構造解析の報告はなく、また「活性阻害型」については「活性型」と全く同じ構造との報告がなされており、そのことが疑問視されていました。そこでこの二つについてさらに構造を詳細に調べるために、昭和薬科大学と高エネルギー加速器研究機構は、池口さんのもとの共同研究の話を持ち込みました。

分子動力学シミュレーションでは、最初に原子の配置を決め、原子間で働くさまざまな力によって、原子がどのように動いていくのかを計算します。何万という単位の原子を配置し、非常に短時間の間に变化する動きを何百万回～何億回のステップで見ていくことで初めて原子が動いていく様子、すなわちタンパク質の構造の変化を再現することができます。

この分子動力学計算には、池口さんが開発したアプリMARBLEを使用しました。

池口さんは、X線小角散乱で得られたおおよその構造の情報が、分子動力学計算で得られた構造の情報とどこかで合致するのではないかと考えました。そこで「不活性型」については既存の結晶構造(活性型)からリガンドを取り除いた構造を、また「活性阻害型」については既存の結晶構造から阻害薬に形が似ているリガンドが結合した状態から計算を始めました。そこから1ステップごとに動的な変化を見ていったところ、計算によってできた構造を示すグラフの曲線がX線小角散乱の実験で得たグラフの曲線と一致するタイミングがありました。(図2)

物質がどのように結合し、働くのかを構造から解明

この時の構造は図3に示されており、不活性型ではタンパク質を構成する

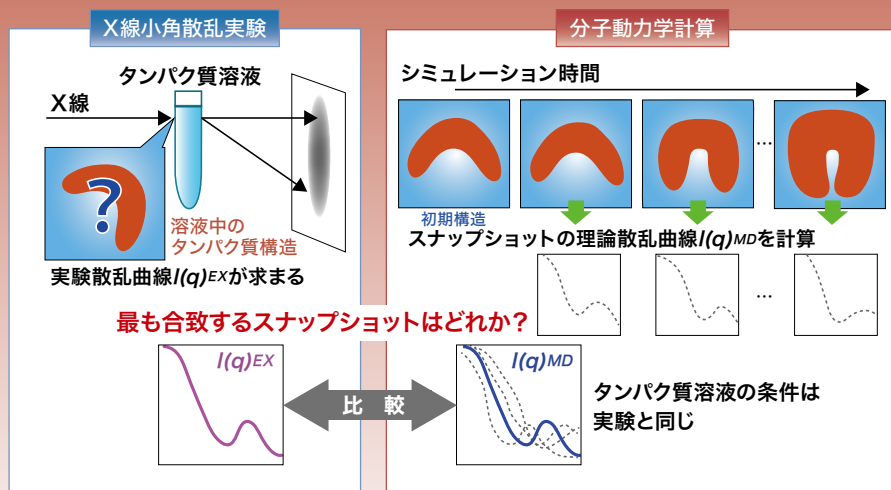
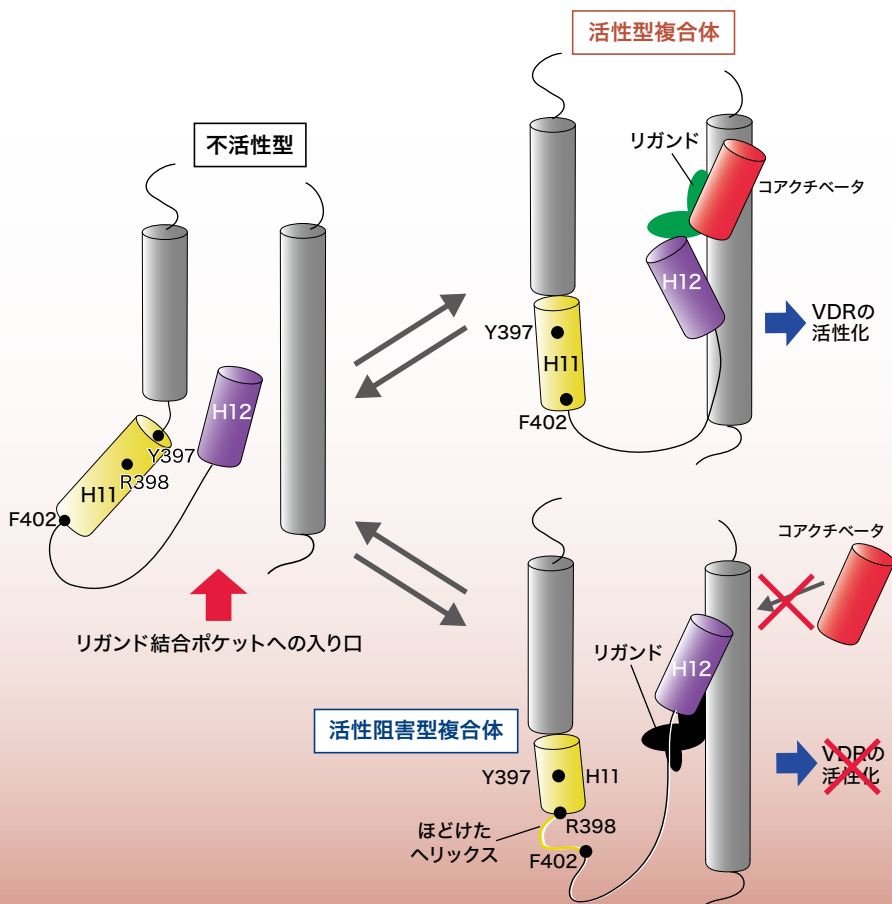


図2 X線小角散乱と分子動力学計算との比較図

「不活性型」と「活性阻害型」それぞれについて、分子動力学計算を行い得られた理論散乱曲線を、X線小角散乱で得られたものと比較した。

ヘリックス11が外に曲がることで、リガンドがタンパク質の内部へ入りやすい状態になっていることがわかりました。一方、活性阻害型では、ヘリックス12が活性に働くコアクチベータの結合を阻むような場所にあることがわかりました。「リガンドを受け入れられるように入

が開いた構造(不活性型)から、いったんリガンドが結合すると入口のドア(ヘリックス11、図3の黄色い箇所)がボタンと閉まり、機能を活性化するタンパク質(コアクチベータ)が結合する部位が用意されているか(活性型)、されていないか(活性阻害型)で3種類の構造と働



きを説明することができました」まるで折り畳みドアが開閉するような動きで物質の結合を左右していることからこのメカニズムを「Folding Door Model」と提唱しました。

池口さんはこの研究の意義について①ビタミンD受容体の活性型、不活性型、活性阻害型すべての構造が解明されたことで、それらの機能の発現・抑制の両方が制御できるようになり、創薬デザインの幅が大きく広がられたこと、②X線小角散乱による実験と分子動力学計算の理論を組み合わせる手法がタンパク質の構造解析に有効であること、の2点を強調します。

構造が解明された現在、池口さんがポスト「京」で取り組みたいと考えているのが、不活性型のビタミンD受容体にリガンドがどのように結合し、入り口が

閉まって、機能を発現するのか、しないのかの過程のより細かな動きを知ることです。既に市販されている薬剤を、より機能の高いものに合理的に改良していくきっかけにもなるといいます。

現在、約20社の製薬企業がメンバーの構成員でもあるKBDD(K computer Based Drug Discovery)コンソーシアムでの研究が進んでいます。またポスト「京」で期待される成果を機動的に創薬につなげていくための定期的な会合も設けられています。「大学と製薬企業の研究開発のシーズ、ニーズのギャップを埋めて、創薬開発につながる仕組みを整えていきたい」と話しています。

【参考資料】もう少し詳しく知りたい方のために

- (1) HPCIシステム利用研究課題 利用報告書:
ポスト「京」重点課題1 (hp160223:平成28年度)
<https://www.hpci-office.jp/output/hp160223/outcome.pdf>
- (2) 横浜市立大学プレスリリース
「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」
http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/pdf/20160916_2.pdf
- (3) 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
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.6b00682>

9月8日の連携利用シンポジウムでも印象に残る講演をいただきました池口先生の研究です。最近では実験分野の研究者たちからも、分子動力学計算は注目されており、一度分子動力学を経験するとぐくぐと動くその魅力にはまってしまう、というとても興味深いお話をききました。これからますます先生ほかこの分野の方々の研究の前進をお祈りいたします。

COLUMN

実験と計算、共通のことで理解を深めること

大学では計数工学を学んでいたという池口さん。もともと生命の仕組みに興味があり、得意とするコンピュータをバイオの世界で生かしたいと考え、大学院では農学研究科に進みました。「ちょうどタンパク質の立体構造がコンピュータで解析されるようになった頃で、分子動力学計算に出合ったのも大学院生の時でした。タンパク質が機械のように動きながら機能を果たし、その動きを見ることができると分子動力学の魅力」と語ります。

卒業の際に担当教官から「実験担当の研究者とコミュニケーションできるようになることが重要、という言葉もらった」という池口さん。「シミュレーションの世界と、実験の世界は研究の背景も違うために使う言葉が異なり、それを理解するまでに時間がかかります。いかに共通の目標を持って根気強くコミュニケーションをとっていくかが重要」と言います。今回の研究でもそのことの重要性をあらためて痛感したそうです。

実験でできたことを理論で確かめ、理論として考えられることを実験で確かめながら発展させていく世界。「これからますます異分野との連携は欠かせません。そのためにも分子動力学計算の世界をさらに進化させていかなければ」と意気込んでいます。



図3 研究成果となった
ビタミンD受容体の
Folding Door Model

不活性型では黄色いヘリックス11(黄)が広がって開いている。緑のリガンド(作動薬)が入ることによりヘリックス11(黄)が閉まり、コアクチベータ(赤)とヘリックス12(紫)が固定されて、他の遺伝子が作用するようになる(活性型)。阻害型では、黒いリガンド(阻害薬)が結合することにより、ヘリックス11の結合がややほぐれるため(完全には閉まっていない)、コアクチベータが結合することができなくなり、遺伝子作用が阻害される。

平成30年度利用研究課題(A期)の応募状況について

スーパーコンピュータ「京」を中核とするHPCI共用計算資源の平成30年度利用研究課題の年二回募集の第一回目(A期募集)の公募を11月7日に締め切り、全体で165件の応募がありました。

選定結果は、課題審査委員会および選定委員会の審議を経て、平成30年2月初旬に応募者へ通知する予定です。

課題種類・利用区分別の応募件数

枠・区分	「京」の利用	「京」以外のHPCI共用計算資源の利用	合計
一般課題	34	90	124
若手人材育成課題	12	(募集無)	12
産業利用課題(実証利用)	25	4	29
合計	71	94	165

連携利用 シンポジウム ～生体物質のダイナミクス～ の開催報告



9月8日(金)、秋葉原UDXにおいて、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を開催しました。

SPring-8、SACLA、J-PARC MLF(物質・生命科学実験施設)の大型実験施設と「京」をはじめとするスーパーコンピュータとの連携利用は、実験的手法と数値シミュレーション手法の特性を活かした新しい研究成果に

つながり、多方面から期待されています。

第4回目となる本シンポジウムでは、「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・ディスカッションが行われました。生体物質のダイナミクス研究とそこで果たしている連携利用の役割、今後の課題に関する充実した意見交換の場となりました。副会場ではポスト「京」重点課題1で開発を行っているソフトウェアの紹介展示や各施設を紹介したポスター展示等が行われました。

10月10日(火)に秋葉原UDXにおいて、第4回材料系ワークショップを開催しました。企業や大学などの物質・材料開発者や研究者を対象として、分子動力学アプリケーションの事例紹介や、分子動力学法と同等の大規模な材料系シミュレーションの計算手法やその結果の紹介を行いました。

本ワークショップは、関係する各機関のご協力のもと、材料系分野のコミュニティ作りや、各機関の連携推進を目指し、情報交換、意見交換の場を設けました。

また、現在のシミュレーション利用環境に関する課題に対して、RISTが進めるアプリソフト利用環境整備計画についての講演を行い、今年度の材料系では、「京」におけるLAMMPS、Quantum Espresso、GROMACSの3つのアプリについて、インストールなどのReady to Useな環境整備を実行中であることを紹介しました。

各講演資料は、HPCIポータルサイト(http://www.hpci-office.jp/pages/ws_material_171010)にて、ご覧いただけます。

本WSには88名(うち企業参加者57名)

の方々にご参加いただきました。

アンケートでは、今後同様のワークショップに「参加する」の回答が全体の96%を占めており、今後のワークショップ開催に向けて、参加者にも期待していただいております。

第4回 材料系ワークショップ ～分子動力学計算を中心として～ の開催報告



平成30年2月13日(火)、秋葉原UDXにて第5回材料系ワークショップを開催します。

このワークショップでは、企業や大学などの材料系分野の研究者および開発者を対象に、主に第一原理計算アプリケーションの研究活用事例や、大規模計算を行うためのノウハウ、チューニング手法などの話題を取り上げます。特にポスト「京」重点課題5、6、7において開発されている第一原理計算専用機能の産業界への普及促進を目指しています。

また、物質材料科学とデータ科学を融合させるマテリアルズインフォマティクスへの取り組みの紹介も行う予定です。

さらに、スーパーコンピューティング技術産業応用協議会や他の関係各機関にも共催・協賛していただき、産官学連携推進

のための情報・意見交換も行う予定です。

同時に、企業や研究機関において、「京」を中核としたHPCIをご利用いただくための申請手続きや支援サービスなどについての利用相談を行いますので、ご遠慮なくお申し出ください。

※なお、詳細につきましては、HPCIポータルサイトをご覧ください。
http://www.hpci-office.jp/pages/ws_material_180213

第5回 材料系ワークショップ ～第一原理計算を中心として～ 開催のお知らせ

第4回「京」を中核とするHPCIシステム利用研究課題成果報告会 International Symposium “Impacts of extreme scale computing”の開催報告

HPCIシステム利用研究課題成果報告会を11月2日(木)に東京・品川のココヨホールにて開催しました。様々な分野の研究者を中心に、昨年を大幅に上回る310名の参加がありました。

第4回目となる今回は平成28年度に実施された一般利用課題が成果報告の対象でした。公募された一般利用枠138課題を対象としたポスター展示を行い、活発な研究者間の意見交換や交流が行われました。また、HPCI利用研究課題優秀成果賞に選ばれた8課題について口頭発表が行われました。

今年度は初めての試みとして、HPCIコンソーシアムとの合同開催による国際シンポジウムを開催しました。米国NCSA's @Scale ProgramsおよびBlue Waters ProjectディレクターのWilliam Kramer教授、フランスGENCI(国立大規模集中コンピューティング施設)のGabriel Hautreux博士、中国



Beihang大学 Depei Qian教授による招待講演が行われ、米欧中における国家レベルでのHPC事業への取り組みや最新のエクサスケールマシン開発状況が紹介されました。日本からの招待講演としては、理研AICS石川裕チームリーダーよりポスト「京」の開発状況や東京大学情報基盤センター長の中村宏教授によるOakforest-PACSの紹介が行われました。

また中島浩HPCIコンソーシアム理事長の司会のもと、招待講演者によるパネル・ディスカッションも行われ、若手研究者を中心に会場から出された質問に、パネリスト達が各国の事情や個人の考えを元に見解を示すなど、積極的な意見交換が行われました。

本報告会・国際シンポジウムでの発表資料等は、HPCIポータルサイト(http://www.hpci-office.jp/pages/h2911_houkokukai)にてご覧いただけます。



イベントカレンダー

平成30年1月～3月のイベント、ワークショップ、講習会・セミナー等のご案内

開催日	イベント名称・概要紹介	対象	主催者	場所
平成30年 1/18(木)～19(金)	平成29年度第3回HPCプログラミングセミナー スカラーチューニングから共有・分散並列までのプログラミング技法入門	研究者	RIST	東京・秋葉原 UDX
2/13(火)	第5回材料系ワークショップ 第一原理計算を中心とした研究事例や、大規模計算のノウハウのご紹介	研究者	RIST	東京・秋葉原 UDX
3月中旬頃	第5回高速化ワークショップ 「京」を中核とするHPCIにおけるアーキテクチャごとの高速化技法のご紹介	研究者	RIST	未定
3/26(月)～27(火)	「京」初・中級者向け講習会 「京」の運用環境や基本的な利用方法を講義形式とハンズオン形式でご紹介	研究者	RIST	RIST東京事務所

利用支援サービス

ヘルプデスク

利用をお考えの方から、利用中の方まで無償で支援いたします。お困りの際はご連絡ください。

TEL:078-940-5795 E-mail:helpdesk@hpci-office.jp

- 課題申請前の事前相談
- 利用相談・技術支援
- 産業利用相談・支援
- 利用者のプログラムの並列化支援・高速化支援
- 大規模データの可視化支援

アクセスポイント

「京」を中核とするHPCIの産業利用のために関東と関西の2か所に設置されたHPCIシステムの利用・支援拠点です。アクセスポイントの個室利用は有償です(¥10,000/室・日 消費税込)。

9月4日(月)に移転しました



アクセスポイント 東京

東京都港区浜松町1-18-16
住友浜松町ビル7階(RIST東京事務所内)
浅草線・大江戸線「大門」駅出口A2より徒歩2分
JR・東京モノレール「浜松町」駅北口より徒歩5分



アクセスポイント 神戸

兵庫県神戸市 理化学研究所に隣接
ポートライナー「京コンピュータ前」駅より徒歩3分

詳しくは、

検索

広報誌「京算百景」Vol.20 平成29年12月発行 編集発行：一般財団法人 高度情報科学技術研究機構 神戸センター
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町1-5-2 神戸キメックセンタービル TEL:078-599-9511 FAX:078-599-9512
E-mail:koho@hpci-office.jp HPCIポータルサイト: <http://www.hpci-office.jp/>
※本冊子の無断複写、無断転載はご遠慮ください。

登録施設利用促進機関/文部科学省委託事業「HPCIの運営」代表機関
一般財団法人 高度情報科学技術研究機構

「京」ロゴ提供：理化学研究所