

戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)

日本－米国共同研究

終了報告書 概要

1. 研究課題名：「生体分子系の分子シミュレーションと実験の相補的データ解析に向けた協働ネットワークの構築」
2. 研究期間：令和5年2月～令和6年3月
3. 主な参加研究者名：

日本側チーム

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	光武 亜代理	准教授	明治大学・理工学部	分子シミュレーションにおける研究統括
主たる共同研究者	横井 駿	博士後期課程2年	明治大学・博士後期課程2年	留学して研究を実施
研究期間中の全参加研究者数			2名	

相手側チーム

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	Soichi Wakatsuki	Professor	Stanford University & SLAC National Accelerator Laboratory	実験における研究統括
主たる共同研究者	Daria Mochly-Rosen	Professor	Stanford University	
主たる共同研究者	Hasan DeMirici	Assistant Professor	Koc University & SLAC National Accelerator Laboratory	
研究参加者	Irimpan Mathews	Lead Scientist	SLAC National Accelerator Laboratory	
研究参加者	Suman Pokhrel	Postdocs	Stanford University	
研究参加者	İlkin Yapıcı	Ph.D. Candidate	Koc University	
研究期間中の全参加研究者数			33名	

4. 国際共同研究の概要

研究代表者らは、タンパク質系の分子シミュレーションに物理学を基礎とした計算科学の手法の開発を行ってきた。近年は、これらの手法を駆使して、タンパク質の機能メカニズムの解明に努めている。渡航先の研究室では、X線結晶構造解析を主とした構造生物学の研究を行っている。

本国際共同研究では、計算と実験の研究者間で密に連携することにより、ミトコンドリアの分裂制御に関する Fis1 の機能メカニズムについての知見を得る。渡航する博士後期課程の学生は、Fis1 の大規模な分子シミュレーションを実行して、in vivo や in vitro の研究者と密に連携し、Fis1 による分裂のメカニズムの理解に関する研究を進める。渡航先は分裂を制御する候補化合物の特定を行っており、実験研究へのフィードバックを行い、候補化合物についての研究も進める。

5. 国際共同研究の成果

5-1 国際共同研究の学術成果および実施内容

本国際研究を通じて、当初の研究計画の目的であったミトコンドリアの分裂制御に関する **Fis1** のリン酸化修飾による構造変化について、分子シミュレーションを用いて詳細に解析することができた。これらの研究から、**Fis1** の機能メカニズムについての知見を得ることができた。そして、**in silico** だけでなく **in vivo** や **in vitro** の研究者と密に連携し、阻害剤候補化合物の提案を行うことができた。これら研究成果に関して、研究グループで論文を作成して、現在論文投稿中である。また、新しい研究課題を立ち上げ、生体内のタンパク質を合成する工場であるリボソームに関わる研究も開始した。この研究に関しても、研究成果を学術論文として投稿している。帰国後も、オンラインツールによる定期的な打ち合わせを行い、共同研究を継続している。

5-2 国際共同研究による相乗効果

研究課題期間中に、予定よりも長い博士後期課程の学生の渡航が実現できた。立ち上げ時に研究議論を密にできるように、課題開始直後に渡航を計画した。また、課題期間の後半にも渡航を計画した。この際、アメリカの他の研究室の訪問なども奨励した。日本の研究代表者も、開始直後の 3 月に渡航先の研究所に訪問した。その際、グループセミナーで、分子シミュレーションを用いた研究について講演して、渡航先の学生とも交流を持った。また、コロナ以降急激に整ったオンラインツールを駆使して、週に 1 回程度、それぞれの研究室のゼミに参加し、議論を継続した。なるべく多く交流、議論できるように努めた。

5-3 国際共同研究成果の波及効果と今後の展望

本研究の完成によって、創薬における薬剤の開発において、波及効果が大きいと考えられる。例えば、リボソームの機能を阻害することで細菌の増殖を抑制する抗生物質の開発に繋がる。また、治療法が確立していない疾病の新規治療薬の作用機序の解明から開発への波及効果も期待できる。

本研究計画の完成により、分子シミュレーションと実験の相補的なデータ解析手法による、リボソームのダイナミクスや機能メカニズムの新規の知見が期待される。計算科学と実験の融合や国際連携は、新しい共同研究の種に繋がる。境界領域の研究の発展を通して、若手を育成して、日本の科学技術の発展に寄与する。

Strategic International Collaborative Research Program (SICORP)
Japan – United States Joint Research Program
Executive Summary of Final Report

1. Project title : 「Development of Collaborative Networks for Complementary Data Analysis between Molecular Simulations and Experiments on Biomolecular Systems」
2. Research period : February 2023 - March 2024
3. Main participants :
Japan-side

	Name	Title	Affiliation	Role in the research project
PI	Ayori Mitsutake	Associate Professor	Meiji University	Supervisor for computation
Co-PI	Shun Yokoi	Ph.D. Candidate	Meiji University	Molecular simulation
Total number of participants throughout the research period: 2				

Partner-side

	Name	Title	Affiliation	Role in the research project
PI	Soichi Wakatsuki	Professor	Stanford University & SLAC National Accelerator Laboratory	Supervisor for experiments
Co-PI	Daria Mochly-Rosen	Professor	Stanford University	Supervisor for experiments
Co-PI	Hasan DeMirici	Assistant Professor	Koc University & SLAC National Accelerator Laboratory	Supervisor for experiments
Collaborator	Irimpan Mathews	Lead Scientist	SLAC National Accelerator Laboratory	experiments
Collaborator	Suman Pokhrel	Postdocs	Stanford University	experiments
Collaborator	İlkin Yapıcı	Ph.D. Candidate	Koc University	experiments
Total number of participants throughout the research period: 33				

4. Summary of the international joint research

A computational group at Meiji University (Mitsutake lab) has developed computational methods based on physics for molecular dynamics simulations. In recent years, the group has also elucidated the functional mechanisms of proteins using these methods. An experimental laboratory at Stanford University (Wakatsuki lab) has conducted research in structural biology, primarily focusing on X-ray crystallography.

In this international joint research, computational and experimental researchers will work together to elucidate the functional mechanism of Fis1, which is involved in regulating mitochondrial fission. Mr. Shun Yokoi, who is a Ph.D. student from Meiji University and has collaborated with the Wakatsuki lab in the past, conducted large-scale molecular simulations of Fis1 and collaborated closely with researchers conducting *in vivo* and *in vitro* studies to advance research and understanding of the mechanism of fission mediated by Fis1. The

host laboratory is providing feedback to experimental research and advancing research on these candidate compounds.

5. Outcomes of the international joint research

5-1 Scientific outputs and implemented activities of the joint research

Through the international joint research, we extensively analyzed the structural changes induced by phosphorylation of Fis1, which are related to mitochondrial fission control, using molecular dynamics simulations. These studies provided insights into the functional mechanism of Fis1. Moreover, we propose a candidate inhibitor compound by closely collaborating not only with *in silico* researchers but also with *in vivo* and *in vitro* researchers.

Additionally, we have conducted research on ribosomes through an international joint research collaboration. After visiting Wakatsuki lab, we are continuing the collaborative research through regular online meetings.

5-2 Synergistic effects of the joint research

During the research project, we facilitated the travel of Mr. Shun Yokoi for a longer duration than originally planned. To ensure intensive research discussions, we scheduled the student's travel just after starting the project. Additionally, we planned another trip for the latter part of the project period, encouraging visits to other research laboratory in the U.S, such as Boston University. Professor Ayori Mitsutake also visited to the Wakatsuki lab shortly after the project's start in March 2023. During this visit, a lecture on research utilizing molecular dynamics simulations was given by Professor Ayori Mitsutake at the host group seminar.

Furthermore, we actively participated in weekly meeting of each laboratory, striving to maximize opportunities for exchange and discussion.

5-3 Scientific, industrial, or societal impacts/effects of the outputs

The completion of this research is anticipated to have a significant impact on drug development, particularly in the field of pharmacology. For instance, it could lead to the development of antibiotics that inhibit bacterial growth by targeting the function of ribosomes. Furthermore, elucidating the mechanism of action of novel therapeutic agents for diseases lacking established treatments could also lead to impactful developments.

With the conclusion of this research project, we expect to contribute novel insights into the dynamics and functional mechanisms of ribosomes using complementary data analysis methods combined with molecular dynamics simulations and experiments. The fusion of computational science and experimental approaches, along with international collaboration, paves the way for new joint research initiatives. Through the advancement of research in interdisciplinary areas, fostering the development of young researchers, we aim to contribute to the advancement of science and technology in Japan.

国際共同研究における主要な研究成果リスト

1. 論文発表等

＊原著論文（相手側研究チームとの共著論文）発表件数：計 1 件

・査読有り：発表件数：計 0 件

・査読無し：発表件数：計 1 件

1. Ilkin Yapici, E. Han Dao, Shun Yokoi, Ebru Destan, Esra Ayan, Alaleh Shafei, Fatma Betul Ertem, Cahine Kulakman, Merve Yilmaz, Bilge Tosun, Halilibrahim Ciftci, Abdullah Kepceoglu, Jerome Johnson, Omur Guven, Ali Ergul, Brandon Hayes, Yashas Rao, Christopher Kupitz, Frederic P. Poitevin, Mengling Liang, Mark S. Hunter, Pohl Milon, Ayori Mitsutake, Raymond G. Sierra, Soichi Wakatsuki, Hasan DeMirici, 4D Crystallography Captures Transient IF1-Ribosome Dynamics in Translation Initiation, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2023.10.27.564398, 2023.

＊原著論文（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの論文）：発表件数：計 3 件

・査読有り：発表件数：計 3 件

1. Yutaka Maruyama, Ryo Igarashi, Yoshitaka Ushiku, Ayori Mitsutake, Analysis of Protein Folding Simulation with Moving Root Mean Square Deviation, *J Chem Inf Comput*, 8, 1529-1541, 2023.
2. Yutaka Maruyama, Ayori Mitsutake, Effect of Main and Side Chains on the Folding Mechanism of the Trp-Cage Miniprotein, *ACS omega*, 43827-43835, 2023.
3. Shun Yokoi, Ryoji Suno, Ayori Mitsutake, Structural and Computational Insights into Dynamics and Intermediate States of Orexin 2 Receptor Signaling, *J Phys Chem B*, doi: 10.1021/acs.jpcb.4c00730, 2024.

・査読無し：発表件数：計 0 件

＊その他の著作物（相手側研究チームとの共著総説、書籍など）：発表件数：計 0 件

＊その他の著作物（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの総説、書籍など）：発表件数：計 2 件

1. 横井 駿, 海外紹介「アメリカ合衆国・Stanford University 滞在記 ～私がスタンフォード大学で学んだこと・感じたこと～」, *Ensemble*, 25, 243-250, 2023.
2. 横井 駿, 「大規模分子シミュレーションを用いたオレキシシン 2 受容体における活性化メカニズムの計算論的洞察」, *Ensemble*, 26, 115-116, 2024.

2. 学会発表

＊口頭発表（相手側研究チームとの連名発表）

発表件数：計 0 件（うち招待講演：0 件）

＊口頭発表（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの発表）

発表件数：計 10 件（うち招待講演：7 件）

1. (招待講演) Ayori Mitsutake, “分子シミュレーションを用いたタンパク質の動的構造変化の理解”, 第 23 回日本蛋白質科学会年会, 名古屋国際会議場, 2023/7/6

2. (招待講演) Shun Yokoi, "The Value of Studying Abroad for Undergraduate and Graduate Students", Building networks of diverse and highly talented researchers, Japan-U.S. Research Collaboration Week, Stanford University, 2023/7/22
3. (招待講演) Ayori Mitsutake, "Investigating Protein Dynamics Using Relaxation Mode Analysis", The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC 2023), 2023/9/6
4. Shun Yokoi, Ayori Mitsutake, "Structural and Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in Activation of Orexin 2 Receptor", The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023/9/8
5. (招待講演) Ayori Mitsutake, "Investigating Stability and Dynamics of Orexin 2 Receptor using Relaxation Mode Analysis and 3D-RISM Theory", The 6th international Conference on Molecular Simulation (ICMS2023), National Taiwan University, 2023/10/8
6. Shun Yokoi, Ayori Mitsutake, "Structural and Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in Activation of Orexin 2 Receptor", Chem-Bio Informatics Society Annual Meeting 2023, 2023/10/25
7. (招待講演) 横井 駿、"オレキシン 2 受容体の活性化における動的性質と中間状態の計算論的洞察"、第 5 回高速分子動画若手オンラインセミナー、2023/11/10
8. Shun Yokoi, Ayori Mitsutake, "Structural and Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in OX2R Activation", 第 61 回 日本生物物理学会年会、名古屋国際会議場、2023/11/14
9. (招待講演) Ayori Mitsutake, "Investigating Stability and Dynamics of Class A GPCRs using Molecular Dynamics Simulations", 第 61 回 日本生物物理学会年会、名古屋国際会議場、2023/11/15
10. (招待講演) 横井 駿、"Structural and Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in Activation of Orexin 2 Receptor"、第 11 回 CBI 若手の会講演会、オンライン、2024/3/17

* ポスター発表（相手側研究チームとの連名発表）

発表件数：計 0 件

* ポスター発表（相手側研究チームを含まない日本側研究チームの発表）

発表件数：計 4 件

1. Shun Yokoi, Ayori Mitsutake, "Computational Insight into Dynamics and Intermediate State in OX2R Activation", 34th IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2023), Kobe International Conference Center, 2023/8/7
2. Ayori Mitsutake, "Analysis of protein simulations using relaxation mode analysis and 3D- RISM theory", "Molecular Movies" International Symposium 2023, 淡路夢舞台国際会議場, 2023/11/30
3. Shun Yokoi, Ayori Mitsutake, "Structural and Computational Insight into Dynamics and

Intermediate State in Activation of Orexin 2 Receptor", "Molecular Movies" International Symposium 2023, 淡路夢舞台国際会議場, 2023/11/30

4. 横井 駿、光武 亜代理、"大規模分子シミュレーションを用いたオレキシン 2 受容体における活性化メカニズムの計算論的洞察"、第 37 回分子シミュレーション討論会、福井県県民ホール、2023/12/5

3. 主催したワークショップ・セミナー・シンポジウム等の開催

1. Seminar by Prof. Ayori Mitsutake、主催者: Soichi Wakatsuki Ph.D. (Stanford University / SLAC National Accelerator Laboratory, Professor)、James H. Clark Center, Stanford University、Stanford、米国、2023 年 3 月 23 日、参加人数 15 名程度
2. The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023)の 1 つのセッションをオーガナイズ、オーガナイザー:光武亜代理（明治大学）、北海道、東京、2023 年 9 月 6 日、参加人数 60 名程度
3. Seminar by Prof. Daniel Zuckerman、主催者: Ayori Mitsutake Ph.D. (Meiji University, Associate Professor)、アカデミーコモン、明治大学駿河台キャンパス、東京、日本、2023 年 9 月 12 日、参加人数 30 名程度

4. 研究交流の実績（主要な実績）

【共同研究・打ち合わせ】

・2023 年 2 月下旬～2024 年 7 月上旬：日本から博士後期課程の学生 1 名が、相手研究機関に渡航し、Fis1 やリボソームに関する国際共同研究課題を実験の研究者と協働し進めた。

・2024 年 2 月上旬～3 月下旬：日本から博士後期課程の学生 1 名が、相手研究機関に渡航し、現地で実験系の共同研究者と密な議論を行うことで研究成果をまとめた。また、新たな国際共同研究に関するミーティングを行い、共同研究を継続している。

【合同ミーティング・セミナー】

・2023 年 3 月下旬：日本側の研究代表者が、相手研究機関に渡航し、共同研究に関する議論を行なった。また、米国側の研究代表者がセミナーを主催し、日本側の研究代表者が開発してきた計算手法やその応用に関するセミナーを実施した。

【JAPAN-US RESEARCH COLLABORATION WEEK への参加・発表】

・2024 年 7 月下旬：博士後期課程の学生 1 名が、スタンフォード大学医学部、JST、神奈川県などが共催した Japan-US Research Collaboration Week にて「学部・大学院生の研究留学の価値」について招待講演を行い、現地で様々な研究者、実務家、実業家と親睦を深めた。同セッションにて米国側の研究代表者も発表を行なった。

【オンラインの定期合同ミーティング】

・2023 年 8 月下旬～2024 年 1 月下旬：両国のチームメンバーを交えて、zoom ミーティングを週に 1 回開催し、実験・計算結果について議論した。

5. 特許出願

研究期間累積出願件数：0 件

6. 受賞・新聞報道等

1. Taylor & Francis Molecular Simulation Prize, International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP)、横井駿、2023/8/8
2. Excellent Presentation Award, The Chem-Bio Informatics Society、横井駿、2023/10/26

3. 学生優秀発表賞，分子シミュレーション学会、横井駿、2023/12/6

7. その他

特になし