

4. 発課題名 高分子会合（秩序）・解離（無秩序）の分子論的研究

4.1 代表研究者 金沢大学理学部 教授 樋渡 保秋

4.2 概要

2つ以上の同種又は異種分子が互いに会合する際の分子論的メカニズムの解明は、これら分子を設計する為の必要条件となる。例えば、医薬分子の設計に際しては医薬分子が標的の分子と会合する際の自由エネルギーの算出が不可欠となる。この為、分子が会合する際の会合面近くでの熱的揺らぎ（状態密度）の計算を正しく行うことが必須である。本研究では、高分子会合（秩序）・解離（無秩序）について、分子シミュレーションを用いて分子論的に考察した。また、同時に分子会合・解離の基礎理論の考察も行なった。一方、計算技法として、画像処理、並列化および遠隔コンピューティング技法などについても研究開発を行った。

4.3 研究開発実施内容

以下の考察を行った。

(1) モデル分子系の分子シミュレーションの研究

(a) マルチカノニカル分子動力学法を使ったモデルタンパク質の折り畳み機構の研究

タンパク質の立体構造は、分子内アミノ酸残基の会合現象である。この会合現象は、アミノ酸配列と溶媒条件を決めると一意的に決まると信じられている。溶媒中のタンパク質の挙動を分子レベルで理解するために、分子会合（この場合は折り畳み）過程で本質的な寄与する4つの相互作用（電荷、疎水、水素結合、分散力）の役割を明らかにすることが重要である。本研究では、タンパク質の詳細によらない普遍的な特徴を統計力学的観点より見出すことを目標とし、理論的な枠組みを構築する基本的な知見を得るため、自由度を縮約した単純なモデルを用い、相互作用の相対的強さを変えることにより実現される様々な溶媒条件の下でのタンパク質の変性状態と温度変性による転移の様子を自由エネルギー面による解析より明らかにした。

最初に、モデル Protein-G 系 (PDB id:2gb1, 56 残基) のシーケンスを用い、電荷相互作用と疎水相互作用の相対的大きさ（溶媒条件）を制御パラメーターとし、真空中と水の2つの極限系を設定してその間で値を動かし、どのように折り畳みの挙動（分子会合）が変化するかを調べた。その結果、疎水相互作用をべき型で導入した場合常温付近で転移（分子会合）が起こるが、指数関数型では転移は起こらないことがわかった。さらに、べき型疎水相互作用を強くすると、連続転移から不連続転移に変化し、この状態から電荷相互作用を弱めると連続転移に変化することがわかった。また、シーケンス特有の性質としてC末端に負電荷が存在するためこれが不連続転移に大きな影響力を及ぼしていることがわかった。

次に、様々な現実存在するタンパク質のシーケンスを使い、同様のシミュレーションを行い、何がシーケンスに共通の特徴で、何がシーケンスに固有の特徴であるかを系統的に調べた。この解析結果より、以下のことがわかった。溶媒条件が水に近いとき（疎水相互作用が強く、電荷相互作用が弱い場合）、高温で広がっていた確率密度分布は低温では局在する。これは、ポリマーが疎水相互作用のような引力項を持つとき、大域的な自由エネルギー面がファネル状になることを意味している。また、溶媒条件が真空中のとき（電荷相互作用が強く、疎水性相互作用が弱い状態）、エネルギー曲面が温度に極めて強く依存する。特に正負

の電荷の存在によりエネルギーのフラストレーションが起こり、エネルギーランドスケープにローカルミニマムが発生しやすくなることがわかった。

(b) 単鎖ビーズポリマーの温度変化による構造と動力学的研究

我々は、まず、ビーズモデルタンパク質の長距離静電相互作用の役割に着目した。クーロン力はネイティブ構造の安定性と折り畳み過程そのものの両方に本質的な寄与を及ぼすことが知られている。タンパク質のシーケンスは自然界ではランダムではないので、タンパク質の構造に対する電荷モノマーの役割は何かという疑問が生じる。既知のタンパク質の電荷シーケンスで正しいネイティブ構造に折り畳むのか？それとも、少なくともポリマーがタンパク質のような特徴を示すのか？といった疑問に着目し、56残基のProtein-G系の電荷シーケンスを使って検証した。特に低温での構造を研究するため、一連のカノニカルMD、マルチカノニカルMD、シミュレーティッドアニーリング(SA)を行った。シミュレーション結果より、モデルは温度 T_c で凝固し、不規則なコイル状態からコンパクトな複数の凝固状態の一つに転移する連続転移を起こすことがわかった。凝固状態は、鎖は電荷モノマー同士が集まったコアと中性のコロナからなる球状のグロビュール状態であった。構造間の平均二乗変位を計算することにより、このモデルのポテンシャルエネルギー面を見積もった結果、タンパク質としての基本的な特徴(大局的最小状態の存在)が欠けていたため、ヘテロポリマーモデルに電荷のみを導入するだけではタンパク質様な特徴は保証できないと結論付けた。

次に、双ブロックポリアンフォライト(DPA)の構造に関して研究を行った。DPAとは、同じ長さで異符号の電荷を持ったそれぞれの2つのポリマー鎖を1つにつなげたものである。DPAの低温における構造に与える電荷相互作用の役割を研究するため、カノニカルMD、マルチカノニカルMDを広い温度領域で実行した結果、定積モル比熱に2つの極大値を見出した。高温の極大値は慣性半径の変化の様子から、コイル-モルテングロビュール転移に対応し、低温の極大値はヘリシティの感受率を調べることにより、モルテングロビュールからダブルスタンダードヘリックス(基底状態)への転移であることがわかった。また、有限サイズ解析によりこの転移が1次であると結論づけた。

更に、ヘテロポリマーモデルにおける効率的な計算手法の開発を試みた。単鎖ヘテロポリマーは、多くの準安定状態の存在により高いエネルギー障壁を越えられず運動が制限されてしまう。これは基底状態を探索する際、大きな問題になる。複雑凝縮系で基底状態探索のため開発された手法の中でも確率トンネル最小化法(STUN)は最も効率的で有望な方法の一つである。この方法は、ポテンシャルの局所的最小と大局的最小の相対的深さを変化させ大局的最小値の探索をしやすくする。この手法を2つのモデルヘテロポリマー系に適用して、有用性を検証した。タンパク質モデル(Honeycutt-Thirumalai)ではSAに比べ、約5倍効率がよい結果が得られたが、ランダムヘテロポリマーでは、約2倍の効率性に留まった。これは、STUNがタンパク質様なポリマーに最も適していることを意味している。

また、マルチカノニカルアルゴリズムの修正に関する研究も行った。マルチカノニカル法の最も大きな困難は、マルチカノニカルの重み因子を繰り返し計算により決定する必要があるということである。これを解決するため、変形されたエネルギー面の新しい方法を提案した。このやり方ではカノニカルMDを初期状態としたオリジナルなマルチカノニカル法に比べ2倍効率がよいことがわかった。

(c) 機能有機材料分子系の秩序化過程(分子会合)について

実験において、CR(Color Rewritable)フィルムの消色状態、発色状態で分子の層構造が存

在していることが確認されており、消色、発色にこの層構造の形成が大きくかかわっていることが予測されている。本研究では、我々の開発したモデル高分子系の分子動力学シミュレーション法により、顕色剤（ポリマー）の引力の違いが層構造の形成に大きな影響を与えることを半定量的に示した。これにより CR フィルムの実験の方向性付けを行なうことができた。

(2) 分子会合・解離の分子理論の研究

分子の会合・解離について量子力学的に調べる目的で以下の様な研究を行った。

(2-1) 分子の会合・解離機構の量子化学的研究

分子の会合・解離の際に電荷移動が起こることにより、電子状態が変化し分子内ポテンシャル構造が変化することが考えられる。このような電荷移動 (Charge Transfer; CT) の効果は古典的な取り扱いでは取り込まれず、量子化学的に調べることは意義があると思われる。そこで簡単なモデル系について量子化学計算を行い、電荷移動のない van der Waals (vdW) 型の相互作用を行う系と、電荷移動 (Charge Transfer; CT) 型の相互作用を行う系の分子間ポテンシャルを比較・検討を行った。

更に、高分子の分子間相互作用をある程度現実的なモデルを用いて記述するためには原子数の多い系を扱うことが必要になる。近年、密度汎関数法 (Density Functional Theory; DFT) は従来の電子相関を考慮する方法と比較して、その計算量の少なさから原子、分子、固体の計算に広く用いられている。分子の会合・解離の過程には電荷移動とともに励起過程も関与しているので、DF の励起状態への拡張を、Levy, Nagy によって提案された励起状態に対する定式化に基づいて行った。この方法を簡単な分子 (H_2 , H_2O , C_2H_4) について計算を行い、密度汎関数法による分子の励起状態の計算の有効性を確かめた。

(2-2) 分子の会合・解離の光制御に関する理論的研究

分子の会合・解離の過程においては、特に生体高分子では、分子内や分子間水素結合が分子の会合・解離過程やその高次構造の決定に重要な役割を演じている。本研究では、この解離・会合の分子論的機構の解明だけでなく、さらに積極的にこの解離・会合過程のレーザ光による制御に関する理論的研究を行った。具体的には、1-メチルマロンアルデヒド (分子内水素結合) と結晶中のベンジル酸 2 量体 (分子間水素結合) の分子系で、プロトン移動 (プロトントンネリング) の理論的シミュレーションを研究を行い、高効率でプロトン移動を誘起するレーザ光 (パルス列) を理論的に解明した。

(3) 画像処理技法の開発

地理的に異なった場所にいる異分野の研究者同士がネットワークを使用して協調研究できる “Web 分子シミュレーションシステム” を開発した。これは、URL

<http://superdry.s.kanazawa-u.ac.jp/~takeshi/project/>

から利用出来る。研究開発の四つのフェーズ：

- (a) 調査研究 (文献や資料収集による調査と企画)
- (b) コンピューティング (ネットワーク上のコンピューティング資源に接続して遠隔計算)
- (c) 可視化 (ネットワーク上の可視化資源に接続して遠隔可視化)
- ・ レポート作成 (学会誌のテンプレートに、計算や可視化結果などの貼付け) を、複数のサ

イトから利用可能とするものである。利用者は、コンピュータの特別な知識は要求されず、コンピューティング資源や可視化資源がある URL を指定するのみで利用できる。可視化に際して、見たいデータが取り出せる。

(3-1) 分子動力学プログラム自動作成システムの開発

本システムはNewton方程式の定数項を入力するだけでFORTRAN77で書かれた分子動力学プログラムを自動生成する。

(3-2) 可視化のための問題解決環境

差分法のシミュレーションプログラム向け可視化処理の問題解決環境プロトタイプシステム「統合化可視化システム」を、開発した。これは任意のシミュレーションプログラムと汎用可視化パッケージ”AVS”のソフトウェアインターフェイスである。

(3-3) 並列処理技法の研究と適用

CとFortranのシミュレーションプログラムをMPIプログラムへ変換し、マスター・スレーブ方式で常に各プロセッサの負荷を監視しながら動的に負荷分散するアルゴリズムを研究開発した。分子動力学プログラムと第一原理電子状態計算プログラムへそのアルゴリズムを適用した。

(4) タンパク質複合体の実験及び分子動力学の解析

(4-1) 蛋白質複合体選択系の開発

モデル2量体蛋白質境界面の2量体構造に対する効果の検討を行った。タンパク質2量体の境界面での疎水性と、パッキングが2量体タンパク質の安定性に重要であることが明らかとなった。また、ファージディスプレイを用いた蛋白質-蛋白質相互作用の選択系の構築を行った。まず、選択の土台となるタンパク質の固定化カラムの作製を行なった。他方、ランダムに変異を入れたドメインをファージ外被蛋白質に融合しファージの表面に提示させ、ファージライブラリーを作製した。

(4-2) 蛋白質複合体分離と分析耐熱性の異なる二つの2量体蛋白質、好熱菌と常温菌のイソプロピルリンゴ酸脱水素酵素の安定性を、分析した。変性の熱容量変化 (ΔC_p) が低いことにより、高温まで安定性が低下しないことが、耐熱性の要因であることがわかった。

(4-3) 蛋白質複合体の動力学計算

MDエンジン(分子動力学専用並列型高性能計算機)を用いることにより、好熱菌2量体酵素の熱変性シミュレーションを行った。耐熱性の高い好熱菌蛋白質では、4次構造(二量体相互作用)を残したまま2次構造3次構造が壊れていく事が分かった。また、熱変性したキモトリプシンインヒビターの低温での折りたたみのシミュレーションを行い、NMR測定から推定されている熱変性中間体の構造との比較を行った。

(5) 医薬分子会合の分子動カシミュレーション及び超高速専用計算システムの開発

(5-1) 様々な生体分子の会合解離が生体内で常時行なわれることにより、生体活動は維持される。しかし、生体高分子の会合解離の過程はいまだ不明な点が多い。この問題を分子レベルから解明し、会合解離の過程のプロファイルを作り上げることが目標である。しかし、生体内(水中)での相互作用は低分子間でさえあまりよくは分かっていない。水中では水という極性を持った分子を介しての相互作用となり、メタンのような無極性分子でさえ特殊な性質を示す。こ

の水による影響が溶質間の相互作用にどのように影響するかを自由エネルギー計算から考察することが有用と考えられる。そこで、低分子間の相互作用を分子動力学法(MD)を用いて調べた。メタンやイオン(Na^+ , Cl^-)の分子対をモデル水分子 TIP3P の水中に入れ、温度 300K で圧力 1atm のシミュレーションを 50ns 行ない溶質間の平均力ポテンシャルを得た。また、現実のタンパク質-阻害剤の会合シミュレーションも行った。計算量が非常に膨大であるためハードによる並列計算を行なう MD 専用計算機を導入した。また、JST の並列スーパーコンピュータも利用した。

(5-2) メタン分子間のいわゆる疎水性相互作用は、分子間距離が短い領域で、エントロピー的寄与は強い引力として働き、エネルギー的寄与は斥力として働くことがわかった。これは疎水性会合の伝統的描写と一致する。さらに、エネルギー的寄与をメタン分子間、メタン-水分子間、そして水分子間の各要素に分解した。その結果、メタン-水分子間相互作用の寄与 (E_{sw}) はメタン分子間距離が短くなるにつれ高くなることが分かった。これはメタンの周りの水分子の数が減少するためである。また、メタン分子の会合に対して水分子間相互作用はほとんど寄与しないことが明らかになった。これは水の構造を司る水素結合の数が変わらないことを示唆するものである。したがって、疎水性分子の会合過程では水が持つエネルギーは変化がなく、水素結合の組み替えによって水が持つ秩序は変わり、エントロピーが増大することにより会合する。これが疎水性相互作用の本質的特徴であると考察した。

(5-3) また、高精度・高速化した専用計算システムによりタンパク質-阻害剤の会合過程をシミュレートする事に成功した。阻害剤はタンパク表面から 10 Å 程度離れた位置に蛋白質-水分子間のエネルギー減少(安定化)と水分子のエントロピー減少(不安定化)と水分子間エネルギー増加(不安定化)のつり合いによって局所安定的に存在し、そこから、水分子のエントロピー増加(安定化)により蛋白質-水分子間のエネルギー増加(不安定化)に逆らって会合する事がわかった。

本研究には非常に計算量のあるシミュレーションを多く行なった。この研究を実施するには非常に計算機に恵まれた環境が必要であった。しかし、このような環境はなかなか得られないものである。そのため、大正製薬社内にある MD 専用計算機、金沢大学理学部計算科学科樋渡研にある MD エンジン及び Alpha Workstation、東京薬科大学山岸研の MD 専用計算機、更に、JST にある並列スーパーコンピュータ''hisha''を用いた。これらから得られたデータをシミュレーション進行の度にそれぞれ解析し、圧縮した解析中間データを随時通信を介して社内のパソコンにダウンロードし、最終的な解析を行なった。

4.4 題目別実施内容

(1) 分子会合の理論、モデル分子系の分子シミュレーションの研究、画像処理技法の開発

(樋渡保秋)

樋渡他 6 名の共同研究者及び 6 名の研究協力者らにより上記の研究開発題目について研究を行った。本研究開発題目において、分子会合・解離の理論、モデル分子系の分子動力学シミュレーション及び可視化や並列化を含む遠隔分子シミュレーションシステムの構築、ソフトウェアの開発を行った。

(a) 分子シミュレーションシステムの構築及び分子シミュレーションソフトウェアの開発

(田子精男、仙田康浩)

- ・ Web を活用して、分子シミュレーションプロセスの調査、計算、可視化、評価・考察のステップの自動化をはかるシステムの構築を行った。
- ・ シミュレーションの高速計算手法の開発、特に並列化における負荷分散アルゴリズムの調査、開発と分子シミュレーションへの適用を行った。

(b) 分子の会合・解離の分子理論、多体理論、及び量子化学的研究

(西川 清、長尾秀実、真木 淳)

- ・ 分子会合・解離の際に生じる電荷移動について量子化学的計算を行った。
- ・ 密度汎関数法の励起状態への拡張の方法により、分子会合・解離過程における励起状態の寄与について考察した。
- ・ 分子の解離・会合過程のレーザー光による制御に関する分子シミュレーションを行った。
- ・ これらにより、分子会合・解離に関する分子論的構造の解明、並びに光による分子解離・会合の制御の理論的研究を行った。

(c) モデル分子系の分子シミュレーションの研究及び分散処理技術の開発

(樋渡保秋、磯部雅晴 他)

- ・ 高分子系の高効率・高速自由エネルギー計算のアルゴリズムの開発を行った。
- ・ 種々のモデル分子系（タンパク質及び機能性高分子系）について秩序形成過程の分子動力学計算及びその解析を行った。
- ・ 高分子モデル系の基底状態の新しい探索法について考察した。
- ・ 分子相互作用と秩序形成化について総合的な考察を行った。

(2) タンパク質複合体の実験および分子動力学解析（山岸明彦）

山岸他 6 名の共同研究者らにより上記の研究開発題目について研究を行った。本研究開発題目では、タンパク質複合体選択系の開発の他、2 量体蛋白質の熱力学的安定性の解析を実験と分子動力学解析の両面から考察を行った。

(a) タンパク質複合体の動力学計算（山岸明彦、玉腰雅忠、金井義彦、望月樹和）

- ・ 2 量体酵素の熱変性シミュレーションを行った。
- ・ 熱変性したキモトリプシンインヒビターの低温での折りたたみのシミュレーションを行った。
- ・ 常温菌蛋白質の熱変性シミュレーションを行った。

(b) タンパク質複合体選択系の開発（山岸明彦、大栗誉敏）

- ・ モデル 2 量体蛋白質境界面の 2 量体構造に対する効果の検討を行った。
- ・ ファージディスプレイを用いた蛋白質-蛋白質相互作用の選択系の作製を行った。

(c) タンパク質複合体分離と分析（山岸明彦、本野千恵、岩崎容子）

- ・ 2 量体蛋白質の分離精製と熱力学的安定性の分析を行った。

(3) 医薬分子会合の分子動力学シミュレーション及び超高速専用計算システムの開発

(北村 一泰)

超高速専用計算システムにより、蛋白質-阻害剤の会合シミュレーション及び疎水性分子対、

イオン対の会合自由エネルギー計算を行い、会合メカニズムを解析した。

(a) 生体分子系の分子会合メカニズムの研究 (宮川博夫、恒川直樹)

- ・ 疎水性分子対、イオン対の会合自由エネルギー計算を行った。
- ・ 蛋白質—阻害剤の会合シミュレーションを行った。
- ・ 上記2つを合わせて会合メカニズムを解析した。

(b) 超高速計算システムの開発 (宮川博夫)

- ・ MD 専用演算ボードを導入し、ワークステーションと組み合わせた専用並列計算システムを開発した。

(c) 生体分子会合シミュレーション法の研究 (恒川直樹)

- ・ 会合自由エネルギー計算を行うため最適化アンブレラサンプリングアルゴリズムを開発した。

4.5 全体の総括と今後の課題

- (1) 様々な現実存在するタンパク質のシーケンスを使い、分子動力学のシミュレーションを行い、各々のシーケンスについて分子間相互作用と分子会合の因果関係を考察した。また同時に、何がシーケンスに共通の特徴で、何がシーケンスに固有の特徴であるかを系統的に調べた。マルチカノニカルシミュレーションで得られた結果を再重法を施すことにより慣性半径—DME (Distance Matrix Error) 平面の各温度による確率密度分布を求めた。この解析結果より、各温度の自由エネルギー曲面を考察が可能となり、以下のことがわかった。溶媒条件が水に近いとき (疎水相互作用が強く、電荷相互作用が弱い場合)、高温で広がっていた確率密度分布は低温では局在する。これは、ポリマーが疎水相互作用のような引力項を持つとき、大域的な自由エネルギー面がファネル状になることを意味している。また、溶媒条件が真空中のとき (電荷相互作用が強く、疎水性相互作用が弱い状態)、エネルギー曲面が温度に極めて強く依存する。特に正負の電荷の存在によりエネルギーのフラストレーションが起こり、エネルギーランドスケープにローカルミニマムが発生しやすくなる。このように、分子会合 (秩序化) の自由エネルギー寄与は疎水相互作用と電荷相互作用の条件 (大小) により大きく異なる。

さらに単純化されたヘテロポリマーモデルにおける効率的な計算手法の開発を試みた。単一鎖ヘテロポリマーは、多くの準安定状態の存在により高いエネルギー障壁を越えられず運動が制限されてしまう。これは基底状態を探索する際、大きな問題になる。複雑凝縮系で基底状態探索のため開発された手法の中でも確率トンネル最小化法 (STUN) は最も効率的で有望な方法の一つである。この方法は、ポテンシャルの局所的最小と大局的最小の相対的深さを変化させ大局的最小値の探索をしやすくする。この手法を2つのモデルヘテロポリマー系に適用して、有用性を検証した。タンパク質モデル (Honeycutt-Thirumalai) ではSAに比べ、約5倍効率がよい結果が得られたが、ランダムヘテロポリマーでは、約2倍の効率性に留まった。これは、STUNがタンパク質の様なポリマーに最も適していることを意味している。

- (2) 2分子が会合するときに起こる分子間の電荷移動、電子雲反発による交換斥力や分子内の電子励起 (分極) 等の電子過程の効果を評価するために、比較的小さな分子系で量子化学的計算を行った。この分子間力の分子軌道法に基づく解析から、分子会合における電子移動、エネルギー移動や電子分布の変化に伴う構造の変化が、分子会合に於いて大変重要な役割を演じていることを明らかにした。さらに、分子会合における電子励起過程を効果的に見積もるために、

分子の励起状態を計算できるように密度汎関数理論を拡張する試みを行った。

水素結合は多くの分子の構造・性質や結晶構造を規定している。特に生体高分子では、分子内や分子間水素結合が分子の会合・解離過程やその高次構造の決定に重要な役割を演じていることはいうまでもない。ここでは、この解離・会合の分子論的機構の解明だけでなく、さらに積極的にこの解離・会合過程のレーザー光による制御に関する理論的研究を行った。水素結合をもついくつかの分子系で、プロトトンネリングをレーザーパルス列で制御する理論的シミュレーションを行い興味深い結果を得た。

- (3) ナノテクノロジー材料分野など学際的先端的研究がますます盛んになるにつれて、地理的に離れた場所にいる異分野の研究者が協調的研究をおこなうことが重要になってくる。そこで、協調的研究を「高分子の会合（秩序）・解離（無秩序）の分子論的研究」上で試みた。ローカルグリッド、金沢大学、東京薬科大学、大正製薬3者間では、今後学内 LAN の転送速度が高速化されると十分実用化出来る見通しが得られた。
- (4) 実在の蛋白質を対象として、水分子を含む全原子モデルの熱変性シミュレーションを動力学専用計算機を用いて行った。こうしたシミュレーションでは、どれだけ現実の蛋白質を反映しているかが問題となる。RnaseT1 を用いた計算では、NMR 測定とのかかなりより一致が見られた。また、好熱菌 2 量体蛋白質では、計算でも、実験でも変性状態で疎水性の相互作用が残っているという結果が得られた。この結果は、十分な計算機の性能があれば、現実の蛋白質の非常に有用な情報を得ることが出来る可能性を示している結果である。また、この結果は、本プロジェクト研究成果の一つである疎水性の相互作用を導入したビーズモデルでの計算結果とも一致している。
- (5) 水中での分子会合には水分子のエントロピーが重要な役割を果たすと考えられるが、それを実験で解明することは困難である。この課題に分子シミュレーションは有力な方法であるが、膨大な計算時間が必要なため、自由エネルギーを高精度計算し、エントロピーや水分子間ポテンシャルエネルギーを解析することができなかった。そこで、我々は専用演算ボードを導入し並列稼働させ、更に、ワークステーションとイーサネットにより結合し、ヘテロなコンピュータの並列処理を行った。また、高精度に会合自由エネルギー計算を行うため、最適化アンブレラサンプリングアルゴリズムを開発した。これらを合わせた高精度・高速な専用計算システムを用いて疎水性分子（メタン）及びイオン（ Na^+ , Cl^- ）の会合自由エネルギーを計算し、エントロピー、水分子間ポテンシャルエネルギー等を解析した。また、蛋白質—阻害剤の会合シミュレーションを水分子を顕わに含む巨大分子系で達成し、会合機構を解析した。その結果、疎水性分子の会合過程では水が持つエネルギーは変化がなく、水素結合の組み替えによって水が持つ秩序は変わり、エントロピーが増大することにより会合すること。また、イオンの会合に関しては、正負イオンのクーロン引力よりも水分子のエントロピーの増大が会合に大きな寄与をもつこと。蛋白質—阻害剤の会合に関しては、自由エネルギーを計算することはできなかったが、やはり、会合には水分子のエントロピーが寄与していることがわかった。これらの成果は、これまでほとんど例が無く、画期的なものであると考えている。また、専用計算機の非常に高いコストパフォーマンスの良さと有用性が示せたと考えている。この認識が広がれば、専用計

算機の需要が増え、更なる高速化と低コスト化により、分子シミュレーションの実用性が高まると考えられる。

(今後の課題)

- (1) モデル分子系を用いてヘテロポリマーの秩序形成についての分子動力学考察を行った。
これについてはモデル（分子内相互作用）の構築それ自体の問題は本質的である。同時に、種々の高分子系モデルの基底状態（会合）を探索する際の計算技法上の課題も多い。今後は（少くともしばらくの期間は）、計算の実例を増やし、データベース化していく等、総括的な研究が必要であろう。
- (2) 分子の会合・解離過程では電荷移動(CT)相互作用が大きく効いている。本研究では簡単なモデル系の計算を行ってきたが、分子の会合・解離の過程には電荷移動とともに励起過程も関与している。本研究では、DFT の励起状態への拡張を、Levy, Nagy によって提案された励起状態に対する定式化に基づいて密度汎関数法による分子の励起状態の計算の有効性を確かめた。しかしながら、励起状態に対する交換・相関ポテンシャルの一般系は未だ開発されておらず、今後開発すべき大きな問題として残っている。また、水素結合は分子の会合・解離過程や生体高分子における高次構造の決定に重要な役割を演じていることは周知のことである。本研究では、水素結合のレーザー光による制御に関する理論的研究を行ったが、更に大きな高分子系を対象とし、また、溶媒の効果を取り込んだり、非定常状態間の遷移も取り扱えるように理論を定式化する必要がある。
- (3) Grid Computing(超高速ネットワーク技術によってもたらされる超広域高性能計算)という観点からは、地理的に散在しているコンピューティングや可視化資源の探索、それらのセキュリティ確保や運用形態の違い、XML データの高速検索などクリアしなければならない課題が数多く見つかった。
- (4) 蛋白質の分子動力学解析について今後の最も重要な課題は、計算性能のさらなる大幅な上昇である。現在、分子量 7 万の標準的な蛋白質の計算でも、高々100ps の計算ができるようになったにすぎない。今後、さらに大型の蛋白質を計算しようとする場合、あるいは蛋白質のフォールディングや安定性などの計算時間のさらに必要な計算を行うためには、最低で 1000 倍の計算能力の増大が必要である。また、フォールディングや、安定性、熱変性などの効率的計算アルゴリズムの開発はもちろん非常に重要である。さらに、実際に計算を行う際の種々のパラメータに関しては、多数の実験の計算機実験により検討する必要がある。
- (5) ゲノムプロジェクトが完了後、蛋白質の三次構造（分子会合）を初めとする機能メカニズムの解明が注目されている。このためには蛋白質のフォールディングメカニズムの解明が必要不可欠であるが、水中の蛋白質—阻害剤の会合メカニズムは蛋白質のフォールディングメカニズムと深い関係があると考えている。今後は、これまでの手法、解析を更に発展させ、様々な分子の会合・解離のメカニズムを調べ、多様な生体分子間相互作用の解明を目指したい。

4.6 開発実施体制

代表研究者氏名 樋渡保秋

所属・役職 金沢大学理学部計算科学科 教授

(1) 分子会合の理論、モデル分子系の分子シミュレーションの研究、画像処理技法の開発

A. 参加研究者

参加研究者氏名	所属	役職	研究開発項目
樋渡保秋	金沢大学理学部計算科学科	教授	本研究開発の統括
田子精男	金沢大学理学部計算科学科	教授	分子シミュレーションシステムの構築
西川 清	金沢大学理学部計算科学科	教授	分子の会合・解離の分子理論の研究
仙田康浩	金沢大学理学部計算科学科	助手	分子シミュレーションソフトウェアの開発
長尾秀実	金沢大学理学部計算科学科	助教授	分子会合・解離の多体理論
真木 淳	金沢大学理学部計算科学科	科学技術振興事業団研究員	分子の会合・解離機構の量子化学的研究
磯部雅晴	金沢大学理学部計算科学科	科学技術振興事業団研究員	モデル分子系の分子シミュレーション研究

B. 研究協力者

研究協力者氏名	所属	役職	研究開発項目
上原健太郎	カナダ国立研究所	研究員	分散処理技術の開発
志水 久	信州大学理学部	助手	モデル分子系の分子シミュレーション研究
林 亮子	北陸先端科学技術大学院大学情報科学研究科	助手	分散処理技術の開発
浦上直人	山口大学理学部	助手	モデル分子系の分子シミュレーション研究
A. Baumketner	ウクライナ国立科学アカデミー凝集体物理学研究所	研究員	モデル分子系の分子シミュレーション研究
西舘数芽	岩手大学工学部	講師	分子の会合・解離機構の量子化学的研究

C. 招聘研究協力者

招聘研究協力者氏名	所属	役職	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Andrzej Kolinski	ワルシャワ大学化学科	教授	高分子会合・解離に関する研究打合せ、最新の研究成果の情報交換及び今後の研究計画について	金沢大学分子科学研究所(岡崎市)	平成11年10月9日～10月17日
白鳥正樹	横浜国立大学工学部生産工学科	教授	実施計画法による非線型最適化技法の指導	金沢大学	平成11年9月9日～9月10日
Z. Slanina	Toyohashi University of Technology	Professor	計算化学特別講演会 [Computations of higher and lower Fullerenes]	金沢大学	平成11年7月23日

Young-Bong Kim	韓国 釜慶国立 大学校 工学部 情報科学科	助教授	可視化アルゴリズムの指導	金沢大学	平成 12 年 8 月 22 日～26 日
----------------	-----------------------------	-----	--------------	------	--------------------------

(2) タンパク質複合体の実験および分子動力学解析

A. 参加研究者

参加研究者氏名	所属	役職	研究開発項目
山岸明彦	東京薬科大学生命科学部	助教授	タンパク質複合体実験及び分子動力学解析の総括
玉腰雅忠	東京薬科大学生命科学部	助手	タンパク質複合体の動力学計算
大栗誉敏	東京薬科大学生命科学部	科学技術振興事業団研究員	タンパク質複合体選択の開発
本野千恵	東京薬科大学生命科学部	科学技術振興事業団研究員	蛋白質複合体の分離と分析
岩崎容子	東京薬科大学生命科学部	科学技術振興事業団研究員	蛋白質複合体の分離と分析
金井義彦	東京薬科大学生命科学部	科学技術振興事業団研究員	タンパク質複合体の動力学計算
望月樹和	東京薬科大学生命科学部	大学院生	タンパク質分子動力学解析

B. 研究協力者

なし

C. 招請した研究者

なし

(3) 医薬分子会合の分子動力学シミュレーション及び超高速専用計算システムの開発

A. 参加研究者

参加研究者氏名	所属	役職	研究開発項目
北村一泰	大正製薬（株）	執行役員	研究開発の総括
宮川博夫	大正製薬（株）	主事	生体分子系の分子会合メカニズムの研究と超高速計算システムの開発
恒川直樹	大正製薬（株）	科学技術振興事業団研究員	生体分子系の分子会合メカニズムの研究と生体分子会合シミュレーション法の研究

B. 研究協力者名氏名

なし

C. 招聘研究協力者氏名

なし

4.7 本事業により得られた研究成果

(1) 外部発表等

別添 1 に記載

(2) 成果プログラム等

プログラム名称：モデルタンパク質のマルチカノニカル分子動力学とその解析ツール機能概要：タンパク質をアミノ酸分解能で粗視化したバネービーズモデルにおいて、マルチカノニカル分子動力学シミュレーションを行い、その解析結果を出力するためのメインプログラムとその解析ツール。

使用言語：FORTRAN

サイズ：多数のサブプログラムで構成されているためステップ数は不明。

プログラム名称：単一鎖高分子の分子動力学汎用

機能概要：単一鎖高分子の分子動力学シミュレーションをするためのパッケージ。

ポリマーは、ビーズのつながったモデルで、ビーズ間はポテンシャルで相互作用する。

使用言語：FORTRAN

サイズ：多数のサブプログラムで構成されているためステップ数は不明。

プログラム名称：2次元高分子多体系分子動力学プログラム

機能概要：高分子多体系のシミュレーションを目的とした2次元のMDプログラム。

特に、CRフィルムの研究を目的に作られた。

使用言語：FORTRAN

サイズ：多数のサブプログラムで構成されているためステップ数は不明。

システム名称：Web 分子シミュレーションシステム

機能概要：Web 分子シミュレーションシステムは以下のサブシステムからなる。

情報収集・研究調査サブシステム、考察評価レポート作成編集サブシステム、コンピューティングサブシステム

使用言語：Java, JavaScript, FORTRAN

サイズ：各サブシステムは 300 行前後

プログラム名称：統合可視化システム

機能概要：シミュレーションプログラムと汎用可視化パッケージとの間のデータインタフェースとしての機能をもつ。使用法は2種あり、一つはデータインタフェースとして様々な数値データの入力を簡略化する。もう一つは、ライブラリとしてシミュレーションプログラムから可視化パッケージを呼び出し、可視化に対する前処理を自動化する。現在、差分法ベースのシミュレーションプログラムと AVS シリーズの可視化パッケージに対応。

使用言語：Visual C++6.0

備考：実行には MFC ライブラリ群を必要とする。ライブラリとして使用するには、DLL 形式に対応したコンパイラが必要

プログラム名称：MD プログラム自動生成システム

機能概要：常微分方程式の定数項を入力する事により分子動力学プログラムを自動生成するものである。このシステムは大きく以下の6つのステップに分けることができる。

/数式の入力

/入力した数式をデータベースとして保存

/データベースからデータを取り出してプログラムを生成

/生成したプログラムのコンパイル

/初期条件や刻み幅などのデータを入力

/生成したプログラムの実行

使用言語：Java, XML, FORTRAN77

プログラムサイズ：Java プログラムは 700 行

GUI 用の画像データ (GIF 形式) ; 25.5KB

プログラム名称：遠隔可視化システム

機能概要：ネットワーク上の他のサーバ上に保管されている数値データを読み込んで可視化を行うサーバ側プログラム。数値データに予め XML のタグをつけておき、可視化時にはタグを利用した可視化対象データの選択を行うことができる。ユーザインターフェースは、Windows クライアント PC の Web ブラウザに表示される。

使用言語：Java

プログラム名称：動的負荷分散モジュール

機能概要：MPI 用に書かれた並列プログラムに対し、動的負荷分散用モジュールを用いることで簡単に動的負荷分散を行うことができる。

使用言語：C (gcc)、MPI

プログラム名称：Amber 用アンブレラ法ソフトとその関連ツール (1)

機能概要：プログラムパッケージ Amber の分子動力学シミュレーションのコードである SANDER でアンブレラ法を実行することを可能にする。

使用言語：FORTRAN

サイズ：300 行程度が 3 つ、1400 行程度が 2 つから構成されている。

備考：AMBER 4.1 以上が必要。

プログラム名称：Amber 用アンブレラ法ソフトとその関連ツール (2)

機能概要：アンブレラ法を適用した最初のシミュレーションを実行する際に与える付加ポテンシャルを作り出す。

使用言語：C

サイズ：50 行程度

プログラム名称：Amber 用アンブレラ法ソフトとその関連ツール (3)

機能概要：シミュレーションにより得られたヒストグラムとそのシミュレーションで使用し

た付加ポテンシャルから新たな付加ポテンシャルを作り出す。付加ポテンシャル更新ソフト。

使用言語：C、FORTRAN

サイズ：200行程度が2つ、50行以下のプログラム6つより構成。

プログラム名称：Amber用アンブレラ法ソフトとその関連ツール（4）

機能概要：各シミュレーションから得られたヒストグラムを1つのヒストグラムにまとめるソフト。

使用言語：C

サイズ：85行程度

プログラム名称：Amber用アンブレラ法ソフトとその関連ツール（5）

機能概要：何からの物理量とその物理量に対する付加ポテンシャルの値の時系列から reweighting 操作を行い、熱平均値や分布を計算するソフト。

使用言語：C

サイズ：100行程度

(3) 特許出願記録

なし

(4) 新聞記事、雑誌記事、テレビ報道等

掲載日、掲載紙／掲載雑誌名／報道番組名、件名、発表者

放映日 2001.3.2

報道番組名 平成12年度金沢大学放送講座テレビ

件名 情報・教育 計算科学の問題解決環境

——産学官による21世紀のIT活用能力構築——

発表者 田子精男

(5) 受賞等

なし

(6) ワークショップ等(主催分)

年月日	名称	場所	内容	参加人数	備考
1999/9/9 ～9/10	第2回問題解決環境ワークショップ	金沢大学	計算機支援シミュレーションシステムの要素技術、構築技法とその適用研究の紹介と討論	海外からの参加者も含め60名	
1999/11/11 ～11/12	非線型統計モデルとコンピューター	金沢大学	医学、薬品、工学、環境など幅広い分野の非線型現象の数理的研究、解析や評価の討論	40名	

2000/4/21	第1回金沢コンピュータグラフィックス談話会	三 谷 産 業 (株) 三谷サイ エンスパーク研究 所	サイエンスCGに関する情 報提供と新たな可視化手 法を討論	29 名	
2000/6/30	第2回金沢コン ピュータグラフ ィックス談話会	金沢大学共 同研究センター	CG 映像に関する内外の 状況を解説し映像技術 の今後の発展について 議論。	36 名	
2000/8/7-8	第3回問題解決 環境ワークショップ	宇都宮大学 工学部	問題解決環境の今後の 研究・開発の方向性を 探るため適用研究の紹 介と討論	54 名	
2000/8/24	第3回金沢コン ピュータグラフ ィックス談話会	金沢大学教 育学部	大規模流体計算の可視 化を紹介し粒子モデル への適用可能性を議 論。	59 名	
2000/10/20	第4回金沢コン ピュータグラフ ィックス談話会	金沢大学教 育学部	フォログラフィーによ る可視化を紹介し、3 次元可視化に向けた可 能性について議論。	49 名	
2000/12/15	第5回金沢コン ピュータグラフ ィックス談話会	福井大学地 域共同研究 センター	相対論的流体力学の可 視化によって得られた 研究成果を発表	80 名	
2001/2/9	第1、2回並列集 中セミナー	金沢大学教 育学部	並列分散処理の様々な 分野での適用事例と並 列処理の原理・ハード ウェアについて解説	18 名	
2001/2/16	第6回金沢コン ピュータグラフ ィックス談話会	金沢大学教 育学部	バーチャルリアリティ ーにおける可視化装置 とその可視化例を紹介	26 名	
2001/2/19, 20	第3、4回並列集 中セミナー	金沢大学教 育学部	並列計算手法の実践的 なプログラミングの解 説	14 名	
2001/3/8	第5、6回並列集 中セミナー	金沢大学教 育学部	有限要素法の並列計算 を説明し、動的負荷分 散の手法を紹介	20 名	
2001/3/23 ～3/24	JST 研究集会	ほくりく 荘石川県、 山中	分子会合シミュレー ションのについて研究 発表および討論を行う	13 名	

2001/6/22	第7回金沢コンピュータグラフィックス談話会	金沢大学教育学部	有限要素法と可視化について議論	39名	
2001/7/6	グリッド（超広域高性能計算）研究会	金沢大学共同研究センター	超広域高性能計算の現状と応用について報告。発展の方向について議論した	60名	
2001/8/27, 28	第8回金沢コンピュータグラフィックス談話会（韓日コンピュータグラフィックス会議）	釜慶大学校	韓国・日本のコンピュータグラフィックス研究会の共同開催	52名	