

「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」

平成 16 年度採択研究代表者

田中 成典

(神戸大学大学院自然科学研究科 教授)

「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」

1. 研究実施の概要

フラグメント分子軌道 (FMO) 法の手法開発に関しては、まず、系の部分ごとに異なった波動関数と基底関数を用いることが出来る多階層 FMO 法を開発した。これを化学反応系に適用し、ほとんど精度を落とすことなく計算が高速化できることを示した。また、非経験的 FMO 法プログラム ABINIT-MP に、FMO 法による全エネルギー計算に三体項を導入した FMO3 法のプロトタイプを組み込みを行い、ナトリウムイオンの水和系についてテスト計算を行った。さらに、主に電子相関と物性値評価に関して FMO 計算機能の拡張を行った。開発したプログラムは並列化されており、世界最高水準の計算が容易に行えるレベルにある。DFT 計算に関しても、B3LYP 法を初め、種々の交換相関汎関数が ABINIT-MP プログラム上で実行できるようにし、水分子多量体、ポリグリシンなどについて性能評価を行った。また、他の有効内殻ポテンシャル法とは異なり価電子の軌道に自然に節を持たせることが出来るモデル内殻ポテンシャル (Model Core Potential, MCP) の 1 電子積分およびその勾配計算のルーチンを ABINIT-MP システムへ実装した。さらに、ABINIT-MP の専用 GUI システム BioStation Viewer および蛋白質-低分子化合物ドッキング解析ソフトウェア BioStation Dock における機能拡張 (分子構造編集機能など) を行った。蛋白質-蛋白質ドッキング機能の開発では、PC クラスタ上での並列処理による高速化と、蛋白質複合体の側鎖モデリング機能と力場による構造最適化機能の追加による高精度化を行った。また、両システムを連携させ、Viewer の画面上で Dock の機能を用いて力場レベルの構造最適化ができる機能を開発した。

このように開発した新規プログラムに基づき、大規模な生体分子系を取り上げ、その性能の高さを実証している。例えば、ステロイドホルモンや脂溶性ビタミンなどの低分子脂溶性生理活性物質はリガンドとして核内受容体に結合し標的遺伝子の発現を転写レベルで制御することで生理作用を発揮するが、核内受容体およびそれにリガンドが結合した複合体のリガンド結合ポケットにおけるアミノ酸残基の機能について理論的に解析した。また、エストロゲン受容体-リガンド相互作用、DNA-蛋白質相互作用の詳細解析に対して MP2 法を用い、電子相関を取り込んだ世界でも最大規模の高精度計算を行った。これら生体高分子

相互作用を理解するためには分散力の効果が重要であり電子相関の取り込みが必要であることが明らかになった。さらに、HIV-プロテアーゼやアンジオテンシン変換酵素など創薬の標的として興味ある蛋白質とその阻害剤との複合体の解析、新しい構造活性相関解析として Support Vector Machine による情報科学的アプローチ、及び阻害剤の分配係数測定や P450 (CYP) のアゾール化合物の結合活性測定等の実験的アプローチなども並行して進めており、今後、以上の成果を基に FMO 法の生体系への応用展開をさらに進めていく。

2. 研究実施内容

フラグメント分子軌道 (FMO) 法は分子・分子系をフラグメントに分割して *ab initio* MO 計算を行う方法である。計算のさらなる効率化のため、分割したフラグメントをいくつかの階層に割り当て、それぞれについて精度が異なった電子状態計算法を適用できる多階層 FMO 法を開発した。Diels 反応系で、反応中心を高精度、その他の部分に低精度 (高速) 電子状態計算法を適用して、反応熱と活性化エネルギーの計算精度を詳細に検討した。波動関数として RHF、DFT (B3LYP) と MP2 を、基底関数として 6-31G*、6-31G、3-21G と STO-3G を選び、これらの種々の組み合わせを系統的にテストした。本研究は FMO 法の反応系への適用の最初の例になるので、まず、通常の FMO 法 (1 階層 FMO 法) の結果を *ab initio* 法と比較し、RHF、DFT、MP2 とともに反応熱と活性化エネルギーの誤差が 2kcal/mol 以内であることを確認した。2 階層 FMO 法においても、低階層の基底関数として STO-3G を用いる場合を除くと、誤差は数 kcal/mol 以内であることが分かった。ベンチマークとして、 β シクロデキストリンを触媒とするフェニルシアノアセテートの脱炭酸反応の活性化エネルギーを、DFT/6-31G* (高精度階層) と RHF/3-21G (低精度階層) の 2 階層 FMO 法で計算し、精度をほとんど落とすことなく (誤差は 1.0kcal/mol) 通常の DFT 計算に比べて 36 倍高速になることを示した。

また、非経験的 FMO 法プログラム ABINIT-MP に、FMO 法による全エネルギー計算に三体項を導入した FMO3 法のプロトタイプを組み込みを行った。FMO3 法では、従来の全エネルギーの展開を二体で打ち切った FMO2 法部分を変更することなく、単純に三体項が付け加わるという形になっている。また、FMO3 法における三体項は、距離が離れたモノマー間の相互作用エネルギーを静電相互作用エネルギーで近似する dimer-es 近似と併用することで、三つのモノマーが互いに離れている場合や、一つのモノマーが他の二つのモノマーから離れている場合は、式の上で零となるため、FMO2 法の数倍程度の時間で計算可能である。ナトリウムイオンに水 16 分子が水和した系について、従来の MO 法と、FMO2 法、FMO3 法について、1 分子 1 フラグメントに分割し HF/6-31G レベルで全エネルギーを比較したところ、FMO2 法における誤差が -9.7kcal/mol に対し FMO3 法では -0.1kcal/mol と大幅に改善された。

方法論の実装・プログラム開発関係では、さらに、①多配置 SCF 計算の重要コンポーネントである完全 CI 計算のプログラム開発、②分子物性値として代表的な動的分極率のプログラム開発と FMO との連携化、③閉殻 HF 用の 2 次収束最適化プログラムの開発、④モデル

内殻ポテンシャル(MCP)法の FMO との連携化、⑤局在化 MP2 法のプログラムの開発、⑥水素結合ネットワークの解析が可能な CAFI システムの開発、⑦光応答蛋白質の取り扱いのための CIS(D)プログラムの開発と多層 FMO への適合、などを行った。このうち④については、昨年度の MCP の 1 電子積分計算ルーチン組み込みに引き続き、今年度はそのデバックランと MCP を使用した実際の大規模計算(水銀イオンの水和構造および水和したシスプラチン・DNA 複合体)などを行った。さらに今年度の課題であった MCP の 1 電子積分についての勾配計算ルーチンについては式の定式化とそのコーディングが完了した。このように、MCP を ABINIT-MP システムへ実装することにより、重原子を含む巨大分子系の FMO 法による計算が精度良く計算できることが実際の大規模計算で示された。今後は、今年度にコード化が完了した勾配計算のルーチンを組み込むことで、金属を含む巨大分子系の動的挙動を精度よく調べることが可能となる。

また、ABINIT-MP プログラムに DFT ルーチンを組み込む作業を行った。DFT 計算に必要な数値積分プログラムには、動径方向に Euler-Maclaurin 数値積分、2次元球面積分には Gauss-Legendre および Levedev 数値積分を組み込んだ。交換相関汎関数には $X\alpha$ 、VWM、PW92、Becke88、LYP、PBE 汎関数を組み込んだ。これにより局所密度および一般化勾配密度近似における DFT 計算が ABINIT-MP プログラム上で実行可能となった。さらに、正確な交換積分を取り入れた B3LYP、BOLYP、PBE0 といった hybrid 型の DFT 計算も実行可能になった。これらの手法開発に基づき、FMO 近似による DFT 計算の計算性能評価を水分子多量体、ポリグリシンなどについて行った。ポリグリシンについては 5 量体から 30 量体まで B3LYP/6-31G によるテスト計算を行った。数値計算精度や実行速度についてはさらに改善する余地は残されてはいるが、ABINIT-MP プログラムによる DFT 計算は生体高分子系への実用段階レベルにほぼ達していると判断された。

FMO 法を用いた大規模計算のためのプリポスト機能の開発に関しては、ABINIT-MP の専用 GUI システム BioStation Viewer および蛋白質-低分子化合物ドッキング解析ソフトウェア BioStation Dock における機能拡張を行った。まず、BioStation Viewer では、分子構造編集機能の開発を行った。PDB で公開されている分子構造には原子の欠損があり、そのまま計算できないことが大きな難点であるが、今回、既存の可視化機能に加えて分子構造編集機能が備わったことで、分子シミュレーションの初期構造作成が可能となった。図 1 は、Viewer のメイン画面で主鎖補完を行い、編集画面で側鎖置換を行っている例である。さらに水素付加や分子構造の詳細な編集が可能である。また、BioStation Dock と連携して、力場レベルの構造最適化を行う機能を開発した。蛋白質-蛋白質ドッキング機能の開発に関しては、PC クラスター上での並列処理による高速化と、蛋白質複体の側鎖モデリング機能と力場による構造最適化機能の追加による高精度化を行った。ドッキングプログラム BioStation Dock に対して、H16 年度にプロトタイプを作成した蛋白質-蛋白質ドッキング機能の改良を行った。網羅的なドッキング構造予測では計算量が膨大となるため、Message Passing Interface(MPI)によるプログラムの並列化を行った(並列化効率 98.4%)。これにより、

並進・回転の全自由度探索が現実的な時間で可能となった。また、Katchalski-Katzir らの surface layer による方法を用いて蛋白質の柔軟性を考慮し、蛋白質表面の形状認識を高精度化した。さらに予測構造の精度向上のために、eXtended Universal Force Field(XUFF)力場による複合体構造の最適化機能を追加した。また、残基間ポテンシャルによるスコア関数を導入した。今年度の開発機能を用いた構造予測は、結合部位の予測に有用であることが示された(図2)。さらに、両システムを連携させ、Viewerの画面上でDockの機能を用いて力場レベルの構造最適化ができる機能を開発した。(今年度成果のソフトウェアは、プロジェクトホームページから公開する予定である。)

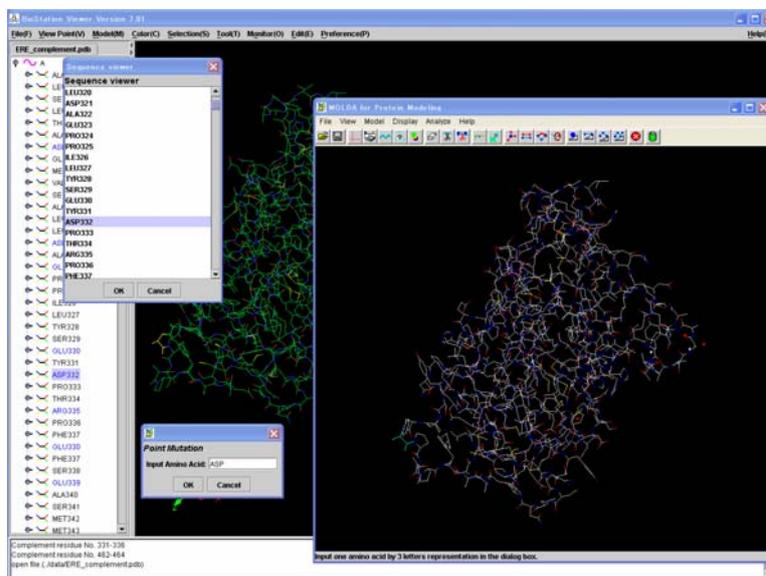


図1 Viewerのメイン画面で主鎖補完、編集画面で側鎖置換を行っている例

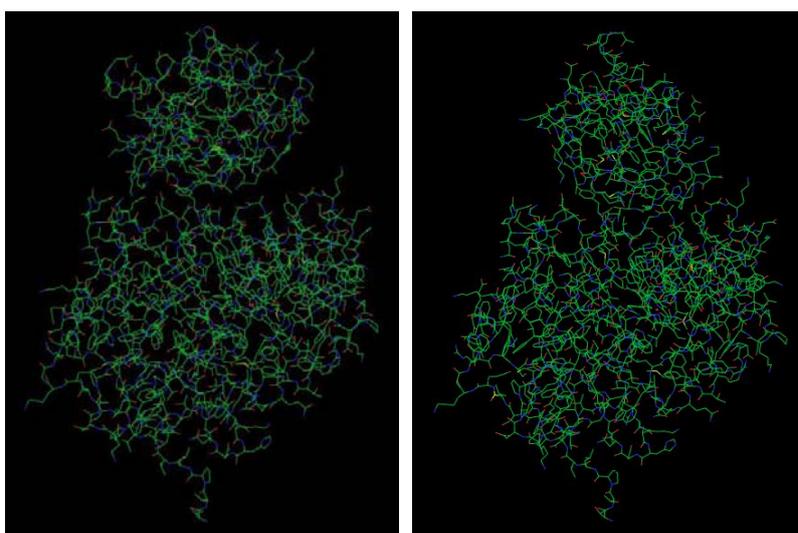


図2 酵素-阻害剤複合体構造の予測結果 (左図: X線結晶構造、右図: 計算結果)

生体系の応用計算では、他の研究グループとも連携して大規模な問題を取り上げ、プログラム性能の高さを実証している。例として、①c-AMP 受容体+DNA の FMO-MP2 計算、②女性ホルモン受容体の FMO-MP2&CAFI 計算、③水和ホルムアルデヒドと光活性黄色タンパク質 (PYP) の多層 FMO-CIS (D) 計算、④PPAR- γ のリガンドに関する FMO-MP2 計算、⑤水和水銀イオンと水とシスプラチン+DNA 錯体の FMO-MP2/MCP 計算、などが成果として挙げられる。

核内受容体的一种である女性ホルモン (エストロゲン) 受容体 (ER) は、重要な創薬ターゲットの1つである。ER とリガンドとの相互作用について、MP2/6-31G*レベルの計算を行いリガンドと各アミノ酸残基との相互作用を詳細に解析した。極性アミノ酸残基との静電相互作用ばかりでなく疎水性アミノ酸残基とのファンデル・ワールス分散相互作用が重要であり、そしてER-リガンド間の水素結合ネットワークを介した電荷移動相互作用が結合を特徴づけていることを明らかにした (図3)。

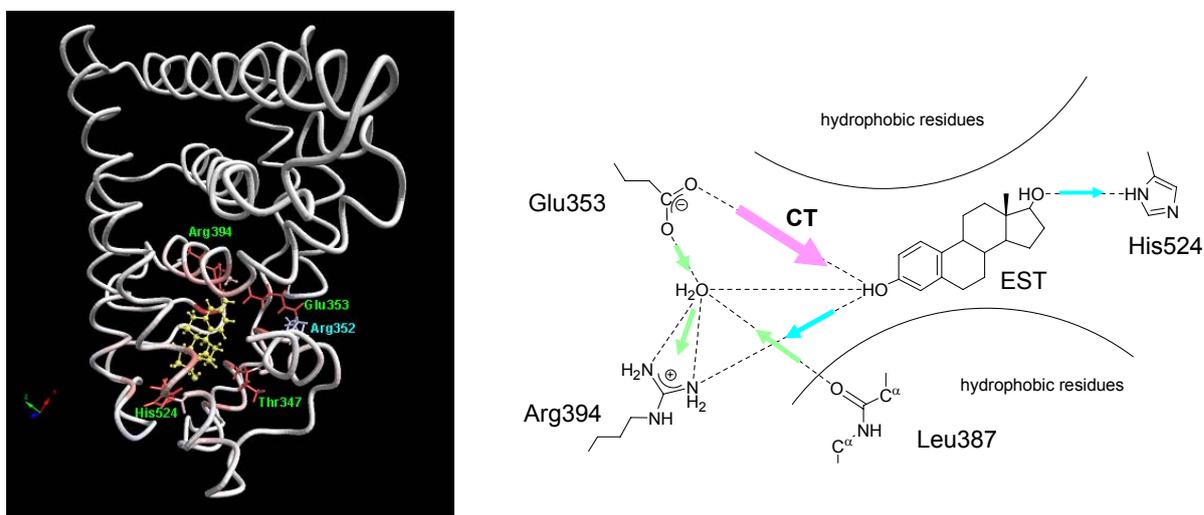


図3左図： ERの各残基とリガンドとの相互作用。(黄色のリガンドに対して、赤色のアミノ酸残基は安定化、青色のアミノ酸残基は不安定化している。)

図3右図： リガンド結合部位における、ER-リガンド間の電荷移動相互作用。

また、ステロイドホルモンであるビタミンDは、カルシウム代謝、骨形成だけではなく、細胞の分化誘導・増殖抑制、免疫調節など多彩な生理作用を持つことが報告され、癌、免疫疾患などの治療薬として期待されている。本年度は特に、ビタミンDの生理作用発現において、最も重要なステージである核内受容体 (ビタミンD受容体; VDR) へのリガンド結合過程を、FMO法を用いて理論的に解析した。リガンド結合ポケット (LBP) において、その結合能を支配している水素結合様式を明らかにし、LBP残基の機能特定に成功した。これらの理論計算による結果は、すでに得られているポイントミューテーションに基づく生化学的実験結果をよく支持することが分かった。特に、Arg274→Leuへの突然変異によるVDR依存性II型くる病の原因は、1,25(OH)₂D₃と最も強い水素結合を形成しているアミノ酸残基

(Arg274) とリガンド分子との水素結合の欠如であることを明らかにした。さらに、近年、糖尿病などの生活習慣病治療薬に対するターゲット蛋白質として注目されている PPAR- γ についても同様の理論的解析を行い、PPAR- γ が有するリガンド認識能力の柔軟性の原因を特定することができた。

cAMP 受容蛋白質と DNA の分子内・分子間相互作用に関しては、静電相互作用、分散相互作用、電荷移動相互作用について詳細に解析し、蛋白質結合によって DNA からの電荷移動が起こり、DNA の安定性が変化することがわかった。また、DNA 内相互作用（スタッキング）における分散力の重要性が明らかとなった。これらの解析により、生体高分子の相互作用では分散力の効果が重要であり、高精度の量子化学手法を用いて全系を計算することの重要性が浮き彫りになった（図 4）。

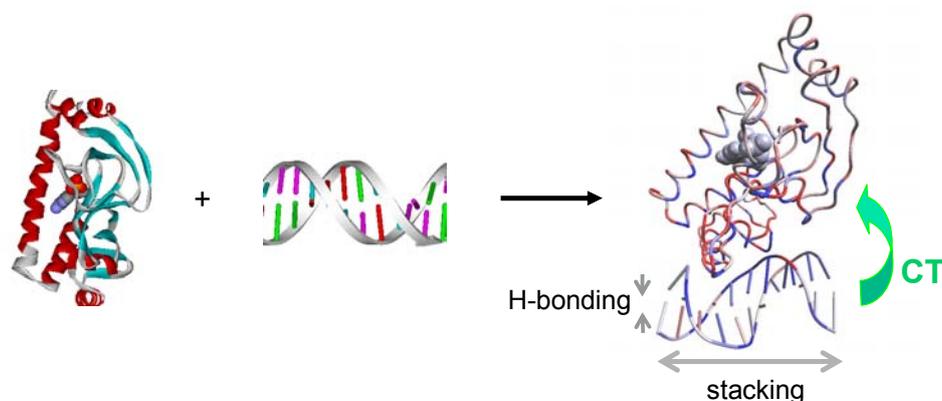


図 4 cAMP 受容タンパク質と DNA との相互作用

加えて、蛋白質・阻害剤相互作用解析として、HIV-プロテアーゼ及びアンジオテンシン変換酵素とそれぞれの一連の阻害剤との複合体の分子動力学計算から得られた構造について分子軌道法計算を実行し、蛋白質と阻害剤間の電荷移動が結合に重要であり、電荷移動量が阻害定数と相関していることを明らかにした。また、情報科学的方法によるアプローチとして、ヒスタミン受容体などストレスに関与する約 20 種類の受容体蛋白質と約 6000 個の抗ストレス化合物との対応を Support Vector Machine を用いることにより約 70%の予測率を得た。アポトーシスに関与する lipoxygenase 阻害作用についても同様な予測率を得た。これらの結果は上記分子科学的手法を実行する前処理としても実際上有効となる。さらに、実験的アプローチとして、上記の解析において用いた阻害剤の種々の構造記述子に対し、その一つである化合物の親疎水性尺度 $\log P$ の HPLC による評価法を確立した。また、真菌剤を含む種々のアゾール化合物の CYP2B, 3A への結合活性の実測を行い、結合活性が疎水相互作用エネルギーと関連する $\log P$ あるいは複合体形成に伴う接触表面積変化と定量的に相関することを示した。

3. 研究実施体制

「神戸大学」グループ

①研究分担グループ長：田中 成典（神戸大学、教授）

②研究項目：

- ・ 研究全体の統括
- ・ 生体系の応用計算

「国立医薬品食品衛生研究所」グループ

①研究分担グループ長：中野 達也（国立衛研、主任研究官）

②研究項目：三体項の導入と多層化による FMO 法の拡張

「産業技術総合研究所」グループ

①研究分担グループ長：北浦 和夫（産総研、総括研究員）

②研究項目：多階層 FMO 法の開発

「アドバンスソフト」グループ

①研究分担グループ長：望月 祐志（アドバンスソフト、主任研究員）

②研究項目：

- ・ 多配置 SCF 法の実装
- ・ 分子物性値計算手法の実装

「九州大学」グループ

①研究分担グループ長：三好 永作（九州大学、教授）

②研究項目：モデル内殻ポテンシャル(MCP)による重元素の計算

「筑波大学」グループ

①研究分担グループ長：守橋 健二（筑波大学、助教授）

②研究項目：密度汎関数(DFT)法の組み込み

「徳島大学」グループ

①研究分担グループ長：中馬 寛（徳島大学、教授）

②研究項目：生体系の応用計算－FMO 法による新しい構造生物学の構築と創薬への応用－

「みずほ情報総研」グループ

①研究分担グループ長：福澤 薫（みずほ情報総研、チーフコンサルタント）

②研究項目：

- ・分子構造編集機能の開発
- ・蛋白質-蛋白質ドッキング機能の開発
- ・生体系の応用計算

「立教大学」グループ

①研究分担グループ長：常盤 広明（立教大学、助教授）

②研究項目：新規 FMO 計算手法の生体分子系および有機反応への応用

ーリガンド・蛋白質間の相互作用解析およびリガンド結合に伴うアロステリック構造変化の分子ダイナミクスー

4. 主な研究成果の発表

(1) 論文（原著論文）発表

- Masahiro Sekiya, Takeshi Noro, Eisaku Miyoshi, You Osanai, and Toshikatsu Koga, "Relativistic correlating basis sets for lanthanide atoms from Ce to Lu", *J. Comput. Chem.* Vol. **27**, No.4, pp.463-470 (2006).
- Kiyoshi Tanaka, Masahiro Sekiya, Yoshihiro Tawada, and Eisaku Miyoshi, "Theoretical study of the electronic structure of the lower states of the $[\text{Cr}_2\text{Cl}_9]^{3-}$ and $[\text{Mo}_2\text{Cl}_9]^{3-}$ ions", *J. Chem. Phys.*, Vol. **122**, No. 21, 214315-1-7 (2005).
- Takashi Kinoshita, Zsolt Lepp, Yoshichika Kawai, Junji Terao, and Hiroshi Chuman, "An Integrated Database of Flavonoids", *Bio Factors* (2006), in press.
- Zsolt Lepp, Takashi Kinoshita, and Hiroshi Chuman, "Screening for New Antidepressant Leads of Multiple Activities by Support Vector Machines", *Journal of Chemical Information and Modeling* (2006), in press.
- Shinji Amari, Masahiro Aizawa, Junwei Zhang, Kaori Fukuzawa, Yuji Mochizuki, Yoshio Iwasawa, Kotoko Nakata, Hiroshi Chuman, and Tatsuya Nakano, "VISCANA: Visualized Cluster Analysis of Protein-Ligand Interaction Based on the ab initio Fragment Molecular Orbital Method for Virtual Ligand Screening", *Journal of Chemical Information and Modeling*, **46**, 221-230 (2006).
- Zsolt Lepp, Takashi Kinoshita, and Hiroshi Chuman, "Virtual screening models for finding novel antidepressants", *Journal of Medical Investigation*, **52**, 297-299 (2005).
- Xiangli Liu and Hiroshi Chuman, "Determination of solute lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)", *Journal of Medical Investigation*, **52**, 293-294, (2005).
- Takashi Kinoshita, Zsolt Lepp, and Hiroshi Chuman, "Construction of a novel database for flavonoids", *Journal of Medical Investigation*, **52**, 291-292 (2005).

- Takashi Kinoshita, Zsolt Lepp, and Hiroshi Chuman, "Approach to novel functional foods for stress control 1. Toward structure–activity relationship and data mining of food compounds by chemoinformatics", *Journal of Medical Investigation*, **52**, 240–241 (2006).
- Kazuto Sato, Hiroshi Chuman, and Seiichiro Ten-no, "Comparative Study on Solvation Free Energy Expressions in Reference Interaction Site Model Integral Equation Theory", *J. Phys. Chem. B*, **109**, 17290–17295 (2005).
- Xiangli Liu, Hideji Tanaka, Aiko Yamauchi, Bernard Testa, and Hiroshi Chuman, "Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography: Influence of 1-octanol in the mobile phase", *J. Chromatogr. A* **1091**, 51–59 (2005).
- Zsolt Lepp and Hiroshi Chuman, "Connecting Traditional QSAR and Molecular Simulations of Papain Hydrolysis–Importance of Charge Transfer", *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **13**, 3093–3105 (2005).
- Hiroshi Chuman *et al.*, "Drug Discovery Using Grid Technology" (Chapter 12), in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers" (Elsevier, 2006), in press.
- Ammar Ghaibeh, Mikio Sasaki, Eiko Nakata Doolin, Kumiko Sakamoto, Hiroshi Chuman, and Aiko Yamauchi, "Using Computational Intelligence Methods In A Web-Based Drug Safety Information Community", *Complex Medical Engineering* (Springer-Verlag, 2006), in press.
- Aiko Yamauchi and Hiroshi Chuman, "Data Mining Approach on Clinical/Pharmaceutical Information accumulated in the Drug Safety Information Community", *Complex Medical Engineering* (Springer-Verlag, 2006), in press.
- Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, A. Kato, S. Tanaka, K. Kitaura and T. Nakano, "A Configuration Analysis for Fragment Interaction" *Chem. Phys. Lett.*, **410**, 247–253 (2005).
- K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, A. Kato, T. Nakano and S. Tanaka "Intra- and Intermolecular Interactions Between Cyclic-AMP Receptor Protein and DNA: Ab initio Fragment Molecular Orbital Study" *J. Comp. Chem.*, **27**, 948–960 (2006).
- Yuji Mochizuki, Takeshi Ishikawa, Kiyoshi Tanaka, Hiroaki Tokiwa, Tatsuya Nakano, and Shigenori Tanaka: "Dynamic polarizability calculation with fragment molecular orbital scheme", *Chem. Phys. Lett.* **418** (2006) 418.
- "Fragment molecular orbital calculations on large scale systems containing heavy metal atom", Takeshi Ishikawa, Yuji Mochizuki, Tatsuya Nakano, Shinji Amari, Hirotoshi Mori, Hiroaki Honda, Takatoshi Fujita, Hiroaki Tokiwa, Shigenori Tanaka, Yuto Komeiji, Kaori Fukuzawa, Kiyoshi Tanaka, and Eisaku Miyoshi, *Chem. Phys. Lett.*, submitted.
- Yuji Mochizuki, Katsumi Yamashita, Tatsuya Nakano, Takeshi Ishikawa, Shinji Amari,

- Katsunori Segawa, Tadashi Murase, Hiroaki Tokiwa, Minoru Sakurai, and Kiyoshi Tanaka, "A parallelized integral-direct CIS(D) method with multilayer fragment molecular orbital scheme", *J. Chem. Phys.*, submitted.
- Kiyoshi Tanaka, Yuji Mochizuki, Takeshi Ishikawa, Hidemi Terashima, and Hiroaki Tokiwa, "An efficient algorithm for parallel processing of a spin-adapted full configuration interaction", *J. Chem. Phys.*, submitted.
 - Keiko Yamamoto, Daijiro Abe, Nobuko Yoshimoto, Mihwa Choi, Kenji Yamagishi, Hiroaki Tokiwa, Misato Shimizu, Misato Makishima, and Sachiko Yamada, "Vitamin D Receptor: Ligand Recognition and Allosteric Network", *Journal of Medicinal Chemistry* (2006), in press.
 - Kenji Yamagishi, Keiko Yamamoto, Sachiko Yamada and Hiroaki Tokiwa, "Vitamin D Receptor: Ligand Recognition and Allosteric Network", *Chemical Physics Letters*, submitted.
 - Kenji Yamagishi, Keiko Yamamoto, Sachiko Yamada and Hiroaki Tokiwa, "Functions of key residues in the ligand-binding pocket of vitamin D receptor: Fragment molecular orbital interfragment interaction energy analysis", *Chemical Physics Letters* (2006), in press.
 - Kenji Yamagishi, Keiko Yamamoto, Yuji Mochizuki, Tatsuya Nakano, Sachiko Yamada and Hiroaki Tokiwa, "Flexible ligand recognition of peroxisome proliferators-activated receptor- γ (PPAR- γ)", *Journal of Medicinal Chemistry*, submitted.
 - Hiroko Ieiri, Takayoshi Ishimoto, Hiroyuki Teramae and Hiroaki Tokiwa, "Conformational analysis of Glycine pentamer using an ab initio Hamiltonian Algorithm Molecular Dynamics method", *Chemical Physics Letters*, submitted.
 - E.B. Starikov, S. Tanaka, N. Kurita, Y. Sengoku, T. Natsume, and W. Wenzel, "Investigation of a Kubo-Formula-Based Approach to Estimate DNA Conductance in an Atomistic Model", *Euro. Phys. J. E* 18 (2005) pp. 437-445.
 - T. Natsume, K. Dedachi, S. Tanaka, T. Higuchi, and N. Kurita, "Charge Transfer through Double-Strand DNA and Its Base-Mismatched Ones: Theoretical Analysis Based on Semiempirical Molecular Orbital Calculations", *Chem. Phys. Lett.* 408 (2005) pp. 381-388.
 - P.W. Pan, R.J. Dickson, H.L. Gordon, S.M. Rothstein, and S. Tanaka, "Functionally-Relevant Protein Motions. Extracting Basin-Specific Collective Coordinates from Molecular Dynamics Trajectories", *J. Chem. Phys.* 122 (2005) 034904.
 - E.B. Starikov, S. Tanaka, N. Kurita, Y. Sengoku, T. Natsume, A. Quintilla, and W. Wenzel, "Ballistic Conductance for All-Atom Models of Native and Chemically Modified DNA: A Review of Kubo-Formula-Based Approach", in *Modern Methods for Theoretical*

- Physical Chemistry of Biopolymers*”, edited by E.B. Starikov, S. Tanaka, and J.P. Lewis (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006), in press.
- T. Nakano, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Amari, and S. Tanaka, “Developments and Applications of ABINIT-MP Software Based on the Fragment Molecular Orbital Method”, in *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*”, edited by E.B. Starikov, S. Tanaka, and J.P. Lewis (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006), in press.
 - D.G. Fedorov and K. Kitaura, “Theoretical Development of the Fragment Molecular Orbital (FMO) Method”, in *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*”, edited by E.B. Starikov, S. Tanaka, and J.P. Lewis (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006), in press.
 - 福澤薫、“量子化学計算でみるエストロゲン受容体と化学物質の相互作用”、バイオニクス 2005 年 7 月号, 65-67 (2005).
 - 加藤昭史、福澤薫、望月祐志、甘利真司、中野達也、“BioStation Viewer: 生体高分子の相互作用の解析と可視化”、可視化情報学会誌 2006 年 4 月号(印刷中)