

「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

神戸大学大学院人間発達環境学研究科・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

生体高分子系に関する第一原理計算を行うためのフラグメント分子軌道 (FMO) 法の開発とその実証計算を進めている。今年度プログラム開発に関しては、(1)ABINIT-MP の省メモリ化、(2)基底関数の組み込み、(3)FMO3 の実装、(4)Post-HF 法による電子相関の導入や励起状態の扱い、(5)応答法に基づく物性値算定、(6)専用 GUI システム BioStation Viewer の機能拡張等で進展があった。併せて、これらに関連する先導的・実証的な応用計算として、例えば、地球シミュレータを利用した超並列ベクトル処理によるインフルエンザ HA 抗原-抗体系に対する超大規模高速 FMO-MP2 計算の実現や FMO-MD による凝集相での求核攻撃反応の第一原理シミュレーションなどの世界最高水準の研究成果を得ることが出来た。さらに現在、MP2 gradient の実装、Bond Detached Atom および環境静電ポテンシャル近似を考慮した FMO3 の実装、周期境界条件 FMO の実装、CASSCF の稼働の確保、繰り込み補正を含む超分極率の実装、CASSCF による CYP の実証計算、MCP の FMO-MD への応用、新しい Structure Based 3D QSAR 解析法の構築、等が進展中である。

2. 研究実施内容

生体高分子系に対する効率的かつ高精度の第一原理計算を行うための、フラグメント分子軌道 (FMO) 法のプログラムならびに GUI 開発とその実証計算を進めている。

まず、FMO 計算用の ABINIT-MP プログラムの改良として、(1)省メモリ化、(2)新たな基底関数の組み込み、(3)FMO3 の実装などを行った。(1)については、ダイマー-MO のメモリ上への保存の廃止およびフラグメント内の原子軌道のインデックスと系全体の原子軌道のインデックスの変換テーブルの省メモリ化を行い、後述の地球シミュレータ 512 ノード (4096 プロセッサ) を用いたインフルエン

ザウイルスの HA (ヘマグルチニン) 抗原-抗体反応の計算を可能にした。(2)については、6-31G[†]、6-31G^{††}、6-31G*(0.25)、6-31G**(0.25,0.15)、6-311G*、および 6-311G**の組み込みを行い、DNA のスタッキングやイオン化ポテンシャルの高精度計算に対応できるようにした。(3)については、Bond Detached Atom および環境静電ポテンシャル近似の切り替えを行わない場合について、FMO3 のエネルギーおよび電荷分布の計算を可能にした。

Post-HF 法による電子相関の導入や励起状態の扱いについては、CIS(D)励起エネルギー計算法の拡張として、(a)MP2 振幅の部分再規格化と MP2 に相関から誘導される余剰緩和エネルギーを補正する PR-CIS(Ds)法の定式化と実装、(b)グリーン関数理論を採用する自己エネルギーシフトを導入した CIS(D)_{ss}法の定式化と実装、を行った。(a)の PR-CIS(Ds)を多層 FMO で用いた応用として、DsRedとその類縁種の mFruits 類を系統的に計算し、ともに実験を良く再現する結果を得た。(b)の CIS(D)_{ss}については bR (バクテリオロドプシン)の予備計算として、気相実験値として 2.0eV が実測されている単体レチナール色素に適用し、CIS(D)では 2.31eV、CIS(D)_{ss}では 2.17eV、PR-CIS(D)_{ss}では 2.06eV、と大幅に改善されることを確認した。CIS(D)系計算は、蛍ルシフェリンにも用いられ、実験による発光色調整を説明可能な良好な結果が得られた。また、(b)の機能モジュールとして実装した 2 次グリーン関数ルーチン部はイオン化エネルギーの計算に単独で使うことも可能で、モデル DNA 系の計算も始めている。自己エネルギー補正を線形応答計算にも用いると、MP2 や CC (Coupled Cluster) レベルで計算される分極率とほぼ同程度の好結果が得られることも見出しており、超分極率についてもコストを抑えつつ信頼性の高い算定を行える目処をつけた。

基底状態の相関法についても今年度は大きな進展があった。1つは、MP2 エンジンにおける DGEMM 化パスの新規導入で、地球シミュレータのようなベクトル型プロセッサを持つ超並列機上で極めて高速な処理が可能となった。地球シミュレータ上での FMO-MP2 計算の実応用としては、女性ホルモンと受容体の複合体ならびにインフルエンザウイルスの HA 抗原-抗体系を扱った。特に、後者の系は原子数 1.4 万、6-31G 基底の総数 7.8 万という世界最大規模の問題だが、4096 プロセッサを使うと僅か 53.4 分でジョブとして完了出来る超高速性を実証した。生化学的には、抗原/抗体認識における特徴部位の IFIE 解析により、インフルエンザウイルスの変異動向についての知見も明らかになっており、社会的なインパクトのある成果ともなっている(2008年4月2日新聞発表)。

相関法の2つ目の進歩は、2次摂動論の MP2 を越えた電子対間の相互作用を含む高次相関法についても新たな道筋をつけることが出来たことである。3次摂動論の MP3 計算については、積分直接処理と並列化を共に備えるエンジンはこれまでに開発された事例はなかったが、今回初めてこれを達成した。むしろ、MP3 でのテンソル縮約の主要演算処理には可能な限り DGEMM が使われている。スピン成分スケールリングを施した SCS-MP3 は経験的には QCISD(T)に匹敵する信頼性を持つとされるので、基底関数の 6-311G**系への拡張と併せることで、これまで最良とされてきた FMO-MP2/6-31G*を上回る計算が可能である。次世代の計算機環境で、メモリが 1 プロセスあたり 8GB 確保されれば、FMO-MP3/6-311G**計算がルーチン的に行えるようになるだろう。なお、MP3 エンジンの翻案・拡張により MP4(DQ)や(線形)CCD、あるいは部分 3 次グリーン関数(P3)のエンジン群も直截に実装可能である。

本 CREST プロジェクト発足時からの案件である CASSCF については、2006 年度に世界最高速の並列 CASCI エンジンを開発済みだが、2007 年度は CASCI から得られる 1,2 体密度行列と分子積分から軌道改良の SCF ステップを行う詳細定式化を行った。CASSCF に随伴する積分処理のアルゴリズムとしては、これまで我々が得意としてきている N^6 系だけでなく、プロセッサ数がリッチであれば N^6 系にも魅力があることを検討した。

また、FMO-DFT 計算を FMO-HF 計算と同程度に実行するためには、DFT 計算で新たに加わる数値積分を高速化する必要がある。我々は Krack と Koster の adaptive numerical integrator 法を採用し、エネルギー 1 次微分を ABINIT-MP プログラムに組み込んだ。FMO-DFT 計算の応用として、HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の結合エネルギー計算に応用した。この系は FMO 計算の応用例(後述参照)があり、FMO-DFT 計算との比較が容易である。B3LYP/6-31G を用いた 2 残基 1 フラグメントによる計算では、ダイマー-SCF の収束性が悪く、DIIS ルーチンを FMO-DFT 計算に最適になるように改良する必要があることがわかった。

内殻電子からの影響をモデル内殻ポテンシャル(Model Core Potential; MCP)で置き換えて価電子のみを取り扱う手法の ABINIT-MP への実装も進めている。既に、MCP の 1 電子積分計算のルーチンを組み込み、MCP を使用した実際の大規模計算などが行われ、また、MCP の 1 電子積分についての勾配計算ルーチンについても式の定式化とそのコード化が完了している。今年度は、生体分子系で重要な水素結合や π - π スタッキング相互作用が MCP 法により精度よく表すことが出来るかどうかについての基礎研究を優先して行なった。その結果、MCP 法が他の有効内殻ポテンシャル(ECP)法に比較して優れた精度を持つことを確認出来た。さらに、Sc から Zn の第一遷移金属元素について高精度の相対論的 MCP を開発し、その計算精度を検証した。第二遷移金属元素および第三遷移金属元素についても新たな高精度の相対論的 MCP を開発した。

プログラム関係では、ABINIT-MP とは別に新システム(名称 PRIME)を開発したことも、今年度の成果として特記すべきである。PRIME は次世代の FMO 計算を目指したシステムで、プログラムのデータフローとメモリ管理の構造が ABINIT-MP に比べて改善されている他、cc-pVQZ 等の球面調和型の高質基底関数を自由にインプットして使うことが出来る。また、モノマー-SCC 計算も数倍に加速されている。現時点では、相関計算として MP2 の I モードと局在 MP2(局所分散相互作用の解析用の FILM)が実装されているのみだが、次年度以降、これまで開発してきた CIS(D)系、MP2-IJ モード/MP3 などのエンジンを順次導入していく予定である。

ABINIT-MP/PEACH 連動による FMO-MD 関係の成果については、水和凝集相でのメチルジアゾニウムイオンの S_N2 反応の第一原理シミュレーションを行い、反応の素過程が単純な協奏的求核攻撃的なものだけでなく、やや段階的な様相を持つものもあることを示した。これらの反応は、分子構造パラメータの変動だけでなく、水とイオン間の電荷移動量の変化によっても追跡出来ることが CAFI(フラグメント間相互作用配置解析)によって明らかにされた。このメチルジアゾニウムイオンのシミュレーションでは反応経路の多様性を調べるため一切の拘束を掛けないダイナミクスとしたが、拘束力学の Blue Moon 法についても 2007 年度に PEACH に導入されており、メンシュトキン反応を試験的に解析した。この反応の自由エネルギープロフィールを真空中と水中で比較した結

果、生成物が水和で安定化することで遷移状態が反応側に移動する、いわゆるハモンドシフトが再現された。これは従来の様々な近似レベルの計算方法でも得られていた結果であるが、一方、それだけでなく、遷移状態の構造が水中ではややルーズになるアンチハモンドシフトも見られた。FMO-MD ではコンフォメーション変化に対応してフラグメントを自動的に切り替えることが必要だが、これも、特別なプログラムを利用することで解決した (dynamic fragmentation)。これらの実装により、explicit water による水溶液中の低分子化合物を、full ab initio の HF/6-31G(*)レベルで、数 ps から数 10 ps 程度の FMO-MD 計算を行い、その状態をサンプルしたり、化学反応を追跡したりすることが可能になった。水和分子の励起エネルギー評価のための FMO-MD と多層 FMO-CIS(D)の連携計算では、2006 年度のホルムアルデヒドよりも水素結合ポイントの多いシトシンのシミュレーションを行い、シトシン水溶液の励起スペクトルと類似したエネルギー分布を得ることが出来ている。さらに、これらの FMO-MD を経路積分のサンプリングに用いて核量子効果を取り入れる FMO-PIMD 法のコード開発も行い、水分子クラスターで良好な結果が得られている。

また、FMO 法によってポリペプチドや蛋白質全体の静電場を計算し、それを再現するような原子電荷 (ESP 電荷) を決定する手法の開発も行った。従来は残基毎に決定されている分子力場中の原子電荷との比較を行い、その特徴と有用性について検証した。こうして決定された原子電荷を用いた MD 計算も試験的に進めている。

FMO 計算用の専用ビューア BioStation Viewer の開発に関しては、ABINIT-MP による計算前のプリ処理機能として、構造最適化に用いる分子間相互作用力場 (eXtended Universal Force Field; XUFF) の改良を行った。修正電荷平衡 (Modified QEq; MQEq) 法の計算パラメータの扱いにおいて、従来の Rappe-Goddard の方法の他に、Pearson による方法、原子毎に最適化したパラメータを利用する方法、原子のタイプ毎に最適化したパラメータを利用する方法の 3 種類を追加した。また、水素結合の影響の補正、vdW 力の距離によるカットオフの補正、計算可能な原子種の追加を行い、力場レベルでの構造最適化機能の適用範囲を拡張した。一方、ABINIT-MP による計算後のポスト処理機能としては、本プロジェクトで新規に開発された IFIE-MAP や FILM の計算結果の可視化機能を開発した。フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) を 2 次元マップで表示する IEFIE-MAP 表示機能では相互作用情報を網羅的に可視化することができ、残基・塩基単位の詳細な解析に役立つと考えられる。FILM 可視化機能では、局在化 MP2 法 (LMP2) の計算結果として出力される、フラグメントペア毎の局在化軌道間の相互作用エネルギー分布を等値面で表示する機能、エネルギーMAP 表示機能、および選択された軌道ペア間の相関エネルギー表示機能を開発した。表示するフラグメント、軌道の選択、等値面の属性等を GUI 上で設定することができる。

BioStation Viewer の新機能を用い、生体系での実証計算を行った。IFIE-MAP 機能を用いて、DNA と cAMP 受容蛋白質 (CRP) との複合体の網羅的な相互作用解析を行ったところ、 α ヘリックスや β シートなどの蛋白質の 2 次構造や DNA の二重らせん構造が特徴的なパターンとして現れることがわかり、分子内の 2 次構造と安定性の評価に役立つばかりでなく、複合体形成による分子内・分子間の安定性の変化を容易に可視化して考察できることが示された。また、FILM 機能を用いて、エストロゲン受容体とリガンドとの軌道相互作用解析を行い、リガンドの疎水基部分と周囲の疎水

性アミノ酸残基との CH- π 、 π - π 相互作用の可視化と定量化を行った。昨年度までに開発した IFIE 解析や CAFI 解析と組み合わせることによって、受容体-リガンド相互作用の電子的な描像を定量的に明らかにできることが示された。

応用計算としてはさらに、HIV-1 プロテアーゼおよび亜鉛を活性中心に含む脱炭酸酵素等とそれぞれの一連の阻害剤との複合体の解析を進め、以下のことを明らかにした。

1. 阻害剤と蛋白質間の結合自由エネルギー変化が阻害剤と蛋白質中のアミノ酸残基の相互作用エネルギー(IFIE)の総和と阻害剤の結合前後の水和接触表面積変化で良好に表されること。
2. 阻害剤と各アミノ酸残基の相互作用エネルギーは結合前後の原子電荷の差から定義した各アミノ酸残基の電荷移動量と線形関係にあること。
3. HIV-1 プロテアーゼおよび脱炭酸酵素の一連の阻害剤についての電荷移動量の主成分解析を行い、活性中心近傍の特定アミノ酸残基→阻害剤→特定アミノ酸残基の電荷移動経路の存在を定量的に明らかにした。この結果は、HIV-1 プロテアーゼ-阻害剤系等で今までに示唆されていた電子の流れについての”push-pull mechanism”を支持するものである。

上記の結果は従来の古典的 QSAR 解析の結果を電子・原子レベルから解釈したものであり、当初の目標の一つである”Structure Based 3D QSAR”の構築への目途がついた。

薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) と基質・阻害剤との相互作用については、情報科学的判別解析法 Support Vector Machine を用いた構造-活性パターン相関解析および QSAR 解析に加え、モデル分子を用いた量子化学的解析も行った。近接したスピン状態間の相対安定性と阻害剤の結合性の評価を行い、FMO 法による全系の電子状態計算に向けた参照データを構築した。

応用計算としてはさらに、核内受容体 RXR のリガンド誘起相互作用、インフルエンザウイルスの HA 蛋白質と宿主細胞表面の糖鎖との相互作用、RNA とその結合蛋白質の相互作用などの解析を行い、実験と対応する定量的な議論が可能であることが示された。

3. 研究実施体制

(1)「神戸大学」グループ

①研究者名: 田中 成典(神戸大学大学院人間発達環境学研究科)

②研究項目

- ・研究全体の統括
- ・生体系の応用計算

(2)「国立医薬品食品衛生研究所」グループ

①研究者名: 中野 達也(国立医薬品食品衛生研究所安全情報部)

②研究項目

- ・三体項の導入と多層化による FMO 法の拡張

(3)「産業技術総合研究所」グループ

①研究者名:古明地 勇人(産業技術総合研究所計算科学部門)

②研究項目

・FMO-MD の実装と応用

(4)「九州大学」グループ

①研究者名:三好 永作(九州大学総合理工学研究院)

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

(5)「筑波大学」グループ

①研究者名:守橋 健二(筑波大学大学院数理物質科学研究科)

②研究項目

・密度汎関数(DFT)法の組み込み

(6)「徳島大学」グループ

①研究者名:中馬 寛(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

②研究項目

・生体系の応用計算:FMO 等による新しい構造生物学の構築と創薬への応用

(7)「みずほ情報総研」グループ

①研究者名:福澤 薫(みずほ情報総研サイエンスソリューション研究部)

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

(8)「立教大学」グループ

①研究者名:望月 祐志(立教大学理学部)

②研究項目

・新規 FMO 計算手法の開発とその応用

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- (1) Y. Mochizuki, K. Yamashita, T. Murase, T. Nakano, K. Fukuzawa, K. Takematsu, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Large Scale FMO-MP2 Calculations on a Massively Parallel-Vector Computer", *Chem. Phys. Lett.*, in press.
- (2) T. Iwata, K. Fukuzawa, K. Nakajima, S. Aida-Hyugaji, Y. Mochizuki, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Theoretical Analysis of Binding Specificity of Influenza Viral Hemagglutinin to Avian and Human Receptors Based on the Fragment Molecular Orbital Method", *Comput. Biol. Chem.*, in press.
- (3) A.H. Sadewa, T.H. Sasongko, Gunadi, M.J. Lee, K. Daikoku, A. Yamamoto, T. Yamasaki, S. Tanaka, M. Matsuo, and H. Nishio, "Germ-Line Mutation of KCNQ2, p.R213W, in a Japanese Family with Benign Familial Neonatal Convulsion", *Pediatrics Intern.*, 50 (2008) pp. 167-171.
- (4) B.M.B. VanSchouwen, H. L. Gordon, S. M. Rothstein, Y. Komeiji, K. Fukuzawa, and S. Tanaka, "Water-Mediated Interactions in the CRP-cAMP-DNA Complex: Does Water Mediate Sequence-Specific Binding at the DNA Primary-Kink Site ?", *Comput. Biol. Chem.*, in press.
- (5) H. Ogawa, M. Nakano, H. Watanabe, E.B. Starikov, S.M. Rothstein, and S. Tanaka, "Molecular Dynamics Simulation Study on the Structural Stabilities of Polyglutamine Peptides", *Comput. Biol. Chem.* 32 (2008) pp. 102-110.
- (6) M. Ito, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, "Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Molecular Interactions between Liganded Retinoid X Receptor and Its Coactivator. Part II: Influence of Mutations in Transcriptional Activation Function 2 Activating Domain Core on the Molecular Interactions", *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) pp. 1986-1998.
- (7) E.B. Starikov, I. Panas, Y. Mochizuki, S. Tanaka, Y. Luo, and H. Agren, "On Fluorescence Mechanism of Green Fluorescent Protein", *Mod. Phys. Lett. B*, in press.
- (8) S. Tanaka, "Derivation of Extremely Slow Dynamics of Protein Motion Based on Entropy Invariance", *Phys. Lett. A* 372 (2008) pp. 1280-1282.
- (9) H. Watanabe, T. Enomoto, and S. Tanaka, "Ab Initio Study of Molecular Interactions in Higher Plant and *Galdieria Partita* Rubiscos with the Fragment Molecular Orbital Method", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361 (2007) pp. 367-372.
- (10) Y. Okiyama, H. Watanabe, K. Fukuzawa, T. Nakano, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, S. Tanaka, and K. Ebina, "Application of the Fragment Molecular Orbital Method for Determination of Atomic Charges on Polypeptides", *Chem. Phys. Lett.* 449 (2007) pp. 329-335.

- (11) S. Nakajima, K. Nakajima, E. Nobusawa, J. Zhao, S. Tanaka, and K. Fukuzawa, "Comparison of Epitope Structures of H3HAs through Protein Modeling of Influenza A Virus Hemagglutinin: Mechanism for Selection of Antigenic Variants in the Presence of a Monoclonal Antibody", *Microbiol. Immunol.* 51 (2007) pp. 1179–1187.
- (12) I. Kurisaki, K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, J. Imada, A. Chmielewski, S.M. Rothstein, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Visualization Analysis of Inter-Fragment Interaction Energies of CRP-cAMP-DNA Complex Based on the Fragment Molecular Orbital Method", *Biophys. Chem.* 130 (2007) pp. 1–9.
- (13) T. Watanabe, Y. Inadomi, K. Fukuzawa, T. Nakano, S. Tanaka, L. Nilsson, and U. Nagashima, "DNA and Estrogen Receptor Interaction Revealed by Fragment Molecular Orbital Calculations", *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) pp. 9621–9627.
- (14) R. Maezono, H. Watanabe, S. Tanaka, M.D. Towler, and R.J. Needs, "Fragmentation Method Combined with Quantum Monte Carlo Calculations", *J. Phys. Soc. Jpn.* 76 No.6 (2007) 064301.
- (15) T. Ishikawa, Y. Mochizuki, S. Amari, T. Nakano, H. Tokiwa, S. Tanaka, and K. Tanaka, "Fragment Interaction Analysis Based on Local MP2", *Theor. Chem. Acc.*, 118 (2007) pp. 937–945.
- (16) R. Maezono, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Ab Initio Biomolecular Calculations Using Quantum Monte Carlo Combined with the Fragment Molecular Orbital Method", in *"Advances in Quantum Monte Carlo"*, edited by J.B. Anderson and S.M. Rothstein (ACS Symposium Series 953, Oxford University Press, U.S.A., 2007) pp. 141–146.
- (17) Y. Mochizuki and K. Tanaka, "Modification for spin-adapted version of configuration interaction singles with perturbative doubles", *Chem. Phys. Lett.*, 443 (2007) 389–397.
- (18) N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, and K. Tanaka, "Multi-reference calculations of nitric oxide dimer", *Chem. Phys. Lett.*, 451 (2008) 31–36.
- (19) Y. Mochizuki, "A practical use of self-energy shift for the description of orbital relaxation", *Chem. Phys. Lett.*, 453 (2008) 109–116.
- (20) M. Sato, H. Yamataka, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, and T. Nakano, "How does an S_N2 reaction take place in solution? Full ab initio MD simulations for the hydrolysis of the methyl diazonium ion", *J. Amer. Chem. Soc.*, 130 (2008) 2396–2397.
- (21) B. Fischer, K. Fukuzawa and W. Wenzel, "Receptor Specific Scoring Functions Derived from Quantum Chemical Models Improve Affinity Estimates for In-Silico Drug Discovery", *Proteins, Structure, Function and Bioinformatics*, 70 (2008) 1264–1273.
- (22) Y. Komeiji, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, "Change in a protein's electronic structure induced by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study of ubiquitin", *J. Comput. Chem.* 28 (2007) 1750–1762.

- (23) Y. Komeiji, "Implementation of the blue moon ensemble method", *CBI J.* 7 (2007) 12–23.
- (24) D. Itokawa, T. Nishioka, J. Fukushima, T. Yasuda, A. Yamauchi, H. Chuman, "Quantitative Structure – Activity Relationship Study of Binding Affinity of Azole Compounds with CYP2B and CYP3A", *QSAR Comb. Sci.*, 26(7), 828–836, 2007.
- (25) K. Sakamoto, A. Yamauchi, M. Sasaki, H. Chuman, "A Structural Similarity Evaluation by SimScore in a Teratogenicity Information Sharing System", *J. Comp. Chem. Jpn.*, 6(2), 117–122, 2007.
- (26) 山内あい子、坂本久美子、中田栄子、佐々木幹夫、谷真琴、中馬寛:「医薬品安全性情報コミュニティ・データベースシステム:妊娠と薬に関する安全性情報の共有に向けて」, *情報管理*, 50(3), 2007.
- (27) M. Ochiai, T. Kaneaki, N. Tada, K. Miyamoto, H. Chuman, M. Shiro, S. Hayashi, W. Nakanishi, "A New Type of Imido Group Donor: Synthesis and Characterization of Sulfonylimino-13-bromane that Acts as a Nitrenoid in the Aziridination of Olefins at Room Temperature under Metal-free Conditions", *J. Am. Chem. Soc.*, 129(43), 12938–12939, 2007.
- (28) N. Okazaki, R. Asano, T. Kinoshita, H. Chuman, "Simple computational models of type I / type II cells in Fas signaling-induced apoptosis", *J. Theor. Biol.*, 250(4), 621–633, 2008.
- (29) T. Yoshida, K. Yamagishi, H. Chuman, "QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 PR Inhibitors Based on Full Electronic Calculation of Their Complex with HIV-1 PR", *QSAR Comb. Sci.*, in press.
- (30) D. Itokawa, A. Yamauchi, H. Chuman, "Quantitative Structure–Activity Relationship for Inhibition of CYP2B6 and CYP3A4 by Azole Compounds – Comparison with Their Binding Affinity", *QSAR Comb. Sci.*, in press.
- (31) H. Chuman, "Toward basic understanding of the partition coefficient log P and its application in QSAR", *SAR and QSAR in Environmental Research*, in press.
- (32) M. Gajewski, J. Tuszynski, H. Mori, E. Miyoshi, and M. Klobukowski, "DFT studies of the electronic structure and geometry of 18-crown-6, hexaaza [18] annulene, and their complexes with cations of the heavier alkali and alkaline earth metals", *Inorganica Chimica Acta*, in press (2008).
- (33) Y. Osanai, M. S. Mon, T. Noro, H. Mori, H. Nakashima, M. Klobukowski, and E. Miyoshi, "Revised Model Core Potentials for First Row Transition Metal Atoms from Sc to Zn", *Chem. Phys. Lett.*, 452, pp.210–214 (2008).
- (34) T. Zeng, Z. Jamshidi, H. Mori, E. Miyoshi, and M. Klobukowski, "Electron affinities of heavier phosphoryl and thiophosphoryl halides APX₃ (A = O, S and X = Br and I)", *J. Comput. Chem.*, 28, pp.2027–2033 (2007).
- (35) H. Anjima, S. Tsukamoto, H. Mori, M. Mine, M. Klobukowski, and E. Miyoshi, Revised

- Model Core Potentials of s-block Elements”, J. Comput. Chem., 28, pp.2424-2430 (2007).
- (36) H. Mori and E. Miyoshi, “Possibility of Molecular Switch with Controlled Hydrogen Bond: Electronic and Vibrational Spectra of [Co(2,2'-biimidazole)(C₆H₄O₂)(NH₃)₂]²⁺”, Bull. Chem. Soc. Jpn, 80 (2007) 1335-1340.

(2) 特許出願

平成 19 年度国内特許出願件数： 0件 (CREST 研究期間累積件数： 2件)