

「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

生体分子系に対する大規模かつ高精度の第一原理計算を可能とするフラグメント分子軌道 (FMO) 法に基づくプログラム開発と実証計算を進めている。プロジェクト開始後4年を経過し、これまでに得られた様々な成果をまとめていくフェーズへと差し掛かっている。平成 20 年度は、プログラム開発関係では、FMO-MP2 法の改良ならびに MP3 法の開発、FMO3 法によるエネルギーおよびエネルギー微分ルーチンの実装、2 次グリーン関数(GF2)並列化エンジンの開発、DFT エネルギー微分の計算ルーチンの実装、連続多重極展開(CMM)の導入による Dimer-ES 近似計算の高速化、遷移金属元素に対する相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)の開発、FMO-MD 法の動的フラグメント分割アルゴリズムの改良、FMO-ESP 原子電荷計算法の確立、専用 GUI システム BioStation Viewer の機能拡張などで進展があった。また、応用計算関係では、mFruits 類・ルシフェラーゼ・ルシフェリン系の電子遷移エネルギーの評価、DNA 断片の軌道エネルギーと励起エネルギーの解析、インフルエンザ HA 抗原-抗体系の超大規模計算の実行と変異予測、新しい定量的構造活性相関(QSAR)解析法の構築、MCP 法の1電子積分およびその勾配計算ルーチンの実装による水素結合や $\pi$ - $\pi$ スタッキング相互作用の解析および3価ランタニドイオン水溶液系への適用などを行った。また、2008 年 10 月に公開シンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」を開催した。

## 2. 研究実施内容(文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

### 【プログラム開発関係】

前年度から継続して、FMO-MP2 計算の IJ バッチ駆動モードのエンジンに行列-行列型の高速演算ライブラリである DGEMM を積分変換に利用するパスを追加した。この改良は、地球シミュレータ等のベクトル型プロセッサでの実行に極めて効果的だが、最近の Intel 系チップでの加速にも有効である。地球シミュレータ上での FMO-MP2/6-31G 計算のベンチマークでは、最多 4096 プロセッサまでを使って 4 種の蛋白質をテストし[4]、その中で最大の系であるインフルエンザ HA 抗原-抗体複合系(原子数約 1.4 万、基底数約 7.8 万)に対して僅か 53.4 分でジョブが完了するという

超高速性を実証した。この成果をプレス発表(4月1日付)し、日経産業新聞など4紙の掲載を受ける反響を得た。平成20年度下期にこのHA抗原-抗体系で基底関数を6-31G\*(総数は12.1万)とした計算を神戸大のオプテロン16プロセッサで試みたところ22.7日で完走し、世界最大級の相関計算がPCクラスタで実行可能という実用性の高さを示すことが出来た[36]。

さらに今年度の進展として、MP2を超えて電子対間の相互作用を考慮するMP3の並列化エンジンを開発した。このエンジンでは、いわゆる外部軌道交換演算子(EEO)の構築を基底関数積分から直接行うようにしているが、このEEO技法はより高度な近似にあたるCCSDやMP4でも直接に利用することが可能である。もちろん、MP3での積分変換にも上記MP2と同様にDGEMMを導入しているが、さらに分子軌道添字の作業テンソル量の縮約も全てDGEMM化しており、高速実行が可能となっている。タイミング例としては、HIV-1プロテアーゼ+ロピナビルのFMO-MP2/6-31G\*計算がCore2の16プロセッサで1.5日に対し、同条件でのMP3計算が8.4倍の12.6日で済む。さらに平成20年度末の時点で、3電子励起補正を含むCCSD(T)、QCISD(T)、ならびにMP4(SDTQ)までのプロトタイプングを終えており、CCDとQCISDについては平成21年度内に本実装を行いたい。ここで、EEO処理の他には、大次元配列となる2電子励起振幅ベクトルと残差ベクトルのハンドリングをメモリと物理ディスク(SSDないしHDD)とで統合的に扱える仮想ファイルシステムの構築がポイントとなると考えている。

MP2相関密度も応用計算でよく使われる機能だが、仮想軌道の添字を3つ持つ積分変換を行うために大きな蛋白質では計算時間が大きくなってしまふのが難点であった。そこで、EEO技法を一部転用して、このコストの高い変換を回避する新しい相関密度エンジンをMP3エンジンに続けて開発した。また、旧エンジンでは密度要素の計算をベクトル間の内積で書くDDOTで処理していたところを全てDGEMM化した。この新密度エンジンのHIV-1系でのCore2マシンでのベンチマークでは、旧エンジンが6.9日なのに対して新エンジンでは3.3日であり、2倍以上の加速が得られている。さらに、この新アルゴリズムに基づき、平成20年度下期にはMP2エネルギー微分エンジンを開発した。MP2微分では、相関密度の計算の際に応答要素を決めるCPHFを精確に解く必要がある他、エネルギー荷重密度も別途計算する必要があり、処理としてはかなり複雑化するが、凍結内殻の扱いも含めて並列ファイルレスに実装することができ、動作確認を行った。MP2エネルギー微分は、3体化FMO(FMO3)と連携の下でFMO-MDシミュレーションに用いられる予定であり、差分相関効果が利くイオン系の反応解析の定量化が可能になる。また、部分構造最適化と組み合わせて、ファーマコフォアやクロモフォアといった活性領域のPDB構造をリファインすることも出来る。計算時間の節約のためには、フラグメントダイマーの計算ではCPHFを反復無しで2次の近似とすることも妥当であろう。今後、MP2エネルギー微分を活用した種々の応用計算の展開が期待できる。FMO3-HFエネルギー微分は実装済みであり、MP2エネルギー微分についても平成20年度末に完成したので、平成21年度に本格的な応用計算に投入したい。

さらに相関計算では、平成20年度前期に2次グリーン関数(GF2)の並列化エンジンが利用可能となった[12]。GF2には経験的ではあるが定量性を高めるスケール補正も導入されており、無機分子系に最適化されていた既存のpGW2に対して有機分子中心に独自の最適化計算を行って新しいスケールパラメータを決定した。また、CIS(D)における緩和エネルギー項の繰込み補正に用いてCIS(D)<sub>SS(2)</sub>として使うことも出来る[32]が、このアプローチは基底状態での近接縮退が比較的大きな系でも良好な結果を得るのに役立つ。例えばシトシン分子単体の最低 $\pi\pi^*$ 励起

エネルギー評価の場合、6-31G\*基底を使った計算では元の CIS(D)では 5.04eV となって実験値の 4.5-4.6eV と比べて差があるが、MP2 振幅の部分再規格化と自己エネルギーを補正する PR-CIS(D)<sub>SS(2)</sub>では 4.51eV となる。また、ハンガリーのグループとの共同研究で MP2 に GF2 の繰込み補正を施す試みも進めており、中性系の場合には CCSD に近い相関エネルギーが得られることも分かってきており、今後は水クラスター系や生体分子系でのチェックに移行する予定である。

FMO 計算を行う ABINIT-MP プログラムへの DFT ルーチンの組み込みについては、数値積分の高速化と DFT エネルギー1 次微分の計算ルーチンの実装を行い、FMO-DFT 計算による構造最適化を可能にした。性能評価のために、DNA ポリメラーゼの酵素活性ならびに HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の結合エネルギーの解析を行った。

その他のプログラム関係の活動では、連続多重極展開(CMM)の導入による Dimer-ES 近似計算の高速化で進展があった。CMM によって、このステップの計算時間はほぼ半減され、精度劣化も 0.1kJ/mol 以下に保持されていた。時間の短縮としては、200 残基程度の蛋白質を 12 ないし 16 コア程度のマシンで実行すると 10 時間超になる。平成 20 年度下期の段階で CMM をさらに環境静電ポテンシャル(ESP)に用いる拡張も進めている。また、FMO 計算全体のスループットを上げる次の方策として、最近注目を集めているコレスキー分解についての調査も開始した。コレスキー分解では展開基底をどう取るかが精度維持に重要なファクターだが、FMO の文脈ではさらにモノマーとダイマーの間で一貫性を保持することも考慮しなくてはならない。なお、完全多配置型展開の SCF(CASSCF)については、CASSCF 計算後の相関導入で size-consistency を満たす 2 次摂動の調査を進め、ハンガリーのグループが提唱している SC2-MCPT-2 が有望なレシピの1つであることが分かった。

ダイナミクス関係では、FMO-MD 法の動的フラグメント分割アルゴリズムを改良し、さらに FMO3 を導入して、汎用性と精度を向上させた[14]。また、FMO 計算の結果を基に半古典的な力場(MM/MD)計算を行うための原子の ESP 電荷の計算法を確立した[1]。さらに、経路積分分子動力学(PIMD)法を FMO 法と組み合わせて原子核の量子効果を取り入れる手法に関しても基礎的な検討を行った。

専用 GUI システム BioStation Viewer の機能拡張に関しては、IFIE MAP 表示機能の拡張(部分マトリクス表示、DNA の塩基とバックボーンのソート機能、3次元構造に基づくマップ表示機能、HF・各種 MP2 エネルギーの表示切替機能)に加え、電荷分布表示機能、dipole moment 表示機能、ペプチド dendrimer の分割機能の開発を行った。

#### 【応用計算関係】

平成 20 年度の応用計算としては、珊瑚由来の赤色蛍光蛋白質 DsRed から改変された mFruits 類の電子遷移エネルギーの評価がまず挙げられる[26]。方法は多層 FMO 近似の下で、高次補正を含む PR-CIS(Ds)をクロモフォアに対して適用するもので、計算で得られた励起エネルギーは 0.1eV 以内の精度で実験値を再現した。計算コストは、16 コアの Core2 マシンでは 1 構造で 3 日で済む。また、クロモフォアでのカラーチューニングの様相も IFIE (フラグメント間相互作用エネルギー)によって解析することが出来た。同様の手法をホタルの生物発光を司るルシフェラーゼールシフェリン系にも適用し、やはり実験値を再現する良好な結果を得た[10,33]。

さらに、DNA 断片の荷電状態に対して、軌道エネルギーと励起エネルギーを GF2 と CIS(D)計

算を使って系統的に解析・検討した。これにより、これまでのようにリン酸部分を負イオン状態のままとするモデリングでは軌道エネルギーを直に反映する物理量の評価に問題があることが分かったが、逆に中性化を適切に行えば良好な算定が可能であることも確かめられた。

以前の解析で FMO 法の有効性を示したインフルエンザ HA 系に関しては、MP2/6-31G\*法を用いた抗原-抗体系の超大規模計算を実行し、得られた IFIE と赤血球凝集反応実験の結果を組み合わせることで、HA 蛋白質の将来の変異予測が可能となることを示すことができた[36]。

また、創薬への応用として、一連の阻害剤とそれらの標的蛋白質複合体の分子動力学(MD)計算による立体構造に基づいて FMO 計算を行い、その結果得られるエネルギーや電子密度変化を説明変数とする新しい定量的構造活性相関(QSAR)解析法を構築した。この方法を HIV-1 プロテアーゼ[17]と脱炭酸酵素等の阻害剤-蛋白質複合体系に適用し、その有用性を検証した。これらの解析を通じ、電荷移動が阻害剤-蛋白質の相互作用に大きな寄与をし、相互作用エネルギーと強い相関をもつ電荷移動のパターンが存在することを定量的に明らかにすることができた。また、古典的 QSAR 解析においてしばしば用いられる電子的パラメータ  $\sigma$  も電荷移動量の線形結合で良好に表現でき、新しい QSAR 解析と古典的 QSAR との対応関係を定量的に確認できた。さらに、FKBP 系における各種リガンド分子の結合エネルギー解析や、ガンの分子標的薬として注目されているチロシンキナーゼ(EGFR)阻害剤に関するホウ素化合物に着目した阻害剤の設計等も行った。核内受容体[3,9]、チトクローム P450 に対する解析も引き続き進めている。

本プロジェクトでは、重原子を含む分子系を手軽に計算するためのモデル内殻ポテンシャル(Model Core Potential;MCP)法の1電子積分およびその勾配計算ルーチンの実装も進めているが、本年度は、生体分子系で重要な水素結合や  $\pi$   $\pi$  スタッキング相互作用を MCP 法により精度良く表すことが出来るかどうかについての基礎研究と3価ランタニドイオン( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$ など)水溶液の大規模モデリングを行なう前の先行計算を行なった。その結果、MCP 法が他の有効電荷ポテンシャル(ECP)法に比較して優れた精度を持つことを確認できた。さらに、ScからZnの第一遷移金属元素、YからCdの第二遷移金属元素および第三遷移金属元素について相対論的 MCPを開発し、開発した MCP が高精度の計算結果を再現することを確かめた[20]。

FMO-MD 法に関連する応用では、ブルームーン法と組み合わせて、explicit solvent 中でのメソシトキン反応の自由エネルギー計算を行い、妥当な結果を得た[14]。さらに、FMO-MD 法の動的フラグメント分割アルゴリズムの改良を行い、これらを用いてアンモニアとホルムアルデヒドの反応を解析したが、現行の2体FMOとHFレベルでの計算ではなかなか良好な結果が得られず、MP2とFMO3を導入する必要性が明らかとなった。また、フッ化水素クラスターについての応用計算で、プロトンの添加により水素結合ネットワークの形成パターンが全く変わることが明らかになってきた。プロトン種は計算前は $[\text{FH}_2]^+$ と予想していたが、実際にやってみると $[\text{F}_2\text{H}_3]^+$ と考える方が妥当な結果が出てきており、超強酸中でのプロトン移動についての初期知見として興味深い。

### 3. 研究実施体制

#### (1)「神戸大学」グループ

①研究分担グループ長：田中 成典(神戸大学大学院教授)

②研究項目

研究全体の統括  
プリポスト機能の開発  
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研究分担グループ長：中野 達也(国立医薬品食品衛生研究所主任研究官)

②研究項目

FMO 法の周期境界条件ならびに三体項近似への拡張

(3)「産業技術総合研究所」グループ

①研究分担グループ長：古明地 勇人(産業技術総合研究所主任研究員)

②研究項目

FMO-MD の実装と応用

(4)「九州大学」グループ

①研究分担グループ長：三好 永作(九州大学総合理工学研究院教授)

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

(5)「筑波大学」グループ

①研究分担グループ長：守橋 健二(筑波大学大学院教授)

②研究項目

密度汎関数(DFT)法のFMO法への組み込み

(6)「徳島大学」グループ

①研究分担グループ長：中馬 寛(徳島大学大学院 教授)

②研究項目

生体系の応用計算：FMO法等による新しい構造生物学の構築と創薬への応用

(7)「立教大学」グループ

①研究分担グループ長：望月 祐志(立教大学 准教授)

②研究項目

新規FMO計算手法の開発とその応用

(8)「お茶の水女子大学」グループ

①研究分担グループ長：森 寛敏(お茶の水女子大学 特任助教)

②研究項目

モデル内殻ポテンシャル(MCP)法に基づく生体分子・凝集系のモデリング

#### 4. 研究成果の発表等

##### (1) 論文発表 (原著論文)

1. Y. Okiyama, H. Watanabe, K. Fukuzawa, T. Nakano, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, K. Ebina, and S. Tanaka, "Application of the Fragment Molecular Orbital Method for Determination of Atomic Charges on Polypeptides. II. Toward an Improvement of Force Fields Used for Classical Molecular Dynamics Simulations," *Chem. Phys. Lett.* **467** (2009) pp. 417-423.
2. T. Ishikawa, Y. Mochizuki, S. Amari, T. Nakano, S. Tanaka, and K. Tanaka, "An Application of Fragment Interaction Analysis Based on Local MP2", *Chem. Phys. Lett.* **463** (2008) pp. 189-194.
3. M. Ito, K. Fukuzawa, T. Ishikawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, "Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study of Molecular Interactions in Liganded Retinoid X Receptor: Specification of Residues Associated with Ligand Inducible Information Transmission", *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) pp. 12081-12094.
4. 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.* **457** (2008) pp. 396-403.
5. 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.* **32** (2008) pp. 198-211.
6. 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.
7. 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.* **32** (2008) pp. 149-158.
8. 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.
9. 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.
10. 田上歩、石橋延裕、加藤太一郎、田口尚貴、望月祐志、渡邊博文、伊藤三香、田中成典：フラグメント分子軌道法によるホタルルシフェラーゼの発光特性に関する理論的研究、*J. Comput. Aided Chem.* **9** (2008) pp. 47-54.
  11. N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, and K. Tanaka, “Multi-reference calculations of nitric oxide dimer”, *Chem. Phys. Lett.* **451** (2008) 31-36.
  12. Y. Mochizuki, “A practical use of self-energy shift for the description of orbital relaxation”, *Chem. Phys. Lett.* **453** (2008) 109-116.
  13. M. Sato, H. Yamataka, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, and T. Nakano, “How does an S<sub>N</sub>2 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.
  14. Y. Komeiji, T. Ishikawa, Y. Mochizuki, H. Yamataka, and T. Nakano, “Fragment Molecular Orbital method based Molecular Dynamics (FMO-MD) as a simulator for chemical reactions in explicit solvation”, *J. Comp. Chem.* **30** (2009) 40-50.
  15. N. Okazaki, R. Asano, T. Kinoshita, and H. Chuman, “Simple computational models of type I / type II cells in Fas signaling-induced apoptosis”, *J. Theor. Biol.* **250** (2008) 621-633.
  16. H. Chuman, “Toward basic understanding of the partition coefficient log P and its application in QSAR”, *SAR QSAR Environ. Res.* **19** (2008) 71-79.
  17. T. Yoshida, K. Yamagishi, and H. Chuman, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 PR Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex with HIV-1 PR”, *QSAR Comb. Sci.* **27** (2008) 694-703.
  18. Y. Shiba, T. Kinoshita, H. Chuman, Y. Taketani, E. Takeda, Y. Kato, M. Naito, K. Kawabata, A. Ishisaka, J. Terao, and Y. Kawai, “Flavonoids as Substrates and Inhibitors of Myeloperoxidase : Molecular Actions of Aglycone and Metabolites”, *Chem. Res. Toxicol.* **21** (2008) 1600-1609.
  19. H. Mori and E. Miyoshi, “Photo-induced State-Conversion Mechanism of an Optical Durable Molecular Memory with Controlled Hydrogen Bond: A Spin-Orbit CI Study of [Co(2,2'-biimidazole)(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81** (2008) pp.235-240.
  20. Y. Osanai, T. Noro, H. Mori, H. Nakashima, M. S. Mon, M. Klobukowski, and E. Miyoshi, “Revised Model Core Potentials for First Transition Metal Atoms from Sc to Zn”, *Chem. Phys. Lett.* **452** (2008) pp.210-214.
  21. 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* **361** (2008) pp.2166-2171.
22. Y. Hikosaka, T. Aoto, K. Ito, Y. Terasaka, R. Hirayama, and E. Miyoshi, “Threshold photoelectron spectroscopy on inner-valence ionic states of NO”, *J. Chem. Phys.* **128** (2008) 044320-1-6.
  23. Y. Kataoka, D. Paul, H. Miyake, T. Yaita, E. Miyoshi, H. Mori, S. Tsukamoto, H. Tatewaki, S. Shinoda, and H. Tsukube, “Experimental and Theoretical Approaches Toward Anion-responsive Tripode- Lanthanide Complexes: Mixed Donor Ligand Effects on Highly Coordinated Complexation and Luminescence Sensing Profiles”, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 5258-5266.
  24. Ma San Mon, Hirotohi Mori, and Eisaku Miyoshi, “Theoretical study of low-lying electronic states of Mn<sub>2</sub> using a newly developed relativistic model core potential”, *Chem. Phys. Lett.* **462** (2008) 23-26.
  25. M. Nakano, H. Watanabe, E.B. Starikov, S.M. Rothstein, and S. Tanaka, “Mutation Effects on Structural Stability of Polyglutamine Peptides by Molecular Dynamics Simulation”, *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.* **1** (2009) 21-29.
  26. N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, K. Fukuzawa, T. Ishikawa, M. Sakurai, and S. Tanaka, “Fragment Molecular Orbital Calculations on Red Fluorescent Proteins (DsRed and mFruits)”, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 1153-1161.
  27. Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, and D. G. Fedorov, “Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD), a quantum simulation tool for large molecular systems”, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **898** (2009) 2-7.
  28. K. Aoki, S. Tanaka, and T. Nakano, “Molecular Geometry-Dependent Atomic Charge Calculation with Modified Charge Equilibration Method”, *Chem-Bio Informatics J.* **9** (2009) pp. 30-40.
  29. T. Watanabe, Y. Inadomi, H. Umeda, K. Fukuzawa, S. Tanaka, T. Nakano, and U. Nagashima, “Fragment Molecular Orbital (FMO) and FMO-MO Calculations of DNA: Accuracy Validation of Energy and Interfragment Interaction Energy”, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, in press.
  30. T. Yoshida, T. Fujita, and H. Chuman, “Novel Quantitative Structure-Activity Studies of HIV-1 Protease Inhibitors of the Cyclic Urea Type Using Descriptors Derived from Molecular Dynamics and Molecular Orbital Calculations”, *Current Computer-Aided Drug Design*, in press.
  31. 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.
  32. Y. Mochizuki, “Application of Dyson-corrected second-order perturbation

- theories”, Chem. Phys. Lett. 472 (2009) pp. 143-148.
33. A. Tagami, N. Ishibashi, D. Kato, N. Taguchi, Y. Mochizuki, H. Watanabe, M. Ito, S. Tanaka, “Ab Initio Quantum-Chemical Study on Emission Spectra of Bioluminescent Luciferases by Fragment Molecular Orbital Method”, Chem. Phys. Lett. 472 (2009) pp. 118-123.
  34. T. Nakamura, A. Yamaguchi, H. Kondo, H. Watanabe, T. Kurihara, N. Esaki, S. Hirono, and S. Tanaka, “Roles of K151 and D180 in L-2-Haloacid Dehalogenase from *Pseudomonas* sp. YL: Analysis by Molecular Dynamics and Ab Initio Fragment Molecular Orbital Calculations”, J. Comput. Chem., in press.
  35. 栗崎以久男、渡邊博文、田中成典：計算機シミュレーションを用いた RNA 結合タンパク質 Pumilio の RNA 結合様式の研究、J. Comput. Chem. Jpn., in press.
  36. K. Takematsu, K. Fukuzawa, K. Omagari, S. Nakajima, K. Nakajima, Y. Mochizuki, T. Nakano, H. Watanabe, and S. Tanaka, “Possibility of Mutation Prediction of Influenza Hemagglutinin by Combination of Hemadsorption Experiment and Quantum Chemical Calculation for Antibody Binding”, J. Phys. Chem. B, in press.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数：0 件（CREST 研究期間累積件数：2 件）