

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「シミュレーション技術の革新と  
実用化基盤の構築」  
研究課題「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」

## 研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成22年3月

研究代表者: 田中 成典  
(神戸大学大学院工学研究科、教授)

## § 1 研究実施の概要

タンパク質や核酸等の電子状態をフラグメント分割により高速・高精度で計算できる極めて有用な手法であるフラグメント分子軌道(Fragment Molecular Orbital; FMO)法に基づく生体分子計算システムの構築を進めた。応用の現場でも活用できる実用的なシミュレーション技術として提供するために、①Post-HF(Hartree-Fock)法による電子相関の導入や重元素・励起状態・ダイナミクスの取り扱い、応答法による物性値の算定などのプログラム開発、②大規模計算のためのプリポストGUI機能の開発、③医療・創薬・ナノテク分野等における先導的・実証的な応用計算の遂行、の3つのアプローチを軸として複合的に展開し、生体分子系の第一原理計算という基礎科学としての点でも、その高速性と精度において世界最先端の研究成果を得ることができた。

本プロジェクトでは、電子相関と励起状態の扱いに関する様々なプログラムを、作業ファイルを一切用いない積分駆動型の独自の並列対応アルゴリズムに基づいて開発し、オリジナルプログラムABINIT-MPXに組み込む研究開発を行った。電子相関の記述は当初はMP2レベルであったが、プロジェクトの最終段階ではMP4やCCSDといった高次の取り扱いまで実装することができた。また、演算処理でもHPC向けチップで性能を出しやすい行列積型のDGEMMを導入するなどの改良を行い、地球シミュレータ上でFMO-MP2計算の超高速実行を達成した。また、密度汎関数(DFT)法やCASSCF法、量子モンテカルロ法をFMO法と結合するコード開発も行った。一方、励起状態に関しては、CIS(D)法に加え、ある種の繰込み補正を施す新しいアプローチを提案し、一連の赤色蛍光タンパク質の電子遷移エネルギーの算定等でその有効性を例示した。なお、領域分割法に対応したFMO法の拡張である多層FMO法の開発は、こういったタンパク質の高精度励起状態計算を可能とした。溶媒の影響の考慮については、水分子等を露わに量子化学計算に取り入れる方法とともに、Poisson-Boltzmann方程式と組み合わせるimplicitな取り扱いに関する開発も行った。

また、コストパフォーマンスの点から三体項まで考慮したFMO3法によるエネルギー計算およびエネルギー勾配計算機能の開発を行い、ナトリウムイオン水和系等でその有効性を確認した。さらに、MP2エネルギー勾配エンジンをABINIT-MPXに組み込み、電子相関を考慮した構造最適化やFMO-MD計算を可能とした。後者は水和凝集相等における第一原理分子動力学シミュレーションの有効な方法論と位置づけられ、また、周期境界条件(PBC)の必要性が明らかとなったことから、PBC-FMO法に関する理論的な検討も進めた。さらに、化学反応の進行による自由エネルギー変化を計算できるようにブルームーン法を導入し、また、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なため、動的フラグメント化アルゴリズムを開発実装することで、この問題を解決した。これらの実装により、水溶液中の低分子化合物に対する、ピコ秒オーダーの第一原理FMO-MD計算を行うことが可能になり、実際にホルムアルデヒドのコンフォメーションサンプリング、メチルジアゾニウムイオン加水分解反応、メンシュトキン反応などのシミュレーションを行い、良好な結果を得ることができた。加えて、水素などの軽い原子核の量子効果を経路積分(PI)法により考慮するFMO-PIMD法やFMO計算で得られた静電ポテンシャルを再現する生体分子内の原子電荷決定法の開発等も行った。

ところで、計算精度を落とさずに不必要な電子を計算対象から外すために、内殻電子からの影響をモデル内殻ポテンシャル(MCP)で置き換えて価電子のみを取り扱うことが可能である。MCP法は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できるため、良い精度の計算が保証されている。また、重原子では相対論的効果が無視できず、さらに、生体分子の動的挙動を調べるにはエネルギー勾配計算を行うことが必要である。そこで、FMO計算で遷移金属等の重元素を取り扱う「相対論的MCP法」とそのエネルギー微分法をABINIT-MPXに実装した。

専用可視化システムBioStation Viewerの開発では、FMO計算のプレ処理として、PDB(Protein Data Bank)構造データをダウンロードしてから、タンパク質や低分子化合物の構造編集や水素原子付加、構造最適化などのモデリングを行い、ABINIT-MPX入力データを作成するまでの一連の作業を画面上で簡単に行うことを可能とした。また、フラグメント間相互作用を記述するIFIE mapやFILM等、FMO法独自の解析手法に対する可視化機能を充実させ、直観的に使いやすいGUIシ

システムを構築した。

応用計算では、核内受容体、DNA・RNA タンパク質複合体、EGFR チロシキナーゼ、インフルエンザウイルスHAタンパク質、ポリグルタミン、光合成タンパク質等の重要な系に対してFMO計算を実行した。電子相関を含む高精度法とIFIE、CAFI、FILM等の解析手法を組み合わせ可視化することで、医薬品候補物質と受容体や酵素との相互作用を含む分子認識、転写制御、インフルエンザの感染等の生命現象の解明に向けた、分子機構の定量的な理解が深まった。さらに、HIV-1-プロテアーゼ等のタンパク質とその阻害剤については、これまでに古典的定量的構造活性相関(QSAR)解析、MD法、分子軌道法等による分子科学計算解析がすでに報告されている。本プロジェクトでは、次世代の創薬応用を念頭に置き、タンパク質-阻害剤複合体「まるごと」の電子状態解析が可能なFMO法を用い、構造類似の一連の阻害剤とその標的タンパク質との複合体についての解析結果と自由エネルギー変化の線形則を組み合わせること(FMO-QSAR法)により、従来得ることが困難であったタンパク質-阻害剤の詳細な結合メカニズムの解析を行った。

今後は、実験とのより密接な対応が得られる計算システム、ならびにインハウスのPCクラスと次世代スパコンの両方で効率的な計算が実行できるシステムの構築を目指して、ソフトウェアのさらなる改良を進めていく。プログラム等成果の公開も適宜行っていく予定である。

## § 2 研究構想

### (1) 当初の研究構想

FMO計算手法の高精度・高機能化に向けて、オリジナルプログラム ABINIT-MPX ならびに BioStation Viewer を中心とした開発・改良を進めることを構想した。電子相関の記述に関しては、HF(Hartree-Fock)-SCF 単一配置を参照する MP(Moeller-Plesset)摂動系の相関法に加え、多配置参照の相関法の出発点となる CASSCF の実装を行う予定であった。後者については、鉄イオンを活性中心に持つポルフィリンを含む CYP(チトクローム P450)を扱い、生体内での薬物代謝の初期過程の問題を電子論的に解明することを意図したものであった。また、基底状態だけでなく励起状態の遷移エネルギーの評価、ならびに分極率に代表される物性値の算定等についても計画に含めていた。そのための分極率等の計算に必要な原子軌道積分ルーチンの開発も行うこととした。さらに、密度汎関数(DFT)法とFMO法の結合を意図し、種々の交換相関汎関数の組み合わせにより、B3LYPを初めとする各種DFT計算をABINIT-MPXプログラムで実行可能にすることも計画した。生体高分子系へのFMO-DFT計算の本格的な実用化に向けて、数値積分グリッドの改良と並列化処理効率の向上により、高速化・高精度化の実現を目指した。

従来のFMO計算は二体項までの展開を考慮した、いわゆるFMO2法が用いられることがほとんどであったが、本プロジェクトでは、三体項まで考慮したFMO3法によるエネルギー計算およびエネルギー勾配計算機能の開発を行い、計算時間の増加を抑えながら、FMO法の計算精度の大幅な向上を図ることとした。また、領域分割法に対応したFMO法の拡張である多層FMO(MLFMO)法の開発を行い、タンパク質の励起状態計算や、ファーマコフォアの電子相関を考慮した高精度計算を行うための基盤を提供することを計画した。

生体分子系の機能の解析には動的な記述も必要であるため、本プロジェクト開始時に開発されたばかりであったFMO-MD(分子動力学)法を、実用レベルに持っていくことを目標とした。具体的には、HF/6-31G以上の基底・計算レベルで、フラグメントの自動切替機能、自由エネルギー計算機能の導入を計画した。また、プログラムやアルゴリズムの開発と平行して、水溶液中の低分子化合物の反応シミュレーションなどを行い、FMO-MDの実用性を実証することを念頭においた。

さらに、モデル内殻ポテンシャル(MCP)の1電子積分をABINIT-MPXシステムへ実装し、相対論的MCP-FMO計算を可能とするとともに、MCPの1電子積分についての勾配計算ルーチンを付加することも合わせて行い、FMO計算の適用性を重い原子を含む系にまで高めることを考えた。また、現存する各元素のMCPパラメータの実装も計画した。

ユーザビリティの向上を考えた大規模FMO計算のためのプリポスト機能の開発としては、ABINIT-MPXの専用可視化システムBioStation Viewerを拡張し、大規模分子の表示や分子の編

集機能を開発することとした。また、ドッキング解析ソフトウェア BioStation Dock をタンパク質-タンパク質ドッキング解析用に拡張することにより、複合体構造未知のタンパク質に対しても FMO 計算を行うための初期構造を与える機能を開発することを計画した。

生体系への応用計算に関しては、核内受容体、酵素反応、薬物代謝酵素 CYP 等、創薬や構造生物学にとって重要な問題に関する FMO 計算を行い、FMO 法の有用性を実証するとともに、これらの分子メカニズムを解明することを目指した。創薬関連では、HIV-プロテアーゼやアンジオテンシン変換酵素などの金属を含有する、薬剤の標的として興味あるタンパク質の立体構造が知られていないため、これらのタンパク質とその阻害剤との複合体の分子科学計算・シミュレーションによる解析を行うことを構想した。また、以上と関連した情報科学的アプローチや阻害剤の分配係数評価やアゾール化合物等とその標的タンパク質の結合活性測定等の実験的アプローチもあわせて行うことを計画した。

## (2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

HF 単一参照の電子相関については、プロジェクト後期より、さらなる精度向上を目指して電子対間の相互作用を含む高次近似の標準法である CCSD までの実装を目指すこととした。これにより、MP4(SDQ) や QCISD は CCSD の省略形として計算できるため、ABINIT-MPX での相関法のバリエーションは米欧のプログラム並みとなる。さらに、FMO 法を一層高速化するために、コレスキー分解に基づいた積分近似法の開発を行うこととした。また、凝集系の非経験的モデリング手法として第一原理分子動力学法 (FMO-MD) の推進も行い、MP2 エネルギー微分により定量性の向上を狙った。この MP2 エネルギー勾配エンジンを ABINIT-MPX に組み込むことで、電子相関を考慮した構造最適化やダイナミクス計算が可能となる。加えて、周期境界条件 (PBC) FMO 法の必要性が明らかとなったことから、PBC-FMO 法について理論的な定式化を行い、プログラムの開発を行うこととした。なお、水を含んだ系に対する自動フラグメント化アルゴリズムの検討中に、従来の FMO2 法では精度が低く、FMO3 法が必要であることが判明し、開発を加速した。さらに、経路積分法に基づき核量子効果を取り入れる試みにも着手した。また、FMO 計算の結果から古典分子動力学 (MD) 計算で用いられる力場中の原子電荷を改良する手法の開発も行うこととした。

電子相関に関しては、量子モンテカルロ (QMC) 法を FMO 法と結合する試みにも着手した。一方、DFT 計算は DNA 塩基間にみられるような van der Waals (vdW) 相互作用を正しく評価しない欠点があるため、vdW 補正項を DFT 計算に導入することで改善を目指した。具体的には、B3LYP のような主要な交換相関汎関数系に vdW 補正項を加えた DFT-D 計算を ABINIT-MPX プログラムで実行可能とすることを試みた。

MCP 法に関しては、当初は現存する MCP パラメータの実装のみを考えたが、現存する MCP パラメータの欠点、即ち、励起状態に対しては必ずしも良い精度を保証しないことなどが明らかとなり、そのために、より高精度の MCP パラメータを開発することを目指すこととした。なお、プロジェクト終盤より、新たにお茶の水女子大学グループが開発に加わった。本グループは、本 CREST プロジェクト始動時には設置されていなかったグループだが、グループ長の森特任助教は九州大学グループから独立した若手研究者 (プロジェクト発足時は博士課程学生) であることに触れておきたい。お茶の水女子大グループでは、九州大学で開発してきた MCP 法を基盤に、重元素含有系の動力学シミュレーションを実施するための MCP 解析的エネルギー勾配法 (MCPgrd) の実装を行った。現在、MCPgrd の ABINIT-MPX への最終実装が進められている。

大規模計算のためのプリポスト機能の開発については、FMO 法に関する新規の理論や解析手法の開発に伴って、それら FMO 法独自の計算結果の可視化 (IFIE map や FILM 等) に力を入れることにし、実用性を向上させた。また、FMO 計算のための前処理機能を充実させ、構造の公開データ (Protein Data Bank) のダウンロードから ABINIT-MPX 入力ファイル作成までの全ての段階を BioStation Viewer を用いてできるようにすることを目指した。

生体系の応用計算に関しては、プログラムの開発に伴って、より大規模な系の高精度計

算に注力し、インフルエンザウイルス HA タンパク質や EGFR チロシンキナーゼ等、実験研究者との共同研究を通じたより実践的な問題へとシフトしていった。さらに、地球シミュレータや次世代スーパーコンピュータを意識した超大規模計算への展開も試みた。また、高精度応用計算のための基礎データの整備を目的として、三体効果、DNA、カウンターイオン等における FMO 計算精度の検証も行うこととした。結合エネルギー評価のベンチマークとして、他の研究機関と共同して、全く同じ系 (FKBP) での様々な手法の比較計算を行うことも試みた。

また、創薬に関わる実用的な面では、以下の研究項目を追加することとした。

1. FMO-IFIE・電荷移動の詳細解析によって活性に重要な役割を推定するために、分散および主成分分析を導入し、一連の薬物分子の標的タンパク質への結合自由エネルギー変化との定量的構造活性相関を検討する。
2. 金属含有タンパク質と薬物分子の相互作用解析を行うため、新たな FMO-IFIE 解析法を提案し、金属原子の役割を定量的に明らかにする。

最後に、研究成果の社会還元を積極的に進めるために、開発プログラムの公開とシンポジウムの開催、論文集の印刷等を行うこととした。

### §3 研究実施体制

(○：研究代表者または主たる共同研究者)

#### (1)「神戸大学」グループ(テーマ別)

##### ①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	田中 成典	神戸大学	教授	H16.10-H22.3
	蛭名 邦禎	神戸大学	教授	H16.10- H22.3
	渡邊 博文	神戸大学	研究補助員	H17.3-H18.3
		神戸大学	CREST 研究員	H18.4- H22.3
	Alexander Schug	神戸大学	CREST 研究員	H17.5-H17.11
	伊藤 三香	神戸大学	研究補助員	H18.4-H19.3
		神戸大学	研究員	H19.4-H20.4
	森井 俊行	神戸大学	研究補助員	H17.4-H20.3
	沖山 佳生	神戸大学	博士課程学生	H17.4-H20.3
		神戸大学	研究補助員	H20.4-H20.9
		神戸大学	CREST 研究員	H20.10-H21.3
	栗崎 以久男	神戸大学	博士課程学生	H18.4-H21.3
		神戸大学	学振研究員	H21.4- H22.3
	中野 美紀	神戸大学	博士課程(D3)	H19.4- H22.3
	鈴木 洋介	神戸大学	修士課程(D3)	H17.4- H22.3
	菊地 大輔	神戸大学	修士卒	H17.4-H19.3
	藤田 貴敏	神戸大学	博士課程(D2)	H18.4- H22.3
	岩田 達則	神戸大学	学部卒	H18.8-H19.3
	小川 肇	神戸大学	学部卒	H18.8-H19.3
	近藤 洋隆	神戸大学	博士課程(D1)	H18.8- H22.3
	英 圭	神戸大学	学部卒	H18.8-H19.3
	池田 英人	神戸大学	学部卒	H18.8-H19.3
	竹松 和友	神戸大学	修士課程(M2)	H19.3- H22.3
	石橋 延裕	神戸大学	学部卒	H19.3-H20.3
	中田 泰志	神戸大学	学部卒	H20.4- H22.3
	吉岡 彬生	神戸大学	学部生(D4)	H21.4- H22.3
	中島 捷久	名古屋市立大学	教授	H18.4- H22.3
	神沼 二眞	(株)バイオダイナミクス	代表	H16.10- H22.3
	米田 照代	新潟薬科大学	准教授	H16.10- H22.3
	高沖 英二	(株)メタ・コーポレーション・ジャパン	代表取締役社長	H16.10- H22.3
	半田 享	NEC 情報システムズ IT 基盤事業部	主任	H16.10- H22.3
	志賀 基之	日本原子力研究所	研究員	H16.10- H22.3
	大貫 敏彦	日本原子力研究所	主任研究員	H17.4- H22.3
	前園 涼	北陸先端科学技術大学院大学	講師	H17.4- H22.3
	中村 卓	長浜バイオ大学	講師	H17.4- H22.3
	Wolfgang Wenzel	カールスルーエ研究センター	教授	H17.4- H22.3
	E.B. Starikow	カールスルーエ大学	研究員	H17.4- H22.3

	Yi-Qin Gao	テキサス A&M 大学	教授	H17.4- H22.3
	N.P.E. Vermeulen	アムステルダム自由大学	教授	H17.4- H22.3
	K.A. Feenstra	アムステルダム自由大学	研究員	H17.4- H22.3
	C. Oostenbrink	アムステルダム自由大学	研究員	H17.4- H22.3
	Lennart Nilsson	カロリンスカ研究所	教授	H17.4- H22.3
	Jiri Damborsky	マサリック大学	教授	H17.4- H22.3
	Martin Klvana	マサリック大学	博士課程 (D3)	H17.4- H22.3
	Rebecca Wade	欧州分子生物学研究所	主任研究員	H17.4- H22.3
	Stuart M. Rothstein	ブロック大学	教授	H17.4- H22.3
	Bryan M.B. VanSchouwen	ブロック大学	修士課程 (M2)	H19.10- H22.3
	Qiang Cui	ウィスコンシン大学化学科	教授	H18.4- H22.3
	Lubos Mitas	ノースキャロライナ州立大学	教授	H17.4- H22.3
	Ruben Abagyan	スクリプス研究所	教授	H18.6- H22.3
	寺前 裕之	城西大学	教授	H16.11- H22.3
	日向寺 祥子	東海大学	講師	H18.7- H22.3
	渡邊 千鶴	神戸大学	教育研究補佐員	H20.4-H20.12
		東海大学	研究員	H21.1- H22.3
	杉木 真一郎	米国オークリッジ国立研究所	研究員	H16.10- H22.3
	立川 仁典	横浜市立大学	教授	H17.4- H22.3
	茂木 孝一	九州大学	助教	H17.4- H22.3
	牛尾 律子	神戸大学	研究チーム事務員	H16.12- H22.3
	前田 佐枝	神戸大学	研究補助員	H17.1-H17.3
	青山 育子	神戸大学	研究補助員	H17.4-H18.3

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(テーマ別)

①研究者名

グループリーダー	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	中野 達也	国立医薬品食品衛生研究所	主任研究官	H16.10- H22.3
	甘利 真司	東京大学	研究員	H16.10-H20.3
	吉田 弘	広島大学	助教授	H16.10-H17.1
	沖山 佳生	東京大学	研究員	H21.4- H22.3

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(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	古明地 勇人	産業技術総合研究所	主任研究員	H16.10- H22.3
	北浦 和夫	京都大学	教授	H16.10- H22.3

②研究項目

FMO-MD の実装と応用

(4)「九州大学」グループ(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	三好 永作	九州大学	教授	H16.10- H22.3
	森 寛敏	アイオア州立大学	研究員	H16.10-H20.3
	峰 雅紀	九州大学	博士卒	H18.4-H21.3
	塚本 晋也	九州大学	博士課程(D3)	H18.4- H22.3
	Ma San Mon	九州大学	博士卒	H18.4-H21.3
	村上 明德	九州大学	博士課程(D3)	H19.4- H22.3
	副島 英子	九州大学	博士課程(D3)	H19.4- H22.3
	中島 久樹	九州大学	修士卒	H19.4-H20.3
	大場 広明	九州大学	修士課程(M2)	H19.4- H22.3
	安島 英孝	九州大学	博士課程中退	H17.4-H19.3
	近藤 真之	九州大学	修士卒	H18.4-H19.3
	寺坂 元寿	九州大学	修士卒	H18.4-H19.3
	Mariusz Klobukowski	アルバータ大学	教授	H17.4- H22.3
	小田原 洋介	九州大学	修士卒	H20.4-H21.3
	藤原 崇幸	九州大学	修士卒	H20.4-H21.3
	山下 康範	九州大学	修士卒	H20.4-H21.3
	小林 潤	九州大学	修士課程(M2)	H20.4- H22.3

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(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	守橋 健二	筑波大学	教授	H16.10- H22.3
	下堂 靖代	筑波大学	博士課程	H16.10-H17.3
		筑波大学	CREST 研究員	H18.4-H19.3

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(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	中馬 寛	徳島大学	教授	H16.10- H22.3
	糸川 大祐	徳島大学	博士卒	H16.10-H20.3
	吉田 達貞	徳島大学	助教	H16.10- H22.3



	藤田 稔夫	EMIL 研究会	代表(京都大学 名誉教授)	H16.10- H22.3
	吉田 雄三	武庫川女子大学薬学部	教授	H16.10- H22.3
	青山 由利	創価大学	教授	H16.10- H22.3
	山岸 賢司	徳島大学	CREST 研究員	H18.4-H19.3
	長岡 和也	徳島大学	修士課程(M2)	H20.4- H22.3
	近藤 崇泰	徳島大学	修士課程(M2)	H20.4- H22.3
	比多岡 清司	徳島大学	修士課程(M2)	H20.4- H22.3
	宗井 陽平	徳島大学	修士課程(M1)	H21.4- H22.3
	郡 理恵	徳島大学	修士課程(M1)	H21.4- H22.3
	廣隅 公治	徳島大学	修士課程(M1)	H21.4- H22.3
	酒井 幸子	徳島大学	研究補助員	H17.4- H22.3

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)「みずほ情報総研」グループ(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	福澤 薫	みずほ情報総研	チーフコンサル タント	H16.10-H18.3
	佐藤 智之	みずほ情報総研	シニアコンサル タント	H16.10-H18.3
	加藤 昭史	みずほ情報総研	シニアコンサル タント	H16.10-H18.3
	新田 仁	みずほ情報総研	チーフコンサル タント	H17.4-H18.3

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(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	望月 祐志	立教大学	准教授	H16.10- H22.3
	田中 皓	アドバンスソフト(株)	研究主管	H16.10-H18.3
	常盤 広明	立教大学	教授	H16.11- H22.3
	山高 博	立教大学	教授	H17.4- H22.3
	Salai Cheettu Ammal	立教大学	研究補助員	H17.4-H17.7
	石川 岳志	立教大学	CREST 研究員	H17.4-H20.2
	今村 賢二	立教大学	博士卒	H17.4-H18.9
	家入 寛子	立教大学	修士卒	H17.4-H18.3
	川和田 美里	立教大学	修士卒	H17.4-H18.3
	佐藤 真	立教大学	博士課程(D2)	H18.3- H22.3
	大塚 智世	立教大学	修士卒	H18.3-H18.9
	芳野 聡哉	立教大学	修士卒	H18.3-H18.9
	田口 尚貴	立教大学	博士課程(D1)	H18.8- H22.3
	櫻井 実	東京工業大学	教授	H17.4- H22.3

	林 智彦	東京工業大学	博士課程(D1)	H20.4- H22.3
	野呂 武司	北海道大学	准教授	H17.4- H22.3
	寺島 秀美	駿河台大学	准教授	H17.4- H22.3
	西川 武志	東京工業大学	特任准教授	H21.4- H22.3
	藤原 崇幸	立教大学	博士課程(D1)	H21.4- H22.3

②研究項目

新規 FMO 計算手法の開発とその応用

(9)「お茶の水女子大学」グループ(テーマ別)

①研究者名

	氏名	所属	役職(身分)	参加時期
○	森 寛敏	お茶の水女子大学	特任助教	H20.4- H22.3
	能登 香	お茶の水女子大学	特任リサーチフェロー	H20.11- H22.3

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 研究実施内容及び成果

### 4. 1 プロジェクト統括・プリポスト機能の開発・生体系の応用計算（神戸大学・みずほ情報総研グループ）

#### (1) 研究実施内容及び成果

本プロジェクトでは、生体高分子の電子状態を高速・高精度に計算できるフラグメント分子軌道 (FMO) 法の基本ソフトウェア開発を主にオリジナルプログラム ABINIT-MP ならびにその拡張版である ABINIT-MPX を基に行った。この FMO 法のプログラム開発を軸に、FMO 計算を効果的に実行するための周辺機能 (GUI など) の充実やその有効性を検証しプログラム開発にフィードバックする応用計算も合わせて行った。

まず、FMO 法による大規模計算のためのプリポスト機能の開発について述べる。ABINIT-MPX による FMO 大規模計算の実行・解析を支援する専用可視化システムとして、分子構造の作成から計算結果の解析までに必要な機能を有する BioStation Viewer の開発を行った。プレ処理としては、(a) 分子編集、(b) 低分子化合物およびタンパク質の水素原子付加および電荷割り当て、(c) XUFF 力場による構造最適化、(d) ABINIT-MPX 入力ファイルの作成、(e) タンパク質-タンパク質ドッキングプログラム、等の機能を開発し、ポスト処理としては、(f) IFIE map の可視化、(g) FILM の可視化、(h) dipole moment および電荷分布表示、(i) FMO-MD 計算のための時系列データの表示およびビデオファイルの生成等、本プロジェクトで開発された FMO 法の新規機能に対する可視化機能を開発した。以下、詳細を述べる。

(a) 分子構造編集プログラム MOLDA の組み込みを行い、有機化合物の基本的な分子編集機能やアミノ酸残基のライブラリの利用を可能にするとともに、主鎖補完や側鎖置換等、タンパク質の計算の前処理に必要な機能を整備した (図 1 参照)。

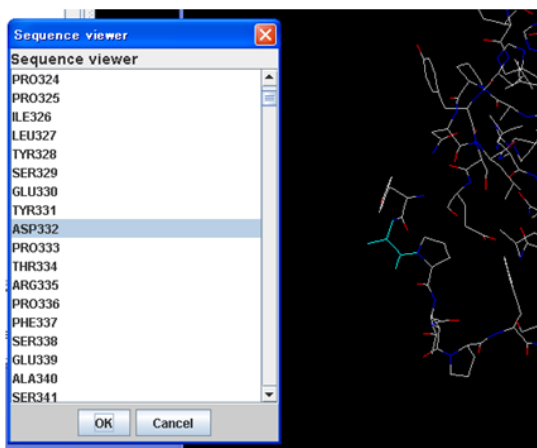
(b) 低分子化合物の水素原子付加・電荷割り当てを行うプログラム bond\_builder を改良するとともに、タンパク質の水素原子付加・電荷割り当てを行うプログラムを開発した。これにより、タンパク質と低分子化合物が 1 ファイル内に混在しているデータに対しても、プログラムが自動的にデータを認識し適切な処理を行うことが可能となった。

(c) eXtended Universal Force Field (XUFF) 力場による構造最適化機能を開発した。入出力形式として MOL2 に加えて PDB をサポートするとともに、水素原子位置のみの最適化、主鎖の固定、N 末端と C 末端の解離状態の指定、荷電アミノ酸残基やヒスチジンの荷電状態の指定が可能となった。また、1 原子単位での最適化の指定を可能にするとともに、独自の機能として 1 残基単位での最適化の指定を可能にした。

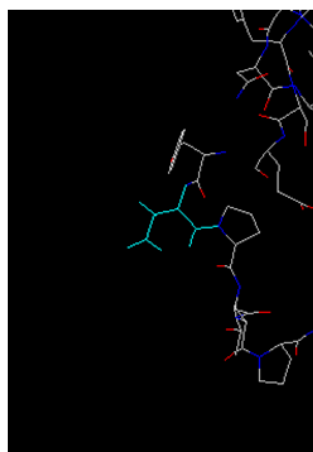
(d) 上記機能により編集した分子構造を元に、計算条件を GUI 上で指定して入力ファイルを作成する機能を開発した。特に、フラグメント分割機能を実装し、DNA やタンパク質に加えて、繰り返し単位を持つ分子の自動分割を可能にした (図 2)。

以上により、BioStation Viewer を用いて、公開されている Protein Data Bank (PDB) 等から元となる生体高分子の構造をダウンロードしてから、主鎖の補完、側鎖の補完 (アミノ酸変異)、水素付加、構造最適化などのモデリングを行い、ABINIT-MPX 用の入力データを作成するまでの一連の作業を画面上で簡単に行うことが可能となった。さらに、

(e) X 線結晶解析等で決定されたタンパク質立体構造を用いて、網羅的ドッキング手法によるタンパク質複合体初期構造を作成するための基本機能を開発した。ドッキング構造を網羅的に効率良く探索するために、タンパク質を離散的な関数によって 3 次元グリッドに投影し、相互作用面の形状の相補性を評価した。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 (16 プロセッサ使用時の並列化効率 98.4%)。酵素-阻害剤複合体と抗原-抗体複合体に計算を適用し、結合部位の予測に有用であることを示した。



ポイントミュート残基の指定



ポイントミュート後の構造

図 1. 分子編集機能（アミノ酸残基の置換）の例。

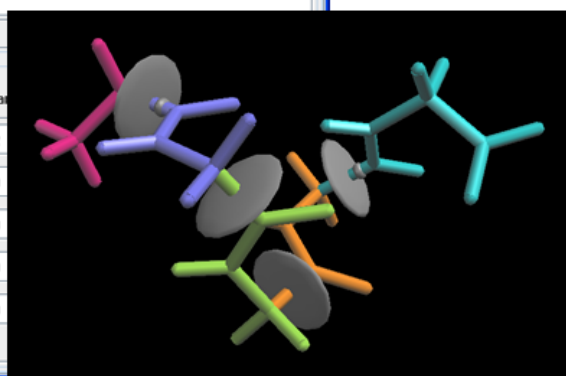
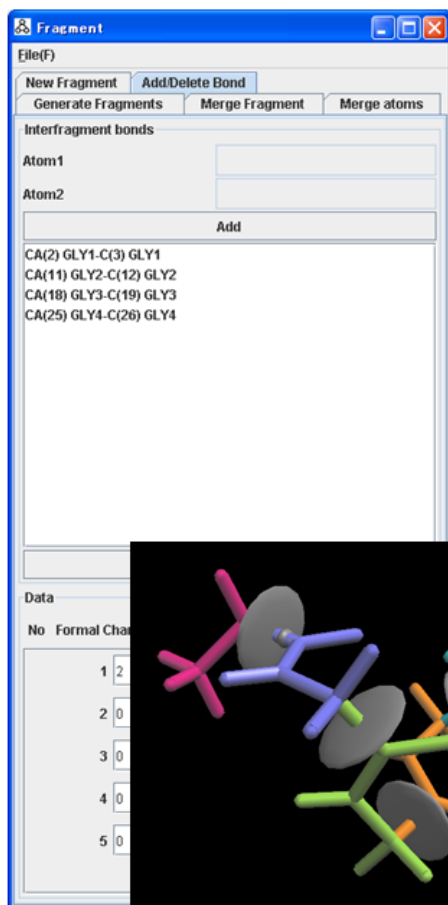


図 2. フラグメント自動分割機能によるフラグメント分割の例。

(f) 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 機能を開発した。これにより、図 3 に示すように、相互作用情報を網羅的に可視化することができる。また、distance matrix やタンパク質の 2 次構造、DNA 構造と比較表示する機能も開発した。

(g) 局在化 MP2 (LMP2) 法に基づく軌道相互作用解析 (FILM) の可視化では、LMP2 の計

算結果として出力される、フラグメントペアごと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、エネルギーマップ表示機能、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 (図 4)。

(h) dipole moment および電荷分布の表示。dipole moment の表示は、フラグメントごとに、HF、MP2 それぞれの場合の dipole moment の値を 3D 表示でベクトル表示する機能を開発した。電荷分布は、atom、fragment、residue 単位で電荷を計算し、その値に基づいた色付けを付した構造表示機能を開発した (図 5)。

(i) 動的にフラグメントの割り当てが変化する FMO-MD 計算のために、時系列データ表示、及び、そのビデオファイル生成機能も開発した。

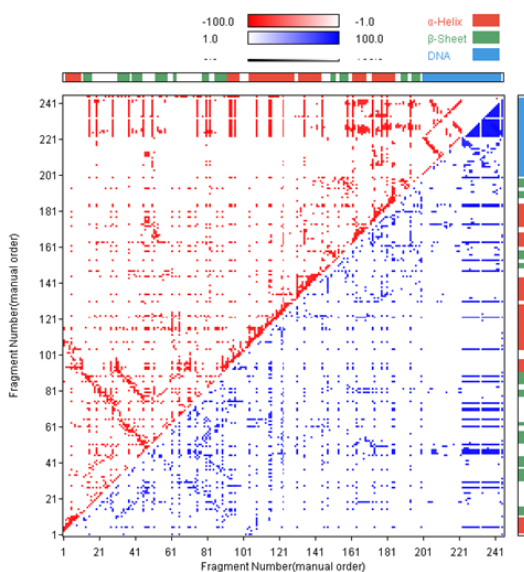


図 3. IFIE map 表示例 : DNA-CRP 複合体。

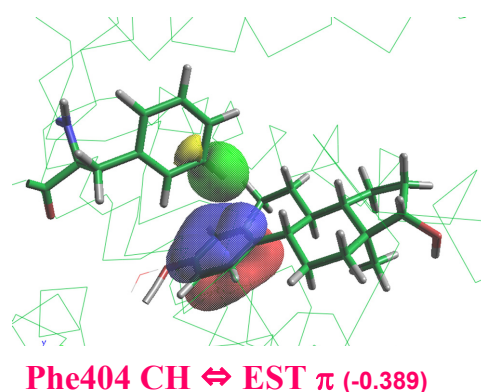


図 4. FILM 表示例 : ER(Phe404)-リガンド間の CH- $\pi$  相互作用軌道。

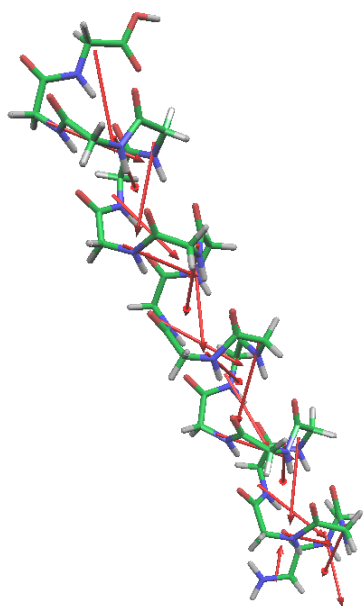


図 5. Gly20 に対する HF 計算による dipole moment の表示。

次に、これらの機能を活用した生体高分子系の応用計算について、関連ソフトウェアの開発にも触れつつ述べる。

核内受容体的一种であるエストロゲン受容体 (ER) は、リガンド依存的に転写を活性化する転写制御因子であるとともに、乳がんや骨粗しょう症などの重要な創薬ターゲットである。ER とリガンドとの結合について、IFIE、CAFI (Configuration Analysis for Fragment Interaction)、FILM 等の機能を用いて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だけでなく、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 6)。また、アゴニストおよびアンタゴニストを含む複数のリガンドを比較検討したところ、相互作用を特徴付けているアミノ酸残基は図 6 に示す残基に共通していることが明らかとなった。一方、これらの結果をもとに、古典力場のスコア関数に FMO 原子電荷 (Mulliken 電荷) を用いることで結合性の評価を行った。すると、力場計算でありながら FMO 全電子計算の結果をよく再現しており、効率のよいリガンドスクリーニングに向けた新たな展開が見出された。さらにその延長として、FMO 計算で得られる静電ポテンシャル (ESP) を精度よく再現するような ESP 電荷を生体分子系全体に対して効率的に決定する手法の開発も行った。一般に、タンパク質の古典分子動力学 (MD) 計算で用いられている力場は精度がまだ十分でないことが知られており、その中でエネルギー的な寄与が大きい原子電荷 (静電相互作用) 部分を量子化学計算に基づいて分極や電荷移動の効果も考慮しつつ決め直していくことは、今後の生体高分子シミュレーション全般に大きなインパクトを与えるものと期待される。また、FMO 計算による結合エネルギー評価の妥当性を、FKBP とリガンド分子との結合系を例にとって古典 MD や QM/MM など各種手法による自由エネルギー評価の結果との比較を通して検証する試みも行った。

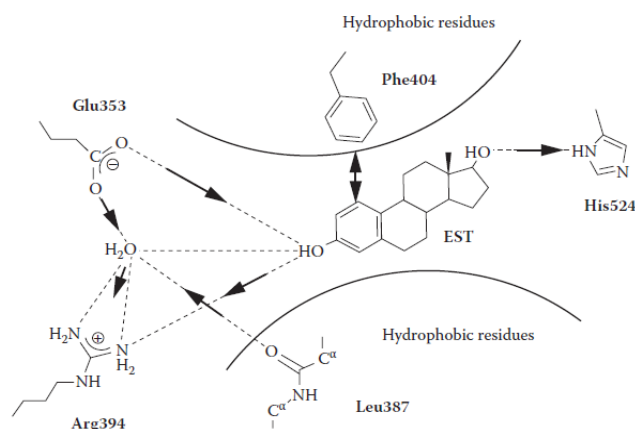


図 6. ER-リガンド間の相互作用。片矢印は電荷移動、両矢印は分散相互作用を示す。

さらに、リガンド結合の次の段階として、核内受容体的一种であるレチノイド X 受容体 (RXR) とコアクチベータとの結合を検討した。特に、転写制御過程におけるヘリックス 12 (H12) の役割に注目した。RXR、リガンド、及びコアクチベータ (SRC1) の間の FMO 相互作用 (IFIE) 解析を行った結果、RXR-SRC1 結合においては H12 と SRC1 との相互作用が主要であり、RXR から SRC1 への電荷移動も主に H12 と SRC1 の間で起こっていることを明らかにし、リガンド結合とコアクチベータ結合との間の架け橋になる H12 の重要性が明らかとなった (図 7 参照)。またアミノ酸突然変異モデルを用いて、H12 を介した電荷移動と転写活性との関連性を明らかにした。このように、これらの第一原理的な解析を通じて、核内受容体の転写制御機構の解明に向けた情報伝達の仕組みの一部が明らかとなった。なお、リガンド結合から H12 の動きへとつながる情報伝達に関しては、古典 MD と線形応答理論を組み合わせた解析も (ER 系に対して) 合わせて行った。

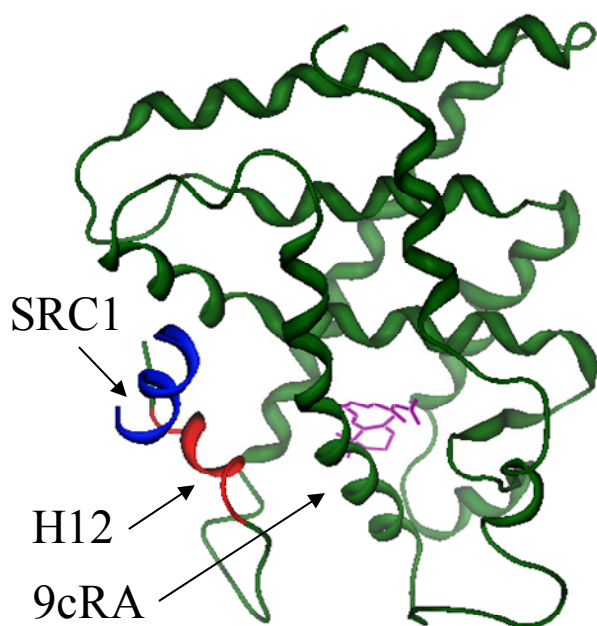


図 7. RXR とリガンド (9cRA)、コアクチベータ (SRC1) 複合体の構造。

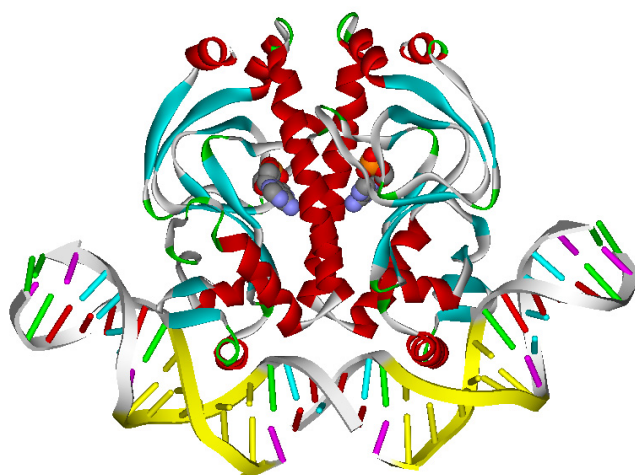


図 8. CRP-DNA 複合体の構造。

次に、cAMP 受容タンパク質 (CRP) と DNA (図 8) の分子内・分子間相互作用に関して、静電相互作用、分散相互作用、電荷移動相互作用等を詳細に解析し、タンパク質結合によって 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、電子相関を適切に考慮した高精度の量子化学的手法を用いて全系を計算することの重要性が浮き彫りとなった。また、真空中の計算に加えて、シェル水を加えた計算を行い、周囲の水が DNA-CRP 相互作用に及ぼす影響を評価した。DNA-CRP と水との相互作用は全体に広がっているが、CRP と DNA との相互作用 (内部相互作用) を見ると、相互作用エネルギーが全体的に小さくなる傾向があるものの、水分子を考慮することによる定性的な影響は見られなかった。つまり溶媒効果は生体高分子の電子状態に一定の影響を及ぼすと考えられるが、水を排除したインターフ

エイズでの複合体内部の相互作用には大きく影響しないということがわかった。

さらに、肺がんの分子標的薬となる EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の設計を行った。イレッサ等の既存薬は薬剤耐性が問題となるため、ホウ素の空軌道による配位結合に注目し、実験で合成された不可逆的阻害剤の結合性評価を行った。QM/MM (ONIOM) 法によるドッキング構造の作成と FMO 計算により、ホウ素の  $sp^3$  共有結合のターゲット残基を特定し、既存薬との結合性の違いを明らかにした (図 9)。

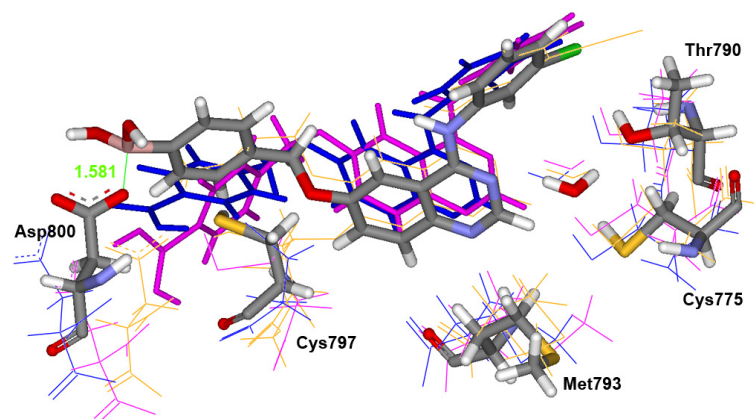


図 9. EGFR チロシンキナーゼと阻害剤とのドッキング構造。阻害剤のホウ素が周囲の Asp800 と  $sp^3$  結合している。

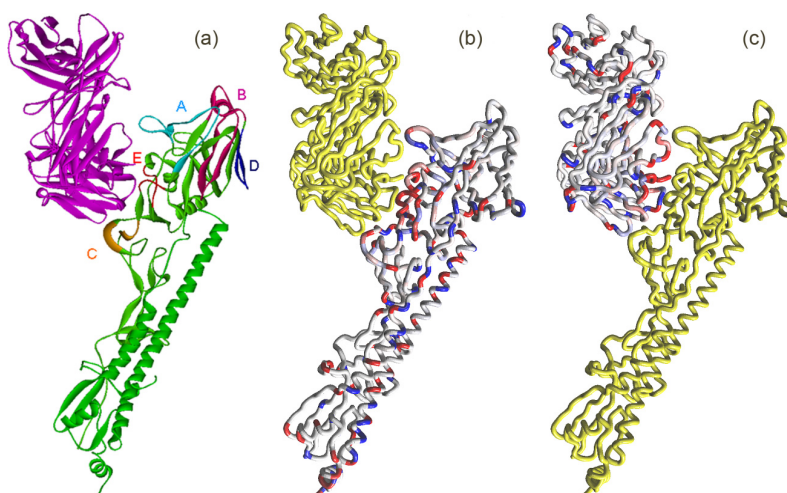


図 10. インフルエンザウイルス HA タンパク質 (H3N2 A/Aichi/2/68) と Fab 抗体との複合体。(a) HA の抗原領域 A-E と抗体 (ピンク) との位置関係、(b) 抗体と HA の各アミノ酸残基との IFIE、(c) HA と抗原の各アミノ酸残基との IFIE。

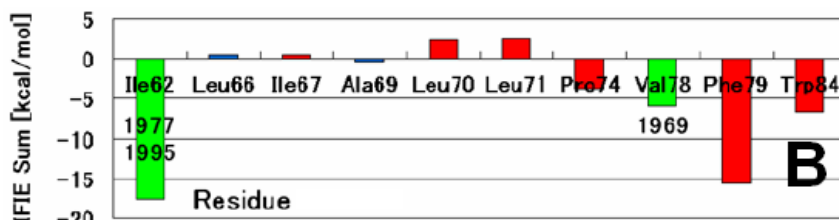


図 11. 抗原領域 E 内の疎水性アミノ酸残基と Fab 抗体との IFIE。緑・赤・青色はそれらの残基の変異が赤血球凝集反応実験で許容・非許容・データなしであることを表す。4 桁の数字は実際に変異が起きた年を示し、許容かつ IFIE が引力的である場合に变異が起きていることがわかる。



また、インフルエンザウイルスの表面タンパク質であるヘマグルチニン(HA)に関する FMO 計算も行った。ヒト型、トリ型、ブタ型のウイルスとヒト、トリ受容体との結合性解析から、ウイルスの宿主結合特異性の定量的予測と結合に重要なアミノ酸残基の特定を行った。ヒト型・トリ型の特異性に関する理論的根拠を与えるだけでなく、現在大きな社会問題となっているブタ由来の新型インフルエンザの感染メカニズムに関しても新たな知見を与えるものであった。さらに、HA に関わる抗原抗体反応において重要なアミノ酸残基を IFIE 解析により定量的に評価 (図 10) し、変異実験の結果と合わせたウイルス変異予測法を提案した。得られた結果は実際のウイルス変異の歴史と一致する (図 11) ものであり、今後のインフルエンザ研究に役立つと期待される。また、この解析は、生体高分子に対する第一原理量子化学計算としては世界最大規模のものであり、電子相関を考慮した FMO-MP2 計算が地球シミュレータ (ES) 上でかつてない短時間で遂行され、新聞数紙においてその成果が紹介された (本節末尾に新聞記事を添付)。

さらに、高精度応用計算のための基礎データの整備を目的として、DNA やカウンターイオンに関わる FMO 計算精度の検証を行った。カウンターイオンには  $\text{Na}^+$  が広く用いられており、水中の生体高分子の計算をする際には水和  $\text{Na}^+$  の取り扱いが必須である。このため、FMO 計算の基礎となるフラグメント分割のための精度検証を行った。水和  $\text{Na}^+$  を適切に扱うためには、三体効果が重要であり FMO3 レベルの計算が必要であること、 $\text{Na}^+$  を取り巻く第一層の水分子を同一フラグメントに含める必要があることなどがわかった。また、液滴モデルを用いる際の、表面の影響範囲などを調べた (図 12 参照)。DNA 塩基のフラグメント分割に関しても、分割法の精度検証を行った。なお、溶媒としての水の取り扱いについては、FMO 法の枠内で溶媒効果をポアソン-ボルツマン方程式により implicit に考慮するプログラムの開発や、水素原子などの軽い原子核の量子効果を経路積分 (Path Integral) 法によって取り入れる FMO-PIMD 法の開発・実装 (図 13 参照) 等も合わせて行った。

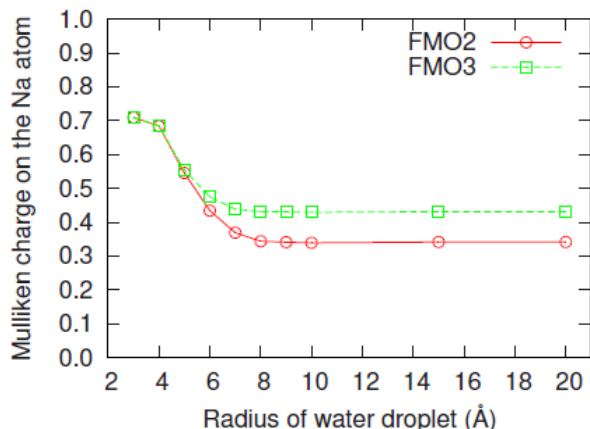


図 12.  $\text{Na}$  イオンの Mulliken 電荷を周囲の水球の半径の関数として表したもの。FMO2 および FMO3 計算の結果を比較した。

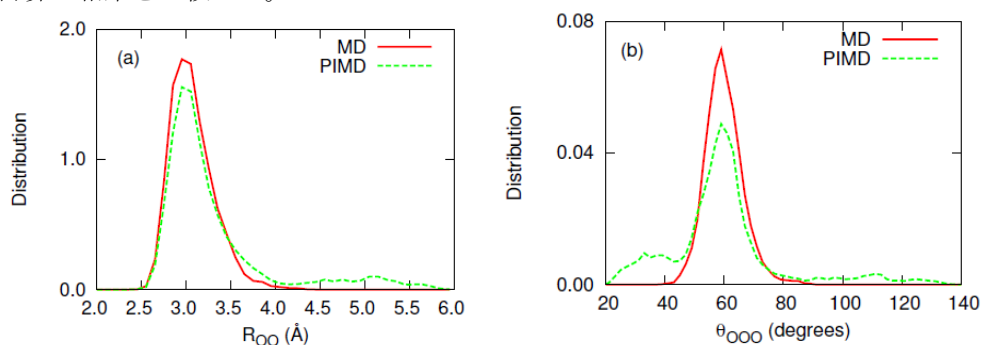


図 13. FMO-MD ならびに FMO-PIMD 計算による水 3 量体の (a) 0-0 距離、(b) 0-0-0 角度分布。

応用計算としてはこれ以外にも、RNA 結合タンパク質やハンチントン病に関係するポリグルタミン、光合成タンパク質 Rubisco、ハロ酸脱ハロゲン化酵素などの解析が FMO 法を用いて行われた。これらは主に電子的基底状態に関する解析だが、多層 FMO-CIS(D)あるいは PR-CIS(Ds)法を用いたホタルの luciferase-oxyluciferin 系 (図 14) の励起状態解析も行われ、電子相関効果を適切に取り入れることで、実験で得られている野生型ならびに変異体の発光波長を定量的に再現することに成功した。また、光合成系における電子移動やエネルギー移動などの励起ダイナミクスを FMO 法に基づき第一原理的に解析することは将来の重要な課題であるが、これについては、FMO 法で得られる情報を基にして速度定数を評価する理論的枠組の検討も進めた。

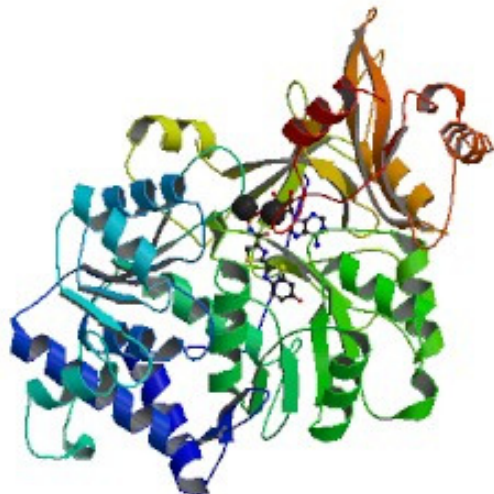


図 14. ホタル *Luciola cruciata* の発光に関わる luciferase-oxyluciferin 系の構造。

なお、電子相関の取り扱いに関しては、量子モンテカルロ (QMC) 法を FMO 法と組み合わせる FMO-QMC 法のコード開発も行っている。FMO 計算プログラム ABINIT-MP と QMC 計算プログラム CASINO (Cambridge 大学で開発) を結ぶインターフェイスを作成することで前者で得られた Hartree-Fock (HF) レベルの解から Jastrow 因子などで電子相関効果を取り入れて後者の計算を行うプロトコルを確立した。テスト計算として行ったグリシン多量体に関する結果も良好であり、より複雑な DNA 塩基スタッキングの解析が進行中である。

最後に、プロジェクト全体の統括に関わる業務としては、得られた研究成果の社会還元を積極的に進めるために、2008 年に東京でシンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」を開催したのに加え、現在、開発プログラムの公開と論文集の発行に向けた準備作業を進めている。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

ユーザーフレンドリーな FMO 計算環境を提供する BioStation Viewer では、引き続き、ABINIT-MPX の新規機能に対する GUI の開発を続け、実用的なシステムの開発に貢献する予定である。また、一般ユーザーへの公開に向けたユーザビリティの向上にもさらに力を入れて行きたい。プレ処理に関しては、編集機能により多様な生体分子に対する処理を可能とし、XUFF 力場を組み込んだことにより、タンパク質構造や低分子化合物の構造最適化機能の精度向上が期待でき、ABINIT-MPX の初期構造として適切なデータを提供することが可能となる。ポスト処理は、IFIE、FILM 等、各種相互作用解析の機能の充実により、現段階でも応用計算の解析に非常に役立つものとなっている。今後も計算エンジン側の機能追加に合わせて、解析機能を拡張し、ユーザーにとって有用な知見を得るためのツールとして提供したい。また、今後は大型計算機を用いることで、FMO-MD 計算や、古典 MD による大規

模サンプリング等が可能になると考えられ、分子ダイナミクスに関わる大量の計算結果を処理する必要がある。これらの結果のクラスタリングなどの統計処理機能も開発したいと考えている。これらの開発により、ABINIT-MPX を使用した計算結果に対する解析が、より一層使用しやすいものになり、一般ユーザーの利用者層を広げることが期待でき、研究成果の社会還元に大きく貢献することができる。

生体系の応用計算では、本プロジェクトの5年間でタンパク質、核酸 (DNA、RNA) やその複合体、金属タンパク質等に FMO 計算を適用し、生体高分子が関与する多様な生命現象に対して定量的な解析が可能であることを示してきた。このようにして、生命現象の分子メカニズムの解明や、創薬や感染症研究に役立つ多くの情報が得られた。これらの研究成果は今後も、創薬、医学、環境工学等の分野への大きな波及効果が期待できる。

#### 4. 2 新規 FMO 計算手法の開発とその応用 (立教大学・国立医薬品食品衛生研究所・産業技術総合研究所グループ)

##### (1) 研究実施内容及び成果

①電子相関・励起状態・ダイナミクス等の扱い、②相互作用解析ツールと物性値の算定、③先導的・実証的な応用計算の推進、に大別して述べる。

まず①については、プロジェクト発足前に、ファイルを一切使わず、なおかつ通信量も最小化した上で最深部をレベル 1-BLAS の DDOT と DAXPY で処理する独自の高効率アルゴリズムに基づく積分駆動型並列化 MP2 エンジンを開発したことが基礎となっている。この MP2 エンジンは相関エネルギーだけでなく 2 次の相関密度も計算できるため、相関エネルギー補正を含んだ定量的な IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy; フラグメント間相互作用エネルギー) 解析だけでなく、電荷移動の議論も MP2 レベルで行えるメリットを持っている。そして、プロジェクト中盤から後半にかけて、ループ駆動の変更と共に演算効率の高いレベル 3-BLAS の DGEMM を導入するなどのアルゴリズムの改良を行った。特に地球シミュレータ (ES) 上では、FMO-MP2 計算の超並列ベクトル実行の性能が著しく向上した。DGEMM 処理は MP2 を超えた高次の相関法で頻出する分子軌道添字に変換された 2 電子積分と相関振幅ベクトルとのテンソル縮約処理の高速化では本質的であり、MP2 エンジンの改良の後に開発した MP3 エンジンでもカーネル部に用いている。さらに、プロジェクト終盤で完成した CCSD エンジンにおいても見られるように、作業式が格段に複雑であるために DGEMM 処理のためのコードの抽象度も上がり、CCSD からの簡約近似として QCISD や MP4 (SDQ) の機能も同時に盛り込んだため、エンジン開発の難度はかなり高いものとなった。この CC エンジンの性能は高く、欧米の有力ソフトウェアと伍する計算速度を獲得しており、このエンジンでの CC と MP2 の相対コストは 30 倍程度で済んでいる。本格的な応用計算は今後の課題となるが、以前は想像できなかった実タンパク質の FMO-CCSD 計算のための準備がいよいよ整えられたと言える。また、さらに精度を高める摂動 3 電子励起補正についてもプロトタイプは終了している。このように、計算コストが従来に比べ 1 オーダー程度上がるため ES 後継機や次世代スパコンの利用が前提となるが、ABINIT-MPX によって近い将来 FMO-CCSD (T) や FMO-MP4 (SDTQ) といった計算も行えるようになる。

一方、こうした高次相関計算法の充実は、同時に「高品質な基底関数」の利用を必然的に求めることになるが、現在の ABINIT-MPX の積分生成エンジンは残念ながら Pople 系の 6-31G ファミリーまでしか対応していない。相関を高度に記述するには、Dunning らの cc-pVxZ (x=D, T, Q など) や Roos らによる ANO 基底を使うことが望ましいため、新規の積分エンジンも作成したが、現時点では計算速度の点で実用的に TZP 級の基底を使える見通しは得られていない。しかし、このことが因子分解による積分の近似計算法であるコレスキー分解 (CD) の ABINIT-MPX への導入の必要性を認識させる材料の一つともなり、FMO 計算の有効な高速化法として、Cholesky decomposition with adaptive metric (CDAM) という新しい手法を開発した。

また、本プロジェクトでは励起状態の計算についても大きな進展があった。光応答タンパク質で光吸収と発光に関わるのはほとんどの場合、HOMO-LUMO 間の電子遷移による最低励起状態であることが知られている。このため、基底状態における HF-SCF 法と同様の位置づけで CIS 法が用いられ、それを参照して相関と緩和の効果を MP2 的に導入する CIS(D) が励起エネルギーの補正法として有用な選択肢となっている。そこで、ファイルレス積分駆動型並列 CIS エンジンの開発に続けて、MP2 計算のためのアルゴリズムを拡張・翻案して CIS(D) エンジンをもまず実装し、励起エネルギーの多層 FMO (MLFMO) 近似下での評価を実現した。続いて、MP2 で不足する高次の相関効果を取り込むために、MP2 振幅の部分再規格化と余剰緩和項を考慮した PR-CIS(Ds)法を開発した。この改良法は、後述するように赤色蛍光タンパク質のエネルギーを 0.1eV 以内の精度で算定することを可能とした。さらに、グリーン関数理論を援用して 2 次自己エネルギーを繰込み的に補正する改良も試み、色素部の基底状態に近接縮退性がある青色や緑色の蛍光タンパク質の定量的な計算も行えるようになった。また、グリーン関数部分は単独でイオン化ポテンシャルの評価にも使えるが、いわゆるスピン成分スケールリング (SCS) によって 3 次の自己エネルギーに近い好結果を得ることもできる。なお、ここで用いられた MLFMO 法は、QM/MM 法のような領域分割法に対応した FMO 法の拡張であり、分子系を幾つかの層に分割し、高レベル層の計算は低レベル層からの静電的な寄与のみを考慮して計算するという方法である (図 15 参照)。MLFMO 法は、従来からある QM/MM 法に類似しているが、境界の原子をキャップする必要がないこと、低レベルの領域からの寄与が自動的に取り込まれることなど、QM/MM 法にない利点がある。また計算精度を上げるには高レベル層の計算を追加するだけで済み、各層のエネルギー勾配を足し込むだけで全体のエネルギー勾配が計算できるなど、拡張性にも優れている。

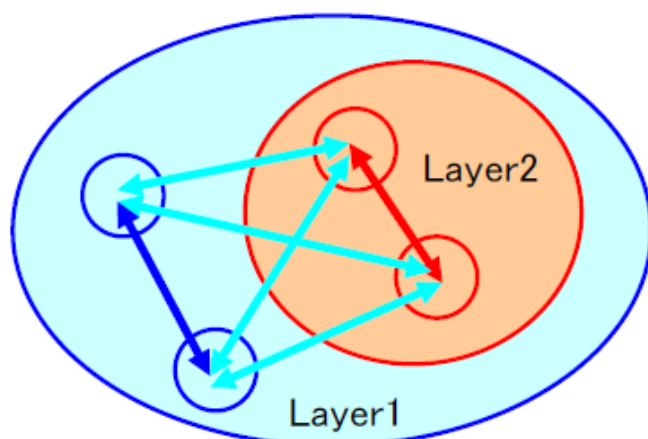


図 15. 多層 FMO (MLFMO) 法 の 概 念 図。Layer1 が取り巻く Layer2 に対して高精度計算を施す。

①の最後に、多配置 SCF (活性軌道空間内で完全展開する CASSCF) の実装について述べる。多配置 SCF 計算では、CASCI 計算とそこから得られる 1, 2 体密度行列に依存する軌道最適化計算を収束するまで繰り返す。前者の CASCI ステップについては、スピン対称性を満たしつつ閉殻グラフと開殻グラフを分離した上で 2 電子結合定数の恒等分解に伴う並列処理を高速・高効率に行える独自定式化に基づく  $\pi$ -CASCI エンジンの開発に成功した。この  $\pi$ -CASCI は世界最速級の並列実行性能を持ち、CYP (チトクローム P450) のように活性軌道空間の範囲が十数個となり、CAS 次元が数千万となるような場合でも PC クラスタでの計算実行は容易である。後者の軌道最適化の手法については、1 次から擬似 3 次までが知られているが、想定フラグメントサイズと 2 電子積分の処理の観点からは 1 次系のものが候補となり、具体的には再規格化された一般化 Fock 行列の定式化に擬似 2 次加速を併用するものが最も有望である。既に詳細検討と実装前の作業式の整理は終了しており、本報告書執筆時点で軌道最適化エンジン開発のための最終準備を進めている。2010 年春のプロジェ

クト終了時点では CASSCF システムとしての連携動作が確保される目途は立っている。

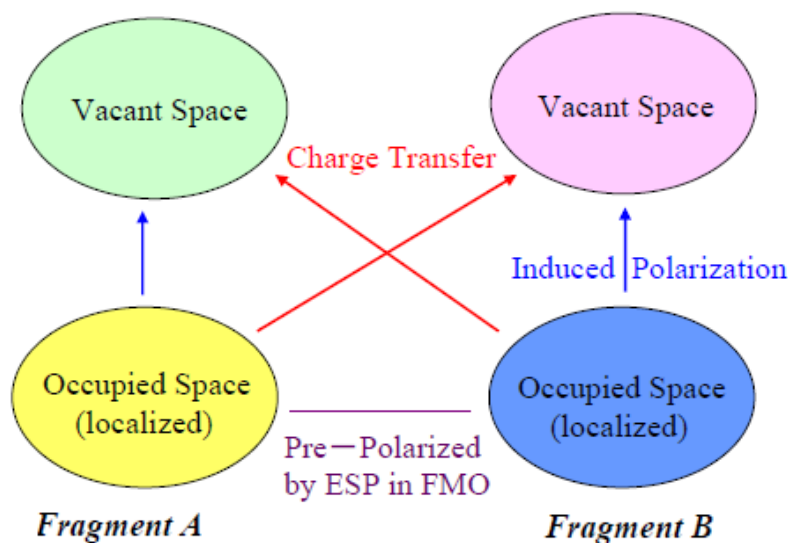


図 16. CFI の概念図。2つのフラグメント間の電荷移動と分極を記述する。

次に②の解析ツールについて述べる。まず、水素結合等のネットワークを電荷移動の向きに注目して（可視的に）解析する CFI（Configuration Analysis for Fragment Interaction）をプロジェクト初期に開発した（図 16 参照）。CFI は、古典的な配置解析手法をフラグメント間の軌道レベルでの相互作用解析として再利用したものだが、肝心のエネルギー評価関数の定式化には多体論的な性質を満たすような独自の定式化 CERF（Concurrent Electron Relaxation Functional）を用いている。CERF の実装は、CIS 計算エンジンと同様にファイルレスの並列処理となっているので大規模な解析も高速に行える。また、CFI は電荷移動に注目するツールだが、生体分子で重要な分散相互作用による安定化を局所的なレベル、言いかえると  $\text{CH}/\pi$  や  $\pi/\pi$  安定相互作用を軌道レベルで評価するための解析ツールとして FILM（Fragment Interaction analysis based on Local MP2）を開発した。FILM は、通常は線形コストスケリング的な相関法の 1 つとして用いられる局在 MP2 を、IFIE での相関エネルギー寄与の局所解析を目的として実装したもので、ファーマコフォアでのリガンドと周辺残基との相互作用を局在化軌道対単位で詳細に調べることが可能である。特に、BioStation Viewer を利用することで創薬上有益とされるリガンドの官能基の違いを可視的かつ定量的に分析することが出来るため、製薬企業からの関心も高い。実際、いくつかの企業に先行・試行的に FILM 計算機能を提供しており、創薬の現場で実的に使われ始めている。

また、②については、線形応答による周波数依存の分極率算定法の実装も挙げられる。この分極率エンジンもファイルレスの並列化積分駆動アルゴリズムで作られており、千軌道を超えるサイズの問題も扱えるようになり、ポリシランの鎖長を系統的に延伸するテスト計算も容易に行うことができた。シリコンなどを含む非炭素系のナノサイズ分子でもフラグメント分割を適切に行えば、(HF エネルギーの電場 2 次微分量にあたる)分極率でも 1% 以下の誤差で FMO 計算が可能であることが確認された。超分極率については、 $2n+1$  則の利用による解析的算定に向けてエンジンの拡張を図ろうとしているが、分極率に比して相関の影響が超分極率では大きくなることが知られている。プロトタイプ段階では、自己エネルギーの繰込み補正が分極率の値を改善することは押さえられており、時期を見て超分極率と併せて本実装の予定である。なお、分極率等の計算に必要な原子軌道積分ルーチンの開発も並行して進めている。また、物性値としては NMR 遮蔽定数や磁化率、あるいは円二色性偏光度などの磁気応答量も重要である。ここでは、いわゆるゲージ非依存性を正しく扱う必要からゲージ不変性基底 (GIAO) が必要となるが、その定式化はきわめて複雑

となる。プロジェクト中盤において独自の実装を目指し、GIAO を扱う磁気応答の方程式群を系統的に導出する作業を行ったが、得られた数式群は積分周りでかなり複雑となっており、効率的な計算処理のための実装については十分な検討・準備が必要である。

さらに、生体高分子のダイナミクスを解析するためには、上で述べた分子軌道計算を何らかの形で MD (Molecular Dynamics; 分子動力学) 計算と結びつける必要があるため、本プロジェクトでは、FMO 法に基づいた分子動力学シミュレーション FMO-MD のアルゴリズムとソフト (PEACH/ABINIT-MP システム) の開発・改良を行い、それを用いて、いくつかの分子系のシミュレーションを行った。まず、化学反応の進行による自由エネルギー変化を計算できるように、ブルームーン法を導入した。また、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、動的フラグメント化アルゴリズムを開発実装することで、これを解決した。さらに、二体展開 FMO (FMO2) だけでなく、三体展開 (FMO3) を導入して、精度を上げることに取り組んだ。即ち、以上述べた FMO 計算において主に用いられた FMO2 法では、全エネルギーの展開を二体 (フラグメントダイマー) で打ち切っているが、三体項を導入することで 1 残基 1 フラグメントでも計算精度を上げることが可能になる。また 2 残基 1 フラグメントで二体 (4 残基) まで計算するよりも、1 残基 1 フラグメントで三体 (3 残基) まで計算した方が最大の計算サイズが小さくなるため、特に post Hartree-Fock 計算の場合に有利となる。さらに水のような水素結合系 (水の水素結合ネットワークを精度良く記述するためには三体効果が重要であることが指摘されている) からなる溶媒分子を扱う際にも 1 溶媒分子を 1 フラグメントで扱うことが可能となり、溶媒分子を含めた電子状態計算の実用化が期待できる。トータルの計算コストについても、三体効果が重要となるのは近接した三つのフラグメントからなるトリマーであるので、計算が必要な三体項の個数も  $O(N)$  に抑えることができる。そこで、三体項まで考慮した FMO3 法の ABINIT-MPX への実装を行った。さらに、これまで、FMO 法で溶媒分子 (主に水) を露わに扱って溶媒効果を取り入れる場合には、ドロップレット (液滴) モデルを用いていたが、ドロップレットでは溶媒分子の表面が真空中に露出している影響を無視できない。また、各種アンサンブルを計算する際にも、古典 MD 計算の場合と同様に周期的境界条件 (PBC) の方が望ましいため、PBC-FMO 法の組込みを行っている。まず、FMO3-HF 法については実装が完了し、ナトリウムイオンの水和系へ適用したところ、その有効性が確認された。また、FMO-MP2 エネルギー勾配計算ルーチンの実装は現在最終段階であり、プロジェクト終了時までにはフッ化水素系等の FMO-MD シミュレーションが行われる予定である。また、PBC-FMO 法についても基本的な定式化は完成しており、周期境界条件における高速な環境静電ポテンシャルの計算方法について現在検討を進めている。

最後に③の応用計算については、大規模な FMO-MP2 計算の事例として、モデル内殻ポテンシャル (MCP) の導入によって可能となったシスプラチン-DNA 複合体を 980 個の水で露わに水和させたモデルの取り扱いがある。電子密度評価を含むこの計算によって、水和により中心の白金原子の電子状態が顕著に影響を受けることが示され、安直な QM/MM や連続媒体モデルの適用に疑問を呈することになった。プロジェクト中盤以降では、ES 上での超並列ベクトル実行による FMO-MP2/6-31G 計算の超高速性の実証が挙げられる。モデル系の Trp17-His では理論対実行性能比で 20%を示し、さらに、900 残基を超えるインフルエンザ HA 抗原抗体モデルの計算では 4096 プロセッサでも 10%超の効率を保持し、実行時間も 53.4 分という速さであった。インフルエンザという社会的にも重要度の高い問題に関する超大規模計算の成果は 2008 年 4 月 1 日付でプレス発表されて日経産業新聞など 4 紙に記事掲載された (本節末尾参照)。また、MLFMO 法による励起状態の計算では、赤色蛍光タンパク質群の一連の応用研究が成果として挙げられる。特に、DsRed では CIS (D) 段階では励起エネルギーの実験値に対して 0.1eV 程度の誤差が残っていたものが、高次補正を含めた PR-CIS (Ds) ではほぼ完全な一致が得られ、方法論としての正当性を例示できた (図 17、18 参照)。3 種の mFruits についても PR-CIS (Ds) により定量的な結果が得られ、IFIE を用いたクロモフォア部の詳細解析によって遺伝子改変元の DsRed との違いも明らかになった。さらに、蛍ルシフェラーゼの発光についても良好な算定値が得られた。また、もう 1 つの展

開軸として、FMO-HF で得られる原子間の力を直接分子動力学計算に利用する水和系の FMO-MD の実現による構造揺らぎの考慮がある。FMO-MD の最初の実証事例は、128 個の水で水和されたホルムアルデヒドの  $n\pi^*$  励起エネルギーのシミュレーションで、MD で生成された構造サンプル 400 セットを用いて多層 FMO-CIS(D) 計算を行い、Gaussian 型の分布を持つスペクトル形状を吸収極大値の位置も含めてほぼ再現することに成功した。これは、QM/MM-MD と異なり一切の経験的パラメータを含まない水和凝集系の第一原理的な励起スペクトルシミュレーションの世界初の事例である。励起エネルギーの算定については、多層近似ではなく、2 体と 3 体の（基底状態と同様の）FMO 補正もプロジェクト終盤で実装し、DsRed や水和シトシンなどの系でテストを続けているが、好ましい結果が得られており、今後大型のクロモフォアの扱いも可能となる見通しである。FMO-MD では反応解析も興味深い。メンシュトキン反応の解析に続き、メチルジアゾニウムカチオンの加水分解の FMO-HF/6-31G によるシミュレーションも行われ、 $S_N2$  的な経路だけでなく  $S_N1$  的な経路が併存することが確認され、CAFI を使って反応を駆動する電荷移動相互作用も詳細に検討されて経路の違いとの関連が検討された。他方、アンモニアとホルムアルデヒドとの反応などの場合、進行に伴う差分相関の効果がエネルギープロファイルに大きな影響を与えることも分かってきており、プロジェクト終盤で MP2 エネルギー微分の実装を行う動機となった（この微分エンジンも高効率の並列処理対応として作成されている）。本報告執筆時点では、MP2 微分と 3 体 FMO との連携が図られた改良 FMO-MD システムの整備がほぼ終了しており、今後本格的な実証シミュレーションに進みたい。

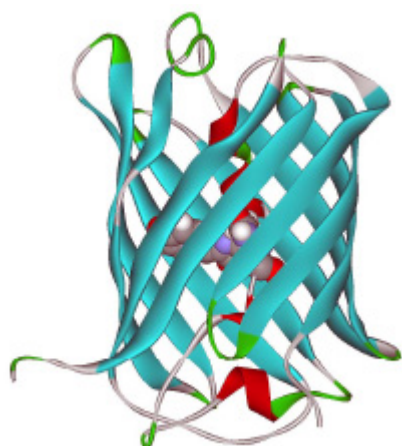


図 17. 赤色蛍光タンパク質 DsRed の構造。

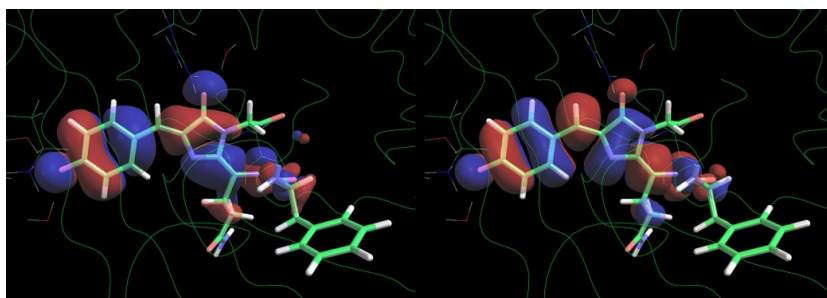


図 18. DsRed の励起状態の空孔（左）ならびに粒子（右）自然軌道。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

FMO 法は 1999 年の北浦らによる提案から 10 年間で大きく発展したが、本プロジェクトはその発展に大きく貢献した。FMO 法は、次世代スーパーコンピュータのような並列計算機の

発達と相まって、今後 10 年間でさらに発展・普及することが予想されるが、本プロジェクトの成果はその礎となると確信している。FMO 法はタンパク質のような巨大分子の非経験的分子軌道計算を可能とした点で画期的であったが、本プロジェクトにおいて高速な MP2 計算エンジンが開発され、電子相関まで考慮した巨大分子系の計算が実用化された意義は非常に大きい。さらに、プロジェクト後半には高次の電子相関計算にも取り組み、最終的には CCSD エンジンまで実装できたことは大きな成果であり、また、CCSD(T) までのロードマップも完全に確立することができた。地球シミュレータ後継機 ES2 や神戸に建設中の次世代スパコンなど利用できる計算機資源にも依存はするが、ここ数年で FMO-CCSD などの計算が実タンパク質の応用問題でルーチン的に行えるようになる。他方、CASSCF をベースにする多参照相関法の研究開発は今後の課題として持ち越されることとなったが、多参照法は現在でも多くの研究者が精力的に研究している分野であり、本格的な実装は少し動向を調査した上で行うことが妥当かもしれない。併せて、開殻 HF 単一参照の相関計算についても、ここ数年で CCSD レベルまでの実装も行う必要があると考えている。

FMO 法は巨大分子系全体の電子状態を高速・高精度に計算できるだけでなく、フラグメント間（例えば、医薬品分子とアミノ酸残基間）の相互作用解析が可能であるという、他の電子状態計算法にない特徴を持っている。この点を活かして、製薬企業等への普及が進んでいるが、今後はソフトナノマテリアル分野への応用も増えていくと期待される。その際、本プロジェクトで開発された MCP 法は、計算できる元素を重元素まで拡張できるという点で今後ますます重要性が高まると考えられる。また、実用的な第一原理 MD 法である FMO-MD 法については、今後は、MP2 エネルギー微分で 3 体効果を含めた計算が標準的となり、差分相関の効く反応解析やイオン液体などのモデリングも可能となろう。周期境界条件 (PBC) の付与は必要だが、FMO-MD 法は既存の CPMD 法に対抗できる有用な手段として成長するであろう。本プロジェクトで開発が始まった PBC-FMO 法が実用化されれば、溶液中の反応シミュレーションや、分子シミュレーションの最終目標の一つである自由エネルギー変化の予測に対して強力な手段となると期待される。さらに、応用計算を行う一般ユーザーへの普及という点に関しては、本プロジェクトで開発された BioStation Viewer のような GUI ベースの可視化・解析ソフトウェアの重要性は論を待たない。

さらに、今後は、FMO 法の提唱者である北浦教授と本プロジェクトの研究者を中心とした「FMO コンソーシアム」を立ち上げ、FMO 法の開発および普及を継続して行える体制を整備することが急務であると考えている。

#### 4. 3 モデル内殻ポテンシャル (MCP) 法の開発・実装とそれに基づくモデリング・応用計算 (九州大学・お茶の水女子大学グループ)

##### (1) 研究実施内容及び成果

生体分子をターゲットにして分子軌道計算を行うために必要なこととして、計算精度を落とさずに不必要な電子を計算対象から外すことが挙げられる。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ことが可能である。MCP 法は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できるため、良い精度の計算が保証されている。また、重原子では相対論的効果が無視できず、これを取り込んだ計算が必要となる。本プロジェクトでは、モデル内殻ポテンシャル (MCP) の 1 電子積分を FMO 計算プログラム ABINIT-MPX へ実装し、相対論的 MCP-FMO 計算ができるようにした。また、Rn までの典型元素の MCP パラメータと DZP クラスの基底関数 (MCP-dzp) を内装した。

その応用計算として、まず初めに、水分子の 3 量体におけるフラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) の計算を行い、6-31G\*\*基底関数を使った全電子計算 (AE/6-31G\*\*) との比較を行った。全電子計算 (AE/6-31G\*\*) における水分子間の BSSE (基底関数重ね合わせ誤差) が 2.18-2.03 mhartree であるのに対して、MCP-FMO (MCP-dzp) 計算では 0.92-0.85 mhartree



と小さな BSSE を与えることが示され、全電子計算 (AE/6-31G\*\*) より精度の高い計算ができることが明らかとなった。その結果として、全電子計算では 10.27–9.20 mhartree の IFIE を与えるのに対して、MCP-dzp 計算では 8.65–7.67 mhartree の IFIE を与えることになった。この差は、明らかに BSSE の差によるものであり、MCP-FMO (MCP-dzp) 計算が全電子計算 (AE/6-31G\*\*) より精度の高い計算結果を与えることを示している。

次に、重原子 Hg 2 価イオンと 256 個の水分子の系を HF および MP2 のレベルで MCP-FMO 計算した。その構造は、TINKER プログラムによる 298K で 100ps の MD シミュレーションの 1 つのスナップショットから取ってきた。このモデルでは、Hg 2 価イオンから半径 3, 5, 7, 8, 20 Å の球内に存在する水分子の数は、それぞれ、7, 23, 57, 81, 141 個となっており、これらの部分系と 256 個の水分子を含んだフルサイズの系の MCP-FMO 計算を行い、マリケン (Mulliken) 電荷のサイズ依存性と電子相関の有無による違いを検討した。その結果、電子相関は HF 計算結果における電荷を緩和するように働くことが明らかとなった。さらに、Hg 2 価イオンの影響は 7–8 Å あたりの距離まで及んでいることが明らかとなった。例えば、フルサイズモデルにおける HF 計算では +1.54 および -0.76 であった Hg と最近接の水分子の酸素原子のマリケン電荷は、MP2 計算では +1.42 および -0.68 となった。また、これらの数値は 8 Å 以上の球内モデルでは変化がない。

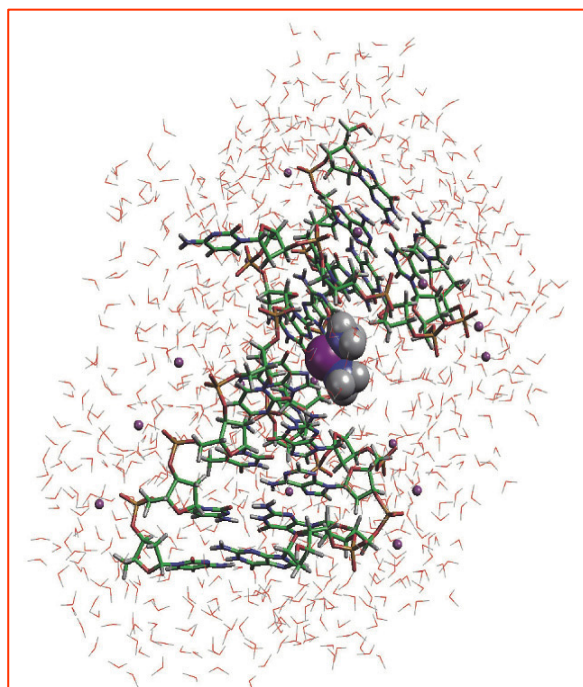


図 19. シスプラチン-DNA 複合体の水和モデル

さらに、薬理化学的な観点からの発展的研究として、シスプラチンと DNA 複合体に対して 980 個の水分子とカウンターイオンとして 16 個のナトリウムイオンを取り込んだ MCP-FMO-MP2 計算を行い、水和の効果と電子相関の効果を検討した。計算を行った水合シスプラチン-DNA 複合体を図 19 に示す。このモデルはタンパク質データバンク (PDB) にある「1I1P」を基にして AMBER99 の力場を使用した分子動力学 (MD) 計算により水分子やカウンターイオンの位置を緩和させてある。原子の総数は 3596 個である。また、基底関数の総数は 10154 となった。シスプラチン中の白金 (Pt) 原子は、2 つのアンモニア分子の窒素原子および DNA 中の 2 つのグアニンの窒素原子と直接結合している。電子相関効果により、Pt 原子の電荷は 0.3 も小さくなり、アンモニア窒素の電荷は -0.9 から -0.8 程度に小さくなる。また、グアニン窒素の電荷は、-0.1 から +0.1 に符号が変わることが明らかになった。さらに、水和の効果により Pt 原子の電荷が 0.3 程度大きくなることもわかった。

また、モデル内殻ポテンシャル法の理論拡張と、その ABINIT-MPX コード への実装として、a) 全ての遷移金属元素についての高精度 MCP パラメータの開発、b) MCP-FMO 法を用いた解析的エネルギー微分法の開発、の二課題にも取り組んだ。

課題 a) については、第一遷移金属から第三遷移金属までの全ての遷移元素について、電子相関の記述に優れた分極関数を付随する correlation consistent な MCP 基底、MCPx<sub>z</sub>p (x=d, t, q) の開発を実施した。ここでは、MCP 基底の基礎開発の成果について、第三遷移金属の MCP パラメータの開発を例に報告する。

第三遷移金属は、(5d) (6s) 電子を価電子にもち、医薬品等にも使われる白金、金などの元素を含む重元素群である。従来、欧米ではこのような遷移重元素を取り扱う手法として、有効内殻ポテンシャル (ECP) 法の開発を行ってきた。MCP も ECP も、「原子・分子の性質

は基本的には価電子構造により決まる」という事実に基づき、重元素に由来する計算負荷の増大を、内殻電子を有効ポテンシャルとして近似する点では共通であるが、我々が本プロジェクトで発展開発を行った MCP は、価電子軌道がもつ節構造を精密に取り扱うことができる、即ち、電子相関を考慮した精密計算に優れているという点において ECP と異なっている。我々は従来、第三遷移金属について (5p) (5d) (6s) 電子軌道を露わに取り扱った pdsMCP の開発を行ってきた。しかしながら、pdsMCP は、電子基底状態の分子プロパティ予測は高精度に行えるが、電子励起状態の記述に難があった。本プロジェクトでは、(5p) (5d) (6s) 電子軌道に加え、更に (5s) 電子軌道をも露わに取り扱った spdsMCP を新たに開発することで、電子励起状態の分子物性値も高い精度で再現する MCP を完成させた。本研究で開発した spdsMCP は ABINIT-MPX で使用可能となっている。(第一/第二遷移金属についても同様な研究を行った。)

また、課題 b) については、MCP 法を用いた解析的エネルギー微分コード MCPgrd を新たに開発し、ABINIT-MPX 計算システムに統合した。報告書作成時点で、FMO 法と MCPgrd の連動について最終デバッグ作業が進行中であるが、プロジェクト終了時には、MCPgrd と FMO を連動させた分子動力学 (MD) 計算が可能となる見込みである。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

ABINIT-MPX によるフラグメント分子軌道計算システムへの MCP 法およびその MCP パラメータと基底関数系の実装によって、本システムの重原子を含む生体高分子への適用性が大きく開けたことになったことは間違いのない事実である。さらに、上で述べた成果の中でも示したように、MCP 法を使用することで 6-31G\*\*基底による全電子計算などに比較してフラグメント間相互作用エネルギーなどの物理量のより精度の高い計算が可能となる。したがって、MCP 法による計算を ABINIT-MPX システムの中でのデフォルトの計算とすることも 1つの選択肢となり得る。相対論効果を手軽に取り込めることも MCP 法の重要な特質である。これにより、重原子を含む生体分子の相対論的 FMO 計算が手軽なコストで可能となる。しかし、すべての原子について MCP パラメータと基底関数系をプログラムシステムの中実装することを考えるよりは、高精度の新規 MCP の開発がこれからもあることを考えれば、必要に応じて ABINIT-MPX システムの中で MCP パラメータと基底関数系を入力できるようにしておくことが必要であると思われる。これらの工夫をすることで、重原子を含む生体高分子へのさらなる適用可能性が開かれることになるものと考えられる。

## 4. 4 密度汎関数 (DFT) 法の FMO 法への組み込み (筑波大学グループ)

### (1) 研究実施内容及び成果

密度汎関数 (DFT) 法を FMO 法へ組み込んだ FMO-DFT 計算を FMO-HF 計算と同程度のコストで実行するためには、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。このためには、i) 計算精度に影響を与えない積分点を除去すること (積分点のプルーニング)、ii) 密度関数や密度勾配関数を計算する際、閾値に達していない縮約原子基底関数を除去すること (縮約殻のプルーニング) が必要である。本プロジェクトでは、i) については Krack と Koster の adaptive numerical integrator 法を採用し、ii) については Perez-Jorda と Yang、および Stratmann らの方法を採用した。

こうして開発した計算プログラムを用いて、人工ポリペプチド alpha-1 と疎水性タンパク質 crambin について、B3LYP、PBE0、BLYP、PBE 計算 (いずれも 6-31G 基底を使用) を dual core Xeon 3.0 GHz 2 ノード (8CPU) を用いた並列計算で実行した。FMO-HF 計算と計算速度を比較したところ、B3LYP と PBE0 については FMO-HF 計算の 1.3 倍程度で終了した。BLYP、PBE についてはモノマー計算の収束性が悪く、1.4 倍程度で終了した。B3LYP、PBE0 については 6-31G(d)、6-31G(d, p) 基底を使用した場合も計算したが、この計算時間の比は 6-31G

計算の場合とほぼ同様となり、良好な結果が得られた。FMO-HF 計算に比べ、FMO-DFT 計算は収束性が悪くなり、計算時間を要しているが、収束性が改善されれば FMO-HF との計算時間の差はさらに短縮することが期待できる。

また、1 本鎖 DNA 分子の 5-d(GCGAAGC)-3' について水素結合とスタッキング相互作用を FMO-DFT 計算で調べた。この分子に対しては大きな基底関数を用いた比較的精度の高い ab initio 計算結果があるので、水素結合とスタッキング相互作用を FMO-DFT 計算がどの程度再現できるかを検証した。交換相関汎関数として B3LYP、PBE0 の他に van der Waals 力を再現するために改良された X3LYP を用いた。水素結合については高精度の ab initio 計算と良い一致が見られたが、スタッキング相互作用についてはどの汎関数を用いても相互作用を過小評価する傾向が見られた。

さらに、Grimme による van der Waals 補正項を DFT 計算に加えて、同様な系の水素結合とスタッキング相互作用を計算した。6-311++G(d,p) のような比較的大きな基底関数を使うと、水素結合、スタッキング相互作用どちらについても高精度の ab initio 計算と非常に良い一致が見られた。

核座標に関する FMO-DFT エネルギー微分については、3 中心積分近似、点電荷近似を使用しないレベルではほぼ完成した。上記 i) の adaptive grid の採用によって、DFT 計算に見られるエネルギーの配向依存性は縮小し、エネルギー勾配の回転不変性もかなり改善することが示されている。

DNA ポリメラーゼの酵素活性の解析に、この微分計算ルーチンを応用した。DNA 分子とポリメラーゼの複合体は、二つの Mg イオンを含むモデル反応系として取扱った。モデル分子系は DNA の糖骨格を省略しないモデル反応系に拡張して計算した。反応物から生成物に至る反応経路上で得られる中間体を B3LYP/6-31G(d,p) による構造最適化で求めた。5 配位したリン原子中間体を経て、リン酸ジエステル結合が生成する反応機構が明らかとなった。

さらに、FMO-DFT 計算の応用として、HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 DMP323、indinavir、lopinavir の結合エネルギーを計算し、分子間フラグメント相互作用 (IFIE) 解析により、活性部位と阻害剤の相互作用について詳しく検討した。プロテアーゼ複合体の B3LYP/6-31G 計算には 8core-Xeon ワークステーションで 1 週間近くの計算時間を要したが、筑波大学 T2K システムを使って 8 node-128 core 並列計算を実行すると 20 時間以内で終了した。この計算は 640 node を持つ T2K システムの 1% 程度の計算機資源を使っただけであるので、この程度の系であればさらに大きな基底関数系を用いた DFT 計算が容易に実行可能である。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

本プロジェクトの研究成果により、大規模な生体分子系へのフラグメント密度汎関数 (FMO-DFT) 計算の応用は、きわめて現実的で信頼できる量子化学計算手段として、実現可能な段階になった。上でも述べたように、FMO-DFT は FMO-HF の 1.3-1.4 倍程度の計算負荷で実行可能である。筑波大学の T2K 計算システムのような高効率な並列計算システムを使えば、今まで電子状態計算が不可能であった分子サイズでも量子化学計算が実行できる状況になった。大規模な構造最適化や分子動力学シミュレーションと連携するためには、さらに高速化した FMO-DFT 計算プログラムが必要ではある。しかし、本プロジェクトが完成させた ABINIT-MPX プログラムは、DFT 計算を大規模な生体系に適用するという観点からみた場合、最も利用価値の高い計算プログラムになっていると思われる。現時点において ABINIT-MPX プログラムは、創薬開発のための電子状態解析手段として極めて高い効力を発揮するであろう。

#### 4. 5 生体系の応用計算：FMO 法に基づく新しい構造生物学の構築と創薬への応用（徳島大学グループ）

##### (1) 研究実施内容及び成果

HIV-1-プロテアーゼ等のタンパク質とその阻害剤については、これまでに古典的定量的構造活性相関（QSAR）解析、分子動力学（MD）計算、分子軌道（MO）法等による分子科学計算解析がすでに報告されている。本プロジェクトにおいて進めているタンパク質-阻害剤複合体「まるごと」の電子状態解析が可能な非経験的フラグメント分子軌道（FMO）法を用い、構造類似の一連の阻害剤とその標的タンパク質との複合体についての解析結果と自由エネルギー変化の線形則を組み合わせることで（FMO-QSAR 法）により、従来得ることが困難であったタンパク質-阻害剤の詳細な結合メカニズムの解析を行った（図 20-23 参照）。以下、その成果を述べる。

##### I. FMO-QSAR 法の構築

HIV-1 プロテアーゼおよび炭酸脱水酵素等とそれらの阻害剤との複合体の解析から、以下のことを明らかにした。

I-1. 実測結合自由エネルギー変化と FMO 法による結合エネルギー変化および従来の QSAR 解析の電子的パラメータ（Hammett  $\sigma$  等）とが良好な相関関係にあること。

I-2. FMO-IFIE（フラグメント間相互作用エネルギー）解析から推定した特定残基と阻害剤間の相互作用エネルギーが実測結合自由エネルギー変化と良好な相関関係を持つこと。また、この結果が酵素阻害メカニズムに合致すること。

I-3. タンパク質への阻害剤結合前後の原子電荷の変化（電荷移動）と実測結合自由エネルギーが良好な線形関係を持つこと。

I-4. 一連の薬物-標的タンパク質において、上記のフラグメント間相互作用エネルギーおよび電荷移動の分散の大きなフラグメント（アミノ酸残基）からの相互作用エネルギーが結合自由エネルギーに大きな寄与をし、また相関が大きなこと（下図 5, 6 参照）。

I-5. FMO-QSAR の解析結果において有用となった IFIE や電荷移動などの説明変数は、従来の古典的定量的構造活性相関解析におけるパラメータである Hammett  $\sigma$  と良好な相関関係を有することを明らかにし、この結果、FMO-QSAR 法が従来の古典的 QSAR 解析法を包含することを確認した。さらに、なぜ、薬物分子単独のときに定義される Hammett  $\sigma$  のようなパラメータが標的タンパク質との相互作用において「significant」なパラメータとなるか従来の古典的構造活性相関解析では明らかにされていない点を薬物分子-タンパク質相互作用解析から明らかにした。

以上は、FMO-QSAR 法は従来の古典的 QSAR 法を包含することを意味し、さらに FMO-QSAR 法はより詳細な原子・電子レベルの情報を与えることを確認した。

II. FMO-QSAR 法の創薬等への応用を考えると、FMO-QSAR 法と従来の古典的 QSAR 解析との接合、タンパク質-阻害剤・基質の結合構造推定を目的として以下の関連研究を行い、FMO-QSAR 法の実際的な応用基盤の整備を行った。

II-1. 古典的 QSAR における代表的パラメータである分配係数  $\log P$  と Hammett  $\sigma$  の非経験的分子軌道法による解析。

II-2. サポートベクターマシン等の機械学習法による阻害剤と標的タンパク質の相互作用予測。

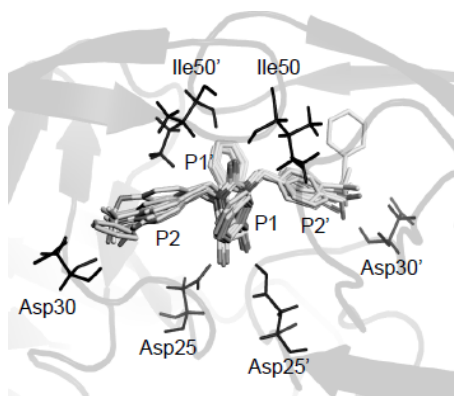


図 20. HIV-1 プロテアーゼと阻害剤の相互作用エネルギーの安定化に寄与の大きなアミノ酸残基。

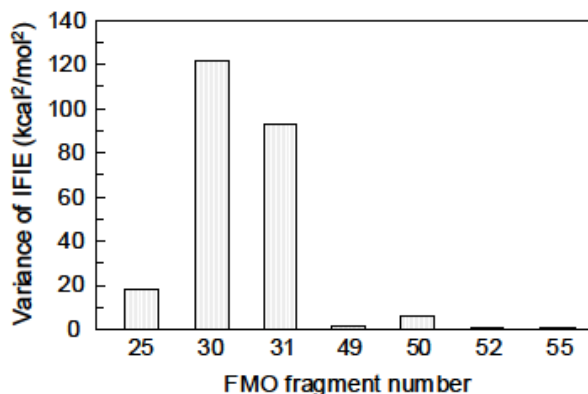


図 21. HIV-1 プロテアーゼの 13 阻害剤の IFIE の分散値。フラグメント 30,31 の IFIE と実測活性自由エネルギー変化には良好な相関がある。

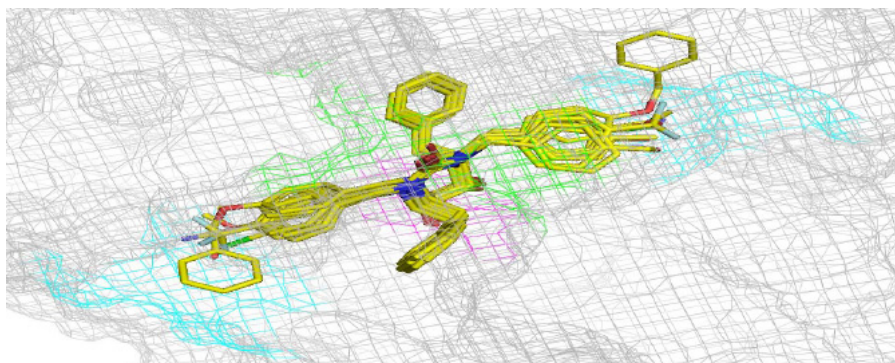


図 22. HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の重ね合わせ。

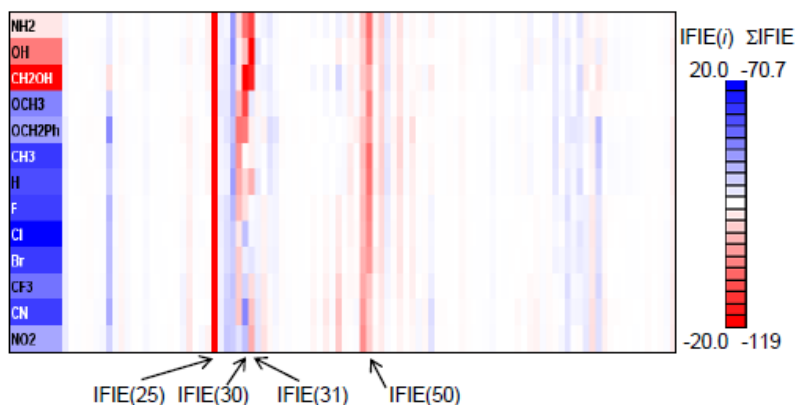


図 23. 一連の HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の相互作用様式のクラスター解析。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

本プロジェクトにおいて構築したFMO-QSAR法は、論理的創薬の新しい方法論となる。すなわち、医農薬を含む生理活性化合物の活性・機能発現過程の従来の方法では得ることができなかった原子・電子レベルでの詳細なメカニズムを明らかにし、高精度・高確度の論理的創薬およびタンパク質の機能発現メカニズム解明において強力な方法論となると期待できる。

具体的効果の例として以下が挙げられる。

1. 新しい論理的創薬の方法による創薬の確度向上。

2. 原子・電子レベルでのタンパク質機能発現機構の詳細な理解。
3. いまだ電子・原子レベルでの理解が不十分な薬物-タンパク質間の疎水相互作用やタンパク質の構造ゆらぎ等の結合自由エネルギー変化への影響の解明のための次のステップへの方法論の提供。
4. タンパク質-タンパク質間相互作用解析への基本的方法論の提供。
5. 創薬・構造生物学の分野のみならず、食品・環境・毒性関連化合物等の活性・機能発現メカニズムの解明および応用。
6. 情報科学的手法との組み合わせによる新たな統合分子機能解析・設計予測システムの構築。

#### (参考資料 1 : 用語解説)

○ FMO (Fragment Molecular Orbital) 法 :

フラグメント分子軌道法。蛋白質や核酸などの生体高分子を比較的小さなフラグメントに分割して分子軌道の並列計算を行うことで、精度を落とすことなく高速に巨大分子系の電子状態を解析できる新しい手法 (図 24、25 参照)。

○ ABINIT-MP :

第一原理 (ab initio) FMO 計算を MPI (Message Passing Interface) を用いて実行する日本発のオリジナル・プログラム。

○ HF (Hartree-Fock) 近似 :

ハートリー・フォック近似。独立電子近似に基づき、パウリの排他原理を満たしつつ多電子系の分子軌道計算を行う際に用いられる平均場近似的な計算手法。

○ MP2 (Second order Moeller-Plesset perturbation) 法 :

HF 近似では取り入れられていない電子相関の効果を 2 次の摂動論を用いて考慮する計算手法。ファンデルワールス分散力を理論的に記述できる最も簡明な枠組を与える。

○ Density Functional Theory (DFT) :

密度汎関数理論/法。電子系の全エネルギーを電子密度の汎関数として記述する電子状態計算手法として用いられることが多く、計算時間と精度のコストパフォーマンスが良いことが知られている。

○ Quantum Monte Carlo (QMC) 法 :

量子モンテカルロ法。多体波動関数に対するシュレディンガー方程式をモンテカルロ法を用いて数値的に解く電子状態計算手法。

○ IFIE (Inter-Fragment Interaction Energy) :

フラグメント間相互作用。FMO 計算において用いられたフラグメント・モノマー間に働く実効的な相互作用。

○ Molecular Dynamics (MD) 法 :

分子動力学法。多粒子系のニュートン方程式を数値的に解いて分子ダイナミクスを記述するシミュレーション手法。

○ Protein Data Bank (PDB) :

蛋白質構造データバンク。X線結晶解析法、NMR 法などによって実験的に決定された蛋白質と核酸の 3 次元構造の構造座標を蓄積している国際的な公共データベース。

○ 定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship; QSAR) :

化学物質の構造と生物学的・薬学的あるいは毒性学的な活性との間に成り立つ量的関係。これにより構造的に類似した化合物の薬効等について予測することを目的とする。

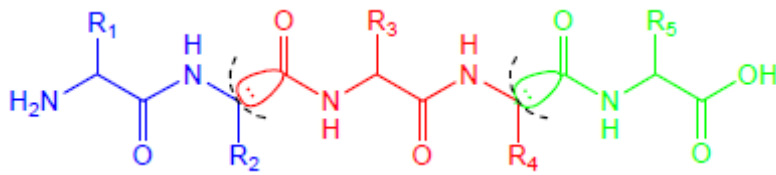


図 24. FMO 法におけるポリペプチドのフラグメント分割の例。

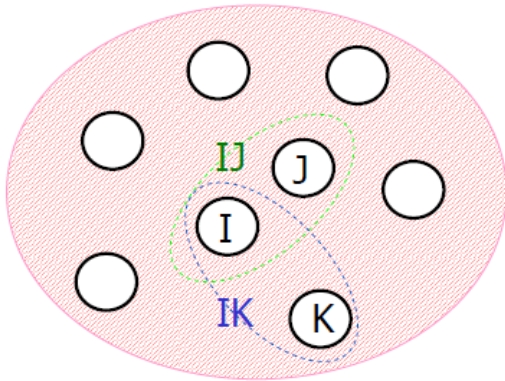


図 25. FMO 法におけるモノマー (I、J、K)、ダイマー (IJ、IK) の概念図。

(参考資料 2 : 2008 年 4 月 2 日付新聞記事)

### インフルエンザウイルス

## 変異を高精度で予測

神戸大学の田中成典教授らによると、インフルエンザウイルスの変異を予測する技術を開発し、研究結果を『欧州科学誌』に発表した。ウイルス表の電子版に近く掲載する。面で感染時に働く抗原たんぱく質の表面にあるヘマグルチニンと結合する抗体たんぱく質と、その反応の強い部分を変異する可能性が高く、ワクチン開発の標的として利用で、研究チームは各アミノ酸ごとに結合を計算できる。一般に、抗体たんぱく質の一種の精密に計算できる。一般に、抗体たんぱく質の一種の精密に計算できる。一般に、抗体たんぱく質の一種の精密に計算できる。

### 神戸大など ワクチン開発に活用

たんぱく質の複合体を細かく分けて並列に計算する手法を利用。スーパーコンピュータの「地球シミュレータ」を使い、従来の近似計算に頼らずに一時間以内で計算に成功した。インフルエンザウイルスは感染力を維持するため、抗体と結合するアミノ酸部分を変異させる性質がある。今回の成果は、ウイルスの変異を予測して効果的なワクチンの開発に利用できる。

(日経産業新聞)

### スパコンで分子レベルまで

#### インフル 神戸大が仕組み解明

神戸大学の田中成典教授らのチームは、インフルエンザウイルスの複製機構を分子レベルで解明した。スーパーコンピュータ「地球シミュレータ」を使い、インフルエンザウイルスの複製機構を分子レベルで解明した。スーパーコンピュータ「地球シミュレータ」を使い、インフルエンザウイルスの複製機構を分子レベルで解明した。

インフルエンザウイルスの複製機構を分子レベルで解明した。スーパーコンピュータ「地球シミュレータ」を使い、インフルエンザウイルスの複製機構を分子レベルで解明した。

(日刊工業新聞)

◎インフルエンザ抗原抗体たん白質の第一原理計算に成功 スーパーコンピュータの「地球シミュレータ」を用いて、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンたん白質とその抗体との巨大な結合系に対する第一原理分子軌道計算を、短時間で系統的に行うシミュレーション技術を開発し、53・4分で行うことに成功した。新型鳥インフルエンザウイルスの変異予測にコンピュータシミュレーションを活用してアプローチする道を開く成果。これは、科学技術振興機構（JST）基礎研究事業の一環として、神戸大学の田中成典教授、立教大学の望月祐志准教授、国立医薬品食品衛生研究所の中達世主任研究官とNECソフト、みずほ情報総研、東京大学生産技術研究所などが連携して行っていた。

(化学工業新聞)

## §5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 3 件、国際(欧文)誌 109 件)

1. T. Fujita, H. Watanabe, and S. Tanaka, "Ab Initio Path Integral Molecular Dynamics Based on Fragment Molecular Orbital Method", *J. Phys. Soc. Jpn.*, in press.
2. E.B. Starikov, G. Cuniberti, and S. Tanaka, "Conformation Dependence of DNA Exciton Parentage", *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) pp. 10428-10435.
3. 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* **113** (2009) pp. 4991-4994.
4. T. Fujita, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, "Accuracy of Fragmentation in Ab Initio Calculations of Hydrated Sodium", *Chem. Phys. Lett.*, **478** (2009) pp. 295-300.
5. 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.
6. A. Tagami, N. Ishibashi, D. Kato, N. Taguchi, Y. Mochizuki, H. Watanabe, M. Ito, and 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.
7. 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.
8. 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) pp. 1153-1161.
9. 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.* **6** (2009) pp. 1328-1337.
10. 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) pp. 21-29.
11. 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.*, **8** (2009) pp. 41-50.
12. Y. Mochizuki, "Application of Dyson-corrected second-order perturbation theories", *Chem. Phys. Lett.*, **472** (2009) pp. 143-148.
13. H. S. Ban, T. Usui, W. Nabeyama, H. Morita, K. Fukuzawa, and H. Nakamura "Discovery of



- Boron-conjugated 4-Anilino-quinazoline as a Prolonged Inhibitor of EGFR Tyrosine Kinase” *Org. & Biomol. Chem.*, 2009, in press.
14. T. Yoshida, Y. Kadota, S. Hitaoka, E. Kori, Y. Horikawa, M. Taguchi, D. Tsuji, T. Hirokawa, H. Chuman, K. Itoh, “Expression and Molecular Dynamics Studies on Effect of Amino Acid Substitutions at Arg344 in Human Cathepsin A on the Protein Local Conformation”, *BBA – Proteins Proteomics*, in press.
  15. H. Mori, K. Ueno-Noto, Y. Osanai, T. Noro, T. Fujiwara, M. Klobukowski, E. Miyoshi, “Revised Model Core Potentials for Third Row Transition Metal Atoms from Hf to Hg”, *Chem. Phys. Lett.*, 476 (2009) pp. 317–322.
  16. S. Tsukamoto, H. Mori, H. Tatewaki, E. Miyoshi, “CASSCF and CASPT2 Calculations for Lanthanide Trihalides LnX<sub>3</sub> using Model Core Potentials”, *Chem. Phys. Lett.*, 474 (2009) pp. 28–32.
  17. T. Zeng, H. Mori, E. Miyoshi, M. Klobukowski, “Calibration of New Model Core Potentials for Main Group Elements”, *Int. J. Quantum Chem.*, (2009) in press.
  18. 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) pp. 2–7.
  19. 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*, 5 (1) (2009) pp. 38–55.
  20. 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.*, 28 (6–7) (2009) pp. 629–639.
  21. 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.
  22. 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 salvation”, *J. Comp. Chem.* 30 (2009) pp. 40–50.
  23. 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) pp. 1264–1273.
  24. Y. Osanai, E. Soejima, T. Noro, H. Mori, M. S. Mon, M. Klobukowski, E. Miyoshi, “Revised Model Core Potentials for Second Row Transition Metal Atoms from Y to Cd”, *Chem. Phys. Lett.*, 463 (2008) pp. 230–234.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 田上歩、石橋延裕、加藤太郎、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.
  33. N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, and K. Tanaka, “Multi-reference calculations of nitric oxide dimer”, *Chem. Phys. Lett.* 451 (2008) pp. 31–36.
  34. Y. Mochizuki, “A practical use of self-energy shift for the description of orbital relaxation”, *Chem. Phys. Lett.* 453 (2008) pp. 109–116.
  35. 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) pp. 2396–2397.
  36. 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) pp. 621–633.
  37. H. Chuman, “Toward basic understanding of the partition coefficient log P and its application in QSAR”, *SAR QSAR Environ. Res.* 19 (2008) pp. 71–79.
  38. 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) pp. 694–703.
  39. 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) pp. 1600–1609.
  40. 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  $[\text{Co}(2,2'\text{-biimidazole})(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2)(\text{NH}_3)_2]_2$ ”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 81 (2008) pp.235–240.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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) pp. 044320–1–6.
  44. 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) pp. 5258–5266.
45. M. S. 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) pp. 23–26.
  46. S. Tanaka, “Derivation of Extremely Slow Dynamics of Protein Motion Based on Entropy Invariance”, *Phys. Lett. A* **372** (2008) pp. 1280–1282.
  47. 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.
  48. K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, “Intra- and Inter-Molecular Interactions between Cyclic-AMP Receptor Protein and DNA: Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study”, *J. Comput. Chem.* **27** (2006) pp. 948–960; *ibid.*, **28** (2007) pp. 2237–2239.
  49. E.B. Starikov, I. Panas, Y. Mochizuki, S. Tanaka, Y. Luo, and H. Agren, “On Mechanism of Enhanced Fluorescence in Green Fluorescent Protein”, *Biophys. Rev. Lett.* **2**, Nos. 3&4 (2007) pp. 221–227.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. Y. Mochizuki and K. Tanaka, “Modification for spin-adapted version of configuration interaction singles with perturbative doubles”, *Chem. Phys. Lett.*, **443** (2007) pp. 389–397.
  58. 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) pp. 1750–1762.
  59. Y. Komeiji, “Implementation of the blue moon ensemble method”, *CBI J.* **7** (2007) pp. 12–23.
  60. 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) (2007) pp. 828–836.
61. 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) (2007) pp. 117–122.
  62. 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) (2007) pp. 12938–12939.
  63. T. Zeng, Z. Jamshidi, H. Mori, E. Miyoshi, and M. Klobukowski, “Electron affinities of heavier phosphoryl and thiophosphoryl halides APX<sub>3</sub> (A = O, S and X = Br and I)”, *J. Comput. Chem.*, 28 (2008) pp. 2027–2033.
  64. 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 (2007) pp.2424–2430.
  65. H. Mori and E. Miyoshi, “Possibility of Molecular Switch with Controlled Hydrogen Bond: Electronic and Vibrational Spectra 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.*, 80 (2007) pp. 1335–1340.
  66. Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, T. Ishikawa, K. Tanaka, M. Sakurai, and S. Tanaka, “Fragment Molecular Orbital Calculations on Red Fluorescent Protein (DsRed)”, *Chem. Phys. Lett.* 433 (2007) pp. 360–367.
  67. K. Dedachi, T. Natsume, T. Nakatsu, S. Tanaka, Y. Ishikawa, and N. Kurita, “Charge Transfer Through Single- and Double-Strand DNA: Simulations Based on Molecular Dynamics and Molecular Orbital Methods”, *Chem. Phys. Lett.* 436 (2007) pp. 244–251.
  68. 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: Roles of Helix12 in the Coactivator Binding Mechanism” *J. Phys. Chem B*, 111 (2007) pp. 3525–3533.
  69. K. Tanaka, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, H. Terashima, and H. Tokiwa, “A graphical symmetric group approach for a spin adapted full configuration interaction”, *Theor. Chem. Acc.*, 117 (2007) pp. 397–405.
  70. Y. Mochizuki, K. Tanaka, K. Yamashita, T. Ishikawa, T. Nakano, S. Amari, K. Segawa, T. Murase, H. Tokiwa, and M. Sakurai, “Parallelized integral-direct CIS(D) calculations with multilayer fragment molecular orbital scheme”, *Theor. Chem. Acc.*, 117 (2007) pp. 541–553.
  71. Y. Mochizuki, Y. Komeiji, T. Ishikawa, T. Nakano, and H. Yamataka, “A fully quantum mechanical simulation study on the lowest n-π\* state of hydrated formaldehyde”, *Chem. Phys. Lett.*, 437 (2007) pp. 66–72.
  72. T. Fujita, H. Watanabe, and S. Tanaka, “Effects of Salt Addition on Strength and Dynamics of Hydrophobic Interactions”, *Chem. Phys. Lett.* 434 (2007) pp. 42–48.
  73. 前田紘輔、Alexander Schug、渡邊博文、福澤薫、望月祐志、中野達也、田中成典:「エストロゲン受容体のアミノ酸変異によるエストラジオール結合エネルギーの変化」、*J. Comput. Chem. Jpn.* 6 (2007) pp. 33–46.
  74. K. Imamura and H.Tokiwa, “Theoretical study of N<sub>2</sub>O adsorption on clean and partially oxidized Si(1 0 0)-(2 × 1) small clusters”, *Chem. Phys. Lett.*, 430 (2007) pp. 263–267.
  75. Y. Mochizuki, T. Ishikawa, K. Tanaka, H. Tokiwa, T. Nakano, and S. Tanaka, ”Dynamic Polarizability Calculation with Fragment Molecular Orbital Scheme”, *Chem. Phys. Lett.* 418 (2006) pp. 418–422.
  76. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura, and T. Nakano “Molecular Interactions between Estrogen Receptor and Its Ligand Studied by the *ab Initio* Fragment Molecular Orbital Method” *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 16102–16110; *ibid.* 110 (2006) 24276–24276.

77. E.B. Starikov, T. Fujita, H. Watanabe, Y. Sengoku, S. Tanaka, and W. Wenzel, "Effects of Molecular Motion on Charge Transfer/Transport through DNA Duplexes with and without Base Pair Mismatch", *Mol. Sim.*, **32** (2006) pp. 759–764.
78. T. Oda, S. Tanaka, and S. Hayase, "Analysis of Dominant Factors for Increasing the Efficiencies of Dye-Sensitized Solar Cells: Comparison Between Acetonitrile and Ionic Liquid Based Electrolytes", *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1*, **45** (2006) pp. 2780–2787.
79. T. Oda, S. Tanaka, and S. Hayase, "Differences in Characteristics of Dye-Sensitized Solar Cells Containing Acetonitrile and Ionic Liquid-Based Electrolytes Studied Using a Novel Model", *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **90** (2006) pp. 2696–2709.
80. M. Sekiya, T. Noro, E. Miyoshi, Y. Osanai, and T. Koga, "Relativistic correlating basis sets for lanthanide atoms from Ce to Lu", *J. Comput. Chem.* **27**, No.4 (2006) pp. 463–470.
81. T. Aoto, K. Ito, Y. Hikosaka, A. Shibasaki, R. Hirayama, N. Yamamoto, and E. Miyoshi, "Inner-valence states of  $N_2^+$  and dissociation dynamics studied by threshold photoelectron spectroscopy and configuration interaction calculation", *J. Chem. Phys.*, **124**, No. 23 (2006) pp. 234306–1–6.
82. H. Tatewaki, Y. Watanabe, S. Yamamoto, and E. Miyoshi, "The electronic structure of GdF molecule by frozen-core 4-component relativistic configuration interaction calculations", *J. Chem. Phys.*, **125**, No. 4 (2006) pp. 044309–(1–9).
83. T. Ishikawa, Y. Mochizuki, H. Mori, H. Honda, T. Fujita, S. Amari, Y. Komeiji, H. Tokiwa, S. Tanaka, T. Nakano, K. Tanaka, and E. Miyoshi, "Fragment molecular orbital calculations on large scale systems containing heavy metal atom", *Chem. Phys. Lett.*, **427** (2006) pp. 159–165.
84. T. Ishikawa, Y. Mochizuki, K. Imamura, T. Nakano, H. Mori, H. Tokiwa, K. Tanaka, E. Miyoshi, and S. Tanaka, "Application of fragment molecular orbital scheme to silicon-containing systems", *Chem. Phys. Lett.*, **430** (2006) pp. 361–366.
85. H. Mori, K. Ishii, and E. Miyoshi, "Electronic Structure and Photo Chemistry of Inorganic Photochromic Complex  $[Cu(N,N'$ -diethylethylenediamine) $]^{2+}$ : Planar-tetrahedral geometry change accompanied with  $d^9$ - $d^{10}$  electronic transition", *J. Theor. Comput. Chem.* **5**, No. 4 (2006) pp. 887–894.
86. M. Shirai, Y. Kawai, R. Yamanishi, T. Kinoshita, H. Chuman, J. Terao, "Effect of a conjugated quercetin metabolite, quercetin 3-glucuronide, on lipid hydroperoxide-dependent formation of reactive oxygen species in differentiated PC-12 cells", *Free Radical Research*, **40** (10) (2006) pp. 1047–1053.
87. T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Kawai, J. Terao, H. Chuman, "An Integrated Database of Flavonoids", *Bio Factors*, **26** (2006) pp. 179–188.
88. T. Yoshida, Z. Lepp, Y. Kadota, Y. Satoh, K. Itoh, H. Chuman, "Comparative Analysis of Binding Energy of Chymostatin with Human Cathepsin A and its Homologous Proteins by Molecular Orbital Calculation", *J. Chem. Inf. Model.*, **46** (5) (2006) pp. 2093–2103.
89. Z. Lepp, T. Kinoshita, H. Chuman, "Screening for New Antidepressant Leads of Multiple Activities by Support Vector Machines", *J. Chem. Inf. Model.*, **46** (2006) pp. 158–167.
90. K. Imamura and H. Tokiwa, "Theoretical Study of NO Adsorption and Decomposition on Si(100) Surfaces", *e-J. Surf. Sci. Nanotech.*, **4** (2006) pp. 624–629.
91. D. G. Fedorov, K. Kitaura, "The polarizable continuum model (PCM) interfaced with the fragment molecular orbital method (FMO)", *J. Comput. Chem.*, **27** (2006) pp. 976–985.
92. S. Amari, M. Aizawa, J. Zhang, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, Y. Iwasawa, K. Nakata, H. Chuman, and T. 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** (2006) pp. 221–230.
93. T. Kinoshita, Z. Lepp, and H. 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 (2006) pp. 240–241
94. K. Yamamoto, D. Abe, N. Yoshimoto, M. Choi, K. Yamagishi, H. Tokiwa, M. Shimizu, M. Makishima, and S. Yamada, “Vitamin D Receptor: Ligand Recognition and Allosteric Network”, *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (2006) pp. 1313–1324.
  95. K. Yamagishi, K. Yamamoto, S. Yamada and H. Tokiwa, “Functions of key residues in the ligand-binding pocket of vitamin D receptor: Fragment molecular orbital interfragment interaction energy analysis”, *Chemical Physics Letters* 420 (2006) pp. 465–468.
  96. Y. Shimodo, K. Morihashi, and T. Nakano, “Examination of Numerical Accuracy on Fragment-DFT Calculations with Integral Values of Total Electron Density Functions”, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 770 (2006) pp. 163–168.
  97. H. Tanaka, X. Liu, D. Kawabata, H. Chuman, C. Yamagami, “Application of a Stepwise Flow Ratiometry without Phase Separation to the Determination of the Chloroform/Water Distribution Coefficients of Volatile Diazines”, *Chem. Pharm. Bull.* 53 (4) (2005) pp. 374–377.
  98. K. Tanaka, M. Sekiya, Y. Tawada, and E. 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.*, 122, No. 21 (2005) pp. 214315–1–7.
  99. Z. Lepp, T. Kinoshita, and H. Chuman, “Virtual screening models for finding novel antidepressants”, *Journal of Medical Investigation*, 52 (2005) pp. 297–299.
  100. X. Liu and H. Chuman, “Determination of solute lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)”, *Journal of Medical Investigation*, 52 (2005) pp. 293–294.
  101. T. Kinoshita, Z. Lepp, and H. Chuman, “Construction of a novel database for flavonoids”, *Journal of Medical Investigation*, 52 (2005) pp. 291–292.
  102. K. Sato, H. Chuman, and S. Ten-no, “Comparative Study on Solvation Free Energy Expressions in Reference Interaction Site Model Integral Equation Theory”, *J. Phys. Chem. B*, 109 (2005) pp. 17290–17295.
  103. X. Liu, H. Tanaka, A. Yamauchi, B. Testa, and H. Chuman, “Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography: Influence of 1-octanol in the mobile phase”, *J. Chromatogr. A* 1091 (2005) pp. 51–59.
  104. Z. Lepp and H. Chuman, “Connecting Traditional QSAR and Molecular Simulations of Papain Hydrolysis—Importance of Charge Transfer”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) pp. 3093–3105.
  105. Y. Mochizuki, K. Fukuzawa, A. Kato, S. Tanaka, K. Kitaura and T. Nakano, “A Configuration Analysis for Fragment Interaction” *Chem. Phys. Lett.*, 410 (2005) pp. 247–253.
  106. 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.
  107. 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.
  108. 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) pp. 034904
  109. E. Miyoshi, H. Mori, R. Hirayama, Y. Osanai, T. Noro, H. Honda, and M. Klobkowski, “Compact and Efficient Basis Sets of *s*- and *p*-block Elements for Model Core Potential Method”, *J. Chem. Phys.*, 122, No. 7 (2005) pp. 074104–1–8.
  110. K. Morihashi, Y. Shimodo, and O. Kikuchi, “Liu-Parr-Nagy analysis on density functional theory calculations of spin densities in first-row and diatomic hydrides”, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 722 (2005) pp. 169–183.

111. Y. Mochizuki, "A Size-Extensive Modification of Super-CI for Orbital Relaxation", *Chem. Phys. Lett.* **410** (2005) pp. 165-171.
112. Y. Mochizuki, S. Koikegami, S. Amari, K. Segawa, K. Kitaura, and T. Nakano, "Configuration interaction singles method with multilayer fragment molecular orbital scheme", *Chem. Phys. Lett.* , **406** (2005) pp. 283-288.

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, "Application of FMO Method to Specific Molecular Recognition of Bio-Macromolecules", in *"The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems"*, edited by D.G. Fedorov and K. Kitaura (CRC Press, Boca Raton, U.S.A., 2009) Chap. 7, pp. 133-169.
2. Y. Mochizuki, T. Nakano, N. Taguchi, and S. Tanaka, "Excited States of Photoactive Proteins by Configuration Interaction Studies", in *"The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems"*, edited by D.G. Fedorov and K. Kitaura (CRC Press, Boca Raton, U.S.A., 2009) Chap. 4, pp. 63-89.
3. T. Nakano, Y. Mochizuki, A. Kato, K. Fukuzawa, T. Ishikawa, S. Amari, I. Kurisaki, and S. Tanaka, "Developments of FMO Methodology and Graphical User Interface in ABINIT-MP", in *"The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems"*, edited by D.G. Fedorov and K. Kitaura (CRC Press, Boca Raton, U.S.A., 2009) Chap. 3, pp. 37-62.
4. Y. Komeiji, "FMO-MD: An ab initio-based molecular dynamics of large systems", in *"The Fragment Molecular Orbital method: practical applications to large molecular systems"*, edited by D. G. Fedorov and K. Kitaura (CRC Press, London, 2009) Chap. 6, pp. 119-132.
5. 中馬寛, 吉田達貞, 藤田稔夫: SAR News、日本応用数学会論文誌 16 (2009) pp.2-10.
6. 渡邊博文、田中成典、佐々和洋、林治尚: 分子動力学法でみる生体高分子の安定性とダイナミクス、未来材料 Vol. 8, No. 9(2008) pp. 40-45.
7. 中野達也、望月祐志、福澤薫、田中成典ほか分担執筆:「プログラムで実践する生体分子量子化学計算」(佐藤文俊、中野達也、望月祐志編、森北出版、2008).
8. H. Mori, T. Nagata, and E.Miyoshi, "Development of Analytic Energy Gradient Code for Large-Scale Relativistic Quantum Chemical Calculation based on Model Core Potential and Fragment Molecular Orbital methods: (MCP/FMO)grd", *Odyssey2008: Mathematical & Computational Aspects of Molecular Electronic Structure Calculation*, Edmonton, 39 (2008).
9. 中馬寛:「化学構造解析 赤外・ラマンスペクトル測定法」(2-1 章)、薬学領域の機器分析学, 廣川書店 (2008) pp. 77-99.
10. T. Zuchner, A.R. Kazemi, J. Weigelt, J. Starikow, S. Tanaka, S. Rothstein, and P. Brundin, "Determination of the Tertiary Structure of Exon 1 Huntingtin", *J. Neurochem.* **101** (2007) pp. 65-66.
11. 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.
12. 田中成典:「生体電子物性と環境応答」、物性研究 **88**, No. 4 (2007) pp. 580-588.
13. 福澤薫、中野達也:「フラグメント分子軌道法プログラム ABINIT-MP による受容体-リガンド相互作用解析」、CBI 学会ソリューションガイドモノグラフ「構造に基づく薬の設計法(SBDD)の進歩」+ソリューションガイド 2007 年度版
14. 古明地勇人:「バイオインフォマティクス」、日本機械学会誌(創立 110 周年記念機械工学年鑑) **110** (2007) 581.
15. A. Ghaibeh, M Sasaki, E. N. Doolin, K. Sakamoto, H. Chuman, A. Yamauchi, "Using

- Computational Intelligence Methods In a Web-Based Drug Safety Information Community”, In Complex Medical Engineering, Springer-Verlag (2007) pp. 165-172.
16. A. Yamauchi, H. Chuman, “Data Mining Approach on Clinical/Pharmaceutical Information Accumulated in the Drug Safety Information Community”, In Complex Medical Engineering, Springer-Verlag (2007) pp. 187-193.
  17. 吉田達貞, 中馬寛:「分子科学計算・シミュレーションと定量的構造活性相関」, 医療ジャーナル, 43(10), 2007.
  18. H. Nakashima, H. Mori, M. S. Mon, E. Miyoshi, “Theoretical Study on Structures of Gold, Silver, and Copper Clusters Using Relativistic Model Core Potential”, Proceedings of the 1st WSEAS International Conference on Computational Chemistry (2007) pp.11-13.
  19. E. Miyoshi, Y. Osanai, M. S. Mon, H. Mori, H. Nakashima, and T. Noro, “Applications of Newly Developed spdsmCPs for First-Row Transition Metal Atoms”, Proceedings of the 1st WSEAS International Conference on Computational Chemistry (2007) pp.14-18.
  20. 中野達也, 望月祐志, 甘利真司, 小林将人, 福澤薫, 田中成典:「フラグメント分子軌道法に基づいた生体巨大分子の電子状態計算の現状と今後の展望」, J. Comput. Chem. Jpn., 6 (2007) pp. 173-184.
  21. 福澤薫, 中野達也, 加藤昭史, 望月祐志, 田中成典:「フラグメント分子軌道法による生体高分子の応用計算」, J. Comput. Chem. Jpn. 6, No. 3 (2007) pp. 185-198.
  22. M. Tsubokura, Y. Mochizuki, K. Yamashita, T. Murase, K. Yamagishi, H. Tokiwa, T. Nakano, T. Yamamoto, and T. Ohno, “Frontier Simulation Software for Industrial Science”, *Annual Report of the Earth Simulator Center April 2005 - March 2006* (2007) pp. 299-304.
  23. 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).
  24. Y. Komeiji, T. Ishikawa, Y. Mochizuki, H. Yamataka, T. Nakano, “Ab initio FMO-MD method reimplemented and applied to pure water”, In “Computation in Modern Science and Engineering - Proc. ICCMSE2007 (Simos, T. E, Maroulis, G., eds, AIP),” (2007) pp. 1261-1264.
  25. 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, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) pp. 535-546.
  26. H. Goto, S. Obata, T. Kamakura, N. Nakayama, M. Sato, Y. Nakajima, U. Nagashima, T. Watanabe, Y. Inadomi, M. Ito, T. Nishikawa, T. Nakano, L. Nilsson, S. Tanaka, K. Fukuzawa, Y. Inagaki, M. Hamada, and H. Chuman, “Drug Discovery Using Grid Technology”, in *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*, edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) pp. 227-248.
  27. 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, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) pp. 39-52.
  28. H. Chuman *et al.*, “Drug Discovery Using Grid Technology” (Chapter 12), in *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry for Biopolymers*, edited by Starikov EB, Lewis JP, Tanaka S, Elsevier, Chap. 12 (2006) pp. 227-247.
  29. 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) pp. 3-38.



30. E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka, ed., “*Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*” (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006).
31. 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 26 (2006) pp.124-129.
32. 中野達也、望月祐志、甘利真司、福澤薫:「量子化学計算(FMO法)」(東京大学情報基盤センター・スーパーコンピューティングニュース 2006年9月号(vol.8), 63-74.)
33. T. Watanabe, Y. Inadomi, S. Tanaka, K. Fukuzawa, T. Nakano, L. Nilsson, and U. Nagashima, “DNA and Estrogen Receptor Interaction Revealed by the Fragment Molecular Orbital Calculation”, *Proc. The 229<sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting*, 157-COMP, 229 (2005) U779.
34. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, S. Amari, K. Kitaura, and T. Nakano, “Fragment Molecular Orbital Study on Molecular Interaction between Estrogen Receptor and Their Ligands”, *Proceedings of 7<sup>th</sup> Congress of the World Association of Theoretically Oriented Chemists (WATOC)* (Cape Town, South Africa, January 16-21, 2005) ES-P23.
35. 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).
36. 小川哲司、田中成典、中野達也:「修正電荷平衡(MQEq)法の生体分子系への応用」、機能材料 25, No. 11 (2005) pp. 6-12.
37. 田中成典:「デンドリティック高分子の量子化学的分子シミュレーション」、「デンドリティック高分子—多分岐構造が拓げる高機能化の世界—」(エヌ・ティー・エス、2005)第1編第2章第2節、pp. 49-59.
38. 山内 あい子、坂本 久美子、日比野 有紀、中馬 寛、苛原 稔、「妊娠期の薬物療法～その実態と母児への影響～」、『性差と医療』, 3(5), 27(521)-32(526) (2006).
39. 坂本 久美子、神部 順子、中田 栄子、佐々木 幹夫、中馬 寛、山内 あい子、「「妊娠と薬」に関する意識調査—薬剤師、薬学生、研究者の場合—」、『医療薬学』, 32(9) (2006) pp. 956-963.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 58 件、国際会議 34 件)

1. Y.Mochizuki, “Large-scale correlated calculations with fragment molecular orbital scheme”, at CESTEC2009 (Invited Poster Presentation), 2009/9/26, Dobogókő, Hungary.
2. S. Tanaka, “Large-Scale Biomolecular Simulations Based on the Fragment Molecular Orbital Method” (CREST International Symposium on Theory and Simulations of Complex Molecular Systems, July 21, 2009, Fukui Institute for Fundamental Chemistry, Kyoto, Japan).
3. 田中成典:「大規模シミュレーションによる生体反応の理解」(日本物理学会 2009 年秋季大会、2009 年 9 月 26 日、熊本大学、熊本)
4. 田中成典:「生体高分子における分子認識と情報伝達—計算機シミュレーションの立場から」(第 58 回高分子討論会、2009 年 9 月 18 日、熊本大学、熊本)
5. 田中成典:「大規模第一原理分子シミュレーションによるインフルエンザウイルスの理論解析」(第 318 回「医学研究の基礎を語り合う集い」、2009 年 7 月 8 日、東京慈恵会医科大学、東京)
6. 田中成典:「生体分子系の大規模第一原理計算からインフルエンザウイルスの変異予測まで」(大阪大学サイバーメディアセンター・セミナー、2009 年 5 月 26 日、大阪大学サイバーメディアセンター、豊中)
7. S. Tanaka, “Fragment Molecular Orbital Method for Large-Scale Biomolecular Systems” (International Conference on Computational & Experimental Engineering & Sciences 2009 (ICCES’09), April 9, 2009, Phuket, Thailand).
8. 田中成典:「生体分子の第一原理ボトムアップ・シミュレーション—実用を目指して—」(生物物理若手の会・関西3支部合同セミナー、2008 年 8 月 30 日、神戸大学発達科学部、神戸)

9. 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるインフルエンザ・ヘマグルチニンの相互作用解析」(岐阜大学人獣感染防御研究センターセミナー、2008年8月6日、岐阜大学医学部、岐阜)
10. 中馬寛:「新しいQSARの構築を目指して」、2008年度第2回CACフォーラムセミナー、東京、2009年3月2日。
11. 中馬寛、吉田達貞:「FMO法による亜鉛含有タンパク質阻害剤の定量的構造活性相関解析」、CREST-FMO 2009研究会、東京、2009年3月7日。
12. T. Yoshida, H. Chuman, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease”, French-Japanese workshop on computational methods in Chemistry, Strasbourg, ULP, June, 2008.
13. T. Yoshida, K. Nagaoka, T. Fujita, H. Chuman, “Reprofiling the Hansch-Fujita Type of Classical QSAR Using Modern Molecular Calculations”, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, Nov., 2008.
14. H. Chuman, “Links between QSAR and Molecular Simulation”, the Annual Meeting 2008 of Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology, Cheong-joo, Korea, Nov., 2008.
15. 古明地勇人:「タンパク質のフラグメントMO計算」、近化協会コンピューター化学部会第64回例会、2005年10月 大阪
16. 古明地勇人:「フラグメント分子軌道法による生体分子の解析－電子状態とダイナミクス」、第18回計算力学講演会、2005年11月、つくば
17. Yuto Komeiji, “Analyses of biological molecules by the Fragment Molecular Orbital (FMO) method: electronic state and dynamics”, CBI研究会、2006年1月東京
18. 古明地勇人:「FMO-MDによる大規模系の第一原理シミュレーション:現状と展望」、エコマテルアルフォーラム「計算科学を駆使した材料開発」、2009年2月つくば
19. 古明地勇人:「FMO法の分子動力学法への応用、HPCシステムズ生体分子化学計算セミナー:計算科学の現状と未来展望」、2009年7月東京
20. 古明地勇人:「フラグメント分子軌道法とそのMDへの拡張」、分子シミュレーション夏の学校、2009年8月蟹江
21. Y. Mochizuki, “Recent Progress in the Fragment Molecular Orbital Method”, CECAM Workshop on “Accurate energetics of condensed matter with quantum chemistry”, Lyon, France, May 27, 2008.
22. 望月祐志:「電子相関を含むFMO計算法と応用事例」、日本学術振興会第169委員会研究会、東京、2008年6月25日。
23. S. Tanaka, “Quantum Monte Carlo Combined with Fragment Molecular Orbital Method”, 6<sup>th</sup> Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics, July 22, 2008, University of British Columbia, Vancouver, Canada.
24. 渡邊博文:「核内受容体への計算化学からのアプローチ:ドッキングとFMO法を中心に」、第289回CBI学会研究講演会「核内受容体と生活習慣病(メタボリック症候群)入門:情報計算からの課題」、2008年8月25日、東京大学、東京。
25. 田中成典:「実用を目指した生体高分子の第一原理計算」、第2回分子科学討論会、2008年9月26日、福岡国際会議場、福岡。
26. S. Tanaka, “Applications of the Fragment Molecular Orbital Method to Biomolecular Systems”, The International Conference on Theory and Applications of Computational Chemistry 2008, September 27, 2008, Shanghai, China.
27. 望月祐志:「FMO法による電子相関・励起状態計算」、CRESTシンポジウム「フラグメント分子軌道法－その基礎と応用」、東京、2008年10月21日。
28. 中野達也:「ABINIT-MP/BioStation Viewerの開発」、CRESTシンポジウム「フラグメント分子軌道法－その基礎と応用」、東京、2008年10月21日。
29. 福澤薫、伊藤三香、田中成典:「FMO法による生体高分子の相互作用解析」、CRESTシンポジウム「フラグメント分子軌道法－その基礎と応用」、東京、2008年10月21日。

30. 古明地勇人:「FMO-MD 法による第一原理ダイナミクス」、CREST シンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」、東京、2008 年 10 月 21 日。
31. 吉田達貞、中馬寛:「定量的構造活性相関と分子科学計算・シミュレーション」、CREST シンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」、東京、2008 年 10 月 21 日。
32. 渡邊博文:「SBDD のための FMO 法による結合エネルギー評価と相互作用解析」(「Structure Based Drug Design におけるインシリコ技術の現状と課題」ワークショップ、2008 年 10 月 24 日、東京)
33. 田中成典:「FMO 法による生体高分子の第一原理計算」(第 11 回スーパーコンピューティング・セミナー、スーパーコンピューティング技術産業応用協議会、2008 年 11 月 27 日、トスラブ市ヶ谷、東京)
34. 望月祐志:「FMO 法に基づく電子相関計算と分子動力学計算」、科学研究費補助金 特定領域研究「実在系の分子理論」成果報告、札幌、2008 年 12 月 14 日。
35. 中馬寛、吉田達貞:「Reprofilng the Hansch-Fujita Type of Classical QSAR Using Modern Molecular Calculations」、近畿化学協会コンピュータ化学部会例会、大阪、2009 年 1 月 19 日。
36. 古明地勇人:「FMO-MD による大規模系の第一原理シミュレーション:現状と展望」、未踏科学技術協会 エコマテリアル・フォーラム～計算科学を駆使した材料開発、2009 年 2 月 12 日、つくば。
37. 田中成典:「生体分子系の第一原理ボトムアップ的シミュレーション」(文部科学省大学院教育改革支援プログラム「大学連合による計算科学の最先端人材育成」第 1 回若手シミュレーションスクール SS2007、2008 年 3 月 18 日、ニチイ学館、神戸)
38. 田中成典:「生体分子第一原理計算における電子相関の役割」(第 3 回「電子状態計算における電子相関の諸問題」研究会、2007 年 12 月 10 日、北陸先端科学技術大学院大学、石川県能美市)
39. 田中成典:「フラグメント分子軌道法による生体高分子系の第一原理計算」(神戸大学理学部・物性セミナー、2007 年 12 月 7 日、神戸大学理学部、神戸)
40. 田中成典:「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」(独立行政法人科学技術振興機構 (JST)「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」CREST・さきがけシンポジウム、2007 年 11 月 21 日、慶応義塾大学(三田)、東京)
41. 田中成典:「フラグメント分子軌道法による生体高分子の電子状態計算手法の開発」(徳島大学薬学部・薬品物理化学特論集中講義、2007 年 10 月 15 日、徳島大学薬学部、徳島)
42. 田中成典:「フラグメント分子軌道法による大規模系電子状態の高速計算」(神戸大学自然科学先端融合研究環・材料物理コロキウム、2007 年 9 月 14 日、神戸大学工学部、神戸)
43. S. Tanaka, “Biomolecular Calculations Based on Electron-Correlated Fragment Molecular Orbital Methods” (ISSP International Workshop and Symposium on Foundations and Applications of the Density Functional Theory, August 3, 2007, Institute for Solid State Physics, University of Tokyo, Kashiwa, Japan).
44. 田中成典:「DNA の電子状態」(理研研究会「分子系の構造と電子状態—『生物物質科学』を目指して」、2007 年 4 月 6 日、理化学研究所、和光市)
45. H. Chuman, “Link between Traditional QSAR and Molecular Simulation”, Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium 2007, Shanghai, China, April 16-19, 2007.
46. 中馬寛:「量子生命科学セミナー」、広島大学、2007 年 6 月 22 日。
47. 中馬寛:「創薬科学に貢献するシミュレーション技術」、第 2 回「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発」シンポジウム、東京、2007 年 7 月 12 日。
48. 中馬寛:、平成 19 年度「生命情報科学技術者養成コース」講師、東京、2007 年 8 月 7 日。
49. H. Chuman, “Toward Basic Understanding of The Partition Coefficient Log P and Its Applications in QSAR”, Fourth International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources (CMTPI-2007), Moscow, Russian, Aug. 31-Sept. 8, 2007.
50. 望月祐志:「フラグメント分子軌道法によるタンパク質・凝集系の扱い」(東京大学物性研究所・

- 理論インフォーマルセミナー、2007年10月11日、柏市)
51. 中馬寛、岡崎紀明: “Link between Traditional QSAR and Molecular Simulation”, Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium 2007 (AHeDD2007), China, April, 2007.
  52. S. Tanaka, H. Watanabe, R. Maezono, M.D. Towler, and R.J. Needs, “Quantum Monte Carlo Calculations of Biomolecules Based on Fragment Molecular Orbital Method” (Symposium in Honor of Professor William A. Lester Jr’s 70<sup>th</sup> Birthday, March 30, 2007, Berkeley, CA, USA).
  53. 田中成典: 「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」(独立行政法人科学技術振興機構(JST)「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」第2回シンポジウム、2007年1月23日、JAビル、東京)
  54. 田中成典: 「生体高分子の第一原理シミュレーションの最近の展開」(第7回先端医療セミナー、2006年11月22日、先端医療振興財団・臨床研究情報センター、神戸)
  55. 田中成典: 「生体電子物性と環境応答」(京都大学基礎物理学研究所研究会「環境物理学—先端領域の創出へ向けて—」、2006年6月16日、京都大学基礎物理学研究所、京都)
  56. 森 寛敏, 三好 永作: 「水素結合型金属錯体と混合原子価状態を組み合わせたプロトン—電子運動系の理論設計」(2006年9月、錯体化学討論会、広島大学)
  57. H. Mori and E. Miyoshi “Analytic Derivatives of Relativistic Model Core Potential for heavy elements’ chemistry”, International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE 2006) (27 Oct. – 1 Nov. 2006, Chania, Greek).
  58. 中馬寛: 「創薬インフォマティクス特論、QSAR の最前線(1)」、創薬インフォマティクス技術者養成コース、東京、2006年8月8日。
  59. 中馬寛: 「創薬インフォマティクス特論、QSAR の最前線(2)」、創薬インフォマティクス技術者養成コース、東京、2006年9月6日。
  60. K. Yamagishi, H. Chuman, K. Fukuzawa, K. Yamamoto, S. Yamada, H. Tokiwa, “Ab initio Fragment Molecular Orbital Method and its Application to Huge Biomolecular Systems”, Asia Hub e-Drug Discover (AHeDD) Symposium, Seoul, Korea, May 2006.
  61. H. Chuman, “Hydrophobicity and its Importance in Drug Discovery and Safety”, Seminar in Yonsei University, Seoul, Korea, May 2006.
  62. 田中皓: ”MP2 and CIS(D) methods combined with the Fragment Molecular Orbital (FMO) method and development of parallelized intermediate state driven CASCI program” 第二回「電子状態計算における電子相関の諸問題」研究会(札幌、2007年2月15日—16日)
  63. D. G. Fedorov, K. Kitaura: ”Systematically improvable calculations with the fragment molecular orbital method (FMO)”, Satellite symposium of ICQC (岡崎市、2006.5.18)
  64. K. Kitaura: ”All electron calculations of proteins using fragment molecular orbital (FMO) method”, ICQC2006 (京都、2006.5.23)
  65. 古明地勇人: 「古典および量子力学的方法による生体分子計算」、非線形 CAE 勉強会(東京、2006. 6. 18)
  66. K. Kitaura: ”Quantum Chemical Calculations of Binding Energy between Protein and Ligand”, 2006 Annual Meeting of CBI Society (東京、2006.7.24)
  67. K. Kitaura: ”All electron calculations of FK506 binding protein complexes”, ACS Annual Meeting 2006 (サンフランシスコ、2006.9.12)
  68. 古明地勇人: 「フラグメント軌道法(FMO 法)によるタンパク質・核酸の電子状態計算」、先端化学技術部会講演会 (東京、2006. 10. 17)。
  69. K. Fukuzawa, “Quantum Mechanical Calculations for Interactions between Estrogen Receptor and Its Ligand” JST-CREST seminar “Nuclear Receptors and Their Ligand Docking”, July 2006, Tokyo, Japan.
  70. 石川岳志, 望月祐志, 今村賢司, 常盤広明, 中野達也, 田中皓, 森寛敏, 三好永作: 「フラグメント分子軌道法のナノ・表面系への展開」(「大規模・高精度電子状態計算手法に関する研究会」2006年7月、大阪大学産業科学研究所)

71. 望月祐志:「フラグメント分子軌道法による生体分子・凝集系の扱いー機能の理解から最適化への1つのアプローチ」(「生体分子における構造・ダイナミクス・機能の最適化問題:電子状態から巨大超分子まで」、21世紀COEプログラム「計算科学フロンティア」、2007年3月、名古屋大学)
72. H. Chuman, “Fundamental, Structure Based and Clinical QSAR”, 11th Asian Chemical Congress, Seoul, Republic of Korea, August 2005.
73. H. Chuman, “Some Topics from Our research projects”, Asia Hub for e-Drug Discovery Workshop, Seoul, Republic of Korea, August 2005.
74. H. Chuman, “Fundamental, Structure Based and Clinical QSAR”, 第7回薬物の分子設計と開発に関する日中合同シンポジウム, 中国浙江省, September 2005.
75. 福澤薫:「フラグメント分子軌道法の生体高分子への応用」(神戸大学発達科学部第122回自然環境論セミナー、神戸、2005年4月)。
76. 田中成典:「生体高分子の第一原理計算の最近の展開」(第19期CAMMフォーラム2月例会本例会、2006年2月3日、虎ノ門パストラル、東京)
77. S. Tanaka, “Development of Bio-Simulation Systems Based on the Fragment Molecular Orbital Method” (JST-CREST・さががけシンポジウム「電子状態計算における電子相関の諸問題」、2006年1月26日、北海道大学、札幌)
78. 田中成典:「生体高分子の第一原理コンピュータ・シミュレーションの展開」(兵庫県立大学工学部セミナー、2006年1月17日、兵庫県立大学、姫路)
79. R. Maezono and S. Tanaka, “Biomolecular Calculations Using Ab Initio Quantum Monte Carlo Technique Combined with Fragment Molecular Orbital Method” (Symposium “Advances in Quantum Monte Carlo” in the 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2005), December 19, 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
80. 田中成典:「DNAのナノ領域ダイナミクスの第一原理的解析」(「生命量子科学」研究会、2005年6月24日、総合研究大学院大学葉山高等教育センター、神奈川県葉山町)
81. T. Ogawa, T. Nakano, and S. Tanaka, “Application of MQEq (Modified Charge Equilibration) to the Biological System” (QEq2005; The state of the arts of QEq (Charge Equilibration)、2005年5月25日、奈良県新公会堂、奈良市)
82. 田中成典:「フラグメント分子軌道法に基づく生体分子計算システムの開発」(日本コンピューター化学会2005春季年会・特別講演、2005年5月20日、東京工業大学、東京)
83. 田中皓:「大きな分子に適用しても近似度の劣化をまねかない電子相関理論と高効率プログラムコードの作成にむけて」(「生命量子科学」研究会、2005年6月24日、総研大、神奈川)
84. K. Tanaka, “A New Algorithm for parallel processing of spin adapted CAS-CI calculations” (第1回チェコ日本理論化学シンポジウム、2005年9月15日)
85. K. Tanaka, “MRCPA: Theory and application to highly correlating system” (TC2005、2005年12月14日、Kolkata, India)
86. K. Tanaka, “Development of size-extensive methods; from small molecules to nano-scale systems” (JST-CREST-PRESTO Workshop: Correlation Issues in electronic structure calculations、2006年1月26日、札幌)
87. 田中成典:「FMO法による核内受容体へのアプローチ」、第250回CBI学会研究講演会(2005年3月10日、日本化学会化学会館、東京)。
88. S. Tanaka, “Developments and Applications of Fragment Molecular Orbital Method” (March 26, 2008, University of Aarhus, Aarhus, Denmark).
89. S. Tanaka, “Applications of the Fragment Molecular Orbital Method to Biomolecular Systems” (March 26, 2007, University of California, San Diego, CA, USA).
90. K. Fukuzawa, “Application of Fragment Molecular Orbital Method for Biomolecular System”, Seminar at the Research Center in Karlsruhe, the Institute of Nanotechnology, June 2005, Karlsruhe, Germany.
91. K. Fukuzawa, “Application of Fragment Molecular Orbital Method for Biomolecular System”,

Seminar at EML Research GmbH, June 2005, Heidelberg, Germany.

92. K. Fukuzawa, "Application of Fragment Molecular Orbital Method for Biomolecular System", Seminar at Masaryk University, Faculty of Science, June 2005, Brno, Czech Republic.

② 口頭発表 (国内会議 49 件、国際会議 13 件)

1. 望月祐志、中野達也、山下勝美、沖山佳生、福澤薫、田中成典：「次世代 FMO 法のための相関計算プログラムの開発」、(第 3 回分子科学討論会、2009 年 9 月 21 日、名古屋大学、名古屋)
2. 古明地勇人、中野達也、望月祐志：「FMO-MD 法の改良：動的フラグメント分割と三体項」、(第 3 回分子科学討論会、2009 年 9 月 21 日、名古屋大学、名古屋)
3. 森寛敏、T. Zeng、能登香、M. Klobukowski：「遷移金属錯体の化学熱力学に関する理論的研究：各種密度汎関数と擬ポテンシャル法の組み合わせに関するアセスメント」、(理論化学討論会 2009, 1D3b, 東京, 2009 年 5 月)
4. 守橋健二、八木秀樹、下堂靖代：「クラス A  $\beta$ -ラクタマーゼの触媒作用についての密度汎関数計算」、(日本化学会第 89 回春季年会(2009), 4A4-12)
5. 倉野尾和広、下堂靖代、守橋健二：「DNA ポリメラーゼにおける酵素活性の密度汎関数計算」、(日本化学会第 89 回春季年会(2009), 4A4-13)
6. 下堂靖代、林拓也、守橋健二：「フラグメント密度汎関数理論による核酸塩基対の相互作用解析；パラメータ化された分散力補正項の効果」、(日本化学会第 89 回春季年会(2009) 4A4-16)
7. 星野雅一、下堂靖代、守橋健二：「フラグメント密度汎関数法による HIV-1 プロテアーゼ複合体の量子化学計算」、(日本化学会第 89 回春季年会(2009), 4A4-17)
8. 田口尚貴、望月祐志、中野達也、石川岳志、福澤薫、櫻井実、田中成典：「フラグメント分子軌道法による DsRed 類縁種の励起状態に関する理論的研究」、第 11 回 理論化学討論会、横浜、2008 年 5 月 23 日。
9. 山下康範、三好永作、森寛敏：「モデル内殻ポテンシャル法による分子間相互作用の理論研究」(2008 年 7 月、九重セミナー、九重やまなみ荘)
10. 望月祐志、山下勝美、中野達也、田中成典：「フラグメント分子軌道法における post-HF 計算の高速化」、第二回分子科学討論会、福岡、2008 年 9 月 24 日。
11. 中野達也、小林将人、小川哲司、長谷川浩司、日野理、望月祐志：「フラグメント分子軌道法に基づいた部分構造最適化アルゴリズム」、第二回分子科学討論会、福岡、2008 年 9 月 26 日。
12. 田口尚貴：「FMO 法による生体分子の励起状態の理論的研究」、第九回大つくば物理化学セミナー、千葉、2008 年 11 月 22 日。
13. 渡邊千鶴、渡邊博文、田中成典：「核内受容体における揺らぎと構造変化の線形応答理論解析」、日本物理学会第 64 回年次大会、2009 年 3 月、立教大学、東京。
14. 藤田貴敏、渡邊博文、田中成典：「フラグメント分子軌道法を用いた経路積分分子動力学法の開発」、日本物理学会第 64 回年次大会、2009 年 3 月、立教大学、東京。
15. 望月祐志、中野達也、田中皓、石川岳志、三好永作、古明地勇人、山下勝美、村瀬匡、甘利真司、福澤薫、櫻井実、田中成典：「フラグメント分子軌道法における大規模 Post-HF 計算」(第 1 回分子科学討論会、2007 年 9 月、東北大学、仙台)
16. 石川岳志、望月祐志、甘利真司、中野達也、常盤広明、田中成典、田中皓「FMO 法における局在化 MP2 法を用いた相互作用解析：FILM の開発と応用」(第 1 回分子科学討論会、2007 年 9 月、東北大学、仙台)
17. 田中皓、望月祐志、石川岳志、山下勝美、村瀬匡、田口尚貴、田中成典：「スピン適合並列化中間状態駆動 CASCI プログラムと応用計算」(第 1 回分子科学討論会、2007 年 9 月、東北大学、仙台)

18. 佐藤真、山高博、古明地勇人、望月祐志、石川岳志、中野達也:「FMO-MD 法によるジアゾニウムカチオンの加水分解反応シミュレーション」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
19. 古明地勇人、石川岳志、望月祐志、山高博、中野達也, "Ab initio FMO-MD method reimplemented and applied to pure water", ICCMSE 2007, ギリシャ共和国コルフ、2007/09/28
20. 古明地勇人、石川岳志、望月祐志、山高博、中野達也:「FMO-MD 法の再実装と溶液計算への応用」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
21. 古明地勇人、中野達也、佐藤真、石川岳志、望月祐志、山高博:「FMO-MD 法の最近の発展」、分子シミュレーション討論会、金沢、2007/11/27
22. 佐藤真、山高博、古明地勇人、望月祐志、石川岳志、中野達也:「FMO-MD 法によるジアゾニウムカチオンの加水分解反応シミュレーション」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
23. 星野雅一、守橋健二:「フラグメント密度汎関数法による HIV-1 プロテアーゼ複合体の結合エネルギー計算」、日本化学会春季年会 4E3-34
24. 倉野尾和広、守橋健二:「DNA ポリメラーゼにおける酵素活性の密度汎関数計算」、日本化学会春季年会 4E3-35
25. 西岡大貴、近藤崇泰、寺尾直也、中馬寛:「チトクローム P450 の基質および阻害剤選択性の情報科学的方法による予測」、第 35 回構造活性相関シンポジウム、京都、11 月、2007.
26. N. Okazaki, T. Kinoshita, H. Chuman, "Model analysis of Fas signaling-induced apoptosis network by using the reaction network compiler React", 2007 COE International Conference "New Frontiers - Stress and Nutrition", Tokyo, Dec., 2007.
27. H. Chuman, N. Okazaki, "Approach to Nutrition Science from Computational and Informational Sciences", 2007 COE International Conference "New Frontiers - Stress and Nutrition", Tokyo, Dec., 2007.
28. 森寛敏、中島久樹、塚本晋也、大場広明、山下康範、藤原崇幸、Mike Schmidt, Mark Gordon, 三好永作:「モデル内殻ポテンシャル解析的微分プログラムの開発とその応用(2)」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
29. 小田原洋介、執行大輔、森寛敏、吉武剛、三好永作:「 $X_2FeSi$  ( $X=Mn, Fe, \text{ and } Co$ ) 薄膜の電子状態の比較」(2007年12月、第113回日本物理学会九州支部例会、大分大学)
30. H. Nakashima, H. Mori, M. S. Mon, E. Miyoshi, "Theoretical Study on Structures of Gold, Silver, and Copper Clusters Using Relativistic Model Core Potential", The 1st WSEAS Conference on Computational Chemistry (COMPUCHEM '07) (29-31 Dec. 2007, Cairo, Egypt)
31. E. Miyoshi, M. S. Mon, H. Mori, H. Nakashima, Y. Osanai, T. Noro, "Applications of Newly Developed spdMCP of First-Row Transition Metal Atoms", The 1st WSEAS Conference on Computational Chemistry (COMPUCHEM '07) (29-31 Dec. 2007, Cairo, Egypt)
32. 中島久樹、森寛敏、Ma San Mon, 三好永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル法による貴金属クラスターの理論的研究」(2007年7月、九重分光セミナー、九重共同研修所)
33. 岡崎紀明、浅野良治、木下崇司、中馬寛:「化学反応コンパイラ「React」による Fas 誘導アポトーシス経路の動態解析」(第16回「非線形反応と協同現象」研究会、2007年1月、横浜)
34. 渡邊博文、前園涼、田中成典: "A New Approach for the Electron Correlation in Biological Molecules: Combination of Quantum Monte Carlo Method and Fragment Molecular Orbital Method" 第二回「電子状態計算における電子相関の諸問題」研究会(北海道大学ファカルティハウスエンレインソウ)2007年2月15日.
35. 藤田貴敏、渡邊博文、田中成典:「疎水性相互作用へのイオンによる影響の検討」、(日本コンピュータ化学会、2006年6月、東京工業大学、東京)
36. 近藤真之、森寛敏、三好永作:「有機 EL 錯体 Bis [2-(o-hydroxyphenyl)benzothiazole] Zinc(II) の密度汎関数法による理論研究」(2006年7月、九重分光セミナー、九重共同研修所)
37. 寺坂 元寿、三好 永作:「NO イオンの解離ダイナミクスについての理論研究」(2006年7月、

- 九重分光セミナー, 九重共同研修所)
38. 館脇 洋, 渡辺 祥弘, 山本 茂義, 三好 永作:「4成分相対論 CI 計算による GdF 分子の励起状態の解析」(2006 年 9 月, 分子構造総合討論会, 静岡)
  39. 森 寛敏, Mike Schmidt, 塚本 晋也, 峰 雅紀, 中島 久樹, 大場 広明, 三好 永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャルによる分子構造最適化プログラムの開発とその応用」(2006 年 9 月, 分子構造総合討論会, 静岡)
  40. H. Mori and E. Miyoshi, “Heavy Elements’ Chemistry with Analytic Derivatives of Relativistic Model Core Potential”, Satellite Symposium of XII-th ICQC, Material-oriented Quantum Chemistry (May 27-29, 2006, Osaka, Japan)
  41. 坂本 久美子, 谷 真琴, A. Ammar Ghaibeh, 佐々木 幹夫, 中馬 寛, 山内 あい子, 「構造類似度算出機能 (SimScore) を備えた薬物催奇形性情報システム」, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 2006 年 11 月.
  42. 山岸 賢司, 吉田 達貞, 川和田 美里, 常盤 広明, 中馬 寛:「フラグメント分子軌道法を用いた HIV-1 protease と阻害剤との相互作用解析」, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 2006 年 11 月.
  43. 甘利 真司, 望月 祐志, 中野 達也, 中馬 寛:「Ab initio FMO 法の SBDD への応用」, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 2006 年 11 月.
  44. A. A. Ghaibeh, M. Sasaki, H. Chuman, “Using Voronoi Grid and SVM Linear Regression in Drug Discovery”, CIBC2006, Toronto, Canada, Sept. 2006.
  45. 古明地 勇人, 石田 豊和, D.G. フェドロフ, 北浦 和夫:「FMO 法によるタンパク質の水和による電子状態の変化の解析」, 分子構造総合討論会 (静岡, 2006. 9. 22)
  46. X. Liu, H. Tanaka, A. Yamauchi, B. Testa, H. Chuman, “Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.
  47. Z. Lepp, 木下 崇司, 中馬 寛, “Screening for New Antidepressant Leads of Multiple Activities by Support Vector Machines”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.
  48. H. Chuman, “Fundamental, Structure Based and Clinical QSAR”, 第 7 回薬物の分子設計と開発に関する日中合同シンポジウム, 中国浙江省, Sept 2005.
  49. 塚本 晋也, 森 寛敏, 野呂 武司, 館脇 洋, 三好 永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャルによる希土類塩化物の電子構造の理論的研究」(2005 年 9 月, 希土類若手研究会, 松島ホテル大観荘)
  50. 森 寛敏, 平山 亮, 長内 有, 野呂 武司, 本田 宏明, M. Klobukowski, 三好 永作:「モデル内殻ポテンシャル法による高精度理論スペクトロスコピー:電子相関・相対論効果用基底 MCP-xzp (x=d,t,q) の開発とその応用」(2005 年 7 月, 九重分光セミナー, 九重共同研修所)
  51. X. Liu and H. Chuman, “Determination of solute lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)”, 2005 COE International Conference on Biological Mechanism for Stress Control, Tokushima, Japan, Proceeding 293-4, August 2005.
  52. T. Kinoshita, Z. Lepp, and H. Chuman, “The construction of a novel database for flavonoids”, 2005 COE International Conference on Biological Mechanism for Stress Control”, Tokushima, Japan, Proceeding 240-1, August 2005.
  53. Z. Lepp, T. Kinoshita, and H. Chuman, “Virtual Screening Models for Finding Novel Antidepressants”, 2005 COE International Conference on Biological Mechanism for Stress Control, Tokushima, Japan, Proceeding 297-9, August 2005.
  54. A. Yamauchi and H. Chuman, “Data Mining Approach on Clinical/Pharmaceutical Information Accumulated in the Drug Safety Information Community”, The First International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005, Takamatsu, Japan, May 2005.
  55. A. Ghaibeh, M. Sasaki, E. N. Doolin, K. Sakamoto, H. Chuman, and A. Yamauchi, “Using Computational Intelligence Methods In A Web-Based Drug Safety Information Community”, The First International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005, Takamatsu,



Japan, May 2005.

56. 福澤薫, 望月祐志, 田中成典, 北浦和夫, 中野達也: “フラグメント分子軌道法による、エストロゲン受容体-リガンド相互作用の理論的研究”(第9回理論化学討論会, 京都, 2005年5月)
57. 下堂靖代, 守橋健二, “ABINIT-MP プログラムによるフラグメント-DFT 計算の性能評価“(日本化学会第86回春季年会, 船橋, 2006年3月)
58. 守橋健二, 高橋史朗, 下堂靖代, “DNA 鎖合成過程のモデル反応についてのDFT 計算”(日本化学会春季年会, 船橋, 2006年3月)
59. 田中皓, 石川岳志, 常盤広明, 望月祐志: 「グラフ表示の閉殻と開殻への分離によるCASCIの並列、ベクトル処理アルゴリズム」(分子構造総合討論会, 東京, 2005年9月)
60. 田中秀治, Xiangli Liu, 川端大地, 中馬寛, 山上知佐子: 「段階的流量比法/非相分離吸光度検出による揮発性物質の配分係数の測定」、第45回フローインジェクション分析講演会(福岡, 2004年11月26日).
61. 白井睦子, 木下崇司, 中馬寛, 寺尾純二: 「神経細胞モデル PC12 培養細胞の酸化ストレスに対するケルセチン代謝物の作用」、第9回日本フードファクター学会(兵庫, 2004年12月6-7日).
62. 関谷雅弘, 野呂武司, 長内有, 三好永作, 古賀俊勝, 「Ce から Lu のランタノイド元素に対する相対論効果を考慮した電子相関用基底関数」、分子構造総合討論会(2004年9月、広島国際会議場).

③ ポスター発表 (国内会議 140 件、国際会議 70 件)

1. T. Fujiwara, E. Miyoshi, H. Mori, Y. Mochizuki, H. Tatewaki, ”Theoretical study on the hydrated structures of trivalent lanthanide ions using the model core potentials (MCPs), (ICQC2009; The XIII<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, June 23, 2009, Helsinki, Finland)
2. N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, T. Nakano, H. Mori, E. Miyoshi, S. Tanaka, ”Theoretical study of polysilanes and related molecules by fragment molecular orbital method”, (ICQC2009; The XIII<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, June 23, 2009, Helsinki, Finland)
3. Y. Okiyama, T. Nakano, K. Yamashita, Y. Mochizuki, S. Tanaka, ”On the integral approximations for the next-generation FMO method, (ICQC2009; The XIII<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, June 25, 2009, Helsinki, Finland)
4. 竹松和友, 福澤薫, 尾曲克己, 中島節子, 中島捷久, 望月祐志, 中野達也, 渡邊博文, 田中成典: 「赤血球凝集反応実験と量子化学計算に基づく インフルエンザウイルス・ヘマグルチニンの変異予測」、(第12回理論化学討論会, 2009年5月29日、東京大学、東京)
5. 望月祐志, 田口尚貴, 甲斐光太郎, 加藤雄司: 「Dyson 補正に基づく修正摂動計算」、(第12回理論化学討論会, 2009年5月28日、東京大学、東京)
6. 田口尚貴, 中野達也, 山下勝美, 望月祐志: 「FMO スキームに基づいた励起状態解析手法の新規実装」、(第12回理論化学討論会, 2009年5月28日、東京大学、東京)
7. 藤原崇幸, 森寛敏, 館脇洋, 三好永作, 望月祐志: 「Model Core Potential (MCP) による3価のランタニドイオンの水和構造についての理論研究」、(第12回理論化学討論会, 2009年5月28日、東京大学、東京)
8. 藤原崇幸, 森寛敏, 古明地勇人, 中野達也, 望月祐志, 三好永作: 「3 体補正を導入した3価のランタンイオン水和系のFMO-MD シミュレーション」、(第3回分子科学討論会, 2009年9月21日、名古屋大学、名古屋)
9. 田口尚貴, 望月祐志, 中野達也, 山下勝美, 田中成典: 「FMO スキームに基づいた励起状態解析法の新規実装」、(第3回分子科学討論会, 2009年9月21日、名古屋大学、名古屋)

10. 沖山佳生、中野達也、山下勝美、望月祐志、田中成典：「フラグメント分子軌道法におけるコレスキー分解を用いた積分近似の適用」、(第3回分子科学討論会、2009年9月21日、名古屋大学、名古屋)
11. 渡邊博文、中野達也、田中成典：「Poisson-Boltzmann 方程式による FMO 法への溶媒効果の取り込み」、(日本コンピュータ化学会春季年会 2009 年春季年会、2009 年 5 月 22 日、東京工業大学、東京)
12. 中野美紀、渡邊博文、田中成典：「レプリカ交換 MD によるポリグルタミンタンパクの構造解析；Conformation ensemble of polyglutamine peptide by replica exchange molecular dynamics.」(第9回日本蛋白質科学会年会 2009 年 5 月 20 日、熊本、全日空ホテル)
13. 沖山佳生、渡邊博文、石川岳志、福澤薫、望月祐志、中野達也、蛭名邦禎、田中成典：「フラグメント分子軌道法を用いたポリペプチドの ESP 電荷の決定と古典 MD への応用」、(スーパーコンピューターワークショップ 2009「次世代理論化学の新展開と超並列計算への挑戦」、2009 年 1 月 19 日、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター)
14. 竹松和友、福澤薫、尾曲克巳、中島捷久、中島節子、中野達也、望月祐志、渡邊博文、田中成典：「赤血球凝集反応実験と量子化学計算に基づくインフルエンザウイルス・ヘマグルチニンの変異予測」、(2009 年 1 月 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター)
15. 藤田貴敏、渡邊博文、田中成典：「フラグメント分子軌道法を用いた経路積分分子動力学法の開発」、(スーパーコンピューターワークショップ 2009、2009 年 1 月、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター、愛知)
16. 神田真衣、西川朋美、室田佳恵子、中馬寛、河合慶親、寺尾純二：「血管内皮細胞を介した LDL の酸化変性に対するケルセチン代謝産物の抑制作用」、日本栄養食糧学会、長崎、2009 年 5 月。
17. H. Chuman, T. Fujita, S. Hitaoka, E. Kori, T. Yoshida, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease Inhibitors Using Ab Initio Fragment MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease”, 2009 CMTPI, Istanbul, Turkey, July 6, 2009.
18. T. Yoshida, Y. Munei, K. Hirozumi, H. Chuman, “Comparative QSAR Analysis of a Series of Benzene Sulfonamide Inhibitors Using Ab Initio Fragment MO Calculation of Their Complex Structures with Carbonic Anhydrase”, 2009 CMTPI, Istanbul, Turkey, July 6, 2009.
19. 森寛敏：「相対論的モデル内殻ポテンシャルに基づく解析的エネルギー二次微分コードの開発とその応用」、(分子科学討論会 2009, 名古屋, 2009 年 9 月)
20. 能登香、森寛敏、長内有、野呂武司、藤原崇幸、M. Klobukowski、三好永作：「第三遷移金属原子に対するモデル内殻ポテンシャルの改良」、(理論化学討論会 2009, 東京, 2009 年 5 月)
21. H. Mori, T. Zeng, M. Klobukowski, “Theoretical thermo chemistry of transition metal complexes with relativistic model core potential”, 13<sup>th</sup> international congress of quantum chemistry, A87, Helsinki 22-27 June (2009).
22. K. Ueno-Noto, H. Mori, Y. Osanai, T. Noro, T. Fujiwara, M. Klobukowski, E. Miyoshi, “Revised Model Core Potentials for Third Row Transition Metal Atoms from Hf to Hg”, B136, Helsinki 22-27 June (2009).
23. H. Mori, K. Ueno-Noto, M. S. Mon, S. Tsukamoto, T. Zeng, T. Fujiwara, E. Soejima, Y. Osanai, T. Noro, M. Klobukowski, E. Miyoshi, “Recent Developments and Applications of Relativistic Model Core Potentials for 1st-3rd Transition Metal Elements”, Oslo 18-21 June (2009).
24. H. Mori, T. Zeng, M. Klobukowski, “Calculation of Enthalpies of Formation for Transition Metal Complexes: DFT/Core Potential Assessment Study”, The International Conference on Simulation and Dynamics for Nanoscale and Biological Systems, (Horiba International Conference), P33, Tokyo, Japan, (Jan. 2009).

25. C. Watanabe, H. Watanabe, S. Tanaka, "Relationship between Structural Fluctuation and Positions of Helix 12 in Nuclear Receptors Studied by Molecular Dynamics Simulation", (Supercomputing in Solid State Physics (SciSSP) 2009, 2009年2月、東大物性研究所、柏)
26. 田口尚貴, 望月祐志, 石川岳志, 中野達也, 森寛敏, 三好永作, 田中成典:「ポリシラン類の物性に関する理論的研究」、スーパーコンピューターワークショップ 2009(ポスター), 岡崎, 2009年1月19日.
27. 沖山佳生, 渡邊博文, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 石川岳志, 蛭名邦禎, 田中成典:「フラグメント分子軌道法を用いたポリペプチドの ESP 電荷の決定と MD 応用」、(バイオスーパーコンピューティングシンポジウム(BSCS)2008, 2008年12月25日、MY PLAZA ホール、東京)
28. 渡邊博文, 田中成典:「Structure Based Drug Design における計算手法の評価(1) フラグメント分子軌道法によるタンパク質・リガンド結合エネルギー」、(バイオスーパーコンピューティングシンポジウム(BSCS)2008, 2008年12月25日、MY PLAZA ホール、東京)
29. N. Taguchi, Y Mochizuki, T. Nakano, T. Ishikawa, K. Fukuzawa, M. Sakurai, and S. Tanaka, "Theoretical Study of the Excited States of DsRed Mutants by Fragment Molecular Orbital Method", at WATOC2008, Sydney, Australia, 2008/9/15.
30. 星野雅一, 下堂靖代, 守橋健二:「フラグメント密度汎関数法による HIV-1 プロテアーゼ複合体の結合エネルギー計算」、(分子科学討論会 2008)
31. 倉野尾和広, 守橋健二:「DNA ポリメラーゼにおける酵素活性の密度汎関数計算」、(分子科学討論会 2008)
32. 渡邊博文, 竹松和友, 福澤薫, 望月祐志, 中野達也, Irina Kufareva, Ruben Abagyan, 田中成典:「変異のあるエストロゲン受容体とリガンドの結合エネルギーの第一原理的解析」、(第11回理論化学討論会, 2008年5月23日、慶應義塾大学、横浜)
33. 沖山佳生, 渡邊博文, 石川岳志, 福澤薫, 望月祐志, 中野達也, 蛭名邦禎, 田中成典:「フラグメント分子軌道法を用いたポリペプチド・タンパク質の ESP 電荷の決定と MD 応用」、(第11回理論化学討論会, 2008年5月23日、慶應義塾大学、横浜)
34. Y. Okiyama, H. Watanabe, T. Ishikawa, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, K. Ebina, S. Tanaka, "Determination of ESP charges on polypeptides using the fragment molecular orbital method and the applications for molecular simulations", (CBI 学会 2008 年大会, 2008年10月、学術総合センター、東京)
35. 沖山佳生, 渡邊博文, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 田中成典:「フラグメント分子軌道法に基づく古典力学的分子シミュレーション」、(JST-CREST 第4回「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」領域シンポジウム, 2008年11月12日、慶應義塾大学、東京)
36. C. Watanabe, H. Watanabe, S. Tanaka, "Relationship between Structural Fluctuation and Positions of Helix 12 in the Nuclear Receptors Studied by Molecular Dynamics Simulation", (CBI 学会 2008 年大会, 2008年10月、学術総合センター、東京)
37. 栗崎以久男, Stuart. Rothstein, 渡邊博文, 田中成典:「計算機シミュレーションによる RNA 結合タンパク質 NOVA の塩基配列特異性の研究」、(第8回蛋白質科学会, 2008年6月10日~12日、東京)
38. I. Kurisaki, K. Fukuzawa, T. Nakano, Y. Mochizuki, H. Watanabe, S. Tanaka, "Simulation study of the RNA binding protein, NOVA-2, by Fragment molecular orbital (FMO) method", (236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, August 17-21, 2008)
39. 中野美紀, 渡邊博文, 田中成典:「分子動力学シミュレーションによるポリグルタミンの構造安定性の置換解析」、(第11回理論化学討論会, 2008年5月22日、慶應義塾大学、横浜)
40. 中野美紀, 渡邊博文, 田中成典:「分子動力学シミュレーションによるポリグルタミンの構造安定性の置換解析」、(第8回蛋白質科学会年会, 2008年6月10日、タワーホール船堀、東京)
41. 中野美紀, 渡邊博文, 田中成典:「レプリカ交換 MD によるポリグルタミンタンパクの構造解析」、(第22回分子シミュレーション討論会, 2008年11月18日、岡山大学、岡山)
42. 藤田貴敏, 渡邊博文, 田中成典:「第一原理経路積分法を用いたポリペプチドにおける同位体効果の解析」、(第11回理論化学討論会, 2008年5月、慶應義塾大学、神奈川)

43. T. Fujita, H. Watanabe, S. Tanaka, "Theoretical Study on Isotope Effects in Polypeptides Based on Path Integral Molecular Dynamics and Fragment Molecular Orbital Method", (WATOC 2008, 2008年9月、Sydney Convention and Exhibition Center, Sydney)
44. 藤田貴敏、渡邊博文、田中成典:「第一原理経路積分法を用いたポリペプチドにおける同位体効果の解析」、(第2回分子科学討論会、2008年10月、福岡国際会議場、福岡)
45. 近藤 洋隆, 中村 卓, 山口 梓, 渡邊 博文, 田中 成典:「ハロ酸脱ハロゲン化酵素(L-DEX YL)による L-2-chloro propionic acid 脱ハロゲン化反応機構の理論的解析」、(第二回分子科学討論会 2008 福岡、2008年9月、福岡、福岡国際会議場)
46. 竹松和友, 福澤薫, 中島捷久, 望月祐志, 渡邊博文, 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるインフルエンザヘマグルチニンの変異予測可能性」、(第11回理論化学討論会、2008年5月、慶応義塾大学矢上キャンパス、横浜)
47. 竹松和友, 福澤薫, 中島捷久, 望月祐志, 渡邊博文, 田中成典:「フラグメント分子軌道法(FMO法)によるインフルエンザウイルスヘマグルチニンと抗体間の抗原変異予測へ向けた相互作用解析」、(第8回日本蛋白質科学会年会 2008年6月 タワーホール船堀、東京)
48. 竹松和友, 福澤薫, 中島捷久, 尾曲克巳, 望月祐志, 渡邊博文, 田中 成典:「フラグメント分子軌道法計算を応用したインフルエンザヘマグルチニンの変異基盤解析」、(第二回分子科学討論会 2008年9月 福岡国際会議場、福岡)
49. 竹松和友, 福澤薫, 尾曲克巳, 中島捷久, 中島節子, 中野達也, 望月祐志, 渡邊博文, 田中成典:「赤血球凝集反応実験と量子化学計算に基づくインフルエンザウイルス・ヘマグルチニンの変異予測」、(2008年12月 MY PLAZA ホール、東京)
50. N. Taguchi, Y Mochizuki, T. Nakano, T. Ishikawa, K. Fukuzawa, M. Sakurai, and S. Tanaka, "Theoretical Study of the Excited States of DsRed Mutants by Fragment Molecular Orbital Method", at WATOC2008, Sydney, Australia, 2008/9/15.
51. 田口尚貴, 望月祐志, 中野達也, 甘利真司, 石川岳志, 福澤薫, 櫻井実, 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるDsRed類縁種の励起状態に関する理論的研究」、日本化学会第88春季年会, 東京, 2008年3月29日.
52. 田口尚貴, 望月祐志, 石川岳志, 中野達也, 森寛敏, 三好永作, 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるポリシラン類の物性に関する理論的研究」、第二回分子科学討論会, 福岡, 2008年9月25日.
53. 田口尚貴, 望月祐志, 中野達也, 甘利真司, 福澤薫, 石川岳志, 櫻井実, 田中成典:「赤色蛍光タンパク質の励起状態に関する理論的研究」、バイオスーパーコンピューティング・シンポジウム(BSCS)2008, 東京, 2008年12月25日.
54. T. Yoshida, H. Chuman, "QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 Protease Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1 Protease", French-Japanese workshop on computational methods in Chemistry, Strasbourg, ULP, June, 2008.
55. T. Yoshida, K. Nagaoka, T. Fujita, H. Chuman, "Reprofiling the Hansch-Fujita Type of Classical QSAR Using Modern Molecular Calculations", The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, Nov., 2008.
56. K. Nagaoka, M. Oonishi, T. Yoshida, H. Chuman, "Theoretical Consideration on Enzymatic QSAR; Energy Decomposition Analysis of the Hammett  $\sigma$  Constant and QSAR of MMP-9 Inhibitors Using Ab Initio MO Calculations", The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, Nov., 2008.
57. 中馬寛, "Links between QSAR and Molecular Simulation", the Annual Meeting 2008 of Korean Society for Bioinformatics and Systems Biology, Cheong-joo, Korea, Nov., 2008.
58. N. Okazaki, H. Chuman, "Positive Feedback of Caspase Activation as a Possible Mechanism of Life-Death Decision in Fas Signaling-Induced Apoptosis", The 2008 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi2008), Osaka, Dec., 2008.

59. 長岡和也, 吉田達貞, 中馬寛:「非経験的分子軌道法を用いた相互作用解析に基づく置換基の電子的効果の理論的考察」、第2回分子科学討論会, 福岡, 2008年9月25日.
60. 中馬寛:「定量的構造活性相関と分子科学計算・シミュレーション」、JST-CREST/CBI シンポジウム「フラグメント分子軌道法-その基礎と応用-」、東京, 2008年10月21日.
61. 比多岡清司, “Molecular Dynamics Study of the Effect of Arg344 Mutation on the Activation of Human Cathepsin A”, CBI学会2008年大会, 東京, 2008年10月23日.
62. 長岡和也, 大西未来, 吉田達貞, 中馬寛:「非経験的分子軌道法計算によるMMP-9阻害剤ビフェニルスルホンアミドのQSAR解析」、第36回構造活性相関シンポジウム, 神戸, 2008年11月2日.
63. 宗井陽平, 吉田達貞, 中馬寛:「炭酸脱水酵素-ベンゼンスルホンアミド阻害剤複合体の非経験的分子軌道法を用いた相互作用解析とQSAR(2)」、第36回構造活性相関シンポジウム, 神戸, 2008年11月2日.
64. 吉田達貞, 中馬寛:「HIV-1プロテアーゼ-環状ウレア型阻害剤複合体の非経験的フラグメント分子軌道法計算に基づくQSAR解析」、第36回構造活性相関シンポジウム, 神戸, 2008年11月3日.
65. 吉田達貞, 中馬寛:「HIV-1プロテアーゼ-阻害剤複合体のフラグメント分子軌道法計算に基づくQSAR」、第4回「シミュレーション技術と実用化基盤の構築」領域シンポジウム, 東京, 2008年11月12日.
66. Y. Komeiji, M. Sato, T. Ishikawa, Y. Mochizuki, H. Yamataka, T. Nakano, “Fragment Molecular Orbital method-based Molecular Dynamics (FMO-MD) as a simulator for chemical reactions in explicit solvation”, WATOC2008, Sep. 14, 2008, Sydney.
67. H. Mori, T. Nagata, E. Miyoshi, “Development of Analytic Energy Gradient Code for Large-Scale Relativistic Quantum Chemical Calculation based on Model Core Potential and Fragment Molecular Orbital methods: (MCP/FMO)grad”, Odyssey2008: Mathematical & Computational Aspects of Molecular Electronic Structure Calculation, Edmonton, Canada, (Jun 2008).
68. H. Mori, H. Nakashima, E. Miyoshi, “Electronic Structure: A study by coupled cluster calculation with newly developed relativistic model core potential”, World Association of Theoretical and Computational Chemistry (WATOC08), Sydney, Australia, (Sep 2008).
69. 大場広明, 三好永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル法を用いたカルコゲンクラスターの理論的研究」、(2008年5月, ナノ学会第6回大会, 九州大学)
70. 藤原崇幸, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作:「モデル内殻ポテンシャルによるランタニドイオンの水和構造についての理論研究」、(2008年5月, ナノ学会第6回大会, 九州大学)
71. 山下康範, 三好永作, 森寛敏:「Model Core Potential法による分子間相互作用の理論研究」、(2008年5月, 第11回理論化学討論会, 慶応大学)
72. 藤原崇幸, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作:「モデル内殻ポテンシャルによる3価のランタニドイオンの水和構造についての理論研究」、(2008年5月, 第11回理論化学討論会, 慶応大学)
73. 塚本晋也, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)法によるフッ化ランタニドの電子状態計算」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
74. 藤原崇幸, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作:「モデル内殻ポテンシャル法による3価の希土類イオンの水和構造についての理論研究」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
75. 山下康範, 三好永作, 森寛敏:「Model Core Potential(MCP)法による分子間相互作用の理論研究」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
76. 田口尚貴, 望月祐志, 石川岳志, 中野達也, 森寛敏, 三好永作, 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるポリシラン類の物性に関する理論的研究」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)

77. 森 寛敏, 中島久樹, 三好永作:「金クラスター電子構造再考」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
78. マサンモン, 森寛敏, 三好永作:「Theoretical study of low-lying electronic states of first-row transition metal dimers using newly developed spdsMCP」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
79. 長内有, 副島英子, Ma San Mon, 三好永作, 野呂武司, 森寛敏, Klobukowski Mariusz:「第2遷移金属原子に対するモデル内殻ポテンシャルの改良」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
80. 副島英子, マサンモン, 森寛敏, 三好永作:「第2遷移金属元素等核二原子分子の低い電子状態に対する改良された相対論的 MCP による理論研究」、(2008年9月, 第2回分子科学討論会, 福岡国際会議場)
81. H. Mori, T. Nagata, and E. Miyoshi, “Development of Energy Gradient Code for Large-Scale Relativistic Quantum Chemical Calculation : (MCP/FMO)grd”, Odyssey of Mathematical and Computational Aspects of Molecular Electronic Structure Calculation 2008 (1-5 Jun. 2008, Univ. of Alberta, Canada)
82. Y. Yamashita, H. Mori, and E. Miyoshi, “Theoretical Study on Intermolecular Interaction by the Use of Model Core Potential (MCP)”, WATOC 2008 (14-19 Sep. 2008, Sydney, Australia)
83. T. Fujiwara, H. Mori, H. Tatewaki, and E. Miyoshi, “Theoretical Study on the Hydrated Structures of  $Y^{3+}$  and  $La^{3+}$  Using Model Core Potentials”, WATOC 2008 (14-19 Sep. 2008, Sydney, Australia)
84. S. Tsukamoto, H. Mori, H. Tatewaki, and E. Miyoshi, “Ab initio study for lanthanide trihalide by means of relativistic model core potentials”, WATOC 2008 (14-19 Sep. 2008, Sydney, Australia)
85. M. S. Mon, H. Mori, and E. Miyoshi, “Theoretical study of first-row transition metal dimers using newly developed spdsMCP”, WATOC 2008 (14-19 Sep. 2008, Sydney, Australia)
86. N. Okazaki, T. Kinoshita, H. Chuman, “Model Analysis of Type I/II Cells in Fas Signaling-Induced Apoptosis Network”, APBC2008 (The Sixth Asia-Pacific Bioinformatics Conference), Jan. 1, 2008.
87. 栗崎以久男, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 渡邊博文, 田中成典:”Theoretical study on the physicochemical properties of Pumilio RNA-binding domain by Fragment Molecular Orbital (FMO) method”(第45回生物物理学会, 2007年12月、パシフィコ横浜、横浜)
88. H. Watanabe, I. Kufareva, R. Abagyan, K. Fukuzawa, T. Nakano, Y. Mochiduki, and S. Tanaka, “Computational Evaluation of Binding Energy of Mutated Estrogen Receptors with the Fragment Molecular Orbital Method” (CBI学会2007年大会, 2007年10月、広島大学、東広島市)
89. M. Nakano, H. Watanabe, H. Ogawa, S. Tanaka, ”Molecular dynamics simulation study on the structural stabilities of polyglutamine peptides”(CBI学会2007年大会, 2007年10月、広島大学、東広島市)
90. 渡邊博文, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 田中成典:「フラグメント分子軌道法によるアミノ酸変異のあるエストロゲン受容体のリガンド結合エネルギーの解析」、(第1回分子科学討論会, 2007年9月、東北大学、仙台)
91. 伊藤三香, 福澤薫, 望月祐志, 中野達也, 田中成典:「レチノイド X レセプターのヘリックス12の変位機構に関する理論的研究」、(第1回分子科学討論会, 2007年9月、東北大学、仙台)
92. 栗崎以久男, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 渡邊博文, 田中成典:「RNA 結合タンパク質 NOVA2 の塩基配列特異的結合機構の理論研究」(第1回分子科学討論会, 2007年9月、東北大学、仙台)
93. 中野美紀, 小川肇, 渡邊博文, 田中成典:「分子動力学シミュレーションによるポリグルタミンの構造安定性の解析」、(第1回分子科学討論会, 2007年9月、東北大学、仙台)

94. 沖山佳生、渡邊博文、福澤薫、中野達也、望月祐志、石川岳志、田中成典、蛭名邦禎:「フラグメント分子軌道法を用いたポリペプチドの ESP 電荷の決定」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
95. 岩田達則、竹松和友、福澤薫、中島捷久、日向寺祥子、望月祐志、栗崎以久男、渡邊博文、田中 成典:「インフルエンザウイルス感染の分子メカニズムを第一原理計算で探る」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
96. M. Ito, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, Tatsuya Nakano, and S. Tanaka, “AB INITIO FRAGMENT MOLECULAR ORBITAL STUDY OF MOLECULAR INTERACTIONS BETWEEN LIGANDED RETINOID X RECEPTOR AND ITS COACTIVATOR”, (The 22nd International Course & Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry & Computer Sciences, 2007年6月、クロアチア・ドブロブニク)
97. 伊藤三香、福澤薫、望月祐志、中野達也、田中成典:「レチノイド X レセプターとコアクチベーターの相互作用に関する理論的研究」(第10回理論化学討論会、2007年5月、名古屋大学、愛知)
98. 伊藤三香、田中成典:「核内受容体における分子レベルの情報伝達:FMO 法によるアプローチ」(第三回九州大学産業技術数理研究センターワークショップ「自然現象における階層構造と数理的アプローチ」、2008年3月、九州大学、福岡)
99. 田口尚貴、望月祐志、石川岳志、田中皓:「二量化した一酸化窒素分子の高度相関計算による研究」(分子科学討論会 2007)
100. 田口尚貴、望月祐志、中野達也、甘利真司、石川岳志、福澤薫、櫻井実、田中成典:「フラグメント分子軌道法による DsRed 類縁種の理論的研究」(日本化学会 2008 春季年会)
101. 古明地勇人、佐藤真、石川岳志、望月祐志、山高博、中野達也:“Recent Advances in the FMO-MD method”, Annual meeting of biophysical society, Long Beach, CA, 2008/02/05
102. 望月祐志、古明地勇人、石川岳志、中野達也、山高博、山下勝美、栗崎以久男、田中成典:「FMO-MD/MLFMO-CIS(D)法による水和分子の励起状態シミュレーション」、分子科学討論会、仙台、2007/09/20
103. 望月祐志、中野達也、田中皓、石川岳志、三好永作、古明地勇人、山下勝美、村瀬匡、甘利真司、福澤薫、櫻井実、田中成典:「フラグメント分子軌道法における大規模 Post-HF 計算」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
104. N. Okazaki, T. Kinoshita, H. Chuman, “Kinetic Analysis of Fas Signaling-Induced Apoptosis Network”, CBI学会 2007 年大会, 広島, 10 月, 2007.
105. T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Kawai, J. Terao, H. Chuman, “An Integrated Database of Flavonoides”, CBI学会 2007 年大会, 広島, 10 月, 2007.
106. T. Yoshida, K. Yamagishi, H. Chuman, “QSAR Study of Cyclic Urea Type HIV-1 PR Inhibitors Using Ab Initio MO Calculation of Their Complex Structures with HIV-1PR”, CBI学会 2007 年大会, 広島, 10 月, 2007.
107. K. Nagaoka, H. Chuman, “QSAR Study of Biphenyl Sulfonamide Matrix Metalloproteinase Inhibitors Using Ab Initio MO”, CBI学会 2007 年大会, 広島, 10 月, 2007.
108. 西岡大貴、近藤崇泰、寺尾直也、中馬寛:「チトクローム P450 の基質および阻害剤選択性の情報科学的方法による予測」, 第 35 回構造活性相関シンポジウム, 京都, 11 月, 2007.
109. 糸川大祐、山内あい子、中馬寛:「アゾール系化合物の CYP2B/3A との結合および酵素活性阻害様式の解析 (2)」, 第 35 回構造活性相関シンポジウム, 京都, 11 月, 2007.
110. 福島淳治、吉田達貞、橋爪清華、中馬寛:「炭酸脱水酵素-ベンゼンスルホンアミド阻害剤複合体の非経験的分子軌道法を用いた相互作用解析と QSAR」, 第 35 回構造活性相関シンポジウム, 京都, 11 月, 2007.
111. 石川俊夫、猛尾ひろみ、中山仁志、中馬寛:「P450 阻害除草剤のドッキング QSAR」, 第 35 回構造活性相関シンポジウム, 京都, 11 月, 2007.

112. T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Shiba, Y. Kawai, J. Terao, H. Chuman, “Chemoinformatics and QSAR Study of Flavonoids”, 2007 COE International Conference “New Frontiers – Stress and Nutrition”, Tokyo, Dec., 2007.
113. N. Okazaki, T. Kinoshita, H. Chuman, “Model analysis of Fas signaling-induced apoptosis network by using the reaction network compiler React”, 2007 COE International Conference “New Frontiers – Stress and Nutrition”, Tokyo, Dec., 2007.
114. 長内有, 三好永作, 野呂武司, 森寛敏, 中島久樹, マサンモン, M.クロブコウスキー: 「Revised Model Core Potentials for First Transition Metal Atoms from Sc to Zn」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
115. 塚本晋也, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作: 「相対論的モデル内殻ポテンシャルによるランタノイド二原子分子 LnX (Ln=Ce, Gd, Yb, X=H, O, F)の電子状態計算」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
116. 副島英子, 塚本晋也, 森寛敏, 田所誠, 三好永作: 「オルトキノイド構造を持つ Ru 錯体の電子状態についての理論研究: プロトナー電子連動系の構築を目指して」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
117. 中島久樹, 森寛敏, Ma San Mon, 三好永作: 「相対論的モデル内殻ポテンシャル法による Au<sub>n</sub>, Ag<sub>n</sub>, Cu<sub>n</sub> (n = 1 - 8) クラスターの理論的研究」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
118. 小田原洋介, 執行大輔, 森寛敏, 吉武剛, 三好永作: 「PBC-DFT 計算によるスピントロニクス材料設計: Fe<sub>2</sub>FeSi, Co<sub>2</sub>FeSi および Mn<sub>2</sub>FeSi 薄膜の電子状態の比較」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
119. 藤原崇幸, 森寛敏, 三好永作: 「モデル内殻ポテンシャルによる希土類イオンの水和構造についての理論研究」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
120. 山下康範, 森寛敏, 三好永作: 「モデル内殻ポテンシャルで分子間相互作用をどこまで再現できるか?: 巨大生体分子への適用に向けた基礎研究」(第1回分子科学討論会、2007年9月、東北大学、仙台)
121. 塚本晋也, 舘脇洋, 三好永作: 「相対論的モデル内殻ポテンシャルによるランタノイド二原子分子 LnX(Ln=Ce, Gd, Yb, X=O, F, H)の電子状態計算と化学結合の解析」(2007年10月, 希土類若手研究発表会, 福岡)
122. 藤原崇幸, 森寛敏, 舘脇洋, 三好永作: 「モデル内殻ポテンシャルによる希土類イオンの水和構造についての理論研究」(2007年10月, 希土類若手研究発表会, 福岡)
123. 福島淳治, 長岡和也, 吉田達貞, 中馬寛: 「炭酸脱水酵素-ベンゼンスルホンミアド阻害剤複合体の非経験的分子軌道法を用いた定量的構造活性相関解析」(日本薬学会第127年回, 2007年3月)
124. 栗崎以久男, 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 田中成典: 「核酸-タンパク質複合体の FMO 計算と相互作用解析の可視化」(「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」, 2007年1月22,23日, 東京)
125. I. Kurisaki, K. Fukuzawa, T. Nakano, H. Watanabe, S. Tanaka, “Theoretical study on the physicochemical properties of Pumilio RNA-binding domain by quantum chemical calculations” (Fifth East Asian Biophysics Symposium & Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Nov, 2006, Okinawa, Japan)
126. I. Kurisaki, K. Fukuzawa, T. Nakano, H. Watanabe, S. Tanaka, “Theoretical study on the physicochemical properties of Pumilio RNA-binding domain by quantum chemical calculations” (Discussion on “Theory and simulation of biomolecular nano-machines, Dec, 2006, Hyogo, Japan”)
127. 渡邊博文, 田中成典, 杉村乾次, 武石祥史, 榎本平: 「二酸化炭素固定酵素 Rubisco 改良に向けた分子シミュレーション」, (分子構造総合討論会、2006年9月、グランシップ、静岡)
128. 伊藤三香, 福澤薫, 望月祐志, 石川岳志, 中野達也, 田中成典: 「レチノイドXレセプターのヘリックス12に関する理論的研究」, (分子構造総合討論会、2006年9月、グランシップ、静岡)



129. 藤田貴敏、渡邊博文、田中成典:「疎水性相互作用へのイオンによる影響の検討」、(分子構造総合討論会、2006年9月、グランシップ、静岡)
130. H. Watanabe, T. Fujita, E. B. Starikov, W. Wenzel, R. Maezono, K. Fukuzawa, T. Nakano and S. Tanaka, "Ab initio Studies on electronic structure of DNA", (Charge Migration in DNA, University of Manitoba, June 2006, Winnipeg, Canada)
131. H. Watanabe, R. Maezono and S. Tanaka, "A Combinatorial Approach of Quantum Monte Carlo Method and Fragment Molecular Orbital Method", (ICQC2006; The XII<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, 2006年5月、京都テルサ、京都)
132. H. Watanabe, S. Tanaka, K. Sugiura, Y. Takeishi and T. Enomoto, "Computational Study for Improvement of Carbon Fixation Enzyme, Rubisco, with Fragment Molecular Orbital Method", (ICQC2006; The XII<sup>th</sup> International Congress of Quantum Chemistry, 2006年5月、京都テルサ、京都)
133. 安島英孝, 三好 永作:「EDTAキレート化合物の理論的研究」(2006年3月, 情報基盤センターユーザー会, 九州大学情報基盤センター)
134. 近藤 真之, 森 寛敏, 三好 永作:「有機 EL 亜鉛錯体の密度汎関数法による理論研究」(2006年5月, 有機EL 討論会, 日本未来科学館)
135. 石川 岳志, 望月 祐志, 常盤 広明, 中野 達也, 田中 皓, 森 寛敏, 三好 永作:「フラグメント分子軌道法のナノ・表面系への展開」(2006年7月, 大規模・高速度電子状態計算手法に関する研究会, 大阪大学)
136. 森 寛敏, 三好 永作:「水素結合型金属錯体と混合原子価状態を組み合わせたプロトン-電子連動系の理論設計」(2006年9月, 錯体化学討論会, 広島大学)
137. 塚本 晋也, 森 寛敏, 舘脇 洋, 三好 永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)法によるランタノイド化合物の電子状態計算」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
138. 寺坂 元寿, 三好 永作, 彦坂 泰正, 青戸 智浩, 伊藤 健二:「NO+イオンの内部原子価状態とその解離ダイナミクス」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
139. 三好 永作, 森 寛敏, 塚本 晋也, 峰 雅紀, 野呂 武司:「アクチノイド元素に対する相対論的モデル内殻ポテンシャルの開発」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
140. 峰 雅紀, 森 寛敏, 筒井 哲夫, 三好 永作:「ab initio 法によるベンゼンクラスターカチオンの理論的研究」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
141. 大場 広明, 峰 雅紀, 森 寛敏, 三好 永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)法によるカルコゲンクラスターの電子構造に関する理論的研究」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
142. 中島 久樹, 森 寛敏, Mon Ma San, 三好 永作:「相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)法による金含有ナノクラスターの電子構造に関する理論的研究」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
143. 近藤 真之, 森 寛敏, 三好 永作:「有機 EL ビス-2-オルトヒドロキシフェニルベンゾチアゾール錯体の理論研究-発光特性の追究-」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
144. M. S. Mon, 森 寛敏, 塚本 晋也, 三好 永作:「ランタノイド一価イオンによる化学結合切断過程に関する理論的研究:相対論的モデル内殻ポテンシャル(MCP)法による反応解析」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
145. 石川 岳志, 望月 祐志, 中野 達也, 甘利 真司, 森 寛敏, 藤田 貴俊, 常盤 広明, 田中成典, 古明地 勇人, 福澤 薫, 田中 皓, 三好 永作:「FMO法へのMCPの導入と生体分子計への適用」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
146. 関谷 雅弘, 野呂 武司, 長内 有, 古賀 俊勝, 松山 永, 三好 永作:「ThからLrのアクチノイド元素に対する相対論効果を考慮した電子相関関数」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)
147. 村上 明德, 小林 高雄, 中村 振一郎, 三好 永作:「MS-CASPT2 による遷移モーメントの補正:アズレンの例」(2006年9月, 分子構造総合討論会, 静岡)

148. 前川曜子, 佐野みなみ, 森 寛敏, 三好永作, 小島憲道, 中筋一弘, 田所 誠:「プロトン電子連動型スイッチの開発」(2006年10月, 基礎有機化学連合討論会, 九州産業大学)
149. M. S. Mon, H. Mori, and E. Miyoshi, “Theoretical study for electronic structure of molecular switching compound”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
150. H. Mori and E. Miyoshi, “Development of analytical energy derivatives for model core potential (MCP) method: toward large-scale relativistic quantum chemical calculation”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC) (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
151. H. Mori and E. Miyoshi, “Theoretical design of proton-electron coupled system for optical molecular memory”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC) (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
152. M. Mine, H. Mori, T. Tsutsui, and E. Miyoshi, “Computational research of benzene trimer cation by ab initio method”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC) (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
153. T. Noro, M. Sekiya, Y. Osanai, E. Miyoshi, T. Koga, H. Tatewaki, “Web application of segmented CGTF basis sets for the atoms from H to Lr”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
154. M. Kondo, H. Mori, and E. Miyoshi, “Structures, electronic states, and substituent and solvent effects of organic electroluminescent Zinc(II) complex: a density functional study”, XII-th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), (May 21-26, 2006, Kyoto, Japan)
155. M. Gajewski, M. Klobukowski, J. Tuszynski and E. Miyoshi, “DFT and MP2 Calculations on the Electronic Structure and Geometry of 18-Crown-6, Hexa-Aza-18-Crown-6 and their Complexes with Cations”, VI-th Canadian Computational Chemistry Conference (CCCC6), (July 26-30, Vancouver, Canada)
156. T. Zeng, Z. Jamshidi, E. Miyoshi and M. Klobukowski, “Quantum Chemistry Studies on Oxohalides and Thiohalides of Phosphorus,  $APX_3$  (A = O, S and X = Br and I)”, VI-th Canadian Computational Chemistry Conference (CCCC6), (July 26-30, Vancouver, Canada)
157. Z. Lepp, T. Kinoshita, H. Chuman, “Virtual Screening Models for Predicting Activities in Various Therapeutic Areas”, CBI学会2006年大会, 東京, 7月, 2006.
158. T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Kawai, J. Terao, H. Chuman, “An Integrated Database of Flavonoids”, CBI学会2006年大会, 東京, 7月, 2006.
159. 糸川 大祐, 西岡 大貴, 福島 淳治, 安田 知世, 山内 あい子, 中馬 寛:「アゾール系化合物の CYP2B/3A との結合および酵素活性阻害様式の解析」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.
160. 吉田 達貞, 福島 淳治, 中馬 寛:「分子軌道法による亜鉛含有タンパク質と阻害剤との相互作用解析」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.
161. 浅野 良治, 木下 崇司, 岡崎 紀明, 中馬 寛:「化学反応コンパイラ「React」によるバイオパスウェイの動態解析」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.
162. 谷 真琴, A. Ammar Ghaibeh, 佐々木 幹夫, 坂本 久美子, 中馬 寛, 山内 あい子:「分子構造類似性に基づく催奇形性予測ソフトウェア(SimScore)」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.
163. 木下 崇司, Zsolt Lepp, 河合 慶親, 寺尾 純二, 中馬 寛:「機能性食品設計のためのフラボノイドデータベース構築」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.
164. 西岡 大貴, 近藤 崇泰, 糸川 大祐, 木下 崇司, Zsolt Lepp, 中馬 寛:「Support Vector Machine によるチトクローム P450 基質および阻害剤選択性の予測および解析」, 第34回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11月, 2006.

165. Zsolt Lepp, 木下 崇司, 中馬 寛:「A method to identify potential lead-hopping among various therapeutic areas using SVM」, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11 月, 2006.
166. A. A. Ghaibeh, M. Tani, M. Sasaki, H. Chuman, “A Novel 3D-QSAR Method Using Voronoi Grid and Support Vector Regression(VSVR-QSAR)”, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11 月, 2006.
167. 常盤 広明, 大塚 智世, 山岸 賢司, 山本 恵子, 山田 幸子:「VDR と各種リガンドとの相互作用に関する理論的研究」, 第 34 回構造活性相関シンポジウム, 新潟, 11 月, 2006.
168. K. Yamagishi, K. Yamamoto, S. Yamada, H. Tokiwa, “Functions of the key residues in the ligand-binding pocket of vitamin D receptor: Fragment molecular orbital-interfragment interaction energy analysis”, CBI 学会 2006 年大会, 東京, 2006.
169. Z. Lepp, T. Kinoshita, H. Chuman, “Studies on constructing a comprehensive SAR network assisted by chemoinformatics methods”, the Joint 3rd Asian Oceanian Human Proteome Organization (AOHUPO) and 4th Structural Biology and Functional Genomics Conference, Singapore, Dec. 2006.
170. 石川 岳志, 望月 祐志, 中野 達也, 甘利 真司, 森 寛敏, 本田 宏明, 藤田 貴俊, 常盤 広明, 田中 成典, 古明地 勇人, 福澤 薫, 田中 皓, 三好 栄作:「FMO 法への MCP の導入と生体分子系への適用」(2006 年 9 月, 分子構造総合討論会, 静岡)3P062
171. Y. Mochizuki, K. Yamashita, T. Nakano, T. Ishikawa, S. Amari, K. Segawa, T. Murase, H. Tokiwa, M. Sakurai, K. Tanaka, “A parallelized integral-direct CIS(D) method with multilayer fragment molecular orbital scheme”, XIIth International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), May 2006, Kyoto, Japan.
172. K. Tanaka, Y. Mochizuki, T. Ishikawa, H. Terashima, and H. Tokiwa, “An efficient algorithm for parallel processing of a spin adapted full configuration Interaction”, International Congress of Quantum Chemistry (京都, 2006 年 5 月 22 日 - 2006 年 5 月 26 日)
173. D. G. Fedorov, K. Kitaura, Y. Komeiji, “Solvation and interaction energy decomposition analysis of proteins from the first principles”, EABS & BSJ 2006, Nov. 12, 2006, Okinawa.
174. Y. Komeiji, T. Ishida, D. G. Fedorov, K. Kitaura, “Electronic structure change of a protein by an explicit solvent: an ab initio Fragment Molecular Orbital (FMO) study.” Annual meeting of Biophysical Society, Baltimore, Mar. 3-7, 2007.
175. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura and T. Nakano “Molecular Interactions Between Estrogen Receptor and its Ligand studied by the ab initio fragment molecular orbital method” XIIth International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), May 2006, Kyoto, Japan.
176. 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” XIIth International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), May 2006, Kyoto, Japan.
177. 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” 2006 Annual meeting of CBI society, July 2006, Tokyo, Japan.
178. 福澤薫, 中野達也, 望月祐志, 田中成典:「エストロゲン受容体とリガンドの結合性:フラグメント分子軌道法による相互作用解析」2006 分子構造総合討論会、静岡(2006 年 9 月)
179. 佐藤智之, 加藤昭史, 福澤薫, 中野達也, 田中成典:「生体高分子ドッキング解析システム MIZUHO/BioStation の開発」第 34 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集 163-164 (2006 年 11 月).
180. Z. Lepp, T. Kinoshita, and H. Chuman, “Virtual Screening Models for Lead Selection in Broad Therapeutic Areas”, MedChem Europe, Prague, Czech Republic, February 2006.

181. 木下崇司, Z. Lepp, 河合慶親, 寺尾純二, 中馬寛, “機能性食品設計のためのフラボノイドデータベース構築”, 2006 年度日本農芸化学大会, 京都, 2006 年 3 月.
182. H. Mori, H. Chishaki, Y. Hirayama, Y. Katahira, T. Tsutsui, and E. Miyoshi, “Electronic Structure of Organic Electroluminescent Complex, Bis[2-(*o*-hydroxyphenyl) benzoxazole] Zinc(II): Dimer or Monomer? Steric Effect and Solvent Effect”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005) (15–20 Dec. 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
183. H. Mori, M. Tadokoro, and E. Miyoshi, “Theoretical compass to design an optically durable molecular memory: An *ab initio* electronic-structure study on Proton–Electron coupled inorganic complex”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005) (15–20 Dec. 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
184. D. Shigyo, H. Mori, T. Ogawa, T. Yoshitake, and E. Miyoshi, “Density functional theory calculations on electronic structures of ferromagnetic Fe<sub>3</sub>Si thin film: Which surface is the best for spintronics device?”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005) (15–20 Dec. 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
185. S. Tsukamoto, H. Mori, T. Noro, H. Tatewaki, and E. Miyoshi, “Model Core Potential Calculations on electronic structures of Lanthanide Compounds”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005) (15–20 Dec. 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
186. H. Anjima, E. Miyoshi, T. Noro, and H. Tatewaki, “Development of Model Core Potentials for Transradon elements and their Applications to Some Solvent Systems”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2005) (15–20 Dec. 2005, Honolulu, Hawaii, USA).
187. 野呂武司, 関谷雅弘, 長内有, 三好永作, 古賀俊勝, 館脇洋:「基底関数のための web application の開発」(2005 年 9 月, 分子構造総合討論会, タワーホール船越)
188. 安島英孝, 森寛敏, 塚本晋也, 峰雅紀, M. Klobukowski, 三好永作:「s ブロック元素の新しいモデル内殻ポテンシャルとその応用」(2005 年 9 月, 分子構造総合討論会, タワーホール船越)
189. 安島英孝, 三好永作:「重元素を含むキレート化合物の電子状態の理論研究」(2005 年 9 月, 分子構造総合討論会, タワーホール船越)
190. 塚本晋也, 森寛敏, 野呂武司, 館脇洋, 三好永作:「モデル内殻ポテンシャル(MCP) を使ったランタノイドハロゲン化物の電子構造」(2005 年 9 月, 分子構造総合討論会, タワーホール船越)
191. Z. Lepp and H. Chuman, “Linking Molecular Simulations and Classical QSAR Analysis of Protein–ligand Complexes”, 日本コンピュータ化学会 2005 秋季年会, 徳島, 2005 年 10 月.
192. 吉田達貞, 中馬寛, “ACE-阻害薬複合体の分子軌道法による相互作用解析”, 日本コンピュータ化学会 2005 秋季年会, 徳島, 2005 年 10 月.
193. 小田木郷, 吉田達貞, 中馬寛, “HIV-1 Protease と環状尿素系阻害薬の分子軌道法による相互作用解析(3)”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.
194. 糸川大祐, 村上良真, 西岡大貴, 福島淳治, 山内あい子, 中馬寛, “CYP2B, 3A および 51 とアゾール系化合物との結合相互作用の解析”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.
195. X. Liu, H. Tanaka, A. Yamauchi, B. Testa, and H. Chuman, “Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC)”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.
196. Z. Lepp, 木下崇司, 中馬寛, “Screening for New Antidepressant Leads of Multiple Activities by Support Vector Machines”, 第 33 回構造活性相関シンポジウム, 大阪, 2005 年 11 月.

197. 川和田美里、山岸賢司、寺前裕之、中馬寛、常盤広明、“HIV-1PR 阻害薬のファーマコフエアに関する理論的研究”，第 24 回メディシナルケミストリーシンポジウム，大阪，講演要旨集 136-137, 2005 年 11 月.
198. Z. Lepp, T. Yoshida, S. Odagi, and H. Chuman, “Connecting Traditional QSAR and Molecular Simulations - Structure Based Quantitative Structure-Activity Relationship of Papain and HIV-1-Protease Inhibitors”, Pacificchem 2005, Honolulu, Hawaii, U.S.A., December 2005.
199. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura And T. Nakano “Molecular Interaction Between Estrogen Receptor and Their Ligands” CBI 2005 Chem-Bio Informatics in Post Genome Era, August 2005, Yokohama, Japan.
200. 福澤薫, 望月祐志, 中野達也, 北浦和夫, 田中成典“フラグメント分子軌道法による、エストロゲン受容体-リガンド相互作用の理論的研究”(2005 分子構造総合討論会, 東京, 2005 年 10 月)
201. 守橋健二、泉智恵美、下堂靖代、“DNA 鎖合成過程のモデル反応についてのDFT計算”(2005 分子構造総合討論会、東京、2005 年 9 月)
202. 渡辺博文, 田中成典, 杉村乾次, 武石祥史, 榎本平:「二酸化炭素固定酵素 Rubisco 改変のためのフラグメント分子軌道計算」(日本コンピュータ化学会 2005 秋季年会、徳島、2005 年 10 月)
203. 前田紘輔, A. Schug, 福澤薫, 渡邊博文, 田中成典:「エストロゲン受容体のリガンド結合エネルギーへのアミノ酸変異の効果」(日本コンピュータ化学会 2005 秋季年会、徳島、2005 年 10 月)
204. 藤田貴敏, 渡邊博文, 田中成典:「分子動力学シミュレーションによる溶媒和効果の検討」(日本コンピュータ化学会 2005 秋季年会、徳島、2005 年 10 月)
205. 望月祐志, 中野達也, 石川岳志, 福澤薫, 加藤昭史, 田中皓, 常盤広明, 甘利真司, 北浦和夫, 田中成典:「ABINIT-MP プログラムの最近の機能拡張」(分子構造総合討論会、東京、2005 年 9 月)
206. K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Koikegami, S. Tanaka, S. Amari, K. Kitaura and T. Nakano, “Fragment Molecular Orbital Study on Molecular Interaction Between Estrogen Receptor and Their Ligands”, WATOC2005 (World Association of Theoretically Oriented Chemists, January 2005, Cape Town, South Africa).
207. X. Liu, H. Tanaka, A. Yamauchi, B. Testa, and H. Chuman, “Lipophilicity screening by reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC): interpretation and application”, Screening Europe (Geneve, Switzerland, Feb. 2005).
208. 木下崇司、Zsolt Lepp、白井睦子、河合慶親、寺尾純二、中馬寛、「機能性食品設計のためのフラボノイドデータベース構築」、農芸化学学会(札幌、2005 年 3 月 28-30 日)。
209. 小林進一、日比野有紀、藤原崇、木原勝、坂本久美子、山内あい子、中馬寛、「薬物の胎盤通過性に関するQSAR解析の試み」、日本薬学会第 125 年会(東京、2005 年 3 月 29-31 日)。
210. 坂本久美子、神部順子、中田栄子、佐々木幹夫、後藤尋規、中馬寛、山内あい子、「「妊娠と薬」に関する意識調査-薬剤師、薬学生、研究者の場合-」日本薬学会第 125 年会(東京、2005 年 3 月 29-31 日)。

#### (4)知財出願

##### ①国内出願 (2 件)

1. 「構造反応特性相関解析装置および構造反応特性相関解析プログラム」、中馬 寛、佐々木幹夫、ガイバ・アハマト・アンマール、ヒマンシュ・ターグラ、平成 17 年 10 月 14 日、出願番号: 2005-300103.
2. 「化学構造の類似度を算出し化合物の安全性を評価する方法及びこれを用いた医薬品安全性情報システム」、山内 あい子、中馬 寛、坂本 久美子、佐々木 幹夫、ガイバ・アハマト・アンマ

ール、中田 栄子、平成 17 年 12 月 10 日、出願番号:2005-348393.

②海外出願 (0 件)

(5)受賞・報道等

①受賞

吉田達貞(徳島大学助教):日本薬学会・構造活性相関部会「2009 年度 SAR Promotion Award」  
(2009 年 6 月 20 日)

②マスコミ(新聞・TV等)報道

2008 年 4 月 2 日:日経産業新聞、日刊工業新聞、化学工業新聞

2008 年 4 月 11 日:科学新聞

(6)成果展開事例

① 実用化に向けての展開

本プロジェクトで開発したプログラム ABINIT-MPX ならびに BioStation Viewer をいくつかの製薬企業へ提供し、医薬品設計の現場で利活用していただいている。

② 社会還元的な展開活動

- 得られた成果を基に、以下のような書籍が刊行された。  
“*Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*”, edited by E. B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006).  
“*The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems*”, edited by D.G. Fedorov and K. Kitaura (CRC Press, Boca Raton, U.S.A., 2009).  
「プログラムで実践する生体分子量子化学計算」(佐藤文俊、中野達也、望月祐志編、森北出版、2008)。
- 得られた成果について、2008 年 2 月 13-15 日に東京国際展示場で開催された「2008 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議」に「大規模第一原理シミュレーションから創薬へ」というタイトルで出展した。
- 上記 § 5 で示した成果論文をまとめた論文集の印刷・配布を計画している。
- ABINIT-MP、BioStation Viewer 等の成果プログラムについては、現在すでにインターネット上で公開されている (<http://www.ciss.iis.u-tokyo.ac.jp/dl/>)。機能を強化した拡張版に関して、今後、本プロジェクト専用サイトでの公開と情報提供を予定している。

## § 6 研究期間中の主な活動（ワークショップ・シンポジウム等）

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2004年11月27日	CREST-FMO キックオフ・ミーティング	みずほ情報総研	30名	本プロジェクトのキックオフ・ミーティング
2005年11月28日	CREST-FMO 研究会	みずほ情報総研	20名	プロジェクト全体ミーティング
2006年1月26日-27日	JST-CREST シンポジウム	北海道大学「ファカルティハウス・エンレイソウ」	20名	「電子状態計算における電子相関の諸問題」をテーマとしたシンポジウム
2006年7月22日	JST-CREST & CBI Seminar	みずほ情報総研	20名	“Nuclear Receptor and Their Ligand Docking” に関する国際セミナー
2006年12月1日	CREST-FMO 研究会	みずほ情報総研	20名	プロジェクト全体ミーティング
2007年1月10日	徳島大学講演会	徳島大学薬学部第一講義室	30名	「バイオ・ナノサイエンスのための量子化学理論」関野秀男（豊橋技術科学大学・知識情報工学系教授）
2007年2月15日-16日	JST-CREST シンポジウム	北海道大学「ファカルティハウス・エンレイソウ」	20名	「電子状態計算における電子相関の諸問題」をテーマとしたシンポジウム
2008年1月15日	FMO, MD, MC に関する研究会	立教大学	15名	FMO, MD, MC をキーワードにした研究発表会
2008年3月13日	CREST-FMO プロジェクト研究会	みずほ情報総研	30名	本プロジェクトの定例研究会
2008年10月21日	JST-CREST/CBI シンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」	学術総合センター（東京）	90名	本 CREST プロジェクト主催の公開シンポジウム（以下に開催案内のポスターを添付）
2008年10月24日	「Structure Based Drug Design におけるインシリコ技術の現状と課題」ワークショップ	学術総合センター（東京）	60名	CBI 学会 2008 大会の中で本プロジェクトが主催して開催
2009年3月7日	プロジェクト研究会	みずほ情報総研	25名	本プロジェクト・メンバーによる研究会

## § 7 結び

本報告書に見られるように、本 CREST プロジェクトは生体高分子の第一原理電子状態計算手法の研究開発のフロンティアを世界に先駆けて切り拓いた点で大きな貢献ができたと考えている。例えば、実タンパク質に対する DGEMM 導入による大規模計算の高速化や FMO-CCSD までの高次相関計算の実装は特筆できる成果であると言える。また、このような基礎的なソフトウェア開発が創薬や医療などの実応用にも直接役立つという事例を示すこともできた。但し、今後発展させるべき開発要素も残っており、可能であれば、さらに本プロジェクトと同様のチーム構成で研究開発が継続できればと考えている。また、将来的には、本プロジェクトのメンバーを中心とした「FMO コンソーシアム」を立ち上げ、FMO 法の開発および普及をオールジャパン体制で継続して行える枠組が整備できれば、本分野における日本の国際競争力の維持発展につながると思われる。

最後に、2008 年 10 月に東京で開催されたシンポジウム「フラグメント分子軌道法—その基礎と応用」の開催案内ポスターを添付する。本シンポジウムも産官学から 100 名近くの参加者を集め盛況であった。

