

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「マルチスケール・マルチフィジックス現象  
の統合シミュレーション」  
研究課題「バイオ分子間相互作用形態の  
階層的モデリング」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年3月

研究代表者：北尾 彰朗  
(東京大学分子細胞生物学研究所、准教授)

## § 1 研究実施の概要

### (1)実施概要

現在、バイオ分子間相互作用に関する情報は大量に蓄積されつつあるものの、複合体立体構造が決定されているものは、その極一部である。生体内で発揮されている様々な機能を解明し、更に病気の原因を解明し治療のための薬を開発するためには、タンパク質-タンパク質複合体やタンパク質-低分子複合体の立体構造をモデリングで予測し、作用形態を明らかにすることが必要である。これはシミュレーション分野にとっての大きな挑戦である。本研究は、これまでの複合体構造予測の限界を打破し、より高精度な効率的なバイオ分子間相互作用形態モデリングを目指すものである。

本研究では、複合体構造を予測しその作用形態を明らかにするためのモデリングフローを精査し、モデリング全体を、複合体立体構造を予測する前に行う相互作用モデリング準備、複合体立体構造をマルチスケールで予測する複合体立体構造モデリング、得られた立体構造モデルを精密化して実験などとの整合性を検証するモデル精密化と検証の3ステップとした。更にそれぞれの段階で必要なシミュレーションのための粗視化モデル・マルチスケールモデル・各種の予測法・シミュレーション等の開発を、グループあるいはグループ間の共同開発によって推進した。また、実際にモデリングフローを使用してこれを精査し、どのような改良が必要かをチェックし、その結果に基づいて更なる開発を行った。開発した手法を用いた多数の複合体の形成機構・作用機構研究で、多くの成果が得られた。

相互作用モデリング準備では、高田グループによるタンパク質構造予測法と大きな立体構造変化を取り扱える粗視化モデルの開発、北尾グループによる結合部位予測・新規アロステリックサイト予測と立体構造変化を予測するシミュレーション法開発、桑田グループ相互作用パラメータ決定法の開発がなされ、複合体予測を実行する前に必要な準備計算のツールが出そろった。複合体立体構造モデリングでは、北尾グループの複合体立体構造を予測するドッキング計算によって生成された大量の候補構造を絞り込むクラスタリング法の開発によって、効率的かつ高精度で比較的少数の候補構造を選び出すことができるようになった。松林グループはエネルギー表示法による高速自由エネルギー計算を用いて、分子間相互作用を効率的かつ高精度に評価することを可能にした。松林グループと北尾グループが密接に協力することで、モデリングで生成された複合体の候補立体構造の中からエネルギーの値によってもっともらしい立体構造を選び出すことができるようになった。モデル精密化と検証では、各グループが必要なシミュレーション法を開発したほか、他のグループとして連携しながら桑田グループが中心となって、チーム全体で取り組むテストシステムとして設定した lysozyme-triNAG 系で計算と実験の比較による検証をおこなった。

複合体の形成機構・作用機構研究では、開発してきた予測法やシミュレーション法を統合したモデリングフローを用いて、多数の標的タンパク質に対して効果のある低分子化合物を見出し実験で検証したほか、複合体が形成された際の作用機能についても明らかにすることができた。特にチーム全体で取り組むコアターゲットと設定したがん抑制因子 p53 に関しては、桑田グループが効果のある化合物をマウスによる実験で検証し、北尾グループが p53 とタンパク質相互作用をドッキングで予測したほか、高田グループが p53 と DNA との相互作用する形態を粗視化シミュレーションで初めて明らかにした。また、もう 1 つのコアターゲットであるインフルエンザ RNA ポリメラーゼに関しては、桑田グループが効果のある化合物を発見し、現在全グループが共同して更に詳しい研究を進めている。

本研究課題の特徴は、マルチスケールモデル・実験検証まで含めたチームが構成されており、シミュレーションだけでなく結合自由エネルギーの精度検証実験や結合実験・生物実験で実証がなされたことにある。チーム内で多数の密接な共同研究がなされ、個々のグループ単独では不可能な研究が実行されたことが特筆できる。成果としては、まずドッキング構造絞り込みや自由エネルギー計算では、大幅な計算量の軽減された点があげられる。研究の出口としては主に創薬を目指して多数の標的タンパク質で研究を進展させ、また化学シャペロンと動的アロステリック部位を用いる新しい創薬ストラテジーを発見したことは重要な点である。また、これまで難しかったフレキシブルなタンパク質複合体の作用機構の研究が p53 で初めて具体的に可能になったことも注目すべき成

果である。

## (2) 顕著な成果

### 1. 自由エネルギー計算による複合体候補構造の絞り込み

概要： 複合体構造予測プログラムによって生成したタンパク質-タンパク質複合体およびタンパク質-低分子化合物複合体の候補立体構造を、全原子モデルを用いた大規模分子シミュレーションとエネルギー表示法による水和自由エネルギー計算を用いて絞り込む手法を開発し、正しい立体構造がエネルギー最少構造として得られることを示した(論文 87, 95)

### 2. がん抑制遺伝子産物 p53 と DNA との相互作用形態、DNA 探査機構の解明

概要： 主要ながん抑制遺伝子産物 p53 は、極めてフレキシブルな巨大タンパク質複合体であり、DNA と結合し、DNA 上を探査する。独自に開発したマルチスケールシミュレーション技法を駆使して、全長 p53 の 4 量体と DNA 2 重鎖との相互作用形態、DNA 探査機構を明らかにした。p53 は、DNA の特異的配列をコアドメインで認識するのに対して、非特異的 DNA 結合には C 末ドメインを使っていることが明らかになった(論文 90)。

### 3. インフルエンザ RNA polymerase の阻害： 実際の応用例

概要： RNA polymerase のサブユニットタンパク質 PA を標的として、既存薬剤の中から、抗インフルエンザウイルス作用を有する物質を *in silico* スクリーニングにより発見した(論文 76)。これらは、現存する抗インフルエンザウイルス薬(タミフル、リレンザ)とは作用機序が全く異なるため、ウイルスがタミフル・リレンザ耐性を獲得した時に、代替薬剤として使用できる可能性がある。

## § 2 研究構想

### (1) 当初の研究構想

本研究は、大規模並列計算機の効率的活用を前提にこれまでの複合体構造予測の限界を打破し、より高精度な効率的なバイオ分子間相互作用形態モデリングを目指すものであるとした。具体的には、あるタンパク質と低分子、あるいはあるタンパク質とタンパク質が相互作用するという実験的な情報が与えられた時に、階層シミュレーションを用いて形成される複合体立体構造を高精度でモデリングし、どのように作用するかを明らかにする。また、ターゲットタンパク質が与えられたときに、これと結合する低分子をスクリーニングし、複合体構造のモデリングを行い創薬への基盤とする、というのが当初の研究構想である。

具体的な目標としては、本研究では以下を目指したシミュレーション法開発を行うとした。(1) バイオ分子相互作用形態モデリングを効率的に行うために、偽陰性(真の解でありながら誤って陰性と判定されてしまう構造候補)を発生させないようモデル構造を絞り込み、高精度なモデリングを達成する階層的シミュレーションのフローを確立する。(2) フロー上の各ステップを、大規模超並列計算機を用いて効率的に行うための分散型シミュレーションモジュールを開発する。(3) 複合体のコンポーネントとなる個々のタンパク質立体構造が未知の場合や、複合体形成時にタンパク質立体構造が大きく変化をする場合もターゲットとできるよう、新しい手法を開発する。(4) 溶媒効果の新しい評価法の開発や量子化学計算による相互作用精密化によりモデリング精度を向上する。また、実験による検証結果をフィードバックすることで手法の改良を効率化する。

当初の年次的な研究計画は以下のとおりであった。

- ・モデリングフローの精査(全年度)
- ・コンポーネント構造モデリング(H19-21)
- ・構造変化予測(H19-23)
- ・結合部位予測(H19-22)
- ・階層的シミュレーションによる複合体構造予測(全年度)
- ・化合物相互作用パラメータ高精度計算(H19-22)

- ・溶媒効果評価(全年度)
- ・大規模・階層的シミュレーションによる作用解析(H20-24)
- ・実験的評価とフィードバック(全年度)
- ・研究の総括(H23-24)

## (2)新たに追加・修正など変更した研究構想

研究計画に大きな変更はなく、当初計画していた研究項目を順調に遂行してきた。中間評価での助言も踏まえて、更に研究全体を見直したほか、チーム全体で取り組むテストケースとコアターゲットの設定や、いくつかの新展開、例えば新たに生まれた創薬戦略があった。

中間評価では主に3つの点で助言を受けた。第1は、結果の精度検証である。この点に関しては中間評価後にいくつかの重要な進展があった。タンパク質-タンパク質複合体候補構造の絞り込みのためのクラスタリング法 CyClus においては、パラメータチューニングには使わなかった2つのベンチマークテストセットに適用して、従来の評価法と比較してその精度と計算効率が向上していることが確認できた。また ermod 法による結合自由エネルギー計算に関しては、アミノ酸アナログに関して従来法と同じ精度で数十倍の速度向上が確認できた。また実験による検証ではテストケースにおいて実験の結合強度との比較を行って良好化結果を得たほか、ドッキング計算で見出した複数の低分子がタンパク質への結合能・細胞の生存率の向上・マウスの生存率の向上などで効果を持つことを実際に実験で確認できた。

第2に、一回のシミュレーション時間の短縮を進めるように助言があった。計算時間のかかる複合体候補構造の絞り込みの段階で、上述のとおりクラスタリング CyClus や結合自由エネルギー計算 ermod で飛躍的な計算の効率化があった。またタンパク質の構造変化を誘引するシミュレーション法である TRS 法でも従来法の数十倍の計算効率が見積られるなど大幅な計算時間の短縮があった。Ermod 法のチューニングでは、「京」の上で、高並列にて作動するようにした。さらなる大規模計算に向けた布石でもあり、数百残基の中規模タンパク質(従来の全原子シミュレーションの立場からは、超大規模)の自由エネルギー計算が可能になっている。

第3に、チーム内のグループ間の連携を更に向上するように助言があった。グループ間の連携は、中間評価前からもチーム全体で取り組むテストシステムの設定やコアターゲットの設定など既に綿密に計画していたのだが、この指摘があったのは中間評価の段階ではまだ連携研究が進展途上であったためと思われる。実際にはこれまでに、チーム内で多数の密接な共同研究がなされ、個々のグループ単独では不可能な研究が実行された。具体的には、タンパク質-タンパク質複合体の研究では、ドッキング計算・構造精密化計算・自由エネルギー評価を行うために松林-北尾グループ間の共同研究が行われた。またタンパク質-低分子複合体の研究では、更に多数の共同研究があった。Lysozyme-triNAG 系での桑田-松林-北尾グループの共同研究、P53・プリオン・Dodecin における桑田-高田、インフルエンザウィルス RNA ポリメラーゼ PA における桑田-高田-松林-北尾の共同研究は、更に AKR1B10、lysozyme 系でも検討中である。またこれ以外の系でも CDK2、actin など松林-北尾の共同研究が進んでいる。このような連携を円滑に進めるため、ermod 法の利用においては、プロジェクトのメンバー間の情報共有を円滑にするために、ソフト使用者間で、小規模ユーザーフォーラムを立ち上げた。テクニカルな細部の情報交換が高速化するとともに、プロジェクト離脱者も、情報を享受・提出を行っている。プロジェクト継続中だけではなく、将来への「種」を蒔いたと言える。

さらに、自由エネルギー計算手法の、民間企業への技術移転も進展した。3社に技術移転され、それぞれ、化学工学分野、高分子分野、界面化学分野での理論設計が実施されている。

また、チーム全体で取り組む課題としてテストケースとコアターゲットを設定し、重点的に研究を行ったことも、チーム発足後、ディスカッションから決定した事項である。テストケースは、複合体予測から実験による結合能測定・構造解析までをチーム全体で取り組むもので、酵素タンパク質 lysozyme と低分子化合物 triNAG の複合体を用いた。このシステムでは十分な検証をおこなうこと

ができた。またチーム全体で取り組む、社会的にインパクトがあるコアターゲットとして、がん抑制因子 p53 とインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼを設定した。がん細胞の半数以上には P53 にアミノ酸変異があるといわれており、p53 に作用する化合物を設定できればインパクトが高い。実際に本研究では、p53 に作用してマウスの生存率を上げる化合物を発見できたほか、p53 と他のタンパク質との相互作用や DNA 上でのフレキシブルな認識機能が解明できた。インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼでもサブユニットタンパク質 PA に作用する化合物を発見し、細胞実験でその効果が確かめられ、現在更に全グループが共同して更なる研究を進めている。

更に研究の進展に伴った新たな発見も踏まえて、以下のような新展開があった。

まず化学シャペロンと動的アロステリック部位という 2 つの新しい創薬戦略が提案できた。化学シャペロンはアミノ酸変異などで不安定化したタンパク質に結合し安定化することで、問題のあるタンパク質の機能を回復させるという新しい作用機序をもつ化合物である。最初に GN8 という化学シャペロンが得られた後、新たに粗視化モデルの観点から、プリオンの熱安定性を変化させ、プリオン構造変換反応に影響する化合物の探索を行うという、新たな研究計画を立案し、共同研究として実施した。この手法は p53 でも効果があることが実験で示された。更なる共同研究が展開している。

タンパク質-低分子複合体の予測においては、天然の相互作用情報に基づいた予測を当初は主に想定しており、また創薬においても酵素の活性部位を阻害する等の目的から、活性部位の予測法を進めてきた。しかし、タンパク質機能制御の上ではアロステリック効果も重要であることから、アロステリック部位は新しい創薬ターゲットとして重要だとに着想に至った。この予測法は、最近偶然発見されたアロステリック部位をデータベースから網羅的に探索することによって、立体構造は変化させないが動的振る舞いを変化させるアロステリック部位が見つかったことに基づいたものである。立体構造ではなく、タンパク質のダイナミクスを変化させることで効果を持つことから、動的アロステリック部位予測ということができる。

松林グループの目的は、全原子モデルを用いた溶媒和・水和自由エネルギーの効率的計算手法の確立と高度化・自動化であるが、当初計画では想定していなかった新規展開があった。還元過程を、電子を「溶質」とし不均一混合溶媒系での溶媒和とみなし、タンパク質・ミセル・脂質膜への分子結合と統一的な計算手法を確立した。電子伝達系の例を挙げるまでもなく、酸化・還元は、タンパク質機能の重要な一部である。具体的適用として、生体中で酸化還元に関わる補酵素 FAD (Flavin Adenine Dinucleotide) の活性部位(イソアロキサジン環)を対象とし、それが水中に存在する場合の一電子還元に伴う自由エネルギー変化を QM/MM 計算とエネルギー表示法の結合手法によって計算した。還元自由エネルギーの計算において、イソアロキサジン環に付加する余剰電子 1 個を溶質とする。酸化状態にあるイソアロキサジン環と水を合わせて、混合溶媒とみなす。これによって、還元電位 = 電子 1 個を付加する自由エネルギー変化を計算した。

### § 3 研究実施体制

#### (1)「分子力場モデリング」グループ

##### ① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
北尾 彰朗	東京大学分子細胞生物学研究所	准教授	H19.10～H25.3
城地 保昌	東京大学分子細胞生物学研究所	助教	H19.10～H21.7
郭 皓	東京大学分子細胞生物学研究所	特任研究員	H20.5～H22.3
BURRI Raghunadha Reddy	東京大学分子細胞生物学研究所	特任研究員	H20.7～H24.3
西原 泰孝	東京大学分子細胞生物学研究所	特任研究員	H22.4～H25.3
CHNG Choon-Peng	東京大学分子細胞生物学研究所	D 修了	H19.10～H20.9
二島 渉	東京大学分子細胞生物学研究所	D 修了	H19.10～H21.3

櫻庭 俊	東京大学分子細胞生物学研究所	D 修了	H19.10～H22.3
田口 淳子	東京大学分子細胞生物学研究所	D 修了	H20.4～H22.3
原田 隆平	東京大学分子細胞生物学研究所	D 修了	H19.10～H23.3
山守 優	東京大学分子細胞生物学研究所	D4	H21.4～H25.3
若井 信彦	東京大学分子細胞生物学研究所	D2	H21.4～H25.3
有馬 聡史	東京大学分子細胞生物学研究所	M 修了	H19.10～H20.3
原 真佐夫	東京大学分子細胞生物学研究所	M 修了	H19.10～H21.3
丁 月曦	東京大学分子細胞生物学研究所	M 修了	H19.10～H21.9
根本 崇正	東京大学分子細胞生物学研究所	M 終了	H20.4～H23.3
原田 和幸	東京大学分子細胞生物学研究所	M 退学	H21.4～H22.1

② 研究項目

- ・モデリングフローの精査
- ・結合部位予測
- ・ドメイン構造変化予測
- ・分散シミュレーションによる複合体予測
- ・大規模シミュレーションによる作用解析
- ・研究の総括

(2)「空間的粗視化モデリング」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高田 彰二	京都大学大学院理学研究科	准教授	H19.10～H25.3
LI Wenfei	京都大学大学院理学研究科	研究員	H20.5～H22.8
CHANG Le	京都大学大学院理学研究科	研究員	H23.7～H24.9
岡崎 圭一	神戸大学大学院理学研究科	D 修了	H19.10～H21.3
風間 昌博	神戸大学大学院理学研究科	M 修了	H19.10～H21.3
桑田 豪志	神戸大学大学院理学研究科	M 修了	H19.10～H21.3
吉井 博昭	神戸大学大学院理学研究科	M 修了	H19.10～H21.3
藤原 慎司	京都大学大学院理学研究科	M 修了	H20.4～H22.3
寺川 剛	京都大学大学院理学研究科	M2	H21.4～H25.3
村上 陽平	京都大学大学院理学研究科	M2	H21.4～H25.3
坂井 冬樹	京都大学大学院理学研究科	M2	H21.4～H25.3
中村 晃一郎	京都大学大学院理学研究科	M1	H22.4～H24.3
成原 格	京都大学大学院理学研究科	M1	H22.4～H25.3
堀本 篤	京都大学大学院理学研究科	M1	H22.4～H24.3

② 研究項目

- ・コンポーネント構造モデリング
- ・大きな構造変化予測
- ・多分解能レプリカ法による複合体予測
- ・階層シミュレーションによる作用解析

(3)「情報の粗視化モデリング」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
松林 伸幸	京都大学化学研究所	准教授	H19.10～H25.3

狩野 康人	京都大学化学研究所	特定研究員	H21.4～H24.5
新谷 恵	京都大学化学研究所	D4	H21.4～H25.3
TU Kai-Ming	京都大学化学研究所	D2	H23.4～H25.3
吉田 健	京都大学化学研究所	D 修了	H19.10～H20.3
八坂 能朗	京都大学化学研究所	D 修了	H20.4～H22.3
銭谷 有基	京都大学化学研究所	M 修了	H21.4～H23.3
酒井 善行	京都大学化学研究所	M 修了	H22.4～H23.3
松尾 勇志	京都大学化学研究所	M 修了	H23.4～H24.3

## ② 研究項目

- ・分子力場モデルでの溶媒効果評価
- ・分子力場モデルでの結合部位予測
- ・粗視化モデルでの溶媒効果評価
- ・大きな構造変化を伴う複合体形成の解析

## (4)「モデル精密化・検証」グループ

### ① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
桑田 一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	教授	H19.10～H25.3
石川 岳志	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	学術研究補佐員	H19.10～H24.3
鎌足 雄司	岐阜大学生命科学総合研究支援センター	助教	H19.10～H25.3
福岡 万佑子	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	助教	H21.4～H24.9
大杉 佳奈恵	岐阜大学人獣感染防御研究センター	M 修了	H22.4～H23.3
石倉 孝一	岐阜大学人獣感染防御研究センター	学術研究補佐員	H19.10～H23.3
奥田 由美子	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	D 修了	H21.4～H23.3

## ② 研究項目

- ・量子化学計算によるモデリング・パラメータの決定、改良
- ・表面プラズモン共鳴を用いた結合自由エネルギー、及びエンタルピーの実測
- ・NMR及びX線結晶解析を用いた複合体立体構造の決定
- ・実験結果との比較によるモデリングの検証、及び評価

## §4 研究実施内容及び成果

### 4.1 分子力場モデリング(東京大学 分子力場モデリンググループ(北尾グループ))

#### (1)研究実施内容及び成果

分子力場モデリンググループは、本研究課題のかなめとなってバイオ分子間相互作用形態のモデリングを原子レベルの高解像度で推進し、他のすべてのグループと密接に共同研究を進めながら、1)モデリングフローの精査、2)結合部位予測、3)ドメイン構造変化予測、4)階層的シミュレーションによる複合体構造予測、5)大規模シミュレーション・階層的シミュレーションによる作用解析、6)研究の総括を主な研究項目として取り組んだ。具体的には、研究対象となるタンパク質-タンパク質複合体やタンパク質-低分子化合物複合体の立体構造を予測し、その結果を実験結果との比較も含めて評価したうえで複合体が作用するメカニズムを解明したり、創薬に発展する可能性があるかを評価したりする、モデリング全体のフローを構築し、モデリングに必要なモジュールを検討した(図1)。まずモデリング全体を、複合体立体構造を予測する前に行う相互作用モデリング準備、複合体立体構造をマルチスケールで予測する複合体立体構造モデリング、得られた立体構造モデルを精密化して実験などとの整合性を検証するモデル精密化と検証の3ステップとして、更にそれぞれの段階で必要となるシミュレーションのために粗視化モデル・マルチスケールモデル・各種の

予測法・シミュレーション等の開発を、グループあるいはグループ間の共同開発によって推進した。また、実際にモデリングフローを使用してモデリングフローを精査し、どのような改良が必要かをチェックし、その結果に基づいて更なる開発を行った。開発した手法を用いて、多数の複合体の形成機構・作用機構をおこない、多くの成果が得られた。以下、具体的な成果として、これらの項目ごとに詳細に述べることにする。

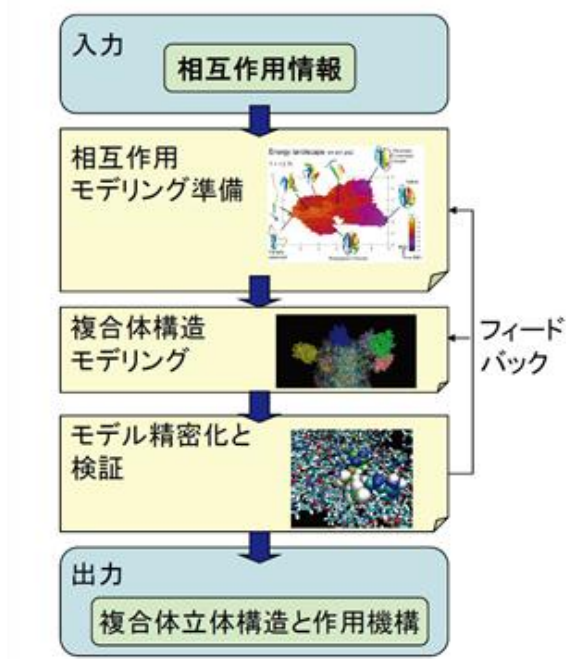


図1. バイオ分子間相互作用形態モデリングの全体像。

### ・相互作用モデリング準備

#### 結合部位予測 (PCA\_NEST サーバの開発)

タンパク質に低分子化合物(リガンド)が結合して作用する効果を明らかにするためには、複合体立体構造を予測することが必要であるが、予測の前にあらかじめ結合する可能性の高い部位がわかれば予測の精度を上げることができる。タンパク質分子表面の他の分子との結合部位は、その形や化学基によって特徴づけられると考えられ、その情報は結合予測にも用いられている。しかし、タンパク質のダイナミクスが結合部位と関係していることはこれまでよく知られていなかった。我々はこの関係を明らかにするため、タンパク質の揺らぎを主成分分析で解析するサーバーを構築した(PCA\_NEST: Principal Component Analysis of Native Ensembles of Biomolecular Structures)。酵素タンパク質の活性部位や保存残基はこのサーバーを用いて解析できる構造ダイナミクスと強く相関しており(図2)、活性部位を予測するのに主成分分析に基づいた情報が有用であることを示した[24]。

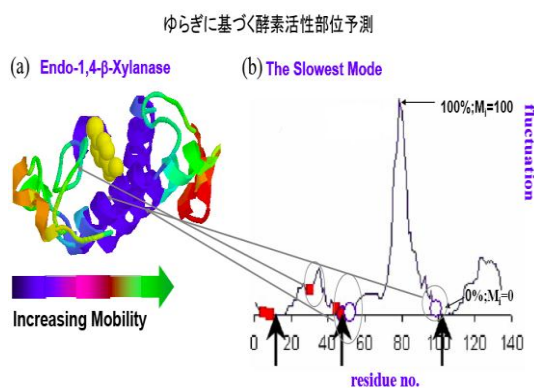


図2 PCA\_NEST で解析されたタンパク揺らぎと酵素活性部位の関係。



### 動的アロステリック結合部位の解析と予測(プログラム Allodyn の開発)

創薬のターゲットタンパク質が得られた場合、具体的に薬となる低分子化合物を結合させるタンパク質上の部位はこれまでほとんどの場合、他の分子の結合部位であった。つまり、ターゲットとなるタンパク質の結合部位に直接結合することで作用を弱めるアンタゴニスト(拮抗薬)や作用を強めるアゴニスト(作動薬)をデザインするのが通常の方法である。しかし、重要なターゲットタンパク質の場合、創薬の競争を考慮すると同じ結合部位を狙うことはリスクが高い。したがって、通常結合する化合物(リガンド)の結合部位以外をターゲットとするのは重要な戦略である。この研究では、創薬の過程で偶然見つかったアロステリック部位とこれを持つタンパク質を網羅的に調べた。これらのタンパク質の特徴は、リガンド結合部位以外に低分子化合物が結合しているにも関わらず立体構造があまり変化しておらず、しかし機能が変化することである。可能性のある他の結合部位と違いを粗視化シミュレーションで調べたところ、アロステリック部位への低分子の結合はタンパク質の揺らぎを大きく変化させることが明らかになった(図3)。この手法は標的とする部位を予測するのに有用だと考えられる(Taguchi & Kitao 投稿中)。

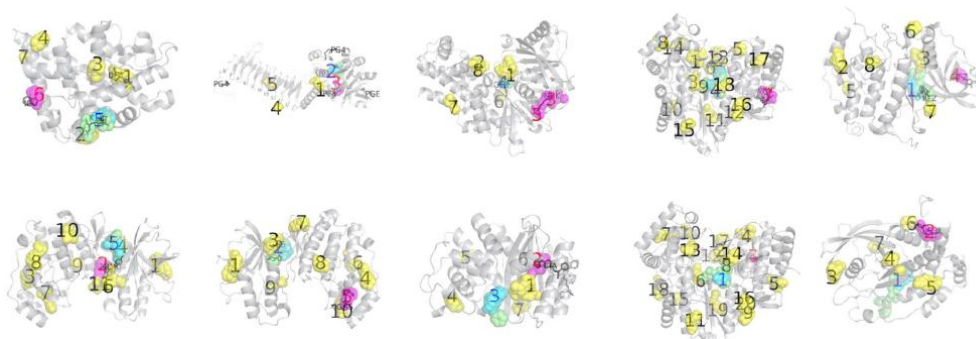


図3 探索によって見つかった低分子結合の可能性のある部位(黄)と実際のアロステリック部位(マゼンタ)、および活性部位(シアン)。

### 立体構造変化の解析と予測(DTA データベース、TRS 法の開発)

実際にドッキングを行う前に、タンパク質単量体立体構造に基づいて、複合体形成時にどのような構造変化が起きるかを予測しておけば、剛体ドッキングを行うべきか、あるいは大きな立体構造変化を想定したフレキシブルドッキングを行うべきかを判断できる。この基礎データを与えるため、我々はタンパク質の既知の立体構造情報から主鎖二面角遷移を網羅的に解析することで、ドメイン運動、ループ部位のフラップ運動、ペプチド面のフリップなど典型的な構造変化パターンを集積してデータベース化を行った(DTA: Dihedral Transition Analysis) [25]。

Transform and Relax Sampling (TRS)は揺動散逸定理を利用して、全原子系で構造変化を予測する手法である[63]。まず Transform stage においては、システムにランダムな摂動力を加えながら分子動力学シミュレーションを行い、遅い揺らぎを誘起する。次に Relax stage においては、摂動力を加えるのをやめ、運動エネルギーが等分配されるまでシステムを緩和させる。そして Sampling stage では 2 つの stage で変形された後の構造を受理するかどうかをエネルギー変化と乱数に基づき判定し、受理した場合には変形後の状態から、棄却した場合には Transform 前の状態から分子動力学シミュレーションを行う。これらの操作を繰り返すことで、遅い揺らぎをあらゆる集団座標をあらかじめ知らなくても、通常分子動力学では起こりにくい遅い揺らぎを多自由度系において比較的短いシミュレーションで観測することが可能になる。この研究では、いくつかのタンパク質のドメイン運動やフォールディングにおいてこの手法が有用であることを示すことができた。ドメイン運動の代表としては、様々なアミノ酸変異によって大きく構造が変化する T4 リゾチーム(図4)とリガンド結合によってドメイン運動することが知られているグルタミン結合タンパク質を選んだ。どちらの場合にもドメイン間にあるクレフトがより露出した開構造と露出の少ない閉構造がある。またフォールディングの例としてシニョリンを選んだ。これらすべての例で画期的な計算効率化が実現できた。

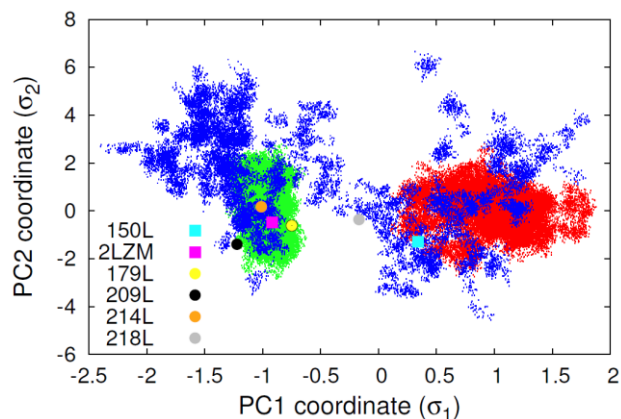


図4. 主成分空間で見た TRS による T4 リゾチームのドメイン運動(青)。従来の分子動力学法を用いて開構造(赤)または閉構造(緑)から出発するとその近傍に留まるが TRS では複数の開閉転移が見られる。

### ・複合体立体構造モデリング

#### 粗視化レベルでのドッキングデコイの網羅的高速絞り込み(CyClus 法の開発)

タンパク質-タンパク質複合体予測のための剛体ドッキングは、グリッドサーチにより網羅的に実行することができる。更にドッキングで生成された数万個程度の複合体立体構造(デコイ構造)をランキングして絞り込み、できるだけ少数のそれらしい候補構造を得ることが必要である。しかし、従来法では正解に近い構造が低いランクになってしまう場合が多数ある。この問題を解決するために、我々は複合体構造をクラスタリングによる絞り込む手法 CyClus(Cylindrical surface Clustering)を開発した。この手法ではシリンダー型近似による複合体界面の高速クラスタリングを用いることでデコイの全探索と再ランキングを可能にした。これにより偽陰性の発生を抑え、80%の成功率で従来法よりも候補構造数を最大で既存の ZDOCK 法の 13%にまで絞り込むことが可能になった(論文[104]、図5)。

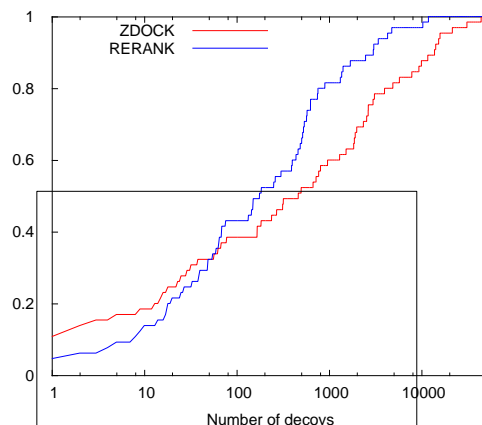


図5 CyClus による絞り込み効率の向上。ZDOCK との比較。同じ横軸の値に対して青線が上にあることは、同じ数の複合体候補構造を用いた場合、より高い確率で正解の複合体立体構造がふくまれていることを示している。

#### ループモデリングと検証

タンパク質のループ部位はしばしば複合体形成時にその構造を変化させる。そこでループモデリングを行う新しい手法を開発している。そのため、タンパク質のループ部位のフレキシビリティは、両末端が構造変化しないという幾何学的拘束条件のもとで、どの程度規定されているのかとい

う問題を明らかにした[44]。この論文では、両末端の拘束条件のみに基づいて、ループがとりうる構造空間を探索する新しいアルゴリズムを考案し、いくつかの系でリガンド結合に伴うループ構造変化が両末端の拘束条件によって強く規定されていることを示した。

#### ermod を用いた候補立体構造の最終絞り込み

分子動力学による構造精密化後の更なる絞り込みに関しては、タンパク質-タンパク質ドッキングプログラム ZDOCK など生成した大量の複合体の候補立体構造の中から、結合自由エネルギー計算によって、最終的な候補構造を決定するための手法を、松林グループと共同で開発した。ZDOCK では、グリッドポイントに粗視化したモデルで候補構造が生成される。上述の CyClus などを用いて絞り込んだ複合体構造候補は、更に原子モデルでのアミノ酸側鎖構造の最適化をしたあと、更に溶媒を露わに含めた全原子系システムで分子動力学シミュレーションをおこなって更に精密化する。こうして得られた複合体構造に対して、サンプリングの分子動力学計算を行い、松林らが開発した溶媒自由エネルギー計算法 ermod で結合エネルギーを計算し、エネルギーが低い構造として正しい複合体立体構造を選び出せるかどうかを検証した(エネルギー計算の詳細については松林グループのところを参照)。具体的には、タンパク質-タンパク質複合体のうち、既に実験で複合体形成前の立体構造と複合体の立体構造がわかっているケースをベンチマークとして検証を行い、エネルギーが低いデコイを選べば天然の複合体立体構造に近いものを選び出すことができることを示した(図6)(論文[87])。

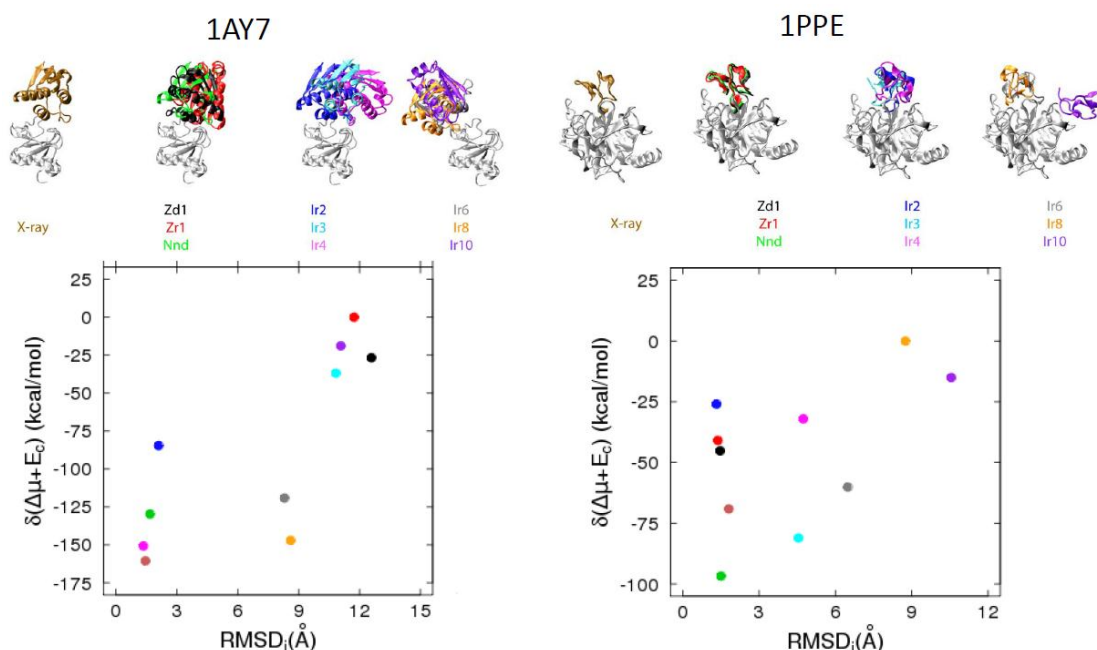


図6 タンパク質-タンパク質ドッキングプログラム ZDOCK で生成した複合体立体構造と、ermod で計算した結合エネルギー。天然構造からの RMSD が低い構造のエネルギーも低い傾向にある。

#### ・モデル精密化と検証

##### テストシステムでの検証

本研究課題では、酵素タンパク質リゾチームとこれに結合する低分子 triNAG との複合体をテストケースと位置付け、グループ間が協力して徹底的な研究をドッキング計算、エネルギー計算、結合実験、X線結晶解析等により多面的に研究した。これにより正しい複合体立体構造のエネルギー計算が低くなっていることが検証でき、エネルギー計算によるドッキング構造の評価が可能で

あることが示された[95]。エネルギー計算法の詳細については松林グループ、実験部分に関しては桑田グループのところを参照していただきたい。

#### マルチスケールシミュレーションによる自由エネルギー評価(MMMM 法、MSFEL 法の開発)

複合体構造モデリングで得られたシステムの作用形態研究を効率的に行うため、構造変化に伴う自由エネルギー変化を計算するためのマルチスケールシミュレーション法を開発し、これを複数のタンパク質系に応用した。超並列スーパーコンピュータの効率的な活用を目指した MMMM 法 (Multiple Markov transition Matrix Method) では、完全に独立で非平衡な多数のシミュレーション結果を統合して平衡状態での立体構造変化に関する自由エネルギー地形を決定することができた[33]。また粗視化シミュレーションで生成した多数の初期構造として、平衡状態の多数のシミュレーションを完全並列または分散計算で実行し、結果を WHAM 法で統合する手法、MSFEL(Multi-Scale Free Energy Landscape analysis)を開発し、構造形成に伴う自由エネルギー変化の検証に用いた[56, 62, 74]。この手法では、従来の分子動力学シミュレーションやレプリカ交換法よりも効率的に自由エネルギー計算が可能であることが示された。ミニタンパク質シニョリンの研究では(図7)、これまで知られていなかったシニョリンのフォールディング中間状態が見出された[62]。また、代表的なフォールディング経路やアミノ酸変異の影響を評価することができた。現在我々は、この方法の更なる改良と進めると共に、より大きなタンパク質への応用を行っている。

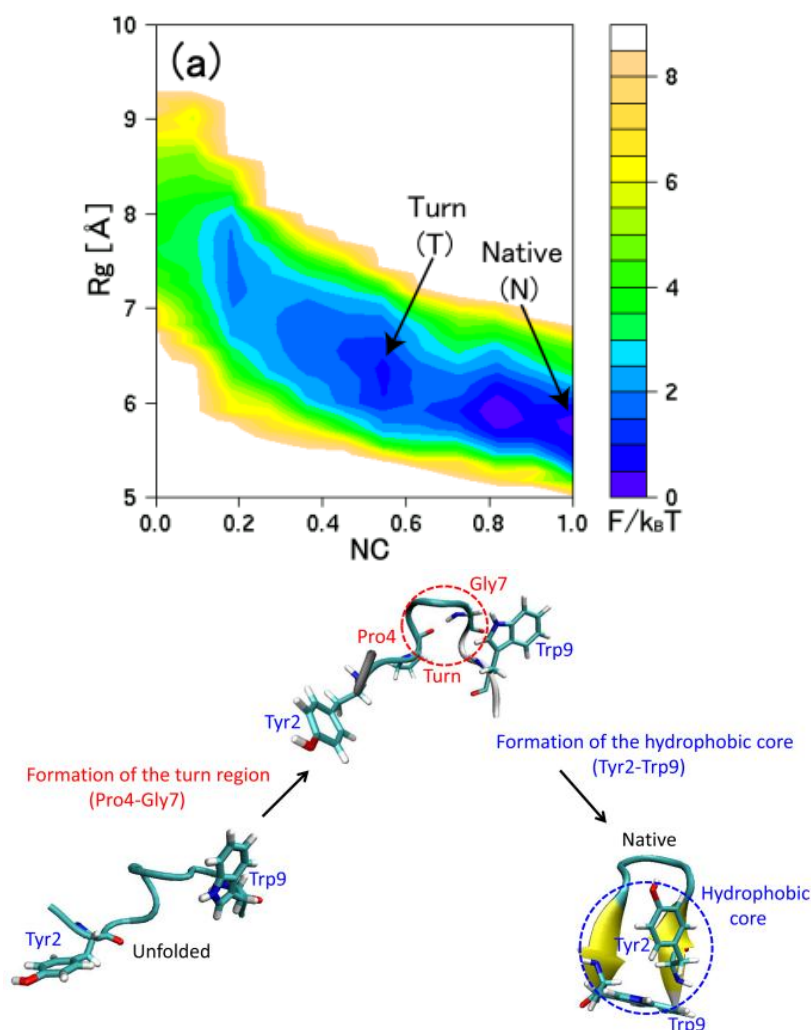


図7 MSFEL で明らかになったミニタンパク質シニョリンのエネルギー地形とフォールディング経路。



### 作用に関わるモード間カップリングの解析法開発

大規模シミュレーション結果から作用のメカニズムを解明するために、モード間のカップリングを解析する独立部分空間解析の手法を開発し、ドメイン運動とカップルする局所的揺らぎの検出に成功した[52]。この手法は低分子化合物など比較的局所的な変化によって、どのような大きな構造変化が引き起こされるのかを明らかにすることを可能にすると考えられ、化合物結合の効果を検証するために有用であると期待される。

### その他精密化に関わる研究

バイオ分子間の相互相互作用の形態を解明するためには、定量的な計算が欠かせない。しかし、従来の水モデルには並進・回転拡散運動が正しく時間でおこらないという定量的な問題が知られており、これが水に溶けているタンパク質などの溶質の拡散運動を正しく再現できない原因となっていることを明らかにした[5]。この問題を解決するため、我々は従来に SPC/E モデルの改良型である SPC/Eb モデルを開発した[82]。この結果、水の並進・回転拡散運動を正しく扱えるようになったばかりでなく、タンパク質の拡散運動も実験と一致するように再現できるようになり、溶液 NMR 実験から得られるスペクトルとシミュレーション結果が直接比較できるようになった。これ以外にもタンパク質シミュレーションにおける水和量の効果[9, 15]や圧力の違いによる効果[7]についても明らかにした。

### •個々のバイオ分子間相互作用形態研究の成果

#### コアターゲットp53 およびインフルエンザ RNA ポリメラーゼの複合体形成のメカニズム

P53 は既に述べたように本研究課題のコアターゲットの1つのである。このタンパク質は様々な別のタンパク質と相互作用することで様々な作用を行う。我々は p53 と相互作用するタンパク質 MDM2 と Azurin が p53 とどの部位と結合するのかを明らかにするためにドッキングによる構造予測と分子動力学計算を行い、その結合様式の推定を行った(Burri & Kiao, 投稿準備中、図8)。この結果はこれまでに実験結果を合理的に解釈することを可能にした。また、桑田グループが発見したインフルエンザ RNA ポリメラーゼ PA に作用する低分子化合物の作用を、他のグループとの協力によって推進している(桑田グループの項参照)。

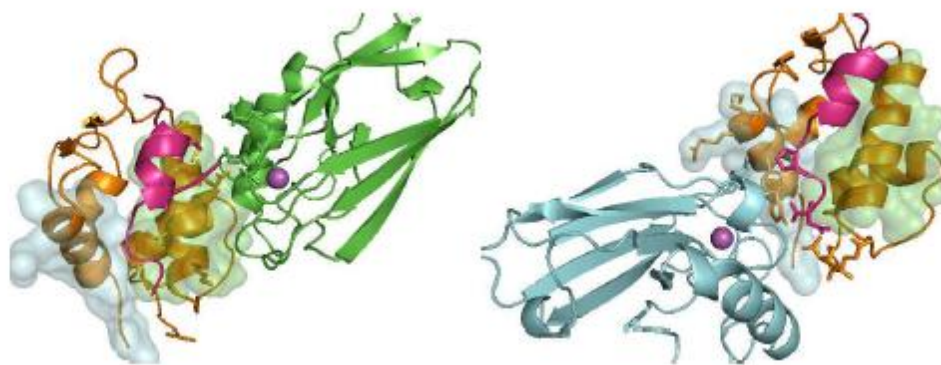


図8 ドッキングとエネルギー計算で予測された p53-MDM2-Azurin の複合体構造

### その他の複合体形成のメカニズム

グルタミン結合タンパク質 (GlnBP) は細胞へのグルタミンの取り込みを担う ABC 輸送システムの一部であるが、GlnBP はグルタミンを結合した際にヒンジベンディング運動をして、2つのドメインがグルタミンを挟み込むような構造変化を起こすことが知られている。我々はこのダイナミックな過程を分子動力学計算でモニターし、グルタミン結合に伴って誘起されるヒンジ部位の局所的構造変化がヒンジベンディング運動のトリガーとなることを明らかにした[38]。また損傷したヌクレオチドを認識するタンパク質 MutT のヌクレオチド認識機構についてもシミュレーションによって明らかにした[54]。

また、1種類のタンパク質 Flagellin が会合して形成される巨大な複合体である細胞べん毛繊維の研究を行った[14, 40]。このタンパク質は細菌べん毛繊維を伸長させるために会合する前に一旦折りたたまった構造がほどけ、輸送の後で再び構造再構築されて繊維の先端に会合すると思われる。熱アンフォールディングシミュレーションや力学的アンフォールディングシミュレーションによって、構造解消と再構築・会合に関するモデルを提案することができた。また大規模分子動力学シミュレーションからべん毛繊維形成の制御にかかわるタンパク質 FlhAc の大規模構造変形的重要性を明らかにした[43]。

#### T4 ファージタンパク質 gp5 からなる 3 量体の作用機構

T4 ファージタンパク質複合体 gp5 に関する研究では、バクテリアに感染する際の初期過程に起こる膜貫通過程シミュレーションを行い、詳細なメカニズムを明らかにした[66]。T4 ファージは、大腸菌に感染し増殖するウイルスの 1 つである。T4 ファージの感染は、T4 ファージが細胞膜に到達した後に、先端にあるタンパク質 gp5 (gene product 5) が DNA 注入の為の穴を開けることから開始される。尾鞘と呼ばれる部位が収縮することによって gp5 が回転しながら押し出され、細胞膜を貫通する。gp5 は、3 量体を形成するタンパク質で、 $\beta$  ヘルックスドメインと呼ばれる構造ユニットが細胞の外膜に穴を開けるドリルの役割を果たし、リゾチームドメインが内部のペプチドグリカン層を破壊すると考えられている。この過程を観察するために行った約 90 万原子からなる巨大システムの大規模分子動力学シミュレーションによって、我々は gp5 が一定のスクリュー運動をするにも関わらず、異なる複数の機能を順番に発揮することを示した。 $\beta$  ヘルックスは細胞膜穴をあけるだけでなく、電荷アミノ酸残基を利用してドリルの溝のように脂質を上を運んでいく役割を果たしていることが見出された。リゾチームドメインはペプチドグリカン層を破壊だけでなく、穴を更に大きくし、穴が開いた後で  $\beta$  ヘルックスの解離するように制御していることが分かった。リゾチームドメインの活性部位は、貫通が終わるまで脂質が結合しないようにタンパク質のリンカー部位によって覆われていることも明らかになった。タンパク質 gp5 が持つ複数の機能(図9)は、分子間相互作用が次第に変化していくことによって生み出される。これが1種類のタンパク質が一定のスクリュー運動によって、順序良く複数の機能を発揮し感染を容易にするという役割を果たすメカニズムである。リゾチームドメインの機能は、1つの酵素機能をもつタンパク質がマルチドメインタンパク質の中で、複数の機能を獲得した興味深いケースだと考えられる。

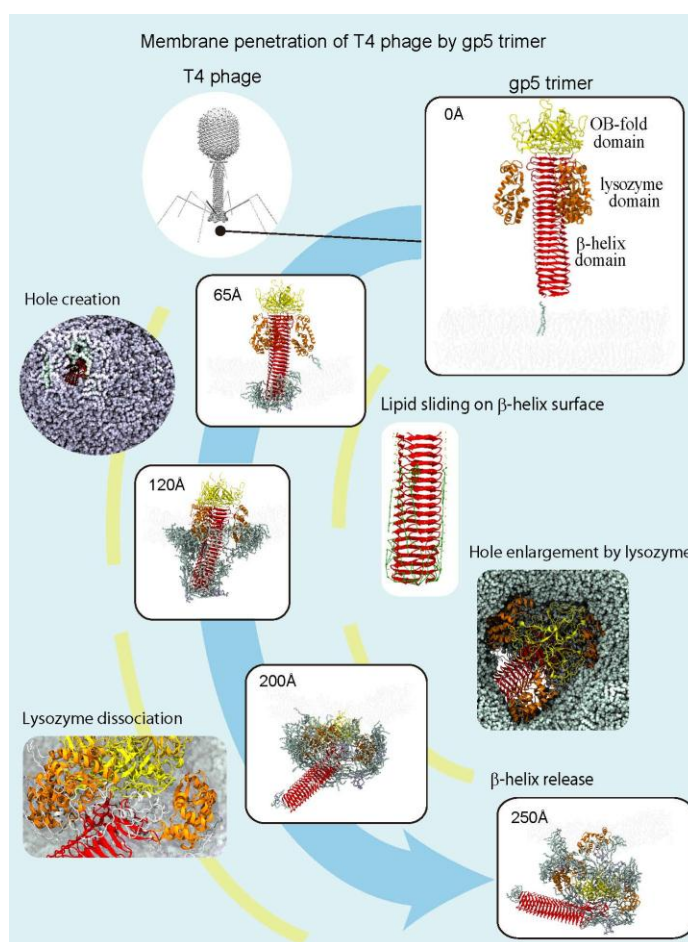


図9 ウィルス T4 ファージの脂質 2 重膜貫通機構

## (2)研究成果の今後期待される展開

分子力場モデリンググループでは、タンパク質-低分子またはタンパク質-タンパク質の相互作用情報が得られた時やターゲットタンパク質が得られた時に複合体構造を予測し、どのように複合体が作用するかを明らかにするための全体のモデリングフローを設計し、必要な予測法やシミュレーション法を開発した。特に複合体を形成する際のタンパク質の立体構造変化が比較的小さい場合には、既存のドッキング法で生成された多数の複合体構造を我々が開発した網羅的クラスタリング法 CyClus によって効率的に絞り込めるようになった。更に松林グループが開発したエネルギー計算法を用いることで正しい複合体構造が選り出せることが示された。更に得られた複合体構造をマルチスケールシミュレーションで解析してその作用機構を明らかにする手法が準備できた。これらを考えると、全体のモデリングフローがほぼ完成したとみなしてよい。今後は更に多くのバイオシステムに開発した手法を適応していくことが期待される。特に桑田グループが標的タンパク質として研究した複数の例で薬のシードとなる化合物が得られており、現在全グループが協力してこれらの問題に取り組んでいる。これにより我々が開発した手法が創薬などの応用研究において有用であることを実証し、更に改良を加えていくという展開が予想される。

特に創薬戦略という観点からは、北尾グループが開発した動的アロステリックサイト予測法 Allodyn や桑田グループが既にプリオンや p53 で実証している化学シャペロンの手法が重要である。同じターゲットタンパク質であっても通常とは異なる結合部位を狙った創薬を推進することで、従来とは異なる効果が期待され、また特許を得るための新規性の確保も期待できる。

構造変化がある程度大きい場合に関しては上述の新しいシミュレーション法である TRS 法などを用いてまず可能性のある構造変化を予測し、候補構造に対してドッキングを行うことで対応することができる。更に大きな構造変形に関しては高田グループと密接に連携を取った研究を展開していくことが期待される。

## 4. 2 空間的粗視化モデリング(京都大学 空間的粗視化モデリンググループ(高田グループ))

### (1)研究実施内容及び成果

空間的粗視化モデリンググループは、主に空間的に粗視化したモデルやマルチスケールモデルを用いて、原子モデルでは効率的に取り入れることが難しい、大きな構造変化を含めた複合体形成を効率的に研究することに重点を置いた。具体的には、複合体を構成するコンポーネントであるタンパク質単量体立体構造が未知の場合におこなうコンポーネント構造モデリング、複合体が形成されるときに起こる可能性のあるタンパク質の大きな構造変化の予測法の開発、大きな構造変化を取り入れた多分解能レプリカ法などによる複合体予測、そして階層シミュレーションによる作用解析などを担当し、研究成果を得た。分子力場モデリンググループのところで述べたモデリングフローの 3 ステップ、相互作用モデリング準備、複合体立体構造モデリング、モデル精密化と検証のそれぞれにおいて大きなタンパク質立体構造変化を粗視化モデルやマルチスケールモデルを用いて取り扱うことで、本研究開発に重要な寄与をした。また、開発したモデルやシミュレーション法を用いて様々なバイオ分子において相互作用形態研究を行い、顕著な成果を得た。以下ではこれらの項目ごとに研究の成果を述べる。

#### **・相互作用モデリング準備**

##### コンポーネントとなるバイオ分子の立体構造予測(逐次マルチスケール法)

複合体のコンポーネントである各バイオ分子の立体構造が未知の場合には、立体構造予測が必要となる。予測手法をより信頼性の高いものにするため、高田らが開発してきた構造予測ルーチンに基づき、方法の改良と、テスト計算を行ってきた。2 つの小型タンパク質、protein G と src SH3 domain をテストケースとして、まず粗視化モデル(フラグメントアセンブリ)で網羅的に構造探索を行いその自由エネルギー面を解析した[23]。さらに、その構造アンサンブル中の約 20 万構造の粗視化モデルから全原子モデルを再構築し短い緩和シミュレーションを行ったのちに、その原子モデルによるエネルギー面と上記の粗視化モデルによるエネルギー面とを比較した(図10)。粗視化モデルによる高速で広範な構造サンプリングと全原子モデルによる再評価という逐次マルチスケール

法は、シンプルだが非常に有益なマルチスケール計算手法であることが明らかになった[47]。

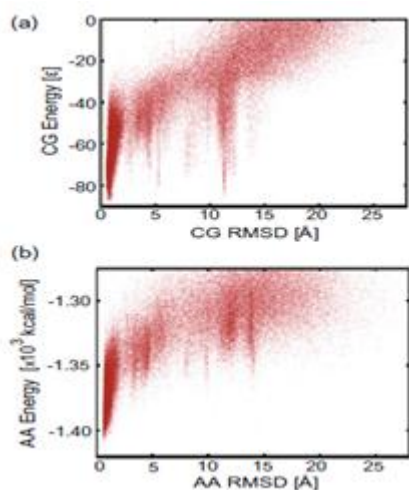


図10 src SH3 ドメインの構造・エネルギー相関。天然構造からのずれ度合い(横軸)に対してエネルギーは増加する傾向があるが、粗視化モデルエネルギー(上図)だけでは、ところどころに低エネルギー領域があり、構造空間があまりファネル上になっていない。全原子エネルギーを使うとよりなめらかなファネル上に見える(下図)。

### コンポーネントとなるバイオ分子の立体構造予測 (SLMS-MD 法の開発と応用)

さらに有効な構造サンプリングを実現するために、粗視化モデルと全原子モデルを双方向的に連携させるマルチスケールシミュレーションアルゴリズム、自己学習マルチスケール分子動力学シミュレーション (SLMS-MD: Self-Learning MultiScale Molecular Dynamics) 法を提案した(図11)。生体分子のマルチスケールシミュレーションにおいて、現実的かつ大きな問題は、精度のよい粗視化モデルが存在しないことにある。粗視化モデルが全く間違った構造領域をサンプリングしてしまえば、全原子モデルでそれを補って正しい物理量を得ることは不可能である。そこで、我々は、多分解能レプリカ交換法でシミュレーションを行いつつ、その結果から reweighting によって粗視化モデルのエネルギー関数を高精度化していくアルゴリズム SLMS-MD を提案した。簡単な分子のテストでは SLMS-MD は従来の方法より高速なサンプリングを可能にした[31]。

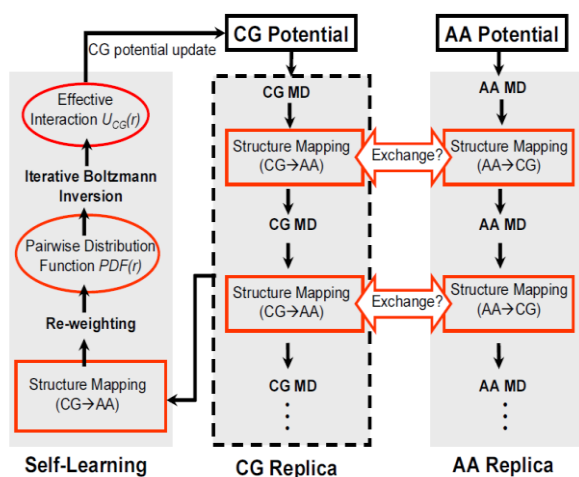


図11 自己学習マルチスケール MD 法のスキーム

次に、自己学習マルチスケールMD (SLMS-MD)法を、構造形成の問題に適用した。最初の適用例として、 $\beta$  ヘアピンモチーフ(シニヨリン)のフォールディング過程のシミュレーションを行った。



SLMS-MDの繰り返しによって全原子MDによる揺らぎ情報を反映すること、粗視化モデルが徐々にチューニングされていき、数回の繰り返しでシニョリンの自発的な構造形成を実現した。得られた粗視化ポテンシャルは、環境依存のポテンシャルになっており、高い特異性を示した[47, 50]。

この他、構造予測に関連して膜タンパク質のアミノ酸配列-構造の関係に関する論文[11]やシャペロンのようなサイクルが構造予測を助けることの研究成果がある[12]。

### •複合体立体構造モデリング

#### 大きな構造変化予測するアルゴリズム開発 (AICG 法の開発と応用)

フレキシブルなタンパク質は、相手分子と相互作用して複合体を形成する際に、ほとんどいつも、大きな構造変化を伴うことが多い。結合に伴う大きな構造変化は、複合体立体構造モデリングにおける最大の課題である。

我々はこの課題を克服するために、原子レベルの分子力場のエネルギー分割法を利用して、マルチスケール手法によって原子相互作用に基づく粗視化モデル (AICG モデル) を開発した。AICG 法では、各アミノ酸対がその対に含まれる原子対の (分割された) 相互作用エネルギーに比例したポテンシャルをもつ。ポテンシャル関数のエネルギーバランスは、全原子 MD による揺らぎ情報を反映するようにチューニングされる。これにより、原子レベルの相互作用に直接立脚した粗視化モデルが構築された。AICG 法によって、タンパク質揺らぎの平均値、アロステリックタンパク質の複合体形成時における構造変化予測において、従来法よりも有為に高い予測精度を達成した[57]。また、同様の方法を RNA タンパク質複合体へも拡張した[89]。

初期の AICG モデルの課題は、配列に沿って局所的な相互作用が調和的で硬すぎるという点であった[61、その他の著作物 19]。この問題を克服するために AICG モデルを改良して、AICG2 モデルを提案した。AICG2 法では、タンパク質構造データベース情報に基づく一般的な統計ポテンシャルと、局所的な接触型ポテンシャルの組み合わせで、より非線形で柔らかい相互作用を導入した。新しい AICG2 法は、簡単なタンパク質のフォールディング反応などでテストしたところ、2次構造の大きなゆらぎを可能にし、従来の方法よりよい精度を有することが確かめられた。また、マルチドメインをもつアデニル酸キナーゼや結び目をもつタンパク質のフォールディング研究においても、AICG2 法は実験とつじつまの合う機構を示した[88]。

#### 天然変性タンパク質(領域)のマルチスケールモデリング法

フレキシブルなタンパク質はしばしば、リンカーなど一部あるいは大部分に天然変性領域を含んでいる。これらの領域は、生理活性な状態でも定まった構造をとらず大きくゆらいでおり、そのゆらいだ状態が機能に関係することが多い。その物性ゆえに、X 線構造解析などによる構造解析が困難であり、生体分子モデリングにおける大きな課題となっている。

コアターゲットの 1 つである p53 の 1 番目のドメイン (N 末ドメイン)、転写活性化領域は、天然変性しているが、さまざまな活性化因子 (たとえば MDM2) と結合して複合体になる際に構造形成を伴うモチーフが 2 つ (TAD1 と TAD2) 存在する。我々はまず、全原子モデルを用いて、タンパク質 + 水溶媒分子の系に有効に適用できる変形版 REST 法を提案し、TAD1 の構造形成過程の高精度構造サンプリングを行った。興味深いことに、p53 TAD1 は予想どおり主に変性していたが、0.2%程度の確率で複合体形成時の構造に近いものをとることが分かった[60]。次に、N 末ドメイン全長のマルチスケールモデリングを行った。N 末ドメインの中で、実験的にいくらかの残余構造があると示唆されている部分 (フラグメント) に対して全原子モデルの変形版 REST 法を適用し、その結果を用いてマルチスケール技法によって粗視化モデルを構築した後、粗視化モデルによって全長の構造アンサンブルモデルを構築した。モデリング結果は、SAXS および NMR の RDC データと非常に一致を示した[68] (図12)。

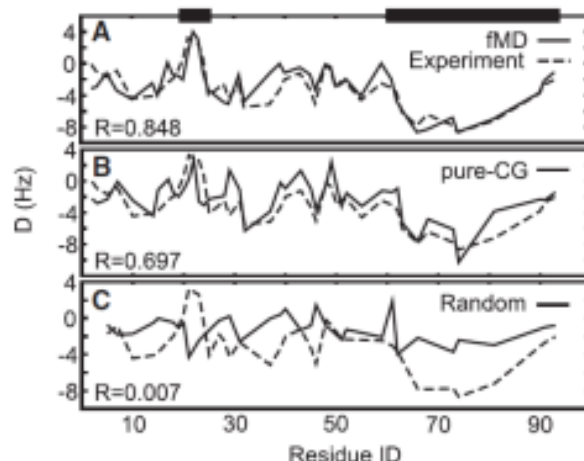


図12 フラグメントマルチスケール分子動力学法による残余双極子結合 (RDC) データの再現。原子レベル MD をつかって補うことにより、粗視化 MD による RDC は実験とよく一致した。

### •モデル精密化と検証

タンパク質-リガンド分子間相互作用の自由エネルギー計算は、創薬に関連して極めて重要な課題である。従来から行われてきた分子力場によるシミュレーション法は、リード化合物候補のランキング付けに有効であるが、個々のタンパク質-リガンド系の結合自由エネルギーの計算精度は決して高くない。その1つの原因は分子力場の精度の限界と考えられる。

桑田グループとの共同研究で我々は、タンパク質全体の電子状態計算に基づいて各“タンパク質特異的力場”を決定し、その力場を用いて、タンパク質-リガンドの結合自由エネルギー計算のテストを行った[91]。従来の分子力場が一般的・普遍的なものであるのに対して、我々は各タンパク質固有の分子力場を用いることで、そのタンパク質の特定の位置における分子環境を取り込んだ力場を作成することができ、精度の向上につながると考えた。

具体的には、まずタンパク質立体構造情報に基づき、フラグメント分子軌道法 (FMO) でタンパク質全体の電子状態エネルギーを計算する。次に、FMO の結果をもとに、RESP 法 (タンパク質分子の周囲のさまざまな位置で静電ポテンシャルを計算し、その静電ポテンシャルをできるだけ再現するように各原子の部分電荷を決定する) により、各原子の部分電荷を決定した。

まず、小型タンパク質ドデシンおよびリゾチームによるテスト計算で、部分電荷がどのように変化するかを調べた。残基ごとに部分電荷は従来の AMBER の電荷と異なるが、中でも、タンパク質の N 末端、C 末端、塩橋がかかったアミノ酸対、およびタンパク質のなかで出っ張った部位の電荷に特徴的な変化が見られた。また、リガンド結合部位の近くでは、他の領域と比べて顕著ではないが、偏りのある電荷分布が見られた。

次に、この FMO-RESP 法によるタンパク質特異的力場を用いて、ドデシンと5つのリガンドとの結合の自由エネルギー評価を行った。自由エネルギー評価は、ここでは簡単な MM-PBSA 法によった。実験であらかじめ得られていた自由エネルギーとの比較において、従来の AMBER 力場による自由エネルギー評価よりも、我々の FMO-RESP 法の評価の方が、いくらかよい一致が得られた。これは FMO-RESP 法の大きな可能性を示唆している結果である。ただし、MM-PBSA 法は簡便だが精度の高い方法ではないので、今後、水分子を陽に取り込み、レプリカ交換法などを用いたサンプリングにより、精度の高い自由エネルギー計算を行って検証していく必要がある。

### •個々のバイオ分子相互作用形態研究の成果

#### コアターゲット:p53 の作用形態

ヒトは数多くのがん抑制遺伝子をもつが、中でもp53の重要性は特別である。がん患者の半数以上でp53に変異が見出されることはその重要性を表している。p53は、DNA修復やアポトーシスなどに関連する多くのターゲット遺伝子の転写を制御する転写因子であり、その活性やターゲットの選

択性は、細胞環境に依存して激しく変化する。

分子レベルでみると、p53はホモ4量体を形成し、各モノマーは4つのドメイン、N末ドメイン(NTD)、コアドメイン(Core)、4量体化ドメイン(TET)、C末ドメイン(CTD)を有している(図13)。興味深いことに4つのドメインのうち、N末端から2番目(コアドメイン)と4番目(C末ドメイン)の2つがDNA結合能をもつ。この2つのドメインの協同あるいは競合関係は現在議論が分かれている問題である。N末端から2番目のコアドメインが直接的な転写制御部分である。1番目のドメインは、転写活性化領域とよばれ、転写制御のスイッチになっている。また、1と4番目、およびドメインをつなぐリンカーが、生理状態でほとんど変性していることがわかっており、これがp53の物理化学的解析を困難にしている一つの要因である。

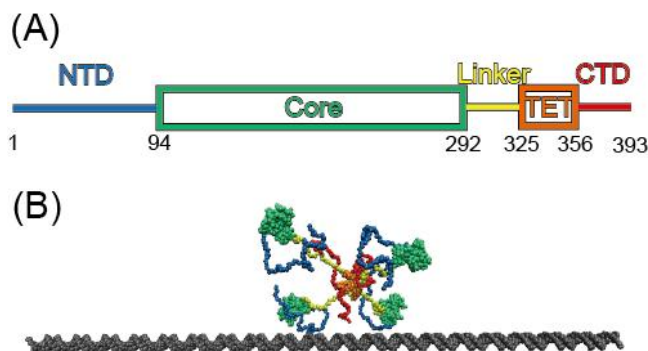


図13 (A)p53 モノマーの4つのドメイン、N末ドメイン(NTD)、コアドメイン(Core)、4量体化ドメイン(TET)、C末ドメイン(CTD)と (B)ホモ4量体構造

我々は p53 の作用形態を

調べるために、秩序構造を有する2、3番目のドメインを既に説明した AICG モデルで、変性状態を前述のマルチスケールモデリング方法で、それぞれ粗視化モデリングし、DNA の粗視化モデルと併せて、p53 全長+DNA2 重鎖複合体のマルチスケールシミュレーションを行った[90]。

まず、全長 p53 が DNA2 重鎖と結合する際、溶液のイオン濃度によってその作用形態が変化することを見出した。低塩濃度では、4つのコアドメインおよび4つのC末ドメインともにDNAと結合するのに対して、生理条件に近い塩濃度では、主に4つのC末ドメインがDNAと結合を維持するのに対して、コアドメインはDNAに接近したり離れたりを繰り返す、いわゆるホッピングを起こす。

さらにC末ドメインによるDNA探査過程を詳しく調べた結果、この動きは1次元拡散であり、塩濃度依存的拡散定数を有すること、従来言われていたようなDNA周りの回転と共役した拡散ではなく回転とほとんど共役しない拡散を起こすことがわかった。天然変性したC末領域はp53のDNA配列探査にとって極めて重要な役割をもつ。しかし、一旦コアドメインがp53認識配列を見つけるとDNAとの結合形態が変化し、コアドメインが主体的に特異的DNA配列に結合することになる。すなわち、2つのDNA結合ドメインには役割分担があり、特異的DNA結合はコアドメイン、非特異的DNA結合はC末ドメインがそれぞれ担っていると考えられる。

さらに、p53が細胞システムのなかでどのような機序をもつかを数理モデリングするために、放射線(γ線)を受けDNA損傷が起こった細胞が、p53経路でアポトーシスを誘導する遺伝子・タンパク質ネットワークを構成し(図14)、パルス状のp53濃度変化に対する細胞の振る舞いを解析した[78]。

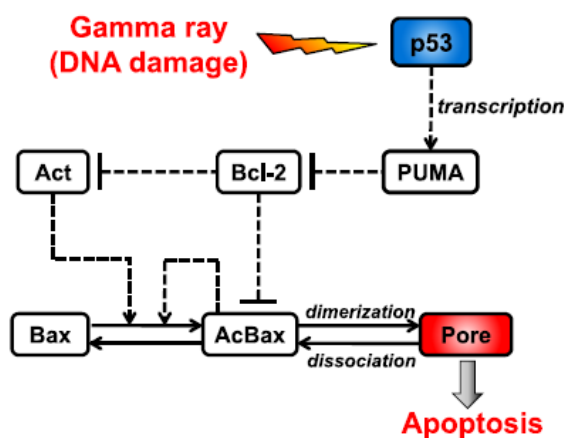


図14 DNA 損傷が起こった細胞が p53 経路でアポトーシスを誘導する際の遺伝子・タンパク質ネットワーク

## 標的タンパク質とリガンドとしての低分子化合物の探索

桑田グループが p53 コアドメインを標的として、その立体構造を安定化させる物質を *in silico* スクリーニングにより発見した。

この発見をさらに発展させるために、桑田・高田グループの共同で、化学シャペロンのアイデアに基づき、薬剤設計の研究を行っている。多数のがん患者の p53 遺伝子に見出される変異は DNA 結合ドメインに集中している。変異部位は、直接 DNA に結合する界面だけでなく、それとは離れたループ領域にも散在する。これは DNA 結合ドメインの構造安定性の低下が原因と考えられる。そこで、低い安定性を向上できれば p53 の機能が回復することが期待できる。小分子の結合によって安定性を向上できればその小分子はドラッグとなりうる。このような薬剤は化学シャペロンと呼ばれることがある。DNA 結合ドメインの 2 か所をつなぎとめる化学シャペロンを設計するために、我々が開発したマルチスケール法 AICG モデルを適用して、どの部分とどの部分をつなぎと構造安定性が向上するの網羅的探索を行った(Chang et al. unpublished)。

がん抑制遺伝子 p53 の研究では、桑田グループとの共同で、p53 コア DNA 結合ドメインの構造安定性解析と、安定化リガンド(化学シャペロン)の設計に取り組んだ。ここで化学シャペロンとは、安定性の低いタンパク質に結合してそのタンパク質を安定化するリガンドを指す。とくに、タンパク質の 2 か所を結合することによって大きな熱安定化が期待できるので、そのような化学シャペロンの設計を目指す。まず AICG 法を適用して p53 コアドメインのフォールディングシミュレーションを行い、自由エネルギー解析を行った。それに基づいて、どの部位とどの部位の対を結ぶ化学シャペロンが、p53 の熱安定性をもっとも上昇することができるか、網羅的な解析を行った(図15)。

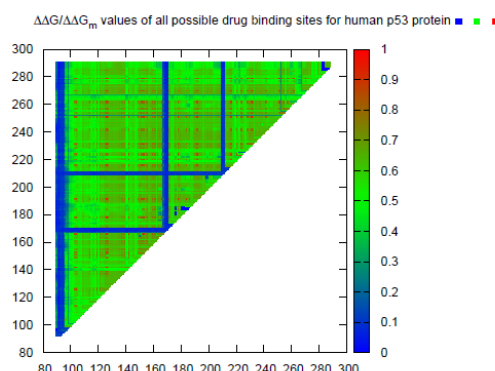


図15 p53 の熱安定性をもっとも上昇することができる化学シャペロンの結合部位

タンパク質全体のなかで、結ぶと安定化が著しいと期待されるアミノ酸対(図で赤いスポット)を特定した。この部位を、次の安定化リガンド(化学シャペロン)設計のターゲット部位とした。これらターゲット部位に対して、ソフトウエア ICM を用いてインシリコランダムスクリーニングを行い、そのスコアから、候補リガンドを数十個見出した。スコアが最高のリガンドのドッキング構造を図16に示す。

同様の計算を、プリオンタンパク質ドメインにも適用し、同様に化学シャペロンの候補リガンドを数十個求めた。これらについて、現在、桑田グループで検証実験を行っている。

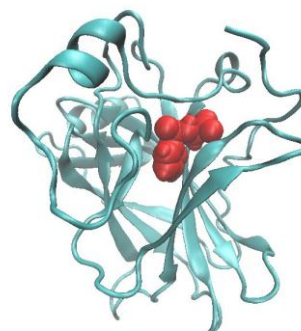


図16 p53 ターゲット部位でのリガンドドッキング構造

## 複合体の形成機構・作用機構

生物は、状況に応じて必要なタンパク質だけを合成するばかりでなく、不必要なタンパク質だけを選んで分解するシステム、プロテアソーム系、を整備している。細菌プロテアソームアナログの一つである HslUV に、マルチスケール技法を適用し、ATP の加水分解に起因してターゲットタンパク質の HslUV の中に引き込む過程のシミュレーションを行い、その作動原理を研究した[36]。さらに、他の ATPase 系も扱い、比較した[96]。

細菌の薬剤耐性化が大きな社会問題になっている。中でも、ほとんどの薬剤に耐性を示す多剤耐性化は深刻である。その1つの仕組みは、細菌が薬剤を体外に排出するタンパク質を大量発現することによっている。この排出タンパク質の代表的なものが多剤排出トランスポーター複合系 AcrAB-TolC系である。我々が開発したAICG法による相互作用解析を用いて、AcrBのホモ3量体複合体の単体間の相互作用を解析し、それに基づきAICGに似たマルチスケール法で粗視化モデルを構築し、それを用いて、薬剤排出機構を研究した[53]。このほか分子結合に伴う構造変化の研究[17]やF1-ATPaseの構造比較などでも顕著な業績が得られた[58]。

### (2)研究成果の今後期待される展開

桑田・高田グループの共同で進めて来た、タンパク質安定化化合物(化学シャペロン)の探索法は一般性があり、今後さらなる検証を重ねていけば、論理創薬への展開が期待できる。

AICG 法および天然変性領域のマルチスケールモデリング法は、極めて一般的でほとんど任意のタンパク質のフレキシブルドッキングに適用可能である。また、p53 をはじめとする作用形態解析にも威力を発揮する。今後、広範な実証研究への適用が見込まれる。

## 4. 3 情動的粗視化モデリング(京都大学 情動的粗視化モデリンググループ(松林グループ))

### (1)研究実施内容及び成果

情動的粗視化モデリンググループは、エネルギー表示法による高速自由エネルギー計算を用いて、分子間相互作用を効率的かつ高精度に評価することを可能にした。松林グループと他のグループが密接に協力することで、モデリングフローの中心となる複合体立体構造モデリングにおいて、モデリングで生成された複合体の候補立体構造の中からエネルギーの値によってもっともらしい立体構造を選び出すことができるようになった。

タンパク質は、様々な相互作用を行うソフトな分子である。その構造決定には、周りにある水との相互作用が大きな役割を果たす。タンパク質分子自身のエネルギー(構造エネルギーと呼ばれる)とタンパク質-水の相互作用の兼ね合いで、水中におけるタンパク質の安定構造が決定される。タンパク質と周りの水の相互作用を、総称して水和と呼ぶ。この相互作用の強さの指標には、色々なものがあるが、安定性の決定に直接関与する量が、水和自由エネルギーである。特定のタンパク質構造を取ってきた際に、その構造が水に、どれだけ溶けやすいかを示す物理量である。タンパク質自身の構造エネルギーと水和自由エネルギーを、共に定量的に評価することによって、タンパク質およびその複合体の構造の原子レベル予測が可能になる。つまり、水和自由エネルギーの定量的評価は、モデル精密化と検証のために必須である。

水和効果には、水素結合・疎水効果・分散引力など様々な因子が影響を与える。これらの因子の理解には、原子レベルでの相互作用の理解が不可欠であり、そのためのもっとも有力な手段が、分子動力学シミュレーション(MD)である。しかし、水和自由エネルギーは、分子シミュレーションにおける計算コストの高い量として悪名高い。水和自由エネルギーとは、純溶媒(タンパク質=溶質を含まない系)を始状態とし、対象となるタンパク質水溶液を終状態とする過程の自由エネルギー変化である。これを計算するために、通常的手法では、始状態と終状態を結ぶ多数の「中間状態」を導入する必要がある。中間状態には物理的意味がないことが多いが、そこに多くの計算時間を注入しなくてはならないところに困難がある。本プロジェクトでは、分子シミュレーションを溶液理論と組み合わせることで水和自由エネルギーの高速計算を図った。溶液理論の構築では、シミュレーションで簡単に計算可能な分布関数(分子レベル情報を分かりやすい形で定量的・確率的に表現したもの)を使って、水和自由エネルギーをよい近似で汎関数として表現することを目指す。汎関数



の入力となる分布関数は、上で述べた始状態と終状態でのみ計算され、膨大な時間を消費する中間状態の計算が必要でなくなるため、高速計算が可能となる。計算手続きの概念図を、図17に示す。

溶質(タンパク質など)–溶媒(水)間の2体相互作用の分布関数は、簡便に計算できる。高速自由エネルギー計算のために、2体相互作用の分布関数から水和自由エネルギーを汎関数として構成する方法を提案し、プログラム構築を行った。この方法は、エネルギー表示法と呼ばれ、自由エネルギー計算プログラム ermod (energy-representation module)が開発された。図18に、メタノール希薄水溶液における、メタノール–水の2体相互作用エネルギーの分布関数を例として挙げる。横軸 $\epsilon$ は2体エネルギー値であり、 $\epsilon$ の小さい領域が引力領域、 $\epsilon$ の大きい領域が斥力領域である。親水性のメタノールでは、約-5 kcal/molの引力領域に、水との水素結合に起因するピークがある。斥力効果の記述も、図18と類似の分布関数を用いて行うことができる。エネルギー表示の理論では、図18のタイプの分布関数のある種の積分から、水和自由エネルギーの値を構成する。積分は、2体エネルギー値 $\epsilon$ の上で遂行され、積分範囲を-5 kcal/mol 辺りに制限することで水素結合の寄与を、大きな $\epsilon$ に制限することで斥力効果の寄与を、それぞれ論じることができる。図18のようなヒストグラムは、相互作用

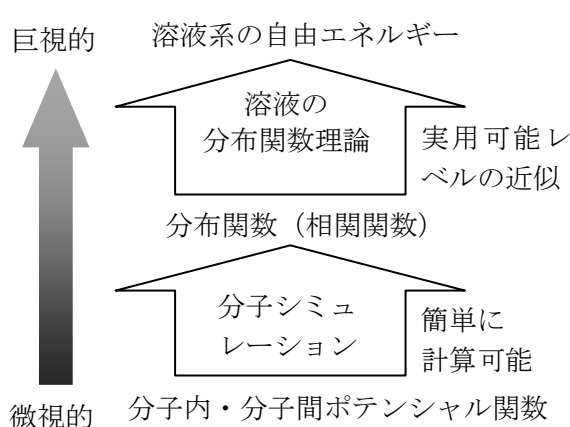


図17 自由エネルギー計算の概念図

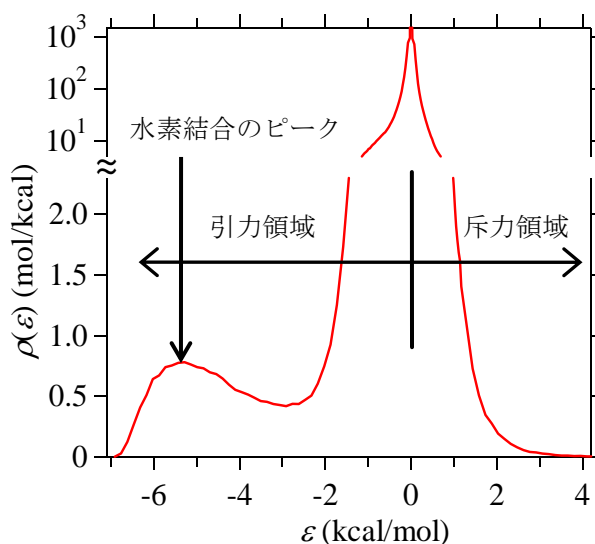


図18 1.0 g/cm<sup>3</sup>・25 ° C のメタノール水溶液中の溶質(メタノール)–溶媒(水)間の2体相互作用エネルギー $\epsilon$ の分布関数 $\rho(\epsilon)$ 。 $\rho(\epsilon)$ を $\epsilon$ 上のある区間で積分すると、その区間内の2体エネルギーをもつ溶媒の個数を与える。0に近い $\epsilon$ は、遠くにある溶媒分子に対応する。

値を変数として、溶質–溶媒のペアをカウントするものである。引力/斥力(親水/疎水)の強さが横軸、縦軸が個数であり、解釈・モデル化につながりやすい理論形式になっている。

エネルギー表示法による高速自由エネルギー計算は、近似計算である。そのため、精度の検証が必要である。伝統的な液体論で重要な研究対象である剛体系、および、アミノ酸アナログを対象とし、従来ある厳密法と比べて、遜色の無い実験値との一致が見出された[8, 46, 98]。アミノ酸アナログによる精度検証では、力場は、OPLS-AAを用いた。水はTIP3Pである。OPLS-AAとTIP3Pによる自由エネルギー摂動法による高精度計算が、Pandeらによって行われており、ベンチマークとなる。自由エネルギー摂動法は、与えられた力場に対する厳密値を与え、その値と実験値との比較は、力場の性能を表す。OPLS-AAを用いると、平均誤差は0.7 kcal/molである。エネルギー表示法による結果と自由エネルギー摂動法による結果の平均誤差は、0.5 kcal/molである。これは、エネルギー表示法で近似汎関数を導入したことに伴う誤差であり、近似による誤差は、力場そのものによる誤差より小さい。エネルギー表示法の結果と実験値の平均誤差は0.7 kcal/molである。力

場による誤差と汎関数による誤差が、共に入りますが、汎関数によって誤差が増大しない。エネルギー表示法を用いると、短時間の計算で、厳密な自由エネルギー摂動法と同程度の性能が期待されることを示す結果であり、本プロジェクトでのコア技術の1つとして使えることを示す。アミノ酸アナログを対象とした、厳密法および実験値との比較による性能評価を、図19に示す

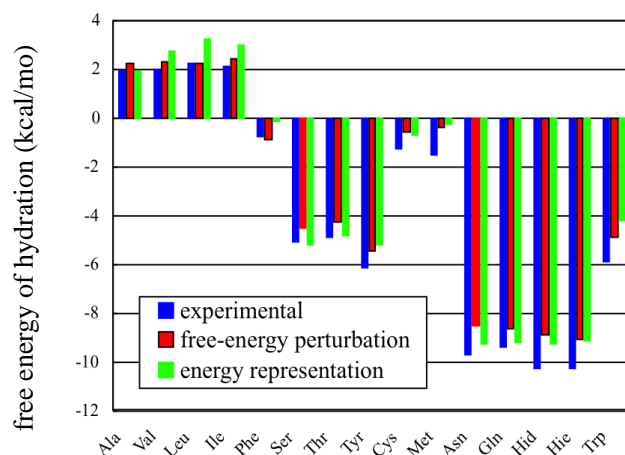


図19 1.0 g/cm<sup>3</sup>・25 ° C でのアミノ酸アナログに対する水和自由エネルギー値のテスト計算。数値的な厳密値は、free-energy perturbation で得られている。

エネルギー表示法による計算は、高速化・自動化が進められ、プログラム ermod (energy-representation module)が開発された。また、グループ間の相互連携の向上を図るために、ermod のホームページを、<http://sourceforge.net/p/ermod/wiki/Home> に立ち上げ、サンプルデータも用意して、簡単にテスト使用ができるようにした。また、プロジェクトのメンバー間の情報共有を円滑にするために、ソフト使用者間で、小規模ユーザーフォーラムを、<http://groups.google.com/group/ermod-users/members> に立ち上げた。テクニカルな細部を中心に、活発な情報交換が行われている。また、ermod のチューニングを進め、「京」の上で、高並列にて作動するようにした。さらなる大規模計算に向けた布石でもあり、数百残基の中規模タンパク質（従来の全原子シミュレーションの立場からは、超大規模）の自由エネルギー計算が可能になっている。

タンパク質内部は非水環境であるが、非水溶媒への適用可能性も示し[83]、水和環境と非水環境の比較のために、敏感な指標であるダイナミクスの比較を行い、水素結合効果と排除体積効果を分離し、温度・密度への依存性を論じた[6, 21, 32, 45, 80, 92]。自由エネルギー計算の高速化により、タンパク質のような全原子自由エネルギー計算も可能となり[48, 55]、相互作用モデル化の一助となっている[84, 99]。現在のところ、数百残基程度のタンパク質の水和自由エネルギー計算においても適用実績がある。タンパク質系の適用については、以下で詳述する。また、不均一混合溶媒への理論の拡張により、脂質膜への分子結合や電子の付加(還元)、さらに、高分子系を取り扱うことも可能になった[16, 93]。疎水性分子の場合でも、脂質膜中で疎水コアに局在するのではなく、膜内部全体に広く分布することを予測した。脂質分子のみの寄与では、疎水コアに向けた引力が働くが、これに対して、水の効果によって界面領域への親和力が生ずるためである。膜内部では、水の存在確率は小さいので、排除体積効果のような、近距離的な斥力効果は小さいが、膜の界面領域に溶質が居ると、水 rich な領域とは数 Å の距離しかなく、中遠距離的な引力効果が働くことに由来する。この理論予測を検証するための、実験手法の開発を行い[10, 64, 91]、様々な実験条件下における麻酔剤の結合の解析が行われた[18, 79, 86]。

不均一系の解析の拡張として、QM/MM 法との結合を行った。QM/MM 法では、溶質の電子状態が、溶媒の配置によってゆらぐが、電子状態のゆらぎを、分子内自由度のゆらぎと見なす。そし

て、分子内自由度を記述する数学形式が、外場の記述と同一であることに着目し、不均一系の取扱の拡張として、QM/MM 法の結合に成功した。結合手法を用いて、気液界面での水素イオンの安定性を論じ、界面における中距離相互作用の重要性を指摘した[59]。電子の付加、つまり、還元過程を取扱うために、電子を「溶質」とし不均一混合溶媒系での溶媒和とみなし、タンパク質・ミセル・脂質膜への分子結合と統一的な計算手法を確立した[13, 20]。電子伝達系を代表として、酸化・還元は、タンパク質の重要な機能の1つである。酸化還元に関わる補酵素 FAD (Flavin Adenine Dinucleotide) の活性部位 (イソアロキサジン環) を対象とし、水中での一電子還元に伴う自由エネルギー変化を QM/MM 計算とエネルギー表示法の結合手法によって計算した。この場合の溶質は、イソアロキサジン環に付加する余剰電子である。酸化状態にあるイソアロキサジン環と水を合わせて、混合溶媒とみなすことになる。電子1個を付加する自由エネルギー変化が、単位の変換によって、還元電位になる。還元電位に対する、水からの寄与は、イソアロキサジン環そのものの寄与と同程度である。イソアロキサジン環と電子の「相互作用」分布は、孤立状態ではデルタ関数であるが、溶媒(水)の存在によって、10 kcal/mol 程度の幅(ゆらぎ)をもつことが見出され、還元状態で、イソアロキサジン環と水との相互作用がより引力的になることが分った。さらに、後述するが、タンパク質の平衡ゆらぎにおいて、タンパク質の分子内エネルギー(構造エネルギー)と水和自由エネルギーの補償関係が見出されている[55]。同様の補償関係が、QM/MM 系でも成り立つことを示した[75, 81]。溶媒存在下では、QM 系の電子状態は、孤立状態での電子状態とは異なり、かつ、溶媒配置の変化に応じて、電子エネルギーが変化する。電子状態ゆらぎを、QM 系のひずみエネルギーで定量化し、ひずみエネルギーで条件付けした水和自由エネルギーを計算した。その結果、電子状態のひずみエネルギーが、溶質-溶媒相互作用を安定化することで吸収されることを見出し、数 kcal/mol 程度の電子エネルギーと溶媒和自由エネルギーが、良い精度で(自由)エネルギーをやり取りしつつ変動することを明らかにした。図20に、neutral 状態および zwitterion 状態のグリシン( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  と  $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ )の例を記す。

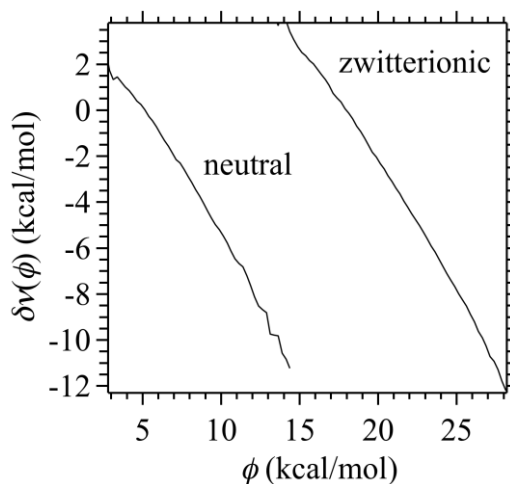


図20 1.0 g/cm<sup>3</sup>・25 ° C の水溶液中の neutral 状態および zwitterion 状態のグリシン ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  と  $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ )の電子状態と水和の関係。溶媒存在下では、QM 系の電子状態は、孤立状態での電子状態とは異なり、QM 系が基底状態にある限り、溶媒存在下での QM 系(QM/MM 系)の電子状態は、必ず孤立系よりエネルギーが大きい。このエネルギー差を、ひずみエネルギーと呼び、 $\phi$ と表す。そして、QM/MM 計算では、溶質-溶媒相互作用は、2 体的ではない。溶質-溶媒相互作用に多体効果を導入することに伴う溶媒和自由エネルギーのずれに焦点を置く。 $\phi$ の値で条件付けられた自由エネルギーのずれを  $\Delta v(\phi)$ と書き、 $\phi$ と  $\Delta v(\phi)$ の関係を示す。



エネルギー表示法は、溶質-溶媒間の2体相互作用エネルギーの分布関数を用いた近似的な自由エネルギー計算法である。さらに、エネルギー分布関数を用いた手法は、厳密な自由エネルギー計算法でも有効であることが分った[67]。厳密法では、溶質-溶媒間の2体相互作用エネルギーの代わりに、溶質-溶媒間相互作用エネルギーの総和の分布関数を用いる。誤算論と組み合わせることで、厳密自由エネルギー計算法の中で、最高の性能を示す手法が開発された。厳密自由エネルギー計算法の最高性能は、Bennett法によるものであるが、Bennett法に比べて、手法の理論式は、極めて単純であり、プログラミングの初心者でも容易にコーディングできる形式になっている。また、繰り返し計算が不要であるため、使用しやすい。記憶容量の使用量も、Bennett法であれば、MDのステップ数程度(百万のオーダー)であるが、新規手法では千オーダーである。それでいながら、数値誤差は、Bennett法と同程度になることが数学的に証明できる。

分子間相互作用形態を解明するには、タンパク質の構造ゆらぎと水和効果の関係を明らかにする必要がある。horse heart cytochrome *c* (PDB ID: 1HRC、104 残基+heme、1748 原子)を対象として、タンパク質構造と水和効果の解析を行った[55]。300 K の平衡状態で水中の、タンパク質の全原子MDシミュレーションを行い、平衡ゆらぎにおけるタンパク質構造をサンプリングした。その上で、各構造に対する構造エネルギーと水和自由エネルギーを求めた。まず、水和自由エネルギーの収束挙動を調べた。タンパク質構造を固定し、水分子のサンプリングだけを行った。エネルギー表示法では、純溶媒に対する溶質挿入と対象溶液系での計算の2つが必要であるが、前者では百万回の挿入を行えば十分である。対象溶液系の MD の長さを変えた場合の収束挙動を、図21に示す。1 ns 程度の MD で、誤差が 2-3 kcal/mol 程度になることが分った。タンパク質のような巨大分子を対象としても、kcal/mol 精度での議論が、全原子モデルで可能となることを示す結果である。

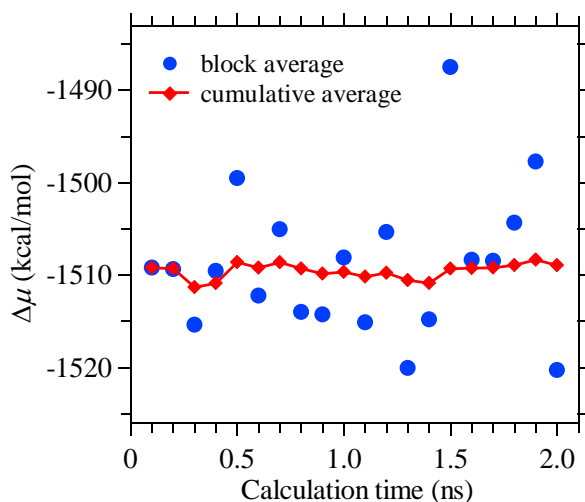


図21 1.0 g/cm<sup>3</sup>・300 K の水溶液中の horse heart cytochrome *c* (PDB ID: 1HRC、104 残基+heme、1748 原子)の固定構造における水和自由エネルギーの収束挙動。タンパク質構造は固定され、水だけが動く MD を行った。その MD の長さが横軸であり、縦軸は、水和自由エネルギーの値である。block average は 100 ps の MD のブロックでの水和自由エネルギー値、cumulative average は、block average を集積した平均値である。

構造エネルギーと水和自由エネルギーの相関図を図22に示す。水和自由エネルギーは構造エネルギーに対して、相関関数-1で逆相関の関係にあり、互いに補償関係があることがわかる。平衡ゆらぎの微小な構造変化では、全系の自由エネルギーの大幅な変動や、一方向に動くことがないことを意味する。構造エネルギーの揺らぎは、200-300 kcal/mol と水素結合の数十個分もの大

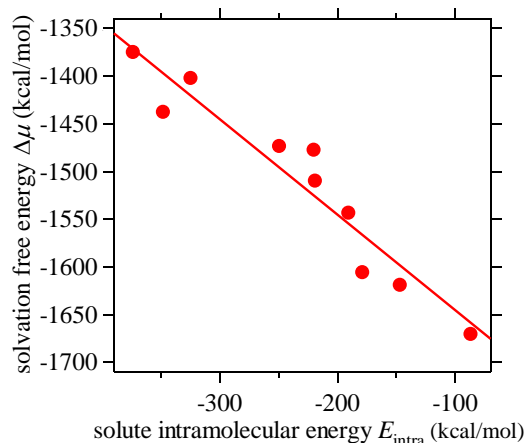


図22 1.0 g/cm<sup>3</sup>・300 K の水溶液中の horse heart cytochrome *c* (PDB ID: 1HRC、104 残基 + heme、1748 原子) の 10 個の固定構造におけるタンパク質分子内エネルギー (構造エネルギー、横軸) と水和自由エネルギー (縦軸) の相関図。直線は、それら 2 つのエネルギー和の平均値を表している。エネルギー和は、厳密に一定ではなく、和の平均からのずれの大きさが、タンパク質の構造エントロピーに対応する。

きさになる。真空中ではこのような大きな変化が起こることはないが、溶液中では、構造エネルギーの大きなゆらぎが周りの溶媒(水)により誘起され、また、補償されることがわかる。タンパク質内エネルギーのゆらぎが、過不足無く、水からくみ上げられていることを意味する。もちろん、構造エネルギーと水和自由エネルギーの和は、厳密に一定ではない。和の平均値からのずれは、タンパク質の構造エントロピーに対応する。PCA モデルに基づく、ずれの大きさは、タンパク質の残基数(または原子数)の平方根に比例することが分る。また、計算で用いたタンパク質は電子伝達に関わる cytochrome *c* であるが、電子伝達に必要なエネルギーは 2 eV とされる。図21にみるエネルギーゆらぎは、それよりはるかに大きい。水和によるエネルギーゆらぎの膨大さを例証する結果になっている。さらに、タンパク質-水間に働く相互作用の引力項と斥力項が水和自由エネルギーに与える影響を調べた。引力項としてタンパク質-水間相互作用の平均和、斥力項として水和自由エネルギーの排除体積項を計算した。排除体積項とは、水溶液中でタンパク質を挿入する場所から水をどけるのに必要な自由エネルギーである。図23に見るように、タンパク質-水間相互作用の平均和は、1/2の傾きで水和自由エネルギーに対し線形に変動することがわかった。一方、水和自由エネルギーの排除体積項は、平衡での構造揺らぎに対しほぼ一定となることを見出された。これらのことから、水和自由エネルギーが線形応答的に変化するタンパク質-水間相互作用の引力項と、ほぼ一定の値をとる斥力項の和で近似的に表現できることがわかった。

タンパク質構造の安定性を決定するのは、構造エネルギーと水和自由エネルギーの和である。図22に示した補償関係は、平衡ゆらぎで出現するどの構造を用いても、この和がほぼ一定であることを意味する。補償関係に基づく、タンパク質の多くの配座の検討をせずして、その安定性を議論できる。この結果によって、タンパク質複合体の構造モデリングから精密化へのフローを高速化し、他グループとの協働によって、個別のアプリケーションにつなげることができた。タンパク質複合体の候補立体構造の最終絞り込みは、主に、北尾グループとの共同で行った。結果についても、北尾グループの記述を参照されたい。また、リゾチーム-triNAG テストシステムの解析は、北尾・桑田グループとの共同で行い、および、PA ターゲットシステムの解析は、全グループで、共同で行った。これらの解析の結果は、北尾グループ・桑田グループの記述を参照されたい。

タンパク質およびその複合体の構造形成の駆動力を調べるために、共溶媒の効果を検討した。タンパク質立体構造の安定性の議論には、多く、変性剤が用いられる。変性剤分子は、この個性に応じた分子間相互作用を行うため、相互作用の特性に応じた安定性の議論が必要である。ここでは、尿素を用いて、horse heart cytochrome *c* タンパク質の安定を検討した。媒質(水や塩)を多

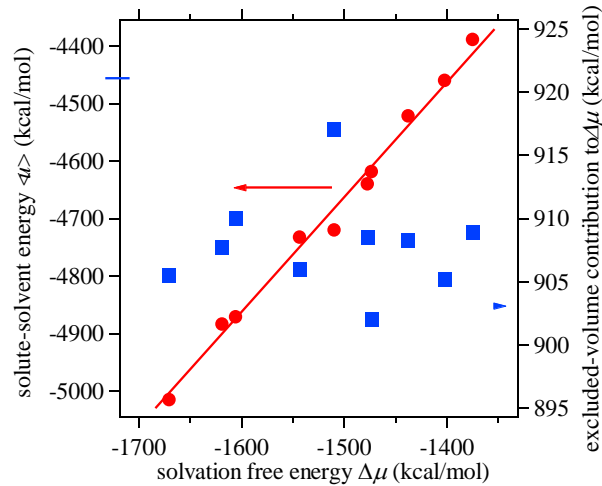


図23 1.0 g/cm<sup>3</sup>・300 K の水溶液中の horse heart cytochrome *c* (PDB ID: 1HRC、104 残基 + heme、1748 原子) の 10 個の固定構造における水和自由エネルギー (横軸) と、溶質-溶媒相互作用エネルギーの平均和 (左縦軸) および排除体積項 (右縦軸) の相関図。溶質-溶媒エネルギーとの回帰直線の傾きは 1/2 である。線形応答的な挙動であり、タンパク質-水系の水素結合の総量が、タンパク質の構造変化に対して変わらないことを意味する。

様化することの一環である。また、側鎖と主鎖それぞれの尿素効果を調べるために、アミノ酸アナログの計算も行った[98]。タンパク質・アミノ酸アナログは AMBER99SB 力場、水は TIP3P、尿素には Kirkwood-Buff 力場を用いている。純水を溶媒とする場合の溶媒和自由エネルギーおよび尿素水溶液を混合溶媒とする場合の溶媒和自由エネルギーは、エネルギー表示法で計算した。純水から尿素溶液に溶媒を変化させたときの溶媒和自由エネルギー変化は負の値をとり、尿素溶液中ではアミノ酸アナログはより溶けやすいことがわかった。また、溶媒和自由エネルギー変化を尿素と水の寄与に分割した結果、尿素は全てのアミノ酸アナログを溶けやすくすることがわかった。一方で、水は疎水アナログでは尿素と協同的に働くが、親水アナログでは逆に溶けにくくさせた。疎水アナログで見られる尿素と水の協同的な振る舞いのみが indirect mechanism を示し、全てのアナログで見られる尿素の効果は direct mechanism を示す結果である。次に、純水から尿素溶液への溶媒変化に伴うエネルギー成分の変化を検討した。各アミノ酸アナログの溶媒和自由エネルギーの変化 (移行自由エネルギー) と、対応する溶質-溶媒間相互作用エネルギーの平均和の変化との相関を解析した。各アミノ酸アナログについて、純水中および尿素水溶液中における溶質-溶媒相互作用の和を計算し、水素結合項 (静電項) と分散引力項 (van der Waals 相互作用項) に分割し、尿素水溶液中と純水中での値の差を取ったものが、平均和の変化である。溶質-溶媒間の分散引力が溶媒和自由エネルギー変化と強い相関を持つことがわかった。一方、静電力は水の寄与と尿素の寄与が互いに打ち消しあい、溶媒和自由エネルギー変化と相関がなくなる。従って、アミノ酸アナログに対する尿素効果は溶質-溶媒間の分散引力による direct mechanism が支配的だと考えられる。

cytochrome *c* タンパク質の固定配座の集合について、同様の解析を行った。各配座における移行自由エネルギーと、対応する溶質-溶媒間相互作用エネルギーの平均和の変化との相関を、図 24 に示す。排除体積項の検討も行っている。エネルギー表示理論における溶媒和自由エネルギーは、溶質-溶媒相互作用値の上の積分として表されている。この積分を、十分大きい値 (通常 10-20 kcal/mol) 以上のみ制限すると、排除体積項を取り出すことができる。移行自由エネルギーは、水素結合項および排除体積項とは相関せず、分散引力項と強い相関を持つ。また、より負の移行自由エネルギー領域が、溶媒への露出が大きい構造に対応している。よって、分散引力が、溶媒接触の大きい状態の安定化に支配的な寄与をすることが明らかになった。このことから、尿素変性剤の改質には、分散引力の強化が有効であることが期待される。この作業仮説に立って、変性剤改質を、実験グループとの共同で行っている。

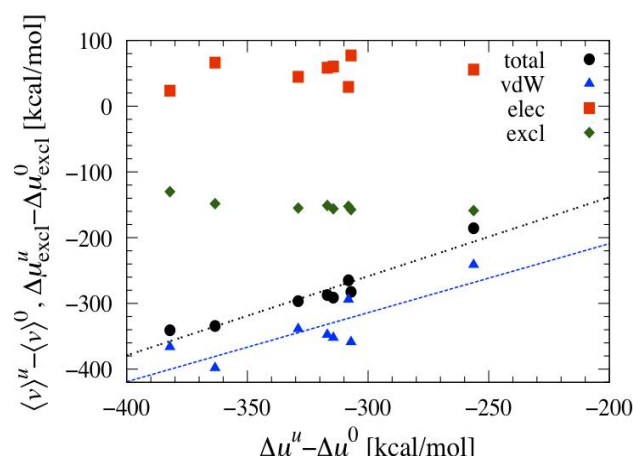


図24 1.0 g/cm<sup>3</sup>・300 K の水溶液中の horse heart cytochrome *c* (PDB ID:1HRC、104 残基+heme、1748 原子) の 10 個の固定構造に対する尿素効果。上付き *u* の添字のある量は 8 M 尿素水溶液での値であり、上付き 0 の添字のある量は純水溶媒での値である。 $\Delta\mu$  は溶媒和自由エネルギー、 $\Delta\mu_{\text{excl}}$  はその排除体積項である。 $\langle v \rangle$  は、溶質-溶媒相互作用の平均和であり、その van der Waals 項と静電項をも分けて記している。

## (2) 研究成果の今後期待される展開

本研究で、タンパク質の全原子モデルを用いた自由エネルギー解析が可能になった。タンパク質が百残基程度であれば、数十コアの PC クラスタを用いて数時間の計算で終了する。すぐに答えが出るという状況には至っていないが、現状の標準手法では、事実上不可能な計算である。全原子モデルによる精密解析が今後ますます重要になり、また、自由エネルギー値に基づく実験の直接解釈と予測が求められる以上、意義は大きい。事実、テストシステムの解析では、水和自由エネルギーの定量的評価がなされない場合には、正しい結果が得られないことが明らかになった。正しい結果を得るためには水和項が必要であり、その定量的評価を可能にしたことが重要である。

タンパク質の全原子自由エネルギー解析が可能になった以上、立体構造のスクリーニングへの大規模な展開が期待される。そのために、プログラムを自動化し、また、「京」のような超並列マシンでの実働も確認した。課題は、構造エントロピーの評価である。エネルギー表示法は、本来、柔軟な分子系への適用が可能であり、小分子のように、孤立条件と溶液内での構造変化が大きくない時は、構造ゆらぎの詳細を気に留めることなく、適用できる。これに対して、タンパク質のような巨大分子系の場合、孤立条件での構造は溶液中とは全く異なり、さらに、物理的意味も薄い。そのため、溶液構造に固定した計算を、本プロジェクトでは行った。この構造固定を外すことができると、さらに都合が良い。溶液系でのオーダーパラメータを定義して、溶液内でのオーダーパラメータに準拠した孤立計算を行えば、構造固定の条件を外してもよいことが、理論上は期待される。その方向への理論の進展とプログラムの開発は、大きな課題となろう。

タンパク質の 1/3 は、膜タンパク質であると言われている。つまり、脂質膜などの存在する不均一系でのモデリングが重要である。また、タンパク質機能の最重要なものは、酵素触媒機能である。化学反応が関与するため、量子論との結合手法の開発は不可欠である。本プロジェクトで当初計画では予定していなかった、QM/MM 法との結合手法の開発や不均一系(界面など)の解析に進展を見た。エネルギー表示法のポテンシャルを示す、膜タンパク質の取扱いや量子論との結合においても、水和の場合と同様に、原子レベルの分解能を保った自由エネルギー解析が必要である。注意すべきは、取扱い可能な不均一系は、脂質膜だけではないことである。これまでに、気液界面やミセルへの適用事例があり、また、イオン液体・超臨界水のような新規反応媒体にも適用されている。理論計算手法の進展によって、タンパク質の関与する現象という枠だけではなく、広い範囲の現象を統一的に扱うことができれば、インパクトが大きい。本プロジェクトでは、エネルギー表示



法による自由エネルギー計算ソフト ermod をタンパク質および複合体の水和解析のために高度化し、web 公開したが、当初予想しなかった波及効果として、民間企業への技術移転が進展した。3社に技術移転され、化学工学・高分子・界面化学の分野への展開がなされている。それ以外にも数社が試験的な使用を行っているようである。一見、発散の様相であるがそうでは無い。統一的な理論計算手法とは、具体的には、1つの計算プログラムで種々の現象を扱い、いわゆる異なった分野とされる研究対象について横断的な見方が確立されることを意味する。細分化しがちな科学技術の世界を統一する方向の一助となる進展ができれば意義深い。

#### 4.4 モデル精密化・検証(岐阜大学 モデル精密化・検証グループ(桑田グループ))

##### (1)研究実施内容及び成果

本研究開発において、モデル精密化・検証グループは、モデリングに必要な低分子の相互作用パラメータを量子化学計算で決定すること、モデリングの結果として得られた原子レベルモデルの相互作用を量子化学計算により補正し、相互作用エネルギー評価を精密化すること、更に実験によって分子間相互作用測定や立体構造決定を行い、モデリングの検証とフィードバックを行うことを担当した。これらの研究は、モデリングフローの3ステップのうち、主に相互作用モデリング準備とモデル精密化と検証のあたる部分である。モデル精密化・検証グループがモデリングされた結果を X線やNMRによる構造解析・分子結合実験・細胞実験・生物実験による効果で検証することで、決して机上の空論に留まらない、具体的な効果が実証できた。更に複数の標的タンパク質をターゲットに相互作用形態研究を行うことで創薬につながっていく可能性のある顕著な成果を得た。いくつかのケースを対象に、他のすべてのグループと密接に協力して更なる詳細な研究を展開している。

以下ではこれらの項目ごとに研究の成果を述べる。

##### ・相互作用モデリング準備

###### 相互作用パラメータ決定(FMO プログラム PAICS の開発)

古典分子動力学法計算において各原子の部分電荷を精密に見積もるため、フラグメント分子軌道法(FMO)プログラム PAICS (parallelized ab initio calculation system) [29, 30, 39, 41]を開発し、得られた部分電荷を間欠的に取り入れる手法を検討した。PAICS から出力された部分電荷を、AMBER の部分電荷として用いることが出来る。現段階では未だマリケン電荷を用いているが、RESP を用いる手法も検討中である。

##### ・モデル精密化と検証

###### テストシステムでの検証

表面プラズモン共鳴 (SPR) を用い、リゾチームとTriNAGとの結合エネルギーを実測した。また、その温度依存性から、エンタルピー及びエントロピーを分離した。その結果、 $\Delta H$ 、 $T\Delta S$ 、 $\Delta H$ は、 $40^{\circ}\text{C}$ でそれぞれ、 $-6.45$ 、 $-9.10$ 、 $-2.69$  kcal/molであった。これらの値は、滴定カロリメトリー (ITC) では、 $-6.81$ 、 $-12.3$ 、 $-5.48$  kcal/molであり、2種類の測定でほぼ一致した[101]。

リゾチームとTriNAG複合体のX線結晶構造解析を行い、計算機シミュレーションから得られた結合モードと比較した。また、NMRを用い、新規抗プリオン物質[100]とプリオンタンパク質との結合サイトを同定した。また、インフルエンザウィルス(H1N1)に含まれるRNAポリメラーゼPB2の大量発現に成功したため、NMRによるPB2における各原子の帰属を行い、PB2を標的とする抗インフルエンザウィルス化合物の探索と、複合体立体構造の決定を行っているところである。

リゾチームとTriNAGとの複合体に関し、(1)フラグメント軌道法を、水和したリゾチーム-TriNAG複合体系に適用し、上記実験結果とほぼ一致する結果を得た。(2)水和のエントロピーを考慮することによっても、上記実験結果に矛盾しない結果を得ることができた[95]。このことは、結合エネルギーを正しく計算するためには、厳密なエネルギー計算、及びより正確な水和計算が重要であることを意味している。そのため、(3)フラグメントMO計算で得られた部分荷電を古典系のポテンシャルに反映させ、さらに正確にエントロピーを計算する手法を、インフルエンザウィルス(H1N1)のPA及び抗インフルエンザ化合物の結合計算に用いているところである。

### モデルの精密化

分子間相互作用を厳密に計算するためには、量子化学計算が必須である。量子論に従えば、相互作用の結果としての形態は、厳密にはSchrödinger方程式の解として得られる。しかし、タンパク質のような生体高分子では原子数が多く、量子化学計算は事実上できなかった。この欠点を克服するため、まず我々はGaussianを用いて、金属を含むタンパク質の局所計算を展開し、その有用性を確認した[26, 37, 49]。

プリオンタンパク質のN端の天然変性部位であるが、銅イオンの結合サイトが4か所存在する。これらのサイトは、銅イオンとの結合により、局所立体構造を形成する。しかしその立体構造は、銅イオンの価数に依存し、その価数は配位するアミノ酸との相互作用により決定される。我々は、密度汎関数法により、どのような局所立体構造が安定であるか、またどの価数が最も安定であるかを見積もった。その結果、結合状態では、III価が安定であることが分かった[37]。このことは、神経毒である低分子化合物クプリゾン[26]のように、結合した銅が解離するときに毒性を発揮するメカニズムに似ている。このような取り扱いが量子化学計算によって初めて可能になった(図25)。

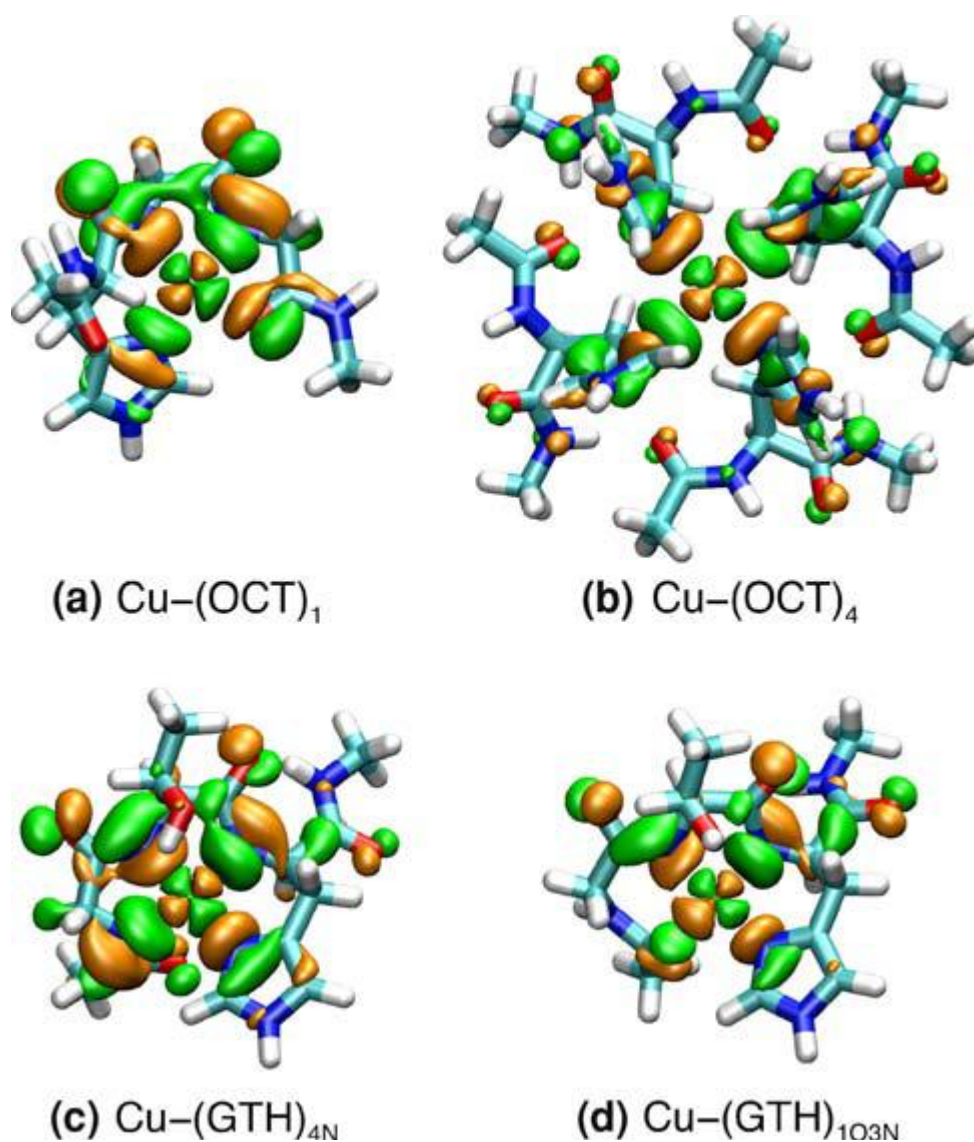


図25 4種類のアミノ酸配置における最も安定な分子軌道。

上述のように我々はフラグメント分子軌道法プログラムを開発し、水を含むタンパク質の系全体の波動関数を求めるべく、C言語で約20万行からなる独自のプログラムを開発した[29, 30, 39, 41]。図26は、プリオンタンパク質と抗プリオン化合物GN8[1]との相互作用部位を表している。水和も含めた系でこのような計算を行うことにより、化合物化学構造の最適化を図ることが出来る。

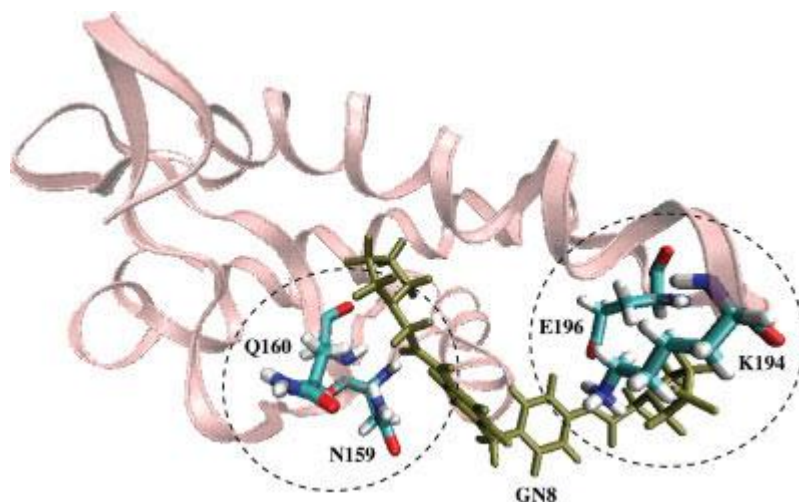


図26 プリオンタンパク質と抗プリオン化合物との相互作用

化合物を4つのフラグメントに分割し、それぞれのフラグメントとタンパク質との相互作用 (IFIE) を求めることにより、フラグメント毎のアフィニティーを求めることが出来る(図27)。これにより、結合力の弱い部分を他の官能基などに置き換えることにより、より効果の強い化合物に最適化してゆくことが可能となる。

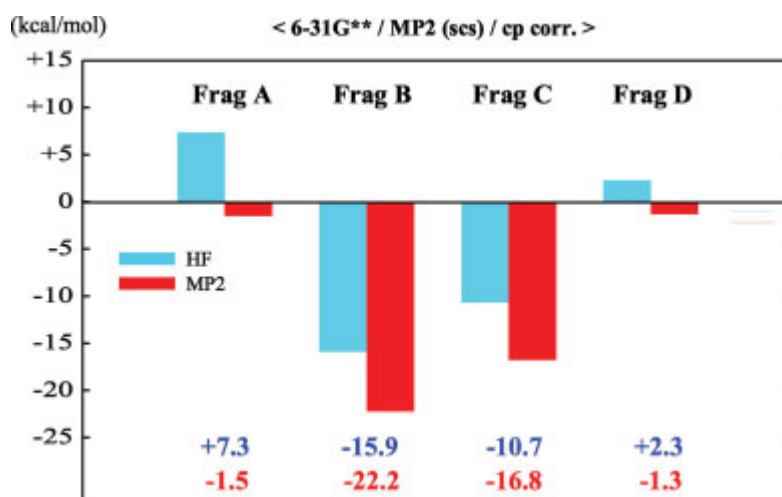


図27 化合物のフラグメント毎のアフィニティー (IFIE)

さらに、Hartree-Fock法においてエネルギー勾配の計算、及び量子化学的なエネルギー最適化に成功した[51, 77]。図28は、量子化学計算を用いて、プリオンに結合したGN8の相互作用エネルギーを最小化したものである。

量子化学的なエネルギー最適化に成功し[51, 77]、さらに水和した系における量子MD計算に成功したことは、特筆に値する[77]。これ以外にもプリオン研究ではおおくの成果が得られた[1-4, 22, 27, 28, 34, 69, 70, 72, 85]。

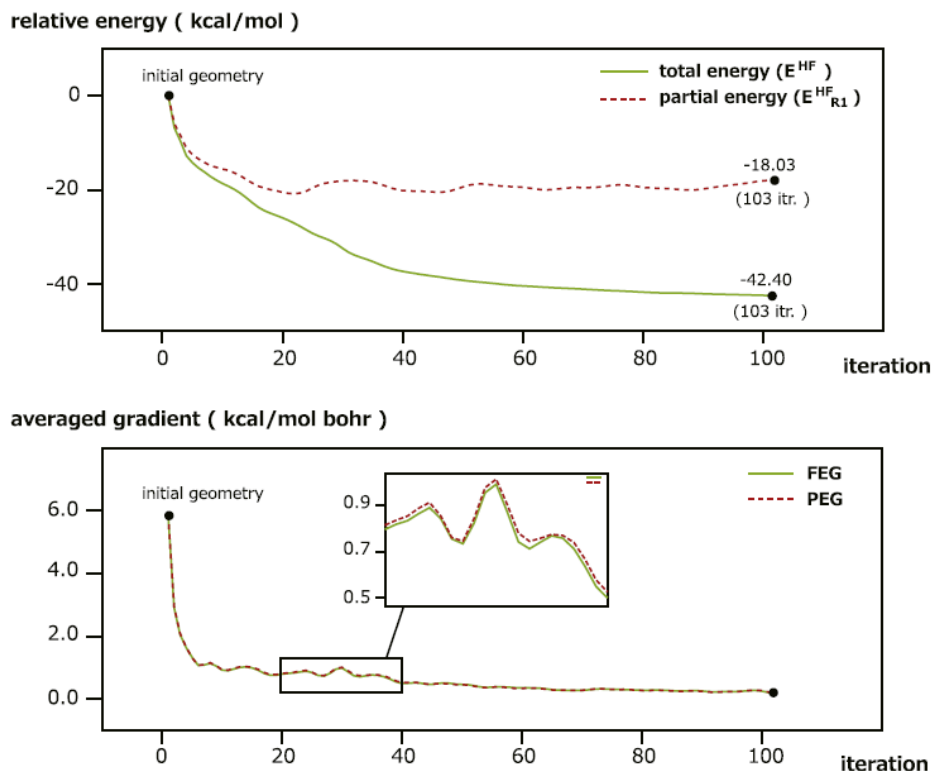


図28 PAICS による、エネルギー勾配の計算と、構造最適化。

しかし、フラグメントMO計算においても、MD計算はタンパク質のような系では現実的ではない。そのため、フラグメントMO計算から得られた荷電を、古典MD計算に用いる方法を考えた。

まず、我々が開発したフラグメント分子軌道法プログラム(PAICS)により、リゾチームとTriNAGとの結合エネルギーを水和した系で計算し、ほぼ実験値に合う、結合エネルギーと結合モードを得ることに成功した[101]。一方、同時にリゾチームの各残基ごとの荷電を計算した。その結果、古典描像から予測される荷電と大きく異なることが判明した。我々は、この部分荷電を分子動力学に取り入れることにより、より精密なモデリングパラメータの設計につながるのではないかと考え、PAと抗インフルエンザ化合物との結合エネルギー計算に応用した(論文準備中)。

#### 実験による検証

古典MD計算及び量子化学計算によるリゾチームとTriNAGとの相互作用エネルギー解析では、ドッキングシミュレーションによって、Lysozymeに対するtriNAGの結合モードが2つ得られた。しかしX線結晶構造解析では、それとは異なるサイトの結合モードが得られた。我々はこの原因を探るため、3つの結合モードに対して結合自由エネルギーの計算と、より精密な量子化学計算を、揺らぎを含めて実施した(図29)。

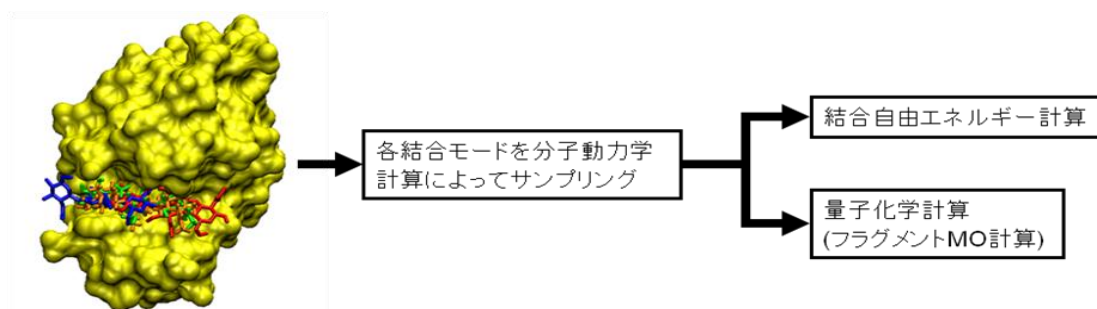


図29 リゾチームとTriNAGと相互作用のモデリング



まず、我々は3つの結合モードに対してMM/PBSA法を使って、全原子モデルのシミュレーションから結合自由エネルギー( $\Delta G_{\text{bind}}$ )を計算した。その結果、Mode1を基準とした時のMode2、Mode3の相対的な $\Delta G$ はどちらもより大きい値であった(図30)。よって、X線結晶構造解析によって得られた結合モードがやはり一番安定であった。

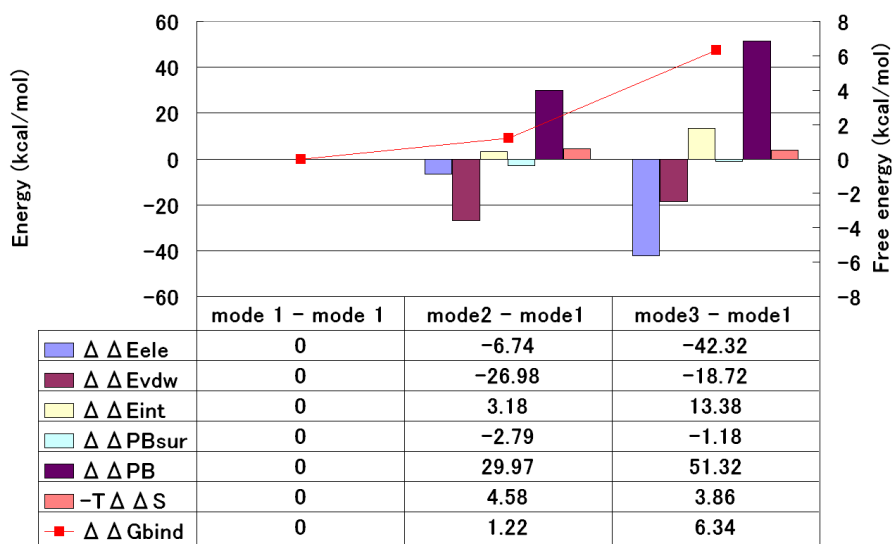


図30 リゾチームとTriNAGの結合モードと結合エネルギー

次に、FMOによる計算結果を示す。ドッキングシミュレーションによると、3タイプのリゾチームとトリナグ分子の結合モードが考えられるが、そのうちの1つが結晶構造として実験的に観測されている。我々は、3つの結合モードで量子化学計算(FMO計算)を実行し、各モードにおけるリゾチームとtriNAG間の相互作用を解析した。その結果、実験的に観測されている構造が、タンパク質-溶媒分子間の相互作用エネルギーを大きく稼ぎ、最も安定であるという結果が得られた。

具体的には、3タイプの複合体構造に対して、30nsのMDシミュレーションを実行し、平衡に達した構造からスナップショットを抜き出した。複合体から8.0Å以上離れている溶媒分子は削除し、基本的に、アミノ酸残基、水分子は1フラグメントとして扱った。tri-NAGは3分割して3フラグメントとして扱い、基底関数は6-31G\*、手法はMP2(BSSE補正)の計算結果を図31に示す。

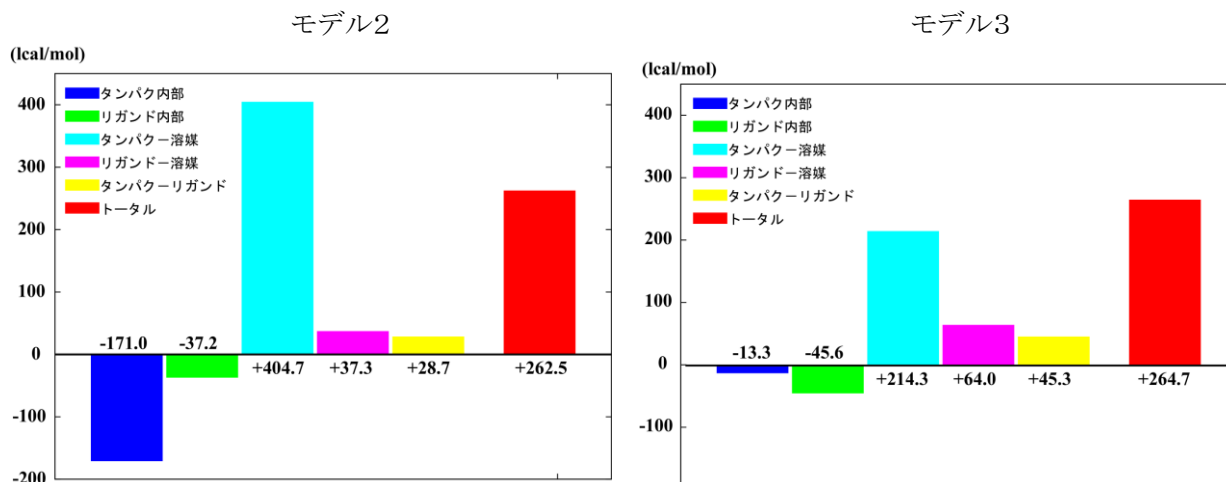


図31 リゾチームとtri-NAGの相互作用エネルギーを5つの項目に分解し、モデル1(結晶構造)の場合との差を示した。プラスが結晶構造よりも不安定で、マイナスが結晶構造よりも安定であることを示している。

次に、ニワトリ卵白リゾチームと N-acetylglucosamine 三量体の結合にともなう熱力学量を表面プラズモンレゾナンス (SPR) 法を用いて見積もった。まず、異なる温度条件下 (15-35°C) での  $K_D$  値を求め、次に、 $\ln K_D$  vs.  $1/T$  のプロットを行うことにより van't Hoff エントロピー、エンタルピーを見積もった。こうして得られた  $\Delta H$ 、 $T\Delta S$ 、 $\Delta G$  は、40°C でそれぞれ -9.10 kcal/mol、-2.69 kcal/mol、-6.45 kcal/mol であった。また、等温適定カロリメトリー (ITC) で測定した場合、 $\Delta H$ 、 $T\Delta S$ 、 $\Delta G$  はそれぞれ、-12.3 kcal/mol、-5.48 kcal/mol、-6.81 kcal/mol であった。SPR 測定と ITC 測定結果の差は、測定手法の違いによるものと推定されるが、 $\Delta G$  の差は比較的小さい。計算機シミュレーションでこのような結合の自由エネルギーを計算できるようになることが、今後の目標のひとつである。

ドッキングシミュレーションの有効性を検証するために、ニワトリ卵白リゾチームの酵素活性部位をターゲットとした *in silico* スクリーニングを行ってきた。化合物ライブラリに対してドッキングシミュレーションを実施して、化合物のタンパク質への結合能を順位付けし、上位の化合物を購入して、実験的に阻害能を評価した。既知の阻害剤である tri-N-acetylglucosamine (tri-NAG) よりも阻害能が高い化合物をヒットとすると、これまでに4個のヒットを得ているが、これらは溶解度が低かったために X 線結晶構造解析や NMR 等による実験が困難だった。そこで、溶解度が高いヒット化合物を得ることを目標として、溶解度を考慮して、*in silico* スクリーニングを新規に実施した。今回、50 化合物を評価した結果、新たに5個ヒット化合物が同定された (図32左)。そのうち2個の化合物は、これまで以上に高い阻害能を示した。シミュレーションズプラス社の予測ソフト (ADMET Predictor) によると、今回のヒット化合物は、前回よりも溶解度が高いと予測される (図32右)。

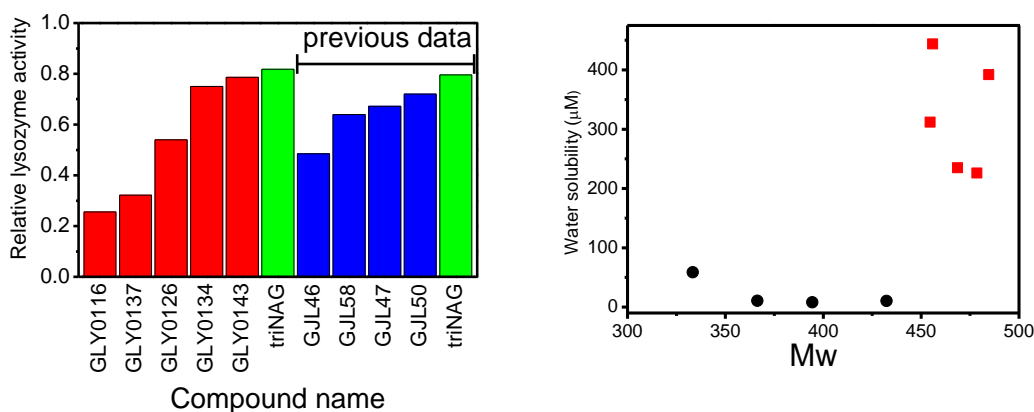


図32 ニワトリ卵白リゾチームの酵素活性部位をターゲットとしたヒット化合物 (左) と予想される溶解度 (右)。

更に厳密に相互作用エネルギーを評価するため、我々は表面プラズモン共鳴 (SPR) を使い、リゾチームと TriNAG との結合エネルギーを実測した。また、その温度依存性から、エンタルピー及びエントロピーを分離した。その結果、 $\Delta H$ 、 $T\Delta S$ 、 $\Delta H$  は、40°C でそれぞれ、-6.45、-9.10、-2.69 kcal/mol であった [101, 95, 105]。これらの値は、適定カロリメトリー (ITC) では、-6.81、-12.3、-5.48 kcal/mol であり、2種類の測定ではほぼ一致している。また、リゾチームと TriNAG 複合体の X 線結晶構造解析を行い、結合モードを実験的に決定した。

これらの実験結果に基づき、様々のシミュレーションと比較した、まず、既存のドッキングシミュレーションでは、実験とは異なる様々の結合モードが得られた。

リゾチームと TriNAG との複合体に関し、(1) フラグメント軌道法を、水和したリゾチーム-TriNAG 複合体系に適用し、上記実験結果とほぼ一致する結果を得た [101, 105]。(2) 水和のエントロピーを考慮することによっても、上記実験結果に矛盾しない結果を得ることができた [95]。このことは、結合エネルギーを正しく計算するためには、厳密なエネルギー計算、及びより正確な水和計算が重

要であることを意味している。そのため、(3)フラグメントMO計算で得られた部分荷電を古典系のポテンシャルに反映させ、さらに正確にエントロピーを計算する手法を、インフルエンザウイルス(H1N1)のPA及び抗インフルエンザ化合物の結合計算に用いているところである。

更に、FMO法を用いて分子ダイナミクスを計算するため、PAICS法を用いたQM-MM法[102]及びab initio MD法[77]の開発を推進している。

### 個々のバイオ分子相互作用形態研究の成果

#### ・コアターゲット:抗インフルエンザウイルス化合物の探索

またインフルエンザウイルスを対象として研究を行っている[65, 71, 76, 94]。インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを構成するタンパク質の1つであるPAを標的として、既存薬剤の中から、抗インフルエンザウイルス作用を有する物質を *in silico* スクリーニングにより発見することが出来た。これらは、現存する抗インフルエンザウイルス薬(タミフル、リレンザ)とは作用機序が全く異なるため、ウイルスがタミフル・リレンザ耐性を獲得した時に、代替薬剤として使用できる可能性がある、と考えられる[76](図33)。

またPB2の大量精製が可能となったため、現在、PB2を標的として、同様のスクリーニングを行っている。我々はこのようにして創生された低分子化合物を全て、メディカルシャペロンと総称するのを提案している[103]。

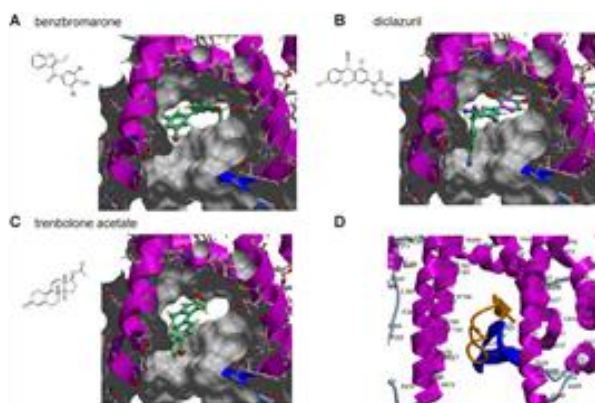


図33 インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼタンパク質PAに結合する化合物の複合体構造

#### ・標的タンパク質とリガンドとしての低分子化合物の探索

コアターゲットの1つであるp53のDNA結合ドメインを標的として、その立体構造を安定化させる物質を *in silico* スクリーニングにより発見することが出来た[35]。このような化学シャペロンとしての低分子化合物の発見と、標的となる結合部位の探索に関しては、高田グループと密接な共同研究を進めているので、高田グループのところを参照されたい。

また、発がんに関与するAKR1B10を標的とする *in silico* スクリーニングのみにより、IC50(50%の抑制効果を示すのに必要な化合物の濃度)が6 nMの化合物を見出した[42]。(図34)

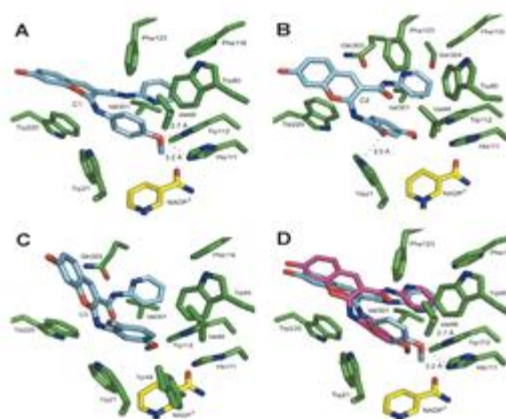


図34 AKR1B10を標的とする化合物との複合体構造

#### ・その他の複合体の形成機構・作用機構

多発性硬化症におけるTCR-peptide-HLA複合体立体構造を、AutoDockを用いてモデリングしたところ、複合体中におけるTCRとHLAの捻じれ角が、細胞内へのシグナル伝達、さらに自己免疫疾患の発症に関与することが示唆された[19]。このほかアミロイド形成にかかわる研究でも成果が得られた[73]。

## (2)研究成果の今後期待される展開

これまでに複数の標的タンパク質に作用する低分子化合物をインシリコスクリーニングによって発見し、更に結合実験、細胞実験、生物実験によってその効果を検証してきた。現在他のすべてのグループと共同して、更に効果のある化合物の探索や効果のメカニズムの解明を急いでいる。これらの研究を発展させると共に、より多くのターゲットに対して同様の研究を展開していく予定である。

## § 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 105 件)

1. Kazuo Kuwata, Noriyuki Nishida, Tomoharu Matsumoto, Yuji O. Kamatari, Junji Hosokawa-Muto, Kota Kodama, Hironori K. Nakamura, Kiminori Kimura, Makoto Kawasaki, Yuka Takakura, Susumu Shirabe, Jiro Takata, Yasufumi Kataoka and Shigeru Katamine, "Hot spots in prion protein for pathogenic conversion", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., V104 (29), 2007
2. Werner Kremer, Norman Kachel, Kazuo Kuwata, Kazuyuki Akasaka and Hans Robert Kalbitzer, "Species specific differences in the intermediate states of human and hamster prion protein detected by high pressure NMR spectroscopy", J. Biol. Chem., V282 (31), 2007
3. Yuji O. Kamatari, Hironori K. Nakamura and Kazuo Kuwata, "Strange kinetic phase in the extremely early folding process of  $\beta$ -lactoglobulin", FEBS Lett., V581 (23), 2007
4. Hironori K. Nakamura, Mitsunori Takano and Kazuo Kuwata, "Modeling of a propagation mechanism of infectious prion protein; a hexamer as the minimum infectious unit", Biochem. Biophys. Res. Commun., V361 (3), 2007
5. Kazuhiro Takemura and Akio Kitao, "Effects of Water Model and Simulation Box Size on Protein Diffusional Motions", J. Phys. Chem. B, V111 (41), 2007.
6. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, "Solvation shell dynamics studied by molecular dynamics simulation in relation to the translational and rotational dynamics of supercritical water and benzene", J. Chem. Phys., V127 (17), 2007
7. Jeremy C. Smith, Akio Kitao and Ahmed H. Zewail, "Picosecond fluctuating protein energy landscape mapped by pressure-temperature molecular dynamics simulation Lars Meinhold", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, V104 (44), 2007
8. Nobuyuki Matubayasi, Masahiro Kinoshita, and Masaru Nakahara, "Hydration Free Energy of Hard-Sphere Solute over a Wide Range of Size Studied by Various Types of Solution Theories", Condensed Matter Physics, V10 (4), 2007
9. Yasumasa Joti, Hiroshi Nakagawa, Mikio Kataoka and Akio Kitao, "Hydration-Dependent Protein Dynamics Revealed by Molecular Dynamics Simulation of Crystalline Staphylococcal Nuclease", J. Phys. Chem. B, V112 (11), 2008
10. Cristiano Giordani, Chihiro Wakai, Ken Yoshida, Emiko Okamura, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, "Cholesterol Location and Orientation in Aqueous Suspension of Large Unilamellar Vesicles of Phospholipid Revealed by Intermolecular Nuclear Overhauser Effect", J. Phys. Chem. B, V112 (9), 2008
11. Wenzhen Jin and Shoji Takada, "Asymmetry in membrane protein sequence and structure, Glycine outside rule", Journal of Molecular Biology, V377 (1), 2008
12. Tadaomi Furuta, Yoshimi Fujitsuka, George Chikenji and Shoji Takada, "*In silico* chaperonin-like cycle helps folding of proteins for structure prediction",

- Biophysical Journal, V94 (7), 2008
13. Hideaki Takahashi, Hajime Ohno, Ryohei Kishi, Masayoshi Nakano and Nobuyuki Matubayasi, "Computation of the reduction free energy of coenzyme in aqueous solution by the QM/MM-ER method", Chem. Phys. Lett., V456 (4-6), 2008
  14. Choon-Peng Chng and Akio Kitao, "Thermal Unfolding Simulations of Bacterial Flagellin: Insight into its Refolding before Assembly", Biophys. J., V94 (10), 2008
  15. Yasumasa Joti, Hiroshi Nakagawa, Mikio Kataoka and Akio Kitao, "Hydration effects on low-frequency protein dynamics observed in simulated neutron scattering spectra", Biophys. J., V94 (11), 2008
  16. Nobuyuki Matubayasi, Wataru Shinoda, and Masaru Nakahara, "Free-energy analysis of the molecular binding into lipid membrane with the method of energy representation", J. Chem. Phys., V128 (19), 2008
  17. Kei-ichi Okazaki and Shoji Takada, "Dynamic energy landscape view of coupled binding and protein conformational change: Induced-fit versus population-shift mechanisms", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, V105 (32), 2008
  18. Pak-Lee Chau, Kai-Min Tu, Kuo Kan Liang, Siu-Ling Chan, and Nobuyuki Matubayasi, "Free-Energy Change of Inserting Halothane into Different Depths of a Hydrated DMPC Bilayer", Chem. Phys. Lett., V462 (1-3), 2008
  19. Zenichiro Kato, Joel N.H. Stern, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Naomi Kondo and Jack L. Strominger, "Positioning of autoimmune TCR-Ob.2F3 and TCR-Ob.3D1 on the MBP85-99/ HLA-DR2 complex", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, V105 (40), 2008
  20. Hideaki Takahashi, Hajime Ohno, Ryohei Kishi, Masayoshi Nakano and Nobuyuki Matubayasi, "Computation of the free energy change associated with one-electron reduction of coenzyme immersed in water: A novel approach within the framework of the quantum mechanical/molecular mechanical method combined with the theory of energy representation", J. Chem. Phys., V129 (20), 2008
  21. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, "Self-diffusion coefficients for water and organic solvents at high-temperatures along the coexistence curve", J. Chem. Phys., V129 (21), 2008
  22. Kei-ichi Okazaki, Tomoharu Matsumoto and Kazuo Kuwata, "Critical Region for Amyloid Fibril Formation of Mouse Prion Protein: Unusual Amyloidogenic Properties of Helix 2 Peptide", Biochemistry, V47 (50), 2008
  23. Naoto Hori, George Chikenji, R. Stephen Berry and Shoji Takada, "Folding energy landscape and network dynamics of small globular proteins", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, V106 (1), 2008
  24. Lee-Wei Yang, Eran Eyal, Lvet Bahar and Akio Kitao, "Principal Component Analysis of Native Ensembles of Biomolecular Structures (PCA\_NEST): Insights into Functional Dynamics", V25 (5), 2009
  25. Wataru Nishima, Guoying Qi, Steven. Hayward and Akio Kitao, "DTA: Dihedral transition analysis for characterization of the effects of large main-chain dihedral changes in proteins", Bioinformatics, V25 (5), 2009
  26. Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, "DFT studies on redox properties of copper-chelating cuprizone: Unusually high-valent copper (III) state", Journal of Molecular Structure THEOCHEM, V895 (1-3), 2009
  27. Junji Hosokawa-Muto, Yuji O. Kamatari, Hironori K. Nakamura and Kazuo Kuwata, "Variety of Anti-Prion Compounds Discovered through an in silico Screen Based on PrP<sup>C</sup> Structure: A Correlation between Anti-Prion Activity

- and Binding Affinity”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)*, V53 (2), 2009
28. Tomoharu Matsumoto, Tatsuo Nakagawa and Kazuo Kuwata, “Cold destabilization and temperature jump of the murine prion protein mPrP (23-231)”, *BBA-Proteins and Proteomics*, V1794 (4), 2009
  29. Takeshi Ishikawa, Takakazu Ishikura and Kazuo Kuwata, “Theoretical study of the prion protein based on the fragment molecular orbital method”, *J. Computational Chemistry*, V30 (16), 2009
  30. Takeshi Ishikawa and Kazuo Kuwata, “Fragment molecular orbital calculation using the RI-MP2 method”, *Chemical Physics Letters*, V474 (1-3), 2009
  31. Wenfei Li and Shoji Takada, “Self-learning multiscale simulation for achieving high accuracy and high efficiency simultaneously”, *J. Chemical Physics*, V130 (21), 2009
  32. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, “Self-diffusion coefficients for water and organic solvents in extremely low-density supercritical state”, *J. Mol. Liq.*, V147 (1-2), 2009
  33. Shun Sakuraba and Akio Kitao, “Multiple Markov transition matrix method: Obtaining the stationary probability distribution from multiple simulations”, *J. Comp. Chem.*, V30 (12), 2009
  34. Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, “Regulating the conformation of prion protein through ligand binding”, *J. Phys. Chem. B*, V113 (39), 2009
  35. Yumiko Okuda, Hironori K. Nakamura and Kazuo Kuwata, “Novel anti-cancer compounds: structure-based discovery of chemical chaperons for p53”, *Oncology reports*, V22 (4), 2009
  36. Nobuyasu Koga, Tomoshi Kameda, Kei-ichi Okazaki and Shoji Takada, “Paddling mechanism for the substrate translocation by AAA+ motor revealed by multiscale molecular simulations”, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, V106 (43), 2009
  37. Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, “Difference in redox behaviors between Copper-binding octarepeat and nonoctarepeat sites in prion protein”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, V14 (8), 2009
  38. Hannes H. Loeffler and Akio Kitao, “Collective Dynamics of Periplasmic Glutamine Binding Protein upon Domain Closure”, *Biophys. J.*, V97 (9), 2009
  39. Takeshi Ishikawa and Kazuo Kuwata, “Interaction analysis of the native structure of prion protein with quantum chemical calculations”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, V6 (2), 2010
  40. Choon-Peng Chng and Akio Kitao, “Mechanical unfolding of bacterial flagellar filament protein by molecular dynamics simulation”, *J. Mol. Graph. Model.*, V28 (6), 2010
  41. Takeshi Ishikawa and Kazuo Kuwata, “Acceleration of monomer self-consistent charge process in fragment molecular orbital method”, *Chem-Bio Informatics Journal*, V10, 2010
  42. Satoshi Endo, Toshiyuki Matsunaga, Kazuo Kuwata, Hai-Tao Zhao, Ossama El-Kabbani, Yukio Kitade and Akira Hara, “Chromene-3-carboxamide derivatives discovered from virtual screening as potent inhibitors of the tumour maker, AKR1B10”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, V18 (7), 2010
  43. Yumiko Saijo-Hamamoto, Katsumi Imada, Tohru Minamino, Makoto Kihara, Masayuki Shimada, Akio Kitao and Keiichi Namba, “Structure of the cytoplasmic domain of FlhA and implication for flagellar type III protein export”, *Mol. Microbiol.*, V76 (1), 2010
  44. Steven Hayward and Akio Kitao, “The Effect of End Constraints on Protein Loop Kinematics”, *Biophysical Journal*, V98 (9), 2010

45. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi, Yasuhiro Uosaki and Masaru Nakahara, "Scaled Polynomial Expression for Self-Diffusion Coefficients for Water, Benzene, and Cyclohexane over a Wide Range of Temperatures and Densities", *Journal of Chemical and Engineering Data*, V55 (8), 2010
46. Yasuhito Karino, Maxim V. Fedorov and Nobuyuki Matubayasi, "End-point calculation of solvation free energy of amino-acid analogs by molecular theories of solution", *Chemical Physics Letters*, V496 (4-6), 2010
47. Wenfei Li, Hiroaki Yoshii, Naoto Hori, Tomoshi Kameda and Shoji Takada, "Multiscale methods for protein folding simulations", *Methods*, V52 (1), 2010
48. Hiroaki Saito, Nobuyuki Matubayasi, Kiyoshi Nishikawa and Hidemi Nagao, "Hydration property of globular proteins: An analysis of solvation free energy by energy representation method", *Chemical Physics Letters*, V497 (4-6), 2010
49. Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, "Redox behaviors of the neurotoxic portion in human prion protein, HuPrP (106-126)", *Chemical Physics Letters*, V498 (1-3), 2010
50. Wenfei Li and Shoji Takada, "Characterizing protein energy landscape by the self-learning multiscale simulations: Application to a designed beta-hairpin", *Biophysical Journal*, V99 (9), 2010
51. Takeshi Ishikawa Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, "Partial energy gradient based on the fragment molecular orbital method: application to geometry optimization", *Chemical Physics Letters*, V500 (1-3), 2010
52. Shun Sakuraba, Yasumasa Joti and Akio Kitao, "Detecting coupled collective motions in protein by independent subspace analysis", *Journal of Chemical Physics*, V133 (18), 2010
53. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki, Satoshi Murakami and Shoji Takada, "Drug export and allosteric coupling in a multidrug transporter revealed by molecular simulations", *Nature Communications*, V1, 2010
54. Mariko Higuchi, Jumpei Fujii, Yoshiteru Yonetani, Akio Kitao and Nobuhiro Go, "Enhanced resolution of molecular recognition to distinguish structurally similar molecules by different conformational responses of a protein upon ligand binding", *Journal of Structural Biology*, V173 (2), 2011
55. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Communication: Free-Energy Analysis of Hydration Effect on Protein with Explicit Solvent: Equilibrium Fluctuation of Cytochrome c", *Journal of Chemical Physics (Communication)*, V134 (4), 2011
56. Ryuhei Harada and Akio Kitao, "Multi-scale free energy landscape calculation method by combination of coarse-grained and all-atom models", *Chemical Physics Letters*, V503 (1-3), 2011
57. Wenfei Li, Peter G. Wolynes and Shoji Takada, "Frustration, specific sequence dependence, and nonlinearity in large-amplitude fluctuations of allosteric proteins", *PNAS*, V108 (9), 2011
58. Kei-ichi Okazaki and Shoji Takada, "Structural comparison of F1-ATPase: Interplay among enzyme structures, catalysis, and rotations", *Structure*, V19 (4), 2011
59. Hideaki Takahashi, Kunihiro Maruyama, Yasuhito Karino, Akihiro Morita, Masayoshi Nakano, Pavel Jungwirth and Nobuyuki Matubayasi, "Energetic Origin of Proton Affinity to the Air/Water Interface", *The Journal of Physical Chemistry B*, V115 (16), 2011
60. Tsuyoshi Terakawa, Tomoshi Kameda and Shoji Takada, "On easy implementation of a variant of the replica exchange with solute tempering in GROMACS", *Journal of Computational Chemistry*, V32 (7), 2010
61. Hiroo Kenzaki, Nobuyasu Koga, Naoto Hori, Ryo Kanada, Wenfei Li, Kei-ichi



- Okazaki, Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, "CafeMol: A coarse-grained biomolecular simulator for simulating proteins at work", *Journal of Chemical Theory and Computation*, V7 (6), 2011
62. Ryuhei Harada and Akio Kitao, "Exploring the Folding Free Energy Landscape of a  $\beta$ -Hairpin Miniprotein, Chignolin, Using Multiscale Free Energy Landscape Calculation Method", *The Journal of Physical Chemistry B*, V115 (27), 2011
  63. Akio Kitao, "Transform and relax sampling for highly anisotropic systems: Application to protein domain motion and folding", *The Journal of Chemical Physics*, V135 (4), 2011
  64. Megumi Shintani, Ken Yoshida, Shun Sakuraba, Masaru Nakahara and Nobuyuki Matubayasi, "NMR-NOE and MD Simulation Study on Phospholipid Membranes: Dependence on Membrane Diameter and Multiple Time Scale Dynamics", *The Journal of Physical Chemistry B*, V115 (29), 2011
  65. Tomoaki Takemura, Tomohiko Urushisaki, Mayuko Fukuoka, Junji Hosokawa-Muto, Taketoshi Hata, Yumiko Okuda, Sachie Hori, Shigemi Tazawa, Yoko Araki and Kazuo Kuwata, "3,4-Dicaffeoylquinic Acid, a Major Constituent of Brazilian Propolis, Increases TRAIL Expression and Extends the Lifetimes of Mice Infected with the Influenza A Virus", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, V2012, 2012
  66. Wataru Nishima, Shuji Kanamaru, Fumio Arisaka and Akio Kitao, "Screw motion regulates multiple functions of T4 phage protein gp5 during cell puncturing", *Journal of The American Chemical Society*, V133 (34), 2011
  67. Shun Sakuraba and Nobuyuki Matubayasi, "Distribution-function approach to free energy computation", *Journal of Chemical Physics*, V135 (11), 2011
  68. Tsuyoshi Terakawa and Shoji Takada, "Multiscale ensemble modeling of intrinsically disordered proteins: p53 N-terminal domain", *Biophysical Journal*, V101 (6), 2011
  69. Tsutomu Kimura, Junji Hosokawa-Muto, Kenji Asami, Toshiaki Murai and Kazuo Kuwata, "Synthesis of 9-substituted 2,3,4,9- tetrahydro-1H-carbazole derivatives and evaluation of their anti-prion activity in TSE-infected cells", *Eur. J. Med. Chem*, V46 (11), 2011
  70. Narinder Sanghera, Bruno E. Correia, Joana R. Correia, Christian Ludwig, Sonya Agarwal, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Eric Samain, Andrew C. Gill, Boyan B. Bonev and Teresa J. Pinheiro, "Deciphering the Molecular Details for the Binding of the Prion Protein to Main Ganglioside GM1 of Neuronal Membranes", *Chemistry & biology*, V18 (11), 2011
  71. Tomohiko Urushisaki, Tomoaki Takemura, Shigemi Tazawa, Mayuko Fukuoka, Junji Hosokawa-Muto, Yoko Araki and Kazuo Kuwata, "Caffeoylquinic Acids Are Major Constituents with Potent Anti-Influenza Effects in Brazilian Green Propolis Water Extract", *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011
  72. Tsutomu Kimura, Junji Hosokawa-Muto, Yuji O.Kamatari and Kazuo Kuwata, "Synthesis of GN8 derivatives and evaluation of their antiprion activity in TSE-infected cells", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21 (5), 2011
  73. Keiichi Yamaguchi, Tomoharu Matsumoto and Kazuo Kuwata, "Proper calibration of ultrasonic power enabled the quantitative analysis of the ultrasonication-induced amyloid formation process", *Protein Science*, V21 (1), 2012
  74. Ryuhei Harada and Akio Kitao, "The fast-folding mechanism of villin headpiece subdomain studied by multi-scale distributed computing", *Journal of Chemical Theory and Computation*, V8 (1), 2012



75. Nobuyuki Matubayasi and Hideaki Takahashi, "Free-energy analysis of the electron-density fluctuation in the quantum-mechanical/molecular-mechanical simulation combined with the theory of energy representation", *Journal of Chemical Physics*, V136 (4), 2012
76. Mayuko Fukuoka, Moeko Minakuchi, Atsushi Kawaguchi, Kyosuke Nagata, Yuji O. Kamatari and Kazuo Kuwata, "Structure based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines", *BBA-General Subjects*, V1820 (2), 2012
77. Takeshi Ishikawa and Kazuo Kuwata, "RI-MP2 Gradient Calculation of Large Molecules Using the Fragment Molecular Orbital Method", *J. Phys. Chem. Lett.*, V3 (3), 2012
78. Yohei Murakami and Shoji Takada, "Rigor of cell fate decision by variable p53 pulses and roles of cooperative gene expression by p53", *BIOPHYSICS*, V8, 2012
79. Pak-Lee Chau, Kai Min Tu, Kuo Kan Liang, Ian Todorov, Steve Roser, Robert Barker and Nobuyuki Matubayasi, "The effect of pressure on halothane binding to hydrated DMPC bilayers", *Molecular Physics*, V110 (13), 2012
80. Yoshiro Yasaka, Michael L. Klein, Masaru Nakahara and Nobuyuki Matubayasi, "Rotational dynamics of benzene and water in an ionic liquid explored via molecular dynamics simulations and NMR  $T_1$  measurements", *Journal of Chemical Physics*, V136 (7), 2012
81. Hideaki Takahashi, Atsushi Omi, Akihiro Morita and Nobuyuki Matubayasi, "Simple and exact approach to the electronic polarization effect on the solvation free energy: Formulation for quantum-mechanical/molecular-mechanical system and its applications to aqueous solutions", *Journal of Chemical Physics*, V136 (21), 2012
82. Kazuhiro Takemura and Akio Kitao, "Water Model Tuning for Improved Reproduction of Rotational Diffusion and NMR Spectral Density", *Journal of Physical Chemistry B*, V116 (22), 2012.
83. Munetaka Takeuchi, Nobuyuki Matubayasi, Yasuo Kameda, Babak Minofar, Shin-ichi Ishiguro and Yasuhiro Umebayashi, "Free-Energy and Structural Analysis of Ion Solvation and Contact Ion-Pair Formation of  $\text{Li}^+$  with  $\text{BF}_4^-$  and  $\text{PF}_6^-$  in Water and Carbonate Solvents", *Journal of Physical Chemistry B*, V116 (22), 2012
84. Takashi Yoshidome, Yuko Ito, Nobuyuki Matubayasi, Mitunori Ikeguchi and Masahiro Kinoshita, Structural characteristics of yeast  $F_1$ -ATPase before and after 16-degree rotation of the  $\gamma$  subunit: Theoretical analysis focused on the water-entropy effect, *Journal of Chemical Physics*, V137 (3), 2012
85. Junji-Hosokawa Muto, Tsutomu Kimura and Kazuo Kuwata, "Respiratory and cardiovascular toxicity studies of a novel anti-prion compound, GN8, in rats and dogs", *Drug and Chemical Toxicology*, V35 (3), 2012
86. Kai-Min Tu, Nobuyuki Matubayasi, Kuo-Kan Liang, Ian T. Todorov, Siu-Ling Chan and Pak-Lee. Chau, "A possible molecular mechanism for the pressure reversal of general anaesthetics: aggregation of halothane in POPC bilayers at high pressure", *Chemical Physics Letters*, V543, 2012
87. Kazuhiro Takemura, Guo Hao, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi and Akio Kitao, "Evaluation of protein-protein docking model structures using all-atom molecular dynamics simulations combined with the solution theory in the energy representation", *J. Chem. Phys.*, V137 (21), 2012
88. Wenfei Li, Tsuyoshi Terakawa, Wei Wang, Shoji Takada, "Energy landscape and multiroute folding of topologically complex proteins adenylate kinase and *zout-knot*", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, V109 (44), 2012

89. N. Hori & S. Takada, "Coarse-Grained Structure-Based Model for RNA-Protein Complexes Developed by Fluctuation Matching", *J Chem Theo Comp*, V8 (9), 2012.
90. T. Terakawa, H. Kenzaki, & S. Takada, "p53 searches on DNA by rotation-uncoupled sliding at C-terminal tails and restricted hopping of core domains", *J. Am Chem. Soc.*, V134 (35), 2012
91. Megumi Shintani, Yushi Matsuo, Shun Sakuraba and Nobuyuki Matubayasi, "Interaction of naphthalene derivatives with lipid in membrane studied by <sup>1</sup>H-nuclear Overhauser effect and molecular dynamics simulation", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, V14 (40), 2012
92. Yoji Kubota, Akira Yoshimori, Nobuyuki Matubayasi, Makoto Suzuki and Ryo Akiyama, "Molecular dynamics study of fast dielectric relaxation of water around a molecular-sized ion", *J. Chem. Phys.*, V137 (22), 2012
93. Tomonori Kawakami, Isamu Shigemoto and Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy analysis of water affinity in polymer studied by atomistic molecular simulation combined with the theory of solutions in the energy representation", *J. Chem. Phys.*, V137 (23), 2012
94. Kazunori Yamada, Hiroko Koyama, Kyoji Hagiwara, Atsushi Ueda, Yutaka Sasaki, Shin-nosuke Kaneshashi, Ryuki Ueno, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Kazufumi Shimizu, Masaaki Suzuki and Yoko Aida, "Identification of a novel compound with antiviral activity against influenza A virus depending on PA subunit of viral RNA polymerase", *Microbes and Infection*, V14 (9), 2012
95. Kazuhiro Takemura, Raghunadha Reddy Burri, Takeshi Ishikawa, Takakazu Ishikura, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi, Kazuo Kuwata and Akio Kitao, "Free-energy analysis of lysozyme-triNAG binding modes with all-atom molecular dynamics simulation combined with the solution theory in the energy representation", *Chem. Phys. Lett.*, V559, 2013
96. Ryo Kanada, Takeshi Kuwata, Hiroo Kenzaki, Shoji Takada, "Structure-based Molecular Simulations Reveal the Enhancement of Biased Brownian Motions in Single-headed Kinesin", *PLOS Computational Biology*, V9 (2), 2013
97. Le Chang, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, and Shoji Takada, "Protein-Specific Force Field Derived from the Fragment Molecular Orbital Method can Improve Protein-Ligand Binding Interactions", *Journal of Computational Chemistry*, doi:10.1002/jcc.23250, 2013.
98. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Interaction-component analysis of the urea effect on amino acid analogs", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, V15 (12), 2013
99. Yuko. Ito, Takashi Yoshidome, Nobuyuki Matubayasi, Masahiro Kinoshita and Mitsunori Ikeguchi, "Molecular Dynamics Simulations of Yeast F1-ATPase before and after 16° Rotation of the gamma Subunit", *J. Phys. Chem. B.*, V117 (12), 2013
100. Mashima Tsukasa, Nishikawa Fumiko, Kamatari Yuji, Fujiwara Hiromichi, Saimura Masayuki, Nagata Takashi, Kodaki Tsutomu, Nishiwaka Satoshi, Kuwata Kazuo and Katahira Masato, "Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis. *Nucleic Acids Research*", V41 (2), 2013
101. Takeshi Ishikawa, Raghunadha-R. Burri, Yuji-O. Kamatari, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi, Akio Kitao and Kazuo Kuwata, "A theoretical study of the two binding modes between lysozyme and tri-NAG with an explicit solvent model based on the fragment molecular orbital method", *Physical chemistry chemical physics*, V15, 2013
102. Takuya Okamoto, Takeshi Ishikawa, Yoshiyuki Koyano, Norifumi Yamamoto, Kazuo Kuwata and Masataka Nagaoka, "A minimal implementation of the

- AMBER-PAICS interface for Ab initio FMO-QM/MM-MD simulation”, Bulletin of the Chemical Society of Japan, V86 (2), 2013
103. Yuji Kamatari, Yosuke Hayano, Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto and Kazuo Kuwata, “Characterizing antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins: Implications as medical chaperones”, Protein Science, V22 (1), 2013
  104. Satoshi Omori and Akio Kitao, “CyClus: A fast, comprehensive cylindrical interface approximation clustering/reranking method for rigid-body protein-protein docking decoys”, PROTEINS, (in press), 2013
  105. Le Chang, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Shoji Takada, “Protein-specific force derived from the fragment molecular orbital method can improve protein-ligand binding interactive”, Journal of Computational Chemistry. (in press)

(2)その他の著作物(総説、書籍など) (国内(和文)誌 23 件、国際(欧文)誌 3 件)

1. 桑田一夫:  $\beta$ -ラクトグロブリン分子の立体構造形成反応 平成 19 年度日本酪農科学シンポジウム「牛乳  $\alpha$ -ラクトアルブミンと  $\beta$ -ラクトグロブリンの構造と機能の新展開」, Milk Science, V56 (2), 2007
2. 武藤(細川)淳二, 鎌足雄司, 松本友治, 中村寛則, 桑田一夫: 正常型プリオンタンパク質構造安定化への挑戦 -特集- 異常型プリオンタンパク質への挑戦(後編)臨床, 獣医, V23 (10), 2007
3. 北尾彰朗, 今田勝巳, 難波啓一: 細菌べん毛繊維は分子間相互作用とフラストレーションを利用して超らせん構造の変化を制御する, 生物物理, V48 (1), 2008
4. 桑田一夫: プリオン病治療薬の論理的開発をめざして-タンパク質のダイナミクス解析から構造変換制御物質の探索へ Rational drug discovery for prion diseases-, タンパク質・核酸・酵素, V53 (6), 2008
5. 桑田一夫: ダイナミクスと安定性が交叉する領域の熱力学-量子暗号熱力学とプリオン-, 熱測定, V35 (3), 2008
6. 桑田一夫: プリオン, タンパク質・核酸・酵素, V53 (8), 2008
7. 松本友治, 鎌足雄司, 武藤淳二(細川), 中村寛則, 桑田一夫: 構造ダイナミクスから生まれた抗プリオン化合物-論理的アプローチによる創薬研究, 化学, V63 (2), 2008
8. 桑田一夫:  $\beta$ -ラクトグロブリン分子の立体構造形成反応 平成 19 年度日本酪農科学シンポジウム講演内容「牛乳  $\alpha$ -ラクトアルブミンと  $\beta$ -ラクトグロブリンの構造と機能の新展開」, Milk Science, V56 (3), 2008
9. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation with the Method of Energy Representation”, Frontiers in Bioscience, V14, 2009
10. 岡崎圭一, 高田彰二: アロステリーの分子機構: MWC かあるいは KNF か?, 生物物理, V49 (3), 2009
11. 松林伸幸: エネルギー表示法による溶媒和の自由エネルギー解析, 熱測定, V36 (3), 2009
12. Hideaki Takahashi, Nobuyuki Matubayasi and Masayoshi Nakano, “Development of a Quantum Chemical Method Combined with a Theory of Solutions -- Free-Energy Calculation for Chemical Reactions by Condensed Phase Simulations”, Advances in Quantum Chemistry, V59, 2010
13. 桑田一夫: 論理的創薬法による抗プリオン物質の設計と開発 (Rational design and development of anti-prion compounds), 月刊「化学工業」, V61 (4), 2010
14. 高田彰二: ハミルトニアンレプリカ交換法, アンサンブル, V12 (2), 2010
15. 高田彰二: 郷モデルの 35 年, 生物物理, V50 (4), 2010
16. 桑田一夫: 正常および異常プリオン蛋白の構造, プリオン病と遅発性ウイルス感染症 編

- 集:厚生労働科学研究費保持金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班」, 2010
17. 高田彰二:2章タンパク質構造の物理化学, 5章アミノ酸配列からの構造予測とデザイン, 6章分子シミュレーション的な技法, タンパク質の立体構造入門—基礎から構造バイオインフォマティクスへ— 編集:藤博幸, 2, 5, 6章の一部, 2010
  18. 桑田一夫:プリオン病の論理的創薬開発, アミロイドーシス—診療のすべて—ガイドライン完全解説(編集:山田正仁)(医歯薬出版), 190-196, 2011
  19. Shoji Takada, “Coarse-grained molecular simulations of large biomolecules”, *Current Opinion in Structural Biology*, V22 (2), 2012
  20. 石川岳志, 石倉孝一, 桑田一夫:フラグメント分子軌道法プログラム「PAICS」と統合創薬プログラム「NAGARA」, *Mol. Sci.* 5, NP0015, 2011
  21. 桑田一夫:量子ロボット, *生物物理*, V51 (5), 2011
  22. 高田彰二, 「1章 フロントランナーに聞く, 16章 巨大生体分子のダイナミクス」, 巨大分子系の計算化学, 化学同人, CSJ 08: 1章, 16章, 2012
  23. 石森浩一郎, 伊藤悦朗, 高田彰二, 寺北明久, 原田慶恵, 望月敦史, 安田賢二, 若槻壮市, 神取秀樹, 木寺詔紀, 300号記念特集座談会「生物物理の未来」, *生物物理*, 52: 83-95, 2012
  24. 高田彰二, タンパク質のアロステリーと配列デザイン原理, *生物物理*, 52 (3):150-151, 2012
  25. 松林伸幸「11章 超臨界水と脂質膜」, 巨大分子系の計算化学 超大型計算機時代の理論化学の新展開, 123-128, 大峯巖編, CSJ カレントレビュー, 化学同人(2012); ISBN 978-4-7598-1368-5
  26. 桑田一夫:量子創薬—論理的形態制御学の原理—(Non-commutative Geometrical Drug Discovery —The Principle of Geometrical Regulation—), *YAKUGAKU ZASSHI*, 132 (8) 873-879, 2012

(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 102件、国際会議 50件)
  1. Nobuyuki Matubayasi, “Free energy of solvation in the energetic perspective”, *Multiscale Dynamics of Biomolecules 2007*, Taipei (Taiwan), 2007/4/13-14
  2. Nobuyuki Matubayasi, “Free energy of solvation in the energetic perspective”, *International Mini-Symposium on Liquids*, Okayama (Japan), 2007/5/11
  3. Akio Kitao, “Role of energy frustration in function of protein and supramolecule”, *The 7th KIAS - Soongsil Conference on Protein Structure and Function*, Soongsil University, KOREA, 2007/10/5
  4. Shoji Takada, “Working principle of molecular motors revealed by molecular simulations”, *WORKSHOP ON COMPUTATIONAL BIOPHYSICS*, Nagoya, 2007/11/20
  5. Akio Kitao, “Protein-Protein Interaction”, *Japan - UK Symposium on conformational changes in proteins and nucleic acids which constitute biological macro-molecules*, Yokohama, 2007/11/20
  6. Nobuyuki Matubayasi, “Solution Chemistry of Supercritical Water through Development of High-Temperature NMR Spectroscopy and Solution Theory”, *Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan*, Fukuoka (Japan), 2007/11/24
  7. 北尾彰朗:サブマイクロ秒領域でのタンパク質に揺らぎと機能, 第1回論理創薬研究会, 岐阜, 2007/12/5
  8. 高田彰二:計算機実験による生体分子システムの作動原理探求, 第1回論理創薬研究会, 岐阜, 2007/12/5

9. 古賀信康, 高田彰二: 分子シミュレーションによる F1-ATPase 回転機構の研究, 第 45 回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/22
10. 桑田一夫, 鎌足雄司, 松本友治, 中村寛則, 早野陽介: プリオンのダイナミクスに基づく抗プリオン薬のデザイン, The 45nd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Pacifico Yokohama 特別講演, 2007/12/23
11. 松林伸幸: NMR と MD による超臨界水のダイナミクスの研究, 日本学術振興会蒸気性質第 139 委員会, 東京, 2008/1/28
12. 北尾彰朗: 大規模分子動力学法による生体超分子の立体構造変化と機能, スーパーコンピュータワークショップ 2008 大規模計算と分子のダイナミクス, 愛知, 2008/2/18
13. 高田彰二: 構造変化シミュレーションからの生体分子機械の作動原理探求, 大阪大学タンパク質研究所セミナー「タンパク質の構造変化の仕組みを探る」, 大阪, 2008/3/3
14. 北尾彰朗: 大規模分子動力学シミュレーションで探るべん毛繊維とフックの構造多型, 2008 べん毛研究交流会 ICORP 超分子ナノマシンプログジェクト終了報告会, 京都, 2008/3/4
15. 北尾彰朗: 大規模計算機シミュレーションで探る生体超分子構造形成から分子機能まで, ナノテク研究会; 平成 19 年度シンポジウム「近未来ナノテクノロジー技術シーズ」, 群馬, 2008/3/19
16. 北尾彰朗: 大規模計算機シミュレーションで探る生体超分子構造形成から分子機能まで, 第 24 回ライフサイエンス&HPC 天城セミナー, 静岡, 2008/3/21
17. 北尾彰朗: 分子シミュレーションで探る生体高分子系のダイナミクス, 応用物理学関係連合講演会, 千葉, 2008/3/27
18. Shoji Takada, “Protein folding network and energy landscape studied by parallel Wang-Landau sampling”, The 235th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, 2008/4/9
19. Shoji Takada, “Working principle of biomolecular motors revealed by multi-scale simulations”, The 235th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, 2008/4/9
20. Akio Kitao, “Molecular Mechanisms That Control Structure of Flexible Bio-nanomachines”, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/4
21. 松林伸幸: エネルギー表示法による溶媒効果の自由エネルギー解析, 富士通計算化学ユーザーフォーラム, 千葉, 2008/6/11
22. 桑田一夫: 論理的創薬法の確立とプリオン病への応用, 社団法人日本耳鼻咽喉科学会一第 56 回中部地方部会連合会, ホテルグランベール岐山, 岐阜, 2008/7/5
23. 高田彰二: 計算機実験による生体分子モーターの作動原理探求, 東北大理学部化学教室講演会, 宮城, 2008/7/25
24. 松林伸幸: エネルギー表示法による溶媒効果の自由エネルギー解析, 九州溶液化学懇談会, 福岡, 2008/7/23
25. 桑田一夫: プリオン病と論理的創薬—Application of Dynamics Based Drug Discovery (DBDD) to Prion Diseases, 日本ヒトプロテオーム機構第 6 回大会「創薬、バイオマーカー探索に向けて」, ホテル阪急エキスポパーク, 大阪, 2008/7/30
26. 桑田一夫: タンパクの立体構造を制御する化合物をデザインする, 厚生労働科学研究費補助金一難知性疾患克服研究事業—アミロイドーシスに関する調査研究班「アミロイドーシス 夏のワークショップ 2008」, 金沢大学医学部記念会館, 石川, 2008/8/21
27. Akio Kitao, “Effect of hydration, temperature and pressure on protein dynamics”, 5<sup>th</sup> International HPBB 2008, California, USA, 2008/9/15
28. Kazuo Kuwata, “Dynamics based design of anti-prion compounds uncovered the hot spots for prion’s pathogenic conversion reaction”, 2nd World Conference on Magic Bullets (EHRlich II), Nurnberg, German, 2008/10/26



29. 高田彰二: 計算機実験による生体分子モーターの作動原理探求, 産業総合研究所生命情報工学研究センター研究報告シンポジウム, 東京, 2008/11/7
30. 桑田一夫: 理論的にデザインされた低分子化合物によるタンパク質のコンフォーメーション制御ー21世紀医学の新戦略ー, 理論創薬セミナー(公開講座), 東京, 2008/11/13
31. 松林伸幸: 回転運動方程式の解法および溶液理論に基づく自由エネルギー計算法の新規開発と応用, 分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008/11/17-19
32. 桑田一夫: 低分子化合物によりタンパク質のコンフォーメーションを制御する, 立命館大学理工学研究センターシンポジウム「タンパク質NMR研究の最前線」, 群馬, 2008/11/29
33. 松林伸幸: 水和自由エネルギー計算はどこまでできたか?ー精度と規模、現状とブレークスルーー, 第46回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/3
34. 岡崎圭一, 高田彰二: 結合による構造変化と生体分子システムの作動原理, 第46回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
35. 桑田一夫: 構造生物学的アプローチによる抗プリオン化合物の開発, 情報計算法学生物学会(CBI学会)第292回CBI研修講演会「神経変性疾患の標的と創薬-I」, 東京, 2008/12/16
36. 高田彰二: 巨大生体分子複合系のマルチスケールシミュレーションに向けて, 自然科学研究機構スーパーコンピューターワークショップ, 愛知, 2009/1/21
37. 桑田一夫: 論理的創薬の実戦と課題ープリオンの多様性とその制御ー, コンピューター化学部会, 大阪, 2009/1/19
38. 松林伸幸: エネルギー表示法による機能性分子系の自由エネルギー解析, 第8回化学・材料研究セミナー, 福岡, 2009/1/24
39. 桑田一夫: タンパク質の立体構造を制御する化合物のデザイン, 理事長ファンドワークショップ(独立行政法人 理化学研究所 研究プライオリティー会議)「創薬研究基盤システムの構築の展開」, 静岡, 2009/2/6-7
40. Shoji Takada, “Multiscale simulations for biomolecular systems”, Supercomputing in Solid State Physics 2009, Tokyo, 2009/2/16
41. 桑田一夫: 構造生物学に基づく論理的創薬, 第14回膜生物グローバルCOE学術講演会, 兵庫, 2009/2/20
42. Akio Kitao, “Characterization of the effects of large main-chain dihedral changes in proteins”, Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences-Experiments and Simulations, Seoul, KOREA, 2009/3/1
43. 桑田一夫: プリオン立体構造変換の物理, 第64回日本物理学会年会, 東京, 2009/3/29
44. 松林伸幸: 溶液内のナノスケール構造体の自由エネルギー解析, 電気化学会第76回大会, 京都, 2009/3/31
45. 桑田一夫: 低分子化合物によるタンパク質のコンフォーメーション, 長崎大学感染免疫学講座感染分子解析学第2回長崎プリオン研究会, 長崎県, 2009/4/17
46. 鎌足雄司: 作用機構による抗プリオン化合物の分類, 長崎大学感染免疫学講座感染分子解析学第2回長崎プリオン研究会, 長崎県, 2009/4/17
47. 松林伸幸: 溶液理論と大規模分子シミュレーションの融合による機能性分子集合系の自由エネルギー解析, 第16回ファーマサイエンスフォーラム「明日の創薬と生物物理化学」, 北海道, 2009/6/11
48. 桑田一夫: 論理的創薬法による抗プリオン物質の設計と開発, 東海3大学新技術説明会, 東京都, 2009/6/12
49. Shoji Takada, “Working Principle of Biomolecular Motors Revealed by Molecular Dynamics Simulations”, International Symposium on “Reaction Dynamics of Many-Body Chemical Systems” (Organized by Saito et al), Kyoto Garden Palace, Kyoto, 2009/6/22-24

50. 北尾彰朗:分子シミュレーションで探るバイオの世界:タンパク質から生体超分子まで, 公開セミナー「第 19 回バイオインフォマティクスへの招待」, 東京都, 2009/6/25
51. Ryo Kanada, “Mechanism of unidirectional move of KIF1A motor studied by coarse-grained simulations”, RIKEN Joint Computational Science Workshop 2009, Riken Yokohama Institute/Kanagawa, 2009/7/9-10
52. 桑田一夫:プリオンの立体構造を制御する低分子化合物の開発, 第 120 回日本薬理学会(市民公開講座), 東京都, 2009/7/11
53. Nobuyuki Matubayasi, “Extended Concept of Solvation toward Free-Energy Analysis of Nano-Inhomogeneous Systems”, International Mini-workshop on “Hydration and ATP Energy”, Kyoto, 2009/7/11
54. Kazuo Kuwata, “Regulation of protein conformation by rationally designed drugs”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function (Organized by Kitao et al), Tokyo, 2009/7/15
55. Wenfei Li and Shoji Takada, “Self-learning multiscale simulations for biomolecular systems”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function (Organized by Kitao et al), Tokyo, 2009/7/15
56. Nobuyuki Matubayasi, “Free energy of solvation in the energetic perspective”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function (Organized by Kitao et al), Tokyo, 2009/7/15
57. Shoji Takada, “Working principles of biomolecular motors studied by multiscale simulations”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function (Organized by Kitao et al), Tokyo, 2009/7/16
58. Takeshi Ishikawa, “Quantum chemical calculation of biomolecular systems based on fragment molecular orbital method”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function (Organized by Kitao et al), Tokyo, 2009/7/16
59. Akio Kitao, “Motional correlation in protein dynamics”, Telluride Science Research Center Workshop on Protein Dynamics, Telluride/USA CO, 2009/8/5
60. 松林伸幸:溶液理論と大規模分子シミュレーションの融合による機能性分子集合系の自由エネルギー解析, JST 戦略的国際科学技術協力推進事業:日瑞研究交流「核酸医薬品伝達のための新規方法論の開発」, 京都, 2009/8/10
61. Shoji Takada, “Working principle of biomolecular motors revealed by molecular dynamics simulations”, The 238th American Chemical Society National Meeting, Washington D.C./USA, 2009/8/19
62. 高田彰二:計算機実験によるタンパク質構造変化と分子機械作動原理の探求, 特定領域研究「高次系分子科学」第 7 回 ミニ公開シンポジウム(Organized by Shimizu), 福井, 2009/8/31
63. Shoji Takada, “Molecular motors at work studied by coarse-grained simulations”, International Symposium Innovative Nanoscience of Supermolecular Motor Proteins Working in Biomembranes (Organized by Noji, Hayashi), Kyoto, 2009/9/9
64. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Functional, Self-Organizing Systems in Solution”, NSYSU-KU Bilateral Symposium on Materials Chemistry, 高雄/台湾, 2009/9/22-23
65. Shoji Takada, “Large-amplitude fluctuation and function of proteins studied by molecular simulations”, 日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/31
66. 北尾彰朗:タンパク質ダイナミクスと機能における水和の役割, 理研シンポジウム「動的な水和構造と分子過程研究会III」, 兵庫, 2009/11/25
67. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Functional, Self-Organizing

- Systems in Solution”, Meeting of JST-SSF/Vinnova Cooperative Programme on “Multidisciplinary BIO”, Stockholm/Sweden, 2009/12/6-7
68. 北尾彰朗:中性子散乱と分子シミュレーションによるタンパク質の立体構造ダイナミクスー現状と今後への期待ー, JSNS2009-中性子科学会/第9回年会, 茨城, 2009/12/9
  69. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective”, Meeting of Mini-symposium on computation of interactions in biological systems, Nove Hradý/Czech Republic, 2009/12/12-13
  70. 北尾彰朗:集団座標による分子シミュレーションの解析, 第5回分子・物質シミュレーション中核拠点形成事業人材育成講座「第3回分子シミュレーションスクール」, 愛知, 2009/12/15
  71. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Functional, Self-Organizing Systems in Solution”, WORKSHOP "SOLVATION OF BIOACTIVE COMPOUNDS: BRIDGING THEORY, COMPUTATION AND EXPERIMENT", Leipzig /FRG, 2010/1/7
  72. 北尾彰朗:大規模分子動力学によるバイオナノマシンの機能シミュレーション, スーパーコンピューターワークショップ2010「大規模並列分子シミュレーションの最前線」, 愛知, 2010/1/13
  73. 北尾彰朗:分子シミュレーションによるテラヘルツ領域でのタンパク質ダイナミクスー計算による中性子散乱・テラヘルツ分光スペクトルー, 第1回テラヘルツバイオ研究会, 兵庫, 2010/2/8
  74. 松林伸幸:大規模分子シミュレーションと溶液理論の融合によるナノ不均一溶液系の自由エネルギー解析, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第4回公開シンポジウム, 愛知, 2010/3/8
  75. 桑田一夫:構造生物学的アプローチによる抗プリオン化合物の開発, 平成21年度富山大学大学院生命融合科学教育部シンポジウム「富山発医療・創薬イノベーションに向けて」富山, 2010/3/8
  76. 桑田一夫:構造生物学に基づく疾患治療薬の開発ー銅結合タンパク質への応用ー, 第15回東海メタロチオネイン研究会, 岐阜, 2010/3/13
  77. 北尾彰朗:いくつかのタンパク質でのリガンド結合に伴う構造変化の詳細メカニズム, 量子生命フロンティア研究特定ユニット第8回勉強会, 東京, 2010/3/17
  78. 松林伸幸:エネルギー表示法による溶液系の自由エネルギー解析, (社)近畿化学協会コンピュータ化学部会・第78回例会, 大阪, 2010/5/21
  79. 松林伸幸:エネルギー表示法によるナノ不均一溶液系の自由エネルギー解析, 九州大学理学研究院・第1回物理教室談話会, 福岡, 2010/5/25
  80. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective”, Trilateral Scientific Seminar "Solvation in Complex Liquids: Bridging Length Scales by Theory and Experiment", Max-Planck-Institute fur Mathematik in den Naturwissenschaften/ Leipzig/ Germany, 2010/6/25
  81. Shoji Takada, “CG modeling of biomolecular machines: Specificity, non-linearity, and function”, Telluride Science Research Center Seminar “Coarse-Grained Modeling of Structure and Dynamics of Biomacromolecules”, Telluride/ CO/ USA, 2010/7/5-9
  82. Nobuyuki Matubayasi, “Free-energy analysis of functional, self-organizing systems in solution”, RIKEN seminar, RIKEN/Wako-shi/Saitama-ken, 2010/7/28
  83. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Nano-Organized Systems in Solution”, 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics, Tsukuba International Congress Center/Tsukuba-shi/Ibaraki-ken, 2010/8/1

84. 北尾彰朗:タンパク質界面と分子間相互作用のダイナミクス, ワークショップ「ソフト界面と水」, 福岡, 2010/8/11
85. Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of Biomolecular Solvation in the Energetic Perspective”, Gordon Research Conference on Water & Aqueous Solutions, Holderness/ NH/ USA, 2010/8/11
86. 松林伸幸:溶液内のナノ不均一構造の自由エネルギー解析, 新化学発展協会先端化学技術部会・コンピュータケミストリ分科会講演会, 東京, 2010/9/1
87. 松林伸幸:エネルギー表示法による溶媒和効果の自由エネルギー解析, 水和ナノ構造研究会・第1回研究会, 静岡, 2010/9/6
88. 桑田一夫:素数と生物その2「21世紀の新パラダイム」(オーガナイザー)数論、ダイナミクス、プリオン, 生物物理第48回年会講演, 宮城, 2010/9/20
89. 石川岳志:Fragment molecular orbital method and number theory, 生物物理第48回年会講演, 宮城, 2010/9/20
90. 鎌足雄司:プリオンタンパク質への結合様式による抗プリオン化合物の分類と作用機構の解明, 生物物理第48回年会講演, 宮城, 2010/9/20
91. Nobuyuki Matubayasi, “Structure and Energetics of Hydration for Functional Molecules in Solution”, 48<sup>th</sup> Biophysical Society of Japan, Tohoku University/Sendai-shi/Miyagi-ken, 2010/9/20
92. 北尾彰朗:可塑性を巧緻に利用するタンパク質の構造機能制御, 第10回生命・情報セミナー, 東京, 2010/11/12
93. 松林伸幸:NMRと計算化学の融合によるナノ不均一溶液系の動的構造の解明, 第33回 JEOL NMR ユーザーズミーティング, 京都, 2010/12/2
94. 高田彰二:分子シミュレーションによる多剤排出トランスポーターの作動機構研究, 第33回日本分子生物学会年会, 兵庫, 2010/12/9
95. 松林伸幸, 櫻庭俊:ポリモルフから生起する分子集団機能, 物性研・CMSI・次世代ナノ情報 合同研究会「計算物質科学の課題と展望」, 千葉, 2011/1/5
96. Akio Kitao, “Expectation to detect correlated dynamics in protein”, nDDB Workshop Grenoble, Grenoble/ France, 2011/1/11
97. 松林伸幸:分子シミュレーションと溶液理論の融合によるソフト分子集団の自由エネルギー解析, 計算分子科学研究拠点第1回研究会, 愛知, 2011/ 2/4
98. 北尾彰朗:T4ファージタンパク質gp5の脂質2重膜貫通シミュレーション, 第3回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
99. 松林伸幸:ermod の開発状況と環境調和型化学過程への適用事例, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第5回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/23
- 100.高田彰二:シミュレーションで観る生体分子機械のゆらぎと機能, 自然科学研究機構プロジェクト「機能生命科学における揺らぎと決定」, 愛知, 2011/2/23
- 101.高田彰二:粗視化生体分子シミュレータCafeMol, タンパク質研究所セミナー, 大阪, 2011/3/5
- 102.松林伸幸:拡張型の溶媒和概念に基づく膜・不均一系の機能解析, 生物物理若手の会・京都支部セミナー「様々な角度からの膜の研究」, 京都, 2011/3/12
- 103.北尾彰朗:構造変化が生み出すタンパク質機能:理論からのアプローチ, 日本化学会第91春季年会(2011年), 神奈川, 2011/3/27
- 104.Shoji Takada, “Large scale protein motions studied by multiscale simulations”, International workshop on multiscale characterization of biological systems: From molecules to networks, Nanjing, China, 2011/6
- 105.Nobuyuki Matubayasi, “Free-energy Analysis of urea effect on amino-acid analogs and proteins”, Telluride Science Research Center workshop “The Physics, Chemistry, and Biology of Ions and Osmolytes in Solution”,

Telluride/USA, 2011/7/11-15

106. 桑田一夫: 立体構造進化と論理的創薬を担う岐阜大 NMR 拠点 大阪大学タンパク質研究所セミナー「先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流: 最新成果, 役割, 利用」, 大阪, 2011/7/29
107. Akio Kitao, “Enhancement of soft protein dynamics and efficient free energy calculation by molecular dynamics simulation”, Telluride Science Research Center Workshop on Protein Dynamics, USA /CO/Telluride, 2011/8/1-5
108. Shoji Takada, “Multiscale computational approach to kinesin and F1-ATPase”, Telluride Science Research center meeting, Telluride, Colorado, 2011/8/8-12
109. Shoji Takada, “Coarse-Grained Modeling of Biomolecular Systems”, Theoretical Chemistry Institute Seminar, University of Wisconsin-Madison, 2011/8/15
110. Nobuyuki Matubayasi, “Extended Concept of Solvation toward Unified Analysis of Molecular Binding in Weakly Ordered Systems”, The Seventh Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics, Tokyo, 2011/9/3
111. 狩野康人, 松林伸幸: 自由エネルギー計算で見るタンパク質に対する共溶媒効果, 第63回コロイドおよび界面化学討論会, 京都, 2011/9/7
112. 高田彰二: 生体分子シミュレーションによるタンパク質ゆらぎ、構造変化、機能研究, 第17回創薬情報研究会, 大阪, 2011/9/13
113. 北尾彰朗: 機能を生み出すタンパク質の異方的ダイナミクス, 日本物理学会 2011年秋季大会, 富山, 2011/9/23
114. 高田彰二: 粗視化分子モデルによる生体分子機械の作動原理研究, 日本物理学会 2011年秋期大会, 富山, 2011/9/23
115. 桑田一夫: 量子ロボット医薬品の設計, 味の素株式会社招待講演, 神奈川, 2011/9/27
116. 北尾彰朗: 分子シミュレーションによるタンパク質ダイナミクスとテラヘルツ分光, 日本分光学会 テラヘルツ分光部会 シンポジウム テラヘルツ分光法の最先端V ~バイオテラヘルツ分光~, 神奈川, 2011/9/28
117. 松林伸幸: エネルギー表示溶液理論と分子シミュレーションの融合による機能性分子集合系の自由エネルギー解析, 社団法人新化学技術推進協会 2011 高分子シミュレーション技術セミナー, 静岡, 2011/10/17
118. Shoji Takada, “Ligand motions coupled with protein conformational changes: Rhodopsin and a drug transporter”, IMS Symposium on “Recent Developments of Spectroscopy and Spatial and Temporal Hierarchical Structures in Molecular Science, 2011/10/18
119. 北尾彰朗: 生体超分子の構造変化を制御する分子メカニズム, 分子研研究会「実験と理論による高次分子システムの機能発現の分子論的理解」, 愛知, 2011/11/2
120. 松林伸幸: 拡張型の溶媒和概念に基づくソフト分子集団の自由エネルギー解析, 東北大学グローバルCOEプログラム「分子系高次構造体化学国際教育研究拠点」グローバルCOEプログラムシンポジウム 2011, 宮城, 2011/11/20
121. 桑田一夫: 専門委員としての事件関与の在り方, 知的財産高等裁判所招待講演, 東京, 2011/12/1
122. 桑田一夫: プリオンは、何故、自己複製するか?, 大学院連合創薬医療情報研究科公開講座「先端を行く 連合創薬医療情報研究科」, 岐阜, 2011/12/3
123. 北尾彰朗: Finding Function-relevant Dynamics in Proteins, 揺らぎと生体機能・第5回公開シンポジウム, 奈良県奈良市/東大寺総合文化センター, 2012/1/8
124. 松林伸幸: ermod を用いた凝縮系の自由エネルギー計算, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 第2回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェア説明会, 東



- 京, 2012/1/26
125. 桑田一夫: Mechanism of Medicinal Chaperone to Block the Prion's Pathogenic Conversion Process, The 3rd Nagasaki Prion Symposium, 長崎, 2012/1/29
  126. 高田彰二: タンパク質のフォールディング、ミスフォールディングと会合: シミュレーションによるアプローチ, 神戸大学先端融合科学シンポジウム「タンパク質アセンブリー会合、超分子化、凝集ー」, 兵庫, 2012/1/31
  127. Nobuyuki Matubayasi, "Extended Concept of Solvation toward Unified Treatment of Molecular Binding in Weakly Ordered Systems", The 2nd AICS (Advanced Institute for Computational Science) International Symposium, Hyogo/Japan, 2012/3/1
  128. 松林伸幸: エネルギー表示法を用いた自由エネルギー計算: プログラム開発と適用事例, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」プロジェクト 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  129. 北尾彰朗: タンパク質ソフトモードのサンプリングと相関解析, 研究会「高次元のサンプリングとデータ解析からみたシミュレーション科学」, 東京, 2012/3/7
  130. Shoji Takada, "Coarse-grained molecular simulations of large biomolecules: From theory to applications", The 9th Fukui Inst Fundamental Chemistry Seminar, Kyoto/Japan, 2012/3/16
  131. 桑田一夫: 難治性疾患統合創薬PJ第11回セミナー, 滋賀, 2012/3/19
  132. 桑田一夫: 論理的創薬に基づく疾患治療法の開発 第1回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム「構造生物学・医学・論理的創薬の拠点構築を目指して」, 岐阜, 2012/3/23
  133. 山口圭一, 桑田一夫: 電界放出型透過電子顕微鏡によるアミロイド線維の観察, 第1回 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム「構造生物学・医学・論理的創薬の拠点構築を目指して」, 岐阜, 2012/3/23
  134. 北尾彰朗: タンパク質機能に関わるダイナミクスの分子シミュレーションによる観察(パネラー), 日本化学会第92回春季年会(2012)第二次先端ウォッチング調査: 融合領域の創成/高次分子システムのための分子科学: 実験と理論の挑戦, 神奈川, 2012/3/26
  135. 桑田一夫: 論理的創薬法の確立と抗プリオン化合物の創製 シーズ創製のための戦略的組織-人獣感染防御研究センター-, 臨床研究情報センター講演, 臨床研究情報センター, 兵庫, 2012/4/11
  136. Nobuyuki Matubayasi, "Extended Concept of Solvation toward Unified Understandings of Molecular Binding in Weakly Ordered Systems", JST International Symposium on Multi-scale Simulation of Condensed-phase Reacting Systems, Nagoya Univ. ES hall, Aichi /Japan, 2012/5/11
  137. 松林伸幸: 拡張型の溶媒和概念に基づく均一・不均一溶液系の自由エネルギー解析, 第72回分析化学討論会, 鹿児島, 2012/5/20
  138. 桑田一夫: 自己複製する蛋白質「プリオン」の制御, 第11回「日本胎盤臨床研究会」, 東京ステーションコンファレンス, 東京, 2012/5/20
  139. 桑田一夫: 特殊及び一般形態形成理論-非可換外科学入門-, 慶應義塾大学講演, 慶應義塾大学, 東京, 2012/5/26
  140. 桑田一夫: プリオン蛋白質のコンフォメーションスイッチと核依存性複製機構, 東京医科歯科大学特別講義, 東京医科歯科大学, 東京, 2012/6/19
  141. 高田彰二: 複雑なトポロジーをもつ蛋白質のエネルギー地形とフォールディング経路, 第12回日本蛋白質科学会年会, 名古屋国際会議場, 愛知, 2012/6/20
  142. 高田彰二: 生体分子機能のシミュレーション研究, 神戸大学自然科学系先端融合研究環創立5周年記念シンポジウム「計算と科学技術の融合と展開」, 兵庫, 2012/6/26
  143. Shoji Takada, "Recent progress in multiscale modeling of biomolecular

- systems", The 3rd International workshop on "Multiscale characterizations of biological systems: From molecules to networks", Nanjing/China, 2012/6
144. Shoji Takada, "Coarse-Grained simulations of proteins, nucleic acids, and their complexes", The workshop of Coarse-Grained Modeling of Structure and Dynamics of Biomacromolecules, Telluride/USA, 2012/7/23-27
145. Nobuyuki Matubayasi, "Effects of water and cosolvents on functional molecules in solution", EMLG/JMLG Annual Meeting 2012 "Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces", Eger, Hungary, 2012/9/9
146. 北尾彰朗, "水とタンパク質の構造揺らぎの理論解析", 新学術合同交際シンポジウム「ゆらぎと水—生命のエネルギーと機能の分子機構を探る」, 大阪府大阪市/大阪ガーデンパレス, 2012/9/14
147. 松林伸幸: 拡張型の溶媒和概念に基づくソフト分子集団の自由エネルギー解析, 第2回 CSJ化学フェスタ2012 —日本化学会秋季事業— 連携機関特別企画 新化学技術推進協会(JACI)奨励研究講演会～将来の化学産業を切り拓く先進技術～, 東京工業大学, 東京, 2012/10/15
148. Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy analysis of water and cosolvent effects on biomolecules in the energetic perspective", Mini-Symposium on Modeling, Simulation and Function of Biomolecular Assemblies, Tokyo Univ., Tokyo, 2012/11/9
149. Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy analysis of water and cosolvent effects on functional molecules in solution", RCAS Thursday Seminar, Taipei, Taiwan, 2012/12/13
150. 北尾彰朗, "Structure modeling of the stator in bacterial flagellar motor and implication for selective permeation mechanism of proton", JSPS二国間交流事業 第四回日仏セミナー『細胞内の時間・空間階層構造のイメージング—分子から細胞に至るダイナミクス俯瞰—』, 兵庫県佐用郡/Spring8 及びSACLA, 2013/1/8
151. 桑田一夫: プリオン病新規治療薬P092の開発について, プリオン病研修会, ノーベルファーマ株式会社, 東京, 2013/2/27
152. Nobuyuki Matubayasi, "Interaction-component analysis of hydration and cosolvent effects on protein structure", International Mini-Workshop on the Coupled Effects of Water, ATP, and Osmolyte on Bio-Related Systems, Miyagi, 2013/3/6

② 口頭発表 (国内会議 97 件、国際会議 40 件)

1. Nobuyuki Matubayasi, "Free Energy of Solvation in the Energetic Perspective", International Conference of Computational Methods in Science and Engineering (ICCMSE 2007), Greece (Corfu), 2007/9/25-30
2. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi, and Masaru Nakahara, "Self-diffusion and rotation in supercritical water and benzene and their dependencies on the solvation shell state and lifetime", Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka (Japan), 2007/11/22
3. 松林伸幸, 篠田渉, 中原勝: 生体モデル膜への物質結合の自由エネルギー解析, 第 21 回分子シミュレーション討論会, 石川, 2007/11/27
4. 竹村和浩, 北尾彰朗: タンパク質ユビキチンの NMR 緩和と分子シミュレーション, 第 45 回日本生物物理学会年会, 横浜, 2007/12/21
5. Eran Eyal, Lvet Bahar, Lee-Wei Yang, 北尾彰朗: aPCA analysis of NMR on ubiquitin proteins and the webserver tool, 第 45 回日本生物物理学会年会, 横浜, 2007/12/21
6. 櫻庭俊, 北尾彰朗: 生体分子の自由エネルギー地形の解析, 第45回日本生物物理学会年会, 横浜, 2007/12/21

7. Wenzhen Jin and Shoji Takada, "Asymmetry in membrane protein sequence and structure: Glycine outside rule", 第45回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/21
8. Lee-Wei Yang, 二島渉, 北尾彰朗: Dynamics portal - An integral effort on developing and organizing dynamics web servers/databases, 第45回日本生物物理学会年会, 横浜, 2007/12/22
9. 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: バクテリオファージ T4 の感染初期過程, 第45回日本生物物理学会年会, 横浜, 2007/12/22
10. 堀直人, 高田彰二: タンパク質フォールディングのエネルギー地形とネットワーク: マルチカノニカル・フラグメントアセンブリシミュレーション, 第45回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/22
11. 岡崎圭一, 高田彰二: 粗視化モデルによるタンパク質の構造変化とリガンド結合の共役メカニズムの解明: 分子モーターへの応用, 第45回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/22
12. 北尾彰朗: 生体超分子の立体構造変化と機能, 第4回連携研究会; 分野間連携プロジェクト「巨大計算新手法の開発と分子・物質シミュレーション中核拠点の形成, 2008/2/13
13. 北尾彰朗: タンパク質 gp5 三量体の脂質 2 重膜貫通シミュレーション, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第4回ワークショップ, 兵庫, 2008/6/18
14. Y. Andoh, N. Yoshii, K. Yoshida, N. Matubayasi, M. Nakahara, and Susumu Okazaki, "Molecular dynamics study on molecular origin of <sup>1</sup>H-NMR spectrum of cholesterol in lipid bilayer", EMLG/JMLG Annual Meeting 2008, Lisbon, 2008/9/2
15. Pak-Lee Chau, Kai-Min Tu, Kuo Kan Liang, Siu-Ling Chan and Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy change of Inserting Halothane into Different Depths of a DMPC Membrane", CCP5 Annual Meeting Surfaces and Interfaces, London, 2008/9/8
16. 城地保昌, 中川洋, 片岡幹雄, 北尾彰朗: 分子シミュレーションと中性子干渉性散乱によるタンパク質表面における水の集団運動の観察, 日本物理学会 2008 年秋季大会, 岩手, 2008/9/22
17. 北尾彰朗, 高田彰二, 松林伸幸, 桑田一夫: バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング, 戦略的創造研究推進事業 CREST 平成 20 年度公開シンポジウム, 東京, 2008/10/20
18. 北尾彰朗: レア・イベントとしてのタンパク質ダイナミクスと複合体形成, 第46回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
19. 北尾彰朗: 超並列計算機に適した生体分子シミュレーション法の開発, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第5回公開シンポジウム, 茨城, 2008/12/18
20. 北尾彰朗: T4 ファージタンパク質 gp5 の脂質 2 重膜貫通シミュレーション, 次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「ウイルス分子科学」, 東京, 2009/1/6
21. 北尾彰朗: 大規模分子シミュレーションの現状と細菌べん毛の機能研究, 連続研究会「イオンチャンネル」, 愛知, 2008/2/17
22. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを併用した生体高分子系における効率的自由エネルギー計算手法の開発, 第64回日本物理学会 2009 年次大会, 2008/3/27
23. 城地保昌, 北尾彰朗: 分子シミュレーションで探るタンパク質のテラヘルツ時間領域分光データ, 年第64回日本物理学会 2009 年次大会, 東京, 2008/3/28
24. 桑田一夫: 低分子化合物による難治感染症克服「ケミカルバイオロジーから創薬」異常プリオンを抑える物質の発見とそのメカニズムの解明, 第147回日本獣医学会学術集会, 栃木, 2009/4/2-4

25. 城地保昌: X線散漫散乱による生体分子の動的構造決定に向けた理論基盤の構築, 第4回特定領域研究「革新的ナノバイオ」班会議, 沖縄, 2009/6/18
26. Hao Guo, “Flexible protein-protein docking investigations on Cc-COX complex”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function, Tokyo, 2009/7/14
27. Akio Kitao, “Multi-scale dynamics of protein complex formation”, International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function, Tokyo, 2009/7/16
28. Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi, Yasuhiro Uosaki and Masaru Nakahara, “Self-Diffusion for Water and Organic Solvents in Sub- and Supercritical Conditions Studied by High-Temperature NMR method”, Joint AIRAPT-22 & HPCJ-50, Tokyo, 2009/7/28
29. Masaru Nakahara, Ken Yoshida, Yasuo Yasaka, Yasuo Tsujino, Chihiro Wakai and Nobuyuki Matubayasi, “Hydrothermal Chemistry of Formic Acid and a New Scheme of Hydrogen Technology”, Joint AIRAPT-22 & HPCJ-50, Tokyo, 2009/7/31
30. 検崎博生, 古賀信康, 藤原慎司, 堀直人, 金田亮, 岡崎圭一, 姚新秋, 高田彰二: CafeMol: 生体分子粗視化シミュレーションプログラム, 次世代生命体統合 PJ 分子スケールワークショップ: 「ペタフロップスコンピューティングに向けた生体高分子シミュレーションの最前線」, 東京, 2009/8/10
31. 姚新秋, 検崎博生, 高田彰二: Functionally rotating mechanism of a multidrug transporter studied by coarse-grained simulation, 次世代生命体統合 PJ 分子スケールワークショップ: 「ペタフロップスコンピューティングに向けた生体高分子シミュレーションの最前線」, 東京, 2009/8/11
32. 松林伸幸: ATP 加水分解の自由エネルギー解析: エネルギー表示法による水・タンパク質複合系の自由エネルギー計算, 新学術領域研究「水を主役とした ATP エネルギー変換」第1回全体会議, 大阪, 2009/9/9
33. 北尾彰朗: Seeing is believing: コンピュータでみてわかるバイオ分子, 夏の学校 2009「日本バイオインフォマティクス学会」, 静岡, 2009/9/13
34. 齋藤大明, 松本圭介, 中村力, 水上卓, 松林伸幸, 西川清, 長尾秀実: 分子動力学法による球状タンパク質の水和特性評価, 第3回分子科学討論会, 愛知, 2009/9/23
35. Kazuo Kuwata, Tsutomu Kimura, Yuji O. Kamatari, Junji Hosokawa, Muto, Keiichi Yamaguchi, Takeshi Ishikawa, Takakazu Ishikura, Norifumi Yamamoto and Yumiko Okuda, “Rational design of anti-prion compounds targeting the PrP characteristic sites”, Prion2009, Thessaloniki-Chalkidiki/Greece, 2009/9/23
36. Hiroaki Saito, Taku Mizukami, Nobuyuki Matubayasi, Kiyoshi Nishikawa and Hidemi Nagao “Solvation Free Energy of Globular Proteins: A Molecular Dynamics Study”, International Conference on Computational Science 2009, Bali/RI, 2009/10/27-28
37. 桑田一夫: プリオン病—感染メカニズムとダイナミクスに基づく創薬, 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
38. 金田亮, 桑田豪, 岡崎圭一, 検崎博生, 高田彰二: KIF1A 分子モーターの一方方向性の運動発現機構のシミュレーション研究 (Mechanism of unidirectional move of KIF1A motor studied by coarse-grained simulations), 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島県徳島, 2009/10/30
39. 検崎博生, 高田彰二: Coarse-grained simulation of protein-DNA complex: dynamics of nucleosome, 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
40. 高田彰二: タンパク質の大振幅ゆらぎと機能の分子シミュレーション研究 (Large-

- amplitude fluctuation and function of proteins studied by molecular simulations), 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/31
41. Wenfei Li, 高田彰二:Folding simulations of chignolin by self-learning multiscale method, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 2009/10/31
  42. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗:I-BARドメインの膜結合分子ダイナミクス, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/11/1
  43. 姚新秋, 榎崎博生, 高田彰二:Functionally rotating mechanism of a multidrug transporter studied by coarse-grained simulation, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/11/1
  44. 北尾彰朗:バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング, JST-CREST「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」研究領域 平成 21 年度公開シンポジウム, 東京, 2009/11/12
  45. 八坂能郎, 若井千尋, 中原勝, 松林伸幸:MD シミュレーションによるイオン液体中の回転運動の長時間ダイナミクス解析, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18
  46. 吉田健, 中原勝, 松林伸幸, 魚崎泰弘:超臨界水中の並進および溶媒和殻のダイナミクスに対して水素結合相互作用の異方性の与える影響, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18
  47. 伊能博臣, 八坂能郎, 若井千尋, 中原勝, 松林伸幸:イオン液体中でのアルデヒド不均化反応, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/20
  48. 齋藤大明, 松本圭介, 中村力, 水上卓, 松林伸幸, 西川清, 長尾秀実:全原子型シミュレーションによる球状タンパク質の水和特性評価, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 愛知, 2009/11/30-12/2
  49. 北尾彰朗:生体超分子機能解明のための大規模分子シミュレーション, 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構 第 6 回公開シンポジウム, 大阪, 2009/12/1
  50. 北尾彰朗:生体超分子の立体構造変化と機能, 「巨大計算新手法の開発と分子・物質シミュレーション中核拠点の形成」第 6 回連携研究会, 愛知, 2010/2/15
  51. 西原泰孝:細菌べん毛モーター固定子複合体 MotA/MotB の分子モデリング, 2009 年度べん毛研究交流会, 愛知, 2010/3/14
  52. 北尾彰朗:タンパク質が引き起こす生体膜変形のダイナミクス, 日本物理学会第 65 回年次大会, 岡山, 2010/3/20
  53. 中川洋, 城地保昌, 北尾彰朗, 片岡幹雄:中性子非弾性散乱によるタンパク質の低エネルギーダイナミクスに対する水和効果, 日本物理学会第 65 回年次大会, 岡山, 2010/3/20
  54. 桑田一夫:論理的創薬による人獣共通感染症の治療薬開発, 第 84 回日本感染症学会総会, 京都, 2010/4/6
  55. 桑田一夫:プリオン立体構造変換機構の解明と医薬シャペロンの論理的開発, 第 14 回創薬情報研究会, 大阪, 2010/5/31
  56. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, “Free-energy analysis of the hydration effect on cytochrome *c*”, Trilateral Scientific Seminar 4th Mini-Symposium on Liquids, Fukuoka, 2010/6/26
  57. 桑田一夫:プリオン病と理論的創薬, 第 56 回日本薬学会東海支部大会, 岐阜, 2010/7/3
  58. 石川岳志:フラグメント分子軌道法による正常型プリオンタンパク質の内部相互作用の解析, 大阪大学・タンパク質研究所セミナー, 大阪, 2010/9/17
  59. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗:I-BAR ドメインの膜結合および膜変形分子ダイナミクス, 第 48 回日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  60. 吉田健, 中原勝, 松林伸幸, 魚崎泰弘:分子動力学法による超臨界水中の並進拡散に対する相互作用の異方性の影響の解析, 第 51 回高圧討論会, 宮城, 2010/10/20



61. 吉田健, 中原勝, 松林伸幸, 魚崎泰弘:超臨界水中の自己拡散に対する水素結合の異方性の影響の動的溶媒和殻モデルによる解析, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
62. 狩野康人, 松林伸幸:cytochrome *c* に対する水和効果の自由エネルギー解析, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
63. 新谷恵, 吉田健, 櫻庭俊, 中原勝, 松林伸幸:溶液 NMR と大規模 MD による異なる曲率の脂質膜の分子間相互作用とダイナミクスの研究, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
64. 梅林泰宏, 吉井未生, 金久保光央, 亀田恭男, 藤井健太, 竹内宗孝, 狩野康人, 松林伸幸:1-ブチルー 3-メチルイミダゾリウム ビス(トリフルオロスルホニル)アミドイオン液体への CO<sub>2</sub> の溶解 –溶媒和自由エネルギー計算と溶媒和構造–, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/18
65. 新谷恵, 吉田健, 櫻庭俊, 中原勝, 松林伸幸:曲率の異なる脂質膜の分子間相互作用とダイナミクス:NMR-NOE 測定と大規模 MD による研究, 膜シンポジウム 2010, 京都, 2010/11/19
66. 狩野康人, 松林伸幸:cytochrome *c* の構造変化に対する水和効果の自由エネルギー解析, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2010/11/24
67. 西原泰孝:分子モデリングによる細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB 複合体の立体構造予測, 本間研究室セミナー, 愛知, 2010/11/25
68. 北尾彰朗:バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング, JST-CREST「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」研究領域・平成22年度公開シンポジウム, 東京, 2010/11/26
69. Nobuyuki Matubayasi, “Free-energy analysis of nano-organized systems in aqueous solution”, Pacificchem 2010, Honolulu/HI/USA, 2010/12/17
70. Xin-Qiu Yao, “Drug export and allosteric coupling in a multidrug transporter revealed by molecular simulations”, IPR Seminar: New Era of Biosimulations with Supercomputers Cosponsored by BioSuperComputing Research Community, Institute for Protein Research (IPR) Osaka Univ., 2011/3/4
71. 松林伸幸:拡張型の溶媒和概念に基づく分子凝集系, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」次世代スーパーコンピュータ戦略分野2「新物質・エネルギー創成」計算物質科学イニシアティブ(CMSI)第3部会研究会, 愛知, 2011/3/22
72. 木村浩, 中原勝, 松林伸幸:熱中水でのグルコース反応の機構と速度論解析, 日本化学会第91春季年会, 神奈川, 2011/3/26
73. 北尾彰朗:異方性の高いシステムのためのTransform and Relax Sampling, 第66回日本物理学会年次大会(2011年), 新潟, 2011/3/28
74. 林一広, 中島裕美子, 小澤文幸, 松林伸幸, 笹森貴裕, 時任宣博, 川端猛夫:不斉軸に直結した中心金属を持つピナフチル化合物の合成と物性, 日本薬学会第 131 年会, 静岡, 2011/3/28
75. 新谷恵, 吉田健, 櫻庭俊, 中原勝, 松林伸幸:脂質膜の曲率がダイナミクスに及ぼす効果:溶液NMR-NOE測定と大規模MDによる研究, 日本化学会第91春季年会, 神奈川, 2011/3/29
76. 松尾勇志, 新谷恵, 松林伸幸:溶液NMRによる脂質二分子膜中のドラッグ分子の相互作用位置およびダイナミクスの検討, 日本化学会第91春季年会, 神奈川, 2011/3/29
77. Nobuyuki Matubayasi, “Hydration Effect on Functional, Self-Organizing Systems in Aqueous Solution”, International Conference on Computational Science (ICCS) 2011, Nanyang Technological University(Singapore), 2011/6/1-3
78. 桑田一夫:Regulating the Prion Conformation by Logical Drug Design Asian Pacific

- Prion Symposium 2011, 長野, 2011/7/10-11
79. 山口圭一, 桑田一夫: マウスプリオンタンパク質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの定量 Asian Pacific Prion Symposium 2011, 長野, 2011/7/10-11
  80. 竹村和浩, 郭皓, 桜庭俊, 松林伸幸, 北尾彰朗: 溶媒和自由エネルギーを用いたタンパク質-タンパク質ドッキング複合体の評価, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/8
  81. 掘直人, 高田彰二: 特有の立体構造を取る RNA のダイナミクスに迫る -粗視化モデルによる試み-, 次世代バイオインフォマティクス研究会, 北海道, 2011/8/3
  82. Nobuyuki Matubayasi, "Molecular study of hydration over a wide range of thermodynamic conditions", International Association for the Properties of Water and Steam, 2011 Annual Meeting, Plzeň/Czech Republic, 2011/9/8
  83. Ryo Kanada, Takeshi Kuwata, Hiroo Kenzaki, Tukasa Makino, Michio Tomishige and Shoji Takada, "Multiscale Biomolecular Simulations of Kinesin Motors", The 2nd international symposium on "Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials" (MSBSM 2011), Kyoto, 2011/9/11
  84. 大森聡, 北尾彰朗: Clustering method for rigid-body docking prediction based on complex decoy interface, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  85. Ryo Kanada, Tsukasa Makino, Michio Tomishige and Shoji Takada, "The interface structure between kinesin and microtubule refined by all-atom MD simulations", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  86. Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "Coarse-grained simulations of multi-nucleosome systems", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  87. Fuyuki Sakai and Shoji Takada, "Activation mechanism of rhodopsin elucidated by molecular dynamics simulations", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  88. 桑田一夫: Prion Dynamics and Logical Drug Design. Israel-Japan Joint Symposium on Biophysics, "Protein Dynamics: From single molecules to whole cell", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  89. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "The uptake and export of drugs in a multidrug transporter studied by coarse-grained simulations", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  90. Naoto Hori and Shoji Takada, "Coarse-grained molecular simulation study of ribosomal translocation dynamics", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/16
  91. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Cosolvent effect on the stability of cytochrome c", 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/17
  92. 北尾彰朗: Transform and relax sampling to enhance slow protein dynamics, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  93. 竹村和浩, 郭皓, 桜庭俊, 松林伸幸, 北尾彰朗: Solvation Free Energy of Complex: a potential tool for improving scoring function in protein-protein docking, 第49回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  94. Raghunadha Reddy Burri, 北尾彰朗: Docking study to investigate the interaction of p53 domains with Mdm2 and Azurin, 第49回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  95. 西原泰孝, 北尾彰朗: Structural modeling of the stator complex MotA/MotB in bacterial flagellar motor, 第49回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  96. 山守優, 竹村和浩, 北尾彰朗: Molecular Dynamics Simulation of Protein Using Robot Dynamics Algorithm, 第49回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  97. 若井信彦, 竹村和浩, 森田貴己, 北尾彰朗: Theoretical Analysis of  $\alpha$ -Actin Stability at High Pressure, 第49回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
  98. Kazuhiro Takemura, Hao Guo, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi and Akio Kitao,

- “Solvation Free Energy of Complex: a potential tool for improving scoring function in protein-protein docking”, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
99. Tsuyoshi Terakawa and Shoji Takada, “On application of multi-scale ensemble modeling method to tumor suppressor p53 quaternary structure”, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
100. Atsushi Horimoto and Shoji Takada, “Molecular dynamics simulation of pH-activated KcsA channel”, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫, 2011/9/18
101. 北尾彰朗: Transform and Relax Sampling によるタンパク質の構造変化解析, 日本物理学会2011年秋季大会, 富山, 2011/9/23
102. 北尾彰朗: バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング, JST-CREST「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」研究領域 平成23年度公開シンポジウム, 東京, 2011/11/8
103. 桑田一夫: プリオンタンパク質のコンホメーションスイッチ, 第4回タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会, 京都, 2011/11/10
104. 狩野康人, 松林伸幸: cytochrome c に対する尿素効果の自由エネルギー解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/15
105. 新谷恵, 松尾勇志, 櫻庭俊, 松林伸幸: NMR-NOE 測定と MD による脂質膜中の小分子の相互作用とダイナミクス解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
106. 新谷恵, 松尾勇志, 櫻庭俊, 松林伸幸: 溶液 NMR-NOE 測定と MD 計算を用いた脂質膜中の小分子の相互作用解析, 膜シンポジウム 2011, 沖縄, 2011/11/19
107. 松尾勇志, 新谷恵, 松林伸幸: 脂質膜中に取り込まれたナフタレン誘導体の溶液 NMR 観測, 膜シンポジウム 2011, 沖縄, 2011/11/19
108. 狩野康人, 松林伸幸: 溶媒和自由エネルギー計算を用いたアミノ酸アナログおよび cytochrome c への尿素効果に関する研究, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/7
109. 櫻庭俊, 松林伸幸: エネルギー分布関数を用いた自由エネルギーの厳密計算, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/7
110. 西原泰孝, 北尾彰朗: 細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB の構造モデリング, 2011 年度べん毛研究交流会, 静岡, 2012/3/10
111. 寺川剛, 高田彰二: 転写因子 p53 は DNA 上をどのように走査するか? 分子シミュレーションによる研究, 第 5 回京阪奈セミナー, 千葉, 2012/3/30
112. 古川祐貴, 古賀良太, 安田耕二, 櫻庭俊, 松林伸幸, “フラグメント分子軌道法およびエネルギー表示法を活用した自由エネルギー計算の GPGPU による高速化”, 第 72 回分析化学討論会, 鹿児島, 2012/5/20
113. 北尾彰朗, “バイオ分子間相互作用形態研究における分子力場モデリング”, バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリングの研究打ち合わせ, 京都府京都市/大学コンソーシアム京都, 2012/6/13
114. 桑田一夫: 凝集による蛋白質複製機構の解明、予測、及び鑄型のデザイン, 蛋白研セミナー「『蛋白質と過飽和』～Impacts of Supersaturation on Protein Science～」(オーガナイザー), 大阪大学蛋白質研究所, 大阪, 2012/6/18-19
115. 北尾彰朗, “タンパク質複合体形成・解離に関わるモードカップリング解析法開発”, 揺らぎが機能を定める生命分子の科学/平成 24 年度合同班会議, 宮城県仙台市/作並温泉ホテルの坊, 2012/7/29
116. 松林伸幸, 浴本亨, 狩野康人, 櫻庭俊: ATP 系およびタンパク質系に対する水和効果の全原子自由エネルギー解析, 新学術領域「揺らぎと生体機能」「水和と ATP」合同公開シンポジウム「ゆらぎと水-生命のエネルギーと機能の分子機構を探る」, 大阪, 2012/9/14-15
117. 桑田一夫: X線回折・NMR 融合アミロイド線維イメージング, X-FEL 第 1 回会合, 理化学

- 研究所 播磨研究所 放射光科学総合研究センター, 兵庫, 2012/9/18-19
118. 北尾彰朗, 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, “T4 フェージタンパク質 gp5 の脂質2重膜貫通過程の観察—分子動力学シミュレーションによるアプローチ—”, 第4回フェージ研究会, 群馬県前橋市/群馬大学昭和キャンパス刀城会館, 2012/9/19
  119. 久保田陽二, 吉森明, 松林伸幸, 鈴木誠, 秋山良, “分子動力学シミュレーションで探る溶質分子周りの水の速い誘電緩和”, 日本物理学会 2012 年秋季大会, 横浜, 2012/9/19
  120. 西原泰孝, 北尾彰朗, “細菌べん毛モーター固定子複合体 MotA/B チャンネルの選択的透過メカニズム”, 第 50 回日本生物物理学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋大学東山キャンパス, 2012/9/22
  121. 狩野康人, 松林伸幸, “シトクロム c に対する尿素効果の自由エネルギー解析”, 第 50 回日本生物物理学会, 名古屋, 2012/9/22
  122. Tomoaki Takemura, Tomohiko Urushisaki, Yoko Araki, Kenji Ichihara, Kuwata Kazuo, “Basic study on the anti-influenza effects of Brazilian green propolis extracts”, APIMONDIA APIMEDICA-APIQUALITY INTERNATIONAL FORUM, Zhenjiang, China, 2012/10/22 -25
  123. 桑田一夫: Relaxation Matrix and Prion, 蛋白研セミナー「International Workshop on Pharmaceutical NMR—Nucleic Acids and Prion Protein—」, 大阪大学蛋白質研究所, 大阪, 2012/10/30
  124. 山口圭一, 桑田一夫: プリオン蛋白質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの評価, 第 5 回タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会, 京都大学原子炉実験所, 大阪, 2012/11/1
  125. 新谷恵, 松林伸幸: 長さの異なる脂質の構成する集合体の形状に関する溶液 NMR-NOE 研究, 膜シンポジウム 2012, 神戸, 2012/11/6-7
  126. Akio Kitao, “Multi-scale modeling of protein complex structures”, 東京都千代田区/東京大学伊藤国際学術センター, 2012/11/9
  127. 木村浩, 八坂能郎, 中原勝, 松林伸幸: 多様な種類のイオン液体中での水およびベンゼンの回転ダイナミクスの 2H-NMR 分光法による解析, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
  128. 久保田陽二, 吉森明, 松林伸幸, 鈴木誠, 秋山良: イオン近傍に見られる水の速い誘電緩和のシミュレーション, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
  129. 松林伸幸: 多元溶液系におけるイオン会合と輸送ダイナミクスの全原子解析, 触媒・電池元素戦略研究拠点 第 1 回電池検討会, 京都, 2012/11/20
  130. 水口朋子, 松林伸幸: 膜貫通タンパク質の膜内配置に関する自由エネルギー解析, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 博多, 2012/11/26-28
  131. 久保田陽二, 吉森明, 松林伸幸, 鈴木誠, 秋山良: イオン近傍の水の速い誘電緩和と遅い配向緩和, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 博多, 2012/11/26-28
  132. 桑田一夫: メディカルシャペロンと抗プリオン物質の分類, 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」, 「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」合同研究報告会, アルカディア市ヶ谷, 東京, 2013/1/21-22
  133. 桑田一夫: 治療薬開発の最前線, 再生医療と創薬の最前線 第 1 回シンポジウム「心臓外科と神経内科における難治性疾患の克服に向けて」, 岐阜大学サテライトキャンパス, 岐阜, 2013/3/2
  134. 西原泰孝, 北尾彰朗, “細菌べん毛モーター固定子複合体 MotA/B へのイオン透過機構”, 2012 年度べん毛交流会, 群馬県渋川市/喜びの宿しん喜, 2013/3/4
  135. 松林伸幸, 水口朋子: 均一および不均一水溶液系における混合溶媒効果の自由エネルギー解析, HPCI 戦略プログラム 分野 2「新物質・エネルギー創成」第 3 回計算物質科学イニシアティブ (CMSI) 研究会, 岡崎, 2012/12/3-5

136. 茂本勇, 川上智教, 松林伸幸: 分子シミュレーションによる高分子機能膜設計の展望, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ (HPCI) の構築」 「グランドチャレンジ・アプリケーションの研究開発」公開シンポジウム, 東京, 2013/3/11
137. 松林伸幸: ソフト分子集団系における物質分配・輸送機能の解析, 平成 24 年度「京」を中核とする HPCI システム利用研究課題 中間報告会, 東京, 2013/3/14

③ ポスター発表 (国内会議 200 件、国際会議 54 件)

1. Kazuo Kuwata, “A hot spot in prion protein for pathogenic conversion: Proteins: From Birth to Death”, 21st Annual Symposium of The Protein Society, Boston/MA/USA, 2007/7/21-25
2. Nobuyuki Matubayasi, Wataru Shinoda and Masaru Nakahara, “Free-Energy Analysis of Binding into Nanoscale Structures in Solution with the Method of Energy Representation”, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka (Japan), 2007/11/24
3. Jianyi Wang, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, “Comparative Free-Energy Analysis of Aromatic Compounds Solvated in Octanol and Water”, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka (Japan), 2007/11/23
4. Yoshio Yasaka, Hiroshi Kimura, Chihiro Wakai, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, “Dynamics of Solvation of Water and Benzene in Imidazolium-Based and Pyrrolidinium-Based Ionic Liquids: The Effects of Local Electric Field”, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka (Japan), 2007/11/24
5. 安藤嘉倫, 吉井範行, 吉田健, 松林伸幸, 中原勝, 岡崎進: 「分子動力学計算による脂質二重層膜内コレステロール NMR スペクトルの分子機構の研究」, 第 21 回分子シミュレーション討論会, 石川, 2007/11/27
6. 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: バクテリオファージ T4 の感染初期過程シミュレーション, 特定領域研究「生体超分子構造」第 4 回公開シンポジウム, 大阪, 2007/12/18
7. 原田隆平, 北尾彰朗: 粗視化シミュレーションと並列全原子シミュレーションを組み合わせた生体高分子系の効率的構造空間探索, 大阪, 2007/12/18
8. Chng Choon-peng, 北尾彰朗: 細菌べん毛タンパク質 flagellin のアンフォールディングシミュレーション: 繊維形成過程の理解を目指して, 特定領域研究「生体超分子構造」第 4 回公開シンポジウム, 大阪, 2007/12/18
9. 城地保昌, 北尾彰朗: 分子シミュレーションと中性子干渉性散乱で探るタンパク質の協奏的運動, 第 45 回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/21
10. 桑田豪志, 岡崎圭一, 巽理恵, 古賀信康, 高田彰二: 分子動力学シミュレーションによるモータータンパク質 KIF1A の運動機構の解析, 第 45 回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/22
11. 吉井博昭, 朴聖俊, 金文珍, 高田彰二: タンパク質モジュールシャッフリングによる新規フォールド出現の可能性: 計算機実験, 第 45 回日本生物物理学会年会, 神奈川, 2007/12/23
12. Hannes H. Loeffler and Akio Kitao, “Molecular Dynamics Simulations of the Periplasmic Glutamine Binding Protein”, Biomolecular Simulation 2008: frontiers of biomolecular, Bristol Zoo/UK, 2008/1/7
13. Alastair Dewar, Seishi Shimizu and Nobuyuki Matubayasi, “Elucidation of Protein-solvent-solute interactions via Free Energy Calculations”, BIOMOLECULAR SIMULATION 2008: frontiers of biomolecular simulation, Bristol Zoo/UK, 2008/1/7
14. 城地保昌, 北尾彰朗: Hydration effects on protein dynamics studied by molecular



- dynamics simulation of a crystalline, 第 5 回「水と生体分子」公開ワークショップ, 奈良, 2008/1/24
15. 竹村和浩, 北尾彰朗: Effects of water model and simulation box size on protein diffusional motions, 第 5 回「水と生体分子」公開ワークショップ, 奈良, 2008/1/24
  16. 松林信幸: Free-energy analysis of the solvent effect and interaction of functional molecules in solution, 第 5 回「水と生体分子」公開ワークショップ, 奈良, 2008/1/24-25
  17. 竹村和浩, 北尾彰朗: タンパク質拡散における水モデルとシミュレーションボックスサイズ, スーパーコンピューターワークショップ 2008; 大規模計算と分子のダイナミクス, 愛知, 2008/2/18
  18. 竹村和浩, 北尾彰朗: タンパク質拡散運動における水モデルとシミュレーションボックスサイズの影響, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/4
  19. 城地保昌, 北尾彰朗: 分子シミュレーションと溶液散乱で探るタンパク質の立体構造変化, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/4
  20. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを組み合わせた生体高分子系のマルチスケールシミュレーション, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/5
  21. 櫻庭俊, 北尾彰朗: マルコフ遷移行列から決定する生体分子の自由エネルギー面, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/5
  22. 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: バクテリオファージ T4 の感染初期過程, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/5
  23. 中原勝, 吉田健, 松林伸幸: 溶媒和殻概念から見た超臨界水のダイナミクスの MD による研究, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2008/3/5
  24. 櫻庭俊, 北尾彰朗: マルコフ遷移行列から決定する生体分子の自由エネルギー面, 日本物理学会 2008 春季大会, 大阪, 2008/3/24
  25. Kazuhiro Takemura and Akio Kitao, “NMR Relaxation and backbone N-H dynamics of Ubiquitin Insight from Molecular Dynamics Simulation”, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/4
  26. Nobuyuki Matubayasi, Wataru Shinoda and Masaru Nakahara, “Free-Energy Analysis of Functional, Self-Organizing Systems in Solution”, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/4
  27. Yoshio Yasaka, Chihiro Wakai, Nobuyuki Matubayasi and Masaru Nakahara, MD Simulation on the Slow Rotational Dynamics in Ionic Liquids, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/4
  28. Yasumasa Joti and Akio Kitao, “Molecular simulation study to examine the possibility of detecting protein conformational motions by coherent neutron scattering”, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/5
  29. Shun Sakuraba and Akio Kitao, “Multiple Markov transition Matrix Method: Obtaining the stationary probability distribution from multiple simulations”, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/5

30. Yoshimichi Andoh, Noriyuki Yoshii, Ken Yoshida, Nobuyuki Matubayasi, Masaru Nakahara and Susumu Okazaki, Molecular dynamics study on molecular origin of <sup>1</sup>H-NMR spectrum of cholesterol in lipid bilayer, The 1st International Conference of the Grand Challenge to Next-Generation Integrated Nanoscience, Tokyo, 2008/6/5
31. 城地保昌, 北尾彰朗: 分子シミュレーションと溶液散乱で探るタンパク質の立体構造変化, 第8回日本タンパク質科学学会年会, 東京, 2008/6/10
32. 竹村和浩, 北尾彰朗: MD シミュレーションを用いたユビキチン主鎖 N-H ダイナミクスと NMR 緩和, 第8回日本タンパク質科学学会年会, 東京, 2008/6/10
33. 二島渉, Qi Guoying, Steven Hayward, 北尾彰朗: 二面角遷移に基づくタンパク質立体構造変化の解析方法, 第8回日本タンパク質科学学会年会, 東京, 2008/6/10
34. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを併用した生体高分子系の新規自由エネルギー計算手法の開発, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第4回ワークショップ, 兵庫, 2008/6/16
35. 鎌足雄司, 桑田一夫: The low-lying excited states: from identification to drug discovery. 22<sup>nd</sup> Annual Symposium of The Protein Society, Manchester Grand Hyatt San Diego, 2008/7/19-23
36. 中村寛則, 武藤淳二, 鎌足雄司, 桑田一夫: A novel evaluation scheme for anti-prion activity: Application to *in silico* screening. 22<sup>nd</sup> Annual Symposium of The Protein Society, San Diego 2008/7/19-23
37. 桑田一夫: Dynamics Based Design of Anti-Prion Compounds Uncovered the Hot Spots for Prion's Pathogenic Conversion Reaction. EHRlich II 2<sup>nd</sup> WORLD CONFERENCE ON MAGIC BULLETS Celebrating the 100th Anniversary of the Nobel Prize Awarded to Paul Ehrlich, Germany, 2008/10/3-5
38. 桑田一夫, 松本友治, 鎌足雄司, 武藤淳二, 中村寛則: Dynamics based drug design (DBDD) to regulate the prion's pathogenic conversion process. Prion2008, Madrid, 2008/10/9
39. 武藤淳二, 鎌足雄司, 中村寛則, 桑田一夫: A variety of anti-prion compounds discovered by an *in silico* screening based on PrPc structure: a correlation between anti-prion activity and binding affinity. Prion2008, Madrid, 2008/10/9
40. 石倉孝一, 桑田一夫: Molecular dynamics simulation of the interaction between an anti-prion compound GN8 and cellular prion protein. Prion2008, Madrid, 2008/10/9
41. 石川岳志, 石倉孝一, 桑田一夫: Theoretical study of molecular interaction in prion protein based on fragment molecular orbital method. CBI2008, Tokyo, 2008/10/22-24
42. Hironori K. Nakamura, Taisei Kanamoto, Shigemi Terakubo, Kota B. Kodama, Hideki Nakashima and Kazuo Kuwata, "Small anti-HIV compounds found with *in silico* screening and MTT assay", CBI2008, Tokyo, 2008/10/22-24
43. 松林伸幸: エネルギー表示法によるタンパク質への基質結合の自由エネルギー解析, 溶液化学シンポジウム, 大阪, 2008/11/13
44. 竹内宗孝, 松林伸幸, 梅林泰宏, 石黒慎一: エネルギー表示法による溶液中での接触イオン対生成の自由エネルギー(その2), 第22回分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008/11/18
45. 松林伸幸: エネルギー表示法によるタンパク質への基質結合の自由エネルギー解析, 第22回分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008/11/19
46. 岡崎圭一, 高田彰二: 構造変化トリガンド結合の共役メカニズム: induced-fit vs population-shift, 第22回分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008/11/19
47. 金田亮, 岡崎圭一, 高田彰二: 粗視化モデルによる双頭キネシンのステップ機構の解明, 第46回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/3

48. 藤原慎司, 高田彰二: 膜融合を引き起こすウィルスタンパク質の大規模構造変化のシミュレーション研究, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/3
49. 石倉孝一, 桑田一夫: GN8-プリオンタンパク質間相互作用の分子動力学シミュレーションによる解析, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/3
50. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: 膜変形タンパク質ドメインの分子ダイナミクス, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
51. 楊立威, 北尾彰朗, 郷信広: 時間依存・非依存線形応答理論を用いた誘導適合のメカニズムの解析, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
52. 検崎博生, 高田彰二: Coarse-grained simulation of complex of protein and DNA, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
53. Wenfei Li and Shoji Takada, “Adaptive multi-scale simulations of biomolecules for achieving high accuracy and high efficiency simultaneously”, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
54. Kei-ichi Okazaki and Shoji Takada, “Coarse-grained simulation for understanding working mechanism of F1-ATPase”, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
55. Takeshi Kuwata, Kei-ichi Okazaki, Ryo Kanada, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, “Mechanical principle of the motor protein KIF1A studied by molecular dynamics simulation(2)”, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/4
56. 城地保昌, 北尾彰朗: 分子シミュレーションと溶液散乱で探るタンパク質の立体構造変化, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
57. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを併用した生体高分子系の効率的自由エネルギー地形探索, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
58. 中川洋, 城地保昌, 北尾彰朗, 片岡幹雄: タンパク質動力学転移における水と水の構造とダイナミクス, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
59. Hiroaki Yoshii, Naoto Hori, Tomoshi Kameda and Shoji Takada, “Folding energy landscape of small globular proteins at atomistic resolution revealed by multiscale modeling. Simulating large-scale conformational change in a virus protein that mediates membrane fusion”, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
60. Hiroaki Yoshii, Naoto Hori, Tomoshi Kameda and Shoji Takada, “Folding energy landscape of small globular proteins at atomistic resolution revealed by multiscale modeling. Simulating large-scale conformational change in a virus protein that mediates membrane fusion”, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
61. 鎌足雄司, 武藤淳二, 中村寛則, 早野陽介, 桑田一夫: ケミカルシャペロンとして働く抗プリオン化合物群の同定, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
62. 山本典史, 桑田一夫: プリオン病における毒性作用の発現機構: 遷移金属イオンの生体作用を軸とした分子論的解析, 第 46 回日本生物物理学会年会, 福岡, 2008/12/5
63. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: 膜変形タンパク質ドメインの分子ダイナミクス, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第 5 回公開シンポジウム, 茨城, 2008/12/19
64. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを併用した生体高分子系における効率的自由エネルギー計算手法の開発, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第 5 回公開シンポジウム, 茨城, 2008/12/18
65. 検崎博生, 高田彰二: タンパク質-DNA 複合体の粗視化モデルによるシミュレーション, バイオスーパーコンピューティング・シンポジウム(BSCS), 2008/12/25
66. 桜庭俊, 城地保昌, 北尾彰朗: 同時ブロック対角比に基づく非線形相関モードの抽出, 計算科学研究センターワークショップ「次代理論化学の新展開と超並列計算への挑戦」, 愛知, 2009/1/19
67. Lee-Wei Yang, Akio Kitao and Nobuhiro Go, “Linear Response of Biomolecules

- To External Perturbations: Revisit Induce-fit”, The Biophysical Society's 53rd Annual Meeting, Boston, USA, 2009/3/1
68. Shun Sakuraba and Akio Kitao, “Free Energy Landscape of Biomolecules from Multiple Non-Equilibrium Molecular Simulations”, The Biophysical Society's 53rd Annual Meeting, Boston, USA, 2009/3/3
  69. Ryo Kanada, Kei-ichi Okazaki and Shoji Takada, “Molecular Simulation Study of Kinesin: Coupling between ATPase Domain Conformational Change and Mechanical Stepping”, The Biophysical Society's 53rd Annual Meeting, Boston, USA, 2009/3/1
  70. Wenfei Li and Shoji Takada, “Self-learning multi-scale simulation”, The Biophysical Society's 53rd Annual Meeting, Boston, USA, 2009/3/3
  71. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの膜結合ダイナミクス, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト; 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発, 第 3 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/3/5
  72. 二島渉, 有坂文雄, 金丸周司, 北尾彰朗: バクテリオファージ T4 の感染初期過程, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト; 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発, 第 3 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/3/5
  73. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの膜結合ダイナミクス, 文部科学省「最先端・高性能汎用スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト; 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェア説明会, 東京, 2009/3/11
  74. Yasumasa Joti, Hiroshi Nakagawa, Mikio Kataoka and Akio Kitao, “Dynamics of Protein Hydration Water Studied from The Simulated Coherent Neutron Scattering Spectra”, 特定領域研究「水と生体分子」成果取りまとめシンポジウム&新学術領域研究「揺らぎと生体機能」第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/3/17
  75. Hiroshi Nakagawa, Yasumasa Joti, Akio Kitao and Mikio Kataoka, “Structure and Dynamics of The Protein Hydration Water at The Protein Dynamical Transition”, 特定領域研究「水と生体分子」成果取りまとめシンポジウム&新学術領域研究「揺らぎと生体機能」第 2 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/3/17
  76. 西原泰孝, 加藤重樹, 林重彦: ミオグロビン内のリガンド移動に連動したタンパク質の集団運動, 第 9 回日本タンパク質科学学会年会, 熊本, 2009/5/20
  77. 竹村和浩, 北尾彰朗: タンパク質の分子運動におけるシミュレーションボックスサイズと水モデルの影響, 第 9 回日本タンパク質科学学会年会, 熊本, 2009/5/20
  78. 原田隆平, 北尾彰朗: 全原子モデルと粗視化モデルを併用した生体高分子系における効率的自由エネルギー計算手法の開発, 第 9 回日本タンパク質科学学会年会, 熊本, 2009/5/20
  79. 郭皓, 北尾彰朗: A Combined Knowledge Based Scoring Function for Protein-Protein Docking, 第 9 回日本タンパク質科学学会年会, 熊本, 2009/5/22
  80. 桜庭俊, 吉田悠一: Cell プロセッサを用いた編集距離計算の高速化, SACSIS2009 (先進的計算基盤システムシンポジウム), 広島, 2009/5/28
  81. 竹村和浩, 城地保昌, 北尾彰朗: Effect of Simulation Box Size and Water Model on Protein Internal Dynamics, 特定領域研究「高次系分子科学」第 3 回公開シンポジウム, 東京, 2009/6/5
  82. Junji Muto, Keiichi Yamaguchi, Yuji Kamatari and Kazuo Kuwata, “Development of double-fluorescent-labeled prion protein system for FRET analysis”, VIII European Symposium of The Protein Society, Zurich/Switzerland, 2009/6/14-18
  83. Hironori Nakamura, Junji Muto, Yuji Kamatari and Kazuo Kuwata, “New evaluation scheme for anti-prion compounds using ensemble of docking modes”, VIII European Symposium of The Protein Society, Zurich/Switzerland,

2009/6/14-18

84. Yuji Kamatari, Junji Muto, Hironori Nakamura, Yousuke Hayano and Kazuo Kuwata, "Identification of a variety of anti-prion compounds that acts as chemical chaperons", VIII European Symposium of The Protein Society, Zurich/Switzerland, 2009/6/14-18
85. Yuji Kamatari, Junji Muto, Hironori Nakamura, Yousuke Hayano and Kazuo Kuwata, "Identification of a variety of anti-prion compounds that acts as chemical chaperons", VIII European Symposium of The Protein Society, Zurich/Switzerland, 2009/6/14-18
86. Wenfei Li and Shoji Takada, "Self-Learning Multi-scale Simulations", International Symposium on "Reaction Dynamics of Many-Body Chemical Systems", Kyoto/Japan, 2009/6/22-24
87. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "Functionally rotating mechanism of a multidrug transporter studied by coarse-grained simulation", International Symposium on "Reaction Dynamics of Many-Body Chemical Systems", Kyoto/Japan, 2009/6/23
88. Hiroo Kenzaki, Nobuyasu Koga, Shinji Fujiwara, Naoto Hori, Ryo Kanada, Kei-ichi Okazaki, Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, "CafeMol: Biomolecular Coarse-Grained Simulation Program", RIKEN Joint Computational Science Workshop 2009, Kanagawa/Japan, 2009/7/9
89. Norifumi Yamamoto and Kazuo Kuwata, "Regulating Conformation of Prion Protein through Ligand Binding", The 23rd Symposium of The Protein Society, Boston/USA-Massachusetts, 2009/7/24-29
90. 竹村和浩, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの脂質膜結合過程, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第5回ワークショップ, 神奈川, 2009/7/28
91. 原田隆平, 北尾彰朗: 粗視化モデルと全原子モデルを併用した生体高分子系における効率的自由エネルギー計算手法の開発, 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」第5回ワークショップ, 神奈川, 2009/7/28
92. 金田亮, 桑田豪志, 検崎博生, 高田彰二: KIF1A 分子モーターの一方向性の運動発現機構の解明, 次世代生命体統合 PJ 分子スケールワークショップ「ペタフロップスコンピューティングに向けた生体高分子シミュレーションの最前線」, 東京, 2009/8/10-11
93. 山本典史, 桑田一夫: 抗プリオン化合物の作用機序: ケミカルシャペロンによるプリオンタンパクの構造制御, 第3回分子科学討論会, 愛知, 2009/9/22
94. Tsutomu Kimura, Junji Muto, Yuji O. Kamatari and Kazuo Kuwata, "Synthesis of Isotope Labeled Anti-Prion Compound GN8 Derivative and Evaluation of Its Blood-Brain Barrier Permeability Using Positron Emission Tomography", 2009 World Molecular Imaging Congress, Montreal/Canada, 2009/9/23-26
95. 武藤淳二, 山口圭一, 鎌足雄司, 桑田一夫: アンバーおよび 4 塩基コドンを用いたデュアルピンポイント蛍光標識プリオンタンパク質の合成, 第57回日本ウィルス学会学術集会, 東京, 2009/10/26
96. Raghunadha Reddy Burri and Akio Kitao: The effect of bound water molecules on binding orientations in DCK2 inhibitors, 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
97. Naoto Hori, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada: Replica exchange simulations applied for coarse-grained models of giant protein-nucleic acid complex (レプリカ交換法による巨大タンパク質-核酸複合系の粗視化シミュレーション研究), 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
98. 山本典史, 桑田一夫: ケミカルシャペロンとして働く抗プリオン化合物 GN8, 第47回2009年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
99. 山口圭一, 松本友治, 武藤淳二, 桑田一夫: シーディングによる2種類のプリオンアミロイ

- ド線維の伝播, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/10/30
100. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの膜結合分子ダイナミクス, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/11/1
  101. 中川洋, 城地保昌, 北尾彰朗, 片岡幹雄: タンパク質の調和運動と非調和運動に対する水和効果, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/11/1
  102. 藤原慎司, 高田彰二: Membrane morphology dynamics induced by proteins: Coarse-grained molecular simulations タンパク質によって誘起される膜形態ダイナミクス: 粗視化分子シミュレーション, 第 47 回 2009 年度日本生物物理学会年会, 徳島, 2009/11/1
  103. 木村力, 武藤淳二, 鎌足雄司, 桑田一夫: 抗プリオン化合物 GN8 の類縁体合成および活性評価, 第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 岐阜, 2009/11/8
  104. A. PURQON, 松林伸幸: Free-Energy Analysis of the Configuration of Transmembrane Protein in Model Membrane: Roles of Lipid and Water, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18-20
  105. 狩野康人, 松林伸幸: 水和自由エネルギー計算を用いた cytochrome c の水中での構造安定性に関する研究, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18-20
  106. 木村浩, 中原勝, 松林伸幸: テトラヒドロピランの高温反応の機構と速度論研究, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18-20
  107. 新谷恵, 中原勝, 松林伸幸: 生体モデル膜への分子結合様式はどのように曲率に依存するか?, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18-20
  108. 桜庭俊, 城地保昌, 北尾彰朗: 独立部分空間分析によるタンパク質集団運動の解析, 第 32 回溶液化学シンポジウム, 新潟, 2009/11/18-20
  109. A. PURQON, 松林伸幸: Free-Energy Analysis of the Preferred Configuration of Transmembrane Protein in Model Membrane: Roles of Lipid and Water, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 愛知, 2009/11/30-12/2
  110. 狩野康人, 松林伸幸: 水中における cytochrome c の構造安定性: エネルギー表示法を用いた水和自由エネルギー計算による研究, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 愛知, 2009/11/30-12/2
  111. 西原泰孝, 北尾彰朗: 細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB 複合体の構造モデリング, 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構第 6 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/12/2
  112. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの脂質膜結合過程, 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構第 6 回公開シンポジウム, 愛知, 2009/12/2
  113. Hiroaki Saito, Taku Mizukami, Nobuyuki Matubayasi and Hidemi Nagao, "Solvation free energy of globular protein: a molecular dynamics study", International Symposium on "Molecular Theory for Real Systems", Fukui-Inst. Kyoto, 2010/1/7-9
  114. Ryo Kanada, Takeshi Kuwata, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "MECHANISM OF UNIDIRECTIONAL MOVE OF KIF1A MOTOR STUDIED BY COARSE-GRAINED SIMULATIONS", Biophysical Society 54<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco/CA/USA, 2010/2/21
  115. Hiroo Kenzaki, Nobuyasu Koga, Shinji Fujiwara, Naoto Hori, Ryo Kanada, Kei-ichi Okazaki, Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, "BIOMOLECULAR COARSE-GRAINED SIMULATION PROGRAM CAFEMOL", Biophysical Society 54<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco/CA/USA, 2010/2/23
  116. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "FUNCTIONALLY ROTATING MECHANISM OF A MULTIDRUG TRANSPORTER STUDIED BY COARSE-GRAINED SIMULATION", Biophysical Society 54<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco/CA/USA, 2010/2/24
  117. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの膜結合ダイナミクス, 次世代ナノ統合



- シミュレーションソフトウェアの研究開発第4回公開シンポジウム, 愛知, 2010/3/4
118. 原田隆平, 北尾彰朗: 粗視化モデルと全原子モデルを併用した生体高分子系における効率的自由エネルギー計算手法, 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発第4回公開シンポジウム, 愛知, 2010/3/4
  119. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: 膜変形タンパク質ドメインの分子ダイナミクス, 第10回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2010/5/1
  120. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: 膜変形タンパク質ドメインの分子ダイナミクス, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/16
  121. 寺川剛, 高田彰二: p53のN末端天然変性ドメインの分子動力学シミュレーション研究, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/16
  122. 坂井冬樹, 高田彰二: 分子動力学シミュレーションによるロドプシン活性(MetaII)状態の構造モデルとその活性過程の解析, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/16
  123. 堀直人, Wenfei Li, 高田彰二: RNA-タンパク質複合体の粗視化シミュレーションモデル: 全原子モデルに基づく導出, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/18
  124. 西原泰孝, 北尾彰朗, 細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB 複合体の構造モデリング, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/18
  125. 山守優, 北尾彰朗: ロボット工学の手法を用いたタンパク質シミュレーション, 第10回日本タンパク質科学学会年会, 北海道, 2010/6/18
  126. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Free-Energy Analysis of the Hydration Effect on Cytochrome *c*", 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics, Ibaraki, 2010/8/3
  127. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy analysis of hydration effect on structural stability of cytochrome *c*", 48<sup>th</sup> Biophysical Society of Japan, Miyagi, 2010/9/20-22
  128. Ryo Kanada and Shoji Takada, "Kinesin internal tension for the coordinated walk estimated by all-atom MD simulation", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  129. Hiroo Kenzaki, Wenfei Li and Shoji Takada, "Coarse-grained simulation of protein-DNA complex: mechanical unzipping of nucleosome", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  130. Masumi Takayama, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "Nucleosome unwrapping dynamic studied by coarse-grained molecular simulations", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  131. Naoto Hori, Wenfei Li and Shoji Takada, "Coarse-grained model of RNA-protein complexes based on all-atom simulations", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  132. Tsuyoshi Terakawa and Shoji Takada, "Molecular Dynamics Simulation Study of p53 Intrinsically Disordered N Terminal Domain", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/20
  133. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "Functionally rotating mechanism of a multidrug transporter studied", 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/21
  134. 若井信彦, 森田貴己, 北尾彰朗: 分子動力学シミュレーションによる高圧における深海魚の $\alpha$ アクチンの構造変化の解析, 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/21
  135. Raghunadha Reddy Burri, 北尾彰朗: Docking study to investigate the complex between p53 domains and Azurin, 第48回2010年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/22

- 136.原田隆平, 北尾彰朗: Multi-scale free energy calculation method with the combination of coarse-grained and all-atom models, 第 48 回 2010 年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/22
- 137.西原泰孝, 北尾彰朗: 細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB 複合体の分子モデリング, 第 48 回 2010 年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/22
- 138.Fuyuki Sakai and Shoji Takada, “Modeling Rhodopsin active conformation (Meta II) by molecular dynamics simulations”, 第 48 回 2010 年度日本生物物理学会年会, 宮城, 2010/9/22
- 139.林一広, 松林伸幸, Jiang Changsheng, 吉村智之, 椿一典, 川端猛夫: 異常な軸性不斉安定性を持つ水素結合性ビナフチル型分子のラセミ化挙動, 第 40 回複素環化学討論会, 宮城, 2010/10/14
- 140.出口博史, 窪田善之, 古川博敏, 八木靖幸, 三谷育子, 今井義博, 辰巳雅彦, 山崎紀子, 亘紀子, 平田琢也, 松林伸幸, 亀田恭男: 二酸化炭素を吸収したアミン水溶液の X 線解析, 第 2 回 SPring-8 合同コンファレンス, 東京, 2010/11/4
- 141.福岡万佑子: 既存薬剤のインフルエンザ治療薬効果, 第 58 回日本ウィルス学会学術集会, 徳島, 2010/11/8
- 142.鎌足雄司: プリオンタンパク質への結合様式による抗プリオン化合物の分類と作用機構の解明, 第 49 回 NMR 討論会, 東京, 2010/11/15
- 143.木村浩, 中原勝, 松林伸幸: グルコースの水熱反応の機構と速度論解析, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
- 144.窪田善之, 狩野康人, 桜庭俊, 古川博敏, 松林伸幸: 分子動力学計算による 2-アミノエタノール(MEA)水溶液の微視的解析, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
- 145.辻野康夫, 松林伸幸, 中原勝: アニソールの超臨界水反応および熱分解反応に関する NMR による研究, 第 33 回溶液化学シンポジウム, 京都, 2010/11/16
- 146.窪田善之, 狩野康人, 桜庭俊, 古川博敏, 松林伸幸: 2-アミノエタノール(MEA)水溶液の分子動力学解析, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2010/11/24
- 147.桜庭俊, 松林伸幸: 独立部分空間分析による Biotin Carboxylase の解析, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2010/11/25
- 148.川上智教, 茂本勇, 松林伸幸: 分子動力学計算による高分子電解質ゲルの物質透過性の研究, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2010/11/25
- 149.原田隆平, 北尾彰朗: マルチスケールシミュレーションで探る生体分子の自由エネルギー地形, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2010/11/25
- 150.原田隆平, 北尾彰朗: Free energy landscape analysis of biomolecules by massive parallel multi-scale simulation, 第 4 回国際公開シンポジウム新学術領域研究「揺らぎが機能を決める生命分子の科学」, 滋賀, 2010/12/1
- 151.村上陽平, 高田彰二: ミトコンドリア依存アポトーシスシグナル伝達系の数理モデル化とその応答, 第 33 回 2010 年度日本分子生物学会年会, 兵庫, 2010/12/7-10
- 152.原田隆平, 北尾彰朗: 超並列マルチスケールシミュレーションで探る生体分子の自由エネルギー地形, 物性研・CMSI・次世代ナノ情報合同研究会「計算物質科学の課題と展望」, 千葉, 2011/1/5
- 153.二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: ウィルス T4 ファージ先端タンパク質 gp5 の膜貫通シミュレーション, 物性研・CMSI・次世代ナノ情報合同研究会「計算物質科学の課題と展望」, 千葉, 2011/1/6
- 154.川上智教, 茂本勇, 松林伸幸: 分子動力学計算による高分子電解質ゲルの物質透過性の研究, 物性研・CMSI・次世代ナノ情報合同研究会「計算物質科学の課題と展望」, 千葉, 2011/1/6
- 155.高山真澄, 検崎博生, 高田彰二: CafeMol を用いた粗視化シミュレーションによるヌクレオ

- ソームの動的構造解析, 第 3 回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
156. 金田亮, 牧野司, 富重道雄, 高田彰二: Kinesin internal tension for the coordinated walk estimated by all-atom MD simulation, 第 3 回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
157. 検崎博生, 高田彰二: タンパク質-DNA 複合体の粗視化シミュレーション: スクレオソームの力学的なアンジッピング, 第 3 回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
158. 川上智教, 茂本勇, 松林伸幸: 自由エネルギー計算を活用した高分子電解質の物質透過性の研究, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
159. 竹村和浩, 末次志郎, 北尾彰朗: I-BAR ドメインの膜結合ダイナミクス, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
160. 原田隆平, 北尾彰朗: 超並列マルチスケールシミュレーションで探る生体分子の自由エネルギー地形, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/22
161. Acep PURQON, 松林伸幸: Free-Energy Analysis of Protein-Membrane Interaction: Preferred Configuration of Transmembrane Protein and Roles of Lipid and Water, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/23
162. 狩野康人, 松林伸幸: cytochrome c の構造変化に対するエネルギー解析, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/23
163. 桜庭俊, 松林伸幸, 城地保昌, 北尾彰朗: 独立部分空間分析を用いたタンパク質運動の解析, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/23
164. 窪田善之, 古川博敏, 狩野康人, 桜庭俊, 松林伸幸: 2-アミノエタノール (MEA) 水溶液の分子動力的解析, 文部科学省「最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用」プロジェクト-次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発-第 5 回公開シンポジウム, 兵庫, 2011/2/23
165. Ryo Kanada, Tsukasa Makino, Michio Tomishigei and Shoji Takada, “KINESIN INTERNAL TENSION FOR THE COORDINATED WALK ESTIMATED BY ALL-ATOM MD SIMULATION”, Biophysical Society 55<sup>th</sup> Annual Meeting, Baltimore/MD/USA, 2011/3/6
166. Hiroo Kenzaki, Nobuyasu Koga, Shinji Fujiwara, Naoto Hori, Ryo Kanada, Kei-ichi Okazaki, Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, “COARSE-GRAINED SIMULATION OF PROTEIN-DNA COMPLEX: MECHANICAL UNZIPPING OF NUCLEOSOME”, Biophysical Society 55<sup>th</sup> Annual Meeting, Baltimore/MD/USA, 2011/3/5-9
167. Xin-Qiu Yao, Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, “FUNCTIONALLY ROTATING MECHANISM OF A MULTIDRUG TRANSPORTER STUDIED BY COARSE-GRAINED SIMULATION: EXPLORING THE BINDING PATHWAYS OF DRUGS”, Biophysical Society 55<sup>th</sup> Annual Meeting, Baltimore/MD/USA, 2011/3/5-9
168. 若井信彦, 竹村和浩, 森田貴己, 北尾彰朗: 高圧下における  $\alpha$  アクチン構造安定性の

- 理論的解析, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/7
169. 堀直人, 高田彰二: 翻訳中のリボソーム複合体と tRNA のダイナミクス-粗視化分子シミュレーション-, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/7
170. 西原泰孝, 北尾彰朗: 細菌べん毛モーター固定子 MotA/MotB 複合体の分子モデリング, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/8
171. 竹村和浩, Hao Guo, 桜庭俊, 松林伸幸, 北尾彰朗: 溶媒和自由エネルギーを用いたタンパク質-タンパク質ドッキング複合体の評価, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/8
172. 原田隆平, 北尾彰朗: 超並列マルチスケールシミュレーション MSFEL で探る生体分子の自由エネルギー地形, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/8
173. 寺川剛, 高田彰二: "On application of multi-scale ensemble modeling method to tumor suppressor p53 quaternary structure", 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/7-9
174. 坂井冬樹, 高田彰二: ロドプシン活性過程におけるレチナールの反転, 第 11 回日本タンパク質科学学会年会, 大阪, 2011/6/9
175. Naoto Hori and Shoji Takada, "Ribosome and tRNA Dynamics during Elongation Studied by Coarse-Grained Molecular Simulations", 第 16 回国際 RNA ミーティング(RNA2011), Kyoto, 2011/6/14-18
176. Sayaka Motoyoshi, Takeshi Ishikawa, Kenji Yamagishi, Kazuo Kuwata and Hiroaki Tokiwa, "All-Electronic Calculations(AEC)-Docking Procedure Based on the FMO-ONIOM Method", Ninth Triennial Congress of the WORLD ASSOCIATION OF THEORETICAL AND COMPUTATIONAL CHEMISTS 2011, Auditorio de Galicia, 2011/7/17-22
177. 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: ウィルス T4 フェージの膜貫通メカニズム, 計算分子科学研究拠点第 2 回研究会, 兵庫, 2011/8/12
178. 松林伸幸, 篠田渉, Acep PURQON, 狩野康人, 桜庭俊, 涂楷旻: 均一および不均一混合溶媒効果の自由エネルギー解析, 計算分子科学研究拠点第 2 回研究会, 兵庫, 2011/8/12
179. Hiroo Kenzaki and Shoji Takada, "Coarse-grained simulation of protein-DNA complex: mechanical unzipping of nucleosome", The 2nd international symposium on "Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials" (MSBSM 2011), Kyoto, 2011/9/11
180. Naoto Hori and Shoji Takada, "Coarse-grained model of RNA-protein complexes derived by multiscale simulation method", The 2nd international symposium on "Multi-scale Simulations of Biological and Soft Materials" (MSBSM 2011), Kyoto, 2011/9/11
181. 福岡万佑子: DISCOVERY OF ANTI-INFLUENZA VIRUS COMPOUNDS FROM MEDICINES ON THE MARKET, 第 59 回日本ウィルス学会学術集会, 北海道, 2011/9/11-16
182. 岡本拓也, 小谷野哲之, 石川岳志, 桑田一夫, 長岡正隆: FMO-QM/MM 分子動力学シミュレーションに向けた AMBER-PAICS インターフェイスの開発, 第 5 回分子科学討論会, 北海道, 2011/9/22
183. 金田亮, 高田彰二: 全原子シミュレーションによるキネシン-微小管間の界面構造のリファインメント, バイオスーパーコンピューティングサマースクール 2011, 淡路, 2011/9/26
184. 検崎博生, 高田彰二: スクレオソームのアンジッピングシミュレーション, バイオスーパーコンピューティングサマースクール 2011, 淡路, 2011/9/26
185. Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, "Drug translocation and allosteric coupling in a multidrug transporter studied by molecular simulations", China National Convention Center, Beijing, China, 2011/10/30-11/3

- 186.木村浩, 中原勝, 松林伸幸: In situ NMR を用いたグルコース水熱反応の機構および速度論的解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
- 187.塗楷旻, 狩野康人, 櫻庭俊, 松林伸幸: アミノ酸アナログに対する尿素およびそのアルキル化物の共溶媒効果の自由エネルギー解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
- 188.松尾勇志, 新谷恵, 松林伸幸: 脂質膜中に取り込まれたナフタレン誘導体の溶液 <sup>1</sup>H-NMR 測定, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
- 189.窪田善之, 櫻庭俊, 狩野康人, 古川博敏, 松林伸幸: 自由エネルギー表示法による 2-アミノエタノール (MEA) 水溶液中での CO<sub>2</sub> の反応性の解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
- 190.古川博敏, 窪田善之, 狩野康人, 櫻庭俊, 松林伸幸: 分子動力学計算によるアルコールアミン水溶液の解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/16
- 191.都築誠二, 篠田渉, 藤井健太, 竹内宗孝, 牧野貴至, 金久保光央, 亀田恭男, 松林伸幸, 梅林泰宏: イオン液体を構成するカチオン、アニオンと二酸化炭素の相互作用: ab initio 分子軌道法による解析, 第 34 回溶液化学シンポジウム, 愛知, 2011/11/17
- 192.塗楷旻, 狩野康人, 櫻庭俊, 松林伸幸: 全原子分子シミュレーションによる尿素およびその誘導体とアミノ酸アナログの相互作用の自由エネルギー解析, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/5-7
- 193.浴本亨, 松林伸幸: F1 モータータンパク質の水和自由エネルギー解析, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/6
- 194.窪田善之, 櫻庭俊, 狩野康人, 古川博敏, 松林伸幸: 2-アミノエタノール水溶液中でのカーバメート生成反応の分子動力学解析, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/6
- 195.古川博敏, 窪田善之, 狩野康人, 櫻庭俊, 松林伸幸: CO<sub>2</sub> 化学吸収液の分子動力学計算による解析, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/6
- 196.川上智教, 北畑雅弘, 茂本勇, 松林伸幸: 自由エネルギー計算による機能性分離膜の物質透過性の研究, 第 25 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2011/12/5
- 197.村上陽平, 高田彰二: Mathematical modeling of apoptosis-survival signal transduction pathway and its response of cell population, 第 34 回日本分子生物学会年会, 神奈川, 2011/12/13-16
198. Naoto Hori and Shoji Takada, "Fluctuations of Transfer RNAs in the Ribosome Cavity Studied by Coarse-Grained Simulations, 揺らぎと生体機能・第 5 回公開シンポジウム, 奈良, 2012/1/7
- 199.竹村和浩, 北尾彰朗: Water Model Tuning toward Better Reproduction of Rotational Diffusion and NMR Spectral Density, 揺らぎと生体機能・第 5 回公開シンポジウム, 奈良, 2012/1/8
200. Tsuyoshi Terakawa and Shoji Takada, "Transcription Factor p53 Searching Dynamics on DNA Studied by Coarse-Grained Simulation, 揺らぎと生体機能・第 5 回公開シンポジウム, 奈良, 2012/1/8
201. 桑田一夫: プリオンタンパク質のコンフォーメーション・スイッチ, 新学術領域研究「天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現」第 2 回公開シンポジウム, 大阪, 2012/1/24
202. 山口圭一, 桑田一夫: プリオンタンパク質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの定量, 新学術領域研究「天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現」第 2 回公開シンポジウム, 大阪, 2012/1/24
203. 竹村和浩, 北尾彰朗: ウィルス T4 ゲノムパッケージングモーターの分子ダイナミクス, 第 2 回計算物質科学イニシアティブ (CMSI) 研究会, 宮城, 2012/1/30
204. Nobuyuki Matubayasi, "Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective", The International Conference on Statistical Mechanics of

- Liquids: From Water to Biomolecules, Aichi/Japan, 2012/2/13-14
205. Naoto Hori and Shoji Takada, "A Coarse-Grained Simulation Study of Ribosome and tRNA Dynamics during Translocation", Biophysical Society 56th Annual Meeting, San Diego, California, 2012/2/26
  206. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, "Free-energy analysis of urea effect on protein", The 2nd AICS (Advanced Institute for Computational Science) International Symposium, Hyogo/Japan, 2012/3/1-2
  207. 竹村和浩, 北尾彰朗: ウィルス T4 ゲノムパッケージングモーターの分子ダイナミクス, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  208. 二島渉, 金丸周司, 有坂文雄, 北尾彰朗: 大規模分子動力学によるウィルス感染初期過程シミュレーション, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  209. 金田亮, 牧野司, 富重道雄, 高田彰二: 全原子計算によるキネシン-微小管間の界面構造のリファインメント, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  210. 榎崎博生, 高田彰二: 生体分子粗視化シミュレータ CafeMol の開発と応用, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  211. Xin-Qiu Yao and Shoji Takada, "Drug uptake in a multidrug transporter studied by coarse-grained simulations, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  212. 狩野康人, 松林伸幸: アミノ酸アナログ及び cytochrome c に対する尿素効果の自由エネルギー解析, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」プロジェクト 次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  213. 櫻庭俊, 松林伸幸: エネルギー分布関数を用いた自由エネルギーの厳密計算, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  214. 浴本亨, 松林伸幸: F1 モータータンパク質  $\beta$  サブユニットの水和自由エネルギー計算と解析, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  215. 窪田善之, 古川博敏, 櫻庭俊, 狩野康人, 松林伸幸: 2-アミノエタノール(MEA)水溶液のカーバメート生成反応の自由エネルギー計算, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  216. 古川博敏, 窪田善之, 狩野康人, 櫻庭俊, 松林伸幸: 分子動力学計算による CO<sub>2</sub> 化学吸収液の解析, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合) (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライフ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
  217. 川上智教, 茂本勇, 松林伸幸: 自由エネルギー計算を活用した高分子電解質の物質透過性の研究, 第 5 回次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ナノ統合)



- (※2) 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発(ライブ) 公開シンポジウム, 兵庫, 2012/3/6
218. 堀直人, 高田彰二: 粗視化分子動力学計算によるリボソームにおける翻訳伸長機構の研究, 第1回 RIBOSOME MEETING, 広島, 2012/3/15-16
219. O.Marsalek, P. Jungwirth, and N. Matubayasi, “Dynamics of the Hydration Shell: Spatially Decomposed Time Correlation Approach”, NAIS Centre Workshop: State-of-the-Art Algorithms for Molecular Dynamics, Edinburgh/UK, 2012/5/2
220. 久保田陽二, 吉森明, 松林伸幸, 鈴木誠, 秋山良, “単純溶質周りの水の誘電緩和のシミュレーション”, アジア連携分子研研究会「溶液・ソフトマターの新局面: 実験及び理論研究手法の開拓と新規物性探索への展開」, 岡崎, 2012/6/1
221. 竹村和浩, 北尾彰朗, “ウィルスT4ゲノムパッケージングモーターの分子ダイナミクス”, 京コンピュータ・シンポジウム 2012, 兵庫県神戸市/神戸大学総合研究拠点コンベンションホール, 2012/6/14
222. 若井信彦, 竹村和浩, 森田貴己, 北尾彰朗, “高圧下における  $\alpha$  アクチン構造安定性の理論的解析(Theoretical Analysis of alpha-Actin Stability at High Pressure)”, 第12回日本蛋白質科学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋国際会議場, 2012/6/20
223. 西原泰孝, 北尾彰朗, “細菌べん毛モーター固定子複合体MotA/Bチャンネルの選択的透過メカニズム(Mechanism of selective permeation through the channel of the stator complex MotA/B in the flagellar motor)”, 第12回日本蛋白質科学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋国際会議場, 2012/6/21
224. 田村浩之, 千葉峻太郎, 櫻庭俊, 松林伸幸, 櫻井実, “ER 法によるハロロドプシンの塩素イオン取り込み機構の解明”, 第12回日本タンパク質科学会年会, 名古屋, 2012/6/22
225. 竹村和浩, 北尾彰朗, “ウィルスT4ゲノムパッケージングモーターの分子ダイナミクス(Molecular Dynamics of Virus T4 Genome Packaging Motor)”, 第12回日本蛋白質科学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋国際会議場, 2012/6/22
226. 大森聡, 北尾彰朗, “CyClus: 蛋白質剛体ドッキング予測構造の高速クラスタリングとリランキング(CyClus: Fast clustering and reranking method for protein rigid-body docking prediction)”, 第12回日本蛋白質科学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋国際会議場, 2012/6/22
227. 西原泰孝, 北尾彰朗, “細菌べん毛モーター固定子複合体 MotA/B チャンネルの選択的透過メカニズム”, 第12回東京大学生命科学シンポジウム, 東京都文京区/東京大学山上会館, 2012/6/30
228. Yuji O. Kamatari, Yosuke Hayano, Keiichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Kazuo Kuwata, “Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein”, The 26th Annual Symposium, San Diego, USA, 2012/8/5-8
229. Nobuyuki Matubayasi, “Att-atom analysis of solvation effect with the energy-representation theory”, Gordon Research Conference on Water & Aqueous Solutions, Holderness/NH/USA, 2012/8/12-17
230. 竹村和浩, 北尾彰朗, “蛋白質の回転拡散に与える水モデルの影響および水モデルのチューニングによる NMR スペクトル密度の再現”, 新学術合同交際シンポジウム「ゆらぎと水—生命のエネルギーと機能の分子機構を探る」, 大阪府大阪市/大阪ガーデンパレス, 2012/9/14
231. 若井信彦, 竹村和浩, 森田貴己, 北尾彰朗, “高圧下における  $\alpha$  アクチン構造安定性の理論的解析”, 第50回日本生物物理学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋大学東山キャンパス, 2012/9/22
232. 山守優, 竹村和浩, 北尾彰朗, “Molecular Dynamics Simulation of Protein Using Robot

- Dynamics Algorithm”, 第 50 回日本生物物理学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋大学東山キャンパス, 2012/9/22
233. Yuko Ito, Takashi Yoshidome, Nobuyuki Matubayasi, Masahiro Kinoshita, Mitsunori Ikeguchi, “Molecular Dynamics Simulation on Structural Characteristics of Yeast F1-ATPase before and after 16-degree Rotation of Gamma Subunit”, 第 50 回日本生物物理学会, 愛知, 2012/9/22-24
234. Hiroyuki Tamura, Shuntaro Chiba, Shun Sakuraba, Nobuyuki Matubayasi, Minoru Sakurai, “The chloride ion uptake mechanism in pharaonis halorhodopsin as studied by the energy representation method”, 第 50 回日本生物物理学会, 愛知, 2012/9/22-24
235. 竹村和浩, 北尾彰朗, “T4 ゲノムパッケージングモーターの分子ダイナミクス”, 第 50 回日本生物物理学会年会, 愛知県名古屋市/名古屋大学東山キャンパス, 2012/9/23
236. Hiromi Kuwata, Hiroyoshi Soga, Maki Shirasaka, Yukiko Komai, Kazuo Kuwata, “HOME CARE OF CHILDREN WITH FOP (FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA)”, The 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS), Istanbul, Turkey, 2012/10/6-9
237. 若井信彦, 竹村和浩, 森田貴巳, 北尾彰朗, “Theoretical analysis of  $\alpha$ -actin stability at high pressure”, 7th ICPBB(HPBB2012), 滋賀県大津市/ピアザ淡海(滋賀県立県民交流センター), 2012/11/1
238. 新谷恵, 松林伸幸: 溶液 1H-NMR による長鎖と短鎖のリン脂質混合系の形状解析, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
239. 窪田善之, 古川博敏, 松林伸幸: ピペラジン水溶液中でのカーバメート生成反応の自由エネルギー計算, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
240. 古川博敏, 窪田善之, 松林伸幸: アルカノールアミン水溶液に対する二酸化炭素のヘンリー定数と拡散係数, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
241. 川上智教, 北畑雅弘, 茂本勇, 松林伸幸: 自由エネルギー計算による高分子材料の物質透過性の研究, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
242. 八坂能郎, 中原勝, 松林伸幸, 若井千尋, 竹林詩織, 伊吹和康, 上野正勝: イオン液体に溶解した水のプロトン NMR 化学シフト, 第 35 回溶液化学シンポジウム, 東京, 2012/11/12-14
243. 山守優, 北尾彰朗, “MUSTERMD: Temperature Accelerated MD と Replica 交換法を用いた Multi Scale サンプリング手法の開発”, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 福岡県福岡市/九州大学西新プラザ, 2012/11/26
244. 浴本亨, 松林伸幸: F1 モータータンパク質  $\beta$  サブユニットの全原子水和自由エネルギー解析, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 福岡, 2012/11/26-28
245. 窪田善之, 古川博敏, 松林伸幸: ピペラジンのカーバメート生成反応の標準自由エネルギー計算, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 福岡, 2012/11/26-28
246. 古川博敏, 窪田之, 松林伸幸: アルカノールアミン水溶液の CO<sub>2</sub> 反応速度推算法の分子動力学シミュレーションによる検討, 第 26 回分子シミュレーション討論会, 福岡, 2012/11/26-28
247. 竹村和浩, 北尾彰朗, “蛋白質の回転拡散に与える水モデルの影響および水モデルのチューニングによる NMR スペクトル密度の再現”, 新学術領域研究「揺らぎと生体機能」第 6 回公開シンポジウム, 京都府京都市/京都テルサ, 2012/12/5
248. 水口朋子, 松林伸幸: 膜タンパク質のフリップ・フロップ運動の自由エネルギー解析, HPCI 戦略プログラム 分野 2「新物質・エネルギー創成」第 3 回計算物質科学イニシアティブ (CMSI) 研究会, 愛知, 2012/12/3-5
249. 松林伸幸: 多元溶液系におけるイオン会合と輸送ダイナミクスの全原子解析, 触媒・電池元素戦略研究拠点 第 2 回電池検討会, 京都, 2013/2/12
250. Yasuhito Karino and Nobuyuki Matubayasi, “Free-Energy Analysis of

- Cosolvent Effect on Protein Structure”, Symposium on Hydration and ATP Energy 2013, Miyagi, 2013/3/6-8
251. Toru Ekimoto, Nobuyuki Matubayasi, and Mitsunori Ikeguchi, “All-Atom Hydration Analysis of the  $\beta$  subunit in F1-ATPase”, Symposium on Hydration and ATP Energy 2013, Miyagi, 2013/3/6-8
252. 松林伸幸: ermod を用いたソフト分子集団系の自由エネルギー計算, 文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」「グランドチャレンジ・アプリケーションの研究開発」公開シンポジウム, 東京, 2013/3/11
253. 境太希, 若井信彦, 松本洋太郎, 林寛敦, 石川稔, 杉田和幸, 北尾彰朗, 秋山徹, 橋本祐一, “グリオブラストーマ治療を目的とした sirtuin2 阻害剤の探索”, 日本薬学会第 133 年会, 神奈川県横浜市/パシフィコ横浜, 2013/3/27-30
254. 木村力, 武藤淳二, 浅見賢司, 村井利昭, 桑田一夫: 抗プリオン化合物 GJP14 の類縁体合成と活性評価, 日本薬学会第 132 年会, 北海道大学, 北海道, 2013/3/28-31

#### (4) 知財出願

- ① 国内出願 (0 件)
- ② 海外出願 (0 件)
- ③ その他の知的財産権  
なし

#### (5) 受賞・報道等

- ① 受賞
  1. 桑田一夫, 第六回杉田玄白賞 奨励賞, (2007/10/25).
  2. 松林伸幸, 溶液化学研究会学術賞, (2007/11/24).
  3. 桑田一夫, マジックバレット賞 Paul Ehrlich ノーベル賞 100 周年記念国際会議, (2008/10).
  4. 松林伸幸, 分子シミュレーション研究会学術賞および能勢賞, (2008/11/19).
  5. 桜庭俊(北尾グループ), 先進的計算基盤システムシンポジウム 2009 併設企画 Cell Challenge 2009 規定課題部門 第一位, (2009/5/28).
  6. 桜庭俊(北尾グループ), 第 23 回分子シミュレーション討論会 学生優秀発表賞, (2009/12/1).
  7. 原田隆平(北尾グループ), 第 24 回分子シミュレーション討論会 学生優秀発表賞, (2010/11/25).
  8. 吉田健(松林グループ), 2011 年度日本高圧力学会奨励賞, (2011/9/26).
  9. 松尾勇志(松林グループ), 第 34 回溶液化学シンポジウムポスター賞, (2011/11/16).
  10. 木村浩(松林グループ), 第 34 回溶液化学シンポジウムポスター賞, (2011/11/16).
  11. 新谷恵(松林グループ), 膜シンポジウム 2011 学生賞, (2011/11/21).
  12. 寺川剛(高田グループ), 第 12 回日本タンパク質科学会 ポスター賞, (2012/6/21).
  13. 西原泰孝(北尾グループ), 第 12 回東京大学生命科学シンポジウム ポスター賞, (2012/6/30).
  14. 山守優(北尾グループ), 第 26 回分子シミュレーション討論会 学生優秀発表賞, (2012/11/25).

#### ② マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 桑田一夫, ヤコブ病 治療薬へ前進: 日本経済新聞夕刊(2007/7/3).
2. 桑田一夫, 異常プリオン抑制物質: 中日新聞夕刊(2007/7/3).
3. 桑田一夫, プリオン異常か防ぐ物質発見: 朝日新聞夕刊(2007/7/3).
4. 桑田一夫, 感染性プリオンへの変化防止 BSE 治療に期待: 毎日新聞夕刊(2007/

7/3).

5. 桑田一夫, プリオン異常化抑制 ヤコブ病, BSE 治療に道: 岐阜新聞朝刊 (2007/7/4).
6. 桑田一夫, 感染性プリオンへの変化防ぐ物質: 毎日新聞朝刊 (2007/7/4).
7. 高田彰二, 京都新聞朝刊, 岡崎&高田 PNAS08 論文に関する報道 (2008/7/31).
8. 桑田一夫, 毎日新聞, 国際学会で受賞 (2008/10/16).
9. 桑田一夫, 岐阜新聞朝刊, 抗プリオン物質を開発, 国際学会賞を受賞 (2008/10/17).
10. 桑田一夫, 中日新聞朝刊, 国際学会の「マジックバレット賞」受賞, BSE 特効薬開発を研究 (2008/10/25).
11. 高田彰二, 京都新聞朝刊, 堀ら PNAS08 論文に関する報道 (2008/12/24 同じ内容が京都新聞オンライン、Yahoo ニュースにも掲載された).
12. 高田彰二, 京都新聞朝刊, 古賀ら PNAS09 論文に関する報道 (2009/10/18).
13. 高田彰二, 京都新聞朝刊, Yao ら Nature Communications 論文に関する報道 (2009/11/17).
14. 高田彰二, 日経産業新聞朝刊, Yao ら Nature Communications 論文に関する報道 (2009/11/17).
15. 高田彰二, 日刊工業新聞 2009 年 11 月 22 日号朝刊, Yao ら Nature Communications 論文に関する報道 (2009/11/22).
16. 高田彰二, 科学新聞朝刊, Yao ら Nature Communications 論文に関する報道 (2009/11/26).
17. 高田彰二, 京都新聞朝刊, Yao ら Nature Communications 論文に関する報道 (2010/11/17).
18. 桑田一夫, 中日新聞朝刊, 岐阜大 創薬へ新施設ー異常プリオン難病治療法を試験 (2013/1/18).
19. 桑田一夫, 岐阜新聞朝刊, 「ヤコブ病」新薬開発へー岐阜大に研究施設開設 (2013/1/24).
20. 桑田一夫, 岐阜新聞朝刊, 最新の研究成果紹介 難治性疾患克服 岐阜大でシンポ (2013/3/4).
21. 桑田一夫, NHK 岐阜放送局, 再生医療の最前線伝える講演会 (2013/3/3).

### ③その他

1. 北尾彰朗, Nishima ら J. Am. Chem. Soc. の論文に関して ACS News Service Weekly PressPac: August 17, 2011, Virus uses “Swiss Army Knife” protein to cause infection としてプレスリリースされた。

## (6)成果展開事例

### ①実用化に向けての展開

- 本 CREST で開発された自由エネルギー計算手法が、民間企業 3 社に技術移転され、それぞれ、化学工学分野、高分子分野、界面化学分野での理論設計が実施されている。
- JST「A-STEP」事業に採択され、現在実施中。課題名「フラグメント分子軌道法を中核とした量子計算創薬システムの開発」(H23~24、研究代表者:古賀良太)

### ②社会還元的な展開活動

開発した結合部位予測を可能にする主成分分析サーバーを公開し(サーバーは共同研究先のピッツバーグ大に設置、URL; [http://ignm.cccb.pitt.edu/oPCA\\_Online.htm](http://ignm.cccb.pitt.edu/oPCA_Online.htm))、解析ができるようにサービスしている。

- 開発した二面角遷移データベース(DTA)を公開し(URL; <http://dynamics.iam.u-tokyo.ac.jp/DTA/top.php>)、一般に情報提供している。

- 開発した二面角遷移サーバー (DTA app) を公開し (URL; <http://dynamics.iam.u-tokyo.ac.jp/DTAapp/>)、解析ができるようにサービスしている。
- モード間のカップリングを解析する独立部分空間解析の手法を開発し、そのプログラムを公開している (URL; <http://dynamics.iam.u-tokyo.ac.jp/ISA/sjade.html>)。
- 溶媒和・水和自由エネルギー計算プログラム ermod を開発し、プログラム、マニュアル、簡易テストデータを公開している (URL; <http://sourceforge.net/projects/ermmod>)。

## § 6 研究期間中の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2007年 12月5日～6日	第1回論理創薬研究会	岐阜大学医学部大会議室	30人	論理的創薬研究に関わる研究会
2009年 7月14日～ 16日	国際シンポジウム “International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function”	東京大学山上会館	63名	内外の第一線の研究者を招きタンパク質複合体形成と機能のメカニズム研究の最先端と現状の問題点を明らかにし、議論や研究ネットワークの開拓をおこなった。
2012年 11月9日	CREST ミニシンポジウム	東京大学伊藤国際学術研究センター	27名	Modeling, Simulation and Function of Biomolecular Assemblies

## § 7 結び

本研究課題の特徴は、原子レベルの詳細モデルシミュレーション法のエキスパート、粗視化シミュレーション法のエキスパート、溶液論・溶媒効果エキスパートと創薬のエキスパートという大きく異なった得意領域をもつ研究者が集合してチームが形成されている点にあった。単なるシミュレーションだけでなく、結合自由エネルギーの精度検証や結合実験・生物実験で実証がなされたことにある。チーム内で多数の密接な共同研究がなされ、個々のグループ単独では不可能な研究が実行されたことは特筆できる。当初の研究目標からみた達成度を考えると、タンパク質が複合体形成時に大きな構造変化をしない場合の複合体予測に関しては、期待していた以上により予測結果が得られるようになってきた。また、構造変化が少ない場合と比べて格段に難しい大きな構造変化を伴う複合体形成に関しても、全原子シミュレーションでも、粗視化・マルチスケールシミュレーションでもそれぞれ当初計画していたようなシミュレーション法が開発できた。具体的な応用例として、これまで難しかったフレキシブルなタンパク質複合体の作用機構の研究が p53 で初めて具体的に可能になったことも注目していただきたい成果である。

得られた成果の意義としては、シミュレーション法としても計算効率や精度の面で大きな成果があったことに加えて、研究の出口として創薬を目指して多数の標的タンパク質で研究が進展し、また化学シャペロンと動的アロステリック部位を用いる新しい創薬戦略が発見されたことが重要である。また、これらの成果は研究代表者が当初考えていたものをはるかに上回っている。

今後の研究の展開に関しては、研究課題の方向性を継続し、更に発展させていくことが重要であると考えている。特にバイオ系では、生物学的に重要だが立体構造が決定できなくてシミュレーションできない、実験でも立体構造決定できないというケースが多くあり、複合体を予測しその作用を明らかにしてほしいというシミュレーションの需要は今後も増え続けるだろうと予測される。本研究課題の後半で取り組んだ、タンパク質が大きな flexibility を持つ場合の問題は、バイオ分野全体の大きな問題であり、これからも継続し更に発展させるべきものである。既に、この研究で開発したシミュレーション法を応用して多くの共同研究が始まっており、更に多くの共同研究が広がっていくと期待できる。

研究代表者としてのプロジェクト運営についても、各グループの代表者から積極的な意見の交換や協力があつたことから、予想以上に順調であった。密接な共同研究を遂行するため、計6回の



チームミーティングのほか個別の研究打ち合わせや学会の機会を利用した打ち合わせ、E-mail、電話、スカイプなども利用して密接な連携を取った。実際の計算を共同で実行することと予算を効率的に用いるために、本研究で北尾グループが導入した PC クラスタを他のグループもアクセスできるようにした。これによりグループ間の情報共有やグループが連携した多段階のシミュレーションがスムーズに進んだ。また、水和効果の解析では、松林グループが開発した自由エネルギー計算ソフト ermod が、大きな役割を果たした。ソフト使用者間で、小規模ユーザーフォーラムを立ち上げ、情報共有の円滑化を図った。

本研究は、それぞれ異なる得意分野をもつ 4 つのグループが結集することで初めて本格的に可能になったものであり、他のプロジェクトでは同じような研究課題の実行は不可能であった。研究代表者として、本課題を CREST に採択していただいたことに深く感謝している。今後も本研究課題で培った共同研究はいろいろな形をとって更に大きく発展していくと期待している。

北尾チームの集合写真(2009年)



国際シンポジウム “International Symposium on Multi-Scale Dynamics of Protein Complex Formation and Function” の講演者の集合写真(2009年7月14～16日)

