6-4 理論・計算分子科学研究領域

理論分子科学第一研究部門

齊 藤 真 司 (教授) (2005 年 10 月 1 日着任)

甲田 信一 (助教)

TANG, Zhiye (助教)

ZHU, Zhe (大学院生)

千葉 史朱香 (事務支援員)

A-1) 専門領域：物理化学，理論化学

A-2) 研究課題：

- a) 生体機能ダイナミクスの理論研究：天然光合成系における効率的励起エネルギー移動
- b) 凝縮系ダイナミクスの理論研究：顕著な構造変化を伴わない過冷却液体の運動の遅延化
- c) 凝縮系ダイナミクスの理論研究：揺らぐ環境下での反応・拡散過程

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体機能ダイナミクスに関する研究として，高等植物の光化学系 II の光捕集アンテナ複合体 LHCII における励起エネルギー移動 (EET) の解析を進めている。LHCII 中の EET の解明には，クロロフィル (Chl) 分子の励起エネルギーやその揺らぎ (スペクトル密度) の知見が不可欠である。最近，我々は TDDFT 計算におけるパラメータの調整を行い，異なる誘電率をもつ複数の溶液中での Chl 分子の励起エネルギーを適切に記述することに成功した。さらに，これらの適切な電子状態計算の結果を再現する分子動力学 (MD) 計算における Chl 分子のパラメータの開発にも成功した。これらの成果をもとに，膜中に存在する LHCII の長時間の MD 計算を実施し，吸収スペクトルなどの実験結果を再現できることを確認した。さらに，LHCII 内の異なる環境下にある Chl 分子の励起エネルギーレベルや揺らぎの分子機構が明らかになってきた。
- b) 凝縮系ダイナミクスに関する研究として，温度低下による過冷却液体のダイナミクスの遅延化の分子起源の解明に取り組んでいる。過冷却液体状態は，構造的には通常の液体状態と類似しているが，ダイナミクスに関しては，液体状態のものに比べ遅くなっていくという特徴をもつ。液体から結晶への変化のような顕著な構造変化を伴わない過冷却液体の運動の遅延化の機構解明は，凝縮系物理学における長年の課題の一つである。我々は，反応速度論において提案された「動的乱れ」の概念に基づき，過冷却水における運動の遅延化における分子機構を明らかにした。
- c) 凝縮系ダイナミクスに関する研究として，我々は，反応・拡散過程に関する課題にも取り組んでいる。その研究の一つとして，揺らぎが引き起こす「異常」質量依存拡散現象について解析を進めている。軽水と重水はそれらの質量や化学的・熱力学的性質が類似しているため，同位体水を分離することは極めて困難である。しかし，最近，北川らにより開発された多孔質配位高分子 (PCP) を用いることにより，従来にない高効率で同位体水の分離が可能であることが実験的に明らかにされた。同位体水の分離機構として，PCP 内の配位子の構造揺らぎが考えられている。

しかし、その理論的な裏付けは未だ明らかにされていない。そこで我々は、実験系を単純化した理論モデルを構築し、
‘異常’質量依存の拡散現象の機構解明に取り組んでいる。

B-1) 学術論文

S.-I. KODA and S. SAITO, “Locating Transition States by a Variational Minimum Energy Path Search with an Energy-Derivative-Free Objective Function,” *J. Chem. Theory Comput.* **20(7)**, 2798–2811 (2024). DOI: 10.1021/acs.jctc.3c01246
J. ONO, Y. MATSUMURA, T. MORI and S. SAITO, “Conformational Dynamics in Proteins: Entangled Slow Fluctuations and Nonequilibrium Reaction Events,” *J. Phys. Chem. B* **128(1)**, 20–32 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpcc.3c05307
T. INAGAKI, M. HATANAKA and S. SAITO, “Anisotropic and Finite Effects on Intermolecular Vibration and Relaxation Dynamics: Low-Frequency Raman Spectroscopy of Water Film and Droplet on Graphene by Molecular Dynamics Simulations,” *J. Phys. Chem. B* **127(26)**, 5869–5880 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpcc.3c02109

B-4) 招待講演

S. SAITO, “Unraveling collective orientation relaxation in aqueous solution: Effects of ion and finite-size,” Asian Research Network for Terahertz Molecular Science, Kobe (Japan), March 2024.
S. SAITO, “Uncovering the secrets of water: Hidden structures and dynamics,” Theoretical Chemistry Symposium, Chennai (India), December 2023.
S. SAITO, “Structural change dynamics in molecular systems,” Structure and Dynamics of Chemical and Biomolecular Systems, Kanpur (India), October 2023.
S. SAITO, “Structural change dynamics in molecular systems,” Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC) 2023, Sapporo (Japan), September 2023.
S. SAITO, “Conformational Dynamics of Biomolecules Revealed by Molecular Simulations,” 11th International Conference on Biological Physics (ICBP) 2023, Seoul (Korea), August 2023.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

分子科学会運営委員 (2022–2024).

日中韓理論化学ワークショップ幹事 (2013–).

学会の組織委員等

Time-Resolved Vibrational Spectroscopy (TRCS2025) 組織委員 (2022–2025).

学会誌編集委員

日本化学会速報誌編集委員会委員 (2023–).

その他

森野基金 運営委員会委員 (2020–).

計算物質科学協議会 運営委員会委員 (2020–).

B-8) 大学等での講義, 客員

Indian Institute of Technology Kanpur, 客員教授, 2020年4月–2025年3月.

神戸大学, 非常勤講師, 2024年1月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(A), 「高等植物の光捕集アンテナタンパク質における効率的励起エネルギー移動の理論研究」, 齊藤真司 (2021年度–2025年度).

科研費挑戦的研究(開拓), 「凝縮系反応・構造力学における動的乱れの解明に向けた理論・計算手法の開拓」, 齊藤真司 (2023年度–2026年度).

科研費若手研究, 「シアノバクテリア時計タンパク質振動子の出力分子機構の理論的解明」, 甲田信一 (2022年度–2024年度).

C) 研究活動の課題と展望

我々は, 生体分子系の機能および凝縮系のダイナミクスに関する理論研究を進めている。これらの研究に関する展望は, 以下の通りである。

生体分子機能に関するダイナミクスに関しては, 高等植物のLHCIIにおける励起エネルギー移動の分子機構の解明をさらに進める。励起エネルギー移動の分子論的解明には, LHCII系の個々のChl分子の適切な電子状態とダイナミクスの記述が不可欠である。我々は, これらの物理量を適切に記述する方法論の開発に成功し, 膜中に存在するLHCIIにおける励起エネルギー移動ダイナミクスの解析を可能にした。今後, LHCII内の不均一な環境下でのChl分子の励起ダイナミクスを解析し, LHCIIにおける効率的なEETダイナミクスを分子レベルで解明することを目指す。これまでに我々は, 緑色硫黄細菌のFMOタンパク質における励起エネルギー移動を解析し, 各色素分子のエネルギー揺らぎがFMOタンパク質中の効率的な励起エネルギー移動に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。そこで, LHCIIにおける励起エネルギー移動の解析を進め, LHCIIとFMOタンパク質の励起エネルギー移動を比較することにより, 天然光合成系における励起エネルギー移動の理解を深めていく。さらに, バクテリアと高等植物の異なる進化段階における励起エネルギー移動の普遍性や特異性を明らかにしたい。

凝縮系ダイナミクスに関する研究として, 凝縮系における構造変化や反応・拡散過程がどのように進行するかについて, さらに研究を進める。構造変化ダイナミクスに関しては, (過冷却)液体におけるガラス転移に向かう運動の遅延化の分子機構に関する研究を展開させる。系によりエネルギー地形が異なっており, エネルギー地形の違いは, fragility (すなわち, ダイナミクスの時間スケールの温度依存性)の違いに反映されることが知られている。そこで, 今後は, 異なるfragilityをもつ液体における運動の遅延化がどのように異なるのかについても明らかにしていきたい。また, 反応・拡散過程に関する課題としては, 多孔質配位高分子系により同位体水の高効率分離の分子機構の解明に向けた研究をさらに進める。構造変化ダイナミクスや拡散ダイナミクスの研究で明らかにしたように, 動的乱れ, すなわち, 揺らぎを露わに考慮しなければいけない環境下での反応・構造変化・拡散ダイナミクスは, 従来の結果には見られない複雑なダイナミクスの様相を示す。そこで, 新たな研究の方向性として, 揺らぐ環境下の酵素反応や核形成過程がどのように進行するかなどについても, これまでとは異なる新しい分子論的観点から明らかにしていきたい。

理論分子科学第二研究部門

石 崎 章 仁 (教授) (2016 年 4 月 1 日着任)

三輪 邦之 (助教)

布能 謙 (特任助教)

坂本 想一 (特任研究員)

増田 道子 (事務支援員)

A-1) 専門領域：理論物理化学

A-2) 研究課題：

- a) 光・量子科学技術に基づく複雑分子系の観測と制御の理論研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 着目する量子系が環境自由度によってゆらぎ・散逸・デコヒーレンスの影響を受ける状況を一般的に記述する、量子開放系の理論的枠組の構築に取り組んだ。特に、先行研究では環境の影響がガウスゆらぎで与えられる場合の解析が大部分であった。しかしながら、スピン環境、固体物性量子デバイスにおける二準位間ノイズ、電荷キャリアダイナミクスにおける格子振動の非調和性といった状況はガウスゆらぎで表すことができず、非ガウスゆらぎの理論構築が量子科学から材料科学といった幅広い分野から要請されている。そこで、本研究では非ガウスゆらぎの効果を説明すべく、確率過程の分野における Lévi-Itô の分解定理に着目した。この定理によると、すべての白色ノイズは白色ガウスノイズと白色ポアソンノイズの組み合わせで表すことができる。ノイズに時間相関がないような白色ノイズ領域における非ガウス環境の一般論の構築に向けて、その基礎となる、ポアソンノイズを発生させるような環境のモデル化を行い、マスター方程式の導出を行った。具体例として、複数の二準位系が環境と相互作用する状況を考え、基底状態へのエネルギー緩和レートの解析を行った。ガウス環境の場合は、緩和レートが二準位系の数に比例して大きくなるのに対し、ポアソン環境の場合は、緩和レートの上限がノイズの発生頻度によって与えられることを見出した。この結果は、環境の統計性の違いによって、散逸現象の性質が大きく異なることを強く示唆する。さらに、非ガウス環境を記述する量子開放系の一般理論の構築に向けて、古典確率過程で知られているノイズの数学的性質を量子ダイナミクスへ取り入れる手法の開発に取り組んでいる。また、環境自由度との相互作用によって着目する量子系にフィードバック制御が働くような状況を探索し、自律デーモンの数理モデルとの対応関係を探索している。より具体的には、自律デーモンを散逸量子ビット系でモデル化し、そのフィードバック動作の解析を行った。ガウス環境における、緩和によるエネルギー再配置過程との比較を行い、環境の非ガウス性が顕著に現れる状況を探索中である。
- b) 格子の柔軟性が電荷に及ぼす効果は、凝縮系物質の様々な物理的性質や機能の発現において重要な役割を果たす。このような観点から近年盛んに研究されている物質の例として、電荷キャリアの長寿命性や優れた欠陥耐性を有する高機能な太陽電池材料として注目されている、有機無機ハイブリッドペロブスカイト物質が挙げられる。最近では、これらの機能の発現に格子振動の 4 次の非調和性が重要な寄与をはたしている可能性が示唆され、ペロブスカイト物質の顕著な機能と格子の非調和性の関連について精力的な研究が行われている。しかし、非調和な格子振動に由来する非ガウス揺らぎに曝された電荷の量子ダイナミクスについては未だ十分な理解が得られていない。さらに、物

質における電荷の輸送過程では、電荷に対する揺動だけでなく、電荷輸送に伴う格子歪みのダイナミクスが重要であり、電荷に対する揺動と格子歪みダイナミクスの両者の記述が肝要となる。そこで本研究では、4次の非調和性を有する格子振動を粗視化・記述するために2つの安定状態を有する環境（双安定環境）を用い、双安定環境と結合する量子系のダイナミクスを記述する理論を構築した。理論解析および数値計算を用いた実証により、本理論は、双安定環境によってシステムにもたらされる揺動および散逸の影響を効果的に記述できることを確認した。また、これらの影響は、開放量子系の研究で広く用いられている Gauss 環境の場合とは異なる温度依存性を示し、特に散逸項の寄与は温度上昇とともに減少する振る舞いを示すことがわかった。この温度依存性の起源を環境のダイナミクス、すなわち再配置過程の観点から解析し、物理的意味を明らかにした。

- c) 昨年度までの研究により、CW レーザーを用いたパラメトリック下方変換によって生成される量子もつれ光子対の非古典相関を利用した時間分解分光理論を開発した。しかし、一対のもつれ光子を分子系に照射して誘起される非線形光学応答は非常に弱いので、それを検出することは困難であることが予想される。この課題を克服する解決策の一つはスクイズド光を利用することであると考えられる。この背景から、2023年度前半では、単一量子もつれ光子対の代わりに2モード真空スクイズド状態を光源として時間分解分光計測が可能であるかどうかを理論的に検討した。その結果、もつれ時間が分子系のダイナミクスの時間スケールに比べて十分短い場合であれば、2モード真空スクイズド状態を用いて時間分解スペクトルの情報を取得できることを理論的に示すことができた。2023年度後半では、もつれ光子対の二光子同時計数に基づく時間分解分光計測の可能性を検討した。時間分解分光法は、複雑分子系の動的過程を研究できる強力な実験手法の一つである。しかし、光合成光捕獲タンパク質のように多くの色素分子を含む分子系では、複数の非線形光学的寄与が存在するため、スペクトルが複雑となり、解釈が困難となることがある。この問題を解決するため、量子もつれ光子対の二光子同時計数に基づく時間分解分光法を理論的に提案した。解析の結果、もつれ光子対の二光子計数検出を利用することで特定の非線形光学的寄与を選択的に除去できることを理論的に明らかにした。この選択的除去は古典的なコヒーレント光では実現できず、光の非古典的相関がもたらす有用性を理論的に示した。提案する分光法は、光合成光捕獲タンパク質などの複雑分子系におけるスペクトルの解釈を単純化するのに役立つと考えられる。
- d) 2023年度は、光化学系II超複合体全体でのエネルギー移動ダイナミクスとクロロフィル分子の配置との関係性に着目し、エネルギー移動を記述するモデルを構築、解析を行った。年度の前半では、このモデルに対して量子力学とネットワーク解析を組み合わせたシミュレーションを実施した。先行研究では光合成タンパク内部でのエネルギー移動の解析が中心的に調べられてきた。一方光捕集機能や光防御機能といった光合成反応が高効率で起こる原理を理解するためには、複数のタンパクにまたがるエネルギー移動の解析が必要であり、その詳細なメカニズムは分かっていない。本研究では、近年クライオ電顕により解明された高精度の構造を用いた光化学系II超複合体のモデルを考え、上記の問題に取り組んだ。計算の結果、励起状態寿命と電荷分離収率に関して先行研究の実験で報告された値とシミュレーション結果が良く一致し、本研究で用いた手法と構築したモデルが妥当であることを示した。2023年度の後半では、上記の研究をさらに前進させ、光合成反応中心タンパクへとエネルギーが輸送される経路について詳細な解析を行った。シミュレーションによると、エネルギーがある特定のクロロフィル分子を通過し、それらは先行研究で過剰な光エネルギーを散逸させるサイトの可能性が指摘されているクロロフィルであることを見出した。本研究により、緑色植物は過剰な光エネルギーを受けて初めて光防御反応に切り替えるというよりもむしろ、前もって光防御反応に備えたエネルギー移動ネットワークを構築していることを示唆する結果を得た。

B-1) 学術論文

Y. FUJIHASHI, A. ISHIZAKI and R. SHIMIZU, “Pathway Selectivity in Time-Resolved Spectroscopy Using Two-Photon Coincidence Counting with Quantum Entangled Photons,” *J. Chem. Phys.* **160**, 104201 (2024). DOI: 10.1063/5.0189134

J. Y. DONG, Y. KITAHAMA, T. FUJITA, M. ADACHI, Y. SHIGETA, A. ISHIZAKI, S. TANAKA, T. H. XIAO and K. GODA, “Manipulation of Photosynthetic Energy Transfer by Vibrational Strong Coupling,” *J. Chem. Phys.* **160**, 045101 (2024). DOI: 10.1063/5.0183383

B-3) 総説, 著書

藤橋裕太, 石崎章仁, 「第3章第2節 量子もつれ光による時間分解分光手法の開発」, 量子生命科学ハンドブック, (株) エヌ・ティー・エス (2024).

B-4) 招待講演

石崎章仁, 「Quantum biophysical chemistry: Old roots, new shoots」, 特別講演会, 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻, 京都府京都市, 2024年1月.

石崎章仁, 「光化学系II 超複合体の量子開放系+ネットワークモデリング」, Q-LEAP Flagship プログラム「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」第7回領域会議, 東京都千代田区, 2024年1月.

石崎章仁, 「量子散逸系としての光捕集系ダイナミクス」, 「1000 テスラ超強磁場による化学的カタストロフィー: 非摂動磁場による化学結合の科学」第2回領域会議, 東京都調布市, 2023年12月.

石崎章仁, 「Quantum biophysical chemistry: Old roots, new shoots」, 物理化学特別セミナー, 東京大学大学院理学系研究科化学専攻, 東京都文京区, 2023年11月.

石崎章仁, 「量子生物物理学における誤り訂正」, Q-LEAP 量子AI × 量子生命交流会, 大阪大学基礎工学国際棟, 大阪府豊中市, 2023年10月.

A. ISHIZAKI, “Probing exciton dynamics with spectral selectivity through the use of quantum entangled photons,” Les Houches School of Physics Workshop on Quantum Dynamics and Spectroscopy of Functional Molecular Materials and Biological Photosystems, Les Houches (France), September 2023.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

量子生命科学会 学術委員会委員 (2019–2024).

学会の組織委員等

第61回生物物理学会年会実行委員 (2023).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

文部科学省科学技術・学術政策研究所科学技術動向研究センター専門調査員 (2015–).

東京大学物性研究所協議会委員 (2022–2024).

学会誌編集委員

日本物理学会会誌編集委員 (2023–2025).

B-8) 大学等での講義, 客員

京都大学大学院工学研究科, 非常勤講師, 2023年10月-2024年3月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「量子分子計測と動力学解析の理論基盤」, 石崎章仁 (2021年度-2024年度).

科研費若手研究, 「単一分子接合系における光・電子・スピンの超高速ダイナミクスに関する理論的研究」, 三輪邦之 (2021年度-2024年度).

科研費若手研究, 「非マルコフ領域における有限時間量子制御手法と量子熱力学への応用」, 布能 謙 (2023年度-2026年度).

文部科学省光・量子飛躍フラッグシッププログラム (Q-LEAP), 「Flagship プロジェクト: 量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」 (代表: 馬場嘉信), 「量子論的生命現象の解明・模倣」, 石崎章仁 (研究分担者) (2020年度-2024年度).

C) 研究活動の課題と展望

生体及び有機物質系における励起子及び電荷移動などの動力学過程は、周囲の溶媒、タンパク質、分子の核運動等の影響を受けることによって多様かつ頑健な機能を生み出しており、その全容を明晰に理解することは物理学の最も魅力的な問題の一つである。このような複雑な相互作用により生ずる非自明な機能を理解するためには、各動力学過程における様々な要素の適切な理論的取り扱いが必要である。我々は、量子散逸系のダイナミクス理論を用い、または新たに発展させ、複雑な分子系における物理現象の本質的かつ簡明な理解を得ることを目指している。また同時に、最新の量子科学技術を適用することで、従来技術と比較してより詳細な分子系の情報を得ることが可能な手法の開発に向けて研究を進めている。

計算分子科学研究部門

江 原 正 博 (教授) (2008 年 6 月 1 日着任)

白男川 貴史 (助教)

ZHAO, Pei (特任助教)

稲井 直人 (特任研究員)

杉本 縁 (事務支援員 (派遣))

A-1) 専門領域：量子化学，理論化学，触媒化学，光物性科学

A-2) 研究課題：

- アニオンテンプレート銀クラスターの構造，電子状態，電子スペクトルの解析
- 多元素金属イオンクラスター CAu_6Ag_n ($n = 2-4$) の発光量子収率の制御
- NHC 配位子制御による CAu^I_6 クラスターのパイポ・メカノルミノクロミズム
- 三重螺旋ニッケル三核メタロクリプタンドの P/M 異性体の変換ダイナミクスの制御
- 異なるねじれ構造をもつ環状パラジウム三核錯体の創成とねじれ反転速度の制御
- 通信波長の発光を示す修飾単層カーボンナノチューブの開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- 金属ナノクラスターは発光機能や触媒活性を示し，近接場の化学事象でも注目されている。近年，数種のアニオンをテンプレートとした金属クラスターが開発されているが，その構造や電子状態については十分研究されていない。硫黄および塩素アニオンを核とする新規なアニオンテンプレート銀クラスター (S@Ag_{17} , S@Ag_{18} , Cl@Ag_{18}) を創成し，その構造や電子スペクトルの理論解析を実施した。理論計算はこれらの金属クラスターの構造の対称性を再現し，中心アニオンと包接銀クラスターが静電相互作用で安定化することを解明した。電子状態はアニオンフリーの金属クラスターにみられる超原子構造ではなく配位子に非局在化した軌道が混在することを明らかにした。理論計算は電子スペクトルを良く再現し，詳細な帰属を与えた。 Cl@Ag_{18} の場合はイオン対との計算から broken-symmetry 解が安定であることが示され，開殻電子構造が安定であることを示した。
- 多核金クラスターは，金原子間の Aurophilicity に基づく構造特異的な光物性を示す。また，金属クラスターの表面設計は，金属アレイ特有の化学的特性を開発する重要な手法である。1-2 個のピコリル基を持つ *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を用いて，特定数の銀 (I) 原子を持つ $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_n$ ($n = 2-4$) 合金クラスターの開発に成功した。クラスターのリン光発光強度は銀のシェル構造に大きく依存し， $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_2$ の発光量子収率は 0.86 であるが， $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_3$ では 0.04 まで著しく低下する。さらに Ag^I イオンの数を増やす ($\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_4$) と量子収率は 0.40 に回復した。理論解析から， Ag^I イオンと NHC 配位子によってクラスターの構造と電子構造の制御がなされており，これらが要因となり発光の量子収率が制御されていることを明らかにした。本研究により，異種金属クラスターの原子レベルでの表面構造と光物性の関係が明らかになった。
- ルミノクロミック金クラスターは，その構造に起因するユニークな光学応答特性により，分析化学への応用が期待されている。しかし，可逆的な刺激応答特性を付与することは容易ではない。本研究では *N,N'*-ジベンジルペンズイミ

ダゾリリデン配位子 (BIBn) で保護された CAu_6^I クラスターが可逆的なマルチ刺激応答ルミノクロミズムを示すことを見出した。溶媒の添加と乾燥により、青色とターコイズ色の発光色を示す 2 種類の結晶が得られ、相互変換可能であることを示した。理論計算から、BIBn 配位子のコンフォメーションの違いが光物性に影響し、 CAu_6^I コアに結合した BIBn 配位子の柔軟性がルミノクロミズムの要因であることを明らかにした。さらにこれらの結晶を粉砕すると、結晶性が部分的に失われ、緑色発光することが分かった。バイボ・メカノルミノクロミズムの両方を示す顕著な例であり、金属クラスターの刺激応答性を支配する原理を理解するためのモデル化合物として期待される。

- d) キラル分子の左手型と右手型の変換を動的に制御することは近年の分子技術で注目されている。しかし、変換速度を制御することは容易ではない。本研究では、三重螺旋構造をもつニッケル三核メタロクリプタンドを合成し、アルカリイオンを導入することによって、左手型 (M 体) から右手型 (P 体) の変換速度を 1000 倍制御することに成功した。理論計算によって、アルカリイオンが存在しない場合は、左手型 (M 体) が安定であることを示し、円二色性スペクトルを 8 種類の構造異性体からシミュレートした。カリウムイオンが導入された場合は、P/M 変換速度が半減期 11 秒であるのに対して、セシウムイオンの場合は約 3 時間になる。アルカリイオンが包接されたときの酸素原子の配位構造の違いと P/M 変換の遷移状態の構造により、変換速度の違いを考察した。
- e) 分子機械は分子の運動を外部刺激によって制御できるが、最近では、より複雑な分子運動を制御する研究が注目されている。本研究では、錯体形成反応を駆使して、2 種類のねじれ異性体をもつ環状パラジウム三核錯体を選択的に合成し、ねじれの度合いの違いのみで運動速度を制御することに成功した。弱くねじれた異性体では、反転速度は 3.31 s^{-1} であるのに対して、強くねじれた異性体では、反転が観測されないほど遅くなること、強くねじれた異性体から弱くねじれた異性体に緩和することが見出された。理論計算では、2 種類の異性体の局所安定構造を確認し、安定構造では C-H と Pd の相互作用が重要であることを示した。また、DFT 計算の汎関数の依存性を確認した上で、2 種類の異性体の円二色性スペクトルを再現し、帰属することに成功した。
- f) 修飾 SWNT は、化学修飾により局所的バンドギャップを調整して近赤外発光を誘起することができる。しかし、発光波長を通信波長 (1300 nm 以上) に制御することは、依然として困難であった。本研究では、(6,5)-SWNT を環状フルオロアルキル化することで、最長発光波長 1320 nm の近赤外発光を選択的に発現させることに成功した。さらにこの手法は 5 つの異なるキラル角を持つ SWNT でも有効であることを示した。理論計算を用いて局所的なバンドギャップの変調機構を系統的に調査し、最長波長発光には環状置換体およびフルオロ化による局所構造変化と電子状態が関与していることが示された。これらの知見は、修飾 SWNT の構造と局所バンドギャップの制御法に関する理解を深めるものであり、発光・励起波長を拡張した近赤外発光材料の開発と応用に貢献することが期待される。

B-1) 学術論文

S. MURATSUGU, K. SAWAGUCHI, T. SHIRAOGAWA, S. CHIBA, Y. SAKATA, S. SHIRAI, H. BABA, M. EHARA, S. AKINE and M. TADA, “Induced Chirality at Surface: Fixation of a Dynamic *M/P* Invertible Helical Co_3 Complex on SiO_2 ,” *Chem. Commun.* **60**(15), 2094–2097 (2024). DOI: 10.1039/D3CC05534E

B. BOEKFA, T. MAIHOM, M. EHARA and J. LIMTRAKUL, “Investigation of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction on Palladium H-Beta Zeolite with DFT Calculations,” *Sci. Rep.* **14**(1), 611 (2024). DOI: 10.1038/s41598-023-51116-x

Y. SHUI, D. LIU, P. ZHAO, X. ZHAO, M. EHARA, X. LU, T. AKASAKA and T. YANG, “Element Effects in Endohedral Metal–Metal-Bonding Fullerenes $\text{M}_2@C_{82}$ (M = Sc, Y, La, Lu),” *J. Chem. Phys.* **159**(24), 244302 (2023). DOI: 10.1063/5.0180309

T. NAKAJIMA, S. TASHIRO, M. EHARA and M. SHIONOYA, “Selective Synthesis of Tightly- and Loosely-Twisted Metallomacrocyclic Isomers Towards Precise Control of Helicity Inversion Motion,” *Nat. Commun.* **14(1)**, 7868 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-43658-5

S. A. IKBAL, P. ZHAO, M. EHARA and S. AKINE, “Acceleration and Deceleration of Chirality Inversion Speeds in a Dynamic Helical Metallochromophore by Alkali Metal Ion Binding,” *Sci. Adv.* **9(44)**, eadj5536 (2023). DOI: 10.1126/sciadv.adj5536

J. L. JIN, S. F. ZHANG, P. ZHAO, Y. L. SHEN, J. J. FANG, Z. LIU, M. EHARA, L. W. MI, Y. P. XIE and X. LU, “Ag₆Cu₈(C=CAr)₁₄(DPPB)₂: A Rigid Ligand Co-Protected Bimetallic Silver(I)-Copper(I) Cluster with Room-Temperature Luminescence,” *Chem. –Asian J.* **18(22)**, e202300844 (2023). DOI: 10.1002/asia.202300844

W. W. WANG, X. ZHAO and M. EHARA, “Mechanistic Studies of Regiocontrolled Bisaddition of Fullerenes Driven by Oriented External Electric Fields,” *J. Org. Chem.* **88(22)**, 15783–15789 (2023). DOI: 10.1021/acs.joc.3c01850

Y. HORITA, S. HOSSAIN, M. ISHIMI, P. ZHAO, M. SERA, T. KAWAWAKI, S. TAKANO, Y. NIIHORI, T. NAKAMURA, T. TSUKUDA, M. EHARA and Y. NEGISHI, “Clarifying the Electronic Structure of Anion-Templated Silver Nanoclusters by Optical Absorption Spectroscopy and Theoretical Calculation,” *J. Am. Chem. Soc.* **145(43)**, 23533–23540 (2023). DOI: 10.1021/jacs.3c07194

L. H. FOIANESI-TAKESHIGE, X.-L. PEI, P. ZHAO, H. UBE, Z. LEI, M. EHARA and M. SHIONOYA, “Reversible Luminochromism of an *N*-Heterocyclic Carbene-Protected Carbon-Centered Hexagold(I) Cluster by Solvent and Mechanical Stimuli,” *Adv. Opt. Mater.* **11**, 2301650 (2023). DOI: 10.1002/adom.202301650

Y. MAEDA, R. MOROOKA, P. ZHAO, M. YAMADA and M. EHARA, “Control of Functionalized Single-Walled Carbon Nanotube Photoluminescence via Competition between Thermal Rearrangement and Elimination,” *Chem. Commun.* **59**, 11648–11651 (2023). DOI: 10.1039/d3cc02965d

Y. MAEDA, Y. SUZUKI, Y. KONNO, P. ZHAO, N. KIKUCHI, M. YAMADA, M. MITSUISHI, A. T. N. DAO, H. KASAI and M. EHARA, “Selective Emergence of Photoluminescence at Telecommunication Wavelengths from Cyclic Perfluoroalkylated Carbon Nanotubes,” *Commun. Chem.* **6(1)**, 159 (2023). DOI: 10.1038/s42004-023-00950-1

Z. LEI, P. ZHAO, X. L. PEI, H. UBE, M. EHARA and M. SHIONOYA, “Photoluminescence Control by Atomically Precise Surface Metallization of *C*-Centered Hexagold(I) Clusters Using *N*-Heterocyclic Carbenes,” *Chem. Sci.* **14(23)**, 6207–6215 (2023). DOI: 10.1039/d3sc01976d

T. SHIROGAWA and J. HASEGAWA, “Optimization of General Molecular Properties in the Equilibrium Geometry Using Quantum Alchemy: An Inverse Molecular Design Approach,” *J. Phys. Chem. A* **127(19)**, 4345–4353 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpca.3c00205

Y. LIU, K. YUAN, M. LI and P. ZHAO, “Nanoscale Saturn Systems Based on C_{60/70} Bucky Ball and a Newly Designed [4] Cyclopara-1,2-diphenylethylene Hoop: A Strategy for Fullerene Encapsulation Release and Selective Recognition for C₇₀,” *Inorg. Chem.* **62(23)**, 8993–9004 (2023). DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c00665

B-3) 総説, 著書

Y. MAEDA, P. ZHAO and M. EHARA, “Recent Progress in Controlling the Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes by Oxidation and Alkylation,” *Chem. Commun.* **59(98)**, 14497–14508 (2023). DOI: 10.1039/D3CC05065C

前田 優, 江原正博, 「解説: 化学修飾でカーボンナノチューブの近赤外発光特性を制御——バイオイメージングや光量子デバイスの光源としての活用を目指して」, *化学*, **79**, 37–40 (2024).

秋山 葵, Sakiat Hossain, 新堀佳紀, 川脇徳久, 緒方大二, Pei Zhao, 湯浅順平, 江原正博, 根岸雄一, 「解説: スルフォネート保護銀ナノクラスターの合成と発光特性評価」, *ナノ学会誌*, **22**, 13–19 (2023).

B-4) 招待講演

M. EHARA, “Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment,” The 16th Eurasia Conference on Chemical Sciences 2023, Bangkok (Thailand), December 2023.

M. EHARA, “Aggregation Induced Photoluminescence of Metal Complexes and Nanoclusters,” Chimie ParisTech, Paris (France), November 2023.

M. EHARA, “Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters,” Chimie ParisTech, Paris (France), November 2023.

M. EHARA, “Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach,” IIIT Hyderabad, Hyderabad (India), October 2023.

M. EHARA, “Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach,” The 26th Quantum Systems in Chemistry, Physics, and Biology (QSCP-XXVI), Jaipur (India), October 2023.

M. EHARA, T. SHIRAOGAWA and P. ZHAO, “Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach,” Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo (Japan), September 2023.

M. EHARA, “Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment,” Taiwan International Conference on Catalysis (TICC-2023), Tainan (Taiwan), June 2023.

江原正博, 「計算科学研究センターの施設紹介: 超階層生物学で有効利用いただくために」, *生命と情報の新たなる融和: 超階層生物学とAI・数理*, 岡崎, 2024年2月.

江原正博, 「量子逆設計理論による機能設計および分子研・計算センターのデータ科学への取組み」, データ連携部会第5回意見交換会, 物性研オンライン, オンライン開催, 2023年7月.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

分子科学会運営委員 (2020–2024).

理論化学会副会長 (広報・会誌・懸賞担当)(2021–2023), 幹事 (2019–2023), 企画委員 (2019–2023), 幹事選出委員 (2023).

触媒学会界面分子変換研究会世話人会委員 (2015–), コンピュータの利用研究会世話人会委員 (2018–), 元素循環触媒研究会委員 (2022–2024).

量子化学研究協会理事 (2006–2024).

日本化学会東海支部常任幹事 (2022–2024), 会計幹事 (2023–2024).

計算物質科学協議会, 運営委員会委員 (2020–2024).

学会の組織委員等

The Vth Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC) Conference, Sapporo, Japan, Organizing Committee (2019–2023).

The VIIIth Japan-Czech-Slovakia (JCS) Symposium on Theoretical Chemistry, Sapporo, Japan, Organization Committee (2019–2024).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会学術システム研究センター専門研究員 (2020–2024).

東京大学物性研究所計算物質科学研究センター運営委員会委員 (2020–2024).

東北大学金属材料研究所共同利用委員会および採択専門委員会委員 (2021–2025).

東北大学金属材料研究所イノベーション創出人材育成委員会委員 (2015–2024).

東京大学物性研究所データ創出活用型マテリアル研究開発プロジェクトデータ連携部会委員 (2022–2024).

学会誌編集委員

Journal of Computational Chemistry, Editor-in-Chief (2012–).

Theoretical Chemistry Accounts, Editorial Board (2015–).

The Chemical Record, Editorial Board (2015–).

Wiley Periodicals, Editor (2022–).

理科教育活動

出前授業「Science English (サイエンス・イングリッシュ)」愛知県立岡崎北高等学校 (2023). (ZHAO, Pei)

その他

量子化学スクール世話人 (2011–).

計算物質科学スパコン共用事業運営委員会委員 (2019–).

計算物質科学連絡会議委員 (2019–).

B-8) 大学等での講義, 客員

大阪大学工学部, 非常勤講師, 「計算機化学」, 2023年4月–2024年3月.

総合研究大学院大学, 「基礎物理化学I」, 2023年7月.

B-10) 競争的資金

日本学術振興会学術動向等に関する調査研究 (受託研究), 「基礎物理化学関連分野に関する学術研究動向—複雑系の理論・計算科学の新たな潮流と展開—」, 江原正博 (2020年度–2023年度).

科研費学術変革領域研究 (A), 「超螺旋光に基づくキラル光物性の量子逆設計理論」, 江原正博 (2022年度–2026年度).

科研費特別研究員奨励費, 「電子状態理論に基づく理論触媒設計法の開発と高機能分子触媒設計・開発への応用」, 白男川貴史 (2021年度–2023年度).

科研費基盤研究 (S), 「光エネルギーの高度活用に向けた分子システム化技術の開発」 (代表: 君塚信夫), 江原正博 (研究分担者) (2020年度–2024年度).

科学技術振興機構CREST研究, 「多元素金属イオンクラスターの精密設計と自在配列が拓く新物質科学」 (代表: 塩谷光彦), 江原正博 (共同研究者) (2022年度–2027年度).

C) 研究活動の課題と展望

我々は、高精度電子状態理論を基盤として、光機能性分子の電子過程や金属微粒子・バルク触媒を主たる対象とした理論研究を実施し、新しい化学概念を構築することを目的として研究を進めている。近年、電子状態理論では大規模化が進展し、ナノ材料やバイオ系への応用が展開している。しかし、複雑な励起状態や固体表面などに対して信頼性のある情報を提供できる理論は未だ開発途上にあり、さらに開発を進める必要がある。高機能化と大規模化の観点から我々の方法を発展させるとともに、固体表面を高精度に記述できる理論開発を行う。光機能性分子の電子過程の研究では、励起状態における構造緩和や分子間相互作用について検討し、分子システムとしての機能設計へと展開する。分子系・分子集合系の非対称性に関わる励起子相互作用や非対称因子、錯体光化学反応に関する理論研究を実験と協力して進める。2022年度から、学術変革領域研究(A)「光の螺旋性が拓くキラル物質科学の変革」が発足した。量子逆設計理論を用いて、超螺旋光に基づくキラル光物性の理論解析・設計に関する研究を推進する。また、CREST「多元素金属イオンクラスターの精密設計と自在配列が拓く新物質科学」では、多元素金属イオンクラスターの光物性や触媒反応活性について理論解析・設計の研究を推進する。

奥村 久士 (准教授) (2009年5月1日着任)

伊藤 暁 (助教)

谷本 勝一 (学振特別研究員)

SULONG, Nor Akmalayati (インターンシップ)

大多和 克紀 (大学院生)

鈴木 日奈子 (特別共同利用研究員)

川口 律子 (事務支援員)

A-1) 専門領域：理論生物物理学, 理論化学物理学

A-2) 研究課題：

- a) アミロイド β ペプチドの凝集過程を解明する大規模分子動力学シミュレーション
- b) 粗視化モデルによるアミロイド線維形成のモンテカルロシミュレーション法の開発
- c) アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害効果の解明
- d) 生体膜上の流れを再現する分子動力学シミュレーション手法の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) ペプチドの凝集体が原因で発症する。 $A\beta$ には 42 残基からなる $A\beta_{42}$ と 40 残基からなる $A\beta_{40}$ の 2 種類がある。我々は昨年度までに 2 本の $A\beta_{42}$ からなる系および 2 本の $A\beta_{40}$ からなる系の分子動力学シミュレーションを実行し、① $A\beta$ が β ヘアピン構造を形成している時に凝集しやすいこと、② $A\beta_{42}$ の方が $A\beta_{40}$ よりも β ヘアピン構造を形成しやすいため凝集しやすいこと、③ 5 番目のアミノ酸残基であるアルギニンが凝集のカギとなっていることを解明してきた。これらの成果によりタンパク質の凝集に関する理論研究で世界をリードしている。現在はより大規模な凝集過程を解明するために 32 本の $A\beta_{42}$ および $A\beta_{40}$ からなる系の分子動力学シミュレーションを実行している。これまでに 1.8 マイクロ秒のシミュレーションが完了し、12 量体などより大きなオリゴマーの形成を再現することに成功した。今後より詳細な凝集メカニズムを解明する。
- b) アミロイド線維が伸長する過程は全原子モデルによるシミュレーションの時間スケールよりはるかに長い。そこでアミロイド線維伸長過程をシミュレーションするための粗視化モデルを提唱した。このモデルではタンパク質 1 分子を 1 つの球で表し、格子点上を移動する。一次元方向にこの球が吸着することでアミロイド線維の伸長を表す。この手法を用いて、 $A\beta$ ペプチドのアミロイド線維が一方向にしか伸長しないこと、伸長する局面と一時停止する局面があること、などの実験結果を再現することができた。
- c) ポリグルタミンタンパク質はグルタミンの繰り返しが異常に拡張したもので、ハンチントン病などのポリグルタミン病を引き起こす。これまでの実験研究から、アルギニンがポリグルタミンタンパク質の凝集を抑制することが明らかになっている。我々は、アルギニンだけが持つポリグルタミンタンパク質の凝集抑制機構を明らかにするために、アルギニンと 1 本のポリグルタミンからなる系およびリジンと 1 本のポリグルタミンからなる系のレプリカ置換分子動力学シミュレーションを行った。その結果、①アルギニンは同じく正電荷を持つリジンに比べてポリグルタミンタンパク質とよく水素結合を形成すること、②このためアルギニンが存在するとポリグルタミンは凝集の核となる β ヘアピン構造を形成しにくくなること、③この効果はリジンでは見られないことを明らかにした。このようにアルギニン

の有無がポリグルタミンの分子内構造に大きな違いを生じさせていることを明らかにした。これはポリグルタミンタンパク質の凝集抑制効果の解明につながる発見である。

- d) 我々は昨年度生体膜表面上で溶液の流れを発生させるための非平衡分子動力学シミュレーション法を開発した。この手法では生体膜の重心をラグランジュ未定乗数法で固定しながら、生体膜上の溶液には一定の加速度を加えることで生体膜上の流れを作り出している。この手法を用いると生体膜に挟まれた領域のポアズイユ流を作り出すことができる。生体膜上のポアズイユ流を再現できる計算手法はこれが初めて唯一である。今年度はこの手法を使った脂質二重膜上の流れのシミュレーションを数多く行うことで統計量を増やし、その流れの性質を詳細に解析した。その結果、膜から離れた領域では剛体平板上のポアズイユ流と同様に放物線状の流れが作られる一方、膜との境界近くでは放物線状にならないことを発見した。その理由は界面が揺らぎ凸凹していることに起因することも解明した。

B-1) 学術論文

S. TANIMOTO and H. OKUMURA, “Theoretical Analysis of the Aggregation-Inhibition Effect of Arginine on Polyglutamine Protein by the Generalized-Ensemble Method,” *J. Comput. Chem., Jpn.* **22(2)**, 18–20 (2023). DOI: 10.2477/jccj.2023-0020

D. FUKUHARA, S. G. ITOH and H. OKUMURA, “Inhibition of Amyloid- β (16–22) Aggregation by Polyphenols Using Replica Permutation with Solute Tempering Molecular Dynamics Simulation,” *Biophys. Physicobiol.* **20(4)**, e200045 (2023). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v20.0045

H. OKUMURA, S. G. ITOH, H. ZEN and K. NAKAMURA, “Dissociation Process of Polyalanine Aggregates by Free Electron Laser Irradiation,” *PLoS One* **18**, e0291093 (2023). DOI: 10.1371/journal.pone.0291093

M. YAGI-UTSUMI, S. G. ITOH, H. OKUMURA, K. YANAGISAWA, K. KATO and K. NISHIMURA, “The Double-Layered Structure of Amyloid- β Assemblage on GM1-Containing Membranes Catalytically Promotes Fibrillization,” *ACS Chem. Neurosci.* **14(15)**, 2648–2657 (2023). DOI: 10.1021/acscemneuro.3c00192

H. KOYAMA, H. OKUMURA, A. M. ITO, K. NAKAMURA, T. OTANI, K. KATO and T. FUJIMORI, “Effective Mechanical Potential of Cell–Cell Interaction Explains Three-Dimensional Morphologies during Early Embryogenesis,” *PLoS Comput. Biol.* **19(8)**, e1011306 (2023). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1011306

B-3) 総説、著書

H. OKUMURA, “Perspective for Molecular Dynamics Simulation Studies of Amyloid- β Aggregates,” *J. Phys. Chem. B* **127(51)**, 10931–10940 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpcc.3c06051

伊藤 暁, 奥村久士, 矢木真穂, 加藤晃一, 「アミロイドベータペプチドの凝集初期過程の分子シミュレーション」, 月刊「細胞」, **55(10)**, 784–788 (2023).

奥村久士, 「分子シミュレーションによるタンパク質のフォールディング／ミスフォールディング」, タンパク質の構造解析手法と In silico スクリーニングへの応用事例, 第4章(第5節), 254–262 (2023).

奥村久士, 「超音波と赤外線レーザーによるアミロイド線維の破壊を分子動力学シミュレーションで見る」, 高圧力の科学と技術, **33(2)**, 76–82 (2023).

B-4) 招待講演

奥村久士,「アミロイドβ凝集体の分子動力学シミュレーション」, 学術変革B「動的溶液環境」zoom セミナー, オンライン開催, 2024年2月.

奥村久士,「中赤外レーザーによるアミロイドβ凝集体の選択的破壊」, 多元技術融合光プロセス研究会, 東京, 2023年8月.

奥村久士,「コンピュータシミュレーションで見るアルツハイマー病原因物質の分子動画」, 第32回高速分子動画オンラインセミナー, オンライン開催, 2023年8月.

伊藤 暁,「分子シミュレーションを用いたアミロイド線維形成初期過程の解明」, 第23回日本蛋白質科学会年会, 名古屋, 2023年7月.

奥村久士,「各種統計アンサンブルの生成法」, 第17回分子シミュレーションスクール—基礎から応用まで—, 岡崎市, 2023年9月.

S. G. ITOH, “Molecular dynamics simulation of amyloid-β peptides in bulk water and at hydrophilic/hydrophobic interfaces,” Telluride Science Winter Workshop “The Role of Fluctuations and Dynamics in Biomolecular Function,” Telluride (USA), January 2024.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation for the causative substance of Alzheimer's disease,” 5th International Conference on Materials Research and Innovation, Bangkok (Thailand), December 2023.

S. G. ITOH, “Early process of oligomer formation of amyloid-β peptides using the Coulomb replica-permutation method,” The 16th Eurasia Conference on Chemical Sciences, Bangkok (Thailand), December 2023.

H. OKUMURA, “Amyloid-fibril dissociation observed by nonequilibrium molecular dynamics simulation,” The 16th Eurasia Conference on Chemical Sciences, Bangkok (Thailand), December 2023.

S. G. ITOH, “Generalized-ensemble algorithms for protein oligomerization processes,” ACS Global Innovation Imperatives —7th International Conference on Computation for Science and Technology, Kuala Lumpur (Malaysia), December 2023.

H. OKUMURA, “Disease-related proteins studied by molecular dynamics simulations,” ACS Global Innovation Imperatives —7th International Conference on Computation for Science and Technology, Kuala Lumpur (Malaysia), December 2023.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations for the formation and dissociation of amyloid-β aggregates,” The 61st Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Liquid-liquid phase separation and amyloid formation driven by dynamic solution environments, Nagoya (Japan), November 2023.

H. OKUMURA, “Key factors for aggregation and disaggregation of amyloid-β peptides revealed by molecular dynamics simulations,” 19th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering, Heraklion (Greece), September 2023.

H. OKUMURA, “Aggregation and disaggregation of amyloid-β peptides observed by all-atom molecular dynamics simulations,” The 26th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering, Pattaya (Thailand), July 2023.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for disease-related proteins,” Theoretical Physics Seminar, Warsaw (Poland), June 2023.

H. OKUMURA, “Replica-permutation and nonequilibrium molecular dynamics simulations for protein aggregates,” Biomolecules and Nanostructures 8, Krakow (Poland), June 2023.

B-6) 受賞, 表彰

谷本勝一, 伊藤 暁, 奥村久士, 日本シミュレーション学会ベストオーサー賞 (2023).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本物理学会名古屋支部役員 (2017-).

学会の組織委員等

XXXIV IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2023), Steering Committee member (実行委員) (2021-).

日本生物物理学会第 61 回日本生物物理学会年会実行委員 (2023-2024).

日本蛋白質科学会第 23 回日本蛋白質科学会年会ワークショップオーガナイザー (2023-2024).

B-8) 大学等での講義, 客員

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 客員准教授, 2019年 4月-.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 創薬生命科学特別講義「病気関連生体分子の分子動力学シミュレーション / Molecular dynamics simulation of disease-related biomolecules」, 2023年 5月.

総合研究大学院大学先端学術院, 集中講義「生体分子シミュレーション」, 2023年 12月.

中京大学, 非常勤講師, 2023年 09月-2024年 3月. (伊藤 暁)

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(C), 「レーザー照射によるアミロイド線維の破壊機構を分子動力学シミュレーションで解明する」, 奥村久士 (2021年度-2023年度).

科研費基盤研究(C), 「計算機シミュレーションによる脂質膜上でのアミロイドベータペプチドの凝集過程の解明」, 伊藤 暁 (2021年度-2023年度).

科研費若手研究, 「アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害過程の理論研究」, 谷本勝一 (2021年度-2023年度).

C) 研究活動の課題と展望

- a) 我々は最近, アミロイドβペプチドの凝集の鍵が5番目の残基・アルギニンの持つ正電荷にあることを明らかにした。この研究では二量体について調べたが, さらに大きな凝集体の形成メカニズムを明らかにするため, 現在 32本のAβ42およびAβ40からなる大規模系の分子動力学シミュレーションを実行している。この系の二次構造, 分子揺らぎ, 溶媒和などの解析を行い, 大きなオリゴマーの形成において何が重要な働きをするのかを明らかにし, 詳細な凝集メカニズムを解明する。
- b) Arg5近傍のN末端領域が変異した英国型変異体(H6R)や鳥取型変異体(D7N)は, 野生型よりも凝集速度が速く, 若年性アルツハイマー病を引き起こす傾向がある。これらの変異体ではN末端領域の正味の正電荷が野生型に比べて増加しているため, このことが凝集を促進している可能性を示唆している。今後, 分子動力学シミュレーションを行い, これらの変異体で凝集が促進される理由を明らかにする。
- c) アルギニンによるポリグルタミンタンパク質凝集抑制機構を解明するため, これまでアルギニンまたはリジンと1本の

ポリグルタミンからなる系の分子動力学シミュレーションを行ってきた。今後はアルギニンまたはリジンと2本のポリグルタミンからなる系の分子動力学シミュレーションを実行し、アルギニンがポリグルタミンタンパク質の凝集抑制効果を持ち、同じく正電荷を持つリジンではその効果がない理由を解明する。

- d) 生体内は血液や細胞間液、細胞内液などの液体で満たされ、これらの液体は常に流動している。この流れがタンパク質のアミロイド線維化を促進していることが最近明らかになった。しかし、流れ場がアミロイド線維化を促進する機構はまだ分かっていない。そこで、我々が最近開発した生体膜上の流れを再現する非平衡分子動力学シミュレーション手法を用いて、流れによりアミロイド線維化が促進される理由を解明する。

岡崎 圭一 (准教授) (2020年12月1日着任)

大貫 隼 (助教)

小林 稜平 (学振特別研究員)

MAHMOOD, Md Iqbal (特任研究員)

GUYOT, Constantin (インターンシップ)

関 健仁 (大学院生)

千葉 史朱香 (事務支援員)

A-1) 専門領域：理論生物物理学

A-2) 研究課題：

- a) 分子モーターの1方向性運動メカニズムの解明
- b) トランスポーターの輸送メカニズムの解明
- c) タンパク質が引き起こす細胞膜変形メカニズムの解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 分子モーターは、生体内でATP加水分解エネルギーなどの化学エネルギーを消費して、1方向性の運動をするタンパク質である。また、このような運動を阻害する因子が存在することが知られている。一例として、回転モーターF₁-ATPaseの回転運動を阻害するIF₁があるが、興味深いことに、阻害状態を解除するには合成方向に回転させる必要があり、ここで再び1方向性の運動が必要になる。この1方向性の阻害状態解除メカニズムを分子シミュレーションによって解明する。シミュレーション中に、回転子にトルクをかけて加水分解・合成方向のそれぞれに回転させて、阻害因子・回転子の相互作用、回転に伴う仕事等の観点から解析を行なっている。
- b) シュウ酸は多量に摂取すると、体内で尿管結石等の症状を引き起こす。このシュウ酸は腸内細菌により分解され制御されているが、その際にシュウ酸を細菌内に輸送するのがシュウ酸トランスポーターである。このシュウ酸トランスポーターの原子レベル構造が岡山大・山下敦子教授のグループで解かれた。我々は、山下教授のグループとの共同研究により、シュウ酸トランスポーターによる基質輸送の際の基質結合やトランスポーター構造ダイナミクスを量子化学・分子動力学計算を用いて取り組んだ。まず、基質結合サイトの量子化学計算により結合したシュウ酸がねじれた構造をしていることを明らかにした。次に、トランスポーターの全原子分子動力学シミュレーションにより、閉塞状態から外向き開状態へ構造遷移する際に基質結合に関わる特定のアミノ酸残基とゲートの役割をしているアミノ酸残基の動きが重要でスイッチになっていることを同定した。さらに、構造変化に重要な部位の相互作用を人工的に弱めたシミュレーションにより、これまで未知であった内向き開構造が解明され、構造予測AIであるAlphaFold2により内向き開構造を安定化する変異を予測した。
- c) 細胞膜は、多種多様なタンパク質と相互作用して、ダイナミックに変形する。例えば、エンドサイトーシスなどで見られるように一部切り離されて袋状構造（ベシクル）を作って細胞内外の物質輸送に使われる。このような細胞膜変形に関わるタンパク質が、膜を曲げるPacsin1や、GTP加水分解エネルギーを用いて膜を切断するダイナミンである。我々は、大規模で長時間のシミュレーションが可能な粗視化Gö-MARTINIモデルの開発を行って、Pacsin1に応

用することで、その構造揺らぎが正しく再現できることを示した。さらに、チューブ状膜とダイナミンの大規模多量体からなるシミュレーション系を構築して、ダイナミンによる膜切断の分子メカニズムに迫ろうとしている。

B-1) 学術論文

J. OHNUKI, T. JAUNET-LAHARY, A. YAMASHITA and K. OKAZAKI, “Accelerated Molecular Dynamics and AlphaFold Uncover a Missing Conformational State of Transporter Protein OxIT,” *J. Phys. Chem. Lett.* **15(3)**, 725–732 (2024). DOI: 10.1021/acs.jpcclett.3c03052

M. YAGI-UTSUMI, H. MIURA, C. GANSER, H. WATANABE, M. HIRANYAKORN, T. SATOH, T. UCHIHASHI, K. KATO, K. OKAZAKI and K. AOKI, “Molecular Design of FRET Probes Based on Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase for Monitoring Intracellular Redox Status,” *Int. J. Mol. Sci.* **24(16)**, 12865 (2023). DOI: 10.3390/ijms241612865

J. OHNUKI, Y. ARIMURA, T. KONO, K. KINO, H. KURUMIZAKA and M. TAKANO, “Electrostatic Ratchet for Successive Peptide Synthesis in Nonribosomal Molecular Machine RimK,” *J. Am. Chem. Soc.* **145(29)**, 15963–15970 (2023). DOI: 10.1021/jacs.3c03926

T. JAUNET-LAHARY, T. SHIMAMURA, M. HAYASHI, N. NOMURA, K. HIRASAWA, T. SHIMIZU, M. YAMASHITA, N. TSUTSUMI, Y. SUEHIRO, K. KOJIMA, Y. SUDO, T. TAMURA, H. IWANARI, T. HAMAKUBO, S. IWATA, K. OKAZAKI, T. HIRAI and A. YAMASHITA, “Structure and Mechanism of Oxalate Transporter OxIT in an Oxalate-Degrading Bacterium in the Gut Microbiota,” *Nat. Commun.* **14(1)**, 1730 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-36883-5

R. KOBAYASHI, H. UENO, K. OKAZAKI and H. NOJI, “Molecular Mechanism on Forceful Ejection of ATPase Inhibitory Factor 1 from Mitochondrial ATP Synthase,” *Nat. Commun.* **14(1)**, 1682 (2023). DOI: 10.1038/s41467-023-37182-9

B-4) 招待講演

岡崎圭一, 「Conformational dynamics of transporter proteins revealed by molecular simulation and AlphaFold2」, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションと反応速度論・マルコフモデル」, 第 17 回分子シミュレーションスクール—基礎から応用まで—, 岡崎, 2023 年 9 月.

K. OKAZAKI, “Molecular Simulation of functional motions in biomolecular machines,” The 6th International Conference on Molecular Simulation, Taipei (Taiwan), October 2023.

K. OKAZAKI, “Accelerated Molecular Dynamics and AlphaFold Discover a Conformational State of Transporter Protein OxIT,” 9th Annual CCPBioSim Conference: Biomolecular Simulations for a Better World, Leeds (U.K.), July 2023.

B-6) 受賞, 表彰

小林稜平, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2023).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会代議員 (2023–2025).

学会の組織委員等

分子シミュレーション学会幹事(分子シミュレーションスクール担当)(2021–2025).

分子シミュレーションスクール世話人(2016–).

日本生物物理学会第61回年会実行委員(2023).

日本生物物理学会第61回生物物理学会年会実行委員(2022–). (大貫 隼)

分子シミュレーションスクール世話人(2022–). (大貫 隼)

B-8) 大学等での講義, 客員

総合研究大学院大学先端学術院, 集中講義「生体分子シミュレーション」, 2023年12月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「細胞膜変形分子マシンの動作メカニズム: 多量体形成と構造変化による膜変形の理論研究」, 岡崎圭一(2022年度–2025年度).

科研費若手研究, 「蛋白質サイズの大規模構造遷移に適用可能な反応座標推定法の開発」, 大貫 隼(2023年度–2025年度).

C) 研究活動の課題と展望

本グループでは, 生体分子マシンの機能ダイナミクスを理論的な手法で解明して, そのデザイン原理を探求する研究を進めている。回転モーター F_1 -ATPase の阻害因子 IF_1 については, シミュレーションによる解析が進んでおり, その阻害メカニズムに基づいた改変等により新規阻害因子の開発に繋げたい。シユウ酸トランスポーターについては, 今まで未知であった内向き開構造を明らかにしたので, その構造遷移における律速過程についての詳細な分子メカニズムを明らかにしていきたい。細胞膜変形については, 細胞膜切断に関わるダイナミン多量体とチューブ状膜からなるシミュレーション系が構築できたので, 膜切断の分子メカニズムの解明を目指す。