

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最初で唯一である。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/acscchemneuro.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 A β 42 および A β 40 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ので, 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。