岡本 祐 幸 (助教授)

A-1) 専門領域：生物化学物理、計算科学

A-2) 研究課題

- a) 蛋白質分子の第一原理からの立体構造予測問題および折り畳み問題
- b) 生体分子以外の系への拡張アンサンブル法の適用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 蛋白質は自然界に存在する最も複雑な分子である。よって、その立体構造を予測することは(その生化学的機能との関係上、極めて重要であるにもかかわらず)至難の業である。特に、理論的に第一原理から(自由エネルギーを最小化することにより)立体構造を予測することは不可能と広く信じられている。それは、溶媒の効果を取り入れるのが困難であるばかりでなく、系にエネルギー関数の極小状態が無数に存在するために、シミュレーションがそれらに留まってしまって、世界最速のスーパーコンピューターをもってしても、最小エネルギー状態に到達するのが絶望的であるからである。我々はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まらない強力な計算手法を、蛋白質の立体構造予測問題に適用することを提唱してきた。具体的には、徐冷法(simulated annealing)及び拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)を導入し、これらの手法が小ペプチド系において従来の方法よりはるかに有効であることを示してきた。拡張アンサンブル法では、非ボルツマン的な重み因子に基づいて、ポテンシャルエネルギー空間上の酔歩を実現することによって、エネルギー極小状態に留まるのを避ける。この手法の最大の特徴は唯一回のシミュレーションの結果から、最小エネルギー状態ばかりでなく、物理量の任意の温度におけるアンサンブル平均を求めることができることである。拡張アンサンブル法の代表的な例がマルチカノニカル法(multicanonical algorithm)と焼き戻し法(simulated tempering)であるが、これらの二手法ではその重み因子を決定することが自明ではない。この問題を克服するため、我々は新たにTsallis統計に基づく拡張アンサンブル法やレプリカ交換法(replica-exchange method)の分子動力学法版を開発したりしてきた。特に、レプリカ交換分子動力学法はその適用が簡便であるために、我々の発表とともにすぐに受け入れられ、現在では国内外のタンパク質の折りたたみシミュレーションにおける有力グループが相次いで採用している。更には、正確な溶媒の効果をエネルギー関数に取り入れていくことも大切であるが、距離に依存した誘電率で表すもの(レベル1)や溶質の溶媒への露出表面積に比例する項(レベル2)を試すとともに、厳密な溶媒効果(レベル3)として、RISMやSPTなどの液体の統計力学に基づくものや水分子をあらわにシミュレーションに取り入れること等を検討してきた。

本年度は、2000年に我々が開発したレプリカ交換マルチカノニカル法(REMUCA)とマルチカノニカルレプリカ交換法(MUCAREM)の有効性を、小ペプチド系のモンテカルロシミュレーションで確固としたものであることを示した。そして、この2手法がタンパク質の折り畳みシミュレーションに特に適していることを示した(Mitsutake, Sugita and Okamoto, *J. Chem. Phys.* (2003))。これらの新しい拡張アンサンブル法をレベル3の厳密な溶媒効果を取り入れた(TIP3Pの水分子をあらわに取り入れた)アミノ酸数が十数個の小ペプチド系に適用することによって、広く使われているAMBER、CHARMM、OPLS、GROMOSなどの標準的なエネルギー関数(力場)が蛋白質の立体構造予測が可能なる精度を持つか否かを調べてきたが、この判定に今年度やっと一つの区切りをつけることができた(Yoda, Sugita and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2004))。この判定には、エネルギー極小状態に留まらず、広く構造空間

をサンプルすることができる。拡張アンサンブル法の使用が必須であり、我々の新手法の開発によって、初めて現実的な問題になったと言える。我々の結論は既存のどの力場も完璧なものはないというものであった。そこで、我々は独自の力場パラメータの提案を我が国から初めておこなった (Sakae and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2003))。我々は更にタンパク質の折り畳みの遷移状態を詳しく調べることができる新しい拡張アンサンブル法を開発した (Berg, Noguchi and Okamoto, *Phys. Rev. E* (2003))。拡張アンサンブル法では、平均値は求められるが、分子動力学の情報は失われる。よって、我々は、モードカプリング理論と拡張アンサンブル法を組み合わせ、新しい分子動力学の研究手法も提案した (La Penna, Mitsutake, Masuya and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2003))。また、我々は独自に開発した拡張アンサンブル法である、レプリカ交換アンブレラサンプリング法をDNAの塩基スタッキングの自由エネルギー計算に適用し、実験と一致する結果を得た (Murata, Sugita and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2004))。最後に、拡張アンサンブル法による膜タンパク質の立体構造予測法の提案も行った (Kokubo and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2004))。

b) 生体分子の系以外にもエネルギー極小状態が多数存在する複雑系では、拡張アンサンブル法の適用が有効である。本年度は、これまで我々が扱ってきた拡張アンサンブル法がカノニカルアンサンブル (定積定温アンサンブル) を元にした手法であるのに対し、マルチカノニカル法を定圧定温アンサンブルに拡張し、唯一回のシミュレーションの結果から、任意の圧力及び温度における定圧定温アンサンブル平均が得られる、新しい拡張アンサンブル法 (マルチパーリック・マルチサーマル法) を開発した (Okumura and Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* (2004))。この手法はタンパク質の高圧変性の研究に応用できる。

B-1) 学術論文

A. MITSUTAKE, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Replica-Exchange Multicanonical and Multicanonical Replica-Exchange Monte Carlo Simulations of Peptides. I. Formulation and Benchmark Test,” *J. Chem. Phys.* **118**, 6664–6675 (2003).

A. MITSUTAKE, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Replica-Exchange Multicanonical and Multicanonical Replica-Exchange Monte Carlo Simulations of Peptides. II. Application to a More Complex System,” *J. Chem. Phys.* **118**, 6676–6688 (2003).

G. LA PENNA, A. MITSUTAKE, M. MASUYA and Y. OKAMOTO, “Molecular Dynamics of C-Peptide of Ribonuclease A Studied by Replica-Exchange Monte Carlo Method and Diffusion Theory,” *Chem. Phys. Lett.* **380**, 609–619 (2003).

B. A. BERG, H. NOGUCHI and Y. OKAMOTO, “Multi-Overlap Simulations for Transitions between Reference Configurations,” *Phys. Rev. E* **68**, 036126 (11 pages) (2003).

Y. SAKAE and Y. OKAMOTO, “Optimization of Protein Force-Field Parameters with the Protein Data Bank,” *Chem. Phys. Lett.* **382**, 626–636 (2003).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

Y. OKAMOTO, “Metropolis algorithms in generalized ensemble,” in *The Monte Carlo Method in the Physical Sciences: Celebrating the 50th Anniversary of the Metropolis Algorithm*, J. E. Gubernatis, Ed., American Institute of Physics, Melville, pp. 248–260 (2003).

T. HIROYASU, M. MIKI, S. OGURA, K. AOI, T. YOSHIDA and Y. OKAMOTO, “Atom-level simulations of protein folding,” *Proceedings of the 7th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (SCI2003)*, **XIV**, 117–122 (2003).

B-3) 総説、著書

- 岡本祐幸,「第一原理からのタンパク質立体構造予測の発展」,特集「物理科学この1年」内, *パリティ* **18**, 54–56 (2003).
- 岡本祐幸,「蛋白質折り畳みの計算機シミュレーション」,特集「数学者のための分子生物学入門 新しい数学を造ろう」内, *物性研究* **81**, 93–119 (2003).
- 奥村久土,米沢富美子,「液体水銀の金属 - 非金属転移領域における体積粘性率異常の理論」, *固体物理* **38**, 57–64 (2003).

B-4) 招待講演

- 岡本祐幸,「タンパク質折りたたみの計算機シミュレーション」,数学者のための分子生物学入門セミナー,京阪奈,2003年1月.
- 岡本祐幸,「拡張アンサンブル法による蛋白質の立体構造予測」,日本原子力研究所生体分子シミュレーションワークショップ,京都,2003年1月.
- 岡本祐幸,「タンパク質フォールディングの計算物理学:1次構造から3次構造へ」,日本物理学会領域12シンポジウム「生物と物理学の架け橋 田中豊一が見たもの」,仙台,2003年3月.
- 奥村久土,「2体分布関数と粒子間ポテンシャルを用いて書き表した体積粘性率の新しい表式」,名工大物理工学セミナー,名古屋,2003年4月.
- Y. OKAMOTO**, “Free energy landscape of protein folding studied by generalized-ensemble algorithms,” CECAM Workshop: Metastability and Landscapes in Complex Systems, Lyon (France), May 2003.
- 岡本祐幸,「拡張アンサンブルシミュレーションによる膜タンパク質の立体構造予測」,分子研研究会「ロドプシンの分子科学」,岡崎,2003年5月.
- Y. OKAMOTO**, “Metropolis algorithms in generalized ensemble,” The Monte Carlo Method in the Physical Sciences: Celebrating the 50th Anniversary of the Metropolis Algorithm, Los Alamos, New Mexico (U. S. A.), June 2003.
- Y. OKAMOTO**, “Protein folding dynamics studied by generalized-ensemble simulations,” Telluride Workshop: Protein Dynamics, Telluride, Colorado (U. S. A.), July 2003.
- Y. OKAMOTO**, “Atom-level simulations of protein folding,” The 7th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (SCI2003) “Atom-Level Informatics, Simulations and Experiments in Materials Designing,” Orlando, Florida (U. S. A.), July 2003.
- 奥村久土,「体積粘性率の新しい表式 液体水銀の金属 - 非金属転移領域における異常の解釈」,第15回液体の化学夏の学校,京都,2003年8月.
- 岡本祐幸,「拡張アンサンブル法によるタンパク質の立体構造予測」,電子情報技術産業協会バイオインフォマティクス専門委員会,東京,2003年9月.
- 岡本祐幸,「タンパク質折り畳みの統計力学」,第8回久保記念シンポジウム,東京,2003年9月.
- 奥村久土,「新しい拡張アンサンブルシミュレーション マルチパーリクマルチサーマルモンテカルロ法」,東大工学部 宮下・伊藤・藤堂研合同セミナー,東京,2003年10月.
- 岡本祐幸,「タンパク質折り畳みの計算機シミュレーション」,第7回シミュレーション・サイエンス・シンポジウム,土岐,2003年10月.
- 岡本祐幸,「分子シミュレーションによる生体系の理論的研究」,電力中央研究所セミナー,我孫子,2003年10月.

岡本祐幸,「拡張アンサンブル法によるタンパク質の折り畳みシミュレーション」,早稲田大学理工学部セミナー,東京,2003年10月.

B-7) 学会および社会的活動

学会誌編集委員

生物物理 会誌編集委員会委員 (2001-2002).

物性研究 各地編集委員 (2002-).

Journal of Molecular Graphics and Modelling, International Editorial Board (1998-2000).

Molecular Simulation, Editorial Board (1999-).

科学研究費の研究代表者、班長等

日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業「第一原理からのタンパク質の立体構造予測シミュレーション法の開発」,プロジェクトリーダー (1998-2003).

高校生対象の講演

「生体分子の計算機シミュレーション」,愛知県立一宮高校スーパーサイエンスプログラム,岡崎,2003年11月.

B-8) 他大学での講義、客員

SOKENDAI Lectures, “Protein folding simulations by generalized-ensemble algorithms,” Singapore National University, Singapore, January 11, 2003.

C) 研究活動の課題と展望

我々が開発した新しい拡張アンサンブル法(特にレプリカ交換マルチカノニカル法とマルチカノニカルレプリカ交換法)が特に有効であることを示すことができた。そして、これらを駆使して AMBERやCHARMMなどの生体高分子系における標準的なエネルギー関数(力場)の是非の判定をすることができた。また、我々は、より精度の高いエネルギー関数を独自に開発することにも成功したが、この研究は更に進める必要がある。特にベストと思われるものができ次第、ホームページで公開し、世界の研究者に使ってもらう予定である。また、これまで水溶性タンパク質の立体構造予測に重点を置いてきたが、本年度、膜タンパク質の立体構造予測に拡張アンサンブル法の適用が有効なことを示すことができた。特に、2003年4月にヒトゲノム計画による塩基配列解読完了宣言がなされたが、これらのゲノム計画によって分かったことは、いろいろな生物体において、遺伝子の約4分の1が膜タンパク質であるということである。現在、実験で決定されたタンパク質の立体構造が2万個以上 Protein Data Bank (PDB) に登録されているが、そのうち、膜タンパク質の立体構造は数十個に過ぎない。膜タンパク質は結晶化が難しく実験によって、立体構造を決めるのが極めて困難であるからである。よって、拡張アンサンブルシミュレーションによる膜タンパク質の立体構造予測はこれから重要性を増して行くであろう。