

岡 本 祐 幸 (助 教 授) (1995 年 4 月 1 日 ~ 2005 年 3 月 31 日) *)

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(自由エネルギーの最小状態を求めることにより)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とともに、AMBERなどの主要な分子シミュレーションのソフトウェアパッケージに組み込まれている。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、レプリカ交換分子動力学法(REMD)を様々な系に適用した。まず、水中とエタノール中の小ペプチドの2次構造形成傾向性を比較し、アルコールがペプチド内の静電相互作用を強め、2次構造形成を促進することを示した。また、アミロイド病を引き起こす β_2 ミクログロブリンのペプチドフラグメントのREMDシミュレーションでは、 β ヘアピンの形成がアミロイド形成と深く関わっていることを示唆する結果を得た。更には、X線1分子測定の実験の系を鑑み、末端を固定することがタンパク質の立体構造の安定性に与える影響を調べた。次に、REMD以外では、マルチオーバーラップ法とマルチカノニカル法を合体させた新しい拡張アンサンブル法を開発した(S. G. Itoh and Y. Okamoto, in preparation)。これによって、2つの状態間の遷移状態の情報を温度の関数として調べることができ

るようになった。また、一昨年に開発したマルチバーリック・マルチサーマル法をアラニンジペプチドの高圧実験の系に適用し、部分モルエンタルピーと部分モル体積が実験とよく一致することを示した(H. Okumura and Y. Okamoto, in preparation)。最後に、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程の精度を持つか否かを調べてきたが、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。特に、主鎖のねじれエネルギー項を少し変化させると、 α ヘリックスや β シートなどの2次構造の形成傾向が大幅に変化することを昨年示した。よって、本年度は新しい主鎖のねじれエネルギー項を提唱した(Y. Sakae and Y. Okamoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **75** (2006), in press)。

- 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。特に、レナード・ジョーンズ系において、マルチバーリック・マルチサーマル法を適用して、相転移を調べている。

B-1) 学術論文

Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Molecular Mechanism for Stabilizing a Short Helical Peptide Studied by Generalized-Ensemble Simulations with Explicit Solvent,” *Biophys. J.* **88**, 3180–3190 (2005).

K. MURATA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Molecular Dynamics Simulations of DNA Dimers Based on Replica-Exchange Umbrella Sampling. I. Test of Sampling Efficiency,” *J. Theor. Comput. Chem.* **4**, 411–432 (2005).

K. MURATA, Y. SUGITA and Y. OKAMOTO, “Molecular Dynamics Simulations of DNA Dimers Based on Replica-Exchange Umbrella Sampling. II. Free Energy Analysis,” *J. Theor. Comput. Chem.* **4**, 433–448 (2005).

K. YOSHIDA, T. YAMAGUCHI and Y. OKAMOTO, “Replica-Exchange Molecular Dynamics Simulation of Small Peptide in Water and in Ethanol,” *Chem. Phys. Lett.* **412**, 280–284 (2005).

M. NISHINO, Y. SUGITA, T. YODA and Y. OKAMOTO, “Structures of a Peptide Fragment of β_2 -Microglobulin Studied by Replica-Exchange Molecular Dynamics Simulations—towards the Understanding of the Mechanism of Amyloid Formation,” *FEBS Lett.* **579**, 5425–5429 (2005).

Y. KAWASHIMA, Y. SUGITA, T. YODA and Y. OKAMOTO, “Effects of the Fixed End in Single-Molecule Imaging Techniques: A Replica-Exchange Molecular Dynamics Study,” *Chem. Phys. Lett.* **414**, 449–455 (2005).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Multibaric-multithermal ensemble simulations for fluid systems,” *Physica A* **350**, 150–158 (2005).

H. OKUMURA and Y. OKAMOTO, “Molecular simulations in the multibaric-multithermal ensembles,” *Comput. Phys. Commun.* **169**, 317–321 (2005).

B-3) 総説、著書

岡本祐幸、高田彰二、「タンパク質のフォールディングシミュレーションから立体構造予測問題に迫る」, 特集「水と生体分子が織り成す生命現象」内, *現代化学* **408**, 47–53 (2005).

永瀬茂、岡本祐幸、「コンピュータで巨大分子の形や性質を予測する」, 分子科学者が挑む12の謎, 分子科学研究所30周年記念委員会編, 化学同人, 第11章, pp. 169–186 (2005).

榮慶丈、岡本祐幸、「PDBデータベースを用いたタンパク質力場パラメータの最適化」, *生物物理* **45**, 145–148 (2005).

奥村久土、岡本祐幸、「マルチパーリック・マルチサーマルアンサンブルにおけるレナード・ジョーンズ流体のシミュレーション」, 物性研究 **85**, 341–346 (2005).

B-4) 招待講演

Y. OKAMOTO, “Protein folding simulations by enhanced sampling techniques,” The 1st Symposium: Japanese Germany Frontiers of Science (JGFoS), Mainz (Germany), January 2005.

Y. OKAMOTO, “Transmembrane helix configurations of membrane proteins predicted by generalized-ensemble simulations,” Molecule-Based Information Transmission and Reception—Application of Membrane Protein Biofunction—(MB-ITR2005), Okazaki (Japan), March 2005.

岡本祐幸, 「自然に折りたたまる紐: タンパク質立体構造形成の計算機シミュレーション」, 名古屋大学理学部物理学科21世紀COEプログラム公開講演会, 名古屋, 2005年3月.

Y. OKAMOTO, “Protein folding problem and generalized-ensemble simulations,” The 11-th Japan-Korea Symposium: Frontier of Molecular Science, Okazaki (Japan), March 2005.

Y. OKAMOTO, “Comparisons and improvements of all-atom protein force fields,” The 2nd Open Workshop for the Scientific Research in Priority Areas: Water and Biomolecules, Tokyo (Japan), March 2005.

Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble simulations of protein folding,” US-Japan Symposium on Folding and Design, Philadelphia (U.S.A.), May 2005.

Y. OKAMOTO, “Molecular dynamics simulations of protein folding,” 2005 International Conference on Scientific Computation and Differential Equations, Nagoya (Japan), May 2005.

岡本祐幸, 「計算機シミュレーションでみるタンパク質の4次元構造」, 日本物理学会名古屋支部公開講演会「物理学とはなんだろう」, 名古屋, 2005年5月.

Y. OKAMOTO, “Rugged free energy landscapes of protein systems studied by generalized-ensemble simulations,” CECAM Workshop: Rugged Free Energy Landscapes: Common Computational Approaches in Spin Glasses, Structural Glasses and Biological Macromolecules, Lyon (France), June 2005.

Y. OKAMOTO, “Nanosimulation of protein folding,” 1st NAREGI International Nanoscience Conference, Nara (Japan), June 2005.

Y. OKAMOTO, “Generalized-ensemble algorithms and protein folding simulations,” The 1st CRIS International Symposium on Computational Science and Neuroscience, Sapporo (Japan), June 2005.

岡本祐幸, 「短いタンパク質の折り畳みシミュレーション」, 第1回バイオナノ研究会, 松島, 2005年9月.

岡本祐幸, 「スパコンによるタンパク質折り畳みのシミュレーション」, 名古屋大学情報連携基盤センター連続講演会第一回, 名古屋, 2005年9月.

H. OKUMURA, “Hydrodynamics in a nanoscale liquid: Comparisons of thermal relaxation processes with molecular dynamics,” CCP5 Workshop: Challenges in Mesoscale Models for Liquids: Simulation and Theory, Guildford (U.K.), October 2005.

岡本祐幸, 「短いタンパク質の折り畳みシミュレーション」, 第8回横幹技術フォーラム, 東京, 2005年11月.

奥村久土, 「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 による液体の分子シミュレーション」, 第28回溶液化学シンポジウムプレシンポジウム, 京田辺, 2005年11月.

岡本祐幸,「タンパク質折り畳みの分子シミュレーション」,第19回分子シミュレーション討論会,岡崎,2005年11月.
奥村久士,「定温定圧アンサンブルを生成する拡張アンサンブルシミュレーション」,防衛大セミナー,防衛大学校,2005年12月.

Y. OKAMOTO,“All-atom protein force fields for folding simulations,” International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Nagoya (Japan), December 2005.

B-7) 学会および社会的活動

文部科学省、学術振興会等の役員等

文部科学省計算科学技術推進ワーキンググループ委員 (2004-).

JST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」領域アドバイザー (2005-).

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 (2002-2004).

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年度-2002年度).

その他

アジア冬の学校の組織

SOKENDAI Okazaki Lectures: Asian Winter School, Okazaki, December 6-9, 2004.

高校生対象の講義

「生体分子の計算機シミュレーション」,平成16年度サイエンス・パートナーシップ・プログラム事業,南山高等学校女子部,名古屋,2004年7月.

B-8) 他大学での講義、客員

自然科学研究機構核融合科学研究所, 客員教授, 2005年4月-.

東京大学大学院工学系研究科,「生体系の分子シミュレーション (集中講義) 物理工学特別講義 (第一) 2005年8月1日-3日.

奥村久士,「分子動力学シミュレーション 基礎から拡張アンサンブル法まで (集中講義) 第17回液体の化学夏の学校, 神戸, 2005年8月.

B-9) 学位授与

村田克美,“Molecular Dynamics Simulations of DNA Dimers Based on Replica-Exchange Umbrella Sampling,” 2005年3月, 博士(理学)

伊藤 暁,“Development and Application of the Multi-Overlap Molecular Dynamics Methods,” 2005年3月, 博士(理学)

B-10)外部獲得資金

一般研究(C),「徐冷モンテカルロ法及びマルチカノニカル法によるタンパク質の立体構造予測」,岡本祐幸(1995年-1996年).

重点領域研究(公募),「新最適化アルゴリズムによるタンパク質の折れたたみ機構の研究」,岡本祐幸(1995年).

重点領域研究(公募),「新最適化アルゴリズムによるタンパク質の折れたたみの研究」,岡本祐幸(1996年).

重点領域研究(公募),「拡張アンサンブル法による蛋白質の立体構造予測」,岡本祐幸(1997年).

基盤研究(B),「マルチカノニカル法によるX線及びNMR実験データに基づく生体高分子の立体構造解析」,岡本祐幸(1997年-1998年).

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」,岡本祐幸(1998年-2002年).

特定領域研究(計画),「拡張アンサンブル法による蛋白質折り畳み機構の研究」,岡本祐幸(2003年-2007年).

若手研究(B),「ナノスケールの非定常流を記述する流体力学の統計力学的検証」,奥村久士(2005年-2007年).

C) 研究活動の課題と展望

拡張アンサンブル法を駆使して 様々な具体的な実験結果との比較ができるようになってきた。これからは 実験結果の検証ばかりでなく 新たな予測結果を提示して 新しい実験を提案できることを目指したい。また 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)のねじれエネルギー項の改善を目指してきたが、いよいよそのパラメータの精密化の段階にはいりつつある。このような標準的な力場の枠組みの中で最善のものを得ることを模索したい。

* 2005年4月1日名古屋大学大学院理学研究科教授