

理論分子科学第二研究部門

平 田 文 男 (教授) (1995 年 10 月 16 日 着 任)

A-1) 専門領域：理論化学，溶液化学

A-2) 研究課題：

- a) 溶液内分子の電子状態に対する溶媒効果と化学反応の理論
- b) 溶液中の集団的密度揺らぎと非平衡化学過程
- c) 生体高分子の溶媒和構造の安定性に関する研究
- d) 界面における液体の統計力学

A-3) 研究活動の概略と主な成果

当研究グループでは統計力学理論（3D-RISM/RISM 理論）に基づき液体・溶液の構造，ダイナミクス，相転移を含む熱力学挙動，およびその中の化学反応を解明する理論の構築を目指して研究を進めている。特に，過去数年の研究において「分子認識の理論」とも呼ぶべき新しい統計力学理論を構築しつつある。分子認識過程には二つの物理化学的要素が伴う。ひとつは蛋白質とリガンドの複合体の熱力学的安定性であり，この過程を律するのは複合体形成前後の自由エネルギー変化である。もうひとつの要素は蛋白質の「構造揺らぎ」である。蛋白質内に基質分子を取り込む過程（分子認識）は単に「鍵と鍵孔」のような機械的な適合過程ではなく，多くの場合，蛋白質の構造揺らぎを伴う。このような蛋白質の構造揺らぎと共役した化学過程を取り扱うために，溶液のダイナミクスと共役した蛋白質の構造揺らぎを記述する理論の発展は今後の重要な課題である。

- a) ミオグロビンからの CO 解離過程と熱力学に関する統計力学的研究：ミオグロビンは多くの生体において酸素の貯蔵に深く関わる球状タンパク質である。ミオグロビン内における分子の吸脱着過程は，酸素供給系の複雑な生理作用を解明する上で重要であり，一酸化炭素やキセノン等，多くのリガンド分子を用いて研究されてきた。分光学的実験により，リガンド分子はタンパク質内の空孔を經由し，溶媒からタンパク質内部の色素へムに吸脱着を行うことが予測されている。しかしながら，どのような経路で吸脱着が行われるか等に関する統一的な見解は未だ存在していない。本研究では，3D-RISM 理論を用いてリガンド分子（キセノン（Xe），一酸化炭素（CO））の分布を分布関数として直接求めることで，ミオグロビンの分子吸脱着過程の再現，予測を行うことを目的とした。まず Xe 溶液中で構造最適化を行い，得られた 3 次元分布関数より配位数を計算することで，各 Xe サイトにおけるリガンド分子の分布の相違を検証した。次に CO 脱離過程を解析するため，中間体と考えられる構造を用意し，部分モル容積の変化を検証した。[*J. Am. Chem. Soc. (Communications)* **131**, 3852–3853 (2009) に既報]
- b) 3D-RISM 理論に基づく新しいドラッグデザイン手法の提案：現在，計算科学に対して最も大きな期待が寄せられている問題のひとつに「ドラッグデザイン」がある。これまで，分子シミュレーションを始め，多くの計算科学的方法論がこの問題に応用されてきたが，まだ，成功していない。その理由は分子シミュレーションでは蛋白質による薬剤分子の結合（分子認識）に伴う自由エネルギー変化を正しく記述できないからである。一方，3D-RISM 理論にとっても，この問題は簡単ではない。その理由のひとつは薬剤分子自身が多くの構造的自由度をもつ有機化合物であり，分子認識の際にその構造を変化（異性化）させる可能性があるからである。

我々は経験的なドラッグデザイン分野で使われている“fragment-based drug design”の方法を 3D-RISM 法と組み合わ

せることにより、ドラッグデザインに関する新しい手法を提案した。この方法では、まず、薬剤分子の候補をその内部の構造的自由度を無視できないいくつかのフラグメントに分割する。次に、そのフラグメントの分子を含む水溶液をRISM理論により準備し、その中に蛋白質を浸す。最後に、3D-RISM理論に基づき、蛋白質内の活性部位におけるフラグメント分子の分布を求める。活性部位に分布が見出されたフラグメント分子を繋ぎ合わせたものが薬剤分子の候補となる。[*J. Am. Chem. Soc.* **131**, 12430–12440 (2009) に既報]

B-1) 学術論文

K. NISHIYAMA, T. YAMAGUCHI and F. HIRATA, “Solvation Dynamics in Polar Solvents Studied by Means of RISM/Mode-Coupling Theory,” *J. Phys. Chem. B* **113**, 2800–2804 (2009).

Y. KIYOTA, R. HIRAOKA, N. YOSHIDA, Y. MARUYAMA, T. IMAI and F. HIRATA, “Theoretical Study of CO Escaping Pathway in Myoglobin with the 3D-RISM Theory,” *J. Am. Chem. Soc. (Communication)* **131**, 3852–3853 (2009).

S. PHONGPHONPHANEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “The Potential of Mean Force of Water and Ions in Aquaporin Channels Investigated by the 3D-RISM Method,” *J. Mol. Liq.* **147**, 107–111 (2009).

T. IMAI, A. KOVALENKO, F. HIRATA and A. KIDERA, “Molecular Thermodynamics of Trifluoroethanol-Induced Helix Formation: Analysis of the Solvation Structure and Free Energy by the 3D-RISM Theory,” *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sic.* **1**, 156–160 (2009).

T. IMAI, K. ODA, A. KOVALENKO, F. HIRATA and A. KIDERA, “Ligand Mapping on Protein Surfaces by the 3D-RISM Theory; Toward Computational Fragment-Based Drug Design,” *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 12430–12440 (2009).

S. -H. CHONG, S. -H. CHEN and F. MALLAMACE, “A Possible Scenario for the Fragile-to-Strong Dynamic Crossover Predicted by the Extended Mode-Coupling Theory for Glass Transition,” *J. Phys.: Condens. Matter* **21**, 504101 (2009).

S. -H. CHEN, Y. ZHANG, M. LAGI, S. -H. CHONG, P. BAGLIONI and F. MALLAMACE, “Evidence of Dynamic Crossover Phenomena in Water and Other Glass-Forming Liquids: Experiments, MD Simulations and Theory,” *J. Phys.: Condens. Matter* **21**, 504102 (2009).

B-3) 総説, 著書

T. IMAI, N. YOSHIDA, A. KOVALENKO and F. HIRATA, “A Statistical Mechanics Theory of Molecular Recognition,” in *Water and Biomolecules*, K. Kuwajima, Y. Goto, F. Hirata, M. Kataoka, M. Terazima, Eds., Springer (2009).

N. YOSHIDA, Y. KIYOTA, Y. IKUTA, T. IMAI and F. HIRATA, “Model-Free “Solvent Modeling” in Chemistry and Biochemistry Based on the Statistical Mechanics of Liquids,” in *Modeling Solvent Environment*, M. Feig, Ed., Wiley-VCH (2009).

鄭誠虎, 「並進運動と回転運動の間の相関はどれくらいあるのか?」分子シミュレーション研究会会誌 アンサンブル vol. **11**, no. 3, page 31 (2009).

B-4) 招待講演

平田文男, 「分子認識とイオンチャネル: 3次元RISM理論による取り扱い」次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「イオンチャネル」岡崎コンファレンスセンター, 2009年2月.

F. HIRATA, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanics of Liquids,” Asian Core symposium “First Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations,” Seoul (Korea), February–March 2009.

吉田紀生, 次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「燃料電池」札幌, 2009年3月.

平田文男, 「化学(分子科学)は地球環境・エネルギー危機の『救世主』となり得るか?」次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「セルロース」岡崎コンファレンスセンター, 2009年3月.

F. HIRATA, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanics of Liquids,” The 6th Open Workshop on “Water and Biomolecules,” and The 2nd Open Workshop on “Fluctuation and Function,” Okazaki, March 2009.

平田文男, 「蛋白質 - 溶液界面と分子認識: 統計力学的研究」特定領域研究「高次系分子科学」およびSFG研究会主催シンポジウム「表面・界面を観る非線形分光の新しい展開」理研, 和光市, 2009年3月.

F. HIRATA, “Possibility of Parallelization of the 3D-RISM Program on the Next-generation Supercomputer,” 3rd French-Japanese Workshop on “Petascale Applications, Algorithms and Programing (PAAP),” Kyoto, April 2009.

平田文男, 「蛋白質の構造揺らぎと共役した分子認識: 統計力学理論」蛋白質科学会ワークショップ「生体分子の揺らぎと機能」熊本, 2009年5月.

平田文男, 「3D-RISM 理論と電極反応」次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「燃料電池」甲府, 2009年6月.

F. HIRATA, “Dynamics of Molecules in Water and Aqueous Solutions: Statistical Mechanics Study,” 中原勝退職記念公開国際シンポジウム「溶液の将来を考える」京都, 2009年6月.

F. HIRATA, “Statistical mechanics reached at the point where it can explain elementary processes in life phenomena,” Statistical Physics: Modern Trends and Applications dedicated to the 100-th anniversary of Prof. M. M. Bogolyubov, Lviv (Ukraine), June 2009.

F. HIRATA, “An attempt toward the generalized Langevin dynamics simulation,” KIAS meeting on “Recent Progress in Computer Simulations in Molecular Sciences,” Seoul (Korea), June 2009.

F. HIRATA, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein,” Japan-Korean Symposium on Molecular Science 2009 “Chemical Dynamics in Materials and Biological Molecular Science,” Awajishima Island, July 2009.

F. HIRATA, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanics of Liquids,” 6th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Roma (Italy), August–September 2009.

F. HIRATA, “Molecular Recognition, Fluctuation, and Function of Protein Studied by a Statistical Mechanics of Liquids,” EMLG/JMLG Annual Meeting “Intermolecular Interactions and Liquid Structure,” Salzburg (Germany), September 2009.

F. HIRATA, “Model Free “Solvent Modeling,” in Chemistry and Biochemistry Based on the Statistical Mechanics of Liquids,” International Workshop on “Continuum Modeling of Biomolecules,” Beijin (China), September 2009.

F. HIRATA, “Biomolecules in water and water in biomolecules,” the Fourth Annual Conference on the Physics, Chemistry, and Biology of Water 2009, West Dover (U.S.A.), October 2009.

F. HIRATA, “A Statistical Mechanics Study of Molecular Recognition and Anesthesia,” 第47回生物物理学会シンポジウム「麻醉作用の分子機構: 生物物理から明らかにされる生体分子と麻醉薬の相互作用」徳島, 2009年10月.

平田文男, 「電極触媒の理論計算: 現状と展望」次世代スパコン「ナノ統合拠点」連続研究会「燃料電池」東京, 2009年11月.

F. HIRATA, "A Statistical Mechanics Study of Molecular Recognition and Drug Design," 2nd Japan-Korea Seminar on Biomolecular Science—Experiments and Simulations, Nagoya, December 2009.

平田文男, 「科学と『競争原理』」第6回総研大・国際高等研フォーラム「進歩主義の後継ぎはなにか」岡崎, 2009年7月.

平田文男, 「次世代エネルギー」第6回(平成21年度第3回)産学官ユーザーネットワーク研究会, 大阪, 2009年9月.

S. -H. CHONG, "Extended mode-coupling theory and dynamical heterogeneities," 6th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Rome (Italy), August 2009.

S. -H. CHONG, "Liquid-theory approach to driven dense granular systems," YITP Long-term Workshop: Frontiers in Nonequilibrium Physics, Kyoto, July 2009.

B-6) 受賞, 表彰

平田文男, 日本化学会学術賞 (2001).

佐藤啓文, 日本化学会進歩賞 (2002).

鄭 誠虎, 日本物理学会若手奨励賞 (2008).

B-7) 学会及び社会的活動

学協会役員等

溶液化学研究会運営委員長 (2004-).

学会誌編集委員

Phys. Chem. Commun., Advisory Board.

Theoretical and Computational Chemistry, 編集委員.

Condensed Matter Physics, Editorial Board.

J. Chem. Phys., Editorial Board (2007–2010).

その他

超高速コンピュータ網形成プロジェクト「ナノサイエンス実証研究」拠点長 (2003–2007).

最先端・高性能スーパーコンピュータの開発利用「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」拠点長 (2006-).

岡崎市民講座「生命活動における「水」の働き」(2009).

岡崎高校スーパーサイエンスハイスクール活動支援

講演「化学(分子科学)は地球環境・エネルギー危機の『救世主』となり得るか?」(2009).

B-8) 大学での講義, 客員

九州大学大学院理学研究科, 集中講義「液体の統計力学: 構造とダイナミクス」2009年10月13日–16日.

B-10) 競争的資金

文部省科研費重点領域研究(公募研究)「電極の原子配列を考慮した電極-溶液界面の統計力学理論」平田文男 (1997年–1999年).

文部省科研費特定領域研究(公募研究)「理論的アプローチによる繊維金属を含む生体内化学反応の解明」佐藤啓文 (1999年–2001年).

科研費奨励研究(A),「溶液内分子の核磁気共鳴スペクトルに対する非経験的手法に基づく理論の開発」佐藤啓文 (1999年–2001年).

科研費基盤研究(B),「化学反応に対する溶媒効果の分子論」平田文男 (2000年–2003年).

文部科学省科研費特定領域研究(計画研究)「統計力学密度汎関数理論に基づく液液界面構造の解明」Andriy Kovalenko (2001年–2004年).

文部科学省科研費特定領域研究(計画研究)「生体内化学過程の統計力学理論」平田文男 (2003年–2007年).

文部科学省科研費若手研究(B),「過冷却状態における分子性液体の動的不均一性に関する理論的及び計算機を用いた研究」鄭誠虎 (2005年–2007年).

文部科学省科研費新学術領域研究(計画研究)「生体分子および溶媒の構造揺らぎと共役した機能発現過程の理論的解明」平田文男 (2008年–2013年).

C) 研究活動の課題と展望

我々は過去数年の研究において「分子認識の理論」とも呼ぶべき新しい統計力学理論を構築しつつある。それは溶液内の超分子や蛋白質などによる分子認識(複合体形成)過程を第一原理的に実現する方法論である。しかしながら、現在までの理論では十分に取り扱うことができない問題がある。それは蛋白質の構造揺らぎと共役した機能発現過程(化学過程)である。酵素反応やイオンチャネルなど蛋白質の機能発現においては基質分子を蛋白内に取り込む過程(分子認識)が重要であるが、このプロセスは単に「鍵と鍵孔」のような機械的なフィッティング過程ではない。例えば、酵素反応の場合、酵素の反応ポケット周辺の構造が変化して、基質を取り込む現象は実験的にも良く知られている。また、イオンチャネルにイオンを取り込む際の「ゲーティング」という機構も同様の構造揺らぎによって実現される。このような蛋白質の構造揺らぎと共役した化学過程を取り扱うために、溶液のダイナミクスと共役した蛋白質の構造揺らぎを記述する理論の発展は今後の重要な課題である。このような理論を発展させる上で、構造揺らぎのスケールに応じて二つの方向が考えられる。ひとつは蛋白質のフォールディングのようにグローバルな構造揺らぎを追跡する場合で、この場合は構造変化の時間的分解能よりはそのグローバルな安定構造を探索することが重要である。この問題に対して我々はすでに3D-RISM理論と拡張アンサンブル法を組み合わせた方法論を提案しており、最近、分子動力学法と組み合わせた新しい方法論を開発した。一方、酵素反応の反応速度を追跡する場合のように、蛋白質の比較的速い構造揺らぎが関与する場合には、溶液のダイナミクスと蛋白質の構造揺らぎとの動的相関を記述する理論が必要である。我々は一般化ランジェヴィアン理論と3D-RISM/RISM理論を結合した新たな理論の開発に着手した。