

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) 電解質水溶液中におけるテロメア DNA の最安定構造：テロメアは特徴的な繰り返し配列を持つ DNA の末端部分で，染色体の末端部分を保護している。そのため癌の増殖や老化などの生命現象に密接に関係している。テロメアは一般的な二重螺旋構造ではなく，陽イオンを中心に配置したグアニン四重構造 (G-quadruplex) を形成する。この G-quadruplex 形成において多様なループの可能性があり，いくつかのモデル構造 (basket 型，chair 型，hybrid 型，propeller 型) が提案されている。また，中心に配置される陽イオンによって構造が変化することも知られている。Na⁺ イオン存在下の溶媒中では basket 型と呼ばれる構造を取るが，KCl 溶液中の構造は，まだ，決定されていない。本研究では 3D-RISM 理論に基づき，KCl 溶液中でのテロメアの安定構造を予測することを目的とした。

まず，3D-RISM 理論がイオン溶液中でのテロメア構造の実験結果を正しく再現できるかどうかを確認するため，NaCl 溶液中でのテロメアの自由エネルギーを計算した。その結果，実験結果と一致して basket 型が最も安定であるという結果が得られた。この結果により我々の手法がテロメアの構造安定性を調べるのに有効である事が確認できた。

そこで，KCl 0.1M 水溶液中での自由エネルギーを求めたところ，chair 型が最も安定であることが分かった。この結果は，その後，崇城大学のグループによる FRET の実験によって確認された。

以上の結果よりテロメアの構造は陽イオンの種類によって変化し，K イオン存在下の溶媒中では chair 型が安定である事が明らかになった。[*J. Phys. Chem. B* **115**, 2408 (2011) に既報]

- b) 理論は薬づくりにどう役立つか——uu-3D-RISM に基づく創薬研究に向けた新たなアプローチ——：本研究では，従来の 3D-RISM 理論を改良して，直接，創薬に応用できる新しい理論を uu-3D-RISM 理論を提案し，その応用例として，Phospholipase A2 に対するアスピリンの結合モードを解析した。このタンパク質は，発熱や痛みのもとになるアラキドン

酸を合成することで知られている。また近年、非ステロイド性の薬として有名なアセチルサリチル酸（アスピリン）も結合することが実験によって明らかにされた。新たな薬の開発にもつながるため、創薬分野でモデルタンパク質の一つとされている。uu-3D-RISM 理論を用いてこのようなタンパク質 - リガンド分子系を解くと、タンパク質の内外におけるリガンド分子の分布関数を求めることができる。分布関数は、その位置にどのくらいの確率でリガンド分子が存在するかを指標を表す関数である。従って、分布関数が大きい値を取る箇所は、そこにリガンドが結合しやすいことを意味する。この分布関数を解析すれば、自動的にリガンド分子がどこにどのように結合するのかが分るのである。

今回は、そのような解析のためのスコア関数を定義し、それに基づいてリガンド分子であるアスピリンの位置および配向を決定した。解析結果、3D-RISM 理論から予測した構造が X 線結晶解析で得られた構造とほぼ一致していることが分かった。[*J. Chem. Theory Comput.* **7**, 3803 (2011) に既報]

スコア関数を用いた解析は、企業などの創薬研究でも同じように行われているが、その多くは物理化学的な根拠を持っていない。言い換えると、多くの場合、鍵と鍵穴のように幾何学的な議論しかしていない。我々の研究の強みは、分布関数という物理化学的に重要な意味を持つ量を基にしていることである。今回のような解析が確立すれば、より確かな創薬研究が可能になると考えている。

B-1) 学術論文

H. TANAKA, N. YOSHIDA, Y. IKUTA, Y. KIYOTA and F. HIRATA, “RISM-SCF Study of the Solvation Effect on a Nucleophilic Aromatic Substitution between 4-Fluoronitrobenzen and Azide Anion,” *Int. J. Liq. State Sci.* **2**, 15–24 (2010).

N. YOSHIDA, Y. KIYOTA and F. HIRATA, “The Electronic-Structure Theory of a Large-Molecular System in Solution: Application to the Intercalation of Proflavine with Solvated DNA,” *J. Mol. Liq.* **159**, 83–92 (2011).

Y. KIYOTA, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Affinity of Small Ligands to Myoglobin Studied by the 3D-RISM Theory,” *J. Mol. Liq.* **159**, 93–98 (2011).

Y. MARUYAMA, T. MATSUSHITA, R. UEOKA and F. HIRATA, “Solvent and Salt Effects on Structural Stability of Human Telomere,” *J. Phys. Chem. B* **115**, 2408–2416 (2011).

T. MIYATA, Y. IKUTA and F. HIRATA, “Free Energy Calculation Using Molecular Dynamics Simulation Combined with Three Dimensional Reference Interaction Site Model (3D-RISM) Theory. II. Thermodynamic Integration along Reaction Coordinates,” *J. Chem. Phys.* **134**, 44127–44144 (2011).

T. IMAI, N. MIYASHITA, Y. SUGITA, A. KOVALENKO, F. HIRATA and A. KIDERA, “Functionality Mapping on Internal Surfaces of Multidrug Transporter AcrB Based on Molecular Theory of Solvation: Implications for Drug Efflux Pathway,” *J. Phys. Chem. B* **115**, 8288–8295 (2011).

D. J. SINDHIKARA, “Modular Reweighting Software for Statistical Mechanical Analysis of Biased Equilibrium Data,” *Comput. Phys. Commun.* **182**, 2227–2231 (2011).

D. J. SINDHIKARA, N. YOSHIDA and M. KATAOKA, “Solvent Penetration in Photoactive Yellow Protein R52Q Mutant: A Theoretical Study,” *J. Mol. Liq.* **164**, 120–122 (2011).

Y. KIYOTA, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “A New Approach for Investigating the Molecular Recognition of Protein: Toward Structure-Based Drug Design Based on the 3D-RISM Theory,” *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 3803–3815 (2011).

B-3) 総説, 著書

平田文男, 『『次世代スパコン』で何ができるか?——蓮舫議員の疑問に答えて』*日本の科学者* vol. 45(No. 12), 16–21 (2010).

Y. MARUYAMA, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Electrolytes in Biomolecular Systems Studied with the 3D-RISM/RISM Theory,” *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.* **3**, 1–18 (2011).

S. PHONGPHANPHANEE, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Molecular Recognition Explored by a Statistical-Mechanics Theory of Liquids,” *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1740–1757 (2011).

吉田紀生, 丸山 豊, **S. PHONGPHANPHANEE**, 清田泰臣, 平田文男, 『分子認識の統計力学と生体機能』*生物物理* **51**(5), 222–225 (2011).

B-4) 招待講演

平田文男, 『分子認識の統計力学と生体機能』自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター「10周年記念シンポジウム」岡崎コンファレンスセンター, 2011年2月.

F. HIRATA, “Statistical Mechanics of Molecular Liquids Reveals Elementary Processes in Life Phenomena,” Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: —Experiments and Simulations,” Jeju (Korea), February–March 2011.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a theory featuring chemical ‘specificity’ and physical ‘universality,’” Elemental Processes of Life Phenomena, revealed by the RISM/3D-RISM Theory, Okazaki, March 2011.

F. HIRATA, “Theory of Molecular Recognition and its Application to Drug Design,” ICCS2011, Singapore (Singapore), June 2011.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a theory featuring chemical ‘specificity’ and physical ‘universality,’” Statistical Mechanics Approaches to Biomolecular Applications, Seoul (Korea), June 2011.

F. HIRATA, “Collaboration between computer and computational scientists make high performance computing on the K-computer a reality,” ISC’11 HPC in Asia Workshop, Hamburg (Germany), June 2011.

F. HIRATA, “Statistical Mechanics Theory of Molecular Recognition and its Application to Pharmaceutical Design,” Telluride Workshop on Free Energy Simulation, Telluride (U.S.A.), July 2011.

平田文男, 『高速 3D-RISM の開発について』CMSI・計算分子科学研究拠点第2回研究会, 神戸, 2011年8月.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a Statistical Mechanics of Molecular Solution,” 32th International Conference on Solution Chemistry, La Grande Motte (France), August–September 2011.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a theory featuring chemical ‘specificity’ and physical ‘universality,’” Israel-Japan Joint Symposium on Biophysics: Protein Dynamics “From single molecules to whole cell,” Biophysics Society meeting in Japan, Himeji, September 2011.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a Statistical Mechanics of Molecular Solution,” The 71st Okazaki International Conference “New perspectives on molecular science of glycoconjugate,” Okazaki, October 2011.

平田文男, “Exploring life phenomena with a Statistical Mechanics of Molecular Solution,” 液体・溶液の微視的構造からダイナミクスまで～最近の研究結果から見えてくるもの～, 愛媛大学, 松山市, 2011年11月.

吉田紀生, 『液体の積分方程式理論に基づく溶液内生体分子の電子状態理論』液体・溶液の微視的構造からダイナミクスまで～最近の研究結果から見えてくるもの～, 愛媛大学, 松山市, 2011年11月.

吉田紀生,「液体の積分方程式理論を用いた溶液内化学過程に関する研究」第34回溶液化学シンポジウム,名古屋大学,名古屋市,2011年11月.

吉田紀生,「QM/MM/3D-RISM 理論の開発とプログラムの高速化」第3回HPCI 戦略プログラム合同研究交流会,計算科学研究機構,神戸市,2011年10月.

Y. MARUYAMA, “Accelerating 3D-RISM calculation: Graphics Processing Unit and Massive Parallel Machine,” Elemental Processes of Life Phenomena, Revealed by the RISM/3D-RISM Theory, Okazaki (Japan), 2011年3月.

丸山 豊,「液体の積分方程式理論(3D-RISM 理論)の解法とGPUによる高速化」応用数学会年会,京都(日本)2011年9月.

丸山 豊,「GPUによる3D-RISMの高速化とMD-3DRISMへの応用」液体・溶液の微視的構造からダイナミクスまで~最近の研究結果から見えてくるもの~,愛媛大学,松山市,2011年11月.

N. YOSHIDA, “Development of the QM/MM/RISM theory: Application to the intercalation of proflavine with solvated DNA,” Korea-Japan Symposium on “Statistical Mechanics Approaches to Nano/Bio-Sciences,” Sookmyung Women’s University, Seoul (Korea), June 2011.

Y. MARUYAMA, “Solvent and Salt Effects on Structural Stability of Human Telomere”, Korea-Japan Symposium on “Statistical Mechanics Approaches to Nano/Bio-Sciences,” Seoul (Korea), June 2011.

S. PHONGPHANPHANEE, “Binding of small alkali ions and TEA⁺ to KcsA potassium channel study by 3D-RISM,” Korea-Japan Symposium on “Statistical Mechanics Approaches to Nano/Bio-Sciences,” Sookmyung Women’s University, Seoul (Korea), June 2011.

D. J. SINDHIKARA, N. YOSHIDA, M. KATAOKA and F. HIRATA, “Solvent penetration in photoactive yellow protein: A theoretical study,” Korea-Japan Symposium on “Statistical Mechanics Approaches to Nano/Bio-Sciences,” Sookmyung Women’s University, Seoul (Korea), June 2011.

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).

清田泰臣,溶液化学シンポジウムポスター賞(2010).

吉田紀生,溶液化学研究会奨励賞(2011).

B-7) 学会及び社会的活動

学協会役員等

溶液化学研究会会長(2010–2011).

溶液化学研究会運営委員長(2004–2010).

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).

第 101 回「国研セミナー」(岡崎市教育委員会主催)で講演「生命の営みと『水』」(2010).

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

国立情報学研究所, 客員教授, 2010 年 4 月 1 日-2012 年 3 月 31 日.

B-10) 競争的資金

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).

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).

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).

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).

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).

科研費新学術領域研究(公募研究)「DNA の電気伝導性と構造揺らぎに関する理論的研究」吉田紀生 (2009 年-2010 年).

科研費基盤研究(A)「イオンチャネルの統計力学理論」平田文男 (2010 年-2012 年).

科研費若手研究(B)「DNA の電荷移動における溶媒の役割に関する研究」吉田紀生 (2010 年-2013 年).

科研費新学術領域研究(公募研究)「液体の統計力学と量子力学に基づく ATP 加水分解の自由エネルギー解析」吉田紀生 (2011 年-2012 年).

革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラの構築次世代スーパーコンピュータ戦略分野 2「新物質・エネルギー創成」計算物質科学イニシアティブ「バイオマス利用に向けた酵素反応解析」吉田紀生 (2011 年-2015 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。