理論分子科学第二研究部門

平 田 文 男 (教授) (1995 年 10 月 16 日 ~ 2012 年 3 月 31 日)^{*}

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および揺らぎに関する研究
- 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きた。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) ATP 加水分解反応から出てくるエネルギーの物理的起源：ATP 加水分解反応によって作り出されるエネルギーが生命体の活動の源泉になっていることは良く知られているが，ATP がどのようにしてエネルギーを作り出すかということについては，40 年以上にもわたって生物物理あるいは生化学の分野で大きな論争が繰り広げられてきた。その論争の一方の側の主張は「ATP は自分自身の化学結合の中に大きなエネルギーを蓄えている」という考え，すなわち「ATP 高エネルギー」説である。この主張の主役は量子化学者達であった。一方，多くの実験科学者達は，その物理的起源として，水和自由エネルギーが大きく関わっていることを主張してきた。そのうちの一人，P. George 教授は ATP のモデル物質として量子化学計算でも使われるピロリン酸（二リン酸）を対象にその加水分解反応前後の水和自由エネルギーを実験的に決定し，その4つの解離状態（リン酸からプロトンがとれて負の電荷を持った状態）のどの状態についても，反応前の物質の方が反応後の物質よりも7~8 キロカロリー高い自由エネルギー状態にあることを証明した。そして，その結果から，ATP が作り出すエネルギーは「反応前後の分子の水和自由エネルギーの差」に起因するという主張を行ったのである。不幸なことに，George 教授の主張は量子化学の「権威」の前に否定され，現在にいたるまで，「ATP 高エネルギー」物質説が定説として生物や生化学の教科書で紹介されてきた。

我々は本研究において，これまで平田グループで開発してきた3D-RISM/SCF理論を用いて，この問題に挑戦した。すなわち，ピロリン酸の加水分解反応前後の結合エネルギー（電子状態変化に伴うエネルギー変化）および水和自由エネルギー変化を3D-RISM/SCF理論を用いて計算し，下記の結果および結論を得た。

3D-RISM/SCFによる計算結果は，ピロリン酸の4つの解離状態に関して，ほぼ，定量的にGeorge教授の実験結果と一致し，ATPが作り出すエネルギーは「反応前後の分子の水和自由エネルギーの差に起因する」というGeorge教授の

結論を支持している。

真空中での量子化学計算の結果は、4つの解離状態で全く異なっており、中には、エネルギーを作り出すどころか、反応が起きるためには大量のエネルギーを必要（吸熱反応）とする場合もある。この結果は「ATP 高エネルギー物質」説を完全に否定している。[*J. Chem. Theory Comput.* **8**, 2239 (2012) に既報]

- b) GPU を使った 3D-RISM/RISM プログラムの高速化：我々が開発した 3D-RISM/RISM 理論は、現在、AMBER や GAMESS などのスタンダードな分子科学計算パッケージに組み込まれ、分子科学分野に大きな影響を与えているだけでなく、MOE という医療、創薬関係のパッケージに組み込まれ、実際の創薬の現場における応用の期待が高まりつつある。しかし、現在の 3D-RISM/RISM の計算速度は大量（10 万規模）の薬剤候補化合物を短時間にスクリーニングするほど高くはない。（K-computer を全ノード使えば、1 万の化合物のスクリーニングをおそらく 1 時間以内に終了することができると思われる。）従来のワークステーションのように誰でもアクセスできる高性能マシンで性能を発揮する 3D-RISM/RISM プログラムを開発する必要がある。「誰でもアクセスできる高性能マシン」として、現在、最も大きな期待を集めているのが、GPU（Graphics Processing Unit）というマシン（正確には、ワークステーションなどに組み込んで使う「加速演算素子」のようなもの）であり、我々は本研究において、3D-RISM/RISM プログラムの GPU 版を開発した。[*J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3015 (2012) に既報]

B-1) 学術論文

D. SINDHIARA, N. YOSHIDA and F. HIRATA, “Placevent: An Algorithm for Predicting of Explicit Solvent Atom Distribution—Application to HIV-1 Protease and F-ATP Synthase,” *J. Comput. Chem.* **33**, 1536–1543 (2012).

Y. MARUYAMA and F. HIRATA, “Modified Anderson Method for Accelerating 3D-RISM Calculations Using Graphics Processing Unit,” *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3015–3021 (2012).

J. HONG, N. YOSHIDA, S.-H. CHONG, C. LEE, S. HAM and F. HIRATA, “Elucidating the Molecular Origin of Hydrolysis Energy of Pyrophosphate in Water,” *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 2239–2246 (2012).

B-3) 総説，著書

平田文男, 「新しい分子統計力学・統計的動力学記述法」CSJ カレントレビュー 08 「巨大分子系の計算化学——超大型計算機時代の理論化学の新展開」第 7 章, 化学同人 (2012).

吉田紀生, 丸山 豊, 清田泰臣, 今井隆志, 平田文男, 「水と生体分子のハーモニー」CSJ カレントレビュー 08 「巨大分子系の計算化学——超大型計算機時代の理論化学の新展開」第 15 章, 化学同人 (2012).

B-4) 招待講演

F. HIRATA, “From Statistical Mechanics of Liquids to Biomolecular Science,” Lecture in “Sokendai Asian Winter-School,” Okazaki Conference Center, January 2012.

F. HIRATA, “From Statistical Mechanics of Liquids to Biomolecular Science,” Lecture in “Protein Folding Winterschool,” High1 Resort, Jeongseon-gun (Korea), February 2012.

F. HIRATA, “Exploring life phenomena with a statistical mechanics of molecular liquids,” The Internatinal Conference on Statistical Mechanics of Molecular Liquids: From Water to Biomolecules, Okazaki Conference Center, February 2012.

平田文男, 「溶液化学で解き明かす生命現象の不思議」電気化学会第 79 回大会シンポジウム「溶液化学の新しい展開」アクトシティ浜松, 2012 年 3 月.

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).

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).
Journal of Molecular Liquids, Editor-in-Chief (2012–).

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 (2006–2012).

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–2012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–2013年).

*) 2012年3月31日退職

2012年4月1日立命館大学生命科学部客員教授