

奥村久士(准教授)(2009年5月1日着任)

A-1) 専門領域：理論生物物理学，理論化学物理学

A-2) 研究課題：

- a) アミロイド線維の末端構造の理論的解明
- b) レプリカ置換法によるアミロイド線維形成の初期過程の機構解明
- c) 親水性 / 疎水性界面におけるアミロイド β ペプチドの構造の理論的研究
- d) 詳細つり合い条件を課さない焼き戻し法の開発
- e) 高速分子動力学シミュレーションプログラム GEMB の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アミロイド線維はタンパク質が間違っただけで折りたたみ、凝集することによってできた不溶性の線維である。アミロイド線維は 40 種類以上の病気の原因と考えられている。例えばアルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) ペプチドが凝集してできたアミロイド線維が原因ではないかと言われている。アミロイド線維の伸長は、その末端に $A\beta$ 1 分子が順次結合して β シート構造に変化するために起きると考えられているがそのメカニズムはまだわかっていない。しかし、アミロイド線維の末端部分の領域は非常に小さいため実験では観察困難である。そこで分子動力学シミュレーションによりアミロイド線維末端の構造を調べた。その結果、一方の端では 2 本の β シートが離れているのに対し、もう一方では閉じたままになっていることを発見した。その原因も解明した。この発見はアミロイド線維の伸長機構を理解するのに役立つと考えられる。
- b) アミロイド線維形成の初期過程の機構を解明するため、我々が以前開発したレプリカ置換分子動力学法により、陽的な水中での $A\beta$ フラグメントの凝集過程を調べた。その結果、以下のことを解明した。 2 つの $A\beta$ フラグメントが近づくとつれ、まず疎水性残基の多い C 末で短い分子間 β シート構造を形成する。その後 β シート構造が伸びて最終的に長い反平行 β シート構造を作る。 分子間 β シート構造を作る直前に分子内での β シート構造 (β ヘアピン構造) が増え、これが分子間 β シート構造の形成を促進させる。 多量体を形成する際に 2 量体 $\rightarrow$ 3 量体 $\rightarrow$ 4 量体と 1 分子ずつ成長する。
- c) $A\beta$ ペプチドによるアミロイド線維形成は糖鎖と脂質膜の界面、あるいは水と空気の界面のような親水性 / 疎水性界面で促進されることが実験的に報告されている。アミロイド線維中で分子間 β シート構造を形成する残基の多くが、糖鎖 / 脂質界面では単量体の時に α ヘリックス構造を形成していることも明らかになっている。我々は親水性 / 疎水性界面での単量体構造を詳細に解明するため、水 / 真空界面での $A\beta$ ペプチドの分子動力学シミュレーションを行った。その結果、糖鎖 / 脂質界面での実験と同様な α ヘリックス構造を形成していることが分かった。また、界面近傍に存在する残基の中に伸びた構造を形成しやすい残基が存在することも明らかにした。このような伸びた構造を形成する残基がアミロイド線維形成を促進している可能性がある。
- d) タンパク質など生体分子系の分子動力学シミュレーションを素朴に行うと自由エネルギー極小状態にとらわれ、十分な構造サンプリングできない。この問題を解決するための方法として開発されてきた手法の 1 つである焼き戻し法では、シミュレーション中にモンテカルロ法を用いて温度を変化させることで構造サンプリングの効率を向上させる。これまでのモンテカルロ法にはメトロポリス法や熱浴法などがあるが、これらは詳細つり合い条件を満たす手法で

あった。しかし正しい統計アンサンブルを生成するためには、より緩い条件であるつり合い条件さえ満たせば十分である。最近、提案された諏訪 - 藤堂法はつり合い条件だけを満たす手法であり、従来の方法よりも効率的なモンテカルロ計算が可能になる。我々は諏訪 - 藤堂法を焼き戻し法に適用し、水分子系に応用した。その結果、諏訪 - 藤堂法を用いた焼き戻し法の方がより速く緩和し、メトロポリス法よりも温度の個数をおよそ 25% 減らせることが分かった。この方法は今後、生体分子系の分子動力学シミュレーションにおいて有用になると期待される。

- e) 大規模・長時間にわたる分子動力学シミュレーションを行うため、これまでに独自の高速分子動力学プログラム GEMB (Generalized-Ensemble Molecular Biophysics) を開発してきた。このプログラムの特長は 拡張アンサンブル法を用いて効率よく構造サンプリングを行う、シンプレクティック解法を用いて安定かつ高速に計算できることである。2015 年度はこのプログラムの MPI による並列化に取り組んできた。並列化効率を測定したところ、水だけの系ではあるが、実効並列化率 99.99994394% という非常に高い並列化計算性能を達成した。今後、この高速計算プログラムをスパコン上で用いることで大規模・長時間分子動力学シミュレーションを実現できると考えている。

B-1) 学術論文

Y. MORI and H. OKUMURA, “Simulated Tempering Based on Global Balance or Detailed Balance Conditions: Suwa-Todo, Heat Bath, and Metropolis Algorithms,” *J. Comput. Chem.* **36**, 2344–2349 (2015).

H. NISHIZAWA and H. OKUMURA, “Comparison of Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulations with and without Detailed Balance Condition,” *J. Phys. Soc. Jpn.* **84**, 074801 (6 pages) (2015).

K. INAGAKI, T. SATOH, S. G. ITOH, H. OKUMURA and K. KATO, “Redox-Dependent Conformational Transition of Catalytic Domain of Protein Disulfide Isomerase Indicated by Crystal Structure-Based Molecular Dynamics Simulation,” *Chem. Phys. Lett.* **618**, 203–207 (2015).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

S. G. ITOH and H. OKUMURA, “Replica-permutation method to enhance sampling efficiency,” *Mol. Simul.* **41**, 1021–1026 (2015), *Proceedings of the 3rd International Conference on Molecular Simulation, Kobe, Japan, 2013*.

Y. MORI and H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation study on the high-pressure behaviour of an AK16 Peptide,” *Mol. Simul.* **41**, 1035–1040 (2015), *Proceedings of the 3rd International Conference on Molecular Simulation, Kobe, Japan, 2013*.

B-4) 招待講演

奥村久土, 「各種統計アンサンブルの生成法」第9回分子シミュレーションスクール——基礎から応用まで——, 分子科学研究所, 岡崎, 2015年10月.

奥村久土, 「アミロイド線維の分子動力学シミュレーション」第2回新学術領域研究「動的秩序と機能」若手研究会, 西浦温泉ホテルたつき, 蒲郡, 2015年10月.

奥村久土, 「分子動力学法の基礎と液体系・生体分子系への応用」第27回液体の化学夏の学校, 国立大洲青少年交流の家, 大洲, 2015年9月.

奥村久土, 「親水性 / 疎水性溶液界面でのアミロイドベータペプチド凝集機構の理論的研究」新学術領域「動的秩序と機能」全体班会議, 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場, 淡路, 2015年8月.

奥村久士,「アミロイド線維の形成初期過程と破壊の分子動力学シミュレーション」スーパーコンピュータワークショップ 2015, 分子科学研究所, 岡崎, 2015年1月.

伊藤 暁,「分子動力学シミュレーションにおける統計アンサンブル生成法」第27回液体の化学夏の学校, 国立大洲青少年交流の家, 大洲, 2015年9月.

森 義治,「分子動力学法におけるサンプリング効率向上手法の開発: 拡張アンサンブル法とその様々な分子系への応用」, 計算統計物理学研究会第6回研究会, 名古屋大学, 名古屋, 2015年11月.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for oligomerization and disruption of amyloid- β fibril,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Honolulu (U.S.A.), December 2015.

H. OKUMURA, “Assembly and disassembly of A β amyloid fibrils by molecular dynamics simulations,” Okazaki Institute for Integrative Bioscience Retreat, Okazaki (Japan), December 2015.

H. OKUMURA, “Nonequilibrium molecular dynamics simulation of amyloid-fibril disassembly by supersonic cavitation,” International workshop on complex phenomena from molecule to society, Tokyo (Japan), November 2015.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for aggregation and disaggregation of amyloid- β peptides,” 2015 Taiwan International Workshop on Biological Physics and Complex Systems, Taipei (Taiwan), June 2015.

H. OKUMURA, “Nonequilibrium and generalized-ensemble molecular dynamics simulations for amyloid fibril,” 11th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering, Athens (Greece), March 2015.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations for amyloid fibril assembly and disassembly,” The 3rd International Symposium “Dynamical ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions,” Shima (Japan), January 2015.

H. OKUMURA, “Thermodynamics and free energy calculation,” 11th Thai Summer School of Computational Chemistry “Replica exchange molecular dynamics simulation,” Nan (Thailand), January 2015.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation and temperature replica-exchange method,” 11th Thai Summer School of Computational Chemistry “Replica exchange molecular dynamics simulation,” Nan (Thailand), January 2015.

S. G. ITOH, “New Molecular Dynamics Simulation Methods to Enhance Conformational Sampling for Biomolecules,” 理論セミナー, 東京大学物性研究所, 柏, 2015年5月.

B-6) 受賞, 表彰

奥村久士, 分子シミュレーション研究会学術賞 (2014).

伊藤 暁, 平成25年度日本生物物理学会中部支部講演会優秀発表者賞 (2014).

伊藤 暁, 新学術領域研究「動的秩序と機能」第3回国際シンポジウムポスター発表賞 (2015).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本物理学会領域12運営委員 (2015–2016).

日本生物物理学会中部支部会幹事 (2013–2015).

分子シミュレーション研究会幹事 (2011–2014).

学会の組織委員等

分子シミュレーションスクール実行委員 (2011-).

自然科学における階層と全体シンポジウム実行委員 (2012-).

学会誌編集委員

分子シミュレーション研究会会誌「アンサンブル」編集委員 (2004-2006).

その他

次世代スパコン戦略プログラム「計算物質科学イニシアティブ」第3部会研究担当者 (2010-), 広報小委員会委員 (2010-2014).

B-8) 大学での講義, 客員

名古屋大学理学部, 「物性生物物理総合講義」2015年10月22日.

B-10) 競争的資金

自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト, 「シミュレーションと実験の連携によるアミロイド線維形成の機構解明」奥村久士 (2015年度).

科研費新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」(公募研究)「親水性 / 疎水性溶液界面でのアミロイドペータペプチド凝集機構の理論的研究」奥村久士 (2014年度-2015年度).

オリオン公募研究, 「アミノ酸・タンパク質・タンパク質複合体の階層をつなぐ計算分子科学: アミロイド線維形成を理解するために」奥村久士 (2013年度-2015年度).

自然科学研究機構若手研究者による分野間連携研究プロジェクト, 「天文学と連携した分子動力学シミュレーションのための新しい数値積分法の開発」奥村久士 (2012年度).

科研費若手研究(B), 「計算機シミュレーションで探るアミロイドペータペプチドの多量体形成過程」伊藤 暁 (2012年度-2014年度).

科研費若手研究(B), 「新しい分子動力学シミュレーション手法の開発とタンパク質折りたたみ問題への応用」奥村久士 (2011年度-2014年度).

科研費若手研究(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年度-2007年度).

C) 研究活動の課題と展望

A β ペプチドからなるアミロイド線維に右端または左端から A β 1分子を結合させる分子シミュレーションを行い, アミロイド線維が伸長する過程を再現する。右端と左端に A β 1分子が結合する時の自由エネルギー変化を計算し, アミロイド線維の伸長方向と伸長が一方でしか起きない理由を定量的に明らかにする。さらにアミロイド線維の末端および A β 1分子が結合時にどのような構造変化を起こすのか調べる。

一般的にアミロイド線維の生成はまず数個のペプチドが集合・離散を繰り返しながらアミロイド線維の核を生成し, ある程度の大きさを超える核が生成されると, 成長してアミロイド線維が伸長する。これまでどのアミロイド線維についてもこれら全ての過程を全原子モデルで調べた理論研究はない。そこで短いペプチドについて, 100本以上のバラバラのモノマー状態から核生成過程, 伸長過程を経て平衡状態に至る動的秩序形成過程の全貌を全原子分子動力学シミュレーションで明らかにする。この計算によりペプチドが自律的に集合する物理化学的メカニズムを解明する。