

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) 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
- c) 多変数レプリカ置換法の開発
- d) 生体分子と金属イオンを含む系に有効な高速量子・古典混合計算法の開発
- 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なっている。例えば、アルツハイマー病はアミロイド β (A β)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末端にA β 1分子が順次結合して β シート構造に変化することで起きるため、末端構造を明らかにすることはアミロイド線維形成を理解する上で重要である。しかし、アミロイド線維の末端領域は1~2分子しかないため、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てきた。昨年度はアミノ酸42残基からなるA β 42について調べた。今年度はアミノ酸40残基からなるA β 40についても調べ、さらに計算時間を延長し統計を増やした。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実験に先駆けて発見した。またその現象は2枚の β シート β 1と β 2の水素結合の強さの違いとA β アミロイド線維の形状に起因していることも解明した。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) A β 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。しかし、界面における分子レベルでの凝集機構はまだ分かっていない。そこで我々は親水性/疎水性界面でのA β 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、親水性/疎水性界面では β 1と β 2に相当する部分で β ヘアピン構造を形成することが多いことが分かった。昨年度までの我々のシミュレーションにより、分子内の β シート構造、すなわち β ヘアピン構造が増えると分子間での β シート構造が形成されやすくなることが分かっている。このことから界面で形成される β ヘアピン構造が分子間 β シート構造の形成を促進し、界面での凝集を加速していると考えられる。界面で β ヘアピン構造が形成されやすい理由についても考察した。 β 1と β 2は共に界面にしか存在しないためバラバラに運動してエントロピーを高くするよりも、 β 1と β 2が結合してエンタルピーを低くする方が自由エネルギーを下げられるからであると考えられる。
- c) 数値計算を用いた生体分子の解析には、分子力場(MM)による古典分子動力学が広く用いられる。A β ペプチドは金属イオンが存在すると凝集が加速されることが知られているが、分子力場を用いた計算ではA β ペプチドと金属イオンの相互作用を充分に取り込むことができない。このような系を取り扱う手法として、一部分を量子力学(QM)的に取り扱う量子・古典混合(QM/MM)計算が注目されている。しかし、周期境界条件下でのクーロン項の計算にはこれまでEwald法が用いられてきたが、これには計算時間が非常にかかるという問題がある。そこで古典分子動力学計算において用いられてきたparticle mesh Ewald(PME)法をQM計算に適用し、高速QM/MM計算を実現す

る方法を開発した。実際この手法を水中の A β ペプチドと亜鉛イオンからなる系に適用したところ、従来の方法に比べて 167 倍の高速化に成功した。

- 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ができない。この問題を解決するために以前、我々はレプリカ置換法を開発した。この方法はレプリカ交換法を発展させた手法である。レプリカ交換法では、2つのパラメータ間でその値の交換を試みるのに対し、レプリカ置換法では3つ以上のパラメータの置換を試みる。さらにレプリカ置換法では、メトロポリス法の代わりに諏訪・藤堂の方法を用いることで、レプリカ置換の棄却率を最小化する。そのため離れたパラメータ間におけるパラメータ値の交換が発生し、サンプリング効率を向上させることができる。これまでのレプリカ置換法ではカノニカルアンサンブルにおいて、1変数のみの置換を行ってきた。今年度はレプリカ置換法を定温定圧アンサンブルに拡張し、温度と圧力の2変数を置換する定温定圧レプリカ置換法を開発した。この新しい手法をシニョリンに適用したところ、レプリカ交換法に比べてサンプリング効率を2倍以上改善することに成功した。
- 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①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、②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。昨年度からこのプログラムの MPI による並列化に取り組み、水分子の計算について並列化率 99.99994394% という非常に高い並列化計算性能を達成した。現在タンパク質など全ての原子についての並列化を進めている。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

H. OKUMURA and S. G. ITOH, “Structural and Fluctuational Difference between Two Ends of A β Amyloid Fibril: MD Simulation Predicts Only One End Has Open Conformations,” *Sci. Rep.* **6**, 38422 (9 pages) (2016).

R. GUPTA, S. SAITO, Y. MORI, S. G. ITOH, H. OKUMURA and M. TOMINAGA, “Structural Basis of TRPA1 Inhibition by HC-030031 Utilizing Species-Specific Differences,” *Sci. Rep.* **6**, 37460 (14 pages) (2016).

H. NISHIZAWA and H. OKUMURA, “Rapid QM/MM Approach for Biomolecular Systems under Periodic Boundary Conditions: Combination of the Density-Functional Tight-Binding Theory and Particle Mesh Ewald Method,” *J. Comput. Chem.* **37**, 2701–2711 (2016).

S. G. ITOH and H. OKUMURA, “Oligomer Formation of Amyloid- β (29-42) from Its Monomers Using the Hamiltonian Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulation,” *J. Phys. Chem. B* **120**, 6555–6561 (2016).

W. KHUNTAWEE, T. RUNGROTMONGKOL, P. WOLSCHANN, P. PONGSAWASDI, N. KUNGWAN, H. OKUMURA and S. HANNONGBUA, “Conformation Study of ϵ -Cyclodextrin: Replica-Exchange Molecular Dynamics Simulations,” *Carbohydr. Polym.* **141**, 99–105 (2016).

S. RUIZ-BARRAGAN, K. ISHIMURA and M. SHIGA, “On the Hierarchical Parallelization of Ab Initio Simulations,” *Chem. Phys. Lett.* **646**, 130–135 (2016).

齊藤天菜, 望月祐志, 山崎大, 石村和也, 「Intel Xeon Phi 上での SMASH による並列化 DFT 計算の性能評価」, *J. Comput. Chem. Jpn.* **15**, 92–96 (2016).

B-3) 総説, 著書

森 義治, 奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで探るタンパク質・ペプチドの圧力変性」, *生物物理* **56**, 212–216 (2016).
伊藤 暁, 奥村久士, 「レア・イベントを捕えるための新たな分子シミュレーション手法——アミロイド線維形成の理解に向けた取り組み——」, *日本物理学会誌* **71**, 463–468 (2016).

B-4) 招待講演

奥村久士, 「アミロイド線維の分子動力学シミュレーション」, 平成28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「生物の形態形成の多様性の細胞レベルでの共通原理の解明とそのための統計数理的方法の開発」ミーティング, 基礎生物学研究所, 2016年12月.

奥村久士, 「各種統計アンサンブルの生成法」, 第10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, 2016年10月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションの基礎と生体分子の動的秩序形成研究への応用」, 第3回新学術領域研究「動的秩序と機能」若手研究会, 加賀観光ホテル, 加賀, 2016年10月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションによるアミロイド β ペプチドの集合と離散」, 第四回CUTE シンポジウム: コンピュータ化学, 三重大学, 津, 2016年6月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションによるアミロイド線維の離合集散」, 日本化学会第96春季年会特別企画「どこまで明らかになったか? 自己組織化のメカニズム: アミロイド形成から人工系」, 同志社大学, 京田辺, 2016年3月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで探るアミロイド β ペプチドの凝集, 離散」, CAMD セミナー, 国立長寿医療研究センター, 大府, 2016年2月.

H. OKUMURA, “Computational molecular science to reveal dynamical ordering of amyloid fibril,” Okazaki Institute for Integrative Bioscience Retreat, Mikawawan Resort Linx, Nishio (Japan), November 2016.

H. OKUMURA, “Dynamical ordering of amyloid fibril studied by molecular dynamics simulations,” Thai-Japan Symposium in Chemistry, Chiang Mai University, Chiang Mai (Thailand), November 2016.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations to study dynamical ordering of amyloid fibril,” 2016 NCTS October Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, National Tsing Hua University, Hsinchu (Taiwan), October 2016.

H. OKUMURA, “Suwa-Todo algorithm in generalized-ensemble algorithms: Replica-permutation and simulated tempering methods,” Free Energy Landscape of Protein Folding and Dynamics by Simulations based on Enhanced Conformational Sampling Algorithms, Nagoya University, Nagoya (Japan), July 2016.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for assembly and disassembly of A β amyloid fibrils,” 8th IKUSTAR, Kasetsart University, Bangkok (Thailand), June 2016.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of amyloid fibrils,” 2016 NCTS March Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, National Tsing Hua University, Hsinchu (Taiwan), March 2016.

H. OKUMURA, “Pressure induced structural change of proteins by molecular dynamics simulations,” Eighth Japan-Korea Seminars on Biomolecular Sciences, Institute for Molecular Science, Okazaki (Japan), February 2016.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of proteins under high pressure,” Pure and Applied Chemistry International Conference 2016, Bangkok International Trade & Exhibition Centre, Bangkok (Thailand), January 2016.

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 (2011–2016).

自然科学における階層と全体シンポジウム実行委員 (2012–2016).

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

総合研究大学院大学物理科学研究科, 「生体分子シミュレーション入門」, 2016年12月13日.

B-10) 競争的資金

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターオリオン公募研究, 「アミロイド線維における動秩序形成機構を解明し阻害法を開発する計算分子科学」, 奥村久士 (2016年度–2018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), 「アミロイド線維の動的秩序形成過程の全貌の理論的解明」, 奥村久士 (2016年度–2017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, 「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ベ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).

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターオリオン公募研究, 「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ベ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) これまで親水性/疎水性溶液界面でアミロイド β ペプチド1本のシミュレーションを行ってきた。今後この界面で複数本のアミロイド β ペプチドがダイナミックに離合集散する過程のシミュレーションを行う。そして、アミロイド β ペプチドが自律的に集合するメカニズムを理論的に解明する。
- b) A β ペプチドの凝集が金属イオンにより加速される理由を調べるため、水中に複数本のA β ペプチドと金属イオンが存在する系のシミュレーションを行う。ここでは今年度我々が開発した高速なQM/MM 計算法を用いる。A β ペプチドと金属イオンの間で配位結合が形成されるか否か、形成されるとすればどの残基との間で形成されるのか明らかにし、金属イオンによるA β ペプチドの凝集加速機構を解明する。
- c) アミロイド線維の生成はバラバラのモノマー状態から核生成過程を経て、アミロイド線維が伸長し平衡状態に至る。しかし、これまでのシミュレーション研究ではこの全過程を調べた研究はない。そこで比較的凝集しやすい短いペプチドについて100本以上のモノマーから核生成過程、伸長過程を経てアミロイド線維が形成される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。このシミュレーション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。