

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) 分子動力学シミュレーションによるアミロイド β 全長の二量体形成
- b) 密度汎関数強束縛法を用いた金属イオンによるアミロイド β ペプチドの凝集
- c) 定温定圧レプリカ置換法による高圧下でのシニョリンの特異な振る舞いの解明
- d) 理論的研究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。アミロイド線維を形成したA β ペプチドの構造はNMR実験などでわかっているが、その前段階であるオリゴマーの構造はまだ明らかになっていない。オリゴマー形成の初期段階である二量体形成の機構を明らかにするために、水中のA β 42二分子およびA β 40二分子についてハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションを行った。その結果、A β 42およびA β 40のどちらでも分子間 β シート構造を形成している二量体を再現することができた。分子間 β シート構造を持つA β 二量体を計算で再現したのは初めてである。またA β 42の方がA β 40よりも分子内で β ヘアピン構造を形成しやすいことを示した。これまでの我々の計算により β ヘアピン構造を形成すると分子間 β シート構造を形成しやすいことが分かっており、そのためA β 42の方がA β 40よりも凝集が速いと説明できる。この結果は実験結果と一致しており、この現象を理論的に解明したのは本研究が初めてである。
- b) A β ペプチドはCu²⁺やZn²⁺などの金属イオンの存在で、その凝集が促進されることが実験により知られている。計算を用いた検討もいくつかなされているが、あらかじめ実験結果を再現することが分かっているパラメータを用いた検証しか行われていない。また、多くの計算はA β ペプチド1本と金属イオンとの相互作用についての計算しか行われておらず、複数のA β ペプチドの凝集促進に関しては研究されていない。そこで古典分子動力学計算と量子化学計算を用いた、より一般的なモデルを用いて金属イオン存在下でのA β ペプチドの凝集促進について調べている。昨年度はそのための量子・古典混合分子動力学シミュレーションを高速化する手法を開発し、実際にこの系の計算を167倍高速化することに成功した。この手法を用いた結果、金属イオンと結合するアミノ酸残基を特定することができた。今後詳細な解析を行い、金属イオンによるA β ペプチドの凝集促進機構を解明する。
- c) レプリカ交換法を発展させてより効率的なシミュレーション手法であるレプリカ置換法をこれまでに開発してきた。しかしこれまでのレプリカ置換法では体積が変化せず、圧力を制御することができなかった。そこで、我々は昨年度定温定圧アンサンブルにおけるレプリカ置換分子動力学法を開発した。この手法をシニョリンに適応したところ、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。シニョリンは10残基からなるペプチドであり、フォールド状態とミスフォールド状態を持つ。解析の結果、フォールド状態は高圧環境下で構造が壊れるがミスフォールド状態はより安定化することを発見した。ペプチドの2次構造は通常加圧とともに壊れるので、この現象は通常とは異なる特異なものである。さらにこの現象が起きる分子論的機構も解明した。

d) 大規模分子動力学シミュレーションを長時間実行するため、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。これまで MPI および OpenMP によるハイブリッド並列化に取り組み, 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。今年度はタンパク質など全ての原子についても並列化を行った。今後さらに効率化を進め, 大規模・長時間分子動力学シミュレーションに実用する。

B-1) 学術論文

M. YAMAUCHI and H. OKUMURA, “Development of Isothermal-Isobaric Replica-Permutation Method for Molecular Dynamics and Monte Carlo Simulations and Its Application to Reveal Temperature and Pressure Dependence of Folded, Misfolded, and Unfolded States of Chignolin,” *J. Chem. Phys.* **147**, 184107 (15 pages) (2017).

B-4) 招待講演

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の形と動き」, 日本物理学会 2017 年度公開講座「物理で探る生物の謎」, 東京, 2017 年 11 月.

奥村久士, 「コンピューターシミュレーションで見るタンパク質」, 自然科学カフェの集い(第 27 回), 東京, 2017 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線維の形成過程と破壊過程」, 近畿化学協会コンピュータ化学部会例会, 大阪, 2017 年 10 月.

奥村久士, 「各種統計アンサンブルの生成法」, 第 11 回分子シミュレーションスクール——基礎から応用まで——, 岡崎, 2017 年 9 月.

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」, 慶應義塾大学理工学部物理学科談話会, 横浜, 2017 年 6 月.

奥村久士, 「アミロイド線維のシミュレーション——構造サンプリングと非平衡分子動力学——」, 第 11 回革新的量子化学シンポジウム～量子的自然の叡智と美～, 京都, 2017 年 5 月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで調べたアミロイド線維の揺らぎと破壊」, 第 2 回計算分子科学の若手研究会, 金沢, 2017 年 3 月.

奥村久士, 「レプリカ置換法の開発とアミロイド線維への応用」, 分子シミュレーションセミナー「pH 一定の分子シミュレーション技術などの発展とその応用」, 横浜, 2017 年 1 月.

伊藤 暁, 「レプリカ置換法とその応用」, ワークショップ「レア・イベントの計算科学」, 熱海, 2017 年 8 月.

伊藤 暁, “Replica-permutation method: efficient sampling for biomolecules,” 分子集合系化学工学セミナー, 豊中, 2017 年 7 月.

伊藤 暁, 「レプリカ置換法とそのアミロイド β ペプチドへの応用」, 研究会「凝集系の理論化学」, 那覇, 2017 年 4 月.

伊藤 暁, 「pH レプリカ交換法とその生体分子への応用」, 分子シミュレーションセミナー「pH 一定の分子シミュレーション技術などの発展とその応用」, 横浜, 2017 年 1 月.

H. OKUMURA, “Amyloid fibril formation by molecular dynamics simulations,” 2017 NCTS December Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, Hsinchu (Taiwan), December 2017.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for aggregation and disaggregation of amyloid- β peptides,” EMN Meeting on Computation and Theory 2017, Dubai (U.A.E.), November 2017.

H. OKUMURA, “Simulational studies of A β amyloid fibrils by equilibrium and nonequilibrium molecular dynamics method,” 21st International Annual Symposium on Computational Science and Engineering, Pathum Thani (Thailand), August 2017.

H. OKUMURA, “Replica-permutation simulation of biomolecules: Application of the Suwa-Todo Monte Carlo algorithm,” Seminar in Bioinformatics Program and Biochemistry Department, Chulalongkorn University, Bangkok (Thailand), August 2017.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of A β amyloid fibrils in equilibrium and nonequilibrium systems,” 3rd Japan-Thai workshop on Theoretical and Computational Chemistry 2017, Yokohama (Japan), July 2017.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations of A β amyloid fibrils,” 2017 NCTS Seminars on Critical Phenomena and Complex Systems, Hsinchu (Taiwan), June 2017.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations to reveal dynamical ordering of amyloid fibril,” International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2017, Thessaloniki (Greece), April 2017.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for fluctuation and disruption of amyloid fibril,” 2017 NCTS March Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, Hsinchu (Taiwan), March 2017.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for creation and disruption of amyloid fibrils,” International Symposium on Molecular Science—Physical Chemistry/Theoretical Chemistry, Chemoinformatics, Computational Chemistry, Yokohama (Japan), March 2017.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations of A β amyloid fibrils,” Institute for Protein Research (IPR) Seminar, Osaka (Japan), January 2017.

H. OKUMURA, “Equilibrium and nonequilibrium molecular dynamics simulations of A β amyloid fibrils,” 10th International Conference on Computational Physics, Macau (China), January 2017.

S. G. ITOH, “Replica-permutation method to obtain efficient sampling for biomolecules,” The 2017 EMN Meeting on Computation and Theory, Dubai (U.A.E.), November 2017.

S. G. ITOH, “Oligomerization Pathway of Amyloid- β Fragments Studied by the Hamiltonian Replica-Permutation Method,” The 21st International Annual Symposium on Computational Science and Engineering, Pathum Thani (Thailand), August 2017.

S. G. ITOH, “Oligomerization of A β (29-42) using Hamiltonian Replica-Permutation MD simulations,” 2017 NCTS March Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, Hsinchu (Taiwan), March 2017.

K. ISHIMURA, “Development of Massively Parallel Quantum Chemistry Calculation Program,” 2017 NCTS March Workshop on Critical Phenomena and Complex Systems, Hsinchu (Taiwan), March 2017.

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).

山内仁喬, 第 44 回生体分子科学討論会優秀ポスター賞 (2017).

山内仁喬, 第 11 回分子科学討論会優秀ポスター賞 (2017).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本物理学会名古屋支部役員 (2017-).

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), オブザーバー (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

ポスト「京」重点課題 5 「エネルギーの高効率な創出, 変換・貯蔵, 利用の新規基盤技術の開発」運営委員 (2016-).

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」, 2017 年 12 月 14 日.

慶應義塾大学理工学部, 「理工学概論」, 2017 年 6 月 14 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) これまでにA β ペプチド2本の分子動力学シミュレーションを行い、その二量体構造を調べてきた。今後、より多く(5本程度)のA β を含むシミュレーションを行い、オリゴマー構造とその形成過程を調べる。特に二量体形成の際に見られた β ヘアピン構造形成が分子間 β シート構造形成を促進させるという現象が三量体、四量体、五量体形成においても観察されるか、あるいは別の機構でオリゴマーが形成されるのか解明する。二量体形成の際にはまず β ヘアピン構造を形成することでA β の一部分を伸びた構造に安定させることができるが、三量体形成の際にはすでに分子間 β シート構造が形成されているので必ずしも β ヘアピン構造を形成する必要はないようにも思われる。シミュレーションを行うことで二量体形成と三量体以上のオリゴマー形成のメカニズムの類似点、相違点を明らかにする。この研究により、アルツハイマー病の原因と考えられているA β のオリゴマー構造とその形成過程を解明する。
- 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っている。これまでに高速な量子・古典混合分子動力学法を開発し、金属イオンと結合するアミノ酸残基を特定した。今後さらに詳細な解析を行い、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) A β ペプチド以外のタンパク質のアミロイド線維形成過程についても今後調べていく。 α シヌクレインのアミロイド線維はパーキンソン病の原因として知られている。 α シヌクレインのうちアミロイド線維を形成する核となる部分が最近特定されたので、その部分のアミロイド線維形成過程を分子動力学シミュレーションで解明し、A β ペプチドのアミロイド線維の場合と比較検討を行う。