

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) 親水性／疎水性界面におけるアミロイド β フラグメントの凝集シミュレーション
- b) 親水性／疎水性界面における全長アミロイド β の β ヘアピン構造の形成過程の解明
- c) 抗原依存蛍光反応の分子動力学シミュレーション
- d) レプリカ部分置換法の開発
- e) 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) アルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) ペプチドが球状に凝集してできたオリゴマーあるいは線維状に凝集してできたアミロイド線維が原因で引き起こされると言われている。 $A\beta$ ペプチドは細胞膜表面のように親水性／疎水性界面で凝集が促進される。そこで $A\beta$ ペプチドの一部である $A\beta(16-22)$ を親水性／疎水性界面で凝集させる分子動力学シミュレーションを行った。その結果、分子間 β シート構造の比較的少ないオリゴマーは界面に沿って存在するのに対し、多くの分子間 β シート構造を持つオリゴマーは界面から水中に突き出るように存在していることが分かった。これは分子間 β シート構造を多くすると親水性残基が縁を覆うためであることを解明した。この現象はアミロイド線維の形成初期過程において親水性／疎水性界面からオリゴマーが芽のように伸びてくる現象（budding）に似ており、分子間 β シート構造形成による親水性残基の配置により解釈できることを発見した。
- b) 親水性／疎水性界面に全長の $A\beta$ ペプチドを配置した分子動力学シミュレーションも行った。昨年度までに親水性／疎水性界面では $\beta 1$ 領域と $\beta 2$ 領域に相当する部分で β ヘアピン構造を形成することが多く、これが $A\beta$ の凝集を促進させていることを明らかにしてきた。今年度は引き続き解析を行い、この β ヘアピン構造が形成される過程を明らかにした。まず $\beta 1$ および $\beta 2$ 領域でヘリックス構造が形成され、これらのヘリックス構造が界面上を移動して接近した。その後 $\beta 1$ 領域のヘリックス構造が破壊され、伸長した $\beta 1$ 領域と $\beta 2$ 領域の間に β ブリッジが形成された。さらに各アミノ酸残基の界面からの距離および α ヘリックス形成率が NMR 実験の結果と一致することも見出した。
- c) N 末端領域に蛍光標識された抗体は抗原に依存した蛍光を発することが報告されている。非天然アミノ酸導入技術を用いて N 末端領域に蛍光標識アミノ酸を導入した抗体 scFv は、抗原が存在しない場合には弱い蛍光を示し、抗原が結合すると蛍光を増大させる。この現象の機構はこれまで次のように説明されていた。抗原が存在しない場合には V_H ドメインと V_L ドメインの界面で部分的に露出した Trp 残基が蛍光基に結合し消光する。一方、抗原が存在すると Trp 残基が V_H ドメインと V_L ドメインの界面に埋まり、消光が解除される。この機構を検証するためにメタダイナミクス分子動力学シミュレーションを行った。まず、抗体が存在する時だけ V_H ドメインと V_L ドメインが互いに結合することを示した。さらにこの蛍光基は Trp 残基と最も安定に結合することも明らかにした。これらのシミュレーション結果はこれまでに提案されてきた抗体依存蛍光反応の機構を支持するものであることが分かった。
- d) これまでに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開発してきた。これまでのレプリカ置換法では、パラメータの遷移確率を計算する際にレプリカ数の階乗個の置換候補を考える必要があり、使用するレプリカの数が多くなると置換のための計算コストが高くなっていた。そこでサブグループを導

入して一度に置換するレプリカの数制限することで計算コストを削減していたが、サブグループの導入はパラメータの遷移確率を低下させるなどの問題点が残っていた。そこで今年度は、隣の温度への遷移だけを許す新たなレプリカ置換法を考案し、レプリカ部分置換法と名付けた。本手法を用いることで、遷移確率を犠牲にすることなく置換の際に考えるべき候補の数を大幅に減少させることができた。また、サブグループを導入しないので多くのレプリカを含むシミュレーションの場合でも、パラメータの遷移確率の低下を招くことなく効率の良いシミュレーションを実現できた。

- e) 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、昨年度までに水分子の計算についてはハイブリッド並列化が完成していた。今年度はタンパク質など全ての原子についてもハイブリッド並列化を行い、並列化率 99.91% という非常に高い並列化計算性能を達成した。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

Y. TACHI, Y. OKAMOTO and H. OKUMURA, “Conformational Properties of an Artificial GM1 Glycan Cluster Based on a Metal-Ligand Complex,” *J. Chem. Phys.* **149**, 135101 (8 pages) (2018).

Y. MORI, H. OKUMURA T. WATANABE and T. HOHSAKA, “Antigen-Dependent Fluorescence Response of Anti-c-Myc Quenchbody Studied by Molecular Dynamics Simulations,” *Chem. Phys. Lett.* **698**, 223–226 (2018).

H. NISHIZAWA and H. OKUMURA, “Classical Molecular Dynamics Simulation to Understand Role of a Zinc Ion for Aggregation of Amyloid- β Peptides,” *J. Comput. Chem., Jpn.* **17**, 76–79 (2018).

J. LU, K. ISHIMURA and S. SAKAKI, “Theoretical Insight into Core-Shell Preference for Bimetallic Pt-M (M = Ru, Rh, Os, and Ir) Cluster and Its Electronic Structure,” *J. Phys. Chem. C* **122**, 9081–9090 (2018).

S. FURUKAWA, M. FUJITA, Y. KANATOMI, M. MINOURA, M. HATANAKA, K. MOROKUMA, K. ISHIMURA and M. SAITO, “Double Aromaticity Arising from σ - and π -Rings,” *Commun. Chem.* **1**, 60 (7 pages) (2018).

M. NODA, S. A. SATO, Y. HIROKAWA, M. UEMOTO, T. TAKEUCHI, S. YAMADA, A. YAMADA, Y. SHINOHARA, M. YAMAGUCHI, K. IIDA, I. FLOSS, T. OTOBE, K.-M. LEE, K. ISHIMURA, T. BOKU, G. F. BERTSCH, K. NOBUSADA and K. YABANA, “SALMON: Scalable Ab-initio Light-Matter simulator for Optics and Nanoscience,” *Comput. Phys. Commun.* **235**, 356–365 (2018).

B-3) 総説、著書

H. OKUMURA, M. HIGASHI, Y. YOSHIDA, H. SATO and R. AKIYAMA, “Theoretical Approaches for Dynamical Ordering of Biomolecular Systems,” *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1862**, 212–228 (2018).

B-4) 招待講演

奥村久士, 「レプリカ置換分子動力学法の開発とアミロイド β ペプチドへの応用」, 学習院大学計算機センター特別研究プロジェクト「結晶成長の数値」第13回研究会「結晶成長とモンテカルロシミュレーション」, 東京, 2018年12月.

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凝集体の構造変化」, 第1回ExCELLSシンポジウム, 愛知, 岡崎, 2018年10月.

奥村久士,「アミロイド線維を形成するタンパク質の分子動力学シミュレーション」,化学研究会セミナー,福井,2018年9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,2018年9月.

奥村久士,「生体分子動力学シミュレーションの基礎」,第58回生物物理若手の会夏の学校,岐阜,2018年8月.

奥村久士,「アミロイドペプチドの凝集の分子動力学シミュレーション」,東京大学物性研究所スパコン共同利用・CCMS 合同研究会,千葉,2018年4月.

奥村久士,「アミロイド線維の生体分子動力学シミュレーション」,企業研究会第31期CAMM フォーラム本例会,東京,2018年1月.

伊藤 暁,「A β 全長の分子動力学シミュレーション」,研究会「凝集系の理論化学」,那覇,2018年3月.

伊藤 暁,「アミロイド β ペプチドの全原子分子動力学シミュレーション」,第1回松山道後・分子論セミナー,松山,2018年12月.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of aggregates of amyloid- β peptides,” Institute of Biological Chemistry Seminar, Taipei (Taiwan), November 2018.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics study of amyloid- β aggregates,” Seminar at Department of Chemistry, Tamkang University, New Taipei City (Taiwan), November 2018.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics study of amyloid- β aggregates,” 14th Rencontres du Vietnam Computational Biophysics at the Molecular and Meso Scales, Quy Nhon (Vietnam), October 2018.

H. OKUMURA, “Simulation studies of A β amyloid fibrils by molecular dynamics method,” 22nd International Annual Symposium on Computational Science and Engineering, Bangkok (Thailand), August 2018.

H. OKUMURA, “Aggregation and disaggregation of amyloid- β peptides studied by molecular dynamics simulations,” Frontier Bioorganization Forum 2018, Okazaki (Japan), July 2018.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations to study aggregated amyloid β peptides,” Statphys-Taiwan-2018: Workshop on Developments in Statistical, Nonlinear, and Biological Physics, Taipei (Taiwan), June 2018.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of A β amyloid fibrils,” 7th Japan-Czech- Slovakia Symposium on Theoretical Chemistry, Prague (Czech), May 2018.

S. G. ITOH, “Molecular dynamics simulations of a full-length amyloid- β peptide at a hydrophobic/hydrophilic interface,” The 22nd International Annual Symposium on Computational Science and Engineering, Bangkok (Thailand), August 2018.

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, 2018-), オブザーバー (2014-2018).

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 (2010-2016), 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」, 2018 年 12 月 13 日.

福井大学大学院工学研究科, 「分子科学特別講義」, 2018 年 9 月 19 日-21 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).

C) 研究活動の課題と展望

- a) これまでに全長のA β ペプチドの二量体の構造をシミュレーションで解明した。今後はより大きなオリゴマーの構造を調べる。単量体状態の全長のA β を 30 本程度水溶液中に配置して分子動力学シミュレーションを行い、その凝集過程を観察する。このシミュレーションでは 500 万原子程度の巨大系の計算を行い、単量体→二量体→三量体→四量体と凝集していく過程での構造変化を調べる。特にどのアミノ酸残基が凝集に重要な役割を果たしているのか見つけ出す。
- b) 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調べる。 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NAC 領域にあることが最近特定された。この部分の凝集過程の分子動力学シミュレーションを現在行っている。これまでのところ分子間反平行 β シート構造が最も安定に存在することを明らかにした。今後より詳細な解析を行い、 α シヌクレイン NAC 領域の凝集過程のメカニズムを解明する。
- c) クマムシは乾燥状態に置かれると乾眠状態に至る。乾眠状態では呼吸をせず生命活動も行わない。しかし、水が供給されると再び活動しだす。乾眠状態でクマムシが生命活動を行っていないにもかかわらず死なない理由はsecretory abundant heat-soluble (SAHS)という特定のタンパク質が細胞を維持しているからではないかと考えられている。水のない環境下でのSAHSがなぜ細胞を維持できるのかという疑問を解決するために分子動力学シミュレーションによる理論的研究を行う。