

## 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) 全長のアミロイドβペプチドの凝集シミュレーション
- b) 赤外自由電子レーザーによるAβアミロイド線維の破壊
- c) αシヌクレインフラグメントの2量体形成過程の分子動力学シミュレーション
- d) クマムシのタンパク質 RvSAHS1 の構造安定性の解明

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 (Aβ) 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。Aβペプチドのオリゴマー構造やその形成過程は明らかになっていない。そこで我々は42アミノ酸残基からなるAβペプチドAβ42の凝集過程を大規模分子動力学シミュレーションにより調べた。陽的な水中に32本の全長Aβペプチドを入れ、そのダイナミクスと構造変化の過程を調べた。その結果、時間が経過するにつれ分子間βシート構造を持つ凝集体が生成された。その構造を今後解析する予定である。
- b) Aβペプチドのアミロイド線維に対し赤外自由電子レーザーを照射する非平衡分子動力学シミュレーションを行った。照射するレーザーの波数をAβアミロイド線維の主鎖におけるC=O二重結合の伸縮モードと共鳴させると水素結合を形成しているN-HとC=O間の距離が離れ、アミロイド線維が破壊された。さらに破壊された後のAβペプチドの構造を調べたところ、ヘリックス構造が多く形成されていた。この現象はこれまでの実験と一致するものである。この理由を解明するため、種々の構造に対する共鳴波数を計算したところ、ヘリックス構造だけ共鳴波数がずれており、そのためヘリックス構造だけが形成されやすくなっていることを明らかにした。
- c) αシヌクレインは水溶液中で特定の構造を持たない、140残基のアミノ酸で構成される天然変性タンパク質である。凝集して繊維を形成することでパーキンソン病を引き起こすと言われている。特にαシヌクレイン繊維形成の核となる領域のフラグメントに着目し、そのフラグメント2本に対して定温定圧レプリカ置換シミュレーションを実行した。その結果、分子間反平行βシートを形成する構造が最も存在確率が高いこと、およびその凝集過程を明らかにした。
- d) クマムシは乾燥に伴い樽のような形状に移行し乾眠状態に至る。乾眠状態のクマムシは高温や低温、放射線照射などの極限環境を生き抜く能力があるが、極限環境下でクマムシの細胞が保護される仕組みは明らかでない。クマムシに発現するタンパク質RvSAHS1の構造の揺らぎがその乾眠機構に関わると考えられているため、全原子分子動力学シミュレーションを用いてRvSAHS1の構造の安定性を調べた。その結果、RvSAHS1のβバレル構造が大きく揺らぐこと、RvSAHS1のN末端にある天然変性領域が大きく揺らぐことなどの性質を発見した。一方、良く似た構造を取るヒトの肝臓にある脂肪酸結合タンパク質ではこれらの性質は確認されなかった。RvSAHS1のこれらの性質が果たす機能を今後考察する。

B-1) 学術論文

**Y. TACHI, Y. OKAMOTO and H. OKUMURA**, "Conformational Change of Amyloid-β 40 in Associated with Binding to GM1-Glycan Cluster," *Sci. Rep.* **9**, 6853 (11 pages) (2019).

**M. YAMAUCHI and H. OKUMURA**, “Replica Sub-Permutation Method for Molecular Dynamics and Monte Carlo Simulations,” *J. Comput. Chem.* **40**, 2694–2711 (2019).

**S. G. ITOH, M. YAGI-UTSUMI, K. KATO and H. OKUMURA**, “Effects of a Hydrophilic/Hydrophobic Interface on Amyloid- $\beta$  Peptides Studied by Molecular Dynamics Simulations and NMR Experiments,” *J. Phys. Chem. B* **123**, 160–169 (2019).

**N. MURAKI, K. ISHII, S. UCHIYAMA, S. G. ITOH, H. OKUMURA and S. AONO**, “Structural Characterization of HypX Responsible for CO Biosynthesis in the Maturation of NiFe-Hydrogenase,” *Commun. Biol.* **2**, 385 (12 pages) (2019).

**S. YANAKA, R. YOGO, R. INOUE, M. SUGIYAMA, S. G. ITOH, H. OKUMURA, Y. MIYANARI, H. YAGI, T. SATOH, T. YAMAGUCHI and K. KATO**, “Dynamic Views of the Fc Region of Immunoglobulin G Provided by Experimental and Computational Observations,” *Antibodies* **8**, 39 (13 pages) (2019).

**K. KERDPOL, J. KICUNTOD, P. WOLSCHANN, S. MORI, C. RUNGNIM, M. KUNASETH, H. OKUMURA, N. KUNGWAN and T. RUNGROTMONGKOL**, “Cavity Closure of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Replica Exchange Molecular Dynamics Simulations,” *Polymers* **11**, 145 (15 pages) (2019).

**Y. KAWASHIMA, K. ISHIMURA and M. SHIGA**, “Ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Method with Periodic Boundaries Employing Ewald Summation Technique to Electron–Charge Interaction: Treatment of the Surface-Dipole Term,” *J. Chem. Phys.* **150**, 124103 (14 pages) (2019).

**N. TAKAGI, K. ISHIMURA, R. FUKUDA, M. EHARA and S. SAKAKI**, “Reaction Behavior of the NO Molecule on the Surface of an  $M_n$  Particle ( $M = \text{Ru, Rh, Pd, and Ag}$ ;  $n = 13$  and  $55$ ): Theoretical Study of Its Dependence on Transition-Metal Element,” *J. Phys. Chem. A* **123**, 7021–7033 (2019).

#### B-3) 総説, 著書

**M. YAMAUCHI, Y. MORI and H. OKUMURA**, “Molecular Simulations by Generalized-Ensemble Algorithms in Isothermal-Isobaric Ensemble,” *Biophys. Rev.* **11**, 457–469 (2019).

#### B-4) 招待講演

奥村久士, 「アルツハイマー病を引き起こすタンパク質凝集体の分子動力学シミュレーション」, 広島大学放射光科学研究センター HiSOR セミナー, 広島, 2019年11月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで見る生体分子の構造変化: アミロイド線維の形成と赤外自由電子レーザーによる破壊」, FEL-TUS 医工融合シンポジウム, 東京, 2019年11月.

奥村久士, 「タンパク質凝集の分子動力学シミュレーション」, 第2回ExCELLS シンポジウム, 岡崎, 2019年11月.

奥村久士, 「各種統計アンサンブルの生成法」, 第13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, 2019年9月.

奥村久士, 「A $\beta$  アミロイド線維の分子動力学シミュレーション」, 第9回高分子物理学研究会, 豊田, 2019年8月.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで見るアルツハイマー病原因物質」, 九州大学公開講演会最新化学談話シリーズ令和元年度第1回談話会, 福岡, 2019年7月.

奥村久士, 「Development of replica-permutation method and molecular dynamics simulations of amyloid- $\beta$  aggregates」, 東京工業大学第5回北尾研セミナー, 東京, 2019年5月.

奥村久士,「コンピューターシミュレーションで見るアルツハイマー病原因物質」, 近畿大学第4回DoIK シンポジウム, 福岡, 2019年3月.

奥村久士,「アミロイドβ ペプチドのオリゴマーとアミロイド線維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 2018, 愛知, 2019年1月.

伊藤 暁,「レプリカ置換分子動力学法の生体高分子への応用」, 第9回高分子物理学研究会, 豊田, 2019年8月.

伊藤 暁,「分子シミュレーションで解き明かすアルツハイマー病に関連する生体高分子の凝集過程」, 平成31年度九州地区高分子若手研究会・夏の講演会, 北九州, 2019年7月.

石村和也,「大規模並列量子化学計算プログラムSMASHの開発と応用計算」, 第7回材料系ワークショップ, 東京, 2019年2月.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations for aggregation of amyloid-β peptides,” IMS-PCOSS Bilateral Symposium, Xiamen (China), December 2019.

H. OKUMURA, “Molecular insight into protein aggregation by computer simulation,” 2<sup>nd</sup> International Conference on Materials Research and Innovation, Bangkok (Thailand), December 2019.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of full-length amyloid-β peptides,” 23<sup>rd</sup> International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE23), Chiang Mai (Thailand), June 2019.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulations of proteins,” Taiwan IBC-ExCELLS MOU Workshop 2019, Taipei (Taiwan), June 2019.

H. OKUMURA, “All-atom molecular dynamics simulations of amyloid-β aggregates,” International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2019, Rhodos (Greece), May 2019.

S. G. ITOH, “Aggregation process of amyloid-β peptides by the Coulomb replica permutation method,” 23<sup>rd</sup> International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE23), Chiang Mai (Thailand), June 2019.

K. ISHIMURA, “Development of Massively Parallel Quantum Chemistry Calculation Program SMASH and its Applications,” 34<sup>th</sup> Computational Materials Design (CMD) Workshop, Osaka (Japan), February 2019.

#### 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, 日本化学会東海支部長賞 (2018).

山内仁喬, International HPC Summer School 2018, Parallel Programming Challenge GPU track, Winner (2018).

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」, 2019年12月12日.

九州大学大学院理学研究院, 化学特別講義「拡張アンサンブル分子動力学法と生物化学への応用」, 2019年7月16日–18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42アミノ酸残基からなるA $\beta$ ペプチドA $\beta$ 42の凝集過程の全原子分子動力学シミュレーションを実行した。今後このデータを解析する。具体的には何量体が形成しやすいのか, N末に存在する荷電性アミノ酸残基や $\beta$ ドメインに存在する疎水性残基の役割に注目して解析を行う。さらに40アミノ酸残基からなるA $\beta$ 40についても同様の大規模分子動力学シミュレーションを実行する。

- b) アルツハイマー病の原因とされるA $\beta$  ペプチドのアミロイド線維に対し赤外自由電子レーザーを照射する非平衡分子動力学シミュレーションを行ったが、A $\beta$  ペプチドは脳深部に存在するため実際にアルツハイマー病患者の脳にレーザーを照射するのは難しい。それに対し、透析アミロイドーシスの原因である $\beta$ 2 ミクログロブリンのアミロイド線維は手首の皮膚近くに存在するため将来的にレーザー照射治療が実現する可能性は比較的高い。そこで $\beta$ 2 ミクログロブリンのアミロイド線維に対してレーザーを照射する分子動力学シミュレーションを行い、その破壊過程をA $\beta$  アミロイド線維の場合と比較、議論する。
- c) 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 $\beta$  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。
- d)  $\alpha$  シヌクレインの凝集には細胞膜との結合が重要と考えられている。また、細胞膜に結合するのは $\alpha$  シヌクレインのN末領域であることが分かっている。そこで $\alpha$  シヌクレインのN末領域と細胞膜を陽溶媒中に用意し、分子動力学シミュレーションを実行する。数種類の細胞膜についてシミュレーションを行い、 $\alpha$  シヌクレインが結合しやすい細胞膜とそうでない細胞膜の特徴とその理由を明らかにする。
- e) クマムシの活動状態におけるRvSAHS1の動的性質を明らかにしたので、次に乾燥状態におけるRvSAHS1の動的、静的性質を解明するため、乾燥状態におけるRvSAHS1の分子動力学シミュレーションを行う。具体的には水を徐々に取り除くシミュレーションを行い、その構造変化を調べる。さらにRvSAHS1がリガンドを取り込むことが機能に重要と考えられるのでリガンドを取り込む過程のシミュレーションも行う。