

奥村 久士 (准教授) (2009年5月1日着任)

伊藤 暁 (助教)
谷本 勝一 (特任研究員 (IMS フェロー))
山内 仁喬 (大学院生)
宮澤 和久 (大学院生)
福原 大輝 (大学院生)
川口 律子 (事務支援員)

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) 赤外自由電子レーザーにより A β アミロイド線維が破壊される際の水分子の役割
- b) ポリフェノールによるアミロイド β (16-22) フラグメントの凝集阻害効果
- c) COVID-19 ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する薬剤の作用機構
- d) パーキンソン病を引き起こす α シヌクレインフラグメントの凝集初期過程の解明

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 (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発症すると言われている。我々は赤外自由電子レーザーを照射して A β のアミロイド線維を破壊する非平衡分子動力学シミュレーションを行った。その結果、水分子がタンパク質凝集体を破壊する新たなメカニズムを発見した。アミロイド線維中の C=O と N-H が形成する分子間水素結合は、レーザーパルスが照射されるたびに切断される。しかし、これらの結合は多くの場合その照射後に自然に再形成される。だが、C=O と N-H の間にたまたま水分子が入り込むと、水素結合の再形成が阻害されてしまう。規則的に並んでいる水素結合にとってそのような場所は欠陥となり、そこから分子間 β シートの全ての水素結合が切断される。このような水分子の役割は、他の既知のメカニズムとはまったく異なるものである。さらに、レーザーでアミロイド線維を破壊すると α ヘリックス構造が多く形成されることも発見し、その理由も突き止めた。
- b) ポリフェノールには A β ペプチドの凝集を阻害する効果があり、アルツハイマー病に対する薬剤候補分子として注目されている。A β の凝集する効果が特に高いポリフェノールとしてミリセチンとロスマリン酸が知られている。我々は A β ペプチドのフラグメントである A β (16-22) ペプチドとこれらのポリフェノールを含む系の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 (16-22) ペプチドの 22 番目のグルタミン酸 (Glu22) と 16 番目のリジン (Lys16) が最も高い確率でポリフェノールと結合することを見出した。A β (16-22) ペプチドは凝集する際に Glu22 のカルボキシル基と Lys16 のアミノ基との間の静電引力により反平行 β シートを形成する。我々のシミュレーション結果から Glu22 や Lys16 の側鎖にミリセチンやロスマリン酸が結合することで A β (16-22) ペプチド同士の凝集が抑制されることが分かった。
- c) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する治療薬として現在レムデシビルやファビピラビル (商品名アビガン) が注目されている。これらは COVID-19 ウイルスの RNA ポリメラーゼに対する RNA 複製阻害剤として機能することが期待されている。RNA ポリメラーゼは通常アデノシン三リン酸 (ATP) などのヌクレオチドを取り込んで RNA

- を複製する。レムデシビル、ファビピラビルは ATP などと競合して RNA ポリメラーゼに取り込まれて RNA の複製を阻害する。我々はこれらの薬剤や ATP を RNA ポリメラーゼの周辺に 100 個配置した分子動力学シミュレーションを実行した。その結果、どの薬剤や ATP も三リン酸のマイナス電荷が RNA ポリメラーゼの結合サイトにある Mg^{2+} イオンに引き寄せられて結合することが分かった。また、RNA ポリメラーゼには結合サイトに向かって複数のリジンがー列に並んでおり、このリジンのプラス電荷が「バケツリレー」のように薬剤や ATP を結合サイトに運んでいることも発見した。今回の発見により RNA ポリメラーゼによる効率的なリガンド認識の仕組みを解明した。この成果は NHK ニュースでも取り上げられた。(2020 年 8 月 31 日 NHK ニュース「スパコンで新型コロナ研究報告」)。
- d) 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、 $A\beta$ ペプチドとは異なり、2 次構造を形成せずに分子間 β シートを形成することが多いことを発見した。またその理由も明らかにした。

B-1) 学術論文

- M. YAMAUCHI and H. OKUMURA**, “Dimerization of α -Synuclein Fragments Studied by Isothermal-Isobaric Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulation,” *J. Chem. Inf. Model.* **61**, 1307–1321 (2021). DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01056
- T. H. D. NGUYEN, S. G. ITOH, H. OKUMURA and M. TOMINAGA**, “Structural Basis for Promiscuous Action of Monoterpenes on TRP Channels,” *Commun. Biol.* **4**, 293 (12 pages) (2021). DOI: 10.1038/s42003-021-01776-0
- K. UCHIDA, T. KITA, M. HATTA, S. G. ITOH, H. OKUMURA, M. TOMINAGA and J. YAMAZAKI**, “Involvement of Pore Helix in Voltage-Dependent Inactivation of TRPM5 Channel,” *Heliyon* **7**, e06102 (10 pages) (2021). DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06102
- L. LE NGUYEN NGOC, S. G. ITOH, P. SOMPORNPIST and H. OKUMURA**, “Replica-Permutation Molecular Dynamics Simulations of an Amyloid- β (16–22) Peptide and Polyphenols,” *Chem. Phys. Lett.* **758**, 137913 (7 pages) (2020). DOI: 10.1016/j.cplett.2020.137913
- T. MIZUKAMI, S. FURUZAWA, S. G. ITOH, S. SEGAWA, T. IKURA, K. IHARA, H. OKUMURA, H. RODER and K. MAKI**, “Energetics and Kinetics of Substrate Analog-Coupled Staphylococcal Nuclease Folding Revealed by a Statistical Mechanical Approach,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **117**, 19953–19962 (2020). DOI: 10.1073/pnas.1914349117
- H. OKUMURA and S. G. ITOH**, “Molecular Dynamics Simulations of Amyloid- β (16–22) Peptide Aggregation at Air-Water Interfaces,” *J. Chem. Phys.* **151**, 095101 (12 pages) (2020). DOI: 10.1063/1.5131848
- S. TANIMOTO, K. TAMURA, S. HAYASHI, N. YOSHIDA and H. NAKANO**, “A Computational Method to Simulate Global Conformational Changes of Proteins Induced by Cosolvent,” *J. Comput. Chem.* **42**, 552 (12 pages) (2021). DOI: 10.1002/jcc.26481
- J. KAMMARABUTR, P. MAHALAPBUTR, H. OKUMURA, P. WOLSCHANN and T. RUNGROTMONGKOL**, “Structural Dynamics and Susceptibility of Anti-HIV Drugs against HBV Reverse Transcriptase,” *J. Biomol. Struct. Dyn.* **39**, 2502–2511 (2021). DOI: 10.1080/07391102.2020.1751715

B-3) 総説, 著書

S. G. ITOH and H. OKUMURA, “Promotion and Inhibition of Amyloid- β Peptide Aggregation: Molecular Dynamics Studies,” *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1859 (14 pages) (2021). DOI: 10.3390/ijms22041859

谷本勝一, 「液体の積分方程式理論による溶媒が生体分子の機能と構造に及ぼす影響の理論的研究」, *アンサンブル* **23**, 49–54 (2021).

奥村久士, 「アミロイド β (16–22) ペプチドの凝集と凝集阻害剤の分子動力学シミュレーション」, *シミュレーション* **40**, 16–21 (2021).

B-4) 招待講演

H. OKUMURA, “Role of water molecules in disruption of protein aggregates observed by non-equilibrium molecular dynamics simulations,” International Symposium “Frontier of structures and dynamics of water by advanced spectroscopic techniques,” The Annual meeting of the Spectroscopical Society of Japan, online, October 2020.

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションで見る COVID-19 ウイルスの RNA ポリメラーゼとその阻害薬」, HPCI オープンセミナー 「スーパーコンピュータと COVID-19」, オンライン開催, 2021 年 1 月.

奥村久士, 「アルツハイマー病原因物質の分子動力学シミュレーション」, 金沢大学大学院自然科学研究科公開講演会, 金沢, 2020 年 12 月.

奥村久士, 「各種統計アンサンブルの生成法」, 第 14 回分子シミュレーションスクール, オンライン開催, 2020 年 9 月.

奥村久士, 「COVID-19 ウイルスの RNA ポリメラーゼと阻害薬候補の分子動力学シミュレーション」, 新型コロナウイルス感染症対応 HPCI 臨時研究課題記者勉強会, オンライン開催, 2020 年 8 月.

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–).

分子シミュレーション研究会幹事 (2011–2014, 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, 2020).

日本蛋白質科学会年会若手奨励賞審査委員 (2016–).

日本生物物理学会学生発表賞審査委員 (2020).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

東京大学物性研究所スーパーコンピュータ共同利用委員会委員 (2016–).

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」, 2020 年 12 月.

金沢大学大学院自然科学研究科, 「分子動力学シミュレーション」, 2020 年 12 月.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 客員准教授, 2019 年 4 月–.

B-9) 学位授与

山内仁喬,「拡張アンサンブルアルゴリズムの開発と応用研究:蛋白質の安定性と凝集」,2021年3月,博士(理学).

C) 研究活動の課題と展望

- a) アルツハイマー病以外にもタンパク質凝集体が引き起こす病気が知られており,それらのタンパク質凝集体に赤外自由電子レーザーを照射し治療に役立てようとする試みがある。そこで次にハンチントン病などのポリグルタミン病の原因であるポリグルタミン鎖に対してレーザー照射する非平衡分子動力学シミュレーションを行う。その破壊過程をA β アミロイド線維の場合と比較,議論する。
- b) れまでにA β (16-22)ペプチド1本とポリフェノールの全原子レプリカ置換分子動力学シミュレーションを行ったが,今後は複数本のA β (16-22)ペプチドとポリフェノールのシミュレーションを行う。このシミュレーションを通じて実際にポリフェノールが凝集を阻害するメカニズムを解明する。
- c) 全長のA β ペプチド(40および42残基)を32本水溶液中に配置した巨大系の分子動力学シミュレーションを行っている。これはA β ペプチドに関する世界最大のシミュレーションである。このシミュレーションを通じて,単量体 \rightarrow 二量体 \rightarrow 三量体 \rightarrow 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) α シヌクレインの凝集には細胞膜との結合が重要である。そこで α シヌクレインのN末領域が細胞膜に結合する過程を分子動力学シミュレーションで解明する。数種類の細胞膜についてシミュレーションを行い, α 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も明らかにする。