岡崎 圭一 (准教授) (2020 年 12 月 1 日着任)

大貫 隼 (助教)

MAHMOOD, Md Iqbal (特任研究員)

関 健仁 (大学院生)

千葉 史朱香 (事務支援員)

A-1) 専門領域：理論生物物理学

A-2) 研究課題：

- a) 分子モーターの 1 方向性運動メカニズムの解明
- b) トランスポーターの輸送メカニズムの解明
- c) タンパク質が引き起こす細胞膜変形メカニズムの解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 分子モーターは、生体内で ATP 加水分解エネルギーなどの化学エネルギーを消費して、1 方向性の運動をするタンパク質である。また、このような運動を阻害する因子が存在することが知られている。一例として、回転モーター F_1 -ATPase の回転運動を阻害する IF_1 があるが、興味深いことに、阻害状態を解除するには合成方向に回転させる必要があり、ここで再び 1 方向性の運動が必要になる。この 1 方向性の阻害状態解除メカニズムを分子シミュレーションによって解明する。シミュレーション中に、回転子にトルクをかけて加水分解・合成方向のそれぞれに回転させて、阻害因子・回転子の相互作用、回転に伴う仕事等の観点から解析を行なっている。また、ATP 合成酵素である V/A -ATPase の膜ドメインである V_0 モーターにおける一方向回転メカニズムを全原子 MD シミュレーションで解明した。
- b) シュウ酸は多量に摂取すると、体内で尿管結石等の症状を引き起こす。このシュウ酸は腸内細菌により分解され制御されているが、その際にシュウ酸を細菌内に輸送するのがシュウ酸トランスポーターである。このシュウ酸トランスポーターの全原子 MD シミュレーションにおいて、構造変化に重要な部位の相互作用を人工的に弱めたシミュレーション (accelerated MD) を行い、これまで未知であった内開き構造を解明した。また、内開き構造になる際のコンタクト変化の解析と配列情報の共進化解析により構造変化に重要なアミノ酸残基を特定し、その残基を構造予測 AI である AlphaFold2 で変異させることで、内開き構造を安定化する変異を予測した。さらに、「浅い MSA」を用いた AlphaFold により幅広いトランスポーター構造を生成した後、それらを初期構造とした MD シミュレーションを実施するアプローチにより、トランスポーター構造ダイナミクスの効率的なシミュレーションが可能になった。
- c) 細胞膜は、多種多様なタンパク質と相互作用して、ダイナミックに変形する。例えば、エンドサイトーシスなどで見られるように一部切り離されて袋状構造 (ベシクル) を作って細胞内外の物質輸送に使われる。このような細胞膜変形に関わるタンパク質が、膜を曲げる Pacsin1 や、GTP 加水分解エネルギーを用いて膜を切断するダイナミンである。我々は、全原子シミュレーションより大規模で長時間のシミュレーションが可能な粗視化 Gō-MARTINI モデルの開発を行って、Pacsin1 に応用することで、その構造揺らぎが正しく再現できることを示した。さらに、チューブ状膜とダイナミンの大規模多量体からなるシミュレーション系を構築して、ダイナミンによる膜切断の分子メカニズムに迫ろうとしている。

B-1) 学術論文

K. KAWASHIMA, T. SATO, K. OKAZAKI, K. KIM, N. MATUBAYASI and T. MORI, “Investigating the Hyperparameter Space of Deep Neural Network Models for Reaction Coordinates,” *APL Mach. Learn.* **3**, 016113 (2025). DOI: 10.1063/5.0252631

J. KISHIKAWA, Y. NISHIDA, A. NAKANO, T. KATO, K. MITSUOKA, K. OKAZAKI and K. YOKOYAMA, “Rotary Mechanism of the Prokaryotic V_0 Motor Driven by Proton Motive Force,” *Nat. Commun.* **15(1)**, 9883 (2024). DOI: 10.1038/s41467-024-53504-x

J. OHNUKI and K. OKAZAKI, “Integration of AlphaFold with Molecular Dynamics for Efficient Conformational Sampling of Transporter Protein NarK,” *J. Phys. Chem. B* **128(31)**, 7530–7537 (2024). DOI: 10.1021/acs.jpcc.4c02726

K. OKADA, T. KIKUTSUJI, K. OKAZAKI, T. MORI, K. KIM and N. MATUBAYASI, “Unveiling Interatomic Distances Influencing the Reaction Coordinates in Alanine Dipeptide Isomerization: An Explainable Deep Learning Approach,” *J. Chem. Phys.* **160(17)**, 174110 (2024). DOI: 10.1063/5.0203346

T. MATSUDA, S. SAKAI, K. OKAZAKI and T. NAGAI, “Improvement of the Green-Red Förster Resonance Energy Transfer-Based Ca^{2+} Indicator by Using the Green Fluorescent Protein, Gamillus, with a Trans Chromophore as the Donor,” *ACS Sens.* **9(4)**, 1743–1748 (2024). DOI: 10.1021/acssensors.3c02398

B-3) 総説, 著書

岡崎圭一, 「研究室だより「自然科学研究機構 分子科学研究所 岡崎研究室」, アンサンブル, **26(2)**, 233–237 (2024).

岡崎圭一, 大貫 隼, 「タンパク質の構造変化予測～AlphaFoldと分子動力学の統合～」, 実験医学別冊最強のステップUPシリーズ: AlphaFold時代の構造バイオインフォマティクス実践ガイド～今日からできる! 構造データの基本操作から相互作用の推定, タンパク質デザインまで, 富井健太郎編, 第4章1, pp. 184–190 (2024).

大貫 隼, 「分子シミュレーション×AlphaFold2でトランスポータータンパク質の未解明構造を明らかにする」, 細胞, **56(4)**, 326–328 (2024).

B-4) 招待講演

岡崎圭一, 「分子シミュレーションとAlphaFoldの統合によるトランスポータータンパク質の構造変化ダイナミクス解明」, 第463回CBI学会講演会, オンライン開催, 2025年3月.

岡崎圭一, 「タンパク質構造予測AI: AlphaFoldのリバースエンジニアリングと分子シミュレーション」, 2024年度第5回物性アプリアンフォーラム, 東京大学物性研究所, 柏, 2024年11月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションと反応速度論・マルコフモデル」, 第18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, 2024年8月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションとAlphaFoldの統合によるタンパク質構造変化ダイナミクスの解明」, 物性研究所パソコン共同利用・CCMS合同研究会「計算物質科学の現在と未来」, 柏, 2024年4月.

K. OKAZAKI, “Biomolecular simulation facilitated by AI,” Cyprus Meets Japan, The Cyprus Institute, Nicosia (Cyprus), November 2024.

J. OHNUKI, “Integration of AlphaFold with Molecular Dynamics to Uncover Missing Conformational States of Transporter Proteins,” International Conference on Theoretical and High Performance Computational Chemistry 2024, Wuhan (China), April 2024.

B-6) 受賞, 表彰

大貫 隼, 日本蛋白質科学会若手奨励賞優秀賞 (2024).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会代議員 (2023–2025).

学会の組織委員等

分子シミュレーション学会幹事 (分子シミュレーションスクール担当) (2021–2025).

分子シミュレーションスクール世話人 (2016–).

分子シミュレーションスクール世話人 (2022–). (大貫 隼)

B-8) 大学等での講義, 客員

静岡大学大学院総合科学技術研究科農学専攻, 非常勤講師, 「フロンティア科学特論II」, 2024年12月.

総合研究大学院大学先端学術院, 「生体分子シミュレーション」, 2024年12月.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B), 「細胞膜変形分子マシンの動作メカニズム: 多量体形成と構造変化による膜変形の理論研究」, 岡崎圭一 (2022年度–2025年度).

科研費若手研究, 「蛋白質サイズの大規模構造遷移に適用可能な反応座標推定法の開発」, 大貫 隼 (2023年度–2025年度).

C) 研究活動の課題と展望

本グループでは, 生体分子マシンの機能ダイナミクスを理論的な手法で解明して, そのデザイン原理を探求する研究を進めている。回転モーター F_1 -ATPase の阻害因子 IF_1 については, シミュレーションによる解析が進んでおり, その阻害メカニズムに基づいたデザインにより新規阻害因子の開発に繋げたい。シュウ酸トランスポーターについては, 今まで未知であった内向き開構造を明らかにしたので, その構造遷移における律速過程についての詳細な分子メカニズムを明らかにしていきたい。また, 他のトランスポーターへの展開も考える。細胞膜変形については, 細胞膜切断に関わるダイナミン多量体とチューブ状膜からなるシミュレーション系が構築できたので, 膜切断の分子メカニズムの解明を目指す。