奥村 久士（准教授）（2009年5月1日着任）

伊藤 暁（助教）

FARAH, Anne-Idil（インターンシップ）

TOOPRADAB, Borwornlak（インターンシップ）

大多和 克紀（大学院生）

鶴間 稜平（大学院生）

鈴木 日奈子（特別共同利用研究員）

森 丈（特別共同利用研究員）

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) 流れによるアミロイドβペプチドの凝集メカニズムの解明
- b) アミロイドβペプチドの凝集過程を解明する大規模分子動力学シミュレーション
- c) アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害効果の解明
- d) LEDGFの結合におけるヒストンメチル化の影響の解明

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)ペプチドの凝集体が原因で発症する。Aβには42残基からなるAβ42と40残基からなるAβ40の2種類がある。我々は昨年度までに2本のAβ42からなる系および2本のAβ40からなる系の分子動力学シミュレーションを実行し、①Aβがβヘアピン構造を形成している時に凝集しやすいこと、②Aβ42の方がAβ40よりもβヘアピン構造を形成しやすいため凝集しやすいこと、③5番目のアミノ酸残基であるアルギニンが凝集のカギとなっていることを解明してきた。これらの成果によりタンパク質の凝集に関する理論研究で世界をリードしている。最近、生体膜表面上に血液やリンパ液の流れがあるとAβペプチドの凝集が促進されることが明らかになった。しかし、その機構は分かっていない。この問題を解決するため、我々は昨年度生体膜表面で溶液の流れを発生させるための非平衡分子動力学シミュレーション法を開発した。この手法では生体膜の重心をラグランジュ未定乗数法で固定しながら、溶液には一定の加速度を加えて生体膜上の流れを作り出す。今年度はこの手法を用いてAβ(16-22)ペプチドの凝集過程のシミュレーションを行った。その結果、流れがある場合には流れがない場合よりもAβ(16-22)ペプチドの凝集が促進されることが分かった。これは実験と一致する結果である。さらにその理由も解明した。流れよりずりが生じると流れに乗って速く移動するペプチドと生体膜付近で流れに乗らずあまり速く移動しないペプチドが生じる。そのため流れに乗ったペプチドが流れに乗っていないペプチドに追いつき、出会う頻度が高まるため凝集が促進されるのである。
- b) より大規模にAβの凝集過程を解明するために32本のAβ42およびAβ40からなる系の分子動力学シミュレーションを実行している。これまでに2.0マイクロ秒のシミュレーションが完了した。これは世界最大のAβの分子動力学シミュレーションである。その結果、Aβ42もAβ40も凝集と解離を繰り返しながら、徐々に凝集していくことを明らかにした。最終的に32量体など従来のシミュレーションよりも大きなオリゴマーの形成を再現することに成功した。また、Aβ42の方がAβ40よりも速く大きな凝集体を形成した。これは実験結果と一致するものである。さらに、Aβ42も

A β 40 も小さいオリゴマーでは比較的球状であるのに対し、大きくなると棒状に変化することも明らかにした。今後この形状変化の理由も含め、より詳細な凝集メカニズムを解明する。

- c) ポリグルタミンタンパク質はグルタミンの繰り返しが異常に拡張したもので、ハンチントン病などのポリグルタミン病を引き起こす。これまでの実験研究から、アルギニンがポリグルタミンタンパク質の凝集を抑制することが明らかになっている。アルギニンのポリグルタミンタンパク質凝集抑制機構とアルギニンだけが凝集抑制効果を持つ理由を明らかにするために、1本のポリグルタミン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、アルギニンは同じく正電荷を持つリジンに比べてポリグルタミンタンパク質とよく水素結合を形成することが分かった。このことがアルギニンのポリグルタミンタンパク質凝集抑制機構を解明するうえでカギになると考えられた。さらに、その凝集に対する効果を検証するため、2本のポリグルタミン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開始した。現在詳細な解析を進めている。
- d) 水晶体上皮由来成長因子 (LEDGF/p75/PSIP1) はクロマチン結合タンパク質であり、遺伝子の転写にかかわっている。様々なタンパク質とクロマチンとの結合を仲介する役割を担っており、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、白血病、癌などの疾患との関連も報告されている。LEDGF のクロマチン結合部位は PWWP ドメインであり、ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基 (H3K36) がジメチル化またはトリメチル化されている時のみ結合することが知られている。我々はこのメチル化に依存した結合親和性の詳細を明らかにするために、PWWP ドメインとヒストンフラグメントの分子動力学シミュレーションを行った。その結果、PWWP ドメインと H3K36 の結合には、疎水的相互作用だけでなく静電的相互作用も重要であることがわかった。また、水分子がモノメチル化または非メチル化状態の H3K36 との結合を不安定化する要因であることも見出した。

B-1) 学術論文

H. KOYAMA, A. M. ITO, H. OKUMURA, T. OTANI, K. NAKAMURA and T. FUJIMORI, “Cell Position-Based Evaluation of Mechanical Features of Cells in Multicellular Systems,” *J. Theor. Biol.* **604**, 112070 (2025). DOI: 10.1016/j.jtbi.2025.112070

M. OTAWA, S. G. ITOH and H. OKUMURA, “Nonequilibrium Molecular Dynamics Method to Generate Poiseuille-Like Flow between Lipid Bilayers,” *J. Chem. Theory Comput.* **20(22)**, 10199–10208 (2024). DOI: 10.1021/acs.jctc.4c00750

M. YAGI-UTSUMI, Y. KANAOKA, S. MIYAJIMA, S. G. ITOH, K. YANAGISAWA, H. OKUMURA, T. UCHIHASHI and K. KATO, “Single-Molecule Kinetic Observation of Antibody Interactions with Growing Amyloid β Fibrils,” *J. Am. Chem. Soc.* **146(46)**, 31518–31528 (2024). DOI: 10.1021/jacs.4c08841

S. TANIMOTO and H. OKUMURA, “Why Is Arginine the Only Amino Acid That Inhibits Polyglutamine Monomers from Taking on Toxic Conformations?” *ACS Chem. Neurosci.* **15(15)**, 2925–2935 (2024). DOI: 10.1021/acscemneuro.4c00276

H. KOYAMA, H. OKUMURA, T. OTANI, A. M. ITO, K. NAKAMURA, K. KATO and T. FUJIMORI, “Effective Mechanical Potential of Cell–Cell Interaction in Tissues Harboring Liquid Cavity and in Cell Sheet toward Morphogenesis,” *Front. Cell Dev. Biol.* **12(12)**, 1414601 (2024). DOI: 10.3389/fcell.2024.1414601

B-4) 招待講演

奥村久士, 「分子動力学シミュレーションでアルツハイマー病の原因物質に迫る」, 国研セミナー, 岡崎市, 2024年7月.

奥村久士,「各種統計アンサンブルの生成法」,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—,分子科学研究所,岡崎,2024年9月.

S. G. ITOH, “Effect of H3K36 methylation on LEDGF binding studied by MD simulation,” Sugadaira Winter Workshop 2025 on the role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter, Ueda (Japan), February 2025.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation for disease-causative molecules,” Sugadaira Winter Workshop 2025 on the role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter, Ueda (Japan), January 2025.

H. OKUMURA, “Protein aggregation and its inhibition observed by molecular dynamics simulation,” 4th International Conference on Materials Research and Innovation, Bangkok (Thailand), December 2024.

H. OKUMURA, “Molecular insight into protein aggregates to cause neurodegenerative disease,” Thailand-Japan Symposium in Chemistry, Chiang Mai (Thailand), November 2024.

H. OKUMURA, “Molecular Dynamics Simulation,” Molecular and Materials Science Academy, Bangkok (Thailand), October 2024.

H. OKUMURA, “SARS-CoV-2 RNA Polymerase and its Inhibitor Studied by Molecular Dynamics Simulation,” Chula Mini-Symposium Protein Dynamics in Living System, Bangkok (Thailand), September 2024.

S. G. ITOH, “MD simulation on A β peptides in a heterogeneous solvent,” Workshop on Biomaterial design inspired by the origin of life caused by liquid–liquid phase separation in dynamic solution environment, Bangkok (Thailand), September 2024.

H. OKUMURA, “Seeing protein aggregation and disaggregation by molecular dynamics simulation,” Workshop on biomaterial design inspired by the origin of life caused by liquid–liquid phase separation in dynamic solution environment, Bangkok (Thailand), September 2024.

S. G. ITOH, “Aggregation process of amyloid- β peptides using the replica-permutation method,” The 27th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE 27), Bangkok (Thailand), August 2024.

H. OKUMURA, “Trends in molecular dynamics simulation research of amyloid- β aggregates,” The 27th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE 27), Bangkok (Thailand), July 2024.

H. OKUMURA, “What I learned from Professor Fumiko Yonezawa,” Professor Fumiko Yonezawa Memorial Lecture Series, Newcastle (UK), April 2024.

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation for the causative molecules of Alzheimer's disease,” Tribology group seminar, Department of mechanical engineering, Imperial College London, London (UK), April 2024.

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学会 幹事 (2024–).

学会の組織委員等

XXXIV IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2023), Steering Committee member (実行委員) (2021–).

分子シミュレーション学会 分子シミュレーションスクール世話人 (2024–).

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附属物質設計評価施設スーパーコンピュータ共同利用課題審査委員会委員 (2024–2026).

高度情報科学技術研究機構学際共同研究 WG 委員 (2024–2025).

学会誌編集委員

ACS Chemical Neuroscience, Editorial Advisory Board (2024–).

その他

分子動力学シミュレーションの普及のため, 総研大の講義とは別にビデオカメラの前で講義を行い, それを YouTube で無料公開した: <https://www.youtube.com/watch?v=6B3BE7-iIPk> 合計約 16 時間かけて分子動力学シミュレーションの基礎から発展的な内容まで系統的に説明している。約 2 年 5 カ月で視聴回数は 9000 回を超えた。多くの他大学の先生方から研究室で大学院生向けの教材として活用していると聞く。全国の学生および若手研究者の育成に貢献している。

B-8) 大学等での講義, 客員

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 客員准教授, 2019 年 4 月–.

東京大学物性研究所, 客員准教授, 2024 年 4 月–2025 年 3 月.

Kasetsart University, Faculty of Science, 講義講師「Molecular Dynamics Simulation」, 2024 年 10 月.

Kasetsart University, Faculty of Science, 講義講師「Molecular Dynamics Simulation」, 2025 年 2 月.

総合研究大学院大学先端学術院, 講義「生体分子シミュレーション」, 2024 年 4 月–2025 年 3 月.

中京大学, 非常勤講師, 2024 年 9 月–2025 年 3 月. (伊藤 暁)

Kasetsart University, Faculty of Science, 講義講師「Basic Statistical Mechanics and Monte Carlo Simulation」, 2025 年 2 月. (伊藤 暁)

B-9) 学位授与

大多和克紀, 「生体膜上に流れを発生させる非平衡分子動力学法の開発とその応用」, 2025 年 3 月, 博士 (理学).

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究 (C), 「脂質膜上の流れによるペプチドの凝集促進機構を分子動力学シミュレーションで解明する」, 奥村久士 (2024 年度–2026 年度).

科研費基盤研究 (C), 「蛋白質ミスフォールディング病全般に対するペプチドを用いた治療法開発」(代表者: 中村和裕), 奥村久士 (研究分担者) (2024 年度–2026 年度).

C) 研究活動の課題と展望

- a) アミロイド β の Arg5 近傍の N 末端領域が変異した英国型変異体 (H6R) や鳥取型変異体 (D7N) は, 野生型よりも凝集速度が速く, 若年性アルツハイマー病を引き起こす傾向がある。これらの変異体では N 末端領域の正味の正電荷が野生型に比べて増加しているため, このことが凝集を促進している可能性を示唆している。今後, 分子動力学シミュレーションを行い, これらの変異体で凝集が促進される理由を明らかにする。

- b) ポリグルタミンタンパク質の凝集をアルギニンが阻害する現象に関して、我々は1本のポリグルタミンとアルギニンを含む系のシミュレーションを行い、アルギニンがポリグルタミンの分子内 β シート構造の形成を阻害する理由を解明した。現在、分子内 β シートの抑制が凝集阻害に及ぼす効果を解明するため、2本のポリグルタミン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ている。このシミュレーションを解析し、アルギニンが分子内 β シートの形成だけでなく凝集体の形成も阻害する理由を解明する。
- c) 山形大学の眞壁教授らはアミロイド触媒構造を可溶性 β シート蛋白質PSAM(Peptide Self Assembly Mimics)に移植し、従来の酵素とは異なるタンパク質触媒を開発している。具体的にはPSAMの β シート部分にHis残基を8個導入した変異体(Cat-H8)とHis残基を24個導入した変異体(Cat-H24)を作製し、これらがエステル加水分解反応と脱リン酸化反応の触媒活性を有していることを示した。そこで、我々はその触媒機構を解明するため分子動力学シミュレーションを用いた理論研究を行っている。これまでにCat-H8とエステル加水分解反応を示す分子(p-NPA: p-nitrophenyl acetate)を含む系およびCat-H8と脱リン酸化反応を示す分子(p-NPP: p-nitrophenyl phosphate)を含む系の分子動力学シミュレーションを行った。今後、これらの結果からリガンドが近付きやすいアミノ酸残基を特定する。さらに、これらの情報を基に触媒活性機構解明のための解析を進める予定である。
- d) 神戸薬科大学の神谷教授らは人工核酸であるアミノ酸型人工核酸に着目し、新規核酸医薬の開発に取り組んでいる。我々は神谷教授らと協力して分子動力学シミュレーションによる人工核酸の研究に取り組んでいる。これまでに量子化学計算によりアミノ酸型人工核酸の1つであるL-aTNAの電荷パラメータを決定した。今後、人工核酸分子のレプリカ置換分子動力学シミュレーションを実行する。これまでのテスト計算で低温(300 K)から高温(450 K)までの幅広い温度範囲を変化させることに成功した。シミュレーション時間を延長して十分な構造サンプリングデータを生成し、主成分解析により自由エネルギー地形を計算する予定である。さらに比較対象としてDNAについても同様のシミュレーションと解析を実行する。DNAとL-aTNAの構造およびその揺らぎを比較検討する。