

岡崎 圭一（准教授）（2020 年 12 月 1 日着任）

大貫 隼（助教）

関 健仁（大学院生）

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

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) トランスポータータンパク質は、構造変化をすることで基質を細胞膜内外へ輸送する。構造予測 AI である AlphaFold や分子動力学（MD）シミュレーションにより、構造変化を介した基質輸送メカニズムの解明を行っている。まず、「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。次に、MD シミュレーションにより、病原性細菌が有する呼吸鎖酵素である Na^+ 輸送性 NADH-キノン酸化還元酵素（ Na^+ -NQR）における電子伝達と共役した Na^+ 輸送の分子メカニズムを解明した。さらに、MD シミュレーション、AlphaFold による構造予測、マルコフ状態モデルによる解析を組み合わせたアプローチにより、効率的な構造サンプリングを実現し、自由エネルギーや構造遷移パスを解析する手法の開発を行っている。
- b) 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、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、チューブ状膜とダイナミンの大規模多量体からなる粗視化シミュレーション系を構築して、ダイナミンの膜切断に関する新たな分子メカニズムを提案した。つまり、ダイナミン多量体のリング構造が GTP 加水分解に伴う構造変化によりゆるむことで結合している場所の膜を膨らませ、離れた部位の膜を収縮させる“indirect”な細胞膜収縮（切断）メカニズムをシミュレーションにより示した。
- c) 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 ATP 合成酵素（ $\text{F}_1\text{-ATPase}$ ）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動力学（MD）シミュレーションによって解明した。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ると、合成方向に回転させたときのみ阻害因子 IF_1 が構造変化して解離することが分かった。また、阻害因子 IF_1 結合状態における回転のトルク・仕事は通常時より 20% 程度増加することが分かり、阻害状態解除に必要なプロトン駆動力を見積もることができた。

B-1) 学術論文

K. OKADA, K. OKADA, K. OKAZAKI, T. MORI, K. KIM and N. MATUBAYASI, “Deep Learning of Commitor for Ion Dissociation and Interpretable Analysis of Solvent Effects Using Atom-Centered Symmetry Functions,” *J. Chem. Phys.* **164**(9), 094101 (2026). DOI: 10.1063/5.0315825

M. ISHIKAWA-FUKUDA, T. SEKI, J. KISHIKAWA, T. MASUYA, K. OKAZAKI, T. KATO, B. BARQUERA, H. MIYOSHI and M. MURAI, “The Redox Driven Na⁺-Pumping Mechanism in *Vibrio cholerae* NADH-Quinone Oxidoreductase Relies on Dynamic Conformational Changes,” *Nat. Commun.* **17**, 1394 (2026). DOI: 10.1038/s41467-026-69182-w

M. I. MAHMOOD, S. KUBO, H. NOGUCHI and K. OKAZAKI, “Membrane Constriction by Dynamin through GTP-Driven Conformational Changes from Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations,” *J. Phys. Chem. Lett.* **16**, 12411–12418 (2025). DOI: 10.1021/acs.jpclett.5c02867

R. KOBAYASHI and K. OKAZAKI, “Rotation-Direction-Dependent Mechanism of the Inhibitor Protein IF₁ for Mitochondrial ATP Synthase from Atomistic Simulations,” *JACS Au* **5**(6), 2654–2665 (2025). DOI: 10.1021/jacsau.5c00261

B-3) 総説, 著書

大貫 隼, 岡崎圭一, 「AlphaFold ×分子動力学シミュレーションによるタンパク質構造状態の効率的探索」, *生物物理*, **66**(1), 6–10 (2026). DOI: 10.2142/biophys.66.6

B-4) 招待講演

岡崎圭一, 「V₀ モーターおよびトランスポーターによるイオン輸送の MD シミュレーション」, cQUEST シンポジウム「膜タンパク質内部のイオン透過を考える」, 柏, 2025 年 12 月.

岡崎圭一, 「Elucidating and Controlling Functional Dynamics of Biomolecular Machines Using Molecular Simulations and Machine Learning」, 信州大学アクア・リジェネレーション機構 (ARG) データ駆動型 AI セミナー, 長野, 2025 年 11 月.

岡崎圭一, 「AlphaFold と分子シミュレーションで迫るトランスポーターの基質輸送メカニズム」, 第 98 回日本生化学会大会, AlphaFold の今——AI が拓く次世代の生命科学, 京都, 2025 年 11 月.

岡崎圭一, 「分子シミュレーションと AlphaFold の統合的アプローチによるトランスポーターの構造変化予測」, 日本薬物動態学会第 40 回年会, トランスポーター DIS, 京都, 2025 年 10 月.

K. OKAZAKI, “Tubular membrane constriction induced by conformational change of dynamin-1 from coarse-grained molecular dynamics simulations,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025), “Lipids on the Move: From Membrane Biophysics to Synthetic Lipid Nanoparticles and Artificial Organelles,” Honolulu (USA), December 2025.

K. OKAZAKI, “Molecular Simulation of Functional Motions in Biomolecular Machines Facilitated by AlphaFold and Coarse-Grained Model,” SMART Symposium: 2025 Frontier in Computational Chemistry, Biophysics, and Biological Sciences, Shenzhen (China), October 2025.

B-7) 学会および社会的活動

学会の組織委員等

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

東京大学大学院農学生命科学研究科, 非常勤講師, 「分子シミュレーションによる生体分子マシンの機能発現ダイナミクス解明」, 2025 年 2 月-6 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).

科研費学術変革領域研究(A), 「AlphaFold と分子シミュレーションの統合による分子モーターの構造変化制御」, 岡崎圭一 (2025 年度-2026 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索する研究を進めている。トランスポータータンパク質については, 従来の手法では困難であったリガンド結合による構造変化を AlphaFold で予測する新手法の開発を行っている。さらに, MD シミュレーション, AlphaFold による構造予測, マルコフ状態モデルによる解析を組み合わせたアプローチをさまざまなトランスポーターへ適用したい。細胞膜変形については, 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では結局最後の切断までのシミュレーションは成功しなかったため, 現実の細胞環境に近い条件でのシミュレーションを検討する。さらに, ミトコンドリア内膜等の多種多様なタンパク質が関わる細胞内現象への展開も目指す。回転モーター ATP 合成酵素の阻害因子 IF₁ については, AI デザインツール等も取り入れた機械学習手法を開発して, 共同研究者による実験結果をフィードバックしながら, 強力な阻害因子のデザインを目指している。