

奥村 久士（准教授）（2009 年 5 月 1 日着任）

伊藤 暁（助教）

BAMRUNG, Phonphiphat（インターンシップ）

TRUONG, Linh Hoai（インターンシップ）

森 丈（大学院生）

鶴間 稜平（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) 流れによるタンパク質凝集促進メカニズムの解明
- b) 英国型アミロイドベータ変異体の凝集促進機構の解明
- c) カフェインによるタウタンパク質凝集阻害機構の解明
- d) エネルギー散逸系におけるシンプレクティック数値解法の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体内で血液やリンパ液などの流れがあるとタンパク質の凝集が促進される。このようにして生成されたタンパク質凝集体はアルツハイマー病などの病気の原因となる。しかし、流れによるタンパク質凝集促進機構はこれまで分かっていなかった。この問題を解決するため、我々は一昨年度、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。昨年度はこの手法を用いてアミロイド $\beta(16-22)$ ペプチドの凝集過程のシミュレーションを行い、流れがある場合には流れがない場合よりもペプチドの凝集が促進されることを示した。これは実験と一致する結果である。さらにその理由を以下のように解明した。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早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載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。しかし、これまで仮説として「流れにより分子が変形するからではないか？」あるいは「流れにより分子の向きがそろうからではないか？」という考えも提唱されていた。今年度、我々は慣性モーメントが流れにより変化しないことから流れによる変形はほとんどないことを見出した。また、分子の配向も計算し、向きはそろわず、単に回転しているだけであることも見出した。結果、これらの仮説を否定し、昨年度我々が発見した機構が正しいことを改めて確認した。
- b) アルツハイマー病はアミロイド β ペプチドが凝集し、オリゴマーやアミロイド線維を形成、沈着することが原因で発症する。A β うち N 末端付近のアミノ酸が置換された一部の変異体は凝集速度が速く、若年性アルツハイマー病を引き起こすことが知られている。しかし、その凝集加速機構はまだ分かっていない。そこで、本研究では若年性アルツハイマー病を引き起こす変異体のうち英国型変異体（H6R）についてその単量体構造を調べた。我々がこれまでに開発してきた効率的に構造サンプリングできる手法であるレプリカ置換分子動力学法を用いた。その結果分子内 β シート構造の安定性が英国型では野生型よりも高いことを発見し、その理由も解明した。これまでの我々の研究により分子内 β シート構造が分子間 β シート構造の形成を促進することが分かっている。このため、英国型変異体では分子内 β シート構造の安定性が高まることにより分子間 β シート構造が形成されやすくなり、その結果、凝集性が高まると考えられる。

- c) アルツハイマー病の原因タンパク質として、アミロイド β とともに知られているのがタウタンパク質である。アミロイド β が比較的早期に凝集するのに対し、タウタンパク質はアミロイド β が凝集した後に凝集する。タウタンパク質の凝集はカフェインにより阻害されるという実験結果が報告されているが、そのメカニズムは分かっていなかった。そこで、我々はタウタンパク質のアミロイド線維の周辺にカフェイン分子を加えた分子動力学シミュレーションを実行した。その結果、カフェインは既に凝集したタウタンパク質の分子間 β シート構造を壊すことはないものの、アミロイド線維の成長末端に多く付着し、タウタンパク質がそれ以上伸長するのを阻害している様子が観察された。この研究により、アルツハイマー病の原因物質の形成をカフェインが阻害するメカニズムを明らかにした。
- d) 生体分子系は原子、分子レベルで見れば全エネルギーの保存する保存系である。保存系のシミュレーションではハミルトニアンが存在するので、シンプレクティック数値積分法が存在する。シンプレクティック数値積分法に基づくシミュレーションでは影のハミルトニアンが存在するので、長時間数値積分を行ってもハミルトニアンはよく保存する。このため保存系のシミュレーションではよく用いられている。しかし、よりマクロな視点に立ち、粗視化したシミュレーションを行う場合には、各粒子の持つエネルギーは溶媒に吸収され、全エネルギーは保存しない。このようなエネルギー散逸系でのシンプレクティック解法はこれまで存在していなかった。しかし、積分因子を適切に選び、その積分因子がかかった運動方程式を与えるラグランジアンならば存在する。さらに、ルジャンドル変換が可能であれば、このラグランジアンに対応するハミルトニアンも存在する。このハミルトニアンを用いることで、散逸系においてもシンプレクティック解法を導けることを初めて示した。その一例として、減衰振動を取り上げ、そのシンプレクティック解法を導出した。この手法を用いると影のハミルトニアンが存在し、長時間数値積分を行ってもハミルトニアンはよく保存する。本研究で得た知見をもとに今後、より一般的な非保存系に対するシンプレクティック数値積分法の開発が期待される。

B-1) 学術論文

- A. I. FARAH, S. G. ITOH and H. OKUMURA**, “Molecular Dynamics Simulations of Amyloid- β (29–42) Aggregation in Bulk Water and at the Air–Water Interface,” *Biophys. Physicobiol.* **22**(4), e220033 (2025). DOI: 10.2142/biophysico.bppb-v22.0033
- N. A. SULONG, H. OKUMURA, S. G. ITOH, C. F. CHEE, M. R. JOHAN and V. S. LEE**, “Computational Analysis and Molecular Dynamics Simulation of Metformin Derivatives as Potential α -Glucosidase Inhibitors for Type 2 Diabetes,” *Results Chem.* **18**, 102905 (2025). DOI: 10.1016/j.rechem.2025.102905
- T. SAITO, T. ISHIYAMA, M. SAKONO, S. G. ITOH and H. OKUMURA**, “Oligomerization Mechanism of Amyloid- β Peptides at Hydrophobic Interfaces Revealed by Molecular Dynamics Simulations,” *J. Phys. Chem. B* **129**(27), 6794–6804 (2025). DOI: 10.1021/acs.jpcc.5c01837
- H. X. SUZUKI, H. OKUMURA and S. G. ITOH**, “Why Do Histone Monomethylation and Dimethylation Cause a Significant Difference in Binding to LEDGF?” *J. Chem. Phys.* **162**(18), 185102 (2025). DOI: 10.1063/5.0259337

B-3) 総説、著書

- 小山宏史, 伊藤篤史, 奥村久士, 藤森俊彦, 「多細胞シミュレーションと細胞間のペアポテンシャルの推定」, アンサンブル, **27**(2), 138–148 (2025).

B-4) 招待講演

H. OKUMURA, “Molecular dynamics simulation of amyloid- β aggregation under equilibrium and nonequilibrium conditions,” The 63rd Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan Symposium “Exploring the reality of biological clusters through information science and advanced imaging,” Nara, 2025年9月.

奥村久士, 「Computational physics of disease-related protein aggregates」, 日本物理学会第 80 回年次大会計算物理領域シンポジウム, 東広島市, 2025 年 9 月.

奥村久士, 「各種統計アンサンブルの生成法」, 第 19 回分子シミュレーションスクール—基礎から応用まで—, 岡崎市 (ハイブリッド開催), 2025 年 9 月.

奥村久士, 「Structural Dynamics of Biological Systems Observed by Molecular Dynamics Simulation: Formation of Amyloid- β Aggregates and Their Destruction by Infrared Laser」, 第 21 回 AMO 討論会「生体系の超高速過程と構造ダイナミクス」, 岡崎市, 2025 年 6 月.

H. OKUMURA, “Protein Aggregation Observed by Molecular Dynamics Simulation,” Pure and Applied Chemistry International Conference 2026 (PACCON2026), Phitsanulok (Thailand), February 2026.

H. OKUMURA, “Molecular Dynamics Simulation of Protein Aggregates,” Conference on Modeling Chemical and Biological (Re)Activity 2025 (MCBR2025), Hyderabad (India), December 2025.

H. OKUMURA, “Molecular Dynamics of Amyloid- β Aggregation: Insights into Alzheimer’s Pathogenesis,” Frontier Bioorganization Forum 2025, Okazaki (Japan), November 2025.

H. OKUMURA, “Exploring Alzheimer’s Mechanisms via Molecular Dynamics,” 8th International Conference on Computation for Science and Technology, Jakarta (Indonesia), October 2025.

H. OKUMURA, “Mechanism of Protein Aggregation Revealed by Molecular Dynamics Simulation,” The 28th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE 28), Pathum Thani (Thailand), July 2025.

H. OKUMURA, “Molecular Dynamics Simulation of Protein Aggregation,” 20th Asian Chemical Congress, Bangkok (Thailand), June 2025.

B-6) 受賞, 表彰

奥村久士, 日本生物物理学会第 11 回 *Biophysics and Physicobiology* Editors’ Choice Award (2025).

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–).

第 39 回分子シミュレーション討論会学生優秀発表賞審査員 (2025).

分子科学討論会 2025 「生体関連分子」分野優秀講演賞選考委員 (2025).

第 63 回日本生物物理学会年会学生発表賞審査員 (2025).

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 (2024–2026).

その他

分子動力学シミュレーションの普及を目的として, 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-ilPk> 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。この動画は公開から約 3 年 3 カ月で視聴回数は約 1 万回を超えている。全国の学生や若手研究者に広く利用され, 分子動力学教育の発展と人材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–.

名古屋市立大学大学院薬学研究科, 創薬生命科学特別講義「疾患関連生体分子の分子動力学シミュレーション / Molecular dynamics simulation of disease-related biomolecules」, 2025 年 4 月.

名古屋大学, GTR 次世代講義「分子動力学シミュレーション 入門と体験」, 2025 年 7 月.

中京大学, 非常勤講師, 2025 年 4 月–2026 年 3 月. (伊藤 暁)

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) 若年性アルツハイマー病を引き起こすアミロイド β 変異体としての英国型変異体 (H6R) とともに知られているのが鳥取型変異体 (D7N) である。これらの変異体はともに凝集速度が野生型より早いだけでなく, 分子構造は互いに異なることも知られている。英国型変異体の凝集体は分子間 β シート構造を多く形成する一方, 鳥取型変異体の凝集体はあまり分子間 β シート構造を形成しない。しかし, 構造が異なる理由は分かっていない。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) アミロイド β ($A\beta$) ペプチドは神経細胞の表面で凝集し, 神経細胞を破壊する。最近の研究で $A\beta$ ペプチドの凝集のしやすさは細胞表面の曲率にも依存することが分かってきた。曲率半径が小さいほど $A\beta$ ペプチドが凝集しやすい。しかし, その理由はまだ明らかになっていない。そこで, 非平衡分子動力学シミュレーションにより曲率の大きい膜モデルを作り, その上に $A\beta$ ペプチドを配置した分子動力学シミュレーションを現在行っている。同様に平らな脂質二重膜上での $A\beta$ ペプチドのシミュレーションも行っている。今後, 膜の相互作用による $A\beta$ ペプチドの構造変化を解析し, 膜の曲率が $A\beta$ ペプチドの凝集しやすさに影響を与える機構を解明したい。
- c) 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, これまでに我々は 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。

- d) タンパク質など多くの自由エネルギー極小状態を持つ系では、自由エネルギー障壁を乗り越え、多くの構造を効率的に探索するためにレプリカ交換法がよく用いられている。我々はこの方法よりもより効率的な構造探索を可能とするレプリカ置換法を開発した。この方法ではメトロポリス法の代わりに諏訪・藤堂法を用いて3つ以上のレプリカ間で温度の置換を行う。さらに、最近この方法を改良したマルチレプリカ置換法を考案した。この手法をプログラムに実装し、タンパク質系に応用することでその性能向上を定量的に議論する。
- e) これまでにエネルギー散逸系における初めてのシンプレクティック数値解法として減衰振動におけるシンプレクティック解法を開発した。ここでは調和振動子ポテンシャル中の減衰振動を対象としたが、今後はより一般的なポテンシャルエネルギー系における減衰運動を対象としてシンプレクティック数値解法を開発する。