

## I V. 生命物理グループ

教 授	重田 育照
准教授	原田 隆平
助教	庄司 光男
助教	栢沼 愛
研究員	鬼頭西岡 宏任
大学院生	5名 (数理物質科学研究科後期課程1名、前期課程4名)
卒研究生	2名

生命物理グループでは、生体内で重要な働きをしている蛋白質と核酸に注目し、その原子レベルでの特異的機能を理論的に解明することを目的としている。平成 30 年度は、光合成酸素発生中心 (PSII-OEC) の反応機構、宇宙空間におけるアミノ酸生成機構・アルコール分解機構、分子動力学シミュレーションによるナノキューブ形成機構、三重項-三重項消滅に基づくフォトン・アップコンバージョンの理論的研究、シングレットフィッシュン過程の理論研究、ナトリウム含有遷移金属酸化物の物性解明を大きく進展させることができた。これらの研究では、計算科学研究センターのスーパーコンピュータ (HA-PACS、COMA) を利用した。筑波大学内外の研究グループと共同研究をしたことで、多様な研究を進展させることができた。

### 【1】酵素反応機構の解明

#### (1) 光化学系 II 酸素発生中心(PSII-OEC)における水分解反応機構の理論的解明

光化学系 II (PSII) では光エネルギーを利用して水分解反応 ( $2\text{H}_2\text{O} + 4h\nu \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4e^-$ ) を触媒している。本系は生体による効率的な光エネルギー変換システムとして極めて重要であり、現在、その反応機構の解明が非常に注目されている。

PSII の反応サイクルは 4 つの (準) 安定な S 状態を経由すると考えられている。この S 状態遷移の中でも、 $\text{S}_3 \rightarrow \text{S}_0$  遷移は酸素-酸素結合、酸素分子放出、基質水分子の Mn クラスターへの挿入、 $\text{MnCaO}_5$  クラスター骨格の再構築が含まれ、非常に複雑な化学反応を伴う。高精度電子状態計算 (QM/MM) により、 $\text{S}_3 \rightarrow \text{S}_0$  遷移に含まれる O-O 結合形成を検討し、2 つの新しい機構を提唱した。非断熱電子移動 (NA-CT) 機構 と非ラジカルカップリング (CBS) 機構である。酸素分子放出は水分子挿入と協奏過程であることを明らかにした。また、Mn クラスターに存在する Ca イオンが水分子導入に重要な役割を果たしていることも明らかにした。複雑な化学反応を効率良く自動的に探索するアルゴリズムも新規に提案した。Mn 錯体の高酸化状態の電子状態については高精度な多参照電子状態理論 (DMRG 等) で精密に評価した。

#### (2) ビリルビンオキシダーゼの活性中心構造変化と触媒機構についての理論解明

ビリルビンオキシダーゼ (BOD: Bilirubin Oxidase) は活性中心に 3 種類の Cu イオンを 4 原子 (Type 1 Copper (T1Cu) と Type 2 Copper (T2Cu)、Type 3 Copper (T3Cu)) 含有している。T1Cu 部位でビリルビンは酸化され、電子は T2Cu と 2 つの T3Cu で構成される三核銅中心 (TNC: Trinuclear Copper Center) に移動し、 $\text{O}_2$  を  $\text{H}_2\text{O}$  に 4 電子還元する。BOD は、触媒活性が安定しているため、疾病の原因であるビリルビンに対する検査薬や酵素燃料電池の電極への応用研究がなされている。Cu イオンの配位子の違いにより、立体構造や酸化還元電位に顕著な違いが現れることについての理論解明を行った。野生型 (WT: Wild type) と変異型 M467Q (Met467Gln) の高解像度の X 線結晶構造を基に、量子力学/古典力学混合 (QM/MM) 法を用いて、酸化還元電位の変

化や反応中間体の同定についての理論的解明を行った。WT と変異型 (Met467Gln: M469Q) の T1Cu 近傍の立体構造を再現できることを確認した。

次に、4 電子還元過程による 4 個の Cu イオンの構造変化と電子状態の変化について理論解析した。触媒サイクル中の初期構造である RO (Resting Oxidized) 状態では  $\mu^2$ -OH を持つ RO<sub>1</sub> 状態よりも  $\mu^3$ -oxo を持つ RO<sub>0</sub> の方が 24.9 kcal/mol も安定であった。NI 状態における Löwdin のスピン密度を解析すると、NI 状態は完全酸化型であるが  $\rho(\text{T1Cu}) = 0.00$  であったことから、NI 状態にプロトンをつかえた NI<sup>H+</sup> 状態が安定な native intermediate の候補であると予測した。これらの触媒サイクルの中間体候補と、WT BOD と M467Q BOD の還元過程での分子軌道の変化を解析し、本論文で提案した新たな中間体候補を含む新しい触媒サイクルを解明した。T1Cu 周囲の構造変化自体が非常に小さいことや、TNC を構成する T2Cu と T3Cu で作る距離は各中間体の構造で変化が大きいことに注目し、T2Cu と 2 つの T3Cu 原子によって形成される三角形の面積に比例する新しい指標 *I* を用いることで、それぞれの BOD の構造変化を特徴づけた。指標 *I* は、酸化型と還元型の構造を良く分離し、TNC の酸化状態の良い指標となることを示した。

## 【2】 データ駆動型分子動力学シミュレーションの開発と応用

我々はこれまで、超並列カスケード選択型分子動力学シミュレーション (PaCS-MD) 法を開発し、タンパク質の折りたたみやドメイン運動などの遅い過程の構造変化の解析を行ってきた。PaCS-MD ではこれまで初期構造の選択の際に終構造などの情報を事前に与えていた。同じアルゴリズムを用いて、実験から得られる低解像度の構造データ (例えば SAXS や Cryo-MD) と MD で得られた構造に基づく理論計算データの差を小さくする構造を探索することが可能である。そこで平成 30 年度は、実験データとの類似度を用いて PaCS-MD を実行することにより、低解像度の構造データを再現する MD 構造を探索する計算手法を開発した。また、実験データとの非類似度を利用することで、構造遷移を誘起可能であることを示した。

SAXS/EM-駆動型 PaCS-MD の応用例として、リジン-アルギニン-オルニチン結合 (LAO) タンパク質を選択した。LAO タンパク質は Open 状態構造と Closed 状態構造の X 線結晶構造が決定されており、Open-Closed 構造遷移を PaCS-MD を用いて誘起した。PaCS-MD の 1 サイクルは 100-ps の MD シミュレーション ( $T = 300 \text{ K}$ ,  $P = 1 \text{ bar}$ ) を 10 個の独立な初期構造から実行した。

SAXS 駆動型 PaCS-MD のサンプリング効率を示すために、図 1 に SAXS のプロファイルを計算した。図 1 にターゲットデータ (緑)、初期構造 (青)、SAXS 駆動 PaCS-MD データ (赤) をそれぞれ示す。初期構造では、 $q = 0.15$  から  $q = 0.4$  においてターゲットデータから著しく外れていたが、SAXS 駆動 PaCS-MD 後に得られた理論 SAXS プロファイルは、目標となる実験データのプロファイルを良好に再現し、ほぼ完全に重なっていた。SAXS 駆動 PaCS-MD によって得られた生成物 (Closed 状態構造) から測定した最小 C<sub>α</sub> RMSD は 0.8 Å であり、Closed 状態構造に関して高い分解能の構造が得られたことを示している。興味深いことに、SAXS データが 3 次元の 1 次元平均回折パターンを表していたとしても、SAXS 駆動型 PaCS-MD はレアイベントである構造遷移を誘起し、最終構造の細密化に成功している。この結果は、LAO タンパク質の Open 状態構造と Closed 状態構造の二次構造のポーズのおよびトポロジーの類似性に起因している。故に、本手法が低解像

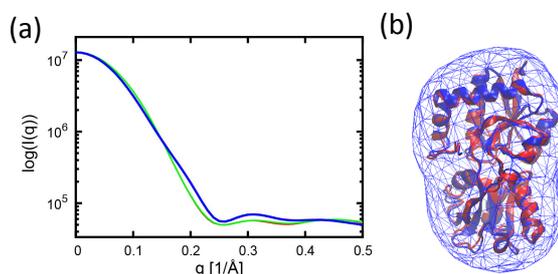


図 1 (a) SAXS のデータ (緑: 実験、青: PaCS-MD の初期構造、赤: PaCS-MD の終構造、  
(b) Cryo-EM データ (網掛け)、青:

度の実験データから妥当な高分解能の原子レベルの構造を生じる可能性があることを示している。

EM 駆動型 PaCS-MD に関しても、Open-Closed 構造遷移が再現された。図 1(b)は、Closed 状態構造との  $C_{\alpha}$  RMSD が最も小さいスナップショット (青) を X 線構造 (赤) ・EM データ (網掛け) に重ねたものである。得られた構造は、いくつかの柔軟なループ領域を除いて X 線構造とほぼ一致しており、EM 駆動型 PaCS-MD の有効性が検証できた。

### 【3】伸長因子 EF-1 $\alpha$ ・ EFL の分子進化過程に関する理論的研究

筑波大学計算科学研究センターの分子進化分野と連携し、真核生物の伸長因子 EF-1 $\alpha$  (図 2) 及び類似の EFL というタンパク質の構造特性の解析を行った。ホモロジーモデリングにより得られた構造において表面電荷の解析を行い、EF-1 $\alpha$  と EFL の両方を持つ生物種において EF-1 $\alpha$  がどのような特徴を持つのか解析した。その結果、これらの EF-1 $\alpha$  では、負電荷を帯びた領域が広いことが明らかになり、伸長因子としては機能していないことが、構造特性からも示唆された。また、ホモロジーモデリングにより得られた構造に対して分子動力学計算を行い、構造の安定性や妥当性を検証し、更に、ドッキングシミュレーションにより aa-tRNA 等との結合の強さを解析した。

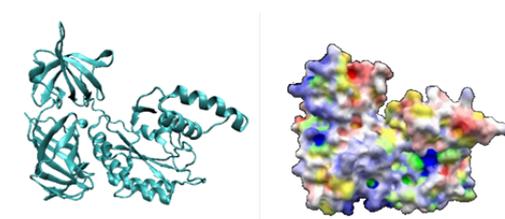


図 2 EF-1 $\alpha$  の構造及び表面電荷

### 【4】星間空間での有機分子の生成・分解機構の解明

星間空間に存在する複雑有機分子の生成には、星間ダスト上でのラジカル反応が関わっていると考えられている。ラジカル生成に関わる有機分子の光解離反応の過程を明らかにする為、電子状態間遷移を考慮した *ab initio* 分子動力学計算 (surface hopping simulation) を行った。メタノールの光解離反応において、水素原子の解離が起こる場合、気相中では  $CH_3O + H$  が、固相中では  $CH_2OH + H$  がより多く生成されると報告されているが、環境の違いによる生成物分岐比の違いの原因は明らかにされていなかった。シミュレーションの結果、電子励起状態では  $CH_2OH + H$  よりも  $CH_3O + H$  が生成しやすいが、電子基底状態では  $CH_3O + H$  よりも  $CH_2OH + H$  が生成しやすいことが明らかになった (図 3)。このことから、固相中では、電子基底状態に戻った後で解離が起こる割合が多い可能性があることを示し、固相中で  $CH_3O + H$  よりも  $CH_2OH + H$  が生成しやすい理由を説明した。

また、星間ダスト表面におけるラジカル反応のメカニズムの詳細を明らかにするため、第一原理分子動力学計算を行った。ダスト表面モデル (グラフェン表面) に化学吸着している CHO と遊離 H との反応を、Car-Parrinello molecular dynamics simulation (CPMD) を用いて解析した。その結果、CHO がグラフェン表面と共有結合を形成して化学吸着している場合、主に  $CO + H_2$  が生成するが、生成した CO は垂直方向に (表面から解離する方向に) 移動していく一方、生成した  $H_2$  は表面に水平方向に移動していくものが多いという結果が得られた。

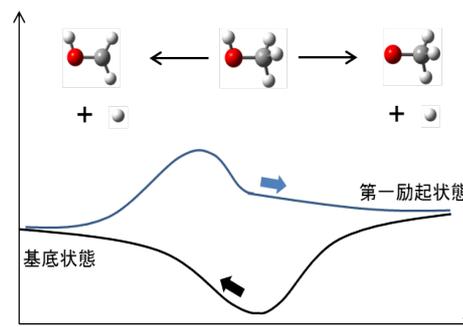


図 3 電子基底状態と電子励起状態 (第一励起状態) における、 $CH_3OH$  からの水素原子の解離

### 【5】固体系の三重項-三重項消滅に基づくフォトン・アップコンバージョンの理論的研究

低エネルギーの光を高エネルギーの光に変換する技術としてフォトン・アップコンバージョン (UC) が知られている。近年、三重項-三重項消滅 (TTA) を利用した UC に注目が集まっている。現在、太陽光を利用した技術は多く開発されているがそれらの技術は太陽光に多く含まれている赤外・近赤外領域の光を利用できていない。そこで TTA-UC を用いて赤外・近赤外領域の光を可視・紫外領域の光へ変換することでこれまで以上の反応効率を実現できると期待されている。

本年度は、固体系における 9,10-ジフェニルアントラセン (DPA) およびその誘導体 (C<sub>n</sub>-sDPAs) に対して量子化学計算を用いてその反応機構を調べた。TTA は二つの三重項状態の分子が接近した際にそれぞれの分子から電子が移動することで反応が進行する。本研究では、それぞれの分子の固体中での二量体モデルに対してフラグメント分子軌道 (FMO) 法および FMO-linear combination of molecular orbitals (FMO-LCMO) 法を用いて TTA 反応速度および三重項エネルギー移動速度を算出した (図 4)。その結果、従来用いられている DPA よりも新たに提案された C7-sDPAs のほうが、三重項エネルギー移動速度が速いことがわかった。これは、2つの系の結晶形の違いに起因して、DPA は擬 2 次元的拡散、C7-sDPA は 1 次元的拡散となっており、同一の三重項増感剤から生じた三重項励起子の出会い確率が後者の方が高いことを理論的に明らかにした。実際、実験によって C7-sDPA が DPA よりも反応効率が高いことが報告されており、本研究は実験結果を支持することがわかった。

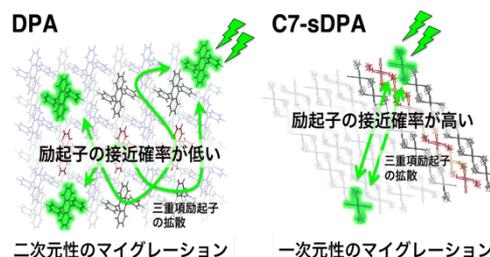


図 4 DPA および C7-sDPA でのエネルギー移動速度の違い

## 【6】分子間電荷移動積分の高精度密度汎関数法計算

有機 EL や有機薄膜太陽電池などの有機半導体を用いたデバイスの効率、その有機半導体を持つキャリアの移動度に大きく依存する。この移動度を理論から見積もるには、分子間電荷移動積分やサイトエネルギーなどの主要な電荷移動パラメータを、構成有機分子のモフォロジーとその電子状態から決定する必要がある。

本研究 [H. Kitoh-Nishioka and K. Ando, *J. Phys. Chem. C* 2019, 123, 11351] では、非経験的に距離分割パラメータを最適化した長距離補正密度汎関数法 (NET-LC-DFT) を用いて、分子間電荷移動積分 ( $T_{ba}$ ) が低計算コストかつ高精度に求めることが可能であることを示した。多参照摂動理論 (MRCI+Q, NEVPT2) や結合クラスター法 (SCS-CC2) などの計算負荷の非常に大きい高精度電子状態計算法によって作られた分子間移動積分のデータセット (HAB11: 11 個の正孔移動積分データ、HAB7: 7 個の電子移動積分データ) に対して NET-LC-DFT を適用し、その精度を評価した。

NET-LC-DFT 法からデータセットの有機分子のフロンティア軌道エネルギーを求め、その値がイオン化ポテンシャルエネルギーの実験値や電子親和力の高精度計算値と良く一致することを確認した。このフロンティア軌道間の相互作用として  $T_{ba}$  を計算した結果、参照データからの誤差 (mean relative unsigned errors, MRUEs) は、HAB11 に対しては 3.2%、HAB7-に対しては 7.3% となった。これは他の手法を使った過去のベンチマーク計算と比較して、もっとも良い結果になっている。

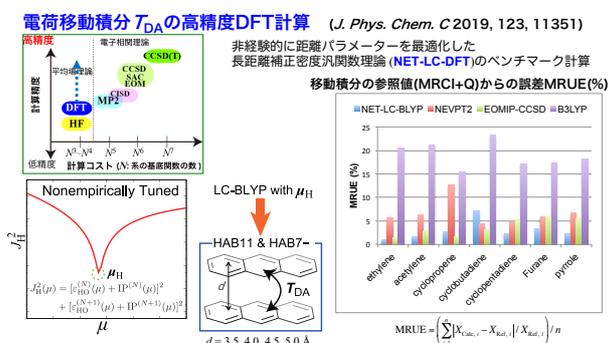


図 5 研究概要

## 【7】ナトリウム含有遷移金属酸化物の物性解析

過去 20 年間に亘る二次イオン電池開発の進歩は、家庭用電化製品や電気自動車等の技術的な革命をもたらしてきた。最も一般的な Li イオンバッテリーは、正極材料における遷移金属イオンの複数の酸化状態変化がイオン電荷キャリアとして作用する Li イオンの挿入・抽出を可能とする上で重要となっている。しかしながら新たな材料を設計する上で、高価な Li や、 $\square$  Co などの希少な遷移金属の使用を避ける事が望ましい。前者に対しては、Li を Na のような、より入手しやすいアルカリ金属で置き換えることが急務である。後者に関しても、遷移金属イオンの酸化還元能の限界を超えて容量を増大させるため、他の安価な遷移金属への代替が望まれている。そのためには、Na を含む遷移金属酸化物における、酸化還元能を評価する必要がある。

本研究では、新規かつ優れた電気化学的性質を有する Na 含有 4d 遷移金属酸化物における可逆的な酸素のアニオン性酸化還元能を密度汎関数法によって評価した。図 6 に示すように、直感的に遷移金属イオンの酸化還元が支配的であると予想された  $\text{Na}_{1-x}\text{Pd}_2\text{O}_3$  や  $\text{Na}_{3-x}\text{AgO}_2$  のような化合物においてさえ、電荷補償機構において酸素原子の酸化状態が大きく変化していることが明らかとなった。これらの化合物における酸素原子の酸化数の変化は、以前の研究で提案された Na イオン過剰メカニズムから生じるのではなく、遷移金属の 4d 軌道と酸素原子の 2p 軌道との間の強い混成の副産物であることを解明した。

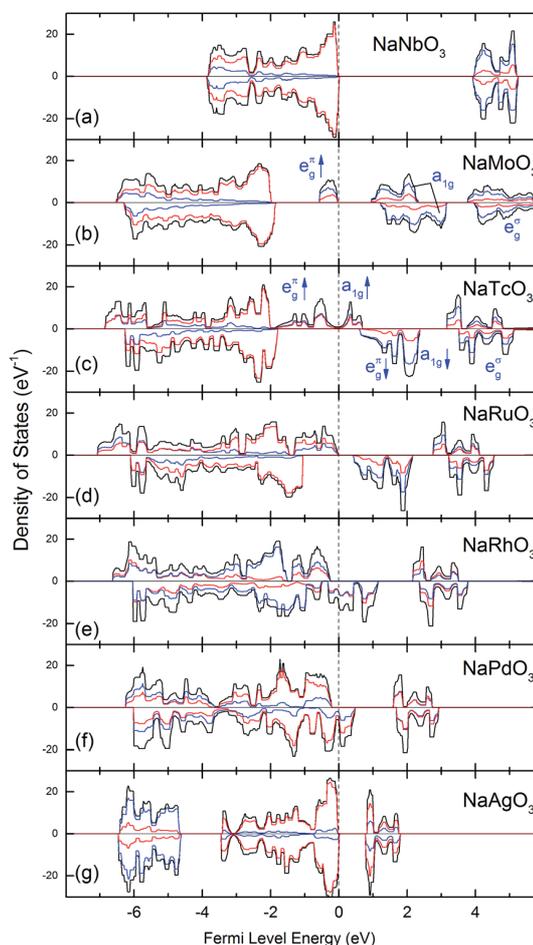


図 6 Na 含有遷移金属酸化物の状態密度(黒)全体、(赤) O の 2p 軌道、(青) 遷移金属の 4d 軌道

<論 文>

(査読論文)

1. V. Sladek, H. Tokiwa, Y. Shigeta, “Protein side-chain networks from energetic and geometric data – are they identical?”, *Journal of Chemical Theory and Computation* 14 (12), 6623-6631 (2018). DOI:10.1021/acs.jctc.8b00733
2. M. Kayanuma, M. Shoji, K. Furuya, Y. Aikawa, M. Umemura, Y. Shigeta, “Theoretical Study of the Photodissociation Reaction of Methanol in Interstellar Clouds”, *Chemical Physics Letters* 714, 137-142 (2018). DOI:10.1016/j.cplett.2018.10.077
3. R. Sato, H. Kitoh-Nishioka, K. Kamada, Y. Shigeta, “Synergetic Effects of Triplet-Triplet Annihilation and Triplet-Triplet Energy Transfer Processes on Photon Up-conversion in

- Crystalline Systems”, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 9, 6638-6643 (2018). DOI:10.1021/acs.jpcllett.8b02887
4. K. M. Bui, J. Iwata, Y. Kangawa, K. Shiraishi, Y. Shigeta, A. Oshiyama, "First principle analysis of ammonia adsorption and desorption on GaN surface", *The Journal of Physical Chemistry C* 122 (43), 24665-24671 (2018) DOI:10.1021/acs.jpcc.8b05682
  5. M. H. N. Al Assadi, M. Fronzi, M. Ford, Y. Shigeta, "High-performance Na ion cathodes based on the ubiquitous and reversible O redox reaction", *Journal of Materials Chemistry A* 6, 24120-24127 (2018). DOI: 10.1039/C8TA05961F
  6. R. Harada, Y. Shigeta, "Selection Rules on Initial Structures in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Affect Conformational Sampling Efficiency", *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 85, 153-159 (2018). DOI:10.1016/j.jmgm.2018.08.014
  7. M. Akter, T. Tokiwa, M. Shoji, K. Nishikawa, Y. Shigeta, T. Sakurai, K. Kataoka, Y. Higuchi, N. Shibata, "Redox potential-dependent formation of an unusual His-Trp bond in bilirubin oxidase", *Chemistry-A European Journal* 24, 18052-18058 (2018). DOI:10.1002/chem.2018 03798
  8. R. Fujiki, Y. Kasai, Y. Seno, T. Matsui, Y. Shigeta, N. Yoshida, H. Nakano, "A new scheme for computation of  $pK_a$  values based on the three-dimensional reference interaction site model self-consistent field theory coupled with the linear fitting correction scheme", *Physical Chemistry Chemical Physics* 20, 27272-27279 (2018). DOI:10.1039/C8CP04354J
  9. A. Ghiami-Shomami, B. Ghalami-Choobar, Y. Shigeta, "Computational electrochemistry of a novel ferrocene derivative", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 85, 84-90 (2018). DOI: 10.1016/j.jmgm.2018.08.004
  10. R. Harada, H. Aida, Y. Shigeta, "The Formation of Hydrophobic Core Regulates the Protein Folding of Villin Elucidated with Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics", *Chemistry Letters* 47, 1300-1303 (2018). DOI:10.1246/cl.180596
  11. M. Shoji, M. Kayanuma, Y. Shigeta, "A practical approach for searching stable molecular structures by introducing repulsive interactions among walkers", *Bulletin of Chemical Society of Japan* (Selected Paper) 91, 1465-1473 (2018). DOI: 10.1246/bcsj.20180122
  12. R. Harada, Y. Shigeta, "How Does Friction Coefficient Affect the Conformational Sampling Efficiency of Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics?", *Chemistry Letters* 47(9), 1119-1122 (2018). DOI: 10.1246/cl.180464
  13. R. Harada, Y. Shigeta, "Temperature Shuffled Structural Dissimilarity Sampling Based on a Root-Mean Square Deviation", *Journal of Chemical Information and Modeling* 58(7), 1397-1405 (2018). DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00095
  14. R. Harada, Y. Shigeta, "How low-resolution data can predict conformational changes of a protein: a molecular dynamics study", *Physical Chemistry Chemical Physics* 20, 17790-17798 (2018). DOI: 10.1039/C8CP02246A
  15. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Concerted Mechanism of Water Insertion and O<sub>2</sub> Release during the S<sub>4</sub> to S<sub>0</sub> Transition of the Oxygen-Evolving Complex in Photosystem II", *Journal of Physical Chemistry B* 122 (25), 6491-6502 (2018). DOI:10.1021/acs.jpcc.8b03465.
  16. I. Kurniawan, K. Kawaguchi, M. Shoji, T. Matsui, Y. Shigeta, H. Nagao, "A Theoretical Study on Redox Potential and  $pK_a$  of [2Fe-2S] cluster model from Iron-Sulfur Proteins", *Bulletin of Chemical Society of Japan* (Selected Paper) 91, 1451-1456(2018).

17. R. Harada, Y. Shigeta, "On-the-Fly Specifications of Reaction Coordinates in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Accelerate Conformational Transitions of Proteins", *Journal of Chemical Theory and Computation* 14, 3332-3341 (2018). DOI: 10.1021/acs.jctc.8b00264
18. Y. Terai, R. Sato, T. Yumiba, R. Harada, K. Shimizu, T. Toga, T. Ishikawa-Fujiwara, T. Todo, S. Iwai, Y. Shigeta, J. Yamamoto, "Coulomb and CH- $\pi$  interactions in (6-4) photolyase-DNA complex dominate DNA binding and repair abilities", *Nucleic Acid Research* 46(13), 6761-6772 (2018). DOI: 10.1093/nar/gky364
19. M. Hada, S. Saito, R. Sato, Y. Hayashi, Y. Shigeta, K. Onda, "Novel Techniques for Observing Structural Dynamics of Photoresponsive Liquid Crystals", *Journal of Visualized Experiments* (135), e57612 (2018). DOI:10.3791/57612
20. M. H. N. Al Assadi, Y. Shigeta, "The effect of octahedral distortions on the electronic properties and magnetic interactions in  $O_3$  NaTMO<sub>2</sub> compounds (TM = Ti-Ni & Zr-Pd)", *RSC Advance* 8, 13842-13849 (2018). DOI:10.1039/C8RA00576A
21. M. H. N. Al Assadi, Y. Shigeta, "Negative influence of orbital splitting on cathode potential of  $O_3$  NaTMO<sub>2</sub> compounds", *Journal of Power Sources* 388, 1-4 (2018). DOI: 10.1016/j.jpowsour.2018.03.056
22. R. Harada, T. Mashiko, M. Tachikawa, S. Hiraoka, Y. Shigeta, "Programmed Dynamical Ordering in Self-organization Processes of Nano-cube: A Molecular Dynamics Study", *Physical Chemistry Chemical Physics* 20, 9115-9122 (2018). DOI: 10.1039/C8CP00284C
23. Y. Yamamoto, K. Takei, S. Arulmozhiraja, V. Sladek, N. Matuo, S.-I. Han, T. Matsuzaka, M. Sekiya, T. Tokiwa, M. Shoji, Y. Shigeta, Y. Nakagawa, H. Tokiwa, H. Shimano, "Molecular association model of PPAR $\alpha$  and its new specific and efficient ligand, pemafribrate: Structural basis for SPPARM $\alpha$ ", *Biochemical and Biophysical Research Communications* 499, 239-245 (2018). DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.135
24. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Nonadiabatic one-electron transfer mechanism for the O-O bond formation in the oxygen-evolving complex of photosystem II", *Chemical Physics Letters* 698, 138-146 (2018). DOI: 10.1016/j.cplett.2018.02.056
25. R. Sato, H. Kitoh-Nishioka, K. Kamada, T. Mizokuro, K. Kobayashi, Y. Shigeta, "Does Inactive Alkyl Chain Enhance Triplet-triplet Annihilation of 9,10-diphenylanthracene Derivatives?", *The Journal of Physical Chemistry C*, 122 (10), 5334-5340 (2018). DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b01328
26. A. Sato, M. Shoji, Y. Kitazawa, T. Ochi, Y. Komatsu, M. Kayanuma, Y. Aikawa, M. Umemura, Y. Shigeta, "First-principles study of the formation of glycine-producing radicals from common interstellar species", *Molecular Astrophysics* 10, 11-19 (2018). DOI: 10.1016/j.molap.2018.01.002
27. R. Sato, R. Harada, Y. Shigeta, "The binding structure and affinity of photodamaged duplex DNA with members of the photolyase/cryptochrome family: A computational study", *Biophysics and Physicobiology* 15, 18-27 (2018). DOI:10.2142/biophysico.15.0\_18
28. M. Shoji,\* H. Isobe, K. Miyagawa, K. Yamaguchi,\* Possibility of the right-opened Mn-oxo intermediate (R-oxo (4444)) among all nine intermediates in the S3 state of the oxygen-evolving complex of photosystem II revealed by large-scale QM/MM calculations, *Chem. Phys.*, 518, 81-90(2019). <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2018.11.003>
29. K. Yamaguchi,\* M. Shoji, H. Isobe, K. Miyagawa, K. Nakatani, Theory of chemical bonds in metalloenzymes XXII: a concerted bond switching mechanism for the oxygen-oxygen bond formation coupled with one electron transfer for water oxidation in the oxygen-evolving complex of photosystem II, *Mol. Phys.* 2018, 1-35.
30. C. E. Castillo, T. Stoll, M. Sandroni, R. Gueret, J. Fortage, M. Kayanuma, C. Daniel, F. Odobel, A. Deronzier, M.-N. Collomb, "Electrochemical generation and spectroscopic characterization of the

key rhodium(III) hydride intermediates of rhodium poly(bipyridyl) H<sub>2</sub>-evolving catalysts”, *Inorg. Chem.*, 57, 11225-11239, 2018

31. R. Sato, H. Kitoh-Nishioka, K. Ando, T. Yamato, “Electron Transfer Pathways of Cyclobutane Pyrimidine Dimer Photolyase Revisited”, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(27), 6912-6921 (2018).
32. T. Tokiwa\*, M. Shoji\*, V. Sladek, N. Shibata, Y. Higuchi, K. Kataoka, T. Sakurai, Y. Shigeta, F. Misaizu, Structural Changes of the Trinuclear Copper Center in Bilirubin Oxidase upon Reduction, *molecules*, 24(1), 76-87 (2019). DOI:10.3390/molecules24010076

(査読なし論文)

なし

<卒業研究発表>

松本悠路、「MD 計算を用いたアポ体・ホロ体シトクロム *c* の安定性解析」

柳 昂輝、「環状ジペプチドの安定構造における系統的な傾向と特徴」

<修士修了研究発表>

山崎 笙太郎、「DNA-小分子複合体の構造安定性」

木間塚 政人、「環状ペプチドの膜通過における構造変化の理論解析」

<学位論文>

なし

<学会発表>

**国際学会招待講演**

1. Y. Shigeta, “Theoretical Studies on Triplet-Triplet Annihilation Up-conversion Processes in Solution and Solid Phases”, *Theoretical Chemistry Symposium 2019*, Feb. 13<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> 2019, Pilani, India. (oral invited)
2. Y. Shigeta, “Theoretical Insight into Triplet-Triplet Annihilation Up-conversion Processes in Solution and Solid Phases”, *International Workshop of Photofunctional Materials Using Spin Degrees of Freedom: Interplay among synthesis, measurement, and theory*, 24<sup>th</sup> Jan. 2019, Toyonaka, Osaka, Japan. (oral invited)
3. Y. Shigeta, "Triplet-Triplet Annihilation Up-conversion Processes of 9,10-diphenylanthracene in solution and solid phases", *10<sup>th</sup> Asian Photochemistry Conference*, Dec. 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> 2018, Taipei, Taiwan. (oral invited)
4. Y. Shigeta, "QM/MM analysis of metalloenzymes and beyond", *Quantum International Frontiers 2018*, Oct. 17<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> 2018, Hunan, China. (oral invited)
5. Y. Shigeta, "QM/MM analysis of metalloenzymes", *The Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium 2018*, Sep. 27<sup>th</sup> -29<sup>th</sup> 2018, Korea. (oral invited)
6. Y. Shigeta, "Data-driven Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics", *22<sup>nd</sup> International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE22)*, Aug. 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup>, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. (oral invited)
7. R. Harada, “Developments of Efficient Conformational Sampling Methods for Biologically Rare Events”, Asia Hub for e-Drug Discovery (AHeDD) 2018, Sept. 28<sup>th</sup> 2018. (oral, invited)
8. R. Harada, “Simple yet Powerful Conformational Sampling Methods for Detecting Biologically Rare Events of Proteins”, *LBNL-CCS 合同ワークショップ*, Mar. 6<sup>th</sup> 2019. (oral invited)

9. M. Shoji, "A new approach for searching reaction pathways applicable to quantum mechanical calculations", 2018/12/4, *CCS-EPCC Joint Workshop*, Edinburgh Parallel Computing Centre (EPCC), University of Edinburgh (oral invited)
10. M. Shoji, "Water Insertion Reactions of the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II Revealed by QM/MM", 2019/2/14, *Theoretical Chemistry Symposium 2019 (TCS2019)*, Birla Institute of Technology and Science, Pilani, Rajasthan, India. (oral invited)
11. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Water insertion reactions in the oxygen-evolving complex of photosystem II revealed by QM/MM calculations" 2018/10/31, *ICPAC Langkawi 2018*, Langkawi Island, Malaysia. (oral invited)
12. M. Shoji, H. Isobe, Y. Shigeta, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "QM/MM study on the S state transitions of the oxygen-evolving complex in photosystem II" 2018/8/3, *the 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018)*, Sendai, Miyagi. (oral invited)
13. M. Shoji, *Quantum Chemistry Approaches to Elucidate Chemical Reactions in Astrobiology*, 2018/8/29, *Space Science Colloquium #130*, JAXA Sagami-hara campus, Sagami-hara, Kanagawa (oral, invited).

#### 国内学会招待講演

1. 重田育照, "第一原理計算による生命機能の探求", 第26回XFEL構造生物ミーティング、November 22<sup>nd</sup> 2018、RIKEN、播磨。(口頭、招待)
2. 重田育照, "QM/MM studies on structure-function relationships of metalloenzymes", 第56回生物物理学会シンポジウム「X線自由電子レーザーと融合分野が拓くタンパク質反応ダイナミクス of 新しい計測」、September 19<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> 2018、岡山大学、岡山。(口頭、招待)
3. 重田育照, ポスト「京」に向けたアプリ高度化合宿、June 11<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> 2018、理化学研究所・計算科学研究センター、神戸。(口頭、招待)
4. 原田隆平, "分子混雑のシミュレーション研究とカスケード選択型分子動力学シミュレーションの開発", 日本物理学会 第13回若手奨励賞 (領域12) 受賞記念講演, 日本物理学会 2019年春季大会 2019年3月14日 (口頭、招待)
5. 原田隆平, "生物学的レアイベントを再現予測するタンパク質構造サンプリング法の開発", 第2回ワークショップ「レアイベントの計算科学」 2018年12月1日 (口頭、招待)
6. 原田隆平, "カスケード型超並列シミュレーションで探る FtsZ の細胞分裂ダイナミクス", 東京大学情報基盤センター H29年度 インターン・後期「若手・女性利用者推薦」 成果報告会 2018年6月4日 (口頭、招待)

#### <著書、解説記事等>

1. Y. Shigeta, R. Harada, H. Matsumura, "Identification of the key interactions in structural transition pathway of FtsZ from *Staphylococcus aureus*", 物性研究所 Activity Report 2017、リサーチハイライト (invited letter) (2018). ISSN:2189-6070
2. 重田育照, 「研究室だより「筑波大学計算科学研究センター 生命科学研究部門 重田研究室」」, アンサンブル 20(1), 67-71 (2018).
3. R. Harada, Y. Shigeta, "Recent Extensions and Applications of Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Simulations", 物性研究所スーパーコンピューターセンター Activity Report 2017 (invited review) (2018).
4. 原田隆平, 重田育照, 「カスケード選択型分子動力学法によるタンパク質機能の動的秩序解析」, *Journal of Computer Chemistry Japan* (invited review) 17(1), 46-56 (2018). DOI: 10.2477/jccj.2017-0055

5. 原田隆平, “生体機能を解明する革新的分子シミュレーション技術の開拓”, *化学工業*, volume 69, pages 11-21 (2018)
6. 庄司光男, 磯部寛, 重田育照, 中嶋隆人, 山口兆, 「光合成における酸素発生の反応機構」, *生物物理*, 58(3), 127-133 (2018). (解説) DOI:10.2142/biophys.58.127.
7. 庄司光男, 「光化学系II酸素発生中心の反応機構」, *アンサンブル*, 40(4), 238-242 (2018).
8. 庄司光男, 「特集光化学系II酸素発生中心にあたって」, *アンサンブル*, 40(4), 222 (2018).
9. 庄司光男, 「反応機構の理論解明」, *新学術領域研究 革新的光物質変換 ニュースレター* 第1巻 第9号 (2018).

<シンポジウム、研究会、スクール等の開催実績>

1. 研究会「第2回 レア・イベントの計算科学」、志賀基之、藤崎弘士、重田育照、森下徹也、君塚肇、Dec. 1<sup>st</sup> 2018, 筑波大学計算科学研究センター.

【講義】

1. 重田育照・庄司光男、生物物理学II、物理学類専門科目、秋 AB
2. 重田育照・庄司光男、生物物理科学、物理学類専門科目、春 ABC
3. 原田隆平、分子進化学II(分担) 生命環境学群生物学類 秋 AB
4. 原田隆平、基礎生物学実験I(分担) 生命環境学群生物学類 秋 AB
5. 原田隆平、生物学演習 生命環境学群生物学類 秋 C
6. 原田隆平、計算科学リテラシー 計算科学研究センター 秋 C
7. 原田隆平、先端生物科学セミナー (分担) 生命環境学群生物学類 秋 AB
8. 原田隆平、専門語学BII(分担) 生命環境学群生物学類 秋 AB
9. 原田隆平、専門語学BIII(分担) 生命環境学群生物学類 秋 C
10. 庄司光男、課題探求実習セミナー、物理学類専門科目、通年
11. 庄司光男、基礎物理学セミナー (分担)、物理学類専門科目、秋 B
12. 庄司光男、生物物理学実験 (分担)、生命環境学群生物学類、秋 AB
13. 庄司光男、基礎計算生物学 (分担)、システム情報、ヒューマンバイオロジー、秋 AB
14. 庄司光男、Basic Computational Structural Biology and Drug Discovery(分担)、ヒューマンバイオロジー、秋 AB
15. 庄司光男、初めて学ぶ物理学I (分担)、総合科目、秋 AB
16. 庄司光男、宇宙の歴史・物質生命の誕生と進化(分担)、大学院共通科目、秋 AB

<管理・運営>

重田育照

物理学類学類長、教養教育機構構成員、学群教育会議構成員、研究戦略室員、  
数理物質科学研究科運営委員、数理物質科学研究科人事委員、  
計算科学研究センター運営委員会委員、人事委員会委員、生命科学部部長

<集中講義・海外の大学におけるセミナー>

1. 重田育照、「理論化学」(集中講義)・化学コースコロキウム、13<sup>rd</sup>-14<sup>th</sup> Dec. 2018、首都大学  
東京大学院理工学研究科.

2. 重田育照、「物性物理フロンティア」(集中講義)、10<sup>th</sup> Nov. 2018、日本女子大理学研究科.
3. 重田育照、「生物物理学」(集中講義)、30<sup>th</sup> Aug. 2018、秋田大学大学院工学研究科.
4. 重田育照、「理論セミナー」27<sup>th</sup> Jul. 2018、東京大学物性研究所.

〈その他〉

1. 重田育照、JAXA・宇宙科学研究所 客員教授 (2018-2020)
2. 重田育照、ポスト K 課題 7 コデザイン WG 主査 (2018-2020)
3. 重田育照、生物物理学会代議員 (2018-2020)
4. 重田育照、分子科学会第 6 期運営委員会委員 (2018-2020)
5. 重田育照、理論化学研究会第 5 期世話人 (2018-2019)
6. 重田育照、大阪大学 大学院基礎工学研究科 招聘教授 (2015-)

〈講義〉

〈外部資金〉

【研究代表者】

1. 新学術領域研究「複合光応答」計画研究：重田育照 (代表者) (平成 26~30 年度)「実験と理論の協奏的アプローチによる多重スピン励起子変換制御」
2. 若手研究 (A)：原田隆平 (研究代表者) (平成 28 年~30 年度)「G タンパク質共役受容体におけるシグナル伝達機構の解明」
3. 若手研究 (A)：庄司光男 (研究代表者) (平成 29 年~令和元年)「光化学系 II 酸素発生中心における水分解反応の全反応経路解明」
4. 新学術領域研究「光合成分子機構の学理解明と時空間制御による革新的光一物質変換系の創製」計画研究：庄司光男 (研究代表者) (平成 30~令和元年度)「光化学系 II 酸素発生中心における再活性化機構についての理論的解明」
5. さきがけ (日本学術振興機構)：鬼頭-西岡宏任 (研究代表者) (2017/10 ~ 2021/3)「量子シミュレーション技術による未知の生体電子移動/機能発現の探索」

【分担研究者】

1. AMED「中分子創薬」、重田育照 (代表者：前仲勝実) (平成 30~令和 2 年度)「立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計」
2. Post K 重点課題 7A、重田育照 (代表者：押山淳 教授) (平成 28~令和元年度)「構成の半導体デバイス」
3. 基盤研究(B)、庄司 光男 (代表者：岡島 俊英) (平成 28~令和元年度)、「酵素活性中心の構造変化とゆらぎにリンクする触媒反応遷移状態の制御機構」
4. 挑戦的萌芽研究、庄司 光男 (代表者：相川 祐理) (平成 28~令和元年度)「計算科学によるアストロバイオロジーへの理論的挑戦」

〈受賞〉

1. 原田隆平、日本物理学会 第 13 回 若手奨励賞 (領域 12) (受賞日: 2019 年 3 月 14 日)
2. 重田育照、2018 Best Faculty Award, Feb. 18<sup>th</sup> 2019, 筑波大学 (Japan) .