

VIII. 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	西澤 宏晃
助教	堀 優太
JST-PRESTO	鬼頭-西岡 宏任
JSPS 特別研究員	満田 祐樹
研究員	Kowit Hengphasatporn
研究員	三嶋 謙二
大学院生	5名 (数理物質科学研究科後期課程1名 (社会人)、前期課程4名)
卒研生	2名 (物理) + 2名 (生命環境)

生命物理グループでは、生体内で重要な働きをしている生体分子に注目し、その機能を分子構造、電子状態レベルからより詳細に解明することを目的としている。令和元年度は、【1】中分子環状ペプチドの膜透過プロセスの解明、【2】光合成酸素発生中心の反応機構の解明、【3】DFTB-MD 計算手法の開発、【4】無水プロトン伝導物質の伝導機構の解明、【5】ヘリオバクテリアの励起エネルギー移動の解明、【6】自由エネルギー反応経路探索法の開発、【7】バーチャルスクリーニング手法の開発、【8】C型フィコシアニン色素の励起状態構造変化の解明、【9】星間空間におけるメタノール生成シミュレーションなどの研究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パコン (Cygnus) の利用と国内のスパコンを利用した。筑波大学内外の研究グループと共同研究し、新しい研究にも積極的に取り組んだ。

【1】中分子環状ペプチドの膜透過プロセスを抽出する計算手法の開発 (原田、重田)

中分子環状ペプチドは、合成上のコストが安価 (中分子) であることに加え、構造が環状であることから、生体内に取り込まれた際に分解されにくく、標的分子と相互作用して効率的に活性を阻害可能であるため、創薬研究において注目を浴びている。本年度は、現実的な計算コストで膜透過プロセスを抽出するために、生体分子のレアイベントサンプリング法である Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) を適用し、その抽出を試みた。PaCS-MD は、生体分子の機能発現に重要な長時間ダイナミクス (レアイベント) を効率的に抽出する計算手法である。具体的には、中分子環状ペプチドの膜透過プロセスをレアイベントと見なして PaCS-MD により抽出し、膜透過に伴う構造変化を原子レベルの分解能で解析した。PaCS-MD による膜透過プロセス抽出の概念に関しては、図 1 を参照にされたい。膜透過性を定量的に評価するために、抽出した膜透過プロセスの時系列データ (原子座標トラジェクトリ) からマルコフ状態モデルを構築し、膜透過に伴う自由エネルギーを計算した。自由エネルギー情報から、膜透過時の特徴的な構造変化を抽出すると共に、膜透過を実現するにはどれ程の自由エネルギー障壁が存在するのか、また、設計した環状構造 (アミノ酸配列) と相関があるのかを考察した。これにより、合理的な中分子医薬を実現する設計情報を提供可能な方法論を構築することが可能となる。具体的な計算として、モデル環状

ペプチドの膜透過プロセスの抽出に開発手法を適用し、膜透過に伴う自由エネルギー計算を実行した。詳細な自由エネルギープロファイル解析により、膜侵入時に環状ペプチドは大規模な構造変化を伴うことが明らかになった。物理化学的には、親水性が高い膜外領域では疎水残基を外側に配置した分子の大きさ（慣性半径）が大きな構造をとる確率が高いが、疎水性が高い膜内部では疎水機を内側に配置した慣性半径が小さい構造に遷移することが分かった。膜透過時の構造変化として各々の残基の二面角が大きくフリップすることが観測され、より合理的に疎水性残基を内外に構造変化させることで膜透過性を高めていることが分かった。通常の MD ではこの様な環状ペプチド内の二面角変化を伴うレアイベントを抽出することが難しく、本研究で適用したレアイベントサンプリング法の重要性を示すことができた。

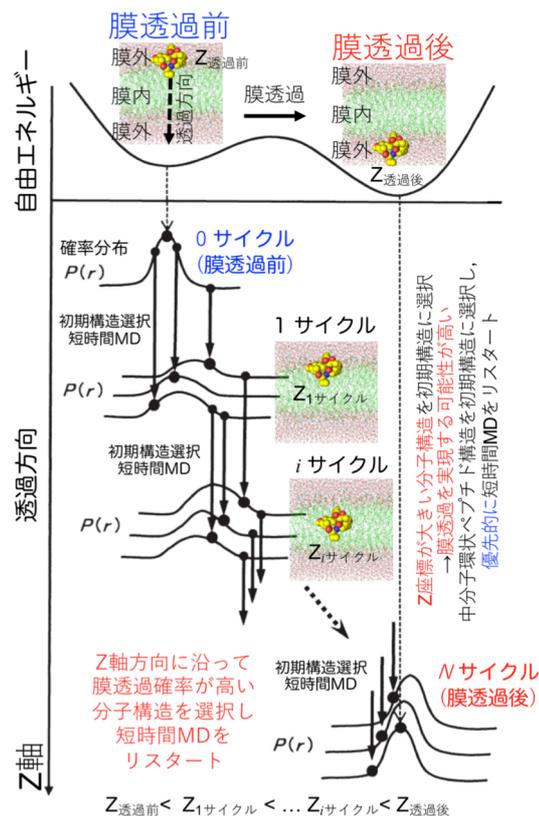


図 1: PaCS-MD に基づく膜透過プロセス抽出

【 2 】 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 (庄司、三嶋)

光化学系 II (PSII) では光エネルギーを利用して水分子を酸素分子に変換する反応 ($2\text{H}_2\text{O} + 4h\nu \rightarrow 4\text{H}^+ + 4\text{e}^- + \text{O}_2$) を触媒しており、クリーンかつ効率的なエネルギー変換システムが非常に注目されている。2018 年には時分割構造解析法 (SFX) の発展により、触媒サイクル全ての反応中間体 (S_i , $i=0-3$) 構造が解明され、反応過程の構造変化が直接観測できるようになった。そのため、我々は大規模 QM/MM モデル (QM Atoms=380) を作成し、各 S 状態における Mn クラスターの特徴的構造変化とプロト

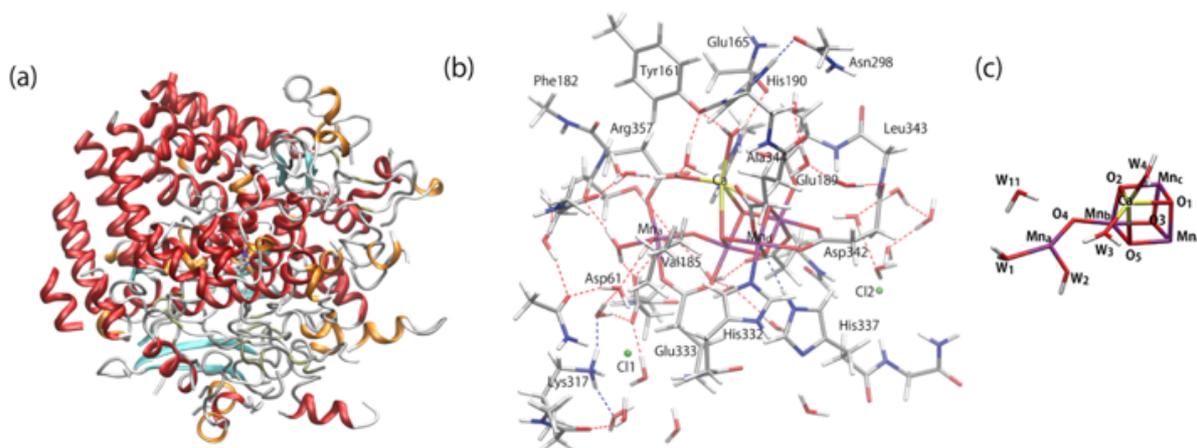


図 2. PSII-OEC の理論計算に用いた(a)QM/MM 計算全系と(b)大規模な QM 領域(Tube 表示)。Mn クラスター周辺のアミノ酸残基や Cl^- 、水分子が含まれており、水チャンネルや水素結合ネットワークを含めた。(c)反応中心の Mn クラスター部拡大図。

ン化状態、周辺アミノ酸との相互作用について理論解析を進め、SFX 構造との構造比較を行った (図 2)。その結果、Mn-Mn, Ca-Mn 距離については実験結果と良い一致が得られた。Mn-O や O5-O6 距離については未だ一致が良くない結果が得られた。その理由として、電子状態の検討や状態混合、分解能の妥当性について考察を行った。

【3】DFTB-MD 計算におけるエネルギー保存と拘束手法の検証 (西澤)

分子動力学 (MD) シミュレーションは生体分子の安定性などを求める際に広く用いられ、成功を収めている。しかし、原子間の相互作用を古典的なパラメーターを用いて求めるために、結合変化を伴う反応を取り扱うことができない。このような電子状態の変化を取り扱うには量子化学計算が適しているが、計算コストの大きさが問題であった。そこで近年、計算コストが低く、比較的精度の良いという理由から半経験的手法の 1 つである密度汎関数強束縛 (DFTB) 法を用いた MD シミュレーション (DFTB-MD) が行われるようになってきた。MD シミュレーションを用いた計算結果から正しい統計平均を得るには多くのサンプリングが必要であり、その全エネルギーが保存している必要がある。しかし、DFTB-MD シミュレーションに対して、統計平均の正しさを保証するような研究結果はあまり多くない。そこで、本研究では DFTB-MD 法に関して全エネルギーが保存しているかを検証し、本手法の妥当性について検証した。その結果、量子化学計算に基づく MD 計算では、通常の古典 MD とは異なり Pulay 力と呼ばれる力の取り扱いが重要であり、この項を取り扱うことで正しく全エネルギーを保存させることができることを示した。また、拘束条件を用いた手法を組み合わせることで時間刻みを大きくしても全エネルギーを保存させることが可能となり、4 倍程度サンプリングの効率を向上させることが分かった。

【4】無水プロトン伝導物質中の伝導機構の解明に向けた理論解析 (堀)

イミダゾール(Im)を含む酸塩基複合体は、無水プロトン伝導物質として注目されている。その伝導機構は、水素結合ネットワークを介した「プロトン移動」と「水素結合ネットワークの再配向」の過程を含む Grotthuss 型機構が提案されており、再配向過程がプロトン伝導の律速だと考えられている。本研究では、MD 計算によりポリビニルホスホン酸(PVPA)と Im の複合体(PVPA-xIm)中の Im の水素結合構造と分子ダイナミクスを調べることにより、複合体中で起こるプロトン伝導機構について考察した (図 3)。

動径分布関数から PVPA-xIm 中では、PVPA と Im 間で強い水素結合が形成されることがわかった。一方で、PVPA-xIm 中では、Im 単体中と同じ局所構造を持つ Im クラスタが形成されることが予想され、その割合は、Im(x)の量が大きくなるにつれて大きくなっていくことが示唆された。

Im の拡散係数および回転の相関関数より PVPA-xIm 中の Im の運動性を調べた。PVPA-xIm 中では、Im 単体に比べ運動性が減少することがわかった。また、x の値が増加するにつれて Im の運動性が増加するので、PVPA-xIm 中では、Im の濃度(x)が Im の運動をコントロールする重要な因子になり得ることが予想された。

以上より、PVPA-xIm 中では、PVPA と Im 間の強い水素結合のために、Im は PVPA 周辺で凝集した状態にあることがわかった。また、Im の分子運動は、PVPA 周辺ではなく、Im 間のみ水素結合上で促進されると考えられる。よって、プロトン伝導は、PVPA と Im 間および Im と Im 間の水素結合が関わる Grotthuss 型機構で発現することが予想される。

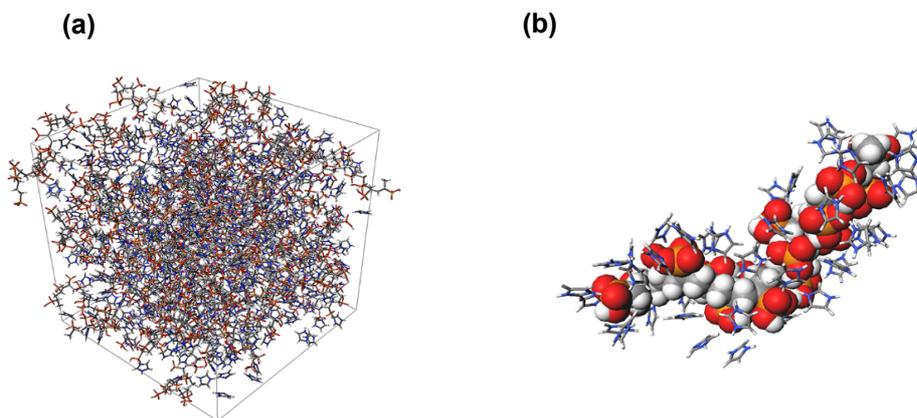


図 3 (a) PVPA-IIIm の MD スナップショットと (b) PVPA 周りの局所構造

【5】ヘリオバクテリア Type-I 光合成反応中心の励起子相互作用解析（鬼頭）

光合成反応初期過程を担う反応中心(RC)蛋白質は、大きく 4 種類に分類される。その中で、非酸素発生 I 型 RC のみ、その 3次元構造が未解明であった。2017 年にヘリオバクテリア I 型 RC(hRC)の X 線結晶構造が遂に報告され、hRC 中ではアンテナ色素として、54バクテリオクロフィル-g(BChl-g)、4Bchl-g⁺、2Chl-aF が、図4のように2回回転対称性を保つように配置されていることが分かった。

本研究では、hRC の持つ光捕集機構を調べる為、アンテナ色素間の励起子相互作用を計算し、シアノバクテリアが持つ酸素発生 I 型 RC(PSI)中の Chl-a 間励起子相互作用と比較した。従来の Förster 理論を用いた研究では、励起子間相互作用は、遷移双極子-双極子相互作用(d-d)で近似される。一方、hRC や PSI のように、アンテナ色素が密に会合している場合には、d-d 近似が成り立たなくなることが良く知られている。そこで、時間依存密度汎関数理論(TD-DFT)法によって各色素の遷移 ESP 電荷を求め、Poisson 方程式と組み合わせることで、蛋白質・溶媒の電子分極遮蔽効果も取り入れた、高精度な励起子相互作用計算(P-TrESP)を実行した。

P-TrESP 法の結果から、PSI では d-d 近似が成り立たないことが分かった。一方、図 X のように hRC では d-d 近似の相互作用と P-TrESP で求めた相互作用は良い相関を示した。この性質の違いの原因として、(1)BChl-g と Chl-a の遷移電荷分布の違い、(2)hRC と PSI の色素配置の違い、が考えられる。そこで、両 RC 間で仮想的な色素置換を行い、励起子相互作用変化を解析することで、上記の2つの要因の定量的な評価を行った。その結果、両方とも重要で、hRC の特有な色素配置に BChl-g を保有することによって、d-d 近似が適用し易い RC になっていることが明らかになった。この性質が、ヘリオバクテリア特有の光捕集効率に重要な役割を果たしていると考えられる。

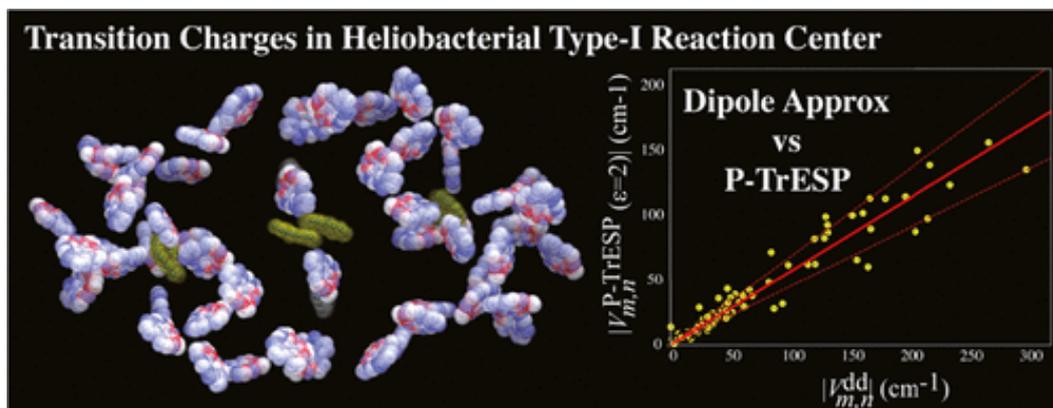


図 4. hRC 中の色素配置と励起子相互作用の計算結果

【6】有効流量法による自由エネルギー地形での主要反応経路の探索（満田）

より高次元の自由エネルギー地形計算が可能となるように計算手法の改善、解析手法の開発を行った。まず、解析手法として、「有効流量法」を開発した。この方法では、得られた反応経路ネットワークから反応速度を算出し、それを元に時間発展シミュレーションを行う手法である。このシミュレーションから反応の主要経路を発見することができる。実際にアラニンオクタペプチドに対してこの手法を適用し、重要な経路を割り出すことに成功した。さらに、計算手法自体の改善として、いままで自由エネルギー地形計算をアンブレラサンプリング法に限っていたところを、一般的な自由エネルギー地形計算に適用できるよう計算プログラムを改良した。これによって、メタダイナミクス法などの低コストな手法でも反応経路探索法の適用が可能となり、自由エネルギー反応経路ネットワークの算出が可能となった。さらに、メタダイナミクス法の計算結果から、各反応経路の反応速度を割り出すことができるため、それを元に反応経路ネットワークを定常状態近似で縮約し、フォールディング構造を安定点の集合として捉えることで、構造揺らぎを含めたエントロピー評価が可能となった。

【7】 Antiviral agent discovery through computational study and calculation at atomistic level (Hengphasatporn、Shigeta)

According to the Dr. K. Hengphasatporn's previous study, FN5Y was used as a template to search for the novel potent molecule from flavonoid databases using multiple virtual screening strategies that newly develops in this study. Besides, several computational techniques, such as all-atom MD simulations, pharmacophore-based virtual screening, molecular docking, binding free energy calculations, and FMO method, I have also developed a program to predict the possible binding sites of structural protein using a Python script and confirmed the results by the molecular docking method. In addition, the trajectory from molecular dynamics (MD) simulation was analyzed the binding affinity using the integration of quantum and molecular mechanics approaches, including pharmacophore-based virtual screening to search for the novel potent inhibitors screening [KH4]. The inhibitory effect and binding affinity of flavone derivative (F18) are greater than FN5Y about three-fold at 4 binding sites, which is confirmed by computational and experimental assay [KH4].

Another study, our team reveals the inhibitory effect of phenolic lipid; cardol triene, on dengue E protein using cell-based assay, and the binding pattern and interaction is also supported by the binding free energy calculation. However, the time of addition study showed the series of inhibition that result indicates the compound might disturb other proteins and some inhibitors cannot be specified the protein target based on an experimental study. The possible targets of this compound were predicted using a homopharma concept and network-based method as shown in my recent article [KH2].

I theoretically estimated pKa of N-containing heterocycles in DMSO by a quantum chemistry method with a polarizable continuum model, which was previously developed for estimating pKa of molecules in water [KH3]. Furthermore, I also calculate the permeability of middle-sized drugs through lipid bilayer using steered MD and umbrella sampling method. Also, my research focuses on structural modeling for biological systems, for example, to evaluate the rotation of the transient receptor potential cation channels (TRP channels) and model the 3D structure of CDK-related protein. Recently, the fragment molecular orbital (FMO) method has been implemented in my latest article in order to carry out the binding pattern and energy contribution of the anti-HIV drugs on SARS-CoV2 main protease which is the cause of COVID-19 [KH1].

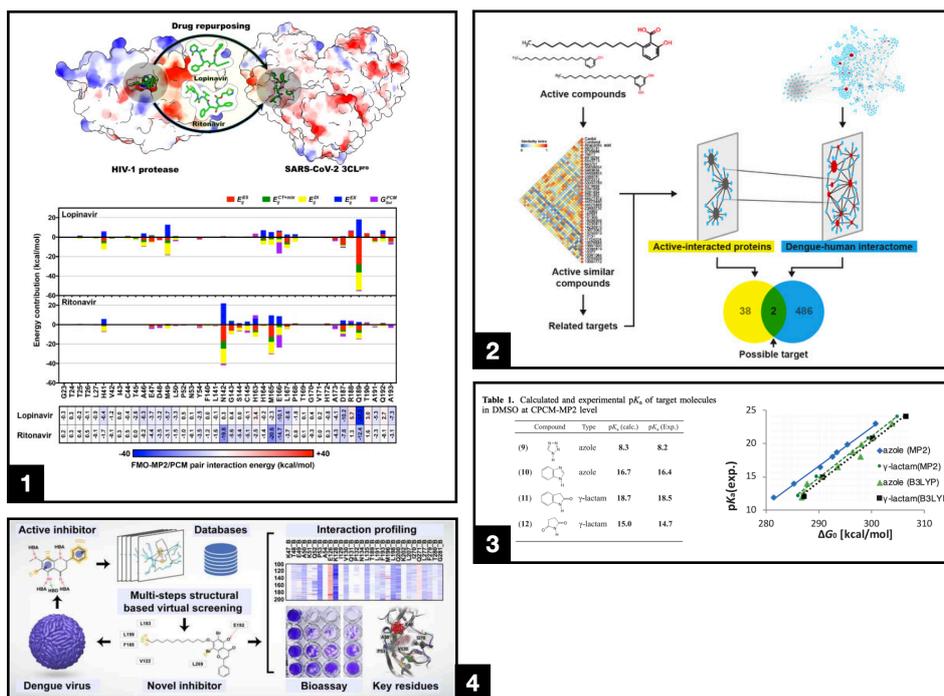


Fig.5. The overview of this study. (1) FMO study of lopinavir and ritonavir on SARS-CoV2 3CL pro [KH1], (2) Dengue viral target identification of phenolic lipids [KH2], (3) the estimation of acid dissociation (pKa) [KH3], and (4) the study of multiple virtual screening strategies [KH4].

【8】C型フィコシアニン色素励起状態構造変化の解明（三嶋、庄司）

C型フィコシアニン色素分子は、光合成初期過程である、光捕集・光エネルギー移動・電気エネルギーへの変換において重要な役割を担っている。特に、光を吸収した際、数十 fs の短時間のうちに、分子の電子状態は、電子基底状態から、電子励起状態へと変化し、その過程の詳細は、後に続く複雑な全光合成過程に対して、大いに影響を及ぼすと考えられる。従って、光合成過程を深く理解するためには、C型フィコシアニン色素分子の電子励起状態を詳細に研究することが重要である。C型フィコシアニン色素分子の電子基底状態とその第一電子励起状態については、詳細な実験的・理論的研究がなされているが、第二電子励起状態以上の高電子励起状態についての研究例は非常に少ない。例えば、B. Durbeej [PCCP 2019]は、第二電子励起状態までの分子構造を量子化学計算によって求めた。その結果、電子励起状態において、テトラピロール環鎖炭素原子 C10 を中心とした、分子主鎖ねじれ回転が起こりやすいことを明らかにした。しかし、この研究においては、計算コストを下げるために、テトラピロール環鎖炭素原子 C8、C12 に結合した、二つのプロピオン酸側鎖を無視している。ところが、この二つのプロピオン酸側鎖は、非常に近い位置にあるために、水素結合やファンデルワールス力などの相互作用による影響は、無視できないと思われる。そこで、我々は、Durbeej のモデル(PΦB*モデル)と、二つのプロピオン酸側鎖を露わに考慮に入れたモデル分子(CYC1 モデル)を構築し、密度汎関数量子化学計算によって、その第五励起状態までの分子構造を各々構造最適化し、二つのプロピオン酸側鎖が及ぼす効果について調べた。第一電子励起状態について、PΦB*モデルと CYC1 モデルとの、分子構造や、励起エネルギーなどの、物理・化学的物性に大きな差は見られなかった。第二電子励起状態以上の高電子励起状態についての知見を得るため

に、電子基底状態に対する RMSD(root mean square deviation)を計算した。第二電子励起状態において、PΦB*モデルでは、2.32 Å、CYC1 モデルでは、1.76 Å であった。PΦB*モデルでは、この第二電子励起状態が最も大きな分子構造変化を示し、テトラピロール環鎖炭素原子 C4 における分子主鎖ねじれ回転であることがわかった。一方、同様に、CYC1 モデルでも、この第二電子励起状態の分子構造変化は、テトラピロール環鎖炭素原子 C4 における分子主鎖ねじれ回転由来であった。しかし、第三電子励起状態以上の高励起電子励起状態では、PΦB*モデルと CYC1 モデルとは、異なる挙動を見せた。即ち、PΦB*モデルでは、第三、四、五励起電子状態の分子構造は、電子基底状態とほぼ同様の分子構造を示した。しかし、CYC1 モデルでは、第三、四励起電子状態の RMSD は、それぞれ、1.80 Å、1.71Å であり、二つのプロピオン酸側鎖が存在することによる影響が顕著であることがわかった。特に、CYC1 モデルの第四励起電子状態は、二つのプロピオン酸側鎖間の水素結合が顕著に見られた。

【9】星間空間におけるメタノール生成シミュレーション

以前より生体を構成する分子の起源に関して、宇宙空間で生成されたとする説が唱えられている。実際、星間空間ではメタノールやホルムアルデヒド、さらにグリコールアルデヒド(最も単純な糖)などの様々な有機物が観測されている。分子雲では気相中の H、C、N、O のような比較的軽い元素がダスト表面に凍りつき、H₂O の他に CO、CO₂ などを含む氷を形成する。低温(10–20 K)では、



などの H の付加反応により有機物が生成される。その後、星が形成され、紫外線が照射されると光化学反により、様々な複雑有機物が生成されたのではないかと考えられている。

本研究では、CO からメタノール(CH₃OH)が生成される過程を、第一原理計算を用いて求め、モンテカルロシミュレーションで用いるパラメータの精度を上げることを目的とした。反応障壁については二体反応、吸着エネルギーについては CO クラスタ上での反応を第一原理計算で解析した。モンテカルロシミュレーションにおけるダスト表面における Y 分子(= CO/CHO/CH₂O/CH₂OH/CH₃OH)の組成比を図 6 に示した。ダスト表面上の Y 分子の初期値は 0 個とし、ガス中の CO 分子および、H 原子の初期値はそれぞれ 6×10^5 個、 5×10^5 個とした 1 分子に対する H 付加反応の計算結果より、COH を経由する反応は含まずにシミュレーションを行った。CH₃O は、CH₂OH と比較しエネルギー的に安定であるが、反応障壁が高いため、生成されなかった。ダスト表面上で生成された CH₃OH は CO に対して 18% の結果が得られ、観測結果の範囲内で一定量の CH₃OH が生成されることが確認できた。

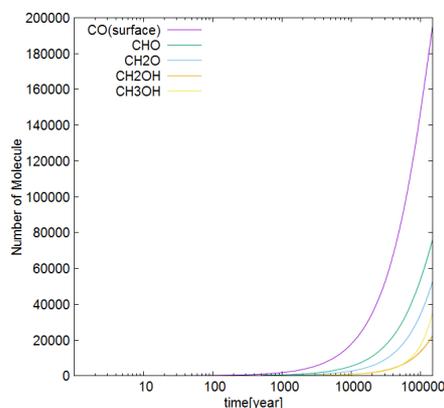


図 6. ダスト表面上での Y 分子の組成比

<論文>

(査読論文)

1. R. Harada, R. Yoshino, H. Nishizawa, Y. Shigeta, “Temperature-Pressure Shuffling Outlier Flooding Method Enhances the Conformational Sampling of Proteins”, *Journal of Computational Chemistry*, 40(15), 1530-1537 (2019). DOI: 10.1002/jcc.25806
2. R. Harada, R. Yoshino, H. Nishizawa, Y. Shigeta, “Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Simulation (PaCS-MD) Screens for Protein Complexes Generated by Rigid Docking”, *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, 92, 94-99 (2019). DOI: 10.1016/j.jmglm.2019.07.007

3. R. Harada, V. Sladek, Y. Shigeta, "Non-targeted Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Using Time-localised Prediction of Conformational Transitions in Protein Dynamics", *Journal of Chemical Theory and Computation*, 15(9), 5144-5153 (2019). DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00489
4. R. Harada, Y. Shigeta, "Selection Rules for Outliers in Outlier Flooding Method (OFLOOD) Regulate its Conformational Sampling Efficiency", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(9), 3919-3926 (2019). DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00546
5. R. Harada, V. Sladek, Y. Shigeta, "Non-targeted Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Based on a Non-Redundant Selection Rule for Initial Structures Enhances Conformational Sampling of Proteins", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(12), 5198-5206 (2019). DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00753
6. R. Harada, V. Sladek, Y. Shigeta, "Developments of Rare Event Sampling Methods for Proteins", *Journal of Computer Chemistry, Japan*, 18(5), 99-201 (2019). DOI: 10.2477/jccj.2019-0036
7. V. Sladek, R. Harada, Y. Shigeta, "Protein Dynamics and the Folding Degree", *Journal of Computer Chemistry, Japan*, 60(3), 1559-1567 (2020). DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00942.
8. Y. Machida, T. Murakawa, A. Sakai, M. Shoji, Y. Shigeta, H. Hayashi, "Reaction of threonine synthase with the substrate analogue 2-amino-5-phosphonopentanoate: implications into the proton transfer at the active site", *The Journal of Biochemistry*, 167(4), 357-364(2020).
9. K. Miyagawa, H. Isobe, T. Kawakami, M. Shoji, S. Yamanaka, M. Okumura, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Domain-based local pair natural orbital CCSD (T) calculations of fourteen different S2 intermediates for water oxidation in the Kok cycle of OEC of PSII. Re-visit to one LS-two HS model for the S2 state", *Chemical Physics Letters*, 734, 136731(2019).
10. K. Miyagawa, T. Kawakami, H. Isobe, M. Shoji, S. Yamanaka, K. Nakatani, M. Okumura, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Domain-based local pair natural orbital CCSD (T) calculations of six different S1 structures of oxygen evolving complex of photosystem II. Proposal of multi-intermediate models for the S1 state", *Chemical Physics Letters*, 732, 136660 (2019).
11. K. Miyagawa, T. Kawakami, Y. Suzuki, H. Isobe, M. Shoji, S. Yamanaka, M. Okumura, T. Nakajima, K. Yamaguchi, "Domain-based local pair natural orbital CCSD (T) calculations of strongly correlated electron systems: Examination of dynamic equilibrium models based on multiple intermediates in S1 state of photosystem II", *Molecular Physics*, 1666171 (2019).
12. 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", *Molecular Physics*, 117, 17, 2320-2354 (2019).
13. M. Shoji, H. Isobe, J.-R. Shen, M. Suga, F. Akita, K. Miyagawa, Y. Shigeta, K. Yamaguchi, "Elucidation of the entire Kok cycle for photosynthetic water oxidation by the large-scale quantum mechanics/molecular mechanics calculations: Comparison with the experimental results by the recent serial femtosecond crystallography", *Chemical Physics Letters*, 730, 416-425 (2019).
14. M. Kayanuma, M. Shoji, K. Furuya, K. Kamiya, Y. Aikawa, M. Umemura, Y. Shigeta, "First-Principles Study of the Reaction Mechanism of CHO+ H on Graphene Surface", *The Journal of Physical Chemistry A*, 123(26), 5633-5639 (2019).

15. A. Kyan, M. Kayanuma, M. Shoji, Y. Shigeta, "Reaction mechanism of non-enzymatic stereoselective formation of wine lactone", *Chemical Physics Letters*, 725, 114-118 (2019).
16. K. Ikeda, Y. Hori, M. H. Mahyuddin, Y. Shiota, A. Staykov, T. Matsumoto, K. Yoshizawa, S. Ogo, "Dual Catalytic Cycle of H₂ and H₂O Oxidations by a Half-Sandwich Iridium Complex: A Theoretical Study", *Inorganic Chemistry*, 58, 117274–7284 (2019).
17. Y. Hori, Y. Shiota, T. Ida, K. Yoshizawa, M. Mizuno, "Local structures and electronic properties of In atoms in In-doped ZnO", *Thin Solid Films*, 685, 428–433 (2019).
18. Y. Hori, T. Abe, Y. Shiota, K. Yoshizawa, "Mechanistic Insights into Methane Oxidation by Molecular Oxygen under Photoirradiation: Controlled Radical Chain Reactions", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 92, 1840–1846 (2019).
19. N. Takumi, Y. Hori, H. Sato, S. Wu, A. Okazawa, N. Kojima, T. Yamamoto, Y. Einaga, S. Hayami, Y. Horie, H. Okajima, A. Sakamoto, Y. Shiota, K. Yoshizawa, O. Sato, "Observation of Proton Transfer Coupled Spin Transition and Trapping of Photoinduced Metastable Proton Transfer State in an Fe(II) Complex", *Journal of the American Chemical Society*, 141, 14384–14393 (2019).
20. M. Miyanishi, T. Abe, Y. Hori, Y. Shiota, K. Yoshizawa, "Role of Amino-Acid Residues for Dioxygen Activation in the Second Coordination Sphere of the Dicopper Site of pMMO", *Inorganic Chemistry*, 58, 12280–12288 (2019).
21. T. Ida, M. Nishida, Y. Hori, "Revisiting Formic Acid Decomposition by a Graph-Theoretical Approach", *The Journal of Physical Chemistry A*, 123, 9579–9586 (2019).
22. Y. Hori, T. Suetake, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Shigeta, T. Ida, M. Mizuno, "Local Hydrogen Bond Structures and Dynamics of Imidazole Molecules in Poly(vinylphosphonic acid)–Imidazole Composite Material: A Molecular Dynamics Study", *ACS Applied Polymer Materials*, **in press** (2020).
23. H. Kitoh-Nishioka, K. Ando, "Calculation of Charge-Transfer Electronic Coupling with Nonempirically Tuned Range-Separated Density Functional", *The Journal of Physical Chemistry C*, 123(18), 11351-11361 (2019).
24. H. Kitoh-Nishioka, Y. Shigeta, S. Itoh, A. Kimura, "Excitonic Coupling on a Heliobacterial Symmetrical Type-I Reaction Center: Comparison with Photosystem I", *The Journal of Physical Chemistry B* 124(2) 389-403 (2020).
25. Y. Mitsuta, Y. Shigeta, "Calculation of Free Energy Reaction Network of Alanine Polypeptide by Using Free Energy Reaction Route Mapping Method", *Journal of Computer Chemistry, Japan*, 18(5), 221-223 (2019), <http://dx.doi.org/10.13039/501100001691>.
26. B. Nutho, P. Mahalapbutr, K. Hengphasatporn, N. C. Pattarangoon, N. Simanon, Y. Shigeta, S. Hannongbua, T. Rungrotmongkol, "Why Are Lopinavir and Ritonavir Effective against the Newly Emerged Coronavirus 2019 Atomistic Insights into the Inhibitory Mechanisms", *Biochemistry*, accepted 2020.
27. K. Hengphasatporn, K. Plaimas, A. Suratane, P. Wongsriphisant, J.-M. Yang, Y. Shigeta, W. Chavasiri, S. Boonyasuppayakorn, T. Rungrotmongkol, "Target Identification Using Homopharma and Network-Based Methods for Predicting Compounds Against Dengue Virus-Infected Cells". *Molecules* 25(8), 1883 (2020).
28. K. Hengphasatporn, T. Matsui, Y. Shigeta, "Estimation of Acid Dissociation Constants (pKa) of N-Containing Heterocycles in DMSO and Transferability of Gibbs Free Energy in Different Solvent Conditions", *Chemistry Letters* 49(3), 307-10 (2020).

29. K. Hengphasatporn, A. P. W. Garon, T. Langer, S. Yasuteru, T. N. Huynh, et al. "Multiple Virtual Screening Strategies for the Discovery of Novel Compounds Active Against Dengue Virus: A Hit Identification Study", *Scientia Pharmaceutica* **88**(1), 2 (2019).
30. T. Takahashi, R. Harada, Y. Shigeta, "Distribution of Counter Ions in Negatively-charged Lipid/Water/Air Interface: Molecular Dynamics Study", *Chemistry Letters* **49**, 361-363(2020).
31. T. Tian, T. Xu, S. Kirk, I.T. Rongde, S. Manzhos, Y. Shigeta, S. Jenkins, "Intramolecular Mode Coupling of the Isotopomers of Water: A Non-Scalar Charge Density-Derived Perspective", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **22**, 2509-2520 (2020).
32. T. Ohto, M. Dodia, J. Xu, S. Imoto, F. Tang, F. Zysk, T. D. Kühne, Y. Shigeta, M. Bonn, X. Wu, Y. Nagata, "Accessing the Accuracy of Density Functional Theory through Structure and Dynamics of the Water–Air Interface", *The Journal of Physical Chemistry Letters* **10**(17), 4914-4919(2019).
33. Y. Imai, T. Yamamoto, A. Sekimoto, Y. Okano, R. Sato, Y. Shigeta, "Numerical investigation of the nano-scale solutal Marangoni convections", *Journal of Taiwan Institute of Chemical Engineers* **98**, 20-26 (2019).
34. G. Hirata, Y. Kobayashi, N. Yasuda, H. Maeda, "Pyrrole-Based π -System–Pt(II) Complexes: Structures, Photophysical Properties, and Excited-State Dynamics", *Chemistry - A European Journal* **25**, 1-9(2019).
35. K. Sakamoto, M. Kayanuma, Y. Inagaki, T. Hashimoto, Y. Shigeta, "In silico structural analysis of Elongation factor-1 alpha and Elongation factor-like proteins", *ACS Omega* **4**, 7308-7316 (2019).
36. T. Xu, J. Li, M. Hui, H. Roy, W.J. Huang, S. Kirk, Y. Shigeta, S. Jenkins, "Chirality-Helicity Equivalence in the S and R Stereoisomers: A Theoretical Insight", *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 5497-5503 (2019).

(査読なし論文)

なし

<卒業研究発表>

奥原千佳、「分子動力学シミュレーションを用いた CRISPR-Cas9 の Off-target 効果に関する理論的研究」

吉岡耕作、「Docking を用いた Protein Arginin Deiminase 4 選択的阻害剤の結合様式」

<修士修了研究発表>

新岡侑也、「星間空間における CO 氷表面上での CH₃OH 生成過程」

石川航平、「酸化型[Ni-Fe]ヒドロゲナーゼの活性中心についての理論的研究」

<学位論文>

なし

<講演、学会発表>

国際学会

- A1. Y. Shigeta, "Computational Studies on Octanol/water Partition Coefficient of Organic Molecules", *7th International Conference on Chemical and Biological Sciences*, National University of Singapore, March 6th-8th 2020, Singapore.
- A2. Y. Shigeta, "Theoretical Investigation on Photofunctional p-electron Materials", p-system figuration European-Japanese workshop 2019 (p-EJ 2019), Nov. 12th-15th 2019, Zabrze, Poland (oral, invited).
- A3. Y. Shigeta, "Triplet-Triplet Annihilation Up-conversion Processes of Diphenylanthracenes: Theoretical Study", *The 30th Asian Advanced Materials Congress (AMC)*, Oct. 31st-Nov. 4th 2019, Singapore (oral, invited).
- A4. Y. Shigeta, "Theoretical Studies on Membrane Permeability of Middle-sized Molecular Drugs using Implicit Membrane Models" *5th Japan-Thai workshop on Theoretical and Computational Chemistry 2019*, Oct. 10th-12th 2019, Yokohama city University, Yokohama, Japan(oral, invited).
- A5. Y. Shigeta, "Computational studies on triplet-triplet annihilation up-conversion processes", *The Collaborative Conference on Advanced Materials (CCAM 2019)*, Aug. 26th-30th 2019, St. Julian, Malta(oral, invited).
- A6. Y. Shigeta, "Theoretical Studies on Membrane Permeability of Middle-sized Molecular Drugs", *10th The Asian Consortium on Computational Materials Science (ACCMS-10)*, July 23rd-26th, Hong Kong, China(oral, invited).
- A7. Y. Shigeta, "Theoretical studies on triplet-triplet annihilation based photon up-conversion in solution and solid", *2nd Global Forum on Advanced Materials and Technologies for Sustainable Development (GFMAT-2)*, July 21st-25th, Toronto, Canada(oral, invited).
- A8. Y. Shigeta, "Theoretical Studies on Reaction Mechanisms of Metalloenzymes: QM/MM analyses", *23rd International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE23)*, June 27th-29th, Chiang Mai, Thailand(oral, invited).
- A9. Y. Shigeta, "Theoretical Studies on Photofunctional Materials: Mutual Collaboration with Experiments", *Thai-Japan Chemistry Symposium*, June 24th-26th, Chiang Mai, Thailand(oral, invited).
- A10. M. Shoji, "Water-Splitting Reactions in the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II Revealed by QM/MM calculations", International Conference on Photocatalysis and Photoenergy 2019, Incheon, Korea, 2019/5/22 (oral, invited).
- A11. M. Shoji, "Spin States and O-O bond formation mechanisms in the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II", Awaji Island Conference on Electron Spin Science & Technology 2019, Awaji Yumebutai International Conference Center, 2019/6/17 (oral, invited).
- A12. M. Shoji, "Catalytic Reaction Mechanisms Found by using the GLAS Algorithm", ICPAC 2019, Rose Garden Hotel, Yangon, Myanmar, 2019/8/7 (oral, invited).
- A13. M. Shoji, "Reaction mechanisms of water splitting in Photosystem II revealed by QM/MM calculations", 11th CCS International Symposium, International Congress Center, Tsukuba, 2019/10/15 (oral, invited).
- A14. M. Shoji, "Elucidation of the Entire Kok Cycle of the Photosynthetic Water Oxidation Using QM/MM Calculations", 3rd International Solar Fuels Conference (ISF-3) and International Conference on Artificial Photosynthesis-2019 (ICARP2019), Hiroshima Convention Hall, 2019/11/24 (oral).
- A15. H. Kitoh-Nishioka, "Pathway Analysis of Protein Electron-Transfer Reactions by Using Ab Initio Electronic Structure Calculations", QuEBS: Quantum Effects in Biological Systems 2019, Mexico, 2019/10/29 (poster).
- A16. H. Kitoh-Nishioka, "Pathway Analysis of Protein Electron-Transfer Reactions by Using Ab Initio Electronic Structure Calculations", 3rd QST International Symposium, 2019/12/4 (poster).

国内学会

- B1. 重田育照, "計算量子生命科学の最前線", TIA 光・量子計測マネジメント会議, Nov. 7th 2019, 産総研、筑波(口頭, 招待).
- B2. 重田育照, "データ同化型分子動力学計算法の開発", 膜タンパク質研究会 2019, Oct. 7th 2019, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫(口頭, 招待).
- B3. 重田育照, "第一原理ダイナミクスによる材料の物性・反応解析", 第 8 回材料系ワークショップ～「富岳」時代の材料系シミュレーションの最前線～, Oct. 18th 2019, 秋葉原 UDX, 東京(口頭, 招待).
- B4. 重田育照, "青色受容タンパク質クリプトクロムの多様な機能と磁気感受応答に関する理論的アプローチ", 「磁気受容タンパク」量子生命科学会第 1 回大会, May 23rd 2019, 東京大学, 東京(口頭, 招待).

- B5. 原田隆平, “データ駆動型分子動力学シミュレーションに立脚した効率的タンパク質構造サンプリング手法の開発”, 第 408 回 CBI 学会講演会 「分子シミュレーション技術の新たなる展望～AI 活用, 高精度力場, データ駆動型シミュレーション」, 東京工業大学, 東京, 2019/7/16 (口頭, 招待).
- B6. 原田隆平, “*in silico* タンパク質設計を実現する分子シミュレーション手法の構築”, 生物工学会シンポジウム“*in silico* タンパク質設計で加速するタンパク質工学・応用構造生物学”, 岡山大学, 岡山, 2019/9/18 (口頭, 招待).
- B7. 原田隆平, “生体機能を解明する分子シミュレーション手法の開発と応用”, 筑波大学 プレ戦略研究会「生命から学ぶ」, 筑波大学, つくば, 2019/10/10 (口頭, 招待).
- B8. 原田隆平, “中分子環状ペプチドの膜透過性を評価する分子シミュレーション手法の開発”, 計算メディカルサイエンス事業部発足キックオフシンポジウム, 筑波大学, つくば, 2019/12/6 (口頭, 招待).
- B9. 原田隆平, “タンパク質の機能発現に重要なレアイベントを抽出するサンプリング手法の開発 (2019 年度 分子シミュレーション学会 学術賞 受賞講演)”, 第 33 回分子シミュレーション討論会, 名古屋公会堂, 名古屋, 2019/12/10 (口頭, 招待).
- B10. 庄司光男, “光合成水分解反応の反応機構についての理論的探求”, ミニシンポジウム『生命科学と物質科学の融合による新規エネルギー・物質変換技術の創造をめざして』, 大阪大学基礎工, 2019/5/18 (口頭, 招待).
- B11. 庄司光男, 磯部寛, 重田育照, 中嶋隆人, 山口兆, “光化学系 II 酸素発生中心における水分解反応機構についての理論解析”, 第 46 回生体分子科学討論会, 筑波大学大学会館, 2019/6/22 (口頭).
- B12. 庄司光男, “光合成酸素発生機構の分子メカニズム”, 筑波大プレ戦略研究会「生命から学ぶ」プログラム, 筑波大学自然科学棟 B, 2019/10/10 (口頭).
- B13. 西澤宏晃, 重田育照, “拘束条件付き DFTB-MD 計算に対するエネルギー保存の検証”, 第 22 回理論化学討論会, 2019/5.
- B14. 西澤宏晃, 重田育照, “量子化学計算に基づく分子動力学シミュレーションの拘束手法とエネルギー保存の検証”, 第 46 回生体分子科学討論会, 2019/6.
- B15. 西澤宏晃, 重田育照, “拘束条件を用いた DFTB-MD シミュレーションの高速化とエネルギー保存の評価”, 第 57 回日本生物物理学会年会, 2019/9.
- B16. 西澤宏晃, 重田育照, “DFTB-MD シミュレーションの拘束条件を用いた効率化とエネルギー保存の検証”, 日本コンピューター化学会 2019 秋季年会, 2019/10.
- B17. 堀 優太, “水素移動が寄与する物性および反応の理論的解析: プロトン伝導とメタン水酸化反応”, 機能物性セミナー, 東大物性研, 2019/5/22 (口頭, 招待).
- B18. 鬼頭(西岡) 宏任, 重田 育照, 伊藤 繁, 木村 明洋, “ヘリオバクテリア I 型反応中心の理論モデル II: 量子化学計算によるモデルの拡張と進化への応用”, 第 10 回日本光合成学会年会, 2019/5/26 (ポスター).
- B19. 鬼頭(西岡) 宏任, 重田 育照, 伊藤 繁, 木村 明洋, “ヘリオバクテリア反応中心の励起子相互作用計算”, 第 22 回理論化学討論会, 2019/5/28 (ポスター).
- B20. 鬼頭(西岡) 宏任, 安藤 耕司, “蛋白質中電子トンネル移動の第一原理計算”, 第 46 回生体分子科学討論会, 2019/6/22 (口頭).

- B21. 木村明洋, 浅井智広, 鬼頭(西岡)宏任, 重田育照, 伊藤 繁, ”理論が示す構造未開明の緑色硫黄細菌 I 型反応中心の分光特性モデル: ヘリオバクテリアおよび PSI 反応中心との進化的関係”, 第 27 回「光合成セミナー2019」, 2019/7/17 (口頭) .
- B22. 鬼頭(西岡) 宏任, 重田 育照, 伊藤 繁, 木村 明洋, “ヘリオバクテリア I 型反応中心の量子化学計算による理論モデル: RC 進化への応用”, 第 27 回「光合成セミナー2019」, 2019/7/17 (ポスター) .
- B23. 鬼頭(西岡) 宏任, 大塚 教雄, 重田 育照, ”フラグメント分子軌道法を用いた生体内電子移動経路解析” 第 13 回分子科学討論会 2019, 名古屋, 2019/9/20 (口頭).
- B24. 鬼頭(西岡) 宏任, 重田 育照, 伊藤 繁, 木村 明洋, “ヘリオバクテリア光合成反応中心の励起子結合強度計算”, 第 9 回日本生物物理学会関東支部会, 2020/3/3 (口頭).
- B25. 鬼頭 宏任, 重田 育照, 伊藤 繁, 木村 明洋, ”ヘリオバクテリア I 型反応中心の励起子結合と光化学系 I との比較”, 日本物理学会第 75 回年次大会(2020 年), 2020/3/19 (口頭・講演資料公表をもって発表扱い) .
- B26. 満田 祐樹, 重田 育照, ”自由エネルギー反応経路探索法を用いたアラニンペプチドの反応経路ネットワーク解析”, 第 46 回生体分子科学討論会, 2019/6.
- B27. 満田 祐樹, 重田 育照, ”自由エネルギー反応経路探索法を利用した水中ポリペプチドの自由エネルギーネットワーク解析”, 第 13 回分子科学討論会 2019, 名古屋, 2019/9/20.
- B28. 満田 祐樹, 重田 育照, ”自由エネルギー反応経路探索法による水中アラニンペプチドの自由エネルギーネットワーク計算”, 日本コンピュータ化学会 2019 秋季年会.
- B29. 満田 祐樹, 重田 育照, ”自由エネルギー反応経路探索法によるアラニンペプチドのフォールディング探索”, 第 33 回分子シミュレーション討論会, 名古屋公会堂, 名古屋, 2019/12/10.
- B30. 満田 祐樹, 重田 育照, ”Development of the New Method to Calculate Free Energy Reaction Network of High-Dimensional Metadynamics by Using Scaled Hypersphere Search Method”, 第 100 回春季年会.
- B31. 三嶋謙二, 庄司光男, 重田育照, 「C 型フィコシアニン色素の吸収スペクトルに関する量子化学計算」、第 46 回生体分子科学討論会、2018/6/21~22 (ポスター) .

<著書、解説記事等>

- C1. R. Harada, ”Rare Event Sampling of Biomolecules Based on Distributed Computing”, BUTSURI, 75, 28-33 (2020).
- C2. 原田隆平, ”学術賞受賞寄稿「タンパク質の機能発現に重要なレアイベントを抽出するサンプリング手法の開発」”, アンサンブル, 22, 1-6 (2020).
- C3. 庄司光男, 電子書籍出版, ”Gaussian16 で始める量子化学超入門”, Amazon Kindle direct publishing, ASIN: B0824KP51T, 2019/11.
- C4. 根来誠司, 武尾正弘, 柴田直樹, 樋口芳樹, 加藤太郎, 重田育照, 「ナイロン分解酵素 NylB の構造進化, 触媒機構とアミド合成への応用」, 「食品・バイオにおける最新の酵素応用」第 13 章, 195-207, シーエムシー出版刊, 2019 年 7 月

<講義>

- D1. 重田育照, 生物物理科学、物理学類 春 ABC
- D2. 重田育照, 庄司光男, 生物物理学 II、生命環境学群生物学類 秋 AB

- D3. 原田隆平、理論生物学の基礎 I (分担)、生命環境学群生物学類 秋 AB
- D4. 原田隆平、分子進化学 II (分担)、生命環境学群生物学類 秋 AB
- D5. 原田隆平、専門語学 BII (分担)、生命環境学群生物学類 秋 B
- D6. 原田隆平、生物学演習、生命環境学群生物学類 秋 C
- D7. 原田隆平、専門語学 BIII (分担)、生命環境学群生物学類 秋 C
- D8. 原田隆平、生物寺子屋、生命環境学群生物学類 秋 C
- D9. 庄司光男、課題探求セミナー、理工学群物理学類 通年
- D10. 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
- D11. 庄司光男、宇宙の歴史 (分担)、第 9 回 物質・生命の誕生と進化、大学院共通科目
- D12. 庄司光男、Basic Computational Structural Biology and Drug Discovery、ヒューマンバイオロジー研究科(HBP), 2019/10/18(金)3,4,5 限目
- D13. 庄司光男、基礎計算生物学 (分担)、ヒューマンバイオロジー研究科(HBP), 2019/10/10, 17(木) 秋学期.
- D14. 堀優太、計算科学リテラシー、計算科学研究センター、大学院共通科目

<集中講義・海外の大学におけるセミナー>

- E1. 重田育照、「生物物理学」(集中講義)、4th Sep. 2019、秋田大学大学院工学研究科.
- E2. 原田隆平、「特別講義 9」7thNov. 2019、14thNov.2019、立教大学大学院理学研究科化学専攻.

<その他>

- F1. 重田育照、量子科学技術研究開発機構(QST) 客員研究員 (2019-2020)
- F2. 重田育照、JAXA ・宇宙科学研究所(ISAS) 客員教授 (2018-2020)
- F3. 重田育照、ポスト K 課題 7 コデザイン WG 主査 (2018-2020)
- F4. 重田育照、生物物理学会代議員 (2018-2020)
- F5. 重田育照、分子科学会第 6 期運営委員会委員 (2018-2020)
- F6. 重田育照、理論化学会幹事 (2019-2020)
- F7. 重田育照、大阪大学 大学院基礎工学研究科 招聘教授 (2015-)

<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、生命科学部門長

<外部資金>

【研究代表者】

- G1. 新学術領域研究「ハイドロジェノミクス」「生体ハイドロジェノミクスの理論解析」: 重田育照 (研究代表者) 期間 (H31-R02) 計画班経費 (2年間)
- G2. 筑波大学研究支援プログラム (A タイプ): 原田隆平 (代表者)(令和元年度)
- G3. 筑波大学研究支援プログラム (C タイプ): 原田隆平 (代表者)(令和元年度)
- G4. 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」

- G5. 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」
- G6. さきがけ (日本学術振興機構)：庄司光男 (研究代表者) (2019/10 ~ 2023/3)「生体内量子多体系における特異的化学反应の機構解明」
- G7. 若手研究：堀 優太 (研究代表者)、(2019 年 4 月-2022 年 3 月)「理論計算に基づく酸塩基複合体中のプロトン伝導機構の解明」
- G8. 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】

- H1. AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業・革新的中分子創薬技術の開発・中分子シミュレーション技術の開発「立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計」 前仲勝実 (研究代表者)、シゲタヤステル (研究分担者)
- H2. 新学術領域研究(研究領域提案型)：(令和元年~令和元年)、「時分割実験のための多様な反応誘起システムの開発」南後 恵理子 (研究代表者) , 庄司光男 (研究分担者)
- H3. 基盤研究(B)：(2016 年度~2019 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」岡島 俊英 (研究代表者) , 庄司光男 (研究代表者)

<受賞>

- I1. 原田隆平、分子シミュレーション学会 2019 年度 学術賞 (受賞日: 2019 年 12 月 10 日)