

## 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	
助教	原嶋 庸介	(2021年1月着任)
JST-PRESTO	鬼頭西岡 宏任	(2020年9月転出)
JSPS 特別研究員	満田 祐樹	(2021年3月転出)
研究員	Kowit Hengphasatporn	
研究員	三嶋 謙二	
研究員	森田 陸離	
研究員	宮川 晃一	
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)	
学類生	4名 (物理)、2名 (生物学類)	

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2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】金属タンパク質の酵素反応機構の解明、【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】生体内電子移動反応解析手法の開発、【6】宇宙生命連携、【7】マテリアルズインフォマティクス (企業連携)、【8】機械学習 (異常検知) と分散型分子動力学計算を援用した生体分子レアイベントサンプリング法の開発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)、および国内のスパコンを利用した。また、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、Hengphasatporn、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ことを可能にする Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD)および Outlier Flooding (OFLOOD) 法を適用し、その抽出を試みた。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、まず PaCS-MD により透過経路を抽出した。その経路に対して、OFLOOD 法によりより広い空間の探索を行い、PaCS-MD の構造サンプリングを補強した。また、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適用し、膜透過の自由エネルギー計算を実行した。自由エネルギープロファイルにより、テストに用いた分子の膜透過には複数の反応経路があることが見出された。

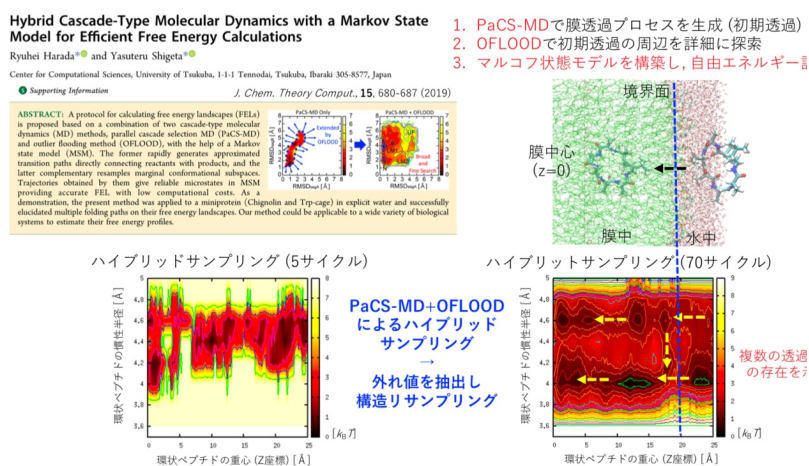


図 1: PaCS-MD+OFLOOD 法に基づく膜透過プロセス抽出

## 【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、宮川）

本研究では大規模電子状態計算（量子化学計算(QM)及び量子古典混合計算法(QM/MM))を用いて、生体系で重要な働きを担っている系(1)光合成、(2)銅アミン酸化酵素について理論的解明を行う。(1)光合成については、光捕集タンパク質である C-フィコシアニンについての理論解析を進めた。新学術領域高速分子動画 A01 計画班の梅名泰史先生との共同研究体制により、光励起後の初期構造変化について理論研究を進めた(BCSJ2020)。銅アミン酸化酵素については、大阪医科大学の村川武史先生、阪大産研の岡島俊英先生との共同研究により、高分解能結晶構造解析結果について理論的検証を行い、反応に重要なプロトンの状態や構造揺ら

ぎについて、実験と理論の両アプローチによる解明を進めた(PNAS2020, RSC Adv. 2020)。理論研究により水素や電子の違い1つだけでも明確に区別することができた。

単量体サルコシンオキシダーゼ(MSOX)における反応機構については、理論研究で大きな進展が得られた。MSOXはサルコシン(*N*-methylglycine)やアミノ酸を酸化的に分解する役目を担っており、微生物の代謝作用に深く関わっている。様々なアミノ酸化酵素の中でも、活性中心にフラビンを持つMSOXは古くから知られており、産業利用もなされているが、反応機構については不明な点が多かった。特にこれまで、3つの反応機構、(1)single electron transfer(SET), (2)polar, (3)hydride transfer(HT)が提唱されてきたが、基質によって異なる反応機構が妥当とされてきており、その分類も明確ではなかった。以前の我々のQM/MM計算では、サルコシン基質についてはHTに類似したHACET機構であることを明らかにしたが(PCCP2017)、今回、シクロプロピルグリシン(CPG)基質について検討したところ、最有力とされていたSET機構ではなく、polar機構である事を解き明かした(PCCP2020)。反応サイクルにおけるエネルギープロファイルを全て解明したのみならず、反応中間体の可視紫外吸収スペクトルも良く帰属することができたので、本理論解析結果は間違い無い。現在、他の重要な酵素系についても共同研究を実施している。個々の酵素系の反応機構を解明する事のみならず、多くの酵素に当てはまる普遍的ルールを見出し、人工触媒の設計まで理論的検討を進展させる。

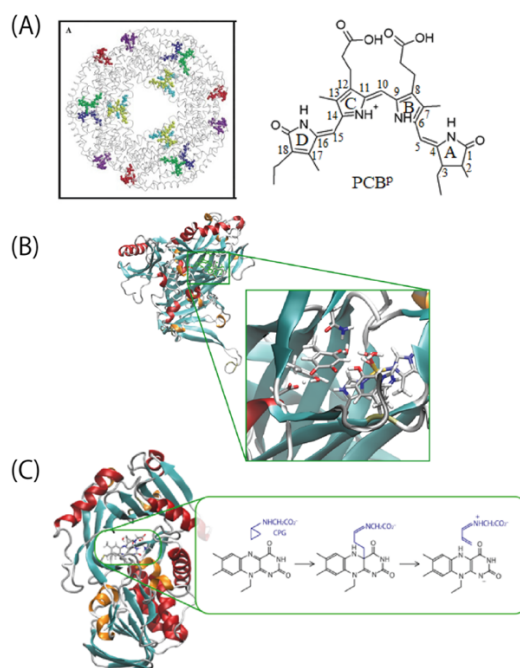


図2: (A)光合成の光捕集を担うC-フィコシアニンにおける光吸収特性、(B)銅含有アミノ酸化酵素のプロトン化状態と構造変化、(C)サルコシンオキシダーゼの反応機構解明。

### 【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。

これまでにDFTB-MDシミュレーションが正しく統計量を得られる理論であることを示すために、エネルギー保存性の検証を行ってきた。量子化学計算ではMDシミュレーションで必要な力として、Hellmann-Feynman力に加えてPulay力がある。このPulay力をより正確に求めることによってメタノール64分子の計算では、500 psの間エネルギーを保存させることが示された。しかし、時間刻みを1.0 fsより大きくするとエネルギーは保存しなくなり、拘束手法などを合わせて用いる必要があることが分かった。

さらにDFTBのパラメーター作成も行った。DFTBのパラメーターは中性の分子を基本として作られており、イオンではあまりよい結果を得られないことが知られている。量子化学計算に基づくMDシミュレーションでは化学反応を取り扱うことが可能であるが、その際に分子からイオンになることも多くこれまでのパラメーターでは取り扱いが不十分である。そこでイオンを取り扱うために、1つの原子に対して2つのパラメーターを用意することで原子とイオンを同時に取り扱うことを試みた。最初の段階として、酸素アニオンに対してパラメーターを作成する手続きを行い、基底となる関数の作成を行った。図3に結果を示す。最外殻の2p軌道が原子核に近い側の密度が減り、より遠方まで広がっていることがわかる。この軌道の広がりを利用して、酸素アニオンの電子状態をより正確に行うことができるようになると考えられる。

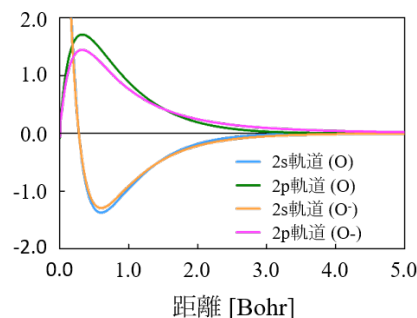
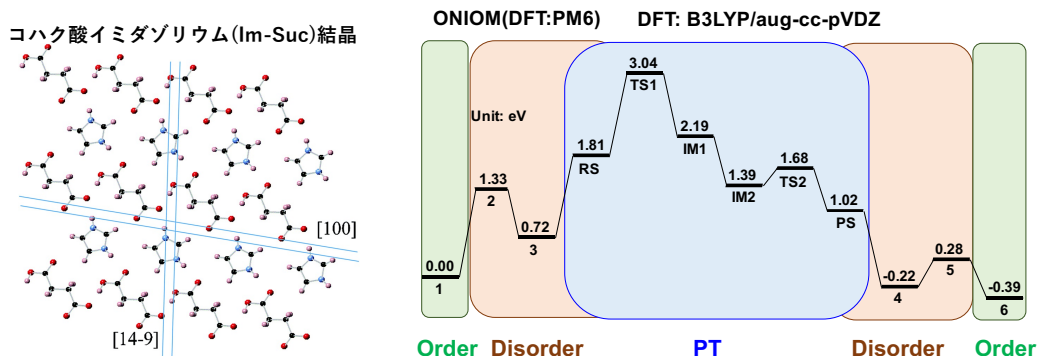


図3: 酸素原子と酸素アニオンの波動関数

#### 【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)を含む酸塩基高分子複合体(PVPA-xIm)と水素結合性有機結晶(Im-Suc)を取り上げて、その伝導機構の解明に向けた理論解析を行った。分子動力学計算により PVPA-xIm 中の水素結合構造や Im の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。その成果は論文として採択された(Y. Hori, et al., *Chem. Lett.*, 50, 17 (2021); *J. Comp. Chem., Jpn.*, accepted.)。また、Im-Suc の結晶構造を用いて、Im の分子運動と分子間プロトン移動(PT)のポテンシャルエネルギーを量子化学計算により求め、プロトン伝導機構について議論した。計算により、Im の PT と分子運動のカップリングによりプロトン伝導が生じることが明らかとなった(図4)。



[100]軸方向で高いプロトン伝導性を示す 分子間プロトン移動とImの回転運動の結合によりプロトン伝導が発現  
 図4: (左) コハク酸イミダゾールの結晶構造と(右)プロトン移動反応ダイアグラム

### 【5】生体内電子移動反応解析手法の開発（鬼頭）

生体内の電子移動(ET)反応は、タンパク質中を電子が長距離トンネル移動することで起こっていることが分かっている。しかし、電子トンネル移動を媒介するタンパク質環境の役割については、未だ明らかになっていない点が多い。その理論研究における課題として、巨大分子であるタンパク質の電子状態を高精度に解く必要性が挙げられる。本研究では、フラグメント分子軌道(FMO)法を用いてタンパク質中の ET 経路を高精度かつ低計算コストで解析する手法の開発を行った。

FMO を用いた ET 計算の性能の妥当性を、Ru 修飾アズリン誘導体のモデルとして、ポリグリシンリンカーによって共有結合的に架橋されたルテニウム(Ru)と銅(Cu)錯体間の正孔移動のリンカー伸長依存性を検討した。図 5 に、電子移動反応に関わる T1 銅のサイト付近のドナー軌道 ( $\text{Cu}(3d_{x^2-y^2})$  と  $\text{S}_{\text{Cys}}(3p)$  の  $d-\pi$  混成軌道)、および、Ru のアクセプター軌道 (3つのほぼ縮退する  $t_{2z}$  軌道) を示した。また、サイトエネルギー、 $|T_{\text{DA}}|$  値も示した。この3つの軌道では、エネルギー的に最も高い  $t_{2z}$  軌道 ( $4d_{x^2-y^2}$ ) が最も大きな  $|T_{\text{DA}}|$  値を示す。これらの結果はより計算負荷の大きな GMH 法をよく再現しており、FMO によって遷移金属を含む巨大タンパク質における電子移動解析を行う上で、極めて有力な計算手法を確立することに成功した。

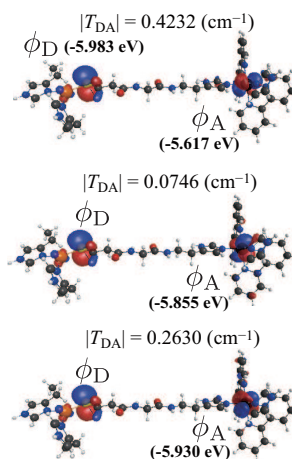


図5: 電子移動に関わる局在軌道と電子カップリングの値

### 【6】宇宙生命連携（堀、庄司、重田）

生命体の基本分子であるアミノ酸は、実験室で作成すると左巻き(L型)と右巻き(D型)が同量生成されるが、地上の生命のアミノ酸は基本的にL型しか使われていない。これはアミノ

酸のホモキラリティと呼ばれており、その発生機構として「宇宙空間での円偏光波による不斉分解」や「キラリ増幅過程による異性体過剰生成」が提案されている。

これまでに「いて座 B2 分子雲」で酸化プロピレン(*c*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O)というキラリ有機分子が星間空間で初めて観測された(*Science*, **352**, 1449 (2016).)。そこで本研究では、円偏光波による不斉分解のシナリオの探求するために、*c*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O の生成過程およびその円偏光吸収特性を量子化学計算により調べた。種々の *c*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O の生成経路を予測し、ポテンシャルエネルギーによる解析からその妥当性を検証した。計算により、エネルギー的に妥当な 2 つの生成経路が明らかとなった。その 1 つの生成経路のポテンシャルエネルギーダイアグラムを図 6-1 に示す。さら

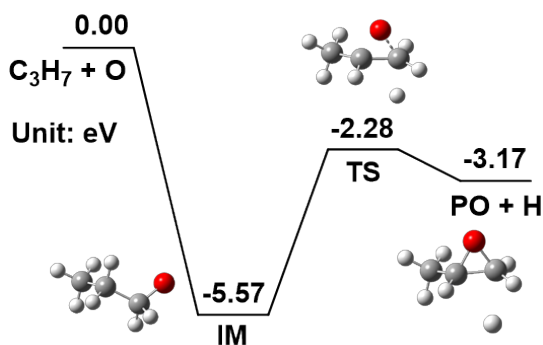


図 6-1: A computed potential energy profile for the formation for propylene oxide by CCSD(T)/6-311++G(d,p) level of theory after the optimization by B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory.

に、*c*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O とその生成過程における前駆体に対する円偏光吸収スペクトル解析から、星形成領域における強い輝線放射である Ly  $\alpha$  波長(121.6 nm)付近の円偏光に対して、特徴的な吸収特性を示した。したがって、右巻きまたは左巻きのどちらか一方の円偏光領域において、*c*-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O が異性体過剰を形成する可能性が示唆された。

次に、アミノ酸のキラリ増幅機構について注目した。アミノ酸のキラリ増幅機構として分晶の結晶成長が提案されている(*Chem. Rev.*, **120**, 4660 (2020).)。そこで本研究では、ラセミ結晶を形成するアラニン(Ala)と分晶を形成するアスパラギン酸(Asp)を取り上げ、各分子クラスターの安定構造とそのエネルギーを量子化学計算により求め、キラリ認識の違いについて考察した。Ala と Asp に対して、L-体のみとラセミ体からなる 4 量体クラスターの構造とエネルギーを比較すると、Asp 4 量体では L-体クラスターとラセミ体クラスターでエネルギーに有意差が現れた(図 6-

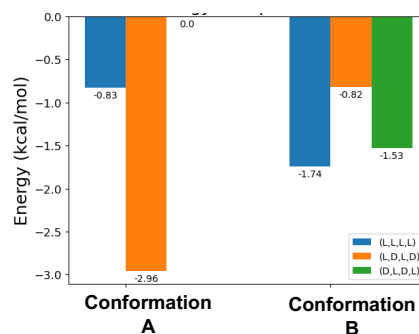


図 6-2: Asp 四量体の各クラスター構造の相対エネルギー

2)。各構造を比較すると、Ala と Asp では水素結合の形成様式に違いが見られた。したがって、水素結合の数や強さの差による安定性の違いが分晶とラセミ結晶形成のメカニズムに関与することが示唆された。

## 【7】マテリアルズインフォマティクスによる半導体組成解析 (原嶋、重田)

Metal-Oxide-Semiconductor Field-Effect Transistor(MOSFET)はスイッチング素子などに利用される、特に重要な半導体デバイスの 1 つである。MOSFET では半導体の上に酸化絶縁膜が乗せられ、そこにさらに金属電極が接続されている。この酸化絶縁膜および金属電極がゲートとして働き、ここにかかる電圧によってチャネルを流れる電流の ON と OFF が切り替わる (図 7-a)。MOSFET の性能は酸化絶縁膜に高い誘電率を持つ化合物を用いることで向

上する。HfO<sub>2</sub> および ZrO<sub>2</sub> は高誘電率酸化膜の候補として注目されているが、単斜晶 (monoclinic)、正方晶 (tetragonal)、立方晶 (cubic) など、温度に応じていくつかの結晶構造をとり (図 7-b)、構造によって誘電率が異なるため、その構造の制御が重要な課題となっている。本研究では HfO<sub>2</sub> に不純物 Si を添加した系および ZrO<sub>2</sub> に不純物 Y を添加した系のエネルギーを第一原理計算から求め、構造安定性に対する不純物の効果を調べた。不純物は様々な配置を取るため、超格子中に取りうる各々の不純物配置のエネルギーを計算し、もっとも安定な不純物配置を抽出した。正方晶と単斜晶構造でエネルギーを比較した結果、HfO<sub>2</sub> 中の Si と ZrO<sub>2</sub> 中の Y で共に単斜晶構造が安定であることを示した。一方で、不純物濃度を上げると正方晶構造が安定に近づく傾向があることがわかった (図 7-c)。正方晶構造は単斜晶構造より誘電率が高いと予想されているので、これらの不純物が酸化絶縁膜の性能向上に有効である可能性を示唆している。

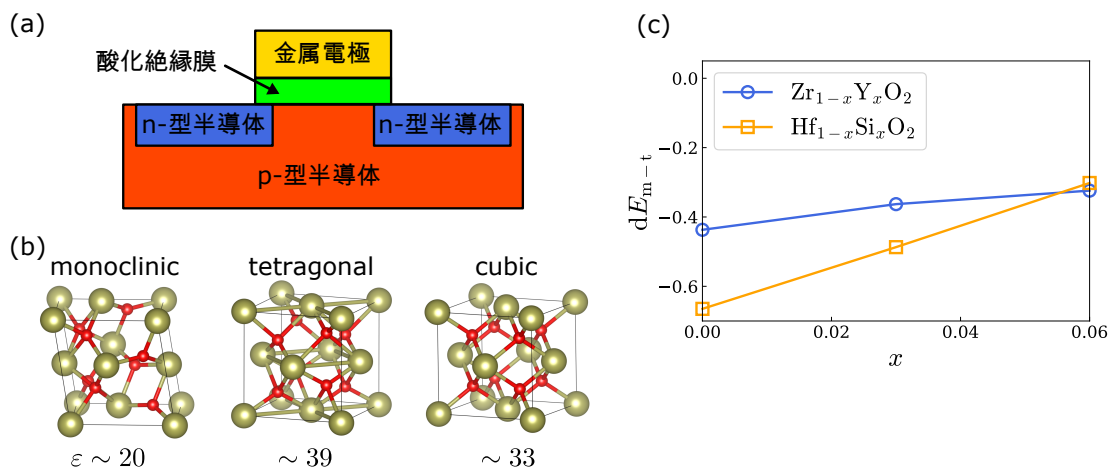


図 7: (a) MOSFET の模式図。(b) HfO<sub>2</sub> の結晶構造の種類とそれぞれの誘電率。(c) 単斜晶と正方晶のエネルギー差の計算結果。横軸は添加した不純物濃度。ZrO<sub>2</sub> には Y を、HfO<sub>2</sub> には Si を添加している。

## 【8】異常検知に基づくレアイベントサンプリング法の開発 (原田、重田)

生体機能を解明するうえで、構造変化の抽出は不可欠である。例えば、フォールディングやアロステリック転移は機能に関係する構造変化であり、マイクロ秒以上の長時間スケールで稀に観測される「レアイベント」である。分子動力学計算 (MD) はフェムト秒スケールの時間分解能で構造変化を追跡できるが機能発現の時間スケールに到達困難であり、レアイベントを抽出できない。以上より、機能と密接に関係しているレアイベントを抽出する構造変化予測法の開発が望まれている。本研究では、独自開発によるレアイベントサンプリング法の代表例である nt-PaCS-MD を拡張し、出発構造の周囲に存在する準安定構造に向かい構造変化する遷移経路の自動予測に挑戦し、タンパク質の機能解析を進めた。

nt-PaCS-MD は遷移確率が高い初期構造を選択し、短時間 MD を繰り返すことで、遷移先の構造が未知の場合でも遷移経路を予測することができる。しかし、遷移確率が高い重要な

初期構造をどうやって特定するかが問題となる。そこで、より汎用的な選択指標を提案した。選択指標の定義にあたり、「構造変化のし易さ」と「構造の異常さ」を機械学習（異常検知）により対応付け、異常度が高い構造を特定する。その後、nt-PaCS-MD の構造探索サイクルとして「異常度が高い構造 = 遷移確率が高い構造」から短時間 MD を再開する。以上より、nt-PaCS-MD を拡張させ、異常度が高い構造から短時間 MD を繰り返すことで構造遷移を誘起し、構造変化を自動的に予測する anomaly detection PaCS-MD (ad-PaCS-MD)を開発した。異常検知は正常データを事前に学習させておき、入力データの中に異常データが含まれているかを検知するアルゴリズムである。本研究では、入力データとして 構造の距離マップを採用した。距離マップはタンパク質の残基間距離を成分とする行列（画像データ）であり、ターゲットに依存せず一意的に定義できるため、入力データとして最適である。準備計算として、対象とする出発構造から通常の MD を実行し構造生成後、距離マップを作成し、正常な画像データとして学習させ、異常検知システムを構築する。異常検知システムは、出発構造の近傍構造が示す距離マップと比較し異常度が高い（周囲の準安定構造に向かい遷移し易い）距離マップを示す異常構造を特定できる。ad-PaCS-MD の各サイクルで異常度の高い構造を特定・選択し、短時間 MD を再開するサイクルを繰り返すことで、周囲に存在する準安定構造へ自動的に構造遷移させる。

ad-PaCS-MD の性能評価として準安定構造と遷移経路が既に明らかになっているタンパク質に適用し、準安定構造間の構造遷移を予測できるか確認することで有用性を検証した。最初に、タンパク質の大規模ドメイン運動を予測可能か検証した。具体的には、先行研究で既に適用経験のあるタンパク質（加水分解酵素 T4 リゾチーム・マルトース結合型タンパク質）をターゲットに採用し、Open-Closed 構造遷移を予測可能か検証した。両ターゲット構造に関して遷移先の構造を参照することなく Open-Closed 構造変化を予測することができ、マルコフ状態モデルと合わせた自由エネルギー計算により遷移経路が妥当であることを確かめた。また、計算コストにしてナノ秒オーダーで大規模構造変化を捉えることに成功した。(図 8)

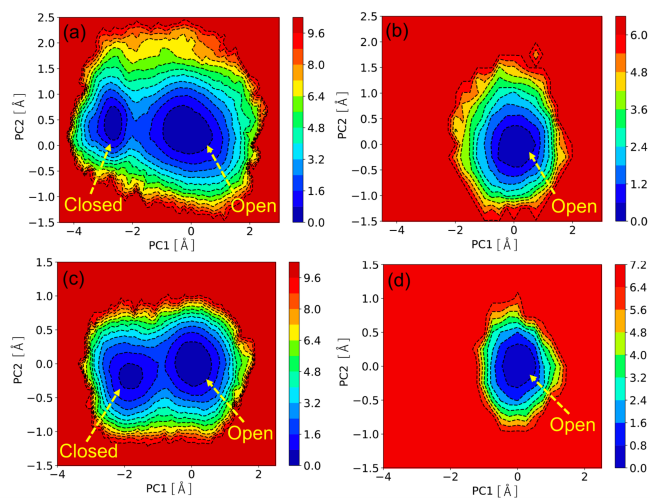


図 8: ad-PaCS-MD に基づき計算した自由エネルギー地形  
(a,c) ad-PaCS-MD (b,d)通常の MD



<論文>

(1) 査読付き論文

1. S. Fujimura, K. Mio, M. Kuramochi, H. Sekiguchi, K. Ikezaki, M. Mio, Y. Shigeta, T. Kubo, Y.C. Sasaki, "Agonist and antagonist diverted twisting motions of single TRPV1 channel", *Journal of Physical Chemistry B* (**Front Cover**) **124**(51), 11617-11624 (2020). DOI:[10.1021/acs.jpcc.0c08250](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c08250)
2. Y. Hori, T. Suetake, Y. Shigeta, T. Iida, M. Mizuno, "Molecular Motions of Imidazole in Poly(vinylphosphonic acid)-imidazole Composites Investigated by Molecular Dynamics Simulations", *Chemistry Letters* **50**, 17-20 (2021). DOI:[10.1246/cl.200635](https://doi.org/10.1246/cl.200635)
3. R. Morita, Y. Shigeta, R. Harada, "Random Rearrangements of Water Molecules in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics Enhance Structural Explorations of Proteins", *Bulletin of Chemical Society of Japan* **94**, 97-105 (2021). DOI:[10.1246/bcsj.20200174](https://doi.org/10.1246/bcsj.20200174)
4. K. Mishima, M. Shoji, Y. Umena, M. Boero, Y. Shigeta, "Roles of the Side-Chain Interactions of C-Phycocyanin Chromophores in the Excited States", *Bulletin of Chemical Society of Japan*, **93**(12), 1509-1519 (2020). DOI:[10.1246/bcsj.20200187](https://doi.org/10.1246/bcsj.20200187)
5. M. Shoji, T. Murakawa, M. Boero, Y. Shigeta, H. Hayashi, K. Tanizawa, T. Okajima, "Unique Protonation State of the Active Site Aspartate and Topaquinone in Copper Amine Oxidase", *RSC Advances*, **10**, 38631-38639 (2020) DOI:[10.1039/D0RA06365G](https://doi.org/10.1039/D0RA06365G)
6. R. Harada, K. Yamaguchi, Y. Shigeta, "Enhanced Conformational Sampling Method Based on Anomaly Detection Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics: ad-PaCS-MD", *Journal of Chemical Theory and Computation* **16**(10), 6716-6725 (2020). DOI: [10.1021/acs.jctc.0c00697](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00697)
7. R. Morita, K. Nakano, Y. Shigeta, R. Harada, "The Molecular Mechanism on the Actin-Binding Domain of the Alpha-Actinin Ain1 Studied by Molecular Dynamics Simulations and Mutagenesis Experiments", *Journal of Physical Chemistry B* **124**(39), 8495-8503 (2020). DOI:[10.1021/acs.jpcc.0c04623](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04623)
8. S. Boonyasuppayakorn, T. Saelee, P. Visitchanakun, A. Leelahavanichkul, K. Hengphasatporn, Y. Shigeta, T. N. T. Huynh, J. J. H. Chu, T. Rungrotmongkol, W. Chavasiri, "Dibromopinocembrin and dibromopinostrobin are potential anti-dengue leads with mild animal toxicity", *Molecules* **25**(18), 4154 (2020). DOI:[10.3390/molecules25184154](https://doi.org/10.3390/molecules25184154)
9. H. Kitoh-Nishioka, Y. Shigeta, K. Ando, "Tunneling Matrix Element and Tunneling Pathways of Protein Electron Transfer Calculated with a Fragment Molecular Orbital Method", *Journal of Chemical Physics* (**invited article**), **153**, 104104 (2020). DOI:[10.1063/5.0018423](https://doi.org/10.1063/5.0018423)
10. Y. Haketa, M. Miyasue, Y. Kobayashi, R. Sato, Y. Shigeta, N. Yasuda, N. Tamai, H. Maeda, "Self-Associating Curved  $\pi$ -Electronic Systems with Electron-Donating and Hydrogen-Bonding Properties", *Journal of the American Chemical Society*, **142** (38), 16420-16428 (2020). DOI:[10.1021/jacs.0c07751](https://doi.org/10.1021/jacs.0c07751)
11. T. Yasuda, Y. Shigeta, R. Harada, "Efficient Conformational Sampling of Collective Motions of Proteins with Principal Component Analysis Based Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics", *Journal of Chemical Information and Modeling*, **60**(8), 4021-4029 (2020). DOI:[10.1021/acs.jcim.0c00580](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00580)
12. M. Shoji, K. Abe, M. Boero, Y. Shigeta, Y. Nishiya, "Reaction Mechanism of N-cyclopropylglycine Oxidation by Monomeric Sarcosine Oxidase", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **22**, 16552-16561 (2020). DOI:[10.1039/D0CP01679A](https://doi.org/10.1039/D0CP01679A)
13. Y. Mitsuta, Y. Shigeta, "Analytical Method Using a Scaled Hypersphere Search for High-Dimensional Metadynamics Simulations", *Journal of Chemical Theory and Computation* **16**(6), 3869-3878 (2020). DOI:[10.1021/acs.jctc.0c00010](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00010)
14. Y. Ito, M. Kayanuma, Y. Shigeta, J. Fujita, Y. Tanabe, "Understanding of detection mechanisms of hydrogen molecule on three-dimensional bicontinuous nanoporous reduced graphene oxide", *Materials* **13**(10), E2259(12 pages) (2020). DOI:[10.3390/ma13102259](https://doi.org/10.3390/ma13102259).

15. T. Yasuda, Y. Shigeta, R. Harada, "The Dynamics of S-adenosyl-methionine and S-adenosyl-homo-cysteine in Mouse Dnmt1 is Driven from their Structural Flexibilities", *Chemistry Letters* **49** (7), 785-788 (2020). DOI:10.1246/cl.200223
16. H. Aida, Y. Shigeta, R. Harada, "Regenerations of Initial Velocities in Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) Enhance the Conformational Transitions of Proteins", *Chemistry Letters* **49** (7), 798-801 (2020). DOI:10.1246/cl.200196
17. T. Murakawa, K. Kurihara, M. Shoji, C. Shibazaki, T. Sunami, T. Tamada, N. Yano, T. Yamada, K. Kusaka, M. Suzuki, Y. Shigeta, R. Kuroki, H. Hayashi, T. Yano, K. Tanizawa, M. Adachi, and T. Okajima, "Neutron crystallography of copper amine oxidase reveals a keto form cofactor and proton sharing", *Proceedings of National Academy of Science U.S.A.* **117**, 10818-10824 (2020). DOI:10.1073/pnas.1922538117
18. 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*, **59**(18), 1769-1779 (2020). DOI:10.1021/acs.biochem.0c00160
19. K. Hengphasatporn, K. Plaimas, A. Suratane, P. Wongsriphisan, J.-M. Yang, Y. Shigeta, W. Chavasiri, S. Boonyasuppayakorn, T. Rungrotmongkol, "Target Identification using Homopharma and Network-based Method for Predicting Compounds against Dengue Virus-Infected Cell", *Molecules* **25**, 1883 (18pages) (2020). DOI:10.3390/molecules25081883
20. 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 (front cover)* **2**, 1561-1568 (2020). DOI:10.1021/acsapm.9b01222
21. V. Sladek, R. Harada, Y. Shigeta, "Protein Dynamics and Folding Degree", *Journal of Chemical Information and Modeling* **60**(3), 1559-1567 (2020). DOI:10.1021/acs.jcim.9b00942
22. T. Takahashi, R. Harada, Y. Shigeta, "Distribution of Counter Ions in Negatively-charged Lipid/Water/Air Interface: Molecular Dynamics Study", *Chemistry Letters* **49** (4), 361-363(2020). DOI:10.1246/cl.200043
23. K. Hengphasatporn, T. Matsui, Y. Shigeta, "Estimation of Acid Dissociation Constants ( $pK_a$ ) of N-containing Heterocycles in DMSO and Transferability of Gibbs Free Energy in Different Solvent Conditions", *Chemistry Letters* **49** (3), 307-310 (2020). DOI:10.1246/cl.190946
24. 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). DOI:10.1039/c9cp05879f
25. H. Kitoh-Nishioka, Y. Shigeta, S. Ito, A. Kimura, "Excitonic Couplings in Heliobacterial Type I Homodimeric Reaction Center", *J. Physical Chemistry B*, **124**, 389-403 (2020). DOI:10.1021/acs.jpcc.9b11290
26. K. Hengphasatporn, A. Garon, P. Wolschann, T. Langer, Y. Shigeta, T. Nguyen Thanh Huynh, W. Chavasiri, T. Saelee, S. Boonyasuppayakorn, T. Rungrotmongkol, "Multiple Virtual Screening Strategies for the Discovery of Novel Compounds Active Against Dengue Virus: A Hit Identification Study", *Scientia Pharmaceutica* **88**(1), 2 (19 pages) (2020). DOI:10.3390/scipharm88010002
27. 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", *Journal of Biochemistry*, **167**, 357-364 (2020). DOI: 10.1093/jb/mvz100
28. T. Nakanishi, Y. Hori, S. Wu, H. Sato, A. Okazawa, N. Kojima, Y. Horie, H. Okajima, A. Sakamoto, Y. Shiota, K. Yoshizawa, O. Sato, "Three-Step Spin State Transition and Hysteretic Proton Transfer in the Crystal of an Iron(II) Hydrazone Complex",

*Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 14781–14787 (2020). DOI: 10.1002/anie.202006763

(2) 査読無し論文

なし

<学位論文>

(1) 卒業研究発表

A) 物理学類

1. 工藤玄己 「DNA メチル基転移酵素阻害剤のアイソフォーム選択性の解明」
2. 丸澤賢司 「MPS 法と赤血球ばねモデルを用いた二次元赤血球膜運動シミュレーション」
3. 渡辺七都稀 「L-アミノ酸キラル増幅機構の理論的探究」

B) 生物学類

1. 芦田星 「ヒストンシャペロン yNap1 の核外輸送機構への計算科学的アプローチ」
2. 今村彩子 「シナプス足場タンパク質 PSD-95 の局在を調節するメカニズムの計算科学的研究」
3. 保田拓範 「分子動力学計算で解明する維持メチル化酵素 DNMT1 の活性化メカニズム」

(2) 修士修了研究発表

A) 物理学専攻

1. 柳 昂輝 「環状ジペプチドの溶媒と自由エネルギー計算から見る膜透過性評価」
2. 青柳 司 「分子動力学法を用いた C 末端結合タンパク質 (CtBP2) の分子機構解析」

<講演>

(1) 国際会議発表

A) 招待講演

1. M.Shoji, "Recent Progress in the Reaction Mechanism of Water-Splitting in Photosystem II", 70th *Conference of Japan Society of Coordination Chemistry*, Online 開催, 2020/9/28.

B) 一般講演

なし

(2) 国内学会・研究会発表

A) 招待講演

1. 重田育照, "Covid-19 関連タンパク質に対する統合的インシリコリポジョニング", HPCI オープンセミナー「スーパーコンピュータと COVID-19」, Jan. 19<sup>th</sup> 2021, Online 開催.
2. 重田育照, "Covid-19 関連タンパク質に対する統合的インシリコリポジョニング", 第 9 回 JCAHPC セミナー (第 4 回 OFP 利用活用報告会) 「人類と地球を守るスーパーコンピューティング」, Oct. 15<sup>th</sup> 2020, Online 開催.
3. 重田育照, 日本生化学会大会、シンポジウム「学際研究で切り拓く脂質とアミノ酸のメタボダイナミズム」、Sep. 15<sup>th</sup> 2020、Online 開催.

4. 庄司光男、今日から使えるガウシアン(Gaussian), CSJ 化学フェスタ, 2020/10/22.
5. 庄司光男、”QM/MM で見えてきた酵素反応の特徴”、高速分子動画領域会議、兵庫県、淡路市、淡路夢舞台国際会議場, 2020/10/20.
6. 庄司光男、”サルコシンオキシダーゼにおけるシクロプロピルグリシンの反応機構についての理論的解明”、第93回日本生化学学会年会, 2020/9/14, Online 開催.
7. 庄司光男、構造探索手法(GLAS)による酵素反応機構の解明、シンポジウム化学反応経路探索のニューフロンティア 2020, 2020/9/13, Online 開催.

## B) その他の発表

1. 保田拓範, 重田育照, 原田隆平, “The Analyses of Dynamic Properties of Dnmt1 and Cofactors Based on All-atom Molecular Dynamics Simulations”, 第20回日本蛋白質科学会 年会 (ポスター発表)
2. 會田勇斗, 重田育照, 原田隆平, “Development of de novo Method for Searching Protein-Ligands Binding Pathway: Ligand-Docking Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (1d-PaCS-MD)”, 第20回日本蛋白質科学会 年会 (ポスター発表)
3. Takunori Yasuda, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “Theoretical Analyses on Dynamic Properties of DNA methyltransferase 1 and its Cofactors Based on All-atom Molecular Dynamics Simulations”, 第58回日本生物物理学会 年会 (ポスター発表)
4. Hayato Aida, Yasuteru Shigeta, Ryuhei Harada, “A Development of Ligand Docking Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (1d-PaCS MD) and its Applications”, 第58回日本生物物理学会 年会 (ポスター発表)
5. 原田隆平, 山口孝太, 重田育照, “PaCS-MD と異常検知を援用したレアイベントサンプリング法の開発”, 第34回分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)
6. 森田陸離, 重田育照, 原田隆平, “モーフィングを利用してタンパク質の構造遷移を効率よく評価する”, 第34回分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)
7. 會田勇斗, 重田育照, 原田隆平, “1d-PaCS-MD : PaCS-MD に基づくタンパク質-リガンド結合経路探索”, 第34回分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)
8. 保田拓範, 森田陸離, 重田育照, 原田隆平, “マルチウォーカーの再配置に基づく効率的なタンパク質構造サンプリング法の開発”, 第34回分子シミュレーション討論会 (ポスター発表)
9. 堀優太, 石川航平, 庄司光男, 重田育照, “酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの活性中心についての理論的研究”, 量子生命科学 第二回大会 (ポスター発表)
10. 堀優太, 末武鋭也, 井田朋智, 水野元博, 重田育照, “分子動力学計算によるプロトン伝導性 PVPA-xIm 複合体の局所構造と分子ダイナミクス”, 日本化学会 第101 春季年会 (口頭発表)

11. 堀優太, 末武鋭也, 井田朋智, 水野元博, 重田育照, “プロトン伝導性PVPA-*x*Im 複合体の分子ダイナミクス”, 日本コンピュータ化学会 2020 年秋季年会 (口頭発表)

#### <著書>

1. H. Kitoh-Nishioka, R. Sato, Y. Shigeta, K. Ando, “Liner Combination of Molecular Orbitals of Fragments (FMO-LCMO) Method: Its Application to Charge Transfer Studies”, pp. 391-405, in *Recent advances of the fragment molecular orbital method Subtitle: Enhanced performance and applicability*, Ed. Y. Mochizuki, S. Tanaka, and K. Fukuzawa, Springer Japan (2021).
2. T. Tokiwa, S. Nakano, H. Tokiwa, Y. Shigeta, “AnalysisFMO toolkit: PyMOL plugin module to 3D-visualize interaction energies in protein (3D-VIEP) generated by fragment molecular orbital calculation”, pp. 357-370, in *Recent advances of the fragment molecular orbital method Subtitle: Enhanced performance and applicability*, Ed. Y. Mochizuki, S. Tanaka, and K. Fukuzawa, Springer Japan (2021).
3. H. Kitoh-Nishioka, H. Umeda, Y. Shigeta, “Open-Architecture Program of Fragment Molecular Orbital Method for Massive Parallel Computing (OpenFMO) with GPU Acceleration”, pp. 77-90, in *Recent advances of the fragment molecular orbital method Subtitle: Enhanced performance and applicability*, Ed. Y. Mochizuki, S. Tanaka, and K. Fukuzawa, Springer Japan (2021).
4. Y. Hori, T. Abe, “Theoretical Approach to Homogeneous Catalyst of Methane Hydroxylation: Collaboration with Computation and Experiment”, In *Direct Hydroxylation of Methane: Interplay Between Theory and Experiment*, Ed. K. Yoshizawa, Springer, (2020).
5. 堀 優太、塩田 淑仁、吉澤 一成、「(15 章) 計算化学が先導する酵素触媒反応の設計」CSJ カレントレビュー (37)、高機能性金属錯体が拓く触媒科学—革新的分子変換反応の創出をめざして、日本化学会編、化学同人 (2020 年 4 月刊行)
6. 庄司光男、量子化学計算ビギナーズガイド、環境技術, 49(6), 45-49, 2020/10/20.
7. 庄司光男、フリーソフトで始める分子モデリング、Amazon Kindle direct publishing, 2020/4/28.

#### <集中講義>

1. 重田育照、「生物物理学」、4<sup>th</sup> Sep. 2020、秋田大学大学院工学研究科.
2. 重田育照、「物質基礎科学特殊講義 IV、IX」、21<sup>st</sup> -26<sup>th</sup> Jan. 2021、東京大学大学院総合文化研究科.

#### <外部資金>

##### (1) 研究代表

1. 新学術領域研究「ハイドロジェノミクス」公募研究、重田育照、「生体ハイドロジェノ

- ミクスの理論解析」 (H31-R02)
2. 新学術領域研究「生命金属科学」公募研究、重田育照、「生命金属動体解明のための量子生体エネルギー論」 (R02-R03)
  3. 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-物質変換系の創製」公募研究、庄司光男、「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」 (R02-R03)
  4. さきがけ (科学技術振興機構; JST) 庄司光男、「生体内量子多体系における特異的化学反应の機構解明」 (H31-R03)
  5. さきがけ (科学技術振興機構; JST)、鬼頭-西岡宏任、「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」 (H29-R02)
  6. 若手研究、堀 優太、「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」 (H31-R03)
  7. 基盤共同研究課題/物質・デバイス領域共同研究拠点、堀 優太 (代表)、「プロトン移動共役型スピン転移反応の理論的解析」 (R02)
  8. 公益財団法人マツダ財団、第 36 回マツダ研究助成、堀 優太 (代表)、「無水プロトン伝導材料設計に向けた計算化学による機能解析」 (R02-R03)

## (2) 分担研究

1. 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、重田育照 (研究分担者) 「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) 、 (H31-R02)
2. CREST 「自在配列」、重田育照 (研究分担者) 「3D ドメインスワッピングを利用したタンパク質の自在配列と機能化」 廣田俊 (研究代表者) 、 (R02-R07)
3. 光・量子飛躍フラッグシッププログラム (Q-LEAP) 、重田育照 (研究分担者) 「量子生命技術の創製と医学・生命科学の革新」、 (研究代表者) 馬場嘉信、 (R02-R12)
4. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「高速分子動画」、庄司光男 (研究分担者)、「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) (R01-R05)
5. 東京エレクトロデバイスとの共同研究、重田育照 (研究分担者) 、櫻井鉄也 (研究代表者) (R02-R04 (予定) )

## (3) 知的財産権

なし

## <受賞>

1. 2020 年 12 月 23 日、優秀発表者賞 受賞 (口頭発表) 「銅含有アミン酸化酵素のプロトン化状態についての QM/MM 解析」、○庄司光男、村川武志、重田育照、林秀行、岡島俊英、量子生命科学会 第二回大会

2. 2020年12月23日、優秀発表者賞 受賞（ポスター発表）「酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの活性中心についての理論的研究」、○堀優太、石川航平、庄司光男、重田育照、量子生命科学会 第二回大会
3. 2020年10月26日、令和二年度 筑波大学若手教員奨励賞、原田隆平
4. 2021年 3月25日、令和二年度 筑波大学学長表彰、保田拓範
5. 2021年 3月25日、令和二年度 筑波大学茗溪会賞、今村彩子
6. 2021年 3月25日、令和二年度 筑波大学物理学類 学類長賞、渡辺七都稀
7. 2021年 3月25日、令和二年度 筑波大学理工学群 理工学群長賞渡、丸澤賢司