

領域略称名：水和とATP

領域番号：4001

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「水を主役としたATPエネルギー変換」

(領域設定期間)

平成20年度～平成24年度

平成25年 6月

領域代表者

東北大学・大学院工学研究科・教授・鈴木 誠

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究領域の設定目的の達成度	7
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	10
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	11
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	12
7. 総括班評価者による評価	13
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	23

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 目的

水と生体分子の相互作用エネルギーの変化が反応系の全自由エネルギー変化に対する寄与を解析の中心において、すなわち、水を「主役」として ATP のエネルギー論と ATP 駆動タンパク質によるエネルギー変換メカニズムを追求する。

### 目標

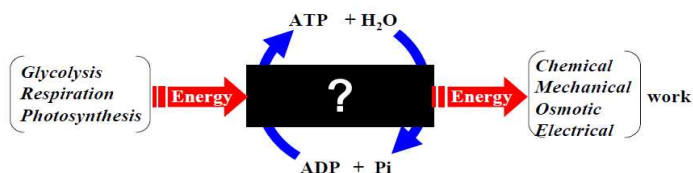
1) ATP 加水分解に関わる低分子反応物、生成物の水和状態を実験的に明らかにするとともに、各物質の水和自由エネルギーを正確に求める方法を開発・適用し、ATP 加水分解の自由エネルギー変化の実体、とくに溶媒和自由エネルギーの寄与を明らかにする。

2) ATP 駆動タンパク質とヌクレオチドの相互作用機構について、タンパク質とヌクレオチドの結合における熱力学量の変化を実験的に求めるとともに、結合自由エネルギーの計算と大規模系での高精度計算法の開発を行い、また自由エネルギーにおけるエントロピー項の寄与を定量的に明らかにする。これによりヌクレオチド結合時の自由エネルギー変化の構成をタンパク内部構造変化と溶媒側の寄与に分けてもとめる。

3) ATP 駆動タンパク質とヌクレオチドの結合熱と水和状態の変化を実験的に明らかにする。また、1 分子実験によって、反応中間状態の滞在時間やゆらぎの特性を調べ、変異導入による構造ひずみ、外的負荷、あるいは温度、ADP やリン酸等の濃度変化を与えたときの影響を解析する。これらの結果を総合してヌクレオチド・タンパク質相互作用のエネルギー変化とタンパク質分子の柔軟性変化の相関を理論的に評価可能なパラメータで表し、エネルギー変換過程をシミュレートする。

### 概要

アデノシン三リン酸 (ATP) は、加水分解反応  $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{無機リン酸 (Pi)}$  の自由エネルギー変化の大きい、いわゆる高エネルギーリン酸化合物であり、生物のエネルギー変換全般（エネルギー代謝）において中心を占め、「エネルギー通貨」の役割を果たしている。



ATP が生体活動の「エネルギー通貨」である以上、生物のエネルギー変換の分子メカニズムの理解には「ATP 加水分解反応における自由エネルギー変化の実体」(ATP のエネルギー論)の理解が不可欠である。しかし、最近に至るまで、この生体エネルギー論の最も基本的な課題に関して、実験と理論による厳密な検証を受けた分子論は存在しない。すなわち、ATP 駆動タンパク質の機能解析は、ATP 加水分解を現象論的に（ブラックボックスとして）とらえたまま進められてきた。国内外の ATP 駆動タンパク質の専門研究者の間でさえ、ATP のエネルギー論が“自明”であるかのように議論されてきた。このため、生物エネルギー変換の分子素過程におけるエネルギー移動のメカニズムは未解決のままである。本領域研究は、水と生体分子の相互作用エネルギーの変化が反応系の全自由エネルギー変化に対する寄与を解析の中心において、すなわち、水を「主役」として ATP のエネルギー論と ATP 駆動タンパク質によるエネルギー変換メカニズムを追求することを目的として平成 20 年 11 月にスタートした。

このテーマは分野内の「縦割り」で解ける問題ではなく、分野間の「融合」によって挑戦可能な課題である。本提案では、溶液化学・統計物理学・生物化学・生物物理学の研究者を糾合し、溶液理論・水和測定・熱測定・一分子測定による研究を進め、上記のような観点からの基本概念の見直しと作業仮説の再検討を行い、ATP をはじめとする高エネルギーリン酸化合物の熱力学的特性および ATP 駆動タンパク質によるエネルギー変換の真の分子論的理解に迫るものである。具体的には、A01, A02, A03 の 3 班に分け、次の項目を実施する。

A01 班: ATP 加水分解に関わる水和の構造と自由エネルギー (班長: 松林)

計画研究 2 名、公募研究 (前期 10 名、後期 6 名)

A02 班: ATP 駆動タンパク質とヌクレオチドの相互作用機構 (班長: 木下)

計画研究 4 名、公募研究 (前期 5 名、後期 4 名)

A03 班: ATP 駆動タンパク質の機能発現機構 (班長: 鈴木)

計画研究 3 名、公募研究 (前期 9 名、後期 11 名)

これまでの理解：

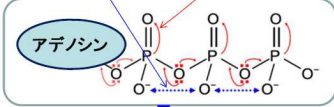
1929年にATPがFiske, Subbarao, Loemannらにより発見され、AV Hillらの熱測定から生体エネルギーの鍵物質と認識された。1941年にKalckerの拮抗共鳴説やT Hill, Moralesらによる電荷反発説でATP分子の不安定性が議論され、1960年代に量子計算による定量評価の試みが始まった。しかし計算は当時気相中に限定された。P. Georgeらは水和効果の理解の必要性を指摘したが、本領域研究申請時にいたるまでその計算精度は不十分でエネルギーの符号ですら実験値を説明するにいたっていない。(図1-1) 生体内、筋肉のアクチンにおけるATP加水分解はミオシン分子内で起こるが、その時の反応は吸熱過程(図1-2)であり、決してATP分解反応がエネルギーを放出するような反応ではないことを示している。

**なぜ、今、ATP研究なのか？**

**「高エネルギーリン酸」の概念：**

**分子内構造起源説** (電荷反発、拮抗共鳴・・・)

加水分解によって不安定な拮抗共鳴や電荷反発が軽減されるとする説



**分子内構造起源説 ⇒ 最新の量子計算でも実験値を説明できない！**

$\Delta G^\circ = -32.5 \text{ kJ/mol}$

★ 気相中反応と水中の反応の違い  
【水和自由エネルギーや水中の安定構造の正確な評価が困難】

計算精度が十分でないためにオーダーも符号ですら実験値と一致しない。

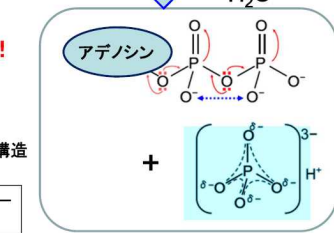


図1-1

**筋肉のアクチンとミオシン：  
ATP駆動のモータータンパク質**

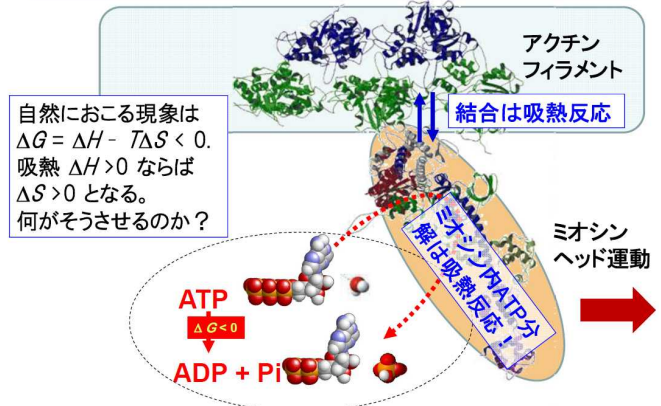
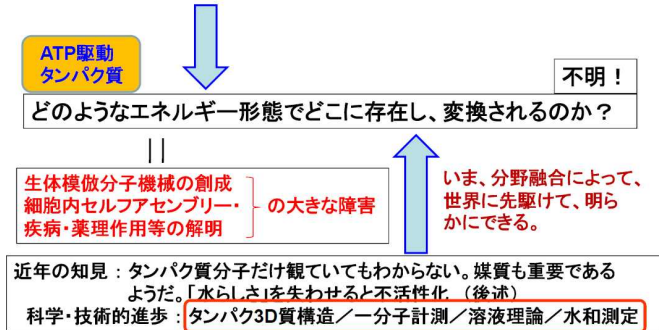


図1-2

つまり、水中での反応の理解が必須であり、統計力学に基づく溶液理論と最新の原子座標を含む構造情報をもとに、この生物物理学の対象である化学力学エネルギー変換過程の理解を進めることが重要である。(図1-3) そのために、本領域研究では、タンパク質-ATP-水分子集団の統合システムの現象としてこの問題をマルチスケール物理として捉えて異分野の研究者を糾合して解決に向け取り組んでいく。(図1-4)

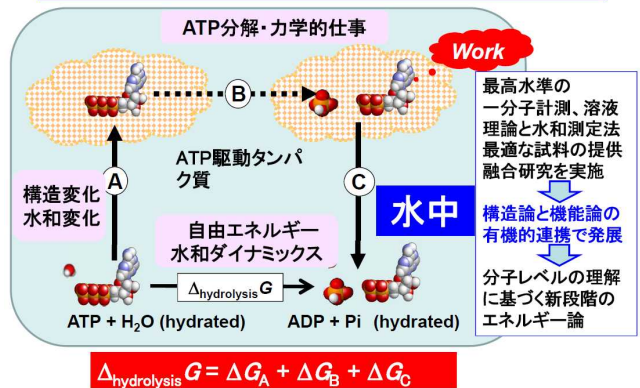
**ATPエネルギーの実体がわからない**



原子間・分子間相互作用を集積統合して、ATPエネルギー論をマルチスケール物理として、進化・発展できる状況にきた！

図1-3

**研究の視点：マルチスケール物理の対象  
タンパク質-ATP-水分子集団の統合システム  
マイクロ構造情報を取り込んだ新段階のエネルギー論の構築**



$\Delta_{\text{hydrolysis}} G = \Delta G_A + \Delta G_B + \Delta G_C$

図1-4

本領域研究は、下記3点を運営の柱として、3班の各班長がコアとなってそれぞれのユニークで強力な手法を展開させつつ分野横断的研究を推進し、班内だけでなく他の班との交流も進め縦横に連携をとりつつ実質的な共同研究を推進する。

1) 領域研究参画研究者の意識改革

溶液理論研究者の知見と生体エネルギー論の実験的研究の知見を統合して新学術を拓くため、計画のみならず公募研究メンバーも含めた領域研究の意義の理解と目標の共有と達成に向けた意識改革を行う必要がある。

2) 領域全体をバーチャラボとしての研究方針の策定、企画調整

3) 相補的公募研究の重視

このように、本領域は、単なる高精度、微視化といった量的前進を押し進めるものではなく、わが国が世界をリードしている2つの分野(統計力学に基づいた溶液理論と生物物理学)の融合により、新たな方法論を展開して、世界に先駆けて生命科学の基本的命題「ATP エネルギーの概念」の確立を目指すものである。この領域研究にできるだけ多数の若手研究者が参画できる道を開き、彼らに問題の重要性を認識してもらい、それぞれが骨太の課題に取り組んでいけるような畑を提供する。

## 2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域研究は、以下の3つの研究項目を9人の計画班員と公募班員（前期24名、後期21名）で実施してきた。

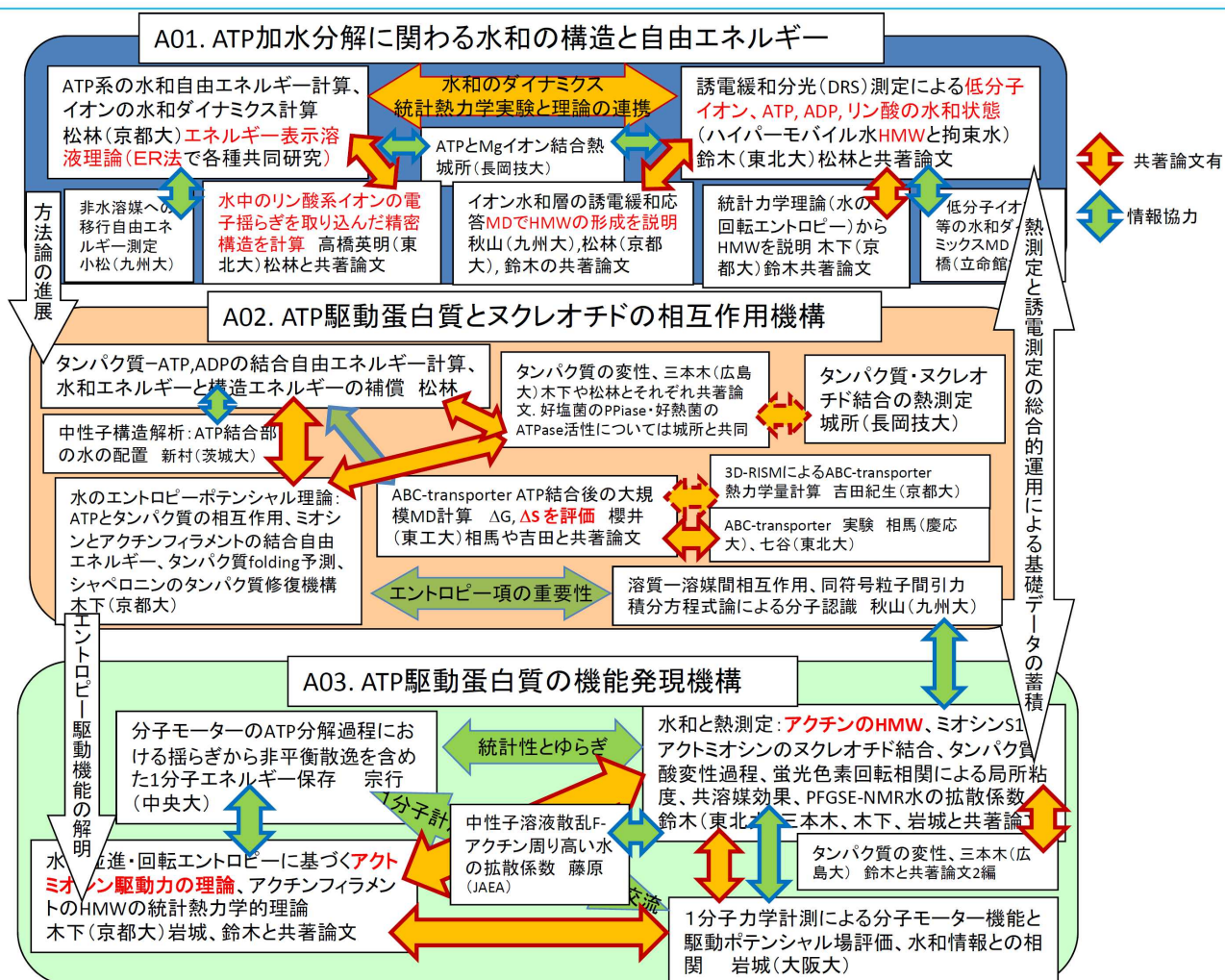
A01 班：ATP加水分解に関わる水和の構造と自由エネルギー

A02 班：ATP駆動タンパク質とヌクレオチドの相互作用機構

A03 班：ATP駆動タンパク質の機能発現機構

A01 班長・松林は A02 班計画班員、A02 班長・木下は A03 班計画班員、A03 班長・鈴木は A01 班計画班員を、それぞれ兼ねることで、異なった班の間の共同研究・意思疎通がスムーズに進むように配慮した。下図に示すように、班内のみならず、班の枠を超えての共同研究が盛んに行われたし、現在も進行中のものもある。

### 領域全体をバーチャルラボとして共同研究を推進～各研究者の緊密な連携



理論家と実験家が共同しているものを下にリストする。

- 松林 (A01)・城所 (A01)・小松 (A01)・櫻井 (A02)  
：「ATP エネルギー」の溶媒効果による制御
- 鈴木 (A03)・松林 (A01)・高橋卓 (A01)・木下 (A02)・秋山 (A02)：ハイパーモバイル水の起源
- 藤原 (A03)・吉田亨次 (A03)：F-アクチンのハイパーモバイル水
- 三本木 (A02)・木下 (A02)・松林 (A01)・鈴木 (A03)：ATP やヘムの結合に対する水和解析、安定性解析
- 櫻井 (A02)・加藤 (A02)・相馬 (A02)・七谷 (A03)：ABC トランスポーターの機能発現機構

岩城 (A03)・鈴木 (A03)・木下 (A02) : アクトミオシン運動への水和効果  
 宗行 (A03)・池口 (A02)・木下 (A02) : F1-ATPase の運動における水和のエネルギー論

理論家同士・実験家同士の共同研究による新規手法の開発や新規対象への適用は、多く行われている。代表的なものは、以下の通りである。

城所 (A01)・三本木 (A02) : 高塩濃度系の ATP 加水分解の熱測定  
 高橋英 (A01)・松林 (A01) : 高精度量子化学計算と溶液統計力学理論の結合による溶液系の自由エネルギー解析  
 池口 (A02)・木下 (A02) : 大規模分子シミュレーションに基づく水和エントロピー解析、F1 モーター回転のメカニズム  
 安永 (A03)・小松 (A01) : アクチンの G-F 変換  
 上田 (A03)・鈴木 (A03) : キメラタンパク質を用いたアクチン系の水和解析  
 若林 (A02)・上田 (A03) : 変異アクチンにおける調節タンパクの結合構造変化

本領域は、ATP と水、ATP 駆動タンパク質を共通の研究対象として、一体感をもって運用する virtual laboratory を標榜してきた。この体制は、順調に機能しており、若手研究者間の交流や特定のテーマを設定した勉強会を活発に開催している。これまで、多くの共著論文が出て、今後も見込まれている。

参考まで以下に、前期 (2008 - 2010) メンバー、後期 (2008 - 2010) メンバーと課題のリストを掲げる。公募研究期間は前期 2009 - 2010、後期 2011 - 2012 である。

前期メンバー

NO	班	研究代表者	機関・所属・職名	研究課題名
		代表者	鈴木 誠	ATPのエネルギー総括研究
1	A01	松林 伸幸	京都大学・化学研究所	ATP加水分解の自由エネルギー解析
2	A01	高橋 卓也	立命館大学・生命科学部	溶媒和ダイナミクスの計算手法開発とATP加水分解過程への応用
3	A01	新村 信雄	茨城大学	中性子解析によるATP結合タンパク質の水和構造とそのダイナミクス研究
4	A01	森本 展行	東京医科歯科大学・生材研	ATPおよびATPアナログの分光法による水和特性評価
5	A01	城所 俊一	長岡技術科学大学・工学部	多中心プロトン移動を含むATP加水分解とその自由エネルギープロファイルの理論研究
6	A01	山本 武志	京都大学・理学系	多中心プロトン移動を含むATP加水分解とその自由エネルギープロファイルの理論研究
7	A01	高橋 英明	大阪大学・基礎工学研究科	量子化学計算による水溶液、及びタンパク質中のATPのプロトン親和性に関する研究
8	A01	山中 美智男	九州大学・理学系	タンパク質分子表面におけるATP加水分解反応の体積過程
9	A01	神崎 亮	九州大学・理学系	水-非水混合溶液系におけるATPおよびその断片化学種の酸塩基反応
10	A01	小松 英幸	九州工業大学	ATP加水分解自由エネルギーの分割
11	A01	池羽田 晶文	農業食品産業技術総研	ATP加水分解過程におけるエントロピー変化を定量化する新規な近赤外スペクトル解析法
12	A01	諸根 信弘	国立精神・神経センター	エネルギー状態と顕微鏡構造に基づく相補的解析法の開発
13	A02	木下 正弘	京都大学・エネルギー研	ATP駆動蛋白質の機能発現における水の役割:統計力学理論解析
14	A02	三本木 至宏	広島大学・生物圏研	ATPの合成と分解に関わる蛋白質の機能解析
15	A02	櫻井 実	東京工業大学・教授	溶液論と計算科学的手法によるABCトランスポーターの構造変化と機能発現機構の解明
16	A02	秋山 良	九州大学・理学系	溶質分子が作り出す水の状態変化と水からの反作用
17	A02	加藤 博章	京都大学・薬学研	トランスポーターにおけるATP駆動力共役メカニズムの立体構造基盤
18	A02	Standley Daron	大阪大学	水の媒介するATPゲートキーパーのシミュレーション
19	A02	表 弘志	岡山大学・薬学系	小型スクリーンでトランスポーターのATP認識機構
20	A02	池口 清徳	横浜国立大学・国際総合	Pループ型ATP加水分解酵素の機能発現機構の解明
21	A02	高野 光則	早稲田大学・理工学術院	ATPによるミオシンとアクチンのアロステリック制御の分子機構
22	A03	鈴木 誠	東北大学・工学系研	ATP加水分解およびATP駆動タンパク質のエネルギー、水和状態相関解析
23	A03	岩城 光宏	大阪大学・医学系研	ATP駆動蛋白質の化学力学変換機構の1分子解析
24	A03	宗行 英朗	中央大学・理工学部	F1-ATPaseモーターの機能における揺らぎと水和
25	A03	羽鳥 晋由	山形大学・理工学研究科	エネルギー中間媒体としてのアクチン繊維の機能と周囲環境
26	A03	伊藤 光二	千葉大学	水和状態の揺動によるアクトミオシンキネティックの変化
27	A03	有賀 隆行	東京大学・工学系研	単一ATP加水分解酵素反応に着目した生体分子モーターの仕事の定量
28	A03	石浦 正寛	名古屋大学	時計タンパク質KaiCのATP加水分解機構
29	A03	横田 浩章	京都大学	DNA結合タンパク質のATPaseの蛍光1分子イメージング
30	A03	西山 雅祥	京都大学・理学系	ATP駆動型分子モーターの圧力変動と運動解析
31	A03	安永 卓生	九州工業大学	水和したミオシンの高分解能構造と周辺情報の可視化
32	A03	藤原 悟	日本原子力研	中性子散乱によるF-アクチン周辺水分子のダイナミクスの直接測定
33	A03	上田 太郎	産総研	アクチンフィラメントの協同的構造変化とハイパーモバイル水の機能解明
顧問		児玉 孝雄	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	

後期メンバー

NO	班	研究代表者	機関・所属・職名	研究課題名
		代表者	鈴木 誠	ATPのエネルギー総括研究
1	A01	松林 伸幸	京都大学・化学研究所	ATP加水分解の自由エネルギー解析
2	A01	高橋 卓也	立命館大学・生命科学部	溶媒和ダイナミクスの計算手法開発とATP加水分解過程への応用
3	A01	高橋 英明	東北大学・理学系	量子化学計算によるタンパク質中のATPの加水分解反応の自由エネルギー解析
4	A01	新村 信雄	茨城大学	中性子解析によるATP結合タンパク質の水和構造とそのダイナミクス
5	A01	城所 俊一	長岡技術科学大学・工学部	各種熱量測定によるATP加水分解エンタルピーの詳細解析
6	A01	小松 英幸	九州工業大学	有機溶媒相でのATP加水分解反応の速度論的及び熱力学的研究
7	A01	若林 健之	帝京大学・医療技術学部	アクチン重合および重合で活性化されるATP加水分解での水和と水分子の役割
8	A01	吉田 紀生	分子科学研究所	液体の統計力学と量子力学に基づくATP加水分解の自由エネルギー解析
9	A02	櫻井 実	東京工業大学	溶液論と計算科学的手法によるABCトランスポーターの構造変化と機能発現機構の解明
10	A02	木下 正弘	京都大学・エネルギー研	ATP駆動蛋白質の機能発現における水の役割:統計力学理論解析
11	A02	三本木 至宏	広島大学・生物圏研	ATPの合成と分解に関わる蛋白質の機能解析
12	A02	秋山 良	九州大学・理学系	溶質分子が作り出す水の状態変化と水からの反作用
13	A02	加藤 博章	京都大学・薬学研	トランスポーターにおけるATP駆動力共役メカニズムの立体構造基盤
14	A02	池口 清徳	横浜国立大学	Pループ型ATP加水分解酵素の機能発現機構の解明
15	A02	相馬 義郎	慶應義塾大学・医学部	ABCトランスポーターNBDエンジンにおけるATPエネルギー利用メカニズムの解明
16	A02	高野 光則	早稲田大学・理工学術院	ATPが制御するアクトミオシン強結合-弱結合転移の分子基盤
17	A03	鈴木 誠	東北大学・工学系研	ATP加水分解およびATP駆動タンパク質のエネルギー、水和状態相関解析
18	A03	岩城 光宏	大阪大学・医学系研	ATP駆動蛋白質の化学力学変換機構の1分子解析
19	A03	宗行 英朗	中央大学・理工学部	F1-ATPaseモーターの機能における揺らぎと水和
20	A03	七谷 圭	東北大学・工学系研	新規一分子FRET計測技術によるABCトランスポーターのATP加水分解機構の解析
21	A03	井上 裕一	東北大学・多元研	ATP駆動型分子モーターの局所的熱変調
22	A03	村田 武士	千葉大学・理学系	分子動力学/自由エネルギー計算によるV1-ATPaseの機能発現機構の解明
23	A03	八木 俊樹	東京大学・医学系研	水和状態の変化に伴う骨毛外膜ダイニンモーターの活性変調
24	A03	大川 (西脇) 紗子	名古屋大学・理学系	ATPを中間体とする概日時計蛋白質KaiCの新規自己酸化機構とその意義
25	A03	西山 雅祥	京都大学・理学系	好熱菌由来ATP駆動型分子モーターの運動測定
26	A03	横田 浩章	京都大学・講師	DNA結合タンパク質のATPaseの蛍光1分子イメージング
27	A03	古池 晶	大阪医科大学・医学部	ATP駆動の回転分子モーターを用いたATP加水分解の1分子熱力学
28	A03	吉田 亨次	福岡大学・理学部	中性子散乱によるアクチンフィラメント形成機構の解明
29	A03	藤原 悟	日本原子力研	中性子散乱によるF-アクチン周辺水分子の構造・ダイナミクス解析
30	A03	上田 太郎	産総研	アクチンフィラメントのB端方向への協同的構造変化とハイパーモバイル水の機能解明
顧問		児玉 孝雄	大阪大学免疫学フロンティア研究センター	

### 3. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

#### 本領域研究の期間内での実現目標

- 1) ATP加水分解に関わる低分子反応物、生成物の水和状態を実験的に明らかにするとともに、各物質の水和自由エネルギーを正確に求める方法を開発・適用し、ATP加水分解の自由エネルギー変化の実体、とくに溶媒和自由エネルギーの寄与を明らかにする。
- 2) ATP駆動タンパク質とヌクレオチドの相互作用機構について、タンパク質とヌクレオチドの結合における熱力学量の変化を実験的に求めるとともに、結合自由エネルギーの計算と大規模系での高精度計算法の開発を行い、また自由エネルギーにおけるエントロピー項の寄与を定量的に明らかにする。これによりヌクレオチド結合時の自由エネルギー変化の構成をタンパク内部構造変化と溶媒側の寄与に分けてもとめる。
- 3) ATP駆動タンパク質とヌクレオチドの結合熱と水和状態の変化を実験的に明らかにする。また、1分子実験によって、反応中間状態の滞在時間やゆらぎの特性を調べ、変異導入による構造ひずみ、外的負荷、あるいは温度、ADPやリン酸等の濃度変化を与えたときの影響を解析する。これらの結果を総合してヌクレオチド・タンパク質相互作用のエネルギー変化とタンパク質分子の柔軟性変化の相関を理論的に評価可能なパラメータで表し、エネルギー変換過程をシミュレートする。

目標1)の実現をめざすA01班では、松林（班長）が自ら構築したエネルギー表示（ER法）溶液理論によって、ATP加水分解における反応物質と生成物質の水和自由エネルギー計算の高信頼性評価(図1)を可能にした。また松林はA01班の高橋（英明）と協力して水中における分子構造の計算において、水分子との相互作用を取り込んだ電子密度ゆらぎを考慮した精度の高い評価法を確立した。電子密度を固定した場合に比べ、周囲の水分子の配置による電子密度ゆらぎ効果 $\delta\mu$ は水和自由エネルギー変化量を5~20%小さくすることを明らかにし、全水和自由エネルギー $\Delta\mu$ の構成として無視できない割合を占めている。このように、理論面での大きな課題が2つ解決され、水中でのATP加水分解自由エネルギーは、定量的に説明できるようになった。

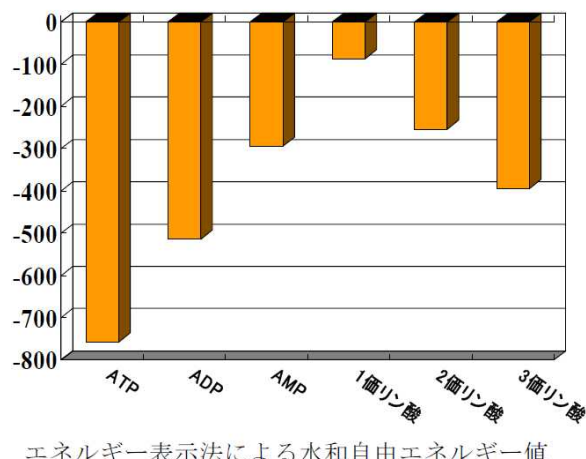


図1

エネルギー表示法による水和自由エネルギー値

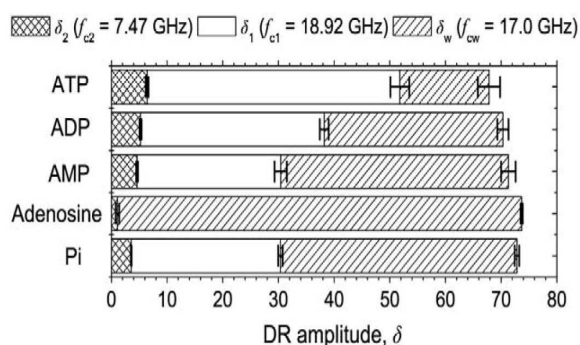


図2 ATP, ADP, AMP, adenosine, Piの水和状態

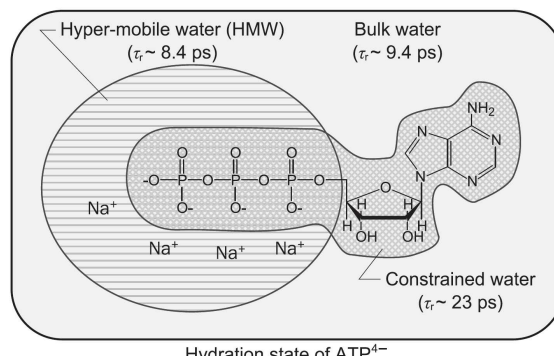
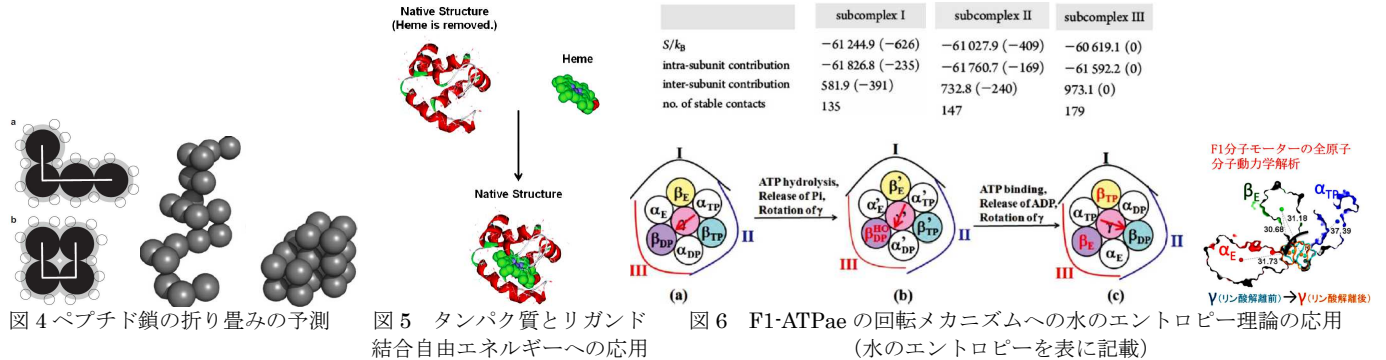


図3 ATPの水和構造(10°C)

実験面では、ATP等リン酸系分子の水和特性（鈴木）を明らかにした。（図2、3）その水和特性として検出されたハイパーモバイル水（HMW）に関して、理論面では荷電粒子周りの水の回転エントロピー密度が粒子の大きさと荷電状態によりバルクより高い領域が発生（木下）すること、またイオン周りの大規模MDにより、松林は観測されるダイナミクス量を局所応答量の時空間積分で表現する水和殻表式を導出し、秋山・松林・鈴木は共同で水分子分極間交差相関項によって、バルク水より速い緩和が発生することを明らかにした。高橋卓也は数十ナノ秒のMD計算により、リン酸イオン周りに確かにHMWが発生することを確認した。HMWの熱力学およびダイナミクスの理解に向け大きく前進した。小松は非水環境下のATP加水分解の自由エネルギーレベルを反応物質と生成物質の分配係数から移行自由エネルギーを評価した。本領域でめざした目標1)はほぼ達成できた。

目標 2) の実現をめざす A02 班では、木下 (班長) が中心となり、3 次元積分方程式論や分子性流体用積分方程式論、あるいは独自に開発した「積分方程式論と形態熱力学の統合型方法論」を適用し領域内メンバーとの多くの共同研究成果が生まれた。A02 班三本木と共同で水のエントロピーポテンシャル理論 (図 4) に基づき、4 種類のシトクロム c の熱安定性を良好に説明することができた。レセプターとリガンドの結合 (図 5) 自由エネルギーを定量的に計算できる手法を開発し、 $\alpha$  ヘリックス含量を含め、実測値と極めて良好に一致することを確認した。また、池口 (A02 公募) と共同で、やはり水のエントロピーを軸として、F1-ATPase の回転のメカニズムに対する斬新な描像 (図 6) を獲得した。



三本木 (A02 計画) は、高度好塩菌における ATP 分解酵素の高塩濃度下の分解活性を城所 (A01 公募) と共同で明らかにした。鈴木 (A03 班長) は滴定熱量測定により、ミオシンと ADP の結合時の  $\Delta G$  に対し共溶媒 (尿素) はほとんど影響しないものの、 $\Delta H (<0)$  と  $\Delta S (<0)$  とともにさらに負側に変化させることを明らかにした。新村 (A01 公募) は中性子線構造解析により ATP が結合したタンパク質の中の水の配置を精密に解き、加藤 (A02 公募) は変異を入れた ABC-transporter の X 線結晶構造を解いた。

それに基づき櫻井 (A02 計画) は大規模 MD を進めて、吉田紀生 (3D-RISM, A01 公募) との共同で、ヌクレオチド結合後の構造変化における自由エネルギー変化  $\Delta G$  の評価と、それにもなう  $\Delta H$ 、 $\Delta S$  を評価 (図 7) することに成功した。これは溶質の挿入と排出のメカニズムと熱力学の解明に大きく貢献した。

### NBD dimerization process in the ATP-bound state of the ABC transporter CFTR

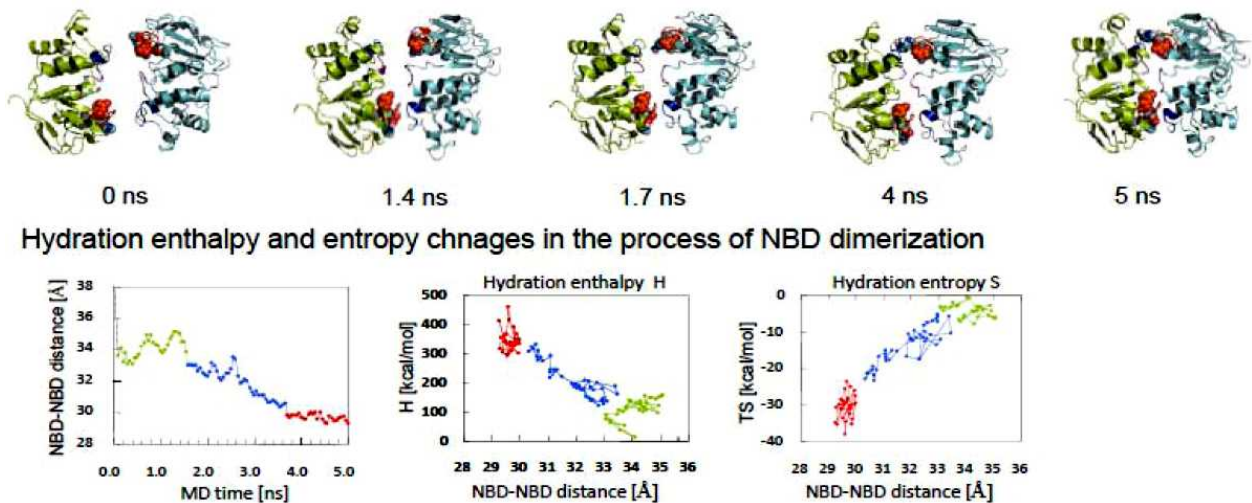


図 7 ABC トランスポーターにおける ATP 結合後の NBD ダイマー形成の  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  を解明

松林 (A01 計画) はタンパク質を水に挿入する過程では、タンパク質表面での水和エネルギー変化と内部エネルギー変化が互いに補償し、溶媒側の変化分が全自由エネルギー変化において重要であること (図 8) および共溶媒のタンパク質構造に対する影響 (図 9) を定量的に MD と ER 法により明らかにした。この成果は木下のエントロピーポテンシャル理論の正当性を裏付ける根拠となった。以上のように目標 (2) は達成できた。

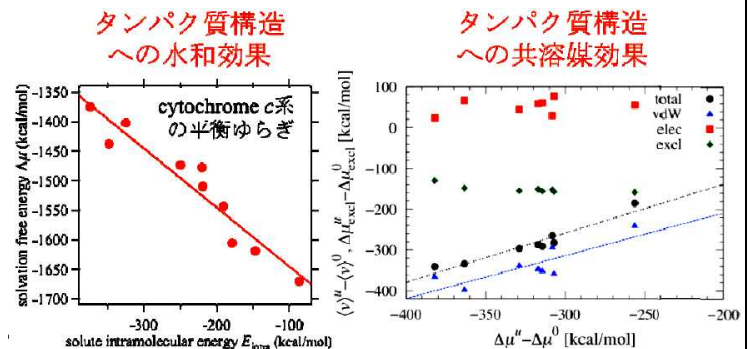


図 8 タンパク内部エネルギーと水和自由エネルギーの補償

図 9 タンパク質構造に及ぼす共溶媒の効果



目標3)の実現をめざすA03班では、鈴木(班長)がA02班三本木との共同でPAシトクロム*c*の酸化過程における水和状態の連続的な変化を高分解誘電緩和分光法(DRS)により明らかにし、大きな構造変化をするタンパク質分子から水溶性有機分子や各種電解質イオンにいたる様々な溶質の水和状態を統一的に測定解析する手法を確立した。これを応用してアクチンの重合におけるHMWの増大を検出し、アクチンフィラメント(AF)とミオシン頭部の結合時(図10)やミオシンS1と各種ヌクレオチド結合時の水和状態変化を明らかにした。高野(A02, 公募)は大規模MDによりミオシン頭部のATP結合後の変化からAFからの解離(図11)とレバーアームの振動とアクチン結合部の構造連携(図12)をシミュレーションで示すことができた。

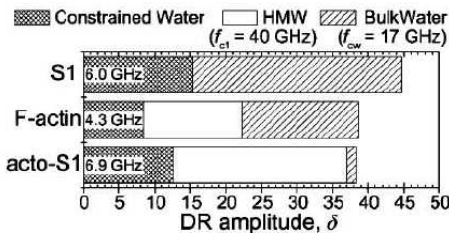


図10 actomyosin 水和状態

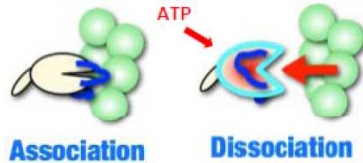


図11 F-actin から myosin の解離

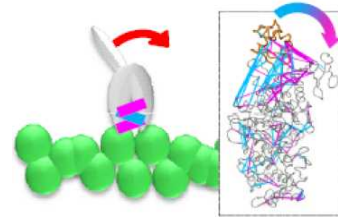


図12 レバーアームによる AF-myosin 親和性の変化

また岩城(A03, 計画)はアクトミオシンの1分子素過程の実験により、Brownian-search-and-catch と lever-arm-swing の仕事を分離(図13)して求めた。共溶媒(糖)の1分子素過程への影響を調べ、アクトミオシン結合は維持するがATP分解活性・すべり活性とも低下するという結果(図14)を得ている。岩城がもとのAFに沿ったミオシンS1運動を起こすポテンシャル場の理論的根拠として、A02班の木下は岩城・鈴木と共同で前出の統計力学理論によりミオシンがAFに沿って一方向に長距離滑走を可能にする水の並進エントロピーポテンシャル場を予測し、滑り運動をシミュレート(図15)した。これまで物理的根拠の希薄なモデルが多数提案された中で、この理論は水のエントロピーに基づいた駆動力の物理的描像を初めて明示した。

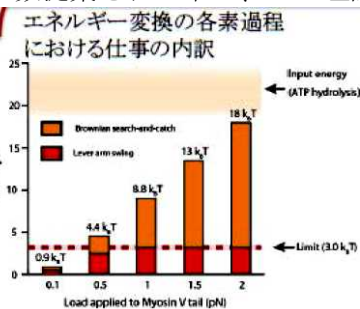


図13 actomyosin1 分子素過程における仕事の内訳

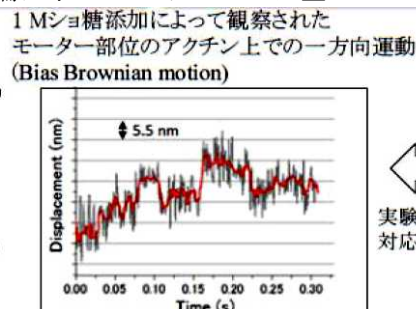
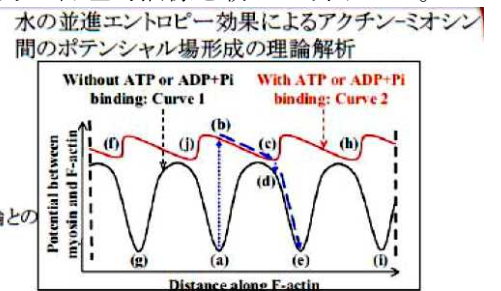


図14 共溶媒(シロ糖)によるすべり運動の低下



実験と理論との対応付け

図15 木下の水のエントロピーポテンシャル理論によるすべり駆動力のシミュレーション

宗行はF1ATPaseの回転揺らぎのデータを非平衡熱力学の理論によって解析し、ATP加水分解過程での一方向運動の散逸とランダムな運動による散逸を外界にした仕事に加えた量は保存される実験的証拠(図16)を得た。回転のステップ状運動からポテンシャル場の切替過程(図17)も解明した。これは、熱力学と1分子の揺らぎを実験的に結び付けた重要な仕事となった。

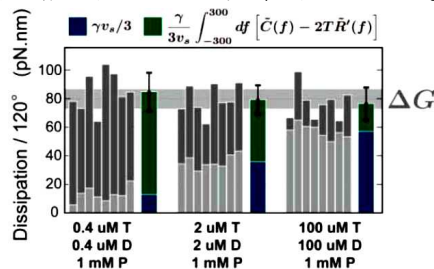


図16 F1ATPaseにおけるエネルギー保存

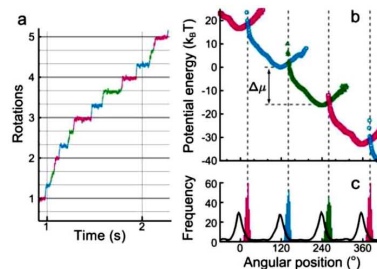


図17 回転揺らぎから得たポテンシャル場

AF周りのHMWについて、鈴木はDRSおよびパルス磁場勾配SE-NMR法で再確認し、藤原(A03公募)は中性子溶液散乱実験によりAF周りにバルク水より拡散係数が大きな水を検出した。木下の統計熱力学理論は、AFのような大きな荷電粒子でもHMWを形成する可能性を示唆している。HMWの熱力学的解明にはさらなる探究が必要である。このように、目標3)もほぼ達成できた。

このように本領域研究は、当初掲げた5年間の目標とした課題を着実に解決し、しかも一面では当初想定していなかった成果も出すことができた。

#### 4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

東日本大震災（平成 23 年 3 月 11 日）

この災害により、東北大学青葉山地区（工学研究科と理学研究科）に研究拠点をおく鈴木（領域代表）と高橋英明（A01 公募）の研究室は大きな被害を受けた。鈴木は実験系の研究室を使用不能（業者の屋内作業も禁止された）となった研究本館から別棟の平屋棟に最小限の機材を人力で移動し、実験機器を再稼働させた。これにはほぼ 3 か月要した。研究本館の仮補強工事が数か月後になされて移設業者が立ち入れるようになり、本館から実験機器をずっと離れた別棟にわりあてられた仮研究室に移し再開するまで 5 か月ほど要した。温調や電力など不十分な面が多く稼働できる機器は災害前の 3 分の 1 程度であった。その仮研究室の建屋も平成 24 年秋から工事が入ることになり、再び研究室の引っ越しを 9 月に行い、その後は仮設プレハブで研究を進めた。災害で破損した機器類は災害復旧費により更新することができたが、稼働できる状況にするにはそれぞれに時間を要し、研究計画上の遅れはほぼ半年～1 年に相当する。しかしながら、比較的被害の少なかった近くの同じ工学研究科魚住教授から支援の申し出があり、その研究室の設備とスペースを使わせていただいたことで、23 年度・24 年度の研究内容はなんとか計画を進めることができた。領域内のメンバー（松林、木下、上田ら）から必要なら学生の受け入れや実験設備の使用等の申し出をいただき、松林 G には PD と学生を送り研究の一部を実施することができた。しかし当初もくろんでいたいくつかの実験はまだ不十分な状況にあることは否めない。青葉山地区にある理学研究科の高橋英明は理論系の研究グループであり、建屋の復旧や研究室の再整備等にかなりの労力と時間はさかれたものの予定した研究計画の遂行はできたといえる。東北大学片平地区に研究室のある井上（A03 公募）はやはり実験系の研究であり、大きな揺れによって生化学系と 1 分子測定系の実験装置類が散乱することになったが、完全とはいかないが半年で復旧することができ研究計画を遂行できた。

茨城県東海村にある J-PARC も大きな被害を受け、中性子線を用いる実験の再開までに 1 年半を要し、まもなく復旧できるとのことである。研究代表者の新村（A01 公募）と藤原（A03 公募）は復旧作業に多くの時間を投入せざるをえず、この施設を用いる実験予定を変えて、新村は中性子構造解析に使用するタンパク質結晶の良質化の研究を中心に進めつつこれまでに得た構造データの解析に取り組み、タンパク質内 ATP 結合部の水分子の配向を明瞭に示した。藤原は共同研究先のフランスの Zaccai 教授（Institut Laue-Langevin, Grenoble）の支援を得て、アクチンフィラメントの水和実験をフランスで進めることができた。この実験は本領域研究でも重視していたものである。同教授は本領域の公開シンポジウムで講師として招聘したこともあり、この環境下で結果を出せたことは Zaccai 教授のご支援の賜物と考えている。

つくばの産総研上田（A03 公募）の研究室もやはり地震の被害が大きく多くの実験設備が散乱するなど影響が出たが、数か月の期間でほぼ復旧することができたと聞いている。同様に東京都内に研究拠点をおく中央大学宗行（A03 計画）も生化学系と 1 分子実験に使用する設備のゆれによる移動等で再稼働にしばらく時間を要したが計画の遂行には問題はなかったと聞いている。

この災害はこの新学術領域研究の前期間中であり、公募で参画した山形大の羽鳥（A03 公募）、千葉大の伊藤（A03 公募）もやはり実験室内被害を受けたが比較的短期間で復旧したようである。羽鳥は東北大平地区の井上グループ（A03 公募）と連携して研究を進め、伊藤は大阪大の岩城（A03 計画）と連携して研究を進めている。ここに記載していないメンバーも東京以北は少なからぬ影響があったようであるが研究計画は遂行できたようである。このように、領域内外研究者間の協力関係がたいへん貴重であったし、ご支援やご心配を頂いた皆様に心から感謝している。

##### 研究遂行上の問題点と対応策：

異分野の融合を標榜して進めてきたこの新学術領域研究は、生物物理学系と統計物理学・溶液化学系の研究者間の研究交流は最初の頃は、研究内容のベースとなる学問分野の違いのために相互理解が難しかったといえる。しかし、泊まり込み領域会議やシンポジウム等を重ねるにつれて、徐々にバリアが下がったようである。この領域運営で領域代表としてもっとも心を砕いたのは、単なる異分野研究者の寄せ集めではなく、領域研究の目標の明示と共有であり、これは毎回の領域会議で強調してきた。このことは、研究者間に広く伝わったようで、とくに泊まり込み領域会議を繰り返した中で、多くの交流と共同研究が生まれ共著論文が多数生まれることにつながった。「水を主役とする」研究について、それぞれの研究者が立脚する分野により、相当の解釈上の幅があった。水が関与していればいい、水が入っていればいいといった程度の関与の仕方では到底この問題の本質に踏み込めない。水は、この新学術領域研究では少なくとも一様媒質ではなく、粒子性の水を扱うことを理論系の参加者に求めた。連続体として取り入れることすら十分高度な知識と経験が要求される中で、この粒子性の水の扱いを理論に取り込むことは困難な面があったと思う。生物実験系研究者には、水の影響は何を調べればわかるのか、理論系とつながる内容の実験が何か、討論を通して相互理解を図り、それがこの領域目標の実現につながったと信じている。

## 5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

### 松林 G

新谷 恵、受賞名：第 32 回溶液化学シンポジウムポスター賞、受賞時期：2009 年 11 月 19 日

新谷 恵、受賞名：膜シンポジウム 2011 学生賞、受賞時期：2011 年 11 月 19 日

木村 浩、受賞名：第 34 回溶液化学シンポジウムポスター賞、受賞時期：2011 年 11 月 16 日

松尾 勇志、受賞名：第 34 回溶液化学シンポジウムポスター賞、受賞時期：2011 年 11 月 16 日

新谷 恵、受賞名：膜シンポジウム 2012 学生賞、受賞時期：2012 年 11 月 7 日

新谷 恵、受賞名：第 35 回溶液化学シンポジウムポスター賞、受賞時期：2012 年 11 月 13 日

### 吉田紀生 G

吉田紀生、九州大学大学院理学研究院/高等研究院・准教授、2011 年 2 月 16 日

吉田紀生、受賞名：平成 23 年度溶液化学研究会奨励賞

### 櫻井 G

古田忠臣、東京工業大学生命理工学研究科生体分子機能工学専攻、博士研究員⇒助教、時期：2011 年 1 月

千葉峻太郎、東京工業大学情報生命博士研究院 特任助教、(学生⇒特任助教)、時期：2013 年 4 月

林智彦、東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター、(学生⇒博士研究員)、時期：2012 年 9 月

### 木下 G

吉留崇(博士研究員)、受賞名：日本生物物理学会若手奨励賞、「F1-ATPase の回転のメカニズムに関する統計熱力学的研究」、2010 年 9 月

吉留崇(博士研究員⇒特定助教) 京都大学エネルギー理工学研究所 2011 年 10 月

天野健一(D2)、日本学術振興会特別研究員(平成 23～24 年度) 二次面接免除採用、2011 年 11 月

天野健一(D2)、第 3 回 HOPE ミーティング(ノーベル賞受賞者との対話・交流の会) 選抜 2010 年 12 月

安田賢司(D2)、日本学術振興会特別研究員(平成 24～25 年度) 二次面接免除採用、2011 年 11 月

天野健一(D3)、在学期間短縮の特例で博士学位を取得、2011 年 11 月

尾嶋拓(博士研究員)、日本学術振興会特別研究員(平成 25～27 年度) に二次面接免除採用、2011 年 11 月

天野健一、(博士研究員⇒東北薬科大学助教)、2013 年 4 月

### 三本木 G

政成美沙、受賞名：日本農芸化学会中四国支部学生奨励賞、受賞時期：2011 年 3 月

若井暁、受賞名：第 13 回極限環境生物学会ポスター賞、受賞時期：2012 年 12 月

山中優(博士学生⇒助教)、奈良先端大、時期：2012 年 4 月

若井暁(博士研究員⇒特定助教)、神戸大、時期：2013 年 1 月

### 秋山 G

久保田陽二(博士研究員⇒特任助教)、九州大学理学部情報基盤室、2012 年 5 月

### 鈴木 G

和沢鉄一(博士研究員⇒年俸制准教授) 東北大学大学院工学研究科、2010 年 10 月

最上譲二(博士研究員⇒助教)、所属：東北大学大学院工学研究科、2012 年 10 月

### 岩城 G

藤田恵介、(大学院生⇒特別研究員)、所属：大阪大学大学院生命機能研究科→理化学研究所、2013 年 4 月

### 宗行 G

鳥谷部祥一、所属：現在ミュンヘン大学 フンボルト財団研究員、受賞名：日本生物物理学会 若手奨励賞、「分子モーターの 1 分子熱力学」、2011 年 9 月

鳥谷部祥一、所属：現在ミュンヘン大学 フンボルト財団研究員、受賞名：日本物理学会 若手奨励賞、「非平衡状態におけるゆらぎの測定と熱力学関係式の検証」、2012 年 3 月

### 大川 G

大川妙子、名古屋大学 トランスフォーメティブ生命分子研究所、特任講師⇒特任准教授、2013 年 7 月

### 西山 G

西山雅洋、受賞名：日本生物物理学会 若手奨励賞、時期：2009 年 10 月 31 日

西山雅洋、受賞名：平成 23 年度科学技術分野、文部科学大臣表彰 若手科学者賞、「タンパク質分子機械の力学変調と高分解能イメージングの研究」、時期：2011 年 4 月 11 日

西山 雅洋、所属：京都大学白眉センター、職名：特定准教授、2012 年 4 月 1 日～

### 藤原 G

松尾龍人、受賞名：「業績顕著な博士研究員」、時期：平成 25 年 3 月

## 6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

研究代表者名	所属	導入設備名	共同研究使用状況	PD等の配置の有効性
松林 伸幸	京都大学 化学研究所	リアルコンピューティング社 workstation 4台 (H21.10月導入、4362千円)	ATP-リン酸系の水和自由エネルギー計算およびタンパク質の全原子型自由エネルギー計算の共同研究(高橋(美)G、三本木 G、鈴木 G)に使用した。機能性多価イオンおよびシクロムcの水和効果に関する成果につながった	水和自由エネルギーの網羅的計算・解析を専任で行う者が必要とされるが、PDの配置により、これが可能になった
松林 伸幸	京都大学 化学研究所	リアルコンピューティング社 workstation 5台 (H22.2~3月導入、5678千円)	F1-ATPase系の全原子型自由エネルギー計算の共同研究(港口 G、木下 G)に使用した。F1-ATPaseのβサブユニットへのATP結合のエネルギー論に関する成果につながった	数億円を待つ巨大タンパク質系の水和自由エネルギーの全原子計算を専任で行うPDの配置により、顕著な進展を見た
高橋 卓也	立命館大学生命科学部	PCクラスタ(HPC システムズ(株)製 ) (1,074千円) (H21.10月 (2,467千円) (H22.10月 (4,874千円) (H23.12月) (5,285千円) (H24.12月導入、PCクラスタ(VT(株)製 V164 Server9500 ) (1,282千円) (H23.1月導入)等計5台導入	単独使用	ATPアナログ、イオン等の溶質周りの水のMD研究および溶媒効果計算法開発で成果を出しつつある。
高橋 卓也	立命館大学生命科学部			2009、2010年度PD各1名雇用し、ATPアナログ、イオン等の溶質周りの水のMD研究および溶媒効果計算法開発で成果
高橋 英明	東北大学大学院理学研究科	リアルコンピューティング社製、計算機クラスター (1,300千円) (H22.7月導入)、(2,454千円) (H23.8月導入)	単独使用で松林氏との共同研究に使用している。水表面におけるプロトンの溶媒和自由エネルギー解析について成果を出しつつある。超並列化ソースコードの開発に利用された。	
山中 美智男	九州大学大学院理学研究院	島津製可視分光光度計 UV-1800 (1,875千円) (H21.8月導入)	タンパク質へのATP加水分解反応成分の結合に関する共同研究に使用している。各反応成分の結合等温線の作成とそれらの解析による結合パラメータの決定に関して成果を出しつつある。	
池田 晶文	独立行政法人 農産・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所	振動密度計 AntonPaar DMA5500M (3,379千円) (H21.11月導入)	CH伸縮振動のシフト(疎水性水和)とモル体積の関係を調べることに使用し、成果が出始めている。(単独使用)	
誰様 信弘	京都大学物質-細胞統合システム拠点	EM CRION 用部品 (1,103千円) (H22.1月導入) 構造解析計算機 (1,037千円) (H22.1月導入)	単独使用。電子顕微鏡試料作成の効率化で成果を出しつつある。 単独使用。電子顕微鏡画像の3次元構造解析で成果を出しつつある。	
木下 正弘	京都大学エネルギー理工学研究所	ワークステーションシステム 計5台導入 APPRO 社製、HPCソリューションズ社製	領域の研究に関連したあらゆる理論解析に使用している。ハイパーモバイル水の確認、レセプターとリガンドの結合自由エネルギー計算、F-actinに沿ったミオシンの一方移動、F1-ATPaseの回転のメカニズム、ABCトランスポーターの多刺排出機構の解明などに大きく貢献した。	前期後期通じてPDを1名雇用。2012年度途中でPDから特任助教に採用され、新たにPDを年度末に雇用。現状でも満足度の高い成果が得られているものの増員できればなおよかった。
三本木 至宏	広島大学大学院生物園科学研究科	NANOVue WITH PRINTER パーソナルスケルトンモニター1式 (GEヘルスケア バイオサイエンス社製 28-9232-15、1,487,85千円) (H20.12月導入)	単独使用(蛋白質および核酸の測定に使用)	平成21年4月~平成24年12月まで1名雇用。①好塩菌のATPaseに関する成果を国際会議・国内会議にて発表、現在投稿論文を執筆中。②領域関連テーマを研究する大学院生への指導面でも有力。
櫻井 実	東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター	HPCシステムズ(株)製ファイルサーバー一式 (3,498千円) (H20.12月導入) (1,600千円) (H22.2月導入)	ABCトランスポーターの連結ヘリックスの役割に関する加藤らとの共同研究及びタンパク質-リガンド結合自由エネルギーに関する木下との共同研究に使用中	ABCトランスポーターのMDシミュレーションと解析
櫻井 実	東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター	HPCシステムズ(株)製サーバパフォーマンスコンピューター一式(3,718千円) (H21.12月導入) コンピューター一式(2,422千円) (H22.12月導入)	ATPの加水分解自由エネルギーに関する見玉・鈴木らとの共同研究及びタンパク質-リガンド結合自由エネルギーに関する木下との共同研究に使用中 ABCトランスポーターCFTRに関する相馬(慶大)との共同研究に使用	
櫻井 実	東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター	ポストドク雇用 平成22年度 2,611千円 平成23年度 3,723千円 平成24年度 2,475千円		MDシミュレーション及び溶液論計算によるABCトランスポーターの機能メカニズム解析。特に、ATと水役割についての解析の進捗。
秋山 良	九州大学大学院理学研究院	HPC-ProServer DPeT710/X5570D144G8-Ce5 1式 (2,291千円) (H22.2月導入)計算サーバーを他に3台を導入。	山中らとの体積と分子認識に関する共同研究に使用している。共同研究の一手前手の論文などに成果が現れつつある。最近では、分子認識サイト間の溶媒を介した相関の計算に用いている。	平成22年度7月に着任したPDは、極めて協力的である。現在のPDは、これまでの研究で遅れている部分を回復し、強力に推進する為に極めて重要である。特に計算機を利用した研究を行っているので、学生への指示や指導までできた多方向にわたって領域推進に有効であり、この順を削減する事は、理論系の領域への参加上極めて深刻な事態を引き起こしかねない。
加藤 博章	京都大学大学院薬学研究所	超低温フリーザ 三洋電機 MDF-U384 (1,373千円) (H24.4月導入)	単独使用。サンプル保存のために必要不可欠。	
池口 満徳	横浜市立大学・大学院生命ナノシステム研究科	増設ディスクシステム(HPC-ProFS DPVMD 1200、1,275千円) (H22.12月導入)	単独使用。分子シミュレーション結果の格納、解析のために用い、成果を出した。	
相馬 義郎	慶應義塾大学医学部	パッチクランプアップ AXOPATCH 200B (1,545千円) (H23.10月購入)	単独使用。CFTRのチャネル電流測定に使用している。	
相馬 義郎	慶應義塾大学医学部	AFM用SGDユニット MSC-1 (1,545千円) (H24.4月購入)	単独使用。CFTRの分子動態の直接観察に使用している。	
高野 光則	早稲田大学理工学術院	クラスター計算機システム1-Quad Core Xeon W5590 6node (3,800千円) (H21.9月導入)	単独使用。アクチン、ミオシンの全原子MD計算、およびアクトミオシンの粗視化MD計算に使用。	
高野 光則	早稲田大学理工学術院	クラスター計算機システム2-Opteron6174 4node (3,800千円) (H22.12月導入)	単独使用。主にミオシンの全原子MD計算に用い、ATP結合にともなうミオシンのアロステリック応答のデータ解析に使用。	
高野 光則	早稲田大学理工学術院	GPUシステム-NVIDIA Tesla K20 (4,780千円) (H24.1月導入)	単独使用。ミオシンの全原子MD計算に用い、レバーアームの影響を調査。現在も計算継続中。	
鈴木 誠	東北大学大学院工学研究科	測定熱量計 TA (12,800千円) (H21.7月導入)	主に東北大学で使用。森本と共同でATPのプロトン化熱の測定、希釈熱の測定を通してATP加水分解反応の基礎となる熱測定を進めている。誘電分光による水和状態の情報とともに水の熱力学をい構築する基盤的設備となっている。	ATP、ADP、Pi等の誘電率測定に取り組みその水和状態を明らかにしつつある。
鈴木 誠	東北大学大学院工学研究科	誘電率と分光の自動校正用 E-cal 装置アジレント社 (1,640千円) (H21.3月導入) (1,490千円) (H22.3月導入)	単独使用。誘電率と分光による水測定の根幹となっている。	ハイパーモバイル水の形成条件をきらかにしつつある。
鈴木 誠	東北大学大学院工学研究科	ナノDSC (TA) (8,610千円) (H23.2月導入)	単独使用。ハイパーモバイル水形成機構の研究に使用	
岩城 光宏	大阪大学大学院医学系研究科	EODシステム (3,504千円) (H21.3月導入)	単独使用。	アクトミオンへの力学的操作に活用し Nat. Commun.に論文発表
岩城 光宏	大阪大学大学院医学系研究科	オリンパス TIRF専用対物レンズ (1,134千円) (H21.7月導入) 超安定性ステージ (1,483千円) (H21.10月導入)	単独使用。	高解像1分子イメージングに活用し Nat. Commun.に論文発表
岩城 光宏	大阪大学大学院医学系研究科	EMCCDカメラ (4,800千円) (H22.9月導入)	単独使用。	高解像1分子イメージングに活用し Nat. Commun.に論文発表
宗行 英朗	中央大学理工学部	P28S スイングロータ (1,727,250円) (H21.12月導入) 分離用小型超遠心 (CS100GXII) (3,343,200円) (H21.11月導入) 高遠心超遠心機 OR20CGIII (H23.8月導入) P28S スイングロータ (1,727,250円) (H21.12月導入) 分離用小型超遠心 (CS100GXII) (3,343,200円) (H21.11月導入)	単独使用	F1ATPaseの回転の温度依存性に取り組み興味深い結果を得た。」
宗行 英朗	中央大学理工学部	超小型高出力ブルーレーザー 「Sapphire 488-100 LPS CDRH」 (1,627,500円) (H23.2月導入)	単独使用。新たな蛍光分子観察の測定系構築のために使用。	
井上 裕一	東北大学多元物質科学研究所	高感度カメラシステム、オリンパス KS860D-10M、(4,204千円) (H23.11月導入)	単独使用	
井上 裕一	東北大学多元物質科学研究所	ピエゾステージシステムMCL社 Nano-LP、(2,284千円) (H24.9月導入)	単独使用	
羽島 晋由	山形大学大学院理工学研究所	全反射エッセント蛍光顕微鏡 ニコン TI-U 一式、(3,339千円) (H21.12月導入)	単独使用	
羽島 晋由	山形大学大学院理工学研究所	高速大容量冷却心機、久保田7780B 一式、(2,380千円) (H22.6月導入)	単独使用	
有賀 隆行	東京大学大学院工学系研究科	OW N4Y04 (1064nm) レーザー (3,583千円) (H21.10月導入)	単独使用。ただし導入・選定の際には大阪大学の岩城氏の助言を頂いた。	
上田 太郎	産業技術総合研究所 バイオメディカル情報研究センター		単独使用	ポストドク雇用-Ngo Xuan Kien H22/4-H23/3。その後、University of Genevaのポストドクとして転出。 梅本伸久 H24/1-H24/7、理研の研究員(常勤)に就職。 大学院生が少ない研究独立行政法人の研究室にあって、効率的に研究を推進する貴重な戦力として極めて有効に機能している。

## 7. 総括班評価者による評価（2 ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

中村 春木

大阪大学 蛋白質研究所 教授

本新学術領域研究のミッションである3つの課題は、下記に述べるように確実に達成され、設定された以上の成果も得られている。また、ミッションの一つであった理論・計算を専門とする研究者と、実験研究者との共同研究も多く、成果が生まれ共著の論文も発刊され、その目標も達成されたと考えられる。

- 1) ATP加水分解の自由エネルギー変化の実態、特に溶媒和自由エネルギーの寄与の研究については、エネルギー表示溶液理論等オリジナルな新規理論とシミュレーション計算の実施と誘電実験によって、世界に例を見ないオリジナリティーの高い研究成果が達成できた。
- 2) タンパク質とヌクレオチドの結合に伴う熱力学量の実験および理論的解析は、主に公募班員による熱力学実験と、主に計画班員による積分方程式と形態熱力学の統合等の理論・計算研究の融合的な研究により、特にABCトランスポーターにおける熱力学諸量を解明することができている。
- 3) シトクロムcの酸変性過程や筋タンパク質における水和状態の変化を実験的に明らかにするとともに、大規模な分子シミュレーションや新たな水の並進エントロピーポテンシャル場の導入によってミオシンのアクチン線維に沿った滑り運動を解明している。その他、F1ATPaseの回転揺らぎに対する非平衡熱力学論解析における解析等、設定した目標を超える成果が出されている。

永山國昭

自然科学研究機構・生理学研究所・特任教授

本新学術領域研究は生体分子反応の精密な熱統計力学の確立を目指すものである。水環境でのATP分子が関与する酵素反応、モーター運動などについて、ATPの化学エネルギーがどのように反応、運動の駆動力となっているかを説明する決定的な熱統計力学理論はなかった。この問題の難しさは2つある。1つはたんぱく質構造のような複雑な生体分子構造とその構造変化を考慮しなければならないこと。もう1つは反応系に水和エネルギーが深くかかわっていることである。水和エネルギーの理論的、実験的評価はそれ自体が困難な課題である。その困難を本研究では水和現象、水和エネルギーに関する計測法の革新と計算科学手法の高度化、特に生体分子構造を明示的に取り入れた新規統計力学計算機手法との相乗効果で突破した。後者においては、水和エネルギーの本質が複雑な形態を持ち形態変化を伴う生体分子と水とのエントロピックな相互作用（特に水の並進エントロピー）にあるとする新規理論が提出され、その有効性が多数の領域内共同研究において実証された。例えば蛋白質の構造の巻き戻り問題、アクチン-ミオシン系のすべり運動そしてF1-ATPaseの回転運動などの具体的応用研究で新機軸が出された。

また論文発表などの出版業績においても極めて成功しているように見える。その成果について領域内共同研究で生まれた論文を精選し論文集として上梓してほしい。

生物のエネルギー変換の分子メカニズムの解明は生命現象理解のための中心課題である。ATP を使ったエネルギー変換に水がかかわるとしても、はたして中心的役割をはたしているのか非常に興味あるところで、この新学術領域研究は理論的にも実験的にも最新のサイエンスとテクノロジーを駆使した斬新な取り組みと言える。計算機を使った水の新しい理論計算方法を、単なる理論にとどまらず、この領域研究の主題解決に向けて徹底的に適用し定量的に検証していったところをまず評価したい。とくに、ATP の加水分解エネルギーにおける水和効果を定量的に評価できたことで、水中での反応の熱力学がほぼ解明されたことは大きな進展である。また、実験・理論協力しながら蛋白質の機能解析の方法が開発され、蛋白質の機能に関連した熱力学的パラメータの抽出が行われた。さまざまな蛋白質の機能が物理的に記述され、熱力学的に理解が進められた。水に関しては、ハイパーモバイル水が念入りに調べられ統計熱力学的にまたダイナミックスの解明がなされた。さまざまな観点から研究が進められ、それぞれの研究は順調に成果をあげたようである。理論・実験をはじめ、異なる分野を融合し、アクトミオシンや F1 モーター等に新しい分子メカニズムが提起された。このような基礎的な課題を正面から取り上げ、従来の理解の段階から、確実に新たな理解レベルに到達した感がある。全体として研究の焦点を明確にして正面から回答をだすに導いた運営努力も評価できる。今後、生物科学・医学・薬学のみならず周辺分野に応用され、新たな展開に結びつくものと思われる。

---

児玉孝雄

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

生命を分子レベルで考えるとき、多くの場合、タンパク質、核酸をはじめとする生体分子の性質、機能がどのような構造に由来するのか、ということは誰でも考えることである。しかし、ほとんどの場合、これらの生体分子の環境となっている溶媒の水のことを第一義に意識することは少ない。もちろん、それは「暗黙」の前提ということであってよい。そして、解析が進み、ロジックが展開されていく中で、多くの場合、生体分子の環境の水は意識されなくなる。これが、この新学術領域を立ち上げようとしたときの「ATP のエネルギー」の問題であった。なぜ、ATP が地球上の生命系の共通の「エネルギー通貨」となっているのか、それを考えるとき、「反応系を構成する ATP, ADP, 無機リン酸などの溶媒としての水を暗黙に前提とする」のではなく、これらのイオン、分子とともに相互作用している主役として水を前面におく、英単語一語で言えば **explicit** に扱うことにして考えようということになった。それから 5 年が経過した。

「ATP のエネルギーとは何なのか？」という問いに対して、真空中の反応と水中の反応の違いがこの新学術領域研究で明らかになった。また、ATP がタンパク質分子の構造を変え、同時に周囲の水の状態を変化させているという分子論的描像を得たことは大きな成果である。さらに、水を前面で取り上げたことで見えてきたタンパク質水和層におけるハイパーモバイル水が統計熱力学的にかつ分子動力学的に説明されたことは、タンパク質科学をはじめとする生命科学やコロイド科学の分野で新たな発展を予感させる。このような科学的成果とは別に、本領域に関わった若手研究者が、「水を主役」として考えるきっかけをつかみ、既成概念に時には「？」を抱くことの重要性に気付いたのであれば、これに勝る成果はない。

## 8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目毎または計画研究毎に整理する〕

（3 ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

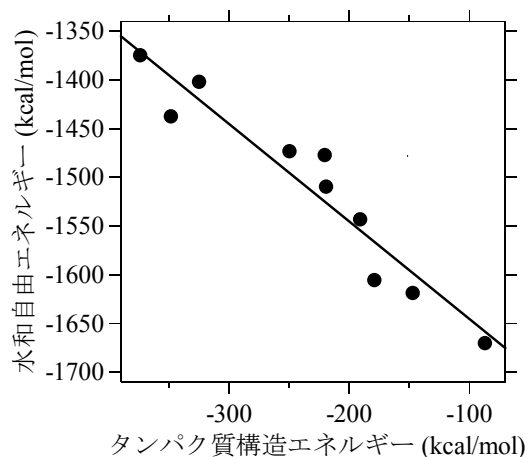
### （1） ATP 加水分解に関わる水和の構造と自由エネルギー

マイクロ構造論・ダイナミクス・（自由）エネルギー論を一体的に運用することで、水和の機能的側面を明らかにすると共に、タンパク質系の研究基盤の構築を図った。気相中の反応の量子計算は世界的にも高い精度で実施できているが、反応物質と生成物質の水和自由エネルギー計算の信頼できる評価が可能になった（松林）。ATP 加水分解では、水和自由エネルギーは共有結合エネルギーに匹敵し、分子内効果（主に電子エネルギー）と分子間効果（主に水和）が拮抗することを見出した（櫻井・松林）。水が存在しなければ、加水分解は大きく発熱的であり、溶媒の水が、モデレータとして働く（つまり、加水分解を阻害）ことで、加水分解自由エネルギーは生化学反応に有用な数 kcal/mol の範囲となる。分子間効果は、塩・共溶媒の添加によって、制御が比較的容易である。この視点に立脚して、有機溶媒（脂肪酸アミン含有アルコール）を用いて、その水との混合溶媒中で、ATP の分配係数を実験的に調べた（小松）。また、ATP 加水分解反応の解析のために、溶媒存在下の高精度量子計算法を開発した（高橋英明・松林・吉田・山本）。リン酸系の電子構造の柔らかさや電子雲の広がり効果が定量的な自由エネルギー評価に大きく影響することを示した。「1. 研究領域の目的及び概要」で示した目標 1）は達成した、と言ってよい。

自由エネルギー理論・計算の高度化に呼応して、様々な溶媒やイオン存在下、様々な pH・温度などの各種溶媒条件下で、ATP 加水分解反応に伴うエンタルピー変化の実験的評価の高精度化を行った。等温滴定熱量測定により、エンタルピーを評価する基盤の確立に至った（城所）。これに基づいて、好塩菌由来の ATPase を用いて、高塩濃度の ATP 加水分解に伴うエンタルピー変化の評価が可能になっている（三本木）。

水和のマイクロ構造論の立場から、ATP 等リン酸系分子の水和特性を、誘電分光法を用いて系統的に検討した（鈴木）。リン酸系の水和解析で検出されたハイパーモバイル水（HMW）を、イオン周りの大規模 MD により調べた（秋山・松林・鈴木）。NMR などで検出されるような水分子運動の自己相関ではなく、異なる水分子の集団的運動を記述する交差項が、HMW の淵源であることが分かった。本領域の立ち上げを駆動した HMW の実体が、分子レベルで明らかになった。

タンパク質系の研究の基盤として、生体分子への水和効果を、エネルギー表示溶液理論を用いて解析した（松林）。通常の分子シミュレーションでは不可能な、全原子モデルでの自由エネルギー解析であり、タンパク質-水間相互作用の引力部分（水素結合など）と斥力部分（疎水効果・排除体積効果）の役割を調べた。タンパク質構造の小規模運動では、構造エネルギー変化がタンパク質表面での水和エネルギー変化と補償し、排除体積効果が一定に保たれることを明らかにした（右図を参照）。大規模タンパク質系の解析の枠組みとした水和エントロピー理論（木下）の基盤となっている。



cytochrome *c* の平衡ゆらぎでの構造エネルギーと水和自由エネルギーの補償

また、実験の立場からは、生体高分子の周りに存在する水分子が生体内の各種機能にどのように役立っているかを明らかにするために、中性子散乱およびクライオ電子顕微鏡から水分子・水素原子の分布を決定し、水分子の位置だけではなく配向の同定も行った（新村・若林）。水和水ネットワーク構造（双極子モーメント場）とそのダイナミクスの描像を明らかにし、理論解析との直接対応を可能とした。

## (2) ATP 駆動蛋白質とヌクレオチドの相互作用機構の解明

蛋白質と ATP の結合に伴う熱力学量および蛋白質立体構造の変化に主として注目し、熱測定技術・分子シミュレーション・統計熱力学理論などを駆使することにより、種々の観点から共同研究を実施した。蛋白質の折り畳み、レセプターとリガンドの結合、蛋白質複合体の形成、ミオシンと F-actin の結合などのプロセスが起こると、共存する水分子の並進移動に利用可能な空間の容積が増加し、水分子集団が取り得る座標セットの数（到達可能な微視的状态数）が増加する。その結果、大幅な水の並進配置エントロピー利得が生じる。木下（A02 班長, A03 計画）によるこの概念が軸となった。

櫻井（A02計画）と木下は、蛋白質とリガンドの結合自由エネルギーを定量的に計算する方法を開発した。この成果は、次の2つの研究へと発展しつつある：(i) 城所（A01公募）と三本木（A02計画）が共同で開発した熱測定技術を用いて蛋白質とATPの結合に伴う熱力学量を実測し、理論計算値と比較すると共に、その物理要因を明らかにする；(ii) ATPとの結合に伴う蛋白質の立体構造変化の駆動力と結合自由エネルギーの関連を調べる。木下と池口（A02公募）は、蛋白質-蛋白質結合におけるホットスポット（結合自由エネルギーに支配的に効く蛋白質-蛋白質界面に存在するごく少数の残基）の理論的予測に挑戦し、Baker らのRobetta を凌ぐ成績を収めた。

三本木は、ATPのエネルギー論の普遍性に迫るために、極限環境に生息する微生物由来の蛋白質を対象として、ATPの結合・加水分解に伴う熱力学的解析に関する研究を進めた。高度好塩性菌のATP合成酵素を用いて、高塩環境下でのATP加水分解時の熱測定に世界で初めて成功した。木下と三本木は、松林（A01班長, A02計画）の協力を得て、4種類のチトクロムcの熱安定性に及ぼすヘムの影響を明らかにした。池口は、生体分子モーター等において、ATP加水分解に際して大きな構造変化を起こすことによって機能するPループ型ATP加水分解酵素、なかでも、DNA相同組換えで中心的な役割を果たすRad51/RadA/RecA蛋白質に注目し、その分子機構を理論的に解明する研究を進めた。塩の添加によるDNA凝縮実験で知られているように、電解質水溶液中では同符号荷電コロイド粒子間にも強い引力が働き得、引力は塩の添加と共に強くなりやがて消失する。秋山（A02計画）は、この現象を理論的に再現することに成功した。安永（A03公募）・小松（A01公募）との共同研究により、アクチンのG-F変換とも対応がつくことを示した。木下と鈴木（領域代表, A03班長, A01計画）は、異常に高い回転の自由度を持つ水分子が、アクチンフィラメントのように高い表面電荷密度を持つ大きな溶質の場合に顕著に現れることを統計力学理論によって示した。高野（A02公募）は、アクチン-ミオシン系におけるエネルギー変換の分子機構を解明するため、立体構造・エネルギー・ダイナミクスの3つの視点を同時に備えた計算機実験を実施した。

ABC トランスポーターにおける溶質の挿入と放出の問題については（3）で述べる。ここでは、ATP が結合すると何故立体構造が Inward Facing から Outward Facing に変化するのかについて考える。櫻井と吉田（A01 公募）は、ABC トランスポーターのヌクレオチド結合領域(NBD)を取り上げ、ATP1 分子または ADP1 分子と結合した NBD が 2 個離れて存在する場合(1)と 2 個の NBD が ATP2 分子または ADP2 分子を介在して結合状態にある場合(2)に対して、NBD に対する相互作用エネルギーと構造エントロピーおよび水和エネルギーと水和エントロピーの定量的評価を行った(3D-RISM 理論と基準振動解析が用いられた)。その結果、ATP 結合時には(2)の方が安定で Pi が抜けた後の ADP 結合時には逆に(1)の方が安定となること、その違いは水のエントロピー効果によって生じることが分かった。ATP と ADP の幾何学的形状の違いにより、ADP の場合には結合体全体の充填効率が低下し、水のエントロピー効果による結合力が弱くなるからであると考えられる。櫻井・相馬（A02 公募）・吉田の共同研究により、ATP の加水分解と見かけ上の仕事は対応しないというルースカップリング説が ABC トランスポーターにも当てはまることが示唆された。多剤排出機構の解明のためには、少なくとも Inward Facing と Outward Facing の両方の立体構造が分かっているなければならない。加藤（A02 公募）は、CmABC1 に対して、初めて X 線結晶解析による両方の決定を完了しつつある。

水の並進配置のエントロピーに主眼を置いた木下独自の統計熱力学理論（多極子モデルの水分子+分子性流体用積分方程式論+形態熱力学的アプローチの統合型方法論）により、生体系における種々の自己組織化の統一的理解が可能であることが示された。そのヒントは以下に隠されていた：自己組織化によって形成された秩序構造は、高圧をかけると崩れる；低温では構造形成力が弱まる；これらの現象は、種々の過程の横断的共通性の存在を物語っており、ある特定の因子が支配的に効くことを示唆している。この因子こそが、水の並進配置エントロピーの多体相関成分であり、その排除容積項が疎水性の本当の物理起源であることが示された。

## (3) ATP 駆動蛋白質の機能発現機構の解明

1分子計測・分子シミュレーション・統計熱力学理論などを駆使して種々の観点から研究を進めた。鈴木（領域代表, A03班長, A01計画）は、三本木（A02計画）の協力を得て、PA シトクロムc の酸変性過程における水和状態の連続的な変化を高分解誘電緩和分光（DRS）法（世界最高の分解能を誇る）によって明らかにし、大きな構造変化をする蛋白質・水溶性有機分子・各種電解質イオンに至る様々な溶質の水和状態を統一的に解析する手法を確立した。

木下（A02班長, A03計画）・岩城（A03計画）・鈴木は、ミオシンヘッド(S1)のF-actin上における一方向移動のメカニズムに対する斬新な描像を提案した：水分子の並進移動に起因して、F-actin近傍のS1にエントロピーポテンシャル場が形成される；S1は、ATPやADP+Piと結合していないS1に対して形成されるポテンシャル場と、ATPまたは



ADP+Piとの結合によって幾何学的形状が変化したS1に対して形成されるそれを行き来することによって、一方向移動を実現できる。一方、高野 (A02公募)の研究では、水という誘電体中におけるミオシン-F-actin間の静電相互作用に力点が置かれた。アクトミオシン系では複数の因子が一方向移動に利用されている可能性が高く、違った視点に立つ研究は重要である。岩城は、光ピンセット法とDNAをナノ材料として利用する技術を組み合わせることにより、ミオシンモーター部位の運動素過程を高時空間分解能で検出する手法を新規に開発した。さらに、ATPとの結合に伴うミオシンのF-actinからの解離が、2 Mショ糖存在下で妨げられ、ミオシンの動きが停止することを実験的に見出した。伊藤 (A03公募)も同様の結果を得た。木下は、この結果と糖添加による蛋白質熱安定性の向上が同じ物理因子(水のエン트로ピー力の糖添加による強化)に起因することを示した。鈴木は、F-actinに対するDRS法による水和測定と、PFG-SE法によるNMR測定を行い、アクチンのモノマー状態とポリマー状態のうち、後者において明らかな水の拡散係数の増大を検出した。藤原 (A03公募)も同様の結果を得た。ミオシン近傍におけるハイパーモバイル水の非対称分布によって水の粘度とミオシンの拡散係数の異方性が生じる可能性(鈴木が提唱)が示唆された。

木下は、シャペロニン(GroEL)の機能発現機構に対する斬新な描像を提案した：水分子の並進移動に起因したエン트로ピー力により、変性蛋白質がGroEL内キャビティのほぼ中央部へ挿入される；蛋白質が折り畳むと、排除容積の減少によってエン트로ピー力が弱まり、親水性の増大によってバルク水で水和されることを好むようになる；このようにして、挿入から放出への転換が起こる。ABCトランスポーターでは、挿入時と放出時で溶質の特性は変わらないので、トランスポーターの立体構造や内表面特性の変化が、水の効果によって形成される「溶質-トランスポーター間のPMF」を挿入用と放出用に調節しているものと考えられる。この考えに基づいて、櫻井 (A02計画)の分子動力学シミュレーションおよび加藤 (A02公募)・相馬 (A02公募)の実験研究と連携することにより、ABCトランスポーターの多剤排出機構の解明に大きな進展が見られた。

木下と池口 (A02公募)は、統計熱力学理論解析結果と古池 (A03公募)らの実験結果を基にして、F<sub>1</sub>-ATPaseの回転のメカニズムに対する独創的な描像を提案した：F<sub>1</sub>-ATPaseに見られる充填構造の不均一性がγサブユニットの回転で利用されている；水のエン트로ピー効果により、α<sub>3</sub>β<sub>3</sub>γ複合体に充填度の異なる3通りの領域が常に形成され、それらのサイクリックな交換がγサブユニットの回転を誘発する。池口は、木下と松林 (A01班長, A02計画)の協力を得て、上記描像の一部を分子動力学シミュレーションによって確認した。宗行 (A03計画)は、様々に変調した外部トルクをF<sub>1</sub>-ATPaseに与える実験を行い、エネルギーの入力であるATPの加水分解の自由エネルギーを変えた場合も、出力である力学的動作に対する負荷を変えた場合も、「方向性のある回転による散逸仕事+方向性のない非平衡揺らぎによる散逸仕事+保存的仕事 ≈ 加水分解の自由エネルギー変化」という関係が成り立つことを示した。西山 (A03公募)は、べん毛モーターが高压下では逆方向に回転するという興味深い実験結果を得た。蛋白質の圧力変性を連想させ、水和が決定的に効くことを意味する。

ATP駆動蛋白質の機能発現機構に対する横断的描像は次の通りである：ATP濃度が十分高く、ADP濃度が十分低い条件下では、ATPとの結合；ATPの加水分解；Pi, ADPの解離(ATPの作用)のうちのどれかがシステムの自由エネルギー低下に結び付き、自発的に起こる；水が、ミオシン-F-actin, 蛋白質-シャペロニン, 溶質-トランスポーター, α<sub>3</sub>β<sub>3</sub>-γの各ペア間にPMFを形成する；PMFは、ペアの立体構造と性質に強く依存して変化する；ATPの作用により、ペアの立体構造と性質が摂動を受け、PMFが変化する；その結果、ミオシンの一方向移動、蛋白質や溶質の挿入/放出、γサブユニットの一方向回転などが起こる。ミオシン-F-actin, 蛋白質-シャペロニン, α<sub>3</sub>β<sub>3</sub>複合体-γサブユニットの各ペアの状態は、ATPの作用がなければそのまま変化しない。ATPの作用のお蔭で状態変化が起こるようになる。水がATP駆動蛋白質の機能発現を掌る実行部隊であり、ATPは変化を起こすきっかけを作るスイッチ的な役割を果たす。以上の描像の構築においては、3次元積分方程式論(池口が開発)と、蛋白質複合体をも非常に短い計算時間で扱える「分子性流体用積分方程式論と形態熱力学的アプローチの統合型方法論」(木下が開発)が中心的な役割を果たした。

## 9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

### 主な論文

#### 計画研究

##### 1.松林 侑幸 (計 39 件)

- K. Yoshida, N. Matubayasi, and \*M. Nakahara, Self-diffusion coefficients for water and organic solvents in extremely low-density supercritical states, *J. Mol. Liq.* **147**, 96-101 (2009). 査読:有.
- Y. Karino, M. V. Fedorov, and \*N. Matubayasi, End-point calculation of solvation free energy of amino-acid analogs by molecular theories of solution, *Chem. Phys. Lett.*, **496**, 351-355(2010), 査読:有.
- Y. Karino and \*N. Matubayasi, Free-energy analysis of hydration effect on protein with explicit solvent: Equilibrium fluctuation of cytochrome c, *J. Chem. Phys.*, **134**, 041105 (4 pages) (2011), 査読:有.
- \*H. Takahashi, A. Omi, A. Morita, and N. Matubayasi, Simple and exact approach to the electronic polarization effect on the solvation free energy: Formulation for QM/MM system and its applications to aqueous solutions, *J. Chem. Phys.*, **136**, 214503 (12 pages) (2012), 査読:有.
- Y. Kubota, A. Yoshimori, N. Matubayasi, M. Suzuki, and \*R. Akiyama, Molecular dynamics study of fast dielectric relaxation of water around a molecular-sized ion, *J. Chem. Phys.*, **137**, 224502 (4 pages) (2012), 査読:有.
- \*T. Kawakami, I. Shigemoto, and \*N. Matubayasi, Free-energy analysis of water affinity in polymer studied by atomistic molecular simulation combined with the theory of solutions in the energy representation, *J. Chem. Phys.*, **137**, 234903 (9 pages) (2012), 査読:有.
- Y. Karino and \*N. Matubayasi, Interaction-component analysis of the urea effect on amino acid analogs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 4377-4391(2013), 査読:有.
- Y. Ito, T. Yoshidome, N. Matubayasi, M. Kinoshita, and \*M. Ikeguchi, Molecular Dynamics Simulations of Yeast F1-ATPase before and after 16° Rotation of the  $\gamma$  Subunit, *J. Phys. Chem. B* **117**, 3298-3307 (2013), 査読:有.

##### 2.高橋卓也(計 3 件)

- Ikuro Kurisaki, Takuya Takahashi, Assessment of dynamic properties of water around a monovalent ion: A classical molecular dynamics simulation study, *Computational and Theoretical Chemistry*, **966**, 26-30(2011), 査読:有.

##### 9.櫻井実 (計 19 件)

- S. Du, \*Y. Harano, M. Kinoshita, M. Sakurai, A Scoring Function Based on Solvation Thermodynamics for Protein Structure Prediction, *Biophysics*, **8**, 127-138 (2012), 査読:有.
- S. Chiba, Y. Harano, R. Roth, M. Kinoshita, \*M. Sakurai, Evaluation of Protein-Ligand Binding Free Energy Focused on its Entropic Components, *J. Comput. Chem.*, **33**, 550-560 (2012), 査読:有.
- Y. Watanabe, W.-L. Hsu, S. Chiba, T. Hayashi, T. Furuta, \*M. Sakurai, Dynamics and Structural Changes Induced by ATP and/or Substrate Binding in the Inward-facing Conformation State of P-glycoprotein, *Chem. Phys. Lett.*, **557**, 145-149 (2013), 査読:有.
- T. Furukawa-Hagiya, T. Furuta, S. Chiba, Y. Sohma, M. Sakurai, The Power Stroke Driven by ATP Binding as Studied by Molecular Dynamics Simulations, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 83-93 (2013), 査読:有.

##### 10.木下正弘(計 34 件)

- K. Amano, T. Yoshidome, M. Iwaki, M. Suzuki, and \*M. Kinoshita, "Entropic Potential Field Formed for a Linear-Motor Protein near a Filament: Statistical-Mechanical Analyses Using Simple Models", *J. Chem. Phys.* **133**, 045103(1-11) (2010), 査読:有.
- K. Oda, R. Kodama, T. Yoshidome, M. Yamanaka, and Y. Sambongi, and \*M. Kinoshita, "Effects of Heme on the Thermal Stability of Mesophilic and Thermophilic Cytochromes c: Comparison between Experimental and Theoretical Results", *J. Chem. Phys.* **134**, 025101(1-9) (2011), 査読:有.
- T. Yoshidome, Y. Ito, M. Ikeguchi, and \*M. Kinoshita, "Rotational Mechanism of F<sub>1</sub>-ATPase: Crucial Importance of Water-Entropy Effect", *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 4030-4039 (2011), 査読:有.
- K. Amano, H. Oshima, and \*M. Kinoshita, "Potential of Mean Force between a Large Solute and a Biomolecular Complex: A Model Analysis on Protein Flux through Chaperonin System", *J. Chem. Phys.* **135**, 185101(1-14) (2011), 査読:有.
- T. Yoshidome, Y. Ito, N. Matubayasi, M. Ikeguchi, and \*M. Kinoshita, "Structural Characteristics of Yeast F<sub>1</sub>-ATPase before and after 16-Degree Rotation of the  $\gamma$  Subunit: Theoretical Analysis Focused on the Water-Entropy Effect", *J. Chem. Phys.* **137**, 035102(1-8) (2012), 査読:有.
- H. Mishima, S. Yasuda, T. Yoshidome, H. Oshima, Y. Harano, M. Ikeguchi, and \*M. Kinoshita, Characterization of Experimentally Determined Native-Structure Models of a Protein Using Energetic and Entropic Components of Free-Energy Function, *J. Phys. Chem. B*, **116**, 7776-7786 (2012), 査読:有.
- T. Yoshidome, Y. Ito, N. Matubayasi, M. Ikeguchi, and \*M. Kinoshita, Structural Characteristics of Yeast F1-ATPase before and after 16-Degree Rotation of the Gamma Subunit: Theoretical Analysis Focused on the Water-Entropy Effect, *J. Chem. Phys.* **138**, 035102(1-8) (2012), 査読:有.
- S. Yasuda, H. Oshima, and \*M. Kinoshita, Structural Stability of Proteins in Aqueous and Nonpolar Environments, *J. Chem. Phys.* **137**, 135103(1-14) (2012), 査読:有.
- T. Yoshidome and \*M. Kinoshita, Physical Origin of Hydrophobicity Studied in Terms of Cold denaturation of Proteins: Comparison between Water and Simple Fluids, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 14554-14566 (2012), 査読:有.

##### 11.三本木至宏 (計 20 件)

- M. Obuchi, K. Kawahara, D. Motooka, S. Nakamura, M. Yamanaka, T. Takeda, S. Uchiyama, Y. Kobayashi, T. Kubo, and \*Y. Sambongi, Hyperstability and crystal structure of cytochrome c<sub>555</sub> from hyperthermophilic *Aquifex aeolicus*, *Acta Crystal. Section D: Biological Crystallography* **65**, 804-813 (2009), 査読:有.
- M. Yamanaka, H. Mita, Y. Yamamoto, and \*Y. Sambongi, Heme is not required for *Aquifex aeolicus* cytochrome c<sub>555</sub> polypeptide folding, *Biosci. Biotech. Biochem.* **73**, 2022-2025 (2009), 査読:有.
- K. Oda, R. Kodama, T. Yoshidome, M. Yamanaka, Y. Sambongi, and \*M. Kinoshita, Effects of heme on the thermal stability of mesophilic and thermophilic cytochromes c: Comparison between experimental and theoretical results, *J. Chem. Phys.* **134**, 025101 (9 pages) (2011), 査読:有.】
- M. Yamanaka, M. Masanari, and \*Y. Sambongi, Conferment of folding ability to a naturally unfolded apocytochrome c through introduction of hydrophobic amino acid residues, *Biochemistry*, **50**, 2313-2320 (2011), 査読:有.
- S. Wakai, M. Masanari, T. Ikeda, N. Yamaguchi, S. Ueshima, K. Watanabe, H. Nishihara, and \*Y. Sambongi, Oxidative phosphorylation in a thermophilic, facultative chemoautotroph, *Hydrogenophilus thermoluteolus*, living prevalently in geothermal niches, *Environ. Microbiol. Rep.* **5**, 235-242 (2013), 査読:有.

##### 12.秋山 良 (計 28 件)

- \*R. Akiyama, and R. Sakata, An Integral Equation Study of Reentrant Behavior in Attractive Interactions between Like-Charged Macroions Immersed in an Electrolyte Solution, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **80**, 123602-1-4 (2011), 査読:有.
- Y. Kubota and \*R. Akiyama, Model Dependence of the Electrostatic Response to a Molecular-Sized Ion in Water, *J. Phys. Chem. Letters*, **2**, 1588-1592 (2011), 査読:有.
- Y. Nakamura, \*A. Yoshimori, and R. Akiyama, A Perturbation Theory for Friction of a Large Particle Immersed in a Binary Solvent, *J. Phys. Soc. Jpn Supplement*, **81**, SA026-1-7 (2012), 査読:有.
- Y. Kubota, A. Yoshimori, N. Matubayasi, M. Suzuki, and \*R. Akiyama, Molecular Dynamics Study of Fast Dielectric Relaxation of Water around a Molecular-Sized Ion, *J. Chem. Phys.*, **137**, 224502-1-4 (2012), 査読:有.
- Yuichiro Uematsu and \*Akira Yoshimori, Time-Dependent Density Functional Theory of Polarization Relaxation under External Field, *J. Phys. Soc. Jpn*, **82**, 013001-1-4 (2013), 査読:有.

##### 17.鈴木 誠 (計 10 件)

- Takashi Miyazaki, Tetsuichi Wazawa, George Mogami, Takao Kodama and \*Makoto Suzuki, Measurement of the dielectric relaxation property of water-ion loose complex in aqueous solutions of salt at low concentrations, *J. Phys. Chem. A* **112**, 10801-10806 (2008). 査読:有.
- \*Masahiro Kinoshita and Makoto Suzuki, A Statistical-Mechanical Analysis on the Hyper-Mobile Water around a Large Solute with High Surface Charge Density, *J. Chem. Phys.* **130**, 014707(1-11) (2009). 査読:有.
- Ken-ichi Amano, Takashi Yoshidome, Mitsuhiro Iwaki, Makoto Suzuki, and \*Masahiro Kinoshita, Entropic potential field formed for a linear-motor protein near a filament: Statistical-mechanical analyses using simple models, *J. Chem. Phys.* **133**, 045103(1-10) (2010). 査読:有.
- George Mogami, Tetsuichi Wazawa, Nobuyuki Morimoto, Takao Kodama, \*Makoto Suzuki, Hydration properties of adenosine phosphate series as studied by

- microwave dielectric spectroscopy, *Biophysical Chemistry* **154**, 1–7 (2010). 査読:有.
- Tetsuichi Wazawa, Takashi Miyazaki, Yoshihiro Sambongi, \*Makoto Suzuki, Hydration analysis of Pseudomonas aeruginosa cytochrome c551 upon acid unfolding by dielectric relaxation spectroscopy, *Biophys. Chem.* **151**, 160–169 (2010). 査読:有.
- Yoji Kubota, Akira Yoshimori, Nobuyuki Matubayasi, Makoto Suzuki, and \*Ryo Akiyama, Molecular Dynamics Study of Fast Dielectric Relaxation of Water around a Molecular-sized Ion, *J. Chem. Phys.* (2012) **137**, 224502(1–4). <http://dx.doi.org/10.1063/1.4769972>. 査読:有.
- Yusuke Miyashita, Tetsuichi Wazawa, George Mogami, Satoshi Takahashi, Yoshihiro Sambongi, and \*Makoto Suzuki, Hydration state change of horse heart cytochrome c corresponding to trifluoroacetic-acid-induced unfolding, *Biophys. J.* (2013), **104**, 163–172. 査読:有.
- George Mogami, Takashi Miyazaki, Tetsuichi Wazawa, Nobuyuki Matubayasi, and \*Makoto Suzuki, Anion-Dependence of Fast Relaxation Component in Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Halide Solutions at Low Concentrations Measured by High-Resolution Microwave Dielectric Spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, (2013) doi.org/10.1021/p44012119. in press. 査読:有.

### 18.岩城 光宏(計 3 件)

- K. Fujita†, \*M. Iwaki†, A. Iwane, L. Marcucci, T. Yanagida, Switching of myosin-V motion between the lever-arm swing and Brownian search-and-catch, *Nature Communications*, **3**, 956 (2012). 査読:有.
- K. Amano, T. Yoshidome, M. Iwaki, M. Suzuki, \*M. Kinoshita, Entropic potential field formed for a linear-motor protein near a filament: Stastical-mechanical analyses using simple models, *J. Chem. Phys.*, **133**: 045103 (2010), 査読:有.
- M. Iwaki, A. H. Iwane, T. Shimokawa, R. Cookes and \*T. Yanagida, Brownian search-and-catch mechanism for myosin-VI steps, *Nature Chem. Biology*, **5**:403–405 (2009). 査読:有.

### 19.宗行 英朗 (計 10 件)

- S. Toyabe, T. Okamoto, T. Watanabe-Nakayama, H. Takedani, S. Kudo, \*E. Munevuki, Nonequilibrium Energetics of a Single F1-ATPase Molecule, *Phys. Rev. Lett.* **104**, 198103 (2010). 査読:有.
- S. Toyabe, T. Watanabe-Nakayama, T. Okamoto, S. Kudo, \*E. Munevuki, Thermodynamic efficiency and mechanochemical coupling of F1-ATPase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **108**, 17951–17956 (2011). 査読:有.
- S. Toyabe, H. Ueno, \*E. Munevuki, Recovery of state-specific potential of molecular motor from single-molecule trajectory, *EPL* **97**, 40004 (2012). 査読:有.

## 公募研究

### 3.高橋英明 (計 10 件)

- \*N. Matubayasi and H. Takahashi, Free-energy analysis of the electron-density fluctuation in the quantum mechanical/molecular mechanical simulation combined with the theory of energy representation, *J. Chem. Phys.*, **136**, 044505(10pp) (2012). 査読:有.
- \*H. Takahashi, A. Omi, A. Morita, and N. Matubayasi, Simple and exact approach to the electronic polarization effect on the solvation free energy: Formulation for quantum mechanical/molecular-mechanical system and its applications to aqueous solutions, *J. Chem. Phys.*, **136**, 214503(12pp) (2012). 査読:有.
- D. Suzuoka, \*H. Takahashi, T. Ishiyama, and A. Morita, Development of a methodology to compute solvation free energies on the basis of energy representation for solutions represented with a polarized force field, *J. Chem. Phys.*, **137**, 214503(10pp) (2012). 査読:有.

### 4.新村信雄 (計 5 件)

- Yuki Ohnishi, Taro Yamada\*, Kazuo Kurihara, Ichiro Tanaka, Fumio Sakiyama, Takeharu Masaki, Nobuo Niimura, Neutron and X-ray crystallographic analysis of Achromobacter protease 1 at pD 8.0: Protonation states and hydration structure in the free-form, *Biochimica Biophysica Acta*, (2013)
- Taro Yamada\*, Kazuo Kurihara, Yuki Ohnishi, Taro Tamada, Katsuki Tomoyori, Kenji Masumi, Ichiro Tanaka, Ryota Kuroki, Nobuo Niimura, Neutron and X-ray crystallographic analysis of the human  $\alpha$ -thrombin-bivalirudin complex at pD 5.0: Protonation states and hydration structure of the enzyme-product complex. *Biochimica Biophysica Acta*, (2013)
- Kenji Kawamura, Taro Yamada, Kazuo Kurihara, Taro Tamada, Ryota Kuroki, Ichiro Tanaka, Haruyuki Takahashi and Nobuo Niimura\*: X-ray and neutron protein crystallographic analysis of the trypsin-BPTI complex: *Acta Cryst.* **D67**, 140–148(2011)

### 5.城所俊一 (計 7 件)

- S. Nakamura, \*S. Kidokoro, Volumetric properties of the molten globule state of cytochrome c on the thermal three-state transition evaluated by pressure perturbation calorimetry, *J. Phys. Chem. B*, **116**, 1927–1932 (2012). 査読:有.
- S. Nakamura, S. Koga, N. Shibuya, K. Seo, \*S. Kidokoro, A New Multi-Binding Model for Isothermal Titration Calorimetry Analysis of the Interaction between Adenosine 5'-Triphosphate and Magnesium Ion, *Thermochim. Acta*, **563**, 82–89 (2013). 査読:有.

### 6.小松 英幸 (計 4 件)

- \*H. Komatsu, Y. Abe, K. Eguchi, H. Matsuno, Y. Matsuoka, T. Sadakane, T. Inoue, K. Fukui, and T. Kodama, Kinetics of dextran-independent  $\alpha$ -(1→3)-glucan synthesis by *Streptococcus sobrinus* glucosyltransferase I, *FEBS J.* **278**, 531–540 (2011). 査読:有.
- S. Koga, S. Yoshihara, H. Bando, K. Yamasaki, Y. Higashimoto, M. Noguchi, S. Sueda, H. Komatsu, and \*H. Sakamoto, Development of a heme sensor using fluorescently labeled heme oxygenase-1, *Anal. Biochem.* **433**, 2–9 (2013). 査読:有.

### 7.若林 健之 (計 3 件)

- H. Minoda, T. Okabe, Y. Inayoshi, T. Minakata, Y. Miyauchi, M. Tanokura, E. Katayama, T. Wakabayashi, T. Akimoto, H. Sugi \*, Electron microscopic evidence for the myosin head lever arm mechanism in hydrated myosin filaments using the gas environmental chamber. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **405**, 651–656(2011). 査読:有.
- K. Murakami, T. Yasunaga, T. Q. P. Noguchi, Y. Gomibuchi, K. X. Ngo, T. Q. P. Uyeda, & T. Wakabayashi \*, Structural Basis for Actin Assembly, Activation of ATP Hydrolysis, and Delayed Phosphate Release. *Cell*, **143**, Issue 2, 275–287(2010). 査読:有.
- T. Q. P. Noguchi, Y. Gomibuchi, K. Murakami, H. Ueno, K. Hirose, T. Wakabayashi, & T. Q. P. Uyeda\*, Dominant negative mutant actins identified in flightless *Drosophila* can be classified into three classes, including perturbation of the tropomyosin-troponin system. *J. Biol. Chem.* **285**, 4337–4347(2010). 査読:有.

### 8.吉田 紀生

- Jooyeon Hong, Norio Yoshida, Song-Ho Chong, Chewook Lee, Sihyun Ham\*, Fumio Hirata\*, "Elucidating the Molecular Origin of Hydrolysis Energy of Pyrophosphate in Water", *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 2239–2246(2012)
- Daniel Sindhikara, Norio Yoshida, Fumio Hirata\*, Placevent: an algorithm for prediction of explicit solvent atom distribution -- application to HIV-1 protease and F-ATP synthase", *J. Comput. Chem.*, **33**, 1536–1543(2012)
- Yosuke Ishizuka\*, Norio Yoshida, "Application of efficient algorithm for solving six-dimensional molecular Ornstein-Zernike equation", *J. Chem. Phys.*, **136**, 114106(6pages) (2012).

### 13.加藤 博章

- K. Terakado, A. Kodan, H. Nakano, Y. Kimura, K. Ueda, T. Nakatsu and \*H. Kato, Deleting two C-terminal alpha-helices is effective to crystallize the bacterial ABC transporter Eschrichia coli MsbA complexed with AMP-PNP, *Acta Crystallographica Section D*, **D66**, 319–323 (2010). 査読:有.
- T. Sato, A. Kodan, H. Nakano, Y. Kimura, K. Ueda, T. Nakatsu and \*H. Kato, Functional role of the linker region in purified human P-glycoprotein, *FEBS Journal*, **276**, 3504–3516 (2009). 査読:有.

### 14.池口 満徳 (計 22 件)

- Y. Ito and \*M. Ikeguchi, Structural fluctuation and concerted motions in F1-ATPase: a molecular dynamics study, *J. Comput. Chem.*, **31**, 2175–2185 (2010). 査読:有.
- T. Yoshidome, Y. Ito, M. Ikeguchi, \*M. Kinoshita, Rotation mechanism of F1-ATPase: crucial importance of water-entropy effect, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 4030–4039 (2011). 査読:有.
- T. Yoshidome, Y. Ito, N. Matubayasi, M. Ikeguchi, \*M. Kinoshita, Structural characteristics of yeast F1-ATPase before and after 16-degree rotation of the  $\gamma$  subunit: Theoretical analysis focused on the water-entropy effect, *J. Chem. Phys.*, **137**, 035102 (8 pages) (2012). 査読:有.
- Y. Kokabu, \*M. Ikeguchi, Molecular Modeling and Molecular Dynamics Simulations of Recombinase Rad51, *Biophys. J.*, **104**, 1556–1565 (2013). 査読:有.
- Y. Ito, T. Yoshidome, N. Matubayasi, M. Kinoshita, \*M. Ikeguchi, Molecular Dynamics Simulations of Yeast F1-ATPase Before and After 16-Degree Rotation of the  $\gamma$  Subunit, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 3298–3307 (2013). 査読:有.

### 15.相馬 義郎

- Yu YC, Miki H, Nakamura Y, Hanyuda A, Matsuzaki Y, Abe Y, Yasui M, Tanaka K, Hwang TC, Bompadre SB, Sohma Y\*, Curcumin and genistein additively potentiate G551D-CFTR, *J. Cystic Fibrosis*, **10**, 243 – 252 (2011). 査読:有.
- Jih KY, Sohma Y, Li M, Hwang TC\*, Identification of a novel post-hydrolytic state in CFTR gating *J. Gen. Physiol.*, **139**, 359 – 370(2012). 査読:有.
- Jih KY, Sohma Y, Hwang TC\*, Non-integral stoichiometry in CFTR gating revealed by a pore-lining mutation *J. Gen. Physiol.* **140**, 347 – 359(2012). 査読:有.
- Furukawa-Hagiya T, Furuta T, Chiba S, Sohma Y, Sakurai M\*, The power stroke driven by ATP binding in CFTR as studied by molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 83 – 93(2013). 査読:有.

### 16.高野 光則

- \*○M. Takano, T. P. Terada, and M. Sasai, Unidirectional Brownian motion observed in an in silico single molecule experiment of an actomyosin motor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 7769–7774 (2010). 査読:有.
- K. Okazaki, T. Sato, and \*M. Takano, Temperature-enhanced association of proteins due to electrostatic interaction: A coarse-grained simulation of

actin-myosin binding. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 8918-8925 (2012), 査読:有.

#### 20.七谷 圭

○A. Sasahara, K. Nanatani, M. Enomoto, S. Kuwahara and \*K. Abe, These authors contributed equally to this work Substrate Specificity of the Aspartate:Alanine antiporter (AspT) of *Tetragenococcus halophilus* in Reconstituted Liposomes, *J. Biol. Chem.* **286**, 29044-29052 (2011), 査読:有.

#### 21.井上 裕一 (計4件)

○Matthew A. B. Baker, Yuichi Inoue, Kuniaki Takeda, Akihiko Ishijima, \*Richard M. Berry, Two methods of temperature control for single-molecule measurements, *European Biophysics Journal*, **40**, 651-660 (2011), 査読:有.

○Masaaki K. Sato, Takashi Ishihara, Hiroto Tanaka, Akihiko Ishijima, \*Yuichi Inoue, Velocity-Dependent Actomyosin ATPase Cycle Revealed by In Vitro Motility Assay with Kinetic Analysis, *Biophysical Journal*, **103**, 711-718 (2012), 査読:有.

#### 22.村田 武士

○Satoshi Arai, Shinya Saijo, Kano Suzuki, Kenji Mizutani, Yoshimi Kakinuma, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Noboru Ohsawa, Takaho Terada, Mikako Shirouzu, Shigeyuki Yokoyama, So Iwata, Ichiro Yamato and \*Takeshi Murata, Rotation mechanism of *Enterococcus hirae* V<sub>1</sub>-ATPase based on asymmetric crystal structures, *Nature*, **493**, 7434, 703-707 (2013), 査読:有.

○Zahed Muhammed, Satoshi Arai, Shinya Saijo, Ichiro Yamato, Takeshi Murata, \*Atsushi Suganaga, Calculating the Na<sup>+</sup> translocating V-ATPase catalytic site affinity for substrate binding by homology modeled NtpA monomer using molecular dynamics/free energy calculation, *J. Mol. Graph. Model.*, **37**, 59-66 (2012), 査読:有.

○Shinya Saijo, Satoshi Arai, Khandoker M. M. Hossain, Kano Suzuki, Ichiro Yamato, Yoshimi Kakinuma, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Noboru Ohsawa, Takaho Terada, Mikako Shirouzu, Shigeyuki Yokoyama, So Iwata, and \*Takeshi Murata, Crystal structure of the central axis DF complex of V-ATPase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **108**, 19955-19960 (2011), 査読:有.

#### 23.八木俊樹 (計6件)

○Hom EFY, Witman GB, Harris EH, Dutcher SK, Kamiya R., Mitchell DR, Pazour GJ, Porter ME, Sale WS, Wirschell M., Yagi T., \*King SM. A unified taxonomy for ciliary dyneins. *Cytoskeleton*, **68**, 555-65 (2011), 査読:有.

○Bui KH, Yagi T., Yamamoto R, Kamiya R, \*Ishikawa T. Molecular architecture of the whole *Chlamydomonas* axoneme reveals high degrees of polarity and asymmetry in the arrangements of dynein and related structures, *J Cell Biol.*, **198**, 913-25 (2012), 査読:有.

○Kubo T, Yagi T., \*Kamiya R. Tubulin polyglutamylates regulates flagellar motility by controlling a specific inner-arm dynein that interacts with the dynein regulatory complex, *Cytoskeleton (Hoboken)*, **69**, 1059-68, (2012), 査読:有.

○Oda T, Yagi T., H. Yanagisawa, \*Kikkawa M., Identification of the outer-inner dynein linker as a hub controller for axonemal dynein activities, *Curr. Biol.*, **23**, 1-9 (2013), 査読:有.

#### 24.大川 妙子 (西脇 妙子)

○T. Nishiwaki, and \*T. Kondo, Circadian Autodephosphorylation of Cyanobacterial Clock Protein KaiC Occurs via Formation of ATP as Intermediate, *J. Biol. Chem.* **287**, 18030-18035 (2012), 査読:有.

#### 25.西山雅祥 (計5件)

○\*M. Nishiyama, Y. Kimura, Y. Nishiyama, and M. Terazima, Pressure-induced changes in the structure and function of the kinesin-microtubule complex, *Biophys. J.* **96**, 1142-50 (2009), 査読:有.

○\*M. Nishiyama, Y. Shimoda, M. Hasumi, Y. Kimura, and M. Terazima, Microtubule depolymerization at high pressure, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1189**, 86-90 (2010), 査読:有.

○\*M. Nishiyama, and \*Y. Sowa, Microscopic analysis of bacterial motility at high pressure, *Biophys. J.* **102**, 1872-1880 (2012), 査読:有.

○\*M. Nishiyama, and S. Kojima, Bacterial motility measured by a miniature chamber for high-pressure microscopy, *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 9225-9239 (2012), 査読:有.

○\*M. Nishiyama, Y. Sowa, Y. Kimura, M. Homma, A. Ishijima, and M. Terazima, High Hydrostatic Pressure Induces Counterclockwise to Clockwise Reversals of the *Escherichia coli* Flagellar Motor, *J. Bacteriol.* **195**, 1809-1814 (2013), 査読:有.

#### 26.横田 浩章 (計4件)

○\*Yokota H., Han, Y. W., Allemand, J.-F., Xi, X. G., Bensimon, D., Croquette, V., Ito, Y. and Harada, Y., Single-molecule visualization of binding modes of helicase to DNA on PEGylated surfaces, *Chem. Lett.*, **38**, 308-309 (2009), 査読:有.

○\*Yokota H., Chujo Y., Harada Y., Single-molecule imaging of the oligomer formation of the non-hexameric *Escherichia coli* UvrD helicase, *Biophys. J.* **104**, 924-933 (2013), 査読:有.

#### 27.古池 晶 (計3件)

○A. Kohori, R. Chiwata, M.D. Hossain, S. Furuike, K. Shiroguchi, K. Adachi, M. Yoshida, and \*K. Kinoshita Jr., Torque generation in F1-ATPase devoid of the entire amino-terminal helix of the rotor that fills half of the stator orifice, *Biophys. J.* **101**, 188-195(2011), 査読:有.

○E. Usukura, T. Suzuki, S. Furuike, N. Soga, E. Saita, T. Hisabori, K. Kinoshita Jr. and \*M. Yoshida, Torque generation and utilization in motor enzyme F0F1-ATP synthase: half-torque F1 with short-sized pushrod helix and reduced ATP Synthesis by half-torque F0F1, *J. Biol. Chem.*, **287**, 1884-1891(2012), 査読:有.

#### 28.吉田亨次 (計11件)

○\*吉田亨次・早田 葵・麻生真以・伊藤華苗・橘高茂治・稲垣伸二・山口敏男, メソポーラスシリカならびに規則性メソポーラス有機シリカ内に閉じ込められた水の構造とダイナミクス, *分析化学*, **61 (12)**, 989-998 (2012), 査読:有.

○\*K. Yoshida, K. Voggt, Z. Izaola, M. Russina, T. Yamaguchi, M.-C. Bellissent-Funel, Alcohol Induced Structural and Dynamic Changes in  $\beta$ -Lactoglobulin in Aqueous Solution: A Neutron Scattering Study, *BBA - Proteins and Proteomics*, **1824**, 502-510 (2012), 査読:有.

○\*K. Yoshida, T. Yamaguchi, S. Kittaka, M.-C. Bellissent-Funel, P. Fouquet, Neutron spic echo measurements of monolayer and capillary condensed water in MCM-41 at low temperatures, *J. Phys: Condens. Matter*, **24**, 064101 (9pp) (2012), 査読:有.

#### 29.藤原 悟

○\*S. Fujiwara, M. Plazanet, F. Matsumoto, and T. Oda, Internal Motions of Actin Characterized by Quasielastic Neutron Scattering, *Eur. Biophys. J.*, **40**, 661-671 (2011), 査読:有.

○\*S. Fujiwara, M. Plazanet, and T. Oda, Coupling of the Hydration Water Dynamics and the Internal Dynamics of Actin Detected by Quasielastic Neutron Scattering, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **431**, 542-546 (2013), 査読:有.

#### 30.上田 太郎 (計9件)

○T. Q. P. Noguchi, R. Toya, H. Ueno, K. Tokuraku, and \*T. Q. P. Uyeda, Screening of novel dominant negative mutant actins using glycine targeted scanning identified G146V actin that cooperatively inhibits cofilin binding, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **396**, 1006-1011 (2010), 査読:有.

○\*T. Q. P. Uyeda, Y. Iwadate, N. Umeki, A. Nagasaki, and S. Yumura, Stretching actin filaments within cells enhances their affinity for the myosin II motor domain, *PLoS One*, **6**, e26200 (2011), 査読:有.

○\*T. Q. P. Noguchi, T. Komori, N. Umeki, N. Demizu, K. Ito, A. Hikikoshi-Iwane, K. Tokuraku, T. Yanagida and T. Q. P. Uyeda, G146V mutation at the hinge region of actin reveals a myosin class-specific requirement of actin conformations for motility, *J. Biol. Chem.*, **287**, 24339-24345 (2012), 査読:有.

### 書籍・総説

N. Matubayasi, Free-Energy Analysis of Solvation with the Method of Energy Representation, *Frontiers in Bioscience* **14**, 3536-3549, (2009)

松林 伸幸, エネルギー表示法による溶媒和の自由エネルギー解析, 熱測定 (ISSN: 0386-2615), **36 (3)**, 165-172 (2009).

中原 勝, 辻野 康夫, 八坂 能郎, 吉田 健, 魚崎 泰弘, 若井 千尋, 松林 伸幸, 高温高压水における有機反応研究の進歩, 高圧力の科学と技術 (ISSN: 0917-639X), **20**, 40-49 (2010).

H. Takahashi, N. Matubayasi, and M. Nakano, Development of a Quantum Chemical Method Combined with a Theory of Solutions -- Free-Energy Calculation for Chemical Reactions by Condensed Phase Simulations, *Advances in Quantum Chemistry*, vol 59, page 283-351 (2010)

八坂 能郎, 中原 勝, 松林 伸幸, イオン液体の不純物戦記ー水という「pH 指示薬」を用いた不純物の検出法, 化学 (ISSN: 0451-1964), **65**, 7 月号, 46-51 (2010).

松林 伸幸, 巨大分子系の計算化学 超大型計算機時代の理論化学の新展開 11 章 超臨界水と脂質膜, 大峯 巖編, CSJ カレントレビュー, 化学同人 (2012); ISBN 978-4-7598-1368-5

Tsurui Hiromichi, Takuya Takahashi, Molecular Dynamics - Studies of Synthetic and Biological Macromolecules, Practical Estimation of TCR-pMHC Binding Free-Energy Based on the Dielectric Model and the Coarse-Grained Model, InTech - Open Access Company, 総ページ数 : 432(2012)

- H. Takahashi, A Quantum Chemical Approach to Biological Reaction with a Theory of Statistical Mechanics, *Frontiers in Bioscience*, **14**, 1745-1760 (2009).
- H. Takahashi, N. Matubayasi, M. Nakano, Development of a Quantum Chemical Method Combined with a Theory of Solutions: Free Energy Calculation for Chemical Reactions by Condensed Phase Simulations, "Advances in Quantum Chemistry Vol. 59", Elsevier, 283-351 (2010).
- 高橋 英明, QM/MM 法と溶液の理論の融合による凝縮系の化学過程の自由エネルギー計算 (4~16) 凝縮系の第一原理の方法論について、分子シミュレーション研究会誌 “アンサンブル”、Vol. 11~14, January 2009~July 2012
- Nobuo Niimura\*, The pH dependence of protonation states of polar amino acid residues determined by neutron diffraction., "Neutron Diffraction", Ed. Irinali Khidirov, published by INTECH, pp243-256, ISBN: 979-953-307-475-6(2012).
- Nobuo Niimura\* & Alberto Podjarny, *Neutron Protein Crystallography. Hydrogen, Protons, and Hydration in Bio-macromolecules*. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-957886-3, New York(2011).
- 若林健之\*, 村上健次, アクチンのフィラメント構造と重合機構---重合による ATPase 活性化のメカニズム--- 生物物理 **51**(6), 256-259 (2011) 査読:有.
- 吉田紀生, "生体分子と水: 液体の積分方程式理論によるアプローチ", アンサンブル, **15**, 42-48 (2013) 査読:有.
- 吉田紀生, "液体の積分方程式理論と電子状態理論のハイブリッドによる溶液内分子の電子状態理論", アンサンブル, **14**, 12-18(2012) 査読:有.
- 吉田紀生, 丸山豊, 清田泰臣, 平田文男, 今井隆志, 水と生体分子のハーモニー", 巨大分子系の計算化学 超大型計算機時代の理論化学の新展開 **15** 章, 日本化学会 編 (2012)
- T. Furuki, K. Oku, and \*M. Sakurai, Thermodynamic, Hydration and Structural Characteristics of  $\alpha,\alpha$ -Trehalose, *Frontiers in Bioscience*, **14**, 3523-3535 (2009) 査読:有..
- \*M. Sakurai, Biological Functions of Trehalose as a Substitute for Water, *Water and Biomolecules: Physical Chemistry of Life Phenomena* (eds. Kuwajima K, Goto Y, Hirata F, Kataoka M, & Terazima M) (Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg, Germany) pp. 219-240 (2009) 査読:有.
- \*T. Ishikawa, A. Sakurai, H. Hirano, A. Lezhava, M. Sakurai, Y. Hayashizaki, Emerging New Technologies in Pharmacogenomics: Rapid SNP Detection, Molecular Dynamic Simulation, and QSAR Analysis Methods to Validate Clinically Important Genetic Variants of Human ABC Transporter ABCB1 (P-gp/MDR1), *Pharmacology & Therapeutics*, **126**, 69-81 (2010) 査読:有.
- Q. Gao, S. Yokojima, S. Nakamura, \*M. Sakurai, Ab initio NMR Chemical Shift Calculations for Biomolecular Systems Using Fragment Molecular Orbital Method, *TSUBAME ESJ*, **4**, 1-5 (2011) 査読:有..
- Y. Harano, Application of Hydration Thermodynamics to the Evaluation of Protein Structures and Protein-Ligand Binding, *Entropy*, **14**, 1443-1468 (2012) 査読:有.
- 木下正弘, 「蛋白質の水和の熱力学量: 分子性流体用積分方程式論と形態熱力学のアプローチの統合」, アンサンブル **10**, 18-26 (2008). (査読無)
- \*M. Kinoshita, "Roles of Translational Motion of Water Molecules in Sustaining Life", *Encyclopedia of Bioscience, Frontiers in Bioscience* **14**, 3419-3454, January 1, 2009, Special Issue Entitled "Theoretical Studies on Roles of Water in Biological Systems", edited by M. Kinoshita. 査読:有.
- \*木下正弘, 「溶質近傍におけるハイパーモバイル水に関する理論解析」, 表面科学 **30**, 157-161 (2009) 査読:有.
- \*吉留崇, "Entropic Effect Arising from Complex Solute-Solvent Correlations", 物性研究 **91**, 716-717 (2009) 査読:有.
- \*吉留崇, 「アポプラストシアニン折り畳みの熱力学: 理論と実験との定量的比較」, 生物物理 **50**, 90-91 (2010) 査読:有.
- \*木下正弘, 「固体表面近傍における液体の構造」, トライボロジスト (特集「固液界面の物理」) **55**, 229-235 (2010) 査読:有.
- \*T. Yoshidome, "General Framework of Pressure Effects on Structures Formed by Entropically Driven Self-Assembly", *Entropy* **12**, 1632-1652 (2010) 査読:有..
- \*木下正弘, 「疎水性」の本当の物理起源: その温度依存性を通しての考察」, 低温生物工学会誌 **58**, 19-25 (2012). 査読:有.
- \*天野健一, 「シャペロン GroEL による基質タンパク質の挿入と放出のメカニズムの解明: 溶媒和の観点から」, アンサンブル **14**, 196-202, (2012).
- 木下正弘, \*永山國昭, 「タンパク質水と理論の新機軸 I. 朝倉一大沢理論を越えて」, 生物物理 **52**, 203-205 (2012) 査読:有.
- 木下正弘, \*永山國昭, 「タンパク質水と理論の新機軸 II. 新理論の応用展開」, 生物物理 **52**, 250-253 (2012) 査読:有.
- 木下正弘, \*永山國昭, 「タンパク質水と理論の新機軸 III. 理論的考察」, 生物物理 **52**, 300-303 (2012) 査読:有.
- \*M. Kinoshita, "A New Theoretical Approach to Biological Self-Assembly", *Biophys. Rev.*, in press 査読:有.
- 木下正弘, 「表面の水和の統計力学理論」, 日本化学会・コロイドおよび界面化学部会 35 周年記念出版, 丸善, 「現代界面コロイド科学の事典—シャンパーから宇宙まで—」, 10 章 6 節, pp. 244-245, (2010) 査読:有.
- \*M. Kinoshita, "Essential Roles of Water in Sustaining Life", edited by Dr. I. Digel, A. T. Artmann, and A. Zhubanova, Springer, "Molecular and Biological Machines", submitted.
- 三本木至宏, 食べ物も作る微生物たち, 広島大学公開講座シリーズ 7「分子から見た生命の不思議」 pp.60~81 (深宮齊彦編著, 広大生物圏出版会, 2009年3月30日発行)
- 若井暁, 三本木至宏, 微生物による無機硫黄化合物の酸化—研究の現状と未来—, 極限環境微生物学会誌 10 周年特別号, **8**, 39-43 (2009).
- 若井暁, 三本木至宏, 微生物のイオウ代謝機能の産業応用, バイオサイエンスとインダストリー, **68**, 327-331 (2010).
- 山中優, 三本木至宏, シトクロム c 生合成システムの進化, 化学と生物, **48**, 375-377 (2010).
- 三本木至宏, 山中優, 長谷川淳, 内山進, 熱安定性が異なるシトクロム c の構造と折り畳み, 熱測定, **37**, 9-16 (2010).
- 秋山 良, 青少年のための Asakura-Oosawa 理論入門, 生物物理 **51**, 36-40, (2011)
- 秋山 良, Asakura-Oosawa モデルからはじめる定積過程と定圧過程の違い, アンサンブル, **13**, 57-66 (2011).
- K. Tokunaga, Chapter 4: Organic Semiconductors: Properties, Fabrication and Applications, (in *Materials Science and Technologies: Engineering Tools, Techniques and Tables*), *Nova Science*, page 147-169 (2011)
- K. Tokunaga, Chapter 17: Computational Design of New Organic Materials: Properties and Utility of Methylene- Bridged Fullerenes C60 (in *Handbook on Fullerene, Synthesis and Applications*), *Nova Scienc*, page 548-568 (2012)
- K. Tokunaga, Chapter 13: Hydrogenation of Fullerene C60: Material Design of Organic Semiconductors by Computation (in *Hydrogenation*), *In Tech*, page 326-343 (2012)
- 久保田陽二, イオン周りで見られる水の速い誘電緩和 —分子動力学シミュレーション—, 物性研究・電子版, **2**, 021501 (4 page) (2013).
- 久保田陽二, 秋山良, 分子スケールの外場で測る誘電率 —溶質分子周囲の水が作り出すポテンシャル揺らぎ—, アンサンブル, **15**, 33-41 (2013).
- 久保田陽二, 誘電緩和測定で見られる速い緩和とイオンの水と描像, アンサンブル, **16**, 81-85 (2013).

- 加藤博章、トランスポーターの構造生物学研究とナノバイオ創薬、遺伝子医学 MOOK 20 40-46 (2012)
- D. Okuno, M. Ikeguchi, \*H. Noji, easurement of the Conformational State of F<sub>1</sub>-ATPase by Single-Molecule Rotation, *ethods in Enzymology*, **475**, 279-296 (2010)
- 橋本博, 山根努, 池口満徳, 中平久美子, \*柳原格, 炎ピブリオが産生する耐熱性溶血毒TDHの構造と機能, 本結晶学会誌, **52**, 285-289 (2010).
- 笠口友隆, 池口満徳, \*佐藤衛, 天然変性タンパク質: タンパク質の構造・機能研究の新しいターゲット〜X線小角散乱と分子動力学シミュレーションによる動的構造解析, 実験医学, **29**, 475-480 (2011).
- Cai Z, Sohma Y, Bompadre SG, Sheppard DN and Hwang TC (2011) Application of high-resolution single-channel recording to functional studies of cystic fibrosis mutants. *In: Cystic Fibrosis Protocols and Diagnosis, Methods in Molecular Biology*, 741: 419 – 441. Editors Amaral MD & Kunzelmann K, Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, 査読:有.
- Sohma Y, Yu YC, Miki H, Nakamura Y, Hanyuda A, Lin HY, Yasui M, Bompadre SG and Hwang TC. (2012) Pharmaceutical implications of curcumin in the development of drugs for CF pharmacotherapy: combined effects with genistein *In: Curcumin: Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Benefits*. pp. 223 – 234. Editors Sasaki J & Kichida M, Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, USA.
- Sohma Y, Yu YC, and Hwang TC (2013) Curcumin and Genistein: the combined effects on disease-associated CFTR mutants and their clinical implications. *Curr Pharm Des.* **19(19)**: 3521 – 3528, 査読:有.
- 高野 光則, ダイナミックな蛋白質—計算機シミュレーションの挑戦, 複雑系叢書『コンプレックス・ダイナミクスの挑戦』(共立出版), pp.39-76 (2011)
- 高野 光則, “アクチン・ミオシン結合の計算機実験”, 日本生物物理学会誌, **52**, 196-197 (2012)
- 岩城 光宏, ブラウン型ナノマシンの作動原理, 生物物理(ISNN: 0582-4052), **53**, 164-165 (2013)
- M. Iwaki, L. Marcucci, Y. Togashi, T. Yanagida, Single molecule and collective dynamics of motor proteins coupled with mechano-sensitive chemical reaction, *Engineering of chemical complexity*, 79-100 (2013)
- 岩城 光宏, ストレインセンサーが制御するミオシン VI のブラウン運動整流機構, 生物物理(ISNN: 0582-4052), **50**, 88-89, (2010)
- 鳥谷部 祥一, 宗行 英朗, 熱ゆらぎを利用する—情報熱機関の実現—, 生物物理 52(3) 136-139 2012年5月
- 鳥谷部祥一, 宗行英朗, Single-molecule nonequilibrium energetics of a molecular-motor F<sub>1</sub>-ATPase, 研究会報告 4<sup>th</sup> Mini-Symposium on Liquids --- Liquid of Life ---, 物性研究 Vol. 95 No. 3 (2010年12月号) pp. 301-322.
- K. Nanatani, K. Abe, Proton-motive metabolic cycle in lactic acid bacteria, Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria, Horizon Scientific Press, 67-87 (2011).
- 七谷 圭, 阿部敬悦, 醤油乳酸菌におけるアスパラギン酸脱炭酸とエネルギー生成, 財団法人 日本醸造協会誌, **106**, 190-201 (2011)
- 浜本晋, 七谷 圭, 佐藤陽子, 魚住信之, 植物と微生物の駆動力と膜輸送体: 動物との相違点と共通性, 日本農芸化学会誌「化学と生物」, 学会出版センター, **50**, 86-92 (2012)
- Yagi T. and Kamiya R., Genetic approaches to axonemal dynein function in *Chlamydomonas* and other organisms, “Dyneins” (King SM, editor) Chapter 9. Elsevier, Amsterdam. pp.273-295. 2012. (分担執筆)
- 西山 雅祥, 染色体を牽引する「分子エンジン」, 化学**67**, 66-67 (2012).
- 西山 雅祥, 木村 佳文, 高圧力顕微鏡, LTM センター誌, **22**, ??-?? (2013).
- 西山 雅祥, バクテリア・べん毛モーターが高圧力下で逆向きに回り出す!?, 生物物理, *in press*.
- Yokota, H., Direct visualization of single-molecule DNA binding proteins along DNA to understand DNA-protein interactions, *Protein Interactions*, 95-214, Edited by Jianfeng Cai and Rongsheng E. Wang, nTech (2012).
- 藤原 悟, 中性子が生物学に対してできること, 生物物理 **51**, 138-139, (2011).
- 中川 洋, 藤原 悟, 生体物質の中性子非弾性散乱の基礎, 波紋 **22**, 267-272 (2012).
- 藤原 悟, 中川 洋, 中性子非弾性散乱による生体物質研究, 波紋 **23**, 72-80 (2013).

## ホームページ

「水を主役とした ATP エネルギー変換」 <http://www.material.tohoku.ac.jp/atpwater/index.htm>

## 公開講座・アウトリーチ活動

- 新学術領域研究第1回公開シンポジウム、2009/1/22、中央大学
- International Mini-Workshop On “Hydration and ATP”、2009/7/11、京都
- 「ATP の加水分解反応における反応物・生成物の水和状態とその反応自由エネルギーへの寄与について」、日本生体エネルギー研究会 第35回討論会 2009/12/18-20、旭川医科大学
- サイエンス・カフェ「筋肉はなぜ動く?」2010/1/29、仙台メディアテイク (鈴木 誠)
- 「国際公開シンポジウム International Symposium on Hydraton and ATP Energy」、2010/3/8-10、仙台
- 「ATP エネルギーの分子論」日本生物物理学会第48回シンポジウム、2010/9/20-22、仙台 (鈴木 誠)
- 「ATP 加水分解エネルギーについての最近の理解」第36回日本生体エネルギー研究会、2010/11/18-20、大阪大学
- 「水と ATP がつくる非対称性」日本生物物理学会第49回年会シンポジウム、2011/9/16、兵庫県立大学
- 平成24年度長岡技術科学大学公開講座 第3回 「生物を動かすミクロなくみとエネルギー」2012/10/13、まちなかキャンパス長岡 (城所俊一)
- 「ATP エネルギーの理解:Before and After 2008」、筋生理の集い、2012/12/22、東京慈恵会医科大学 (鈴木 誠、児玉孝雄)
- 日本生物物理学会東北支部・新学術領域研究「水を主役とした ATP エネルギー変換」共催セミナー、2013/3/5、東北大学
- 公開講座「生命のエネルギー物質 ATP とは何か?」2013/5/21、京都大学東京オフィス (鈴木 誠、松林伸幸)
- 公開シンポジウム「ゆらぎと水—生命のエネルギーと機能の分子機構を探る」、2012-9-14-15、大阪ガーデンパレス
- 第33回溶液化学国際会議 市民講座、2013/7/9、京都テルサ、新学術領域「水を主役とした ATP エネルギー変換」、「水と水溶液のエネルギー論」(松林伸幸)
- 河北新報連載コラム「科学の泉」(6回連載)2013年7月掲載予定 (鈴木 誠)
- 生命とは何か〜分子・細胞レベルからのアプローチ (中国新聞文化センター特別講座)、2013/7/28、広島市 (三本木至宏)
- 新学術領域研究「水を主役とした ATP エネルギー変換」の紹介、CSJ 化学フェスタ、2013/10/21-23、タワーホール船越 (鈴木 誠)

## 10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

[1]「水」の重要性 生命系をエネルギー論的に見ると、エネルギーの絶えざる供給と需要のダイナミクスである。そのエネルギー需給の媒体分子が ATP（アデノシン三リン酸）である。ATP が ADP と無機リン酸 Pi へ加水分解される過程あるいは逆反応として合成される過程では、大きな自由エネルギー変化（“ATP エネルギー”と略記）を伴う。驚くべきことに、ATP が発見されて 80 年、そのエネルギー媒体としての中心的な役割が提唱されて 60 年以上が経過するにもかかわらず、“ATP エネルギー”の起源に関して、実験と理論による厳密な検証を受けた分子論は存在しなかった。この生物科学の中核的謎に対して、本領域研究の成果として、  
⇒水中の ATP 等の分子の構造を電子密度揺らぎを考慮し精密に予測できるようになった。（高橋英明と松林）  
⇒水に挿入したとき水和エネルギーと分子内構造エネルギーが補償しあう。（松林）  
⇒これらの分子の水和自由エネルギー\*を正確に計算できるようになった。（松林）

ここに、世界で初めて ATP 加水分解エネルギーの理論的解明がなされたことになる。エネルギーが ATP 分子に貯蔵されているという認識の誤りを明確にし、水和効果の役割を定量的に明確にした。この知見の生命科学における貢献度は言を俟たないだろう。本領域研究成果により、水中の化学反応系の高精度予測と分子設計への新たな手法が開発され、基礎科学発展におよぼす貢献度は高い。つまり多くの水中化学反応系の予測全般、のみならず非水溶媒中にも応用可能であり、その適用範囲は膨大である。生化学・生物物理学のようにエネルギー論と直接かかわりをもつ分野のみならずライフサイエンス全般においても、認識を新たにすることになった。

(\*水和自由エネルギー：溶質分子と水分子（溶媒）との相互作用自由エネルギー)

生命についての本質的な理解が進んだことは若い学生の教育面でも重大であり、ひいては医学、農学、工学などの応用ライフサイエンスの発展にとって新たな発展の起点となると思われる。

[2]実験と理論に明確な物理的基盤をおく方法論によって、水を主役としたエネルギー論、ATP と相互作用するタンパク質の機能発現における水の役割の解明が進んだ。溶液化学・統計物理学・生物化学・生物物理学の研究者を糾合し、理論的研究と、理論への枠組みと実験的研究（一分子計測、反応熱の精密測定、誘電分散による水和状態解析など）による解析が進み、とくに ATP とタンパク質の結合もタンパク質の 3 次元構造安定性も定量的に理解され、木下が展開した水の並進エントロピーポテンシャル理論の適用範囲の広汎さを証明するものであった。医学、農学、工学などの応用ライフサイエンスにおいて、生命科学の分子機構の解明と酵素と薬剤の親和性のより精密な予測を可能にするなどその貢献度はきわめて大きいといえる。

[3]本領域研究をスタートさせるきっかけの一つがアクチンフィラメント周りに発見された誘電緩和周波数がバルク水より高い水（ハイパーモバイル水 HMW）であった。単原子イオンから荷電したタンパク質までこれまでに指摘されていなかった新たな水和状態に対する実験的・理論的検討が進み、イオンの水和のみならずタンパク質にいたるまで分野に新たな展開をもたらしている。HMW の統計熱力学的説明（木下・鈴木）として水の回転エントロピーにおける多体相関項が 2 体相関項の性質を凌駕してその異常に高いエントロピー領域をイオン周囲に発生することが示された。また、大規模 MD によって、イオン周りの水の集団的時間応答を解析し、分極緩和実験に見られる HMW は、単一水分子の運動挙動（自己相関項）ではなく、異なる水分子の集合的挙動（交差相関項）に由来することが分かった。この 2 つの理論研究により、HMW の物理的実体が明らかになった。水や水溶液系の分光研究分野において、定量的な議論が難しかった水分子間の交差相関および多体相関の寄与を、厳密な統計力学表式に基く解析を展開し、HMW 信号の物理的実体を明らかにした。緩和分光のアサインメントにおいて、構成分子集合体の応答の意味付けという点で分光分析に新たな軸がもたらされた。

HMW は強く荷電した大きな粒子周辺に発生することが統計力学的理論と MD によって明らかになったが、実験的にはバルク水より誘電緩和強度が少し低いことが示され、誘電率差がかかわる分子間力への影響が期待される。つまり溶液化学、高分子溶液科学、コロイド科学、溶液ナノサイエンス等広い範囲にこの効果は期待でき、現象の予測と工学的応用に新たな基軸を提供するものと考えられる。