

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（特設分野研究）

研究期間：2015～2019

課題番号：15KT0103

研究課題名（和文）生命科学・創薬科学を指向した分子ダイナミクス分類理論の構築

研究課題名（英文）Development of Molecular Dynamics Classification Theories for Life Science and Drug Design

研究代表者

山下 雄史（Yamashita, Takefumi）

東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授

研究者番号：50615622

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：計算機が進歩したことで、近年、生体分子の分子動力学シミュレーションを大規模におこなうことができるようになった。本研究では、分子動力学シミュレーションから数理科学的手法でダイナミクスの様々な特徴を抽出する手法を考案した。例えば、skeletal coreの概念を使うことで、解析の中で見かけの運動が現れてしまう効果を抑えることができるようになった。また、特異スペクトル変換法をおこなうことで運動の変化を簡単に自動検知できるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、最近の発展が目覚ましい分子動力学シミュレーションと数理科学的解析との融合を狙ったものである。実際に、skeletal coreや特異スペクトル変換の技術はこれまで検知できなかった生体分子の特徴を取り出すことに成功している。数理科学的手法で新たに解析できるようになった生体分子の特徴は、今後、生体分子の機能を解析したり医薬品を設計したりする基盤として役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Recently, advances in computer power have enabled large-scale molecular dynamics simulations of biomolecules. In this study, we introduced several methods to extract various dynamics features from molecular dynamics simulations based on mathematical techniques. For example, we showed that the skeletal core enabled us to remove the effect of apparent motion in the analysis. In addition, we demonstrated that the singular spectrum transformation could detect the motion mode change easily and automatically.

研究分野：理論分子科学

キーワード：分子動力学シミュレーション 分子生物学 数理科学 計算幾何学 時系列解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

計算機が進歩したことで、近年、生体分子の分子動力学シミュレーションを大規模におこなうことができるようになった。特に、生命科学・創薬科学の基盤技術として期待されるようになってきている。一方で、数理科学の技法も発展し様々な応用の模索が始まっていた。そこで、我々がおこなってきた生体分子系の分子動力学シミュレーションのデータをさらに有効に活用できるようにするには、数理科学という新しい角度からのアプローチの解析が有効ではないかと考えた。新しく取り出せた生体分子の特徴は、生体分子の機能を理解したりや医薬品の設計を支援したりする基盤となりうる。

2. 研究の目的

本研究では、生体分子系の分子動力学シミュレーションから、系の構造的特徴やダイナミクスの特徴を簡便に系統的に取り出す有効な数理科学的手法を考案することを目的とする。計算機が進歩したことで、分子動力学シミュレーションは、従来よりも様々な現象を再現できるようになってきた。しかし、一方で、大規模なデータから取り出せる情報は限定的である。そこで、数理科学的な解析によって、新しい特徴を取り出すことができれば、生体分子の機能の理解や医薬品の設計に役立つと期待される。

3. 研究の方法

本研究の目的は、生体分子系の分子動力学シミュレーションから系の構造的特徴やダイナミクスの特徴を系統的にかつ簡便に取り出す有効な数理科学的手法を考案することである。本研究においては、比較的新しい数理解析手法を生体分子の分子動力学シミュレーションデータにどのように適用できるのかを考えることと分子動力学シミュレーションの解析の問題点を解決する新しい数学的形式基盤の模索との両方のアプローチで研究を進めてきた。

4. 研究成果

(1) 分子動力学シミュレーションの解析から、タンパク質の本質的でない構造変化が原因となり、タンパク質-リガンド相互作用部位の構造変化を誤って解釈する危険性を見出した。これを取り除く方法として、skeletal core という概念を導入し、系統的に解析にアーティファクトを引き起こす構造変化を取り除く方法を提案した。いくつかの応用例を俯瞰してみると、大きく揺らぐ部位が少ない固いタンパク質では、skeletal core から定義される座標軸は、通常のタンパク質の分子軸と完全に一致する結果になる。一方で、大きく揺らぐ部位が多くある柔らかいタンパク質では、skeletal core が導く座標軸とタンパク質全体が導く座標軸とは差異が大きい。従来使われているタンパク質全体から導かれる座標軸では、座標軸自体の動きによりリガンドに見かけの動きが誘発される。しかし、skeletal core で座標軸を導けば、こうした錯覚がほとんど抑制することが可能となることが確認された。[Sakano et al., Biophys. Physicobiol. 13, 181-194 (2016).]

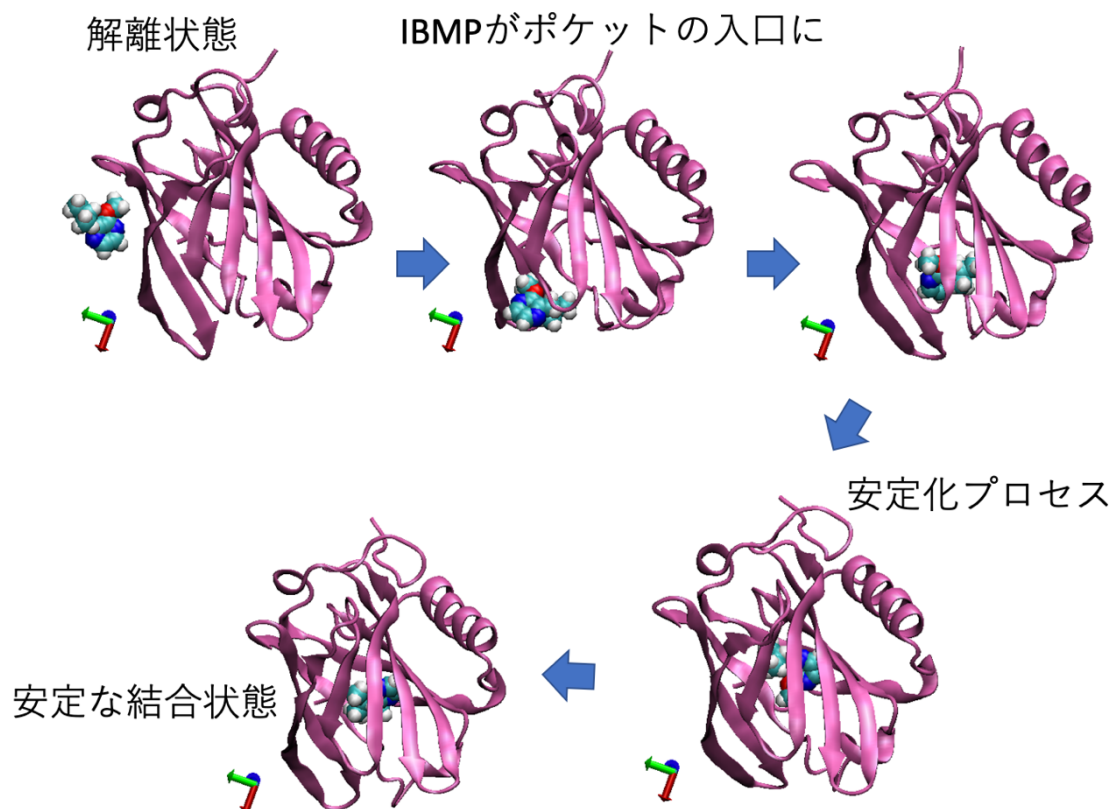
(2) 運動の特徴付けとして、エントロピーの新しい評価方法を考案した。前半においては、理論的定式化を完成させることができた。この方法は、以前より取り組んでいる directional analysis を基盤にしている。したがって、この方法は角座標の応用に限定されるが、カーテシアン系の調和振動子近似から外れる運動をより高精度に表現できると考えられる。(例えば、Directional analysis における分散は、角度座標の揺らぎの大きさを表している。) 実際、この方法でのエントロピーの評価したスコアは、厳密に計算したコンフォメーションナルエントロピーと非常に強い相関を示すことを確認している。

さらに、本手法をタンパク質のアミノ酸側鎖の運動に適用を試みた。タンパク質の分子動力学シミュレーションを実行し、従来法(カーテシアン系で記述される RMSF 解析)と比較した。その結果、新しい手法と従来法それぞれで見積もられた値は、比較的強い相関を示していた。本手法では、先に述べたようにカーテシアン系の調和振動子近似は仮定していないため、従来法を補完する方法になると考えられる。[Yamashita, AIP Conf. Proc. 1790, 020026 (2016). Miyanabe et al. Biochemistry 57, 4177-4185 (2018)]

(3) 時系列解析の技術は近年大きく発達してきている。そこで、ダイナミクスの時間的な変化を探る数理科学的手法を探して、生体分子系に適用した。解析対象としては、MUP-I というタンパク質が低分子 IBMP を結合するプロセスである。IBMP と MUP-I が解離している状態から出発し、マイクロ秒オーダーのシミュレーションを 50 本計算した。このうち、約 10 本のシミュレーションで、系が安定な結合状態に移行した。(下の図はその様子を描いたものである。)

ここで得られた解離状態から結合状態に至るトラジェクトリーを数理解析にかけて、どのような特徴をとらえることができるかを考えた。具体的には、時間窓ごとに主成分解析を実施する方法や特異値分解など複数の手法を展開した。特に、異常検知で知られる特異スペクトル変換法が応用できることを発見して適用した。その結果、IBMP が MUP-I の結合ポケットに入り込んだあと、運動モードが一旦変わっていることを見出した。一見したところ大きな変化は見えないが、新しい数理手法の応用によって、運動モードの変化を敏感に検知することに成功した。座標系の

取り方によっては検知ができない場合があり万能ではないという問題点は今後の課題として残ったが、簡便にダイナミクス変化を感知できるというメリットがあり、今後の発展が期待される手法となった。(研究成果の一部は、論文として発表する予定である。)



図：分子動力学シミュレーション中で IBMP が MUP-I に結合する様子

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 T. Yamashita, R. Okajima, and N. Shoji	4. 巻 2040
2. 論文標題 Efficiency Strategy for Peptide Design: a Comparative Study on All-atom, Coarse-grained, and Machine Learning Approaches	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 20014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5079056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 K. Sasaki, R. Okajima, and T. Yamashita	4. 巻 2040
2. 論文標題 Liquid Structures Characterized by a Combination of the Persistent Homology Analysis and Molecular Dynamics Simulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 20014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5079057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 3.R. Kurokawa, R. Komiya, T. Oyoshi, Y. Matsuno, H. Tani, M. Katahira, K. Hitachi, Y. Iwashita, T. Yamashita, K. Kondo, R. Yoneda, Y. Yamaoki, N. Ueda, T. Mashima, N. Kobayashi, T. Nagata, A. Kiyoshi, M. Miyake, F. Kano, M. Murata ¹ , N. Hamad, K. Sasaki, N. Shoji	4. 巻 4
2. 論文標題 Multiplicity in Long Noncoding RNA Biomedical Sciences	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Sciences	6. 最初と最後の頁 18-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11648/j.bs.20180402.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 K. Miyanabe, T. Yamashita, Y. Abe, H. Akiba, Y. Takamatsu, M. Nakakido, T. Hamakubo, T. Ueda, JMM. Caaveiro, and K. Tsumoto	4. 巻 57
2. 論文標題 Tyrosine sulfation restricts the conformational ensemble of a flexible peptide, strengthening the binding affinity for an antibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4177 - 4185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.8b00592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Yamashita	4. 巻 30
2. 論文標題 Toward rational antibody design: recent advancements in molecular dynamics simulations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 133-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxx077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Takefumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Toward rational antibody design: recent advancements in molecular dynamics simulations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/intimm/dxx077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Takefumi、Takamatsu Yuichiro	4. 巻 1906
2. 論文標題 An ensemble docking calculation of lysozyme and HyHEL-10: Insight into the binding mechanism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 30022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1063/1.5012301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Sakano, Md. Iqbal Mahmood, T. Yamashita, and H. Fujitani	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular dynamics analysis to evaluate docking pose prediction	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biophys. Physicobiol.	6. 最初と最後の頁 181-194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2142/biophysico.13.0_181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Yamashita	4. 巻 2
2. 論文標題 Towards Physical Understanding of Molecular Recognition in the Cell: Recent Evolution of Molecular Dynamics Techniques and Free Energy Theories	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Sciences	6. 最初と最後の頁 34-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.11648/j.bs.20160205.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Yamashita	4. 巻 1790
2. 論文標題 On the Accurate Molecular Dynamics Analysis of Biological Molecules	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 20026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1063/1.4968652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Takefumi, Okajima Ryo, Miyanabe Kazuhiro, Tsumoto Kouhei	4. 巻 2186
2. 論文標題 Modified AMBER force-field (FUJI) parameters for sulfated and phosphorylated tyrosine residues: Development and application to CCR5-derived peptide systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 AIP Conf. Proc.	6. 最初と最後の頁 30013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1063/1.5137924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 R. Kurokawa et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Versatility of RNA-Binding Proteins in Living Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Sciences	6. 最初と最後の頁 7~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.11648/j.bs.20190501.12	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koyama Takashi, Nakamoto Masatoshi, Morishima Kagayaki, Yamashita Ryohei, Yamashita Takefumi, Sasaki Kohei, Kuruma Yosuke, Mizuno Naoki, Suzuki Moe, Okada Yoshiharu, Ieda Risa, Uchino Tsubasa, Tasumi Satoshi, Hosoya Sho, Uno Seiichi, Koyama Jiro, Toyoda Atsushi, Kikuchi Kiyoshi, Sakamoto Takashi	4. 巻 29
2. 論文標題 A SNP in a Steroidogenic Enzyme Is Associated with Phenotypic Sex in <i>Seriola</i> Fishes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1901~1909.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下雄史	4. 巻 51
2. 論文標題 構造生物学2.0としての分子動力学シミュレーション:創薬応用への道	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊「細胞」(The Cell)	6. 最初と最後の頁 606-607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山下雄史	4. 巻 51
2. 論文標題 抗体医薬品設計に IT 革命を: 理論と計算による挑戦	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊「細胞」(The Cell)	6. 最初と最後の頁 344-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effect of interface structure on the binding affinity of proteins: A molecular dynamics study
3. 学会等名 IMS symposium "Water at interfaces 2018" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular dynamics in the antibody-antigen recognition
3. 学会等名 Symposium on Eukaryotic Regulatory Biology in honor of M. Geoffrey Rosenfeld (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Structural effects on the antigen-antibody interaction: Insight from molecular dynamics simulations of biopolymers
3. 学会等名 14th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2017)(Thessaloniki, Greece / Invited lecture) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 A Molecular Dynamics Study on Antigen-Antibody Recognition
3. 学会等名 13th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2017)(Thessaloniki, Greece / Invited lecture) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションによる材料高分子の研究：熱硬化性樹脂の高精度モデリング
3. 学会等名 第8回 NTChem ワークショップ(招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションによる生体高分子の研究：RNAへの展開の現状と可能性
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)ワークショップ(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 生体分子のダイナミクスと機能：分子動力学シミュレーションの非コードRNA研究ツールとしての可能性
3. 学会等名 一般財団法人バイオインダストリー協会主催"未来へのバイオ技術"勉強会「長鎖非コードRNA研究の進歩と可能性」(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションによるタンパク質の分子認識の研究：分子デザインへの挑戦
3. 学会等名 量子系分子科学セミナー(理化学研究所計算科学研究機構)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular Environment effects on the protein structure: Molecular dynamics studies on the antigen-antibody interface
3. 学会等名 生物物理学会(Symposium: Molecular-Level Analysis of Environment Effect toward Tuning of Protein Structure and Function)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下 雄史・高松 佑一郎
2. 発表標題 分子動力学計算による抗原と抗体の結合過程の研究
3. 学会等名 分子科学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 児玉大樹
2. 発表標題 flat function についての考察
3. 学会等名 玉原トポロジー・幾何セミナー，東京大学玉原国際セミナーハウス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 児玉大樹
2. 発表標題 flat function の高階導関数について
3. 学会等名 「葉層構造と微分同相群2017 研究集会」Foliations and Diffeomorphism Groups 2017，東京大学玉原国際セミナーハウス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 児玉大樹
2. 発表標題 flat function の高階導関数について
3. 学会等名 早稲田幾何学的トポロジーセミナー，早稲田大学
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular Dynamics Analysis of Protein Complex Structures
3. 学会等名 10th International Conference on Computational Physics (ICCP10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 On Quantitative Understanding on Antigen-Antibody Interaction through All-atom Molecular Dynamics Simulations
3. 学会等名 3rd Symposium on Biophysics Postgraduate Research in Hong Kong (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Advancement and challenge in the all-atom molecular dynamics simulation for biomolecular systems
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 児玉大樹
2. 発表標題 Protein structure analysis and $S^0(3)$
3. 学会等名 トポロジーとコンピュータ2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 児玉大樹
2. 発表標題 (RNAの)平面図とarc diagram
3. 学会等名 生命動態とその数理
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下雄史, 高松佑一郎
2. 発表標題 分子動力学計算による抗原抗体複合体の形成過程の研究
3. 学会等名 日本化学会春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Molecular Dynamics Simulation of Biomolecules: Accuracy Improvement and Computational Conditions
3. 学会等名 12th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2016) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションと蛋白質-小分子相互作用
3. 学会等名 第89回薬理学会年会 シンポジウム「計算科学的アプローチによる薬理学研究の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effects of alanine substitution on antigen-antibody interaction: A molecular dynamics study
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Yangon 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takefumi Yamashita
2. 発表標題 Effect of the interfacial water molecule on the antigen-antibody interaction: A molecular dynamics study
3. 学会等名 15th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (CC symposium of ICCMSE 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションを用いた抗体設計の可能性: "動き" に含まれる親和性のエッセンス
3. 学会等名 CBI学会講演会「実験と計算化学を用いた抗体医薬設計の最近の進展」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 Mechanism of antibody-affinity enhancement through alanine-substitution
3. 学会等名 日本生物物理学会年会(Symposium "New horizon of in-silico drug discovery toward launching post-K computer") (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下雄史
2. 発表標題 分子動力学シミュレーションでせまるタンパク質間相互作用
3. 学会等名 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア2019」(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>論文一覧 http://www.lsbm.org/?publication_category=tss_publications 子シミュレーションを使った抗体設計 http://www.lsbm.org/2018/04/12/ 解説記事の月間アクセス数ランキングが1位に http://www.lsbm.org/2018/02/09/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	児玉 大樹 (Kodama Hiroki) (40466826)	東京大学・大学院数理科学研究科・特任准教授 (12601)	