

令和元年6月7日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18526

研究課題名(和文)弱い相互作用を持つたんぱく質の新規デザイン

研究課題名(英文)Computational design of novel proteins with weak interactions

研究代表者

笠原 浩太 (Kasahara, Kota)

立命館大学・生命科学部・助教

研究者番号：90634965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：たんぱく質立体構造データベース(PDB)の大規模データ分析による候補配列の設計を行い、35種の候補を得た。これらをカノニカル分子動力学法(MD)とマルチカノニカル分子動力学法を用いて絞り込み、3つの候補を得た。これらについてペプチドを合成し、蛍光相関法によって相互作用の安定性を確認した。予備的な結果ではあるものの、少なくとも1つの候補について弱い相互作用を確認した。この結果について、15件の論文の出版(うち14件が査読付き)、50件の学会発表、1件の図書出版、1件の特許出願を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

くすりの開発には多くの費用と時間が必要となる。特に最近では「ペプチド」と呼ばれる小さなたんぱく質から成るくすりの開発が重要になっているが、正しく機能するペプチドを設計することは容易ではない。この研究では、これまでに明らかにされてきた全てのたんぱく質のデータを調べ、その中から一部分を切り取ることで、機能するペプチドの開発を行った。その結果、ペプチドが一定の機能をもつことが試験管内での実験によって確認できた。現状ではくすりそのものが作れたわけではないが、そのための第一歩を達成できたと言える。新しいくすりを効率的に開発する方法となる可能性を示すことができ、その社会的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：Candidates of amino acid sequences was screened from the Protein Data Bank in terms of intermolecular and intramolecular contacts. We identified 35 peptides and examined their interaction stability by using canonical and multicanonical molecular dynamics simulations. We obtained three pairs of peptides with weak interactions. We synthesized these peptides, and their interactions were examined with the fluorescence correlation spectroscopy. In preliminary results of this experiment, we confirmed that at least one designed peptide pair interacted. We have published 15 articles (14 of them were peer reviewed), performed 50 presentations in conferences, wrote 1 book, submitted 1 domestic patent.

研究分野：計算生物学

キーワード：たんぱく質デザイン 分子動力学法 シミュレーション 蛍光相関法 構造バイオインフォマティクス
拡張アンサンブル 統計力学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人工的なたんぱく質のデザインは生物物理学における主要な課題のひとつである。近年では米国の David Baker らや、分子研の古賀らが計算機を駆使することで成功を収めており、大きな話題となっている(Koga et al., *Nature* (2012) 491, 222 など)。しかしながら安定にフォールドするたんぱく質のデザインには一定の成功を収めているものの、機能のデザイン、すなわち特異的な分子間相互作用をもつたんぱく質のデザインは現時点において困難な状況にある。特異的な相互作用は極めて複雑な 3 次元形状の相補性で成り立っており、その構築原理の理解とデザインは未だ進んでいない。

一方で最近では特定の結合構造をもたないファジーな相互作用が報告されている(Mittag et al., *J Mol Recognit* (2010) 23, 105)。これは過渡的な弱い相互作用であるにも関わらず、特異的に結合するという、古典的なモデルとはかけ離れた性質を備えている。このような過渡的な結合でも機能性を持つことは興味深い事実である。すなわち、3 次元的な「面と面」の相補性ではなく、「線と線」の過渡的で弱い相互作用であっても機能性を持ち得ると言える。

2. 研究の目的

本研究では、このような「線と線」の弱い相互作用をもつたんぱく質をデザインすることを目的とする。特に、アミノ酸 10 残基程度の小さなたんぱく質(ペプチド)の設計を行う。

3. 研究の方法

大きく 3 つのステップに分けられる。(1)たんぱく質立体構造データベース(PDB)の大規模データ分析による候補配列の設計。(2)分子動力学法(MD)による候補配列の絞り込み。(3)実験による実証。ステップ(1)では PDB に含まれる膨大なたんぱく質立体構造データ中から、弱い相互作用をもつ領域を探索した。相互作用している領域のペアを立体構造全体から切り出し、短いペプチドのペアとして収集した。ステップ(2)ではこの構造について、MD シミュレーションを行うことで、相互作用の安定性を評価した。ステップ(3)では、安定性が確認された配列を実際に合成し、蛍光相関法によって相互作用の安定性を確認した。

また、これら一連のステップを実施するために、様々な計算手法の開発や、計算の効率化に関する基礎的な検討、たんぱく質やペプチドの基本的物性の理解のための検討を並行して行った。

4. 研究成果

まず上記ステップ(1)について、PDB に対する統計解析を行った。PDB に含まれるたんぱく質群から、「分子内接触がないが分子間接触のある部位」を探索し、ペプチド設計候補とするとともに、この部位の基本的な性質を調べた(論文 2)。このような部位の殆どは 3~4 残基程度の長さしか持たず、10 残基程度の長い領域は多くなかった。長いものとしてはコイルドコイル構造が多く見られたが、今回のデザインの候補からはコイルドコイルは除外した。その結果、35 種類のペプチドのペアが得られた。このような「分子内接触がないが分子間接触のある部位」のアミノ酸組成については、表面残基とほとんど同じ傾向を示したが、アルギニンが少ないなど、いくつか特徴が見られた。

上記ステップ(2)について、MD シミュレーションを用いたペプチドの安定性解析のための様々な基礎的な検討と手法の開発を行った。本研究では水溶液中のペプチドが「弱く」相互作用する様子を MD シミュレーションによって検討する。従来行われてきた MD シミュレーションの多くは、たんぱく質の安定な構造周辺での熱揺らぎをみるものであり、このような「弱い」相互作用の検出はまだ技術が確立されていない。そのため、揺らぎの大きい系を検討するための方法論を開発した。ひとつは Virtual-system coupled canonical MD 法(論文 6, 8, 11)である。これは任意の構造パラメータ(例えば分子間距離)などについてバイアスを掛け、構造パラメータに沿った自由エネルギー地形を描く拡張アンサンブル法の一つである。バイアスは flat-bottom ポテンシャルを用い、異なるバイアスポテンシャル間での遷移を確率的に行う。これによってシミュレーション中は外力が加わらない状況を作ることができ、外力によるアーティファクトを最小限に抑えられることができる。「弱い」相互作用による認識には外力のアーティファクトが無視できない影響を及ぼすと考えられ、このような手法が必要を開発した。また、この手法を始めとする種々の独自手法を効率良く用いるために、独自の MD シミュレーションプログラムを開発した(論文 9, 12, 14)。さらに、計算条件に関する基本的なベンチマークを行った(論文 3, 5)。

次に、「弱い」相互作用またはファジーな相互作用の物性に関する基礎的な検討を行った。ファジーな相互作用はこれまでに多くの報告例があり、天然変性領域の機能メカニズムとして重要性がよく知られている。しかしこのような相互作用を MD で正確に評価できるかはまだ知見が少ない。新規デザインの前に、既知の対象に対して適用して検証を行うと共に、ファジーな相互作用の基礎的な理解を目指した。具体的には 2 つの転写因子、p53(論文 1)と Ets1(論文 7, 10, 15)について、天然変性領域のファジーな相互作用による機能メカニズムを MD シミュレーションによって解明することができた。また、ペプチドの二次構造が崩壊するプロセスの詳細や(論文 3)、イオンとたんぱく質の過渡的な相互作用(論文 13)についても解析を行ってきた。

これら要素技術の開発と並行して、MD シミュレーションによるデザインペプチドの絞り込み

を行った。ステップ(1)で同定した35のペプチドペアについてカノニカルMDによるシミュレーションを行った結果、4つの候補のみが結合を維持した。この4つについて、マルチカノニカルMDによる精密な相互作用の解析を行った。いずれにおいても様々な準安定複合体構造が見られ、ファジーな相互作用を作っていることが分かった。この4つのうち2つはほぼ同じ配列であった為、実質的には3つの候補が得られたと言える。

最後にステップ(3)では、実験による検証を行った。上記ステップ(2)で絞り込んだ3つのペプチドペアと、結合しないものと判定されたペプチドペア1つ(ネガティブコントロールとして)を選定し、合計4つを化学合成した。合成に際しては、FAMによる修飾を行ったものと、修飾のないものを用意した。これらについて蛍光相関法による相互作用測定を行った。現時点では予備的な結果ではあるものの、3つのうち少なくとも1つについては明確に蛍光プロファイルのずれが見られ、デザインペプチド間での相互作用を確認することができた。今後さらに詳細な検討を行い、相互作用するペプチドがデザイン出来たことを実証し、論文として報告する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件)

†は共筆頭著者、*は責任著者を示す。

1. Shinji Iida, Takeshi Kawabata, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, *Junichi Higo, "Multimodal Structural Distribution of the p53 C-Terminal Domain upon Binding to S100B via a Generalized Ensemble Method: From Disorder to Extradisorder", 2019, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 15:2597-2607, doi: 10.1021/acs.jctc.8b01042, 査読有
2. **Kota Kasahara***, Shintaro Minami, Yasunori Aizawa, "Characteristics of interactions at protein segments without non-local intramolecular contacts in the Protein Data Bank", 2018, *PLoS ONE*, 13(12): e0205052., doi: 10.1371/journal.pone.0205052, 査読有
3. †Ryosuke Iwai, *†**Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Influence of various parameters in the replica-exchange molecular dynamics method: Number of replicas, replica-exchange frequency, and thermostat coupling time constant", 2018, *Biophysics and Physicobiology*, 15:165-172, doi: 10.2142/biophysico.15.0_165, 査読有
4. †Naoki Ogasawara, *†**Kota Kasahara**, Ryosuke Iwai, Takuya Takahashi, "Unfolding of α -helical 20-residue poly-glutamic acid analyzed by multiple runs of canonical molecular dynamics simulations", 2018, *PeerJ*, 6:e4769, doi: 10.7717/peerj.4769, 査読有
5. ***Kota Kasahara**, Shun Sakuraba, Ikuo Fukuda, "Enhanced Sampling of Molecular Dynamics Simulations of a Polyalanine Octapeptide: Effects of the Periodic Boundary Conditions on Peptide Conformation", 2018, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(9):2495-2503, doi: 10.1021/acs.jpcc.7b10830, 査読有
6. **笠原浩太**, 椎名政昭, 肥後順一, 緒方一博, 中村春木 蛋白質の天然変性領域の化学修飾による特異的構造誘起と活性制御機構 2018 アンサンブル Vol 20, No 4, 253-259, 査読無
7. Tomonori Hayami, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, *Junichi Higo, "Molecular Dynamics Coupled with a Virtual System for Effective Conformational Sampling", 2018, *Journal of Computational Chemistry*, 39(19):1291-1299, doi: 10.1002/jcc.25196, 査読有
8. *†**Kota Kasahara**, *†Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura, "Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 shifts a multi-modal interaction ensemble to an auto-inhibitory state.", 2018, *Nucleic Acids Research*, 46(5):2243-2251, doi: 10.1093/nar/gkx1297, 査読有
9. *Junichi Higo, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, "Multi-dimensional virtual system introduced to enhance canonical sampling.", 2017, *The Journal of Chemical Physics*, 147: 134102, doi: 10.1063/1.4986129, 査読有
10. Hasitha Muthumala Waidyasooriya, Masanori Hariyama, **Kota Kasahara**, "OpenCL-Based Implementation of an FPGA Accelerator for Molecular Dynamics Simulation.", 2017, *Information Engineering Express*, 3(2): 11-23, 査読有
11. ***Kota Kasahara**, Masaaki Shiina, Ikuo Fukuda, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura, "Molecular mechanisms of cooperative binding of transcription factors Runx1-CBF β -Ets1 on the TCR α gene enhancer.", 2017, *PLoS ONE*, 12(2): e0172654, doi:10.1371/journal.pone.0172654, 査読有
12. *Junichi Higo, **Kota Kasahara**, Bhaskar Dasgupta, Haruki Nakamura, "Enhancement of canonical sampling by virtual-state transitions", 2017, *The Journal of Chemical Physics*, 146: 044104, doi: 10.1063/1.4974087, 査読有
13. Hasitha Muthumala Waidyasooriya, Masanori Hariyama, **Kota Kasahara**, "An FPGA Accelerator for Molecular Dynamics Simulation Using OpenCL", 2017, *International Journal of Networked and Distributed Computing*, 5(1):52-61, doi: 10.1109/ICIS.2016.7550743, 査読有

14. ***Kota Kasahara**, Kengo Kinoshita, "IBISA_tools: A Computational Toolkit for Ion-Binding State Analysis in Molecular Dynamics Trajectories of Ion Channels ", 2016, *PLoS ONE*, 11(12): e0167524, doi: 10.1371/journal.pone.0167524, 査読有
15. ***Kota Kasahara**, Benson Ma, Kota Goto, Bhaskar Dasgupta, Junichi Higo, Ikuo Fukuda, Tadaaki Mashimo, Yutaka Akiyama, Haruki Nakamura, "myPresto/omegagene: a GPU-accelerated molecular dynamics simulator tailored for enhanced conformational sampling methods with a non-Ewald electrostatic scheme", 2016, *Biophysics and Physicobiology*, 13:209-216, doi: 10.2142/biophysico.13.0_209, 査読有

[学会発表](計 50 件)

1. Junichi Higo, Iida Shinji, Takeshi Kawabata, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, "FREE ENERGY LANDSCAPE OF THE P53 C TERMINAL DOMAIN UPON BINDING TO S100B: FROM DISORDER TO EXTRADISORDER", 2019, 63th annual meeting of the biophysical society
2. **笠原浩太**, "分子シミュレーションで迫る蛋白質相互作用の fuzziness", 2019, 第 11 回 BKC バイオインフォマティクス研究会
3. **笠原浩太**, "独自の拡張アンサンブル法によるたんぱく質天然変性領域の機能解明", 2018, 第 5 回「京」を中核とする HPCI システム利用研究課題成果報告会
4. Ryohei Kondo, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Predicting interactions between N-gram sequences in proteins by using Neural Network.ニューラルネットワークを用いたタンパク質 N-gram 配列間相互作用の予測", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
5. Fumiaki Sato, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "A new method to improve the accuracy for protein-small molecule docking by using interaction pattern fingerprint and machine learning.相互作用パターンと機械学習を用いたタンパク質-低分子化合物ドッキング手法の改良", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
6. Takuya Shimato, **Kota Kasahara**, Junichi Higo, Takuya Takahashi, "Elucidation of the mechanism of protein-protein interaction between regions out of globular domains with molecular dynamics simulations.分子動力学法を用いたタンパク質球状ドメイン外の相互作用メカニズムの解明", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
7. Takuya Takahashi, **Kota Kasahara**, Ryohei Ashida, Nobuya Hasegawa, Daigo Itsuji, Tomomi Kura, "MD simulations and analysis of hydration dynamics around several types of solute molecules 各種溶質周囲の水分子ダイナミクスの分子動力学計算と解析", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
8. Tomonori Hayami, Takuya Shimato, Haruki Nakamura, **Kota Kasahara**, Junichi Higo, "Molecular dynamics coupled with virtual system for effective conformational sampling", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
9. Hayato Itaya, **Kota Kasahara**, Katsumi Matzusaki, Yoshiaki Yano, Takuya Takahashi, "Influence of cholesterol on membrane protein complex formation by molecular dynamics simulations with model peptides モデルペプチドを用いた MD シミュレーションによる膜タンパク質複合体形成にコレステロールが及ぼす影響の検討", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
10. Hiroki Terasawa, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Molecular dynamics simulations of liquid droplet and aggregation formations of protein FUS タンパク質 FUS の液滴・凝集形成に関する分子動力学シミュレーション", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
11. Takanori Sugihara, **Kota Kasahara**, Junichi Higo, Ichio Shimada, "Fast Processing of Biopolymer Structure Generation and Protein-Protein Interaction Analysis 生体高分子立体構造生成およびタンパク質間相互作用解析の高速処理について", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
12. **Kota Kasahara**, Junichi Higo, Tomonori Hayami, Takuya Takahashi, "Molecular dynamics study on high-dimensional free-energy landscape of amyloid peptide higher-order complexes アミロイドペプチド高次複合体形成に関する高次元自由エネルギー地形の分子動力学解析", 2018, 第 56 回日本生物物理学会
13. **笠原浩太**, "ペプチド高次複合体形成の高次元自由エネルギー地形に関する分子動力学の検討", 2018, 蛋白研セミナー「生体分子内情報伝達機構の新展開」
14. Takuya Shimato, Ryohei Kondo, **Kota Kasahara**, Yasunori Aizawa, Junichi Higo, Takuya Takahashi, "Analysis of protein-protein interactions in region except for globular domain by using the molecular dynamics method / 球状ドメイン以外の領域でのタンパク質間相互作用に関する分子動力学解析", 2018, 第 18 回日本蛋白質科学会年会
15. **Kota Kasahara**, Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura, "Phosphorylation of an intrinsically disordered region of Ets1 yields specific inhibitory interactions from multi-modal interactions / 転写因子 Ets1 天然変性領域のリン酸化は

- 特異的な相互作用形成によりDNA 結合を阻害する", 2018, 第18回日本蛋白質科学会年会
16. Fumiaki Sato, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Prediction method for complex structures of protein and small molecule with Interaction PatternFingerprint and machine learning / 相互作用パターンフィンガープリントと機械学習によるタンパク質-リガンドドッキング", 2018, 第18回日本蛋白質科学会年会
 17. Ryohei Kondo, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "N-gram analysis of amino acid sequences toward elucidating mechanisms of protein-protein interactions / タンパク質間相互作用メカニズムの解明に向けたアミノ酸 N-gram 統計解析", 2018, 第18回日本蛋白質科学会年会
 18. Bhaskar Dasgupta, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, Junichi Higo, "Virtual system coupled canonical molecular dynamics simulation to enhance sampling along a reaction coordinate", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 19. Takuya Shimato, **Kota Kasahara**, Junichi Higo, Takuya Takahashi, "Investigation of appropriate conditions for enhancing sampling efficiency of multi-canonical molecular dynamics. / 拡張アンサンブル分子動力学法のサンプリング効率向上のための最適条件の探索", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 20. Ryohei Kondo, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Statistical analysis of correlation between amino acid sequence and protein function based on using Protein Data Bank", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 21. Fumiaki Sato, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "A new prediction method for complex structures of protein and small molecule with machine learning. / 機械学習を用いたタンパク質と薬のドッキング予測", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 22. Ryosuke Iwai, Tetsuro Nagai, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "The dominant structure of polyglutamic acids under an acidic conditions analyzed by replica-exchange molecular dynamics simulations. / レプリカ交換分子動力学シミュレーションによる酸性条件下でのポリグルタミン酸の最安定構造", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 23. Yuki Takimoto, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Reproduction of the water mobility around an ion by introducing a new Lennard-Jones parameter. / イオン周囲の水分子の運動性を再現する新規 Lennard-Jones パラメータの検討", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 24. Naoki Ogasawara, Ryosuke Iwai, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Study on helix-coil transition stability of the termini of poly-glutamic acid using molecular dynamics method / ポリグルタミン酸のヘリックスコイル転移における末端の安定性に関する分子動力学法による検討", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 25. Takafumi Fujiyoshi, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Molecular dynamics study on the relationship between the protein secondary structure and its hydration dynamics / 蛋白質の二次構造と水和ダイナミクスの相関に関する分子動力学的研究", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 26. Tomonori Hayami, Shoji Takada, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, Junichi Higo, "Structural variety of the linker connecting two DNA-binding subdomains of Oct4 / Oct4 の2つのDNA結合サブドメインを結ぶlinker領域の構造多様性", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 27. Takuya Takahashi, **Kota Kasahara**, Yoshihiro Ohta, "Calculation of surface pH change of mitochondria due to aggregation / ミトコンドリア凝集に伴う表面pHの変化の計算", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 28. **Kota Kasahara**, Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Takuya Takahashi, Haruki Nakamura, "Multicanonical molecular dynamics study of transcription factor-DNA binding regulation via the intrinsically disordered region / マルチカノニカル分子動力学法を用いた転写因子天然変性領域によるDNA結合制御メカニズムの検討", 2017, 第55回日本生物物理学会年会
 29. Ikuo Fukuda, Narutoshi Kamiya, **Kota Kasahara**, Han Wang, Shun Sakuraba, Haruki Nakamura, "Non-Ewald method for accurately and efficiently calculating electrostatic interactions in molecular simulations", 2017, Conformational Ensembles from Experimental Data and Computer Simulations
 30. **Kota Kasahara**, Masaaki Shiina, Junichi Higo, Kazuhiro Ogata, Haruki Nakamura, "Phosphorylation on intrinsic disordered region of Ets1 yields a specific interaction among many fuzzy interactions", 2017, The 5th APPA symposium
 31. **笠原浩太**, "分子シミュレーションによる転写因子機能制御メカニズムの解明: 天然変性、翻訳後修飾、協調的結合", 2017, 第2回生物資源セミナー「構造生物学が拓く生命科学研究」
 32. Takafumi Fujiyoshi, **Kota Kasahara**, Yuta Nonaka, Yuji Ezaki, Takuya Takahashi, "分子動力学法を用いた蛋白質水和ダイナミクスの検討: 蛋白質二次構造による影響 /

- Hydration dynamics of proteins elucidated by molecular dynamics simulations: Effects of the secondary structures", 2017, 蛋白質科学会第 17 回年会
33. Shinji Iida, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, Junichi Higo, "Clarification of molecular recognition for the intrinsically disordered region, p53 C-terminal domain / 天然変性領域である p53C 末端ドメインの、分子認識メカニズムの解明", 2017, 蛋白質科学会第 17 回年会
 34. Tomonori Hayami, Shoji Takada, **Kota Kasahara**, Haruki Nakamura, Junichi Higo, "Structural variety of the linker connecting two DNA-binding subdomains of Oct4 / Oct4 の 2 つの DNA 結合サブドメインを結ぶ linker 領域の構造多様性", 2017, 蛋白質科学会第 17 回年会
 35. **笠原浩太**, "たんぱく質-低分子リガンド分子間相互作用の大規模データベース解析", 2017, 第 5 回 関西 4 私大 生命科学シンポジウム
 36. **笠原浩太**, "天然変性領域による転写制御の分子機構", 2017, 第 5 回 関西 4 私大 生命科学シンポジウム
 37. Yuki Takimoto, Kou Sakuma, Nana Okita, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Effects of Lennard-Jones potentials on the dynamics of water molecules around a solute. Lennard-Jones ポテンシャルのパラメータの変更による溶質周囲の水分子のダイナミクスの探求", 2016, 第 54 回日本生物物理学会年会
 38. Naoki Ogasawara, Ryosuke Iwai, **Kota Kasahara**, Tetsuro Nagai, Takuya Takahashi, "Unfolding dynamics of poly-glutamic acid in using molecular dynamics method / 分子動力学法を用いた、ポリグルタミン酸のアンフォールドダイナミクス", 2016, 第 54 回日本生物物理学会年会
 39. Takafumi Fujiyoshi, Naoki Ogasawara, Yuji Ezaki, Yuta Nonaka, **Kota Kasahara**, Takuya Takahashi, "Effects of solvent pH and protein conformations on water dynamics around a denatured protein with molecular dynamics simulation / 分子動力学法を用いた蛋白質周囲の水和ダイナミクスの検討：溶媒条件と蛋白質構造の影響について", 2016, 第 54 回日本生物物理学会年会

以下 11 件省略。

〔図書〕(計 1 件)

1. 技術情報協会編 (著者: **笠原浩太**ほか 81 名) *in silico*創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術 2018, 540 ページ

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 結合性予測方法、装置、プログラム、記録媒体、および機械学習アルゴリズムの製造方法

発明者: **笠原浩太**

権利者: 学校法人立命館

種類: 特許

番号: 特願 2017-149996

出願年: 2017

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 鎌形 清人

ローマ字氏名: (Kiyoto Kamagata)

研究協力者氏名: 丹羽 達也

ローマ字氏名: (Tatsuya Niwa)

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。