

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2009～2012
 課題番号：21300111
 研究課題名（和文） 脂質二分子膜でのドラッグの分配と会合のMDとNMRによる研究
 研究課題名（英文） MD and NMR Analysis of Drug Distribution and Aggregation in Lipid Bilayer
 研究代表者
 松林 伸幸（MATUBAYASI NOBUYUKI）
 京都大学・化学研究所・准教授
 研究者番号：20281107

研究成果の概要（和文）：脂質二分子膜へのドラッグ・機能性分子の結合様式は、薬理作用や麻酔作用を理解するための必須の情報である。本研究では、理論的手法（大規模分子動力学シミュレーションとエネルギー表示溶液理論）を主とし、実験的手法（NMR-NOE法）を相補的に用いることで、官能基を系統的に変えた小分子から麻酔剤や 20 残基程度の膜貫通タンパク質までの、結合量・結合配置・大域的運動様式を、全原子レベルで解析した。

研究成果の概要（英文）：The insight of the molecular binding into lipid bilayer is crucial in understanding the drug and anesthesia actions. In the present project, an approach is established which combines the theoretical/computational method (large-scale molecular simulation and solution theory in the energy representation) and the experimental method (NMR-NOE). The binding strength and mode are analyzed for a variety of molecules ranging from small anesthetic to transmembrane protein of ~20 residues.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2012年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：溶液化学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：コンピュータシミュレーション、脂質二重膜、溶液理論、自由エネルギー、NOE

1. 研究開始当初の背景

脂質膜の結合機能の分子論的描像を得るためには、結合量と結合サイト（位置・配向）を解析する必要がある。鍵を握るのは、脂質膜系の自由エネルギー評価法の確立である。しかし、膜系は、大きな構造ゆらぎをもつソフトな不均一場であり、標準的な自由エネルギー計算手法では、膨大な計算時間が必要とされていた。全原子モデルで分子間相互作用を取り入れ、麻酔剤・タンパク質のような機

能性分子の膜結合を解析し、実験と比較・検討することが強く望まれていた。

2. 研究の目的

下記(1)(2)のそれぞれについて、大規模分子動力学シミュレーションとエネルギー表示溶液理論による自由エネルギー計算・解析を行い、さらに、NMR-NOE測定を相補的に運用することで、結合様式の自由エネルギー解析を行う。

- (1) 小分子の結合：halothane (BrClHC₂F₃、麻酔剤) や疎水性／親水性の系統的变化
- (2) 機能性分子：ヘリックスを形成する glycophorin A の膜貫通部位 (23 残基)

3. 研究の方法

1) リン脂質は DMPC または DPPC、小分子はナフトール、メチルナフタレンと halothane とした。膜貫通タンパク質は、23 残基からなる。

2) 自由エネルギー計算には、エネルギー表示法を用いた。エネルギー表示法とは、分子動力学シミュレーションに基づいて、溶媒和自由エネルギーを、高速・正確に計算する溶液理論である。対象溶液系と参照溶媒系の分子シミュレーションのみを行い、そこで得られたエネルギー分布関数から、近似汎関数を用いて、自由エネルギーを構成する。アミノ酸残基アナログ分子の調査によって、汎関数による誤差は、力場そのものによる誤差より小さいことが明らかになっている。また、flexible な分子や不均一系への適用が容易である。本研究では、膜貫通タンパク質のような flexible な機能性分子の脂質膜結合を、脂質分子と水を混合溶媒、タンパク質を溶質と見て、不均一混合溶媒への溶媒和として、エネルギー表示法の枠内で取扱う。自由エネルギー解析では、溶質分子の位置・配向に拘束をかけることによって、自由エネルギーの位置・配向依存性を検討した。

3) NMR 測定には、曲率の小さい脂質二重膜でも、NOE 交差緩和速度定数を定量的に決定できる transient NOE-SE 法を用いた。この方法は、脂質分子の横緩和の早いことを利用して、スピンエコー時間の間に幅広成分を減衰させて、シャープな成分を際立たせる方法である。baseline がうねるために定量的な解析が困難であった脂質膜系に対して、baseline を事実上 flat にして、定量的解析を可能にする。

4. 研究成果

1) 生体膜のような不均一系における分子結合とダイナミクスを原子レベルで議論するには、溶液 NMR 法や MD 計算が強力である。これらの相補的な組み合わせで、静的な情報と動的な情報の分離が可能となる。異なる曲率の生体モデル膜に対し、核オーバーハウザー効果 (NOE) を測定した。さらに、大規模 MD 計算をミセルおよび平面二分子膜に対して行い、NOE 実験の結果と組み合わせ、モデル膜の構造・ダイナミクスについて議論した。DPPC 二分子膜 (直径 30-800 nm)、PaLPC ミセル (直径 5 nm) の 2 種の系に対し、親水基末端の PC γ を選択的に照射する transient NOE 測定を行った。NOE 強度は核間距離 r の 6 乗に反比例し、相関プロトン対の回転相関時間 τ_c

に比例する。また、PaLPC ミセルと DPPC 平面膜の MD 計算を行った。NOE 実験において、直径 800 nm においても分子の末端同士である PC γ と PC16 との大きな NOE が観測された。この NOE の起源を明らかにするため、PC γ および PC16 について、PC γ との距離 r および回転時間相関関数を MD 計算により求めた。NOE 観測強度を組み合わせることにより、各 τ_c を見積もった。その結果、曲率が小さくなるほど τ_c のサイト依存性が大きく、曲率の小さな膜の NOE は τ_c の影響を大きく受け、MD などから得られる構造情報と組み合わせることで、ダイナミクスを敏感に反映することが分かった。

2) 麻酔剤の DMPC 膜内結合位置の自由エネルギー解析を行った。特に、古くからの問題である圧拮抗の機構解析に資するために、圧力効果に焦点を当てた。圧拮抗は通常、数百気圧以下で起きることが知られている。しかし、自由エネルギー計算によると、麻酔剤と脂質二重膜の結合位置・強度は、数百気圧程度の圧力であれば、ほぼ不変であることが見出された。さらに圧力を上げると、膜への結合が強化されることを示した。この原因を探るために、膜-水間の麻酔剤の分配と、膜-麻酔剤、および、水-麻酔剤相互作用の関係を調べた。その結果、圧力上昇にともって、水-麻酔剤相互作用が、より斥力的になることが分かった。

3) 膜貫通タンパク質の脂質膜結合の自由エネルギー解析を行った。脂質分子は DMPC、膜貫通タンパク質として、glycophorin A の膜貫通ドメインを検討した。23 残基からなり、ヘリックスを形成することが知られている。膜貫通型の配置 (垂直配置) と、タンパク質が膜に埋め込まれた配置 (水平配置) の 2 つを比較検討した。水平配置では、水との直接接触はほとんどない。タンパク質の溶媒和自由エネルギーの計算には、エネルギー表示法を用いた。ここでの溶媒和とは、タンパク質の真空から膜内の上記 2 つの配置への移行である。溶媒和自由エネルギー計算において、溶媒種と扱われるのは DMPC と水、溶質はタンパク質そのものである。実験に符合して、溶媒和自由エネルギーは、垂直配置がより安定であることが確認された。自由エネルギー値を、DMPC からの寄与と水からの寄与に分割した。

4) 膜貫通タンパク質の膜内フリップフロップ運動に関連した膜内配置をいくつか用意し、全原子型のシミュレーションを行って、それぞれの配置における自由エネルギーを計算した。フリップフロップ運動に関して、2 つの経路を考えた。一つは膜内にタンパク質全体が埋まる経路であり、もう一つはタンパク質がいったん膜外に出る経路である。上と同じ系を対象とした。自由エネルギー計算

は、全原子分子動力学シミュレーションとエネルギー表示法によって遂行した。その結果、膜内経路の方が低い自由エネルギー障壁を持つことが明らかになった。

5) 異なる極性の小分子を含む生体モデル膜について核オーバーハウザー効果 (NOE) 測定と MD 計算を行った。これらを相補的に組み合わせることにより、脂質膜中における小分子の位置やダイナミクスを議論した。リン脂質は DMPC を、小分子として、疎水性である 1-methylnaphthalene および親水基をもつ 1-naphthol を用いた。transient NOE-SE によって、親水基末端照射と疎水基末端照射の場合の、1-naphthol および 1-methylnaphthalene の各プロトンサイトの NOE 交差緩和速度定数を決定し、疎水性小分子がリン脂質親水部とも近接するという結果を得た。これは、以前の MD 研究による指摘と一致した。ナフタレン誘導体の膜結合モードのより詳細な解析を行うため、MD シミュレーションを相補的に組み合わせ、NOE 緩和速度定数に対する距離と相関時間の寄与を分割した。親水基をもつ 1-naphthol は、親水基をもたない 1-methylnaphthalene よりも膜中の運動が遅く、その OH 基をリン脂質の親水基側に向ける弱い配向性をもつことが明らかになった。一方で、親水基をもたない 1-methylnaphthalene の配向性については、本研究から明らかな結論は下せなかった。脂質同士の NOE とは異なり、NOE 交差緩和速度定数は距離情報を主に反映することが分かった。つまり、小分子の運動のタイムスケールは、リン脂質の運動に比べてサイト依存性が弱く、均一である。さらに、エネルギー表示法に基づく自由エネルギー解析によって、水と小分子溶質との引力的相互作用のために、疎水性小分子の非局在化が惹起こされることが分かった。分子レベルの機構が、気液表面における疎水分子の蓄積や低中密度超臨界水における疎水性分子の混合と同じであることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 39 件)

以下に記すものは、全て、査読あり、である

- 1) Anion-Dependence of Fast Relaxation Component in Na-, K-Halide Solutions at Low Concentrations Measured by High-Resolution Microwave Dielectric Spectroscopy, G. Mogami, T. Miyazaki, T. Wazawa, N. Matubayasi, and M. Suzuki, *J. Phys. Chem. A* **117**, in press (2013). DOI : 10.1021/jp4012119
- 2) Effect of heavy hydrogen isotopes on the vibrational line shape for supercritical water

through rotational couplings, K. Yoshida, N. Matubayasi, Y. Uosaki, and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.*, **138**, 134508 (12 pages) (2013). DOI : 10.1063/1.4798933

- 3) Molecular Dynamics Simulations of Yeast F₁-ATPase before and after 16° Rotation of the γ Subunit, Y. Ito, T. Yoshidome, N. Matubayasi, M. Kinoshita, and M. Ikeguchi, *J. Phys. Chem. B* **117**, 3298–3307 (2013). DOI : 10.1021/jp312499u
- 4) Solvent Effect on Pathways and Mechanisms for D-Fructose Conversion to 5-Hydroxymethyl-2-furaldehyde: In Situ ¹³C NMR Study, H. Kimura, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. A* **117**, 2102–2113 (2013). DOI : 10.1021/jp312002h
- 5) Interaction-component analysis of the urea effect on amino acid analogs, Y. Karino and N. Matubayasi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 4377–4391 (2013). DOI : 10.1039/c3cp43346c
- 6) A theoretical study of the two binding modes between lysozyme and tri-NAG with an explicit solvent model based on the fragment molecular orbital method, T. Ishikawa, R. R. Burri, Y. O. Kamatari, S. Sakuraba, N. Matubayasi, A. Kitao, and K. Kuwata, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 3646–3654 (2013). DOI : 10.1039/c3cp42761g
- 7) Free-energy analysis of lysozyme–triNAG binding modes with all-atom molecular dynamics simulation combined with the solution theory in the energy representation, K. Takemura, R. R. Burri, T. Ishikawa, T. Ishikura, S. Sakuraba, N. Matubayasi, K. Kuwata, and A. Kitao, *Chem. Phys. Lett.*, **559**, 94–98 (2013). DOI : 10.1016/j.cplett.2012.12.063
- 8) High-Energy X-ray Diffraction Study on the Intramolecular Structure of 2-Aminoethanol in the Liquid State, Y. Kameda, H. Deguchi, Y. Kubota, H. Furukawa, Y. Yagi, Y. Imai, M. Tatsumi, N. Yamazaki, N. Watari, T. Hirata, N. Matubayasi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **86**, 99–103 (2013). DOI : 10.1246/bcsj.20120222
- 9) Free-energy analysis of water affinity in polymer studied by atomistic molecular simulation combined with the theory of solutions in the energy representation, T. Kawakami, I. Shigemoto, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **137**, 234903 (9 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4770334
- 10) Molecular dynamics study of fast dielectric relaxation of water around a

- molecular-sized ion, Y. Kubota, A. Yoshimori, N. Matubayasi, M. Suzuki, and R. Akiyama, *J. Chem. Phys.*, **137**, 224502 (4 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4769972
- 11) Evaluation of protein-protein docking model structures using all-atom molecular dynamics simulations combined with the solution theory in the energy representation, K. Takemura, H. Guo, S. Sakuraba, N. Matubayasi, and A. Kitao, *J. Chem. Phys.*, **137**, 215105 (10 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4768901
 - 12) Density effect on infrared spectrum for supercritical water in the low- and medium-density region studied by molecular dynamics simulation, K. Yoshida, N. Matubayasi, Y. Uosaki, and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.*, **137**, 194506 (10 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4767352
 - 13) Nuclear magnetic resonance study on rotational dynamics of water and benzene in a series of ionic liquids: Anion and cation effects, H. Kimura, Y. Yasaka, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **137**, 194503 (10 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4766258
 - 14) Non-catalytic Hydrothermal Elimination of Terminal D-Glucose Unit from Malto- and Cello-oligosaccharides through Transformation to D-Fructose, H. Kimura, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. A* **116**, 10039–10049 (2012). DOI : 10.1021/jp3034165
 - 15) Structural characteristics of yeast F₁-ATPase before and after 16-deg rotation of the γ subunit: Theoretical analysis focused on the water-entropy effect, T. Yoshidome, Y. Ito, N. Matubayasi, M. Ikeguchi, and M. Kinoshita, *J. Chem. Phys.*, **137**, 035102 (8 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4734298
 - 16) Interaction of naphthalene derivatives with lipid in membrane studied by 1H-nuclear Overhauser effect and molecular dynamics simulation, M. Shintani, Y. Matsuo, S. Sakuraba, and N. Matubayasi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 14049–14060 (2012). DOI : 10.1039/c2cp41984j
 - 17) A possible molecular mechanism for the pressure reversal of general anaesthetics: aggregation of halothane in POPC bilayers at high pressure, K. M. Tu, N. Matubayasi, K. K. Liang, I. T. Todorov, S. L. Chan, and P.-L. Chau, *Chem. Phys. Lett.*, **543**, 148–154 (2012). DOI : 10.1016/j.cplett.2012.06.044
 - 18) 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, H. Takahashi, A. Omi, A. Morita, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **136**, 214503 (12 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.4722347
 - 19) Free-Energy and Structural Analysis of Ion Solvation and Contact Ion-Pair Formation of Li⁺ with BF₄⁻ and PF₆⁻ in Water and Carbonate Solvents, M. Takeuchi, N. Matubayasi, Y. Kameda, B. Minofar, S. Ishiguro, and Y. Umehayashi, *J. Phys. Chem. B* **116**, 6476–6487 (2012). DOI: 10.1021/jp3011487
 - 20) The effect of pressure on halothane binding to hydrated DMPC bilayers, P.-L. Chau, K. M. Tu, K. K. Liang, I. T. Todorov, S. J. Roser, R. Barker, and N. Matubayasi, *Mol. Phys.*, **110**, 1461–1467 (2012). DOI : 10.1080/00268976.2012.659682
 - 21) Rotational dynamics of benzene and water in an ionic liquid explored via molecular dynamics simulations and NMR T₁ measurements, Y. Yasaka, M. L. Klein, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **136**, 074508 (12 pages) (2012). DOI : 10.1063/1.3685100
 - 22) Free-energy analysis of the electron-density fluctuation in the QM/MM simulation combined with the theory of energy representation, N. Matubayasi and H. Takahashi, *J. Chem. Phys.*, **136**, 044505 (10 pages) (2012). DOI: 10.1063/1.3677184
 - 23) Pathways and Kinetics of Anisole Pyrolysis Studied by NMR and Selective ¹³C Labeling. Heterolytic Carbon Monoxide Generation, Y. Tsujino, Y. Yasaka, N. Matubayasi, and M. Nakahara, *Bull. Chem. Soc. Japan* **85**, 124-132 (2012). DOI: 10.1246/bcsj.20110334
 - 24) In Situ Kinetic Study on Hydrothermal Transformation of D-Glucose into 5-Hydroxymethylfurfural through D-Fructose with ¹³C NMR, H. Kimura, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. A* **115**, 14013–14021 (2011). DOI: 10.1021/jp206355e
 - 25) Frequency-domain investigation of the ionic mobility of triflate salts in tetrahydrofuran, T. Yamaguchi, Y. Yamada, T. Matsuoka, S. Koda, Y. Yasaka, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. B* **115**, 12558–12565 (2011). DOI: 10.1021/jp208317f
 - 26) Hydration structure around CO₂ captured in aqueous amine solutions observed by high energy X-ray scattering, H. Deguchi, Y.

- Kubota, H. Furukawa, Y. Yagi, Y. Imai, M. Tatsumi, N. Yamazaki, N. Watari, T. Hirata, N. Matubayasi, Y. Kameda, *Int. J. Greenhouse Gas Control* **5**, 1533–1539 (2011). DOI: 10.1016/j.ijggc.2011.08.010
- 27) Distribution-function approach to free energy computation, S. Sakuraba and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **135**, 114108 (11 pages) (2011). DOI: 10.1063/1.3637036
- 28) NMR-NOE and MD Simulation Study on Phospholipid Membranes: Dependence on Membrane Diameter and Multiple Time Scale Dynamics, M. Shintani, K. Yoshida, S. Sakuraba, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. B* **115**, 9106–9115 (2011). DOI: 10.1021/jp204051f
- 29) Energetic Origin of Proton Affinity to the Air/Water Interface, H. Takahashi, K. Maruyama, Y. Karino, A. Morita, M. Nakano, P. Jungwirth, and N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. B* **115**, 4745–4751 (2011). DOI: 10.1021/jp2015676
- 30) Exploring the reorientation of benzene in an ionic liquid via molecular dynamics: Effect of temperature and solvent effective charge on the slow dynamics, Y. Yasaka, M. L. Klein, M. Nakahara, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **134**, 191101 (4 pages) (2011). DOI: 10.1063/1.3592530
- 31) Free-energy analysis of hydration effect on protein with explicit solvent: Equilibrium fluctuation of cytochrome *c*, Y. Karino and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **134**, 041105 (4 pages) (2011). DOI: 10.1063/1.3535560
- 32) Hydration property of globular proteins: An analysis of solvation free energy by energy representation method, H. Saito, N. Matubayasi, K. Nishikawa, and H. Nagao, *Chem. Phys. Lett.* **497**, 218–222 (2010). DOI: 10.1016/j.cplett.2010.08.008
- 33) End-point calculation of solvation free energy of amino-acid analogs by molecular theories of solution, Y. Karino, M. V. Fedorov, and N. Matubayasi, *Chem. Phys. Lett.* **496**, 351–355 (2010). DOI: 10.1016/j.cplett.2010.07.054
- 34) Scaled Polynomial Expression for Self-Diffusion Coefficients for Water, Benzene, and Cyclohexane over a Wide Range of Temperatures and Densities, K. Yoshida, N. Matubayasi, Y. Uosaki, and M. Nakahara, *J. Chem. Eng. Data* **55**, 2815–2823 (2010). DOI: 10.1021/je100206s
- 35) Insights into the Origins of Configurational Stability of Axially Chiral Biaryl Amines with an Intramolecular N-H-N Hydrogen Bond, K. Hayashi, N. Matubayasi, C. Jiang, T. Yoshimura, S. Majumdar, T. Sasamori, N. Tokitoh, and T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **75**, 5031–5036 (2010). DOI: 10.1021/jo100586b
- 36) Controlling the Equilibrium of Formic Acid with Hydrogen and Carbon Dioxide Using Ionic Liquid. Y. Yasaka, C. Wakai, N. Matubayasi, and M. Nakahara, *J. Phys. Chem. A* **114**, 3510–3515 (2010). DOI: 10.1021/jp908174s
- 37) Newly Designed Neutron Diffraction Cell for Fluids at High Temperatures and High Pressures. H. Iwase, N. Matubayasi, Y. Kameda, K. Itoh, T. Otomo, and M. Nakahara, *Japanese Journal of Applied Physics* **49**, 016602 (3 pages) (2010). DOI: 10.1143/JJAP.49.016602
- 38) Self-diffusion coefficients for water and organic solvents in extremely low-density supercritical states, K. Yoshida, N. Matubayasi, and M. Nakahara, *J. Mol. Liq.* **147**, 96–101 (2009). DOI: 10.1016/j.molliq.2008.10.006
- 39) Water as an In-situ NMR Indicator for Impurity Acids in Ionic Liquids, Y. Yasaka, C. Wakai, N. Matubayasi, and M. Nakahara, *Anal. Chem.* **81**, 400–407 (2009). DOI: 10.1021/ac801767u
- [学会発表] (計 213 件)
 以下は、代表的な国際学会招待講演
- 1) Free-energy analysis of water and cosolvent effects on functional molecules in solution, N. Matubayasi, RCAS Thursday Seminar, 2012 年 12 月 13 日, Taipei, Taiwan
- 2) Effects of water and cosolvents on functional molecules in solution, N. Matubayasi, EMLG/JMLG Annual Meeting 2012 "Molecular association in fluid phases and at fluid interfaces", 2012 年 9 月 5 日～9 日, Eger, Hungary
- 3) Extended Concept of Solvation toward Unified Understandings of Molecular Binding in Weakly Ordered Systems, N. Matubayasi, JST International Symposium on Multi-scale Simulation of Condensed-phase Reacting Systems, 2012 年 5 月 10 日～12 日, 名古屋
- 4) Extended Concept of Solvation toward Unified Treatment of Molecular Binding in Weakly Ordered Systems, N. Matubayasi, The 2nd AICS (Advanced Institute for Computational Science) International Symposium, 2012 年 3 月 1 日～2 日, 神戸
- 5) Extended Concept of Solvation toward Unified Analysis of Molecular Binding in

Weakly Ordered Systems, N. Matubayasi,
The Seventh Congress of the International
Society for Theoretical Chemical Physics
(ISTCP-VII), 2011年9月2日～8日, 東京

- 6) Free-energy Analysis of urea effect on amino-acid analogs and proteins, N. Matubayasi, Telluride Science Research Center workshop "The Physics, Chemistry, and Biology of Ions and Osmolytes in Solution", 2011年7月11日～15日, Telluride, CO, USA
- 7) Free-Energy Analysis of Biomolecular Solvation in the Energetic Perspective, N. Matubayasi, Gordon Research Conference on Water & Aqueous Solutions, 2010年8月8日～13日, Holderness, NH, USA
- 8) Free-Energy Analysis of Nano-Organized Systems in Solution, N. Matubayasi, 21st IUPAC International Conference on Chemical Thermodynamics, 2010年8月1日～6日, つくば
- 9) Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective, N. Matubayasi, Trilateral Scientific Seminar "Solvation in Complex Liquids: Bridging Length Scales by Theory and Experiment", 2010年6月23日～25日, Leipzig, Germany
- 10) Free-energy analysis of functional, self-organizing systems in solution, N. Matubayasi, Workshop "Solvation of bioactive compounds: bridging theory, computation and experiment", 2010年1月7日～9日, Leipzig, Germany
- 11) Free-Energy Analysis of Solvation in the Energetic Perspective, N. Matubayasi, Mini-symposium on computation of interactions in biological systems ", 2009年12月12日～13日, Nove Hrad, Czech

[図書] (計 2 件)

- 1) 超臨界水と脂質膜, 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, 松林 伸幸, CSJ カレントレビュー, 化学同人(2012)
- 2) Development of a Quantum Chemical Method Combined with a Theory of Solutions -- Free-Energy Calculation for Chemical Reactions by Condensed Phase Simulations, H. Takahashi, N. Matubayasi, and M. Nakano, *Advances in Quantum Chemistry*, vol 59, page 283-351 (2010)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

- 1) 名称: 水素の製造方法

発明者: 中原 勝、松林 伸幸、八坂 能郎
権利者: 同上
種類: 特許
番号: PCT/J P 2 0 0 9 / 0 6 3 4 2 7
出願年月日: 2009年7月28日
国内外の別: 国際

○取得状況 (計 3 件)

- 1) 名称: 細胞・微生物のNMR測定方法およびNMR用プローブ並びにNMR制御装置
発明者: 池田 武義、中原 勝、松林 伸幸、若井 千尋
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 登録第5046319号
取得年月日: 2012年7月27日
国内外の別: 国内
- 2) 名称: 水熱反応を利用した水素の製造方法
発明者: 中原 勝、松林 伸幸、若井 千尋、吉田 健
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 登録第4481060号
取得年月日: 2010年3月26日
国内外の別: 国内
- 3) 名称: 高温測定用NMRプローブ
発明者: 中原 勝、松林 伸幸、若井 千尋、池田 武義
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 登録第4330076号
取得年月日: 2009年6月26日
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://sourceforge.net/projects/ermod/> にて、本研究で用いた自由エネルギー計算ソフトERmodを公開

6. 研究組織

(1)研究代表者

松林 伸幸 (MATUBAYASI NOBUYUKI)
京都大学・化学研究所・准教授
研究者番号: 20281107

(2)研究分担者

若井 千尋 (WAKAI CHIHIRO)
京都大学・化学研究所・助教
研究者番号: 40293948
(平成21～22年度のみ参画)