

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06098

研究課題名(和文) 生体分子系におけるミクロな熱緩和現象の理論・シミュレーション解析

研究課題名(英文) Computational study on thermal relaxation processes in biomolecular systems

研究代表者

田中 成典 (Tanaka, Shigenori)

神戸大学・システム情報学研究科・教授

研究者番号：10379480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：まず、水溶液中に置かれたタンパク質の熱伝導度および周囲の水との界面における熱伝達率を分子動力学(MD)シミュレーションに基づき定量的に評価できる理論手法を開発・確立し、実際の計算を通じて、その妥当性を検証した。特に、異方的熱伝導を正確に記述できるようになった点が重要である。さらに、化学反応等によって発生したエネルギーがタンパク質複合体においてどのように移動するかという問題を、全原子ならびに非線形結合振動子モデルを用いてMD法により詳しく調べた。このような研究を通じて非線形モード結合の役割を解明するとともに、量子力学的な調和振動子系の熱力学についても、分布関数に対する一般的な解析表式を導出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ダイヤモンドNVセンターなどを用いた量子ナノセンサーの技術的進展が目覚ましく、細胞内の局所的な温度計測が可能となりつつある。このような技術の延長上には、がんや脳神経疾患などの早期診断への応用が考えられ、また学術的にも分子生物学における局所温度変動の重要性を主張する温度生物学への適用が考えられる。本計画研究において、細胞環境中の生体分子周辺の温度変化や熱伝導を微視的に解析できる理論・シミュレーション手法が開発されたことは、これらの実験・計測を通じて得られた結果を解釈したり、新たな実験デザインを行ったりする上での貴重な基礎的知見を与えることになると言える。

研究成果の概要(英文)：First, we developed and established a theoretical method to quantitatively evaluate the thermal conductivity of a protein placed in an aqueous solution and the thermal conductance at the interface with the surrounding water based on molecular dynamics (MD) simulations, and verified its validity through actual calculations. It is particularly important that we are now able to accurately describe anisotropic heat conduction in the protein systems. Furthermore, we used the MD method to investigate in detail how energy generated by chemical reactions and other events is transferred in protein complexes, using all-atom and nonlinearly coupled oscillator models. Through this research, we elucidated the role of nonlinear mode coupling; we also derived a general analytic expression for the thermodynamic distribution function of quantum-mechanical harmonic oscillator systems.

研究分野：計算生物学

キーワード：温度生物学 生体高分子 熱伝導度 分子動力学法 細胞内夾雑環境 非線形振動 エネルギー移動 エネルギー等分配

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、「温度生物学」と呼ばれる研究分野が注目を集めている。従来、分子生物学の分野で温度が現れるのは、酵素の働きやタンパク質・核酸分子のフォールディングなど、環境全体の温度が化学反応速度や生体分子の立体構造安定性に与える影響を考察する場面等が主であり、*in vitro* 実験の文脈で議論されることがほとんどであった。一方、温度生物学では、生体分子が生きた細胞内でどのような局所温度に曝され、それに応答して空間・時間的にどういった振る舞いをし、周囲の分子と相互作用や信号伝達を行うのかという *in vivo* の視点が重視される。その際、「温度」は細胞機能と関わる重要な局所パラメータと位置付けられ、実際、温度を信号要素とする様々な生命現象が見つかっている。

一方、実験的計測の分野でも、生体内の局所温度を正確に測定する技術の進展が目覚ましい。その中でも最近特に注目されているのがダイヤモンド NV センターと呼ばれる材料を用いた光学的な計測技術であり、10 nm サイズの極小分子クラスターを細胞内に注入することで、その周辺の温度や pH、電磁場などを正確に測定することができる。温度計測に関して言えば、従来用いられてきた蛍光分子プローブの性能を遥かに凌駕する精度での細胞内局所温度の測定が可能となっている。

このような状況を踏まえ、理論・計算機シミュレーションのサイドでも、生体環境内での局所的な温度ならびにその変動や熱伝導を定量的に記述できる手法の開発が望まれている。実際、10 年ほど前に「実験的に計測されていると報告されている細胞内局所温度は本当に正しく測定された結果なのか？」という論争が国際的な学術誌上で行われたことがあり、その際にも、ナノスケールでの非一様な条件下で温度や熱伝導を正確に記述できる理論モデルやシミュレーション技術の欠乏が問題となった。本来、熱力学や統計力学では「温度」や「熱」は理論の根底となる本質的な概念であるが、その分子論的実体に関しては驚くほど研究が少ない。分子生物学や、上で述べた温度生物学の文脈において、生体分子間相互作用が重要となるナノスケールで、温度や熱伝導を定量的に取り扱うことのできる理論・シミュレーション手法の構築を目指して、基礎的な研究が切に求められている。

### 2. 研究の目的

細胞内環境を想定した水和生体分子系におけるミクロな熱緩和現象を理論およびシミュレーション手法を用いて解明することを目的とする。タンパク質などの生体分子の内部あるいは表面で発生した局所的な励起エネルギーが「熱」としてどのような時空間スケールで緩和・散逸していくかという問いに定量的に答えることを目指す。「ミクロな熱とは何か」という問題も含め、そのための基礎理論やシミュレーション手法の開発や再検討も必要であり、本研究では、主に古典力学的非平衡分子シミュレーションの手法を独自に開発・展開・適用することで、この問題の解決に挑む。細胞内分子夾雑環境をモデル化したタンパク質・水溶液系の非平衡シミュレーションにおいて、マルチスケール・マッピングや情報科学的解析、さらには非線形力学系や統計熱力学の近年の進展を踏まえた理論解析を行って、独自のアプローチを試みる。

### 3. 研究の方法

細胞内の夾雑環境中の生体高分子系における熱緩和現象の理論的および計算機シミュレーション手法による解明を行う。まず、球対称あるいは円筒対称形状のタンパク質内部の熱伝導度ならびに周囲の水との界面における熱伝達率を非平衡全原子分子動力学シミュレーションによる温度緩和の結果を熱拡散方程式にマッピングすることで算出する。さらに、非平衡解離過程にあるタンパク質複合体における原子の速度分布の相関を調べることで、運動エネルギーとそれに付随した熱エネルギー・温度の「質」に関して議論する。また、タンパク質内の振動エネルギー再分配を模擬した非線形結合振動子モデルにおける熱緩和の様子を詳しく調べる。加えて、生体高分子系に対する熱平衡ならびに非平衡状態における温度制御・熱浴設定の最適プロトコルを再検討する。

A) まず、タンパク質 - 水系における熱伝導度と熱伝達率の算出を行う。古典分子動力学 (MD) 法を用い、常温 (300 K) の水中に置かれたタンパク質の温度を上げた非平衡ミクロカノニカル全原子シミュレーションを実行し、運動エネルギーから求めた局所温度の時間変化を熱拡散方程式にマップすることで、タンパク質中の熱伝導度とタンパク質・水界面における熱伝達率を算出する。用いるタンパク質としては、ほぼ球形のミオグロビン、円筒的な形状を持った緑色蛍光タンパク質などである。また、タンパク質の置かれた環境として、純粋の水だけでなく、その中に各種イオンや糖など様々な溶質を添加することで、分子夾雑効果についても検討する。

B) 生体分子系が熱的に非平衡状態にあるとき、そこに含まれる原子の速度分布は Maxwell 分布からずれることが考えられる。また、局所温度は運動エネルギーの平均値から算出できるが、局所温度が同じであっても、運動エネルギーを構成する各原子の速度分布、特にその方向分布は平衡状態のそれとは異なり、何らかの偏りや相関があると思われる。即ち、運動エネルギーや局所温度には「質」があり、完全にランダムで熱化していない場合には何らかの形で再利用できる可

能性がある。こういった運動エネルギーの「質」を定量化するために、非平衡ミクロカノニカル MD において、各構成原子の速度ベクトルのなす角度の相関をサンプリングし、そのアンサンブル平均から作成した相関行列をもとに、主成分分析を行って、相関運動に関与する原子集団を抽出する。そして、反応と熱平衡化との関連性を議論する。

C) 生体分子 MD シミュレーションの大部分は温度一定のカノニカル分布を前提として実行されており、その際、温度制御を正しく行う熱浴の導入が必要となる。熱平衡 MD シミュレーションを行うための熱浴モデルとしていくつかの方法が知られているが、周囲を水に取り巻かれた生体分子系において問題に応じてどの熱浴を用いるべきかという検討はあまりなされておらず、多くの研究における熱浴の選択基準は「類似の先行研究に従う」のが大部分である。本研究では、ミクロカノニカル非平衡シミュレーション解析の延長上として、様々な熱浴を付けた場合と付けない場合の原子レベルでの熱流を詳細に調べることで、タンパク質・水系における適切な温度制御をどのように行えばよいかという問題に対して、現時点でできる最良の処方箋を探す試みも行う。

D) 一方、シミュレーションの目的によっては、系をある程度温度制御しつつ、非平衡反応のシミュレーションを行いたいという場合もある。フェルミ共鳴を起こす非線形結合振動子系のミクロカノニカル MD の理論・シミュレーション解析の問題を熱浴下で再検討することを通して、非平衡反応の MD シミュレーションにおける温度制御の具体的実現に関する洞察を得る。

#### 4. 研究成果

上の「3. 研究の方法」の A)-D) のプランで研究を開始したが、3 年間の計画研究の途上で様々な経緯があり、若干の方向修正を行った。具体的には、A) と B) はほぼ当初の計画通りに遂行したが、C) と D) については、非線形結合振動子系のシミュレーションで新たな展開があり、最適熱浴の検討については考察を深めるところまではいかなかった。一方、当初の計画になかった、いくつかの研究も実施した。以下、3 年間で達成された成果について具体的に述べる。

(1) 研究初年度に、タンパク質内部の熱伝導度 ならびに周囲の水との界面における熱伝達率  $G$  を非平衡全原子分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて理論的に評価する研究を行った。タンパク質としてはミオグロビンと緑色蛍光タンパク質 GFP を対象とし、球対称あるいは円筒対称性を仮定して立てた熱拡散方程式に MD により得られるタンパク質の温度の時間変化をマッピングすることで  $\kappa$  と  $G$  を求めることができた。ミオグロビンの形状はおおよそ球対称だが、GFP はどちらかという円筒対称の形状をしており、後者に対しては円筒対称性を仮定した異方的モデリングのほうがより現実的な理論評価値を与えられ (図 1)。さらに、周囲が純水ではなく KCl などの電解質溶液を用いた計算も行ったが、 $\kappa$  や  $G$  に大きな変化は認められなかった。翌年度には、今まで慣性半径を用いて定義してきたタンパク質の大きさ (= 周囲の水との界面) の見積もりを再検討することで、より正確な熱伝導度の評価が可能となった。得られた結果は実験値ならびに球対称を仮定した先行理論研究の値と概ね整合的であり、さらに、タンパク質の形状に依存する異方的熱伝導の定量的記述も可能となった。これらの成果をまとめて、学術論文として発表した[1]。

(2) 非平衡解離過程にあるタンパク質複合体における化学反応 (発熱反応) に伴う温度・熱緩和のシミュレーション解析を行った。対象とした系は Ras-GAP-GTP 系で、GTP の加水分解により発生するエネルギーを用いて Ras-GAP タンパク質複合体における解離が進行すると考えられている。このメカニズムを説明する従来の有力な仮説の一つ (J. Ross, 2006) として、GTP が GDP と  $P_i$  に分裂した際に生まれる斥力的な静電相互作用エネルギーが方向性を持った運動エネルギーに変換されることが重要であるという説があったが、その是非を非平衡 MD で系の局所的な温度や原子の速度ベクトルの方向相関の時間変化を詳しく調べることで検証した。その結果、タンパク質の構造変化に利用できる方向性を持った (質の高い) 運動エネルギーやそれに付随した温度の緩和は極めて速く (1 ピコ秒以内)、上記仮説は妥当ではないことがわかった[2]。

(3) 非線形結合振動子系を用いた熱エネルギー移動の問題に移る前に調和振動子系の熱力学をきちんと整理しておく必要を感じ、量子力学的扱いの再検討を行った。調和振動子系の波動関数は基底状態から任意の励起状態に至るまで量子力学の教科書で詳しく述べられているが、これを温度  $T$  の熱浴中に置いた場合の分布関数の解析形等に関する記述は少ない。今回あらためて独自の方法で導出し、量子と古典、またミクロカノニカルとカノニカル記述の違いについて整理してノートとして報告した[3]。この検討は、この後行う熱浴中の非線形結合振動子系の解析にとっても示唆的であり、特に、エネルギー一定のミクロカノニカル記述から温度一定のカノニカル記述への転換の際に着目すべきいくつかのポイントが明確となった。

(4) 研究最終年度は、2000 年にタンパク質の分子動力学 (MD) シミュレーションを通じて提案された非線形結合振動子モデル (K. Moritsugu et al., 2000) におけるエネルギー移動の詳細解析を中心に研究を進めた。このモデルは、4 つの振動モードとその間の非線形結合から構成され、主に 1 つのモードに与えた振動エネルギーが、フェルミ共鳴によって長時間かけて他のモードに移行し、再び元のモードに戻ってくるという再帰現象を示す。その長時間の振舞いは、繰

り込み群の手法を用いて振幅方程式により近似的に記述することもできる。以前の解析[4]では、このモデルのオリジナル論文で示された MD の結果を再現することに専念していたが、今回は初期条件として系に加えるエネルギーの大きさを様々に変えたマイクロカノニカル MD シミュレーションを長時間かつ多数回実行して、モード間のエネルギー移動や各モードおよび全系の温度変化の様子を詳しく調べた。まず、4つの振動モードの初期エネルギーを5:1:1:1の比で様々な大きさと与えたところ、全エネルギーが小さい場合には長時間後もエネルギー等分配が実現せず、異なる温度のままであった。与える全エネルギーを大きくしていくと、あるエネルギー以上でほぼ等分配（各モードの温度が同一）となったが、その閾値付近でエネルギー対温度の関係において期待した熱力学的な異常は今のところ発見できていない。一方、4つのモードに与える初期エネルギーを同一にしたところ、興味深いことに、低エネルギー領域でエネルギー等分配が自発的に破れる現象が見出された。即ち、最初は4モードの温度は同じであったが、ある時間経過の後に、モード毎の温度に有意な差が見られ始め、長時間後の収束値は初期エネルギー5:1:1:1の場合と同様に異なった。この結果は非線形系におけるエネルギー移動にはまだ未解明の領域があることを示唆しており、R4 年度までの熱伝導解析と合わせ、研究を継続中である。一方、この系の温度制御を行うための最適熱浴を探索する研究は将来に持ち越しとなった。

<引用文献>

- [1] I. Kurisaki, S. Tanaka, I. Mori, T. Umegaki, Y. Mori, S. Tanaka, J. Comput. Chem. 44 (2023) 857.
- [2] I. Kurisaki, S. Tanaka, Phys. Chem. Chem. Phys. 23 (2021) 26151.
- [3] S. Tanaka, Y. Komeiji, J. Phys. Chem. Res. 4 (2022) 151.
- [4] S. Tanaka, J. Phys. Soc. Jpn. 81 (2012) 033801.

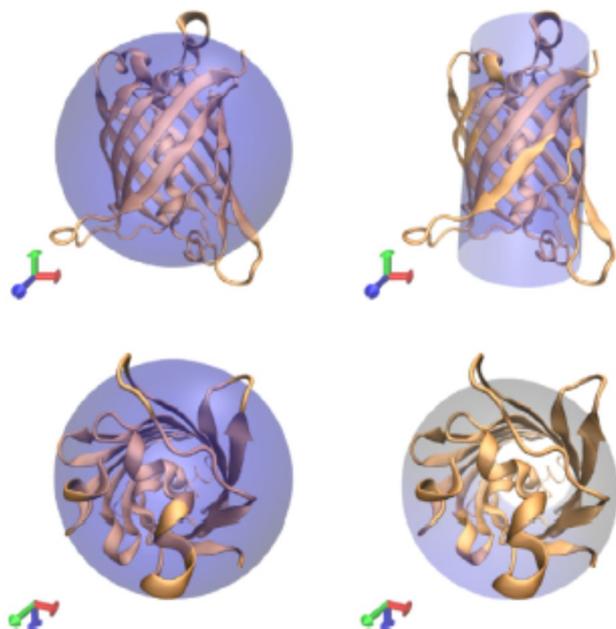


図1. 熱伝導度計算のための GFP に対する球対称モデル（左）と円筒対称モデル（右）。上は真横から見た図、下は真上から見た図。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Takaba Kenichiro, Watanabe Chiduru, Tokuhisa Atsushi, Akinaga Yoshinobu, Ma Biao, Kanada Ryo, Araki Mitsugu, Okuno Yasushi, Kawashima Yusuke, Moriwaki Hiroto, Kawashita Norihito, Honma Teruki, Fukuzawa Kaori, Tanaka Shigenori	4. 巻 43
2. 論文標題 Protein-ligand binding affinity prediction of cyclin dependent kinase 2 inhibitors by dynamically averaged fragment molecular orbital based interaction energy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 1362-1371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26940	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 A. Nishiyama, S. Tanaka, and J.A. Tuszynski	4. 巻 598
2. 論文標題 Quantum Brain Dynamics in 2 + 1 Dimensions: Non-Equilibrium Analysis towards Memory Formations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physica A	6. 最初と最後の頁 127397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physa.2022.127397	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 該当する
1. 著者名 A. Nishiyama, S. Tanaka, and J.A. Tuszynski	4. 巻 2
2. 論文標題 Quantum Brain Dynamics and Holography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dynamics	6. 最初と最後の頁 187-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dynamics2020010	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 該当する
1. 著者名 M. Fujii and S. Tanaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Interspecies Comparison of Interaction Energies between Photosynthetic Protein RuBisCO and 2CABP Ligand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 11347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911347	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 S. Tanaka, T. Umegaki, A. Nishiyama, and H. Kitoh-Nishioka	4. 巻 605
2. 論文標題 Dynamical Free Energy Based Model for Quantum Decision Making	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physica A	6. 最初と最後の頁 127979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physa.2022.127979	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 M. Fujii, C. Watanabe, K. Fukuzawa, and S. Tanaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Fragment Molecular Orbital Calculations Containing Mg <sup>2+</sup> Ions: PPLase Domain of Cyclophilin G	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem-Bio Inform. J.	6. 最初と最後の頁 55-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1273/cbij.22.55	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 S. Kanemitsu, K. Morita, Y. Tominaga, K. Nishimura, T. Yashiro, H. Sakurai, Y. Yamamoto, I. Kurisaki, S. Tanaka, M. Matsui, T. Ooya, A. Tamura, and T. Maruyama	4. 巻 126
2. 論文標題 Inhibition of Melittin Activity Using a Small Molecule with an Indole Ring	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 5793-5802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.2c03595	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 S. Tanaka and Y. Komeiji	4. 巻 4
2. 論文標題 Thermal and Quantum Fluctuations of Harmonic Oscillator	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. Res.	6. 最初と最後の頁 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36266/JPCR/151	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 I. Kurisaki, S. Tanaka, I. Mori, T. Umegaki, Y. Mori, and S. Tanaka	4. 巻 44
2. 論文標題 Thermal Conductivity and Conductance of Protein in Aqueous Solution: Effects of Geometrical Shape	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Comput. Chem.	6. 最初と最後の頁 857-868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.27048	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 A. Nishiyama, S. Tanaka, and J.A. Tuszynski	4. 巻 3
2. 論文標題 Non-Equilibrium Phi4 Theory in a Hierarchy: Towards Manipulating Holograms in Quantum Brain Dynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dynamics	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/dynamics3010001	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 該当する

1. 著者名 C. Watanabe, S. Tanaka, Y. Okiyama, H. Yuki, T. Ohyama, K. Kamisaka, D. Takaya, K. Fukuzawa, and T. Honma	4. 巻 14
2. 論文標題 Quantum Chemical Interaction Analysis between SARS-CoV-2 Main Protease and Ensitrelvir Compared with Its Initial Screening Hit	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 3609-3620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.2c03768	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 A. Nishiyama, S. Tanaka, and J.A. Tuszynski	4. 巻 3
2. 論文標題 Renormalization in Quantum Brain Dynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 AppliedMath	6. 最初と最後の頁 117-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/appliedmath3010009	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Shigenori	4. 巻 51
2. 論文標題 Appearance of Thermal Time	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Foundations of Physics	6. 最初と最後の頁 34 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10701-021-00445-w	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 Nishiyama Akihiro, Tanaka Shigenori, Tuszynski Jack A.	4. 巻 567
2. 論文標題 Non-equilibrium Quantum Brain Dynamics II: Formulation in 3+1 Dimensions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica A: Statistical Mechanics and its Applications	6. 最初と最後の頁 125706 ~ 125706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physa.2020.125706	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 該当する

1. 著者名 Ikejo Makoto, Watanabe Hirofumi, Shimamura Kohei, Tanaka Shigenori	4. 巻 26
2. 論文標題 Improvement of the Force Field for $\alpha$ -D-Glucose with Machine Learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6691 ~ 6691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26216691	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 Kurisaki Ikuo, Tanaka Shigenori	4. 巻 23
2. 論文標題 Elucidating microscopic events driven by GTP hydrolysis reaction in the Ras?GAP system with semi-reactive molecular dynamics simulations: the alternative role of a phosphate binding loop for mechanical energy storage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 26151 ~ 26164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CP04061H	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 Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Hatada Ryo, Mochizuki Yuji, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori	4. 巻 15
2. 論文標題 Collective residue interactions in trimer complexes of SARS-CoV-2 spike proteins analyzed by fragment molecular orbital method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 017001 ~ 017001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1882-0786/ac4300	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 Kurisaki Ikuo, Tanaka Shigenori	4. 巻 2022
2. 論文標題 Remarkd suppression of A 42 protomer-protomer dissociation reaction elucidated by molecular dynamics simulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prot.26319	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 Kurisaki Ikuo, Tanaka Shigenori	4. 巻 24
2. 論文標題 Computational prediction of heteromeric protein complex disassembly order using hybrid Monte Carlo/molecular dynamics simulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 10575 ~ 10587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cp00267a	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 Nakata Shuya, Mori Yoshiharu, Tanaka Shigenori	4. 巻 24
2. 論文標題 End-to-end protein-ligand complex structure generation with diffusion-based generative models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12859-023-05354-5	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 Nakata Shuya, Mori Yoshiharu, Tanaka Shigenori	4. 巻 127
2. 論文標題 Anesthetic Binding Induced Motion of GABA <sub>A</sub> Receptors Revealed by Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6306 ~ 6315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpccb.3c01684	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 Tang Xuke, Kishimoto Naoki, Kitahama Yasutaka, You Ting-Ting, Adachi Motoyasu, Shigeta Yasuteru, Tanaka Shigenori, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Deciphering the Potential of Multidimensional Carbon Materials for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy through Density Functional Theory	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 10208 ~ 10218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.3c02962	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 該当する

1. 著者名 Dong Jun-Yu, Kitahama Yasutaka, Fujita Takatoshi, Adachi Motoyasu, Shigeta Yasuteru, Ishizaki Akihito, Tanaka Shigenori, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke	4. 巻 160
2. 論文標題 Manipulation of photosynthetic energy transfer by vibrational strong coupling	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 45101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0183383	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 該当する

1. 著者名 Handa Yuma, Okuwaki Koji, Kawashima Yusuke, Hatada Ryo, Mochizuki Yuji, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori, Furuishi Takayuki, Yonemochi Etsuo, Honma Teruki, Fukuzawa Kaori	4. 巻 128
2. 論文標題 Prediction of Binding Pose and Affinity of Nelfinavir, a SARS-CoV-2 Main Protease Repositioned Drug, by Combining Docking, Molecular Dynamics, and Fragment Molecular Orbital Calculations	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 2249 ~ 2265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpccb.3c05564	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 Nishiyama Akihiro, Tanaka Shigenori, Tuszynski Jack A., Tsenkova Roumiana	4. 巻 25
2. 論文標題 Holographic Brain Theory: Super-Radiance, Memory Capacity and Control Theory	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2399 ~ 2399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25042399	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 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 田中成典、梅垣俊仁、西山陽大、鬼頭宏任
2. 発表標題 量子意思決定の自由エネルギーモデル
3. 学会等名 量子生命科学会第4回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 量子認知と意思決定の自由エネルギー理論
3. 学会等名 CBI学会2022年大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鬼頭宏任、梅垣俊仁、西山陽大、田中成典
2. 発表標題 量子散逸系に対する準古典マッピング動力学法の精度検証
3. 学会等名 日本物理学会2023年春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akihiro Nishiyama, Shigenori Tanaka, Jack A. Tuszynski
2. 発表標題 Quantum Brain Dynamics and Holography
3. 学会等名 The Science of Consciousness 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Nishiyama, Shigenori Tanaka, Jack A. Tuszynski
2. 発表標題 Non-equilibrium 4 Theory in a Hierarchy: Towards Manipulating Holograms in Quantum Brain Dynamics
3. 学会等名 The 5th International Forum on Quantum Metrology and Sensing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigenori Tanaka
2. 発表標題 Dynamical Association/Dissociation Processes of Biomolecules in Crowding Conditions
3. 学会等名 2nd International Symposium on Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems (CMCB2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中成典、栗崎以久男、田中聖也、森一郎、梅垣俊仁、森義治
2. 発表標題 水溶液中タンパク質の熱伝導の理論解析
3. 学会等名 量子生命科学会第5回大会 (大阪大学)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中成典、西山陽大
2. 発表標題 量子場脳理論：その背景
3. 学会等名 科学基礎論学会2023年度総会（東海大学）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西山陽大、田中成典
2. 発表標題 量子場脳理論：新展開
3. 学会等名 科学基礎論学会2023年度総会（東海大学）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shigenori Tanaka
2. 発表標題 Molecular Dynamics Study on the Stability of G-Quadruplexes
3. 学会等名 Fiber International Summit for Nucleic Acids (FISNA2023) (Konan University, Kobe) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 量子による生命現象の理解
3. 学会等名 一般社団法人量子ICTフォーラム量子生命シンポジウム「量子技術の新展開 - 量子と生命の融合 - 」(赤坂インターシティコンファレンス、東京) (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院システム情報学研究科田中研究室ホームページ  
<https://www.edu.kobe-u.ac.jp/csi-eniac/index.html>  
神戸大学大学院システム情報学研究科計算科学専攻田中研究室ホームページ  
<http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/tanaka/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	アルバータ大学			