

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14589

研究課題名(和文)不均一環境下での分子会合過程を解析するための新規理論手法開発

研究課題名(英文) Development of a methodology of analyzing molecular association processes in heterogeneous environments

研究代表者

笠原 健人 (Kasahara, Kento)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号：10824469

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)：分子会合は多くの化学系に現れる基礎的な化学過程であり、会合によって駆動される生体现象や物質機能を理解する上でその詳細を分子レベルで明らかにすることは有用である。本研究では、2分子反応理論と分子動力学シミュレーション法に基づいて、不均一系でも適用可能な分子会合過程の速度定数を計算する理論的手法を開発した。β-シクロデキストリンと小分子からなる会合や高分子混雑環境におけるタンパク質-リガンド結合系に適用し、手法の信頼性を検証すると同時に、会合過程の中間状態の熱力学・動力学的性質に基づいて会合の動力学を系統立てて解析する方法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

反応を考慮した厳密な運動方程式から出発して、系統的な近似によって得られた速度定数の理論的表式と分子動力学シミュレーションによって得られる不均一系に関するリアリスティックな数値情報を組み合わせることで、分子会合の速度定数の計算および系統立てた解析を実現したことに学術的な意義がある。応用において重要となるシクロデキストリンに対する小分子の包接過程への適用や、細胞質などに代表される環境を模倣した高分子混雑環境に開発した手法を適用し、混雑環境が会合動力学に与える影響を同定したことに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Molecular association process is one of the most fundamental processes in various fields of science. For example, many proteins express their biological function upon substrate (ligand) binding. In this research, we developed a methodology for realizing atomistic description of molecular association kinetics based on bimolecular reaction theory and molecular dynamics simulation. The developed theory is applied to the host-guest binding systems consisting of beta-cyclodextrin and small guest molecules, and a protein-ligand binding system in a polymer crowded solution. Furthermore, we constructed a method of systematically analyzing the association kinetics in terms of the thermodynamics and kinetics of the intermediate state existing in the binding processes.

研究分野：溶液統計力学

キーワード：分子動力学シミュレーション 分子会合 溶液統計力学 2分子反応ダイナミクス理論 拡散律速反応理論 タンパク質-リガンド結合 包接

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。

## 1. 研究開始当初の背景

分子会合は、タンパク質-リガンド (薬剤, 基質分子) 結合や包接化合物からなるホスト-ゲスト相互作用など, 多種多様な系で現れる最も基礎的な化学過程の一つであり, 創薬などへの応用に深く関連することから, 会合過程に対する分子描像理解を目指して, 分子動力学(Molecular dynamics, MD)シミュレーション法を用いた, 会合経路の特定や速度定数の計算など, 様々な視点からの研究が行われてきた. また, 水中にホスト, ゲスト分子のみが存在する希薄溶液が主な対象であったが, 計算機の発展により細胞環境を模倣したタンパク質混雑溶液などの不均一環境下での分子会合過程を解析する計算科学的な研究も報告されるようになってきた. 一方で, 速度定数の計算など定量的な解析については, あまり進んでいない. これは, 速度定数を計算する理論的手法の多くは, その適用範囲が均一系に限定されているためである. 従って, 生体内における細胞質に代表される混雑環境などで進行するタンパク質-リガンド結合に対する理解を深めるためには, 不均一環境にも適用できる理論的基盤を確立していく必要があった.

## 2. 研究の目的

系の不均一性によらず分子会合過程を記述できる定式化と MD シミュレーションに基づいて, 会合過程の速度定数を定量化と同時に物理化学的に見通しの良い解析を実現する手法を開発し, 実在系に対応する分子集合モデルに対して適用・計算することで, 分子会合に対する新たな知見を得ることを本研究課題の目的とした.

## 3. 研究の方法

本研究課題では, 項目 2 で設定した目的を達成するために, 次の 3 つのテーマに取り組んだ.

- (1) 2 分子反応理論に基づいて, 分子会合の動力学を物理化学的に見通しよく解析するための方法論(再帰確率理論)の開発
- (2) 再帰確率理論の実在系における分子会合過程 ( $\beta$ -シクロデキストリンと小分子からなる会合過程) への適用
- (3) Zwanzig-Mori の射影演算子法に基づいて, 再帰確率理論を実在系に適用する上で必要となる再帰確率を MD シミュレーション法から効率的に計算する方法論の開発
- (4) 上記の開発した手法(1), (3)を用いた, ポリエチレングリコール(PEG)からなる高分子混雑環境中におけるタンパク質-リガンド結合過程の解析

## 4. 研究成果

既に学術誌に出版している 3. (1)–3. (3)の成果について述べる.

### (1) 分子会合の動力学を物理化学的に見通しよく解析するための方法論(再帰確率理論)の開発

K. Kasahara, R. Masayama, K. Okita, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **155**, 204503 (2021).

不均一系での分子会合系への適用するためには, 系の性質によらない一般性の高い定式化が必要となる. Kim と Lee らは, 古典的な分子運動を支配する Liouville 方程式に反応(会合)を記述する項(反応項)を加えた厳密な運動方程式から出発して, 系統的な近似により 2 分子反応に対する反応速度定数の表式を導出した. 本課題では, Kim らの理論に基づいて分子会合を記述するための新規方法論(再帰確率理論)を開発した. 以下にその概要を述べる.

再帰確率理論では, 解離, 中間, および会合状態の 3 状態モデルに基づく. 会合過程を記述する反応座標を  $\Lambda$  で表し, 反応座標空間上で定義された中間状態  $\Upsilon$  に  $\Lambda$  が入ったとき, 速度定数  $k_{\text{ins}}$  で表される頻度で会合(反応)イベントが起きるというモデルを考える. 領域  $\Upsilon$  における反応性を表すために, 反応シンク関数  $S(\Lambda)$  を導入する.

$$S(\Lambda) = \begin{cases} k_{\text{ins}} & \Lambda \in \Upsilon \\ 0 & \Lambda \notin \Upsilon \end{cases} \quad (1)$$

反応を考慮した Liouville 方程式から出発して, 摂動展開を考えることで, 次式に示す速度定数  $k_{\text{on}}$  に対する厳密な表式が得られる.

$$k_{\text{on}} = \int d\mathbf{r} \int d\Lambda S(\Lambda) \rho_{\text{eq}}(\mathbf{r}, \Lambda) \left( 1 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n k_{\text{ins}}^n \right)^{-1} \quad (2)$$

ここで,  $a_n k_{\text{ins}}^n$  は  $n$  次の摂動項である. また,  $\int d\mathbf{r} \int d\Lambda S(\Lambda) \rho_{\text{eq}}(\mathbf{r}, \Lambda)$  は中間状態-解離状態間の平衡定数であり,  $K_{\text{eq}}^*$  と表すことにする. 1 次の摂動まで取り入れた場合, 次式が得られる.

$$k_{\text{on}} = K_{\text{eq}}^* \left( \frac{1}{k_{\text{ins}}} + \int_0^{\infty} d\tau P_{\text{RET}}(\tau) \right)^{-1} \quad (3)$$

$P_{\text{RET}}(t)$  は再帰確率と呼ばれ, 時刻 0 で中間状態として存在した系が時刻  $t$  で(途中で中間状態に留まり続けるか解離するかによらず)再び中間状態として見出される確率である. ここで,

$$\chi = \left( \frac{1}{k_{\text{ins}}} + \int_0^{\infty} d\tau P_{\text{RET}}(\tau) \right)^{-1} \quad (4)$$

とおくと、式(3)は $k_{\text{on}} = \chi K_{\text{eq}}^*$ と表される。 $\chi$ は中間状態→会合状態または中間状態→解離状態への遷移が生じる頻度を意味し、中間状態の動力学性質を定量化したものといえる。 $K_{\text{eq}}^*$ については、中間状態の安定性(熱力学的性質)を表すことから、式(3)は速度定数を熱力学的寄与と動力学寄与に分割したものとみなすこともできる。式(3)に含まれる諸量は、中間状態を初期構造とする MD シミュレーションを多数実行することで計算が可能である。

再帰確率理論を適用するためには、会合過程を捉える反応座標 $\Lambda$ が必要となる。ここでの反応座標とは、会合、中間、および解離状態の区別ができる座標系のことである。反応座標としてよく用いられるのはホスト-ゲスト間距離などの空間的情報であるが、ホスト、ゲスト分子の形状の複雑化に伴って、配向情報などを反応座標に加える必要がある。しかし、高次元の反応座標を用いる場合は、その高次元空間上を十分にサンプリングするために大量の MD 計算を実行する必要がある。そこで本課題では、分子間相互作用エネルギー(エネルギー座標)に注目した。というのも、会合状態や中間状態ではそれ以外の状態とは異なる特異的な相互作用形態をとっていることが多く、相互作用エネルギーの値を参照することで、1次元でありながら状態の区別ができるためである。

## (2) 再帰確率理論の現実系における分子会合過程 ( $\beta$ -シクロデキストリンと小分子からなる会合過程)への適用

K. Kasahara, R. Masayama, K. Okita, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **155**, 204503 (2021).

再帰確率理論を、水中における $\beta$ -シクロデキストリンと小分子(1-ブタノール、アスピリン)からなる会合過程に適用して得られた成果について述べる。MD シミュレーションとしては、それぞれのホスト-ゲスト系について、50 ns の計算を 20 セット実行し、中間状態を決定した。その後、中間状態をとっている配置を抽出し、約 19 ns の MD 計算を 1000 セット実行することで、式(3)に含まれる諸量を計算した。

図 1 に、ホスト-ゲスト分子間の Lennard-Jones 相互作用の引力部分 $U_{\text{attr}}$ を反応座標として、会合過程に対する自由エネルギー曲線 $w(U_{\text{attr}})$ を計算した結果を示す。1-ブタノールとアスピリンの両方において、解離状態は $U_{\text{attr}} \sim 0$ に自由エネルギーが負に大きな領域として現れている。中間状態と解離状態の境界に注目すると、1-ブタノールでは障壁が存在しないのに対して、アスピリンでは存在していることが分かる。自由エネルギー曲線に基づいて決定した各状態の定義を用いて計算した $P_{\text{RET}}(t)$ とその時間積分

$$\tau_{\text{RET}}(t) = \int_0^t d\tau P_{\text{RET}}(\tau) \quad (4)$$

を図 2 に示す。1-ブタノールは 2 ns, アスピリンは 10 ns 程度で $P_{\text{RET}}(t)$ が収束している。 $\tau_{\text{RET}}(t)$ の収束値は 1-ブタノール、アスピリンについてそれぞれ 0.22 ns, 1.3 ns であり、アスピリンの方が時定数が約 6 倍大きい。 $\tau_{\text{RET}}(\infty)$ は中間状態からの解離に関する時定数である。つまり、アスピリンの方が解離に要する時間が長いということはこの結果は示している。時定数の差異は、自由エネルギー曲線(図 1)上で、中間状態-解離状態間にアスピリンでは障壁が存在していることに由来していると考えられる。

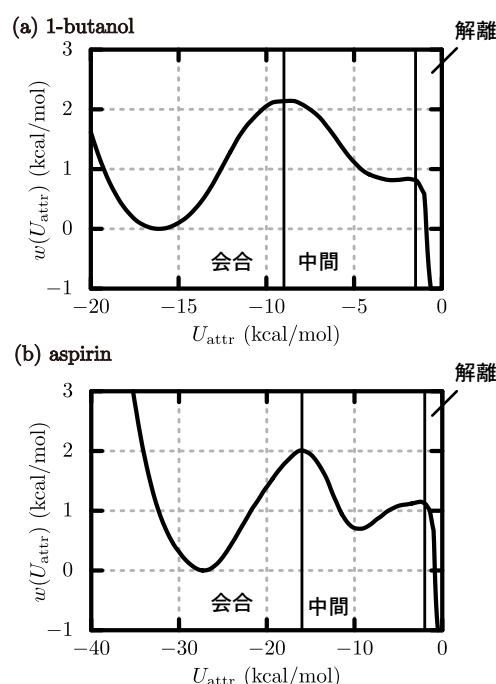


図 1:  $\beta$ -シクロデキストリンと小分子(1-ブタノール、アスピリン)からなるホスト-ゲスト会合系に関する自由エネルギー曲線。反応座標として、ホスト-ゲスト間の Lennard-Jones 相互作用の引力部分 $U_{\text{attr}}$ を

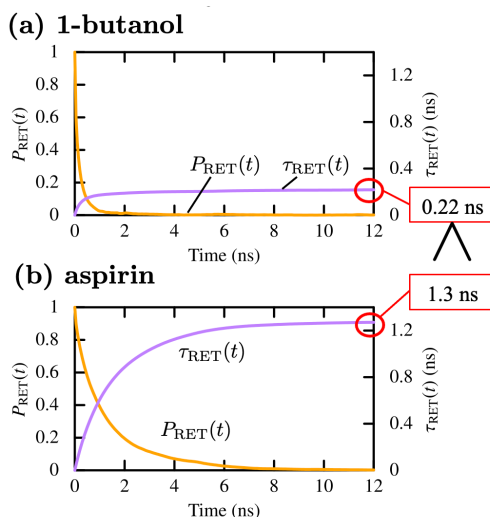


図 2: 再帰確率 $P_{\text{RET}}(t)$ とその時間積分 $\tau_{\text{RET}}(t)$ 。

MD 計算で得られた諸量 ( $K_{\text{eq}}^*$ ,  $k_{\text{ins}}$ ,  $P_{\text{RET}}(t)$ ) を用いて, 式(3)から会合の速度定数  $k_{\text{on}}$  を計算した結果を表 1 に示す. 1-ブタノールとアスピリンの両方について, 得られた速度定数は実験値と近い値をとっており, さらにアスピリンの方が速度定数が大きいという傾向を再現できている. 式(4)で定義した  $\chi$  と  $K_{\text{eq}}^*$  を用いた寄与分割を実行したところ, アスピリンの  $\chi$  は 1-ブタノールに比べて 0.38 倍である. これは, アスピリンの中間状態周りの状態間遷移頻度が 1-ブタノールに比べて低いことを意味している.  $K_{\text{eq}}^*$  については, アスピリンが 4.1 倍ほど 1-ブタノールより大きく, アスピリンにおける中間状態の方が 1-ブタノールよりも安定であることを示している. 従って, 中間状態の熱力学的安定性が勝った結果として, アスピリンの方が大きな速度定数を示すことが分かった.

表 1: 会合の速度定数と寄与分割. 実験値は S. Nishikawa *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, **106**, 3029 (2002)., T. Fukahori *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **110**, 4487 (2006) により報告されているものを記している.

|         | $k_{\text{on}}$ ( $10^9 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) |                       |
|---------|--|-----------------------|
|         | 本手法  | 実験値                   |
| 1-ブタノール | $1.1 \pm 0.1$  | $0.28 \pm 0.08$       |
| アスピリン   | $1.7 \pm 0.1$  | 0.72                  |
|         | $\chi$ ( $10^9 \text{ s}^{-1}$ )                         | $K_{\text{eq}}^*$ (M) |
| 1-ブタノール | $0.29 \pm 0.03$  | $3.8 \pm 0.08$        |
| アスピリン   | $0.11 \pm 0.01$  | $15.6 \pm 0.7$        |

(3) Zwanzig-Mori の射影演算子法に基づいて, 再帰確率理論を実在系に適用する上で必要となる再帰確率を MD シミュレーション法から効率的に計算する方法論の開発

K. Kasahara, R. Masayama, Y. Matsubara, and N. Matubayasi, *Chem. Lett.*, **51**, 823 (2022).

項目(1), (2)で述べた再帰確率理論により, 会合の速度定数の計算と同時に, 中間状態の熱力学・動力学的性質に基づいて系統的な解析ができるようになったが, その一方で, この理論を適用するために必要な MD シミュレーションの計算負荷は高い. これは,  $P_{\text{RET}}(t)$  の計算に原因がある. というのも,  $k_{\text{ins}}$  や  $K_{\text{eq}}^*$  の計算については, 既存の優れた効率的な計算手法が援用できるのに対して,  $P_{\text{RET}}(t)$  を効率的に計算する手法が確立していないためである. 複雑な会合系への適用を実現するために, 本研究では Zwanzig-Mori の射影演算子法に基づいて,  $P_{\text{RET}}(t)$  に関する微分方程式を導出し, MD シミュレーションで求めた短時間領域の  $P_{\text{RET}}(t)$  から長時間領域の  $P_{\text{RET}}(t)$  を予測する手法を開発した.

Zwanzig-Mori の射影演算子法を用いると, 次式に示す一般化拡散方程式が得られる.

$$\int_0^t d\tau K(\tau) \dot{P}_{\text{RET}}(t-\tau) + P_{\text{RET}}(t) = 0 \quad (5)$$

ここで,  $K(t)$  は記憶関数と呼ばれ, 再帰過程の非マルコフ性を反映した関数である. 時刻  $\tau$  における記憶関数の値はその時刻より以前の  $P_{\text{RET}}(t)$  から計算が可能である. 式(5)の畳み込み積分の上限を  $\tau_{\text{cut}}$  で打ち切ると,  $t \geq \tau_{\text{cut}}$  の  $P_{\text{RET}}(t)$  は次式で計算が可能である.

$$\int_0^{\min[t, \tau_{\text{cut}}]} d\tau K(\tau) \dot{P}_{\text{RET}}(t-\tau) + P_{\text{RET}}(t) = 0 \quad (6)$$

この式により得られる  $P_{\text{RET}}(t)$  の信頼性是用いる  $\tau_{\text{cut}}$  に依存する. 適切な  $\tau_{\text{cut}}$  の目安は,  $K(t)$  がゼロに収束しているとみなせる時間領域である. 一般に,  $K(t)$  のゼロへの収束は  $P_{\text{RET}}(t)$  よりも速い. 従って, 適切に  $\tau_{\text{cut}}$  を選べば, MD シミュレーションでは計算が難しい時間領域の  $P_{\text{RET}}(t)$  も計算ができる.

この手法を,  $\beta$ -シクロデキストリンとアスピリンからなる会合系へ適用した結果について述べる. 図 2 に示したとおり,  $P_{\text{RET}}(t)$  は 12 ns 程度で収束する. 図 3 に,  $\tau_{\text{cut}}$  を系統的に変化させて得られた  $P_{\text{RET}}(t)$  を示す.  $\tau_{\text{cut}}$  の値が小さい場合には, MD 計算で得られた  $P_{\text{RET}}(t)$  との乖離が大きいが,  $\tau_{\text{cut}}$  の値を大きくすることによって, 良い一致が得られ,  $\tau_{\text{cut}} = 5 \text{ ns}$  では十分に MD 計算の結果を再現できている. 従って, 本手法により  $P_{\text{RET}}(t)$  に必要な MD 計算の時間スケールを半分以下に削減することができた.

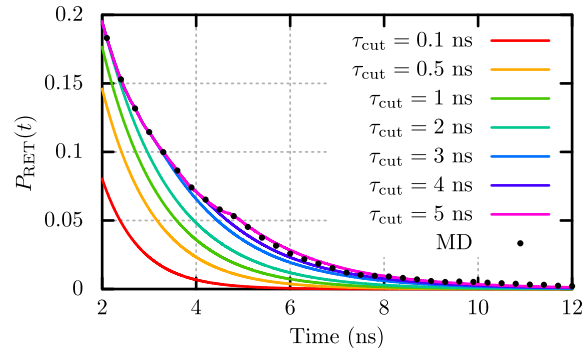


図 3: 式(6)を用いて得られた  $P_{\text{RET}}(t)$ .

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kazuya Okita, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi  | 4. 巻<br>157          |
| 2. 論文標題<br>Diffusion theory of molecular liquids in the energy representation and application to solvation dynamics_ | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>J. Chem. Phys.   | 6. 最初と最後の頁<br>244505 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1063/5.0125432   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kento Kasahara, Ren Masayama, Yuya Matsubara, and Nobuyuki Matubayasi  | 4. 巻<br>51            |
| 2. 論文標題<br>Constructing a Memory Kernel of the Returning Probability to Efficiently Describe Molecular Binding Processes | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Chem. Lett.  | 6. 最初と最後の頁<br>823-827 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1246/cl.220236   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Senri Tanaka, Naoki Yamamoto, Kento Kasahara, Yoshiki Ishii, and Nobuyuki Matubayasi                              | 4. 巻<br>126             |
| 2. 論文標題<br>Crystal Growth of Urea and Its Modulation by Additives as Analyzed by All-Atom MD Simulation and Solution Theory | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>J. Phys. Chem. B  | 6. 最初と最後の頁<br>5274-5290 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1021/acs.jpcc.2c01764   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>笠原健人                          | 4. 巻<br>3          |
| 2. 論文標題<br>溶液統計力学と分子動力学に基づく分子会合過程の理論的解析 | 5. 発行年<br>2023年    |
| 3. 雑誌名<br>溶液化学研究会誌                      | 6. 最初と最後の頁<br>3-11 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし           | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>笠原健人                         | 4. 巻<br>76            |
| 2. 論文標題<br>分子会合過程に対する理論的アプローチ          | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>化学と工業                        | 6. 最初と最後の頁<br>244-245 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Kento Kasahara, Ren Masayama, Kazuya Okita, and Nobuyuki Matubayasi                         | 4. 巻<br>155                 |
| 2. 論文標題<br>Atomistic description of molecular binding processes based on returning probability theory | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Chemical Physics   | 6. 最初と最後の頁<br>204503-204517 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1063/5.0070308   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>笠原健人                         | 4. 巻<br>1           |
| 2. 論文標題<br>分子動力学シミュレーション法の基礎           | 5. 発行年<br>2022年     |
| 3. 雑誌名<br>溶液化学研究会誌                     | 6. 最初と最後の頁<br>22-30 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>古宮直樹, 笠原健人, 松林伸幸                            |
| 2. 発表標題<br>ガン関連タンパク質 MDM2 の リガンド結合能に対する共溶媒効果の自由エネルギー解析 |
| 3. 学会等名<br>第23回理論化学討論会                                 |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名<br>沖田和也, 笠原健人, 松林伸幸   |
| 2. 発表標題<br>エネルギー表示の拡散方程式理論の開発 |
| 3. 学会等名<br>第23回理論化学討論会        |
| 4. 発表年<br>2021年               |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>加藤亮, 笠原健人, 松林伸幸          |
| 2. 発表標題<br>バイオ関連分子に対する空間分割溶媒とエネルギー論 |
| 3. 学会等名<br>第23回理論化学討論会              |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|                             |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名<br>田中泉利, 笠原健人, 松林伸幸 |
| 2. 発表標題<br>結晶成長過程の全原子MD解析   |
| 3. 学会等名<br>第23回理論化学討論会      |
| 4. 発表年<br>2021年             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>長村悠平, 渡邊望美, 笠原健人, 松林伸幸, 馬越大 |
| 2. 発表標題<br>脂質膜の水素結合性に及ぼす塩効果の動力学解析      |
| 3. 学会等名<br>第23回理論化学討論会                 |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笠原健人                  |
| 2. 発表標題<br>分子動力学に基づく分子会合過程の理論的解析 |
| 3. 学会等名<br>第1回溶液化学夏季講演会（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>昌山廉，沖田和也，笠原健人，松林伸幸                 |
| 2. 発表標題<br>再帰確率理論に立脚した分子会合過程の速度定数を計算する新規手法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第15回分子科学討論会                        |
| 4. 発表年<br>2021年                               |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>沖田和也，笠原健人，松林伸幸         |
| 2. 発表標題<br>エネルギー座標上における拡散方程式理論の開発 |
| 3. 学会等名<br>第15回分子科学討論会            |
| 4. 発表年<br>2021年                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古宮直樹，笠原健人，松林伸幸                             |
| 2. 発表標題<br>共溶媒添加によるガン関連タンパク質MDM2の リガンド結合能変化の自由エネルギー解析 |
| 3. 学会等名<br>第15回分子科学討論会                                |
| 4. 発表年<br>2021年                                       |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>長村悠平, 渡邊望美, 笠原健人, 松林伸幸, 馬越大 |
| 2. 発表標題<br>塩が脂質膜の水素結合性に及ぼす影響           |
| 3. 学会等名<br>第15回分子科学討論会                 |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田中泉利, 石井良樹, 笠原健人, 松林伸幸               |
| 2. 発表標題<br>添加剤存在下での結晶成長過程の全原子 MD 解析: 速度論とエネルギー論 |
| 3. 学会等名<br>第15回分子科学討論会                          |
| 4. 発表年<br>2021年                                 |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笠原健人, 昌山廉, 沖田和也, 松林伸幸 |
| 2. 発表標題<br>ホスト-ゲスト分子会合過程の動力学解析   |
| 3. 学会等名<br>第43回溶液化学シンポジウム        |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>田中泉利, 笠原健人, 松林伸幸            |
| 2. 発表標題<br>全原子 MD による添加剤存在下での結晶成長過程の解析 |
| 3. 学会等名<br>第43回溶液化学シンポジウム              |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>古宮直樹, 笠原健人, 松林伸幸                                 |
| 2. 発表標題<br>自由エネルギー解析によるガン関連タンパク質 MDM2 のリガンド結合能に対する共溶媒効果 の評価 |
| 3. 学会等名<br>第43回溶液化学シンポジウム                                   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>昌山廉, 沖田和也, 笠原健人, 松林伸幸           |
| 2. 発表標題<br>再帰確率理論に基づくタンパク - リガンド結合過程の動力学解析 |
| 3. 学会等名<br>第43回溶液化学シンポジウム                  |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笠原健人, 昌山廉, 沖田和也, 松林伸幸     |
| 2. 発表標題<br>拡散理論に基づく分子会合キネティクスの 系統的解析 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会         |
| 4. 発表年<br>2021年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>田中泉利, 石井良樹, 笠原健人, 松林伸幸         |
| 2. 発表標題<br>結晶成長過程における添加剤効果について の全原子 MD 解析 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会              |
| 4. 発表年<br>2021年                           |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>加藤亮, 笠原健人, 松林伸幸          |
| 2. 発表標題<br>タンパク質構造に対する空間分割水和エネルギー解析 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会        |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>古宮直樹, 笠原健人, 松林伸幸                          |
| 2. 発表標題<br>ガン関連タンパク質 MDM2 の共溶媒添加に伴うリガンド結合親和性変化の定量的評価 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会                         |
| 4. 発表年<br>2021年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沖田和也, 昌山廉, 笠原健人, 松林伸幸           |
| 2. 発表標題<br>エネルギー表示における拡散方程式理論を用いた分子会合過程の記述 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会               |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>昌山廉, 沖田和也, 笠原健人, 松林伸幸                |
| 2. 発表標題<br>再帰確率理論を用いたタンパク-リガンド結合過程におけるキネティクスの解析 |
| 3. 学会等名<br>第35回分子シミュレーション討論会                    |
| 4. 発表年<br>2021年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kento Kasahara, Ren Masayama, Kazuya Okita, and Nobuyuki Matubayasi                                     |
| 2. 発表標題<br>Elucidating the host-guest binding based on molecular dynamics and diffusion-influenced reaction theory |
| 3. 学会等名<br>The 5th China-Japan-Korea Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (国際学会)                    |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>笠原健人, 昌山廉, 沖田和也, 松林伸幸      |
| 2. 発表標題<br>タンパク質 - リガンド結合キネティクスの理論的解析 |
| 3. 学会等名<br>研究会「凝縮系の理論化学」              |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>沖田和也, 笠原健人, 松林伸幸                  |
| 2. 発表標題<br>エネルギー表示による新規拡散理論の構築と溶媒和ダイナミクスへの応用 |
| 3. 学会等名<br>研究会「凝縮系の理論化学」                     |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kento Kasahara, Ren Masayama, Kazuya Okita, and Nobuyuki Matubayasi |
| 2. 発表標題<br>Protein-ligand binding kinetics in a crowded polymer solution       |
| 3. 学会等名<br>ACS Spring 2023 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kazuya Okita, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi   |
| 2. 発表標題<br>Diffusion theory of molecular liquids in the energy representation and description of the relaxation process of the solvation structure |
| 3. 学会等名<br>ACS Spring 2023 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|         |         |