

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：14501

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06353

研究課題名(和文)水を通して見る生体分子夾雑系の情報熱力学

研究課題名(英文)Informational thermodynamics of biomolecular crowding systems in water

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) 48,300,000円

研究成果の概要(和文)：「細胞内の分子夾雑環境が生体分子の機能発現にどのように影響するか」という問題設定に対して、主に分子動力学(MD)シミュレーションの方法に基づき、タンパク質多量体の会合・解離過程を効率的に記述する手法を開発して実際の応用計算を行い、その分子メカニズムを定量的に解明した。具体的には脳神経疾患に関わるアミロイド凝集体やガンに関わるRasタンパク質複合体などを対象とし、それらの会合・解離ダイナミクスを自由エネルギーや熱エネルギーの観点から熱力学的に記述することに加えて、ATPやGTPなどの基質の果たす役割も微視的に解明した。さらに、生体系における熱伝導・温度緩和・量子性等の理論的記述も試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の分子生物学・細胞生物学は分子レベルから生命機能を解き明かす上で重要な多くの知見を蓄積してきたが、細胞内の分子夾雑環境が果たす役割については未解明の部分が多かった。本研究では特に、タンパク質や核酸などの生体高分子が形成する複合体に注目し、その形成や崩壊などの過程が微視的にどのように起きるのかを可視化・定量化する計算機シミュレーション技術を開発した。また、それに基づき、アルツハイマー病やガンなどに関わる分子系の応用計算を行い、細胞内のATPやGTPなどの共存分子が演じる役割についても新たな知見を得た。加えて、温度生物学や情報熱力学、量子生命科学などの新たな学術領域への展開も試みた。

研究成果の概要(英文)：In response to the question of "how the intracellular molecular crowding environment affects the functional expression of biomolecules", we have developed computational methods to efficiently describe the processes of association and dissociation of protein multimers mainly based on the molecular dynamics (MD) simulation. We thus performed actual application calculations, and quantitatively elucidated their molecular mechanisms. Specifically, we targeted amyloid aggregates involved in neurological diseases and Ras protein complexes related to cancer. In addition to describing their association / dissociation dynamics thermodynamically from the viewpoint of free energy and thermal energy, the roles played by substrates such as ATP and GTP were also microscopically elucidated. Furthermore, we also tried to theoretically describe heat conduction, temperature relaxation, and quantum characteristics in biomolecular systems.

研究分野：計算生物学

キーワード：分子夾雑 分子動力学法 生体高分子 会合解離 自由エネルギー アミロイド 熱伝導 量子生命科学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生命機能を司るタンパク質や核酸の配列・構造情報と機能の関係は分子・細胞・構造生物学等の進展に伴い、著しくその理解が進んだが、細胞内の分子夾雑環境の果たす役割については、その重要性の指摘にも拘らず、未だ十分な解明へと至っていない。本学術領域「分子夾雑の生命化学」では細胞内分子夾雑環境が様々な生命機能の発現に及ぼす影響の総合的理解を目指し、本研究課題「水を通して見る生体分子夾雑系の情報熱力学」はその中の A0 班「分子夾雑の理論・物理化学」に属し、分子夾雑環境における核酸やタンパク質の物性・構造・機能の定量的解釈の達成と、生体分子における「定量的機能-環境相関 (QFER)」の解明を目指す研究に取り組むこととした。分子動力学 (MD) 法や量子化学計算などのシミュレーション技術や非平衡統計力学および情報熱力学、さらにはデータサイエンスや機械学習・人工知能技術などの近年の発展に鑑み、新たな視点からこういった未解決問題の解明にアプローチする状況が整ってきている。

### 2. 研究の目的

(1) 細胞内分子夾雑環境下での生体分子の会合や解離といった素過程、また付随して起きる化学反応や熱伝導現象等の微視的な振舞いを計算機シミュレーションによって記述し、その物理化学的メカニズムを定量的に解明・理解していく。

(2) 特に、水溶媒や共溶質、あるいは他の生体分子が与える影響について定量的に議論し、また細胞内情報伝達の観点から、生命機能を司る分子系のシステムの・ネットワーク的機構について考察を加える。

(3) 上記検討の中で、生体分子シミュレーションや理論における新たな方法論の開発を試みる。

### 3. 研究の方法

(1) 主として古典力学的 MD シミュレーションの手法に基づき、高効率の並列計算を行って、水溶液中のタンパク質や核酸からなる高次複合体の解離・会合のダイナミクスや熱力学を考察する。素過程の解析から自由エネルギーや速度定数が定量的に評価され、それらを基に、さらにマクロスケールのモデリングへと向かう。研究の途上で必要な技法があれば、適宜それらの開発にも取り組む。

(2) 生体分子ならびにその周囲の環境 (溶媒など) を構成する全ての原子を古典力学的に取り扱う全原子シミュレーションによる記述が精度的・効率的あるいは原理的な困難を伴う場合は、適宜フラグメント分子軌道 (FMO) 法などの量子力学的手法や、半古典的手法、粗視化法などの代替アプローチの利用を試みる。

### 4. 研究成果

(1) アルツハイマー病の原因とされる  $A\beta_{42}$  アミロイド線維をモデルとして、水中における ATP によるタンパク質凝集構造溶解の微視的メカニズムの検討を行った。分子動力学 (MD) シミュレーションを用いた解析により、ATP は  $A\beta_{42}$  モノマーの主鎖原子に配位することが確認され、アミロイド線維形成に必要なモノマー同士の主鎖原子を使った水素結合の形成を阻害し熱平衡を解離方向に移動させる要因になると考えられた。一方、 $A\beta_{42}$  オリゴマー形成の熱力学的安定性 (自由エネルギー) に対しては ATP による有意な効果は見られず、解離過程の活性化障壁は ATP によって影響を受けず、ATP には速度論的にオリゴマー解離自体を加速する効果はないことがわかった。以上より、ATP による  $A\beta_{42}$  線維溶解は水溶液中のオリゴマー平衡構造の遷移に基づき理解できると結論し、学術論文で報告した (J. Phys. Chem. B 123 (2019) 9922)。これらの成果は、細胞中生化学反応における ATP の新たな役割を分子レベルで解明した点で国際的にもインパクトを与えるものである。さらに、同じく MD シミュレーションを通して、 $A\beta_{42}$  凝集体が一定のサイズ以上となると解離経路の一部が抑制されて凝集体の形成が促進されうること明らかにした (Proteins (2022) 1)。

(2) リボソームなどの生体分子の多量体複合体は細胞内生化学反応の物理化学的実体であり、サブ複合体の分布および形成順序の解明は機能発現メカニズムの理解に直結する。近年では、質量分析法やタンパク質ドッキングシミュレーションが多量体複合体形成の主要な研究手法として広く用いられている。さらに、自由エネルギー計算などの理論解析を行えば、より詳細な形成過程の物理化学性質を明らかにできる。しかし、質量分析法等では、ATP などの共溶質分子や結合していないタンパク質の配置を原子レベルで余さずに観測することはできないため、そのま

ま上記のような解析に進むことはできない。そこで、混合モンテカルロ/分子動力学 (hMC/MD) 法を基に、実験観測と整合する解離経路を与え、系中の完全な原子座標情報を取得する方法の開発を試みた。そして hMC/MD 法を用いて、質量分析法のベンチマークとして広く用いられている血清アミロイド P タンパク質 5 量体 (ホモ多量体) を複数回シミュレートした (ACS Omega 6 (2021) 4749)。まず、いずれの場合も 100ns 以内に 5 量体が単量体 5 分子に解離することを観測した。次に、このシミュレーションで進行する解離過程に注目したところ、二つのサブ複合体形成過程 (4 量体と 3 量体) を観測できた。これは質量分析法に基づき推定された解離経路と整合する結果である。さらに解離過程の分子運動トラジェクトリーを解析したところ、新たなプレ解離過程 (開環) を見出すことができた。開環過程の自由エネルギープロファイルの計算結果から見積もった反応時間は数時間程度であることから、この過程の有無を原子間力顕微鏡などで検証することが可能である。さらに、hMC/MD 法を用いて、トリプトファン合成酵素 4 量体などのヘテロ多量体タンパク質の解離経路探索も行い、質量分析法と整合する結果を得ることができた (Phys. Chem. Chem. Phys. 24 (2022) 10575)。ここでは、物理化学パラメーター (分子間の塩橋形成数) を用いて解離サブユニットペア選択の重率に用いることで、ヘテロ多量体の解離順序を高精度 (85%以上) で予測できるように手法を汎用化した (下図参照)。このように、細胞内夾雑環境を想定して我々が新たに開発した多量体タンパク質解離過程に対するシミュレーション手法により、質量分析や多タンパク質ドッキングシミュレーションでは得られない全原子構造遷移トラジェクトリーを計算することが可能となり、解離過程の分子ダイナミクスを解析する上での基礎を与えるとともに、従来の手法では到達できない時間スケールで進行する現象を初めて扱えるようになった。hMC/MD シミュレーションは多タンパク質ドッキングシミュレーションと質量分析法を補完する、第三の多量体複合体の物理化学メカニズムの解析手法になりうると期待できる。

(3) 生体内分子夾雑系において、化学反応による分子種の変化の効果を定量的に記述する計算科学的手法として、力場切り替え法を用いた実効的な化学反応シミュレーション手法の開発と応用を行い、化学反応直後でリガンド (基質) 分子の変化が力学的仕事の発生に本質的役割を果たすことを示した (Phys. Chem. Chem. Phys. 23 (2021) 26151)。具体的には、Ras タンパク質 (およびそれと結合する GAP タンパク質) をモデルとして GTP 加水分解による力学的仕事がリン酸結合ループ (P-loop) に保持されることを明らかにした。このモチーフは ATPase および GTPase に広く存在し、Ras 以外の P-loop に関しても力学的仕事の保持機能を持つことが期待されるため、本手法は GTP や ATP の加水分解に限らず化学反応素過程一般に対して汎用的に用いることができ、「複合化学反応シミュレーション」における反応モデリング手法となり得、現実的計算コストでの生化学反応群のシミュレーションの実現につながる。また、ここで対象とした Ras-GAP-GTP 系に対し、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・熱緩和の微視的なシミュレーション解析を行い、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が極めて速い (ピコ秒以下の時間スケール) ことを見出した。こういった解析は以下の (4) でも触れる「温度生物学」への応用展開にとっても重要となる。

(4) 温度生物学への応用を念頭に置き、細胞内の水環境ナノ領域での熱伝導や温度緩和のメカニズムを解明するための分子シミュレーションを行った。半径と温度の異なった 2 成分剛体球流体系における温度緩和の MD シミュレーションを実行し、一般化されたボルツマン方程式による解析結果と比較検討した (J. Chem. Phys. 2020)。また、水中に置かれた高温のタンパク質から周囲の溶媒 (イオンのある場合とない場合の両方を検討) への熱伝導の MD シミュレーションを行い、ナノ領域における熱伝導度・熱コンダクタンスの定量的評価を行った (論文準備中)。さらに、水環境下でのナノスケールの量子化熱伝導の理論解析も進めた (Molecules 2020)。

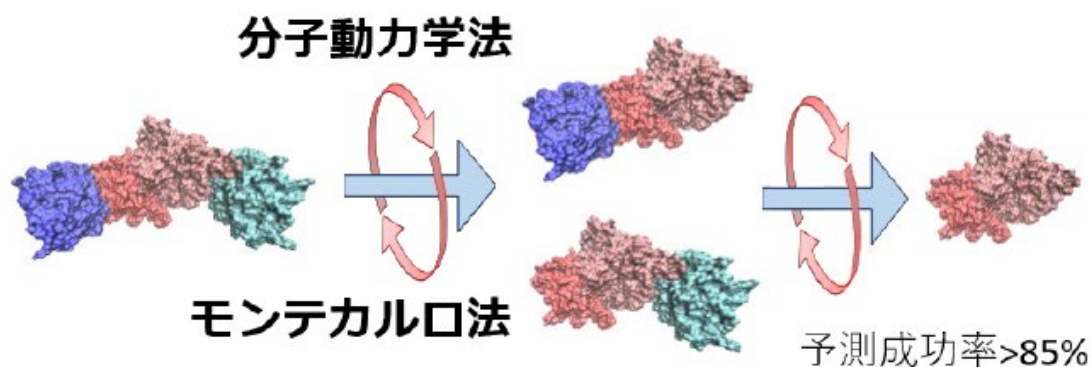
(5) マクロな生命現象により近いシステムとして、光合成系における励起エネルギー移動ネットワークならびに脳内の意識や記憶形成に対する量子モデルの検討も進めた。前者に関しては、FM0 タンパク質を例にとり、第一原理的に計算された色素のエネルギー準位ならびに色素間の電子的カップリングに対する計算結果のエネルギー変換効率に関わる最適性・妥当性の評価を行った (Chem. Phys. 2020)。後者に関しては、以前から知られている「量子場脳モデル」のより実現象に即した改良 (水の双極子場と電磁場の結合モデルに基づく) を進めている (Entropy 2019, 2020; Physica A 2021, 2022)。また、生命現象を支配する物理パラメーターの一つである「時間」の熱的な起源に関する基礎的考察も行った (Found. Phys. 2021)。これらの検討は、生命や意識の起源といった科学上の本質的かつ困難な課題に挑戦していくものであり、また、その中での「量子性」の役割にも言及し、新たな研究領域である「量子生命科学」の基礎ともなる。

(6) 本領域内の甲南大学との共同研究として、水中の非標準核酸四重鎖構造の安定性がポリエチレングリコールなどの添加剤の影響で変化する分子メカニズム (分子夾雑効果) について MD

法、FMO法などに基づく分子シミュレーションにより解析し議論した (Nucl. Acids Res. 2018; Molecules 2020)。また、夾雑分子が形成する凝集・クラスター構造に関し、相分離現象の観点から定量的な解析を進めた。さらに、非標準核酸四重鎖構造に効果的に結合できる小分子リガンドの探索も計算機シミュレーションの手法に基づき進めている。

(7) 生体高分子に対する高速高精度の量子化学計算を実現するFMO法の開発・応用として、2020年以降、COVID-19関連タンパク質であるメインプロテアーゼとスパイクタンパク質を対象としたスーパーコンピュータ富岳を用いた大規模シミュレーションを行い、創薬上重要な知見を数々提供した (J. Chem. Inf. Model. 2020 など7論文)。

(8) 本プロジェクト期間中 (2018年末) に、代表者の計算分子生物学に関するこれまでの研究成果に基づいた知見を整理して紹介する教科書「計算分子生物学：物質科学からのアプローチ」を内田老鶴圃より上梓した。



図：混合モンテカルロ/分子動力学 (hMC/MD) 法のヘテロ多量体解離過程への適用の概念図。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計41件（うち査読付論文 41件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kurisaki Ikuo, Tanaka Shigenori	4. 巻 6
2. 論文標題 Reaction Pathway Sampling and Free-Energy Analyses for Multimeric Protein Complex Disassembly by Employing Hybrid Configuration Bias Monte Carlo/Molecular Dynamics Simulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4749 ~ 4758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c05579	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 Sakaguchi Kaori, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori	4. 巻 35
2. 論文標題 In silico modeling of PAX8-PPAR fusion protein in thyroid carcinoma: influence of structural perturbation by fusion on ligand-binding affinity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Computer-Aided Molecular Design	6. 最初と最後の頁 629 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10822-021-00381-x	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 Okiyama Yoshio, Mochizuki Yuji, Yamanaka Masanori, Tanaka Shigenori	4. 巻 90
2. 論文標題 Density-Matrix Based Scheme of Basis Selection for Linear Combination of Fragment Molecular Orbitals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 064301 ~ 064301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.90.064301	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 Tanaka Shigenori, Tokutomi Shusuke, Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Mochizuki Yuji	4. 巻 125
2. 論文標題 Dynamic Cooperativity of Ligand-Residue Interactions Evaluated with the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6501 ~ 6512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c03043	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 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 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 Suzuki Yosuke, Watanabe Hirofumi, Okiyama Yoshio, Ebina Kuniyoshi, Tanaka Shigenori	4. 巻 539
2. 論文標題 Comparative study on model parameter evaluations for the energy transfer dynamics in Fenna?Matthews?Olson complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 110903 ~ 110903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemphys.2020.110903	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 Tokutomi Shusuke, Shimamura Kohei, Fukuzawa Kaori, Tanaka Shigenori	4. 巻 757
2. 論文標題 Machine learning prediction of inter-fragment interaction energies between ligand and amino-acid residues on the fragment molecular orbital calculations for Janus kinase ? inhibitor complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 137883 ~ 137883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplett.2020.137883	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 Tanaka Shigenori, Watanabe Chiduru, Honma Teruki, Fukuzawa Kaori, Ohishi Kazue, Maruyama Tadashi	4. 巻 100
2. 論文標題 Identification of correlated inter-residue interactions in protein complex based on the fragment molecular orbital method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Graphics and Modelling	6. 最初と最後の頁 107650 ~ 107650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmgs.2020.107650	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 Tanaka Shigenori, Shimamura Kohei	4. 巻 153
2. 論文標題 Temperature relaxation in binary hard-sphere mixture system: Molecular dynamics and kinetic theory study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 034114 ~ 034114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0011181	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 Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Mochizuki Yuji, Handa Yuma, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori	4. 巻 60
2. 論文標題 Fragment Molecular Orbital Based Interaction Analyses on COVID-19 Main Protease ? Inhibitor N3 Complex (PDB ID: 6LU7)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 3593 ~ 3602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c00283	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 Dornheim Tobias, Cangi Attila, Ramakrishna Kushal, B?hme Maximilian, Tanaka Shigenori, Vorberger Jan	4. 巻 125
2. 論文標題 Effective Static Approximation: A Fast and Reliable Tool for Warm-Dense Matter Theory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 235001 ~ 235001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.125.235001	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 K. Shimamura, F. Shimojo, A. Nakano, S. Tanaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Ab Initio Molecular Dynamics Study of Prebiotic Production Processes of Organic Compounds at Meteorite Impacts on Ocean	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Comput. Chem.	6. 最初と最後の頁 349-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.25606	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 Y. Okiyama, C. Watanabe, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Tanaka	4. 巻 123
2. 論文標題 Fragment Molecular Orbital Calculations with Implicit Solvent Based on the Poisson-Boltzmann Equation: II. Protein and Its Ligand-Binding System Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 957-973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b09326	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. Umegaki and S. Tanaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Nanoscale Quantum Thermal Conductance at Water Interface: Green 's Function Approach Based on One-Dimensional Phonon Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.comptc.2018.04.001	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 H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, T. Muraoka, S. Tanaka, K. Kinbara, and N. Sugimoto	4. 巻 25
2. 論文標題 New Modified Deoxythymine with Dibranching Tetraethylene Glycol Stabilizes G-quadruplex Structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030705	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. Dornheim, T. Sjostrom, S. Tanaka, and J. Vorberger	4. 巻 101
2. 論文標題 Strongly Coupled Electron Liquid: Ab Initio Path Integral Monte Carlo Simulations and Dielectric Theories	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phys. Rev. B	6. 最初と最後の頁 45129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevB.101.045129	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 22
2. 論文標題 Non-Equilibrium Quantum Electrodynamics in Open Systems as a Realizable Representation of Quantum Field Theory of the Brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Entropy	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/e22010043	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 A. Nishiyama, S. Tanaka, and J.A. Tuszynski	4. 巻 21
2. 論文標題 Non-Equilibrium Quantum Brain Dynamics: Super-Radiance and Equilibration in 2+1 Dimensions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Entropy	6. 最初と最後の頁 1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/e21111066	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 I. Kurisaki and S. Tanaka	4. 巻 123
2. 論文標題 ATP Converts A 42 Oligomer into Off-Pathway Species by Making Contact with Its Backbone Atoms Using Hydrophobic Adenosine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 9922-9933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.9b07984	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 K. Shimamura, S. Fukushima, A. Koura, F. Shimojo, M. Misawa, R.K. Kalia, A. Nakano, P. Vashishta, T. Matsubara, and S. Tanaka	4. 巻 151
2. 論文標題 Guidelines for Creating Artificial Neural Network Empirical Interatomic Potential from First-Principles Molecular Dynamics Data under Specific Conditions and Its Application to -Ag2Se	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 124303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5116420	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 K. Maruyama, Y. Sheng, H. Watanabe, K. Fukuzawa, S. Tanaka	4. 巻 1132
2. 論文標題 Application of Singular Value Decomposition to the Inter-Fragment Interaction Energy Analysis for Ligand Screening	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Comput. Theor. Chem.	6. 最初と最後の頁 23-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.comptc.2018.04.001	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 Y. Sheng, H. Watanabe, K. Maruyama, C. Watanabe, Y. Okiyama, T. Honma, K. Fukuzawa, S. Tanaka	4. 巻 16
2. 論文標題 Towards Good Correlation between Fragment Molecular Orbital Interaction Energies and Experimental IC50 for Ligand Binding: A Case Study of p38 MAP Kinase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Comput. Struct. Biotech. J.	6. 最初と最後の頁 421-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.csbj.2018.10.003	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 F. Xu, S. Tanaka, H. Watanabe, Y. Shimane, M. Iwasawa, K. Ohishi, T. Maruyama	4. 巻 10
2. 論文標題 Computational Analysis of the Interaction Energies between Amino Acid Residues of the Measles Virus Hemagglutinin and Its Receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 236 (18 pages)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v10050236	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 Y. Okiyama, T. Nakano, C. Watanabe, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka	4. 巻 122
2. 論文標題 Fragment Molecular Orbital Calculations with Implicit Solvent Based on the Poisson-Boltzmann Equation: Implementation and DNA Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 4457-4471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.8b01172	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 M. Trajtkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, S. Tanaka, J. Plavec, N. Sugimoto	4. 巻 46
2. 論文標題 Pursuing Origins of (Poly)ethylene Glycol-induced G-quadruplex Structural Modulations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucl. Acids Res.	6. 最初と最後の頁 4301-4315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky250	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 H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, T. Muraoka, P. Podbevsek, A.M. Wawro, S. Tanaka, S. Nakano, K. Kinbara, J. Plavec, N. Sugimoto	4. 巻 45
2. 論文標題 Newly Characterized Interaction Stabilizes DNA Structure: Oligoethylene Glycols Stabilize G-quadruplexes via CH- Interactions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nuc. Acids Res.	6. 最初と最後の頁 7021-7030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx299	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 S. Tanaka	4. 巻 689
2. 論文標題 Information Geometrical Characterization of the Onsager-Machlup Process	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Phys. Lett.	6. 最初と最後の頁 152-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpllett.2017.10.005	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.	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: Statistical Mechanics and its Applications	6. 最初と最後の頁 127397 ~ 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 Fukuzawa Kaori, Tanaka Shigenori	4. 巻 72
2. 論文標題 Fragment molecular orbital calculations for biomolecules	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Opinion in Structural Biology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbi.2021.08.010	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 5件)

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
2. 発表標題 ナノ空間での熱伝導・温度緩和：温度生物学の基礎として
3. 学会等名 Biothermology Workshop 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigenori Tanaka
2. 発表標題 Fragment Molecular Orbital Calculations for SARS-CoV-2 Proteins
3. 学会等名 The 3rd R-CCS International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 生命と量子
3. 学会等名 JST-CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」研究領域・第12回数理解デザイン道場 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 多体問題と生命
3. 学会等名 研究会「計算生命科学：多体問題から生命システムへ」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Tanaka
2. 発表標題 Perspectives of Computational Drug Discovery: AMED-BINDS Activities in Japan
3. 学会等名 AHeDD2019/IPAB2019 Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Tanaka and A. Nishiyama
2. 発表標題 Quantum Brain Dynamics from a Viewpoint of Field Theory
3. 学会等名 The 2nd Workshop on Quantum Cognition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 FMOデータベースの情報科学的な活用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 ライフサイエンスと量子コンピューティング
3. 学会等名 第25回バイオメディカル研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 BINDSインシリコユニットの紹介
3. 学会等名 CBI学会2018年大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 インシリコ創薬の展望
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 バイオシミュレーションにおける分子夾雑効果
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会・特別企画「分子夾雑の生命化学」（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 量子生命科学の展望
3. 学会等名 第1回量子生命科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 S. Tanaka
2. 発表標題 Charge and Energy Transfer Dynamics in Biological Systems
3. 学会等名 1st QST International Symposium "Quantum Life Science" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 量子生命科学の展望
3. 学会等名 科学基礎論学会2017年度秋の研究例会シンポジウム「生命科学および認知科学における量子論的アプローチ」(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中成典
2. 発表標題 リガンド分子ドッキング：様々な階層での理解
3. 学会等名 科研費新学術領域「分子夾雑の生命化学」第2回領域会議(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田中成典	4. 発行年 2018年
2. 出版社 内田老鶴圃	5. 総ページ数 184
3. 書名 計算分子生物学：物質科学からのアプローチ	

1. 著者名 E.B. Starikov, B. Norden, and S. Tanaka	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Jenny Stanford Publishing	5. 総ページ数 398
3. 書名 Entropy-Enthalpy Compensation: Finding a Methodological Common Denominator through Probability, Statistics, and Physics	

1. 著者名 Y. Mochizuki, S. Tanaka, and K. Fukuzawa	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 616
3. 書名 Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method: Enhanced Performance and Applicability	

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学田中研究室ホームページ <a href="http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/tanaka/">http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/tanaka/</a>	
--	--

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
研究協力者	蛭名 邦禎  (Ebina Kuniyoshi)	神戸大学・名誉教授  (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	島村 孝平  (Shimamura Kohei)	熊本大学・助教  (17401)	
研究協力者	栗崎 以久男  (Kurisaki Ikuo)	神戸大学・特命講師  (14501)	
研究協力者	西山 陽大  (Nishiyama Akihiro)	神戸大学・研究員  (14501)	
研究協力者	梅垣 俊仁  (Umegaki Toshihito)	神戸大学・研究員  (14501)	
研究協力者	森 義治  (Mori Yoshiharu)	神戸大学・講師  (14501)	

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			
ドイツ	カールスルーエ工科大学			
ドイツ	CASUS			
カナダ	アルバータ大学			
米国	南カリフォルニア大学			