

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：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20118002

研究課題名（和文） ATP加水分解の自由エネルギー解析

研究課題名（英文） Free-Energy Analysis of ATP Hydrolysis

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）：物質科学と生命科学をつなぐ鍵物質である ATP の加水分解エネルギー論を、全原子型の自由エネルギー計算によって、分子論的に展開する。水溶液中では、ATP および関連化合物の水和自由エネルギーは共有結合エネルギーに匹敵し、分子内効果と分子間効果が拮抗することを明らかにした。また、ATP 系およびタンパク質系の溶媒和効果を支配する相互作用成分を同定し、共溶媒効果を系統的に解析する方法を確立した。

研究成果の概要（英文）：ATP is a key compound to bridge material science and life science. In the present project, all-atom analysis of free energy is conducted for the hydrolysis of ATP. It is found that the hydration free energies of ATP and its related compounds are comparable in magnitude to the energies of covalent bonds. The interaction component responsible for the solvation effect on ATP and protein systems is further identified, and an analysis scheme for cosolvent effect is established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	10,600,000	3,180,000	13,780,000
2010年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2011年度	10,600,000	3,180,000	13,780,000
2012年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
総計	37,700,000	11,310,000	49,010,000

研究分野：溶液化学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：ATP、水和、溶媒和、加水分解、自由エネルギー、溶液理論、タンパク質構造

1. 研究開始当初の背景

ATP は、生体のエネルギー代謝に中心的な役割を果たし、「エネルギー通貨」の役割を果たしている。1 分子観測技術、X 線回折や NMR の発達によって、ATP 駆動タンパク質の構造・機能に関する理解は飛躍的に深まりつつある。しかし、生体エネルギー変換の分子メカニズムの解明のためには、構造論だけでは片手落ちであり、ATP エネルギー論の進展が不可欠である。特に、溶媒である水を主

要なプレーヤーとして考慮に入れた ATP 加水分解反応の自由エネルギー解析が必要とされている状況であった。加水分解反応一般についてのこれまでの化学的知見やタンパク質構造への水の影響の大きさに関する生物物理学的知見からすると、水を「主役」とすることが必須であるからである。ATP エネルギー論の要として、水和の分子論に立脚した自由エネルギー解析を行うことが、強く望まれていた。

2. 研究の目的

下記(1)~(3)のそれぞれについて、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用いて、全原子レベルの自由エネルギー計算・解析を行う。

- (1) バルク水中での ATP 加水分解。有機溶媒中や混合溶媒中での解析も行う。
- (2) F_1 -ATP アーゼ β サブユニットへの ATP 結合。タンパク質構造変化との関連。
- (3) タンパク質構造と水和の関連。horse heart cytochrome *c* (PDB: 1HRC, 104 残基および heme, 1748 原子) を対象として、共溶媒効果まで進む。

3. 研究の方法

自由エネルギー計算には、エネルギー表示法を用いる。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、溶媒と自由エネルギーを、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。flexible な分子への適用が容易である。ただし、タンパク質の計算では、構造と水和の関連を探るために、構造固定を行うこととする。

4. 研究成果

1) アミノ酸残基アナログ分子について、エネルギー表示法の精度検証を行った。エネルギー表示法による水和自由エネルギーの近似計算値を、自由エネルギー摂動法による厳密計算値及び実験値と比較した。自由エネルギー摂動法は、与えられた力場に対する厳密値を与え、その値と実験値との比較は、力場の性能を表す。OPLS-AA を用いると、平均誤差は 0.7 kcal/mol である。エネルギー表示法による結果と自由エネルギー摂動法による結果の平均誤差は、0.5 kcal/mol である。これは、エネルギー表示法で、近似汎関数を導入したことに伴う誤差であり、近似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。エネルギー表示法の結果と実験値の平均誤差は 0.7 kcal/mol である。ここでは、力場による誤差と汎関数による誤差が、共に入りますが、汎関数によって誤差が増大しない。エネルギー表示法を用いると、短時間の計算で、厳密な自由エネルギー摂動法と同程度の精度の計算が可能であることが分った。

2) リン酸系および ATP 系の自由エネルギー計算を行った。水和自由エネルギーは共有結合エネルギーに匹敵し、分子内効果（ほぼ電子エネルギー）と分子間効果（水和）の拮抗が分かった。対象分子を固定すると、分子内効果の制御は、事実上不可能である。これに対して、分子間効果は、塩・共溶媒の添加によって、制御が比較的容易である。溶媒効果

による ATP エネルギーの制御可能性を示す。3) ATP 加水分解自由エネルギーの高精度計算のために、公募班員・高橋英明との共同研究にて、QM/MM 計算とエネルギー表示法の結合を行った。特に、柔らかい電子構造を持つリン系を取扱うために、電子構造ゆらぎの効果を定量的に取り入れる手法を考案した。電荷の大きい溶質系ほど、電子構造ゆらぎの効果が大きく、自由エネルギーの定量的評価に影響を与えることを示した。

4) 全原子モデルを用いて、タンパク質への水和効果を自由エネルギーレベルで解析した。cytochrome *c* 系の平衡ゆらぎを対象として、分子内エネルギー（構造エネルギー）と分子間効果（水和自由エネルギー）の補償関係を見出した。平衡ゆらぎの構造変化では、全系の自由エネルギーの大幅な変動や、一方向に動くことがないことを意味する結果である。分子内エネルギーのゆらぎは水素結合の数十個分もの大きさになる。真空中ではこのような大きな変化が起こることはないが、溶液中では周りの溶媒により補償されることで、大きな構造エネルギーの変化が可能になっている。さらに、タンパク質-水間相互作用の引力部分（水素結合など）と斥力部分（疎水効果・排除体積効果）の役割を調べた。水和自由エネルギーと静電引力項は線形応答型の強い相関を示し、分散引力項と斥力項は事実上の定数であることが分かった。平衡ゆらぎの範囲内では、水和効果は静電相互作用によって規定されることを明らかにした。

5) F_1 -ATP アーゼ β サブユニット (466 残基、7121 原子) の ATP 結合過程に注目し、自由エネルギー解析を行った。ATP 結合前の構造 (βE)、ATP が結合した構造 (βTP -ATP)、さらに、タンパク質のみが ATP 結合状態に変化した仮想構造 (βTP) の 3 つを調べ、ATP 結合に伴うエネルギー収支を解析した。 βE 系から βTP 系への変化では、タンパク質構造エネルギーが不安定化するが、水和は安定化する。トータルを見ると、 βE 系から βTP 系への自発的变化は起きない。 βTP 系から βTP -ATP 系への変化では、ATP を含む構造エネルギーは、大きく安定化し、その安定化の大部分は β サブユニットとATP間の結合エネルギーが占める。ただ、安定化は大き過ぎるものであり、水和が不安定化要素として働くことで、 βE 系と βTP -ATP 系の間の変換が moderate な自由エネルギー変化で起きることが見出された。

6) 溶媒効果を用いた化学過程の制御のために、混合溶媒効果の解析を行った。代表的な共溶媒として、尿素の効果を検討した。尿素はタンパク質の変性に広く用いられている変性剤である。アミノ酸アナログおよび cytochrome *c* を対象として、溶媒と自由エネルギーの観点から変性のメカニズムの解析

を行った。エネルギー表示の自由エネルギー汎関数の性質に基づいて、溶媒和自由エネルギーを尿素と水のそれぞれの寄与に分割することも行った。溶媒和自由エネルギーの分割の結果、尿素は全てのアミノ酸アナログを安定化させることがわかった。一方で、水は疎水アナログでは尿素と協同的に働くが、親水アナログでは逆に不安定化させた。疎水アナログで見られる水の協同的な振舞いのみが indirect interaction を示す結果であり、全てのアナログでの尿素効果は direct interaction を示す。さらに、溶質－溶媒相互作用との相関を調べた。水から尿素－水混合溶媒への溶媒和自由エネルギー変化を、それに伴う溶質－溶媒相互作用の平均和の変化と相関させた。相関プロットより、溶質－溶媒間の van der Waals 項が溶媒和自由エネルギー変化と強い相関を持つことがわかった。一方、静電項は水の寄与と尿素の寄与が互いに打ち消しあい、溶媒和自由エネルギー変化と無相関になる。このことから、アミノ酸アナログに対する尿素効果は溶質－溶媒間の van der Waals 相互作用による direct interaction が支配的なことが分かる。cytochrome *c* についても、同様の結果が見出された。

7) ハイパーモバイル水の起源を探るために、計画班員・秋山良および鈴木誠との共同研究にて、誘電緩和関数の MD シミュレーションを行った。誘電緩和関数を自己相関項と交差相関項に分割して、それぞれを独立に計算した。自己相関項は、イオン周りでバルクより緩和が遅く、NMR などに符合する。自己相関項と交差相関項が打ち消し合うことで、誘電緩和関数の早い緩和が実現することを示した。ハイパーモバイル水の起源が、交差相関に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 229 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 Hradky, 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

中原 勝 (NAKAHARA MASARU)
 京都大学・化学研究所・教授
 研究者番号: 20255480
 (平成20年度のみ参画)
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20～22年度のみ参画)