

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K03825

研究課題名(和文) 生命の起源物質生成の計算機シミュレーション：アミノ酸・核酸とその重合化

研究課題名(英文) Computer simulation on material synthesis for origin of life

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：原始地球で隕石の飛来による衝撃波のエネルギーによって非還元的小分子から還元的分子やアミノ酸・核酸などが生成されたとする仮説に基づき、第一原理量子力学的動力学シミュレーションを行い、鉄を触媒として高温高压下でアンモニアや各種炭素化合物の生成が確認された。また、深海熱水噴出孔において反応を促進する硫化鉄の触媒作用に着目した化学反応シミュレーションの高速化のため、密度汎関数法に経験的パラメータを組み込んだDFTB法の開発、特に硫化鉄のシミュレーションに必要なFe-S間のパラメータの開発を行った。さらに、熱水噴出孔を想定した化学反応ネットワークのデータベースに基づく再構成も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原始地球でタンパク質や核酸などの生命分子がどのように形成されたか、また、そこから生命系がどのように誕生したのかを物理化学的に探る理論ならびに計算機シミュレーション研究を行うことで、今まで科学的研究の俎上に乗れなかった「生命の起源」を第一原理から探求することが可能となった。近年注目を集めている、隕石衝突仮説に基づく生命分子の生成や深海熱水噴出孔における硫化鉄の関わる化学反応などをシミュレーションで検証することができ、またそこで必要となる技術開発も同時に進めた。さらに、反応データベースを活用した原始生命ネットワークの再構築も試み、最新のデータ科学が生命の起源研究に有効であることも示した。

研究成果の概要(英文)：Based on the hypothesis that biological molecules such as amino acids and nucleic acids were generated from primitive small molecules using the energy of shock waves caused by the arrival of meteorites on the early earth, first-principles quantum-mechanical (DFT) dynamical simulations were performed, where iron was used as a catalyst. The formation of ammonia and various carbon compounds was confirmed under high-temperature and high-pressure conditions. In addition, in order to accelerate the chemical reaction simulation focusing on the catalytic action of iron sulfide that promotes the reaction in the deep-sea hydrothermal vent, the development of the DFTB method that incorporates empirical parameters into the DFT method was carried out, especially for the simulation of iron sulfide, where the parameters between Fe and S were developed. Furthermore, extended reconstruction of the chemical reaction network assuming hydrothermal vents was also performed based on the LUCA database.

研究分野：計算生物学

キーワード：生命の起源 第一原理シミュレーション 分子動力学法 密度汎関数法 化学反応ネットワーク 硫化鉄

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、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の地球上の生命系を構成するアミノ酸や核酸塩基等の生体分子ならびにその前駆体分子の原初地球における誕生ならびにそのポリペプチド・ポリヌクレオチドなどへの高分子化、さらには代謝や遺伝システムなどの反応ネットワークの形成がどのように行われていったかは科学上の大きな謎として残されている。先行研究において、生体関連分子の生成に遷移金属、特に鉄が重要な役割を果たしたことが実験的に示唆されているが、それらがどのような機序で影響を与えたのかについてはまだよく理解されていない。鉄は様々な触媒効果を持ち、種々の化学反応を加速する。原初地球は二酸化炭素、窒素、水といった化学的に極めて安定な分子で占められた酸化的(非還元的)な環境であったと考えられ、触媒効果によりこれらの分子の強力な化学結合の切断をもたらす鉄は生命の起源を探る上で重要な役割を演じたと予想される。

鉄が関与する生体関連分子の生成機構はこれまでも多々提案されているが、近年提唱された「隕石の海面衝突に伴う生体分子生成仮説」は条件的に厳しい酸化的な環境下でも大量にかつ多種の生体分子を生成し得るために注目されている。40~38億年前の後期重爆撃期に飛来したとされる多量の隕石はEコンドライトと呼ばれる20wt%以上の金属鉄を含有するものであったことが示唆されており、隕石自身に含まれるこの金属鉄によって原初地球上の酸化的分子が還元されると想定される。実際、これまでの隕石の海面衝突の模擬実験の中で、二酸化炭素、窒素、水そして金属鉄等から成るサンプルからアンモニア、シアン化水素等の生体分子の重要な前駆体、さらには9種の α アミノ酸と2種の核酸塩基の生成が報告されている。

一方、隕石の海面衝突はアミノ酸等の還元的な前駆体分子を多量に地球上にもたらした重要なイベントであった可能性は高いが、持続的に供給可能な機構ではない。故にポリペプチド及びポリヌクレオチドのような重合構造まで至る可能性は低いと予想される。この持続的な生体分子の生成を説明するためには、更に他の機構を考える必要がある。この機構として最も可能性があると考えられるのは、深海熱水噴出孔周辺で起こる化学反応である。最近の実験によって、孔から噴き出る還元的熱水は硫化鉄(FeS)を電極触媒のように使いながら一定量の電子を持続的に硫化鉄上に吸着した分子に供給すると考えられている。一定量の電子供給は、起こりうる化学反応を制限し、隕石海面衝突によって生成した前駆体分子で満たされた海中において、硫化鉄表面は何らかの持続性を有する化学反応を実現していた可能性がある。また、窒素源が枯渇していた可能性があるが、隕石海洋衝突イベントを考慮せずとも熱水孔環境のみで前駆体からポリペプチド等の一連の生成まで行われた可能性もある。

以上の鉄が関与する系の先行研究によって、ポリペプチド等を持続的に供給する一連の化学反応系のモデル構築ができることが示唆される。だが、いずれのモデルでも具体的な鉄の役割は分かっていない。隕石モデルでは鉄が無ければ生成量の大幅減少に加え生成種も減ることも示されているが、その詳細な理由は不明である。また、熱水噴出孔モデルでは、硫化鉄表面上でどのように電子供給が行われるのかはまだよく分かっていない。

さらに、生命系を構成する物質の生成だけでなく、それらが織りなす代謝や遺伝の反応ネットワークがどのように形成されていったのかという大きな謎も残されている。

2. 研究の目的

本研究では、まず、化学反応を取り扱うことのできる第一原理分子動力学(AIMD)シミュレーションの手法を用いて、原初地球においてアミノ酸や核酸塩基、それらの前駆体物質、さらにそれらが重合したポリペプチドやポリヌクレオチドなどの生命分子がどのように生成されたのかを理論的に検討し、「生命の起源」の謎に迫る。本研究では特に、後期重爆撃期に多量に飛来したと推定されている巨大隕石がもたらす衝撃圧縮波による高温・高圧環境と鉄の触媒作用の重要性に依拠する仮説に基づき、地球惑星科学的に許容される環境条件下で生命系の発生に必要な生体分子が十分に供給されるかどうかを計算機シミュレーションにより定量的に解析することを目指す。また、生体分子の高分子化に関しては、深海熱水噴出孔周辺の環境モデルを採用して検討する。

本研究の大きな目標は「生命分子系が原始地球においてどのように形成されたか」を明らかにすることであり、その目標に向けて、原始地球環境における化学反応を第一原理的に記述できるシミュレーション手法の開発を共同研究者の島村孝平博士(現・熊本大学)とともに進めることとした。また、生命系を構成する分子の生成だけでなく、それらが形作る代謝システムなどの反応ネットワークがどのように生まれたのかについても考察することとした。

3. 研究の方法

本研究では、まず、密度汎関数理論(DFT)による電子状態計算をベースとしたAIMD法を主として用い、計算高速化が図れるところは半経験的な密度汎関数強束縛(DFTB)法と機械学習を併用することで、原始地球環境を模した条件下で生命の起源物質をボトムアップ的に創製するシミュレーションを行う：

1) 水や二酸化炭素などの原料分子と鉄触媒からなる計算モデルを作成する。隕石が海面衝突時に発生させる衝撃波による高圧・高温条件(衝撃圧縮過程)と、その後続く圧力を解放しよう

とする断熱膨張過程を模擬し、様々な分子が生成される反応過程を追跡する。これを通して鉄が反応に及ぼす効果を明らかにする。ここでは、AIMD 法に MSST と呼ばれる衝撃波条件下での化学反応ダイナミクスを追跡するための MD (分子動力学) アルゴリズムを組み込んだ MSST-AIMD 法により衝撃圧縮過程を再現する。一方、断熱膨張過程は DOLLS と呼ばれるエントロピーを一定に保ちながら運動方程式を解く MD アルゴリズムを組み込んだ DOLLS-based AIMD 法を用いる。シミュレーション時間は 100 ps 以上必要になる場合があるが、計算コストの小さい DFTB 法をベースとした MD (DFTB-MD) 法によりこれに対処する。

さらに、近年の実験結果を元に提案された深海熱水噴出孔周辺の環境モデルに基づき、以下の課題に取り組む：

2) 還元的前駆体分子、水、水素分子、硫化水素、硫化鉄などからなる計算モデルを作成し、硫化鉄の役割を明らかにしつつ、さらなる反応や高分子化が起こり得るかどうかについて調査する。先行研究のモデルでは、硫化鉄スラブを境界として、熱水孔側が高 pH で反対の海面側が低 pH となっている。このような硫化鉄を跨いで pH 勾配を持つ環境では、熱水と一緒に吹き出る水素分子及び硫化水素が熱水孔側の硫化鉄表面上で解離し、生じた電子を海面側に供給すると考えられている。この pH 勾配を顕わに模擬するために、高 pH 側には NaOH あるいは OH⁻を、低 pH 側には HCl あるいは H₃O⁺を加える。そして海面側の領域に CO₂などの還元的前駆体分子を加えて、硫化鉄表面上で起こる反応を見る。pH 調整のためには、大きな原子系が必要となるため、分割統治法に基づく DFT (DC-DFT) 法による AIMD (DC-AIMD) を併せて用いる。ここで、分子生成には長い計算時間が必要であるが、高速の DFTB-MD は Fe-S 間の相互作用を近似する良いパラメータが無いことによりすぐに用いることができない。そこでまず、AIMD 及び DC-AIMD 計算結果を教師データとして構築した機械学習による高精度原子間ポテンシャル (波動関数には依らず単純に原子座標の関数である) による MD 法を用いる (この方法を MLMD 法と呼ぶ)。つまり、AIMD (及び DC-AIMD) 計算を行いながら学習を進め、途中で MLMD 計算に切り替え MLMD 法では予測できない状況に至った場合には AIMD 計算にスイッチして再度学習する。これを繰り返すことで計算の高速化を図ることが可能である。

3) また、FeS のための DFTB 法の自主開発も行う。本研究では、化学反応の高速シミュレーションを可能とする DFTB 法に注目し、そこでのパラメータ開発において、機械学習や人工知能技術を用いた解析の重要性に鑑みて、本課題の予算で、計算機システム「Deep Learning Entry Workstation」を購入・設置することとした。このシステムを用い、化学反応シミュレーションの手法整備や応用計算を進める。DFTB ソフトウェアの改良に関し、パラメータ化対象の元素の結合 (共有結合性・金属結合性) を正確に評価できるようにし、さらに、パラメータフィッティングの時間短縮のためにプログラムコードの改良を進める。硫化鉄に関しては、まず Pyrite 構造に着目し、さらに、他の FeS 結晶構造でも参照値を再現可能かどうかとも検証する。こうした研究開発においては、近年進展が目覚ましい機械学習や人工知能の技術を積極的に活用する。

4) これらの研究と並行して、生命発祥の場所の候補として注目を集めている海底熱水噴出孔で発生したであろう化学反応ネットワークを再現するために、LUCApedia や KEGG データベース (DB) を用いた DB-oriented の反応ネットワーク構築を進める。原始地球において生命誕生に至る代謝ネットワークがどのように誕生したのかを探るために、簡単ないくつかの無機物質から原始地球環境で起こりうる反応ネットワークを文献から検索してそれらを「ネットワーク拡張」することで、どこまで生命系の基本代謝ネットワークを再構成できるかという試みも行う。

4. 研究成果

(1) 生命関連分子の生成

本研究において、原始地球でタンパク質や核酸などの生命分子がどのように形成されたかを探る大規模計算機シミュレーションを実行した。約 40 億年前の大量の隕石の飛来がもたらした衝撃波のエネルギーによって非還元的小分子 (水、窒素、二酸化炭素など) から還元的分子 (アンモニア、メタンなど) やアミノ酸・核酸・糖などが生成されたとする仮説に基づき、主に第一原理量子力学的動力学シミュレーションにより、隕石に含まれる鉄を触媒として、高温高圧下でアンモニアやギ酸などの炭素化合物の生成が確認され、仮説を裏付ける計算結果が得られた。また、化合物生成に至る様々な反応メカニズム・反応経路について詳細に議論し、これらの成果を 3 編の学術論文として報告した。但し、残念ながら現時点では、実験的に示唆されているアミノ酸や核酸塩基の生成までには至っていない。

(2) 深海熱水噴出孔シミュレーション

現在の生命起源論においては海底の熱水噴出孔が注目されており、そこでは反応を促進する上で、鉄イオウ (FeS) クラスターの果たす役割が重要であると考えられている。そこで、本研究ではまず、硫化鉄の触媒作用に着目した化学反応シミュレーションを実行 (図 1) し、特定の反応条件下における物質生成 (CO₂→HCOOH) が得られたが、更なる検証のためには分子動力学計算の高速化が必要となった。そのため、第一原理手法である密度汎関数法 (DFT) に経験的パラメータを組み込み計算の精度維持と高速化を可能にする、強結合近似に基づく密度汎関数法 (Density Functional Tight Binding; DFTB) に着目し、その開発を進めた。DFTB パラメータ

には、硫化鉄のシミュレーションに必要な Fe-S 間のパラメータが報告されておらず、また、パラメータ開発の明確な手順が公開されていないため、まずは Fe-S のパラメータ開発を行い、Pyrite 構造に対して、格子定数、体積弾性率、定積熱容量などの実験値の再現が可能となった（論文投稿準備中）。そして、これらの成果を踏まえて、硫化鉄を触媒とする生命分子生成シミュレーションに加え、化学反応シミュレーションをさらに高速化するための機械学習ポテンシャルの作成も進めた。

(3) 化学反応ネットワークの形成

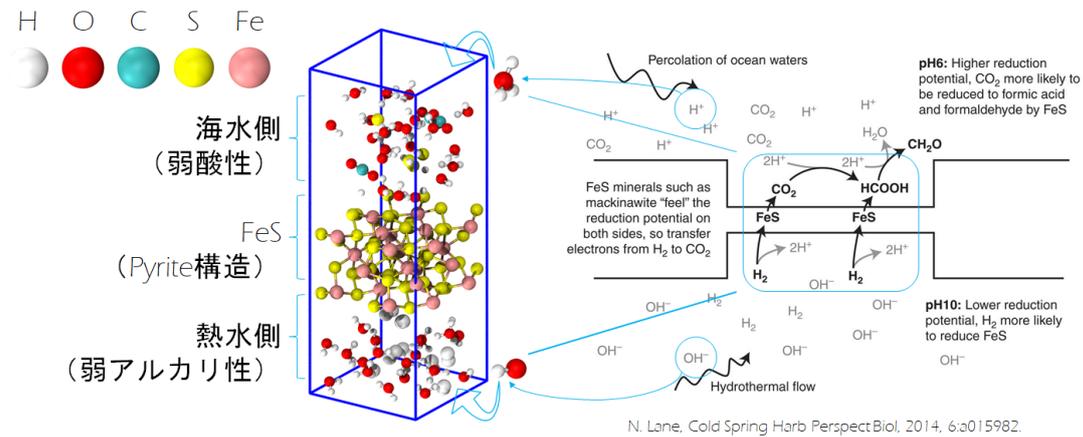
生体関連分子の生成問題の他に、生命の起源論において未だに解き明かされていない重要な課題として、「最初の生命」や Last Universal Common Ancestor (LUCA) に至る「代謝ネットワーク」がどのように生まれ、どう進化したのかという問題がある。この問題に対するアプローチの一つとして、Goldford ら (Cell 168, 1126 (2017)) による P-free ネットワーク構築の提案がある。彼らは「リンのない世界」で少数の原料分子からスタートして化学反応ネットワークが連鎖的にどこまで広がりうるかを KEGG データベースを用いた「拡張ネットワーク法」により検討した。しかしながらそこには既に高度な情報分子である現存する酵素が反応触媒として登場しており、それらの酵素がどのようにして生まれたのかという疑問が起きる。そこで我々は、数ある先行研究の文献から非酵素的な化学反応群のみを抽出してまとめ、それを基にネットワークの構築を行い、LUCA より遡った、つまりより「最初の生命」に近いモデルである非酵素ネットワークモデルの作成を試みた。反応群を限定するためには具体的な環境を想定する必要があり、生命誕生の場所として論じられることの多い深海熱水噴出孔環境を前提とした。このようにして構築した非酵素ネットワークのサイズは P-free ネットワークの 4 分の 1 程度であったため、ネットワークをさらに広げるために必要な分子群と反応群について検討したところ、グリオキシレート等の現在の生命にとって重要な基幹物質の不足が明らかになった。つまり上記の非酵素ネットワークは未完成と見られるものの、このような知見は更なる模擬実験を促す原動力となりうる。

しかしながら、非酵素ネットワークモデルが P-free ネットワークの直接的な前駆的ネットワークでない可能性もある。P-free ネットワークは現生命が有する酵素を用いて構築されており、「酵素の古さ」は考慮されていないため、非酵素ネットワークモデルとはかけ離れている恐れもある。そこで我々は次に、LUCA が有していたとされる酵素が纏められた Goldman らの LUCApedia データベース (Nucl. Acid. Res. 41, D1079 (2013)) を用いて、P-free ネットワークより前に位置する LUCA ネットワークモデルの構築を試みた (図 2)。ネットワーク内の分子の次数を調査したところ、P-free ネットワークのハブ分子と大部分共通していたため、LUCA ネットワークは P-free ネットワークの前駆的モデルと考えられた。ネットワーク拡張で生成された反応群を比較検討したところ、各ネットワークに固有の反応も見つかったため、時間の経過とともに化学反応が置き換わった可能性についても考察した。環構造を持つ分子の関わる反応が、持たない分子を使ったより簡易な反応に置き換わるといった特異な傾向も見出された。

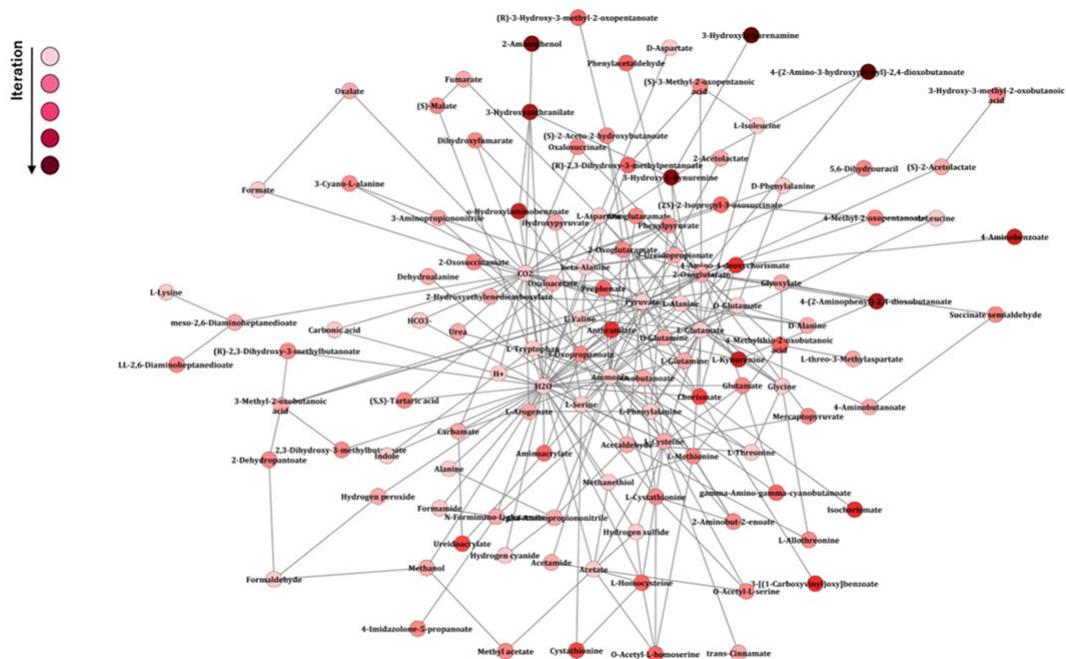
我々の研究で構築したモデルは、当初の想定に反し、いずれも P-free ネットワークと包含関係になかった。しかし、ネットワークの全体及び局所の両面の性質を検証でき、重要な分子の不足、初期分子集合の重要性、ネットワーク解析の重要性、反応が置き変わった可能性等を浮き彫りにすることができた。よって「最初の代謝ネットワーク」と LUCA の間を埋めることのできるアプローチとして有効であると思われる（論文投稿準備中）。

(4) その他

「生命の起源」研究は極めて学際的であり、他分野の研究者との活発な交流が必須であるため、2018 年、2019 年、2020 年の CBI 学会大会において、フォーカストセッション「生命の起源」を開催し、オーガナイザーとして国内の著名な研究者を招聘して講演と情報交換を行っていた。



(図1) 深海熱水噴出孔を想定した FeS クラスター周辺の物質生成シミュレーション



(図2) 拡張された LUCA 反応ネットワーク

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 13件）

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 C. Watanabe, H. Watanabe, Y. Okiyama, D. Takaya, K. Fukuzawa, S. Tanaka, T. Honma	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of an Automated Fragment Molecular Orbital (FMO) Calculation Protocol toward Construction of Quantum Mechanical Calculation Database for Large Biomolecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem-Bio Informatics J.	6. 最初と最後の頁 5-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1273/cbij.19.5	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 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 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 -Ag ₂ Se	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 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 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 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 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 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. 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) 10.3390/molecules25051185	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. 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 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 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 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 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 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.jmgm.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 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.cpllett.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 Dornheim Tobias, Cangi Attila, Ramakrishna Kushal, Böhme 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
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 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 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 Takaya Daisuke, Watanabe Chiduru, Nagase Shunpei, Kamisaka Kikuko, Okiyama Yoshio, Moriwaki Hiroto, Yuki Hitomi, Sato Tomohiro, Kurita Noriyuki, Yagi Yoichiro, Takagi Tatsuya, Kawashita Norihito, Takaba Kenichiro, Ozawa Tomonaga, Takimoto-Kamimura Midori, Tanaka Shigenori, Fukuzawa Kaori, Honma Teruki	4. 巻 61
2. 論文標題 FMODB: The World's First Database of Quantum Mechanical Calculations for Biomacromolecules Based on the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 777 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c01062	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 Akisawa Kazuki, Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Mochizuki Yuji, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Tanaka Shigenori	4. 巻 11
2. 論文標題 Interaction analyses of SARS-CoV-2 spike protein based on fragment molecular orbital calculations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 3272 ~ 3279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ra09555a	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 Hatada Ryo, Okuwaki Koji, Akisawa Kazuki, Mochizuki Yuji, Handa Yuma, Fukuzawa Kaori, Komeiji Yuto, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori	4. 巻 14
2. 論文標題 Statistical interaction analyses between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor N3 by combining molecular dynamics simulation and fragment molecular orbital calculation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 027003 ~ 027003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1882-0786/abdac6	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	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
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 Watanabe Chiduru, Okiyama Yoshio, Tanaka Shigenori, Fukuzawa Kaori, Honma Teruki	4. 巻 12
2. 論文標題 Molecular recognition of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: quantum chemical hot spot and epitope analyses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4722 ~ 4739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC06528E	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 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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件)

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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田中成典	4. 発行年 2018年
2. 出版社 内田老鶴園	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 Yuji Mochizuki, Shigenori Tanaka, Kaori 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	

1. 著者名 Evgeni Starikov, Bengt Norden, Shigenori 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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>神戸大学・田中研究室ホームページ http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/tanaka/ 神戸大学・田中研究室ホームページ http://eniac.scitec.kobe-u.ac.jp/tanaka/</p>

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	島村 孝平 (Shimamura Kohei)	熊本大学・大学院先端科学研究部・助教 (17401)	

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