

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03191

研究課題名（和文）先端シミュレーションで低分子結合が制御するGPCR活性化のメカニズムを探る

研究課題名（英文）Investigating ligand-controlled GPCR activation mechanisms by cutting edge simulation

研究代表者

北尾 彰朗 (Kitao, Akio)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：30252422

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アデノシンによって活性化されるGタンパク質共役受容体であるヒトA2Aアデノシン受容体（A2AR）を研究対象とし、様々なリガンドが結合したときのダイナミクスの違いを調べ、結合親和性を予測する計算法を開発した。また、A2ARにリガンド（NECA）と3つのサブユニットから構成されるフルGタンパク質（GsとGo）が結合した活性化状態の最先端分子シミュレーションを行い、構造のダイナミクスにどのような違いが表れるかを明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

A2ARにリガンド（NECA）とGタンパク質GsとGoが結合した活性化状態の構造を用いてその状態の立体構造モデルを構築し、構造のダイナミクスにどのような違いがあるか明らかにすることができた。この研究は国際共同研究に進展し、A2ARのリガンド結合部位からGタンパク質へ長距離の情報伝達経路を特定でき、またA2ARには、少なくとも2つの不活性化状態と3つの活性化状態が同時に存在しており、その共存比率がリガンドの結合やGタンパク質の活性化状態に依存して変化することがわかった。

研究成果の概要（英文）：In this study, human A2A adenosine receptor (A2AR), a G protein-coupled receptor activated by adenosine, was elucidated as the research target. We investigated the differences in dynamics upon various ligand binding and developed computational methods to predict binding affinity. We also performed state-of-the-art molecular simulations of the activated state of the A2AR bound by a ligand (NECA) and full G proteins consisting of three subunits (Gs and Go) and were able to determine dynamics differences.

研究分野：生物物理学

キーワード：GPCR PaCS-MD キネティックス 構造変化活性化

1. 研究開始当初の背景

・Gタンパク質共役受容体(GPCR)が果たす重要な役割

生物には光や細胞外の分子を受容体がシグナルとして認識し、更にこの認識によって誘起される受容体の構造変化を契機として細胞内のシグナル伝達を制御する仕組みが備わっている。これは生物や細胞が環境変化に応答して生存するための重要な機構の一つであると言える。Gタンパク質共役受容体(G protein-coupled receptors, GPCR)は7回膜貫通型のタンパク質で、大きなスーパーファミリーを形成している。GPCRスーパーファミリーのタンパク質は、光子・神経伝達物質・ホルモン・におい分子・タンパク質など多様な分子によって活性化されるが、共通するモチーフを持つことから、共通する機構で活性化されると考えられている。更に活性化されたGPCRはGタンパク質や アレスチン等との相互作用によって、多様な細胞内シグナルカスケードのトリガーとなる。例えばGタンパク質は、GPCR結合時にGDP放出・GTP結合によって活性化され、シグナルを伝達する。下流のシグナルは様々な病気と関連があるため、GPCRは実際に重要な創薬ターゲットとなっていた。

・急速な立体構造解明がもたらす好機

GPCRの構造解析は、細胞応答のメカニズムを分子レベルで解明するという基礎生物学的な観点からも、創薬などの応用の観点からも重要である。GPCRの立体構造解析は、当初は光受容体であるロドプシン型(クラスA)から進み、その光反応サイクルの研究も進展してきた。近年の更なる構造生物学の進展により、これ以外のクラスのGPCRの立体構造解析も進み、今やその活性化のメカニズムを解明する好機が訪れていた。

・実験的に直接観察することが難しい分子レベルの機能素過程と連動性

細胞外の刺激が、GPCRの活性化あるいは不活性化を導き、更にGタンパク質のGPCRへの結合によってGタンパク質が活性化される分子機構を解明するためには、これらの変化の素過程を明らかにする必要がある。これを実験的に明らかにするためには、例えばこれらの過程に存在すると考えられる中間状態をそれぞれ計測可能なように安定化させるなどの高度なプロセスが必要となる。これまで多様な精力的研究がおこなわれているが、これを達成するのは容易なことではない。しかも、それぞれの過程は必ずしも独立ではなく、むしろ何らかの強い連動性をもって発動していると考えられることから、連動性を含めたメカニズムを解明するために素過程を分子レベルで直接観察することが必要であると考えられた。

・機能に迫る先端シミュレーションの発展

多数の分子から構成されるシステムをその中に含まれる原子を単位としてモデル化し、コンピュータ上でシミュレーションする全原子分子シミュレーションは、現在、大規模な生体分子システムの振る舞いをコンピュータ上に再現し、様々な現象を予測できるレベルにまで達しつつある。典型的な分子シミュレーションである分子動力学法(MD)法は、通常マイクロ秒程度、最大でミリ秒程度の現象の素過程を時系列情報として解明することを可能にするほか、MDを高度に組み合わせた方法は、更に自由エネルギーなどの様々な観測量を予測する水準に至っている。現在は先端シミュレーションを駆使することで、分子システムの機能素過程と定量的解析が可能になっていることが、本研究の重要な背景の一つであった。

2. 研究の目的

このような研究開始当初の背景、すなわちGPCRの基礎生物学的な重要性と応用研究の可能性、立体構造情報の蓄積、分子レベルの機能素過程と連動性解明の必要性、そしてシミュレーション研究が進展していることを踏まえ、現状の重要な学術的「問い」は、GPCRやGタンパク質が外的シグナルによって低分子の結合や解離・大きな構造変化を伴った活性化をおこなう分子的なメカニズムを明らかにすることである。具体的には、まずGPCRに様々なリガンドが結合するメカニズムを解明する必要がある。GPCRとリガンドの複合体構造は既にいくつか知られているが、これまで結晶構造では得られていない複数の結合部位があるともいわれている。リガンド結合機構の解明には、低分子の結合部位を予測し、結合または解離の経路と結合の強さを明らかにする必要がある。次にリガンド結合が誘起する活性化または不活性化をもたらす構造変化を誘導する機構と、更にGタンパク質が結合し活性化する過程を解明することも必要である。これらのステップは明確に分割できない可能性があるため、最終的には各ステップの研究を統合して、リガンド結合からGタンパク質に活性化にいたる連動したメカニズムを明らかにすることが求められていた。

本研究では、作用解析と立体構造解析が比較的進んでおり、アデノシンによって活性化されるGPCRであるヒトA_{2A}アデノシン受容体(A_{2A}R)を対象にする。A_{2A}アデノシン受容体は大脳基底核などに多く存在し、アデノシンやNECAなどの作動薬(アゴニスト)となる低分子と結合し活性化され、またカフェイン・ZMAなどの拮抗剤(アンタゴニスト)と結合し不活性化される。例えばカフェインによる阻害は眠気を減少させることに関与していることが示されている。また別

の拮抗剤の1つはドーパミン作用を弱め、パーキンソン病における運動機能を改善することが知られている。GPCR と結合して活性化された G タンパク質の サブユニットは更に GPCR から解離し、ATP から cAMP を作り出すアデニル酸シクラーゼを活性化する。GPCR 活性化の共通機構の存在が期待されていることから、本研究では A_{2A} アデノシン受容体の活性化のメカニズムの解明に加えて、GPCR に共通する原理の推定も目指す。

本研究では、上記の学術的「問い」に答えるため、(1)リガンドが GPCR へ結合・解離する過程の可視化・定量化、(2)リガンド結合が誘起する GPCR の構造変化とそのメカニズム、(3)G タンパク質の結合・活性化と解離、(4) (1)-(3)を統合した GPCR および G タンパク質の活性化のメカニズムの解明を目的とする。具体的な目的の詳細は下記のとおりである。

(1)リガンドが GPCR へ結合・解離する過程の可視化・定量化

先端シミュレーションを用いて、アゴニスト・アンタゴニストの GPCR への結合や解離のシミュレーションを行い、結合構造の予測、結合および解離の経路の解析を行う。さらに応募者が開発した最新の方法を用いて結合自由エネルギーや解離速度定数 (k_{off}) などを計算することと合わせて、リガンドの結合・解離過程を可視化し、定量的に評価する。

(2)リガンド結合が誘起する GPCR の構造変化とそのメカニズム

アゴニストとアンタゴニストが結合または解離した場合の構造変化をシミュレーションし、GPCR 活性化・不活性化に至る構造変化のメカニズムを解明する。

(3)G タンパク質の結合・活性化と解離

GPCR へのアゴニストの結合に伴う G タンパク質の GPCR への結合状態と、それによって誘起される G タンパク質の活性化と、更に G タンパク質が GPCR から解離する機構をシミュレーションで明らかにする。

(4) (1)-(3)を統合した GPCR および G タンパク質の活性化のメカニズム

上記の研究で得られた結果を統合することで、アゴニスト結合から G タンパク質の活性化に至る連動したメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

研究代表者は、タンパク質 - タンパク質複合体構造を予測するツールである CyClus 法・evERdock 法、タンパク質 - リガンド複合体構造を予測する ColDock 法・PaCS-MD 法、複合体の結合強度やキネティクスを予測する PaCS-MD/MSM 法などの最先端シミュレーション法や、タンパク質ダイナミクスの連動性を解析する ISA 法などを研究室で開発してきた。本研究は、これらの先端シミュレーションを駆使したものである。上記の目的を達成するために、具体的には下記の研究をおこなった。

(1)リガンドが GPCR へ結合・解離する過程の可視化・定量化

第一に、実験的に A_{2A} アデノシン受容体との複合体構造が得られているリガンドについて、PaCS-MD による受容体からの解離シミュレーションをおこない、MSM 解析により結合自由エネルギー・ k_{off} を計算し、結合の強さ・結合および解離のプロセスを解析する。これらの結果を評価した後、上記以外のリガンドについても同様な計算をおこない、定量的な違いを調べた。

(2)リガンド結合が誘起する GPCR の構造変化とそのメカニズム

シミュレーションを駆使してリガンド結合時に起こる構造変化を解析した。

(3)G タンパク質の結合・活性化と解離

最近決定された A_{2A} アデノシン受容体と G タンパク質の複合体構造やホモロジーモデリングなどに基づいて、GDP 結合状態と GTP 結合状態の構造と結合安定性の違いを MD や PaCS-MD 計算等から明らかにした。

(4) (1)-(3)を統合した GPCR および G タンパク質の活性化のメカニズム

上記の結果を統合して、アゴニスト結合から G タンパク質の活性化・解離に至る連動したメカニズムを分子レベルで解明することを目指した。

4. 研究成果

・2019 年度

まずリガンドが、 A_{2AR} から解離する過程をシミュレーションで可視化・定量化することを目指した研究を展開した。具体的には、実験的に、 A_{2AR} との複合体構造が得られているアゴニストおよびアンタゴニストについて、PaCS-MD による、 A_{2AR} からのリガンド解離シミュレーションをおこない、MSM 解析により結合自由エネルギー・結合速度定数・解離速度定数を計算することで結合の強さ・結合および解離のプロセスの解析を目指した研究を開始した。アゴニストの1つである NECA に関しては結合自由エネルギーの計算が終了したが、それ以外の分子については解離シ

ミュレーションを次年度にまで及んだ。

次にリガンド結合が誘起する、 $A_{2A}R$ の構造変化とそのメカニズムを解析するための研究にも着手した。具体的には、 $A_{2A}R$ に NECA と miniG タンパク質が結合した活性化状態の構造を用いてその状態の安定性を分子動力学計算でチェックした。さらにこの構造から miniG が解離した場合、および NECA と miniG が解離した場合の初期構造をつくり、そこから分子動力学計算を長時間行い、その構造変化を明らかにする計算を実行した。その結果、miniG がない場合には大きな構造変化を観察することができた。

・2020 年度

前年度より開始した、実験的に、 $A_{2A}R$ との複合体構造が得られているアゴニストおよびアンタゴニストについて、PaCS-MD による、 $A_{2A}R$ からのリガンド解離シミュレーションに関しては、前年度に完了していた NECA 以外のリガンドの結合自由エネルギーの計算をおこなった。これらの計算でも実験的に得られる結合自由エネルギーを再現できた。

次に $A_{2A}R$ にリガンド (NECA) と 3 つのサブユニットが存在するフル G タンパク質 (Gs) が結合した活性化状態の構造を用いてその状態の立体構造モデルを構築し、その安定性を分子動力学計算で確認した。この研究は理化学研究所のアドナン・スリオカ研究員や、東京工業大学のチャン・フ・ズイ助教、トロント大学のスコット・プロッサー教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校のロジャー・スナハラ教授らとの国際共同研究に進展した。スリオカ研究員がこの構造を用いて数理剛性理論で解析することで、 $A_{2A}R$ のリガンド結合部位から G タンパク質へ長距離の情報伝達経路を特定できた。またプロッサー教授らのフッ素 19 核磁気共鳴法によって $A_{2A}R$ への G タンパク質やリガンドの結合による NMR スペクトルの変化が明らかになり、 $A_{2A}R$ には、少なくとも 2 つの不活性化状態と 3 つの活性化状態が同時に存在しており、その共存比率がリガンドの結合や G タンパク質の活性化状態に依存して変化することがわかった。これらの研究成果は 2021 年 3 月 19 日付の科学誌「Cell (セル)」オンライン版に公開され、同誌 4 月号に掲載された。

・2021 年度

PaCS-MD/MSM の一種である dPaCS-MD/MSM 法を応用して、 $A_{2A}R$ の内部深くにアンタゴニスト T4E が結合した安定状態の複合体から T4E が解離するパスウェイを複数生成し、実験値とほぼ一致する標準結合自由エネルギーを得ることができ、論文を発表することができた (Hata, Tran, Marzouk, Kitao, Biophysics and Physicobiology, 18, 305-316, 2021)。更にアゴニスト 3 分子 (adenosine, NECA, CGS216080)、アンタゴニスト 2 分子 (caffeine, ZMA) についても同様の計算に成功し、結合親和性をほぼ再現する結果を得ることができた。

また前年度までに作成した $A_{2A}R$ にリガンド (NECA) と 3 つのサブユニットが存在するフル G タンパク質 (Gs) が結合した活性化状態の構造を元に、Go と G_{12} 結合型の複合体構造の計算も行ったほか、それぞれの G タンパク質について GDP 結合型だけでなく GDP 非結合型の計算も開始することができた。これらの違いをリガンド結合部位、重要なモチーフ、 $A_{2A}R$ と G タンパク質の結合界面、G タンパク質の構造に関して調べることで、有意な立体構造上の違いがあることを明らかにした。

・2022 年度

前年度に引き続き、 $A_{2A}R$ の活性化から、 $A_{2A}R$ との結合による G タンパク質活性化に至るメカニズムの研究に取り組んだ。Gs に加えて、前年度から計算を開始した Go など、異なる G タンパク質の MD 計算も行った。これまでに G タンパク質に GDP が結合しているか、何も結合していないかによって構造のダイナミクスにどのような違いが表れるかを最先端の PaCS-MD シミュレーションで調べ始めていたが、この年度はさらに統計量を加えて自由エネルギー地形を計算することができた。

その結果、Go と Gs で $A_{2A}R$ との相互作用に有意な違いが見られたほか、ヌクレオチドが結合していない状態で G タンパク質のサブユニットの立体構造に MD 計算で大きな構造変化が見られた。この構造変化が妥当かどうかを更に詳しく調べるために、rmsdPaCS-MD によって G タンパク質の大きな構造変化をシミュレートし、更に得られたトラジェクトリを MSM によって解析し、自由エネルギー地形の分析によって、MD 計算で得られた構造変化が妥当であることを示した。

現在これらの結果をトロント大学プロッサー教授の NMR の結果、理研スリオカ研究員のモンテカルロ計算の結果と統合して、論文執筆を進めている。更にアゴニストやアンタゴニストが $A_{2A}R$ から解離する過程の解離速度定数についても計算し、実験値との比較を行い、論文の準備を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Yamawaki Takeo, Mizuno Misao, Ishikawa Haruto, Takemura Kazuhiro, Kitao Akio, Shiro Yoshitsugu, Mizutani Yasuhisa	4. 巻 125
2. 論文標題 Regulatory Switching by Concerted Motions on the Microsecond Time Scale of the Oxygen Sensor Protein FixL	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6847 ~ 6856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c01885	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 Tran Duy Phuoc, Tada Seiichi, Yumoto Akiko, Kitao Akio, Ito Yoshihiro, Uzawa Takanori, Tsuda Koji	4. 巻 11
2. 論文標題 Using molecular dynamics simulations to prioritize and understand AI-generated cell penetrating peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10630(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90245-z	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 Hayward Steven, Kitao Akio	4. 巻 213
2. 論文標題 The role of the half-turn in determining structures of Alzheimer's A wild-type and mutants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Structural Biology	6. 最初と最後の頁 107792 ~ 107792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsb.2021.107792	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 Hata Hiroaki, Phuoc Tran Duy, Marzouk Sobeh Mohamed, Kitao Akio	4. 巻 18
2. 論文標題 Binding free energy of protein/ligand complexes calculated using dissociation Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics and Markov state model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 305 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v18.037	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 Tran Duy Phuoc, Taira Yuta, Ogawa Takumi, Misu Ryoga, Miyazawa Yoshiki, Kitao Akio	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of the hexamerization of SARS-CoV-2 endoribonuclease and modeling of RNA structures bound to the hexamer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3860(1-15)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07792-2	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 Sobeh Mohamed Marzouk, Kitao Akio	4. 巻 62
2. 論文標題 Dissociation Pathways of the p53 DNA Binding Domain from DNA and Critical Roles of Key Residues Elucidated by dPaCS-MD/MSM	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 1294 ~ 1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c01508	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 Kenichiro Takaba, Duy Phuoc Tran and Akio Kitao	4. 巻 152
2. 論文標題 Edge expansion parallel cascade selection molecular dynamics simulation for investigating large-amplitude collective motions of proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 225101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0004654	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 Aini Gusmira, Kazuhiro Takemura, Shin Yong Lee, Takehiro Inaba, Kyoko Hanawa-Suetsugu, Kayoko Oono-Yakura, Kazuma Yasuhara, Akio Kitao and Shiro Suetsugu	4. 巻 133
2. 論文標題 Regulation of caveolae through cholesterol-depletion-dependent tabulation mediated by PACSIN2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Cell. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.246785	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 Huang, S. K., Pandey, A., Tran, D. P., Villanueva, N. L., Kitao, A., Sunahara, R. K., Sljoka, A. and Prosser, R. S.	4. 巻 184
2. 論文標題 Delineating the conformational landscape of the adenosine A2A receptor during G protein coupling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1884-1894 (e14)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2021.02.041	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 PT Duy, H Hata, T Ogawa, Y Taira, A Kitao	4. 巻 22
2. 論文標題 PaCS-MD/MSM: Parallel Cascade Selection Molecular Dynamic Simulation in Combination with Markov State Model as an Efficient non-Bias Sampling Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アンサンブル: 分子シミュレーション研究会会誌	6. 最初と最後の頁 151-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 北尾彰朗	4. 巻 6
2. 論文標題 バイオ分野での量子コンピュータへの期待	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 50-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Matthews Nick, Kitao Akio, Laycock Stephen, Hayward Steven	4. 巻 59
2. 論文標題 Haptic-Assisted Interactive Molecular Docking Incorporating Receptor Flexibility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 2900 ~ 2912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.9b00112	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 Inoue Yumi, Ogawa Yuya, Kinoshita Miki, Terahara Naoya, Shimada Masafumi, Kodera Noriyuki, Ando Toshio, Namba Keiichi, Kitao Akio, Imada Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 27
2. 論文標題 Structural Insights into the Substrate Specificity Switch Mechanism of the Type III Protein Export Apparatus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 965 ~ 976.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2019.03.017	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 Nakagawa Hiroshi, Joti Yasumasa, Kitao Akio, Yamamuro Osamu, Kataoka Mikio	4. 巻 117
2. 論文標題 Universality and Structural Implications of the Boson Peak in Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 229 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2019.06.007	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 Onoue Yasuhiro, Iwaki Masayo, Shinobu Ai, Nishihara Yasutaka, Iwatsuki Hiroto, Terashima Hiroyuki, Kitao Akio, Kandori Hideki, Homma Michio	4. 巻 9
2. 論文標題 Essential ion binding residues for Na ⁺ flow in stator complex of the Vibrio flagellar motor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11216(1-16)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46038-6	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 Shin Kento, Tran Duy Phuoc, Takemura Kazuhiro, Kitao Akio, Terayama Kei, Tsuda Koji	4. 巻 4
2. 論文標題 Enhancing Biomolecular Sampling with Reinforcement Learning: A Tree Search Molecular Dynamics Simulation Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 13853 ~ 13862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b01480	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 Joti Yasumasa, Kitao Akio	4. 巻 16
2. 論文標題 Cancellation between auto- and mutual correlation contributions of protein/water dynamics in terahertz time-domain spectra	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 240 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.16.0_240	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 Takemura Kazuhiro, Kitao Akio	4. 巻 16
2. 論文標題 More efficient screening of protein-protein complex model structures for reducing the number of candidates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.16.0_295	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 Hanawa-Suetsugu Kyoko, Itoh Yuzuru, et al., Kitao Akio, Shimada Atsushi, Suetsugu Shiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4763(1-13)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12738-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 該当する

1. 著者名 Terayama Kei, Shinobu Ai, Tsuda Koji, Takemura Kazuhiro, Kitao Akio	4. 巻 151
2. 論文標題 evERdock BAI: Machine-learning-guided selection of protein-protein complex structure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 215104((1-11))
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5129551	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 Yokochi Yuichi, Sugiura Kazunori, Takemura Kazuhiro, Yoshida Keisuke, Hara Satoshi, Wakabayashi Ken-ichi, Kitao Akio, Hisabori Toru	4. 巻 294
2. 論文標題 Impact of key residues within chloroplast thioredoxin-f on recognition for reduction and oxidation of target proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 17437 ~ 17450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010401	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 Hata Hiroaki, Nishiyama Masayoshi, Kitao Akio	4. 巻 1864
2. 論文標題 Molecular dynamics simulation of proteins under high pressure: Structure, function and thermodynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 129395(1-10)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.07.004	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 Hata Hiroaki, Nishihara Yasutaka, Nishiyama Masayoshi, Sowa Yoshiyuki, Kawagishi Ikuro, Kitao Akio	4. 巻 10
2. 論文標題 High pressure inhibits signaling protein binding to the flagellar motor and bacterial chemotaxis through enhanced hydration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2351 (1-13)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59172-3	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 Chan Justin, Takemura Kazuhiro, Lin Hong-Rui, Chang Kai-Chun, Chang Yuan-Yu, Joti Yasumasa, Kitao Akio, Yang Lee-Wei	4. 巻 28
2. 論文標題 An Efficient Timer and Sizer of Biomacromolecular Motions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 259-269.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2019.10.020	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 Tran Duy Phuoc, Kitao Akio	4. 巻 16
2. 論文標題 Kinetic selection and relaxation of the Intrinsically Disordered Region of a Protein upon Binding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 2835-2845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.9b01203	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 竹村和浩, 埴(末次) 京子, 末次志郎, 北尾彰朗	4. 巻 21
2. 論文標題 I-BARドメインの細胞膜結合と細胞膜変形 (特集 実験と分子シミュレーションのインタープレイ)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アンサンブル : 分子シミュレーション研究会会誌	6. 最初と最後の頁 204-207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 竹村 和浩、畑 宏明、北尾 彰朗	4. 巻 74
2. 論文標題 タンパク質複合体構造の形成・解離メカニズムと予測	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本物理学会誌	6. 最初と最後の頁 533 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11316/butsuri.74.8_533	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49件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 SARS-CoV-2 エンドリボヌクレアーゼのオリゴマー化阻害
3. 学会等名 新学術領域「高速分子動画」Web セミナー「構造生物学・化学・計算科学を融合させたウイルス・パンデミックに対する取り組み」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 インシリコシミュレーションで探るタンパク質複合体の結合親和性とキネティックス
3. 学会等名 日本薬学会構造活性関連部門構造活性フォーラム2021「次期スーパーコンピュータ「富岳」時代の計算創薬」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 Simulated dissociation/association dynamics between proteins and other molecules
3. 学会等名 TSRC WS「Protein Dynamics」(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北尾彰朗, TRAN Phuoc Duy
2. 発表標題 Observing biomolecules through a lens of computer simulation
3. 学会等名 C2C Program Kick off symposium(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 PaCS-MD/MSM to investigate protein motions and association/dissociation of protein complexes
3. 学会等名 Symposium on Computer Simulations and Cryo-ET/EM of Complex Biomolecular Systems(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 Molecular movie of protein association/dissociation dynamics
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会シンポジウム（原子レベルの動的構造解析が拓く生体分子機能の理解）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 Roles of hydration/dehydration for dissociation, association and stabilization of protein complexes
3. 学会等名 Pacific Chem 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 Transport mechanisms of ions, peptides and proteins through the biological membrane
3. 学会等名 Pacific Chem 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Duy Tran, Akio Kitao
2. 発表標題 Atomic mechanism of the complete association of intrinsically disordered peptide to protein
3. 学会等名 XXXII IUPAP Conference on Computational Physics(ccp2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 結合速度論解析
3. 学会等名 「富岳」2021ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryunosuke Kiuchi, Kazuhiro Takemura, Akio Kitao
2. 発表標題 Application of ColDock to docking of cryptic pockets
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Duy Tran, Akio Kitao
2. 発表標題 DNA bending enhances the dissociation of tetrameric p53 's core domains
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Takemura, Akio Kitao
2. 発表標題 Unguided Binding MD of Protein-Protein Complexes by PPI-ColDock
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wijaya Tegar N., 北尾彰朗
2. 発表標題 Dynamics of Close-Open State of CALB Obtained by Parallel Cascade Molecular Dynamics Simulation and The Markov State Model
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 マルゾーク モハメド, 北尾彰朗
2. 発表標題 Investigating the dissociation process and kinetic rates of DBD-p53/DNA complex by PaCS-MD and MSM
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹村和浩, 北尾彰朗
2. 発表標題 Unguided Binding MD of Protein-Protein Complexes by PPI-CoIDock
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 チャン フ ズイ, 畑 宏明, 中矢 光, 北尾彰朗
2. 発表標題 Benchmarking the free energy calculation of PaCS-MD/MSM
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Duy Phuoc Tran, Akio Kitao
2. 発表標題 Predicting the complex conformations of protein/intrinsically disordered peptide complexes using a method termed a/dPaCS-MD
3. 学会等名 The Protein Society-35th Anniversary Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Duy Phuoc Tran, Akio Kitao
2. 発表標題 Binding free energy calculation with dPaCS-MD/MSM
3. 学会等名 C2C Program Kick off symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wijaya Tegar Nurwahyu、北尾彰朗
2. 発表標題 Dynamics of Close-Open State of Candida antarctica Lipase B Obtained by Parallel Cascade Molecular Dynamics Simulation and The Markov State Model
3. 学会等名 第10回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 Unguided Binding MD of Protein-Protein Complexes by PPI-CoIDock
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tran P. Duy、Akio Kitao
2. 発表標題 Simulating the association/dissociation process of flexible protein complexes
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮澤佳希、Duy Phuoc Tran、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 Protein-protein complex dissociation simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics
3. 学会等名 第20回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 Unguided Binding MD of Protein-Protein Complexes by PPI-CoIDock
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮澤佳希、Phuoc Duy Tran、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MD/MSM を用いたタンパク質複合体の速度定数評価(Kinetic rate evaluation for protein complexes by PaCS-MD/MSM)
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sobeh Mohamed Marzouk、北尾彰朗
2. 発表標題 Investigating the dissociation process of DBD-p53/DNA complex by PaCS-MD and MSM
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平悠太、Duy Tran、北尾彰朗
2. 発表標題 分子動力学計算によるp53-C 末端部位のDNA 結合機構の解明(DNA binding mechanisms of the p53 C-terminal domain elucidated by MD simulation)
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平悠太、Tran Duy、北尾彰朗
2. 発表標題 分子動力学計算によるp53-C 末端部位のDNA 結合機構の解明
3. 学会等名 第34回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮澤佳希、Tran Phuoc Duy、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MD/MSM を用いたタンパク質-タンパク質複合体の結合親和性評価
3. 学会等名 第34回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾川拓巳、Tran Duy、藤井高志、難波啓一、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MDによるアクトミオシンの結合解離予測
3. 学会等名 第34回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 Association and dissociation mechanisms of proteins and peptides
3. 学会等名 WRHI国際ワークショップ(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tran Duy、北尾彰朗
2. 発表標題 Calculation of binding free energy and kinetic rates with flexible protein docking(フレキシブルドッキングによる結合自由エネルギーと速度定数計算)
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 Simulating Protein Complex Formation and Dissociation
3. 学会等名 第10回豊田理研国際WS「Science of Life Phenomena Woven by Water and Biomolecules」(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Kitao
2. 発表標題 Simulating protein complex formation and dissociation
3. 学会等名 TSRC workshop on 'Protein Dynamics' (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 計算から予測するタンパク質複合体
3. 学会等名 2019年度日本生化学会関東支部例会内シンポジウム「生化学と先端技術」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮澤佳希、Tran Phuoc Duy、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MDによるタンパク質-タンパク質複合体の解離シミュレーション
3. 学会等名 第9回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾川拓巳、Tran Phuoc Duy、藤井高志、難波啓一、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MDによるアクチオシンの結合解離予測
3. 学会等名 第9回日本生物物理学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北尾彰朗
2. 発表標題 計算で予測するタンパク質複合体立体構造と結合親和性
3. 学会等名 第7回 生命理工オープンイノベーションハブ (LiHub) フォーラム メゾスケール分子と創薬 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Hata, Yasutaka Nishihara, Masayoshi Nishiyama, Ikuro Kawagishi, Akio Kitao
2. 発表標題 Binding Energy Calculation of Protein-Peptide Complex Using Unbiased MD Simulations and MSM Analysis
3. 学会等名 CBI学会2019年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今田勝巳、辻井美香、永江峰幸、畑 宏明、渡邊朋信、西山雅祥、北尾彰朗、渡邊信久
2. 発表標題 Structural basis of pressure response of a pressure sensitive YFP variant protein (圧力感受性変異YFPの圧力応答の構造基盤)
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 An efficient screening, an accurate evaluation, and a simple prediction of protein complex structures
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑 宏明、西原泰孝、西山雅祥、川岸郁朗、北尾彰朗
2. 発表標題 Pressure effects on protein-protein interactions studied by molecular dynamics simulations
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮澤佳希、Tran Phuoc Duy、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 PaCS-MDによるタンパク質 - タンパク質複合体の解離シミュレーション
3. 学会等名 スーパーコンピュータワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平 悠太、Tran Phuoc Duy、Swadling Jacob、北尾彰朗
2. 発表標題 DNA recognition mechanisms of the p53 C-terminal domain Investigated by MD simulation (分子動力学計算で探るp53のC末端部位のDNA結合機構)
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮澤佳希、Tran Phuoc Duy、竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 Protein-protein complexes dissociation simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MDによるタンパク質 - タンパク質複合体の解離シミュレーション)
3. 学会等名 第57日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三栖涼雅、北尾彰朗、Tran Duy
2. 発表標題 深層学習を用いたタンパク質の天然変性領域の予測
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会2019年年会・第8回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑 宏明、北尾彰朗
2. 発表標題 タンパク質複合体の構造予測と結合・解離過程の解明
3. 学会等名 ポスト「京」重点課題1×重点課題2連携シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑 宏明、西原泰孝、西山雅祥、川岸郁朗、北尾彰朗
2. 発表標題 圧力による蛋白質の水和を利用した細胞機能の制御 (Control of cellular functions through pressure-induced hydration of proteins)
3. 学会等名 第59回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹村和浩、北尾彰朗
2. 発表標題 クラスタリングを用いた蛋白質 蛋白質ドッキング複合体候補構造の効率的絞り込み (A clustering approach to reduce the number of protein-protein docking model candidates)
3. 学会等名 第59回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北尾研ホームページ
<http://www.kitao.bio.titech.ac.jp/>
北尾研twitter
<https://twitter.com/compprosci>
北尾研Facebook
<https://www.facebook.com/CompProtSci/>
北尾研YouTube
<https://www.youtube.com/channel/UCuUd9AnHzKNHPqRt7PHy99g/videos>
北尾研ホームページ
<http://www.kitao.bio.titech.ac.jp/>
北尾研twitter
<https://twitter.com/compprosci>
北尾研Facebook
<https://www.facebook.com/CompProtSci/>
北尾研YouTube
<https://www.youtube.com/channel/UCuUd9AnHzKNHPqRt7PHy99g/videos>
北尾研ホームページ
<http://www.kitao.bio.titech.ac.jp/>

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