

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14674

研究課題名(和文) ペプチド抗癌剤の物理理論に基づく高速探索法の開発

研究課題名(英文) Development of a physics-based fast screening method for detecting the cancer-therapeutic peptides

研究代表者

林 智彦 (Hayashi, Tomohiko)

新潟大学・自然科学系・助教

研究者番号：90838070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、癌原因タンパク質MDM2(抗腫瘍蛋白質p53の働きを阻害する)に強く結合することでMDM2を無効化する「ペプチド抗癌剤候補」の理論による設計・実験による合成を目的とした。その成果として、「タンパク質とペプチドの結合自由エネルギーを高速に計算する手法」を開発し、抗MDM2ペプチドの結合メカニズムを解明するとともに、得られた知見をもとに「新規ペプチド抗癌剤候補」を実験により合成することに成功した。さらに、「タンパク質-ペプチド複合体の天然構造を高速に特定する理論手法」の開発を進めることで、ペプチド創薬における新たな基盤の構築へと発展させることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、「ペプチド薬剤探索の飛躍的な高速化」に向けた基礎研究が大きく進展した。これにより、多くの新薬候補の創出が期待できる、という学術的意義を持つ。さらに本研究の成果は、生体機能の分子レベルでの究明・制御を基盤とする、「次世代の生体医工学」研究領域の開拓へ貢献している。これにより、様々な疾病原因の解明から治療薬・予防法の開発に至る、我が国のライフサイエンス推進と「健康長寿社会」の構築に大きく貢献できる、という社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：This study aims to design and synthesis of the peptide-based drug candidates which bind strongly to the MDM2 oncoprotein. We developed a theoretical method to calculate the free energy change upon protein-peptide bindings with sufficient accuracy and remarkably high speed. The physicochemical origins of the MDM2-peptide binding were clarified and, base on these findings, the novel candidates of peptide drug were synthesized. We further developed a rapid physics-based method to identify a native structure of a protein-peptide complex.

研究分野：生物物理

キーワード：ペプチド抗癌剤 天然変性ペプチド 自由エネルギー計算 水和自由エネルギー 積分方程式理論 形態計測学的アプローチ

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

副作用のない抗癌剤の開発は、医学・薬学における重要課題の一つである。現在用いられている抗癌剤の多くは低分子薬であり、標的特異性が低いため、様々な副作用を引き起こす。高い標的特異性を持つ医薬品として、抗体医薬品に代表されるタンパク質製剤が知られているが、これらの標的分子は細胞外に限られる。癌を克服する鍵となる分子の多くは細胞内にあるため、これらの分子機構制御を基盤とする次世代の抗癌剤が強く求められている。

このような背景のもと、ペプチド抗癌剤への期待が高まりつつある^{1,2}。ペプチド医薬品とは、「アミノ酸 10~30 残基程度からなる比較的分子量のペプチド」のうち、薬効を持つものの総称である。これらは高い活性・標的特異性・細胞内移行性を有することから、副作用の抑制効果をもつ抗癌剤としての応用が期待されている。しかし、ペプチド医薬品の開発は、低分子・タンパク質医薬品と比べて大きく立ち遅れている。そのような遅れの原因として、ペプチド医薬品開発には莫大な労力と費用が要求されることが挙げられる。これは主に、わずか 10 残基のペプチドでも 10 兆を超える膨大な組み合わせ候補があることに起因する。そのため、ペプチド抗癌剤を実験に頼らず理論的に予測・設計する方法の開発が強く望まれている。

近年国外では、人工知能の手法を用いた予測法が報告され始めた^{3,4}。しかしこれらの手法では、標的に対して効果のあるペプチドが見つかったとしても、何故そのペプチドが有効なのか分からないという問題がある。合理的な創薬のためには、ペプチド-標的分子間の結合の物理機構を原子レベルで解明することが極めて重要である。また、ほとんどのペプチドは単体で決まった構造をとらない天然変性ペプチド(IDP)であるため、結合メカニズムの解明は困難である。

一方、代表者らが独自に培ってきた物理理論の手法を駆使することにより、上記の問題の解決が可能となり、ペプチド抗癌剤開発の突破口を開くことができると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

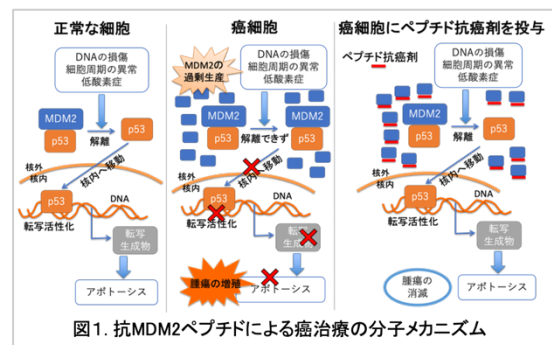
本研究は、可能なあらゆるペプチド抗癌剤候補を物理理論に基づいて高速に探索する手法の開発を目的とする。具体的には、癌原因タンパク質 MDM2 を標的とするペプチド抗癌剤候補の理論による設計、および実験による合成を行う。できる限り多くの新規抗 MDM2 ペプチドを決定する。

MDM2 は多くの癌細胞で過剰に発現しており、抗癌タンパク質 p53 の働きを阻害することにより細胞の癌化を誘発する。MDM2 と強力に結合するペプチドを設計することができれば、MDM2 無効化・p53 活性の再生を作用機序とする新しいタイプの抗癌剤の実現が期待できる (図 1)。

本研究の協力研究者である永田・柳川らは、MDM2 に対して非常に高い結合能力を持つペプチド (MDM2 Inhibitory Peptide, MIP) を同定し、複合体の立体構造を決定した⁵。また、MDM2-p53N 末端ペプチド (p53Pep) 複合体と比較し、MIP と p53Pep に共通する疎水性残基が MDM2 のポケットにはまり込むことを解明した。しかし、抗癌剤としては、さらに高い結合能力を持つペプチドが望まれる。また、MIP が p53Pep より MDM2 に強く結合できるメカニズムが解明できれば、抗癌剤設計に必要な物理的要件を明確にすることができる。

以上のことから、本研究では以下の 2 つの課題の解決を具体的な目的として設定する：

- (1) MDM2-p53Pep-MIP の結合の駆動力の解明
- (2) MDM2 を標的とした新規ペプチド抗癌剤候補の設計・合成



3. 研究の方法

物理理論に基づく予測における最大の問題点は、一般的に膨大な計算コストがかかることである。そのために代表者は、以下に示す学術的独自性の高い方法論を採用した。

従来の研究では、「生体分子の周りにおける膨大な数の水分子の影響は軽視されている」という問題があった。一方、代表者らはこれまでの研究で、統計熱力学理論により水和熱力学量をエネルギー・エントロピー成分へ分割する独自手法を培い、水の役割の定量的な分析を通じて、生体分子の結合を推進する物理要因を特定することに成功してきた（**手法α**）。生体分子同士の結合の詳細な解析のためには、(i) IDP を含む立体構造の正確なモデル化、(ii) 構造エントロピーの正確な計算が必須であり、このために、全原子分子動力学シミュレーション(MD)を活用している。

さらに代表者らは、生体分子の自由エネルギー(G)とその変化(ΔG)を秒速で計算可能な独自手法を開発してきた（**手法β**）。 $\Delta G(<0)$ はエネルギー成分 $\Delta U(<0)$ とエントロピー成分 $\Delta S(>0)$ から成る($\Delta G=\Delta U-T\Delta S$ 、Tは絶対温度)。 ΔU には水素結合形成に伴うエネルギー低下および脱水和エネルギー損失、 ΔS には水分子の並進移動に起因するエントロピー効果を、それぞれ考慮する。水を粒子集団として統計力学的に扱うため、生体分子の全原子を考慮した ΔS の計算は困難である。代表者らは、生体分子の形と ΔS を定量的に接続する「分子性流体用積分方程式理論+形態計測学的アプローチ」を開発し、この困難を克服した。生体分子1つの計算に必要な時間は、標準的なワークステーションを使用して1秒未満である。

本研究の計画段階では、上記の「生体分子同士の結合の駆動力を詳細に解析するための方法論(統計力学理論+MD) **手法α**」および「物理理論のエッセンスを抽出した自由エネルギー関数 **手法β**」を駆使して、研究目的の(1)、(2)における理論解析を行うこととした。しかし、下記の研究成果に示すように、研究の過程でこれらの手法をアップデートする必要があることが明らかになった。このため、新たな理論的手法を複数開発して研究を推進した。

理論計算とMDには、代表者らが独自に開発したプログラムとAMBER18プログラムパッケージを用いた。候補ペプチドの合成・結合能の測定は、柳川・永田らと協力して行った。結合能の測定には、表面プラズモン共鳴法等の最先端の手法を用いた。

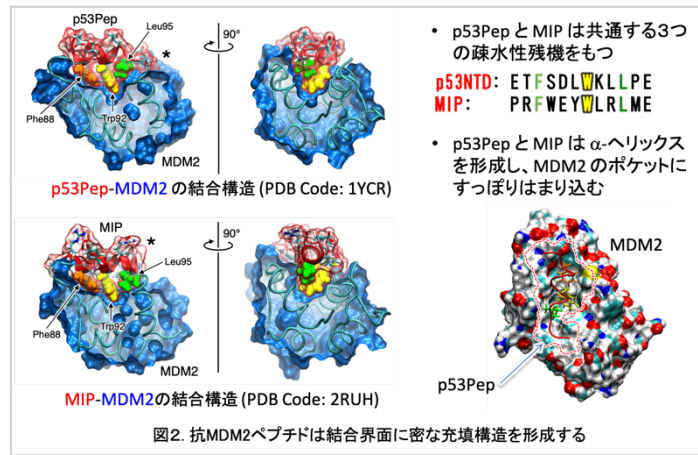
4. 研究成果

本研究では、理論・実験の密な連携により、以下の(1)~(5)の成果を得た。これらは、査読付き英語学術論文10報、および査読付き英語総説2報にまとめられ、また、国際学会7件として発表した。

(1) 水和自由エネルギーを正確かつ高速に計算する新規手法(Hybrid method)の開発に成功した⁶。この手法では、溶質の水和過程を(a)水中における空洞の形成過程、および(b)溶質-溶媒間の相互作用の導入過程に分割し、(a)は「分子性流体用統計力学理論+形態計測学アプローチ」、(b)は3次元RISM理論により計算する。これにより得られる水和自由エネルギーは、低分子からタンパク質のような巨大分子に至る種々の溶質について、エネルギー表示法(統計力学とMDに基づく信頼性の高い溶媒和自由エネルギー計算手法)による計算結果と良好に一致した。この成果は、「タンパク質の水和自由エネルギー計算の低コスト化」、および「大きな正味の電荷を持った溶質への適用(従来法では困難)」をそれぞれ可能にした、という重要な意義をもつ。

この新規手法を応用することで、(I) 温度応答性ポリマーPNIPAMの相転移メカニズム⁷、(II) (I)とタンパク質の低温変性メカニズムの共通点・相違点⁸、(III) タンパク質の圧力変性メカニズム⁹、および(IV) アクチン-ミオシン結合の低温における弱化的メカニズム¹⁰を、それぞれ解明することができた。これにより、一見すると全く異なる分子現象が、統一的な理論的枠組みにより説明できることを示し、本研究で用いる理論的手法の有効性を明らかにした。これらの成果の大部分は体系的にまとめられ、査読付き英語総説として出版された¹¹。

(2) (1) の手法を **手法α** に組み込むことで、MIP の MDM2 に対する結合能が p53Pep を凌駕する理由を解明した¹²。結合力差の定量的な再現・熱力学量の解析により、①結合は主に水のエン트로ピー利得により推進され、②この効果は MDM2-MIP でより顕著であり、③これは結合界面における原子レベルの密な充填構造形成に起因することを解明した (図2)。一方で、

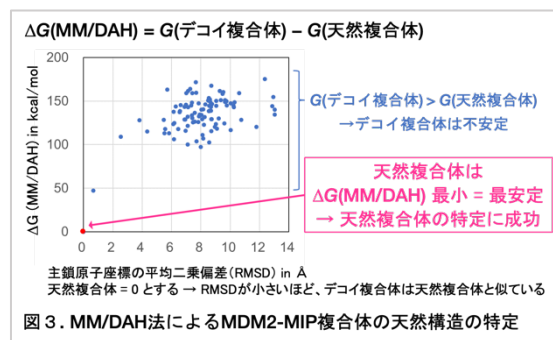


この充填構造には改善の余地があることが判明した。この成果は、「MDM2-ペプチドの結合の物理起源の解明」を通じた「新規抗 MDM2 ペプチドの設計指針の獲得」という重要な意義をもつ。

(3) 抗癌剤としては、MDM2 に対して MIP よりさらに高い結合能をもつペプチドが望まれる。そこで、(2) により得られた知見を元に、**手法α**を用いて、MDM2-MIP の結合界面の密な充填構造をさらに強固にする置換体を理論的に設計し、実験による合成を試みた。MDM2-MIP 複合体の構造を鋳型として、MDM2 と「変異体ペプチド」の複合体の構造を作成し、結合能を理論的に評価することにより候補ペプチドを選出した：複合体から各単量体を無限遠に引き離れた過程について $\Delta G = G(\text{複合体}) - \{G(\text{MDM2}) + G(\text{ペプチド})\}$ を計算し、 $\Delta G (< 0)$ の絶対値が大きいペプチドを候補とした。その結果、新規抗 MDM2 ペプチド (PepX) は、MIP の MDM2 に対する結合能を上回ることが示唆された。さらに、結合能向上の程度 (解離定数で評価) は理論値と概ね一致した。この結果は、抗癌ペプチドの理論設計の可能性を示唆する重要な意義を持つ。

(4) (3) の成果から、「高速自由エネルギー関数を用いた新規抗癌ペプチドの理論予測」には、水分子のエン트로ピー効果のみならず、水和エネルギーの効果も極めて重要であることが示唆された。そこで、成果(1)の手法における水和エネルギーの計算に必要な時間を約 1/10000 に短縮することが可能となる新規手法 (Drastically accelerated hybrid method, DAH 法) の開発に取り組んだ。具体的には、3次元 RISM 理論による水和エネルギーを高速かつ精度良く再現する方法論 (報告者らの開発した「3次元 RISM 理論+連続体溶媒モデル+形態計測学アプローチ」) の、新規抗癌ペプチドの理論予測法への応用を試みた。この方法論を用いることで、**手法α**・**手法β** のさらなる高速化が期待できるという重要な意義を持つ。第一段階として、低分子から蛋白質のような巨大分子に至る種々の溶質について、エネルギー表示法 (成果(1)でも用いた高精度手法) による計算結果の再現に取り組み、7 種 45 構造のタンパク質について相関係数 0.996、平均誤差 2.62% という良好な予備的結果を得た¹³。

さらに、DAH 法の「タンパク質-抗癌ペプチド複合体の立体構造予測法」への応用を試みた。分子力学法 (Molecular mechanics, MM) 法と DAH 法を組み合わせた新規自由エネルギー関数 $G(\text{MM}/\text{DAH})$ を開発し、多数の偽物複合体 (デコイ複合体) の中から天然複合体の立体構造を予測できるかどうか調べた。その結果、分子シミュレーションで作成したデコイ複合体の中から、MDM2-MIP 天然複合体を射当てることに成功した¹⁴。生体分子1つの計算に必要な時間は、標準的なワークステーションを使用して数秒である。この結果は、「新規ペプチド抗癌剤候補の理論設計における評価関数の大幅な高速化を実現した」という重要な意義を持つ。



(5) 本研究で用いた理論的手法の開発の過程で、生体医工学に関する様々な課題の解決に取り組み、ペプチド創薬の技術基盤をより確固たるものとした。主な成果は以下の①~④である。

タンパク質を耐熱化するアミノ酸置換体の理論予測法の開発・実験による合成に成功した。タンパク質は、水や生体膜中で固有の立体構造に折り畳んで安定化する。タンパク質の自己組織化および安定化機構を解明し、これら物理描像を考慮した「耐熱化アミノ酸置換体予測法」を開発することは、創薬標的タンパク質の結晶化促進など、医学・薬学的な応用につながる重要な課題である。本研究では、**手法β**を基軸とした「耐熱化アミノ酸置換体予測法」を開発し、耐熱化のメカニズムを解明するとともに、実験で合成することを目的とし、以下の成果を得た：

- ① 極めて高い熱安定をもつ微生物型ロドプシン R_xR の立体構造を新規に決定し、その耐熱化機構の物理起源を解明した¹⁵。
- ② 「もともと熱安定性の高い好熱菌ロドプシン」の耐熱化アミノ酸置換体を予測する新規理論手法を開発し¹⁶、同じタイプの膜タンパク質（外向きプロトンポンプ能をもつロドプシン）における変性温度の世界記録を更新する「超耐熱・機能性タンパク質」の作成に成功した¹⁷。

また、**手法β**とMDの活用により、以下の成果を得た：

- ③ 抗プリオン病 RNA アプタマーR12-A-R12の新規開発と、立体構造の決定に成功した。
- ④ 浸透圧調節物質 TMAO を用いて、「キネシン駆動型 微小管分子モーター」の剛性を可逆的に制御にすることに成功した。

以上のように本研究は、得られた成果・顕然化した問題点をもとに、新たなアイデアを理論手法に導入することで推進した。これらの取り組みにより、研究目的(1)、(2)を達成し、ペプチド創薬における新たな基盤の構築へと発展させることができた。これらの実績は高く評価されており、本研究の次の段階に位置付けられる課題として、「科研費 基盤研究(C) (2022-2024) 次世代ペプチド薬の物理理論に基づく高速デザイン法の開発(代表者)」の採択へと繋げることができた。

<引用文献>

1. D. Gaspar et al., *Front. Microbiol.*, 4:294, 2013.
2. M. R. Felicio et al., *Front. Chem.*, 5:5, 2017.
3. Y.-C. Lin et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54:10370, 2015.
4. T. Müller et al., *J. Chem. Inf. Model.*, 58:472, 2018.
5. T. Nagata et al., *PLoS One*, 9:e109163, 2014.
6. S. Hikiri et al., *J. Chem. Phys.*, 150:175101, 2019.
7. M. Inoue et al., *J. Mol. Liq.*, 292:111374, 2019.
8. M. Inoue et al., *J. Mol. Liq.*, 317:114129, 2020.
9. M. Inoue et al., *J. Chem. Phys.*, 152:065103, 2020.
10. T. Hayashi, M. Kinoshita, *The 57th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan*, 1Pos111, 2019.
11. M. Kinoshita, T. Hayashi, *Biophys. Rev.*, 12:469, 2020
12. T. Yamada et al., *J. Chem. Inf. Model.*, 59:3533, 2019
13. M. Kawamura et al., *The 59th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan*, 2-02-1724, 2021.
14. S. Miyamoto et al., *The 59th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan*, 2-02-1736, 2021.
15. T. Hayashi et al., *J. Phys. Chem. B*, 124:990, 2020. Editor's Choice 選定論文
16. S. Yasuda et al., *J. Chem. Inf. Model.*, 60:1709, 2020.
17. S. Yasuda et al., *J. Phys. Chem. B*, 126:1004, 2022.
18. T. Mashima et al., *Sci. Rep.* 10:4934, 2020.
19. A. M. R. Kabir et al., *ACS Omega*, 7:3796, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kabir Arif Md. Rashedul, Munmun Tasrina, Hayashi Tomohiko, Yasuda Satoshi, Kimura Atsushi P., Kinoshita Masahiro, Murata Takeshi, Sada Kazuki, Kakugo Akira	4. 巻 7
2. 論文標題 Controlling the Rigidity of Kinesin-Propelled Microtubules in an In Vitro Gliding Assay Using the Deep-Sea Osmolyte Trimethylamine N-Oxide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 3796 ~ 3803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c06699	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 Yasuda Satoshi, Akiyama Tomoki, Kojima Keiichi, Ueta Tetsuya, Hayashi Tomohiko, Ogasawara Satoshi, Nagatoishi Satoru, Tsumoto Kouhei, Kunishima Naoki, Sudo Yuki, Kinoshita Masahiro, Murata Takeshi	4. 巻 126
2. 論文標題 Development of an Outward Proton Pumping Rhodopsin with a New Record in Thermostability by Means of Amino Acid Mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c08684	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 Inoue Masao, Hayashi Tomohiko, Hikiri Simon, Ikeguchi Mitsunori, Kinoshita Masahiro	4. 巻 317
2. 論文標題 Comparison based on statistical thermodynamics between globule-to-coil transition of poly(N-isopropylacrylamide) and cold denaturation of a protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 114129 ~ 114129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2020.114129	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 Hikiri Simon, Hayashi Tomohiko, Inoue Masao, Ekimoto Toru, Ikeguchi Mitsunori, Kinoshita Masahiro	4. 巻 150
2. 論文標題 An accurate and rapid method for calculating hydration free energies of a variety of solutes including proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 175101 ~ 175101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5093110	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 Yamada Tatsuya, Hayashi Tomohiko, Hikiri Simon, Kobayashi Naohiro, Yanagawa Hiroshi, Ikeguchi Mitsunori, Katahira Masato, Nagata Takashi, Kinoshita Masahiro	4. 巻 59
2. 論文標題 How Does the Recently Discovered Peptide MIP Exhibit Much Higher Binding Affinity than an Anticancer Protein p53 for an Oncoprotein MDM2?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 3533 ~ 3544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.9b00226	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 Inoue Masao, Hayashi Tomohiko, Hikiri Simon, Ikeguchi Mitsunori, Kinoshita Masahiro	4. 巻 292
2. 論文標題 Mechanism of globule-to-coil transition of poly(N-isopropylacrylamide) in water: Relevance to cold denaturation of a protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 111374 ~ 111374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2019.111374	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 Hayashi Tomohiko, Yasuda Satoshi, Suzuki Kano, Akiyama Tomoki, Kanehara Kanae, Kojima Keiichi, Tanabe Mikio, Kato Ryuichi, Senda Toshiya, Sudo Yuki, Murata Takeshi, Kinoshita Masahiro	4. 巻 124
2. 論文標題 How Does a Microbial Rhodopsin RxR Realize Its Exceptionally High Thermostability with the Proton-Pumping Function Being Retained?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 990 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.9b10700	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 Inoue Masao, Hayashi Tomohiko, Hikiri Simon, Ikeguchi Mitsunori, Kinoshita Masahiro	4. 巻 152
2. 論文標題 Hydration properties of a protein at low and high pressures: Physics of pressure denaturation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 065103 ~ 065103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5140499	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 Yasuda Satoshi, Akiyama Tomoki, Nemoto Sayaka, Hayashi Tomohiko, Ueta Tetsuya, Kojima Keiichi, Tsukamoto Takashi, Nagatoishi Satoru, Tsumoto Kouhei, Sudo Yuki, Kinoshita Masahiro, Murata Takeshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Methodology for Further Thermostabilization of an Intrinsically Thermostable Membrane Protein Using Amino Acid Mutations with Its Original Function Being Retained	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 1709 ~ 1716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c00063	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 Mashima Tsukasa, Lee Joon-Hwa, Kamatari Yuji O., Hayashi Tomohiko, Nagata Takashi, Nishikawa Fumiko, Nishikawa Satoshi, Kinoshita Masahiro, Kuwata Kazuo, Katahira Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Development and structural determination of an anti-PrPC aptamer that blocks pathological conformational conversion of prion protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4934 ~ 4934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61966-4	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 Kinosita Masahiro, Hayashi Tomohiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Accurate and rapid calculation of hydration free energy and its physical implication for biomolecular functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 469 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00686-5	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 Murata Takeshi, Yasuda Satoshi, Hayashi Tomohiko, Kinoshita Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Theoretical identification of thermostabilizing amino acid mutations for G-protein-coupled receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 323 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00678-5	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Tomohiko Hayashi, Masahiro Kinoshita
2. 発表標題 Statistical thermodynamics on the weakening of binding affinity of myosin for actin at low temperatures
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagata, Tsukasa Mashima, Joon-Hwa Lee, Yuji O. Kamatari, Tomohiko Hayashi, Masahiro Kinoshita, Kazuo Kuwata, Masato Katahira
2. 発表標題 Structural and physical basis for anti-prion activity and destruction of the Alzheimer's disease-related complex of an RNA-aptamer
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masato Kawamura, Shunsuke Miyamoto, Tomohiko Hayashi, Masahiro Kinoshita
2. 発表標題 Calculation of hydration free energy of a protein with sufficient accuracy and remarkably high speed
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shunsuke Miyamoto, Masato Kawamura, Tomohiko Hayashi
2. 発表標題 Theoretical study based on statistical mechanics for predicting native-like poses of a protein-peptide complex
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiko Hayashi, Masahiro Kinoshita
2. 発表標題 Statistical thermodynamics on the weakening of binding affinity of myosin for actin at low temperatures
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Masao INOUE, Tomohiko Hayashi, Simon Hikiri, Masahiro Kinoshita
2. 発表標題 Physics of drastic decrease in water solubility upon coil-to-globule transition of poly(N-isopropylacrylamide)
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Takashi Nagata, Tatsuya Yamada, Tomohiko Hayashi, Simon Hikiri, Naohiro Kobayashi, Mitsunori Ikeguchi, Masato Katahira, Masahiro Kinoshita, Hiroshi Yanagawa
2. 発表標題 Structural and Physical Basis for the Higher Affinity to Oncoprotein MDM2 of a Peptide Selected with mRNA Display Over Tumor Suppressor p53
3. 学会等名 Biophysical Society 64th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	柳川 弘志 (Yanagawa Hiroshi)		

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	永田 崇 (Nagata Takashi)		
研究協力者	木下 正弘 (Kinoshita Masahiro)		
研究協力者	村田 武士 (Murata Takeshi)		
研究協力者	安田 賢司 (Yasada Satoshi)		

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