

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：24506
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20H03229
研究課題名(和文) 癌細胞由来のペプチドと免疫関連タンパク質の複合体構造予測法と親和性予測法の開発

研究課題名(英文) Complex structure and affinity prediction among cancer vaccine peptides and immune related proteins

研究代表者
神谷 成敏 (Kamiya, Narutoshi)
兵庫県立大学・情報科学研究科・特任教授

研究者番号：80420462
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：免疫関連タンパク質と癌抗原ペプチドの2者複合体(HLA-ペプチド)や3者複合体(HLA-ペプチド-T細胞受容体)の立体構造や、熱安定性、親和性を分子動力学(MD)シミュレーションにより予測した。HLAとペプチドのマルチカノニカルMD計算により、自由エネルギー最安定構造や結合経路を得た。次に、この経路に沿ったMD計算により親和性を予測した。加えて、親和性測定や結晶構造解析を実施し計算結果が妥当であることを示した。次に、MD計算により3者複合体を予測した。最後に、予測複合体の安定性を評価し安定構造が含まれることを明らかにした。我々の予測法は免疫関連タンパク質の相互作用解析に有用であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
安定性を評価するのに最適な物理量である自由エネルギーを用いた複合体構造の予測法を開発し、タンパク質-ペプチドやタンパク質-タンパク質複合体構造の予測に成功した点で、物理化学的に大きな意義がある。研究対象の癌抗原ペプチドはT細胞を活性化し、腫瘍細胞への攻撃性が獲得できるが、患者毎にペプチドの特異性や親和性、即ち、ペプチドの有効性が異なることが問題である。本研究手法を用いることにより、この問題を克服し、個々に有効なペプチドを提案できれば、個別で高精度な医療が実現することになり、社会的な意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Predictions of the tertiary structure, thermal stability and affinity of immune-related proteins and cancer antigen peptides, either the binary-complex type (consisting of HLA and peptide) or the ternary-complex type (consisting of HLA, peptide, and T cell receptor), were carried out using molecular dynamics (MD) simulations. The most stable structure in terms of its free-energy and a binding pathway between HLA and the antigen peptide were obtained using multicanonical MD calculations. Next, the affinity was predicted using MD simulations along the pathway. In addition, we executed affinity measurement and crystallographic experiments, validating our simulation results. Subsequently, the ternary-complex was predicted by MD calculations. Finally, the stability estimation revealed that our predicted complexes were included stable structures. Taken together, our methods are useful to analyze the interaction of immune-related proteins in detail.

研究分野：生物物理学

キーワード：分子動力学シミュレーション 構造予測 親和性予測

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌に対する免疫療法が、Nature 誌に Cancer Immunotherapy の特集が組まれるなどで、注目されている。特に、新規性の高い免疫療法である、チェックポイント阻害剤や癌ワクチン、CAR (Chimeric Antigen Receptor)-T 細胞療法が注目を集めている。

本研究では、癌ワクチンや T 細胞受容体 (T-Cell Receptor, TCR) を研究対象とする。癌ワクチンは癌細胞由来のペプチドで、細胞表面にある Major Histocompatibility Complex (MHC) と結合する形で提示される。MHC-ペプチドの 2 者複合体は、T 細胞の表面に存在する TCR を認識し 3 者複合体を形成する。最終的に癌細胞攻撃性の T 細胞が誘導されると、癌細胞が殺傷される。癌ワクチンは 10 残基程度のペプチドから成るため、タンパク質の抗体薬と比較すると生産が安価で長期保存も可能な利点を持ち、メラノーマ治療に効果が認められている。癌ワクチンの作用機序は多段階であるため、必ずしも癌ワクチンペプチドの投与が T 細胞の攻撃性の誘導につながるとは限らない。確実に癌細胞を殺傷するために、MHC-ペプチド複合体を認識する TCR を癌細胞の攻撃性のある T 細胞に人工的に組み込んだ TCR-T 細胞療法が試みられている。

ヒト MHC (Human Leukocyte Antigen, HLA と呼ばれる) には、25,509 種類ものアリルが存在し、両親から受け継いだ 2 種類の HLA アリルを 1 個体が持つ。多くの欧米人が持つ HLA アリル (A*02:01) に関して、これに結合する癌ワクチンペプチドや TCR の立体構造に関する研究が進展している。一方、アジア人が多く持つ HLA アリル (A*24:02) については、2 者、3 者複合体の構造情報は皆無である。以上から、癌ワクチンや TCR-T 細胞療法を高度化するには、癌ワクチンと免疫関連タンパク質との親和性や立体構造情報が必須であるが、HLA アリルのアミノ酸配列多型性が障壁となっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、HLA-癌由来ペプチドの親和性や構造予測、HLA-癌由来ペプチドを認識する TCR の 3 者複合体の親和性や構造予測、TCR-T 細胞療法を念頭に置いた熱安定性の高い TCR のデザインのための方法の開発である。これと並行して親和性や構造解析実験を行い、実験結果と照合することで開発を加速する。本方法が確立すれば、HLA 多型に対応した個別医療を実現するための基盤技術を提供できる。

具体的には、代表者らが開発してきた高精度な複合体構造/親和性予測法 [1,2] を改良し、適用する。本方法は、分子動力学 (Molecular Dynamics, MD) シミュレーションに基づき、(i) 拡張アンサンブル法の一つであり構造探索効率の高いマルチカノニカル法で結合構造と結合経路を探索し、(ii) 結合経路に沿った結合自由エネルギー計算から親和性を得る。(i) に関して特筆すべきは、タンパク質とリガンドのマルチカノニカル MD 法から得た自由エネルギー最安定構造が、天然構造と一致していた点であり、自由エネルギーによるスコアを用いれば高精度の複合体予測が可能となる。なお、3 者複合体予測においては構造自由度が高く困難なタンパク質-タンパク質の構造探索が必要で、これを可能にするための改良を行う。(ii) に関しては、マルチカノニカル MD 法から得られたスムーズなリガンド結合経路を用いて経路積分することで [1,2]、結合自由エネルギーから高精度で親和性を計算できる。これらとは別に、代表者らは、抗体の熱安定性の予測法を開発した [3]。本法は、高温の MD シミュレーションから熱的に不安定な残基を同定する方法で、得られた予測構造の安定性を検証するために本法を用いる。

3. 研究の方法

我々は、マルチカノニカル MD 法によるタンパク質-リガンドの複合体構造予測法を開発し、タンパク質と低分子から中分子のリガンドとの予測に成功を収めてきた [1,2]。最近、抗体とさらに大きなリガンドである 10 残基程度のペプチドの構造予測についても成功した [4-6]。HLA が認識するペプチドは 10 残基程度であるので、2 者複合体の予測は、現行の方法で可能である。一方、3 者複合体の構造予測では、HLA-ペプチド複合体への TCR の結合構造の予測、即ち、タンパク質-タンパク質の予測を行う。タンパク質-タンパク質の MD シミュレーションによる構造探索は構造自由度が非常に高いため困難であるが、ここでは、3 者複合体予測に特化した方法に上記予測法を改良する。3 者複合体の結合部位は MHC のペプチド提示部位と TCR のリガンド認識に関わる CDR ループ領域にあるので、これらが向かい合うように拘束する。これにより、結合/非結合状態に関わらず結合部位は常に向かい合い、探索領域が大幅に減少するので、予測が可能となる。

反応座標に沿った熱力学積分法を用いて、反応座標に沿って自由エネルギーを計算する。ここでは、リガンドの結合経路を反応座標とする。反応座標に沿った複数の MD シミュレーションを行い、リガンドの重心にかかる力を積分することで結合自由エネルギー G を得ることができる。結合自由エネルギーは経路に依存せず一定であるが、経路は計算結果の収敛に大きく影響することがわかっている [1]。即ち、スムーズな経路を用いるほど収斂が良く、より短い MD シミュレーションで計算が完了する。上記のマルチカノニカル MD では、結合状態のリガンドから解離状態まで探索するので、そのトラジェクトリからスムーズな経路を生成できる。申請者らの研究では、マルチカノニカル MD から得られた経路に沿った経路積分法により、実験値の結合自由エネルギーとの差を創薬に必要な 1 kcal/mol 以内で再現した [1,2]。

計算対象として、第一に、結果がわかっている系で予測を行う。多くの欧米人が持つ MHC として HLA アリル(A*02:01、HLA-A02 と略す)に関して、HLA と腫瘍細胞抗原で様々な癌に見られる NY-ESO-1 タンパク質のペプチド断片(SLLMWITQC)の 2 者複合体(Protein Data Bank ID, PDB ID: 1s9w)、TCR (PDB ID=2bnu)、HLA-ペプチド-TCR の 3 者複合体 (PDB ID=2bnq) の立体構造を入手した。ここでは、1s9w 構造から HLA とペプチドを分離し、上記シミュレーションにより 2 者複合体構造を予測(再現)することで、方法論を確立する。次に、1s9w 構造と 2bnu 構造から、タンパク質-タンパク質ドッキングを実施し、3 者複合体 2bnq 構造を予測(再現)することで、方法論を確立する。

第二に、結果が未知の系に対して、予測を行う。日本人を含むアジア人が多く持つ MHC として HLA アリル(A*24:02、HLA-A24 と略す)については、HIV に関連する HLA との 2 者複合体 PDB ID: 3VXN や 3 者複合体 PDB ID: 3VXR の立体構造は既知であるが、癌ワクチンペプチドとの 2 者複合体、3 者複合体の構造情報は皆無である。癌ワクチンについては、癌関連タンパク質 Wilms' Tumor 1 (WT1)のペプチド断片を計算対象とした。ここで、WT1 は、白血病やほぼ全ての固形癌に発現し、種々の癌における抗原である。WT1 のペプチド断片である CMTWNQMNL は、HLA-A24 と結合することが確かめられている。また、その第 2 番目の Met が Tyr に変異した CYTWNQMNL (modified WT1, mWT1)ペプチドは、HLA-A24 とより強く結合する抗原であり、TCR の攻撃性をより強く誘導することが分かっている。従って、ここではペプチドとして mWT1 を使用した。TCR として、Morimoto らによって同定された TM-H2-TCR [7]を用いた。

HLA-A24 と mWT1 ペプチドの相互作用解析実験では、候補となる MHC と各種ペプチドの Glutathione S-Transferase (GST) 融合タンパク質を昆虫細胞発現により調製し、個々の精製タンパク質の相互作用を、表面プラスモン共鳴バイオセンサー-Biacore や、等温滴定熱量計 ITC を用いて解析する。結合評価にあたっては、各種ペプチドとの競合実験により行う。Biacore 実験においては、GST を介してセンサーチップにペプチドを固定化し、MHC との結合を解析する。ITC では、MHC と GST タグ付きのペプチドとの結合解析のほか、GST タグを酵素処理によりはずしたペプチド単体との結合解析も行う。後者の場合、GST タグとペプチドとの間に、スロンピンなど加水分解酵素の標的アミノ酸配列を挿入することで実験可能となる。ITC では、結合自由エネルギーのほか、結合エンタルピー変化量や結合エントロピー変化量の各種熱力学量を決定することができる。

HLA-A24 と mWT1 ペプチド間の相互作用予測の妥当性を検証するために、各種複合体の X 線結晶構造解析を行う。結晶化のために作成した試料を用いて結晶化する。結晶化においては GST 等の精製タグはネガティブな効果をもたらすことが多いため、プロテアーゼでタグを除去した試料を用いる。本課題では、側鎖構造を含めたペプチド・MHC・TCR の詳細な相互作用情報が求められるため、初期スクリーニング以外は放射光施設での回折実験を予定している。なお、回折実験に適した結晶が得られない場合、プロテアーゼによる限定分解や構造予測の情報からタンパク質の発現コンストラクトの改善を試みる。

4. 研究成果

(1) HLA-A02 とペプチド、TCR の相互作用解析

2 者複合体の構造予測として、HLA-A02 と NY-ESO-1 のペプチド断片(SLLMWITQC)の構造予測をマルチカノニカル MD 法により行った。30 回の pre-run によって、280 K から 700 K の広い温度領域において系の状態密度を評価し、平らなマルチカノニカル分布を得ることに成功した。構造アンサンブルを主成分解析することで第一主成分軸(PC1)、第二主成分軸(PC2)に沿った potential of mean force (PMF)として、自由エネルギー地形を得た。地形上に分布する構造を我々が開発したクラスタリング法[8]で 2.5 kcal/mol 以下の自由エネルギーを持つ 28 個の代表構造として抽出した。これらの構造は地形上に幅広く分布していることから、HLA は非特異的にペプチドを認識していると解釈できる。実験構造はこれらのクラスタ構造に含まれることが示され、結合構造予測に成功した。

ペプチドの結合/解離経路を解析し、この経路に沿った MD シミュレーションによる経路積分を umbrella sampling 法[2,4]を用いて行った。得られた反応座標に沿った結合自由エネルギー-14.11 kcal/mol は、実験の結合自由エネルギー約-10 kcal/mol に比べて親和性をやや大きめに見積もっていた。理由として、N 末端が天然構造に比べてより大きな疎水性コアが形成され、C 末端に比べて結合が保持されていたことに起因すると解釈できる。

3 者複合体の構造予測として、HLA-ペプチドの 2 者複合体に TCR をマルチカノニカル MD 法によりドッキングした。46 回の pre-run によって、280 K から 700 K の広い温度領域において系の状態密度を評価し、平らなマルチカノニカル分布を得ることに成功した。マルチカノニカルアンサンブルを主成分解析することで第一、第二主成分軸に沿った平均力ポテンシャルとして、自由エネルギー地形を得た。地形上に分布する構造を我々が開発したクラスタリング法[8]で 2.5 kcal/mol 以下の自由エネルギーを持つ 32 個の代表構造として抽出した。これらの構造は地形上に幅広く分布していることから、TCR は非特異的に HLA を認識していると解釈できる。自由エネルギー最小点は、実験構造に近い実験構造はこれらのクラスタ構造に含まれることが示され、自由エネルギーで評価し、その近傍の構造を抽出することで、自由エネルギー最安定構造が 63 % の天然構造が持つコンタクトを再現することができ、結合構造予測に成功した。

(2) HLA-A24 とペプチド、TCR の相互作用解析

2者複合体の構造予測として、HLA-A24 と 10 残基の nef ペプチド (RYPLTFGWCF) の構造予測を行った [5]。46 回の pre-run によって、マルチカノニカル分布を得た。構造アンサンブルを主成分解析することで PC1、PC2 に沿った PMF として、自由エネルギー地形を得た (図 1A)。地形上に分布する構造を我々が開発したクラスタリング法 [4] で 2.5 kcal/mol 以下の自由エネルギーを持つ 12 個の代表構造として抽出した。実験構造はこれらの代表構造の中で、2 番目に安定な構造に近いことが示され、自由エネルギーを評価関数とすることで結合構造を予測することに成功した。

ペプチドの結合/解離のメカニズムを解析するために、McMD のトラジェクトリを用いて、2 番目に安定な構造から出発して反応座標 に沿った解離経路を作成した (図 1B)。この経路に沿った経路積分を umbrella sampling 法 [2,4] を用いて行い、常温における結合自由エネルギーを解析した (図 1C)。得られた反応座標 に沿った補正後の結合自由エネルギーは -13.67 kcal/mol となり、実験の結合自由エネルギー約 -11 kcal/mol と良い一致を示した。McMD の最安定構造についても、同構造から出発した経路サンプリング MD を行ったところ、2 番目に安定な構造から得た PMF よりも約 4.5 kcal/mol 不安定であった。以上から、McMD の自由エネルギーを評価関数として複合体構造をランキングすることで十分に信頼性のある予測結果を得ることができるが、その後に経路サンプリング MD と組み合わせれば、ペプチドが結合する経路を理解することができるだけでなく、より予測の信頼性が向上することが示された。

2者複合体の構造予測として、HLA-A24 と mWT1 のマルチカノニカル MD シミュレーションを実施した。得られた構造アンサンブルをクラスタリングし、300 K における各構造のクラスタ自由エネルギーを得た。自由エネルギー最安定構造 r1 は、X 線結晶解析により著者らが決定した実験構造 (後述) における HLA-mWT1 間の残基間コンタクト R(exp) の 84.5 % を再現、ペプチド全重原子の RMSD についても 9 アミノ酸残基の RMSD としては小さい、3.15 Å となり、実験構造の予測 (再現) に成功した。

図 2A, B にそれぞれ、予測構造 r1、X 線結晶構造を示す。なお、この X 線結晶構造 (resolution=2.48Å) は著者らが計算結果の validation のために決定した。これらと比較すると、r1 におけるペプチドの構造はわずかに異なる。HLA の Tyr171 の側鎖がフリップすることにより、Cys1P がポケットの内部まで入り込んでいる。ここで、HLA のアミノ酸残基と区別するために、ペプチドのアミノ酸残基の番号の末尾に P をつけた。Trp4P の側鎖のロータマーが異なり、r1 では実験構造と比べて埋まった構造を取る。実験構造 (図 2b) では、Trp4P は溶液に露出しているように見えるが、実際にはもう一つの protomer とパッキングしていて、疎水性相互作用により

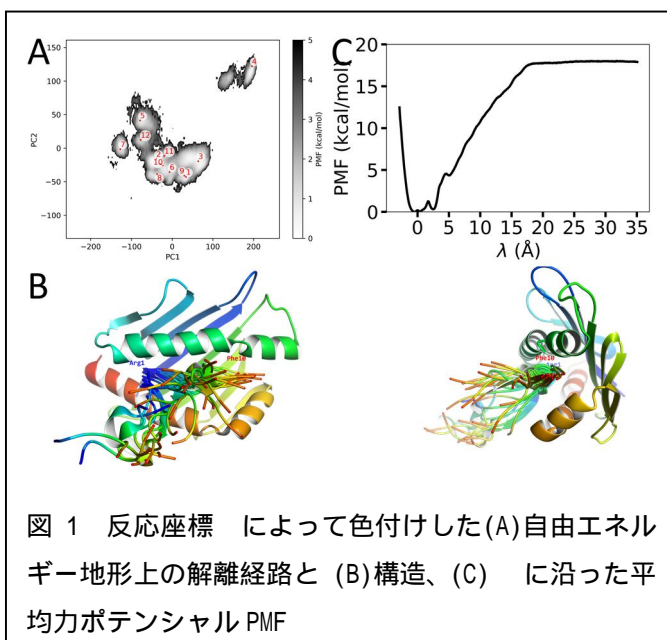


図 1 反応座標 によって色付けした(A)自由エネルギー地形上の解離経路と (B)構造、(C) に沿った平均力ポテンシャル PMF

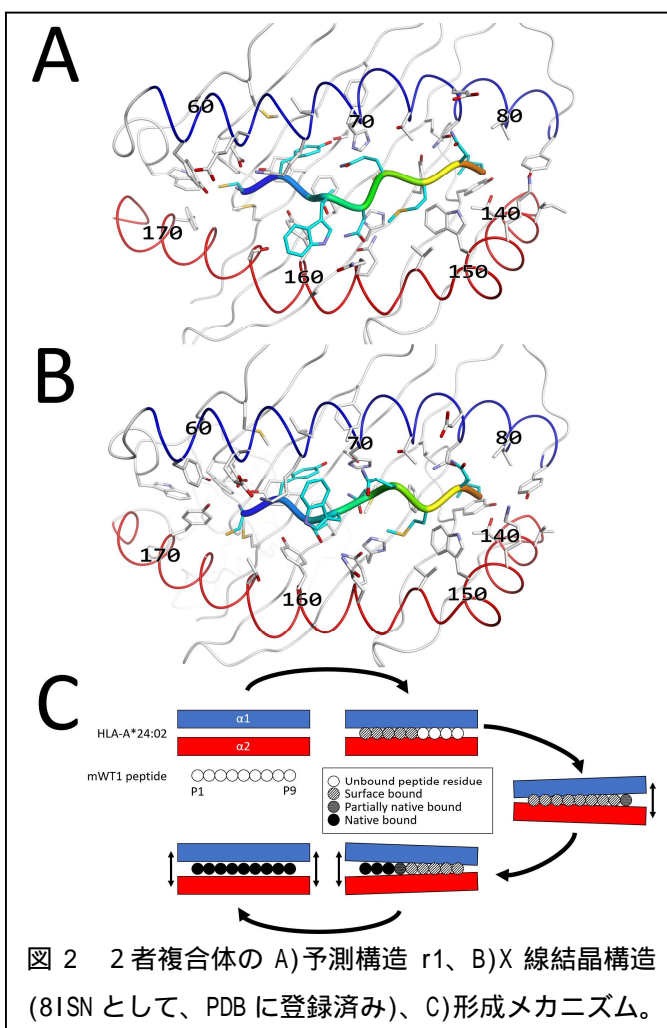


図 2 2者複合体の A) 予測構造 r1、B) X 線結晶構造 (81SN として、PDB に登録済み)、C) 形成メカニズム。

安定化している。

図 2C に 2 者複合体の形成メカニズムを示す。ペプチド非結合時には、HLA の 1、2 ヘリックスから成るペプチド結合部位は閉じている。次に、ペプチドの N 末端の NH₃⁺ が HLA の Asp や Glu 側鎖の負電荷を認識して、ペプチドの N 末端側が HLA の表面に弱く結合する。次に、ペプチド全体が HLA の表面に弱く結合し、その際、ペプチドの C 末端が結合ポケット内部に入り、HLA の 1、2 ヘリックスが部分的に開いた構造を取る。次に、ペプチドの N 末端側の 4 アミノ酸残基が天然構造と同様に結合し、HLA の 1、2 ヘリックスが部分的に開いた構造を取る。最後に、ペプチド全体が天然構造と同様に結合し、1、2 ヘリックスが完全に開いた構造を取る。

2 者複合体の親和性を予測するために、ここで得られたペプチドの結合/解離経路に沿って、umbrella sampling MD シミュレーションを実施後、WHAM によって 300 K の標準結合自由エネルギー (-10.67 kcal/mol) を得た。ITC 実験を実施し、親和性 -8.62 kcal/mol を得た。計算値は実験値を 2 kcal/mol ほど過大評価しているが、実験では解離状態の HLA の安定性が低く、ペプチドと結合不全の HLA が存在するため、親和性が弱く観測されると解釈した。

3 者複合体の構造予測として、上で予測した HLA-A24 と mWT1 のマルチカノニカル MD シミュレーションを実施した。得られた構造アンサンブルをクラスタリングし、300 K における各構造のクラスタ自由エネルギー (cluster free energy, CFE) を得た (表 1)。自由エネルギー値 0.5 kcal/mol をカットオフとして、5 個の代表構造 (r1-r5) を得た。TCR とペプチド-HLA の相互作用を見ると、r1 において、TCR の 鎖と 鎖がペプチド-HLA とバランスよく相互作用していた。即ち、他の 3 者複合体に見られる共通した結合様式で、TCR の 鎖がペプチドの N 末端側と、TCR の 鎖がペプチドの C 末端側と complementarity-determining region (CDR) ループを介して相互作用していた。

得られた 3 者複合体の安定性を評価するために、r1-r5 を初期構造とした高温 (400 K) の MD シミュレーションを実施し、TCR とペプチド-HLA 間の接触の保持率 R-value を計算した。表 1 に、温度 400 K、100 ns のカノニカル MD から得られた R-value を示す。CFE と R-value との間には、良い対応関係が見られ、より大きなクラスタを代表する構造が、壊れにくく、安定性が高い傾向が見られた。予測対象とした TM-H2-TCR においては、ペプチド-HLA との立体構造情報が得られていないが、今回の予測や解析から r1 が 3 者複合体の構造として妥当であると解釈した。以上から、予測構造の中に安定な構造が含まれることが明らかになり、マルチカノニカル MD による複合体構造予測法や、高温の MD による安定性の評価法は、HLA-ペプチドと TCR の詳細な相互作用解析に有用であることを示した。

表 1 3 者複合体の構造予測

	CFE (kcal/mol)	R-value 400 K
r ₁	0.00	0.853
r ₂	0.32	0.810
r ₃	0.32	0.736
r ₄	0.36	0.686
r ₅	0.49	0.932

R-value 400 K, 400 K の MD トraj
エクトリにおける HLA-ペプチドと
TCR 間接触の保持率

< 引用文献 >

- [1] G.-J. Bekker, N. Kamiya, M. Araki, I. Fukuda, Y. Okuno, H. Nakamura "Accurate prediction of complex structure and affinity for a flexible protein receptor and its inhibitor" J. Chem. Theory Comput. 13, 2389-2399 (2017).
- [2] G.-J. Bekker, M. Araki, K. Oshima, Y. Okuno, N. Kamiya "Dynamic docking of a medium-sized molecule to its receptor by multicanonical MD simulations" J. Phys. Chem. B 123, 2479-2490 (2019).
- [3] G.-J. Bekker, B. Ma, N. Kamiya "Thermal stability of single-domain antibodies estimated by molecular dynamics simulations" Protein Sci. 28, 429-438 (2019).
- [4] G.-J. Bekker, I. Fukuda, J. Higo, N. Kamiya "Mutual population-shift driven antibody-peptide binding elucidated by molecular dynamics simulations" Sci. Rep. 10, 1406 (2020).
- [5] G.-J. Bekker, N. Kamiya "N-terminal-driven binding mechanism of an antigen peptide to human leukocyte antigen-A*2402 elucidated by multicanonical molecular dynamic-based dynamic docking and path sampling simulations" J. Phys. Chem. B 125, 13376-13384 (2021).
- [6] G.-J. Bekker, M. Araki, K. Oshima, Y. Okuno, N. Kamiya "Mutual induced-fit mechanism drives binding between intrinsically disordered Bim and cryptic binding site of Bcl-xL" Commun. Biol. 6, 349 (2023).
- [7] S. Morimoto et al. "Establishment of a novel platform cell line for efficient and precise evaluation of T cell receptor functional avidity" Oncotarget 9, 34132-34141 (2018).
- [8] G.-J. Bekker, M. Araki, K. Oshima, Y. Okuno, N. Kamiya "Exhaustive search of the configurational space of heat-shock protein 90 with its inhibitor by multicanonical molecular dynamics based dynamic docking" J. Comput. Chem. 41, 1606-1615 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Araki Mitsugu, Matsumoto Shigeyuki, Bekker Gert-Jan, Isaka Yuta, Sagae Yukari, Kamiya Narutoshi, Okuno Yasushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Exploring ligand binding pathways on proteins using hypersound-accelerated molecular dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23157-1	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 Dasgupta Bhaskar, Bekker Gert-Jan, Kamiya Narutoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Dynamical Methods to Study Interaction in Proteins Facilitating Molecular Understanding of Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects	6. 最初と最後の頁 1~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-4501-6_149-1	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 Bekker Gert-Jan, Araki Mitsugu, Oshima Kanji, Okuno Yasushi, Kamiya Narutoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Accurate Binding Configuration Prediction of a G-Protein-Coupled Receptor to Its Antagonist Using Multicanonical Molecular Dynamics-Based Dynamic Docking	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 5161~5171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.1c00712	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 Bekker Gert-Jan, Kamiya Narutoshi	4. 巻 125
2. 論文標題 N-Terminal-Driven Binding Mechanism of an Antigen Peptide to Human Leukocyte Antigen-A*2402 Elucidated by Multicanonical Molecular Dynamic-Based Dynamic Docking and Path Sampling Simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 13376~13384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c07230	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 Tokuhisa Atsushi, Kanada Ryo, Chiba Shuntaro, Terayama Kei, Isaka Yuta, Ma Biao, Kamiya Narutoshi, Okuno Yasushi	4. 巻 60
2. 論文標題 Coarse-Grained Diffraction Template Matching Model to Retrieve Multiconformational Models for Biomolecule Structures from Noisy Diffraction Patterns	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c00131	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 Bekker Gert Jan, Araki Mitsugu, Oshima Kanji, Okuno Yasushi, Kamiya Narutoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Exhaustive search of the configurational space of heat shock protein 90 with its inhibitor by multicanonical molecular dynamics based dynamic docking	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26203	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 Higo Junichi, Kawabata Takeshi, Kusaka Ayumi, Kasahara Kota, Kamiya Narutoshi, Fukuda Ikuo, Mori Kentaro, Hata Yutaka, Fukunishi Yoshifumi, Nakamura Haruki	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular Interaction Mechanism of a 14-3-3 Protein with a Phosphorylated Peptide Elucidated by Enhanced Conformational Sampling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Information and Modeling	6. 最初と最後の頁 4867 ~ 4880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jcim.0c00551	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 Emori Miho, Numoto Nobutaka, Senga Akane, Bekker Gert Jan, Kamiya Narutoshi, Kobayashi Yuma, Ito Nobutoshi, Kawai Fusako, Oda Masayuki	4. 巻 89
2. 論文標題 Structural basis of mutants of <i>Saccharomonospora viridis</i> ^{<sc>PET</sc>} degrading enzyme from ^{<sc>AHK190</sc>} with high activity and thermal stability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 502 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/PROT.26034	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 Oda Masayuki, Numoto Nobutaka, Bekker Gert-Jan, Kamiya Narutoshi, Kawai Fusako	4. 巻 -
2. 論文標題 Cutinases from thermophilic bacteria (actinomycetes): From identification to functional and structural characterization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 159 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2020.12.031	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 Bekker Gert-Jan, Kamiya Narutoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Dynamic Docking Using Multicanonical Molecular Dynamics: Simulating Complex Formation at the Atomistic Level	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 187 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1209-5_11	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 Bekker Gert-Jan, Fukuda Ikuo, Higo Junichi, Fukunishi Yoshifumi, Kamiya Narutoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cryptic-site binding mechanism of medium-sized Bcl-xL inhibiting compounds elucidated by McMD-based dynamic docking simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84488-z	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 Hayami Tomonori, Kamiya Narutoshi, Kasahara Kota, Kawabata Takeshi, Kurita Jun-ichi, Fukunishi Yoshifumi, Nishimura Yoshifumi, Nakamura Haruki, Higo Junichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Difference of binding modes among three ligands to a receptor mSin3B corresponding to their inhibitory activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85612-9	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 Bekker Gert-Jan, Kamiya Narutoshi	4. 巻 125
2. 論文標題 N-Terminal-Driven Binding Mechanism of an Antigen Peptide to Human Leukocyte Antigen-A*2402 Elucidated by Multicanonical Molecular Dynamic-Based Dynamic Docking and Path Sampling Simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 13376 ~ 13384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.1c07230	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 Higo Junichi, Kasahara Kota, Bekker Gert-Jan, Ma Benson, Sakuraba Shun, Iida Shinji, Kamiya Narutoshi, Fukuda Ikuo, Kono Hidetoshi, Fukunishi Yoshifumi, Nakamura Haruki	4. 巻 12
2. 論文標題 Fly casting with ligand sliding and orientational selection supporting complex formation of a GPCR and a middle sized flexible molecule	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17920-7	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 Bekker Gert-Jan, Araki Mitsugu, Oshima Kanji, Okuno Yasushi, Kamiya Narutoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Mutual induced-fit mechanism drives binding between intrinsically disordered Bim and cryptic binding site of Bcl-xL	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04720-6	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神谷 成敏
2. 発表標題 癌ワクチンペプチドと免疫関連タンパク質の結合自由エネルギー計算による親和性予測
3. 学会等名 第8回HPCI成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷 成敏
2. 発表標題 癌ワクチンの個別医療化に向けたMHC受容体と癌ワクチンペプチドの結合自由エネルギー計算による親和性予測
3. 学会等名 第7回HPCI成果報告会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本熱測定学会、織田 昌幸 編集委員長	4. 発行年 2020年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 392
3. 書名 熱量測定・熱分析ハンドブック 第3版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

CV of N Kamiya https://sites.google.com/site/cvofnkamiya/

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 分 担 者	織田 昌幸 (Oda Masayuki) (20318231)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授 (24302)	

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
研究分担者	伊藤 暢聡 (Ito Nobutoshi) (40361703)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602)	
研究分担者	B e k k e r G e r a r d u (Bekker Gerardu) (80813758)	大阪大学・蛋白質研究所・特任講師（常勤） (14401)	

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