

2017年度の業績（物理学教室）

今年度の研究概要は以下の通りである。

1. 哺乳類と細菌由来のキサンチン酸化還元酵素は、その阻害剤 BOF に対する阻害作用に明確な差があることが共同研究者の岡本研准教授の生化学的実験からわかった。分子動力学計算で、実験事実と一致する内容が再現されたので、現在この知見をまとめている。(菊地・藤崎)
2. 腎臓において、尿となる前段階で尿酸の再吸収を行う膜タンパク質 ABCG2 が存在するが、この機能が異常であると、体内の尿酸濃度が高まり痛風を導く。2017年に ABCG2 の 3次元構造が初めて解明された。そこで、ABCG2 の阻害剤と阻害作用に関する研究に取り組み始めた(菊地)。
3. 励起分子のスペクトル形状関数に、溶媒による熱浴以外の効果を含めるための定式化を試みている。(菊地)
4. 楯真一氏(広島大)、米澤康滋(近畿大)との共同研究で、去年に引き続きプロリン異性化酵素の一つである PIN1 の分子動力学を用いた研究を行い、いくつかの国内外の研究会で発表した(藤崎)。
5. 志賀基之氏(原研)などと共同でレアイベント研究会(熱海)を企画し、国内の 20名ほどの若手研究者に講演を行ってもらった。また、末谷大道氏(大分大)、光武亜代理氏(慶応大)、森次圭氏(横浜市大)とともに、拡散マップ法と重み付きアンサンブル法を組み合わせ、複雑な反応から反応座標を抜き出すための手法についての開発も行った(藤崎)。
6. 形成外科の小川令教授が進めているメカノセラピーを理論・計算面で支えるために、統計力学に基づく Cellular Potts model を用いた細胞ダイナミクスの研究を小田切健太氏(専修大)とともに進めており、国内外の学会で発表した(藤崎)。

なお、4, 5 に関しては科研費基盤 C、6 に関しては AMED-CREST の助成を受けている。

論文(査読有り)

1. Y. Matsunaga, T. Yamane, T. Terada, K. Moritsugu, H. Fujisaki, S. Murakami, M. Ikeguchi, A. Kidera, Energetics and Conformational Pathways of Functional Rotation in the Multidrug Transporter AcrB, eLife 10.7554/eLife.31715 (2018) 3月

紀要原稿など

1. 藤崎弘土, 生体分子におけるレアイベントサンプリング: Onsager-Machlup 作用を用いた計算手法, 京都大学数理解析研究所講究録 2028 (2017) 38-48 2017年5月
2. 藤崎弘土, 「生」と「死」を考える医学教養教育科目の軌跡 2 ~ 2012年度から2017年度まで~, 日本医科大学基礎科学紀要 46 (2017) 71-81. 2018年3月
3. 岡本研, 菊地浩人, キサンチン酸化還元酵素 --- 物理学から臨床医学まで ---, 日本医科大学基礎科学紀要 46 (2017) 37-69. 2018年3月

学会発表

招待講演 (Invited talk)

4. 藤崎弘土, 複雑な分子はどんな道筋を通過して、どれくらい速く反応するのか? - 生体分子の構造変化とレアイベント -, 大分大学 教養教育棟 25号、2017年7月26日.
5. 藤崎弘土, 生体分子の構造変化経路サンプリング, 第11回分子シミュレーションスクール--- 基礎から応用まで---、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター、2017年9月4-7日.

一般講演

1. 藤崎弘土, 森次圭, 末谷大道, 重み付きアンサンブル法を用いたタンパク質のパスサンプリング, 日本物理学会秋季大会 (岩手大学) 2017. 9. 21-24.
2. 小田切健太, 藤崎弘土, 機械的刺激の効果を考慮した創傷治癒の数理モデル, 日本物理学会秋季大会 (岩手大学) 2017. 9. 21-24.
3. 菊地浩人, 藤崎弘土, 古田忠臣, 岡本研, 西野武士, XOR の結合ポケットの中における基質の運動について --- 分子動力学による研究 ---, 第55回日本生物物理学会大会 (熊本大学、黒髪北地区) 2017.9.19-21.
4. 藤崎弘土, 重み付きアンサンブル法によるタンパク質ダイナミクス計算, 第4回非線形現象の捉え方 (福岡工業大学セミナーハウス、大分県) 2017. 11. 3-5.
5. 藤崎弘土, 森次圭, 米澤康滋, 楯真一, PIN1 酵素における異性化反応への重み付きアンサンブル法の適用, 分子シミュレーション討論会 (金沢商工会議所) 2017. 11.29-12.1.
6. H. Fujisaki, K. Moritsugu, Y. Matsunaga, H. Suetani, Combining weighted ensemble method with Lyapunov weighted dynamics: Application to proteins, Biophysical Society Meeting 62nd Annual Meeting (San Francisco), 2018. 2. 17-21.

研究会主催

藤崎弘土, ワークショップ「レア・イベントの計算科学」、志賀基之博士（原研）らとの共同主催、伊豆山研修センター（熱海市）2017. 8. 28-30.

<https://sites.google.com/site/rareeventsworkshop2017/home>

社会活動など

藤崎弘土 統計数理研究所 情報システム研究機構 客員准教授(2015 年 4 月~)

藤崎弘土 日本物理学会 学会誌編集委員(2016 年 4 月~2018 年 3 月)

藤崎弘土 日本生物物理学会 分野別専門委員(2016 年 4 月~)

XOR の歴史

2016年

キサントニン酸化還元酵素(XOR)とその阻害剤 BOF との相互作用に関して、動力的な視点で研究を継続している。XOR のポケットに阻害剤が結合した状態から $1 \mu\text{s}$ 間の分子動力学計算を行い、XOR のポケット入り口付近のペプチドターンに関する興味深い結果を得たので、その計算の信頼性の確認とペプチドターン以外の箇所動きに関する解析を行っている。(菊地・藤崎)

2015年

キサントニン酸化還元酵素(XOR)において、レセプターリガンド相互作用に関する研究を継続して行っている。阻害剤 BOF がバクテリア由来の XOR のキャビティーに入ったときに、キャビティー入り口付近の一つのペプチドターンが、酵素の外側に開いて、BOF が外れやすいような動きをすることがわかったが、分子動力学計算を更に行うことによって、哺乳類の同じ箇所が同じような動きをしないことがわかった。XOR と BOF の相互作用に関する静的、動的な構造に関する論文としてまとめている他、生体の様々な分子が XOR キャビティー内に入り出すことを制御している部分ではないかという仮説に基づき、本来の基質が XOR キャビティー内に入ったときの状況を計算している。(菊地、藤崎)

2014年

キサントニン酸化還元酵素(XOR)において、レセプターリガンド相互作用に関する研究を継続して行っている。XOR に対する structure-based のリガンドである BOF は、既に新薬として認可されている Febuxostat と同様、哺乳類の XOR には強く阻害がかかるが、バクテリア由来の XOR には阻害がほとんどかからない。BOF がバクテリア由来の XOR の結合キャビティーに入ったときに、XOR の一部分のペプチドターンが開閉するゲートのような動きをすることを分子動力学計算から見出し、現在この運動と阻害作用との関連性などを調べている。(菊地・藤崎)

2013年

キサントニン酸化還元酵素において、レセプターリガンド相互作用に関する研究を継続して行っている。これまでは、日本発の阻害剤で新薬として認可されたばかりの Febuxostat をリガンドとして選んで研究を行ってきたが、従来の研究を継続すると共に、本年度より新たな structure-based のリガンドとして、BOF に着目した。生化学的な実験(共同研究者が担当)と分子動力学の計算の両面から、「BOF と Febuxostat の阻害機構の共通点と相違点」という視点で研究を行っている。(菊地・藤崎)

2012年

昨年度に引き続き、キサントニン酸化還元酵素において、レセプター・リガンド相互作用に関して、より詳細に分子動力学の計算を行いながら検討している。具体的には、リガンドが結合するレセプターのキャビティー入り口付近のアミノ酸残基に着目し、計算機上でポ

イントミュレーションを行い、それらのモデルに対する動力学の結果の違いに関してデータを集めている。

2011年

キササンチン酸化還元酵素に関する論文を書き、出版した。今年度から、この酵素の理論計算的な研究に関して、代表者として科研費基盤Cの助成を受けている。

2010年

去年度に引き続き、キササンチン酸化還元酵素の分子動力学による研究を行っており、現在論文を執筆中である。

2009年

昨年度に引き続き、タンパク質の動的構造に着目しながら、哺乳類とバクテリア由来のキササンチン脱水素酵素の研究を行っている。

2008年

哺乳類とバクテリア由来のキササンチン脱水素酵素は、3次元構造は非常に似ているが、阻害剤である **Febuxostat** に対する応答には大きな差異がある。昨年度に引き続き、タンパク質の動的構造に着目しながら、この機能的な差異の原因を探っている。本年度は、新たにモリブドプテリンドメインの周囲の水を考慮した分子動力学計算を行い、**Febuxostat** に対する応答の違いを解析した。

2007年

哺乳類とバクテリア由来のキササンチン脱水素酵素は、3次元構造は非常に似ているが、阻害剤に対する応答には大きな差異が確認されている。この原因がタンパク質の動的構造に起因していると考え、これまでよりも精度の高い、タンパク質の二面角を変数とする規準振動解析を行った。

2006年

哺乳類とバクテリア由来のキササンチン脱水素酵素の3次元構造は非常に似ているが、阻害剤に対する応答には大きな差異がある。このことは、タンパク質の機能が3次元構造で決まるという従来の考え方では説明がつかないことを意味しているので、タンパク質の動的構造に着目した。それぞれに対して、粗い近似の下で規準振動解析を行った。研究は、2つの酵素の機構の違いの解明を目指して継続中である。

2005年

哺乳類とバクテリアにおけるキササンチン脱水素酵素の3次元立体構造は非常に似ているが、阻害剤の応答に大きな差異がある。この違いの原因を探るための研究を開始した。