

総合研究大学院大学  
海外学生派遣事業 実績報告書

物理科学研究科 機能分子科学  
望月 建爾

## 基本事項

---

所属：物理科学研究科 機能分子科学専攻  
氏名：望月 建爾

派遣先：University of Cambridge (UK)  
Department of Chemistry  
David.J.Wales 教授  
<<http://www-wales.ch.cam.ac.uk>>

派遣期間：2012/5/13 - 11/13

## 海外派遣先大学について

---

ケンブリッジ大学は、ケンブリッジシャー州の州都ケンブリッジにあります。ロンドンからは電車で一時間程度、北へ80kmに位置します。街は、大学の研究施設と31のカレッジ（学生寮）を中心に構成されており、徒歩圏内に生活に必要なもの全てが揃っています。大学は、創立1209年と非常に古い歴史を持っており、世界最多の89人ものノーベル賞受賞者を出しています。現在でも、世界トップレベルの大学であり、計算機科学分野でも、派遣先のDavid Wales教授を始め、Daan Frenkel教授など著名な研究者が多数在籍しています。

## 海外派遣前の準備

---

### 派遣先の選択

---

博士課程では分子シミュレーションを用いて水の相転移の研究を進めていたが、将来的に生体高分子の研究をしてみたいと考えていた。生体高分子の研究は独自に始めるのは困難であり、且つ、周りにも習える人が居なかった。海外派遣制度を利用して、世界トップレベルの場所で生体高分子に関する研究方法を学びたいと考えた。派遣先のWales教授の事は、論文や著書を読んだことで知っていたが、直接の面識は無かった。

### 派遣先へ連絡

---

分子研大峯教授がWales教授と面識があったので、私がケンブリッジに滞在し、共同研究を希望する旨を伝えてもらった。具体的内容については、私が直接メールのやりとりをした。研究課題は、Wales教授に生体高分子関係で幾つか提案してもらい、その中から選んだ。

## 滞在場所など生活の準備

---

半年間の滞在の為、カレッジには所属できず、学外でアパートを借りることにした。大学の事務から、幾つかアパートを紹介してもらい、家賃や家具の有無などは直接大家とメールした。渡航前に契約はせず、ケンブリッジに着いた日にアパートの中を見せてもらい、サインした。書籍は郵送で送り、服など生活に必要なものは手荷物として飛行機で運んだ。半年間の為、ビザは必要無かった。

## 海外派遣中の勉学・研究

---

### 研究課題

---

生体高分子のリガンド結合自由エネルギー計算方法の新規開発

### イントロ

---

新薬開発には、病気の原因となる標的タンパク質を阻害する低分子化合物（リガンド）を発見する事が必要不可欠である。標的タンパク質と強い結合を持つリガンドを、市販されている数百万種類の中から見つける過程を、力づくの実験で行った場合、長い歳月と莫大なコストが要求される事は明らかである。近年では、リガンドを数百～数千へ絞込む過程に、構造情報をベースとした“ドッキングシミュレーション”など、in Silicoスクリーニングが用いられ始めている。しかし、最終段階の、水溶液中におけるタンパク質とリガンドの結合の強さ（結合による自由エネルギーの変化）の順位付けを正確に行える方法は、未だなく、開発が求められている。また、タンパク質と特定のリガンドとの結合の強さ、結合部位の構造、結合後の変化などを分子レベルで明らかにすることは、創薬分野だけでなく、分子認識やタンパク質の機能発現のメカニズム解明に関わる基礎的で重要な課題でもある。[1]

リガンド結合の自由エネルギーは、タンパク質とリガンドが結合した複合体の結合前後の自由エネルギー差から求められる。最も良く知られているMM-PBSA法[2]は、MD/MC計算によりサンプルした構造を基に計算している。正確な自由エネルギー計算には、エネルギー面上の到達可能な全ての領域をサンプルする必要がある。しかし、数千～数万原子からなるタンパク質に対して、MD/MCを用いた場合、サンプリングすべきエネルギー面が広大なだけでなく、特定のwellにトラップされやすく、必要な全ての構造のサンプリングは現実的に不可能である。MD/MCに代わるサンプリング方法として、エネルギーミニマムだけを効率良くサンプルし、ミニマム付近は調和振動子近似をするBasin-Hopping法[3]があるが、それでもタンパク質のサイズに対して指数関数的に増えるエネルギーミニマムを隈なく探索することは難しい。巨大タンパク質のリガンド結合の自由エネルギー計算は、計算機速度の問題として、スパコン「京」に期待が掛かっている。

## 研究の概要

我々は、数千～数万原子の巨大なタンパク質に数十原子のリガンドが結合した場合、結合部位から遠い領域には大きな構造変化が起こらず、タンパク質と複合体の自由エネルギーの“差”には、影響しないと仮定した。この仮定が正しければ、必要なサンプリングはリガンド結合部位周辺に限られ、計算コストを劇的に削減できる。

本研究では、Basin-Hopping parallel tempering法を用いて効率的なエネルギーミニマム探索を行い、各ミニマムで基準振動解析をし、調和振動子近似による自由エネルギーを計算した。この時、最近D.J. Wales教授等によって開発されたRigid Body法[4]を、サンプリングと基準振動子解析の両方に組み込み、計算コストの削減を図った。Rigid body法は、全原子の相互作用（本研究ではAMBERを使用）を残したまま、部分的に構造を固定化し、自由度を減らす方法である。

我々はこの方法を、実験結果が豊富な複合体、Human Aldose Reductase (5113原子) とリガンドPAC (18原子)、に適用した。Fig.1のように、タンパク質を結合部位からの距離を基準に3つの領域に分け、その距離を変化させながら、自由エネルギー計算を行った。その結果、結合部位からの距離が12Å以上離れた場所を固定化した場合に、リガンド結合の自由エネルギー値が一定になることが分かった。これはタンパク質の87%の領域を固定化したことに相当する。

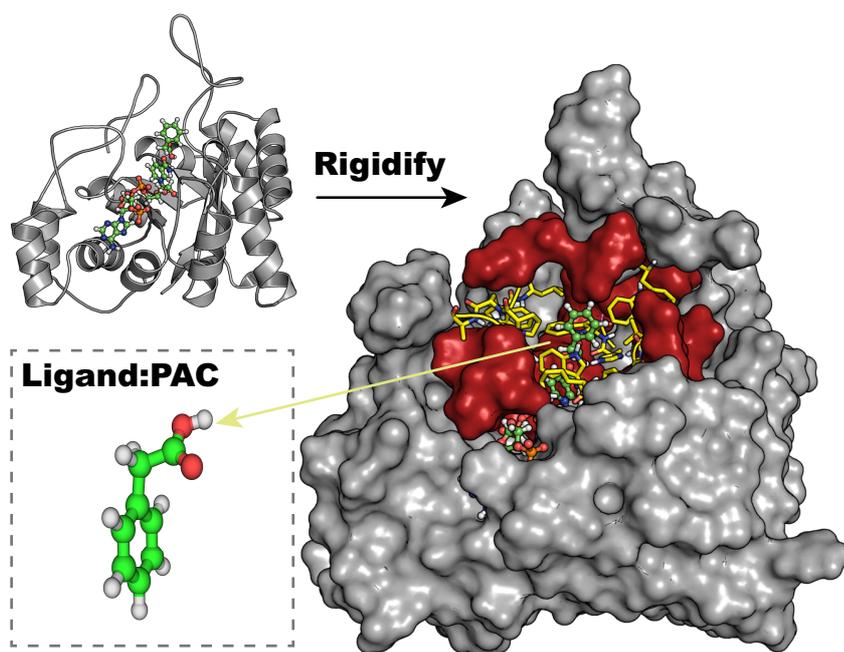


Figure1: 複合体のリボン表示 (左上) とrigidification image (右)。黄色い線は拘束がない領域、赤いブロックは芳香族環、 $sp^2$ 構造、ペプチド結合を部分的に”Rigid”にした領域、灰色の部分は一つの大きな固まりとしてRigidとした。左下にリガンド(PAC)を示した。

- [1] M.K. Gilson, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 36, 21, 2007
- [2] P.A. Kollman, Acc. Chem. Res. 33, 889,2000
- [3] D.J. Wales, Energy Landscapes, Cambridge Uni. Press, 2003
- [4] D.J. Wales, J. Chem. Theory Comput., 2012 (in press)

## 成果

---

1. "A Conformation Factorization Approach for Estimating Binding Free Energies of Macromolecules" K. Mochizuki\*, C.S. Whittieston\*\*, S. Somani\*\*, H. Kusumaatmaja\*\*, D.J. Wales\*\* (総研大\*, ケンブリッジ大\*\*)

(2012年12月に投稿予定)

2. 第26回分子シミュレーション討論会 (2012年11月)

学生優秀発表賞

## 海外派遣中に行った勉学・研究以外の活動

---

ロンドンまで電車で1時間程度であった為、大英博物館やバッキンガム宮殿など観光を楽しんだ。派遣期間中、EURO2012やロンドンオリンピックがあり、パブで試合観戦を楽しんだ。LCCを利用して1万円くらいで他の国も観光可能であったが、土日も研究をする場合が多く、断念した。

## 海外派遣費用について

---

ケンブリッジの物価は、非常に高かった。アパートはできる限り安い部屋を選んだが月£860した。更に家賃を安く抑えたい場合は、大学から遠いケンブリッジ郊外か、ルームシェアが可能であったが、現実的ではなかった。外食は高い為、主に自炊を行った。その他、航空券、ヒースロー空港からケンブリッジまでの移動費、ケンブリッジの住民税、荷物の輸送費が主な出費であった。

## 海外派遣先での語学状況

---

必要な言語は英語であった。周りには日本人はいなかった。雑談のような話題がどんどん入れ替わるような状況や、大人数での会話では、なかなか英語を理解するのが難しかった。逆に、研究内容など特定の話題であり、且つ、自分に知識がある話題であれば、コミュニケーションは可能であった。また、話相手の出身地や性格によっても、意思の疎通の程度が異なった。ネイティブは早口で聞き取り難かったが、非英語圏出身者は英語が不得意な人の状況を理解してくれているようだった。

## 海外派遣先で困ったこと

---

ケンブリッジの治安は良く、特に危険を感じる場面は無かった。電車の時刻は正確ではなく、大概遅れていた。電車やバスを利用してスケジュールを組む時は、注意が必要であった。

## 海外派遣を希望する後輩へのアドバイス

---

総研大は学生の数が少ない分、学生一人あたりへの投資額が多い事が利点だと思います。海外派遣制度もそのひとつです。滞在に掛かる費用を出すのは、派遣先の教授ではなく、総研大です。費用が持ち込みなので、希望する研究室が受け入れてくれる可能性は高いと思います。私は、博士課程の研究とまったく異なる課題をケンブリッジ大学で行った事で、自分の将来の可能性（直近ではポスドクとしての行き先）が広がったと感じています。さらに、新しい研究手法や視点を得たことで、日本の博士課程で進めているテーマにも新たな視点を与えてくれました。海外派遣制度を利用すると、良いことがあるかもしれません。