

「液体の統計力学理論による生体分子の機能解析

Statistical mechanics analysis for biomolecular functions

吉田紀生

名古屋大学情報学研究科

1. 研究目的

近年、細胞内の物質濃度変化や流れといった動的溶液環境とタンパク質の自己凝縮の関連が示唆されており、そのメカニズム解明のために、実験に加え理論・計算による解析が多く行われている。本研究課題に関連するこれまでの実験から、動的溶液環境が天然変性タンパク質と直接相互作用することでその自己凝縮過程を制御するという仮説を得た。そこで本研究では、申請者がこれまでに確立した液体の統計力学理論をもとに、生体分子の動的溶媒分布を記述できる新理論を開発し、天然変性タンパク質の自己凝縮過程における動的溶液環境の影響を原子レベルで明らかにする。 α シヌクレイン・TIA-1・ELPを対象とし、組成・濃度・流れなど様々な動的溶液環境因子を試すことで、なにが自己凝縮を誘起するのか、どのような原子レベルの相互作用が働き、どのような熱力学的変化を生じるのかを予測し、自己凝縮の原子モデルを構築する。このモデルを領域の分子・細胞レベルの計画研究班で検証し、天然変性タンパク質の自己凝縮過程を制御する動的溶液環境因子の同定をめざす。

2. 研究成果の内容

本年度は、動的溶液環境が生体分子の構造・相互作用・相分離挙動をどのように制御するかを、液体の統計力学理論および分子シミュレーションに基づいて原子レベルで解明するための理論・計算基盤を大きく進展させた。特に、申請課題で中核となる 3D-RISM を基盤とした溶媒和熱力学解析、溶液中分子構造解析、ならびに自己集合・相分離系の内部微視環境解析に関して、以下の成果を得た。

第一に、3D-RISM 理論による溶媒和自由エネルギー予測の高精度化を達成した。従来の 3D-RISM では Singer-Chandler や Gaussian fluctuation などの標準汎関数が系統的に溶媒和自由エネルギーを過大評価する問題があったが、本年度は荷電状態に加えてゼロ電荷状態の物理量も併用する multi-input linear correction (MILC) 法を開発し、FreeSolv 628 分子に対して MAD 0.38 kcal/mol という高精度を実現した。これは、今後 α シヌクレイン、TIA-1、ELP などの天然変性タンパク質について、濃度変化や溶液組成変化に応じた溶媒和自由エネルギー変化を定量化し、自己凝縮を駆動する熱力学要因を抽出するための基盤技術として重要である。

第二に、溶液中高分子の構造を、分子シミュレーションに依存せず理論的に予測する枠組みを構築した。Flory の平均場理論に 3D-RISM-SCF および PRISM を統合し、溶媒依

存的な二面角自由エネルギー面から持続長を、分子間相関から排除体積を評価することで、高分子の回転半径を予測する理論を開発した。本成果は、溶液環境が高分子・天然変性タンパク質の広がりや分子内自由度をどう変えるかを、原子論的相互作用に立脚して解釈する方法論を与えるものであり、今後、IDP の自己凝縮前駆状態やコンフォメーションバイアスを評価する上で有用である。

第三に、膜界面という不均一溶液環境下における分子の局在と相互作用の理解を進めた。局所麻酔薬について、ラフト様秩序膜中での膜貫通自由エネルギー、拡散、脂質秩序破壊を MD と 3D-RISM により解析し、疎水コアへの選択的局在と分子の立体的特徴が膜環境の乱れを支配することを示した。特に、非荷電体とプロトン化体で溶媒和性・局在が大きく異なることが明らかとなり、環境依存的に分子の有効相互作用が切り替わるという本課題に共通する知見が得られた。これは、細胞内の不均一・動的な溶液／界面環境のもとで分子の自己集合や凝縮挙動がどのように変調されるかを理解するための理論的基盤として位置づけられる。

これらの成果は、今後、 α シヌクレイン・TIA-1・ELP を対象として、組成・濃度・流れなどの動的溶液環境因子が自己凝縮を誘起する条件、支配的な原子レベル相互作用、ならびに熱力学的変化を予測し、自己凝縮の原子モデル構築へ発展させるための重要なステップである。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本学際共同利用プログラムは、本研究に必要な大規模計算資源を提供し、理論開発と実問題への応用を加速する上で中核的役割を果たした。特に、RISM-Cal を用いた 3D-RISM 計算では、多数条件・多数分子の系統的検証が可能となり、628 分子を対象とする高精度溶媒和自由エネルギー評価や計算条件最適化を実現した。さらに、高分子構造理論の構築では、3D-RISM-SCF と PRISM を組み合わせた効率的解析を可能にし、溶液環境が高分子構造を制御する機構の理解を進めた。加えて、膜系の研究では umbrella sampling による長時間 MD 計算と 3D-RISM 解析を統合し、不均一環境下での分子局在と相互作用を原子レベルで解明した。以上より、本プログラムは、動的溶液環境が生体分子の自己凝縮を制御する機構解明に向けた理論・計算基盤の整備に大きく貢献した。

4. 今後の展望

今後は、本年度に整備した 3D-RISM 高精度化手法、溶液中高分子構造理論、相分離・膜系の分子シミュレーション解析を統合し、 α シヌクレイン、TIA-1、ELP など天然変性タンパク質の自己凝縮過程へ本格展開する。とくに、組成・濃度・流れといった動的溶液環境因子が、溶媒和自由エネルギー、分子内コンフォメーション、分子間相互作用、凝縮体内部微視環境をどう変化させるかを原子レベルで明らかにし、自己凝縮の原子モデル構築と実験班との連携検証へつなげる。

5. 成果発表

(1) 学術論文

- [1] "High-Precision Solvation Free Energy Calculation via Multi-Input Linear Correction in 3D-RISM Theory", Yutaka Maruyama, Norio Yoshida, *J. Chem. Theory Comput.* (2026) In press, (DOI: 10.1021/acs.jctc.5c02013)
- [2] "Sticker-Spacer Molecular Design Controls Coacervate Formation and Internal Microenvironments in Low-Molecular Weight Compounds", Sayuri Higashi, Koichiro Hirosawa, Ryutaro Fujimoto, Kodai Kanemaru, Norio Yoshida, Kenichi Suzuki, Ikeda, Masato, *JACS Au* (2026) 6, 881-892 (DOI: 10.1021/jacsau.5c01238)
- [3] "Comparison Among Solvent Electrostatic Potentials and a Proposal for Improving the Polarizable Continuum Model", Yuki Kanemaru, Norio Yoshida, Toru Matsui, *ACS Omega* (2026) 11, 3617-3634 (DOI:10.1021/acsomega.5c11948)
- [4] "Unraveling the Disruptive Mechanism of Local Anesthetics on Raft-like Ordered Membranes: Simulation Studies", Sirin Sittivanichai, Kodai Kanemaru, Masanao Kinoshita, Nobuaki Matsumori, Norio Yoshida, *J. Chem. Info. Model.* (2026) 66, 518-528 (DOI:10.1021/acs.jcim.5c01784)
- [5] "Structural basis for TIA-1 amyloid fibril formation revealed by cryo-EM", Daigo Inaoka, Tomoko Miyata, Fumiaki Makino, Yasuko Ohtani, Miu Ekari, Ryoga Kobayashi, Kayo Imamura, Emi Sakamoto, Takashi S. Kodama, Norio Yoshida, Takayuki Kato, Keiichi Namba, Hidehito Tochio, Naotaka Sekiyama, *PNAS Nexus* (2025) 4, pgaf388 (DOI: 10.1093/pnasnexus/pgaf388)
- [6] "Development of a theory describing the radius of gyration of polymers in solution based on the integral equation theory of molecular liquids", Kodai Kanemaru, Tsuyoshi Yamaguchi, Naoyuki Sakumichi, Takamasa Sakai, Norio Yoshida, *J. Phys. Chem. B.* (2025) 129, 9769-9780 (DOI: 10.1021/acs.jpcc.5c03519)

(2) 学会発表

- [1] Norio Yoshida, "Development of a method to analyze the structure and function of biomolecules in the solution environment to mimic the cellular environment based on the statistical mechanics theory of molecular liquids", Pacificchem2025, 2025 年 12 月 16 日, Honolulu, Hawaii USA
- [2] Norio Yoshida, "Software development and application for material design based on the statistical mechanics theory of liquids", Pacificchem2025, 2025 年 12 月 17 日, Honolulu, Hawaii USA
- [3] Norio Yoshida, "Development of In-Silico Material Design Tools Based on the Molecular Theory of Solvation", 2025 LMDC Workshop on Molecular Modeling for

Complex Reaction Systems: “Toward Sustainable Life through Microscopic Designing Innovative Materials”, 2025 年 11 月 24 日, Toulouse, France

- [4] Norio Yoshida, “Development of Molecular Theory of Solvation for Nano- and Bio-molecular design”, Workshop on The Control and Design of Structure and Functions of Supramolecules and Biomolecules by Solution Environment, 2025 年 10 月 30 日, Chiang-mai, Thailand
- [5] Norio Yoshida, “Software development and application for material design based on the statistical mechanics theory of liquids” 20th Asian Chemical Congress, 2025 年 6 月 23 日, Bangkok, Thailand
- [6] 吉田紀生, 山口毅, 金丸恒大, 松井優成, 森俊文, 丸山豊, “生体分子の溶媒和のための液体の積分方程式の開発と応用”, 蛋白質学会年会, 2025 年 6 月 19 日, 姫路市
- [7] 吉田紀生, “バイオマテリアルデザインに向けた分子溶媒和理論の構築とプログラム開発”, 第 38 期 CAMM フォーラム 本例会, 2025 年 5 月 16 日, 東京都田町
- [8] Norio Yoshida, “Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation”, 11th Conference of the Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC11), 2025 年 4 月 21 日, 神戸市

(3) その他

なし

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	1800		
Miyabi-G				
Miyabi-C				
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				