

課題番号 jh180082-MDHC

## 生体高分子内・分子間における弱い相互作用の検討から触媒設計への応用

牛島知彦 (JACI; 日本ゼオン(株))

概要 GUI プログラム Winmostar で、TSUBAME3.0 上の Gaussian、GAMESS を簡易に実行する方法が確立できた。生体高分子である MarR 転写因子と DNA 対との相互作用エネルギーが、カウンターポイズ(CP)計算法によって見積もられ、抗生物質 P-12 の有無により変化にすることで抗生物質耐性 (化の変異体) 獲得の分子機構の糸口が得られた。また、KatG 内部の  $\pi$  共役系の WYM アミノ酸架橋構造から、励起エネルギー移動(EET)移動計算法による一重項 SEET や三重項 TEET 速度が (INH 等の) 抗結核薬の活性化に関与している。ONIOM 計算法により、WYM 架橋構造から提起された KatG の反応機構を解明の目途が立ち、薬剤耐性菌による気道感染症の治療ができ、肺結核による死因も排除できる。薬価の切り下げで、この分野での収益性は低いいため、経済的に優位な生成物を生産させる目的志向型プロセスの確立を目指したプラント設計と、反応出発物とゼオライト酸点との相互作用を考慮したゼオライト触媒の分子設計との 2 点に活用するために、同法にて、中分子ゼオライトの反応機構の解析を進めている。

### 1. 共同研究に関する情報

#### (1) 共同研究を実施した拠点名

東京工業大学

#### (2) 共同研究分野

- 超大規模数値計算系応用分野
- 超大規模データ処理系応用分野
- 超大容量ネットワーク技術分野
- 超大規模情報システム関連研究分野

#### (3) 参加研究者の役割分担

牛島知彦 (JACI 正会員・日本ゼオン) 化学産業の様々な課題を ab initio 計算を始め第一原理計算、分子動力学計算、プロセスシミュレーション、QSAR/QSPR、機械学習等を用い研究開発を行っており、公益社団法人 新化学技術推進協会 (JACI) の次世代 CC ワーキンググループの幹事に従事している。大規模演算での Gaussian 計算条件の自動最適化及び分子間力計算法の最適化を試みる。

千田範夫 (JACI 正会員・株式会社クロスアビリティ)

TSUBAME3.0 の Gaussian、GAMESS を、GUI プログラム Winmostar から簡易的に実行する方法の提案。

佐藤孝雄 (JACI 連携会員・東工大生命理工) 生体高分子構造から、量子化学計算によって、相互作用と

電荷移動速度を見積もり、産業応用の可能性や事業化の検討として課題を提案する。

橋本智佳子 (JACI 正会員・千代田化工建設) エネルギー、化学、環境、省エネ、産業設備、ライフサイエンスなどの分野で、主にプラントの設計・調達・建設 (EPC) を世界各地で手掛けてきた当社の経験を活かし、より高効率なプラントの提供を目的とした、プロセス開発・触媒開発・技術開発支援・事業創出にも取り組んでいる。例えば触媒開発では、対象に合った機器設計やプロセス設計を通じて、プロセス性能を活かした運転システムを含む全体設計の提案が可能である。また、当社はゼオライト触媒を用いた新規プロセス開発も実施しており、今回、ゼオライト触媒設計を目指した反応機構の解明を課題として申請した。

小川潤一 (JACI 正会員・横河電機) 溶媒和を考慮した非調和性分子振動スペクトル計算。

小野裕己 (JACI 正会員・日本ゼオン) 固体触媒表面の第一原理計算。

新田浩也 (JACI 正会員・JSOL) SIESTA を用いた固体表面分子吸着計算。

森健人 (JACI 正会員・モルシス) SCM 社製 ReaxFF の並列パフォーマンスのベンチマーク。

藤野郁朗 (JACI 正会員・富士ゼロックス) 材料分子の振動・発光計算, 計算精度向上。

齋藤健 (JACI 正会員・カネカ) ビラジカル分子の波動関数を CASSCF 計算。

三枝俊亮 (JACI 正会員・旭化成) ビラジカル有機分子の triplet biradical と singlet biradical 性の評価。

入口広紀 (JACI 正会員・JX 日鉱日石エネルギー) DFT 計算による多体摂動論キャリア拡散評価。

藤野郁朗 (JACI 正会員・富士ゼロックス) 有機半導体物質の電子電導度計算。

なお本申請は約 90 社からなる JACI の先端化学・材料技術部会 コンピュータケミストリ分科会 次世代 CC ワーキンググループに参加する企業及び大学関係者が共同で行い、「学際大規模情報基盤共同利用・共同研究拠点」である大学の計算資源 (スパコン) 利用の閑散期、主に前期に、各企業の使用の道を積極的に拓き、そして今後の企業における計算化学による研究開発の促進を目指すものである。

## 2. 研究の目的と意義

### 実施した研究の目的

近年 Gaussian は CPU/GPU 並列演算能力が向上し、大規模演算機器も高性能化した。しかし各種計算に応じてシームレスに最適な演算条件で行える手法がない。よってその自動化を目指す。またその高速演算性能を活用し従来計算困難であった長距離に及ぶ分子間力の適切な計算評価条件の確立を目指す (牛島)。

量子化学計算に不慣れな実験研究者でも、図 1 に示されるような操作が可能な GUI プログラム Winmostar によって、手軽に Gaussian、GAMESS を利用できる環境を目指す (千田)。

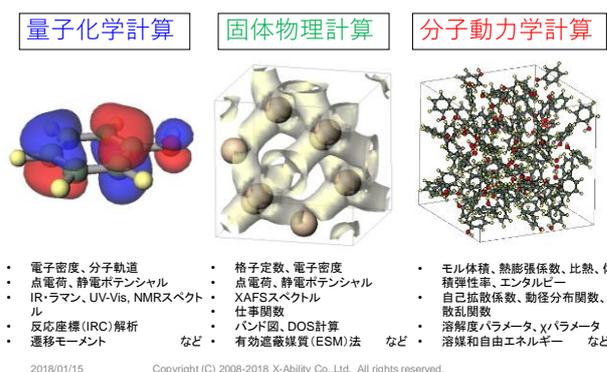


図 1 Winmostar による GUI 操作可能な計算の例 生体高分子内のアミノ酸や DNA 塩基対の水素結合やスタッキング相互作用は、生物多様性を司る。その“弱い”相互作用を、見積もる上で、種々の汎関数/基底系、補正をバラバラに行われ、その効果もバラバラに選定されていて、評価するには不十分だった。トータルでそれら要因の効果を捕えようと、していることが重要です。構造を考慮した分子配向技術とその結合エネルギーの計算方法を開発し、化学産業技術への応用を探る (佐藤)。

量子化学計算分野の ONIOM 法によって生体高分子に対する大規模計算を実施するという生物学的アプローチからも触発され、中分子ゼオライトの触媒開発への応用を試みた。オレフィン重要な石油化学原料の一つであり、経済的に優れた目的生産型プロセスの確立を目的として、ゼオライト触媒酸点と反応物の相互作用を表現した反応機構解析モデルを構築し、触媒設計に活かす事を目的とする。(橋本) 学術的・社会的意義について

プログラム Winmostar によって、実験研究者が量子化学計算を容易に利用できるようにすることで、計算化学分野のすそ野を広げ、分野全体の発展に寄与する (千田)。

国連は、薬剤耐性菌「危機的な状況」に対策を促す報告書を発表した。抗生物質が効き難い薬剤耐性菌が世界的に増加し危機的な状況にあるとして、早急に業界横断的な対策講じるように、国連が各国に求めた。このままでは薬剤耐性菌による病気で 2050 年迄

に年間 1 千万人死亡する事態に陥り、世界経済は 08～09 年の金融危機に匹敵する破滅的ダメージを受けかねない、と警告している。報告書には、人間のみならず動物へも抗生物質使用に厳しい管理制度の導入や薬剤耐性研究への資金投入を勧告している。薬剤耐性菌による病気で、毎年 70 万人が死亡、うち 23 万人は多剤耐性の結核でなくなっている。気道感染症などの一般的な病気で治療できないものが増えている。抗生物質は、人間だけでなく家畜や植物の病気に対しても不可欠であると指摘。政府や民間企業、学術機関に対し、専門分野の垣根を越えた協調的対応を呼びかけた。

生体に対する耐性化変異を誘導する抗生物質薬剤を排除する遺伝子毒性の *in Silico* 評価法を確立する。また、酵素反応で形成されるスタッキング錯体を捕らえる。この状態での基質ペプチド平面( $\pi$  電子供与性)一芳香環側鎖—主鎖のペプチド結合平面構造は、 $\pi$  電子受容性を示すために、水素結合を介した水分子からの分子内プロトン移動を誘導する。大腸菌由来の多剤耐性とストレス応答タンパク質発現にかかわる転写抑制タンパク質 MarR や転写活性化タンパク質 MarA と殺菌消毒剤 P-12 による marO の DNA 中のワトソン-クリック型アデニン-チミン(AT)、グアニジン-シトシン(GC)塩基対の結合エネルギーの差、CP 計算法により、耐性化機構を解明する。多剤耐性菌の出現を制御抑制する薬剤を設計し、その遺伝子毒性を評価・予知し、多剤耐性クライシスを回避する。

酵素 KatG は、カタラーゼとペルオキシダーゼの 2 つの活性を持つ。その分子内に Met-TYR-TRP の 3 残基の(インドール環とフェノール環が共有結合した平面構造を形成し、それがイオウ原子の配位子を構成した)天然には存在しないはずのペプチド構造が存在する。この  $\pi$  電子共役構造の末端側のイオウを中心元素とする配位構造がカタラーゼ活性を示す。(カタラーゼ活性)近傍のヘム(ポルフィリン環)とス

タッキング複合体構造をとり、 $\pi$  電子受容体を形成するトリプトファンカチオンラジカル型のコンパウンド I [Fe(IV)  $\cdot^+=O$ ] となり、過酸化水素  $H_2O_2$  と反応し、 $H_2O+O_2$  を生成する。コンパウンド I がスタッキング錯体へ電荷移動すればカタラーゼ活性を示す。一方、併せ持つペルオキシダーゼ活性とは、コンパウンド I [Fe(IV)  $\cdot^+=O$ ] から、コンパウンド II (ポルフィリンラジカル) 形成する。さらに、Fe(III) に戻る際、イソニアジド INH 等を脱プロトン化するペルオキシダーゼ活性を示す。抗結核作用を示すのにイソニアジド(抗結核薬前駆体) からプロトンが移動(活性化)され水分子の生成と伴う。今後、その反応機構を ONIOM 法で解明し、静菌的に予防薬効を示す抗結核薬の開発を目指し、HIV/AIDS の主な死因から肺結核を排除する(佐藤)。

これまでオレフィンには主にナフサの熱分解副生物として生産されてきたが、世界的にエチレンの製造原料がより安価なエタンへ移行するに伴い、炭素数 3 以上のより重質な原料不足が懸念されている。中でも、より経済的なプロピレンの目的生産プロセスの需要は強く、これまでもプロパン脱水素法、オレフィン・メタセシス法、MTP (Methanol to propylene) 法等が適用されている。ゼオライト触媒を使用した熱分解は従来のナフサ熱分解法とは異なり、低温で反応を進行させることが出来、反応にスチームも不要で、既存設備の転用や組み合わせ等、様々な安価な経済性が期待出来る(橋本)。

現在 Materials Informatics など情報科学の化学技術への展開が進められているが、多くの化学実験結果はデータが動画や画像程スペースではないものの、実験数量が大幅に少ない問題がある。故に化学産業での研究開発の情報科学化では、量子化学計算などの高精度理論計算手法の高速化が不可欠であり、従来の実験主導の化学の研究開発から理論や情報も駆使した研究開発へ変わるための律速段階となっている。一方 TSUBAME3.0 では各計算ノードで CUP が 28

個、GPU が 4 個の並列演算が可能であり、キャッシュも SSD 化した。また UGE (UNIVA Grid Engine) により CPU も ID 番号指定で使用可能になるなど、大規模演算システムの大幅なシステム改良が図られた。また Gaussian16 も CPU の ID 番号指定や GPU 並列演算への対応など高速演算化に対応した大幅な改良が加えられた。しかしその高速演算性を活用するには、Gaussian 側に毎回使用可能な CPU や GPU の ID を指定する必要があるものの、UGE で振り当てられる ID は毎回異なるし、加えて多ノード演算を行う際の各ノードの指定、各ノードに搭載された SSD を活用しながら、そのバックアップを得る手法など未解決の問題が棚上げされた状態にあり産学共にその高性能性を最適に用いる環境が構築出来ていない。故にその高速演算環境を整えることは、単に量子化学計算の高速化という問題ではなく、次世代の研究開発において大規模化学演算が不可欠となった化学産業界にとって解決すべき重大課題である(牛島)。

量子化学計算にて長距離の分子間力を考察する際には CCSD(T) などを用いればよいが、様々な化合物候補の評価を行う産業用途としては計算コストが高く実用性がない。そこで近年発展が目覚ましい DFT-D 法を始めとする長距離間力を評価可能な量子化学計算手法の最適な計算条件を得ることは、従来その理論的取扱いが困難であった物質の接着性能評価やその逆解析による新製品設計につながるため化学産業に大きな変革をもたらす技術となる(牛島)。

### 3. 当拠点公募型共同研究として実施した意義

GUI プログラム Winmostar の利用方法を紹介することで、CCWG メンバー内での利用を推進することができた(千田)。

生体高分子であるタンパク質の立体構造は主に X 線結晶構造解析で決定されるが、プロトンの位置は決定できない。また、INH 等の抗結核薬剤が活性化因子である KatG と数十 mM 程度の強い結合性を示さないと実験的に識別できないし、2 電子酸化過程でガ

ルボキシル基有する 2 つのアミノ酸残基(Glu と Asp) からプロトン供与される際に配向を変えディスオーダー構造を結晶内で含むと、識別はより困難になる。そこで量子化学計算を使うことによってプロトン位置の理論的アプローチが機能発現の解明に重要である。CP 計算と EET 計算から、生化学の反応速度論的パラメータ(結合親和性  $K_M$  と代謝回転速度  $K_{cat}$ ) との統計学的な相関関係が、それぞれ得られる。さらに、非経験的量子化学計算により因果関係が、捉えられようとしている(佐藤)。

ゼオライトは主に X 線結晶構造解析でその構造が決定されているが、複数の反応サイトを持つ上、実験条件が高温であるため、実験のみで反応サイトを特定しつつ反応機構解析を行う事は多くの困難を伴う。一方、反応機構モデルを非経験的量子化学計算で構築し解析する場合、反応に関与しそうな部分を 1 箇所切り出す場合でも最低数百原子以上のモデル化が必要であり計算コストが掛かる。ONIOM 法を適用し、計算資源を反応場に集中的に振り分ける事で、現実的な反応機構解析モデルの構築が期待出来る(橋本)。

## 4. 前年度までに得られた研究成果の概要

記載不要

## 5. 今年度の研究成果の詳細

TSUBAME3.0 にて可能になった CPU の固有 IP や GPU の IP を利用した計算や、多ノード演算時には各ノードの固定指定が必要であるが、それらを自動で設定可能とした。また TSUBAME3.0 は各計算ノードで 2TB SSD を有するのでそれを用いつつも自動で HDD やデータセンターにバックアップデータを転送するようにするなど、TSUBAME3.0 と Gaussian の高い性能をフルに発揮する計算条件を全自動で設定し量子化学計算を行うことが可能となった。

M06-2X や LC-BLYP, DFT- $D_n$  法など一般に長距離間距離を扱える手法の結果を MP2 や CCSD(T)/CBS の結果と比較検討することで計算条件の最適化が行えた。企業で用いる際には計算精度と計算コストの両方を満たす条件を揃える必要があるため、それらを実際に大規模で行うことでその条件を見いだせた(牛島)。

Winmostar を一部修正することで、Gaussian、GAMESS を簡易に実行する方法が確立できた。マニュアルは、以下に纏めた。

([https://winmostar.com/jp/linux\\_server\\_tsubame\\_3\\_shareSSH.pdf](https://winmostar.com/jp/linux_server_tsubame_3_shareSSH.pdf))

([https://winmostar.com/jp/linux\\_server\\_tsubame\\_3.pdf](https://winmostar.com/jp/linux_server_tsubame_3.pdf)) (千田)

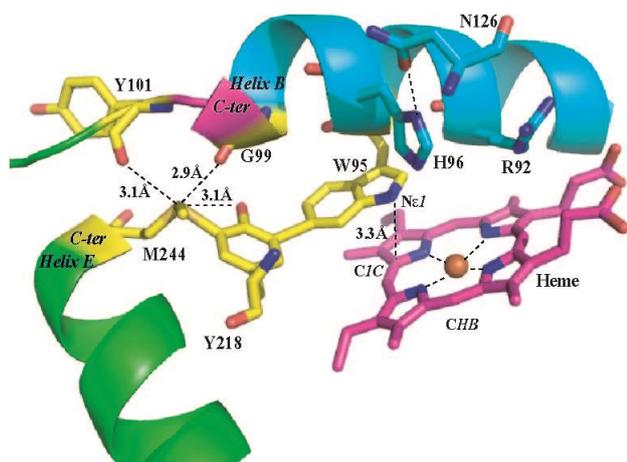


図 2 KatG 中のヘムでの光合成集光部位

励起エネルギー移動(EET)は、電気的な励起が、2体モデル間でドナーからアクセプターへ移動する過程である。この計算方法が、Gaussian16 に新たに搭載された。EET は自然界や非天然でも広く見られる。例えば、光合成の集光性で有名である。また、図2のように KatG には 3 残基アミノ酸 WYM 間の架橋構造が  $\pi$  共役系を形成し、ヘムとのスタッキングによって電子吸引力を示す。本来、KatG 中のヘムは抗結核剤 INH から電荷を受け取り、プロトンを供与し INH 活性化する役割を持つ。しかし KatG 中の架橋構造によって、架橋構造側から電荷をヘムが受け取り、INH へプロトン供与能を失った耐性化変異が見出されて

いる。その逆に、一重項(SEET)と三重項(TEET)速度が単なる計算インデックスではなく、電子カップリング因子がカタラーゼ活性とペルオキシダーゼ活性の代謝速度を左右する重要なパラメータとして着目している。SEET は長距離クーロンカップリングにより前者を、TEET は短距離カップリングにより後者を支配されている。この特性に焦点を絞り、薬剤設計への用途を模索していた。しかし、この分野での収益性は低いため、蛍光共鳴エネルギー移動技術や発光素子の設計を応用した化学分野の事業化を検討中である。

また、後者のように短距離相互作用はCP(カウンターポイズ)計算で得られる。抗生物質をはじめ基質やDNAなどの相互作用は、実験データの結合親和性(KM)と比較されるだろう(佐藤)。

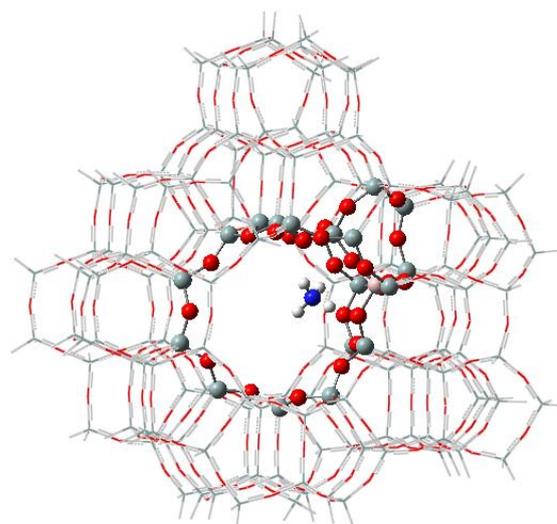


図 3 ONIOM による ZSM-5 構造

Structure Commission of the International Zeolite Association (IZA-SC) が公開している Database of Zeolite Structures ([http://www.iza-structure.org/data\\_bases/](http://www.iza-structure.org/data_bases/)) に掲載されている ZSM-5 の結晶構造座標を使用してスーパーセル化し、反応場を囲むようなクラスターモデルを作成し、図3のように半経験的手法(AM1 法)で構造最適化を行い 598 原子から成る安定な構造を得、基本の ONIOM モデルとした。初年度である今年は Al 酸点を中心と

した 4 つの Si を含む一番小さなクラスター(5T)を反応サイトとしたモデルでの検討を行った。アルカンの熱分解反応における代表的なモデル反応として、n-Hexane から Propane および Propene を生成する反応を主な検討対象とした。研究の結果、ONIOM モデル(理論/基底関数 m062x/6-31g(d, p):am1 レベル)は、反応サイトのみを模倣した 10 原子の 5T モデルによる反応経路や、125 原子の固定化モデルによるエネルギー計算で得られる反応エネルギーとかなり近い構造およびエネルギーが得られることを確認出来た。反応経路全体の ONIOM モデルによる確認は今後の課題とする(橋本)。

## 6. 今年度の進捗状況と今後の展望

Winmostar について計画としては、目的を達成できた。今後の展望としては、GROMACS、LAMMPS への適用(千田)。

炭酸脱水酵素 II 型受容体(BCA II)と放線菌由来のラセマーゼは、ONIOM 計算で、構造最適化を進めている。また、細菌由来のシャペロニン(*MmCP*)は、この弱い相互作用を CP 法で算出する前段階のやはり構造最適化で手間取っている。一方、この近傍のヘム(ポルフィリン環)とスタッキング複合体構造をとり、 $\pi$ 電子受容体を形成し、それに対しヘム鉄に配位した水分子からイソニアジドにプロトンが移動(活性化)するペルオキダーゼ活性とその逆のカタラーゼ活性が混在する反応機構は未知である。よって現在実験により確認されている変異体構造に基づく機能変化の関連性を EET 計算による理論計算として確認を試みる(佐藤)。

Gaussian16 にてソフトウェア実装され、TSUBAME3.0 で初めてハードウェア実装された UGE 高速演算環境について、全自動で CPU, GPU, 並列計算, SSD 及びデータ転送等の設定を最適化し、使用者が気にせずとも容易に Gaussian による量子化学計算を最適な条件にて行える環境を構築した。また大規

模演算により実用的な計算条件での長距離間距離の精度確認を行うことができた(牛島)。

ゼオライトは ONIOM モデル(598 原子、理論/基底関数 m062x/6-31g(d, p):am1 レベル)による反応経路全体の解析を行う予定である(橋本)。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 学術論文

前田拓也、萩原加奈子、牛島知彦、佐藤孝雄 薬剤耐性菌の現状と最近の話題、環境管理技術、36(6)、250-261、2018

### (2) 国際会議プロシーディングス

該当なし

### (3) 国際会議発表

該当なし

### (4) 国内会議発表 (4 件)

① 産産学ポスターセッション「異業種交差点 II - 豊かな未来生活の創生へ」異業種交差点 II - 豊かな未来生活創成へ 11月5日(月) 一ツ橋講堂 ○牛島知彦、千田範夫、橋本智佳子、佐藤孝雄

② 日本防菌防黴学会 (<http://www.saaaj.jp/conference/>)

11月13日 第44回年次大会でシンポジウム一発表(1S2-Ap03) 薬剤耐性菌の現状と最近の話題 ○前田拓也 1、佐藤孝雄 2 (1 兵庫医療大・薬、2 東工大・生命理工)

③ 日本コンピュータ化学会 2018 秋季年会 in 弘前 (2018 年 11 月 3 日(土)~4 日(日)) 企業展示で TSUBAME3.0 の利用方法紹介 千田範夫(<http://www.st.hirosaki-u.ac.jp/sccj2018autumn/sponser.html>)

④ 一般公開イベントで紹介 千田範夫 (<http://www.st.hirosaki-u.ac.jp/sccj2018autumn/event.html>)

### (5) その他(特許, プレス発表, 著書等)

該当なし