

WAKO

実験生物学者・
実験化学者のための
IT活用誌

Infomatic

World

August 2011

No. 24

Contents

システム生物学の勧め

第9回 個々人のがんの個性・多様性を分子ネットワークとして抽出する …… 2

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

Cell Illustrator Onlineを使ってみよう

(8) Cell Illustratorを使ったデータベース …… 4

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

システム生物学ソフトウェア

“Cell Illustrator Online【セルイラストレータオンライン】” 5.0 新発売 … 5

“実験科学者”のための計算化学入門セミナー開催記 …… 6

水素分子と酸素分子はなぜreactiveになるのか？

分子現象を密度汎関数 (DFT) 法で解析する (2) …… 8

東京大学先端科学技術センター 阪大名誉教授 柳田 祥三

Wavefunction, Inc. 日本支店 内田 典孝

“Spartan’10 for Windows” 試用版のご案内 …… 10

分子モデリングソフト「Spartan」

体験型ワークショップ 開催のお知らせ …… 11

第6回 “和光 & 富士通” 計算化学セミナー

『新機能性材料 開発への挑戦～“電子材料”を計算化学で知り尽くす～』 …… 12

第9回 個々人のがんの個性・多様性を分子ネットワークとして抽出する

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

1. 日本人の半分ががんになります

日本人の半分ががんになり、3分の1の方ががんでなくなるといわれている。2008年の人口動態統計によると、114万2467人の方が亡くなっており、死亡原因の第一位はがんで、34万2849人の方が亡くなっている。ちなみに、第二位は心疾患で18万1822人、第三位は脳血管疾患で12万6944人。がんは第二位と三位を合わせた数より多い。高齢化が進み、日本人の半分ががんで亡くなる時代がやがてやってくる。

この数十年間にわたるがん研究により、がんは、ゲノムに生じた複数の遺伝子異常が複雑に組み合わさって、自分自身で増殖命令を出し、外からの増殖停止命令を無視し、浸潤・転移により健康なところへ飛んでいき、無限に細胞分裂を繰り返しながら、その生存と増殖のため勝手に血管を作りまくり、がんをばらまき、壊れているにもかかわらず自滅するシステムが機能しない、極めて複雑なシステムであることがしだいに明らかになってきた(図1)。そのシステムの設計図ともいべき私たちのゲノムには平均でDNA300文字に1か所の頻度で個人差があり、発がん物質への暴露も人それぞれで異なっている。そして、がんの場合、個々人で少しずつ異なっているゲノム上に数十～数百か所のゲノム異常があり、これらが、複雑な分子ネットワークにからまって統御不能になっている。がんは一般的な病気ではなく、同じがん種でも様々な個性があり、抗がん剤に対して耐性を獲得していくなど、極めて多様なシステムの病気である。

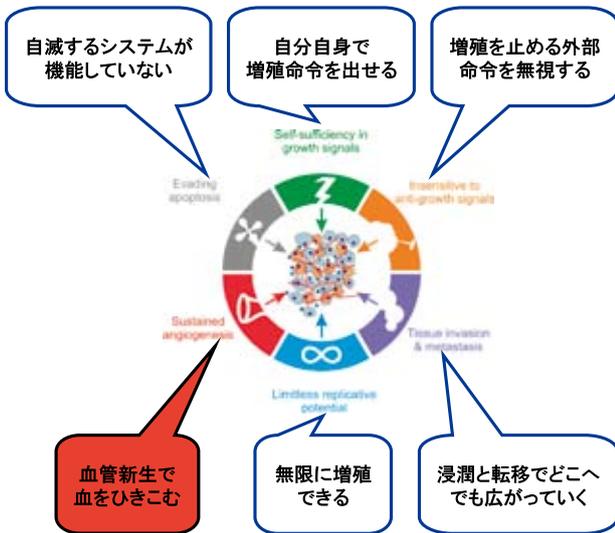


図1 "Hanahan D, Weinberg RA. Cell. 2000 Jan 7;100(1) : 57-70"の図を改訂利用。

2. パーソナル遺伝子ネットワーク

Aさんは親族にがんになったものが多く、50歳を過ぎたころ全身のがん検診を受けることにした。その結果、何か所か怪しいところが見つかったが、おそらく偽陽性であろうということで定期的に経過を見ていくことになった。最初のがん検診を受けてから2年ほどたった定期検診のとき、乳がんの可能性が強くなり「生検をしてみましょう」ということに

なった。結果は早期の乳がん、早速手術を受けた。手術サンプルを解析したところ、乳がんを引き起こし、増殖に関係する主要な3つの因子(ドライバー)であるエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体はポジティブ、HER2はネガティブであった。この3つのドライバーが欠如している乳がんはトリプルネガティブとよばれ、手がかりとなる原因が不明であるため治療が難しくなる。トリプルネガティブの乳がんでは、この3つの遺伝子以外にがんの増殖に関与している遺伝子とそのメカニズムがあるはずだ。

そこでこの3つのドライバー遺伝子だけでなく、全ての遺伝子について「Aさんの乳がん」を操っている遺伝子ネットワーク(パーソナル遺伝子ネットワーク)を解析し、それに基づいてより適切な治療につなげることはできないだろうか。これまでに紹介してきた遺伝子ネットワーク推定は、がん細胞株などの培養細胞を使って、抗がん剤などで細胞を刺激し、時系列で遺伝子発現をプロファイルしたデータや、様々な遺伝子をノックダウンした遺伝子発現プロファイルデータから、遺伝子ネットワークを推定するものであった。もちろんAさんの乳がん細胞を培養して同様の実験をして遺伝子発現プロファイルデータをたくさん取れば可能である。しかし、手術サンプルからDNAチップなどで1回だけ遺伝子発現プロファイルを測定し(将来は次世代シーケンサーを使ってゲノム・エピゲノムデータの解析とRNAの定量解析が行われるだろう)、そのデータからAさんのネットワークがわかるようになれば、これまでのがん研究の知見が治療にすぐに反映できるはずだ。もちろん、たった1つの遺伝子発現プロファイルデータからネットワークを推定することはできないが、多くのがん患者の方に、がん研究のためにサンプルを提供していただき、その遺伝子発現データがあると、スパコンを使ってそれぞれの人のパーソナル遺伝子ネットワークを推定できるようになるという研究が発表された[1]。

3. NetworkProfilerとスーパーコンピュータ

文献[1]で島村徹平・井元清哉等は、再発リスク・増殖・浸潤・薬剤耐性など、がんの現象に関する遺伝子セットの活性度などを特徴量とし

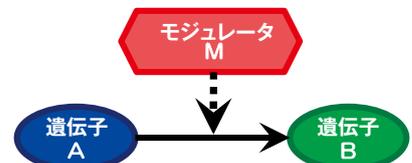


図2 モジュレータ: 遺伝子AとBの条件付き従属性に影響を与える因子を導入。

て数値化したものをモジュレータとよび、このモジュレータが遺伝子AとBの条件付き従属性にどのように影響するかを捉える方法を考案した(図2)。図3(a)では遺伝子 X_1 と X_2 の間に相関は見えない。しかし、モジュレータを導入してデータを層別化すると、図3(b)のように相関構造の違いが見えてくる。図3(b)の中で X_1 と X_2 の関係を表している式があるが、これを構造方程式モデルとよんでいる。たくさんサンプルがあるとき、それらのサンプルをそのサンプルに対するモジュレータの値で並べ替え、サンプルそれぞれのネットワークを構造方程式モデルとして推定できる(図4)。この方式をスパコン用ソフトウェアにしたものが

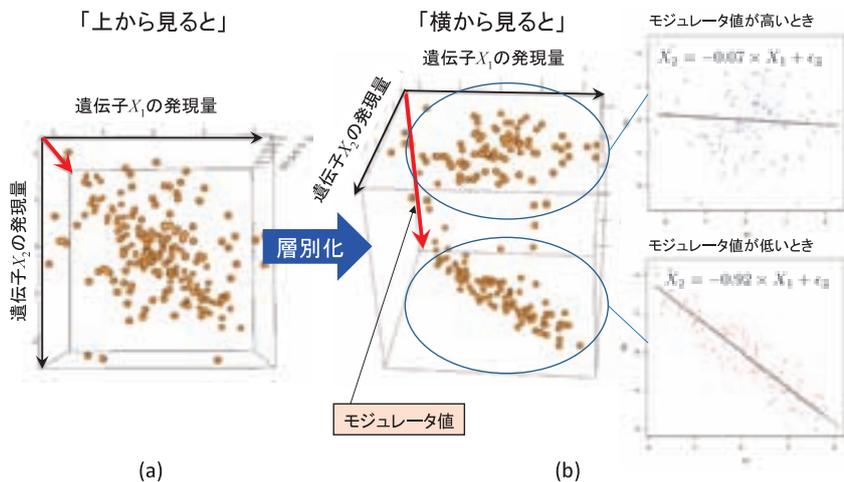


図3 モジュレータの導入によるデータの層別化で、見えなかった遺伝子間の依存関係が見えてくる。各点はサンプルに対応している。

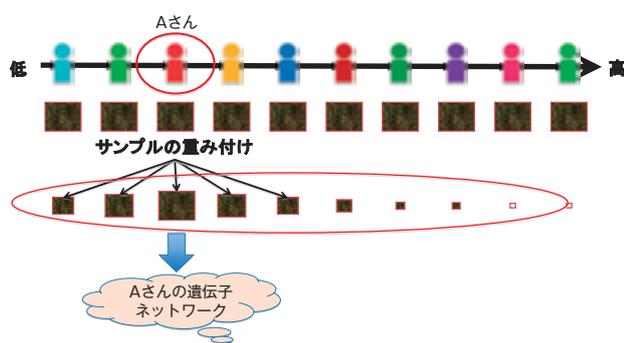


図4 サンプルをそのモジュレータの値で整列する。そして「Aさん」のネットワークを推定するときは、すべてのサンプルデータを、Aさんを基準として重みづけし、重みづけされた全サンプルを使ってAさんのネットワークを計算する。

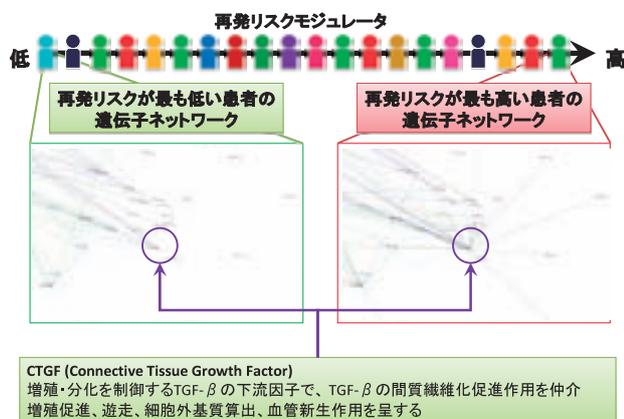


図5 再発リスクが最も低い患者の遺伝子ネットワークと再発リスクが最も高い患者の遺伝子ネットワークの一部。結合組織増殖因子 (CTGF) のハブ構造が大きく異なっていることがわかる。

NetworkProfilerである。そして、上皮間葉転換 EMT (epithelial mesenchymal transition) に関する遺伝子群を基にEMTモジュレータを定義し、英国Sanger Instituteから公開されている762個のヒトがん細胞株の遺伝子発現プロファイルデータのNetworkProfiler解析を行った。EMTとは、上皮細胞が上皮としての形質を失い間葉系の形質を獲得する現象で、がん細胞の浸潤、転移に関わっていることが判明し注目されている。ヒトゲノム解析センターのスパコンの約6分の1にあたる1024コア (12.3TFLOPS) を約3ヶ月間回して、22,283個の転写産物 (22277個のmRNAと581個のmiRNA) を変数とする構造方程式モデルを全サンプルに対して、即ち22,283個のノードからなる762個のネットワーク計算した。

細胞接着分子であるE-cadherinはEMTマーカーとして知

られているが [2]、計算したネットワークを解析すると、E-cadherinの制御に関わっていると推定された24個の転写産物があがってきた (IRF6, miR-141, GRHL2, ZEB1, LSR, miR-200b, KLF4, OVOL2, miR-200a, FOXA2, TCF4, ELF3, ZNF217, MYB, KLF 5, miR-192, FOXA1, ZNF165, NKX2-1, HNF1B, TFE3, ZEB2, TRIM29, SNAI2)。これらの内、11個はすでに生物学的に検証されているものであり (下線)、残りについてはまだ報告がなかった。EMTモジュレータの値によって変化するネットワーク構造に着目すると、よく知られている miR-141、ZEB1、E-cadherinの間の制御関係もくっきり

と見えていた。新規の候補については、たとえばKrueppel-like factor 5 (KLF5) は、名古屋大学医学研究科の高橋隆先生の協力で、これをノックダウンするとE-cadherinの発現が抑えられEMTが起こっていることが検証された。詳しくは文献 [1] を参照されたい。

以上の解析はがん細胞株のデータであるが、米国NCIのThe Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトでは、がん臨床サンプルのゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームが大規模に解析されている。NCBIのGene Expression Omnibus (GEO) にもたくさんのがんサンプルの遺伝子発現データが公開されている。こうしたデータに対して、さまざまな視点 (モジュレータ) でNetworkProfilerによる解析を行えたらと考えている。図5は、ある遺伝子セットを使ってがんの再発リスクを定義し、それをモジュレータとしてヒト臨床サンプル (非小肺がん細胞) データを解析した結果である。再発リスクの高い人と低い人のネットワークのハブ構造が大きく異なっていることがわかる。しかし、このようなデータ解析を500回、1000コア程度の計算能力でやろうとすると、25年の時間が必要となる。

4. おわりに

2011年3月11日の東日本大震災以来、東京電力のもとにあるヒトゲノム解析センターでは節電の観点からスパコンをフルに動かせない状況が続いており、ゲノム研究やがん研究に大きな障害が出ている。なんとかならないかと毎日祈っている。一方、2011年6月19日、ドイツ・ハンブルグで開催されたInternational Supercomputingにおいて、80%完成した「京コンピュータ」(68,544ノード、548,352コア) がLINPACKベンチマークで8.162ペタFLOPSの性能を出し、「世界一」になった。もし、この「京」をフルに使うことができれば、25年の計算が10日間ほどで可能になる。自分も含め家族がほぼまちがいなく直面している (する) 「がん」、この研究に電力も含めスパコンをもっと使えるよう関係各位のご支援をいただければ幸いである。

参考文献

- [1] Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. PLoS ONE. 6 (6): e20804, 2011.
- [2] Thierry JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell 139 (5): 871-90.

(8) Cell Illustratorを使ったデータベース

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

Cell Illustratorは遺伝子制御ネットワーク、シグナル伝達ネットワーク、酵素反応経路、化合物代謝生体内ネットワークなどの描画・モデリングのためのソフトウェアです。日々の実験の整理や研究対象の図示が欲しい場面でも簡単に使える道具でもあります。またCell Illustratorで作成されたモデルは、ペトリネットを基礎とした記述となっているため、反応式などを考慮せずに作成したモデルであっても、容易にシミュレーションができるモデルへアップグレードができる特長があります。シグナル伝達ネットワークであれば、教科書にあるようなネットワークの描画と少しのパラメータ調整をすることで、何らかのトリガ因子の入力によって下位のシグナル分子が活性化や移動する様を時間を追ってシミュレーションするモデルを作成することができます。

今回は、実際にCell Illustratorで作成されたモデルをデータベースに利用している例を二つ紹介します。

Targeted Proteins Atlas(TP Atlas)

<http://net.genes.nig.ac.jp/tpatlas/>

文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム (<http://www.tanpaku.org/>) の各研究課題ごとの研究対象を整理・提供するデータベースがTargeted Proteins Atlas(TP Atlas)です。TP Atlasは、この研究プログラムで研究対象としているタンパク質やその構造、詳細情報や論文情報を集約しているいわば「ターゲットタンパクの研究内容、研究成果データベース」として作られています。それぞれの研究課題ごとにCell Illustrator(CI)によって描かれたモデルがあり(図1)、各研究課題に登場するタンパクや化合物のデータがモデルに紐づけた状態で提供されています。研究課題をまたがった全体の統合検索は現在準備中とのことです。

各研究課題の詳細画面(図2)では、右部に課題の概要、対象タンパクの一覧、関連するタンパク質の立体構造、研究成果へのリンクなどのタブが、下部に登場するタンパク質のリストとEntrezやUniProtなどの外部データベースへのリンクが、そして左上部に大きくCIで描かれたモデルが表示されます。モデルの画像はGoogle Maps APIを使用して表示され、スムーズ



図1 TP Atlasのトップページ全景。現在のところ35個の研究課題があり、課題ごとにCell Illustratorで描かれたモデルが表示されている。ここから各課題で対象としているタンパク質などの詳細情報へ誘導する設計になっている。



図2 研究課題「ミトコンドリア呼吸の作用機序の全容の解明を目指す高分解能立体構造解析と機能解析」の個別ページ。Cell Illustratorの絵を囲うように登場するタンパク質の情報などが配置されている。ここからさらに細かな情報をたどることになる。

に閲覧することができます。TP Atlasでは、CIが視覚面をサポートする使われ方をしているといえます。シミュレーションモデルとしては作られていませんが、それが必要であれば、拡張することは容易に見えます。CIのネイティブのファイル形式であるCSMLファイルをダウンロードすることもできますので編集することは容易です。モデルとしては、統一感のあるとてもきれいな「絵」となっていますので、実際にデータベースサイトをご覧いただくとよいでしょう。

MACPAK: Simulatable Macrophage Pathway Knowledgebase

<http://macpak.csml.org/>

こちらは、Cell Illustrator(CI)で作成されたモデルそのもののデータベースです。MACPAKにはマクロファージのLPSの刺激によって活性化するパスウェイを中心に、今時点では230報の文献に対するCIのモデルが収録されています。これらのモデルは、キュレータが文献を読み、1つ1つの反応を精査ながら作成したもので、文献1報につき1つのCIのシミュレーションモデルとなっています。MACPAKの全データ規模は2011年6月時点で24,000余りのエンティティ、12,000余りの反応となっています。

一般的な利用の流れは次のようになります。まず、パスウェイに登場するタンパク質の名前、文献の著者などをキーワードにして検索し、モデルを探



図3 MACPAKのトップページ。通常はここからキーワードによる検索を行い、興味のあるパスウェイモデルを探すことになる。

します(図3)。見つかったモデルを詳細に閲覧し(図4)、必要ならば、CIやそのビューアーであるPlayerまたはCytoscapeで開くことになります。これらはJava Web Startによって図4の画面から起動します。さらに、CSMLファイルをダウンロードし、自前のCIでシミュレーションを行うようなこともできます。ただし、シミュレーションのパラメータについては(文献に書かれているわけではないために)不完全な部分があります。MACPAKから得られるモデルは、利用者のデータを当てはめていくことでシミュレーションモデルを完成させるためのテンプレートととらえたほうが良いでしょう。それでも、細胞内システムを研究する上で、そのパスウェイが整理されていることは、今や必要な条件になります。MACPAKの存在は、まずはマクロファージの研究分野において、強力なサポートをする道具となっています。

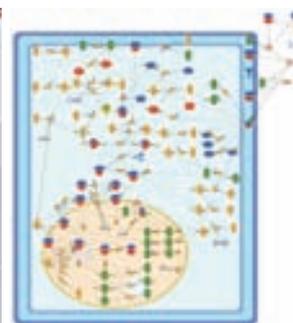


図4 キーワード「ELK1」での検索結果のうちの1つのモデルの詳細表示画面。(左) キーワードが含まれる反応のリストの他、クリック可能なマップによる閲覧が可能。また、Cell Illustratorをはじめとする外部アプリケーションでの閲覧も可能になっている。(右) このモデルの拡大図。

システム生物学ソフトウェア

新発売

“Cell Illustrator Online[セルイラストレータオンライン]”5.0 ～パスウェイ作成からシミュレーション解析まで～

CI シー・イノベーション株式会社

生命システムを構成する複雑なパスウェイ(代謝経路、遺伝子制御ネットワーク、シグナル伝達経路、細胞間の制御反応など)をPC上でまるで絵を描くように作成できるシステム生物学のためのソフトウェアです。

作成したパスウェイはPC上でそのまま簡単にシミュレーションすることができ、生体内の動的な振る舞いを観察・検証できます。

※本製品は東京大学医科学研究所で開発されたものです。

機能がさらに充実

- 洗練されたGUIインターフェース
- カスタムCSMLDB作成機能
- CSML 3.0フォーマットのフルサポート
- サブグラフのサポート
- パスウェイモードと遺伝子ネットワークモードの統合
- 複数のスクリプト言語のサポート
- より高度なパスウェイレイアウト機能の追加

製品ラインアップ

- セルイラストレータオンライン5.0 プロフェッショナル(プロフェッショナル・ユーザー向け)

あらゆる規模のパスウェイモデルの構築に必要な機能と共に、最新の高度な機能も搭載、導入当初から生産的で効率的な作業を実現します。

- セルイラストレータオンライン5.0 スタンダード(一般ユーザー向け)

必要な機能に絞り、コンパクトにまとめました。

- セルイラストレータオンライン5.0 クラスルーム(教育機関向けパック製品)

大学・専門学校などで、小規模なパスウェイを対象とした実習でのご利用を想定し、必要十分な機能を持たせながら、リーズナブルな価格でご提供いたします。

※その他、パスウェイの閲覧シミュレーション結果の再生専用の無償ダウンロードソフトウェア“セルイラストレータ・プレイヤー”があります。

コードNo	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*	備考
-	CI050-PC01	Cell Illustrator Online 5.0 Professional Corporate Edition セルイラストレータオンライン 5.0 プロフェッショナル コーポレート版	1セット	1,600,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
-	CI050-SC01	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Corporate Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード コーポレート版	1セット	550,000	一般ユーザー向け
-	CI050-PAC1	Cell Illustrator Online 5.0 Professional Academic Edition セルイラストレータオンライン 5.0 プロフェッショナル アカデミック版	1セット	160,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
-	CI050-SAC1	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Academic Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード アカデミック版	1セット	55,000	教育機関の一般ユーザー向け
-	CI050-SS01	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Student Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード 学生版	1セット	12,000	学生向け (ご注文時学生証の提示が必要)
-	CI050-CA01	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom Single Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 1ライセンス	1セット	21,000	教育機関向けパック製品へのライセンス追加価格
-	CI050-CA10	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom 10 License Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 10ライセンス	1セット	105,000	教育機関向けパック製品
-	CI050-CA50	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom 50 License Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 50ライセンス	1セット	490,000	教育機関向けパック製品

*年間のライセンス料となります。

“実験科学者”のための計算化学入門セミナー開催記

「物質・分子・反応を計算化学で知り尽くそう！」



CambridgeSoft



去る6月14日(火)、パーキンエルマー社様、ウェイブファンクション・インク様、インフォコム(株)様のご協力を得まして、研究に計算化学ソフトウェアを活用する場合のコツなどを具体的かつわかりやすく解説いたしました。

- ・開会挨拶
- ・「ChemDrawステップアップ講座」
パーキンエルマー社 久枝 秀次氏
- ・「分子モデリングソフトって何だろう」
Wavefunction, Inc. 内田 典孝氏
(昼食)
- ・「分子現象の密度汎関数法による解析と応用」
大阪大学 名誉教授 柳田 祥三氏
- ・「ソフトウェアによる分子力場計算」
インフォコム株式会社 吉留 大輔氏
(コーヒーブレイク & 体験コーナー)
- ・「分子構造の予測とその応用」
国立医薬品食品衛生研究所 室長 栗原 正明氏
- ・閉会挨拶



「ChemDraw ステップアップ講座」

計算化学では電子フォーマットによる化学構造式の描画が不可欠である。ChemDrawは、目的とする化学構造式を、素早く、正確で、きれいに作成することができる定番の描画ソフトウェアである。

今回、ChemDrawでの描画のコツやTipsから人気の高い機能までを、デモ交えて紹介した。



パーキンエルマー社 久枝 秀次 氏

1988年岡山大学理学部卒業。翌年渡米し、ニューヨーク州立大学ビンハムトン校社会学部大学院に入学。

1992年に修士号取得。同校フェルナンド・ブローデルセンターにてリサーチアシスタントとして勤務後、マサチューセッツ州のIT企業に入社。2005年4月にケンブリッジソフト社(現パーキンエルマー社)に入社し、現在に至る。

「分子モデリングソフトって何だろう」

コンピュータ上での分子模型=分子モデリングソフトの最大の目的は、分子の形だけでなく振る舞いをモデル化することである。

今回、分子モデリングで一般的に採用される手法、分子力学法、分子動力学法、分子軌道法の各々について、その特徴、限界、過去の発展の歴史などをおさえつつ、SpartanシリーズおよびODYSSEYについてデモを交えて紹介した。



Wavefunction, Inc. 日本支店長 内田 典孝 氏

1984年東京理科大学理学部第1部卒業。センチュリーリサーチセンタ(株)(現伊藤忠テクノソリューションズ)入社。国内初導入のスーパーコンピュータによる土木、建設系アプリケーションのリモートコンピューティングサービスを担当。

その後、構造解析、流体解析、電場磁場解析、光学設計、回路設計、最適化設計などの科学技術系アプリケーションソフトウェアの販売サポート業務に従事。

1989年からGaussian85(現Spartan)の販売代理業務を担当。1991年 Wavefunction, Inc(米国カリフォルニア州)設立と同時に日本国内での代理店契約を締結し、Spartanの販売を継続。2002年 Wavefunction, Inc.日本支店設立と同時に支店長に就任し、現在に至る。

「分子現象の密度汎関数法による解析と応用」

分子種の機能・物性と鈴木クロスカップリングで代表される優れた反応は、実験化学の成果である。

実験化学は今、PCの加速度的進化によって、あらゆる元素を含む物質・分子の構造とエネルギー準位を短時間で計算し、比較・議論できる。

今回は密度汎関数法に基づき、下記テーマを論じた。

- (1) 基本的分子種の計算化学：水素分子，酸素分子，溶媒分子，結晶分子
- (2) 有機ELや色素増感太陽電池で用いられる分子種の電子特性
- (3) マイクロ波迅速反応とニトログリセリンの爆発性



大阪大学先端科学イノベーションセンター 特任教授 柳田 祥三 氏

1966年大阪大学工学研究科応用化学専攻修士課程修了。工学博士。

同大学工学部助手、助教授、教授を経て2003年3月退官、名誉教授となる。

有機反応、錯体化学の研究を経て、太陽エネルギーの化学的変換・貯蔵の研究、強発光希土類錯体化学、マイクロ波エネルギー化学の発展に努めた。

退官後、NEDO、島根県、諸企業からの支援を得て、大学法人化後に設置された先端科学イノベーションセンターの非常勤特任教授、2008年4月より同センターのカネカ・エネルギーソリューション共同研究部門の常勤特任教授として研究を継続。

2011年4月より東京大学先端科学技術センター特別研究員を務める。

「ソフトウェアによる分子力場計算」

MacroModelは、分子模型を扱う要領でモデルを組んで構造最適計算を行うだけでなく、取り得る複数の立体構造の発生を可能としており、化合物の構造決定に有用な数多くの情報を得ることができる配座探索プログラムである。

低分子化合物の配座解析に止まらず、蛋白質や核酸を対象とする生命科学やホスト・ゲスト・超分子化学といった幅広い領域でも新規化合物の設計や相互作用解析に活用されている。

今回、これらを中心とした実際の適用事例を紹介した。



インフォコム株式会社 吉留 大輔 氏

2003年京都大学大学院工学研究科博士課程(前期)終了。工学修士。

インフォコム(株)に入社し、2004年5月からMacroModelを含めたSCHRODINGER社製品の販売、サポート業務に従事。

博士課程(前期)での研究テーマは、光化学(写真色素、光学メディアへの応用に向けた色素分子の光物性研究)。

「分子構造の予測とその応用」

平面に描かれた分子構造式を見て、「この分子はどういう構造をしているのだろうか?」と考えることはないだろうか。分子の構造を知ることによって様々な分子の振る舞いのメカニズムを理解できる。また、分子の構造を予測することができれば、より精密な分子設計を行うことができる。

今回は、特に分子力学法によるコンフォメーション探索を用いた分子構造の予測とその応用につき、演者らの実際の研究事例を中心として、機能性分子の設計、ペプチドのコンフォメーション、薬物設計などを論じた。



国立医薬品食品衛生研究所第二室長 栗原 正明 氏

1987年東京大学大学院薬学系研究科博士課程(後期)終了。薬学博士。ヒューマンサイエンス振興財団研究員を経て国立衛生試験所合成化学研究部(現国立医薬品食品衛生研究所有機化学部)に勤務。

主任研究官、第一室長を経て、2001年より現職。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会の毒物劇物部会委員、毒物劇物調査委員会委員、化粧品・医薬部外品部会委員、並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構の日本薬局方原案審議委員会医薬品名称委員会委員などを務める。

講演スライド集はこちら

<http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/software/keisankagaku2011/index.htm>

分子現象を密度汎関数 (DFT) 法で解析する (2)

東京大学先端科学技術センター 阪大名誉教授 柳田 祥三
Wavefunction, Inc. 日本支店 内田 典孝

密度汎関数理論 (DFT) は1990年代までは量子化学の計算には十分な精度がでないと考えられていたが、交換相関相互作用に対する近似が改善されることによって、今日では化学と固体物理学の両方の分野を牽引する汎用性の高い手法となっている (Wikipediaより)。山辺信一先生の言葉で表現すると、DFTによる計算化学は「革命的な手法」である。

密度汎関数法 (DFT) による計算では、あらゆる元素を含む分子の平衡状態での安定構造に対して、

- 基底状態のみならずラジカルアニオンやラジカルカチオン、さらには三重項状態の分子の平衡状態の分子構造、配座、結合距離、結合角、結合面
- 分子の軌道準位、注目は、電子の最高占有軌道 (HOMO) と電子を受け入れる最低非占有軌道 (LUMO)
- 分子のダイポールモーメント、体積、表面積、ヴァンデルヴァールス半径と電荷の分布
- 熱力学計算データ
- 反応分子の遷移構造
- 分子の親電子性と求核性原子の評価：Fukui (Frontier) 関数
- UV/Vis, IRおよびNMRスペクトル

を知ることができる。

今回は、基本的分子として水素分子と酸素分子を取り上げ、上記の計算化学データを用いて、水素分子が還元力、酸素分子が酸化力を示す分子現象を計算化学で説明し、水素・酸素が関わる話題の現象のメカニズムを述べる。

1 水素分子

表1には水素分子 (H_2) の密度汎関数法 (DFT B3LYP/6-31G*) による計算と共にHartree Fock (HF 3-21G)、Moller Plesset (MP2/6-31G*), Semi-empirical (SE AM1) での結果を示した (分子モデリングソフトSpartan '08を使用)。水素に関する限り、DFT法、HF法、MP2法は、共に相対的に近似の計算結果を与えた。 H_2 のLUMOのエネルギー値 (2~6eV) と負のHOMOのエネルギー値 (-11~16eV) は、他の物質への電子授与 (還元力) が容易でない、言い換えると、 H_2 の単独での還元力のないことを支持

する。

表1の下部に H_2 のHOMO (透明青色赤色)、LUMO (メッシュ) 構造を示した。SEの計算結果を除くと、広く張り出したLUMO準位構造は、電子を受け入れが可能であることを示唆している。表1の各LUMOエネルギー値を比較すると、DFT計算が最も小さな値2.72eVを与えた。

水素分子 H_2 は、加えて短いH-H結合 (0.73 Å) も示すように安定である。水素分子の還元反応は、例えばラネーニッケル触媒、白金黒で代表される仕事関数の小さな金属表面が不可欠である。白金触媒水素添加は、白金ヒドリドを形成するためとされている。表1に示したように、 H_2 は負に大きなHOMOエネルギー準位をもつものの、LUMOエネルギーは小さな正の値をもつことから、自由電子は H_2 へ移動できると考える。

金属の仕事関数とは、絶対零度における電子放出のためのエネルギーを電子ボルト (eV) 単位で表したもので、真空 (外界) の電位と、金属電子の平均エネルギー準位であるフェルミ準位との差に相当する。仕事関数は金属や半導体の種類で異なる。電磁波エネルギー (光) による測定では、電子の準位の高い順に、ナトリウム2.2eV、バリウム2.51eV、鉄3.91eV、ニッケル4.06eV、白金4.09eV、タングステン4.54eV、炭素4.81eV、金4.90eV、と求められている。水添触媒のラネーニッケルや白金ブラックの表面では、 H_2 が吸着と同時に、 H_2 はラジカルアニオン ($H_2^{\cdot-}$) となり、 $H_2^{\cdot-}$ の水素-水素結合は伸長し、反応性の高いヒドリド (H^-)、あるいは水素ラジカル (H^{\cdot}) の形成を促すと予想する。

H_2 への電子移動で生じる $H_2^{\cdot-}$ を、それぞれDFT、HF、MP2、SE法で分子軌道計算した (表2)。SE法を除くとほぼ比較できる結果を与えた。H-H結合 (1.6-1.7 Å) は、表中に示したHOMO/LUMO構造が示すように伸長し、特にDFT法で求めたHOMO準位は、4.21eVと大きな正の値を与えた。このことは、 $H_2^{\cdot-}$ が電子を放出し易いこと、即ち、 H_2 は $H_2^{\cdot-}$ を経由して還元が進行することを支持する。

表3にヒドリド (H^-) と水素ラジカル (H^{\cdot}) のDFT計算結果をまとめた。 H^- のHOMO準位は5.11eVと求められたが、 H^{\cdot} のLUMO準位19.34eV、HOMO準位-8.60eVは、

表1 水素分子計算の比較結果

Calculation method	E (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	dipole (debye)	H-H bond (Å)
DFT	-737.63	2.72	-11.81	0	0.743
HF	-707.10	6.56	-16.30	0	0.730
MP2	-717.96	6.51	-16.24	0	0.737
SE	-5.18	4.97	-14.92	0	0.677



HOMO: 青赤色
LUMO: メッシュ

表2 水素分子アニオンラジカル ($H_2^{\cdot-}$) 計算の比較結果

Calculation method	E (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	dipole (debye)	H-H bond (Å)
DFT	-638.85	30.19	4.21	0	1.660
HF	-596.88	36.50	0.85	0	1.547
MP2	-603.42	36.49	0.81	0	1.555
SE-	92.70	-0.71	3.16	0	0.979

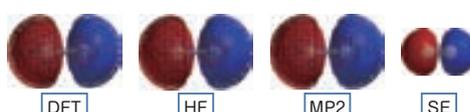
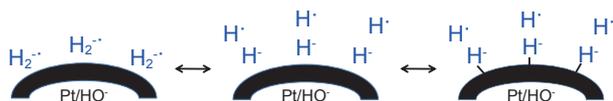


表3 ヒドリド (H^-) と水素ラジカル (H^{\cdot}) の計算結果

	E (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	Dipole (debye)
H^-	-289.79	33.56	5.11	0.00
H^{\cdot}	-313.93	19.34	-8.60	0.00



図1 白金ブラック上の水素分子ラジカルアニオンから金属ヒドリド生成のスキーム



電子授受に基づく反応ではなく、ラジカル反応で進行することを示唆する。

図1はH₂のH₂⁻を経由する反応を表示した。水素分子は活性金属表面に吸着されることで、H₂は電子移動を受けてH₂⁻となり、金属表面でHとH⁻への解離を経て、金属ヒドリドが生成する。水素分子H₂の還元力は、清浄な表面を有するエネルギー的にマッチした仕事関数を有する活性金属表面上での水素ラジカルアニオンH₂⁻の生成が不可欠となる。

2 酸素分子

基底状態の酸素は三重項状態の酸素 (³O₂) であり、ピラジカル的な性質を有する。一方、基底状態酸素は、電磁波エネルギー（紫外線）や励起状態色素からのエネルギー移動により一重項酸素 (¹O₂) に変化する。¹O₂は不対電子を持たないが強い酸化力を示すので、活性酸素と呼ばれる。¹O₂に接する分子の酸化で瞬時に生成するラジカルアニオンは、スーパーオキシドラジカルアニオン (O₂⁻) と呼ばれる。このような活性酸素種は、細胞の呼吸に関係する一連の酵素中にて、エネルギー生産の場であるミトコンドリア内でも発生する。

表4に³O₂からH₂O₂生成に至るまでのそれぞれの分子種とオゾン (O₃) 分子のDFT計算結果をまとめた。³O₂と¹O₂の生成熱の差から、エネルギー移動エネルギー39,29kcal/molが見積もられる。注目すべきは、³O₂と¹O₂のLUMO/HOMO準位の差である。³O₂が、正に大きな値のLUMO準位 (5.35eV) と負に大きな値のHOMO準位 (-8.39eV) を有することは、基底状態酸素³O₂がジラジカル的なものの電子移動に対して不活性である。一方、一重項酸素¹O₂のLUMO準位は-4.88eVと大きく低下し、電子を受け入れ易い準位をもつこと、即ち、他の分子に対して酸化力の高いことを理解させる。そのLUMO準位-4.88eVはオゾン (O₃) の-5.02eVに匹敵する。¹O₂が電子移動プロセスを経て生成する酸素のラジカルアニオン (O₂⁻) は、正に大きなLUMO準位13.12eVを有することから、酸化力は示し得ないが、HOMO準位が3.71eVと電子供与的であることを示唆する。

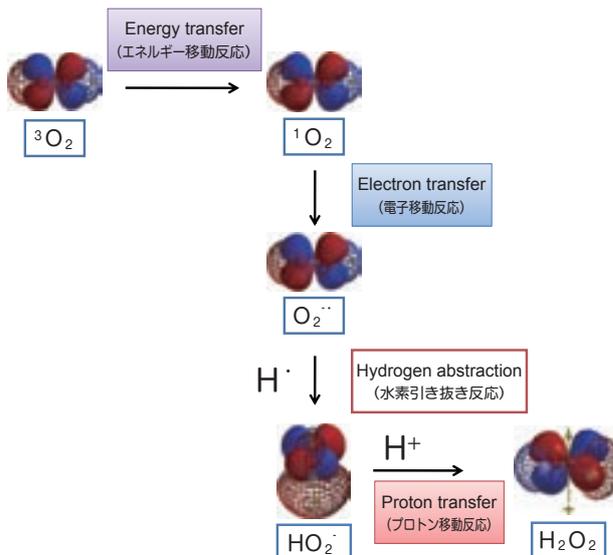
図2に、基底状態酸素³O₂からH₂O₂にいたる反応を、それぞれのHOMO/LUMO構造で示した。³O₂、¹O₂、O₂⁻のHOMO/LUMO構造に大きな差はないものの、O₂⁻の酸素-酸素結合が1.353 Åと0.137 Å 伸長している (表4)。HO₂⁻の求核性は良く知られているが、その高いHOMO準位3.70eVは、そのことを支持している。O₂⁻は電子不足な分子からの水素原子の引き抜きとプロトン移動を経て、強力な

表4 DFT分析による活性酸素種の特性

Oxygen molecules	E (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	O-O bond (Å)
³ O ₂	-94327.33	5.35	-8.39	1.215
¹ O ₂	-94288.04	-4.88	-6.81	1.216
O ₂ ⁻	-94314.57	13.12	3.71	1.353
HO ₂ ⁻	-94683.09	8.88	3.70	1.526
H ₂ O ₂	-95088.61	0.67	-7.33	1.456
O ₃	-141444.78	-5.02	-9.12	0.61

³O₂: 基底状態, ¹O₂: 活性酸素, O₂⁻: スーパーオキシドラジカルアニオン, HO₂⁻: パーオキシドアニオン, H₂O₂: 過酸化水素, O₃: オゾン。

図2 酸素分子のエネルギー移動、電子移動、水素引き抜き、プロトン移動スキーム



酸化分子である過酸化水素 (H₂O₂) となる。図2に示したそれぞれのHOMO/LUMO構造において、LUMO準位がHOMO準位以上に張り出しており、図中の酸素誘導体が電子を受け入れ易いこと、すなわち酸化力をもつことをアナログ的に理解させてくれる。なお、白金クラスター表面上における酸素分子の現象解明では、分子動力学シミュレーションの研究があることを記す (<http://www.tcl.t.u-tokyo.ac.jp/theo.html>)。

3 福島原発の水素爆発、放射能障害,プラスチック放射線測定器

核分裂性UO₂の冷却を怠るとUO₂は臨界状態に達しメルトダウンする。1000°C以上に熱せられた水は水素と酸素に分解する。そして、水素と酸素の混合気体は爆発限界の濃度に達すると爆発する。分子軌道で説明すると、水素分子は金属的なUO₂表面で水素ラジカルアニオンH₂⁻となり、三重項酸素³O₂は何らかのエネルギーを得て一重項酸素¹O₂と変化する。HOMO準位4.21eVのH₂⁻とLUMO準位-4.88eVの¹O₂は瞬間的電子移動反応によって爆発する。

福島第一原子力発電所の事故で、飛散した放射性物質による内部被爆が恐れられている。高濃度の放射性セシウムとストロンチウムによる遺伝子の直接損傷は明らかになっているが、内部放射線では、数百keVのγ線エネルギーによって、体内水からはラジカル種 (OH⁻・H⁻) が発生、また、体内での一重項酸素¹O₂の濃度は高まる。放射線で体内に生じた反応活性種OH⁻/H⁻/O₂⁻/HO₂⁻/H₂O₂による体内遺伝子分子の損傷が進行する。大阪大学医学部放射線基礎医学中島裕夫先生から、チェルノブイリ事故後の放射能公害の研究成果と聞く。

放射線が当たると光るプラスチック素材が紹介された (日本経済新聞6月29日夕刊)。京都大学原子炉実験所の中村秀仁先生チームの成果である (欧州物理学会速報誌発表)。ペットボトルに放射線を当てると発光することを発見し、プラスチック中の酸素が放射線に対する感度を高めているとし、安価な放射線センサーへの応用を紹介している。プラスチック中の酸素から¹O₂を経由して生じたスーパーオキシドラジカルアニオンO₂⁻が生成し、その高いHOMO準位電子エネルギーによってプラスチック内に励起・発光サイトが形成されるのであろう。

“Spartan’10 for Windows” 試用版のご案内



“Spartan’10 (Win版)”を、30日間ご試用いただけます。下記手順に従ってご利用下さい。



- ① “http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/software/Spartan10/index.htm” にアクセスする。
- ② “試用ライセンス申込”ボタンをクリックして申込フォームを送付し、“試用ライセンスキー”を入手する。
- ③ “Spartan’10 For Win DL” ボタンをクリックして、体験版プログラムをダウンロードする。
- ④ “体験版セットアップ手順書” に従って、セットアップ作業を開始する。

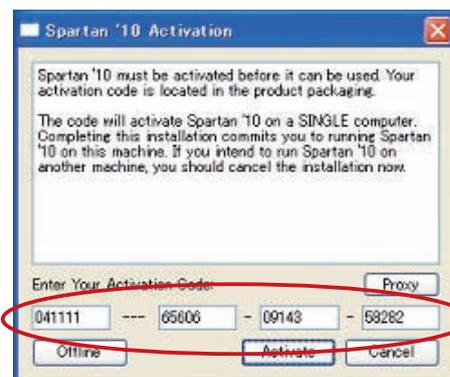
“Spartan’10 Activation” 画面 [右図] が表示されるので、②で入手した “Activation Code” を入力し、インターネットに接続した状態で “Activate” ボタンを押す。

これで、オンラインによるライセンス認証は完了です。

スタートメニューからすべてのプログラムへ進み、“Spartan’10” を選択してプログラムを起動してください。

操作方法は、プログラム内のオンラインヘルプをご参照下さい。

⇒Activitiesメニュー>Tutorials または Helpメニュー>Help>Tutorials & User’s Guide



☆ダウンロード版 (正規製品：ライセンス期間1年) のご購入方法

試用期間終了後も継続してご利用いただく場合は、⑤の注文書に必要事項をご記入のうえ、当社代理店様にお渡し下さい。

コードNo	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*
005-00550	SXWS-R1YAC-C	Spartan’10 Serial, Download Edition for Corporate (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	204,000
005-00550	SXWS-R1YAC-G	Spartan’10 Serial, Download Edition for Government (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	156,000
005-00550	SXWS-R1YAC-E	Spartan’10 Serial, Download Edition for Education (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	72,000

*年間ライセンスとなります。

登録日から1年間ご利用いただけるライセンスキー (Serial Ed.) を、ウェブファンクション・インク様よりE-mailでお送りいたします。

注) [“Parallel Ed.”ダウンロード版] を希望される場合は、お問合わせ下さい。

体験型ワークショップ 開催のお知らせ

「ChemDraw」特別講演 (大阪)
同時開催!!

Spartanの操作の基礎を体験、演習いただける午後半日のコースです。少人数制ですので、個別のご質問にも可能な限り対応させていただきます。

■コース名：ワークショップ「Spartanを用いた計算化学実験」ショートコース [定員10名]

(講師：ウェイブファンクション・インク 日本支店長 内田 典孝 氏)

■使用ソフトウェア：Spartan 10 for Windows 最先端の分子モデリングパッケージ

■日時：(大阪) 2011年9月5日(月) 13:00~17:00 於：和光純薬工業(株)本社6F セミナー室

[〒540-8605 大阪市中央区道修町3-1-2; TEL: 06-6203-1788 (学部部)]

(東京) 2011年9月15日(木) 13:00~16:30 於：和光純薬工業(株)東京支店6F セミナー室

[〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-13; TEL: 03-3270-8243 (学部部)]

■内容：・イントロダクション [分子力学と量子力学] どんな計算ができますか

[①平衡構造、遷移構造 ②配座解析 ③反応/活性化エネルギー ④スペクトル ⑤エネルギープロファイル]

・グラフィックスをつくってみましょう

[①電子密度面 ②静電ポテンシャルマップ ③分子軌道マップ]

・Q & A、自由演習

☆特別講演『ChemDraw ステップアップ講座』[大阪会場のみ]^{注)}

(講師：PerkinElmer社 Informatics部門 久枝 秀次 氏)

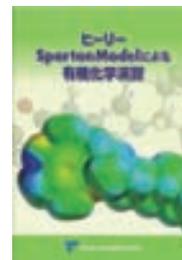
計算化学では電子フォーマットによる化学構造式の描画が不可欠です。ChemDrawは、目的とする化学構造式を迅速、正確、きれいに描画ソフトウェアです。

本講演では、ChemDrawでの描画のコツやTipsから人気の高い機能をデモを交えて紹介します。

注)「実験科学者のための計算化学入門セミナー」[2011年6月14日(火): 当社 東京支店] での講演内容と同じものです。

■スケジュール

大阪会場 [9/5(月)]	東京会場 [9/15(木)]	内容
13:00~13:40	—	・特別講演『ChemDraw ステップアップ講座』
13:50~15:10	13:00~14:30	・イントロダクション [分子力学と量子力学] どんな計算ができますか
15:20~16:30	14:40~16:00	・グラフィックスをつくってみましょう
16:30~	16:00~	・Q & A、自由演習



■参加費：無料

■参加申し込み：当社HP「セミナー・学会・展示」(<http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/seminar.htm>) よりお申し込み下さい。

**2つの
特典付き!!**

1. 副読本「ヒーラー Spartan Modelによる有機化学演習」(希望納入価格：¥5,000 (税別)) をもれなく進呈!!
2. 下記の「Spartanを用いた計算化学実験：アドバンスコース」(講師：Wavefunction, Inc.社長 Dr. Warren J. Hehre) にご優待!!

◎「Spartanを用いた計算化学実験：アドバンスコース」開催のご案内

Wavefunction, Inc.社長 Dr. Warren J. Hehreの来日に伴い、Spartan各シリーズのユーザー、もしくは上記ショートコースを受講してSpartanの基本操作を習得されている皆様を対象とした“アドバンス”コースを開催予定です。

本コースでは、分子モデリングによってどのようなアプローチ及び考察をするのかを、具体的かつ実際的な例題を用いて解説いたします(レクチャーは英語ですが、テキストは日本語です)。

開催日は、2011年10月を予定しております。詳細が決まり次第、下記ホームページに掲載致しますので、ご案内申し上げます。

> <http://www.wavefun.com/japan/events/advance.html>

■Dr. Warren J. Hehre 略歴

Wavefunction, Inc. President & CEO。1945年アメリカ New York 生まれ。Cornell 大学卒、Carnegie-Melton 大学にて学位取得 (Dr. Pople)。

1972年から California 大学 Irvine 校所属、1977年同校教授、1995年同校名誉教授。

コンピューターケミストリーの方法論の確立と開発及び有機化学、有機金属への適用についての研究、著作多数。

1991年分子モデリングの実用的アルゴリズム及び方法論を実現するソフトウェア開発会社、Wavefunction, Inc. 設立。

第6回 “和光 & 富士通” 計算化学セミナー

『新機能性材料 開発への挑戦 ～“電子材料”を計算化学で知り尽くす～』

新材料の開発手法は、急速に進歩しているナノテクノロジーやバイオテクノロジーなどの新技術も積極的に取り入れながら、発展し続けています。そしてその開発プロセスにおいては、各種機能を発現させるための原理となる物理・化学的なメカニズムを解明し、より高機能な材料設計につなげていくことがますます重要な要素となってきました。

近来、「計算化学」は効率の良い新材料開発に不可欠な手法として幅広く認知され、分子の物性計算法である“半経験的分子軌道法”や“密度汎関数法”は、Gaussian、ADFなどのプログラムパッケージの進展に伴って、世界中の研究機関で幅広く活用されるようになってきています。

この度 富士通（株）様のご協力を得まして、代表的な分子モデリングソフトウェアである「Spartan'10」と材料開発支援統合プラットフォーム「SCIGRESS」をご紹介します。

- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1. 「Spartan'10」（分子モデリングソフトウェア） | [Wavefunction, Inc. 日本支店] |
| 2. 「SCIGRESS」（材料開発支援統合プラットフォーム） | [富士通株式会社] |

■日 時： 平成23年10月4日（火） 13：00～17：00（受付開始：12：30）

■場 所： 富士通(株)武蔵小杉タワープレイス：定員50名（先着順）
〒211-0063 神奈川県川崎市中原区小杉町1-403 TEL：044-739-6069
<http://jp.fujitsu.com/facilities/musashikosugi/>
※定員になり次第締め切らせていただきますので、お早めにお申し込み下さい。

■主な講演内容：

- ・ 有機分子の電子特性と計算化学
東京大学 先端科学技術センター 特別研究員（大阪大学名誉教授）柳田 祥三 氏
 - ・ それぞれの手法の使い分けについて ～Spartanの機能紹介～
Wavefunction, Inc. 日本支店長 内田 典孝 氏
 - ・ 材料開発支援統合プラットフォームSCIGRESSのご紹介
富士通（株）TCソリューション事業本部 計算科学ソリューション総括部
シニアマネージャー 高橋 篤也 氏、松本 大輔 氏
- ※セミナー内容は、若干変更になる場合がございます。

■参加費： 無料

■参加申し込み： 当社HP「セミナー・学会・展示」（<http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/seminar.htm>）よりお申し込みください。

- 本文に掲載しております試薬は、試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医療品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。
- 希望納入価格には消費税等が含まれておりません。

和光純薬工業株式会社

本 社 ☎540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 ☎(06)6203-1788(試験学術部)
東京支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03)3270-8243(試験学術部)
●九州営業所 ☎(092)622-1005(代) ●中国営業所 ☎(082)285-6381(代)
●東海営業所 ☎(052)772-0788(代) ●筑波営業所 ☎(029)858-2278(代)
●東北営業所 ☎(022)222-3072(代) ●北海道営業所 ☎(011)271-0285(代)

フリーダイヤル：0120-052-099 フリーファックス：0120-052-806

●Wako Chemicals USA, Inc.
<http://www.wakousa.com>
Head Office (Richmond, VA)
Tel: +1-804-714-1920
Los Angeles Sales Office
Tel: +1-949-679-1700
Boston Sales Office
Tel: +1-617-354-6772

●Wako Chemicals GmbH (Neuss)
<http://www.wako-chemicals.de>
Tel: +49-2131-311-0

■ご意見・お問合せ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail：org@wako-chem.co.jpまで

URL：<http://www.wako-chem.co.jp>