

生体電子物性と環境応答

田中 成典

神戸大学大学院自然科学研究科、JST-CREST

1. はじめに

本稿は、2006年6月12日-16日に京都大学基礎物理学研究所で開かれた研究会「環境物理学—先端境界領域の創出へ向けて」において筆者が行った講演「生体電子物性と環境応答」の内容をまとめ、一部加筆したものである。本小論を始めるにあたり、まずここで取り扱う話題と問題点を整理しておく。「生体の環境応答」を「電子物性」の観点から述べるというと、読者の多くは例えば光合成系やロドプシンなどの光感受性蛋白質の物理化学的な記述を期待されるかもしれない。しかしながら本稿では、研究会の主旨である「環境物理学」あるいは「環境科学」の観点から、むしろ（人間の作り出す）「外的・異物的な」環境影響下での生体応答を議論することに焦点を当てる。従って、興味としては、「ふつうの」光やホルモンなどに対する生体分子・細胞の応答よりも、例えば環境化学物質や人工的な電磁波・放射線等の影響について議論することを指向する。ここで、あえて分類するならば、前者（環境物質）はどちらかということ chemical な側面、後者（電磁波）は physical な側面の議論が中心となると言えるだろう。それでは、これらの記述になぜ「電子物性」を持ち出す必要があるのか？ 励起状態からの緩和過程が問題となるであろう電磁波応答はともかく、化学物質に受容体蛋白質が応答して細胞内のシグナル伝達に変調を受けるようなプロセスは電子論など持ち出すまでもなく「古典（力学）的な」あるいは速度論・ネットワーク論的なマクロな描像で十分ではないのか？、本稿ではこれらの問題に対する筆者なりの考えもご紹介できればと思う。

2. 電磁場の生体影響

筆者がこの「環境物理学」の分野へ首を突っ込むきっかけとなったのは、京大基研研究会「電磁波と生体への影響」への参加であった。この研究会は2003年より毎年京都大学を会場にして開催され、筆者は2004年より参加している。この研究会において、携帯電話や基地局・高圧電線等から発生する電磁波の生体影響に関する欧米ならびに日本国内の研究機関の疫学のおよび分子生物学的な立場からのいくつかの報告を聞き、また、2005年には、Columbia大学のMartin Blank氏による、電磁場のDNAあるいは蛋白質への作用の分子機序に関する講演[1]に接して、自分なりにこの問題について考え始めた。また、ちょうどそのころ、スウェーデンのSerneliusが、輻射場の理論から二つの物体間の分散力を導き、非熱的なマイクロ波の存在下で分散力の著しい増大が起きることを予言する理論モデルを提唱[2]したこともあって、筆者の所属する神戸大学内でも、携帯電話の発する電磁波の影

響を科学的に解明あるいは検証しようという機運が盛り上がった。理論的ならびに実験的アプローチを融合したこの試みは現在進行中であり、その成果についてはいずれまた別の機会にでもご紹介できればと思うが、本稿では、以下の第4節で、現在の筆者の立場から見た問題点の整理について簡単に触れたい。

3. 生体機能のボトムアップ的記述と量子生物学

筆者の現在の専門は生体高分子系に関する計算機シミュレーションであるが、筆者の個人的な体験によれば、「蛋白質分子の計算機シミュレーション」が生物学の分野でその意義を真に認められるようになったのはここ最近のことではないかと思う。勿論、蛋白質などの生体高分子に対する分子動力学計算、あるいは生体分子の一部に対する量子力学的計算の歴史は古く、様々な先人たちによる科学への重要な貢献があったが、それらは主に計算物理や計算化学の context においてであったように思われる。極言すれば、「蛋白質の計算機シミュレーションは一個の分子に対してであり、生物に対してではない」といった意見も根強く存在した。しかるに、近年、生物学あるいは医学・環境科学の基礎として生体分子シミュレーションが認知されるようになってきた背景には、計算機シミュレーション分野そのものの進展も勿論あるが、それよりも多くは、構造生物学、ゲノム科学、システム生物学といった周辺分野の急速な進展に後押しされた部分が大きいように思われる。これらと歩調を合わせて生体分子シミュレーション技術が進歩した結果、「in silico での生命現象のボトムアップ的な記述も可能なのではないか」、「その中で分子レベルのシミュレーションも重要な役割を果たすのではないか」というコンセンサスが徐々に成立していったような印象を受ける。ともあれ、そうした「追い風」の中で、日本においてもここ数年で、いわゆる「生体分子シミュレーション」に関わる研究者の人口は急速に増加している。

生体の環境応答の分子メカニズムを考えるにあたっての典型的な例として、化学物質の細胞への作用について考えてみる。例えばダイオキシンなどの化学物質が細胞内に侵入したとき、ある特定の受容体蛋白質（レセプター）がこの分子を認識して結合する。この結合により、多くの場合、レセプター蛋白質が何らかの構造変化や化学変化を起こし、自分以外の蛋白質や核酸などにその情報を伝達する。侵入した化学物質が引き金となってこうしたシグナル伝達が連鎖的に起こり、細胞内の情報伝達ネットワークを変調したり、様々な代謝物や遺伝子産物を作り出したりする。仮にこれらのプロセスを計算機により再現しようとする、最もミクロな分子レベルでは、例えば化学物質とレセプター蛋白質の結合の様子をシミュレートすることになる。そこで行われる計算の中核は、多数の原子からなる系の分子動力学シミュレーションであり、通常は生理条件下で水も含めた多自由度系のニュートン方程式をいかに効率的に解くかが問題となる。

仮に首尾よくこれらの分子動力学シミュレーションを行うことができ、化学物質（リガンド分子）とレセプター蛋白質の結合定数や反応速度、あるいは構造変化などが計算できたとする。「分子レベル」でのシミュレーションの役割はこれでひとまず終わり、あとは

研究会報告

そこで得られた結果を一つ上の階層、即ちそれよりマクロなモデルに引き渡すことになる。例えば、いくつかの生体高分子からなる巨大な複合体のダイナミクスを記述する粗視化モデルや細胞内情報伝達・遺伝子発現・代謝のネットワークモデルなどがそれに該当する。水中での生体高分子シミュレーションは現状では数万原子・数ナノ秒の空間・時間スケールが現実的に（通常の計算機リソースで）実行可能なサイズの限界なので、それより大きなサイズを扱うためによりマクロなモデルへと接続する手法は物性物理で扱われる他の系と同様である。生体系の場合、こうした階層間の「接続」を繰り返して、細胞・組織・器官・個体と「ボトムアップ」していくことになる。

しかるに、上で述べた「階層化」は理想論であり、特に生命現象を扱う場合には机上の空論となる可能性がある。このような「ボトムアップ」によって欠落してしまう「生命現象」としての本質的な効果はないのだろうか？例えば上で「生体高分子からなる巨大な複合体のダイナミクスを記述する粗視化モデル」と書いたが、実際に遺伝子の転写制御系などで見られる複合体では数多くの因子（プレイヤー）が極めてシステムティックに協同作業を行っており、単純な「粗視化操作」では抜け落ちてしまう「生命の本質」があるように思われてならない。さらに、生物が進化的に獲得してきた遺伝情報による分子レベルのコントロールが重要となるならば、これをどのようにモデルに取り入れればよいのだろうか？あるいは、「環境」との微妙な相互作用をどう扱うか？これらを汲み上げる物理モデリング上のキーワードは一体何であろうか？コヒーレンス、量子効果、多体相関、協同現象、自己組織化、etc.,、少なくとも、筆者には、細胞内（あるいは間）でのかなり長距離の、しかも高効率の「情報伝達」を説明する「物理」が現段階ではまだ欠けているように思われ、それを手にすることなく「生命現象のボトムアップ的記述」が真に成功する可能性は薄いように考えられる。

ところで、上で述べた事柄と関連して、生命現象において「量子効果」がどのような（本質的な）役割を演じているかということも重要な問題の一つである。「量子生物学」という概念（ならびに研究分野）は比較的古くから存在し、例えば1961年にストックホルムで開催された第1回生物物理学国際会議においても、H.C. Longuet-Higgins がその意義について（期待を込めつつも）懐疑的に論じた講演を行っている[3]。日本においても何人かの先駆的な研究者が量子生物学の重要性を指摘し、一般向けの解説書もいくつか刊行されている[3,4]。「はたして生命現象の記述に量子力学（電子物性）は必要か？」という問いを立てたとき、「Yes」と即答される読者はすぐに次のような事例を思い浮かべるだろう。植物や動物の細胞・分子における光吸収・応答、光合成や呼吸等に関わる電子伝達系・エネルギー移動、酵素反応やATPなどの関わる化学反応、リガンド結合に伴う分極や電荷移動、DNAにおける電子移動・電気伝導など。しかしながら、これらの「メカニズム解明」に用いられる理論的な道具立ては、比較的小さな「無生物」分子系に対して用いられるものと本質的な差があるだろうか？我々は単に、生物・生命系の「無生物的な」一部を切り出してきて「物理化学」や「量子化学」を行っているだけではなかろうか？だとすると、我々の生

命現象の記述は、いわばこうした「量子力学的なピース」を組み合わせた「古典力学的な描像」で事足りることになりはしないだろうか？そのとき、量子力学的に算出された力場や速度定数を用いた蛋白質や核酸に対する古典分子動力的シミュレーション・速度論モデル等より上の階層の「量子性がくりこまれた」古典的世界の「複雑系」モデルで基本的には十分ということになり、エネルギーバンドやフェルミ縮退、超伝導などの量子効果が幅を利かす固体電子論とは大きな差異があることになる。このままでは、「量子生物学」の名に真に値する量子生物学は存在しないと言っても過言ではない。45年前になされた Longuet-Higgins の批判のポイントもまさにこの点にあった。

即ち、もし仮に「量子生物学」というものが存在するならば、それは対象とする生命現象の記述にとって量子力学が「本質的な」役割を演じるものでなければならない。例えば、量子コヒーレンスや電子相関といった効果が生物機能と密接かつ直接的に関係しているような事例（逆に言うと、「くりこまれた古典マクロ（粗視化）モデル」が存在しないような事例）が見つければ、そこに真の「量子生物学」が存在することになる。過去において、生命現象の記述にとって量子力学的効果が本質的な役割を果たすことを標榜したモデルもいくつか提案されてきた。しかしながらそれらの多くは何らかの「現象」に対して ad hoc に量子力学的な方程式を書き下すことから出発するもので、全ての研究者が首肯できる共通の出発点（即ち、原子・分子系のシュレディンガー方程式）に基づくものではなかった。一方、多電子系に対するシュレディンガー方程式に立脚して生命現象の量子性を抽出しようとする「謙虚な」アプローチには、これまで「計算規模」と「計算精度」という大きな壁が立ちふさがってきた。例えば、化学反応性の記述などの目安となる「chemical accuracy」を保つためには系全体のエネルギー計算の精度を室温 ($k_B T = 300K = 0.6 \text{ kcal/mol}$) の数倍程度以下に抑える必要があるが、電子1個あたりのエネルギーのおおよその大きさは $1 \text{ hartree} = 627 \text{ kcal/mol}$ 程度あり、1個の蛋白質の中にはこれらの電子が通常1万個以上含まれている。「量子生物学」の第一歩において、我々はこの「生体高分子に対するシュレディンガー方程式を化学的精度で解く」という難問を解決する必要があった。

この最後の点に関しては、近年、いくつかの有力な計算手法が提案され、その有効性の検証が進められつつある。我々のグループでは、北浦ら[5]によって提案されたフラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital; FMO) 法に基づく方法論の開発を進めており、最近では、中規模の PC クラスタを用いて現実的なサイズの蛋白質全体の電子状態計算を化学的精度で、しかも電子相関効果も適切に考慮しつつ実行することも可能となってきた[6,7]。この点については、後の第5節で多少詳しく述べてみたい。

4. 生体分子からみた電磁波の効果

携帯電話などが発するいわゆる環境電磁波がヒトを初めとする動植物に悪影響を及ぼすのではないかと懸念する声がある。ヨーロッパでは「REFLEX」と呼ばれる環境電磁波の生体影響を調査研究する大規模なプロジェクトが組織され、その成果はインターネット上

研究会報告

で公開されている[8]。第2節でも触れたように、日本でも京大基研の研究会などを中心として、様々な科学的アプローチを試みる動きが高まりつつある。

物理学的な立場からこの問題を議論するとき、まずは携帯電話や基地局から出る電磁場の特徴づけ、周波数領域や強度、モード、時空間変動（分布）、散逸のダイナミクスなどの考察が重要となる。そして生体への影響を議論する上で、そもそも生体分子や組織とどのように結合するか（「入口」はどこか）という問題が解決されなければならない。一般に、電磁場が及ぼす人体への影響に関しては、誘導電流の発熱作用に基づく急性効果が主流であり、影響度は閾値を超えた曝露界の強さに並行するという考えが世界の共通認識である[9]と考えられているが、このようにして設定された安全基準値以下の領域で健康被害を訴えるケースをどのように科学的に取り扱っていくかという点も今後の大きな課題であるように思える。

分子生物学的な立場からは、電磁波影響下の細胞の変化を精査するといったアプローチに加え、環境電磁波に対する「レセプター」が一体何なのか、という問題が非常に重要であると考えられる。携帯電話は電子レンジや無線 LAN と同様に GHz 領域のマイクロ波を用いるが、この周波数領域は生体高分子の特徴的な分子振動よりもはるかに低周波の領域にあたる。しいて言うならば、蛋白質全体の非常に遅い大振動モード、あるいは周囲の水の緩和モードの周波数領域であるとも言える。このとき、こういった電磁波モードと直接結合するような蛋白質、核酸、細胞膜などの運動モードは考えられるのだろうか？そして、もし仮に何らかの「レセプター」がこの電磁波の影響を受けたとき、そのシグナルは細胞内でどのように伝わるのだろうか？信号伝達ネットワークの中で、信号の増幅のようなことは起きているのだろうか？

昨年「電磁波と生体への影響」研究会で、Martin Blank 氏は、環境電磁場が生体分子に影響する関わり方として、DNA の電子移動に関わる損傷と、蛋白質の化学反応（イオンチャネルも含む）への干渉の二つの可能性を指摘した[1]。前者は近年活発に研究が進められている紫外線や放射線による DNA 損傷の問題（理論的な側面については[10]を参照）のアナロジーとも考えられるが、例えば携帯電話や基地局などが発する電磁波を考える場合、光子のエネルギーから見ても強度から見ても、直接 DNA の電子移動を誘起して損傷を与える可能性は極めて低いように思われる。また、電磁場効果として電子移動の速度定数自体に大きく影響を与えることも考えにくい[11]。むしろこの場合、局所的な熱発生や細胞内ストレスによる活性酸素の発生などを通して間接的に DNA の解離や損傷の引き金となる可能性のほうが考えやすい。一方、水中の蛋白質の大規模運動や化学反応の時定数は、しばしば環境電磁波の特性周波数と共鳴し相互作用しうる領域にあるため、分子レベルで影響を受ける可能性を排除できない。第2節で紹介した Sernelius の問題提起[2]も含め、生理条件下の水溶液中で生体高分子系が環境電磁波とどのような相互作用をしようかを理論的・実験的に検討することは今後の重要な研究課題と言ってよいだろう。

5. フラグメント分子軌道 (FMO) 法の生体分子系への適用

第3節で述べたように、近年の分子シミュレーション技術の進展によって、蛋白質や核酸のような巨大生体高分子に対しても化学的な精度を保ちつつその電子状態計算を行うことが可能となってきた。これにより、本稿でも問題にしているような、生体高分子と環境化学物質あるいは電磁波等との相互作用を「第一原理的」にモデリングし解析することも可能となりつつある。本節では、フラグメント分子軌道 (FMO) 法[5]に基づく生体分子の理論解析例について、主に我々のプロジェクト (JST-CREST「フラグメント分子軌道法による生体分子計算システムの開発」) で得られた成果を中心に紹介したい。

FMO 法は巨大な生体高分子系を比較的少数の原子からなるフラグメントに分割し、フラグメント (モノマー) およびそのペア (ダイマー) に対するシュレディンガー方程式を解くことで、系全体のエネルギーや種々の物理量を再構築する近似的な計算手法である。各モノマーおよびダイマーの分子軌道計算において、その周辺のフラグメントからの静電環境ポテンシャルをハミルトニアンに組み入れ、例えば1フラグメント=2アミノ酸残基といったフラグメント分割をすることで、蛋白質全体のエネルギーを kcal/mol 程度以下の計算誤差で求めることが可能となる[5,6]。この手法はフラグメント毎の並列計算を可能とするため極めて高速であり、例えば数十 CPU 程度の PC クラスタがあれば、蛋白質丸ごと1個の電子状態計算が (用いる近似や基底関数にもよるが) 数日以内に終了する。現在我々が開発を進めている ABINIT-MP プログラムとその表示ソフト BioStation Viewer を用いることで、Protein Data Bank (PDB) に登録された分子構造等から出発して、Hartree-Fock (HF) 近似あるいは Moeller-Plesset 2 次摂動 (MP2) 補正といった計算レベルで、蛋白質や核酸などの生体高分子の電子状態を精度良く求めることができる[7]。

最初の例として、核内受容体の一種であるエストロゲンレセプター (ER) とそのリガンド分子との結合解析について紹介する[12]。核内受容体は生活習慣病や成人病を含む様々な疾患に関係する転写制御蛋白質であり、そのスーパーファミリーに属する ER は女性ホルモン (エストロゲン) の受容体として働き、乳ガン・子宮ガンや骨粗鬆症の発症とも関係する。また、ER は女性ホルモン以外にも各種薬剤や内分泌攪乱物質 (環境ホルモン) とも結合して細胞内信号伝達に影響を与えることが知られている。HF 法ならびに電子相関を考慮した MP2 法により ER と各種リガンド (エストロゲンの他、植物ホルモンや乳ガン治療薬、環境ホルモン等も含む) との複合系の FMO 計算を実行したところ、得られた結合エネルギーは実験的に知られている結合親和性のデータと良く相関することが示された。その際、リガンド分子とその周辺の特定のアミノ酸残基ならびに水分子との間の水素結合ネットワークが結合親和性にとって重要であり、それらの間で起こる電荷移動が結合エネルギーを支配していることが判明した。CHARMM や AMBER などの力場を用いた古典力学的な結合エネルギー計算では実験値との有意な相関が得られなかったことから、この場合のリガンド結合の記述にとって、電荷移動や電子分極といった量子力学的な効果が重要な役割を演じていることがわかる。また、電荷や極性をもったアミノ酸だけでなく、疎水性のアミ

研究会報告

ノ酸残基との間にも引力的な分散力（ファンデルワールス力）が働き、リガンド結合にとって重要な寄与をしていることもわかった（それゆえ、電子相関効果を適切に取り入れる必要がある）。現在我々が開発中の手法では、これらの相互作用をフラグメントレベル、軌道レベル、電子配置レベルといった様々なレベルで分解して見ることも可能であり、これらの詳細な解析を基に薬剤設計などに役立てることも現実的となってきた。

上で述べた核内受容体はリガンド結合後、細胞核内に移行し DNA と相互作用して転写の活性化などの遺伝子制御に関わる。ER と DNA の間の相互作用の解析も進行中であるが、ここでは類似の系として、cAMP 受容体蛋白質（CRP）と DNA の複合体の分子認識機構に関する FMO 法による解析結果について紹介する[13]。CRP は cAMP 分子に応答して大腸菌の糖代謝に関わる転写制御を行うレセプター蛋白質である。cAMP がリガンドとして結合した CRP が DNA と結合する際、CRP の特定のアミノ酸配列と DNA の特定の塩基配列が相互に分子認識しあう。このメカニズムを FMO 法を用いて解析したところ、エネルギー的には DNA のリン酸部などの電荷をもった部分が支配しているが、分子認識に関しては塩基やアミノ酸の配列特異性が本質的であり、その記述には分極や電荷移動などの量子力学的効果が重要な役割を演じることが解明された。さらに、DNA の塩基スタッキングなどの分子間相互作用の正確な記述には分散力を考慮できる MP2 法などによる電子相関計算が必要となることもわかった。このように、レセプター蛋白質のリガンド分子との結合および DNA との結合の両方の場合とも、生体分子系における分子認識メカニズムを正しく理解するためには、第一原理的な量子化学計算を電子相関効果を適切に考慮して行う必要があることが具体例を通じて示された。

次に、FMO 法による蛋白質の光励起の解析例について紹介する。DsRed と呼ばれるサンゴ由来の赤色蛍光蛋白質は β バレル状のポリペプチド構造がクロモフォア（色素）を取り囲む形状をしており、558 nm と 583 nm にそれぞれ吸収と発光の波長ピークを示す。この励起・発光スペクトルを再現するために、色素を含む蛋白質全体を色素周辺と色素から離れた領域の二つに分け、系全体を FMO 計算する際に前者のみに高精度の励起状態計算法（具体的には CIS(D)法）を適用（後者に対しては多少近似を落とした FMO 計算を実行）する多層化 FMO 解析を行った[14]。従来の理論的アプローチでは、色素のみを取り出して孤立分子に対する量子化学計算を行ったり、あるいは色素の周囲の蛋白場の影響を誘電体モデルや点電荷、力場で古典力学的に取り入れる方法が用いられてきたが、前者では蛋白場の影響が丸ごと欠落し、後者のアプローチでも分極や電荷移動の効果の取入れが不十分である。今回の多層化 FMO 計算で周囲の蛋白質の影響も適切に取り入れた解析を行うことで、上記の吸収・発光スペクトルの実験値を極めて精度良く再現することができた（発光状態の色素構造は CIS/6-31G*法で求めた）。また、実験との良好な一致のためには、色素を取り囲む蛋白質の構造（ここでは PDB に登録された構造を利用）を正確に考慮する必要があることも判明した。さらに、FMO 計算を行うことで、クロモフォアと周囲のどのアミノ酸残基との相互作用が重要であるかを定量的に議論することもできた。このように、光

分子生物学の領域においても FMO 法は極めて有用な解析ツールとして機能しうる。

最後の応用例として、重元素を含む水和生体分子系の FMO 解析についても紹介する。機能性蛋白質には金属原子・イオン等が含まれている場合がしばしばあるが、このように重元素が解析する系の中に存在すると、系全体の電子エネルギーを大きくし、また相対論的効果の考慮等も必要となって計算誤差の大きな要因となりうる。この困難を克服するために、我々は内殻電子をポテンシャルで置き換えるモデル内殻ポテンシャル(MCP)法を FMO 法と組み合わせ、ABINIT-MP プログラムに実装した。そしてこの手法を実際に水溶液中の DNA とシスプラチン (Pt を含む抗ガン剤) の複合体に適用し、電荷分布が水和や電子相関の効果によりどのような影響を受けるかを考察した[15]。なお、この計算においては水分子はそれぞれが一つのフラグメントとして FMO 計算に露わに取り入れられている。具体的な計算の結果、FMO-MCP 法が金属ならびに水を含む生体分子系の解析に十分有用であること、また、BSSE (基底関数重ね合わせ誤差) 低減の点でも有効であることを確認した。

以上、4つの例が示すように、現実の生体高分子系の第一原理的 (量子力学的) 解析において FMO 法は非常に有効であり、環境物理学の諸問題の分子レベルからの理論的解析においても重要なツールとして期待される。

6. おわりに

本小論では、環境電磁波の生体影響を一つの軸として、生体における電子物性と環境応答について考えを巡らせた。「携帯電話の電磁波がヒトにどういった影響を与えるか」といった問題が今まで科学的な議論の俎上に乗らなかった背景には、そのアプローチの手法的な困難さとともに、従来交流の少なかった異分野間の密接な連携が要求されることも挙げられる。しかしながらこういった問題こそがまさにこれからの「環境物理学」がターゲットとして目指すべきテーマであろう。20 世紀の科学において、ともすれば切り捨てられがちだった研究テーマの多くは「アプローチできないから重要ではない」といった科学者側の論理に基づいたものだった。実験的にも、また理論的にも定量的に切り込むことが可能となってきた生体電子物性に関わる数多くの問題は、こうしたいわば「目を伏せられてきた」テーマであり、分野の垣根を超えて研究者が協力して取り組むべき、21 世紀的な課題と言えるだろう。

(参考文献)

- [1] M. Blank, 物性研究 86 (2006) 637.
- [2] B.E. Sernelius, Phys. Chem. Chem. Phys. 6 (2004) 1363.
- [3] 大木幸介:「量子生物学—分子下生命像は解けるか」(講談社ブルーバックス、1969) .
- [4] 永田親義:「新しい量子生物学—電子から見た生命のしくみ」(講談社ブルーバックス、1989) .
- [5] K. Kitaura, T. Sawai, T. Asada, T. Nakano, and M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. 312

研究会報告

(1999) 319.

[6] D.G. Fedorov and K. Kitaura, "Theoretical Development of the Fragment Molecular Orbital (FMO) Method", in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers", edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) pp. 3-38.

[7] T. Nakano, K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Amari, and S. Tanaka, "Developments and Applications of ABINIT-MP Software Based on the Fragment Molecular Orbital Method", in "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers", edited by E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) pp. 39-52.

[8] <http://www.verum-foundation.de/cgi-bin/content.cgi?id=euprojekte01>

[9] 藤原修:「電波の人体に対する影響と安全性」、バイオニクス 2005 年 7 月号、pp. 62-64.

[10] E.B. Starikov, J.P. Lewis, and S. Tanaka, ed. "Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers" (Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands, 2006) 中のいくつかの文献。

[11] S. Tanaka and R.A. Marcus, *J. Phys. Chem. B* 101 (1997) 5031.

[12] K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, S. Tanaka, K. Kitaura, and T. Nakano, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 16102.

[13] K. Fukuzawa, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, and S. Tanaka, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 948.

[14] Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, T. Ishikawa, K. Tanaka, M. Sakurai, and S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.*, in press.

[15] T. Ishikawa, Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Amari, H. Mori, H. Honda, T. Fujita, H. Tokiwa, S. Tanaka, Y. Komeiji, K. Fukuzawa, K. Tanaka, and E. Miyoshi, *Chem. Phys. Lett.* 427 (2006) 159.