

センターレポート

NO.24 APRIL 2023 - MARCH 2024

RCCS

Research Center for Computational Science

I 部

目 次

1	巻頭言 計算科学研究センター 江原正博	1
2	スーパーコンピュータワークショップ 2023	2
3	計算機システム	
3.1	計算機システムの全体像	4
3.2	キュー構成	6
3.3	キュー係数	7
4	一般報告	
4.1	ライブラリプログラムの開発・公開	8
4.2	ライブラリプログラム一覧	8
5	2023 年度計算機稼働状況および利用者数	
5.1	利用申請プロジェクトおよび利用者数	11
5.2	電力使用および計算機稼働状況	11
5.3	計算機利用状況	12
5.4	クラス別 CPU 使用時間	13
5.5	クラス別ジョブ処理件数	13
5.6	ジョブの実行状況	14
6	資料	
6.1	計算科学研究センター運営委員	16
6.2	計算科学研究センター職員	17
6.3	利用者数と CPU 時間の推移	18
7	研究施設の現状と将来計画 (分子研レポート 2023 より転載)	21

1 巻頭言

計算科学研究センター
江原正博

自然科学研究機構 計算科学研究センターでは、スーパーコンピューターシステムを全国の研究者の方々に共同利用を通じてご利用いただいています。利用者数はここ数年増加しており、2023年度のグループ数は302グループ、利用者数は1329名に達しました。研究分野も広がり、分子科学分野だけでなく、エネルギーやマテリアルなど幅広い研究に利用されています。これらの研究分野のニーズに対応するために、アプリケーションソフトの充実を心掛けており、各分野の代表的なソフトの最新バージョンを実装・登録するようにしています。ユーザーサポート(ヘルプデスク)にも力を入れていますので、ご活用いただければ幸いです。

クラスター演算サーバーは、2023年2月にIntelからAMDの計算機に更新し、計算機の総演算性能は6.68 PFlopsとなりました。2023年度はこの更新に伴い、新システムの安定な運用とソフトの実装に注力しました。計算機の利用状況は、新システムを導入して間もないため、比較的余裕があるものでしたが、この巻頭言を執筆している2024年9月には、非常に混んできています。導入当初はウクライナ問題や円安などの社会情勢を反映して電気代が高騰したため、計算機性能を抑える等の対策をしました。2023年度は、電気代が落ち着き、計算機の性能をフルに発揮した運用を行うことができました。

当センターでは、若手研究者の育成や研究者間の研究交流にも力を入れています。2023年度も例年通り2つのスクールをハイブリッドで開催しました。2023年9月27-29日に第17回分子シミュレーションスクール、2023年12月5-7日に第13回量子化学スクールを開催し、各々380名、329名の参加がございました。また、当センターの設立当初から実施しているスーパーコンピュータワークショップは、2023年度は「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる生体分子科学の最前線」をテーマとして開催しました。このワークショップにも124名の参加をいただきました。

さて、運営面では大きな変革があり、基礎生物学研究所のスパコンが統合されることが計画されました。このスパコンの統合を実施するために、基生研・超階層生物学センターの藤森センター長や、データ統合解析室の内山郁夫准教授をはじめとする基生研のチームの方々と、統合のための相談や準備を進めました。2024年度には、基礎生物学分野のユーザーの方々に登録していただき、ご利用いただいています。

当センターでは、今後も大規模高速計算環境やソフトを提供するとともに、人材育成や研究交流を通じて様々な研究分野の発展の一翼を担うことができると考えています。今後とも皆様の温かいご指導、ご支援を賜りますようよろしくお願いいたします。

2. スーパーコンピュータワークショップ 2023

テーマ：「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる生体分子科学の最前線」

日時：2024年1月15日（月）～16日（火）

会場：ハイブリッド形式（現地+Zoom 配信）

参加者：124名

ポスター発表：10件

2023年度のスーパーコンピュータワークショップは、「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる生体分子科学の最前線」をテーマとして、四年ぶりの現地開催（Zoomでの同時配信あり）でのワークショップを開催した。生体分子の計算科学分野で先進的な研究に取り組んでおられる方々を講師にお招きし、最新の成果、これからの可能性や展望についてご講演、ご討論いただいた。さらに、実験研究者の方々や大学院生の皆さんにも幅広く参加していただけるようポスター発表（現地のみ）を実施した。ポスターセッションにおいては10件のポスター発表があり、参加者は合計124名であった。

講演者

・長岡 正隆（名古屋大学）

「溶液や生体分子における pH 依存現象の理論的予測に向けて：Red Moon アプローチ」

・小野 純一（早稲田大学）

「量子分子動力学法による生体化学反応機構の解明」

・吉田 紀生（名古屋大学）

「3D-RISM 理論と分子シミュレーションによる生体分子の構造と機能の解析手法の開発と応用」

・原田 隆平（筑波大学）

「生体機能を紐解く分子シミュレーション手法の開発と応用」

・千見寺 浄慈（名古屋大学）

「デザインしやすいタンパク質フォールドの条件探索と新規フォールドタンパク質デザイン」

・山本 詠士（慶應義塾大学）

「マルチスケール分子シミュレーションで迫る生体分子の不均一拡散現象」

・森次 圭（大阪公立大学）

「生体分子に向けたシミュレーション法の開発とその応用研究」

・西 羽美（東北大学）

「AI とゲノム科学で探る SLC トランスポーターファミリー」

・太田 元規（名古屋大学）

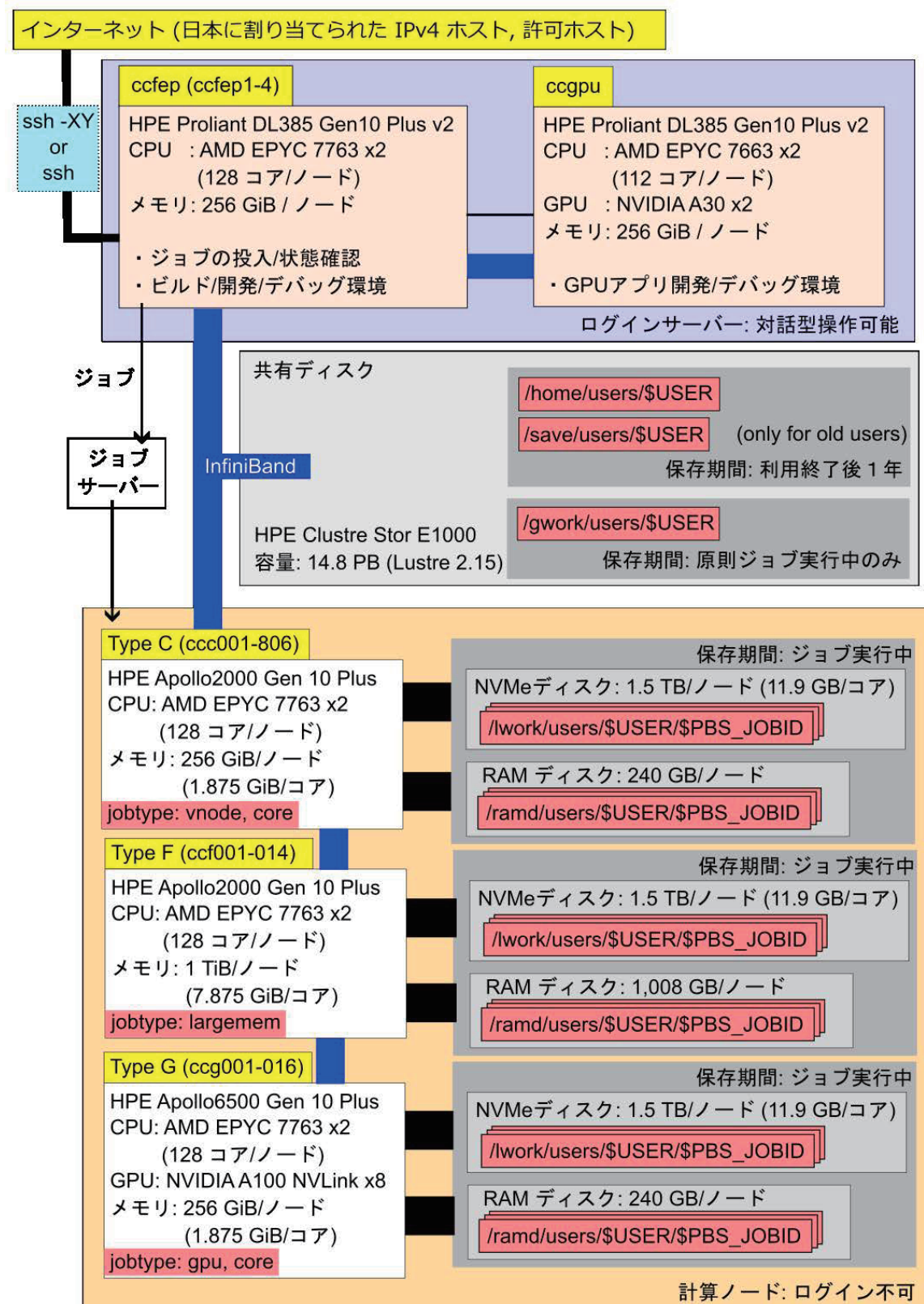
「大きな生体高分子複合体のバイオインフォマティクス」

ポスター発表

- P-1 化合物空間の物質的非対称性の理論構築
(分子科学研究所) ○白男川貴史, サイモン・レオン・クリュッグ, 江原正博,
アナトール・ヴァン・リーレンフェルト
- P-2 天然変性タンパク質の分子動力学シミュレーションによるタンパク質進化解析
(早稲田大学大学院) ○青木志穂, 森 渉, 朝日 透, 小野寺 航
- P-3 ピロールの位置選択的トリシアノビニル化における反応機構解析
(高知大学大学院) ○飛鷹絢子, 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷 涼太,
金野大助
- P-4 有機試薬を用いた 1,5-ジエン化合物の分子内環化反応についての理論研究
(高知大学大学院) ○小川渉太郎, 金野大助
- P-5 チオアミド誘導体を用いたスルフィド合成の反応機構解析
(高知大学大学院) ○昌本 麗, 吉永有佑, 金野大助
- P-6 分子内求電子置換反応によるテトラヒドロフルオレン合成の反応機構解析
(高知大学大学院) ○浅野真守, 金野大助
- P-7 ミトコンドリア型 ATP 合成酵素の阻害因子 IF1 が示す回転方向依存的な制御機構
:1 分子操作実験と分子動力学シミュレーション
(分子科学研究所) ○小林稜平, 岡崎圭一
- P-8 高成功率・高精度・高効率の QM 用両端固定型遷移状態探索
(分子科学研究所) ○甲田信一, 斉藤真司
- P-9 Accelerated 分子動力学法と AlphaFold によるトランスポーター蛋白質の
未解明構造探索
(分子科学研究所 計算科学研究センター) ○大貫 隼, 岡崎圭一
- P-10 金属ナノクラスターの光物性に関する理論研究
(分子科学研究所) ○江原正博, 白男川貴史, Pei Zhao

3. 計算機システム

3.1. システムの全体像



新たな高性能分子シミュレータシステムとして 2023 年 2 月に運用を開始しました。計算ノードには HPE Apollo2000/Apollo6500 Gen 10 Plus、ログインサーバーには HPE Proliant DL385 Gen Plus v2、外部磁気ディスク装置には HPE ClusterStor E1000 (lustre)、インターコネクトには InfiniBand (200 Gbps/100 Gbps)が導入されています。計算ノードの CPU/GPU は直接水冷により効率的に冷却され、さらに、システム全体を HPE Adaptive Rack Cooling System (ARCS)の密閉ラックに格納することで屋内への暖気排気をゼロとし、空調を必要としないシステムとなっています。

2024 年 1 月に GPU を搭載した対話型操作が可能なサーバー、ccgpu を導入しました。GPU を使うプログラムの開発、テスト、デバッグ用の環境として利用できるようになっています。



図 ラックの外観

3.2. キュー構成

制限時間は経過時間で制限されます。閑散期にはグループ制限を緩和することがあります。

キュー名 (jobtype 名)	計算 ノード	メモリー	1 ジョブの制限	グループ実行制限		グループ サブミット制限
				割当点数	コア数/ GPU 数	ジョブ数
H (largemem)	ccf	7.875GiB/ コア	1~14 vnode(s) (64~896 コア)	720 万点以上 240 万点以上 72 万点以上 24 万点以上 24 万点未満	9,600/64 6,400/42 4,096/28 3,200/12 768/8	-
H (vnode)	ccc ccf	1.875GiB/ コア	1~50 vnode(s) (64~3,200 コア)			
H (core)	ccc ccg	1.875GiB/ コア	1~63 コア			
H (gpu)	ccg	1.875GiB/ コア	1~48GPU 1~16 コア/GPU			
(専有利用)	ccc	1.875GiB/ コア	応相談			

- 1 つの vnode は 64 コアで構成されます。
- ジョブの最大時間は、定期メンテナンスまでです。ただし、1 週間を越えるジョブが実行できる演算ノードは全体の半数程度です。
- ジョブの最大時間が 1 日以内のジョブタイプ vnode のジョブは、計算ノード ccf で実行される場合があります。
- ジョブの最大時間が 3 日以内で要求コア数が 4-24 のジョブタイプ core のジョブは、演算ノード ccg で実行される場合があります。
- ジョブが他のジョブとノードを共有する場合があります。
- グループ制限を判断する点数には追加点数を含みません。
- 制限時間は、経過時間で制限されます。

3.3. キュー係数

利用料金は無料です。プロジェクト課題ごとに CPU 点数が割り当てられます。CPU を使うことによって割当点数が消費されます。各グループは割り当てられた割当点数を越えて計算機を利用することはできません。

消費点数はジョブタイプ毎に設定されている CPU キュー係数と GPU キュー係数により求められます。

ジョブタイプ(jobtype)	CPU キュー係数	GPU キュー係数
largemem	$60 / (\text{点}/(\text{ノード} \cdot \text{時間}))$	-
vnode	$45 / (\text{点}/(\text{ノード} \cdot \text{時間}))$	-
core	$1.0 / (\text{点}/(\text{コア} \cdot \text{時間}))$	
gpu	$1.0 / (\text{点}/(\text{コア} \cdot \text{時間}))$	$60 / (\text{点}/(\text{GPU} \cdot \text{時間}))$

- 通常は経過時間で CPU 点数が計算、消費されます。
- 会話処理の `ccfep` では CPU 時間で CPU 点数が消費されます。`ccgpu` では CPU 点数は消費されません。

4. 一般報告

4.1. ライブラリプログラムの開発・公開

ライブラリプログラム開発は、新規プログラムの開発もしくは既存プログラムの改良・発展というかたちで行われたプログラム開発申請に基づいて、CPU 時間、ファイル容量などの計算資源を提供する代わりに、ライブラリプログラムのひとつとしてソフトウェアをセンターで実行可能な形式で登録し、一般ユーザーに向けて公開するものです。その他に、メーカー・ベンダーにソフトウェアのインストール作業を依頼したり、センター職員がインストール作業を実施したりしたものも、ライブラリプログラムとして公開しています。

4.2. ライブラリプログラム一覧

名前	内容
ABINIT-MP	A software for fast Fragment-Molecular-Orbital (FMO) calculations.
AlphaFold	AI program for predictions of protein structure.
AMBER	A package of molecular simulation programs.
CP2K	A quantum chemistry and solid state physics software package.
CRYSTAL	General-purpose programs for the study of crystalline solids.
DFTB+	Fast and efficient versatile quantum mechanical simulation package.
DIRAC	Computes molecular properties using relativistic quantum chemical methods (named after P. A. M. Dirac).
GAMESS	General atomic and molecular electronic structure system.
Gaussian	Ab initio molecular orbital calculations.
GENESIS	Molecular dynamics and modeling software for bimolecular systems such as proteins, lipids, glycans, and their complexes.
GROMACS	Fast, Free and Flexible MD
GRRM	Automated Exploration of Reaction Pathways.
LAMMPS	Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator.
Molpro	A complete system of ab initio programs.
NAMD	A scalable molecular dynamics program.
NBO/NBOView	Discovery tool for chemical insights from complex wave functions.
NWChem	Computational chemistry tools that are scalable both in their ability to treat large scientific computational chemistry problems
OpenMolcas	Quantum chemistry software
ORCA	An ab initio quantum chemistry program package
PSI4	An open-source suite of ab initio quantum chemistry programs designed for efficient, high-accuracy simulations of a variety of molecular properties.
Quantum ESPRESSO	An integrated suite of Open-Source computer codes for electronic-structure calculations and materials modeling at the nanoscale.
Reaction Plus	Program to obtain the transition state and reaction path along the user's expected reaction mechanism.
SIESTA	Efficient electronic structure calculations and ab initio molecular dynamics simulations of molecules and solids
TURBOMOLE	One of the fastest programs for standard quantum chemical applications.
GaussView	A viewer for Gaussian
VMD	Molecular graphics viewer

パッケージプログラム名	バージョン	リビジョン	導入日
ABIINT-MP	Ver2	Rev4	2023/2/21
	Ver1	Rev22	2023/2/21
AlphaFold	2.3.2		2024/2/8
	2.3.1		2023/2/6
	2.2.0		2022/3/14
	2.1.1		2021/11/8
	2	(2021/8/19)	2021/8/23

	2	(2021/7/20)	2021/7/26
Amber	22	update 4	2023/8/25
	22	update 1	2023/1/-
	20	update 13	2023/1/-
AutoDock	4.2.6		2023/11/24
AutoDock-GPU	1.5.3		2023/11/24
AutoDock Vina	1.2.5		2023/11/24
ColabFold	1.5.5		2024/2/16
CP2K	2023.1		2023/4/6
	9.1		2023/1/-
CRYSTAL	17	1.0.2	2023/1/-
DFTB+	23.1		2023/7/19
DIRAC	23.0		2023/5/8
	19.0		2023/1/27
GAMESS	2023	R2	2023/12/7
	2022	R2	2023/1/-
	2021	R1	2023/1/-
Gaussian	16	C.02	2022/3/14
	16	C.01	2019/8/2
	16	B.01	2018/3/12
	09	E.01	2015/12/24
GENESIS	2.1.2		2024/1/16
	2.0.3		2023/1/-
GROMACS	2023.4		2024/1/26
	2023.2		2023/8/9
	2022.6		2023/7/12
	2022.4		2023/1/-
	2021.7		2023/4/14
	2021.6		2023/1/-
GRRM	23		2024/1/11
	17		2021/1/27
	14		2015/7/29
LAMMPS	2Aug23		2023/10/16
	23Jun22	Update 2	2023/1/-
	29Sep21	Update 3	2023/4/18
	29Sep21		2023/1/-
LigandMPNN		(2024/3/27)	2024/3/27
Molpro	2024.1.0		2024/3/11
	2023.2.0		2023/10/11
	2023.1.0		2023/9/19
	2022.3.0		2023/1/-
	2022.2.2		2023/1/-
	2021.3.1		2023/5/10
NAMD	2015.1-44		2023/1/-
	3.0b6		2024/3/6
	3.0b2		2023/4/10
NBO	2.14		2023/1/-
	7.0	10	2023/2/14
NWChem	7.0	7	2023/1/-
	7.2.2		2024/3/5
	7.0.2		2023/3/6
OpenMM	6.8		2023/1/-
	8.1.0		2023/12/5

OpenMolcas	23.06		2023/7/25
	22.10		2023/3/6
	21.10		2023/3/6
ORCA	5.0.4		2023/3/20
	5.0.3		2022/2/22
	4.2.1		2020/1/8
PSI4	1.9.1		2024/3/5
	1.7		2023/1/30
Quantum ESPRESSO	7.3		2024/2/6
	7.2		2023/4/11
	6.8		2023/1/26
ReactionPlus	1.0		2018/1/22
RFdiffusion		(2023/10/25)	2023/10/26
RFDiffusion AA		(2024/3/27)	2024/3/27
SIESTA	4.1.5		2023/1/-
SMASH	2.2.0		2017/5/16
TURBOMOLE	7.8		2023/12/18
	7.7		2023/7/18
	7.6		2021/12/23

名前	バージョン	リビジョン	導入日
GaussView	6.1.1		2019/10/29
	6.0.16		2017/2/2
	5.0.9		2013/3/13
iMolpro	1.0.1		2024/3/8
Luscus	0.8.6		2023/10/4
VMD	1.9.4	alpha	2023/1/-

5. 2023年度 計算機稼働状況および利用者数

5.1 利用申請プロジェクトおよび利用者数

利用分野	利用区分	プロジェクト数	ユーザ数	CPU点数		
				申請	割当	実績
分子科学	施設利用	278	1,230	552,566,826	519,824,685	441,216,935
	所内	11	43	83,010,000	83,010,000	48,093,968
生理学	施設利用	1	1	3,000,000	3,000,000	1,850,535
	所内	3	5	4,543,200	4,543,200	1,857,000
基礎生物学	施設利用	3	7	240,000	240,000	1,561
	所内	2	5	160,000	160,000	41,342
計算物質科学スパコン共用事業利用枠		4	38	36,860,000	36,860,000	36,931,304
合計		302	1,329	680,380,026	647,637,885	529,992,645

5.2 電力使用および計算機稼働状況

年月	電力量(kWh)	システム稼働時間					
		Type-F	*	Type-C	*	Type-G	*
2023年4月	367,806	664	100	664	100	664	100
5月	379,404	734	100	734	100	734	100
6月	386,332	710	100	710	100	710	100
7月	407,424	734	99	734	100	734	100
8月	410,012	734	100	734	100	734	100
9月	394,835	710	100	710	100	710	100
10月	418,767	736	100	736	100	736	100
11月	388,636	686	100	686	100	686	93
12月	471,926	736	100	734	100	736	100
2024年1月	461,431	736	100	736	100	736	100
2月	442,502	688	100	688	100	688	100
3月	461,927	736	100	736	100	736	100
合計	4,991,002	8,604	100	8,602	100	8,604	99

※ *は、計算機稼働率(%)：計算機稼働時間 ÷ (通電時間(暦月度) - 定期保守時間) です。

5.3 計算機利用状況

5.3.1 CPU使用時間

年月	CPU使用時間						GPU使用時間		
	マシン名	Type-F	*	Type-C	*	Type-G	*	Type-G	*
2023年4月		862,767	73	39,453,223	58	229,050	17	50,249	59
5月		990,777	75	52,579,596	70	225,145	15	60,597	64
6月		934,602	73	55,796,886	76	418,889	29	58,770	65
7月		1,109,299	84	49,847,540	66	349,932	23	73,727	78
8月		1,012,955	77	50,943,192	67	266,855	18	59,603	63
9月		648,970	51	47,995,846	66	152,434	10	50,697	56
10月		972,057	74	59,162,465	78	384,676	26	86,782	92
11月		908,848	74	53,393,610	76	305,653	22	70,372	80
12月		1,085,499	82	63,148,760	84	340,525	23	69,017	73
2024年1月		1,041,801	79	60,038,436	79	808,108	54	75,652	80
2月		1,015,720	82	52,842,307	75	471,048	33	61,680	70
3月		565,355	43	54,163,559	72	392,705	26	67,215	71
合計		11,148,651	72	639,365,420	72	4,345,020	25	784,361	71

※ CPU時間、GPU時間の単位は時間です。

※ *は、マルチCPUの計算機における1CPU当たりのCPU稼働率(%)です。

5.3.2 バッチジョブ処理件数

年月	バッチジョブ処理件数				
	マシン名	Type-F	Type-C	Type-G	合計
2023年4月		614	112,099	5,520	118,233
5月		454	104,238	1,801	106,493
6月		2,583	78,096	23,872	104,551
7月		1,182	116,158	28,441	145,781
8月		476	124,673	21,089	146,238
9月		1,202	131,150	27,383	159,735
10月		1,290	158,006	21,251	180,547
11月		970	174,374	3,441	178,785
12月		1,735	176,593	3,333	181,661
2024年1月		1,237	151,638	12,580	165,455
2月		497	119,536	9,049	129,082
3月		607	94,457	20,880	115,944
合計		12,847	1,541,018	178,640	1,732,505

5.4 クラス別CPU使用時間

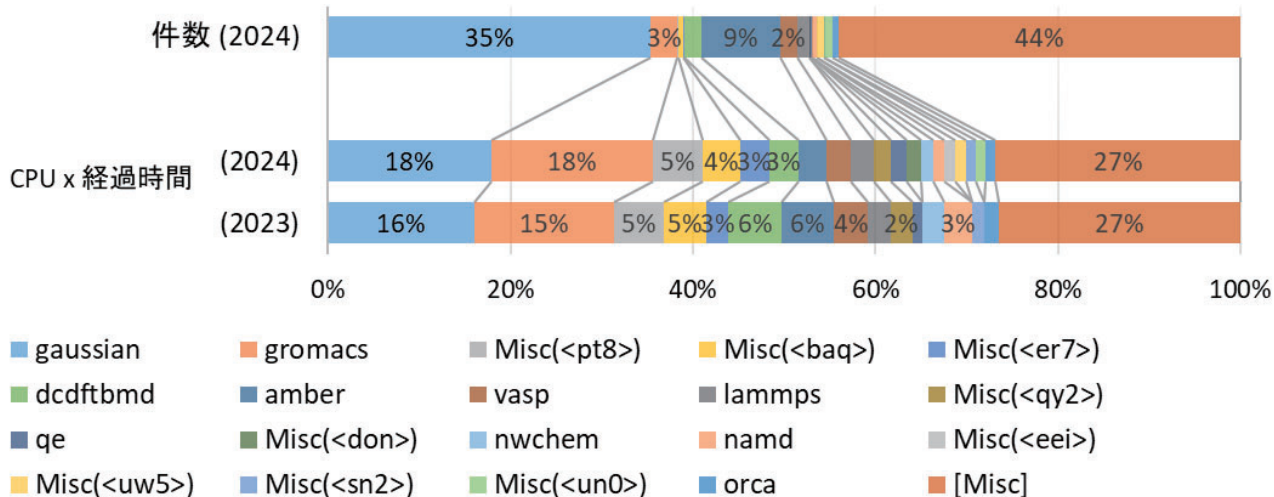
	H largemem	H vnode	H core	H gpu	Queue 合計	ETC	総合計
2023年4月	862767:19:28	33933441:01:52	5519781:57:43	229049:34:44	40545039:53:47	0:00:00	40545039:53:47
5月	990776:48:00	46100928:40:32	6478667:37:48	225145:02:23	53795518:08:43	0:00:00	53795518:08:43
6月	863669:02:56	49434520:50:08	6559084:12:17	293103:03:51	57150377:09:12	0:00:00	57150377:09:12
7月	1069212:04:16	45407953:15:44	4514225:49:37	315379:25:19	51306770:34:56	0:00:00	51306770:34:56
8月	1007710:57:04	46587226:48:32	4412344:58:42	215719:04:55	52223001:49:13	0:00:00	52223001:49:13
9月	643644:44:48	43714210:44:16	4289043:22:14	150351:10:49	48797250:02:07	0:00:00	48797250:02:07
10月	914963:50:24	52501146:52:48	6753941:26:46	349145:53:38	60519198:03:36	0:00:00	60519198:03:36
11月	872218:26:08	46358789:07:12	7071580:46:22	305523:02:43	54608111:22:25	0:00:00	54608111:22:25
12月	1030119:10:56	57266910:58:08	5944479:40:12	333274:07:46	64574783:57:02	0:00:00	64574783:57:02
2024年1月	911664:05:20	53309183:13:04	7101809:52:19	565687:45:09	61888344:55:52	0:00:00	61888344:55:52
2月	983727:15:12	45589711:42:35	7383562:06:24	372074:20:51	54329075:25:02	0:00:00	54329075:25:02
3月	560808:53:20	49921374:58:08	4246730:20:48	392704:55:25	55121619:07:41	0:00:00	55121619:07:41
合計	10711282:37:52	570125398:12:59	70275252:11:12	3747157:27:33	654859090:29:36	0:00:00	654859090:29:36

5.5 クラス別ジョブ処理件数

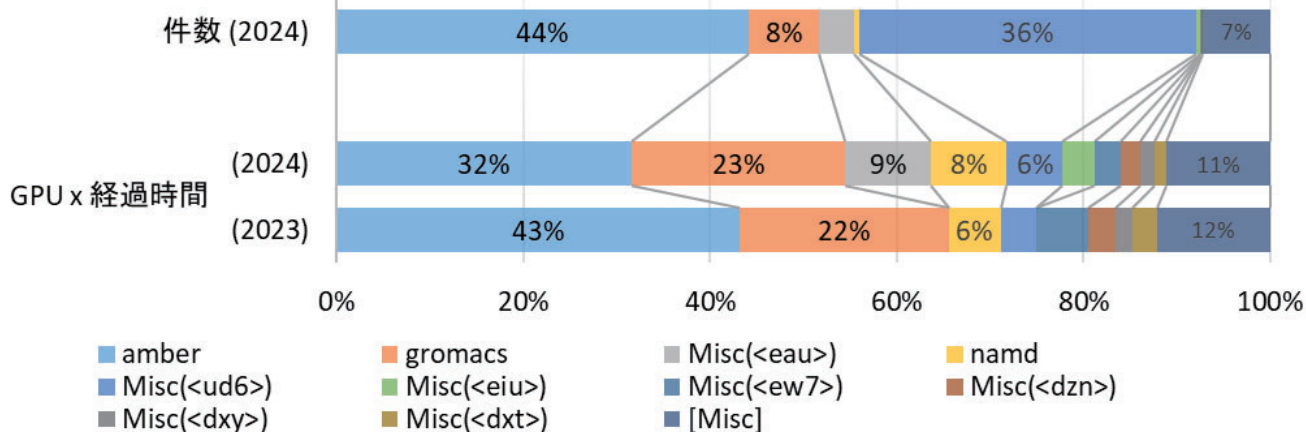
	H largemem	H vnode	H core	H gpu	合計
2023年4月	614	13,103	98,998	5,518	118,233
5月	454	21,430	82,808	1,801	106,493
6月	641	33,921	48,378	21,611	104,551
7月	489	52,905	64,937	27,450	145,781
8月	456	40,547	84,419	20,816	146,238
9月	1,082	34,801	96,473	27,379	159,735
10月	667	45,076	115,601	19,203	180,547
11月	913	37,825	136,728	3,319	178,785
12月	1,382	53,092	124,035	3,152	181,661
2024年1月	791	62,611	99,883	2,170	165,455
2月	421	38,808	83,055	6,798	129,082
3月	585	31,016	63,463	20,880	115,944
合計	8,495	465,135	1,098,778	160,097	1,732,505

5.6. ジョブの実行状況

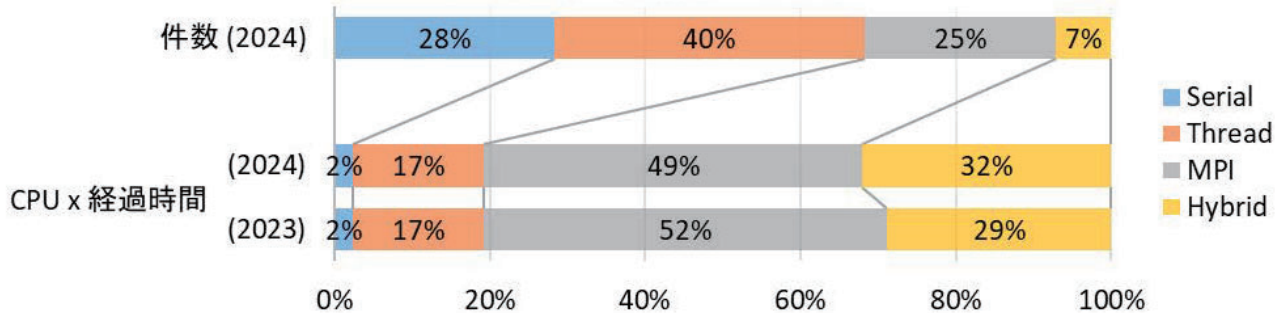
アプリケーション利用比率(CPUベース)



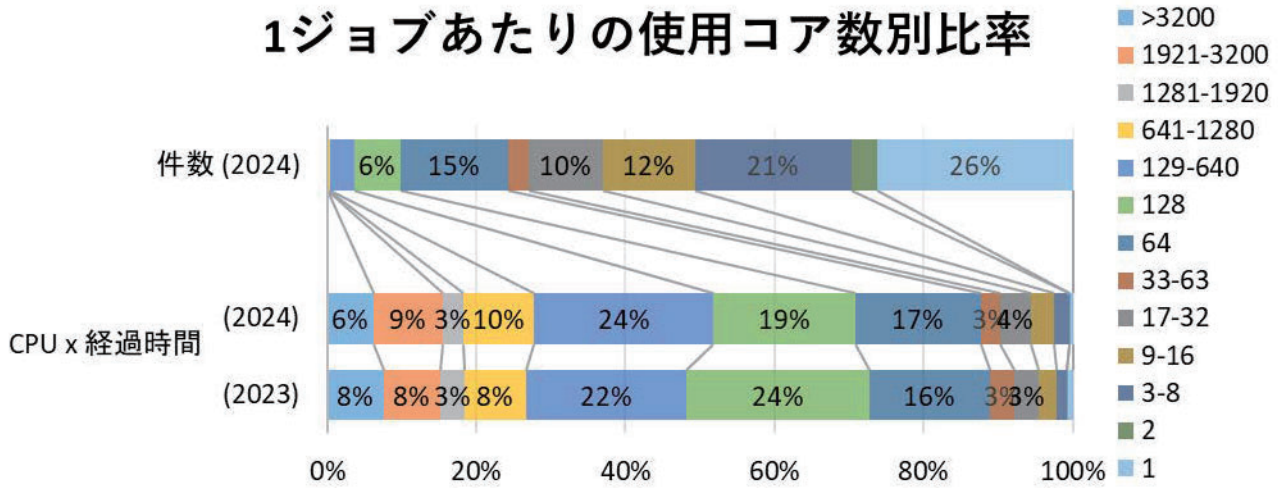
アプリケーション利用比率(GPUベース)



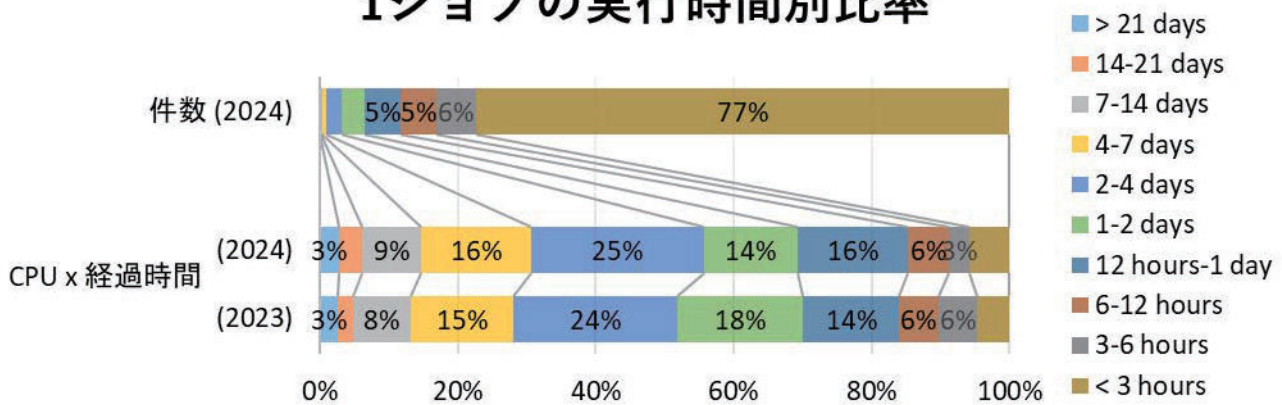
並列化種別の比率



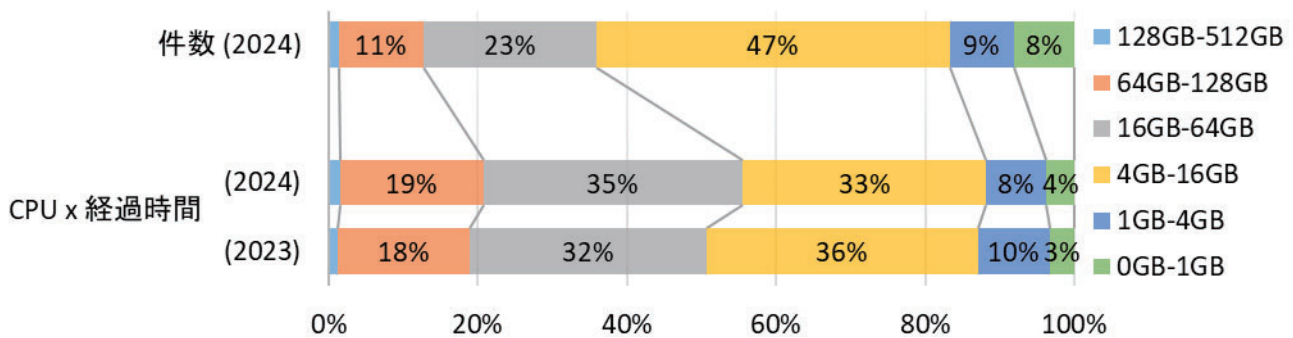
1ジョブあたりの使用コア数別比率



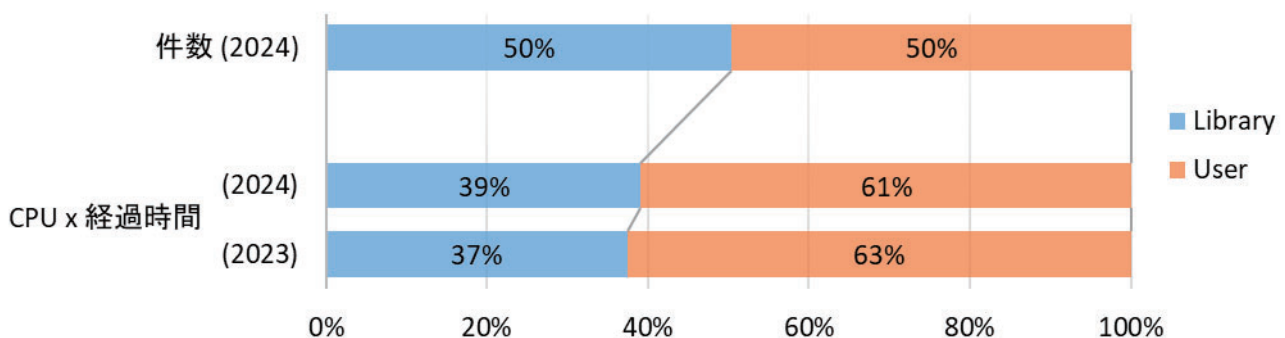
1ジョブの実行時間別比率



VNODEジョブのノード平均使用メモリー量



ライブラリーアプリケーションの使用割合



6. 資料

6.1 計算科学研究センター運営委員

【 所外委員 】

鷹野 景子	東京家政学院大学	学長
尾崎 泰助	東京大学 物性研究所	教授
森 寛敏	中央大学 理工学部	教授
阿部 穰里	広島大学 先進理工系科学研究科	准教授
松本 正和	岡山大学 異分野基礎科学研究所	准教授

【 所内委員 】

江原 正博	分子科学研究所 計算科学研究センター (理論・計算分子科学研究領域 計算分子科学研究部門)	教授
岡崎 圭一	分子科学研究所 計算科学研究センター (理論・計算分子科学研究領域 計算分子科学研究部門)	准教授
斉藤 真司	分子科学研究所 理論・計算分子科学研究領域 理論分子科学第一研究部門 (計算科学研究センター)	教授
青木 一洋	基礎生物学研究所 定量生物学研究部門	教授
北城 圭一	生理学研究所 システム脳科学研究領域 神経ダイナミクス研究部門	教授

【 所内オブザーバー 】

奥村 久士	分子科学研究所 生命創成探究センター (理論・計算分子科学研究領域 計算分子科学研究部門) (計算科学研究センター)	准教授
内山 郁夫	基礎生物学研究所 ゲノム情報研究室	准教授
福永 雅喜	生理学研究所 脳機能計測・支援センター 生体機能情報解析室	特任教授

6.2 計算科学研究センター職員

江原 正博	センター長 教授
斉藤 真司	教授（併任）
岡崎 圭一	准教授
奥村 久士	准教授（併任）
内山 郁夫	准教授（併任）
大野 人侍	准教授
大貫 隼	助教（併任）
白男川 貴史	助教（併任）
石田 干城	助手
岩橋 建輔	技術職員（ユニット長、主任技師）
内藤 茂樹	技術職員（主任技術員）
神谷 基司	技術職員（主任技術員）
澤 昌孝	技術職員（技術員）
長屋 貴量	技術職員（技術員）
木下 敬正	技術職員（技術員）
鈴木 和磨	技術職員（技術員）
金城 行真	技術職員（技術員）
水谷 文保	再雇用職員
矢崎 稔子	再雇用職員
宇野 明子	技術支援員
浦野 宏子	事務支援員
近藤 紀子	事務支援員

6.3 利用者数とCPU時間の推移

	1978年度	1979年度	1980年度	1981年度	1982年度	1983年度	1984年度
計算機システム	M-180 2台	M-180 2台	M-200H M-180	M-200H M-180 疎結合	M-200H 2台 疎結合	M-200H 2台 疎結合	M-200H 2台 疎結合
運 転 方 式	3カ月 有人	9月から無人	200H 無人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	63	176	192	183	198	199	207
利 用 者 数							
機 構 内a	48	70	69	91	94	102	110
機 構 外	107	254	325	330	375	426	446
合 計	155	334	394	421	469	528	556
稼働時間 (時間)	1,087	6,071	6,553	6,721	6,305	6,170	6,316
CPU時間利用申請 (時間)	(200H基準)	(200H基準)	(200H基準)	(200H基準)	(200H基準)	(200H基準)	(200H基準)
申 請	929	4,666	11,033	10,230	11,938	13,053	14,799
許 可	816	3,171	7,427	8,306	10,141	10,091	10,768
総使用CPU時間b,c (時間)	509	2,405	5,405	6,320	8,205	8,489	8,508
ジョブ処理件数b	41,521	155,980	183,840	214,847	239,771	236,519	226,727
ライブラリプログラム 新規登録数	0	20	43	20	699	10	118
データベース新規登録数	0	2	0	0	3	3	0
センター使用論文数d	0	24	93	118	190	185	202

	1985年度	1986年度	1987年度	1988年度	1989年度	1990年度	1991年度
計算機システム	(~11月) M-200H 2台 疎結合 (1月~) M-680H S-810/10	M-680H S-810/10 疎結合	M-680H (~1月) S-810/10 (2月~) S-820/80 疎結合	M-680H S-820/80 疎結合	M-680H S-820/80 疎結合	M-680H S-820/80 疎結合	M-680H S-820/80 疎結合
運 転 方 式	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	226	234	213	231	239	256	272
利 用 者 数							
機 構 内a	130	141	143	137	146	140	158
機 構 外	464	496	520	515	544	593	623
合 計	594	637	663	652	690	733	781
稼働時間 (時間)	6,016	6,368	6,444	6,091	5,694	6,768	6,749
CPU時間利用申請 (時間)	(200H基準)	(200H基準 / M-680H基準)	(M-680H基準)	(M-680H基準)	(M-680H基準)	(M-680H基準)	(M-680H基準)
申 請	15,536	33,832 / 8,458	9,880	12,439	14,694	16,622	20,606
許 可	12,080	28,184 / 7,046	7,978	10,418	12,347	14,626	17,846
総使用CPU時間b,c (時間)	12,770	20,092 / 5,023	6,624	7,872	8,300	11,975	11,874
ジョブ処理件数b	274,431	289,915	278,956	278,104	253,418	2,955,038	346,987
ライブラリプログラム 新規登録数	160	39	4	7	3	0	0
データベース新規登録数	1	0	1	0	0	0	0
センター使用論文数d	206	237	223	211	218	248	229

- a: 機構内利用者にはアイドル課題のための重複を含めません。
b: CPU時間、件数ともライブラリ開発、センター業務使用分などすべてを含みます。
c: S-810、S-820のCPU時間については、スカラー時間とベクトル時間の単純な和です。
d: センターを使用した計算に基づく論文としてセンターに提出されたものです。

	1992年度	1993年度	1994年度	1995年度	1996年度	1997年度	1998年度	1999年度	2000年度
計算機システム	M-680H S-820/80 疎結合	M-680H S-820/80(～12月) SX-3/34R(1月～)	M-680H(～11月) SX-3/34R HSP(1月～) SP2(1月～)	SX-3/34R HSP(1月～) SP2(1月～)	SX-3/34R HSP SP2 HPC(9月～)	SX-3/34R HSP SP2 HPC SR2201(11月～)	SX-3/34R HSP SP2 HPC SR2201 Origin2000(10月～) SX-5(3月～)	SX-3/34R (12月まで) SX-5 SP2 HPC SR2201 Origin2000	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-5 SP2 HPC
運 転 方 式	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	271	225	222	210	201	188	174	166	156
利 用 者 数									
機 構 内 ^a	143	127	139	129	139	126	138	125	101
機 構 外	661	589	601	597	574	609	566	539	534
合 計	804	716	740	726	713	735	704	664	635
稼働時間(時間)	7,156	M-680H系 6,689 SX-3/34R 2,101	M-680H系 5,722 SX-3/34R 8,506 HSP 2,133 SP2 2,022	SX-3/34R 8,352 HSP 8,293 SP2 8,333	SX-3/34R 8,425 HSP 8,431 SP2 8,336 HPC 4,872 (9月～)	SX-3/34R 8,494 HSP 8,513 SP2 8,515 HPC 8,501 SR2201 3,561 (11月～)	SX-3/34R 8,579 SX-5 8,587 SP2 8,574 HPC 8,590 SR2201 8,694 Origin2000 3,570	SX-3/34R 6,365 SX-5 8,301 SP2 8,375 HPC 8,363 SR2201 8,381 Origin2000 8,380	VPP5000 8,234 SGI系 8,319 SX-5 8,496 SP2 8,492 HPC 8,490
CPU時間利用申請(時間)	(M-680H基準)	(M-680H基準)	(M-680H基準)	(HSP基準)	(HSP基準)	(HSP基準)	(HSP基準)	(SP2 Thin基準)	(SP2 Thin基準)
申 請	21,153	18,311	21,781	40,358	58,425	73,910	76,804	97,788	249,405
許 可	19,110	16,027	19,393	37,446	51,499	58,650	67,159	79,964	209,393
総使用CPU時間 ^{b,c} (時間)	12,491	16,306	24,781	156,076	207,790	262,365	273,575	239,671	619,294
ジョブ処理件数 ^b	297,638	227,650	107,194	84,102	70,308	51,738	45,173	40,697	58,685
ライブラリプログラム新規登録数	0	10	10	7	15	3	13	14	18
データベース新規登録数	0	1	1	1	0	0	0	0	0
センター使用論文数 ^d	282	267	306	275	279	331	347	347	391

	2001年度	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度	2009年度
計算機システム	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-5 SP2 HPC	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-5 SP2 HPC	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-7 TX-7	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-7 TX-7	VPP5000 SGI2800,Origin3800 SX-7 TX-7	VPP5000(5月まで) SGI2800,Origin3800 (5月まで) Altix4700(7月から) PRIMEQUEST(7月から) SX-7 TX-7	Altix4700 PRIMEQUEST SX-7(1月まで) TX-7(1月まで) SR16000(3月から)	Altix4700 PRIMEQUEST SR16000	Altix4700 PRIMEQUEST SR16000
運 転 方 式	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	148	144	119	154	132	141	145	152	171
利 用 者 数									
機 構 内 ^a	100	104	89	83	30	40	44	59	49
機 構 外	504	479	449	516	480	533	551	589	635
合 計	604	583	538	599	510	573	595	648	684
稼働時間(時間)	VPP5000 8,492 SGI系 8,422 SX-5 8,558 SP2 8,555 HPC 8,555	VPP5000 8,506 SGI系 8,324 SX-5 8,391 SP2 7,118 HPC 8,386	VPP5000 8,553 SGI系 8,545 SX-7 8,524 TX-7 8,525	VPP5000 8,502 SGI系 8,496 SX-7 8,451 TX-7 8,489	VPP5000 8,462 SGI系 8,492 SX-7 8,492 TX-7 8,501	VPP5000 1,402 SGI系 1,400 Altix4700 6,196 PRIMEQUEST 6,336 SX-7 8,399 TX-7 8,398	Altix4700 8,245 PRIMEQUEST 8,304 SX-7 7,098 SR16000 7,088	Altix4700 8,087 PRIMEQUEST 8,486 SR16000 8,261	Altix4700 8,319 PRIMEQUEST 8,536 SR16000 8,454
CPU時間利用申請(時間)	(SP2 Thin基準)	(SP2 Thin基準)	(TX-7基準)	(TX-7基準)	(TX-7基準)	(TX-7基準)	(TX-7基準)	(SR16000基準)	(SR16000基準)
申 請	251,785	237,872	278,177	341,788	414,643	702,270	1,005,486	1,224,945	1,433,895
許 可	234,866	229,401	277,697	321,796	368,136	653,468	918,737	1,199,620	1,412,981
総使用CPU時間 ^{b,c} (時間)	678,128	2,030,643	1,785,877	1,762,818	1,992,205	4,384,464	6,307,008	12,579,635	11,954,215
ジョブ処理件数 ^b	70,680	55,522	58,784	28,968	19,896	78,130	140,250	149,342	149,177
ライブラリプログラム新規登録数	4	15	5	4	4	21	18	22	20
データベース新規登録数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
センター使用論文数 ^d	302	302	281	284	205	214	188	186	196

a: 機構内利用者にはアイドル課題のための重複を含めません。

b: CPU時間、件数ともライブラリ開発、センター業務使用分などすべてを含みます。

c: S-810、S-820、SX-3、SX-5、SX-7、VPP5000のCPU時間については、スカラー時間とベクトル時間の単純な和です。

d: センターを使用した計算に基づく論文としてセンターに提出されたものです。

	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
計算機システム	Altix4700 PRIMEQUEST SR16000	Altix4700(1月まで) PRIMEQUEST(1月まで) SR16000 PRIMERGY(2月から) UV1000(2月から) PRIMEHPC FX10 (2月から)	SR16000(2月まで) PRIMERGY UV1000 PRIMEHPC FX10	PRIMERGY UV2000 PRIMEHPC FX10	PRIMERGY UV2000 PRIMEHPC FX10	PRIMERGY UV2000 PRIMEHPC FX10	PRIMERGY UV2000 PRIMEHPC FX10	PRIMERGY(9月まで) UV2000(9月まで) PRIMEHPC FX10 NEC LX(10月から)
運 転 方 式	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	170	190	213	204	214	235	234	236
利 用 者 数								
機 構 内a	49	43	49	39	63	46	50	45
機 構 外	617	645	758	747	773	798	816	869
合 計	666	688	807	786	836	844	866	914
稼働時間(時間)	Altix4700 8,513 PRIMEQUEST 8,567 SR16000 8,576	Altix4700 7,148 PRIMEQUEST 7,180 SR16000 8,752 PRIMERGY 1,412 UV1000 1,412 PRIMEHPC FX10 1,428	SR16000 7,904 PRIMERGY 8,444 UV1000 8,338 PRIMEHPC FX10 8,558	PRIMERGY 8,482 UV2000 8,037 PRIMEHPC FX10 7,875	PRIMERGY 8,561 UV2000 8,574 PRIMEHPC FX10 8,547	PRIMERGY 8,588 UV2000 8,470 PRIMEHPC FX10 8,600	PRIMERGY 8,576 UV2000 8,530 PRIMEHPC FX10 8,577	PRIMERGY 4,251 UV2000 4,262 PRIMEHPC FX10 8,519 NEC LX 4,209
CPU時間利用申請(時間)	(SR16000基準)	-	-	-	-	-	-	-
申 請	1,712,430	1,738,115	8,007,910	13,388,725	14,299,976	176,636,204	251,118,128	264,312,932
許 可	1,581,450	1,675,950	7,832,630	12,841,960	14,147,404	171,317,964	213,838,230	253,788,270
総使用CPU時間b(時間)	12,232,544	14,958,012	50,685,364	90,703,069	95,012,014	102,022,406	113,368,880	186,692,673
ジョブ処理件数b	143,132	204,864	496,719	516,481	979,108	705,470	1,055,412	1,140,631
ライブラリプログラム新規登録数	15	22	21	9	24	36	29	32
データベース新規登録数	0	0	1	0	0	0	0	0
センター使用論文数d	193	231	257	260	253	210	253	328

	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
計算機システム	PRIMEHPC FX10 (9月まで) NEC LX	NEC LX	NEC LX	NEC LX	NEC LX (9月まで) HPE Apollo (2月から)	HPE Apollo
運 転 方 式	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人	無 人
プロジェクト数	248	268	271	278	298	302
利 用 者 数						
機 構 内a	52	51	57	49	62	53
機 構 外	933	997	1086	1143	1190	1276
合 計	985	1048	1143	1192	1252	1329
稼働時間(時間)	PRIMEHPC FX10 4,392 NEC LX 8,525	NEC LX 8,402	NEC LX 8,568	NEC LX 8,569	NEC LX 4,280 HPE Apollo 1,405	HPE Apollo 8,602
CPU時間利用申請(時間)	-	-	-	-	-	-
申 請	307,426,854	362,766,273	394,146,128	411,356,806	352,148,319	680,380,026
許 可	292,639,800	331,660,029	356,884,313	322,133,773	297,511,314	647,637,885
総使用CPU時間b(時間)	272,486,299	301,854,255	304,254,227	288,761,279	236,202,463	654,859,090
ジョブ処理件数b	2,520,856	5,494,831	1,841,463	6,389,960	2,818,463	1,732,505
ライブラリプログラム新規登録数	24	23	15	29	23	38
データベース新規登録数	0	0	0	0	0	0
センター使用論文数d	368	314	252	234	313	299

- a: 機構内利用者にはアイドル課題のための重複を含めません。
b: CPU時間、件数ともライブラリ開発、センター業務使用分などすべてを含みます。
d: センターを使用した計算に基づく論文としてセンターに提出されたものです。

7. 研究施設の現状と将来計画（分子研リポート2023より転載）

8-4 計算科学研究センター

計算科学研究センターは、2000年度に分子科学研究所の電子計算機センターから岡崎共通研究施設の計算科学研究センターへの組織改組が行われ、現在は分子科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所の3研究所により運営されている。従来の共同利用に加えて、理論、方法論の開発等の研究、さらに、研究の場の提供、ネットワーク業務の支援、人材育成等に取り組んでいる。2023年度においても、計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業や各種スクールの開催をはじめとした様々な活動を展開している。ここでは共同利用に関する活動を中心に、特に設備の運用等について記す。

2024年2月現在の共同利用サービスを行っている計算機システムの概要を示す。本システムは、2017年10月から稼働していた旧「高性能分子シミュレータ」を2023年2月に更新した「高性能分子シミュレータ」である。本シミュレータでは、量子化学、分子シミュレーション、固体電子論、生物物理などの共同利用の多様な計算要求に応えるための汎用性があるばかりでなく、ユーザーサイドのPCクラスタでは不可能な大規模計算を実行できる性能を有する。

高性能分子シミュレータは、主としてHPE製のApolloシリーズで構成される834ノードの共有メモリ型スカラ計算機クラスタであり、全サーバは全て同一CPU（AMD E7763）、同一OS（Rocky Linux 8.7）を有し、バイナリ互換性を保ち一体的に運用される。システム全体として総演算性能6.68 Pflopsで総メモリ容量224 TBである。主力の演算サーバはType Cと呼ぶもので、2.45 GHzのクロック周波数をもつ128コア、256 GBメモリ構成の804台である。仮想ノード単位とコア単位の利用形態のジョブの大半はType Cで実行される。Type Fはメモリを1 TBに強化した14台であり、他はType Cと同一である。多くのメモリを必要とするジョブが仮想ノード単位で実行される。Type Gは1ノードあたり8 GPUを有する16台であり、筐体が違うものの他はType Cと同一である。インターコネクタはInfiniBandアーキテクチャを採用し、全台数を100 Gb/sで接続しており、大規模な分子動力学計算などノードをまたがる並列ジョブを高速で実行することができる。これらクラスタ演算サーバは14.8 PBの容量を持つ外部磁気ディスクを共有し、Lustreファイルシステムを構成している。

ハードウェアに加え、利用者が分子科学の計算をすぐに始められるようにソフトウェアについても整備を行っている。量子化学分野においては、Gaussian, GAMESS, Molpro, TURBOMOLE、分子動力学分野では、Lammps, GROMACS, Amberなどがインストールされている。これらを使った計算は全体の1/3強を占めている。

共同利用に関しては、2023年度は297研究グループにより、総数1,302名（2024年2月現在）におよぶ利用者がこれらのシステムを日常的に利用している。近年、共同利用における利用者数が増加傾向にあり、このことは計算科学研究センターが分子科学分野、物性科学分野、生物物理分野において極めて重要な役割を担っており、特色のある計算機資源とソフトウェアを提供していることを示している。また最近では、錯体化学分野や有機化学分野など幅広い分野の研究者の利用も増加している。

計算科学研究センターは、国家基幹技術の一つとして位置づけられているスーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム、データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクトとも連携を行っている。これら2つの大規模並列計算を志向したプロジェクトを支援し、各分野コミュニティにおける並列計算の高度化へさらなる取り組みを促すことを目的として東北大学金属材料研究所、東京大学物性研究所、自然科学研究機構分子科学研究所が共同で「計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業（SCCMS）」を運営しており、2023年度はこれらプロジェクトにコンピュータ資源の一部（10%以下）を提供・協力している。さらに、ハード・ソフトでの協力以外にも、分野振興および人材育成に関して、計算科学研究センター研究施設のワークショップ「シミュレーション、インフォマティクス、AIによる

る生体分子科学の最前線」と2つのスクール「第13回量子化学スクール」と「第17回分子シミュレーションスクール—基礎から応用まで—」を開催した。また、東北大学金属材料研究所、東京大学物性研究所、大阪大学エマージングサイエンスデザイン R3 センターと協力し、我が国の最先端の計算物質科学技術を振興し、世界最高水準の成果創出と、シミュレーション技術、材料情報科学技術の社会実装を早期に実現するため、計算物質科学協議会を設立・運営し、分野振興を行っている。

2023年度 システム構成

高性能分子シミュレータシステム 6.68 PFlops

クラスタ演算サーバ Type C	
	型番：HPE Apollo2000 Gen 10 Plus
	OS：Linux
	コア数：102,912 コア (128 コア× 804 ノード) 2.45 GHz
	総理論性能：4,034 TFlops (5,017.6 GFlops × 804 ノード)
	総メモリ容量：206 TB (256 GB × 804 ノード)
クラスタ演算サーバ Type F (メモリ強化)	
	型番：HPE Apollo2000 Gen 10 Plus
	OS：Linux
	コア数：1,792 コア (128 コア× 14 ノード) 2.45 GHz
	総理論性能：70 TFlops (5,017.6 GFlops × 14 ノード)
	総メモリ容量：14 TB (1024 GB × 14 ノード)
クラスタ演算サーバ Type G (演算性能強化)	
	型番：HPE Apollo6500 Gen10 Plus
	OS：Linux
	コア数：2,048 コア (128 コア× 16 ノード) 2.45 GHz
	GPU：NVIDIA A100 NVLink
	総理論性能：80 TFlops (5,017.6 GFlops × 16 ノード) + 2,496 TFlops (19.5 TFlops × 128 ノード)
	総メモリ容量：14 TB (1024 GB × 14 ノード)
外部磁気ディスク装置	
	型番：HPE ClusterStor E1000
	総ディスク容量：14.8 PB
インターコネクト装置	
	型番：NVIDIA Mellanox InfiniBand Switch
フロントエンドサーバ	
	型番：HPE ProLiant DL385 Gen10 Plus v2
	OS：Linux
	総メモリ容量：1 TB (256 GB × 4 ノード)
運用管理クラスタ	
	型番：HPE ProLiant DL360 Gen10 Plus
	OS：Linux
	総メモリ容量：1.1 TB (192 GB × 6 ノード)

II 部

目 次

1	2023 年度研究課題および利用報告書	
1.1	2023 年度研究課題一覧と利用報告書提出状況(割当点数 80,000 点以下)……………	1
1.2	2023 年度研究課題一覧と利用報告書(割当点数 80,000 点超)……………	9
2	2023 年度計算物質科学スパコン共用事業利用枠研究課題および利用報告書……………	515
3	ユーザ発表論文	
3.1	ユーザ論文一覧……………	532
3.2	プロジェクト別論文別刷提出状況……………	567

1. 2023年度 研究課題および利用報告書

2023年度研究課題のうち、割当点数 80,000点以下のプロジェクトに関しては1.1項に研究課題名の一覧として記載しました。また割当点数 80,000点を超えるのプロジェクトに関しては提出された利用報告書の全文を1.2項に掲載しました。

1.1 2023年度 研究課題一覧と利用報告書提出状況 (割当点数 80,000点以下)

〈分子科学〉

施設利用 (A)

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
cc8	拡張アンサンブル法による分子シミュレーション	名大院理	岡本祐幸 (1)	74,386 / 80,000 ×
cg6	水和フェノールカチオンの微視的水素結合構造に対する重水素置換効果	北里大理	石川春樹 (1)	37,335 / 80,000 ○
cg7	高濃度電解質溶液の分子動力学シミュレーション	岐阜大工	寺尾貴道 (2)	51,825 / 80,000 ○
ci7	量子力学に基づく分子シミュレーション研究	法政大 情報メディア	数納広哉 (1)	33,398 / 80,000 ○
cl3	人工光合成に関する計算化学的研究	産業技術 総合研究所	草間 仁 (1)	40,023 / 80,000 ○
cl5	4dまたは5d金属を含む多核金属錯体の電子状態	岐阜大工	海老原昌弘 (1)	2,969 / 80,000 ○
co0	高反応活性な遷移金属錯体及び典型元素化合物の構造と反応に関する理論計算	東工大理	石田 豊 (3)	24,119 / 80,000 ○
co1	薬物あるいは生理活性物質と大環状化合物との相互作用解析	福岡大薬	池田浩人 (2)	20,307 / 80,000 ○
cp1	低分子非晶質有機半導体薄膜における官能基配向と膜物性との相関理解	山形大院 有機材料システム	横山大輔 (3)	3,858 / 80,000 ○
ct9	分子動力学及び量子化学計算を用いた生体高分子および機能材料の構造と機能に関する研究	横浜国大院 工	上田一義 (1)	16,625 / 80,000 ○
cy1	微細構造を認識する超分子複合系の構築と構造解析	新潟大院 自然科学	岩本 啓 (1)	0 / 80,000 ○
cy9	二原子分子溶媒モデルの相関関数を正確に求める方法論の開発	愛媛大院 理工	宮田竜彦 (1)	0 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
da3	優れた円偏光発光特性を示す π 共役系化合物の探索	北里大理	長谷川真士 (3)	12,127 / 80,000 ○
db7	含リン三次元パイ共役分子の構造と物性	大阪公大院理	津留崎陽大 (1)	80,013 / 80,000 ○
dc0	ナノ炭素・アミノ酸・クラスターの反応動力学の量子化学的研究	電通大院情報理工	山北佳宏 (5)	39,504 / 80,000 ○
dc3	外場からの摂動下にある分子およびその集合体の計算化学的検討	東大院工	伊藤喜光 (2)	79,346 / 80,000 ○
ef8	遷移金属内包シリコンケージ超原子のC60錯体形成過程の研究	慶應大理工	中嶋 敦 (2)	35,974 / 80,000 ○
eh7	遷移系イオンを含む化合物の反応制御に関する理論的研究	岐阜大地域科学	和佐田裕昭 (3)	90 / 80,000 ○
ek3	天然由来のリード化合物の構造と反応に関する量子化学的研究	埼玉医科大医	土田敦子 (2)	51,643 / 80,000 ○
ek5	分子シミュレーションによる分子集合体の研究	名古屋文理大	本多一彦 (1)	0 / 80,000 ○
eq6	キラルスピロ π 共役化合物に基づく有機発光材料の開発	東京農工大院工	中野幸司 (1)	9,594 / 80,000 ○
eq8	量子化学計算によるペプチド形成過程の解明	早大国際教養	稲葉知士 (1)	31 / 80,000 ○
eu3	キナクリドンキノンのホウ素化反応および光還元反応に関する研究	名工大院工	小野克彦 (1)	71,386 / 80,000 ○
ev6	多元素クラスターの赤外解離分光のための赤外スペクトルの予測	東大院総合文化	工藤 聡 (3)	80,077 / 80,000 ○
fa2	生体分子および溶媒の構造機能相関の解明	立命館大生命科学	高橋卓也 (3)	0 / 80,000 ○
fb5	エネルギー変換触媒の構造・電子状態と反応性の相関の解明	山口東京理科大学工	太田雄大 (1)	27,466 / 80,000 ○
fb6	理論計算による酸化物固定化キラルTb錯体の表面構造の解明	名大院理	邨次 智 (4)	154 / 80,000 ○
fd0	有機分子における光化学過程の理論的研究	弘前大院理工	山崎祥平 (1)	49,574 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
fh8	ゲスト包接能を有するカラムナー液晶の開発: 2量体構造の解明	日大 文理	吉田 純 (1)	325 / 80,000 ○
fh9	骨格多様性を持つピブサニン類のプロテインキナーゼC活性化剤としての構造最適化	香川大 農	柳田 亮 (1)	14,629 / 80,000 ○
f11	環境低負荷な有機合成触媒反応の開発を指向した遷移金属錯体の構造および反応性に関する研究	奈良女大院 自然科学	浦 康之 (1)	17,250 / 80,000 ○
f16	金属クラスター連結体の創製	東京理科大 総合	新堀佳紀 (1)	30,331 / 80,000 ○
fm1	Isolatable paramagnetic and anionic transition metal complexes stabilized by heterocyclic ligands for redox and photoredox active functional materials.	広大院 先進理工	Shang Rong (4)	15,776 / 80,000 ○
fm3	新規パイ共役化合物の構造-物性 相関の解明に関する理論研究	阪大院 理	山下健一 (3)	59,752 / 80,000 ○
fo3	振動円二色性分光法の超分子キラリティへの応用	愛媛大院 理工	佐藤久子 (1)	7,288 / 80,000 ○
fo5	量子化学計算を用いた有機合成反応機構および物性の解明	慶應大 薬	東林修平 (4)	4,551 / 80,000 ○
fo7	発光性金属錯体の励起状態の研究	日本工業大 基幹工	大澤正久 (1)	51,796 / 80,000 ○
fo9	金属表面上の生体分子の構造と電子状態	横浜国大院 工	大野真也 (1)	41 / 80,000 ○
fp5	歪んだ多環芳香族化合物の構造と性質	東邦大 理	渡邊総一郎 (1)	1,746 / 80,000 ○
fp8	キノイド型分子の電子励起状態および構造の量子化学計算	室蘭工業大院 工	飯森俊文 (1)	8,454 / 80,000 ○
fq3	ペプチド金属錯体の環状金属イオン配列における分子間相互作用とキラリティの評価	お茶大 基幹研究院	三宅亮介 (2)	9,624 / 80,000 ○
fr5	機械学習を用いた低熱伝導率と高強度を同時に実現するホイスラー化合物の探索	名工大 工	宮崎秀俊 (2)	3,424 / 80,000 ○
fr6	光・磁気・電気的特性を複合的に示す新規分子性物質の開発	大阪公大院 理	酒巻大輔 (1)	38,167 / 80,000 ○
fs2	細胞内における超硫黄分子の振動解析	東北大院 薬	影山莉沙 (3)	5,514 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
fs4	機能性有機材料の性能評価のための理論計算	東京都立産業技術 研究センター	小汲佳祐 (2)	4,087 / 80,000 ○
fs5	典型元素を含む化合物の構造物性 理論計算	東京都大院 都市環境科学	瀬高 渉 (1)	15,181 / 80,000 ○
fu5	第一原理計算によるCDW下の遷移金 属ダイカルコゲナイドの電子状態 の研究	阪大 産業科学研究所	田中慎一郎 (1)	106 / 80,000 ○
fv6	チイルラジカルを利用した分子触 媒反応の開発	東工大 物質理工	山本雅納 (1)	13,509 / 80,000 ○
fv8	光と酸を用いた協働的結合開裂反 応の反応機構解析	東大院 総合文化	正井 宏 (1)	83,262 / 80,000 ○
fv9	待ち行列理論を用いた気相中にお けるイオン誘起核生成プロセスの モデル化	金沢大 理工	玉館知也 (1)	77,214 / 80,000 ○
fw1	短寿命種や界面化学種の振動スペ クトル解析	筑波大院 数理物質	石橋孝章 (6)	28,454 / 80,000 ○
fw2	電気陽性13・14族元素配位子 またはフラーレンが結合した金属 錯体の電子構造に関する理論的研 究	東北大院 理	小室貴士 (1)	32,474 / 80,000 ○
fw6	人工光合成開発に向けた金属錯体 触媒および分子変換反応の理論的 研究	阪大院 工	渡部太登 (5)	78,058 / 80,000 ○
fx3	典型元素の特性を活用した発光体 および光触媒の開発	茨城大 工	吾郷友宏 (6)	34,246 / 80,000 ○
fy3	DFT計算に基づいた固体酸化物/液 相界面の局所構造解析	東大院 工	中山 哲 (5)	0 / 80,000 ○
fz5	新規機能性有機色素の開発	岐阜大 工	船曳一正 (1)	6,829 / 80,000 ○
ga2	新規双極性有機典型元素化合物の 創成と双極子付加反応への応用	北里大 理	内山洋介 (1)	23,250 / 80,000 ○
ga6	高周期元素を含む電荷移動型有機 光触媒の探索	名工大 院 工	高木幸治 (1)	51,420 / 80,000 ○
ga9	NHC配位シクロメタル化錯体を用 いた触媒反応に関する研究	東京電機大 工	山本哲也 (4)	67,155 / 80,000 ○
gb0	配位ネットワークを形成するアル キル保護銀ナノクラスターの構造 解明	東大院 工	堂本悠也 (2)	25,133 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
gb1	計算科学の援用による高機能なレドックス活性分子の探索	横浜国大院 工	信田尚毅 (5)	36,894 / 80,000 ○
gb6	統計学的解析に基づくフェノール光触媒の最適化	阪大院 工	西本能弘 (3)	79,782 / 80,000 ○
gb9	量子化学計算と超高速時間分解分光による機能性分子の光物性解析	九大院 理	小川知弘 (8)	15,460 / 80,000 ○
gd4	非対称大環状分子をビルディングブロックとした超分子金属錯体の機能化	東大院 理	田代省平 (4)	34,776 / 80,000 ○
gd9	量子化学計算と量子回路のシミュレーションによる量子多体系の理論的研究	阪大 量子情報・量子生命 研究センター	吉田悠一郎 (1)	9 / 80,000 ○
ge5	有機典型金属化合物を用いた合成化学, 構造化学	広大院 先進理工	吉田弘人 (4)	0 / 80,000 ○
ge6	塩基性陰イオンを含むイオン液体中での遷移金属イオンの溶媒和構造	佐賀大 理工	高椋利幸 (2)	17,940 / 80,000 ○
gf2	新規なケミカルリサイクル反応機構の計算化学的解明	長崎大院 工	重光保博 (1)	0 / 80,000 ○
gf6	電場中における分子・イオンの反応の研究	学習院大 理	奥津賢一 (2)	1,628 / 80,000 ○
gg1	新奇機能性分子材料の構造-物性相関に関する理論研究	阪大院 理	谷 洋介 (6)	18,933 / 80,000 ○
gg4	網羅的な構造検索と直感的な手法によるタンパク質構造の新規設計	名大院 情報	佐久間航也 (1)	90,879 / 80,000 ○
gg8	リパーゼ触媒O-アシル化による軸不斉ビアリール化合物の動的速度論的光学分割	阪大院 薬	鹿又喬平 (1)	10,809 / 80,000 ○
gh0	有機分子光触媒の設計と反応性解析に関する研究	日本工業大 基幹工	小池隆司 (1)	344 / 80,000 ○
gh2	固定化金属錯体、有機分子および金属ナノ粒子による新奇触媒作用の理論的解明	横浜国大院 工	長谷川慎吾 (8)	10,235 / 80,000 ○
gh5	特異な構造を有する複素芳香族化合物の理論研究	就実大 薬	山本浩司 (1)	1,926 / 80,000 ○
gh7	ガウシアンによる機能性有機分子の振動解析	兵庫県大院 理	相賀則宏 (1)	51 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
gh9	スルースペース型電荷移動を活用する新規TADF分子設計研究	阪大院 工	武田洋平 (2)	32,104 / 80,000 ○
gi0	三重項エネルギー移動を利用するアルキナールの立体発散型還元的環化反応	北大院 薬	中村顕斗 (1)	6,361 / 80,000 ○
gi3	イリジウム触媒を用いる異性化/環化異性化/芳香環化マルチタスク触媒システムとsp ³ 炭素-sp ² 炭素[1,5]-シリル転位反応の開発	阪大院 薬	佐古 真 (1)	29,285 / 80,000 ○
gi4	DFT計算とTD-DFT計算	阪大 産業科学研究所	モハメッド サリム ヘフニ (1)	46,506 / 80,000 ○
gj1	古典および量子シミュレータを用いた量子化学計算	東大 ガブリ数物連携 宇宙研究機構	山崎雅人 (1)	1 / 80,000 ○
gj2	量子化学計算による金属カルベノイド化学種の安定性および反応性探索	北大院 理	岡本和紘 (1)	0 / 80,000 ○
gk0	安定ジラジカル分子を用いた光化学の未開拓領域の探索	京大院 工	清水大貴 (2)	33,748 / 80,000 ○
gk1	異常拡散現象の時間分解計測と分子動力学計算	青山学院大 理工	柏原 航 (1)	0 / 80,000 ○
gk2	複数の金属中心の協同効果を利用した重合反応の機構解明	弘前大 理工	竹内大介 (2)	0 / 80,000 ○
gk3	ESRスペクトル計算とその線量評価への応用	東北大 高度教養教育 ・学生支援機構	山下琢磨 (4)	0 / 80,000 ○
gk4	単分子磁石によるトロイダルモーメントの制御	広大院 先進理工	井上克也 (2)	0 / 80,000 ○
gk5	特異な構造パラメータを有する高歪化合物の創出	北大院 理	島尻拓哉 (1)	43,696 / 80,000 ○
gk9	βシート性ペプチド構造の安定性評価	東大院 工	恒川英介 (1)	1 / 80,000 ○
g10	計算化学を利用した複雑天然物の効率的かつ立体選択的全合成研究	星薬科大 薬品製造化学	加茂翔伍 (1)	19,144 / 80,000 ○
g11	機能性開設分子材料の構造-物性-電子状態相関の解明	阪大院 基礎工	草本哲郎 (6)	43,548 / 80,000 ○
g12	ペプチド系有機化合物の構造解析と反応機構の解明	北大院 薬	勝山 彬 (1)	96 / 80,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
g13	金属-酸化物複合クラスターと小分子の相互作用	国立科学博物館 理工	林 峻 (1)	34,849 / 80,000 ○
g14	キラルアイソトポマーの安定配座探索と円二色性に関する研究	東京理科大 理	川崎常臣 (3)	28,496 / 80,000 ○
g15	銅(III)錯体の配位子場逆転に誘起される光化学・酸化還元挙動の解明	山口東京理科大学 工	竹山知志 (1)	4,703 / 80,000 ○
g16	ラジカル反応およびイオン反応を用いた反応開発と材料科学への展開	山口大院 創成科学	川本拓治 (2)	332 / 80,000 ○
g18	ビスセミキノコバルト錯体における縮退電子配置と擬縮退分子振動の結合状態	岡山理科大 理	山本 薫 (1)	3,609 / 80,000 ○
g19	生体高分子中の結合分子および残基間相互作用の量子化学的解析	産業技術総合研究所	山崎和彦 (1)	17,047 / 80,000 ○
gm2	イミノエステルを用いる不斉1,3-双極子環化付加反応における2,5-transジアステレオ選択性の解明	中央大 理工	古屋翔平 (1)	77,902 / 80,000 ○
gm3	分子動力学法ソフトウェアから得られる物理的性質・性能情報の違いについての解析	理化学研究所	小林千草 (1)	79,335 / 80,000 ○
gm4	Theoretical prediction of time-resolved pump-probe photoelectron and IR spectra of nucleobases in solution via GPU-accelerated non-adiabatic molecular dynamics simulation.	京大院 理	ALEXANDER KONSTANTIN HUMENIUK (2)	17,581 / 80,000 ○
gm5	植物ポリフェノールの立体化学および反応機構に関する研究	長崎大院 医歯薬	松尾洋介 (1)	80,950 / 80,000 ○
gm6	高分解能分子分光実験のための計算化学	京大 理	馬場正昭 (1)	0 / 80,000 ○
gm8	分子認識能を有する高輝度円偏光発光分子を利用したバイオセンシング技術の開拓	大阪大 工	重光 孟 (1)	0 / 80,000 ○
gm9	真空中でのポリオール水溶液の凍結過程	九大 理	吉岡拓哉 (1)	21,685 / 80,000 ○
gn0	「フラビンタンパク質の光誘起ラジカルペア生成に関する人工システムの構築」に対する理論的考察	広大 SKCM2	岡 芳美 (1)	1,759 / 80,000 ○
gn1	システイニルプロリルペプチドにおける2,5ジケトピペラジンチオエステル形成の反応機構研究	名大院 工	中津幸輝 (1)	7,671 / 80,000 ○
gn2	タンパク質の生産性向上とフォールディングを両立させるアミノ酸変異の探索	名大院 生命農	中野秀雄 (1)	0 / 80,000 ×

所内

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
ah8	先端的コヒーレント振動分光による機能性複雑分子の超高速構造ダイナミクスの観測と解明	協奏分子システム 研究センター	倉持 光 (2)	21,932 / 80,000 ○
ah9	高還元力を有する新規光酸化還元触媒の創製	錯体触媒	奥村慎太郎 (2)	0 / 80,000 ○
ai2	金属表面吸着分子の振動スペクトル計算	電子構造	櫻井敦教 (2)	1,535 / 80,000 ○

〈基礎生物学〉

施設利用 (A)

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
qc1	抗生物質耐性分子メカニズムの理論的研究	城西国際大 薬	額賀路嘉 (1)	827 / 80,000 ○
qc3	タンニンのMMP-1結合様式の解明	岐阜大 応用生物	山内恒生 (2)	734 / 80,000 ○
qc4	ディープラーニングを利用したアサガオの開花に関する遺伝子発現シス因子の同定	長岡技科大	西村泰介 (4)	0 / 80,000 ○

所内

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
oa4	RCCSシステムにおけるバイオインフォマティクス解析環境の構築	ゲノム情報研究室	内山郁夫 (4)	41,342 / 80,000 ○
oa8	新規モデル生物のオミクス解析	超階層生物学 センター	重信秀治 (1)	0 / 80,000 ○

1.2 2023年度 研究課題一覧と利用報告書（割当点数 80,000点超）

〈分子科学〉

施設利用（A）

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数（実績／割当） 利用報告書 (掲載ページ)
ca6	分光法と分子動力学計算/量子化学計算を用いた生体関連分子の動的構造解析	佐賀大理工	海野雅司 (2)	158,646 / 280,000 (22)
cm7	クーロン爆発イメージングに基づく高分解能分光を用いた分子クラスターの構造とダイナミクスの研究	北里大理	水瀬賢太 (1)	141,305 / 160,000 (23)
cy5	アミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体とリゾチームの複合体における動力学およびQM/MM計算	東京理科大理工	秋津貴城 (2)	130,094 / 240,000 (24)
db5	有機ケイ素化合物の構造と性質	群馬大院理工	久新荘一郎 (12)	168,716 / 230,000 (25)
dc9	電池材料の分子シミュレーション	産業技術総合研究所	崔 隆基 (1)	252,065 / 240,000 (26)
ey1	光化学反応の制御と応用に関する理論的研究	量子科学技術 研究開発機構	黒崎 譲 (2)	98,168 / 160,000 (27)
fd3	原子核の量子効果を考慮した理論計算手法による応用計算	岐阜大工	宇田川太郎 (2)	238,251 / 280,000 (28)
fd6	金属クラスターの構造とその反応性	東大院理	小安喜一郎 (9)	423,545 / 500,000 (30)
fm9	π クラスター分子の電子物性の解明	阪大院理	西内智彦 (3)	109,440 / 120,000 (32)
fn1	単層カーボンナノチューブの構造制御合成に向けた合金触媒を用いた分子動力学シミュレーション	東大院工	丸山茂夫 (2)	224,558 / 240,000 (33)
fq0	新規な典型元素化合物の構造と反応性に関する研究	学習院大理	狩野直和 (11)	110,750 / 160,000 (34)
fq2	新規機能性 π 共役分子の合成と物性に関する研究	阪大院基礎工	清水章弘 (12)	163,308 / 160,000 (35)
fr7	典型元素による新規超原子価化合物の創製とその特異な物性開発	和歌山大システム工	林 聡子 (3)	155,134 / 160,000 (36)
fv7	金属カーバイド種を用いた増炭反応の開発	京大院理	黒木 堯 (1)	153,923 / 220,000 (37)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fx5	DFT計算を用いた反応機構の解明による効率的有機合成反応の開発	奈良教育大 理	山崎祥子 (1)	148,320 / 230,000 (39)
fx8	1,4-Diphenylbutadieneおよびtrans-Stilbeneの分子内π電子共役の強さについて	日大 工	奥山克彦 (1)	135,669 / 160,000 (40)
gb5	Theoretical studies of strong light-matter interactions in molecular systems	京大院 工	Nguyen Thanh Phuc (1)	151,880 / 160,000 (41)
gc5	イオン・原子及びイオン・分子衝突の理論的研究	宮崎大 工	五十嵐明則 (1)	226,570 / 280,000 (42)
gd3	空間的軌道相互作用に基づくπ共役に関する研究	名市大院 理	雨夜 徹 (2)	225,505 / 280,000 (43)
gd7	DFT計算による異種金属混合原子価集積体の電子構造の解明	岐阜大 工	植村一広 (4)	83,528 / 230,000 (45)
ge0	新規生物活性物質の設計・合成・機能評価	九大院 薬	平井 剛 (15)	99,434 / 120,000 (46)
gk8	クロミック分子の光物性に関する量子化学計算	立命館大 生命科学	長澤 裕 (2)	155,492 / 280,000 (50)
gl7	ペプチド触媒による選択的反応の機構解明	東大 生産技術研究所	工藤一秋 (2)	119,803 / 120,000 (52)
gm7	全合成による全立体配置決定を指向した複雑な海洋マクロリド iriomoteolide-1bの構造・配座解析	中央大 理工	村田佳亮 (3)	139,614 / 160,000 (53)

施設利用 (B)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cc1	生体分子の機能発現反応に関する理論的研究	千葉大院 薬	星野忠次 (5)	483,297 / 480,000 (54)
cc2	触媒分子系および生体分子系の量子化学と反応動力学	北大 触媒科学研究所	長谷川淳也 (11)	2,658,366 / 2,655,000 (56)
cd2	複合電子系の構造、電子状態、反応過程に関する理論的研究	京大 物質-細胞統合 システム拠点	榊 茂好 (10)	3,351,279 / 4,000,000 (60)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cd3	量子ダイナミクスによる動的物性量の理論的研究	阪大院 基礎工	北河康隆 (18)	513,259 / 800,000 (64)
cf0	キラル分子内における電子カイラリティの非対称性と自然界のホモキラリティ	京大院 工	瀬波大土 (4)	17,846 / 120,000 (66)
cf1	高反応性のジボラン(4)とAlアニオンの性質の解明および多座配位子を有する均一系触媒設計へ向けた理論計算	名大院 工	山下 誠 (3)	331,363 / 450,000 (67)
cg2	金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究	広島市大院 情報科学	鷹野 優 (4)	0 / 93,600 (69)
ch1	自己集合過程とエネルギー変換材料の計算科学	横浜市大院 生命ナノシステム	立川仁典 (18)	5,214,933 / 5,124,700 (70)
ci8	複雑分子系におけるマイクロ波帯から紫外領域におけるスペクトル解析	神戸大 分子フォトサイエンス 研究センター	富永圭介 (4)	4,198,205 / 4,700,000 (74)
ci9	密度汎関数法計算の新たな展開と半導体中の欠陥の電子物性解明	名大 未来材料・ システム研究所	押山 淳 (3)	2,845,741 / 7,020,000 (78)
ck4	量子力学 (QM) / 分子力学 (MM)法と分子動力学計算によるハロ酸脱ハロゲン化酵素の反応機構解析	長浜バイオ大 バイオサイエンス	中村 卓 (1)	480,539 / 570,000 (82)
ck5	革新的量子科学と正確かつ大規模なシミュレーション科学の創造	量子化学研究協会 研究所	中辻 博 (3)	45,487,723 / 48,000,000 (84)
cm9	フラグメント電子状態理論を基とした大規模第一原理分子シミュレーションと電子状態インフォマティクスによる機能材料の熱力学・光物性の迅速設計	中央大 理工	森 寛敏 (12)	10,089,661 / 10,000,000 (91)
cn2	溶液界面の構造と機能の計算化学	東北大院 理	森田明弘 (10)	11,692,545 / 12,000,000 (97)
cn9	シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計	東大院 工	野崎京子 (8)	1,068,138 / 1,200,000 (101)
co8	赤外分光によるエキサイプレックスの構造と電荷分布、および多環芳香族分子 (PAHs) の水和構造の研究	お茶大 基幹研究院	宮崎充彦 (3)	229,046 / 350,000 (111)
cr5	第一原理反応ダイナミクスと先進的電子状態理論の多角的展開	北大院 理	武次徹也 (30)	4,753,229 / 5,000,000 (113)
cv7	量子化学と統計力学に基づく複雑化学系の理論的研究	京大院 工	佐藤啓文 (17)	14,766,609 / 18,000,000 (117)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cv8	有機試薬を用いた分子内および分子間環化反応における溶媒効果と反応機構に関する理論研究	高知大院 総合人間自然科学	金野大助 (5)	168,251 / 1,200,000 (121)
cw1	分子動力学シミュレーションを用いた機能性分子の選択的膜会合と機能発現の解明	北陸大 薬	齋藤大明 (1)	70,146 / 234,000 (123)
cw2	構造多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究	宮崎大 工	湯井敏文 (4)	10,226,282 / 13,368,000 (128)
cw9	全原子分子動力学計算の高分子研究への展開	東大院 新領域創成科学	岡崎 進 (4)	3,864,935 / 4,000,000 (132)
cx7	表面・界面の物性・動態・機能の分子動力学解析	徳島大院 社会産業理工	吉田 健 (13)	1,140,857 / 3,267,000 (136)
cz1	光合成酸素発生中心CaMn4O5クラスターの構造、電子・スピン状態および反応性に関する理論的研究	阪大 ナノサイエンス 教育研究センター	山口 兆 (8)	15,766,682 / 15,800,000 (140)
df3	三脚巴状分子の凝集誘起発光についての理論的研究	千葉大 工	山本典史 (21)	761,913 / 1,000,000 (147)
dg3	三重項媒介配位子保護金属クラスターの計算科学的研究	立教大 理	三井正明 (1)	1,731,798 / 1,730,000 (149)
dg4	様々なタンパク質の構造転移の統一的描像の確立に向けた自由エネルギーランドスケープ計算手法の改良	名大院 工	寺田智樹 (2)	48,584 / 2,250,000 (151)
dh4	生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算	京大院 理	林 重彦 (15)	10,824,845 / 10,804,400 (155)
dh8	蛋白質によるDNA加水分解における溶媒の役割	九工大院 情報工	入佐正幸 (3)	3,668 / 980,000 (159)
di5	水、氷、クラスレート・ハイドレートの相転移の理論研究	岡山大 異分野基礎科学 研究所	松本正和 (5)	2,491,461 / 3,000,000 (161)
dj0	量子分子科学計算ソフトウェアNTChemによるナノサイズ分子の分子機能の解明・設計	理化学研究所	中嶋隆人 (5)	587,091 / 2,552,600 (165)
dk5	生体分子のマルチコピー・マルチスケールシミュレーション	大阪公大院 理	森次 圭 (1)	428,218 / 518,400 (172)
dq9	発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算科学的アプローチ	関西学院大 生命環境	加藤昌子 (5)	43,539 / 600,000 (174)
ds3	リガンド多価結合における相互作用に関する理論的研究	北里大 一般教育	能登 香 (3)	76,163 / 100,000 (176)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
du7	軟X線光科学に関する理論的研究	広島大院 理	高橋 修 (2)	1,073,171 / 1,150,000 (177)
dx8	分子軌道計算による有機反応および有機分子構造の設計と解析	東大院 薬	大和田智彦 (16)	37,754 / 1,200,000 (179)
eb3	溶液XAS解析のための第一原理計算	東大院 新領域創成科学	佐々木岳彦 (3)	415,964 / 880,000 (185)
ee2	Molecular mechanism of protein function studied by site-selective heat current analysis	名大院 理	倭 剛久 (8)	79,878 / 97,600 (187)
em1	液体・生体分子および関連分子系の構造・ダイナミクス・分子間相互作用と振動スペクトル	静岡大 工	鳥居 肇 (8)	382,618 / 378,000 (188)
em7	機能性ソフトマテリアルの全原子分子動力学シミュレーションII	北里大 理	渡辺 豪 (9)	5,716,913 / 6,033,120 (190)
ep1	ナノマテリアル及び生体分子の機能・物性・反応性に関する理論的研究	早大 先進理工	中井浩巳 (14)	36,012,078 / 36,000,000 (195)
eq7	アミノ酸変異によるタンパク質複合体の結合自由エネルギーシフト	金沢大 理工	川口一朋 (4)	298,924 / 299,200 (204)
es4	触媒を用いた化学反応機構の理論的解明	茨城大院 理工	森 聖治 (13)	1,702,665 / 2,901,600 (206)
et4	機能性有機分子材料の電子的性質に関する理論的研究	三重大院 工	伊藤彰浩 (10)	1,380 / 86,400 (211)
ew6	重元素分子の高精度な相対論的量子化学計算にむけた方法論の開発と応用	広島大院 先進理工	阿部穰里 (10)	1,192,428 / 1,638,000 (212)
ex3	現代社会のインフラとなっている半導体技術の基礎となる半導体/アモルファス絶縁体界面の第一原理計算による研究	名大 未来材料・ システム研究所	白石賢二 (11)	32,800,584 / 36,000,000 (214)
ez2	生体超分子の立体構造変化と機能	東工大 生命理工	北尾彰朗 (15)	18,068,478 / 18,000,000 (218)
ez3	計算科学的手法による半導体ナノ構造の形成と機能に関する研究	三重大院 工	秋山 亨 (5)	515,247 / 670,500 (222)
fa5	理論計算による触媒機能の解明	東邦大 薬	坂田 健 (3)	903,819 / 900,000 (224)
fb7	クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算	東北大院 理	大下慶次郎 (11)	1,132,945 / 1,328,400 (226)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fc2	蛋白質の機能発現と構造に関する理論的研究	京都府大院 生命環境科学	リントウルオト 正美 (2)	379,490 / 400,864 (228)
fc3	分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発	阪大院 基礎工	内田幸明 (1)	265,646 / 355,000 (230)
fc4	分子性導電・磁性材料に関する理論的研究	京大院 理	中野義明 (3)	33,630 / 100,000 (232)
fc6	ソフトマター系における遅いダイナミクスの理論・シミュレーション研究	阪大院 基礎工	金 鋼 (6)	3,255,626 / 3,256,000 (234)
fd4	シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明	近畿大 先端技術 総合研究所	米澤康滋 (1)	625,066 / 729,000 (238)
fd8	第一原理計算手法に基づくナノ電子材料のプロセス/機能制御に関する研究	島根大 総合理工	影島博之 (1)	4,125 / 240,000 (240)
fe6	天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の高速脱励起と水溶液媒和の働きについて	山口東京理科大 薬	畠山 允 (1)	844,748 / 998,400 (241)
fg1	水表面におけるOH伸縮振動のスペクトル拡散ダイナミクスに関する理論研究	富山大院 理工	石山達也 (4)	907,307 / 900,000 (243)
fg3	有機光電変換物質の電子状態の解明	日本女子大 理	村岡 梓 (4)	129,444 / 149,760 (245)
fg8	不均一界面系における静的および動的物性の理論的研究	慶應大 理工	畑中美穂 (12)	3,319,361 / 3,310,000 (247)
fg9	3体相互作用に基づくLennard-Jones液体の体積粘性率の定式化と流体力学極限における動的構造因子の定量的評価	新潟大 理	大鳥範和 (4)	2,821,870 / 2,880,000 (251)
fh0	ボウル型共役化合物の物性調査、および金属クラスター触媒の活性評価研究	阪大院 工	櫻井英博 (7)	120,386 / 300,000 (255)
fh1	新奇ナノカーボン・共役ラダー分子群創出に向けた合理的な分子・反応・機能デザイン	名大院 理	伊藤英人 (7)	526,143 / 800,000 (259)
fh3	Photochemistry and electronic trapping in TiO2 nanostructures	東工大 理	Gergely Juhasz (1)	3,041 / 230,000 (261)
fi0	高熱電特性を示す有機金属分子素子の開発	東工大 化学生命科学研究所	田中裕也 (6)	300,991 / 324,000 (262)
fi4	多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究	理化学研究所	浅子壮美 (2)	34,572 / 96,200 (264)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fi6	計算分子分光学：分子の構造および反応に関する計算化学	お茶大理	平野恒夫 (4)	4,551,367 / 4,545,000 (266)
fj0	気相イオンの温度計測のための温度計イオンの開発	産業技術 総合研究所	浅川大樹 (1)	199,103 / 200,000 (270)
fj4	酸解離定数計算の新しい展開とその応用	筑波大院 数理物質	松井 亨 (5)	467,481 / 475,000 (271)
fj9	分子動力学シミュレーションによる溶液化学に関わる研究	福岡大理	永井哲郎 (5)	5,865,464 / 6,712,800 (273)
fk3	液体の統計力学理論による生体分子の機能解析	名大院 情報	吉田紀生 (2)	236,554 / 400,000 (277)
fk4	荷電 π 電子系の設計・合成を基軸とした超分子集合体の創製	立命館大 生命科学	前田大光 (24)	564,263 / 1,000,000 (280)
fl5	学際的研究のための気相中原子・分子電子励起状態精密量子化学計算	東洋大 理工	田代基慶 (2)	102,956 / 150,000 (284)
fm4	タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計	東大院 工	森本淳平 (16)	1,322,676 / 1,700,000 (285)
fn2	コンビナトリアル化学によるジグリコールアミド系有機配位子の合成と、その配位子を用いたアクチノイドイオンの選択的抽出に関する分子科学研究	広島大院 先進理工	井口佳哉 (6)	566,410 / 568,800 (289)
fn5	3d遷移金属錯体の有機ケイ素化合物に対する反応性に関する理論的研究	北里大理	神谷昌宏 (1)	52,977 / 130,000 (291)
fn8	量子化学計算による光化学系IIの構造・反応機構解析	名大院 理	野口 巧 (2)	108,353 / 120,000 (292)
fo0	アリルロジウムフタロシアニン錯体による赤色光アンケーシング反応の開発	東大 生産技術研究所	村田 慧 (2)	41,050 / 100,000 (293)
fq9	第一原理計算と熱流体計算による化学気相蒸着反応の解明と最適化	北大院 工	島田敏宏 (8)	111,231 / 120,000 (294)
fr0	分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質の機能解析	東大院 農学生命科学	篠田恵子 (5)	2,738,390 / 2,725,200 (295)
fr1	セルロースナノファイバーのネットワーク形成に関する非平衡ダイナミクスシミュレーション	東京農工大 院 工	坂本道昭 (1)	68,773 / 280,000 (299)
fr2	シミュレーションに基づく抗体・ワクチン・治療薬の分子設計	国立感染症研究所	黒田大祐 (1)	13,184,454 / 18,827,712 (301)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fr3	反応自動探索法の開発と応用	北大院 理	前田 理 (17)	9,984,005 / 10,000,000 (305)
fr4	分子性光触媒および固体電極触媒の反応過程の調査および触媒系の最適化	九大 I ² CNER	伊勢川美穂 (1)	1,267,421 / 1,426,500 (309)
fs0	実験と計算による有機反応機構解析	静岡県大 薬	滝田 良 (12)	1,309,303 / 1,360,000 (311)
fs1	光回復酵素による光応答機構の解明	阪大院 基礎工	山元淳平 (2)	39,653 / 474,163 (313)
fs9	新規不斉触媒の開発研究とペイズ最適化・機械学習への適用	名工大 工	中村修一 (3)	393,981 / 600,000 (315)
ft0	酸化物結晶および融体表面における構造緩和を駆動力とした不規則錯体構造の自発的形成過程の解析	阪大院 工	鈴木賢紀 (1)	266,397 / 980,000 (317)
ft7	分子動力学計算による高接着蛋白質の接着メカニズムの解明	名大院 工	鈴木淳巨 (3)	1,062,011 / 1,080,000 (319)
ft8	Computational Innovation of Novel Catalysts for Ammonia Synthesis	名大 未来社会創造機構	Pradeep Varadwaj (1)	2,646,051 / 2,643,840 (321)
fu1	五核鉄クラスターの電子状態と反応性の理論解析	名大 トランスフォーメティブ 生命分子研究所	柳井 毅 (14)	4,473,133 / 5,396,000 (325)
fu2	基本セルのサイズ依存性を考慮した巨大分子の不均一水和と拡散係数分割の分子動力学シミュレーション研究	九大院 理	秋山 良 (4)	367,276 / 451,440 (329)
fu9	分子金属錯体および多核クラスターの精密制御と電子状態の解明	東北大院 理	長田浩一 (2)	168,599 / 440,000 (331)
fv2	新規合成反応、新機能の創出を志向した理論化学的研究	東農大 生命科学	斉藤竜男 (5)	137,950 / 150,000 (333)
fw0	ナノカーボンと有機物を用いた機能材料の計算化学シミュレーション	高度情報科学技術 研究機構	手島正吾 (10)	1,412,320 / 1,417,500 (334)
fw7	ケージ状共役有機構造体の構造と電子物性の解明	早大 理工	加藤健太 (7)	261,777 / 420,000 (336)
fx0	気相分子クラスターの構造と分子間相互作用の理論的解析とレーザー分光研究	東北大院 理	松田欣之 (10)	541,560 / 540,000 (340)
fx6	工業原料を利用した精密化学変換反応の開発	阪大院 工	星本陽一 (10)	2,519,331 / 3,000,000 (342)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fy4	生体分子集合及び電池電解質系の分子シミュレーション	岡山大 異分野基礎科学 研究所	篠田 渉 (10)	15,079,285 / 15,000,000 (346)
fy5	機能性分子集合体の分子動力学研究：ナノ構造形成における分子輸送挙動の解析	兵庫県大院 シミュレーション	鷲津仁志 (13)	7,089,116 / 7,500,000 (350)
fy7	巨大分子のイオン選択性の起源：構造論とエネルギー論	東工大 科学技術創成研究院	平田圭祐 (1)	669,126 / 712,800 (354)
fy8	イオン性色素を含む新規 π 電子系の合成と配列制御	山形大院 有機材料システム	山門陵平 (14)	61,616 / 95,000 (356)
fy9	配向制御された高分子集合体の動的特性と物性相関解析	東工大 物質理工	古屋秀峰 (5)	3,130,965 / 3,132,000 (357)
fz1	生体物質における凝集現象と枯渇効果の寄与	九産大 理工	末松安由美 (2)	127,631 / 130,000 (361)
fz2	染色体の新規モデル開発と種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算	金沢大 ナノ生命科学研究所	炭竈享司 (2)	10,910,479 / 12,000,000 (362)
fz3	ピナフチル-ピレン環状体色素の立体構造と光学特性	岡山大院 自然科学	高石和人 (1)	495,190 / 495,000 (366)
fz6	有機分子水溶液のX線誘起超高速反応動力学	理化学研究所	山崎 馨 (2)	0 / 1,500,000 (368)
fz8	星間でのアミノ酸前駆体生成を模擬する有機分子合成シミュレーション	核融合科学研究所 ヘリカル研究部	中村浩章 (10)	297,666 / 495,000 (372)
fz9	Ag置換ゼオライトにおけるプロパン/プロピレン分離メカニズムの解明	信州大 先鋭材料研究所	田中秀樹 (2)	1,357,324 / 1,662,120 (374)
ga1	ポリオキソメタレートを基盤としたハイブリッド分子触媒の開発	東大院 工	鈴木康介 (5)	971,092 / 1,161,600 (376)
ga8	タンパク質-リン酸化ペプチドの結合自由エネルギー評価	医薬基盤・健康・ 栄養研究所	李 秀栄 (1)	1,913,890 / 1,904,256 (378)
gb4	マイクロフロー反応場を用いて創製される準安定超分子構造の解析	京都府大院 生命環境科学	沼田宗典 (5)	69,164 / 100,000 (382)
gc6	生体内で起こる疾患およびウイルス感染の分子論的メカニズムの解明および創薬に関する理論的研究	筑波大 計算科学研究 センター	堀 優太 (8)	671,991 / 675,000 (383)
gc7	新しい治療法の確立を目指した新規触媒の開発	東大院 薬	三ツ沼治信 (30)	130,399 / 200,000 (385)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
gc8	溶液内および生体分子内で起こる 化学反応と構造ダイナミクスの理 論的解明	九大 先導物質化学研究所	森 俊文 (4)	8,815,105 / 10,030,400 (387)
gc9	界面活性剤凝集挙動の理論モデリ ング	岡山大 異分野基礎科学 研究所	甲賀研一郎 (6)	1,948,450 / 1,970,000 (391)
gd0	データ駆動型高分子材料研究のため のデータプラットフォーム基盤 の創出	統計数理研究所	林 慶浩 (12)	20,805,083 / 26,280,000 (393)
gd1	マルチドメインタンパク質の分子 シミュレーションによる動態解析	量子科学技術 研究開発機構	田口真彦 (4)	3,557,533 / 4,112,000 (397)
gd2	グルタミド誘導体の超分子組織体 構造と修飾官能基の配向による機 能発現の解析	熊本大院 先端科学	桑原 穰 (1)	369,780 / 400,000 (399)
gd6	量子化学計算による有機分子触媒 の精密設計	東北大院 理	寺田真浩 (13)	114,439 / 360,000 (401)
gd8	理論計算を利用したラジカルメカ ノフォアの解析および新規分子骨 格の開発	東工大 物質理工	杉田 一 (5)	53,706 / 550,000 (404)
ge8	ラジカル解離型フォトクロミック 分子を配位子とした新規フォトク ロミック金属錯体の創製と光機能 探索	立命館大 生命科学	小林洋一 (6)	103,385 / 130,000 (406)
ge9	遷移金属を用いた炭素-水素およ び炭素-ヘテロ元素結合活性化反 応の機構解明	阪大院 工	兒玉拓也 (4)	90,378 / 96,000 (408)
gf1	人工力誘起反応法を利用したヘテ ロ元素含化合物の新規合成法の開 発とその円偏光発光材料への応用	北大 化学反応創成拠点	長田裕也 (5)	1,815,494 / 6,000,000 (409)
gf5	電気化学的に発生させた活性化学 種の反応挙動の理論化学的考察	岡山大院 自然科学	光藤耕一 (4)	289,413 / 396,000 (413)
gf7	分子集合体への分子分配および集 合構造に関する研究	京都工芸繊維大 材料化学	水口朋子 (7)	3,083,118 / 3,080,000 (415)
gf9	高分子P4MP1とカーボンナノチュー ブをホストとする長鎖アルカン選 択的吸蔵現象の解明	慶應大 理工	千葉文野 (2)	9 / 100,000 (419)
gg3	アダマンタン縮環アレーン類の生 成反応機構解明および新奇 π 共役 系分子の構造物性解明	名大 トランスフォーマティブ 生命分子研究所	八木亜樹子 (5)	666,826 / 850,000 (420)
gg7	有機触媒及び有機金属触媒を用い た新規反応の理論的機構解明及び 反応予測	岡山大 自然科学	山崎 賢 (1)	246,131 / 300,000 (425)
gh1	新規キラル分子・分子集合体のキ ロプティカル特性の理論計算	阪大院 工	石割文崇 (12)	297,388 / 870,000 (427)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
gh4	DFT計算を用いる新規C-H官能基化反応の機構解明	名大院 創薬科学	安井 猛 (7)	844,628 / 914,060 (429)
gi2	粘弾性体と粉体の静摩擦の法則の包括的解明	阪大院 基礎工	岩下 航 (2)	3,071,377 / 4,490,000 (431)
gi8	ホスフィン保護Au11クラスターの超高速緩和ダイナミクスの配位子効果	関西学院大 理工	江口大地 (1)	289,079 / 2,900,000 (435)
gi9	Exploiting weak interactions in apolar ices. Phase II. CO2 ice formation, explicit determination of binding energies on CO2 ices, and mixtures CO/CO2.	東大 理	German Molpeceres de Diego (4)	47,682 / 226,000 (439)
gj0	タンパク質-RNA複合体系の全原子分子シミュレーション研究	早大 理工	浜田道昭 (3)	948,510 / 958,000 (442)
gj3	アニリン分子の分光特性に対する溶媒効果の研究	九大院 理	大橋和彦 (1)	748,258 / 748,400 (444)
gj4	遷移金属複合系の構造、電子状態、反応の理論的研究	東京都大院 理	中谷直輝 (10)	3,109,333 / 3,100,000 (446)
gj5	バイオ系・材料系におけるエネルギー変換過程の解析	量子科学技術 研究開発機構	藤田貴敏 (1)	403,116 / 900,000 (450)
gj6	アモルファス物質における電子・格子状態シミュレーション	阪大 産業科学研究所	南谷英美 (3)	822,373 / 900,000 (452)
gj7	分子動力学法を用いた、貴ガスによる隠れた薬剤結合部位の探索	産業技術総合研究所	飯田慎仁 (1)	351,051 / 477,400 (456)
gj8	第一原理計算による金属間化合物表面の化学的特性の研究	鹿児島大院 理工	野澤和生 (6)	443,604 / 446,400 (458)
gj9	計算機および生化学実験によるタンパク質分子デザイン	阪大 蛋白質研究所	古賀信康 (4)	1,447,469 / 2,314,950 (460)
gk6	導電性ワイドギャップ材料の探索	九大 応用力学研究所	寒川義裕 (8)	3,065,300 / 3,066,000 (464)
gk7	Computational Investigation 2D and/or 2D+nD materials for future application in energy conversion and storage	東京理科大院 先進工	Arpita Varadwaj (4)	2,374,792 / 2,322,000 (468)
gm0	拡張アンサンブル法を用いたタンパク質-リガンド結合の自由エネルギー解析	兵庫県大院 理	尾嶋 拓 (4)	4,001,172 / 5,394,600 (473)
gm1	安定的に核酸医薬を内包する高分子ナノキャリアの開発	国立精神・神経 医療研究センター	水野隼斗 (2)	48,582 / 1,536,000 (477)

所内

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
aa9	凝縮系における緩和および反応ダイナミクス理論研究	理論・計算分子科学	斉藤真司 (7)	25,805,844 / 26,250,000 (481)
ad1	複雑系の量子状態理論の開発と不均一系触媒および光機能システム系への応用	計算科学 研究センター	江原正博 (4)	4,115,892 / 6,500,000 (485)
ad2	病気に関わるタンパク質の分子動力学シミュレーション	生命創成 探究センター	奥村久士 (6)	8,330,714 / 36,000,000 (489)
af3	分子動力学計算と量子化学計算による液体の分子間相互作用の研究	光分子科学	長坂将成 (3)	373,749 / 800,000 (493)
af9	抗体分子の構造ダイナミクスの探査	生命・錯体分子科学	谷中冴子 (2)	4,466,137 / 6,000,000 (495)
ag0	生体分子マシンにおけるマルチスケールな機能発現ダイナミクスの分子シミュレーション	計算科学 研究センター	岡崎圭一 (5)	1,917,126 / 2,220,000 (499)
ah6	周期的3次元有機構造体の創製	生命・錯体分子科学	瀬川泰知 (7)	2,382,579 / 4,000,000 (501)
ai0	Conformation and electronic structures of metal tetraarylbilatrienones on Au(111) and Ag(111)	協奏分子システム 研究センター	Adrian J. Urban (1)	678,460 / 1,000,000 ×

〈生理学〉

施設利用 (B)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
ka5	イオンチャネルのイオン選択性機構の解析のための分子動力学シミュレーション	和歌山県立医大 薬	入江克雅 (1)	1,850,535 / 3,000,000 (505)

所内

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
ia0	4次元MRIによる脳の機能及び構造解析	生体機能情報解析室	福永雅喜 (1)	0 / 300,000 (507)
ia3	機械学習を用いた脳機能画像解析	生体機能情報解析室	郷田直一 (3)	30,946 / 643,200 (509)
ib0	巨大ボリューム電子顕微鏡画像位置合わせ処理	電子顕微鏡室	Nilton Liuji KAMIJI (1)	1,826,054 / 3,600,000 (511)

分光法と分子動力学計算/量子化学計算を用いた生体関連分子の動的構造解析

Dynamic Structures of Biological Molecules Revealed by Spectroscopy, Quantum Chemical Calculations, and Molecular Dynamics Simulations

○海野 雅司、藤澤 知績 (佐賀大学理工学部)

1 研究目的

タンパク質の機能を分子構造レベルで理解するためには X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡による分子構造の決定は基本となる構造情報を提供する。しかしこれらの構造解析でもその空間分解能には限界があり、活性部位の反応性や電子状態に関する知見を得ることは容易ではない。また水素原子の位置を特定することができないのも問題である。そこで本研究では光受容タンパク質を主な研究対象とし、振動分光を主とした分光法と計算化学的手法による研究から活性部位の構造決定などに取り組んだ。

2 研究方法、計算方法

タンパク質などの巨大分子は溶液中で揺らいだ動的構造を示す。そこで溶液中における構造を予測するため、結晶構造などを初期構造として用いて分子動力学 (MD) 計算を実行した。MD 計算には Amber22 を用いた。分光学的な性質を解明するためには、活性部位を量子力学 (QM)、その他のタンパク質部分を分子力学 (MM) で取り扱う QM/MM 法を活用した。量子化学計算には Gaussian16 を用いた。

3 研究成果

クロライドポンプを始めとした複数の微生物型ロドプシンについてラマン光学活性スペクトルを測定した。また発色団であるレチナールについて量子化学計算を行い、発色団の捻じれの方向が異なる複数のコンフォメーションが存在することなどを明らかにした。また Photoactive Yellow Protein の結晶構造をラマン光学活性などと計算化学的解析から検証し、詳細な構造解析には分光学的な検証が必要であることを示した。

4 発表実績または予定

★Unno, M. Near-Infrared Raman Spectroscopy of a Bilin Chromophore in Cyanobacteriochrome RcaE, 8th Asian Spectroscopy Conference (Niigata, 2023.9)

5 出版実績または予定

★Fujisawa, T., Unno, M. *J. Phys. Chem. B* 128, 2228-2235 (2024)

★Fujisawa, T., Kinoue, K., Seike, R., Kikukawa, T., Unno, M. *J. Phys. Chem. Lett.* 15, 1993-1998 (2024)

★Fujisawa, T., Shingae, T., Ren, J., Haraguchi, S., Hanamoto, T., Hoff, W. D., Unno, M. *J. Phys. Chem. Lett.* 14, 9304-9309 (2023)

★Nishikawa, K., Kuroiwa, R., Tamogami, J., Unno, M., Fujisawa, T. *J. Phys. Chem. B* 127, 7244-7250 (2023)

★Ohya, M., Kikukawa, T., Matsuo, J., Tsukamoto, T., Nagaura, R., Fujisawa, T., Unno, M. *J. Phys. Chem. B* 127, 4775-4782 (2023)

クーロン爆発イメージングに基づく高分解能分光を用いた分子クラスターの

構造とダイナミクスの研究

Coulomb-explosion imaging-based high-resolution spectroscopy for molecular clusters

○水瀬 賢太（北里大学理学部、東京工業大学理学院）

1 研究目的

高分解能分子分光は、分子構造の精密決定法の一つであるほか、スペクトル標準としての役割から、星間分子の同定の参照データまで、分子科学において重要な役割を果たしている。実験手法として、マイクロ波分光は構造決定、ダイナミクス解析の強力な手法であるが、その測定対象は主に中性の極性分子に限られてきた。我々はこれまで、分子運動の実時間動画撮影にもとづく高分解能分光法を開発してきた。2023年度研究では、手法をファンデルワールス分子錯体に適用した。手法の適用範囲をこれまでの同種2量体系から、3量体や異種混合分子系に適用すべく手法の開発と応用を行った。実験指針の策定およびデータの解析のため、量子化学計算を行った。

2 研究方法、計算方法

実験手法として、高強度短パルスレーザー光を用いた分子ダイナミクスの誘起とイオンイメージングに基づく実時間観測(pump-probe)を行った。得られた画像の時間変化からフーリエ変換によって周波数スペクトルを得た。対象として、メタン、エチレン、アセチレンからなる炭化水素集合体を用いた。安定構造や分子定数の予測のため、量子化学計算を行った。密度汎関数法(ω B97X-D, M06-2X)や ab initio 法 (MP2/CCSD(T))によってポテンシャルエネルギー面、安定構造を計算し、さらには分極率・超分極率計算に基づいて時間領域ラマンスペクトルシミュレーションを試みた。量子化学計算は Gaussian 16 および GRRM プログラム(含 AFIR)によって行った。

3 研究成果

時間領域画像観測法を用いた時間領域分光により、エチレン2量体、3量体の回転分光を達成し、高精度の回転定数と分子間振動数を決定することができた。その成果を学術誌に報告している。観測されたダイナミクスを分極率計算の結果と合わせて解析し、相互作用ダイナミクスの解明を進めている。現在、メタンやアセチレンなどの基本的な有機分子に対する手法の適用を行っている。

4 発表実績または予定

★芳澤ら、分子科学討論会 1P, 2023 他 8 件

5 出版実績または予定

★ Mizuse, K. et al., *J. Phys. Chem. A* 2023, 127, 4848-4855. doi.org/10.1021/acs.jpca.3c02149

アミノ酸 Schiff 塩基銅(II)錯体とリゾチームの複合体における

動力学および QM/MM 計算

Dynamics and QM/MM computation of amino acid Schiff base copper(II) complexes and lysozyme

○秋津 貴城、宮崎亮太郎（東京理科大学）

1 研究目的、内容

従来の DFT 構造最適化とリガンド-蛋白質結合プログラムよりも、金属錯体とリゾチームのドッキング構造を精度よく議論するために、本研究ではアミノ酸 Schiff 塩基銅(II)錯体とリゾチームの複合体におけるパラメータ生成・動力学計算・QM/MM 計算・電子状態計算を試みる。実験結果と対比させつつ、錯体導入によるタンパク質のフォールディング状態の变化解析や SOD 反応機構の可視化を目指す。

2 研究方法、計算方法

構造最適化と金属錯体リガンドとタンパク質残基の一部をとりだしてモデル化(AmberTools MCPB.py)し、small, large モデル(最適化に Gaussian09)を得る。(熱条件を) 動力学計算に必要な.promptop、.inpcrd、ファイルの生成(AmberTools MCPB.py)エネルギー最小化(AmberTools sander)、QM/MM 計算や並列で MD 計算(Amber pmemd, 可能ならば ReaxFF)の順で行った。

3 研究成果

系統的に調査した金属錯体のうち 3 種について、分子動力学計算した範囲のモデルを図 1 に示す。

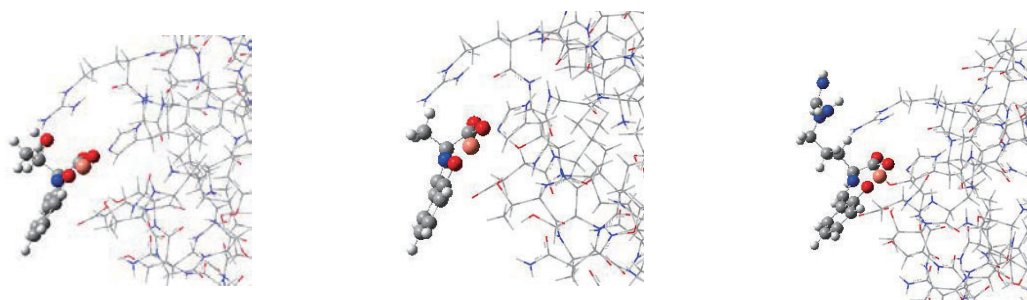


図 1 (左 Thr, 中 Ala, 右 Arg 誘導体) Schiff 塩基銅(II)錯体リガンドとタンパク質残基の一部を抽出したモデル

4 発表実績または予定

R. Miyazaki, D. Nakane, T. Akitsu 「Analysis of SOD reaction mechanism of lysozyme containing amino acid Schiff base copper(II) complexes using molecular dynamics calculations」 21th International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics (ICNAAM 2023) (2023 年 9 月 11 日)

5 出版実績または予定

未定 (国際会議プロシーディングス論文を予定)。

有機ケイ素化合物の構造と性質

Structures and Properties of Organosilicon Compounds

○久新 莊一郎、菅野 研一郎、青木 柚葉、井口 龍雅、上原 航希、佐藤 涼、須永 泰広、宮嶋 風輝、横家 穂奈美、内田 碧泉、木暮 将宏、若山 拓実 (群馬大学)

1 研究目的

ラダーオリゴシランとゲルマンの紫外吸収スペクトルにおける最長波長吸収帯の波長および分子吸光係数を比較し、ケイ素およびゲルマニウムクラスターの電子的性質がどのように違うかを明らかにする。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 によってラダーオリゴシランとゲルマンの最適化構造を求め、TD-DFT 計算によって最長波長吸収帯の遷移エネルギーと遷移モーメントを計算した。いずれも B3PW91/6-31+G(d,p) レベルで計算を行った。

3 研究成果

置換基がすべてイソプロピル基の二環式および三環式ラダーオリゴシランとゲルマンの紫外吸収スペクトルを図 1 に示す。二環式および三環式のいずれの場合もラダーオリゴゲルマンの方がシランに比べて最長波長吸収帯が短波長シフトし、分子吸光係数は増加している。理論計算を行ったところ、最長波長吸収帯はいずれも HOMO-LUMO 間の遷移によるもので、HOMO (σ 共役軌道)

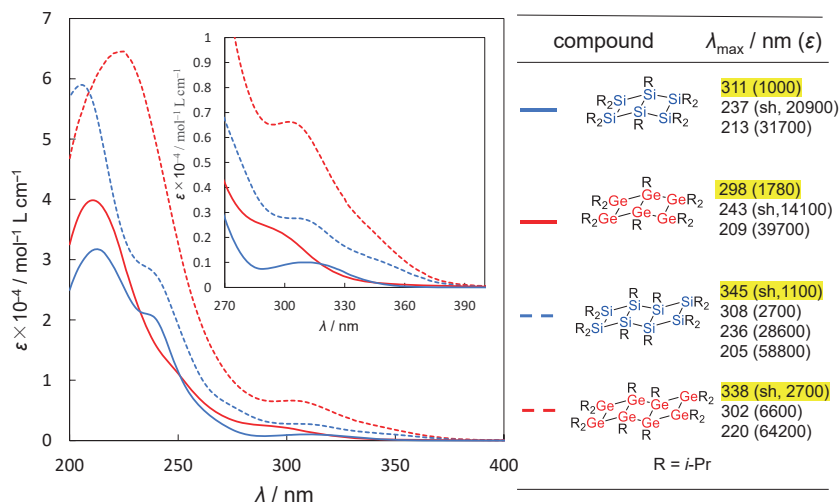


図 1. ラダーオリゴシランとゲルマンの紫外吸収スペクトル (ヘキサシラン).

と LUMO (擬 π^* 軌道) における軌

道間相互作用はいずれもラダーオリゴゲルマンの方が弱く、そのため HOMO のエネルギー準位の上昇と LUMO のエネルギー準位の低下が小さく、HOMO-LUMO 間のエネルギー差が大きいことがわかった。また、遷移モーメントはラダー骨格の短軸方向のベクトルで表されるが、ゲルマニウム骨格の方が大きいため、遷移モーメントも大きくなることがわかった。そのため最長波長吸収帯はラダーオリゴゲルマンの方が短波長シフトし、分子吸光係数は大きくなる。

4 発表実績または予定

1) S. Ishida, Y. Ishii, T. Fukasawa, S. Kyushin, Partial and Complete Replacement of the Phenyl Group(s) of 1,1,3,3-Tetraphenyl-2,2,4,4-tetrakis(trimethylsilyl)cyclotetrasilane by Chlorine Atom(s), *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202302479.

電池材料の分子シミュレーション

○崔 隆基 (産業技術研究所)

1 研究目的

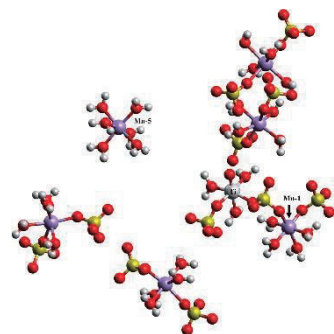
フロー電池や水電解などに用いられる電解質膜等の材料は複雑な分子構造を有しており、その機能発現の分子レベルの詳細を調べるには実験だけでは不十分である。フロー電池用活物質として Vn イオンが用いられているが、値段が高価である故に、大体の物質の探索が行われている。Mn イオンはその候補であるが、不均一化反応が起こってしまい、その解決方法が模索されている。Ti イオンと一緒に電解質液に溶解させると、不均一化反応が抑制されることが知られているが、そのメカニズムは明らかではない。本研究ではフロー電池用活物質である Mn イオンの水和構造が Ti イオンの追加でどのように変化されるのか、また、化学的変化はどうかを分子シミュレーション技術を用いて調べることを目的とする。

2 研究方法、計算方法

Mn 及び Ti イオンが同時に硫酸水溶液に水和されている構造のシミュレーションを行った。プログラムは CP2K を用いた。電子状態計算には PBE0-TC-LRC のハイブリッドタイプの汎関数を用いた。基底関数として MOLOPT-DZVP-SR タイプの基底関数を、内核電子は GTH の擬ポテンシャルで近似した。400K の高温で 15ps のシミュレーションを行った後、20ps のシミュレーションを行いデータの解析を行った。また、シミュレーションで特定された Mn イオンの水和構造の精密な電子状態の計算には MOLCAS を用いた。Mn の d 起動を活性空間とする CASPT2/CASSCF 計算を行った。その時の基底関数と ECP は 6-31G(d,p) と LANL8(f) である。

3 研究成果

添付の図は Mn イオンの水和構造を表したものである (水分子と硫酸分子は見やすくするために削除)。水和構造の動径分布関数を計算した結果、Ti イオンが追加されることで、リガンドとして Mn イオンに配位している硫酸イオン (HSO_4^-) が SO_4^{2-} に変化することがシミュレーションの結果から明らかになった。この結果から



の不均一化反応が逆反応に傾き、 MnO_2 の生成が抑えられることが示唆された。

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

First-principles molecular dynamics simulation study on Ti/Mn ions in aqueous sulfuric acid for use in redox flow battery, *J. Energy Storage*. **2023**, *72*, 108398.

光化学反応の制御と応用に関する理論的研究

Theoretical study on the control and application of photochemical reactions

○黒崎 譲、佐伯 盛久（量子科学技術研究開発機構）

1 研究目的、内容

本研究では、計算科学的手法を用いて次の三つの課題に取り組む：(1) 超短パルスレーザーによる分子配向の量子制御；(2) 遷移金属錯体の光反応と微粒子生成の機構解明；(3) 遷移金属を用いたアンモニア合成触媒の反応機構解明。まず課題(1)では、二原子分子の同位体選択的配向を高効率で制御するレーザー場を理論的に予測し、制御機構解明と制御パルス整形に資する。次に課題(2)では、遷移金属錯体の構造と反応を量子化学的に予測し、光誘起金属微粒子生成機構、特に溶媒効果の理解を目指す。最後に課題(3)では、最近 XAFS 研究を進めている、窒素とアルコールから常温でアンモニアを合成できる遷移金属錯体触媒の反応中間体およびそのエネルギー収支を計算し、触媒作用機構の理解を目指す。

2 研究方法、計算方法

(1) 一光子および二光子過程を考慮したハミルトニアンを用いて、 Li^{35}Cl および Li^{37}Cl 分子の同位体選択的な分子配向を実現する最適電場を最適制御理論により求める。有限温度($T=2$ および 5K)の場合にも同様の制御を試みる。(2) これまで PdCl_4^{2-} 錯体の気相中での光解離経路を調べてきたが、ここでは溶液中での励起状態を含む光解離経路を Gaussian プログラムを用いて TDDFT 法により考察する。(3) モリブデン錯体触媒を利用した常温常圧での溶液中アンモニア合成について、モリブデン錯体触媒および窒素が固定化された反応中間体の構造を Grimme's dispersion correction を考慮した B3LYP 計算で求め、モリブデンイオンに関する価数変化を調べるとともに、それらのエネルギー安定性を明らかにする。

3 研究成果

(1) 最適制御計算の結果、温度が低い場合($T=2\text{K}$)、高効率でターゲットを達成する最適パルスが得られた。一方 $T=5\text{K}$ の場合まだ達成度は不十分であり、これをさらに高めることが今後の課題である。(2) PdCl_4^{2-} 錯体の溶液中での光解離経路を TDDFT 法により計算した結果、有利な 2 原子解離経路は気相反応の場合とはかなり異なることが明らかとなった。これについては今後さらに考察を深めていく必要がある。(3) $\text{Mo}(\text{PNP})\text{I}_3$ 錯体およびその反応中間体の可能性がある構造を計算し、高次のスピン状態（4 重項など）が安定であることを見いだした。

4 発表実績または予定

★ 黒崎、佐伯、“Pd イオン錯体の光解離に関する理論的研究”、第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月、大阪

5 出版実績または予定

★ 安斎、黒崎、佐伯、村岡、“A DFT study on photodissociation of the palladium tetrachloride anion PdCl_4^{2-} in solution”, Chem. Phys. **579**, 112182 (2024).

★ 黒崎、“Theoretical study on laser-induced particle formation of Pd”, AIP Conference Proceedings **3030**, 020002 (2023).

原子核の量子効果を考慮した理論計算手法による応用計算

Theoretical study on nuclear quantum effects in various systems and reactions

○宇田川 太郎 (岐阜大学工学部)

1 研究目的

水素原子は様々な分子中に存在し、分子構造や物性の決定に重要な役割を果たしている。また、水素原子核は最も質量の軽い原子核であるため、顕著な量子効果および同位体効果を示すことが知られている。しかしながら、一般的な理論計算では Born-Oppenheimer 近似に基づき、原子核の量子効果は無視される。本研究では、申請者が開発してきた量子多成分系理論 (MC_QM 法) および経路積分分子動力学 (PIMD) 法を用いて、種々の系における原子核の量子効果や重水素同位体効果について解析する。

2 研究方法、計算方法

MC_QM 計算には申請者のグループで独自に拡張した GAUSSIAN16 を用いた。また、PIMD シミュレーションは自作のコードを用いて行った。PIMD 法では、十分な統計平均をとるために数十万ステップの MD 計算を実行する必要がある。そのため高精度計算により得られた PES を再現できる安価な計算手法の選定が必須である。計算機センターの計算機は主に、このための PES の作成、検証に利用した。

3 研究成果

ここでは、curcumin (Figure 1) の分子内水素結合について PIMD 法を用いて解析した結果について示す。Curcumin の分子内水素結合におけるプロトン転移の活性化障壁は APFD/6-311+G**法で 1.5 kcal/mol であり、低障壁水素結合である。PIMD 法においては、この障壁をよく再現した ONIOM(APFD/6-31G**:HF/3-21G)法を用いた。各原子核は 16 個のビーズにより展開し、300 K でシミュレーションを行った。また比較のため、原子核をビーズ展開しない、古典シミュレーション (CLMD) も行った。

Figure 2 は水素結合プロトンの存在位置を示したグラフである。原子核の量子効果が考慮されていない CLMD の結果では OO 原子間の中央付近 ($\delta R_{OH}=0$) にはほとんど存在していなかったのに対し、原子核の量子効果によりプロトン移動障壁を超え、OO 原子間の中央付近に存在するようになっていることがわかった。また、プロトン移動と骨格構造の結合交替の相関についても解析した。

4 発表実績または予定

- ★田中輝, 藪下ひなた, 桑畑和明, 立川仁典, 宇田川太郎, 経路積分分子動力学を用いた Curcumin の

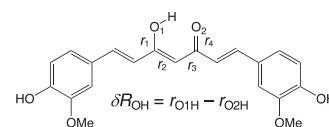


Figure 1. Curcumin

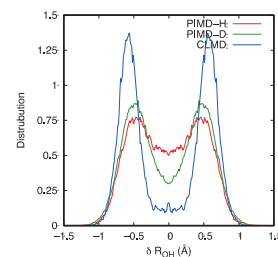


Figure 2. One-dimensional distribution of δR_{OH} obtained by PIMD and CLMD simulations.

分子内水素結合構造に関する理論的研究, 第 25 回理論化学討論会, 横浜, 1P35, 2023 年 5 月.

2. 辻恵美子, 西村友芙, 小磯信幸, 宇田川太郎, 平山祐, 永澤秀子, 光ケージドペルオキシドの設計・合成とその光物性の解明, 日本ケミカルバイオロジー学会第 17 回年会, 大阪, P-079, 2023 年 5 月.
3. ★Taro Udagawa, Haruya Shibata, Masanori Tachikawa, DFT study on the nuclear quantum effect in the reaction between phenol and hydroxyl radical, TACC 2023 in Sapporo, Sapporo, 5Po-11, 2023 年 9 月.
4. ★Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Taro Udagawa, Nuclear quantum effect on aromaticity: A path integral molecular dynamics study, TACC 2023 in Sapporo, 7Po-38, 2023 年 9 月.
5. ★宇田川太郎, 柴田晴矢, 立川仁典, フェノールと OH ラジカルによるプロトン移動反応に対する原子核の量子効果の解析, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 1P114, 2023 年 9 月.
6. ★田中輝, 桑畑和明, 立川仁典, 宇田川太郎, 直線分子の振動平均構造に関する経路積分分子動力学シミュレーションによる考察, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 1P114, 2023 年 9 月.
7. ★Taro Udagawa, Hinata Yabushita, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Nuclear quantum effects on intramolecular low-barrier hydrogen bond in curcumin, 8th International Workshop on Quantum Chemistry, 2023, Yokohama, Oral contribution, invited, 2024 年 1 月.
8. ★宇田川太郎, 立川仁典, 重水素同位体効果を取り扱うための新規量子化学計算手法の開発と応用, 第 10 回 CBI 学会個別化医療研究会, 岐阜, 口頭発表, 2024 年 2 月.
9. 狩谷拓実, 長谷川颯人, 宇田川太郎, 辻恵美子, 伊奈田悠作, 永野真吾, 加藤直樹, 錫谷達夫, 平山祐, 永澤秀子, 生理活性作用を有するデカリン生成のための化学的および酵素的分子内 Diels-Alder 環化付加反応の立体制御機構の解明, 横浜, 30P-pm037, 2024 年 3 月.

5 出版実績または予定

1. ★Tsuyoshi Asano, Taro Udagawa, Naoko Komura, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Hiromune Ando, Hide-Nori Tanaka, *Carbohydrate Research*, 527, 108808 (2023).
2. Mieko Tsuji, Haruno Taira, Taro Udagawa, Tatsuya Aoki, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, *Chemical Communications*, 59, 6706-6709 (2023).
3. ★Taro Udagawa, Hinata Yabushita, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 15798-15806 (2023).
4. Yuki Kawase, Shoichi Kutsumizu, Taro Udagawa, Yohei Miwa, Yasuhisa Yamamura, Kazuya Saito, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 19891-19898.
5. Yoshinari Sawama, Hyoga Shimizu, Takaaki Aijima, Taro Udagawa, Shoko Kuwata, Tsuyoshi Yamada, Hironao Sajiki, Shuji Akai, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 71, 782-786 (2023).
6. Takumi Kariya, Hayato Hasegawa, Taro Udagawa, Yusaku Inada, Kyoko Nishiyama, Mieko Tsuji, Tasuku Hirayama, Tatsuo Suzutani, Naoki Kato, Shingo Nagano, Hideko Nagasawa, *RSC Advances*, 13, 27828-27838 (2023).
7. ★Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, *J. Phys. Chem. A*, 128, 2103-2110 (2024).
8. ★Rina Takahashi, Taro Udagawa, Kei Hashimoto, Shoichi Kutsumizu, Yohei Miwa, *accepted for publication in Polymer Journal* (DOI: 10.1038/s41428-024-00907-8).
9. ★Taro Udagawa, Haruya Shibata, Masanori Tachikawa, *Chemical Physics*, 581, 112258 (2024).

金属クラスターの構造とその反応性

Theoretical investigation on structures of metal clusters and their reactivity

○小安 喜一郎, 高野 慎二郎, 増田 晋也, 伊藤 駿, Wang Lewei, 藤原 有希,
Kim Taehyun, 中島 瑤哉, 赤沢 孔明 (東大院理)

1 研究目的

配位子保護金クラスターのサイズ特異的安定性は、超原子モデルによって説明される。例えば、正二十面体 Pd@Au_{12} コアが $\text{Au}_2(\text{C}\equiv\text{CR})_3$ オリゴマーで保護された合金クラスター $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18}]^{2-}$ ($\text{R} = 3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) は、8 個の価電子が閉殻の超原子電子配置 $(1\text{S})^2(1\text{P})^6$ をとるため大きく安定化されている (図 1)。我々は衝突誘起解離質量分析 (CID-MS) を用いて、 $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18}]^{2-}$ から 2 個ずつのアルキニル配位子が 1,3-ジイン ($\text{RC}\equiv\text{CR}-\text{C}\equiv\text{CR}$) として逐次的かつ還元的に脱離し、 $8+2n$ 個の価電子をもつ新規の $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18-2n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) が生成することを見出した。そこで、還元的脱離がもたらす余剰な価電子が $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18-2n}]^{2-}$ 内部でどのように束縛されているのかを解明するため、気相光電子分光 (PES) を行ったところ、解離生成物 $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18-2n}]^{2-}$ の PE スペクトルでは、還元的脱離が進むにつれて最高被占軌道 (HOMO) の電子束縛エネルギーが徐々に低下していくことが分かった。

この解離生成物の構造を明らかにするため、 $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{18}]^{2-}$ ($\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$) から 2 つの配位子がジインとして脱離した最も単純な生成物 $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CR})_{16}]^{2-}$ ($\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$) に絞って密度汎関数理論 (DFT) 計算による構造探索と電子構造解析を行った。

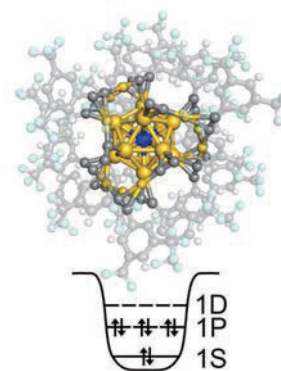


図 1. $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$ の結晶構造と電子構造。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを用いた DFT 計算を行った。汎関数は PBE を用いた。基底関数は Au, Pd に対して LANL2DZ を、C, H に対して 6-31G(d) を用いた。まず解離前駆体である $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$ の結晶構造の構造最適化を行い、 $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$ を得た。そこから近接した 2 個の配位子を取り除くことで、 $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ の初期構造を 3 種類構築し、構造最適化を行い $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ から $\text{PdAu}_{12}\text{-2c}^{2-}$ を得た (図 2)。全ての最適化構造について、振動数計算で虚数振動がみられなかったことから、いずれの構造も局所安定であることを確認した。2 価負イオンの最適化構造で 1 価を仮定して一点計算を行い、2 価イオンと 1 価イオンの全エネルギー差から垂直電子脱離エネルギー (VDE) を算出した。また、自然電荷密度解析も行った。

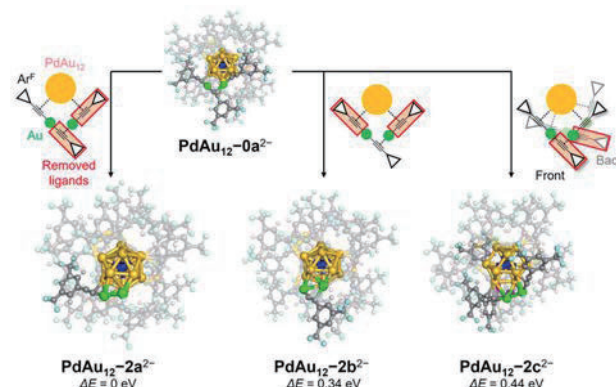


図 2. $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2b}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2c}^{2-}$ の最適化構造。

振動がみられなかったことから、いずれの構造も局所安定であることを確認した。2 価負イオンの最適化構造で 1 価を仮定して一点計算を行い、2 価イオンと 1 価イオンの全エネルギー差から垂直電子脱離エネルギー (VDE) を算出した。また、自然電荷密度解析も行った。

3 研究成果

まず、 $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$ は結晶構造を再現し VDE は 2.72 eV だった。解離生成物については、一つのオリゴマーから近接したアルキニル配位子が脱離しオリゴマー内に残った Au が二量体を形成した $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ が最安定構造だった。この構造の VDE は 2.44 eV と $[\text{PdAu}_{24}(\text{C}\equiv\text{CCH}_3)_{18}]^{2-}$ よりも 0.28 eV 減少していた。図 3 に実験および DFT 計算のシミュレーションで得られた光電子スペクトルを示す。実験における電子束縛エネルギーの減少やスペクトル形状の変化を $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ のスペクトルのシミュレーション結果がよく再現したことから、 $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ がもっともらしい構造であると結論した。 $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ の電子構造を解析すると、配位子が持っていた電荷は還元的脱離により形成した Au_2 ユニットに局在していることが示唆された。また、最高被占軌道 (HOMO) は PdAu_{12} コアに形成した超原子 1P 軌道と Au_2 ユニットに形成した 1S 軌道から構築された反結合性軌道と解釈できた。すなわち、この 10 電子系生成物は 8 電子と 2 電子超原子からなる異核超原子分子とみなすことができる (図 4)。これらの結果は、凝集相では得難い新奇な幾何・電子構造を有する超原子集合体が衝突誘起解離により生成することを示している。

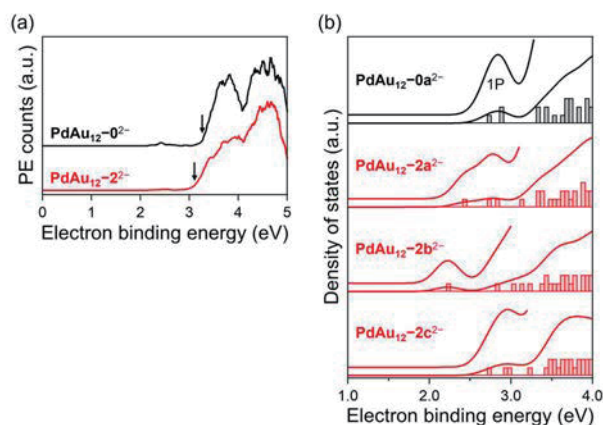


図 3. (a) 実験で得られた $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$ と $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ の光電子スペクトル。(b) DFT 計算で得られた $\text{PdAu}_{12}\text{-0a}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2b}^{2-}$, $\text{PdAu}_{12}\text{-2c}^{2-}$ の電子状態密度。

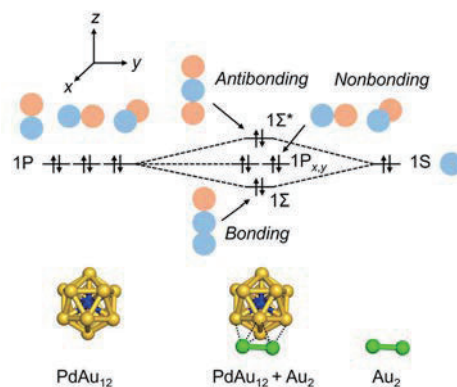


図 4. $\text{PdAu}_{12}\text{-2a}^{2-}$ の模式的な電子構造。

4 発表実績または予定

- [1] ★藤原有希, 伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, ナノ学会第 21 回大会, 2023 年 5 月, ポスター発表
- [2] ★中島瑤哉, 伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, ナノ学会第 21 回大会, 2023 年 5 月, ポスター発表
- [3] ★伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, International Symposium on Small Particles and Inorganic Clusters XXI (ISSPIC XXI), 2023 年 9 月, ドイツ, ポスター発表
- [4] ★伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月, 口頭発表
- [5] ★藤原有希, 伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月, ポスター発表
- [6] ★中島瑤哉, 伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月, ポスター発表
- [7] ★藤原有希, 伊藤駿, 小安喜一郎, 佃達哉, Atomically Precise Nanochemistry (Gordon Research Conference), 2024 年 2 月, アメリカ合衆国, ポスター発表

5 出版実績または予定

- [1] ★Y. Fujiwara, S. Ito, K. Koyasu, and T. Tsukuda, *J. Phys. Chem.* **2024**, *128*, 3119–3125.
- [2] ★Y. Nakashima, S. Ito, K. Koyasu, and T. Tsukuda, *in preparation*.
- [3] ★S. Ito, K. Koyasu, and T. Tsukuda, *in preparation*.

πクラスター分子の電子物性の解明

Investigation of the electronic properties of pi-cluster molecules

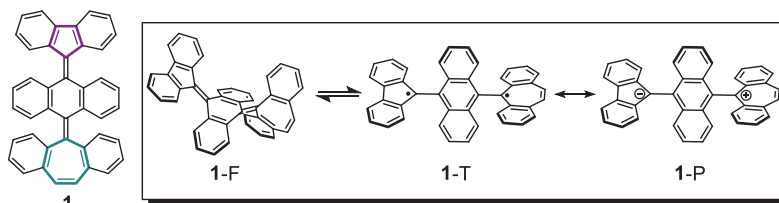
○西内 智彦、榎原優太、久保 孝史（大阪大学）

1 研究目的

当該年度においては、フルオレン、アントラセン、ジベンゾスベレンを連結した過密エチレン構造を持つ **1** の取りうる構造および光物性について量子化学計算を行った。

2 研究方法、計算方法

計算プログラムは Gaussian16 を使



用。基底状態における構造最適化は(U)ωB97X-D 汎関数を用いて評価を行った。基底関数は 6-31G(d,p)を用いた。TD-DFT 計算は最適化した構造に対して(U)CAM-B3LYP/6-31G(d,p)で行った。

3 研究成果

化合物 **1** は溶液中・固体中共に一重項状態の **1-F** の構造をとることが実験的に分かり、量子化学計算によって **1-F** と三重項状態の **1-T** の間には 20 kcal mol⁻¹ 程度のエネルギー差が存在することが分かった。その結果を基に、低温状態で捻じれ構造を有する **1** のジカチオン種を化学還元することで **1-T** が発生していることを ESR スペクトル測定によって明らかにすることができた。また **1-T** は分子内の電子移動によって分極構造を有する **1-P** の存在も考えられたが、実験的にその存在は確認できず計算によってもより高いエネルギーを有していることが示唆された。

4 発表実績

★[1] 榎原優太・西内智彦・久保孝史

「環ひずみによって開殻性を発現するカーボンナノフープの合成と物性」（口頭発表, E1122-2pm-12）
日本化学会 第 104 春季年会（2024 年）※同学会にて他 1 件口頭発表有(★E1122-1pm-01)

★[2] 榎原優太・西内智彦・岸亮平・久保孝史

「2 枚のアセンの密接化による開殻性および積層型反芳香族性の発現に関する計算化学的考察」
第 33 回 基礎有機化学討論会（口頭発表 2A06、2023 年）
※同学会にて他 4 件ポスター発表(★1P050, ★1P085, ★1P089, ★2P062)

★[3] Tomohiko Nishiuchi

“Mechano-stimuli-responsive Biradical Composed of Anthracene-Based π-Cluster”
The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (2023)

5 出版実績

★[1] T. Nishiuchi,* K. Uchida, T. Kubo*, *Chem Commun.*, **59**, 7379-7382 (2023).

[2] S. Kawai,* T. Nishiuchi, T. Kubo*, et al., *Nat. Commun.*, **14**, 7741 (2023).

単層カーボンナノチューブの構造制御合成に向けた合金触媒を用いた分子動

力学シミュレーション

Molecular Dynamics Simulation for Chirality Control of Single-walled Carbon Nanotube using Alloy Catalyst

○森 国央、丸山 茂夫（東京大学）

1 研究目的

単層カーボンナノチューブ(単層 CNT)は、カイラリティによって金属、半導体両方の性質を示す。電子デバイスへの応用には、特定カイラリティのものが高純度で得られていることが望ましいが、金属型、半導体型の作り分けが困難であるという課題があり、カイラリティ選択合成のために研究が行われてきた。近年、 W_6Co_7 触媒微粒子の(0012)面から(12,6)カイラリティのCNTが選択的に成長するという報告がなされ、W-Co合金微粒子の結晶構造がカイラリティ選択性に寄与していることが示唆された。また、 Tersoff 型ポテンシャルを用いたシミュレーションにより、 $Co_{13}Fe_{42}$ 結晶微粒子が正二十面体構造を高温で安定的に示すことが観察されている。本研究では分子動力学法により、Fe-Co 触媒微粒子に炭素原子を供給するシミュレーションを行うことで、触媒の結晶構造のカイラリティ選択性への影響を調査する。

2 研究方法、計算方法

Fe-Co 触媒微粒子に炭素を供給する CNT 成長シミュレーションを行うことで、触媒微粒子の相状態および結晶構造と成長する単層 CNT のカイラリティ分布との関係性について調査する。原子間ポテンシャルには Tersoff 型ポテンシャルを用いる。分子動力学シミュレーションには LAMMPS を用いる。

3 研究成果

$Co_{13}Fe_{42}$ 微粒子を触媒として用いて単層 CNT 成長シミュレーションを行い、 Fe_{55} 触媒を用いた場合と単層 CNT の構造を比較した。特定したカイラリティと触媒径の比較から、 Fe_{55} 触媒では触媒径よりも細い CNT が成長し、 $Co_{13}Fe_{42}$ 触媒では触媒径と同程度の直径の CNT が成長することが観察された。また、 $Co_{13}Fe_{42}$ 触媒の表面に炭素鎖が析出することで、CNT 側壁と触媒表面の接触角が 180° に保たれることが $Co_{13}Fe_{42}$ 触媒から成長する単層 CNT の直径が触媒径に強く影響を受ける要因であると分かった。

4 発表実績または予定

- $Co_{13}Fe_{42}$ alloy icosahedral cluster with super high-melting point revealed by a Tersoff-type bond-order potential, *Kunio Mori, et al., 第 64 回 FNTG 総合シンポジウム, 名古屋, 2023 年 3 月.
- The thermal stability of $Co_{13}Fe_{42}$ alloy icosahedral cluster with molecular simulation Mori et al., 第 65 回 FNTG 総合シンポジウム, 福岡, 2023 年 9 月.

5 出版実績または予定

なし

新規な典型元素化合物の構造と反応性に関する研究

Study on structure and reactivity of novel main group element compounds

○狩野直和, 高橋慎太郎, 岩淵秀太, 坂田瑠奈, 富樫虹帆, 黒川拓真, 木戸義人, 渡辺愛里, 平野碧, 保坂樹郎, 岩本誠矢 (学習院大学)

1 研究目的

我々はこれまでに高配位リン化合物を初めとする新規な有機典型元素化合物を合成し、その構造や性質、反応性を実験的に明らかにしてきた。本研究では従来まで行ってきた高周期典型元素化合物の研究を実験と理論計算の両面から検討し、構造と性質を解明することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 および Gaussian 09 を使用し、B3LYP/6-31G+(d,p)、B3LYP/6-31G+(d)および B3PW91/6-31G+(d,p) で DFT 計算により種々の化合物の構造最適化計算を行った。それらの反応の遷移状態の構造を求めた。

3 研究成果

上記の計算方法で、ホウ素が結合したリンイリドとイミノホスホランの構造について NPA 解析、NBO 解析を行い、電荷分布や結合の性質を明らかにした。また、リン-ホウ素結合を有する縮環型化合物について、アジド化合物との反応で環縮小化合物が生成することを見出したことから、反応の中間体ならびに遷移状態のエネルギー計算を行い、反応機構に関する知見を得た。また、同様にアンチモン化合物についても研究を進め、アンチモン-11 族金属元素間結合をもつ錯体の電荷分布や結合の性質を明らかにした。

4 発表実績または予定

★“6-ジチアン部位を有するシリカートの合成と反応”, 岩淵秀太, 高橋慎太郎, 狩野直和, 第 27 回ケイ素化学協会シンポジウム (2023).

★“ホスフィノボラートとアジド化合物の反応”, 保坂樹郎, 諸藤達也, 高橋慎太郎, 狩野直和, 第 50 回有機典型元素化学討論会 (2023).

★“縮環構造をもつホウ素置換リンイリドの合成と構造”, 坂田瑠奈, 諸藤達也, 高橋慎太郎, 狩野直和, 第 50 回有機典型元素化学討論会 (2023).

★“分子内に複数の窒素-ホウ素配位結合を有する蛍光性アゾメチン化合物の合成と光物性”, 木戸義人, 高橋慎太郎, 狩野直和, 日本化学会第 104 春季年会 (2024).

★“1-ホスファナフタレンの合成”, 森下豪, 高橋慎太郎, 狩野直和, 日本化学会第 104 春季年会 (2024).

5 出版実績または予定

“Synthesis, structure, and alkylation reactivity of alkynyl-silicate, -germanate, and -stannate”, S. Iwabuchi, T. Morofuji, N. Kano, submitted.

新規機能性 π 共役分子の合成と物性に関する研究

Synthesis and Properties of Novel Functional π -Conjugated Molecules

○清水 章弘、茂庭 弘和、李 東炫、今度 諒亮、芳賀 祐紀、林 大悟、美崎 祐輝、久能 夕華、濱田 祐介、平田 悠、守田 壮輝、新谷 亮（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1 研究目的

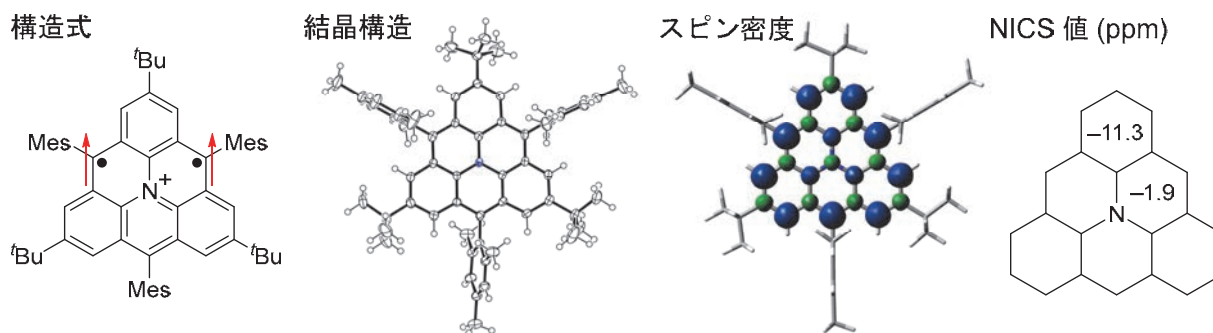
基底三重項のジラジカルカチオンである、窒素ドープロリアンギュレンカチオン誘導体を合成・単離し、電子状態や物性を詳細に明らかにすることを目的に研究を行った。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 を用いて、密度汎関数法 B3LYP-D3/6-311G(d,p) で計算を行った。閉殻と開殻の一重項および三重項の構造最適化を行い、最適化した構造を用いて、分子軌道、スピン密度、NICS 値、ACID、表面電荷、励起および発光エネルギーの計算を行った。

3 研究成果

かさ高い置換基を導入して速度論的に安定化した窒素ドープロリアンギュレンカチオン誘導体を設計・合成した。量子化学計算より、基底三重項と熱励起一重項のエネルギー差は $+51.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ と非常に大きく、不對電子は分子の外周部に非局在化すると予想された。結合長の実測値、スピン密度分布、および吸収・発光波長は三重項状態の計算値とよく一致していた。また、結合次数および NICS(1)zz 値、ACID 計算を行い、三重項状態の電子状態を詳細に明らかにした。



4 発表実績または予定

★Near-Infrared Fluorescent Hydrocarbon-Based Triplet Diradical Cation, Shimizu, A.; Arikawa, S.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Sotome, H.; Miyasaka, H.; Murai, M.; Yamaguchi, S.; Shintani, R. IKCOC-15 (The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry), Kyoto, November 23, 2023.

5 出版実績または予定

★A Kinetically Stabilized Nitrogen - Doped Triangulene Cation: Stable and NIR Fluorescent Diradical Cation with Triplet Ground State, Arikawa, S.; Shimizu, A.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Sotome, H.; Miyasaka, H.; Murai, M.; Yamaguchi, S.; Shintani, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202302714.

典型元素による新規超原子価化合物の創製とその特異な物性開発

Development of Novel Hypervalent Compounds with Main Group Elements and Unique Physical Properties

○林 聡子 (和歌山大学 システム工学部)

1 研究目的、内容

相互作用を統一的に評価・分類できる解析法として確立した QTAIM 二元関数解析法(QTAIM-DFA)を物質科学の発展と新規物質創製に挑戦できる解析法として発展させ、確立するため、様々な非結合相互作用に適応している。その一環として本年度は、橋頭位をプニクトゲン(Pn)に置換した bicyclo[3.3.3]および[4.4.4]システムおよび、高い安定性を有するセラニルハライドに着目し、研究を行った。

2 研究方法、計算方法

着目および関連化合物に対して、量子化学計算を行った。Gaussian 09 program を用いて、構造最適化および振動数解析を行った。計算レベルは MP2 および M06-2X を用いた。

AIM2000 program と AIMAll program を用いて、QTAIM 解析を行った。摂動構造は CIV 法を適用して得た。相互作用の評価・分類には、QTAIM2 元関数解析法を用いた。

3 研究成果

橋頭位をプニクトゲン(Pn)に置換した bicyclo[3.3.3]および[4.4.4]システムにおいて、ケージ内にプロトンおよびハロニウムイオン(X^+)が安定に存在できる限界と構造特性を明らかにし、その安定化に寄与する $Pn---X---Pn$ 相互作用の特性を解明した。類似の分子内相互作用の特性解明に役立ち、機能材料の分子設計や生体現象の解明など、多くの分野への寄与が期待できる。

高い安定性を有するセラニルハライド、1-ATQSeX ($X=I, Br, Cl$)の合成に成功し、それらの X 線結晶構造解析にも成功した。量子化学計算によるアプローチを行い、これらの $O---Se$ および $Se---X$ の動的および静的性質を、QTAIM 二元関数解析法および NBO 解析を用いて特性を解明した。

4 発表実績

- (1) Intrinsic dynamic and static natures of $^A Pn-X^+-^B Pn$ $\sigma(3c-4e)$ type interactions ($^A Pn = B Pn = N, P, As$ and Sb ; $X = H, F, Cl, Br$ and I) in bicyclo[3.3.3] and bicyclo[4.4.4] systems and their behaviour, elucidated with QTAIM dual functional analysis, Taro Nishide, Waro Nakanishi, Satoko Hayashi, *RSC Advances*, **2024**, 14 (8), 5675–5689.
- (2) Extremely stable system of 1-haloseanyl-anthraquinones: Experimental and theoretical investigations, Naoki Ogawa, Nobuhiro Suzuki, Yoshifumi Katsura, Mao Minoura, Waro Nakanishi, Satoko Hayashi, *Dalton Transactions*, **2024**, DOI: 10.1039/D4DT00760C (in press).

金属カーバイド種を用いた増炭反応の開発

Development of Carbon-atom Transfer Reactions by Metal Carbide

○黒木 堯 (京都大学大学院理学研究科)

1 研究目的

低原子価金属による炭素-ハロゲン結合の還元を介するラジカルおよびカルボアニオン種の発生および続く炭素-金属結合の形成は有機金属種の発生法として古くから知られているが未だに非常に有効な手法である。この有機金属種の発生法を連続して引き起こさせ、炭素-金属多重結合を形成する手法もある。近年我々は、複数の炭素-ハロゲン結合の還元を鍵とする金属カーバイド種の発生法を開発した。この金属カーバイド種は1つの炭素原子源して様々な有機化合物と反応し、1炭素増炭生成物を与える。しかし、そのカーバイドからの炭素移動反応の反応機構など未解明な部分が多く、実験的検証が困難な場合が多い。そこで、計算科学を用いて金属カーバイド種の電子構造を詳細に解明し、続く炭素原子移動反応の反応機構の解明を目指す。

2 研究方法、計算方法

想定される単寿命活性種の構造最適化および反応機構解明のための計算には、Gaussian 16 および GRRM17 パッケージを使用した。密度汎関数法 (DFT 法) による計算を行う際の汎関数として B3LYP に Grimme の D3BJ 分散力補正を加え、基底関数には 6-31g(d,p)、Def2TZVPなどを適宜使い、SMD 溶媒和モデルを適用した。

3 研究成果

CBr_4 と CrBr_2 を THF 中で混合することで発生する二核クロム構造を有するカーバイド錯体は、2分子のアルケンと反応することで2度の[2+1]型の環化反応が進行し、スピロペンタン化合物を与える。しかし、アルケンとしてインデンを用いた場合、対応するスピロペンタン骨格の構築は観測できず、カーバイド由来の炭素が2位に導入されたナフタレンが得られた。この反応機構の解明のために1度目の[2+1]型環化によって生じるシクロプロピリデン種からの異性化の過程を計算した。この反応機構計算によって、シクロプロピリデン種から歪んだ構造をもつ環状アレンへと異性化する反応経路を見つけ出せた。その環状アレンから水素移動を経ることで、ナフタレンへと至る。この反応機構計算によって得られた得られた環状アレンを経る過程は、過去に報告されている同じ環状アレンを別経路によって発生させ、ナフタレンへと異性化すると報告されている反応と同様の機構であり、ナフタレンの2位にカーバイド由来の炭素が導入される実験的事実にも矛盾しない結果であった。また、上述の研究以外にも、還元反応によって生じるラジアルアニオンの反応性における位置選択性の由来の解明、アリールスルホキシドのプメラ型活性化と続く形式的[5,5]転位によるビアリール合成における反応機構の解明も行い、その成果を論文として報告した。

4 発表実績または予定

- ★ 黒木 堯・井上 亜聡・依光 英樹：A New Carbon-Atom Transfer Reagent $\text{CBr}_4/\text{CrBr}_2$ 、第69回有機金属化学討論会・O2-09
- ★ 若林 亮汰・王 燦・黒木 堯・依光 英樹：プメラ型活性化によるベンゾチアゾールの4位ア

リール化、日本化学会第 104 春季年会・E1141-4am-03

- ★ 張 紫薇・黒木 堯・依光 英樹：カリウム還元剤を用いたアルキンの *anti* 二重ホウ素化、日本化学会第 104 春季年会・E1111-4am-03

5 出版実績または予定

- ★ Y. Jiang, T. Kurogi, H. Yorimitsu, 『Reductive stereo- and regiocontrolled boryllithiation and borylsodiation of arylacetylenes using flow microreactors』, *Nat. Synth.* **2024**, 3, 192–201.

- ★ R. Wakabayashi, S. Wang, T. Kurogi, H. Yorimitsu, 『Arylation of benzazoles at the 4 positions by activation of their 2-methylsulfinyl groups』, *Chem. Commun. accepted*, in press.

DFT 計算を用いた反応機構の解明による効率的有機合成反応の開発

Development of selective synthetic reactions by elucidation of reaction mechanisms using DFT calculations

○山崎 祥子 (奈良教育大学)

1 研究目的

(1) 含酸素 5 員環や 6 員環骨格は、機能性物質や生理活性物質に多く存在するため、その効率的な新規合成法の開発は重要である。最近、アリールプロパルギルマール酸およびエテントリカルボン酸アミドを DMSO 中で加熱するとアロイル基置換ピロリジン誘導体が主生成物として得られることを報告した。アリールプロパルギルエテントリカルボン酸エステル誘導体 **1** の反応では、DMSO 中で 80-110 °C でアロイル基 3,4-cis 置換テトラヒドロフラン誘導体 **2** が得られた(Fig. 1)。エステルとアミド誘導体の反応性の違いについて、DFT 計算を行った。

(2) 修飾ナフタレンは生理活性物質や機能性物質として有用である。アルキニルアレーン-マール酸アミドや不飽和カルボン酸 α -ブロモスチレン修飾アミドの分子内 Diels-Alder 反応/脱臭化水素/プロトン移動/脱水素の連続的反応を利用して合成した蛍光性アミノ修飾ナフタレン **3** の TD-DFT 計算を行った。

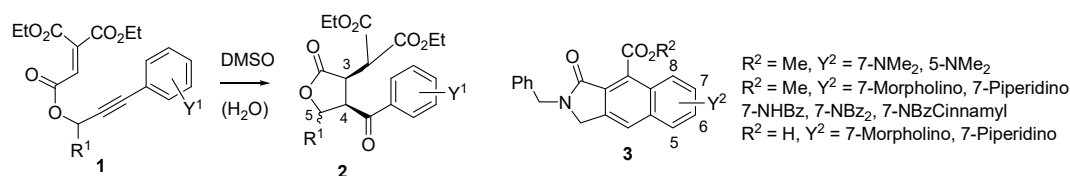


Fig. 1

2 研究方法、計算方法

GAUSSIAN 16 を用いて DFT 計算を行った。反応機構を b3lyp/6-31G*, または wB97XD/6-31G*, PCM 溶媒効果の計算で調べた。b3lyp /6-311+G(d,p) , wB97XD/6-311+G(d,p) , SCRF = (PCM, solvent) でエネルギー ΔG の 1 点計算を行った。TD-DFT 計算を b3lyp/6-31G*, また camb3lyp/6-31G* および PCM 溶媒効果の計算で調べた。

3 研究成果

(1) エステルとアミド誘導体の反応性の違いについて、DFT 計算を行ったところ、環化の活性化エネルギーは、含窒素と含酸素環であり変わらない。一方、トリエステル基質のコンフォメーションが、環化前駆体 *s-trans* 体が直線型 *s-cis* 体に比べ不安定であり、この前駆体のコンフォマーの酸素と窒素誘導体の安定性の違いに起因している可能性がある。

(2) 蛍光性アミノ修飾ナフタレン **3** の TD 計算を行い、各溶媒における発光波長を求め、実験値と比較、構造について考察した。

4 出版実績

1) ★ 1,10-Phenanthroline-Based Octahedra Induced by Protonation of a Nitrogen Atom: Structures and Emission Properties. Yoshikawa, N.; Yamazaki, S.; Nakaoku, A.; Manabe, Y.; Tohnai, N.; Nakata, E.; Takashima, H.

ChemistrySelect **2023**, 8, e202303561.

2) ★ A DFT Study on the Tautomerization of β -Alanine. Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Yamazaki, S. *ChemistrySelect* **2024**, 9, e202304052.

1,4-Diphenylbutadiyne および *trans*-Stilbene の 分子内 π 電子共役の強さについて

Strength in π -Electron Conjugation of 1,4-Diphenylbutadiyne and *trans*-Stilbene

奥山 克彦 (日本大学工学部)

1 研究目的 表題分子の 1,4-Diphenylbutadiyne は、昨年報告してきた Tolane や 1,4-Bis(phenylethynyl)benzene などのポリフェニルエチニル化合物群の一員で、フェニル基とアセチレンが直線上に連結した化合物である。1,4-Diphenylbutadiyne は 2 つのベンゼン環の間に 2 つの三重結合をもつ。この化合物群は 1 次元性の優れた電気伝導性をもち、その程度は分子内の π 電子共役の強さで決まる。我々は 3 つの分子の π 電子共役の強さを分子分光学的に定量した。本研究では、その結果を基に、量子化学計算のなかでどのような理論と基底関数の組合せが最適な組合せであるか評価することを目的にしている。また、*trans*-Stilbene については、分子内の π 電子共役の強さが分子の平面性を決める。オルソ位水素とエチレン水素はかなり接近しており、 π 電子共役とのバランスで分子構造が定まる。この結果はここでは割愛する。

2 研究方法、計算方法 Gaussian09 および Gaussian16 プログラムパッケージを使った。その中でも理論は B3LYP, Cam-B3LYP, ω B97XD, M062X, MP2, 基底系は 6-311G++d, cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ を用い、三つの分子で 45 通りの計算を行った。Tolane については aug-cc-pVQZ まで計算出来たが、他二つの分子では出来なかったのでこの基底系は比較対象から除外した。原子数は多く、現在の計算機センターのスパコンの限界と考えられる。また、B3LYP 計算では分散力補正の keyword として Empirical Dispersion=GD3 を挿入した。

3 研究成果 分子分光学的は 1,4-Bis(phenylethynyl)benzene, Tolane, 1,4-Diphenylbutadiyne の順番で π 電子共役は小さくなる。三つの分子すべてについて良い結果を出した組合せはなかった。最小二乗値で比較すると M062X/aug-cc-pVDZ であった。しかし、バラツキは大きかった。安定した結果を出したのは ω B97XD/aug-cc-pVDZ であった。もともと、三つの分子で比較すること自体、対象数が少なすぎたと考えられる。

4 発表実績

- [1]★鈴木 椋子、千葉康平、奥山克彦 令和 5 年度化学系学協会東北大会 1P31 2023 年 9 月 8 日 仙台市。
- [2]★千葉康平、鈴木 椋子、奥山克彦 令和 5 年度化学系学協会東北大会 1P31 2023 年 9 月 8 日 仙台市。
- [3]★鈴木 椋子、千葉康平、奥山克彦 分子科学討論会 2023 4P009 ポスター発表 2023 年 9 月 15 日大阪市。
- [4]★千葉康平、鈴木 椋子、奥山克彦 分子科学討論会 2023 2P018 ポスター発表 2023 年 9 月 13 日大阪市。
- [5]★鈴木 椋子、千葉康平、奥山克彦 日本コンピュータ化学会秋季年会 2023 2O01 口頭発表 2023 年 11 月 25 日 高松市
- [6] Ryoko Suzuki, Katuhiko Okuyama, Kohei Chiba, Kaede Ishibashi, Keito Oka, Otsutaka Akito, Haruto Nikaido, Hitomi Kosone, Atsushi Suzuki, Taiki Hashimoto, *International Symposium on Natural and Artificial Radiation Exposures and Radiological Protection Studies 2023 (NARE2023)* P28 Sep. 21 (2023) 弘前市。

5 出版実績

- [1]★Ryoko Suzuki, Kohei Chiba, Sei'ichi Tanaka, Katsuhiko Okuyama, *J. Chem. Phys.*, **160**, 024301 (2024); doi: 10.1063/5.0176162.
- [2]★Ryoko Suzuki, Kohei Chiba, Katsuhiko Okuyama, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **1(1)** 13-15 (2024).
- [3] Ryoko Suzuki, Katsuhiko Okuyama, Kohei Chiba, Kaede Ishibashi, Keito Oka, Otsutaka Akito, Haruto Nikaido, Hitomi Kosone, Atsushi Suzuki, Taiki Hashimoto, *Radiation Protection Dosimetry*, **201(1)** 45-48 (2024).

分子系における光・物質相互作用の理論研究

Theoretical Studies of Light-Matter Interactions in Molecular Systems

○Nguyen Thanh Phuc (京都大学)

1 研究目的

This research project aims to study the modifications of physical properties and chemical reactivity of molecular systems by their strong coupling to optical cavities.

2 研究方法、計算方法

The molecular polariton dynamics were investigated by using the model Hamiltonians.

3 研究成果

Through analytical and numerical analysis, I have shown that the chiral-induced spin selectivity can be observed in achiral matters strongly coupled to circularly polarized light, no matter if it is quantum (JPCL 2023) or classical light (JCP 2023). More recently, we have developed a semiclassical theory of molecular vibration-polariton dynamics that is tractable in large molecular systems and simultaneously can capture the quantum nature of photons in optical cavities (JCTC 2024). This theory is based on the truncated Wigner approximation. The theory was then applied to investigate the nuclear quantum dynamics of a system of diatomic molecules strongly coupled to an infrared cavity.

4 発表実績または予定

★N. T. Phuc, Chiral-induced spin selectivity in photon-coupled achiral matters, 理論化学討論会。

★N. T. Phuc, Chiral-induced spin selectivity in photon-coupled achiral matters, 分子科学討論会。

★N. T. Phuc, Semiclassical truncated-Wigner-approximation theory of molecular vibration-polariton dynamics in optical cavities, 日本物理学会年次大会。

5 出版実績または予定

★Nguyen Thanh Phuc, Semiclassical truncated-Wigner-approximation theory of molecular vibration-polariton dynamics in optical cavities. *Journal of Chemical Theory and Computation* **20**, 3019 (2024).

★Nguyen Thanh Phuc, Floquet-engineered chiral-induced spin selectivity. *The Journal of Chemical Physics* **159**, 054706 (2023).

イオン・原子及びイオン・分子衝突の理論的研究

Theoretical studies of ion-atom and ion molecule collisions

○五十嵐明則 (宮崎大学)

1. 研究目的

これまでの2電子以上の電子を含む衝突計算の多くは、1電子遷移や独立粒子モデルの枠内でなされている。ガウス型関数を用いた多電子系標的のイオン-原子・分子衝突のプログラムを開発し、多電子遷移機構の詳細を調べることを目的とする

2. 研究方法、計算方法

イオンと原子や分子の衝突を理論的に扱うためには、衝突前後で取りうる電子状態に展開係数を掛けて、散乱波動関数を展開する。各内部状態の展開係数についての時間発展を求めることで、衝突で起こる遷移を記述することができる。電子状態をガウス型関数により展開すれば、行列要素の計算はほぼ解析的にできるため計算が容易になる。しかしながら、ガウス型関数の展開は項数がたくたくさん必要になるため計算時間はかかる。センターの計算機を利用することで、計算の能率をあげる。

3. 研究成果

今年度は、衝突エネルギー5 から 150 keV の陽子とヘリウム原子の衝突を扱い、弾性散乱、 $\text{He}(2^1S, 2^1P, 3^1P)$ 状態への励起過程、 $\text{H}(1s, 2s, 2p)$ 状態への電子捕獲過程の断面積を陽子入射エネルギー1-200 keV で計算し、実験値を良く再現した。2電子を陽に扱った計算は少ないが、20 keV 以下で励起過程と $\text{H}(2s)$ への電子捕獲断面積について、分子軌道を基底に用いた計算と大きな不一致があることがわかった。分子軌道を用いた計算では電離状態を表す基底が含まれていないためと思われる。

また、ヘリウムイオンと水素原子の衝突における弾性散乱、励起、電子捕獲過程の入射体角度分布を計算した。実験値を良く再現し、電子交換効果や連続状態を含めることの重要性を指摘した。

4. 発表実績

★原子衝突学会第48回年会 2023年11月25日 東京工業大学

Q25 緊密結合法による He^+-He 衝突の断面積計算 ポスター 五十嵐明則

・原子衝突学会第48回年会 2023年11月25日 東京工業大学

P30 多価イオンの状態選別荷電交換の断面積計算 ポスター 五十嵐明則, 加藤太治

5. 出版実績

★ Cross sections in $\text{H}^+ + \text{He}$ collision at intermediate energies. Eur. Phys. J. D 77, 190 (2023)

★ Projectile angular distributions in $\text{He}^+ + \text{H}$ collisions, Phys. Scr. 99 (2024) 015404

空間的軌道相互作用に基づく π 共役に関する研究

Study on π -Conjugation Based on Through-space Orbital Interaction

○雨夜 徹 (名古屋市立大学大学院理学研究科)

1 研究目的

多数のスピロ構造を有する分子における空間的な軌道相互作用を明らかにすることを目的とする。

2 研究方法、計算方法

スピロビフルオレンの環状オリゴマーについて、計算化学的手法 (Gaussian 16) でスピロ共役、1 電子酸化体の軌道エネルギーと吸収スペクトル予測、を研究した。また、そのスピロ炭素がケイ素で置換された大環状化合物におけるスピロ共役やキロボティック特性についても研究した。汎関数としては、B3LYP-D3 を用いた。

3 研究成果

D_3 対称であり 3 つのスピロ構造を持つ末端に環状アルキル基を有するスピロビフルオレンの環化 3 量体について、計算化学的手法でスピロ共役を研究した。結果、スピロ共役により HOMO が 3 つに分裂することが明らかになった。また、HOMO-1、HOMO-2 が縮退することも明らかになった。また、この分子の 1 電子酸化状態についても UBLYP35/SVP+CPCM(CH₂Cl₂) の条件で計算した。その結果、HOMO-SOMO ギャップが 1.15 eV と小さいことが明らかになった。TD-DFT 計算からは 2000 nm を超える長波長領域に IVCT 遷移に帰属できる吸収が予測された。実際、実験化学的なスペクトルと良い一致を示し、環状化合物内で電子移動していることが明らかになった。

スピロ炭素がケイ素で置換された大環状化合物についても同様の計算を行いスピロ共役を見積もった。その結果、スピロ共役による軌道の分裂様式は元素を変えても変わらないことが明らかになった。一方、スピロ共役による HOMO の分裂の大きさは 0.06 eV と対応するスピロ炭素化合物のものより小さくなることが明らかになった。これは、炭素-ケイ素結合が炭素-炭素結合より長いため、スピロ元素周りの空間的な軌道相互作用が小さくなったためと考えられる。

また、このスピロケイ素を持つキラル環状スピロ化合物について、励起状態の計算を行い円偏光発光の非対称性因子 (g 値) の予測を行った。結果、 D_3 対称を反映し、 5.1×10^{-2} と高い g 値が示された。

4 発表実績または予定

★安定な酸化種を持つ環状[n]スピロビフルオレニレン誘導体の合成と分子内電子移動

○今井友也・酒巻大輔・雨夜徹 (名市大院理、阪公大院理)

第 33 回基礎有機化学討論会、ポスター発表、2023.9.13

★キラルなスピロシラビフルオレン環状三量体の合成と特性

○中藪里菜・雨夜徹 (名市大院理)

第 33 回基礎有機化学討論会、ポスター発表、2023.9.12

★複数のレドックスユニットからなる環状[n]スピロビフルオレニレンの分子内電子移動

○今井友也・酒巻大輔・雨夜徹（名市大院理、阪公大院理）

第 47 回有機電子移動化学討論会、口頭発表、2023.6.17

5 出版実績または予定

- ★ Yoshida, N.; Akasaka, R.; Imai, T.; Schramm, M. P.; Yamaoka, Y.; Amaya, T.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, 2300407.
- ★ Imai, T.; Sakamaki, D.; Aoyagi, S.; Amaya, T. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202302670.
- ★ Nakagawa, K.; Akimoto, K.; Nagashima, S.; Tobisu, M.; Schramm, M. P.; Aoyagi, S.; Amaya, T. *Org. Lett.* **2023**, 25, 5969.
- ★ Nakazono, R.; Hu, W.; Hirose, T.; Amaya, T. *Chem. Eur. J.* **2024**, e202401343 (accepted article).

DFT 計算による異種金属混合原子価集積体の電子構造の解明

DFT Calculation of Electronic Structures for Mixed-valent Heterometallic Multinuclear Assemblies

○植村 一広、安達 友教、大鹿 桃果、金森 章太 (岐阜大学)

1 研究目的

還元能の高いアクセプター性分子のポリオキソメタレート (POM) と、ドナー性分子の一元状白金錯体を混合し、混合原子価集積体の合成に成功している。POM に、Keggin 型 Mo₁₂ 核の {PMo₁₂} もしくは Dawson 型 Mo₁₈ 核クラスターの {P₂Mo₁₈} を、一元状白金錯体に、白金四核錯体の {Pt₄} もしくは白金-パラジウム三核錯体 {Pt₂Pd} を選び、一次元状混合原子価集積体の {PMo(+5.83)₁₂}–{Pt(+2.25)₄} (**1**)、{PMo(+6)₁₂}–{Pt₂Pd(+2.33)} (**2**)、{P₂Mo(+6)₁₈}–{Pt(+2.25)₄} (**3**) の合成、単結晶 X 線構造解析と物性評価を終えている。これら 3 種類の一次元状混合原子価集積体の電子構造を DFT 計算により、電子吸収の帰属を TD-DFT 計算で見積もった。

2 研究方法、計算方法

単結晶 X 線構造解析の結果をもとに、結晶構造と金属間距離と配位結合距離を同じにしたモデルを初期構造に、Gaussian16 を用いて、B3LYP//6-31G(d,p)/LANL2DZ で構造最適化を行った。

3 研究成果

DFT 計算から、**1** の α -LUMO と α -HOMO は {PMo₁₂} の Mo dxy 軌道、 α -HOMO-1 は {Pt₄} の Pt dz² 軌道で、705 nm の吸収は、Pt dz² 軌道内の IVCT バンドおよび Pt dz² 軌道から Mo dxy 軌道の電荷移動遷移であることがわかった。マリケン電荷は {PMo₁₂}^{4.74-}–{Pt₄}^{4.88+} となり、実験結果と非常によく一致した。**1** の結晶はアセトン分子を内包しており、アセトンの溶媒和効果を考慮すると、計算結果と実験結果がよく一致することもわかった。また、**2** では、 α -LUMO は {PMo₁₂} の Mo dxy 軌道、 α -HOMO は {Pt₂Pd} の dz² 軌道であり、このモデルでは近赤外域の 1037 nm の吸収を再現できなかった。そこで、二電子還元したモデルで計算すると、 α -HOMO-1 が Mo dxy 軌道となり、近赤外域の吸収を電荷移動吸収として再現できた。**3** の α -LUMO は {P₂Mo₁₈} の Mo dxy 軌道、 α -HOMO と α -HOMO-1 は {Pt₄} の Pt dz² 軌道であった。**2** と **3** の結晶もアセトニトリルを含んでおり、溶媒和効果を考慮すると実験結果をよく再現できることがわかった。

4 発表実績または予定

[1] K. Uemura, Y. Ikeda, *under revision for the publication*.

[2] K. Uemura, T. Adachi, A. Takamori, M. Yoshida, *under revision for the publication*.

[3] K. Uemura, M. Oshika, H. Hasegawa, A. Takamori, M Sato, *under revision for the publication*.

[4] K. Uemura, H. Shimofusa, *Polyhedron*, **2023**, *243*, 116513.

5 出版実績または予定

なし

炭素連結型擬糖鎖の立体配座解析

Conformational analysis of C-linked pseudo-glycans

○平井 剛、寄立 麻琴、三浦 大志（九州大学大学院薬学研究院）

1 研究目的

天然の糖鎖が持つ O-グリコシド結合の酸素原子を炭素原子に置換した C-グリコシドアナログは、加水分解酵素による分解を受けないアナログであり、創薬やケミカルバイオロジー分野において重要な化合物群である。最近我々が開発した CH₂-, (R)-CHF-, (S)-CHF-グリコシドは、いずれもグリコシド結合周辺の立体配座分布が異なることが予想されたため、計算化学により配座分布を予想することを本研究の目的とした。

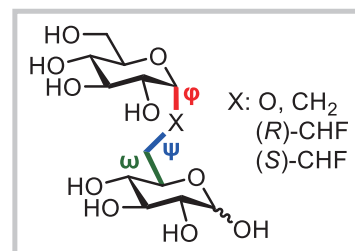
2 研究方法、計算方法

O-グリコシド結合周辺の二面角は立体電子効果により制御されるが、CH₂-グリコシドの場合は立体電子効果による配座制御効果がないため、柔軟な配座を取る。一方、メチレン (CH₂) 基の水素原子をフッ素原子に置換すると、ゴースユ効果 (立体電子効果の一種) によりフッ素の立体化学 ((R)-CHF および(S)-CHF) に依存して配座が制御される。3 つの C-グリコシドアナログの配座探索および NBO 計算, MD 計算は以下の手法で行った。

φ 角の scan 計算と構造最適化 : Gaussian 16 (m062x/6-311G(d,p))

MD 計算による φ, ψ, ω 角の配座探索 : GENESIS, QM/MM-gREST

NBO 計算 : Gaussian 16 (NBO7)



3 研究成果

計算コストを下げたモデルグリコシド 1 の φ 角回転させた際の安定配座 (local minimum) と回転障壁 (local maximum) を Scan 計算および構造最適化により求めた (Figure 1)。天然型 O-グリコシドは、立体電子効果により安定化される配座と立体障害を避ける配座が *exo-syn* (φ = 60°) であることから予想されるように、*exo-syn* 配座が他の配座に比べて大きく安定であった。また、*exo-anti* 配座に至るまでの間の回転障壁を比較すると、φ = 0°を経由する経路の方が回転障壁が低く、回転方向が制御されていることが示唆された。CH₂グリコシドは立体電子効果による安定化効果が存在しないため、炭素鎖の立体効果が配座分布に直接影響すると考えられる。最も安定なのは *exo-syn* 配座であり、次に *non-exo*、*exo-anti* と続くことが示されたため、定性的な予想と合致することが確認できた。(S)-CHF-グリコシドの場合、*exo-syn* 配座がゴースユ効果による安定化を受けると考えられ、(R)-CHF-グリコシドは *non-exo* 配座がゴースユ効果による安定化を受けると考えられる。CH₂-グリコシドの各配座間エネルギー差を基準に考えると、(S)-CHF-グリコシドでは *exo-syn* 配座が、(R)-CHF-グリコシドでは *non-exo* 配座が安定化されており、予想と一致することが確認された。CHF-グリコシドは、CH₂-グリコシドよりも大きな回転障壁を持つことが見積もられたが、これはフッ素原子の立体障害の影響によると考えられる。¹H NMR によると(S)-CHF-グリコシドの J_{H1-F} の値はほとんどの合成中間体において 30~40 Hz と大きな値を取っており、溶液中において *exo-syn* 配座が極めて有利であることが確認されている。

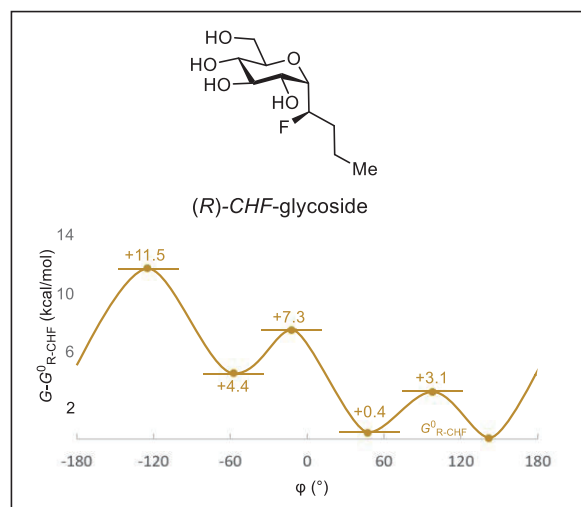
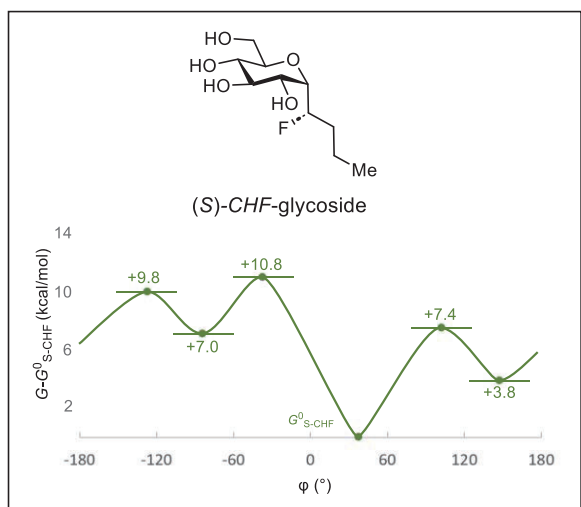
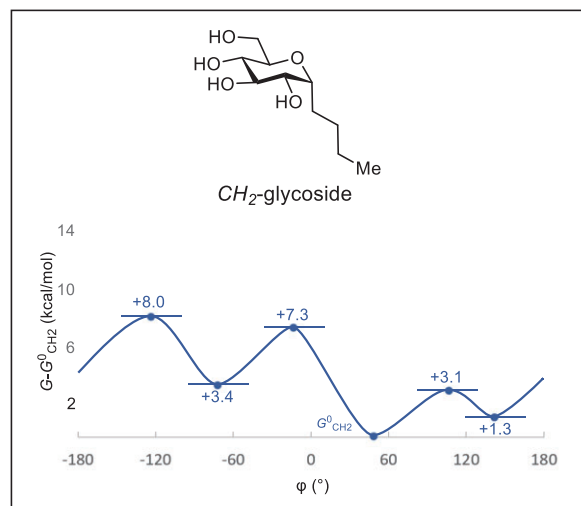
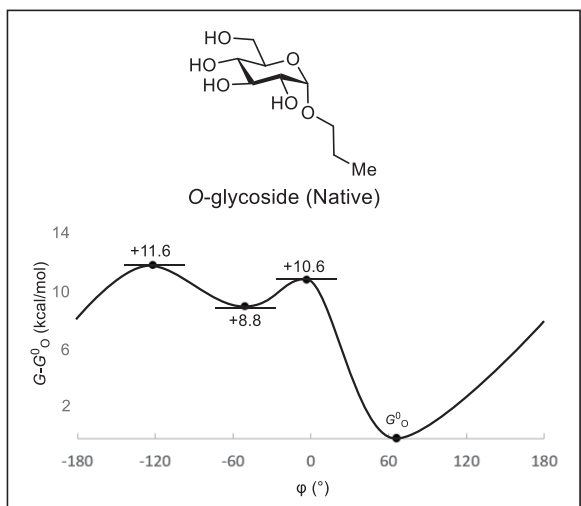
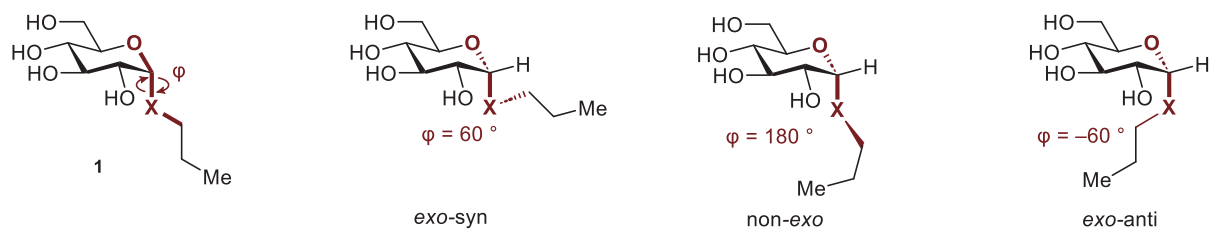


Figure 1. Scan calculation of model glycoside 1

GENESIS を用いた QM/MM-gREST 計算により、イソマルトースの天然型 *O*-グリコシドおよび CH_2 , (*R*)-CHF-, (*S*)-CHF-連結型アナログの配座分布を算出した(Figure 2)。図中の円の大きさは特定の配座における分布の大きさに対応している。*O*-グリコシドは酸素原子の立体電子効果により強く *exo-syn* に制御されていた一方、立体電子効果のない CH_2 -グリコシドは予想通り ϕ 角が柔軟になっていることが明らかとなった。*(S)*-CHF-グリコシドにおいては、立体電子効果に基づく定性的な予測と同様、 ϕ 角は *exo-syn* に制御されていた。一方 (*R*)-CHF-グリコシドでは立体電子的に有利な配座(*non-exo*)だけでなく、不利な配座(*exo-syn*)にも分布が確認された。予想に反する結果を考察するため、NBO7 による NBO 解析を実施したところ *non-exo* では灰色で示した糖の水素との立体障害が示唆された(4~5.5 kcal/mol, Figure 3)。*non-exo* は立体電子的に不利ながらも立体的に有利な *exo-syn* と同程度の安定性を示したと考えられる。本結果で得られた(*S*)-CHF-, (*R*)-CHF-グリコシドの配座の存在比率を元に、NMR 測定で観測されるカップリング定数を予測したところ、実験結果をよく再現したことから本結果の妥当性を検証した。

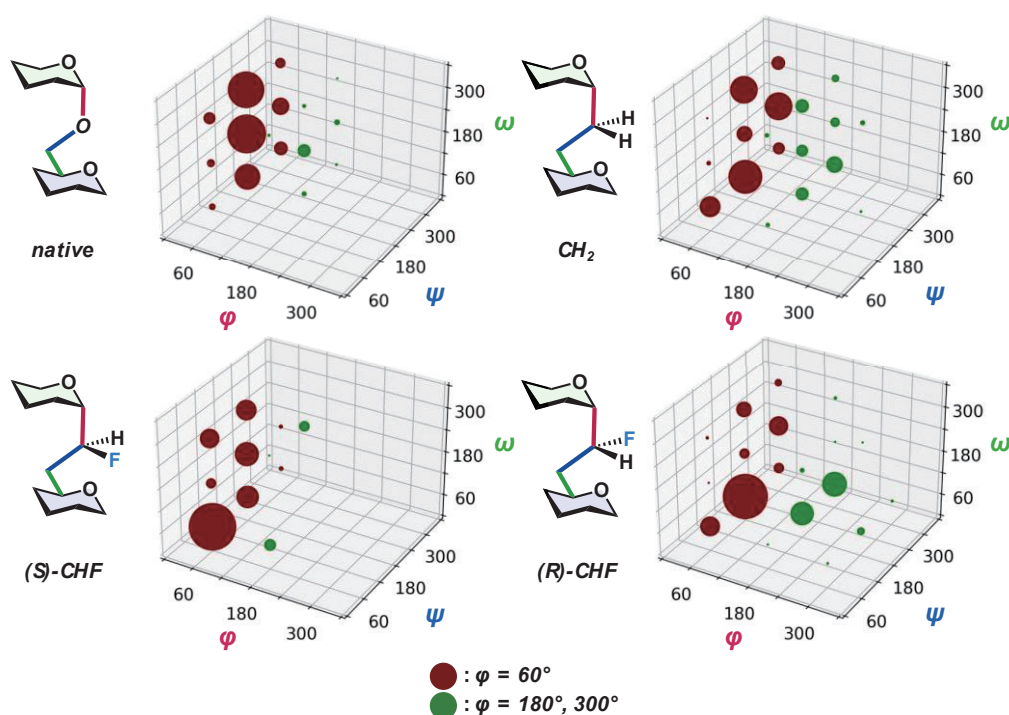


Figure 2. Conformational distribution of native isomaltose and its analogs

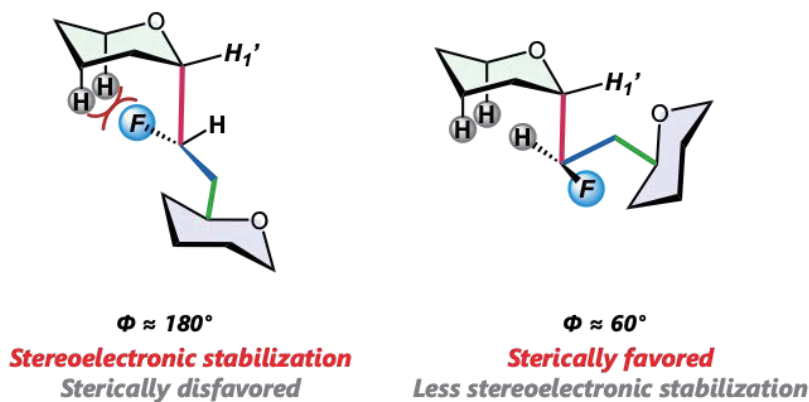


Figure 3 NBO analysis of (*R*)-CHF-glycoside

4 発表実績または予定

1. ○Makoto Yoritate, Azusa Saika, Wakana Kusahara, Takahiro Nagatake, Eri Ishikawa, Jun Kunisawa, Sho Yamasaki, and Go Hirai, Synthesis and Biological Evaluation of C-Linked α Galactosylceramide Analogs, Eurocarb 21, 2023 年 7 月 10 日
2. ○Takahiro Moriyama, Makoto Yoritate, Shunsuke Ono, Riko Tanabe, Go Hirai, Synthesis of various C-glycoside analogues via Metallophotoredox Cross-Coupling, Eurocarb 21, 2023 年 7 月 10 日
3. ○寄立麻琴、森山貴博、小野俊介、雑賀あずさ、楠原若菜、長竹貴広、石川絵里、國澤純、山崎晶、平井剛、炭素連結型 α -ガラクトシルセラミドの合成および機能評価、第 42 回日本糖質学会年会、2023 年 9 月 9 日
4. ○森山貴博、寄立麻琴、小野俊介、加藤直樹、雑賀あずさ、楠原若菜、森塚夏帆、田邊理子、沼本穂、石川絵里、長竹貴広、木谷憲昭、的場博亮、高橋俊二、國澤純、山崎晶、平井剛、新規生物活性物質創製を志向した-グリコシド型擬糖鎖複合糖質の効率的合成、第 65 回天然有機化合物討論会、2023 年 9 月 13 日
5. ○森山貴博、中山仁志、寄立麻琴、的場博亮、岩渕和久、平井剛、炭素連結型ラクトシルセラミドアナログの開発、日本薬学会第 144 年会、2024 年 3 月 29 日
6. ○寄立麻琴、森山貴博、小野俊介、雑賀あずさ、楠原若菜、長竹貴広、石川絵里、國澤純、山崎晶、平井剛、連結部編集戦略による新規生物活性を有する α ガラクトシルセラミドアナログの創出、日本薬学会第 144 年会、2024 年 3 月 30 日
7. ○三浦大志、森山貴博、越野広雪、李秀栄、寄立麻琴、平井剛、八木清、QM/MM-REMD 法を用いた炭素連結型擬糖鎖の配座解析、日本薬学会第 144 年会、2024 年 3 月 31 日
8. ○寄立麻琴、森山貴博、小野俊介、雑賀あずさ、楠原若菜、長竹貴広、石川絵里、國澤純、山崎晶、平井剛、連結部編集 α ガラクトシルセラミドアナログの合成と機能評価、日本ケミカルバイオロジー学会第 18 回年会、2024 年 5 月 28 日
9. Makoto Yoritate, Visible-light-driven synthesis of C-glycoside pseudo-glycoconjugates and biological evaluations, 第 2 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2024 年 6 月 1 日

5 出版実績または予定

1. Takahiro Moriyama, Makoto Yoritate, Naoki Kato,* Azusa Saika, Wakana Kusahara, Shunsuke Ono, Takahiro Nagatake, Hiroyuki Koshino, Noriaki Kiya, Natsuho Moritsuka, Riko Tanabe, Yu Hidaka, Kazuteru Usui, Suzuka Chiba, Noyuri Kudo, Rintaro Nakahashi, Kazunobu Igawa, Hiroaki Matoba, Katsuhiko Tomooka, Eri Ishikawa, Shunji Takahashi, Jun Kunisawa, Sho Yamasaki, and Go Hirai*, Linkage-Editing Pseudo-Glycans: A Reductive α -Fluorovinyl-C-Glycosylation Strategy to Create Glycan Analogs with Altered Biological Activities, *Journal of American Chemical Society*, **2024**, 146, 2237–2247.
2. Taishi Miura, Takahiro Moriyama, Hiroyuki Koshino, Suyong Re, Makoto Yoritate, Go Hirai, Kiyoshi Yagi, Manuscript in preparation.

クロミック分子の光物性に関する量子化学計算

Quantum chemical calculations

on optical properties of chromic molecules

○長澤 裕 (立命館大学)、寺本高啓 (大阪大学)

1 研究目的

我々は、クロミック分子の光反応ダイナミクスの解明を目的として、研究を行っている。今回はソルバトクロミック分子を対象として研究を行った。ソルバトクロミズムとは溶媒極性に応じて分子の可視部吸収スペクトルが変化する現象であり、ソルバトクロミック分子の多くは無蛍光性でもある。ソルバトクロミック分子は基底状態と励起状態で電気双極子モーメントの大きさが異なり、無輻射失活過程が電荷移動を伴い高速化するのが無蛍光性の原因の1つである。また、ソルバトクロミック分子はサーモクロミズムを示す場合もあり、温度変化の際、等吸収点が見られる場合と表れない場合がある。このようなソルバトクロミック分子の光物性を理解するため、時間分解分光と量子化学計算の両面から研究を行った。量子化学計算には、Gaussian16を使用した。

2 研究成果

フェノールブルー (PhB) は、基底状態に比べ、励起状態の電気双極子モーメントが大きいため、極性溶媒中で可視部吸収帯が長波長にシフトする正のソルバトクロミズムを示す。さらに温度に対応した溶媒極性変化によりサーモクロミズムも示す。メタノール (MeOH) 溶液中では温度を下げると、吸収帯が長波長シフトするに伴い、等吸収点が見えるため、分子種が2系存在するのではないかと考えられている。また、プロトン NMR 測定により、非プロトン供与性溶媒中で PhB のジメチルアニリン (DMA) 側は自由回転しているのに対し、ベンゾキノン (BzQ) 側は固定されていることが示された。これにより、PhB の共鳴構造式のうち、*zwitterion* 型よりも電氣的に中性なキノイド型の寄与が基底状態では強いことが判明した。ところが、MeOH 溶液中では BzQ 側のプロトン信号がブロード化することより、プロトン供与性溶媒中では BzQ 側もゆっくりと回転し、*zwitterion* 型の寄与が増大していることが示唆された。また、PhB は無輻射失活が超高速で進行するため、無蛍光な色素でもある。PhB の可視吸収帯は電荷分離遷移に相当し、その無輻射失活過程は電荷再結合過程に相当するため、時間分解分光による研究が盛んに行われている。我々は、PhB について、その吸収帯の短波長側と長波長側の2つの励起波長で、フェムト秒時間分解過渡吸収 (TA) スペクトル測定を行った。その結果、プロトン供与性溶媒中では吸収スペクトルについて不均一性が存在することが判明した。この不均一性は MeOH よりもエタノール (EtOH) 溶液中で寿命が短くなることが判明した。DFT 計算の結果によると、複数の MeOH 分子が PhB と水素結合すると、エネルギー障壁が十分下がり、BzQ 部位の回転が可能となる。よって、複数の水素結合のうち一部が切断されても、その他の水素結合により PhB の構造が固定されることにより、不均一広がりが発生していると考えられる。EtOH の場合、エチル基の立体障害のため、MeOH ほど多くの分子が水素結合できないため、このような構造の固定は起こらない。さらに、励起状態から基底状態への円錐交差における PhB の分子構造を TDDFT により求めると、BzQ 部位と DMA 部位がほぼ

垂直になっていることが判明した。ところが、PhB をポリマー中にドーブしても PhB の励起状態寿命は溶液の場合とほとんど変わらずサブピコ秒のオーダーであった。このことより TDDFT の結果とは異なり、PhB の超高速の無輻射失活過程に分子の大きな構造変化を伴わないことが判明した。PhB の無輻射失活過程は電荷再結合過程に相当し、量子化された複数の高波数の振動準位を介して進行すると考えられる。

3 発表実績または予定

1. ★長澤 裕, 東 岳斗, 邨井 孝行, 木原 優, 小島 理沙, 寺本 高啓, 「フェムト秒過渡吸収スペクトル測定によるヘミインジゴの光異性化反応ダイナミクスの追跡」, 日本化学会第 104 春季年会(2024), 日本大学理工学部 船橋キャンパス, 2024/3/19
3. ★Takayuki Murai, Sora Ishikawa, Yu Matsunaka, Risa Kojima, Takahiro Teramoto, Yutaka Nagasawa, “Photochromism of N,N'-Diacylindigo Studied by TimeResolved Transient Absorption Spectroscopy”, 10th International Symposium on Photochromism -ISOP 2023-, Nara Prefectural Convention Center, 2023/11/8
4. ★Taketomo Tanaka, Takayuki Murai, Takahiro Teramoto, Yutaka Nagasawa, “Spectral Inhomogeneity of Phenol Blue in Protic Solvents Revealed by Ultrafast Ground State Dynamics”, 10th International Symposium on Photochromism -ISOP 2023-, Nara Prefectural Convention Center, 2023/11/8
5. ★長澤 裕, 日高 翼, 田中 丈朝, 邨井 孝行, 寺本 高啓, 「ソルバトクロミック分子のマイクロ溶媒和ダイナミクス:フェノールブルーの無輻射失活に対する水素結合の影響」, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪大学 豊中キャンパス, 2023/9/14
6. ★Takayuki Murai, Sora Ishikawa, Yu Matsunaka, Risa Kojima, Yutaka Nagasawa, “Photoisomerization dynamics of N,N'-diacylindigo and the effect of acetyl group rotation”, 2023 年光化学討論会, 広島国際会議場, 2023/9/6
7. ★Yutaka Nagasawa, Takayuki Murai, Yu Kihara, Takahiro Teramoto, “Ultrafast Excited State Dynamics of trans-cis Photoisomerization of Indigo Derivatives”, The 31st International Conference on Photochemistry ICP, Sapporo Park Hotel, 2023/7/24
8. ★Takayuki Murai, Sora Ishikawa, Yu Matsunaka, Yamato Higashi, Yuki Shimizu, Kazuki Hinago, Tetsuya Yamamoto, Yutaka Nagasawa, “Excited state dynamics and temperature dependence of the photoisomerization of N,N'-diacylindigo”, The 31st International Conference on Photochemistry ICP, Sapporo Park Hotel, 2023/7/24
9. ★長澤 裕, 「アモルファス中で凍結する分子運動」, 低温生物工学会第 68 回大会, 埼玉県さいたま市 浦和コミュニティセンター, 2023/6/17
10. ★Takayuki Murai, Sora Ishikawa, Yu Matsunaka, Yamato Higashi, Yuki Shimizu, Kazuki Hinago, Tetsuya Yamamoto, Yutaka Nagasawa, “Effect of substituent rotation on the excited-state dynamics of trans-cis photoisomerization of N,N'-diacylindigo”, 18th International Workshop on Supramolecular Nanoscience of Chemically Programmed Pigments (SNCPP23), Ritsumeikan University, Shiga, 2023/6/10.
11. ★長澤 裕, 「微視的 溶媒和 がソルバトクロミズムを示す色素 の構造 に及ぼす 影響」, さきがけ「光エネルギーと物質変換」 第 18 回 領域会議, 福岡県 グローカルホテル, 2023/5/19

4 出版実績または予定

★Tsubasa Hidaka, Taketomo Tanaka, Takayuki Murai, Takahiro Teramoto, Yutaka Nagasawa
"Spectral heterogeneity of phenol blue in protic solvents revealed by ultrafast nonradiative decay dynamics"
ChemPhotoChem, 8, e202300163 (2024)

ペプチド触媒による選択的反応の機構解明

Elucidation of mechanism for the selective reaction catalyzed by peptides

○工藤 一秋、劉 謙 (東京大学生産技術研究所)

1 研究目的

申請者らが見出したペプチド触媒によるニトロスチレンへの 1,3-ジカルボニル化合物の不斉共役付加反応 [1] について、量子化学計算によってその機構を明らかにすることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

Gaussian を用い、M06-2X/6-31G**レベルで真空中もしくは溶媒中 scrf=(solvent=thf) で DFT 計算を行った。6 残基の N 末端グアニジニル化ヘリカルペプチド $\text{NH}_2\text{-(C=NH)-(Leu-Leu-Aib)}_2\text{-NHMe}$ と基質のニトロスチレン、2,4-ペンタンジオンの複合体、そして付加生成物とペプチドの複合体の構造最適化をそれぞれ行った。次に、生成物-ペプチド複合体の構造を起点として、基質間の距離を変化させて遷移状態を見出すとともに、IRC 計算を行って、それらが反応の遷移状態であることを確認した。

3 研究成果

実験では 11 残基のペプチドを用いたが、6 残基のペプチドでも一定程度の立体選択性は見られることから、計算機負荷を考慮して 6 残基ペプチドを用いた。本反応では、ペプチド N 末端のグアニジニル基ならびにヘリカルペプチド N 末端側の 2 つのアミド N-H 結合のペアが基質と分子間相互作用し、その空間配置から反応が進むことで立体選択性が発現すると仮定した。表 1 に示した 4 通りの配置について計算を行ったところ、type B が最小の遷移状態エネルギーを与え、実験結果の説明にはつながらなかった。その理由として 1) 初期構造の検討の不足、2) 計算レベルの問題、3) C-C 結合生成以外のプロセスが全体の律速段階になっている可能性が挙げられ、今後さらなる検討が必要と考えられる。

表 1. 計算対象とした構造

type	Interaction partner		product
	guanidine	peptide	
A	donor	acceptor	major
B			minor
C	acceptor	donor	major
D			minor

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

なし

参考文献

[1] K. Tamaribuchi, J. Tian, K. Akagawa, K. Kudo, *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 82 (2022).

全合成による全立体配置決定を指向した複雑な海洋マクロリド iriomoteolide-1b の構造・配座解析

Structural and conformational analysis of complex marine macrolide iriomoteolide-1b toward complete stereo determination by total synthesis

○村田 佳亮、今村 巧、不破 春彦（中央大学）

1 研究目的

構造未解明な海洋マクロリド天然物 iriomoteolide-1b の完全化学合成（全合成）による全立体配置決定を指向し、量子化学計算を利用した構造解析および GIAO NMR 計算/DP4+解析を行うことで、有力な候補構造を導出することを本研究の目的とした。

2 研究方法、計算方法

Iriomoteolide-1b の各候補構造に対して、以下の手法で DFT 計算を実施した。

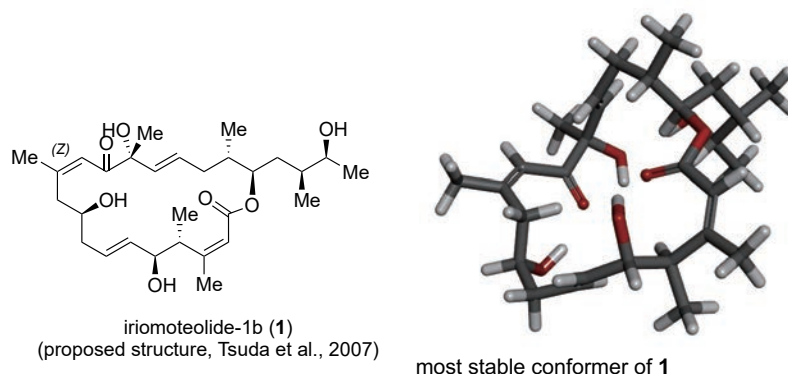
構造最適化、振動数計算：B3LYP/6-31G*

遮蔽定数算出（NMR 計算）：PCM/mPW1PW91/6-31+G**, PCM/ ω B97X-D/6-31+G**

3 研究成果

津田らは単離報告 (*J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1661–1663) において、iriomoteolide-1b の平面構造および全立体配置を提出構造式 **1** のように報告した。その後、Zhao らが提出構造式 **1** の不斉合成を報告した (*Tetrahedron*, **2011**, *67*, 5979–5989) が、合成品の NMR データは天然物のそれを再現しなかった。以上のような背景を受けて、我々は第一に津田らの提出構造式 **1** と、Dai らの合成研究で示された候補構造式 **2** の構造最適化および NMR 計算を実施した。これらの構造解析を行ったところ、強力な分子内水素結合を形成していることが示唆された。

現在、最有力構造式の決定に向けて、他の候補構造に対する構造解析を精力的に進めている。



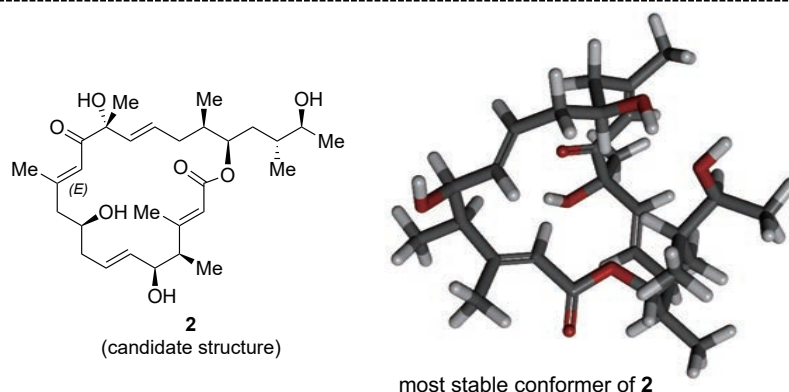
4 発表実績または予定

現時点ではなし。

研究の進捗を考慮して発表予定。

5 出版実績または予定

現時点ではなし。



生体分子の機能発現反応に関する理論的研究

Theoretical research on reaction mechanisms in biomolecules

○星野 忠次、郭 艶、不破 健太、三輪 和範、大平 啓斗

(千葉大学大学院薬学研究院)

1 研究目的

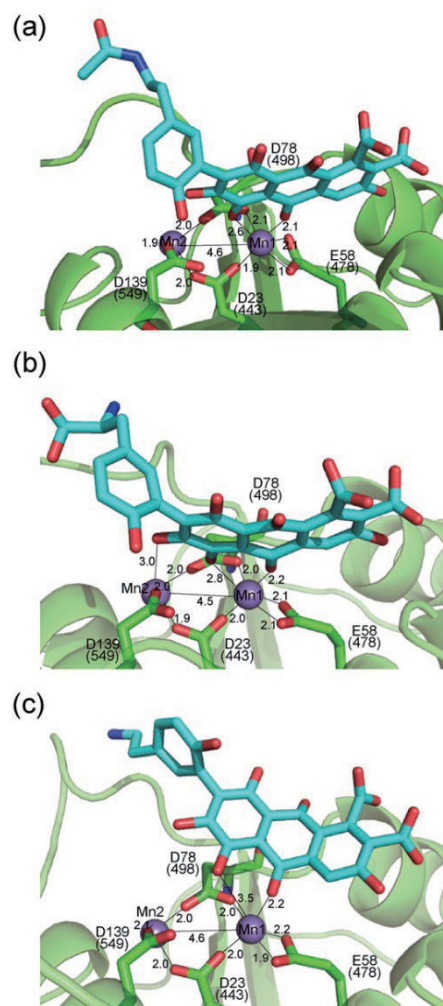
HIV-1 感染症に対する化学療法において、薬剤耐性ウイルスの出現が重大な問題となっている。承認薬とは異なる標的を狙った抗ウイルス薬の開発が依然として必要である。HIV-1 逆転写酵素の RNaseH 活性は格好の薬物標的である。近年、新しいクラスの HIV-1 RNaseH 阻害剤の開発研究が進んでいる。天然物には、ウイルス阻害化合物の骨格となる物質が含まれていることも多い。天然物は通常、カルボニル基とヒドロキシ基に富み、合成化合物と比較して極性が高い。高い極性部位は、核酸結合部位のような親水性ポケットに作用する化合物の探索に有利である。実際に、 β -thujaplicinol や sennoside A や kuwanon L などの天然物は、HIV-1 RNaseH 活性を阻害することが知られている。阻害化合物は、金属キレート部位、短いリンカー、および疎水性部分から構成される。本研究では、RNaseH 酵素活性を阻害する 3 種の天然物化合物を同定した。3 種の化合物の全てに、ラッカイン酸骨格が含まれていた。3 種の化合物は、ラッカイン酸 A, C, E であり、ヒドロキシフェニル基がアントラキノンに結合している。ラッカイン酸 A, C, E では、それぞれアセトアミド-エチル、アミノカルボキシ-エチル、アミノエチルがアントラキノンから伸びるフェニル基に結合している。

2 研究方法、計算方法

コンピュータ解析は、医薬開発における化合物スクリーニングと薬物設計に不可欠である。本研究では、400 種類の天然化合物群に対し *in silico* スクリーニングを適用し、実験評価の対象とする候補化合物を選び出した。化合物の阻害活性は、*in vitro* 酵素測定とウイルスの細胞感染阻害測定で評価した。X 線結晶解析により、3 つのヒット化合物の結合様式を明らかにした。分子動力学 (MD) シミュレーションにより、結合構造の安定性を評価した。同定した阻害化合物からの有効な構造改変を分子力学 (MM) 計算により検討した。分子動力学シミュレーションには、Amber22 を使用した。

3 研究成果

MD シミュレーションの計算モデルは、それぞれの結晶構造から構築した。また、化合物を含まない RNaseH タンパク質を比較のため



3 種類の阻害化合物の構造活性部位への結合構造。100ns 分子動力学シミュレーション後の構造を示す。ラッカイン酸 A と C は、結合が安定している。

めに計算した。化合物を含まないモデルでは、二つの金属イオンが活性部位に安定に位置し、100 ns のシミュレーションを通して4つの酸性残基によってしっかりと保持されていた。二乗平均平方根偏差 (RMSD) は、タンパク質構造が細かく絶え間なく変動していることを示した。化合物が結合している RNaseH タンパク質では、ラッカイン酸 C が最も変動が小さかった。阻害活性もラッカイン酸 C が最も強く、化合物が強く酵素活性部位に結合していることが確認できた。

4 発表実績または予定

- ★[1] 二村 沙樹、加茂 大知、郭 艶、額賀 路嘉、星野 忠次：メタロβ-ラクタマーゼ (MBL) 阻害剤の設計・合成と結晶構造解析、2023.03.06 2023 年度量子ビームサイエンスフェスタ [P-127L]
- [2] 西元 大陽、三輪 和範、星野 忠次：KRASG12D 変異と阻害化合物との複合体の結晶構造解析、2023.03.06 2023 年度量子ビームサイエンスフェスタ [P-161M]
- ★[3] 三輪 和範、郭 艶、星野 忠次：添加剤を用いたキトサナーゼ結晶の結晶性の向上の研究、2023.03.06 2023 年度量子ビームサイエンスフェスタ [P-160M]
- ★[4] 三輪 和範、郭 艶、畑 晶之、平野 秀典、山本 典生、星野 忠次：ドッキングシミュレーションと構造最適化計算を用いた SARS CoV-2 papain-like protease 阻害薬の探索、2023.03.30 日本薬学会第 144 年会 [30-417-am05S]

5 出版実績または予定

- [1] Takahashi, M., Tsuchikawa, T., Hiwasa, T., Nakamura, T., Hontani, K., Kushibiki, T., Inoko, K., Takano, H., Hatanaka, Y., Matsushita, K., Matsubara, H., Hoshino, T., Ohtsuka, M., Shimada, H., Tanaka, K., Nakanishi, Y., Asano, T., Noji, T., Okamura, K., Shichinohe, T., Hirano, S.: Identification of wingless-type MMTV integration site family member 7B antibody as a biliary cancer tumor. *Oncol. Rep.* 49, 34 (2023)
- ★[2] Miwa, K., Guo, Y., Hata, M., Yamamoto, N., Hoshino, T.: Computational Screening of Inhibitory Compounds for SARS-Cov-2 3CL Protease with a Database Consisting of Approved and Investigational Chemicals. *Chem Pharm. Bull.* 71, 360-367 (2023)
- [3] Fukumoto, Y., Hoshino, T., Nakayama, Y., Ogra, Y.: The C-terminal tail of Rad17, iVERGE, binds the 9–1–1 complex independently of AAA+ ATPase domains to provide another clamp–loader interface. *DNA Repair.* 130, 103567 (2023)
- ★[4] Ito, Y., Lu, H., Kitajima, M., Ishikawa, H., Nakata, Y., Iwatani, Y., Hoshino, T.: Sticklac-Derived Natural Compounds Inhibiting RNase H Activity of HIV-1 Reverse Transcriptase. *J. Nat. Prod.* 86, 2487-2495 (2023)
- [5] Kobayashi, S., Hiwasa, T., Kitamura, K., Kano, M., Hoshino, T., Hirano, S., Hashimoto, M., Seimiya, M., Shimada, H., Nomura, F., Matsubara, H., Matsushita, K. : Combinational antibody detection approach increases the clinical validity of colorectal cancer screening. *J. Clin. Lab. Anal.* 37, e24978 (2023)
- ★[6] Miwa, K., Guo, Y., Hata, M., Hirano, Y., Yamamoto, N., Hoshino, T.: In Silico Identification of Inhibitory Compounds for SARS-Cov-2 Papain-Like Protease. *Chem. Pharm. Bull.* 71(12), 897-905 (2023)
- [7] Kitamura K, Hoshino T, Okabe A, Fukuyo M, Rahmutulla B, Tanaka N, Kobayashi S, Tanaka T, Shida T, Ueda M, Minamoto T, Matsubara H, Kaneda A, Ishii H, Matsushita K.: The Link of mRNA and rRNA Transcription by PUF60/FIR through TFIIF/P62 as a Novel Therapeutic Target for Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 24(24), 17341 (2023)

触媒分子系および生体分子系の量子化学と反応動力学

Quantum Chemistry and Reaction Dynamic of Catalytic and Biological Systems

○長谷川 淳也, 飯田 健二, 高 敏, 宮崎 玲, Manussada Ratanasak,
Sarinya Hadsadee, 白男川 貴史, 宮川 翔,

大城 海, 平瀬 ひのき, 谷田部 孝文, 林 威辰

(北海道大学触媒科学研究所, 北海道大学化学反応創成研究拠点, 東京大学工学系研究科)

1 研究目的、内容

本研究プロジェクトにより実施した研究の中から次のテーマについて、その結果を報告する。

(1.1) CeO₂触媒による NH₃-SCR においてアルカリ金属被毒を緩和する Fe/H₂SO₄ ドープ効果に関する研究

(1.2) フェノキシイミン配位子を有する触媒によるエチレン重合反応に関する研究

(1.3) AI を用いた不均一系触媒反応のモデル化

(1.4) 窒素架橋複核ランタノイド錯体の磁化率の理論計算に関する研究

(1.5) 外場下における触媒反応の理論的研究

(1.6) Alchemical perturbation DFT を用いた機能性分子の設計法に関する研究

2 研究方法、計算方法

(2.1) (1.1)の研究には VASP を使用した。

(2.2) (1.2)の研究には Gaussian を使用した。

(2.3) (1.3)の研究には FHI-aims を使用した。

(2.3) (1.4)の研究には Molcas を使用した。

(2.5) (1.5)の研究には SALMON を使用した。

(2.6) (1.6)の研究には当研究室で開発したプログラムを使用した。

3 研究成果

(3.1) CeO₂触媒による SCR においてアルカリ金属被毒を緩和する Fe/H₂SO₄ ドープ効果に関する研究

大気中の窒素酸化物を除去する触媒プロセスには、耐アルカリ金属性を備えた選択触媒還元 (SCR) の開発が不可欠の課題である。Fe および H₂SO₄ をドープした CeO₂触媒は、窒素酸化物の転換率を高く維持しながら、良好なアルカリ耐性を示すことが報告されている (Khan, M.N.; Han, L.; Wang, P.; and Zhang, D. *iScience*, 2020. 23(6), 101173)。本研究では、耐アルカリ金属性を有する触媒の継続的な開発に資するために、ドープされた Fe と H₂SO₄ の影響を理解することに焦点を当てた。

アルカリ金属被毒の防止における Fe と H₂SO₄ の役割

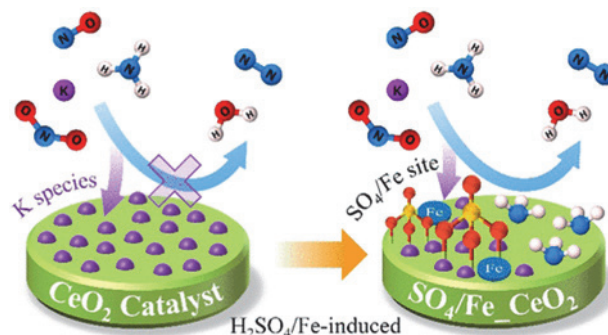


図 1. A schematic illustration of H₂SO₄/Fe-doped CeO₂ catalysts for NH₃-SCR reaction. The K atoms are locally adsorbed close to the H₂SO₄/Fe site, and more CeO₂ sites are available for the NO reduction.

を明らかにするために、密度汎関数理論計算を使用して調査した。カリウム種が CeO_2 表面の格子酸素サイトを占有することでブレンステッド酸サイトの形成を妨げ、還元剤である NH_3 の吸着を阻害することが明らかになった。ドーパされた Fe と H_2SO_4 は酸素空孔の形成を促進するとともに、複数のカリウム原子を局在化するための特徴的な吸着サイト($\text{SO}_4/\text{Fe-CeO}_2\text{-Vo}$)を生成した。このような Fe と H_2SO_4 の相乗効果により、 CeO_2 表面の NH_3 吸着サイトがカリウム被毒から免れる。これらの結果は、硫酸イオンを含む金属酸化物触媒におけるアルカリ被毒耐性を理解するうえで有用であり、 $\text{NH}_3\text{-SCR}$ 用のアルカリ金属耐性を有する触媒設計の指針となりうる。本研究成果は、*J. Phys. Chem. C* 誌にて公表した。

(3.2) フェノキシイミン配位子を有する触媒によるエチレン重合反応に関する研究

DFT 計算を使用して、エチレン重合を促進する触媒反応のメカニズムに関する研究を行っている。これまで、アルカリ金属イオンを配位させたクラウンエーテルを有する Ni 錯体などにおける重合メカニズムの研究を行ってきた。

フェノキシイミン (FI) 配位子を有する金属錯体はエチレン重合を触媒する。5 つの可能な異性体の中で、八面体形状と (cis-N/trans-O/cis-Cl) 配置を有する異性体 A は、反応前の Ti-FI 二塩化物錯体として最も安定である。活性化された A による重合メカニズムを研究した。2 番目のエチレン挿入が、エチレン重合の律速段階である。IVB 族遷移金属($M=\text{Ti, Zr, Hf}$)置換の

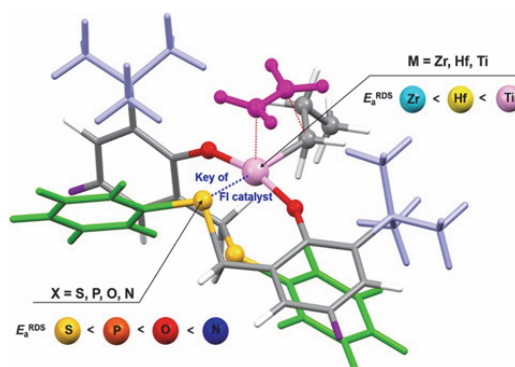


図 2. Structure of M-FI catalyst for ethylene polymerization.

効果を調べるために、律速段階の活性化エネルギー (E_a^{RDS})を比較した。計算値は、 $\text{Zr} < \text{Hf} < \text{Ti}$ となり、触媒活性に関する実験結果と一致した。さらに、Ti-FI 触媒の(O, X)配位子に対する置換の影響を調べた。その結果、 E_a^{RDS} は(O,N) > (O,O) > (O,P) > (O,S)であることが判明した。したがって、(O,S)配位子は、Ti-FI 触媒の触媒活性を向上させる可能性が最も高いと考えられる。また、活性化エネルギーが Ti-X 距離に相関することが明らかになった。さらに、新しい Ni ベースの触媒についても研究した。その結果、平面正方形形状の FI(O,N)配位子を有するニッケル(II)錯体に触媒活性があることを示した。この研究は、エチレン重合用の M-FI 触媒の設計と開発に使用できる基礎的知見を提供するものである。本成果は、*J. Mol. Graph. Model.*誌にて公表した。

(3.3) AI を用いた不均一系触媒反応のモデル化

不均一系触媒反応は様々なマルチスケールプロセスが絡み合う複雑系であり、理論あるいは実験的なアプローチが単独で補足できるプロセスは限られている。そこで我々は、実験・理論データに含まれる情報を人工知能(AI)によって統合することで、すべての触媒プロセスをあらわに取り扱うことなく、触媒性能を記述するパラメータを直接見出すアプローチの開発・適用を進めている。

シリカ担持コバルト触媒による CO_2 水素化反応の CH_3OH 選択率をターゲットとして、実験・理論デー

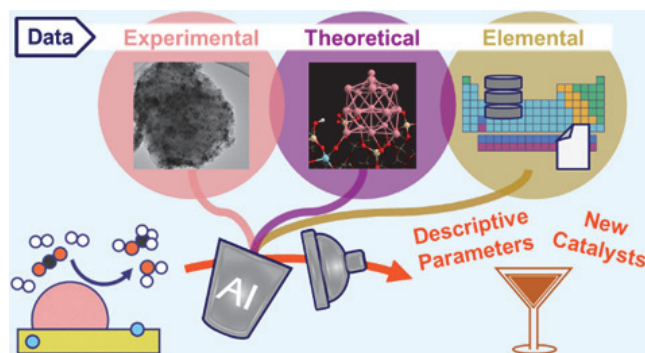


図 3. AI with experimental and theoretical data toward identifying the key descriptive parameters for the CO_2 hydrogenation by modified-silica supported cobalt catalysts.

タを組み合わせた AI を Sure-Independence Screening and Sparsifying Operator (SISSO) 法を用いて構築した。両データを組み合わせることで、それぞれを単独で用いるよりも AI の予測性能が向上することを見出した。また、AI モデルの構築に使用された触媒の特徴量を解析することで、コバルトの還元性が CH₃OH 選択率に対して重要であることが示唆された。加えて、取得コストが低い特徴量のみを用いて構築した AI によって、CH₃OH 選択率を向上させるシリカ担体への添加金属を予測した。本研究成果は J. Am. Chem. Soc. 誌にて公表した。

(3.4) 窒素架橋複核ランタノイド錯体の磁化率の理論計算に関する研究

単一分子磁石 (SMM) は、次世代の高密度情報記憶および分子スピントロニクスに有望な材料である。高いブロッキング温度を示す材料開発が求められており、磁気特性について、電子構造に基づく合理的な理解を確立する必要がある。しかし、その電子構造は複雑であり、単純な DFT 計算による研究は困難な状況である。

N₂³⁻ 架橋複核ジランタニド錯体， $\{[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_2\text{Ln}(\text{THF})(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-N}_2)(\text{THF})\text{Ln}[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_2\}^{1-}$ は、高いブロッキング温度を示し、応用が有望視されている。本研究では、高精度波動関数理論である CASPT2/CASSCF 法およびスピン軌道結合計算に基づいて、複核ランタノイド SMM の磁化率を理論的に研究した。

磁化率の温度依存性 ($\chi_m T$ -T 曲線) は理論計算により定量的に再現できた。これら錯体の電子状態の複雑さは、ランタノイド 4f および N₂ π* 軌道における非常に強い静的電子相関とスピン軌道相互作用に起因することが明らかになった。磁化率の温度依存性は、低励起状態のエネルギー準位と磁気特性に由来する。50 K 未満の $\chi_m T$ 値は基底状態によって支配されるが、低励起状態の熱分布は 50 K を超える $\chi_m T$ 値に影響する。低温での飽和磁化も評価され、結果は実験観察とよく一致した。本研究成果は、J. Phys. Chem. A 誌に発表した。

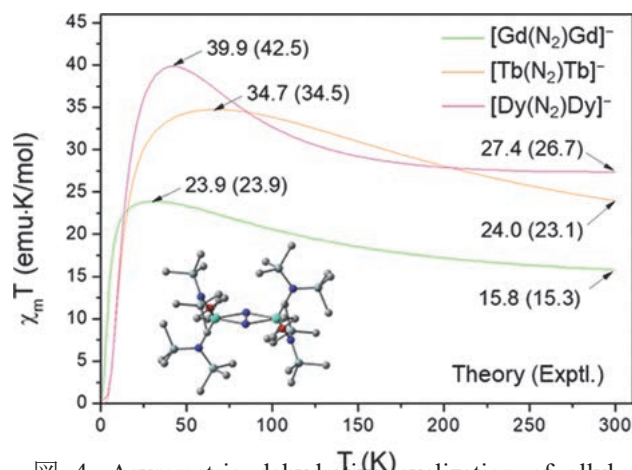


図 4. Asymmetric dehydrative cyclization of allyl alcohol to cyclic ether using chiral Brønsted acid/CpRu(II) hybrid catalysts.

(3.5) 外場下における触媒反応の理論的研究

金属酸化物上に担持した金属ナノ粒子を触媒とする水蒸気改質反応について、電圧の印加で活性が向上することが報告されている。そこで我々は、電圧の役割を明らかにするべく理論計算研究を進めてきた。

これまでの研究から、電極電場によって金属酸化物表面上を移動したプロトンで反応が活性化されると考えられている。そこで我々は、TiO₂ 薄膜表面において水から解離したプロトンが電場によって移動する過程の理論計算を行った。その結果、TiO₂ と水分子との間の化学結合の形成・切断に支配される量子力学的な相互作用が電場によるエネルギー変化を決定づけていることが明らかになった。この成果は Phys. Chem. Chem. Phys. 誌にて発表した。

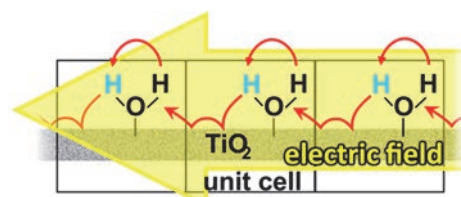


図 5. Proton transfer on the TiO₂ surface induced by an external electric field.

(3.6) Alchemical perturbation DFT を用いた機能性分子の設計法に関する研究

候補となる分子が存在する化学空間において、所望の機能性を持つ分子を探索する分子設計法を研究している。探索問題を化学空間における最適化問題として捉え、現実的な分子を設計する上で重要な分子構造の安定性を探索過程で考慮することを本研究の特徴としている。

平衡構造における化学組成を変更することによって分子特性を最適化する逆設計法を導入した。我々が最近開発した分子設計法の最適化アルゴリズムでは、低い計算コストで一般的な特性の分子設計を可能にする修正がなされた。提案された方法はいわゆる Quantum Alchemy に基づいており、経験的データを必要としない。(BF, CO), (N₂, CO), BN ドープベンゼン誘導体、および BN ドープブタン誘導体のなど、小さな化学空間において電気双極子モーメントとイオン化エネルギーの最適化における本手法の適用性と限界を研究した。分子種の更新に採用されたスキームにより、最適化の収束が速くなり、必要な計算コストを低減できた。さらに、電気双極子モーメントへの Quantum Alchemy の適用可能性についても議論し、*J. Phys. Chem. A* 誌に本研究成果を公表した。

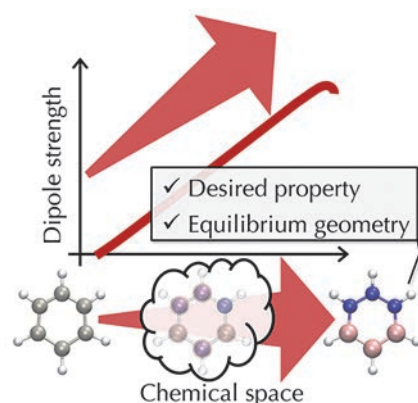


図 6 Molecular design method for obtaining a functional molecule by molecular optimization in a given chemical space.

4 出版実績または予定

- (1) Miyazaki, R.; Belthle, K. S.; Tüysüz, H.; Foppa, L.; Scheffler, M. Materials Genes of CO₂ Hydrogenation on Supported Cobalt Catalysts: an AI Approach Integrating Theoretical and Experimental Data. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 5433–5444.
- (2) ★Dostagir, N. H. M.; Tomuschat, C. R.; Oshiro, K.; Gao, M.; Hasegawa, J.; Fukuoka, A.; Shrotri, A. Mitigating the Poisoning Effect of Formate during CO₂ Hydrogenation to Methanol over Co-Containing Dual-Atom Oxide Catalysts. *JACS Au* **2024**, *4*, 1048-1058.
- (3) ★Takekuma, H.; Sato, R.; Iida, K.; Kawawaki, T.; Haruta, M.; Kurata, H.; Nobusada, K.; Teranishi, T. Intrinsic Visible Plasmonic Properties of Colloidal PtIn₂ Intermetallic Nanoparticles. *Adv. Sci.* **2024**, *11*, 2307055.
- (4) ★Chen, Y.; Miyazaki, R.; Sakaki, S.; Hasegawa, J. A Multi-Configurational Wave Function Theoretical Study on Electronic Structure and Magnetic Susceptibility of Dilanthanide Single Molecule Magnet. *J. Phys. Chem. A* **2024**, *128*, 81-88.
- (5) Stoian, D.; Sugiyama, T.; Bansode, A.; Medina, F.; van Beek, W.; Hasegawa, J.; Nakayama, A.; Urakawa, A. Dimethyl carbonate synthesis from CO₂ and methanol over CeO₂: elucidating the surface intermediates and oxygen vacancy-assisted reaction mechanism. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 13908 - 13914.
- (6) ★Oshiro, K.; Gao, M.; Han, L.; Zhang, D.; Hasegawa, J. Theoretical investigation of the alkali metal poisoning tolerance mechanism of CeO₂ containing Fe and H₂SO₄ additives. *J. Phys. Chem. C* **2023**, *127*, 18914–18925.
- (7) Deng, J.; Cai, S.; Gao, M.; Hasegawa, J.; Yao, H.; Shen, Y.; Si, Z.; Song, J.; Zhang, D. Crystal-in-amorphous Vanadate Catalysts for Universal Poison-Resistant Elimination of Nitric Oxide. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 12363-12373.
- (8) ★Iida, K.; Takeuchi, T.; Katsumi, R.; Yatsui, T. Variations in Photoexcitation Mechanism of an Adsorbed Molecule on a Gold Nanocluster Governed by Interfacial Contact. *J. Phys. Chem. A* **2023**, *127*, 7718–7726.
- (9) Liu, C.; Lu, B.; Ariga-Miwa, H.; Ogura, S.; Ozawa, T.; Fukutani, K.; Gao, M.; Hasegawa, J.; Shimizu, K.; Asakura, K.; Takakusagi, S. Dynamic Behavior of Intermediate Adsorbates to Control Activity and Product Selectivity in Heterogeneous Catalysis: Methanol Decomposition on Pt/TiO₂(110). *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 19953-19960.
- (10) Apilardmongkol, P.; Ratanasak, M.; Hasegawa, J.; Parasuk, V. DFT insight into metals and ligands substitution effects on reactivity of phenoxy-imine catalysts for ethylene polymerization. *J. Mol. Graph. Model.* **2023**, *125*, 108586.
- (11) Ohmura, S.; Katagiri, K.; Kato, H.; Horibe, T.; Miyakawa, S.; Hasegawa, J.; Ishihara, K. Highly Enantioselective Radical Cation [2+2] and [4+2] Cycloadditions by Chiral Iron (III) Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15054-15060.
- (12) Yamashita, K.; Sato, K.; Tanji, Y.; Hasegawa, J.; Fujihara, T. Paddle-Wheel Dirhodium Complexes Bearing Bulky Carboxylate Ligands: Synthesis and Catalysis in Carbene Insertion Reactions. *Chem Asian J.* **2023**, *18*, e202300223.
- (13) ★Shiraogawa, T.; Hasegawa, J. Optimization of General Molecular Properties in the Equilibrium Geometry Using Quantum Alchemy: An Inverse Molecular Design Approach. *J. Phys. Chem. A* **2023**, *127*, 4345-4353.
- (14) Kawawaki, T.; Mitomi, Y.; Nishi, N.; Kurosaki, R.; Oiwa, K.; Tanaka, T.; Hirase, H.; Miyajima, S.; Niihori, Y.; Osborn, D. J.; Koitaya, T.; Metha, G. F.; Yokoyama, T.; Iida, K.; Negishi, Y. Pt₁₇ Nanocluster Electrocatalysts: Preparation and Origin of High Oxygen Reduction Reaction Activity. *Nanoscale* **2023**, *15*, 7272-7279.

d 電子複合系の構造、電子状態、反応過程に関する理論的研究

A Theoretical Study of Geometries, Electronic Structures, and Reaction Processes of d-Electron Complex Chemical System

○榊 茂好、亀尾 肇、Tian Yu, 村橋哲朗、重田翼、Hu YangYang, Shaofei Ni, Niko Prasetyo
(京都大学 物質細胞統合システム拠点)

1 研究目的、内容

遷移金属元素は s, p 軌道に加え、d 軌道を原子価軌道として持っている。d 軌道は 5 成分あり、その結果、結合性、反結合性軌道とともに、結合に関与しない非結合性 d 軌道が存在する。この結果、d-d 軌道エネルギー差が小さくなるという特徴を持ち、多様な原子価状態、酸化数、スピン状態をとることが可能になる。そのように多様な電子状態を持ちえる遷移金属元素と有機官能基、高周期典型元素や典型金属元素化学種などを同時に含む d 電子複合系は、電子状態の多様性が一層豊かになり、柔軟な電子状態が可能となる。そのような多様性が豊かで、柔軟な電子状態を持つ結果として、d 電子複合系は分子性触媒、固体触媒、金属酵素、太陽電池の増感剤、有機 EL の発光素子、分子磁石など、現代の化学の中心的な研究対象として、重要な物質、化合物となっており、それらの構造、分子物性、機能、反応性は基礎化学、応用化学いずれにおいても重要である。それらの構造、機能と d 電子が主役となっている電子状態とは密接に相関していることから、d 電子複合系の化学を電子状態理論に基づいて解明し、予測することは特に重要であり、理論化学・計算化学分野の中心課題の一つである。

d 電子複合系の電子状態は擬縮退系であることも多く、また、溶媒効果や結晶効果が大きいことから、周囲の効果を取り込んだ上で、大規模な高精度電子状態計算を行う必要がある。従って、新しい理論計算法も必要とされ、同時に計算結果の正しい解析法も必要不可欠である。化学結合や反応過程に対する新しい視点、新しい概念も必要とされる場合も多い。実際、最近注目されている金属微粒子や金属クラスター、金属錯体の集合体である MOF (metal-organic-framework)、結晶でありながら構造変化や機能の外部刺激変化を示すソフトクリスタルには、これまでの分子科学的理解を超えるものが多く、基礎および応用分野で d 電子複合系は分子科学研究、理論化学・計算化学研究の重要なターゲットである。

我々は、これまで遷移金属元素や高周期典型元素をかき成分とする複合電子系の電子状態理論研究を行い、多様な構造やこれまでの考え方では説明できない新しい構造、化学結合、多様な化学反応性、有用な触媒作用を電子状態に基づいて解明し、理論的予測にも成功してきた。2023 年度は、(i) 錯体触媒、有機金属化学反応関係では、イリジウム(III)錯体とアルミニウムルイス酸の協働触媒作用による C(sp³)-H 結合のポリル化反応の反応機構と触媒作用に関する理論的研究、(ii) 金属錯体の構造と結合に関する研究では、高い対称性の anticuboctahedral 構造を持つ Pd₁₃ 核クラスター錯体 [Pd₁₃(μ-Cl)₃(PCP)₆]²⁺ (PCP = [2,2]paracyclophane) の構造、結合に関する理論的解析、cuboctahedral 構造を持つ Pd₁₃ 核クラスター錯体 [Pd₁₃(C₇H₇)₆]²⁺ (C₇H₇ = tropyrium) の構造制御因子に関する理論的研究、(iii) MOF 関係では、代表的な MOF の一つである Zr を主成分とする UiO-66 への二酸化炭素などの吸着に関する理論的研究、柔軟な構造を持つ MOF へ二酸化炭素の選択的吸着に関する理論的研究、(iv) 金属触媒関係では、Ni(111) と Au の単一原子触媒による NO-CO 反応の素反応過程に関する理論的研究などを行った。紙面の都合上、主な結果を以下に報告する。

2 研究方法、計算方法

遷移金属錯体やその触媒反応の理論的研究では、DFT 法により構造最適化を行い、エネルギー変化を DFT, MP2 to MP4(SDQ), CCSD(T)法で検討した。DFT 計算には B3PW91-D3 あるいは ω B97XD 交換相関汎関数を用いた。遷移金属元素の内殻電子は Hay-Wadt もしくは Stuttgart-Dresden-Bonn の有効内殻ポテンシャル(ECP)で置き換え、原子価電子は split-valence 型もしくは triple-zeta 型基底関数で表した。また、配位子には構造最適化計算に 6-31G(d)、エネルギー変化や電子状態の評価には 6-311G(d), cc-pVDZ, cc-pVTZ 基底などを使用した。反応に直接関係する原子には d 分極関数を加えた。構造最適化と DFT 計算には、主に、Gaussian16 プログラムを使用した。金属クラスター/微粒子および固体触媒、MOF への気体分子吸着の理論研究では周期境界条件下 DFT 法と平面波基底を用い、VASP プログラムを使用した。

3 研究成果

3.1 イリジウム(III)ポリル錯体による C(sp³)-H 結合のポリル化反応の理論的研究: アルキル基の C(sp³)-H 結合への官能基導入反応はアルカンの物質変換反応として重要で、様々な取り組みが行われている。中尾ら (京大) は Al ルイス酸共存下、イリジウム(III)錯体を触媒にして環状アルキルアミン、環状アルキルアミドへの位置選択的なポリル基導入反応に成功した。この反応は Al ルイス酸により位置選択性が向上し、また、活性も向上する。反応機構および Al ルイス酸の役割を解明するために理論的検討を行った。Fig. 1 に示すように、resting state の Ir(V) pentaboryl 錯体 **10 から B₂pin₂ が還元脱離し、活性種である Ir(III) triboryl 錯体 **12** が生成する。その活性種に基質**

のβ位 C(sp³)-H 結合が酸化的付加を行い、形式的に Ir(V)hydride・alkyl 錯体 **13** が生成する。**13** から B-C 還元脱離が進行すれば生成物が得られるが、ポリル基とアルキル基の間にヒドリドが配位しており、還元脱離は進行できない。そのため、異性化反応によりヒドリドとポリル基の位置の

交換が起こり、**14** を生成し、そこから B-C 還元脱離反応が進行して、β位ポリル化物が生成する。律速は Ir(V)錯体からの還元脱離過程(TS_{14/15})で、resting state である **10** を基準とした活性化ギブスエネルギーは 30.2 kcal/mol である。

Al ルイス酸が存在しない場合、活性化ギブスエネルギーは 35.0 kcal/mol であり、Al ルイス酸の存在が反応を促進していることが示された。Al ルイス酸がなぜ反応を促進するのか、遷移状態での結合形成過程を詳細に検討したところ、Ir-alkyl 結合が Al ルイス酸により安定化しており、その結果、遷移状態のエネルギーが低くなっ

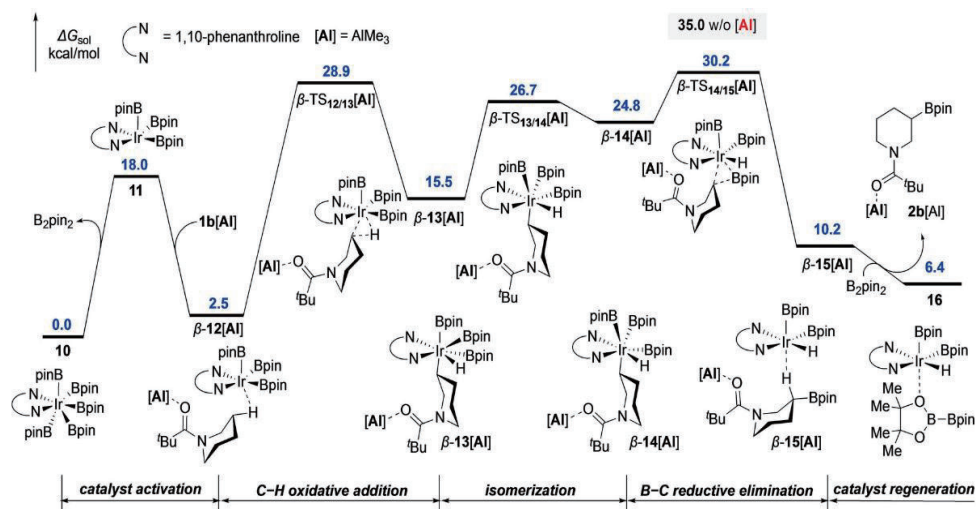


Fig. 1 Gibbs energy changes (in kcal mol⁻¹) in Ir(III)-catalyzed borylation of cyclic alkylamide using diborane B₂pin₂.



Fig. 2 sp³ Orbital energies (in eV unit) of the alkyl group produced via C-H oxidative addition

ていることが示された。Al ルイス酸が存在しないと、基質のアミド基の O 原子の p_{π} 軌道と N 原子 p 軌道との反結合性の重なりが存在するが (Fig. 2 左側)、Al ルイス酸が存在するとその O 原子と酸塩基相互作用を形成し、O 原子 p_{π} 軌道を縮小させ、反結合性重なりが小さくなる (Fig. 2 右側)。その結果、 β -C 原子の sp^3 軌道エネルギーが低くなり、エネルギー準位の高い Ir の d 軌道との結合が強くなるためである。 α 位および γ 位 C(sp^3)-H が反応した場合、律速の B-C 還元脱離の活性化ギブスエネルギーは 55.0 kcal/mol, 34.8 kcal/mol と高くなり、 β -位置選択的反応が進行することが理論計算からも示された。これは立体反発と C の sp^3 軌道エネルギー準位で理解できることが示された。(Y. Kuroda, K. Park, Y. Shimazaki, R.-L. Zhong, S. Sakaki, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202300704 (1 of 7))

3.2 Palladium cluster complex $[Pd_{13}(\mu_4-C_7H_7)_6]^{2+}$ ($C_7H_7 = \text{tropylium}$): 多くの場合、 M_{13} クラスタは正 20 面体構造 (Icosahedral; Ih と略す) が最も安定である。Pd₁₃ の場合も Fig. 3 に示すように **Ih** 構造が cuboctahedral (**Cubo** と略す) や anticuboctahedral (**Anti** と略す) よりも安定である。しかし、6 分子の C_7H_7 配位子殻で周囲を囲まれた $[Pd_{13}(\mu_4-C_7H_7)_6]^{2+}$ は Ih 構造でなく、Cubo 構造が最も安定であった。これは実験的に Cubo 構造が合成された事実と矛盾していない。Cubo 構造を持つ $[Pd_{13}(\mu_4-C_7H_7)_6]^{2+}$ (**Cubo- μ_4**) の異性体構造を求めたところ、Cubo 構造では C_7H_7 が Pd₃ 面に μ_3 配位した $[Pd_{13}(\mu_3-C_7H_7)_6]^{2+}$ (**Cubo- μ_3**) も構造最適化され、Anti 構造では $[Pd_{13}(\mu_4-C_7H_7)_6]^{2+}$ (**Anti- μ_4**) および $[Pd_{13}(\mu_3-C_7H_7)_3(\mu_4-C_7H_7)_3]^{2+}$ (**Anti- $\mu_3,4$**) が、Ih 構造では $[Pd_{13}(\mu_3-C_7H_7)_6]^{2+}$ (**Ih- μ_3**) が構造最適化された。しかし、それらの安定性は実験で合成された **Cubo- μ_4** に比べて、はるかに不安定であり (Table 1)、計算された相対安定性は実験結果に矛盾していない。

Nano-scale の金属クラスター錯体の理論的解析は、多くの場合、Jellium model (super-atom model) や polyhedral skeletal electron pair model (PSEP モデルと略す) が用いられて来た。しかし、Jellium model は本来、Na クラスタに対して適用されてきたことから、s 軌道、s 電子が主役となる coin-age metal のクラスターには適用できても d 電子が主役となる Pd クラスタの解析に利用は困難である。また、PSEP モデルでは Cubo と Anti の構造の差が議論出来ない。そこで、本研究ではエネルギー分割と同じように、Pd₁₃ 部分の安定性、 $[(C_7H_7)_6]^{2+}$ 配位子殻の安定性、それらの間の相互作用の大小で相対安定性を検討した。Pd₁₃ コアの部分は Ih 構造が最も安定であったが、**Cubo- μ_4** とのエネルギー差は 5.4 kcal/mol しかなかった。 $[(C_7H_7)_6]^{2+}$ 配位子殻は **Cubo- μ_4** では最も不安定であったが、それ以外の異性体とのエネルギー差は 14 kcal/mol 程度以内であり、全エネルギーの差に比べて遙かに小さい。これらの相対安定性を決めているのは相互作用エネルギー (E_{int} in Table 1) であることが示された。**Cubo- μ_4** と **Cubo- μ_3** を比較すると、 μ_4 配位は μ_3 配位にくらべてはるかに安定であることが示される。これは Pd₄ 面が C_7H_7 と相互作用する配位構造が Pd₃ 面よりも有利であることを示している。おなじ μ_4 配位でも **Anti- μ_4** は **Cubo- μ_4** よりも E_{int} は小さい。これは Anti 構造の Pd₁₃ コアでは HOMO のエネルギー準位が低いため、 C_7H_7 への電荷移動が弱いためであることが示された。Ih 構造は Pd₃ 面しかないため、 μ_3 配

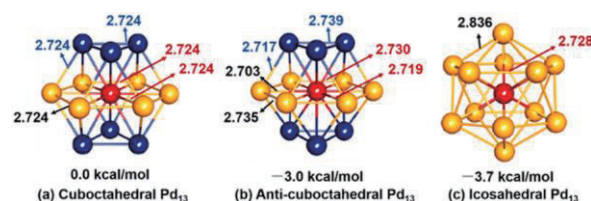


Fig. 3. Geometries and relative energies of cuboctahedral, anticuboctahedral, and icosahedral Pd₁₃ clusters.

Table 1. Activation barrier (E_a), d-valence band top ϵ (d-top), d-valence band center, and M-N, M-O bond energies.

	ΔE	$\Delta E(Pd_{13})$	$\Delta E(L_6)$	ΔE_{int}
Cubo-μ_4	0.0	0.0	0.0	0.0
Cubo-μ_3	76.0	4.0	-5.4	77.5
Anti-μ_4	55.4	14.0	-14.0	55.4
Anti-$\mu_3,4$	39.2	2.4	-4.3	41.1
Ih-μ_3	41.3	-5.4	-16.1	62.7

位のみ可能であり、**Ih- μ 3**は**Cubo- μ 4**より不安定となる。このように、**Cubo- μ 4**が安定である理由は E_{Int} で理解可能であることが示された。(B. Zhu, T. Murahashi, S. Sakaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 25, 25670-25680 (2023)).

3.4 UiO-66 への二酸化炭素、メタノール、アセトンの吸着構造と吸着エネルギーの理論的研究：MOFsは気体

分子の選択的吸着、吸蔵、触媒反応などに応用可能なことから、機能物質として活発に研究されている。それらの機能を正しく理解するためには、理論的知見が必要不可欠である。本年度は代表的なMOFであるUiO-66への二酸化炭素の吸着を取り上げた。UiO-66はFig. 4に示すようにZrを金属都市、telephthalateを配位子とするMOFである。吸着位置は実験的に明確になっていないので、古典力場によるMC計算で吸

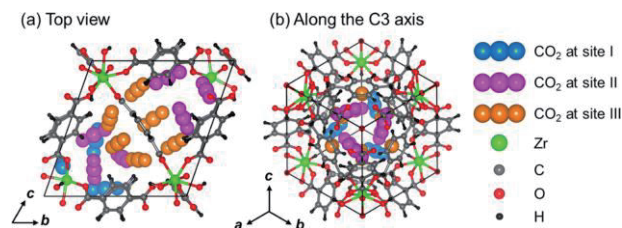


Fig. 4 CO₂ adsorption structure of UiO-66.

着位置を求め、さらに気体分子のより正確な位置を周期境界条件下DFT計算で求めた。吸着位置として、Zrを架橋するOH基付近のSite I、pillar配位子のフェニル基の近くのSite II, IIIの3カ所が見いだされた(Fig. 4)。吸着エネルギーは周期構造のDFT計算と適切なクラスターモデルのSCS-MP2/MP2.5計算で求めた。吸着エネルギーはSite II < III < Iの順に、CO₂ < CH₃OH < Me₂COの順に大きくなった(Fig. 5)。Post Hartree-Fock計算による補正は、Site Iでは大きくないが、Site II, IIIでは大きい。これはSite Iでは架橋OH基のブレンステッド酸のHと気体分子のルイス塩基性O原子の酸-塩基相互作用の寄与が大きいが、Site II, IIIでは π - π 相互作用、CH- π 相互作用などが重要で、それらの相互作用では分散相互作用の寄与が大きいためと説明された。

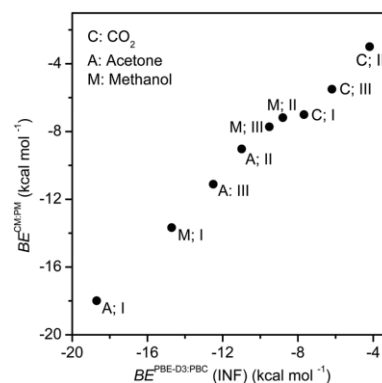


Fig. 5 DFT-calculated binding energy (BE) vs Post-Hartree-Fock corrected BE of CO₂, MeOH, and Me₂CO

(M. Atsumi, J.-J. Zheng, E. Tellgren, S. Sakaki, T. Helgaker, *Phys., Chem. Chem. Phys.* 25, 28770-28783 (2023))

4 発表実績または予定

原著論文 ★J. Yin, M. Ehara, S. Sakaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 24, 10420-10438 (2022). ★ Q. Z. Li, N. Hara, K. Semba, Y. Nakao, S. Sakaki, *Topics in Cat.*, 65, 392-417 (2022). Y. Naganawa, Y. Nakajima, S. Sakaki, H. Kameo, *European Journal of Organic Chemistry* 2022 (6), e202101477. ★R.-L. Zhong, K. Suzuki, M. Yamashita, S. Sakaki, *ACS Catal.*, 12, 4880-4897 (2022). T. Shimbayashi, H. Ito, M. Shimizu, H. Sano, S. Sakaki, K. Fujita, *ChemCatChem*, 14, e202200280 (2022). K. Nomiya, N. Nakatani, N. Nakayama, H. Goto, M. Nakagaki, S. Sakaki, M. Yoshida, M. Kato, M. Hada, *J. Phys. Chem. A*, 126, 7687-7694 (2022). ★ P. Zhao, K. Ueda, R. Sakai, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, *Applied Surface Science*, 605, 154681 (2022). Y. Kuroda, K. Park, Y. Shimazaki, R.-L. Zhong, S. Sakaki, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* 62, e202300704 (7pages) (2023). ★B. Zhu, T. Murahashi, S. Sakaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 25, 25670-25680 (2023). A. Hatano, T. Sugawa, R. Mimura, S. Kataoka, K. Yamamoto, T. Omoda, B. Zhu, Y. Tian, S. Sakaki, T. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 15030-15035 (2023). ★M. Atsumi, J.-J. Zheng, E. Tellgren, S. Sakaki, T. Helgaker, *Phys., Chem. Chem. Phys.* 25, 28770-28783 (2023). S. Zhang, R. Gu, S. Sakaki, G. Zeng, *ACS Catal.* 13, 6452-6461 (2023). ★Y. Tian, S. Sakaki, *ACS Catalysis*, 14, 2758-2774 (2024). ★J.-Q. Yin, T. Nakajima, S. Sakaki, *J. Cat.*, 432, 115430 (16pages) (2024).

著書：Soft Crystals. Ed by M. Kato and K. Ishi, Springer, Chapter 11, N. Nakatani, J.-J. Zheng, S. Sakaki.

学会発表：錯体化学討論会；口頭発表 2 件。触媒討論会；口頭発表 1 件。APATCC (Vietnam); 招待講演。International Symposium on Catalysis (Sapporo); 招待講演。The 5th Theory and Application of Compt. Chem. (Sapporo); Keynote lecture. Theoretical Chemistry Symposium at IIT (India); 招待講演。

量子ダイナミクスによる動的物性量の理論的研究

Theoretical study on dynamical properties of materials by quantum dynamics

○北河康隆、岸亮平、横山麻紗子、岡田健治、吉田航、甘水君佳、杉森亮太、
宮本孟、佐々木啓介、津田雅大、土田聖也、中筋千尋、林優太、島田魁智、中山直哉、
西田光博、本城一樹、益田晃希
(大阪大学大学院基礎工学研究科)

1 研究目的、内容

巨大な分子系および分子集合体系などの電子状態計算、量子ダイナミクス手法の開発を行い、縮約密度行列の量子ダイナミクスや非線形光学応答の数値シミュレーション、有機-無機複合分子系の電子状態や物性の解析などを行う。一重項分裂については、相関三重項対の生成、空間分布を制御するための集合系構造の設計指針提案を目指す。また近年、実験的な研究の進展が著しい開殻 π 共役分子の近接積層集合系の構造-電子状態-物性の相関関係を明らかにし、強い分子間相互作用により誘起される電子状態の機構解明と設計原理の確立を目指す。加えて、柔軟な π 電子系の電子構造と多様なスピン・電荷状態を実現可能な遷移金属元素とを組み合わせ、電子およびスピン状態制御に基づく新規な量子情報変換機能材料の設計のため、有機-無機複合系の電子状態や物性の解析を行う。これら、量子物性のシミュレーションの計算手法、解析手法の開発とその適用による興味深い系の解析が本プロジェクトの目的である。

2 研究方法、計算方法

開殻分子系の構造最適化や電子状態、物性計算はスピン制限密度汎関数 (DFT) 法により、ジラジカル因子 y についてはスピン射影(P)UHF法やスピン非制限長距離補正 DFT 法により、Gaussian 09/16 や GAMESS パッケージを利用して行った。また、一重項分裂の研究においては、量子マスター方程式法による励起子ダイナミクス計算と摂動論による解析の両方を駆使し、これらの計算・解析に必要な電子状態や電子カップリング計算については、各種の量子化学計算により行った。以降では、研究成果のうちの一つを報告する。

3 研究成果

最近、ドナー (D) 種としてテトラメチルテトラチアフルバレン(TMTTF)、アクセプタ (A) 種としてドデカメチルカルボラン($\text{Me}_{12}\text{-Car}$)とヘキサブロモボラン($\text{Br}_6\text{-Car}$)を用いた 2 種類の CT 錯体が合成された。これらの CT 錯体の D と A の比(D:A)は、それぞれ 3:1(A = $\text{Me}_{12}\text{-Car}$)と 3:2(A = $\text{Br}_6\text{-Car}$)であり、ともに TMTTF が対面積層した孤立 3 量体を形成していることが確認された。X 線結晶構造解析による結合交代パターンから、 TMTTF_3^+ (D : A = 3 : 1)では中央の単量体が両端の単量体よりも 3 倍程度大きな正電荷を有し、 TMTTF_3^{2+} (D : A = 3 : 2)では両端の単量体が中央の単量体よりも 6 倍程度大きな正電荷を有することが明らかにされた。

本研究では、以前の研究で拡張した VBCI モデルハミルトニアンを用いて、この電荷分布の機構を明らかにするとともに、一般の π 共役分子 N 量体のモノカチオン状態およびジカチオン状態の電荷分布の予測を行った。このモデルハミルトニアンでは、 π 積層集合系の各構成分子の π 軌道が積層方向に広がりを持つこ

とによる軌道広がり効果を考慮する。 π 共役分子 3 量体のモノカチオン状態およびジカチオン状態の VB 配置の配置間相互作用の定性的な解析結果を図 1a、1b に示す。モノカチオン状態で軌道広がりを見無視すると、正電荷の位置が異なる 3 つの VB 配置(h_1, h_2, h_3)は縮退する。この場合は、炭素 3 つからなる直鎖 π 共役分子のヒュッケル MO 計算と類似した問題に帰着され、解析的に各単量体の電荷($q_i, i = 1, 2, 3$)は分子サイト番号)を得ることができ、中央の単量体の電荷 ($q_2 = 0.5$)が両端の電荷($q_1 = q_3 = 0.25$)の 2 倍になる結果が得られる。しかしながら、前述の実験結果からは、中央と両端の正電荷分布の差はもっと大きい。ここに軌道広がり効果を考慮すると、中央に正電荷を持つ VB 配置(h_2)が相対的に安定化されるため、より中央の単量体が正に帯電した電荷分布になり、実験結果に近づく。軌道広がり項を摂動項とした摂動論により、一般の N 量体について電子状態を解析したところ、エネルギー的に高い励起配置が基底状態に取り込まれることで、中央部分の振幅が大きくなるのが、波動関数の節構造や分布から明らかになった (図 1c)。これに対して、 π 共役分子 3 量体のジカチオン状態は、2 つの正電荷間の反発により、両端に正電荷を有する VB 配置(h_{13})が他の VB 配置(h_{12}, h_{23})よりも相対的にかなり安定となるため、両端の単量体の電荷(q_1, q_3)が中央の単量体の電荷(q_2)よりも大きくなると考えられる。以上の考察の妥当性は、通常の量子化学計算に基づく電荷分布解析からも検証できた[A1, B1]。これらの結果は、 π 共役分子からなる固体分子性材料の電子物性制御のための設計指針構築に重要な情報を与えると期待される。

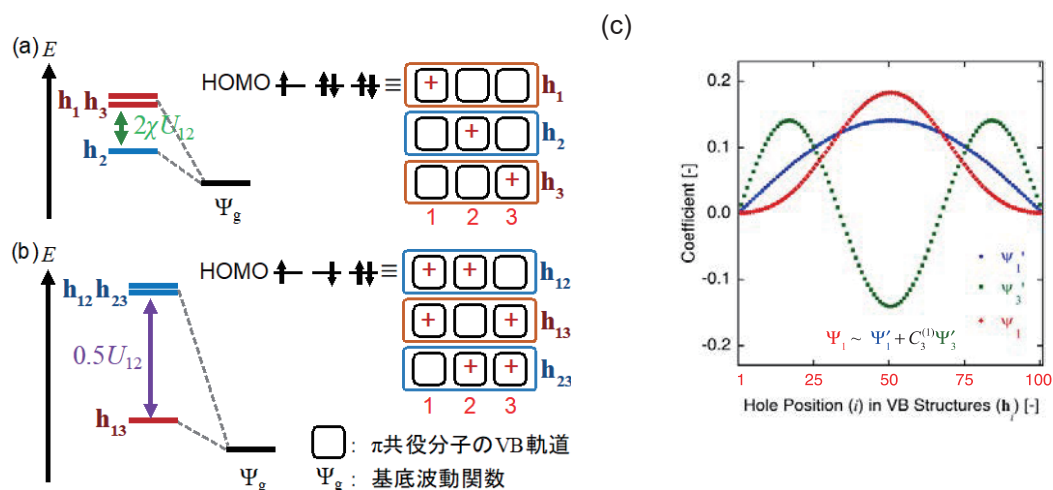


図 1. 軌道広がり効果を介した VB 配置間相互作用によるエネルギーと波動関数への影響

4 発表実績または予定

★[A1] 吉田 航, 重田 育照, 松井 啓史, 宮本 孟, 岸 亮平, 北河 康隆, π 共役分子の有限集積体の電子酸化状態における電荷密度分布に関する理論研究, 第 25 回理論化学討論会, 2023 年 5 月. ほか

5 出版実績または予定

全 11 件 (内 6 件が主にセンターを利用)

★[B1] W. Yoshida, Y. Shigeta, H. Matsui, H. Miyamoto, R. Kishi, Y. Kitagawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2024, 97, uoae009.

★[B2] W. Yoshida, H. Miyamoto, J. Shoda, H. Matsui, R. Sugimori, R. Kishi, Y. Kitagawa, Chem. Phys. Lett., 2024, 842, 141196. ほか

キラル分子内における電子カイラリティの非対称性と

自然界のホモキラリティ

Electron chirality in chiral molecule and homochirality in nature

○瀬波 大土、黒田 直也、柏山 雄斗、筆本 涼太（京都大学大学院工学研究科）

1 研究目的

使用したプログラムについても記述して下さい。我々のグループではキラル分子の鏡像異性体間で電子のカイラリティに差があることを見出していた。そして、その電子のカイラリティの差はイオン化状態や電子励起状態では著しく増大することを予言していた。本研究では、 H_2X_2 ($X=S, Se, Te$)を対象にこの予言が真実かどうかを検証する。

2 研究方法、計算方法

4成分相対論的量子化学計算プログラムのDiracを用いて、 H_2X_2 ($X=S, Se, Te$)の電子状態を計算し、分子内の電子カイラリティを計算する。これを基底状態と励起状態について比較し、励起状態では数10~100倍の電子カイラリティの増大があることを確認し、その増大機構を確認する。

3 研究成果

H_2X_2 ($X=S, Se, Te$) の電子状態から電子カイラリティを計算した結果、10倍程度の電子カイラリティの増加が見いだされた。予想より増大度は小さかったが予言通りの結果が得られた。また、励起状態の電子カイラリティは H_2X_2 の基底状態の2面角依存性とは大きく違うことも見いだされた。現在この結果を投稿論文とし執筆中である。

4 発表実績または予定

1. [Naoya Kuroda](#), Masato Senami, “Enhancement of the parity-violating energy in chiral molecules”, The 15th International Workshop on Fundamental Physics Using Atoms (FPUA2024)
2. [黒田直也](#), 瀬波大土, キラル分子の電子励起状態における電子カイラリティの増大, 第25回理論化学討論会
3. [黒田直也](#), 瀬波大土, “冷却原子分子系におけるCPを破る相互作用が誘起するスピントルク”, 日本物理学会 第78回年次大会
4. [瀬波大土](#), “未開の研究テーマ電子のカイラリティ”, 研究会「物性科学における電子カイラリティの理論」
5. [黒田直也](#), 瀬波大土, “パリティ対称性の破れに起因した鏡像異性体間のエネルギー差の増大機構”, 研究会「物性科学における電子カイラリティの理論」
6. [黒田直也](#), 瀬波大土, カイラル分子における電子カイラリティの増大機構, 日本物理学会 2024年春季大会

5 出版実績または予定

[1] N. Kuroda, A. Sunaga, M. Senami, “Enhancement of parity-violating energy difference of $CHFCIBr$, $CHFCII$, and $CHFBrl$ by breaking the cancellation among valence orbital contributions”, J. Phys. Soc. Jpn. 92, 124301 (2023)

高反応性のジボラン(4)と Al アニオンの性質の解明および

多座配位子を有する均一系触媒設計へ向けた理論計算

Elucidating properties of reactive diborane(4)s and Al anions, and theoretical calculation for a rational design of homogeneous catalyst toward

○山下 誠 (名古屋大学大学院工学研究科)

1 研究目的

申請者らは本検討開始までに以下の事項を見いだしてきた。

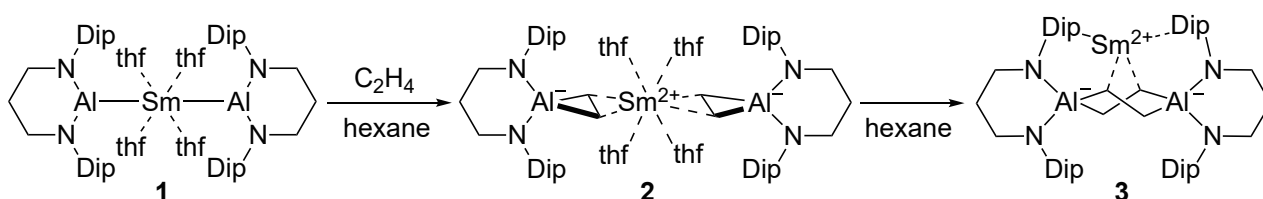
- ・テトラアリアルジボランとアジド化合物が反応して B₂N₆ 骨格を持つ蛍光性化合物(量子収率最高 96%)が生成すること
- ・ジアミノ置換 Al アニオンと V(III)錯体の反応により Al-V 錯体が得られること(それぞれの原子の酸化数の判定が難しい)
- ・ジアミノ置換 Al アニオンと SmI₂ の反応によりアルマニル配位子を有する 6 配位錯体が得られ、これがエチレンと反応して Al₂C₄ 六員環生成物を与えること
- ・アダマンタンを中心骨格とした PCP ピンサー配位子を有する Ir 錯体および Ru 錯体がアルカンの脱水素化やエチレンと二酸化炭素の反応によるアクリル酸合成に触媒活性を示すこと

そこで本申請では以下の 4 課題を研究目的とした。本稿ではスペースの都合上(3)のみ示す。

- (1) B₂N₆ 骨格を持つ蛍光性化合物の分子軌道解析と高い量子収率の起源の解明(発表論文 3)
- (2) Al-V 単結合化学種の電子状態解明(発表論文 6)
- (3) ジアミノ置換 Al アニオンにより合成した Al-Sm-Al 錯体の性質の解明(発表論文 7)
- (4) アダマンタン PCP ピンサー錯体を用いる触媒反応に対する置換基効果の解明(発表論文 1)

2 研究方法、計算方法

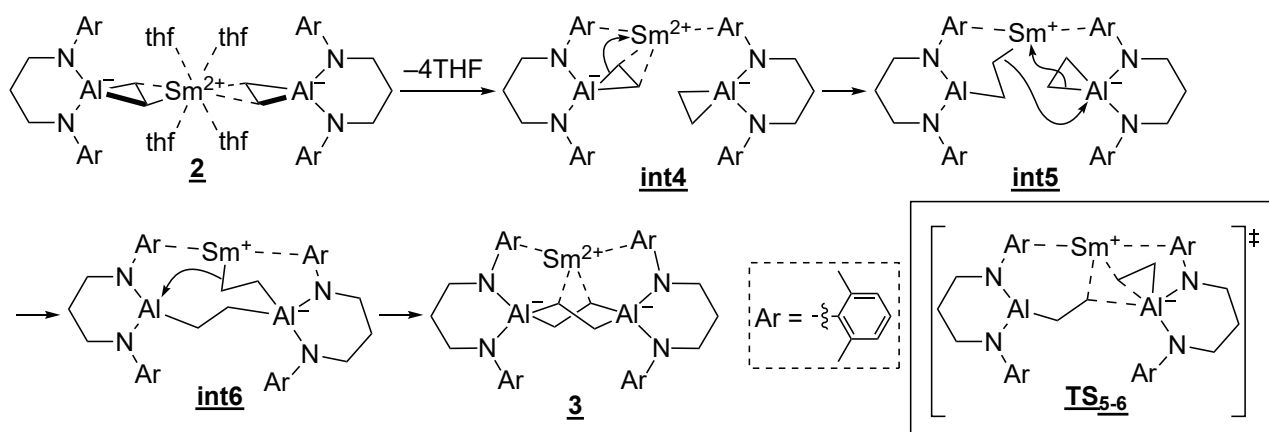
結晶構造データを元に Gaussian 16 を用いて、Al-Sm 錯体 **1** がエチレンと反応して生成した **2** およびこれが異性化した **3** の一重項状態について構造最適化を行い[PBE0/MWB52 (for Sm)/def2SVP (for others), GD3]、七重項状態で一点計算を行った[MO 解析: def2TZVP, GD3; QTAIM 解析: WTBS (for Sm)/def2TZVP (for others), GD3]。合わせて、**2** から **3** が生成する反応において置換基を省略したモデル系(**2**)を用いて一重項状態で中間体および遷移状態の構造最適化を行うことで、それぞれの反応経路のエネルギーを求めた[構造最適化: PBE0/MWB52 (for Sm)/def2SVP (for others), GD3, PCM(SMD, hexane); 一点計算: def2TZVP (for others)]。



3 研究成果

最近我々は Al アニオンを $\text{SmI}_2(\text{thf})_4$ と反応させると、これまでに報告例の無い Al-Sm 単結合を持つ錯体 **1** が生成することを見いだしていた。**1** をヘキサン中でエチレンと反応させたところ、2 当量のエチレンが Al-Sm 結合に挿入した **2** が生成し、さらに室温でこの **2** は骨格の組換えが起こって **3** へと異性化することもわかった。本研究では **2** から **3** が生成する反応の機構を解明するために DFT 計算を行った。

反応機構解析のため、**2** の Dip 基を Xyl 基(下図では Ar と示す)に変更したモデル錯体 **2** についてエネルギープロファイルを求めた。最初に Sm に配位していた THF 分子が解離して中間体 **int4** (+12.8 kcal/mol) を与える。**int4** の三員環部位の 4 配位 Al から Sm へアルキル移動が起こって **int5** (+13.6 kcal/mol) を形成、**int5** のアルキル Sm と近接する右の三員環 4 配位 Al との間でアルキル交換および環開裂が進行して **int6** (+6.4 kcal/mol) を与える。この際、**int5** と **int6** の間の遷移状態 **TS₅₋₆** (+27.1 kcal/mol) は十分に低い活性化エネルギーを持つことがわかった。最後に **int6** のアルキル Sm 部位から三配位アルキル Al へのアルキル基の移動が起こることで生成物へ至るといふ反応機構である。すなわち、反応前後はどちらも 4 配位アルキル Al の Sm^{2+} 塩であるが、その変換過程においてはアルキル基が Al から Sm、Sm から Al へとリレー形式で受け渡しを行いながら環拡大が進行するという、新しくも合理的な反応機構が明らかとなった。この反応はそもそも Al-Sm 錯体 **1** が Al(I) 化学種としてエチレンとの酸化的環化により特異な **2** を与えたことに端を発するという点で、従来に無かった新しい結合を持つ分子が見せた新規な反応性であると言える。



4 発表・出版実績または予定

学会発表は省略

- ★Uno, N.; Nakano, R.; Yamashita, M., *ACS Catal.* **2023**, 6956-6965.
- ★Feng, G.; Yamashita, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202306366.
- ★Yamamoto, M.; Chan, W. C.; Lin, Z.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202302027.
- ★Komori, A.; Yamashita, M.; Ito, J.-i., *Organometallics* **2023**, 42, 3130-3137.
- ★Kurumada, S.; Yamanashi, R.; Sugita, K.; Kubota, K.; Ito, H.; Ikemoto, S.; Chen, C.; Moriyama, T.; Muratsugu, S.; Tada, M.; Koitaya, T.; Ozaki, T.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202303073.
- ★Zatsepin, P.; Moriyama, T.; Chen, C.; Muratsugu, S.; Tada, M.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 3492-3497.
- ★Feng, G.; Chan, K. L.; Lin, Z.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 7204-7209.

金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究

Theoretical study of the electronic structures of metalloprotein

○鷹野優, 齋藤徹, 近藤寛子, 仲吉朝希

(広島市立大学・北見工業大学)

1 研究目的、内容

金属-生体分子相互作用の解明は生命現象の理解を深めるだけでなく、新しいプローブや薬剤の可能性を与える。金属蛋白質の電子状態計算により金属と生体分子の相互作用の分子レベルでの解明を目指し、以下のことを行った。

ヘム蛋白質は同一の基本骨格を持つにもかかわらず、複合体を形成する蛋白質により異なる機能を発現する。ヘムの機能制御メカニズムは未だ明らかになっておらず重要な課題となっている。ヘム蛋白質の一つである P450nor は、一酸化窒素 (NO) から亜酸化窒素 (N_2O) への変換を触媒するヘム含有酵素である。その触媒機構は化学、生物学、環境工学の分野で注目されている。P450nor の触媒サイクルにおいて最終段階である N_2O 生成の反応機構は不明である。本研究では、中間体 I からの N_2O 生成反応経路を、X 線自由電子レーザーによって最近明らかにされた中間体 I の活性中心モデルを用いた B3LYP 計算により探索した。

2 研究成果

探索した結果、最終段階である N_2O 生成の最小エネルギー経路を図 1 に示す。まず中間体 I に NO が近づくと N-N 結合が形成されると同時に転位が起こる。続いて水を介したプロトン移動、Fe-ONNH O 種の転位、 N_2O 分子の解離という順番で進んだ。また、エネルギー経路から P450nor の蛋白質構造は N_2O 生成に貢献しておらず、中間体 I の形成時に重要な役割を果たしていることが示唆された (兼松ら *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 17172)。

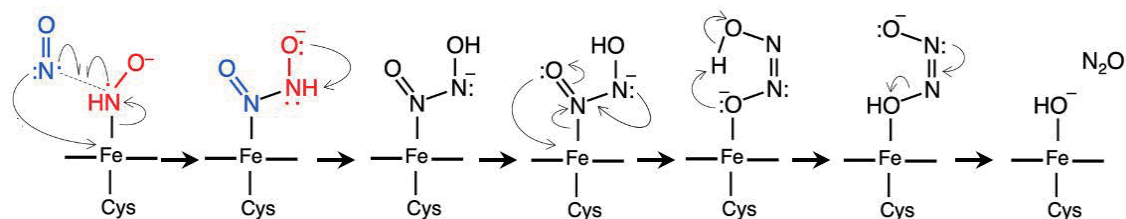


図 1. 本研究で得られた N_2O 生成反応スキーム

3 発表実績

3.1 口頭発表 (センター利用によるもの全 4 件うち招待講演 4 件)

★鷹野ら International Congress on Pure & Applied Chemistry Bali 2023、招待講演など

3.2 ポスター発表 (センター利用によるもの全 5 件)

★鷹野ら TACC2023、ポスター発表など

4 出版実績 (論文全 4 件)

★近藤ら *Chem. Phys. Lett.* **2023**, 815, 140361、★兼松ら *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 17172 など

自己集合過程とエネルギー変換材料の計算科学

Computational Science for Self-Assembly Process and Energy Conversion Materials

○立川仁典、島崎智実、北幸海、小林理、坂上弘輝、村田萌、吉田大輔、山下晃一、金子正徳（横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科）

1 研究目的、内容

1.1. 自己集合過程の計算化学： 平岡らは歯車状両親媒性分子(GSA)が水中で自己組織化し「ナノキューブ」を形成することを発見した(図1)。ナノキューブは内部に空間を持ち、ゲスト分子を取り込み包摂することができる。ナノキューブは化学的に修飾することが可能であり、メチル基の数により熱的安定性及び包摂の速度を変化させられることが実験的に示されている。しかしメチル基がどのような機構で安定性や包摂速度に影響するかに関する分子論的な知見は未解明である。我々はナノキューブについて分子動力学法を用い、その安定性や包摂機構についての

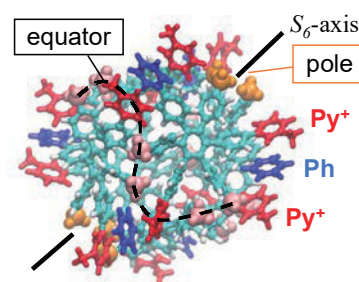


図1 ナノキューブの構造

分子論的な解明を進め、準安定と思われる箱型構造が変形した構造や、極に偶然的に発生する隙間から包摂が起こる機構を発見した。また極のメチル基の数により安定性や包摂速度が変化することを明らかにした。今年度は極に加え赤道のメチル基の数の影響を調べることを目的に研究を実施した。

1.2. エネルギー変換材料の計算化学： 地球温暖化に加え、原発事故に伴うエネルギー危機回避に向けて、太陽光エネルギーの利用拡大は急務である。そのカギを握る技術を“相界面における素過程”の観点からとらえ、各技術で求められる相界面素過程の制御と最適化について、計算科学的研究により検討する。相界面における素過程の基本概念としてエキシトン・ダイナミクス、キャリア移動、バンド・エンジニアリング、表面触媒反応に注目し、電子構造論・反応論に基づいた分子論、さらに超高速計算に基づく計算化学と機械学習を融合し、高効率エネルギー変換に向けた相界面における素過程の機構解明、さらに新規高効率エネルギー変換材料の探索、設計を目的とする。具体的には、光エネルギー変換技術として太陽電池と光触媒を取り上げ、「エネルギー変換材料の計算科学」を推進した。令和5年度は、(1) 非鉛化二重ペロブスカイト太陽電池材料の欠陥構造、(2) 強誘電性ペロブスカイト物質の電子-フォノン相互作用とフレリッヒ・ポーラロン伝導、(3) ペロブスカイト太陽電池材料の第一原理計算によるシフト電流の評価、(4) 感染症ウイルス不活性化に向けた酸化チタン光触媒表面の最適露出面の探索、について研究を実施した。

2 研究方法、計算方法

2.1 自己集合過程の計算科学

今年度は極に加え赤道のメチル基の数を変化させることで equator(図1)上のメチル基がどのように安定性に影響するかについて分子動力学法を用い研究した。計算はAmber20プログラムパッケージを用いて行い300 KのNVTアンサンブルで5.0 ns=2 fs×2500000 step 時間発展させた。ヨウ化物イオンをゲスト分子として用いた。

2.2 エネルギー変換材料の計算科学

2.2.1-2.2.4 の第一原理計算は、ソフトウェア VASP と Quantum Espresso を用いて行った。

2.2.1 非鉛化二重ペロブスカイト太陽電池材料の欠陥構造

$A_2BB'I_6$ ($A=Cs, MA, FA / B, B' =Sn, Ge$)の構造($CsSnI_3$ では $2 \times 2 \times 2$ スーパーセルの40原子系)を作成し、空孔・置換・格子間原子の構造最適化・電子状態・欠陥形成エネルギー・欠陥準位を計算した。構造最適化には、PBE($A=Cs$)とPBE-D3($A=MA, FA$)を、一点計算にはHSE06ハイブリッド汎関数を用いた。

2.2.2 強誘電性ペロブスカイト物質の電子-フォノン相互作用とフレリッヒ・ポーラロン伝導

光生成キャリアの移動度は、フレリッヒ結合定数 (a_F) を用いて、フレリッヒ・ポーラロンモデルに基づいたFeynmanの経路積分変分法[4]により計算した。ここで ϵ_∞ は光学誘電率、 ϵ_0 は静止誘電率、 m はバンド有効質量、 $\hbar\omega$ はLOフォノンの振動数をあらわし、これらの値は第一原理計算により求めた。

2.2.3 ペロブスカイト太陽電池材料の第一原理計算によるシフト電流の評価

第一原理計算は、PBE汎関数を用いて行った。シフト電流 J_q は光照射による物質中の電子雲の実空間移動に伴って発生する電流で、シフト電流感受率 $s_{rsq}(w)$ を用いて、以下のように表される。

$$J_q = \sigma_{rsq} E_r E_s \quad \sigma_{rsq}(\omega) = e \sum_{n', n''} \int d\mathbf{k} I_{rs}(n', n'', \mathbf{k}; \omega) R_q(n', n'', \mathbf{k}),$$

ここで、 E_r, E_s は電場、 \mathbf{k} はブリュアン領域の波数ベクトル、 w は光子のエネルギー、 I_{rs} はバンド n', n'' 間の電子遷移強度、 R_q は光励起に伴う実空間での電子雲シフトの距離と方向を表している。

2.2.4 感染症ウィルス不活性化に向けた酸化チタン光触媒表面の最適露出面の探索

汎関数はPBE-D3を用いた。酸化チタンの表面としてはrutile(110)、rutile(100)、brookite(210)、anatase(101)、anatase(100)の5種類を対象とし、各表面においてグリシン分子をランダムな角度から吸着させ、計400構造を作成し構造最適化を行った。分子間距離を保つためbrookite(210)のみ154原子系、他の表面は84原子系を用いた。また、分子を吸着させていない清浄表面について、ダイポール補正を考慮して局所状態密度(LDOS)や真空準位を計算し、各表面におけるバンド端の電子状態を計算した。

3 研究成果

3.1 自己集合過程の計算科学

計算の結果、極のメチル基、赤道のメチル基のいずれも内包速度に影響し、メチル基が多いほど内包が少ないことがわかった。赤道のメチル基を水素原子に置換すると極の隙間が大きくなりやすくなり、赤道上のメチル基はナノキューブの変形を容易にすることで包摂を促進することがわかった。すなわち、赤道長を赤道上の炭素間距離の総和で定義すると赤道長は赤道上のメチル基の数に依存し、メチル基を水素原子で置換すると赤道長が長い構造をとりやすくなった。極の隙間の大きさ(S_{pole})を極の3つのメチル基(極がメチル基の場合)またはフェニル基の炭素(極が水素の場合)が作る三角形の面積で定義し、図2に赤道長と極の隙間の大きさの関係を示した。図2から赤道長が長くなると極の隙間が大きい構造を取りやすくなり、したがってメチル基を水素原子に置換すると極の隙間が大きくなりやすいことが示された。

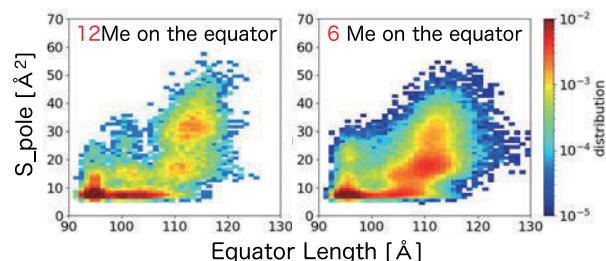


図2 赤道長と極の隙間の大きさ

3.2 エネルギー変換材料の計算科学

3.2.1 非鉛化二重ペロブスカイト太陽電池材料の欠陥構造

Sn/Ge アロイ化によらず、主に V_{Sn} や I_{Sn} といった空孔や置換による欠陥が安定に形成されることがわかった。ただし、 $CsSnI_3$ や Cs_2SnGeI_6 ではこれらの欠陥はバンドギャップ内に安定に電子の授受を行う欠陥準位を作らないため、励起子への影響は小さいと考えられる。また、 $ASnI_3$ や A_2SnGeI_6 ($A=MA,FA$)でも、Sn-rich, I-poor 条件であれば、バンドギャップ内に安定に電子の授受を行う欠陥準位が現れないため、化学ポテンシャルにより励起子がトラップされる欠陥を減らすことができると考えられる。

3.2.2 強誘電性ペロブスカイト物質の電子-フォノン相互作用とフリーリッヒ・ポーラロン伝導

電子ポーラロンと正孔ポーラロンの相互作用は、ポーラロン形成にともなう格子歪みが大きい場合、反発的になると予想され、フリーリッヒ・ポーラロンの生成は、bimolecular な再結合を抑制し、キャリアの長距離拡散を可能にする要因と考えられている。 $CsSnI_3$ ペロブスカイトの移動度は、正孔ポーラロンについて $500\sim 700\text{ cm}^2/\text{Vs}$ 、電子ポーラロンについて $70\sim 120\text{ cm}^2/\text{Vs}$ と得られ、移動度のバランスが悪く、ambipolar (キャリアの双方向性) の観点からは望ましくないが、Ge アロイ化(Cs_2SnGeI_6)すると、電子と正孔の有効質量がほぼ同じになり、縦型光学フォノン($LO1,LO2,LO3$)との相互作用により生成する電子、正孔ポーラロンともに $290\sim 440\text{ cm}^2/\text{Vs}$ のバランスのとれた高い移動度が予測された。

3.2.3 ペロブスカイト太陽電池材料の第一原理計算によるシフト電流の評価

$CsPbBr_3$ 、 $CsSnBr_3$ 、 $CsGeBr_3$ のバンドギャップは R 点での直接遷移型で 1.79、0.84、1.02eV と得られ、誘電率の虚部 ϵ'' は、それぞれ、それらのエネルギー値から立ち上がっており、光吸収強度は $CsPbBr_3 < CsSnBr_3 < CsGeBr_3$ となっている。興味あることに、 $CsSnBr_3$ 、 $CsGeBr_3$ の場合、 $CsPbBr_3$ と比較して、1~2 eV でのシフト電流が大幅に増加する結果が得られたが、そのエネルギー領域での個別に積分したシフトベクトルは全ての系についてほぼ変化が見られない。したがって、それぞれ個別に積分した遷移強度とシフトベクトルの単なる積では、シフト電流感受率の方向・大きさは決まらず、シフト電流を求めるには、各遷移と付随したシフトベクトルとの積を、バンドと k 点で積分する必要があることが分かる。

3.2.4 感染症ウイルス不活性化に向けた酸化チタン光触媒表面の最適露出面の探索

最も安定な構造について吸着エネルギーの分布の中央値を基に比較を行ったところ、brookite(210)が最も安定であった。LDOS からは、表面の VBM は rutile(100)が約-8 eV と最小で、正孔として最もエネルギーが高いのは rutile(100)であることが示されたが、LDOS のバンドベンディングからホールはバルク内部に向かって移動する可能性が示唆された。対して、anatase(100)はバンドベンディングによれば励起正孔が表面に向かって移動する傾向が示唆され、励起正孔のウイルスへの直接注入による不活性化に寄与している可能性がある。

4 出版実績または予定

- [1] ★“An oxysulfide photocatalyst evolving hydrogen with an apparent quantum efficiency of 30% under visible light”, H. Yoshida, Z. Pan, R. Shoji, V. Nandal, H. Matsuzaki, K. Seki, L. Lin, M. Kaneko, K. Yamashita, T. Takata, T. Hisatomi, and K. Domen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202312938 (3 of 8).
- [2] ★“Fullerenes, Carbon Nanotubes and Graphene as Tetrel Bond Donors and Acceptors”, P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, *CrystEngComm*, 25, 3417-3438 (2023).
- [3] ★“Theoretical Study of the Molecular Passivation Effect of Lewis Base/Acid on Lead-Free Tin Perovskite Surface Defects”, T. Naito, M. Takagi, M. Tachikawa, K. Yamashita, T. Shimazaki, *J. Phys. Chem. Lett.* 2023, 14, 6695–6701.
- [4] ★“The analysis of defect structure of Sn-based perovskite solar cell materials using first-principles calculations”,

- Mai Otake, Suzune Omori, Sana Kogure, Masanori Kaneko, K. Yamashita, Azusa Muraoka, JCCJ, in press (2024).
- [5] “Analysis of the structural H/D isotope effect with an excess proton/deuteron in light/heavy water solvent using path integral molecular dynamics simulation”, K. Tatenuma, M. Takagi, T. Shimazaki, and M. Tachikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 97, uoad009 (2024).
- [6] “A path integral molecular dynamics study on the muoniated xanthene-thione molecule”, K. Kuwahata, S. Ito, and M. Tachikawa, *J. Chem. Phys.*, 159, 104301 (8 pages) (2023).
- [7] “Theoretical Study of the Molecular Passivation Effect of Lewis Base/Acid on Lead-Free Tin Perovskite Surface Defects”, T. Naito, M. Takagi, M. Tachikawa, K. Yamashita, and T. Shimazaki, *J. Phys. Chem. Lett.*, 14, 6695-6701 (2023). (Cover Image)
- [8] ★ “Theoretical Analysis of Hydrogen-Bonded Structures of the Enhanced Green Fluorescent Protein with Multi-Component Density Functional Theory”, M. Takakuwa, Y. Kita, T. Shimazaki, Y. Kanematsu, T. Ishimoto, M. Adachi, and M. Tachikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 96, 711-716 (2023).
- [9] ★ “Nuclear quantum and H/D isotope effects on intramolecular hydrogen bond in curcumin”, T. Udagawa, H. Yabushita, H. Tanaka, K. Kuwahata, and M. Tachikawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 25, 15798-15806 (2023).
- [10] ★ “Computational analysis of H/D isotope effect on adsorption of water and its dissociated species on Pt(111) surface”, K. Nasu, H. Sakagami, Y. Kanematsu, D. S. Rivera Rocabado, T. Shimazaki, M. Tachikawa, and T. Ishimoto, *AIP Advances*, 13, 065305 (8 pages) (2023).
- [11] ★ “Stability and bonding nature of positronic lithium molecular dianion”, S. Ito, D. Yoshida, Y. Kita, T. Shimazaki, and M. Tachikawa, *J. Chem. Phys.*, 158, 204303 (8 pages) (2023).
- [12] “Muon Spin Rotation (μ SR) for Characterizing Radical Addition to C=S in Xanthene-9-thione and Thioxanthene-9-thione”, S. Ito, H. Akama, K. M. Kojima, I. McKenzie, K. Kuwahata, and M. Tachikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 96, 461-464 (2023).
- [13] “Metal Single - Atom Cocatalyst on Carbon Nitride for the Photocatalytic Hydrogen Evolution Reaction: Effects of Metal Species”, Y. Akinaga, T. Kawawaki, H. Kameko, Y. Yamazaki, K. Yamazaki, Y. Nakayasu, K. Kato, Y. Tanaka, A. T. Hanindriyo, M. Takagi, T. Shimazaki, M. Tachikawa, A. Yamakata, and Y. Negishi, *Adv. Func. Mat.*, 33, 2303321 (8 pages) (2023).
- [14] ★ “Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study”, T. Udagawa, H. Tanaka, T. Hirano, K. Kuwahata, M. Tachikawa, Masaaki Baba, and Umpei Nagashima, *J. Phys. Chem. A*, 127, 894-901 (2023).
- [15] “Improved activity for the oxygen evolution reaction using a tiara-like thiolate-protected nickel nanocluster”, S. Funaki, T. Kawawaki, T. Okada, K. Takemae, S. Hossain, Y. Niihori, T. Naitou, M. Takagi, T. Shimazaki, S. Kikkawa, S. Yamazoe, M. Tachikawa, and Y. Negishi, *Nanoscale*, 15, 5201-5208 (2023). (Cover Image)
- [16] ★ “Theoretical investigations of positron affinities and their structure-dependent properties of carbon dioxide clusters (CO₂)_n (n = 1-5)”, M. Furushima, M. Takagi, D. Yoshida, Y. Kita, T. Shimazaki, and M. Tachikawa, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 25, 625-632 (2023).
- [16] ★ “Molecular Dynamics Study on the Structure-Property Relationship of Self-Assembled Gear-Shaped Amphiphile Molecules with/without Methyl Groups”, M. Murata, T. Koide, O. Kobayashi, S. Hiraoka, T. Shimazaki, and M. Tachikawa, *J. Phys. Chem. B*, 127, 328-334 (2023). (Cover Image)

複雑分子系におけるマイクロ波帯から紫外領域におけるスペクトル解析

Spectral analysis of condensed matters in the frequency range from microwave to UV

富永 圭介、張 峰、藤井 悠生、高本 和也（神戸大学分子フォトサイエンス研究センター、神戸大学理学研究科）

1 研究目的

テラヘルツ帯（1 THz = 33.3 cm⁻¹）から紫外領域（~250 nm）における周波数帯は、分子系の分子内および分子間振動モード、および電子遷移に相当し、水素結合性液体や溶液、またタンパク質、分子内電荷移動等の複雑分子系における動的挙動や局所構造、分子間の相互作用、電子状態、電子構造等を理解するうえで重要な周波数帯である。申請者のグループでは、時間領域テラヘルツ分光や時間分解テラヘルツ分光、また 2 次元振動分光、メガヘルツから遠赤外領域にわたる広帯域誘電分光、フェムト秒ポンププローブ分光、時間分解蛍光分光測定等を用いて、これらの複雑分子系に関する分光学的な研究を推進している。本研究課題では、これらの実験結果から定量的な情報を得るために、大型計算機を用いた精密計算を行う。

2 研究方法、計算方法

1. コイル-グロビュール転移に伴う振動状態の変化の定量的評価

- 本研究では水溶液中における温度応答性高分子ポリ-*N,N*-ジエチルアクリルアミド（PdEA、図 1）の相転移現象を再現し、側鎖の CO 伸縮振動の遷移振動数の時間発展について評価した。Gromacs（2020.6 version）を用い、PdEA:TIP4P/Ice water = 1:16704 の個数比で系を構築した。PdEA を、その単量体単位（*N,N*-ジエチルプロピオンアミド、dEP）を 30 個連結させたものとして近似し、力場として OPLS-AA を利用した。温度は 283 K から 318 K まで 5 K ずつ変化させ、それぞれ 90 ns の構造安定化の後に解析用の 10 ns のトラジェクトリを 10 fs 刻みで記録した。統計平均を考慮して 3 回独立した計算を行った。dEP の計算では 899 個の水で水和させ、10 ns の単一のトラジェクトリを解析に用いた。
- 古典トラジェクトリに基づく遷移振動数の評価のために、Cho らが示した Vibrational Stark shift 法を適用した。本手法ではトラジェクトリから溶質と周囲の水分子を含むクラスタを抜き出し、Gaussian 09 による基準振動解析から得られた振動数と、以下の式で表されるような溶媒分子による溶質の j 番目の相互作用点での電位ポテンシャル ϕ_j と定数 l_j から導かれる振動数が一対一で対応するように l_j を決定する。

$$\Delta\omega(\text{/cm}^{-1}) = \sum_{j=1} l_j \phi_j (\text{/cm}^{-1}), \quad \text{where } \sum_{j=1} l_j = 0. \quad (1)$$

- ここで $\Delta\omega$ は真空中で計算された振動数との差を意味する。本手法は dEP の CO 伸縮振動について適用し、100 個のクラスタから l_j を決定した。また、PdEA の局所的な溶質-溶媒間相互作用は dEP で同様であると近似し、同じ l_j を用いることで高分子である PdEA の振動数もまた評価する。これら遷移振動数の揺らぎを定量的に評価するために以下の時間相関関数を計算した。

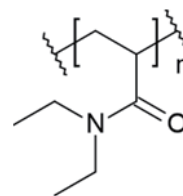


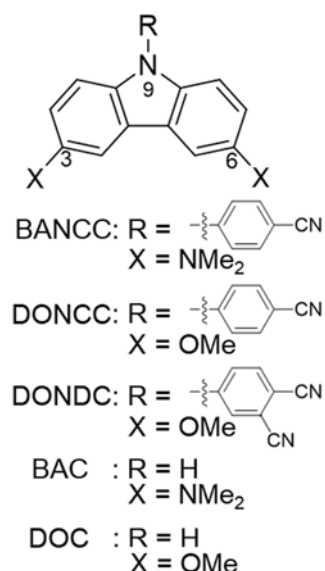
図 1. PdEA の分子構造。

$$C(T) = \langle \Delta\omega(T)\Delta\omega(0) \rangle. \quad (2)$$

4. これは指数関数的に減衰し、周囲の水と環境の変化に由来する。二次元赤外分光測定により得られた結果と比較を行い、減衰過程に反映される水と水のダイナミクスについて検討を行った。

2. 構造変化を伴った分子内電荷移動反応に対する微視的描像の取得

本研究では、図 2 に示した 3 つの分子内電荷移動を溶液内で示す分子 (BANCC、DONCC、DONDC) とそれらの電子供与基 (BAC、DOC) について、溶媒効果を考慮した構造最適化及び吸収に対応する電子遷移の評価を量子化学計算によって行った。GAUSSIAN (16.C.02) を使用し、基底及び励起状態ともに CAM-B3LYP/6-31G(d,p) レベルで計算を実行した。溶媒モデルとして PCM、励起状態に対する溶媒効果として CorrectedLR を用い、シクロヘキサン、THF、アセトニトリル中で第一に構造最適化を各電子状態について求めた。Frank-Condon 原理より、吸収に関する電子遷移は基底状態の構造を保持して起こると考えられるため、先述の計算で得られた基底状態の構造で振動子強度を計算した。



3 研究成果

1. コイル-グロビュール転移に伴う振動状態の変化の定量的評価

Vibrational Stark shift 法による振動数の再現性について、量子計算および古典計算に基づいて得られた振動数の対応関係を図 3 に示す。ほとんどのクラスタが対角線上に位置し ($R^2 = 0.92$)、精度よく遷移振動数を計算できたと考えられる。相互作用点は PdEA においても共通になるように繰り返し単位にて設定した。しかし、ここで示す $\Delta\omega$ は孤立状態からの差であるため、実際の赤外スペクトルから得られる結果と完全に一致しない。そこで本計算では $\omega (/ \text{cm}^{-1}) = 1641.47 + \sum l_j \phi_j (/ \text{cm}^{-1})$ とすることにより絶対値の再現を行い、その平均値からのずれとして $\Delta\omega$ を再定義し、以下に示す時間相関関数を計算した。

遷移振動数の時間相関関数 $C(T)$ を図 4 に示す。ここでは相転移前後の温度の代表として 298 K と 308 K の結果を示す。PdEA の計算では 30 個の CO 伸縮振動の結果を平均したものを表示している。それぞれ三つの指数関数を用いてフィッティングを行い、dEP では実験値との比較のために指数関数の強度で加重平均した減衰の時定数を計算した。温度上昇に伴い、dEP の $C(T)$ の時定数は 1.2 ps から 0.96 ps へと減少し、これは二次元赤外分光測定から得られた 1.4 ps から 0.86 ps への減少とほぼ一致している。その全体的な強度の減少もまた定性的に一致する。一方、PdEA の $C(T)$ ではサブピコ秒以下の非常に早い減衰を除き、約 5 ps と約 1.8×10^2 ps の時定数が得られた。実験では 4-5 ps の値が得られており、観測時間窓では減衰しきらない定数項の存在を確認した。

図 2. 計算で使用した各分子の構造。

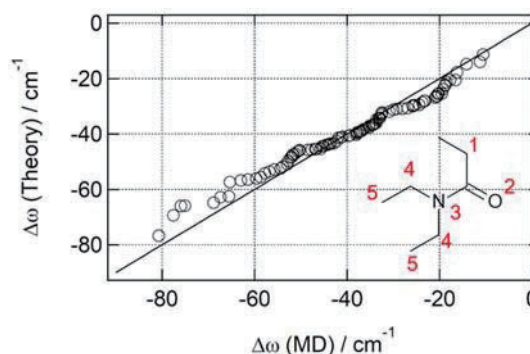


図 3. Vibrational Stark shift 法による遷移振動数の対応関係。白丸は各クラスタを意味し、直線は対角線である。dEP における相互作用点 (C, O, N 原子) を赤字で示す。

したがって、適用したモデルの範囲内で十分な一致を示していると考えられる。本モデルでは溶質-溶媒間相互作用のみを考慮していることから、この減衰は主鎖又は側鎖に囚われた遅い水分子の揺らぎを反映していることが示唆された。さらに、実験的には観測不可能であったより遅い減衰過程を明らかにすることができ、温度上昇によるその強度の増加は高分子の構造の観点から説明可能である。すなわち、グロブユール化により側鎖の脱水和過程が進行し、非常に遅い高分子鎖自身の揺らぎが側鎖のCO基の水和環境の変化を誘導していると考えられる。

2. 構造変化を伴った分子内電荷移動反応に対する微視的描像の取得

計算に用いた5つの分子のうち、BANCCとBACの結果を図5に示す。実験で得られた両分子の定常スペクトルは溶媒の極性に関わらず、シフトといった溶媒依存性はほとんど見られなかった。その結果を再現するように、計算で得られた振動子強度も溶媒に依らず、波長と強度共に同程度の値を示した。

定常スペクトルのピーク位置に比べて数10 nm短波長側にずれたものの、各バンドにおけるピーク強度などについては定性的に再現できた。特にBANCCの電子遷移には、その電子供与基であるBACの電子遷移と同一のものが含まれており、これらが電子供与基部分における局所的な励起に対応することが分かった。更に計算された分子軌道から、BANCCのみに見られる360 nm付近の振動子強度は分子内電荷移動状態への直接遷移に対応し、BANCCとBACの380 nmにおける吸収帯強度の違いはこの直接遷移によるものであることが示唆された。同様の対応や遷移はDONCCとDONDCにも見られ、今回の計算によって各吸収帯の特徴が明らかとなった。

4 発表実績または予定

★Keisuke Tominaga, et al., “Dynamics and Structures of Aqueous Solutions and Hydrated Soft Matters Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy”, *Structure and*

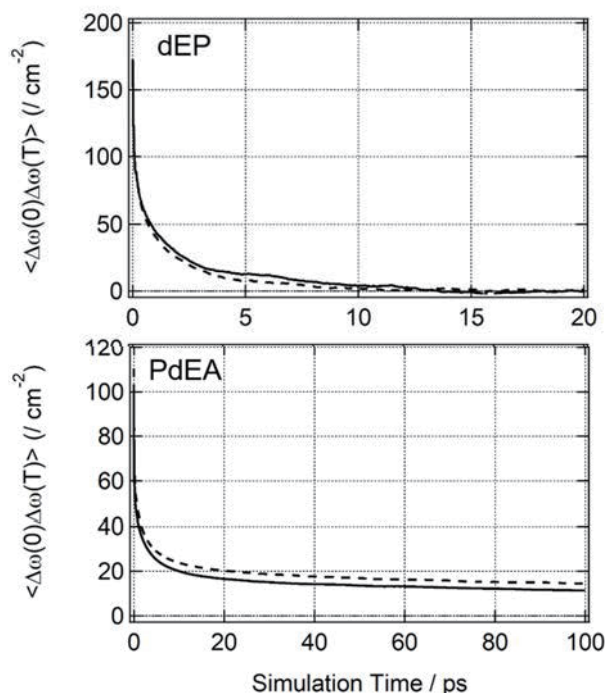


図4. 遷移振動数の時間相関関数。実線が298 K、破線が308 Kのときの結果。

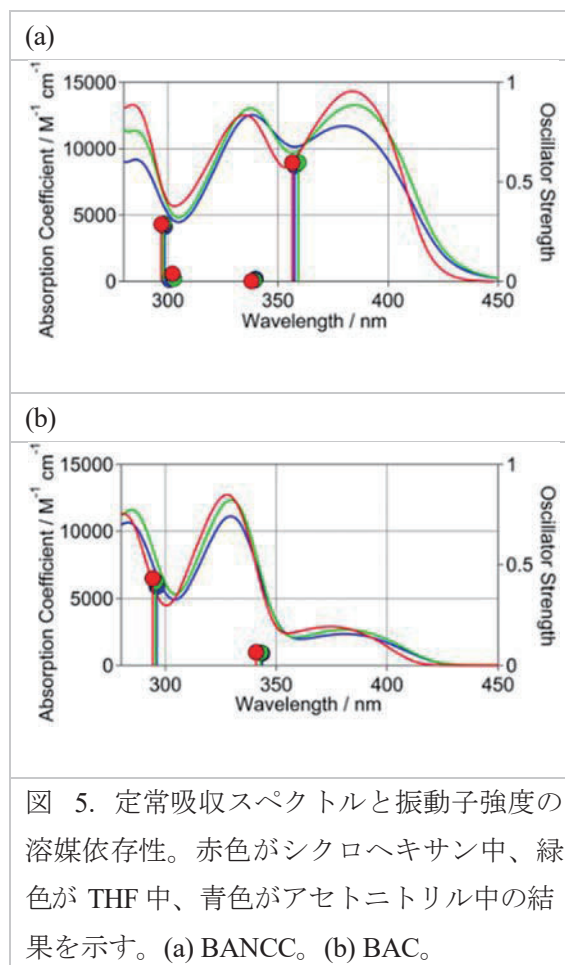


図5. 定常吸収スペクトルと振動子強度の溶媒依存性。赤色がシクロヘキサン中、緑色がTHF中、青色がアセトニトリル中の結果を示す。(a) BANCC。(b) BAC。

Dynamics of Chemical and Biomolecular Systems, Indian Institute of Technology, Kanpur, October 26-28 (2023).

★Keisuke Tominaga, et al., “Dynamics and Structures of Aqueous Solutions and Hydrated Biomatters Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy”, *the 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems (9IDMRCS)*, Chiba, August 17 (2023).

★Keisuke Tominaga, et al., “THz Molecular Science in Condensed Phases”, *the 8th Academic Conference on Natural Science for Young Scientists, Master and PhD Students from ASEAN Countries (CASEAN-8)*, Vinh City, Vietnam, August 27-30 (2023).

★Yuki Fujii, et al., “Vibrational frequency fluctuations of poly(*N,N*-diethylacrylamide) at the lower critical solution temperature studied with 2D-IR spectroscopy and MD simulation”, *Structure and Dynamics of Chemical and Biomolecular Systems*, 2023.10.26-28.

★Yuki Fujii, et al., “Vibrational Frequency Fluctuations of Thermoresponsive Polymer in Aqueous Solutions Studied by 2D-IR Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations”, *9th International Discussion Meeting on Relaxation in Complex Systems*, 2023.8.12-18.

★Yuki Fujii, et al., “Vibrational Dynamics of Poly-(*N,N*-diethylacrylamide) and Its Monomer Unit in Water Investigated by 2D-IR Spectroscopy and MD Simulations”, *Time Resolved Vibrational Spectroscopy 2023 Conference*, 2023.6.11-16.

★Kazuya Takamoto, et al., “Ultrafast Intramolecular Charge Transfer Dynamics of 9-Aryl Carbazole in Organic Solvents by Using Empirical Stochastic Model”, 第 38 回化学反応討論会, 2023.6.7-9

★藤井悠生、他、「二次元赤外分光法および分子動力学計算による水溶液中における温度応答性高分子の振動数揺らぎ」、第 17 回分子科学討論会、2023.9.12-15.

★高本和也、他、「自由エネルギー面を用いた確率モデルによる 9-アリールカルバゾールの超高速分子内電荷移動ダイナミクスに対する理論的解釈」、2023 年光化学討論会、2023.9.5-7.

★藤井悠生、他、“Vibrational frequency fluctuations of thermoresponsive polymer in water investigated by two-dimensional infrared spectroscopy and MD simulation”、2023 年度日本分光学会年次講演会、2023.10.4-6.

★高本和也、他、“Ultrafast Charge Transfer Dynamics of 9-Arylcarbazole in organic solvent by Femtosecond Transient Absorption Spectroscopy”、2023 年度日本分光学会年次講演会、2023.10.4-6.

5 出版実績または予定

★Yuki Fujii, Kyoko Aikawa, Jumpei Tayama, Motohiro Banno, Kaoru Ohta and Keisuke Tominaga, “Slow Spectral Diffusion of the NO Stretching Mode of $[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$ in D_2O Studied by 2D-IR Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations”, *J. Chem. Phys.* **158** (13) 134510 (2023).

Chunjie Shen, Feng Zhang, Tetsuo Sasaki, Chaolu Eerdun, Michitoshi Hayashi, Houn-wei Wang, Keisuke Tominaga, Miriding Mutailipu, Shilie Pan, “Where do the Fluorine Atoms Go in Inorganic-Oxide Fluorinations? A Fluorooxoborate Illustration under Terahertz Light”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **63**, e202319121 (2024).

Tanmoy Khan, Ejaj Tarif, Yuto Awano, Lou Serafin Lozada, Nilimesh Das, Keisuke Tominaga, Pratik Sen, “Multiple evidences for molecular level heterogeneity in a non-ionic biocatalytic deep eutectic solvent”, *J. Mol. Liq.* **389**, 122882, (2023).

密度汎関数法計算の新たな展開と半導体中の欠陥の電子物性解明

Development of DFT scheme and its application to electronic properties of defects in semiconductors

○押山淳¹、ブイ シキエウ ミ¹、制野かおり²

¹名古屋大学 未来材料・システム研究所、²九州工業大学工学研究院

1 研究目的

密度汎関数理論に基づく量子論第一原理計算により、半導体テクノロジーに寄与する材料系での電子物性を明らかにすることを目的としている。本年度はとくに、省エネルギー半導体テクノロジーを支えると期待されるワイドギャップ半導体、窒化ガリウム (GaN) および炭化ケイ素 (SiC) の物性解明にフォーカスした。具体的には、GaN 中の唯一無二のアクセプター原子である Mg に着目し、その拡散機構の決定と対応する拡散障壁エネルギーを計算する。多体効果を記述する交換相関エネルギー汎関数 $E_{xc}[n]$ に対しては、一般化密度勾配近似 (GGA: Generalized Gradient Approximation) に加え、ハイブリッド近似計算も実行し、より定量的な結果を目指す。これによりパワーデバイス作成プロセスにおける重要課題である、アクセプター原子の空間分布制御に関して、ミクロな物理学的知見を得る。

2 研究方法、計算方法

量子論第一原理計算における主たる手法は、密度汎関数理論 (DFT: Density Functional Theory) に基づく Kohn-Sham 方程式を実空間のメッシュ上で解く実空間密度汎関数法 (コード名=RSDFT、Real-Space Density-Functional Theory) およびラグランジェ形式の時間依存方程式を解く実空間 Car-Parrinello 分子動力学法 (コード名=RS-CPMD、Real-Space Car-Parrinello Molecular Dynamics) である。いずれのコードも本グループにおける独自開発のものである。また、標準的な平面波解法コードである VASP (Vienna Ab initio Simulation Package) コードも併用した。また一昨年度以降、ニューラルネットワークを活用したオーダーN・orbital-free DFT コードも開発された。

3 研究成果

本稿では、GaN 中の Mg アクセプター原子と Ga 原子空孔に着目し、それらの原子・電子構造と拡散の機構解明について報告する[Seino, Oshiyama, and Shiraishi: in preparation (2024)]。今年度の他の成果については、参考文献リストを参照されたい。

GaN 中の Mg 不純物原子と原子空孔の原子構造、電子状態そして Mg 拡散

Kohn と Luttinger によって前世紀 (PRB 1955) に創始された有効質量理論によれば、III-V 族半導体中に II 族元素をドーピングすると、その II 族元素は III 族原子サイトを置換し、アクセプターとなることが期待される。Ga サイトを置換した Mg がその例である。しかしながら、事はそれほど単純ではない。図 1 は Ga サイトを

置換した Mg の構造とその際の電子準位¹である。Mg 周囲の N 原子が構造緩和を起こし、三種類の異なる構造が出現する。周囲の 4N 原子がほぼ同等に緩和した構造 (pseudo C_{2v}) と、ある一つの方向の N 原子が他の 3 つの方向の N 原子に比べて十数%伸びた構造 (C_{3v} と pseudo C_{3v}) である。ギャップ付近に出現する KS 準位は周囲の N 原子の *p* 軌道が主なる化学的成分である。N 原子は Ga に比べて小さく、またその軌道エネルギーは Ga のそれとは離れているため、このギャップ付近の KS 状態はスピンの偏極している。ギャップ中に出現する KS 準位はいずれの構造の場合も、minority spin 状態でありその準位は非占有である。興味深いことは、その軌道の空間分布であり、C_{3v}、pseudo C_{3v} の場合は、伸びた Mg-N ボンド付近に局在しているのに対し、pseudo C_{2v} の場合は、結晶のある特定の方向に一次的に広がっている。これら三種の構造の全エネルギー差は 0.1 eV 以下であり、後述する拡散現象に及ぼす影響は小さいであろうが、低温での電子スペクトルには大きな影響を及ぼすであろう。有効質量理論を超える知見が得られたといえる。

この三つの異なる Mg 構造が、アクセプター準位を生み出すかどうかは、thermodynamic level を計算する必要がある。すなわち中性状態と -1 価の状態の全エネルギーをフェルミ準位の位置の関数として計算し、その交点がアクセプター準位である。KS 準位の位置は 3 種の構造で異なるが、この thermodynamic level の位置は 3 構造でほぼ価電子帯上端から 0.2 eV の場所にあることがわかった (図省略)。つまりいずれの構造も室温では共存し、アクセプター準位を生み出すことが予測され、これが実験で正孔を生み出す理由になっていると考えられる。

電子デバイス作成のためには、*n* 型および *p* 型の GaN をデバイス・デザインどおりに作りこむことが不可欠である。通常そのためにはドナーあるいはアクセプターをイオン照射で打ち込み、その後制御されたアニーリングにより、デバイス構造を作りこむ。ドープメントの拡散機構および拡散障壁の決定が重要な所以である。ここでは、GaN 中の Mg に着目し、その Ga 原子空孔を媒介とする拡散を調べる (図 2)。N 原子空孔で

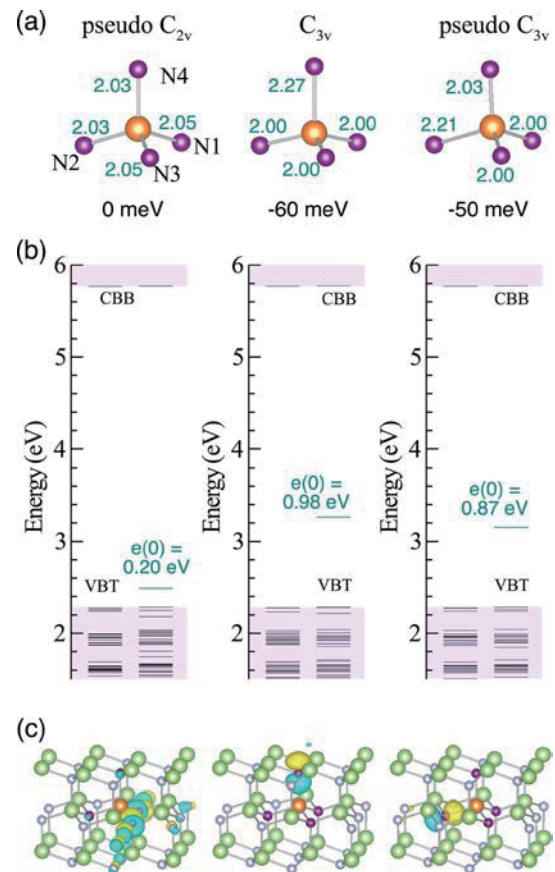


図 1 : (a) Local structures of 5 central atoms in three distinct geometries, pseudo-C_{2v}, C_{3v} and pseudo-C_{3v}, of substitutional neutral Mg impurity at the Ga site with bond lengths in Å. Orange and burgundy balls depict Mg and N atoms, respectively. Numbers show the bond lengths of the corresponding bonds. The total energy differences are shown below each geometry. (b) Kohn-Sham (KS) levels of each geometry for up and down spins near the gap between the valence-band top (VBT) and the conduction-band bottom (CBB). The lowest unoccupied (LU) KS level for the minority spin *e*(0) is shown. (c) Kohn-Sham orbitals of the LUKS states in (b). Green and gray balls depict Ga and N atoms here. Blue and yellow blobs are the isosurfaces with the plus-minus phases of the orbitals, and their isovalues are 35 % of their maxima.

¹ ここで示した電子準位は Kohn-Sham (KS) 方程式の固有値である *e* であり、キャリアを捕獲・放出する電子準位 (thermodynamic level と呼ばれる) とは異なるが、定性的にはその準位の物理的・化学的性質を反映している。ちなみに thermodynamic level $\epsilon(q/q')$ は、荷電状態 *q* と *q'* の生成 (全) エネルギーが等しくなるフェルミ準位の位置と定義される。

はなく、Ga 原子空孔 V_{Ga} を考える理由は、拡散のプロセス中に、N 原子のサイトに Ga 原子あるいは Mg 原子が位置すると、全エネルギーが上昇し拡散が起こりにくくなると予測されるからである²。また今回の全エネルギー計算からも Mg と V_{Ga} は図 2 のようにペアを形成することによって、荷電状態に依存して 0.5 eV 程度エネルギーを得することもわかった。

拡散機構の解明の前に、 V_{Ga} の電子状態を図 3 に示す。GaN のエネルギーギャップ中に 4 つの局在準位が出現することがわかった。これらは基本的には V_{Ga} 周囲の N 原子の p 軌道から構成されている。4 つの p 軌道は (ほぼ) T_d 対称性のもとで、全対称状態と (ほぼ) 三重縮退の状態に分裂している。さらに、置換位置の Mg の場合 (図 1) と同様に、N 原子軌道の局在性により、スピン分裂が生じている。Majority spin の上記 4 つの状態は価電子帯中に位置し、minority spin の 4 状態がギャップ中に出現している。中性の V_{Ga} では、minority spin の全対称状態まで電子が占有している。図 3 の KS 準位から推測されるように、フェルミ準位がギャップ中で価電子帯状態近傍 (p 型) から伝導帯下端近傍 (n 型) まで変化すると、 V_{Ga} は +1 価、中性、-1 価、-2 価、-3 価とその荷電状態を変化させる。このことは KS 準位構造からの推測だけでなく、荷電状態の異なる V_{Ga} の全エネルギー計算からも確かめられた。

置換位置 Mg は図 1 のように、-1 価の場合に価電子帯上端近傍の準位が占有される。これより Mg- V_{Ga} ペアの場合は、 V_{Ga} の場合に並行して、中性、-1 価、-2 価、-3 価、-4 価と荷電状態を変化させることができる。

それぞれの荷電状態に対して、図 2 (b)、(c) の Mg のマイグレーションの経路の決定と、その経路に沿ったマイグレーション・エネルギーを計算した。計算は交換相関エネルギー汎関数に対してはハイブリッド近似 (HSE06) で行った。経路の決定には、二つの異なるアプローチを用いた。一つは total energy surface 探索法であり、もう一つは NEB (Nudged Elastic Band) 法である。前者では、Mg の位置をスーパーセル中の各点に固定し、そこで他の原子群を構造最適化して全エネルギーを計算し、3 次元の全エネルギー面を得て、それから峠道を決定している。後者では Mg migration の始点と終点を定義し、その間の多次元垂直断面での拘束条件付きエネルギー最小化により、峠道を決定している。Mg-

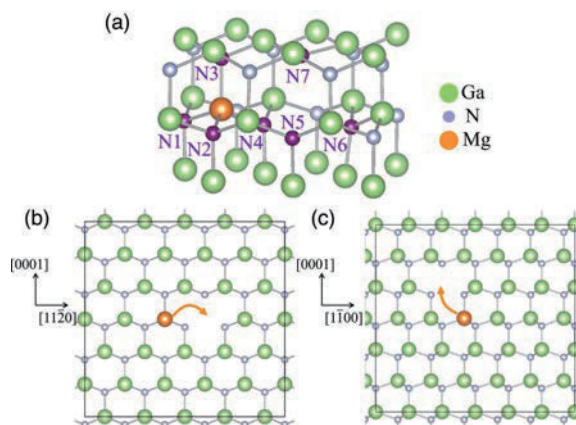


図 2 : (a) Atomic structures near a pair of a substitutional Mg at a Ga site and a nearby Ga vacancy. Green, gray, and orange balls depict Ga, N, and Mg atoms, respectively. The seven burgundy balls are nitrogen atoms from N1 to N7 which are neighbors to the $Mg_{Ga}-V_{Ga}$ pair. Schematic illustrations of the diffusion of an Mg substitutional impurity via the vacancy mechanism perpendicular and parallel to the c-axis are presented in (b) and (c), respectively.

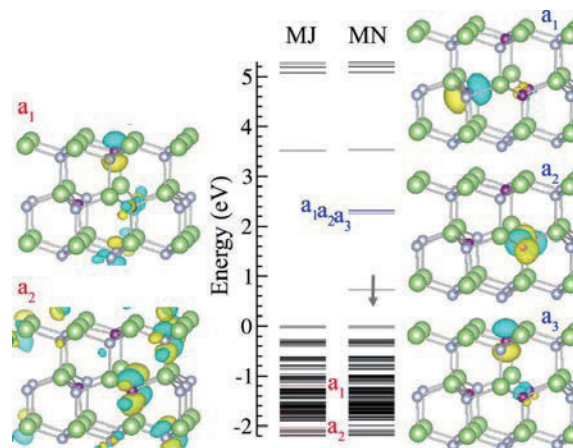


図 3 : Kohn-Sham level structures induced by neutral Ga vacancy V_{Ga} near the gap for majority (MJ) and minority (MN) spin. The valence-band top (VBT) and the conductionband bottom (CBB) are also shown. The isovalue surface (35% of its maximum) of each orbital is represented by yellow (+ sign) and blue (- sign) blobs.

² 局所的に -Ga-Mg-Ga- あるいは -Ga-Ga-Ga- の配置が生じると、いわゆる anti-site defect であり、全エネルギーは上昇する。

V_{Ga} ペアの様々な荷電状態 q 、およびそのスピン状態 S に対して、 c 軸に垂直および平行方向のマイグレーション・エネルギー、 E_{per} と E_{para} 、を表 1 に示す。Migration の峠道の c 軸方向へのずれの最大値も Δz で示してある。total energy surface 探索法と NEB 方はほぼ同等の結果を与えることがわかった。Migration energy は大雑把にいうと約 2 eV であることが判明した。 c 軸に垂直な方向と平行な方向では migration energy に約 0.5 eV の違いが見られる。Zincblende 構造では両者は等価な方向なので、wurtzite 構造に特徴的な振る舞いであると言える。

q	S	Total energy surface			NEB		
		E_{\perp} (eV)	Δz (\AA)	E_{\parallel} (eV)	E_{\perp} (eV)	Δz (\AA)	E_{\parallel} (eV)
0	2	1.94	0.36	2.58	1.80	0.44	2.50
0	0	1.73	0.30	2.56	1.66	0.48	2.39
-1	3/2	1.40	0.38	2.50	1.45	0.38	2.39
-2	1	1.57	0.38	2.02	1.55	0.38	1.80
-3	1/2	1.03	0.37	1.73	1.02	0.37	1.60
-4	0	1.20	0.28	1.33	1.19	0.30	1.41

表 1 : Calculated migration energy barriers along the direction perpendicular (E_{perp}) and parallel (E_{para}) to [0001] for the vacancy-mediated Mg migration and Δz for the diffusion along the direction perpendicular to [0001].

4 発表実績または予定

- (1) ★S. Hattori, A. Oshiyama, and K. Shiraishi, “Theoretical study of the influence of GaOx interfacial layer on the GaN/SiO2 interface property” J. Appl. Phys. to be published (2024).
- (2) ★S. Hattori, A. Oshiyama, and K. Shiraishi, “Passivation mechanisms of oxygen-vacancy-induced hole traps by Mg acceptor atoms in nanometer-scale GaOx intermediate layers at GaN/SiO2 interfaces” submitted to Appl. Phys. Lett.
- (3) ★S. Yamauchi, I. Mizushima, T. Yoda, A. Oshiyama, and K. Shiraishi, “Microscopic mechanisms of nitrogen doping in silicon carbide during epitaxial growth” Appl. Phys. Exp. to be published (2024).
- (4) Y. Zhao, K. Shiraishi, T. Narita, and A. Oshiyama, “First-Principles Study of Recombination-Enhanced Migration of an Interstitial Magnesium in Gallium Nitride” submitted to Phys. Rev. B (2024).

量子力学 (QM) /分子力学 (MM) 法と分子動力学計算によるハロ酸脱ハロゲン

化酵素の反応機構解析

Analysis of reaction mechanism of haloacid dehalogenase by Quantum mechanics (QM) / Molecular mechanics (MM) and molecular dynamics method

○ 中村 卓 (長浜バイオ大学)

1 研究目的、内容

我々の研究室では現在、有機ハロゲン化合物の分解酵素として有害物質分解への応用が期待される L-2-ハロ酸脱ハロゲン化酵素 (L-DEX) をターゲット酵素として、実験と計算により酵素反応機構を分子レベルで解明し、その知見を用いて野生型の酵素よりも高機能な改変酵素をデザインして実際に創り出すことを目指している。そのためにまず、L-DEX 本来の基質である L-2-クロロプロピオン酸 (L-2-CPA) を用いて、実験結果と対応する L-DEX の酵素反応経路を推定することを本研究の目的とした。そのために、従来の計算コストが低い半経験的手法から、計算コストは高いものの精度は高い密度汎関数法 (DFT) に変更して計算を進めている。

また、2 年ほど前からは、空いた CPU 時間で水素発生の研究に使用されている光触媒有機色素分子の量子化学計算をしている。これら色素分子の吸収スペクトルが、時間依存的 (TD) -DFT 法や SAC-CI 法による計算でどの程度正確に予測できるのか、また、これら色素分子の吸収スペクトルのピークが非極性有機溶媒中ではそれほどシフトしないが、極性有機溶媒や水中では長波長にシフトするという実験結果を量子化学計算の結果から説明できないかと考えて、現在計算をしている。

2 研究方法、計算方法

L-DEX と L-2-CPA 複合体構造の量子力学 (QM) /分子力学 (MM) 計算について、基質である L-2-CPA や反応に関与する触媒水と、その周辺 5 Å に存在する 16 アミノ酸 (Asp10、Arg41、Lys151、Asp180 など) の側鎖部分を合わせた合計 185 原子、あるいは、活性に重要な役割を果たす事がわかっている Tyr157 の側鎖の 15 原子を新たに加えた 200 原子を QM 領域に指定し、それ以外を MM 領域とする系について、B3LYP/6-31G(d):Amber や ω B97X-D/6-31G(d):Amber の計算レベルで Gaussian09 の Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics (ONIOM)法により遷移状態 (TS) 構造探索、振動数解析、反応経路追跡 (IRC) の計算を行って、TS 構造、反応前構造、反応後構造を決定し、TS 構造と反応前構造のエネルギー差から活性化エネルギーを算出した。TS 構造探索については、Nudged Elastic Band (NEB) 法により TS 構造や反応経路を自動探索するソフトウェア Reaction Plus Pro2 (HPC システムズ) を使用した。

光触媒有機色素分子の計算については、共同研究者がクロロフィルの類似化合物であるバクテリオクロリン、またはインドリン、カルテノイド、スクアリン、あるいはこれらの分子同士を共有結合でつないだ分子を使用して実験している。計算科学研究センターは毎月 1 回メンテナンスを行うため、計算を連続で実行できるのは最大 30 日程度である。従って、SAC-CI 法で計算できそうな分子としてスクアリンやバクテリオクロリンを選択した。計算対象の構造はあらかじめ ω B97X-D/6-31G(d,p) レベルで構造最適化しておき、得られた最適化構造を初期構造にして同じ計算レベルの TD-DFT、あるいは SAC-CI/6-31G(d,p) レベルで計算した。

3 研究成果

L-DEX と L-2-CPA の複合体の QM/MM 計算による反応経路探索について、これまでの計算結果では、反応の律速段階となる 2 段階目の加水分解反応の活性化エネルギーが 30 から 40 kcal/mol で実験結果と対応しなかった。2023 年度は QM 領域をこれまでの 99 原子から 185 原子と 200 原子まで拡張し、QM 計算も B3LYP/6-31G(d)から ω B97X-D/6-31G (d)レベルにして計算したところ、活性化エネルギーが 185 原子の系で 29.43 kcal/mol となった。200 原子の系では、反応後構造のエネルギーが異常な値であった為参考データではあるものの B3LYP/6-31G(d)レベルで 28.68 kcal/mol となり、Tyr157 が TS 構造安定化に関わっている可能性が示唆された。

光触媒有機色素分子の計算結果については、 ω B97X-d/6-31G(d,p)の TD-DFT 計算の結果からバクテリオクロリンとインドリンを結合した分子の極性有機溶媒中でのピークシフトを再現することに成功し、その理由を電子遷移に関連する分子軌道の重なりや軌道エネルギーの差から説明することができた (出版実績 2 の文献)。しかし、吸収スペクトルのピークの位置が実験値と 100 nm ほどずれていた。そこで、計算で得られた吸収スペクトルの吸収極大波長が実験結果と一致するかを検証するため、バクテリオクロリンを SAC-CI/6-31G(d,p)レベルで計算したところ、使用可能な CPU 数を最大の 128 にしても、メンテナンスから次のメンテナンスまでの期間 (約 30 日間) では計算が終了しなかったため、計算結果が得られなかった。一方、原子数がバクテリオクロリンより小さいスクアリンでは、SAC-CI/6-31G(d,p)レベルでの計算が 30 日以内に終了し、一番結果の良いものでは実験値との違いが 10 nm 程度で、TD-DFT 法よりも良い一致を示した。

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

- ★1) Zheng, T., Liu, Y., Li, Y., Yang, L., Ren, H., Wang, X.F., Fujii, R., Kitao, O., Nakamura, T., and Sasaki, S. *Appl. Surf. Sci.* **2023**, 619, 156570.
- ★2) Nakamura, T., Sasaki, S., Wang, X.F., and Kitao, O. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2022**, 55, 504001.
- ★3) Liu, Y., Li, Y., Chen, G., Wang, X.F., Fujii, R., Yamano, Y., Kitao, O., Nakamura, T., and Sasaki, S. *Adv. Mater. Interfaces* **2021**, 2101303.

革新的量子科学と大規模シミュレーション科学の創造

Innovations in computational quantum science and large-scale simulation science

○中辻 博、中嶋 浩之、黒川 悠索（量子化学研究協会）

1 研究目的

本研究の目的は正確な革新的量子科学の建設とそれに基づく大規模なシミュレーション科学の創造である。シュレーディンガー方程式は、化学・生物学・物質物理学のあらゆる現象を基本的に支配する方程式であるから、この目的を達成するための理論的に確かな道は、その正確な解法を確立し、それをこれらの分野のシミュレーション科学に応用することである。本課題代表者はこの方程式の正確な解へ導く一般解法として自由完員関数理論: Free Complement (Complete-element) (FC) theory を提案した(J. Chem. Phys. 113, 2949 (2000); Phys. Rev. Lett. 93, 030403 (2004).)。この理論は現在、数ある量子化学理論の中でも exact 解を導くことが保証される唯一無二の方法論である。本計算機利用課題の目指すところは、この方法論を進化・発展させ、上記の目的の達成を可能にする武器に育て上げることである。

これまでの研究では、上記の目的に沿って、主に First-row atom の様々な量子状態の正確な計算、分子の電子状態と化学結合の正確な理解に結び付く高精度計算、その基底・励起状態の正確なポテンシャルカーブの計算、多くの物理量やプロパティの極めて正確な計算、Born-Oppenheimer (BO) 近似を超える non-BO 化学への展開などを発表してきた。これらの計算は、存在する他の量子化学計算の精度を遥かに超え時には実験値の精度をも超える正確さでエネルギーや他の物理量を与え、exact レベルでしか定量的に求められない正確な予言能を実証してきた。これらの対象は比較的小さな系に限られてきたが、それらは今後より大きな原子・分子で前人未踏のシュレーディンガー解を求める本格計算の土台となるものである。理論そのものをより進化させその予言能を高めること、次いで高速で有用かつ使い易いプログラムを開発することに主に注力してきた。これにより、「量子化学」をそれ本来の信頼できる予言的科学の万能理論として確立し、実際的な化学研究に活用できるようにすることが本研究の目標である。

2 研究方法、計算方法

2.1 正確かつ効率的で理解にも繋がる完員関数の構築

自由完員関数理論・FC 理論は、原子・分子のシュレーディンガー方程式のクーロン発散問題を解決する Scaled シュレーディンガー方程式 $g(H - E)\psi = 0$ の導入を元に誕生し、任意の初期関数から出発して exact 解に収束する完員関数群を生成することができ、その線形結合で目的とする系の exact 波動関数を与える。その収束を効率的に速め、かつ理解に繋がる波動関数を構築するため、我々は化学フォーミュラ理論及び correct 型スケーリング g 関数によって完員関数を構築する理論体系を開発している。

① 化学フォーミュラ理論 (J. Chem. Phys. 149, 114105 (2018).)

化学フォーミュラ理論は、化学者の化学概念(分子構造式や化学反応式)と対応し分子の波動関数を原子の波動関数から構築する”From atomic states to molecular states”の概念に基づく方法であり、これに量子的な概念 (Brillouin 定理)を融合したものである。

② correct 型スケーリング g 関数の導入(J. Chem. Phys. 156, 014113 (2022); J. Chem. Theory Comput. 20, 3749 (2024).)

correct 型スケールリング g 関数は、①衝突位置での発散を防ぐと同時に情報を消さない(カस्प条件を満たす)条件、②衝突のない領域では Scaled シュレーディンガー方程式が元のシュレーディンガー方程式に漸近する条件、という 2 つの正しい性質を満たす。2022 年の論文では主に電子-電子衝突に対する g_{ij} 関数を検証し、本年にさらに核-電子衝突に対応する g_{iA} 関数も同時に検証した。

2.2 FC 理論の計算法: 変分法またはサンプリング法の理論的進展とプログラム開発

FC 理論で構築された完員関数の変分パラメータは、変分法(積分法)またはサンプリング法: Local Schrödinger Equation (LSE) 法(*Phys. Rev. Lett.* 99, 240402 (2007).) によって計算する。前者は、積分可能な波動関数でなければ計算できないという大きな制約があり、理論が正確になり系が大きくなると必ずしも一般的ではなくなるが、エネルギーが確実に変分原理に従い計算が安定であるというメリットがある。後者は、サンプリング法のため、どのような原子・分子系に対しても理論が生成する完員関数に制約を設けることなく exact 解の計算を遂行することができるが、サンプリング点依存性には注意を要する。

① 変分法: 小さな系に対する積分法と計算プログラムの開発

少数電子系では積分法が可能であり、非常に高精度な変分計算が可能となる。本計算機利用では、新しい correct g 関数の 1 つである $g=1-\exp$ 型に対する解析的な積分法とその計算プログラムを開発し、He 原子や Li 原子等に応用した。その結果は 3 章で述べる。また、Fortran や Python 等で利用することのできる数値積分ライブラリを利用し、その他の correct 型の g 関数に対して数値積分法を導入した計算も行った。数値積分法は普通の積分法ほどの精度はないが、より広い応用範囲があり、変分法の利点を生かした応用を行っている。

② 変分法: FC s_{ij} 法 (*Phys. Rev. A.* 101, 062508 (2020).)

一般的な多電子原子・分子系では、一般に積分計算がさらに困難となるが、我々は g 関数の中の露わな相関項である r_{ij} 項を s_{ij} 項($s_{ij}=r_{ij}^2$)に置き換えることで通常の 1 電子, 2 電子積分のみで計算を可能にする FC s_{ij} 法も提案した。この方法では、絶対解レベルで exact 解を追求することは難しいが、相対的な差で議論することのできる化学現象の研究(化学反応, ポテンシャルカーブ, 励起エネルギーなど)に対し、変分法の利点を生かし比較的小さな計算コストで応用することができる。

③ 変分法: rGauss 関数の導入 (*Int. J. Quant. Chem.* 109, 2248 (2009); *J. Chem. Phys.* 159, 024103 (2023).)

従来の量子化学では Gauss 型基底関数が広く用いられているが、Gauss 関数は exact な解の必要条件であるカस्प条件を満たさない。それでも Gauss 関数を初期関数として FC 理論を展開すると、Gauss 関数に r が掛かったカस्प条件を満たし得る rGauss 関数が自動的に生成される。このように FC 理論は必要条件を満足しない初期関数からも、exact 解を張る完員関数を生成することができる。しかし rGauss 関数は多中心積分が困難である。そこで rGauss-nG 展開を提唱し、高精度で rGauss 関数を扱うことのできる積分法も開拓した。

④ LSE 法: 理論サンプリング法による計算 (*Chem. Phys. Lett.* 806, 140002 (2022).)

量子モンテカルロ法など、ほぼ全てのサンプリングベースの計算理論では、メトロポリス法による random simulation によってサンプリング点が生成される。しかし、exact 解を追求する我々の計算では、例えば粒子衝突領域や漸近領域など密度は小さいが critical な領域も洩れなくカバーしたサンプリング点が必要であり、また、ポテンシャルカーブ等の連続的なプロパティを計算するためにも randomness を可能な限り減らすことが必要である。我々は、多次元の逆変換法(L. Devroye, "Non-Uniform Random Variate Generation", New York, Springer-Verlag (1986).) を応用し、 N 電子の密度関数に対応するサンプリング点を生成する Direct Local Sampling (DLS) 法を開発した。この方法は、メトロポリス法を用いず、密度分布に沿って解析的な逆変換でサンプリング点を生成するため、量子力学的な決定論的サンプリング法と言える。 N 電子波動関数全体を用

いると計算量が大きくなるが、自然軌道を用いたサンプリング点の生成法など、より一般的で効率的な計算アルゴリズムの開発を継続している。

3 研究成果

3.1 Correct 型スケーリング g 関数の導入と検証 (*J. Chem. Theory Comput.* 20, 3749 (2024).)

Correct 型 g 関数について、以前は主に電子-電子衝突に対する g_{ij} 関数について検証したが、ここでは核-電子衝突に対する g_{iA} 関数も同時に導入し、その効果を検証した。図 1 は、He 原子において、5 つの correct 型関数: $g = 1 - \exp(-\gamma r)$, $g = r / (r + 1 / \gamma)$, $g = Ei(-\gamma^{(1)} r - \gamma^{(2)}) - Ei(-\gamma^{(2)})$, $g = \arctan(\gamma r)$, $g = \tanh(\gamma r)$ 及び従来の r 関数: $g = r$ を用いたときの、エネルギー(ΔE (kcal/mol): exact との差), 波動関数の quality を示す H-square error ($\sigma^2 = \langle \psi | (H - E)^2 | \psi \rangle$), 正確なエネルギーの下限(lower bound), 核-電子, 電子-電子カusp値 ($\text{cusp} = [(\partial \psi / \partial r) / \psi]_{r=0}$)の収束をプロットした。計算は、これらの一般的な g 関数でも可能な数値積分法を用い、変分法によって計算した。

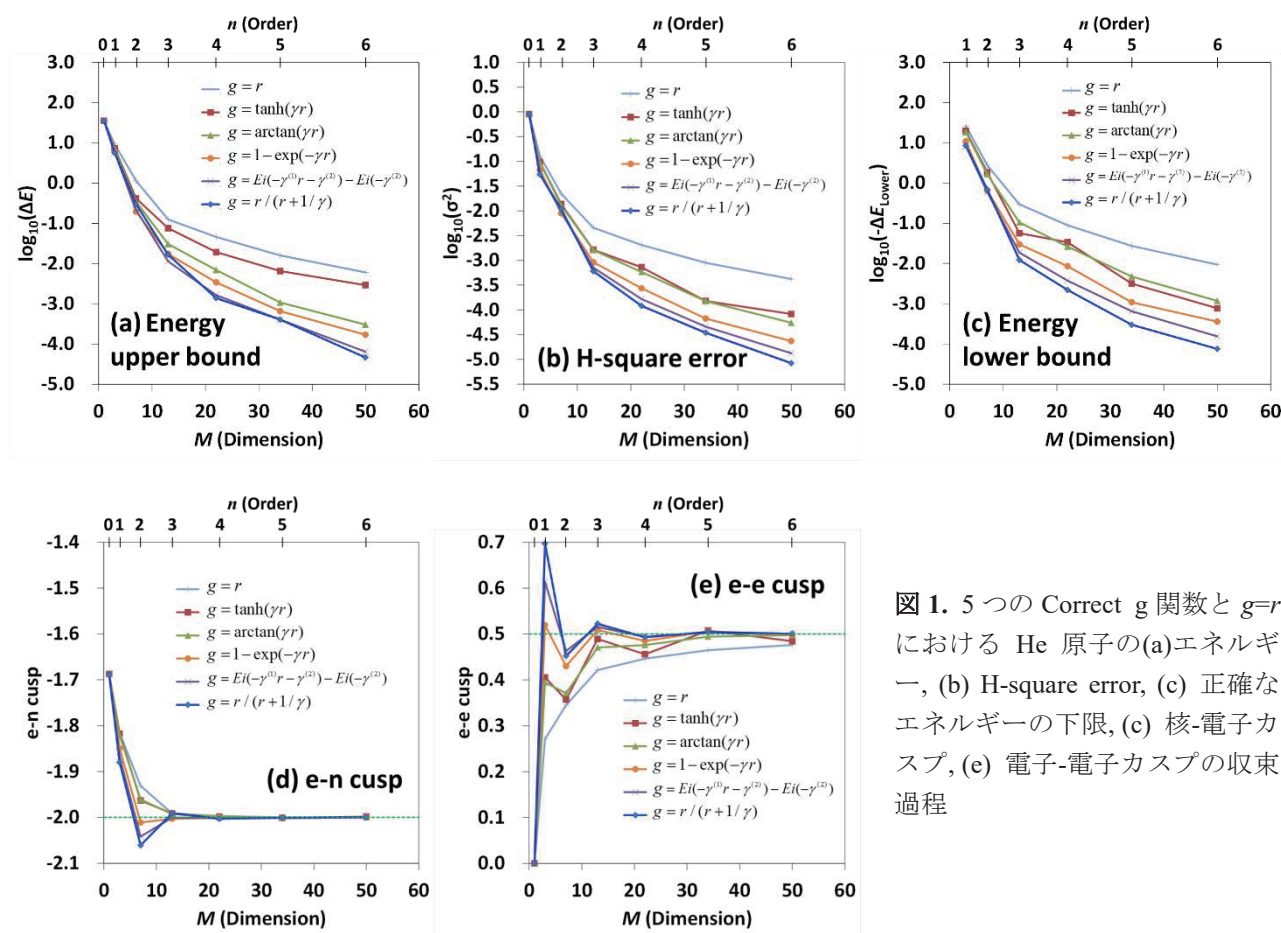


図 1. 5 つの Correct g 関数と $g=r$ における He 原子の(a)エネルギー, (b) H-square error, (c) 正確なエネルギーの下限, (c) 核-電子カusp, (e) 電子-電子カuspの収束過程

全ての order の全ての結果で、correct 関数ではない $g=r$ の結果は最も結果が悪かった。Correct 関数については、エネルギーについては、 $g=1-\exp$, $g=Ei$, $g=r/(r+a)$ 型は結果が良く、特に order が高いところでは $g=r/(r+a)$ 型がベストであった。この関数は、ポテンシャルの逆数をシフトした形に近く、また我々が「際どい関数」と呼んでいる g/r 関数も完全に内包され、次元に対して効率的であると考えられる。正確なエネルギーの下限(lower bound)については、近年 Pollak らによって提案された方法(E. Pollak and R. Martinazzo, *J. Chem. Theory Comput.* 17, 1535 (2021).)によって計算した。 $g=r/(r+a)$ 型でのベスト($n=6$)では、変分エネルギー(upper bound)と併せて、シュレーディンガー方程式の解として小数以下 6 桁: -2.903 724 a.u.まで厳密に正しいことが保証され

た。このように、核-電子、電子-電子共に Correct 型 g 関数を用いることで、exact 解への収束を大きく加速できることが示唆された。その他の性質についても、上図の様に、ほぼ似た振る舞いが見られた。

3.2 Gauss 関数を用いた FC-変分計算: rGauss 関数の積分法の開発 (*J. Chem. Phys.*, 159, 024103 (2023).)

現在の量子化学計算の多くは、積分のしやすさから Gauss 型関数が基底関数として使われている。この Gauss 型関数を初期関数に用いて FC- s_{ij} 計算を行うことを目的とした。初期関数にガウス関数を用いると、 r がガウス関数に掛かった、 $\chi_{rG} = r^n x^a y^b z^c \exp(-\alpha r^2)$ という関数が完員関数として生成される。この rGauss(又は rG)関数は、 r の指数 n が偶数の時は従来のガウス関数と同等であるが、 n が奇数の時はカuspを持ち、Slater 関数のように正しいカuspを表現することができる。本研究ではまず、rGauss 関数を含む 1 中心の 1,2 電子積分、

$$\langle \chi | \hat{O} | \chi' \rangle = \int r^n x^a y^b z^c \exp(-\alpha r^2) \hat{O} r^{n'} x^{a'} y^{b'} z^{c'} \exp(-\alpha' r'^2) dV$$

$$\langle \chi_i \chi_j | \frac{1}{r_{12}} | \chi_k \chi_l \rangle = \int r_1^{n_1} x_1^{a_1} y_1^{b_1} z_1^{c_1} \exp(-\alpha r_1^2) \frac{1}{r_{12}} r_2^{n_2} x_2^{a_2} y_2^{b_2} z_2^{c_2} \exp(-\beta r_2^2) dV_1 dV_2$$

表 1. rGauss 関数を含めた場合と除いた場合の FC 法による He 原子の計算

Order n	M^a	Total Energy (au)	ΔE (kcal/mol) ^b	Cusp value
with rG functions				
0	2	-2.300987	378.223	0.0
1	14	-2.892648	6.950	-1.584
2	46	-2.903384	0.214	-1.920
3	108	-2.903714	6.51×10^{-3}	-1.989
without rG functions				
0	2	-2.300987	378.223	0.0
1	6	-2.593150	194.888	0.0
2	19	-2.767562	85.443	0.0
3	36	-2.795921	67.648	0.0
4	69	-2.832854	44.472	0.0
Exact		-2.903724		-2.0

^aThe number of cf's

^bThe difference from the exact energy

$\{\alpha_i\}$ を決定した。 $N=9$ で積分値の精度は 8 桁以上得られた。これにより、Gauss 関数を初期関数として用いた一般の分子に対する FC- s_{ij} 計算の方法が確立された。

の積分公式を closed form で導出した。この公式を用いて、初期関数にガウス関数を用いた時のヘリウム原子の FC 計算の結果を表 1 に示した。rG があることでエネルギーとカusp値ともに exact に収束するが、rG が無いと収束しない。これらの結果は rGauss 関数の重要性を示している。

変分的に波動関数を決定する FC- s_{ij} 法を一般の分子に適用するためには、rGauss 関数を含む多中心の 1,2 電子積分が必要である。残念ながら現時点では全ての場合についてこれらの closed form の公式は得られてない。そこで我々は被積分関数の中の rG 部を N 個のガウス関数で展開して積分する、rG-NG 法を提案した。即ち、

$$\varepsilon \equiv \int_{r=0}^{\infty} [r \exp(-r^2) - \sum_{i=1}^N C_i \exp(-\alpha_i r^2)]^2 r^2 dr$$

が最小となるように展開係数 $\{C_i\}$ と軌道指数

3.3 FC-LSE 理論によるシュレーディンガー方程式の絶対解レベルで正確なポテンシャルカーブ (*J. Chem. Phys.* 157, 094109 (2022); *J. Chem. Theory Comput.* 19, 6733 (2023).)

FC-LSE 理論は、積分を意識することなく FC 理論が生成する任意の完員関数を扱うことができる。また、2 章で述べたように、理論サンプリング法: DLS 法は、メトロポリス法で見られる randomness errors を軽減し、正確かつ連続的で滑らかなポテンシャルカーブの計算が可能になる。

昨年度の報告書でも示した Li_2 分子では、9 個の Valence 基底・励起状態の多くに対して実験による RKR

(Rydberg-Klein-Rees) ポテンシャルが報告されている。我々は FC-LSE-DLS 法を Li_2 分子のポテンシャルカーブの計算に適用し、一重項、三重項状態の全ての Valence 基底、励起状態について、シュレーディンガー方程式の絶対解レベルで実験 RKR ポテンシャルとほぼ完全に一致する正確なポテンシャルカーブの計算に成功している(*J. Chem. Phys.* 157, 094109 (2022))。実験 RKR と FC 理論(量子化学)という全く異なる方法による結果が完全に一致したことは、ある意味驚きであると同時に、実験結果の素晴らしさと量子力学原理と FC 理論の正確さを証明するものである。実験で得られる状態や核間距離は限られているが、FC 理論ではあらゆる状態の結合領域から解離まで全ての結果が計算でき、これらの正確なポテンシャルカーブは、その確かな信頼性をベースにダイナミクス等の研究へも繋げられ、今後多くの理論計算がこのポテンシャルカーブを使って行われるものと予想される。

我々は、さらに FC-LSE-DLS 法を CH^+ 分子の基底・励起状態のポテンシャルカーブの計算に適用した(*J. Chem. Theory Comput.* 19, 6733 (2023)). CH^+ 分子は、最初に宇宙で detect された星間分子であり、宇宙の化学では非常に重要な分子の 1 つである。地球上では実験困難な不安定なイオン種であるため、精密な理論計算が求められてきた。本計算機利用では、FC-LSE 理論によって CH^+ 分子の 5 つの基底・励起状態: $X^1\Sigma^+$, $C^1\Sigma^+$, $3^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$, $D^1\Pi$ の結合解離ポテンシャルカーブの計算と解析を行った。図 2 は、FC 理論のポテンシャルカーブと、 $X^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$ 状態の平衡構造近辺のみ報告のある実験 RKR ポテンシャル(R. Hakalla, R. Keřpa, W. Szajna, and M. Zachwieja, *Eur. Phys. J. D* 38, 481 (2006).)を重ね合わせた図を表している。図 2(右)はこの 2 つの $X^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$ 状態のカーブを拡大した図を示している。

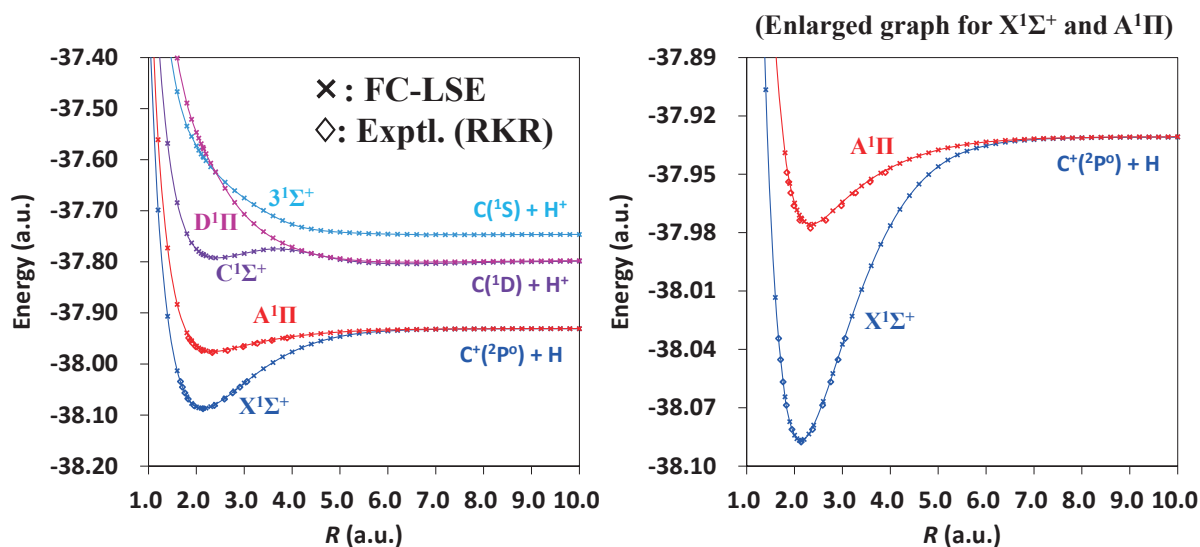


図 2. CH^+ の FC 理論と実験 RKR(R. Hakalla, R. Keřpa, W. Szajna, and M. Zachwieja, *Eur. Phys. J. D* 38, 481 (2006).) のポテンシャルカーブ(実験は $X^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$ 状態で平衡位置付近のみ, 右図は $X^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$ 状態の拡大図)

FC 理論と実験 RKR ポテンシャルは絶対解として完全に一致し、シュレーディンガー方程式の解として正確なポテンシャルカーブが計算されている。一方、大きな基底関数で計算された多参照 CI 法(MRCI 法)によるポテンシャルカーブが文献にあるが(Z. Biglari, A. Shayesteh, and A. Maghari, *Comput. Theor. Chem.* 1047, 22 (2014).), これらは相対的には高精度だが絶対解と比べると約 34 kcal/mol のエネルギーシフトが必要であった。また、得られた基底・励起状態の波動関数を結合領域から中間領域、解離に至るまでの電子構造を解析し、基底状態($X^1\Sigma^+$)と $A^1\Pi$ 状態は $C^+(^2P^0(s^2p))$ と $H(^2S)$ に解離する共有結合解離で、 $C^1\Sigma^+$, $3^1\Sigma^+$, $D^1\Pi$ 状態は $C(^1D(s^2p^2)$, $^1S(s^2p^2))$ と H^+ に解離するイオン解離であることが明白に示された。一方、平衡位置近辺では、イオン解離す

る状態でも共有結合項の amplitude が大きく、特に C^+ , C 原子の励起配置に相当する sp^2 や sp^3 の寄与が大きいことも分かり、化学フォーミュラ理論に基づく波動関数構築の重要性が示唆された。

Li_2 は多くの状態で実験 RKR ポテンシャルが報告されているが、 CH^+ では現状 2 つの $X^1\Sigma^+$, $A^1\Pi$ 状態の平衡位置付近しか報告がない。 CH^+ の星間分子としての重要性を鑑み、是非測定して頂きたい。その他の二原子分子でも、理論と実験の相乗的な発展のため、様々な状態の実験ポテンシャルカーブの測定を希望する。

3.4 non-BO FC-LSE 理論の開発と応用

原子核の中で最も軽い水素の関連する化学(宇宙化学, 超低温科学, 生体内のプロトン移動反応など)では、水素の原子核の量子効果が本質的に重要となる様々な現象があり、電子だけでなく原子核の運動も量子化する non-Born-Oppenheimer (non-BO) シュレーディンガー方程式の正確な解が求められる。しかし、電子と原子核の内部座標が分離できず積分計算が一般に困難になることや、現代量子化学の基盤で

ある軌道モデルが良い近似として成立しないことから、一般的な量子化学で non-BO 計算はほとんど行われていない。我々は、これまで培ってきた BO 近似の電子シュレーディンガー方程式の正確な解法を non-BO 計算に拡張し、FC-LSE 理論の開発を進めた。この理論では、化学フォーミュラ理論による局所的描像によって平衡構造から解離まで様々な電子・振動・回転量子状態を無理なく求められ、また LSE 法であるため積分の困難もない。

表 2 は、non-BO FC-LSE 理論を H_2 分子に適用し、各電子状態に対応する振電準位の絶対解及び non-BO 波動関数から求めた核間距離 R の期待値: $\langle R \rangle$ を示した。電子基底状態: $X^1\Sigma_g^+$ の各振電準位の絶対エネルギーは、Explicitly Correlated Gaussian (ECG) 法による精密な文献 (J. Mitroy et al., *Rev. Mod. Phys.* 85, 693 (2013).) と良く一致している。一方、電子励起状態に対応する精密な non-BO 計算の文献の報告はなく、我々の計算によって初めて求められた。図 3 は、 H_2 分子の $^1\Sigma_g^+$ の基底・励起状態の BO 近似のポテンシャルカーブ上に、non-BO 計算で求め

表 2. non-BO FC-LSE 理論による H_2 分子の各振電準位の絶対解

v (振電準位)	H-square error	Energy (a.u.)	ΔE (a.u.) (Ref.との エネルギー差)	$\langle R \rangle$
$X^1\Sigma_g^+$ (電子基底状態)				
2	1.231×10^{-3}	-1.126 78317	0.0003948	1.669
1	3.136×10^{-4}	-1.145 04343	0.00002194	1.548
0	5.751×10^{-5}	-1.164 02984	-0.000004812	1.449
$2^1\Sigma_g^+$ (電子励起状態)				
2	4.103×10^{-5}	-0.70157090	(文献なし)	2.101
1	6.415×10^{-5}	-0.70975324		3.793
0	6.728×10^{-6}	-0.71233560		1.978
$3^1\Sigma_g^+$ (電子励起状態)				
2	1.231×10^{-3}	-1.126 783 17	(文献なし)	3.128
1	3.136×10^{-4}	-1.145 043 43		3.047
0	5.751×10^{-5}	-1.164 029 84		2.492

Ref. J. Mitroy et al., *Rev. Mod. Phys.* 85, 693 (2013).

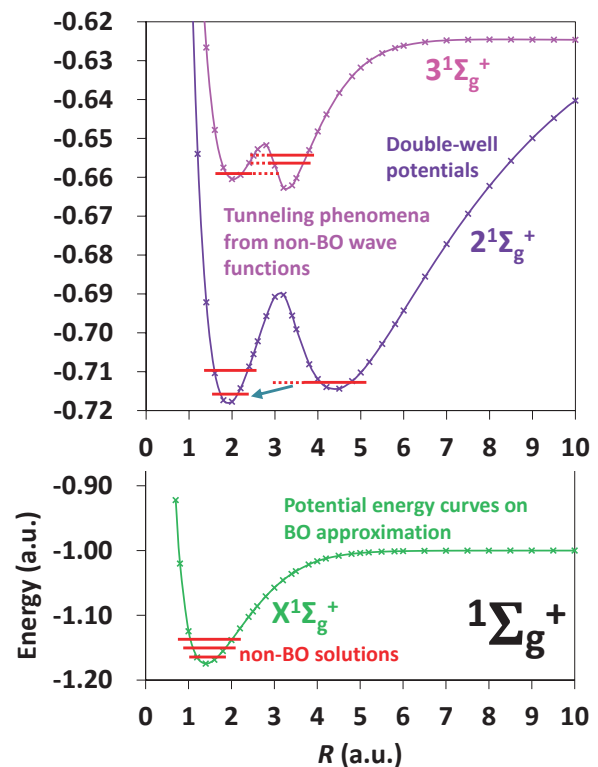


図 3. H_2 分子の BO 近似ポテンシャルカーブと non-BO 計算による振電準位

た振電状態を<R>の位置と共に示している。H₂分子の電子励起状態(2¹Σ_g⁺, 3¹Σ_g⁺)は、二重井戸ポテンシャルを示し、各振動準位はその井戸のどちらかに大きな amplitude を持つ。これらの non-BO 波動関数をより詳細に解析することで、シュレーディンガー方程式の非相対論極限と言える non-BO 解から完全な量子的原理によるトンネル現象等の核のダイナミクス研究に繋がられる可能性があり、今後の研究に繋げていきたいと考えている。

謝辞

分子科学研究所計算科学計算機センターには、2023年度も専有クラスターの利用を認めて頂き、その計算機パワーによって、本研究が大きく進展したことを深く感謝申し上げます。私たちの計算に特化した計算機の仕様についても手厚くサポートを頂き、プログラム開発や効率的な計算機利用に大変有用であった。これについても深く感謝したい。2023年度は、基礎理論の開発が大きく進み、その開発に係る計算や理論の裏付けを得る精密計算など、対象は小規模だったものの、多様な高精度計算を遂行することができた。今後も、引き続きインパクトの高い正確な理論・方法論とプログラムの開発・改良を進め、量子化学の研究分野を先導し続けられるような、化学的価値の高い計算を実行していきたい。

4 発表実績または予定

- ★1) 中辻 博 第25回理論化学討論会、2023 横浜.
- ★2) 中辻 博 17th International Congress of Quantum Chemistry (17th-ICQC), 2023 Bratislava, Slovakia).
- ★3) 中辻 博 17th-ICQC Satellite Meeting on Strong Correlation in Molecules, 2023 Znojmo, Czech Republic).
- ★4) 中辻 博 The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), 2023 Sapporo (Plenary lecture).
- ★5) 中嶋 浩之, 中辻 博 化学反応経路探索のニューフロンティア(SRPS2023)、2023 大阪 (招待講演).
- ★6) 中辻 博 第17回分子科学討論会、2023 大阪.
- ★7) 中嶋 浩之, 中辻 博 第17回分子科学討論会、2023 大阪.
- ★8) 黒川 悠索, 中辻 博 第17回分子科学討論会、2023 大阪.

5 出版実績または予定

- ★1) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Solving the Schrödinger equation of a planar model H₄ molecule”, *Chem. Phys. Lett.* 815, 140359 (2023).
- ★2) Y. I. Kurokawa and H. Nakatsuji, “Gaussian functions with odd power of r produced by the free complement theory”, *J. Chem. Phys.* 159, 024103 (2023).
- ★3) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Potential Energy Curves of the Low-Lying Five ¹Σ⁺ and ¹Π States of a CH⁺ Molecule Based on the Free Complement - Local Schrödinger Equation Theory and the Chemical Formula Theory”, *J. Chem. Theory Comput.* 19, 6733 (2023).
- ★4) H. Nakatsuji and H. Nakashima, “Accurate Scaling Functions of the Scaled Schrödinger Equation. II. Variational Examination of the Correct Scaling Functions with the Free Complement Theory Applied to the Helium Atom”, *J. Chem. Theory Comput.* 20, 3749 (2024).

フラグメント電子状態理論を基とした大規模第一原理分子シミュレーションと電子状態インフォマティクスによる機能材料の熱力学・光物性の設計

Design of thermodynamic and photophysical properties of functional materials by large-scale ab initio molecular simulation and electronic structure informatics based on fragment electronic structure theory

○森 寛敏、黒木 菜保子、後藤 大輔、鈴木 里麻、元木 康平、渡部 栞、高橋 唯華、小澤 二千夏、野上田 光織、住吉 剛、黒瀬 竜介、Amol PATIL (中央大学)

1 研究目的

本研究課題はこれまでに本グループで行なってきた第一原理的な力場・有効フラグメントポテンシャル(以下 EFP) 法の開発を基に、R3 年度より拡張的に立ち上げたマテリアルズ・インフォマティクス研究である。実験的研究を行う共同研究者と共に、EFP-MD/MC 法・量子化学理論・統計論、そして機械学習(データ科学)を駆使することで、特定混合比において機能を発現する混合溶液熱力学物性や、特定分子構造が示す超効率的発光特性の迅速理論設計まで含む、幅広い材料のデザインを実施してきた。

R5 年度は具体的なターゲット系として次の四テーマを主に推進した。

①工業排ガスの選択的分離回収に用いられるイオン液体非水溶液・深共融溶媒の迅速設計(中央大学 渡部(尚)・渡部(栞)・黒木・森;名古屋大学・則永行庸 教授・町田洋准教授、日本大学・児玉大輔准教授、金沢大学・山田秀尚准教授との共同研究)[NEDO グリーンイノベーション PJ]

②①に関連した、凝集系中の化学反応も取り扱える高精度かつ高速な AI assisted な 第一原理分子シミュレーション法の開発(黒木・鈴木・高橋・森)

③超高純度色を発光する熱活性遅延蛍光材料とその一重項分裂性分子のカスケードによる内部量子収率 100%超の発光材料の実現(後藤・森)

④重水素工学・創薬に関わる Nuclear-Electronic Orbital 法の応用(元木・黒瀬・森)

⑤フラグメント分子軌道 DFTB 分子動力学法(FMO-DFTB-MD)のエネルギ工学・創薬応用(野上田・小澤・黒木・森)

⑥相対論的 ab initio 分子軌道法/DFT 法による放射性廃棄物の分離改修期レートの理論設計

ここでは、上記の内、誌面の都合上 ④ に関連して、高エネルギー材料としてのイオン液体設計(ハイパーゴリックイオン液体)の詳細を報告する。

2 研究方法、計算方法

2 液式自己着火推進剤は、燃料と酸化剤の接触により生じる反応熱で自己着火するため、人工衛星や宇宙探査機用スラスタに活用される。従来、燃料と酸化剤の組み合わせとして、(モノメチル)ヒドラジンと四酸化二窒素を用いた推進剤が実用化されてきた。だが、これらの化合物は、揮発性や腐食性が高い。低揮発性・低環境負荷かつ高エネルギー効率な燃焼技術の実現に向け、新たな 2 液式自己着火推進剤の開発が求められている。

揮発しない液体として、イオン液体(IL)が知られている。ILの不揮発性は、その構成要素であるカチオ

ンとアニオン間に働く強い静電相互作用に起因する。2008年, Schneider らにより, 酸化剤の発煙硝酸との接触で自己着火する燃料「ハイパーゴリックイオン液体 (HIL)」が発見された。この報告以降, イオン種を変えることで物性を最適化できる IL のデザイナー性に焦点を当て, カチオンにイミダゾリウム・トリアゾリウム・ピリジニウムを, アニオンに $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ ・ $[\text{BH}_3\text{CN}]^-$ ・ $[\text{BH}_2(\text{CN})_2]^-$ 等を用いた HIL が報告されており, 次世代燃料として期待が高まっている。

燃料としての HIL の潜在能力を最大限引き出すには, その自己着火メカニズムの解明が必須である。2008年, Chambreau らは, $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ と発煙硝酸の反応が自己着火の開始に直接寄与することを, 分光学的に見出した。その後, 反応初期段階において, 発煙硝酸によってアニオンがプロトン化され, $\text{HN}(\text{CN})_2$ が生成することが, エアロゾル質量分析により同定された。2023年には, カチオン・アニオンを系統的に変化させた3種類のイミダゾリウム系 HIL ($[\text{C}_4\text{Cim}][\text{N}(\text{CN})_2]^-$ ・ $[\text{C}_2\text{Cim}][\text{N}(\text{CN})_2]^-$ ・ $[\text{C}_2\text{Cim}][\text{BH}_2(\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3)\text{CN}]^-$; im = imidazolium cation, $\text{C}_n = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}$) の液滴落下試験が実施され, 着火反応機構はアニオンの化学的性質に依存することが報告された。これまでに, HIL の自己着火性を支配する要因はよく調査されてきたが, 反応初期に生成される高エネルギー化合物や遷移状態 (TS) をその場観察することは難しく, 具体的な分子論は未解明であった。

次世代燃料として HIL を開発するにあたり, 量子化学計算によるアニオンと発煙硝酸の反応経路の解明が望まれている。これまでに, アニオンと硝酸 (HNO_3) 1分子ずつから成る気相モデル計算が活用され, プロトン化アニオンの生成経路や反応性検討がなされてきた。

だが, 従来の量子化学計算で探索される反応経路は, 化学的直感の範囲に留まることに注意せねばならない。すなわち, 当該計算の実施には, 初期構造依存性が大きな TS 最適化の結果を必要とする。これに対し, 近年, 複雑な反応経路を網羅的に自動探索する「人工力誘起反応法 (AFIR) [19-21]」が, 理論化学分野において脚光を浴びている。AFIR では, 反応分子群にあらゆる方向から人工力を加えて構造変化を誘起することで, 反応経路を自動探索する。従来法と異なり, TS 構造の推定は必要ない。反応経路上の活性化障壁に苛まれることなく, 量子化学理論に基づき人知を超えた反応探索ができる AFIR は, 合理的な合成経路のデザイン等に应用されてきた。

HIL の着火機構を解明する第一歩として, 本研究では, アニオンの電子状態が HNO_3 との反応熱に与える影響を, AFIR と電子状態解析により解明することを目的とした。新奇 HIL の理論設計に向けて, IL に広く提唱される「アニオン効果」を, エネルギーダイアグラムと電子状態解析の両観点から考察した。

本研究では, Thomas らにより反応後に生じる生成物が異なることが報告された2種類のアニオン ($[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ ・ $[\text{BH}_2(\text{CN})_2]^-$) と HNO_3 の反応を対象とした。各分子を図1に示す。計算プログラムには, Gaussian16・GRRM17・NBO7.0 を用いた。

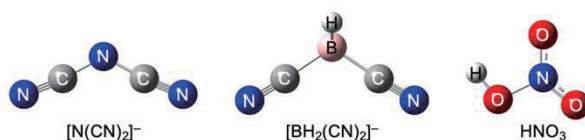


Fig.1 Chemical structures.

Single-Component(SC)-AFIR を用いて, 各アニオンと HNO_3 の反応経路を探索した。反応過程でラジカルが生成される可能性と, 各化合物の振動スペクトルの再現性から, 計算レベルは UB3LYP/6-31G(d) とした。探索された近似反応経路のうち, 200 kJ/mol 未満の反応障壁を与える経路について, UB3LYP/aug-cc-pVDZ レベルで再最適化および振動数解析を実施し, 安定構造と TS 構造を得た。TS 構造の妥当性は, 固有反応座標

計算により確認した。なお、 ω B97XD 等より新しい汎関数を用いた場合も、同等の結果が得られた。反応経路の相違を考察するため、各アニオンの電子状態を、自然共鳴理論解析 (NRT) で評価した。

3 研究成果

網羅的反應経路探索で得られた $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ もしくは $[\text{BH}_2(\text{CN})_2]^-$ と HNO_3 の反応エネルギーダイアグラムを、対応する構造と共に図 2 に示す。

まず、 $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ と HNO_3 の反応 (図 2 青線) について、先行研究 (図 2 黒線) と比較する。一見すると、SC-AFIR は、先行研究と同等の結果を与えたように見える。だが、実際には、従来報告されてこなかった 2 つの TS 構造の発見に成功している。

$[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ と HNO_3 の水素結合錯体 (2a) が、C-O 結合 (6a) を形成する過程に着目する。先行研究では、 NO_3^- が $\text{HN}(\text{CN})_2$ のニトリル炭素を求核攻撃 (5a) することで、C-O 結合 (6a) を直接形成する一段階反応 (活性化エネルギー: 30.9 kcal/mol) が報告された。一方、本研究では、より低い障壁 (24.1 kcal/mol) で生じる中間体 (4a) を経由した後に C-O 結合 (6a) を形成する二段階反応を見出した。また、C-O 結合 (6a) 形成後に NO_2 が解離して NH に再結合 (10a) する過程については、結合形成をする $\text{Nanion}(\delta^-)\dots\text{NNO}_2(\delta^+)$ 間の静電相互作用の重要性 (8a) が示唆された。これらの結果は、新奇 2 液式自己着火推進剤の開発に向けて、初期構造に依存しない自動的な反応経路探索の重要性を如実に示している。

続いて、アニオンの中心原子をホウ素に変えた $[\text{BH}_2(\text{CN})_2]^-$ と HNO_3 の反応 (図 2 赤線) に着目する。反応一段階目は、中心原子に依らず、アニオンと HNO_3 の安定な水素結合錯体 (2a,b) の形成が見られた。だが、反応二段階目以降の反応過程は、互いに異なった。前述のように、 $[\text{N}(\text{CN})_2]^-$ の場合は、水素結合錯体の形成後に、 HNO_3 からアニオンにプロトンが移動した NO_3^- および $\text{HN}(\text{CN})_2$ が観測 (3a) される。これに対し、 $[\text{BH}_2(\text{CN})_2]^-$ の場合は、錯体形成後のプロトン移動は観測されなかった。すなわち、 HNO_3 がニトリル炭素を攻撃することで、B-C 結合が開裂 (3b) し、B-N 結合への組み換えが起こる (4b) ことが分かった。結合組み換えした中間体は、先行研究の結果を追随している。SC-AFIR により、反応分子群の情報のみから反応経路を事前知識なしに探索できることが示された。だが、当該経路は、依然として非常に高い活性化障壁 (41.9 kcal/mol) を持つ。この解決のため、 HNO_3 間の水素結合相互作用やカチオンアニオン間の静電相互作用を陽に含めた検討が今後必要だと考えられる。

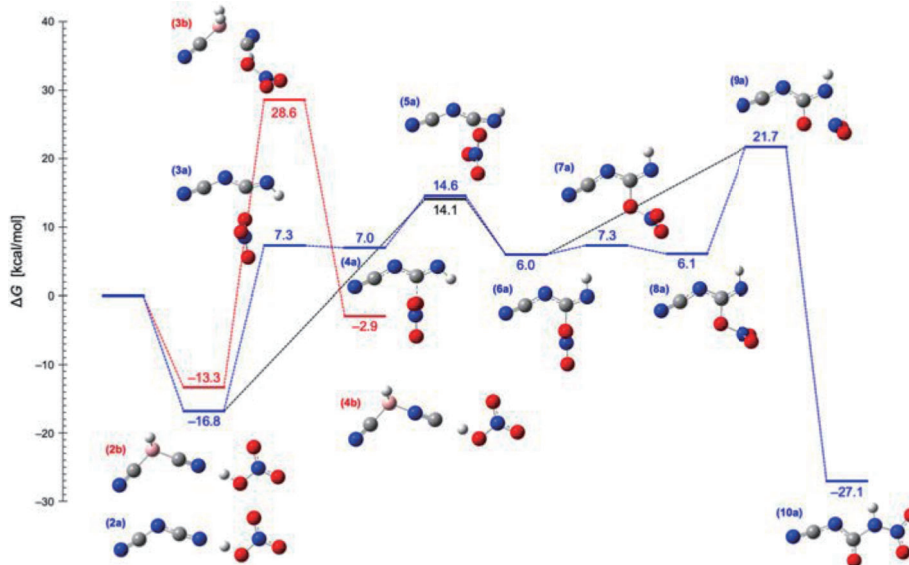


Fig.2 Reaction Gibbs energy diagram at 298.15 K.

4 発表実績または予定

- (★) 住吉剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, マイナーアクチニド分離配位子の電子状態インフォマティクス, 日本化学会 春季年会, H937-4am-06 (2024).
- (★) 小澤 二千夏, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 生体分子の電子状態揺らぎは半経験分子軌道計算どこまで正確に追えるか? 生体機能解析を志向した高精度法との比較検討, 日本化学会 春季年会, P1-1am-15 (2024).
- (★) 信岡 春香, 黒木 菜保子, 森 寛敏, アミンの CO₂ 化学吸収能改善を狙った量子化学計算による溶媒効果の検討, 日本化学会 春季年会, P1-1am-27 (2024).
- (★) 元木 康平, 森 寛敏, 2次速度論的同位体効果を示す化学反応の Beyond-Born-Oppenheimer 量子化学計算: SN2 反応における求核剤依存性解析を例として, 日本化学会 春季年会, P1-1am-28 (2024).
- (★) 野上田 光織, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 量子化学計算による 2 液系自己着火推進剤の初期反応段階における置換基効果の検討, 日本化学会 春季年会, P1-1am-30 (2024).
- (★) 後藤 大輔, 森 寛敏, 電子状態インフォマティクスに基づく光劣化耐性を有するエレクトロクロミック材料の創成, ケモインフォマティクス討論会, O05 (2023).
- (★) 元木 康平, 森 寛敏, 電子状態インフォマティクスと Beyond Born-Oppenheimer 理論の融合: 重水素創薬の新展開, ケモインフォマティクス討論会, O10 (2023).
- (★) 住吉 剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 局所的電子状態を活用した電子状態インフォマティクス: マイナーアクチニド抽出配位子への応用, ケモインフォマティクス討論会, P14 (2023).
- (★) 前田 尚志, 黒木 菜保子, 森 寛敏, CO₂ 分離膜の機能最適化のためのポリマー電子状態インフォマティクスの検討, ケモインフォマティクス討論会, P19 (2023).
- (★) 森 寛敏, 量子化学計算と機械学習に先導された迅速な機能材料設計例とその課題, 第 13 回イオン液体討論会サテライトミーティング「溶液化学の新たな潮流」, 新潟大学, (2023). **招待講演**
- (★) 黒木 菜保子, 電子状態インフォマティクスによる CO₂ 吸収液の迅速設計, 第 6 回イオン液体若手の会, 朱鷺メッセ, 1 (2023). **招待講演**
- (★) 野上田 光織, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 人工力誘起反応法による 2 液系イオン液体推進剤の網羅的燃焼反応機構解析, 第 61 回燃焼シンポジウム, 秋田アトリオン, C-315 (2023).
- (★) 野上田 光織, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 量子化学計算によるハイパーゴリック性イオン液体の反応機構解析, CSJ 化学フェスタ 2023, タワーホール船堀, P1-009 (2023). **優秀発表賞**
- (★) 住吉 剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, アクチニド/ランタニドの抽出配位子設計を志向したマテリアルズ・インフォマティクスのための系統的電子状態評価, CSJ 化学フェスタ 2023, タワーホール船堀, P5-024 (2023).
- (★) 小澤 二千夏, 黒木 菜保子, 森 寛敏, ハロゲン結合創薬を志向した密度汎関数強束縛法の精度改善, CSJ 化学フェスタ 2023, タワーホール船堀, P3-009 (2023).
- (★) 元木 康平, 黒木 菜保子, 森 寛敏, *In silico* 重水素創薬を志向した Beyond Born-Oppenheimer 理論と構造活性関連の連携: サリドマイド類縁体での検討, CSJ 化学フェスタ 2023, タワーホール船堀, P9-010 (2023).
- (★) 住吉 剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, マイナーアクチニド抽出配位子の迅速設計に向けた電子状態データベースの構築, 放射化学討論会 2023, 広島大学, 3A05 (2023). **若手優秀発表賞**

(★) 小澤 二千夏, 黒木 菜保子, 森 寛敏, ハロゲン結合創薬を志向した密度汎関数強束縛法の精度考察, 分子科学討論会 2023, 大阪大学, 3E02 (2023).

(★) 小澤 二千夏, 黒木 菜保子, 森 寛敏, ハロゲン結合創薬を志向した密度汎関数強束縛法の精度考察, 分子科学討論会 2023, 大阪大学, 3E02 (2023).

(★) 元木 康平, 森 寛敏, 核酸塩基対に核量子性が及ぼす効果: 原子核-電子軌道法による検討, 分子科学討論会 2023, 大阪大学, 3P086 (2023).

(★) 元木 康平, *In silico* 重水素創薬を志向した Nuclear-Electronic Orbital 法と構造活性相関の連携, 理論化学若手の会, 大阪大学, 2 (2023).

(★) 黒木 菜保子, 機能性液体の熱力学物性予測のための第一原理有効フラグメントポテンシャル分子動力学法, 理論化学若手の会, 大阪大学, **招待講演** (2023).

(★) 黒木 菜保子, 信岡春香, 森 寛敏, 非水アミン溶液への CO₂ 吸収反応に関する量子化学的考察, 福岡大学, **注目講演** Y119 (2023).

(★) 森 寛敏, 電子状態インフォマティクスと合成・精密物性測定実験の連携アプローチによる狙い撃ち機能物質創成, 第3回分子シミュレーションワークショップ, HPC システムズ, **招待講演** 4 (2023).

(★) Kuroki N.* Kodama D.*, Suzuki Y., F. Chowdhury, H. Yamada., Mori H.*, Machine Learning Boosted Design of Ionic Liquids for CO₂ Absorption and Experimental Verification, 38th International Conference on Solution Chemistry, **invited**, ILS14.

(★) Kuroki N.*, Uchino Y., Funakura T., Mori H.*, Electronic fluctuation in dilute aqueous osmolyte solutions: An effective fragment potential – molecular dynamics study, 38th International Conference on Solution Chemistry, P33.

(★) Kuroki N.* Kodama D.*, Suzuki Y., F. Chowdhury, H. Yamada., Mori H.*, Machine Learning Boosted Design of Ionic Liquids for CO₂ Absorption and Experimental Verification, International Congress on Quantum Chemistry, PB126.

(★) Motoki K., Mori H.*, Beyond Born-Oppenheimer pharmaceutical quantum chemistry of thalidomide analogs and deuterium substituents, PB61.

(★) Ozawa N., Kuroki N., Mori H.*, Improvement of DFTB parameters toward halogen bonding interaction in drug discovery, International Congress on Quantum Chemistry, P16.

(★) Kuroki N.* Kodama D.*, Suzuki Y., F. Chowdhury, H. Yamada., Mori H.*, Fragment-based *Ab Initio* Molecular Simulation and Machine Learning for Designing Interactions in CO₂-physisorbing Liquids, P11.

5 出版実績または予定

(★) Goto, D, Mori H., Avoiding photo-color-degradation of electrochromic materials based on quantum chemical molecular design, submitted (2024).

(★) Ozawa., Kuroki N., Mori H., Biological Active Region Defined by Fragment-based Molecular Theory submitted (2024).

(★) Nogamida M., Kuroki N., Mori H., **invited**, Effect of Anion Electronic State on the Hypergolic Ionic Liquids' Reaction Pathways, J. Combust. Soc. Jpn, accepted (2024).

住吉 剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, **invited**, マイナーアクチニド抽出配位子の迅速設計に向けた電子状態インフォマティクス, 放射化学会誌, 49, 20-22 (2024).

(★) Watabe S., Kuroki N.*, Mori H.*, **selected as Cover.**, COSMO-RS Exploration of Highly CO₂-Selective Hydrogen-Bonded Binary Liquid Absorbents under Humid Conditions: Role of Trace Ionic Species, ACS Omega, 8, 16, 14478-14483 (2023). <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.2c08250>

(★) 黒木 菜保子*, **invited**, 計算化学・機械学習による機能性液体の研究, 理論化学会誌 フロンティア, 5, 1, 35-41 (2023).

(★) Kuroki N.* Kodama D.*, Suzuki Y., F. Chowdhury, H. Yamada., Mori H.*, **selected as Cover**, Machine Learning Boosted Design of Ionic Liquids for CO₂ Absorption and Experimental Verification, J. Phys. Chem. B, 127, 2022-2027 (2023).

溶液界面の構造と機能の計算化学

Computational Chemistry on Structures and Functions of Liquid Interfaces

○森田 明弘、高橋 英明、王 琳、平野 智倫、Deepak Ojha、安達 友揮、上村 哲平、熊谷 紘一、仲 海渡（東北大学大学院理学研究科）

1 研究目的

本研究グループでは、主に溶液界面の解明を目指して実験研究との共同のもとに分子シミュレーションや電子状態計算による研究を進めている。溶液界面の関わる現象は、熱力学、電気化学や分光学に基づく観測がなされてきたが、実験では溶液界面の分子を選択的にとらえて観測することが難しく、ミクロで精密な解明には理論計算との協力がとりわけ必要とされる。本研究グループでは、溶液界面の分子を捉える数少ない有力な実験手法である界面和周波発生分光の理論計算手法を行い、それに基づくその応用を進めてきた。さらに、分光実験との協力によって解明された液体界面の微視的な構造を元にして、液体界面のもつ基礎的な機能の理解を目指し、これまでに液体界面での物質輸送や化学反応の研究を行ってきた。とくに混ざり合わない液体間の液液界面は実験的な測定がとりわけ難しく理解が遅れており、分子シミュレーションによる研究が期待される。相境界のもつ最も基本的な機能としての液液界面での物質輸送に関して、微視的な液体界面の構造ゆらぎや一時的な錯合体形成の機構などを自由エネルギー面の特徴として明らかにする。

本年度には界面和周波分光の解釈において近年懸案とされてきた点対称分子の系の和周波分光について、ベンゼンを例にとってその機構の解明に決着をつける成果を得た。また、液液界面における基本的な物性量である界面張力や界面電位などの熱力学量を分子シミュレーションに基づいて分子レベルで解析した。

2 研究方法、計算方法

界面非線形分光の計算は、我々の開発した電子分極モデルに基づく分子動力学シミュレーションであり、時々刻々での界面系の分極を計算する MD プログラム Calnos の開発を本グループで進めつつ、それをを用いた研究を遂行してきた。以下に述べる液体ベンゼンの振動和周波発生スペクトルの計算にも用いた。また、和周波分光に含まれる四重極成分の見積もりにあたっては、本グループで開発してきた Qsac のパッケージを使用した。Qsac は、界面に存在する分子とその界面構造の MD トラジェクトリーを入力として、非線形感受率における四重極成分を計算するものである。分子の双極子、四重極子、遷移分極率、四重極分極率などの Gaussian 計算のスクリプトを作成して計算し、MD トラジェクトリーから分子配向をサンプリングして、それらの一連の解析を効率よく行う。また、液液界面の物性の計算には、本グループで開発した MD プログラム FreeFlex を使用した。これはさまざまな一般化座標に対する自由エネルギー面の計算を行うことに特長をもつプログラムで、液液界面の自由エネルギー計算に使用してきたものである。

3 研究成果

3.1 点対称分子ベンゼンからの和周波発生機構の解明

液体ベンゼンの界面からは C-H 伸縮バンドの強い和周波発生(SFG)シグナルが観測されることが実験的に知られるが、その起源について多くの議論を呼んできた。SFG は 2 次の非線形光学過程であり反転対称な系で禁制と考えられるが、ベンゼンは分子それ自体が反転対称をもつため、通常の SFG の原理で説明できない問題である。そこで考える理由として、(i)界面の不均質な溶媒和環境下ではベンゼン分子の対称性が破れて和周波シグナルを発する、あるいは(ii)通常の変極子近似を超えた四重極子からシグナルを発する、の 2 通りがあり、どちらが正しいのか長年議論されてきた。点対称分子から SFG が観測される例は他にもあり、この問題は和周波発生分光の原理に関わる問題を含むと言える。

以前に本グループではベンゼン SFG について電子状態計算と分子動力学シミュレーションによる解析を行い、ベンゼンの主要バンドは(i)に由来することを示した。しかしその後も学会で議論が続いたため、今年度には決着をつけるべく新たな研究を行った。我々が開発した四重極成分の計算プログラム Qsac を用いてベンゼンの四重極成分を計算し、確かにそれが定量的に小さいことを示した。それに加えて、実験でシリカ-ベンゼン界面の SFG 信号は空気-ベンゼン界面とはシグナルの符号が反転することが知られ、それが意味する内容も明らかにした。(i)によって界面で対称性が破れたときに、シリカ側の local mode が強調されて符号が反転する事実は、MD 計算からも自然に再現して説明できる。一方、(ii)で問題となる界面の局所電場勾配はシリカ-ベンゼン界面でもほとんど変化せず、符号の反転と対応しない。これらはベンゼン SFG の機構の議論に決着を与えるほぼ決定的な証拠となった。

3.2 液液界面の界面張力と誘電的性質

混ざり合わない液体間の液液界面の微視的性質は、露出した気液界面や電気化学計測などに適した固液界面と比べても、とりわけ実験的な観測が難しい対象で、分光測定の情報も乏しい。液液界面の代表的な物性として界面張力や界面電位があり、その間に Lipmann の関係式が成り立つ。これらの界面熱力学量の関係は古くから分析化学などで応用されているが、そこから得られる微視的な意味を水-油界面の MD 計算によって明らかにすることを試みた。界面近傍での誘電的性質は、界面分光の微視的な解釈においても重要な問題である。

液液界面の MD 計算は周期境界条件下での水とジクロロメタンの交代するスラブ系で行った。限られた空間スケールの中で扱うため、界面電位の代わりに外部電場の変化に対する液液界面の界面張力を計算し、その際に圧力テンソルの異方成分の界面垂直方向のプロファイル、およびその外部電場依存性を求めた。その結果、外部電場による圧力テンソルの異方成分の変化は、液液界面近傍の分子数層の領域に局在することが分かった。界面張力の電場依存性は、Lipmann に相当する熱力学的関係式より界面分極に対応する。そこで MD により別途界面での分極分布を計算し、誘電的性質を求めるとともに、界面張力のプロファイルと比較した。界面分極の定義は四重極分の寄与の扱いに関して一意的でなく、それ自体が多くの議論を呼んできたが、界面張力の変化分と対応する界面分極は四重極分を含める必要があることも分かった。界面近傍での分極揺らぎの相関関数より、水-ジクロロメタン界面の誘電率を振動数の関数として求めた。界面数層での構造変化に基づいて、界面分極と界面張力の変化を同時に解明する解析を進めている。

4 発表実績または予定

★ A. Morita, Molecular dynamics analysis of structural fluctuation, complexation, and electron transfer reaction at immiscible liquid interfaces, 9th Asian Conference on Colloid and Interface Science, Hong Kong, Dec. 12-15, 2023.

★ 森田 明弘、Fresnel Dispersion in Sum Frequency Generation Spectroscopy, 第9回 SFG 研究会、東工大、2023. 11. 12-13.

★ 平野 智倫、森田 明弘、Issues on Boundary and Quadrupole in Calculations of Sum-Frequency Generation Spectra, 第9回 SFG 研究会、東工大、2023. 11. 12-13.

★ 熊谷 紘一、平野 智倫、森田 明弘、Evaluation of magnetic dipole components in sum frequency generation spectroscopy, 第9回 SFG 研究会、東工大、2023. 11. 12-13.

森田 明弘、界面和周波発生分光の理論、名古屋大学集中講義、名古屋、2023. 11. 9-10.

★ 森田 明弘、液体界面の分子科学、名古屋大学講演会、名古屋、2023. 11. 9.

森田 明弘、コンピュータを用いて原子・分子の化学の世界を探る、茨城県立竹園高校、つくば、2023. 11. 7.

★ A. Morita, Microscopic Mechanisms of Ion Transport and Reactions at Liquid-Liquid Interface, Exploration Conference "Interfaces and Mixing in Fluids, Plasmas, Materials", Kavli Institute for Theoretical Physics (KITP), Santa Barbara, USA, Oct. 23-26, 2023.

★ A. Morita, Multidimensional free energy analysis of electron and ion transfer reactions through immiscible liquid interfaces, 6th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2023), Taipei, Taiwan, Oct. 6-9, 2023.

森田 明弘、分子シミュレーションと理論化学、第17回分子シミュレーションスクール、岡崎、2023. 9. 27-29.

★ T. Ishiyama, T. Tahara, and A. Morita, Theoretical Elucidation of On-Water Photochemical Reaction of Phenol, The 9th Quantum Science Symposium, ICCMSE 2023, Greece/Online, Sep. 15-16, 2023.

★ 平野 智倫、森田 明弘、和周波スペクトル計算におけるバルクの境界と四重極の影響 (1B12)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ 石山 達也、田原 太平、森田 明弘、水表面での特異的に高速なフェノール光化学反応機構の解明 (1B14)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ 熊谷 紘一、平野 智倫、森田 明弘、和周波発生分光における磁気双極子成分の評価(1P032)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ 上村 哲平、平野 智倫、森田 明弘、水油界面でのイオン輸送効率に対する微量な水の効果の解明 (2P049)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ 仲 海渡、平野 智倫、森田 明弘、液々界面での多価イオンの輸送の多次元自由エネルギー計算と反応機構解析 (2P051)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ 安達 友揮、平野 智倫、森田 明弘、分子シミュレーションによる界面誘電率の計算と界面張力との関係 (3P087)、第17回分子科学討論会、大阪、2023. 9. 12-15.

★ T. Hirano and A. Morita, Electron Transfer Mechanism at Liquid/Liquid Interfaces Revealed by Multi-Dimensional Free Energy Analyses, International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, Sep. 8-10, 2023.

★ A. Morita, Computational Analysis of Sum Frequency Generation Spectroscopy for Exploring Interfaces, GP-Chem

Kickoff Symposium, Sendai, Sep. 6-7, 2023.

★ A. Morita, Transport and Reactions at Liquid Interfaces, 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo, Sep. 4-9, 2023.

★ T. Hirano, Multidimensional Free Energy Analysis on Mechanism of Electron Transfer at Liquid/Liquid Interfaces, 6-th China-Japan-Korea Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI), Suwon, Korea, Jun. 20-23, 2023.

★ A. Morita, Boundary Effects in SFG Calculations and Quadrupole Contribution, 2023 International Conference on Nonlinear Optics at Interfaces, Rome, Italy, 2023. 6. 5-9.

★ 平野 智倫、森田 明弘、和周波スペクトル計算にバルクの境界と四重極が与える影響(1L11)、第 25 回理論化学討論会、横浜、2023. 5. 16-19.

★ 安達 友揮、平野 智倫、森田 明弘、液液界面における界面誘電率の MD シミュレーション(2P09)、第 25 回理論化学討論会、横浜、2023. 5. 16-19.

5 出版実績または予定

★ Tomonori Hirano, Koichi Kumagai, Tatsuya Ishiyama, and Akihiro Morita, *J. Chem. Phys.*, 160, 107101 (2024).
"Comment on 'Sum-frequency vibrational spectroscopy of centrosymmetric molecule at interfaces'"

★ Lin Wang, Akihiro Morita, Nicole M. North, Stephen M. Baumler, Elliot W. Springfield, Heather C. Allen, *J. Phys. Chem. B*, 127(7), 1618-1627 (2023). "Identification of Ion Pairs in Aqueous NaCl and KCl Solutions in Combination of Raman Spectroscopy, Molecular Dynamics and Quantum Chemical Calculations"

シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

Metal–ligand cooperative bond cleavages with cyclopentadienone metal complexes and design of aromatic compounds for organic electronic devices

○野崎 京子

(東京大学大学院工学系研究科：化学生命工学専攻)

1 研究目的、内容

本研究では”シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発”および”有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計”を行います。最終的には新規触媒、芳香族化合物の設計、および反応機構の解明への知見を得て、実際の触媒合成、デバイス応用に反映させ、新規機能を持つ遷移金属触媒および芳香族化合物の合成を目指します。

1-1.シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

過去に我々は、金属配位子協働的 H–H 結合切断を鍵とした C–C 結合の脱水素化反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18726.)や、C–O 結合の加水素分解反応(*Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6296.)を報告しました。また一方で、近年我々は、シクロペンタジエノンイリジウム錯体と炭化水素との反応を達成しました。(*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12999–13004.)。DFT 計算により設計したエトキシカルボニル基置換シクロペンタジエノン配位子を持つイリジウムヒドリド錯体 **1** とニトロメタンを反応させたところ、ヒドロキシシクロペンタジエニルニトロメチルイリジウム錯体 **2** を得ることに成功しました(Figure 1)。この反応は、金属中心の酸化を伴いながら C–H 結合を不均等に切断するという、従来知られる C–H 結合活性化法とは異なる形式で進行することがわかりました。続いてシクロペンタジエノン金属錯体の中心金属を前周期遷移金属であるバナジウムに拡張することで、より大きい金属から配位子への電子移動が観測されることを報告し、DFT による軌道計算によりその電子移動を裏付けました(*Organometallics* **2023**, *42*, 865–870.)。

Metal–Ligand Cooperative Oxidative Addition

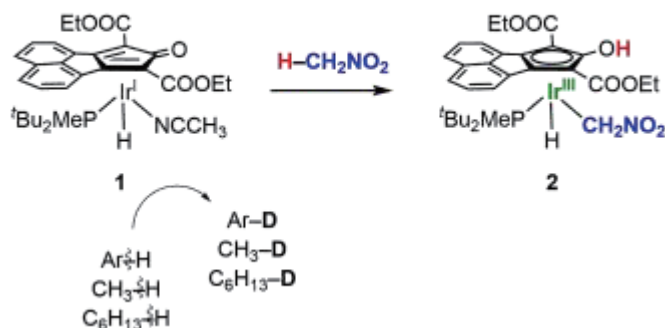


Figure 1. シクロペンタジエノンイリジウム錯体による C–H 結合の不均等酸化的付加反応

本研究では、中心金属をさらに他の前周期遷移金属に変化させ、それらの触媒反応の開発を目指しました。シクロペンタジエノン配位子上の置換基、金属、支持配位子の各々が、各種の結合切断活性ならびに錯体合成時の副反応の抑制に対してどのように影響を与えるか、DFT 計算に基づく予測を行い研究を加速させまし

た。

1-2. 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

芳香族化合物に高周期金属を導入することで重原子効果による特異な光特性が期待できることから発光材料への応用が期待されています。例えば、シクロメタル化イリジウム錯体は長寿命の励起状態を取ることが知られており、発光材料及び光触媒に広く用いられています。錯体の励起状態のエネルギーや吸収波長、酸化還元電位は配位子設計により能動的に制御できます。本研究では、イリジウムを含むフルオレン骨格を部分構造として含む、新規のアニオン性錯体 $\text{Li}^+[\text{Ir}(\text{bph})(\text{ppy})_2]^-$ (Figure 2)の合成を行い、その立体異性体の光挙動に関して考察を行いました。

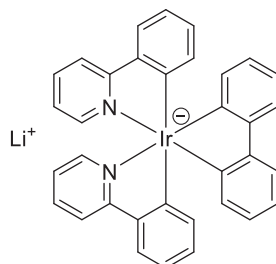


Figure 2. ビフェニル(bph)およびフェニルピリジン(ppy)を配位子として有するアニオン性イリジウム錯体 $\text{Li}^+[\text{Ir}(\text{bph})(\text{ppy})_2]^-$

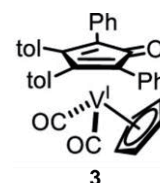
2 研究方法、計算方法

シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発研究では、Gaussian 16 プログラムを用いて、M06/sdd (for metals) 6-31G(d,p)(for others)を使って基底状態、遷移状態計算を行いました。有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計の研究では、Gaussian 09 プログラムを用いて、M06/sdd (for Ir) 6-311+G(d,p) (for others)を使って基底状態の計算、TD-DFT による UV スペクトルの推測を行いました。

3 研究成果

3.1 シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

まず、我々は、**3** の中心金属をバナジウムから変更した新規のシクロペンタジエノン金属錯体の合成を試みました。合成の過程で錯体が二量化する副反応の存在が示唆されたため、この副反応が抑制されるような適切なシクロペンタジエノン配位子を DFT 計算により探索しました。また、錯体 **3** では目的の結合切断反応に活性を示さなかったことから、その原因を DFT 計算により調査しました。具体的には、CpO 配位子として L_1 - L_7 を、CO 配位子の代わりに種々の単座配位子を有する金属錯体について、Figure 3 に示す反応経路の各化学種の構造最適化を行い、反応前後のギブスエネルギーを比較することによって、より反応性が高い錯体の探索を行いました (Figure 3)。その結果、アルコキシカルボニル基を有する配位子 L_2 や、フルオレノン骨格を持つ配位子 L_6 の反応性が高いと見積もられたため、合成を検討しました。今後も引き続き前周期遷移金属錯体による結合切断反応の開発を進めてまいります。



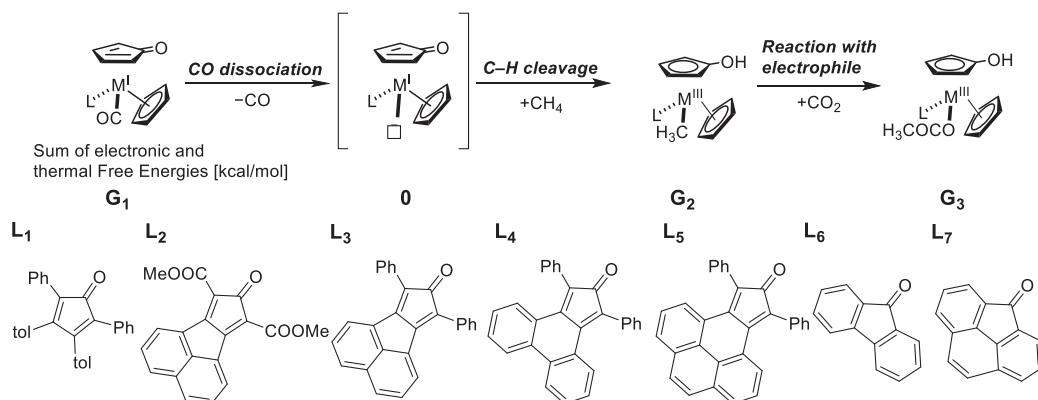


Figure 3 シクロペンタジエノン金属錯体における配位子スクリーニング

3.2 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

まず我々は、アニオン性イリジウム錯体 $\text{Ir}(\text{bph})(\text{ppy})_2$ の合成を試みました。合成した錯体は、紫外可視吸収スペクトルにおいて 570 nm 付近までの裾野の広い吸収を示しました。NMR 解析により錯体は C_2 対称性を持つことが示唆されましたが、アニオン性錯体の立体異性体には *cis* 体と *trans* 体の 2 種類が考えられました。錯体の構造を明らかにすべく、*cis* 体及び *trans* 体について DFT 計算によって吸収スペクトルの予測を行いました。その結果、*cis* 体では 570 nm 付近まで吸収帯を持つのにに対し、*trans* 体では吸収端が 500 nm に止まることが示唆されたことより、合成したアニオン性イリジウム錯体の立体配置は *cis* であると決定しました。さらに DFT 計算から吸収帯の長波長側では *bph* (HOMO) から *ppy* (LUMO+2) への電子移動が起きていることが示され、配位子の置換基修飾により吸収波長及び最安定励起状態のエネルギーが調節可能であることが示唆されました。今後はアニオン性由来する強い還元力を持つ光触媒としての応用に向けて、可視光フォトリドックス反応の検討を進める予定です。

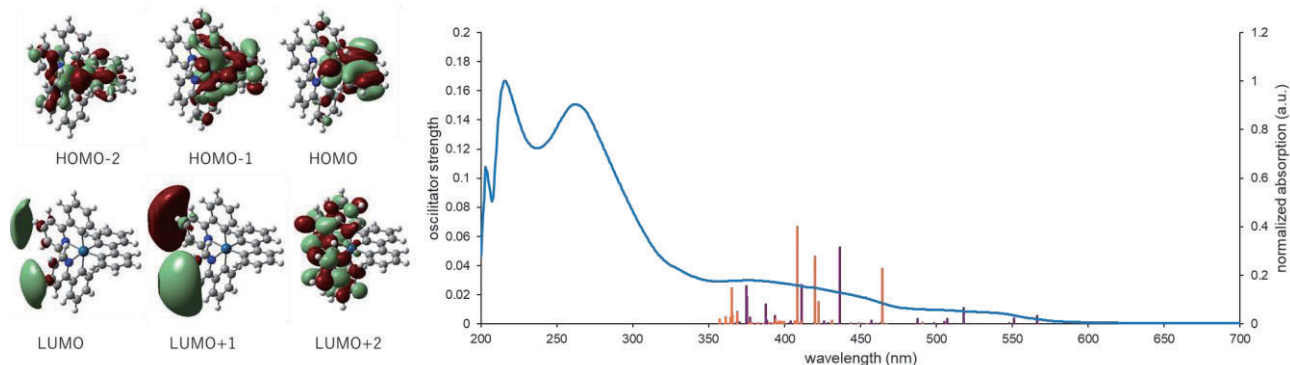


Figure 4. *cis*- $\text{Ir}(\text{bph})(\text{ppy})_2$ の軌道 (左) と *cis* および *trans* 体の振動子強度および吸収スペクトル (右、青線：吸収スペクトル、橙線：*cis* 体、紫線：*trans* 体)

4 発表実績または予定

★Catalytic hydrogenolysis of ureas for chemical recycling of plastics. Takanori Iwasaki, Kazuki Tsuge, Naoki Naito, Kyoko Nozaki, 第 73 回高分子学会年次大会 仙台国際センター 宮城 2024 年 6 月 5-7 日 1H19 (口頭)

・多機能固体触媒による精密水素化・脱水素反応の開発 金 雄傑 日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024 年 3 月 18-21 日 B1326-4am-03 (口頭)

・Mild Catalytic Degradation of Crystalline Polyethylenes in Solid State Assisted by Carboxylic Acid Groups. Bin Lu, Kohei Takahashi, Jian Zhou, Shintaro Nakagawa, Naoko Yoshie, Kyoko Nozaki, 日本化学会第 104 春季年会 日本大

学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 D341-2vn-04(口頭)

★高い安定性を有するヘキサキスピラゾリルエタンの合成と配位挙動 武政 雄大・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1142-2vn-02(口頭)

・カルボン酸の電気化学的脱炭酸オレフィン化における支持電解質効果 伊藤 佑・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1132-3am-05(口頭)

★Nickel-Catalyzed C(sp³)-O Hydrogenolysis via a Remote Concerted Oxidative Addition and its Application to Degradation of a Bisphenol A-Based Epoxy Resin. Yumeng Liao, Kohei Takahashi, Kyoko Nozaki, 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1111-1pm-02(口頭)

・三配位ホウ素ルイス酸部位を有する弱配位アニオンによるイリジウム触媒反応の選択性制御 萬代 遼・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 F1232-4pm-04(口頭)

・Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Allyl Ethers with Organoboron Reagents: A Remarkable Effect of Pyrimidine. Thakun Chen, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1111-1pm-05(口頭)

・Polyethylenes bearing in-chain amide groups via Beckmann rearrangement: Synthesis and their physical properties. Yipu Lu, Kohei Takahashi, Jian Zhou, Shintaro Nakagawa, Naoko Yoshie, Kyoko Nozaki, 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 D342-1pm-11(口頭)

★中員環脂環式エノンの不飽和位置による相対的安定性と、移動脱水素による遠隔位不飽和化 岩崎 恵・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1143-2pm-06(口頭)

★シクロデキストリンを鑄型分子として用いる大環状多核金錯体の合成研究 大井 昂幸・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 F1231-1vn-04(口頭)

・多核ヒドロキシド/オキシド架橋型アクリル酸亜鉛錯体をモノマーとして用いたスチレンとの配列制御型共重合 末久 凱斗・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 D341-1am-06(口頭)

★トリス(ピフェニルジイル)金属錯体の合成, 構造および光物性 原 正宜・廣岡 佑子・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 F1234-1am-08(口頭)

・酸化チタン/コバロキシム二元光触媒系による含酸素化合物からアルケンへの変換反応 丸山 詠生・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1142-3am-04(口頭)

★テトラピラゾリルエテンを架橋配位子とする異種二核錯体の合成 川俣 壮慶・武政 雄大・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 F1234-1am-10(口頭)

・イリジウム触媒によるウレタンのホルムアミドとアルコールへの化学選択的水素化分解 山田 悠斗・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第104春季年会 日本大学理工学部 船橋キャンパス 千葉 2024年3月18-21日 E1112-2pm-13(口頭)

- ・ RuPt 合金触媒を用いたポリエチレンの加水素分解 山崎 友香理・金 雄傑・高橋 講平・野崎 京子 第 133 回触媒討論会 横浜国立大学 常盤台キャンパス 神奈川 2024 年 3 月 18-19 日 2A06(口頭)
- ★水素を用いた難分解性樹脂のケミカルリサイクル —有機化学の常識を触媒で覆す— 岩崎 孝紀 高分子学会グリーンケミストリー研究会(見学会、講演会) 三菱ケミカル株式会社 Science & Innovation Center 神奈川 2024 年 3 月 15 日 依頼講演
- ★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis of Carbonyl Compounds. Takanori Iwasaki, International Symposium Nature Inspired Initiatives in Chemical Trends (NIICT2024), CSIR-Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, India, 2024/3/7-9, Invited Lecture.
- ★Chemoselectivity Change in Catalytic Transformations—Cleavage of Less Reactive Chemical Bonds—. Takanori Iwasaki, Invited Lecture at Indian Institute of Technology Hyderabad (Host: Prof. Tarun K. Panda), India, 2024/3/7, Invited Lecture.
- ・ Mn 触媒による炭酸アミド類の水素化分解 岩崎 孝紀 学術変革領域研究(A): デジタル化による高度精密有機合成の新展開 第 5 回成果報告会 京都大学 京都 2024 年 2 月 9-10 日 A01-14 (ポスター)
- ・ Metal-Support Cooperation in Heterogeneous Catalysts for Efficient Hydrogenation Reactions. Xiongjie Jin, The 3rd Sino-Japanese Symposium on Catalysis for Precision Synthesis, Xiamen University, Xiamen, China, 2023/12/9-10, IL-27 (Oral).
- ★Mechanistic Study on Rh-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Vinyl Ethers with Aryl Grignard Reagents via C(sp²)-O Bond Cleavage using a Flow Reactor. Takanori Iwasaki, 3rd International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-3), Awaji, Hyogo, Japan 2023/12/7, P2-01 (Poster).
- ★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis enabling Urea-reduction to Formamide/Amine over More Reactive Carbonyl Compounds. Takanori Iwasaki, Kazuki Tsuge, Naoki Naito, Kyoko Nozaki, 2nd International Symposium on Digitalization-driven Transformative Organic Synthesis (ISDigiTOS-2), Awaji, Hyogo, Japan 2023/12/7, P1-03 (Poster).
- ★Synthesis, Characterization and Trapping of a Cyclic Diborylcarbene, an Electrophilic Carbenes. Shuhei Kusumoto, The 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-16), National University of Singapore, Singapore 2023/12/1-4, PB-14 (Poster).
- ★Synthesis, Structure, and Optical Property of Tris(biaryldiyl)rhodate(III) and-iridate(III) Complexes. Masaki Hara, Yuko Hirooka, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Rihga Royal Hotel, Kyoto, Japan 2023/11/20-23, PB(C)-71 (Poster).
- ★TEMPO as a Hydrogen Atom Transfer Catalyst for Aerobic Dehydrogenation of Activated Alkanes to Alkenes. Tasuku Ito, Falk William Seidel, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Rihga Royal Hotel, Kyoto, Japan 2023/11/20-23, PA(E)-27 (Poster).
- ★Synthesis, Characterization and Trapping of a Cyclic Diborylcarbene, an Electrophilic Carbene. Yuki Shibutani, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Rihga Royal Hotel, Kyoto, Japan 2023/11/20-23, PB(C)-11 (Poster).
- ★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis: Ureas to Formamides and Amines. Takanori Iwasaki, Kazuki Tsuge, Naoki Naito, Kyoko Nozaki, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Rihga Royal Hotel, Kyoto, Japan 2023/11/20-23, OP-23 (Oral).

★触媒的水素化反応における化学選択性の逆転ーウレア類のホルムアミドとアミンへの選択的水素化分解
岩崎 孝紀・柘植 一輝・内藤 直樹・野崎 京子 第 49 回反応と合成の進歩シンポジウム じゅうろくプラザ 岐阜
2023 年 11 月 6-7 日 10-10 (口頭)

・ Multifunctional WO₃-ZrO₂-Supported Platinum Catalyst for Remarkably Efficient Hydrogenolysis of Esters to Alkanes. Xiongjie Jin, Kang Yuan, Yukari Yamazaki, Kyoko Nozaki, 9th Asia/Pacific Congress on Catalysis (APCAT-9), Hangzhou, China, 2023/10/30-11/2, OC-14 (Oral).

・ Hydrogen-Induced Formation of Surface Acid Sites on Pt/Al(PO₃)₃ Enables Remarkably Efficient Hydrogenolysis of C–O Bonds in Alcohols and Ethers. Kento Oshida, Kang Yuan, Yukari Yamazaki, Rio Tsukimura, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, 9th Asia/Pacific Congress on Catalysis (APCAT-9), Hangzhou, China, 2023/10/30-11/2, P-98 (Poster).

・ Au/CeO₂-Catalyzed Selective Hydrogenation of Aldehydes under Syngas. Kotaro Shirayama, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, 9th Asia/Pacific Congress on Catalysis (APCAT-9), Hangzhou, China, 2023/10/30-11/2, P-102 (Poster).

・ ルイス酸性弱配位アニオンの開発および位置選択的 C-H 官能基化への応用 萬代 遼・岩崎 孝紀・野崎 京子 第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023 タワーホール船堀 東京 2023 年 10 月 17-19 日 P6-031 (ポスター)

★トリス(ビアリールジイル)ロジウム(III)酸/イリジウム(III)酸錯体の合成, 構造および光物性 原 正宜・岩崎 孝紀・野崎 京子 第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023 タワーホール船堀 東京 2023 年 10 月 17-19 日 P8-058 (ポスター)

★Nickel-Catalyzed C(sp³)-O Hydrogenolysis via a Remote Concerted Oxidative Addition and its Application to Degradation of a Bisphenol A-Based Epoxy Resin. Yumeng Liao, Kohei Takahashi, Kyoko Nozaki, The XXIII International Conference on Organic Synthesis (23-ICOS), Shanghai, China, 2023/10/15-20, OL68 (Oral).

・ Nickel-catalyzed Suzuki–Miyaura-type coupling of allyl ethers: A remarkable effect of pyrimidine. Thakun Chen, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, The XXIII International Conference on Organic Synthesis (23-ICOS), Shanghai, China, 2023/10/15-20, P48 (Poster).

★Studies on Through Space Interactions in Aromatic Compound Containing Heteroatoms. 武政 雄大 第 14 回大津会議 びわ湖大津プリンスホテル 2023 年 10 月 2–3 日 (口頭)

・ Mild Catalytic Degradation of Crystalline Polyethylenes in Solid State Assisted by Carboxylic Acid Groups. Bin Lu, Kohei Takahashi, Jian Zhou, Shintaro Nakagawa, Naoko Yoshie, Kyoko Nozaki, 72nd Symposium on Macromolecules, Saiwai-cho Campus of Kagawa University, Kagawa, Japan, Sept. 26th-28th, 2023 1ESA07 (Oral).

★Synthesis, Structure, and Optical Property of Tris(biaryldiyl)rhodate(III) and -iridate(III) Complexes. 原 正宜・廣岡 佑子・岩崎 孝紀・野崎 京子 錯体化学会第 73 回討論会 水戸市民会館 茨城 2023 年 9 月 21-23 日 2D-06 (口頭)

★Synthetic Study on Macrocyclic Multinuclear Gold Complexes Supported by Cyclodextrins as a Scaffold. 大井 昂幸・岩崎 孝紀・野崎 京子 錯体化学会第 73 回討論会 水戸市民会館 茨城 2023 年 9 月 21-23 日 1PA-66 (ポスター)

・ Synthesis of multinuclear zinc (μ -hydroxido/ μ -oxido-)(metha)acrylate complexes. 末久 凱斗・岩崎 孝紀・唯岡 弘・志賀 一喜・野崎 京子 錯体化学会第 73 回討論会 水戸市民会館 茨城 2023 年 9 月 21-23 日 1PA-69 (ポスター)

・ Au/CeO₂ による合成ガス中でのアルデヒドの選択的水素化反応 白山 浩太郎・金 雄傑・野崎 京子 第 132 回触媒討論会 北海道大学札幌キャンパス 北海道 2023 年 9 月 13-15 日 2E11 (口頭)

・ハイブリッド型光触媒によるカルボン酸、アルデヒド及びアルコールからオレフィンへの変換反応 丸山 詠生・金 雄傑・野崎 京子 第 132 回触媒討論会 北海道大学札幌キャンパス 北海道 2023 年 9 月 13-15 日 2E12 (口頭)

★Phosphinine (Phosphabenzene) Metal Complexes Bearing Phosphine Pendants. 正田 浩一朗・楠本 周平・野崎 京子 第 69 回有機金属化学討論会 大阪大学吹田キャンパス 大阪 2023 年 9 月 13-15 日 O2-02 (口頭)

★Nickel-Catalyzed Hydrogenolysis of 1-Aryloxy-3-Amino-2-Propanols for C(sp³)-O Bond Cleavage: A Study Towards Degradation of Epoxy Resin. Yumeng Liao・Kohei Takahashi・Kyoko Nozaki 第 69 回有機金属化学討論会 大阪大学吹田キャンパス 大阪 2023 年 9 月 13-15 日 PA-34 (ポスター)

・Development of Lewis Acidic Weakly Coordinating Anions and their Application to Catalytic Regioselective C-H Functionalization. 萬代 遼・岩崎 孝紀・野崎 京子 第 69 回有機金属化学討論会 大阪大学吹田キャンパス 大阪 2023 年 9 月 13-15 日 PB-22 (ポスター)

★Synthesis, Characterization and Trapping of a Cyclic Diborylcarbene, an Electrophilic Carbene. Yuki Shibutani, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, 4th International Symposium on Carbene and Nitrene Chemistry, Amsterdam, Netherlands, 2023/7/24-28, P29 (Poster)

★Nickel-Catalyzed Selective Cleavage of C(sp³)-O Bond of 1-Aryloxy-3-Amino-2-Propanols: A Study Towards Epoxy Resin Degradation. Yumeng Liao, Kohei Takahashi, Kyoko Nozaki, 21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS XXI), Sheraton Wall Centre, Vancouver, BC, Canada, July 24th-28th, 2023 P-31 (Poster)

・Development of Lewis Acidic Weakly Coordinating Anions and their Application to Catalytic Regioselective C-H Functionalization. Ryo Mandai, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, 21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS XXI), Sheraton Wall Centre, Vancouver, BC, Canada, July 24th-28th, 2023 P-24 (Poster)

★イリジウム触媒によるウレアの化学選択的水素化分解 岩崎 孝紀・柘植 一輝・内藤 直樹・野崎 京子 第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 東京農工大学 2023 年 5 月 13 日 口頭発表 C09

★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis: Ureas to Formamides and Amines. Takanori Iwasaki, 7th Gratama Workshop, Nagasaki Brick Hall, Nagasaki, Japan, 2023/5/10-12, 2-IL-4, Invited Lecture.

・Polymers containing ester and ketone groups in chains: synthesis and their biodegradability. Haobo Yuan, Kohei Takahashi, Shinya Hahashi, Chifeng Li, Kazuya Yamaguchi, Miwa Suzuki, Kenichi Kasuya, Kyoko Nozaki, 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K301-3pm-03 (口頭)

・Pt 担持 WO₃-ZrO₂ 触媒を用いたエステルからアルカンへの高効率な加水素分解反応 山崎 友香理・Kang Yuan・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K305-4am-03 (口頭)

★Synthesis and Reactivities of Cyclopentadienone Group 5 Metal Complexes. 東 拓也・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K404-2am-03 (口頭)

★ジボリルカルベノイドの合成とジボリルカルベン等価体としての性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K603-3am-02 (口頭)

・ルイス酸性弱配位アニオンの開発および位置選択的 C-H 官能基化への応用 萬代 遼・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K502-3pm-02 (口頭)

★イリジウム触媒を用いたジホルムアミドとジアミンへの選択的水素化分解によるポリウレア樹脂のケミカルリサイクル 柘植 一輝・内藤 直樹・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K404-4am-04 (口頭)

★トリス(ピアリアルジイル)ロジウム(III)酸/イリジウム(III)酸錯体の合成, 構造および光物性 原 正宜・廣岡 佑子・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K504-3am-13 (口頭)

★イリジウム触媒によるウレア類のホルムアミドとアミンへの水素化分解における配位子の効果の解明 内藤 直樹・柘植 一輝・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K502-2vn-14 (口頭)

★PN 配位子を有するマンガン錯体の合成とカルボニル化合物の水素化反応への応用 齋藤 仁奈・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K504-2vn-06 (口頭)

★ユウロピウム錯体が媒介するアセトフェノンの加アルコール分解における炭素-炭素結合の切断 宝居 治希・小原 壮一郎・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K705-3am-05 (口頭)

・ Heterolytic oxidative addition of group 13/14 element-hydrogen bonds by cyclopentadienone iridium complexes. Takuya Higashi, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, 15th CaRLa Winter School 2023 German-American Institute, Heidelberg, Germany, 2023/03/19-24 (Poster).

★イリジウム触媒によるウレアの化学選択的水素化分解 岩崎 孝紀 学術変革領域研究(A): デジタル化による高度精密有機合成の新展開 第 3 回成果報告会 大阪大学 2023 年 1 月 27-28 日 口頭発表 O-6

・ Polymers containing ester and ketone groups in chains: synthesis and their biodegradability. Haobo Yuan, Kohei Takahashi, Shinya Hahashi, Chifeng Li, Kazuya Yamaguchi, Miwa Suzuki, Kenichi Kasuya, Kyoko Nozaki, 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22-25 日 K301-3pm-03 (口頭)

5 出版実績または予定

・ Chemoselective Hydrogenolysis of Urethanes to Formamides and Alcohols in the Presence of More Electrophilic Carbonyl Compounds

T. Iwasaki, Y. Yamada, N. Naito, K. Nozaki

ChemRxiv 2024 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2024-69jc4

・ Synthesis of novel polymers with biodegradability by main-chain editing of chiral polyketones

H. Yuan, K. Takahashi, S. Hayashi, M. Suzuki, N. Fujikake, K. Kasuya, J. Zhou, S. Nakagawa, N. Yoshie, C. Li, K. Yamaguchi, K. Nozaki

J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 13658-13665. 10.1021/jacs.4c04389 Highlighted in Press Release.

ChemRxiv 2023 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2023-wj0p6

★Hydrogenolysis of Urethanes and Ureas Catalyzed by Manganese Complex Supported by Bidentate PN Ligand

T. Iwasaki, N. Saito, Y. Yamada, S. Ajiro, K. Nozaki

Organometallics 2024, 43, 924-928. 10.1021/acs.organomet.4c00032

★Tetrakispyrazolyethene: Protonation-Induced Emission

Y. Takemasa, K. Nozaki

- J. Org. Chem. 2024, 89, 7156–7162. 10.1021/acs.joc.4c00538
- Linear, Planar, Orbicular, and Macrocyclic Multinuclear Zinc (Meth)acrylate Complexes
- T. Iwasaki, G. Suehisa, H. Tadaoka, K. Shiga, K. Nozaki
- Chem. Eur. J. 2024, e202400586. 10.1002/chem.202400586 Featured on inside cover.
- Selective Hydrogenation of Aldehydes Under Syngas Using CeO₂-Supported Au Nanoparticle Catalyst
- K. Shirayama, X. Jin, K. Nozaki
- J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 14086–14094. 10.1021/jacs.4c02531 Featured on the supplementary cover.
- Hydrogen-induced formation of surface acid sites on Pt/Al(PO₃)₃ enables remarkably efficient hydrogenolysis of C–O bonds in alcohols and ethers
- K. Oshida, K. Yuan, Y. Yamazaki, R. Tsukimura, H. Nishio, K. Nomoto, H. Miura, T. Shishido, X. Jin, K. Nozaki
- Angew. Chem. Int. Ed. 2024, 63, e202403092. 10.1002/anie.202403092
- ChemRxiv 2023 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2023-vjn0d
- ★ Hexakispyrazolyethane: New Strategy for Stabilization of Hexaarylethane
- Y. Takemasa, K. Nozaki
- Chem. Eur. J. 2024, 30, e202303575. 10.1002/chem.202303575
- ★ Hydrogenative Degradation of PEG-Functionalized Lignin
- S. Kusumoto, T. Higashi, Y. Matsumoto, T. Yamada, K. Nozaki
- Polym. J. 2024, 56, 353–357. 10.1038/s41428-023-00867-5
- ★ Nickel-Catalyzed C(sp³)–O Hydrogenolysis via a Remote Concerted Oxidative Addition and its Application to Degradation of a Bisphenol A-Based Epoxy Resin
- Y. Liao, K. Takahashi, K. Nozaki
- J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 2419–2425. 10.1021/jacs.3c09061 Featured on the cover. Highlighted in OPR&D.
- ChemRxiv 2023 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2023-dz9v9-v2
- ★ Fluoroalkylated Hypervalent Sulfur Fluorides: Radical Addition of Arylchlorotetrafluoro- λ 6-sulfanes to Tetrafluoroethylene
- E. Yasuo, K. Aikawa, K. Nozaki, T. Okazoe
- Chem. Sci. 2023, 14, 12379–12385. 10.1039/D3SC04837C
- ★ Boron Polycation Supported by Cyclic Bis(carbodiphosphorane)
- K. Saito, S. Kusumoto, K. Nozaki
- Chem. Eur. J. 2023, 29, e202302060. 10.1002/chem.202302060
- ★ A Dinuclear Rh(-I)/Rh(I) Complex Bridged by Biphilic Phosphinine Ligands
- K. Masada, K. Okabe, S. Kusumoto, K. Nozaki
- Chem. Sci. 2023, 14, 8524–8530. 10.1039/D3SC02292G
- ★ Synthesis, Characterization and Trapping of a Cyclic Diborylcarbene, an Electrophilic Carbene
- Y. Shibutani, S. Kusumoto, K. Nozaki
- J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 16186–16192. 10.1021/jacs.3c04933 Featured on the cover. Highlighted in Chem-Station.
- ★ N-Fluorobenzenesulfonimide (NFSI) analogs with deprotectable substituents: synthesis of β -fluoroamines via catalytic aminofluorination of styrenes

Y. Ito, A. Adachi, K. Aikawa, K. Nozaki, T. Okazoe

Chem. Commun. 2023, 59, 9195–9198. 10.1039/D3CC02292G

★Palladium-catalyzed copolymerization of ethylene or propylene with norbornene carboxylic acids and their esters

K. Tsuge, K. Lau, Y. Hirooka, T. Iwasaki, K. Yokomizo, K. Nozaki

Polymer 2023, 281, 126116. 10.1016/j.polymer.2023.126116

★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis enabling Urea-reduction to Formamide/Amine over More Reactive Carbonyl Compounds

T. Iwasaki, K. Tsuge, N. Naito, K. Nozaki

Nat. Commun. 2023, 14, 3279. 10.1038/s41467-023-38997-2 Highlighted in 日本経済新聞, 化学工業日報, Press Release, ASCII, Science Portal, Yahoo!ニュース.

ChemRxiv 2023 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2023-z49zw

赤外分光によるエキサイプレックスの構造と電荷分布、

および多環芳香族分子 (PAHs) の水和構造の研究

An IR spectroscopic study on structures and charge distribution of exciplexes and hydration structures of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

○宮崎 充彦、中島 梨々香、湯汲 紫音 (お茶の水女子大学)

1 研究目的

電子供与体と受容体から構成される分子会合体の励起状態には、励起錯体 (エキサイプレックス (EXP)) と呼ばれる会合体内で励起子が共有される特殊な共鳴分子間結合を形成するものがある。EXP は、有機 EL の発光過程での電子移動や、芳香族を用いた発光プローブなどに広く利用されている。

これまでこれらの共鳴状態の研究は、EXP からの極めてブロードな発光を指標として、主として電子状態に注目して行われてきた。その際、共鳴状態にある分子の構造についてあまり正確に考慮されていない。そのため、共鳴状態における分子構造については実験的情報がほとんどない。

共鳴状態の分子構造の研究として、申請者は気相ベンゼン二量体クラスターの EXP に赤外分光を適用し、共鳴状態におけるベンゼン分子の構造および振動状態の特殊性について明らかにしている[1]。また、芳香族二量体イオンの電荷共鳴状態では、電荷分布の変化量を振動スペクトルの変化を用いて見積る方法が提案されている[2]。しかし、異なるユニット間における共鳴状態や、溶媒分子との相互作用など、さらに突っ込んだ性質については明らかになってはいない。

そこで本研究では、芳香族とアミン分子の間に形成される EXP 状態の構造・電荷分布を赤外分光による振動状態の観測から解明することを目的とした。

2 研究方法、計算方法

最も代表的な EXP の一つであるナフタレン-トリメチルアミン (Naph-TMA) クラスタをターゲットとし、Gaussian 16 ((TD-)CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ with GD3BJ dispersion) を用いて、クラスタの電子基底・励起状態における構造最適化、赤外スペクトルの計算を行った。結果を実験赤外スペクトルと比較することで、EXP の構造と電子状態について検討した。

3 研究成果

図 1 に Naph-TMA クラスタの IR スペクトルを示す。電子基底状態 (S_0) の IR スペクトル (図 1(A)) は、Naph、TMA、各分子の IR スペクトルの和として再現され、 S_0 では分子間には van der Waals 相互作用による弱い結合しかないことが確かめられた。一方、本研究により初めて得られた EXP 状態の IR スペクトル (図 1(B)) は単量体の IR スペクトルとは大きく異なっており、TD-DFT による理論赤外スペクトル (図 1(C)) から解釈を試みたが、明確な帰属はできなかった。そこで、Naph アニオン[3]、TMA カチオン[4]の実験および今回計算した理論 IR スペクトルとの比較を行ったところ、EXP の IR スペクトルが良く再現されることがわ

かった。このことから、Naph-TMA クラスターの EXP 状態は、TMA → Naph の電荷移動 (Naph⁻-TMA⁺) の寄与が励起状態の共鳴 (Naph^{*}-TMA ↔ Naph-TMA^{*}) よりも大きいことが初めて示唆された。このことは、量子化学計算から見積もった電荷量の S₀ → EXP での変化量ともよく整合した。今後、重水素置換体の赤外スペクトルの測定などを通じて、より確実な帰属を行うことを予定している。

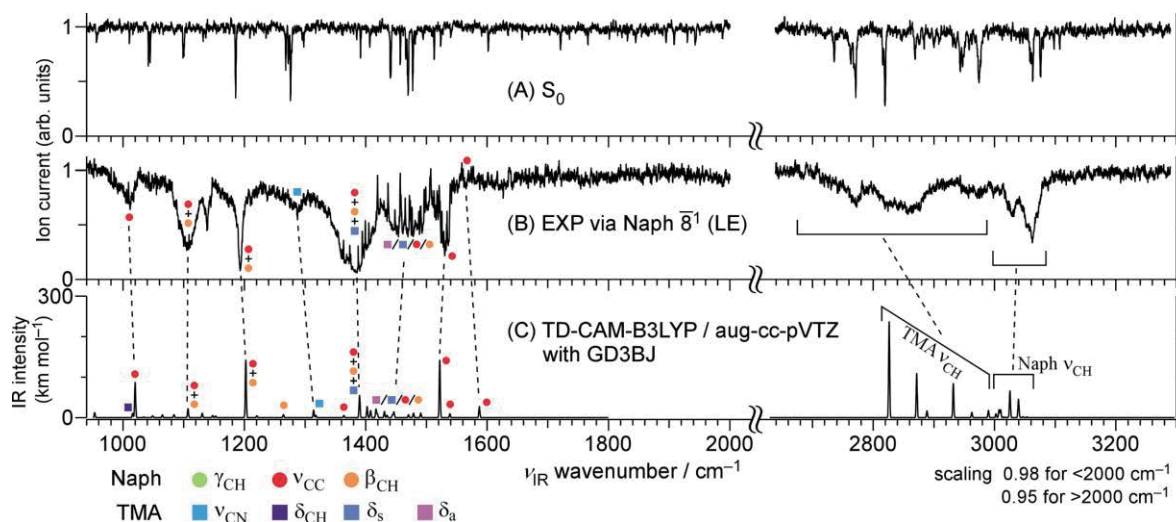


図 1 Comparison of IR spectra of the Naph-TMA cluster in (A) S₀ state, (B) EXP state, and (C) TD-DFT of EXP.

References

- [1] M. Miyazaki and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 22759 (2017).
- [2] K. Chatterjee et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**, 3351 (2019).
- [3] J. M. Weber et al., *J. Chem. Phys.* **137**, 104303 (2012).
- [4] T. Endo et al., *J. Phys. Chem. A* **123**, 5945 (2019).

4 発表実績または予定

- ★○肥後 夢乃、宮崎 充彦、「MATI-IR 分光法による Resorcinol-Ar_n (n = 1, 2) クラスターにおける Ar 原子移動反応の観測」、A1452-3pm-2、日本化学会第 104 春季年会、日本大学理学部船橋キャンパス 2024 3/20
- ★○中島 梨々香、「ベンゼン水和クラスターの赤外分光法による微小氷のエネルギー選択的加熱と構造変化」、第 17 回若手研究者による先端的レーザー分光シンポジウム、東京工業大学 2023 12/22
- ★○湯汲 紫音、宮崎 充彦、「4-Aminobenzonitrile⁺-Ar₁ クラスターカチオンに於ける Ar 原子 π → H 移動障壁の実験的決定」、4A11、第 17 回分子科学討論会、大阪大学 2023 9/15
- ★○中島 梨々香、宮崎 充彦、「ベンゼン水和クラスターの赤外分光法によるエネルギー選択的に加熱した氷の構造観測」、2P020、第 17 回分子科学討論会、大阪大学 2023 9/13 優秀ポスター受賞
- ★○M. Miyazaki and R. Matsuno, “Ionization induced hydration rearrangement in the 4-aminobenzonitrile-(H₂O)₂ cluster – An insight into the effect of solvent-solvent hydrogen bonding interactions –”, 8th Asian Spectroscopy Conference 2023, Atama Kogen, Niigata, Japan. 2023 9/4

5 出版実績または予定

- ★M. Miyazaki, M. Ono, R. Otsuka, Otto Dopfer, and M. Miyazaki, “Electronic and vibrational spectroscopies of aromatic clusters with He in a supersonic jet: The case of neutral and cationic phenol-He_n (n = 1 and 2)”, *J. Chem. Phys.* **159**(13), 134303 (2023). DOI: 10.1063/5.0169716

第一原理反応ダイナミクスと先進的電子状態理論の多角的展開

Divergent applications of ab initio reaction dynamics and advanced electronic structure theories

○武次 徹也, 小林 正人, Lyalin Andrey, 岩佐 豪, 小野 ゆり子, 斉田 謙一郎, 赤間 知子, 堤 拓朗, 常田 貴夫, Kumar Sonu, 王 奔, 田代 啓介, 和田 諒, 史 伟良, 西田 叡倫, 曲 立豪, 峯岸 佑典, 村山 武来, 小林 一樹, 佐久川 丈, 善行 哲平, 中澤 伸太, 藤原 孝太郎, 森田 涼太郎, 米山 亮, 加賀 紗里奈, 神原 龍冬, 高井 範行, 西畑 駿, 俣木 圭太 (北海道大学)

1 研究目的、内容

Ab initio 電子状態計算で得られるポテンシャル勾配に基づく分子動力学 (AIMD) 法は、ポテンシャル関数を用いる従来の分子動力学計算に比べコストはかかるが任意の化学反応に適用できる強みを持ち、その適用対象はますます広がっている。我々のグループでは、モデルではなく実際の分子系を対象とした第一原理反応ダイナミクスの適用範囲を拡張することを目的として、応用計算も進めながら実用的な計算手法の開発を行うことに重点をおき、研究を進めている。また、先進的電子状態理論として、大規模系の量子化学計算を可能とする分割統治 (DC) 法や、双極子近似を超えた光-分子相互作用の計算法など、様々な現象をターゲットとしたシミュレーション・ツールを開発している。本研究グループでは、これらを用いて化学反応や光化学過程の原理・ダイナミクスの解明、物性の予測を行うことを目的とした研究を展開している。

令和5年度は特に、(1) 反応経路地図に対するパーシステント・ホモロジー解析手法の開発、(2) *ab initio* 分子動力学法による MH_2 ($M = Si, Ge, Sn, Pb$) の系間交差ダイナミクス、(3) 系統的計算化学に HMF からのフミン生成に関する、などを実施した。

2 研究方法、計算方法

(1)では、反応経路地図の構築には GRRM プログラムを、電子状態計算には Gaussian16 プログラムを用いた。(2)では、電子状態計算は Molpro2012 プログラムを用いて SA-CASSCF/cc-pVDZ(-pp)レベルで実行した。Surface hopping (SH) *ab initio* MD (AIMD)には朱-中村理論に基づく遷移確率を採用し、独自のプログラムを用いて実行した。(3)では、反応経路探索に GRRM を使い、電子状態計算には Gaussian16 を用いて B3LYP-D3/6-31+G(d)レベルで計算を行った。

3 研究成果

3.1 反応経路地図に対するパーシステント・ホモロジー解析手法の開発

ポテンシャルエネルギー曲面 (PES) は $3N-6$ 変数 (N : 原子数) の関数であり、化学反応の理論的解析・解釈のために重要な役割を果たす。最近、Mirth らは「穴」の特徴を抽出するトポロジー解析の手法であるパーシステント・ホモロジー (PH) を PES の解析に利用する方法を提案し、PES のトポロジー的な特徴量を得ることに成功した。しかし、この定式化では PES のすべての特異点を解析的に求める必要があり、多原子系

の全面的な PES に対して適用することは困難である。そこで我々は、反応経路自動探索プログラム GRRM などを用いて得ることができる反応経路地図 (RRM) に対して PH を適用する手法を開発した[4]。RRM は PES 上で化学的に特に重要である平衡構造 (EQ) と遷移状態構造 (TS) をそれぞれ頂点と辺にまとめたグラフと捉えることができる。本研究では、このグラフの頂点と辺にエネルギーを重みとして載せた重み付きグラフ

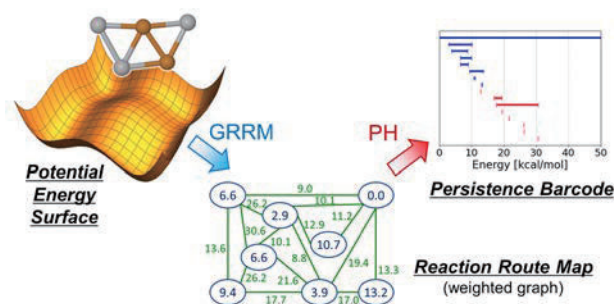


図 1. PES から構築した RRM に対する PH 解析。

に対して PH を直接構成する adjusted weight rank clique filtration を開発し、実在系の RRM に対する PH 解析を可能にした (図 1)。これによって実在系に対する PES のトポロジー的特徴を記述子として抽出し、異なる系の PES や RRM を横断的に比較する手法の土台を構築することができた。

ところで、一般に RRM を構築する際には、キラルな分子を含む同種核置換反転 (CNPI) 異性体を区別しない。これにより効率的に探索を行うことができるが、RRM のグラフは $3N - 6$ 変数の元の PES の空間ではなく、CNPI 群で割った商空間に対して得たものになってしまう。CNPI 群の元の数は構成元素ごとの数などに依存するため、同じ原子数の系であっても上述の手法で得られる PH 記述子を直接比較することができなくなる場合がある。そこで、CNPI 異性体を区別する RRM を再構成する手法を開発し、GRRM のアウトプットを利用した計算プログラムを公開した[6,11]。

3.2 *ab initio* 分子動力学法による MH_2 ($M = Si, Ge, Sn, Pb$) の系間交差ダイナミクス[9]

異なるスピン状態が関与する化学反応を AIMD 法の枠組みで取り扱う場合、スピン軌道相互作用を考慮する方法として2つの方法がある。スピン断熱的方法はポテンシャル曲面にスピン軌道相互作用を取り込み、原子核の運動に対するスピン軌道相互作用の影響も考慮することができる。一方スピン透熱的方法では、純粋なスピン状態に基づいて原子核を時間発展させ、遷移確率を見積もるときにのみスピン軌道相互作用を考慮する。スピン軌道相

相互作用やその勾配の計算は、一般的にコストが高い。したがって、スピン透熱的方法は計算コストの面ではより効率的であり、スピン軌道相互作用の影響が小さいターゲットについては良い近似と考えられる。しかし、スピン軌道相互作用の大きさがシミュレーション結果に与える影響につ

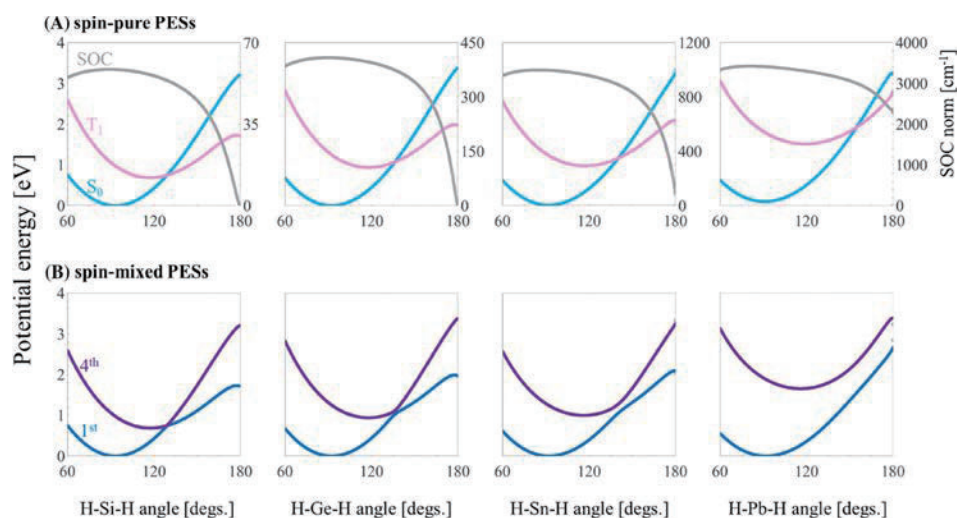


図 2. H-M-H 結合角に対するポテンシャルエネルギー曲線。(A) S_0/T_1 スピン純粋状態とその SOC、(B) 第 1 および第 4 スピン混合状態。

いては調べる必要がある。14 族系水素化物 MH_2 ($M = Si, Ge, Sn, Pb$) は、ポテンシャルエネルギー曲面 (S_0, T_1) が類似している一方、スピン軌道相互作用が M の質量に伴い増加するという特徴をもつ。本研究では、 MH_2 系に対して 2 つの方法で SH-AIMD シミュレーションを行い、スピン軌道相互作用の大きさがシミュレーションに与える影響を調べた。SiH₂, GeH₂, SnH₂, PbH₂ それぞれについて、H-M-H 変角振動方向に沿った 1 次元スピン透熱ポテンシャルエネルギー曲線 (S_0, T_1) とスピン軌道相互作用 (SOC) の大きさを示す (図 2(A))。交差領域は M が重くなるにつれて平衡構造から遠くなった。また、図 2(B)に示したスピン断熱ポテンシャル曲面は、SOC が大きくなるほど大きくシフトすることがわかる (図 2(B))。論文では、それぞれのポテンシャル面を用いて SH-AIMD 計算を実行した結果を報告した。

3.3 系統的計算化学に HMF からのフミン生成に関する[3]

バイオマス由来の有機物から有用な化成品を合成する取り組みは、持続可能な社会の達成に向けて重要視されている。中でも、5-ヒドロキシメチルフルフラール (HMF) をプラットフォームとした分子合成は、フランジカルボン酸 (FDCA) などのフラン骨格を有する分子の合成経路として期待されてきた。一方で、HMF を基質とする反応はフミンと呼ばれる複雑な HMF 重合物を生成することが知られており、フミン生成反応はそれらの合成手法の工業化への大きな障害となっている。フミン生成機構の詳細な理解は、より良い実験条件の構築に向けて非常に重要である。しかし、フミン生成機構は巨大な反応ネットワークを形成し、その詳細な内容は未解明であった。本研究では人工力誘起反応 (AFIR) 法を繰り返し用いることでフミン生成機構の初期段階を調査し、HMF 3 量体までの全構造を系統的に調べ上げた。図 3 に 3 量体を形成するまでの過程のうち、障壁の小さいものを抽出した反応経路ネットワークを示す。得られた 8 つの 3 量体生成経路のうち、最も安定な 3 量体 (HMF3_OH_1) へと至る経路を赤線で示した。また、得られた 2 量体のうち、最も安定な 2 量体 (HMF2_OH_1) へと至る経路と、その 2 量体から生成される最も安定な 3 量体へと至る経路を青線で示した。HMF3_OH_1 は生成物の相対エネルギー、活性化エネルギーともに他の 7 つの構造よりも低くフミン生成に大きく関与する構造であると考えられる。また、

開環体と HMF との 2 分子反応によって得られる HMF2_OH_1 は、得られた重合物の中では最も相対エネルギーが低く、開環反応のフミン生成への寄与が大きいことを示唆する結果である。また、上記の反応は全て HMF_OH_4 の生成、すなわちフラン環の 5 位炭素の水酸化を初期反応としており、アルデヒドの水酸化によるジオール生成はフミン生成にあまり寄与しないことが示唆された。

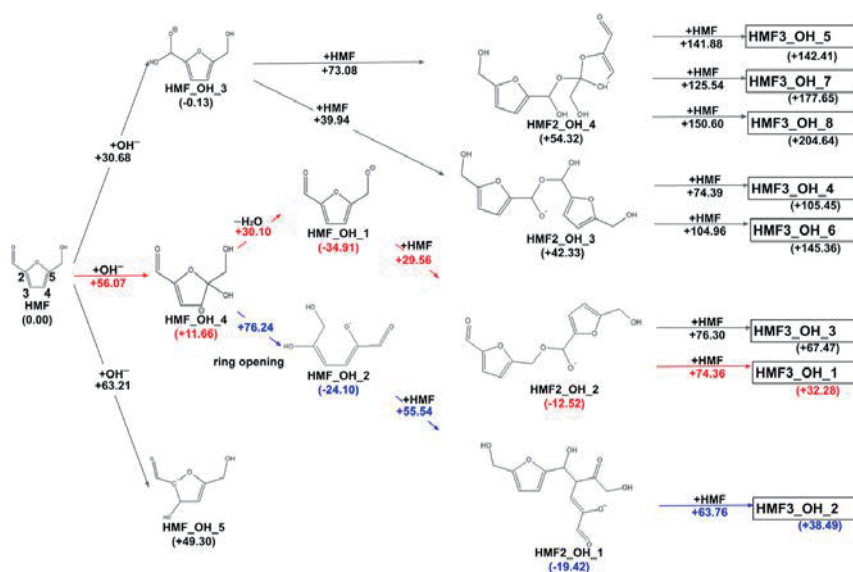


図 3.フミン生成の初期段階における反応経路地図 (塩基性条件)。赤矢印は最も安定な三量体へ、青矢印は最も安定な二量体へ至る経路を示す。

4 発表実績または予定

(1) 小林正人「量子化学的電子描像に基づくがん免疫療法薬剤の分子機構解明と薬剤・反応設計」量子生命科学会第5回大会, 2023.5.18-19, 大阪; (2) T. Taketsugu “On-the-fly molecular dynamics and reduced dimensionality analysis of excited-state branching reactions of stilbene derivatives” *ICP2023*, 2023.7.23-28, Sapporo; (3) M. Kobayashi “Xia-Bian-Kais transformation combined with Bayesian optimization” *CQuERE Seminar*, 2023.7.26, Online; (4) H. Kuramochi, T. Tsutsumi, K. Saita, Z. Wei, M. Osawa, P. Kumar, L. Liu, S. Takeuchi, T. Taketsugu, T. Tahara “Catching the Phantom State of Photoisomerization” *8th Asian Spectroscopy Conference 2023*, 2023.9.3-6, Tokamachi; (5) T. Tsuneda “Reactive orbital energy theory serving the foundation for the electronic theory and revealing the driving forces of reactions” *TACC2023*, 2023.9.4-9, Sapporo; (6) 小林正人「計算化学を用いたがん免疫療法薬剤の分子機構解明と薬剤・反応設計」第9回 北大・部局横断シンポジウム, 2023.10.11, オンライン; (7) 小林正人「ハイスループット計算化学を活用した表面・触媒の解析と予測」2023年度触媒学会「水素の製造と利用に関するシンポジウム」, 2023.11.2, 東京; (8) T. Taketsugu “A New Quantum Chemical Approach to Chemical Reactions: Natural Reaction Orbital and Reaction Space Projector” *Seminar at NYCU*, 2023.11.3, Taiwan; (9) T. Taketsugu “A Combined Reaction Path Network and Ab-initio MD Approach to Understand the Reaction Mechanism and Dynamics” *iCOMET2023*, 2023.11.12-17, Jaipur, India; (10) 武次徹也「多次元空間における反応経路の理解に向けて」*IQCE 量子化学探索講演会 2023 「量子化学で探る化学の最先端」*, 2023.11.23, 東京; (11) T. Taketsugu “New chemical reaction analysis methods: natural reaction orbital and reaction space projector” *TCS2023*, 2023.12.7-10, Chennai, India; (12) 小林正人「大規模/ハイスループット量子化学計算とそのデータ解析:触媒への応用を主題として」長崎大学化学・物質工学セミナー第740回例会, 2024.3.8, 長崎 (以上招待講演の一部、他多数) .

5 出版実績または予定

(1) ★T. Sekikawa, N. Saito, Y. Kurimoto, N. Ishii, T. Mizuno, T. Kanai, J. Itatani, K. Saita, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**, 8497 (2023); (2) ★M. Nishida, T. Akama, M. Kobayashi, and T. Taketsugu, *Chem. Phys. Lett.* **816**, 140386 (2023); (3) ★K. Tashiro, M. Kobayashi, K. Nakajima, and T. Taketsugu, *RSC Adv.* **13**, 16293 (2023); (4) ★ B. Murayama, M. Kobayashi, M. Aoki, S. Ishibashi, T. Saito, T. Nakamura, H. Teramoto, and T. Taketsugu, *J. Chem. Theory Comput.* **19**, 5007 (2023); (5) ★ M. Hasebe, T. Tsutsumi, T. Taketsugu, and T. Tsuneda, *J. Comput. Chem.* **44**, 2391 (2023); (6) ★ H. Teramoto, T. Saito, M. Aoki, B. Murayama, M. Kobayashi, T. Nakamura, and T. Taketsugu, *J. Chem. Theory Comput.* **19**, 5886 (2023); (7) ★ K. Sun, K. Sugawara, A. Lyalin, Y. Ishigaki, K. Uosaki, O. Custance, T. Taketsugu, T. Suzuki, and S. Kawai, *ACS Nano* **17**, 24355 (2023); (8) ★ M. Jin, R. Kitsu, N. Hammyo, A. Sato-Tomita, M. Mizuno, A. Mikherdov, M. Tsitsvero, A. Lyalin, T. Taketsugu, and H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **145**, 27512 (2023); (9) ★ S. Wada, T. Tsutsumi, K. Saita, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.*, **45**, 552 (2024); (10) ★ D. B. Khadka, Y. Shirai, M. Yanagida, H. Ota, A. Lyalin, T. Taketsugu, and K. Miyano, *Nature Commun.* **15**, 882 (2024); (11) ★ B. Murayama, M. Kobayashi, M. Aoki, S. Ishibashi, T. Saito, T. Nakamura, H. Teramoto, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem. Jpn.*, in press; (12) ★ W. Shi, J. Ma, C. Jiang, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26**, 15672 (2024).

量子化学と統計力学に基づく複雑化学系の理論的研究

Theoretical studies on complex chemical system based on quantum chemistry and statistical mechanics

○佐藤啓文、東雅大、杉山佳奈美、高松晃彦、今村洸輔、高林侑示、藪俊祐、浦上拓臣、鈴木さら、田仲雄一、松澤裕人、矢島武知、市川雄大、武本尚輝、温祐貴、杉村怜音
(京都大学)

1 研究目的

現代化学の対象は益々複雑化している。その根幹である素過程は量子力学に支配されているが、分子集団としての特性は統計力学的に理解される必要がある。従って、化学現象を分子科学的な立場から記述するためには、量子化学および統計力学が必須となる。この従来からの二つの視点に加えて、それらを融合した新しい手法を開発・駆使することで、従前から本研究課題では化学現象の一般観の構築を目指してきた。本年度の主な研究内容を以下に示す。

1.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

量子化学あるいは統計力学に基づいた新規手法の開発を行うとともに、これらを駆使した計算を通じて、典型的な有機化学反応や、遷移金属元素を含む複合系、生体関連分子に至るまで、化学的に興味がある幅広い系を対象とした現実の現象の理解を深めることを目的に研究を行った。より具体的には、(ア)非経験的電子状態理論や DFT を液体の積分方程式理論と組み合わせたハイブリッド法の開発および、これを用いた溶液内における種々の化学過程・化学反応への応用、(イ)分子動力学法(MD 法)を基軸として電極表面における化学反応・分子物性の解析、(ウ) 固液界面、固体表面における電子状態を記述する新しい方法の開発、などに取り組んだ。

1.2 光捕集複合体における光エネルギー伝達機構の解析

光合成系における最初のステップは、光捕集光合成系における最初のステップは、光捕集複合体による光エネルギーの吸収および反応中心への伝達である。光捕集アンテナは、内部に含まれる色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを適切に制御することで、高効率なエネルギー移動を達成しているが、その詳細はよく分かっていない。これまで我々は凝縮相中の分子のポテンシャル面を効率的に記述可能な計算手法を開発し、光捕集複合体における光エネルギー伝達機構の解析に取り組んできた。今年度は、昨年度に引き続き、紅色細菌の光捕集複合体である LH2 に含まれる色素の電子状態の解析を行った。

1.3 複雑な有機合成反応の分子論的機構解明

近年の有機合成反応は複雑化している。実験研究だけでは反応機構が分からないことも多く、理論計算による解析が必要とされている。これまで我々は、実験研究者と共同で様々な有機合成反応の機構解明に取り組んできた。本年度は、有光 暁 准教授(琉球大)のグループで近年開発されたジアミン有機触媒による不斉フッ素化反応の機構解明に取り組んだ。この反応は、アルデヒド基の α 位を高いエナンチオ選択性でフッ素化できるが、有機触媒の置換基が少し異なるだけで反応時間やエナンチオ選択性が大きく異なり、その機構はよく分かっていない。そこで、主に量子化学計算を用いて、この不斉フッ素化の反応機構を解析した。

1.4 堆積有機分子の続成作用の解析

地層中で生体由来の有機物は長い年月を経て続成作用により安定な「分子化石」へと変化する。例えば、コレステロール等のステロール類は、地圏中でヒドロキシル基脱離や水素付加、異性化などが起こりステランとなる。地圏中のステランには、主に 4 つの立体異性体が存在することが知られており、その立体異性体の存在比は地圏の環境を知るための重要な指標となる。しかし、その存在比が速度論支配か熱力学支配のどちらで得られるのか議論が分かれている。そこで本研究では、主に量子化学計算を用いて、ステランの 4 つの主な立体異性体の熱力学支配における存在比を解析した。

1.5 窒化ガリウム結晶成長機構の解析

窒化ガリウムは半導体材料として注目されている。その作製方法のひとつとして、有機金属気相成長法を用いたエピタキシャル結晶成長が挙げられる。この手法では、基質ガスが分解してできた分子や原子が基板表面上で反応し、結晶成長する。より高性能な半導体を得るためには欠陥がないことが望ましいが、そもそも詳細な成長機構は明らかになっていない。そこで本研究では、反応初期段階の基質ガスの分解過程について、量子化学計算による反応機構解析を行った。

2 研究方法、計算方法、研究成果

2.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

今年度得られた成果の一部は次の通り要約される。

- (ア) ラジカル環化反応を介した γ -lactone の直接合成反応は極性溶媒中においてのみ進行し、特に水中では高収率となることが報告されている。本課題では RISM-SCF-cSED 法に基づいて微視的な溶質-溶媒相互作用の役割を考察した。反応は中間体を介した 2 つの遷移状態を経て進行する。溶液中、特に水中では 2 段階目に相当する中間体からの環化反応の遷移状態構造が大きく安定化され、活性化障壁 E^{cyc} が減少する。一方、競合する中間体からの逆反応の活性化障壁 E^{rot} は溶媒によって差異があまりない。2 つの反応の活性化障壁差 $E^{cyc} - E^{rot}$ は水中、DMSO 中でそれぞれ -0.38 kcal/mol, 1.15 kcal/mol となり、溶媒による反応収率の違いを適切に説明する。こうした 2 段階目の遷移状態の安定化度合いの溶媒による違いは、微視的な溶媒和構造から説明されることがわかった。
- (イ) 電気二重層の微分容量は、電極の電位変化に対する電解液の応答を表す指標である。電気化学界面における全原子分子動力学シミュレーションに関して、作用電極-対極間の電位差を適切に選ぶことで作用電極の絶対電位を制御し、微分容量プロファイルを計算する方法を提案した。
- (ウ) 固体の電子状態を周期境界条件に依らずに計算するために、外向波境界条件下にクラスターを埋め込む open-boundary cluster model (OCM) に関する研究を進めた。連続的な固体バンド構造を再現するために complex absorbing potential (CAP) が用いられるが、従来知られていた CAP の問題点を克服したパラメータフリーの構成方法を新たに考案した。この方法を 1 次元固体の Hückel モデル系へ適用して、その有効性を確認した。また固液界面近傍における分子の電子状態の計算を念頭に、3D-RISM 法と密度行列埋込理論を組み合わせたハイブリッド理論の開発に取り組んだ。

2.2 光捕集複合体における光エネルギー伝達機構の解析

LH2 は B800 と B850 と呼ばれる吸収エネルギーの異なる 2 つの色素リングを内包するが、これまで色素が重なった B850 の吸収エネルギーを分子シミュレーションにより再現するのは困難だった。本年度は分子シ

ミュレーションの結果を丁寧に解析し、色素バクテリオクロフィルのアセチル基のねじれ角の制御が重要であり、タンパク質環境を適切に再現することが重要であることが明らかになった。テスト計算では良好な結果を得ており、引き続き解析を進める予定である。

2.3 複雑な有機合成反応の分子論的機構解明

量子化学計算を用いて不斉フッ素化反応の遷移状態を求め、ジアミン有機触媒の役割や置換基の影響を解析した。まず、フッ素化が当初想定されていたフッ素化剤からジアミンの窒素を経由する分子内反応で起こるのではなく、フッ素化剤から直接エナミン中間体に移動する分子間反応であることが分かった。また、立体選択性が生じるのは嵩高い有機触媒がエナミン中間体の片側を覆うためであることも明らかになった。さらに、置換基効果も実験結果と良い一致が見られた。現在、より詳細な解析を進めているところである。

2.4 堆積有機分子の続成作用の解析

ステランの1種であるコレスタンの地圏中で存在する4つの立体異性体比を量子化学計算により解析した。全ての配座異性体を考慮し、熱力学的極限を仮定して得られた立体異性体の存在比は、地圏中の極限值をよく一致した。したがって、地圏中の存在比は熱力学的支配であると考えられる。また、側鎖が異性体比に与える影響が小さいことから、他のステラン類も同様の異性体比を持つことも分かった。さらに、異性体比は主骨格の1,3-ジアキナル相互作用より決まっていることも明らかになった。

2.5 窒化ガリウム結晶成長機構の解析

基質ガスであるトリメチルガリウムと、キャリアガスであるアンモニア、水素を含む系を対象とし、反応経路自動探索プログラムを用いて分解過程の系統的探索を行った。探索の結果、計算の先行研究で考慮されていたほとんどすべての化学種を含む安定構造が自動で得られた。また、分子内反応・分子間反応の両方の素過程が得られた。さらに得られた構造や経路から構築した反応経路ネットワークに対して、速度論解析を行ったところ、トリメチルガリウム分子のメチル基が順にアンモニアや水素分子と反応してアミノ基や水素原子に置き換わり、最終的にガリウムにアミノ基がひとつだけ結合した $\text{Ga}(\text{NH}_2)$ が生成する経路が速度論的に最も有利であることがわかった。また、実験から副生成物として知られていたエタンの生成経路を求め、その過程が主要な分解経路に対して速度論的に不利であることを同時に明らかにした。

3 発表実績または予定

- ★[Hirofumi Sato](#), “A multifaceted approach to various chemical processes in condensed phases”, TACC2024, Sapporo, Hokkaido, 2023年9月.
- ★[佐藤 啓文](#), 「凝縮化学系における協同性の分子理論」, シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2023」, 堺, 大阪, 2023年9月.
- ★[杉山 佳奈美](#), 「AFIR法による表面反応の反応経路ネットワーク構築とその解析」, 次世代若手研究者による応用計算・理論化学研究会 2023, つくば, 茨城, 2023年7月.
- ★[Masahiro Higashi](#), “Theoretical study on the environmental effects on photoexcited properties of donor-acceptor-linked molecules,” 243rd ECS Meeting, Boston, MA, USA, May-June 2023.

4 出版実績または予定

- ★[Kosuke Imamura](#), [Daisuke Yokogawa](#), and [Hirofumi Sato](#), “Recent developments and applications of reference

- interaction site model self-consistent field with constrained spatial electron density (RISM-SCF-cSED): A hybrid model of quantum chemistry and integral equation theory of molecular liquids,” *J. Chem. Phys.* **2024**, *160*, 050901 (21 pages).
- ★Kosuke Imamura, Tomokazu Yasuike, and Hirofumi Sato, “Open-boundary cluster model with a parameter-free complex absorbing potential,” *J. Chem. Phys.* **2024**, *160*, 034103 (10 pages).
- Ryo Hayasaka, Hayato Sakai, Masaaki Fuki, Tsubasa Okamoto, Ramsha Khan, Masahiro Higashi, Nikolai V Tkachenko, Yasuhiro Kobori, Taku Hasobe, “Torsional motion effect on the multiexciton formation through intramolecular singlet fission in ferrocene-bridged pentacene dimers,” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202315747 (10 pages).
- Tomokazu Umeyama, Daizu Mizutani, Yuki Ikeda, W. Ryan Osterloh, Futa Yamamoto, Kosaku Kato, Akira Yamakata, Masahiro Higashi, Takumi Urakami, Hirofumi Sato, and Hiroshi Imahori, “An emissive charge-transfer excited-state at the well-defined hetero-nanostructure interface of an organic conjugated molecule and two-dimensional inorganic nanosheet,” *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 11914-11923.
- Satoshi Takahashi, Tsukasa Abe, Hirofumi Sato, and Shuichi Hiraoka, “Pathway bias and emergence of quasi-irreversibility in reversible reaction networks: Extension of Curtin-Hammett principle,” *Chem* **2023**, *9*, 2971-2982.
- Kaho Nakatani and Hirofumi Sato, “A geminal theory based on the generalized electron pairing,” *J. Chem. Phys.* **2023**, *158*, 211104 (6 pages).
- Ken Takahashi, Hirofumi Sato, and Hiroshi Nakano, “Iterative constant voltage molecular dynamics simulation on electrochemical interface at desired electrode potential,” *Chem. Phys. Lett.* **2023**, *826*, 140668 (7 pages).
- ★Satoshi Takahashi, Satoru Iuchi, Shuichi Hiraoka, and Hirofumi Sato, “Theoretical and computational methodologies for understanding coordination self-assembly complexes,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2023**, *25*, 14659-14671.
- Kaho Nakatani and Hirofumi Sato, “A Geminal method based on the generalized electron pairing applied to the Heisenberg model of hydrocarbons,” *Chem. Lett.* **2023**, *52*, 254-258.
- Ryoto Oya, Kenji Ota, Masaaki Fuki, Yasuhiro Kobori, Masahiro Higashi, Kazunori Nagao, and Hirohisa Ohmiya, “Biomimetic design of an α -ketoacylphosphonium based light-activated oxygenation auxiliary,” *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 10488-10493.
- Yuta Fujihashi, Kuniyuki Miwa, Masahiro Higashi, and Akihito Ishizaki, “Probing exciton dynamics with spectral selectivity through the use of quantum entangled photons,” *J. Chem. Phys.* **2023**, *159*, 114201 (11 pages).
- ★Yuji Takabayashi, Hirofumi Sato, and Masahiro Higashi, “Theoretical analysis of the coordination-state dependency of the excited-state properties and ultrafast relaxation dynamics of bacteriochlorophyll *a*,” *Chem. Phys. Lett.* **2023**, *826*, 140669 (6 pages).
- ★Sara Suzuki, Soni Aman Govind, Kosuke Imamura, Hideki Yorimitsu, Hiroshi Shinokubo, Masahiro Higashi, and Hirofumi Sato, “Unique solvent effect of water in radical cyclization reaction,” *Chem. Phys. Lett.* **2023**, *826*, 140641 (6 pages).
- ★Xue Peng, Yuki Hirao, Shunsuke Yabu, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, Takuya Akai, Shigeyuki Masaoka, Harunobu Mitsunuma, and Motomu Kanai, “A catalytic alkylation of ketones via sp^3 C–H bond activation,” *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6333-6346.
- ★東 雅大, 「凝縮系における励起状態反応の理論解析」, フロンティア **2023**, *5*, 73-80.

有機試薬を用いた分子内および分子間環化反応における溶媒効果と反応機構

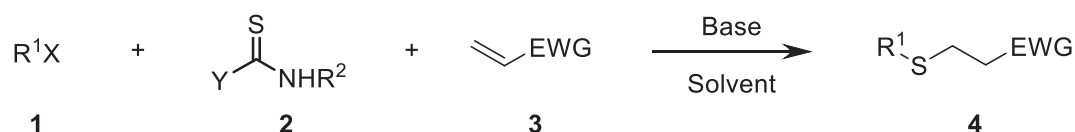
に関する理論研究

Theoretical studies on solvent effects and reaction mechanisms in intra- and intermolecular cyclisation reactions with organic reagents

○金野 大助、昌本 麗、小川 渉太郎、浅野 真守、飛鷹 絢子（高知大院総合）

1 研究目的

生理活性有機化合物には環状部分を有するものが多く存在するが、これらを合成する際には、環構造形成反応が重要な段階となる場合が多い。含硫黄有機化学物質であるスルフィドは、多官能性生理活性化合物の骨格に多く見られる構造であり、様々な医薬品の部分骨格として用いられるなど有機合成上重要な構造の一つである。スルフィド合成には通常、チオールとハロゲン化物による求核置換反応が用いられるが、原料となるチオールは不快臭を有しており、揮発性も高いことが多いため取り扱いに注意を要する。本研究では、近年開発された無臭の個体であるチオ尿素を硫黄源に用いたスルフィド合成法を基にして、アルキルハライド **1** とビニル化合物 **3** にチオ尿素誘導体 ($Y=NHR^3$) またはチオアセトアミド ($Y=CH_3$) **2** を作用させたチア-マイケル付加反応によるスルフィド合成法の検討と、分子軌道計算による反応機構の解析を行った。



Scheme 1. Sulfide synthesis by thia-Michael reaction of haloalkane **1** and vinyl compound **3** with thioamide **2**.

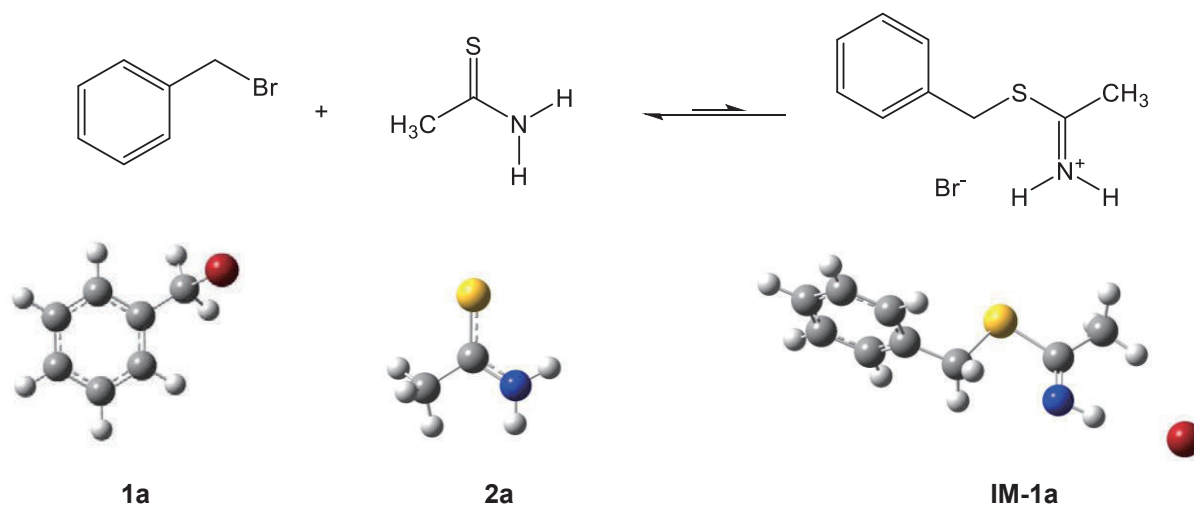
2 研究方法、計算方法

アルキルハライド **1** とビニル化合物 **3** に対し、チオ尿素誘導体またはチオアミド誘導体を用いたチア-マイケル付加反応について実験により検討を行った。反応の際には室温化で触媒は用いず、溶媒に PEG200 を用いることで環境調和型の反応条件とした。一方で、分子軌道計算 (Gaussian16 プログラム) を用いて、本反応における基底状態や遷移状態の構造最適化およびエネルギー計算を行った。いずれの対象化合物においても複数の配座異性体が存在するため、cam-B3LYP/6-31+G(d,p)レベルの計算においてすべての配座異性体について構造最適化計算を行った。また、重原子の基底関数には LANL2DZ を併用した。得られた構造について、CPCM 法による溶媒効果計算を行うことで最も優勢と考えられる反応機構の検討を行った。

3 研究成果

アルキルハライド **1** に臭化ベンジル **1a**, ビニル化合物 **3** にメチルビニルケトンを用いて、チオ尿素誘導体またはチオアセトアミドを用いたチア-マイケル付加反応について実験により検討を行った。はじめに、硫黄源として様々なチオ尿素誘導体を用いて反応を行ったが、いずれの場合でも触媒不使用下では反応はまった

く進まなかった。一方で、硫黄源としてチオアセトアミド **2a** を用いると、触媒不使用下でも反応が進行し、室温条件下 3 時間攪拌で 62% の収率で目的のスルフィドが得られた。次に分子軌道計算によって、臭化ベンジル **1a** と反応に用いた各種チオ尿素誘導体およびチオアセトアミド **2a** について、律速段階におけるエネルギー解析を行ったところ、生成する中間体とのエネルギー差は、**2a** を用いた場合が最も低く、実験結果を裏付ける結果となった。



Scheme 2. Substitution reaction of benzyl bromide **1a** with thioacetamide **2a**. All the structures shown above are geometry optimized at cam-B3LYP/ LANL2DZ level for Br and cam-B3LYP/6-31+G(d,p) level for other atom.

4 発表実績または予定

[1] ★昌本麗, 吉永有佑, 金野大助, 日本化学会第 104 回春季年会, 2024, 船橋, [2] ★飛鷹絢子, 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助, 日本化学会第 104 回春季年会, 2024, 船橋, [3] 小川渉太郎, 高岡要, 金野大助, 日本化学会第 104 回春季年会, 2024, 船橋, [4] ★昌本麗, 金野大助, スーパーコンピュータワークショップ 2023 (SCW2023), 2024, 岡崎, [5] ★小川渉太郎, 金野大助, SCW2023, 2024, 岡崎, [6] ★飛鷹絢子, 金野大助, SCW2023, 2024, 岡崎, [7] ★浅野真守, 金野大助, SCW2023, 2024, 岡崎, [8] ★昌本麗, 吉永有佑, 山本淳史, 金野大助, 日本化学会中国四国支部大会, 2023, 宇部, [9] ★小川渉太郎, 上村真, 森田華菜, 金野大助, 日本化学会中国四国支部大会, 2023, 宇部, [10] ★飛鷹絢子, 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助, 日本化学会中国四国支部大会, 2023, 宇部, [11] ★飛鷹絢子, 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助, 第 33 回基礎有機化学討論会, 2023, 岡山, [12] ★昌本麗, 吉永有佑, 金野大助, 第 33 回基礎有機化学討論会, 2023, 岡山, [13] ★昌本麗, 金野大助, 2023 年有機反応機構研究会, 2023, 長崎, [14] ★飛鷹絢子, 金野大助, 2023 年有機反応機構研究会, 2023, 長崎, [15] ★小川渉太郎, 金野大助, 2023 年有機反応機構研究会, 2023, 長崎, [16] ★浅野真守, 金野大助, 2023 年有機反応機構研究会, 2023, 長崎, [17] ★昌本麗, 吉永有佑, 金野大助, 高知化学会シンポジウム 2023, 高知, [18] ★飛鷹絢子, 佐々木義章, 高橋大空, 有澤佐織, 谷涼太, 金野大助, 高知化学会シンポジウム 2023, 高知, 他 2 件

5 出版実績または予定

[1] Ruto, A.; Seki, H.; Osaki, K.; Kaneno, D.; Hadano, S.; Watanabe, S.; Niko, Y., *Chem. Eur. J.*, **2024**, *accepted*.

分子動力学シミュレーションを用いた機能性分子の選択的膜会合と機能発

現の解明

Understanding of bioactivity and selective membrane binding of functional molecule by molecular dynamics simulation

○齋藤 大明（北陸大学・薬学部）

1 研究目的

化合物を含む生体分子は生体内を巡り、分子やイオン等の移動・結合・解離といった環境変化を一種の化学シグナルとして応答し機能発現している。生体内ではこのような分子の移動・会合・放出が細胞内や細胞間、臓器間のいたる所で行われており、生理機能の恒常な維持と関係している。このような生体分子の交換は細胞内外における一種の化学コミュニケーションと考えられており、これら分子機構の解明は、化学、生物学分野のみならず医学や創薬といった分野とも密接に関連した重要課題である。

このような生体分子の交換は、細胞を構成する生体膜への吸着、透過、離脱を介して行われる。いくつかの生体分子は特定の脂質膜を認識(吸着)し膜内に会合する。脂質膜に取り込まれた分子は、小胞体(脂質ベシクル)形成の後に、他の細胞膜へ融合することで細胞内の分子転送が実現する。このような膜を介した化学コミュニケーションの分子メカニズムの理解のためには、様々な化合物やペプチド・タンパク質等の生体分子の膜会合の定量的評価が必須である。

近年、化合物やペプチドを含む生体分子の膜会合の分子メカニズムの理解には、化合物やペプチドだけではなく、それを取り囲む脂質膜も含めた動的構造や相互作用特性の理解が重要であるとの研究が多数報告され、多くの注目を集めている[Meth. Enzymol. 294(1999)208]。例えば、抗真菌活性を有するヘロナミド類は飽和型の脂質膜にはタイトに結合する一方で、不飽和型脂質膜には弱く結合することが報告されている[J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 5209.]。このようなヘロナミドの脂質膜への結合特性の違いは、ヘロナミドと脂質膜内における結合構造や相互作用特性の違いによるものと考えられる。すなわち、脂質膜は会合分子の機能発現のための「場」であり、化合物やペプチドは最適な膜溶媒環境下においてその機能を最大化させる「膜特異性」を有している。このような分子会合の膜特異性の理解には会合分子と脂質膜の動的構造や相互作用特性の評価が課題となるが、添加分子を含んだ混合脂質膜は実験観測の難しさのために、これら特性は未だ明らかではなく、分子シミュレーションによる解析が望まれている。

そこで本申請研究では、このような化合物やペプチドの膜への特異的会合の機構解明を目的として、以下の3つの研究課題を行う。

1. 化合物(ヘロナミド類)を含んだ脂質膜の構造・相互作用解析
2. 化合物(ヘロナミド類)の膜会合の自由エネルギー計算手法の開発
3. 脂質・化合物の分子構成変化に対する分子会合特性変化の検証

これにより実在系の化合物・ペプチドの脂質膜への膜会合過程(吸着・透過・離脱)における「動的構造」や「自由エネルギー変化」の詳細が明らかになる。さらに余裕があれば1-3の課題研究によって得られた大量の計算データを機械学習を用いて集積・解析し、4. 新規の化合物開発のための分子設計指針(モデル)を与える。最終的には、計算モデルをもとに新規の化合物を提案し、合成・評価の実験も行う予定である。

2 研究方法、計算方法

本申請研究では計算科学の方法（分子動力学シミュレーション・自由エネルギー計算・機械学習）を用いて、ターゲット化合物の特定の脂質膜への結合・透過・離脱能を高精度に予測する手法を開発する。さらに、計算データをもとにした機械学習モデルを開発することで、新規の化合物の設計・合成・評価を加速するための計算基盤を創る。以下に具体的な実施計画を記す。

1. 化合物（ヘロナミド類）を含んだ脂質膜の構造・相互作用解析

掛谷・西村等の先行研究によると、脂質膜を構成する脂質分子の疎水鎖の長さや疎水鎖の不飽和度によって化合物の膜への吸着・透過能が大きく変化することが知られている。本課題では系統的に脂質の疎水鎖の鎖長や不飽和度を変えた脂質膜をモデリングし、これら脂質膜に化合物やペプチドを添加したモデリングや MD シミュレーションを実施し、各々の系における膜や化合物の構造、周辺の脂質や水分子との相互作用の詳細を明らかにする。

2. 化合物（ヘロナミド類）の膜会合の自由エネルギー計算手法の開発

対象とする化合物の膜会合に対する自由エネルギー変化を高速・高精度に評価する計算手法・プログラムの開発を行う。またテスト系での検証計算を実施し、開発した手法の精度、計算スループットについての詳細な検証を行う。本申請研究では研究協力者である森下徹也氏が開発した自由エネルギー計算法（LogMFD法）を用い、同手法を MD 計算のプラグインプログラムとして知られる Plumed に実装した計算プログラムを用いる。本課題では同プログラムを脂質膜での計算に拡張・展開し、化合物の膜会合・透過・離脱に対する系の自由エネルギー変化の評価を行う。

3. 脂質・化合物の分子構成変化に対する分子会合特性変化の検証

研究課題 1 でモデリングした脂質膜の系に、化合物の構成を変えた分子を添加した系の結合自由エネルギー曲線を計算し、分子構成の違いによる自由エネルギーの特性変化について検証する。化合物の脂質膜への膜会合（吸着・透過・離脱）過程の再現のために、化合物に拘束条件を課した MD シミュレーションを行う。これにより実験では観測困難な、膜会合過程における化合物の分子配向や脂質膜との結合構造の詳細が明らかとなる。化合物-脂質膜間の相互作用特性の内訳（水和・静電・疎水性相互作用）を査察・解析・比較することにより、化合物の特異性に寄与する相互作用の詳細を具体的に明らかにする。

4. 新規化合物の設計・合成・評価

上記 1-3 の研究課題によって得られた計算データの集積・解析によって、新規の化合物開発のための分子設計指針（モデル）を与える。具体的には、集めた計算と実験データを用いて、分子会合を予測する機械学習モデルを構築する。さらに、実際にモデリングした化合物の膜への会合能をシミュレーションや機械学習モデルにより評価・最適化し、最終的には、提案した化合物の合成・評価の実験も行う。

3 研究成果

掛谷等の実験によると、ヘロナミド C は DMPC のような飽和型脂質膜にはタイトに結合する一方で、POPC や DOPC のような不飽和型脂質膜には弱く結合することが報告された。また一方でヘロナミド A はヘロナミ

ドCに比べて脂質膜への結合特性が非常に弱いことも示されている。このようなヘロナミドの脂質膜への結合特異性の違いは、ヘロナミドCおよびAの脂質膜内における結合構造や相互作用特性の違いによるものと考えられるが、膜内分子構造の観測の難しさにより未だ明らかとされていない。一方で、叶等は同様に細胞膜の抗菌活性を有する様々なヘロナミド類の合成研究を精力的に進めている。

本研究では、これら実験により合成・評価されているヘロナミド類の脂質膜における分子動力学 (MD) シミュレーションを実施し、ヘロナミド類の膜内結合特性を具体的に明らかにする。ヘロナミドC、やA単体の脂質膜におけるMD計算に加えて、叶等が合成したヘロナミド類の脂質膜におけるMD計算を実施する。各々の化合物の膜内における結合位置や分子配向の違いを詳細に解析し、その構造や相互作用特性の違いについて議論する。さらに、ヘロナミドの膜内濃度変化に対する膜構造や相互作用特性の変化についても言及する。

8-deoxyheronamide C/DMPC heronamide C/DMPC heronamide A/DMPC heronamide B/DMPC

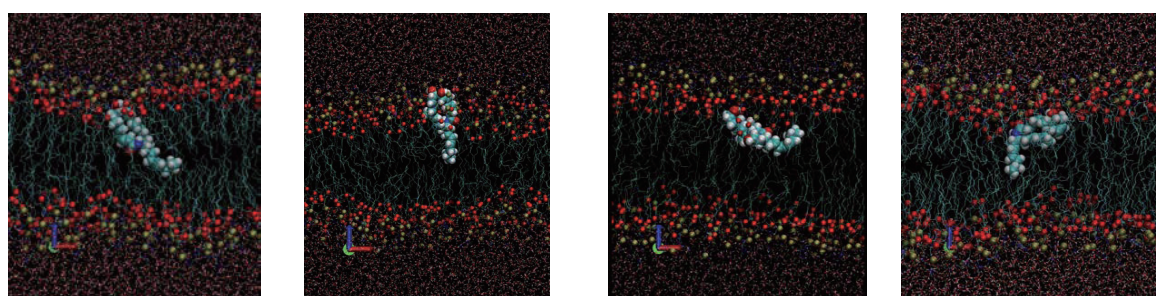


図1. MDシミュレーションによるDMPC二重層膜中におけるヘロナミドの分子配向の様子

図1にMDシミュレーションによるDMPC二重層膜中におけるヘロナミドの分子配向の様子を示す。いずれの種類のヘロナミドにおいても、コレステロール等と同じように分子中の水酸基等を膜の水和層の方向に向くように配向する結果が示された。

heronamide C/DMPC

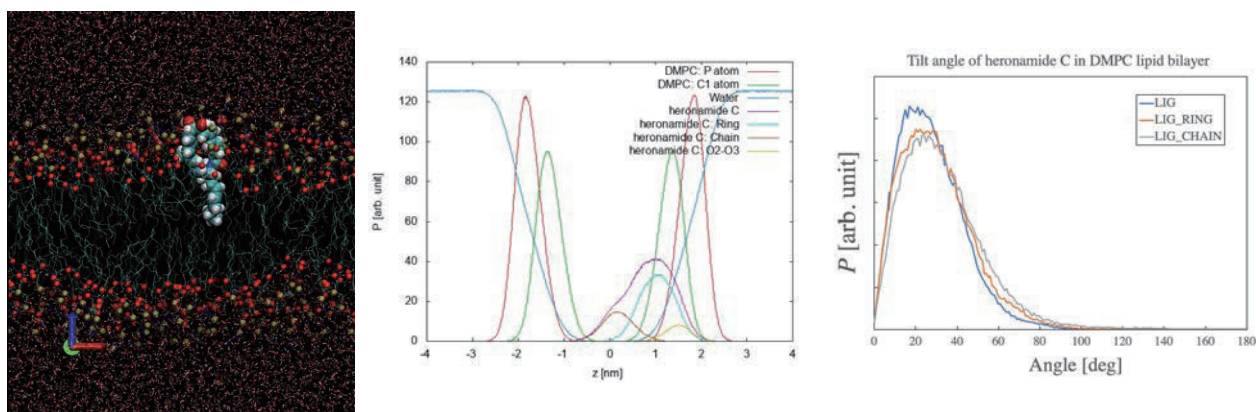


図2. ヘロナミドCのDMPC膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布(中)、配向分布(右)

図2にヘロナミドCの膜内におけるスナップショットと原子分布、配向分布の解析結果を示す。ヘロナミドCは、水酸基を膜の水和層領域に向けて配向し、水酸基は膜の極性基付近の領域に分布していることが示

され、炭化水素鎖は二重層膜の中心部あたりに多く存在する結果となった。ヘロナミドの分子軸の膜厚方向に対する角度分布の結果を図2の右図に示す。解析の結果、ヘロナミドCはおよそ20度程度チルトした状態で存在する分布が最も多いことが示された。同様の結果は8-deoxyheronamide C/DMPCの系にも見られた。

heronamide A/DMPC

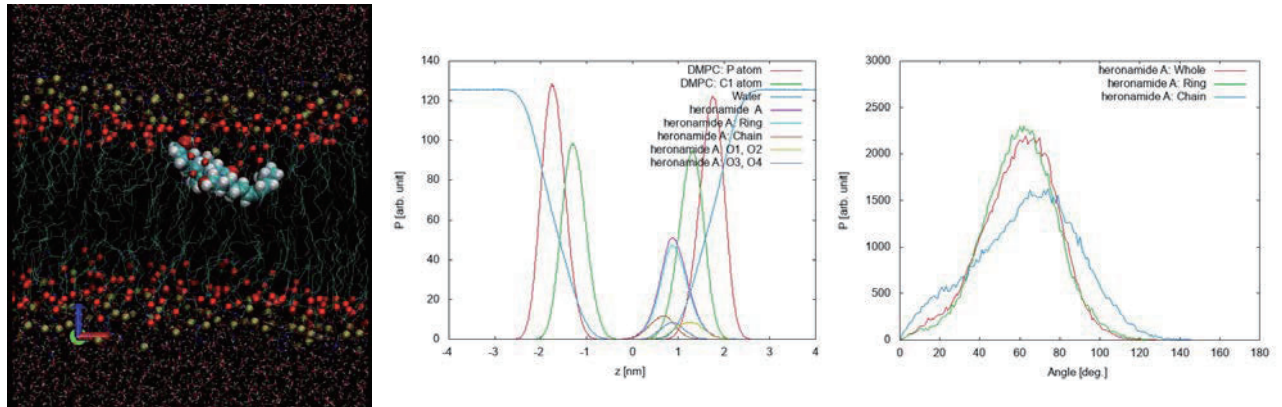


図3. ヘロナミドAのDMPC膜内におけるスナップショット(左)、膜厚方向に対する原子分布(中)、配向分布(右)

図3にヘロナミドCの膜内におけるスナップショットと原子分布、配向分布の解析結果を示す。ヘロナミドAは、分子中の水酸基が分子の中位にも存在することからヘロナミドCに比べて膜厚方向に対して大きく傾いた形で配向することが示された。このような配向特性はヘロナミドAの膜厚方向に対する原子分布や角度分布の結果においても特徴的な分布形で示された。解析の結果、ヘロナミドAはおよそ60度程度チルトした状態で存在する分布が最も多いことが示された。

heronamide B/DMPC

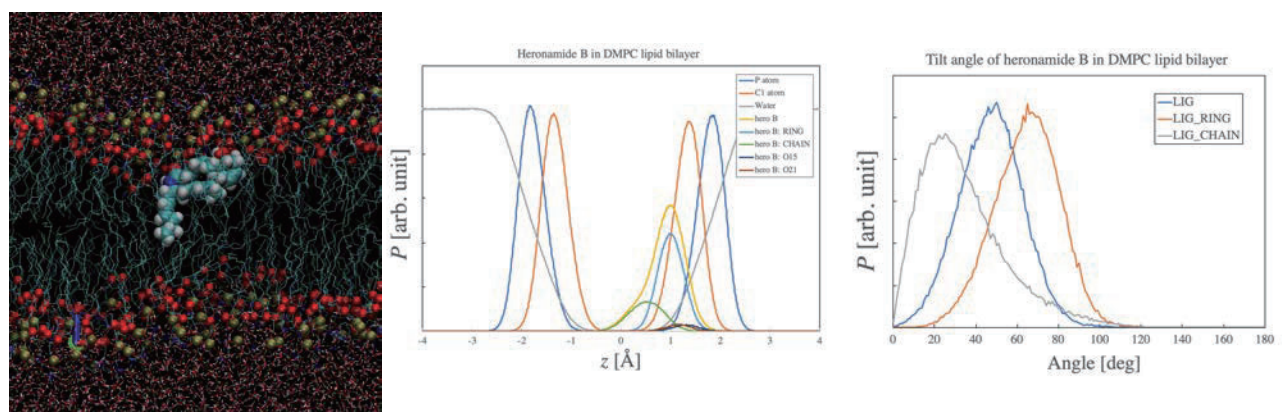


図4. ヘロナミドBのDMPC膜内におけるスナップショット(左)、膜厚方向に対する原子分布(中)、配向分布(右)

同様な膜内における分子配向特性はヘロナミドBでも確認された。図4にヘロナミドBの膜内におけるスナップショットと原子分布、配向分布の解析結果を示す。ヘロナミドBの場合、分子のリング部領域は大きく傾いた配向となるが、炭化水素鎖は膜厚方向に配向する結果となった。これら配向特性は分子内における

水酸基が存在する場所の違いによるものと考えられ、それらが膜の極性・水和領域と相互作用することにより膜内での膜厚方向に対する原子分布や配向分布が変化するものと考えられる。

4 発表実績または予定

学会発表

- ★ 1. 齋藤大明, 中尾裕之, 中野実, “分子動力学シミュレーションを用いた脂質フリップを誘起する膜貫通ペプチド二量体の膜内構造解析”, (日本薬学会第 144 年会, パシフィコ横浜, 3 月 30 日)
- ★ 2. 棚田真夕, 齋藤大明, “分子動力学シミュレーションを用いたフラボノイドとチロシナーゼの結合解析”, (日本薬学会第 144 年会, パシフィコ横浜, 3 月 30 日)
- ★ 3. 徳丸楓, 小田郁久美, 亀田翔吾, 大黒徹, 齋藤大明, “分子シミュレーションを用いた HCov229E 3CL プロテアーゼとイソフラボン化合物の複合体構造解析” (日本薬学会第 144 年会, パシフィコ横浜, 3 月 30 日)

出版実績

- ★ 1. Honami Echizen, Kenjiro Hanaoka, Kazuhito Shimamoto, Ryota Hibi, Sachiko Toma - Fukai, Hisashi Ohno, Eita Sasaki, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Yukihiro Tsuchiya, Yasuo Watanabe, Takao Otsuka, Hiroaki Saito, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Toshiyuki Shimizu, & Yasuteru Urano, “Discovery of a cystathionine γ -lyase (CSE) selective inhibitor targeting active-site pyridoxal 5'-phosphate (PLP) via Schiff base formation” Scientific Reports 13, 16456 (2023)
- ★ 2. Takashi Kamei, Jun Miyazaki, Ryoga Hori, Hiroaki Saito, Tatsuo Takahashi, Ken-ichi Shinohara, Masakazu Miura, Hirokazu Suzuki,, “Spectral and HPLC Analyses of Synthesized Butin and Butein”, Chem. Pharm. Bull., in press.

構造多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究

Molecular dynamics study of structural polysaccharides and carbohydrate-related proteins

○湯井 敏文、宇都 卓也（宮崎大学工学部）

1. 研究目的

構造多糖であるセルロースとキチンは木質細胞壁や甲殻類外骨格などの主成分で、何本もの分子鎖が集めた高結晶性繊維として生産される。セルロースは解繊、溶解・再生処理、誘導体化、加水分解などを経て、繊維・バイオケミカル素材やバイオ燃料といった産業利用が推進されている。近年、天然セルロース繊維を解繊してナノファイバー化したセルロースナノファイバー（CNF）が環境調和型のナノ素材として注目され、産学官による研究開発が行われている。これら構造多糖材料には高結晶性繊維のみに水や一般的な有機溶媒に難溶で加工性に乏しい。構造多糖類材料の高機能化に関わる解繊、可溶化、相転移、キラル認識、酵素分解などの現象は、高次構造形成や多糖結晶界面特性が関与し、それらのメカニズムに関する分子論的理解は不明なままである。そのため、高機能性構造多糖材料の研究・開発のブレークスルーのきっかけになりうるものとして、これらの分子論的理解に対する要求が高まりつつある。

本研究グループは、分子シミュレーションを手段として、構造多糖類が関与する上記の分子論的理解を目的とし、さらに実験研究者との共同で構造多糖類材料の処理プロセスの改良や高機能性材料設計を目指している。その際、種々の拡張アンサンブル法やQM/MM法を効果的に組み合わせ、対象とする現象に関わる立体配置モデルを効率的にサンプリングし、自由エネルギー変化量や反応解析を含めた電子構造特性を高精度に評価することで、上記目的を達成することを目指した。

2. 研究手段

Amber 18/20 を用いた分子シミュレーションを主たる手段とする。通常の分子動力学計算（MD）に加え、研究目的に応じて拡張アンサンブル法である適応型操舵分子動力学（ASMD）法、アンブレラサンプリング（US-MD）法、レプリカ交換（REMD）法、または加速分子動力学計算（aMD）法を、適宜適用した。分子力学法の適用範囲を超えた計算に対して、マルチスケールモデルの QM/MM 法を採用し、高精度のシミュレーション結果を得た。力場パラメータは Amber ライブラリに実装されている GLYCAM06（糖鎖）および ff14SB（タンパク質）を採用し、実装されない各種リガンド分子に対する力場パラメータについては独自に開発した。パラメータ開発や MD 計算で得られた構造に対する電子物性の解析には、Gaussian 09/16 を利用した。タンパク質や多糖類結晶構造の初期構造は、公開結晶構造データより構築した。

3. 研究成果

3-1. 構造多糖類結晶材料の拡張アンサンブルシミュレーション研究

1) ヒドラジン—セルロース II 型結晶モデル内のヒドラジン分子の拡散・脱離シミュレーション

これまで実施してきた 3 種の構造多糖類複合体結晶、エチレンジミン（EDA）—セルロース I 型、アンモニア—セルロース I 型、およびキトサン—塩化亜鉛、を対象としたゲスト分子の結晶内拡散・脱離挙動をシミュレーションする拡張アンサンブルシミュレーション研究を基に、ヒドラジン—セルロース II 型複合体を対象とする同様な計算を実施した。Amber プログラムの標準パラメータとして実装されていないヒ

ドラジンのねじれポテンシャルパラメータおよび原子点電荷を決定した。得られたパラメータセットを検証するためヒドラジン溶液の密度と蒸発熱を求めた結果、実験値と良好に一致したため、適切なパラメータが得られたと判断した(表1)。溶媒和結晶モデル(図1)に対してaMDを実施し、結晶内ヒドラジン分子の水中への拡散を発生させた。多くのヒドラジン分子は結晶内のヒドラジン配列方向(図1矢印)に沿って移動し、一部は繊維軸方向へ拡散した。現在、500 ns まで aMD 計算を終了し、約 75%のヒドラジン分子が結晶内から脱離した。

表1. ヒドラジンの物性値

	density (g/cm ³)	ΔH_{vap} (kcal/mol)
calcd.	1.0552	10.303
obsd.	1.0138	10.7

今後、すべてのヒドラジン分子の脱離まで aMD 計算を継続する。溶媒和複合体結晶モデルの結晶面中央からヒドラジン分子を 2~3 分子削除することでヒドラジンの脱離経路を導入した結晶モデルを用いて結晶内ヒドラジン分子の拡散挙動を解析した。脱離経路底面の標的ヒドラジン分子を移動させる ASMD 計算を実施し、移動に伴う自由エネルギー変化量として、平均力ポテンシャル (potential of mean force, PMF) を計算した。

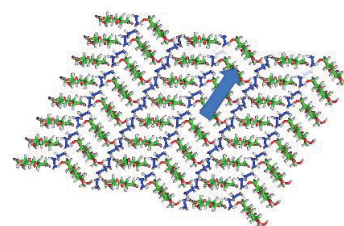


図1. ヒドラジン-セルロース II 型結晶モデル *ab* 断面

図2に標的ヒドラジン分子の移動距離に対する PMF 変化を示す。ヒドラジン配列方向に沿った移動 (*bc* face) が繊維軸方向に沿った移動 (*ab* face) と比べて相対的に低い PMF 増加となり、aMD で観察された拡散挙動と一致した。EDA-セルロース I 型結晶モデルの ASMD 計算と同様に、標的ヒドラジン分子の移動にともない PMF 曲線のベースラインが増加した。今後、セルロース分子鎖との相互作用や標的ヒドラジン分子の立体構造変化について解析する。

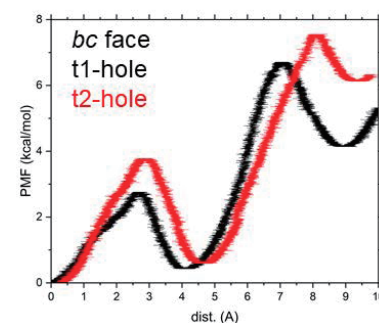
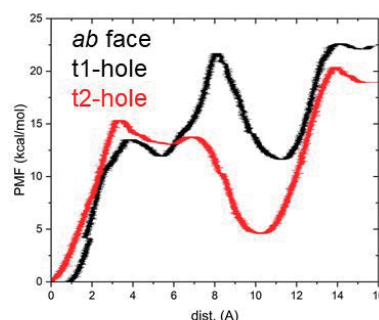


図2. ヒドラジン-セルロース II 型結晶内ヒドラジン分子移動に対する PMF 変化のプロファイル

2) 天然セルロース I 型結晶表面からの分子鎖剥離シミュレーション

天然セルロース結晶構造は、水素結合で連結された平面状の分子鎖シートとシート間の相互作用は疎水性相互作用が支配的となる。この様に結晶相内で極性相互作用と疎水性相互作用が局在する結晶構造特性が、セルロース材料の難溶性の一因となると推定される。本申請プロジェクトの主要なテーマである構造多糖類の新規溶媒探索・設計に関する研究テーマとして、本研究テーマは種々の溶媒環境下における構造多糖類結晶の膨潤や結晶破壊挙動の定量的評価手段の開発を目指した。具体的には、疎水性結晶面の中央部のセルロース分子鎖末端に外部力を印加し ASMD 計算法によって分子鎖剥離を発生させた。得られた分子鎖剥離軌跡に対し USMD 計算法を適用し、PMF 値を再評価した。

図3に示す2種の結晶モデルを設定した。通常モデル A に対してモデル B では剥離対象分子の両端分子鎖長を半分にしたもので、両端分子鎖間の水素結合が欠損した状態で剥離が進行する。図4に両結晶モデルを水またはベンゼン溶媒中で剥離させ、分子鎖の剥離量に対する PMF 変化量を示す。剥離割合 (peeling ration) は分子鎖の全剥離に対する割合で、1.0 が分子鎖の完全に剥離した状態に相当する。剥離割合と PMF には直線関係が得られた。水中で剥離した結果、両モデルの剥離割合に対する PMF 増加量 (プロットの傾き) がほぼ同

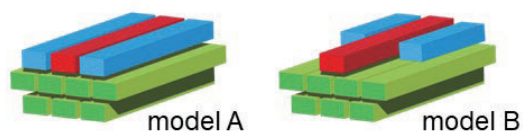


図3. 天然セルロース I 型結晶モデルの概略

得られた。水中で剥離した結果、両モデルの剥離割合に対する PMF 増加量 (プロットの傾き) がほぼ同

じであった。この結果は、明らかにモデル A では隣接分子鎖との水素結合開裂に要したエネルギーが、ほぼ分子鎖の剥離部分が水和されたエネルギーによって相殺されたためである。ベンゼン中での分子鎖剥離の結果、水和が発生しない有機溶媒中ではモデル A のプロットの傾きが大きく、モデル B との差はベンゼン中での分子鎖間水素結合の切断に要する吸熱を示す。今後、同様の計算方法を種々のセルロース溶媒に対して適用し、これら溶媒がセルロース結晶の水素結合等の極性相互作用、あるいは疎水性相互作用の切断に対する寄与を定量的に評価する。

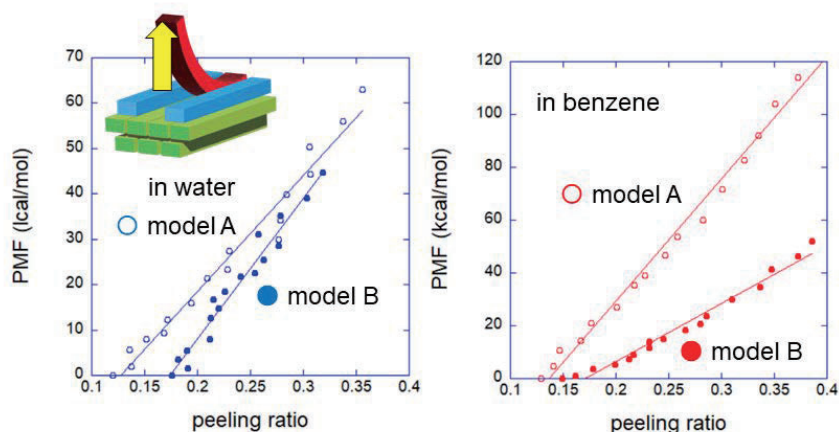


図4. 天然セルロース I 型結晶モデルの表面における分子鎖剥離割合に対する PMF 変化のプロファイル

3-2. 糖質関連タンパク質による糖鎖認識

1) 非マンノシル化 *Trichoderma reesei* 由来セロビオヒドロラーゼの糖結合性モジュールによる基質認識

Trichoderma reesei 由来セロビオヒドロラーゼ (Cel7A) は糖結合性モジュール (CBM) を持つ。CBM をマンノシル化することで酵素の結晶性セルロース基質に対する親和性が向上する。令和 4 年度に申請者ら ASMD 計算によって CBM がセルロース結晶面上の移動に伴う PMF 変化を求めた。CBM の移動方向が、酵素加水分解反応での本来のプロセッシング方向と一致する移動様式において、最小となる自由エネルギー増加量を示した。令和 5 年度では、マンノース糖鎖を持たない CBM について同様な ASMD 計算を実施し、PMF 変化曲線を求めた (図 5)。

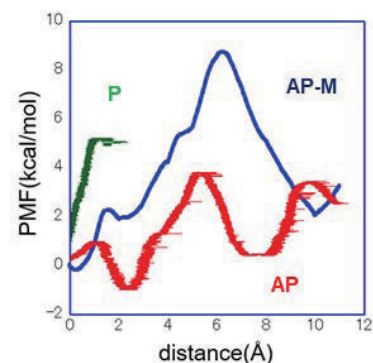


図5. 天然セルロース I 型結晶面上における CBM 移動に伴う PMF 変化のプロファイル

P は CBM 先端がセルロース分子鎖の還元性末端を向いた配向、AP はその逆配向となり Cel7A のプロセッシング方向に相当する。AP-M は以前求めたマンノシル化 CBM の PMF 曲線である。全体的に自由エネルギーが低下し、極小点間隔がマンノシル化 CBM の約 10 Å から約 5 Å まで短縮した。10 Å は 2 回らせん構造のセルロース分子鎖繊維周期に相当するため、非マンノシル化 CBM は糖残基単位で基質との相互作用が変化することが示された。

2) *Pyrococcus furiosus* 由来キチナーゼを構成するキチン結合性モジュールの糖鎖認識

Pyrococcus furiosus 由来キチナーゼには不溶性キチンを基質としキチン結合性タンパク質 (ChBM) を持つキチナーゼが知られている。1)と同様な計算手段を実施しキチン結晶面上における ChBM 移動に伴う PMF 変化量を求めた。ChBM 配向が P と AP のいずれの場合でも、キチン繊維周期に相当する約 10 Å 間隔で PMF 極小点が生じた。両方で PMF ピーク高はほぼ一致したが、AP 曲線の方で極小点間の PMF 増加量が低く、全体として AP 配向での移動がより少ない自由エネルギーで移動することが示唆された。

令和5年度の申請書に記載した「1. 構造多糖の優れた溶媒となるイオン液体の探索」および「2. 多糖誘導体が示すキラル認識現象」の研究テーマについては、本利用報告書において成果を記述していない。

「1. 構造多糖の優れた溶媒となるイオン液体の探索」については、新規な溶媒開発に成功し研究成果の

知的財産化を目指すために本年度利用報告書における記述は控えたことが理由である。「2. 多糖誘導体が示すキラル認識現象」については想定した進展が得られず、研究目標を当面のデータによる論文発表に変更し、計算資源を先述した「3-2. *Pyrococcus furiosus*由来キチナーゼを構成するキチン結合性モジュールの糖鎖認識」の研究遂行のために振り分けた。

4. 発表実績（学会発表）

1. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「天然セルロース結晶表面からの分子鎖剥離に関する分子シミュレーション研究」令和5年度九州地区高分子若手研究会・冬の講演会（2023年11月）
2. ★末永ひな乃, 宇都卓也「溶液中における α ヘリックスポリペプチド鎖の立体構造安定性」令和5年度九州地区高分子若手研究会・冬の講演会（2023年11月）
3. ★小野田一成, 加藤優衣, 黒田浩介, 宇都卓也「脂質二重膜表面における両性イオン型高分子のダイナミクス挙動」令和5年度九州地区高分子若手研究会・冬の講演会（2023年11月）
4. ★藤川大雅, 湯井敏文, 宇都卓也「量子化学計算による糖質分子の立体化学研究」令和5年度九州地区高分子若手研究会・冬の講演会（2023年11月）
5. ★宇都卓也「イオン液体と深共晶溶媒における構造物性相関の計算化学研究」電気化学会九州支部トークショー・イン・九州（2023年9月）※招待講演
6. ★末永ひな乃, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース結晶面上を移動する*Trichoderma reesei*由来セロビオヒドロラーゼ糖結合性モジュールタンパク質の基質認識」セルロース学会第30回年次大会（2023年9月）
7. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「各種溶媒に対する天然セルロース結晶の熱力学的評価」セルロース学会第30回年次大会（2023年9月）
8. ★湯井敏文「拡張アンサンブル分子動力学計算法による多糖類分子鎖形成する高次構造の解析」第72回高分子討論会（2023年9月）※依頼講演
9. ★宇都卓也「構造多糖および糖質関連タンパク質の分子シミュレーション研究」応用糖質科学会第11回応用糖質フレッシュシンポジウム（2023年9月）※招待講演
10. ★湯井敏文「分子シミュレーションが提案するキチン・キトサン結晶構造の新たな理解」第37回日本キチン・キトサン学会大会（2023年9月）※招待講演
11. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「 β キチン結晶表面からの分子鎖剥離に関する分子シミュレーション研究」第37回日本キチン・キトサン学会大会（2023年9月）
12. ★末永ひな乃, 宇都卓也, 湯井敏文「*Pyrococcus furiosus*由来耐熱性キチナーゼのキチン結合性モジュールによるキチン分子鎖認識」第37回日本キチン・キトサン学会大会（2023年9月）
13. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「分子鎖剥離より評価する天然セルロース結晶の安定性」第60回化学関連支部合同九州大会（2023年7月）
14. ★末永ひな乃, 湯井敏文, 宇都卓也「アルコール誘起 α ヘリックス形成の分子シミュレーション研究」第60回化学関連支部合同九州大会（2023年7月）
15. ★藤川大雅, 湯井敏文, 宇都卓也「密度汎関数理論計算による糖質分子の立体化学研究」第60回化学関連支部合同九州大会（2023年7月）
16. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース結晶モデル表面からの単分子鎖剥離に関する分子シミュレーション研究」2023年繊維学会年次大会（2023年6月）
17. ★末永ひな乃, 湯井敏文, 宇都卓也「溶液中における α ヘリックスポリペプチド鎖の立体構造安定性」2023年繊維学会年次大会（2023年6月）

5. 出版実績（○査読付原著論文、*責任著者）

1. 湯井敏文*「キチン・キトサンの詳細な結晶構造」キチン・キトサン研究 **30**(1), 2–8 (2024)
2. ★湯井敏文*, 宇都卓也「拡張アンサンブル計算法による構造多糖類結晶構造の解析」*Cellulose Commun.* **31**(1), 18–21 (2024)
3. ★○T. Yui*, T. Uto, K. Noda, Extended ensemble molecular dynamics study of ammonia–cellulose I complex crystal models: Free-energy landscape and atomistic pictures of ammonia diffusion in the crystalline phase, *J. Chem. Inf. Model.* **63**(13), 4088–4099 (2023)

全原子分子動力学計算の高分子研究への展開

Application of all-atom molecular dynamics simulation to polymer chemistry

○岡崎 進、嶺澤範行、Thummuru Dhileep Nagi Reddy、Zhiyu Zhang（東大院新領域）

1 研究目的

全原子分子動力学（MD）計算を高分子科学研究へと展開する。このため、必要に応じて新規手法開発を行い、高分子に関わる諸現象の解析に応用する。これらの中で、特に不均一系を構成する高分子材料中の物質輸送ならびに非晶樹脂の力学特性に注目し、微視的な機構を分子レベルから解明する。

1.1 マルチロック型バイオポリマーの分解機構とタフネス化設計

1.1.1 マルチロック反応機構

MD 計算と量子化学計算により、バイオポリマーに対して触媒・光・海水・摺動などの外部因子と関連付けて分解の反応機構を解明し、ポリマー分解設計に資する。ここでは特に海水中での分解反応を念頭に、摺動として光と海水（水・イオン）に注目し、光照射のみで進行する分解反応（シングルロック機構）と比較した上で、光と海水の二つの因子を必要とする分解反応（ダブルロック機構）の可能性について検討する。

1.1.2 バイオポリマーの力学特性とタフネス化

バイオポリマーの合理的なタフネス化設計を実現するために、大規模全原子 MD 計算に基づいて、破壊の分子機構を明らかにする。非晶性に加えて結晶性のバイオポリマーの力学特性や熱特性を構成モノマーの分子種、絡み合い密度、分子量分布等の関数として定量的に予測する計算科学技術を確立する。海水中への流出を念頭に、力学特性と含水率の関係も明らかにする。

1.2 不均一系における物質輸送

高分子電解質膜などの不均一系における小分子の輸送機構を解明する。このため、粒子の拡散的な運動を位置に依存した拡散係数と自由エネルギーに基づいて動的に記述する新規方法論を、モンテカルロ（MC）法をベースに開発する。この粗視化ダイナミクスにより、全原子 MD 計算では不可能な不均一系における長時間、長距離の粒子ダイナミクスの解析技術を確立する。

1.3 高分子分離膜

高分子膜を利用した物質分離の対象の一つはガス分子であるが、ガス分子の輸送を解明する際に、拡散的な描像が適当であるのかは自明ではなく、拡散運動とは限らない状況においても物質輸送を記述し評価できるような枠組みを提案する。拡散領域と非拡散領域の両方で物質輸送を解明する手法が開発できれば、広い範囲の輸送現象に対して MD 計算を利用した物質輸送の理解を進めることができるようになる。

2 研究方法、計算方法

2.1 マルチロック型バイオポリマーの分解機構とタフネス化設計

2.1.1 マルチロック反応機構

ORCA やその他の密度汎関数法計算ソフトを用い、PCL 二量体の分解反応に対して、仮定した始状態から終状態に至るまでのエネルギープロフィールを反応座標に沿って計算し、エネルギー障壁の有無、遷移状

態が存在するときはその障壁の高さ、そして中間状態の有無等から反応の進行について検討した。

2.1.2 バイオポリマーの力学特性とタフネス化

延伸実験と等価な力学条件である $NP_xP_yL_zT$ アンサンブルでの MD 計算に基づいて、SS 曲線を得ることに加えて高分子の軌跡から微視的な解析を行った。計算には、本グループで開発した MODYLAS ならびに必要に応じて GROMACS を用いた。

2.2 不均一系における物質輸送

位置に依存した拡散係数と自由エネルギーを含む拡散方程式を満足する粒子の軌跡を生成できる動的 MC 法の遷移確率を、特に、互いに相互作用する n 粒子系に対して、マスター方程式から出発して導出した。この遷移確率に基づいた MC 計算結果を MD 計算と比較することにより精度の検証を行った。MC 計算には自作ソフトを開発し、これを用いた。

2.3 高分子分離膜

モデル化した PDMS に対してバルクおよび膜構造を生成し、これらに透過分子である CO_2 と N_2 を加え、全原子 MD 計算を実施した。系の平衡化段階においては、精度は低いが大規模系に対しては高速計算可能な GROMACS を用い、平衡化の最終段階およびそれ以降の本計算では精度を重視し、MODYLAS を用いた。得られた分子の軌跡より、拡散係数、分布関数等を求め、透過係数、分離係数等の解析を行った。

3 研究成果

3.1 マルチロック型バイオポリマーの分解機構とタフネス化設計

3.1.1 マルチロック反応機構

シングルロック機構を持つ W10 による PCL の分解反応の詳細な解析を行った。PCL モデルとして二量体を用い、W10 の触媒サイクルも含めて反応を電子レベルで解析した。その結果、図 1 に示すような光触媒による分解機構を明らかとなった。そこでは、(1) 励起三重項状態にある W10 は PCL と容易に反応し、水素原子移動もしくはそれと等価な一電子移動反応+プロトン移動反応を起こし、水素化 W10 ラジカルと PCL ラジカルの複合体 $H-W10^* \cdots PCL^*$ を形成する。(2) 複合体はさらに酸素と反応して、 $H-W10^* \cdots PCL-OO^*$ 複合体を生成する。ここで生成された複合体は、(3) $PCL-OOH$ と W10 に分解し、W10 は触媒として次の反応に利用され、 $PCL-OOH$ は分解へと進む。これらの反応途次に複合体が分解して生成される PCL^* や $PCL-OO^*$ も、PCL 分解のラジカル連鎖の開始剤として働く。

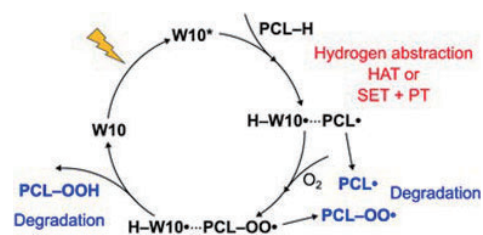


図 1. W10 光触媒による PCL の分解機構。

複合体はさらに酸素と反応して、 $H-W10^* \cdots PCL-OO^*$ 複合体を生成する。ここで生成された複合体は、(3) $PCL-OOH$ と W10 に分解し、W10 は触媒として次の反応に利用され、 $PCL-OOH$ は分解へと進む。これらの反応途次に複合体が分解して生成される PCL^* や $PCL-OO^*$ も、PCL 分解のラジカル連鎖の開始剤として働く。

3.1.2 バイオポリマーの力学特性とタフネス化

結晶性 PBS の液晶ラメラ構造の破壊機構については、モデル的に作成した PBS ラメラ構造に対し延伸シミュレーションを実施し、結晶相も含めた破壊機構の検討を行った。図 2、3 は、PBS に対する SS 曲線と主なスナップショットである。 $\epsilon=1.2$ までの低延伸ですでに非晶相がすべて破壊され、振動的な SS 曲線が観察されるが (①~④)、その後、結晶相の破壊が開始され、高分子鎖が応力を発生することなくほどける (⑤)。さらに延伸すると、高分子鎖の伸び切りに起因してひずみ硬化に相当する応力の生成がみられる。この応力が、他の結晶相の限界応力に達するとその結晶相の破壊が開始される (⑥)。この時点ですでに

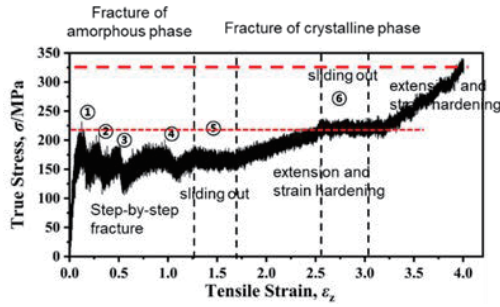


図 2. 結晶性 PBS の SS 曲線。

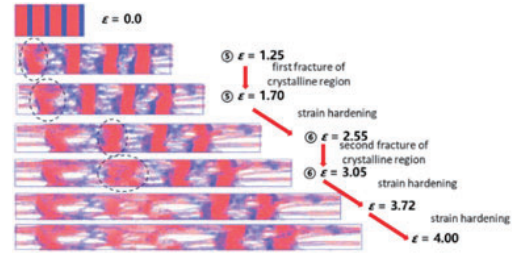


図 3. 結晶性 PBS のスナップショット。

力は非晶相の限界応力に達しているが、 $\epsilon > 3$ ではさらに高い応力が生成され、他の非晶相が新たに破壊されることになる。このように、多層ラメラ構造においては連鎖サイクル的に破壊が伝搬していくことが明らかとなった。破壊に伴う高分子鎖の伸長は極めて大きなものであり、これがネッキングの微視的な姿である。

3.2 不均一系における物質輸送

拡散係数と自由エネルギーが位置に依存する大規模で複雑な不均一空間を、 n 個の粒子が互いに相互作用しながら長時間、長距離運動するときの個々の粒子軌跡を追跡するため、新規な動的 MC 法の遷移確率

$$P_{r_i \rightarrow r_i + \Delta \alpha_i} = \frac{1}{M_i^\alpha} \frac{\mathcal{Q}_i(r_i) + \mathcal{Q}_i(r_i + \Delta \alpha_i)}{2} \min \left(1, \frac{\pi(r_i + \Delta \alpha_i)}{\pi(r_i)} \right)$$

$$\pi_i(r_i; \mathbf{r}^{n-1}) \propto \exp \left\{ -\beta \left(G_i^i(r_i) + V^i(r_i; \mathbf{r}^{n-1}) \right) \right\}$$

を、マスター方程式から出発して導出した。このことは、MC 計算により生成された n 粒子の軌跡は、 n 粒子拡散方程式

$$\frac{\partial P_n(\mathbf{r}^n, t)}{\partial t} = \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\partial}{\partial r_i} D_0^i(r_i) \frac{\partial}{\partial r_i} + \frac{\partial}{\partial r_i} D_0^i(r_i) \beta \frac{\partial \left(G_i^i(r_i) + V_n(r^n) \right)}{\partial r_i} \right\} P_n(\mathbf{r}^n, t)$$

を統計的に満たすということを、代数的に証明したことと等価である。この遷移確率を用いた動的 MC 計算を、図 4 に示す二次元不均一 LJ テスト系に対して実施し、MD 計算結果と比較した。図 5 に示すように、

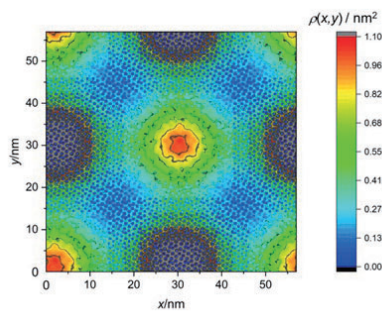


図 4. 二次元不均一系。拡散粒子の密度。

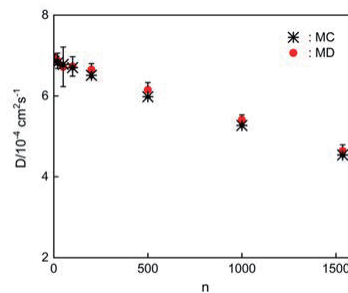


図 5. 大域的拡散係数の計算結果の比較。

MC 計算から得られた大域的拡散係数は MD 計算からのものと極めて良い一致を示した。このことは、提案している MC 遷移確率からの粒子軌跡は n 粒子拡散方程式を正しく満たすということに加えて、 n 粒子拡散方程式は MD 計算の粒子軌跡を精度よく記述できることを数値的に実証している。これは、従来の一粒子系に対する動的 MC の多粒子系への一般化であるとともに、平衡量の計算にのみ用いられてきた、例えば Metropolis 法に基づいた多粒子系の MC 計算の、動力学解析への展開である。これにより、MD 計算によ

る研究が不可能であった大規模複雑系における ms を越える大域的な分子輸送の研究が可能となった。

3.3 高分子分離膜

図 6 は、気相と PDMS 膜相の間で熱平衡状態にある CO₂ と N₂ のスナップショットである。気相はいずれの系も 25 気圧に制御している。CO₂ は多くが膜相に吸収され、一方で N₂ の吸収量は少ない。これを定量化するために、CO₂ と N₂ の密度プロファイルを膜厚方向の位置の関数として求めた。計算結果を図 7 に示す。明らかに CO₂ は膜相の方が気相より密度が高く、気相から膜相への移行の自由エネルギーが負であること、つまり PDMS に対して親和性を持つことを示している。対照的に、N₂ は膜相の方が気相よりも密度が低く、移行の自由エネルギーが正であること、つまり PDMS に対して疎溶媒性を示している。得られた自由エネルギー変化は、それぞれ $\Delta G = -1.34 \text{ kJ/mol}$ 、 $+2.87 \text{ kJ/mol}$ である。別に求めた拡散係数と合わせて、溶解拡散モデル

$$P = -\frac{JL}{\Delta\rho} = SD$$

に基づいて透過係数を求めたところ、CO₂ と N₂ のそれぞれに対して 3200 Barrer、800 Barrer であり、3800 Barrer、400 Barrer の実験値と良い対応を示している。

4 発表実績または予定

- 1) ★岡崎 進、「実在系高分子の全原子分子動力学計算」、第 72 回高分子討論会、高松、2023 年 9 月 26 日-28 日。
- 2) ★Z. Zhang, Z. Tang, Y. Kobayashi, H. Itoh, S. Okazaki, ‘Towards the microscopic mechanism of the embrittlement in swollen polylactic acid: from the molecular dynamics simulation’, 第 37 回分子シミュレーション討論会、福井、2023 年 12 月 4 日-6 日。
- 3) ★T. D. N. Reddy, S. Aono, T. Nagai, S. Okazaki, ‘Permeation of CO₂ through polydimethylsiloxane with different cross-linking ratios studied by the molecular dynamics calculations’, MRM2023/IUMRS-ICA2023, Kyoto, Dec 11-16 (2023).

5 出版実績または予定

- 1) ★Y. Andoh, S. Ishikawa, T. Sakashita, K. Fujimoto, N. Yoshii, T. Nagai, Z. Tang, S. Okazaki, ‘An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation’, J. Chem. Phys. 158, 194803 (2023).
- 2) ★K. Fujimoto, H. Ishikawa, Z. Tang, S. Okazaki, ‘All-atom molecular dynamics study of the impact fracture of glassy polymers. III: Compressive fracture of PC and PMMA’, Polymer 283, 126276 (2023).
- 3) ★N. Minezawa, K. Suzuki, S. Okazaki, ‘Density functional study on the photocatalytic degradation of polycaprolactone by decatungstate anion in acetonitrile solution’, Phys. Chem. Chem. Phys. 26, 11746 (2024).
- 4) ★S. Okazaki, ‘A new dynamic Monte Carlo method satisfying n-particle diffusion equation with position-dependent diffusion coefficient, free energy, and intermolecular interactions’, J. Chem. Phys. 160, 174111 (2024).

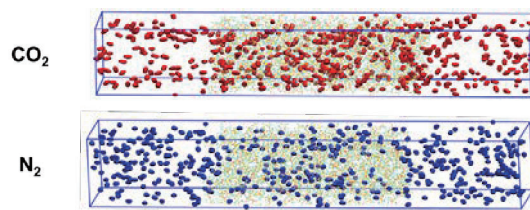


図 6. PDMS 膜中の CO₂ および N₂。

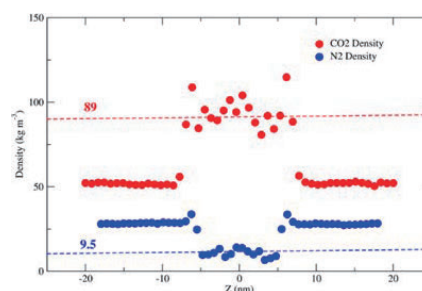


図 7 PDMS 膜中の CO₂ および N₂ の密度プロファイル

表面・界面の物性・動態・機能の分子動力学解析

Molecular dynamics analysis of physical properties, dynamics, and functions of surfaces and interfaces

○吉田 健, 堀河 俊英, 野口 直樹 (徳島大学)

1 研究目的

ナノスケールの制限空間は天然にも人工材料にも広く存在し、バルクと大きく異なる狭小制限空間中の分子集合体の構造と動態には高い関心が集まっている。本研究では、(1) 活性炭とそのナノスケールの細孔モデルとしてのグラフェン細孔、ならびに、(2) クラスレートハイドレート中の気体分子の振動ダイナミクスに焦点を当て、それら制限空間内の分子の動態を分子科学の基礎の観点から溶媒和に関連づけて解析する。2023年度は、第一原理 MD による H 型ハイドレートの LL ケージに内包されたメタンの C-H 伸縮振動解析に特に集中して取り組んだため、本報告書ではこの研究テーマについて紹介する。

メタンハイドレート (MH) は温度や圧力により異なる構造を持つことが知られ、特に高圧下でみられる sH 構造は、複数のメタン分子を内包できる大きなケージ (LL ケージ) を持つことが特徴である。この sH 構造は、冥王星などの天体に液体の水が存在できる鍵となる断熱材だと示唆されており、惑星科学の分野で高い注目を集めている[1]。MH の構造やダイナミクスの観測手法として、赤外分光法やラマン分光法が最も有効である。しかし、sH 構造の場合、メタンの振動スペクトルは、LL ケージと他の 2 つのケージに帰属される信号が重なることや、LL ケージ内のメタンの信号がケージ内のメタンの数に依存するため、解釈が困難であった。この場合、計算化学的手法を実験と相補的に用いることは非常に有効である。

ここで、本研究グループではこれまでに高温高圧の水溶液を対象に、実験から得られた分子のダイナミクスを、分子シミュレーションで再現したうえで、分子の周囲の構造と寿命と関連づける視点から研究を進めてきた[2]。そこで、本研究ではこのような方法論を応用し、第一原理分子動力学 (AIMD) シミュレーションを用いて、LL ケージ内のメタン分子の微視的構造とスペクトル波形との関係を明らかにした。スペクトル波形を決める分子レベルの起源として、LL ケージ内のメタン分子の個数、メタンと隣接するメタン分子および水分子との相互作用、温度による分子配置と分子間距離といった因子に特に注目し、解析を行った。

2 研究方法、計算方法

AIMD 計算には CP2K 2023.1 パッケージを用いた。波動関数は、分子計算に最適化された Double Zeta 基底関数 (DZVP-MOLOPT) と 500 Ry のカットオフを用いた平面波ガウス混合基底 (GPW) を使用し、密度汎関数理論 (DFT) に基づく計算を行った。ファンデルワールス相互作用には PBE 相関汎関数と Grimme D3 経験的補正を用いた。内殻電子の取り扱いには、Goedecker-Teter-Hutter (GTH) 擬ポテンシャルを用いた。MD の時間ステップは 0.5 fs とし、温度は CSVR サーモスタットで制御した。ユニットセルは六方晶の単位格子 2 個分の分子を含む直方体 ($11.953 \times 20.703 \times 10.024$ Å) とし、周期的境界条件を適用した。1 つの LL ケージ内のメタンの数 (n_{MLL}) は 1~5 個とし、ユニットセルに含まれる水は 68 分子、メタンは 12~20 分子である。温度は 20, 100, 180 K とし、10 ps の平衡化の後、50 ps の MD 計算から振動解析を行った。C-H 伸縮振動スペクトルは、C-H 結合長の時間微分の時間相関関数のフーリエ変換により求めた。

3 研究成果

図1に $n_{M/LL}$ が 1~5 の場合の C-H 伸縮振動スペクトルの ν_3 バンドを示す。孤立したメタン1分子の結果を合わせて示す (in vacuum と表記)。 $n_{M/LL} = 1$ の場合、 3174 cm^{-1} に鋭いピークが1つ観測された。 $n_{M/LL}$ が 2 より大きい場合、 ν_3 バンドがメタン分子間の相互作用により複数のピークに分かれた。また、 $n_{M/LL}$ が 2 以上で $n_{M/LL}$ 増加に伴い高波数側にシフトすることが分かった。これは、loose-cage-tight-cage モデル (ケージの内部体積が小さいほど高波数) に沿う。しかし、 $n_{M/LL} = 1, 2$ の比較では、 $n_{M/LL} = 2$ のピーク面積の重心は $n_{M/LL} = 1$ よりも 20 cm^{-1} 低いことが分かった。よって、LL ケージ内にメタン分子が1個のみの状態は、loose-cage-tight-cage モデルの適用限界を超えて孤立した状態であることを意味する。

次に、C-H 伸縮振動のスペクトル波形が溶媒和殻の状態によってどのように変化するか調べるために、 ν_3 バンドをメタンに溶媒和するメタンの数 ($n_{M(M)}$) により条件付けを行い比較した。ここで、溶媒和殻とはある分子を溶質としたときに、直接接触している周囲の分子の集まりを指す[2]。溶質のメタンから炭素間距離が 4.0 \AA 以下の溶媒メタンの分子数を $n_{M(M)}$ とした。図2に $n_{M/LL} = 3$ の場合の $n_{M(M)}$ によって分割した C-H 伸縮振動スペクトルの ν_3 バンドを示す。total スペクトルの3つのピークのうち、低波数側のピークは $n_{M(M)} = 1$ 、高波数側のピークは $n_{M(M)} = 2$ に帰属されると分かった。すなわち、 $n_{M/LL}$ が増加すると多くのピークに分裂する傾向 (図1) は、1つのLLケージに複数のメタン分子が共存することによる多様な溶媒和状態に起因すると分かった。

次に、LL ケージ内に共存するメタン分子以外で、スペクトル波形を制御する最も有力な因子であるメタン分子に溶媒和する水分子の影響 ($n_{W(M)}$) を調べた。ここで、溶質のメタンの炭素から溶媒の水の酸素との距離が 3.2 \AA 以下の水の分子数を $n_{W(M)}$ とした。図3に $n_{M/LL} = 4$ 、 $n_{W(M)} = 2$ の場合の $n_{W(M)}$ によって分解した C-H 伸縮振動スペクトルの ν_3 バンドを示す。total スペクトルは、 3188 cm^{-1} にメインピークがあり、 3156 cm^{-1} にマイナーピークがある。 $n_{W(M)}$ で分解すると、 $n_{W(M)} = 0$ と 1 の場合、メインピークは 3156 cm^{-1} に存在する。一方、 $n_{W(M)}$ の値が 2 以上の場合、メインピークが 3188 cm^{-1} にシフトすることが分かった。よって、 $n_{W(M)}$ の値が増加することで、溶媒和状態が変化していることが分かった。

温度効果については、温度が上がるほど、C-H 伸縮振動スペクトルがブロードになることが分かった。これは実験結果に一致する[3]。また、メタンの炭素-炭素間の距離の経時変化より、温度が増加すると分子間距離が絶えず変化し、メタン分子の配置が入れ替わることが分かった。よって、スペクトルがブロードになる

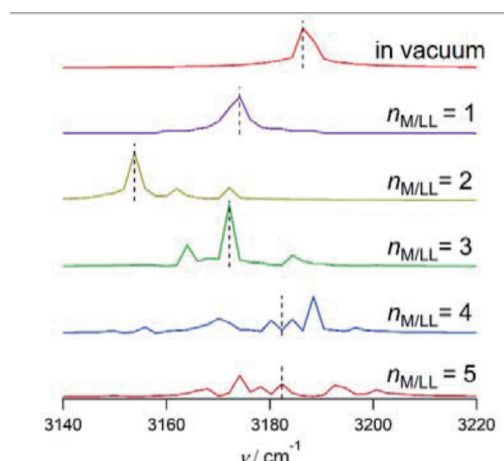


図1. $n_{M/LL} = 1-5$ まで変化させたときのLLケージ中のメタンのC-H伸縮振動スペクトルの ν_3 バンド

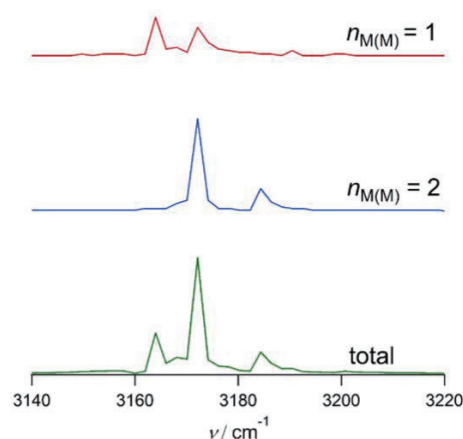


図2. $n_{M(M)}$ によって分割したLLケージ中のメタンのC-H伸縮振動スペクトルの ν_3 バンド

傾向は、温度の上昇に伴いメタンの運動性が増加し、メタンの溶媒和状態が頻繁に変化していることに起因すると示唆される。

参考文献

- [1] S. Kamata, F. Nimmo, Y. Sekine, K. Kuramoto, Naoki Noguchi, J. Kimura and A. Tani: *Nature Geoscience*, **12**, 407-410, 2019.
- [2] K. Yoshida and H. Yoshioka, *AIP Adv.*, **11**, 7, 075219, 2021.
- [3] Naoki Noguchi, Takuya Yonezawa, Yuu Yokoi, Tomoki Tokunaga, Taro Moriwaki, Yuka Ikemoto and Hidekazu Okamura: *J. Phys. Chem. C*, **125**, 189-200, 2021.

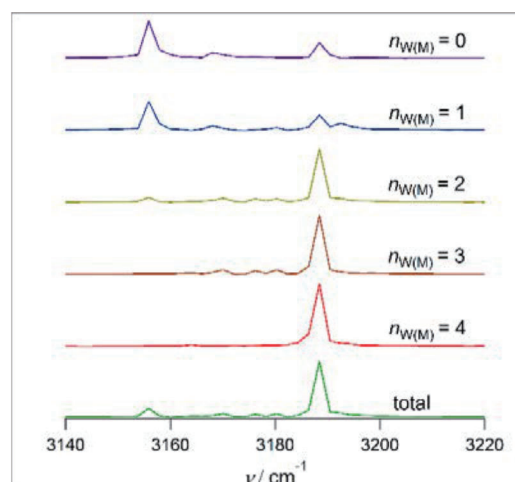


図 3. $n_{w(M)}$ によって分割した LL ケージ中のメタンの C-H 伸縮振動スペクトルの ν_3 バンド

4 発表実績または予定

(1) Naoki Noguchi, Hiranuma Kota, Fujii Yutaka, Yonezawa Takuya, Yano Takaaki and Hidekazu Okamura : Measurements of diffusion coefficients in solids at high pressures by vibrational spectroscopy and diamond anvil cell, Colloquium Spectroscopicum Internationale XLIII (CSI 43rd), Jun. 2023.

(2) 吉田 健 : エチルアミンおよびオクチルアミンの水熱反応の NMR 解析, 日本水・蒸気性質協会 2023 年度第 2 回全体会議, 2023 年 7 月 [依頼講演] .

(3) 中原 勝, 吉田 健: 亜臨界/超臨界水の電離定数の実験値と計算値の比較, 日本水・蒸気性質協会 2023 年度第 2 回全体会議, 2023 年 7 月 [依頼講演] .

(4) 堀河 俊英 : 高度吸着分離プロセス設計に必要な気相吸着機構の理解, TH 企画セミナーセンター, 2023 年 7 月.

(5) Ken Yoshida: Structure, Formation Mechanism, and Reaction of Film-Forming Amines for Anticorrosion Protection for Steam Piping, 9th International Discussion on Relaxations in Complex Systems, Makuhari, Aug. 2023 [Invited].

(6) Ken Yoshida: Reaction pathways and mechanisms of alkylamines in supercritical water as studied by NMR spectroscopy, 2023 IAPWS Annual Meeting, Turin, Sep. 2023.

(7) Ken Yoshida, Ayato Doi, Haruka Yoshioka, Tomohiro Hirano and Masaru Nakahara : Hydrothermal Reactions of Alkylamines in Sub- and Supercritical Water Studied by NMR Spectroscopy, 8th International Solvothermal and Hydrothermal Association Conference, Valladolid, Spain, Sep. 2023.

(8) Naoki Noguchi, Shiraishi Yui, Kageyama Maho, Yokoi Yu, Kurohama Saki, Okada Natsuki and Hidekazu Okamura : In-situ observation of pressure-induced amorphization of methane/ethane hydrates by vibrational spectroscopy, The 15th International Conference on the Physics and Chemistry of Ice (PCI-2023), Sep. 2023.

★ (9) 吉田 健: 溶液および界面の水と疎水性有機分子の微視的不均一構造・反応・機能, 第 45 回溶液化学シンポジウム・プレシンポジウム, 2023 年 10 月 [招待講演] .

★ (10) 須原 慎之助, 吉田 健, 野口 直樹 : H 型ハイドレートの LL ケージに包摂されたメタンの C-H 伸縮振動の第一原理分子動力学解析, 第 45 回溶液化学シンポジウム, 2023 年 10 月.

(11) 次田 怜央, 木下 郁望, 柴原 梨花, 植木 智之, 野口 直樹, 吉田 健 : 脂肪族アミン系防食剤によ

る金属保護皮膜の構造と形成に対する温度効果, 第 45 回溶液化学シンポジウム, 2023 年 10 月.

(1 2) 土井 彪斗, 吉田 健, 吉岡 春香, 平野 朋広, 中原 勝 : 亜臨界・超臨界水中のエチルアミンおよびオクチルアミンの水熱反応の NMR 解析, 第 45 回溶液化学シンポジウム, 2023 年 10 月.

★ (1 3) 須原 慎之助, 吉田 健, 野口 直樹 : H 型メタンハイドレートの LL ケージ内のメタンの振動スペクトルの第一原理 MD 解析, 水・蒸気性質シンポジウム 2023, 2023 年 11 月.

(1 4) 土井 彪斗, 吉田 健, 吉岡 春香, 平野 朋広, 中原 勝 : アルキルアミンの水熱反応:皮膜形成アミン適用のための生成物と経路の NMR 解析, 水・蒸気性質シンポジウム 2023, 2023 年 11 月.

(1 5) 次田 怜央, 木下 郁望, 柴原 梨花, 植木 智之, 野口 直樹, 吉田 健 : 皮膜形成アミンの銅への吸着および腐食防止に対する温度効果, 水・蒸気性質シンポジウム 2023, 2023 年 11 月.

(1 6) 野口 直樹, 岡村 英一 : 赤外分光を用いた高圧下での氷とガスハイドレートの分子ダイナミクス研究, 日本赤外線学会第 32 回研究発表会, 2023 年 11 月.

(1 7) 藤井 温己, 野口 直樹, 岡村 英一 : 振動分光法によるテトラヒドロフランハイドレートの圧力誘起非晶質化の その場測定, 第 64 回高圧討論会, 2023 年 11 月.

(1 8) 野口 直樹, 八木下 史敏, 関 優奈, 小松 一生, 阿部 壮太, 田中 佐和子, 岡村 英一 : 高圧下でのイミダゾ[1,5-a]ピリジニウム塩の発光と構造, 第 64 回高圧討論会, 2023 年 11 月.

(1 9) Sohta Abe, Yuna Seki, FUJIWARA Seiya, Chisaki Teraoka, Naoki Noguchi, Hidekazu Okamura, Yukihiko Arakawa, Keiji Minagawa, Yasushi Imada and Fumitoshi Yagishita : Synthesis of Imidazo[1,5-a]pyridinium Salts Showing Dual-State Emission and Piezofluorochromism, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Nov. 2023.

5 出版実績または予定

(1) Naoki Noguchi, Yui Shiraishi, Maho Kageyama, Yuu Yokoi, Saki Kurohama, Natsuki Okada and Hidekazu Okamura: Direct observation of pressure-induced amorphization of methane/ethane hydrates using Raman and infrared spectroscopy, *Physical Chemistry Chemical Physics*, Vol.25, 22161-22170, 2023.

(2) Hidekazu Okamura, Takashi Mizokawa, Katsuaki Miki, Yuta Matsui, Naoki Noguchi, Naoyuki Katayama, Hiroshi Sawa, Minoru Nohara, Yangfan Lu, Hidenori Takagi, Yuka Ikemoto and Taro Moriwaki: Pressure suppression of the excitonic insulator state in Ta₂NiSe₅ observed by optical conductivity, *Physical Review B*, Vol.107, 045141-1-045141-7, 2023.

(3) Ken Yoshida, Ayato Doi, Haruka Yoshioka, Tomohiro Hirano and Masaru Nakahara: Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Hydrothermal Reactions of Ethyl- and Octylamine in Sub- and Supercritical Water, *The Journal of Physical Chemistry A*, Vol.127, No.17, 3848-3861, 2023.

(4) Tomáš Zelenka, Toshihide Horikawa and D.D. Do: Artifacts and Misinterpretations in Gas Physisorption Measurements and Characterization of Porous Solids, *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol.311, 102831, 2023.

(5) QuangK. Loi, Krittamet Phothong, Ryuto Yuasa, Toshihide Horikawa and D.D. Do: Evidence of bimolecular layer of ethanol on graphite at 190K - Experimental and Simulation Studies, *Carbon*, Vol.216, 118535, 2024.

★ (6) Ken Yoshida, Shinnosuke Suhara, Naoki Noguchi: Effect of Cage Occupancies on Molecular Vibrations of Methane in Structure H Clathrate Hydrate: Ab Initio Molecular Dynamics Simulation, *The Journal of Physical Chemistry B*, in press.

光合成酸素発生中心 CaMn_4O_5 クラスターの構造、電子・スピン状態および

反応性に関する理論的研究

Theoretical studies of electronic and spin states and reactivity of the CaMn_4O_5 cluster in the oxygen evolving complex of photosystem II

○山口 兆 (大阪大学ナノサイエンス教育研究センター、大阪大学量子情報・量子生命研究センター)、沈 健仁、磯部 寛 (岡山大学異分野基礎研究所)、中谷和彦 (大阪大学産業科学研究所)、神谷信夫 (大阪市立大学複合先端研究機構)、庄司光男、宮川晃一 (筑波大学計算科学研究センター)、川上貴資 (大阪大学理学研究科)

1 研究目的

本研究の目的は天然光合成系(PSII)における太陽光を利用した水分解反応機構解明です。当該反応は CaMn_4O_x クラスターを触媒として 5 段階 ($S_i, i = 0 \sim 4$) のプロセスで進行する。2022 年 8 月の光合成国際会議において S_2 及び S_3 状態から S_0 状態の時間分割 SFX XFEL (自由電子レーザー) 実験結果が発表され、(I) 反応サイトへの水挿入過程、(II) その後の酸素—酸素結合形成過程、(III) 酸素分子発生過程に対応する触媒サイトの構造変化が約 2.0 Å の分解能で解明されました。その結果から、(I)のプロセスで生成される S_2 状態における CaMn_4O_x クラスターの構造は実験結果と整合しています。さらに本研究で予測していた $W3$ 分子が S_2 から S_3 状態で触媒サイト挿入されることも支持されました。(II)の過程は反応の遷移状態に相当しますので SFX XFEL でも可視化不可能ですが反応の時間変化で形成される中間体の構造情報は得られました。しかし、上記分解能ではプロトンの位置が見えないのでその詳細な構造は確定不可能な状態ですが、重原子の位置で判断する限り本研究で予測していた 10 個の S_3 状態で生成しうる中間体の中で 3 個の中間体の構造が実験結果と整合することが判明しました。(III)の過程は酸素発生後の S_0 状態の構造情報が得られるのみで酸素分子の脱離反応過程に関する構造情報は得られていませんが CaMn_4O_x クラスターの S_0 状態の構造は理論計算の結果と整合しております。従って、本研究で得られた最適化構造は時間分割 SFX XFEL の結果と大筋において矛盾の無い状況でしたので、得られた最適化構造を用いた反応機構解明を目的とした高精度計算を進めています。 CaMn_4O_x クラスターの可能な構造が判明してきたので酸素発生反応過程を決定している電子・スピン状態の解明のために種々の分光実験 (XAS, XES, EPR, FTIR, etc.) が数多く行われています。特に、光合成系(PSII) は各ステップに移行する過程で光照射を行いますので、各状態で新しく生成した中間体の分光実験が可能な極めて特異的な生体システムである。まず、 CaMn_4O_x クラスターを構成する Mn 原子の価数状態ですが Broken-Symmetry (BS) DFT 計算では Mn 原子上のスピン密度と価数が対応しますので XAS, XES 実験結果との比較検討により各状態 ($S_i, i = 0 \sim 4$) の価数構造を解明しています。各状態で生成する中間体のスピン状態を決定するために低温での高精度 EPR 実験が行われてきました。 CaMn_4O_x クラスターは分子磁性の研究当時に開発した研究手法が適用可能な系ですので各状態における中間体の電子・スピン状態の解明に適用し実験結果とよく整合する結果を得ております。特に、 S_2 及び S_3 状態における重要な中間体は CaMn_4O_x クラスターに配位している水 (H_2O) からのクラスター内プロトン移動により形成される異性体に相当しますので、そのスピン状態の変化とプロトン移動構造がよく対応し、その結果重要な中間体の相対安定性は CaMn_4O_x クラスターの周りに形成されている水素結合ネットワークの構造に依存することがアミノ酸置換体実験や

FTIR の実験結果から判明してきました。本研究では共同研究者らによる高精度 XRD 構造からは CaMn_4O_x クラスターの最小モデルから出発し順次モデルを実在系に近くなるように拡大してきましたが、中間体や反応遷移状態の相対安定性や反応経路の解明には PSII の反応場の効果を取り込んだモデルでの計算が不可欠となっている。

2 研究方法、計算方法

2011 年に報告された梅名らの S_1 状態の高解像度 XRD 構造(PDB ID: 3WU2)や 2019 年に報告された菅らの S_3 状態の SFX XFEL 構造(PDB ID: 6JLL)を用い CaMn_4O_5 クラスターの $\text{O}_{(4)}$ 、 $\text{O}_{(5)}$ 、 $\text{O}_{(6)}$ 原子及び Mn_4 原子に配位している W2、W1 分子のプロトン化状態を変化させた S_1 状態から S_3 状態の構造および Kok サイクルの各 S 状態間の電子移動状態の解析のために Tyr161 をラジカル状態にした $S_1 + \text{Tyr-O}\cdot$ 状態、 $S_2 + \text{Tyr-O}\cdot$ 状態、 $S_3 + \text{Tyr-O}\cdot$ 状態を作成した。ただし S_2 状態に関しては、反応過程を見るうえで両方の各実験構造間に矛盾がないかの確認のため 2011 年の XRD 実験による構造と 2019 年の XFEL 実験による構造を使用した。計算モデルには CaMn_4O_5 クラスターおよび第 1 配位子のアミノ酸 (Asp170, Glu189, His190, His332, Glu333, Ala344, Glu354) および第 2 層の配位子に相当するアミノ酸 (Val185, Asp61, His337, Arg354, Tyr161, Gly62, Asn87, Ser167, Ser169) を加えた large モデル(約 300 原子)を作成した(図 1)。構造最適化には NWChem を用い、QM 計算を実行し、一部の複雑な電子状態をもつ状態に関しては Gaussian16 を用いた。構造最適化の手法には UB3LYP または UB3LYP の HF 成分を 30% に変化させた汎関数に Grimme の D2 タイプの分散補正を加えたものを用い、基底関数には CaMn_4O_5 クラスターおよび第 1 配位子のアミノ酸に対して all-electron の基底である Def2-TZVP を用い、Def2-SVP を用いた(約 5,000 基底)。また蛋白場としての環境効果を COSMO (誘電率 $\epsilon = 10.0$) により取り入れた。最適化には各構造について、約 100 サイクル程度の反復が必要となり、AMD EPYC 7763 の CPU のマシンを並列使用することにより高速な計算が可能であった。

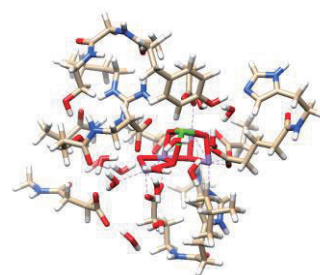


図 1. S_1 状態($i = 0 \sim 3$)の解析に用いた Large QM 計算モデル

相対エネルギーの比較のため HDFT と DLPNO-CC の手法を用い、各 S 状態では最高スピン状態 (S_1 状態は $S = 15/2$ 、 S_2 状態は $S = 14/2$ 、 S_3 状態 $S = 13/2$ 、Peroxo モデルのみ $S = 15/2$)、に対して基底関数には Def2-TZVPP を用いて計算を行い(約 7,500 基底)、環境効果には COSMO または CPCM を用いた。HDFT には B3LYP とその Hartree-Fock 成分を変化させた汎関数を用い、比較のため B3LYP-D2 と double-HDFT である B2PLYP を用いた。DLPNO-CC の計算には DLPNO-CCSD(T_0)法を PNO の閾値の条件を CaMn_4O_5 クラスターおよび配位するアミノ酸と水分子を Tight レベルに、第 2 配位圏のアミノ酸と水分子について Normal レベルとして計算した。また、各状態について中間スピン状態を DFT (B3LYP) で求め、ハイゼンベルクスピンハミルトニアンを用いて磁気的性質の解析を行った。DFT の計算には NWChem、ORCA5 および NTChem を用い、DLPNO-CC 法には ORCA4 と ORCA5 のプログラムをそれぞれ OpenMPI 3、OpenMPI 4 により 1 ノード内で並列処理させるようにして使用した。DLPNO-CC 計算には多数のメモリとスクラッチファイルの高速な読み書きが必要となるため、分子研の work 領域における高速なアクセスと大容量のメモリを積んだ largemem タイプの計算ノードの使用により効率の良い計算が可能であった。

3 研究成果

強相関電子系である CaMn_4O_5 クラスターの解析には図 2 に示したようなスピン・電荷・軌道・原子の運動

効果の4つの自由度を俯瞰して見なければならない。また、 CaMn_4O_5 クラスタは蛋白場の中に埋め込まれた強相関電子系として詳細な解析を行うためには、 CaMn_4O_5 クラスタの電子状態の適切な記述だけでなく適切な蛋白場の QM 領域への取り込みが必要となる。2023年度の研究では、これまでの CaMn_4O_5 クラスタ周りのアミノ酸残基と水分子に最小限の第2層の配位子に相当するアミノ酸(Val185, Asp61, His337, Arg354, Tyr161)を加えた semi-large モデルによる結果をもとに、アミノ酸(Gly62, Asn87, Ser167, Ser169)と複数個の水分子を加えた Large QM モデルを作成し、現実的な系に即した Kok サイクルの加水分解反応の解析を行うことを目指した。4つの自由度を考慮した解析を行う上で、 S_0 状態から S_3 状態について Large モデルを用いた、理論的に考えられるいくつかのプロトン化状態やバレンス状態を変化させた異性体間についてそれぞれ最適化を行い、高精度計算手法の一つである DLPNO-CCSD(T0)計算による相対安定性を比較したうえ、ハイゼンベルクスピンの厳密対角化を行った。本報告書ではすぐに論文投稿予定である S_1 状態の結果について述べる。

S_1 状態において考えられる CaMn_4O_5 クラスタの候補としてまず右の図3のように、Mn 原子の酸化状態として、開いたキュバン構造の場合、近年の実験に即した Mn 原子の酸化状態である(Mn1, Mn2, Mn3, Mn4) = (III, IV, IV, III)とした構造、初期の Barber, Dau, Siegbahn らのモデル(Ferreira et al., Science 2004; Dau, et al. Phil. Trans. R. Soc. B 2008; Siegbahn, Acc. Chem. Res. 2009)による結果との比較のため Mn 原子の酸化状態を(Mn1, Mn2, Mn3, Mn4) = (III, III, IV, IV)とした構造、また閉じたキュバン構造の Mn 原子の酸化状態を(Mn1, Mn2, Mn3, Mn4) = (IV, IV, III, III)と仮定し、検証を行った。

現在の X 線分光法の分解能では水素原子が見えないので CaMn_4O_5 クラスタのプロトン化状態は、これまで当研究室で行ってきた結果を考慮し主要な構造を取り扱い、(3443)の価電状態については O(5)原子、O(4)原子、W2 のプロトン化状態を変化させた、**1aR** モデル(O(5) = O^{2-} , W2 = H_2O , O(4) = O^{2-})、**1cR** モデル(O(5) = O^{2-} , W2 = OH, O(4) = OH)および **1dR** モデル(O(5) = OH, W2 = OH, O(4) = O^{2-})、**1dL** モデル(O(5) = OH, W2 = OH, O(4) = O^{2-})を用い、(3344)の価電状態については **1bR** モデル(O(5) = O^{2-} , W2 = H_2O , O(4) = O^{2-})、(4433)の価電状態をもつ閉じたキュバン構造については **1aL** モデル(O(5) = O^{2-} , W2 = H_2O , O(4) = O^{2-})を用いた。

まず、最適化した構造は CaMn_4O_5 クラスタが開いたキュバン型を持つ構造のうち **1aR**, **1dR**, **1cR** が X 線構造(XRD: Umena et al., Nature 2011; SFX-XFEL: Kern et al., Nature 2018)に近い構造を取りモデルの有効性が示唆された。キュバン構造が開いたキュバン構造のうち **1dL** に関しては O5 原子のプロトンにより、Mn₁-Mn₄ の距離が伸びた構造が得られたものの、マンガン間距離は **1dR** と遜色ない結果として得られた。また、**1bR** モデルと **1aL** モデルでは Mn(III)- $\mu\text{-O}_2$ -Mn(III)の構造が現れるため、Mn 間構造が大きく EXAFS 等の結果(Yano and Yachandra, Chem. Rev. 2014)に合わない結果となった。このように、以下に示すように S_1 状態でも3

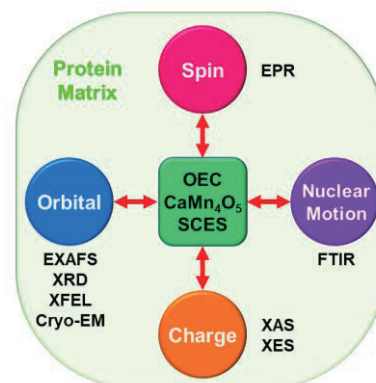


図2. 強相関電子系 CaMn_4O_x に関する4つの自由度とそれらに関連する種々の実験。

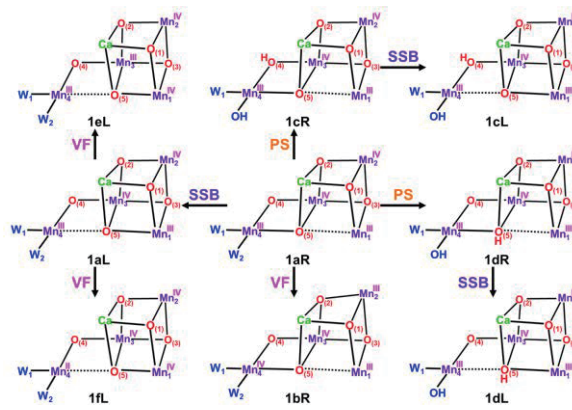


図3. S_1 状態で考えられる異性体の概要図。

種類の構造の相対エネルギー差が小さいので結晶化の条件では単一構造状態でない可能性が出てきた。今後、高分解能 cryo-EM 実験の結果が待たれる。

相対安定性の評価は、最適化計算後の構造を用いて hybrid DFT および DLPNO-CCSD(T)₀計算の結果を比較し、図 4 に示した。相対安定性の比較はすべて High-spin 状態($S=15/2$)の状態で行い、Oxo(R)状態の電子エネルギーを基準として計算手法には UB3LYP, UB3LYP*, UB3LYP**, DLPNO-CCSD(T)₀法を用い DFT の結果には分散補正を加えた手法も比較した。分散補正について D2 バージョンと D3 バージョン両方の検討を行ったが、D3 タイプの分散補正では

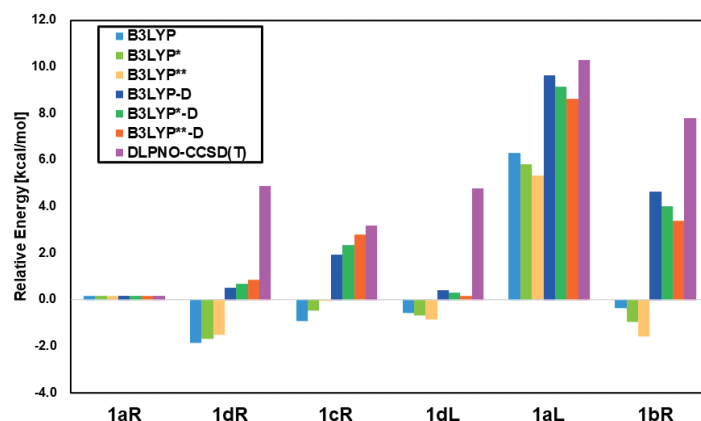


図 4. S_1 状態での異性体間の相対エネルギー。

CaMn₄O₅ クラスタにプロトンが付いた構造が安定化されすぎることが判明したので、この系においては D2 タイプの分散補正を適用することが有効であると考えられる。まず、HDFT の結果では UB3LYP 法の場合、1dR 構造が最も安定な状態で 1aR 構造と比較して 1.8kcal/mol 程度安定であった。次いで 1cR 構造、1dL 構造と 1bR 構造がそれぞれ 1aR 構造と比較して -0.9kcal/mol、-0.5kcal/mol、-0.3kcal/mol 安定であった。また、B3LYP 法の Hartree-Fock 項を 15%とした B3LYP*法、10%とした B3LYP**法ではエネルギーの差の傾向が大きく変化することはなかったが(3443)の価電状態と異なる 1aL 構造(4433)と 1bR 構造(3344)に対しては 1aR 構造と比較して HF 項の割合の低下に伴い安定化される傾向にあった。分散補正を加えた結果は、1aR 構造を安定化する傾向を見せた。特に(3443)の価電状態と異なる 1aL 構造と 1bR 構造に対して 5kcal/mol 程度 1aR 構造に対して不安定化する傾向となった。DLPNO-CCSD(T)₀法の結果では DFT では安定な構造と示されていた CaMn₄O₅ クラスタの O5 原子がプロトン化された 1dR、1dL 構造が大きく不安定され、エネルギー計算において動的相関の必要性が再確認された。また、他の構造については B3LYP-D2 による結果と良く整合した結果となり、Siegbahn の示すように B3LYP*-D2 法の CaMn₄O₅ クラスタを解析するにあたっての有用性が確認された。したがって 1aR 構造が S_1 状態において最も安定な状態と示されたが、相対エネルギー差がそこまで大きくないため S_1 状態において蛋白場やアミノ酸などの環境効果により複数のプロトンシフト異性体の存在可能性が示唆された。

次にスピン状態について、スピン混入を除くためにハイゼンベルクスピンハミルトニアンを用いた厳密対角化を行った(表 1)。1aR 構造と 1cR 構造において $S=0$ 状態と $S=1$ 状態のスピン状態の擬縮退となることが判明し、それぞれのエネルギー差は、1aR 構造では基底状態は $S=0$ 状態であり $S=1$ 状態間で 16.5 cm^{-1} となり、1cR 構造では基底状態は $S=1$ で励起状態の $S=0$ 状態間とのエネルギー差は 5.5 cm^{-1} となった。ここで 1aR 構造に関して $S=0$ ($(\text{Mn}1, \text{Mn}2, \text{Mn}3, \text{Mn}4) = (\uparrow\downarrow\downarrow)$)のスピン状態)の状

表 1. S_1 状態の厳密対角化による各構造でのスピン基底状態と第一励起状態

構造	基底状態	第一励起状態	ΔE (cm^{-1})
1aR	$S=0$	$S=1$	16.5
1aR($\uparrow\downarrow\downarrow$)	$S=0$	$S=1$	0.28
1aR($\uparrow\downarrow\uparrow$)	$S=1$	$S=0$	6.80
1dR	$S=3$	$S=4$	42.1
1cR	$S=1$	$S=0$	5.5
1dL	$S=0$	$S=1$	25.4
1bR	$S=3$	$S=2$	1.94
1aL	$S=3$	$S=2$	44.8

態で HDFT により最適化した構造を用いると基底状態は $S = 0$ と励起状態 $S = 1$ 状態間で 0.29 cm^{-1} のエネルギー差となり、**1aR** 構造に関して $S = 1$ ($(\text{Mn1}, \text{Mn2}, \text{Mn3}, \text{Mn4}) = (\uparrow\downarrow\uparrow)$) のスピンの状態で最適化した構造を用いると基底状態は $S = 1$ で励起状態 $S = 0$ 状態間で 6.80 cm^{-1} のエネルギー差となり実験結果(Yamauchi et al., Biochemistry 1997)にそれぞれ一致する結果が得られた。一方、**1dR**、**1aL**、**1bR** 構造は基底スピン状態が $S = 3$ であり、上記の構造とは異なる傾向を見せた。**1dR** 構造は $S = 3$ の状態が安定となる結果が得られ、第一励起状態の $S = 4$ との間は 42.1 cm^{-1} であった。**1aL** 構造は基底状態が $S = 3$ で励起状態の $S = 2$ との間は 44.8 cm^{-1} であり、Oxo(3344)構造については基底状態が $S = 3$ であり励起状態の $S = 2$ の状態とのエネルギー差は 1.94 cm^{-1} であった。これらの $S = 3$ の状態が基底状態にもつ状態についても EPR 実験結果(Peloquin et al. J. Am. Chem. Soc. 2000)と一致した。

ここで、スピンと構造の関係について見ると、**1aR** 構造において Highest spin ($S = 7$) 状態と BS-DFT 計算により安定なスピン状態の Singlet ($S = 0$) ($\text{Mn1}, \text{Mn2}, \text{Mn3}, \text{Mn4}) = (\uparrow\downarrow\downarrow)$ または Singlet ($S = 0$) ($\text{Mn1}, \text{Mn2}, \text{Mn3}, \text{Mn4}) = (\uparrow\downarrow\uparrow)$ では Mn3-Mn4 間が ferro の状態と anti-ferro の状態とで構造が変化することが見いだされた。図 5 では High-spin 状態と Singlet 状態でそれぞれ最適化した構造の SOMO の軌道の形を示しているが、Mn1 の d_{z^2} 軌道の方向は共通して Asp342-Mn1-O5 方向であるのに対し、Mn4 の d_{z^2} 軌道の方向が High spin 状態では W1-Mn4-O5 方向にあり、Singlet 状態では Asp170-Mn4-Glu333 方向であることが分かった。また、Triplet 状態でも同様に Mn3-Mn4 間で anti-ferro のスピン構造を持つため、Mn4 の d_{z^2} 軌道の方向は Asp170-Mn4-Glu333 方向であった。このようにスピン構造・軌道の方向・クラスター周りの構造が連動して変化することからも強相関電子系である CaMn_4O_5 クラスターにおいて 4 つの自由度を俯瞰して解析する必要性が確かめられた。

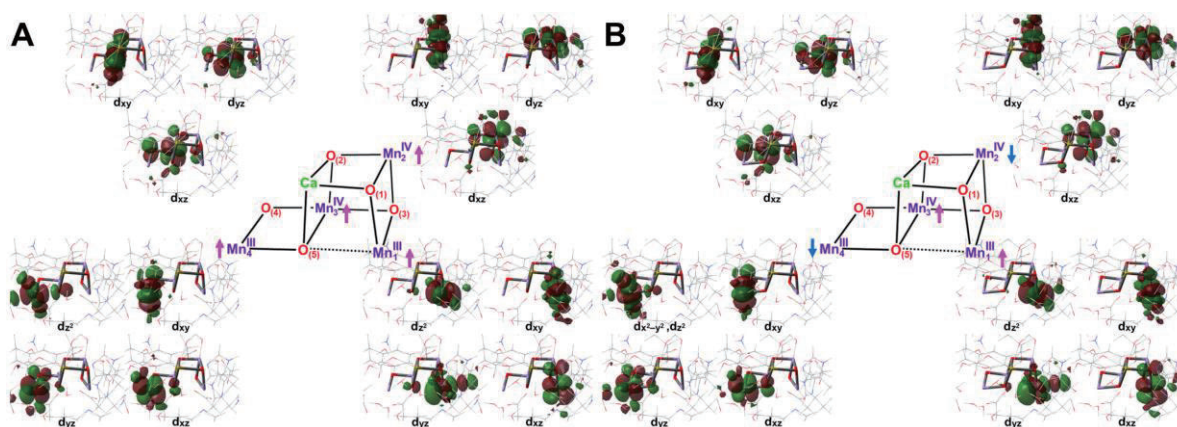


図 5. 1aR 構造での SOMOS₁ 状態での異性体間の相対エネルギー。

以上の S_1 状態の結果をもとに S_1 状態から S_2 状態、 S_2 状態から S_3 状態、 S_3 状態から初期 S_4 状態への過程をそれぞれの電子移動過程である $\text{Si} + \text{Tyr-O}\cdot$ ($i = 1 \sim 3$) の状態を含めて解析を進めていましたが、特に $S_3 + \text{Tyr-O}\cdot$ 状態において S_3 状態からの繋がりに欠く結果が得られ、モデルに使用したアミノ酸や水分子の不足が判明しました。従って、現在 O1 経路と呼ばれる水分子の流入経路とみられている経路に拡張した新たなモデル (O1 Path モデル; 約 400 原子) を構築し、 S_1 、 S_2 、 S_3 状態について今回使用した Large QM モデル (約 300 原子) による結果との整合性を確認できているため、今後高精度計算手法を用いた反応経路の詳細な解析に進む準備ができつつある状況である。

4 発表実績または予定

★ 光化学系 II の酸素発生中心における S_1 状態でのプロトンシフト異性体間の安定性と電子・スピン状態および構造の理論的解析, 宮川晃一, 庄司光男, 川上貴資, 山口 兆, 重田育照, 量子生命科学会 第 5 回大会, 2023 年 5 月 18 日(木)~19 日(金), 大阪大学豊中キャンパス大阪大学会館, 豊中 (ポスター発表)

・ 量子化学計算を活用した複雑酵素反応および生体分子ホモキラリティ機構の解明、庄司光男, 量子生命科学会 第 5 回大会, 2023 年 5 月 18 日(木)~19 日(金), 大阪大学豊中キャンパス大阪大学会館, 豊中 (口頭発表) (研究奨励賞受賞講演)

★ 光化学系 II の酸素発生中心における CaMn_4O_5 クラスターの S_1 状態での構造、相対安定性および電子状態の理論的解析, 宮川晃一, 庄司光男, 川上貴資, 山口 兆, 重田育照, 第 49 回生体分子科学討論会, 2023 年 6 月 1 日(木)~6 月 2 日(金), 千里朝日阪急ビル A&H ホール, 豊中 (ポスター発表)

★ Relative stability and electronic states in the S_1 state of the CaMn_4O_5 cluster of the OEC of the PSII by DFT and DLPNO CC calculations, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, and Yasuteru Shigeta, The 31st International Conference on Photochemistry, July 23rd (Sun)~July 28th (Fri), 2023, Sapporo Park Hotel, Sapporo, Japan (Poster)

★ Relative stability and electronic structure in the S_1 state of the CaMn_4O_5 cluster of the PSII by DFT and CC calculations, Koichi Miyagawa, Takashi Kawakami, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, and Yasuteru Shigeta, September 4th (Mon)~September 9th (Sat), 2023, TACC2023, Sapporo Campus, Hokkaido University, Sapporo, Japan (Poster)

★ Theoretical studies on magnetic interactions in trinuclear manganese complexes by UNO CAS-based methods, Takashi Kawakami, Mizuki Otsuka, Koichi Miyagawa, Shusuke Yamanaka, Mitsutaka Okumura, Takahito Nakajima, Kizashi Yamaguchi, September 4th (Mon)~September 9th (Sat), 2023, TACC2023, Sapporo Campus, Hokkaido University, Sapporo, Japan (Poster)

・ Theory of Chemical Bonds in Metalloenzyme XXV —OEC of PSII—, Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, and Takahito Nakajima, TACC2023, Sapporo Campus, Hokkaido University, Sapporo, Japan (Poster)

・ 強相関電子系としての Mn 三核錯体の電子状態と磁氣的相互作用に関する理論解析, 川上貴資, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月 12 日(火)~9 月 15 日(金), 大阪大学豊中キャンパス, 豊中 (ポスター発表)

・ マンガン多核錯体の UNO-CAS 法による電子状態の解析, 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 山口 兆, 重田育照, 錯体化学会 第 73 回討論会, 2023 年 9 月 21 日(木)~23 日(土), 水戸市民会館・水戸芸術館・みと文化交流プラザ, 水戸 (ポスター発表)

★ DFT and DLPNO-CC Investigation of the S_3 to Early S_4 State of the CaMn_4O_6 Clusters in the Kok Cycle in the OEC of PSII, Koichi Miyagawa, Takashi Kawakami, Mitsuo Shoji, Kizashi Yamaguchi, Yasuteru Shigeta, 第 61 回日本生物物理学会年会, 2023 年 11 月 14 日(火)~11 月 16 日(木), 名古屋国際会議場, 名古屋 (poster)

・ マンガン多核錯体の BS-DFT、UNO および ULO-CAS 法による電子状態の解析, 宮川 晃一, 川上貴資, 庄司光男, 山口 兆, 中嶋 隆人, 重田育照, 日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会, 2023 年 11 月 24 日(金)~11 月 26 日(日), レクザムホール, 高松 (ポスター発表)

★ 3d 遷移金属酸化物系の金属酵素および錯体の post-DFT 計算, 宮川晃一, 庄司光男, 川上貴資, 山口 兆,

生物無機化学シンポジウム 2024, 2024 年 1 月 31 日(水)~2 月 1 日(木), 千里朝日阪急ビル A&H ホール (口頭発表)

・ 分子軌道計算による高原子価遷移金属錯体の酸素との化学結合の解析, 川上貴資, 宮川晃一, 大塚瑞生, 庄司光男, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 生物無機化学シンポジウム 2024, 2024 年 1 月 31 日(水)~2 月 1 日(木), 千里朝日阪急ビル A&H ホール (口頭発表)

5 出版実績または予定

★ Theoretical elucidation of the structure, bonding, and reactivity of the CaMn₄O_x cluster embedded in the oxygen evolving center of photosystem II Possible mechanisms of native water oxidation, K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, T. Kawakami, H. Isobe, S. Yamanaka, and T. Nakajima, Submitted to Photosynth. Res. (2023). DOI: 10.1007/s11120-023-01053-7. (40 pages).

・ Oxygen-evolving photosystem II structures during S1-S2-S3 transitions, H. Li, Y. Nakajima, E. Nango, S. Owada, D. Yamada, K. Hashimoto, F. Luo, R. Tanaka, F. Akita, K. Kato, J. Kang, Y. Saitoh, S. Kishi, H. Yu, N. Matsubara, H. Fujii, M. Sugahara, M. Suzuki, T. Masuda, T. Kimura, T.N. Thao, S. Yonekura, L.-J. Yu, T. Tosha, K. Tono, Y. Joti, T. Hatsui, M. Yabashi, M. Kubo, S. Iwata, H. Isobe, K. Yamaguchi, M. Suga, and J.-R. Shen, Nature 626, 670-677 (2024). DOI: 10.1038/s41586-023-06987-5. (8 pages)

★ The nature of the chemical bonds of high-valent transition-metal oxo (M=O) and peroxy (MOO) compounds: A historical perspective of the metal oxyl-radical character by the classical to quantum calculations, K. Yamaguchi, H. Isobe, M. Shoji, T. Kawakami, and K. Miyagawa, Molecules, 28, 7119 (2023) (68 pages). DOI: 10.3390/molecules28207119.

・ A new small molecule DoNA binding to CAG repeat RNA, Q. Chen, T. Yamada, K. Miyagawa, A. Murata, M. Shoji, and K. Nakatani, Bioorg. Med. Chem. 98, 117580 (2024). DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117580.

・ 化学反応における対称性の破れの理論(13) PSII の酸素発生サイトの分子システム構造と水挿入およびプロトン放出経路再訪、山口 兆、庄司光男、宮川晃一、磯部 寛、川上貴資、中嶋隆人、豊田研究報告書、76、87-95 (2023).

三脚巴状分子の凝集誘起発光についての理論的研究

Theoretical Study on the Aggregation Induced Emission of the Triskelion-shaped molecules

○山本 典史 (千葉工業大学)

1 研究目的

クマリンを基本骨格として三脚巴状に縮合した化合物 (Triskelion-shaped molecule; TRISKE) は、その独特な分子構造に起因する興味深い性質を示す。TRISKE は、分子内の立体的な反発により、右巻き (PPP) および左巻き (MMM) の螺旋構造を形成する。これらの構造は、室温程度の熱エネルギー条件下においても分子反転が起こる。特筆すべき点として、TRISKE は希薄溶液中ではほとんど発光しないが、凝集状態において発光強度が約 100 倍に増大する現象を示す。この現象は凝集誘起発光 (aggregation-induced emission, AIE) と呼ばれており、近年注目を集めている。TRISKE が持つ螺旋構造の円偏光性および AIE 特性の組み合わせることで、高度な光機能性をもつ光学活性材料としての応用が期待される。2023 年度は、これらの性質を利用した新しい機能性材料の開発に向けた基礎的な理解を深めることを目的として、TRISKE および π 系を拡張した誘導体の凝集誘起発光および螺旋反転異性ダイナミクスについて、理論的研究に取り組んだ。

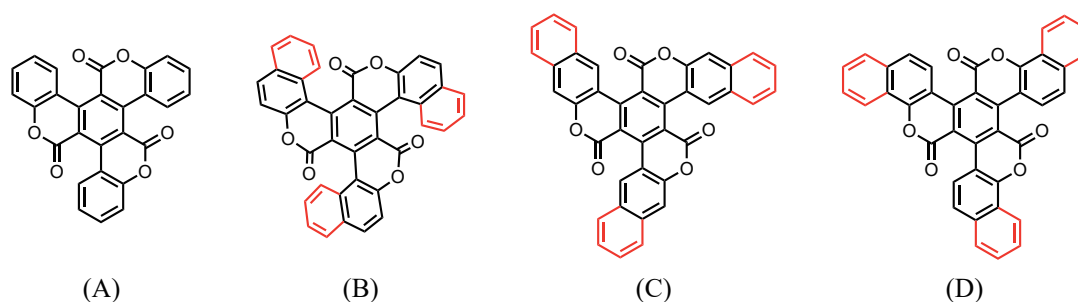


図 1. (A) Chemical structure of TRISKE), and (B-D) its derivatives with extended aromatic ring moieties.

2 研究方法、計算方法

TRISKE 誘導体の螺旋反転のふるまいを明らかにするため、各異性体 (図 2) に対して量子化学計算に取り組んだ。局所安定構造を出発点として遷移状態を探索し、螺旋反転に伴うエネルギー障壁を解析した。さらに、分子の光化学的な特性を評価するため、時間依存密度波動関数 (TD-DFT) 計算に基づいて、光化学的特性を解析した。汎関数には ω B97-XD、基底関数には 6-31G(d)を用いた。量子化学計算は Gaussian 16 (Rev C.02)を用いた。

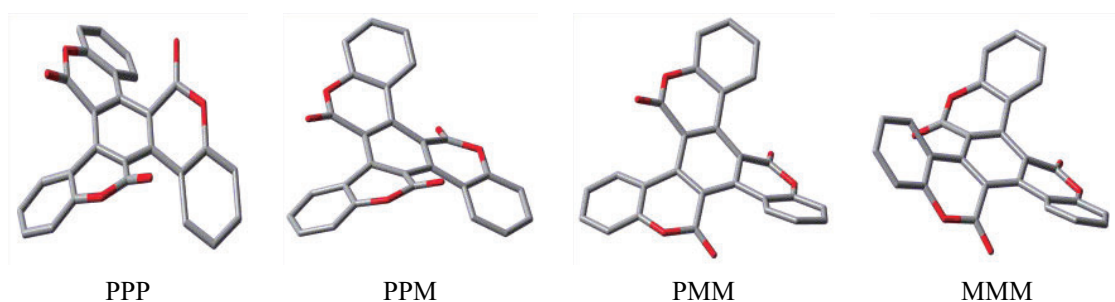


図 2. Optimized structures for four different conformational isomers (PPP, PPM, PMM, and MMM) of TRISKE.

3 研究成果

図3Aに、基本となる三脚巴状分子(compound 1)と、その芳香環部位を拡張した誘導体である(compound 2F)の螺旋反転過程に関するエネルギーダイアグラムを示す。理論的解析の結果、compound 1の螺旋反転は最大9 kcal/mol程度の比較的低いエネルギー障壁を伴う過程であることが分かった。これは、compound 1の場合、右巻き(PPP)から左巻き(MMM)への螺旋反転が容易に進行すること示唆している。対照的に、compound 2Fでは、この螺旋反転過程におけるエネルギー障壁が26 kcal/molにまで増加することが分かった。この顕著なエネルギー障壁の増加は、芳香環部位の拡張に伴ってcompound 2Fの構造がより剛性を持つことになり、三脚巴状部位の立体反発によって螺旋反転が抑制されることが明らかになった。

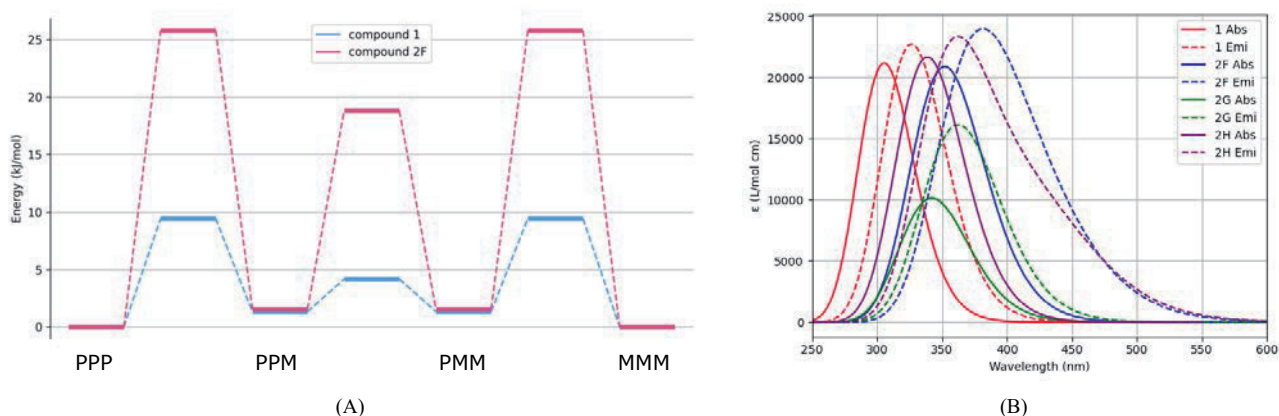


図3. (A) Energy diagrams associated with helix inversion in TRISKE, and (B) simulated absorption and emission spectra of TRISKE derivatives.

図3Bに、量子化学計算によってシミュレートしたTRISKE右巻き構造(PPP)の吸収・発光スペクトルを示す。基本骨格であるcompound 1に対して、 π 共役系を拡張した誘導体であるcompound 2F, 2G, 2Hにおいて、発光・吸収波長が長波長領域にシフトすることが明らかになった。特にcompound 2Gについては、励起状態を詳細に解析したところ、光励起によって分子内環化反応が進行することが明らかになった。この環化反応に伴って、基底(S_0)と励起(S_1)状態が顕著に近接する円錐交差近傍に向かって緩和することで、無輻射遷移が進行する。このためcompound 2Gでは、光励起後、一部が無輻射過程を経て失活することで、発光強度が減少する可能性があることが示された。以上の結果は、TRISKEの構造的特徴と発光特性の関係を理解する上で重要な示唆を与えるものであり、分子設計におけるAIE特性の最適化に寄与するものと期待される。

4 発表実績または予定

- ★ 與五澤 蓮, 上田 将史, 藤崎 弘士, 山本 典史, 三脚巴状分子の凝集誘起発光ダイナミクスに関する理論的解析, 第18回 分子科学討論会, ポスター発表, 2024年9月18日【発表予定】
- ★ 大場 勇希, 上田 将史, 山本 典史, 三脚巴状分子とその誘導体の螺旋反転ダイナミクスに関する理論的解析, 第17回 分子科学討論会, ポスター発表, 2P091, 2023年9月13日
- ★ Ueda, M., Kuramochi, M., Shimizu, R., Ohba, Y., Yamamoto, N., Mazaki, Y., *Benzocoumarin-fused Triskelions Exhibit AIEE Because of Inhibited Molecular Inversion*, *European Journal of Organic Chemistry*, e202400015 (2024)

5 出版実績または予定

なし

三重項媒介配位子保護金属クラスターの計算科学研究

Computational study on triplet-mediator ligand-protected metal clusters

○三井 正明 (立教大学理学部)

1 研究目的

申請者らは、有機配位子で保護された金属クラスターが芳香族分子の三重項状態を効率よく増感できることを発見し、この現象を利用した金属クラスターの三重項性に関する系統的な研究を進めている。本研究では、銀クラスター系列 (Ag_{29} 、 PtAg_{28} 、 $\text{Ag}_{15}\text{Cu}_{12}$)、金クラスター系列 (Au_{13} 、 Au_{22} 、 Au_{28})、Au-Cu 合金クラスター系列 (Au_2Cu_6 、 $\text{Au}_{25-x}\text{Cu}_x$) と三重項エネルギーを保持・媒介する芳香族分子配位子 (三重項媒介配位子) を組み合わせた多様な種類のクラスターについて計算を実施する。理論計算から得られた結果と実測データを基に考察を行い、クラスターの三重項生成機構や三重項特性を解明することを目指す。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 を用いた密度汎関数法 (DFT)・時間依存密度汎関数法 (TD-DFT) に基づく理論計算および ORCA5.0.4 を用いたスピン軌道相互作用行列要素 (SOCME) 計算を実施した。DFT 計算では、汎関数には BP86、擬ポテンシャルには SDD、基底関数には def2SVP(P)と 6-31G(d)を用いた。基底状態、励起一重項状態、励起三重項状態の構造最適化、基準振動計算、垂直遷移エネルギー計算を実施した。SOCME 計算では、ZORA ハミルトニアンを用いて B3LYP-D3/CPCM レベルで計算を行った

3 研究成果

三重項媒介配位子として機能する $\text{P}(\text{DPA})_3$ (DPA = 9,10-diphenylanthracene) を $\text{Au}_2\text{Cu}_6(\text{SR})_6$ クラスターに導入した新規クラスター増感剤 $\text{Au}_2\text{Cu}_6(\text{S-Adm})_6[\text{P}(\text{DPA})_3]_2$ (S-Adm = 1-adamantanethiolate) を開発し、その基底状態および励起状態に関する DFT および TD-DFT 計算を行った。このクラスターでは、 S_1 の最安定構造においてホールと電子の分布が金属コアと配位子 DPA 部位にそれぞれ完全に分離した電荷分離状態が得られ、この状態を媒介とした項間交差 (ISC) が起こっていることが明らかにした (出版実績 1)。また、超原子的特性を有する安定銀クラスターの 1 種である白金ドーブ銀クラスター $[\text{PtAg}_{28}(\text{BDT})_{12}]^{4+}$ (PtAg_{28} ; BDT = 1,3-benzenedithiolate) における ISC 過程が T_2 状態を介して高速に起こっていることを理論計算から明らかにした。さらに、 PtAg_{28} が高効率かつ非常に低閾励起強度のアップコンバージョンを可能とする優れた増感剤であることを示した (出版実績 2)。代表的な金超原子の 1 種である $[\text{Au}_{13}(\text{dppe})_5\text{Cl}_2]^{3+}$ (Au_{13} ; dppe = 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) の基底状態および励起状態に関する DFT および TD-DFT 計算を行い、得られた各励起状態の超原子軌道に El-Sayed 則を適用することで、このクラスターにおいて高次励起三重項状態 (T_{2-4}) が ISC 過程に主要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、 Au_{13} による芳香族分子の三重項増感および三重項-三重項消滅に基づくフォトンアップコンバージョンの観測を行うことで、 Au_{13} の発光機構の全容を解明した (出版実績 3)。

4 発表実績または予定

- 1) ★有馬大地・三好悠月・三井正明, 異原子ドーピングによる Au₂₅ 超原子分子の近赤外光増感特性チューニング, ナノ学会第 22 回大会, 2024 年 5 月, 東北大学, **若手優秀ポスター発表賞**
- 2) ★三浦佑大・内田惇木・有馬大地・小柳津竜一・小林健二・三井正明, 三重項媒介配位子保護 Ag₂₉ クラスタによる高効率かつ超低閾値なフォトンアップコンバージョン, ナノ学会第 22 回大会, 2024 年 5 月, 東北大学
- 3) ★有馬大地・三井正明, 配位子保護 Au₂Cu₆ クラスタにおける熱活性化遅延蛍光の誘起とその機構解明, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月, 大阪大学 **分子科学会優秀講演賞**
- 4) ★吉田航多・有馬大地・小柳津竜一・小林健二・三井正明, 三重項リザーバ配位子を導入した Au₁₃ クラスタの光物理特性, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月, 大阪大学
- 5) ★日高史温・有馬大地・小柳津竜一・小林健二・三井正明, 三重項媒介配位子保護金属クラスタ増感剤による固体状態フォトンアップコンバージョン, 2023 年光化学討論会, 2023 年 9 月, 広島国際会議場
- 6) ★内田惇木・日高史温・有馬大地・小柳津竜一・小林健二・三井正明, 三重項媒介配位子保護 PtAg₂₈ クラスタによる三重項融合アップコンバージョン, 2023 年光化学討論会, 2023 年 9 月, 広島国際会議場
- 7) ★Daichi ARIMA・Masaaki MITSUI, Near-Infrared-to-Visible Photon Upconversion Using Ligand-Protected Alloy Nanocluster Sensitizers, 2023 年光化学討論会, 2023 年 9 月, 広島国際会議場 **優秀学生発表賞(ポスター)**
- 8) ★有馬大地・三井正明, 配位子保護 Au₂Cu₆ クラスタの蛍光・燐光・遅延蛍光の競合に対する配位子効果, ナノ学会第 21 回大会, 2023 年 5 月, 函館市民会館 **若手優秀ポスター発表賞**
- 9) ★内田惇木・日高史温・有馬大地・小柳津竜一・小林健二・三井正明, 配位子保護 PtAg₂₈ クラスタ三重項増感剤による低閾値励起強度での高効率フォトンアップコンバージョン, ナノ学会第 21 回大会, 2023 年 5 月, 函館市民会館 **若手優秀ポスター発表賞**
- 10) ★吉田航多・有馬大地・三井正明, ジホスフィン保護 Au₁₃ 超原子の励起三重項状態特性の解明, ナノ学会第 21 回大会, 2023 年 5 月, 函館市民会館
- 11) ★有馬大地・小柳津竜一・吉波拓巳・小林健二・三井正明, 三重項媒介配位子保護金属クラスタによる三重項増感とフォトンアップコンバージョン, 第 34 回配位化合物の光化学討論会, 2023 年 8 月, 山梨大学

出版実績または予定

- 1) D. Arima, S. Hidaka, S. Yokomori, Y. Niihori, Y. Negishi, R. Oyaizu, T. Yoshinami, K. Kobayashi,* **M. Mitsui,*** Triplet-mediator ligand-protected metal nanocluster sensitizers for photon upconversion. *J. Am. Chem. Soc.* (2024), *accepted for publication* (DOI: 10.1021/jacs.4c03635) **Selected as “Supplementary Journal Cover”**
- 2) **M. Mitsui,*** A. Uchida, Triplet properties and intersystem crossing mechanism of PtAg₂₈ nanocluster sensitizers achieving low threshold and efficient photon upconversion. *Nanoscale* **16**, 3053–3060 (2024).
- 3) K. Yoshida, D. Arima, **M. Mitsui,*** Dissecting triplet-state properties and intersystem crossing mechanism of the ligand-protected Au₁₃ superatom. *J. Phys. Chem. Lett.* **14**, 10967–10973 (2023). **Selected as “Supplementary Journal Cover”**
- 4) S. Biswas, S. Hossain, T. Kosaka, J. Sakai, D. Arima, Y. Niihori, **M. Mitsui,** D.-e. Jiang, S. Das, S. Wang, Y. Negishi, Nested Keplerian Architecture of [Cu₅₈H₂₀(SPr)₃₆(PPh₃)₈]²⁺ Nanocluster. *Chem. Commun.* **59**, 9336–9339 (2023). **Selected as “Outside Front Cover”**
- 5) D. Arima, **M. Mitsui,*** Structurally flexible Au-Cu alloy nanoclusters enabling efficient triplet sensitization and photon upconversion. *J. Am. Chem. Soc.* **145**, 6994–7004 (2023). (DOI: 10.1021/jacs.3c00870)
- 6) **三井正明***, 有馬大地, 内田惇木, 吉田航多, 荒居大和, 新堀佳紀, 「配位子保護貴金属クラスタにおける励起状態の三重項性と酸素消光」ナノ学会会報 **21(2)**, 61–69 (2023).

様々なタンパク質の構造転移の統一的描像の確立に向けた自由エネルギーラ

ンドスケープ計算手法の改良

Improvement of free energy landscape calculation methods aimed at establishing a unified picture for conformational transitions of various proteins

○寺田 智樹 (名古屋大学)

1 研究目的

酵素反応や分子モーターなど、様々なタンパク質の機能発現メカニズムを理解し制御するためには、構造転移の経路を立体構造にもとづいて特徴づける必要がある。そしてその方法として最近、実験的に既知の構造転移前後の立体構造を結ぶ経路を全原子分子動力学計算によって得るという方針がとられるようになってきた。しかし、計算量の制約から、このようにして得られる経路は既知の構造どうしを直線的に結ぶ経路の近傍に限定されており、真の経路を含む構造空間全体の自由エネルギーランドスケープを計算することは難しい。

本研究は、構造空間全体の自由エネルギーランドスケープの計算を可能にするもう一つのアプローチとして、局所構造変化の協同性を考慮した粗視化モデルを開発する。その土台として、申請者が過去に提唱したカメレオンモデルを用いる (Terada et al., *J. Phys. Chem. B* 117, 12864-12877 (2013))。このモデルは相互作用部位のあいだの協同的な局所構造変化を表現したモデルであり、タンパク質の構造転移前後の二つの立体構造を入力として用いて、構造空間全体の自由エネルギーランドスケープを計算できる。このモデルを用いて DHFR の構造転移メカニズムの解析が行われたが、構造転移メカニズムの異なる様々なタンパク質について、十分な検討が行われたとは言えない。

そこで本研究は、二次構造変化、大規模ドメイン運動、複合体構造の四次構造変化といった多様な構造転移を示すタンパク質に関する実験事実との比較により、カメレオンモデルにおけるポテンシャルの関数形などの検討・改良を行うとともに、マルチカノニカル法の適用範囲の拡大を進めることによって、多様なタンパク質の構造転移メカニズムをアミノ酸残基レベルの分解能で予測できる統一的なモデルを構築し、構造空間全体の自由エネルギーランドスケープを計算することにより、構造転移の統一的描像を確立することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

本研究では、タンパク質をアミノ酸残基レベルの粗視化モデルで表現する。すなわち、X 線結晶解析または NMR による立体構造を用いて、アミノ酸残基 1 個を一つの質点として粗視化する。そして、粗視化粒子間の相互作用として、2 つの立体構造を安定にする 2 種類の相互作用のあいだで連続的に切り替わるカメレオンモデルを採用する。カメレオンモデルは具体的には、結合角ポテンシャル・二面角ポテンシャル・コン

タクトポテンシャルの 3 種類のポテンシャルの合計で表されるが、相互作用粒子の周囲環境が 2 つの構造における周囲環境のどちらにより近いかを表す環境変数の変化に応じて、2 つの立体構造のうちのいずれか一方における値で最安定となるような 2 種類の関数形のあいだで、各相互作用の関数形が連続的に変化するように定義されている。カメレオンモデルの最初の論文 (Terada et al., J. Phys. Chem. B 117, 12864-12877 (2013)) のあと、このモデルの様々な部分に対して改良を行ってきているが、まだ検討の余地が多く残されている。

本研究では、このモデルを用いて自由エネルギーランドスケープ解析を行うために、基本的にはランジュバン動力学法を用いている。また、一部の自由エネルギー障壁が高い場合については、マルチカノニカル法を用いているが、ランジュバン動力学法とうまく組み合わせることが難しく、モンテカルロ法のムーヴセットの生成方法としてごく短い分子動力学計算を行うハイブリッドモンテカルロ法を実装し使用している。

以上の本研究の計算はすべて、既存のソフトウェアを用いるのではなく、研究室独自で構築したソフトウェアを用いて行っている。使用言語は主に Fortran 77 である。

3 研究成果

今年度は、ドメイン運動をともなうアロステリック転移を起こすマルチサブユニットタンパク質のモデルタンパク質であるアデニル酸キナーゼを対象にして、モデルの詳細の検討を行った。アデニル酸キナーゼは、中央に位置する CORE ドメインに LID ドメインと NMP ドメインがつながっており、CORE ドメインと LID ドメインの間に ATP を、CORE ドメインと NMP ドメインの間に ADP を挟み込むような構造変化をともなう open 構造と closed 構造のあいだで構造転移を起こすことが知られている。この 2 つの構造を参照構造としたカメレオンモデルによる計算結果が実験結果と矛盾しない結果となるようにモデルの調整を続けているが、室温における 2 状態的な構造転移と温度上昇に伴うアンフォールディング転移の両方を表現することに成功した一方で、実験では他のドメインと比べて不安定であるとされている LID ドメインがモデル計算では他のドメインと比べて安定になっているという問題があった。この点を改良する方法として、残基間の相互作用の強さを Miyazawa-Jernigan ポテンシャルを用いてアミノ酸の種類組み合わせによって変化させることが有効であることが、昨年度の検討から明らかとなっていた。

このアミノ酸の種類によって相互作用の強さが変わるモデルを用いて、室温における 2 状態的な構造転移が再現できるかどうかを確認した。LID-CORE と NMP-CORE の 2 つのドメイン間距離の平面上での出現確率の分布から自由エネルギーランドスケープを計算すると、図 2 に示すように、両

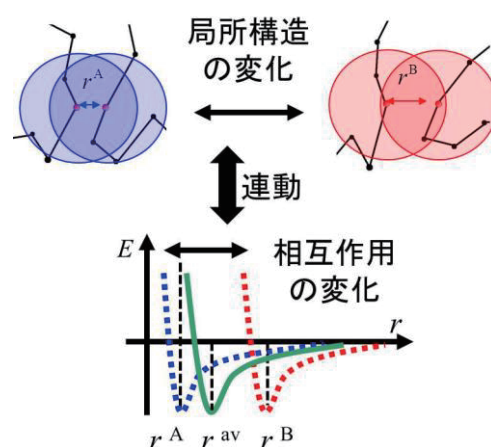


図 1 : カメレオンモデルの概念図。局所構造変化に連動して相互作用の安定配置が変化する。

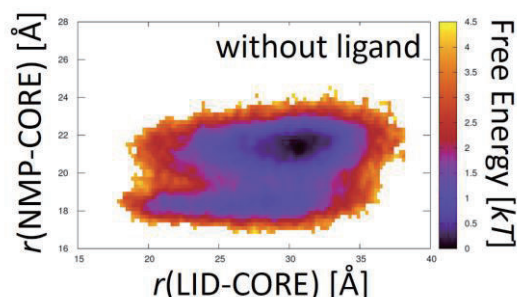


図 2 : LID-CORE と NMP-CORE の 2 つのドメイン間距離の平面上での自由エネルギーランドスケープ。

方のドメインがともに閉じた構造と NMP ドメインが閉じたまま LID ドメインが開いた構造が連続した分布となっている 1 つの状態と、両方のドメインがともに開いた構造を中心としたもう 1 つの状態の 2 状態に分かれた分布が得られた。また、これら 2 つの状態の比率は温度とともに変化して、温度の上昇に伴って、両方のドメインがともに開いた状態が増える傾向がみられ、2 つの状態の存在比率が実験と合う温度 0.95 を計算機上の室温と決定した。

室温における構造転移の自由エネルギーランドスケープを実効的なエネルギー（水の構造エントロピーを含む）とタンパク質の構造エントロピーに由来する項に分解した結果を図 3 に示す。この図では、2 つの構造との構造全体の違いの大きさ（RMSD）の差を構造転移の秩序パラメータとしている。open 構造から closed 構造に近づくにつれて、実効的なエネルギーは単調に減少する一方でタンパク質の構造エントロピーに由来する項は単調に増大し（構造エントロピーは単調に減少し）、このことは、アデニル酸キナーゼの構造転移がフォールディングと類似した変化を伴っていることを示唆している。

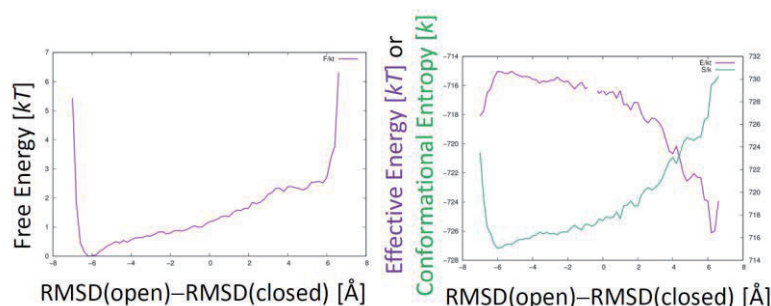


図 3：構造全体の構造転移の自由エネルギーランドスケープ（左）と、それを実効的なエネルギーと構造エントロピーに由来する項に分解した結果（右）。横軸は 2 つの構造との構造全体の違いの大きさ（RMSD）の差。

さらに、室温から温度を上昇させると、天然状態から自由エネルギー障壁で隔てられた変性状態が出現するようになり、2 状態的なアンフォールディング転移がみられた。変性温度より少し低い温度 1.09 におけるアンフォールディング転移の自由エネルギーランドスケープを図 4 に示す。この図では、2 つの構造との構造全体の違いの大きさ（RMSD）の和を構造転移の秩序パラメータとしている。カメレオンモデルが室温における構造転移と変性温度におけるアンフォールディング転移の両方を記述できるモデルとなっていることがわかる。

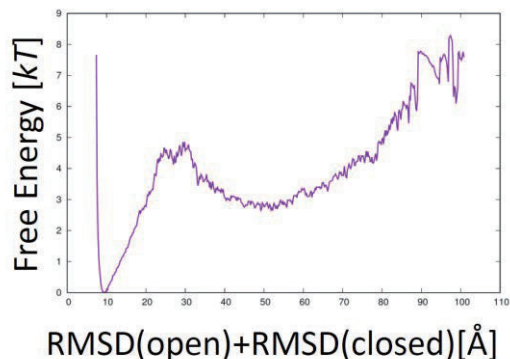


図 4：変性温度より少し低い温度におけるアンフォールディング転移の自由エネルギーランドスケープ。横軸は 2 つの構造との構造全体の違いの大きさ（RMSD）の和。

また、この温度における天然状態と変性状態のそれぞれにおける各アミノ酸残基の局所的なフォールディングの程度を図 5 に示す。昨年度の検討の結果どおりに、LID ドメインが変性状態で最も不安定であるという実験結果を再現しており、これは LID ドメインが他のドメインと比べて親水性が高いことを反映した結果であると考えられる。

アデニル酸キナーゼは ATP と AMP の間でリン酸基を移動して 2 つの ADP を生成する反応を触媒するが、室温におけるこの反応の律速段階は閉じた構造が開く構造転移であり、これら 2 つの速度が一致することが知られている。そこで、リガンドが存在する条件における閉じた状態からみた構造転移の自由エネルギー障壁の高さの温度変化をカメレオンモデルにより計算し、構造転移速度の温度変化が実験的に既知の反応速度の温度依存性と一致するかどうかを検証したが、構造転移速度の温度変化が大きすぎて、反応速度の温度依

存性とは一致しないことがわかった。反応速度と構造転移速度が室温より上の温度でも一致し続けるかどうかは現時点では不明なため、この結果が現実と一致している可能性がある一方、モデルの精度を上げることによってこの不一致が解消する可能性も残されている。

今回のモデルにおける構造転移の自由エネルギー障壁は NMP ドメインが閉じたまま LID ドメインが開いた構造から LIDNMP ドメインが開く段階に位置しているのに対して、2つのドメインがともに閉じた状態から NMP ドメインが閉じたまま LID ドメインが開いた構造に向かう段階に自由エネルギー障壁があるような過去のモデルでは、計算された構造転移速度の温度依存性が反応速度の温度依存性と一致していた。このような状況を再現する方法として、コンタクト相互作用をより現実的にモデル化するために、Miyazawa-Jernigan ポテンシャルに代えて、全原子分子動力学で用いられる力場で計算したポテンシャルを用いることを計画している。このようなコンタクト相互作用は、タンパク質フォールディングの統計力学的モデルにおいて、フォールディング経路の正確な予測に欠かせないことが示されている。リガンドとタンパク質の間の相互作用の計算で詳細な検討を要する部分があったため、年度末に追加の計算を行うことができなかったが、相互作用の計算自体は終了しつつあり、引き続きカメレオンモデルに適用して、その結果を調べる予定である。

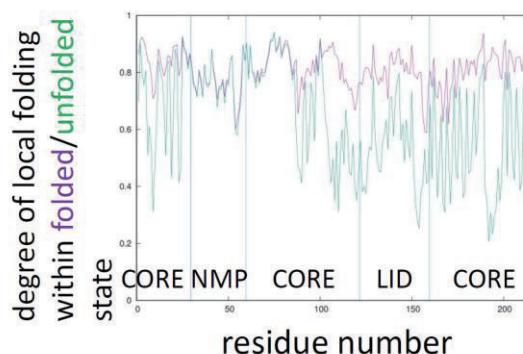


図5：天然状態と変性状態のそれぞれにおける各アミノ酸残基の局所的なフォールディングの程度。横軸はポリペプチド鎖に沿った残基番号。

4 発表実績または予定

(1) ★Tomoki P. Terada, Eiichiro Yamaoka, "Conformational transition and unfolding of adenylate kinase studied by chameleon model", 第23回日本蛋白質科学年会, 名古屋国際会議場 (2023年7月)

(2) 尾田 駿太, 寺田 智樹, "筋収縮のシミュレーションにおけるバイアスブラウン運動の役割の研究", 日本物理学会第78回年次大会, 東北大学川内キャンパス (2023年9月)

(3) ★Tomoki P. Terada, "Conformational transition and unfolding of adenylate kinase studied by chameleon model", 第61回日本生物物理学会年会, 名古屋国際会議場 (2023年11月)

(4) Shunta Oda, Tomoki P. Terada, "The effect of biased Brownian motion on the macroscopic properties of muscle contraction in the simulation model of actomyosin interaction", 第61回日本生物物理学会年会, 名古屋国際会議場 (2023年11月)

5 出版実績または予定

(1) ★Tomoki P. Terada, Qing-Miao Nie, Masaki Sasai, "A landscape-based view on the stepping movement of myosin VI", *Journal of Physical Chemistry B* 126(38), 7262-7270 (2022).

生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算

Theoretical calculations of molecular functions of biomolecules and molecular assemblies

○林重彦, 倉重佑輝, 松山綾夏, 西尾宗一郎, 鹿倉啓史, 樋野健太郎, 安東智大, 御代川克輝, 吉田拓海, 江尻智森, 津村将弥, 岸田侑樹, 馬場玲壮, 曾和亮佑, 山本裕生

(京都大学大学院理学研究科)

1 研究目的

1. 天然光合成系 II (PSII) の分子シミュレーション

PSII の酸素発生中心マンガングラスタ-錯体に対し、QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化を行い、反応機構を解明する。本研究では、酸素分子発生サイクルの S₄ 及び S₀ 状態を解析した。これらの状態は O₂ 分子が生成し、水分子と置き換わりターンオーバーする最も重要な状態である。

2. 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

アニオンチャネル GtARC1 やアニオンポンプ NpHR の光活性化によるイオン輸送の分子機構を MD 及び QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによる自由エネルギー計算により明らかにし、より実用的な光遺伝学ツールの設計を目指す。本研究では、イオン輸送の自由エネルギープロファイルの計算を行った。

3. イクオリン発光タンパク質の発光制御分子機構の理論的解析

発光タンパク質イクオリンの化学発光酵素反応とその Ca²⁺ イオン結合による制御の分子機構を MD 及び QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによる自由エネルギー計算を用いて明らかにする。本研究では、Ca²⁺ 結合による、発光反応活性化のシミュレーションを行った。

4. EGFR キナーゼタンパク質と SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (Mpro) の共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

EGFR キナーゼタンパク質阻害剤である Osimertinib や SARS-CoV-2 感染の経口薬である Nirmatrelvir を含む共有結合部位などが異なる複数の共有結合型阻害剤分子結合に対して、MD 及び QM/MM RWFE-SCF 法を用いて共有結合形成過程を解析することにより、阻害の分子機構を明らかにする。

5. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論解析

遷移金属錯体には Metal-Ligand Charge Transfer (MLCT)状態、 $\pi\pi^*$ 励起、金属中心局所励起状態などの励起状態が存在し、さらにそれらが様々なスピン多重度をとる得るため、光励起緩和過程には膨大な数の経路が存在する。一方で、光スピנקロスオーバー錯体や光レドックス触媒、電界発光材料など光励起状態を介した多様かつ有用な機能を持つことから緩和過程を解析することが必要とされる。本研究では始めに、遷移金属錯体の種々の光機能の出発点となっている MLCT 状態の寿命の制御機構について理論的解析を行う。

6. 分子スピン偏極材料の磁気パラメータの理論解析

ダイヤモンド窒素-空孔中心における光照射後の電子スピン偏極や単分子磁気ヒステリシスの保持など、今まで困難であった分子の電子スピン自由度を利用した機能制御が可能となりつつある。このような分子スピン技術に関して、エネルギー的にマイクロ波程度の差しか持たないスピン多重項の副準位を対象に、標準的な量子化学計算では取り扱われない電子スピン-スピン相互作用やスピン-軌道相互作用などの相対論効果を考慮した量子化学計算による定量的な電子構造解析を目的とする。

7. 波束ダイナミクス手法による振動エネルギー緩和過程の理論的解析

分光測定技術の長足の進歩により、近年では自由電子レーザーパルスを利用したフェムト秒の時間分解測定など、光反応における光照射直後の分子のダイナミクスが時々刻々と観測することが可能となっている。光反応における光照射直後の分子のダイナミクスにおいて、様々なスピン多重度の MLCT や d-d 遷移の凝縮中したなかでの分子メカニズムについて理論的に解析するための多状態ポテンシャル曲面上で多自由度を考慮した核波束ダイナミクスの計算を行う。

2 研究方法、計算方法

1. 天然光合成系 II(PSII)の分子シミュレーション

S4 および S0 状態の異なるプロトン化状態の自由エネルギー最適化構造を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて決定した。MD 系は ~400,000 原子を含み、また QM 系は~140 原子で基底関数は ~2000 である。計算は QM/MM インターフェースを組み込んだ GAMESS および Amber を用いて行った。

2. 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

これまでに得られた光中間状態モデルに対して、MD 法を用いたアンブレラサンプリング自由エネルギー計算を行うことにより、塩素イオン移動の自由エネルギープロファイルを計算した。MD 系は~200,000 原子系であり、計算は Amber を用いた。

3. イクオリン発光タンパク質の発光制御分子機構の理論的解析

これまでに得られている resting 状態の QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー最適化構造と実験で得られている Ca^{2+} の結晶構造に基づき、 Ca^{2+} 結合状態をモデリングし、MD 法により構造変化をシミュレーションした。構造変化後の構造に対して、QM/MM RWFE-SCF 法により自由エネルギー最適化を行い、反応活性化中間状態のモデリングを行った。MD シミュレーション系は ~60,000 原子系であり、計算は Amber を用いて行った。

4. EGFR キナーゼタンパク質と SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (Mpro) の共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

EGFR キナーゼタンパク質に対しては 1 個の阻害剤の反応経路に対して、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて反応自由エネルギー経路の計算を行った、SARS-CoV-2 M^{pro} に対しては 3 個の異なる阻害剤に対して、共有結合前状態と結合後状態の自由エネルギー差を BAR 法により計算した。MD シミュレーション系は、それぞれ ~120,000 原子系で、Amber を用いて計算を行った。

5. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論的解析

対象とする 5 種類の単核鉄(II)-窒素錯体について、低スピン基底状態、一重項 MLCT 状態・ME 状態、三重項 MLCT 状態、ME 状態の 5 つの状態をターゲットに BAGEL を用いた多参照二次摂動法や ORCA を用いた密度汎関数法による構造最適化を行った。また、得られた各状態の最安定構造まわりのポテンシャルエネルギー曲面を解析するために、数値微分による基準振動解析を行った。

6. 分子スピン偏極材料の磁気パラメータの理論的解析

スピン機能発現のための自由度としてエネルギー的にマイクロ波程度の差しか持たないスピン副準位を利用するために、光励起から項間交差を経て電子スピン偏極が観測されるオリゴアセン分子やポルフィリン分子とその誘導体に対して三重項状態のスピンサブ準位をターゲットに、全炭素 π 軌道を活性空間とした密度行列繰り込み群や ORCA を用いた密度汎関数法に基づく計算を行い、得られた波動関数の解析を行った。

7. 波束ダイナミクス手法による振動エネルギー緩和過程の理論的解析

独自に開発したテンソルネットワーク理論とプログラムを用いた情報圧縮により、極端なモデル化を回避した多自由度の運動を記述する現実に近い理論予測を実現する。この新たな情報圧縮により精度を担保しつつどの程度のサイズの問題に適用可能か検証を行うために、水分子の多量体の多次元ポテンシャル曲面の生成を試みる。オキソニウム H_3O^+ を含む多量体については実験により精密な振動分光スペクトルが測定されており、これを元にした精度・性能の検証を行う。

3 研究成果

1. 天然光合成系 II(PSII)の分子シミュレーション

S4 状態の自由エネルギー最適化構造を得た。S4 状態に関しては、複数のプロトン化状態、及びマンガンの酸化状態最安定構造を決定した。さらに、 O_2 と H_2O の交換反応の解析のために、 O_2 が解離する反応自由エネルギー経路の計算を行った。その後、 O_2 と H_2O を交換した S0 状態の構造最適化を行った。

2. 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

GtACR1 のイオン輸送経路が開いた光活性化中間状態のチャンネル内中間状態モデルに対して、塩素イオン透過の自由エネルギープロファイルの計算を行ったところ、塩素イオン透過中に二つ目の塩素イオンの結合を観測した。また、自由エネルギープロファイルは非常に平坦となり、二つの塩素イオンの協同的なイオン透過が示唆された。

3. イクオリン発光タンパク質の発光制御分子機構の理論的解析

Ca^{2+} イオンが結合した X 線結晶構造モデルから MD 計算を行ったところ、タンパク質の大きな構造変化とそれに伴う活性部位への水分子の侵入を観測した。更に、構造変化後の状態に対して QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー最適化計算を行い

4. EGFR キナーゼタンパク質と SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (Mpro) の共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

EGFR の C-S 共有結合形成前後の中間状態間の共有結合形成反応自由エネルギー経路の計算を行った。また、SARS-CoV-2 の Mpro に関しては、異なる三種類の阻害剤の共有結合前後の自由エネルギーを BAR 法により計算し、阻害剤結合における共有結合エネルギーの寄与を明らかにした。

5. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論的解析

長寿命の MLCT 状態を有する単核鉄-窒素錯体について、低スピン基底状態、MLCT 状態、ME 状態の安定構造を得ることができた。当該鉄-窒素錯体では MLCT 状態の最安定構造においても ME 状態の方が低エネルギーであることが明らかになった。さらに MLCT 状態と ME 状態のエネルギー曲面の交差点を求めることで MLCT 状態の長寿命の要因を明らかにした。

6. 分子スピン偏極材料の磁気パラメータの理論的解析

ペンタセン誘導体について三重項状態の電子スピン双極子相互作用や一重項と三重項の間のスピン-軌道相互作用などの相対論的相互作用を精密に求めることができた。得られた結果から、ペンタセン誘導体では配位子の違いによりスピン偏極が異なる可能性を明らかにし、また最低エネルギー三重項状態のスピンサブ準位についてエネルギー準位と主軸系の予測を行うことで電子スピン共鳴のスペクトルを得ることができた。

7. 波束ダイナミクス手法による振動エネルギー緩和過程の理論的解析

テンソルネットワーク表現を核波動関数に適用した行列積多配置時間依存ハートリー法と、テンソルネット

ワーク表現を同じく指数関数的な複雑さを持つ多自由度のポテンシャルに拡張することにより、オキソニウム H_3O^+ を含む水 4 量体に対して非調和効果を考慮した赤外分光スペクトルの計算を実現し、分光実験をよく再現する精度・性能を有することを確認した。

4 発表実績または予定

- ★ 御代川克輝, 倉重佑輝「スピン双極子相互作用に由来するゼロ磁場分裂テンソルの DMRG-CASSCF 法を用いた計算法の開発と応用」, 第 25 回理論化学討論会, 横浜市, 神奈川県, May 18, 2023, 口頭発表
- ★ 御代川克輝, 倉重佑輝「スピンハミルトニアンパラメータの高精度多参照計算法の実装」, 第 17 回分子科学討論会, 豊中市, 大阪府, September 12, 2023, ポスター発表
- ★ 津村将弥, 倉重佑輝「半古典プロパゲータを用いた高効率なスペクトル計算手法の開発」, 第 17 回分子科学討論会, 豊中市, 大阪府, September 12, 2023, ポスター発表
- ★ 樋野健太郎, 倉重佑輝「グリッド基底による高次元ポテンシャルエネルギー曲面の行列積表現の開発」, 第 17 回分子科学討論会, 豊中市, 大阪府, September 12, 2023, ポスター発表
- ★ 吉田拓海, 倉重佑輝「多参照電子相関理論による単核 Fe 錯体 MLCT 状態の長寿命化メカニズムの解明」, 第 73 回錯体化学討論会, 水戸市, 茨城県, September 23, 2023, ポスター発表
- ★ 曾和亮佑, 倉重佑輝「多参照電子相関理論によるラジカル Pt 錯体の光スピン偏極に関する研究」, 第 73 回錯体化学討論会, 水戸市, 茨城県, September 23, 2023, ポスター発表
- ★ Yuki Kurashige “Multireference electronic structure of metal complexes and dynamics on the multiple potential energy surfaces”, 第 73 回錯体化学討論会, 水戸市, 茨城県, September 21, 2023, 口頭発表

5 出版実績または予定

- ★ “Encoding a Many-body Potential Energy Surface into a Grid-Based Matrix Product Operator” Kentaro Hino and Yuki Kurashige, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 20, (2024) 3839–3849,
- ★ “Zero-Field Splitting Tensor of the Triplet Excited States of Aromatic Molecules: A Valence Full- π Complete Active Space Self-Consistent Field Study” , K. Miyokawa and Y. Kurashige, *Journal of Physical Chemistry A*, 128, (2024) 2349
- ★ “Unique vibrational characteristics and structures of the photoexcited retinal chromophore in ion-pumping rhodopsins” Zixuan Li, Misao Mizuno*, Tomo Ejiri, Shigehiko Hayashi, Hideki Kandori, and Yasuhisa Mizutani*, *Journal of Physical Chemistry B*, 127, 9873-9886 (2023).
- ★ “Liquid structures and diffusion dynamics of alkyl-pyrene liquids studied by molecular dynamics simulations” Yuki Yamamoto, Fengniu Lu, Takashi Nakanishi, and Shigehiko Hayashi*, *Journal of Physical Chemistry B*, 127, 4870-4885 (2023).
- ★ “Polarizing agents beyond pentacene for efficient triplet dynamic nuclear polarization in glass matrices”, K. Sakamoto, T. Hamachia, K. Miyokaw, K. Tateishic, T. Uesakac, Y. Kurashige, and N. Yanai, *PNAS*, 120, (2023)
- ★ “Statistical errors in reduced density matrices sampled from quantum circuit simulation and the impact on multireference perturbation theory” , S. Nishio, Y. Oba, and Y. Kurashige, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, (2023) 30525

蛋白質による DNA 加水分解における溶媒の役割

The role of solvent in DNA hydrolysis with a protein

○佐藤宏紀、三松美香、松田涼太郎、大西到、入佐正幸（九州工業大学情報工学研究院）

1 研究目的

蛋白質による DNA 加水分解における溶媒の役割を探るため、量子化学計算を用いて反応過程、特に遷移状態における反応部位の立体構造の可視化と解析を行うことを目標とした。また、STCSB [1]に量子化学計算機能を追加した。I型の制限酵素である *EcoRV* の DNA 切断反応を我々の研究室では研究してきた[2,3]。当研究室の大西は DNA 切断前の *EcoRV*-DNA 複合体の X 線結晶構造を基に QM/MM MD 計算を行った[2,3]。

QM/MM MD の計算結果から 2 つの反応座標を軸とする自由エネルギーのマップが得られた。この 2 次元自由エネルギーマップから 2 つの反応ルートが見いだされた。1 つは求核剤の水分子の酸素が scissile リン酸基の P 原子に結合し、その後 DNA の共有結合(scissile bond)が切断される associative reaction path であり、もう 1 つは先に DNA の共有結合が切れた後に求核剤の酸素原子が scissile リン酸基の P 原子に結合する dissociative reaction path である。Associative reaction path では求核剤の水分子の酸素原子, scissile リン酸基の P 原子とそれと共有結合している 3 つの酸素原子,そして scissile bond の相手である O3'の酸素原子で trigonal bipyramidal 構造をとっていることが確認できた。この trigonal bipyramidal 構造では scissile リン酸基の P 原子を中心とし直接共有結合している scissile リン酸基の 3 つの酸素原子は同一平面に存在する。小さな分子の SN2 反応で見られるように scissile リン酸基の P 原子を中心とする傘状の構造が引っくり返ることにより反応が進むその中間段階の傘が 1 平面状態になったような状態になっている。量子化学計算によって得られている電子密度分布が活性部位でどのようなになっているかを調べた。

2 研究方法、計算方法

2.1 指定した 2 つの空間座標を結ぶ直線上の電子密度抽出:

今回の研究で扱う 3 次元座標の各位置に対して電子密度が格納されているボリュームデータのデータフォーマットは、Gaussian cube format である。このデータフォーマットは UCSF Chimera を含め様々な既存のツールが可視化に対応している。しかし、これらは我々の知る限り等値面を表示する機能に限られている。また UCSF-Chimera では等値面の表示に際

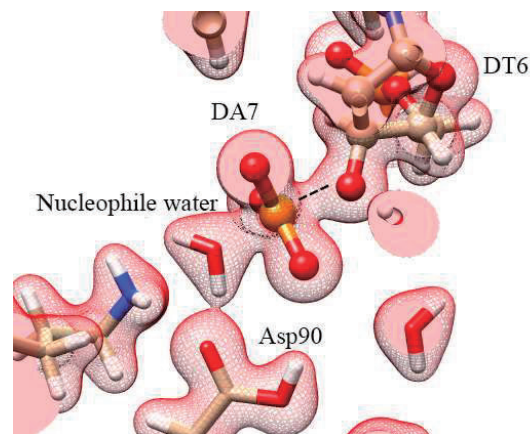


図 1. 平滑化した等値面 $0.05[\text{bohr}^{-3}]$

し、強制的に強い平滑化が行われており詳細を議論する際に注意が必要である。さらに任意の空間内の 2 点を結ぶ直線上の値をプロットする機能を持っていないものはない。本研究では、直接 Gaussian cube format のデータを読み込み、指定した 2 つの位置を結ぶ直線上の任意位置の値を計算するツールを Scala 言語で作成した。ボリュームデータには空間内の離散的な値しかないため、直線上の任意位置の値を得るためには trilinear interpolation による補間を使用した。

2.2 DFTB3/3OB: 我々が量子力学計算領域(QM 領域, MM 領域からの影響を外場として受ける)で用いた DFTB3/3OB は密度汎関数法(DFT)の一種であり、孤立した原子の電子の単純和からなる局所数密度から汎

関数テラー展開で3次まで展開し、価電子(valence electron)の密度分布を self-consistent に計算する。計算コストは通常の DFT の 100 分の 1 程度である。

3 研究成果

EcoRV-DNA 複合体の立体構造のうち associative reaction path に沿った反応の律速になっている(自由エネルギーが最大になっている)遷移状態(RC1=1.8Å, RC2=2.0Å)の立体構造のみの結果を示す。活性部位の scissile bond 付近の電子密度分布を図1に示す。求核剤の水分子のO原子と scissile リン酸基のP原子との間に電子密度のつながりが見られた。一方, scissile リン酸基のP原子と scissile bond の相手になっている O3'原子との間にも電子密度のつながりが見られた。Scissile リン酸基のPと求核剤のOを結ぶ直線上(RC1)および scissile リン酸基PとO3'を結ぶ直線上(RC2)の電子密度の図を、それぞれ、図2と図3に示す。双方の図とも Scissile リン酸基のP原子から 0.4Å の位置で電子密度がほぼゼロとなっている。これはP原子の原子軌道のうち(3p_z)の節に由来すると推測される。DNAの加水分解では sp³d 混成軌道が形成されるとする説と3中心p軌道が形成されるとする説がある。P原子を挟む2つのO原子に向かってそれぞれ節がみられたことから3中心p軌道説を支持する結果になっている。今回、QM/MM-MD 計算において反応座標にとった RC1 と RC2 を定義する両端の2原子を結ぶ一直線上の電子密度をプロットすることにより、電子状態を推測した。今回の結果は、*EcoRV* が DNA を切断するためにどのような戦略を蛋白質として持っているかを知る第1段階になると考えている。通常のDFT法を含めさらなる高精度量子化学計算の結果が必要と思われる。

4 発表実績または予定

発表予定: IUPAB2024, 2024年6月24日-28日, 京都市.

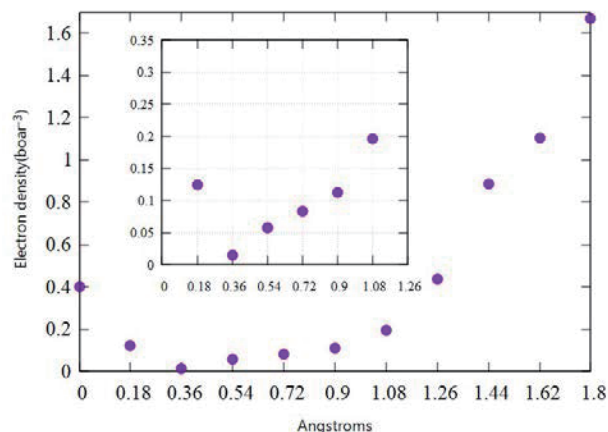
発表予定: 第46回溶液化学シンポジウム, 2024年10月23日-25日, 千葉市.

5 出版実績または予定

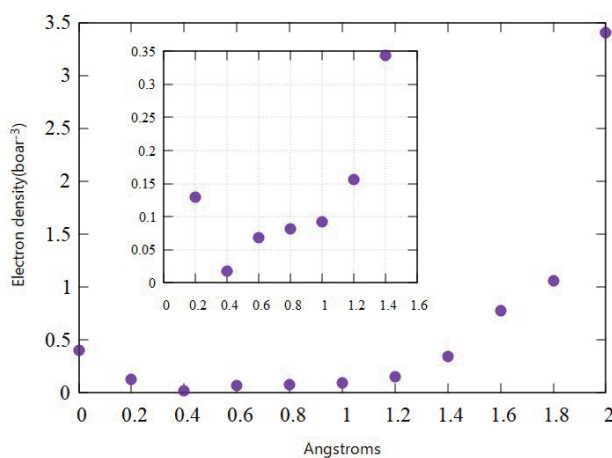
投稿に向け準備中

参考文献

[1] I. Onishi, H. Tsuji, M. Irida, *Biophysics and Physicobiology* 16 485-489 (2019).



RC1 の両端の P と OW を結ぶ直線上の valence electron の電子密度



RC2 の両端の P と O3' を結ぶ直線上の valence electron の電子密度

- [2] I. Onishi et al., *J. Phys. Chem. B*, 122 9061-9075 (2018).
[3] 大西到, Ph.D. thesis, 九州工業大学, (2019).

水、氷、クラスレートハイドレートの構造相転移の理論研究

Theoretical studies on the phase transition of liquid water, ice, and clathrate hydrates

○松本 正和 (岡山大学)、田中 秀樹 (豊田理化学研究所)、
高橋蒼生、山田隆史、河野雄太 (岡山大学)

1 研究目的、内容

氷は 18 種以上の安定、準安定の多形が知られている。特に極端条件下の氷の構造と性質は、基礎研究の見地からの重要性に加えて、惑星科学からも興味が持たれ、理論面からの研究が待望されてきた。また、クラスレートハイドレートや filled ice といった水を主成分とする多成分固体も様々な相を持つ。それどころか、水の場合、通常物質と異なり、液体状態すら複数の相を持つという説が提案されている。本研究では、氷、包接水和物、液体など、水に関する様々な相の構造、安定性、そしてダイナミクスの包括的な理解を目指す。

2 研究方法、計算方法

本課題では、複数の異なる系を対象としているが、いずれの場合も分子動力学(MD)シミュレーションを主な手法としている。振動解析や MD 計算のほとんどは自作のコードを使用している。

3 研究成果

メタンの高圧結晶相を見分ける秩序パラメータの探索

過冷却液体の分子シミュレーションでは、しばしば結晶化相転移に遭遇する。シミュレーションで用いる系はたかだか数千~数万分子しか含んでいないこと、周期境界条件を利用すること、計算時間の都合などにより、こうして生じる結晶が完全な単結晶になることはなく、多結晶や結晶粒界を多量に含む「汚い」結晶が得られる[1]。一方、こうして得られる結晶のなかには、実験ではまだ発見されていない相や、準安定相が含まれる可能性も高く[2]、相転移過程を理解する上でこれらを識別することは非常に重要である。

水にはこれまでに 19 種類の結晶構造(水素秩序無秩序相対を含む)が知られており、分子が単純なのに相図が非常に複雑な物質だと認識されている。しかし、これは実は水特有の性質ではなく、多くの純物質でも、結晶相はおそらく多数存在するが、実験条件等の制約により十分に調査がされていないだけだと考えられる。今後、計算機性能が向上につれ、計算機による結晶構造探索の重要度は増すだろう。我々は、分子シミュレーションで得られる汚い結晶の中から、周期性や対称性を検出し、半自動的に結晶構造を識別分類集計する方法を探っており、その一例として、メタンの高圧の相図を分子シミュレーションで再現することを試みた。

メタンは正四面体型の非常に単純な分子だが、これまでに 9 種類もの結晶構造が知られている。水の安定結晶相の骨格構造は、水素秩序無秩序転移を除いた、水素結合ネットワークのトポロジーの違いのみで分類すれば、7~8 種類である。また、メタンの高圧相で、最も大きな単位胞は 29 分子を含み、氷 V の 28 分子を

上回る。これらの事実は、固体結晶の構造と相図に関して、メタンは氷に匹敵する複雑さをもつと言えるだろう。

我々は、OPLS 力場を利用し、広い温度圧力範囲で液体メタンを初期状態とする長時間分子動力学計算を行って、自発的に結晶化するのを待ち、固相メタンの相図を再現することを試みた。その結果、高圧では共存線がやや低温高圧側にずれるものの、おおよそ相図を再現できることがわかった。また、5種類の結合配向秩序指標を用いて局所的な炭素原子の配置を識別し、多次元尺度法を用いて分類することで、シミュレーションで得られた各相と、実験ですでに報告されている相がおおよそ対応することをつきとめた。

今後は、炭素配列のみでなく、炭素水素共有結合の配向も含めた構造識別方法を確立するとともに、準安定相までを視野に入れたより広範かつ精密な結晶構造探索を実施する。さらに、メタン以外の正四面体型分子についても同様の解析を行い、正四面体型分子の結晶構造選択則を調べる。

狭い空間に閉じこめられた水の相挙動

水をナノメートルスケールの狭い空間に閉じこめると、物性が大きく変化することはよく知られており、これまでにカーボンナノチューブ内の一次元細孔[3]や2枚のグラフェン間の二次元空間に閉じこめられた水[4]の物性については詳しく調べられている。しかし、水の物性を変えるのは、これらの低次元空間だけではない。我々の以前の研究では、カーボンナノブラシのすきまの三次元空間[5]でも、結晶構造の変化と安定化、それによる顕著な融点上昇が予測された。水の融点を上昇させられれば、海水の淡水化やミネラルの抽出や適温保冷剤や冷媒物質など広範な応用が期待できる。三次元空間が利用できれば、二次元や一次元空間の場合よりも大量の水をとりこむことができ、実用上望ましい。

カーボンナノブラシを用いる場合、水の融点を適切に制御するためには、ブラシ間のギャップを精密に一定に保つ必要があるが、カーボンナノブラシを構成するカーボンナノチューブは会合性が強いと難しい。そこで、我々はカーボンナノブラシに代わる構造として、ゼオライト様の立体的なすきまを持つ固体の中での水の物性を調査している。安定な固体内部の三次元空間で、水の結晶構造を制御し、融点を 0°C よりもかなり高くできる見込みである。

ハイドレートの熱力学的安定性の理論と計算

ハイドレートの熱力学的安定性の分子間相互作用からの予測を目指して、以下の研究を行った。特に、 CH_4 や CO_2 ハイドレートとその置換の効率、またゲストーゲスト相互作用の効果を明らかにした。

(1) 二元ゲスト系に対する統計力学的理論構築と CH_4 - CO_2 ハイドレートへの応用

2種類のゲスト種を含むハイドレートの相挙動を探るために、ハイドレートに関する統計力学的理論を構築し、 CH_4 - CO_2 二元系ハイドレートに適用した。3相共存条件から遠く離れた低温・高圧領域までの相挙動を確立するために、水とハイドレート及びハイドレートとゲスト流体混合物の2相共存境界を定めた。個々のゲスト成分の化学ポテンシャルは、ホスト水分子とゲスト分子間の分子間相互作用から得られる空洞占有自由エネルギーから計算した。これにより、温度、圧力、ゲスト組成の熱力学的変数に対して、相挙動の熱力学的特性を導き出すことができる。その結果、 CH_4 - CO_2 二元系ハイドレートの水および混合流体との相境界は、単純な CH_4 ハイドレートと CO_2 ハイドレートの間に位置するが、ハイドレート中の CH_4 ゲストの組成比は混合流体中とは大きく異なることが示された。これはハイドレートの大小の空洞に対する各ゲスト種の親和性から生じ、各空洞種の占有率に大きく影響する。ここで開発した方法は、二相平衡条件下のハイドレート中での CH_4 から CO_2 への置換効率を評価するための基礎も与えることができる。

(2) CH_4 - CO_2 ハイドレートにおける CH_4 の CO_2 による置換効率の理論計算

CH₄-CO₂ ハイドレートに関する多くの実験的・理論的研究が、比較的クリーンなエネルギー資源としてのCH₄の抽出とCO₂の同時隔離を目指して行われてきた。しかしながら、CH₄-CO₂ハイドレートの平衡特性は、環境条件の曖昧さや不十分さによって、この置換のための包括的な理解が妨げられている。我々は、CO₂が供給されCH₄が移動する共存相、水相および／または流体相に注意を払いながら、置換のための可能な反応スキームを提案する。このために3相共存と2相共存の2つの置換反応スキームを取り上げる。個々のスキームにおけるCH₄抽出の利点と効率は、上記の統計力学的理論に基づき、置換に関与するすべての相におけるすべての成分の化学ポテンシャルから計算する。その結果、これまでに主に考えられてきた3相共存条件でも置換は可能であるが、2相共存条件と比較すると、温度-圧力空間における許容範囲は非常に狭いことがわかった。また、通常置換によって発生する熱量はわずかであるにもかかわらず、中圧領域では放出された少量のCH₄との混合による液体CO₂の気化によって引き起こされる大きな吸熱置換が示唆された。本研究では、CH₄をCO₂で置換するハイドレートの実用化に向けた最初の理論的枠組みを提供することができた。

(3) ハイドレートにおけるゲスト-ゲスト相互作用の熱力学安定性に対する影響

クラスレート水和物の熱力学的安定性に関して、ゲスト-ゲスト相互作用がケージの占有率に与える影響を考慮した統計力学的理論を構築し、その影響の大きさを調べるために平均場近似の具体的処方を開拓した。また、格子グラントカノニカルモンテカルロ (GCMC) をハイドレートに適用する方法を開発し、ゲスト-ゲストの相互作用のみを明示的に扱う一方、ホスト-ゲストの相互作用をゲストなしのケージ占有の自由エネルギーに組み込んだ。これらの方法は非常に正確であり、それは通常のGCMCシミュレーションによって確認された。これらの温度が低い場合やゲスト-ゲスト相互作用が強い場合への適用の結果、大きな密度揺らぎのようなゲスト種の臨界現象が認められた。

4 発表実績または予定

- ★Tanaka H., Matsumoto M. & Yagasaki T, On the Thermodynamic Stability of CH₄-CO₂ Binary Hydrates Under Multiple Coexistence of Water, Hydrate, and Guest Fluids. 15th International Conference on the Physics and Chemistry of Ice (PCI-2023), Sapporo Sep. 5, 2023.
- ★Matsumoto M., Yagasaki T. & Tanaka H., The Balance Principle on the Hydrogen Bond Network of Ice, 15th International Conference on the Physics and Chemistry of Ice (PCI-2023), Sapporo Sep. 8, 2023.
- ★Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, and Hideki Tanaka, Balance Principle on the Hydrogen Bond Network of Ice, The 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems (9 IDMRCS), Chiba, Japan (Makuhari Messe), Aug. 12, 2023.

5 出版実績または予定

- ★Tanaka H., Matsumoto M. & Yagasaki T., On the phase behaviors of CH₄-CO₂ binary clathrate hydrates: Two-phase and three-phase coexistences, *J. Chem. Phys.* **158**, 224502 (2023).
- ★Tanaka H., Matsumoto M. & Yagasaki T., Efficiency and Energy Balance for Substitution of CH₄ in Clathrate Hydrates with CO₂ under Multiple-phase Coexisting Conditions *J. Chem. Phys.* **159**, 194504 (2023).
- ★Tanaka H., Matsumoto M. & Yagasaki T, Cage occupancies of CH₄, CO₂, and Xe hydrates: Mean field theory and grandcanonical Monte Carlo simulations *J. Chem. Phys.* **160**, 044502 (2024).
- ★Matsumoto M., Yagasaki T. & Tanaka H., GenIce-core: Efficient algorithm for generation of hydrogen-

disordered ice structures *J. Chem. Phys.* **160**, 094101 (2024).

- ★松本正和, 二井矢圭佑 & 田中秀樹, 氷の高次構造と均衡原理, 日本結晶学会誌 66, 1-9 (2024).

参考文献

- [1] Matsumoto, M., Saito, S. & Ohmine, I. Molecular dynamics simulation of the ice nucleation and growth process leading to water freezing. *Nature* **416**, 409–413 (2002)
- [2] Yagasaki, T., Matsumoto, M. & Tanaka, H. Phase Diagrams of TIP4P/2005, SPC/E, and TIP5P Water at High Pressure. *J. Phys. Chem. B* **122**, 7718–7725 (2018)
- [3] Koga, K., Gao, G. T., Tanaka, H. & Zeng, X. C. Formation of ordered ice nanotubes inside carbon nanotubes. *Nature* **412**, 802–805 (2001)
- [4] Slovák, J., Tanaka, H., Koga, K. & Zeng, X. C. Computer simulation of bilayer ice: structures and thermodynamics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **319**, 163–174 (2003)
- [5] Yagasaki, T., Yamasaki, M., Matsumoto, M. & Tanaka, H. Formation of hot ice caused by carbon nanobrushes. *The Journal of Chemical Physics* **151**, 064702 (2019)

Applications of Quantum Molecular Science Simulation Software NTChem for Elucidation and Design of Molecular Functionality of Nanomolecules

○Takahito Nakajima, William Dawson, Eisuke Kawashima,
Subodh Sudhir Khire, Stanislav Kedžuch

(RIKEN R-CCS)

1 Introduction

1.1 Exploratory Data Science on Supercomputers for Quantum Mechanical Calculations

Performing molecular science studies with quantum mechanical frameworks such as Density Functional Theory (DFT) requires the combination of complex workflows and powerful computing resources. An ideal framework for writing these workflows is Jupyter notebooks, which bring together the benefits of literate and interactive programming. Literate programming ensures that the rationale behind parameter choices, results of preliminary calculations, and the analysis of final production results is well documented and reproducible for future researchers. Interactive programming provides further benefits by allowing users to iteratively explore a variety of approaches to probing the origin of chemical properties. Unfortunately, Jupyter notebooks do not have a native way of accessing HPC resources. While a notebook may be deployed as an interactive job, such a choice strains the paradigm as users fear wasting resources while analysis is performed.

1.2 Enabling Quantum Chemical Studies for Large Molecular Clusters

To understand the electronic properties of a large molecule or molecular cluster, it is crucial to determine its minimum energy structure, which requires carrying out geometry optimization. This process necessitates the knowledge of energy and its first-order partial derivatives to the nuclear coordinates, i.e., energy gradients, at a correlated level of theory. Both the energy estimation and the computation of its derivatives (analytically or numerically) with respect to all the nuclear coordinates of the atoms in the molecule or cluster are computationally intensive tasks. The gradient estimation becomes particularly arduous with increasing atoms and/or basis functions, especially when using MP2 and higher-order correlated methods.

1.3 Single Reference Methods for Strongly Correlated Systems with Triplet-Singlet Splitting

The CCSD(T) method is the gold standard in quantum chemistry because it provides high-precision results. However, this method fails to properly describe systems with strong correlation, e.g., bond breaking and transition states.

1.4 Modeling of Nanocrystals with Surface Passivation

In the gas-phase calculation of a nanocrystal or a periodic system, it is necessary to saturate the surface atoms to avoid the effects of the dangling bonds, which are chemically active and unstable. The simplest model is to terminate them by

hydrogen, H. However, it may not be suitable for those other than simple substances because the electronegativities of the elements determine the characteristics of covalent bonds. True hydrogens may contribute to HOMO and LUMO, which leads to underestimation of the gap. One solution is passivation by pseudo-hydrogens, $Z\text{H}$, which are neutral and have fractional charges Z . For example, cationic and anionic surface atoms of a binary compound are terminated by $Z>1$ and $Z<1$, respectively, where Z values are determined by, e.g., numbers of the valence electrons of the counterions.

1.5 Installation and Maintenance of Quantum Chemistry Software, NTChem, on RCCS

We have been developing a quantum chemistry software, NTChem, which supports first-principles methods such as Hartree–Fock, density functional theory (DFT), and Møller–Plesset perturbation theory for ground states; time-dependent DFT (TDDFT) for excited states. NTChem is written in Fortran and C++ and parallelized by OpenMP and MPI. It also depends on external numerical libraries, viz. BLAS/LAPACK is used for linear algebra, and FFTW is used for fast Fourier transform; hence, the compilers and libraries determine the performance. This fiscal year, we upgraded NTChem to the latest version that is optimal for the facility.

2 Methods

2.1 Exploratory Data Science on Supercomputers for Quantum Mechanical Calculations

To address the gap described in 1.1, we have developed a new library that can be used to run arbitrary python functions on a remote machine. Our library is based on remote procedure call, which can be accomplished through either Jupyter cell magics or function decorators. When combined with Jupyter, this library allows for the execution of arbitrary notebook cells on a remote machine with the required number of computational resources (nodes, threads, memory, etc). Our framework further provides tools to run data-parallel jobs so that users can quickly scale up a workflow to large datasets. For evaluation, we have combined this framework with our BigDFT code (a DFT code based on wavelets). This library is open source and available on Gitlab (gitlab.com/l_sim/remotemanager).

2.2 Enabling Quantum Chemical Studies for Large Molecular Clusters

We presented the development of a divide-and-conquer-based algorithm, REAlgo, for economic energy gradient estimations, followed by geometry optimization for large molecular clusters at the MP2 level of theory. REAlgo procedure segregates the estimation of Hartree-Fock (HF) and correlation components. The HF energy and gradients are obtained by performing a full calculation (FC). The correlation energy is approximated as the corresponding two-body interaction energy. Correlation gradients for each monomer are approximated from the respective monomer-centric fragments comprising its immediate neighbors. The programmed algorithm is explored for the geometry optimization of large molecular clusters using the BERNY optimizer. The accuracy and efficacy of the method are critically probed for a variety of large molecular clusters containing up to 3000 basis functions, in particular large water clusters. The CCSD level geometry optimization of molecular clusters containing ~800 basis functions employing modest hardware is also reported.

2.3 Single Reference Methods for Strongly Correlated Systems with Triplet-Singlet Splitting

We developed a new CCSD0-F12 method that uses spin-adapted singlet amplitudes for biexcitations. Triplet

biexcitations are neglected in the conventional part, and they are implemented as pseudo biexcitations in the explicitly correlated part. This will remove coupling between singlet and triplet biexcitations which lead to unphysical results for strongly correlated systems in conventional coupled cluster methods with singlet-triplet coupling (CCSD, CCSD-F12) and it will ensure the proper description of dynamical correlation for triplet biexcitations.

An alternative to the CCSD0-F12 method is the FSigCCSD-F12 method. In this method, spin-adapted singlet amplitudes are calculated with neglected triplet amplitudes, which is similar to the CCSD0-F12 method. In the next step, spin-adapted triplet amplitudes are calculated using fixed singlet amplitudes. Both singlet and triplet amplitudes are complemented with explicitly correlated pseudo biexcitations. This method leads to higher precise results, and it describes correctly strongly correlated systems.

For excited states, we have developed equation-of-motion (EOM) methods, which are based on amplitudes from CCSD0, CCSD0-F12, FSigCCSD, and FSigCCSD-F12 methods, and they describe adequately excited states of strongly correlated systems. Contributions from explicit correlation will ensure a proper description of dynamical correlation.

2.4 Modeling of Nanocrystals with Surface Passivation

Lead sulfide, PbS, is a rock-salt structured semiconductor and is used as a photodetector and photoemitter. In this work, we performed a model study of PbS quantum dots that were terminated by true hydrogens, H, or pseudo-hydrogens, $^5/3\text{H}$ and $^{1/3}\text{H}$ for Pb and S, respectively. We performed geometry optimization of the systems, where PbS skeletons were fixed, and H or ^2H were movable along the x , y , or z axis, and evaluated HOMO–LUMO gaps. The calculations were performed at PBE0/def2-TZVP level of theory as implemented in NTChem.

2.5 Installation and Maintenance of Quantum Chemical Software, NTChem, on RCCS

We have tested the following build matrix for NTChem as provided on the facility:

- C, C++, and Fortran compilers: GCC 8.5.0, 11.2.1, 12.2.1; AOCC 4.0.0,
- MPI: OpenMPI 4.1.4; MVAPICH 2.3.7
- BLAS/LAPACK: OpenBLAS 0.3.15; AOCL 4.0
- FFTW: FFTW 3.3.5; AOCL 4.0

We carried out tests to check if NTChem was successfully built and performed minor benchmarks to find the optimal build configuration.

3 Results

3.1 Exploratory Data Science on Supercomputers for Quantum Mechanical Calculations

We tested our new library for a number of representative workflows. As an example, in Fig. 1 we show a performance test of the BigDFT code using 8 nodes of the IMS supercomputer. Using our framework, we can design workflows that test the ability of the code to scale up to larger and larger systems. The literate approach of Jupyter allowed us to write this workflow to include dataset generation, preliminary calculations on small partitions (and associated analysis), the production set of runs, and the analysis of the results. In addition to this simple benchmarking workflow, we wrote notebooks that tuned compiler parameters and compared BigDFT's pseudopotential-wavelet methodology to all-electron

Gaussian basis set calculations. For our most complex workflow, we reimplemented the transition-constrained DFT (T-CDFT) method for studying excitations of disordered supramolecular morphologies developed by our collaborators. To use this method to compute excitation energies, one must orchestrate many calculations with various dependencies and including different quantum mechanical codes. Using remotemanager, we could go beyond the limitations of our initial study by using the automated workflow to scan the functional dependence of the results.

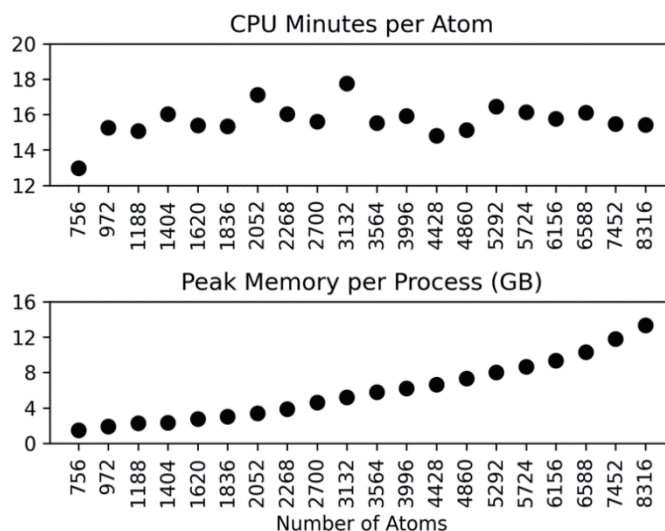


Figure 1. Computational time and peak memory used for calculating clusters of 2CzPN molecules using the IMS supercomputer. Each calculation was generated and run using our remotemanager library from a Jupyter notebook which combines calculation setup with analysis (figure taken from DOI:10.1088/2516-1075/ad4b80).

3.2 Enabling Quantum Chemical Studies for Large Molecular Clusters

The highlights of the REAlgo are (1) The formal scaling of the MP2 method is surmounted. (2) The disk requirement is substantially reduced as MP2 computations are done only in smaller-sized sub-systems. (3) Fragment computations are independent of each other. This makes the algorithm ideally suited for the parallel environment. (4) The total elapsed time is drastically reduced even with moderate hardware (5) The computation of the large molecular clusters is tractable.

Considering the high accuracy, the need for minimal hardware, and the economy in computation time, we believe that our method would be valuable for studying large molecular clusters using correlated methods.

3.3 Single Reference Methods for Strongly Correlated Systems with Triplet-Singlet Splitting

We tested newly developed methods implemented in DIRCCR12-OS [1] package with benchmark calculations using strongly correlated systems whose simulations fail with conventional coupled cluster methods (CCSD, CCSD-F12). The previously published CCSD0 method [2] described strongly correlated systems qualitatively, but such a method lost precision because it neglected triplet excitations. CCSD0-F12 can describe such systems quantitatively because triplet excitations are included as pseudo-excitations in the F12 part of the wave function. The FSigCCSD-R12 method describes static correlation properly and increases the precision with respect to the CCSD method thanks to a better description of dynamical correlation.

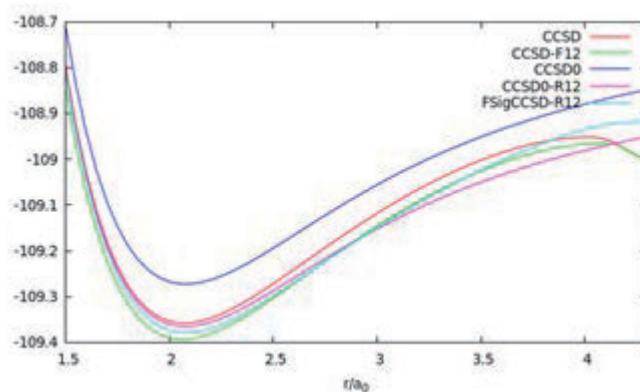


Figure 2. Simulation for dissociation of nitrogen molecule with the standard CCSD method and newly developed methods CCSD-R12 and FSigCCSD-R12.

[1] J. Noga, W. Klopper, T. Helgaker, and P. Valiron, DIRCCR12-OS, a direct explicitly correlated coupled cluster program

[2] I. W. Bulik, T. M. Henderson, and G. E. Scuseria, J Chem. Theory Comput. 2015, 11, 3171-3179.

3.4 Modeling of Nanocrystals with Surface Passivation

The optimized geometries are shown in Figure 3. Pseudohydrogens show longer bond lengths: the distances between Pb–H, S–H, Pb–^{5/3}H, and S–^{1/3}H are 1.83 Å, 1.37 Å, 2.33 Å, and 1.59 Å, respectively. HOMO–LUMO gaps of the systems are 3.00 eV and 5.94 eV, respectively—underestimation of gap is remedied by pseudohydrogen technique.

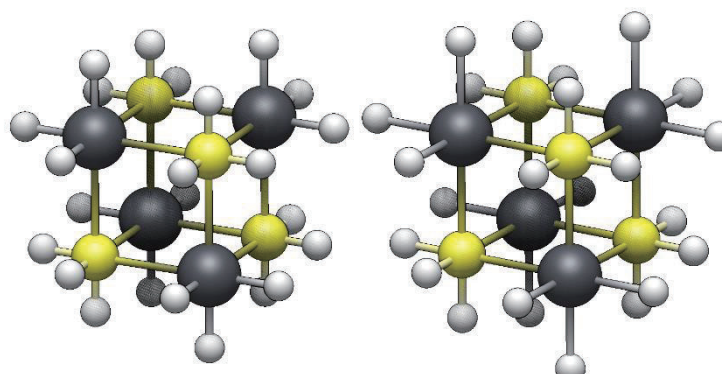


Figure 3. Geometries optimized at PBE0/def2-TZVP level of theory: left and right are passivated by true and pseudo-hydrogens, respectively.

3.5 Installation and Maintenance of Quantum Chemical Software, NTChem, on RCCS

We have installed the latest NTChem code, version 13.0.0, at that time, with the DFT-D4 program for London dispersion force correction. No major test failures were observed. We carried out single-point calculations and found that GCC performed better than AOCC and OpenMPI than MVAPICH; therefore, we installed binaries compiled by GCC/OpenMPI.

4 Talks and Posters

- W Dawson, Numerical Methods in Quantum Chemistry, Jun 2023, Tromso, Norway.
- S Khire, The 17th International Congress of Quantum Chemistry, Jun 2023, Bratislava, Slovakia
- 中嶋隆人, “量子化学と材料インフォマティクスを活用した新材料設計・探索”, 第 27 回高分子計算機科学研究会講座, 大岡山, 2023 年 7 月 27 日.
- W Dawson, CCP2023, Aug 2023, Kobe, Japan (Poster).
- T. Nakajima, “Molecular Simulations and Informatics on Fugaku”, TACC2023, Sapporo, 9 Sep. 2023.
- 中嶋隆人, “量子化学ソフトウェア NTChem を利用した材料設計”, 理研と未来を創る会第 29 回講演会, 神戸, 2023 年 9 月 22 日.
- 中嶋隆人, “シミュレーションとインフォマティクスによる材料設計・探索”, 理研-ダイキン工業第 2 回協創フォーラムへ向けたプレフォーラム, オンライン, 2023 年 12 月 7 日.
- W Dawson, International Workshop on Massively Parallel Programming for Quantum Chemistry and Physics (MPQCP 2024), Jan 2024, Wako, Japan.
- S Kedžuch, S Tsuru and T Nakajima, The 6th R-CCS International Symposium, Jan 2024, Kobe, Japan
- W Dawson, SIAM-PP 24, Baltimore, The United States of America. Mar 2024
- 中嶋隆人, “量子化学シミュレーションと材料インフォマティクスを活用した材料設計・探索”, 2023 年度光材料・応用技術研究会第 4 回, 東京, 2024 年 3 月 15 日.

5 Publications

- V Blum, R Asahi, J Autschbach, C Bannwarth, G Bihlmayer, S Blügel, LA Burns, TD Crawford, W Dawson, WA de Jong, C Draxl, C Filippi, L Genovese, P Giannozzi, N Govind, S Hammes-Schiffer, JR Hammond, B Hourahine, A Jain, Y Kanai, PRC Kent, AH Larsen, S Lehtola, X Li, R Lindh, S Maeda, N Makri, J Moussa, T Nakajima, JA Nash, MJT Oliveira, PD Patel, G Pizzi, G Pourtois, BP Pritchard, E Rabani, M Reiher, L Reining, X Ren, M Rossi, HB Schlegel, N Seriani, LV Slipchenko, A Thom, EF Valeev, B Van Troeye, L Visscher, V Vlcek, HJ Werner, DB Williams-Young, T Windus, *Electronic Structure* (2024). 10.1088/2516-1075/ad48ec
- SS Khire, T Nakajima, SR Gadre, *J Phys Chem A* (2024). 10.1021/acs.jpca.4c00952
- E Watanabe, T Nakajima, A Shinohara, Y Kasamatsu, *J Phys Chem A*, 128, 2717–2726 (2024). 10.1021/acs.jpca.3c08063
- JQ Yin, T Nakajima, S Sakaki, *J Catal*, 432, 115430 (2024). 10.1016/j.jcat.2024.115430
- A Sarmah, P Hobza, AK Chandra, S Mitra, T Nakajima, *ChemPhysChem*, e202300938 (2024). 10.1002/cphc.202300938
- A Sarmah, M Sarma, T Nakajima, M Sarma, P Hobza, *J Phys Chem C*, 128, 4687–4698 (2024). 10.1021/acs.jpcc.3c07449
- M Zaccaria, L Genovese, BE Lawhorn, W Dawson, AS Joyal, J Hu, P Autissier, T Nakajima, WE Johnson, I Fofana, M Farzan, B Momeni, *J R Soc Interface*, 21, 20230614 (2024). 10.1098/rsif.2023.0614
- ★K Hirao, T Nakajima, B Chan, HJ Lee, *J Comput Chem*, 45, 183–192 (2024). 10.1002/jcc.27228

- B Chan, W Dawson, T Nakajima, *Phys Chem Chem Phys*, 26, 12610–12618 (2024) 10.1039/D4CP00930D
- T. P. Straatsma, T. L. Windus, T. Nakajima, *J. Chem. Phys.*, 159, 210401 (2023). 10.1063/5.0185894
- S. S. Khire, T. Nakajima, S. R. Gadre, *J. Chem. Phys.*, 159, 184109 (2023). 10.1063/5.0174726
- K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, T. Kawakami, H. Isobe, S. Yamanaka, T. Nakajima, *Photosynth. Res.*, (2023). 10.1007/s11120-023-01053-7
- N. Inoue, T. Nakajima, *J. Comput. Chem.*, 44, 2073–2085 (2023). 10.1002/jcc.27180
- ★K. Hirao, T. Nakajima, B. Chan, H.-J. Lee, *J. Comput. Chem.*, 45, 183 (2024). 10.1002/jcc.27228
- ★K. Hirao, T. Nakajima, B. Chan, *J. Phys. Chem. A*, 127, 7954–7963 (2023). 10.1021/acs.jpca.3c04783
- M. A. Abdel-Rahman, K. A. Soliman, S. Abdel-Azeim, A. M. El-Nahas, T. Taketsugu, T. Nakajima, A. B. El-Meligy, *Sci. Rep.*, 13, 10260 (2023). 10.1038/s41598-023-37047-7
- L. Genovese, W. Dawson, T. Nakajima, V. Cristiglio, V. Vallet, M. Masella, *J. Chem. Phys.*, 158, 214121 (2023). 10.1063/5.0148064
- N. Inoue, T. Nakajima, *J. Comput. Chem.*, 44, 1148–1157 (2023). 10.1002/jcc.27072
- ★K. Hirao, T. Nakajima, B. Chan, H. J. Lee, *J. Chem. Phys.*, 158, 064112 (2023). 10.1063/5.0140032
- N. Inoue, T. Nakajima, *J. Chem. Phys.*, 158, 044103 (2023). 10.1063/5.0131926
- M. Zaccaria, W. Dawson, D. R. Kish, M. Reverberi, M. C. B. di Patti, M. Domin, V. Cristiglio, B. Chan, L. Dellaflora, F. Gabel, T. Nakajima, L. Genovese, B. Momeni, *Sci. Rep.*, 13, 860 (2023). 10.1038/s41598-023-27519-1
- W. Dawson, E. Kawashima, L. E. Ratcliff, M. Kamiya, L. Genovese, T. Nakajima, *J. Chem. Phys.*, 158, 164114 (2023). 10.1063/5.0142652

生体分子のマルチコピーマルチスケールシミュレーション

Multicopy and multiscale simulation of biomolecules

○森次 圭 (大阪公立大・理)

1 研究目的

研究代表者はこれまでに、スーパーコンピュータの計算能力を最大限に活用し生体高分子の立体構造形成・機能発現メカニズムの解明を高精度かつ効率的に行うことのできる新規アルゴリズムの開発と、これを実装するプラットフォームとなるマルチコピー・マルチスケール分子動力学シミュレーションソフトウェア「 μ^2 lib」の開発を行ってきた。また、そのアプリケーションとして、自由エネルギー最小経路探索法（ストリング法）と構造探索法（MSES 法）の研究開発を行った。今年度の研究では、MSES 法の応用研究として、結合ヌクレオチド（ATP か ADP）に依存したフィラメント状態と単体でのアクチンの構造探索を行い、フィラメントへのアクチンの重合・脱離過程において不可逆的なフィラメント形成が実現される分子機構を解明することを目的とした。

2 研究方法、計算方法

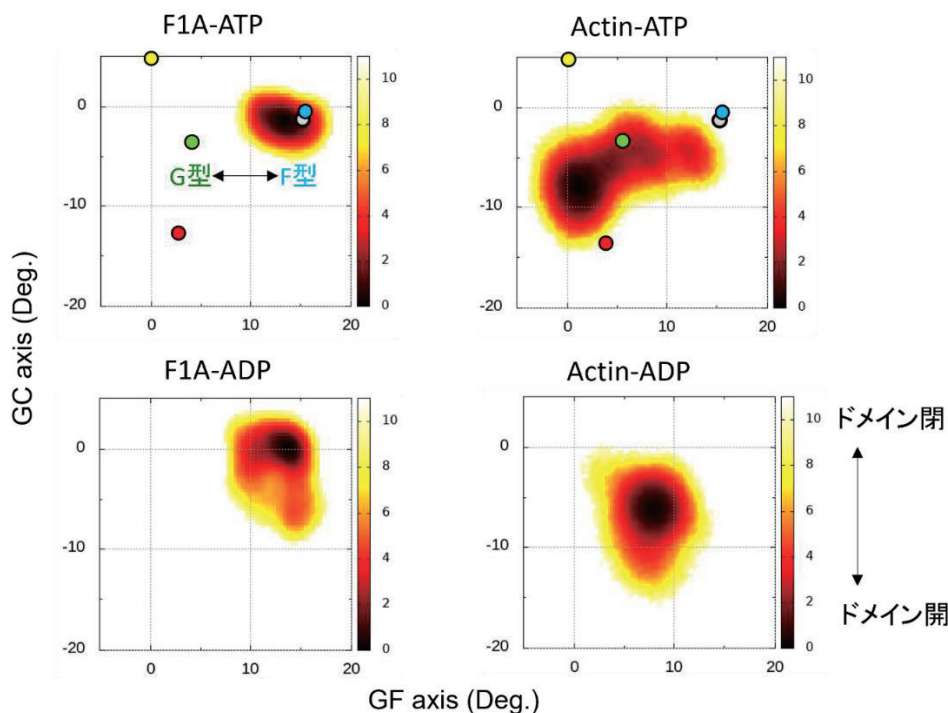
フィラメント状態、また、単体において、アクチン動態が結合するヌクレオチド（ATP か ADP か）によりどのように依存するかを調べるため、MSES 法による構造探索を行った。フィラメント状態のシミュレーションの初期モデルとしては、名古屋大学前田教授らにより解かれたフィラメント状態を模したフラグミン結合型アクチン（PDB: 7W4Z の ATP 結合型と PDB: 7W51 の ATP 結合型）を用いた。また、アクチン単体の初期モデルには、ATP 結合型は PDB: 7w4z、ADP 結合型は PDB: 7w51 を適用した。結合するヌクレオチド以外の化合物を取り除いたうえで溶媒水を陽に加え、約 7 万原子からなる溶液中のシミュレーション系を構築した。MM の力場としては AMBER ff99SBildn を用いた。

MSES 法で用いる粗視化モデルの自由度としては $C\alpha$ 原子を用い、CG 力場としては、フラグミン結合型アクチンの結晶構造である F 型とアクチン単体結晶構造である G 型の 2 構造をつないだ double-well 弾性ネットワークモデルを適用した。MM と CG のカップリング (V_{MMCG}) としては、 $C\alpha$ 原子間距離が 6 Å 以上変化するようなタンパク質原子ペアを選択し 2 次のばね拘束を適用した。ハミルトニアンレプリカ交換 MSES は 8 個のレプリカを用い、アクチン結合/単体、また ATP/ADP 結合の計 4 個のモデル系について、それぞれ 400 ns のプロダクトランを実行した。MSES 法の計算には、分子シミュレーションプログラム AMBER を組み込んだ自前のスクリプトを用いた。

3 研究成果

アクチンフィラメントが不可逆的に伸長する分子機構を理解するため、ヌクレオチド結合状態 (ATP/ADP+Pi/ADP) に依存したアクチンの構造ダイナミクスの解析を目指した。構造解析の先行研究では、アクチンがフィラメント状態 (F 型) と単体 (G 型) の 2 つの別の構造を取ることが示されたが、結合するヌクレオ

チド(ATP か ADP)による違いは明瞭ではなかった。そこで本研究では、アクチン単体およびファイバー状態を模したフラグミン結合構造について、ATP および ADP 結合アクチンの構造探索を MSES 法により実施した。F 型と G 型の 2 つの構造を自由に行き来する粗視化モデル力場を構築したのち、8 個のレプリカを用いたハミルトニアンレプリカ交換法により網羅的な構造探索を実現した。得られた構造アンサンブルの解析には、小田らにより提案された、アクチンドメインのねじれと開閉を 2 軸とした反応座標を適用し、自由エネルギー地形を計算した (下図)。その結果、フィラメント状態では、F 型が最安定構造であるが ADP 結合型でよりドメインクレフトの開いた構造を取り得ることが示された。この結果は、ADP 結合型に γ リン酸基がないためヌクレオチドリン酸基と周辺残基間のコンタクトが減少することに起因していた。それに対し、アクチン単体は G 型が最安定であるが、ATP 結合型ではたまた F 型構造を取り得ることがわかった。その理由として、ATP 結合型は ADP 結合型に比べヌクレオチドと周辺残基間コンタクトが多く、 γ リン酸基によりフィラメント状態での原子コンタクトを形成しうるのであることが示された。以上の結果から、アクチン単体がフィラメントに結合する重合過程では F 型になりやすい ATP 結合型アクチンが結合しやすく、フィラメント状態からの脱離過程ではヌクレオチドが加水分解されドメイン構造が緩んだ ADP 結合型アクチンが優位であることが、不可逆的なフィラメント形成を実現していることが示された。



4 発表実績または予定

1. 森次圭、重み付きアンサンブル法によるプロテアーゼへの基質結合・解離シミュレーション、第3回構造基盤創薬化学研究会、大阪、2024年1月10日
2. 森次圭、生体分子に向けたシミュレーション法の開発とその応用研究、スーパーコンピュータワークショップ2023、岡崎、2024年1月16日

5 出版実績または予定

1. Kenta Omoto and Kei Moritsugu, "Enhanced sampling simulation of actin filament formation", in preparation.

発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算化学的アプローチ

Theoretical approach on electronic states of luminescent metal complexes and their assembled systems

○加藤 昌子, 近藤 早瑛, 望月 尊生, 三谷 開, 藤井 咲来, 吉田 将己, 小林 厚志
(関西学院大学生命環境学部環境応用化学科、北海道大学大学院理学研究院化学部門)

1 研究目的、内容

発光性金属錯体およびクラスターは、有機 EL 素子やセンサーなどの材料としても興味深く、活発な研究が展開されている。高効率な発光性金属錯体開発のためには、量子収率、発光寿命、発光エネルギー、光安定性等を制御する要因を解明した分子設計が必要である。そこで本提案では、量子化学計算による基底状態および励起状態の構造や電子状態を解明することを目的として研究を実施した。

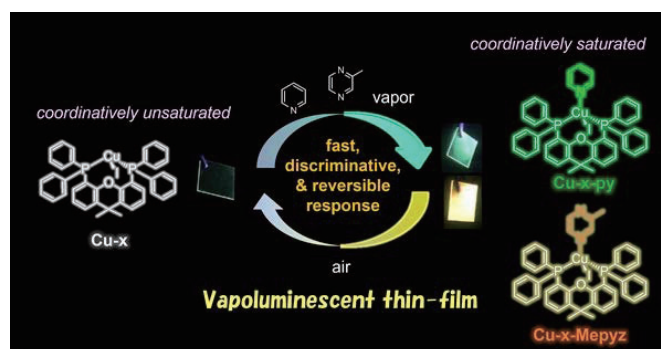
2 研究方法、計算方法

計算対象とする錯体は、本研究グループで開発した発光性白金(II)錯体や銅(I)錯体等である。初めに、初期構造の構築は、X線構造解析により決定した座標を用いて行い、構造最適化した。密度汎関数法(DFT)を用いて基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、垂直励起状態を計算した。これにより低いレベルの励起状態の情報を得、主要な励起状態については最適化を行った。基底状態と励起状態の詳細な記述を通じて吸収および発光スペクトルの解明を行い、高発光やカラーチューニングを実現するための分子構造予測を行い、実験化学のフィードバックに利用した。DFT および TD-DFT 計算には Gaussian 16 プログラムを用いた。

3 研究成果

3.1 配位不飽和な銅(I)錯体薄膜を用いた迅速バイポクロミック発光

当研究室では、N-ヘテロ芳香族化合物蒸気の配位・解離によって迅速に発光を ON-OFF させる配位不飽和なヨウ化銅(I)錯体薄膜を開発した(右図)。そこで、この銅(I)錯体について理論計算からその発光特性の詳細を検討した。特に、この銅(I)錯体の発光は配位する蒸気分子の種類によって発光色が変わるため、ピリジンおよび2-メチルピラジン配位が配位した錯体について理論計算によ



って詳細な検証を行った。その結果、確かに計算によって求められた HOMO は銅(I)イオンおよびヨウ化物イオンに非局在化しており、LUMO は N-ヘテロ芳香族配位子上に局在化していたため、この吸収・発光が (M+X)LCT 性の遷移に由来することが確認された。また、その HOMO-LUMO ギャップは N-ヘテロ芳香族配位子によって変化していることも確認でき、これが発光色変化の原因であることが検証された。これらの結果は、有害蒸気を迅速検出するセンサーを開発するための重要な指針を与えると期待される。

3.2 水素結合性白金(II)錯体の多孔性結晶化の選択性制御

当研究室では、水素結合ドナー・アクセプター部位を有する発光性白金(II)錯体について、その補助配位子によって得られる結晶の選択性が変化することを見出した(右図)。特に、ピラジンカルボン酸を補助配位子として有する錯体については図中のような多孔性の



結晶構造が選択的に得られた。そこで、これらの錯体結晶について、その分子間相互作用および発光特性について検討を行った。その結果、この錯体は補助配位子が電子不足になるほど錯体間の π/π スタッキングが強化され、特にピラジンカルボン酸錯体においては積層した錯体間で -166 kJ mol^{-1} 程度の強い相互作用をしていることが判明した。このことから、補助配位子の電子密度による π/π スタッキングの強化が、得られる結晶の選択性に影響を与えていることが示唆された。また、計算によって求められた HOMO は金属間に非局在化しており、LUMO は配位子上に局在化していたため、発光由来が MMLCT 遷移であることが検証された。本成果は多孔性と光機能性とを併せ持つ結晶材料を設計するうえで重要な指針を与えると期待される。

4 発表実績または予定

- ★三谷 開、牧野 祐介、吉田 将己、加藤 昌子, "シクロメタレート型 Pt(II)ピコリン酸錯体のハロゲン化溶媒に対する蒸気応答性および発光特性", 錯体化学会第 73 回討論会, 1PA-20 (水戸市民会館・水戸・2023/9/21-23).
- ★三谷 開、牧野 祐介、吉田 将己、加藤 昌子, "シクロメタレート型 Pt(II)ピコリン酸錯体のハロゲン化単価水素蒸気に対する応答性および発光特性", 第 2 回ソフトクリスタル研究会, P-11 (日本丸メモリアルパーク 研修施設・横浜・2023/11/23-24).
- ★藤井 咲来、吉田 将己、加藤 昌子, "アダプティブなジホスフィン配位子を有する Cu(I)チオシアナト錯体の構造と発光特性", 第 2 回ソフトクリスタル研究会, P-13 (日本丸メモリアルパーク 研修施設・横浜・2023/11/23-24).
- ★吉田 将己、三谷 開、瀬川 海斗、江口 大地、玉井 尚登、加藤 昌子, "温度および圧力効果に基づく一次元 d^8 金属錯体の金属間距離と集積発光の詳細検討", 日本化学会第 104 春季年会, F1234-4pm-04 (日本大学船橋キャンパス・船橋・2024/3/18-21).

5 出版実績または予定

- ★S. Kondo, N. Yoshimura, A. Kobayashi, K. D. C. Kuruppu, W. M. C. Sameera, S. Fujii, M. Yoshida, M. Kato, "Vapoluminescent thin-film with unsaturated copper(I) complex for rapid light-on sensing of N-heteroaromatic vapour", *J. Mater. Chem. C* **2024**, *12*, 1799–1808.
- ★T. Mochizuki, M. Yoshida, A. Kobayashi, M. Kato, "Controlled crystallisation of porous crystals of luminescent platinum(II) complexes by electronic tuning of ancillary ligands", *Dalton Trans.* **2024**, *in press*. DOI: 10.1039/D4DT00713A
- ★T. Saito, M. Yoshida, K. Segawa, D. Saito, J. Takayama, S. Hiura, A. Murayama, N. M. Lakshan, W. M. C. Sameera, A. Kobayashi, M. Kato, "Excited State Delocalization Governing the Drastic Thermo-responsive Luminescence: Palladium(II) vs. Platinum(II) Chains", manuscript in preparation.

リガンド多価結合における相互作用に関する理論的研究

Theoretical study on multivalent ligands-protein interaction

○能登 香, 大極 光太, 江川 徹 (北里大 一般教育)

1 研究目的, 内容

生体内の細胞表面は, 多様な糖鎖によって覆われており, これら糖鎖が関与する結合の特異性は高いものの, 個々の糖鎖-タンパク質の結合力はさほど強くないため, 糖鎖がまとまりとなって認識されることが示唆されている. 大腸菌の1型線毛の細胞表面に存在する付着因子 FimH アドヘシンは, マンノースをレセプターとして特異的かつ多価で付着することにより, 細胞接着を促進する. また, 腸管出血性大腸菌によって産生される毒素のサブユニットは, 細胞表面の糖脂質と特異的に結合し, 複数の糖鎖と多価結合することで標的細胞への結合に関与する. 本研究では, この細菌感染における糖鎖認識を対象に, 認識特異性と多価結合の定量的解釈を目的に, 分子構造および相互作用エネルギーの観点から理論計算に基づいて調査した.

2 研究方法, 計算方法

大腸菌の1型線毛の付着因子 FimH アドヘシンが単独でオリゴマンノースに結合する構造 (PDB ID: 6gu0 等, 約 5000 原子) と, 2つの FimH が1つのオリゴマンノースに結合する構造 (PDB ID: 6gtv 等, 約 10,000 原子) を出発構造として, プログラム AMBER を用いて MD シミュレーションを行い, 複合体構造のダイナミクスや溶媒分布の変化を解析した. MD シミュレーションのスナップショット構造について, 量子化学計算 (FM0-RHF/MP2/6-31G(d) を行い, タンパク質-糖鎖間相互作用の変化を解析した. また, 大腸菌によって産生されるベロ毒素が標的細胞に結合する際に関与するサブユニット五量体が, 複数の糖鎖に多価結合する複合体構造 (PDB ID: 1bos, 約 6000 原子) を使い, タンパク質と複数糖鎖間の多価結合の相互作用の特徴を, 上記と同様の手法によって解析した.

3 研究成果

FimH と糖鎖複合体の MD シミュレーションと量子化学計算から, FimH と糖鎖間の親和性は, FimH の活性部位に存在するアスパラギン酸と二つのチロシン残基の配座の違いに起因することが明らかになった. さらにシミュレーションの温度条件を変え, 相互作用の温度依存性を検討した. FimH と親和性が高い α 3Man2 糖鎖は, 温度上昇によって親和性がさらに強くなり, 大腸菌の温度活性条件と合う結果となった. 一方, FimH との親和性が弱い α 6Man2 糖鎖は温度上昇によって, 複体内での構造安定性が悪化し, 親和性がさらに弱くなった. これらの結果を国際学会 (TACC2023) にて発表した.

ベロ毒素の B サブユニット五量体と糖鎖複合体の MD シミュレーションから, 単量体で複数の糖鎖を認識する場合と, 五量体全体で複数の糖鎖を認識する場合では, 構造安定性や相互作用に大きな違いが見られた. 量子化学計算から, ベロ毒素五量体では, 各単量体間にまたがる糖鎖-タンパク質相互作用が存在し, 糖鎖多価認識において協同的な相互作用の存在が明らかになった. これらの結果を学会発表した.

4 発表実績

1. ○K. Ueno-Noto “Theoretical Study of the Protein-Glycan Interaction in FimH Adhesin” Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC-2023), Sapporo, Japan 2023 年 9 月 国際会議
2. ○能登香 “病原性大腸菌感染における糖鎖多価相互作用の理論研究” 第 42 回日本糖質学会年会(鳥取) 2023 年 9 月
3. ○能登香 “細菌感染におけるタンパク質-糖鎖間多価相互作用解析” 日本化学会第 104 春季年会(船橋) 2024 年 3 月

軟 X 線光化学に関する理論的研究

Theoretical Studies on soft X-ray Photochemical Phenomena

○高橋修, 島菜々美 (広島大院先進理工)

1. 研究目的, 内容

本課題で行った研究の中から以下のテーマについてその結果を簡単に述べる。

- (1) スレーターの遷移状態理論に基づく X 線吸収・発光分光計算手法の改良
- (2) 軟 X 線吸収分光による水溶液中におけるマレイン酸とコハク酸の構造

2. 研究方法, 計算方法, 研究成果

- (1) 光劣化されたポリイミド膜の軟 X 線吸収分光測定

X 線発光分光(XES)と吸収分光(XAS)は、それぞれ占有軌道と空軌道の情報を観測する分光法である。また凝縮相の場合、分子集合体中のある分子が周りの分子から受けている影響を如実に反映するため、分子系の構造を知る重要な手掛かりとなる。我々が使用しているコードでは静的交換近似を採用しており、電子状態の精度において改良の余地がある。本研究は、スレーターの遷移状態理論に基づく XAS・XES の理論計算の改良を行い、高精度でありかつ実用的な理論の構築を目指している。

ごく最近平尾らにより、スレーターの遷移状態理論を拡張した三種類の手法でイオン化ポテンシャル(IP)が算出された。三種類の手法のことを、AVG 法、STS 法、RPT3 法と呼ぶ。これらの手法では、高精度である反面、複数のエネルギー準位の IP を求める際の計算の手間が大きいという欠点があった。

XES 計算手法の改良に関しては、価電子軌道すべての IP を簡単に計算するために、求めたい軌道から電子を抜くのではなく、価電子軌道全体から電子を抜くという方法を提案する。改良後の手法について 31 種類の分子で検証を行い、実験値との誤差を静的交換近似と三つの手法で比較した(表 1)。三つの手法は静的交換近似に比べ精度が向上した。特に HOMO の IP に関しては、実験値との誤差の平均が AVG 法では酸素端が-0.14 eV、炭素端では-0.10 eV であった。

XAS 計算手法の改良に関しては、内殻軌道から LUMO と next LUMO への励起エネルギーを求めるために、電子が励起するまでの過程を二段階に分け、先行研究の手法を用いて計算した。改良後の手法について 7 種類の分子で検証を行うと、STS 法の精度がもっと良かった。実験値との誤差の平均は、LUMO への励起の場合、炭素端では 0.25 eV、酸素端では 1.19 eV であった。以上より少ない手間で高精度なエネルギー評価を行うことができる手法を開発することに今回成功した。

表 1. HOMO からの IP の平均誤差(単位 eV).

core level	Static exchange	AVG	STS	RPT3
C	-3.73	-0.14	-0.18	-0.17
O	-3.52	-0.10	-0.15	-0.13

- (2) 軟 X 線吸収分光による水溶液中におけるマレイン酸とコハク酸の構造

2つのカルボキシ基をもつジカルボン酸はその多くが生体内での代謝経路において重要な役割を果たす。本研究では炭素数 4 のジカルボン酸であるマレイン酸とコハク酸について軟 X 線吸収分光の理論計算を行

い、水溶液中での構造を調べた。

コハク酸・マレイン酸は、置換基の配向によって安定な配座が複数存在するため、まず、0価、1価、2価のコハク酸・マレイン酸についてそれぞれ最安定な配座を求めた。この配座を用いて水溶液のモデルを作成し、MDシミュレーションを行った。水溶液のモデルは実験スペクトルの水溶液を意識し、コハク酸水溶液はコハク酸14分子と水2500分子、マレイン酸水溶液はマレイン酸9分子と水2500分子をセルに入れて作成した。水モデルはTIP4Pを使用し、温度300 K、タイムステップ0.1 fs、NPTアンサンブルでシミュレーションを行った。MDシミュレーションの結果から、ジカルボン酸分子1分子とその周りの水30分子から構成されるクラスタ構造を抜き出し、得られたクラスタ構造に対してXASスペクトルの計算を行い、実験スペクトルと比較した。図1にコハク酸水溶液とマレイン酸水溶液の理論XASスペクトルを示す。スペクトルの第一ピークについて相対エネルギーと相対強度が理論スペクトルと実験スペクトルで一致した。

他のジカルボン酸ではピークエネルギーが0価、1価、2価の順に大きくなるが、マレイン酸では0価のピークが1価のピークより高エネルギー側に見られる。0価マレイン酸について、片方のカルボキシ基を回転させて1分子のXASスペクトルを計算したところ、カルボキシ基が分子平面に対して起きるにつれてピークが高エネルギー側にシフトしており、このとき2つのカルボキシ基間での軌道の共鳴が切れるのを確認した。このことからカルボキシ基間の軌道の共鳴が切れていることによって0価のスペクトルのピークが高エネルギー側に現れると考えられる。

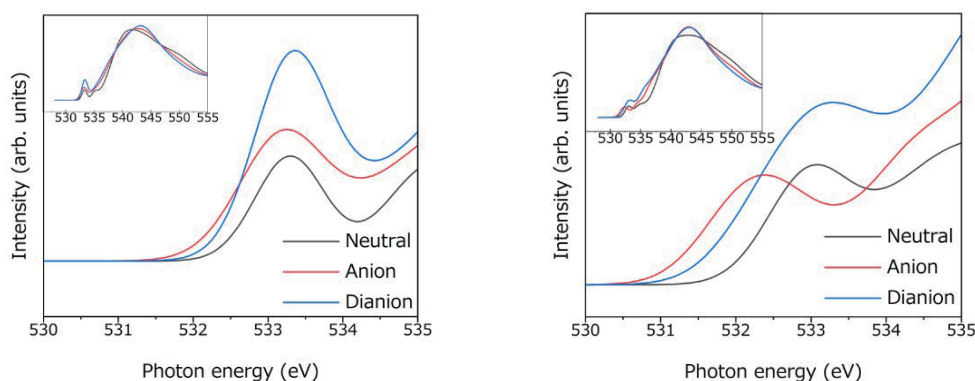


図1 (左)コハク酸水溶液・(右)マレイン酸水溶液の理論XASスペクトル

XASスペクトルにおけるコハク酸水溶液とマレイン酸水溶液のピーク挙動の違いは軌道の非局在化によるものと考えられる。コハク酸は励起先の π^* 軌道が局在化しているが、マレイン酸は軌道が2つのカルボキシ基の間で非局在化している。1価マレイン酸は軌道の共鳴がみられるが、0価・2価マレイン酸は共鳴がカルボキシ基のねじれによって切れている。これによって、マレイン酸水溶液では、0価と1価のピークエネルギーの逆転が起こると考えられる。

3. 発表実績または予定

島, 春季コンピュータ化学会, 2023年5月, 東京; 高橋, 分子科学討論会, 2023年9月, 大阪; 島, 溶液化学シンポジウム, 2023年10月, 山形; 高橋, TACC2023, 2023年9月, 札幌; 高橋, sxliquid2023, 2023年10月, 岡崎

4. 出版実績または予定

W. Ding et al, Ind. Eng. Chem. Res., **62** (42), 16968 (2023).; T. Gejo et al, J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys., **56** (6), 065002 (2023).; ★O. Takahashi and L. G. M. Pettersson, Mol. Phys., e2170686 (2023).

分子軌道計算による有機反応および有機分子構造の設計と解析

Design and Analysis of Organic Reactions and Molecular Structures Based on Theoretical Calculations

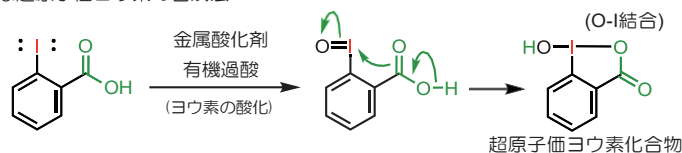
○大和田智彦、尾谷優子、張 建康、陳 露瑩、大地 勝利、宋 舒緯、アラグアニ ハナン、Liang YuanYuan、呉 昊、藤野 智大、黄 芷涵、程 雨荷、周 澄、李 嵐淑、蔣 泓玥、笠原彰友（東京大学大学院薬学系研究科）

1 研究目的、内容

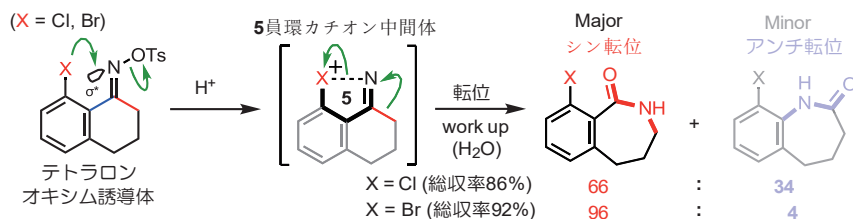
本研究では、有機化学および創薬化学において重要な有機化学反応の量子化学計算による解析とともに、有機化学反応に想定される不安定反応活性種の構造と化学反応性を調べ、新規分子の構造設計及び有用な有機変換反応の開拓を目指している。今回報告するのは、オキシム窒素とヨウ素原子間における隣接基効果を用いた新たな 3 価の超原子価ヨウ素化合物の合成法の開発と合成した化合物の反応性調査の研究である。

新しい有機反応試薬の発明は、合成化学における重要な研究分野であり、その中で、超原子価ヨウ素化合物は、毒性が低く高い反応性を示すことから、重金属酸化物の代替物質として広く利用されている。しかし、それらの多くはヨウ素原子が酸素あるいはハロゲン原子で安定化されたものであり、他の構造を検討する余地があった。また、超原子価ヨウ素化合物は、通常、有害性や反応性の高い金属酸化剤（e.g., KMnO_4 , Oxone）や有機過酸（e.g., m-CPBA）などの強力な酸化剤で 1 価のヨウ素を直接酸化することで得られる（図 1A）。故に、上記の強力な酸化剤を用いない新たな超原子価ヨウ素化合物合成法を確立することは、合成化学の観点から非常に価値のある研究の一つであると言える。

A. 一般的な超原子価ヨウ素の合成法



B. 以前報告したカチオン性中間体形成を含む反応例



C. 本研究における新規超原子価ヨウ素の合成法

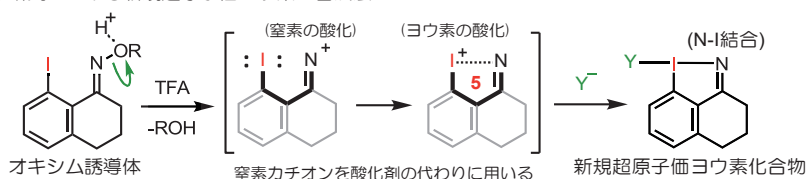


図 1. 研究背景および新規超原子価ヨウ素化合物合成法

その中で、我々は既に酸性条件下で発生するオキシム窒素カチオンと隣接するハロゲン原子（塩素および臭素）との間における隣接基関与により、転位反応につながる5員環構造のカチオン性の中間体が形成されることを実験および計算化学から明らかにしている（図 1B）。そこで、この隣接基関与によるカチオン性の中間体形成を隣接基にヨウ素を有するオキシム誘導体に適用することで、オキシム酸素置換基の脱離で生成する窒素カチオンによるヨウ素の酸化を駆動力とする強力な酸化剤を用いない新たな超原子価ヨウ素合成法の確立できると考えた（図 1C）。また、本研究では、上記の方法で合成した窒素-ヨウ素結合を有する構造的に珍しい超原子価ヨウ素化合物の反応性の解明も併せて行った。

2 計算方法

以下で示す計算に当たっては、Gaussian16 プログラムを用いて DFT 計算を行った。全ての構造について、B3LYP-D/6-31G(d,p)+SDD(I)レベルで構造最適化及びエネルギー計算を行い、またそれぞれ同レベルでの振動解析により各基底状態の構造としての妥当性を確認した。TFA による溶媒効果を含めるために、SMD 溶媒モデルを用いた。また、得られた最適化構造に関しては、SMD-B3LYP-D3/6-311++G(d,p)+def2-TZVP(I) レベルで一点計算も行われた。¹H NMR の予測ピークは、GIAO 法（溶媒：ジクロロメタン）を用いて複数の計算レベルから算出した。¹H NMR のピーク値は、計算された TMS（GIAO/B3LYP/6-311+G(2d,p)）を標準化合物として校正した。

3 研究成果

3.1 隣接基関与を利用したオキシムを起点とする超原子価ヨウ素化合物の合成

まず、我々は、基質となるオキシム誘導体や超原子価ヨウ素合成の反応条件などの最適化を行った。種々検討の結果、オキシムの隣接基としてヨウ素原子を有する *O*-アセチルオキシム誘導体 **1** を、TFA（トリフルオロ酢酸）存在下 20 °C で反応させることにより、窒素-ヨウ素間に結合を形成し5員環構造を有する化合物が生成することを発見した。この化合物は、X 線結晶構造により、トリフルオロアセテート（-OCOCF₃）をリガンドに持つ、3 価の超原子価ヨウ素化合物 **2** であることが確認された。生成物の構造から、図 2 のような反応機構が予測された。この反応機構の妥当性を検証するために DFT 計算を行った（図 3）。その結果、*O*-アセチルオキシム誘導体 **1** のカチオン中間体形成における遷移状態の活性化エネルギー（19.8 kcal/mol）が、ベックマン転位の遷移状態（26.7 kcal/mol）と比較して十分に小さかったことから、超原子価ヨウ素形成の反応が選択的に進行した実験事実と計算結果が一致した。さらに、出発物質 **1** よりもエネルギー的に安定な中間体の最適化構造（**1-Cation**）が得られたことから、反応の過程で比較的安定なカチオン中間体を経由し、その中間体がオキシム酸素置換基の脱離で生成する-OCOCF₃により安定化されることも示唆された。この合成法は、ベンゼン環に置換基（主に電子求引基）を有する化合物においてもある程度の基質一般性を示し、様々な置換基をもつ超原子価ヨウ素化合物の合成も可能であった。

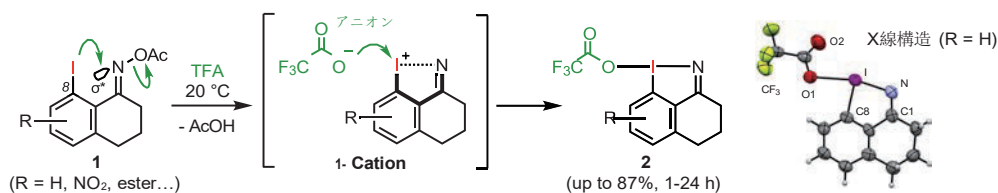


図2. オキシム誘導体を用いた酸性条件下での超原子価ヨウ素化合物の合成

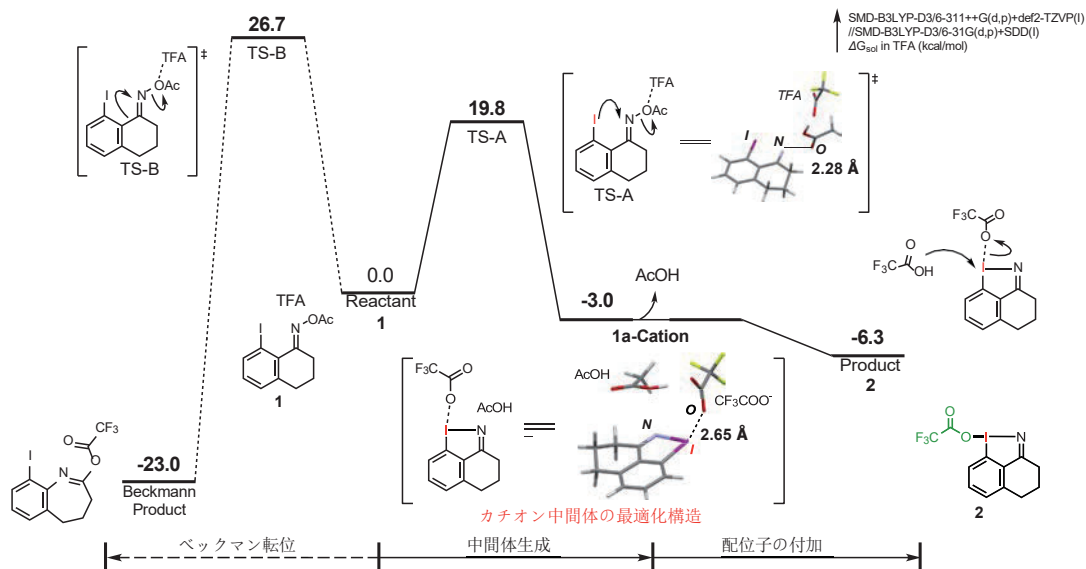


図3. DFT 計算を用いた反応機構解析

3.2 合成した超原子価ヨウ素化合物の反応性の調査

次に、合成した超原子価ヨウ素の反応性を調査した。本研究では **2** (R=H) に着目して具体的な反応性の調査を行なった。その中で、TFA 共存下における **2** の $^1\text{H NMR}$ 測定により、TFA の添加による芳香環上プロトンにおける低磁場シフトを観測したため、**2** が酸性条件下でヨウ素のカチオン性が増し、酸化剤としての反応性の向上していることが示唆された。このカチオン性の向上に関しては、**2** のリガンド (-OCOCF₃) へのプロトン化により、酸素-ヨウ素結合の距離が伸びることで、ヨウ素のカチオン性が高まったことによるものと予測された。実際に DFT 計算による **2** のプロトン化体 (**2-TFA**) の最適化構造から、この考察の妥当性が支持された (図4右)。また、この **2** の TFA 中におけるカチオン性の向上を利用した酸化反応についても検討した。種々検討の結果、TFA 溶媒中でカルボニル化合物 **3** とこの超原子価ヨウ素を反応させ、塩基性水溶液で後処理をしたところ、カルボニル α 位にヒドロキシ基が挿入された化合物 **4** が良好な収率で得られることが明らかとなった (図4)。

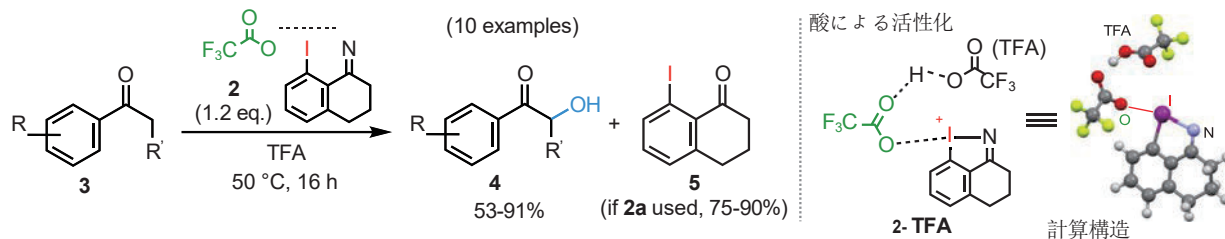


図4 超原子価ヨウ素 **2** の有機反応への応用例および酸による活性化機構

4 発表実績

- (1) ★日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 29 日 口頭発表 [29-414-pm09S]
アミノ酸ミミックとしてのアミノ安息香酸を含む混合ペプチドの構築
○呉 昊、尾谷 優子、大和田 智彦 (東大院薬)
- (2) ★日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 29 日 口頭発表 [29-414-pm10S]
アミド結合形成を触媒する最小カップリング試薬の発見とペプチド合成への応用
○周 滢、尾谷 優子、大和田 智彦 (東大院薬)
- (3) ★日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 31 日 口頭発表 [31-414-am12S]
S-S 結合形成によるアミド異性化に基づくコンフォメーションスイッチング分子の創製
○程 雨荷、尾谷 優子、大和田 智彦、兵頭 直、山口 健太郎 (東大院薬、徳島文理大香川薬)
- (4) 日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 31 日 口頭発表 [31-414-am13]
環状ペプチドの光誘起的なコンホメーション変化および膜透過性の変化
○尾谷 優子、一瀬 朝海、王 樺泓、黄 芷涵、笠原 彰友、上田 卓見、竹内 恒、石井 真由美、渡邊 恵里、金光 佳世子、戴 劍平、楠原 洋之、大和田 智彦 (東大院薬)
- (5) 日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 31 日 口頭発表 [31-414-am14S]
N-o-ニトロベンジル化による直鎖ペプチドの修飾：構造と膜透過性への影響
○黄 芷涵、石井 真由美、渡邊 恵里、金光 佳世子、戴 劍平、楠原 洋之、大和田 智彦、尾谷 優子 (東大院薬)
- (6) ★日本薬学会第 144 年会 (パシフィコ横浜・横浜) 2024 年 3 月 31 日 口頭発表 [31-415-pm05S]
ルイス酸としての sp 混成-窒素カチオンと隣接ヨウ素原子による酸-塩基複合体形成を利用した超原子価ヨウ素(III)の合成および反応
○藤野 智大、兵頭 直、尾谷 優子、山口 健太郎、大和田 智彦 (東大院薬、徳島文理大香川薬)
- (7) 第 37 回肝臓洞壁細胞研究会学術集会 (順天堂大学本郷お茶の水キャンパス 7 号館小川秀興講堂・東京) 2023 年 12 月 15 日 口頭発表 03-1
抗線維化作用を有する新規リゾホスファチジルセリン誘導体の創製
○陳 露瑩、木戸 丈友、宮島 篤、大和田 智彦 (東京大学定量生命科学研究所、東京大学薬学系研究科)
- (8) ★第 85 回有機合成化学協会関東シンポジウム-新潟シンポジウム- (新潟大学工学部・新潟) 2023 年 11 月 26 日 口頭発表 B21
最小カップリング試薬シアン酸カリウムを用いた新規アミド合成反応の開発
○周滢、大和田智彦、尾谷優子 (東大院薬)
- (9) ★第 85 回有機合成化学協会関東シンポジウム-新潟シンポジウム- (新潟大学工学部・新潟) 2023 年 11 月 26 日 口頭発表 B22
分子内ビシナルジスルフィド結合形成によるアミド異性化と環構造の変化
○程雨荷、尾谷優子、大和田智彦、兵頭直、山口健太郎 (東大院薬、徳島文理大香川薬)
- (10) 第 60 回ペプチド討論会 サテライトシンポジウム/International Mini-Symposium on Peptide Design and Functional Extension A Satellite Symposium of the 60th Japanese Peptide Symposium (京都大学 宇治おうばくプラザ・京都府宇治市) 2023, November 11, Poster Presentation, P06

Photo-induced Conformational Change in Cyclic Peptides by the Benzanilide Derivative with a Photolabile Protecting Group

○Yuko Otani (The University of Tokyo)

- (11) 第60回ペプチド討論会/The 60th Japanese Peptide Symposium (滋賀県立劇場 びわ湖ホール・滋賀県大津市) 2023, November 8, Oral Presentations, 0-01

Photo-induced conformational change in cyclic peptides induced by complete cis-to-trans conversion of benzanilide derivatives

○Yuko Otani, Asami Ichinose, Xihong Wang, Zhihan Huang, Shuyi Song, Akitomo Kasahara, Mayumi Ishii, Eri Watanabe, Kayoko Kanamitsu, Kempei Tai, Hiroyuki Kusuhara, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Tomohiko Ohwada (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

- (12) 第49回反応と合成の進歩シンポジウム (じゅうろくプラザ・岐阜県岐阜市) 2023年11月7日 ポスター発表 2P-46

直線状ペプチドの N-o-ニトロベンジル化による修飾：構造と膜透過性への影響

○黄芷涵、尾谷優子、石井真由美、渡邊恵里、金光佳世子、戴劍平、楠原洋之、大和田智彦 (東大院薬)

- (13) ★第62回 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 (高知県立大学永国寺キャンパス) 2023年10月29日 特別講演 2

化学構造に埋め込まれた生物活性を彫り出す

○大和田智彦 (東大院薬)

- (14) ★第52回複素環化学討論会 (東北大学 百周年記念会館 川内萩ホール・仙台) 2023年10月14日 口頭発表 30-08

アミド窒素上に保護基を有するペプチドの構造研究と物理化学的性質の制御

○宋 舒禱・尾谷優子・石井真由美・渡邊恵里・金光佳世子・戴 劍平・楠原洋之・大和田智彦 (東大院薬)

- (15) 第67回日本薬学会関東支部大会 (明治薬科大学・東京) 2023年9月16日 口頭発表 B-06

リゾホスファチジルセリン受容体 P2Y10 に対する高活性アンタゴニスト・インバーシアゴニストの開発

○大地勝利、上水明治、陳露瑩、中村翔、尾谷優子、青木淳賢、大和田智彦 (東大院薬)

- (16) 第67回日本薬学会関東支部大会 (明治薬科大学・東京) 2023年9月16日 口頭発表 B-07

Design and synthesis of selective GPR55 agonists based on the endogenous ligand

○梁圓媛、陳露瑩、上水明治、尾谷優子、青木淳賢、大和田智彦 (東大院薬)

- (17) ★第57回有機反応若手の会 (上郷・森の家 横浜) 2023年8月12日 特別講演

窒素原子を含む化学結合の活性化と機能

○大和田智彦 (東大院薬)

- (18) AIMECS 2023 (14th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium), Conrad Hotel, Seoul, Korea, June 25-28, 2023. Poster presentation, June 27, 2023, PMC-030.

Non-naturally Occurring Helical Molecules Can Interfere with Protein-Protein Interactions

○Tomohiko Ohwada, Yuko Otani

- (19) ★第21回 次世代を担う有機化学シンポジウム (愛知学院大学楠元キャンパス・名古屋) 2023年5月27日 口頭発表 2-02

窒素カチオンへの隣接基関与を利用した新規超原子価ヨウ素の合成と反応

○藤野智大、兵頭 直、尾谷優子、山口健太郎、大和田智彦（東大院薬、徳島文理大香川薬）

5 出版実績

(1) Structural basis for lysophosphatidylserine recognition by GPR34

Tamaki Izume, Ryo Kawahara, Akiharu Uwamizu, Luying Chen, Shun Yaginuma, Jumpei Omi, Hiroki Kawana, Fengjue Hou, Fumiya K. Sano, Tatsuki Tanaka, Kazuhiro Kobayashi, Hiroyuki H. Okamoto, Yoshiaki Kise, Tomohiko Ohwada, Junken Aoki, Wataru Shihoya, Osamu Nureki

Nature Communications 15, Article number: 902 (2024) DOI: DOI:10.1038/s41467-024-45046-z

(2) ★Stabilization of sp-Hybridized Nitrogen Cation by Lewis Acid-Base Complex Formation with Intramolecular Iodine

Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada

Chemistry - A European Journal (2024) 30, 5, e202303393. Open Access. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1002/chem.202303393>

(3) Isosteric Replacement of Ester Linkage of Lysophospholipids with Heteroaromatic Rings Retains Potency and Subtype Selectivity

Masaya Ikubo, Akiharu Uwamizu, Luying Chen, Sho Nakamura, Misa Sayama, Hiroki Kawana, Yuko Otani, Kuniyuki Kano, Asuka Inoue, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada

Chem. Pharm. Bull. 71, 584–615 (2023)

(4) ★Isolation and Reactions of Imidoyl Fluorides Generated from Oxime using the DAST-THF System

Yipu Lu, Akitomo Kasahara, Tadashi Hyodo, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada

Organic Letters, 2023, 25, 19, 3482–3486 DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01063>

(5) Exploration of LPS 2 agonist binding modes using the combination of a new hydrophobic scaffold and homology modeling

Luying Chen, Akiharu Uwamizu, Misa Sayama, Kuniyuki Kanob, Yuko Otan, Sho Kondo, Asuka Inoue, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada

European Journal of Medicinal Chemistry 252 (2023) 115271 DOI:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523423002374>

(6) Leucine 434 is essential for docosahexaenoic acid-induced augmentation of L-glutamate transporter current

Kanako Takahashi, Luying Chen, Misa Sayama, Mian Wu, Mariko Kato Hayashi, Tomohiko Irie, Tomohiko Ohwada, and Kaoru Sato

J. Biol. Chem. (2023) 299(1) 102793. Open Access

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102793>

酸化グラフェンの構造探索

Structural Exploration of Graphene Oxide

○佐々木 岳彦、今井 泰正、徐 浩然（東大院新領域）

1 研究目的

酸化グラフェン (Graphene Oxide; GO) は、親水性、酸性、表面積が広い、修飾が容易であるなどの性質を有しており、触媒の担体として広く利用されている。当研究室でも GO をアミノプロピル基で修飾し、二酸化炭素とスチレンオキサイドからのカーボネート生成反応の触媒に利用する[1]などの研究を行っている。GO を利用した触媒に関する反応機構を解明する上で、適切な GO の構造モデルを求める必要がある。複数の著者らによって実験から推定された GO の構造モデルが提唱されている[2,3]。本研究では GRRM を用いた構造探索によって GO の平衡構造 (EQ) を求め、先行研究によって提示されている既存モデルとの比較も交えながら GO の構造モデルについて検討を行った。

2 研究方法、計算方法

計算プログラムは GRRM17[4]と Gaussian16[5]を使用した。探索の初期構造を GRRM の MIN 計算による構造最適化によって求め、その後 I-ADDF 計算による構造探索を行った。計算レベルは HF/STO-3G を用いた。EQ についてエネルギーや構造を議論する際には B3LYP/6-311G で再計算した。

3 研究成果

GO のモデルとして、グラフェンシートの末端を水酸基とカルボキシル基によって修飾したモデル (以下、グラフェンシート修飾モデル) について組成の異なる 4 つ ($C_{18}H_{10}O_7$, $C_{32}H_{14}O_6$, $C_{34}H_{14}O_{12}$, $C_{51}H_{40}O_{12}$) と Dékány らの先行研究[3]に基づくモデル (以下、Dékány モデル) を用いた (図 1)。I-ADDF 計算による構造探索では、主に LADD と Nlowest の 2 値で構造探索の範囲を制御する。異なる LADD の値でグラフェンシート修飾モデルについて構造探索を行った後、得られた EQ の比較

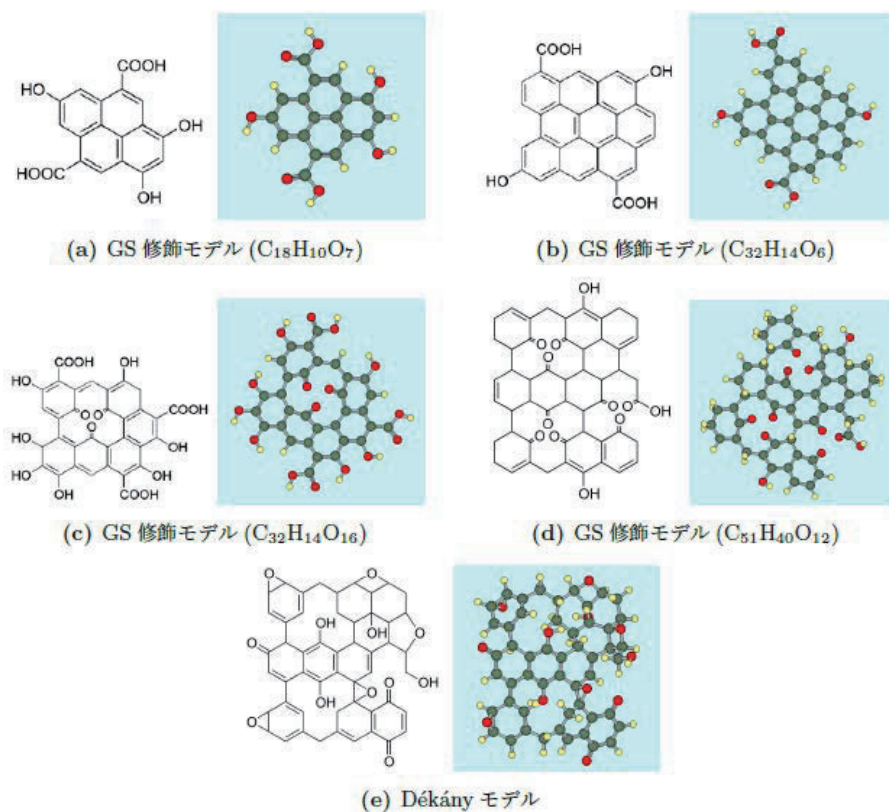


図 1 計算を行ったグラフェンオキシサイドのモデル

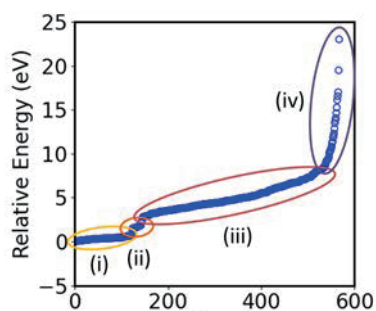


図2 C₃₂H₁₄O₁₂のEQの相対エネルギー

を行った結果、LADDの値によって得られるEQのエネルギー分布が変化することを確認した。また、グラフェンシート修飾モデル(C₃₂H₁₄O₁₂)の構造探索の結果、得られた564個のEQは4つの領域を示す(図2)。各領域で構造の特徴によって分類し、GOに関する14種類の部分的特徴を確認することができた。特に、官能基の種類と相対エネルギーの関係を図3に示す。水酸基、カルボキシル基に加えて、

カルボニル基(ケトン基)、炭素5員環、炭素7員環、環状エーテル基などの順で出現することがわかった。エポキシ基は4 eVほどエネルギー的に不利になることが分かった。これは、エポキシ基の生成に伴い、炭素原子がsp³混成となり非平面性が導入されるためと考えられる。

更に、Dékányモデルについての構造探索では、一部の水酸基の酸素原子が近傍の炭素原子とエーテル結合を形成して環化することでより安定化することがわかった。

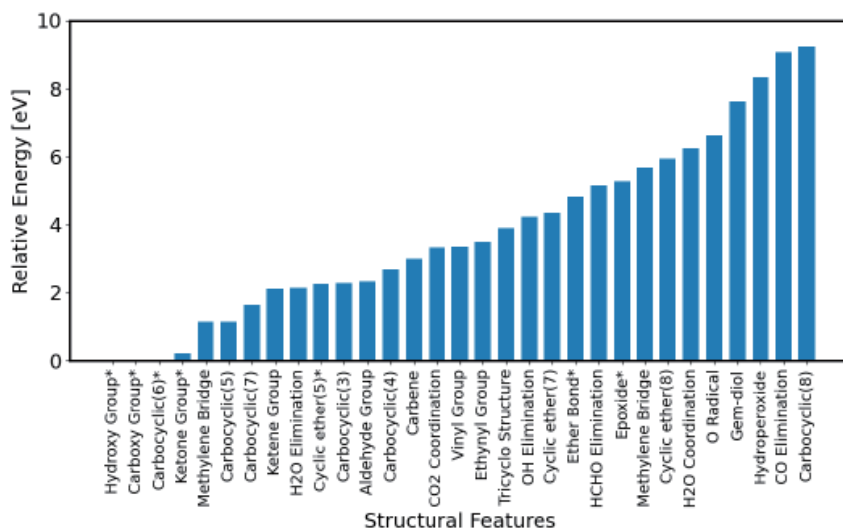


図3 C₃₂H₁₄O₁₂のEQの官能基と相対エネルギーの関係

このようにサイズの異なるグラフェンオキサイドのモデルが得られたので、今後液相中のXAS測定への応用や、グラフェンオキサイドを触媒担体とする触媒のモデリングなどを進める予定である。

参考文献

- [1] V. B. Saptal, T. Sasaki, K. Harada, D. Nishio-Hamane, B.M. Bhanage, *Chem Sus Chem*, **2016**, 9, 644.
- [2] P. P. Brisebois and M. Sijaj, *J. Mater. Chem. C*, **2020**, 8, 1517.
- [3] T. Szabó, O. Berkesi, P. Forgó, K. Josepovits, Y. Sanakis, D. Petridis, and I. Dékány, *Chem. Mater.*, **2006**, 18,2740.
- [4] S. Maeda *et al.*, *J. Comput. Chem.* **2018**, 39, 233.
- [5] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

4 発表実績または予定

- SRPS2023 ポスター発表 今井泰正、佐々木岳彦、「GRRMによる酸化グラフェンの構造探索」
- 日本化学会春季年会 2024 ポスター発表 徐浩然、佐々木岳彦「含窒素有機化合物水溶液のXAS測定」

5 出版実績または予定

現在投稿準備中

Molecular Mechanism of Protein Function Studied by Site-Selective Heat Current Analysis

○倭剛久, 木村明洋, T. WANG, 杉浦航, 在田陽一, 下岡渉, 齋藤詩恋, 大久保雄大 (名大)

1 研究目的

Our project is to quantitatively characterize the nonuniform thermal transport properties of globular proteins to understand what sort of “communication” is mediated through native contacts in the folded proteins.

2 研究方法、計算方法

We introduced a concept of the inter-residue thermal conductivity, and characterized the nonuniform thermal transport properties of HP36 protein using Amber and Curp (<https://curp.jp>) programs.

3 研究成果

We observed that the thermal transport of the protein was dominated by that along the polypeptide chain, while the local conductivity of nonbonded native contacts decreased in the order of H-bonding > π -stacking > electrostatic > vdW contacts. Furthermore, we applied machine learning techniques to analyze the molecular mechanism of protein thermal transport.

4 発表実績または予定

★[1] T.Y., “Energy and heat flow in proteins”, TSRC Workshop, Telluride, USA, Jul. 24–28, 2023. (invited; vice-chair; co-organizer); ★[2] T.Y., “タンパク質中の熱・エネルギーの流れの理論計算”, Biothermology Workshop, Shiga, Dec. 26-27, 2023 (invited); ★[3] F. Yoshimura, T.Y., “Thermal boundary conductance at the protein-water interface”, IUPUB 2024, Jun. 24-28, 2024. Kyoto; ★[4] F. Yoshimura, T.Y., “タンパク質-水の界面における熱輸送”, BSJ 中部支部討論会, Kanazawa, Mar. 19-20. 2024; ★[5] Y. Arita, et al., “タンパク質 2 次構造の熱輸送特性”, BSJ 中部支部討論会, Kanazawa, Mar. 19-20. 2024; [6] T.Y. “AI とシミュレーションで迫る生命の謎” GSC-MIRAI 名古屋大学 第一ステージ Jun. 8. 2024; [7] T.Y., et al. “タンパク質の部位選択的熱流解析法の開拓”, 名大 HPC 計算科学連携研究成果報告会, 名大, 2023 年 7 月; ★[8] Y. Nishikawa et al. “深層学習を用いたタンパク質の立体構造と機能予測” BSJ 年会, Nagoya, Nov. 14-16 (2023); ★[9] S. Saito et al. “タンパク質の熱流計算”, BSJ 年会, Nagoya, Nov. 14-16 (2023); ★[10] Y. Arita, “タンパク質の高分解能熱流解析”, BSJ 年会, Nagoya, Nov. 14-16 (2023);

出版実績または予定

★[1] T. Wang, et al. “Site-selective heat current analysis of α -helical protein with linear-homopolymer-like model”, *J. Chem. Phys.* 158, 214105 (2023); ★[2] T. Wang et al. “Thermal energy transport through non-bonded native contacts in protein” (submitted); [3] T. Yamato “生物物理学 (仮題)” 科学情報出版 (執筆中)

液体・生体分子および関連分子系の構造・ダイナミクス・ 分子間相互作用と振動スペクトル

Structures, Dynamics, Intermolecular Interactions, and Vibrational Spectra of Liquids, Biomolecules, and Related Molecular Systems

○鳥居 肇, 北村勇吉, 赤澤朋香, 稲生喬介, 鈴木健介, 廣瀬未侑,
伊奈洗輝, 三瀬なずな (静岡大・工)

1 序

本プロジェクトでは、液体・生体分子および関連分子系を対象に、構造・ダイナミクス・分子間相互作用にまつわる理論的諸問題のうち、特に（広義の）振動スペクトルに関係したものについて、分子動力学法・モンテカルロ法と独自開発手法の組み合わせを主な手法としつつ、分子軌道法も併用しながら研究している。令和5年度には、以下に示す研究を行った。

2 水の HOH および HOD 変角振動モードの水素結合形成による振動数シフトに関する静電相互作用モデル

水の分子内振動には、伸縮振動のほかに変角振動があり、ともに分子間水素結合形成によってシフトするが、前者に比較して後者の振舞いの様相は、十分に解明されていない。本研究では、変角振動の振動数シフトを決める因子の詳細を明らかにするため、水 90 量体を対象とした計算による解析をおこなった。

結果と考察

各分子の水素原子を片方ずつ重水素化した同位体置換種 (HOD, DOH) とノーマル種 (H_2O) について、変角振動の力の定数の相関を図 1 a に示す。相関係数は $\rho = 0.673$ であり、或る程度相関しているが、プロットは散らかり気味であることがわかる。変角振動は分子回転（同位体に依存する）に直交することと、会合体内では2つの水素原子の水素結合環境が異なることが理由となり、HOD と DOH の変角の力の定数は異なる。しかし、HOD と DOH の力の定数の平均をとると、図 1 b に示すように、HOH 変角の力の定数と良く相関している ($\rho = 0.9986$)。このことは、同位体置換種の振動特性がノーマル種の振動特性と深く関係していること、HOD と DOH の力の定数の差が正しいモデリングに向けた追加的情報を与えることを、示唆している。

同位体置換種について、力の定数と振動数の相関を図 1 c に示す。孤立分子の値（桃色点線）で区切られた左下の象限では、後者が前者の平方根に比例するという理想的な関係（上側黒色点線）にあることが分かる。しかし、右上の象限では、そこからのズレが明瞭に見られ、そのズレ程度が OD 伸縮振動数と相関していることが分かる。このことは、このズレが HOD および DOH 変角と OD 伸縮の（比較的小さいと認識されている）カップリングに由来することを示唆する。ノーマル種について、同様のプロットをしたものを図 1 d に示す。ここでも、理想的な平方根関係からのズレが OH 伸縮振動数と関係していることがわかる。

さらに解析を進めることにより、同位体置換種およびノーマル種の変角振動の力の定数を3原子に掛かる電場などにより表現するモデルを構築できることが分かった。伸縮振動の場合には、OH 結合方向 (z) の電場の2次関数で近似できたが、変角では分子面内の電場の別成分 (y) も重要であること、O-H 共有結合と H...O 水素結合の角度が重要な役割を果たすことなどを明らかにした。

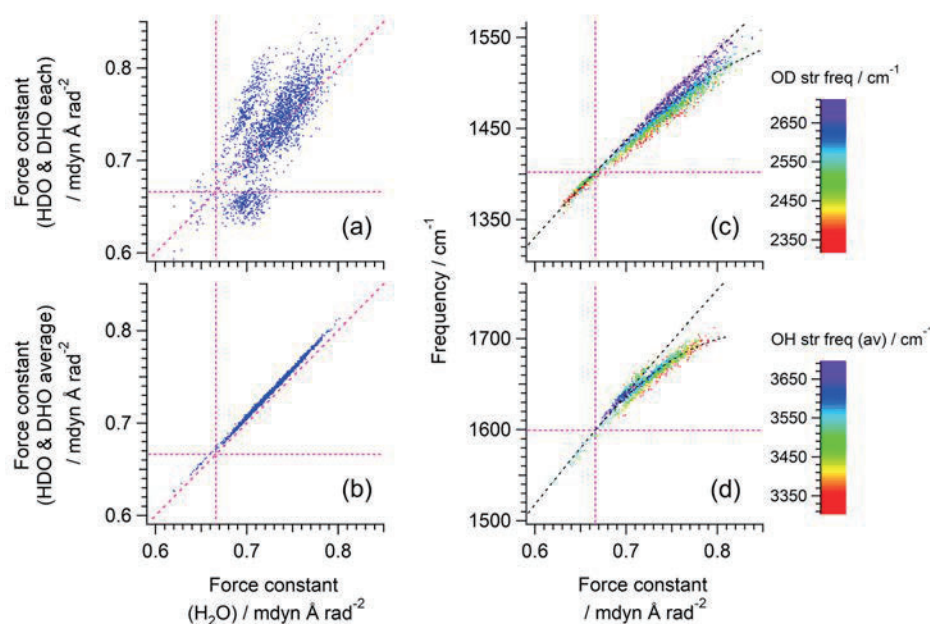


図1：水 90 量体内の水分子を対象に，(a,b) 変角振動の力の定数を同位体置換種とノーマル種で比較したプロット，(c,d) 変角振動の力の定数と振動数の関係を示すプロット。桃色点線は孤立分子の値を示す。黒色点線は力の定数と振動数の理想的な平方根関係およびそこから平均的なズレを表現する曲線を示す。

3 出版・発表実績（令和5年度）

- ★ Hajime Torii and Kao Watanabe, *J. Phys. Chem. B* **127**, 6507-6515 (2023).
- ★ Hajime Torii, *J. Mol. Liq.* **390**, 123111 (2023).
- ★ 鳥居，渡邊，第25回理論化学討論会，2023年5月，横浜。
鈴木，鳥居，第25回理論化学討論会，2023年5月，横浜。
稲生，鳥居，第25回理論化学討論会，2023年5月，横浜。
- ★ Hajime Torii, 38th International Conference on Solution Chemistry (38ICSC), July, 2023, video participation.
- ★ 鳥居，第17回分子科学討論会，2023年9月，豊中。
- ★ Hajime Torii, Inter-Academia 2023, September, 2023, Hamamatsu.
- ★ 三瀬，鳥居，第45回溶液化学シンポジウム，2023年10月，山形。
- ★ 廣瀬，北村，鳥居，第45回溶液化学シンポジウム，2023年10月，山形。
北村，鳥居，第45回溶液化学シンポジウム，2023年10月，山形。
稲生，鳥居，第46回ケモインフォマティクス討論会，2023年11月，東京。
北村，鳥居，第46回ケモインフォマティクス討論会，2023年11月，東京。

機能性ソフトマテリアルの全原子分子動力学シミュレーション II

All-atom molecular dynamics simulations for functional soft materials II

○渡辺 豪、佐藤 俊輔、伊藤 良将、栗原 三朗、新田 海統、三浦 大輝、
石橋 広一朗、篠崎 雄大、馬場 ひとみ（北里大学）

1 研究目的

分子動力学シミュレーションは分子集合体の動的構造を原子レベルで解析する有用な方法であり、コンピュータ技術の進歩に伴い最近では原子数 10 万を越す系に対して広く応用されている。そのため、生体膜、液晶、オリゴマーやポリマー、さらにはタンパク質などの生体分子といったソフトマターについて、分子動力学シミュレーションを用いて原子レベルでの構造やダイナミクスを明らかにする研究が進められている。本研究では、次のような有機分子集合体における物理化学的現象の解明に取り組む。

1.1 巨大な誘電率異方性を有するネマチック液晶の発現機構解明

一般的に液晶は、棒状の分子が自己組織化・自己集合化することによって形成される集合構造である。現行の液晶ディスプレイの多くに用いられているネマチック液晶は代表的な液晶であり、長距離的な配向秩序と高い流動性を有しているために電圧による配向制御が容易という特徴がある。しかしながら、消費電力やコスト削減のためには低電圧駆動型のディスプレイの開発が望まれている。そのためには、低い電圧で応答する液晶、つまりは誘電率異方性が大きい液晶分子の設計が必要である。最近、巨大な誘電率を有するネマチック液晶の報告が相次いでいるが^{1,2}、詳細なメカニズムは明らかになっていない。現在、X 線構造解析によりサイボタクチッククラスターの存在が示唆されているが、分子レベルでの集合構造の変化やダイナミクスは完全には明らかになっていない。そこで本研究では、全原子分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、N_F 相においてミクロスケールでの構造や挙動を調べることで、サイボタクチッククラスターの形成メカニズムの解明につながる新たな知見の獲得を目指す。

1.2 有機半導体単結晶の集合構造予測

有機 EL、有機太陽電池、有機半導体などに代表される有機エレクトロニクスデバイスに用いられている有機材料は、無機材料と比較して単結晶構造解析に困難と膨大な労力が伴う。さらに、有機分子は同じ分子構造であっても複数種の結晶構造を形成する(結晶多形)場合もあり、分子構造と結晶構造の相関を理解することは容易ではない。そのため、分子構造から結晶構造を予測することが切望されており、新奇機能性有機材料の創製においても大きなブレークスルーを生むと予想される。

本研究においては、機械学習を用いて有機半導体の分子構造から予想された複数の結晶構造に対して、分子動力学シミュレーションによる絞り込みを行う。具体的には、結晶構造からバルクの集合構造を作成して、分子動力学シミュレーションを実行し、分子間振動やエネルギーを求めることで最適な結晶構造を決定する。申請者は、これまでにバルクや界面における n 型有機半導体単結晶を対象として分子動力学シミュレーションにより分子間振動の評価をできることを報告しており³⁻⁵、本研究でもこの手法を用いる。

1.3 結晶性セルロース集合体のタンパク質吸着現象におけるミクロダイナミクス解明

セルロースは結晶性の繊維として存在する天然の高分子化合物の一種であり、それらの分子鎖は平行配列した結晶構造をもつ。人工的に合成された結晶性セルロース集合体は、バイオセンシングや細胞培養足場な

ど様々な分野での応用が期待されている。最近、一端にヘキシル基が導入されたセルロースが逆平行配列した集合体に対して、それよりも短いアルキル鎖長の場合と比較して有意にタンパク質吸着特性が高いことを見出しているが、その分子スケールでのメカニズムについて完全には理解されていない。そこで本研究では、分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、アルキル化セルロース集合体におけるタンパク質の吸着ダイナミクス解明に取り組む。

2 研究方法、計算方法

– 全ての研究課題において、分子の構造最適化および静電ポテンシャルの計算は GAUSSIAN09 または GAUSSIAN16 を用いて行った。そして MD シミュレーションには GROMACS 2016(一部は GROMACS 2020)を使用した。また、種々の物理量に関する定量的な解析には申請者が作成したプログラムを用いた。

3 研究成果

3.1 巨大な誘電率異方性を有するネマチック液晶の発現機構解明

X線構造解析により、図 1(a)に示す液晶分子 DIO の N_F 相においてスメクチック C (SmC)構造のようなサイボタクチッククラスター(図 1(b))の存在が示唆されている[3]。そこでまずは、MD シミュレーションでクラスターを再現し、構造安定性を確かめた。初期構造は、まず二分子においてエネルギー的に安定な平行配向とアンチ平行配向の配置を探索し、それらを三次元方向に積み重ねて層構造を作成した(平行配向、アンチ平行配向の系をそれぞれ **System 1**、

System 2 とする)。配置を探索する際、分散力補正を入れた密度汎関数(DFT)法によって二分子間の相互作用エネルギーを調べた。そして、作成した初期構造を用いて、 N_F 相の温度領域である 323 K において MD シミュレーションを実行した。原子電荷は孤立分子系で得られた RESP 電荷を適用し、MD シミュレーションには汎用プログラム GROMACS 2020.6 を用いた。

– 図 2 に平衡化計算の 300 ns 後に得られたスナップショットを示す。全ての分子が平行に配向している **System 1**(図 2(a))では平均層間距離が 2.03 nm、平均ティルト角が 30.8°の SmC ライクな構造を取っている。それに対し、分子の半数がアンチ平行に配向している **System 2** (図 2(b))では、平均層間距離が 2.45 nm、分子の傾きがほとんどない層構造となっている。系全体のエネルギーは **System 1** が低く、実際の X線構造解析から示唆される配向構造ともよく一致している。

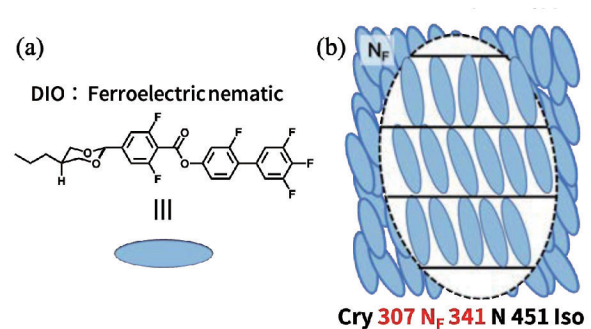


図 1 (a) 液晶分子 DIO の分子構造と (b) N_F 相とサイボタクチッククラスターの模式図

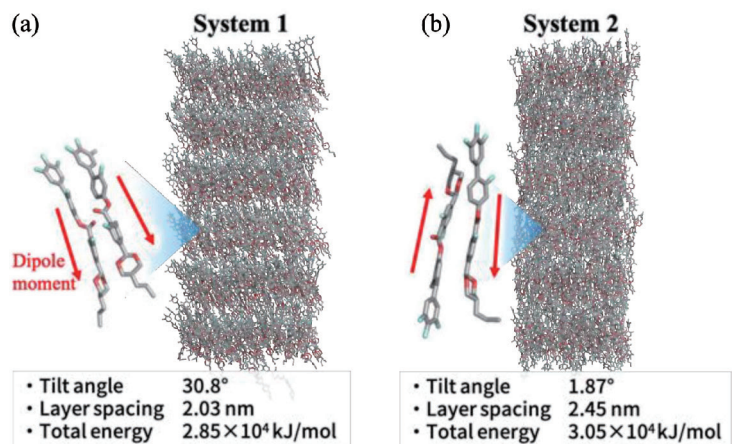


図 2 MD シミュレーションのスナップショットと分子のティルト角・層間隔・系全体のエネルギーの平均値

また、それぞれの分子の流動性を調べるために拡散係数を求めた。層の法線方向に対して水平成分 D_{\parallel} と垂直成分 D_{\perp} で比較した結果、**System 1**の方が**System 2**よりも拡散係数が小さく、垂直成分に対する水平成分の比率 D_{\parallel}/D_{\perp} が低いことから、分子の異方的な拡散が抑制され、層構造が維持しやすいのではないかと考えられる。以上の結果から DIO は N_F 相において、分子が平行配向し、SmC ライク構造のサイボタクチッククラスターが形成されているという知見が得られた。

3.2 有機半導体単結晶の集合構造予測

対象とした分子は図 3 に示す分子群、 C_n -DNBDT-NW である。この分子群は屈曲型 π 共役骨格 DNBDT 骨格にアルキル鎖を導入した分子構造となっている。これらは示差走査熱量計と X 線構造解析によって、結晶多形を示す分子が多いことが分かっているが、その中で 1 種類の結晶構造のみが得られている C_{11} -DNBDT-NW に対して、提案した手法の有用性を検証した。結晶構造探索プログラムである CONFLEX(ver. 9 Rev.A)を用いて分子構造最適化および結晶構造探索(探索空間群は $P\bar{1}$ 、 $P2_1$ 、 $P1$ 、 Pc)を行い、集合体の候補構造を得た。その後、上位の候補構造について、三次元方向に積層させたバルク結晶構造と特定の一方方向に対して真空領域を上下に挿入した結晶構造薄膜を作成して(図 4)、それぞれ GROMACS 2016.3 を用いた全原子 MD シミュレーションを実行した。二種類の構造についてそれぞれ平衡状態における一分子あたりの運動エネルギーとポテンシャルエネルギーの和である全エネルギーを算出し、室温における構造の安定性を調べた。分子力学計算に基づいた結晶構造探索においてエネルギーが低く安定した構造であっても、MD シミュレーションでは全エネルギーが大きく不安定な構造となる場合もあった。また、バルク結晶構造、結晶構造薄膜の MD シミュレーションにおいて、最も全エネルギーが低く安定すると考えられる集合体が実験で得られている結晶構造とは一致しなかったが、バルクと薄膜でのエネルギー差が小さい集合体の中には実際の結晶構造と非常に類似したものを含むことが確かめられた。

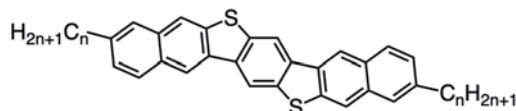


図 3 C_n -DNBDT-NW の分子構造

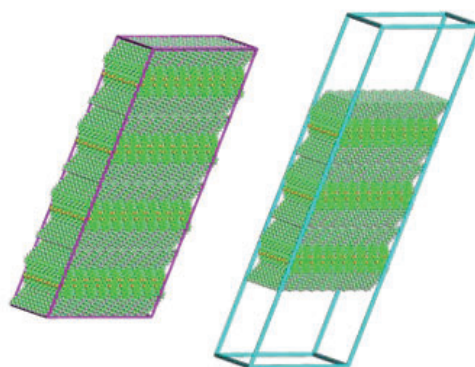


図 4 C_{11} -DNBDT-NW におけるバルク結晶構造と結晶構造薄膜

3.3 結晶性セルロース集合体のタンパク質吸着現象におけるマイクロダイナミクス解明

全ての系において、GROMACS 2016.6 を用いた全原子 MD シミュレーションを実行した。研究対象としたセルロースの集合体は逆平行配列のセルロースであり、結晶構造が既知の集合構造を用いて、側鎖のアルキル基の長さが異なるようにヘキシル化、ヘプチル化、オクチル化セルロースをそれぞれ 50 : 100 : 50 の分子数比を用いて混合系を作成した。その集合体から 2 nm 程離れた位置にリゾチーム(PDB ID: 1lyz)を配置して膜の上部と下部を水分子で満たした。また、異なる長さのセルロースの配置を変えた系、さらには側鎖がヘキシル基で、主鎖のグルコースを 6、7、8 と変えた系についてもシミュレーションを行った。

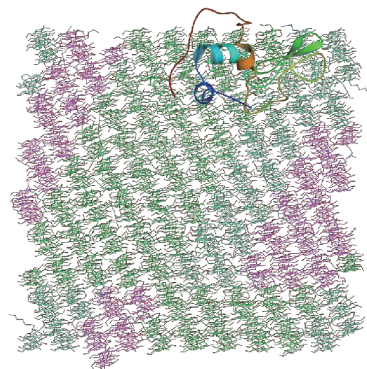


図 5 セルロース集合体にタンパク質吸着したときの MD シミュレーションのスナップショット(紫: ヘキシル化セルロース、緑: ヘプチル化セルロース、水: オクチル化セルロース)

まず複数の種類のセルロースが混合した系では、長さや構造が異なるセルロースの境界付近にタンパク質が吸着しやすいことがわかった(図5)。タンパク質の界面への吸着後の構造はタンパク質の初期配置によって異なるが、吸着位置に存在するアミノ酸残基が近い角度によって共通していることが確認された。より定量的な解析として、タンパク質の構造安定性の指標となる根平均二乗偏差(RMSD)、タンパク質の各アミノ酸残基の揺らぎ(RMSF)について吸着前後で比較した。

4 発表実績または予定

- ★[1] ○**G. Watanabe**, “Computational Prediction of Dynamics and Structure of Organic Semiconductor Crystals”, 11th International Conference on Materials for Advanced Technologies, Singapore. Oral Presentation
- ★[2] ○**R. Ito**, **S. Sato**, **T. Seki**, J. Takeya, T. Okamoto, **G. Watanabe**, “Accurate Crystal Structure Prediction of Organic Semiconductors”, 11th International Conference on Materials for Advanced Technologies, Singapore. Poster Presentation
- ★[3] ○**S. Kurihara**, H. Nishikawa, F. Araoka, **G. Watanabe**, “A Molecular Dynamics Simulation Study to Investigate the Microscopic Behavior of Ferroelectric Nematic Liquid Crystals”, 11th International Conference on Materials for Advanced Technologies, Singapore. Poster Presentation
- ★[4] ○**G. Watanabe**, “A Computational Approach for Predicting Dynamics and Structure of Organic Crystals”, The 6th International Conference on Molecular Simulation, Taipei. Invited Presentation
- ★[5] ○**栗原 三朗**, 西川 浩矢, 荒岡 史人, 石井 良樹, **渡辺 豪**, “分子シミュレーションによる強誘電ネマチック液晶の発現機構解明”, 2023 年 日本液晶学会討論会, 東京. ポスター発表
- ★[6] ○**伊藤 良将**, **佐藤 俊輔**, 關 拓和, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, **渡辺 豪**, “計算科学を基盤とした有機半導体結晶の高精度な構造予測手法の確立”, 第 84 回応用物理学会秋季学術講演会, 熊本. 口頭発表
- ★[7] ○**篠崎 雄大**, **佐藤 俊輔**, 關 拓和, **伊藤 良将**, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, **渡辺 豪**, “分子シミュレーションを用いた p 型有機半導体結晶の集合体構造予測”, 第 84 回応用物理学会秋季学術講演会, 熊本. ポスター発表
- ★[8] ○**篠崎 雄大**, **佐藤 俊輔**, 關 拓和, **伊藤 良将**, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, **渡辺 豪**, “計算科学を用いた p 型有機半導体の集合体構造予測”, 第 13 回 CSJ 化学フェスタ, 東京. ポスター発表
- ★[9] ○**石橋 広一郎**, 石井 佐和, 露木 弘美, 芹澤 武, **渡辺 豪**, “計算科学を用いた p 型有機半導体の集合体構造予測”, 第 13 回 CSJ 化学フェスタ, 東京. ポスター発表
- ★[10] ○**石橋 広一郎**, 石井 佐和, 露木 弘美, 芹澤 武, **渡辺 豪**, “分子動力学計算による結晶性セルロース集合体の生体分子吸着特性の解析”, 第 37 回 分子シミュレーション討論会, 福井. ポスター発表
- ★[11] ○**渡辺 豪**, “機能性ソフトマテリアルの構造・物性解明: 計算科学とデータ科学によるアプローチ”, 日本化学会第 104 春季年会, 千葉. 招待講演

5 出版実績または予定

- ★[1] W. Ishii, M. Fuki, E. M. B. Ali, **S Sato**, B. Parmar, A. Yamauchi, C. H. Mulyadi, M. Uji, S. M. Rivero, **G. Watanabe***, J. Clark*, Y. Kobori*, and N. Yanai*, “A Macrocyclic Parallel Dimer Showing Quantum Coherence of Quintet Multiexcitons at Room Temperature”, under revision.
- ★[2] T. Takasawa, T. Matsui*, **G. Watanabe***, and Y. Kodera “Molecular dynamics simulations reveal differences in the conformational stability of FtsZs derived from *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*”, under revision.
- ★[3] Q. Liu, T. Zhang, Y. Ikemoto, **Y. Shinozaki**, **G. Watanabe**, Y. Hori, Y. Shigeta, T. Midorikawa, K. Harano, and Y. Sagara*, “Grinding-Induced Water Solubility Exhibited by Mechanochromic Luminescent Supramolecular Fibers”, *Small* (in press).
- ★[4] T. Kato*, J. Uchida*, Y. Ishii*, and G. Watanabe*, “Aquatic Functional Liquid Crystals: Design, Functionalization, and Molecular Simulation”, *Adv. Sci.* **11**, 2306529 (2024).
- ★[5] S. Ishikawa, K. Yamasumi, S. Sugiura, S. Sato, **G. Watanabe**, Y.-H. Koo, S. Seki, Y. Bando, Y. Haketa, H. Shinokubo, and H. Maeda*, “Norcorroles as antiaromatic π -electronic systems that form dimension-controlled assemblies”, *Chem. Sci.* **15**, 7603-7609 (2024).
- ★[6] T. Enjou, S. Goto, Q. Liu, F. Ishiwari, A. Saeki, T. Uemtasu, Y. Ikemoto, S. Watanabe, G. Matsuba, K. Ishibashi, **G. Watanabe**, S. Minakata, Y. Sagara, and Y. Takeda*, “Water-dispersible donor–acceptor–donor π -conjugated bolaamphiphiles enabling a humidity-responsive luminescence color change”, *Chem. Commun.* **60**, 3653-3656 (2024).
- ★[7] C. P Yu, S. Kumagai, M. Tsutsumi, T. Kurosawa, H. Ishii, **G. Watanabe**, D. Hashizume, H. Sugiura, Y. Tani, T. Ise, T. Watanabe, H. Sato, J. Takeya, and T. Okamoto*, “Asymmetrically Functionalized Electron-Deficient π -Conjugated System for Printed Single-Crystalline Organic Electronics”, *Adv. Sci.* **10**, 2207440 (2023).
- ★[8] **G. Watanabe***, A. Yamazaki, and J. Yoshida*, “The Missing Relationship between the Miscibility of Chiral Dopants and the Microscopic Dynamics of Solvent Liquid Crystals: A Molecular Dynamics Study”, *Symmetry* **15**, 1092-1/10 (2023).

ナノマテリアル及び生体分子の機能・物性・反応性に関する理論的研究

Theoretical Studies on Functions, Properties, and Reactivities of Nanomaterials and Biological Molecules

○中井 浩巳、西村 好史、小野 純一、藤波 美起登、サクティ アディチャ ウィバワ、高島 千波、藤澤 遼、大島 玲生、大野 彰太、小清水 初花、佐々木 良輔、石田 賢亮、西村 龍星（早大先進理工）

1 研究目的

本研究では、ナノマテリアルや生体分子が関係する種々の現象を量子化学計算により取り扱い、その機能・物性・反応性の発現機構を理論的に解明することを目指した。また、そのために必要となる理論の開発およびプログラムの実装も行った。以下にこの目的に従って行った研究のうち、(1) 核の量子効果を考慮した分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学法の開発、(2) 無限次 2 成分法に基づく領域分割型密度汎関数理論の開発、(3) 分割統治型非局所励起状態計算法に対する励起配置解析法の開発、(4) 8-メチルキノリンの重水素置換反応における Ir, Rh 触媒の反応性と相対論効果および配位子の効果、(5) 画像認識技術を用いた化学実験操作の認識とフローチャート自動構築システムの開発について報告する。

2 研究方法、計算方法

一連の研究にあたり、量子化学計算パッケージ GAMESS、Gaussian あるいは独自に開発したプログラム DCDFTBMD を利用して数値計算を行った。画像認識には Python のライブラリを用いた。

3 研究成果

3-1. 核の量子効果を考慮した分割統治型密度汎関数強束縛分子動力学法の開発

分割統治型密度汎関数強束縛 (DC-DFTB) 法は大規模量子化学計算手法の一つであり、当研究室では凝縮系の化学反応シミュレーションや励起状態ダイナミクスの解析に適用してきた。これまでの応用計算は原子核の古典的取り扱いのもとで分子動力学 (MD) 計算を実行しており、熱的揺らぎ (温度効果) の適切な記述の反面、零点振動やトンネル効果を代表例とする量子的揺らぎ (核の量子効果) は考慮されていない。本研究では、DC-DFTB 法に基づく MD 計算において核の量子効果を取り込んだ大規模シミュレーションを可能とするための基盤整備を行った。具体的には、DCDFTBMD と分子シミュレーションプログラム i-PI をソケット通信により接続するためのインターフェースを開発した。Client-server 型の階層構造により、経路積分 MD (PIMD) 法や半古典動力学法において核の量子性を表現するための古典粒子の集まり (ビーズ) に対する並列化と DC-DFTB 計算の並列化の両立に対応するという特徴をもつ。室温の水 216 分子を用いたベンチマーク計算では、使用する CPU コア数の増加に応じた高速化と高い並列化効率を確認した (Fig. 1(a), (b))。

ビーズ数 32 の DC-DFTB-PIMD 計算を室温の水 500 分子に適用した。これは、先行研究の多くが対象としてきた水 64 分子以下よりも一桁程度大きなサイズに対して核と電子の両方を量子的に取り扱ったシミュレーションである。動径分布関数の解析の結果 (Fig. 1(c))、ビーズ数 1 の通常の DC-DFTB-MD 計算の結果と比較して酸素水素間の第 1 ピーク幅の増大と水素水素間の第 1 ピーク高さの減少が見られ、実験結果との良好な一致が得られた。一方、第 2 ピーク以降の結果は DC-DFTB-MD 計算と DC-DFTB-PIMD 計算のいずれも実

験結果を再現した。以上より、核の量子効果が水溶液中の水分子の分子内構造（分子間水素結合構造）に与える寄与は大きい（小さい）ことが示唆された。

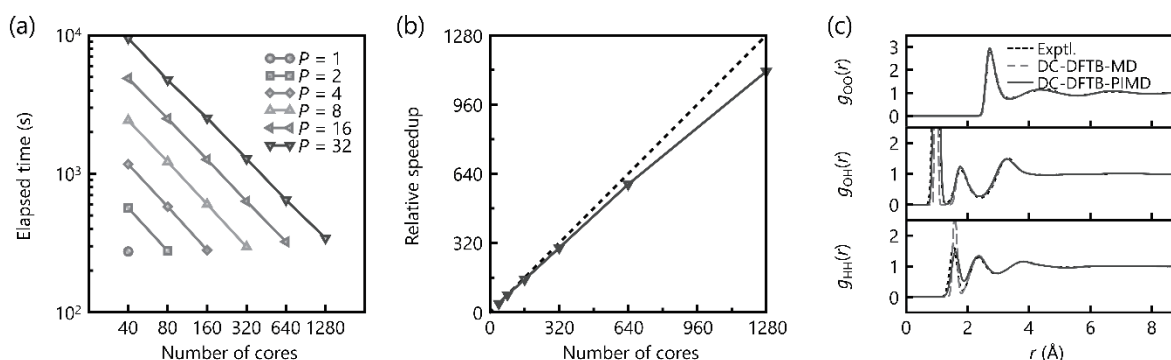


Fig. 1. (a) Elapsed time for DC-DFTB-PIMD simulation of 400 MD steps with P beads for bulk water containing 216 molecules. DC-DFTB calculations of each bead were parallelized with 40 cores. **(b)** Relative speedup for DC-DFTB-PIMD simulation of 400 MD steps with 32 beads for bulk water containing 216 molecules. Black dashed line indicates ideal scaling. **(c)** Radial distribution functions for oxygen–oxygen (upper panel), oxygen–hydrogen (middle panel), and hydrogen–hydrogen (lower panel) pairs of bulk water containing 500 molecules. DC-DFTB-PIMD results were obtained with 32 beads.

3-2. 無限次 2 成分法に基づく領域分割型密度汎関数理論の開発

重元素化合物の量子化学計算には相対論効果の取り込みが必須となる。2成分相対論は相対論的要請を満たす Dirac 方程式から化学で重要となる電子状態ハミルトニアンを取り出し、量子化学に適用する手法である。当研究室ではこれまで無限次 2 成分 (IOTC) ハミルトニアンに基づき高精度かつ高効率な相対論計算手法を開発してきた。また密度演算子へ IOTC ハミルトニアンを適用することで密度汎関数理論 (DFT) にも拡張してきた。本研究では IOTC ハミルトニアンに基づく 2 成分相対論を領域分割型 (RS-) DFT に拡張した。

RS-DFT では誤差関数によって 2 電子演算子を長距離および短距離項に分割する。分割された演算子に対して IOTC ハミルトニアンに必要となるユニタリー変換を適用し定式化した。プログラムは GAMESS に実装した。数値検証は RS-DFT のひとつである長距離補正 (LC-) DFT を用いて行った。また計算精度を維持したまま相対論変換の線型スケーリングを実現する局所ユニタリー変換 (LUT) も適用した。

Fig. 2 は BOP 汎関数および LC-BOP 汎関数によって得られた Rn 2 量体のポテンシャルエネルギー曲線である。LC を用いない BOP ではポテンシャルは unbound な形となり結合領域が記述できていない。LC を考慮した LC-BOP では非物理的な描像が改善されている。さらに局所応答分散力 (LRD) により分散力を取り込んだ LC-BOP+LRD では van der Waals (vdW) 結合のポテンシャル曲線として妥当な形が得られた。また LC-BOP+LRD の結果に対して Morse フィッティングを行い、平衡結合長を算出した。LUT-IOTC ハミルトニアンによる相対論計算 (Rel) では 4.53 \AA 、非相対論計算 (Nonrel) では 4.66 \AA であった。この結果は相対論効果によって s 軌道が収縮することに伴う vdW 半径の収縮と対応している。相対論効果と長距離補正を同時に考慮することの重要性を確認した。

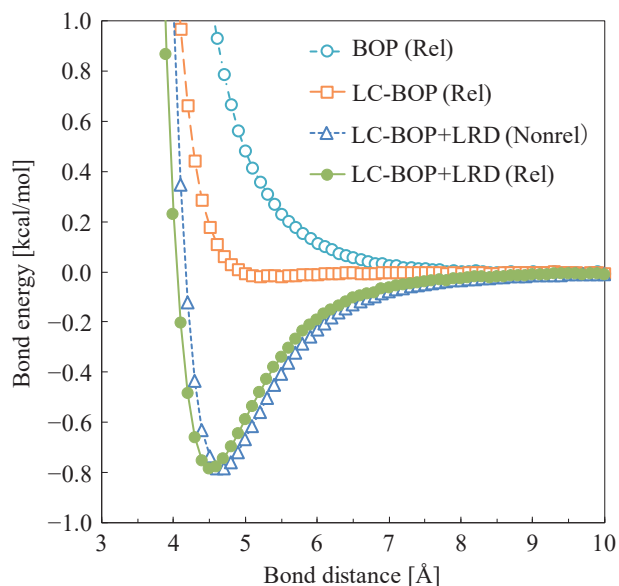


Fig. 2 Potential energy curve of Rn dimer calculated using LUT-IOTC Hamiltonian (Rel). BOP and LC-BOP (with LRD) were adopted as functionals. Nonrelativistic (Nonrel) calculation of LC-BOP+LRD is also shown.

3-3. 分割統治型非局所励起状態計算法における励起配置解析法の開発

量子化学計算の現実系への適用は利用する計算手法の計算速度により大きく制限される。大規模系の扱いを可能とするため、埋め込み法や分割型理論が多数提案されてきた。特に分割型理論では系を分割して扱うことにより計算コストの大幅な減少が達成される。分割型理論による量子化学計算は基底状態のみならず励起状態計算へも拡張されてきたが、多くの場合励起状態を励起中心に局在化したものとして扱うため、励起状態が非局在化するような系や電荷移動状態などへの適用は困難であった。

当研究室ではこの問題を解決するため、系の分極率を介して励起状態を求める手法を開発した。分極率が持つ極は励起状態に対応するため、分割型理論を用いて求めた分極率が全系の極を再現すれば全系の励起状態を分割型理論によって求められる。当研究室では分割型理論の一つである DC 法に基づき計算された分極率が全系の極を再現し、非局所励起状態も記述できることを明らかにした。

本研究では Hartree-Fock (HF) 法・DFT レベルにおける DC 型非局所励起状態計算手法に対する励起配置解析法を開発した。本手法では、これまでの研究で得られていた励起エネルギーと振動子強度に加え、軌道に基づく励起状態の電子状態解析を行う。分極率計算で求める応答密度行列が極付近において対応する励起状態の遷移密度行列に近づくことを用い、応答密度行列を規格化することで遷移密度行列を得る。この遷移密度行列を分子軌道 (MO) 表示することで各励起配置の励起係数が得られる。DC 法における MO は基底状態計算で求めた Fock 行列の対角化により求める。

以下では push-pull ポリエン $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_2)_{20}-\text{COOH}$ に対して本手法を適用した結果を示す。計算レベルは LC-BLYP/6-31G** である。 C_2H_2 、 NH_2 、 COOH をそれぞれ 1 つの部分系とした。

Table 1 Excitation coefficient, X, and de-excitation coefficient, Y, of $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_2)_{20}-\text{COOH}$ obtained from the conventional and DC methods. The targeted excitation was the lowest dipole-allowed excitation, the π^* excitation.

Configuration		Conv.		DC	
Occupied	Virtual	X/-	Y/-	X/-	Y/-
HOMO-1	LUMO	0.492	-0.010	0.474	-0.005
HOMO	LUMO	0.491	-0.011	-0.438	0.004
HOMO	LUMO+1	-0.471	0.009	0.457	-0.005

また、バッファ領域として片側 6 部分系を含めて計算した。励起配置解析により得られた、励起係数の絶対値の大きい 3 配置の励起・脱励起係数 X, Y を Table 1 に示す。Fig. 3 にはこれらの配置を構成する MO を示した。MO の形状、軌道エネルギーともに DC 法と通常法はよく一致している。励起配置解析から得られた 3 つの励起配置は π - π^* 励起を表現しており、電子供与基のアミノ基から電子求引基のカルボキシ基への電子移動励起も記述出来ている。

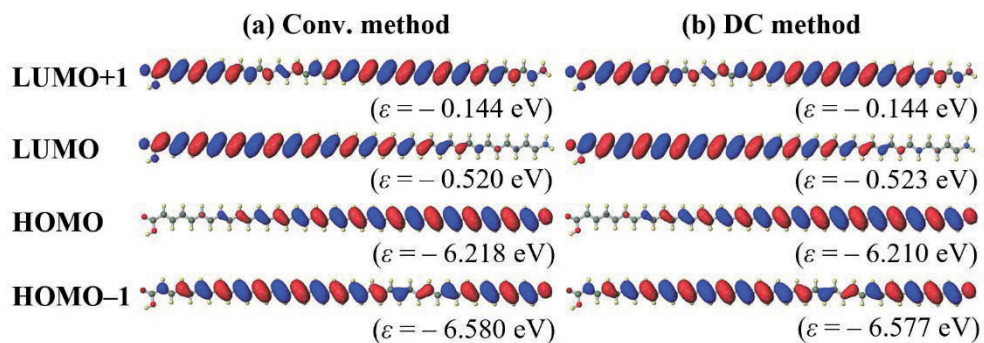


Fig. 3. MOs of $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_2)_{20}-\text{COOH}$ contributing to the configurations listed in Table 1. (a) and (b) are the results without and with DC method, respectively. The calculation level was LC-BLYP/6-31G**.

3-4. 8-メチルキノリンの重水素置換反応における Ir, Rh 触媒の反応性と相対論効果および配位子の効果

炭素-水素 (C-H) 活性化は反応性の低い C-H 結合を遷移金属触媒によって切断し、官能基を直接導入する反応である。C-H 活性化により反応工程数を削減できるため、収率の向上と環境負荷の低減が期待される。当研究室ではこれまでに、ベンズアニリド類の C-H 活性化についてカチオン性 Ir 触媒と Rh 触媒の活性の違いについて量子化学計算による解析を行い、相対論効果の差に起因することを明らかにしてきた。

本研究では、8-methylquinoline の重水素置換反応を対象として中心金属および配位子による反応性の違いを解析した。金属種として Ir と Rh、配位子として cycloocta-1,5-diene (COD)、2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)、triphenylphosphine (PPh₃) を検討した。Fig. 4 は擬ポテンシャル法を用いた相対論計算によって得られた Gibbs エネルギーダイアグラムである。酸化的付加における活性化エネルギーおよび反応エネルギーの値は、配位子に依らず Ir 触媒のほうが Rh 触媒よりも低い。Ir 触媒と Rh 触媒のどちらの場合でも、ホスフィン配位子である BINAP および PPh₃ のほうが COD を配位子としたときよりも低い活性化エネルギーおよび反応エネルギーを与えることが分かった。また相対論計算では非相対論計算と比較して活性化エネルギーおよび反応エネルギーが低下した。この効果は Ir 触媒において Rh 触媒よりも顕著であった。Ir 触媒では相対論効果によって生成物が安定となることで早い遷移状態になり、活性化エネルギーが下がることが示唆された。酸化的付加において結合が開裂・生成する反応中心の構造パラメータを確認したところ、ホスフィン配位子を用いた場合では COD を配位子としたときよりも反応物の構造が遷移状態の構造に近づくことがわかった。ホスフィン配位子の効果が早い遷移状態をもたらし、活性化エネルギーを低下させていることが示唆された。

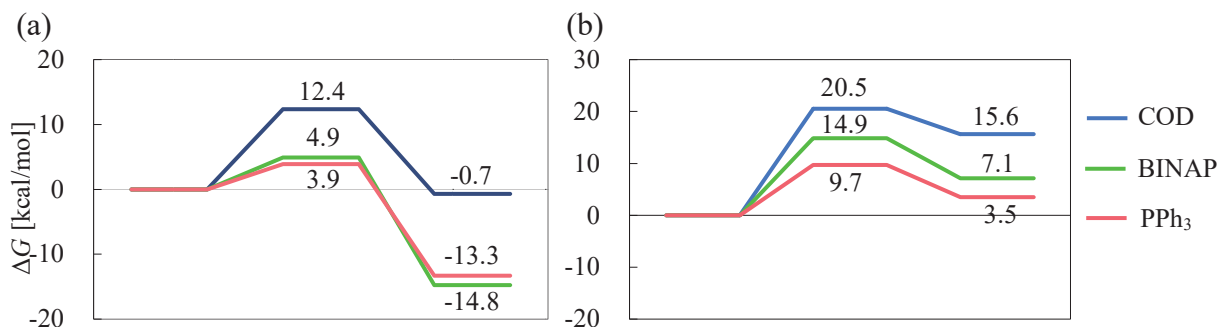


Fig. 4 Gibbs energy diagrams of oxidative addition into methyl group of 8-methylquinoline using (a) Ir and (b) Rh complexes with COD, BINAP, and PPh₃ ligands.

3-5. 画像認識技術を用いた化学実験操作の認識とフローチャート自動構築システムの開発

画像認識は深層学習の応用先のひとつである。近年の深層学習技術の深化は、画像認識の精度を格段に向上させ、その応用範囲を拡大している。ラボスケールにおける人手の化学実験に対する画像認識の適用は、実験記録、安全管理、教育等への貢献が期待されるが、応用例は極めて限定的である。本研究では、実験操作の自動記録を目標に、画像認識による化学実験の自動認識と、フローチャート自動構築システムを開発した。本研究では、4つの画像認識手法を組み合わせることで実験操作の認識を試みた。物体検出は、画像中の物体の位置と種類を識別する。6種の実験器具と実験者の手に関する5078枚の画像データセットを作成、学習した。物体追跡は、検出された物体に動画の中で固有の番号を付与して一意に定める。行動認識は、動画中の人間の動作を識別する。3種の行動に関する478本の動画データセットを作成、学習した。バーコード認識は、試薬瓶のバーコードを読み取り試薬名を取得する。以上の画像認識手法から得られた情報を統合し、フローチャートを構築するシステムを実装した。

物体検出、行動認識のテストデータに対する認識精度はそれぞれ約89, 86%だった。物体追跡は動画中の実験器具に固有の番号を付与し、バーコード認識は正しく試薬名を取得した。Fig. 1に実験動画からフローチャートを構築した例を示す。Fig. 5(a)は、三角フラスコからコニカルビーカーに溶液を移す操作を含む動画の一部である。Fig. 5(b)は自動的に構築されたフローチャートである。三角フラスコとコニカルビーカーが正しく認識されてフローチャートの四角形が定義され、溶液の添加を意味する矢印が付与された。

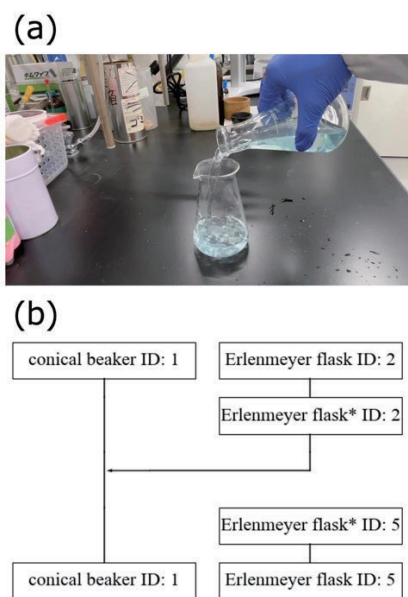


Fig. 5. (a) Example of experiment movie. A solution is transferred from an Erlenmeyer flask to a conical beaker. (b) Automatically generated flowchart from the movie in (a).

4 発表実績または予定

- [1] (invited) “Proton transfer reactions in proteins revealed by quantum molecular dynamics”, J. Ono, *The 6th China-Japan-Korea tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI)*, (Seoul, Korea), June 20-23, 2023.
- [2] (invited) “Chemical Concept for Understanding the S_0/S_1 Minimum Energy Conical Intersection”, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [3] (invited) “Computational Studies of Nanomaterials using DCDFTBMD Program”, H. Nakai, *Nano Thailand 2023 ‘Nanotechnology for Sustainable World’*, (Pattaya, Thailand), November 29-December 1, 2023. **(Keynote)**
- [4] “Implementation of matrix-decomposed two-electron integrals in the infinite-order two-component method”, C. Takashima, H. Nakai, *The 6th China-Japan-Korea tripartite Workshop on Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC-VI)*, (Seoul, Korea), June 20-23, 2023.
- [5] “Proton conduction mechanism in water channels of ATP synthase studied by molecular dynamics simulation”, Y. Kamiyama, D. Parkin, J. Ono, Y. Nishimura, H. Nakai, M. Takano, *34th IUPAP Conference on Computational Physics (IUPAP-CCP2023)*, (Kobe, Japan), August 4-8, 2023.
- [6] “Controlling factors for the minimum energy conical intersection: Theoretical investigation and application”, Y. Ikabata, T. Yoshikawa, H. Nakai, K. Sakata, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [7] “Long-range corrected density functional theory calculation with the infinite-order two-component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [8] “Main Configuration Analysis for Divide-and-Conquer Excited-State Calculations using Frequency-Dependent Polarizability”, R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [9] “Extension and acceleration of nanoreactor molecular dynamics based on species-selective algorithm and linear-scaling tight-binding quantum chemical computations”, Y. Nishimura, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [10] “Density-Functional Tight-Binding Molecular Dynamics on Deciphering Lithium Dendrite Formation in Li-S Battery”, A. W. Sakti, K. Ishida, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [11] “Development of machine-learned electron correlation model including the fourth-row elements”, R. Fujisawa, M. Fujinami, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [12] “Solving unstable behavior of divide-and-conquer self-consistent field calculations using level shift technique based on pair-excited perturbative selection”, R. Oshima, C. Takashima, K. Tajima, T. Yoshikawa, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- [13] “Utilization of image recognition for chemical experiments toward development of automated electronic laboratory notebook”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.

[14] “Species-selective Quantum Chemical Nanoreactor: Accelerated Sampling of Complex Chemical Processes”, Y. Nishimura, H. Nakai, *The 6th International Conference on Molecular Simulation (ICMS2023)*, (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2023.

(他、国内学会発表 43 件)

5 出版実績または予定

★ [1] “Enabling large-scale quantum path integral molecular dynamics simulations through the integration of DCDFBMD and i-PI codes”, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **158** (16), 164101-1-8 (2023). **(Special Topic on High Performance Computing in Chemical Physics)**

★ [2] “Unveiling controlling factors of the S_0/S_1 minimum energy conical intersection (3): Frozen orbital analysis based on the spin-flip theory”, T. Yoshikawa, Y. Ikabata, H. Nakai, K. Ogawa, K. Sakata, *J. Chem. Phys.*, **158** (20), 204116-1-14 (2023).

★ [3] “Matrix-decomposed two-electron integrals in infinite-order two-component method”, C. Takashima, Hiromi H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.*, **828**, 140714-1-9 (2023). **(Editor’s Choice)**

★ [4] “Neutral-to-ionic photoinduced phase transition of tetrathiafulvalene-p-chloranil by electronic and vibrational excitation: A real-time nuclear–electronic dynamics simulation study”, T. Hanada, U. Uratani, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **159** (5), 054101-1-7 (2023).

[5] “Quantum mechanical assessment on the optical properties of capsanthin conformers”, P. A. Putro, A. W. Sakti, F. Ahmad, H. Nakai, Husin Alatas, *J. Comput. Chem.*, **44** (30), 2319-2331 (2023).

★ [6] “Born–Oppenheimer molecular dynamics study on collective protein dynamics invoked by ultrafast photoisomerization of retinal chromophore in bacteriorhodopsin”, H. Nakai, U. Uratani, T. Morioka, J. Ono, *Chem. Phys. Lett.*, **830**, 140818-1-5 (2023).

[7] “Fabrication of solid polymer electrolyte based on carboxymethyl cellulose complexed with lithium acetate salt as lithium ion battery separator”, D. A. Darmawan, E. Yulianti, Q. Sabrina, K. Ishida, A. W. Sakti, H. Nakai, E. Pramono, S. T. C. Ndruru, *Polym. Compos.*, **45** (3), 2023-2049 (2024).

[8] “Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by Zr(IV) Tris(β -diketonates): Electronic character of complexes in initiation and propagation steps”, M. Yusuf, N. P. Indriyani, Arifin, A. W. Sakti, H. Nakai, I Made Arcana, M. A. Martoprawiro, Y. Permana, *Inorg. Chim. Acta*, **561**, 121872-1-11 (2024).

★ [9] “Range separation method for density functional theory based on two-electron infinite-order two-component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *J. Chemt. Theory Comput.*, **20** (2), 738-751 (2024).

★ [10] “Evaluation of picture change effects on fractional occupation number states in noble gas atoms”, C. Takashima, H. Nakai, *Theor. Chem. Acc.*, **143**, 15-1-16 (2024).

★ [11] “Comprehensive image dataset for enhancing object detection in chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Data Brief*, **52**, 110054-1-7 (2024).

[12] “Density-functional tight-binding molecular dynamics study on fixation reaction of CO_2 to styrene oxide catalyzed by Mg-MOF-74 metal-organic framework”, C.-P. Chou, A. W. Sakti, Y. Tsuchiya, Y. Sekine, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **53** (1), upae004-1-5 (2024).

[13] “Factors governing the protonation of Keggin-type polyoxometalates: influence of the core structure in clusters”, H. Sampei, H. Akiyama, K. Saegusa, M. Yamaguchi, S. Ogo, H. Nakai, T. Ueda, Y. Sekine, *Dalton Trans.*, **53**, 8576-8583

(2024).

[14] “Advanced quantum chemical methods for open-shell systems”, H. Nakai, *Comprehensive Computational Chemistry*, **1**, 162-176 (2024).

★[15] “光活性イエロータンパク質の光反応サイクルにおける trans-cis 光異性化過程の量子的分子動力学シミュレーション解析” (Quantum molecular dynamics simulation for trans-cis photoisomerization process in photocycle of photoactive yellow protein), 石田 賢亮, 西村 好史, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 9-11 (2023). (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号, 最優秀ポスター賞)

★[16] “スピン反転凍結軌道解析を用いた円錐交差構造の支配因子に関する理論的研究” (Theoretical Study on Controlling Factors of Conical Intersections Using Spin-Flip Frozen Orbital Analysis), 五十幡 康弘, 吉川 武司, 中井 浩巳, 小川 賢太郎, 坂田 健, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 41-49 (2023). (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号)

★[17] “遷移金属触媒を用いた 8-メチルキノリンの選択的 C-H 活性化の理論的研究” (Theoretical Research of Selective C-H Activation of 8 methylquinoline with Transition Metal Catalyst), 星野 秀杜, 高島 千波, 堀尾 優斗, 柴田 高範, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, *accepted* (2024). (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号)

★[18] “Oxaza[7]dehydrohelicene 誘導体における円偏光二色性と円偏光発光に関する理論的研究” (Theoretical study on the relationship between circular dichroism and circularly polarized luminescence in oxaza[7]dehydrohelicene derivatives), 藤原 正也, 藤波 美起登, Mohamed S. H. Salemd, 滝澤 忍, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, *accepted* (2024). (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号)

[19] 「手で解く量子化学Ⅱ～電子相関法・密度汎関数理論編」, 中井浩巳, (丸善, 2024).

[20] “SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの新規共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型 *in silico* 創薬”, 小清水初花, *アンサンブル*, **25**, 86-87 (2023).

[21] “分子動力学シミュレーションによる生体分子中での化学反応機構と構造変化ダイナミクス of 解明”, 小野純一, *フロンティア*, **5**, 62-72 (2023).

[22] “Python で学ぶ機械学習(1) 機械学習とプログラミングへの招待”, 藤波美起登, *現代化学*, **625**, 29-32 (2023).

[23] “Python で学ぶ機械学習(2) Python プログラミングの基礎 1”, 藤波美起登, *現代化学*, **626**, 59-63 (2023).

[24] “Python で学ぶ機械学習(3) Python プログラミングの基礎 2”, 藤波美起登, *現代化学*, **627**, 34-39 (2023).

[25] “Python で学ぶ機械学習(4) Python による機械学習の実装-回帰”, 藤波美起登, *現代化学*, **628**, 47-53 (2023).

[26] “Python で学ぶ機械学習(5) Python による機械学習の実装-識別”, 藤波美起登, *現代化学*, **629**, 56-61 (2023).

[27] “Python で学ぶ機械学習(6) Python による機械学習の実装-教師なし学習”, 藤波美起登, *現代化学*, **630**, 55-60 (2023).

[28] “Python で学ぶ機械学習(7) 機械学習の動作原理”, 藤波美起登, *現代化学*, **631**, 34-39 (2023).

[29] “Python で学ぶ機械学習(8) 学習の評価とチューニング”, 藤波美起登, *現代化学*, **632**, 45-50 (2023).

[30] “Python で学ぶ機械学習(9) 分子の表現と記述子”, 藤波美起登, *現代化学*, **633**, 48-53 (2023).

[31] “Python で学ぶ機械学習(10) 化学データベースの活用”, 藤波美起登, *現代化学*, **634**, 43-47 (2024).

[32] “Python で学ぶ機械学習(11) 分子物性の予測”, 藤波美起登, *現代化学*, **635**, 22-27 (2024).

[33] “Python で学ぶ機械学習(12) ベイズ最適化”, 藤波美起登, *現代化学*, **636**, 28-32 (2024).

アミノ酸変異によるタンパク質複合体の結合自由エネルギーシフト

Binding free energy shift of mutated protein complex system

○川口 一朋、Lilih Siti Solihat, Helmia Jayyunnisya, Dedy Rendrawan

(金沢大学理工研究域)

1 研究目的

生体内で多くのタンパク質は他のタンパク質や基質分子と結合し、複合体を形成して機能する。タンパク質複合体の結合安定性を表す結合自由エネルギーはアミノ酸変異によって大きく変わることがある。これまでに、分子動力学シミュレーションを用いた結合自由エネルギーの計算が進められてきた。我々はタンパク質と基質分子の結合自由エネルギーを分子間距離の関数として評価してきた[K. Kawaguchi, et al., Chem. Phys. Lett. 2013; Mol. Sim. 2016]。タンパク質-基質分子の結合自由エネルギー計算とは異なり、タンパク質複合体では必然的に系が大きくなってしまいうため、計算量も多くなってしまふ。一方で生命現象の中では、結合自由エネルギーそのもの（絶対結合自由エネルギー）よりもアミノ酸変異などによる変化量（相対結合自由エネルギー）を知ることの方が重要である。タンパク質と基質分子に対しては、基質分子の変化による結合自由エネルギー変化の計算がされている。同様の手法がタンパク質複合体のアミノ酸変異による結合自由エネルギー変化の計算にも応用できる。

本研究では、アミノ酸変異による結合自由エネルギーの変化に着目して、計算量を減らしてアミノ酸変異の影響を評価するための手法を提案する。そのために Barnase-Barstar 複合体について結合自由エネルギー変化を計算する。

2 研究方法、計算方法

アミノ酸変異による結合自由エネルギーの変化について、図 1 に示す熱力学サイクルにしたがって計算を行った。野生型および変異型の結合自由エネルギーは以下の式で表される。アミノ酸変異による結合自由エネルギー変化 $\Delta\Delta G$ は

$$\Delta\Delta G \equiv \Delta G_{MT} - \Delta G_{WT} = \Delta G_2 - \Delta G_1.$$

とかける。 ΔG_1 と ΔG_2 はアミノ酸変異による Barstar 単独および Barnase-Barstar 複合体の自由エネルギー変化を表す。自由エネルギーの計算には自由エネルギー摂動法（Free Energy Perturbation）を用いた。

ΔG_1 および ΔG_2 を求めるために、Barstar 単独および Barnase-Barstar 複合体の平衡化 MD を行った。MD の初期構造として、Barnase-Barstar 複合

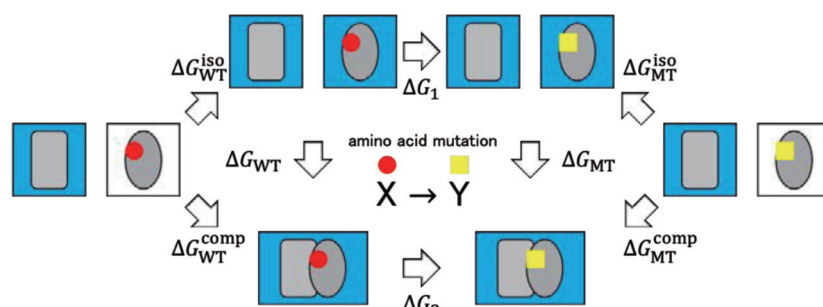


図 1: 熱力学サイクル

体の野生型の X 線結晶構造 (PDB ID: 1BRS) を用いた。Barnase-Barstar 複合体および Barstar 単体をそれぞれ立方体のセルに水分子、イオンとともに配置した。どちらもエネルギー極小化後、200 ns の平衡化 MD を実施した。平衡化 MD は 300 K、1 気圧で行った。力場には CHARMM36 および TIP3P を使用した。 ΔG_1 については 100 ns の平衡化後、10 ns 間隔で 5 点、 ΔG_2 については 10 点の構造を抜き出し、それぞれに対して独立に 4 通りのアミノ酸変異による自由エネルギー変化を計算した。 λ を 0 から 1 まで (forward) と 1 から 0 まで (backward) 変化させるシミュレーションを行った。このときの λ の変化量を 0.05 とした。自由エネルギーの計算値と誤差を Bennett Acceptance Ratio (BAR) を用いて求めた。MD および自由エネルギー計算には NAMD を用いた。

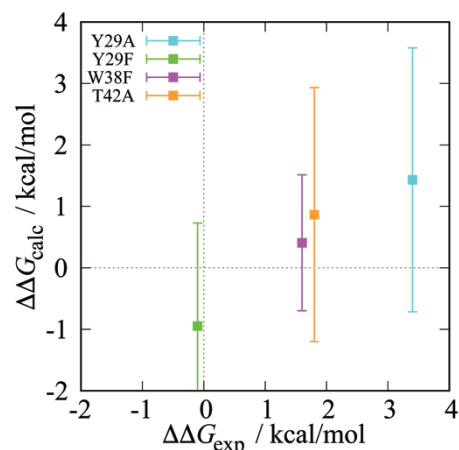


図 2: 自由エネルギー変化の実験値 (横軸) と計算値 (縦軸)

3 研究成果

FEP による自由エネルギー計算と BAR による誤差評価では、自由エネルギー計算の誤差は全て 0.2 kcal/mol 程度であり、それぞれの計算については十分収束しているといえる。構造の違いによる自由エネルギーの広がりについては、 ΔG_1 では 0.2 から 0.6 kcal/mol 程度であり非常に近い計算結果であったのに対して、 ΔG_2 では 1 から 2 kcal/mol 程度であり 10 点の計算結果に大きなばらつきがあった。計算値と実験値の相関を見ると定性的に一致しているといえるが (Fig. 6)、揺らぎが大きいことと、一方向的にずれているという点を解消する必要がある。

4 発表実績または予定

- [1] ★川口 一朋、長尾 秀実 「アミノ酸変異による結合自由エネルギー変化に関する理論的研究」 (ポスター) 2023 年度生物物理学会中部支部討論会 2024 年 3 月 19-20 日 金沢
- [2] ★川口一朋、長尾秀実「アミノ酸変異によるタンパク質複合体の結合自由エネルギー変化」第 37 回分子シミュレーション討論会 2023 年 12 月 4 日～6 日 福井
- [3] ★Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao, "Binding free energy calculation for mutated protein complex system" (poster) 第 61 回日本生物物理学会年会 2023 年 11 月 14 日～16 日 名古屋
- [4] Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao, Hideo Shindou, and Hiroshi Noguchi "Molecular Dynamics Study of Ultra-long-chain Fatty Acids in Lipid Bilayer" (invited, oral) 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems Aug. 12, 2023 – Aug. 18, 2023, Makuhari Messe, Chiba, Japan

5 出版実績または予定

- ★ Lilih Siti Solihat, Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao, "All-atom molecular dynamics simulations and infrared spectral analysis of myosin" The Science Reports of Kanazawa University pp 2024, 67, 41-56.

触媒を用いた化学反応機構の理論的解明

Theoretical Studies on Mechanisms of Catalytic Reactions

○森 聖治、島崎優一、山口峻英、菅井碧宙、吉元 理江、萬代 充裕、菅野 克哉、清水 雄仁、浅井 健吾、大橋 理人、谷口 直哉、宮崎 祐輔、朝日 宗将

(茨城大学、大阪公立大学)

1 研究目的

本研究では、(1)理論化学を基盤としたなるべく無駄な試薬を使用しない、かつ無駄な副生成物を出さない(すなわち環境に優しい)高効率の触媒反応の開発(2)環境科学的あるいは生化学的に興味深い触媒反応機構の解明を行っている。2022年度の報告書では研究成果のうち、Rh触媒によるC-Hアルケニル化/環化反応に関する理論的研究を報告したが、2023年度の報告書では、各種金属触媒反応や、銅タンパク質の機能について、学術誌論文報告ができたので報告する。

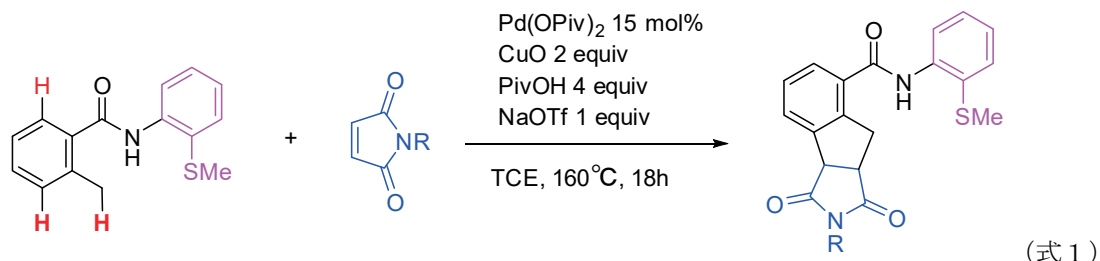
2 研究方法、計算方法

量子化学計算やONIOM計算には Gaussian 16 Rev. B. 01 あるいは Rev. C 01, ORCA 5.0, および GAMESS (September 30, 2022 R2 Public Release)を用いた。計算は主に計算科学研究センターの演算サーバーおよび当研究室のコンピュータ上で行った。さらに、非共有結合性相互作用(NCI)の表示には、VMD および Multiwfn 3.8を用いた。

3 研究成果

(1) パラジウム触媒を用いた[3+2]環化付加反応の反応機構及び配向基効果に関する理論的研究

C-H結合の活性化反応を含む環化付加反応は、従来の反応に比べて、基質を事前に活性化する必要がなく、反応の工程数を減らすことができるため、有機合成の分野において非常に重要なものとなっている。2020年に大阪大学の茶谷らによってベンジル位とメタ位の二つのC-H結合活性化を経由したパラジウム触媒による位置選択的な[3+2]環化付加反応が開発された(式1)。



この反応機構として、窒素の脱プロトン化、ベンジル位のC-H結合活性化を介するマレイミドの挿入、メタ位のC-H結合活性化、そして還元的脱離を含む4ステップからなる経路が提唱された。本研究ではDFT計算によって詳細な反応経路及びこの反応における配向基効果を解明することを目的として研究を行った。M06(PCM)/def2-TZVPP/M06(PCM)/def2-SVPレベルによって反応経路の検討を行ったところ、マレイミド挿入ステップにおけるパラジウム錯体とマレイミド間の相互作用によって、オル

ト位(Path B)よりもベンジル位(Path A)での C-H 結合活性化が進行しやすくなっていることが示唆された。図 1 における、C-H 結合活性化を含む TS-2A の方が TS-2B に比べて相対 Gibbs エネルギーが低いことから言える。

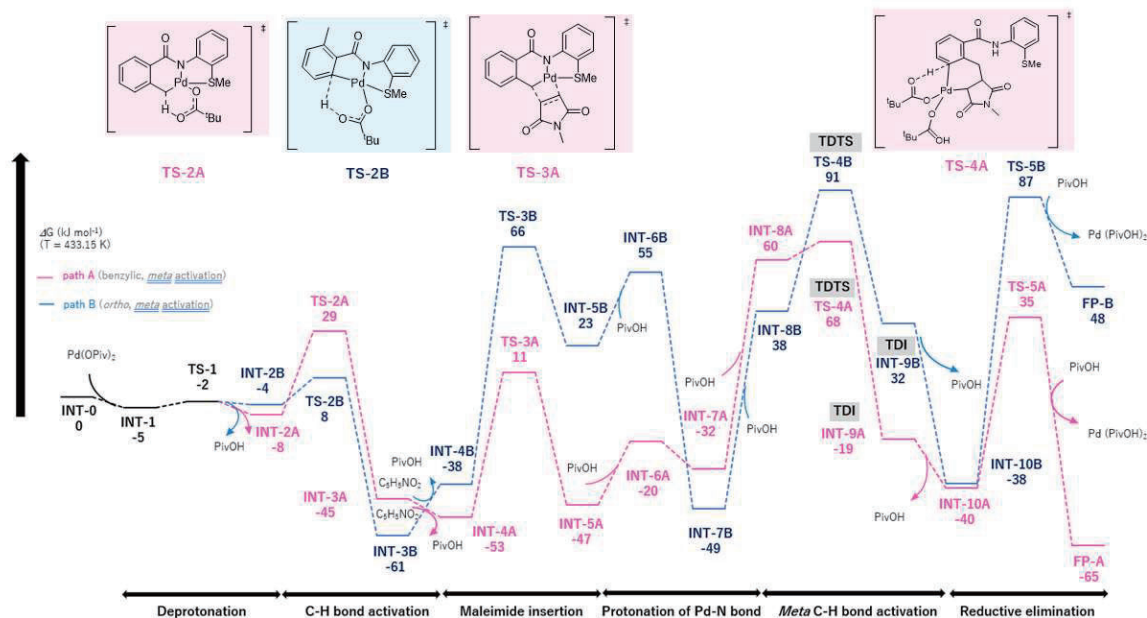


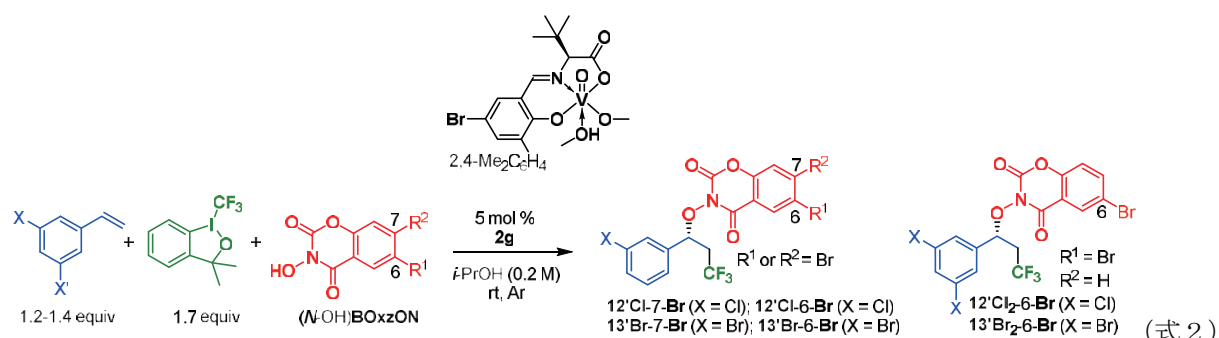
図 1 Pd 触媒の位置選択的[3+2]環化付加反応における代表的なエネルギー変化(M06(PCM)/def2-TZVPP//M06(PCM)/def2-SVP)

また、図 1 からわかる通り、C-H 結合活性化ステップは CMD(concerted metalation-deprotonation)機構によって進行していることが示唆された。さらに、ベンジル位またはオルト位における C-H 結合活性化の後、Pd-C 結合へのマレイミド挿入段階を経由することが予測された。挿入段階では、Path A のほうが遷移状態も生成系も Path B より Gibbs 自由エネルギーが低いため、TS-3A を経由する Path A のほうが有利に進行することが示唆された。これらの経路のエネルギー差は、パラジウムの d 軌道と、それと結合している炭素への電荷移動による軌道相互作用の違いで説明できた。その後、マレイミドが挿入して得られた中間体 INT-5A に 1 分子のピバル酸が加わり、これによって Pd-N 結合のプロトン化が進行する。また、Energy Span Model を用いて解析したところ、触媒回転頻度決定段階はメタ位の C-H 結合活性化(CMD 機構：遷移状態は TS-4A)であることがわかった。この後、Path A においては 35 kJ/mol の TS-5A を介して還元的脱離が進行し、活性化された C-H 結合の炭素原子と、マレイミドの炭素原子の間で新たな C-C 結合が生成することで[3+2]生成物である 5 員環の FP-A が得られる。さらに、配向基の効果を検討するため、配向基を 2-チオメチルフェニル基から 2-メトキシフェニル基や 8-アミノキノリル基に変化させた場合についても検討を行った。その結果、2-チオメチルフェニル基を用いた場合に最も反応が有利に進行する要因として、歪みによる不安定化や、配向基とパラジウム間の配位の強さの違いが関係していることが示唆された。以上、学術誌論文に報告した。

(2) バナジウム-オキソ触媒による 3 成分不斉カップリング反応

キラルな N-サリチリデン配位子をもつバナジウム触媒を用いた高エナンチオ選択的な 1,2-酸化的トリフルオロメチル化反応について 2021-2022 年度に報告したが、カップリングパートナーを N-hydroxy-

phthalimide から 1-benzyl-quinazoline-2,4-diones に変えたところ、(R)-体を生成するエナンチオ過剰率が最大 87%ee から最大 93%ee に向上した (式 2)。



その選択性の向上の原因について、鍵段階である、ベンジルラジカルの不斉 S_H2 的反応 DFT 計算 (図 2) と、フラグメント分子軌道法やエネルギー分割解析を組み合わせた検討 (FMO2-PIEDA) を行った。

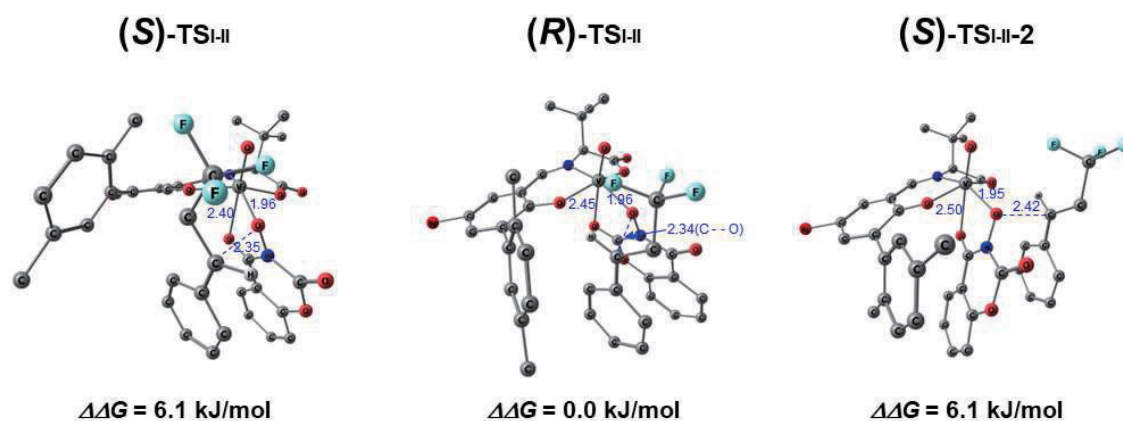


図 2 キラルなバナジウム触媒を用いた高エナンチオ選択的な 1,2-酸化的トリフルオロメチル化反応における S_H2 段階の(S)-体、(R)-体を生成する代表的な遷移状態と相対 Gibbs エネルギー (M06(SMD)//def2-TZVPP//M06(SMD)/def2-SVP)

(R)-体を生成する TS((R)-TS-II) の Gibbs がエネルギー最も低く、N-サリチリデン配位子の置換基であるジメチルフェニル基と、1-benzyl-quinazoline-2,4-diones に、ベンジルラジカルが挟まれている構造であった。FMO2-PIEDA 解析によってカップリングパートナーとの非共有結合性相互作用が増したことからと考えられる結果を得た。

(3) ブルー銅タンパク質の機能に関する計算化学的研究

ブルー銅タンパク質の一種であるシュウドアズリン (PAz) は電子伝達タンパク質として知られ、生体内における窒素循環において、 N_2O を N_2 へと還元する亜硝酸還元酵素への電子供与体として働く。酸化還元を担う銅中心には、Cys78, Met86, His40, His81 によって配位しているが、His81 に接近しているメチオニン残基の、酸化還元能に対する影響が大きいことが以前から知られていた。その Met16X (X = Phe, Leu, Val, Ile) 変異体について、第二配位圏を介した非共有結合相互作用 (NCI) の機能を明示した。Leu 変異体は高等植物、Phe 変異体はシダ植物でよくみられる。放射光を用いた Met16X PAz の高分解能 X 線結晶解析を行うことによって、活性部位の構造が Met16 の置換によって大きく影響を受

けていることを示した。Met16 は銅活性部位の His81 イミダゾール環から NCI を示す距離内に位置している。結晶構造解析に基づく ONIOM 法を含む量子化学計算は、S- π /CH- π (野生型(WT))、 π - π (Met16Phe)、二重 CH- π (Met16Leu)、および単一 CH- π (Met16Val および Met16Ile) の NCI を確認した。ONIOM 法で予測された NCI 相互作用エネルギーが、Met16 の置換 (Met16Val < Met16Leu ~ WT < Met16Phe) によって大きくなると還元電位が正にシフトする相関結果から、PAz の第二配位圏のタンパク質安定性によって Cu サイト特性が微調整されることを示している。

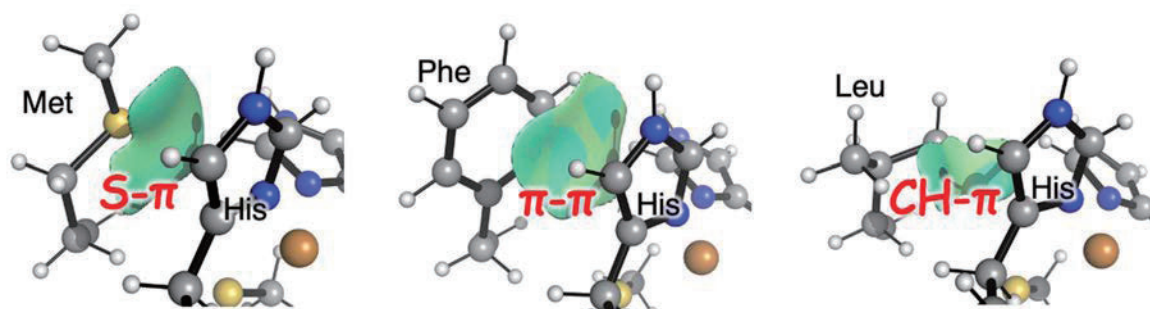


図2 量子化学計算によって可視化された、シュウドアズリン第二配位圏における非共有結合性相互作用の分布。第二配位圏のアミノ酸の種類によって S- π 相互作用、 π - π 相互作用、CH- π 相互作用がそれぞれ見いだされた。

4 発表実績

★吉元 理江、Attila Taborosi、Qiyuan He、阿野 勇介、茶谷 直人、森 聖治、パラジウム触媒による[3+2]環化付加反応の反応経路及び配向基効果に関する理論的研究、2023年5月16日(火)~19日(金)、第25回理論化学討論会(横浜)、ポスター。

★Mitsuhiro Bandai, Shunsuke Kato, Akira Onoda, Takashi Hayashi, Seiji Mori, Evaluation of the effects of mutations in Cp*Rh(III) complex-linked artificial metalloenzyme NitrobindinHLH-Cp*Rh(III) by MD simulation, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC) Sapporo, September 4-9, 2023, Japan.

★清水雄仁、Christof Israel Marbella Fontanilla, 長田 浩一、橋本久子、森 聖治、モリブデン-ゲルミリン錯体による芳香族アルデヒドのヒドロホウ素化反応に関する理論的研究、錯体化学会第73回討論会、水戸、2023年9月21日-23日(ポスター)

★谷口 直哉・植田 光洋・道上 健一・森 聖治・大橋 理人、キラルリン酸-Au(I)複合錯体を用いた触媒的インドール縮環型七員環形成反応の不斉発現機構の解明、錯体化学会第73回討論会、水戸、2023年9月21日-23日(ポスター)。

★谷口 直哉・植田 光洋・道上 健一・森 聖治・大橋 理人、キラルリン酸-Au(I)複合錯体触媒を用いたエナンチオ選択的環化反応の開発、第49回反応と合成の進歩シンポジウム、岐阜、2023年11月6-7日(20-03)。

★萬代 充裕、加藤 俊介、小野田 晃、林 高史、森 聖治、MDシミュレーションを用いたCp*Rh(III)錯体連結型人工金属酵素 NitrobindinHLH-Cp*Rh(III)における変異の影響の評価、錯体化学会第73回討論会、水戸、2023年9月21日-23日(ポスター)

★Christof Israel Marbella Fontanilla, Koichi Nagata, Yuto Shimizu, Seiji Mori, Hisako Hashimoto, Molybdenum-Germanium Triple-Bonded Complex for Base-Free Catalytic Hydroboration of Aldehydes and Ketones, 7回ケイ素化学協会シンポジウム、那須、2023年11月10-11日(ポスター)

★Seiji Mori, Combined DFT and experimental studies on the importance of noncovalent interactions in vanadium-catalyzed oxidative trifluoromethylation reactions of olefins, Theoretical Chemistry Symposium 2023, December 7-10, 2023, Chennai, India (invited)

★Seiji Mori, Importance of noncovalent interactions in homogeneous and enzymatic catalysis, PACCON2024, January 26-27, 2024, Bangkok, Thailand. (invited)

5 出版実績

★Misaki Hirato, Akinari Yokoya, * Yuji Baba, Seiji Mori, Kentaro Fujii, Shin-ichi Wada, Yudai Izumi and Yoshinori Haga, Incorporation of a bromine atom into DNA-related molecules changes their electronic properties, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2023**, 25, 14836-14847.

★Aymen Skhiri, Attila Taborosi, Nozomi Ohara, Yusuke Ano, Seiji Mori,* and Naoto Chatani*, Experimental and theoretical studies of the rhodium(I)-catalysed C-H oxidative alkenylation/cyclization of N-(2-(methylthio)phenyl)benzamides with maleimides, *Organic Chemistry Frontiers*, **2023**, 10, 1617-1625.

★Rie Yoshimoto, Attila Taborosi, Qiyuan He, Yusuke Ano, Naoto Chatani, Seiji Mori,* Theoretical Investigations of Palladium - Catalyzed [3+2] Annulation via Benzylic and meta C-H Bond Activation, *Chem Asian J.* **2023**, e202300531

★Takahide Yamaguchi, Attila Taborosi, Chihiro Sakai, Kohei Akao, Seiji Mori, Takamitsu Kohzuma, “Systematic elucidation of the second coordination sphere effect on the structure and properties of a blue copper protein, pseudoazurin”, *J. Inorg. Biol. Chem.* **2023**, 246, 112292.

★Chien-Tien Chen,* Shiang-Fu Hung, Bang-You Tsai, Tsung-Cheng Chen, Chien-I Lein, Pin-Xuan Tseng, Yu-Chang Chang, Chin-Wei Chuang, Rachit Agarwal, Chan-Wei Hsu, Yuto Shimizu, Ryoma Fujii, Seiji Mori*, Asymmetric Cross Couplings of Trifluoromethyl Radical to Vinylarenes with N-Hydroxy-oxazinediones and Subsequent Aerobic Oxidative Homocoupling of 2-Naphthols Catalysed by Chiral Vanadyl Complexes, *Adv. Syn. Cat.* **2024**, 366, 248-261.

★Naoya Taniguchi, Mitsuhiro Ueda,* Kenichi Michigami, Seiji Mori,* and Masato Ohashi*, Asymmetric Cyclization Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid-Gold(I) Hybrid Complex as a Multifunctional Catalyst, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, 97, uoae026.

機能性有機材料の電子物性解析に関する理論的研究

Theoretical Studies on Electronic Properties of Functional Materials

○ 伊藤彰浩、笛野博之[†]、藪内遼太、船戸友菜、疋田海、吉田光志[†]、岩間智哉[†]
(三重大院工・京大院工[†])

1. 研究目的、内容

トリフェニルアミンは、有機光・磁気エレクトロニクス分子材料の鍵となるレドックス活性ユニットとして知られている。加えて、ビス(トリアリールアミン)のラジカルカチオン種は、分子内電荷/スピン移動現象を理解するための理想的な最小分子系と認識されている。*N,N,N',N'*-テトラフェニル-*p*-フェニレンジアミン(TPDA)のラジカルカチオン種上に発生する正電荷やスピンは分子全体に静的に非局在化していると考えられており、典型的なクラスⅢの有機混合原子価分子の代表例となっている。しかし、TPDA^{•+}におけるレドックス中心であるジフェニルアミノ基は、架橋基の1,4-フェニレン平面と共平面とならず、2つのレドックス中心間の π 共役が完全ではない。本研究では、末端N-フェニル基が1,4-フェニレン部位と酸素原子で架橋された準平面型のTPDAである分子**1**を新たに合成し、中性状態から酸化状態への変化に伴う吸収スペクトル変化と電子状態変化について明らかにするために量子化学計算を実施し理論的に検討した。

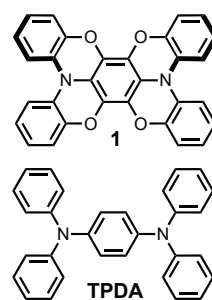


図 1. TPDA と分子**1**の分子構造。

2. 研究方法、計算方法

図 1 に示した分子**1**を合成し、電気化学測定を実施した。また、中性状態ならびに酸化状態の吸収スペクトル、発光スペクトル、電子スピン共鳴(ESR)スペクトルを測定するとともに、X線構造解析を実施した。密度汎関数法(U ω B97X-D/6-31+G**)に基づき、中性・酸化状態の分子構造や電子状態について、また励起状態の電子状態について種々の知見を得た。以上の計算は Gaussian 16 プログラムを使用して行った。

3. 研究成果

TPDAを酸素原子で架橋して準平面型にすることによって、酸素架橋による電子的効果とレドックス中心の再結合エネルギーの増大がもたらされ、分子**1**のラジカルカチオン種の電子的相互作用は、TPDA^{•+}の半分程度まで減少するが、依然としてクラスⅢの混合原子価状態であることが明らかとなった。

4. 発表実績

- (1) 吉田光志, 関修平, 伊藤彰浩 準平面型フェニレンジアミンとその酸化種の電子的性質, 第 54 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重大学工学部, 2023/11/11-11/12.
- (2) 青地大輔, 小塩明, 伊藤彰浩 トリピレニルアミンの合成と電子的性質, 日本化学会 第 104 春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 2024/3/18-3/21.
- (3) 今村斗維, 小塩明, 伊藤彰浩 液体状トリアリールアミンラジカルカチオン塩の合成と性質, 日本化学会 第 104 春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 2024/3/18-3/21.
- (4) 梅本大祐, 小塩明, 伊藤彰浩 パラフェニレンジアミン部位を有するピレン誘導体の合成と電子的性質, 日本化学会 第 104 春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 2024/3/18-3/21.
- (5) 萩原亮太, 小塩明, 伊藤彰浩 *s*-テトラジン誘導体の合成と電子的性質, 日本化学会 第 104 春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 2024/3/18-3/21.

5. 出版実績

★ K. Yoshida, K. Hikida, T. Tanaka, S. Seki, A. Ito, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202400030.

重元素分子の高精度な相対論的量子化学計算にむけた方法論の開発と応用

Theoretical development and application of highly accurate relativistic quantum chemical methods for heavy element molecules

○阿部穰里、波田 雅彦、佐藤 有汰留、増田 康人、陶 念澤、戸田 智渚、
中谷望海、上田果穂、今吉 亜由美、椿 一典
(広島大学、京都府立大学、奈良女子大学)

1 研究目的、内容

相対論を考慮した電子状態の高精度・大規模計算プログラムの開発及び関連する下述の研究テーマを進めた。

1. 重元素同位体分別における核の体積効果の理論研究
2. アクチノイド化合物の電子状態解明のための高精度・相対論計算プログラムの開発
3. 分子における CP 対称性破れの理論的研究
4. マンガンオキソポルフィリンを触媒としたオレフィンのエポキシ化反応の解析

2 研究方法、計算方法

テーマ 1~3 については DIRAC、 Gaussian、及び自作のプログラム、テーマ 4 では Gaussian を利用した。

3 研究成果

上記研究に対し、主に 2023 年度に研究進捗があったテーマ 1、4 について報告する。

テーマ 1 では、地球化学や放射化学において重要であるウランの同位体分別に関する理論研究を行っている。具体的には 6 価—6 価ウラン分子種間と、4 価—6 価ウラン分子種間の平衡状態におけるウラン同位体分別係数 ϵ を、高精度な相対論法である X2C ハミルトニアンに基づいた種々の電子相関法で計算した。ただし DFT と HF 法以外の方法は、実験で報告されている分子への適応が困難であったため、対称性の高い小さなモデル分子系を用いて計算した。図 1, 2 は 6 価—6 価 U 分子種の電子相関効果と実験値との比較を示している。図 1 は ϵ の中の支配的な項である核体積項($\ln K_{nv}$)に絞って計算値を示している。これによると HF と B3LYP で得られた計算値の間に、MP2 や CCSD などの電子相関法の計算結果が得られていることが分かる。一方で、実験値の報告されている錯体構造の計算では、B3LYP は HF よりも、より実験結果を再現することが分かった。しかしながら 4 価 U 分子が反応に絡む場合は、3 重項のような開殻系を扱う必要があるため、B3LYP では実験値を大きく過小評価する結果が得られた。6 価—4 価系の小さなモデル分子の計算に対して、CASPT2 や FSCCSD 法といった多配置理論を適用したが、この計算も B3LYP と類似した傾向を示しており、4 価の開殻系 U 分子の計算の難しさが浮き彫りになった。具体的な計算データは PCCP 誌に掲載されている。

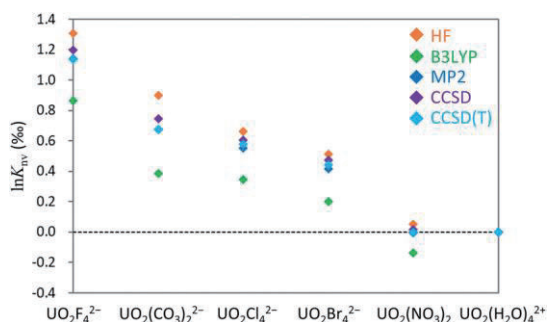


図 1. 6 価-6 価 U 分子間の核体積項の電子相関効果

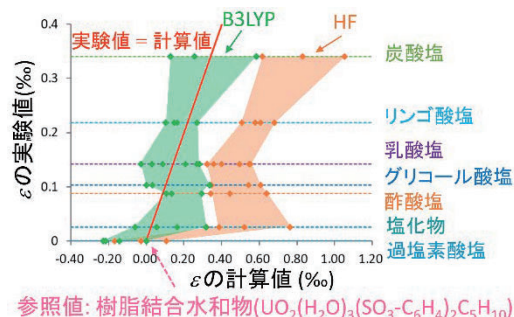


図 2. 6 価-6 価 U 分子間の ϵ の計算値と実験値の比較

テーマ 4 では、これまでのオキソ Fe ポルフィリン π カチオンラジカルによるオレフィンのエポキシ化反応の研究成果を踏まえて、オキソ Fe ポルフィリン化合物によるイオウ化合物のスルフォキシ化の際に起こる

電子移動を解析した。イオウ化合物はオレフィンよりも酸化が容易であり、オレフィンのエポキシ化反応とは異なるメカニズムが予想された。観測による Marcus プロットは、電子移動過程が反応速度を決めており、同時に S-O 結合の生成にも関与していることが強く示唆されている。

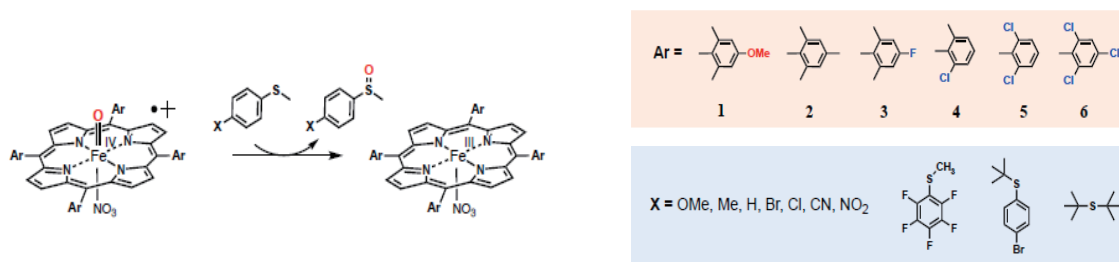


図 3. 反応経路とモデル分子

モデル計算としては反応経路解析には上図 3 の化合物を用い、エネルギーやポピュレーション解析にはイオウ化合物を $\text{OS}(\text{CH}_3)_2$ とした。計算方法は構造最適化・反応経路を含めて cc-pvtz/wB98xD である。図 4 に結果を示す。反応系が四重項、生成系が六重項であることは再現されており、両者のエネルギーの交差する点はエポキシ系よりも早い段階にある。スピンのポルフィリン環カチオンから Fe と S に移動し、その後に S-O の結合生成が起こることが計算によって確認された。

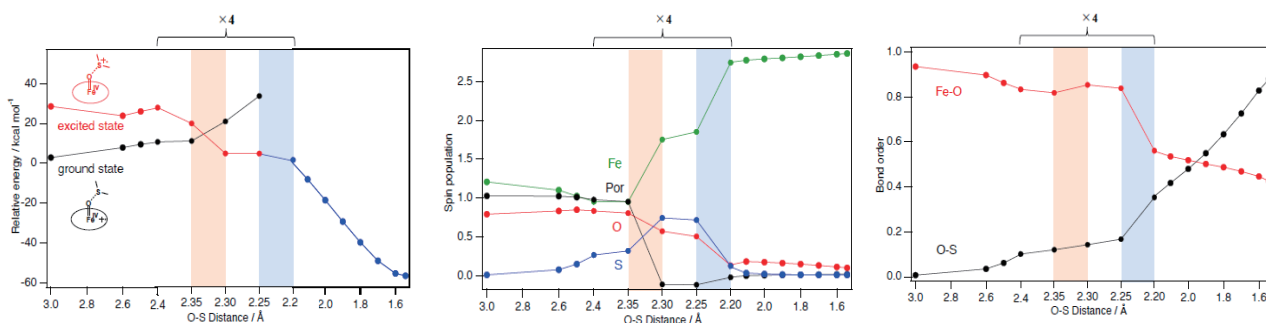


図 4. 反応経路に沿った(a) 基底状態と励起状態のエネルギー (b) 各原子のスピンポピュレーション (c) Fe-O と O-S の結合次数の変化

4 発表実績

M. Abe et al. ICQC2023, June 26-July 1, 2023, Bratislava, Slovakia / A. Brown et al. Goldschmidt2023, 9-14 July, 2023, Lyon, France / C. Kato et al. Goldschmidt2023, 9 July 2023, Lyon, France / T. Nianze, The 20th Nano Bio Info Chemistry Symposium, December 8-9, 2023, Hiroshima University, Japan / M. Abe et al., MPQCP2024, 9th and 10th Jan. 2024 RIKEN, Saitama, Japan / 佐藤有汰留 et al., 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 2023 年 9 月 12 日 (火) ~15 日 (金) 大阪大学 豊中キャンパス / 増田康人 et al., 日本放射化学会第 67 回討論会(2023) 2023 年 9 月 21 日-23 日, 広島大学東広島キャンパス / 阿部穰里, 2023 年度アクチノイドの物性化学と応用・原子炉照射医療用 RI 製造に関する専門研究会 2024 年 3 月 7 日京大複合研 / 和田一樹 et al. 日本化学会第 104 春季年会(2024), 2024 年 3 月 18 日-21 日 日本大学理工学部 船橋キャンパス

5 出版実績

- ★Kaho Ueda et. al., *J. Inorg. BioChem.*, **255**, 112544-112544 (2024) doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2024.112544
- ★Kanae Yanai et. al., *J. Inorg. Biochem.*, **244**, 112208-112211 (2023) doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112208
- ★Yuri Katogi et. al., *ACS Catal.*, **13**(7), 4842-4852 (2023) doi.org/10.1021/acscatal.2c06122
- ★Salmahaminati et al., *Journal of Physical Chemistry A*, **127** (12), 2810-2818. (2023) doi.org/10.1021/acs.jpca.3c01299
- ★Brown, A.R. et al., *Geochemical Perspectives Letters*, **29**, 45-50. (2023), doi.org/10.7185/geochemlet.2411
- ★Brown, A.R. et al., *Geochemical Perspectives Letters*, **27**, 43-47. (2023), doi.org/10.7185/GEOCHEMLET.2333
- ★A. Sato. et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, Advance Article, (2024), doi.org/10.1039/D4CP01149J

現代社会のインフラとなっている半導体技術の基礎となる半導体/アモルファス

ス絶縁体界面の第一原理計算による研究

First Principles Studies on Semiconductor/amorphous Insulator Interfaces for Infrastructures of Modern Society

○白石 賢二、服部 柊人、山内 颯一郎、長嶋 佑哉、桐越 大貴、佐野 雅季、長橋 知也、Junjie Chen (名古屋大学)

1 研究目的

近未来に必要な電界効果型トランジスタ (MOSFET) や次世代振動発電素子に対する設計指針を第一原理計算によって提案することを通して、現代社会のインフラとなっている半導体/アモルファス絶縁体界面に対する原子レベル・電子レベルの知見を獲得することが本研究課題の目的である。現在の代表的な半導体デバイスは MOSFET である。また次世代振動発電素子として期待されているカリウムイオンエレクトレットは Si/a-SiO₂ 界面をその構成要素としている。そのためこれらの半導体/絶縁体界面の品質がこれらのデバイスの性能を左右する。最近では、パワーデバイス用の GaN/酸化物界面を用いた MOSFET がカーボンニュートラル社会の実現のために大きな注目を集めている。GaN-MOSFET 用のゲート絶縁膜として候補に挙げられているのが SiO₂ と Al₂O₃ である。本研究では GaN/SiO₂ と GaN/Al₂O₃ 界面の原子構造と電子構造を第一原理計算で明らかにする。特に最近 GaN-MOSFET の実用化の際に問題となっている価電子帯付近の界面準位の原子レベル・電子レベルの起源を明らかにし、この価電子帯付近の界面準位を除去するための処方箋を提案し、次世代カーボンニュートラル社会の基礎を形作る。また、Si/SiO₂ 界面はカリウムイオンエレクトレットを用いた次世代振動発電素子において最も基本となる界面である。カリウムイオンエレクトレットは半永久的に負電荷を蓄積する材料で SiO₂ に K 原子を混入することによって実現されるが負電荷蓄積の物理的起源は我々が昨年度明らかにしたが、信頼性向上の指針は全くわかっていない。本研究課題ではカリウムイオンエレクトレットが負電荷を蓄積する原子レベル・電子レベルの機構を明らかにし、振動発電素子の性能向上の処方箋を提案する。

以上の研究によって、近未来に必要な半導体 MOSFET や振動発電素子に対する設計指針を第一原理計算によって提案することを通して、次世代カーボンニュートラル社会実現のための知見を獲得する。

以下の 1-5 の項目を章見出しとして本文を記述してください。

2 研究方法、計算方法

① 振動発電素子用の Si/SiO₂ 界面の研究方法与計算方法

カリウムイオンエレクトレットを用いた次世代振動発電素子用の Si/SiO₂ 界面の原子構造と電子構造を第一原理計算によって明らかにする。具体的には、Si/SiO₂ 界面をモデル化した 500 原子程度の単位胞を用意し、K 原子を含む SiO₂ 絶縁膜をメルトクエンチ法でアモルファス化する。その後、C や H の不純物を導入してカリウムイオンエレクトレットの負電荷の起源である SiO₅ 構造にこれらの不純物が与える影響を調べ

る。絶縁膜を 5000K の高温でメルトさせた後、50K/ps で冷却する。こうして得られた Si/a-SiO₂ の界面モデルの原子構造と電子構造を解析する。第一原理計算ソフトとして VASP を用いて行う。

② GaN-MOSFET 用の GaN/SiO₂ 界面と GaN/Al₂O₃ 界面の研究手法と計算方法

GaN-MOSFET 用の GaN/SiO₂ 界面と GaN/Al₂O₃ 界面の原子構造と電子構造を第一原理計算によって明らかにする。実験的には界面に GaOx 中間層が形成されることがわかっているため、GaN/a-GaOx/a-SiO₂ 及び GaN/a-GaOx/a-Al₂O₃ 界面をモデル化した 500 原子程度の単位胞を用意し、a-GaOx/a-SiO₂ 及び a-GaOx/a-Al₂O₃ 絶縁膜をメルトクエンチ法でアモルファス化する。具体的には絶縁膜を 5000K でメルトさせた後、50K/ps～100K/ps で冷却する。SiO₂ は 50K/ps で、Al₂O₃ は 100K/ps で冷却計算を行う。こうして得られた GaN/a-GaOx/a-SiO₂ 及び GaN/a-GaOx/a-Al₂O₃ の界面モデルの原子構造と電子構造を解析する。特に注力するのは GaN-MOSFET を実用化の際のネックになっている価電子帯付近の界面準位（ホールトラップ準位）である。我々は第一原理計算を用いてその原子レベル・電子レベルの起源を明らかにする。第一原理計算ソフトとして VASP を用いて行う。

3 研究成果

①カリウムイオンエレクトレットに水素を導入したときの荷電状態

Fig. 1 は今回の計算により作製された、帯電した水素原子を加える前の計算モデル及び局所構造である。どの帯電状態でも SiO₅ 構造が 1 つ形成され、その他の構造はアモルファス SiO₂ の構造であった。また、この計算モデルでは Fig. 2 に示す形成エネルギーの計算結果から電荷負状態が最安定であることがわかり、カリウムイオンエレクトレットが負に帯電する材料であるという事実と一致した

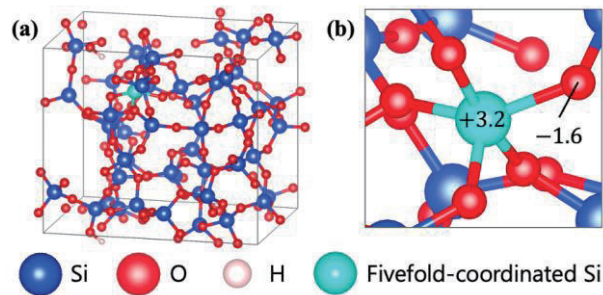


Fig.1. a-SiO₂ 中に H 不純物を導入する前の原子構造。(a)全体図。(b)SiO₅ 構造付近。

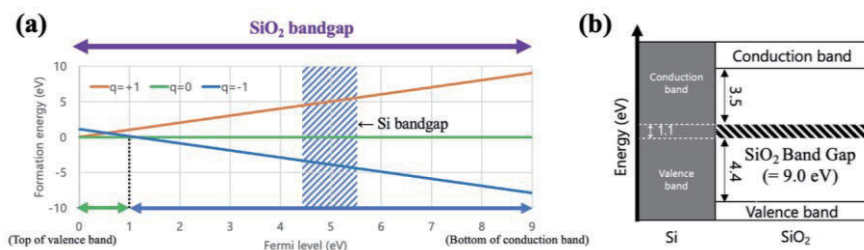


Fig.2. a-SiO₂ 中に H 不純物を導入する前の形成エネルギー。(a)形成エネルギー。(b)系のフェルミエネルギーの範囲

ここに帯電した水素原子を加え、構造最適化計算を行った結果が Fig. 3 である。なお、水素の初期座標は SiO₅ 構造の近くに置いた。この時の形成エネルギーを書いたのが Fig.4 である。この図からわかるように H の添加によって a-SiO₂ は中性となり負電荷蓄積をしなくなったことがわかる。

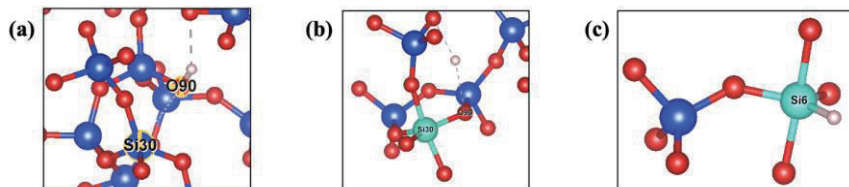


Fig.3 Hを加えたときの SiO₅ 構造の構造変化。(a)SiO₃(OH)構造。(b)中性の H は結合しない。(c)SiO₄H 構造。

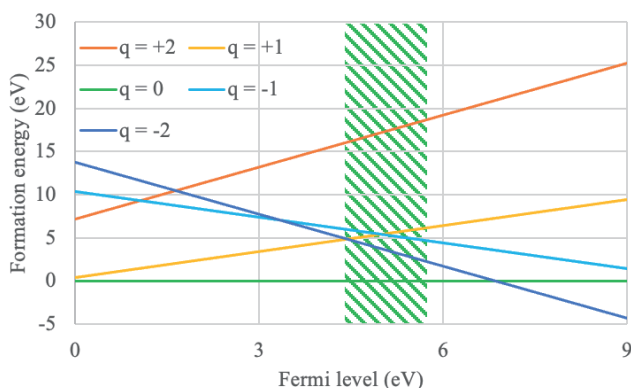


Fig.4 Hを加えたときの SiO₅ 構造を含む a-SiO₂ の形成エネルギー。系は中性になることがわかる。

②GaN-MOSFET のホールトラップの起源

GaN/SiO₂ 界面には GaOx 中間層が形成されることが知られている。また GaN-MOSFET ではホールトラップが形成される。本研究では GaN/a-GaOx/a-SiO₂ 界面を第一原理計算で形成し、その状態密度等を解析することでホールトラップの起源の探索を行った。Fig.5 は得られた原子構造である。この図からわかるように Ga-O-Si ボンドが a-GaOx/a-SiO₂ 界面に形成されていることがわかる。次に状態密度の計算を行った。その結果は Fig.6 である。この図からわかあるように価電子帯上端の少し上にホールトラップになり得る準位が形成されていることがわかる。この準位の波動関数を描いたのが Fig.7 である。この図からわかるようにホールトラップになり得る準位の起源は Ga-O-Si ボンドの中の O の lone pair であることがわかる。このように GaN-MOSFET 界面のホールトラップの起源は界面の Ga-O-Si ボンドにおける O の lone pair であると結論できる。

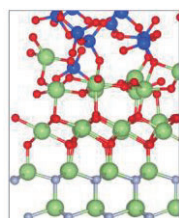


Fig. 5 計算で得られた原子構造

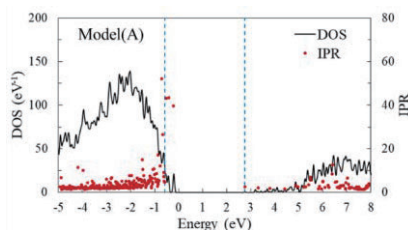


Fig.6 計算でえられた状態密度。価電子帯状態付近にホールトラップが見える。

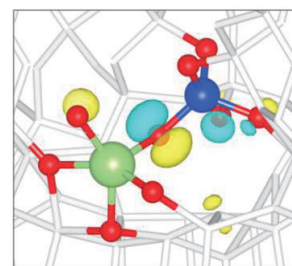


Fig.7 ホールトラップ準位の波動関数。

4 発表実績または予定

(★) Kenji Shiraishi, First Principles Studies on the Defect States in the Gate Dielectrics in GaN MOSFET, International Conference on Defects in Semiconductors (ICDS2023), 2023 年 9 月 14 日, Rehoboth Beach, Delaware, USA. (招待講演)

(★) 服部 柗人, 押山 淳, 白石 賢二、GaN 結晶中の Mg 凝集が Mg アクセプタの電子状態に与える影響の第一原理計算を用いた評価、第 84 回応用物理学会秋季学術講演会、2023 年 9 月 22 日、熊本城ホール。

(★) 大畑慶記, 洗平昌晃, 石黒巧真, 三屋裕幸, 年吉洋, 芝田泰, 橋口原, 白石賢二、カリウムイオンエレクトレット帯電劣化メカニズムの第一原理計算による研究、第 84 回応用物理学会秋季学術講演会、2023 年 9 月 32 日、熊本城ホール (招待講演)。

(★) S. Hattori, A. Oshiyama, K. Shiraishi, Theoretical calculation of MgGa-VO complexes in GaOx intermediate layer at GaN/SiO₂ interface, 14th International Conference on Nitride Semiconductors (ICNS-14), 2023 年 11 月 17 日、Hilton Fukuoka Sea Hawk, Fukuoka, Japan.

(★) 服部 柗人, 押山 淳, 白石 賢二、GaN/SiO₂ 界面における GaOx 界面層中の Mg_{Ga} と V_O の相互作用、第 29 回電子デバイス界面テクノロジー研究会、2024 年 2 月 2 日、東レ総合研修センター。

(★) 桐越大貴, 大畑慶記, 洗平昌晃, 石黒巧真, 三屋裕幸, 年吉洋, 芝田泰, 橋口原, 白石賢二、第 71 回応用物理学会春季学術講演会、2023 年 3 月 22 日、東京都市大学世田谷キャンパス。

5 出版実績または予定

(★) Y. Ohata, M. Araidai, T. Ishiguro, H. Mitsuya, H. Toshiyoshi, Y. Shibata, G. Hashiguchi, K. Shiraishi, Effect of hydrogen atoms on potassium-ion electrets used in vibration-powered generators, Mater. Sci. Semicond. Process., 157, 107306, (2023).

(★) S. Hattori, A. Oshiyama, K. Shiraishi, Theoretical study of the influence of GaOx interfacial layer on the GaN/SiO₂ interface property, J. Appl. Phys. 175303 (2024).

生体超分子の立体構造変化と機能

Conformational change of biological supramolecules and its relation to functions

○北尾 彰朗、竹村 和浩、TRAN Phuoc Duy、ウィジャヤ テガル、生澤 真司、萩本 紗理、チュウ ティンイー、グエン タイ ハオ、君園 辰弘、河野 弘士、伊藤 悠世

(東工大・生命理工)

1 研究目的

ナノメートルサイズの分子機械である蛋白質やそれらの集合体である生体超分子は、生体内で立体構造変化を巧みに利用して機能する。本申請課題では、蛋白質や蛋白質複合体系の立体構造変化と機能との関係を分子シミュレーションにより解析し、生命現象の素過程を司る生体超分子の分子科学的な動作原理を解明することを目指している。2023年度は「抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム」、「SGLT の糖選択メカニズム」を新たな課題として加え、糖や合成高分子を加えた蛋白質複合体を中心とした計算を行った。

「抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム」で研究対象とする抗 PEG 抗体は、PEG 修飾蛋白質の投与により発現する抗体である。PEG (ポリエチレングリコール) は、毒性がなく水への溶解度が高いため、医薬品などに広く用いられており、PEG 修飾には溶解性改善、安定性向上、免疫原性の低下などの利点がある。しかし、抗 PEG 抗体が体内で産生されてしまうことは PEG の利用においては問題であり、抗 PEG 抗体の PEG 認識機構を理解することは、将来的に抗 PEG 免疫応答を回避した蛋白医薬品の改善につながると期待される。また、抗 PEG 抗体の中には、PEG 鎖の末端官能基に結合能が依存する物と非依存の物が見つまっていることから、異なる認識機構が存在している可能性が考えられる。そこで、本課題では抗 PEG 抗体と PEG が形成する複合体を対象とした計算を行い、抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズムを調べた。具体的には、抗 PEG 抗体の種類 (異なる抗原によって産生など)、PEG 鎖の長さ、PEG 末端官能基 (水酸基およびアセチル基) の違いなど条件の異なる複数の複合体を対象として、安定性の評価や結合・解離シミュレーションを行った。また PEG 修飾リポソーム上の PEG を模倣した系として、複数配置した PEG に対する抗 PEG 抗体の挙動を検討し、PEG 認識に対する理解を深めた。

「SGLT の糖選択メカニズム」で対象とする Na/グルコース共輸送型トランスポーター (SGLT) は、血糖値を適正 な値に調整する生命活動に欠かすことのできない重要な役割を担うグルコーストランスポーター群の一つである。SGLT は、上皮細胞膜で糖の輸送に関わっており、 $K_m=3-20$ mM の弱い相互作用をすることや糖に対する選択性を有することが知られている。本課題では、主に小腸に発現している SGLT1 と糖が形成する複合体を対象とした計算を行い、選択性メカニズムを明らかにすることを目的とした。具体的には、異なる糖 (グルコースおよびガラクトース) や Na イオンの有無など条件を変えて Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) を用いた結合・解離シミュレーションを行うことにより、選択性のメカニズム、Na イオンの役割、弱い相互作用の意義に関する理解を深めるための研究を行った。

本年度は、大きな成果が得られた「抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム」に関する結果を中心に報告する。

2 研究方法、計算方法

「抗 PEG 抗体 の PEG 認識メカニズム」では、抗体の一種である IgM のうち、Fv-clasp と呼ばれる結晶生成法に基づいて作られた抗 PEG IgM である T 細胞非依存性抗体のクローン M9 と T 細胞依存性抗体のクローン M11 を研究対象として、抗 PEG 抗体・2k の PEG (ユニット数 $n = 50$)・水・イオンからなる約 10 万原子のシステムを構築し、モデリングと平衡化の後、約 $0.5 \mu\text{s}$ の分子動力学シミュレーションをそれぞれ 6 回ずつ行った。つまり、合計約 $6 \mu\text{s}$ の計算を行ったことになる。これらのシミュレーションは 1 本の PEG 鎖と 1 つの抗 PEG 抗体の相互作用という最も単純化したモデルで分子認識機構を調べるために行ったものである。さらに複数本の PEG 鎖と 1 つの抗 PEG 抗体が相互作用することでより親和性が向上するメカニズムを探るため、抗 PEG 抗体の周りに PEG を複数配置した 20-30 万原子からなる系を作成した。PEG の配置などの条件を変えた 5 つの系に対して約 $1 \mu\text{s}$ の分子動力学シミュレーションを 10 回行ったため、この系の計算量は合計で約 $50 \mu\text{s}$ となった。

3 研究成果

3.1 抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム

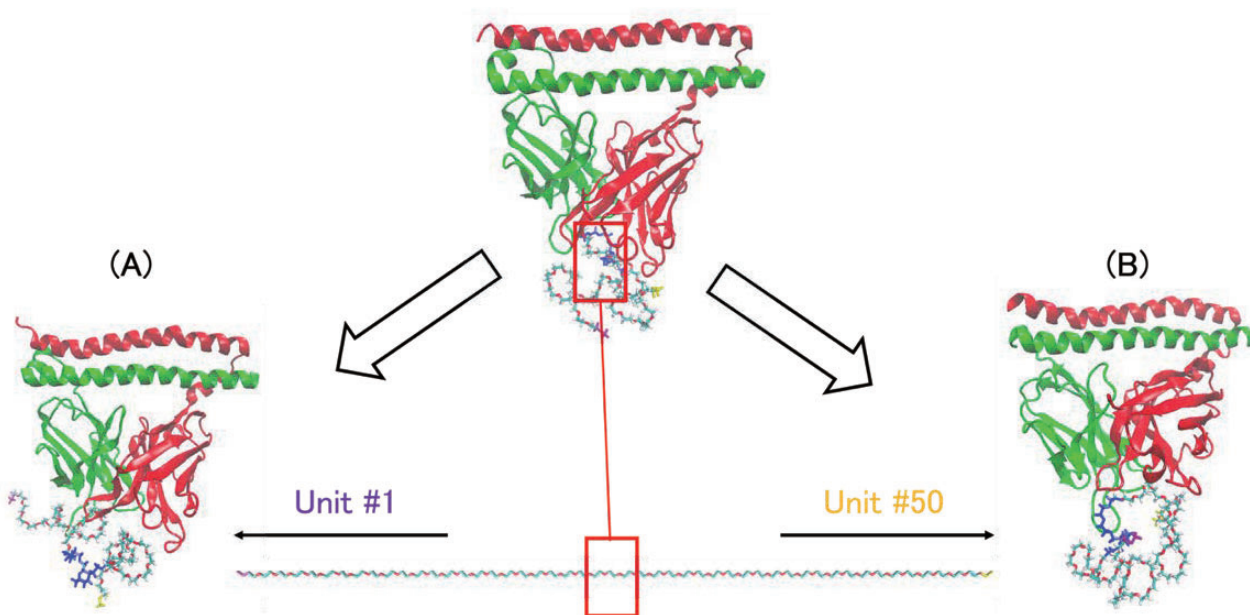


図 1. 分子動力学シミュレーションで観察された M9-PEG 複合体における PEG の解離の例。赤と緑で示した部分が抗 PEG 抗体、リコリスモデルが PEG を示す。(A) PEG が右方向へスライドして Unit #1 側から解離した例、(B) PEG が左方向へスライドして Unit #50 側から解離した例を示す。

図 1 に例を示したように抗 PEG 抗体 M9 および M11 と PEG との複合体 (以下、それぞれ M9-PEG 複合体、M11-PEG 複合体と呼ぶ) の分子動力学シミュレーションを行ったところ、シミュレーション時間内に PEG が抗 PEG 抗体から解離する現象が観察できた。M9-PEG 複合体、M11-PEG 複合体どちらに関しても、それぞれ 6 試行を行い 12 試行中 8 試行で解離に成功している。PEG と抗 PEG 抗体を複数配置した系に関しても、

試行回数は 10 回程度であるが、複合体の解離に成功しており、現在試行回数を増やすと共に、抗 PEG 抗体単体シミュレーションとの差異を確認中である。今回は、12 回試行済みである M9-PEG 複合体、M11-PEG 複合体の結果に関して以下に示す。

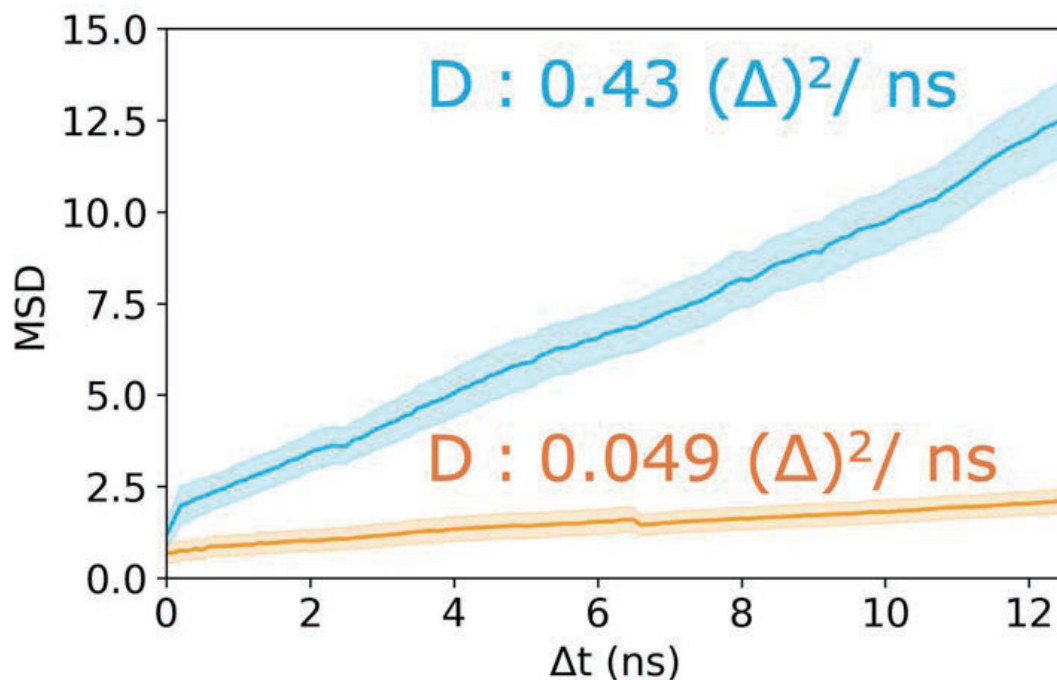


図 2. 抗体 M9 と M11 上での PEG の 1 次元拡散を、抗体上の結合部位に結合した PEG ユニット番号のずれの平均二乗変位 (MSD) として示したもの。D は拡散係数を示す

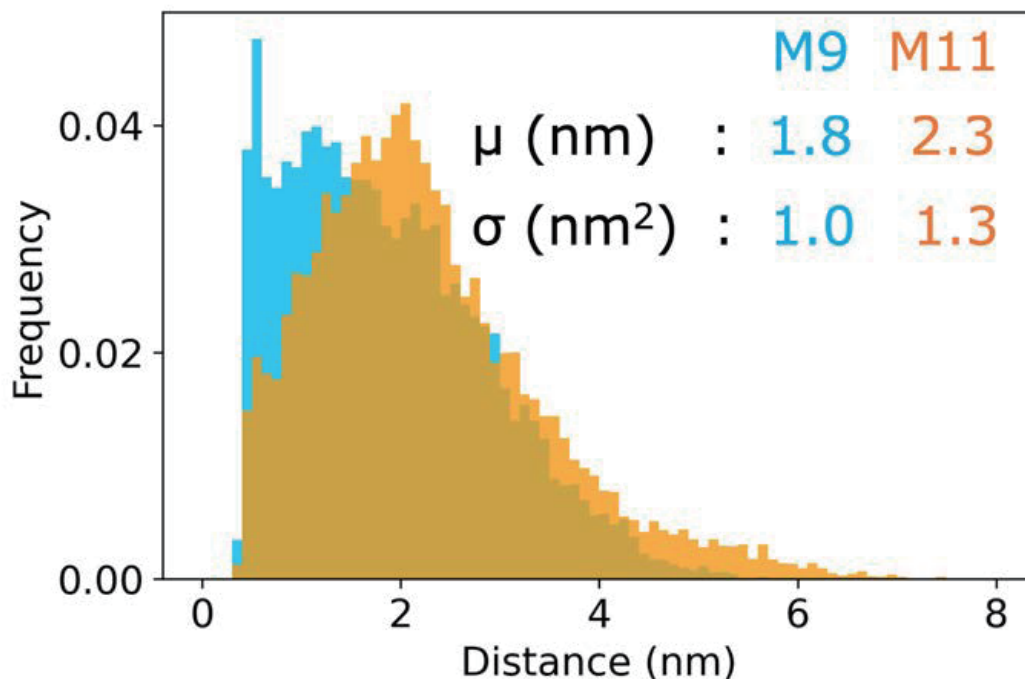


図 3. 抗体 M9, M11 と PEG 末端との最短距離分布。分布の平均値 (μ) と標準偏差 (σ) も示している。

結合状態で PEG の結合部位は抗体の重心から約 5Å の距離の位置にある。解離がみられたケースでは、ほぼ全ての場合で、0.5 μ s 以内に PEG が解離した。M9 に結合した PEG は M11 に結合した場合よりも結合時間が短かった (6 回中 4 回で 100 ナノ秒以下)。これは実験で調べられた PEG に対する親和性が M9 の方が低いことと一致していた。

また興味深いことに、結合状態においても、PEG 鎖内の結合部位は一定ではなく、結合する PEG のユニットをずらしながら結合している (図 1)。このことは、PEG 鎖が結合しながら拡散していることを示している。PEG 鎖は繰り返し構造を持っているので、PEG 鎖内の結合部位がずれても相互作用には変化がないことがこのような拡散を生み出す原因である。この挙動はほぼランダムのように見受けられた。しかしながら、自然拡散で期待されるように拡散が正規分布になっていることは、シミュレーションを 12 個実行した段階では有意であると示せなかった。そのため、現時点では拡散の方向性の有無を調べるためには、更なるサンプリングが必要である。また、PEG のスライディングは M9 と M11 の両方で観察され、M9 では M11 より 8.8 倍速く拡散した (図 2)。

M9 では PEG 末端官能基の違いによって PEG 結合親和性が異なることが、実験から示されている。そこで、抗体と PEG 末端との最短距離分布を調べた (図 3)。M9 では、PEG の末端 (ユニット#1 および#50) との平均距離が M11 の平均距離よりも小さい。これは M11 よりも M9 の方が PEG 末端のメトキシ基とアミノ酸残基との相互作用の頻度が高いことを示しており、PEG 末端との相互作用が M9 と PEG の親和性に有意に寄与していることを示している。

4 発表実績または予定

「抗 PEG 抗体 PEG 認識メカニズム」については、一度論文投稿を行ったが受理されなかったため今後はジャーナルを変えて再投稿の予定であり、第 38 回分子シミュレーション討論会でも発表予定である。「SGLT の糖選択メカニズム」についても、第 38 回分子シミュレーション討論会でも発表予定である。

5 出版実績または予定

- (★) 畑宏明, 北尾彰朗 高圧力による細菌べん毛モーターの回転制御, 高圧力の科学と技術 33, 69 (2023).
- (★) Tegar N. Wijaya, Akio Kitao, Energetic and Kinetic Origins of CALB Interfacial Activation Revealed by PaCS-MD/MSM, The Journal of Physical Chemistry B 127, 7431 (2023).
- (★) Shinji Ikizawa, Tatsuki Hori, Tegar Nurwahyu Wijaya, Hiroshi Kono, Zhen Bai, Tatsuhiro Kimizono, Wenbo Lu, Duy Phuoc Tran, Akio Kitao, PaCS-Toolkit: Optimized Software Utilities for Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) Simulations and Subsequent Analyses, The Journal of Physical Chemistry B 128, 3631 (2024).

計算科学的手法による半導体ナノ構造の形成と機能に関する研究

Computational study for formation and novel functions of semiconductor nanomaterials

○秋山 亨、足道悠、藤田柊理、松田隼、松本知也（三重大院工）

1 研究目的および内容

本研究ではナノ構造の構造安定性および電子状態の解明、さらにナノ構造形成機構の解明および新規物性探索を行うことを目的としている。特に、エピタキシャル結晶成長機構および半導体表面・界面における電子状態に注目し、これまでの研究において得られた構造安定性に関する知見にもとづき、機械学習等を適宜用いて構造最適化および電子状態解析を行う。2023年度は半導体表面および界面構造および電子状態に関する研究を主に遂行した。具体的には、半導体エピタキシャル結晶成長機構に関する研究として、AIN(0001)表面上での成長プロセスを検討した。また、酸化ガリウム薄膜形成に関する研究としてサファイア(Al_2O_3)基板上に形成する酸化ガリウム薄膜の構造安定性を検討した。さらに、パワーデバイス特性に関する研究として、SiCと SiO_2 酸化膜との界面における電子状態の解析を行った。

2 研究方法および計算方法

計算はおもに密度汎関数理論に基づく全エネルギー電子状態計算によって実行した。原子核と内殻電子は擬ポテンシャルを用いて模し、価電子の相互作用に対しては一般化勾配近似(GGA-PBE96)あるいはハイブリッド密度汎関数(PBE0およびHSE)を適用した。波動関数は平面波基底によって展開し、電子状態および構造の最適化は共役勾配法によって行った。以上の計算は、山内淳准教授(慶応大学)らを中心とするメンバーで作成された Extended Tokyo *Ab-initio* Program Package (xTAPP)を用いて実行した。また、第一原理計算プログラムパッケージとして Quantum ESPRESSO を適宜利用した。

3 研究成果

3.1 窒化物半導体エピタキシャル結晶成長機構に関する研究

窒化物半導体エピタキシャル成長の形成機構に関する研究として、表面上での成長プロセスに関する検討を行った。より現実的な計算モデルとして、ステップ(段差)およびキンク(ステップ端の折れ曲がり)を含む表面での原子および分子の吸着の挙動に対する密度汎関数計算を(最大で1000原子程度からなる計算モデルを構築して)実行した。AIN(0001)表面におけるAl原子の吸着においては、ステップ端およびキンクで吸着が優先的に起こるのに対して、N原子では平坦な(テラス)領域でも吸着がおこり、さらに N_2 分子として脱離も容易に起こることを見出した。Al原子のステップ端およびキンクで吸着に起因して表面形態が成長条件に依存し得ることを明らかにした。

3.2 酸化ガリウム薄膜形成に関する研究

パワーデバイス材料としての利用が期待されている酸化ガリウム(Ga_2O_3)薄膜の形成に関する研究を遂行した。特に、サファイア基板上に形成する酸化ガリウム薄膜の構造安定性に注目し、サファイア基板上に α 相(コランダム構造)および β 相(β -ガリア構造) Ga_2O_3 とサファイア基板との界面エネルギーと α 相 Ga_2O_3 と β 相 Ga_2O_3 との界面エネルギーを密度半群計算にもとづき算出した。得られた界面エネルギーの評価から、サファイア基板上には α 相 Ga_2O_3 が形成され、さらに形成された α 相 Ga_2O_3 の上に β 相 Ga_2O_3 が形成されることを見出した。さらに、実験報告のある β 相 Ga_2O_3 が形成されるには α 相 Ga_2O_3 における歪緩和が重要となることを明らかにした。

3.3 SiC/SiO₂ 界面における電子状態の理論検討

2022年度に引き続き、パワーデバイス特性に関する研究としてSiCと SiO_2 酸化膜との界面における電子状態の解析を遂行した。これまでに用いていた一般化勾配近似に加え、より定量的な議論が可能となる。ハイブリッド密度汎関数計算を実行した。図1は、ハイブリッド密度汎関数計算によりSiCと SiO_2 酸化膜との界面におけるバンド配列の界面構造依存性およびSiC面方位依存性の評価した結果であり、様々な面方位および界面構造におけるバンド配列を模式的に示したものである。界面の面方位および界面の結合状態に依存してオフセット値が変化することがわかり、Si原子が最表面に出現する(0001)面に比べてC原子が最表面に出現する(000 $\bar{1}$)面のほうが大きな価電子帯オフセット値をとることが確認された。このような面方位依存性は、界面における結合状態の違いに起因しており、電荷移動および双極子形成がオフセット値を決める重要因子となることを見出した。さらに、得られた計算結果は実験結果と定量的にも一致することを確認した。

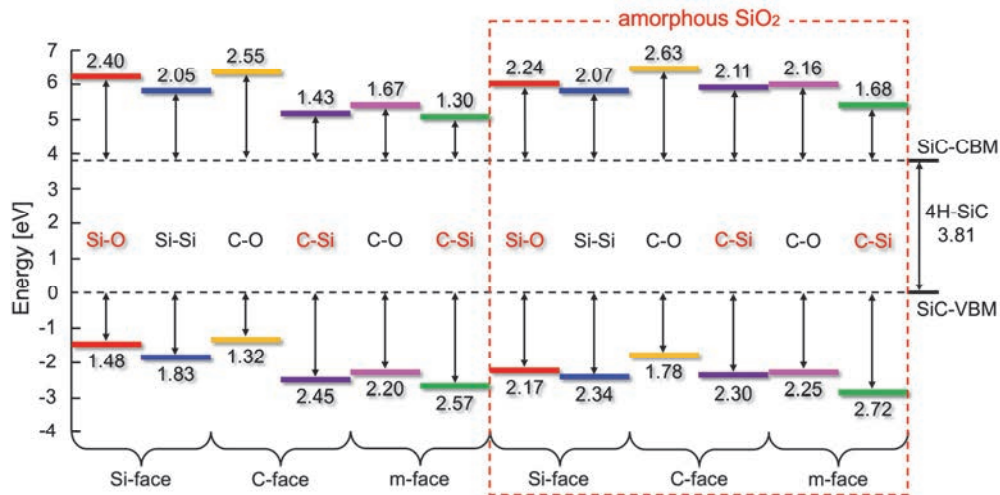


図 1. ハイブリッド密度汎関数計算によって得られた 4H-SiC/SiO₂ 界面におけるバンド配列の面方位および界面構造依存性。エネルギー(単位は eV)は 4H-SiC の価電子帯上端を基準としている。

4 発表実績または予定

- [1] ★S. Matsuda, T. Akiyama, T. Hatakeyama, K. Shiraishi, T. Nakayama, " First-principles study for orientation dependence of band alignments at 4H-SiC/SiO₂ interface", 2023 International Conference on Solid State Devices and Materials (2023 年 9 月 5-8 日).
- [2] ★Kenta Matsubara, Toru Akiyama, " First-principles study for structural and electronic properties of Janus and alloy monolayers in transition metal dichalcogenides", 2023 International Conference on Solid State Devices and Materials (2023 年 9 月 5-8 日).
- [3] ★Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, "Ab initio study for adsorption behavior on AlN(0001) surface with steps and kinks during metal organic vapor phase epitaxy ", 2022 International Conference on Solid State Devices and Materials (2023 年 9 月 5-8 日).
- [4] ★Toru Akiyama, T. Kawamura, " An ab-initio study for oxygen adsorption behavior on polar GaN surfaces", 14th International Conference on Nitride Semiconductors (2023 年 11 月 12-17 日)
- [5] ★Takahiro Kawamura, Toru Akiyama, Atsushi Kobayashi, "Electronic states at the interface of β-Nb₂N/AlN superlattices ", 14th International Conference on Nitride Semiconductors (2023 年 11 月 12-17 日).
- [6] ★秋山亨, 河村貴宏, "GaN(0001)および(000-1)表面における酸素吸着の理論解析: 面方位依存性の検討", 2023 年第 84 回応用物理学会秋季学術講演会, 19a-B101-6 (2023 年 9 月 19-23 日).
- [7] ★松田隼, 秋山亨, 畠山哲夫, 白石賢二, 中山隆史 "GaN(0001)および(000-1)表面における酸素吸着の理論解析: 面方位依存性の検討", 2023 年第 84 回応用物理学会秋季学術講演会, 21a-P06-1 (2023 年 9 月 19-23 日).
- [8] ★宮本拓翔, 秋山亨, 河村貴宏, "AlScN 混晶の構造安定性および混和性に関する理論的検討: 基板拘束の影響", 第 52 回結晶成長国内会議, 06a-P11 (2023 年 12 月 4-6 日). 他 5 件

5 出版実績または予定

- [1] ★"III 族窒化物エピタキシャル成長における成長様式の理論解析", 秋山亨, 伊藤智徳, 日本結晶成長学会誌 50, 50-1-04 (2023).
- [2] "First-principles calculations of α-Ga₂O₃/Al₂O₃ superlattice band structures", T. Kawamura, T. Akiyama, Y. Kangawa, Journal Crystal Growth 626, 127477 (2024).
- [3] ★"First-principles study for orientation dependence of band alignments at 4H-SiC/SiO₂ interface", S. Matsuda, T. Akiyama, T. Hatakeyama, K. Shiraishi, T. Nakayama, Japanese Journal of Applied Physics 63, 02SP69-1-6 (2024).
- [4] ★"Ab initio study for adsorption behavior on AlN(0001) surface with steps and kinks during metal organic vapor phase epitaxy", T. Akiyama, T. Kawamura, Japanese Journal of Applied Physics. 63, 02SP71-1-6 (2024).
- [5] ★"Reaction of NO molecule at 4H-SiC/SiO₂ interface and its orientation dependence: a first-principles study", T. Akiyama, H. Kageshima, K. Shiraishi, Japanese Journal of Applied Physics 63, 03SP80-1-5 (2024).
- [6] ★"An ab-initio study for oxygen adsorption behavior on polar GaN surfaces", T. Akiyama, T. Kawamura, Phys. Status Solidi B, in press (2024).
- [7] ★"Structural stability of vicinal AlN(0001) and GaN(0001) surfaces with steps and kinks under metal-organic vapor-phase epitaxy condition: a first-principles study", T. Akiyama, Y. Kawamura, Cryst. Growth & Des., submitted.

理論計算による触媒機能の解明

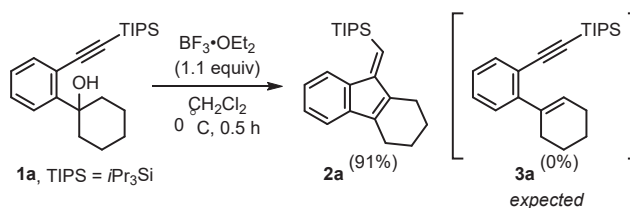
Theoretical study of catalytic reaction systems

○坂田 健、吉川 武司、矢野 資（東邦大学薬学部）

1 研究目的

医薬品や機能性材料などの有用な化学物質は環式化合物であることが多く、それらを化学選択的かつ立体選択的に望みどおりに創り上げる合成技術の開発は、現代の有機合成化学において最も重要な課題のひとつである。特に、有害物質の使用を抑えつつ、廃棄物を低減する環境低負荷な合成法が開発できれば、グリーンサステナブル・ケミストリーに立脚した現代のニーズに適合する。波多野（神戸薬科大学）らは、天然に豊富で、安全・安価かつ環境低負荷な典型元素の利用に着目している。そのうちの一つとして、ホウ素を中心とするルイス酸触媒の機能の活用を目指し、ホウ素ルイス酸触媒を用いるシリルアルキノールのタンデム型脱水-求電子的環化反応では、高収率かつ立体選択的に環式化合物を合成することを見出した。しかしながら、反応機構の詳細については未解明であった。そこで、本研究では、シリル基を有したアルキノールの脱水-求電子的環化反応において、反応機構やZ体選択性を理論的に検討した(Scheme 1)。

Scheme 1

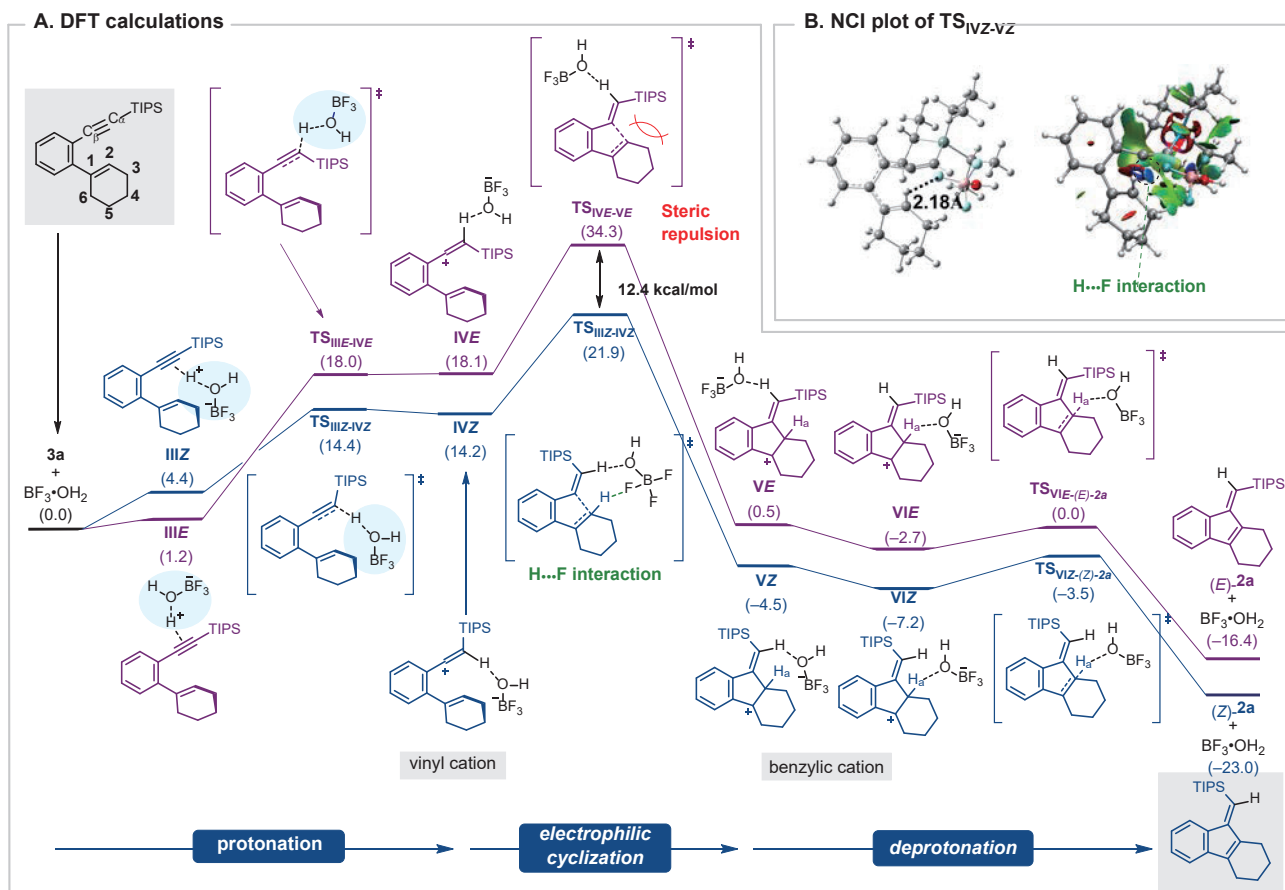


2 研究方法、計算方法

Gaussian16 プログラムを用い、汎関数に M06-2X を用いた DFT 法により構造最適化ならびに振動解析の計算を行った。基底関数には、全ての原子に対して 6-311++G(d,p)を用いた。

3 研究成果

ルイス酸触媒 BF₃ を用いることによってシクロヘキサノール骨格の水酸基が E1 脱離した後の環化反応のエネルギーダイアグラムを下図に示す。E 体と Z 体へ至る反応経路では、ともに脱水によって生成された BF₃OH₂ がブレンステッド酸触媒として環化反応を活性化する。BF₃OH₂ の水素原子がアルキンに π 配位した後、シリル基の α 位炭素へとプロトンが移動することで β 位炭素がカチオン化され、環化反応を活性化する。β 位炭素がシクロアルケニル基の二重結合に求電子的に環化し、三環式化合物が生成した後、BF₃OH₂ を触媒としてプロトンが移動することで目的の化合物に至る。E 体と Z 体への反応経路は、ともに求電子的環化反応が律速段階であった。その際の遷移状態では、TS_{I_{VE}-VE} よりも TS_{I_{VZ}-VZ} の方が自由エネルギーは低く反応が進行しやすい。その要因は、TS_{I_{VE}-VE} の構造において、嵩高い TIPS 基とシクロアルケニルとの立体反発による不安定化と、TS_{I_{VZ}-VZ} の構造において、BF₃OH₂ のフッ素原子とシクロアルケニル基の C² 原子に結合する水素原子との静電的な相互作用による安定化であると結論付けた。BF₃ がルイス酸触媒として環化反応を活性化する反応経路も考慮したが、不利であった。



4 発表実績または予定

- ★○梅澤 美帆, 椿 紗穂里, 吉川 武司, 坂田 健, 桑野 葵咲, 飛鳥居 里穂, 永吉 絢子, 星原 遥花, 平田 翼, 波多野 学, テトラヒドロフラン溶媒とグリニャール反応剤を用いるニトリルへの塩化亜鉛触媒のアルキル付加反応の量子化学的検討, 2023年コンピュータ化学会春季年会, 1P04, 東京, 2023年6月.
- ★○坂田 健, 金澤 菜穂美, 吉川 武司, 矢野 資, 西林 仁昭, ルテニウム錯体を用いた触媒的アンモニア酸化反応に関する量子化学的研究. 第17回分子科学討論会, 3P79, 大阪, 2023年9月.
- ★○Takeshi Yoshikawa, Atsuya Inoue, Ken Sakata, Takahiro Sawano, Kaito Aoyama, Ryo Takeuchi, Theoretical Study on Fluorescence Properties of Pyridine with Dithiophene, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC-2023), Poster 5Po-33, Hokkaido, Japan, September 2023.

5 出版実績または予定

- ★T. Yoshikawa, Y. Iwabata, H. Nakai, K. Ogawa, K. Sakta, Unveiling controlling factors of the S0/S1 minimum-energy conical intersection (3): Frozen orbital analysis based on the spin-flip theory, *J. Chem. Phys.*, **158**, 204116-1-14 (2023).
- ★K. Sakta, S. Suzuki, T. Sugimoto, T. Yoshikawa, Quantum Chemical Study of the Cycloaddition Reaction of Tropone with 1,1-Diethoxyethene Catalyzed by B(C₆F₅)₃ or BPh₃, *ACS Omega*, **7**, 30410-30420 (2023).
- ★T. Okitsu, T. Yoshikawa, M. Morohashi, K. Aoki, T. Yakura, K. Sakata, M. Hatano, Boron Trifluoride-Mediated Domino Dehydration/Electrophilic Cyclization of Silylalkynols Leading to 2,3-Fused Tricyclic Benzofulvenes, *Org. Lett.*, **26**, 1652-1656 (2024).

クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算

Calculations of geometrical structures, reactivities and collision cross sections of cluster ions

○大下 慶次郎、上野 裕、宇津木 孝一、伊藤 亮佑、中島 優斗、戴 方聞、坂倉 広也、角田 健吾、小柴 拓実、石田 南菜子、布施 大輝（東北大院理）

1 研究目的

10個から100個程度の原子・分子が集合したクラスターイオンでは、固体結晶状態の性質が消失するとともに予想を超えた物性や構造が出現し、それらが構成原子数（サイズ）に対して敏感に変化する。さらに、サイズが同じクラスターイオンには複数の構造異性体が含まれている可能性がある。本研究では、質量分析とイオン移動度分析を組み合わせたイオン移動度質量分析（IM-MS）を用いて、クラスターイオンのサイズと異性体の両方を選別し、各異性体の構造決定や異性化反応、吸着反応の観測を行う。

さらに、申請者らが開発したエレクトロスプレーイオン化によるイオン源を組み合わせた低温 IM-MS 装置では、プロトン付加分子イオンと中性分子（NH₃ など）を衝突反応させた後、生成した分子イオンの異性体を選別してその存在比を観測することができる。この装置を用いて中性分子との衝突により誘起されるプロトン付加分子イオンの異性化反応を観測する。本研究では *ab initio* 分子動力学（MD）シミュレーションを用いて、この異性化反応（分子内プロトン移動反応）の反応機構を明らかとする。

2 研究方法、計算方法

本研究では、アミノ基とカルボニル基間の距離が 0.9 Å ある (*E*)-4-アミノ桂皮酸 (Fig. 1, ACA) のプロトン付加体 ACA·H⁺ とアンモニアとの反応を *ab initio* 分子動力学（MD）計算を用いて研究した。ACA のアミノ基にプロトンが付加した N-プロトマーにアンモニア分子が配位した ACA·H⁺·NH₃ を初期構造として *ab initio* MD 計算を行った。Gaussian 16 の ADMP 法を用いて温度

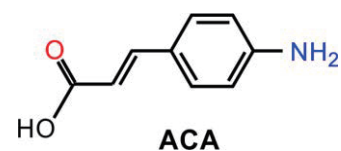


Fig.1. Structure of ACA.

900 K の条件下、0.5 fs 刻みで 10 ps の間トラジェクトリを計算した。計算レベルは ωB97X-D/6-31G(d) を用いた。短時間での反応を誘起するため、実験より高い温度で計算を行った。

3 研究成果

量子化学計算により N-, C-, O-プロトマーのそれぞれに NH₃ が配位した ACA·H⁺·NH₃ の安定構造を求めエンタルピーを比較したところ、O-プロトマーが最安定であり、次いで N-プロトマーが安定、C-プロトマーは最も不安定であった。MD 計算で得られた 64 本のトラジェクトリのうち、17 本で 1 個のアンモニア分子により ACA のアミノ基からカルボニル基へプロトンが輸送される分子内プロトン移動が起きた。よって IM-MS と MD 計算の結果から、ACA·H⁺ のアミノ基からカルボニル基への分子内プロトン移動がアンモニア 1 分子で起きるピークル機構により進行すると結論した。MD 計算の結果、アミノ基から NH₃ がプロトンを引き抜いて生成した NH₄⁺ は、ほぼ 100% の確率でカルボニル基へと移動しプロトンを輸送することがわかった。

4 発表実績または予定

★○伊藤 亮佑、大下 慶次郎、美齊津 文典「ジベンゾクラウンエーテルのアルカリ金属イオン錯体における異性化反応速度のゲストイオン依存性」日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 2024 年 3 月 19 日 A1455-2pm-04 (口頭 B 講演)

★○渡辺 喬介、伊藤 亮佑、大下 慶次郎、美齊津 文典「低温イオン移動度質量分析によるメチルアンモニウムイオン-ジベンゾ-24-クラウン-8 錯体の異性体構造の研究」日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 2024 年 3 月 19 日 A1455-2am-05 (口頭 A 講演)

★○角田 健吾、布施 大輝、高崎 佑也、大下 慶次郎、美齊津 文典「低温イオントラップーイオン移動度質量分析を用いた分子内プロトン移動反応機構とその速度定数の研究」日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 2024 年 3 月 19 日 A1455-2am-04 (口頭 A 講演)

★○渡部 悠、小柴 拓実、伊藤 悠吏、菅野 学、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン画像観測法を用いた O_4^+ の紫外可視光解離過程に関する研究」日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 2024 年 3 月 19 日 A1455-2am-03 (口頭 A 講演)

★○成瀬 優太、坂倉 広也、中島 優斗、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析によるフッ化銀クラスターカチオンの幾何構造の研究」日本化学会第 104 春季年会 日本大学理工学部 2024 年 3 月 19 日 A1455-2am-02 (口頭 A 講演)

★○角田 健吾、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析による鎖状アミンとクラウンエーテルからなる擬ロタキサンの構造分析」第 17 回分子科学討論会 大阪大学 2023 年 9 月 15 日 4P013 (ポスター)

★○大下 慶次郎、伊藤 亮佑、角田 健吾、美齊津 文典「低温イオンモビリティ質量分析を用いたホスト-ゲスト化合物の包接機構の研究」第 17 回分子科学討論会 大阪大学 2023 年 9 月 15 日 4A14 (口頭)

★○坂倉 広也、中島 優斗、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析を用いた酸化ニッケルクラスターカチオンの CO 分子吸着構造の研究」第 17 回分子科学討論会 大阪大学 2023 年 9 月 13 日 2P066 (ポスター)

★○大下 慶次郎、高崎 佑也、角田 健吾、伊藤 亮佑、菅野 学、美齊津 文典「イオンモビリティ質量分析を用いたプロトン付加アミノ安息香酸における分子内プロトン移動反応の中間体の観測」第 71 回質量分析総合討論会 大阪府立国際会議場 2023 年 5 月 16 日 2B-O-0951 (口頭)

★○伊藤 亮佑、大下 慶次郎、美齊津 文典「低温イオン移動度質量分析によるホスト-ゲスト錯体における π - π 相互作用の研究」第 11 回イオン移動度研究会 東京都立大学 2023 年 4 月 15 日 P6 (ポスター)

5 出版実績または予定

★ Keijiro Ohshimo, Ryosuke Sato, Yuya Takasaki, Kengo Tsunoda, Ryosuke Ito, Manabu Kanno, Fuminori Misaizu, "Highly Efficient Intramolecular Proton Transfer in *p*-Aminobenzoic Acid by a Single Ammonia Molecule as a Vehicle", *J. Phys. Chem. Lett.*, **14**, 8281-8288 (2023).

★ 大下 慶次郎, 伊藤 亮佑, 角田 健吾, 美齊津 文典, 「温度可変低温イオン移動度質量分析によるホスト-ゲスト化合物の構造と異性化反応の研究」原子衝突学会誌「しょうとつ」, **20**(4), 88-99 (2023).

・ Eisuke Yokoyama, Masaomi Sanekata, Nobuo Nishimiya, Masahide Tona, Hiroaki Yamamoto, Keizo Tsukamoto, Kiyokazu Fuke, Keijiro Ohshimo and Fuminori Misaizu, "Optical emission spectroscopy in deep oscillation magnetron sputtering (DOMS) of titanium", *Japanese J. Appl. Phys.*, **62**, SL1008 (2023).

蛋白質の機能発現と構造に関する理論的研究

Theoretical study on the relation between the functional expression and the structure in protein

○リントゥルオト正美、中村美羽 (京都府立大学大学院生命環境科学研究科)

1 研究目的、内容

量子化学的(QM)手法と分子動力的(MD)手法を活用し、タンパク質の機能に対する構造の影響、金属の存在、糖鎖修飾がもたらす影響、そして酵素の基質特異性などを解明することを目指した。

1-1. セリンプロテアーゼ *neuropsin* の酵素反応機構と基質特異性の解明

セリンプロテアーゼである *neuropsin* は基質の部位特異的な切断により神経シグナリングに関与している。これまでに基質の特異的切断部位をペプチドでモデル化した分子動力学 (MD) 計算研究を行った結果、3つの決定因子で速度論的実験結果を説明できることを明らかにしてきた。さらに基質結合部位を囲むループへの糖鎖修飾や金属イオン結合による酵素活性や基質特異性への影響について検討を行った。

1-2. 3α -Hydroxysteroid Dehydrogenase (3α -HSD) における補因子結合に対する負の協同性と補因子特異性の解明

Pseudomonas sp. B-0831 株由来の 3α HSD (Ps3aHSD) は、臨床診断用酵素として胆汁酸測定に用いられており、生産性や活性の向上を目指した研究が継続して行われている。Ps3aHSD は、補因子結合による負の協同性を示し、補因子 NADH のみならず NADPH にも活性を示す。今回は特に補因子特異性や負の協同性メカニズムの解明を目指した MD 研究を行った。

1-3. Cu や Zn を含有するタンパク質における機能と構造の関連性の解明

ALS(筋萎縮性側索硬化症)患者に共通してみられる Cu,Zn-SOD 1 の変異は2量体界面に高頻度に見られ、さらに2量体間の接合を強化する化合物の添加によってALSの病因と考えられているタンパク質凝集を防ぐという報告がなされている。本研究課題では静電ポテンシャルループの安定性と多量体安定化の関係、静電ポテンシャルループの基質接近に対する役割の詳細について、QM/MM 法および MD 法を用いて調べた。また、Cu を含むタンパク質である *azurin* の QM/MM 計算を行い、Cu 周辺の水素結合構造変化による酸化還元電位の変動に対する実験結果を再現し、分子軌道の解析によりそのメカニズムを明らかにした。

2 研究方法、計算方法

SOD1、 3α HSD、*neuropsin*、*azurin* の初期構造にはX線結晶構造、NMR 構造、中性子回折から得られた構造を用いた。また、ニューロプシン-ペプチド複合体モデルの初期構造は *sievgene* を用いたドッキングによるモデル化を行った。MD 計算には Gromacs を、QM/MM 計算には Gaussian16 を用いた。

3 研究成果

3-1. セリンプロテアーゼ *neuropsin* の酵素反応機構と基質特異性の解明

neuropsin について、 Ca^{2+} や糖鎖修飾した構造について MD 計算を行った。その結果、金属結合や糖鎖修飾は基質との結合に重要であるループにおける揺らぎに対しアロステリックに影響を与えた。さらに複合体形成に対する金属や糖修飾の効果について検討を行った。現在までのところ、これらの修飾によって活性が低下する結果が得られている。この結果はヒトの *neuropsin* の X-ray 結晶構造解析から Ca^{2+} によって酵素作用が

向上するが、糖鎖は活性や特異性には影響しないとしている結果とは異なっている。現在、ほかの数種の基質をモデル化したペプチド複合体を用いた計算及び解析や他の金属の効果についても検討中である。

3-2. 3 α -HSD における補因子結合に対する負の協同性と補因子特異性の解明

Apo 体の基質結合ループが欠損したモデルや補完したモデルを比較した結果、Apo 体の基質結合ループは holo 体のループの構造を安定に保ち、補酵素結合に続く基質結合にとって重要であることがわかった。

NADH と NADPH 複合体では界面におけるアミノ酸残基の相互作用の様式が異なり、2 量体構造安定化や情報伝達の方法が異なる。また、補酵素の結合によって 2 量体界面の水素結合形成は増加し、同時に全ての複合体モデルで構造変化が起こり時間的な相関が示された。

3-3. Cu や Zn を含有するタンパク質における機能と構造の関連性の解明

SOD1 に関する MD 計算および QMMM 計算により、基質誘導に参与する静電ループの構造変化によって、電子状態が変化し、静電的な基質誘導に影響があることが示唆される結果が得られた。

azurin の QM/MM 計算を行い、Cu 配位アミノ酸残基の局所的な骨格構造の歪みにより特殊な水素結合構造が形成され、Cu の電子状態が変化することで酸化還元電位が制御されていることが分かった。

4 発表実績または予定

★ Effect of N-glycosylation and metal ions on catalytic activity and substrate specificity of serine protease KLK8, M. Fujiwara, M. Fujimoto, Y. Fukunishi, Hideki Tamura, J. M. Lintuluoto, M. Lintuluoto (2024: JCS8 札幌)

★ Calcium oxalate flocculation under peptide and phosphorylated peptide, M. Lintuluoto, M. Tokinaga, J. M. Lintuluoto (2024: JCS8 札幌)

★ 3 α -Hydroxysteroid dehydrogenase の補酵素依存性と 2 量体相互作用に関する分子動力学シミュレーションを用いた研究、吉木新雪, 天川薫, 鈴木大樹, 塩田綾子, 織田昌幸, リントウルオト ユハ, リントウルオト正美 (日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会 香川)

★ Cu, Zn-Superoxide dismutase (SOD1)への基質接近に着目した活性低下メカニズムに関する計算化学的アプローチ、中村美羽、福西快文、リントウルオト ユハ、リントウルオト正美 (日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会 香川)

★ N 結合型糖鎖修飾によるセリンプロテアーゼ neuropsin の構造と基質特異性に与える影響、藤原麻衣、藤本麻里、福西快文、田村英紀、リントウルオト ユハ、リントウルオト正美 (日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会 香川)

★ Ca²⁺結合によるセリンプロテアーゼ neuropsin の構造および基質特異性に関する考察、藤本麻里、藤原麻衣、福西快文、田村英紀、リントウルオト ユハ、リントウルオト正美 (日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会 香川)

5 出版実績または予定

★ Substrate specificity of neuropsin investigated by MD study combined with database of gene expression over brain, M. Lintuluoto, M. Abe, Y. Horioka, Y. Fukunishi, H. Tamura, J. M. Lintuluoto, 投稿準備中

★ Overlooked Hydrogen Bond in a Blue Copper Protein Uncovered by Neutron and Sub-Ångström Resolution X-ray Crystallography., Y. Fukuda, M. Lintuluoto, K. Kurihara, K. Hasegawa, T. Inoue, T. Tamada, Biochemistry, 63(3), 339-347 (2024).

分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発

Development of functions of liquid crystals utilizing dynamic intermolecular interactions based on molecular motion

○内田 幸明 (大阪大学)

1 研究目的

近年、元素戦略・低毒性・柔軟性・自己組織的で多様な集合構造等の種々の観点から、p 電子スピンを持つ非金属元素をスピソースとする有機強磁性体が注目され、実際に合成されてきた。物質の磁気特性を支配するのはスピンの磁気相互作用である。有機磁性体におけるスピンの磁気相互作用は、無機磁性体のそれとは比べものにならないほど弱い。実際、有機磁性体の強磁性転移は、極低温 (<17 K) のみで起こる。

一方、有機材料の中でも、異方性と流動性を併せ持つ液晶は、構成分子の集団運動によって自己組織的に配向構造を形成する。我々は、液晶性の常磁性体であるニトロキシドラジカル (NR) 液晶について研究を行ってきた。前述のような既存の有機強磁性体とは異なり、NR 液晶は室温以上の液晶相・等方相 (300~450 K 程度) において、強磁性的な分子間相互作用 (磁気液晶効果) を示すことを特徴とする。2013 年に金属元素をスピソースとする強磁性液晶が報告されてから、その特異な性質が盛んに研究されているのに対して、現在のところ、強磁性転移を示す非含金属液晶は報告されていない。

本研究では、磁気液晶効果の起源を明らかにすることを最初の目標として掲げ研究を行ってきた。2020 年度までに、GROMACS による分子動力学 (MD) シミュレーションによって分子配座・分子配置のアンサンブルを求め、その中の分子間相互作用の分布を Gaussian による密度汎関数理論 (DFT) 計算によって求める手法を確立した。これを元に、過去の静的なスピングラスの磁気特性を理解するために用いられた理論を動的な平均場近似へと拡張することで、分子間相互作用の不均一性と分子運動が磁気液晶効果の鍵を握っていることを解明した。現在、これに基づいて、室温以上の温度で磁気秩序化を起こす液晶の設計を行い、実証実験に移っている。

一方、上述の磁気液晶効果の起源としての分子運動が、液晶の他の物性の起源として一般化できる可能性があるかと予想している。本研究では、「分子間接触に依存する物性」が「液晶の分子運動」によって説明できるとの仮説を立て、検証を行っている。固体材料にない液晶に特有の電気・磁気・光学特性を示す低分子有機材料の分子設計に有用な示唆を与えることを期待している。そのため、磁気液晶効果に関する研究に加えて、対象を液晶分子一般にも広げて、配座解析による分子形状の液晶性への寄与についての計算と解析を行ってきた。液晶分子の配座解析を行い、液晶相転移温度等の実験値との対応関係を調べ、相転移挙動に対する液晶分子の構造上の起源を探った。

2 研究方法、計算方法

分子配向場・分子形状分布・分子間相互作用のそれぞれについて、次の①-③の計算手法によりシミュレーションを行い、統合する。① MD シミュレーションにより液晶相の分子配向場を分子レベルで再現して、局所的な分子間接触の角度・距離・相対速度の分布を求める。その際には、GROMACS を使用する。② MD シミュレーションによって求めた各原子の座標・速度をもとに、分子の形状・回転・並進のアンサンブルを求める。③ MD シミュレーションによって求めた各原子の座標をもとに、DFT 計算で分子間相互作用を求める。

3 研究成果

2019年度から2021年度にかけて、MDシミュレーションによって、各状態における分子配座アンサンブルを求める手法を開発してきた。具体的には、最も一般的によく知られているネマチック液晶である4-Cyano-4'-pentylbiphenyl (5CB)とN-(4-Methoxybenzylidene)-4-butylaniline (MBBA)について、MDシミュレーションを行った。このデータを解析することで2022年度と2023年度には、液晶相と液晶における分子の形状を求めた。その結果、液晶相と等方相では、分子配座アンサンブルが異なることを見出した(論文執筆中)。液晶中では動的分子間相互作用により分子形状が相の対称性を反映するように変化すると考えられる。さらに、小さなクラスターを作る程度に分子数を減らして、同様のシミュレーションを行ったところ、同じ傾向が得られることを見出した。これは、分子の衝突による分子形状の変化が、温度に依存すると考えられる。液晶-液体相転移における対称性の変化が分子衝突に起源を持つ可能性が示唆されたと言える。

4 発表実績または予定

1. “Three-dimensional use of liquid crystals,” Y. Uchida, K. Sasaki, N. Nishiyama, Gordon Research Conference (GRC), ポスター発表, Manchester, USA, 2023年6月28日.

2. “超膨潤ラメラ相の複屈折を利用した金属イオンの検出,”佐々木 弘毅, 的場 翔太郎, 内田 幸明, 西山 憲和, 日本液晶学会討論会, 口頭発表, 東京理科大学, 2023年9月11日.

★3. “Functionalization of Nitroxide Radical Liquid Crystals by Doping Additives,” Y. Uchida, The 9th International Conference on Nitroxide Radicals, 口頭発表, Yokohama, Japan, 2023年9月29日.

4. “Photomagnetic effects in liquid crystals,” 内田幸明, 新学術領域研究「量子液晶の物性科学」令和5年度 領域研究会, 口頭発表, 東京大学, 2023年12月27日.

5. “Control of Size, Position and Orientation of Photonic Liquid Crystalline Shells,” Y. Uchida, MRM2023, 口頭発表, Kyoto, Japan, 2023年12月14日.

6. “Three-dimensionally printed microwell for observing single liquid crystalline shell,” SPIE Photonics West OPTO, The Moscone Center, San Francisco, California, USA, 2024年1月31日.

5 出版実績または予定

1. “Chiral Nitroxide Radical with Terminal Trifluoromethoxy Group,” Y. Uchida,* T. Akita, N. Nishiyama, *Liq. Cryst.*, **50**, 1292–1295 (2023).

2. “Synthesis of Cu₂O nanourchins from Cu nanosheets synthesized in hydrophilic bilayers of hyperswollen lamellar phase,” K. Sasaki, K. Miyake, Y. Uchida,* N. Nishiyama, *Liq. Cryst.*, **50**, 1287–1291 (2023).

3. “Detection of alkali and alkaline earth metal ions using birefringence of hyperswollen lamellar phase,” K. Sasaki, S. Matoba, Y. Uchida,* N. Nishiyama, *RSC Adv.*, **13**, 4007–4010 (2023).

4. “Lasing Behavior of a Nematic Liquid Crystal Microdroplet Depending on Irradiation Position,” Y. Uchida,* M. Kumazaki, T. Naruta, N. Nishiyama *Opt. Mater. Express*, **13**, 1609-1615 (2023).

5. “Bottom-up Synthesis of Nanosheets at Various Interfaces,” K. Sasaki, Y. Uchida,* N. Nishiyama, *ChemPlusChem*, Wiley, **88**, e202300255 (2023).

6. “Control of Composition and Surface Area of Aluminosilicates by Tuning Base Catalyst Concentration,” J. A. Hernandez Gaitan, K. Sasaki, K. Miyake, Y. Uchida,* N. Nishiyama, *Chem. Lett.*, **53**, upad034 (2024).

分子性導電・磁性材料に関する理論的研究

Theoretical study on molecular conducting and magnetic materials

○中野 義明、矢野 亜実、増田 怜旺

(京都大学大学院理学研究科化学専攻、京都大学環境安全保健機構)

1 研究目的

固体プロトン伝導体は、エネルギー貯蔵、燃料電池等、多様な用途において極めて重要な役割を果たしており、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール (trz) 等は、N-H...N 水素結合ネットワークを形成し、プロトン伝導体の重要な構成要素として利用されている。しかしながら、プロトン化 trz (Htrz⁺) カチオンと trz 配位錯体アニオンを含む金属錯体系はあまり知られていない。そこで本研究では、金属錯体アニオンに配位した活性なルイス塩基性部位を持つ中性の trz と Htrz⁺カチオンを同時に取り込んだ系について、実験と理論の両面から検討した。

2 研究方法、計算方法

密度汎関数理論 (DFT)、時間依存密度汎関数理論 (TD-DFT) による理論的解析は、CAM-B3LYP-D3(BJ)汎関数と、基底関数として、Pt について cc-pVTZ-PP、その他の原子に対して cc-pVDZ を組み合わせて行った。また、IEF-PCM 法で、水 ($\epsilon = 78.3553$) の溶媒効果を取り入れた。全ての計算は、Gaussian 09 プログラムで実行した。

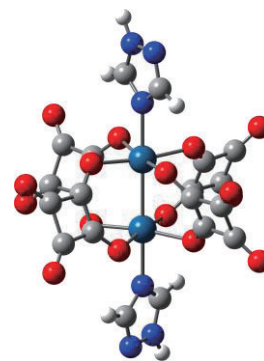


図 1. $[\text{Pt}_2(\text{sq})_4(\text{trz})]^{2-}$ の最適化構造

3 研究成果

Pt(II)と四角酸イオン (sq^{2-}) から成る $(\text{Bu}_4\text{N})_4[\text{Pt}_2(\text{sq})_4] \cdot 1.5(\text{H}_2\text{O})$ (**1**)を前駆体として、2種類の Pt(III)錯体、 $(\text{Htrz})_2[\text{Pt}_2(\text{sq})_4(\text{trz})_2] \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$ (**2**)と $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Pt}_2(\text{sq})_4(\text{trz})_2] \cdot 3(\text{H}_2\text{O})$ (**3**)を合成した。単結晶 X線構造解析の結果、これらの錯体は、 sq^{2-} が Pt を架橋し、パドルホイール型の Pt(II)-Pt(II)ダイマー、または、Pt(III)-Pt(III)ダイマーを形成していることが分かった。

錯体 **2** では、trz と Htrz⁺の間での N-H...N 水素結合、H₂O と sq の間での O-H...O 水素結合、trz と sq の間での O-H...N 水素結合が確認でき、無限水素結合ネットワークが形成されていた。一方錯体 **3** では、sq と H₂O の間、H₂O 同士の間での O-H...O 水素結合、trz と H₂O の間での N-H...O 水素結合が確認できるものの錯体 **2** のような無限水素結合ネットワークは形成されていなかった。

水溶液中でこれらの錯体の UV-vis スペクトルを測定したところ、錯体 **1** では、220、273 nm に 2つの吸収帯が観測さ

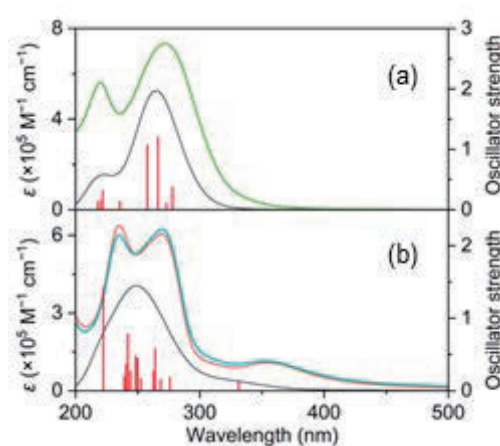


図 2. (a) 錯体 **1** (緑)、 $[\text{Pt}_2(\text{sq})_4]^{4+}$ (黒) の UV-vis スペクトル。(b) 錯体 **2** (赤)、**3** (青)、 $[\text{Pt}_2(\text{sq})_4(\text{trz})]^{2-}$ (黒) の UV-vis スペクトル。

れた。一方錯体 **2**、**3** では、230、270 nm の吸収帯に加えて、353 nm に新たな吸収帯が観測された。これらの吸収帯の起源を明らかにするため、CAM-B3LYP/cc-pVTZ-PP/cc-pVDZ レベルで、 $[\text{Pt}_2(\text{sq})_4]^{4+}$ (D_4 対称性)、 $[\text{Pt}_2(\text{sq})_4(\text{trz})]^{2-}$ (D_2 対称性)について、構造最適化 (図 1)、および、TD-DFT 法によるスペクトルの解析 (図 2) を行った。錯体 **1** における 220、273 nm の 2 つの吸収帯は、Pt(II)–Pt(II)ダイマーの $d\delta^*$ から sq の π^* への MLCT 遷移と帰属された (図 2(a))。また、錯体 **2**、**3** における 353 nm の吸収帯は sq の π^* から Pt(III)–Pt(III)ダイマーの $d\sigma^*(\text{Pt}_2)$ 、または、Pt(III)–trz の σ^* へ遷移、すなわち LMCT、または、LLCT 遷移に帰属された。

25°C、98%RH でプロトン伝導度を測定したところ、錯体 **2** は、 $1.0 \times 10^{-4} \text{ S cm}^{-1}$ であったのに対し、錯体 **3** は $8.5 \times 10^{-8} \text{ S cm}^{-1}$ という低い値にとどまった。このプロトン伝導度の違いは、無限水素結合ネットワークの有無に起因すると考えられる。

4 発表実績または予定

- ★[1] “アルキル基を導入したカチオンとのフッ素化 TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性”，増田怜旺，矢野亜実，石川優李，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 17 回分子科学討論会 2023 大阪，3D10
- ★[2] “N-アルキル化 DABCO カチオンとの TCNQ ラジカルアニオン塩(C_nDABCO) $_x$ (TCNQ) $_y$ の構造と物性”，立木実，中井暁量，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 17 回分子科学討論会 2023 大阪，3P019
- ★[3] “アルキル基を有するカチオンを対成分とするフッ素化 TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性”，矢野亜実，増田怜旺，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 31 回有機結晶シンポジウム，P-28
- ★[4] “N-アルキル DABCO カチオンと TCNQ ラジカルアニオンからなる電荷移動錯体の結晶構造と物性”，立木実，中井暁量，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 31 回有機結晶シンポジウム，P-34
- ★[5] “N-アルキルイソキノリニウムを対カチオンとする TCNQ 系ラジカルアニオン塩の構造と物性”，小濱智宏，増田怜旺，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 31 回有機結晶シンポジウム，P-63
- ★[6] “環状第 4 級アンモニウム TCNQ 錯体の結晶構造と物性”，Kim Yongjin、梁瀬歩輝，山田覚巳，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 19 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム，7
- ★[7] “N-アルキル化 (イソ) キノリニウムと TCNQ 系アクセプター分子から成る電荷移動錯体の構造と物性”，澤田卓寛，小濱智宏，増田怜旺，石川学，中野義明，大塚晃弘，第 19 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム，11
- ★[8] “中鎖アルキル化 DABCO と TCNQ から成るラジカルアニオン塩の結晶構造と物性”，立木実，中井暁量，石川学，大塚晃弘，中野義明，第 19 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム，17
- ★[9] “Crystal Structures and Physical Properties of TCNQ and Fluorinated TCNQ Radical Anion Salts with N-Alkylated DABCO Cations”，Y. Nakano，A. Nakai，R. Masuda，T. Yano，M. Tsuiki，Y. Ishikawa，M. Ishikawa，A. Otsuka，H. Yoshino，International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Bali 2023，IGS 06 **[Invited Lecture]**
- ★[10] “Development of TCNQ and Fluorinated TCNQ Radical Anion Salts with Alkylated Organic Cations toward Thermoelectric Application”，Y. Nakano，A. Nakai，R. Masuda，T. Yano，M. Tsuiki，Y. Ishikawa，T. Kohama，T. Sawada，I. Yanase，K. Yamada，M. Ishikawa，A. Otsuka，H. Yoshino，MRM2023/IUMRS-ICA2023，B1-P303-25

5 出版実績または予定

なし

ソフトマター系における遅いダイナミクスの理論・シミュレーション研究

Theoretical and Computational studies on slow dynamics of soft matter systems

○金 鋼、後藤 頌太、四方 志、矢野 健太郎、岡田 一志、荻田 隼輔

(大阪大学大学院基礎工学研究科)

1 研究目的

ソフトマターと称される物質群は分子が強く凝縮することによって遅いダイナミクスを示す。そこで遅いダイナミクスの本質を理解することは基礎科学の問題としても材料設計の問題としても非常に重要な課題となりえる。本研究課題では、主に分子動力学(MD)シミュレーションによる研究をおこない、水・高分子・液晶・レアイベントをターゲットとして、遅いダイナミクスの分野横断的な研究を展開している。本年度は、MD 計算と深層学習の融合研究を実施した。

2 研究方法、計算方法

2.1 説明可能な深層学習による反応座標探索

タンパク質の構造変化などの複雑分子系において、安定状態をつなぐ遷移経路を特徴づけることは重要課題である。そのため原子位置に関する高次元の配置座標から決まる集団変数 Q に関する確率分布関数 $P(Q)$ をサンプリングし、その対数を取ることで自由エネルギー曲面 $F(Q) = -k_B T \ln P(Q)$ が計算される。安定状態は鞍点により区別され、さらに実際の経路が鞍点を通過するとき、変数 Q は構造変化を特徴付ける反応座標といえる。本研究ではアラニンジペプチドの立体配座が変化する異性化過程に着目する。真空中ではエネルギー的に安定な2状態である β シート構造(状態A)と α ヘリックス構造(状態B)が存在することが知られ、遷移状態(TS)を特徴付ける候補変数として二面角(ϕ, ψ)が重要視されてきた。先行研究ではMD計算と機械学習を用いた二面角の系統だった探索方法が提案されている。さらに原子間距離も集団変数となり得ることを考慮すると、異性化過程のより精緻な記述が期待できる。そこで、原子間距離を候補変数として説明可能な深層学習を行うことでどの原子間距離が適切な反応座標となり得るかを明らかにすることを目的とした。

2.2 深層学習によるガラス形成液体の温度変化に伴う構造変化の解明

液体を冷却しても結晶化が阻害されると融点以下の液体状態が維持されガラスになる。ガラス形成液体の構造緩和時間は温度の低下とともに急激に遅くなりガラス転移温度で非晶質構造が凍結する。このガラス転移現象をもたらす何らかの特徴的な静的構造があるかという点については多くの研究がされている。近年、機械学習を用いてガラス形成液体の構造における特徴量を抽出する研究が多数報告されている。注目すべきは、畳み込みニューラルネットワーク(CNN)やグラフニューラルネットワーク(GNN)といった最新の深層学習技術が応用されていることである。本研究ではGNNによって異なる2つ温度のガラス形成液体の構造を分類し、更にSelf-Attention機構を組み込むことで分類根拠を獲得することを目指した。そこでガラス形成液体のモデルとして3次元2成分soft-sphereモデルを採用しMDシミュレーションをおこなった。GNNは要素をノード、要素間の関係をエッジとして構成されたデータ構造を扱う深層学習手法である。GNNはグラフデータを入力とすることを活かし、入力グラフのノードとエッジの情報の更新を繰り返し、自ら特徴量を作

り出すことができる。得られた粒子配置について、粒子をノード、第一配位圏以下の粒子間のつながりをエッジとしてモデル化したグラフ構造を構築した。粒子の種類と粒子間の相対座標をグラフに符号化することで、異なる 2 つの温度の構造分類(二値分類)をおこなった。また粒子間の局所秩序を特徴づける **Bond order parameter** との比較によりガラス形成液体の温度変化に伴う構造変化を説明した。

3 研究成果

3.1 説明可能な深層学習による反応座標探索

真空中のアラニンジペプチドの異性化過程について MD 計算を行い、TS 近傍の分子構造 2000 点をサンプリングした。それぞれを初期状態とし 1 ps の MD 計算を 100 回実施し、状態 A に辿り着く前に状態 B に遷移する確率をコミッター p_B として定量化した。入力変数として初期状態の化学結合を除いた原子間距離を用い、コミッター p_B を出力変数として、シグモイド関数 $p_B(q) = 0.5[1 + \tanh(q)]$ に回帰することで適切な反応座標の学習を行った。なお用いたニューラルネットワークは 5 つの隠れ層から構成され、奇数層、偶数層それぞれが 400 ノード、200 ノードを持っている。深層学習による、 p_B のシグモイド関数への回帰結果について、相関係数 0.903 となり、反応座標 q を獲得できたことを意味する。入力変数の q への求めるために深層学習に対して解釈性を与えることのできる説明可能な AI を適用した。その結果、最も寄与の大きい入力変数として特定の原子間距離が得られた。

3.2 深層学習によるガラス形成液体の温度変化に伴う構造変化の解明

GNN は、ガラス転移温度近傍の構造と温度の高い液体構造の違いを 100% 識別できることがわかった。ただし、一方で高温の液体構造同士は識別できないことがわかった。このことは温度の変化にしたがって、ガラスと液体とで微細な構造変化を GNN は学習していることを示唆する。また、Self-Attention により算出された粒子間の重要度について高温では粒子間の重要度にばらつきが見られ、低温になるにつれてその重要度が概ね均一になることがわかった。さらに Self-Attention により抽出された寄与度が高い粒子は、 Q_6 が小さい傾向にあることを見出した。以上のことから、GNN はガラス形成液体の温度の違いを、 Q_6 が小さく局所的に結晶秩序の度合いが小さい粒子を根拠に分類していると考えられる。

4 発表実績または予定

- ★ 吉川航平, 四方志, 矢野健太郎, 金鋼, 松林伸幸, “過冷却水における局所秩序を特徴づける構造指標の系統的な解析”, 日本物理学会 2024 年春季大会, 2024 年 3 月
- ★ 岡田一志, 菊辻卓真, 岡崎圭一, 森俊文, 金鋼, 松林伸幸, “アラニンジペプチド異性化における反応座標に影響を与える原子間距離の解明: 説明可能な深層学習アプローチ”, 日本物理学会 2024 年春季大会, 2024 年 3 月
- ★ 金鋼, 四方志, 菊辻卓真, 八十島宣宏, 松林伸幸, “高分子中に閉じ込められた水分子の状態を評価する分子動力学シミュレーション解析”, 化学工学会第 89 年会, 2024 年 3 月
- ★ 荻田隼輔, 石井良樹, 鷺津仁志, 金鋼, 松林伸幸, “ネマチック-等方相転移の効率的シミュレーションと熱力学的安定性の議論”, 化学工学会第 89 年会, 2024 年 3 月
- ★ 四方志, 笠原健人, 金鋼, 松林伸幸, “脂質二重膜近傍の水にコレステロールが与える影響に対する分子動力学解析”, 化学工学会第 89 年会, 2024 年 3 月

- ★ 矢野健太郎, 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “深層学習によるガラス形成液体の温度変化に伴う構造変化の解明”, 第 11 回ソフトマター研究会, 2023 年 12 月
- ★ 四方志, 菊辻卓真, 八十島宣宏, 金鋼, 松林伸幸, “高分子官能基に影響を受け閉じ込められた水分子の水素結合状態に関する分子動力学解析”, 第 11 回ソフトマター研究会, 2023 年 12 月
- ★ 金鋼, 菊辻卓真, 森勇介, 岡崎圭一, 森俊文, 松林伸幸, “深層学習による自由エネルギー地形の反応座標探索と説明可能な AI による分子描像の説明”, 第 11 回ソフトマター研究会, 2023 年 12 月
- ★ 矢野健太郎, 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “深層学習によるガラス形成液体の温度変化に伴う特徴的な構造変化の解明”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月
- ★ 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “環状高分子におけるトポロジカルガラスの動的不均一性”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月
- ★ 荻田隼輔, 石井良樹, 鷺津仁志, 金鋼, 松林伸幸, “ネマチック-等方相転移の拡張アンサンブルによる高効率サンプリングと自由エネルギー解析”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月
- ★ 岡田一志, 菊辻卓真, 岡崎圭一, 森俊文, 金鋼, 松林伸幸, “ペプチド結合主鎖二面角変化の自由エネルギー曲面を特徴付ける反応座標の深層学習による探索”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月
- ★ 四方志, 笠原健人, 金鋼, 松林伸幸, “コレステロールが影響を与える脂質膜近傍の水素結合ダイナミクスの解析”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023 年 12 月
- ★ 金鋼, “グラフニューラルネットワークによるガラス形成液体の構造分類と Attention 機構による分類根拠の説明”, 液体・ガラスへのデータ駆動アプローチ - グラフニューラルネットワークとその周辺 -, 2023 年 11 月
- ★ 金鋼, “説明可能な AI による分子シミュレーションデータ解析の高度化とメカニズムの解明”, 第 9 回電子状態理論シンポジウム, 2023 年 11 月
- ★ 四方志, 笠原健人, 金鋼, 松林伸幸, “脂質膜近傍にある水分子の水素結合ダイナミクスにコレステロールが与える影響に関する分子動力学解析”, 第 45 回溶液化学シンポジウム, 2023 年 10 月
- ★ 金鋼, “水圏における水分子の動的様態を評価するシミュレーション技術の開発とその応用”, 第 17 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 2023 年 10 月
- ★ 四方志, 菊辻卓真, 八十島宣宏, 金鋼, 松林伸幸, “高分子に閉じ込められた水の水素結合状態とダイナミクスに関する分子動力学解析”, 第 17 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 2023 年 10 月
- ★ 荻田隼輔, 石井良樹, 鷺津仁志, 金鋼, 松林伸幸, “ネマチック-等方相転移の効率的状態サンプリングと自由エネルギーによる熱力学的記述”, 第 17 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 2023 年 10 月
- ★ 岡田一志, 菊辻卓真, 岡崎圭一, 森俊文, 金鋼, 松林伸幸, “複雑分子系の遷移過程を特徴付ける反応座標 : 深層学習による探索”, 第 17 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 2023 年 10 月
- ★ Kokoro Shikata, Takuma Kikutsuji, Nobuhiro Yasoshima, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis”, The 6th International Conference on Molecular Simulation, 2023 年 10 月
- ★ Shota Goto, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Non-Gaussianity and dynamic heterogeneity in ring polymer melts”, The 6th International Conference on Molecular Simulation, 2023 年 10 月
- ★ Kentaro Yano, Shota Goto, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Graph neural networks for structural classification of glass-forming liquids: Unveiling the prediction framework”, The 6th International Conference on Molecular

Simulation, 2023 年 10 月

- ★ Kang Kim, “Explaining of reaction coordinates in complex molecular systems using deep learning and XAI: Application to alanine dipeptide isomerization”, The 6th International Conference on Molecular Simulation, 2023 年 10 月
- ★ 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “環状高分子の構造がトポロジカルガラスをもたらす機構の解明”, 第 72 回高分子討論会, 2023 年 9 月
- ★ 矢野健太郎, 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “グラフニューラルネットワークによるガラス形成液体の構造分類及びその根拠”, 日本物理学会第 78 回年次大会, 2023 年 9 月
- ★ 後藤頌太, 金鋼, 松林伸幸, “環状高分子の構造がトポロジカルガラスをもたらす機構の解明”, 日本物理学会第 78 回年次大会, 2023 年 9 月
- ★ 四方志, 菊辻卓真, 八十島宣宏, 金鋼, 松林伸幸, “高分子に閉じ込められた水分子の水素結合状態に関する分子動力学解析”, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月
- ★ 岡田一志, 菊辻卓真, 岡崎圭一, 森俊文, 金鋼, 松林伸幸, “複雑分子系の遷移過程を特徴付ける反応座標 : 深層学習による探索”, 第 17 回分子科学討論会, 2023 年 9 月
- ★ 荻田隼輔, 石井良樹, 鷺津仁志, 金鋼, 松林伸幸, “ネマチック-等方相転移の効率的状態サンプリングと自由エネルギーによる熱力学的記述”, 2023 年日本液晶学会討論会, 2023 年 9 月
- ★ Kang Kim, Takuma Kikutsuji, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Nobuyuki Matubayasi, “Explaining of reaction coordinates in complex molecular systems using deep learning and XAI: Application to alanine dipeptide isomerization”, The 7th International Soft Matter Conference, 2023 年 9 月
- ★ Kokoro Shikata, Kento Kasahara, Nozomi Morishita Watanabe, Hiroshi Umakoshi, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis”, The 7th International Soft Matter Conference, 2023 年 9 月
- ★ Shota Goto, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Non-Gaussianity and dynamic heterogeneity in ring polymer melts”, The 7th International Soft Matter Conference, 2023 年 9 月
- ★ Kang Kim, “Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis”, 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, 2023 年 8 月

5 出版実績または予定

- ★ Kokoro Shikata, Kento Kasahara, Nozomi Morishita Watanabe, Hiroshi Umakoshi, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Influence of cholesterol on hydrogen-bond dynamics of water molecules in lipid-bilayer systems at varying temperatures”, arXiv:2403.08289.
- ★ Kazushi Okada, Takuma Kikutsuji, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach”, arXiv:2402.08448.
- ★ Shota Goto, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Unraveling the Glass-like Dynamic Heterogeneity in Ring Polymer Melts: From Semiflexible to Stiff Chain”, ACS Polymers Au **3**, 437-446 (2023).
- ★ Kokoro Shikata, Takuma Kikutsuji, Nobuhiro Yasoshima, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis”, Journal of Chemical Physics **158**, 174901 (2023).

シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の 分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明

Molecular Dynamics simulation studies on the dynamic-allosteric signal regulation mechanism of a huge protein complex

○米澤 康滋 (近畿大学)

1 研究目的

セリン/スレオニンリン酸化酵素である Liver Kinase B1 (LKB1、別名 STK11) は細胞の代謝・増殖・極性に関わる重要な制御因子のひとつで、特定部位アミノ酸変異が、がん発症をもたらすことが知られているがん抑制因子でもある。細胞のエネルギー生産調整に深く関わる AMP-activated protein kinase (AMPK) は LKB1 によって活性制御されている。LKB1 は、LKB1 と偽キナーゼ STRAD α 及びアダプタータンパク質 MO25 α の3つのタンパク質因子で構成される3量体型複合体形成によって活性化されるが、LKB1 構造の活性化ループは LKB1 のリン酸化活性発現に深く関与することが指摘されている。一方、複合体中の LKB1 と STRAD α 及び MO25 α 間に働く動的なアロステリック効果は LKB1 の活性制御に重要な役割を果たしていると考えられているが、LKB1 を活性化する複合体形成による動的な分子機構はこれまで殆ど解明されていない。LKB1 と STRAD α 及び MO25 α から成るタンパク質複合体構造を図1に示す。

LKB1 の複合体形成に伴う活性制御に対するアロステリックな動的効果の研究は細胞内分子制御機構の全容理解にとって重要な知見をもたらすと期待される。

このような背景のもと、本研究提案者は分子動力学シミュレーション計算と機械学習等を活用したデータ数理解析技術を駆使して、LKB1 の活性を制御する巨大複合体の動的なアロステリック分子制御機構解明を目指している。

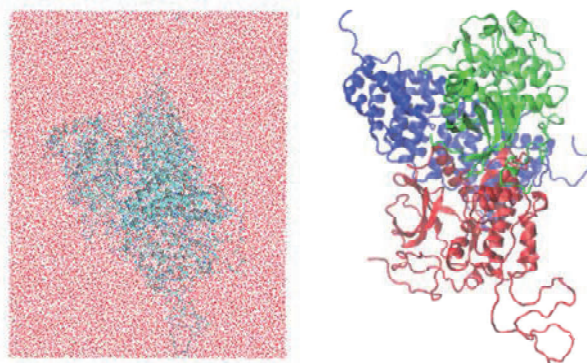


図1 左) LKB1-STRAD α -MO25 α 複合体の MD システム、右) 複合体構造、赤色は STRAD α を、緑色は LKB1 を、青色は MO25 α を示す。

2 研究方法、計算方法

野生型複合体に加えて、LKB1 活性に重要でその変異が機能を大きく改変すると報告されているアミノ酸変異体の数種類及び複合体を構成する3つのタンパク質もそれぞれ単量体に分離して別個に分子動力学シミュレーションで計算する。これらの系をそれぞれ長時間分子動力学シミュレーション計算して解析に必要なデータを生成する。LKB1、STRAD α 、及び MO25 α の複合体構造情報には Protein Data Bank (PDB) に登録されている (2WTK) を用いた。分子動力学シミュレーション計算には GROMACS プログラムを用いた。MD

シミュレーションデータの解析には、GROMACS の解析ツールと自作解析プログラムを用いた。

3 研究成果

タンパク質複合体の運動性と、複合体を形成しない時の個々の単量体タンパク質の運動性を比較する為に、複合体構造から3つのタンパク質を単量体として分離した。さらにこの分離した単量体タンパク質構造毎に全原子モデルを適切に構築し溶媒分子等を加え3種類の単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション用モデル系(周期境界条件)を作成した。複合体の全原子シミュレーション用モデル及び複合体から分離したLKB1、STRAD α 及びMO25 α 各単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション計算を定温定圧(310K、1気圧)で実施してMDシミュレーショントラジェクトリーデータを収集した。各トラジェクトリーのRMSD解析から各単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション計算は安定に実行されていることを確認した。図2に各単量体タンパク質のアミノ酸毎の揺らぎを解析した結果(RMSF:C α 原子)を示す。これらの解析に加えて、複合体を構成する各タンパク質のRMSF値の動的効果解析等から複合体形成によるアロステリックな構造揺らぎの特徴抽出が進行中である。

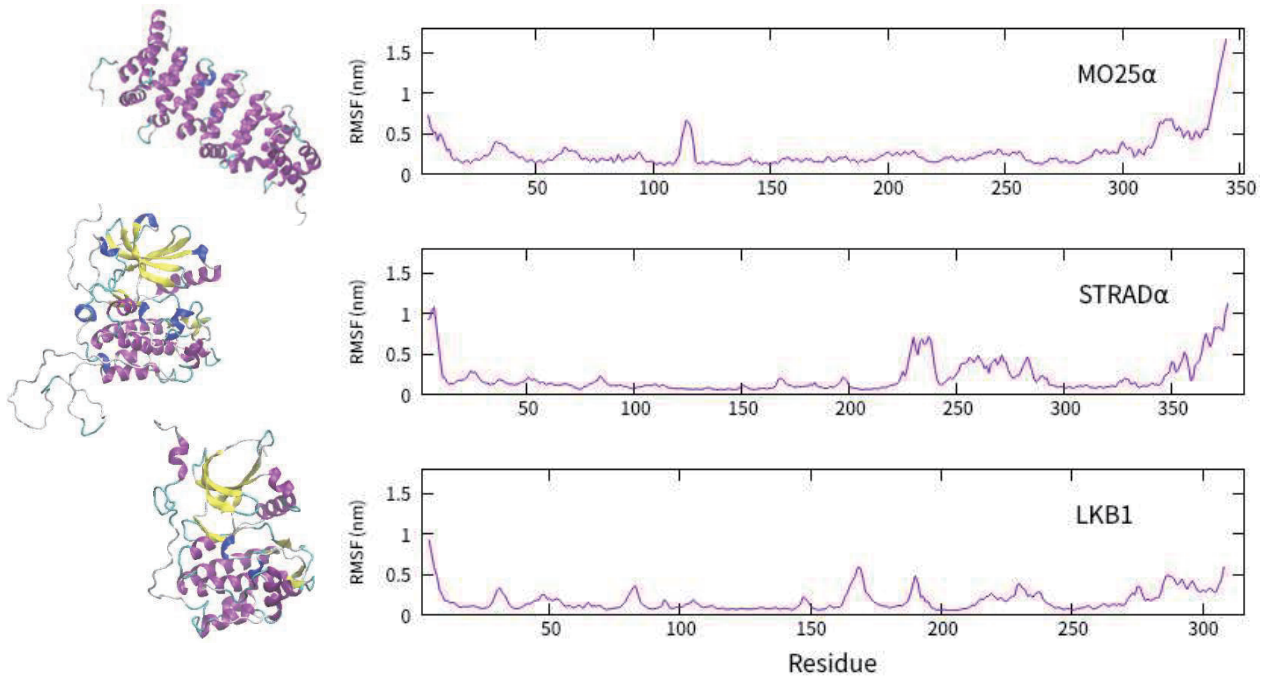


図2 MO25 α 、STRAD α 、LKB1の孤立系各々の構造及びRMSF値(Preliminary)。横軸は残基番号を縦軸はRMSF値(nm)を示している。

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

なし

第一原理計算手法に基づくナノ電子材料のプロセス/機能制御に関する研究 First-principles study for process/function control of nano electronic materials

○影島 博之（島根大学大学院自然科学研究科）

1 研究目的、内容

電子材料はナノスケール化が著しく進行し、もはや原子スケールでの理解と制御はその研究開発に欠かせないものとなっている。本研究では、ナノ電子材料を形成し加工するプロセスと、出来た材料によって発現される機能を、第一原理計算に基づいて原子スケールで理解することを目的とする。そして、それらによって得られた学術的な知識を元に、プロセスや機能を人為的に詳細制御する指針を得ることを目指す。

2 研究方法、計算方法

並列計算対応の第一原理計算プログラム PHASE0 (<https://azuma.nims.go.jp/cms1>) を利用。40 コア並列での使用。3次元周期 superslab 法を用い、単位胞当たりの原子数は 188~253 個。SCF vdwDF2 b86r 法でファンデルワールス力を取り入れ、また拡散障壁高さ評価のため CI-NEB 法を用いている。

3 研究成果

CVD 法による Cu 基板上への原子層物質グラフェンと hBN のヘテロ構造形成の機構の検討を行っている。グラフェンは単層では 0 ギャップ半導体で多層にすると金属となり、絶縁性である hBN はグラフェンの良い基板やゲート絶縁膜となる。このため、これらのヘテロ構造を自由自在に作る事ができれば、電子材料としての応用に様々な可能性をもたらすこともできる。最近、我々は hBN/グラフェンの縦型ヘテロ構造と横型ヘテロ構造の CVD 成長による作り分けに成功した。Cu 基板を用い、まず C 源を導入して一層グラフェンを形成、次に BN 源を導入してグラフェンと hBN が同一面内でつながった一層横型ヘテロ構造を形成した。そして、さらに再び C 源を導入して hBN の下に一層グラフェンを形成、縦型 hBN/グラフェンヘテロ構造も形成した。そして理論計算の結果により、成長方向選択性制御の起源が先に成長した島のエッジの H 終端の有無にあることを提案した。今期は、成長前駆体の安定性と脱離しやすさに注目。成長ガス中に含まれている H の効果により、中途半端に小さな島が脱離してしまいやすいことを解明、実験の状況と整合していることを確認した。そして、前駆体としての NH の安定性がヘテロ構造制御の鍵である可能性を指摘した。

4 発表実績または予定

★ 影島博之、Shengnan Wang、日比野浩樹、日本物理学会 2024 年春季大会、オンライン、影島博之、Shengnan Wang、日比野浩樹、18aJ1-4、「グラフェン/hBN ヘテロ構造 CVD 成長における前駆体の理論検討」(2024 年 3 月 18 日)。

5 出版実績または予定

★ H. Kageshima, S. Wang, and H. Hibino, "Theoretical study on origin of CVD growth direction difference in graphene/hBN heterostructures", e-J. Surf. Sci. Nanotechnol. **21**, 251 – 256 (Apr. 15, 2023). DOI: 10.1380/ejsnt.2023-031

天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の高速脱励起と水溶媒和の働きについて

Theoretical study of the fast deexcitation mechanism of natural UV-screening compounds mycosporine-like amino acids

○畠山 允 (山口東京理科大学)

1 研究目的

マイコスポリン様アミノ酸 (Mycosporine-like Amino Acids, MAAs、図 1a) は藻類や水生微生物によって合成されている非芳香族性化合物であり、紫外線を高効率かつ安定に吸収する天然の紫外線防御剤として水生生物界で活用されている。その特性から MAAs は水生生物の紫外線適応能を紐解く鍵として考えられており、また、いわゆる日焼け止めの新規素材としてヒューマンヘルスケアへの活用も近年注目を集めている。

筆者はこれまで、MAAs による紫外線防御の機構解明に取り組み、紫外線吸収後の電子励起状態で大きく構造変形することで励起状態から基底状態へとエネルギー交差して無輻射脱励起することを明らかにしてきた (図 1b)。一方で、MAAs は水に溶けた状態で紫外線を防御することが知られており、凝集相である水の中で前述した励起状態での大変形が本当に可能なかどうかという疑問が残っていた。そこで本研究では、水に溶けた MAAs の紫外線吸収後の挙動を非断熱分子動力学シミュレーションに調査し、励起状態での大変形が水の中でも観察されるかどうかを原子解像度で解析した。

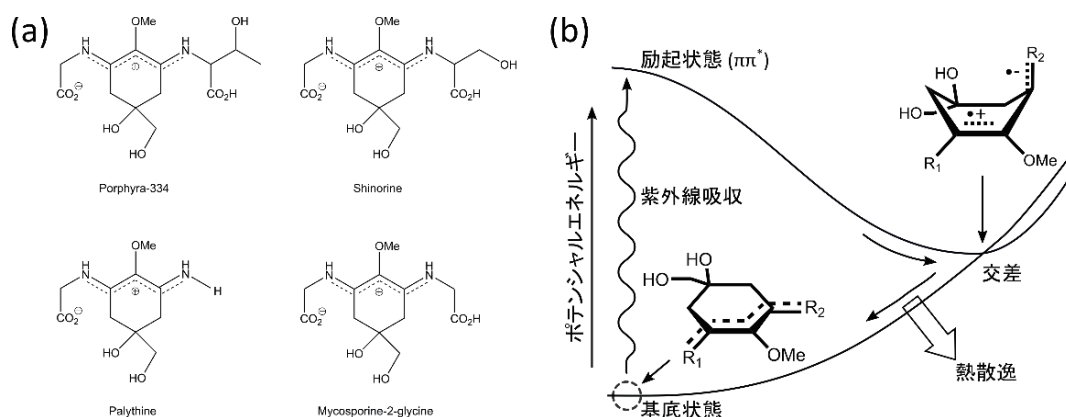


図 1. (a) 代表的な4種のMAAsの構造模式図、(b) MAAsの励起前後のエネルギープロファイル模式図

2 研究方法、計算方法

本研究の非断熱分子動力学計算は、量子化学計算パッケージの OpenMolcas v21.10 を利用して Tully の最小スイッチ表面ホッピング法により行った。水に溶けた MAAs をいわゆる QM/MM 法で評価し、MAAs を QM 領域として CASSCF(6,5)/6-31G で基底状態から第四励起状態まで状態平均して考慮し、MAAs 周囲の水分子 600 個を MM 領域として TIP3P 力場で評価した。分子動力学計算による時間発展は、MAAs が紫外線で電子励起した直後からの挙動を 0.5fs 刻みで追跡し、計 50 本の異なる初期状態から追ったものを収集・解析した。水の無い MAAs だけの計算も実施し、水の有無による MAAs 脱励起の違いを検討した。

3 研究成果

MAAs が紫外線吸収後の電子励起状態から基底状態へとフェムト秒オーダーで無輻射脱励起する様子が、水が有る場合 (QM/MM) と無い場合 (QM) の両方で確認できた。無輻射脱励起の様子は、時間発展に占める電子励起状態のポピュレーションを 50 本の軌跡で平均して追跡した。水が有る場合は MAA の励起後約 760fs で励起状態のポピュレーションが半分になり (図 2a)、水が無い場合は励起後約 360fs でポピュレーションが半分になっていた。水が有ることで MAAs の無輻射脱励起が阻害され遅くなることが示されたが、どちらの場合も結局フェムト秒オーダーで脱励起しており、また、脱励起までの MAAs のダイナミクスは本質的には変わらないことが一方で確認できた。具体的には、脱励起までの MAAs のダイナミクスは分子内 π 共役を捻じる動きであり、その点ではいわゆる不飽和化合物の光異性化と同様のものであるが、MAAs のそれは分子全体の立体配向を変化させず周囲の水溶媒と反発することなく進行可能となっていた。 π 共役を捻じりながら分子全体の立体配向を変化させない秘訣は MAAs に含まれる分子内アミノ酸に由来し、構造的に柔らかい単結合で構成されたアミノ酸が緩衝材として π 共役由来の捻じれを受け止めることで、結果的に分子全体としては配向が変化しないでいた (図 2b)。以上の仕組みは MAAs に元々含まれている分子内アミノ酸の構造的な柔らかさに起因することため、水が無い場合でも同様のダイナミクスで脱励起していた。ただし、実際には配向が全く変化しない訳ではなく、結果として水が有る場合ではダイナミクスが多少阻害されて無輻射まで時間がかかる結果 (~ 760 fs) となっていた。

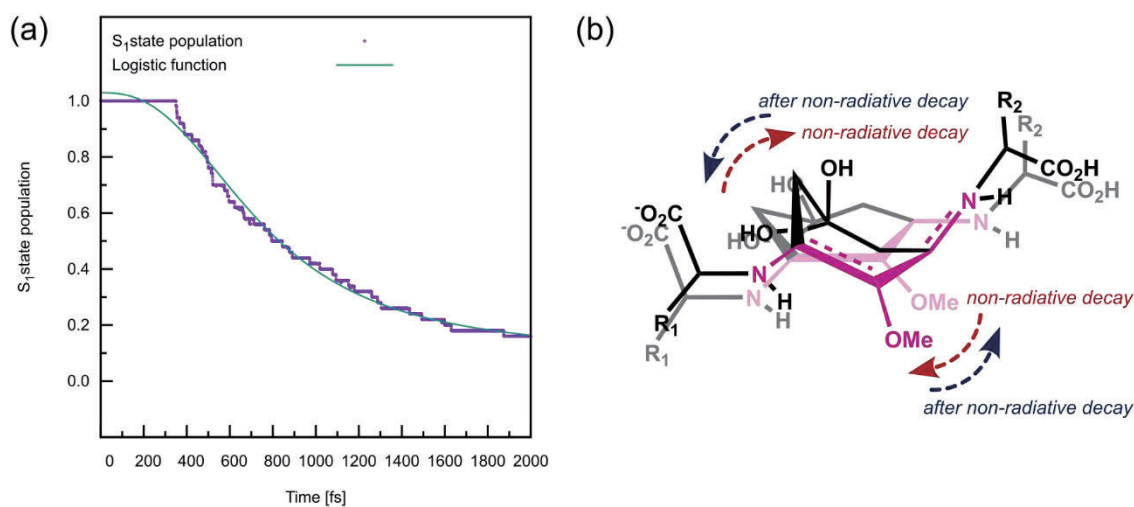


図 2. (a) 水溶液中の MAAs における電子励起状態ポピュレーション平均の時間変化、(b) MAAs の無輻射脱励起前後のダイナミクス模式図

4 発表実績または予定

★ “MAAs による紫外線防御の分子機構”, 畠山允, 第 1 回 MAAs 研究会

5 出版実績または予定

★ Makoto Hatakeyama, Shinichiro Nakamura, “Molecular mechanism of the ultrafast UV-to-heat conversion in water by natural sunscreen compounds, mycosporine-like amino acids”, *to be submitted*.

OH 伸縮振動のスペクトル拡散ダイナミクスに関する理論研究

Study of Spectral Diffusion Dynamics

of OH stretching vibration at water surface

○石山 達也, 廣瀬 真由, 中村 友香, 山本 菜々香 (富山大学学術研究部工学系)

1 研究目的、内容

水表面における励起OH振動のエネルギー拡散は、表面反応の効率に関わる重要な基礎的問題として近年多くの研究がなされてきている。実験的には、OH振動を赤外光でpumpし、その後、遅延時間 τ 後に赤外-可視光を照射、和周波(Sum Frequency, SF)光を観測することで水表面のOH振動の過渡的応答を選択的に観測できる。理化学研究所の田原分子分光グループは世界的にも先駆的にこの実験に成功し、これまでの定常SFGスペクトルでは見られなかった特徴を捉えてきた。本研究は、この実験に対する相補的な立場で、表面におけるOH振動緩和ダイナミクスの特徴を分子動力学(MD)シミュレーションにより議論することを目的として成された。特に、2次元(2D)SFGスペクトルに対する理論計算からの知見を得ることを目指した。

2 研究方法、計算方法

今回の計算では水表面のOH振動の緩和ダイナミクスを扱うため、計算コストの観点からあまり高精度分子モデルを用いることは現実的ではない。近年では分極モデルを用いたMDや第一原理MDなど計算コストが非分極モデルよりも大きいものが用いられることが多いが、本研究では表面OH振動の定性的な特徴を捉えることを目的として、非分極水モデルの代表的な1つであるTIP4P2005モデルを用いた。このモデルに対し、Morita-Hynesによるenergy representationの方法[1]を用いることで、以下の式により2次の非線形感受率の共鳴項 χ_{lmn}^r を計算した。

$$\chi_{lmn}^r = \left\langle \sum_i^N \sum_{pqr} D_{lp}(\Omega_i) D_{mq}(\Omega_i) D_{nr}(\Omega_i) \beta_{i,pqr} \right\rangle$$

$$\beta_{pqr} \approx \frac{1}{2m\omega} \left(\frac{\partial \alpha_{pq}}{\partial Q} \right) \left(\frac{\partial \mu_r}{\partial Q} \right) \left[\frac{\omega - \omega_{IR}}{(\omega - \omega_{IR})^2 + \gamma} + \frac{i\gamma}{(\omega - \omega_{IR})^2 + \gamma} \right]$$

ここで、 $D(\Omega_i)$ は*i*番目の分子(OH)の配向 Ω_i の方向余弦、 $\beta_{i,pqr}$ は*i*番目の分子の超分極率、 m はOH振動の換算質量、 ω_{IR} は入射光(IR)振動数、 ω はOH振動数、 $\partial \alpha_{pq} / \partial Q$ 、 $\partial \mu_r / \partial Q$ は分子固定系での遷移分極率、遷移双極子モーメント、 γ はOH振動モードの緩和定数を表す。この方法では、遷移分極率や遷移双極子モーメント $\partial \alpha_{pq} / \partial Q$ 、 $\partial \mu_r / \partial Q$ を量子化学計算で求めておき、分子配向 Ω_i や ω をMDシミュレーションで求めることにより2次感受率を求めるため、水の振動モデルなどを必要とせず、エネルギー緩和も比較的計算コストをかけずに計算可能となる。

3 研究成果

図1に、 3200 cm^{-1} 付近、および 3500 cm^{-1} 付近の振動成分のみを抽出し、その振動緩和ダイナミクスの時間発展を計算した結果を示す。それぞれ、黒線が時刻0の成分であり、OHが回転運動等を行う事で急激に振動数拡散が生じる様子が分かる。0-20 fsの時間領域(青線)においては、初期の励起振動数の記憶がかるうじて残っているが、スペクトル拡散によりバンド幅が急激に広がる。そのバンド幅は、 3500 cm^{-1} 成分より 3200 cm^{-1} 成分の方が速く広がっていることがわかる。これは、 3200 cm^{-1} 成分の方が、スペクトル拡散が速いことを意味している。その後の20-40 fsや40-60 fsの時間においてもこの傾向が見られることから、各振動数に固有のスペクトル拡散ダイナミクスがMDシミュレーションでも見られることが明らかとなった。今後の課題としては、これらスペクトル成分や拡散ダイナミクスと界面構造との関係を明らかにしていく。

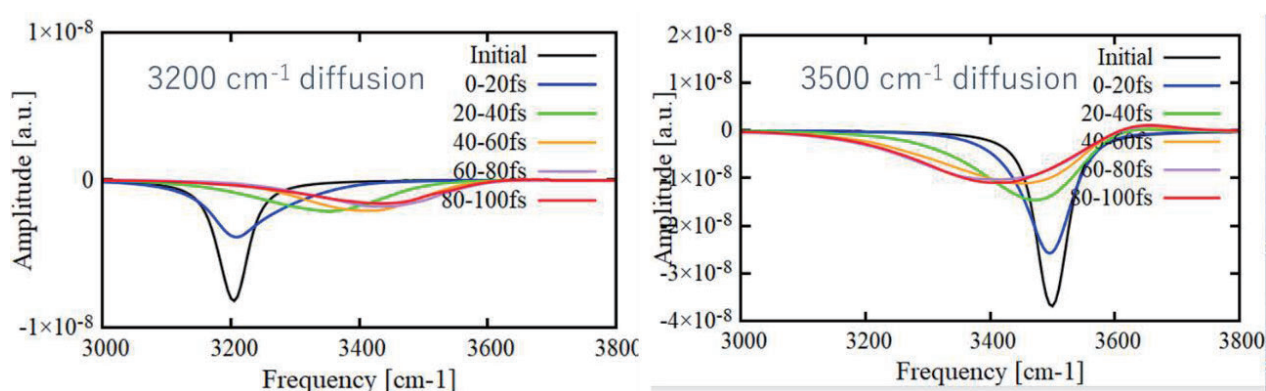


図1 OH vibrational components within $3200\pm 20\text{ cm}^{-1}$ and $3500\pm 20\text{ cm}^{-1}$, and those time dependent behaviors

[参考文献]

[1] A. Morita and J. T. Hynes, Chem. Phys., 258, 371 (2000)

4 発表、出版実績または予定

★[T. Ishiyama](#), Energy relaxation pathways and their isotope effects of water bending mode in liquid phase: A nonequilibrium ab initio molecular dynamics simulation study, Chem. Phys., **576**, 112086 (2024)

★T. Hirano, K. Kumagai, [T. Ishiyama](#), and A. Morita, Comment on 'Sum-frequency vibrational spectroscopy of centrosymmetric molecule at interfaces', J. Chem. Phys., **160**, 107101 (2024)

一般講演：分子科学討論会 2 件、分子シミュレーション討論会 4 件、日本化学会北陸支部講演会 4 件、招待講演 2 件

有機光電変換物質の電子状態の解明

Electronic structure of organic photovoltaic materials

○村岡 梓、馬場 唯花、藤原 成美、南 柚香（日本女子大学）

1 研究目的

我々のグループは、再生可能資源エネルギーにおける光起電力デバイスのメカニズム、特に太陽電池（有機薄膜）、光触媒反応における高変換効率を目指した、電子論的観点によるバンドギャップエンジニアリングの解明を目指した還元作用と反応過程の解明を試みる。

① 有機薄膜太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

有機光起電力によるデバイスにおいて、ドナー(D)層とアクセプター(A)層の界面で生成するキャリア電子とホールは励起子を形成する。有機薄膜太陽電池が効率的に電流生成するためには、励起子の分解と自由電子キャリアの電極への移動を促進するメカニズムの解明が課題である。現在、励起子が自由電子キャリアを生成するために、2つの過程の仮説が立てられている。一つは、励起子は、ドナーアクセプター間で電荷移動し束縛状態が解かれることで自由電子キャリアを生成するCool processと呼ばれる過程、一つは、直接自由電子キャリアを生成するHot processと呼ばれるものである。本課題では、有機薄膜太陽電池界面における電荷移動型エキシトンの解離と生成キャリアの動的過程について理論的研究を行う。

② 光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

光触媒や光電極に用いる材料として注目されている酸化コバルト光触媒は、(a) 速い Co₃O₄ 表面サイトの水酸化メカニズム（高速サイクル）と、(b) 遅い Co₃O₄ 表面サイトのメカニズム（低速サイクル）の2つのサイクルが提唱されている。水が酸素分子に酸化されることで、プロトンや二酸化炭素を燃料に還元するための4電子反応の仕組みを詳しく理解することは、より優れた触媒を開発するために重要である。そこで、この触媒反応経路を明らかにすることにより、構造的要因と基礎物性との関係を明らかにすることで、光触媒・光電極材料における構造的要因の制御を通じた物性制御や機能創出のための指針を提示することを目指す。

2 研究方法、計算方法

① 有機薄膜太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

PDCBT/BTA_x (x=1,3) 複合体に着目し、各複合体に対して Gaussian 16 を用いて、ωB97XD/6-31G(d)で吸収スペクトル、エキシトンの電荷移動距離、励起エネルギー移動の計算をおこなった。

② 光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

Gaussian16 を用いた。密度汎関数法を用いて、酸化コバルトの4電子反応機構を解明し、高い活性を有する光触媒の開発を目指す。使用した汎関数は B3LYP、基底関数は 6-31G(d,p)、Co に LanL2DZ を用いた。

3 研究成果

① 有機薄膜太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

エキシトンの解離過程について考察する。(i) Absorption と(ii) Relaxation の2過程における EX_{ver} と EX_{sta} の2点での電荷移動距離に着目した。EX_{ver} において、PDCBT/BTA3 の電荷移動距離が長いことから、エキシトンが解離しやすいと考えられる。また、緩和過程では、PDCBT/BTA3 のエネルギー変化は小さく、EX_{ver} よりも EX_{sta} の電荷移動距離が大きい。ΔE_{HOMO(D)-LUMO(A)} と VOC との差は PDCBT/BTA3 の方が大きいことから、PDCBT/BTA3 の VOC 損失が大きいことがわかった。VOC の損失は CT 状態での再結合に

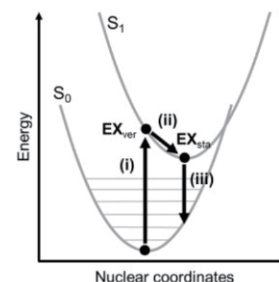


図 1 基底状態と励起状態のポテンシャルエネルギー曲線 (i) S₀ → EX_{ver} (ii) EX_{ver} → EX_{sta} (iii) EX_{sta} → S₀

よるものなので、PDCBT/BTA3 は CT 状態で非放射緩和を受ける可能性が高い。EXver における HR 解析に基づく非放射再結合過程の議論は、CT 状態 (EXsta) における非断熱過程にも適用できる。よって、PDCBT/BTA1 の CT 状態がより非断熱的に基底状態に遷移し、PDCBT/BTA3 は低い再結合率によって JSC が大きいこと、緩和によるエネルギー損失が大きいことがわかった。

② 光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

Path A における各ステップの安定構造と Gibbs の自由エネルギーの変化を Fig. 2 に示す。全経路で 4 電子反応の後に酸素が発生することが確認できた。Path B では、酸化コバルト表面と同様に水がキューバン構造の表面に吸着して安定化することでトラップの原因となりうること、Path C では OAc の解離によりエネルギー障壁が高いことがわかった。また、Path A ではキューバン構造の表面に水素が吸着して安定することで、他の経路よりもエネルギー障壁が低いことより、エネルギー的に適切な経路だと考えられる。つまり、酸化コバルトの表面とキューバンクラスターの両方で、表面に水素が吸着することが安定化やトラップの原因となることが確認でき、これが水分解過程の律速に影響を及ぼすと考えられる。

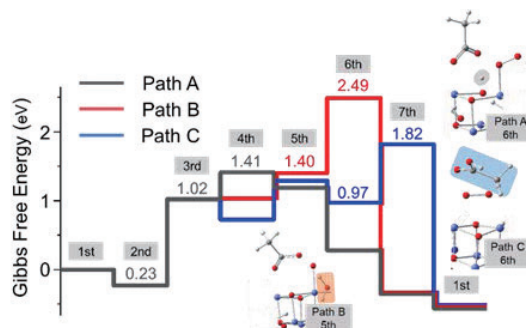


図 2 ギブズの自由エネルギーの変化

4 発表実績または予定

★村岡, 日本化学会第 104 回春季年会 イノベーション共創プログラム(CIP) 光電変換デバイスの化学と物理, 船橋, 2024 年 3 月 (招待講演) ★村岡, 高変換効率向上を目指す次世代型太陽電池の現状, 第 6 回新方式精密計測による物理・工学的変革を目指す回路技術調査専門委員会, 竹橋, 2024 年 3 月 (招待講演) ★村岡, 2023 年光化学討論会, 広島, 2023 年 9 月 (招待講演) ★A. Muraoka, 103rd CSJ Annual Meeting International Symposium on Molecular Science -Physical Chemistry/Theoretical Chemistry, Chemoinformatics, Computational Chemistry -Cosponsored by Japan Society for Molecular Science-, 野田, 2023 年 3 月 (招待講演) ★Y. Minami, S. Ikeyama, A. Muraoka, 14th Ewha-JWU-Ochanomizu Joint Symposium 2023, Mejiro, 2023 年 12 月 (Best presenter award) ★S. Ikeyama, A. Muraoka, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo, 2023 年 9 月 ★Y. Baba, H. Sakurai, A. Muraoka, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo, 2023 年 9 月 ★N. Fujiwara, K. Yamashita, A. Muraoka, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo, 2023 年 9 月 ★Y. Minami, S. Ikeyama, A. Muraoka, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Sapporo, 2023 年 9 月 ★池山, 村岡, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 2023 年 11 月 ★馬場, 櫻井, 村岡, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 2023 年 11 月 ★藤原, 山下, 村岡, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 2023 年 11 月 ★南, 池山, 村岡, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 大阪, 2023 年 11 月

5 出版実績または予定

- ★ Aiko Anzai, Yuzuru Kurosaki, Morihisa Saeki, Azusa Muraoka, "DFT Study on Photodissociation of The Palladium Tetrachloride Anion PdCl₄²⁻ in Solution", *Chem. Phys.*, 579, 112182-1/112182-8 (2024).
- ★ Sumire Ikeyama, Azusa Muraoka, "Influence of Vibronic Interaction of Charge Transfer Excitons in PTB7/BTA-Based Nonfullerene Organic Solar Cells", *J. Chem. Phys.*, 159, 044307-1/044307-11 (2023)
- ★ Yuika Baba, Hideaki Sakurai, Azusa Muraoka, Structural Symmetry and Spin Multiplicity of Sumanene Derivative Radical Molecules", *J. Comput. Chem. Jpn.*, 21, 55-47 (2022)
- ★ Narumi Fujiwara, Koichi Yamashita, Azusa Muraoka, "Theoretical Study on The Reaction Mechanism of The water-splitting process on cobalt oxide catalysts", *J. Comput. Chem. Jpn.*, 21, 45-47 (2022)

不均一界面系における静的および動的物性の理論的研究

Theoretical studies on static and dynamic properties in heterogeneous interfacial systems

○畑中 美穂, 稲垣 泰一, 吉村 誠慶, 寺田 大介, 揖斐 諒太, 宇津木 真之, 苅谷 晃輔,
中谷 駿介, 上江洲 恵一 C, 加藤 寛基, 近藤 眞岬, 杣木 里帆 (慶應大 理工)

1 研究目的

我々は不均一な固液、固気、気液界面系において化学現象が如何にして起こっているのかを理解し、それに基づいて新しい物質・材料を理論的に設計することを目指している。2023年度は主に (1) グラフェン基板上の白金4原子クラスターの安定構造の理論的解析 (2) 酸化マグネシウムの水和反応を例とした固体化学反応の分子論的反応機構の解明 (3) ダイヤモンド電極表面における水素発生反応の理論的解析 (4) 気液界面水の秤動運動に関する和周波発生分光スペクトルの理論計算を行った。

- (1) 金属クラスターがバルク表面に比べて高い触媒活性を持ちうるということから、実用化や機構解明を目指して多くの実験や理論研究が行われている。高い触媒活性の起源は金属クラスターの特異な電子状態にあり、その電子状態はクラスターの幾何構造によって決められる。よって、金属クラスターがどのような幾何構造を持っているのかを知ることは非常に重要である。近年、高角散乱環状暗視野走査透過顕微鏡法によって、グラフェン上の白金4原子クラスターの幾何構造が直接的に観察された。その実験によると、基板上では4つの原子が基板と平行な1つの平面上に並び、Y字型構造を持つ確率が高いことが示された。しかし、これまでの理論計算では、グラフェン上の白金4原子クラスターは立体的な四面体型またはピラミッド(三角錐)型を取ることが示されていたため、実験と理論の間で整合性が付いていない状況であった。今年度の研究では、この差異はクラスターの荷電状態にあると考え、クラスターが電子線で陰イオン化したら基板上でどのような構造を有するのかを解析する。
- (2) 固体表面が気体に侵食され、やがて固体自体が大きな構造変化を示すような化学過程は普遍的でありながら、非常に複雑な多段階反応であるためにその過程の分子レベルの理解は乏しい。例えば、酸化マグネシウム(MgO)は高温の水蒸気を浴びることで水酸化マグネシウム(Mg(OH)₂)に変化するが、水分子の解離やMgOにおけるマグネシウムと酸素の結合の解離、さらには水酸基のマグネシウムへの結合などがどこでどのような順で起こっていくのかは全くわかっていない。前年度までに、マグネシウムの表面からの脱離が水和過程の第一ステップであり、それは周囲の水酸基によって静電的に安定化される結果であることを見出している。本年度は、ポテンシャルスケーリング(PS)によってレアイベントを促進させる分子動力学(MD)計算(PS-MD計算)で得られた軌跡を解析することで、Mg(OH)₂の核形成の様子を明らかにする。
- (3) 水の電気分解に対する電位窓が広いホウ素ドープダイヤモンド(BDD)電極は、水溶液における有機化合物の電解合成で重宝されている。電位窓の卑な極限を決める水素発生反応は、表面C-H結合、ヒドロニウムイオン、電極電子から水素分子が発生するHeyrovskyステップと表面ラジカルからC-H結

合が再生する Volmer ステップからなる。Heyrovsky ステップに着目した先行研究では、ホウ素が表面 3 層目に存在する際のことを考え、ホウ素の真上にある 2 層目の炭素に特別に形成される C-H 結合から水素分子が発生する機構を理論計算によって報告している。しかし、この C-H 結合は弱すぎるため、この機構は広い電位窓を持つ BDD 電極と狭い電位窓を持つ白金電極の違いの原因を矛盾なく説明できていない。本研究では、表面に元々存在する C-H 結合が水素発生に関与すると考え、その反応機構を解明する。

- (4) 気液界面の水は、局所的な強い電場や静電ポテンシャルの揺らぎを生じるため、バルクと異なる反応環境を与えると考えられている。これまでの気液界面の水に対する研究として、界面選択性を有する分光法である和周波発生 (SFG) 分光法によって O-H 結合の伸縮振動が良く調べられてきた。しかしながら、界面特異性に関連する局所的な強い電場や静電ポテンシャルの揺らぎを理解するためには、水分子の双極子モーメントの変化を主に担っている稜動運動を調べるのが重要であると考えられる。そこで、本研究では界面水の稜動運動がバルク水とどのように異なり、それが SFG スペクトルとしてどのように観察できるのかを明らかにすることを旨とする。特に、今年度は分極率モデルに対する SFG スペクトルの依存性を高次の分極率を計算することで解析する。

2 研究方法、計算方法

(1) および (3) の研究では、Quantum Espresso を用いた PBE 汎関数による電子状態計算を行った。(2) では LAMMPS を使用して反応性力場 (ReaxFF) に基づくレアイベント分子シミュレーションを行った。(4) では LAMMPS により分子動力学計算を行い、そのトラジェクトリに基づいて SFG 分光計算を行った。

3 研究成果

- (1) グラフェン基板上の電荷中性な白金 4 原子クラスターの安定構造は、2 原子が基板に吸着した四面体型構造もしくは 3 原子が基板に吸着したピラミッド型構造であることがこれまでの我々の理論研究からわかっている。また、実験的に観察された Y 字型構造を基板に平行に吸着させ、構造を最適化すると安定構造の 1 つであるピラミッド型構造に変化することがわかった。そこで、1~3 電子を系に注入し、アニオン化したクラスターの構造がこのピラミッド型構造からどのように変化するかを調べた。3 電子を注入することで、基板から最も離れたピラミッド型構造の頂点原子と基板との間の距離は、3.78 Å (電荷中性系のクラスター) から 2.98 Å まで短くなることがわかった。これはつまり 3 原子が吸着していた構造から 4 原子で吸着する構造に大きく近づき、クラスターが基板に平行な Y 字型構造に変化していることを示している。金クラスターが基板上で平面構造をとることを踏まえると、白金クラスターに電子を付加することは電子数が金クラスターのそれに近づくということからも、この電子の注入と構造最適化計算から得られた結果は妥当であると考えられる。よって、実験的に観察された基板上の白金クラスターは電子線により強くアニオン化されている状態であると推測される。
- (2) PS-MD 計算によって得られた軌跡の解析を行った。最初のマグネシウムの表面からの脱離が起こった後、継続的にマグネシウムの脱離と水分子の解離、および水素原子の固体内部への拡散が起こることが明らかとなった。最初、脱離したマグネシウムは水分子によって配位されていたが、次第に水酸基へ

と置き換わっていく様子が確認できた。残った水分子のほとんどは気相との界面に局在し、水-MgO 界面はマグネシウムと水酸基のアモルファス構造および部分的に $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 結晶構造を形成していた。厚さとして MgO 結晶のおよそ 2 層分を持ち、周期境界条件をかけた表面に広く分布したマグネシウムと水酸基の層は、最大で 32 個のマグネシウムを含んでいた。ここでその構造の安定性を調べるため、PS-MD 計算で得たスナップショットの構造を最適化し、ポテンシャルエネルギーを比較した。その結果、マグネシウムと水酸基の層は下層の MgO の格子の上に並ぶことで安定化することがわかった。これは固体の MgO の格子に由来する静電ポテンシャルが強く、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ の核が MgO 表面で成長していくのは不利であることを示唆している。したがって、マグネシウムと水酸基のアモルファス構造が水中へ溶けだすことで、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ が成長する機構が提案された。

- (3) 本研究では、BDD 電極表面での水素発生反応がどのように起こるのかを解析する。水素で終端された BDD 電極（表面 3 層目に 1 つのホウ素を導入）の表面にあらわなヒドロニウムイオンを置き、周りを RISM 理論による 0.5 M の硫酸水溶液で満たした系を採用した。ゼロ電荷電位にある BDD 電極の表面に酸素を向けて吸着していたヒドロニウムイオンは、電極に負電荷が注入される（電位が下がる）につれてプロトンに向け、表面水素に接近するようになった。そして、BDD 電極に $-1.2 e$ の電荷が注入されたところで、構造最適化計算のみで（バリアレスに）水素分子が発生した。これは、バンドギャップを隔てたヒドロニウムイオンの最低非占有 KS 軌道に電子が入り、ヒドロニウムイオンの O-H 結合が切れたためである。 $-1.2 e$ の電荷ではバリアレスな反応となったが、より少ない負電荷で反応が進行し得るか確認したところ、 $-0.4 e$ の電荷注入でも水素分子と水分子が存在する生成物状態はヒドロニウムイオンが存在する反応物状態よりも -0.46 eV だけ安定であった。そこで、 $-0.4 e$ の電荷注入では反応バリアがどの程度であるかを計算したところ、 $\sim 0.15 \text{ eV}$ であった。これは電位をほとんど下げなくても Heyrovsky ステップは進行し得ることを示している。この容易に進行し得る Heyrovsky ステップは、生成される表面炭素ラジカルが 3 層目にあるホウ素の対電子と対を作り、末端炭素が安定化されるためであると理解された。したがって、ホウ素が 3 層目（表面付近）にある場合の律速過程は、表面水素の再生過程である Volmer ステップであり、そこでは反応進行に向けて末端炭素を不安定化させるために電位を下げる必要があることが示された。一方、ホウ素が表面 7 層目（バルク領域）にある場合、生成される表面炭素ラジカルは外部からの負電荷の注入でしか安定化されない。よって、この場合は、3 層目にホウ素がある場合とは逆に、反応のために電位を下げる必要があるのは Heyrovsky ステップのほうであり、これが律速過程になると考えられる。ホウ素が BDD 電極内に一様分布していると仮定すると、バルク領域にホウ素が存在する可能性が高いため、BDD 電極表面における水素発生反応は Heyrovsky ステップが律速となることが明らかとなった。このように、ヒドロニウムイオンの O-H 結合の解離が反応進行の鍵となる BDD 電極表面での水素発生反応の機構は、表面 Pt-H 結合の解離が鍵となる Pt 電極表面上での水素発生反応の機構と明らかに異なることから、両者の電位窓の広さの違いの起源が明らかとなった。
- (4) 気液界面の水の秤動運動領域における SFG スペクトルの形状に対して、高次の分極率（超分極率および四極子分極率）がどのような影響を与えるかを調べた。秤動運動領域における SFG スペクトルには、 $\sim 500 \text{ cm}^{-1}$ の正のピークと $\sim 850 \text{ cm}^{-1}$ の負のピークが存在するが、それらのピークの位置は高次の分極率の項を考慮しても不変であった。したがって、ピーク位置の定性的な議論においては分極率モデルの

依存性は小さいことがわかった。一方、スペクトルの強度に関しては、超分極率の項は $\sim 850\text{ cm}^{-1}$ の負のピークを弱める一方、四極子分極率の項はそれを強める傾向にあることがわかった。この結果から、高波数側の稜動運動が示す電場応答は分極率の異方性に敏感であり、水分子の電荷分布の空間的な異方性（分極）をあらわに表す項（四極子分極率）が強度を強くすることが明らかとなった。しかしながら、超分極率や四極子分極率までの項ではまだスペクトルは十分に収束しておらず、定量的な評価を行う際には八極子以上の項が必要となることも併せて明らかとなった。

4 発表実績または予定

- ★ Miho Hatanaka “Phosphorescent Intensity of Cyclometalated Iridium(III) Complexes: A Combined DFT and Machine Learning Approach” 31st International Conference on Photochemistry, 札幌, 7月28日 (2023年) .
- ★ Miho Hatanaka “Excited states of cerium photocatalysts through a machine learning lens” The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry, 札幌, 9月6日 (2023年) .
- ★ 稲垣 泰一 “低波数ラマン分光シミュレーションによる界面水の分子間振動と緩和ダイナミクス” ISSP ワークショップ「表面界面スペクトロスコープ2023」, 柏, 12月20日 (2023年) .

5 出版実績または予定

- ★ T. Inagaki, M. Hatanaka, and S. Saito “Anisotropic and Finite Effects on Intermolecular Vibration and Relaxation Dynamics: Low-frequency Raman Spectroscopy of Water Film and Droplet on Graphene by Molecular Dynamics Simulations” *J. Phys. Chem. B* 2023, 127, 5869-5880.
- ★ M. Hatanaka, H. Kato, M. Sakai, K. Kariya, S. Nakatani, T. Yoshimura, and T. Inagaki “Insights into the Luminescence Quantum Yields of Cyclometalated Iridium(III) Complexes: A Density Functional Theory and Machine Learning Approach” *J. Phys. Chem. B* 2023, 127, 7630-7637.
- Wakiuchi, S. Jasial, S. Asano, R. Hashizume, M. Hatanaka, Y. Ohnishi, T. Matsubara, H. Ajiro, T. Sugawara, M. Fujii, and T. Miyao “Chemometrics Approach Based on Wavelet Transforms for the Estimation of Monomer Concentrations from FTIR Spectra” *ACS Omega* 2023, 8, 19781-19788.
- T. Inoue, M. Hatanaka, and A. Nakajima “Oxidative Activation of Small Aluminum Nanoclusters with Boron Atom Substitution prior to Completing the Endohedral B@Al₁₂-Superatom” *J. Am. Chem. Soc.* 2023, 145, 23088-23097.
- S. Takasuka, S. Oikawa, T. Yoshimura, S. Ito, Y. Harashima, T. Takayama, S. Asano, A. Kurosawa, T. Sugawara, M. Hatanaka, T. Miyao, T. Matsubara, Y. Ohnishi, H. Ajiro, and M. Fujii “Extrapolation performance improvement by quantum chemical calculations for machine-learning-based predictions of flow-synthesized binary copolymers” *Digital Discovery* 2023, 2, 809-818.
- K. Muto, M. Hatanaka, F. Kakiuchi, and T. Kochi “Conformational Isomerization as a Process to Determine Selectivity over Reaction Pathways: Effect of Alkene Rotation in Chain Walking via Cis Alkene Intermediates” *J. Org. Chem.* 2024, 89, 4712-4721.
- K. Terasaka, T. Kamoshida, T. Ichikawa, T. Yokoyama, M. Shibuta, M. Hatanaka, and A. Nakajima “Alkaline Earth Metal Superatom of W@Si₁₆: Characterization of Group 6 Metal Encapsulating Si₁₆ Cage on Organic Substrates” *J. Am. Chem. Soc.* 2024, 146, 9605-9613.

3 体相互作用に基づく Lennard-Jones 液体の体積粘性率の定式化と 流体力学極限における動的構造因子の定量的評価

Formulation of bulk viscosity of Lennard-Jones liquids and quantitative evaluation of dynamic structure factors in the hydrodynamic limit based on three-body interaction

○大鳥 範和、*小林 寛武、*相澤 圭祐、*渡辺 裕、*岡畑 佑京

(新潟大学理学部, *同大学院自然科学研究科)

1 研究目的

当研究室では、貴ガス液体の輸送係数（自己拡散係数 D 、ずり粘性率 η_{sv} 、熱伝導率 λ ）を、Lennard-Jones(LJ)モデルに基づいて、系を記述する変数として、原子質量 m 、ポテンシャル・パラメーター（原子サイズ σ と相互作用エネルギー ϵ ）、および熱力学的条件（系の粒子数 N 、体積 V 、温度 T ）を用いた分子動力学（MD）法によって、これらの積として定式化することを試みる[1]と共に、その振る舞いの起源を相互作用関数の斥力に見出してきた[2]。本研究では、この手法を体積粘性率 η_{bv} に適用し、主要な輸送係数の定式化を完成させる。また、これによって動的構造因子 $S(k, \omega)$ を構成する輸送係数の評価がすべて揃うため、併せてその定量的評価を行い、輸送係数との定量的対応を明らかにする。

他の輸送係数の評価とは異なり、体積粘性率の評価には3体相互作用の考慮が必要であることが知られている[3]。すなわち、動的構造因子も体積粘性率を含むため、その定量的評価には3体相互作用の考慮が不可欠である。また、3体相互作用がどのように体積粘性率に寄与しているのかは明らかでないため、液体アルゴンの体積粘性率に及ぼす三体相互作用の効果についても調査を行った。

本研究の目的は、動的構造因子と輸送係数の定量的対応関係の確立である。この目的のため、MD 計算の結果を、久保公式によるすべての輸送係数の評価に用いると共に、動的構造因子の評価にも適用する。このように実験値を介せず同じ相互作用関数の下で得られた輸送係数と動的構造因子の対応関係を議論することにより、シミュレーションの枠内で首尾一貫した整合的な議論が期待できる。本研究によって、単純液体の輸送係数と動的構造因子の定量的な記述と包括的な理解が見込まれる。

2 研究方法、計算方法

体積粘性率の定式化のための分子動力学(MD)計算は、系のサイズ、時間刻み、および統計量を先行研究[3]に準じて、それぞれ 1372 個、6.45 fs、420 万ステップとして実行した。結果として得られた座標の時間発展に久保公式を適用し、体積粘性率を得た。この計算を、温度と充填率依存性の次数の評価のため、基準とする温度と密度(124 K, 1124.9 kg/m³)とその周囲各 11 状態(小計 22 状態)で実行した。

動的構造因子の定量的評価のための MD 計算は、時間刻み、統計量を 10 fs、500 万ステップとして実行した。流体力学的極限と比較しうるスペクトルを得るには、先行研究[4]より、 $k = 0.508 \text{ \AA}^{-1}$ (粒子数 32000 個に対応)程度に至るセルサイズを用意する必要がある。本研究では、粒子数 32000, 13500, 6912 粒子で MD 計算を実行してピーク強度と線幅を評価し、これらを $k = 0$ に補外し、流体力学的極限の値とした。なお、計算には当研究室で作成した Fortran90 のプログラムを用いた。

3 研究成果

三体相互作用を考慮したポテンシャルを用いて体積粘性率を評価し、その定式化の過程で、個々の粒子に作用する力の相関関数を斥力と引力の部分に分けて解析し、体積粘性率に及ぼす斥力の重要性を明らかにした。まず、体積粘性率が二体相互作用の近接距離での斥力に支配されていることを明らかにし

(図1)、次いで三体相互作用の導入によって、二体斥力の寄与が著しく低下することを明らかにした。三体相互作用は弱い斥力として作用するが、その強さ自体は非常に弱く、体積粘性率に対する寄与は小さいが、作用領域が二体相互作用の

引力領域にまで到達し、その結果、二体斥力が作用する近距離領域に存在する粒子が少なくなるためと結論された。液体構造の観点から、三体相互作用を導入することで、二体分布関数の第一ピークが有意に減少することも観測され(図2)、上記の結論が支持された。二体分布関数の挙動が及ぼす体積粘性率への影響は奥村らの研究[5]により示されており、本研究は奥村らの研究を斥力のダイナミクスの観点から深めた成果と言える。

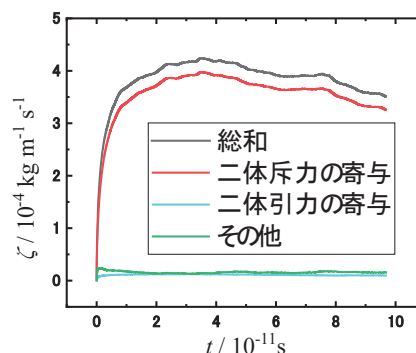


図1.体積粘性率に対する久保公式の積分値

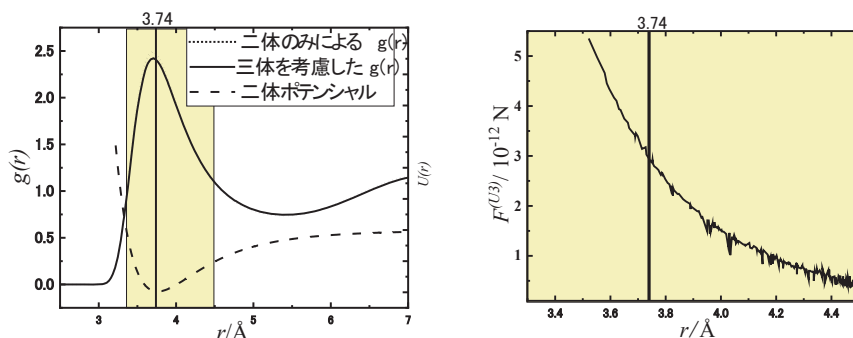


図2.二体のみと三体も考慮した場合の動径分布関数 $g(r)$ と二体ポテンシャル曲線(左)および、三体力の粒子間距離依存性(右)

一方、体積粘性率の定式化においては、他の輸送係数と同様に、次元解析の結果から、原子質量、原子サイズ、エネルギーの各次元の依存性(次数)は自明であるが、原子サイズ σ は数密度 N/V と充填率 η の積を、またエネルギーは相互作用 ε と運動エネルギー kT の積をそれぞれ意味するため、無次元量である充填率の依存性の次数、および相互作用と運動エネルギーの間の次数の分配比率は、それぞれ自明ではない。我々は、MD法を用いて、LJ液体の輸送係数の充填率依存性と運動エネルギー、すなわち温度依存性を調べることによって、貴ガス液体の体積粘性率を下記のとおり定式化した。

$$\eta_{bv} \propto m^{1/2} (N/V)^{2/3} \varepsilon^4 (kT)^{-3.5} (1-\eta)^{10} \quad (3.1)$$

上式に現れる変数は、剛体球および実在系の希薄気体の輸送係数を記述するChapman-Enskog (CE)理論[6]で用いられる変数と本質的に同じであるが、上式は、衝突積分に相当する項が換算温度のみならず充填率にも依存することを明示しており、二体衝突モデルが液体の輸送係数の記述に不十分であることを示している。この意味で、上式はCE理論による表式を、希薄気体のような低密度極限から液体のような高密度系に拡張した結果と位置付けられる。CE理論は剛体球の希薄極限で厳密解を与えるものの、有限密度や実在系への理論的拡張・適用が容易ではないことを考慮すると、MD法の結果は経験的とは言え、CE理論による定式化を拡張し得る現実的に唯一の方法と言える。このようにこの手法を体積粘性率 η_{bv} の定式化に適用し主要な輸送係数の定式化を完成できた。

一方で、流体力学的極限における規格化された動的構造因子は、次式のように断熱音速 c_s 、熱拡散率 D_T を通じて熱伝導率 λ 、密度 d 、および定圧比熱 C_p 、音響減衰係数 Γ を通じてずり粘性率 η_{sv} 、体積粘性率 η_{bv} 、および比熱比 γ 、により(3.2)式のように記述できる[7]。

$$S(k, \omega) / S(k) \propto \frac{1}{2\pi} \left[\left(\frac{\gamma-1}{\gamma} \right) \frac{2D_T k^2}{\omega^2 + (D_T k^2)^2} + \frac{1}{\gamma} \left\{ \frac{\Gamma k^2}{(\omega^2 + c_s k^2) + (\Gamma k^2)^2} + \frac{\Gamma k^2}{(\omega^2 - c_s k^2) + (\Gamma k^2)^2} \right\} \right] \quad (3.2)$$

$$D_T = \frac{\lambda}{dC_p}, \quad \Gamma = \frac{D_T(\gamma-1)}{2} + \frac{4}{3} \frac{\eta_{sv} + \eta_{bv}}{d} \quad (3.3)$$

図3は、32000粒子でのMD計算から得た三体力モデルの各波数の動的構造因子の結果である。なお、この結果はMD計算を500万ステップ中325万ステップまで終えた時点での途中経過である。

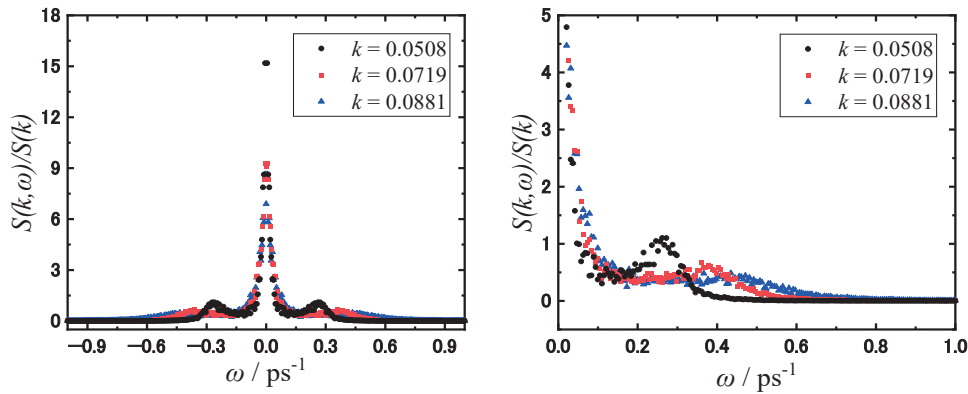


図3. 三体力モデルの動的構造因子の計算結果(325万ステップ/500万ステップ)

500万ステップ中325万ステップ分のMD計算の結果から計算した動的構造因子を(3.2)式のLorentz関数で最適化し、ピークの線幅、位置、面積から熱拡散率、音響減衰係数、音速、比熱比を計算した結果を下の表1に示す。このとき、先行研究[4]と同様、 0.1 \AA^{-1} 未満の波数領域を流体力学的極限にあると仮定し、各物理量を計算した。熱拡散率・音速・比熱比は、いずれの状態も三体力モデルの結果は実験値を過小評価しており、LJモデルの方が実験結果を再現する評価法としては優れているという結果となった。音響減衰係数は、LJモデルよりも三体力モデルの方が大きい値が得られた。これは、LJモデルでの体積粘性率の実験値の過小評価が、三体力モデルを用いたことにより解消された結果であると考えられる。

表1 各モデルの 0.1 \AA^{-1} 未満の波数領域から計算した熱拡散率 D_T 、音響減衰係数 Γ 、音速 c_s および比熱比 γ と、それらの実験値

		state1	
T / K		124.00	
$d / \text{kg m}^{-3}$		1124.9	
	LJ	三体力モデル	実験値
$D_T / 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	5.852	4.32	5.445
$\Gamma / 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	15.18	20.99	
$c_s / \text{m s}^{-1}$	560.3	466.0	546.8
γ	2.68	2.30	3.10

表1の続き

		state2		State3		
T / K		139.61		110.73		
$d / \text{kg m}^{-3}$		1040.6		1268.6		
	LJ	三体力モデル	実験値	LJ	三体力モデル	実験値
$D_T / 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	5.086	4.16	4.790	7.416	6.62	6.925
$\Gamma / 10^{-8} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	14.70	16.70		15.74	17.59	
$c_s / \text{m s}^{-1}$	457.3	438.0	498.0	686.8	669.0	712.0
γ	2.92	2.58	3.25	1.98	2.06	2.41

参考文献

- [1] N. Ohtori and Y. Ishii, *Phys. Rev. E*, **91**, 012111 (2015).
 [2] N. Ohtori, Y. Ishii, Y. Togawa, T. Oono, and K. Takase, *Phys. Rev. E*, **89**, 022129 (2014).
 [3] S. V. Lishchuk, *J. Chem. Phys.*, **136**, 164501 (2012).
 [4] 石井良樹、新潟大学大学院前期課程学位論文、2014年3月
 [5] H. Okumura, F. Yonezawa, *Physica A*, **321**, (2003), 207-219
 [6] D. A. McQuarrie, *Statistical Mechanics* (University Science Press, California, 2000).
 [7] J.-P. Hansen and I. R. McDonald, *Theory of Simple liquids*, 3rd ed. (Academic Press, London, 2006).

4 発表実績または予定

- ★[1] Y. Watanabe, K. Kawabata, Y. Hattori, Y. Ishii, and N. Ohtori, Ionic-size dependence of self-diffusion coefficients of molten alkali halides, 2023 Joint Symposium on Molten Salts (MS12), Kyoto(Japan), November 14 2023.
 ★[2] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 三体相互作用に基づく貴ガス液体の体積粘性率の評価(口頭), 溶液化学若手の会 第3回冬季発表会, オンライン(学生発表賞受賞), 2023年12月21日
 ★[3] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 三体相互作用に基づく液体アルゴンの動的構造因子の包括的理解(ポスター), 第37回分子シミュレーション討論会, 福井, 2023年12月4日.
 ★[4] 相澤圭佑, 阿部 俊太, 石井 良樹, 大鳥 範和, 液体四塩化炭素の輸送係数の熱力学的変数依存性(ポスター), 第45回溶液化学シンポジウム, 山形, 2023年10月18日

5 出版実績または予定

- ★[1] Y. Ishii, S. Kiko, and N. Ohtori, 「Analysis of the Transport Properties of Alkaline-earth Halides MX_2 ($M = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$, and $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) by Simulation with a Polarizable Ion Model」, *Electrochemistry*, **92**, 043024(2024).
 [2] H. Shishido, N. Yusa, H. Hashizume, Y. Ishii, and N. Ohtori, 「Numerical prediction of the heat transfer properties of Flinabe molten salt as a coolant in a nuclear system」, *Annals of Nuclear Energy*, **206**, 110631(2024).
 ★[3] Y. Ishii, T. Murakami, and N. Ohtori, 「Molecular size and shape effects: Tracer diffusion and the Stokes-Einstein relation,」, *J. Mol. Liq.*, **346**, 118235(2022).
 ★[4] N. Ohtori, Y. Kondo, and Y. Ishii, 「Molecular size and shape effects: Rotational diffusion and the Stokes-Einstein-Debye relation」, *J. Mol. Liq.*, **314**, 113764(2020).

ボウル型共役化合物の物性調査、 および金属クラスター触媒の活性評価研究

Properties of Bowl-shaped aromatic compounds and studies on the catalytic activity of metal clusters

○櫻井 英博、焼山 佑美、植竹 裕太、窪田 信司、大上 遼、ラマダニ イーサン、
峰田 貴弘(大阪大学)

1 研究目的、内容

おわん型共役化合物「バッキーボウル」は、フラーレンやナノチューブのモデル化合物としてだけでなく、おわん構造に立脚した独自の挙動、物性を示す。近年、独自の合成法により種々の置換基を有する置換スマネンの合成が可能となり、おわん構造、ボウル反転運動、化学反応性等について、実験的に興味深い知見が得られてきている。しかし、これらの実験的知見に関して、実験的なアプローチのみでは十分な理論的説明を与えることが困難であり、計算化学的なアプローチによってその物性に理論的な説明を与える、あるいは予測することが必要とされている。一方、ナノサイズの金クラスターは、バルク金では示さない独特な触媒活性を示す。特に高分子で保護された擬均一系ナノクラスターにおいては、室温付近での穏やかな条件下においても空気酸化反応などに著しい触媒活性が見られ、その理由の一つとして反応系中でクラスターの形状が柔軟に変化することが予測されている。近年のコンピューターの進歩により、金属クラスターを直接「分子」として扱い、反応系における構造変化もすべて考慮に入れた計算が可能となってきた。

以上の研究のうち、本稿では令和5年度に報告した代表的な成果として、フルオロスマネンを用いた結晶内フッ素配向のコントロールと機能発現に絞って報告する。

2 研究方法、計算方法

全ての計算は GAUSSIAN16 プログラムを用いて行った。計算方法は DFT 法を用い、汎関数として B3LYP または ω b97XD、基底関数として 6-311+G(d,p) を用いた。

3 研究成果

お椀型 π 共役分子バッキーボウルは、湾曲して歪んだ分子骨格により、凹面と凸面の2つの面を有しており、軌道のかたちや電子状態も凹凸面で異なっている。そのため、動的な双極子モーメントの相互変換、金属表面への面選択的な吸着、強誘電性など、平面 π 共役分子にはないユニークな性質を示す。したがって、お椀型構造に由来する機能を引き出すためには、お椀の向きを制御する手法の開発が不可欠である。

バッキーボウルの2つの面を区別するためには、それらが形成する平面に対して非対称な環境を構築

する必要がある。本研究では、スマネンのモノフッ素化体であるフルオロスマネン (**1**) が溶液中でのボウル反転に伴い、異なる熱力学的安定性と双極子モーメントを有する *Endo* 体 (**1_{endo}**) と *Exo* 体 (**1_{exo}**) との平衡状態にあることを見いだした (Fig. 1)。さらに、結晶化の際の溶媒を適切に選択することで、単結晶内部の **1_{endo}** / **1_{exo}** 比を制御に成功し、顕著に異なる誘電応答性 (誘電率変化として4桁にもものぼる) の発現を実証した。

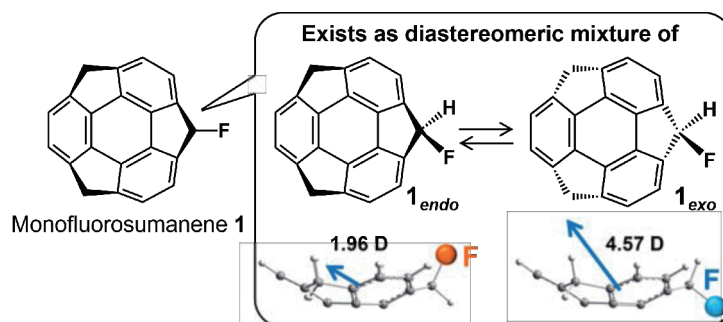


Fig. 1. モノフルオロスマネン **1** の構造と2種類の異性体 **1_{endo}**、**1_{exo}**。

まず、二種類のジアステレオマーである **1_{endo}** および **1_{exo}** について、B3LYP/6-311+G(d,p)レベルでの量子化学計算による評価を行った。その結果、**1_{endo}** は **1_{exo}** よりも熱力学的に $0.67 \text{ kcal mol}^{-1}$ 安定であることがわかった (Fig. 2)。

この結果は、種々の溶媒を用いての $^1\text{H NMR}$ における異性体比と矛盾しない (Table 1)。しかしながら、極めて小さいエネルギー差であることから、わずかな環境の違いが異性体比に影響を与えることが示唆された。実際に固体状態における異性体比は用いた結晶化溶媒によって異なり、場合によっては **1_{exo}** がメジャー成分となることがわかった (Table 1)。

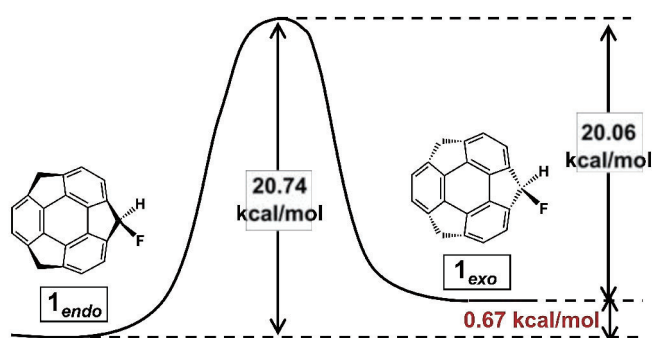


Fig. 2. 2種類の異性体 **1_{endo}**、**1_{exo}** の性質。

Table 1. (左) $^1\text{H NMR}$ および (右) 単結晶中における **1_{endo}** / **1_{exo}** 比。溶媒名はそれぞれ用いた重溶媒、もしくは再結晶溶媒に対応。

Temperature (K)	1_{endo} : 1_{exo}		
	CD_2Cl_2	Acetone- d_6	DMF- d_7
373	-	-	59:41
348	-	-	61:39
323	-	-	63:37
298	68:32	64:36	64:36
273	72:28	70:30	66:34
243	75:25	78:22	69:31
193	80:20	90:10	-

Temperature (K)	1_{endo} : 1_{exo}		
	CH_2Cl_2	acetone	DMF
323	-	34:66	22:78
298	45:55	25:75	18:82
243	60:40	27:73	29:71
193	46:54	36:64	-

そこで、 $\mathbf{1}_{endo}$ と $\mathbf{1}_{exo}$ が一次元積層構造を形成する際に、どちらがより効率的にカラム内に導入されるのかについて二分子積層モデル（ダイマーモデル）を用いて評価を行った (ω b97XD/6-311+G(d,p))。なお、モデルの構築に際しては、結晶構造から得られた構造情報を反映させ、積層する二つのお椀間の距離を 3.9 Å に固定するとともに、一方の分子を 60、180 回転させた状態で、積層順の異なる計 4 つのダイマー構造形成にかかる安定化エネルギーを評価した (Fig. 3)。その結果、 $\mathbf{1}_{endo}$ が積層構造の下側に位置する 2 量体 ($\mathbf{1}_{endo}/\mathbf{1}_{endo}$) および ($\mathbf{1}_{exo}/\mathbf{1}_{endo}$) は、 $\mathbf{1}_{exo}$ が底部に位置する他の 2 量体 ($\mathbf{1}_{endo}/\mathbf{1}_{exo}$ および $\mathbf{1}_{exo}/\mathbf{1}_{exo}$) に比べて、 $-18.35 \sim -18.94$ kcal/mol と安定性が低いことが明らかになった ($\mathbf{1}_{exo}$ が底部に位置する場合、 $-21.03 \sim -21.34$ kcal/mol) (Table 2)。これらの結果は、 $\mathbf{1}_{endo}$ の F 原子がスマネンのお椀構造に対して垂直に結合しているためであり、もう 1 分子がお椀の凹面側から接近した場合に、大きな立体障害につながることを基づくと考えられる。これとは対照的に、 $\mathbf{1}_{exo}$ の C-F 結合はお椀構造に対してやや面内方向に結合しており、積層構造の構築にかかる分子間の深刻な立体反発を回避できると考えられる。このように、量子化学計算からは $\mathbf{1}_{exo}$ が積層カラムにより取り込まれやすいことが示唆された。実際、溶液状態における $\mathbf{1}_{endo}/\mathbf{1}_{exo}$ 比と比較して、結晶中ではすべての条件において $\mathbf{1}_{exo}$ の比率が増加しており、計算結果を裏付けるものとなった。

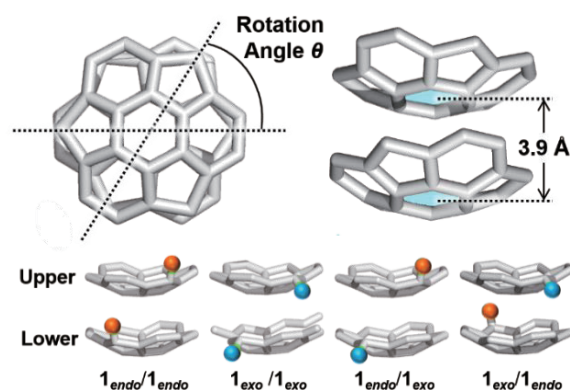


Fig. 3. ダイマーモデルの構築。

4 発表実績または予定

- 1) (一部★) “Trioxosumanene: A Curved Aromatic Ketone”, Hidehiro Sakurai, CuroPi5, Prague, Czech Republic, 2023 年 7 月.
- 2) (一部★) “Sumanene: A C_{3v} -symmetric Fragment of C_{60} ”, Hidehiro Sakurai, The 65th FNTG General Symposium, 福岡、2023 年 9 月.
- 3) (一部★) “Recent Progress in Sumanene Chemistry”, Hidehiro Sakurai, International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, Sendai, 2023年9月.
- 4) (一部★) “Recent Progress in Sumanene Chemistry: A C_{3v} -symmetric Fragment of C_{60} ”, Hidehiro Sakurai, XXIII NOST- Organic Chemistry Conference, Bhubaneswar, India, 2024年3月.

5 出版実績または予定

- 1) (一部★) "Derivatization of sumanenetrione through Lewis acid-mediated Suzuki-Miyaura coupling and an unprecedented ring opening", J. Han, Y. Uetake, Y. Yakiyama, H. Sakurai, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 4632-4635.
- 2) (一部★) "Fluorosumanenes as building blocks for organic crystalline dielectrics", Y. Yakiyama, M. Li, H. Sakurai *Pure Appl. Chem.* **2023**, 95, 421-430.
- 3) (一部★) "Biased Bowl-Direction of Monofluorosumanene in the Solid State", Y. Yakiyama, M. Li, D. Zhou, T. Abe, C. Sato, K. Sambe, T. Akutagawa, T. Matsumura, N. Matubayasi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 5224–5231.

- 4) (一部★) "Strain-induced carbon-carbon bond cleavage of bowl-shaped sumanenone", M. Nishimoto, Y. Uetake, Y. Yakiyama, H. Sakurai, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3982 – 3985.

新奇ナノカーボン・共役ラダー分子群創出に向けた

合理的な分子・反応・機能デザイン

Rational designs of molecules, reactions and functionalities for creating novel nanocarbons and conjugated ladder molecules

○伊藤英人 (名古屋大学大学院理学研究科)

1 研究目的、内容

近年、平面状の多環芳香族炭化水素 (PAH)、ナノグラフェンや、ベンゼン環が互いに縮環した構造をもつ筒状芳香族分子群芳香族炭化水素であるカーボンナノベルトなど、様々なトポロジーをもつ縮環 π 共役化合物群が、材料化学や構造有機化学の分野で高い注目を集めている。同時に、これら化合物群の効率的な合成法の開発や、基礎的物性の解明研究が盛んに行われている。これまでに我々は、官能基化されていない入手容易な芳香族化合物をもちいて一段階で PAH やナノグラフェンなどを合成する新しい合成手法「縮環 π 拡張 (Annulative π -Extension: APEX) 反応」の開発を行ない、様々な新規ナノグラフェン、ナノカーボン分子を合成してきた。従来、六員環形成反応によって多環芳香族骨格を構築してきたが、本年度については触媒的に七員環形成を行いながら新奇な骨格をもつ含七員環多環式化合物を合成する手法を開発したため、これについて詳細な反応機構解明のための DFT 計算や、様々な多環芳香族化合物について電子状態計算、電子軌道計算、吸収スペクトルの予測計算や分子構造変化・ラセミ化障壁の計算などを行った。

2 研究方法、計算方法

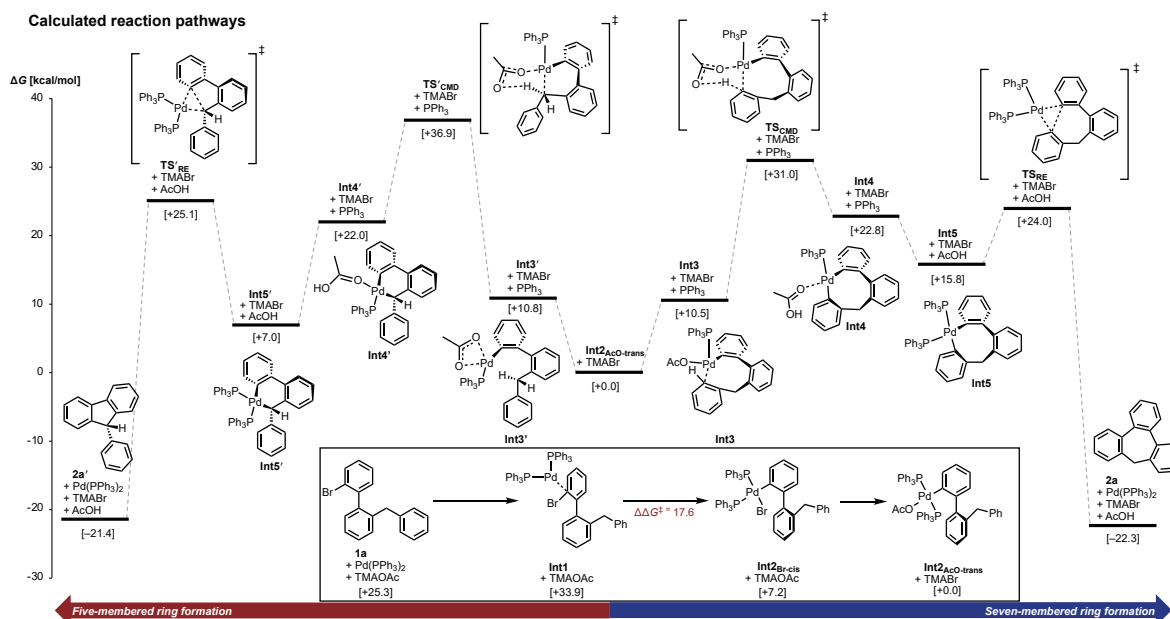
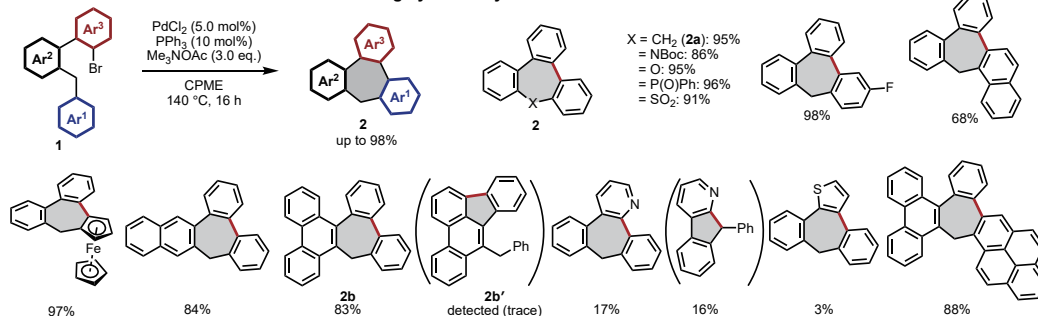
本研究では、ほぼ全ての計算について Gaussian 16 プログラムを利用して DFT 法を用いて行った。報告する多環芳香族化合物の多くは平面構造を有しているものが多く、 π - π , CH/ π 相互作用などの支配的な分散力を考慮するために Grimme の分散力補正 (GD3) を取り入れた B3LYP-D3(BJ)/6-31+G(d,p) レベルにて、373.15 K、溶媒和モデル IEF-PCM (ジエチルエーテル) を用いて構造最適化を行い、Pd に関しては LANL2DZ を用いて計算を行った。より正確なエネルギーを見積もるために、B3LYP-D3(BJ)/6-311+G(d,p)/LANL2DZ でのエネルギー一点計算を行った。また実際の反応温度 (373.15 K) において、溶媒和効果を SMD (ジエチルエーテル) を用いて計算を行っている。その他、本報告書では割愛するが、電子物性の計算予測として、TD-DFT 法による励起エネルギーの計算やキラル化合物の電子円二色スペクトルの予測、GIAO-DFT 法による NMR スペクトル計算や nucleus-independent chemical shift (NICS) 計算による芳香族性の議論などを行った。

3 研究成果

分子内 C-H 活性化を用いたパラジウム触媒による含七員環多環芳香族化合物の合成

パラジウム触媒による協奏的金属化-脱プロトン化 (CMD) 機構を経た C-H 活性化反応を利用して、プロモアレン部位をもつ芳香環連結分子 **1** を原料に、様々な含七員環ナノカーボン **2** の新しい合成法を開発した。本反応は、プロモアレン部位への Pd 触媒の酸化的付加と Pd-Br の Pd-OAc 骨格への配位子交換、CMD 機構による分子内 C-H 活性化と還元的脱離による七員環形成によって七員環骨格が構築されると予想される。そこで実際に DFT 計算を用いて、これらの機構の有効性の実証や、なぜ副反応として考えられる五員環形成ではなく七員環形成が優先しておきたかの理由について、化合物 **1a** から **2a** の反応をモデルとして詳細に検討した。その結果、Ar-Br の酸化的付加、アセテートイオン (AcO⁻) との配位子交換は一般的な Pd 触媒反応と同様にエネルギー的に容易に起こり、続く CMD 機構による C-H 活性化段階が律速段階であり、その活性化障壁も反応進行可能な程度のエネルギー値 ($\Delta G^\ddagger = 31.0$ kcal/mol) であることがわかった。考えられうる副反応として、ベンジル位での CMD を経た五員環形成も想定されるが、最も高い活性化障壁が 36.9 kcal/mol であったことから反応はほとんど起きていないことが計算的に示された。また、ベンゼン環がより多く縮環した化合物 **2b** を与える原料 **1b** の反応過程も同様に計算したところ、フェナントレン 1 位で五員環形成して **2b'** を与えるよりも七員環形成して **2b** を与えるほうが途中の中間体や遷移状態を含めて歪みが少なく立体的に有利であることがわかり、効率的かつ選択的な七員環形成反応の進行を支持する結果となった。その他、含七員環化合物の基本的な電子物性計算、励起状態計算などを行い、合成、物性、電子状態計算、反応機構計算を合わせて論文が掲載された (4 出版論文(1)、3 発表(3))。そのほかの研究として、シクロパラフェニレン-環状ピピリジルのカテナン錯体の構造最適化、電子状態計算、NBO7 や Natural Energy Decomposition Analysis (NEDA) による錯体の相互作用、安定性の考察を行って論文にまとめた (4 出版論文(2)、3 発表(4))。

This work: Construction of seven-membered ring by Pd catalysis



4 発表実績または予定

- ★(1) 「ジベンゾシクロオクタテトラオン等価体の開発と含八員環ラダー分子・ポリマーの合成」千原七瀬、前川海斗、山田圭悟、伊丹健一郎、伊藤英人、第 33 回基礎有機化学討論会、2023 年 9 月 12、ポスター発表、1P063 学生ポスター賞受賞、★(2) 「シクロオクタテトラオン等価体の開発と含八員環ラダーアザアセンの合成」千原 七瀬、前川 海斗、山田 圭悟、伊丹 健一郎、伊藤 英人、日本化学会第 104 春季年会、E1122-2pm-04、日本大学船橋キャンパス、2024 年 03 月 19 日 (口頭 A 講演)、★(3) 「Synthesis of Heptagon-Containing Nanocarbons by Catalytic C–H Activation」山田 圭悟、Iain A. Stepek、松岡 和、伊藤 英人、伊丹 健一郎、日本化学会第 104 春季年会、E1111-1pm-03、日本大学船橋キャンパス、2024 年 03 月 18 日 (口頭 B 講演)、★(4) 「Noncovalent modification of cycloparaphenylene by catenane formation」石橋 弥泰、Manuel Rondelli、周戸 大季、前川 健久、伊藤 英人、水上 輝市、君塚 信夫、八木 亜樹子、伊丹 健一郎、日本化学会第 104 春季年会、E1121-1vn-03、日本大学船橋キャンパス、2024 年 03 月 18 日 (口頭 B 講演、学生講演賞受賞)

5 出版実績または予定

- ★(1). Synthesis of Heptagon-Containing Polyarenes by Catalytic C–H Activation. Keigo E. Yamada, Iain A. Stepek, Wataru Matsuoka, Hideto Ito* and Kenichiro Itami*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311770.
- ★(2). Noncovalent Modification of Cycloparaphenylene by Catenane Formation Using an Active Metal Template Strategy. Hisayasu Ishibashi, Manuel Rondelli, Hiroki Shudo, Takehisa Maekawa, Hideto Ito, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka,* Akiko Yagi,* and Kenichiro Itami*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202310613.
- ★(3). One-step synthesis to polycyclic thianthrenes from unfunctionalized aromatics by thia-APEX reaction. Kou. P. Kawahara, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 1880–1889.
- ★(4). Expanded [2,1][*n*]Carbohelicenes with 15- and 17-Benzene Rings. Michihisa Toya, Takuya Omine, Fumitaka Ishiwari, Akinori Saeiki, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11553–11565.
- ★(5). Lithium-mediated mechanochemical cyclodehydrogenation. Kanna Fujishiro, Yuta Morinaka, Yohei Ono, Tsuyoshi Tanaka, Lawrence T. Scott, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8163–8175.

Photochemistry and electronic trapping in TiO₂ nanostructures

○Gergely Juhasz (Tokyo Institute of Technology)

1 Introduction

Transition metal oxides, like anatase-type TiO₂ play important role in many electrochemical and photochemical devices. While bulk properties of anatase are extensively studied computationally, our computational studies focus on nanoparticles (NPs) with different shape and size to understand how morphology effect photochemical and electrochemical properties. In this project, we compared the low energy excited states and corresponding transition energy and intensity for a small set of anatase NPs.

2 Methods

The calculations were performed using Density Functional-based Tight Binding (DFTB, software: DFTB+ ver 23.1) and DFT (software: TURBOMOLE, ver 7.7 and 7.8) methods. The DFTB calculations were performed using the mio+tiorg parameter sets. The DFT calculations were performed using def-SV(P) basis set pure (PBE) functionals and DFT-D3(BJ) dispersion model was applied without solvent correction.

The NP models were manually created (see Fig 1) and optimized using DFTB. Whenever it was possible, the model with highest possible symmetry were used. The models in closed-shell electronic state were optimized using pure DFT, which were followed by optimization of models with charge carriers and attempted using hybrid functionals. The verification of the geometry stability using frequency calculation were not possible due to the large computational cost.

3 Results

The calculations using DFTB showed that while the transition energies are significantly different for NPs 1-5 with a 0.2 eV difference in the lowest transition energy, it is much less pronounced in the optical spectra. If we compare the transition intensities, there are only few high intensity transition partially due to the high symmetry of the models. Since the low energy transitions are mostly forbidden or very low intensity, the low energy end of the optical spectra is relatively similar.

4 Talks and Posters

N/A

5 Publications

N/A

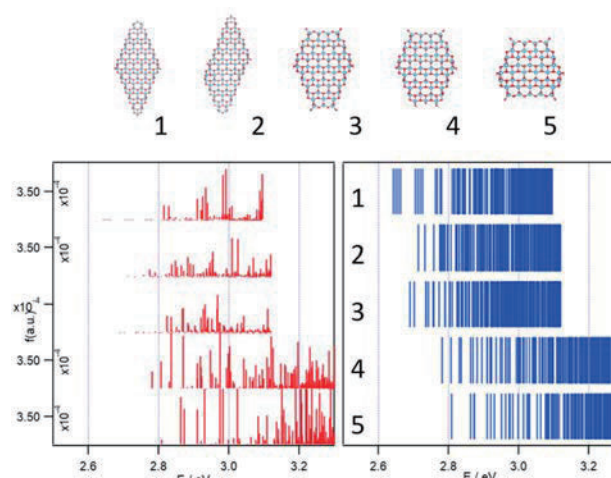


Figure 1. The intensity (left) and energy (right) of the first 200 transition for NPs 1-5 calculated using DFTB.

高熱電特性を示す有機金属分子素子の開発

Development of Organometallic Molecular Devices with High Thermoelectric Performance

○田中 裕也 (東京工業大学)

1 研究目的

有機熱電変換材料は、安価、軽量、デバイスプロセスの容易さから次世代熱電材料として注目されているが、その熱電変換効率の低さが問題となっている。ラジカル化合物は不対電子を持ち、金属電極と接合するとスピン軌道が金属のフェルミ準位近傍に位置することから高い熱電変換効率を示すことが報告されてきた。一方、申請者は、電子豊富な有機金属錯体が単分子膜で高い熱起電力ならびにゼーベック係数を示すことを明らかとした (*Nano Letter*, **2022**, *22*, 9693.)。このような、電子豊富な有機金属錯体を一電子酸化することで生じる有機金属ラジカルカチオン種が高い熱電変換性能を示すことを期待した。本年度はラジカルカチオン種の安定性向上のための分子設計を検討した。

2 研究方法、計算方法

計算は Gaussian 16C03 プログラムを使用した。分子の構造最適化は BLYP35/Def2SVP, PCM(CH₂Cl₂) レベルで行った。

3 研究成果

ルテニウムテトラホスフィンジアセチリド錯体 **1** が酸化により熱的に安定なラジカルカチオン種[**1**]⁺を形成したことを各種分光法により明らかとした (図 1 a)。一方、アセチレンを伸長した錯体 **2** から得られるラジカルカチオン種 [2]⁺は溶液中安定ではなく、質量分析により二量体の形成が示唆された。そこで DFT 計算により反応性の違いを検討した。[1]⁺、[2]⁺の最適化構造では、ともに二つのアセチレン C≡C 平均結合距離は伸長し、Ru-C≡および-C≡C結合が短縮したことから酸化によりクムレン構造の寄与が示唆された (図 1 c)。[1]⁺の結晶構造は左右のアセチレンが非等価であり、片方の Ru-C≡C-S 骨格がより強いクムレン構造を示した。これは結晶中における対アニオンの位置により、正電荷が引き付けられた結果であると考えている (図 1 b)。[1]⁺の DFT 計算における最適化構造では左右のアセチレン結合距離はほぼ等価に得られたことからことからも、電荷は分子主鎖 (C≡C-Ru-C≡C) に広く非局在化していることを示唆した (図 1 d)。スピン密度計算では、スピンは分子主鎖に均等に分布しており、ルテニウム (d 軌道) とアセチレン (p 軌道) との軌道相互作用を介して広がっていることを示した。同様に[2]⁺においてもスピンは分子主鎖 (C≡C-C≡C-Ru-C≡C-C≡C) に広く広がっており、末端の C≡C にも十分なスピン密度が広がっている。[1]⁺ではスピン密度が強く分布する主鎖は立体的に嵩高いホスフィン配位子に十分に保護されており、自己反応性を示さないと考えられる。一方、[2]⁺では伸長したアセチレンはより立体的に空いており自己反応し二量化したものと考えられる。この推察は、より立体障害の小さなホスフィンや脂肪族チオエーテル配位子を持つ錯体において、その酸化種が不安定であることから支持される。すなわち速度論的安定化により高い反応性を持つラジカル種を安定化できるこ

とを明らかにした。今後は熱的安定なラジカルカチオン種の熱電変換性能を調査する。

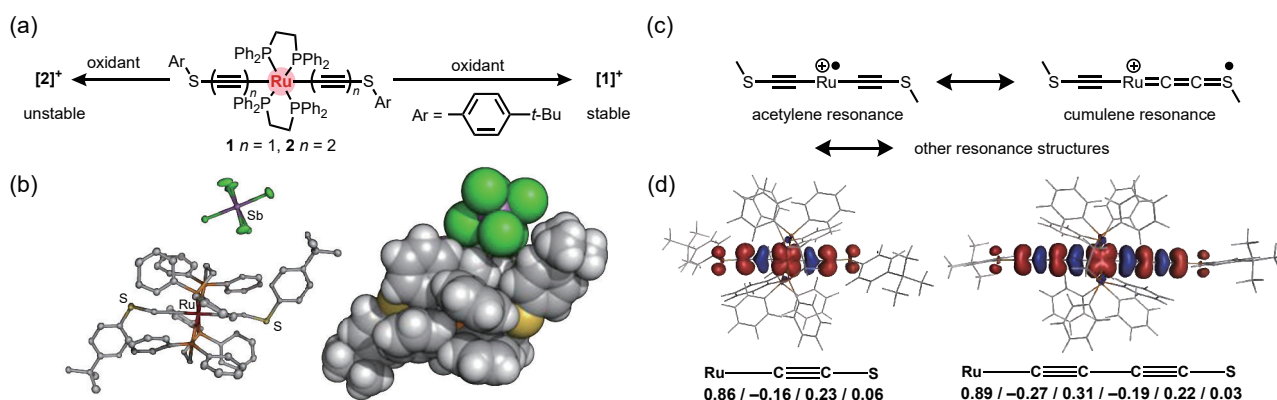


図1. (a) ラジカルカチオン種 [1]⁺、[2]⁺の合成 (b) [1]⁺(SbCl₆)⁻の結晶構造 (c) 酸化種における共鳴構造 (d) スピン密度

4 発表実績または予定

[1]★田中裕也・本間 寛治・金子 哲・小本 祐貴・大戸 達彦・西野 智昭・吉沢道人 「白金錯体スタックジャンクションの電気伝導度計測」日本化学会 第104回 春季年会(日本大学理工学部 船橋キャンパス) 2024年3月18~21日

[2]★田中裕也 「熱電変換材料を志向した有機金属素子の設計と合成」(招待講演) 電気化学会 第91回大会(名古屋大学 東山キャンパス) 2024年3月14~16日

[3]★田中裕也 「単一分子電気伝導を有機金属で制御する」(招待講演) 第12回 化学フロンティア研究会 (名古屋大学東山キャンパス) 2023年10月14,15日

[4]★Yuya Tanaka, Sohyun Park, Jiung Jang, Hyo Jae Yoon 「Single-Molecule Conductance and Thermoelectric Properties of Multinuclear Ruthenium Alkynyl Complexes」第73回 錯体化学討論会 (水戸市民会館・水戸芸術館・みと文化交流プラザ) 2023年9月21~23日

[5] Yuya Tanaka 「Charge Transport Study of Single Metal Acetylide Junction」(招待講演) Symposium on The Power of Chemical Transformation - From Molecular Design to Functional Properties (The University of Hong Kong) 2023年6月15~16日

その他、国内・国外学会発表7件

5 出版実績または予定 (下線は計算機使用者)

[1]★R. Sumida, L. Catti, M. Yoshizawa* *ACS Org. Inorg. Au* **2024**, 4, in press (DOI: 10.1021/acsorginorgau.4c00013).

[2]★Y. Tanaka,* *Dalton Trans.* **2024**, 53, in press (DOI: 10.1039/D4DT00668B).

[3]★Y. Tanaka,* A. Yashiro, M. Akita*, *Synlett* **2024**, 35, in press (DOI: 10.1055/s-0042-1751538).

[4]★Y. Hashimoto, Y. Katagiri, Y. Tanaka,* M. Yoshizawa*, *Chem. Sci.* **2023**, 14, 14211-14216.

[5]★M. Shuto, R. Sumida, M. Yuasa, T. Sawada, M. Yoshizawa*, *JACS Au* **2023**, 3, 2905-2911.

[6]★K. Toyama, Y. Tanaka,* M. Yoshizawa*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202308331.

[7]★Y. Tanaka,* *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202300472

多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究

Theoretical Studies on Structures and Reactivities of Metal Complexes with Multifunctional Ligands

○ 浅子壮美, イリエシュラウレアン (理化学研究所)

1 研究目的, 内容

申請者らは、従来反応性制御が困難で有機合成にあまり用いられてこなかった普遍金属触媒を用いる新規物質変換反応を開発してきた。例えば、世界に先駆けて鉄、コバルト、クロム、マンガンなどの第一遷移金属触媒を用いる炭素-水素結合直接官能基化反応を開発し、金属元素ごとに特徴的な反応性を見出してきた。また、モリブデン触媒を用いる、カルボニル化合物やシクロプロパンといった安定な化合物からの触媒的カルベン発生法を開拓している。これらの反応はいずれも、配位子による金属活性種の反応性制御が鍵となっている。本研究では、量子化学計算による新規多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性の解明とそれに基づく精密合成反応の開発を目的とする。主として申請者らが最近開発した新規合成反応の機構解明とそれに基づく新反応の探索を中心に研究をおこなう。本年度は、イリジウム触媒を用いる炭素-水素結合ホウ素化反応におけるスピロビピリジン (SpiroBpy) 配位子の加速効果について、CH- π 相互作用に焦点を当てて実験および DFT 計算による反応機構研究を行い論文として発表した (業績 1, 3-5, 7, 9, 11)。また、水素結合を通して基質を認識する部位を付与したヒドロキンスピロビピリジン配位子を設計し、導入する水酸基の位置に応じてピリジン類のホウ素化の位置選択性を制御できることを見出した。(業績 8, 12)。

2 研究方法, 計算方法

計算は Gaussian 16 プログラムを用い、計算方法として B3LYP(-D3)または M06 法を用いて検討をおこなった。基底関数には SVP 基底もしくは、遷移金属元素について有効内核ポテンシャルを含む SDD 基底もしくは LANL2DZ 基底、その他の元素について 6-31G(d)またはそれに準ずる基底関数を用いた。

3 研究成果

[1] イリジウム/SpiroBpy 触媒による炭素-水素結合ホウ素化反応の加速効果 (業績 1, 3-5, 7, 9, 11)
イリジウム触媒による C-H ホウ素化反応において、スピロビピリジン (SpiroBpy) 配位子に反応加速効果があることを見出した。ホウ素化剤として HBpin を用いても、困難な電子豊富なアレーン基質のホウ素化が、dtbpy や tmphen といった従来の平面配位子を用いた場合よりも円滑に進行する。Non-Covalent Interaction Plot および IGMH (Independent Gradient Model based on Hirshfeld partition) 解析により、スピロビピリジンとアレーン基質の間に働く CH- π 相互作用が反応促進の要因の 1 つであるとの知見を得た。

[2] イリジウム/Hydroxy-SpiroBpy 触媒によるピリジンの位置選択的ホウ素化 (業績 8, 1 2)

DFT 計算を用いて適切な位置に水酸基を導入したヒドロキスピロビピリジン配位子を 2 種類設計した。水素結合を通してピリジンを特定の向きで認識することで、位置選択性可変 (C4 or C5) なホウ素化を達成した。

4 発表, 出版実績または予定

[1]★ Y. Jin, B. Ramadoss, S. Asako, L. Ilies, *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2886.

[2] S. Banerjee, N. Matsushita, E. Nakamura, N. Patil, S. Asako, L. Ilies, *Synlett*, doi: 10.1055/a-2187-9441.

[3]★ L. Ilies, Smart Diaspora 2023, 2023 年 4 月 (ルーマニア).

[4]★ S. Asako, Y. Jin, B. Ramadoss, L. Ilies, 21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS 21), 2023 年 7 月 (バンクーバー).

[5]★ L. Ilies, 22nd European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2023), 2023 年 7 月 (ゲント).

[6]★ 浅子, バナジー, 石原, 平田, 小橋, 小林, 高井, イリエシュ, 日本プロセス化学会サマーシンポジウム, 2023 年 8 月 (東京).

[7]★ 浅子, 金, ラマドス, イリエシュ, 第 33 回基礎有機化学討論会, 2023 年 9 月 (岡山).

[8]★ デ, 岡本, 浅子, イリエシュ, 第 69 回有機金属化学討論会, 2023 年 9 月 (大阪).

[9]★ S. Asako, Y. Jin, B. Ramadoss, L. Ilies, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), 2023 年 11 月 (京都).

[10]★ S. Asako, 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-16), 2023 年 12 月 (シンガポール).

[11]★ S. Asako, Y. Jin, B. Ramadoss, P. B. De, L. Ilies, CEMS International Symposium on Supramolecular Chemistry and Functional Materials 2024 (CEMSupra 2024), 2024 年 1 月 (東京).

[12]★ P. B. De, K. Okamoto, S. Asako, L. Ilies, 日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 3 月 (千葉).

[13]★ Y. Jin, J. Sekar, S. Asako, L. Ilies, 日本化学会第 104 春季年会, 2024 年 3 月 (千葉).

計算分子分光学：分子の構造および反応に関する計算化学

Computational Molecular Spectroscopy: Computational Chemistry on the Structure and Reaction of Molecules

○平野 恒夫（お茶大理）、長嶋 雲兵（横市大）、
今城 尚志（日本女子大理）、川口 建太郎（岡山大院）

1. 研究目的、内容

前年度に引き続き、「計算分子分光学」の視点に立って、次の3点に関する研究を行った。1) 直線3原子分子(ポテンシャルエネルギー曲面が直線構造で極小になっている3原子分子)の振動・回転平均構造は直線型であるけれど、これを観測すると「曲がって見える」という我々の主張を確立するための証拠固めの計算を行う。2) 分子分光学実験で得られる情報は、振動・回転している分子に関する情報なので、符号なしの結合距離および結合角である。こうした視点から分子の構造を考えると、どのような結果になるか検討する。3) 一般にO₂による酸化反応で、基質からの1電子移行が起こると、3重項酸素との反応でも、1重項酸素との反応でも同じ生成物が得られる理由を明らかにする。

2. 研究方法、計算方法

計算分子分光学では、(実験)分子分光学と違って、最初に *ab initio* 分子軌道法計算によって Potential Energy Surface (PES)を決める。そして、そのPESを用いて、振動・回転の Schrödinger 方程式を解き、求めた波動関数の期待値として“振動・回転を考慮した”平均構造(結合長、結合角)の算出を行う。PESの計算にはMOLPROを使い、振動・回転の Schrödinger 方程式は2次の摂動論、または Discreet Variable Representation (DVR)法で解いた。

3. 研究成果

3.1 直線分子の計算分子分光学

2008年以来、平野、長嶋、Per Jensen は、直線分子(ポテンシャルが直線構造で極小である分子)は分子軸を中心に振動しているのでその振動平均構造は直線形になるが、これを「観測」すると「曲がって見える」ことを主張し、理論および実験事実の両面からその正しさを立証してきた。Herzberg 以来の定説「直線分子の振動平均構造は直線形である」の信奉者から反撃を受けているけれど、めげずにパラダイムシフトを目指して頑張っている。

ここでは、「曲がって見えている」ことが顕著な大振幅変角振動をする直線分子に関して、“分光学精度”の *ab initio* 分子軌道法により、超高精度なポテンシャルエネルギー曲面を求めて振動回転の Schrödinger 方程式を解き、その波動関数の期待値として、理論的にも正当で、かつ化学的にも物理的にも意味のある分子構造(ゼロ点振動を考慮した r_0 構造)を求める方法をとることにした。

3.1.1 直線分子の振動・回転平均構造は「曲がって見えている」

a) [XeHXe]⁺、MgOH の計算分子分光学

2023年度では、直線分子 [XeHXe]⁺と ²Σ⁺ MgOH に関する3Dポテンシャルを *ab initio* 計算で求めた後、DVR3Dソフトを使って振動波動関数を求め、所期の成果を得た。

[XeHXe]⁺は、希ガスを含む分子であるけれど、ソフトな Xe 原子は分極しやすく、その Xe-H 結合は共有結合であり、生成熱 110 kcal/mol の安定な分子であることが分かった。また、両末端の Xe 原子は H 原子に較べて極端に重いので、振動の際には分子軸上にほぼ固定された状態で留まっているため、変角振動では H 原子は分子軸の垂直方向に動かざるを得ず、結果として振動平均構造は、曲がった構造になることが立証された。また、通常の分子では、調和振動数 ω_e と項値 v_2 (非調和振動数) の大きさの関係は $\omega_e > v_2$ であるが、[XeHXe]⁺では $\omega_e < v_2$ となり、その理由を変角振動ポテンシャルの形から説明することができた。

MgOH は、1990 年代に盛んに研究された直線分子である。直線分子ではあるが、実験的には quasi-linear 分子としての挙動を示すことが分かっていた。我々は、今年度の計算により、その理由を明らかにすることができた。すなわち、MgOH の 3D ポテンシャルは直線構造で極小であるが、ゼロ点振動状態での変角振動ポテンシャルは quasi-linear 分子型になっていることを明らかにすることが出来た。実験が行われた 1990 年代は、我々が「直線分子は曲がって見える」ことを唱導する前なので、実験を行った Ziurys 達がスペクトルの挙動から quasi-linear 分子だと断定したのは致し方ないことである。

この MgOH に関する研究で、観測では同じ分子の振動状態を次の瞬間に引き続いて観測することが出来ないことから、符号無しの変位を観測していることになるので、直線分子の伸縮振動でも振動平均の結合長は δr だけ長めに観測されている筈だということに気が付いた。MgOH の OH 結合の場合、ゼロ点振動状態で、この δr は 0.0525 Å になり、平衡結合長の 0.9453 Å に足すと、異常に長く計算されたゼロ点結合長 0.9945 Å を説明することが出来る。従来分子分光に欠けていた「観測すると、どう見えるか」という視点の重要性を思い知らされた。

新たに計算したこの 2 個の分子を含めて、表 1 に直線分子の直線形からのズレの角度 $\langle \bar{\rho} \rangle_0$ を纏めて示した。表の「 B_0 の再解釈」とは、実験で求めた回転定数 $B_{0,\text{eff}}$ から、*a priori* に $\langle \bar{\rho} \rangle_0 = 0$ を仮定せずに求めた場合の $\langle \bar{\rho} \rangle_0$ である。計算で求めた期待値と良く一致していることが分かる。実験的にも、理論的にも直線 3 原子分子は「まがって見えている」ことの証拠固めが進んだ事になる。

表 1 直線 3 原子分子の $\langle \bar{\rho} \rangle_0$

分子	$\langle \bar{\rho} \rangle_0$	
	期待値	B_0 の再解釈
¹ Σ CO ₂	6.7°	8.8°
³ Σ ⁻ FeCO	7.4°	9.5°
² Π NCS	7.8°	7.8°
² Π BrCN ⁺	8°	
³ Φ CoCN	8°	
² Σ ⁺ MgNC		9.1°
² Δ NiCN	9°	
⁶ Δ FeCN	11°	
¹ Σ ⁺ HCO ⁺	11.0°	12.5°
¹ Σ ⁺ DCO ⁺	9.8°	9.8°
¹ Σ ⁺ HCN	12.0°	14.3°
¹ Σ ⁺ DCN	10.7°	11.6°
⁶ Δ FeNC	13°	
¹ Σ _g ⁺ [XeHXe] ⁺	13.4°	
¹ Σ CsOH	17°	
¹ Σ ⁺ C ₃	19.7°	22.5°
² Σ ⁺ MgOH	26.4°	26.8°

(b) FeNC、CoCN、NiCN における短すぎる C≡N 結合距離

今回、摂動論でなく、改めて Douglas-Kroll 法で相対論効果を取り込んだ計算を始めたが、CoCN の MR-SCD+Q 計算でトラブルに見舞われた。Molpro を使った計算であるが、3s3p 電子のダイナミックな電子相関が必要な CoCN の計算には大量のメモリーを必要とするため 1.875 GiB/core メモリーでは MPI エラーが続出して、計算が途中で abort されることが多かった。神谷氏の助けがあって、64 万課金点数を掛けて、やっと計算を終えることができた。分子研だからこそ出来た大規模計算なので感謝している。

IO の多い計算なので、同一ノードで、他のジョブが走っていると計算速度が極端に遅くなるため、ノードを占有

する形で計算を実行した。

結果は、予想どおり、実験で報告されている CoCN の短すぎる C≡N 結合距離 (1.1313 Å) は、曲がって見えている結合距離 (1.1731 Å) の a 主軸への投影値であることを立証することが出来た (表 2)。次年度に予定されている FeNC の計算で終わりとなる。

表 2 実験値と計算値

	$\bar{X}^6\Delta_7$ FeNC	$\bar{X}^3\Phi_7$ CoCN	$\bar{X}^2\Delta_7$ NiCN
実験値 ($B_{0,ef}$ から)			
$r_{0,eff}(C\equiv N) / \text{Å}$	1.03(8) ^{a)}	1.1313(10) ^{b)}	1.1591(2) ^{c)}
計算値			
$\langle r(C\equiv N) \rangle_0 / \text{Å}$	1.1866 ^{d)}	1.1731	1.1705
$\langle \bar{\rho} \rangle_0 / \text{degrees}$	13 ^{d)}	8.9	9

a) Lie and Dagdigian (2001). b) Sheridan et al. (2004).

c) Kingston et al. (2002). d) Hirano et al. (2006)

3.1.2 ベンゼンの振動平均構造

ベンゼンを仮想的に $[C_5H_5]-[C]-[H]$ という 3 原子分子と考えると local mode の計算を行うと、 $[C_5H_5]-[C]-[H]$ は「曲がって見えている」ことになることを、昨年度の計算で示すことができた。すなわち、周辺の H 原子は、振動平均として、ベンゼン環平面から 6 度ほど上下に位置していることが分かり *J. Mol. Structure* に発表した。その後、岐阜大学の宇田川准教授のお手伝いをして、Path-integral Molecular Dynamics で得られた構造データに関するコンフォメーション解析を行って、ベンゼン環自体も振動平均構造として non-flat になっていることを明らかにすることができた。ベンゼンに対して平面構造を提案したけれど、電子線回折で実証出来なかった Pauling に代わって、振動平均構造は planar but non-flat な構造であることを立証したことになる。

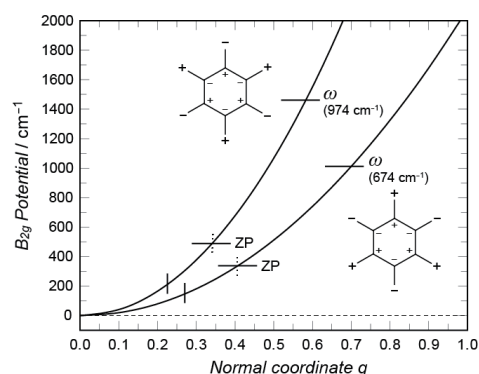


図 1. Planar but non-flat 構造に対するポテンシャル

3.2 気相の酸素による酸化反応のメカニズム

電子供与性の高い分子または原子と O_2 の反応では、反応の途中で電荷移動が起こるために、3 重項 O_2 でも、1 重項 O_2 でも O_2 部分の反結合性軌道に存在する不対スピンの 1 個消えて 2 重項 O_2 として反応していくことが分かってきた。本来の目的であるアスコルビン酸 (ビタミン C) 酸化反応の計算は、大きな分子の構造最適化計算なので、次年度に引き続いて行うことにして、その前にモデル反応として Li 原子の酸化反応 $Li + O_2$ (3 重項または 1 重項) を取り上げて、MCSCF/aCVTZ レベルでの計算を試してみた。結果は図 2 に示すように、3 重項 O_2 でも、1 重項 O_2 でも、同じ生成物を与える事を確認できた。

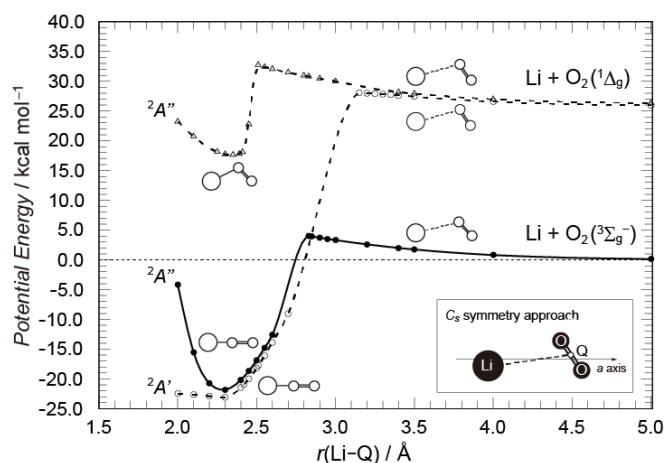


図 2. 3 重項酸素 ($^3\Sigma_g^-$, 実線) または 1 重項酸素 ($^1\Delta_g$, 破線) による Li の酸化反応 (MCSCF レベル)

3.3 Yb₂分子の基底状態、励起状態

H、C、N、O などの典型元素や第一列、第二列遷移金属元素を含む分子に関しては、分光精度(数 cm⁻¹の誤差)の *ab initio* 計算を可能にすることが出来たが、4f電子を含むランタニド系の分子の分子軌道法計算は、まだ世界的にも試行錯誤の段階である。ランタニド系列に属する Yb₂ 分子の精度の高い分子分光実験が始まったので、計算分子分光の立場からスペクトルの帰属、解析を支援すべく、基底状態および励起状態における 32 種類のスピン異性体について Spin-orbit を考慮した MR-AQCC 計算を行った。予定された実験結果との対照に期待している。

3.4 反応過程の分子動力学

本年度の実施予定計画には入っていなかったが、かつて予定されていた共著者の一人からの猛烈な反論のため、未発表まま埋もれていた H₃⁺ 分子と CO の反応過程の計算を仕上げる事が出来た。実験で見いだされた生成物 HCO⁺ の v₂ 変角振動準位からの放射など、実験サイドでは説明出来なかった種々の現象を説明することに成功した。従来、分光実験では、分光セルの中で生成した不安定なラジカルやイオンを直接測定していた。これは、反応熱を内包した状態での測定なので予期しないスペクトルになることがあった。計算で反応過程を追えば、こうしたスペクトルの異常を理解できる。実験と相補的な新しい分野になることに期待したい。

4. 発表実績：論文および学会発表

[論文]

- 1) ★ Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study, Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba, Umpei Nagashima, *J. Phys. Chem. A*, **127**, 894–901 (2023).
- 2) ★ Vibrationally unusual behaviors predicted for [XeHXe]⁺: A computational molecular spectroscopy study, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Mol. Structure*, **1802**, 137433/1–9 (2023).
- 3) ★ Electronic properties and vibrationally averaged structure of $\tilde{X}^2\Sigma^+$ MgOH: A computational molecular spectroscopy study, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2024), accepted.
- 4) ★ 直線分子の計算分子分光学：パラダイムシフトへの挑戦, 平野恒夫、長嶋雲兵、馬場正昭, *J. Computer Chem., Japan*, 印刷中.
- 5) ★ Intramolecular vibrational energy redistribution in the reaction H₃⁺ + CO → HCO⁺ + H₂, Tsuneo Hirano, Hui LI, *J. Phys. Chem. A*, 投稿準備中.

[学会発表]

- 1) ★ シュレーディンガーの猫と分子分光学、平野恒夫、長嶋雲兵、馬場正昭、第23回分子分光研究会 2023, L22 (2023), 福岡大
- 2) ★ Electronic and vibrationally averaged structures of MgOH: A computational molecular spectroscopy study, Masakai Baba, Umpei Nagashima, Tsuneo Hirano, 7th Asian Workshop for Molecular Spectroscopy, (2023), Sapporo.

5. 出版実績または予定

なし。

気相イオンの温度計測のための温度計イオンの開発

Development of thermometer ions for temperature measurement of gas-phase ions

浅川 大樹 (産業技術総合研究所)

1 研究目的、内容

生体分子の気相イオンの生成というブレークスルーを達成した質量分析法は、生体分子の計測に欠かせない技術となっており、現代の生命科学研究を支えている。その一方で、代謝物など生体内の低分子化合物の分析において、質量分析の過程において分解生成物が生じることも報告されており、誤同定の原因となっている。このイオン分解を評価するために、私は量子化学計算でイオンの内部エネルギーと分解速度の関係を明らかとし、イオン分解のプロープとなる「温度計イオン」を開発している。

2 計算方法

理論計算は Gaussian 16 プログラムによる分子軌道法、密度汎関数法 (DFT) により行った。温度計イオンの候補化合物に、M06-2X-D3/6-311++G(d,p)を用いて構造最適化を行った。最適化された構造については CCSD(t)/cc-PVTZ でエネルギーを評価した。全ての最適化構造について振動解析を行い、安定構造および遷移状態であることを確認した。得られた遷移状態、始状態、および終状態より、単分子の反応速度の計算に用いられる RRKM 理論を用いて反応速度定数を算出した。

3 研究成果

これまでの研究によって、エレクトロスプレー質量分析法により生成する気相イオンの温度計測にベンジルアンモニウム誘導体が適していることを明らかにしている。一方で、より高温で分解する温度計イオンの開発も必要とされている。今回、4-トリフルオロメチルベンジルピリジニウムとペンタフルオロベンジルピリジニウムを新しい温度計イオンとして提案した。これらのイオンはこれまで報告されているベンジルピリジニウム類の中で最も解離しにくいイオンであることがわかった。本研究によって、エレクトロスプレー質量分析で生成するイオンの内部エネルギーの評価範囲が拡大し、積極的にイオンの解離を行う条件での評価が可能となった。本研究を通じて、エレクトロスプレー質量分析で得られる測定結果の信頼性の向上が期待される。

4 発表、出版実績

- ★1. D. Asakawa, K. Saikusa, *Anal. Sci.*, **39**, 2031-2039 (2023)
- ★2. D. Asakawa, R. Yamamoto, N. Hanari, K. Saikusa, *Anal. Methods*, **15**, 6150-6158 (2023)
- ★3. D. Asakawa, *Int. J. Mass Spectrom.*, **498**, 117202 (2024)
- ★4. D. Asakawa, S. Iwamoto, K. Tanaka, *Anal. Chem.*, **96**, 8552-8559 (2024)

酸解離定数計算の新しい展開とその応用

New developments in estimation for acid dissociation constants and their applications

○松井 亨、大崎 象平、原田 秦冨、龍 晶邦、金丸 雄基（筑波大院・数理）

1 研究目的

当該年度では、本研究グループで複数人が実行する 3 つのテーマ(1) 酸解離定数の誤差へのアプローチ (2) ウレア誘導体の励起状態における酸解離定数 (3) HIV, FIV プロテアーゼの活性中心におけるアスパラギン酸の酸解離定数 に関する計算を実行した。本報告では紙面の都合上, (1), (2)について報告する。

(1) 酸解離定数を量子化学計算によって求める方法は、これまで多くの試みがなされており、結果として溶媒和モデルを分子に適用した上で、線形近似によるスケーリングを行うことである程度信頼できる数値となることが示されている。一方で、スケーリングの根拠となっている部分は十分に理解されておらず、「溶媒和モデルの失敗」として片づけられているのが現状である。そこででは、その失敗の由来となるものが何であるかを統計的手法によって定量化することを目的とした。

(2) ウレア誘導体は、酢酸イオンとカウンターカチオンを加えることにより、通常の蛍光と励起状態プロトン移動を介した異性体由来の蛍光の 2 種類が出ることが知られている。その異性体の安定性は、関係する分子系のみ量子化学計算では実験と一致しない (異性体の方が不安定化する)結果となっている。その励起状態を介したプロトン移動反応の反応速度は、励起状態の pK_a (pK_a^*)と関連していることが予想される。そこで、計算によって、実際にウレア誘導体の pK_a^* を予測して反応速度との相関を求めることで、新しい蛍光発行分子の設計に繋げることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

(1) については、様々な計算値を説明変数とした多重解析を行うことで pK_a を求める方針とする。また、密度汎関数として B3LYP, 基底関数には 6-31++G(d,p)を採用した。主に溶媒和モデル適用下での振動解析による計算の結果 (エネルギーや結合距離, HOMO エネルギーの違い), 電荷解析の結果から情報を取り出している。対象とする分子は pK_a の実測値を持つ 420 種類ほどである。

部分的な溶媒和エネルギーは、Gaussian における "externaliteration" というコマンドを使った結果で表示される。該当するプロトンの溶媒和エネルギーを利用した。全体の G_{solv} についても、このコマンドの結果から得られる。次に電荷は、natural bond orbital (NBO) analyses の結果を用いて得られる NBO charge を利用した。その他、プロトンの脱着による HOMO のエネルギー変化 (in eV)と、ギブスエネルギーとエネルギーによる脱プロトンエネルギーの違い、脱プロトンによる体積の違いは、PCM で用いる cavity volume から見積もって、それらの結果を変数に取り入れた。

(2) については、DMSO 溶媒内のアミンの酸解離定数についてプロトン脱着前後でのギブスエネルギーの変化と実測値との間で検量線を作成した。その上で、対象となるウレア誘導体を TD-DFT で構造最適化・振動計算を実行してプロトン脱着前後でのギブスエネルギーを求めた結果から、 pK_a^* を算出した。

計算でのプログラムパッケージは Gaussian16 C.02 を利用した.

3 研究成果

(1) 酸解離定数の誤差に関するアプローチ

10 種類ほどの説明変数を導入することによって、構造の類似性や分子が持つ電荷などを気にせず、より一般的な酸解離定数の算出が可能となることがわかった. 一方で、プロトンドナーの種類によつての分類は避けられず、O-H, N(amine, aniline)-H, N(Heterocycle)-H and S-H という形であれば、誤差が少なく、かつ高い相関を得られることがわかった. この多重解析の結果を用いることで、多くの薬剤において酸解離定数を 1.0 pKa unit 以内の精度で求めることも可能となった. また、システインの超硫化物 (persulfide) やグアニンの化学修飾(金属錯体の配位, カチオン化)による pKa への適用も行なった結果、こちらも先ほどと同程度の精度を保っていたことから、生体分子においても reasonable な結果を与えていることを示した.

結果として、ギブスエネルギーだけでは、溶媒とモデルの問題から十分に線形であることは示せない一方で、他のプロトンとの結合距離やプロトンの電荷なども加えることで誤差や官能基依存性をなくすことができると考えらえる. 次年度以降で、プロトンを持つ溶媒の pKa 依存性を考慮したい.

(2) ウレア誘導体の励起状態における酸解離定数

今回の計算では、ウレア誘導体 (anthracen-2-yl-3-phenylurea とその誘導体, phenyl を他の様々な炭化水素に置換した化合物) のウレア部位が放出するプロトンに着目し、そのプロトンが酢酸イオン側に移動する際の反応速度を k_{PT} とし、計算により求めた pK_a^* を比較した. 実際にプロットした結果を右図に示す.

このように、実測値との決定係数は $R^2=0.965$ が示され高い相関があることが示された. 理由は、プロトンが外れて酢酸イオン側にプロトンが受け渡され、その酢酸分子が溶媒内に拡散される過程の中で、プロトンの授受が律速であるためと考えられる.

それ以外にも、フェニル部位で CF_3 や CH_3O などの置換基を変更することにより、 pK_a^* の変化が起こっていることから今後はこれらを含めた解析を行うことが必要となる.

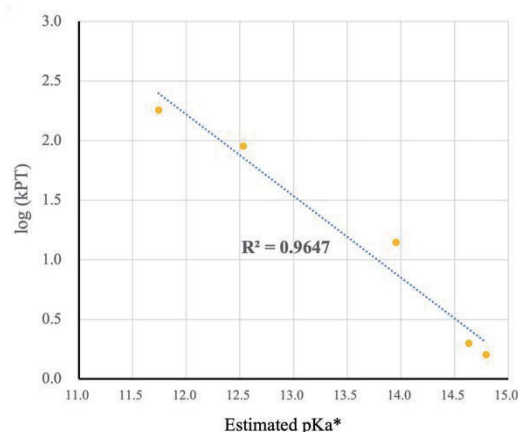


図: 計算した pK_a^* と実測の k_{PT} との相関関係.

4 発表実績または予定

本申請課題により得た成果を学会で発表することは検討していない.

5 出版実績または予定

K. Terayama, Y. Osaki, T. Fujita, R. Tamura, M. Naito, K. Tsuda, T. Matsui, M. Sumita, J. Chem. Theory Comput. 2023, 19, 6770-6781. ★

A. Tachibanaki, T. Matsui, Y. Nishimura, “ π -conjugation effects on excited-state intermolecular proton-transfer reactions of anthracene-urea derivatives in the presence of acetate anions” submitted. ★

T. Matsui, J. Fujiwara, N. Fukaya, V. Ya. Lee, Mendelev Comm. 2024, 34, 1-5. ★

T. Matsui, M. Sumita, “Semi-empirical pKa Estimation Methods for Drug and Biomolecule Applications: A Multivariate Analytical Approach”, in preparation. ★

分子動力学シミュレーションによる溶液化学に関わる研究

Topics in solution chemistry studied by molecular dynamics simulation

○永井哲郎, 吉田亨次, 川井田拓弥, 秋永千寛, 上広誠也 (福岡大学)

1 研究目的

概要

分子動力学シミュレーションを用いて液体の構造とダイナミクスを調べ、溶液化学に関わる研究を行う。具体的な研究項目としては、高分子電解質膜内部における水和構造・電解液における水和構造と電位窓との関係・不均一系における物質輸送を調べる手法の応用と拡張を扱う。X線散乱実験・中性子準弾性散乱・NMRによる緩和時間測定などの実験研究と密な連携をとり、計算と実験の両面から研究を展開する。

1.1 高分子電解質膜内部における水和構造の解明

燃料電池に利用される高分子電解質膜は、両親媒性の高分子と水がマイクロ相分離した構造をしており、膜内に微小な水相が存在しており、水・プロトン・水酸化物イオンの輸送が可能となっている。水の輸送特性は高性能な高分子膜を作成するための重要な観点であり、制限空間内に閉じ込められた水の構造やダイナミクスは、基礎科学だけでなく応用としても興味深いものである。

当研究グループは、実験研究からアニオン交換形の高分子電解質膜内部の水和構造を実験的に調べ、水和構造に対して一定の示唆を得てきた。これらの実験結果を参照して高分子電解質膜の分子構造モデリングを行い、詳細な水和構造だけでなく、制限空間における水の挙動を解明する。

1.2 電解液における水和構造と電位窓との関係

ナトリウムイオン電池の電解液には非水系の有機溶媒も利用可能であるが、電気化学的特性や安全面から水系電解質の利用も期待されている。水系電解質を用いるナトリウムイオン電池で問題となるのは、水溶液の狭い電位窓（水の電気分解）である。山口大学の喜多條らは、過塩素酸ナトリウム (NaClO_4) 水溶液にエチレングリコールを添加することで水の電気分解が抑制され電位窓が広がることを確認している。この原因としてイオンの溶媒和がエチレングリコールの添加によって変化したことが考えられるものの、十分な検討はされていない。そこで本研究項目では、電解液の分子動力学シミュレーションにより水和構造を明らかにし、水分子の自由エネルギー変化を計算し酸化還元電位の変化を評価する。

1.3 不均一系での物質輸送

高分子電解質膜などの不均一系における小分子の輸送を解明する手法を開発する。高分子電解質膜部での小分子の運動は、拡散的であることが期待される。拡散的な物質輸送は、位置に依存した拡散係数と自由エネルギー地形により記述でき、物質輸送の経路などの詳細を分子レベルで明らかできる。本研究では、開発してきた手法の一般化と機械学習を利用した効率化を行う。

1.4 タンパク質の構造ダイナミクス

タンパク質などの多自由度系の運動は、反応座標に沿った自由エネルギー地形上の運動として整理される。そのため、多自由度複雑系における自由エネルギーを精度良く求めるために多様な手法開発がなされてきた。しかしながら、運動の時間スケールを評価するためには、自由エネルギー地形だけでなく、反応座標の各点

での拡散係数も必要である。そこで、永井らが開発してきた位置に依存した拡散係数の評価方法をタンパク質の反応座標に展開する。本手法の利点は、高い障壁となっている場所であっても統計精度を落とさずに拡散係数が評価できることが挙げられる。

2 研究方法, 計算方法

2.1 高分子電解質膜内部における水和構造の解明

高分子電解質膜として quaternized poly(arylene perfluoroalkylene) (QPAF-4)を用いた。高分子力場については、結合パラメータや Lennard-Jones パラメータは OPLS-AA 力場を利用し、部分電荷については Gaussian09 を用いた量子化学計算に得られた ESP 電荷を利用した。疎水性残基(PAF)三量体と親水性残基(AF)の力場を作成することで、任意のランダム共重合体の力場が作成できるようになった。系全体で PAF と AF の残基の比は実験値に合わせて 1 : 0.53 とした。数平均分子量が 10 kDa 程度であるため、23 残基でモデルを作成した。実験では 8 nm 程度あると言われている水クラスターを再現するため、1 辺が 20–30 nm 程度の系を作成した。実験値に則して乾重量の 35 %、8.3 %、5 %の水が含まれる系を用意している。

2.2. 電解液における水和構造と電位窓との関係

エチレングリコールのモル分率 $\chi_{EG} = 0.1$, $\chi_{EG} = 0$ の二種類のエチレングリコール水の混合溶液を溶媒として、過塩素酸ナトリウムを 0 m, 7 m, 13 m の三種類の濃度で計六種類の系についてシミュレーションを行った。系の大きさは、1 辺 5 nm 程度とした。力場は OPLS-AA の系列のものを使用した。計算条件は、298.5 K · 1 atm とし、20 ns のシミュレーションを GROMACS により実行した。

2.3 不均一系での物質輸送

機械学習モデルを利用した自由エネルギー地形 $F(\mathbf{r})$ と $D(\mathbf{r})$ を予測するサロゲートモデルの作成を行った。局所分子構造の類似度を評価する Smooth overlap of atomic positions (SOAP)カーネルを利用したサポートベクター回帰により、機械学習モデルを作成した。訓練データについては、既報のものを利用した。Dscribe や scikit-learn などのライブラリを利用しつつ、python によるプログラムを作成し実施した。

2.4. タンパク質の構造ダイナミクス

この研究課題では、水中のアラニンジペプチドをモデル系として選び、二面角 Ψ に対する自由エネルギーを計算し、その自由エネルギーを差し引いた MD を行い、二面角 Ψ に対する拡散係数を評価した。力場には AMBER ff99SB を、水の力場には TIP3P を利用した。自由エネルギー計算は、 Ψ を反応座標としてメタダイナミクスを行い、自由エネルギー面を求めた。シミュレーションソフトは GROMACS および PLUMED を使用した。

3 研究成果

3.1 高分子電解質膜内部における水和構造の解明

ランダムに配置した初期構造から始め、圧縮・アニーリングを含む 100 ns 以上の分子動力学シミュレーションにより 0.1 MPa, 333 K の条件下で平衡した。シミュレーションソフトには Gromacs を利用した。密度は含水率 35 %で 1.26 g/cm³ となり、現実的な密度を持つ構造を

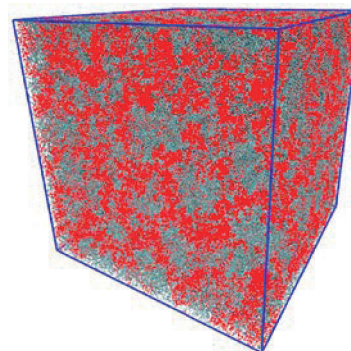


図 1. 100 ns 平衡化後の QPAF-4 の構造

得ることができた. 図 1 には, 平衡化後の QPAF-4 の構造を示す. 水と高分子がマイクロ相分離している様子が分かり, 概ね妥当な構造が得られている.

3.2. 電解液における水和構造と電位窓との関係

NPT シミュレーションにより各系の構造が得られた. 計算の精度は計算後の温度, 密度から確認した. $\chi_{EG} = 0$ の系の動径分布関数を解析したところ, 塩濃度上昇にともない 2.8 \AA のピークが減少し, 自由水が減少していることが示唆され, 実験で得られる知見と整合している. エチレングリコールについては, 力場に問題のある可能性があり, さらなる検討を行う予定である.

3.3 不均一系での物質輸送

機械学習モデルにより予測された $F_{\text{pred}}(\mathbf{r})$ と $D_{\text{pred}}(\mathbf{r})$ と MD 計算により直接計算して得た $F_{\text{sim}}(\mathbf{r})$ と $D_{\text{sim}}(\mathbf{r})$ を比較したところ, R^2 値で 0.8 以上の値となり, 十分な実用性のある機械学習モデルを作成できた. そのため, 機械学習モデルを作成することにより, 直接計算に莫大な計算資源の必要な自由エネルギー地形と位置に依存した拡散係数の計算を省力化できる見通しがたった.

3.4. タンパク質の構造ダイナミクス

図 2 に示すように, 長時間 MD シミュレーションとメタダイナミクス法とで得られた自由エネルギーはよく一致しており, 自由エネルギー計算が正しく行われていることを確かめた. 今後は拡散係数を算出し, 先行研究との比較を行う.

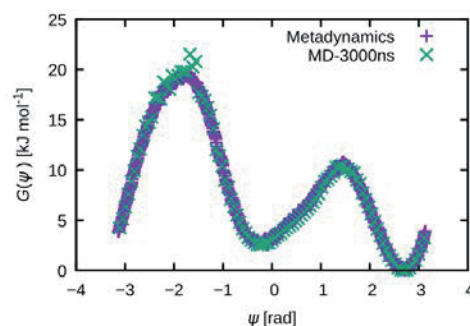


図 2. メタダイナミクス法と長時間 MD から得られた自由エネルギー.

4 発表実績または予定

- ★ T. Nagai and S. Okazaki, “Mechanism of gas transport in polyelectrolyte membranes investigated using novel simulation methods”, 台湾高分子学会年次大会 (日台ジョイントセッション), Tainan, Taiwan, January 24–25, 2024 (Invited Speaker).
- ★ T. Nagai and S. Okazaki, “New methodology combining large-scale molecular dynamics and dynamic Monte Carlo simulations to study gas transport in heterogeneous media”, The 6th International Conference on Molecular simulation, Taipei, Taiwan, October 6–9, 2023 (Invited Speaker).
- 永井哲郎, 「(若手奨励賞) 新規動的モンテカルロ法と大規模分子動力学シミュレーションによる不均一系における物質輸送の研究」, 日本物理学会 2024 年春季大会, オンライン, 2024 年 3 月 18-21 日 (若手奨励賞受賞講演).
- ★ 吉川信明, 永井哲郎, 岡崎進, 木村将之, 「細孔内酸素拡散の網羅解析と非理想拡散を考慮した局所拡散解析理論」, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2023 年 12 月 4-6 日.
- ★ 永井哲郎, 吉川信明, 陣内亮典, 木村将之, 岡崎進, 「大規模不均一系における物質輸送解明に向けた自由エネルギーと拡散係数の機械学習モデルの作成」, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2023 年 12 月 4-6 日.
- ★ 岡村優希, 湯之也, 永井哲郎, 木村将之, 岡崎進, 藤本和士, 「燃料電池触媒層における Test Particle Insertion Method を用いた酸素の局所拡散解析」, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2023 年 12

月 4-6 日.

- 7 ★ 川井田拓弥, 永井哲郎, 吉田亨次「アニオンを交換する高分子電解質膜の分子動力学シミュレーション」物理化学インターカレッジセミナー, 福岡市, 2023 年 12 月 2 日.
- 8 ★ 永井哲郎, 「不均一な溶媒中で生じる物質輸送に関する分子シミュレーション研究」第 45 回溶液化学シンポジウム, 山形, 2023 年 10 月 18-20 日 (奨励賞受賞講演).
- 9 ★ 永井哲郎, 吉田亨次, 「位置に依存した拡散係数の非対角項の計算方法に関する検討」, 第 45 回溶液化学シンポジウム, 山形, 2023 年 10 月 18-20 日
- 10 ★ 川井田拓弥, 永井哲郎, 吉田亨次, 「燃料電池に利用されるアニオン交換膜の分子動力学シミュレーション」, 第 72 回高分子討論会, 香川県高松市, 2023 年 9 月 26-28 日.
- 11 ★ 川井田拓弥, 永井哲郎, 吉田亨次, 「分子動力学シミュレーションによるアニオン交換膜中の水の輸送機構解明にむけて」, 第 60 回化学関連支部合同九州大会, 北九州市, 2023 年 7 月 1 日.
- 12 ★ 秋永千寛, 永井哲郎, 吉田亨次「分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質の構造変化ダイナミクス」物理化学インターカレッジセミナー, 福岡市, 2023 年 12 月 2 日
- 13 ★ 上廣誠也, 永井哲郎, 吉田亨次「エチレングリコールを添加した水系 Na イオン電池 電解液についての分子動力学シミュレーション」物理化学インターカレッジセミナー, 福岡市, 2023 年 12 月 2 日

5 出版実績または予定

1. ★ Y. Andoh, S. Ichikawa, T. Sakashita, K. Fujimoto, N. Yoshii, T. Nagai, Z. Tang, and S. Okazaki, "An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS," *The Journal of Chemical Physics* **158**, 194803 (2023).
2. ★ 川井田拓弥, 永井哲郎, 吉田亨次, 「アニオン交換膜における水の輸送機構解明にむけた分子動力学シミュレーション」, 福岡大学理学集報 **53**, 15 (2023).
3. K. Yoshida, T. Nagai, K. Ohara, Y. Shirase, K. Miyatake, and J. Inukai, "In-situ observation of an anion exchange membrane at various humidity by X-ray scattering," *Journal of Molecular Liquids* **391**, 123197 (2023).
4. A. Kitajou, T. Mitsuyasu, T. Nagai, K. Yoshida, and W. Kobayashi, "NaClO₄ Ethylene Glycol-Water Binary Solution as an Electrolyte for Aqueous Sodium Ion Batteries," *Electrochemistry* **91**, 117002 (2023).
5. T. Yamaguchi, S. Matsuo, K. Yoshida, T. Kurisaki, S. Ishizaka, and K. Ohara, "Structure of Single Aqueous MgSO₄ Droplets Ultrasonically Levitated in the Air: Supersaturation and Crystallization," *Journal of Solution Chemistry* (2023).
6. T. Yamaguchi, N. Hata, S. I. Matsuo, K. Yoshida, T. Kurisaki, S. Ishizaka, and K. Ohara, "In situ Raman and X-ray scattering of a single supersaturated aqueous Mg(NO₃)(₂) droplet ultrasonically levitated," *Anal Sci* **39**, 977 (2023).
7. T. Yamaguchi, N. Fukuyama, K. Yoshida, Y. Katayama, S. Machida, and T. Hattori, "An X-ray and Neutron Scattering Study of Aqueous MgCl₂ Solution in the Gigapascal Pressure Range," *Liquids* **3**, 288 (2023).
8. Z. Jing, Y. Zhou, T. Yamaguchi, K. Yoshida, K. Ikeda, K. Ohara, and G. Wang, "Hydration of Alkali Metal and Halide Ions from Static and Dynamic Viewpoints," *J Phys Chem Lett* **14**, 6270 (2023).
9. ★ 永井哲郎, "不均一な溶媒である高分子電解質膜におけるガス拡散の機構解明" *Journal of the Japan Association of Solution Chemistry (溶液化学研究会誌)* **4**, 7 (2023).

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)

1 研究目的

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。このような溶液環境下での生体分子の構造と機能を解析するために、われわれは液体の統計力学理論(3D-RISM 理論)に基づく手法の開発、およびその応用を行ってきた。今年度は、分子動力学シミュレーションと 3D-RISM 法の旗らしい組み合わせ手法の開発と、3D-RISM 法のプログラムパッケージ開発を目的として研究を行った。

2 研究方法、計算方法

まず、MD 法と 3D-RISM 法の新しい組み合わせ手法の開発に取り組んだ。これまでの研究では MD シミュレーションのポストプロセスとして 3D-RISM を実行してきたが、これでは 3D-RISM のハミルトニアンを満たす統計平均量は取れないという問題があった。そこで、本研究ではハイブリッドモンテカルロ法(hMC 法)の枠組みを用いて、新たに効率的に広い配位空間のサンプリングを可能とする新奇手法を開発した。(3D-RISM+hMC 法) 開発した方法を、アラニンジペプチドおよび 5 残基からなるポリペプチドの構造サンプリングに適用した。

また、ここで用いた 3D-RISM プログラムの高速化およびユーザーフレンドリーなインプット・アウトプットといったインターフェースの開発を行った。

3 研究成果

hMC/3D-RISM 法では、従来型の MD と 3D-RISM の組み合わせ法である MD/3D-RISM 法に比べて、低計算コストで幅広い構造サンプリングを可能とした。これは、律速となる 3D-RISM 計算の頻度が MD/3D-RISM 法よりも大幅に削減できたことによる。

また、3D-RISM プログラムの基礎部分となるプログラムパッケージの公開も行った。

4 発表実績または予定

1. ★“Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation,” 5th international conference on materials research and innovation (ICMARI2023), 2023 年 12 月 14~15 日(14 日), Maruay Garden hotel, Bangkok Thailand, Norio Yoshida
2. ★“Statistical Mechanics Analysis for Biomolecular Functions,” 15th symposium on Discovery, Fusion, Creation of New Knowledge by Multidisciplinary Computational Sciences, 2023 年 10 月 2~3 日 (2 日), つくば国際

会議場, つくば市, Norio Yoshida

3. ★ “Statistical mechanics approach for chemical and biological processes in solution,” 令和 5 年度化学系学協会東北大会及び日本化学会東北支部 80 周年記念国際会議・物理化学コロキウム, 2023 年 9 月 8 日, 東北大学青葉山コモンズ, Norio Yoshida
 4. ★ “DEVELOPMENT OF MOLECULAR THEORY OF SOLVATION FOR BIOMOLECULAR SYSTEMS,” ANSCSE26, 2023 年 7 月 8 日, Patthaya, Thailand, Norio Yoshida
 5. ★液体の統計力学理論に基づく生体分子モデリングのためのマルチスケール手法の開発,” 第 4 回生体分子シミュレーション・モデリング研究会, 2023 年 11 月 15 日, 名古屋国際会議場, 名古屋市, 吉田紀生
 6. ★“生体分子の溶媒和理論に基づく溶液内分子の電子状態理論の構築と応用,” 第 35 回 DV-X α 研究会, 2023 年 9 月 7 日 九州工業大学戸畑キャンパス, 北九州市, 吉田紀生
 7. ★ “生体分子の構造と相互作用解析のための液体の統計力学理論開発,” 第 23 回日本蛋白質科学会年会, 2023 年 7 月 7 日 名古屋国際会議場, 名古屋市, 吉田紀生, 山口毅
- 5 出版実績または予定

1. ★ "RISMiCal: a software package to perform fast rism/3d-rism calculations", Yutaka Maruyama, Norio Yoshida, J. Comput. Chem., (2024) 45, 1470-1482 (DOI: 10.1002/jcc.27340)
2. ★ "Solvent distribution effects on quantum chemical calculations with quantum computers", Yuichiro Yoshida, Wataru Mizukami, Norio Yoshida, J. Chem. Theory Comput., (2024) 20 1952-1972 (DOI: 10.1021/acs.jctc.3c01189)
3. ★ "Assessment of the Applicability of the LFC/3D-RISM-SCF Scheme for pKa Prediction in Methanol Solutions", Ryo Fujiki, Toru Matsui, Yasuteru Shigeta, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, Chem. Lett., (2024) 53, upad009 (DOI: 10.1093/chemle/upad009)
4. "Coexistence of two coacervate phases of polyglycine in water suggested by polymer reference interaction site model theory", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, and Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2023) 159, 245101 (DOI: 10.1063/5.0185157)
5. ★ "Selective molecular recognition of amino acids and their derivatives by cucurbiturils in aqueous solution: an MD/3D-RISM study", Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug, and Norio Yoshida, J. Mol. Liquids, (2023) 385, 122503 (DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122503)
6. "Effects of intramolecular chain conformation on the hydration and miscibility of polyethylene glycol in water studied by means of polymer reference interaction site model theory", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2023) 159, 044901 (DOI: 10.1063/5.0159130)
7. ★ "Tuning the ATP-ATP and ATP-disordered protein interactions in high ATP concentration by altering water models", Toshifumi Mori, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2023) 159, 035102 (DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0158046>)
8. ★ "A method for protein structure sampling under three-dimensional reference interaction site model

- solvation based on hybrid Monte Carlo framework", Norio Yoshida, Tsuyoshi Yamaguchi, *J. Mol. Liquids*, (2023) 385, 122418 (DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122418)
9. "Effects of angular momentum and thermostat on molecular dynamics simulation of single-chain conformation in an implicit solvent", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, *J. Mol. Liquids*, (2023) 385, 122311 (DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122311)
 10. ★"Theoretical Analysis of the Role of Water in Ligand Binding to Cucurbit[n]uril of Different Sizes", Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug, and Norio Yoshida, *J. Phys. Chem. B.* (2023) 127, 3651-3662 (DOI: 10.1021/acs.jpcc.3c00343)

荷電 π 電子系の設計・合成を基軸とした超分子集合体の創製

Design and synthesis of novel π -electronic ions which form functional assemblies

○前田 大光、羽毛田 洋平、山角和久、藤田 雅輝、岡田 歩偉、岡野 広暉、釘崎 梨央、橋本 祐也、丸山 優斗、村上 優、森 未来、横山 未結、セングプタリマ、荒井 菜々実、大野 景太、岡本 拳門、岡本 拓也、河見 真帆、北山 諒、高木 祐翔、豊島 颯斗、松田 拓馬、米田 光 (立命館大生命科学)

1 研究目的、内容

低コスト・高い成形加工性といった利点から、近年、 π 電子系を用いた有機材料への注目が増している。適切にデザインされた π 電子系は、その構造や電子状態に依存したさまざまな集合化が可能であり、集合化形態に依存した物性の発現が期待される。とくに、 π 電子系が密に積層した集合体では半導体特性の発現が期待される。我々のグループでは、さまざまな新規 π 電子系の合成を実現してきた。^[1-4] とくに、電荷を有する π 電子系 (荷電 π 電子系) の合成および集合化を基軸とし、さまざまな機能発現に関する研究を展開している。たとえば、溶液中でのイオンペア形成、結晶や次元制御型集合体 (超分子ゲルや液晶中間相など) などを創製し、その電子・光物性 (光誘起電子移動や電気伝導性など) などの発現を見出してきた。しかし、荷電 π 電子系を基盤とした機能性集合体の創製は端緒が拓かれたばかりであり、荷電 π 電子系の合成による構造や電子状態の制御が重要な鍵をにぎる。本研究課題では、さまざまな荷電 π 電子系の合成をおこない、それらの電子・光物性などを評価する。さらに荷電 π 電子系間にはたらく相互作用を駆使した集合体の自在な構築と機能発現を展開した。

2 研究方法、計算方法

一連の研究における計算の実施には Gaussian 16 および GAMESS を利用した。

3 研究成果

種々の π 電子系の構造や電子・光物性に関する理論計算と、実際の合成や物性評価から得られたデータを基盤として研究を展開した。^[5-10] 以下に本課題において実施した研究トピックの一例を挙げる。

新規荷電 π 電子系の合成とイオンペア集合化

金属イオンの電荷を完全に補償しない π 電子系配位子の金属錯体は荷電 π 電子系としてさまざまなイオンペア集合体の構成ユニットに利用可能であることをこれまで明らかにしている。^[1] 新たな展開として、-1 価の配位子であるチアポルフィリンの Pd^{II} 錯体 $\mathbf{1}^+$ を合成し、イオンペアメタセシスによって対アニオン交換が可能であることを見出した (Fig. 1a)。^[6] イオンペアの単結晶 X 線構造解析からカチオンの詳細な構造やイオンペア集合体のパッキング構造を明らかにした。たとえば、 $\mathbf{1}^+\text{-BF}_4^-$ ではカチオンが積層したカラム構造を形成し、 BF_4^- はカラムの近傍に配置した電荷種分離配置型集合体を形成した (Fig. 1b)。また、 $\mathbf{1}^+\text{-PF}_6^-$ イオン

ペアでは 1^+ の積層 2 量体を構成ユニットとした集合体を明らかにした。一方、 1^+ -PCCp $^-$ (PCCp $^-$ = ペンタシアノシクロペンタジエニド) では 1^+ と PCCp $^-$ が交互に積層した電荷積層型集合体の形成を示した。結晶パッキング構造を用いたエネルギー分割解析 (EDA) 計算から集合体の構成ユニット間にはたらく相互作用を評価し、 1^+ -PCCp $^-$ では $i\pi-j\pi$ 相互作用の寄与によって安定な積層構造を形成することが分かった。さらに、 1^+ -X $^-$ (X $^-$ = BF $_4^-$, PF $_6^-$) の単結晶の時間分解マイクロ波分光法 (TRMC) による電気伝導性の評価によって電荷種分離配置型集合体を示した 1^+ -BF $_4^-$ の比較的大きい電気伝導性を明らかにした。上記と同様な荷電 π 電子系形成戦略として、+1 価のカチオンであるビジピリン Au III 錯体 2^+ の合成を行い、対アニオンとして BF $_4^-$, PF $_6^-$, B(C $_6$ H $_5$) $_4^-$, B(C $_6$ F $_5$) $_4^-$, PCCp $^-$ の導入に成功した (Fig. 2a)。 2^+ はらせん構造を形成することが理論計算から示唆され、実際に単結晶 X 線構造解析からその構造を明らかにした (Fig. 2b)。さらに、結晶構造における構成イオン間の相互作用の詳細を EDA 計算から評価した。

上記に示した金属錯体を基盤とした荷電 π 電子系の合成と並行し、アニオン応答性 π 電子系のアニオン会合体を荷電 π 電子系としてイオンペア集合体に利用する研究も展開した。ジピロリルジケトン Pt II 錯体はピロール環反転をとまうアニオン会合挙動を示し、これまでアニオン会合体と対の π 電子系カチオンからなるイオンペアは結晶中において電荷積層型集合体を形成することを見出している。アニオン応答性 π 電子系の π 電子系拡張は π 電子系アニオンの電子・光物性の調節という点で、重要な課題であるがこれまで十分に開拓されていなかった。そこで、アリールエチニルユニットをアニオン応答性 π 電子系に導入した新規 Pt II 錯体を合成し、溶液中におけるアニオン会合挙動やりん光の長波長化を明らかにした。^[8] アニオン会合体は平面状構造を形成し、対 π 電子系カチオンと電荷積層型集合体を形成することが分かった。一方、Pt II 錯体の配位子はさまざまな周辺修飾によって Pt II 錯体の電子・光物性の調節が可能となる。ジピロリルジケトン Pt II 錯体 **3** に導入する π 電子系配位子の構造の調節によつてりん光の長波長化に成功した (Fig. 3a)。

^[9] 通常、このような π 電子系発光体は固体状態では積層構造を形成することで消光することが知られており、いかに固体状態で溶液状態に見られるような発光を保持するかが発光性材料創製において課題となる。そこで、アニオン会合体の対カチオンとしてかさ高いカチオンの導入を行い、イオンペア集合化することによって結晶のりん光強度の増大に成功した (Fig. 3b,c)。単結晶パッキング構造を用いた発光メカニズムを

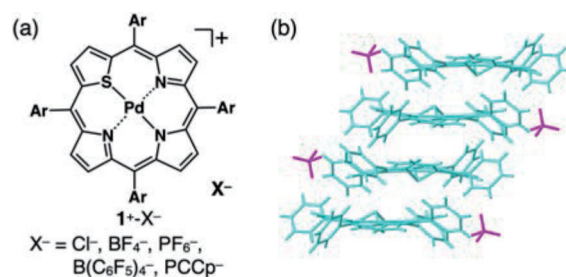


Fig. 1 (a) チアポルフィリン Pd II 錯体イオンペア 1^+ -X $^-$ (X $^-$ = Cl $^-$, BF $_4^-$, PF $_6^-$, B(C $_6$ F $_5$) $_4^-$, PCCp $^-$); (b) 1^+ -BF $_4^-$ の結晶構造

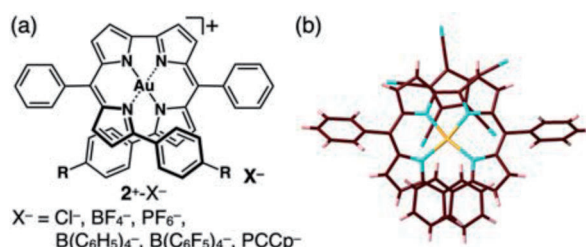


Fig. 2 (a) ビジピリン Au III 錯体イオンペア 2^+ -X $^-$ (X $^-$ = Cl $^-$, BF $_4^-$, PF $_6^-$, B(C $_6$ H $_5$) $_4^-$, B(C $_6$ F $_5$) $_4^-$, PCCp $^-$); (b) 2^+ -PCCp $^-$ の結晶構造

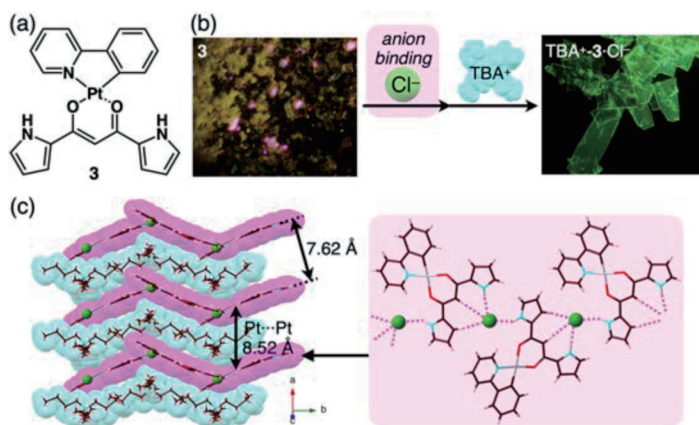


Fig. 3 (a) ジピロリルジケトン Pt II 錯体 **3**; (b) **3** および TBA $^+$ -**3**-Cl $^-$ の結晶の写真; (c) TBA $^+$ -**3**-Cl $^-$ の結晶構造

理論計算から明らかにし、かさ高いカチオンによって π 電子系配位子の積層が隔てられていることが重要であることが判明した。

反芳香族分子を基盤とした液晶材料の創製

π 電子系分子は芳香族性の獲得によって安定化するのに対し、反芳香族性を示す π 電子系分子は一般的に不安定であり、また合成例の少なさから集合化に関する研究は限定的である。そこで、液晶性を有するノルコロールの合成を目的とし、新たに脂溶性アルコキシ鎖($\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1, 4, 8, 12, 16$))をもつ芳香環を2箇所に導入したノルコロール誘導体を合成した (Fig. 4a)。^[10]鎖長が短い $n=1$ および4のノルコロール誘導体では単結晶を得ることに成功し、そのX線構造解析からノルコロールが積層したカラムナー構造を形成することを明らかにした。

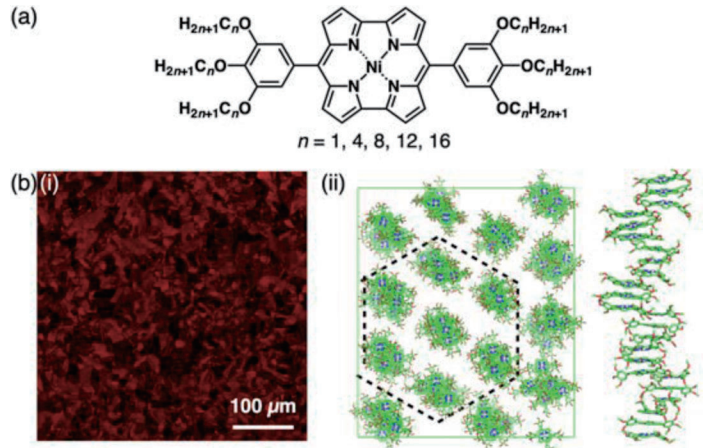


Fig. 4 (a) 脂溶性置換基を導入したノルコロール Ni^{II} 錯体; (b)(i) 液晶状態における偏光顕微鏡像および(ii)積層3量体からなるパッキング構造のシミュレーション

とくにアルコキシ鎖長が $n=4$ の場合、3分子のノルコロールが 3.13 \AA の距離で近接して積層した3量体を形成することが分かった。一方、アルコキシ鎖長が $n=12, 16$ の場合、偏光顕微鏡観察および示差走査熱量測定などの各種測定から液晶状態を発現することを明らかにした (Fig. 4b)。ノルコロール積層3量体の繰り返し構造の形成が液晶状態の発現に重要であり、これは液晶集合体構造の分子動力学シミュレーション解析からも支持された。さらに、液晶状態のTRMC測定による電気伝導性評価から、これまでに報告されたノルコロールと比較して高い電気伝導性を示すことを明らかにした。

4 発表実績

○ 藤田雅輝・前田大光, 「ヘテロポルフィリンカチオンの電子状態の変調による規則配列の制御」第33回基礎有機化学討論会, 2P160, 2023年9月 (本研究課題に関連する学会発表のうち1件を記載)

5 出版実績

- [1] “ π -Electronic ion pairs: building blocks for supramolecular nanoarchitectonics via $^i\pi$ - $^i\pi$ interactions” Haketa, Y.; Yamasumi, K.; Maeda, H. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 7170–7196.
- [2] “Photoresponsive ion-pairing assemblies” Haketa, Y.; Sengupta, R.; Maeda, H. *Responsive Mater.* **2023**, *1*, e20230018.
- [3] “Charged Porphyrins as Building Blocks of π -Electronic Ion-Pairing Assemblies” Yamasumi, K.; Maeda, H. In *Materials Nanoarchitectonics: From Integrated Molecular Systems to Advanced Devices*; Azzaroni, O.; Ariga, K. Eds.; Elsevier, **2024**, Ch.5, 91–112.
- [4] 「静電反発を克服した同種荷電 π 電子系の積層による半導体特性の発現」山角和久・前田大光, 有機半導体の開発と最新動向, CMC, **2024**, Ch.4, 39–46.
- [5] ★“Borylated β -Fluorinated Pyrroles” Yokoyama, M.; Maeda, H. *Chem. Lett.* **2023**, *52*, 598–601.
- [6] ★“Substitution-pattern- and counteranion-dependent ion-pairing assemblies of heteroporphyrin-based π -electronic cations” Fujita, M.; Haketa, Y.; Seki, S.; Maeda, H. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 4190–4193.
- [7] ★“Bidipyrrin Au^{III} Complex as a Helical Charged π -Electronic System” Sengupta, R.; Hashimoto, H.; Haketa, Y.; Sakai, H.; Hasobe, T.; Maeda, H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6040–6045.
- [8] ★“Ion-pairing assemblies of π -extended anion-responsive organoplatinum complexes” Haketa, Y.; Murakami, Y.; Maeda, H. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2024**, *25*, 2313958.
- [9] ★“Enhanced solid-state phosphorescence of organoplatinum π -systems by ion-pairing assembly” Haketa, Y.; Komatsu, K.; Sei, H.; Imoba, H.; Ota, W.; Sato, T.; Murakami, Y.; Tanaka, H.; Yasuda, N.; Tohnai, N.; Maeda, H. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 964–973.
- [10] ★“Norcorroles as antiaromatic π -electronic systems that form dimension-controlled assemblies” Ishikawa, S.; Yamasumi, K.; Sugiura, S.; Sato, S.; Watanabe, G.; Koo, Y. H.; Seki, S.; Bando, Y.; Haketa, Y.; Shinokubo, H.; Maeda, H. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 7603–7609.

学際的研究のための気相中原子・分子電子励起状態精密量子化学計算

Quantum chemistry calculations on excited electronic states of gas-phase atoms and molecules for interdisciplinary studies

○田代 基慶、鈴木 一翔（東洋大学）

1 研究目的

地球上層大気モデルの精密化を図るため、O, O₂, N, N₂ を対象として電子衝突断面積および光電離断面積の理論計算を行い、得られた結果を用いて E 層での電子密度プロファイルについて検討を行う。

2 研究方法、計算方法

第一原理 R 行列法と呼ばれる手法を用いて断面積の計算を行った。この手法では散乱電子と分子の間の距離に応じて空間を” Inner region” , ” External region” に分割することが特徴である。” Inner region” では全電子の自由度を考慮した電子状態計算を行い、” External region” では 1 電子散乱問題を解くことで反応の断面積を求める。散乱電子の記述に B スプライン基底を用いた。これまでのガウス型基底を用いる方法よりも広いエネルギー範囲での電子衝突を精度良く扱えることになる。この手法の自然な拡張として可視・紫外光による光電離断面積の計算も可能であり、酸素分子を対象とした計算に用いた。

3 研究成果

今年度は酸素原子及び酸素分子の電子衝突(励起)断面積、及び光電離断面積の計算を行い、これまでの大気モデルで使用してきたデータよりも詳細な断面積を得ることができた。また、これらの新しい結果を大気モデルへの入力データとして使用し、従来データの結果との比較検討を行った。

4 発表実績または予定

- ★ Emmaris Soto, J. Scott Evans, Motomichi Tashiro, Robert R Meier, Md Nazmus Sakib and Erdal Yigit, "Using High-Resolution O₂ Photoionization Cross Sections to Mitigate E-region Data/Model Discrepancies", American Geophysical Union Fall Meeting, 2023 年 12 月

5 出版実績または予定

- ★ Emmaris Soto, J. Scott Evans, R. R. Meier, Motomichi Tashiro, MD. Nazmus Sakib, Erdal Yigit, "A Missing Piece of the E - Region Puzzle: High - Resolution Photoionization Cross Sections and Solar Irradiances in Models", Journal of Geophysical Research: Space Physics **129** e2023JA031870 (2024)
- ★ R. R. Meier, Emmaris Soto, J. Scott Evans, Andrew W. Stephan, Motomichi Tashiro, "New O Partial Photoionization Cross Sections Resolve Ionospheric EUV Remote Sensing Issues", Journal of Geophysical Research: Space Physics **128** e2023JA031533 (2023)

タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計

In silico design of synthetic oligoamides binding to proteins

○森本 淳平、齋藤 雄太朗、白川 真純、劉 翰睿、横峰 真琳、谷田部 浩行、岡田 悠雅、彭 儀英、内田 聡、小林 弘佳、西井 菜緒、高 紫維、山崎 貴矢、中田 涼介（東京大学大学院工学系研究科）

1 研究目的

分子の機能は、分子の3次元構造のダイナミクスに依存している。そのため、分子の3次元構造を深く理解し、そのダイナミクスを自在に設計・制御する技術は、機能性分子を創出する上で重要である。我々は、タンパク質に結合するなど生体環境で機能を発揮する分子の設計を研究しており、そのためには、水溶液中で特定の3次元構造を形成する分子を設計する技術の開発が重要である。

水溶液中で特定の3次元構造を安定に形成し、生体中で多様な機能を発揮する分子の代表としてタンパク質が挙げられる。タンパク質は、構成するアミノ酸の配列によって、様々な3次元構造を形成し、その構造に由来する機能を発揮している。このとき、タンパク質を構成するアミノ酸残基それぞれは、二面角の回転により多様な立体配座を形成しうるが、水素結合や静電相互作用など多数の遠隔残基同士の相互作用によって、タンパク質中では特定の範囲に動きが制限され、タンパク質全体としては特定の立体配座を安定に形成している。

タンパク質とは対照的に、3次元構造がモノマー単位で決定されている剛直なアミノ酸残基のみで構成されているペプチドを用いると、分子の3次元構造を、遠隔残基間の相互作用を考慮することなく、ボトムアップ式で設計することが可能である。また、それぞれの残基の3次元構造を規定するために、残基間の相互作用を導入する必要がないため、タンパク質よりも少ないアミノ酸残基数で安定な3次元構造を形成させることができる。我々は最近、Nメチルアラニン残基が特定の立体配座を安定に形成するアミノ酸残基であることを示し、これをモノマーとしたオリゴマーを設計・合成することでまっすぐに伸びた剛直な足場骨格を実現できることを示してきた^[1-3]。また、この足場骨格を用いることで、タンパク質に結合するリガンドを合理的に設計できることも示してきた。しかしながら、本当にこの設計が妥当であり、実際にタンパク質に結合する分子を創出できているかどうかは十分に検証できていなかった。また、Nメチルアラニンという1種類のアミノ酸残基しか用いない設計であるために、単調な立体配座の繰り返しからなるまっすぐに伸びた足場骨格しか実現できないという課題が残っていた。

本年度は、タンパク質に結合する分子をボトムアップ型で自在に設計することの実現を目指して、次の2つの研究課題に取り組んだ。まず、1つ目に、オリゴNメチルアラニンを足場として、MDM2タンパク質に結合するように設計した分子が、実際にMDM2に想定した形で結合しているかを確認、剛直な足場骨格の有用性を示す研究に取り組んだ。続いて、2つ目に、これまで用いてきたNメチルLアラニン残基と組み合わせられる剛直なアミノ酸ブロックとして、NメチルDアラニン残基に着目し、NメチルLアラニン残基とNメチルDアラニン残基の2つのモノマーを組み合わせることで実現される分子の3次元構造の多様性についての研究に取り組んだ。

2 研究方法、計算方法

2.1. オリゴ N メチルアラニンを足場とする MDM2 リガンドの相互作用様式の研究

MDM2 とそれに結合するリガンド分子の複合体の結晶構造をもとに、剛直な足場分子を用いたタンパク質リガンドの設計指針の妥当性の検証を、複数の計算手法を用いて実施した。まず、結晶構造を初期配座として、Amber 22 を用いた分子動力学 (MD) 計算を実施した。また、リガンドとタンパク質が結合することによって、リガンドとタンパク質の構造のゆらぎがどのように変化するかを理解するために、リガンド単体と MDM2 単体の構造についても、結晶構造を初期配座として MD 計算を実施した。

2.2. N メチル L/D アラニンを組み合わせた足場骨格の剛直性の検証

N メチル L/D アラニンを組み合わせてできる N メチルアラニンオリゴマーの構造解析に取り組んだ。まず、L と D のモノマーを 6 つつなげた配列 2 種類について、以前に DFT 計算によって明らかにしたモノマーの安定配座をもとに初期構造を作成した。この初期構造を用いて、マルチカノニカル MD 計算による網羅的な配座探索を実施し、安定立体配座の候補を取得した。この結果、得られた安定立体配座の候補群について、gaussian 16 を用いた DFT 計算による構造最適化とエネルギー計算を行い、安定な立体配座の決定を行なった。

3 研究成果

3.1. オリゴ N メチルアラニンを足場とする MDM2 リガンドの相互作用様式の研究

MDM2 とそれに結合するリガンド分子の複合体構造について、MD 計算を実施した結果から、結晶構造中でみられたリガンドの構造が、MDM2 の上で安定に保持されており、剛直な足場分子を用いたタンパク質リガンド分子設計の妥当性が示された。また、MDM2 との相互作用がエンタルピックに有利であることが示唆された。この結果については、isothermal calorimetry による相互作用の実測結果においてリガンドの剛直性が向上するほど MDM2 結合に伴うエンタルピーの寄与が向上することと一致している。また、リガンド単体と MDM2 単体の構造についての MD 計算の結果から、MDM2 にリガンドが結合することで、MDM2 中の相互作用面における構造のゆらぎが抑えられることがわかり、結合に伴うタンパク質側のエントロピー変化についても示唆を得ることができた。また、リガンド側については、MDM2 と結合するときと類似の立体配座を溶液中でも安定に形成している結果となり、リガンド側の立体配座が MDM2 結合状態にプレオーガナイズされていることが示唆された。これについては、表面プラズモン共鳴解析によって実測した結合速度が、リガンド側の剛直性が上がるほど上昇していることと一致している。この成果については、論文発表を 1 件行なった（「5 出版実績または予定」欄に記載した [2]）。また、学会発表を 5 件行なっている（「4 発表実績または予定」欄に記載した [1-4] および [12]）。

3.2. N メチル L/D アラニンを組み合わせた足場骨格の剛直性の検証

N メチル L/D アラニンを組み合わせてできる N メチルアラニンの 6 量体の構造解析を実施したところ、モノマーである N メチル L/D アラニンの安定立体配座を組み合わせてできるオリゴマーの立体配座を安定に形成することが示唆され、ボトムアップ式で分子の 3 次元構造を実現できることが改めて確認された。この成果については、学会発表を 2 件行っており（「4 発表実績または予定」欄に記載した [6] および [10]）、論文投稿に向けて追加の実験を実施している段階である。

4 発表実績または予定

★[1] J. Morimoto, “Rational Design of Inhibitors Against an Intracellular Protein–Protein Interaction Based on Conformationally Constrained Peptoids”, ELSI Seminar, July 12th, 2023.

★[2] 森本淳平, “細胞内 PPI 阻害のための人工中分子ペプトイドの設計”, 「生体適合化学の進歩」インタラクティブフォーラム, July 12th, 2023.

★[3] J. Morimoto, “Oligo(N-methylalanine) as a functionalizable and reprogrammable molecular scaffold for interruption of protein–protein interaction”, 2023 SNU-Utokyo Joint Symposium on Chemical Engineering, Aug. 21st, 2023.

★[4] J. Morimoto, “Alanyl-backbone peptoid as a rigid synthetic oligomer useful for intracellular PPI inhibitors”, International Mini-Symposium on Peptide Design and Functional Extension A Satellite Symposium of the 60th Japanese Peptide Symposium, Nov. 11th, 2023.

[5] J. Morimoto, “Development of methodologies for obtaining a large dataset of structures and membrane permeability of cyclic peptides”, 日本生物物理学会第 61 回年会, Nov. 14th, 2023.

★[6] 森本 淳平、白鳥 陽太、横峰 真琳、上田 卓見、中室 貴幸、高場 圭章、眞木 さおり、梅澤 公二、宮西 孝一郎、福田 泰啓、渡邊 拓夢、水上 渉、竹内 恒、米倉 功治、中村 栄一、山東 信介, “ナノ構造のボトムアップ設計を指向した N メチルペプチドの構造研究” 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム, Sep. 9th, 2023.

★[7] J. Morimoto, M. Yokomine, Y. Shiratori, T. Ueda, K. Umezawa, K. Miyanishi, W. Mizukami, K. Takeuchi, S. Sando, “Conformational studies of oligo(N-methylalanine) and application of the oligomer for designing a ligand against a cancer-related protein MDM2”, CBI 学会 2023 年大会, Oct. 25th, 2023.

[8] Hiroka Kobayashi, Eri Watanabe, Jumpei Morimoto, Shinsuke Sando, “IMPROVEMENT OF THE METABOLIC STABILITY OF A BACKBONE-ALANYL PEPTOID IN LIVER MICROSOME”, 第 60 回ペプチド討論会, Nov. 8th, 2023.

[9] 森本 淳平, “アミド-エステル置換が環状ペプチドの構造と膜透過性に与える影響の研究”, 日本薬学会第 144 年会, Mar. 29th, 2024.

★[10] 森本 淳平, “配座制御されたアミノ酸ブロックを用いた有機ナノ構造体の設計と応用”, 日本化学会第 104 春季年会(2024), Mar. 18th, 2024.

[11] 林采香、後藤佑樹、菅裕明、森本 淳平、山東 信介, “環状ペプチドの膜透過性大規模計測を指向した配列解析技術の開発”, 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム, Sep. 9th, 2023.

★[12] 横峰真琳・森本淳平・福田泰啓・上田卓見・竹内恒・鈴木机倫・前田理・梅澤公二・長門石曉・津本浩平・山東信介, “MDM2 結合性ペプトイドと MDM2 の結合様式の評価”, 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム, Sep. 9th, 2023.

★[13] M. Yokomine, D. Kuroda, T. Ueda, K. Takeuchi, K. Tsumoto, J. Morimoto, S. Sando, “In silico screening of protein-protein interaction inhibitors using oligo (N-methylalanine) as a scaffold”, CBI 学会 2023 年大会, Oct. 24th, 2023.

[14] T. Yamazaki, M. Yokomine, J. Morimoto, S. Sando, “SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED PEPTIDES WITH POLAR FUNCTIONAL GROUPS AND AN APPLICATION FOR LIGAND DESIGN”, 第 60 回ペプチド討論会, Nov. 8th, 2023.

[15] M. Sugano, T. Ono, T. Ueda, K. Takeuchi, J. Morimoto, S. Sando, "A study on the relationship between structure and passive membrane permeability of Cyclosporin A", 第 60 回ペプチド討論会, Nov. 8th, 2023.

5 出版実績または予定

[1] 森本 淳平, 山東 信介, "環状ペプチドの構造-膜透過性相関の解明へ向けた受動的膜透過性計測手法の開発とその応用", 有機合成化学協会誌, 2024 年, 82 巻 6 号 p. 613-621.

★[2] M. Yokomine, J. Morimoto, Y. Fukuda, T. Ueda, K. Takeuchi, K. Umezawa, H. Ago, H. Matsuura, G. Ueno, A. Senoo, S. Nagatoishi, K. Tsumoto and S. Sando, "A high-resolution structural characterization and physicochemical study of how a peptoid binds to an oncoprotein MDM2", *Chem. Sci.* 2024, 15, 7051–7060.

[3] K. Takaba, S. Maki-Yonekura, I. Inoue, K. Tono, Y. Fukuda, Y. Shiratori, Y. Peng, J. Morimoto, S. Inoue, T. Higashino, S. Sando, T. Hasegawa, M. Yabashi, and K. Yonekura, "Comprehensive Application of XFEL Microcrystallography for Challenging Targets in Various Organic Compounds", *J. Am. Chem. Soc.* 2024, 146, 5872–5882.

★[4] H. Liu, T. Baeumler, K. Nakamura, Y. Okada, S. Cho, A. Eguchi, D. Kuroda, K. Tsumoto, R. Ueki and S. Sando, "An Engineered Synthetic Receptor–Aptamer Pair for an Artificial Signal Transduction System", *ACS Nano* 2023, 17, 9039–9048.

参考文献

[1] J. Morimoto, Y. Fukuda, D. Kuroda, T. Watanabe, F. Yoshida, M. Asada, T. Nakamura, A. Senoo, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, S. Sando. "A Peptoid with Extended Shape in Water.", *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 14612–14623.

[2] Y. Fukuda, M. Yokomine, D. Kuroda, K. Tsumoto, J. Morimoto, S. Sando. "Peptoid-based reprogrammable template for cell-permeable inhibitors of protein-protein interactions." *Chem Sci.* 2021, 12, 13292–13300.

[3] M. Yokomine, J. Morimoto, Y. Fukuda, Y. Shiratori, D. Kuroda, T. Ueda, K. Takeuchi, K. Tsumoto, S. Sando, "Oligo(N-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites.", *Angew. Chem. -Int. Ed.* 2022, 61, e202200119.

コンビナトリアル化学によるジグリコールアミド系有機配位子の合成と、 その配位子を用いたアクチノイドイオンの選択的抽出に関する分子科学研究 Combinatorial Synthesis of Diglycolamide Ligands and Their Selectivity towards Actinide Ions Investigated by Infrared Spectroscopy

○井口佳哉, 村松悟, 小山雅大, 時實崇之, 奥寺洸介, 濱田昇賢
(広島大学大学院先進理工系科学研究科)

1 研究目的

原発から排出される高レベル放射性廃棄物 (HLW) には、ランタノイド (Ln) に加えて長寿命で放射性毒性の高いマイナーアクチノイド (MA) が含まれている。HLW の安全な最終処分のためには、事前に MA と Ln を分離しておく必要がある。しかし、Ln はイオンサイズなどが MA と似ているため、MA/Ln の相互分離は非常に難しい。これまで MA/Ln の相互分離は主に溶媒抽出法で行われてきたが、その選択性 (MA/Ln の抽出率の比) は 100 程度で頭打ちになっている。もしより選択性の高い有機配位子を開発できれば、分離・回収コストの削減を実現でき、持続可能な社会の構築に貢献できる。本研究の目的は、MA/Ln の選択的分離・回収に関与する錯イオンの配位構造を、分光学的および理論化学的手法によって解明することである。これにより、「選択性」の本質を分子論的に理解し、HLW 処理の新たな方法論を構築する。本年度は、抽出材の一つであるジグリコールアミド (Diglycolamide, DGA) のコンビナトリアル合成法の確立と、DGA と 9 種類のランタノイドイオン (Ln^{3+}) の間で形成される錯イオンの赤外スペクトルを観測した。これを、DGA の溶媒抽出能と比較することにより、DGA-Ln³⁺間の結合の強さと溶媒抽出能の相関を明らかにする。これにより、溶媒抽出能の大きさを支配している因子を分子レベルで明らかにすることを目標とした。

2 研究方法, 計算方法

錯イオンの赤外スペクトルは、我々が近年開発した表面増強赤外吸収 (Surface-Enhanced Infrared Absorption, SEIRA) 分光法により観測した。この実験では、DGA のチオール誘導体をコンビナトリアル合成して使用した。全反射型測定 (ATR) で用いられる Si プリズム上面に金薄膜を真空蒸着した。そこに DGA-Ln³⁺錯イオンを形成させ、ATR により DGA-Ln³⁺錯イオンの赤外スペクトルを観測した。本研究では 9 種類の Ln³⁺ (Ln = La, Ce, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho) の錯イオンの赤外スペクトルを測定し、そのスペクトル形状の Ln³⁺イオン依存性を調べた。

量子化学計算では、CONFLEX 配座探索プログラムを用い、分子力場法により DGA-Ln³⁺錯イオンの安定構造を得た。この構造を初期構造として、量子化学計算により構造最適化と振動解析を行った。量子化学計算では Gaussian16 を用いた。量子化学計算により得られた赤外スペクトルを、我々の実験で得た錯イオンの赤外スペクトルと比較することにより、錯イオンの構造とその電子状態を決定した。

3 研究成果

図 1 に SEIRA 分光で得られた DGA-Ln³⁺錯イオンの赤外スペクトルを示す。いずれの錯イオンも、この範

囲に極大を示している。このバンドは DGA の C=O 伸縮振動と帰属される。錯イオン中で DGA と Ln³⁺は C=O 基で結合していると考えられる。図 1 中の赤外スペクトルは、上から下に原子番号が大きくなる順に並んでいるが、その極大位置は Sm³⁺で最小となっている。図 2 に、SEIRA 分光で観測された C=O 伸縮振動数と (図 2 下)、Ln³⁺に対する DGA の溶媒抽出能 (図 2 上) を比較したものを示す。La³⁺から Sm³⁺までは、C=O 伸縮振動数が減少し (図 2 下)、DGA-Ln³⁺間の相互作用が増加していることが示唆される。一方、溶媒抽出能は La³⁺から Sm³⁺まで急激に増加していることがわかる (図 2 上)。形成される錯イオンの結合が強いほど抽出される割合が大きいことをあらわしており、これは科学的な直感と一致する。Sm³⁺から Ho³⁺では振動数が増加に転じており (図 2 下)、錯イオン内の相互作用は減少している一方で、溶媒抽出能は Sm³⁺から Ho³⁺で緩やかに増加している (図 2 上)。このことから、Sm³⁺から Ho³⁺では錯イオン中の相互作用と抽出能の間に逆の相関があることがわかった。これにより、DGA の溶媒抽出能は、形成される錯イオンの相互作用の強さ以外の要因 (錯イオン形成の際の脱溶媒過程など) にも依存することが明らかとなった。現在、DGA-Ln³⁺錯イオンの量子化学計算を進めており、錯イオンの振動数変化の起源について考察を進めている。

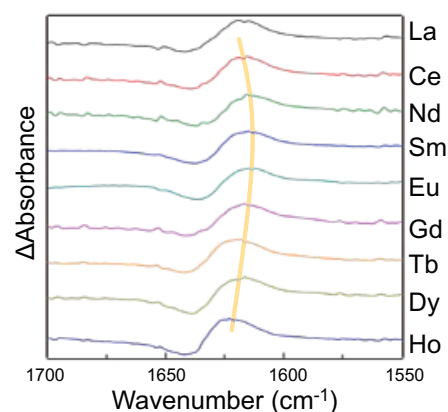


図 1. DGA-Ln³⁺錯イオンの赤外スペクトル

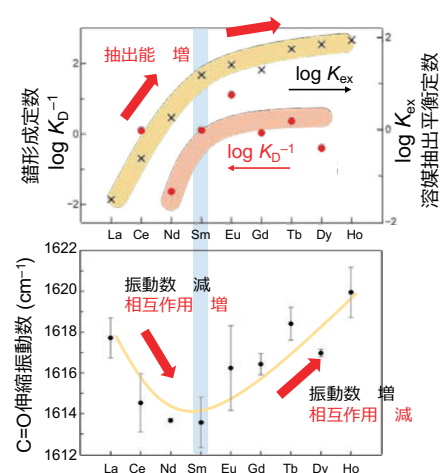


図 2. DGA の C=O 伸縮振動数と、DGA による Ln³⁺錯イオン抽出能との比較

4 発表実績または予定

★ジグリコールアミド-ランタノイド錯イオンの表面増強赤外吸収分光：溶媒抽出能との相関 (3P065, ポスター) ○奥寺洗介, 村松悟, 井口佳哉, 第 17 回分子科学討論会 (2023.9.12-15, 大阪大学豊中キャンパス) 他, 計 27 件の学会発表を行なった。

5 出版実績または予定

★“Lanthanide and Actinide Ion Complexes Containing Organic Ligands Investigated by Surface-Enhanced Infrared Absorption Spectroscopy”, S. Hirata, R. Kusaka, S. Meiji, S. Tamekuni, K. Okudera, S. Hamada, C. Sakamoto, T. Honda, K. Matsushita, S. Muramatsu, T. Ebata, D. Kajiya, K. Saitow, T. Ikeda, T. Hirao, T. Haino, M. Watanabe, Y. Inokuchi*, *Inorg. Chem.*, 2023, 62, 474–486 (2023)

★“Collision-Induced Fission of Oblate Gold Superatom in [Au₉(PPh₃)₈]³⁺: Deformation-Mediated Mechanism”, S. Muramatsu*, Y. Nakahigashi, T. Omoda, S. Takano, T. Tsukuda*, Y. Inokuchi*, *J. Phys. Chem. Lett.* 2023, 14, 5641-5647.

★“Electronic Interaction Between Aromatic Chromophores in Dibenzo-Crown Ether Complexes with Alkali Metal Ions Investigated via Cold Gas-Phase Spectroscopy”, M. Kida, T. Ujihira, M. Kubo, S. Muramatsu, T. Ebata, Y. Inokuchi*, *J. Phys. Chem. A*, 2023, 127, 3210–3220.

★“Gas-Phase Characterization of Hypervalent Carbon Compounds Bearing 7-6-7-Ring Skeleton: Penta- versus Tetra-Coordinate Isomers”, S. Muramatsu*, K. Ohshimo*, Y. Shi, M. Kida, R. Shang, Y. Yamamoto, F. Misaizu, Y. Inokuchi*, *Chem. Eur. J.*, 2023, 29, e202203163.

3d 遷移金属錯体の有機ケイ素化合物に対する反応性に関する理論的研究

Theoretical Studies on the Reactivity of 3d Transition metal Complex towards Organosilicon Compounds

○神谷 昌宏 (北里大学 理学部化学科)

1 研究目的

本研究では、申請者が以前報告した鉄錯体によるアルケンのヒドロシリル化反応に関して、推定反応経路のエネルギープロファイルの作成を目的とする。得られた結果をもとに、推定機構の妥当性を評価した。また、3d 遷移系列の遷移金属触媒に特有のスピンの状態の変化 (スピン禁制反応) についても考察を行った。

2 研究方法、計算方法

触媒反応経路は、提唱した反応経路を MEP 法、TS、IRC 計算により探索し、各構造に対する振動計算も合わせて行った。計算は Gaussian 09 を利用し、構造最適化に M06、一点計算に M06 または PBE の汎関数、必要に応じて分散力補正 (D3, D3BJ) を適用した。基底関数には、def2-SV(P) および def2-TZVP を用いた。

3 研究成果

実験結果をもとに図 1 の Modified Chalk-Harrod 機構に類似した反応機構で反応が進行すると推定し、 d^6 および d^8 錯体で生じる一重項と三重項におけるエネルギーについて既に明らかになっている。本年度は、五重項におけるエネルギー計算を行い、改めて反応経路の妥当性、化学種のスピン状態とその安定性について考察を行った。アルケン錯体 (A, d^8) は三重項錯体が最も安定であり、その後、一重項ではシランの酸化的付加 (A→B) およびシリル基のアルケンへの転移 (B→C) の段階的な反応経路が、三重項および五重項では、 σ -シラン錯体を経由した Si-H 結合開裂と Si-C 結合形成が協奏的に進行する経路のみが得られた。また、今回新たに計算した五重項錯体は経路全体を通して最も不安定であり、反応に関与していないことが示唆された。律速段階はシリル基のアルケンへの転移 (B→C, 19.1 kcal/mol) であり、本反応が室温で反応が進行することと矛盾しない結果が得られた。

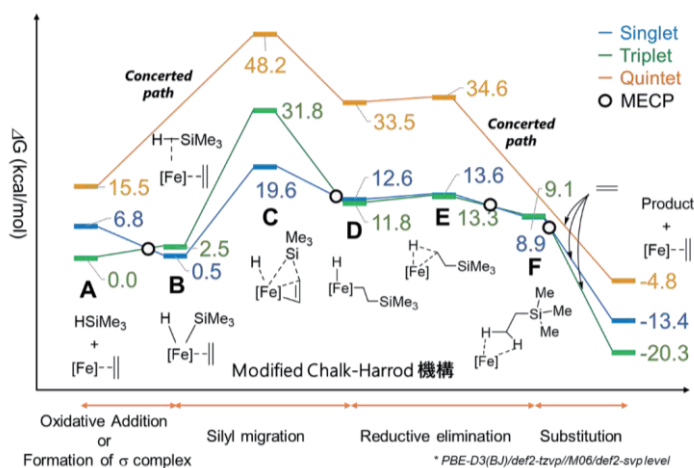


図 1. アルケンのヒドロシリル化のエネルギープロファイル図

4 発表実績または予定

★4.1 Kamitani, M., 52nd North American Silicon Symposium (2023 年 6 月 3 日、ミシガン、アメリカ)

5 出版実績または予定

★5-1. Kamitani, M.; Kanemitsu, K.; Yujiri, K.; Yuge, H. *Organometallics* **2023**, *39*, 3535.

量子化学計算による光化学系Ⅱの構造・反応機構解析

Quantum chemical calculation study on the structure and reaction mechanism of photosystem II

○野口 巧、加藤 祐樹 (名古屋大院・理)

1 研究目的、内容

植物およびシアノバクテリアのチラコイド膜に存在する光化学系Ⅱ (PSII) は、光エネルギーによる水分解反応を行い、CO₂還元に必要な電子を獲得する役割を持つ。水分解の触媒中心は PSII の電子供与体側に結合する Mn₄CaO₅ クラスタであり、周辺アミノ酸残基および水分子を含んだ水分解系において水の酸化分解による酸素発生が行われる。しかし、水分解反応の分子機構の詳細は未だ明らかにされていない。本研究では、QM/MM 法を用いて、水分解反応におけるプロトン放出経路とその機構について調べた。

2 研究方法、計算方法

PSIIタンパク質のX線結晶構造 (PDB ID: 4UB6) から、Mn₄CaO₅クラスタの周囲20 Å以内のアミノ酸残基および水分子を切り取り、初期構造とした。酸素発生系を構成するMn₄CaO₅クラスタとその周辺アミノ酸残基・水分子、およびプロトン放出経路を形成するCI-1チャネルを形成するアミノ酸残基・水分子をQM領域とし、それ以外をMM領域に指定した。Gaussian16上のONIOM法によりQM/MM計算を行い、QM領域の構造最適化を行った。QM計算にはB3LYP関数系を使用し、基底系として、Ca及びMn原子にはLANL2DZを、その他の原子には6-31G(d) を用いた。

3 研究成果

水分解反応に伴うプロトン移動経路の有力候補である CI-1 チャネルについて、その水素結合ネットワークの安定構造および準安定構造を計算した。その結果、CI-1 チャネル上に存在する D1-E65 と D2-E312 のグルタミン酸ペアがプロトン移動のゲートとして働き、「閉型」から「開型」へ構造変化することにより、グロッタス機構による迅速なプロトン移動が駆動されることが示された。また、CI-1 チャネルの基準振動解析から、このチャネルを形成する水分子およびカルボキシル基の OH 伸縮振動が、プロトン移動において重要な役割を果たしていることが示された。

4 発表実績または予定

- ★1. 野口巧、光合成水分解系の起源、形成、分子機構、第13回CSJ化学フェスタ2023、タワーホール船堀、2023年10月17-19日 (招待)

5 出版実績または予定

- ★1. T. Matsubara, Y. Shimada, T. Kitajima-Ihara, R. Nagao, and T. Noguchi, Rapid-scan Fourier transform infrared monitoring of the photoactivation process in cyanobacterial photosystem II, *J. Phys. Chem. B*, 127(38), 8150–8161 (2023)
- ★2. T. Noguchi, Mechanism of proton transfer through the D1-E65/D2-E312 gate during photosynthetic water oxidation, *J. Phys. Chem. B* 128(8), 1866–1875 (2024)

アリルロジウムフタロシアニン錯体による赤色光アンケージング反応の開発

Development of red-light uncaging reactions of allylrhodium phthalocyanine complexes

○村田 慧、石井 和之（東京大学生産技術研究所）

1 研究目的

近年、「光線力学的療法」が低侵襲ながん治療法として注目を集めている。同療法では一般に、系中酸素と光感受性物質との光化学反応により生成した「活性酸素種」が細胞攻撃に用いられるが、このため細胞中の低酸素環境には作用しにくい点に課題がある。そこで我々は、生体組織透過性の高い赤色光により、アルキルラジカルをアンケージする反応システムを開発することで、多様な作用機序で、且つ低酸素環境下にも効果的に作用する、新しい光がん治療システムの構築を目指している。本研究では、光感受性物質としてアリルロジウムフタロシアニン錯体を用い、アリルラジカルを与える赤色光アンケージング反応の開発を行った。

2 研究方法、計算方法

有機溶媒中における光アンケージング反応は、錯体の重ベンゼン溶液に対し、酸素共存下で赤色光を照射することにより実施した。水中における光アンケージング反応は、錯体を内包したリポソーム複合体の PBS 溶液に対し、空気下で赤色光を照射することにより実施した。錯体の電子状態解析は、DFT/TD-DFT 法により行った。本計算には、Gaussian16 パッケージを用い、汎関数・基底関数として B3LYP および Def2TZVPP をそれぞれ適用した。溶媒効果は分極連続体 (PCM) モデルにより考慮した。

3 研究成果

アリルロジウムフタロシアニン錯体は、クロロロジウム錯体を還元したのち、対応するアリルブロマイドを作用させることにより合成した。この錯体の溶液に、酸素共存下で赤色定常光を照射したところ、 α , β -不飽和アルデヒドが良好な収率で得られた。また、ラジカル捕捉剤共存下で光照射した場合には、捕捉剤のアリルラジカル付加体得られたことから、本反応の初期過程はアリルラジカルアンケージであることが確かめられた。さらに、錯体のリポソーム内包体を用いると、生体模倣環境下においても同反応が進行することがわかった。この反応性は、アンケージに赤色パルスレーザー光を必要とする単純アルキルロジウム錯体のもものと対照的である。そこで錯体の励起状態解析を行ったところ、アリル配位子の導入により反応活性な励起状態のエネルギー準位が低下し、これが赤色定常光による反応の誘起を可能にすることが示唆された。

4 発表実績または予定

★村田慧、日本化学会第 104 春季年会（日本大学）、2024

★Ji Yu、村田慧、石井和之、第 34 回配位化合物の光化学討論会（山梨大学）、2023

他 7 件

5 出版実績または予定

★Kei Murata, Mizuki Aono, Mayu Uchida, Kazuyuki Ishii *et al.* 論文準備中

第一原理計算と熱流体計算による化学気相蒸着反応の解明と最適化

Understanding and optimization of chemical vapor deposition processes by first principle calculation and thermo-fluid dynamics simulations

○島田敏宏（北海道大学）

1 研究目的

我々は、層状物質の化学気相蒸着（CVD）や高圧加熱実験、またイオン液体膜の CO₂ 透過能測定の実験を行っている。実験結果だけでは原子レベルの解釈が難しいため、第一原理計算や分子動力学計算を用いたシミュレーションと比較を行うことで様々な有用な知見を得ている。本報告では、ReaxFF と LAMMPS を用いた層状物質 MoS₂ の融解挙動、Gaussian16 を用いた 3 層グラフェンに変形しない He のクラスター（化学結合を作らない超硬物質）をぶつける計算機実験、および LAMMPS を用いたイオン液体膜の CO₂ 透過挙動のシミュレーションについて報告する。その他、有機半導体の電子状態についての計算も行った。

2 研究方法、計算方法

岡崎計算科学研究センターにインストールされている LAMMPS および Gaussian16 を使用して計算を行った。三層グラフェンとヘリウムクラスターの計算ではヘリウムクラスターの位置を徐々に動かしながら構造最適化を行うプログラムを作成した。その他については、既報にしたがってシミュレーションを行った。イオン液体については透過した CO₂ 分子の数を数え透過速度を求めるプログラムを作成して解析した。熱流体計算との比較も行った。

3 研究成果

MoS₂ を高温にして融解挙動を観察したところ、空間が空いていると S が蒸発し分解することがわかった。これは CVD 過程でも起こっている反応である。高圧条件を模して周期的境界条件を課すと分解はせず構造が乱れることが分かった（図 1）。これも実験事実と整合している。高圧実験(X 線回折)で見られた新構造は今のところ計算では現れていない。三層グラフェンについては、第 3 層を貫通した後第 1 層が修復されることが分かった。これは高速イオンの衝突等との比較が実用上のグラフェン加工法との関連で興味を持たれる。イオン液体については、300K 以下では透過が起こらずイオン液体表面に CO₂ 分子が多層吸着するが、350K 以上ではイオン液体に CO₂ 分子が溶け、透過が起こることが分かった。この挙動は実験では観察されていない。

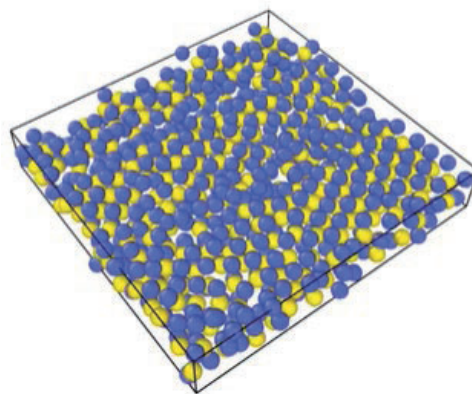


Fig.1: Melting of MoS₂ in a closed space by molecular dynamics simulation

4 発表実績または予定

★加藤、安藤、島田ら：応用物理学会 2024 年秋季学術講演会にて発表予定。

5 出版実績または予定

M. Kato et al., Molecular dynamics simulation of CO₂ permeation process through ionic liquids – comparison with experiments, in preparation.

★T. Yuki et al., Pitched π -Stacking Crystal Structure and Two-Dimensional Electronic Structure of Acenaphtho[1,2-k]Fluoranthene Analogues with Various Substituents, *Crystal Growth & Design*, 2024, 24, 4, 1849–1856

分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質の機能解析

Analysis of functions, interactions and dynamics for biomolecules using Molecular Dynamics simulations

○篠田 恵子、川崎 寿（東大院 農生命）

1 研究目的

本報告書では 2023 年度テーマのうち「MFS トランスポーター-大腸菌モデル膜の MD シミュレーション」の研究内容について報告する。

微生物の発酵によって生産される IMP、GMP などの核酸は商業的に重要な物質である。例えば、これらの核酸は食品産業において風味増強剤として広く利用されている。しかし、これらの核酸が生成される過程や、それらがどのようにして菌体外に排出されるのかというメカニズムは、まだ十分に解明されていない。我々の実験グループでは、核酸分泌型の菌体 (*Corynebacterium*) のゲノムシーケンスを行ってトランスポーターを絞り込み、大腸菌の細胞外で IMP 蓄積を高めるものを選抜し、IMP を排出すると考えられる major facilitator superfamily (MFS) タイプの多剤排出トランスポーター Cs0268 とその活性を高める変異体(G64E)を見出した。そこで本研究では、IMP を含む場合と含まない場合について MFS トランスポーター Cs0268 とその変異体の分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、G64E 変異体の IMP 排出活性が向上したメカニズムを明らかにすることを目的とした。

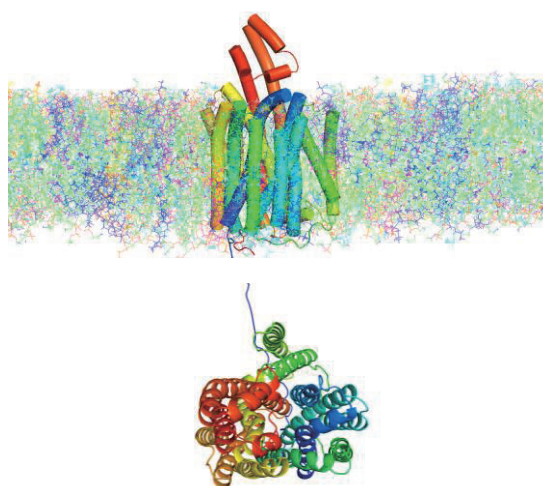


図 1 MFS トランスポーター (Cs0268)。(上) 実在する大腸菌 W3110S 株膜に埋め込まれた様子。(下) トランスポーターを上から見た図

2 研究方法、計算方法

本研究の計算に用いた膜は、実際の実験で用いられた大腸菌 W3110S 株の細胞膜の内膜をモデルとした。W3110S 株モデル膜は、PMPE, PMPG, PVPE, HYPE, PMHP, CDLP の 6 種類の脂質分子から成りその比率は我々の実験グループで測定した脂肪酸比率と、一般的な大腸菌膜におけるヘッドグループの比率(PE:PG:カルジオリピン=7:2:1)に基づいて決めた (図 2)。Chemdraw を用いて脂質分子の 3 次元構造を作成し Memgen プログラムを用いてそれらを用いた膜を構築した。Cs0286 タンパクの初

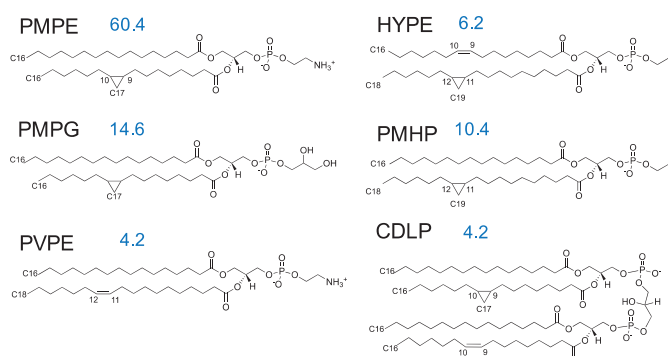


図 2 大腸菌 W3110S 膜に用いられた脂質分子の構造とその比率 (青字)

期構造は結晶構造が存在しないため、AlphaFold2 によって作成した。Cs0286 の膜への埋め込みには lambda プログラムを用いた。脂質分子とタンパク質の力場は fuji 力場、水は TIP3P モデルを用いた。IMP は fuji 力場パラメータセットがなかったため、点電荷は Gaussian を用いて計算した RESP 電荷 (multi-conformation 法) を使い、その他のパラメータは fuji 力場パラメータをアサインして作成した。IMP の初期配置は、同じ MFS トランスポーターである MdfA とクロラムフェニコール (cm) の共結晶構造 (PDB:4ZOW) における cm 結合場所に対応する Cs0268 の領域に、IMP を Discovery Studio2020 の CDOCKER を用いて配置させることで作成した。温度は 298K、気圧は 1 気圧である。MD シミュレーションには GROMACS2021.2 を用いた。静電相互作用の計算には Particle Mesh Ewald (PME) 法、Lennard-Jones (LJ) 相互作用の計算には、膜の不均一かつ異方性の性質によって無視できなくなったファンデルワールス力を精度よく求めるため LJ-PME 法を用いた。分割した領域は MPI 並列、各領域内の粒子間を OpenMP 並列にしたハイブリット法により計算を実行した。IMP を含まない系では野生型および変異体の系とも初期構造に対して運動量を変えて 3 本の 200 ns の MD シミュレーションを行なった。IMP を含んだ系においては、それぞれ 340ns の MD シミュレーションを 10 本行なった。

3 研究成果

G64E 変異がヘリックスの構造変化にどのように寄与しているかを調べるために、まず G/E64 と異なるヘリックス上の他の残基との相互作用エネルギーを計算した (図 3)。野生型では、TM1 の G64 は IMP の有無に関係なく TM4 の R143 とのみ 20 kJ/mol より大きい相互作用エネルギーが得られたのに対し、変異体では、E64 は TM4 の R143 と Q146、TM6 の N208 と 20 kJ/mol 以上の相互作用エネルギーが得られた。また IMP を含む G64E 変異体の系では、IMP の相互作用により R143 残基と E64 残基の間の相互作用が増加したこともわかった。これらの結果は、R143, Q146, N208 残基が G64E 変異体の活性向上に寄与していることを示している。この結果は、R143A, Q146A, N208A の変異体における評価実験によって確かめられた。

これらの残基の活性向上への寄与をより理解するために、G/E64 が含まれる TM1 と N ロープの他のヘリックス (TM2, TM3, TM4, TM5, TM6) 間の相互作用エネルギーを計算した。その結果、野生型では、TM1 は TM4, TM5, TM6 と顕著な相互作用があることがわかった (図 4)。TM1-TM4 相互作用を詳しく調べると、G64 主鎖と R143 残基に大きく依存していた (図 5)。一方、G64E 変異は、明らかに TM1 と TM4 の間の相互作用を増強したのがわかる。

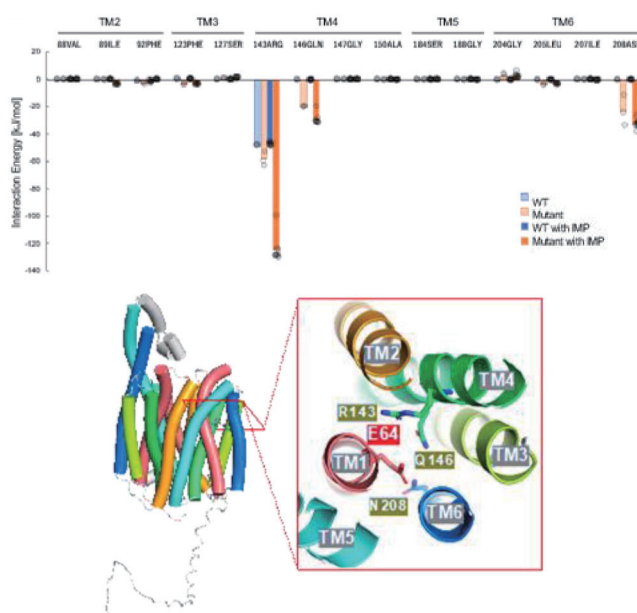


図 3 G/E64 と異なるヘリックス上のアミノ酸との相互作用エネルギー

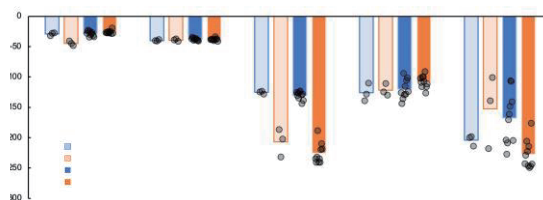


図 4 TM1 と N ロープの他のヘリックス (TM2-TM6) 間の相互作用エネルギー

G64E 変異体では、E64 と R143 との相互作用に加えて、Q65 と Q146 との相互作用がこのヘリックス間の相互作用に寄与していた (図 5)。これは、TM1-TM4 相互作用と Cs0286 の活性との間に相関関係があることを示唆するものである。TM1 と TM4 の相互作用が増すということは、それら 2 つのヘリックス構造が変化したことを意味する。これらの構造変化がどのように IMP に関わるのかを調べるためにタンパク質内の IMP 結合ポケットの大きさを調べた。その結果、野生型では 557 \AA^3 、G64E 変異体では 677 \AA^3 となり、G64E 変異体の方が大きいことがわかった。更に、Cs0286 と IMP を含めた MD 計算では野生型において、IMP は M319 とも相互作用していたが、その M319 の向きが野生型とは G64E 変異体では異なり、M319 の下側にもキャビティが存在することがわかった (図 7)。つまり排出経路上に M319 が存在しその付近にも少し空間がありより IMP が入り込みやすくなっていることが示唆された。

IMP のダイナミクスを見るために IMP を含む系における IMP の RMSD を計算した (図 6)。野生型と G64E 変異体とでそれぞれ 10 回の 340 ns シミュレーションを行なったが、野生型では IMP は結合部位からペリプラズムに移動したのは 1 トラジェクトリのみであった。一方、変異体では 5 トラジェクトリがペリプラズム方向へ移動した。このことから変異体は IMP がより容易に移動することが示唆された。IMP と野生型のそれぞれの残基との相互作用エネルギーを計算すると、IMP は Q65、M66、S185、M317、L322、S444 と相互作用していた。この中で特に、G/E64 の隣に位置する Q65 は、IMP と比較的強い相互作用を持つことがわかった (図 8)。上記の IMP と相互作用する残基は、IMP がペリプラズム側へ移動するトラジェクトリではほとんど相互作用していなかった。これらのトラジェクトリにおける IMP のダイナミクスを観察すると、IMP が放出される瞬間、E64 が、IMP と相互作用する Q65 を引き寄せることで、E64 残基が IMP の放出をサポートしているよ

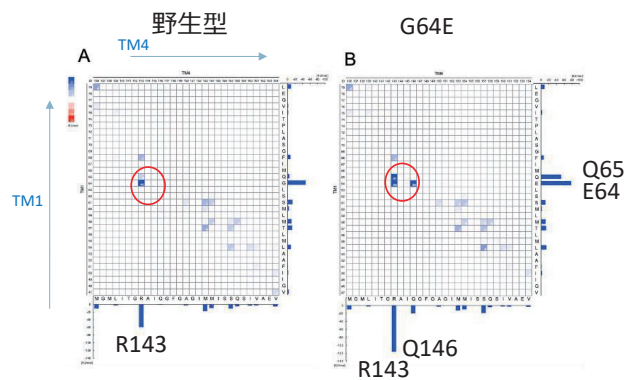


図 5 TM1-TM4 の間の各アミノ酸間の相互作用

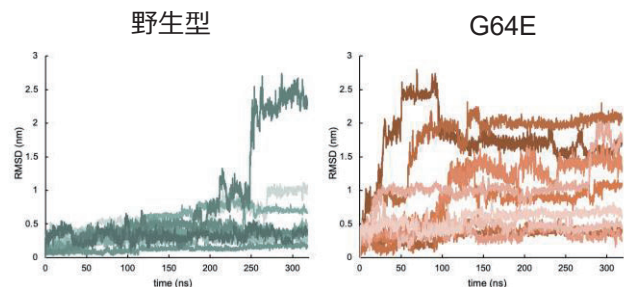


図 6 IMP の RMSD (root mean square deviation). 野生型および G64E 変異体の系に対してそれぞれ 10 本のトラジェクトリの結果を示す。

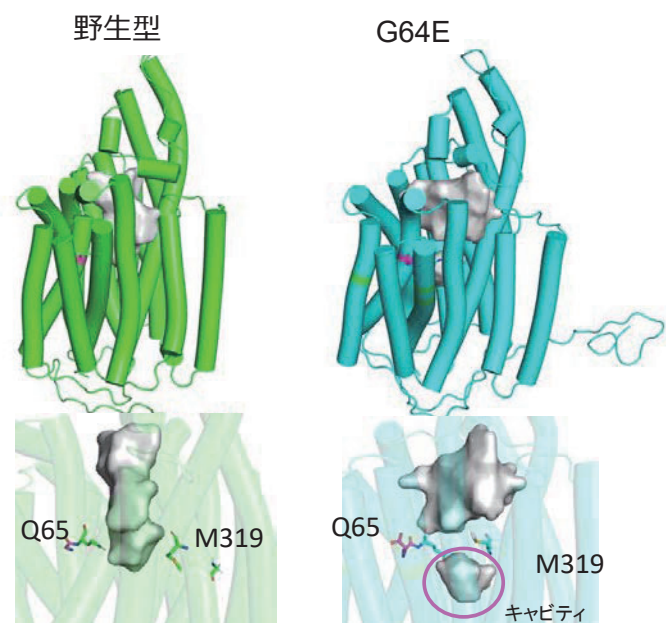


図 7 Cs0286 タンパク質内のポケットの大きさの比較

うな様子が見られた(図9)。このことから E64 は、隣の Q65 との相互作用を強めることで、Q65 と IMP との結合を弱め、IMP 放出を促進する可能性が考えられた。そこで実験的に IMP 生産量が Q65 残基の変異により変化するかどうかを評価した結果、G64E 変異体の発現による IMP 生産量の増加は、Q65 残基のアラニン置換によって一部相殺されることがわかった。この結果は、Q65 が G64E 置換による活性向上メカニズムに関与しているというシミュレーションから得られた仮説を支持する。

以上のことから G64E 変異が 2 つのヘリックス間相互作用 (TM1-TM4 間および TM1-TM6 間) を変化させることによってコンフォメーション変化を起こすだけでなく、E64 が Q65 と相互作用することで IMP と Q65 の相互作用を弱め、IMP がタンパク内部を移動しやすくなる役割も担う可能性があることを示唆している。

4 発表実績または予定

- ★ 黄瀬啓太、小西智之、篠田恵子、川崎寿 「MFS トランスポーターの高活性変異と基質排出機構」令和 5 年度 新学術領域研究「高速分子動画」シンポジウム
- ★ 篠田恵子、黄瀬啓太、小西智之、川崎寿 「*Corynebacterium stationis* の変異型 MFS トランスポーターによる IMP の分泌型発酵生産」日本農芸化学会 2023 年度大会

5 出版実績または予定

- ★ Keita Kinose, Keiko Shinoda, Tomoyuki Konishi, and Hisashi Kawasaki, “Mutational analysis in *Corynebacterium stationis* MFS transporters for improving nucleotide bioproduction” Appl. Microbiol. Biotechnol. doi: 10.1007/s00253-024-13080-y. (2024)
- ★ Kazumasa Hori, Kazuhiro Nakamura, Keiko Shinoda, Shin Hamamoto, Tetsuro Ujihara, Saori Kosono, Hisashi Kawasaki, Makoto Nishiyama, and Takeo Tomita, “Cyclopropane fatty acid in membrane phospholipid negatively regulates Na⁺ /H⁺ antiporter, NhaA, from E. coli via membrane-antiporter” (投稿中)

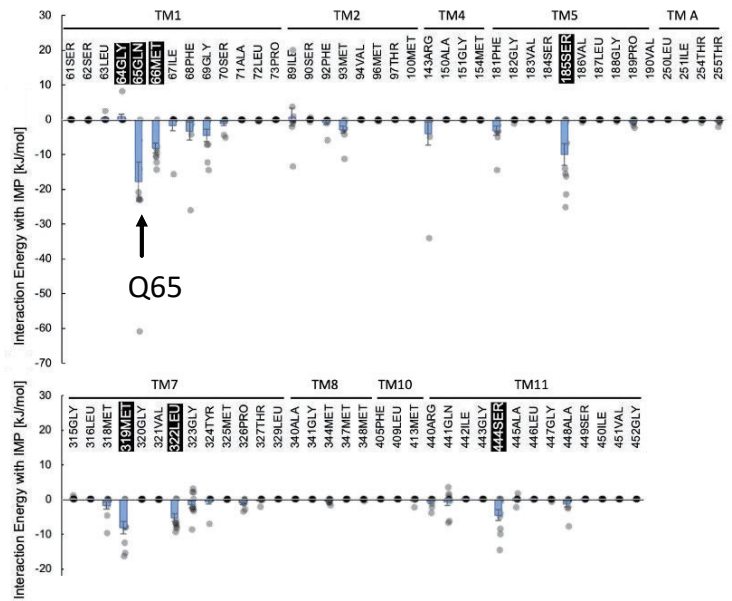


図8 IMP と野生型の残基との相互作用エネルギー。IMP の近くに存在する残基はハイライトして示す。

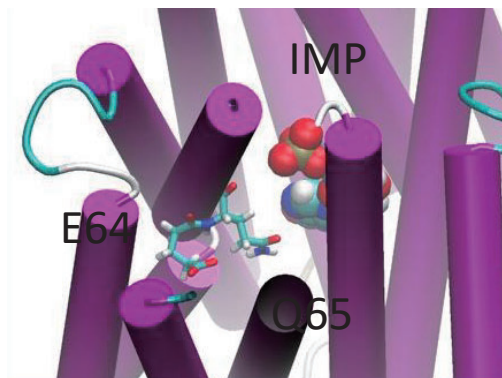


図9 G64E 変異体における IMP の排出直前の様子。IMP 側に向いている 65 番目のグルタミンはこの後隣のグルタミン酸と結合するようにコンフォメーションを変える。

セルロースナノファイバーのネットワーク形成に関する

非平衡ダイナミクスシミュレーション

Non-equilibrium dynamics simulation of network formation of cellulose nanofibers

○坂本 道昭 (東京農工大学)

1 研究目的, 内容

生物集団をはじめとするアクティブマターは、複雑なダイナミクスを示し、平衡状態から遠く離れた定常状態において、秩序相の自発的な出現や協調的な振る舞いを示す。これらの集団運動は、アクティブなブラウン粒子(Active Brownian particles, ABP)において Vicsek らによる粒子モデル(VM)[1]としてモデル化されている。このモデルは ABP の自発的な自走と粒子間の熱力学的な整列相互作用を Langevin 運動方程式に組み込む。一方でこれらの集団運動には自走は必要なく、局所的な速度依存の粒子間の整列相互作用のみでも起こりうる事がシミュレーションにより示されている。すなわち、パッシブなブラウン粒子(Passive Brownian particles, PBP) においても、平衡状態から遠く離れた状態で非平衡に特有なパターンが自発的に出現することが示されている。ABP, PBP で出現する協調的な運動は、従来の粒子間の距離だけに依存する相互作用によって引き起こされる凝集機構とは異なる非平衡に固有のメカニズムにより出現すると考えられる。このため、協調運動の出現が従来の平衡状態の延長線上のメカニズムによるものか、平衡状態から遠く離れた定常状態において、エネルギーを散逸しエントロピーを生成しながら形成されたものかを見極めることは、ABP のみならず PBP についても、パターン形成を制御する上で重要な課題である。溶媒中の PBP のパターン制御は、例えば、棒状のファイバースセルロースナノファイバーをインクジェット等により正確にパターン形成する技術に応用される可能性を秘める。そして、本研究を進めることにより、セルロースナノファイバーをはじめとした PBP や、微生物集団の ABP の分散・凝集特性を制御するための設計指針を構築することが可能となる。

本研究ではこれらの ABP や PBP を Agent-based 粒子モデルによりモデル化し、最新の非平衡統計力学や深層学習手法を使用して粗視化して連続体モデルを作成する。これにより集団的な協調運動の根底にあるメカニズムを解明する解釈可能な方程式系を同定する。

2 研究成果

2023 年度は以下の研究を計算資源により実施した。実測データはファイバーの密度分布がノイズや外的要因のために Agent-based model を作り込むには不十分であることが判明した。代替手段として、実測データを大まかに再現するとともに密度分布や速度分布を正確に得ることのできる現象論的連続体モデル(Toner-Tu モデル[2]) を使用することとし、Lattice Boltzmann 法により実装した。具体的には Toner-Tu モデル熱力学的な力を衝突項に組み込み、多緩和時間衝突則を用いて数値的安定性を高めた。実装した LBM モデルを用いて 1000x1000 グリッドの 2 次元 D2Q9 モデルを用いて、50000-10000 ステップの計算をし、異なる密度に関して定常状態をそれぞれ求めた。ところで、アクティブマターでは実測及び Agent base のシミュレーションにより、密度に応じて 5 つの異なる相が同定されている[2]。密度が低い状態から高い状態に従い、低密度の無秩序気体状態、秩序帯のスメクチック配列が無秩序な背景を移動する Vicsek band(travelling Polar Cluster 相) 状態、一方向に均一の速度をもつ極性液体 (Polar Liquid 相)、極性液体中にランダムな方向を向いた速度の低

いクラスタが出現する Motility Induced Phase Separation(MIPS)状態, そして固体状態である. 我々は Toner-Tu モデルを LBM 法に実装することによりこれらの5つの相を再現することができた. また, これらの5つの相が出現するパラメータ範囲を求めた. さらに, 結果を非平衡熱力学的に解釈し, その不可逆性を定量的にとらえた.

3 出版実績または予定

2023年度からの新規テーマのため, 本テーマに関する出版実績はまだない. しかし, Toner-Tu 連続体モデルの Lattice Boltzmann 法への実装を行い, 先行文献の実測データの5つの異なる相を再現して, ある程度のまとまりが得られた. これらの結果をまとめて学会での発表及び査読付き論文に投稿準備中である. 今後は Vicsek ベースの Agent model を粗視化することにより, 開発した Toner-Tu モデルと, 秩序変数に関する Ensemble 分布と比較し, ミクロベースモデルと連続体モデルとの関係を明らかにする. これにより, 集団的な協働運動の根底にあるメカニズムを解明してブラウン粒子のパターン制御に生かしていく.

4 参考文献

[1] Vicsek, Tamás, et al. "Novel type of phase transition in a system of self-driven particles." *Physical review letters* 75.6 (1995): 1226.

[2] Geyer, Delphine, et al. "Freezing a flock: Motility-induced phase separation in polar active liquids." *Physical Review X* 9.3 (2019): 031043.

シミュレーションに基づく抗体・ワクチン・治療薬の分子設計

Computer-aided design of antibodies and vaccine immunogens

○黒田 大祐

(国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター)

1 研究目的、内容

新興感染症に対する迅速かつ効果的な治療薬・診断薬の開発が強く望まれている。創薬研究の対象には、低分子化合物からペプチド、抗体、細胞療法に至るまで、さまざまな剤形が存在し、こうした創薬分類をモダリティと呼んでいる。その中でも、特に抗体は、その高い親和性と特異性から中核的な位置付けにある。しかし、その抗原認識部位の多くはフラットな構造を持つため、同じくフラットな形状を持つ抗原エピトープが標的として適しており、窪んだ構造に対しては作用することが難しくなっている。また高額な製造コストの面においても、抗体は世界規模で汎用的に用いる薬剤としては不向きである。分子量が小さく、かつ低コストな有機合成で生産可能な低分子化合物はこの抗体の課題を克服できそうであるが、一方で親和性や特異性に課題を残している。このような問題を解決するために近年注目されているのが、抗体と低分子化合物の各メリットを有するペプチドなどの中分子薬剤である。

一方で、ワクチン開発でも同様に、mRNA や組み換えタンパク質など、さまざまなモダリティが使われている。どのモダリティを用いるにせよ、ワクチン開発の重要なステップの1つが抗原タンパク質の分子デザインである。

物質を分子レベルで自在に設計・制御する技術は、多くの研究者にとって「夢の技術」である。そこで本研究では、「抗体」「抗原」「ペプチド」を題材とし、その立体構造構築原理や分子認識機構を原子レベルで解明し、そうした知見を各種モダリティの分子設計に応用することを目的としている。2023年度は以下の3項目に取り組んだ。

① 分子シミュレーションによる抗体-抗原複合体の相互作用解析と設計

- 前年度に引き続き、「抗体単独」および「抗体-抗原複合体」の解析を行なった。「抗体設計」を志向し、シミュレーションによりデザインした抗体に対して、実験測定による検証も実施した。着目する抗体の物性・機能としては、「熱安定性」「親和性」「凝集性」「中和能」を用いた。

② 分子シミュレーションによる抗原タンパク質の設計

- 主に新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスに対するワクチン開発を目指し、抗原タンパク質に対するデザイン計算を実施した。本項目での目標は、抗体-抗原複合体の立体構造情報に基づき、シミュレーションおよび機械学習により抗原タンパク質をデザインし、ワクチン開発のシードとなる分子を「創る」ことにある。デザイン抗原に対して、その「熱安定性」や「免疫原性」について、実験による評価を行った。

③ 分子シミュレーションによるペプチドのダイナミクスに関する研究

- 本項目では「ペプチド」に対するシミュレーションを実施した。標的としてはウイルスの抗原タンパク質を認識する抗体の抗原認識部位である CDR-H3 を切り出した直鎖ペプチド配列を用いた。また、

環状化することで、そのダイナミクスがどう変化するかを解析を目指した。直鎖ペプチドおよび環状化ペプチド共に、抗原への結合能に関しては実験での評価も行ない、抗体が持つ CDR-H3 ペプチドの構造変化と抗原に対する結合親和性および中和能の相関関係を明らかにすることを目指している。また、標的タンパク質に対するペプチド分子のドッキング計算も実施した。

2 研究方法、計算方法

■ 分子シミュレーションによる解析

- Gromacs (バージョン 2022) を使用して、標的分子に対して、NPT アンサンブルにおける周期境界条件下で分子動力学計算を実行した。タンパク質に対する力場は CHARMM36m、水分子は TIP3P、イオン濃度は 0.15M NaCl を用いた。
- Rosetta を使用して、抗体や抗原タンパク質の分子デザイン計算を実施した。熱安定性の向上及び親和性向上のためのデザイン計算の両方で、タンパク質の主鎖の柔軟性を考慮した計算を行った。単変異デザイン計算に加え、同時に複数の変異を導入する計算も実施した。深層学習に基づく ProteinMPNN を用いた抗体デザインも行なった。
- 計算結果の解析に関しては、RING、Prody、MDTraj、MD-TASK、MDAnalysis、PyRosetta、Matplotlib などの Python ライブラリや in-house で開発している解析ツール群を利用した。

■ 実験測定による解析および物性・機能評価

- 実験によるタンパク質の物性機能評価には、示差走査熱量測定 (DSC)、等温滴定型熱量測定 (ITC)、表面プラズモン共鳴 (SPR) および ELISA を用いた。DSC では、タンパク質の熱安定性の指標として、変性温度を得ることができる。ITC では、結合定数に加え、結合に伴うエンタルピーやエントロピーの変化などの熱力学的パラメータを取得できる。SPR では、 k_{on}/k_{off} などの速度論パラメータを得ることができる。これらの各種パラメータと、計算により得られるパラメータを比較することで、タンパク質設計のための指針を得ることが期待できる。デザイン抗体に対する中和能の測定は、シュードウイルスや生ウイルスを用いた評価系で実施した。デザイン抗原の免疫原性については、マウスを用いて in vivo での評価を実施した。

3 研究成果

① 分子シミュレーションによる抗体-抗原複合体の相互作用解析と設計

- 所属するセンターが有していた SARS-CoV-2 感染者の血清から取得したオミクロン BA.5 までの中和能を有している中和抗体が、XBB 変異株に対してはその中和能を失ってしまうことが明らかとなっていた。そこで本研究では、この抗体が XBB 変異株にまで中和能を発揮できるようにデザイン計算を行なった。分子設計の出発点としては、当該抗体と SARS-CoV-2 RBD の複合体結晶構造 (PDB: 8HES) を用いた。デザイン配列の評価指標として「相互作用エネルギー」「相互作用面の形の相補性」「相互作用面の水素結合の数」を用いた。デザイン抗体を実際に遺伝子発現し、組み換えタンパク質として調整したところ、目的であった XBB 変異株への中和能を確認できた。

- 所属するセンターが有していた SARS-CoV-2 感染者由来の中和抗体に対して、分子動力学シミュレーションを用いた解析を行なった。Ancestral 型の SARS-CoV-2 RBD とオミクロン型の RBD を比較解析することで、RBD 自身の構造ダイナミクスや抗体に対する結合性の違いが明らかとなり、PDB に登録されている静的な構造情報からだけでは分からない情報をシミュレーションにより明らかにできた。こうした結果は、実験測定により得られている結合親和性や熱安定性の結果と傾向がよく一致していた。
- 麻疹ウイルスが持つヘマグルチニンとその中和抗体の相互作用解析を実施した。中和抗体の立体構造は得られていないため、抗体の立体構造予測を行い、予測構造に基づきヘマグルチニンとのドッキング計算を行った。そうして作製されたモデル構造に基づき分子動力学シミュレーションを行い、実験測定結果と併せ、抗体の抗原に対する結合親和性と熱安定性の関係性を明らかにした。

② 分子シミュレーションによる抗原タンパク質の設計

- 抗原タンパク質の構造柔軟性に着目し、その動きを抑制できるような変異の探索を行なった。そうして計算によりデザインした抗原配列を発現精製し、実際にマウスに免疫することで、デザイン抗原の免疫原性を実験的に評価した。また、CD 測定などを用いることで、デザイン計算による抗原タンパク質の物性変化も実験的に解析し、デザイン計算通りに安定化されていることを示した。

③ 分子シミュレーションによるペプチドのダイナミクスに関する研究

- ペプチド環状化の有無で、その切り出した構造がどのように変化するかを解析し、抗体の低分子量化における配列/構造/機能相関を明らかにしつつある。また、比較するための参照構造として、抗体が持つもとの CDR-H3 の立体構造を用いることで、CDR-H3 の構造形成における周囲の相補性決定領域 (CDRs) およびフレームワーク領域の重要性を検証している。通常分子動力学シミュレーションに加え、拡張アンサンブルの手法を用いることで、より広範な構造空間の探索も行ない、抗体の構造空間とアミノ酸配列の相関関係についての解析も行なっている。

4 発表実績

- (1) ★**Daisuke Kuroda**, Saya Moriyama, Kohei Yumoto, Yu Adachi, Taishi Onodera, Yoshimasa Takahashi, In silico evolution of SARS-CoV-2 antibodies in humans increases the resilience against emerging Omicron subvariants, 日本免疫学会 第 52 回学術集会 2024 年 1 月, 幕張メッセ, 国内、口頭/ポスター
- (2) ★**黒田大祐**, “AlphaFold 時代の抗体分子設計”, 日本化学会春季年会, 千葉, 2023 年 3 月
- (3) ★**黒田大祐**, “情報技術を用いた抗体の進化と分子設計に関する研究”, 京都大学医生物学研究所 ウイルス学の潮流セミナー, 京都, 2022 年 12 月
- (4) ★**黒田大祐**, “抗体創薬における計算・情報科学”, 第 5 回 大阪公立大学アカデミア創薬シンポジウム, 大阪, 2022 年 9 月
- (5) ★**黒田大祐**, “計算・情報技術を用いた抗体設計”, 第 22 回 日本蛋白質科学会 年会, 茨城, 2022 年 6 月

5 出版実績

学術論文・著書 (発表済み計 11 件) 下線太字は利用申請者 ★分子研のスパコンを使用

- (1) ★Paul R, Kasahara K, Sasaki J, Fernández Pérez J, Matsunaga R, Hashiguchi H, **Kuroda D**, Tsumoto K, “Unveiling the affinity-stability relationship in anti-measles virus antibodies: a computational approach for hotspots prediction”, **Frontiers in Molecular Biosciences**, 10: 1302737 (2024)
- (2) Yamamoto K, Nagatoishi S, Matsunaga R, Nakakido M, **Kuroda D**, Tsumoto K. “Conformational features and interaction mechanisms of V_HH antibodies with β -hairpin CDR3: A case of Nb8-HigB2 interaction”, **Protein Science**, 32(12):e4827 (2023)
- (3) Senoo A, Nagatoishi S, **Kuroda D**, Ito S, Ueno R, Caaveiro JMM, Tsumoto K. “Modulation of a conformational ensemble by a small molecule that inhibits key protein-protein interactions involved in cell adhesion”, **Protein Science**, 32(9):e4744 (2023)
- (4) Tonouchi K, Adachi Y, Suzuki T, **Kuroda D**, Nishiyama A, Yumoto K, Takeyama H, Suzuki T, Hashiguchi T, Takahashi Y. “Structural basis for cross-group recognition of an influenza virus hemagglutinin antibody that targets postfusion stabilized epitope”, **PLoS Pathogens**, 19(8):e1011554 (2023)
- (5) ★Moriyama S, Anraku Y, Taminishi S, Adachi Y, **Kuroda D**, Kita S, Higuchi Y, Kirita Y, Kotaki R, Tonouchi K, Yumoto K, Suzuki T, Someya T, Fukuhara H, Kuroda Y, Yamamoto T, Onodera T, Fukushi S, Maeda K, Nakamura-Uchiyama F, Hashiguchi T, Hoshino A, Maenaka K, Takahashi Y. “Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against Omicron subvariants”, **Nature Communications**, 14(1):4198 (2023)
- (6) Tsumoto K, **Kuroda D** (編集), “Computer-aided Antibody Design (A series of *Methods in Molecular Biology*)”, **Springer** (2023)
- (7) **Kuroda D**, Tsumoto K, “Structural Classification of CDR-H3 in Single-Domain V_HH Antibodies”, **Methods in Molecular Biology**, 2552:61-79 (2023)
- (8) ★Isobe A, Arai Y, **Kuroda D**, Okumura N, Ono T, Ushiba S, Nakakita SI, Daidoji T, Suzuki Y, Nakaya T, Matsumoto K, Watanabe Y. “ACE2 N-glycosylation modulates interactions with SARS-CoV-2 spike protein in a site-specific manner”, **Communications Biology**, 5(1):1186 (2022)
- (9) Kinoshita S, Nakakido M, Mori C, **Kuroda D**, Caaveiro JMM, Tsumoto K. “Molecular basis for thermal stability and affinity in a VHH: Contribution of the framework region and its influence in the conformation of the CDR3”, **Protein Science**, 31(11):e4450 (2022)
- (10) Khetan R, Curtis R, Deane CM, Hadsund JT, Kar U, Krawczyk K, **Kuroda D**, Robinson SA, Sormanni P, Tsumoto K, Warwicker J, Martin ACR. “Current advances in biopharmaceutical informatics: guidelines, impact and challenges in the computational developability assessment of antibody therapeutics”, **MAbs.**, 14(1): 2020082 (2022)
- (11) ★Yokomine M, Morimoto J, Fukuda Y, Shiratori Y, **Kuroda D**, Ueda T, Takeuchi K, Tsumoto K, Sando S. “Oligo(N-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites”, **Angew Chem Int Ed Engl.**, 61(14):e2002200119 (2022)

反応経路自動探索法の開発と応用

Development and Application of Automated Reaction Path Search Methods

○前田 理、原渕 祐、市野 智也、鈴木 机倫、伊藤 琢磨、岡田 拓明、名畑 壱志、神名 航、田畑 陽太郎、六辻 晶大、近藤 翔哉、松谷 叡、飯島 健太、佐藤 諒太、水野 満里奈、畑野 響生、砂崎 慎之介、山田 蓮（北海道大学）

1 研究目的

本研究では、分子および物質の化学反応の理解と予測を目的として、反応経路自動探索法の開発と応用を実施する。当グループが開発してきた反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応（Artificial Force Induced Reaction: AFIR）法は、反応サイト同士を押し付ける、又は引き離す、という単純操作によって反応経路を求めることができる。与えられた初期構造からこの単純作業を繰り返すことで、未知構造および未知経路を含む、反応経路ネットワークを自動構築することが可能である。また、アルゴリズムの単純さから、複雑な反応への適用性が非常に高く、これまでに、有機反応、光反応、酵素反応、表面反応、結晶構造相転移などの広範な化学反応へと汎用化が実現している。さらに、得られる複雑反応経路ネットワークに適用し得る速度定数行列縮約（Rate Constant Matrix Contraction: RCMC）法を開発し、RCMC法とAFIR法を組み合わせた速度論ナビゲーション付き反応経路自動探索も可能である。現在、表面や触媒などへの更なる汎用化を目指して開発を進めている。また、実験グループとの共同研究により、手法の応用も精力的に展開している。計算科学研究センターの計算資源を利用して、有機反応、光反応、酵素反応、表面反応、結晶構造相転移への応用研究を加速したいと考えている。有機反応や光反応など、すでに応用実績のある反応系については、実験グループとの共同研究を推進するとともに、実験に先立った予測を実現していくことを目指す。また、結晶相転移や酵素反応といった複雑系については、実験データの解析を通じてその適用性を検証する。

2 研究方法、計算方法

本研究では、当グループが開発を続けている GRRM プログラム[<https://afir.sci.hokudai.ac.jp>]を主に用いる。GRRM は、様々な電子状態計算プログラムと連携することが可能であり、本研究では、計算科学研究センターにインストールされている、Gaussian 16、SIESTA、Turbomole などを用いた。

GRRM には、ユーザーが作成したコードと連携する機能が実装されている。そのため、GRRM 本体の中身を一切書き換えることなく、自作コードのみの開発によって、新たな探索法を開発することが可能である。例えば、グラフニューラルネットワークを用いて探索順序を制御する手法などが[J. Chem. Theory Comput., **2023**, *19*, 713–717]、この機能を用いて開発されている。以下の、電子移動速度の計算法などは、この GRRM の機能を用いて、自作コードと GRRM を連携することにより開発した。

3 研究成果

2023 年度、計算科学研究センターの計算資源を用いて、以下の課題に取り組んだ。

A. 量子化学計算に基づく熱活性遅延蛍光（TADF）分子の設計

有機 EL デバイスの発光効率を向上させる次世代の有機半導体として、TADF 材料が注目されている。本研究ではこれまで、一重項状態と三重項状態間の項間交差過程において重要となる交差シーム構造をあらわに最適化することにより、TADF 材料の逆項間交差の速度定数を高精度に予測する理論計算手法の開発と応用を進めてきた。従来、このような励起状態計算は、時間依存密度半関数理論 (TDDFT) に基づいて行われていたが、最近の研究を通じて、二電子励起の寄与を計算に取り込むことでさらに高精度な予測へと展開できることがわかってきた。2023 年度は、計算科学研究センターの計算機を用いて、100 原子を超えるサイズの比較的大きな分子に対して、CC2 レベルを用いた計算を進めた。この計算は、将来的に理論先導型の光機能性分子の設計手法として、高性能な光機能性分子開発への貢献が期待される。

B. 酸化物表面を触媒とする分子変換の反応経路自動探索

酸化物表面は最も広く利用されている工業触媒であり、その反応解析手法の確立は学術的にも産業的にも価値が高い。そこで、AFIR 法による自動探索を用いて、酸化物表面上での分子変換を、化学種のマイグレーションまで考慮した複雑な反応経路ネットワークに基づいて理解する研究を実施した。その萌芽的な研究を、熱力学的に安定なアナターゼ型 TiO₂(101)面上におけるギ酸の熱分解反応機構を対象に実施した。その結果、実験的に報告されている H₂O、CO、および、HCHO の生成機構を解明した。さらに、これらの化学種の生成温度を定性的に説明することにも成功した[*ChemCatChem*, **2023**, *15*, e202300752]。一方、DFT 計算に基づく解析には膨大なコストを要した。そこで、汎用の機械学習ポテンシャルである Preferred Potential (PFP) [<https://matlantis.com/ja>]を用いた解析にも着手した。その結果、PFP と AFIR を組み合わせた反応経路自動探索により、単金属表面触媒については、簡便かつ定性的に妥当な反応機構の予測が可能であることが分かった[*ChemRxiv*]。現在、酸化物触媒について、PFP と AFIR を組み合わせた反応経路自動探索、および、計算科学研究センターの資源を用いた DFT による精度検証を進めている。

C. エネルギー分割に基づく電子移動反応速度の簡易計算法の開発と応用

電子移動反応は化学反応の重要な基礎的過程であるため、理論計算による原子・分子レベルでの理解が期待されている。しかしながら電子移動反応の解析で一般に使用される、第一原理計算に基づく分子動力学計算は計算コストが非常に高いため、簡易的な解析手法の開発が望まれている。本研究ではこれまでに電子移動反応速度の簡易な評価手法を開発し、金属錯体間の自己電子交換反応の速度定数を定性的に評価できていた[*RSC Adv.*, **2023**, *13*, 32097–32103]。2023 年度は、ドナー構造とアクセプター構造が炭素骨格で架橋された有機分子内での熱的な電子移動反応を理論的に解析し、開発手法を評価した。その結果、実験的に報告されているマーカスの正常領域から逆転領域までの変化を定性的に再現することができた。一方、十分な定量性は得られておらず、モデルの改善、特に溶媒再配向の効果を取り入れたモデルの開発を進めている。

D. 4-ジメチルアリルトリプトファン合成酵素の理論的解析

4-DMAT synthase は、麦角アルカロイドの生合成の第一段階の反応を触媒する酵素であり、野生型基質であるトリプトファンのみならず、さまざまなインドール誘導体に対して 4 位炭素をプレニル化する酵素としても注目を集めているが、酵素中での詳細なメカニズムは明らかになっていない。そこで、①4-DMAT synthase の反応機構の解析、②変異型酵素モデルの計算による周囲残基機能の解析、③トリプトファン以外のインドール誘導体基質における反応機構の解析の 3 つの項目に取り組んだ。まず、半経験的量子化学計算と分子力場を組み合わせた反応経路自動探索と、重要な経路の量子化学計算と分子力場を組み合わせた高精度計算の結果から、この酵素反応が Direct 機構と呼ばれる経路で進行し、脱プロトン化段階が律速となっていることを明らかにした。また、変異型酵素モデルを用いた解析や、インドール誘導体基質を用いた解析から、基質と酵素の反応ポケットとの相互作用を詳細に議論した。

E. 一様な静電場下における分子の反応経路自動探索

一様な静電場は遷移状態の電子状態を変化させることで特異的な反応性を誘起する可能性があることが知られている。そこで、反応場に印加された一様な静電場が化学反応に及ぼす影響について系統的に調べるため、アジリジン開環反応について AFIR 法を用いて網羅的に探索を実施した。一様電場は、Gaussian 16 に実装されている Field オプションによって印加した。その結果、一様電場によってアジリジン開環の位置が変化し、反応相手の分子の挿入箇所を選択性が逆転することを見出した。また、選択性の逆転を引き起こすのに必要な電場の強さが、アジリジン分子の置換基によって上下することも見出した。

F. 実験グループとの共同研究

有機合成反応やポリマーの力学的破断解析については計算手順がある程度ルーチン化しており、多くの共同研究を実施した。出版実績[1, 3, 6, 8, 12, 14]を参照。

4 発表実績または予定

[1]★原渕祐, 量子化学計算を用いた無輻射失活過程の解析: 光電子移動触媒を用いたラジカル反応への応用, アジア国際シンポジウム—光化学ディビジョン—, 日本化学会第 104 春季年会, 2024, 招待講演. [2]★S. Maeda, Reaction path network for predicting chemical reactions: Its calculation, analysis and database., SANKEN International Symposium, 2024, Invited lecture. [3]★S. Maeda, Ab Initio Chemical Reaction Design and Discovery., The 9th International Symposium on Transformative Bio-Molecules, 2023, Invited lecture. [4]★六辻昌大, 前田理, 分子分割法とポテンシャル交差領域探索を用いた分子トリアド内プロトン共役電子移動過程の理論解析, 第 17 回分子科学討論会, 2023, ポスター発表. [5]★佐藤諒太, 名畑壺志, 前田理, カルボン酸結晶のエネルギー地形と物性の相関: 結晶構造探索に基づくエネルギー地形の可視化, 第 17 回分子科学討論会, 2023, ポスター発表. [6]★近藤翔哉, 名畑壺志, 前田理, 相転移経路ネットワークに基づく相転移過程の速度論解析: 二元系 Lennard-Jones クラスタ結晶を用いた検討, 第 17 回分子科学討論会, 2023, ポスター発表. [7]★S. Maeda, Ab initio reaction discovery through forward and backward kinetic simulations., The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023, plenary lecture. [8]★H. Okada, S. Maeda, On accelerating substrate optimization using computational Gibbs energy barriers: A numerical investigation utilizing an extensive reaction barrier dataset of Claisen rearrangement., The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023, poster presentation. [9]★R. Sato, H. Nabata, S. Maeda, Tacticity dependence on polystyrene structure: A theoretical analysis based on systematic structure search., The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023, poster presentation. [10]★S. Kondo, T. Hasegawa, S. Maeda, Exploring structural transitions in molecular crystals using AGIR combined with molecular mechanics force fields., The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023, poster presentation. [11]★A. Mutsuji, K. Saita, S. Maeda, A theoretical analysis of electron self-exchange reactions of transition metal complexes by an energy extrapolation approach., The 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), 2023, poster presentation. [12]★S. Maeda, Reactivity Prediction through Quantum Chemical Calculations., 19th Asian Chemical Congress, 2023, keynote lecture. [13]★R. Sato, H. Nabata, S. Maeda, Tacticity dependence on polystyrene structure: A theoretical analysis based on phase transition path network., 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, 2023, poster presentation. [14]★H. Nabata, S. Maeda, Systematic search for oxidation pathways of methane on the PdO (101) surface., 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, 2023, poster presentation. [15]★岡田拓明, 長田裕也, 前田理, ベイズ最適化を用いた置換基組み合わせ最適化法の性能検証: 熱的 Huisgen

反応生成物の位置選択性制御, 第 25 回理論化学討論会, 2023, ポスター発表. [16]★名畑志志, 前田理, 一様電場中におけるアジリジン開環反応経路網の系統的探索, 第 25 回理論化学討論会, 2023, ポスター発表.

5 出版実績または予定

[1] Y. Murata, C. Özen, S. Maeda, T. Fukushima, Y. Shoji, Skeletal rearrangement of a boron-containing annulenic molecule into a macrocycle bridged by an electronically stabilized boron cation., *Chem. Commun.*, **2023**, *59*, 13635–13638. [2]★A. Mutsuji, K. Saita, S. Maeda, An energy decomposition and extrapolation scheme for evaluating electron transfer rate constants: A case study on electron self-exchange reactions of transition metal complexes., *RSC Adv.*, **2023**, *13*, 32097–32103. [3] H. Hayashi, S. Maeda, T. Mita, Quantum Chemical Calculations for Reaction Prediction in the Development of Synthetic Methodologies., *Chem. Sci.*, **2023**, *14*, 11601–11616. [4] T. Hasegawa, S. Hagiwara, M. Otani, S. Maeda, A Combined Reaction Path Search and Hybrid Solvation Method for the Systematic Exploration of Elementary Reactions at the Solid-Liquid Interface., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2023**, *14*, 8796–8804. [5]★H. Nabata, S. Maeda, Systematic Search for Thermal Decomposition Pathways of Formic Acid on Anatase TiO₂ (101) Surface., *ChemCatChem*, **2023**, *15*, e202300752. [6] X. Wang, C. Feng, J. Jiang, S. Maeda, K. Kubota, H. Ito, Stereospecific synthesis of silicon-stereogenic optically active silylboranes and general synthesis of chiral silyl Anions., *Nat. Commun.*, **2023**, *14*, 5561. [7] M. Kuwahara, Y. Harabuchi, S. Maeda, J. Fujima, K. Takahashi, Searching chemical action and network (SCAN): an interactive chemical reaction path network platform., *Digital Discovery*, **2023**, *2*, 1104–1111. [8] H. Takano, H. Katsuyama, H. Hayashi, M. Harukawa, M. Tsurui, S. Shoji, Y. Hasegawa, S. Maeda, T. Mita, Synthesis of Bicyclo [1.1.1] pentane (BCP) - Based Straight - Shaped Diphosphine Ligands., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *62*, e202303435. [9] R. Staub, P. Gantzer, Y. Harabuchi, S. Maeda, A. Varnek, Challenges for Kinetics Predictions via Neural Network Potentials: A Wilkinson's Catalyst Case., *Molecules*, **2023**, *28*, 4477. [10] E. Tomita, M. Kojima, Y. Nagashima, K. Tanaka, H. Sugiyama, Y. Segawa, A. Furukawa, K. Maenaka, S. Maeda, T. Yoshino, S. Matsunaga, An Electron - Deficient CpE Iridium (III) Catalyst: Synthesis, Characterization, and Application to Ether - Directed C-H Amidation., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *135*, e202301259. [11] W. Matsuoka, Y. Harabuchi, S. Maeda, Virtual Ligand Strategy in Transition Metal Catalysis Toward Highly Efficient Elucidation of Reaction Mechanisms and Computational Catalyst Design., *ACS Catal.*, **2023**, *13*, 5697–5711. [12] Y. Zheng, J. Jiang, M. Jin, D. Miura, F. X. Lu, K. Kubota, T. Nakajima, S. Maeda, H. Ito, J. P. Gong, In Situ and Real-Time Visualization of Mechanochemical Damage in Double-Network Hydrogels by Prefluorescent Probe via Oxygen-Relayed Radical Trapping., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 7376–7389. [13] W. Matsuoka, Y. Harabuchi, Y. Nagata, S. Maeda, Highly Chemoselective Ligands for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Based on Virtual Ligand-Assisted Screening., *Org. Biomole. Chem.*, **2023**, *21*, 3132–3142. [14] S. R. Manganonkar, H. Hayashi, H. Takano, W. Kanna, S. Maeda, T. Mita, Photoredox/HAT-Catalyzed Dearomative Nucleophilic Addition of the CO₂ Radical Anion to (Hetero)Aromatics., *ACS Catal.*, **2023**, *13*, 2482–2488. [15] S. Maeda, Y. Harabuchi, H. Hayashi, T. Mita, Toward Ab Initio Reaction Discovery Using the Artificial Force Induced Reaction Method., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2023**, *74*, 287–311. [16] A. Nakao, Y. Harabuchi, S. Maeda, K. Tsuda, Exploring the Quantum Chemical Energy Landscape with GNN-Guided Artificial Force., *J. Chem. Theory Comput.*, **2023**, *19*, 713–717. [17] B. B. Skjelstad, Y. Hijikata, S. Maeda, Early-Stage Formation of the SIFSIX-3-Zn Metal–Organic Framework: An Automated Computational Study., *Inorg. Chem.*, **2023**, *62*, 1210–1217. [18]★Y. Harabuchi, H. Hayashi, H. Takano, T. Mita, S. Maeda, Oxidation and Reduction Pathways in the Knowles Hydroamination via a Photoredox - Catalyzed Radical Reaction., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, *135*, e202211936.

分子性光触媒および固体電極触媒の反応過程の調査および触媒系の最適化

Investigation of reaction processes and optimization of catalytic systems for molecular photocatalysts and solid electrocatalysts

○伊勢川 美穂 (九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー 国際研究所)

1. 研究目的

1.1 機械学習モデルと密度汎関数理論による水素原子移動反応の障壁高さの予測

化学反応は、低分子の活性化反応のような比較的単純に見えるものも含め、いくつかの素反応段階から構成されている。量子化学的手法を用いて反応機構を解明する場合、すべての可能な反応経路を検討し、遷移状態 (TS) エネルギーが最も低い経路を決定することが重要である。しかし、量子化学計算における遷移状態 (TS) の同定は、いくつかのステップを含む複雑なものとなりその確定には時間を要する。本研究では、未知の HAT 反応の反応障壁を迅速かつ正確に予測できる ML モデルを開発する。特定の立体配座に対する反応障壁を、DFT 計算よりも高速かつ高精度に予測することを目的としている。構築された ML モデルは、反応機構の解明や反応系の設計に役立つことが期待される。

1.2 金属置換および配位子置換が誘起する二核金属錯体における水素の活性化と水和性の変化

二核金属錯体における水素の活性化と水和の動力学的・熱力学的変化

一般に貴金属は、水素の活性化／製造を含む様々な触媒反応において高い活性を示すことが知られているが、貴金属を組み込むことなく、地球上に豊富に存在する 3d 遷移金属を用いて高効率な触媒を生成することは、持続可能性や産業応用の観点から極めて重要な課題である。本研究では、水素活性/生成を行うヒドロゲナーゼモデル錯体において、構造保存的な局所修飾を行い、その水素活性化／生成の速度論と熱力学への影響を調査した。一連の調査は実験的に合成された触媒活性のないモデル錯体の活性化の手がかりを与える。また、金属置換及び配位子置換による触媒活性に関連するデータ蓄積は、近年活発に行われている AI モデルによる優れた触媒の導出にとっても重要である。

2. 研究方法, 計算方法

2.1 機械学習モデルと密度汎関数理論による水素原子移動反応の障壁高さの予測

データセット構築のための量子化学計算はすべて、Gaussian09 と ORCA プログラムを用いて行った。構造最適化には、6-311++G(d,p)基底セットで M06-2X 汎関数を使用した。既存の密度関数の中で、M06-2X は比較的正確なエネルギーを提供することが確認されている。積分は、99 半径シェルと 590 角度点からなるブルーニンググリッドを用いて評価した。精度を保証するため、電子エネルギーは def2-TZVP を基底関数とする DLPNO-CCSD(T) 法で計算した。HAT の反応障壁を決定するための熱補正は、298.15K、1 気圧での構造最適化と同じレベルで計算した。ESP 電荷密度とスピン密度は M06-2X/6-311++G(d,p)準位で計算した。

2.2 金属置換および配位子置換が誘起する二核金属錯体における水素の活性化と水和性の変化

二核金属錯体における水素の活性化と水和の動力学的・熱力学的変化

構造は BP86 汎関数と Grimme の経験的分散補正を用いて、制約なしに完全に最適化された。BP86 関数は、類似の[NiFe]錯体の基底状態のスピン状態を正しく予測することが知られている。Stuttgart/Dresden(SDD)基底セットと関連する有効コアポテンシャルを Fe、Ni、Ru、Pd に用い、その他の原子には def2-SVP 基底セットを用いた。水溶媒和効果を考慮するため、SMD モデルを採用した ($\epsilon = 78.4$)。極小値を確認し、ゼロ点振動エネルギー補正を得るために、同じ理論レベルで振動数を計算した。さらに、298.15K、1 気圧で熱補正を行った。最適化された定常点のポテンシャルエネルギーは、SDD 基底セットと関連する有効コアポテンシャル (Fe、Ni、Ru、Pd 用)、および SMD モデルを用いた def2-TZVP (その他の原子用) を用いて計算した。積分は、99 の半径シェルとシェルあたり 590 の角度点からなるプルーニンググリッドを用いて評価した。すべての金属錯体の波動関数の安定性が確認された。

3. 研究成果

3.1 機械学習モデルと密度汎関数理論による水素原子移動反応の障壁高さの予測

主に有機化合物を対象とした HAT 反応の反応障壁を予測する ML モデルを開発した。HAT 反応のデータベースは、過去の研究で作成されたデータベースと本研究で新たに作成された反応を組み合わせた。線形及び非線形 ML モデルを構築し、モデルの予測性能を評価した。反応エネルギー、構造、電荷、スピンを記述子として用いた場合、決定木ベースのアルゴリズムは線形モデルやニューラルネットワークよりも優れた性能を示した。記述子の種類を系統的に減らして MAE を検討した結果、最も重要な記述子は反応エネルギーに次いで電荷であることが示唆された。

3.2 金属置換および配位子置換が誘起する二核金属錯体における水素の活性化と水和性の変化

二核金属錯体における水素の活性化と水和の動力的・熱力学的変化

NiFe 錯体 $[\text{Ni}^{\text{II}}\text{X Fe}^{\text{II}}(\text{Cl})(\text{CO})\text{Y}]^+$ ($[\text{NiFe}(\text{Cl})(\text{CO})]^+$; X = N,N'-diethyl-3,7-diazanonane-1,9-dithiolato and Y = 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) における水素の活性化の速度論と熱力学、水素化物錯体の水和度、電子酸化感受性に対する金属と配位子の影響を調べた。密度汎関数理論計算の結果、水素の活性化には以下の順序が熱力学的に有利であることがわかった： $[\text{NiFe}(\text{CO})]^{2+} > [\text{NiRu}(\text{CO})]^{2+} > [\text{NiFe}(\text{CNMe})]^{2+} \sim [\text{PdRu}(\text{CO})]^{2+} \sim [\text{PdFe}(\text{CO})]^{2+} \gg [\text{NiFe}(\text{NCS})]^+$ である。さらに、熱力学的には逆順が有利であった。

4. 出版実績または予定

★(1) M. Isegawa,* Metal- and ligand-substitution-induced changes in the kinetics and thermodynamics of hydrogen activation and hydricity in a dinuclear metal complex, Dalton Transactions 2024, **53**, 5966-5978.

★(2) M. Isegawa,* Machine Learning Model Versus Density Functional Theory for Predicting the Barrier Height of Hydrogen-Atom-Transfer Reactions (under review)

実験と計算による有機反応機構解析

Mechanistic Investigations of Organic Reactions by Experimental and Theoretical Combination

○滝田 良、近藤 健、大内 仁志、中村 竜之介、小尾 淳貴（静岡県大薬）
渡邊 康平（東大院薬）、野田 秀俊（微生物化学研究所）
熊谷 直哉、堤 亮祐、小林 透威、公平 実希（慶応大院薬）

1 研究目的

本研究では強力かつ選択的な結合形成反応を実現するための新たな分子活性化法の確立を目指す。実験化学と理論計算の協奏により、多様な元素の特性を活用した詳細な分子メカニズムを明らかにする。

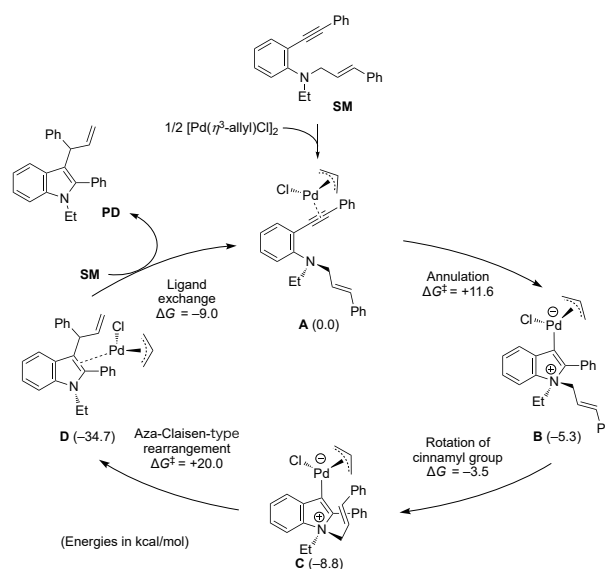
2 研究方法、計算方法

本研究における DFT 計算は、Gaussian 16 および GRRM 17、Reaction Plus などを使用して行なった。計算方法としては、主に ω B97X-D, M06-2X 系、B3LYP などの汎関数を使用した。遷移状態および IRC 計算によって得られた原系と生成系などの各構造について、構造最適化および振動解析を行った。励起状態や光物性の検討においては Gaussian 16 を使用して TD-DFT 計算を行なった。

3 研究成果

3.1 パラジウム触媒による分枝型 3-アリル置換インドール類を与える環化反応の反応機構と選択性

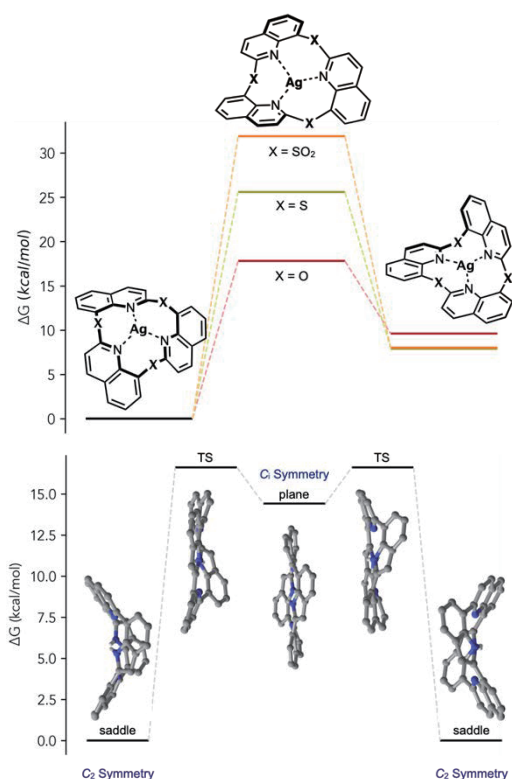
N-シンナミル-2-アルキニルアニリン類の環化反応において、触媒として $[\text{Pd}(\eta^3\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ を用いると分枝型の 3-アリル置換インドール類を選択的に与える一方、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いると対応する直鎖型の生成物が生じる。この反応機構および選択性を議論すべく、DFT 計算 (ω B97X-D/def2-TZVPP/CPCM(MeCN)// ω B97X-D/SDD (for Pd) and 6-31+G*) を用いて反応経路を検討した。 π -アリルクロロパラジウム (II) が **SM** のアルキニル部位に配位した出発錯体 **A** よりインドール骨格を構築する環化反応は速やかに進行し、3-インドリルパラジウム中間体 **B** を与える。その後、中間体 **C** へのコンフォメーション変化を経て、アザ Claisen 転位型反応が進行し ($\Delta G^\ddagger=+20.0$ kcal/mol)、生成物が配位した錯体 **D** を与える。本反応条件下において、分枝型の生成物を選択的に与える実験結果を支持した。一方、パラジウム上の配位子としてトリフェニルホスフィンを有する場合には、同様のアザ Claisen 転位型反応の活性化エネルギーが非常に大きくなり、同生成物の生成が不利であることが示唆された。



3.2 新奇キノリンオリゴマー群の反転障壁解析ならびに光学分割

酸素原子架橋型キノリン3量体 *o*-TQ およびその Cu(I) 錯体は、反転障壁の遷移状態エネルギーが低く、光学分割は困難であった [2]。そこで、酸素を硫黄に置換した *t*-TQ や、スルホンに置換した *sul*-TQ について DFT 計算 (@B3LYP-D3/6-31G**(SDD(Ag))) による反転障壁解析を行ったところ、*o*-TQ/Ag(I) では $\Delta G^\ddagger = 17.8$ kcal/mol であったのに対し、*t*-TQ/Ag では $\Delta G^\ddagger = 25.6$ kcal/mol、*sul*-TQ/Ag(I) では $\Delta G^\ddagger = 31.9$ kcal/mol まで遷移状態エネルギーが増加し、光学分割が可能であることが示唆された。

また、キノリン2分子・インドール2分子からなる In2Q2 は、 C_2 対称性 saddle 型構造をもつ立体型 porphyrinoid である [3]。In2Q2 分子群は C_i 対称性の擬平面型中間体を経由して他方のエナンチオマーに容易に反転可能であることが DFT 計算 (@B3LYP-D3/6-31G**) より示唆された ($\Delta G^\ddagger = ca. 16$ kcal/mol)。そこで、キノリンまたはインドールに置換基を挿入した誘導体群の反転障壁を網羅的に検討したところ、インドール3位およびキノリン3位に置換基を挿入した誘導体が擬平面型中間体を経由せず直接反転し、その障壁エネルギーが $\Delta G^\ddagger = 31.6$ kcal/mol であることが示唆された。本分子は、室温下で光学分割可能であることが実験的にも示されている。



3.3 新奇キノリンオリゴマー群の光物性解析

3.2 項で述べた *o*-TQ のキノリン5位電子供与性置換基導入体は、置換基ごとに多様な光物性を示した [4]。そこで、TD-DFT 計算 (@CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)/6-31G**/SMD(DMSO)) により励起/発光メカニズムを精査したところ、5位置換基およびベンゼンユニットからピリジンユニットへの電荷移動に由来する電子励起が起点となっていること、*o*-TQ 誘導体の3つのキノリン環のうちの一箇所で置換アレーンとの間の二面角が減少し、有効共役面積の増大が生じることが示唆された。In2Q2 分子群も同様にインドールユニットからキノリンユニットへの電荷移動に由来する励起状態を起点とすること、励起状態において大環状分子全体が平坦化することが示唆された (@CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)/6-31G**/SMD(MeCN)) [3]。3分子のキノリンを2,8位でエチニル単位によって逐次環状連結した EnI-TQ は、励起過程における symmetry breaking によって遷移双極子モーメントが非ゼロになり、HOMO → LUMO 遷移が許容されることで強発光することが TD-DFT 計算 (@CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)/6-31G**/SMD(MeCN)) および実験的に示された (投稿準備中)。

4 発表実績または予定

- [1] ★Watanabe, K.; Nakano, K.; Sato, H.; Yamaoka, T.; Yoshida, Y.; Takita, R.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M.; Mino, T. *J. Org. Chem.* **2024**, ASAP. (DOI: 10.1021/acs.joc.4c00771)
- [2] Kobayashi, T.; Kumagai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202307896.
- [3] Kihara, K.; Kobayashi, T.; Xu, W.; Kumagai, N. *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202304176.
- [4] Kobayashi, T.; Sakurai, T.; Kumagai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 1139.

光回復酵素による光応答機構の解明

Investigation of photoreaction mechanisms of photolyases

○山元 淳平、勝間田 蓮（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1 研究目的

DNA は紫外線の照射によって損傷することは広く知られている。この紫外線による DNA の損傷のひとつに隣り合うピリミジン塩基間に一つの共有結合の形成および 3'側のピリミジンから 5'側のピリミジンへのヒドロキシ基の移動が生じた(6-4)光産物 ((6-4)PP) がある。バクテリアから高等植物においては、光回復酵素 (PLs) がこの損傷を修復することが明らかとなっており、そのなかでも(6-4)PP を特異的に修復する PLs を (6-4)-PLs と呼ぶ。先行研究により(6-4)-PLs の(6-4)PP の修復効率は数%と極めて低いことが明らかになっている。その原因のひとつとして、(6-4)-PLs による(6-4)PP の修復機構が非常に複雑であることと反応中間体の同定が実験では困難であることに起因している。(6-4)-PLs が同定されてから 30 年ほど経った現在でもその修復機構は完全には解明されていない。本研究では(6-4)-PLs による(6-4)PP の修復機構として現在提案されている、一光子モデルと二光子モデルに着目し、どちらのモデルが妥当であるかを明らかにすることを目的とする。

2 研究方法、計算方法

(6-4)-PLs による (6-4)PP の修復において、(6-4)-PLs に保存されているふたつのヒスチジン (His365 と His369)が深く関わっていることが知られている。しかしながら、それらのプロトン化状態と修復機構の関連は自明ではなく、9 状態が想定される (His365 および His369 がそれぞれ 3 つのプロトン化状態 (δN がプロトン化: HID, ϵN がプロトン化: HIE および両方がプロトン化: HIP) をとれる))。本研究では初めにそれらのヒスチジンのプロトン化状態の違いによって構造がどのように変化するかを確認する。初めに(6-4)PP のピリミジン部分, His365 と His369 それぞれの側鎖部分を QM モデル, その他の分子は MM モデルとして取り扱った QMMM モデル ((U)M06-2X/6-31G(d,p):AMBER) による構造最適化を実施する。続いて, FAD のみを QM モデルで取り扱い(6-4)PP, His365 と His369 を Fix した QMMM モデル ((U)M06-2X/6-31G(d,p)/(U)M06-2X/6-31G(d,p):AMBER) により構造最適化する。ソフトウェアとして Gaussian 16 を利用した。続いて, 最適化された構造を starting point とした QMMM MD 計算を実施する。QMMM MD 計算では(6-4)PP のピリミジン部分, His365 と His369 それぞれの側鎖部分を QM モデル, その他の分子は MM モデルとして取り扱う。このときの計算レベルとして(U)B3LYP/6-31G(d,p)を用いた。1 回目の FAD から(6-4)PP への電子移動を想定した計算ではそれぞれ, NPT アンサンブル (1 atm, 300 K) で 10 ps 実施する。この 1 回目で何らかの反応が進行した系については続いて(6-4)PP から FAD への逆電子移動を想定した計算を同条件で 10 ps 実施する。その後, 2 回目の(6-4)PP から FAD への逆電子移動を想定した計算まで続ける。この計算をふたつのヒスチジンのすべての組み合わせ (9 通り) に対して実施する。この計算には GROMACS-4.5.5 と ORCA-4.0.1.2 を利用した。

3 研究成果

昨年度実施した PD モデル (HIP365, HID369) では 1 回目の電子移動が生じた状態では HIP365 の N_{ϵ} から(6-

4)PP の N3'へのプロトン移動が観測された。His365 が HID および HIE の 6 モデルにおいては、同様のプロトン移動が観測されなかっただけでなく、10 ps のシミュレーションの間にはいかなる反応も観測されなかった。一方で、His365 が HIP である残りの 2 モデルにおいては、HIE369 (PE)で同様のプロトン移動が観測された。しかしながら、HIP369 (PP)では同様のプロトン移動が観測されなかった。また、PD および PE で観測されたプロトン移動は先行研究でも提案されている反応と同じであった[1]。ただし、このとき(6-4)PP の N3'へのプロトン移動ではなく O4'へのプロトン移動が生じると報告している研究グループもある[2]。実際に X 線結晶構造や QMMM モデルによる最適化構造では HIP365 の N_eと(6-4)PP の O4'のほうが N3'よりも近い。したがって、その構造だけをみると O4'へのプロトン移動が想定できる。しかしながら、我々の QMMM MD 計算では MD 計算中に構造変化が生じ、HIP365 の N_eが(6-4)PP の N3'に接近したのちに N3'へのプロトン移動が生じていることが確認できた (図 1)。上述した O4'へのプロトン移動を提案している研究グループは最適化構造に対する Intrinsic reaction coordinate 法を適用しており、熱揺らぎの効果を考慮していないという点で違いがある。続いて、プロトン移動が観測された PE モデルに対して逆電子移動を想定した QMMM MD 計算を実施した。しかしながら、PE モデルにおいては 10 ps の間にいずれの反応も観測されなかった。以上の結果から、(6-4)PP が(6-4)-PLs によって完全に修復されたモデルは PD モデルのみであった。さらに PD モデルでは 1 回目の電子移動中に HIP365 の N_eから(6-4)PP の N3'へのプロトン移動以外にいずれの反応も観測されず、完全に修復するためには 2 回目の電子移動が必要であることを示唆する結果が得られていることから、我々は(6-4)-PLs による(6-4)PP の修復は一光子モデルではなく二光子モデルの可能性が高いと結論づけた。

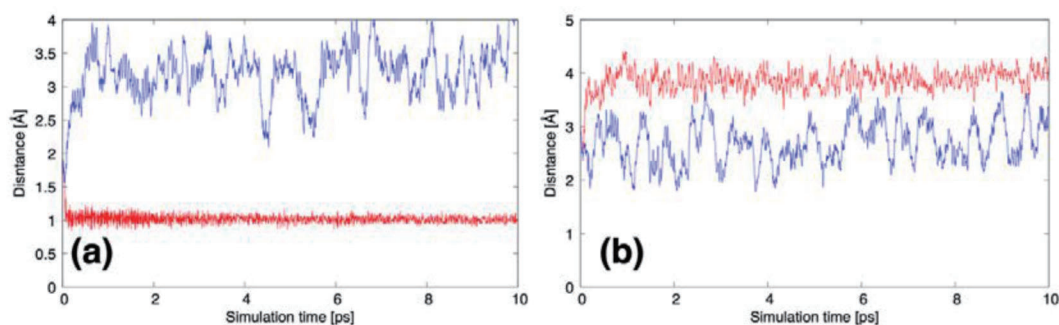


図 1. (a) HIP365 の N_eの水素原子と 6-4)PP の N3'間の距離, (b) HIP365 の N_eの水素原子と 6-4)PP の O4'間の距離. ここで、赤線は PE モデル、青線は PP モデル

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

★ Ryuma Sato, Hiroshi C Watanabe, Junpei Yamamoto, Makoto Taiji. in preparation

参考文献

[1] Sadeghian, K.; Bocola, M.; Merz, T.; Schütz, M. Theoretical study on the repair mechanism of the (6-4) photolesion by the (6-4) photolyase. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16285-16295.

[2] Dokainish, H. M.; Yamada, D.; Iwata, T.; Kandori, H.; Kitao, A. Electron fate and mutational robustness in the mechanism of (6-4) photolyase-mediated DNA repair. *ACS catal.* **2017**, 7, 4835-4845.

新規不斉触媒の開発研究とベイズ最適化・機械学習への適用

Development of novel chiral catalysts and application to Bayesian optimization/machine learning

○中村 修一、安川 直樹、小倉 和樹 (名古屋工業大学)

1 研究目的、内容

新しい不斉有機分子触媒および遷移金属錯体触媒の創製研究は、近年の有機合成化学において重要な研究課題となっている。そこで、本計算機を利用することにより、新しい不斉触媒の設計を目指すとともに、新反応の開発、設計した触媒構造の解明、およびその機能解明を目指す。また、機械学習による新たな不斉触媒設計にも取り組むことで、統計学的な触媒設計を行う。

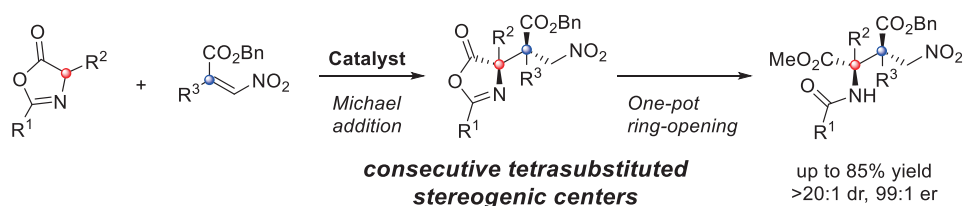
2 研究方法、計算方法

新しく設計・合成した不斉触媒に関して構造の最適化を行い、触媒活性との関連性を調査するとともに、得られた立体選択性の発現機構の解明に役立てた。量子化学計算では、Gaussian 09 および 16 プログラムを使用して計算を行った。具体的には、DFT 計算 (B3YLP, M06-2xなどを6-311+G**, LANL2DZ, SDDレベルでの計算し、溶媒和モデル (SMD, IEFPCM等)等を用い構造解明を行った。さらに、機械学習による触媒設計にも取り組み、経験的には発見しにくい触媒設計を検討した。

3 研究成果

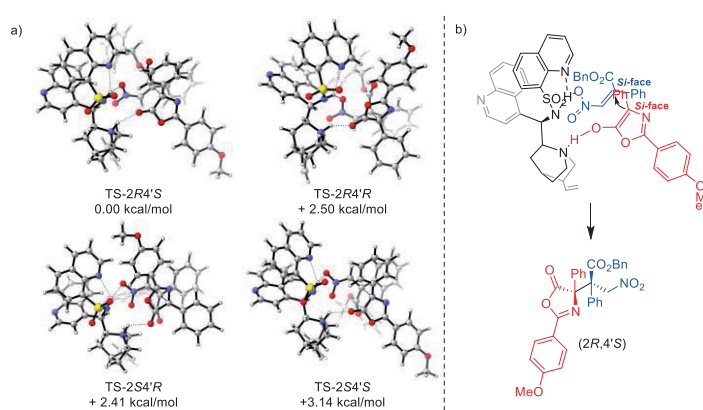
いくつかの計算研究成果が得られたため、二つの研究内容について記載する。

当研究室で開発を行っているヘテロアレーンスルホンアミド基を有する不斉触媒を用い、これまでに検討例のないオキサゾロンのβ-ニトロアクリル酸エステル類への不斉求核付加反応の開発を行った (下図)。



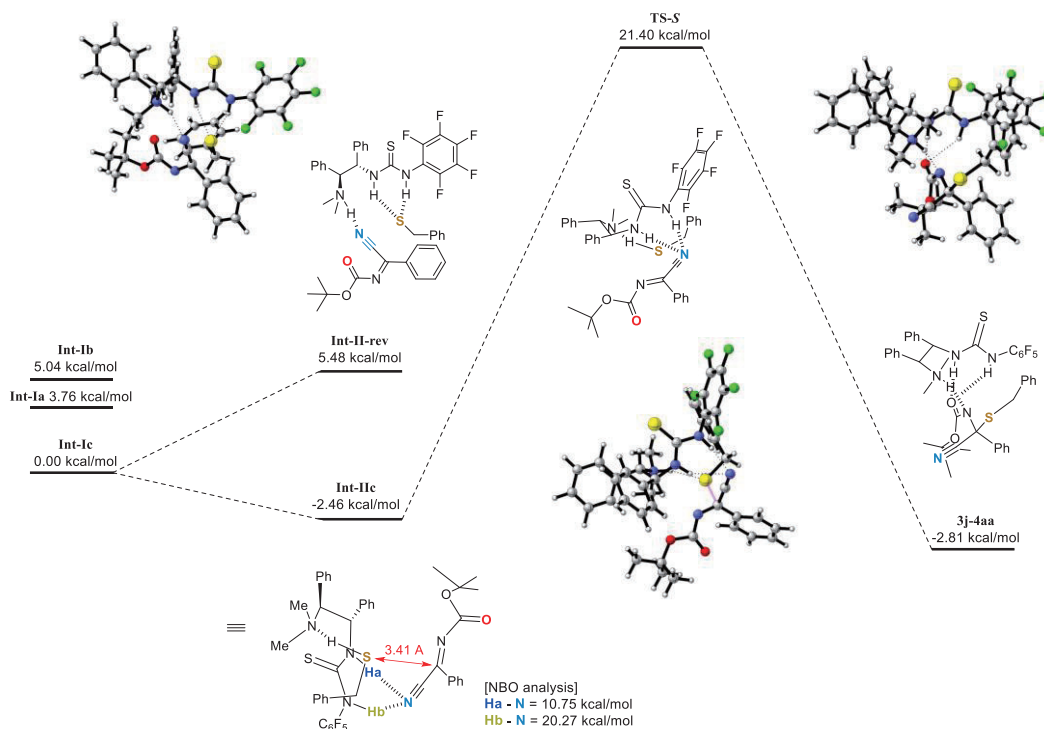
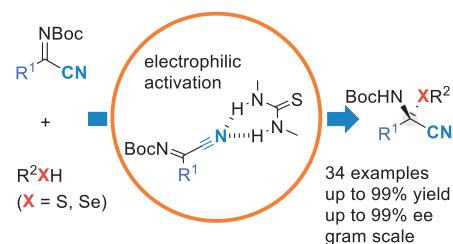
高エナンチオ選択的に反応が進行する条件を発見し、その立体選択性の発現機構の解明を量子化学計算で行った。その結果、ヘテロアレーンスルホン基が効果的に機能し、求電子剤、求核剤双方を活性化する二重活性化型触媒であることが明らかとなった。また、NBO解析、NCI解析を行うことで、相互作用エネルギー状態の解析を行い反応機構を明らかにした (右図)。

さらに、これまでにほとんど不斉合成反応が検討されていないシアノイミン類への不斉チオール付加反応を検討した (次ページ右図)。触媒として光学活



性なチオウレアを用いた時に高立体選択性が得られたため、DFT 計算を行ったところ、シアノ基へのチオウレア部位の水素結合による活性化が重要であることが明らかとなり、エネルギー図および NBO 解析によって立体選択性の発現機構の解明を行った (下図)。

このように分子軌道計算によって、これまで報告例のなかった不斉合成反応の反応に関する理解が深められた。



4 発表実績または予定

★ICOMC 2024:18. International Conference on Organotransition Metal Chemistry, March 25-26, Singapore, Singapore online, Enantioselective Allenylation of Ketimines Derived from Isatins Using Chiral Bis (Imidazoline)-Palladium Catalysts, Yusuke Oyamada, Shintaro Yamasaki, Mika Tsuzuki, Takumi Kitagawa, Masaru Kondo, Takahiro Sasamori, Shuichi Nakamura

★The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), November 20th-23rd, 2023, Rihga Royal Hotel KYOTO, Enantioselective synthesis of α,α -disubstituted cyclic α -amino acids via aza-Henry reaction using cinchona alkaloid sulfonamide/zinc (II) catalysts. Naoki Yasukawa, Ami Yamanoue, Shuichi Nakamura
他 18 件の学会発表

5 出版実績または予定

★[1] Direct Catalytic Enantioselective Reaction of α -Isocyanoacetone nitriles with Ketimines Using Cinchona Alkaloid Amide Cu(II) Catalysts. Shuichi Nakamura,* Masato Kibe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, *Organic Letters* **2023**, 25(6), 1040-1044.

★[2] Enantioselective Construction of Consecutive Tetrasubstituted Stereogenic Centers by Reaction of α -Substituted β -Nitroacrylates with Oxazol-5-(4H)-ones Catalyzed by Cinchona Alkaloid Sulfonamide Catalysts, Kazuki Fujita, Momona Hattori, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, and Shuichi Nakamura*, *Organic Letters* **2023**, 25(16), 2835-2839.

酸化物結晶および融体表面における構造緩和を駆動力とした 不規則錯体構造の自発的形成過程の解析

Evaluation of formation mechanism of complex ionic structure induced by structural relaxation in oxide crystal and melt surface

○鈴木 賢紀 (大阪大学)

1 研究目的

ケイ酸 (SiO₂) を主とする酸化物は、陽イオンと酸素イオンの間に共有結合性の強い結合を形成するが、結合の不均衡が局所的に導入されると大きな過剰エネルギーが発生し、緩和のためにイオン配位構造の変化が顕著に生じる。本課題では、以上の構造緩和に起因した特異な分子配列構造の形成機構の解明を目的とする。

本報告では、酸化物融体の表面構造緩和の機構解明に対する研究結果を述べる。酸化物融体の表面では表面過剰エネルギーを下げようとして表面近傍のイオン配位形態が自発的に変化する(表面構造緩和)。表面構造緩和は融体の表面張力の支配要素であるが実態が不明であり、表面張力の予測は非常に難しい。そこで、溶融酸化物の表面構造緩和の性質を解明し、表面張力を正確に予測する体系の確立が求められる。

著者はこれまで、放射光施設を用いたガラス試料に対する軟 X 線吸収分光分析と表面を含む融体モデルに対する分子動力学 (MD) 計算の複合研究によって、溶融酸化物の表面緩和機構および表面緩和後のイオン配位構造を明らかにしてきた。昨年度は Al₂O₃-CaO 系および Al₂O₃-CaO-SiO₂ 系融体に注目し、共有結合性の強い結合を伴った架橋酸素イオンが表面で優先形成される機構を明らかにした (学術誌へ論文掲載済み^[1])。

本年度の研究では SiO₂ と同様に表面活性成分であるが^[1]、イオン性の弱い結合を形成する Na₂O の添加が表面イオン構造へ与える影響に注目した。Na₂O はバルク構造的性質として、SiO₂ 基の酸化物融体では Si-O-Na の非架橋酸素イオンを形成するが、Al₂O₃ を含む酸化物融体では Na⁺ が Al³⁺ の電荷補償効果を担い Al^{IV}O₄ 構造の形成に寄与する^[2]。そこで、本課題では SiO₂ と Na₂O の両方を含む様々な混合酸化物融体において表面の支配的な構造緩和形態を明らかにすることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

本研究では、Polarizable ion model (PIM) ^[3]を用いた MD 計算によって気液界面を含む融体の構造シミュレーションを実施し、軟 X 線分光分析の実験結果と合わせて、表面イオン配位構造の解析を行った。ここで、PIM は各種イオン間に働く分極モーメント μ を分極率パラメータ α と電場 E の積によって表したポテンシャル関数を扱う方法である。PIM におけるポテンシャル関数は以下の関数系で表される。

$$\phi(\mathbf{r}_{ij}) = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{q_i r_{ij} \mu_j}{r_{ij}^3} f_4^{ij} - \frac{\mu_i q_j r_{ij}}{r_{ij}^3} f_4^{ij} + \frac{\mu_i \mu_j}{r_{ij}^3} - \frac{3(\mathbf{r}_{ij} \mu_i) \cdot (\mathbf{r}_{ij} \mu_j)}{r_{ij}^5} + \phi^{disp}(\mathbf{r}_{ij}) \quad (1)$$

r_{ij} は粒子 i, j 間の距離、 q_i, μ_i は粒子 i の電荷と双極子モーメントを表す。分極率 α を含む、第 2 項から第 5 項の相互作用パラメータは、第一原理 MD 計算から得られる各イオンの双極子モーメント場と力場を再現するよう決定されている。本計算では、文献^{[1], [3]}に記載されている各種パラメータ値を使用した。

計算手順については、まず 3000 個程度の原子をランダム配置した立方体セルについて分極を考慮しない力場 (Rigid Ion Model, RIM)、その後 PIM による MD 計算を実行し、一定温度で平衡化した。次にセルサイズを z 軸方向に 6 倍拡張して同様の手順で平衡化した後、 z 軸方向のセル両端に真空相を配置して気液界面を作り、再度平衡化した。以上では PIM 開発者である石井良樹氏 (北里大学) が開発した計算コードを使用し、

NVT アンサンブルにて計算を実行した。セル内のハミルトニアンが一定値に収束後、気液界面近傍における成分および配位数分布の統計解析を行った。また、表面導入前と、表面導入後に平衡へ達した状態とのハミルトニアンの差分を取り、セル表面積で除することで、表面過剰エネルギー（表面張力）を評価した。

3 研究成果

計算結果の一例として、 $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系融体へ表面を導入し平衡に達した構造モデルにおいて、z 軸方向に 72 分割した各層における成分濃度の分布を図 1 に示す。表面にごく近い層（Layer 1 and 72）では Na 成分が著しく偏析する傾向が見られた。図 2 には Layer 1 におけるイオン配位構造を示すが、最表面に露出した酸素イオンへ Na^+ イオンが配位し、 Si-O-Na の結合を形成した。 Na^+ イオンの表面偏析は $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系、 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO-Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系においても見られ、さらにこれら融体の表面では、酸素 6 配位した Al イオン (Al^{VI}) の存在比率が内部よりも増加し、 $\text{Al}^{\text{VI-O-Si}}$ の形態を持つ非架橋酸素イオンの存在率が増すことが示唆された。したがって、 Na_2O を含む混合酸化物融体においては、 Na_2O を含まない系と異なり、最表面へ Na^+ イオンが偏析して、非架橋酸素イオンを優先的に形成するという構造緩和機構が新たに見出された。以上の傾向は、融体を急冷し、表面緩和の熱処理を施した酸化物ガラス試料に対する軟 X 線吸収分光による表面構造解析の結果とも整合した。

また、 $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系融体に対して表面過剰エネルギーと組成の関係を図 3 に示す。表面を導入した直後は SiO_2 濃度が高いほど表面過剰エネルギーが大きいですが、平衡時には組成によらず表面過剰エネルギーは同程度となり、 SiO_2 濃度が高いほど表面構造緩和によるエネルギー減少度合いが大きいことがわかった。

4 発表、出版実績または予定

- [1] M. Suzuki, Y. Asano, Y. Ishii, “Surface ionic coordination of $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO}$ -based molten slag induced by structural relaxation”, J. Am. Ceram. Soc., published online (DOI: 10.1111/jace.19818).
- [2] M. Suzuki, “Ionic Structure Analysis of Relaxed Surface of Molten Oxide Slags for Surface Tension Modeling”, Proc. of 12th Int. Conf. on Molten Slags, Fluxes and Salts, Brisbane, Australia, 2024 年 6 月 18 日発表予定。

参考文献

- (1) T. B. King, J. Soc. Glass Technol., Vol.35, p.241-59 (1951).
- (2) L. Cormier, Technical Ceramics and Glasses, p.496-518 (2021).
- (3) F. Pacaud, J. M. Delaye, T. Charpentier, L. Cormier, M. Salanne, J. Chem. Phys., Vol.147, No.161711 (2017).

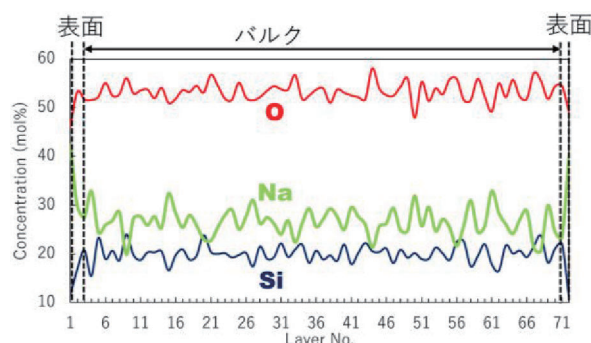


図 1. $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系融体における層毎の成分濃度分布 (18000 原子, 青丸:Si, 緑丸:Na, 赤丸:O を表す。1 層あたりの厚さは約 3 Å)

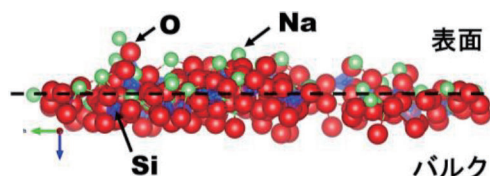


図 2. $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系融体の最表面イオン配位構造のスナップショット

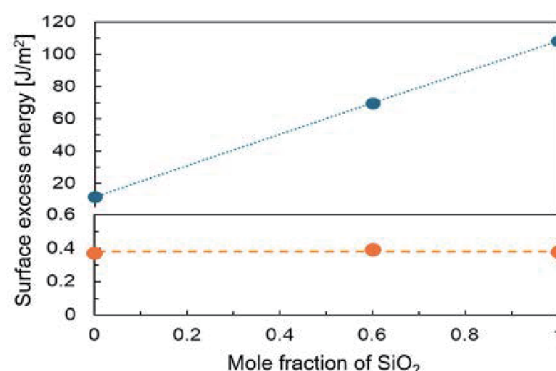


図 3. $\text{Na}_2\text{O-SiO}_2$ 系融体の表面過剰エネルギー（表面張力に相当）と組成の関係 (2073K)。

分子動力学計算による高接着蛋白質の水中接着メカニズムの解明

Elucidation of adhesion mechanism of highly adhesive protein in water by molecular dynamics simulation

○鈴木 淳巨、笹原 純、堀 克敏 (名古屋大学大学院工学研究科)

1 研究目的、内容

細菌 *Acinetobacter Sp.* Tol5 は、AtaA と呼ばれる全長約 250nm の巨大繊維状タンパク質(3630 残基のポリペプチド鎖の 3 量体、分子量 1080kDa)を細胞表面に持っており、AtaA を介して様々な物質の表面に強く接着する。近年、我々は、原子間力顕微鏡 (AFM) を使って、AtaA 1 分子の接着力を測定し、その大きさが、約 200pN であり、さらに、接着後に引き離そうとすると分子が約 250nm 伸びて、脱着に抵抗性を示すことを示した (図 1)。AtaA の接着におけるこの粘り強さ、即ち、接着の強靭性がどのようなメカニズムで実現されているかは、これまで明らかにされていない。そこで、本研究では、AFM で測定された AtaA 伸長時の応力-歪曲線を SMD (Steered molecular dynamics、操舵分子動力) により再現し、応力-歪曲線と引っ張りに伴う AtaA 分子の変形を関係付けることにより、AtaA の脱着における強靭性のメカニズムの解明を目指す。

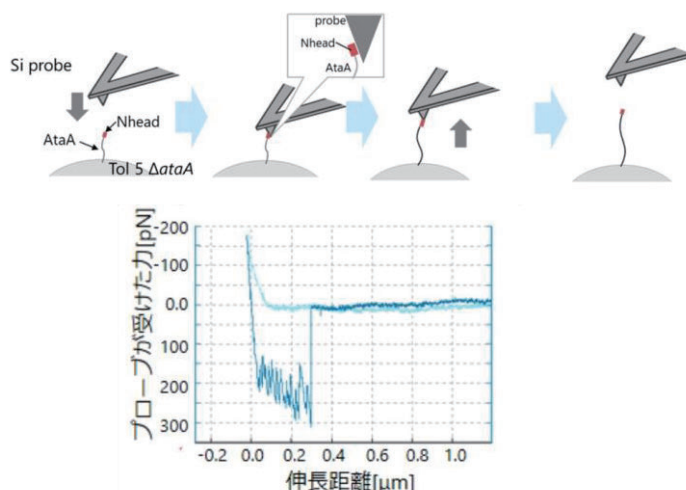


図 1 AFM を使った AtaA の接着力の単分子解析

2. 研究方法、計算方法

AtaA の伸長 SMD では、まず、10ns の NTP アンサンブルによる MD 計算を行い、系を平衡化した後、延伸速度 1.0 nm/ns で、繊維軸方向に伸長する SMD 計算を行った。このとき、C 末端の膜貫通ドメインが埋め込まれている脂質 2 重層の分子集団の重心を固定して、N 末端側に $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ (1.6 N/m に相当) のバネ定数を持つ仮想的なバネをとりつけ、このバネの開放端を先の延伸速度で移動させた。そして、このバネにかかる力を縦軸に、AtaA 繊維の元の長さからの伸長距離を横軸にとって、応力-歪曲線を描いた。計算は、全てプログラム GROMACS 2021.6 を用いて、力場には、CHARMM36m を用いた。

3. 研究成果

図 2 に AtaA 全長の伸長 SMD における AtaA の伸長過程の構造のスナップショットと応力 - 歪曲線を示す。伸長に伴い AtaA 繊維の弛みが解消され、さらに、CC (Coiled-Coil) 領域と GIN ドメインのメカニカルアンフォールディングが起こる様子が見られた。一方、応力 - 歪曲線では、熱運動に伴う細かい上下振動を伴いながら、応力が全体的には緩やかに変化の様子が観察された。この緩やかな変化は、CC や GIN ドメインのアンフォールディングが同時並行的に起こる (例えば CC のアンフォールディング中に GIN のアンフォールディングが始まる) ためである。AtaA 全長では、伸長 SMD の計算コストが高いため、AtaA 全長を N 末端から 1/4 ずつ 4 つのフラグメントに分割して、フラグメント毎の伸長 SMD も行ったが、結果は全長の場合と同様だった。AtaA 全長において、CC は 37 個、GIN ドメインは、15 個あり、これらが全てアンフォールドしたと仮定すると AtaA 繊維の伸長距離は、約 240nm となる。この値は、AFM での実験において AtaA が

探針に接着後剥がれずに伸びる距離の上限である約 250nm に近い値となっており、接着後の AtaA の伸びは、主に CC と GIN の 2 つの領域のメカニカルアンフォールドに由来するものであることが示唆された。以上のことから、AtaA は、その構造中に CC や GIN といった伸びやすい領域を持つことにより、接着における強靱性を得ている可能性が高いことが明らかとなった。今後は、この 2 つの領域を部分的に削除した変異体を作成して AFM による単分子力学特性解析を行い、今回の結果をサポートする情報を得ると共に、CC や GIN 以外の領域の力学特性を SMD で解析して AtaA 全体での分子力学設計に迫りたいと考えている。

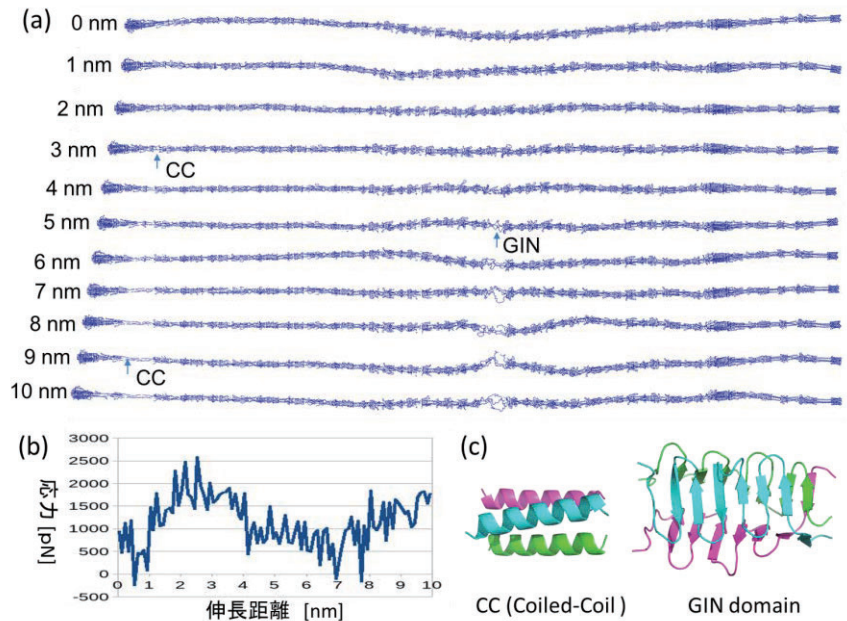


図2 AtaA 全長の伸長 SMD (a)伸長する分子のスナップショット (b) 応力-歪曲線 (c)メカニカルアンフォールディングが起こる領域の構造

4. 発表実績または予定

- ★1. Jun Sasahara, Kazushi Fujimoto, Shogo Yoshimoto, Dirk Linke, Andrei N. Lupas, Katsutoshi Hori, “Mechanical stability analysis of an *Acinetobacter* adhesin by steered molecular dynamics simulation” FEMS2023, Hamburg, 2023 年 7 月 9-13 日
- ★2. Jun Sasahara, Kazushi Fujimoto, Shogo Yoshimoto, Katsutoshi Hori, “Mechanical stability analysis of the trimeric adhesive protein AtaA by all-atom molecular dynamics simulation” CIS-BIO 2023, Gifu, 2023 年 9 月 6-8 日
- ★3. 菅原 純、加藤 周、橋本貴幸、吉本将悟、藤本和士、堀 克敏「細胞表層タンパク質 AtaA_Chead のナノ力学応答解析」 生物学若手研究者の集い (若手会) 夏のセミナー2023、富山県砺波青少年自然の家、富山、2023 年 6 月 24-25 日 (優秀賞受賞)
- ★4. 菅原 純、吉本将悟、藤本和士、堀 克敏「全原子分子動力学計算による三量体接着タンパク質 AtaA の機械的安定性メカニズムの解析」第 75 回日本生物工学会大会、名古屋大学、2023 年 9 月 3-5 日
- ★5. 菅原 純、加藤 周、吉本 将悟、藤本 和士、堀 克敏「原子間力顕微鏡と分子動力学計算による細菌ファイバータンパク質 AtaA の力学強度解析」第 17 回バイオ関連化学シンポジウム、東京理科大学、2023 年 9 月 8 日-10 日
- ★6. 菅原 純、吉本将悟、藤本和士、堀 克敏「分子動力学シミュレーションによる三量体接着タンパク質 AtaA の力学的安定性の分子機構解析」化学工学会第 54 回秋季大会、福岡大学、2023 年 9 月 11-13 日
- ★7. 菅原 純、加藤 周、吉本将悟、藤本和士、堀 克敏「全原子分子動力学計算による細菌ファイバータンパク質 AtaA の力学応答解析」、2023 年度 超越分子システム領域会議 若手会、大阪公立大学、2023 年 9 月 24 日

5. 出版実績または予定

なし

Computational Innovation of Novel Catalysts for Ammonia Synthesis

○Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi (Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University)

1 Introduction

Many research papers have been published on ammonia (NH_3) synthesis. This is obviously because it is very important as a hydrogen storage system and has important applications in the agricultural sector, especially as an important feedstock. The traditional Borch-Haber process is used for industrial synthesis, and current technology uses mainly iron-based catalysts for ammonia synthesis, making it an energy-intensive process. A major problem is the strong triple bond of N_2 with a bond strength close to 1.0 eV. Therefore, the dissociation of N_2 and its subsequent adsorption on metal catalysts requires high temperature and high pressure. The dissociatively adsorbed N_2 then reacts with atomically adsorbed H species (from precursor H_2 gases) to facilitate hydrogenation reaction and subsequent formation of NH_3 . However, iron-based catalysts are not very efficient to serve the global needs to resolve the energy crisis. Towards this end, our aim was to design novel catalysts for efficient synthesis of ammonia using the current-state-of-the-art theoretical approaches such as density functional theory. Our goal was to use surfaces of some selected transition metals, and/or rare earth metal nitrides, and examining the resulting systems theoretically in presence of molecular N_2 . However, we have used Cobalt (Co) as the metal surface since it is less toxic and appears in the weak binding regime of the popular volcanic plot. We added promoters of different types on the surface of cobalt to examine the extent to which single or double promoters activates N_2 , and whether such promotions can explain the experimentally observed effects of promoter-driven Co catalyst, and whether the new promoters identified via theoretical modeling can be suitable as catalysts to be proposed for their synthesis, which can be effective in enhancing the extent of ammonia synthesis.

2 Methods

Periodic boundary conditions were employed, and density functional theory was adopted for the simulation of the physical properties of the catalysts. Various configurations of molecularly and dissociatively adsorbed N_2 on cobalt were examined, with and without external agencies (viz. promoters). The adsorption properties, viz. the adsorption energy and activation energies, were calculated. A few reaction mechanisms were also examined to determine the rate-determining step (RDS) and the successive hydrogenation reaction steps of N_{ad} atoms that lead the formation of NH_x ($1 \leq x \leq 3$). We based our calculations on the widespread Langmuir–Hinshelwood (LH, in short), Eley–Rideal, and Mars–Van Krevelen (RE and MvK) mechanisms as an aid to elucidate a range of elementary reaction steps, involving the dissociation of N_2 and H_2 , and the sequential hydrogenation process of intermediate reaction steps of surface activated N_{ad} atoms with H_{ad} atoms, which may create a basic roadmap towards the growth of our fundamental understanding of ammonia synthesis. The Vienna Ab Initio Simulation Package (VASP) was exclusively used for all calculations. Because metals were involved, and calculations were expensive, the PBE, PBEsol and RPBE functionals, together with the the $(12 \times 12 \times 8)$ and $(2 \times 2 \times 1)$ k -meshes centered at Γ -point were used at which the Brillouin zone was sampled during a self-consistent (SC) calculations for the unit- and supercell structures of hexagonal Co(0001) and Co(0001)/Co-promoter/Co-promoter- N_2 /Co-promoter-2N, respectively. The first order Methfessel–Paxton smearing with a width of 0.2 eV was supplicated for all the supercell calculations. The cutoffs for the plane wave energy, force, and total energy were set to

400 eV, 0.04 eV Å⁻¹, and 10⁻⁴ eV, respectively. On the other hand, the geometries of the molecular entities N₂, H₂ and NH₃ were relaxed at the Γ -point; a cube of side 20 Å was used. For this, Gaussian smearing with a width of 0.1/0.2 eV and an energy convergence smaller than 10⁻⁶ eV for the SC-loop were invoked. Spin-polarization calculations were performed for all the Co-based systems. For the molecular entities, non-spin polarized calculations were performed. The computationally expensive Climb Image Nudge Elastic Band (CI-NEB) method was used for the calculation of activation energies of all intermediate reaction steps, including the dissociatively adsorbed state of N₂. The importance of charge-transfer processes, born out of the application of Bader's quantum theory of atoms in molecules, was explored using the Bader code, including, other postprocessing software (such as vtst tool, vaspkit).

3 Results

As planned, benchmark calculations were performed using PBE, PBEsol and RPBE functionals to estimate the adsorption energies of N₂, H₂, NH₃, among other others, on the surface of hexagonal Cobalt. From these the theoretical method such as the PBE functional was determined for subsequent calculations. Initially, alkaline earth metals and their hydride and oxide analogues were used as a promoter. Fig. 1 (bottom) compares the nature of geometries of NH₃ at four different reactive sites on the surface of cobalt, whereas that shown at the Top compares the adsorption energies.

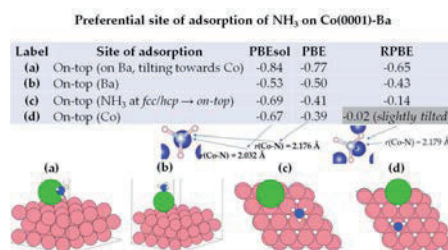


Figure 1.

CI-NEB calculations have resulted in activation energies of a number of promoters, both single and double. It was found that the use of promoters indeed appreciably lowers the activation energy for N₂ dissociation, and hence is an improvement compared to clean Co surface. For example, Fig. 2 compares the nature of the initial and final states, with activation energies of 1.08, 0.76 and 0.61 eV for Co, Co-Ba and Co-BaO, respectively, in which, for the latter two, promoters such as Ba and BaO were used. Similar results were obtained with Ca/Sr and CaO/SrO promoters were considered (see Fig. 3, for example), demonstrating these molecular entities can be served as promoters for the design of effective catalysts for ammonia synthesis.

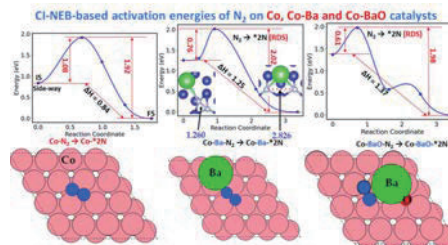


Figure 2

Adsorption energies (ΔE^*) of molecular and dissociated N₂, and molecular NH₃, on surfaces of Co(0001), Co-M and Co-MO (M = Ca, Ba, Sr) catalysts

Adsorbed systems	M = Co(0001)	M = Ca	M = Sr	M = Ba
M-N ₂ (end-on, on-top)	-0.53	-0.71	-0.71	-0.70
M-N ₂ (side-way)	-0.19	-0.41	-0.37	-0.35
M-NN (dissociative)	-1.01 (N at fcc)	-1.80	-1.69	-1.61
M-NH ₃ (on-top)	-0.79	-0.51	-0.47	-0.43
Alkaline oxide				
MO-N ₂ (end-on, on-top)		M = CaO	M = SrO	M = BaO
MO-N ₂ (side-way)		-0.72	-0.70	-0.67
MO-NN (dissociative)		-0.17	-0.14	-0.24
		-1.57	-1.54	-1.49

Comparison of PBE-level LH-based minimum energy pathways for ammonia synthesis: With and without M (M = Ca, Ba, Sr) as promoters

Configuration	Co	Configuration	Co-Ca	Co-Sr	Co-Ba
[*] N ₂ (g) + 3H ₂ (g)	0.00	Ref [M] + N ₂ (g) + 3H ₂ (g)	0.00	0.00	0.00
[*] N ₂ + 3H ₂ (g)	-0.19	a [M N ₂] + 3H ₂ (g)	-0.41	-0.37	-0.35
[*] N ₂ + 3H ₂ (g)	-1.01	b [M N N] + 3H ₂ (g)	-1.80	-1.69	-1.61
[*] N H H] + 2H ₂ (g)	-0.92	c [M N H H] + 2H ₂ (g)	-2.65	-2.53	-2.46
[*] N H H] + 2H ₂ (g)	-1.63	d [M N H H] + 2H ₂ (g)	-2.35	-2.24	-2.20
[*] N H ₂] + 2H ₂ (g)	-1.69	e [M N H ₂] + 2H ₂ (g)	-2.21	-2.08	-1.99
[*] N H ₂ H H] + H ₂ (g)	-1.73	f [M N H ₂ H H] + H ₂ (g)	-2.95	-2.82	-2.72
[*] N H ₂ H] + H ₂ (g)	-2.92	g [M N H ₂ H] + H ₂ (g)	-2.89	-2.80	-2.77
[*] N H] + NH ₃ (g) + H ₂ (g)	-1.51	h [M N H] + NH ₃ (g) + H ₂ (g)	-2.61	-2.57	-2.56
[*] N H] + NH ₃ (g) + H ₂ (g)	-2.33	i [M N H] + NH ₃ (g) + H ₂ (g)	-2.35	-2.28	-2.26
[*] N H H H] + NH ₃ (g)	-2.78	j [M N H H H] + NH ₃ (g)	-3.10	-3.09	-3.12
[*] N H ₂ H] + NH ₃ (g)	-2.81	k [M N H ₂ H] + NH ₃ (g)	-2.90	-2.83	-2.70
[*] N H ₂] + NH ₃ (g)	-2.91	l [M N H ₂] + NH ₃ (g)	-2.63	-2.58	-2.55
[*] + 2NH ₃ (g)	-2.12	m [M] + 2NH ₃ (g)	-2.12	-2.12	-2.12

DFT-PBE energies are in eV; [*] represents the clean Co(0001) surface

Figure 4

Various other promoters used involved transition metals, alkali/alkaline metals, triel, chalcogen, pnictogen, tetrel and lanthanides (viz. Ce, Lu, La, Gd, Eu, Er, or Pr) and their adsorption features were calculated and plotted against electronegativity and N≡N bond distances to capture the efficient promoters on Co surface to rationalize the activity of N₂ and its cleavage for ammonia synthesis. Similar calculations were performed for alkaline hydrides (MH₂ (M = metals)), which have enabled us to address some open questions of the field such as (i) what is the role of these promoters? (ii) whether is an electronic promoter, or a structural promoter for ammonia synthesis. It was found that the lanthanides as single promoters (Ce, La and Gd, etc), and/or their combination with

transition metals like Zr, V, Mn, Hf, Tc and Ti, etc, when act as promoters, are suitable to enhance the catalytic performance of clean cobalt; this was observed using the hexagonal (flat) surface of the metal. We believe that other surfaces of the same system, viz. the step surface, could be more catalytic for ammonia synthesis, given that the step surface of Ru and Co have been shown to perform better than their corresponding flat surfaces.

Hydrogenation reactions were carried out both for alkaline oxides and hydrides. For the former, especially for Ba and BaO as promoters, various reaction mechanisms were examined. These included the enzymatic, RE-MvK and LH mechanisms. The RE-MvK mechanism is associative by nature, whereas the LH mechanism is dissociative. Fig. 4 lists the details on the intermediate steps of hydrogenation, starting from dissociative N₂, explaining the LH mechanism. It shows the activity of the clean Co surface, as well as the importance of three different promoters, following the formation of *NH, *NH₂ and *NH₃, where * represents the reactive site on the surface of cobalt.

Fig. 5 illustrates the nature of the minimum energy pathways that explain both the RE-MvK and LH mechanisms, in which the metal surface is either clean, or contains a single promoter. Fig. 6 shows the nature charge transfer between the metal and N₂ (involving the initial and final states) in the presence and absence of promoters such as Ca, Ba, and Sr, for examples, meaning that it is a factor that should be considered for the rationale design of novel catalysts.

Additional studies have also been performed exploring the reactivity of O_x, Cl_x and F_x on the surface of Ruthenium (Ru) and Tantalum (Ta) surfaces. Fig. 7, for example, shows the various adsorption features of multiply adsorbed O_x (x = 1–6), whereas Fig. 8 explains the nature of reactive intermediates for etching of Ru surface via RuO₃ and RuO₄ enchants. Similar calculations were performed with the other precursor gases (Cl_x and F_x) both on Ru and Ta surfaces. A significant number of computationally expensive CI-NEB calculations were performed to understand how the surfaces etch through these precursor gases, as expected in high

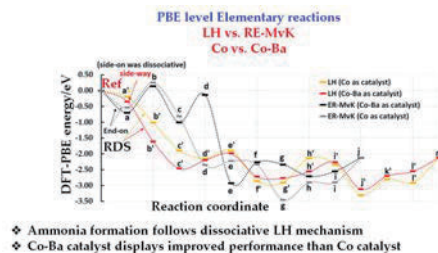


Figure 5

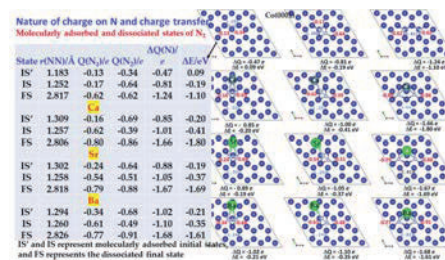


Figure 6

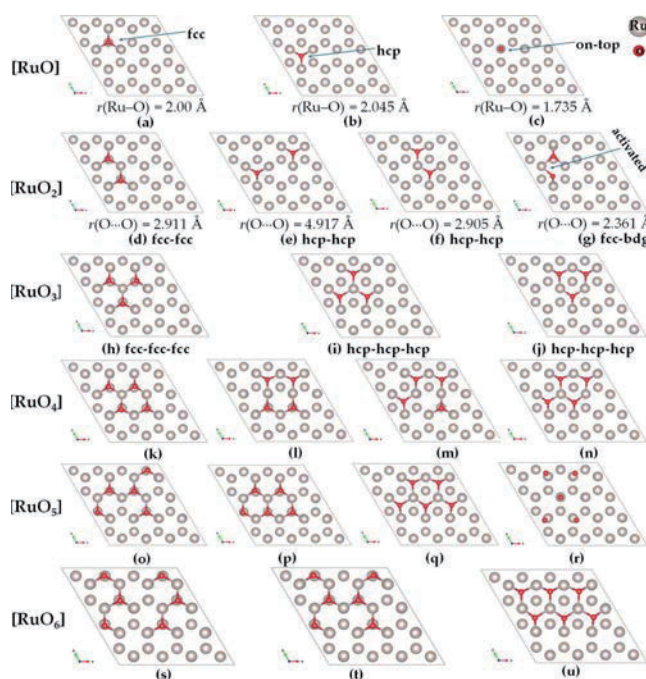


Figure 7 Fully relaxed geometries of [RuO_x] (x = 1–6). The adsorption of O at the hcp, fcc, and on-top sites of hexagonal Ru is depicted in (a), (b) and (c), respectively. The sites of adsorption of the same atom in the remaining configurations (d)-(u) can be captured upon inspecting (a)-(c), and (d)-(j). In (g), one O atom is adsorbed at an fcc site and the other at a bridge (bdg) site of Ru, indicating dissociative O₂. Selected (Ru-O)_{mean} and O...O bond distances, r, are shown in (a)–(g), respectively, for illustrative purpose.

temperature plasma, and to determine the intermediate states. It was found that TaCl₅ and TaF₅ are possible etchants, but other derivatives of the family cannot be ruled out; these results were agreed with experiment.

4 Talks and Posters

1. Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, Design and Identification of Promoter Driven Cobalt Catalysts for Activation of N₂ for Ammonia Synthesis: A DFT Investigation, QUANTUM SYSTEMS IN CHEMISTRY, PHYSICS, AND BIOLOGY (QSCP-XXVI), October 14-20, 2023, Jaipur (Rajasthan), India.
2. Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, Alkaline Earth Metals/Oxides as Promoting Agents on Co Surface for N₂ Activation for Ammonia Synthesis: A Density Functional Theory Study, The 17th Annual Meeting of Japan Society for Molecular Science 2023, Osaka University, September 12–15, 2023, Japan.

5 Publications

1. Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, et al, Revealing the Role of Alkaline Hydride Promoters in Molecular Nitrogen Cleavage and The Langmuir–Hinshelwood Mechanism for Ammonia Synthesis Using Density Functional Theory (ms under preparation)
2. Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, et al, Ammonia Synthesis: The Catalytic Response of Flat Cobalt Surface Towards Cleavage of Molecular Nitrogen and Ammonia Formation Without and With Late Alkaline Earth Metals as Electronic Promoters (ms under preparation)
3. Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, Yukuta Imamura, et al, Density Functional Theory Study of Oxidation and Halogenation Reaction Characteristics Toward the Fundamental Understanding of Etching of Ruthenium and Tantalum Surfaces (ms under preparation)
4. Naito Takahiro, Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, K. Nagaoka, et al, Experimental and theoretical investigation of single- and double-promoter driven catalysts for Ammonia Synthesis (Work under progress, including ms preparation)

(Note: The titles of the manuscripts and order of authors in 1-4 are likely to change, which would be finalized before the submission of the research works in appropriate journals).

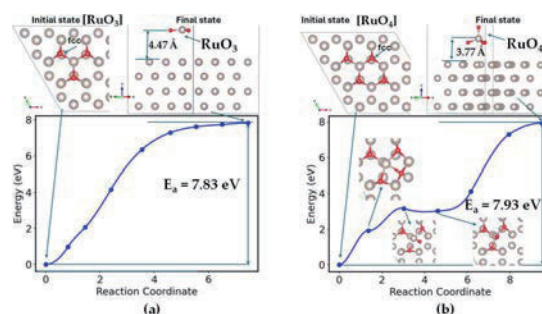


Figure 8 (Bottom) CI-NEB reaction pathways, showing the approximate desorption energies (E_a) required for the desorption of (a) RuO₃ and (b) RuO₄ molecules from the surface of hexagonal Ru. (Top) Shown are also the initial and final state geometries for each case. In (b), two intermediate reaction steps between the atomically adsorbed (initial) state and the RuO₄ adsorbed state ([Ru—RuO₄]) are shown. See text for discussion. E_a refers to desorption activation energy.

五核鉄クラスターの電子状態と反応性の理論解析

Study of electronic structures and reactivity of pentanuclear iron complex

○柳井毅 (名古屋大学)

1 研究目的

1.1 リン架橋スチルベン類似体の量子収率の理論的解析

リン元素の π 共役骨格への組み込みにより、機能的 π 電子系に対して電子構造をチューニングをもたらすことができる。3 価のリンの組み込みにより $\sigma^*-\pi^*$ 相互作用を通じて LUMO レベルの低下を生じ、さらに 5 価のリン中心の酸素付加によってさらに低下を増幅する。本研究は、輻射/無輻射速度定数と蛍光量子収率(Φ_F)の理論計算に基づき励起状態ダイナミクスに関する研究を行い、リン含有有機色素の光物理特性の解析の有効性を示す。

1.2 人口ニューラルネットワーク電子状態理論の量子アルゴリズムの開発

柳井グループでは、2020 年に、高次ボルツマンマシンと呼ばれる人工ニューラルネットワークモデルに着目し、それを量子化学の多電子波動関数の表現に用いる計算法を開発してきた。この手法では、量子化学の分子軌道注の電子占有状態の情報を 1 (占有) と 0 (非占有) のビットで表す。軌道占有に基づく電子配置の情報をビットの列 (0...00 ~ 1...11) で表す。本手法の特徴は、ニューラルネットワークを用いて、ビット列の出現係数を機械学習する点にある。その学習情報が物質の電子波動関数になるように最適化が実施されます。我々の先行研究では、学習過程の確率論的サンプリング計算において、組合せ爆発に起因する膨大な計算量が生じていた。本研究では、量子コンピュータの超並列的な演算処理 (量子ゲート操作) を取り入れ、ニューラルネットワークの学習計算を超高速化する量子アルゴリズムの開発する。

1.3 世代有機 EL 発光材料の発光効率の増幅効果の理論研究

有機 EL は、超高精細な次世代ディスプレイへの応用に向けて産業・学術の両面から注目を集めている。有機 EL 素子内では、電氣的に励起された有機発光分子の 75%は非発光性の励起三重項状態となり、その蓄積は発光量子効率低下の原因となる。これを解決するため、励起三重項状態から逆項間交差 (RISC) と呼ばれるスピン反転を経て励起一重項状態へと変換して発光させる熱活性化遅延蛍光 (TADF) 分子が報告されている。最近では、多重共鳴 (MR) 効果と呼ばれる分子機構を組み込んだ TADF 材料 (以降、MR-TADF 分子と記す) が開発され、高い内部量子収率に加え、スペクトル半値幅が狭く (狭帯域)、色純度の高い発光を与える材料として注目されている。このような進展から、有機 EL において励起三重項を高度に利用する道筋が見え、国内外で活発に研究がなされている。TADF 材料の高性能化の鍵は、律速過程である RISC 過程におけるスピン反転の高速化である。速度定数の予測式として有名な Marcus 理論に基づくと、スピン反転の高速化のためには、(i) スピン-軌道相互作用を大きくすること、そして (ii) 励起一重項-励起三重項エネルギー差を小さくすることが必要である。この設計指針に従って、様々な MR-TADF 分子の開発が進められている。一方で、Marcus の公式では考慮されない量子的効果が RISC 過程を加速することが示唆されている。近年になって、分子の振動によって強められる量子効果の重要性が指摘されるようになってきている。これとは独立して、分子が有する第二、第三、...の高次の励起三重項状態が RISC 過程の促進に重要な橋渡し役を担うことが示されてきている。しかしながら、これら 2 つの効果を同時に考慮した計算法は未開拓であった。本研究では

MR-TADF における RISC の速度定数の新しい予測式を導出することを試みる。

2 研究方法、計算方法

2.1 リン架橋スチルベン類似体の量子収率の理論的解析

輻射/無輻射速度定数と蛍光量子収率 (Φ_F) の理論計算に基づき励起状態ダイナミクスに関する研究を行った。リン含有有機色素の光物理特性の解析を比較研究から実施した。

2.2 人口ニューラルネットワーク電子状態理論の量子アルゴリズムの開発

本手法では、占有状態のビットの表現に量子ビットが用いる。ビット列の出現係数は量子コンピュータ上での量子もつれとして生成される。その生成には、量子ゲート回路を用いる。この回路を通じて、組合せ爆発に起因する膨大な情報を効率よく処理することができる。また、本手法の特徴は、ニューラルネットで学習されたビット列の出現係数の情報を正確に量子もつれとして生成できる点である。この成功裏の一つは、2020年に本研究チームが導入した高次ボルツマンマシンの数理的構造によるものと分かった。

2.3 世代有機 EL 発光材料の発光効率の増幅効果の理論研究

導出では、分子振動に起因するスピン軌道相互作用の増幅効果 (HT-SVC 効果と呼ぶ)、および複数の三重項状態が複合的にスピン反転を促進する効果 (NA-SVC 効果と呼ぶ) に着目した。それぞれ独立した効果であり、本手法はこの2種類のスピン反転機構を総合して考慮できる。この理論式に基づいて、RISC 速度定数をシミュレーションする新しい手法を開発した。量子化学計算によって算出される分子情報 (物理量) を取り入れて評価することが可能である。この計算法を「2nd+HT 理論」と命名した。本計算法の性能を検証するため、既知の4つの MR-TADF 分子に対して RISC 速度定数の計算を行った。対象分子として、標準材料である ν -DABNA および、九州大学の安田教授らによって開発された BOBO-Z、BOBS-Z、BSBS-Z を選択した。これらの分子は狭帯域青色 TADF を発する有望な有機発光ダイオード (OLED) 材料である。2nd+HT 理論のほかに、HT-SVC 効果を見逃した 2nd+Condon 理論、NA-SVC 効果を見逃した 1st+HT 理論、両方を見逃した 1st+Condon 理論、そして古典の Marcus 理論を用いたシミュレーションを通じて検証を行った。

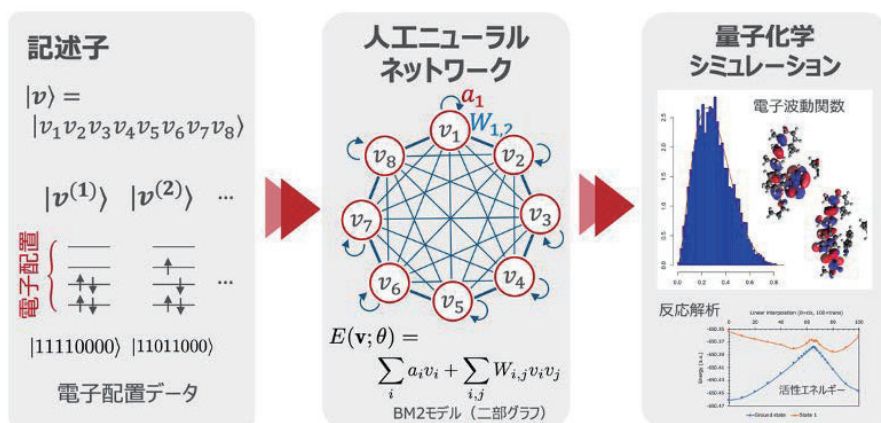
3 研究成果

3.1 リン架橋スチルベン類似体の量子収率の理論的解析

本研究では、3 価のホスファニル基と 5 価のホスフィンオキシド部分が輻射・無輻射減衰プロセスにどのように影響するかを理論的に解明した。山口らによって開発されたリン架橋スチルベン類似体の4つのバリエーションに対する解析を行った。分析により、光励起されたビスホスファニル架橋スチルベンの主な失活経路は、三重項状態への項間交差 (ISC) であることが明らかにした。ホスフィン部分の酸化は三重項状態の相対的な不安定化により ISC が抑制されることを明らかにした。計算された速度定数は実験値の量子収率を高精度に再現することができた。HOMO-LUMO ギャップの減少により、ホスフィン類似体と比較して蛍光スペクトルの赤方偏移を説明することができた。酸化されていない三価の P 中心を持つチオフェン縮合型は、高い Φ_F 0.95 という強い発光を示す。また、チオフェン置換によって誘発される比較的不安定な三重項状態により、ISC 転移が妨げられることを明らかにした。逆に、ホスフィンオキシド部分を有するチオフェン縮合類似体は、円錐交差を介して高速の内部変換を引き起こし、 Φ_F の減少に繋がることをしめした。

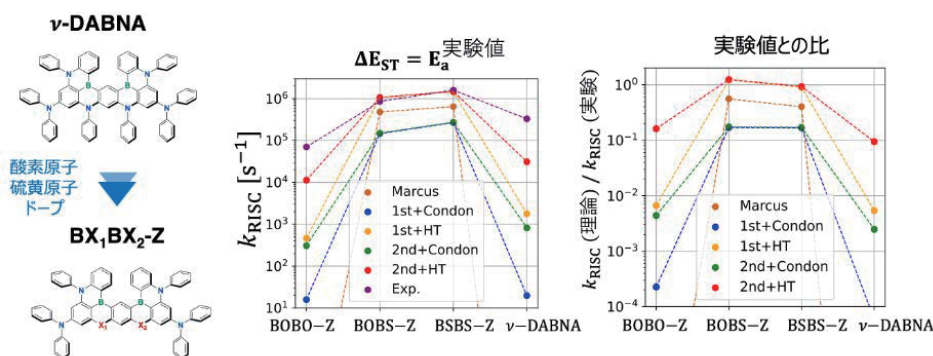
3.2 人口ニューラルネットワーク電子状態理論の量子アルゴリズムの開発

本研究で提唱したアルゴリズムを量子コンピュータシミュレータへ実装し、本手法の妥当性を評価した。化学反応などの量子化学計算に適用したところ、多様な分子を対象に一貫して高い精度で人工ニューラルネットワークが訓練されることが示された。光によって生成される色素分子の活性状態の化学反応シミュレーションの実行に成功した。



3.3 世代有機 EL 発光材料の発光効率の増幅効果の理論研究

本研究では、逆項間交差 (RISC) の速度定数を精度良く見積もる新しいシミュレーション法を開発した。理論公式に基づいて、RISC 速度定数の成分分解を行うことにも成功した。先の4つのMR-TADF分子の速度定数の成分構成には2種類あるという興味深い結果を得た。 ν -DABNA や BOBO は、複数の励起三重項状態 (T1~T4) が RISC 過程に寄与することが分かった。一方、BOBS や BSBS は、最低励起三重項状態 T1 から励起一重項状態 S1 へ直接スピン変換する機構が主要な寄与だと分かった。特に後者においては、分子振動が誘起するスピン軌道相互作用の増幅効果 (HT-SVC 効果) の重要性が顕在化した例になる。本研究で提案する 2nd+HT 理論は、多様な効果を統一的に扱えるのが強みである。



4 発表実績または予定

- ★T. Yanai, June 28, 2023, "Analytic Nuclear Energy Gradients of State Averaged DMRG-CASSCF Theory," 17th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC), Bratislava, Slovak Republic, Reduta building.
- ★T. Yanai, Sep 7, 2023, "Analytic Nuclear Energy Gradients of State Averaged DMRG-CASSCF Theory," 5th Conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), Sapporo, Sapporo university.

5 出版実績または予定

- C. Masteran, A. Kumar, N. Teke1, B. Gaudel, T. Yanai, and E. F. Valeev, “Comment on ‘Canonical transcorrelated theory with projected Slater-type geminals’ [J. Chem. Phys. 136, 084107 (2012)],” J. Chem. Phys. **158**, 057101 (2023); DOI: 10.1063/5.0135257
- K. Fujimoto, F. Minowa, M. Nishina, S. Nakamura, S. Ohashi, K. Katayama, H. Kandori, T. Yanai, “Molecular Mechanism of Spectral Tuning by Chloride Binding in Monkey Green Sensitive Visual Pigment,” J. Phys. Chem. Lett. **14**, 7, 1784–1793 (2023); DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03619
- M. Hagai, M. Sugiyama, K. Tsuda, T. Yanai, “Artificial neural network encoding of molecular wavefunctions for quantum computing,” Digital Discovery **2**, 634–650 (2023). DOI: 10.1039/D2DD00093H
- K. Uemura, M. Saitow, T. Ishimaru, T. Yanai “Local N-electron valence state perturbation theory using pair-natural orbitals based on localized virtual molecular orbitals,” J. Chem. Phys. **158**, 154110 (2023); DOI: 10.1063/5.0143793
- A. Kondo, K. J. Fujimoto, T. Yanai, “A quantum chemical study on the anti-SARS-CoV-2 activity of TMPRSS2 inhibitors,” Phys. Chem. Chem. Phys., 2023,25, 20597–20605 DOI: 10.1039/D3CP01723K
- N. Inai, S. Yamaguchi, T. Yanai, “Theoretical Insight into the Effect of Phosphorus Oxygenation on Nonradiative Decays: Comparative Analysis of P-Bridged Stilbene Analogs,” ACS Phys. Chem. Au, 2023, 3, 6, 540–552 DOI: 10.1021/acspchemau.3c00038
- K. J. Fujimoto, T. Seki, T. Minoda, T. Yanai, “Spectral Tuning and Excitation-Energy Transfer by Unique Carotenoids in Diatom Light-Harvesting Antenna,” J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 6, 3984–3991. DOI: 10.1021/jacs.3c12045
- ★M. Hagai, N. Inai, T. Yasuda, K. J. Fujimoto, T. Yanai, “Extended theoretical modeling of reverse intersystem crossing for thermally activated delayed fluorescence materials,” Sci. Adv. **10**, eadk3219 (2024). DOI: 10.1126/sciadv.adk3219
- I. Hattori, M. Hagai, M. Ito, M. Sakai, H. Narita, K. J. Fujimoto, T. Yanai, S. Yamaguchi, “In-Silico Screening and Experimental Verification of Near-Infrared-Emissive Two-Boron-Doped Polycyclic Aromatic Hydrocarbons,” Angew. Chem.Int. Ed. **63**, e202403829 (2024) DOI: 10.1002/anie.202403829

基本セルのサイズ依存性を考慮した巨大分子の不均一水和と

拡散係数分割の分子動力学シミュレーション研究

Molecular dynamics study for the division of diffusion coefficient and the inhomogeneous hydration of macromolecules taking account of the basic-cell size dependence

○秋山 良、岩下智哉、松尾美香、竹田宙加（九大院理 化学）

1 研究目的

寺嶋らの実験で、わずかな構造変化がタンパク質の拡散係数を大きく変化させることがあることが示された。その拡散係数の変化は単量体と2量体の区別ができないほど大きく、従来の分子サイズ決定法を問い直すものである。この問いに対する計算科学からの説明が目標である。前年度までに分子動力学法シミュレーション (MD) の有限サイズ効果について扱う方法について再訪し、論文を発表できた。それらを踏まえて、本課題では水和効果との関係まで踏み込む。

2 研究方法、計算方法

有限サイズ効果は長距離性の流体力学効果なので、単純に基本セルを大きくして拡散係数の変化を追うだけでは解決できない。そこで、粘性を用いてその流体力学効果によるずれを見積もる単純化をする前の Yeh-Hummer の方法で拡散係数の補正した値で評価した。小さいサイズのシミュレーションを用いる場合には、この補正が重要だからである[5]。我々自身のプログラムによる試算を行い、更にタンパク質の計算は高速 MD コードである GROMACS を用いた。

3 研究成果

こうした効果を議論する上で巨大分子間にある溶媒の粘度変化の効果が重要であることがわかっていた[5]が、さらに、巨大分子の各分子から拡散係数への寄与を、摩擦係数に注目して分割する方法を提案し、計算を行い結果がまとまったので、現在執筆した論文の修正を行なっている。議論の単純化を考慮してこの計算ではタンパク質ではなく、フラレーンとその表面に OH 基を生やしたフラノールを用いた。それらの各表面サイトの摩擦係数への寄与を評価すると、いわゆる親水的な部分表面と疎水的な部分表面では摩擦が明確に異なることがわかった。ただし、その原因は親水パートと水分子の直接引力相互作用が強いからとばかりは言えない。表面の粗さ効果からくるものが大きいからである[1]。それらの成果についてまとめているが、このまとめはタンパク質の計算を行った場合の議論に非常に役に立つことは明らかである。また、単純化した系で計算を行った結果、分子サイズ、分子重量依存性などについても新たに異常性が見出されつつある。これらについても論文化を進めている。

4 発表実績または予定

★1: T. Iwashita and R. Akiyama, "The Decomposition of Friction Coefficients for Analysis of Solvation Effects on

Diffusion Coefficients” The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC2023), Hokkaido, 2023/9/7. (ポスター,査読有り)

★2: R. Akiyama, “Co-cation effect on the reentrant behavior of effective interaction between like-charged particles immersed in an electrolyte solution”, 5th ICMARI2023, Bangkok (zoom), Thailand, 2023/12/14-15. (招待講演)

★3: R. Akiyama, “Reentrant behavior in effective interactions between like-charged macroions immersed in an electrolyte solution”, KIAS-FUB International Workshop on Bio-Soft Matter Theory, Seoul, 2024/2/20-23. (招待講演)

★4: T. Iwashita and R. Akiyama, “Molecular dynamics study of difference of friction coefficients between hydrophilic and hydrophobic surfaces on a macromolecule in water”, KIAS-FUB International Workshop on Bio-Soft Matter Theory, Seoul, 2024/2/20-23. (ポスター,査読無し)

5 出版実績または予定

★[1] Tomoya Iwashita, Ryo Akiyama, et al.,

Decomposition of Friction Coefficients to Analyze Hydration Effects on a Macromolecule (tentative title), (in preparation).

★[2] Mika Matsuo, Yuka Nakamura, Masahiro Kinoshita, and Ryo Akiyama,

Spatial distribution of reduced density of hard spheres near a hard-sphere dimer: Results from three-dimensional Ornstein-Zernike equations coupled with several different closures and from grand canonical Monte Carlo simulation, Physica A, accepted.

<https://doi.org/10.1016/j.physa.2024.129846>

★[3] Keiju Suda, Ayumi Suematsu, and Ryo Akiyama,

Two-Dimensional Ordering of Bacteriorhodopsins in a Lipid Bilayer and Effects Caused by Repulsive Core between Lipid Molecules on Lateral Depletion Interaction: A Study based on a Thermodynamic Perturbation Theory, Physica A 630 (2023) 129260-1-10.

<https://doi.org/10.1016/j.physa.2023.129260>

★[4] Shota Arai, Akira Yoshimori, Yuka Nakamura, and Ryo Akiyama,

A Microscopic Theory for Preferential Solvation Effects on Viscosity,

J. Phys. Soc. Jpn. 91, 094602-1-13 (2022),

<https://doi.org/10.7566/JPSJ.91.094602>.

★[5] Tomoya Iwashita, Masaaki Nagao, Akira Yoshimori, Masahide Terazima, Ryo Akiyama,

Usefulness of Higher Order of System-Size Correction for Diffusion Coefficients of Macromolecules: A Molecular Dynamics Study, Chem. Phys. Lett., 807 (2022) 140096-1-7,

<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.140096>.

分子金属錯体および多核クラスターの精密制御と電子状態の解明

Fine Control of Molecular Metal Complexes and Multinuclear Clusters, and Elucidation of their Electronic Structures

○長田 浩一（東北大学大学院理学研究科化学専攻）

1 研究目的

DNA やタンパク質などの生体物質や機能性材料は、物質の特性や機能は組成だけでなく配列・組合せ構造に大きく依存しており、原子や分子の並びを制御することは機能性材料設計においても重要な要素である。本研究課題では以下の3点に着目して研究を行った。A) 四面体型錯体の金属中心不斉の設計および電子的性質の解明、B) 金属元素を規則正しく配列した多核金属クラスターの光吸収特性・発光特性の解明、C) 6族の遷移金属と14族元素間多重結合化学種の反応性の解明に関する研究を行った。

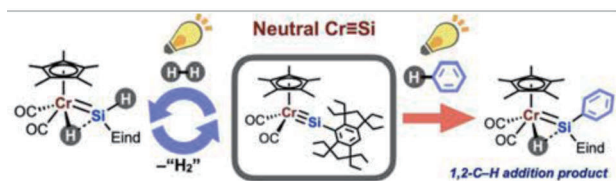
2 研究方法、計算方法

初期構造の構築は結晶構造を基に行い構造最適化した。密度汎関数法(DFT)を用いて基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、励起状態を計算した。また、電荷計算や二次的な相互作用を見積もるのに NBO7 プログラムを使用し、DFT および TD-DFT 計算は全て Gaussian16 プログラムを使用した。それぞれの計算に用いた汎関数等は以下の通りです。構造最適化: B3LYP/Lan12DZ, Def2SVP (金属)、B3LYP/6-31G(d,p) (その他の元素)、エネルギー計算: B3LYP/SDD(金属)、B3LYP/6-311+G(d,p) (その他の元素)、TD-DFT 計算: 連続誘電体モデル (PCM) を用いた。

3 研究成果

本報告書では、研究テーマ C) に関する研究について記載する。クロムとケイ素との間に三重結合を有するクロムシリリン錯体 **1** [$\text{Cp}^*(\text{OC})_2\text{Cr}\equiv\text{SiEind}$] を初めて合成し、その結合の性質について理論計算により解明した。また、これまでに合成していたモリブデン、タングステンシリリン錯体との比較を行うことでシリリン錯体の結合の性質を系統的に理解することができた【5.出版実績 2】。得られたクロムシリリン錯体 **1** は不飽和結合を有する有機分子や安定な結合を有する二水素やベンゼンの C-H 結合を容易に活性化することを見出し、その反応メカニズムを理論計算により明らかにした【5.出版実績 1】。

a) H-H and benzene C-H bond activation



b) Important Kohn-Sham orbitals of **1**

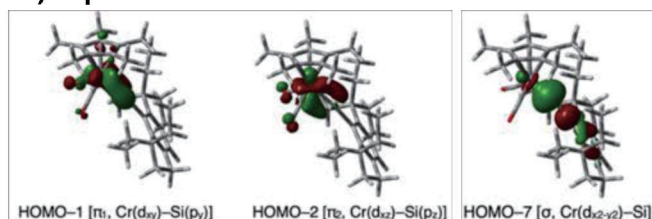


Figure 1. a) Neutral Chromium Complex with a Cr≡Si Triple Bond: Photoinduced H-H and Benzene C-H Bond Activation; b) Important Kohn-Sham molecular orbitals and their energy levels of $\text{Cp}^*(\text{CO})_2\text{Cr}\equiv\text{SiEind}$ (**1**) (B3LYP-D3).

4 発表実績

- 1) ★Koichi Nagata, Hirotaka Omura, Hiromi Tobita, and Hisako Hashimoto 『Photoinduced one-pot synthesis of a chromium germylyne complex and its formation mechanism』 The 20th International Symposium on Silicon Chemistry, The 9th Asian Silicon Symposium (Hiroshima, Japan), May 12th-17th, 2024.
- 2) ★Christof Fontanilla, Koichi Nagata, Yuto Shimizu, Seiji Mori, Hisako Hashimoto, 『Molybdenum – germanium triple – bonded complex as catalyst for hydroboration of carbonyl substrates』 The 20th International Symposium on Silicon Chemistry, The 9th Asian Silicon Symposium (Hiroshima, Japan), May 12th-17th, 2024.
- 3) ★Koichi Nagata, 『Precise Control of Metal-Centered Chirality of Chiral-at-Metal Complexes using Chiral Auxiliaries』 International Congress on Pure and Applied Chemistry Bali 2023 (Bali, Indonesia), September 12th-17th, 2023.
- 4) ★Masahiro Matsuoka, Koichi Nagata, Hisako Hashimoto, 『Photoinduced H–H and C–H activation by a Cr≡Si triple bonded complex』 The 9th Asian Conference on Coordination Chemistry, OR-F-01 (Oral & Poster).

他 5 件

5 出版実績

- 1) ★Masahiro Matsuoka, Koichi Nagata, Ryoma Ohno, Tsukasa Matsuo, and Hisako Hashimoto* 『Reactions of Neutral Chromium Silylyne Complex with Alkynes and Butadiene: Access to Homoaromatic Compounds and Silacyclopentenyl Complexes』 *Chem. Lett.* **2024**, 53, upae002.
- 2) ★Masahiro Matsuoka, Koichi Nagata, Ryoma Ohno, Tsukasa Matsuo, Hiromi Tobita, and Hisako Hashimoto* 『Neutral Chromium Complex with a Cr≡Si Triple Bond: Synthesis and Photoinduced H–H and Benzene C–H Bond Activation』 *Chem. Eur. J.* **2023**, e202303765.
- 3) ★Koichi Nagata, Hirotaka Omura, and Hisako Hashimoto* 『 π -Character of Chromium Germylyne Complex in the Reactions with Enone, Butadiene, and Alkynes: Formation of Germacycles through [2+4] Cycloaddition with Conjugated Molecules』 *Chem. Asia J.* **2023**, e202300801.
- 4) ★Koichi Nagata, Hirotaka Omura, Masahiro Matsuoka, Hiromi Tobita, and Hisako Hashimoto* 『Photoinduced One-Pot Synthesis of a Chromium Germylyne Complex and Its Formation Mechanism』 *Organometallics* **2023**, accepted.
- 5) ★Koichi Nagata, Ayako Hino, Hitoshi Ube, Hiroyasu Sato, and Mitsuhiko Shionoya* 『Synthesis and Molecular Structural Studies of Racemic Chiral-at-Vanadium(V) Complexes Using an Unsymmetric Achiral Phenolic Bidentate Ligand』 *Dalton Trans.* **2023**, 52, 3295–3299.

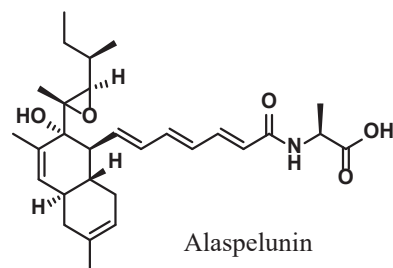
新規合成反応、新機能の創出を志向した理論化学的研究

Development of Synthetic Methods and Novel Functionalities based on theoretical calculations

○齊藤 竜男 (東京農業大学)

1 研究目的

Alaspelunin は *Talaromyces* sp. から単離された抗 SARS-CoV-2 活性を示す L-アラニン結合ポリケチドで、2023 年に紙透らによって単離され、相対立体配置の決定が報告された。各種分光学的手法と実験化学的手法に加え、類似化合物である pyrenulic acid や cladobotric acid 類と比較して構造決定は進められたものの、絶対立体配置は不明であったため、本研究では計算化学的手法のもと構造決定を目指した。



2 研究方法、計算方法

側鎖部末端のアラニンの立体は Marfey 法により決定しており、残る母骨格の鏡像異性体 2 種類の構造について MMFF94s を用いた配座探索を行い、その後相対差 5 kcal/mol 以内の全てのコンフォーマーについて分子研サーバー内 Gaussian 16 を使用し計算を行なった。計算方法は DFT 法を用い、B3LYP の汎関数を使用し、基底関数は 6-31G(d,p) を用いた。構造最適化したコンフォーマーに対し、CD スペクトルを cam-B3LYP/6-311++G(2d,p) レベルの TD-DFT を用いて計算した。

3 研究成果

計算された ECD スペクトルを比較したところ、表記の構造が実験データとよく一致した。

4 出版実績または予定

★ Isolation, structural determination, and antiviral activities of a novel alanine-conjugated polyketide from *Talaromyces* sp.

Mosu, N.; Yashukoshi, M.; Nakajima, S.; Ogata, M.; Iguchi, K.; Kanno, K.; Ishikawa, T.; Sugita, K.; Murakami, H.; Kuramochi, K.; Saito, T.; Takede, S.; Watashi, K.; Fujino, K.; Kamisuki, S.

J. Antibiot. in press.

ナノカーボンと有機物を用いた機能材料の計算化学シミュレーション

Computational chemistry simulation of functional materials using nanocarbons and organic materials

○手島 正吾, 河東田道夫, 榮慶丈, 青野信治, 山中綾香, 古賀裕明, 城野亮太, 山田達矢, 山田篤志, 金子智昭 (一般財団法人高度情報科学技術研究機構)

1 研究目的

当機構は JST COI プログラム信州大学アクア・イノベーション拠点に参画し、ナノカーボン材料技術を駆使することで地球上の多様な水源から安全な水を供給するシステムの構築を目指した研究を進めている。当機構が分担している分子シミュレーションによる結果は直ちに実験研究へとフィードバックし、新しく計画された実験で生じた科学的疑問点に再び分子シミュレーションで取り組むといったサイクルによって高性能な素材の開発を目指している。C60 などの炭素材料を有機溶媒に分散させることは炭素材料の工業利用において必須の過程であるが、一般に炭素材料は溶媒に対して難溶でありその易溶化が課題である。我々の実験グループではある種の有機溶媒が C60 に対して特異的な溶媒和構造を形成している可能性があることを見出してきた。今年度の研究では、トルエンおよびデカリン有機溶媒中の C60 と鉄表面の界面構造について溶媒和エネルギー計算・C60 解離自由エネルギー評価を行った。

2 研究方法、計算方法

トルエンあるいはデカリン溶媒中における、Fe(111)表面からの C60 重心間距離を反応座標に、熱力学的積分法によって自由エネルギーを評価した。系は図に示したように 5.2 nm x 5.2 nm x 20 nm の格子に 1 分子の C60 と 12 層からなる Fe(111)面および 1500 分子のトルエンあるいは 1000 分子のデカリン溶媒を適当な密度になるように配置した。計算プログラムには LAMMPS を使い、力場は OPLS-AA を用いた。熱力学的積分法では一つの系につき 8 点のパラメタ点での計算をそれぞれ 10 ns 実行した。

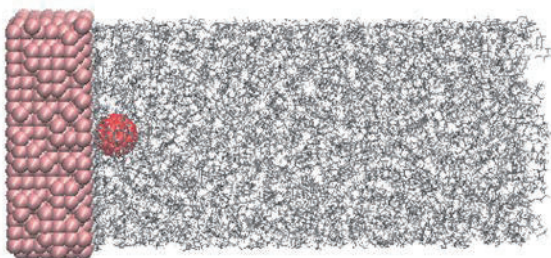


図 1 : 有機溶媒中の C60 と Fe(111)面からなる界面構造。赤 : C60、ピンク : 鉄、黒線 : 有機溶媒 (デカリン)

3 研究成果

図 2 に有機溶媒としてトルエンを選んだときの自由エネルギー地形を示す。遠方から C60 重心と Fe 表面間の距離が 15 Å 程度までは引力と斥力が釣り合ったような地形だが 10 Å 以下になると不安定

化することが分かった。鉄表面近傍のトルエン分子は分子面が鉄表面に重なるように吸着しており、このトルエン分子の解離には大きなエネルギーを必要とするため C60 が直接鉄表面に吸着できないと考えられる。

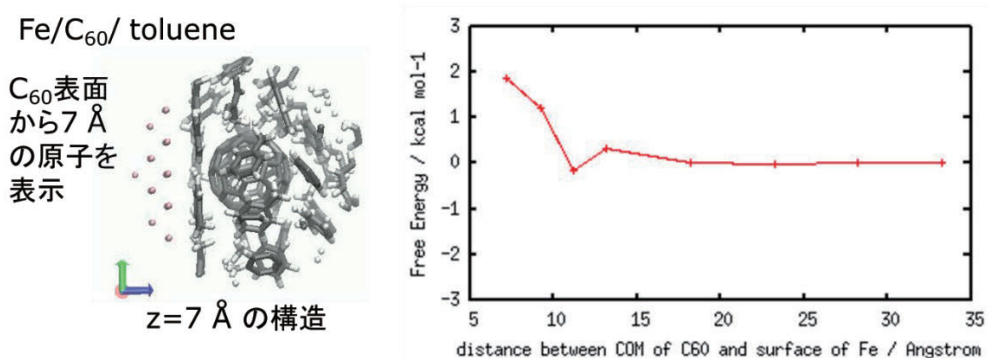


図 2：トルエン有機溶媒中の鉄 C60 界面の自由エネルギー地形

一方で図 3 に示すように、溶媒にデカリンを選んだときの自由エネルギー地形は C60 重心と Fe 表面間の距離が 10 Å 程度のところで不安定化することは同じだが、C60 が直接 Fe 表面と接する領域では安定化し脱溶媒化が起きることが分かった。デカリン分子はトルエンと異なり 3 次元に嵩がある構造をしており、比較的弱く鉄表面と相互作用しているため、C60 が鉄表面と相互作用するのに必要なエネルギーが少なく済んでいると考えられる。

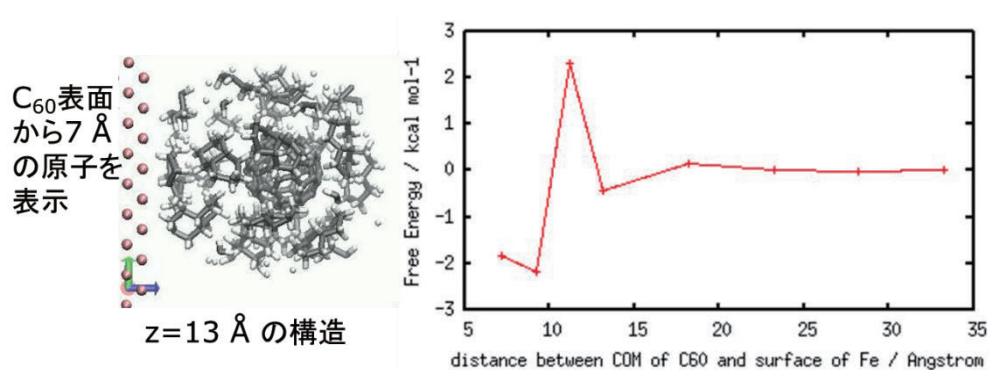


図 3：トルエン有機溶媒中の鉄 C60 界面の自由エネルギー地形

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

なし

ケージ状共役有機構造体の構造と電子物性の解明

Elucidation of structure and electronic properties of cage-like conjugated organic structures

○加藤 健太（早稲田大学理工学術院）、武藤 慶、太田 英介、加藤 弘基、会田 和広、
上原 大樹、佐々木 優希

1 研究目的

フラーレンやカーボンナノチューブに代表される、美しい構造を有するナノカーボン材料は機能の宝庫である。これらのような湾曲 π 共役系材料の合成研究が世界中で行われている一方で、 π 曲面が馬の鞍構造の負のガウス曲率を有する湾曲 π 共役分子の合成研究は少なく、依然として未開拓な研究分野として残っている。そこで、本研究課題では、1991年の理論提唱以降、未だ合成が達成されていないマッカイ結晶に類似する、三次元網目構造をもつ共有結合性有機構造体の熱力学的安定性や遷移状態を量子化学計算によって見積もり、妥当な合成経路を算出する。また、合成に成功した分子に関しては構造最適化と続く基礎物性の理論予測を行う。加えて、パラジウム触媒による脱芳香族的官能基化反応の配位子設計および機構解明に関しては一定の成果が得られた。さらに、ジルコノセン触媒による σ 結合開裂反応の機構解明についても成果が得られつつあり、これら研究テーマは今年度中の論文化を目指している。

2 研究方法、計算方法

三次元網目構造をもつ共有結合性有機構造体の構造と物性について計算する。原子数が最大 600 個となる系に関して熱力学的パラメーターの計算による動的挙動の解明と時間依存密度汎関数(TD-DFT)をもちいた計算により、光学特性の解明を目指す。ソフトウェアは Gaussian16 を使用する。分子構造の最適化は B3LYP/6-31G(d)から順次計算レベルを上げて行う。特にラジカル種やアニオン種の計算では diffuse 関数を用いる。また、ヘテロ原子を介した他分子との複合体形成が見込まれるため、複合体の熱力学的パラメーターも算出する予定である。また、今年度中に大型計算機で行ってきた研究課題、脱芳香族的官能基化反応の配位子設計と機構解明研究に関しては、B3LYP-D/Lan12dz-6-31G(d)で中間体および遷移状態の最適化後、エネルギー計算して評価した。

3 研究成果

三次元網目構造をもつ共有結合性有機構造体の構造および光・電子物性を予測した。結果として、目的化合物が三次元的に広がり、かつ、電子受容の高い π 共役系を有することを明らかにした。続いて、構成部品となる湾曲分子の合成に取り組み、鍵中間体まで目前まで合成することができた。今後は、鍵前駆体を合成し、三次元構造体の構築を目指していく。

4 発表実績または予定

「ジルコノセンと可視光レドックス触媒に着目した触媒的結合開裂反応の開発」(受賞講演)○太田英介 日本化学会第 104 春季年会 若い世代の特別講演 (B1325-4pm-02)、日本大学船橋キャンパス 千葉、3月21日

「可視光を利用した結合開裂反応の開発」(招待講演) ○太田英介 2023 年度第二回有機金属若手研究者の会、東京大学 本郷キャンパス、3 月 17 日

「分解×○○を指向した試行錯誤」(口頭) ○太田英介 第 2 回有機合成を基盤とした自由な天然物若手勉強会、東京大学 本郷キャンパス、3 月 3 日

「ジルコノセン/可視光レドックス触媒を用いたエポキシドおよびオキセタンの開環反応の開発」(ポスター) ○会田和広・平尾まりな・船橋藍子・杉村夏彦・太田英介・山口潤一郎 第 18 回有機合成化学談話会、東レ(株) 三島総合研修センター、12 月 22 日

★ "Multi-Dimensional Transformation of Aromatic Compounds through Benzyl-Palladium" (Invited Lecture) ○ Kei Muto University of Southampton, UK、12 月 15 日

★ "Multi-Dimensional Transformation of Aromatic Compounds through Benzyl-Palladium" (Invited Lecture) ○ Kei Muto University of Manchester, UK、12 月 13 日

★ "Multi-Dimensional Transformation of Aromatic Compounds through Benzyl-Palladium" (Invited Lecture) ○ Kei Muto Paris-Saclay University, France、12 月 11 日

★ "Multi-Dimensional Transformation of Aromatic Compounds through Benzyl-Palladium" (Invited Lecture) ○ Kei Muto Ecole Polytechnique, France、12 月 8 日

"A Functional Group Metathesis between Ketones and Esters via Sequential Claisen/ Retro-Claisen Condensation" (Poster) ○Hikaru Nakahara, Ryota Isshiki, Junichiro Yamaguchi The 2nd International Symposium on Digitalization-driven Transformative Organic Synthesis (ISDigiTOS-2) (1P-19)、Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan、12 月 6 日

"Catalytic Dearomative Azaspirocyclization of Bromoarenes with *N*-Tosylhydrazones and Synthesis of Cephalotaxus Alkaloids" (Oral) ○Kei Muto, Yota Uwabe, Junichiro Yamaguchi The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (OP-19)、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、11 月 22 日

"Reverse Regioselectivity in Reductive Ring Opening of Epoxides and Oxetanes Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis" (Poster) ○Kazuhiro Aida, Marina Hirao, Aiko Funabashi, Natsuhiko Sugimura, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (PA(E)-49) Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、11 月 21 日

"Synthesis of Polycyclic Compounds through Pd-catalyzed Generation of *o*-Quinodimethane from Bromoarenes" (Poster) ○Kazuya Inagaki, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (PA(D)-36)、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、11 月 21 日

"A Functional Group Metathesis between Ketones and Esters via Sequential Claisen/ Retro-Claisen Condensation" (Poster) ○Hikaru Nakahara, Ryota Isshiki, and Junichiro Yamaguchi The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (PA(D)-33)、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、11 月 21 日

"Ring-opening Functionalization of Heteroaromatics" (Poster) ○Hugo Ohki, Masaaki Komatsuda, Hiroki Kondo, and Junichiro Yamaguchi The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (PA(D)-32)、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、11 月 21 日

「新規 5,5-縮環ヘテロ芳香環ビルディングブロックの開発」(口頭発表・ポスター) ○宮崎龍也・高田郁人・菊池拓成・大黒裕哉・鎌田信・湯川猛史・武藤慶・山口潤一郎 第 123 回有機合成シンポジウム (O-23)、早稲田大学国際会議場、11 月 8 日

“Pd 触媒による新規 *o*-キノジメタン生成法を用いた多環式化合物合成” (ポスター) ○稲垣和也・武藤慶・

山口潤一郎 第 13 回 CSJ 化学フェスタ (P8-61)、タワーホール船堀、10 月 19 日

“Toward the Synthesis of Aspergichromones” (ポスター) ○森田直樹・山口潤一郎 第 13 回 CSJ 化学フェスタ (P2-59)、タワーホール船堀、10 月 17 日

"Photocatalytic C-N bond cleavage of pyrrolidines enabled by Lewis acid and photoredox catalysis" (口頭) ○Eisuke Ota, Marina Hirao, Kazuhiro Aida, Junichiro Yamaguchi The 23rd International Conference on Organic Synthesis (23-ICOS)、Zhangjiang Science Hall, China、10 月 16 日

「ヘテロ芳香族化合物の開環型官能基化反応の開発」(口頭) ○大木風豪・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎 第 52 回複素環化学討論会 (3O-11)、東北大学百周年記念会館川内萩ホール、10 月 12 日-10 月 14 日

"Ring Opening of Cyclic Ethers Using Zirconocene and Photoredox Catalysts" (口頭) ○Kazuhiro Aida, Marina Hirao, Aiko Funabashi, Natsuhiko Sugimura, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi 第 14 回大津会議、大津びわ湖プリンスホテル 滋賀、10 月 2 日-10 月 3 日

「ジルコノセン/可視光レドックス触媒を用いたアルキルクロリドのラジカル-ラジカルカップリング反応の開発」(口頭) ○田島遼大・田中啓介・太田英介・山口潤一郎 有機反応若手の会 (O-5)、横浜市栄区上郷・森の家 (横浜市)、8 月 10 日-8 月 12 日

"Catalytic Dearomative Azaspirocyclization of Bromoarenes with *N*-Tosylhydrazones and Synthesis of Cephalotaxus Alkaloids" (ポスター) ○Kei Muto, Yota Uwabe, Junichiro Yamaguchi 21st International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis (OMCOS21) (PS127)、The Sheraton Vancouver Wall Center, Canada、7 月 25 日

「Deoxygenative and Defluorinative Functionalization of Aromatic ketones」(ポスター) ○Miki Kurosawa, Moriaki Sakihara, Kenta Kato, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 19th Asian Chemical Congress (PM-105)、Istanbul Technical University, Türkiye、7 月 10 日

「プロモスチレン類とジアゾ化合物とカルボニル化合物の触媒的連結による新規 *o*-キノジメタン生成法を用いた多環式化合物の迅速合成」(ポスター) ○稲垣和也・武藤慶・山口潤一郎 第 55 回有機金属若手の会夏の学校 (P8)、ホテル&リゾート 佐賀唐津 佐賀、7 月 3 日-7 月 5 日

「クロマチン構造解析のためのクライオ電子顕微鏡用グラフィングリッドの開発」(ポスター) ○田畑智絵・黒澤美樹・太田英介・山口潤一郎 第 55 回有機金属若手の会夏の学校 (P54)、ホテル&リゾート 佐賀唐津 佐賀、7 月 3 日-7 月 5 日

「Aspergichromone 類の全合成研究」(ポスター) ○森田直樹・山口潤一郎 第 56 回天然物化学談話会 (P105)、つくば国際会議場、6 月 29 日-6 月 30 日

★「可視光駆動型 σ 結合開裂反応を追い求めて」(招待講演) ○太田英介 第 47 回 有機電子移動若手の会、慶應義塾大学日吉キャンパス 神奈川、6 月 17 日

「パラジウム触媒によるニトロアレーンと有機シアニド類との脱ニトロ型シアノ化反応」(口頭) ○田中宏樹・飯泉慶一郎・武藤慶・山口潤一郎 第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (C03)、東京農工大学小金井キャンパス 東京、5 月 13 日

「ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応の開発」(口頭) ○大木風豪・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎 第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (C04)、東京農工大学小金井キャンパス 東京、5 月 13 日

「Radical-Radical Coupling of Alkyl Chlorides Using Photoredox and Zirconocene Catalysis」(ポスター) ○Ryota Tajima, Keisuke Tanaka, Kazuhiro Aida, Eisuke Ota, and Junichiro Yamaguchi 7th Gratama Workshop (P-13), Nagasaki

Brick Hall, Japan、 5月10日-5月12日

「Denitrative Cyanation of Nitroarenes and Organocyanides by a Palladium Catalyst」(ポスター) ○Keiichiro Iizumi, Hiroki Tanaka, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 7th Gratama Workshop (P-12), Nagasaki Brick Hall, Japan、 5月10日-5月12日

5 出版実績または予定

“Regioselective Ring Opening of Oxetanes Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis” Aida, K.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Synlett*, **2024**, 35, 451–454.

“Pd-Catalyzed Cyclization/1,4-Difunctionalization of Bromoarenes with Diazo Compounds Leading to Bicyclic Skeletons” Kato, H.; Fukuhara, Y.; Miyazaki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 13, e202300548.

“A Small Molecule Modulator Affecting Clock-Associated PSEUDO-RESPONSE REGULATOR 7 Amount” Uehara, T. N.; Takao, S.; Matsuo, H.; Saito, A.N.; Ota, E.; Ono, A.; Itami, K.; Kinoshita, T.; Yamashino, T.; Yamaguchi, J.; Nakamichi, N. *Plant Cell Physiol.* **2023**, e202302769.

“Concise Synthesis of (±)-Fortuneicyclidins and (±)-Cephalotine B Enabled by Pd-Catalyzed Dearomative Spirocyclization” Uwabe, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Eur. J.* **2023**, e202302769.

“Development of Plant Circadian Clock Modulators” Saito, A. N.; Ota, E.; Nakamichi, N.; Yamaguchi, J. *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **2023**, 81, 718–730.

“Chloroacetyl Boronate *N*-Tosylhydrazone as a Versatile Synthetic Building Block” Miyazaki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Commun* **2023**, 59, 7419–7422.

気相分子クラスターの構造と分子間相互作用の理論的解析と

レーザー分光研究

Theoretical and laser spectroscopic investigations of structures and intermolecular interactions of molecular clusters: Structural analysis and reaction path search calculations of molecular clusters

○松田 欣之, 藤井 朱鳥, 前山 俊彦, 小湊 瑞央, 加藤 建, Yaodi Yang,
斉藤 和, 上野 宗真, 西山 慶, 水出 敦也

(東北大学大学院理学研究科化学専攻)

1 研究目的、内容

気相分子クラスターは、分子間構造や分子間相互作用の研究において、多種のレーザー分光技術によりそれらを分子レベルで研究できる理想的な系である。また気相孤立系に生成されるクラスターは、量子化学計算の結果と直接比較することができるため、それらについて実験と理論の両面からの研究が可能である。我々は、分子間構造や分子間相互作用および化学反応における溶媒和の効果の微視的理解に向けてクラスターを対象に、レーザー分光および量子化学計算による研究を行っている。これまで自然科学研究機構岡崎共通研究施設計算機を利用して、量子化学計算による構造最適化、調和および非調和振動計算、global reaction route mapping (GRRM)法[1]による反応経路探索計算を行ってきた。

中性クラスターの分子間構造解析に加え、ラジカル正イオンのクラスターにおける分子間構造、分子間結合や、水、1-ヘプテンなどの炭化水素、アミン類のクラスターのイオン化誘起異性化反応について、サイズ選別赤外分解離光と量子化学計算による研究を進めてきている。

2 研究方法、計算方法

中性および正イオンのクラスターの振動分光には、真空紫外光イオン化検出赤外解離分光法やタンデム型四重極質量分析計を用いた赤外解離分光手法を用いた。[2] Gaussian 16プログラムを利用して、構造最適化、振動計算、NBO 計算、Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) 計算等の量子化学計算を行った。反応経路探索には、GRRM 法[1]を用いた。

3 研究成果

1-ヘプテンの光イオン化誘起異性化反応について、赤外分光と量子化学計算を行った。図1に、GRRM法(B3LYP-D3/6-31+G*レベル)によって探索された1-ヘプテンのイオン化誘起異性化反応経路を、MP2/aug-

cc-pVDZ レベルで最適化したエネルギー図である。118 nm 光イオン化において、1-ヘプテン正イオンは最安定構造である半結合型の構造へ異性化することが赤外分光と量子化学計算に基づく基準振動計算の比較によってわかった。半結合型において、2位と6位の炭素原子間で、二中心三電子結合型の共有結合(半結合)が形成されている。このようにイオン化後、直鎖構造から環状構造へ異性化する。図1の反応経路探索の結果において、イオン化後直鎖構造から、6位の炭素原子と二重結合の間でCH... π 水素結合を形成した構造へ異性化する。その構造から1位の炭素原子へのプロトン移動を経て半結合型構造へ異性化する。このように赤外分光、量子化学計算、理論的経路探索により、1-ヘプテンが環化するイオン化誘起反応機構が示された。

他に、アミンやアセトニトリルのクラスターのイオン化誘起反応の研究や、水や炭化水素のラジカル正イオンのクラスターにおける分子間相互作用の研究が継続中である。

参考文献 [1] Ohno and Maeda, CPL, 384, 277, (2004). [2] Matsuda et al., PCCP, 11, 1279 (2009).

発表実績または予定

- ★1) メチルアミン-水クラスターのイオン化誘起プロトン移動反応の赤外分光研究、松田欣之、岩瀬怜、藤井朱鳥、第17回分子科学討論会、大阪、2023年9月
- ★2) 1-ヘプテンの光イオン化誘起異性化反応の赤外分光研究、斉藤和、布施大輝、松田欣之、藤井朱鳥、第17回分子科学討論会、大阪、2023年9月
- ★3) 電子分光による $[\text{H}_2\text{O}-\text{X}_n]^+$ ($\text{X} = \text{N}_2\text{O}$, Ar)ラジカルカチオンクラスターにおける半結合形成の観測、小湊瑞央、藤井朱鳥、第17回分子科学討論会、大阪、2023年9月

出版実績または予定

- 1) Experimental confirmation of the Badger–Bauer rule in the protonated methanol clusters: weak hydrogen bond formation as a measure of terminal OH acidity in hydrogen bond networks, Takeru Kato and Asuka Fujii Phys. Chem. Chem. Phys. 25, 30188 (2023).
- 2) Isolation and Infrared Spectroscopic Characterization of Hemibonded Water Dimer Cation in Superfluid Helium Nanodroplets, Arisa Iguchi, Amandeep Singh, Stefan Bergmeister, Andrew A. Azhagesan, Kenta Mizuse, Asuka Fujii, Hajime Tanuma, Toshiyuki Azuma, Paul Scheier, Susumu Kuma, and Andrey F. Vilesov, J. Phys. Chem. Lett. 14, 8199 (2023).
- ★3) Infrared spectroscopy of $[\text{H}_2\text{O}-\text{X}_n]^+$ ($n = 1-3$, $\text{X} = \text{N}_2$, CO_2 , CO , and N_2O) radical cation clusters: competition between hydrogen bond and hemibond formation of the water radical cation, Mizuhiro Kominato and Asuka Fujii, Phys. Chem. Chem. Phys. 25, 14726 (2023).
- ★4) Infrared Spectroscopy of $(\text{Benzene}-\text{H}_2\text{S}-\text{X}_n)^+$, $\text{X} = \text{H}_2\text{O}$ ($n = 1$ and 2) and CH_3OH ($n = 1$), Radical Cation Clusters: Microsolvation Effects on the S- π Hemibond, Takeru Kato and Asuka Fujii, J. Phys. Chem. A. 127, 742 (2023).

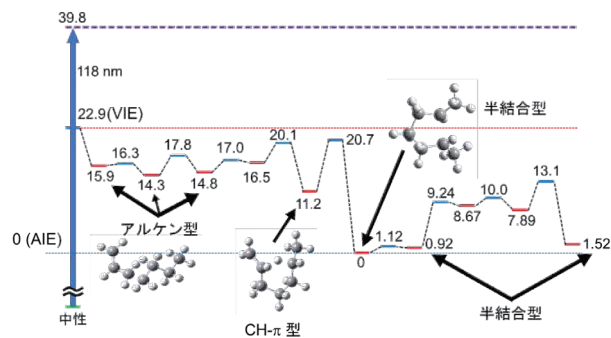


図1 1-ヘプテンのイオン化誘起異性化反応経路

工業原料を利用した精密化学変換反応の開発

Development of high-selective organic transformation using feedstock chemicals

○星本 陽一、生越 専介、土井 良平、山内 泰宏、櫻羽 真熙、
橋本 大輝、久田 悠靖、水取 宥敬、周 裕洋 (大阪大学)

1 研究目的

遷移金属錯体は様々な有機変換反応を可能にする触媒として、現在に至るまで新たな錯体の合成から、触媒反応の開発、反応機構の解析など非常に活発に研究がなされている。量子化学計算の手法の一つである密度汎関数法 (DFT) 計算は、複雑な分子構造かつ電子構造を有する遷移金属錯体の性質の解明や反応機構解析において、頻りに用いられている。さらに、近年では計算機の性能向上により、その計算精度は非常に高くなり、遷移金属触媒反応を用いた触媒反応開発において欠かすことのできないツールとなっている。本研究では、DFT 計算により反応メカニズムを再現するだけでなく、遷移状態における電子状態を詳細に調べることで新たな反応理論の提案を行う。さらに、最近我々は、トリアリールホウ素化学種の世界最大級 in-silico ライブラリーの構築を目指し、Gaussian および ORCA を活用して理論パラメータの獲得を進めている。獲得したパラメータは機械学習に応用し、革新的な典型元素触媒系の開発に挑戦する。

2 研究方法、計算方法

量子化学計算用パッケージとして Gaussian 16(rev. C.01)を使用しターゲットとする分子構造と自由エネルギーを密度汎関数理論 (DFT) 計算により求めた。また、NBO を用いて遷移状態における軌道間相互作用を定量し、活性化エネルギーと配位子構造の違いの間に潜む詳細を調査した。必要に際して ORCA を利用し、高精度計算も行った。

3 研究成果

ニッケル錯体を用いたシリルジフルオロエノラートの選択的 C-F 結合切断反応の機構解明に取り組んだ (図 1)。配位子として N-ヘテロ環状カルベンを有する Ni(0)錯体をシリルジフルオロエノラートと反応させたところ、酸化的付加が進行することを見出した。LiCl を添加することで、アルケニルニッケル錯体を効率よく単離することに成功した。生成物を X 線結晶構造解析によって解析したところ、生成した錯体は E 体であることが分かった。この酸化的付加反応のレジオ選択性について、DFT 計算による機構解明に取り組んだ。Ni の前駆体として $(\text{NiL}_2)_2(\text{cod})$ 錯体を想定し、これとシリルジフルオロエノラートから π 配位錯体 C が生じる過程は 9.4 kcal/mol 熱力学的に有利な過程であった。中間体 C からの直接的な C-F 結合の酸化的付加は、35.5 kcal/mol と比較的高い活性化エネルギーを必要とすることが明らかとなった。一方、実験的に切断されたフッ素に塩化リチウムを配位させたところ、わずかに安定化された。D から E に至る酸化的付加の過程について、ORCA に実装されている Nudged elastic band 法を用いることで遷移状態を見出すことに成功した。その活性化エネルギーは比較的低く、リチウムがルイス酸として作用することで酸化的付加を促進している効果が示唆された。

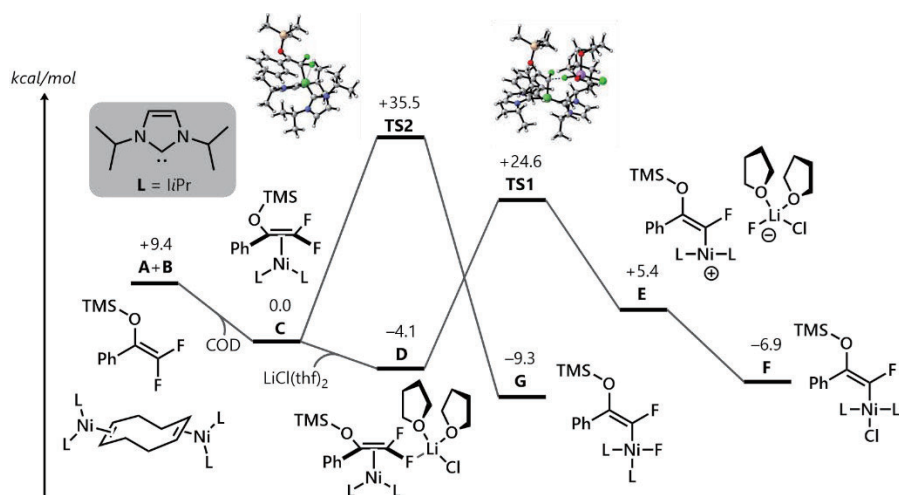
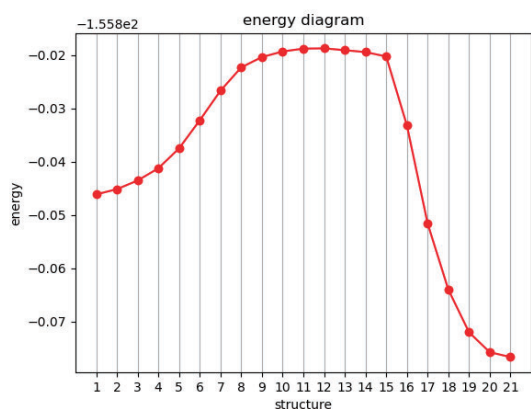
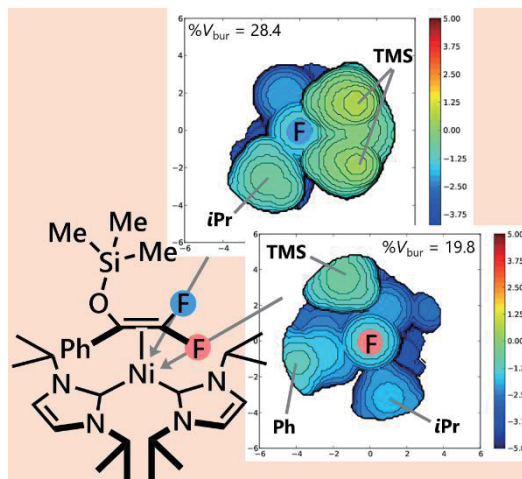


図 1

さらに、酸化的付加の位置選択性について知見を得るために、SambVca を用いて中間体 C のフッ素周りの立体構造を可視化した。その結果、切断された方の F の周りは比較的空いている一方で、切断されなかった方のフッ素のまわりはシリル基および配位子の置換基によって混みあっていることが明らかになった。実際にこの位置に Li 塩を配置しても、計算は収束しなかったことから、立体障害がリチウムの配位を阻害した結果、位置選択的に酸化的付加が進行したと考えられる。



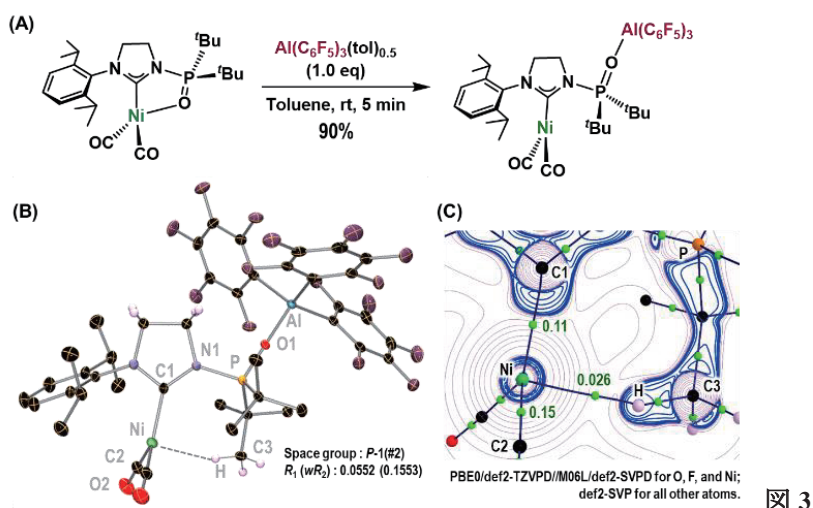
Nudged Elastic Band 法による遷移状態探索の結果



SambVca を用いた F 周りの立体環境の可視化

図 2

続いて、窒素上にホスフィンオキシドを導入した N-ヘテロ環状カルベンを有する $\text{Ni}(\text{CO})_2$ 錯体と $\text{Al}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ をトルエン中で混合した結果、Ni/Al 異種二核金属錯体が 90% の収率で得られた (図 3)。得られた Ni/Al 錯体の構造は単結晶 X 線構造解析 (SC-XRD) により確認しており、Al の添加により、ホスフィノイル基がニッケルから解離し、ニッケル中心の幾何構造が四面体から平面三配位に変化していることが分かった。また、結晶状態において P 上の 'Bu 基の H と Ni が近接しており、電荷密度解析 (AIM) を通じて、この Ni-H 間にはアナゴスティック相互作用が働いていることを確認した。この AIM 解析には、Ni/Al 錯体の気相状態における最適化構造 (level: PBE0/def2-TZVPD//M06L/def2-SVPD for O, F, and Ni; def2-SVP for all other atoms) を用いており、注目すべきは、この理論化学計算による気相最適化構造と結晶構造の幾何学パラメータがよく一致している点である。例えば、Ni と C3 原子の間の原子間距離は、気相状態で 3.18 Å、結晶状態では 3.240(4) Å と、よく似た値を取った。



また不飽和分子の触媒的水素化反応における機械学習支援反応開発において、これまでで最大となるトリアリールボランライブラリを發展させた。ルイス酸性である典型元素触媒を用いた触媒的分子変換における機械学習の応用は、典型元素の活性を予測するための適切なライブラリーや有効な記述子の不足から、これまでほとんど行われてこなかった。

ルイス酸を評価する記述子作成に DFT 計算を用いた。実験的速度論測定から得られた知見を基に、トリアリールボランの失活経路となる H_2O との付加体形成の標準ギブスエネルギー (ΔG_w°) や反応の律速段階である水素分子を不均一開裂する際の遷移状態までのエネルギー (ΔG_H^\ddagger) そして広くルイス酸のルイス塩基に対する酸性度の評価指標として用いられる LUMO のエネルギー準位等複数のパラメータをトリアリールボラン毎に計算した。また、アミノ酸の触媒的還元的アルキル化をモデル反応にとり、反応効率を実験的に算出した。目的変数に反応効率を置き、種々の計算パラメータからガウス過程回帰を行い、ライブラリーから外挿を行った結果を指標とし、新規構造探索を行った (図 4)。

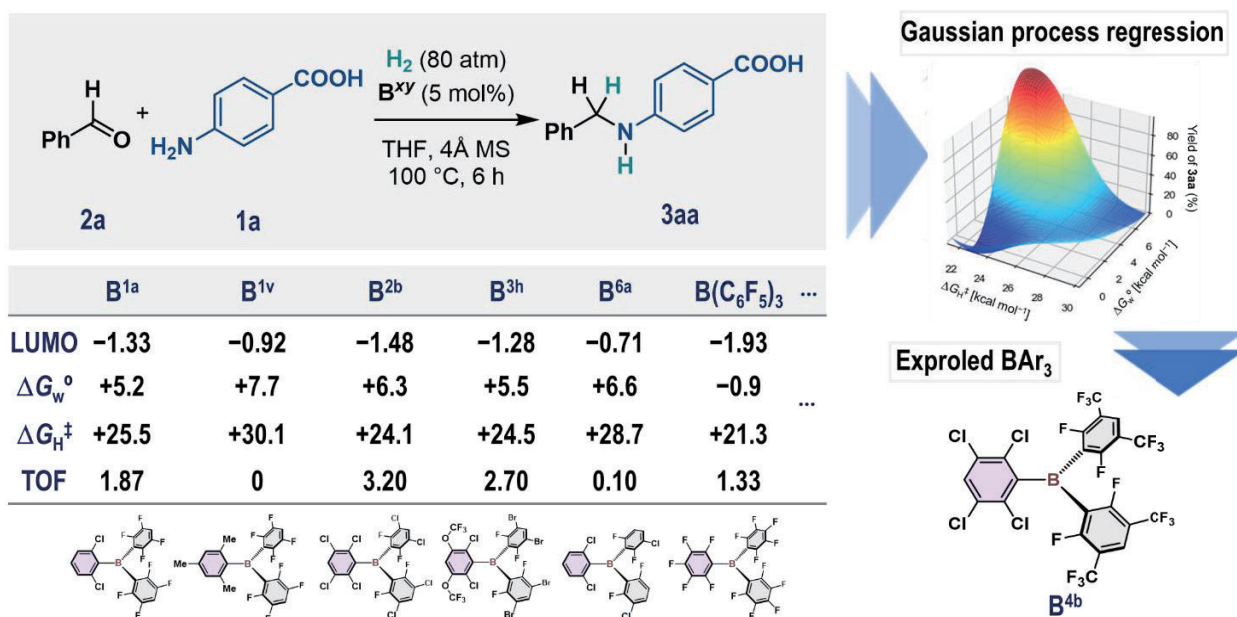


Figure 4

触媒と共に水素分子を不均一開裂するルイス塩基兼溶媒のスクリーニングにおい得られた結果を DFT 計算により確認した。MTHP (+21.8 kcal/mol) は水素を不均一開裂する反応の律速段階において THF

(+23.2 kcal/mol)よりも優位な遷移状態を経由することが計算された (図 5)。

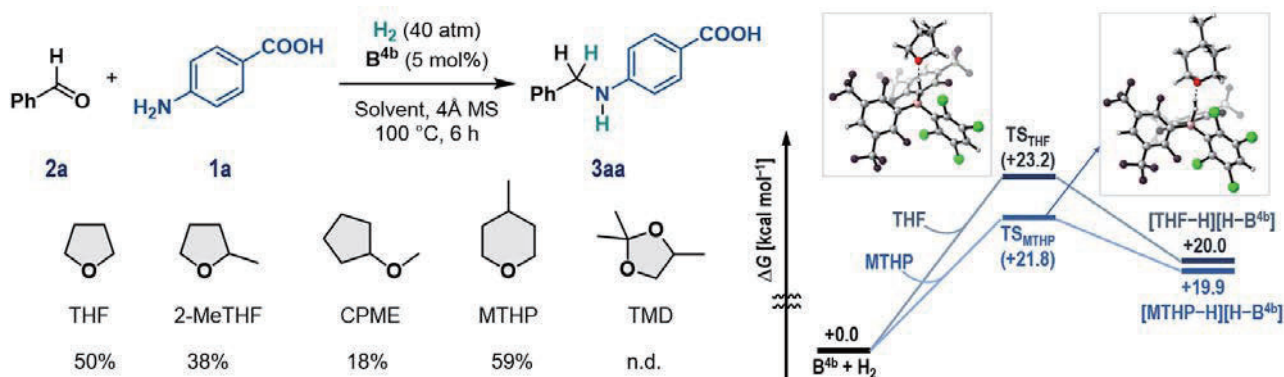


図 5

4 発表実績または予定

1. Y. Hisata, T. Washio, S. Takizawa, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* *Nature Commun.* **2024**, *15*, 3708
2. Y. Yamauchi, S. Ogoshi, Y. Uetake,* Y. Hoshimoto,* *Chem. Lett.* **2024**, *53*, upae042.
3. J.N. Leung, Y. Mondori, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* H. V. Huynh,* *Inorg. Chem.* **2024**, *63*, 4344-4354.
4. S. Manna, F. Papp, Y. Hisata, J. Löffler, M. Rybka, V.H. Gessner,* Y. Hoshimoto,* L. J. Gooßen,* *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 1107.
5. M. Sakuraba, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* “Strategic Use of Crude H₂ for the Catalytic Reduction of Carbonyl Compounds,” *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100059.
6. Y. Yamauchi, Y. Mondori, Y. Uetake,* Y. Takeichi, T. Kawakita, H. Sakurai, S. Ogoshi,* Y. Hoshimoto,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 16938.
7. M. Sakuraba, T. Morishita, T. Hashimoto, S. Ogoshi,* Y. Hoshimoto,* *Synlett*, **2023**, *34*, 2187.
8. S. Nagai, T. Hinogami, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 1346.
9. R. Doi*, M. Yasuda, N. Kajita, K. Koh, S. Ogoshi* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11449.
10. R. Doi*, K. Kajiwara, T. Negoro, K. Koh, S. Ogoshi* *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5542

5 出版実績または予定

- 1 森下 泰地, 橋本 大輝, 櫻羽 真熙, 星本 陽一,* “粗水素を直接活用した複素環化合物の触媒的水素化反応—有機ハイドライド法を応用した H₂ 精製技術—,” [水素利用技術集成 Vol.6 炭素循環社会に向けた製造・貯蔵・利用の最前線], 第 2 章 2 節, NTS 出版.

生体分子集合及び電池電解質系の分子シミュレーション

Molecular Simulation of Biomolecular Self-Assembly and Battery Electrolytes

○篠田 渉^{1,2}, 宮崎 裕介¹, 浦野 諒¹, 重信 圭佑¹, 山田 哲平²

(岡山大基礎研¹, 岡山大院自然科学²)

1 研究目的

生体分子の自己集合系の機能および構造解析のため、粗視化(CG)分子モデリングや大規模分子系に対する分子動力学(MD)シミュレーションを行っている。ここでは、2023年度実施した研究から次の2課題について報告する。

1.1 粗視化分子力場 SPICA におけるタンパク質モデルの改良

SPICA 力場は、脂質膜を対象として開発され、タンパク質・ペプチドのモデルも主に膜タンパク質を対象に展開してきた。1 残基のアミノ酸主鎖を一つの粗視化粒子として取り扱い、主鎖粒子が関与する非結合相互作用パラメータは、ヘリックスペプチドの水和自由エネルギーや、膜表在性ヘリックスペプチドの脂質膜表面における侵入深さや配向、膜貫通ヘリックスペプチドの二量化自由エネルギーなどを目的物性として最適化した。このモデル(ver.1)は膜タンパク質会合に対して高い精度を示したが、脂質膜とタンパク質の相互作用が過大評価されており、天然変性タンパク質(Intrinsically disordered protein, IDP)が水中で収縮した構造を取りやすく、また水溶液中におけるタンパク質の会合自由エネルギーも過大評価してしまっている。本研究では、タンパク質の二次構造に依存した主鎖粒子の非結合相互作用パラメータの最適化と、アミノ酸が関与する非結合相互作用パラメータの全体的な再調整を行うことで、SPICA 力場におけるタンパク質モデルの精度を大きく改善することに成功した。

1.2 脂質ナノ粒子の粗視化分子シミュレーション

脂質やコレステロールを主成分とする脂質ナノ粒子(LNP)は、内部に含んだ物質を目的細胞まで送達するためのキャリアとして医薬系分野で用いられており、近年、COVID-19 のパンデミックによる mRNA ワクチンの開発の影響で注目を集めている。mRNA ワクチンでは、細胞外で不安定な mRNA を細胞内オルガネラへ効率的に送達する核酸デリバリーシステムが重要であるが、ここで LNP は RNA デリバリーキャリアとしての役割を担っている。核酸デリバリーにおいて、LNP はエンドサイトーシスを介して細胞内部へ侵入後、LNP に内包された核酸がエンドソームから細胞質へ脱出する必要があるが、系の複雑さ等の問題からこの分子機構は未だ明らかになっておらず、LNP の構造についてもよく分かっていない。そこで本研究では、まず公知のアミノ脂質を用いた LNP について解析することで、LNP 構成分子による LNP の構造と LNP-エンドソーム間相互作用への影響について明らかにすることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

2.1 粗視化分子力場SPICAにおけるタンパク質モデルの改良

タンパク質の二次構造を基に主鎖粒子をヘリックス、シート、ループの3種類に分けて、非結合相互作用

の最適化を行った。この際に、IDPの回転半径(R_g)の実験値や、 β -hairpinペプチドの脂質膜表面における膜への挿入深さと配向、タンパク質の脂質膜表面への吸着選択性等を対象物性として、主鎖粒子と水や脂質との相互作用パラメータを最適化した。また、従来のタンパク質モデルで過大評価されていたいくつかのアミノ酸間の非結合相互作用について、側鎖セグメント間の動径分布関数や膜貫通ヘリックスペプチドの二量化自由エネルギーをより正確に再現することで再調整を行った。すべてのMDシミュレーションはソフトウェアLAMMPSを用いて行った。また、IDPを例外として、タンパク質の二次構造を保持するために、elastic network model(ENM)を主鎖粒子間に適用した。パラメータセットと LAMMPS上で本モデルを使用するためのツールは、<https://www.spica-ff.org>で公開している。

2.2 脂質ナノ粒子の粗視化分子シミュレーション

LNP の直径は数十 nm 以上あり、全原子モデルで取り扱うことは計算コストの面から困難であるため、SPICA を用いた粗視化分子シミュレーションを実施した。SPICA 力場の分子ライブラリを拡張し、核酸や公知のアミノ脂質である SM-102 と ALC-0315 を追加したことで、より現実に近い系を構築でき、脂質の荷電状態が LNP の構造やエンドソームとの相互作用へ与える影響の議論を可能とした。これにより、100 万粒子を超える(1000 万原子系に相当)LNP とエンドソーム膜系について μ s オーダーの MD 計算が実行可能となった。構造解析のため、まず 1 μ s の CG-MD をカチオン性の LNP 系について実施した。MD の時間刻みは 10 fs、温度と圧力はそれぞれ 310 K と 1 atm に設定した。SM-102 と ALC-0315 を用いた LNP の組成比は先行研究を参考に決定し、分子数は二つの LNP の分子量が同じになるように調整した。

3 研究成果

3.1 粗視化分子力場 SPICA におけるタンパク質モデルの改良

主鎖粒子-水間の非結合相互作用の最適化の目的物性として、水溶液中における 10 種の IDP の R_g を評価して、実験値との比較を行った。図 1 に示すように、従来のモデル(ver.1)は実験値と比較して非常に小さな R_g を示しているが、新たに開発されたモデル(ver.2)では、ほぼすべての IDP に対して実験と非常に良い一致を得ることに成功した。また、主鎖粒子-脂質間の相互作用を調整することで、タンパク質の脂質膜への結合選択性や結合部位を再現することに成功した。一例として、 α -synuclein は 1-98 残基部分が脂質膜と吸着してヘリックス構造をとり、98-140 残基部分は脂質膜への吸着を起こさずにループ構造をとることを知られているが、本モデルによりこの吸着特性が再現された(図 2)。さらに本モデルは、膜貫通ペプチドと水溶液中におけるペプチドの会合自由エネルギーに対しても実験値と良い一致を示した。

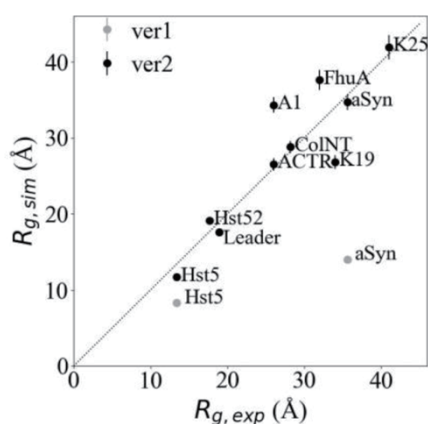


図 1. IDP の慣性半径の実験値に対する CG-MD で得られた計算値。

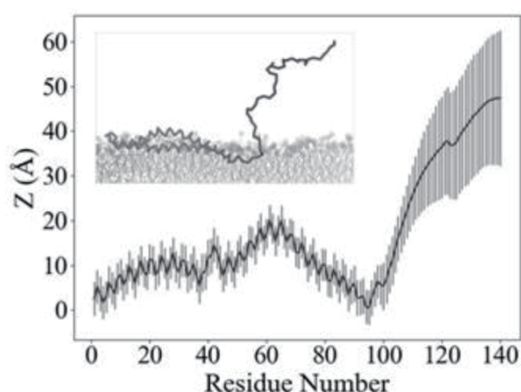


図 2. α -synuclein 主鎖粒子の膜表面から膜垂直方向距離の平均値及び偏差。

3.2 脂質ナノ粒子の粗視化分子シミュレーション

1 μs の CG-MD 後に得られた SM-102 を用いた LNP のスナップショットを図 3 に示す。LNP の表面と内部の両方にコレステロール/DSPC (distearoylphosphocholine) のドメインが形成されていることが分かる。このドメインは ALC-0315 を用いた LNP にも形成されていた。SM-102 と ALC-0315 は両方とも脂質尾部に枝分かれしたアルキル鎖を有しており、DSPC と比べて乱れた構造を取りやすい。そのため、図 4 のような秩序相

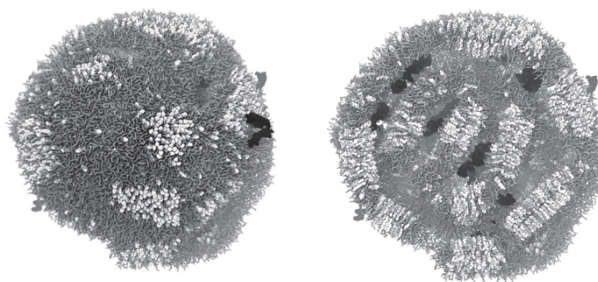


図 3. SM-102 を主成分とする LNP のスナップショット(左:全体図, 右:断面図). 灰色は SM-102 と DSPC 脂質, 白色はコレステロール, 黒は DNA を示す.

と無秩序相に分かれた相分離構造が観測されたと推察する。動径分布関数を用いた解析では、短い尾部の多い ALC-0315 の方が SM-102 に比べてコレステロールとの相溶性がより低いことを示唆する結果が得られている。また、それぞれの LNP について慣性半径(R_g)と Solvent accessible surface area (SASA)を計算したところ、 R_g と SASA のどちらについても ALC-0315 を用いた LNP の方が大きな値を示すことが分かった。アミノ脂質で構成される平面膜系の予備計算では、ALC-315 の方が SM-102 よりも大きな膜面積を示しており、平衡状態における LNP のサイズおよび水和量と平面膜系の膜面積に相関のあることが示唆された。

4 発表実績または予定 (招待・依頼講演のみ)

- ★[1] “Exploring the Mechanism of Endosomal Escape of Lipid Nanoparticles: A Coarse-Grained Molecular Dynamics Study”, 篠田 渉, Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry APATCC-10, Quy Nhon, Vietnam, 2023 年 2 月.
- ★[2] “分子シミュレーションによる脂質ナノ粒子の構造解析とエンドソーム脱出機構の解明”, 篠田 渉, 第 3 回令和の薬剤学を考える懇談会, 静岡, 2023 年 6 月.
- ★[3] “Coarse-Grained Molecular Dynamics Study of the Action of Antimicrobial Peptides on Lipid Membranes”, 宮崎 裕介, 篠田 渉, The 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Makuhari, 2023 年 8 月.
- ★[4] “Coarse-Grained Molecular Dynamics Study on Endosomal Escape of Lipid Nanoparticles using SPICA Force Field”, 篠田 渉, CECAM workshop: Macromolecular complexes: from ab initio and integrative modelling to functional dynamic, Lausanne, Switzerland, 2023 年 9 月.
- ★[5] “Simulating endosomal escape of lipid nanoparticles” 篠田 渉, 柴田 果奈, Akhil Singh, 宮崎 裕介, The 6th International Conference on Molecular Simulation(ICMS 2023), Taipei, Taiwan, 2023 年 10 月.
- ★[6] “Selective action of antimicrobial peptides on lipid membranes: Coarse-grained molecular dynamics study”, 篠田 渉, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月.

5 出版実績または予定

- ★[1] pSPICA Force Field Extended for Proteins and Peptides, Y. Miyazaki and W. Shinoda, *J. Chem. Inf. Model.* **64**, 532-542 (2024).
- ★[2] Protein–lipid acyl chain interactions: Depth-dependent changes of segmental mobility of phospholipid in contact with bacteriorhodopsin, Y. Umegawa, S. Kato, S. Seo, W. Shinoda, S. Kawatake, S. Matsuoka, M. Murata, *Biophys. Chem.* **308**, 107204 (2024).
- ★[3] Understanding the effects of ethanol on the liposome bilayer structure using microfluidic-based time-resolved small-angle X-ray scattering and molecular dynamics simulations, M. Maeki, N. Kimura, Y. Okada, K. Shimizu, K. Shibata, Y. Miyazaki, A. Ishida, K. Yonezawa, N. Shimizu, W. Shinoda, M. Tokeshi, *Nanoscale Adv.* **6**, 2166-2176 (2024).
- ★[4] Light-controllable cell-membrane disturbance for intracellular delivery, W. Huo, K. Miki, H. Mu, T. Osawa, H. Yamaguma, Y. Kasahara, S. Obika, Y. Kawaguchi, H. Hirose, S. Futaki, Y. Miyazaki, W. Shinoda, S. Akai, K. Ohe, *J. Mater. Chem. B*, **12**, 4138-4147 (2024).
- ★[5] Molecular Level Origin of Ion Dynamics in Highly Concentrated Electrolytes, K. Shigenobu, S. Tsuzuki, F.

- Philippi, T. Sudoh, Y. Ugata, K. Dokko, M. Watanabe, K. Ueno, and W. Shinoda, *J. Phys. Chem. B*, **127**, 10422-10433 (2023).
- ★[6] Improved Protein Model in SPICA Force Field, T. Yamada, Y. Miyazaki, S. Harada, A. Kumar, S. Vanni, and W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.*, **19**, 8967-8977 (2023).
- ★[7] Pragmatic Coarse-Graining of Proteins: Models and Applications, L. Borges-Araújo, I. Patmanidis, A. P. Singh, L. H. S. Santos, A. K. Sieradzan, S. Vanni, C. Czaplewski, S. Pantano, W. Shinoda, L. Monticelli, A. Liwo, S. J. Marrink, P. C. T. Souza, *J. Chem. Theory Comput.*, **19**, 7112-7135 (2023).
- ★[8] HER-2-targeted Boron Neutron Capture Therapy with Carborane-integrated Immunoliposomes Prepared via an Exchanging Reaction, R. Kawasaki, A. Oshige, K. Yamana, H. Hirano, K. Nishimura, Y. Miura, R. Yorioka, Y. Sanada, K. Bando, A. Tabata, K. Yasuhara, Y. Miyazaki, W. Shinoda, T. Nishimura, H. Azuma, T. Takata, Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, T. Nagasaki, A. Ikeda, *Chem. Eur. J.*, **29**, e202302486(2023).
- ★[9] Complex Energy Landscapes of Self-Assembled Vesicles, J. Luan, D. Wang, S. Zhang, Y. Miyazaki, W. Shinoda, D. A. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 15496-15506(2023).
- ★[10] Lithium-Ion Dynamics in Sulfolane-Based Highly Concentrated Electrolytes, S. Ikeda, S. Tsuzuki, T. Sudoh, K. Shigenobu, K. Ueno, K. Dokko, M. Watanabe, and W. Shinoda, *J. Phys. Chem. C*, **127**, 13837-13845 (2023).
- ★[11] Molecular Dynamics Simulations of High-Concentration Li[TFSA] Sulfone Solution: Effect of Easy Conformation Change of Sulfolane on Fast Diffusion of Li Ion, S. Tsuzuki, S. Ikeda, W. Shinoda, K. Shigenobu, K. Ueno, K. Dokko, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B*, **127**, 6333-6341(2023).
- ★[12] Li-Ion Transport and Solution Structure in Sulfolane-Based Localized High-Concentration Electrolytes, T. Sudoh, S. Ikeda, K. Shigenobu, S. Tsuzuki, K. Dokko, M. Watanabe, W. Shinoda, K. Ueno, *J. Phys. Chem. C*, **127**, 12295-12303 (2023).
- ★[13] Mutation detection of urinary cell-free DNA via catch-and-release isolation on nanowires for liquid biopsy, H. Takahashi, T. Yasui, M. Hirano, K. Shinjo, Y. Miyazaki, W. Shinoda, T. Hasegawa, A. Natsume, Y. Kitano, M. Ida, M. Zhang, T. Shimada, P. Paisrisarn, Z. Zhu, F. Ohka, K. Aoki, S. Rahong, K. Nagashima, T. Yanagida, Y. Baba, *Biosens. Bioelect.*, **234**, 115318-115318 (2023).
- [14] Fluorescence Turn-on of Tetraphenylethylene Derivative by Transfer from Cyclodextrin to Liposomes, HeLa Cells, and E. coli, K. Masuda, R. Omokawa, R. Kawasaki, Y. Mise, Y. Ooyama, S. Harada, W. Shinoda, A. Ikeda, *Chem. Eur. J.*, **29**, e202203071 (2023).
- ★[15] Self-Assembly of Glycerol-Amphiphilic Janus Dendrimers Amplifies and Indicates Principles for the Selection of Stereochemistry by Biological Membranes, D. Zhang, Q. Xiao, M. Rahimzadeh, M. Liu, C. Rodriguez-Emmenegger, Y. Miyazaki, W. Shinoda, and V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 4311-4323 (2023).
- ★[16] Liquid Structures and Ion Dynamics of Ionic Liquids viewed from Intermolecular Interactions, S. Tsuzuki, W. Shinoda, *Chem. Rec.*, **23**, e202200272(2023).
- ★[17] Adsorption characteristics of peptides on ω -functionalized self-assembled monolayers: a molecular dynamics study. H. O. S. Yadav, A. Kuo, S. Urata, K. Funahashi, Y. Imamura, and W. Shinoda, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 14805-14815 (2022).
- ★[18] Amphotericin B assembles into seven-molecule ion channels: An NMR and molecular dynamics study, Y. Umegawa, T. Yamamoto, M. Dixit, K. Funahashi, S. Seo, Y. Nakagawa, T. Suzuki, S. Matsuoka, H. Tsuchikawa, S. Hanashima, T. Oishi, N. Matsumori, W. Shinoda, and M. Murata, *Sci. Adv.*, **8**, eabo2658 (2022).
- ★[19] SPICA Force Field for Proteins and Peptides, S. Kawamoto, H. Liu, Y. Miyazaki, S. Seo, M. Dixit, R. DeVane, C. MacDermid, G. Fiorin, M. L. Klein, and W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.*, **18**, 3204-3217 (2022).
- ★[20] Cooperative antimicrobial action of melittin on lipid membranes: A coarse-grained molecular dynamics study, Y. Miyazaki and W. Shinoda, *BBA-Biomembranes*, **1864**, 183955 (2022).
- ★[21] Analyzing the Role of Surfactants in the Colloidal Stability of Nanoparticles in Oil through Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations, M. Griffiths and W. Shinoda, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 6315-6321 (2021).
- ★[22] Hemimicelle Formation of Semi-fluorocarbon Chains at Air–Water Interface: Coarse-Grained Molecular Dynamics Study with an Extension of the SPICA Force Field, H. O. S. Yadav, S. Harada, A. -T. Kuo, S. Urata, and W. Shinoda, *Mol. Phys.*, **119**, e1910355 (2021).
- [23] Properties and Dynamics by Computer Simulation, S. Tsuzuki, and W. Shinoda, in "Next Generation Batteries: Realization of High Energy Density Rechargeable Batteries" K. Kanamura ed. Springer Nature Singapore, 2021; pp. 301-310.
- ★[24] All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution, K. Fujimoto, Y. Yamaguchi, R. Urano, W. Shinoda, T. Ishikawa, K. Omagari, Y. Tanaka, A. Nakagawa, and S. Okazaki, *J. Chem. Phys.*, **155**, 145101 (2021).
- [25] Effects of Li ion-solvent interaction on ionic transport and electrochemical properties in highly concentrated cyclic carbonate electrolytes, K. Shigenobu, T. Sudoh, M. Tabuchi, S. Tsuzuki, W. Shinoda, K. Dokko, M. Watanabe, and K. Ueno, *J. Non-Cryst. Solids: X*, **11-12**, 100071 (2021).

機能性分子集合体の分子動力学研究：

ナノ構造形成における分子輸送挙動の解析

Molecular Dynamics Study on Functional Self-Assembled Soft Materials: Analyses of Molecular Transport Properties with the Formation of Nanostructures

○鷲津 仁志¹, 石井 良樹^{2,1}, 岡本 隆一¹, 清水 陽平¹, 金城 知広¹,
鳥本 航史朗¹, 田中 雄大¹, 江良 瑞樹¹, 深谷 剛¹, 新田 啓人¹, 伊藤 和輝¹,
堀尾 巴人¹, 小林 健洋¹ (兵庫県大院情報¹, 北里大未来工²)

1 研究目的

機能性分子集合体は、分子の凝集によって複雑なダイナミクスと機能を発現する材料系であり、分子種を変えることでその材料特性も自在に制御できる。イオン液体は二次電池の電解質として長らく注目されており、そのイオンに疎水性の官能基が長くなると、アルキル鎖とイオン性部位がそれぞれ自己組織化した液晶相も形成できる[1]。このイオン性部位で形成されるナノ構造ドメインは、水やイオンを輸送するナノチャンネルとして機能することが知られており、水処理膜への応用が検討されてきたことから、我々のグループでは、自己組織化イオン液晶に対する大規模シミュレーションを展開してきた。特に、周期境界条件を課した密度汎関数理論 (DFT) に基づく第一原理計算による高精度分子モデリング法[2]を応用することで、ジャイロイドやカラムナー液晶を示す自己組織化構造とイオン性の官能基によるナノチャンネルを分子動力学 (MD) 計算から再現することに成功し、ナノチャンネルを拡散する水分子のダイナミクスを解明した[3]。このような機能性材料に対する分子シミュレーションから、水分子がもつ機能の普遍的理解を目指すために、近年材料界面における水分子の赤外 (IR) 分光スペクトルの理論解析手法の新規開拓を進めてきた。水分子の IR スペクトルは、双極子モーメントの相関関数のフーリエ変換としてよく評価されているが[4,5]、水分子に作用する静電場と OH 伸縮振動モードの理論的關係が量子計算から導出されたことから[6]、前年度はその理論基盤を基にした高分子バルク中の水分子がもつ OH 伸縮振動モード由来の IR スペクトル解析を進めてきた。そこで 2023 年度課題では、生体適合性高分子 PMEА を対象とした高分子-水界面系の大規模 MD シミュレーションを実施し、高分子界面に存在する水分子の IR スペクトルの理論解析を展開した。それと並行して、様々なソフトマテリアルに対する普遍的な分子設計とナノ物性の理解接続に向けて、新たに SMILES コードから分子溶解性と溶媒和特性を探索可能な全原子 MD 基盤の開発を進めた。

2 研究方法、計算方法

生体適合性高分子系の分子シミュレーションでは重合度 292, 分子量 38,146 の poly-2-methoxyethylacrylate (PMEА) を対象とし、MD セル中の分子数は 16 とした。分子力場は、カルボニルおよびエーテル酸素の仮想サイトを考慮した Generalized Amber Force Field(GAFF)とし、電荷分布は IR スペクトルの再現性を検証した MD 計算の先行研究[5]から引用した。水分子のモデルは TIP4P/2005 とし、分子内の水素原子が関わる共有

結合は SETTLE と LINCS を用いて拘束した。これらの分子モデルを用いて、PMEA に水相を接地させた高分子-水の大規模 MD 計算を行った。時間ステップは 2 fs とし、MD 計算は Gromacs 2018.8 を用いて実行した。高分子構造は NPT 条件下で平衡化した後、高分子近傍に水分子を挿入して室温まで冷却した。その構造から水分子の OH 伸縮モードの振動数と双極子微分を、静電相互作用に基づく表式を用いてサンプリングし、振動数と双極子微分の分布から、振動数成分で分割した表式を定義し、OH 伸縮振動モードの IR バンド $I(z, \omega_{OH})$ を高分子界面からの距離 z に応じてサンプリングした。

3 研究成果

前年度より進めてきた理論手法の検討では、生体適合性高分子 PMEA のバルクの MD 計算を基にして高分子近傍の水分子の IR バンドを解析したところ、含水率に応じてピーク振動数は 3607 cm^{-1} から 3415 cm^{-1} へ低波数シフトし、実験で得られた A1-A3 モード[7]を再現できた。そこでその方法論について、高分子界面からの距離を変数とした IR バンドの空間分割解析法を構築した。本研究で実施した PMEA による高分子相と水相による界面系の大規模 MD 計算のスナップショットを図 1(a) に示す。左図では高分子中に水分子がわずかに入り込んでおり、高分子バルクから水相へと移行するにつれてその割合は徐々に増える。この高分子バルク相からの界面方向への距離を z 軸とした IR バンドの 2 次元マップを図 1(b) に示す。この IR バンドの空間分割解析により、高分子バルク相ではピーク振動数が 3500 cm^{-1} 近傍にあるものの、界面近傍へと近づくにつれてわずかに高波数シフトし、その後水相へと近づくにつれてピーク振動数は 3400 cm^{-1} 弱へと低波数シフトする傾向であることがわかった。これにより、高分子界面近傍の水分子の IR バンドの変調が界面近傍の数 nm オーダーで生じていることが解明できた。また高分子系によらず様々なソフトマテリアルに適用でき、水の OH 伸縮振動モードの実験結果を低コストで再現可能な方法論として一般化できたことから、液晶膜などのナノ構造空間に吸着された水分子の微視的状态と OH 伸縮振動モードの IR バンドの直接比較を展開している。

さらに本研究では、SMILES コードから GAFF 系モデルを自動構築して全原子 MD 計算による自由エネルギー解析を実施し、水・オクタノール分配係数 $\log P_{ow}$ の実験値について良い再現性を得ることに成功した (図 2)。この結果は高分子や液晶を形成する分子構造種に対して得られたことから、GAFF 系モデルは有機化合物に対する分子間相互作用の記述に優れていることが分かった。この分子溶解性の探索は水・オクタノール相の以外の溶媒系に対しても柔軟に実施できることから、今後は高分子・液晶膜との溶解拡散性の学理普遍化を展開する。

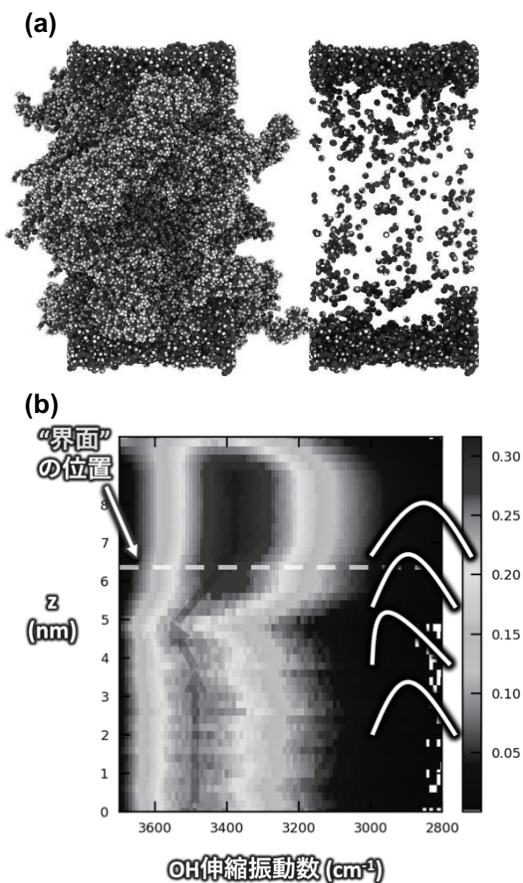


図 1: 高分子 PMEA 界面に存在する水分子集団の IR バンドの空間分割マップ。高分子バルクに存在する水分子が界面に近づいていくと、ピーク振動数が非単調にシフトする傾向であることが分かった。

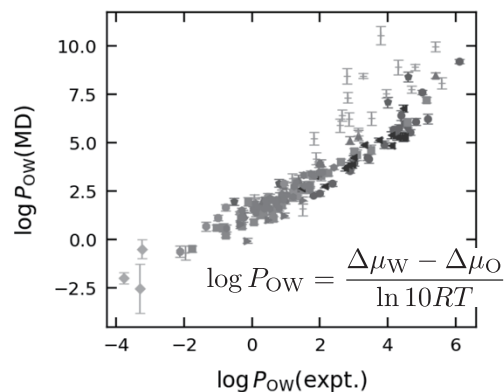


図 2: 様々な有機化合物の水・油相系の自由エネルギー解析で得られた分配係数 $\log P_{ow}$ の実験値との相関関係。

参考文献

- [1] T. Kato, M. Yoshio, T. Ichikawa, B. Soberats, H. Ohno, M. Funahashi, *Nat. Rev. Mater.* **2**, 17001 (2017).
- [2] Y. Ishii, N. Matubayasi, *J. Chem. Theory Comput.* **16**, 651 (2020); Y. Ishii, N. Matubayasi, H. Washizu, *J. Phys. Chem. B* **126**, 4611 (2022).
- [3] Y. Ishii, N. Matubayasi, G. Watanabe, T. Kato, H. Washizu, *Sci. Adv.* **7**, eabf0669 (2021);
- [4] M. Tanaka, T. Hayashi, S. Morita, *Polym. J.*, **45**, 701 (2013)
- [5] N. Yasoshima, T. Ishiyama, M. Gemmei-Ide, N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 12095 (2021).
- [6] H. Torii, R. Ukawa, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 1468 (2021).
- [7] Y. Ikemoto, Y. Harada, M. Tanaka, S. Nishimura, D. Murakami, N. Kurahashi, T. Moriwaki, K. Yamazoe, H. Washizu, Y. Ishii, and H. Torii, *J. Phys. Chem. B* **126**, 4143 (2022).

4 発表実績または予定

- [1]★ 石井良樹, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷺津仁志, 「高分子界面近傍における水素結合特性と赤外振動バンドの全原子解析」, 日本化学会 第 104 春季年会, 千葉, 2024 年 3 月 18-21 日.
- [2]★ 田中雄大, 岡本隆一, 鷺津仁志, 「反応分子動力学を用いたアモルファス炭素膜-ZrO₂ 間における化学反応解析」, 271P, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 福井, 2023 年 12 月 5 日.
- [3]★ K. Torimoto, H. Akiyama, R. Okamoto, M. Murashima, H. Washizu, 「Study on Potential of Mean Force of Carbon-Addition Bonds on the Surface of Diamond-Like Carbon Under Different Preparation Conditions」, STLE Tribology Frontiers Conference (TFC), USA, 2023 年 11 月 13 日.
- [4]★ Y. Tanaka, H. Akiyama, R. Okamoto, H. Washizu, "Detailed Analysis of Chemical Reactions Near the Surface of Hydrogen-Free DLC Film During Sliding", 3945101, STLE Tribology Frontiers Conference (TFC), USA, 2023 年 11 月 13 日.
- [5]★ H. Washizu, K. Kawakita, M. Homma, R. Araki, Y. Ishii, H. Koshima, 「Molecular Simulation Approach for Dynamics of Extreme Pressure Agents」, STLE Tribology Frontiers Conference (TFC), USA, 2023 年 11 月 14 日.
- [6]★ 鷺津仁志, 「計算科学による水圏機能材料の設計」, 日本化学会秋季事業 第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023, 東京, 2023 年 10 月 18 日.
- [7]★ Y. Ishii, H. Washizu, G. Watanabe, 「On Structural and Transport Properties of Confined Water in Functional Soft Materials Investigated by Using All-Atom MD Calculation with Self-Consistent Modeling Scheme (招待講演)」, ICMS2023, Taipei, 2023 年 10 月 6-9 日.
- [8]★ H. Washizu, 「Molecular Simulation Methods for Tribology」, ICMS2023, Taipei, 2023 年 10 月 6-9 日.
- [9]★ Y. Tanaka, H. Akiyama, R. Okamoto, H. Washizu, "Molecular Dynamics Analysis of Chemical Reactions in Hydrogen-free DLC Film and ZrO₂ under Friction", 9th International Tribology Conference (ITC), Fukuoka, 2023 年 9 月 28 日.
- [10]★ K. Torimoto, H. Akiyama, R. Okamoto, M. Murashima, H. Washizu, "Study of Potential of Mean Force for Carbon-additive Bonding on Diamond-like Carbon Surfaces", 9th International Tribology Conference (ITC), Fukuoka, 2023 年 9 月 28 日.
- [11]★ 石井良樹, 鷺津仁志, 「ソフトマテリアル界面の水和機能解明に向けた計算化学とその応用展開 (招待講演)」, 第 72 回高分子討論会, 香川, 2023 年 9 月 26-28 日.
- [12]★ 石井良樹, 「凝縮系の電子状態計算を用いたイオン液体の分子モデリングと大規模系への応用展開

- (招待講演)」, 分子研研究会・イオン液体インフォマティクスの発展に向けて, 愛知, 2023年9月13-14日.
- [13] ★) 石井良樹, 「イオン・共有結合が協奏する多元系無機ガラスの相互作用設計と構造・物性解析への展開 (招待講演)」, セラミックス協会第36回秋季シンポジウム, 京都, 2023年9月6-8日.
- [14] ★) 石井良樹, 「第一原理計算から設計する分極モデルと多元系溶融塩の計算科学 (招待講演)」, 溶融塩化学オンラインサロン, Zoom, 2023年6月27日.
- [15] ★) 田中雄大, 秋山博俊, 岡本隆一, 鷺津仁志, 「摺動中 DLC 膜の新生面近傍における化学反応の詳細解析」, トライボロジー会議 2023 春 東京, 日本トライボロジー学会, 2023年5月31日.
- [16] ★) 鳥本航史朗, 秋山博俊, 岡本隆一, 村島基之, 鷺津仁志, 「sp²/sp³ 比の異なる DLC 膜表面の炭素と添加剤の結合に関する物理化学的研究」, トライボロジー会議 2023 春 東京, 日本トライボロジー学会, 2023年5月30日.
- [17] ★) H. Washizu, K. Kawakita, T. Hasegawa, R. Araki, T. Horio, Le Nhu Minh Tue, Y. Ishii, R. Okamoto, K. Khajeh, N. Sugimura, 「Molecular Simulations of Self-Assembled Structures in Oil EnvironMolecular Simulations of Self-Assembled Structures in Oil Environment」, 3d Korea Tribology International Symposium (K-TIRIB), Korea, 2023年4月3日.
- [18] ★) K. Torimoto, H. Akiyama, R. Okamoto, M. Murashima, H. Washizu, 「Study of potential of mean force for carbon-additive bonding with different number of chemical bonds on Diamond-like carbon surfaces」, 3d Korea Tribology International Symposium (K-TIRIB), Korea, 2023年4月3日.

5 出版実績または予定

- [1]★) Y. Ishii, N. Matubayasi, H. Washizu, et al., *in preparation* (2024).
- [2]★) Y. Ishii, H. Torii, Y. Ikemoto, Y. Harada, H. Washizu, et al., *in preparation* (2024).
- [3] N. Yoneda, H. Iyama, T. Nagata, M. Katahira, Y. Ishii, K. Tada, K. Matsumoto, R. Hagiwara, “Fluoride Ion in Alcohols: Isopropanol vs Hexafluoroisopropanol”, *J. Phys. Chem. Lett.*, **15**, 1677-1685 (2024). DOI: 10.1021/acs.jpcclett.3c03619
- [4] K. Khajeh, D. Talukdar, G. Sawai, H. Washizu, "A multiscale framework for polymer modeling applied in a complex fluid flow", *J. Nonnewton. Fluid Mech.*, **325**, 105200 (2024). DOI: 10.1016/j.jnnfm.2024.105200
- [5]★) J. Park, Y. Sasaki, Y. Ishii, S. Murayama, K. Ohshiro, K. Nishiura, R. Ikura, H. Yamaguchi, A. Harada, G. Matsuba, H. Washizu, T. Minami, Y. Takashima, “Leaf-Inspired Host–Guest Complexation-Dictating Supramolecular Gas Sensors”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **15**, 39777-39785 (2023). DOI: 10.1021/acsami.3c04395
- [6] K. Hamaguchi, H. Lu, S. Okamura, S. Kajiyama, J. Uchida, S. Sato, G. Watanabe, Y. Ishii, H. Washizu, G. Ungar, T. Kato, “Reentrant 2D Nanostructured Liquid Crystals by Competition between Molecular Packing and Conformation: Potential Design for Multistep Switching of Ionic Conductivity”, *ChemPhysChem*, **24**, e202200927-pp.1-10 (2023). DOI: 10.1002/cphc.202200927
- [7]★) Y. Ishii, N. Matubayasi, H. Washizu, “Nonpolarizable Force Fields through the Self-Consistent Modeling Scheme with MD and DFT Methods: From Ionic Liquids to Self-Assembled Ionic Liquid Crystals”, *J. Phys. Chem. B* **126**, pp.4611-4622 (2022). DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c02782
- [8]★) 石井良樹, “自己組織化イオン液晶が形成するナノ界面のモデリングと水分子のダイナミクス”, アンサンブル (査読あり), **24**, pp.152-159 (2022).

巨大分子のイオン選択性の起源：構造論とエネルギー論

Origin of ion selectivity in gigantic molecules: Structure and energetics

○平田 圭祐（東工大理学院）

1 研究目的

生体分子の中にはある特定のイオンと特異的に結合するものが存在する。たとえば、ビューベリシン（図 1）はアルカリ・アルカリ土類金属イオンに対して高い選択性を示す環状生体分子であり、そのイオン選択性によって高い抗菌活性を示すことが知られている。しかし、どのアルカリ・アルカリ土類金属イオンに対して選択性を示すのかという点には諸説あり、統一的な見解は得られていなかった。そこで、本研究ではまず初めに質量分析法を用いてビューベリシンがどのアルカリ・アルカリ土類金属イオンに対して特に強く結合するのか明らかにすることを目指した。さらに、先駆的な分子分光法と量子化学計算を組み合わせることで、ビューベリシン-金属錯体の分子構造を明らかにし、イオン選択性が発現する機構を分子論的に明らかにすることを目指した。

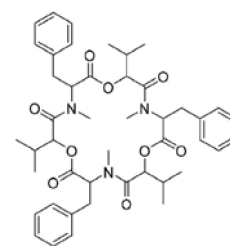


図 1. ビューベリシンの分子構造。

2 研究方法、計算方法

図 2 に実験装置図を示す。エレクトロスプレーイオン化法によりビューベリシン-金属錯体をイオン化し真空装置へ導入した。まず、ビューベリシンと各アルカリ金属を等量混合し、質量スペクトルを測定した。つづいて、四重極質量分析計で目的のイオンのみを質量選別し、4 K まで冷却したイオントラップでイオンを捕捉した。冷却イオントラップに H₂ を導入し、分子イオンとのファンデルワールス錯体を形成した。ここに波長可変赤外レーザーを導入した。赤外吸収により分子イオンは振動励起され、H₂ が解離する。この光解離物のイオン量を質量分析計で測定することで赤外吸収スペクトルに相当する赤外光解離スペクトルを測定した。密度汎関数法（DFT）を用いてビューベリシン-金属錯体の局所安定構造を計算した。汎関数として M06-2X、基底関数として def2-SVP を使い、Gaussian 16 パッケージで構造最適化と調和振動子計算を行った。調和振動子計算では分子振動の非調和性を考慮していないため、実際よりも赤外振動の振動数が過大評価されてしまうことが知られている。これを補正するため、計算で得られた赤外振動の振動数にスケール因子として 0.93 を乗じた。

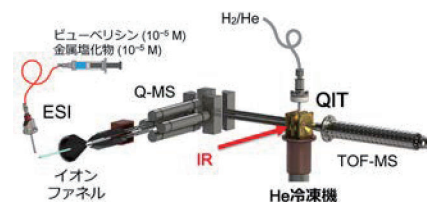


図 2. 実験装置. ESI: エレクトロスプレーイオン化源、Q-MS: 四重極質量分析器、TOF-MS: 飛行時間型質量分析器。

3 研究成果

図 3a でビューベリシン-Na⁺ 1:1 錯体が他の錯体よりも強く観測されていることから、ビューベリシンは Na⁺ に対して高い選択性を示すと結論した。図 3b に示した赤外スペクトルにはいずれの錯体においても 4 本のバンドが観測された。振動数から、1600–1700 cm⁻¹ のバンド（図中緑）はアミド CO 伸縮振動、1700–1800 cm⁻¹ のバンド（青）はエステル CO 伸縮振動に帰属された。Na⁺ 錯体ではエステル CO 伸縮が他の錯体よりも

低波数側にシフトしている。量子化学計算との比較から、これはエステル CO が Na^+ に直接結合したためと判明した。他のアルカリ金属イオンについても同様の解析を行った結果、ビューベリシンは Na^+ に対してカルボニル酸素による八面体型六配位構造で強く結合する一方、親和性の低い他のイオンでは、配位数が少ない三配位構造をとることが分かった [*J. Phys. Chem. Lett.* **13**(48), 11330-11334 (2022)]。さらに、アルカリ土類金属イオンでも同様の構造-機能相関が成り立つことが示された。これらの結果からイオンのサイズがビューベリシンの空孔に一致したときにイオン選択性が発現すると考えられる [*J. Phys. Chem. A* **127**(34), 7115-7120 (2023)]。

4 発表実績または予定

★ 平田 圭祐, “冷却イオントラップ赤外分光法による天然イオノフォアにおけるイオン認識機構の解明” 日本化学会第 104 春季年会(2024)、2024 年 3 月 (招待講演)。

★ 平田 圭祐, “冷却イオン分光でみるイオン認識の協奏的水和効果” 日本化学会第 104 春季年会(2024)、2024 年 3 月 (招待講演)。

★ K. Hirata, “Probing hydration-induced proton transfer of protonated p-aminobenzoic acid by cryogenic ion trap infrared spectroscopy” 8th Asian Spectroscopy Conference、2023 年 9 月 (招待講演)。

★ K. Vo, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, M. Fujii, “Cold ion trap infrared spectroscopy of beauvericin-alkaline earth metal ions complexes; Preference to physiological ions” 第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月。

★ 佐久間竜, 王君成, 平田圭祐, J. M. Lisy, 藤井正明, 石内俊一, “クラウンエーテル・アルカリ金属錯体水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光-イオン選択性に対する水和効果の解明-” 第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月。

★ 早川 優里花, 石橋 陸, 平田 圭祐, 藤井 正明, 石内 俊一, “ Ca^{2+} チャネル選択フィルター部分ペプチド-2 価金属イオン錯体水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光-イオン選択性に対するボトムアップ・アプローチ” 第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月。

★ 平田 圭祐, 赤坂 恭汰, O. Dopfer, 小原 颯太郎, 山田 美結, 石川 春樹, 藤井 正明, 石内 俊一, “プロトン付加 p-アミノ安息香酸水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光-分子内プロトン移動反応機構の解明-” 第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月。

★ 大倉 由楓, G. D. Santis, 平田 圭祐, S. S. Xantheas, 藤井 正明, 石内 俊一, “冷却イオントラップ・赤外分光法によるニコチン水和クラスターの分子内プロトン移動反応機構の解明” 第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月。

上記の他に 2 件の学会発表を行った。

5 出版実績または予定

★ Y. Okura, G. D. Santis, K. Hirata, S. S. Xantheas, M. Fujii, S. Ishiuchi, *J. Phys. Chem. Lett.* submitted.

★ Y. Okura, G. D. Santis, K. Hirata, V. S. Melissas, S. Ishiuchi, M. Fujii, S. S. Xantheas, *J. Am. Chem. Soc.* **146**(5), 3023-3030 (2024).

★ K. Hirata, K. Akasaka, O. Dopfer, S. Ishiuchi, M. Fujii, *Chem. Sci.* **15**(8), 2725-2730 (2024) (Front cover).

★ K. Hirata, E. Sato, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Phys. Chem. Lett.* **14**(24), 5567-5572 (2023).

★ V. Kien, H. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, M. Fujii, *J. Phys. Chem. A* **127**(34), 7115-7120 (2023).

★ K. Yoshizawa, K. Hirata, S. Ishiuchi, M. Fujii, and A. Zehnacker, *ChemPhysChem* **24**(18), e202300172 (2023).

★ H. Takayanagi, J.-X. Bardaud, K. Hirata, V. Brenner, E. Gloaguen, S. Ishichi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**(35), 23923-23928 (2023).

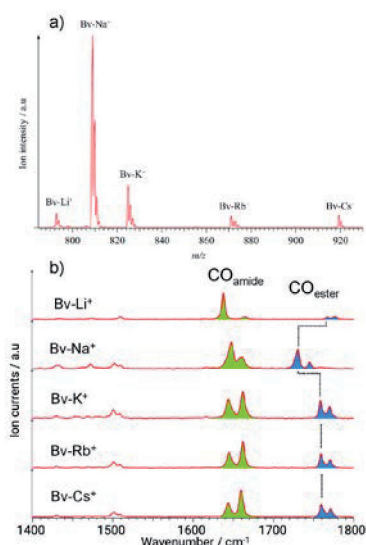


図 3. ビューベリシン-金属錯体の a) 質量スペクトルと b) 赤外スペクトル。緑色、青色のバンドがそれぞれアミド CO、エステル CO 伸縮を表す。

イオン性色素結晶を含む新規 π 電子系の合成と配列制御

Preparation and arrangement of pi-electronic systems including ionic compounds

○山門 陵平、岡田 修司、羽場 修、水口 敬、齋藤 恵里佳、菊地 秀、村山 侑平、三浦 寛人、佐藤 航太郎、渡辺 果歩、井上 遥平、永田 紘規、鈴木 克洋（山形大院有機材料）

1 研究目的

材料開発において分子集合体の構築と形態制御はもっとも重要な課題のひとつである。さらに、新規骨格を有する分子はもちろん、既存の分子であったとしても、新しい配列形態の実現によりまったく異なる特性・機能性をもった材料を創製することが可能である。本研究課題では、イオン性分子を含むさまざまな新規 π 電子系の合成を行い、電子・光物性などを評価する。さらにイオン間相互作用をはじめとする分子間相互作用を利用した分子集合体の自在構築をめざす。

2 研究方法、計算方法

一連の計算の実施にあたり、Gaussian 16 を利用した。

3 研究成果

さまざまな新規 π 電子系を合成し、構造や電子・光物性に関する理論計算を行った。

例えば、アニオン応答性を有するジメシチルボリル基を2つ導入したX字型 π 共役系分子（**X1**, Fig. 1）を合成し、アニオン会合に伴う静電ポテンシャルの変化を検証した。その結果、アニオンの会合に伴い、アニオンの負電荷が π 共役系に非局在化していることが明らかとなった。この結果により、アニオン会合における負の協働効果を説明することが出来た。（*ChemistrySelect*, 9, e202305008 (2024)）

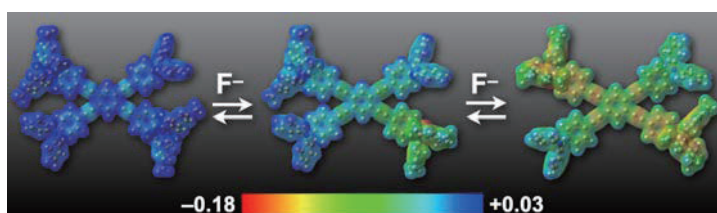


Fig. 1 Electron density diagrams of **X1**, **X1-F⁻**, and **X1-F₂⁻** estimated by electrostatic potential (ESP) mapped onto the electron density isosurface (% = 0.01) calculated at B3LYP/6-31+G(d,p) level for the optimized structures.

4 発表実績または予定

★○E. Saito, Y. Tanaka, R. Yamakado and S. Okada 「Formation and photoelectrochemical properties of charge-transfer complexes comprising of charged π -electronic systems」 MNC2023, Kyoto, 2023.11.14-17 （本課題に関連する発表6件のうち1件を記載）

5 出版実績または予定

★・K. Morii, H. Nabeta, T. Yanbe, K. Watanabe, S. Sumikoshi, T. Chiba, R. Yamakado, S. Okada, *ChemistrySelect*, 9, e202305008 (2024)

配向制御された高分子集合体の動的特性と物性相関解析

Dynamic Properties and Property Correlations of Polymer Assemblies with Controlled Orientation

○古屋 秀峰、浅野 克仁、川瀬 陽司、光武 拓馬、細谷 亮平

(東京工業大学物質理工学院)

1 研究目的

本研究の目的は、全原子分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、高分子液晶および延伸配向高分子材料におけるマクロ物性と分子ダイナミクスの相関を検討することである。また、得られたデータを高分子物性ビックデータへ登録して、機械学習による高分子材料の予測設計に役立てることである。

高分子材料の物性向上や新規物性の創製には、構成する高分子鎖の一次構造だけでなく、高分子鎖の集合構造の制御が必要不可欠である。例として、熱伝導特性向上のための分子設計として、液晶形成能を有する構造単位 (メソゲン) を高分子鎖の繰り返し単体に組み込むことや、高分子集合構造の配向制御が適用されている。

配向制御された高分子材料の物性は異方性を有していて、物性向上や新規物性の発現が得られるが、その発現機構は、静的配向構造だけでなく分子ダイナミクスの要因も重要である。本研究で、我々は、自己集合配向する液晶状態ならびに、延伸配向した高分子材料の設計指針の確立を目指し、主鎖型高分子液晶とそのモデル化合物、および延伸配向した高分子材料に関する分子ダイナミクス特性である分子緩和時間、自己相関関数、時空相関関数、および動的構造因子を評価し、熱伝導特性、力学物性、および誘電特性との相関を検討する。

我々は、主鎖型高分子液晶の相転移挙動とコンホメーション特性について、重水素 NMR 測定と回転異性状態近似解析を組み合わせて、アルキルスパーサーに特有のネマチック・コンホメーションの定量的解析を行い、熱力学量の偶奇効果の原因を明らかにしてきた[1]。明らかにしたネマチック相のコンホメーションを用いて、双極子モーメント、磁化率の異方性、光学異方性の実験値を検証した。さらに、液晶の異方相—等方相転移における物性変化を分子配向や分子コンホメーションなどの分子レベルの情報と関連付けて、配向異方性場における分子の果たす役割を定量的に明らかにするために実験的手法に合わせて分子シミュレーションを行う必要がある。

実験値を再現する修正力場を適用したシアノビフェニル基を有する単量体液晶の MD シミュレーションはすでに行い、相転移挙動と配向秩序度の再現性を確認している。また、熱伝導率を計算して、異方的な実験値を再現することも確認している。本研究では、主鎖型高分子液晶の重要なモデル分子である二量体液晶 CBA_n (図 1 参照) について MD シミュレーションを行い、液晶状態の配向構造と相転移挙動を検討した。さらに、液晶状態における分子鎖のダイナミクスを調べるために、平均二乗変位、緩和自己相関関数、時空相関関数、動的構造因子を解析した。

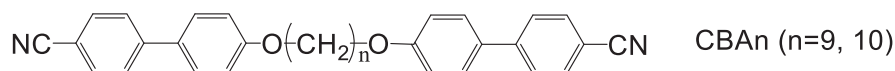


Fig. 1 Chemical structure of CBA_n.

2 研究方法、計算方法

MD 計算は LAMMPS プログラム 23Jun2022 バージョンを用いて行った。また、量子化学計算は Gaussian16Rev. B.01 を用いて行った。シミュレーションの対象とした分子は二量体液晶 CBA n ($n=9, 10$) である。128 分子で系を構成し、境界条件には周期境界条件を用いた。力場は高橋ら[2, 3]が作成したシアノビフェニル用修正力場に、さらに二面角項を追加修正した力場を使用した。電荷は CHELPG 法を用いて MP2/6-31G+(d) で計算した電荷を用いた。

計算の時間刻みは 1 fs でシミュレーションを行った。実験値より低密度の 0.8 g/cm³ で立方体セルに分子配置をランダムに発生させ、等方相の温度で、NPT 条件下で緩和させて等方相を作成した。これを初期構造として、NPT アンサンブルでネマチック-等方相転移点近傍の温度数点で 5 ns 間の計算を行い、さらに 200 ~ 300 ns の平衡化を行った。NPT 計算では、Nose-Hoover サーモスタットと Parrinello-Rahman バロスタットを用い、1 bar の圧力下で実行した。

立方体セルにおいて自発的にネマチック配向しなかった場合、セルを延伸することで配向を促した。初期構造は立方体セルで配向していない系から NVT アンサンブル下で 1.5 倍延伸する計算を 5 ns 行い、平衡化を確認する計算を NPT アンサンブル下で 40 ns 行った。5 ns の延伸計算で配向度が小さく評価された際、さらに 1.5 倍延伸する計算を 5 ns 行った。

系の配向については、配向秩序度 P_2 を計算して評価した。配向秩序度 P_2 はオーダーパラメータテンソル Q (式 1) の最大固有値として得た。

$$Q_{\alpha\beta} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} (3\mu_{i\alpha}\mu_{i\beta} - \delta_{\alpha\beta}) \quad (1)$$

ここで、 $\mu_{i\alpha}$ ($\alpha=x, y, z$) は分子 i の分子軸ベクトル成分、 $\delta_{\alpha\beta}$ はクロネッカーのデルタ、 N は分子数である。分子軸ベクトルは分子の慣性テンソルの最小固有値を与える固有ベクトルから求めた。

配向したネマチック相の座標のトラジェクトリから平均二乗変位と自己相関に関する中間散乱関数を算出した。熱伝導率は、逆非平衡分子動力学法[4]により算出した。逆非平衡分子動力学法では、セルを観測軸方向に 20 分割し、体積エネルギー一定条件下で、高温スラブと低温スラブとの間で 10 ns 間速度交換を行い、熱流束と温度勾配を発生させ Fourier の法則から熱伝導率を得た。熱伝導率の成分分解解析は、全体のエネルギー流速を対流項、分子間、および分子内の相互作用に分解し、それぞれの寄与から求めた。

3 研究成果

Figure 2 に CBA9 に関する MD 計算の密度の温度依存性を示した。MD 計算から得られた値は実験値よりやや大きい値であるが、ほぼ同様な傾向が得られた。CBA10 の密度の温度依存性も同様な結果であった。CBA10 の 445K における配向秩序度 P_2 の時間発展の結果を Figure 3 に示した。 P_2 が 35 ns 以降は 0.6 程度で平衡化していて、実験値の 0.50 と比較すると安定なネマチック相が発現していることが分かった。CBA9 の場合も実験値の 0.3~0.45 とほぼ同程度の値となっていた。

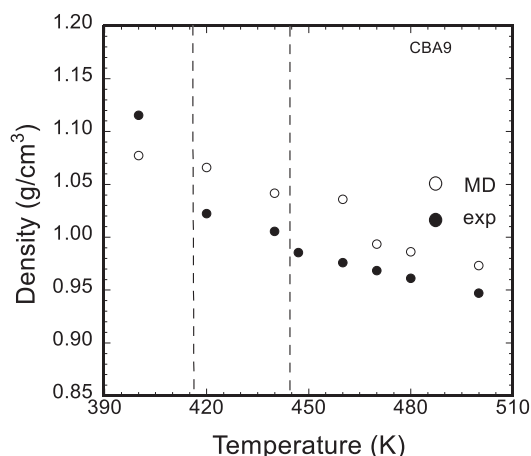


Figure 2. Temperature dependence of densities obtained for CBA9 by MD simulations and observed densities.

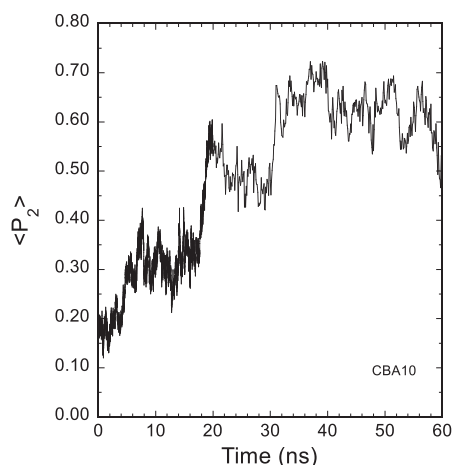


Figure 3. Time evolution of order parameter for CBA10.

CBA10 の 445K ネマチック相における平均二乗変位 (MSD) の時間発展の結果から、分子配向平行方向 x 軸の変位が、垂直方向の y および z 軸の MSD 値よりも小さくなっていた。MSD 値の時間に関する変化量である拡散係数は、x 軸方向の拡散係数が 1ps 以降から次第に増加する傾向がみられ、1ps 以下の短時間領域では軸方向の運動が抑制されていることが分かった。ネマチック相の自己相関に関する中間散乱関数の結果 (Figure 4) からは、長距離周期の緩和挙動で、CBA9 が CBA10 よりも遅い運動緩和となっていることが分かり、スペーサーのアルキル鎖の偶奇効果による分子構造の違いに起因していると示唆された。

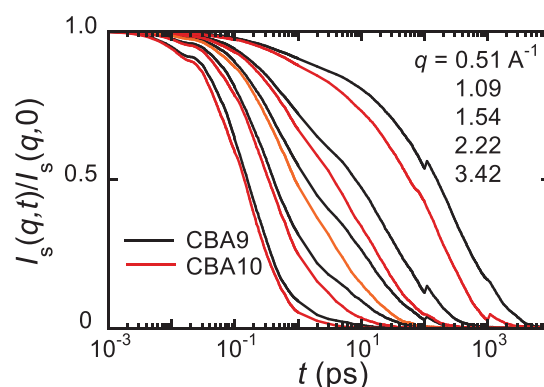


Figure 4. Normalized self intermediate scattering functions for CBA9 and CBA10.

ネマチック相における CBA10 の熱伝導率とその成分分解の結果を Figure 5 に示した。分子配向 x 軸方向の計算値は $0.18 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ であり、配向垂直方向の y と z 軸方向の値は、それぞれ 0.14 と $0.12 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ となり、熱伝導率の異方性を確認することができた。成分分解の結果、分子配向平行方向における熱伝導率 K_x では、分子内相互作用の項 (結合伸縮、結合変角、二面角、および分子内非結合相互作用) が垂直方向に比べて大きくなっていることが明らかになった。ネマチック相では、分子配向平行方向に分子構成の結合が配列している、熱伝導率に大きく影響を及ぼしていることが明らかになった。一方、CBA9 の熱伝導率の計算結果は、x 軸、y 軸、および z 軸方向について 0.25 、 0.21 、 $0.15 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ となり異方性は CBA10 と同様に得られた。

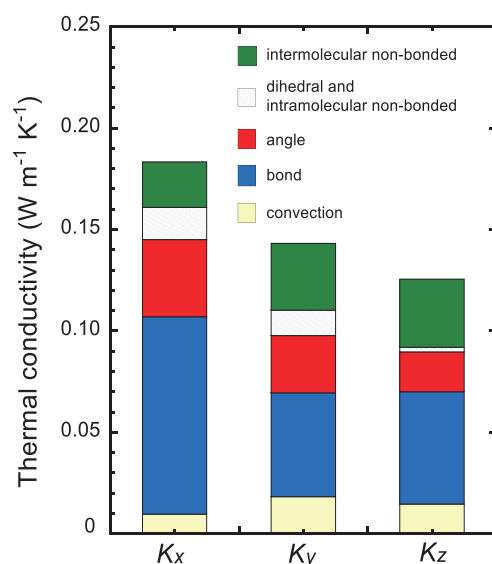


Figure 5. Contributions of convection and each type of interaction to the thermal conductivities (κ_x , κ_y , κ_z) in the nematic phase for CBA10.

二量体液晶のネマチック相における熱伝導率の異方性の原因を解明するために、フォノンの状態密度 PDoS を x、y、

および z 軸方向に分けて評価した。PDoS は、速度の自己相関関数をフーリエ変換することにより算出した。CBA10 のネマチック相について得られた PDoS を Figure 6 に示した。1000 cm^{-1} ~2000 cm^{-1} 付近のピークは主に結合伸縮によるものであり、1300 cm^{-1} ~1600 cm^{-1} は芳香族 C=C の結合伸縮振動に帰属される。1400 cm^{-1} 付近のピークについて、分子配向 x 軸方向のピークの強度が y と z 軸のピークより大きいことがわかる。分子配向平行方向の x 軸成分のフォノンの状態密度が大きいこと、結合方向由来の熱伝導率は配向平行方向に高くなっていることが明らかになった。

二量体液晶のネマチック相における分子配向構造の異方向性と熱伝導率の相関が明らかになり、主鎖型高分子液晶の配向構造の熱伝導率向上の分子設計に寄与する成果が得られた。

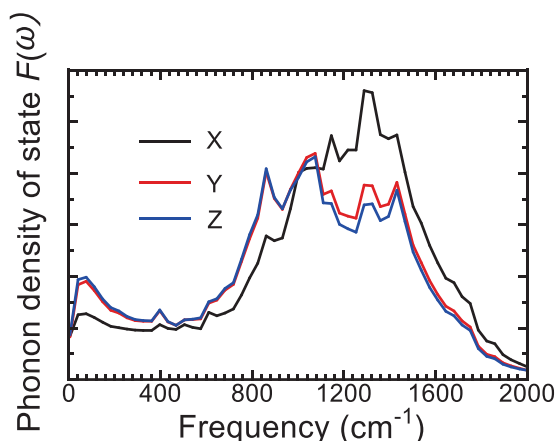


Figure 6. Phonon density of states (PDoS) calculated for each direction (x, y, and z axis) in the nematic phase for CBA10.

「参考文献」

- [1] Abe, A., Furuya, H., Zhou, Z., Hiejima, T., and Kobayashi, Y., *Adv. Polym. Sci.*, 181, 121-152 (2005).
- [2] Takahashi, Y., Ishikawa, R., and Kawauchi, S., *J. Comput. Chem. Jpn.*, 14, 211-212 (2016).
- [3] Sasaki, R., Takahashi, Y., Hayashi, Y., and Kawauchi, S., *J. Phys. Chem. B* 124, 881-889 (2020).
- [4] Müller-Plathe, F., *J. Chem. Phys.*, 106, 6082-6085(1997).

4 発表実績または予定

- ★ 1. 光武 拓馬、石井 聡子、古屋 秀峰、高分子物性自動計算プログラム RadonPy を用いた熱伝導率の延伸配向特性評価、日本コンピュータ化学会春季年会 (2023 年)。
- 2. 古屋 秀峰、伊藤 隼哉、分子動力学伸長計算によるポリペプチド α ヘリックス一本鎖の特性解析、日本コンピュータ化学会春季年会 (2023 年)。
- 3. 川瀬 陽司、古屋 秀峰、久保 智弘、石毛 亮平、斎藤 礼子、植物由来原料を用いた新規バイオベース高分子の分子動力学シミュレーションによる特性解析、第 72 回高分子学会年次大会 (2023 年)。
- 4. 深澤 亮輔、小野澤 優太、梁 暁斌、中嶋 健、古屋 秀峰、原子間力顕微鏡を用いたポリ(α -L-グルタミン酸)一本鎖の二次構造転移の検討、第 72 回高分子学会年次大会、(2023 年)。
- 5. 古屋 秀峰、村上 諒太、水野 陽介、梁 暁斌、中嶋 健、ポリアスパルテートの主鎖らせん反転挙動と機能物性、第 72 回高分子討論会 (2023 年)。

5 出版実績または予定

1. Hidemine Furuya, Toshinari Yanagihara, Yuki Orito, Hiroyasu Masunaga, Direct determination of the π -helix structure and helix transition behavior of poly β -phenethyl L-aspartate) via synchrotron X - ray diffraction, *J. Pept. Sci.*, 29, e3459 (2023): <https://doi.org/10.1002/psc.3459>.

生体物質における凝集現象と枯渇効果の寄与

Contribution of the depletion effect on crystallization of biomaterials

○末松 安由美 (西日本工業大学)、須田 慶樹 (九州大学)

1 研究目的

本研究では生体中の凝集挙動の原動力が枯渇効果にあることを示し、電解質濃度や粒径比が凝集挙動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。特に、生体膜中のバクテリオロドプシン(bR)の相挙動を2次元平面へモデル化し、相図を作成する。また、ナノシートのような異方性の高い粒子系の相挙動についても並行して調べる。

2 研究方法、計算方法

bRの相図を作成するために、bRと脂質分子を大小の剛体円盤としてモデル化した2成分2次元系において、Event chain Monte Carloシミュレーションを実行する。bR充填率と系の圧力の関係から固液共存領域を求める。3次元系では、ナノシートを巨大アニオンでモデル化した系における実効相互作用の計算を積分方程式理論で計算する。実際に得られている凝集濃度と比較を行い、モデル化の妥当性を検証する。

3 研究成果

2次元モデル系において、脂質の充填率を0.1から0.5まで変化させた時の相図が得られた。この結果から、脂質充填率0.4以下では脂質分子の枯渇効果がbRの秩序化を阻害することが示唆され、脂質充填率が0.5の場合にはbRの秩序化が促進されることがわかった。

3次元ではマクロアニオン間相互作用は特定の電解質濃度の場合のみ、カチオンを一つ挟んだ距離で最も安定化することがわかった。

4 発表実績または予定

★The 7th International Soft Matter Conference ポスター発表 K. Suda, A. Suematsu and R. Akiyama, 2023.9.4 大阪国際会議場

★The 15th Mini-Symposium on Liquids 2023 ポスター発表 末松 安由美、秋山 良 2023.6.10 岡山大学

★The 15th Mini-Symposium on Liquids 2023 ポスター発表 須田 慶樹、末松 安由美、秋山 良 2023.6.10 岡山大学

★「ソフトマテリアル理論研究の最前線」研究会 口頭発表 末松 安由美 2023.12.16 オンライン

5 出版実績または予定

★“Two-Dimensional Ordering of Bacteriorhodopsins in a Lipid Bilayer and Effects Caused by Repulsive Core between Lipid Molecules on Lateral Depletion Interaction: A Study based on a Thermodynamic Perturbation Theory” K. Suda, A. Suematsu, and R. Akiyama, *Physica A*, **630**, 129260 2023

染色体の新規モデル開発と種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算

Developing a Novel Model of Chromosome and Computations of Atomic Force Microscopy Images of Several Molecules

○炭竈 享司 (JST さきがけ、金沢大学)、Newaz Md Fahim (金沢大学)

1 研究目的

我々の体内では常に活動電位という電気信号が駆け巡っており、そのおかげで我々は考えたり、身体を動かすことが出来る。例えば、心電図は心臓での活動電位、脳波は脳での活動電位を計測したものである。活動電位を形作るためには、細胞膜を横切るイオンの透過性を時々刻々と精密に制御する必要がある。細胞膜に存在する電位依存性 Na^+ チャンネル (Na_v) は、細胞膜内外の電位の変化に応じて Na^+ の通路を開閉 (ゲーティング) し、細胞膜の Na^+ 透過性を制御する。 Na_v の開口によって活動電位の形成が開始されるため、 Na_v が働く仕組み解明することは生命科学分野の最重要課題の一つと言える。

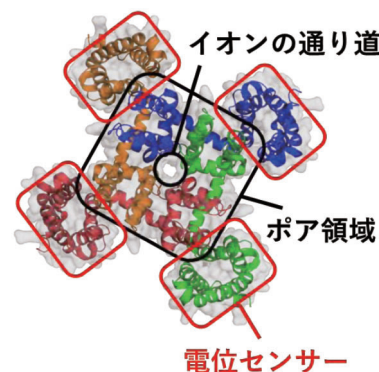


図 1: 電位依存性 Na^+ チャンネル (Na_v) の構造。

Na_v の働く分子メカニズムを理解するため、X 線結晶構造解析や低温電子顕微鏡の単粒子解析等の構造解析が盛んに行われてきた。これらの先行研究の結果から、 Na_v は四量体を形成して中心にイオンの透過路を形作り (ポア領域; PD)、その周囲には電位センサー (VSD) と呼ばれる膜電位を感知する領域が常にぴったりと結合していると考えられてきた (図 1)。しかし、室温の細胞膜内で動いて機能している Na_v の構造や Na_v 同士の相互作用には不明点が多く残されている。例えば、1) Na_v は有髄神経においてはランビエ絞輪に分布するが、ランビエ絞輪の中でもさらに局所化している点。2) 活動電位の速い立ち上がりには Na_v の協同的な開口が関わっていると考えられているが、その分子機構は分かっていない点。3) Anton を用いた分子動力学 (MD) シミュレーションによれば、 Na_v の閉口に伴い電位センサーが PD から解離すると予想されているが[1]、実験的な証拠がない点。

本研究では、これらの疑問に答えるべく、室温での膜タンパク質の表面構造とその動態をナノスケールで観察することができる高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) を用いて、閉状態および開状態での Na_v の構造を可視化した。また、観察された AFM 像と MD 計算により得られた構造を基にシミュレーションした AFM 像を比較した。その結果、従来にはない Na_v の構造が観測されていることが明らかになった。また、モンテカルロ法による理論的計算により、前述の疑問点への答えとなり得る説を提示することが出来た[2]。本レポートではこの論文の詳細を述べる。

紙面の都合上、本レポートでは詳細は述べないが、他に出版した論文は以下の通りである。1. TRPV1 チャンネルの高速 AFM 動画の解析による自由エネルギー面の計算、2. 高速 AFM 動画による CaMKII の分子運動の観測と理論的解析、3. MD 計算と電気生理学的手法による Na_v チャンネルでの Na^+ の透過機構と Ca^{2+} による阻害機構の解明、4. 生体高分子の AFM 像の計算手法に関する総説。また、投稿中の論文は以下の通りである。5. AMPA 受容体の高速 AFM 動画と MD 計算の共同研究、6. カーボンナノチューブ繊維の 3D-AFM 計測と理論予測との比較、7. 界面でのイオン液体の 3D-AFM 計測と MD 計算による分子構造の解明。

2 研究方法、計算方法

細胞膜 (POPC) の中に VSD (PDB code: 5yuc) が 2 つ入った系を作成した。バルクは 150 mM NaCl 溶液である。系には POPC が 249 分子、VSD が 2 つ、水分子が 21,206 個、Na⁺ が 58 個、Cl⁻ が 68 個存在し、全原子数は 101,040 個である。VSD のダイマーは H_v チャンネル (PDB code: 3vmx) を鋳型とするホモロジーモデルにより作成した。POPC には Lipid21、VSD には ff19SB、水分子には TIP3P、Na⁺ と Cl⁻ には Joung-Cheatham の力場を用いた。

1,000 ステップの最適化により、初期構造の重なりを取り除いた。次に、NPT アンサンブル (300K, 1 bar) による MD シミュレーションを 600 ps 行い、POPC と VSD の間にある僅かな隙間を埋めた。この際、VSD の全ての原子は調和振動子 (バネ定数: 2 kcal/mol/Å²) によって元の位置に拘束した。その後、調和振動子による拘束をかけながら、NVT アンサンブル (300K) による MD シミュレーションを 100 ns 行い平衡化した。最後にプロダクションランとして、調和振動子による拘束をかけずに、NVT アンサンブル (300K) による MD シミュレーションを 1 μs 行った。全ての MD 計算は分子研にインストールされている AMBER22 を用いて行った。

1 μs の軌跡から 10 ns 毎に 100 個の VSD ダイマーの構造をサンプリングした。100 個の構造について AFM 像をシミュレートし、シミュレートした 100 個の AFM 像を平均化した。AFM 像のシミュレーションには BioAFMViewer を用いた[3]。平均化した AFM のシミュレーション像と実測の AFM 像を比較した。

モンテカルロ法によるシミュレーションでは、1 μm² の領域に乱数を用いて Na_v の座標を生成した。高速 AFM の動画からは、閉状態での Na_v の直径は約 20 nm、開状態でのそれは約 10 nm と見積もられている。そこで、生成した座標から 20 nm 以内、または 10 nm 以内に他の Na_v が存在する確率、つまり Na_v がネットワークを形成し得る確率を計算した。生成する Na_v の数を変化させ、ネットワークを形成し得る確率がどう変化するかを調べた。この計算には自作のプログラムを用いた。

3 研究成果

まず、高速 AFM によって撮影された開状態と閉状態の Na_v の画像を示す (図 2)。開状態では、X 線結晶構造解析や低温電子顕微鏡を用いた従来の研究が示す通り、PD が VSD に結合した像が得られた。一方、閉状態では、MD 計算が示した通り[1]、VSD が PD から解離した像が得られた。これは Jensen らの MD 計算の正しさを示す初めての実験的証拠である。

次に、閉状態の動画では、興味深いことに、2 つの VSD が結合したような z 字の構造 (図 2 左の左下の構造) が多数観察された。そこで、前述したように VSD のダイマー構造について 1 μs の MD 計算を行い、100 個の構造をサンプリングした。それぞれの構造について AFM 像を理論予測するシミュレーションを行い平均化することで、Na_v の分子運動の AFM 像への影響を考慮した。平均化されたシミュレーション像は実験の像とよく似ていたため (図 3)、z 字の構造は VSD のダイマーであると結論付けた。

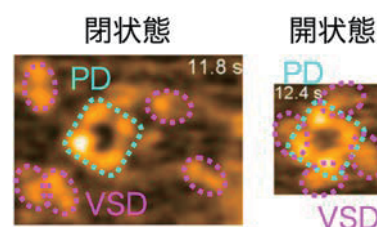


図 2: 電位依存性 Na⁺チャンネル (Na_v) の AFM 像。

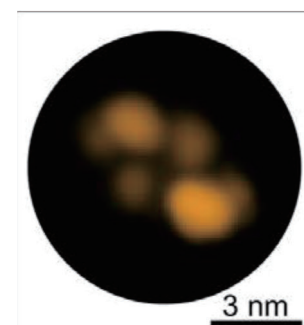


図 3: VSD ダイマーのシミュレートした AFM 像。

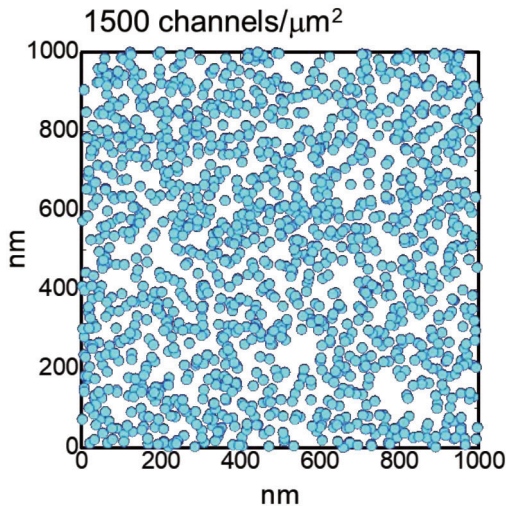


図4：Navの発現している様子の模式図。

PDに結合している。Navが閉じると、JensenらのMDシミュレーションや本研究が示す通り、VSDはPDから解離する。解離したVSDはNav分子間でのダイマーを形成してネットワークを作る。ランビエ絞輪での局在化はこのネットワーク形成を促進している可能性がある。Navが開く際、このネットワークを一斉に切断する必要がある。この一斉の切断がNavの協同的な開口の分子機序であり、これにより活動電位の急峻な発生を説明し得る。

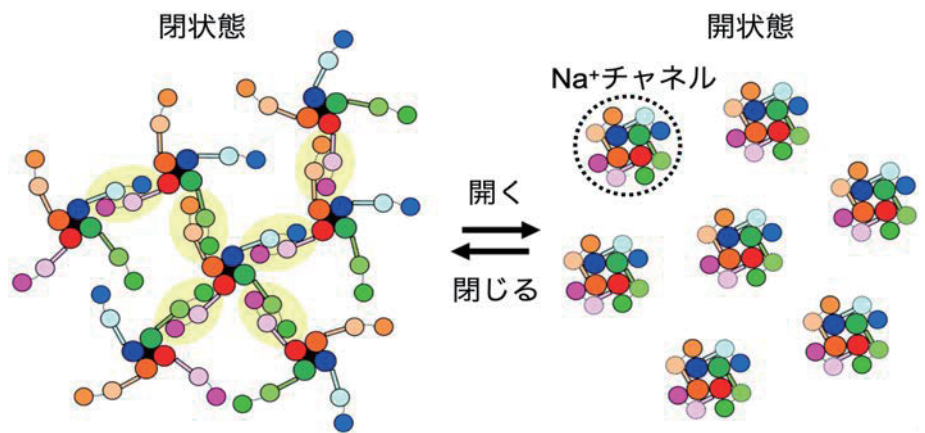


図5：Navの新しいゲーティング機構。

4 発表実績または予定

★炭竈享司 (2023) “A development of rapid classification method of A/B compartments based on Hi-C and an insight into structural dynamics of A/B compartments” 第3回「Hi-C研究会」

★炭竈享司 (2023) “Chromosome modeling by polymer simulation and comparison with 3D-AFM measurements” 第5回ゲノム生物物理学セミナー (招待講演)

★T. Sumikama (2023) “AFM image computations by force calculation and combined studies of AFM and MD simulations” Rencontres du Vietnam: The 1st International Symposium of Nano Life Science: Nano Biotechnology, Biosensor, Computation (NanoBioCOM2023), Vietnam. (invited)

★T. Sumikama (2023) “Molecular mechanism of selective ion permeation through the K+ channels: A computational study” The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress, Korea. (invited)

★炭竈享司 (2023) 「K⁺チャンネルでの選択的イオン透過と Na⁺チャンネルのゲーティングの新機構」日本生物物理学会 (招待講演)

★T. Sumikama (2024) “Computational and theoretical studies in collaboration with experiments to elucidate biological phenomena” International Conference on Theoretical and High Performance Computational Chemistry 2024 (ICT-HPCC24), China. (invited)

5 出版実績または予定

★T. Sumikama (corresponding) and T. Fukuma, “Intuitive interpretation of heterochromatin and euchromatin through rapid Hi-C analysis.” *bioRxiv* (2022).

★A. Sumino, Y. Zhao, D. Mukai, T. Sumikama, L. Puppulin, M. Hattori, and M. Shibata, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120, e2301013120 (2023).

★S. Tsujioka, A. Sumino, Y. Nagasawa, T. Sumikama, H. Flechsig, L. Puppulin, T. Tomita, Y. Baba, T. Kakuta, T. Ogoshi, K. Umeda, N. Kodera, H. Murakoshi, and M. Shibata, *Sci. Adv.* 9, eadh1069 (2023).

★K. Irie, Y. Oda, T. Sumikama, A. Oshima, and Y. Fujiyoshi, *Nat. Commun.* 14, 4236 (2023).

T. Sumikama (corresponding), B. Corry, J. Ono, C. Kobayashi, and K. Okazaki, *Biophys. Physicobiol.* 20, e200041 (2023).

★T. Sumikama, *Biophys. Rev.* 15, 2059-2064 (2023).

★A. Sumino, T. Sumikama (corresponding), M. Shibata, and K. Irie, *Nat. Commun.* 14, 7835 (2023).

D. Hall, H. Flechsig, and T. Sumikama, *Biophys. Rev.* 15, 2041-2044 (2023).

★A. Sumino, T. Sumikama (co-first), Y. Zhao, H. Flechsig, K. Umeda, N. Kodera, M. Hattori, and M. Shibata, “High-speed AFM reveals fluctuations and dimer splitting of the N-terminal domain of GluA2-γ2.” *bioRxiv* (2023). 投稿中

★M. S. Alam, M. Penedo, T. Sumikama (corresponding), K. Miyazawa, K. Hirahara, and T. Fukuma “Revealing the Mechanism Underlying 3D-AFM Imaging of Suspended Structures by Experiments and Simulations.” 投稿中

★T. Ikarashi, T. Sumikama (co-first), K. Hirata, R. Sakakibara, T. Yoshino, K. Miyata, K. Miyazawa, S. Shimizu, Y. Iwasa, and T. Fukuma “Visualizing Molecular-Scale 3D Distributions of Ionic Liquids in Electric Double-Layer Capacitor by 3D Scanning Force Microscopy with Variable Tip/Sample Bias Voltages.” 投稿中

参考文献

[1] M. Ø. Jensen et al., *Science* **336**, 229-233 (2012).

[2] A. Sumino, T. Sumikama, M. Shibata, K. Irie, *Nat. Commun.* **14**, 7835 (2023).

[3] R. Amyot, H. Flechsig, *PLOS Comput. Biol.* **16**, 1-12 (2020).

[4] S. G. Waxman, J. Murdoch Ritchie, *Science* **228**, 1502-1507 (1985).

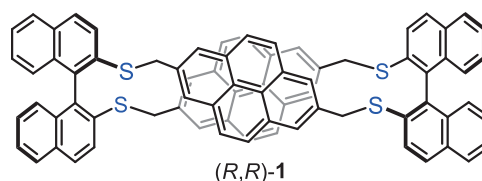
ビナフチル-ピレン環状体色素の立体構造と光学特性

Conformation and optical properties of binaphthyl-pyrene cyclic dyes

○高石 和人 (岡山大学大学院自然科学研究科)

1 研究目的

円偏光発光 (CPL) は示す有機 CPL 色素の研究開発が盛んであり、次世代材料への応用が期待されている。近年では、外部刺激や環境変化によって CPL の強度が変化するスイッチ機能を持つ色素が注目されている。しかし符号反転を伴うスイッチ色素はごく限られている。本研究では温度駆動型の符号反転スイッチ色素を開発し、そのメカニズムを明らかにすることを目指した。本研究ではビナフチルとピレンがチオエーテル結合 (-SCH₂-) で連結した環状体 (R,R)-1 およびその類縁体を研究対象とし研究を進めた。

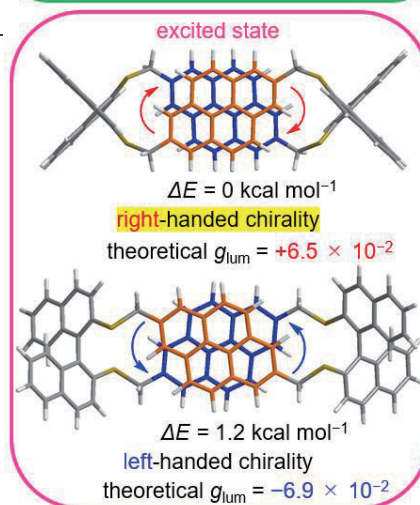
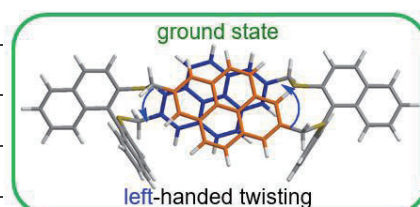
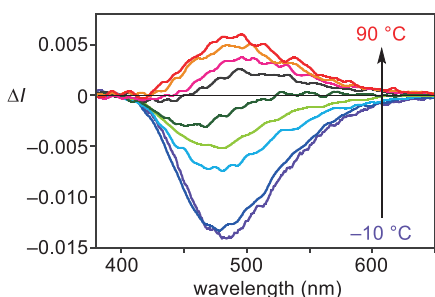


2 研究方法、計算方法

密度汎関数法 (主に CAM-B3LYP/6-31G(d,p)) により、基底状態および励起状態の構造最適化計算、振動数解析計算、分子軌道計算、TD 計算を行った。計算ソフトは Gaussian16 を使用した。

3 研究成果

まず (R,R)-1 を合成し、トルエン溶液の CPL を調査した。1 はモノマー発光は示さず 480 nm 付近に分子内ピレンエキシマー発光に由来するシグナルを示した。20 °C における g_{lum} は -1.3×10^{-2} であり、比較的大きな強度であった。

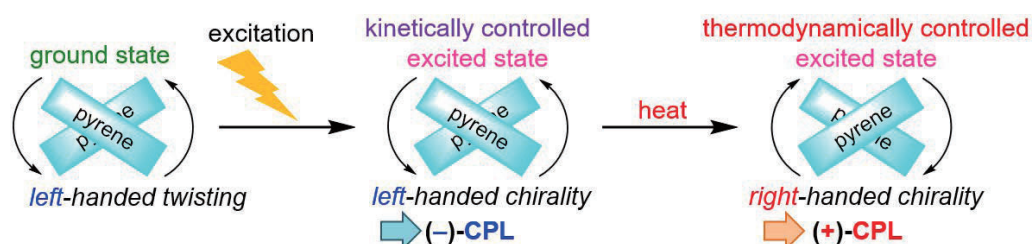


次に温度依存性を調査したところ、興味深いことに符号反転が見られ、低温 (50 °C 以下) では (-)-CPL を、高温 (60 °C 以上) では (+)-CPL を示した。一方で、エーテル結合体、位置異性体、非環状体等の類縁体は符号反転を示さなかったことから、符号反転は化合物 1 特有の挙動であることが明らかとなった。(R,R)-1 の符号反転のメカニズムを推測するために、まず温度可変 NMR と円偏光二色性スペクトルを測定した。しかし大きな変化は見られなかったことから、符号反転の挙動は基底状態ではなく励起状態のみの構造変化によって引き起こされたと考えられた。

そこで DFT 計算による予測を行った。基底状態においては、(R,R)-1 のピレン環が左回りにねじれた配座が最安定であった。励起状態においては、ピレン環は最安定の配座では右回りにねじれたエキシマーであり

(+)-CPL ($g_{\text{lum}} = +6.5 \times 10^{-2}$) を、準安定の配座では左回りにねじれたエキシマーであり (-)-CPL ($g_{\text{lum}} = -6.9 \times 10^{-2}$) を示すことが予想された。このように CPL の符号が異なる同等の $|g_{\text{lum}}|$ 値を示す配座が存在しうることが示された。これらのエネルギー差は $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ と小さい値であり、また配座間のエネルギー障壁は $13.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ であった。いくつかの計算レベルで同様の計算を行ったが、エネルギー値は若干異なるものの同じ傾向であった。紙面の都合で割愛するが、符号反転挙動についてさらに DFT 計算と各種スペクトル測定/解析を進め、以下の結論が導かれた。

基底状態では温度に関係なくピレン環が左回りにねじれた配座をとる。励起状態においては、低温では速度論的に安定なピレン環が左回りにねじれたエキシマーを形成し (-)-CPL を示し、高温では熱力学的に安定な右回りにねじれたエキシマーを形成し (+)-CPL を示す。



4 発表実績

- ★高石和人, 由浪史也, 前田千尋, 依馬 正, 第 37 回若手化学者のための化学道場, (チオ)エーテルリンカーを有するキラルピレノファンの立体制御と円偏光発光性, 2023 年 9 月 5 日.
- ★高石和人, 由浪史也, 前田千尋, 依馬 正, 第 33 回基礎有機化学討論会, ビナフチル架橋ピレノファン: 温度による円偏光発光性の符号反転, 2023 年 9 月 12 日.
- ★Kazuto Takaishi, 19th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (CD2023), Excimer CPL Dyes with Axially Chiral Naphthalene Dimer and Tetramer Scaffolds, 2023 年 9 月 20 日.
- ★Kazuto Takaishi, Fumiya Yoshinami, Chihiro Maeda, Tadashi Ema, The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), Pyrene-tethered Naphthalene Dimers and Tetramers as a Circularly Polarized Luminescence Dye, 2023 年 11 月 22 日.
- ★高石和人, 由浪史也, 佐藤嘉洋, 前田千尋, 依馬 正, 第 16 回有機 π 電子系シンポジウム, キラルピレノファンの立体制御と温度による円偏光発光性の符号反転, 2023 年 12 月 15 日.
- ★高石和人, 有機合成ミニシンポジウム 2024, エキシマーの立体制御に基づく円偏光発光色素開発, 2024 年 1 月 15 日.
- ★高石和人, 佐藤嘉洋, 由浪史也, 前田千尋, 依馬 正, 日本化学会第 104 春季年会, ビナフチル架橋ピレノファンの合成と円偏光発光性, 2024 年 3 月 20 日.

5 出版実績

- ★Kazuto Takaishi, Fumiya Yoshinami, Yoshihiro Sato, Tadashi Ema. Temperature-induced sign inversion of circularly polarized luminescence of binaphthyl-bridged tetrathiapirenylphanes. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e20240086.

有機分子水溶液の X 線誘起超高速反応動力学

X-ray induced ultrafast reaction dynamics in aqueous solution of organic molecules

○山崎 馨 (理化学研究所)

1 研究目的

近年の X 線自由電子レーザー (XFEL)・高次高調波・次世代放射光光源の急速な進歩により、フェムト秒 (fs)・アト秒(as) の時間分解能を持つ超短極端紫外・軟 X 線光源が実用化され(2023 年ノーベル物理学賞), 多原子分子の反応追跡や「材料のその場軟 X 線イメージング法」に活用されつつある[a,b].

とくに, 生体内のタンパク質・DNA や水溶液等の凝縮系の水素結合に関与する N・O 原子を X 線で 1s 内殻イオン化すると, 内殻空孔状態における H⁺移動が 1 分子及び複数分子の関与する電子緩和(Auger 緩和, intermolecular Coulombic decay 等, 時定数< 10 fs)と競合して起きると示唆されている[c]. この H⁺ 移動等が水素結合で形成された凝縮系の高次構造の X 線誘起 Radiation damage による変化の引き金になると考えられており, これらの過程の直接観察と理論研究による Radiation damage の初期過程の解明が期待される.

そこで本研究ではタンパク質や DNA のアミノ基が関与する水素結合のモデル系となり, 実験的検証も比較的容易な[d] trimethylamine (Me₃N)水溶液の X 線誘起 H⁺移動を取り上げ, 近い将来のアト秒 XFEL 光源[e,f]を用いた実験で抽出しうる物理量と xx 実験条件を明らかにした. さらに, 電子緩和で生じる電子励起 2 価カチオンの非断熱動力学の理論解析法確立を目指して, 気相 Tropone 分子の X 線誘起超多段階非断熱遷移過程を非断熱動力学計算で追跡し, これを駆動する振動モードを特定した.

2 研究方法、計算方法

2.1 TMA 水溶液の O(1s)内殻イオン化による H⁺移動の N(1s)端 X 線吸収スペクトル(XAS)による追跡

本研究では, triethylamine 水溶液[d]や NH₃ 水溶液[g]の先行研究をもとに, Me₃N 分子とその N 原子に直接水素結合した水分子を量子力学的に取り扱い, 他のバルク水は COSMO や PCM 等の連続誘電体モデルで近似した(Me₃N-H₂O モデル, 図 1).

まず, 量子化学計算パッケージ NWChem に搭載されている UB3LYP-D3BJ レベルの密度汎関数法で, O(1s)内殻イオン化による H⁺移動前 ([Me₃N-H₂O]) と後([Me₃NH-OH]⁺)の分子構造を最適化し, O(1s)内殻イオン化状態 (O(1s)⁻¹ 状態)における N(1s)垂直イオン化エネルギー(N(1s) IP)を計算した. 次に, 最適化構造上で CVS-ADC(2)-x レベルの多体摂動法で N(1s)端 XAS 計算を行い, H⁺移動による XAS の形状変化を調べた. O(1s)空孔 O 原子は Z+1 近似により F⁺イオンで近似した. この XAS 計算には量子化学計算パッケージ Phi4 と多体摂動法プラグイン ADC-Connect [h]を併用した.

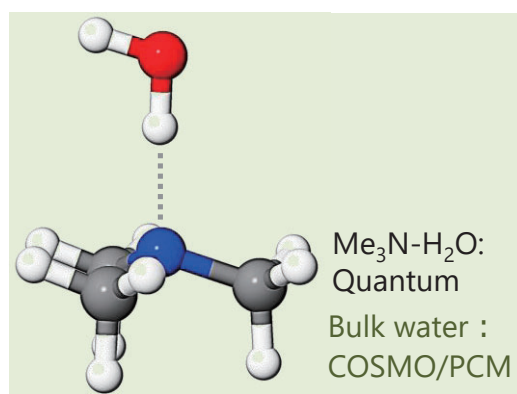


図 1 : Me₃N 水溶液の Me₃N-H₂O モデル

2.2 気相 Tropone 分子における X 線誘起超多段階非断熱遷移過程の反応座標抽出

まず、気相 Tropone 分子に C(1s) 端の fs-XFEL パルスが照射された場合に生成しうる 2 価カチオンの 2 空孔状態 400 状態における全自由度モデルポテンシャルエネルギー局面(PES)を構築した。各状態の PES を中性電子基底状態の基準振動モードに沿った調和振動子ポテンシャルで展開し、各状態間の振電相互作用とスピン軌道相互作用を Linear-vibronic coupling モデルに基づき考慮した。これらの計算はすべての 2 空孔電子配置を考慮した CASSCF 法(2h-CASSCF 法)を用いた。使用した量子化学計算パッケージは OpenMolcas [i]である。

非断熱動力学計算プログラム SHARC に実装されている Fewest Switching 法[j]を用いて、構築した PES 上で Surface hopping 型の非断熱分子動力学計算を実施した。得られたトラジェクトリの変位に関するパワースペクトルを最大エントロピー法で計算し、超多段階非断熱遷移中に強く励起される振動モードを同定した。

3 研究成果

3.1 TMA 水溶液の O(1s)内殻イオン化による H⁺移動の N(1s)端 X 線吸収スペクトル(XAS)による追跡[1,7]

CVS-ADC(2)-x 法で計算した O(1s)内殻イオン化による H⁺移動前後の O(1s)⁻¹ 状態における N(1s) 端 XAS を図 2 に示す。N(1s)端 XAS の前期吸収端(灰色)は H⁺移動に伴い N(1s) IP と共に高エネルギーシフトした。

また、O(1s)⁻¹ 状態における H⁺移動過程と電子緩和過程が競合する場合の速度論を、連立レート方程式の解析解から検討した。その結果、上記の XAS のピークシフトや強度変化を as 時間分解能で追跡することにより、電子緩和と H⁺移動の双方の時定数を抽出できることが分かった。なお、実験の S/N が悪い場合でも電子緩和の時定数(内殻空孔寿命)に既報の文献値を採用すれば、H⁺移動の時定数が抽出できる。

現在、第一原理分子動力学法と CVS-ADC(2)-x 法を併せた N(1s)端 as-XAS 計算を計算科学研究センターにて準備している。

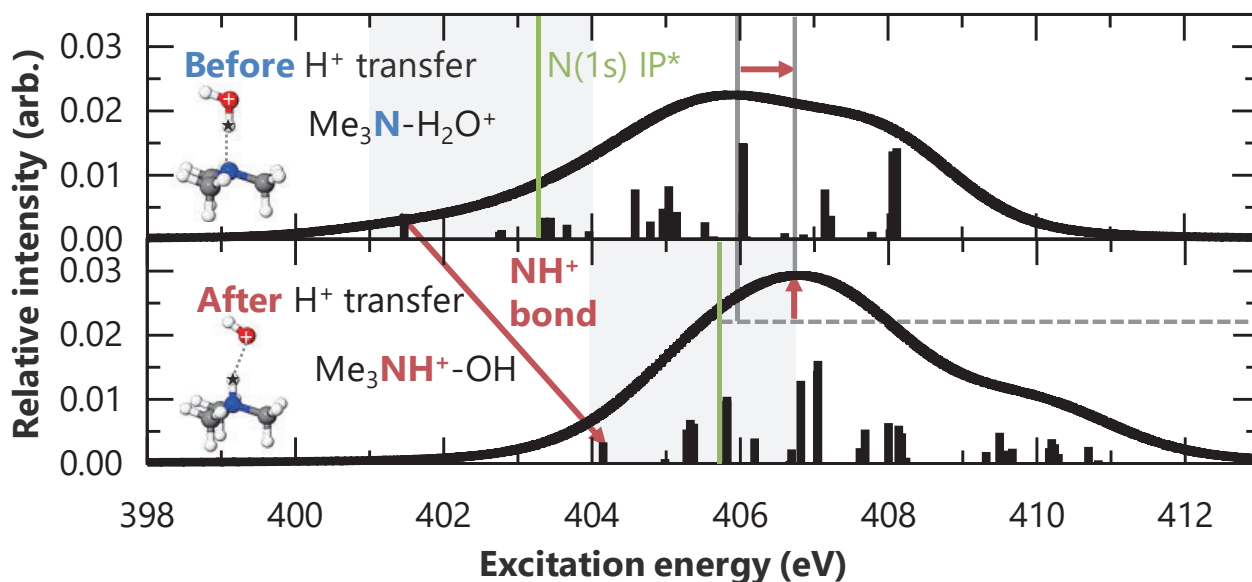


図 2: Me₃N-H₂O モデルの O(1s)⁻¹ 状態における H⁺移動前後の N(1s) 端 XAS. CVS-ADC(2)-x 法と Z+1 近似による計算。

3.2 気相 Tropone 分子における X 線誘起超多段階非断熱遷移過程の反応座標抽出[3,9,10]

非断熱分子動力学計算で得られたトラジェクトリの変位に関するパワースペクトル (図 3a) を最大エントロピー法で計算し, 超多段階非断熱遷移中に強く励起される振動モードを同定した. 計算したトラジェクトリの変位のパワースペクトルを最大エントロピー法で計算した. その結果, 図 3b に示す 6 つの低振動数面内・面外振動モードが超多段階非断熱遷移中の分子構造とポテンシャルエネルギー変化に大きく寄与することが明らかになった.

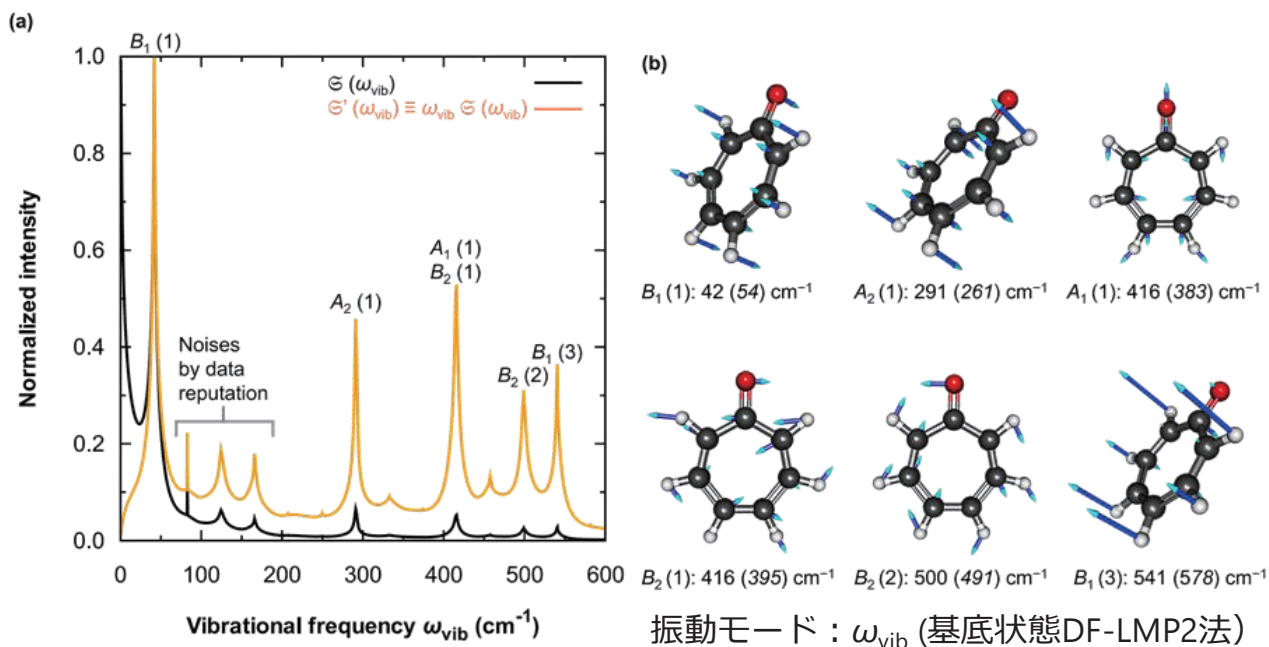


図 3: (a) 軟 X 線照射によって生じた電子励起 2 価正イオンの超多段階非断熱遷移過程のトラジェクトリの変位のパワースペクトル $\mathcal{S}(\omega_{\text{vib}})$. $\mathcal{S}(\omega_{\text{vib}})$ は構造変形への寄与を表し, $\mathcal{S}'(\omega_{\text{vib}}) \equiv \omega_{\text{vib}} \mathcal{S}(\omega_{\text{vib}})$ はポテンシャルエネルギー変化への寄与を表す. (b) 超多段階非断熱遷移中の分子構造とポテンシャルエネルギー変化に寄与する 6 つの低振動数面内・面外振動モードとその振動数. カッコ内は DF-LMP2 法で求めた対応する基準振動モードの振動数.

参考文献: [a] 総説: M. Nisoli *et al.*, *Chem. Rev.* **117**, 10760 (2017); [b] 総説: R. Birrego-Varillas *et al.*, *Rep. Prog. Phys.* **85**, 066401 (2022); [c] 総説: P. Slavíček *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **7**, 234 (2016); [d] M. Ekimova *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **122**, 7737 (2018); [e] S. Li *et al.*, *Science* **375**, 285 (2022); [f] S. Li *et al.* *Science* **383**, 1118 (2024); [g] P. Reinholdt *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **12**, 8865 (2021); [h] M Herbst *et al.*, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **6** e1462 (2020); [i] I. F. Galván *et al.*, *J. Chem. Theor. Comput.* **15**, 5925 (2019); [j] F. Plasser *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 57 (2019).

4 発表実績または予定

(1) 招待講演

- [1] ★○山崎 馨 「多原子分子の超高速 X 線光化学理論: 気相から水溶液への展開」第 28 回 Q-Leap アト秒懇談会, 2023 年 6 月 13 日, オンライン開催 (招待講演)
- [2] ○山崎 馨 「固体における電子動力学のアト秒 X 線過渡吸収分光に向けて」第 30 回 Q-Leap アト秒懇談会, 2023 年 9 月 26 日, 東京大学本郷キャンパス, 東京都文京区 (招待講演)
- [3] ★○ K. Yamazaki “Realtime observation of light-induced dynamics in polyatomic molecules by ultrafast soft x-

ray spectroscopy”, 2024 年 8 月 19-23 日, AISAMP15, KAIST, Daejeon, 韓国 (Early-career Speaker, 発表予定)

(2) 国際学会口頭発表(査読あり)

[4] ★○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Molecular Size Effect on the X-ray Induced Nonadiabatic Dynamics in Aromatic Molecules” ISWAMP 2023, 2023 年 7 月 21-23 日, Manoir St. Sauveur, St. Sauveur, Canada, 他 1 件

(3) 国際学会ポスター発表 (査読あり)

[5] ★○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Molecular Size Effect on the X-ray Induced Nonadiabatic Transition in Aromatic Molecules” ATTO9 (TuP-39), 2023 年 7 月 9-14 日 Booyoung Hotel & Resort, 済州島, 韓国

[6] ★○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Scaling law on the x-ray induced nonadiabatic transition in aromatic molecules” ICPEAC 2023 (We044), 2023 年 7 月 25 日-8 月 1 日 Shaw Centre, Ottawa, カナダ. 他 3 件

(4) 国内学会口頭発表 (査読なし)

[7] ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “X-ray induced proton transfer in O(1s) core-ionized trimethylamine aqueous solution” 第 38 回化学反応討論会 (3A1), 2023 年 6 月 7-9 日, 九州大学西新プラザ, 福岡県福岡市.

[8] ★○**山崎 馨**, 緑川 克美 「芳香族分子における X 線誘起非断熱遷移の時定数に対する分子サイズ依存性」 第 17 回分子科学討論会 (1A15), 2023 年 9 月 12-15 日, 大阪大学豊中キャンパス, 大阪府豊中市. 他 2 件

(5) 国内学会ポスター発表 (査読なし)

[9] ★○**山崎 馨**, 緑川 克美 「Tropone 分子における X 線誘起 超多段階非断熱遷移過程の反応座標抽出」 第 18 回分子科学討論会, 2023 年 9 月 18-21 日, 京都大学吉田キャンパス, 京都府京都市(発表予定). 他 2 件

5 出版実績または予定

[10] ★**K. Yamazaki** & K. Midorikawa “Population Trap in X-ray-induced Ultrafast Nonadiabatic Dynamics of Tropone Probed at the O(1s) pre-edge” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, under revision, arXiv:2209.02874 (2022).

[11] I. Vela-Perez, **K. Yamazaki**, Ph. V. Demekhin*, K. Ueda*, T. Jahnke* *et al.*, “High-energy molecular-frame photoelectron angular distributions: a molecular bond-length ruler” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**, 13784-13791 (2023).

[12] **K. Yamazaki***, S. Goto, A. Gubarevich, K. Yoshida, M. Yamamoto*, “Surface Defect Healing in Annealing from Nanoporous Carbons to Nanoporous Graphenes” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**, 32972 - 32978 (2023).

[13] ★M. Yamamoto*, S. Goto, R. Tang, **K. Yamazaki***, “Three-dimensionally Ordered Nanoporous Graphene Materials: Template Synthesis, Structure, and Applications”, *Chem. Sci.* **15**, 1953-1965 (2024), 総説.

[14] Y. Tamura, **K. Yamazaki**, K. Ueda, K. Hatada*, “Zepto- to Atto- Second core-level photoemission time delay in homonuclear diatomic molecule and non-dipole effect via Multiple Scattering theory”, *Phys. Rev. A*, under revision, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2402.02435> (2024)

星間でのアミノ酸前駆体生成を模擬する有機分子合成シミュレーション

Simulation on organic molecular synthesis simulating the formation of amino acid precursors in interstellar space.

○中村 浩章 (核融合科学研究所、名古屋大学)、佐竹義則・村井優志(名古屋大学)、
小林政弘 (核融合科学研究所)、齋藤 誠紀 (山形大学)、
藤原 進・川波竜太 (京都工繊大)

1 研究目的

本研究では、2020&2021 年度から取り組んできた課題「ReaxFF を用いたトリチウムベータ崩壊の DNA テロメ ア構造への影響」の研究課題で培ってきた「LAMMPS と反応力場 (ReaxFF) を用いて生体高分子の動的な振る舞いをシミュレートする」ことのノウハウを用いて、「生体分子の崩壊」とは逆プロセスである「生体分子の生成」を含め「生成と崩壊」の両プロセス解明を目指すことを研究目的とした。

生体分子 (アミノ酸前駆体) の生成については、10 年以上前に我々が行った宇宙の星間で発見された多環式芳香族炭化水素 (PAH) 合成計算を基盤とする。この PAH 合成計算では当時用いていた力場は炭素原子と水素原子しか扱えなかった。しかし、2022 年度までに「崩壊」計算を通して見つけた ReaxFF を用いることで、炭素と水素に、さらに、酸素・窒素などを加えた初期状態を扱えることが可能になった。このような我々のノウハウの蓄積と呼応するがごとく、星間科学者から、宇宙の星間に漂う氷の塊 (アイスマントル) に宇宙線が照射されることで、そのマントル内でアミノ酸前駆体が生じるのではないかという提唱がある。そこで、この提唱をシミュレーションで検証を目指す。具体的には、小さな分子 (一酸化炭素・水・アンモニア) を、シミュレーション中で初期構造として準備し、分子動力学をする。ちなみに、現時点では、ある条件下では分子量 100 程度の”中規模の分子“の生成までは再現までは 2022 年度行っている。2023 年度は、この計算を進め、アミノ酸前駆体に値する高分子の生成を目指した。

2 研究方法、計算方法

シミュレーションエンジンとして汎用コード LAMMPS を用いた。さらに原子たちの相互作用を記述する力場として ReaxFF を用いた。初期状態として、炭素・水素・酸素・窒素などの比率を様々に変えて、分子合成の MD を行う。PAH 合成の経験では、現実的な計算時間内で合成するためには、初期構造をかなり密な状態から始める必要があった。その密度を参考に、ほかの原子の比率を変えて共存させ合成を行い、合成される分子構造との相関を調べた。

3 研究成果

従来の古典的進化論では、「原始地球上では、熱力学的平衡反応によって小分子から徐々に大分子が形成され、その後に機能が生み出される」と考えられていた。しかし、生命は非平衡状態 (散逸構造) であるため、古典的進化論の基本である熱力学的平衡の仮定がそもそも崩れている。そこで、この古典的進化論が再考され、原始地球大気からの有機物生成以外のアミノ酸の起源として、地球外有機物に期待が寄せられている。このような背景のもと、加速器を用いた実験やその他のシミュレーションを通じて、地球外の宇

宙空間で何らかの理由で生成された複雑な有機物（「ガラクタ分子」と名付けた）が地球に到達し、アミノ酸を生成するという「ガラクタワールド仮説」を提唱されていた。この仮説では、地球外で生成されたガラクタ分子は、まず宇宙空間を伝播して地球に到達する。

この宇宙空間でのガラクタ分子の生成の候補として、星間ダストの氷マントルに宇宙線が照射されると、分子雲中でアミノ酸前駆体が生成されることが報告されている。さらに、前回の実験では、氷のマントルを模擬した氷に陽子を照射して有機化合物の合成を行った。本研究では、これら一連の実験では解明できないアミノ酸の生成経路を分子動力学法により解明を目指した。

前述の実験に従い、 H_2O , CO , NH_3 分子を初期状態として用いた。分子はプロトンが照射されると高いエネルギーを得るため、10,000Kの高温に加熱されると仮定した。その後、高温の分子が数十psで降温する。熱浴には10Kのランジュバン熱浴を持つ氷柱をシミュレーションボックスの中心に置いた

計算の結果として、氷柱の表面近辺に分子が集まり、より大きな分子が形成されることが分かった。氷柱の大きさを変えることで冷却時間をかえた。その結果、氷柱を用いた冷却が遅いほど、出来上がった分子量が大きくなり、その最大値は、100を超えることがわかった。

4 発表実績または予定

★H. Nakamura, “Characterization of two elementary processes in the formation of amino acid precursors in extraterrestrial space by molecular dynamics simulation”, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2023) August 29th- 31st, 2023, Niigata Univ. Niigata, Japan.

★H. Nakamura, “MD simulations from chiral nanoneedle fabrication to amino acid precursors creation”, 19th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (CD2023), Sept. 17th-21st, 2023, JMS Aster Plaza, Hiroshima.

★H. Nakamura, “Verification of Birth Process of Primordial Organic Molecules in the Solar System from Molecular Clouds using Molecular Dynamics Simulations”, Global Plasma Forum in Aomori, 15th-18th, October 2023, Nebuta Museum WA RASSE. Aomori, Japan (招待講演、口頭)

★H. Nakamura, “Molecular dynamics simulations of interactions with various materials starting with plasma-wall interaction studies”, The 7th Asia-Pacific Conference on Plasma Physics, 12-17 Nov, 2023 at Port Messe Nagoya, Japan (招待講演、口頭)

★H. Nakamura, “Reactive Molecular Dynamics Simulation on DNA Double Strand Breaks Induced by Hydrogen Elimination”, the 16th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials / 17th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science / 13th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (ISPlasma2024/IC-PLANTS2024/APSPT-13) Nagoya Univ., Japan

★M. Murai, et al., “Molecular dynamics simulation for synthesis route of amino acid precursor in space”, the 16th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials / 17th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science / 13th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (ISPlasma2024/IC-PLANTS2024/APSPT-13) Nagoya Univ., Japan

5 出版実績または予定

なし

Ag 置換ゼオライトにおけるプロパン/プロピレン分離メカニズムの解明

Mechanism of propane/propylene separation in Ag-exchanged zeolites

○田中 秀樹, 緒方 智希 (信州大学先鋭材料研究所)

1 研究目的

現在, 全世界のエネルギー消費量の 10-15 %は化学工業において生産される物質の分離蒸留によって占められており, 中でもナフサの熱分解によって得られるプロパン・プロピレンの分離蒸留塔は数 100 段にも達し, 極めてエネルギーコストの大きなプロセスとなっている。このため, その分離蒸留プロセスの効率化や, 蒸留に代わる新規分離手法の開発が求められているが, 最近になって, Ag-X ゼオライト膜や Ag-Beta ゼオライト膜(多孔質アルミナ管の表面にゼオライト結晶を成長させたもの)が高いプロパン・プロピレン分離能を示すことが報告され, 蒸留塔とゼオライト膜分離とのハイブリッド化による分離効率の向上が期待されている。これらの Ag 置換ゼオライトは, 単成分のプロパンおよびプロピレンを共に吸着することができるにもかかわらず, プロパン・プロピレン混合ガスに対して, プロピレンのみを選択的に透過することが明らかとなっている。その分離メカニズムとしては, プロピレンの π 電子と Ag^+ カチオンとの相互作用による特異吸着が生じ, それによって細孔内におけるプロパンの拡散が阻害されていることが可能性の一つとして考えられているものの, その実証には至っていない。そこで本研究では, Ag-Beta ゼオライトに吸着したプロピレンについての *ab initio* MD シミュレーションを行うことにより, その吸着メカニズムを理解することを目的とした (Ag-X ゼオライトについては 2021 年より継続的に研究を実施中)。

2 研究方法、計算方法

本研究では Ag-Beta ゼオライトとして, BEA 構造 ($\text{Si}/\text{Al} = 5.4$) をモデルとし, フレームワーク中の Al 原子位置については, Loewenstein の Al-O-Al 回避則に従ってランダムに配置した。また, 各カチオンサイトに Ag^+ カチオンをランダムに配置し, DFT 計算 (CP2K ソフトウェア: PBE 汎関数, DZVP-MOLOPT-SR 基底関数) による構造最適化を行った。その結果, Ag^+ カチオンサイトとしては, site 1~site 5 の 5 種類が存在することが明らかとなった。さらに, 各サイトにおける Ag^+ カチオンとゼオライトフレームワークとの結合エネルギーを DFT 計算 (CP2K ソフトウェア: PBE 汎関数, DZVP-MOLOPT-SR 基底関数) によって求め, 結合エネルギーの相対比に従ってサイト占有率を推算した。得られた占有率に従って Ag^+ カチオンをランダムに配置した後, DFT 計算によって構造最適化を行った [① プロピレンの吸着していない Ag-BEA ゼオライトモデル (degas モデル)]。そして, 本モデルより以下の 3 つのモデルを構築した: ② Ag-BEA ゼオライト中に存在する 7 個の Ag^+ カチオンの内, 3 個の Ag^+ カチオンにプロピレン分子が 1 個ずつ配位したモデル (low C_3H_6 loading モデル), ③ 7 個の Ag^+ カチオンにプロピレン分子が 1 個ずつ配位し, かつ, フリーなプロピレンが 1 分子存在するモデル (medium C_3H_6 loading モデル), ④ ③のモデルにフリーな 6 個のプロピレン分子を追加したモデル (high C_3H_6 loading モデル)。上述の 4 つの構造モデル①~④について, *ab initio* MD シミュレーション (313 K, CP2K ソフトウェア: PBE 汎関数, DZVP-MOLOPT-SR 基底関数) を実施し, 十分に熱平衡に達した後, NVE アンサンブルによる *ab initio* MD シミュレーション (20 ps) を行った。

3 研究成果

ここでは、最も特徴的なダイナミクスが観測された **medium C₃H₆ loading** モデルについて報告する(図 1)。本モデルでは、Ag⁺カチオン-プロピレン 1 配位構造の近くにフリーなプロピレン分子が近接すると、Ag-X と同様に 2 配位構造を形成することが分かった。しかし、この Ag⁺カチオンへの 2 配位構造体は、その構造体の形成直後に細孔軸方向への移動を始め、もう一方の 1 配位構造体に至ると、1 つのプロピレン分子が二つの Ag⁺カチオンに挟まれた構造を形成した(中間体構造)。さらに、2 配位構造体に属していた 1 つのプロピレン分子が、もう一方の 2 配位構造体を受け渡され、新たな 2 配位構造体が形成されるという挙動が観測された。この 2 配位構造体の移動は、Ag-X では見られなかった現象であるが、これは BEA ゼオライトの細孔表面近傍の Al 原子密度が Ag-X よりも小さいために、2 配位構造体が Al 原子近傍に形成される静電場に捉えられにくくなる(2 配位構造の形成によって、Al 原子と Ag⁺カチオン間の距離が増大する)ためと考えられる。このような Ag⁺カチオン-プロピレン配位構造体の移動は、Ag⁺カチオンをドーブした高分子膜においても観測されており、この現象がプロピレン分子の拡散を大幅に促進することから、「促進輸送メカニズム」と呼ばれている。この促進輸送メカニズムの多孔体における発現については、これまでに報告例が無い。

上述のように、Ag-X では配位構造体が移動することは無く、多座の配位構造体の形成によって Ag⁺カチオン-プロピレン間の結合が弱められることにより、プロピレン分子の拡散が促進される。一方、Ag-BEA では、配位構造体が移動することによって、プロピレン分子の拡散が促進される可能性があることが明らかとなった。このように、

ゼオライトの構造によって全く異なるガス分離メカニズムが発現することについても、これまでに例が無く、新たなガス分離膜の学理構築に大きく寄与することが期待される。

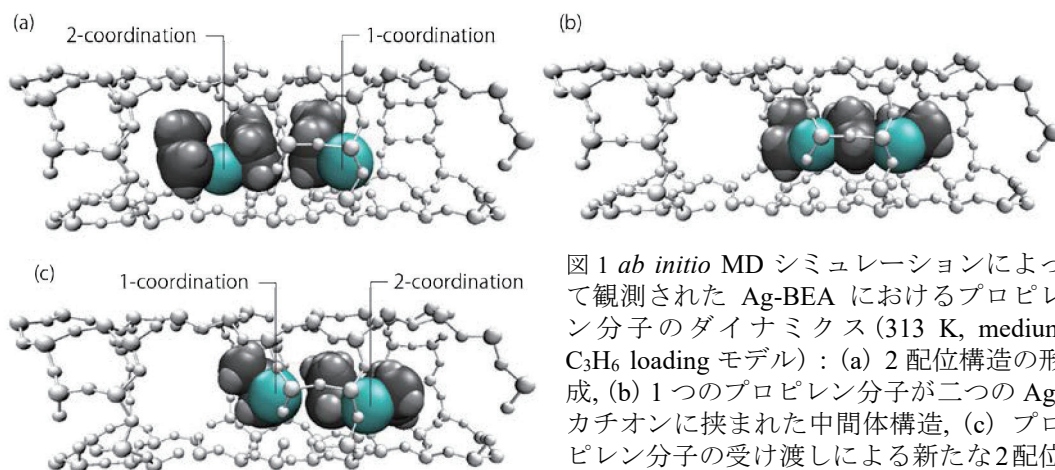


図 1 *ab initio* MD シミュレーションによって観測された Ag-BEA におけるプロピレン分子のダイナミクス (313 K, medium C₃H₆ loading モデル) : (a) 2 配位構造の形成, (b) 1 つのプロピレン分子が二つの Ag⁺カチオンに挟まれた中間体構造, (c) プロピレン分子の受け渡しによる新たな 2 配位構造体の形成

4 発表実績または予定

★ 緒方 智希, 酒井 求, 松方 正彦, 手嶋 勝弥, 田中 秀樹, Ag 置換ゼオライト X 膜におけるプロピレン吸着メカニズムの計算科学的検討, 第 36 回日本吸着学会研究発表会, 金沢市, 2023 年 12 月 8 日

★ H. Tanaka, T. Ogata, M. Sakai, M. Matsukata, and K. Teshima, Anomalous interaction between propylene and Ag cation in zeolite X, International Conference on Surface Engineering, Busan, Korea, 21 November, 2023

5 出版実績または予定

論文として投稿することを予定。

ポリオキソメタレートを経盤としたハイブリッド分子触媒の開発

Development of molecular hybrid catalysts based on polyoxometalates

○鈴木康介, 米里健太郎, 山口和也 (東大院工)

1 研究目的

タングステン、モリブデン、バナジウム等の前周期遷移金属原子を主骨格に有する分子性金属酸化物 (ポリオキソメタレート) は、分子構造や組成に応じた酸化還元電位やプロトン共役的酸化還元特性を有し、触媒材料、磁性材料、電極材料、センサー材料、医薬品など多様な分野での利用が着目されている。我々の研究グループでは、ポリオキソメタレートを基盤として、金属多核構造や有機分子と複合化した種々のハイブリッド分子を開発し、それらの材料が有する特異的な物理化学特性や触媒作用を明らかにしてきた。特に、ポリオキソメタレートとポルフィリンからなるハイブリッド分子触媒が可視光を駆動力として一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) を高い効率で生成し、種々の有機基質に対する優れた光酸化触媒として駆動することを見出した (図 1)。また、このように複合化することで、可視光照射によって生成した $^1\text{O}_2$ への耐久性が顕著に向上した。そこで本研究では、これらのハイブリッド分子触媒の電子状態や反応性について、量子化学計算と実験の両面から明らかにすることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

本研究では、全ての計算を Gaussian 16 プログラムを用いて行った。汎関数は CAM-B3LYP を用いた。基底関数は C, H, N, O, Si, P には 6-31G*, Mo と W には LanL2DZ ECP を用いた。また、積層したポルフィリン間の相互作用を考慮するために、Grimme らによる分散力補正 D3 を用いた

3 研究成果

有機溶媒中で、二欠損型ポリオキソメタレート $\text{TBA}_4\text{H}_4[\text{SiW}_{10}\text{O}_{36}]$ (TBA = tetra-*n*-butylammonium) と 5,10,15,20-tetra(4-pyridyl)porphyrin を反応させることで、4 分子のポリオキソメタレートと、2 分子のポルフィリンからなるハイブリッド分子 **I** を合成した (図 1)。ハイブリッド分子 **I** の分子構造は単結晶 X 線構造解析や元素分析等により決定され、NMR および ESI-MS スペクトルより、溶液中においてもその分子構造が安定に保持されることを明らかにした。このハイブリッド分子 **I** は、可視光を駆動力、酸素を酸化剤として、種々の有機基質の酸化反応に高い触媒活性を示した。ハイブリッド分子 **I** の高い触媒活性は、**I** が一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) を高い効率で生成することによって由来した。また、**I** はポルフィリン (H_2TPP) と比較して $^1\text{O}_2$ に対する耐久性が顕著に増大した。そこで、**I** の高い $^1\text{O}_2$ 生成効率と触媒反応条件における高い耐久性の由来を量子化学計算により調べた。ハイブリッド分子 **I** の最高被占軌道と最低空軌道には、ポリオキソメタレート由来の軌道がそれぞれ 0.3% と 2% 寄与して

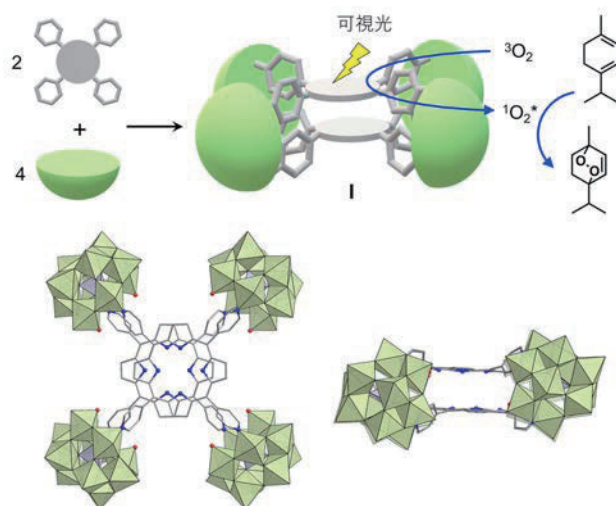


図 1. ハイブリッド分子 **I** の合成と構造。

ハイブリッド分子 **I** の高い触媒活性は、**I** が一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) を高い効率で生成することによって由来した。また、**I** はポルフィリン (H_2TPP) と比較して $^1\text{O}_2$ に対する耐久性が顕著に増大した。そこで、**I** の高い $^1\text{O}_2$ 生成効率と触媒反応条件における高い耐久性の由来を量子化学計算により調べた。ハイブリッド分子 **I** の最高被占軌道と最低空軌道には、ポリオキソメタレート由来の軌道がそれぞれ 0.3% と 2% 寄与して

おり、ポリオキソメタレートの高原子効果が最低励起一重項状態から最低励起三重項状態への項間交差を促進し、**I** の高い $^1\text{O}_2$ 生成効率に寄与したと考えられる。また、 $[\text{SiW}_{10}\text{O}_{36}]^{8-}$ と同様の分子構造を持つ $[\text{PMo}_{10}\text{O}_{36}]^{7-}$ を用いたハイブリッド分子 **II** では、実験と量子化学計算の結果から、最低励起一重項状態からポリオキソメタレートへの電子移動が進行し、 $^1\text{O}_2$ の生成が顕著に抑制されることが分かった。

ハイブリッド分子 **I** と $^1\text{O}_2$ の反応における活性化エネルギーは、ポルフィリン (H_2TPP) の場合と比較して約 16 kJ/mol 増大した (図 2)。 $^1\text{O}_2$ とポルフィリンの反応はポルフィリンの歪みを伴って進行する (図 2, 中間体 **B**) が、**I** ではポリオキソメタレートと複合化による分子の剛直性の増大と、向かい合ったポルフィリン同士の相互作用により、 $^1\text{O}_2$ が付加する際のポルフィリンの歪みが抑制された (図 2, 中間体 **A**)。これらの構造的な要因が、**I** の $^1\text{O}_2$ への高い耐久性に寄与したと考えられる。今後、本研究で得たハイブリッド分子触媒の構造、電子状態、反応性に関する知見を生かし、新たな触媒の精密設計や、それを利用した触媒反応への応用が期待される。

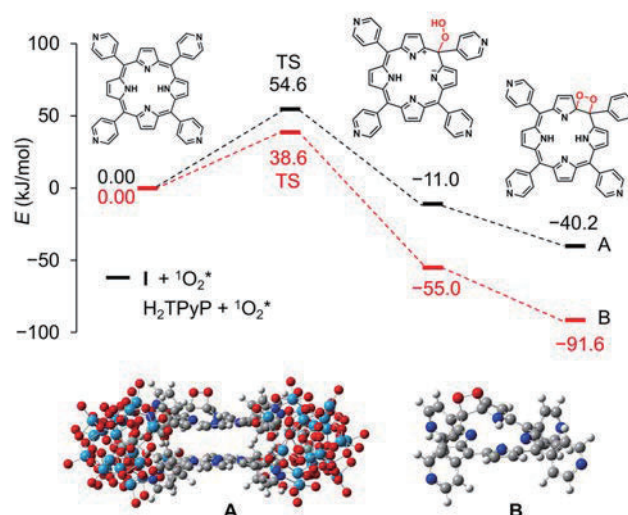


図 2. ハイブリッド分子 **I** および H_2TPP と $^1\text{O}_2$ の反応におけるエネルギーダイアグラム。

4 発表実績または予定

- ★[1] 山口正浩, 塩谷海斗, 李赤峰, 米里健太郎, 村田慧, 石井和之, 鈴木康介, 山口和也, “ポリオキソタングステートとポルフィリンからなる分子性光酸化触媒の開発とその触媒特性”, 第 133 回触媒討論会, 2024 年 3 月 19 日。

5 出版実績または予定

- ★[1] “Porphyrin–Polyoxotungstate Molecular Hybrid as a Highly Efficient, Durable, Visible-Light-Responsive Photocatalyst for Aerobic Oxidation Reactions”
M. Yamaguchi, K. Shioya, C. Li, K. Yonesato, K. Murata, K. Ishii, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
J. Am. Chem. Soc. **2024**, *146*, 4549–4556.
- ★[2] “Surface-exposed silver nanoclusters inside molecular metal oxide cavities”
K. Yonesato, D. Yanai, S. Yamazoe, D. Yokogawa, T. Kikuchi, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Nat. Chem. **2023**, *15*, 940–947.
- ★[3] “Molecular hybrids of trivacant lacunary polyoxomolybdate and multidentate organic ligands”
A. Jimbo, C. Li, K. Yonesato, T. Ushiyama, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Chem. Sci. **2023**, *14*, 10280–10284.
- [4] “Ultra-stable and highly reactive colloidal gold nanoparticle catalysts protected using multi-dentate metal oxide nanoclusters”
K. Xia, T. Yatabe, K. Yonesato, S. Kikkawa, S. Yamazoe, A. Nakata, R. Ishikawa, N. Shibata, Y. Ikuhara, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Nat. Commun. **2024**, *15*, 851.

タンパク質—リン酸化ペプチドの結合自由エネルギー評価

Binding free energy calculations of protein-phosphopeptide complexes

○李 秀栄 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

1 研究目的

細胞内のタンパク質は互いに相互作用することでシグナルを伝達し細胞機能を実現している。タンパク質間相互作用の阻害は創薬の有力な手段でもあり、その定量的な評価法として分子動力学計算 (MD 計算) の役割は大きい。多くの場合、タンパク質は標的タンパク質内の短いペプチド配列を特異的に認識し結合することでシグナルを伝達する。タンパク質とペプチド配列の結合は、従来の低分子化合物の結合とは異なり、基質となるペプチドの内部自由度 (分子形状やダイナミクス) の影響を強く受ける。ペプチドの分子運動や結合に伴う構造変化を十分に考慮した結合評価には長時間の MD 計算が必要で、最近では構造探索を加速する手法を用いた取り組みが進んでいる[1]。

一方で、細胞内には多くのリン酸化タンパク質が存在し、シグナル伝達に関係するタンパク質間相互作用ではリン酸化ペプチドの認識が主となる。しかし、リン酸化ペプチドの結合を対象とした MD 計算の例は未だ少なく、定量的な評価法の確立が待たれる。リン基が加わることで、力場の精度の問題に加え、負電荷を持つリン酸基周りの強い相互作用により、ペプチドの分子形状や水和、それらの結合に伴う変化も強い影響を受ける。従来のペプチド結合の MD 計算に比べても難易度は高い。さらに、リン酸化ペプチドのような中分子は構造柔軟性も増し、低分子化合物の結合計算で用いるようなタンパク質—リガンド間距離が適当な反応座標とはならない。反応座標を用いないレプリカ交換分子動力学法[2]は、これらの問題を克服する有力な手段となる。特に、限られた自由度の温度のみを交換する gREST 法[3]は、通常のレプリカ交換分子動力学法に比べ計算コストも抑えられ、タンパク質—ペプチド結合の効率的なシミュレーション法として期待される。本課題では、gREST 法を用いたタンパク質—リン酸化ペプチド結合の自由エネルギー解析を通じて、柔軟性の高い分子の結合シミュレーションに一般的に利用可能な解析基盤を構築することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

計算対象は、昨年度の課題と同様、アダプタータンパク質の一つである P85 サブユニットの SH2 ドメイン (PI3K-SH2) に注目する。SH2 (Src homology 2) ドメインは 100 残基程度からなるドメインで、リン酸化チロシン (pY) を認識しキナーゼやフォスファターゼの活性を調整、下流へとシグナルを伝達する。P85 はホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K)のサブユニットで、その SH2 ドメインで CD28 細胞質側の pYMNM 配列に結合し、T 細胞を活性化するシグナル伝達過程を誘導する。逆に、CTLA-4 細胞質側の pYVKM 配列に結合すると、T 細胞の活性化を抑制することが知られている。熱力学測定により PI3K-SH2 は CD28 とより強く結合することが知られている[4,5]。本研究では、PI3K-SH2 ドメインと CD28/CTLA-4 ペプチドの結合に着目し、gREST 法を用いた動的ドッキングを実施した。初期構造は結晶構造 (cSH2-CD28: PDBID 5AUL、cSH2-CTLA-4: PDBID 7CIO) に基づき作成した [4,5]。シミュレーションボックスには、タンパク質、基質

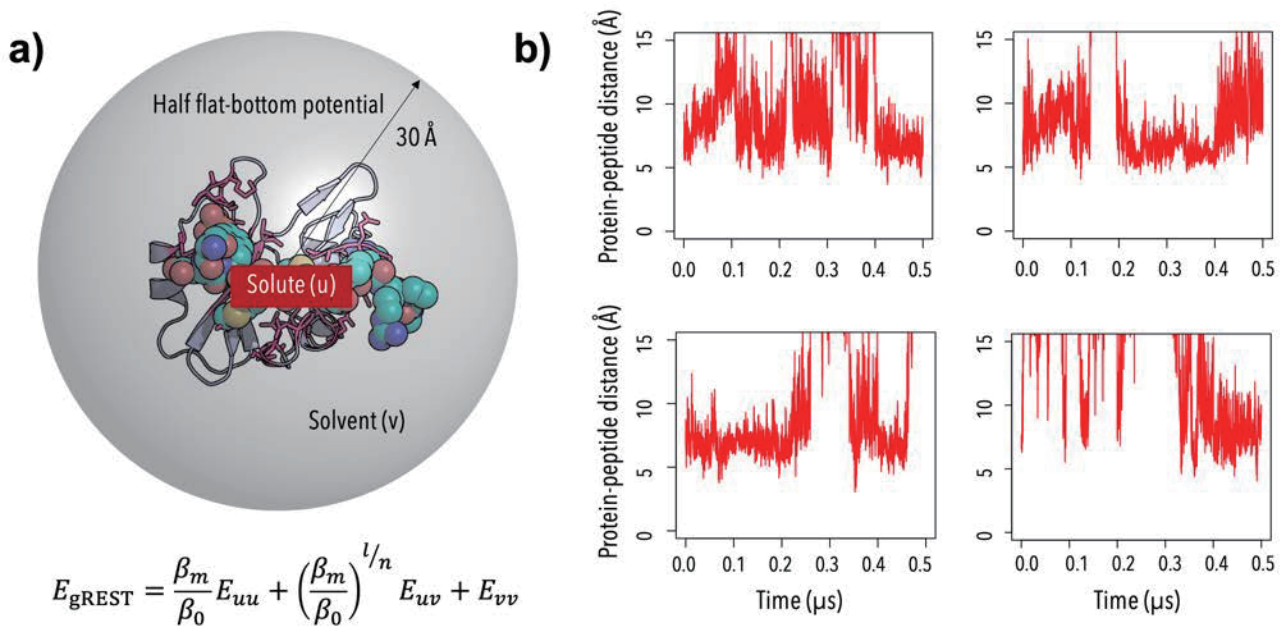


図 1. a) gREST 計算のモデルと b) 任意のレプリカのタンパク質—基質ペプチド距離の時間変化

ペプチドに加え、水分子及び 150 mM 相当の KCl イオンを含め、全体で 5 万 7 千原子程度（SH2 ドメイン原子数：2 千原子、イオン・水分子数：2 万程度）の計算システムとした。図 1a に gREST 法を用いたドッキング計算のモデルを示す。gREST 計算の「溶質 (solute)」部分は、SH2 ドメインタンパク質のペプチド結合サイトおよび基質ペプチドの二面角エネルギー項と非結合相互作用項とした。gREST 計算に用いたレプリカ数は 16、溶質温度は 300.0~847.29 K とした。脱離した基質ペプチドの再結合を促進するために、中心から半径 30 Å の Half flat-bottom potential を用いて基質ペプチドの運動領域を制限した。各レプリカあたり 500 ns（合計 8 μs）の計算を 3 セット実施した（各システム合計 24 μs）。全ての計算は、分子動力学計算ソフトウェア GENESIS [6] を用いて行った。

3 研究成果

gREST 法を用いたドッキング計算は、溶質部分（タンパク質の結合サイトとリガンド分子）の温度を上げることでタンパク質—リガンド相互作用を効果的に弱めてリガンドの結合・脱離を促進する。実際、任意の

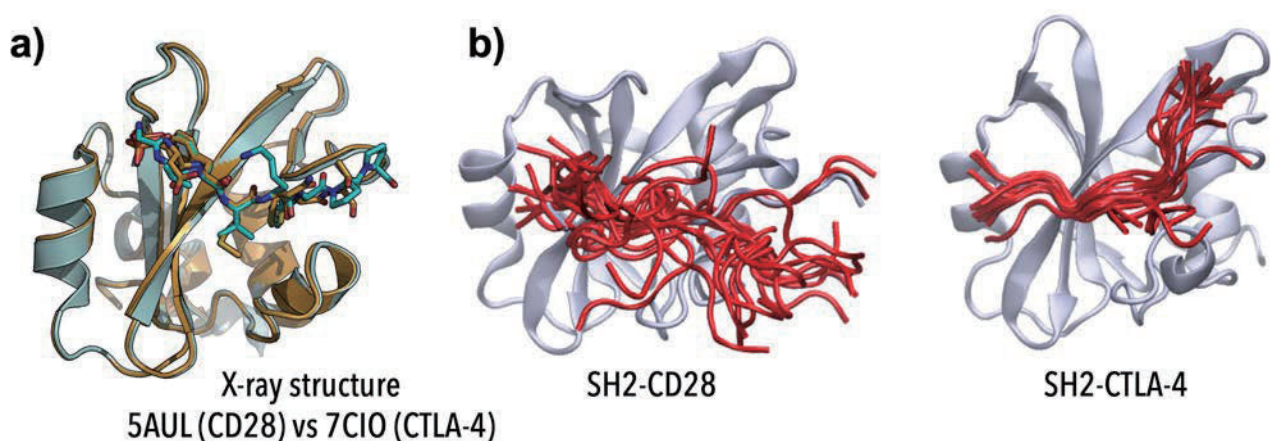


図 2. a) SH2 と CD28/CTLA-4 ペプチド複合体の結晶構造、b) gREST 法で予測した結合ポーズ

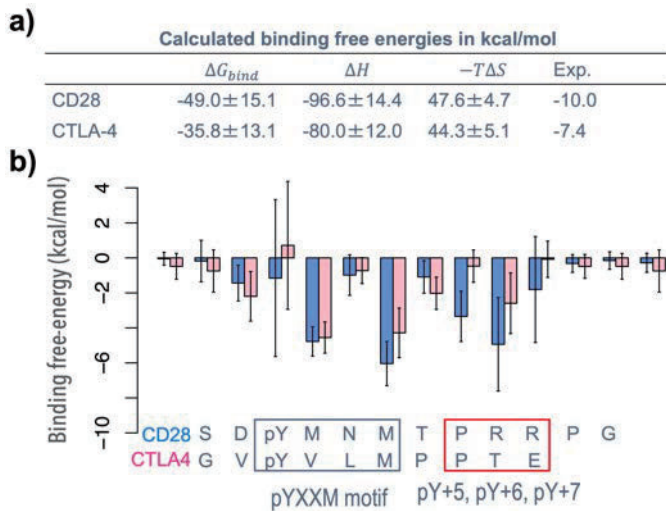


図 3. a) MM/PBSA による結合自由エネルギー、b) 各アミノ酸残基の寄与

する (図 2b)。一つ目は、CD28 の結合ポーズが CTLA-4 のそれに比べて多様であること、二つ目は、結合の違いは主に可変性の高いポケット付近に見られることである。MM/PBSA による結合自由エネルギーは、熱力学測定の結果と同じく PI3K-SH2 が CD28 とより強く結合することを示す (図 3a)。さらに、結合自由エネルギーの違いは、結合モチーフとして知られる領域 (pYXXM ; X は任意のアミノ酸残基) とは異なる領域での相互作用に起因することがわかった (図 3b)。これらの結果は、CTLA-4 とは対照的に、CD28 ペプチドは複数の配向で動的に結合し親和性を獲得していることを示唆する。

リン酸化ペプチドの結合が SH2 ドメインの構造ダイナミクスに与える影響についても検討した。我々は以前の研究で、CD28 が SH2 ドメインに結合すると、結合部位から遠く離れたループ領域 (BC ループ) の構造が変化することを見出している[7]。図 4 に SH2 と CD28/CTLA-4 ペプチドの複合体について、2つのループ間距離 (BC ループ : DE ループと EF ループ : BG ループ) の自由エネルギーランドスケープを示す。CD28 及び CTLA-4 ペプチドの結合状態で EF-BG ループ間の距離はそれほど変わらない (10~12 Å)。一方で BC-DE ループ間距離には違いが見られ、CD28 の場合でより短くなっている。結合するペプチドによって遠方ループの構造ダイナミクスが異なることを示しており、SH2 がペプチド結合を介してキナーゼなどのアロステリックに調整している可能性を示唆する。

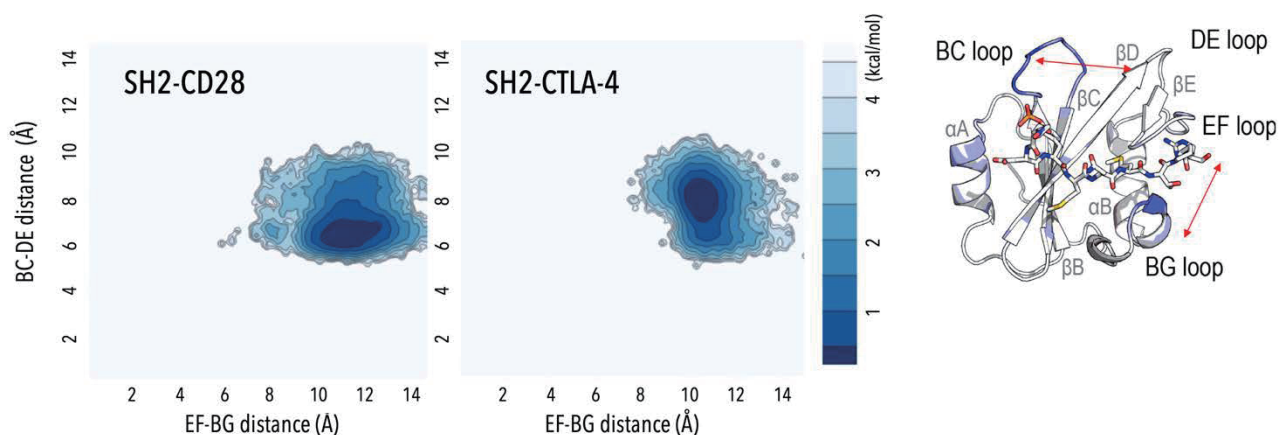


図 4. 基質ペプチドの結合に伴う SH2 ループ間構造変化の自由エネルギーランドスケープ

レプリカに対してタンパク質—ペプチド距離の変化をプロットすると、500 ns の間に結合脱離を繰り返す様子がみられる (図 1b)。そのため、gREST ドッキングはペプチドのように多様な結合様式が可能な場合でも、結合ポーズを高い統計精度で予測できる。図 2 に gREST ドッキングで予測した結合ポーズを示す。具体的には、300 K の奇跡データを集め、k-means 法を用いたクラスター解析により代表構造を求めた。SH2 と CD28 および CTLA-4 との複合体については結晶構造が得られているが、両者に目立った違いは見られない[4, 5] (図 2a)。一方、gREST 計算による予測結果は CD28 と CTLA-4 ペプチドの結合に明確な違いがあることを示唆

まとめと課題

本研究では、PI3KのSH2ドメインとCD28及びCTLA-4ペプチドの結合について、gRESTドッキングにより結合ポーズを予測し認識のメカニズムを検討した。その結果、CTLA-4とは対照的に、CD28ペプチドは複数の配向で動的に結合していることがわかった。熱力学測定の結果と同じく結合自由エネルギーの計算値もCD28で大きくなっており、結合様式の柔軟性がペプチド認識に関与していることが示唆された。また、本研究を通じてgRESTドッキングが柔軟性の高い分子の結合シミュレーションに有効であることも示した。今後、得られた結合ポーズでFEP計算により結合自由エネルギーを評価し、実験値との比較のもと、結合親和性の違いを決める動的な構造要因を特定する。

4 発表実績または予定

★「Molecular Dynamics Simulation for Drug Compound Design」、Suyong Re、Molcube 2023 Mini-Symposium, (Hosted by Prof. Wompil Im), 2 Oct. 2023, Seoul, Korea (招待)

★「分子動力学計算の創薬応用」、第33回新学術「高速分子動画」オンラインセミナー、オンライン (2023年9月19日) (招待)

「ペプチド阻害剤設計における動的構造の影響」、李秀栄、水口賢司、本田優作、高橋大輔、矢崎亮、大嶋孝志、日本化学会第104春季年会、千葉 (2023年3月18日～21日)

★「Substrate binding-coupled conformational dynamics of PI3K SH2 domain revealed by gREST simulation」、Suyong Re and Kenji Mizuguchi、第61回日本生物物理学会年会、名古屋 (2023年11月14日～16日)

「In-silico design of peptide inhibitors containing unnatural amino acid」、Suyong Re, Kenji Mizuguchi, Yusaku Honda, Daisuke Takahashi, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima、CBI学会2023年大会、東京 (2023年10月23日～26日)

5 出版実績または予定

報告内容について、いくつか解析を追加して論文を投稿予定である。

「参考文献」

[1] J. Wang et al. *Front. Mol. Biosci.* (2019) 6: 112.

[2] Y. Sugita and Y. Okamoto. *Chem. Phys. Lett.* (1999) 314: 141–51.

[3] M. Kamiya and Y. Sugita. *J. Chem. Phys.* (2018) 149: 072304–072304.

[4] M. Iiyama et al. *Mol. Immunol.* (2021) 131: 51–59.

[5] S. Inaba et al. *J. Biol. Chem.* (2017) 292: 1052–60.

[6] J. Jung, T. Mori et al. *WIREs Comput. Mol. Sci.* (2015) 5: 310–23. C. Kobayashi, J. Jung, et al. *J. Comput. Chem.* (2017) 38: 2193–2206.

[7] Y. Hosoe et al. *FEBS J.* (2023) 290:2366–2378.

マイクロフロー反応場を用いて創製される準安定超分子構造の解析

Calculation of metastable supramolecular structures created in a microflow field

○沼田 宗典 (京都府立大学)

- 1 研究目的：当研究室では、界面やせん断力の影響が支配的となる動的な微小反応場（マイクロフロー空間）を用いた π 共役系分子同士の能動的な接合を達成している。マイクロ空間内で創製する超分子構造は、一時的（準安定）な構造が多く含まれる。実験的な構造決定や分光学的な測定が困難となる場合が多い。よって、計算により求められた超分子構造のエネルギー値やスペクトルとこれまで蓄積してきた分光学的実験データとを統合して解釈することで、マイクロ空間を通して創出する特殊な分子構造が初めて解明できると期待される。本申請では、まず π 共役系分子の2量体構造をターゲットとして Gaussian16 による DFT 計算を実施し、創製した超分子構造の安定化エネルギーやスペクトルの推定などを実施した。また、本系で生成する分子集合体は、外部エネルギーが加わる、いわゆる非平衡反応場において生成するという特徴を持つ。非平衡系において分子間力がどのように誘発され特殊な集積構造に結びつくのかを解明することを目的として、量子計算に加え MD 計算によるシュミレーションを実施した。DFT 計算や MD 計算の遂行を通して、未だ明らかとなっていない非平衡解放系における分子集積挙動を解明し、新たな超分子機能の開拓に結びつけることを最終目標である。
- 2 研究方法、計算方法：既に、ペリレンビスイミド誘導体やポルフィリン誘導体について、それぞれの2量体構造の安定化エネルギーを分散力補正と BSSE を考慮して評価している。これらの知見を基に、新たに合成した水溶性ポルフィリン誘導体については、周辺置換基（水素結合部位の構造）や全体の電荷数が異なる分子同士を組み合わせ、B3LYP/6-31G**レベルの計算を行い、安定な2量体構造を推定した。また、異なる電荷を持つポルフィリン分子の速度論的な会合メカニズムに焦点を当て、ポルフィリン10分子について MD 計算を実施した。次に、全分子数を10分子に固定化し、2種類の分子の組成比を段階的に変化させて同様の MD 計算を実施した。
- 3 研究成果：まず B3LYP/6-31G**レベルの DFT 計算によりこれまで推定が困難であった速度論的な超分子会合体内部のパッキング様式を解明することができた。また MD 計算の結果より、速度論的な環境下において共会合体がどのように生成するのかについて重要な知見を得ることができた。特に、共会合体内部における2種類の空間分布やそれが構造全体の形態に及ぼす影響について知見を得ることができた。既に取得している分光学的データ(UV-Vis, IR スペクトル)及び顕微鏡観察結果ともよく一致した。
- 4 発表実績または予定：2024年度の論文発表を予定している。
- 5 出版実績または予定：「なし」。

生体内で起こる疾患およびウイルス感染の分子論的メカニズムの解明および

創薬に関する理論的研究

Theoretical study on molecular mechanisms of diseases and viral infections in vivo and their drug discovery

○堀 優太、渡辺 七都稀、佐藤 綾香、Kowit Hengphasatporn、俵屋 壮太郎、
段 練、松井 正冬、藤木 涼、重田 育照（筑波大学）

1 研究目的

生体内では、日々様々な疾患やウイルス感染のリスクに晒されており、そのメカニズム解明および有効な薬剤の提案が広く求められている。本研究では、主に筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびデングウイルスを取り上げ、その発症メカニズムの解明および有効な薬剤の提案を目指し、計算化学手法を用いて生体内タンパク質中で起こる分子論的現象の詳細な理解を目指す。特に本研究では、金属タンパク質である SOD1 がミスフォールドを引き起こすメカニズムについて分子動力学(MD)シミュレーションを用いて解明することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

MDシミュレーションは、Amber 22 パッケージを用いて行った。SOD1 の構造は、X 線結晶構造を用いて実施した。SOD1 の計算モデルとして、金属を含んだ **Holo 体** と Cu と Zn を欠損させた **Apo 体** の計算モデルを用意した。またそれぞれに対して、Cys111 を Cys-SH(**HoloWT, ApoWT**)、Cys-SO₂⁻(**HolosO2, AposO2**)、Cys-SO₃⁻(**HolosO3, AposO3**)に変化させたモデルを用意した。各計算モデルでは、平衡化後、800 ns 以上の production run を行った。

3 研究成果

平均二乗偏差から、**Holo 体**に対して、**Apo 体**は、静電ループにおける RMSD の値が大きくなり、静電ループの構造揺らぎが大きいことがわかった。また、静電ループの回転半径の解析から、Cys-SO₂⁻(**HolosO2, AposO2**)モデルの構造変化が大きいことがわかり、金属結合部位が露出する構造が得られた。さらに、両モデルは、静電ループのヘリックス構造の消失が大きく、Cys111 が SO₂⁻に酸化すると静電ループの構造を不安定化させることが示唆された。

Cys111 から静電ループまでの残基間相互作用伝達経路を調べると、静電ループまでの相互作用を伝える残基数が多いほど静電ループのヘリックスの構造が不安定となることがわかった。Cys111 の酸化の影響は、相互作用を伝える残基数が多いほど大きいため、静電ループの構造の不安定化は Cys111 の酸化の影響を受けていることが示唆された。

SOD1 において、亜鉛の結合は構造安定化に重要であると考えられているため、銅や亜鉛の解離は構造不安定化につながり、ミスフォールディングや凝集化を引き起こすこと示唆された。

4 発表実績または予定

1. ★堀優太、「実験との連携による酵素触媒反応の機構解析と理論設計」、化学反応経路探索のニューフロンティア 2023、大阪公立大学、2023年9月11日（招待講演）
2. ★堀優太、「無水プロトン伝導物質の設計に向けた計算化学による伝導機構の理論解析」、マテリアル・計測ハイブリッド研究センター若手フォーラム、東北大学、2023年11月7日（招待講演）

5 出版実績または予定

1. ★S. Sugiura, T. Kubo, Y. Haketa, **Y. Hori, Y. Shigeta**, H. Sakai, T. Hasobe, H. Maeda*, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**(14), 8122–8129 (2023).
2. ★T. Nakanishi, **Y. Hori, Y. Shigeta**, H. Sato, S.-Q. Wu, R. Kiyonagi, K. Munakata, T. Ohhara, O. Sato*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **25**, 12394–12400 (2023).
3. ★**N. Watanabe, Y. Hori***, M. Shoji*, M. Boero, **Y. Shigeta**, *Chirality*, **35**(9): 645–651 (2023).
4. **N. Watanabe**, M. Shoji*, K. Miyagawa, **Y. Hori**, M. Boero, M. Umemura, **Y. Shigeta**, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **25**, 15023–15029 (2023).
5. ★Y. Kawabe, Y. Ito*, **Y. Hori***, S. Kukunuri, F. Shiokawa, T. Nishiuchi, S. Jeong, K. Katagiri, Z. Xi, Z. Li, **Y. Shigeta**, Y. Takahashi*, *ACS Nano*, **17**(12), 11318–11326 (2023).
6. Y. Munei, K. Hengphasatporn, **Y. Hori**, R. Harada, **Y. Shigeta***, *J. Agric. Food Chem.*, **71**(24), 9528–9537 (2023).
7. ★T. Hiromoto, K. Nishikawa, S. Inoue, H. Ogata, **Y. Hori**, K. Kusaka, Y. Hirano, K. Kurihara, **Y. Shigeta**, T. Tamada*, Y. Higuchi*, *Chem. Sci.*, **14**, 9306–9315 (2023).
8. ★T. Nakanishi, **Y. Hori, Y. Shigeta**, H. Sato, R. Kiyonagi, K. Munakata, T. Ohhara, A. Okazawa, R. Shimada, A. Sakamoto, O. Sato*, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**(35), 19177–19181 (2023).
9. T. Ida*, H. Kojima, **Y. Hori**, *Chem. Commun.*, 59, 12439–12442 (2023).
10. H. Chuntakaruk, K. Boonpalit, J. Kinchagawat, F. Nakaran, T. Khotavivattana*, C. Aonbangkhen, **Y. Shigeta, K. Hengphasatporn***, S. Nutanong*, T. Rungrotmongkol*, S. Hannongbua*, *J. Comp. Chem.*, **45**(13), 953–968 (2024).
11. T. Sakai, T. Mashima, N. Kobayashi, H. Ogata, **L. Duan, R. Fujiki, K. Hengphasatporn**, T. Uda, **Y. Shigeta**, E. Hifumi, S. Hirota*, *Nature Commun.*, (2023).
12. V. Cao, I. P. Sukanadi, N. Loeanurit, A. Suroengrit, W. Paunrat, V. Vibulakhaopan, **K. Hengphasatporn, Y. Shigeta**, W. Chavasiri, S. Boonyasuppayakorn*, *Antivir. Res.*, **220**, 105753 (2023).
13. N. Kongkaew, **K. Hengphasatporn**, Y. Injongkol, P. Mee-udorn, Y. Shigeta, L. Shi, P. Mahalapbutr, P. Maitarad, R. Harada, T. Rungrotmongkol*, A.S. Vangnai*, *RSC Adv.*, **13**(46), 32266–32275.
14. D. V. Nguyen, **K. Hengphasatporn**, A. Danova, **F. Ryo, Y. Shigeta**, T. Rungrotmongkol, W. Chavasiri*, *Sci. Rep.*, **13** (1), 18865 (2023).
15. V. Cao, N. Loeanurit, **K. Hengphasatporn**, R. Hairani, N. Wacharachaisurapol, N. Prompila, S. Wittayalerpanya, **Y. Shigeta**, T. Khotavivattana, W. Chavasiri, S. Boonyasuppayakorn*, *Emerging Microbes & Infections*, **12**(2), 2270074 (2023).
16. P. Pojtanadithee, **K. Hengphasatporn**, A. Suroengrit, S. Boonyasuppayakorn, P. Wilasluck, P. Deetanya, K. Wangkanont, P. Sukanadi, W. Chavasiri, P. Wolschann, T. Langer, **Y. Shigeta**, P. Maitarad, K. Sanachai*, T. Rungrotmongkol*, *J. Chem. Inf. Model.*, **63**(16), 5244–5258 (2023).
17. THT. Phan, **K. Hengphasatporn, Y. Shigeta**, W. Xie, P. Maitarad, T. Rungrotmongkol, W. Chavasiri*, *ACS Omega*, **8**(29), 26340–26350 (2023).
18. N. Darai, **K. Hengphasatporn**, P. Wolschann, M. T. Wolfinger, **Y. Shigeta**, T. Rungrotmongkol*, R. Harada*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **96**(7), 677–685 (2023).
19. **K. Hengphasatporn**, T. Aiebchun, P. Mahalapbutr, A. Auepattanapong, O. Khaikate, J. Meesin, C. Kuhakarn, **Y. Shigeta**, K. choowongkomon, T. Rungrotmongkol*, *ACS Omega*, **8**(22), 19645–19655 (2023).
20. K. Boonthaworn, **K. Hengphasatporn, Y. Shigeta**, W. Chavasiri, T. Rungrotmongkol*, P. Ounjai*, *PeerJ* **11**:e15086 (2023).
21. Q. Liu, T. Zhang, Y. Ikemoto, Y. Shinozaki, G. Watanabe, **Y. Hori, Y. Shigeta**, T. Midorikawa, K. Harano, Y. Sagara, *Small*, 2400063 (2024).

新しい治療法の確立を目指した新規触媒の開発

Development of Novel Catalysts for the Establishment of New Therapeutic Methods

○三ツ沼 治信、金井 求、上村 祐伍、野崎 多実子、巽 俊文、山根 三奈、藤吉 浩平、山梨 祐揮、田辺 駿、中尾 裕康、片山 友里、福田 智之、岩井 篤志、宮内 公大、東屋 勇都、幅崎 美涼、入江 優、劉 紫昀、豊邊 萌、梅田 大輝、有井 優、竹内 悠馬、寺田 周平、高丸 慎平、井上 丈司、松川 亮汰（東大院薬）

1 研究目的

本研究の目的は、新しい治療法の開発につながる革新的な触媒の開発を行う。本研究は新規ケミカルスペースに向けた複雑構造分子合成を加速する革新的触媒創生と、人工触媒の化学介入による触媒医療の治療応用から成る。

2 研究方法・計算方法

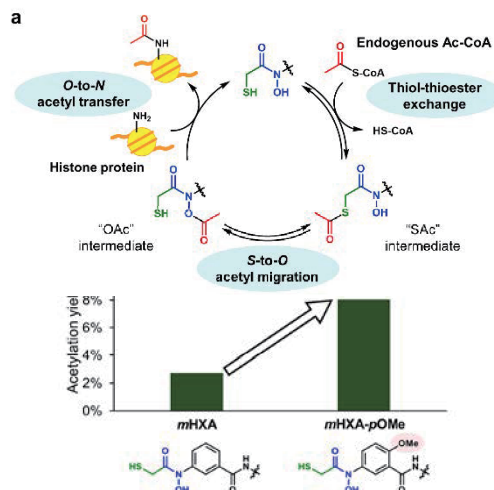
具体的には①触媒的 sp³C-H 結合活性化による sp³ 炭素リッチ構造の効率的な骨格形成反応の開発、②ヒストンのアセチル化触媒の開発による人工転写制御、③アミロイドタンパク質の酸素化触媒の開発を目指す。いずれの研究においても Gaussian 16, GRRM 17, NBO 6.0 など各ソフトウェアを活用し、構造最適化、励起状態計算および分子軌道解析により理論的に分子を設計し、実際の反応に適用し、その結果をフィードバックすることで更なる触媒構造の最適化に取り組む。

3 研究成果

3.1 細胞内アセチル CoA を活性化するヒストンアセチル化触媒の改良

ヒストンタンパク質のリジン残基のアセチル化は、遺伝子発現の動的な制御にかかわっており、細胞内でヒストンアセチル化を化学的に導入する手法の開発は、その機能解明や制御に繋がることが期待される。最近我々は、細胞内に低濃度でのみ存在する代謝物アセチル CoA を活性化し、ヒストンリジン残基をアセチル化できる新規化学触媒骨格を見出した。本研究では、触媒によるアセチル化のメカニズム解明と構造活性相関の解析を DFT 計算によって行い、これに基づく触媒改良に取り組んだ。

触媒反応メカニズムの探索を行った結果、図 a に示す、チオール基を介したアセチル CoA からのアセチル基取込と、ヒドロキサム酸の分子内求核攻撃によるアセチルヒドロキサム酸種の生成を経る反応経路が最も安定な遷移状態を与えることが明らかとなった。この反応経路に基づき、続いてヒドロキサム酸部位の電子密度の違いによる構造活性相関解析を行ったところ、電子密度の高いヒドロキサム酸を有する触媒ほど反応速度が上昇することが示唆された。この知見に基づき、芳香環にメトキシ基を導入した改良型触媒によって、従来の触媒を上回る生細胞内ヒストンアセチル化活性を実現した（図 b）。



4 発表実績または予定

[1] ★ 第18回ケミカルバイオロジー学会「DFT計算を用いたヒストンアセチル化触媒の改良」幅崎美涼、山崎万葉、渡邊康平、滝田良、山次健三、川島茂裕、金井求

5 出版実績または予定

[1] ★ Habazaki, M.; Mizumoto, S.; Kajino, H.; Kujirai, T.; Kurumizaka, H.; Kawashima, S.; Yamatsugu, K.; Kanai, M. *Nature Communications* **2023**, *14*, 5790.

溶液内及び生体分子内で起こる化学反応と構造ダイナミクスの理論的解明

Theoretical study of chemical reactions and conformational dynamics in solution and biomolecules

○森 俊文、川島 恭平、佐藤 拓海、鄒 瑞思（九州大学先導物質化学研究所）

1 研究目的

溶液内や生体分子内など凝縮系で起こる化学反応や生体分子の構造変化・状態遷移は非常に多くの自由度が関与するため、小数の反応座標に注目し、それ以外の自由度については統計平均をとる自由エネルギー面上での反応機構の議論が多く行われてきた。このアプローチの前提として、反応座標に沿った変化は統計平均をとる座標での変化と比べて十分に遅いことが仮定されている。ところが、実際には反応座標に沿った変化は遅いとは限らない。さらに、統計平均では見えない分子の構造揺らぎや過渡的状态が反応機構に重要な役割を果たしていることも、近年の実験から明らかになりつつある。そのため、自由エネルギー面上での議論のみならず、反応に関わるダイナミクスを理解することが求められている。我々は、分子動力学シミュレーションと量子化学計算を用いることで、化学反応や生体分子の構造変化・機能発現過程に関する静的・動的反応機構を明らかにすることを目指しており、本年度は以下の項目に取り組んだ。

1.1 機械学習を用いた反応座標決定の自動化手法の開発

化学反応の反応機構を理解するのにどのような反応座標を選ぶかは重要である。ところが、多数の集団変数の中から適切な反応座標を選択することは容易ではなく、従来は経験や直感に基づいた選択が行われてきたが、機械学習手法を用いて反応座標を決定する方法の開発が近年進んでいる。その一つとして、反応の遷移確率 (committor) と深層学習(DNN)を組み合わせることで、非線形回帰によって反応座標を決定し、さらに説明可能人工知能 (XAI) を用いて集団変数の寄与度を明らかにする方法が菊辻らによって開発された[T. Kikutsuji et al. *J. Chem. Phys.* **156**, 154108 (2022)]。一方で、この手法では、DNN モデルを決定するパラメータ (=ハイパーパラメータ) を別途調整するという必要があるという課題があった。

1.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

トリフルオロメチル基(CF₃-)は医薬品、農薬、有機材料に含まれる非常に有用な官能基である。そのため、様々な CF₃ 基の導入方法が研究されてきた。その中でも、直接 C-H を官能基化する反応は魅力的であるが、反応点を制御することが困難であった。数少ない報告例によると、パラジウム触媒下、基質に配向基を導入することで位置選択的なトリフルオロメチル化が達成されているが、この方法では配向基を取り除くことが困難であるという問題があった。最近になってこれらの問題を解決するシクロデキストリンを用いた位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応が開発された (図 1)。この反応は Fe 触媒として FeCl₃、Langlois 試薬 (CF₃SO₂Na)、そして TBHP (t-BuOOH) を用いることでラジカル的にトリフルオロメチル化が進行する。ここで、シクロデキストリンは 6 から 8 分子の α-グルコースから形成される環状オリゴ糖であり、環の外側が親

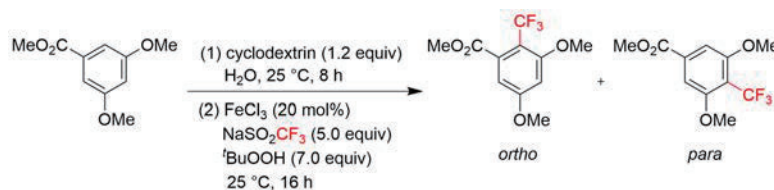


図 1. シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応

水性、内側が疎水性という特徴を有している。この特徴を利用して、空洞の大きさに依存した疎水性分子を包接することができるため、シクロデキストリンは溶解性の向上、分子認識、薬物担体にも用いられている。本反応においても、¹H NMR の測定により、基質がシクロデキストリンに内包されてから反応が進行しているという結果が得られている。しかし、トリフルオロメチル化の反応機構や、どのようにシクロデキストリンが作用しているかは不明瞭であった。

1.3 1-ヒドロキシピレン触媒を用いる光誘起脱硫水素化反応

可視光を用いる光誘起反応は、有機化学において活発に研究されている分野の一つである。その中でもピレン誘導体は光触媒としてよく用いられてきたが、その吸収波長は 300 nm 付近にあり、紫外線領域となっている。近年では、 π 系の拡張や置換基を導入するにより、可視光で誘起されるピレン触媒を開発することが可能である。本研究では、1-ヒドロキシピレンに着目した。1-ヒドロキシピレンは 400 nm で励起され、比較的弱い塩基の存在下で強い還元剤として働く。このピレン触媒を還元的 C(アリール)-S 結合開裂に適用する手法が共同研究者らによって開発された(図 2)。この反応は不活性な C-S 結合を切断し水素化できる高難度な反応であり、一般的に使用されるヒドロシラン、遷移金属触媒、および化学量論量の金属試薬を必要としないアルキルアリールチオエーテルの光誘起脱硫水素化反応の最初の例である。そのため、反応のメカニズムは分かっていなかった。

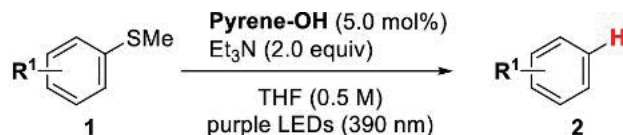


図 2. 光誘起触媒による脱硫水素化反応

2 研究方法、計算方法

2.1 機械学習を用いた反応座標決定の自動化手法の開発

DNN モデルを自動的に決定する方法を開発することで、様々な分子・系へ適用できる方法へと拡張することを目指した。そのために、DNN モデルのレイヤー数、ノード数、L2 正則化の強さをハイパーパラメータとし、これらを自動的に決定するハイパーパラメータチューニングの方法を開発した。DNN およびハイパーパラメータチューニングの計算には python の TensorFlow と Keras Tuner ライブラリを用いた。また、計算対象として、気相中および水中でのアラニンジペプチドの異性化反応機構を調べた。

2.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

量子化学計算を用いることでこれらを解明することを目的とした。プログラムは Gaussian16 Rev. C.01 を用いた。また、添加剤として β -シクロデキストリン、基質には 3,5-ジメトキシ安息香酸メチルを用いた。

2.3 1-ヒドロキシピレン触媒を用いる光誘起脱硫水素化反応

反応機構を明らかにするために、量子化学計算を用いて検討を行った。プログラムは Gaussian16 Rev. C.01 を用いた。また、基質にはビフェニルメチルチオエーテル、塩基にはトリエチルアミンを用いた。

3 研究成果

3.1 機械学習を用いた反応座標決定の自動化手法の開発

まず、気相中でのアラニンジペプチドの異性化反応の DNN モデルの最適化を行ったところ、レイヤー数は一定値に収束したものの、ノード数は様々な値をとることが分かった。一方、DNN モデルの構造は異なっても、得られる反応座標はほぼ同じ値をとり、特に XAI の一つである LIME 法を用いて抽出した集団変数の寄与度は、モデルにかかわらずほぼ同じであった (図 3 左)。この結果は、最適な DNN モデルの構造は柔軟性 (多峰性) があることを示唆している。さらに、溶液中でのアラニンジペプチドの計算でも、同様に DNN モ

デルは様々な構造をとるが、得られる反応座標は似通っており、さらに重要な集団変数として、気相中で見られた二面角 (φ, θ) に加え、溶媒からの寄与が表れることを明らかにした (図3右)。これらの結果は、単純なモデル系以外にも DNN を用いた

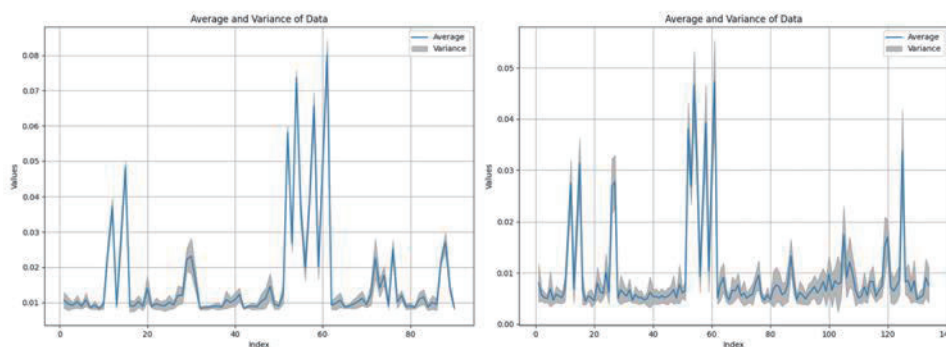


図3. (左) 気相中、(右) 水中に関して LIME で得られた集団変数の寄与。

反応座標決定法を適用可能であることを示唆しており、今後プロリン異性化酵素 Pin1 での異性化反応をはじめとした酵素反応へと展開できると期待される。

3.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

シクロデキストリンがない場合について反応機構の検討を行った結果、Fe 触媒は TBHP の分解にのみ関与し、 CF_3 ラジカルの発生および基質への付加、脱プロトンの過程には関与しないこと、さらに律速段階が CF_3 ラジカル付加の段階であることが分かった。シクロデキストリン存在下では、まずシクロデキストリンと基質は複合体を形成する。シクロデキストリンの結晶構造、基質、および CF_3 ラジカルからモデリングした遷移状態について詳しくコンフォメーションサーチをおこなった結果、*ortho* および *para* の遷移状態のエネルギー差は、シクロデキストリンの有無で大きく変わらず、位置選択性は遷移状態で決まることが分かった (図4)。一方で、IRC 計算から得られた CF_3 が付加した中間体では付加する位置によって安定性が大きく異なっていた。相互作用解析の結果、安定性の違いはシクロデキストリンと中間体の複合体の安定化エネルギーが最も寄与が大きく、これが選択性の発現に起因していると分かった。

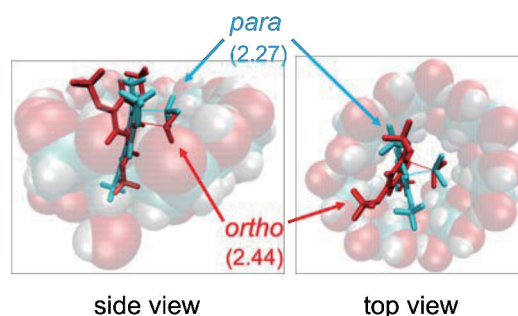


図4. シクロデキストリンありの遷移状態構造

3.3 1-ヒドロキシピレン触媒を用いる光誘起脱硫酸素化反応

得られた反応機構 (図5) から、トリエチルアミンによる1-ヒドロキシピレンの脱プロトン化は、基底状態で進行するのではなく、可視光によるピレン触媒の励起の後に起こることが示唆された。その後、ピレン触媒と基質一電子移動により基質のラジカルアニオンが生成する。続いて、基質のイプソ位がトリエチルアンモニウムイオンによりプロトン化されて、メチルチオラジカルが脱離することが示唆された。これらの結果は、コントロール実験を支持するものであり、今後の

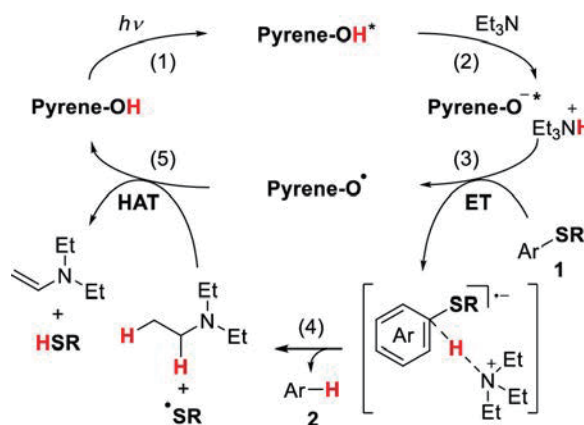


図5. 実験および計算から提唱された反応機構

関連する光誘起触媒の開発への応用が期待される。

4 発表実績または予定

- ★ T. Mori, “Theoretical study on the role of dynamics during enzyme catalysis”, *Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON2024)*, 2024/01/26-27, Bangkok, 口頭 (招待)
- ★ 佐藤 拓海, 川島 恭平, 岡崎 圭一, 金 鋼, 松林 伸幸, 森 俊文, “深層学習モデルのハイパーパラメータチューニングによる溶液内反応の反応座標探索”, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023/12/04-06, 福井, ポスター
- ★ T. Mori, “Elucidating the conformational dynamics of proteins during enzyme catalysis from molecular simulations”, *Computational Biophysics and Chemistry Symposium*, 2023/09/22, Boston, 口頭
- ★ 川島 恭平, 國信 洋一郎, 森 俊文, “シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明”, 第 17 回分子科学討論会, 2023/9/12-15, 大阪, ポスター
- ★ 森 俊文, 吉田 紀生, “高濃度 ATP の自己会合と ATP-タンパク質相互作用に水モデルが与える影響の理論解析”, 2023/09/12-15, 第 17 回分子科学討論会, 大阪, 口頭
- ★ 森 俊文, “Theoretical study on the role of protein conformational dynamics during enzyme catalysis”, 日本化学会東北支部 80 周年記念国際会議, 2023/09/08-10, 仙台, 口頭 (招待)
- ★ T. Mori, “Bridging the Gap between Static and Dynamic Mechanisms in Enzyme Catalysis”, *International Workshop on “Multi-scale Molecular Dynamics Simulation and Machine Learning of Biomolecular Systems”*, Aug. 9-10, 2023/08/09-10, 和光, 口頭 (招待)
- ★ T. Mori, “Dissecting the heterogeneous dynamics of proteins during folding and catalysis”, *Telluride Science Research Center 2023 Protein Dynamics Workshop*, 2023/07/24-28, Telluride, 口頭 (招待)

5 出版実績または予定

- ★ K. Kawashima*, X. Lu, Y. Kuninobu*, T. Mori*, “Mechanistic Insights into the Role of Cyclodextrin in the Regioselective Radical C–H Trifluoromethylation of Aromatic Compounds”, *J. Comput. Chem.* (in press)
- ★ K. Okada, T. Kikutsuji, K. Okazaki*, T. Mori*, K. Kim*, N. Matubayasi*, “Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach”, *J. Chem. Phys.* 160, 174110 (2024) (arXiv)
- ★ A. Shiozuka, D. Wu, K. Kawashima, T. Mori, K. Sekine*, Y. Kuninobu*, “Carbamoylation of Alkenes with *N*-Aryl Oxamic Acids Involving 1,4-Aryl Migration Via C(aryl)–N Bond Cleavage”, *ACS Catal.* 14, 5972–5977 (2024)
- ★ J. Ono[‡], Y. Matsumura[‡], T. Mori[‡], S. Saito*, “Conformational Dynamics in Proteins: Entangled Slow Fluctuations and Nonequilibrium Reaction Events”, *J. Phys. Chem. B* 128 (Perspective), 20-32 (2024) [‡]contributed equally
- ★ T. Mori*, N. Yoshida, “Tuning the ATP–ATP and ATP–disordered protein interactions in high ATP concentration by altering water models”, *J. Chem. Phys.* 159, 035102 (2023)
- ★ S. Sittivanichai, D. Japrun, T. Mori*, P. Pongprayoon*, “Structural and Dynamic Alteration of Glycated Human Serum Albumin in Schiff Base and Amadori Adducts: A Molecular Simulation Study”, *J. Chem. Phys. B* 127, 5230-5240 (2023)

界面活性剤凝集挙動の理論モデリング

Theoretical Modeling of Surfactant Aggregation

○甲賀研一郎, 甲藤寛之, 内藤秀文, 平良碧生, 松原稜, 小松寿式千 (岡山大学)

1 研究目的

両親媒性分子種を含む水溶液が示す自己組織化現象を微視的な観点から予測することは基礎研究にとっても応用研究にとっても重要な課題である。本研究の目的は、統計力学に基づく理論モデリングと分子動力学シミュレーションを用いて、両親媒性分子、疎水性分子、水溶性ポリマー、電解質を含む水溶液の微視的構造ならびに相挙動を分子論的観点から理解することである。

本年度は、3つの問題に焦点を絞って研究を行った。第一は、疎水性相互作用と溶質溶解度のそれぞれに対するイオン特異的効果の関係性を明らかにする問題である。第二は、溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性の問題を微視的観点から解析することである。そして第三は、水溶性ポリマーのコンフォメーションおよび凝集傾向の温度依存性を明らかにすることである。

2 研究方法、計算方法

第一の課題については疎水性溶質および両親媒性溶質を含む電解質水溶液の MD シミュレーションを行い、セチェノフ係数 K_s と SEA 係数 G を評価した。電解質の K_s が正であれば、その電解質は塩析効果を示し、負であれば塩溶効果を示す。 G は溶質の浸透第2ビリアル係数 B の塩濃度微分である。以前我々が行った理論計算の結果、セチェノフ係数 K_s と SEA 係数 G との間に関係式 $G = C_1^{(1)} + \frac{1}{4}K_s^2$ が成立するが示された。今年度は昨年度の計算を塩溶の領域まで拡張し、幅広いイオン種についての K_s と G を計算し、上述の関係式の妥当性を検証する。第二の課題については、様々なサイズの溶質分子について2体有効相互作用を分子シミュレーションにより精密に計算し、平均力ポテンシャルおよび浸透第2ビリアル係数 B の溶質分子直径依存性を数値的に得ると同時に、分子間距離を固定した溶質2分子周囲の水の局所構造および局所エネルギーの分布を計算する。第三の課題では、PNIPAMのように高温で凝集するモデルホモポリマーを用いて、温度変化に対するポリマーのコンフォメーションならびにポリマーの凝集度の変化を明らかにするための MD シミュレーションを実行し、構造解析を行う。

3 研究成果

第一の課題については、セチェノフ係数 K_s と SEA 係数 G との間に関係式が成立することと矛盾しない数値計算の結果が得られた。ただし、塩溶の領域 (すなわち K_s が負の領域) では G は塩析の領域と同じ程度の値をとることはなかった。 $C_1^{(1)}$ が K_s の単調増加関数であることがその原因と考えられるが、さらなる検証が必要である。第二の課題については、浸透第2ビリアル係数 B が溶質分子直径の6乗または7乗に比例する挙動を示すことが以前よりも広い溶質サイズ範囲で確認できた。分子間距離が固定された溶質2分子周囲の微視的構造は、溶質サイズがメタン程度の場合にはバルク水の構造と大差なく (すなわち小さい疎水性分子は水素結合ネットワークを破壊せず)、溶質サイズがフラレン程度になると第一水圏および溶質分子間で高エネルギー構造になることがわかった。第三の課題については次年度に報告する。

4 発表実績または予定

★1. Hiroyuki Katsuto, “On the Rank of the Hydronium Ion in the Cation Series of the Salting-Out Effect”, The 16th Mini-Symposium on Liquids 2023, Okayama (Japan), June 10-11, 2023.

★2. Aoi Taira, “The ion effect on the solubility and the structure of PNIPAM”, The 16th Mini-Symposium on Liquids 2023, Okayama (Japan), June 10-11, 2023.

★3. Hidefumi Naito, “Microscopic Factors Characterizing the Solute Size Dependence of Hydrophobic Interactions”, The 16th Mini-Symposium on Liquids 2023, Okayama (Japan), June 10-11, 2023.

★4. Kenichiro Koga, “Solute-size dependences of hydrophobic interactions in water and other effective interactions in liquids”, European/Japanese Molecular Liquid Group (EMLG/JMLG) Annual Meeting 2023: Understanding Solvation in Molecular and Ionic Fluids: Towards a Sustainable Future, Bordeaux (France), September 4-7, 2023.

★5. Kenichiro Koga, “How do water-mediated interactions and osmotic second virial coefficients vary with particle size?”, Water at interfaces Faraday Discussion, London (United Kingdom), September 20-22, 2023.

★6. Aoi Taira, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Temperature and pressure dependence of the solvation properties of alcohols in water”, Water at interfaces Faraday Discussion, London (United Kingdom), September 20-22, 2023.

★7. Hidefumi Naito, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Quantification of the water-mediated interaction varying with solute size”, Water at interfaces Faraday Discussion, London (United Kingdom), September 20-22, 2023.

★8. 甲藤寛之, 内藤秀文, 岡本隆一, 墨智成, 甲賀研一郎, 「浸透第2ビリアル係数の理論的研究: イオン特異的効果および溶質サイズ依存性」, 第37回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2023年12月4日-6日.

★9. 内藤秀文, 岡本隆一, 墨智成, 甲賀研一郎, 「溶媒種によって反転する溶媒誘起相互作用の溶質サイズ依存性」, 第37回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2023年12月4日-6日.

★10. 松原稜, 甲賀研一郎, 墨智成, 「二成分溶液のクラスター形成密度と浸透ビリアル係数の関係について」, 第37回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2023年12月4日-6日.

★11. 小松寿式千, 墨智成, 甲賀研一郎, 「水溶性ポリマーのコンフォメーション変化と凝集挙動の関係」, 第37回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2023年12月4日-6日.

★12. 内藤秀文, 墨智成, 甲賀研一郎, 「溶液中の溶質間有効相互作用におけるサイズ効果」, 第11回ソフトマター研究会, 東京大学生産技術研究所, 2023年12月18日-20日.

★13. 小松寿式千, 甲賀研一郎, 野村肇宏, 「Martyite 層間水の分子動力学シミュレーション」, 日本物理学会 2024年春季大会, オンライン, 2024年3月18日-21日.

5 出版実績または予定

★1. Aoi Taira, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Solvation free energies of alcohols in water: temperature and pressure dependences”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **25**, 31107-31117 (2023).

2. Kenji Mochizuki, Yuji Adachi, and Kenichiro Koga, “Close-Packed Ices in Nanopores”, *ACS Nano*, **18**, 347-354 (2024).

★3. Hidefumi Naito, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “How do water-mediated interactions and osmotic second virial coefficients vary with particle size?”, *Faraday Discuss.*, **249**, 440-452 (2024).

データ駆動型高分子材料研究のためのデータプラットフォーム基盤の創出

Creation of a data platform infrastructure for data-driven polymer materials research

○林 慶浩^{1,2}, 吉田 亮^{1,2}, Wu Stephen^{1,2}, 劉 暢¹, 篠田 恵子¹, 青木 祐太¹, 高橋 愛子¹, 山田寛尚¹, 野口 瑤¹, 草場 穂¹, 南 俊匠¹, 丸山 豊¹, 南條 舜² (1. 統計数理研究所 先端データサイエンス研究系 マテリアルズインフォマティクス研究推進センター, 2. 総合研究大学院大学 統計科学コース)

1 研究目的

本研究はデータ科学と材料科学の学際領域であるマテリアルズインフォマティクス (MI) を対象とする基盤技術を創出する。近年、統計的機械学習に基づくデータ駆動型材料設計の技術が材料研究の様々な分野に急速に導入されている。一方、高分子材料分野では、実験・シミュレーション共にデータ量が圧倒的に不足しており、データ駆動型アプローチの進展に大幅な遅延が生じている。そこで本研究では、分子動力学 (MD) 計算を用いた高分子物性のデータ自動計算システム、RadonPy を開発する。本グループが開発した RadonPy を用いて、世界最大級の高分子物性データベースを構築する。このデータを用いて、Sim2Real 転移学習のスケールアップの観測を行うことを目的とした。

2 研究方法、計算方法

本研究では、我々のグループが開発した高分子物性の自動計算システム RadonPy (<https://github.com/RadonPy/RadonPy>) を用いて、自然科学研究機構計算科学研究センターのスーパーコンピュータでは主に量子化学計算を実行し、そのデータを理化学研究所のスーパーコンピュータ『富岳』上へコピーし MD 計算を実行した。本報告書では主に量子化学計算の部分について記載する。

RadonPy では、量子化学計算のエンジンとして Psi4 (<https://psicode.org/>) を用いている。MD 計算の実行に必要な計算として、モノマーユニットの配座探索、構造最適化及び RESP 電荷の計算を行った。配座探索では、まず ETKDG 法により、最大 1000 配座の立体構造を生成する。その後、GAFF2 力場を用いて構造最適化を行い、エネルギー的に安定な配座を 4 つ選択する。この 4 配座に対してさらに ω B97M-D3BJ/6-31G(d,p) レベルで構造最適化計算を行い、最も安定な配座を決定した。この最安定構造に対して、GAFF2 力場を使用する際の RESP 電荷計算法として推奨される HF/6-31G(d) により RESP 電荷計算を行った。

次に、屈折率の算出に必要な分極率計算を行った。分極率の計算には有限電場を印可する Finite-field (FF) 法を用いた。分極率計算では、電子分布の歪みを記述するための十分な分極関数を加えた基底関数を使うことが高い計算精度を得るために必須である[3]ため、基底関数には 6-311+G(2d,p) を用いた。最終的な屈折率は、DFT 計算で求めた分極率と MD 計算で求めた密度から Lorentz-Lorenz の式を用いて算出した。

屈折率の波長依存性の指標であるアッペ数 ν は、一般的に 486 nm, 589 nm, 656 nm の波長における屈折率 (n_{486} , n_{589} , n_{656}) から以下の式で計算した。

$$\nu = \frac{n_{589} - 1}{n_{486} - n_{656}}$$

この波長依存の屈折率は、波長依存の分極率と密度から Lorentz-Lorenz の式を用いて算出した。Psi4 では

CPHF 法を用いた波長依存の分極率計算は DFT に対応していないため、Time-dependent perturbation theory に基づく sum-over-states (SOS) approach を用いた波長依存分極率の計算を TD-DFT 法により行った。この方法では、以下の式により、周波数 ω における分極率テンソル $\alpha_{ij}(\omega)$ を計算する。

$$\alpha_{ij}(\omega) = 2 \sum_{n=1}^N \left(\frac{\mu_i^{gn} \mu_j^{ng}}{\hbar\omega_{gn} - (\hbar\omega^2)/\omega_{gn}} \right)$$

μ_i^{gn} は基底状態から n 番目の励起状態への遷移双極子モーメント (i 軸) で、 $\hbar\omega_{gn}$ は基底状態から n 番目の励起状態への励起エネルギーである。Psi4 では TD-DFT 計算が meta-GGA に未対応であったため、長距離補正を含む GGA 汎関数である CAM-B3LYP を用い、基底関数には 6-311+G(2d,p) を使用した。

3 研究成果

3.1 「高分子物性自動計算アルゴリズム・ソフトウェアの開発」

RadonPy は、MD 計算ソフトウェア LAMMPS による高分子物性計算の自動化を支援する Python ライブラリである [1]。ポリマーの繰り返し単位の化学構造を入力し、力場の割り当て、初期構造の生成、平衡・非平衡 MD 計算による物性評価までの全工程を完全に自動化する (図 1)。本年度は、ガラス転移点の自動計算モジュールの開発と、高分子鎖の重合後修飾や分岐高分子作成機能の拡張を行った。

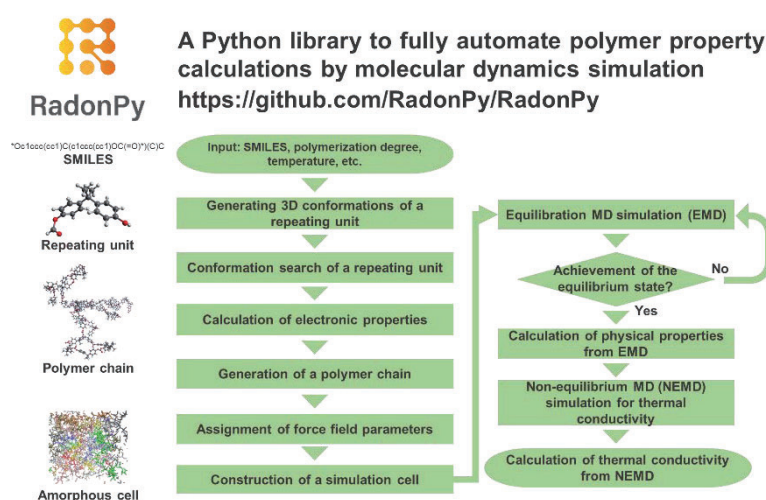


図 1. RadonPy の高分子物性計算のワークフロー

3.2 「高分子物性データベースの開発」

全原子分子動力学 (MD) シミュレーションによる高分子物性計算を全自動化する Python ライブラリ RadonPy を用いて、世界初となる包括的な高分子物性データベースを創出する。2022 年 1 月の本格始動から 2024 年 3 月までに、約 80,000 種のアモルファスポリマーの計算を実施した。図 4 に示すように、大量のポリマーの複数物性の同時分布を観測することに成功した。数万骨格のオーダーの高分子物性の同時分布を観測した例は我々の知る限り最初の例であり、スーパーコンピュータの膨大な計算能力により初めて観測可能となった象徴的な成果である。これにより、複数物性のパレート面の位置が特定されて、パレート面を構成するポリマー群の構造的特徴に関する体系的な知見を得るに至った。

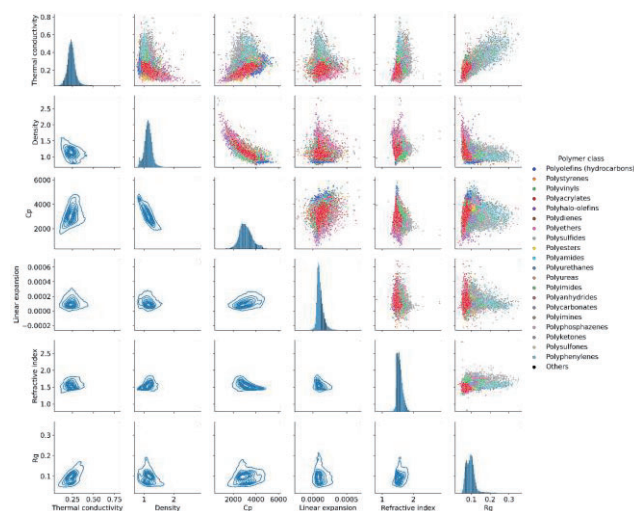


図 2. 約 80,000 種のポリマーにおける複数物性の同時分布の観測とパレート境界の同定

3.3 「Sim2Real 転移学習のスケーリング則の観測」

MD 計算値は時間・空間スケールの違いなど様々な要因により実験値との誤差が生じる。我々はこの計算-実験間のギャップを転移学習とよばれる機械学習の方法論を用いて補正してきた。転移学習は、関連する元ドメインの学習モデルやデータを目標ドメインに利活用するための方法論である。特に、シミュレーションデータを元ドメインとし、実験値のような現実系へ転移するタスクは Sim2Real 転移学習と呼ばれている。データ量が少なく実験値だけでは学習が難しい場合、大量の計算値によって事前学習することで、データ量の不足を補うことができる。今回のケースでは、元ドメインとして、RadonPy の MD 計算値のデータを用いて事前学習モデルを作成し、この学習モデルを用いて文献ベースの高分子データベース PoLyInfo から収集した実験値を目標ドメインとした転移学習により、予測モデルを構築した。

ここで、シミュレーションデータ数を増やすほど、Sim2Real 転移学習の実験値に対する予測性能の向上を確認することができれば、我々の MD 計算値によるデータベースの価値を示すことになる。理論解析から Sim2Real 転移学習において、シミュレーションデータ数 n に対する実験値の汎化誤差は以下のべき乗則によって減少することが予想されている[2]。

$$\text{test error} = Dn^{-\alpha} + C$$

α は収束レート、 C は最終的に到達可能な汎化性能であり、 n が大きくなるほど C へ漸近する。RadonPy の MD 計算値と高分子データベース PoLyInfo の実験値を用いて、Sim2Real 転移学習のスケーリング則の観測を行った。その結果を図 3 に縦軸が実験値に対する汎化誤差 (MAE)、横軸がシミュレーションデータ数を対数スケールとして示した。密度や比熱 (C_p)、熱伝導率、屈折率、ガラス転移点 (T_g)、体積膨張係数でスケーリングを観測した。密度、屈折率、 T_g 、ではさらにシミュレーションデータを増やすことにより、実験値に対する予測性能が向上することが示されている。一方で、 C_p や熱伝導率、体積膨張係数は予測性能の向上が鈍化しており、これ以上シミュレーションデータを追加しても予測性能の向上は限定的である。このように、目標精度に到達するために必要なデータ数や到達可能な性能限界を見積もることや、必要以上の無駄なデータ生産を止め他に計算リソースをまわすといった効率的なデータ収集が可能となるため、計算データによるデータベース開発を遂行するための重要な指針となる。本成果の論文投稿の準備を進めている。

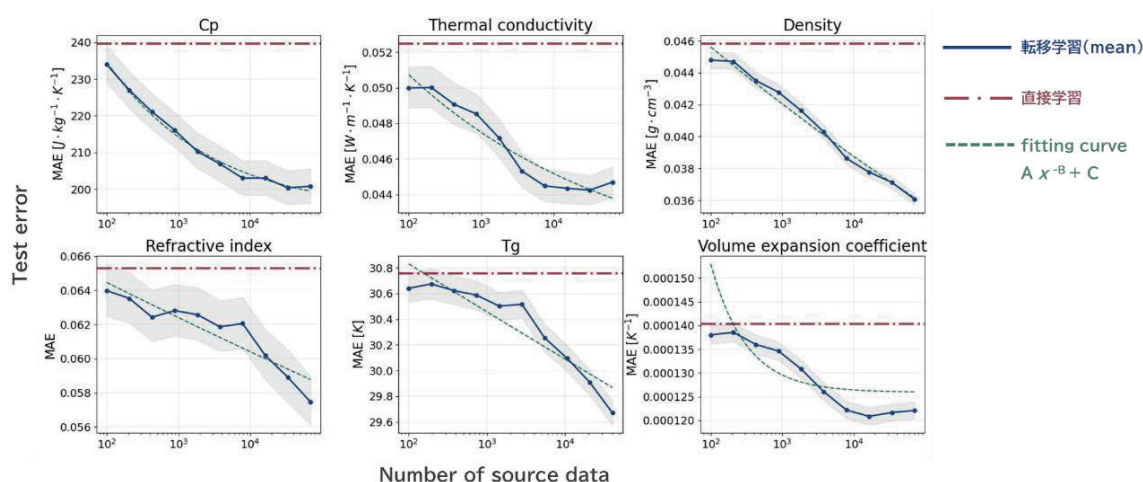


図 3. Sim2Real 転移学習におけるシミュレーションデータ数に対する汎化誤差のスケーリングカーブ

3.4 「カーネル平均型分子力場記述子」

MD の分子力場パラメータは原子間の物理的相互作用を特徴付ける数値である。この力場パラメータは分

子サイズによって要素数が異なる集合変数である。この力場パラメータをカーネル平均埋め込みにより固定長ベクトル化することで、Force Field Descriptor (FFD) を開発した。この FFD を入力とし、MD 計算から求めた熱伝導率を出力とし、入出力間の非線形相関性を評価することで、アモルファス高分子の熱伝導に関する物理化学的な考察を行った。

3.5 「高分子-溶媒系の相溶性の機械学習による予測」

Flory-Huggins 理論やハンセン溶解度パラメータ (HSP) の考えをモデルに組み込んだ高分子・溶媒の相溶性予測モデルを開発した。高分子と溶媒それぞれのネットワークから得られる潜在変数を HSP に見立て、この高分子と溶媒それぞれの潜在変数の距離として高分子-溶媒間相互作用を表現した。

参考文献

- [1] Y. Hayashi, J. Shiomi, J. Morikawa, R. Yoshida, *npj Computational Materials*, **8**, 222 (2022).
[2] H. Mikami, K. Fukumizu, S. Murai, S. Suzuki, Y. Kikuchi, T. Suzuki, S. Maeda, K. Hayashi, *arXiv preprint*, arXiv:2108.11018 (2021).

4 発表実績または予定

- ★林 慶浩・Wu Stephen・野口 瑤・高橋 愛子・吉田 亮, 第 72 回高分子学会年次大会 (口頭発表)
- ★高橋 愛子・林 慶浩・吉田 亮, 第 72 回高分子学会年次大会 (ポスター)
- ★林 慶浩, 第 9 回 大型実験施設とスーパーコンピュータとの連携利用シンポジウム (招待講演)
- ★林 慶浩・南 俊匠・南條 舜・高橋 愛子・吉田 亮, 2023 年度統計関連学会連合大会 (口頭発表)
- ★草場 穂・林 慶浩・劉 暢・脇内 新樹・吉田 亮, 2023 年度統計関連学会連合大会 (口頭発表)
- ★南條 舜・アリ フィン・林 慶浩・吉田 亮, 2023 年度統計関連学会連合大会 (口頭発表)
- ★高橋 愛子・林 慶浩・吉田 亮, 第 72 回高分子討論会 (ポスター)
- ★林 慶浩, 第 33 回日本 MRS 年次大会 (招待講演)
- ★林 慶浩, 第 3 回「富岳」成果創出加速プログラム研究交流会 (ポスター)
- ★林 慶浩, 日本化学会第 104 春季年会 (2024) (招待講演)
- ★林 慶浩, 統計数理研究所ものづくりデータ科学研究センター感謝祭 (招待講演)

5 出版実績または予定

1. ★**M. Kusaba**, **Y. Hayashi**, **C. Liu**, A. Wakiuchi, **R. Yoshida**, *Physical Review B*, **108**, 134107 (2023)
2. ★**Y. Aoki**, **S. Wu**, T. Tsurimoto, **Y. Hayashi**, **S. Minami**, T. Okubo, K. Shiratori, **R. Yoshida**, *Macromolecules*, **56**, 5446-5456 (2023)
3. **Q. Zhang**, **C. Liu**, **S. Wu**, **Y. Hayashi**, **R. Yoshida**, *Science and Technology of Advanced Materials: Methods*, **3**, 2204994 (2023).
4. ★**Y. Hayashi**, RadonPy version 0.2.9, <https://github.com/RadonPy/RadonPy> (ソフトウェア公開)
5. ★K. Noda, A. Wakiuchi, **Y. Hayashi**, **R. Yoshida**, *submitted*.
6. ★**S. Minami**, **Y. Hayashi**, **S. Wu**, K. Fukumizu, H. Sugisawa, M. Ishii, I. Kuwajima, K. Shiratori, **R. Yoshida**, *in preparation*.

マルチドメインタンパク質の分子シミュレーションによる動態解析

Theoretical study for dynamics of multi-domain protein

○田口 真彦、Atika Nur Rochmah、森内 瑛也、福田 諒哉（東北大学）

1 研究目的

・光活性化アデニル酸シクラーゼ OaPAC の動態解析

シアノバクテリア由来の PAC (Photoactivated Adenylyl Cyclase) である OaPAC は、光受容と酵素反応の機能を有するマルチドメインタンパク質であり、新規な光遺伝学ツールとして高いポテンシャルを持つ。本研究では、QM/MM ハイブリッド自由エネルギー法を用いて、まず光化学反応機構を決定する。さらに光受容ドメイン BLUF が酵素ドメイン AC をどのような構造伝搬により制御しているかを明らかにし、OaPAC の機能発現機構の解明ならびに機能改変に関する知見の取得を目指す。

・塩化物イオンポンプロドプシンである NM-R3 と NpHR の比較解析

塩化物イオンポンプロドプシンである NM-R3 と NpHR に対して、近年、時分割 X 線結晶構造解析 (TR-SFX) により、光サイクル中間状態の構造が得られている。本研究では実験で得られる情報と相補的な情報を分子動力学シミュレーションによって調べる。真正細菌由来である Np-R3 と古細菌由来である NpHR は配列同一性が低く (~20%)、イオン輸送に関与するアミノ酸モチーフやオリゴマー状態 (単量体/三量体) も異なるにも関わらず、同一の機能を持つことから、興味を持たれている。これらの塩化物イオンポンプ機構について動的過程を調べ、そのイオン輸送機構について比較解析を行う。

・ジテルペン環化酵素 CotB2 の化学構造の同定

ジテルペン環化酵素 CotB2 に対して、TR-SFX が行われ、酵素反応における様々な中間体構造が得られている。本研究では、この取得された中間体構造に対し、分子動力学シミュレーションとハイブリッド QM/MM 計算を行うことで、動力学情報と反応プロファイル情報を得ることを目標とする。特に反応中間体に現れるカルボカチオンの位置が実験の情報では不十分であり、これを同定することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

OaPAC の BLUF ドメインの光化学反応については、考えうる明状態をモデリングし、自由エネルギー摂動法で比較することにより、どのモデルが熱化学的に安定であるかを定量的に決定しする。また、NM-R3 と NpHR の比較解析については、レチナールの光異性化から始まる塩化物イオンポンプ初期過程における動態の違いを MD シミュレーションによって明らかにする。CotB2 の化学構造の同定に関しては、考えうる中間体構造を QM/MM 方によりモデリングし、エネルギーを比較することでカルボカチオン中間体構造を帰属する。

これらの計算は、MD 部分は AMBER、QM 計算は GAMESS を用いて行う。QM/MM 計算は、QM/MM 自由エネルギー最適化法 (Kosugi and Hayashi, 2012) を用いる。

3 研究成果

OaPAC については、BLUF ドメインの光異性化を決定し、暗状態と明状態の自由エネルギー差の大部分が

QM/MM, MM 相互作用に起因していることを明らかにした. この結果を Gln 残基単体のケト型とエノール型の QM 計算と比較することにより, BLUF ドメインにおける明状態における Gln48 の不安定なエノール型が, Gln48 が水素結合している Tyr6 と FMN で安定化されて維持されることを明らかにした. また, 得られた自由エネルギー最適化された暗状態と明状態の構造に対して, 吸収波長の評価を行い, モデルの妥当性を示すことができた. NM-R3 と NpHR については, シミュレーションモデルを構築し, 光異性化前後のレチナール構造の配向の違い (all-trans, 13-cis, 15-anti) を反映した力場を準備し, シミュレーションを行い, レチナール周囲の残基およびヘリックスの動態において, TR-SFX 実験で得られている 1 μ s のタイムポイント構造と比較を行っている. CotB2 についても, 計算モデルを構築し, カルボカチオン中間体構造の帰属計算を行っている. 以上の成果を, 下記に示した第 61 回日本生物物理学会年会およびその他の学会で報告を行った. また OaPAC については現在, 論文を投稿中である.

4 発表実績または予定

- ① ★ 田口真彦, 計算科学と時分割測定との連携によるタンパク質動態の解明, 重田研 10 周年記念シンポジウム, つくば, 2024 年 3 月 (招待講演).
- ② ★ M. Taguchi, R. Oyama, M. Kaneso, C. Cheng, C. Higashimura, Y. Uchida, S. Sakuraba, C. Wai-Soon, S. Hayashi, and H. Kono, *Understanding of protein functional expression using hybrid QM/MM free energy method*, “Molecular Movies” International Symposium 2023, ハイブリッド (淡路, オンライン), 2023 年 11 月 (ポスター).
- ③ ★ A. Nur Rochmah, M. Taguchi, T. Fujiwara, T. Kuzuyama, and E. Nango, *Structural Dynamics Study of a Bacterial Diterpene Cyclase CotB2 during Enzymatic Reaction*, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月 (口頭).
- ④ ★ M. Taguchi, R. Oyama, M. Kaneso, C. Cheng, C. Higashimura, Y. Uchida, S. Sakuraba, C. Wai-Soon, S. Hayashi, and H. Kono, *Understanding of protein functional expression using hybrid QM/MM free energy method*, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月 (ポスター).
- ⑤ ★ A. Matsuyama, M. Taguchi, and S. Hayashi, *Theoretical study on an enzymatic reaction of the hammerhead ribozyme*, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月 (ポスター).
- ⑥ ★ A. Moriuchi, M. Taguchi, H. Ogawa, T. Fujiwara, O. Miyashita, and E. Nango, *Molecular dynamics simulation of light-driven chloride ion pump rhodopsin*, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月 (ポスター).
- ⑦ ★ A. Fukuda, M. Taguchi, S. Sakuraba, C. Wai-Soon, E. Nango, and H. Kono, *Analysis of signal transmission mechanism of photoactivated adenylate cyclase OaPAC by molecular simulation*, 第 61 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2023 年 11 月 (ポスター).
- ⑧ ★ 田口真彦, *Molecular insight into photoactivation mechanism of BLUF protein by QM/MM free energy simulation*, 新学術領域「高速分子動画」シンポジウム, 横浜, 2023 年 5 月 (ポスター).

5 出版実績または予定

- ① ★ M. Taguchi, S. Sakuraba, C. Wai-Soon, and H. Kono, *Unveiling the Photoactivation Mechanism of BLUF Photoreceptor Protein through Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Free-Energy Calculation*, 投稿中.

グルタミド誘導体の超分子組織体構造と

修飾官能基の配向による機能発現の解析

Analytical studies of supramolecular assembling structures of glutamide derivatives and molecular orientation of functional groups modified with their derivatives in function expression

○桑原 穰 (熊本大学)

1 研究目的

アミノ酸の一つであるグルタミン酸を構造骨格とする人工脂質型グルタミド (**G**) 誘導体は、機能性官能基を一次元的かつキラルに配向・集積させることができる特性を有することから、有用な自己組織化分子ツールである (図 1)。主にこれまでに、超分子組織化による光機能性基のキラルな配向・集積に伴って誘起された二次キラリティに由来する円二色性および円偏光発光性、常温リン光発光現象、キラル光学スイッチ挙動などの発現について、報告してきた。本研究では、光吸収特性を有する光機能基を修飾した **G** 分子とその多分子組織体モデルについて、量子化学計算を実施し、**G** 部位どうしの分子間相互作用 (水素結合) による組織化構造とこの組織化に誘起された光機能性基の配向構造を探索するとともに、光機能性基の集積・配向構造と組織化による機能発現との相関を明らかにする。

2 研究方法、計算方法

既報の **G** 分子を対照とするシンプルな分子構造のモデル分子 (図 1) を採用して、単一分子および二分子相互作用モデル、複数分子を三次元的に配置した多分子 (4~14 分子) 組織体モデルを適宜、決定した。例えば、**G**₂-Et および **G**₈-Me、**G**-Py、**G**-BP の単一分子の最安定構造を算出するとともに、**G** 部位が有する 3 つのアミド結合を介した分子間水素結合を実現する

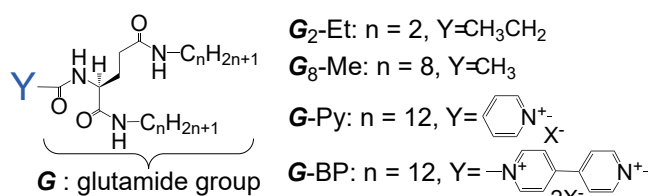


図 1. 本研究で用いたグルタミド (**G**) 誘導体の分子構造 (一例): Y は機能性基

G 分子組織体の安定な立体配座を **G**₂-Et および **G**₈-Me の二分子相互作用モデルを用いて探索した。機能性基部位を連結した **G** 誘導体について、最安定構造と発色機能の算出を行ない、自己組織化により 2 次キラリティ機能を発現する配向構造の提案を目指した。さらに、近年報告[1]した、ビピリジル置換誘導体 (**G**-BP, 図 1) の組織化による特異的な発色挙動と光機能性についての調査を進めた。それぞれの量子化学計算は、Gaussian プログラムを用いて、主に密度汎関数 (DFT) 法および半経験的分子軌道 (MO) 法を利用して実施した。分子構造最適化だけでなく、励起状態計算も行い、光機能基の紫外可視吸収スペクトルなどの特性についての計算結果を実験結果と比較して、配向構造と発現機能との相関を比較検討した。機能性基として、シンプルな構造のメチル基およびエチル (Et) 基、紫外可視領域に光吸収特性を有するカチオン性光機能基 Py 基および BP 基を採用した (図 1)。

3 研究成果

G_2 -Et および G_8 -Me、 G -Py、 G -BP の単一分子系において算出した安定構造を用いて構築した G_2 -Et および G_8 -Me の二分子相互作用モデルを用いて、二分子の G 誘導体が複数点のアミド結合による分子間水素結合により 2 量体を形成している、安定な立体配座の一つを導出することができた。この分子構造をもとに、4~14 分子の多分子組織体モデルにおける計算試行を実施した。いくつかの試行の結果、二分子相互作用モデルで得られた、2 点または 3 点分子間水素結合による立体配座のうち、3 点水素結合では計算が収束せず、柔軟性のある 2 点水素結合による初期構造が多分子組織体モデルに適していることが示唆された。これらの結果として、MO 法を用いた G_2 -Et および G_8 -Me の 7 分子組織体モデルにおいて、収束した安定構造の一つが得られた。引き続き、Et 基を Py 基および BP 基に置換した誘導体の多分子組織体モデルについての計算を実施している。

多分子組織体モデルにおける安定化構造の探索と並行して、機能性 BP 部位における予測光学特性を算出するために、MO 法および DFT 法を用いて BP 部位のみの分子構造最適化およびその励起状態計算を実施した。溶媒をはじめとして、幾つのパラメータを変化させて算出した予測紫外可視吸収スペクトル結果から、既報の特異的な発色挙動がこれまで提案したように電荷移動錯体形成による発色挙動であることが示唆された。今後は、多分子組織体モデルの計算結果との複合化により、目的達成を目指している。

4 発表実績または予定

1. Y. Kuwahara, N. Nagatomo, M. Takafuji, N. Okita, H. Qiu, H. Ihara, Induction of enantioselectivity enhancement with chiral supramolecular gelation, The 13th SPSJ International Polymer Conference (IPC2023), Sapporo, 2023 年 7 月

★2. Y. Kuwahara, M. Ito, H. Ihara, M. Takafuji, N. Ryu, T. Mani, Redox-responsive chiroptical switches using supramolecular gels of glutamide derivatives, The 3rd Materials Research Meeting (MRM)/ The 24th IUMRS-International Conference in Asia (IUMRS-ICA) (MRM2023/IUMRS-ICA2023), Kyoto, 2023 年 12 月

★3. 桑原穰, 超分子ナノファイバーを利用した機能基のキラル配向組織化と機能発現 (依頼講演), 第 61 回化学関連支部合同九州大会, 福岡, 2024 年 6 月 (予定)。

5 出版実績または予定

なし

「参考文献」

[1] Y. Kuwahara, M. Ito, T. Iwamoto, M. Takafuji, H. Ihara, N. Ryu, T. Mani, RSC Advances, Vol. 12, pp. 2019-2025 (2022)

量子化学計算による有機分子触媒の精密設計

Precise Design of Organocatalysts by Quantum Chemical Calculation

○寺田 眞浩 (東北大学)

1 研究目的

「ブレンステッド酸の二官能基性 Bronsted 酸による *exo* 選択性分子間 Diels-Alder 反応：水素結合を鍵相互作用とする遷移状態の配座規制」通常電子要請型分子間 Diels-Alder 反応では、その多くの場合で *endo* 付加選択的に進行する。したがって、異なるジアステレオマーを生成物として与える *exo* 付加選択的な分子間 Diels-Alder 反応の開発は、挑戦的な研究課題として合成化学者の間で認知されている。現在までに、*exo* 付加選択的な Diels-Alder を達成するための様々な方法論が研究されてきたが、その多くは嵩高い基質-基質間もしくは嵩高い触媒-基質間の立体反発を利用して基質同士の接近方向を制御する方法論であった。今回我々はジエンであるアミドジエン、ジエノフィルであるビニルキノリンとともに立体障害の少ない置換基を有する基質を用いた Diels-Alder 反応をモデル反応とする DFT 計算により、二官能基性 Bronsted 酸を触媒として用いる *exo* 付加選択性を発現するための制御機構を予測する網羅的に解析した (Figure 1).

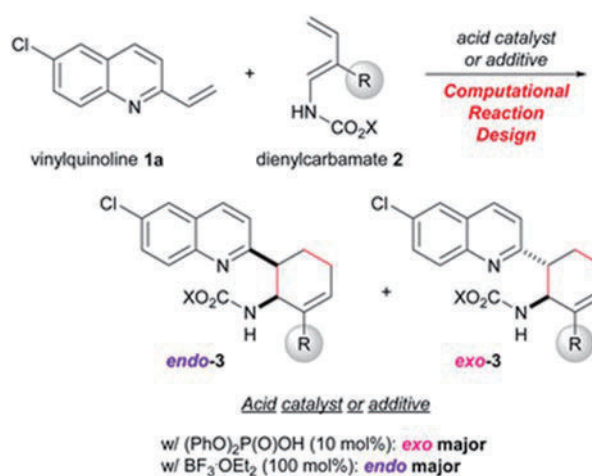


Figure 1. The developed *exo*-DA reaction that uses a dual-functional acid catalyst.

2 研究方法、計算方法

分子軌道計算 (Gaussian 16 プログラム) を用い、B3LYP-D3/6-31g(d)レベルで本反応の *endo* および *exo* 付加の遷移状態を網羅的に計算した。

3 研究成果

比較的安定な 8 つの遷移状態構造を詳細に解析した結果、*endo* 付加生成物を与える遷移状態では共通してアミドジエンの構造が *s-cis* 配座であり、逆に *exo* 付加生成物を与える遷移状態構造では共通してアミドジエンの構造が *s-trans* 配座であることが明らかになった (Figure 2)。この結果より、アミドジエンの 2 位に置換基を導入することで *s-cis* 配座は分子内の立体障害によりジエン構造が大きく歪み、*endo* 付加の反応経路を不安

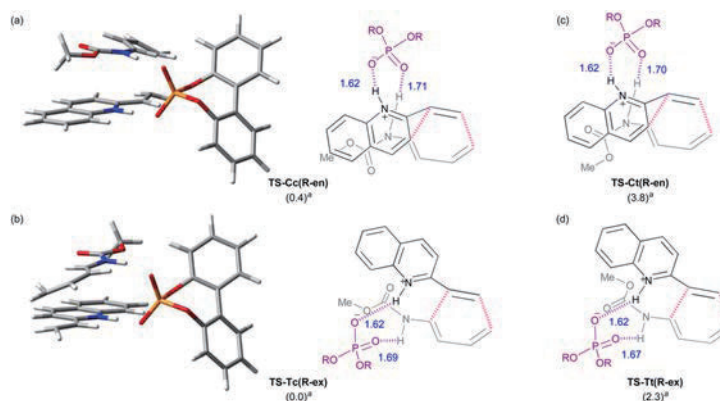


Figure 2. 3D structures and schematic models of the most stable *endo*- and *exo*-TS

定化し、一方で、*s-trans* 配座では分子内における立体的な反発は起こらない為、*exo* 付加生成物を与える遷移状態構造はエネルギー的变化をほとんど受けないことから、相対的に *exo* 付加生成物を与える反応経路がエネルギー的に有利になると期待した。実際に、2 位に Me 基を有するアミドジエン **2b** を用いた Diels-Alder 反応の遷移状態を計算した結果、予測通り *endo* 付加生成物を与える遷移状態が不安定化され、相対的に *exo* 付加生成物を与える遷移状態が自由エネルギー的に安定になる結果が得られた (Figure 3)。 *endo* 付加生成物を与える遷移状態においては、2 位に置換基が導入されることによりアミドジエンのアミド部位と二重結合の二面角が増加する傾向にあった。この共平面性の低下が *endo* 付加の不安定化の要因であり、二官能基性リン酸触媒がアミドジエンの窒素上の水素原子およびビニルキノリンの窒素原子と効果的に水素結合を形成し反応場を制御することにより *exo* 選択性が向上することが示唆された。

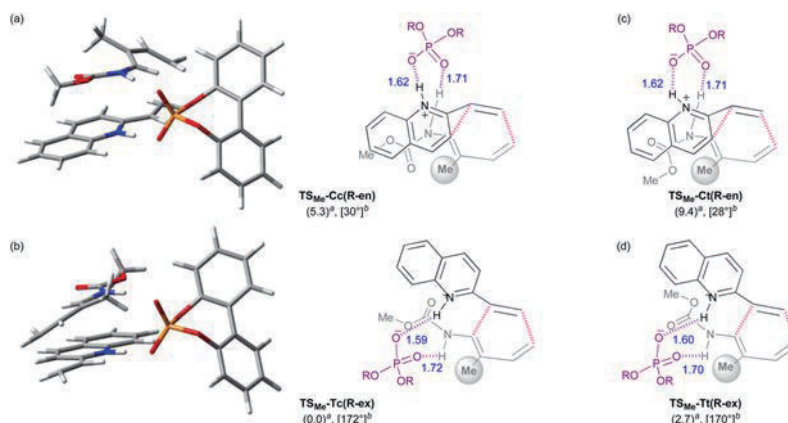


Figure 3. DFT calculations of the transition states in the reaction of methyl-substituted dienylcarbamate with vinylquinoline catalysed by phosphoric acid.

DFT 計算から予測された *exo* 選択性を実験的に検証した (Table 1)。ビニルキノリン **1a** と 2 位にメチル基を有するアミドジエン **2b** を対して、ジフェニルリン酸 [(PhO)₂P(O)OH] を酸添加物として用いて反応を行ったところ、計算から予測された通り非常に高い *exo* 付加選択性で目的物が得られた (entry 1)。一方、トリフルオロホウ酸ジエチルエーテル錯体 [BF₃·OEt₂] やトリスペンタフルオロフェニルホウ酸 [B(C₆F₅)₃] を用いる条件および酸添加物を用いない高温条件 (100 °C) では、*endo* 付加生成物がメジャージアステレオマーとして得られた (entries 2-4)。これらの結果は、反応に用いる酸添加物の構造が *exo* 選択性発現に非常に重要であることを示しており、仮説の通り二官能基性ブレンステッド酸によって反応の遷移状態構造 (自由度) が著しく制限されていることを示唆した。

Table 1. Survey of additive effect on *endo/exo* selectivity

Entry	Additive (xx mol%)	Time (h)	MS 5A	Yield (%)	<i>endo/exo</i>
1	(PhO) ₂ P(O)OH (10)	48	w	70	3/97
2	BF ₃ ·OEt ₂ (100)	24	w/o	43	81/19
3	B(C ₆ F ₅) ₃ (10)	48	w	50	82/18
4	None, 100 °C	48	w	13	62/38

4 発表実績

T. Nakanishi, M. Terada, Computational Molecular Refinement to Enhance Enantioselectivity by Reinforcing Hydrogen Bonding Interactions in Major Reaction Pathway, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5712-5721.

5 出版実績または予定

1. ★T. Nakanishi, M. Terada, Intermolecular *exo*-Selective Diels–Alder Reaction Catalysed by Dual-Functional Brønsted Acid: Conformational Restriction of Transition States by Hydrogen Bonds as the Key Interaction, *RSC Adv.* **2023**, *13*, 36293-36300.
2. ★I. Nakamura, R. Konta, Y. Ishida, M. Tachibana, M. Terada, Divergent Synthesis of Anisidines by Controlling Cu-Catalyzed [1,3]-Methoxy Rearrangement, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 4677-4683
3. A. Kondoh, S. Inoue, R. Ojima, M. Terada, Brønsted Base-Catalyzed Reductive Deimination of α -Iminoketones, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 849-851
4. I. Nakamura, I. Muranushi, T. Asoh, M. Terada, Ag-Catalyzed *para*-Selective Sulfenyl Group Transfer Reactions of N-Sulfenylanilides, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301751.
5. L. Hou, S. Zhang, J. Ma, H. Wang, T. Jin, M. Terada, M. Bao, Organocatalytic Atroposelective Construction of Axially Chiral Compounds Containing Benzimidazole and Quinoline Ring, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 5481-5485.
6. S. Zhang, H. Matsuyama, I. Nakamura, M. Terada, T. Jin, Synthesis of Curved Polycyclic Arenes Embedded with Oxepine and Thiepine Using Ring Expansion Strategy, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 5027- 5032.
7. ★T. Nakanishi, M. Terada, Computational Molecular Refinement to Enhance Enantioselectivity by Reinforcing Hydrogen Bonding Interactions in Major Reaction Pathway, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5712-5721.
8. ★M. Suzuki, M. Terada, I. Nakamura, Copper-Catalyzed [1,3]-Nitrogen Rearrangement of O-Aryl Ketoximes via Oxidative Addition of N-O Bond in Inverse Electron Flow, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5705-5711.
9. S. Umemiya, N. Shinagawa, M. Terada, Scalable Total Synthesis of Leucascandrolide A Macrolactone Using a Chiral Phosphoric Acid/CuX Combined Catalytic System, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 1924-1928.
10. S. Das, A. Kondoh, M. Terada, Enantioselective direct Michael addition of cyanohydrin ether derivatives to enones catalyzed by chiral bis(guanidino)iminophosphorane organosuperbase, *Chem. Sci.*, **2023**, *14*, 3154-3159.
11. A. Kondoh, M. Terada, [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement as Tool for Generation of Anionic Nucleophiles in Addition Reactions under Brønsted Base Catalysis, *Asian J. Org. Chem.*, **2023**, *12*, e202300003.
12. A. Kondoh, K. Aita, M. Terada, Synthesis of Polysubstituted Naphthofurans and Indenofurans Based on a Regiodivergent Intramolecular Carbometalation Strategy with 2-(2'-Alkynylaryl)-3-iodofurans, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300132.
13. H. Matsuyama, X. Zhang, M. Terada, T. Jin, Construction of Alkylidene Fluorene Scaffolds Using Pd-Catalyzed Direct Arene/Alkene Coupling Strategy, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 800-804.

理論計算を利用したラジカルメカノフォアの解析および新規分子骨格の開発

Analysis of radical mechanophores using theoretical calculation and development of new molecular skeleton

○杉田 一, 渡部 拓馬, 山本 拓実, 阿部 拓海, 内田 優斗

(東京工業大学 物質理工学院 応用化学系)

1 研究目的、内容

力学刺激や熱によって C-C 単結合のホモリシスを引き起こし、安定ラジカルを生成する分子はラジカルメカノフォア (RMs) と呼ばれ、自己修復性や応力検知、強靱化といった特性を高分子材料に付与することができる。これまでにいくつかの RM が開発されてきたが、 σ -ダイマーの熱解離特性やラジカル種の耐酸素性、着色、蛍光性といった様々な性質差が存在し、それらを実験化学的に系統的かつ網羅的に調べ上げるのは合成化学上、非常に困難であった。

本研究では RM の本質を計算化学により理解し、それら性質を自在に制御することができる RM の設計指針を確立することを目的としている。本年度では各 RM から生成されるラジカル種の骨格と置換基がもたらす影響を *in silico* で系統的に調査するだけでなく、実験化学的実証も行い、耐熱性に関する分子設計指針の確立を目指した。

2 研究方法、計算方法

量子化学計算は Gaussian 16 による構造最適化、振動計算及び一点計算を行なった。

3 研究成果

3.1. *in silico* によるラジカル種の骨格と官能基の系統的調査

RMs の耐熱性に関する本質を理解するために、メチルラジカルを基準として算出されるラジカル種の相対的な熱力学的安定性 (Radical stabilization energy; RSE) を算出し (Figure 1a, 1b)、置換基のハメット定数 (σ_p) との相関性を調査した (Figure 1c)。

UB3LYP/6-31++G(d,p) レベルでラジカル種の RSE を計算した結果、置換基の電子供与性が上昇 ($\sigma_p < 0$) するにつれてラジカル種の熱力学的安定性が増加 (深い RSE) した。一方、置換基の電子吸引性が上昇 ($\sigma_p > 0$) するにつれてラジカル種の熱力学的安定性が減少 (浅い RSE) したが、その変化量は明らかに小さかった。

基底関数を 6-31++G(d,p) として汎関数 UPBE0、UmPW1PW91、UB3LYP-D3、UCAM-B3LYP、U ω B97-XD、UM06-2X を検討した結果、どの汎関数も同様の傾向を示した。また、ROMP2/6-31++G(d,p)/UB3LYP/6-31++G(d,p) レベルもこれら DFT 計算と同様であった。

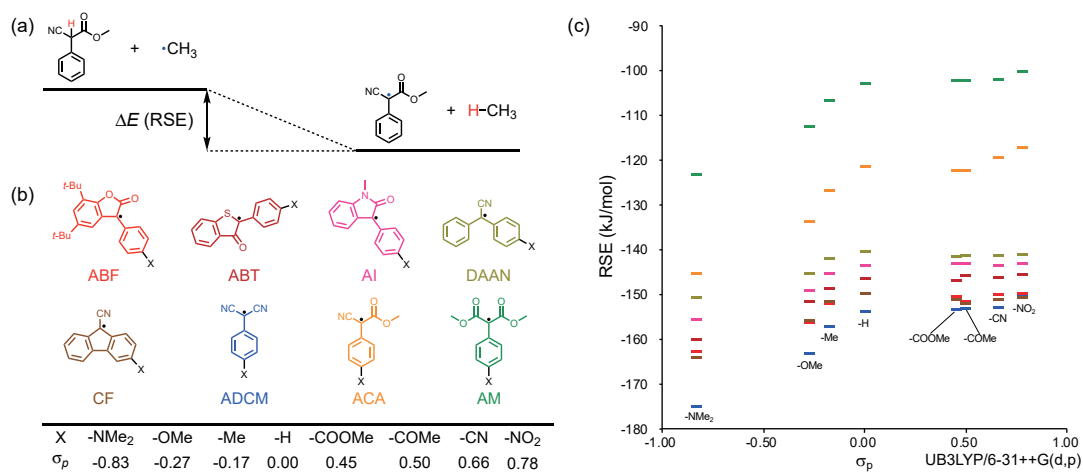


Figure 1.

3.2. 実験化学と計算化学の熱解離特性に関する調査

4位に種々の官能基を導入した BiACA を合成し、温度可変電子スピン共鳴スペクトル測定により実験化学的に見積もった 100 °C における結合解離割合 (Bond dissociation ratio; BDR) を計算化学的に見積もった RSE 及び σ_p と比較した。

その結果 RSE の低下に伴い、すなわちラジカル種の熱力学的安定性が高くなるにつれて BDR が明らかに増加した (Figure 2a)。この結果は、安定な生成系は低い TS を、逆に不安定な生成系は高い TS を与えるためであると説明できる (Figure 2b)。

従って RMs の耐熱性を制御するには、生成系であるラジカル種の熱力学的安定性を見積もればよく、高耐熱性 RM は電子 poor なラジカル種を、室温下で動的な低耐熱性 RM は電子 rich なラジカル種を設計すればよい。という分子設計指針を提示、実証することができた。

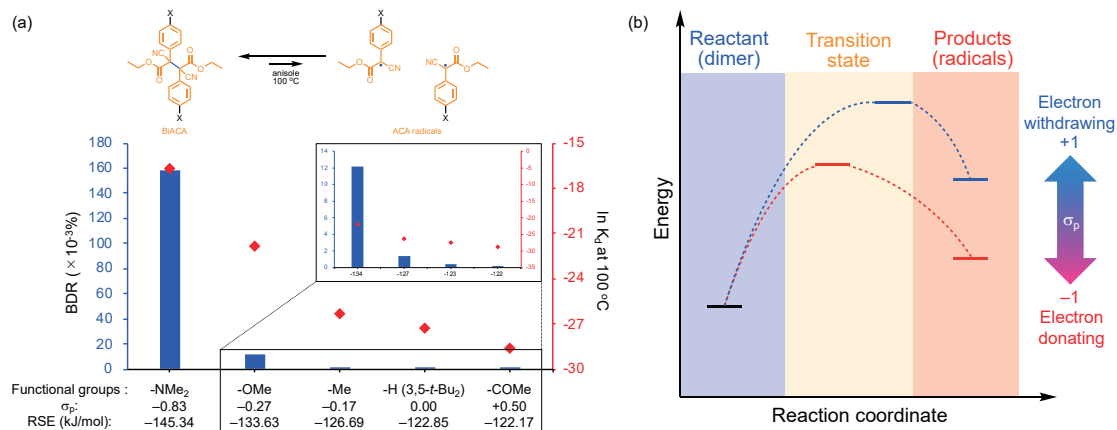


Figure 2.

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

★Yi Lu, Hajime Sugita, Koichiro Mikam*, Daisuke Aoki and Hideyuki Otsuka*, "A rational design strategy of radical-type mechanophores with thermal tolerance", *Chem. Sci.*, **2023**, *14*, 8792.

ラジカル解離型フォトクロミック分子を配位子とした新規フォトクロミック

金属錯体の創製と光機能探索

Development of novel photochromic metal complexes with radical-dissociation-type photochromic molecules as ligands and investigation of their photofunctions

○小林 洋一、永井 邑樹、岡安 祥徳、吉岡 大祐、瀬理 智哉、豊田 悠斗

(立命館大学)

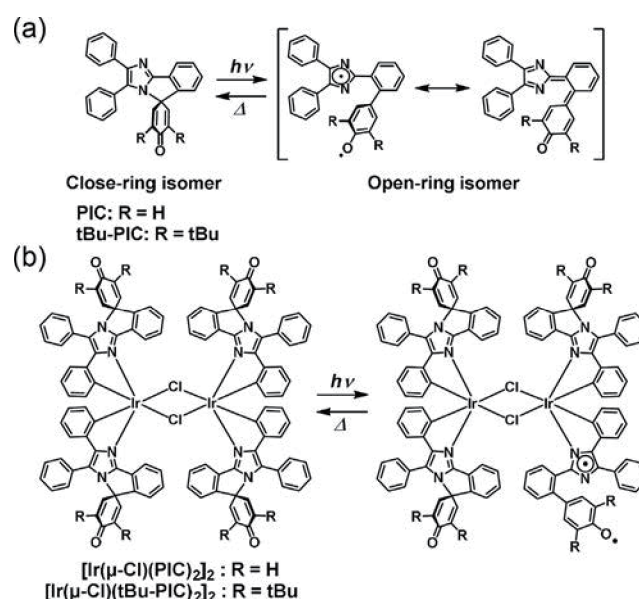
1 研究目的

本研究では、光照射によって分子内にヘテロラジカル種を可逆的に生成するフォトクロミック分子を配位子として用いた新規フォトクロミック金属錯体を設計し、量子化学計算によりその基礎物性および反応特性を評価することを目的とする (Scheme 1)。2022年度は新規フォトクロミックラジカル複合体としてカルバゾールを組み込んだ新規フォトクロミック分子を創成したとともに (Chem. Commun.2022, 58, 4997-5000.)、イリジウムを中心金属としたフォトクロミック金属錯体の金属錯体を創成し、それらの量子化学計算結果と時間分解可視、赤外分光測定結果とを比較することにより、分子・電子状態を明らかにした (論文投稿中)。

2 研究方法、計算方法

- 1) フォトクロミック金属錯体の合成、およびフォトクロミック特性評価 (ピコ秒からミリ秒の幅広い時間スケールの時間分解分光測定)
- 2) 閉環体、一つのフォトクロミック部位が反応した開環体の最安定構造の計算 (Gaussian, Opt Freq, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir])
- 3) 閉環体、一つのフォトクロミック部位が反応した開環体の吸収スペクトルの計算 (Gaussian, TD, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]/(U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir])
- 4) 複数のフォトクロミック部位が反応した開環体の熱力学的な安定性と吸収スペクトルの計算 (Gaussian, TD, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]/(U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir])

Scheme 1 Photochromic reaction schemes of (a) PIC and (b) PIC-coordinated iridium (III) complex derivatives.



3 研究成果

PIC 単体は 360 nm 以下にしか吸収がない一方、 $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ の吸収は 500 nm 以上まで長波長シフトした (Fig. 1)。量子科学計算より、可視領域の吸収バンドはイリジウム元素付近から PIC 部位への金属-配位子電荷移動遷移であることが明らかになった。

PIC の開環体の半減期は、室温ベンゼン溶液中において 250 ns である。一方、 $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ の半減期はミリ秒スケールで一次指数関数的にもとの状態へと戻ることが明らかとなった (Fig. 1b)。

また、 $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ は 1 分子に 4 つもの PIC 部位を有しているにもかかわらず、励起光強度を変えてもスペクトル形状やダイナミクスに一切変化がなかった。複数のフォトクロミック反応が進行した分子 (OF1~OF6) の最適化構造の熱力学的安定性と吸収スペクトルを計算したところ、吸収スペクトルはどれも類似したスペクトル形状が予測される一方、熱力学的な安定性には明確な違いがあることが明らかになった。つまり、もし一分子内で複数のフォトクロミック反応が進行しているのであれば、励起光強度によって熱戻り反応速度が変化するはずである。これらの計算から、 $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ は一つの PIC 部位でのみフォトクロミック反応が進行していることが示唆された。

4 発表実績または予定

- ★ Tomoya Seri, Yoshinori Okayasu, Yuki Nagai, Yoichi Kobayashi, 「Excited-State Dynamics of Phenoxy-Imidazolyl Radical Complex Derivatives」 Materials today conference 2023, Singapore, 2023 年 8 月

5 出版実績または予定

- ★ Y. Okayasu, T. Miyahara, T. Shimada, Y. Nagai, A. Sakamoto, J. Abe, Y. Kobayashi, “Photochromic dinuclear iridium(III) complexes having phenoxy-imidazolyl radical complex derivatives” *Chem. Commun.* **2023**, 25, 3676-3681.
- ★ T. Seri, Y. Okayasu, Y. Nagai, J. Abe, Y. Kobayashi, “Unraveling Steric Effects on Ultrafast Bond-Dissociation Processes of Photochromic Radical Complexes” *J. Phys. Chem. Lett.* **2023**, 14, 11474-11479.

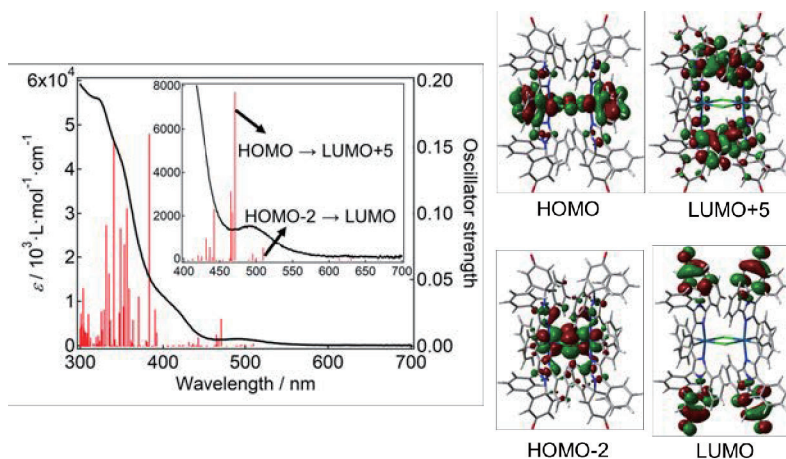


Fig. 1 (left) Steady-state absorption spectrum and (right) molecular orbitals of $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ in DCM.

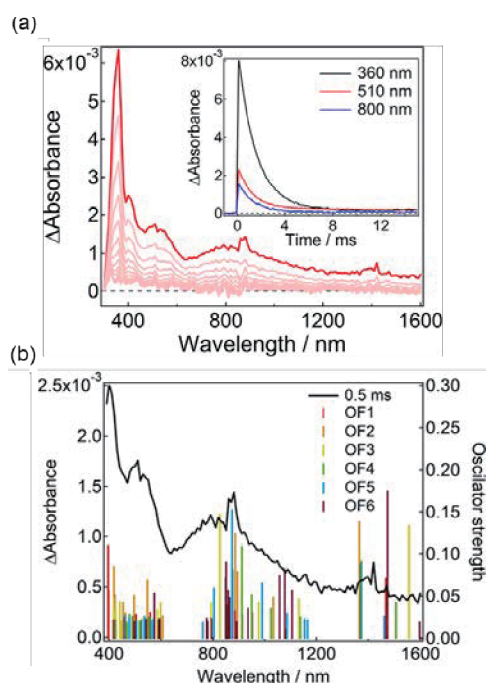


Fig. 2 (a) Transient absorption spectra and dynamics of $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{PIC})_2]_2$ in DCM (2.4×10^{-5} M) excited with a 355-nm nanosecond laser pulse and (b) simulated absorption spectra of the ring-opening forms.

遷移金属を用いた炭素-水素および炭素-ヘテロ元素結合活性化反応の機構解明

Elucidation of the mechanism of carbon-hydrogen and carbon-heteroatom bond activation reactions using transition metals

○兒玉 拓也、稲垣 徹哉、阿野 勇介、野口 輝（阪大院工）

1 研究目的

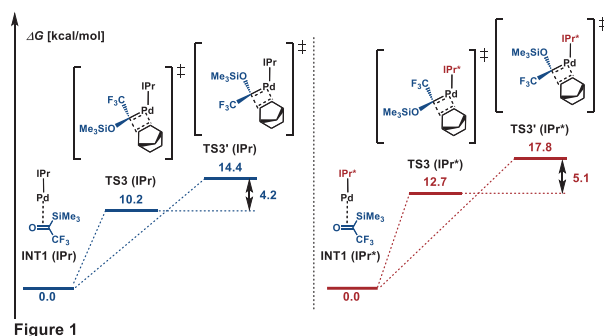
本研究では、当研究グループで実験化学的に知見が得られている遷移金属を用いた炭素-水素および炭素-ヘテロ元素結合活性化反応に関する計算化学的手法を用いた反応機構の解明を目的とした。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを用いて、構造最適化、振動計算、NBO 計算、TD 計算、IRC 計算を行った。

3 研究成果

- ① 金属アルコキシド触媒による C-H シリル化反応の機構解明：モデル反応としてシラシクロブタンの開環 C-H シリル化反応に関する反応機構解析を実施した。五配位シリケートの生成と、続く開環によるアルキルカリウム種の発生を支持する結果が得られた。この際、近傍のベンゼン環がカリウムに π 配位し、中間体の安定化をもたらしていることが示唆された。
- ② ニッケルメタロラジカルの反応性：フェナレニル型配位子を有するニッケルメタロラジカルとヨードメタンとの反応に必要な BDE が、既存のメタロラジカルの反応性と同等であることを明らかとした。
- ③ パラジウム触媒を用いたシクロプロパン化反応におけるジアステレオ選択性解明：トリフルオロアセチルシランとベンゾイルシランそれぞれからパラジウム-シロキシカルベン錯体が生成する過程のエネルギー差を比較した。また、配位子を IPr、IPr* としたときパラジウム-シロキシカルベン錯体とノルボルネンとが [2+2] 付加環化反応する過程のジアステレオマー間の $\Delta\Delta G$ を比較することで、本反応が高いジアステレオ選択性で進行する理由についての知見を得た。(Figure 1)



4 発表実績または予定

- [1] Noguchi, Kodama, Kikkawa, Yamazoe, Tobisu 69th Symposium on Organometallic Chemistry (2023)
- [2] Noguchi, Kodama, Kikkawa, Yamazoe, Tobisu The 104th CSJ Annual Meeting (2024)
- [3] Inagaki, Kodama, Tobisu The 104th CSJ Annual Meeting

5 出版実績または予定

- ★[1] H. Noguchi, T. Kodama, S. Kikkawa, S. Yamazoe, M. Tobisu *ChemRxiv* **2024**, 10.26434/chemrxiv-2024-39t04.
[2] T. Inagaki, Y. Akita, M. Tobisu *Org. Lett.* **2024**, 26, 2141–2145.

人工力誘起反応法を利用したヘテロ元素含化合物の新規合成法の開発と

その円偏光発光材料への応用

Development of New Synthetic Methods of Heteroatom-Containing Molecules Using the AFIR Method and its Applications to Circularly Polarized Light-Emitting Materials

○長田 裕也, 秋山 世治, 辻 信弥, Sitanan SARTYOUNGKUL
(北海道大学化学 反応創成研究拠点)

1 研究目的

本研究課題では、主として反応経路自動探索法を利用し、新反応の開発及びその機構解析と新材料の開発に向けて検討を行った。前田らによって開発された反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応 (AFIR) 法は、反応サイト同士を押し付ける、または引き離すという単純な操作によって反応経路を求めることができ、比較的単純なアルゴリズムを用いるために複雑な反応への適用性が高く、これまでに広範な化学反応に適用されてきた。本研究課題では、主に正宗-バークマン環化反応から生じる *p*-ベンザイン種とジボラン(4)化合物の反応による多重ホウ素化反応の開発を目指した。さらに、 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの励起状態について検討を行なった。

2 研究方法、計算方法

2.1 正宗-バークマン環化反応を起点とする多重ホウ素化反応に関する理論的検討

正宗-バークマン環化反応は、エンジイン化合物の分子内反応によって *p*-ベンザイン種を生じる反応である (図1)。これまでの報告によって、*p*-ベンザイン種を経由して塩素化等の官能基化が可能であることが知られているが、ホウ素官能基のようなヘテロ元素導入については未踏の領域を残している。本研究では各種 *p*-

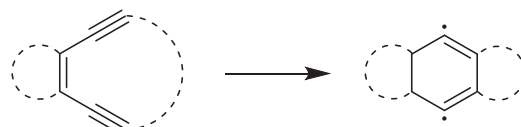


図1. 正宗-バークマン環化反応による *p*-ベンザイン種の生成

ベンザイン種とジボラン(4)化合物の反応について、AFIR 法を用いて活性化エネルギーの推定を行った。GRRM プログラムと Gaussian 16 を用い、その反応経路について検討を行なった。

2.2 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの励起状態に関する理論的検討

ピラー[n]アレーンは内部に空孔を有しておりゲスト分子との包接錯体を形成することができる (図2)。最近の研究において、 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンがゲスト分子と相互作用することで蛍光発光挙動に変化が生じることが明らかになっている。本研究では、 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの励起状態について、GRRM プログラムと Gaussian 16 を用いて検討を行なった。

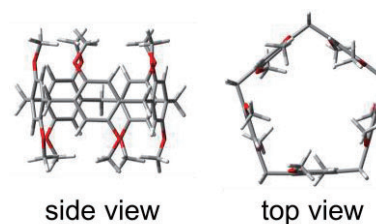


図2. ピラー[5]アレーンの構造

3 研究成果

3.1 正宗-バーグマン環化反応を起点とする多重ホウ素化反応に関する理論的検討

AFIR 法を用いた予備的検討を行なった結果、*p*-ベンザイン種とジボラン(4)化合物の反応には複数の生成物を与える反応経路が存在することが示唆された。そこで、*p*-ベンザイン種の構造を変化させ、それぞれの生成物に至る経路の活性化エネルギーの評価を行なった (図3)。正宗-バーグマン環化反応によって生じた *p*-ベンザイン種がジボラン(4)化合物と反応する際に、まず *p*-ベンザインの一方のラジカルとジボランの一方のホウ素原子が反応したビラジカル中間体 B を生じる。続いて、中間体 B は TS_{B-C} または TS_{B-D} を経由して、モノホウ素化体 C またはジホウ素化体 D を生じる。置換基を持たない *p*-ベンザイン 1 を用いた場合、C に至る活性化エネルギーは 6.5 kJ/mol、D に至る活性化エネルギーは 11.3 kJ/mol となり、モノホウ素化体 C が優先的に生じることが予想される。メチル基を 2 つ有する *p*-ベンザイン 2 の場合ではこれらの活性化エネルギーの差は小

さくなるものの、やはり C が優先的に生じる。一方で、ベンゼン環を縮環させた 3 では、C に至る活性化エネルギーは 9.2 kJ/mol、D に至る活性化エネルギーは 11.3 kJ/mol となって選択性は逆転し、ジホウ素化体 D を優先的に生じることが予想された。さらに 3 に対してシクロヘキサン環を縮環させた 4 では、活性化エネルギーの差はさらに広がり、より優先的に化合物 D を与えることが示唆された。

化合物 D はカルベン構造を有しているため、さらにジボラン(4)化合物と反応することができ、全体として *p*-ベンザインのテトラボリル化を起こすことができる (図4)。このような反応様式は過去に報告されておらず極めて興味深い。そこでこのような生成物を与える中間体 B の電子構造についてより詳細な検討を行なった。

p-ベンザイン 1 から生じる中間体 B について、UB3LYP-D3BJ/6-31G(d,p)レベルの DFT 計算を用いてその電子構造について検討を行なった (図5)。B の最高被占軌道 (α スピン及び β スピン) は一方が主にホウ素上に局在化しており、もう一方はベンゼン環のパラ位炭素上に局在化している。Mulliken スピン密度についても同様に、ホウ素原子上及びベンゼン環のパラ位炭素上にそれぞれスピ

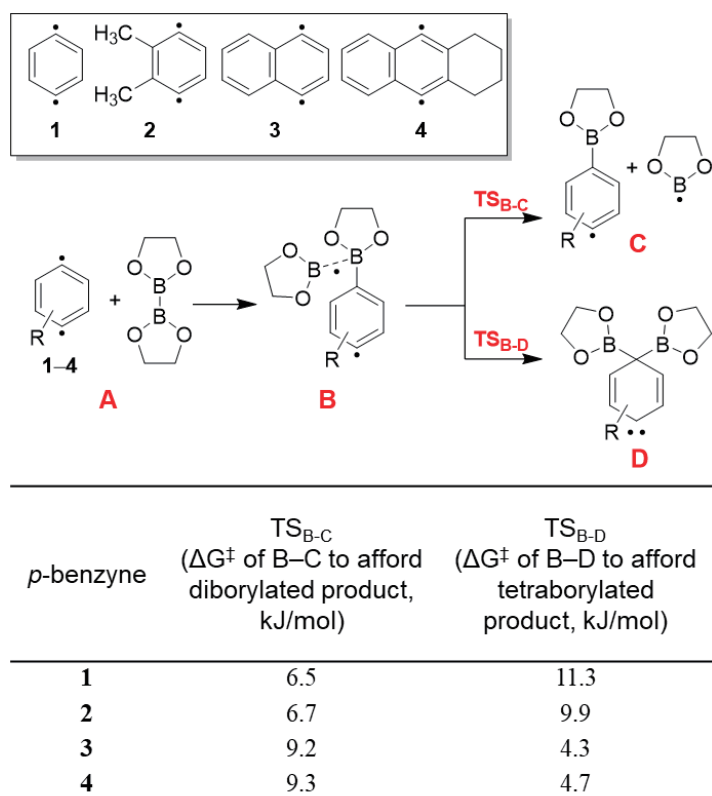


図3. 種々の *p*-ベンザイン種とビスエチレングリコーラジボラン(4)の反応における活性化エネルギーの評価 (UB3LYP-D3BJ/6-31G(d,p), 298.15 K)

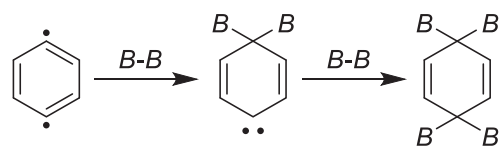


図4. *p*-ベンザイン種とジボラン(4)化合物の反応によるテトラボリル化反応。簡略化のためそれぞれの基質上の置換基は省略している。

ンが局在化していることが示唆された。

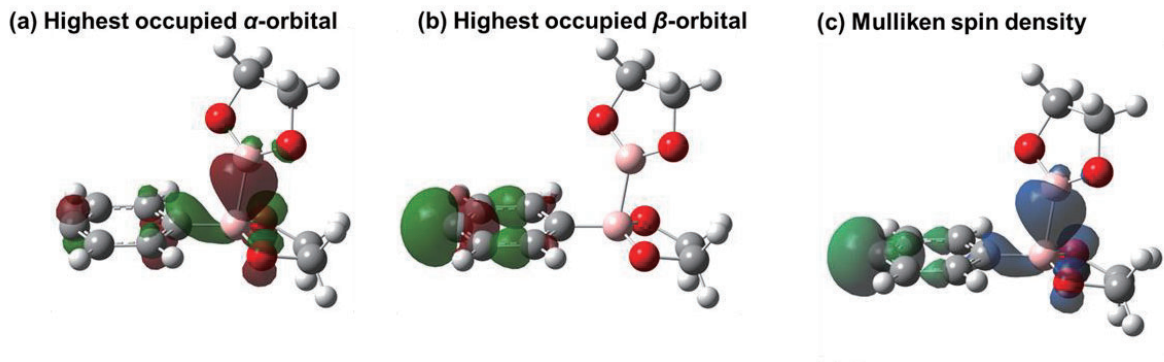


図 5. (a, b) 中間体 B の 最高被占軌道 (α スピン及び β スピン), (c) Mulliken スピン密度

この結果は、中間体 B が中性ビラジカルであることを強く示唆している (図 6)。これまでに報告されてきた *p*-ベンザインの反応では、閉殻系の双性イオン型の構造から反応が起こることが知られていたが、本反応では中性ビラジカル中間体を経て反応が進むことさらにカルベン中間体を経て、全体としてテトラボリル化が起こることが示唆された。本反応について、合成実験を行なうことで実際にテトラボリル化生成物が得られており、これらの計算結果を支持している。本研究は、北海道大学 原潤祐 博士、前田理 教授と協力して遂行した。

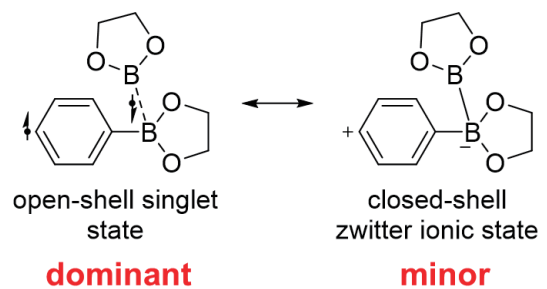


図 6. 中間体 B の共鳴構造

3.2 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの励起状態に関する理論的検討

ピラー[n]アレーンは内部に空孔を有しておりゲスト分子との包接錯体を形成することができ、外部刺激による機能のスイッチングが可能である。また、ピラー[n]アレーンは面不斉構造を有しており、円偏光発光材料の基本骨格としても期待されている。最近の研究において、 π 共役系を拡張したピラー[5]アレーン (図 7) の蛍光特性がゲスト分子の包接によって大きく変化することが見出されている。そこで本研究ではこのピラー[5]アレーンについて理論的検討を行なった。

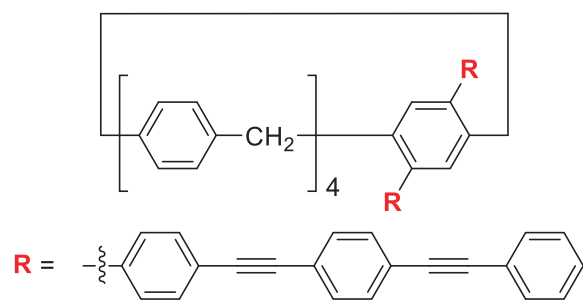


図 7. π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの構造

ピラー[5]アレーンにゲスト化合物を加えていない場合と、ゲストとして 1,2-ジシアノエタンを加えた場合の励起一重項状態について ω B97X-D/6-31g(d) レベルで構造最適化を行なった。ゲストを加えていない場合では、ピラー[5]アレーンに導入された π 拡張部位を自己包接した構造を取っており、ゲスト分子を加えた場合には、ピラー[5]アレーン優先的にゲスト分子を包接しており、ゲストの有無によって大きく構造が変化することが分かった (図 7)。

さらに、ピラー[5]アレーンにゲスト化合物を加えていない場合の自己包接体の最高被占軌道 (HOMO) 及

び最低空軌道 (LUMO) について検討したところ、HOMO はピラー[5]アレーン上に局在化しており、LUMO は π 拡張部位に局在化していることが分かった (図 8)。分光測定の結果から、ピラー[5]アレーンにゲストを加えていない場合では、蛍光発光が溶媒の極性の影響を強く受けることが明らかになっており、HOMO と LUMO が異なる部位に局在化した電荷移動型の励起状態を有していることを示唆している。

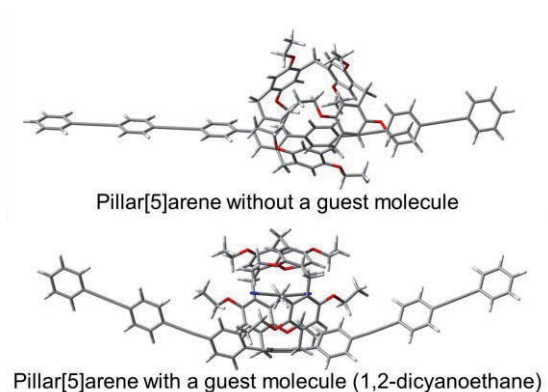


図 7. π 拡張ピラー[5]アレーンの励起一重項状態の構造 (ω B97X-D/6-31g(d) level)

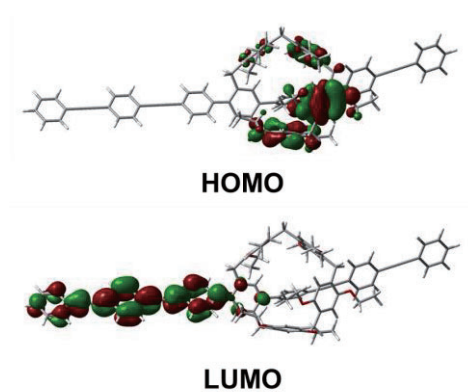


図 8. π 共役系を拡張したピラー[5]アレーンの HOMO 及び LUMO (ω B97X-D/6-31g(d) level)

また、ピラー[5]アレーン構造を持たないモデル化合物 (図 9) を合成し、ゲスト分子を添加して分光測定を行なったところ、その蛍光特性は変化しないことがわかった。この結果も、自己包接構造からゲスト分子の包接構造へと変化することが蛍光特性に大きな影響を与えていることを支持している。本研究は、京都大学 生越友樹 教授、金沢大学 秋根茂久 教授、九州大学 小野利和 准教授らのグループとの共同研究である。

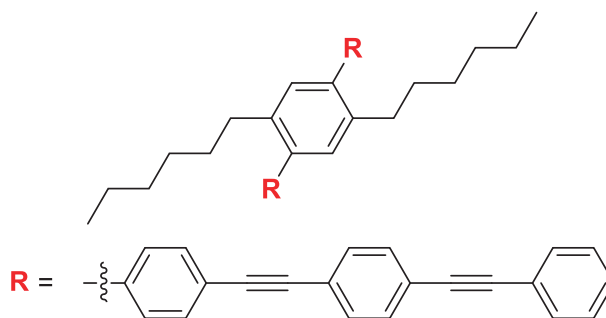


図 9. ピラー[5]アレーン構造を持たないモデル化合物

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

- ★ (出版予定・投稿中) Tetraborylation of p-Benzynes Generated by the Masamune–Bergman Cyclization through Reaction Design Based on Reaction Path Network, Soichiro Nakatsuka, Seiji Akiyama, Yu Harabuchi, Satoshi Maeda, and Yuuya Nagata*, *submitted*.
- ★ Self-Inclusion Complexation of Electron-Accepting Guest into Electron-Donating Cyclic Host by Photoexcitation, Keisuke Wada, Yuuya Nagata, Luxia Cui, Toshikazu Ono, Shigehisa Akine, Shunsuke Ohtani, Kenichi Kato, Shixin Fa, and Tomoki Ogoshi*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202404409.

電気化学的に発生させた活性化学種の反応挙動の理論化学的考察

Theoretical Studies on the Behavior of Electrochemically Generated Active Species in Organic Reactions

○光藤 耕一、佐藤 英祐、奥村 恭之、谷 明音（岡山大学）

1 研究目的

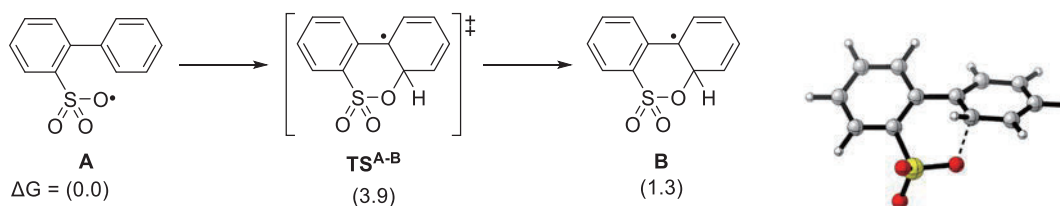
最近我々は、電気化学的に発生させた様々な活性種（カチオン性活性種、ラジカル活性種、ラジカルカチオン種、ラジカルアニオン種等）の特異な反応性を利用した分子変換反応の開発に取り組んでいる。これらの活性種は、適切な条件下で発生させることで、高い反応性と高い化学選択性を併せ持つ。しかし、高い活性を有するが故に基本的に不安定であり、実験科学的に観測するのは難しい。本研究の目的は計算科学を駆使して、これら反応の反応機構を解明することと反応の選択性発現の理由を明確にすることである。

2 研究方法、計算方法

計算は全て Gaussian16 を用いておこなった。カチオン性中間体あるいはラジカル中間体を経る反応について、それぞれ、反応の遷移状態を探索し、IRC 計算、構造最適化をおこない、想定する反応機構の検証をおこなった。

3 研究成果

我々が最近見いだしたスルホニルクロリドを電解酸化するとラクトンの硫黄類縁体であるスルトンを与える反応について計算科学的な検証を行った。本反応がラジカル中間体を経て得られていることを確認した。UB3LYP-D3/6-31+G(d,p)に溶媒効果として SMD 溶媒和モデルを適用して TS 探索をおこなったところ、このラジカル環化の活性化エネルギーが 3.9 kcal/mol と見積もられた。ラジカルの発生は実験科学的に確認されたので、本反応が室温にてラジカル的機構で進むことが示唆された。本成果は *Organic Letters* 誌に掲載された^[1]。



また、我々が以前に報告したハロゲンメディエータを用いた炭素-硫黄結合形成反応によるチエノアセン合成 (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7803; *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8547) を発展させて連続的に炭素-硫黄結合を形成する反応を見いだしたので、この系の反応プロファイルについて詳細な検討を行い、その反応機構を計算科学的に検証した。本成果については現在論文投稿準備中である。

当研究室では、触媒量の電気で行進するアルデヒドのアルキニル化反応を見いだしている。この系について計算科学的な検証を行い、触媒量発生させたラジカルアニオン種が触媒的に振る舞うことでこの反応が行進していることを見いだした。本成果は *ChemElectroChem* 誌に掲載された^[6]。

4 発表実績または予定

★[1]第 33 回基礎有機化学討論会, 岡山コンベンションセンター, 2023.9.12-14, 電気化学的手法を用いた脱水素型 C-O 結合形成を経るスルトン誘導体の合成 (ポスター発表) ○奥村恭之・饒平名浩太郎・光藤耕一・菅 誠治 ★[2] 第 33 回基礎有機化学討論会, 岡山コンベンションセンター, 2023.9.12-14, 電気化学的な C-S 結合形成反応によるチエノアセン類の効率合成 (口頭発表) ○光藤耕一・松尾 恋・米澤時希・立花有梨・菅 誠治 ★[3] 第 39 回有機合成化学セミナー 淡路夢舞台国際会議場 2023.9.20-22, 電気化学的な C-O カップリングを経るスルトン誘導体の合成 (ポスター発表) ○光藤耕一、奥村恭之、菅 誠治 ★[4] 第 52 回複素環化学討論会 東北大学百周年記念会館川内萩ホール 2023.10.12-14 2P-28 電解酸化による脱水素型 C(sp²)-O 結合形成を鍵とするスルトン誘導体の合成 (ポスター発表) ○奥村恭之・光藤耕一・菅 誠治 ★[5] 第 52 回複素環化学討論会 東北大学百周年記念会館川内萩ホール 2023.10.12-14, 電極反応による C-S 結合形成を経るジベンゾチオフェン誘導体の合成 (ポスター発表) ○光藤耕一・立花有梨・菅 誠治 ★[6] The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15), リーガロイヤル京都, 2023.11.20-23, Efficient Synthesis of Thienoacene Derivatives by Electrochemical C-S Bond Formation Using Halogen Mediator (poster) [Koichi Mitsudo](#), Ren Matsuo, Toki Yonezawa, Yuri Tachibana, Seiji Suga ★[7] 2023 ハロゲン利用ミニシンポジウム(第 15 回臭素化学懇話会年会 in 高知) 高知工科大学香美キャンパス 2023.12.1, ハロゲンメディエータを用いた有機電解反応による複素環化合物の合成 (招待講演) ○光藤耕一 ★[8] International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry ~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~, 淡路夢舞台 (兵庫), 2023.12.5-8, Synthesis of Sultone Derivatives via Electrochemical C(sp²)-O Bond Formation (poster) [Yasuyuki Okumura](#), Eisuke Sato, Koichi Mitsudo, Seiji Suga ★[9] 電気化学会第 91 大会, 名古屋大学東山キャンパス, 2024.3.14-16, 電気化学的なラジカル発生を鍵とする含硫黄複素環化合物の合成 (口頭発表) ○光藤耕一、奥村恭之、菅 誠治 ★[10] 日本化学会第 104 春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス, 2024.3.18-21, 電気化学的な C-O 結合形成によるベンゾラクトン類の選択的合成 (口頭発表) ○廣中祐馬、光藤耕一、菅 誠治 他

5 出版実績または予定

★[1] Electrochemical Synthesis of Sultone Derivatives via Dehydrogenative C-O Bond Formation. Koichi Mitsudo,* Yasuyuki Okumura, Kotaro Yohena, Yuji Kurimoto, Eisuke Sato, Seiji Suga* *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3476–3481. ★[2] Synthesis and properties of thieno[3,2-*b*]thiophene appended triarylamine radical cations: Near-infrared absorbing dye with absorption beyond 1400 nm. Masafumi Yano, Kazushi Ueda, Yuto Shimizu, Yuki Arikata, Misaki Nakai, Tatsuo Yajima, Koichi Mitsudo, Yukiyasu Kashiwagi *Dyes Pigm.* **2024**, *222*, 111916. [3] Anodic Dehydrogenative Aromatization of Tetrahydrocarbazoles Leading to Carbazoles. Eisuke Sato*, Ayaka Yukiue, Koichi Mitsudo, Seiji Suga* *Organic Letters* **2023**, *25*, 5339–5344. [4] Cathodic N-O Bond Cleavage of *N*-Alkoxy Amide. Eisuke Sato,* Sayaka Ogita, Koichi Mitsudo, Seiji Suga* *Electrochemistry* **2023**, *91*, 112005. [5] Electrochemical Synthesis of Dibenzothiophene *S,S*-Dioxides from Biaryl Sulfonyl Hydrazides. Yasuyuki Okumura, Eisuke Sato, Koichi Mitsudo,* Seiji Suga* *Electrochemistry* **2023**, *91*, 112007. ★[6] Alkynylation of Aldehydes Initiated by Cathodic Reduction. Eisuke Sato, Mayu Fujii, Koichi Mitsudo, Seiji Suga *ChemElectroChem* **2024**, *11*, e202300499. [7] Electrochemical Coupling Reactions Using Non-Transition Metal Mediators: Recent Advances. Koichi Mitsudo, Yasuyuki Okumura, Eisuke Sato, Seiji Suga *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, e202300835.

その他 1 報の論文をリバイス中、1 報の論文を投稿準備中。

分子集合体への分子分配および集合構造に関する研究

Studies on molecular assemblies – the structures and the partitioning of a molecule

○水口 朋子, 上野 綾大, 小野 悠李, 松本 芳樹, 米森 龍之輔, 今村 隼大, 李 浩論
(京都工芸繊維大学)

1 研究目的

脂質膜やミセルのような両親媒性分子の集合体は、形を保ちながら柔軟に変化することが可能であり、その特性を生かして、物質の分配や輸送を実現する。溶媒やイオンを含めた分子間相互作用を理解することにより、物質の分配・輸送を制御する方法を見つけ出すことは、ドラッグデリバリーをはじめ、様々な分野で強く求められている。そのような背景を受け、前年度は脂質膜およびミセルへの物質分配に関する研究を実施した。今年度も引き続き、これらの研究を推進する。さらに、最近社会問題になっている有機フッ素化合物の集合構造についての研究も行う。有機フッ素材料は、分子集合体としての性質が一分子のときと全く異なることが示唆されており、鎖長と集合構造の関係を明らかにすることが機能制御を考える上で重要である。

2 研究方法、計算方法

1. Span 80 逆ミセルへの水分子の輸送に関する自由エネルギー計算

内部に水分子を含んだ Span 80 逆ミセルをヘキサデカン溶媒中に配置した。Span 80 の分子数は 70 とし、ミセル内部の水分子数は 70 および 140 とした (それぞれ s70/w70 および s70/w140 と表記する)。界面活性剤および有機溶媒には United Atom モデルを採用し、分子力場は GROMOS を使用した。水分子には SPC モデルを採用した。エネルギー最小化の後、210 ns の平衡化を実行し、アンブレラサンプリングと Weighted Histogram Analysis Methods (WHAM) を用いて、水 1 分子の自由エネルギーを計算した。分子動力学 (MD) 計算および解析には Gromacs を使用し、温度は 298 K, 圧力は 1 bar に設定した。

2. 疎水性イオン Rhodamine 6G の脂質膜への分配に関する対イオンの影響

リン脂質 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-choline (DOPC) だけからなる平面脂質二重膜を CHARMM-GUI で作成し、膜の上下に水とイオン K^+ , Cl^- を配置した。脂質分子数は上層・下層ともに 128 分子とし、水相のイオン濃度は 0.15 M および 0.8 M に設定した。脂質分子とイオンの力場は CHARMM36 であり、水の力場は TIP3P-CHARMM とした。MD 計算には NAMD を使用し、温度 293 K, 圧力 1 atm の NPT アンサンブルでシミュレーションを実行した。ただし、膜面の 2 辺の比は一定とした。100 ns の構造緩和を実行したあと、水中の K^+ 1 個を Rhodamine 6G ($R6G^+$) と置き換え、再び構造緩和させた。その後、 $R6G^+$ が膜に分配されるときの自由エネルギー変化を、アンブレラサンプリングと WHAM を用いて計算した。

3. フッ素化アルキル基の鎖長と集合構造の関係

全フッ素化アルキル基 $CF_3(CF_2)_mCF_3$ の m を 5-15 で変化させ、それぞれの m ごとに 400 分子で単分子膜を形成した。初期配置は 2 次元ヘキサゴナルまたはテトラゴナル配置とし、分子の片末端の C 原子に位置

拘束をかけ、膜厚方向 (z 方向) の移動を制限することで膜構造を維持した。シミュレーションボックスの z 方向の長さは固定し、上下には 9-3 Lennard-Jones 壁を設置した。 x - y 方向は圧力を 1 bar に制御し、温度を 288 K に設定した NPT アンサンブルによって 50 ns のシミュレーションを実行し、集合構造と鎖長の関係を調べた。分子力場には OPLS-AA を採用し、MD 計算には Gromacs を使用した。

3 研究成果

1. Span 80 逆ミセルへの水分子の輸送に関する自由エネルギー計算

逆ミセル内部の水分子数が異なる 2 つの系について、水 1 分子がヘキサデカン溶媒中から逆ミセル内部に輸送されるとき自由エネルギープロファイルを計算した。結果を図 1 に示す。横軸は、逆ミセルと水 1 分子の重心間距離であり、水分子がヘキサデカン中に位置する 4 nm 地点を、自由エネルギーの基準点として 0 に設定した。まず、水分子が Span 80 逆ミセルに取り込まれるときには自由エネルギー障壁が存在しないことが分かる。また、s70/w70 系の方が自由エネルギーの減少が始まる点がより内側になっているのは、s70/w70 系の親水部がより内側に分布していることと対応している。ヘキサデカン中から逆ミセル中心まで水 1 分子を持ってきたときの自由エネルギー変化は、s70/w70 系で約 5.5 kcal/mol、s70/w140 系で約 4.0 kcal/mol の減少であり、水分量の少ない逆ミセル内部の方が水分子がより安定化することが分かった。この結果は、マイクロ流体装置を使用した Span 80 自然乳化の水輸送に関する研究において、ナノ水滴中の水分量が減少するにつれて、ナノ水滴の化学ポテンシャルが低下するという報告と一致している[1]。

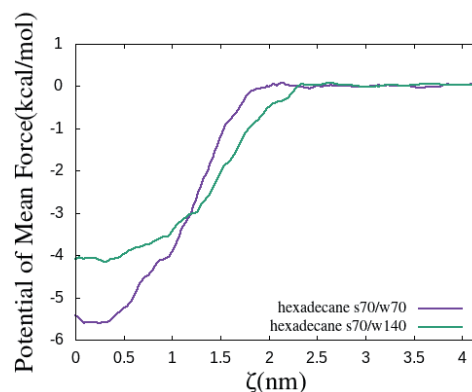


図 1. Span 80 逆ミセルへの水分子の輸送に関する自由エネルギープロファイル

2. 疎水性イオン Rhodamine 6G の脂質膜への分配に関する対イオンの影響

R6G⁺を DOPC 二重膜に分配させたときの自由エネルギー計算結果を図 2 に示す。横軸は、膜と R6G⁺の重心間距離 d であり、 $d = 0$ が膜中心にあたり、 $d = 30$ Å 付近は水中である。イオン濃度が 0.15 M と 0.8 M の両方の場合において、水相-膜界面にあたる $d = 12$ Å 付近で自由エネルギーは極小値を示し、R6G⁺は最も安定になることがわかった。これは、R6G⁺がその両親媒性の性質により、水相

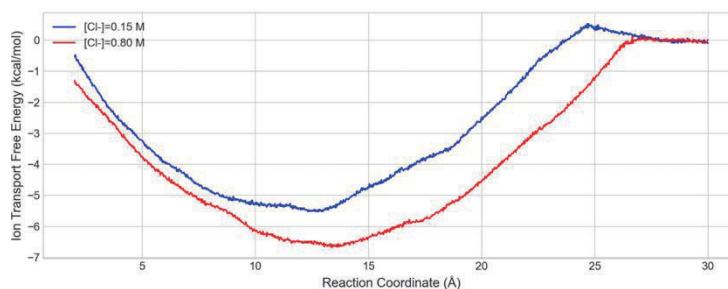


図 2. R6G⁺の DOPC 二重膜への分配に関する自由エネルギープロファイル

中または膜の疎水性領域中と比べて、膜界面で親水・疎水の両領域と接触できる方を好むためと解釈できる。イオン濃度の影響については、塩化物イオンの濃度が高い方が R6G⁺は膜内に入りやすいという結果が得られた。また、塩化物イオンの濃度が高くなると、膜内へ入るときの自由エネルギー障壁が消失している。その理由を調べるために、R6G⁺周りの塩化物イオンの動径分布関数を計算した結果、塩化物イオンの

濃度が高い方が、 $R6G^+$ のより近距離に塩化物イオンが存在し、数も多かった。このことから、対イオンによる静電遮蔽効果で $R6G^+$ が膜内に入りやすくなっていると推測できるが、膜の構造揺らぎなど、他の効果も含めて慎重に検討する必要がある。

3. フッ素化アルキル基の鎖長と集合構造の関係

図3に、 $m=9$ の場合の最終構造を上(z軸方向)からみた図を示す。初期配置はヘキサゴナル構造である。50 nsのシミュレーションの後でも、2次元ヘキサゴナル構造が保たれていることが分かる。初期配置としてテトラゴナル構造を取った場合でも、速やかに構造が壊れて、ヘキサゴナル構造に再配列する様子が見られることから、ヘキサゴナル構造が安定であることが分かる。他の m も含めてまとめると、 $m=5, 6$ で分子は無秩序な配置を取り、 $m \geq 7$ でヘキサゴナル構造に配列することが分かった。この結果は、フッ素化アルキル基に関する階層双極子アレーモデル[2]の予測とおおよそ一致している。唯一の違いは、理論予測で $m=7$ はテトラゴナル構造が安定といわれ、実験でもそれを支持する結果が得られているにも関わらず、今回のシミュレーションではテトラゴナル構造が現れなかったことである。この点については、次年度以降に掘り下げる予定である。

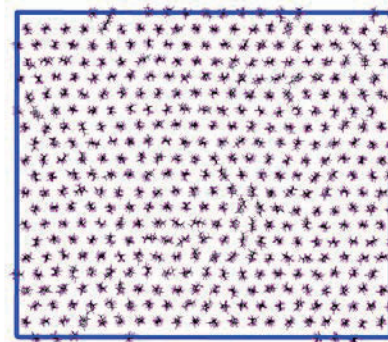


図3. $m=9$ における最終構造

参考文献

- [1] M. Fukuyama, T. Mizuguchi, P. Santivongskul, Y. Ono, M. Kasuya, A. Inagawa, A. Hibara, *Nanoscale* 16, 4056 (2024).
- [2] T. Hasegawa, T. Shimoaka, N. Shioya, K. Morita, M. Sonoyama, T. Takagi, and T. Kanamori, *ChemPlusChem* 79, 1421 (2014).

4 発表実績または予定

- ・川波竜太, 藤原進, 水口朋子, 米谷佳晃, 阿蘇司, 中村浩章, 第72回高分子学会年次大会, 2023, 群馬
- ★水口朋子, RURSS 研究会「PFAS 科学の再出発に向けて」, 2023, 京都 (招待講演)
- ★T. Mizuguchi, R. Yonemori, and T. Hasegawa, CCP2023 – 34th IUPAP Conference on Computational Physics, 2023, Kobe, Japan + online
- ★Y. Ono, T. Mizuguchi, and M. Fukuyama, CCP2023 – 34th IUPAP Conference on Computational Physics, 2023, Kobe, Japan + online
- ★T. Mizuguchi and T. Odagaki, 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, 2023, Chiba, Japan
- ★A. Ueno and T. Mizuguchi, 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, 2023, Chiba, Japan
- ★R. Yonemori, T. Mizuguchi, and T. Hasegawa, 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, 2023, Chiba, Japan
- ・S. Fujiwara, R. Kawanami, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, T. Aso, H. Nakamura, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2023, Niigata

- K. Masumoto, S. Fujiwara, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, N. Shikazono, K. Akamatu, H. Nakamura, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2023, Niigata
- ★R. Yonemori, T. Mizuguchi, T. Hasegawa, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2023, Niigata
- T. T. Hashi, S. Fujiwara, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, N. Shikazono, K. Akamatu, H. Nakamura, The 42nd JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2023, Niigata
- ★水口朋子, 第 74 回コロナおよび界面化学討論会, 2023, 長野+オンライン (招待講演)
- ★T. Mizuguchi and Y. Ono, 9th International Conference on Discrete Element Methods, 2023, Erlangen, Germany
- 新村 優太, 橋本 雅人, 水口 朋子, 藤原 進, 第 72 回高分子討論会, 2023, 香川
- 藤原 進, 橋 拓実 ティモシー, 増本 晃太郎, 水口 朋子, 米谷 佳晃, 鹿園 直哉, 赤松 憲, 中村 浩章, 第 72 回高分子討論会, 2023, 香川
- 増本 晃太郎, 藤原 進, 水口 朋子, 米谷 佳晃, 鹿園 直哉, 赤松 憲, 中村 浩章, プラズマシミュレーションポジウム 2023, 2023, 岐阜
- ★T. Mizuguchi, R. Yonemori, and T. Hasegawa, The 6th International Conference on Molecular Simulation, 2023, Taipei, Taiwan (招待講演)
- S. Fujiwara, R. Kawanami, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, T. Aso, H. Nakamura, 7th Asia-Pacific Conference on Plasma Physics, 2023, Nagoya, Japan
- 増本晃太郎, 藤原進, 水口朋子, 米谷佳晃, 鹿園直哉, 赤松憲, 中村浩章, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023, 福井
- 橋拓実ティモシー, 藤原進, 水口朋子, 米谷佳晃, 鹿園直哉, 赤松憲, 中村浩章, 第 37 回分子シミュレーション討論会, 2023, 福井
- 増本晃太郎, 藤原進, 水口朋子, 米谷佳晃, 鹿園直哉, 赤松憲, 中村浩章, 2023 年度高分子基礎物性研究会・高分子計算機科学研究会合同討論会, 2023, 三重
- 橋拓実ティモシー, 藤原進, 水口朋子, 米谷佳晃, 鹿園直哉, 赤松憲, 中村浩章, 2023 年度高分子基礎物性研究会・高分子計算機科学研究会合同討論会, 2023, 三重
- 村上諒伍, 水口朋子, 尾嶋拓, 医工連携を目指した生体分子・医療データの数值解析に関する研究会, 2024, オンライン
- ★H. Li, T. Mizuguchi, S. Fujiwara, 9th International Symposium on BioComplexity, 2024, Beppu, Japan + online
- K. Masumoto, S. Fujiwara, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, N. Shikazono, K. Akamatu, H. Nakamura, 9th International Symposium on BioComplexity, 2024, Beppu, Japan + online
- T. T. Hashi, S. Fujiwara, T. Mizuguchi, Y. Yonetani, N. Shikazono, K. Akamatu, H. Nakamura, 9th International Symposium on BioComplexity, 2024, Beppu, Japan + online
- ★T. Mizuguchi, Pittcon2024, 2024, San Diego, USA (招待講演)
- ★上野綾大, 水口朋子, 小田垣孝, 日本物理学会 2024 年春季大会, 2024, オンライン

5 出版実績または予定

- ★Y. Ono, T. Mizuguchi, and M. Fukuyama, 日本シミュレーション学会論文誌, 15(2), 36-41 (2023).
- ★T. Mizuguchi and T. Odagaki, J. Phys.: Condens. Matter 35, 334003 (2023).
- ★M. Fukuyama, T. Mizuguchi, P. Santivongskul, Y. Ono, M. Kasuya, A. Inagawa, A. Hibara, Nanoscale 16, 4056 (2024).

高分子 P4MP1 とカーボンナノチューブをホストとする

長鎖アルカン選択的吸蔵現象の解明

Selective absorption of long-chain alkanes into polymer P4MP1 and carbon nanotubes

○千葉 文野、牟田 淳宏（慶大理工）

1 研究目的

isotactic poly(4-methyl-1-pentene) (P4MP1)という結晶性の高分子のフィルムを、ヘキサンとデカンの混合液に浸漬すると、デカンの方が選択的に吸蔵される[Chiba *et. al.* Langmuir 2019]。我々はカーボンナノチューブ (CNT)においても同様の溶媒選択的な吸蔵現象が起きることを見出している。本研究では、中性子散乱によってヘキサンとデカンを区別して計測し、GROMACS を用いた分子シミュレーションとあわせ、ミクロな描像を得ることを目標とした。

2 研究方法、計算方法

GROMACS を用い、最初に $7\text{ nm} \times 7\text{ nm} \times 15\text{ nm}$ の z 軸方向に長いデカン純溶媒の系を作成した。具体的には、NVT アンサンブルで 200 ps 緩和させ、その後 NPT アンサンブルで 200 ps の計算を行った。その系内に、CNT の軸が z 軸方向に向くように配置し、CNT—デカン系を構成した。

3 研究成果

図1は、デカンとヘキサンの混合溶媒（体積比 1 : 1）に CNT を浸漬した状態における X 線および中性子回折の結果である。X 線では重水素化試薬は区別できないので、重水素化デカンとヘキサンの混合溶媒(Ddec+hex)に浸漬しても(赤細線)、デカンと重水素化ヘキサンの混合溶媒(dec+Dhex)に浸漬しても(黒太線)、回折プロファイルに差は見られない。しかし中性子回折においては、軽水素 (H) と重水素 (D) の区別ができるため、ピーク位置にも散乱強度にも相違が見られる。このピークの相違が、デカンとヘキサンの配置の違いを表すはずである。リバースモンテカルロ法のプログラム RMCProfile において初期状態として GROMACS で得られる構造を利用する予定である。

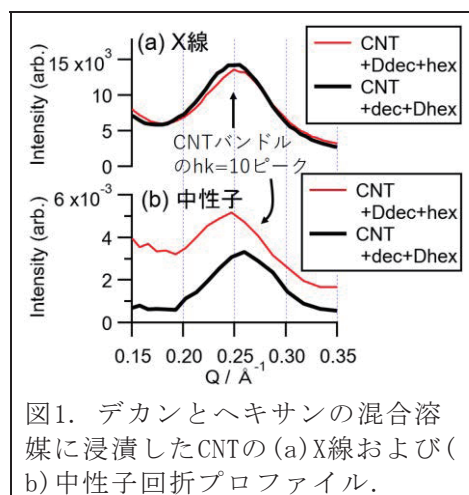


図1. デカンとヘキサンの混合溶媒に浸漬したCNTの (a) X線および (b) 中性子回折プロファイル。

4 発表実績または予定

得られた予備的な結果は、2023年3月に日本物理学会2024年春季大会にて発表した。

5 出版実績または予定

CNT の中性子散乱とその解釈について論文として発表する予定である。

アダマンタン縮環アレーン類の生成反応機構解明

および新奇 π 共役分子の構造物性解明

○八木 亜樹子 (名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所), 周戸 大季, 河野 英也, 遠山 祥史, 加藤 智紀 (名古屋大学大学院理学研究科)

1 研究目的

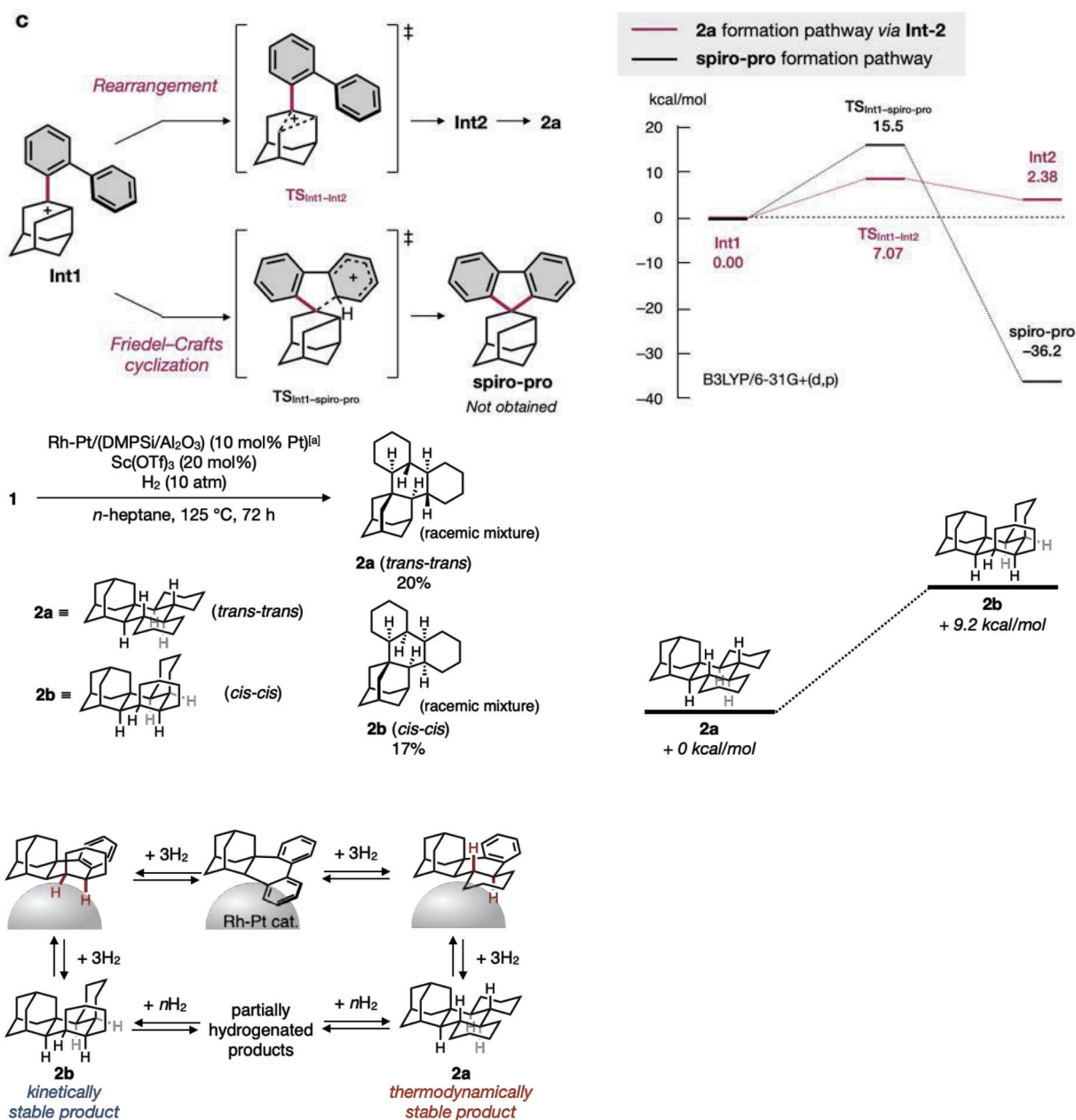
アダマンタンは $C_{10}H_{16}$ で表される三環式飽和炭化水素であり、ダイヤモンドの単位格子となる分子である。他にない剛直な三次元構造をもつため、アダマンチル基を有する分子群は高分子や有機 EL 素子、金属錯体における配位子など様々な領域で活用されている。一方で、分子骨格に対してアダマンタンを縮環させた分子群はこれまでになく、アダマンタン構造を活用した新たな研究展開を拓く可能性を秘めている。最近我々は、 π 共役系分子に対しアダマンタン構造を縮環させることに成功した。まず 4-プロトアダマンタノンに対しリチオ化アレーンの付加を行い、続いてブレンステッド酸を用いた脱水反応および分子内フリーデルクラフツ反応によって、アダマンタン縮環アレーンを合成した。開発した反応は様々な π 共役系分子に適用することができ、多様な新規分子群の合成にも成功している。本研究では量子化学計算を用い、アダマンタン縮環分子の構造解析、生成反応機構の解明、多様な電子状態での物性予測を行う。また、アダマンタン縮環反応を活かして合成した新奇 π 共役系分子群の構造や物性についても量子化学計算を用いた詳細な議論を行い、 π 共役系分子の化学を進展させる。

2 研究方法、計算方法

Gaussian を用いた量子化学計算によって、アダマンタン縮環反応の機構解明研究を行った。拮抗する反応であると考えられる、スピロ環形成反応とともにそのエネルギー計算を行い、いずれの生成反応が優位であるか検討を行った。また、アダマンタン縮環アレーンの水素化によって得られるダイヤモンドイドという分子について、生成反応機構の解明を行った。具体的には、DFT を用いた中間体や遷移状態の構造最適化、並びに MP2 を用いたエネルギーの一点計算を行った。また、種々のアダマンタン縮環アレーンの構造最適化や、光物性の議論を行うため、TD-DFT 計算や励起状態計算、NMR、IR、Raman、CD スペクトルの予測、NICS 計算等を行った。さらに、メチレン炭素をもつナノベルトである MCPP についても、中性状態およびカチオン状態での構造最適化、エネルギー計算、TDDFT 計算などを通して詳細な構造物性相関を行った。

3 研究成果

アダマンタン縮環反応において、スピロ環形成と比較を行ったところ、スピロ生成物の方がエネルギーは低かったものの、それに至る活性化エネルギーがアダマンタン縮環反応に比べ大きいことがわかった。また、ダイヤモンドイドの合成においては、2種類の異性体生成物がそれぞれ、速度論的生成物および熱力学的生成物であることを量子化学計算によって明らかにした。また、MCPP についても様々な量子化学計算を駆使して構造物性相関を行い、ラジカル性やカチオン性の分子についても詳細な性質分析を行うことができた。



4 発表実績または予定

- Tomoya Nakagomi, Shusei Fujiki, Kazuma Amaike, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
 “Dendrimer-Supported Synthesis and Application of Water-soluble Bare Polythiophenes”
 2023 International IRCCS-ILR-IRTG Symposium, P64, Nagoya University, JAPAN, 2023/12/01 (Poster)
- Miyuka Ogawa, Takaku Yoshihara, Kenichiro Itami, Akiko Yagi
 “Synthesis and Properties of Adamantane-annulated Molecular Nanographenes”
 2023 International IRCCS-ILR-IRTG Symposium, P63, Nagoya University, JAPAN, 2023/12/01 (Poster)
- Yoshifumi Toyama, Akiko Yagi, Hideto Ito, Kenichiro Itami
 “Mechanochemical Anionic Activation of Polycyclic Aromatic Compounds and Synthesis of Arylated Aromatic

Compounds”

2023 International IRCCS-ILR-IRTG Symposium, P62, Nagoya University, JAPAN, 2023/12/01 (Poster)

4. Hideya Kono, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Discovery of Pillararene Isomers Formation and Their Transformation to Methylene-bridged Cycloparaphenylenes”

2023 International IRCCS-ILR-IRTG Symposium, P61, Nagoya University, JAPAN, 2023/12/01 (Poster)

5. Akiko Yagi, Takaku Yoshihara, Yoshifumi Toyama, Miyuka Ogawa, Hiroki Shudo, Hideto Ito and Kenichiro Itami

“Adamantane-annulation to arenes: A strategy for property modulation of aromatic π -systems”

IKCOC-15, OP-42, Rihga Royal Hotel KYOTO, JAPAN, 2023/11/23 (Contributed Oral Presentation)

6. Hideya Kono, Yuanming Li, Riccardo Zanasi, Guglielmo Monaco, Francesco F. Summa, Lawrence T. Scott, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Synthesis and Properties of Methylene-bridged Cycloparaphenylenes”

IKCOC-15, PB(C)-38, Rihga Royal Hotel KYOTO, JAPAN, 2023/11/22 (Poster)

7. Nobushige Kai, Hideya Kono, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Synthesis and properties of methylene-bridged [6]cyclo-2,6-naphthylene”

IKCOC-15, PB(C)-23, Rihga Royal Hotel KYOTO, JAPAN, 2023/11/22 (Poster)

8. Daiki Imoto, Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Synthesis, properties and host-guest chemistry of polyhalogenated cycloparaphenylenes”

IKCOC-15, PB(C)-16, Rihga Royal Hotel KYOTO, JAPAN, 2023/11/22 (Poster)

9. Tomoya Nakagomi, Shusei Fujiki, Kazuma Amaike, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Dendrimer-Supported Synthesis and Application of Water-soluble Bare Polythiophenes”

IKCOC-15, PB(C)-14, Rihga Royal Hotel KYOTO, JAPAN, 2023/11/22 (Poster)

10. Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Synthesis and Properties of Thiophenebelts”

4th IRTG Joint Symposium, P-21, WWU Münster, Germany, 2023/05/15 (Poster)

11. Hisayasu Ishibashi, Manuel Rondelli, Hiroki Shudo, Takehisa Maekawa, Hideto Ito, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

“Synthesis of Catenane from [9]Cycloparaphenylene and 2,2'-Bipyridine Macrocycle”

4th IRTG Joint Symposium, P-19, WWU Münster, Germany, 2023/05/15 (Poster)

12. 遠山 祥史, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎, 伊藤 英人
「多環芳香族化合物のメカノケミカルアニオン活性化による芳香環連結分子合成」
日本化学会第 104 春季年会, E1143-3pm-07, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 20 日 (口頭 A 講演)
13. 周戸 大季, Philipp Wiesener, Elena Kolodzeiski, 水上 輝市, Harry Mönig, Saeed Amirjalayer, Henning Klaasen, Bart Jan Ravoo, 君塚 信夫, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「Thiophene-fused aromatic belts」
日本化学会第 104 春季年会, E1121-3pm-03, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 20 日 (口頭 B 講演)
14. 小川 実侑香, 吉原 空駆, 伊丹 健一郎, 八木 亜樹子
「アダマンタン縮環ナノグラフェン分子の合成と性質」
日本化学会第 104 春季年会, E1122-3am-11, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 20 日 (口頭 A 講演)
15. 甲斐 恒成, 河野 英也, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「メチレン架橋[6]シクロパラフェニレンジカチオンの合成と性質」
日本化学会第 104 春季年会, E1122-2pm-14, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 19 日 (口頭 A 講演)
16. 井本 大貴, Till Drennhaus, 周戸 大季, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「アジン含有カーボンナノリングの合成」
日本化学会第 104 春季年会, E1122-2pm-06, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 19 日 (口頭 A 講演)
17. 河野 英也, Konstantin Günther, 周戸 大季, 天池 一真, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「水溶性ナノベルトの哺乳類細胞における動態解析」
日本化学会第 104 春季年会, H931-2am-11, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 19 日 (口頭 A 講演)
18. 石橋 弥泰, Manuel Rondelli, 周戸 大季, 前川 健久, 伊藤 英人, 水上 輝市, 君塚 信夫, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「Noncovalent modification of cycloparaphenylene by catenane formation」
日本化学会第 104 春季年会, E1121-1vn-03, 日本大学 船橋キャンパス, 2024 年 03 月 18 日 (口頭 B 講演)

5 出版実績または予定

★1. Hisayasu Ishibashi, Manuel Rondelli, Hiroki Shudo, Takehisa Maekawa, Hideto Ito, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

Angew. Chem., Int. Ed. **2023**, e202310613.

“Noncovalent modification of cycloparaphenylene by catenane formation using an active metal

template strategy” (DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-3rq4x)

★2. Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi and Kenichiro Itami

Chem. Commun. **2023**, 59, 13494.

“Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: Synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings” (DOI: 10.1039/D3CC04887J)

★3. Takaku Yoshihara, Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kenichiro Itami

J. Am. Chem. Soc. **2023**, 145, 11754-11763.

“Adamantane annulation to arenes: A strategy for property modulation of aromatic π -systems” (DOI: 10.1021/jacs.3c02788)

★4. Hideya Kono, Yuanming Li, Riccardo Zanasi, Guglielmo Monaco, Francesco F. Summa,

Lawrence T. Scott, Akiko Yagi,* and Kenichiro Itami*

J. Am. Chem. Soc. **2023**, 145, 8939-8946.

“Methylene-Bridged [6] - , [8] - , and [10]Cycloparaphenylenes: Size-Dependent Properties and Paratropic Belt Currents” (DOI: 10.1021/jacs.2c13208)

★5. Yoshifumi Toyama, Takaku Yoshihara, Hiroki Shudo, Hideto Ito, Kenichiro Itami*, Akiko Yagi*

Chem. Lett. **2024**, 53, upad037. DOI: 10.1093/chemle/upad037

“Synthesis of diamondoids through hydrogenation of adamantane-annulated arenes

有機触媒及び有機金属触媒を用いた新規反応の理論的機構解明及び反応予測

Theoretical Mechanistic Investigations and Reaction Predictions of Novel Organic and Organometallic Reactions

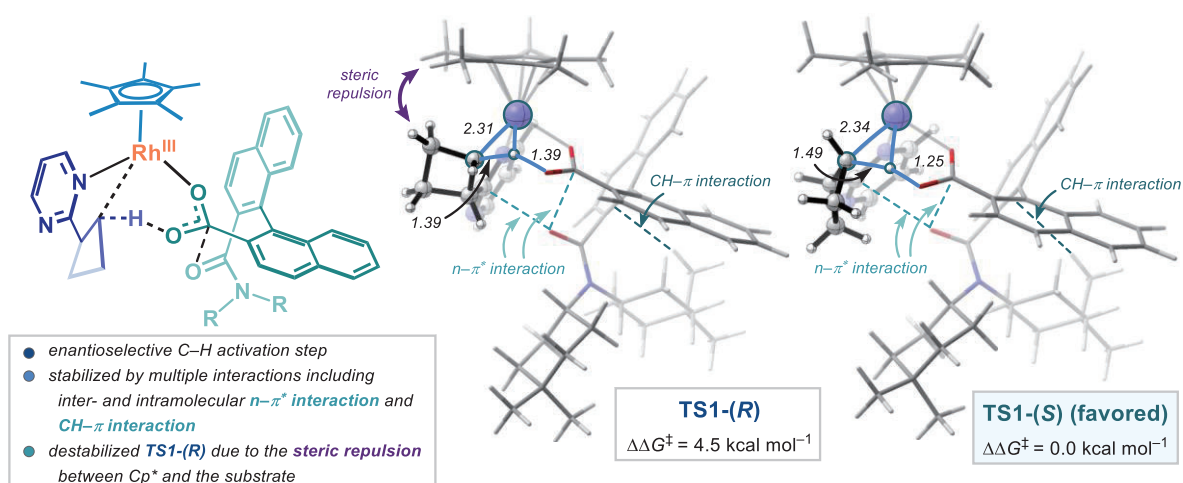
○山崎 賢 (岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域)

1 研究目的

有機触媒や有機金属触媒は様々な反応に有用であることが知られている。チューニング性の高い触媒は特定の基質のみを目的化合物に変換する可能性を秘めているが、多種多様な反応機構で進行することが知られているため、触媒をデザインするためには膨大な時間と労力が必要な実験的検証が必須である。そのため、計算化学の観点から新規触媒反応の詳細な反応機構解析を行うことは、さらなる反応開発に繋がる。そこで本研究では、詳細な機構や選択性が不明瞭な新規反応を取り上げ、実験的に提唱された機構を基に密度汎関数法 (DFT 法) を用いて網羅的に反応経路を調べ、迅速な反応最適化及びジアステレオ・エナンチオ選択性の起源を探索し、新規反応開発に繋げることを目的としている。

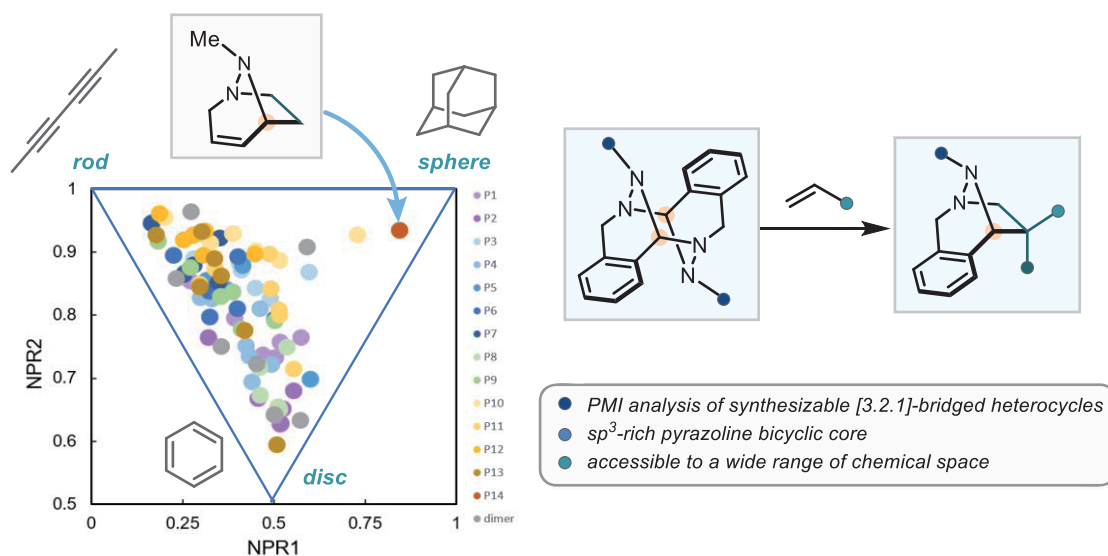
2 研究方法、計算方法

全ての計算は Gaussian 16 (G16) プログラムを用いて行った。安定状態および遷移状態の構造最適化はメタ混成 GGA 汎関数 (M06-2X) もしくは混成汎関数 (B3LYP) を用いた。B3LYP での計算の場合、Grimme の D3 分散力補正もしくは D3BJ 分散力補正を導入した。基底関数は、H、C、N、O、P、F 原子に対しては def2SVP もしくは 6-31G(d) を、Ni 原子に対しては Lan12dz を用いた。これらの計算においては、溶媒効果として SMD 溶媒モデルを用いた。全ての構造は、構造振動解析によって安定状態 (虚数振動 0 個) もしくは遷移状態 (虚数振動 1 個) であることを確認した。全ての得られた構造に対して、メタ混成 GGA 汎関数 (M06-2X、M06) を用いて一点計算を行った。基底関数は、H、C、N、O、P、F 原子に対しては def2TZVP もしくは 6-311+G(d,p) を、Ni 原子に対しては SDD を用いた。分子の可視化には CYLView20 および PyMOL を、非共有相互作用の可視化には NCIPLOT4 を用いた。



3 研究成果

本研究では、共同研究者が開発した二官能基性イミノホスホラン有機触媒 (Bifunctional Iminophosphorane, BIMP) を用いた反応や、遷移金属触媒を用いた反応中心に、様々な触媒反応の機構解明を行った。まず初めに、ロジウム触媒による不斉 C–H 結合活性化を取り上げ、その触媒サイクルを計算した。新規不斉配位子であるカルボン酸が不斉収率へ与える影響を、DFT 計算を用いて遷移状態を比較することで同定した。その他にも、イリジウム触媒を用いたアミド結合の還元が続く [3+2] 環化付加反応において、ジアステレオ選択性の原因を計算した。さらに、本反応で得られる化合物が幅広いケミカルスペースを網羅していることを PMI (principal moment of inertia) 解析によって可視化した。



4 発表実績または予定

- ★ 第 69 回有機金属化学討論会。2023 年。口頭発表。
- ★ EROS2023, Amsterdam, The Netherlands, 2023. Oral Presentation.
- ★ ICCEOCA16, Singapore, 2023. Poster Presentation.

5 出版実績または予定

- ★ Almeahmadi, Y. A.; McGeehan, J.; Guzman, N. J.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. Iridium-catalysed synthesis of *C,N,N*-cyclic azomethine imines enables entry to unexplored nitrogen-rich 3D chemical space. *in press*.
- ★ Xu, X.; Shi, H.; Biallas, P.; Farley, A. J. M.; Genicot, C.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. $Cp^*Rh(III)$ -Catalyzed Enantioselective $C(sp^3)$ -H Amidation of Azine-Linked Cyclobutanes. *in preparation*.

新規キラル分子・分子集合体のキロプティカル特性の理論計算

○石割 文崇、大峰 拓也、松田 颯太、大家 陸斗、村山 直輝、箕井 七希、上村 亮介、川西 知樹、小林 泰、田所 聖梧、棚橋 寛将、室谷 一晴 (大阪大学)

1 研究目的

左右のいずれかに偏った円偏光を発する発光分子や発光素子は、次世代のセキュリティ材料や 3D ディスプレイに応用可能なことから注目を集めている。材料の CPL 特性は主に、左右の円偏光強度の比である異方性因子(g_{lum})によって評価され、その値は $g_{lum} \doteq 4(|m|/|\mu|) \cdot \cos \theta$ で表される。ここで、 μ は電気遷移双極子モーメント、 m は磁気遷移双極子モーメント、 θ は μ と m の間の角度である。高い g_{lum} を示す化合物としては、ランタノイド錯体が広く知られている。これは発光に関与する f-f 遷移が、軌道対称性の観点から禁制遷移であり、 $|\mu|$ が非常に小さくなることが一因である。一方で、OLED などに用いられる発光性 π 共役有機分子では、一般に $|\mu|$ が大きく、 g_{lum} は 10^{-4} ~ 10^{-3} 程度の小さな値であることが多い。今回我々は、 π 共役有機分子の g_{lum} 向上の戦略として、分子対称性に基づく対称禁制遷移の利用を考え、5,10,15 位に *syn* の立体配置で置換基を有する、 C_3 キラルなトルキセン類に注目した。トルキセン類は過去に多くの合成例が報告されており、簡便な合成方法が確立されている。しかし意外にも、その不斉に関しては一切注目されておらず、光学分割の例もなかった。本研究では、光学活性なトルキセン類の単離に初めて成功し、優れた CPL 特性を示すことを明らかにした。

2 研究方法、計算方法

今回は、シンプルな置換基を有するトリメチルトルキセン (*syn*-**1a**) と、5,10,15 位の置換基を連結したダブルデッカー型トルキセン (**2a**) を既報に従って合成した (Fig. 1)。*syn*-**1a** の吸収・発光スペクトルを Fig. 2 に示す。340 nm 付近の非常に弱い吸収は $S_0 \rightarrow S_1$ の C_3 対称構造に基づく禁制遷移であり、この領域で非対称性因子 $g_{abs} = 0.016$ の非常に強い CD を示した。また、逆過程の蛍光に関しては $g_{lum} = 0.016$ の強い CPL を示した。続いて、理

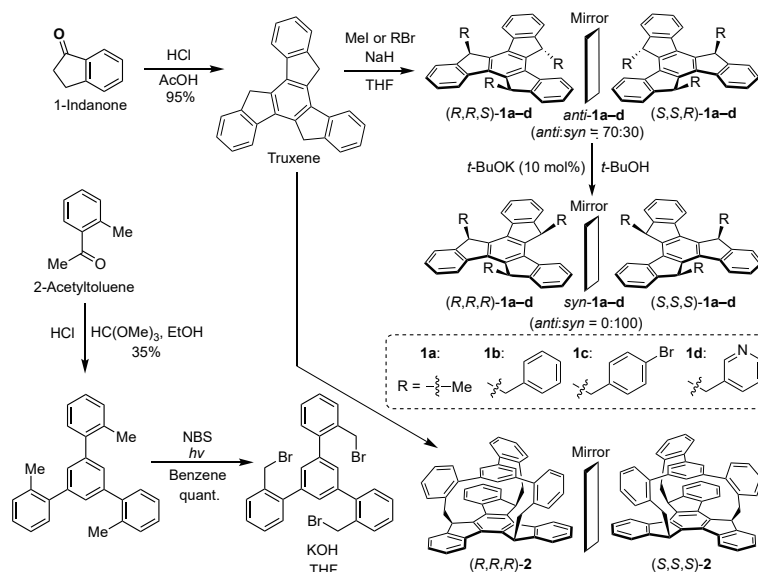


Fig. 1. Rare metal-free synthesis of 5,10,15-trisubstituted truxenes.

論計算によって (*S,S,S*)-**1a** の電気および

磁気遷移双極子モーメントとそれらのなす角 θ を算出すると、 $\mu = 20 \times 10^{-20}$ esu·cm、 $m = 0.68 \times 10^{-20}$ erg·G⁻¹、 $\theta = 0^\circ$ となり、対称禁制遷移に起因する小さな μ と、 $\cos \theta$ が最大となる理想的な θ に由来して高い g_{lum} [$\propto (|m|/|\mu|) \cdot \cos \theta$] を示すことが予測された。しかし、理論計算で予測される $g_{lum,calc}$ は 0.136 であり、実験値よりも 10 倍程度大きな値であった。この乖離の原因として、実験条件下では分子振動によって C_3 対称性が崩れ、禁制遷移が部分的に許容になっていることが考えられる。

分子振動を抑制し禁制を維持できれば g_{lum} が向上すると考え、置換基を連結したダブルデッカー型トルキセン **2a** (M. Echavarren *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2879) に注目し、キロプティカル特性の調査を行なった (Fig.

2)。2a は $g_{lum} = 0.022$ の CPL を示し、*syn-1a* を上回る値であった。一方で興味深いことに、2a の理論計算では $g_{lum,calcd} = 0.057$ と *syn-1a* よりも小さな値が予測され、実験結果とは大小関係が逆であった。この不一致は、上記の理論計算では分子振動の影響が一切考慮されていないことに起因すると考えられる。

分子振動の影響を実験的に確かめるため、低温条件での温度可変 (VT) CPL 測定を行なった (Fig. 3a)。いずれの化合物においても、温度の低下に伴い g_{lum} の顕著な上昇が確認された。低温下では分子振動が抑制され、分子対称性及び禁制遷移が維持されることで g_{lum} が向上したと考えることができ、この結果は分子振動により g_{lum} が低下するという仮説を支持している。さらに、分子振動の影響を理論的に解析するため、振電相互作用の一種である Herzberg-Teller 効果を考慮した理論計算 (J. Cerezo, F. Santoro, *J. Comput. Chem.* **2023**, *44*, 626.) に基づき 0 ~ 400 K における CPL スペクトルを算出したところ、実験結果をよく再現した顕著な温度依存性をもつ VT-CPL スペクトルが得られた (Fig. 3b)。300 K における g_{lum} はそれぞれ *syn-1a*; 0.015, 2a; 0.023 と算出され、2a の g_{lum} 値は *syn-1a* を上回り、298 K での実験結果 (*syn-1a*; 0.016, 2a; 0.022) とよく一致する値が得られた。以上のように、本研究により二面性トルキセンの優れたキロプティカル特性と、CPL 特性における振電相互作用の重要性を明らかとした。

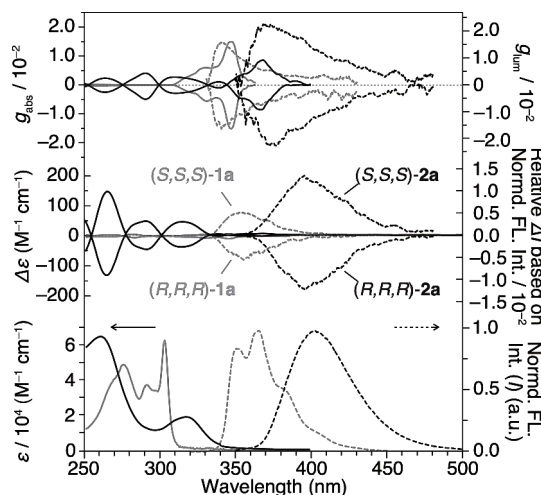


Fig. 2. CD/CPL properties of *syn-1a* and 2a measured at 298 K, 15 μ M in methylocyclohexane.

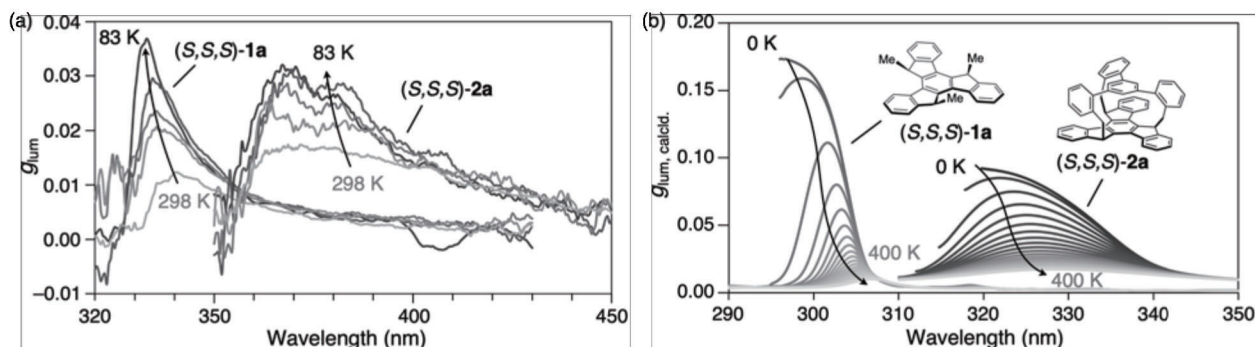


Fig. 3. (a) Experimentally observed (15 μ M, in 2-methyl tetrahydrofuran) and (b) theoretically calculated dissymmetry

3 発表実績または予定

- ★ 1. 第 33 回 基礎有機化学討論会 (2022 年 9 月 12~14 日), 岡山コンベンションセンター. "C3 キラルなトルキセン類が示す優れた円偏光発光特性の振電解析とデバイス応用"
○ 大峰拓也・石割 文崇・廣瀬 崇至・森 直・相澤 直矢・佐伯 昭紀 (口頭発表)
- ★ 4. 第 20 回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム (2022.6.4-5) 岡山大学 津島キャンパス 創立五十周年記念館, "C3 キラルな二面性トルキセン類が示す蛍光およびりん光における円偏光発光特性の理論解析とデバイス応用" ○ 石割 文崇・大峰 拓也・廣瀬 崇至・佐伯 昭紀 (他 2 件)

4 出版実績または予定

1. T. Omine, *F. Ishiwari, T. Won, N. Aizawa, Y. Takeda, Y. Yakiyama, T. Mori, T. Hirose, K. Nakayama, A. Saeki C₃-Chiral truxenes showing high circularly polarized fluorescence and phosphorescence properties based on symmetry-forbidden transition. *ChemRxiv, Preprint*, DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-m8drx

DFT 計算を用いる新規 C-H 官能基化反応の機構解明 Mechanistic study for novel C-H functionalization reactions using DFT calculations

○安井 猛、平子 直洋、山田 啓士、但野 龍、緩鹿 創太、川又 匠、
山本 芳彦（名古屋大学大学院創薬科学研究科）

1 研究目的

本研究は、当研究室において開発した新規 C-H 活性化反応の詳細な反応機構解析を行い、反応の全容を説明することを目的とする。対象となる反応は①「不斉 C-H 結合シリル化反応」、②「新規複核ロジウム中間体を経由する位置選択的 C-H 活性化/アルキン挿入反応」、③「コバルト触媒を利用した遠隔位選択的 C-H 活性化を伴う環化反応」の3つである。

2 研究方法、計算方法

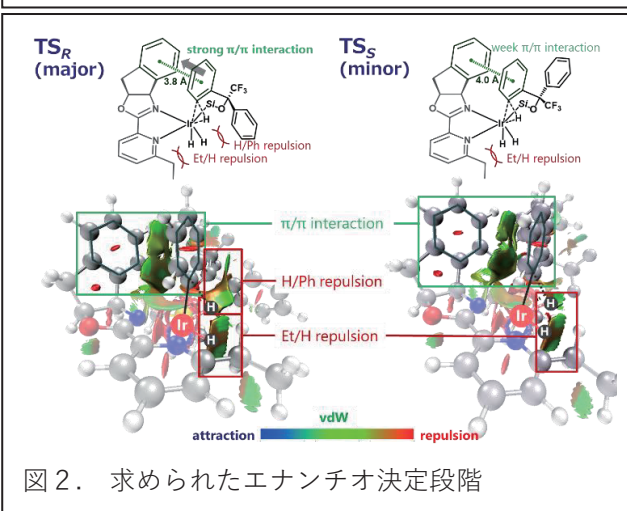
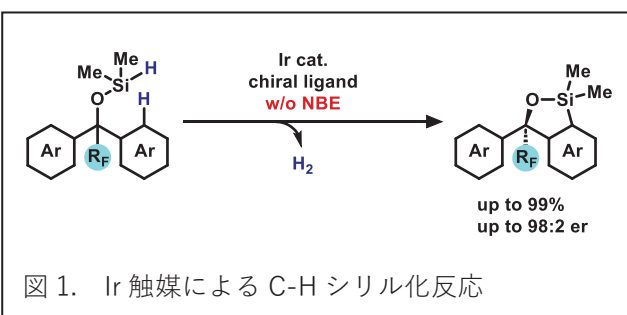
上記3種の反応に対して Gaussian16 による DFT 法を用いた構造最適化、振動計算、IRC 計算を実施した。汎関数は B3LYP-D3(BJ)と M06、基底関数系としてはポーブル系を用い、遷移金属に関しては、LanL2DZ および SDD を割り当てた。

3 研究成果

① 不斉 C-H 結合シリル化反応

今回我々は、水素受容体フリーな不斉 C-H シリル化反応の開発に成功した（図1）。そこで、開発した反応の機構解明を目指した。しかし、これまでジアーニールメタン類の C-H 活性化/不斉非対称化の機構に関する詳細な検討は行われていなかった。Hartwig, Shi らは、Ir(I)/Ir(III)サイクルによる機構を提唱しているが、これには計算・実験的証拠は何も提示されていない（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1092.）。また、これまでは先に述べたように水素受容体を経由している。従って、類似の反応の機構研究を調べても、水素受容体フリーの条件の研究は一切行われていない。

そこで我々は貴所の計算機を駆使して網羅的な反応機構の探索を試みた。まず初めに、Hartwig, Shi らが提唱した Ir(I)/Ir(III)サイクルについて調査したが、1価のイリジウムヒドリド種が不安定であり、妥当な機構ではないことが判明した。さらなる調査を行った結果、Ir(III)/Ir(V)サイクルによって進行していることが判明した。また、エナンチオ決定段階においても詳細な調査を行った結果、非結合相互作用計算によって、配位子と基質の間の π/π 相互作用が重要な役割を担っていることが判明した（図2）。

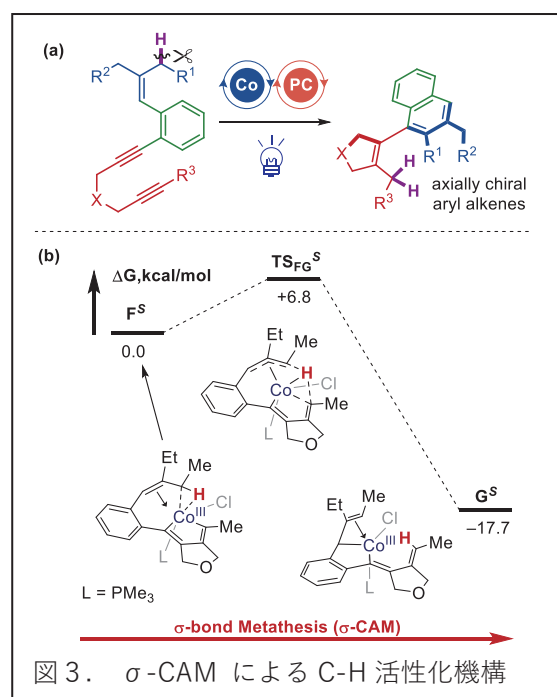


② 新規複核ロジウム中間体を経由する位置選択的 C-H 活性化/アルキン挿入反応

ロジウム触媒を利用する C-H 活性化/アルキン挿入反応により、3,4-縮環 2-キノロンを位置選択的に構築する反応を開発した。この反応に対して貴所の計算機を利用し、DFT 計算による反応機構の解明に取り組んだ。検討の結果、本反応におけるアルキンの挿入過程は、これまで知られている機構とは異なる可能性に気がついた。その要因を探るべく、さらなる実験的な検討を進めたところ、複数のロジウム錯体が同時に作用することを示唆する結果が得られた。得られた知見をもとに、実験及び理論的反応機構研究を検討中である。

③ コバルト触媒を利用した遠隔位選択的 C-H 活性化を伴う環化反応

今回我々は可視光駆動型コバルト触媒を用いた C(sp³)-H 結合活性化を伴う新規環化異性化反応の開発に成功した。この反応と類似の反応が報告されており (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7305.)、メタラサイクル形成後に C-H 結合活性化が進行していると想定されていたが、先行研究の反応と比べて本反応は、活性金属中心から遠隔位の C(sp³)-H 結合の活性化が進行する新規の反応であるため、反応機構を詳細に調査した。その結果、本反応の C(sp³)-H 結合活性化段階は、先行研究と同様にメタラサイクル形成後に σ ボンドメタセシスにより進行していることが明らかとなった。また、 σ ボンドメタセシスの過程は、金属中心と C(sp³)-H 結合の σ コンプレックスの形成を鍵とする σ -CAM (σ -complex assisted metathesis) と呼ばれる過程であることも明らかとした (図 3)。



4 発表実績または予定

★ 国内学会 口頭発表 8 件、ポスター発表 2 件

5 出版実績または予定

★ Naohiro Hirako, Takeshi Yasui, Yoshihiko Yamamoto, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 10971-10978.

★ Keiji Yamada, Nobuaki Koga, Takeshi Yasui, Yoshihiko Yamamoto, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2049-2057.

★ Yoshihiko Yamamoto, Ryu Tadano, Takeshi Yasui, *JACS Au* **2024**, *4*, 807-815.

粘弾性体と粉体の静摩擦の法則の包括的説明

Comprehensive Static Friction Law for Viscoelastic Object and Granular Matter

○岩下 航 (大阪大学)、吉井 究 (名古屋大学)

1 研究目的

摩擦は最も身近な物理現象の 1 つである。原子・分子同士の接触から、靴底と地面の接触、機械のブレーキや軸受、地震発生時の断層滑りまで、様々なスケールで摩擦は発生する。そのため、摩擦現象の解明は分子科学や機械工学など幅広い分野の研究の発展のために重要である。近年の計算機性能の著しい向上により、従来はできなかった数値計算でのアプローチの研究が可能になり、摩擦現象の解明は今まさに取り組むべき課題となっている。

固体間の静摩擦についてはアモントン則と呼ばれる静摩擦係数が圧力や系の形状によらないことを意味する法則が経験的に古くから知られている。摩擦界面で物体同士が真に接触している部分（真実接触点）で分子間または原子間相互作用による凝着が生まれる。その凝着が摩擦の原因であるとしたときに、荷重に比例する真実接触点の面積の総和が静摩擦力を決めるため、アモントン則の成立が説明できる。しかしながら、これは準静的な外力のかかったマイクロな系で成立する空間一様性を暗に仮定しており、応力場などの非一様性が顕著となる系ではアモントン則が破れることもある。我々の最近の研究 [1]で、局所的にアモントン則が成り立つと仮定した弾性体の大規模数値計算を行った結果、応力場の非一様性から発生する局所的な滑りが原因で、静摩擦係数が圧力や物体形状に依存することを明らかにした。このように、分子スケールから説明できるマイクロ系の法則がマクロ系の現象にそのまま適用できないこともあるため、それらを結びつけるための研究が必要とされている。

これまでの研究で、直方体ブロックの摩擦に局所的な滑りの伝搬が与える影響に関する知見が得られてきた。しかし、この結果は平坦な摩擦界面を持つ物体の場合だけに適用できるため、複雑な形状の摩擦界面を持つ物体の静摩擦については明らかでない。また、この結果の適用は基板と粘弾性体の 2 体の接触摩擦に限られるため、多体系での静摩擦についても未解明である。粉体の静摩擦に関する構成則は様々な提案されているが、その適応範囲は粒子間に接触による斥力のみが働く理想的な粉体系などに限定されている。さらに、粉体の摩擦が関連する現象においては、粉体の粒子間相互作用も複雑である。このように未解明な点が多い複雑な形状の摩擦界面を持つ物体の静摩擦と様々な相互作用を有する粉体系の静摩擦を、本課題の数値解析によって調べた [2, 3]。

2 研究方法、計算方法

2.1 溝付き物体の有限要素法 (FEM) シミュレーション

有限要素法を用いた数値シミュレーションによって、図 1 に示すような剛体基板上の溝付き粘弾性ブロックの滑り運動を調べた [2]。本解析は、50 万節点、数十億タイムステップの大規模な計算を要する。これには、In-house の Fortran プログラムコードを Intel コンパイラでコンパイルして、1,700MPI プロセスを用いた空間分割による並列計算で、50 時間程度かかる。

摩擦力は局所でアモントン-クーロン則が成り立つと仮定して与える。そこでは、局所の摩擦応力と局所の圧力の比を局所摩擦係数と定義し、局所摩擦係数を局所滑り速度の関数として与える。ここで、局所の静摩擦係数と動摩擦係数をそれぞれ μ_S と μ_K 、特性速度を v_c とする。静止状態の場合、局所摩擦係数は μ_S 以下で静止状態を保つように与えられる。滑り状態の場合、局所摩擦係数は、局所滑り速度が v_c 以下で、局所滑り速度の増加によって μ_S から μ_K に減少し、滑り速度が v_c 以上で、 μ_K となる。

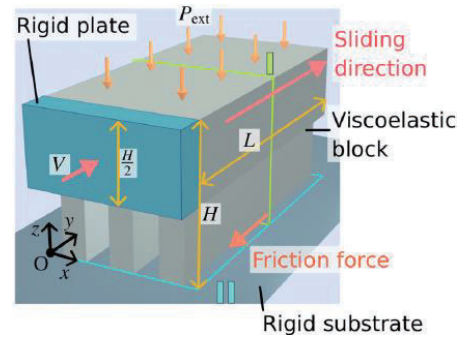


図1. 基板上的溝付き粘弾性体 [2]

2.2 粉体の離散要素法 (DEM) シミュレーション

離散要素法を用いた数値シミュレーションによって、平行平板間に封入された粉体系に対して、剪断変形を加えた際の力学応答を調べた [3]。粉体の摩擦の特徴付けを、系の剪断応力と圧力の比であるマクロな摩擦係数 μ で行い、摩擦係数 μ の無次元化した剪断速度 I の依存性($\mu-I$ レオロジー)を調べた。本研究では、粒子間の相互作用として、粒子間の引力の有する場合と無い場合を各々実施し、その結果を比較した。また、粉体の構成則である $\mu-I$ レオロジーを導入した連続体解析を行い、平板間に封入された粉体流の連続体解析の妥当性を検証した。

3 研究成果

3.1 溝付き物体の摩擦

図2に、様々な摩擦面の減少率 ϕ (溝の幅に比例するパラメータ) での溝の深さ d に対する静止摩擦係数 μ_M の結果を示す。 μ_M は、 ϕ と d の減少関数であることが明らかになった。また、図3に示すように、系全体が滑る前に発生する準静的に伝搬する局所滑りが確認された。局所滑りは臨界長さに達すると、急速に伝搬し系全体の滑りが発生する。この臨界長さが静止摩擦係数 μ_M と正の相関があることが示された。

我々は、これらのシミュレーション結果から、理論モデルを構築して解析を行った。その結果、局所滑りの臨界長さが粘性の増加関数となることが示された。溝を形成することによって、系の剛性が減少し、実効的な粘性も減少するため、臨界長さが減少する。さらに、静止摩擦係数 μ_M が臨界長さの増加関数となるため、図2のように、 μ_M が溝のサイズの減少関数となる。

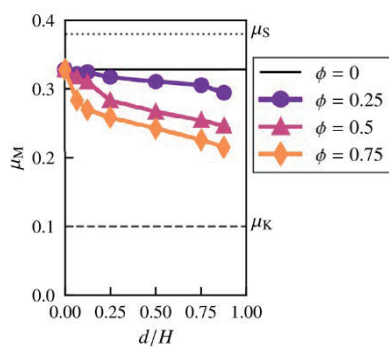


図3. 様々な摩擦面の減少率 ϕ での溝の深さ d に対する静止摩擦係数 μ_M [2]

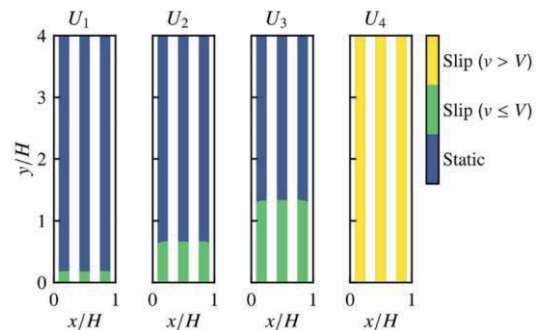


図2. 摩擦面における滑りの空間分布 [2]。青が静止状態、黄緑・黄が滑り状態を表す。 U_1, U_2, U_3, U_4 は時刻 $(U_1 < U_2 < U_3 < U_4)$ を表す。

3.2 粉体の摩擦

図 4 に、粉体の摩擦を調べたセットアップを示す。ここでは、粒子が並べられた壁に一定圧力 P_t を加え、その壁を一定速度で駆動させる。その結果、図 4 のような様な剪断状態が実現される。この流動状態における、摩擦係数 μ の無次元化剪断速度 I の依存性の結果を図 5(a)に示す。ここで、 $\xi(P_t)$ は、粒子間の引力の強さに関するパラメータであり、粒子間に引力がない場合($\xi(P_t) = 0$)に比べ、粒子間に引力がある場合($\xi(P_t) > 0$)では、摩擦係数が大きくなる。さらに、剪断速度に、圧力 P_t 、引力の強さ $\xi(P_t)$ の補正を加えた修正慣性数 I_c を用いることで、粒子間に引力ある場合でも、 $\mu - I$ レオロジーが成立することを確かめた(図 5(b))。さらに、この結果と連続体解析を用いて、平板間中の外力駆動粉体流に関して調べ、 $\mu - I$ レオロジーを用いた連続体解析が、数値シミュレーションの結果と定性的に一致することを示した [3]。

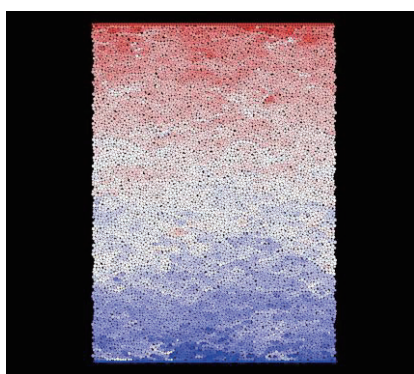


図 4. 粉体摩擦を調べる系のセットアップ。粒子の色を剪断方向の粒子速度に対応し、赤い粒子が速く(青い粒子が遅く)流動している。

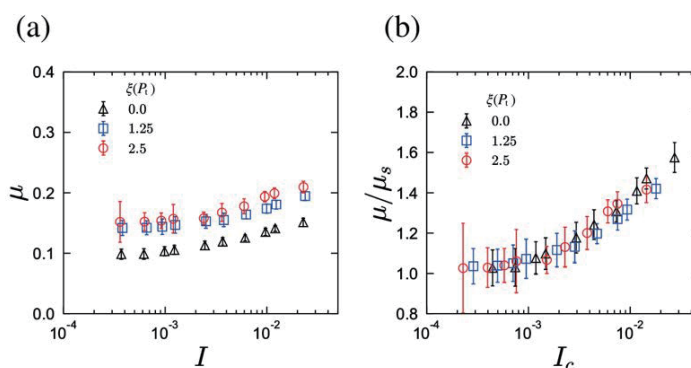


図 5. (a)マクロな摩擦係数の慣性数依存性、及び(b)修正慣性数依存性。シンボルは、粒子間の引力の強さの違いに対応している。

参考文献

- [1] W. Iwashita, H. Matsukawa & M. Otsuki, *Scientific Reports* 13, 2511 (2023).
- [2] W. Iwashita, H. Matsukawa & M. Otsuki, *Tribology Letters* 72, 25 (2024).
- [3] M. Otsuki, K. Hayashi & K. Yoshii, arXiv:2403.00256

4 発表実績または予定

- ★ [K. Yoshii](#) & M. Otsuki, Jamming of granular materials in channel flow: effect of cohesion, The 9 thInternational Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Chiba, Japan, 2023 年 8 月.
- ★ [W. Iwashita](#), H. Matsukawa & M. Otsuki, Dependence of static friction coefficient on the shape of frictional interface, 9th International Tribology Conference, Fukuoka 2023, Fukuoka, Japan, 2023 年 9 月.
- ★ [W. Iwashita](#), H. Matsukawa & M. Otsuki, Control of static friction by designing grooves in frictional interface, 2023 SES Annual Technical Meeting, Minneapolis, USA, 2023 年 10 月.
- ★ [W. Iwashita](#), H. Matsukawa & M. Otsuki, Theory of friction in macroscopic objects based on continuum analysis,

IUTAM Symposium on Mechanics of Soft Materials and Soft Robots, Tokyo, Japan, 2024 年 5 月.

★ W. Iwashita, M. Castellano & D.S. Kammer, Roles of waviness and groove in control of stiction and slip nucleation, The 26th International Congress of Theoretical and Applied Mechanics, Daegu, Korea, 2024 年 8 月.

★ W. Iwashita & M. Otsuki, Dependence of hysteresis friction in viscoelastic material on velocity and viscosity, The 4th Malaysian International Tribology Conference, Kota Kinabalu, Malaysia, 2024 年 9 月.

★ 吉井究, 平行平板中の引力を有する粒子流れにおけるジャミングと臨界性, Young Soft Webinar 第 18 回セミナー, オンライン, 2023 年 5 月.

★ 岩下航, 松川宏, 大槻道夫, 溝設計による静摩擦の制御, 日本機械学会 2023 年度年次大会, 東京, 2023 年 9 月.

★ 吉井究, 大槻道夫, 平行平板中の引力を有する粉体流におけるジャミングと臨界スケーリング, 日本流体力学会年会 2023, 東京農工大学小金井キャンパス, 2023 年 9 月.

★ 吉井究, 高密度粉体流のジャミングに関する連続体解析, 第 59 回計算粉体力学研究会, 大阪, 2023 年 12 月, 招待講演.

★ 岩下航, 大槻道夫, Kelvin-Voigt 粘弾性体のヒステリシス摩擦の有限要素解析, 日本物理学会 2024 年春季大会, オンライン, 2024 年 3 月.

★ 吉井究, 大槻道夫, 平行平板間の外力駆動粉体流における臨界スケーリング: 引力の影響, 日本物理学会 2024 年春季大会, オンライン, 2024 年 3 月.

★ 岩下航, M. Castellano, D.S. Kammer, 静摩擦と滑りの核形成の制御における溝とうねりの役割, トライボロジー会議 2024 春 東京, 東京, 2024 年 5 月.

K. Yoshii, D. Dam, N. Saito, K. Miyazaki & T. Kawasaki, Glassy behavior in active deformable particle model, Active Matter Workshop 2024, Tokyo, Japan, 2024 年 1 月.

吉井究, D. Dam, 斉藤稔, 宮崎州正, 川崎猛史, 変形可能自己駆動粒子系における動的不均一性, 第 11 回ソフトマター研究会, 東京, 2023 年 12 月.

吉井究, D. Dam, 斉藤稔, 宮崎州正, 川崎猛史, 変形可能自己駆動粒子系におけるガラス的挙動, 日本物理学会 2024 年春季大会, オンライン, 2024 年 3 月.

5 出版実績または予定

★ W. Iwashita, H. Matsukawa & M. Otsuki, Control of static friction by designing grooves on friction surface, *Tribology Letters* 72, 25 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11249-023-01822-4>

★ M. Otsuki, K. Hayashi & K. Yoshii, Critical scaling for dense granular flow between parallel plates near jamming, [arXiv:2403.00256](https://arxiv.org/abs/2403.00256)

K. Yoshii, K. Otoguro, A. Sato & Y. Sumino, Extensive tip-splitting of injected organic liquid into an aqueous viscoelastic fluid, *Frontiers in Physics* 12, 1332187 (2024). <https://doi.org/10.3389/fphy.2024.1332187>

K. Otoguro, K. Yoshii & Y. Sumino, Pattern transition of flow dynamics in a highly water-absorbent granular bed, *Physics of Fluids* (2024) in press. [arXiv:2401.16080](https://arxiv.org/abs/2401.16080)

F. Nakai & K. Yoshii, Reducing segregation in vibrated binary-sized granular mixtures by excessive small particle introduction, [arXiv:2405.07290](https://arxiv.org/abs/2405.07290)

ホスフィン保護 Au₁₁ クラスターの超高速緩和ダイナミクスの配位子効果 Ligand Effect on Ultrafast Relaxation Dynamics of Phosphine-Protected Au₁₁ Clusters

○江口 大地 (関西学院大学理学部化学科)

1 研究目的

【背景】

液相法で化学合成した有機配位子保護金クラスターは、有機配位子と金核より構成されており、その組成を有機分子や金属錯体と同様に分子式で厳密に定義することができる物質群である [1]。この金クラスターは、組成や結晶構造に応じた電子構造を有していることから、光電変換材料への応用が期待され盛んに研究が行われている [2]。この金クラスターの物性は金核が担っているが、金核を構成している大部分の原子は有機配位子と結合を形成していることから、その電子構造や触媒活性は有機配位子の影響を受けることが報告されている [3-4]。光励起後のキャリアの振る舞いを解明することは、光電変換材料の高効率化に資するが、有機配位子が及ぼす包括的な影響は未解明な点が残されている。

【目的】

本申請課題の目的は、これまで未解明であった有機配位子保護金クラスターのキャリアダイナミクスに及ぼす配位子効果を明らかにすることである。本申請課題ではすでに、以下に示す有機配位子保護金クラスターを合成し (図 1a-b)、フェムト秒過渡吸収分光測定により超高速キャリアダイナミクスの実験結果を得ている。この実験結果より、過渡吸収スペクトルのスペクトル形状が変化していることから、電子状態が変化していることが考えられる。また、配位子の性質がキャリアの緩和過程に影響を与えることも明らかとなっているが、励起状態の『どの因子』が影響を与えているか明らかとなっていない。そこで、本申請課題では Au₁₁ クラスターの理論計算を通して、配位子が与える励起状態への影響を明らかにする。

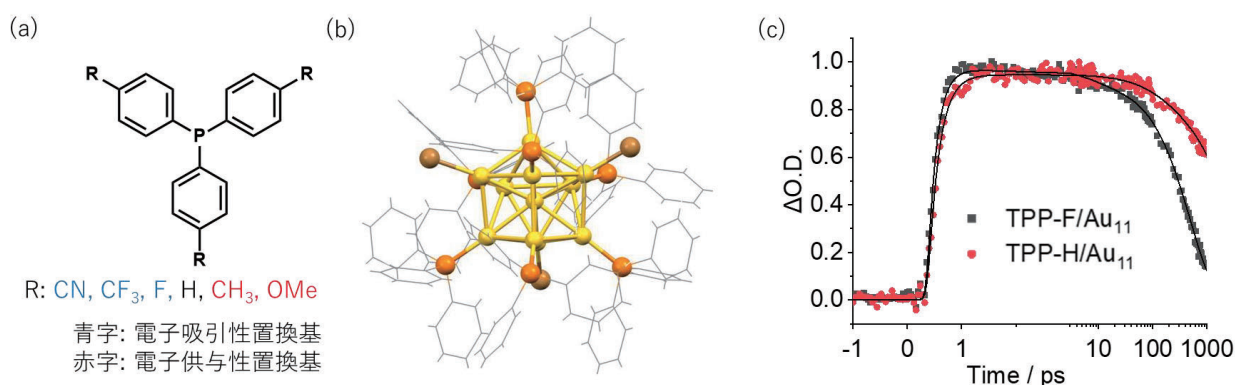


図 1. (a) 本申請課題で用いた有機配位子の構造式、(b) 単結晶 X 線回折測定より得られた金クラスター (TPP-R/Au₁₁ (R = F, H) の構造。ここでは TPP-H/Au₁₁ を示している。金: 金色、リン: 橙色、臭素: 褐色 (c) フェムト秒過渡吸収分光測定で得られた TPP-R/Au₁₁ のキャリアダイナミクス ($\lambda_{\text{ex}} = 400 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{moni}} = 600 \text{ nm}$, 黒色の実線はフィッティング結果)

2 研究方法、計算方法

【計算モデル】

単結晶 X 線構造解析から、金原子が 11 原子より構成される金核に対して、臭素原子が 3 原子、トリフェニルホスフィン (TPP-R, R=CN, CF₃, F, H, CH₃, OMe) が 7 分子配位した構造となっている。本研究では、配位子が及ぼす超高速キャリアダイナミクスへの影響を明らかにするため、配位子を簡略化せず計算を行う必要があるが、計算コストの観点から、構造を簡略化し、計算を行う。具体的には、トリフェニルホスフィンをトリメチルホスフィン (P(CH₃)₃)、トリフルオロホスフィン (P(CF₃)₃)に置換し、構造最適化を行い、その構造を用いて TD-DFT 計算を行った (図 2)。計算には NTCHEM を用いた [5]。

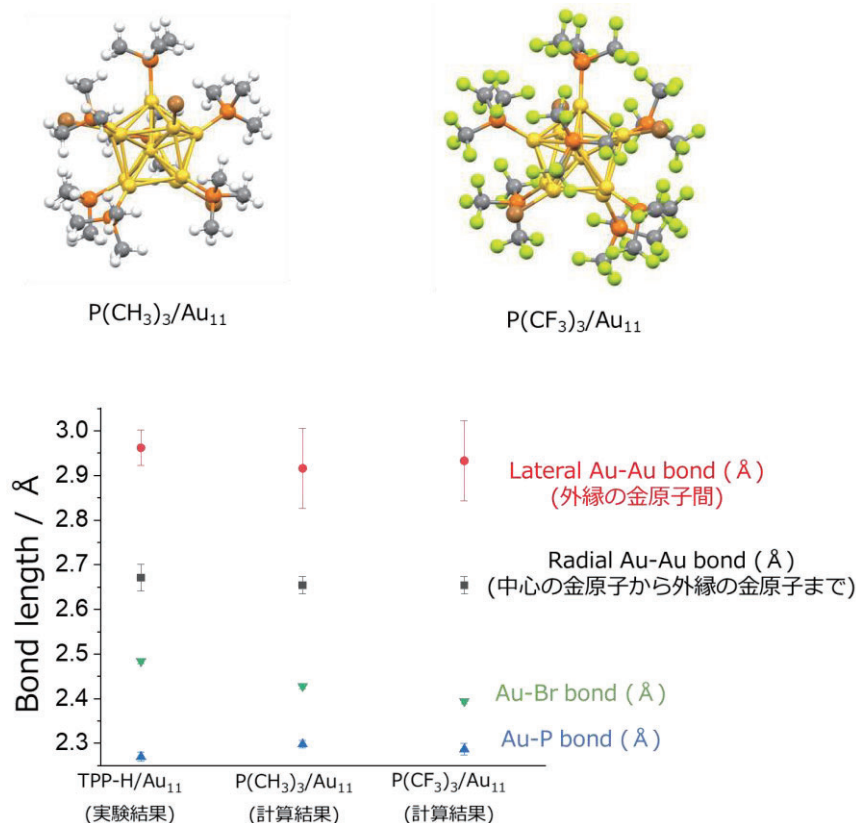


図 2. (上段)計算で使用した P(CH₃)₃/Au₁₁ と P(CF₃)₃/Au₁₁ の構造と(下段) 構造最適化の結果と実験結果の比較

3 研究成果

図 2 上段で示した構造を初期構造にして、構造最適化を行い(LC ω PBE)/def2-SVP)、各元素間の結合長を実験結果と比較を行った (図 2 下段)。Au₁₁ クラスタは中心に金原子が一原子あり、その中心の金原子と外縁の金原子が結合を形成している。この中心から外縁の金原子までの結合長及び外縁の金原子間の距離は、実験値はそれぞれ 2.67 \pm 0.03 Å と 2.96 \pm 0.04 Å であるのに対して、P(CH₃)₃/Au₁₁ はそれぞれ 2.65 \pm 0.03 Å と 2.92 \pm 0.09 Å、P(CF₃)₃/Au₁₁ はそれぞれ 2.65 \pm 0.02 Å と 2.93 \pm 0.09 Å であった。また、金原子と臭素原子間は計算結果では短く見積もる結果が得られたが、金原子とリン原子間の距離は、実験結果と計算結果で概ね同程度であった。金クラスタの励起状態は基本的に、金核と有機配位子で説明可能であることから、この最適化した構造を用いて、TD-DFT 計算を行った。

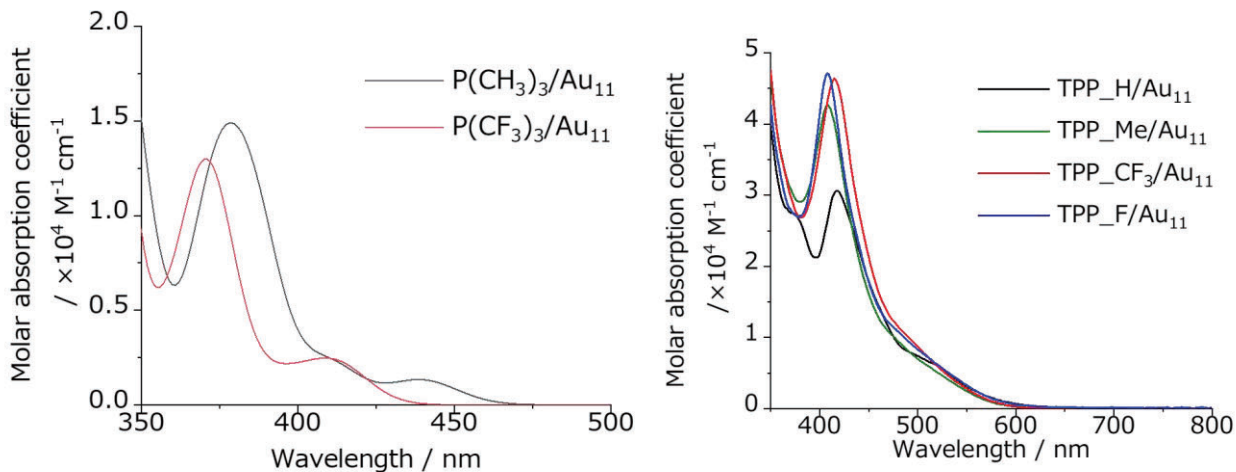


図 3. (左) 構造最適化して得られた構造を用いて TD-DFT 計算の結果と(右)実験結果

上記の最適化構造を用いて、TD-DFT 計算を行った (LC ω PBE/def2-SVP)。計算結果は長波長側のモル吸光係数が小さく、短波長側になるにつれて大きくなるという傾向があり、実験結果と同様の形状であった。メチル基はドナー性の置換基であり、トリフルオロ基は電子吸引性置換基である。この置換基による性質が、異なっても実験結果のモル吸光係数は同程度の値であり、理論計算で得られた結果も同程度であった (10%程度異なる)。吸収端波長は、理論計算では高エネルギー側に見積もる結果となったが、スペクトル形状やモル吸光係数は比較的实验結果を良く反映する結果となった。以前に富岳で構造を簡略化せずに、TD-DFT 計算を行った結果、吸収端波長は良い一致を示した。この吸収端の遷移には、有機配位子が関与しているため、構造を簡略化せずに TD-DFT 計算を行った方が実験結果をより再現可能であると考えられる。しかし、今回簡略化したモデルでも、概ね実験結果を再現したことから、有機配位子保護金クラスターにおいても構造の簡略化は計算コストを落とす手法として適切である。光励起後のキャリアの緩和過程に参与する軌道は、HOMO と LUMO である。先行研究より、HOMO と LUMO の軌道の重なりが大きいと励起状態の緩和が早くなることが報告されている [6]。そのため、実験結果で置換基により緩和過程が異なるのは、HOMO と LUMO の軌道の重なりの違いに起因すると考えている。

fs-TAS の結果から、パルス励起直後と数十 ps では過渡吸収スペクトルのスペクトル形状は変化している。また、発光スペクトル測定の結果からストークスシフトが大きく、これは励起状態で構造緩和が起きていることを示唆している。今回の利用を通して、構造を簡略化したモデルでも、実験結果を概ね再現することが明らかとなったので、今後はこの簡略化したモデルを用いて、励起状態で構造最適化を行い、基底状態との軌道の重なりを解析する必要があると考えている。この他にも、最近当研究室ではホスフィン保護金クラスターの光学特性の温度依存性の実験から (吸収スペクトルや発光スペクトル、ピコ秒発光寿命測定)、このクラスターは励起状態で、励起キャリアが有機配位子と強い相互作用を示す結果が得られている。このことが、チオラート保護金クラスターと比較して低い発光量子収率の原因になっている可能性がある。この点も理論計算を通して、解明することを考えている。

参考文献

- [1] R. Jin *et al.*, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10346-10413.
- [2] Y.-S. Chen and P. V. Kamat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 6075-6082.
- [3] R. Guo and R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12140-12143.
- [4] D. Eguchi *et al.*, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 261-265.
- [5] T. Nakajima, M. Katouda, M. Kamiya, and Y. Nakatsuka, *Int. J. Quantum Chem.* **2015**, *115*, 349-359.
- [6] Zhou, T. Higaki, G. Hu, M. Y. Sfeir, Y. Chen, D.-e. Jiang, and R. Jin, *Science*. **2019**, *364*, 279-282.

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

学術論文 (査読有) への投稿準備中である。

Exploiting weak interactions in apolar ices. Phase II. CO₂ ice formation, explicit determination of binding energies on CO₂ ices, and mixtures CO/CO₂.

User List

1. Aikawa, Yuri
2. Takayanagi, Toshiyuki
3. Furuya, Kenji
4. (◦) Molpeceres, German

(The University of Tokyo, Saitama University, National Observatory of Japan, The University of Tokyo)

1 Introduction

More than 300 molecules have been detected in the interstellar medium, low temperature regions between stars. One of the main questions that come to mind when analyzing molecular clouds is how these molecules can be formed given the harsh environmental conditions.

A widespread explanation for the formation of complex organic molecules involves its formation on the surface of ice-covered dust grains. A variety of unconventional chemical processes occur on/in these grains. In this project, we investigated how the surface composition of the ices impacts the formation of these molecules, especially in the case of carbon monoxide ice in regards to water ice. Furthermore, our research has not been limited to this single effect and has increased to encompass other chemical processes, like hydrogenation, surface diffusion of heavy atoms, or energy distribution on ice.

2 Methods

Our research methodology combined quantum chemical calculations, that was the expertise of Dr. Molpeceres and Prof. Takayanagi with astrochemical rate equation models, that is part of the expertise of Prof. Aikawa and Dr. Furuya.

In the quantum chemical part, we used a combination of conventional density functional methodology with more sophisticated techniques, like for example neural network interatomic potentials or microcanonic kinetic modeling. In the astrochemical modelling part of the project we focused in the use of 3-phase gas-grain astrochemical models to simulate the temporal evolution of the molecules studied in the quantum chemical part.

Finally, our research also benefited from collaboration with other laboratories both in Japan and internationally. We highlight here collaborations with the University of Hokkaido through Prof. Watanabe, University of Stuttgart through Prof. Kästner, University of Leiden through Prof. Lamberts and University of Rio de Janeiro through Prof. Oliveira.

3 Results

Eight publications (with two more in revision at the time of writing this report) have been published during the international JSPS fellowship tenure (associated with the computational time provided by Okazaki Research Center for Computational Science, RCCS) spanning a wide range of processes related to chemical complexity in astrochemistry, where RCCS has been credited in those where direct calculations were involved. Directly related with the original idea of the project we highlight two already published publications and one that is in revision in major astrophysical journals.

Through a collaboration with the University of Leiden we determined what are the proper methods to simulate interstellar carbon monoxide ice in our publication "Floating in Space: How to Treat the Weak Interaction between CO Molecules in Interstellar Ices". This work set the basis for the calculation of binding affinities of molecules on CO ice, and opened the gate to the other two major works in the context of the project. First through the publication of another milestone of the project, dealing with the formation of CO₂ ice, one

of the most important ices in the interstellar medium, through a paper of name “Cracking the Puzzle of CO₂ formation on Interstellar Ices”. This latter work that was highlighted in the “Astrochem Coffee” podcast, showed that CO₂ ice is not directly formed from the CO + OH reaction, as previously assumed, but rather through the HOCO radical, which decreases the total abundance of CO₂ in favor of other molecules, most notably HC(O)OH, formic acid.

Finally, from the trifecta of publications dedicated to the behavior on molecules on apolar ices is concluded with the most ambitious work on this regard, a publication named “Enhanced formation of complex organic molecules on carbon monoxide ices” that is currently under revision in *Astronomy & Astrophysics*. In this work, we found that introducing a surface coverage dependent term in the diffusion of radicals on CO ice has an impact in the formation of complex organic and prebiotic molecules, by many orders of magnitude.

Several other projects, in collaboration with colleagues from the Center for Astrobiology in Madrid (Spain), the Institute for Theoretical Chemistry in Stuttgart (Germany), and most importantly, with the Institute for Low Temperature Science of the University of Hokkaido. Most notably, we highlight our works on the reaction of NH₂OH with H, the work on energy partition on interstellar ices, or our work in *Nature Astronomy* on the mobility of C atoms on interstellar ices. Currently, three more publications are in review in the context of this collaboration.

4 Talks and Posters

- Computational Simulation of Surface Astrochemistry. Virtual seminar for the Next Generation Astrochemistry Project. Sep 26, 2022.
- Physical Processes on Interstellar Apolar Ices (Invited talk). Next Generation Astrochemistry International Conference. University of Tokyo, Nov 29-Dec 2, 2022.
- Reaction Dynamics on Amorphous Solid Water Surfaces using Interatomic Machine Learned Potentials. Next Astrochemistry Theory Meeting. University of Tokyo. March, 03, 2023.
- Atomistic Insights into the Chemistry of the Interstellar Medium. University of Tokyo Astronomy Seminars. University of Tokyo. April 18, 2023
- Cracking the Puzzle of Interstellar CO₂ formation. Astrochemistry “get-together” workshop. University of Tokyo. July 29, 2023.
- Spectroscopic Simulations of Hydrogenated Fullerenes. Asian Workshop on Molecular Spectroscopy. University of Hokkaido (Invited). November, 05-08, 2023.
- Cracking the Puzzle of Interstellar CO₂ formation. Poster presentation at the International Workshop on Interstellar Matter. November, 08-10, 2023.
- Astrochemistry, the Journey of the Elements from a Star to our Body. Kōfu Minami high school public lecture. Kofu, Japan. December, 01. 2023.

5 Publications

- Molpeceres, G., Zaverkin, V., Furuya, K., Aikawa, Y. and Kästner, J. Reaction dynamics on amorphous solid water surfaces using interatomic machine-learned potentials: Microscopic energy partition revealed from the P + H → PH reaction. *Astronomy and Astrophysics*. 673, A51. May 2023
- Molpeceres, G., Rivilla, V.M., Furuya, K., Kästner, J., Maté, B, and Aikawa, Yuri. Processing of hydroxylamine, NH₂OH, an important prebiotic precursor, on interstellar ices. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*. 4, 6061—6074, March 2023
- Ferrari, B. C., Molpeceres, G., Kästner, J., Aikawa, Y., Van Hemert, M., Meyer, J. and Lamberts, T. Floating in Space: How to Treat the Weak Interaction between CO Molecules in Interstellar Ices. *ACS Earth and Space Chemistry*. 7, 1423—1432, June 2023
- Molpeceres, G., Enrique-Romero, J. and Aikawa, Y. Cracking the Puzzle of CO₂ formation on Interstellar Ices. *Astronomy and Astrophysics*. 677, A39, September 2023

- Oliveira, Ricardo R., Molpeceres, G., Montserrat, R., Fantuzzi, F., Rocha, A.B. and Kästner, J. Gas-phase $C_{60}H_{n+q}$ ($n=0-4$, $q=0,1$) fullerenes and fulleranes: spectroscopic simulations shed light on cosmic molecular structures. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 37, 25746—25760. September 2023.
- Tsuge, M., Molpeceres, G., Aikawa, Y. and Watanabe, N. Surface diffusion of carbon atoms as a driver of interstellar organic chemistry. *Nature Astronomy*, 7, 1351—1358. September 2023.
- Molpeceres, G., Tsuge, M., Furuya, K., Watanabe, N., San Andrés, D., Rivilla, V., Colzi, L. and Aikawa, Y. Carbon Atom Condensation on NH_3-H_2O Ices. An Alternative Pathway to Interstellar Methanimine and Methylamine. *Journal of Physical Chemistry A*. 128,19, 3874. May 2024.

タンパク質-RNA 複合体の全原子分子シミュレーション研究

All-atom molecular simulation studies for protein-RNA system

○浜田 道昭、栗崎 以久男、三森 隆広（早稲田大学）

1 研究目的

1-1 アプタマー-RNA の立体構造予測

アプタマー-RNA は特定のタンパク質に強く結合しうる、20 残基程度の RNA 分子の総称である。化学合成でできることから医薬品としての利活用が期待されており、網羅的にアプタマーの候補となる RNA 配列を選別する実験手法は既に確立している。更に候補分子の配列や長さを変えて、期待する強度で標的タンパク質に結合させるよう改良することで、疾患治療戦略の拡大が可能になる。

そこで、タンパク質-アプタマー結合強度の測定実験を分子シミュレーションにより代替できれば、アプタマー-RNA の改良を効率化できると期待される。そのためには①未知の RNA アプタマーに対して立体構造を予測し、②計算機ドッキングにより標的タンパク質との結合ポーズを決定、③分子シミュレーションによる結合強度の理論的推定を行うことになる。その際、工程①および②に用いる技術は発展途上であるため、この二工程の精度を改善することで、③の信頼度を向上できると考えられる。これを踏まえ本課題では特に②について構造予測の改善に取り組んだ。

1-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

スプライソソームは、中核となる 100 種類以上のタンパク質と 5 つの small nuclear RNA (snRNA)、スプライシング因子からなる分子機械である。スプライシング因子の離合集散を経て進行する mRNA の編集（イントロン配列の除去）は、スプライシング因子を構成要素にもつ複合体の安定形成とその効率的な解離・解体という、一見相反する化学過程の切り替えにより実現している。そこで、この相反する両者の切り替えのメカニズムは 3 分子以上のスプライシング因子に働く協同的な相互作用に由来すると予想し、その仮説の検証に取り組む。混合モンテカルロ/分子動力学解離法を用いることで、実験観測と同程度の信頼性で、多量体の解離過程をシミュレートする。各解離過程における自由エネルギー地形を計算・解析することでスプライシング因子の多量体複合体形成における協同効果の分子論的起源の解明を行う。

2 研究方法、計算方法

2-1 アプタマー-RNA の立体構造予測

HIV TAR-1 をモデルとして単独構造の中からリガンド結合構造の効率的探索を試みた。Amber22 を用いた分子動力学シミュレーションにより、HIV TAR-1 単独の構造空間を探索した。RNA の力場は Amber RNA LJbb を用いた。得られた構造アンサンブルを用いて生体分子の中間体構造を生成する機械学習器 Molearn[1]を訓練した。NMR で解かれたリガンド結合構造に対して平均二乗変位（RMSd: Root Mean Square deviation）を計算、分子シミュレーションおよび Molearn で生成した構造の正確さを評価した。

2-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

分子動力学シミュレーションは Amber22 を用いる。混合モンテカルロ法シミュレーションは python 言語を用いて独自開発したインターフェース・プログラムで行う。解離優先度の評価に使う分子構造特徴量の計算は AmberTools23 の cpptraj モジュールを用いた。

3 研究成果

3-1 アプタマーRNA の立体構造予測

単独構造および 10 を超えるリガンド複合体構造が実験的に解かれている RNA (HIV-1 TAR : 29 塩基) をモデルに選び、単独構造中に現れるリガンド結合 (様) 構造の効率的探索を行った。単独構造の RNA を用いて 1 μ 秒の全原子 MD シミュレーションを実行した。この RNA 分子がリガンド分子と複合体を形成する際の構造を効率的に探索するために、機械学習器 Molearn[1]に注目、タンパク質の構造探索に用いられる Molearn を RNA に拡張した。単独でのエネルギー安定構造間の遷移経路にリガンド結合 (様) 構造が現れると考え、その探索を行えるよう計算・解析プログラムを作成した。MD シミュレーションで生成した構造集団で Molearn モデルを訓練した。Molearn の潜在空間から生成した RNA 構造集団は、MD シミュレーションのサイズの 1/10 以下である一方、RMSd を尺度にした時に MD シミュレーションと同程度にリガンド結合状態に近い構造を含むことが分かった。複合体予測のドッキングシミュレーションにおいて候補構造の削減に利用でき、計算コストの節約につながることを期待される。

3-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

将来的に RNA を含むスプライシング複合体を扱うことを考え、タンパク質-RNA や RNA-RNA の解離を扱えるよう手法の改良 (汎用化) に取り組んだ。以前提案した手法[2]では、タンパク質間の塩橋の形成数の過多を解離ペアの選別に用いていたが、生体分子の種類に依らず計算できる分子間エネルギーなどを用いてタンパク質分子間以外でも選別を行えるよう、混合 MC 法シミュレーションのインターフェース・プログラムを拡張した。解離過程に 2 種類の間体構造が現れる 9 量体タンパク質複合体について適用したところ、いずれの間体構造も観測することができた。

4 発表実績または予定

なし。

5 出版実績または予定

なし。

「参考文献」

[1] Venkata *et al.* (2021), *Phys. Rev. X* **11**; 011052; [2] Kurisaki I., Tanaka S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, **24**, 10575-10587.

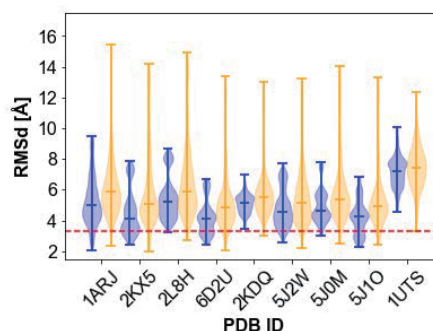


図 1. 各種リガンド結合構造に対する MD 生成構造 (オレンジ) と Molearn 生成構造 (青) の violin plot。赤点線はリガンド結合状態での構造揺らぎの基準値 (3.3 Å) を表す。

アニリン分子の分光特性に対する溶媒効果の研究

Solvent Effects on the Spectroscopic Properties of Aniline

○大橋 和彦 (九大院理)

1 研究目的

アニリンの蛍光量子収率は小さく、高効率な無輻射失活過程を有することが知られている。そのため、DNA塩基の電子構造および光物理・光化学過程を理解するためのモデル分子として注目されてきた。孤立気相状態の分子に対して様々な研究手法が適用され、紫外光吸収に後続するダイナミクスが詳細に研究されている。一方、溶液中の分子の挙動に対しては、アニリンが示す特殊性が報告されているものの、その原因について十分に理解されているわけではない。本研究では、溶媒和アニリンの分光特性に関する予備的研究[3]の計算条件を再検討し、結果の再評価を行った。

2 研究方法、計算方法

まず、アニリン(An)と水(H₂O)、メタノール(MeOH)、シクロヘキサン(cHx)との 1:1 クラスタについて、密度汎関数理論(DFT)および時間依存 DFT(TD-DFT)計算を行った。Gaussian 16, Rev. C.02 を使用し、汎関数は LC- ω HPBE、基底関数は窒素原子に対して 6-311+G(3df)、それ以外の原子には 6-311++G(d,p)を用いた。次に、Amber 22 を使用し、3 種類の溶媒中における An について分子動力学(MD)計算を行った。10 ns の軌跡から 100 ps 間隔で 100 スナップショットを抽出し、An とその近傍の溶媒分子 10~50 個を切り出してモデル構造を作成した。1:1 クラスタの場合と同じ汎関数・基底関数を用いてモデル構造に対する TD-DFT 計算を行い、溶媒和 An の S₁←S₀ 垂直遷移エネルギーおよび振動子強度を求めた。得られた結果を実験結果と比較した。



図 1. アニリンの N-, H- および π -bound 部位に結合した水分子

3 研究成果

An 分子には 3 種類の水素結合サイトが存在する。アミノ基の N 原子、H 原子およびベンゼン環の π 電子である(図 1)。それぞれの部位に結合した溶媒を、N-, H- および π -bound 分子とよぶ。溶媒分子との 1:1 クラスタ(連続誘電体中)に対する S₁←S₀ 垂直遷移エネルギーおよび振動子強度を図 2 に示す。丸印は An 単体の値である。An(cHx)₁ の 4 種類の異性体の遷移エネルギーは、いずれも An 単体とほぼ同じである(図 2a)。一方、An(MeOH)₁ および An(H₂O)₁ の遷移エネルギーは、N-bound 溶媒によりブルーシフトし、H- および π -bound 溶媒によりレッドシフトする(図 2b, c)。つまり、溶媒和シフトの方向および大きさが、水素結合サイトに応じて変化する。そのため、溶液中における An の遷移エネルギーを予測するためには、An の周囲に偏りなく溶媒分子を配置したモデルを用いる必要がある。

図 3a は、3 種類の溶媒中における An (濃度 1 mM) の吸収スペクトルである。図 3b-d に、3 種類の溶媒それぞれ 100 個のモデル構造(連続誘電体中)に対する S₁←S₀ 垂直遷移エネルギーおよび振動子強度を示す。100 点の遷移エネルギーのばらつきは、スペクトルの不均一幅とみなせる。cHx 中の不均一幅(最大値と最小値の

差)は約 470 cm^{-1} と小さい. An のどの部位に cHx が溶媒和しても, 遷移エネルギーにほとんど影響しないからである. それに対して, MeOH および H_2O 中の不均一幅は, それぞれ約 2800 および 2400 cm^{-1} と, 実測スペクトルの幅に匹敵する程大きい. どのサイトに何個の分子が溶媒和するのかに応じて, 遷移エネルギーが大きく変化するためである. 図 3b-d に垂直線で示した遷移エネルギーの平均値は, MeOH 中 (36270 cm^{-1}) より H_2O 中 (36715 cm^{-1}) の方が 445 cm^{-1} ブルー側にある. これは, 実測スペクトルの吸収極大の位置関係 (H_2O 中が約 550 cm^{-1} ブルー側) と一致する. この点に関して, 今回作成したモデル構造は妥当なものであるといえる.

モデル構造を精査すると, H_2O 中と MeOH 中で N-bound サイトの溶媒和に差が見られた. そこで, MD 計算の軌跡を解析し, 溶媒分子の空間分布関数を求めると, H_2O は 3 種類のサイト全てに分布を示すのに対して, MeOH は N-bound 以外の 2 種類のサイトにのみ分布を示すことが分かった. そこで, N-bound サイトに溶媒分子が存在する確率を求めたところ, H_2O が 0.68, MeOH が 0.24 であった. これらの結果から, 少なくとも 1 分子の H_2O が高い確率で An の窒素原子に結合し, 遷移エネルギーを大きくブルーシフトさせていると考えられる. 一方, MeOH が窒素原子に結合する確率は小さく, ブルーシフト効果は小さい.

4 発表実績

★[1] 大橋 和彦, 渡邊 巧, 「溶媒和アニリンの分光特性に関する MD および TD-DFT 計算」, 第 17 回分子科学討論会 2023 大阪, 1P063.

[2] T. Watanabe, K. Ohashi, “MD and TD-DFT studies of solvent effects on the spectroscopic properties of aniline: Similarity and dissimilarity between water and methanol”, 37th International Conference on Solution Chemistry, 2022.

5 出版実績

[3] T. Watanabe, K. Ohashi, “Similarity and dissimilarity between water and methanol in solvent effects on the spectroscopic properties of aniline: Molecular dynamics and time-dependent DFT studies”, *Comp. Theor. Chem.* **1215**, 113850 (2022).

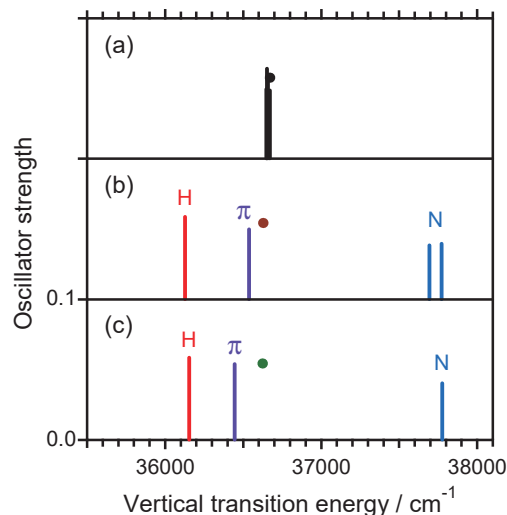


図 2. (a) $\text{An}(\text{cHx})_1$, (b) $\text{An}(\text{MeOH})_1$, (c) $\text{An}(\text{H}_2\text{O})_1$ の各異性体の $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーおよび振動子強度

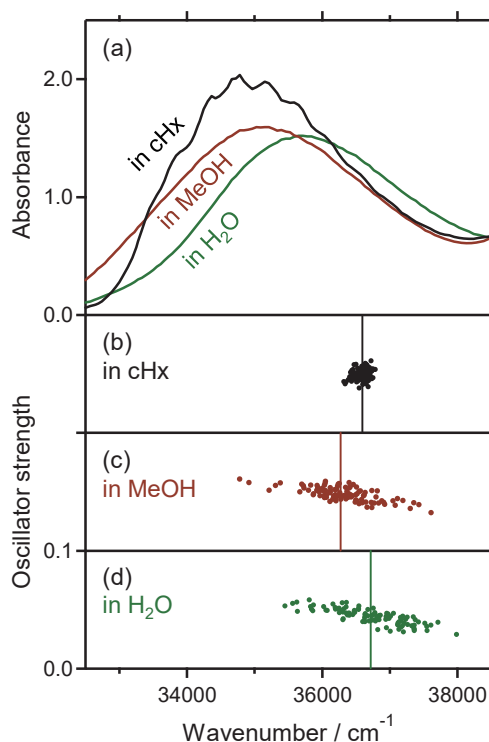


図 3. (a) 3 種類の溶媒中における An の吸収スペクトル, (b-d) 3 種類の溶媒のモデル構造に対する $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーおよび振動子強度

遷移金属複合系の構造、電子状態、反応の理論的研究

Theoretical studies of geometry, electronic structure, and reaction mechanism in transition metal complexes

○中谷 直輝、川崎 愛理、He Nan、Jewel Hossen、大谷 優太郎、木村 祐太、
江刺 拓哉、小瀬村 祥明、林 禮興（東京都立大学）

1 研究目的

本研究課題では、遷移金属元素を含む分子や化合物の高精度電子状態理論の開発とその応用計算に基づく物性・反応解析、および、惑星形成の初期段階における星間空間の分子進化過程のシミュレーションに関する以下の研究テーマに取り組んだ。

- (1) Fe、Ni、Nb を含む遷移金属錯体触媒の溶液中 XANES スペクトルの精密計算解析
- (2) 分子性 Pd-Si クラスターの構造と電子状態に関する理論的研究
- (3) Spin-crossing image NEB 法の開発と Fe 錯体による触媒的クロスカップリング反応の計算解析
- (4) DOCI 波動関数に基づく多体摂動論の開発
- (5) 星間空間における化学進化の反応パラメータ予測と反応性脱離の第一原理シミュレーション
- (6) Ru₂P 触媒によるニトロベンゼンの選択的水素化に関する理論的研究

2 研究方法、計算方法

テーマ(1)~(3)、(5)については Gaussian16、テーマ(4)については OpenMolcas、テーマ(6)については VASP を主に利用して研究を行った。また、テーマ(3)では研究室内で独自に開発した NEB 法の Python プログラムを、テーマ(4)では同じく独自に開発した DOCI 法の C++プログラムを、テーマ(5)では共同研究者のグループで開発された組成比シミュレーションの Fortran プログラムを、必要に応じて利用して研究を行った。

3 研究成果

- (1) XANES スペクトルは、遷移金属元素の価電子状態や構造情報を与える分光法として、近年、触媒反応の基礎研究に利用されている。しかし、スペクトルの帰属や構造同定における任意性があるため、スペクトルの解析が困難である。そこで本研究では、理論計算によるスペクトルシミュレーションを利用して錯体分子の XANES スペクトルから、溶液中構造や電子状態の同定を行ってきた。本年度は、クロスカップリング反応の触媒として利用されるニッケルや鉄錯体など、6 族以降の 3d 遷移金属錯体の K 端 XANES スペクトルの計算解析を行い、溶液中活性種の構造と電子状態の同定を行った。

京大・化学研究所の中村グループでは、FeBr₂SciOPP 錯体に Grignard 試薬を添加することで溶液中 K 端 XANES スペクトルが徐々に変化することを報告している。これは、Br が Mes 基で二段階置換されることに対応すると考えられるが、その詳細は未解明であった。そこで本研究では、TDDFT 法 (CAM-B3LYP 汎関数) を利用して Br₂ 錯体、および Mes 基の 1 置換体、2 置換体について、1、3、5 重項それぞれの K 端 XANES スペクトルを計算し、実験スペクトルと比較することでその同定を行った (図 1)。その結果、スピン状態の違いによって pre-edge 領域のスペクトル形状が大きく変化することが明らかとなり、Br₂ 錯

体、および1置換体では高スピン状態(5重項)の四面体型構造、2置換体では中間スピン状態(3重項)の歪んだ平面構造を取ることが予測された。

一般的に、四面体型錯体のK端XANESスペクトルではd-p混成によりpre-edgeピークの強度が増加すると考えられているが、高スピンFe錯体の場合には5つの3d軌道がほぼ等価に占有されているためd-p混成が起これず、pre-edgeピークの強度が小さくなることが明らかとなった。一方、中間スピン状態では、空の3d軌道とのd-p混成が生じており、平面四配位構造に近くなっているにも関わらず、電子状態の異方性からpre-edgeピークの強度が大きくなることが明らかになった。

また、都立大・野村グループと共同してアルケン重合の触媒に利用されるNi錯体の溶液中活性種の同定を行った。触媒の前駆錯体となるNi(0)COD₂錯体、およびBrookhard型のNi(II)錯体のK端XANESスペクトルの計算解析を行い、実験スペクトルを定量的に再現することに成功した。

また、予想される重合反応の反応中間体についてもDFT法(ω -B97XD汎関数)を利用した反応解析を行い、実験結果をサポートする結果を得た。

- (2) 組成や構造が制御された遷移金属ナノクラスターは、電子デバイスや機能性触媒としての応用が期待されるホットな化学種であるが、任意に構造を制御することは未だ困難である。本研究では、分子性ナノクラスターの構造や電子状態、反応経路の計算解析から、その構造制御メカニズムの解明を行ってきた。本年度は、パラジウムナノクラスター生成の反応経路について検討を行い、酸化的付加反応を利用したパラジウムナノクラスターの鑄型合成法における電子的規則の解明を行った。その結果、安定なPd₃錯体が反応前駆体となり、原料シランの酸化的付加を伴う二量化によって6核クラスターが生成する経路が、有力な反応経路として見つかった。

- (3) Feなどの常磁性を示す錯体が関与する化学反応では、スピン状態の変化(系間交差)を伴って反応が進行するものが数多く報告されている。しかしながら、系間交差点の構造解析や制御機構に関する研究はあまり進んでいない。そこで本研究では、Climbing image NEB(CI-NEB)法を拡張することで、系間交差点を含む反応経路を自動探索する手法の開発を行い、Fe錯体による触媒的クロスカップリング反応の反応解析に取り組んだ。

図2にCASPT2法を利用して計算した反応のエネルギーダイアグラムを示した。DFT法による以前の解析では前駆錯体6や中間体7におけるスピン状態間のエネルギーギャップを過小評価しており、DFT法から予想される系間交差点は定性的にも間違っている可能性が示唆された。そこで、当研究室で開発したspin-crossing image NEB(SCI-NEB)法を利用して、CASPT2法から予

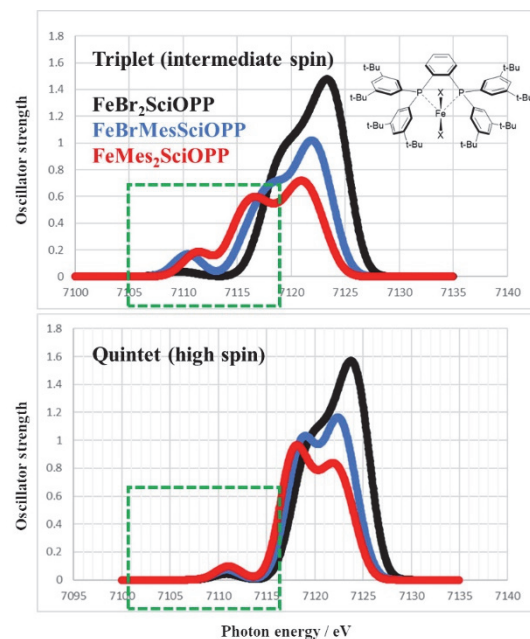


図1. 3、5重項のFeX₂SciOPP錯体のK端XANESスペクトルの計算結果

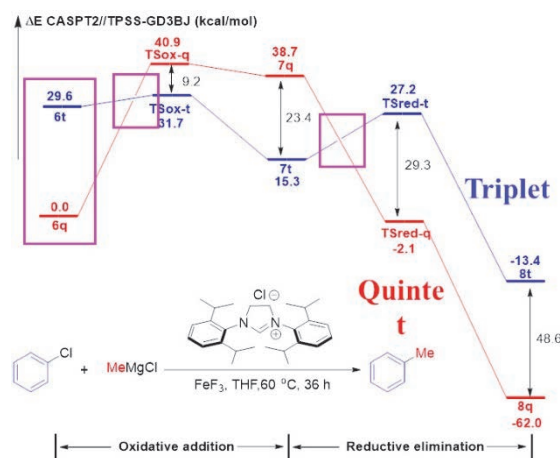


図2. Fe錯体によるクロスカップリング反応のCASPT2法のエネルギー変化

想される系間交差点付近の最小エネルギー経路を求め、CASPT2 法によってエネルギーを再評価することで反応経路に沿った各スピン状態のポテンシャルエネルギーの変化を高精度に計算した。その結果、律速段階となる付加反応（錯体 6→7）は系間交差点への障壁が大きく、一方で、脱離過程（錯体 7→8）は系間交差点への障壁が非常に小さくなっていることが明らかとなった。

- (4) 遷移金属錯体などの電子相関効果が顕著に現れる分子では、CASSCF/CASPT2 法などの多参照電子状態理論によるアプローチが必要となるが、これらの理論では計算結果の活性空間への依存性が強く、実在系の計算や反応経路の追跡が難しいという問題があった。そこで本研究では、DOCI 法に基づく活性空間に依存しない電子相関理論の構築と、密度行列繰り込み群(DMRG)を利用した効率的な計算アルゴリズムの開発に取り組んだ。本年度は、DOCI 法を参照波動関数とする摂動法の導出と実装、および小分子系でのベンチマーク計算を行った。

DOCI 波動関数は Seniority-0 ハミルトニアン固有関数となることに注目すると、軌道最適化まで含め

た DOCI-SCF 法の接ベクトル空間は Seniority-2 および Seniority-4 空間で展開される。この性質を利用することで Rayleigh-Schrödinger (RS) 摂動論をシンプルな形式で導出することに成功した。また、DOCI-Fock 演算子を導入して軌道摂動法の表式についても導出し、計算プログラムを自作した。分子積分の計算や比較となる MP2 法および FCI 法（DMRG-FCI 法）の計算は OpenMolcas を利用した。

ベンチマークの例として、H₂O 分子の O-H 対称伸縮モードに対するポテンシャルエネルギー変化のベンチマーク結果を図 3 にまとめた。DOCI-SCF 法のエネルギーは HF 法よりは改善するものの、厳密解からの誤差は大きい。一方で、摂動を含めることで厳密解と定量的に一致する結果を得ることに成功した。MP2 法と比較すると、DOCI-SCF-PT2 法では電子相関エネルギーの絶対値を誤差 10%以内で計算できており、絶対値、相対値ともに定量的な結果を得ることに成功した。

- (5) 星間空間に存在するダストや水の微粒子は、宇宙空間における化学進化の重要な反応場を与える。本研究では、天文観測や地上実験による再現が不可能な、極低温かつ超高真空下で起こる化学反応を追跡するために考案した水分子クラスターモデルを利用して、原子・分子の氷表面への吸着や拡散過程の第一原理シミュレーションを行い、その化学進化メカニズムを解明する。本年度は、吸着エネルギーの計算モデルを二原子分子へ拡張し、星間空間における化学進化で重要となる二原子分子について、アモルファス氷表面への吸着エネルギーを系統的に予測した。現在の組成比シミュレーションで利用されている吸着エネルギーのパラメータと比較すると、CH、CN、Cl、HCl

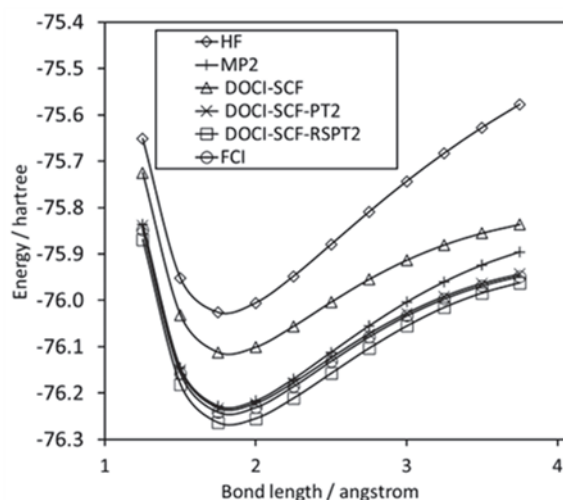


図 3. H₂O/cc-pVDZ 計算での O-H 対称伸縮モードのポテンシャル曲線

表 1. 新たに予測した星間化学種のアモルファス氷表面への吸着エネルギー

Species	CH	NH	OH	CN	N ₂	CO	NO
Prev. / K	925	2,378	4,600	2,800	1,170	1,300	1,600
Calc. / K	18,886	2,484	4,839	8,500	1,027	1,223	1,275
Species	O ₂	P	S	Cl	PH	HCl	
Prev. / K	4,600	1,100	2,600	1,100	1,550	1,550	
Calc. / K	4,839	1,009	2,336	4,987	1,423	4,875	

の吸着エネルギーが従来値よりも非常に大きく計算された。これらの化学種では、表面の水分子との化学反応が進行する可能性が高く、従来の組成比シミュレーションのモデルでは考慮されていない、氷そのものとの化学反応を考慮する必要があることを示唆する結果となった。

- (6) 阪大・満留グループから報告された Ru₂P 触媒によるニトロベンゼンの選択的水素化反応は、創薬や化成品の原料として重要なアニリン誘導体の工業的製法として注目されている。特に、金属 Ru 表面ではほとんど反応が進行しないにも関わらず、Ru₂P 表面では 30 倍以上の触媒活性が発現することから、Ru₂P 触媒の活性と選択性の起源は興味深い。そこで本研究では、Ru(0001)面および Ru₂P(210)面の SLAB モデルを構築して、DFT 法 (PBE 汎関数) による反応経路の探索およびエネルギー変化の解析を行った。

その結果、Ru₂P 表面ではニトロベンゼンへの水素付加過程やその後の中間体構造が分極した表面 P 原子によって安定化されることで反応が熱力学的に有利に進行していることが明らかとなった。

表面原子の電荷分布を解析すると、Ru 原子から P 原子への電荷移動が生じており、Ru₂P 表面の Ru 原子は金属的ではなく、錯体分子に近い電子状態を取っていることが示唆された。

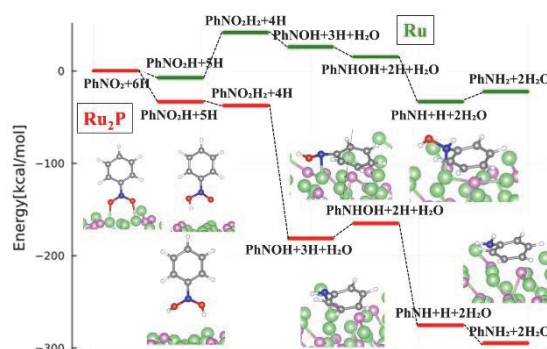


図 4. Ru および Ru₂P 触媒によるニトロベンゼンの水素化反応のエネルギー変化

4 発表実績または予定

【国内学会】

- ★Nan He ほか、第 25 回理論化学討論会、2023 年 5 月 16 日-19 日、横浜資生堂 S/PARK ホール
- ★小瀬村祥明ほか、第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月 12 日-15 日、大阪大学豊中キャンパス
- ★黒田峻裕ほか、第 17 回分子科学討論会、2023 年 9 月 12 日-15 日、大阪大学豊中キャンパス
- ★江刺拓哉ほか、日本天文学会 2023 年秋季年会、2023 年 9 月 20 日-22 日、名古屋大学東山キャンパス

【国際学会】

- ★Jewel Hossen, et al., TACC 2023 Conference, September 4-9, 2023, Hokkaido University, Sapporo, Japan
- ★Nan He, et al., TACC 2023 Conference, September 4-9, 2023, Hokkaido University, Sapporo, Japan
- ★Yutaro Otani, et al., TACC 2023 Conference, September 4-9, 2023, Hokkaido University, Sapporo, Japan
- ★Naoki Nakatani, et al., Asian Polyolefin Workshop (APO 2023), December 10-14, 2023, Todai-Ji, Nara (invited)

5 出版実績または予定

- ★Nan He, et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 25, 28871-28884 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1039/D3CP03418F>

バイオ系・材料系におけるエネルギー変換過程の解析

Theoretical Investigations of Energy Conversion Processes in Biological and Material Systems

○藤田 貴敏（量子科学技術研究開発機構）

研究目的

本研究計画では、シアノバクテリアの光合成系と有機薄膜太陽電池を研究対象として、分子動力学法、大規模電子状態計算法、量子ダイナミクス法などを用いた光電変換過程の解析を行う。具体的な計算対象として、A.光化学系 II 反応中心、B.光合成アンテナタンパク質アロフィコシアニン(APC)、C.サブフタロシアニン/C₆₀ブレンド膜を取り上げる。分子集合体の構造やモルフォロジーから、エネルギー準位や励起状態、励起状態の実時間ダイナミクス、分光シグナルまでをシームレスに理解するための計算基盤を確立する。

1 研究方法、計算方法

AMBER、GAUSSIAN、ABINIT-MP、さらに自作の量子ダイナミクス・分光シグナル計算用のプログラムなどを用いた。Gaussian では孤立一分子の構造最適化・励起状態計算を行う。ABINIT-MP ではフラグメント(FMO)法による大規模電子状態計算を行う。タンパク質の構造作成は AMBER を用いる。

2 研究成果

A. 光化学系 II 反応中心の電荷分離の経路解析と分光シグナル

シアノバクテリアの光化学系 II の反応中心 (PSII-RC) はスペシャルペアを構成するクロロフィル(P) 2 分子、アクセサリクロロフィル(Chl) 2 分子、フィオフィチン(Phe) 2 分子から構成される(図 1(a))。PSII-RC に輸送された励起エネルギーは色素複合体内で電荷分離を起こし、電子は D1 ブランチのフィオフィチンに (Pho_{D1})、正孔は D1 ブランチのクロロフィルに局在した終状態が形成される。これまでの研究から、初期電荷分離が Chl_{D1}-P_{D1} で起こる P_{D1} 経路と、Chl_{D1}-Phe_{D1} で起こる Chl_{D1} 経路が提案されているが、結論は得られていない(図 2(b))。そこで本研究では、FMO 法、量子ダイナミクス法、時間分解分光法を用いて PSII-RC の励起状態ダイナミクスを解析する。特に、電荷分離の経路と時間分解分光シグナルとの関係に着目して、電荷分離の経路を判別するための新しい解析法を提案した。具体的には、過渡吸収スペクトルにおいて、励起状態の過渡種であるアニオン吸収の異方性ダイナミクスが電荷分離経路に強く異存することを見出した。

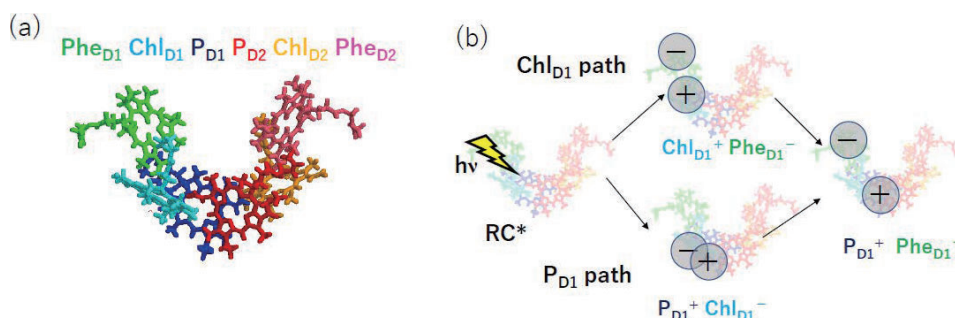


図 1 (a)光化学系 II の反応中心(PDB ID: 3wu2) 、(b)電荷分離の経路

B. 光合成アンテナタンパク質 APC の励起状態の解析

APC はフィコビリソームを構成するタンパク質-色素複合体の一種である。フィコシアノビルリンと共有結合した α -サブユニットと β -サブユニットが 6 量体を構成する。本研究では、分子動力学法を用いて APC の水和構造を作成し、水和 APC に対して FMO 法による励起状態計算を行った。先行研究では $\alpha 84$ 位の色素と $\beta 84$ 位の色素のエネルギー差が 700 cm^{-1} 程度のパラメータが使われていたが、FMO 計算ではエネルギー差が 200 cm^{-1} と比較的小さくなった。しかし、算出した励起状態のパラメータでも吸収スペクトルや CD スペクトルを精度よく再現できることを示した。

C. SubPc/C₆₀ ブレンド膜のエネルギー準位と電子励起状態

サブフタロシアニン(SubPc) は高い吸光係数や分子修飾の自由度などにより有機薄膜太陽電池の材料として注目されている。本研究では SubPc/C₆₀ ブレンド膜について、分子比を変化させた場合の電子状態およびキャリア生成メカニズムについて解析を行う。FMO 法による励起状態計算の結果からは、SubPc 分子間の電荷移動励起状態と励起子状態のエネルギーが近いこと、SubPc-C₆₀ CT 状態のエネルギーが実験値とも整合することがわかった。今後は SubPc/C₆₀ のキャリア生成機構について解析を行い、SubPc 間の CT 状態がキャリア生成過程に及ぼす影響について解析する。

3 発表実績または予定

★藤田 貴敏, “フラグメント分割型励起状態計算法の開発と分子集合体の励起子ダイナミクスへの応用”, 日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会, 2023 年 11 月 25 日

★藤田 貴敏, “メゾヒエラルキー物質における励起子ダイナミクス”, 学術変革領域研究(A)「キラル光物質科学」 「メゾヒエラルキー」 合同シンポジウム, 2023 年 10 月 26 日

★藤田 貴敏, “メゾヒエラルキー理論”, 学術変革領域研究(A)「メゾヒエラルキーの物質科学」 キックオフシンポジウム, 2023 年 7 月 29 日

★藤田 貴敏, “Pump-Probe ESA Anisotropy による PSII 反応中心の電荷分離経路解析”, 第 13 回日本光合成学会年会, 2023 年 6 月 3 日

★藤田 貴敏, “Pump-Probe ESA Anisotropy による PSII 反応中心の電荷分離経路解析”, 量子生命科学会 第 5 回大会, 2023 年 5 月 18 日

★藤田 貴敏, “大規模励起状態計算を用いた有機薄膜太陽電池の電荷分離ダイナミクスと時間分解分光”, ELSEES 研究会, 2023 年 5 月 13 日

4 出版実績または予定

Jun-Yu Dong, Yasutaka Kitahama, Takatoshi Fujita, Motoyasu Adachi, Yasuteru Shigeta, Akihito Ishizaki, Shigenori Tanaka, Ting-Hui Xiao, Keisuke Goda, J. Chem. Phys., 160 (2024) 045101.

★Takatoshi Fujita, Takeo Hoshi, “Ab Initio Study of Charge Separation Dynamics and Pump-Probe Spectroscopy in the P3HT/PCBM Blend”, J. Phys. Chem. B, 127 (2023) 7616.

アモルファス物質における電子・格子状態シミュレーション

Simulations for the electronic and phononic states in amorphous solids

○南谷英美（大阪大学産業科学研究所）

1 研究目的

アモルファス構造は結晶とは異なり周期性や長距離秩序を持たない。しかし、原子配置は完全にランダムというわけではなく、最近接原子間の距離や角度の制約といった短距離秩序は存在する。それに加えて、数オングストロームの最近接原子間距離より長い空間スケールで、中距離秩序と呼ばれる何らかの秩序も存在することが示唆されている。完全な秩序とランダムのいずれでもないアモルファス構造は、結晶とは大きく異なる物性をもたらす。その応用のためには、構造と物性の相関を明らかにすることが重要だが、アモルファス構造の持つ複雑さゆえに理論解析が非常に困難である。

その典型的な例の一つが、格子振動や、それによって運ばれる熱の伝導率である。アモルファス構造では一般的に、振動の状態密度にボゾンピークと呼ばれる特徴が現れることが知られている。さらに、熱伝導率については、結晶より数桁低い熱伝導率を保つ場合が多いことが知られている。いずれの特徴も、アモルファスの中の乱れた構造によって空間的に広がりある程度の集団性は持っているが周期性を持たないような振動モードの特徴が重要であることが、先行研究によって示唆されている。しかし、アモルファス構造に特有の中距離秩序がどのように関係してくるかについては、未解明の部分も多い。

これまで、アモルファスにおける振動特性の研究は、主に Lennard-Jones ポテンシャルなどのシンプルなモデルポテンシャルが用いられてきた。しかし、現実のアモルファス固体中のポテンシャルはより複雑な異方性を有しており、Lennard-Jones ポテンシャルでの議論がそのまま成立するかという点に疑問が残る。

そして、固体アモルファス中のポテンシャルをどのように表現すればよいか自体も解くべき重要な問題である。第一原理計算を用いれば、ポテンシャルの関数系に悩む必要は無いものの、計算コストが非常に高くなる。

上記の観点から、本研究では

- ・固体アモルファスに適した機械学習ポテンシャルを、第一原理計算結果を用いて作成する
- ・固体アモルファスにおける中距離秩序と振動・熱伝導の相関を明らかにする

という2つを研究目的とする。

本年度は特に、機械学習ポテンシャルの新規手法として、パーシステントホモロジーで得られる情報からアモルファスのポテンシャルエネルギーを予測するモデルを構築することを中心に進めた。

2 研究方法、計算方法

アモルファス材料における機械学習ポテンシャル作成のための、第一原理計算データセットを作成した。第一原理計算に用いるコードとしては本研究室がライセンスを所有している VASP を利用した。とくに、アモルファスカーボンに注目し、第一原理分子動力学法によるアモルファス構造と、そこにおけるエネルギー、

力のデータセットを構築した。

アモルファスカーボンについては、LDA 交換相関汎関数と PAW ポテンシャルを利用した。アモルファスおよび液体状態の構造を作成するために、メルトクエンチシミュレーションを実施した。初期状態として、216 個の炭素原子からなる単純立方格子を選択した。さまざまな構造を生成するために、密度 1.5、1.7、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.5 g/cm³ でシミュレーションを実施した。すべてのメルトクエンチシミュレーションでは NVT アンサンブルを使用し、シミュレーションセルのサイズを変更して密度を調整した。シミュレーションのタイムステップは 1 fs とした。すべての密度に対して、k 空間で Γ 点のみをサンプリングした。構造の多様性を高めるために、6 つの独立したシミュレーションを実行した。

メルトクエンチシミュレーションでは、炭素を溶融させるために温度を 300 K から 9000 K に 2 ps で上昇させた。液体状態を作成するために、9000 K で 3 ps の分子動力学 (MD) を実施し、その後、温度を 5000 K に 2 ps で低下させ、その温度で 2 ps の一定温度でのシミュレーションを行い平衡化した。最後に、5000 K から 300 K に 2 ps で温度を低下させ、アモルファス構造を生成した。

メルトクエンチシミュレーション中に、9000 K での MD トラジェクトリから 30 サンプルのスナップショットを、9000 K から 5000 K までの冷却過程から 100 サンプルを、5000 K での平衡 MD 軌道から 25 サンプルを、そして 5000 K から 300 K までの冷却過程から 100 サンプルを取得した。これにより、合計 16,830 のデータポイントが得られた。

得られたデータセットは、Zenodo にて公開している (<https://zenodo.org/records/7905585>)。

3 研究成果

得られたデータセットを用いて、パーシステントホモロジーの解析結果からポテンシャルエネルギーをニューラルネットワークによって予測できるかを試した。機械学習ポテンシャルで用いられる、機械学習モデルは、全結合ニューラルネットワークやガウス過程回帰など様々である。いずれのモデルにおいても共通した問題が、原子構造の情報をどのように変換するかである。原子構造のデータとして、xyz座標の値を直接入力に使うことは適切ではない。機械学習ポテンシャルの予測対象であるポテンシャルエネルギーは、座標系を並進・回転させても不変である。並進・回転させたような座標を入力しても同じポテンシャルエネルギーを返すように機械学習モデルを学習させることは、一般には困難である。そのため、入力とするデータが、これらの対称性を保つように変換することがよく行われる。変換方法は、系全体の構造の情報を用いるものと、各原子周辺の局所的な構造を取り扱うものの 2 つに大別される。後者の代表的な方法としては、smooth overlap of atomic position (SOAP) 記述子および、atom-centered symmetry function (ACSF) が挙げられる。ACSF で用いられる典型的な関数系を具体的に書き下すと以下ようになる。

$$G_i^2 = \sum_{j \neq i}^{N_{\text{atom}}} e^{-\eta(R_{ij}-R_s)^2} f_c(R_{ij}), \quad (1)$$

$$G_i^5 = 2^{1-\zeta} \sum_{j \neq i}^{N_{\text{atom}}} \sum_{k \neq i, j}^{N_{\text{atom}}} \left[(1 + \lambda \cos \theta_{ijk})^\zeta e^{-\eta(R_{ij}^2 + R_{ik}^2)} f_c(R_{ij}) f_c(R_{ik}) \right]. \quad (2)$$

G_i^2 は原子 i 周辺での距離分布、 G_i^5 は角度分布の特徴を捉えるような関数になっている。 $f_c(R_{ij})$ は近傍原子の影響のみを取り込むカットオフ関数である。 G_i^2 における R_s や η 、 G_i^5 における λ 、 ζ 、 η は関数形状を決めるハイパーパラメータである。このパラメータの値に応じて、どのような形で原子間距離や角度の情報が抽出されるかが変わってくる。パラメータの最適値を探すためにはモデルの訓練と検証の過程を、ハイパーパラメータを変えて実行する必要があるが、ベイズ最適化ツールを使っても時間と手間がかかる。近年では、グラフニューラルネットワークを応用することで、原子周辺の環境を記述する方法自体も訓練過程内で最適化するような方法も提案されているが、学習モデルが複雑になりメモリ使用量が莫大になりがちである。

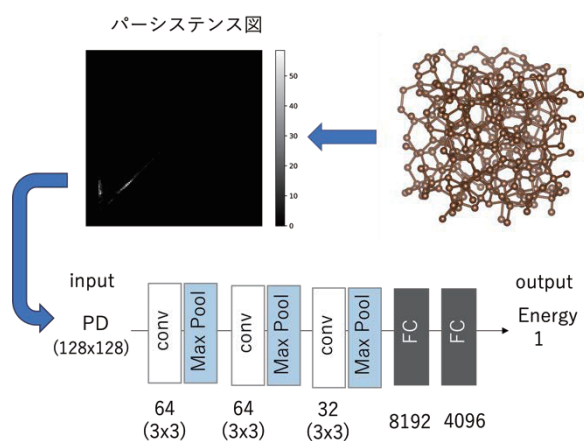


図1 構築した機械学習モデルの模式図

そこで、本研究では、構造情報の変換部分にパーシステントホモロジー解析から得られるパーシステンス図を応用することに着目した。パーシステンス図は、その定義上、系の並進・回転や同種原子の入れ替えを行っても不変である。しかも、環状構造の特徴を捉えているため、多体の関連の情報が自然と取り込まれている。これらの点は、アモルファスカーボンの構造特徴を捉える上で優れていると考えられる。そこで、パーシステンス図をグレースケール画像とみなし、畳み込みニューラルネットワークへの入力とし、図1に示すようなエネルギーを予測する機械学習モデルを構築した。

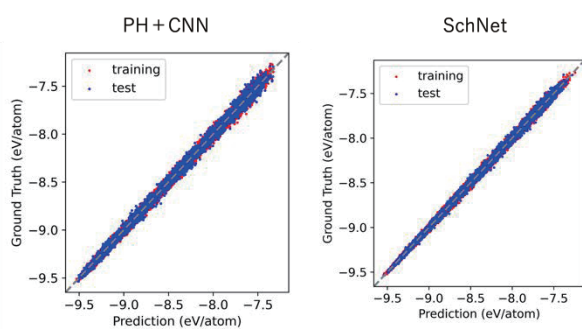


図2 機械学習モデルによる学習結果の比較

図2に構築したモデルによる様々な密度における液体・アモルファス状態の炭素のポテンシャルエネルギーの予測結果を示す。より複雑なモデル構造を持つグラフニューラルネットワークベースのモデル SchNet の予測結果よりは若干精度が落ちるものの、十分な精度を見せている。これらの結果は、パーシステントホモロジーを活用することで、構造情報の変換部分でのハイパーパラメータチューニングが不要かつシンプルなモデル構造による機械学習ポテンシャルが実現できることを示している。

4 発表実績または予定

- ★ E. Minamitani, “Application of Persistent Homology for Structure-properties Relationship in Amorphous Solids”, MANA International symposium 2023, (2023)
- ★ 南谷英美, “トポロジカルデータ解析による構造 - 物性相関の解明”, 第6回 MIRC フォーラム ~ナノマテリアルの計測技術~ (2023)

- ★ 南谷英美, “非晶質物性予測に対するパーシステントホモロジーの応用”, 液体・ガラスへのデータ駆動アプローチ - グラフニューラルネットワークとその周辺 - (2023)

5 出版実績または予定

★E. Minamitani, I. Obayashi, K. Shimizu, S. Watanabe, ‘Persistent homology-based descriptor for machine-learning potential of amorphous structures’, J. Chem. Phys., 159, 084101 (2023)

★X. Liao, E. Minamitani, T. Xie, L. Yang, W. Zhang, S. Klyatskaya, M. Ruben, Y.-S. Fu, “Altering Spin Distribution of Tb₂Pc₃ via Molecular Chirality Manipulation”, J. Am. Chem. Soc., 146, 5901–5907 (2024)

分子動力学法を用いた、貴ガスによる隠れた薬剤結合部位の探索

The identification of cryptic binding sites by noble gas: Molecular Dynamics Study

○飯田慎仁（北里大学）

1 研究目的

ある種のたんぱく質にはその表面にポケットが存在し、そのポケットを介して他の分子と相互作用する。ポケットの構造情報はドラッグデザインに有用であるが、必ずしもたんぱく質の結晶構造などからポケットがあらわに観察できるとは限らない。このようなポケットを観察するためには、たんぱく質の動的な構造変化を解析する必要がある。いわゆる、「隠れた結合部位（クリプトサイト）」は、ヒトプロテオームに偏在していることが指摘され、近年注目を集めている。しかし、クリプトサイトの予測法およびドラッグデザイン手法はいまだ確立していない。そこで本研究では、アポ状態のタンパク質からクリプトサイトを同定するための新規手法を提案する。

2 研究方法、計算方法

本課題では、18種類のクリプトサイトを持つ蛋白質に対して分子動力学計算を行う。各々の蛋白質を水中に入れ、かつ Xe 原子も導入することで共溶媒系を構築する。この共溶媒系に対して、Xe 結合部位を解析することで、Xe のクリプトサイトへの結合能を評価した。分子動力学計算には Gromacs 2022.5 を使用した。また、解析には MDAnalysis を使用し、Xe の存在比を計算した。

3 研究成果

リガンドが通常占有する部位に Xenon などの貴ガスが結合する事例があり、この観察に基づき貴ガスがクリプトサイトに結合する可能性があるという仮説を立てた。この仮説の検証のため、まず貴ガス原子のモデルパラメータを構築し、その妥当性を評価するための計算を行った。その結果、Xe-たんぱく質複合体を同定することができるモデルであることが検証できた（図1）。

PDB	#success/#XeSites
1c10	1/2
1c10 (400K)	2/2
1c1m	1/1
1c3l	1/1
5hw1	1/3
5hw1 (400K)	3/3

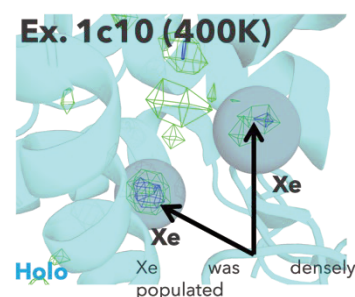


図1 既知の Xe 結合部位への結合評価。

その後、検証されたモデルパラメータを用いて、既知のクリプトサイトを持つ、数18種類のアポ状態タンパク質に対して、貴ガス原子を共存させた分子動力学シミュレーションを行った。シミュレーションでは、貴ガス原子が結合するアミノ酸の傾向を明らかにすることができた（図2）。

加えて、18種類のクリプトサイトを持つ蛋白質に対して、Xe がクリプトサイト付近に結合すること明らか

になり、貴ガス原子がクリプトサイトを探索するプローブとして機能する可能性を示唆する結果が得られた(図3)。

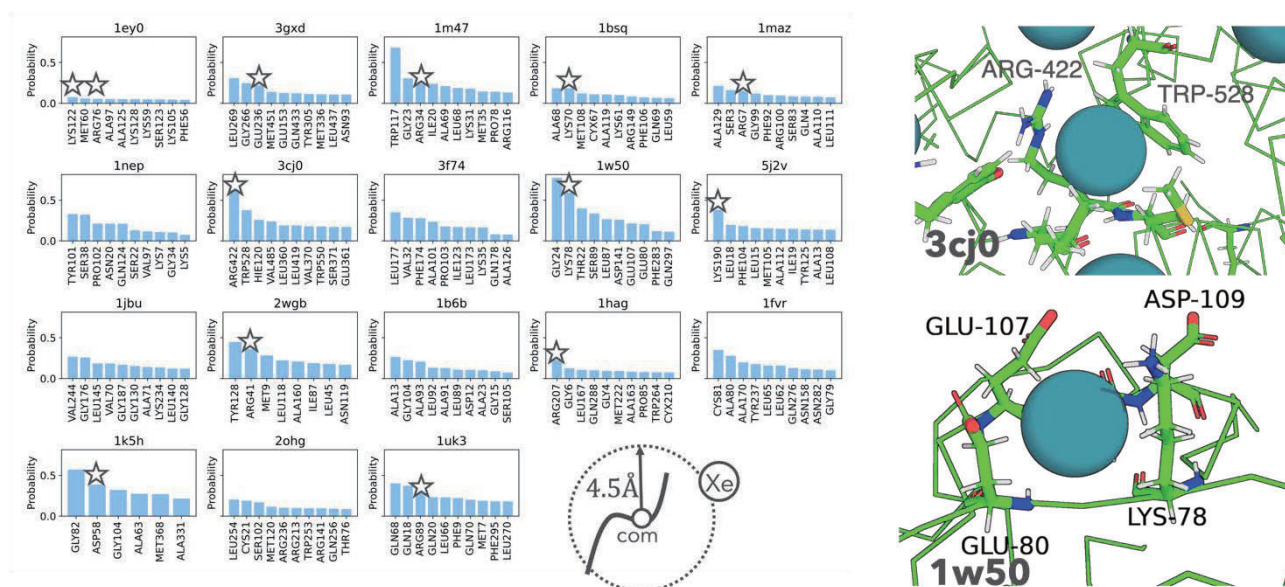


図 2 Xe が結合するアミノ酸の傾向。星印は荷電性アミノ酸を示す(左図)。Xe 結合部位の例(右図)

4 発表実績または予定

(★) Shinji Iida, “Exploring Cryptic Binding Sites through Noble Gas Interactions”, CBI 学会 2023 年年会, 船堀, 10 月 23 日, ポスター発表

5 出版実績または予定

現在論文を執筆中であり、The Journal of Physical Chemistry B などへの論文出版を予定している。

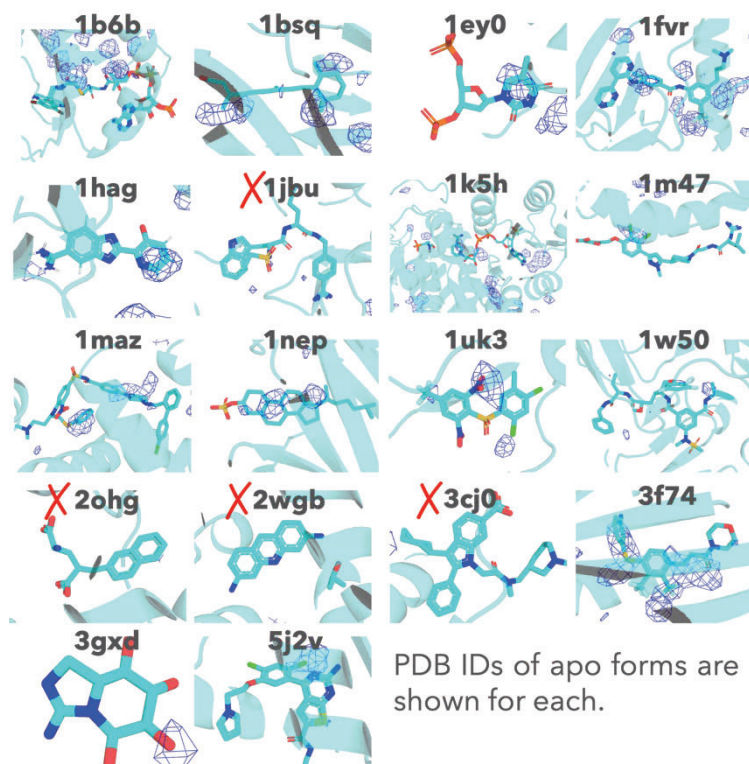


図 3 蛋白質上で Xe の存在比が高い領域(青いメッシュ)を Holo 体へマップしている。

第一原理計算による金属間化合物表面の化学的特性の研究

First-principles study of chemical properties of intermetallic compounds

○野澤 和生, 佐藤壮紀, 岩戸翔太, 福山勝也 (鹿児島大院理工), 猿谷隆祐, 高橋勇貴 (中央大理工)

1 研究目的

本課題では、第一原理計算を用いて主に準結晶関連物質表面における分子吸着や触媒特性に関する研究を行っている。本年度は以下の研究を行なった。

1.1 準結晶表面上のペタンセン吸着：3次元合金準結晶である Tsai 型 Ag-In-Yb 準結晶表面において、ペタンセンが基板の構造を反映して準周期配列することが走査型電子顕微鏡を用いた実験により報告されているが、詳細な吸着構造は不明である。そこで、第一原理計算により準結晶表面上におけるペタンセンの吸着構造を解明することを目的に研究を行った。

1.2 Pt/Pd/Ni を微量添加した Al_3Fe_4 の表面構造：実験により、 Al_3Fe_4 に微量添加した Pt が Fe(1) サイトを選択的に占有すること、また、添加しない場合と比較してプロピンの水素化に高活性であることが報告されている。しかしながら、表面構造や活性のメカニズムは明らかになっていない。また、単原子触媒の観点から、Pt 以外の元素を添加した場合についても興味を持たれる。本研究では、Pt/Pd/Ni を 1 atom% 添加した系について、これらの占有サイトと表面構造を調査した。

1.3 メタノール水蒸気改質における PdZn 表面の酸化の影響：メタノール水蒸気改質 (MSR) には従来 Cu 系の触媒が用いられてきたが、Cu 系触媒と同等の活性・ CO_2 選択性を有し、かつ熱的に安定であることから PdZn 触媒が注目されている。PdZn 触媒が Cu 系触媒と同等の CO_2 選択性を示すメカニズムについては永らく議論が続いているが、近年、MSR 反応中に PdZn 表面が酸化して形成される ZnO パッチが重要であるとの報告がなされた。そこで本研究では、PdZn 表面が酸化されることで ZnO からなる領域が形成される可能性を第一原理計算で検証した。

2 研究方法、計算方法

計算には VASP を用いた。原子-電子間の有効ポテンシャルには PAW 法を用い、交換相関相互作用については、ペタンセン吸着に対して Hamada らによる vdW-DF 汎関数を用い、それ以外には Hammer らによる revised PBE を用いた。ペタンセン吸着の計算では、周期性のない準結晶表面を通常バンド計算で扱うために、表面を半径 2.2 nm、厚さ 0.8 nm の円盤状原子クラスターで近似した。クラスター近似のもとでは高精度の構造緩和計算が困難であるため、表面上のさまざまな位置で計算した吸着エネルギーを用いて安定吸着構造を特定する。クラスター周縁部の影響を軽減するため、ペタンセンが常に中心に配置するような円盤状クラスターを使用した。表面としては正 20 面体相 Ag-In-Yb 準結晶 5 回回転軸表面を使用し、ペタンセンは表面に対して平行に配置した。 Al_3Fe_4 の表面構造の決定には simulated cleavage 法を用いた。PdZn の計算は(111)表面に対して行い、6 層の原子層と 1.57nm の真空層からなるスラブモデルを用い、原子状酸素の吸着を調べた。

3 研究成果

3.1 正 20 面体相 Ag-In-Yb 準結晶の構造は、3次元ペンローズタイルの格子点に配置した菱形 30 面体クラスタの間を acute rhombohedron クラスタ (AR) の集合体が埋めたものとして理解できる。先に調査した 2 回回軸表面と同じく、5 回回軸表面においてもペンタセンは AR 上で安定吸着することがわかった。

3.2 第一原理計算によって得られた形成エネルギーを用いて熱力学的凸包を構成した結果、Pt, Pd, Ni は全て Fe(1)サイトを占有する場合が最安定となることがわかった。ただし、Ni は Fe(1)サイトを占有した場合と Fe(3), Fe(4)サイトを占有した場合のエネルギー差が小さく、有限温度では Fe(3)あるいは Fe(4)サイトを占有している可能性も示唆された。これは、Ni の原子半径が Al, Fe に比べて小さいことに関係すると思われる。また simulated cleavage 法により (010)方向の結晶の劈開をシミュレートした結果、puckered 層と呼ばれる原子層が相補的な 2 つの層に分裂して表面を構成する構造が安定であり、この時、添加した Pt/Pd/Ni は表面に露出することがわかった。

3.3 前年度に引き続き PdZn(111)面における酸素吸着を調べた結果、0.75ML において Zn と O からなる六角形のリング状構造が形成される構造が最安定となることがわかった。また、subsurface 層に酸素を配置した計算により、新たに 0.625ML, 0.875ML においても Zn-O 六角形リング構造を有する表面が安定になった。また 1ML においては、表面層に Pd 空孔を導入することにより Zn-O 六角形リング構造が形成されることを確認した。実験では Zn rich な面が酸化されて ZnO パッチが形成されることが報告されており、得られた結果は実験と矛盾しない。引き続き Zn rich な表面についても調べる予定である。

4 発表実績または予定

(★) 佐藤壮紀, 野澤和生, Tsai 型 Ag-In-Yb 準結晶表面へのペンタセン吸着における分子配向, 日本物理学会 2024 年春季大会 2024 年 3 月 日本物理学会

(★) 岩戸翔太, 亀岡聡, 石井靖, 野澤和生, Pt を微量添加した $Al_{13}Fe_4$ 表面へのアセチレンおよび水素分子吸着の第一原理計算, 第 28 回準結晶研究会 2023 年 12 月

(★) 佐藤壮紀, 野澤和生, Ag-In-Yb 準結晶 2 回軸表面及び 5 回軸表面におけるペンタセン吸着の第一原理計算, 第 28 回準結晶研究会 2023 年 12 月

(★) Masanori Sato, Kazuki Nozawa, Adsorption structures of Pentacene on the fivefold surface of the Tsai-type Ag-In-Yb quasicrystal, International conference on complex orders in condensed matter, Evian(France) 2023 年 9 月

(★) 岩戸翔太, 亀岡聡, 石井靖, 野澤和生, Pt, Pd, Ni を微量添加した $Al_{13}Fe_4$ (010) 表面の第一原理計算, 日本金属学会 2023 年秋期講演大会 2023 年 9 月 日本金属学会

(★) 佐藤壮紀, 野澤和生, Ag-In-Yb 準結晶表面におけるペンタセンの吸着構造, 日本物理学会第 78 回年次大会 2023 年 9 月 日本物理学会

5 出版実績または予定

(★) K. Iwamura, Y. Otani, Y. Takahashi, Y. Ishii, K. Nozawa, "First-principles Study of Adsorption of Atomic Oxygen on PdZn(111) Surface", Mat. Trans. (accepted).

計算機および生化学実験によるタンパク質分子デザイン

Protein design with computation and biochemical experiments

○古賀 信康、小杉 貴洋、古賀 理恵、近藤 未菜子
(分子科学研究所)

1 研究目的、内容

生命はタンパク質分子を生命システムにおけるパーツとして巧みに利用し様々な生命現象を生み出している。タンパク質分子はアミノ酸配列に従い、ほどけた紐のような状態から自発的に折りたたみ特異的な三次元立体構造を形成して機能を発現する。立体構造形成や機能発現に関する様々な仮説を立てながらタンパク質分子をシステムティックに計算機上でデザインし、それらが実際にどのように動作するのか実験により調べるというアプローチにより研究を実施する。これまでの研究において、機能をひとまず考慮せず、折りたたみのみに最適化した立体構造を主鎖から完全にゼロからデザインすることにより、望みの立体構造をデザインするための理論と技術の開発を行った。その結果、整合する局所および非局所相互作用に関するいくつかのルールを発見し、それらのルールを用いることで α ヘリックスおよび β ストランド両方からなる様々なトポロジーを持つタンパク質、さらには α ヘリックスのみからなる複雑な構造を持つタンパク質について、原子レベルの精度でデザインすることに成功した。本研究では、この技術を発展させることで機能を持ったタンパク質をゼロから創ることを目指す。

生体内の様々なタンパク質はアデノシン 3 リン酸(ATP)の結合や加水分解を通して構造変化を起こし、シグナル伝達や回転運動など多様な機能を発現している。本研究では、ATP を加水分解するタンパク質をゼロから設計することに挑戦する。具体的には、多くの ATP 加水分解酵素に存在する特徴的なループ構造である P-loop (配列は GXXXXGK(T/S)) と、P-loop では認識できないアデニン環結合への結合部位を持ち、ATP に結合さらには加水分解するタンパク質をゼロから創ることを目指した。

2 研究方法、計算方法

P-loop を持ったタンパク質を設計するためには、P-loop の持つ構造特徴を明らかにし、その形状を精度良く設計する必要がある。これまでの研究で、P-loop を持つ天然のタンパク質を集め、それらの構造を解析することで、その特徴を明らかにしている。本研究では、これらの特徴を持つ P-loop を配置するために、どのような 2 次構造の長さが最適か、タンパク質デザインソフトウェア Rosetta を用い調べた。ヘリックスやシートの長さを変えながら P-loop を含んだ部分構造を発生させ、もっとも構造生成が容易である部分構造を選んだ。さらに、ATP を結合するためにはリン酸だけでなくアデニン環の結合部位も必要となる。そのため、P-loop を導入した部分構造に対して、これまでのタンパク質設計のルールを満たす様に strand-helix-strand 構造を追加し、さまざまな形の主鎖構造を発生させた。これらに様々なコンフォメーションの ATP を当てはめながら、ATP が結合すると期待される主鎖構造と ATP 結合様式の組み合わせを見つけ出した。次に、これらの主鎖構造に対して側鎖を設計し、Rosetta による結合エネルギーを計算し ATP 結合能を簡易的に評価し、

ATP を結合すると期待できるタンパク質を設計した。その後、折りたたみシミュレーションを行い、デザイン構造の立体構造形成能を調べた。最終的に、構造形成能および ATP 結合能を持つと期待されるいくつかのデザインを、実際に大腸菌を用いてタンパク質を発現・精製し、生化学実験により ATP 結合活性及び加水分解活性を測定し、加えて構造解析を行い実験的に評価した。

3 研究成果

3.1 P-loop の形状とアミノ酸配列の特徴

これまでに、タンパク質構造データベース (PDB) において、分解能が高くお互いにアミノ酸配列相同性の低い構造から GXXXXGK(T/S)の配列を持ったタンパク質構造を取り出し、P-loop の配列や構造を解析することで、図 1 のような特徴が P-loop にはあることを見つけた：1) P-loop のアミノ酸配列は図 1(a)のようなアミノ酸配列の特徴を持つ、2) P-loop の構造は図 1(b)のように EBBGAGAA からなる主鎖構造の 2 面角パターンを持つ、3) P-loop の直前のベータシート残基は側鎖が P-loop と逆向きに出ている。

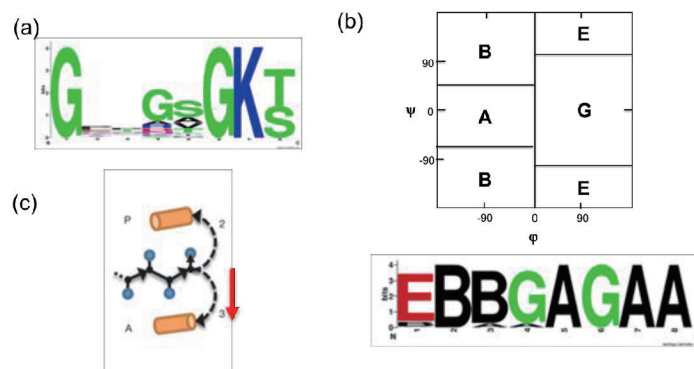


図 1. P-loop の特徴、(a)配列の特徴、(b)二面角の特徴、(c)P-loop の向きの特徴

3.2 P-loop を含んだ設計図と部分構造の構築

P-loop の構造的特徴を持ったループ構造をデザインの中に組み込むためには、P-loop 直後の helix-loop-strand の二次構造の長さや loop の 2 面角のパターンが最適になる設計図を見つける必要がある。Rosetta を用いた折りたたみシミュレーションで、図 2 の設計図に従って、ヘリックスやシートの長さや loop の二面角のパターンをさまざまに変えながら P-loop を含んだ部分構造をシミュレーションで発生させ、もっとも発生頻度が高い設計図を探索した。ヘリックスの長さは 10~16 アミノ酸残基、シートは 4~6 アミノ酸残基、ループの形は図 1 (b)の分類における BAAB と AGBB の 2 種類の中から探索した。

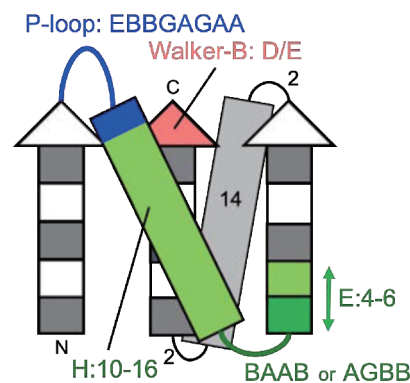


図 2. 部分構造の設計図

3.3 ATP 結合タンパク質の設計

3.1 と 3.2 で P-loop の特徴とそれを導入するために適した設計図を明らかにした。次に、ATP のアデニン環に対する結合部位も作る必要がある。アデニン環に結合するためにはどのような設計図が適しているか明らかにするため、3.2 で決定した設計図に対して、これまでのタンパク質設計のルールを満たす helix-loop-strand を加えていき、様々な主鎖構造の設計図を作り、これらの設計図に従って主鎖構造を構築した。これらすべての主鎖構造に対して、様々なコンフォメーションの ATP を結合させると同時にタンパク質全体の側鎖構造を設計することで、どの設計図がアデニン環に結合するのに適しているのかを調べた。そして、Rosetta による結合エネルギーなどにより、ATP 結合能を評価し、最終的に図 3 のようなデザイン構造を得た。

3.4 デザインした構造の折りたたみ予測

前述で選んだデザイン構造に対して 折りたたみシミュレーションを行った。変性状態からの折りたたみシミュレーションの結果（図 4：点のそれぞれが一回のシミュレーション後の構造に対応する。）は、デザインした構造に折りたたんだトラジェクトリー（デザイン構造との RMSD が小さく、エネルギーが低いもの）があり、デザインしたアミノ酸配列はデザインした構造に折りたたむ可能性が高いことを示した。そのため、このデザイン配列について生化学実験により検証することにした。

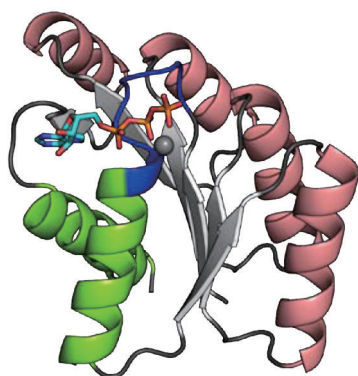


図 3. デザインしたタンパク質

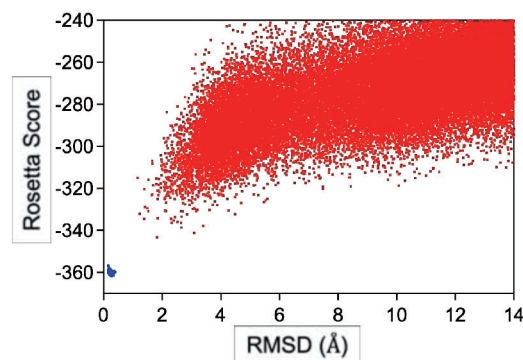


図 4. 折りたたみシミュレーションの結果

3.5 生化学実験による ATP 結合能の確認

3.4 で選ばれたデザインに対して、遺伝子を購入し、大腸菌により発現・精製した。CD スペクトルにより、設計したタンパク質は設計通りの α/β 構造を持つことが確かめられ、高い熱安定性も持つことが明らかになった。SEC-MALS 測定により、溶液中で単量体で存在していることも確認した。さらに結晶構造解析をすると P-loop 構造を持っており、全体の構造も設計構造とほぼ同じであった。ATP 結合及び加水分解活性も確認された。

4 発表、出版実績または予定

4.1 出版実績

★[1] #K. Sakuma, #N. Kobayashi, T. Sugiki, T. Nagashima, T. Fujiwara, K. Suzuki, N. Kobayashi, T. Murata, T. Kosugi,

R. Koga, N. Koga, Design of complicated all- α protein structures, *Nature Structural & Molecular Biology* 31, 275-282 (2024).

★ [2] *T. Kosugi, T. Iida, M. Tanabe, R. Iino, and *N.Koga, De novo design of allosteric control into rotary motor V1-ATPase by restoring lost function, *Nature Chemistry* 15, 1591-1598 (2023).

★ [3] #S. Minami, #N. Kobayashi, T. Sugiki, T. Nagashima, T. Fujiwara, R. Koga, G. Chikenji, *N. Koga, Exploration of novel $\alpha\beta$ -protein folds through de novo design, *Nature Structural & Molecular Biology* 30, 1132-1140 (2023).

4.2 発表実績

★[1] 古賀信康, 自然界に無いトポロジーを持つタンパク質のデザイン, ワークショップ: Synthetic Biology -生物学の新たな潮流, 2023年 (招待講演)

★[2] 古賀信康, 新規トポロジーを持つタンパク質の人工設計: 折りたたみ可能なトポロジー数?, 第34回生体機能関連化学若手の会サマースクール, 2023年 (招待講演)

★[3] 古賀信康, Exploration of novel protein folds through de novo design: How many possible folds exist?, The 21st KIAS (Korea Institute for Advanced Study) Conference on Protein Structure and Function, 2023年 (招待講演)

★[4] 古賀信康, Exploration of novel protein folds through de novo design Program, The molecular organization of living systems, 2023年 (招待講演)

★[5] 古賀信康, 合理デザインによる新規タンパク質の創製, 新潟大学コアステーション ユビキタスグリーンケミカルエネルギー連携教育研究センター(UGCE) 第14回シンポジウム, 2024年 (招待講演)

★[6] 古賀信康, ゼロからのタンパク質デザイン: 折りたたみ可能なトポロジー数, 第20回 ABC-InFO 講演会・交流会「生体適合化学の進歩」インタラクティブフォーラム, 2024年 (招待講演)

★[7] 古賀信康, Exploration of novel protein topologies through de novo design, 第27回産研国際シンポジウム: Science Chat in AI and Metaverse, 2024年 (招待講演)

★[8] 小杉貴洋, タンパク質設計技術は単細胞研究に役立つのか?, 2023年度国立遺伝学研究所研究会「微生物の細胞複製システムから紐解く生命のデザイン」, 2024年3月 (招待講演)

★[9] 小杉貴洋, 構造解析が導くタンパク質の設計・改造とその理解, 2023年度量子ビームサイエンスフェスタ, 2024年3月 (招待講演)

★[10] Takahiro Kosugi, Allosteric control of rotary molecular motor by using protein design method, OIST-JST JOINT MEETING, 2024年1月 (招待講演)

★[11] 小杉貴洋, タンパク質設計技術による定量生物学を目指して, 定量生物学の会 第十一回年会, 2024年1月 (招待講演)

★[12] Takahiro Kosugi, Control of functions exerted by protein complexes using protein design methods, 16th Eurasia Conference on Chemical Sciences, 2023年12月 (招待講演)

★[13] 小杉貴洋, Toward developing a new field of biology based on protein design, The 2157th NIG Biological Symposium, 2023年11月 (招待講演)

[14] 小杉貴洋, 構造モデルに基づいて酵母トア複合体を改造し、その役割を明らかにすることを目指して, 第61回日本生物物理学会 シンポジウム「トア複合体による細胞応答の仕組みを理解する」, 2023年11月 (招待講演)

★[15] 小杉貴洋, 計算機設計技術を用いたスーパー酵素の創出, 第96回日本生化学会大会 シンポジウム「情報計算科学にもとづく酵素の創成と応用 ~スーパー酵素が切り拓く生化学の新時代~」, 2023年11月 (招待講演)

★[16] 小杉貴洋, タンパク質設計技術による細胞内回転型分子モーターの制御を目指して, 第12回分子モーター討論会, 2023年11月 (招待講演)

★[17] 小杉貴洋, Allosteric control of rotary motor V1-ATPase by redesigning pseudo-active sites, The East Asia Single-Molecule Biology Symposium 2023, 2023年9月 (招待講演)

★[18] 小杉貴洋, 蛋白質複合体が生み出す協奏的な機能の合理的な制御を目指して, 第23回蛋白質学会年会 シンポジウム「加速するタンパク質デザイン」, 2023年7月 (招待講演)

★[19] 近藤未菜子, 小杉貴洋, 東田怜, 村木則文, 青野重利, 巽 (古賀) 理恵, 古賀信康, Design of Heme-binding proteins using coiled-coil-bridges de novo designed structures, 第6回 ExCELLS シンポジウム, 2024年

導電性ワイドギャップ材料の探索

Exploration of conductive wide-gap materials

○寒川義裕、草場 彰、松尾有里子（九州大学応用力学研究所）

山川 峻、立山慶太郎、原 太一、西澤宏隆、宮口真寛（九州大学大学院総合理工学専攻）

1 研究目的

低炭素社会、省エネルギー社会の実現に向けて低損失・高効率エネルギー変換システム、すなわち、その基本素子となるパワーデバイスに対する社会的要請が高まっている。現在利用されている Si パワーデバイスは物性限界に達しており、さらなる高効率化のためには高耐圧特性を有し薄膜化（低抵抗化）が可能となるワイドギャップ材料の開発が必要である。現在開発が進められているワイドギャップ材料には SiC（バンドギャップエネルギー $E_G = 3.3 \text{ eV}$ ）や GaN（ $E_G = 3.4 \text{ eV}$ ）があり、これらを超える物性を有す準安定 $\alpha\text{-Ga}_2\text{O}_3$ （ $E_G = 5.3 \text{ eV}$ ）がその次の候補材料として期待されている[1]。しかし、これらのワイドギャップ材料は as grown の状態で n 型導電性を示し、デバイス構造の基礎となる pn 接合に必要な p 型導電性材料の実現が困難となっている。一般的には、as grown の n 型材料に高濃度のアクセプターを添加して p 型導電性を実現しているが、この方法では生成された正孔の多くが伝導電子の補償に費やされ材料の低抵抗化が阻害される。本研究では、第一原理計算を用いて n 型 $\alpha\text{-Ga}_2\text{O}_3$ にヘテロ接合可能な p 型ワイドギャップ材料を探索し、発想の転換による pn 接合の実現を目指す。ここで、p 型ワイドギャップ材料とはアクセプター準位を示す安定な真性点欠陥（固有点欠陥）を有すワイドギャップ材料である。

2 研究方法、計算方法

本研究では、第一原理計算パッケージ（Vienna Ab-initio Simulation Package, VASP [2-5]）によりバンドギャップや電子状態密度を算出する。計算対象は二元系 $\alpha\text{-X}_2\text{O}_3$ と $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ との混晶であるコランダム型の三元系 $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, X}_{0.5})_2\text{O}_3$ （X=カチオン）とする。結晶モデルは 10 原子の primitive cell とそれを $2 \times 2 \times 2$ に拡張した 80 原子の超格子とした（図 1）。結晶モデルの作成および描画には、可視化プログラム（Visualization for Electronic and Structural Analysis, VESTA [6]）を利用した。交換相関汎関数には GGA-PBE、Hybrid-PBE0、Hybrid-HSE06 を使い、構造最適化の収束閾値は 10^{-6} eV 、エネルギーカットオフは 550 eV、Hubbard U parameter は 5 eV とした。

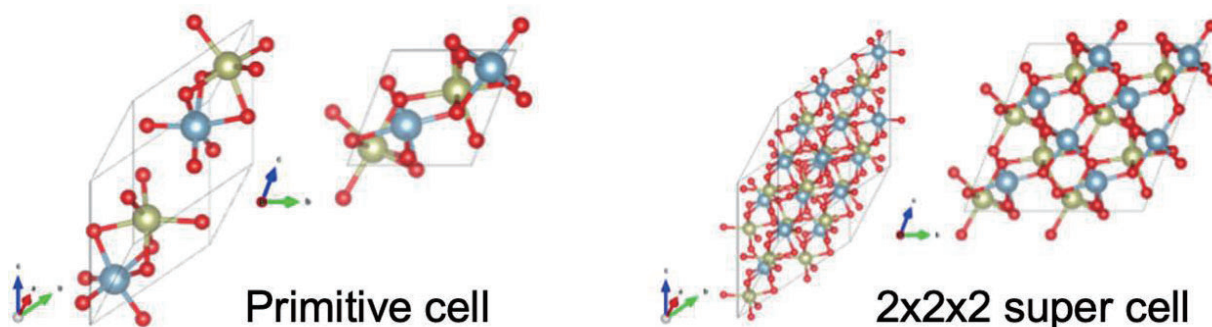


図 1 $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, Ir}_{0.5})_2\text{O}_3$ の primitive cell と $2 \times 2 \times 2$ 超格子。青丸：Al、黄丸：Ir、赤丸：O 原子。

また、次の式により空孔形成エネルギーを算出した[7]。

$$E^f[V] = E_{tot}[V] - E_{tot}[ref] - \sum_i n_i \mu_i \quad (1)$$

ここで、 $E_{tot}[V]$ は空孔 V を含む結晶構造の全エネルギー、 $E_{tot}[ref]$ は空孔を含まない完全結晶の全エネルギーである。 i は原子種、 n_i は空孔生成によって生じる原子数の差、 μ_i は i 原子の化学ポテンシャルを示す。

3 研究成果

本研究では、二元系コランダム酸化物 $\alpha\text{-X}_2\text{O}_3$ ($X = \text{Sc}, \text{Ti}, \text{V}, \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Y}, \text{Zr}, \text{Nb}, \text{Mo}, \text{Tc}, \text{Ru}, \text{Rh}, \text{Pd}, \text{Ag}, \text{Cd}, \text{Hf}, \text{Ta}, \text{W}, \text{Re}, \text{Os}, \text{Ir}, \text{Pt}, \text{Au}, \text{Hg}$) およびそれらの混晶 (組成 $x = 0.5$) を対象材料として解析を行った。図2に、二元系コランダム酸化物の結晶モデルと探索範囲を示す。また、図3に、いくつかの二元系コランダム酸化物のGGA-PBEによる計算結果(バンド図)を示す。Hybrid-PBE0、-HSE06でも同様の解析を行い上述の材料空間では $\alpha\text{-Sc}_2\text{O}_3$ が5.0eV以上のワイドギャップを有することが示唆された。次に、 $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ と $\alpha\text{-Ir}_2\text{O}_3$ の混晶である $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, Ir}_{0.5})_2\text{O}_3$ の解析を行なった。完全結晶では $E_G = 3.74\text{ eV}$ (GGA-PBE)、 4.80 eV (Hybrid-PBE0)と計算予測された。Al空孔を導入した $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, Ir}_{0.5})_2\text{O}_3 + \text{V}_{\text{Al}}$ ではVBM (Valence Band Maximum)の直上に約1.2 eVの深いアクセプター準位が形成された。一方、AlとIrの混晶組成を変えた $\alpha\text{-(Al}_{0.75}\text{, Ir}_{0.25})_2\text{O}_3 + \text{V}_{\text{Al}}$ では0.2~0.7 eVの浅いアクセプター準位が形成されることがわかった。IrをOで置換したアンチサイト欠陥を導入した $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, Ir}_{0.5})_2\text{O}_3 + \text{O}_{\text{Ir}}$ のバンド図を観ると V_{Al} より深いアクセプター準位が確認された。すなわち、三元系コランダム酸化物 $\alpha\text{-(Al}_x\text{, Ir}_{1-x})_2\text{O}_3$ におけるアンチサイト欠陥(O_{Ir})およびカチオン空孔(V_{Al})はアクセプター準位を形成することがわかった。以上により、 $\alpha\text{-(Al}_{0.5}\text{, Ir}_{0.5})_2\text{O}_3$ はアクセプター準位を示す真性点欠陥(固有点欠陥)を含むワイドギャップ材料になり得ることが示唆された。

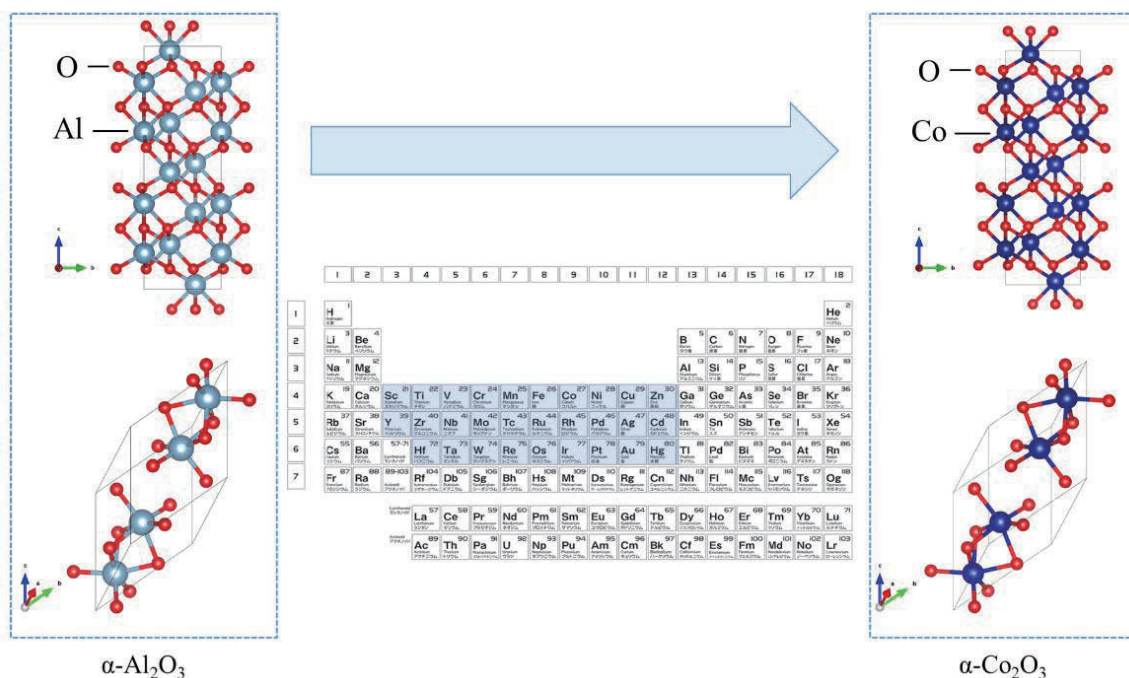
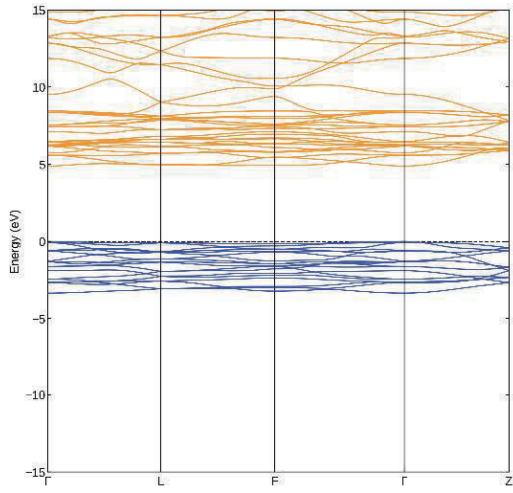
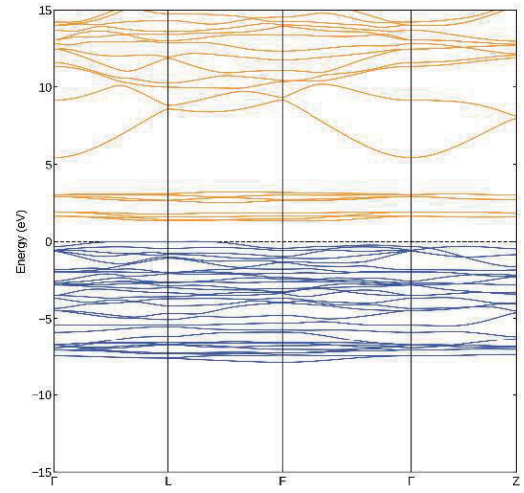


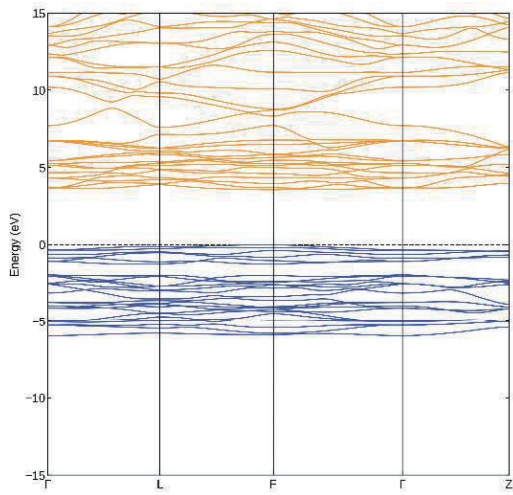
図2 二元系コランダム酸化物の結晶モデルと探索範囲。



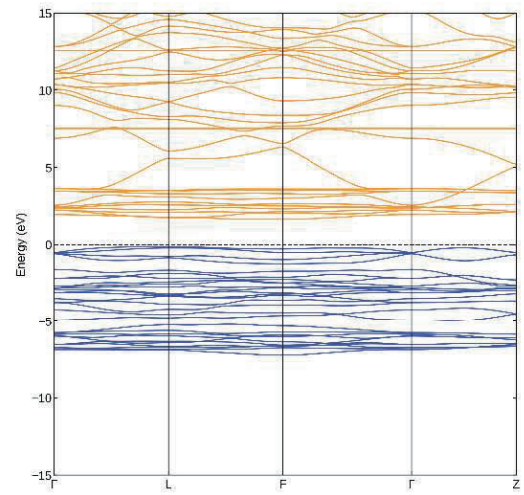
(a) α -Sc₂O₃



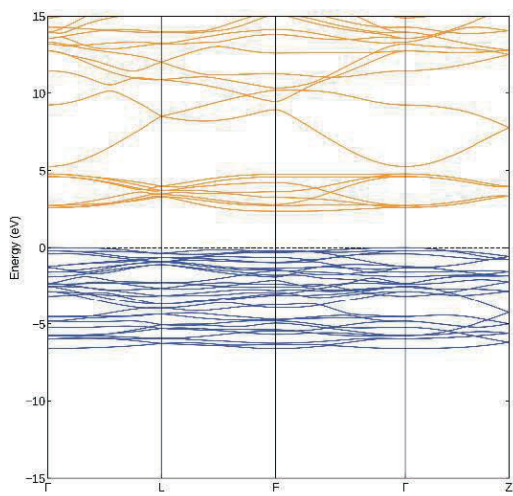
(b) α -Co₂O₃



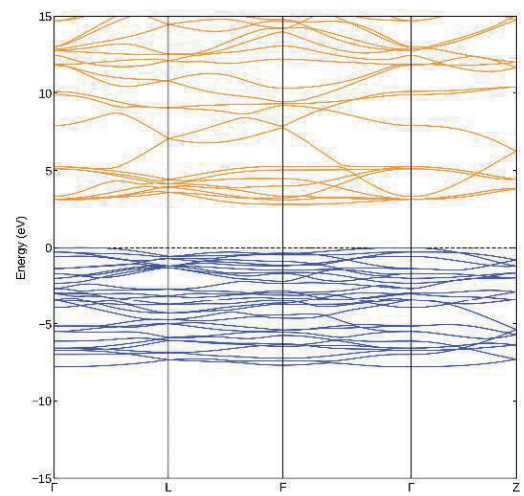
(c) α -Mo₂O₃



(d) α -Ru₂O₃



(e) α -Rh₂O₃



(f) α -Ir₂O₃

図3 α -X₂O₃ (X = Sc, Co, Mo, Ru, Rh, Ir) のバンド図 (GGA-PBE)。

参考文献

- [1] K. Kaneko et al., *Jpn. J. Appl. Phys.* **62**, SF0803 (2023).
- [2] G. Kresse and J. Hafner, *Phys. Rev. B* 47, 558 (1993); *ibid.* 49, 14 251 (1994).
- [3] G. Kresse and J. Furthmuller, *Comput. Mat. Sci.* 6, 15 (1996).
- [4] G. Kresse and J. Furthmuller, *Phys. Rev. B* 54, 11169 (1996).
- [5] G. Kresse and J. Hafner, *J. Phys.: Condens. Matt.* 6, 8245 (1994).
- [6] K. Momma and F. Izumi, *J. Appl. Crystallogr.*, 44, 1272-1276 (2011).
- [7] S. B. Zhang and John E. Northrup, *Phys. Rev. Lett.* **67**, 2339 (1991).

4 発表実績または予定

- (1) ★ Shun Yamakawa, Hirofumi Akamatsu, Akira Kusaba, Yoshihiro Kangawa, Theoretical exploration of widegap materials with the corundum structure for heteroepitaxy on alpha-Ga₂O₃, The 20th International Conference on Crystal Growth and Epitaxy, Naples, Italy, 2023.07.30 – 08.04.
- (2) ★ K. Tateyama, F. Kihara, A. Kusaba, Y. Kangawa, T. Kawamura, Correlation between Surface Reconstruction and Impurity Incorporation in III-Nitride MOCVD: Surface Phase Diagram, The 42nd Electronic Materials Symposium (EMS-42), Kashihara, Nara, 2023.10.11 – 10.13.

5 出版実績または予定

なし

Computational Investigation 2D and/or 2D+nD materials for future application in energy and storage devices

◦[Arpita Varadwaj](#), Takahiro Yamazaki, Alexandre Lira Foggiatto and Masato Kotsugi

Faculty of Advanced Engineering, Department of Materials Science and Technology, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan - 125-8585

1 Introduction:

The modern society is in an urgent need of high-quality nano- and opto-electronics devices that can convert and preserve solar energy into different form. Two-dimensional (2D) materials, characterized by their monolayer thickness, have emerged as promising candidates due to their unique physical, chemical, and electronic properties. These include graphene and borophene, with their exceptional electrical conductivity and mechanical strength, and other materials like transition metal dichalcogenides (TMDCs), hexagonal boron nitride (h-BN), and phosphorene, each having their distinct advantages^[1-4]. The development of 2D+nD hybrid structures exhibit synergistic properties that can surpass the limitations of individual components, thereby enhancing their potential for practical applications in energy and storage technologies. To prepare hybrid structures, we first focused on the understanding of the structure and different physical properties in 2D materials. Our final goal is to develop data science driven machine learning (ML) models to predict effective materials for different applications towards a sustainable society. Our theoretically computed 2D and 3D structures and their corresponding XAS spectra were successfully embedded into lower dimensions. We need to increase our amount of data to establish some structure-property relationship.

2 Methods:

We employed periodic boundary conditions within the framework of the Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) using the Generalized Gradient Approximation (GGA) PBE functional and the Projector Augmented-Wave (PAW) method. A van der Waals correction at the PBE level of theory is applied for the 2D materials. Different structures including boron nitride, graphene, carbon nanotubes, borophenes, and TMDCs were generated using the Atomic Simulation Environment (ASE) Python tools. After the confirmation of structural and ground state energetic stabilities, we calculated various opto-electronic properties (such as band gap, optical absorption, density of states, vibrational frequencies, dynamical stabilities, X-ray Absorption Spectroscopy (XAS) spectra etc. of these structures to identify the most effective descriptors for similar types of materials. Supercell core hole method was used to generate XAS spectra of different spectra, where we also checked supercell convergence together with K-point and NBANDS convergence like other optical spectra.

Theoretically obtained XAS spectra were used as property descriptors due to their capability to provide detailed information about local structures. Consequently, we focused on embedding these different XAS spectra into lower dimensions. Given that the energy region of XAS spectra varies among different atoms, it

was necessary to compute spectra for structures containing the same atom. For this purpose, we introduced different point defects and doping in structures and computed their XAS spectra. We applied different known dimensional reduction methods such as PCA (Principal Component Analysis), MDS (Multidimensional Scaling) and Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) and determined that the Uniform Manifold Approximation and Projection method effectively dispose different XAS spectra according to their structures in lower-dimensional space.

3 Results:

As we mentioned, to understand the underlying causes of different structural changes and their related properties in 2D+nD materials, we have modeled different types of 2D and 3D structures separately at first. We have explored the 2D materials both in their mono and bilayer arrangements together with different stacking positions.

Boron compounds feature diverse optoelectronic properties and play a pivotal role in the development of various optical- and energy-based materials. To this end, this study focuses on the density functional theory (DFT) exploration of optoelectronic properties in several boron compounds, spanning the transition from boron oxides to boron hydrides.^[5-6] We focused on the photoelectronic properties of B_2O_3 , H_3BO_3 , B_2H_6 , NH_3BH_3 ,

and hydrogen boride (HB) sheets (viz. the 6,6 HB sheet) in different energy regions (IR-XAS), highlighting the extent to which atomic components (boron, oxygen, hydrogen) are involved in the development of such properties. Their crystal structures, density of states, electronic band structures, optical absorption spectra and soft x-ray absorption spectra were

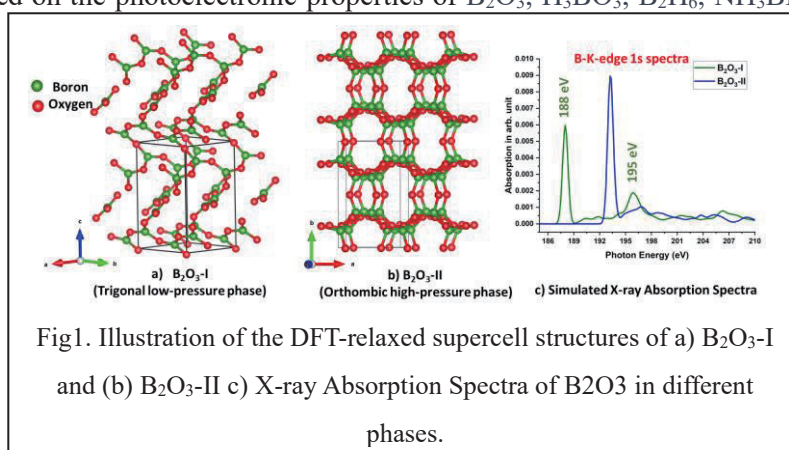


Fig1. Illustration of the DFT-relaxed supercell structures of a) B_2O_3 -I and (b) B_2O_3 -II c) X-ray Absorption Spectra of B_2O_3 in different phases.

computed. Fig. 1 (a) and (b), for example, shows atomic structures of the B_2O_3 crystal in two difference phases (trigonal (B_2O_3 -I) and orthorhombic (B_2O_3 -II)), in which, the boron atoms in the trigonal phase have a trigonal planar coordination with oxygen atoms, whereas in the orthorhombic phase the same atoms form tetrahedral coordination with oxygen. Fig. 1(c) illustrates the DFT-simulated *X-ray absorption spectra* (XAS) of B's k-edge for the same crystal in the corresponding phases. While there is difference between theory and experiment^[3-4] utilize different approximations and experimental conditions, the nature of peaks appearing in the spectra match reasonably well. There are one and two peaks (see blue and green lines in Fig. 1c) that appear in the XAS spectra and are the effect of different phases of the B_2O_3 crystal. In case of B_2O_3 -I the spectra show well-defined π^* and σ^* peaks corresponding to its specific bonding geometry. The second peak (σ^*) in the B_2O_3 -II phase disappears because of the change in atomic arrangement in and inter-band transition from boron 2p to oxygen 2p orbitals.

On the other hand, our results for boron hydride monolayers suggest that the orthorhombic $Cmmm$ geometry (B_4H_4) is energetically favorable over the triclinic Pm geometry (B_2H_2) of the 6,6 HB (energy per atom formula unit: -4.8 eV vs. -4.3 eV). The XAS spectrum (simulated using supercell core hole method) shown in Fig.2 gave B - K edge peaks approximately at 181, 185, 192, 194 and 198 eV for 6,6 HB, in which, orthorhombic crystal lattice was used. The origin of the first peak is due to the transition from B's 1s to the π^* antibonding orbital, and the remaining peaks are due to transitions from B's 1s to σ^* antibonding orbitals.

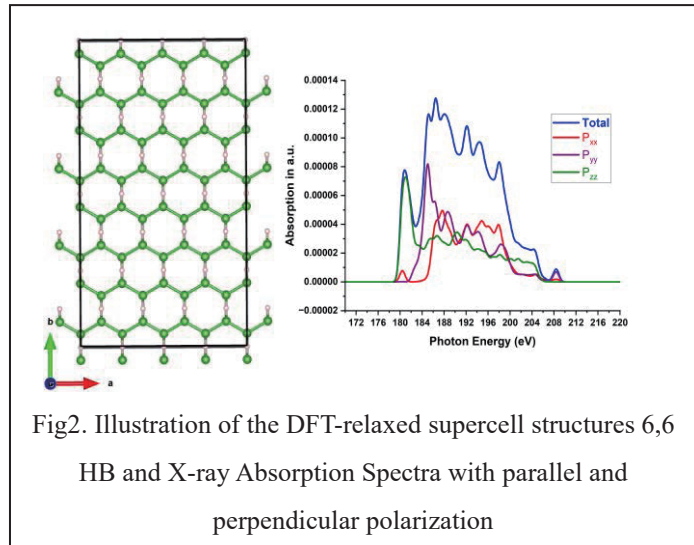


Fig2. Illustration of the DFT-relaxed supercell structures 6,6 HB and X-ray Absorption Spectra with parallel and perpendicular polarization

We have also considered Boron nitride (BN) in its different crystal phases, because it can be synthesized in layered and nanotube forms in 2D (h-BN) and changes its phase to 3D (w-BN and c-BN). It has already demonstrated its semiconducting nature unlike graphene and can be used in optical and communication devices. Hence, we considered different phases of BN, such as h-BN ($P6_3/mmc$) monolayer and bulk, c-BN ($F4\bar{3}m$), and w-BN ($P6_3/mc$) with their one and two B and N vacancy analogues for our study (Fig. 3). We calculated structural, electronic,

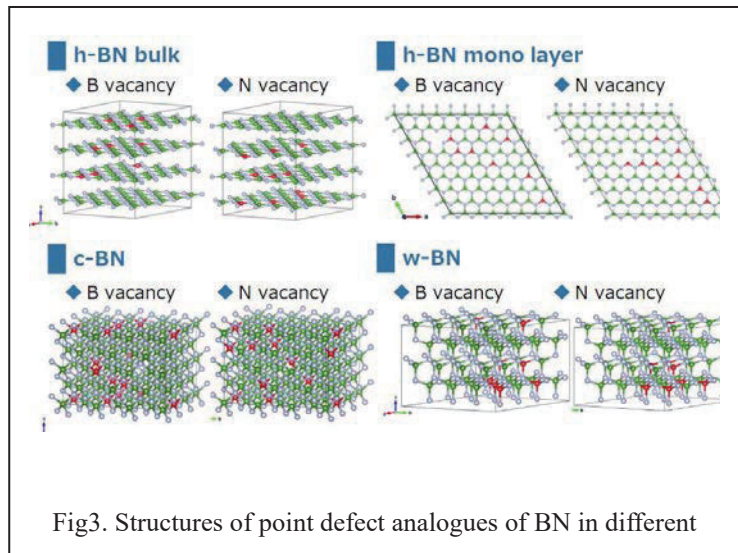


Fig3. Structures of point defect analogues of BN in different

optical properties and XAS spectra of different phases of BN (without defect) using VASP are in reasonable agreement with previously published literature.^[7-9] But the underlying cause of the structural changes are still not fully understood. We used XAS spectra of BN to identify their related structures.

By applying the dimension reduction methods, we observed that the XAS spectra could not be sufficiently embedded in low dimensional space using PCA (Principal Component Analysis) and MDS (Multidimensional Scaling). But using UMAP, the spectral data points were disposed of by crystal structures. It is because UMAP can capture the shape of the entire spectrum and peak shifts, not only the points with large variance. It is also confirmed that UMAP is also able to identify the differences in the atomic point defects and the number of layers. In the reverse analysis of the UMAP results, we were able to identify the π^* and σ^* peaks for h-BN, and σ^* peaks for c-BN and w-BN structures. Hence, our dimension reduction method using UMAP can distinguish the XAS spectra of BN by nature of crystal structures (see Fig. 4). This part of the research was used for a graduation thesis of an undergraduate student and the thesis was successfully accepted and granted by the Department of Advanced Engineering of Tokyo University of Science.

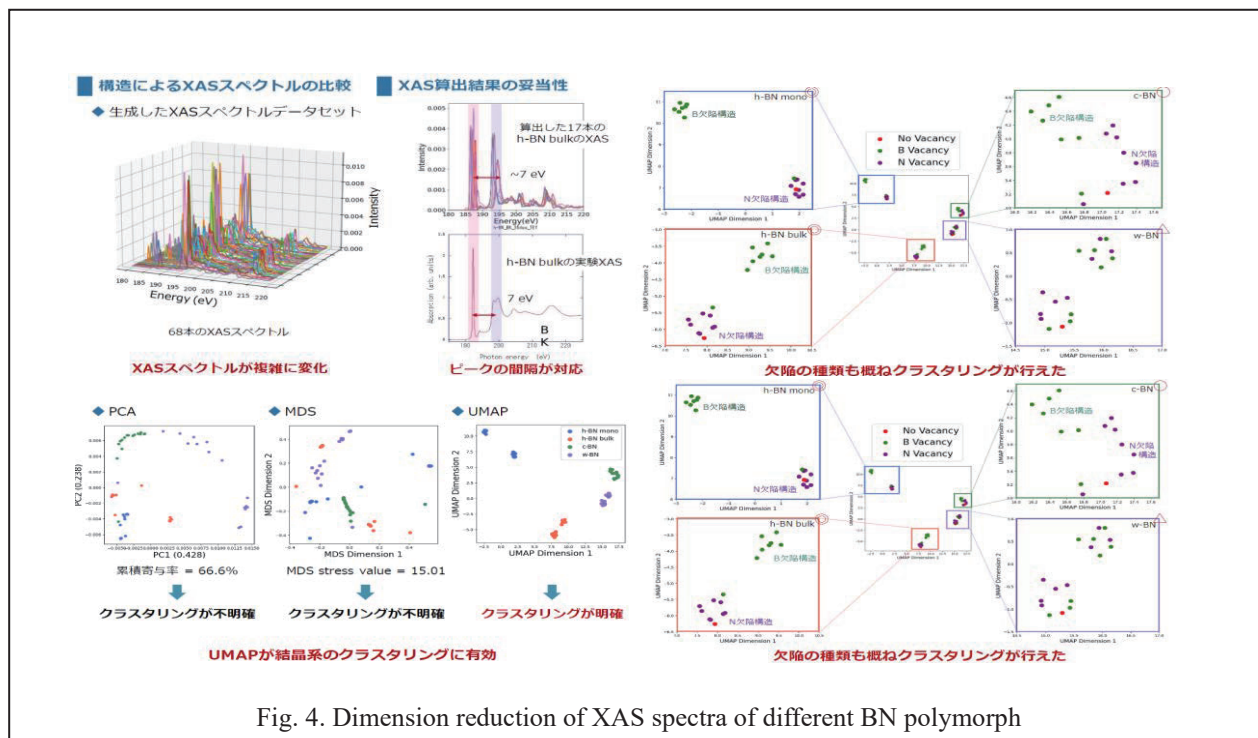


Fig. 4. Dimension reduction of XAS spectra of different BN polymorph

4 Talks and Posters:

- ★ Arpita Varadwaj, Takahiro Kondo, Yasunobu Ando, Iwao Matsuda, and Masato Kotsugi, Density Functional Theory Investigation of the Physical Properties of Hydrogenated Borophene Nanosheets, MRS Fall Meeting, 1-6 December 2024, Boston, USA (Abstract submitted).
- ★ Reika Hasegawa, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masahito Niibe, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, Identifying Crystal Structure of Boron Nitride from DFT obtained XAS Spectra using Machine Learning MRS Fall Meeting, 1-6 December 2024, Boston, USA (Abstract submitted).
- ★ Reika Hasegawa, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masahito Niibe, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, 機械学習を用いた BN 結晶構造と XAS スペクトルと電子状態の関係接続, JSAP spring meeting, March 22 – 25, 2024, Setagaya Campus, Tokyo City University, Tokyo, Japan
- ★ Reika Hasegawa, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masahito Niibe, Yasunobu Ando, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, Identify the Relationship between Crystal Structure and Electronic State of Boron Nitride Using Density Functional Theory and Machine Learning, Nanospec FY 2023, March 4 – 5, 2024, Okazaki Conference Center, Okazaki, Japan (**Best Poster Award**)
- ★ Arpita Varadwaj, Masahito Niibe, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, A Density Functional Theory Study of Optoelectronic Properties of Prototypical Compounds: from Boron Oxides to Boron Hydrides, The 16th Japanese Society for Boron and Boride Research, February 16 – 17, 2024, Tokyo University Satellite Campus, Kashiwa, Japan

5 Publications:

1. ★Reika Hasegawa, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggatto, Masahito Niibe, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, Prediction of Crystal Structure from XAS spectra Using Machine learning tools (ms under preparation)
2. ★Arpita Varadwaj and Masato Kotsugi *et al.*, Opto-electronic properties of Hydrogenated Borophene: A Density Functional Theory Investigation (ms under preparation).

Please note that the title of the papers and author lists are also still under development. So, there might be some changes. But in any case, first author and the last author will be the same.

References:

1. Kaneti YV *et al.*, Two-dimensional Boron Monolayer: Synthesis, Properties, and Potential Applications, *Chem. Rev.*, 122, 1, 1000–1051, (2022).
2. Castro Neto AH, et al., The electronic properties of graphene, *Rev. Mod. Phys.* 81,109, (2009).
3. Chaves A *et al.*, Bandgap engineering of two-dimensional semiconductor materials, *npj 2D Materials and Applications*, 4, 29, (2020).
4. Ma J-J *et al.*, First-principles calculations of thermal transport properties in MoS₂/MoSe₂ bilayer heterostructure, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21, 10442, (2019).
5. Nishino H, *et al.*, Formation and Characterization of Hydrogen Boride Sheets Derived from MgB₂ by Cation Exchange, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 39, 13761–13769, (2017).
6. Zhang X, *et al.*, Accelerated Synthesis of Borophane (HB) Sheets through HCl-Assisted Ion-Exchange Reaction with YCrB₄, *Molecules*, 28, 7, 2985, (2023).
7. Wang J *et al.*, Layer speciation and electronic structure investigation of freestanding hexagonal boron nitride nanosheets, *Nanoscale*, 7, 1718 (2015)
8. McDougall NL *et al.*, Theoretical and experimental investigation of point defects in cubic boron nitride, *MRS Advances* 2, 1545–1550 (2017)
9. Meng Y. *et al.*, The formation of sp³ bonding in compressed BN, *Nature Materials* 3, 111–114 (2004)

拡張アンサンブル法を用いたタンパク質-リガンド結合

の自由エネルギー解析

Free-energy analysis for protein-ligand binding using enhanced sampling methods

○尾嶋拓 (兵庫県立大学)

1 研究目的

生体内タンパク質の多くは基質分子 (リガンド) を結合して機能を発現する。タンパク質-リガンド間相互作用の予測は創薬化学の中心課題の 1 つである。昨今、高騰する医薬品開発費を抑えるために、標的タンパク質に強く結合する医薬品候補化合物を高精度に予測する分子動力学 (MD) シミュレーション法に期待が寄せられている。新規化合物とタンパク質との相互作用を予測するためには、リガンドの結合ポーズと結合親和性を高精度に予測する必要がある。これまで申請者は X 線結晶構造が利用できないタンパク質-リガンド複合体に対して、分子動力学計算ソフト「GENESIS」に実装されている generalized Replica-Exchange with Solute Tempering (gREST)法を用いてリガンドの結合ポーズを予測し、自由エネルギー摂動法 (FEP: Free Energy Perturbation) を用いて結合親和性を高精度に予測することに成功してきた (以降この方法を gREST+FEP 法と呼ぶ)。本研究では、gREST+FEP 法をインドールアミン 2,3 ジオキナーゼ (IDO) に対して適用する。IDO はトリプトファン (Trp) から N-Formyl-kynurenine(NFK)を生成する酵素であり、主要な Trp 代謝経路の一部を担っている。IDO は癌細胞の免疫回避に関係しており、抗がん剤開発と関わっている。Trp 結合サイト (第一サイト) とは別の結合サイト (第二サイト) にもう 1 つの Trp が結合することで酵素反応が抑制されると考えられているが、その結合ポーズおよび結合親和性はわかっていない。Trp との複合体構造を gREST 法で予測し、FEP 法で親和性を予測することによって、Trp とどのように相互作用しているかを解明する。

2 研究方法、計算方法

2.1 タンパク質-リガンド結合ポーズ推定

IDO は第一サイトに Trp 結合した構造(IDO-Trp 構造)と第一サイトに Trp および第二サイトに indole ethanol (IDE)が結合した構造 (IDO-Trp-IDE 構造) の 2 つが X 線結晶構造解析知られているが、第一サイトと第二サイトの両方に Trp が結合した構造 (IDO-Trp-Trp 構造) はわかっていない。IDO-Trp-Trp 構造は IDO-Trp-IDE 構造の IDE を Trp に置き換えることで、複合体構造を作成した。これら 3 つの構造に対して、gREST 法を適用し結合ポーズの推定を行った。gREST シミュレーションには分子動力学シミュレーションソフトウェア「GENESIS」を用いた。gREST 法では温度を向上させる範囲を柔軟に変えられるので、リガンドや結合サイト残基の二面角や静電相互作用や LJ 相互作用などのいろいろな組み合わせを試し、最適なものを探索した。レプリカ数は 8 個で固定し、最適な溶質温度を決定した。決定したパラメータを用いて 8 レプリカの並列計算を行った。本計算では Bussi 法を用いて 300K の NVT で行い、Hydrogen Mass Repartitioning 法を用いて 4 フェムト秒の時間刻みを使用した。1 レプリカあたり 500 ナノ秒の計算を行った。gREST 法で得られたトラジ

ェクトリーから自由エネルギー地形で最も安定な複合体構造を探し、最適な結合ポーズとして採用した。

2.2 タンパク質—リガンド結合親和性予測

結合ポーズ推定で得られた IDO-Trp-Trp 複合体構造に対して、FEP 法で結合親和性を予測した。FEP 計算には結合ポーズ推定と同様に分子動力学シミュレーションソフトウェア「GENESIS」を用いた。FEP 計算では、リガンドとタンパク質との相互作用に λ というパラメータをかけ、 λ を変化させることでリガンドに摂動を与える。結合自由エネルギー計算では、結合サイト内にリガンドが存在する状態（結合状態）でリガンドに関わる相互作用を消していくことで、その際の自由エネルギー変化を求める。本研究では絶対結合自由エネルギー計算法として MP-CAFEE 法を用いた。 λ が異なる 31 個のレプリカを用い、各レプリカは 20 ナノ秒計算し、得られた結果から Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法を使って自由エネルギー差を求めた。BAR の計算は GENESIS Analysis Tools に含まれる `mbar_analysis` を用いた。この計算を 10 セット行うことで、10 個の自由エネルギー差を求め、それらの平均値および誤差を求めた。同様の計算を Trp のみが水中にある系で行い、その場合の自由エネルギー差を求めた。最終的に、複合体での自由エネルギー差と Trp のみでの自由エネルギー差の差を取ることで、絶対結合自由エネルギー ΔG を求めた。

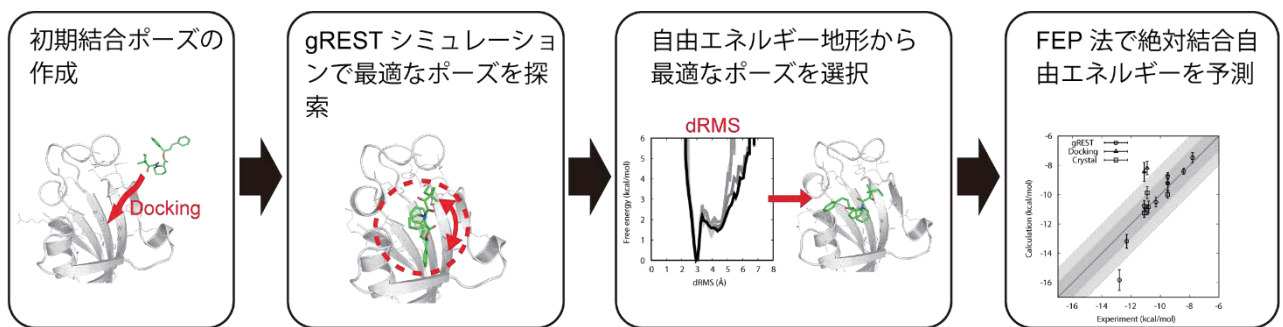


図 1. 計算の流れ。初期結合ポーズの作成、gREST 法による結合ポーズ探索、自由エネルギー地形からの結合ポーズ選択、FEP 法による結合親和性の予測の順番で計算を行っていく。

3 研究成果

3.1 タンパク質—リガンド結合ポーズ推定

IDO-Trp 構造および IDO-Trp-IDE 構造の gREST シミュレーションではそれぞれ Trp および Trp,IDE の周辺の温度を上昇させ、Trp と IDE の結合ポーズの探索を行ったが、いずれの構造でも X 線結晶構造解析で得られているものと大きく変わらなかった。そのため、ここでは主に IDO-Trp-Trp 構造の第二サイトに結合した Trp の結合ポーズの結果について述べる。

IDO-Trp-Trp 構造の第二サイトに結合した Trp に注目し、dRMS に関する自由エネルギー地形 (PMF) を求めた。dRMS は初期構造における Trp と IDO 結合サイト残基との距離が gREST シミュレーションによってどの程度変化したかを表す量となっている。PMF には dRMS が 2.4 周辺と 3 周辺に 2 つのベイスンがあり、2 つの結合ポーズがあることがわかった。いずれの結合ポーズにおいても Trp の NH₃ が IDO のへムと水素結合をしており、Trp のインドール環が IDO の第二サイト内の疎水性残基と相互作用している。準安定な結合ポーズは最安定な結合ポーズと比較して、結合サイトの外側に位置している。2 つの結合ポーズを分ける自

由エネルギー障壁は 1.2 kcal/mol 程度であり、熱ゆらぎで互いに遷移することが可能だと考えられる。

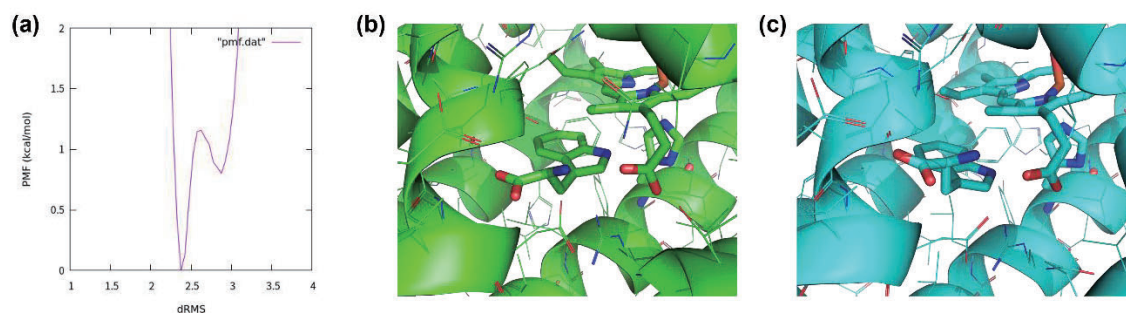


図 2. (a) IDO-Trp-Trp 構造における第二サイトに結合した Trp の dRMS の自由エネルギー地形(PMF)。(b) 最も PMF が低いベイスンに対応する結合ポーズ。(c) 二番目に PMF が低いベイスンに対応する結合ポーズ。

第二サイトに結合した Trp は第一サイトにある Trp の反応を阻害すると考えられている。しかし、gREST シミュレーションで得られた第二サイトの Trp の結合ポーズは、第一サイトの Trp や反応中心のヘム鉄周辺の残基構造には特に影響を与えておらず、IDO-Trp 構造のものとはあまり変化がなかった。gREST シミュレーションの結果からは第二サイトの Trp による酵素反応阻害の分子メカニズムはわからなかった。

また、第二サイトの Trp は gREST シミュレーション中に一部のレプリカで結合サイトから解離してしまった。Trp の力場パラメータやサイト内の配置に問題がある可能性があるため、これらについて再検討する必要があることが示唆された。

3.2 タンパク質ーリガンド結合親和性予測

結合ポーズ推定で得られた最も安定な結合ポーズを用いて、IDO-Trp-Trp 構造における第二サイトの Trp の相互作用を FEP 法で消去した際の自由エネルギー変化を計算した。図 3 は 5 ナノ秒毎に自由エネルギー変化を求めたものであり、自由エネルギー計算の収束性を示している。IDO-Trp-Trp 複合体構造では、自由エネルギー変化は 15 ナノ秒付近でおよそ収束しており、20 ナノ秒の計算で十分であることがわかる。一方、Trp のみが水中にある系では、5 ナノ秒付近で収束しており、10 ナノ秒の計算で十分であることがわかる。

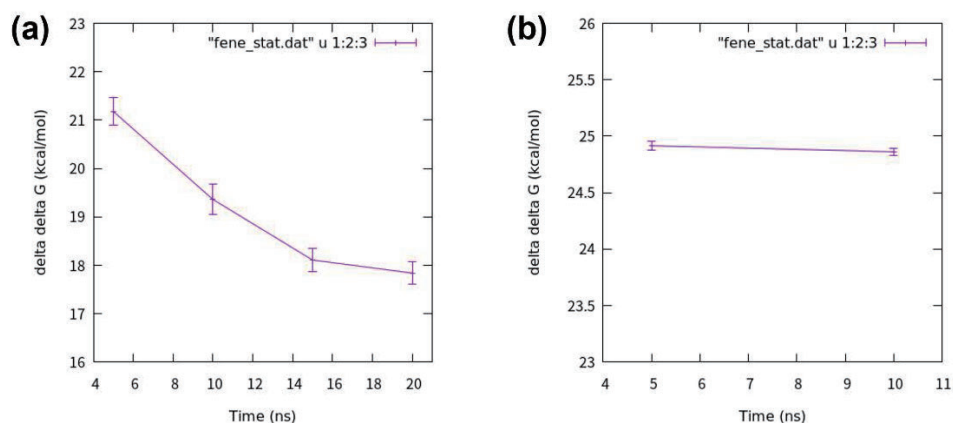


図 3. 自由エネルギー計算の収束性。(a) IDO-Trp-Trp 構造で第二サイトの Trp の相互作用を消したときの自由エネルギー変化。(b) Trp のみが水中にある系で Trp の相互作用を消したときの自由エネルギー変化。

第二サイトの Trp の絶対結合自由エネルギー ΔG は約-7 kcal/mol となった。これは実験値よりも絶対値が数 kcal/mol 大きい値となっており、計算では過大評価されている。結合ポーズ推定でも述べたように、力場パラメータやサイト内の配置に問題がある可能性があり、そのために過大評価しているかもしれない。

今後の研究では、力場パラメータやサイト内の配置を再検討し、gREST+FEP 法によって再計算する予定である。また、第二サイトの Trp だけでなく、第一サイトの Trp の結合親和性も FEP 法で評価し、実験値との比較を行っていく。

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

なし

脳への薬剤送達を指向した高分子ナノキャリアの開発

Development of a Polymeric Nanocarrier for Drug Delivery to the Brain

○水野 隼斗 (国立精神・神経医療研究センター)

1 研究目的

近年、多様な機能を持つ薬剤を任意の箇所に送達することで治療を行う「ドラッグデリバリー」の研究が世界的に精力的に行われている。ドラッグデリバリーを行う上で鍵となるのが、薬剤を体内で安定的に担持し、効率的に患部に届き、患部でのみ薬剤を放出するといった機能を有するナノキャリアをデザインすることである。これら全ての機能を具備したナノキャリアの開発は困難を極めるが、血中から比較的アクセスしやすい臓器をターゲットとしたナノキャリアにおいては一定の成果が上がっている。一方で、脳においては、脳のバリアとして知られる血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) によりナノキャリアの送達は著しく制限されることから、効率的なドラッグデリバリー手法が未だに確立されていない。我々の研究グループではこれまでに、高分子ナノキャリア表面に、BBB を構成する血管内皮細胞の表面に多量に存在することで知られるグルコーストランスポーター1 (GLUT1) と結合するグルコースを修飾し、血糖値をコントロールすることで脳内への効率的なドラッグデリバリーを達成しようと試みてきた。結果、共有結合により極めて安定的に構造が維持されたモデルナノキャリアにおいては、従来にない高い効率で脳内へ高分子ナノキャリアを届けることに成功してきた (8 % dose/g tissue)。一方で、これは共有結合により安定化されたモデルナノキャリアの場合であって、実際に薬剤を内包した高分子ナノキャリアに関してはここまで強固に安定化してしまうと脳内での薬剤放出が叶わなくなってしまう。このことから次のステップとして、共有結合ではない、相互作用で形態を安定的に維持しつつ薬剤放出が可能な高分子ナノキャリアをデザインする必要があると考えられる。本研究では、体内、特に血中においても安定的に滞留できる高分子ナノキャリアをデザインするべく、互いに強く相互作用する高分子の構造及び組み合わせを探索することを目的とした。

In recent years, the global research on "drug delivery" has been vigorously conducted, focusing on delivering drugs with various functions to specific sites for treatment. The key to effective drug delivery lies in designing nanocarriers that can stably carry drugs within the body, efficiently reach the affected area, and release the drugs specifically at the target site. Developing nanocarriers that possess all these functions is extremely challenging, but certain successes have been achieved with nanocarriers targeting organs that are relatively accessible from the bloodstream.

However, in the brain, the blood-brain barrier (BBB) poses a significant restriction on the delivery of nanocarriers, and efficient drug delivery methods have yet to be established. Our research group has attempted to achieve efficient drug delivery to the brain by modifying the surface of polymeric nanocarriers with glucose, which binds to glucose transporter 1 (GLUT1), known to be abundantly present on the surface of endothelial cells constituting the BBB. By controlling blood glucose levels, we have succeeded in delivering polymeric nanocarriers to the brain with unprecedented efficiency (8% dose/g tissue) in a model nanocarrier stabilized by covalent bonds.

However, while the model nanocarrier stabilized by covalent bonds is extremely stable, this level of stabilization prevents drug release within the brain when actual drugs are encapsulated. Therefore, the next step is to design polymeric

nanocarriers that maintain stable structures through non-covalent interactions, allowing drug release in the brain. This research aims to explore the structures and combinations of polymers that can strongly interact with each other to design polymeric nanocarriers that can stably reside in the body, particularly in the bloodstream.

2 研究方法、計算方法

安定的なナノキャリアをデザインする上で、本研究では得にポリイオンコンプレックス型 (PIC 型) 高分子ミセル (PICm) を設計することを前提とした。これは、我々が高分子ミセルを実際作成した経験があることや、これまでにグルコースを修飾することで脳内へのデリバリーを可能にした実績があるナノキャリアのベースとなる技術が PICm であったことに起因している。大まかな PICm の調整方法としては、図 1 に示すように、ポリエチレングリコール(PEG)とポリアニオン、またはポリカチオンで構成された高分子二種類を混合することでこれらを相互作用させ、直径 30 nm 程の球状粒子へと自己組織化させる。本研究ではこの自己組織化を担うポリアニオン、ポリカチオンに着目し、最も強く相互作用し、安定な PICm を形成しうる高分子の種類、長さ、比率を導くことを試みた。アニオンとカチオンの相互作用力は、それぞれが一つずつ「1 価」で相互作用するよりも、「多価」で相互作用した場合の方が高い (多価効果, multivalent effect)。一方で、何価の相互作用であれば PICm の構造が安定的に維持できるかは知られていない。これを明らかにするために、PICm 作成時に使用された実績のあるポリアスパラギン酸と、同じくポリリシンの重合度をコントロールし、両者の間の Lennard-Jones ポテンシャルと Coulomb ポテンシャルを計算した。具体的にはアスパラギン酸とリシン 2、3、5、10 量体を Pymol ソフトウェアで作画し、GROMACS で NVT、NPT equilibration を行った後に、100 μ s のシミュレーションを行った。また、解析手法としてはポリアスパラギン酸とポリリシンの間に生じる inter-molecular な Lennard-Jones ポテンシャルと Coulomb ポテンシャルを計算し、これを原子数で割った値を比較した。

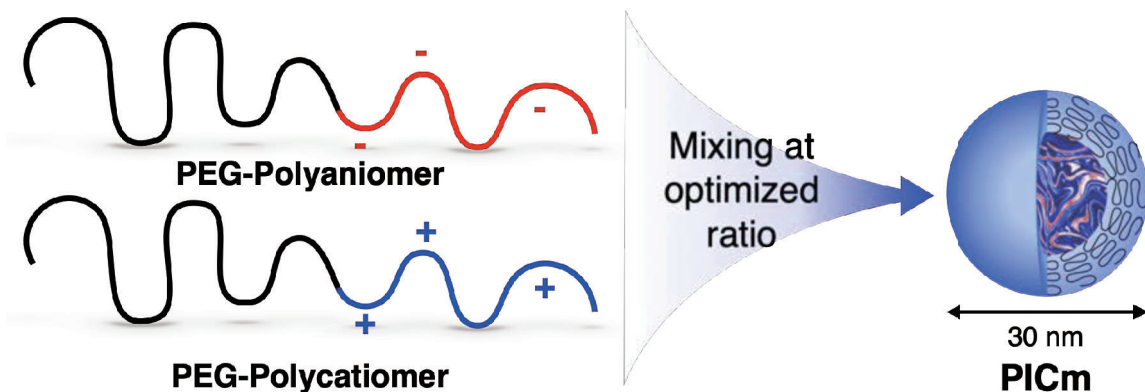


図 1. PEG-ポリアニオンと PEG-ポリカチオンにより PICm の自己組織化の模式図。

その他にも、近年着目されているメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) ベースの効率的なドラッグデリバリーを可能にするナノキャリアを作製する上で、適切な高分子をデザインすることを検討した。mRNA に多量に存在する負電荷と相互作用するよう、アミンやホスホニウムを側鎖に有するポリカチオンセグメントを持つ PEG ブロックコポリマーを 5 種類考案し、これらを実際に合成し mRNA と効率的に相互作用する高分子構造を探索すると同時に、シミュレーションベースで mRNA との相互作用力を定量することを考えた。5 種

類の高分子の、重合度が5のものと、mRNAの長さ5 ntのものをそれぞれ3つつシミュレーション空間に置き、上のポリアスパラギン酸とポリリシンの場合と同等の手法で相互作用力を評価した。

3 研究成果

相互作用力の計算に用いたポリアスパラギン酸とポリリシンの2、3、5、10量体を図2に示す。また、これらのポリマー間に生じたLennard-Jonesポテンシャル (short range) とCoulombポテンシャル (short range) を算出し、比較を行なった。その結果、CoulombポテンシャルもLennard-Jonesポテンシャルも重合度が増えるにつれマイナス方向に成長し、引力が強まることが明らかとなった。これは、多量体であるほど相互作用をする残基が増えることに起因すると考えられる。一方で、今回の検討で用いたペプチドの中では、Coulomb及びLennard-Jonesポテンシャルは残基数に比例して変化しており、多価効果による非線形的な相互作用力の上昇は見受けられなかった。

静電相互作用による自己組織化を用いてPICmを調整するという目的を考えると、重合度は高い方が容易であり、かつ安定的に粒子状態を保持できることが考えられる。一方、高分子の重合度を伸ばせば伸ばすほどよいわけではない。これは、互いの排除体積により相互作用しにくくなってしまったり、高分子が長すぎるとそもそもナノキャリアのサイズが大きくなってしまったりが想定されることに起因する。よって、今後の検討として「最適な長さ」を見つけるために実際にPEGを含む全長のポリマーをシミュレーション環境に置き、自己組織化させること等が必要であると考えられる。また、今後さらに残基数を増やしたペプチドペアで検討し、多面的に相互作用を解析することで多価効果が生じる”変曲点”が存在するのかを確かめる。さらに、今回はアスパラギン酸とリシンのコンビネーションでのみ検討を行ったが、アミノ酸の中だけでもさらに多くのパターンでPICmが作成可能であると考えられる。今後はアルギニン酸やグルタミン酸など、より多くの高分子を検討対象に加え、引き続き最適解を求める予定である。

mRNAを内包するためのポリカチオン側鎖の最適化を行った。ウェット実験にて先に複数種のポリカチオンを合成したが、当初予定していたポリマー種のいくつかはまだ合成できていない。現在合成が完了したものの数種類でのみ相互作用の安定性をシミュレーション及び*in vitro*で確認し、ある程度のトレンドが掴めつつある段階にある。

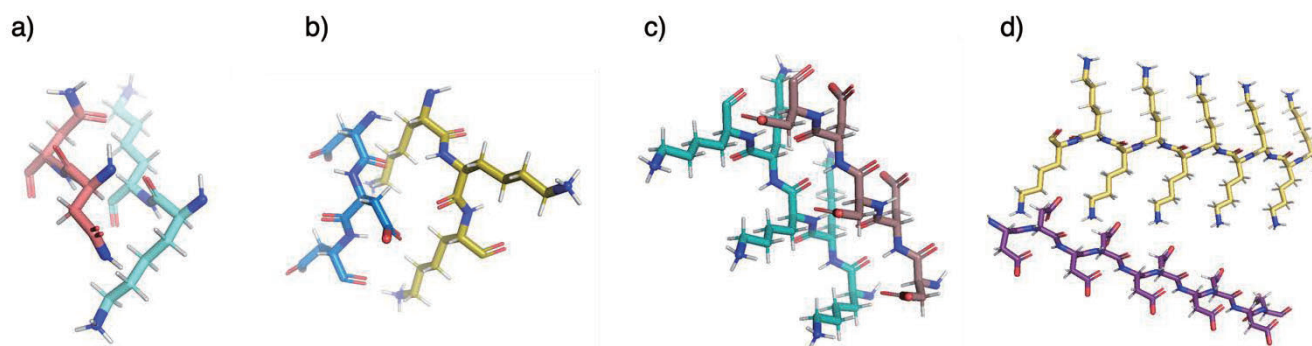


図2. シミュレーションを行ったポリアスパラギン酸とポリリシンの多量体. a) 2量体 b) 3量体 c) 5量体 d) 10量体.

4 発表実績または予定

1. H. L. Mizuno, R. K. Parajuli, I. Aoki, K. Kataoka, Y. Anraku, High-performance MRI nanoprobe with BBB permeability, The 11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, January 2024.
2. H. L. Mizuno, K. Kataoka, I. Aoki, Y. Anraku, BBB-penetrable gadolinium-loaded polymeric micelles for high-contrast MR brain imaging, *The 40th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System*, July 2024.

5 出版実績または予定

1. H. L. Mizuno, Y. Anraku, Development of nanomachines efficiently crossing the blood-brain barrier, *Drug Delivery System*. 38. pp.100-108. 2023.
2. 図 3. シミュレーションで得たポリアスパラギン酸とポリリシンの多量体間の a) Coulomb potential
b) Lennard-Jones potential.

凝縮系における緩和および反応ダイナミクスの理論研究

Theoretical studies of relaxations and reaction dynamics in condensed phase

○齊藤 真司、甲田 信一、湯 之也、ZHU Zhe
(分子科学研究所)

1 研究目的、内容

本年度は、1. KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA, SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり、2. 緑色植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究、3. 過冷却液体のダイナミクスの遅延化に関する研究を行った。

1.1 KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA, SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

シアノバクテリアの概日リズムは3種のタンパク質(KaiA, KaiB, KaiC)の相互作用によって生じる。この概日リズムは KaiC 六量体の中で生じるリン酸化反応が KaiA および KaiB によって促進や抑制されることで生じる。近年では KaiABC 振動子の出力系にも研究対象が拡大されつつある。出力系とは、振動子が自律的に刻む時間情報を生体全体に伝達させる仕組みであり、中枢の振動子と同等に重要な系である。シアノバクテリアの出力系では SasA と KaiC が結合することで時間情報を外部に伝達する。KaiC-SasA の結合サイトは KaiC-KaiB のそれと共通しており、この2種の複合体形成は競合する。しかし、実際は何らかのメカニズムによりこれらは巧妙にスケジューリングされており、順序だって複合体が形成される。本研究はそのメカニズムを明らかにすることを目指す。KaiCは環状の六量体であり KaiB および SasA も KaiC 上に環状に結合する。この際、KaiB 間および SasA 間の相互作用が何らかの役割を果たしていると考えられるので、これを詳しく調べる。

1.2 緑色植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

光合成細菌や緑色植物の光合成における最初のステップは、光捕集アンテナと呼ばれるタンパク質による光エネルギーの吸収および反応中心への伝達である。その初期過程である励起エネルギー移動 (EET) は非常に高効率であることが知られている。EET の理解には、光捕集アンテナタンパク質中の色素の励起エネルギーとその揺らぎが不可欠であるが、実験だけからこれらの情報を抽出することは非常に困難であり、理論計算が求められる。これまでに、我々は、Chl 分子の溶媒や局所環境による励起エネルギーの変化を適切に記述する(TD)DFT 計算に用いるパラメータの決定を行った。励起エネルギー揺らの解析のためには分子動力学 (MD) 計算も必要となるが、MD 計算に用いる力場では色素分子を適切に記述することができない。そこで、Chl 分子の励起エネルギーを適切に記述することができる MD 計算に用いるパラメータの開発が不可欠である。さらに、このように開発したパラメータを用いて LHCII 中の Chl a および Chl b によるエキシトンのダイナミクスを解析し、LHCII 中の効率的励起エネルギー移動の機構の解明を目指す。

1.3 過冷却液体のダイナミクスの遅延化に関する研究

いかなる物質においても、結晶化を避けて液体の温度を下げると、液体構造の目だった変化をとまわずに過冷却状態の運動が遅くなっていく。過冷却液体の構造とダイナミクスの関係は、局所的幾何学的秩序や

局所的欠陥モードの解析など広範囲にわたる研究が行われてきた。また、その構造変化はケージ・ジャンプ運動の描像によっても調べられてきた。さらに最近では、機械学習による構造とダイナミクスの相関などに関する研究も行われている。しかし、ダイナミクスの遅延化の物理的起源の解明は長年の未解決問題である。そこで、確率過程論および反応速度論における動的乱れの考えに基づいて、水やモデル液体の MD 計算から得られた構造変化の素過程であるジャンプ運動を解析し、その遅延化機構の解明を目指す。

2 研究方法、計算方法

2.1 KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA, SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

本年度は KaiC と KaiB の複合体形成を詳細に調べることにした。KaiB は 2 種の異なる安定した折りたたみ構造を持つ特殊なタンパク質であり、この構造変化に着目した。この構造変化の過程を調べるためには、まず構造変化の経路の初期推定が必要となるが、KaiB のような著しく異なる二つの構造をつなぐ経路を用意することは容易ではない。本研究では遷移状態と二つの安定状態をつなぐ最小エネルギー経路を求める強力なアルゴリズムを開発した。また、さらに、立体障害および分子の化学結合のみを考慮した構造ベースの軽量のポテンシャルエネルギーを開発した。

2.2 緑色植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

励起エネルギー移動の解明には、各色素分子の励起エネルギー、励起状態間のカップリングおよび励起エネルギーの揺らぎ（スペクトル密度）が必要となる。すでに我々は、Chl a および Chl b の励起エネルギーを適切に求める TD-DFT 計算のパラメータの調整を行った。しかし、42 個 Chl 分子からなる LHCII の QM/MM-MD シミュレーションを行うことは、計算時間の観点で不可能である。そこで、我々のグループで開発した効率かつ正確なシェパード補間補正分子力場（MMSIC）法に基づき、LHCII における Chl a および Chl b の励起エネルギーとその揺らぎを評価する。LHCII モノマー中の 14 個の Chl a および Chl b に対するエネルギーとそのゆらぎの解析を MMSIC 法のパラメータの開発を行った。Chl a および Chl b に対するタンパク環境からの水素結合補正とリガンドの配位補正を QM/MM 法で求めた。また、Chl 分子間の電子カップリングについては揺らぎを適切に記述可能な TrCRK 法を用いた。このように、本研究では、各 Chl 分子の構造および周囲の静電場に依存する Chl 分子中の各原子の電荷および Chl 分子間の電子カップリングの関数を開発した。また、開発した MMSIC 法のパラメータを用いた MD 計算により、LHCII の吸収、CD、LD スペクトル等を求めた。

2.3 過冷却液体のダイナミクスの遅延化に関する研究

本研究では、水およびモデル液体の過 MD シミュレーションを用いてホップ関数[5]により各分子のジャンプ運動を解析した。ホップ関数の累積確率分布から、局所的な振動運動とジャンプ運動（すなわち、ケージ状態とジャンプ状態）を区別し、ケージ状態の滞留時間分布から生存確率を導き出し、ジャンプ運動の確率統計的性質を解析した。さらに、ケージ状態の滞留時間からランダムネスパラメータを解析し、ジャンプ運動の確率過程の変化などを定量化した。モデル液体系では、ダイナミクスを記述する変数の探索が困難であったので、機械学習手法を用いてダイナミクスを記述できる変数の探索を進めた。

3 研究成果

3.1 KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA, SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

まず、最小エネルギー経路を求めるアルゴリズム、Direct MaxFlux 法を開発した。これは、温度効果が付加された反応経路を与える変分的経路最適化手法である MaxFlux 法を遷移状態探索に転用したものである。この経路探索アルゴリズムはタンパク質構造変化だけでなく、あらゆる遷移状態探索に用いることができる。そこでまずは量子化学計算との併用を念頭に置き、Atomic Simulation Environment (ASE) をインポートすることで容易に遷移状態探索が行えるアプリケーション開発も行った。この Python 実装は GitHub (shinlkoda/dmf) で公開した。Direct MaxFlux 法は既存の両端固定型反応経路探索法と比べて、極めて計算効率が良い。例えば、NEB 法と比較して 50-70% の計算量削減を達成した。以上の結果は、JCTC 誌で出版された。一方、構造ベースの軽量なポテンシャルエネルギーも実装し、上記の経路探索アルゴリズムを用いることで、過度の原子衝突がない経路を生成できるようになった。これは約 1600 原子の KaiB でも問題なく適用できる。

3.2 緑色植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

まず、最適化された CAM-B3LYP パラメータを用いて、QM/MM の計算で LHCII の 14 個の Chl の構造を最適化し、これらの色素に対する水素結合補正と配位補正も考慮し、適切な TD-DFT 計算による励起エネルギーを再現することのできる MMSIC パラメータを決定した。決定した MMSIC パラメータを用いた MMSIC-MD シミュレーションにより、LHCII 中の 14 個の Chl の QM/MM 励起エネルギーを計算した。実験データのフィッティングから、LHCII 中における励起エネルギーが最も高い Chl a と最も低い Chl b のエネルギー差が小さいと予想されている、今回の結果からも、LHCII 中の Chl b と Chl a のエネルギーギャップは溶液中のエネルギーギャップよりも小さく、効率的な励起エネルギー移動に関わっていると考えられる。また、励起エネルギーの分布がガウシアン分布に従うことを確認し、それを用いてスペクトル密度に必要な再配列エネルギーを求めた。TrCRK を用いて Chl 間の励起子カップリングを計算より、LHCII 三量体のハミルトニアンと励起子レベルを求めた。さらに、MMSIC-MD の結果から吸収、LD、CD などのスペクトルを求めた。その結果、開発したパラメータにより、これらの実験スペクトルをほぼ定量的に再現することができ、本研究により開発したパラメータが適切なものであることが分かった。今後、これらのパラメータを用いたサイトエネルギーやスペクトル密度などを用いて、LHCII 中の Chl 分子のエキシトンダイナミクスを解析し、LHCII 中における効率的励起エネルギー移動の分子論を明らかにする。

3.3 過冷却液体のダイナミクスの遅延化に関する研究

様々な温度で、滞留時間分布、ランダムネスパラメータ、生存確率の振る舞いを解析した。その結果、室温近傍ではポアソン統計に従っているジャンプ運動が、温度が下がるとジャンプ運動と競合する遅い運動(動的乱れ)の出現により、ポアソン統計から逸脱することを明らかにした。また、過冷却水においては、このジャンプ運動の統計性の質的变化は、分子論的には安定領域にジャンプ分子が捕捉されることによる間欠的(まれ)なジャンプ運動への転移による。また、動的乱れの現れは、遷移状態理論のような(時間に依存しない)反応速度定数によってジャンプ運動を記述できないことをも表している。さらに、過冷却水の生存確率などの詳細な解析から、ジャンプ分子の第一水和殻以遠に位置する分子の変位揺らぎにより形成される環境内での第四近傍分子(とくに、酸素原子)の変位が、動的乱れを生み出す主要な遅い変数であることも明らかにした。そして、温度のさらなる低下により運動の協同性が増し、多くの遅い変数からなる高次元空間でジャンプ運動が進行するようになり、運動はさらに遅くかつ間欠性が増していく。このように水の運動の

遅延化が進み、最終的にガラス状態へと転移すると考えられる。さらに、モデル液体系に関しては、機械学習を用いてダイナミクスを記述する変数の探索を進めている。

4 発表実績

★ Z. Zhu, M. Higashi, and S. Saito, “Toward the elucidation of Excitation energy transfer in LHCII: Theoretical approach of the exciton properties”, GTR Annual Meeting 2023, P-103, 名古屋, Jan.12 (2024).

★ 甲田信一, 斉藤真司, ”高成功率かつ低計算量の両端固定型遷移状態探索”, 第26回理論化学討論会, つくば, May 23 (2024).

★ S. Saito, "Unraveling collective orientation relaxation in aqueous solution: Effects of ion and finite-size", Asian Research Network for Terahertz Molecular Science, 1st Symposium, Kobe, Kobe Univ., March 14-16 (2024).

★ S. Saito, "Uncovering the secrets of water: Hidden structures and dynamics", 18th Theoretical Chemistry Symposium (TCS-2023), Chennai, India, Dec. 7-10 (2023).

★ S. Saito, "Uncovering the secrets of water: Hidden structures and dynamics", Solid State Chemistry Unit, IISc, Bangalore, India, Dec. 5 (2023).

★ S. Saito, "Structural change dynamics in molecular systems", Structure and Dynamics of Chemical and Biomolecular Systems (SDCBS), Kanpur, India, Oct. 26-28 (2023) (病気により講演中止) .

★ S. Saito, "Structural change dynamics in molecular systems", Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC) 2023, Sapporo, Sept. 4-9 (2023) (病気により講演中止) .

★ S. Saito, "Conformational Dynamics of Biomolecules Revealed by Molecular Simulations", 11th International Conference on Biological Physics (ICBP) 2023, Seoul, Korea, Aug. 14-18 (2023).

5 出版実績

★ T. Inagaki, M. Hatanaka, and S. Saito, “Anisotropic and finite effects on intermolecular vibration and relaxation dynamics: Low-frequency Raman spectroscopy of water film and droplet on graphene by molecular dynamics simulations”, J. Phys. Chem. B 127, 5869-5880 (2023).

★ S-i. Koda and S. Saito, “Locating Transition States by Variational Reaction Path Optimization with an Energy-Derivative-Free Objective Function”, J. Chem. Theory Comput. 20, 2798–2811 (2024).

★ J. Ono, Y. Matsumura, T. Mori, and S. Saito, “Conformational dynamics in proteins: Entangled slow fluctuations and nonequilibrium reaction events (Perspective)”, J. Phys. Chem. B 128, 20-32 (2024).

★ S. Saito, “Unraveling the dynamic slowdown in supercooled water: The role of dynamic disorder in jump motions”, J. Chem. Phys. 160, 194506 (13 pages) (2024).

R. Malik, S. Saito, and A. Chandra, “Effect of Counterions on the Structure and Dynamics of Water near a Negatively Charged Surfactant: A Theoretical Vibrational Sum Frequency Generation Study”, Phys. Chem. Chem. Phys. (in press).

高精度電子状態理論による光電子過程と触媒反応に関する研究

Theoretical studies on the photo-electronic processes and catalytic reactions using the accurate electronic structure theories

○江原正博、白男川貴史、Pei Zhao、稲井直人
(計算科学研究センター、分子科学研究所)

1 研究目的

本研究課題では、高精度電子状態理論を基盤として複雑・複合系の化学事象を研究し、新しい化学概念を構築することを目的として研究を行っている。特に、高精度な電子状態理論を開発し、光物性科学や不均一系触媒について応用研究を実施している。2023年度は、1) アニオンテンプレート銀クラスターの構造、電子状態、電子スペクトルの解析、2) 多元素金属イオンクラスター $\text{CAu}_6\text{Ag}_n(n=2-4)$ の発光量子収率の制御、3) NHC 配位子制御による CAu^I_6 クラスターのベイボ・メカノルミノクロミズム、4) 三重螺旋ニッケル三核メタロクリプタンドの P/M 異性体の変換ダイナミクスの制御、5) 異なるねじれ構造をもつ環状パラジウム三核錯体の創成とねじれ反転速度の制御、6) 通信波長の発光を示す修飾単層カーボンナノチューブの開発について研究を実施した。

2 研究方法、計算方法

計算方法は Gaussian 09・Gaussian16 に実装されている DFT/TD-DFT 法および VASP に実装されているスラブモデル DFT 法を用いて、理論計算を実施した。

3 研究成果

3.1. アニオンテンプレート銀クラスターの構造、電子状態、電子スペクトルの解析

金属ナノクラスターは発光機能や触媒活性を示し、近接場の化学事象でも注目されている。近年、数種のアニオンをテンプレートとした金属クラスターが開発されているが、その構造や電子状態については十分研究されていない。硫黄および塩素アニオンを核とする新規なアニオンテンプレート銀クラスター (S@Ag_{17} , S@Ag_{18} , Cl@Ag_{18}) を創成し、その構造や電子スペクトルの理論解析を実施した。理論計算はこれらの金属クラスターの構造の対称性を再現し、中心アニオンと包接銀クラスターが静電相互作用で安定化することを解明した。電子状態はアニオンフリーの金属クラスターにみられる超原子構造ではなく配位子に非局在化した軌道が混在することを明らかにした。理論計算は電子スペクトルを良く再現し、詳細な帰属を与えた。 Cl@Ag_{18} の場合はイオン対との計算から broken-symmetry 解が安定であることが示され、開殻電子構造が安定であることを示した。

3.2. 多元素金属イオンクラスター $\text{CAu}_6\text{Ag}_n(n=2-4)$ の発光量子収率の制御

多核金クラスターは、金原子間の Auophilicity に基づく構造特異的な光物性を示す。また、金属クラスターの表面設計は、金属アレイ特有の化学的特性を開発する重要な手法である。1-2 個のピコリル基を持つ *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子を用いて、特定数の銀(I)原子を持つ $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_n(n=2-4)$ 合金クラスターの開発に成功した。クラスターのリン光発光強度は銀のシェル構造に大きく依存し、 $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_2$ の発光量子収率は 0.86 であるが、 $\text{CAu}^I_6\text{Ag}^I_3$ では 0.04 まで著しく低下する。さらに Ag^I イオンの数を増

やす(CAu_6Ag_4)と量子収率は 0.40 に回復した。理論解析から、 Ag^I イオンと NHC 配位子によってクラスターの構造と電子構造の制御がなされており、これらが要因となり発光の量子収率が制御されていることを明らかにした。本研究により、異種金属クラスターの原子レベルでの表面構造と光物性の関係が明らかになった。

3.3. NHC 配位子制御による CAu_6 クラスターのベイポ・メカノルミノクロミズム

ルミノクロミック金クラスターは、その構造に起因するユニークな光学応答特性により、分析化学への応用が期待されている。しかし、可逆的な刺激応答特性を付与することは容易ではない。本研究では N,N' -ジベンジルベンズイミダゾリリデン配位子(BIBn)で保護された CAu_6 クラスターが可逆的なマルチ刺激応答ルミノクロミズムを示すことを見出した。溶媒の添加と乾燥により、青色とターコイズ色の発光色を示す 2 種類の結晶が得られ、相互変換可能であることを示した。理論計算から、BIBn 配位子のコンフォメーションの違いが光物性に影響し、 CAu_6 コアに結合した BIBn 配位子の柔軟性がルミノクロミズムの要因であることを明らかにした。さらにこれらの結晶を粉砕すると、結晶性が部分的に失われ、緑色発光することが分かった。ベイポ・メカノルミノクロミズムの両方を示す顕著な例であり、金属クラスターの刺激応答性を支配する原理を理解するためのモデル化合物として期待される。

3.4. 三重螺旋ニッケル三核メタロクリプタンドの P/M 異性体の変換ダイナミクスの制御

キラル分子の左手型と右手型の変換を動的に制御することは近年の分子技術で注目されている。しかし、変換速度を制御することは容易ではない。本研究では、三重螺旋構造をもつニッケル三核メタロクリプタンドを合成し、アルカリイオンを導入することによって、左手型(M 体)から右手型(P 体)の変換速度を 1000 倍制御することに成功した。理論計算によって、アルカリイオンが存在しない場合は、左手型(M 体)が安定であることを示し、円二色性スペクトルを 8 種類の構造異性体からシミュレートした。カリウムイオンが導入された場合は、P/M 変換速度が半減期 11 秒であるのに対して、セシウムイオンの場合は約 3 時間になる。アルカリイオンが包接されたときの酸素原子の配位構造の違いと P/M 変換の遷移状態の構造により、変換速度の違いを考察した。

3.5. 異なるねじれ構造をもつ環状パラジウム三核錯体の創成とねじれ反転速度の制御

分子機械は分子の運動を外部刺激によって制御できるが、最近では、より複雑な分子運動を制御する研究が注目されている。本研究では、錯体形成反応を駆使して、2 種類のねじれ異性体をもつ環状パラジウム三核錯体を選択的に合成し、ねじれの度合いの違いのみで運動速度を制御することに成功した。弱くねじれた異性体では、反転速度は 3.31 s^{-1} であるのに対して、強くねじれた異性体では、反転が観測されないほど遅くなること、強くねじれた異性体から弱くねじれた異性体に緩和することが見出された。理論計算では、2 種類の異性体の局所安定構造を確認し、安定構造では C-H と Pd の相互作用が重要であることを示した。また、DFT 計算の汎関数の依存性を確認した上で、2 種類の異性体の円二色性スペクトルを再現し、帰属することに成功した。

3.6. 通信波長の発光を示す修飾単層カーボンナノチューブの開発

修飾 SWNT は、化学修飾により局所的バンドギャップを調整して近赤外発光を誘起することができる。しかし、発光波長を通信波長 (1300nm 以上) に制御することは、依然として困難であった。本研究では、(6,5)-SWNT を環状フルオロアルキル化することで、最長発光波長 1320 nm の近赤外発光を選択的に発現させることに成功した。さらにこの手法は 5 つの異なるキラル角を持つ SWNT でも有効である

ことを示した。理論計算を用いて局所的なバンドギャップの変調機構を系統的に調査し、最長波長発光には環状置換体およびフルオロ化による局所構造変化と電子状態が関与していることが示された。これらの知見は、修飾 SWNT の構造と局所バンドギャップの制御法に関する理解を深めるものであり、発光・励起波長を拡張した近赤外発光材料の開発と応用に貢献することが期待される。

4 発表実績

1. Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment
M. Ehara
16th Eurasia Conference on Chemical Sciences 2023, Bangkok, Thailand, December 13-15, 2023 (Invited Talk).
2. Aggregation Induced Photoluminescence of Metal Complexes and Nanoclusters
M. Ehara
Chimie ParisTech, Paris, France, November 8, 2023 (Invited Talk).
3. Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters
M. Ehara
Chimie ParisTech, Paris, France, November 7, 2023 (Invited Talk).
4. Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach
M. Ehara
IIIT Hyderabad, Hyderabad, India, October 18, 2023 (Invited Talk).
5. Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach
M. Ehara
The 26th Quantum Systems in Chemistry, Physics, and Biology (QSCP-XXVI), Jaipur, India, October 14-20 2023 (Invited Talk).
6. Photofunctions of Complex Systems and Nanoclusters Focusing on Inverse Design Approach
M. Ehara and T. Shiraogawa, P. Zhao
TACC2023, Sapporo, September 4-9, 2023 (Invited Talk).
7. Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment
M. Ehara
Taiwan International Conference on Catalysis (TICC-2023), Tainan, Taiwan, June 28-30, 2023 (Keynote Talk)
8. 計算科学研究センターの施設紹介:超階層生物学で有効利用いただくために
江原正博
生命と情報の新たなる融和:超階層生物学と AI・数理, 岡崎, 2月 21-22 日, 2024.
9. 量子逆設計理論による機能設計および分子研・計算センターのデータ科学への取り組み
江原正博
データ連携部会 第 5 回意見交換会, 物性研オンライン, 7月 18 日, 2023.
10. Inverse Design Approach of Photofunctional Molecular Aggregates and Molecule-Nanocluster Systems (English)
Masahiro Ehara
Workshop 2022 on Multiscale Simulation of Complex Reacting Systems (StudyCamp2022), 滋賀, 3月 6-7 日, 2023.
11. 分子集合系と金属クラスターの光物性に関する理論研究
江原正博
ワークショップ「キラルな光とキラルな物質」, 大阪 (ハイブリッド), 3月 1 日, 2023
12. 多孔性分子結晶 PdII-MMF による光照射オレフィン移動反応の反応機構
江原正博
IQCE 量子科学探索講演会 2022 「量子化学で探る化学の最先端」, オンライン, 1月 21 日, 2023.

出版実績

- 1) ★S. Muratsugu, K. Sawaguchi, T. Shiraogawa, S. Chiba, Y. Sakata, S. Shirai, H. Baba, M. Ehara, S. Akine, M. Tada, “Induced Chirality at Surface: Fixation of a dynamic *M/P* Invertible Helical Co_3 complex on SiO_2 ”, *Chem. Commun.* **60**, 2094-2097 (2024).
- 2) B. Boekfa, T. Maihom, M. Ehara, J. Limtrakul, “Investigation of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction on Palladium H-Beta Zeolite with DFT Calculations”, *Sci. Rep.* **14**, 611 (2024).
- 3) Y. Shui, D. Liu, P. Zhao, X. Zhao, M. Ehara, X. Lu, T. Akasaka, T. Yang, “Element Effects in Endohedral Metal–Metal-bonding Fullerenes $\text{M}_2@C_{82}$ ($\text{M} = \text{Sc}, \text{Y}, \text{La}, \text{Lu}$)”, *J. Chem. Phys.* **159**, 244302 (2023).
- 4) ★T. Nakajima, S. Tashiro, M. Ehara, M. Shionoya, “Selective Synthesis of Tightly- and Loosely-twisted Metallomacrocyclic Isomers Towards Precise Control of Helicity Inversion Motion”, *Nature Commun.* **14**, 7868 (2023).
- 5) S. A. Iqbal, P. Zhao, M. Ehara, S. Akine, “Acceleration and Deceleration of Chirality Inversion Speeds in a Dynamic Helical Metallocryptand by Alkali Metal Ion Binding”, *Science Advances*, **9**, ead5536 (2023).
- 6) J.-L. Jin, S.-F. Zhang, P. Zhao, Y.-L. Shen, J.-J. Fang, Z. Liu, M. Ehara, L.-W. Mi, Y.-P. Xie, X. Lu, “ $\text{Ag}_6\text{Cu}_8(\text{C}=\text{C}\text{Ar})_{14}(\text{DPPB})_2$: A Rigid Ligand Co-Protected Bimetallic Silver(I)-Copper(I) Cluster with Room-Temperature Luminescence”, *Chem. Asian J.* **18**, e202300844 (2023).
- 7) W.W. Wang, X. Zhao, M. Ehara, “Mechanistic Studies of Regiocontrolled Bisaddition of Fullerenes Driven by Oriented External Electric Fields”, *J. Org. Chem.* **88**, 15783-15789 (2023).
- 8) Y. Horita, S. Hossain, M. Ishimi, P. Zhao, M. Sera, T. Kawawaki, S. Takano, Y. Niihori, T. Nakamura, “Clarifying the Electronic Structure of Anion-templated Silver Nanoclusters by Optical Absorption Spectroscopy and Theoretical Calculation”, *J. Am. Chem. Soc.* **145**, 23533-23540 (2023).
- 9) L.H. Foianesi-Takeshige, X.-L. Pei, P. Zhao, H. Ube, Z. Lei, M. Ehara, M. Shionoya, “Reversible Luminochromism of an N-Heterocyclic Carbene-Protected Carbon-Centered Hexagold(I) Cluster by Solvent- and Mechanical-Stimuli”, *Adv. Opt. Mater.* **11**, 2301650 (2023).
- 10) Y. Maeda, R. Morooka, P. Zhao, M. Yamada, M. Ehara, “Control of Functionalized Single-Walled Carbon Nanotube Photoluminescence via Competition between Thermal Rearrangement and Elimination”, *Chem. Commun.* **59**, 11648-11651 (2023).
- 11) Y. Maeda, Y. Suzuki, Y. Konno, P. Zhao, N. Kikuchi, M. Yamada, M. Mitsuishi, A. T. H. Dao, H. Kasai, M. Ehara, “Selective Emergence of Photoluminescence at Telecommunication Wavelengths from Cyclic Perfluoroalkylated Carbon Nanotubes”, *Commun. Chem.* **6**, 159-1-10 (2023).
- 12) ★Z. Lei, P. Zhao, X.-L. Pei, H. Ube, M. Ehara, M. Shionoya, “Photoluminescence Control by Atomically Precise Surface Metallization of C-centered Hexagold(I) Clusters Using N-heterocyclic Carbenes”, *Chem. Sci.* **14**, 6207-6215 (2023).
- 13) Y. Konno, R. Morooka, T. Morishita, P. Zhao, N. Miyasaka, K. Ono, A. Noda, D. Uchida, R. Iwasaki, M. Yamada, M. Ehara, Y. Maeda, “Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes Influenced by the Tether Length of Reagents with Two Reactive Sites”, *Chem. Eur. J.* **29**, e202300766 (2023).
- 14) ★P. Zhao, M. Ehara, “Theoretical Insights into the Support Effect on the NO Activation over Platinum-Group Metal Catalysts”, *J. Chem. Phys.* **158**, 134701 (2023).

病気に関わるタンパク質の分子動力学シミュレーション

Molecular dynamics simulations of disease-related proteins

○奥村久士, 伊藤暁, 谷本勝一, 大多和克紀, 鈴木日奈子 (分子科学研究所)

1 研究目的, 内容

タンパク質は通常、生体内でそれぞれが正しく折りたたまれ、その機能を維持している。しかし、老化などの理由によりその濃度が高くなると凝集し、オリゴマーやアミロイド線維を形成する。オリゴマーは球状、アミロイド線維は線維状に凝集してできた物質である。これらのタンパク質の凝集体は約 40 種類の疾患と関連している。例えば、アルツハイマー病はアミロイド β ($A\beta$) ペプチドの凝集体が原因であるし、ポリグルタミン (polyQ) の凝集体はポリグルタミン病を引き起こす。タンパク質やペプチドの凝集体がこれらの疾患を引き起こす機構を解明するため、我々はこれまでにタンパク質やペプチドの凝集体に関するシミュレーションを行ってきた。今年度は $A\beta$ ペプチドのフラグメントとその凝集阻害剤、およびポリグルタミンとその阻害剤の分子シミュレーションを行った。

アルツハイマー病の治療のためには、 $A\beta$ ペプチドの凝集を阻害する必要がある。本研究ではポリフェノールを凝集阻害剤として用いる場合について薬剤開発への知見を得たいと考えた。ポリフェノールは *in vitro* 実験だけでなく *in vivo* 実験も行われており、凝集阻害剤としての効果が認められている。しかしながら、なぜ $A\beta$ ペプチドの凝集を阻害できるのかがはいまだわかっていない。そこで本研究では、 $A\beta$ ペプチドとポリフェノールの系に対して分子動力学シミュレーションを行い、 $A\beta$ ペプチドに対するポリフェノールの凝集阻害の効果を調べ、そのメカニズムを明らかにした。

ポリグルタミン病はグルタミンをコードする塩基配列の繰り返し回数の異常な増加 (一般に 35 ~ 40 回以上) という共通の遺伝子変異を原因とする神経変性疾患の総称である。変異遺伝子により産生された長いポリグルタミン鎖をもつポリグルタミンタンパク質はミスフォールドして分子内、及び分子間 β シート構造をもつモノマーやオリゴマーを形成し、最終的に難溶性の凝集体を形成する。この凝集体が神経細胞の中に蓄積して神経変性を引き起こすことで発症すると考えられている。ポリグルタミン病の治療のためには polyQ の凝集を阻害する必要がある。最近、実験研究によりアミノ酸の一つであるアルギニンが有力な凝集阻害物質として見出された。アルギニンは polyQ が分子内 β -シート構造を形成するのを抑制し、なおかつ polyQ が凝集してオリゴマーを形成するのを阻害する。さらに、このような凝集阻害効果は他のアミノ酸には見られず、アルギニンに特有のものであった。本研究ではアルギニンが polyQ の分子内 β -シート構造及び凝集体の形成を阻害する分子論的メカニズム、及びアミノ酸の中でアルギニンだけが凝集阻害効果をもつ要因を明らかにすることを目的とし、分子動力学シミュレーションを行った。

2 研究方法, 計算方法

2.1 アミロイド β フラグメントとその凝集阻害剤のレプリカ置換分子動力学シミュレーション

レプリカ交換法では、複数の系のコピー (レプリカ) に異なる温度を割り当てて同時に分子動力学計算を行い、その計算の途中で、ある 2 つのレプリカ間で温度の交換を行う。それぞれのレプリカの温度が変化し、それに伴い分子構造が変化することで、タンパク質の多くの構造をサンプルすることができる。我々は以前、

この手法を発展させてレプリカ置換法という方法を開発した。この手法では、諏訪・藤堂法を用いることで3つ以上のレプリカ間で温度の置換を行い、構造サンプリングの効率をさらに上げることができる。また、Replica Exchange with Solute Tempering (REST) 法は、系全体ではなく溶質の温度のみ、レプリカ間で交換を行う。最近、我々はレプリカ置換法と REST 法を組み合わせ、Replica Permutation with Solute Tempering (RPST) 法を開発した。RPST 法では、溶質の温度のみを、3つ以上のレプリカ間で入れ替えを行う。

本研究では RPST 法を A β ペプチドとポリフェノールに適用した。水中の A β ペプチドのフラグメント (A β (16-22) 図 1(a)) 2 分子に対してミリセチン (図 1(b)) またはロスマリン酸 (図 1(c)) を入れた系のシミュレーションを行った。計算には研究室で独自に開発している GEMB プログラムを用いた。ポリフェノールがないときも計算し、それと比較してポリフェノールを入れたことによる A β ペプチドの凝集への影響と、それらの間の相互作用に着目した。それぞれの系で4個のレプリカを用い、温度を 300 K から 500 K まで変化させ、300 K の構造のみ解析した。

2.2 ポリグルタミンとその凝集阻害剤のレプリカ置換分子動力学シミュレーション

本研究では polyQ の構造として神経毒性を発揮する閾値とされている 36 個のグルタミンが連続して結合したものをを用いた。polyQ のみを含む水溶液系、polyQ の周囲に 100 mM に相当するアルギニン配置した水溶液系、及び polyQ の周囲に 100 mM に相当するリジン配置した水溶液系の3種類用意した。シミュレーション手法としてレプリカ交換法を発展させた手法であるレプリカ置換法[6]を適用した。本研究では 48 個のレプリカを用意し、各レプリカに対してそれぞれ 650 ns のシミュレーションを実行した。ここでも計算には GEMB プログラムを用いた。

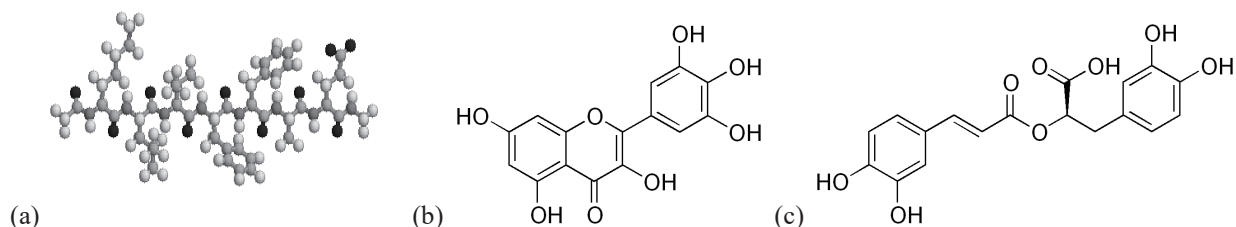


図 1 (a) A β 16-22、(b) ミリセチン、(c) ロスマリン酸の分子構造。

3 研究成果

3.1 アミロイド β フラグメントとその凝集阻害剤のレプリカ置換分子動力学シミュレーション

まず、A β フラグメント間の距離に着目した。ポリフェノールがない系と比較して、ミリセチンやロスマリン酸がある場合、A β 間の距離が近い構造は少なく、距離が遠い構造は多くなっていた。さらに、A β の二次構造の解析を行った。ポリフェノールが含まれていない系では、A β 間の距離が近いときに、分子間反平行 β シートを形成している。ミリセチンやロスマリン酸が相互作用することで、 β シートを形成する残基が減少することがわかった。また、ミリセチンを入れた系で、A β はヘリックス構造をとりやすいことが見られた。これらの結果はポリフェノールが A β フラグメントの凝集を阻害していることを示している。次に、ポリフェノールと A β フラグメントの間の接触確率を解析しその間の相互作用に着目した。ミリセチンはグルタミン酸と親水性の相互作用、フェニルアラニンと疎水性の相互作用をすることが見られた。このような相互作用

用が A β フラグメントのヘリックス構造形成を誘起し、 β シート構造を形成しにくくすると考えられる。ロスマリン酸は、グルタミン酸およびリジンと相互作用することがわかった (図 2)。すなわち、ロスマリン酸によって A β 同士の親水性相互作用が阻害されるということが考えられた。このように、ミリセチンとロスマリン酸は異なる凝集阻害機構を持っていることが示唆された。

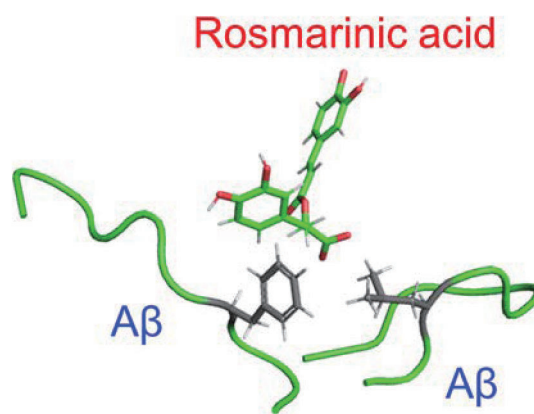


図 2 2本の A β フラグメントとロスマリン酸の構造。ロスマリン酸は、A β フラグメントのグルタミン酸およびリジンと相互作用することで、凝集を阻害していることが分かった。

3.2 ポリグルタミンとその凝集阻害剤のレプリカ置換分子動力学シミュレーション

まず、PolyQ モノマーと接触しているリガンドの平均数を計算した。その結果、PolyQ モノマーと接触しているリガンドの平均数は、アルギニンの方がリジンよりも多いことが分かった。この結果は、アルギニンがリジンよりも PolyQ モノマーの近傍に存在する、すなわちアルギニンが PolyQ モノマー間の相互作用を阻害していることを意味する。polyQ とアルギニンを含む系と polyQ とリジンを含む系の典型的なスナップショットを図 3 に示す。図 3(a)に示すように、リジンを含む系の polyQ モノマーは、分子内 β シート構造を形成していた。一方、図 3(b)に示すように、アルギニンを含む系の PolyQ モノマーの二次構造はほぼ完全に壊れていた。また、リジンよりもアルギニンの方が PolyQ モノマーを取り囲んでいた。これらの結果は、アルギニンがリジンよりも PolyQ モノマーに結合し、PolyQ モノマーの凝集を妨げていることを示唆している。

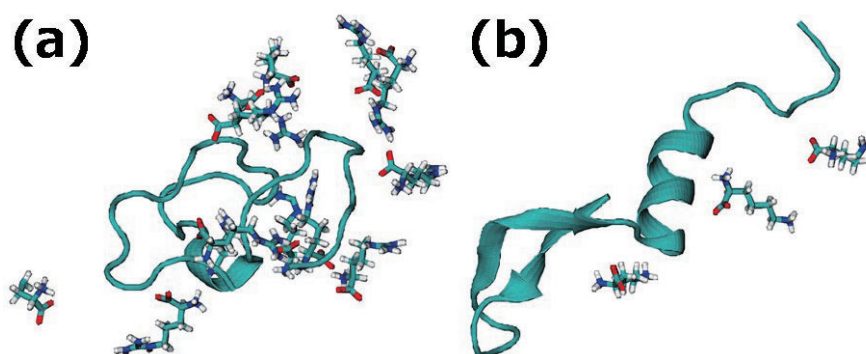


図 3 (a) polyQ とアルギニンを含む系と (b) polyQ とリジンを含む系の典型的なスナップショット。PolyQ はリボンモデル、リガンドは棒モデルで表現されている。

4 発表, 出版実績

- ★D. Fukuhara, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Inhibition of amyloid- β (16–22) aggregation by polyphenols using replica permutation with solute tempering molecular dynamics simulation”, *Biophys. Physicobiol.* 20 (2023) e200045 (11 pages).
- ★S. Tanimoto and H. Okumura: “Theoretical analysis of aggregation inhibition effect of arginine on polyglutamine protein by generalized ensemble method”, *J. Comput. Chem. Jpn.* 22 (2023) 18–20.
- ★H. Okumura, S. G. Itoh, H. Zen, and K. Nakamura: “Dissociation process of polyalanine aggregates by free electron laser irradiation”, *PLOS ONE* 18 (2023) e0291093 (15 pages).
- H. Koyama, H. Okumura, A. M. Ito, T. Otani, K. Nakamura, K. Kato, and T. Fujimori: “Effective mechanical potential of cell–cell interaction explains basic structures of three-dimensional morphogenesis”, *PLOS Comput. Biol.* 19 (2023) e1011306 (27 pages).
- M. Yagi-Utsumi, S. G. Itoh, H. Okumura, K. Yanagisawa, K. Kato, and K. Nishimura: “The double-layered structure of amyloid- β assemblage on GM1-containing membranes catalytically promotes fibrillization”, *ACS Chem. Neurosci.* 14 (2023) 2648–2657.
- H. Okumura: “Perspective for Molecular Dynamics Simulation Studies of Amyloid- β Aggregates”, *J. Phys. Chem. B* 127 (2023) 10931–10940.
- ★伊藤暁, 矢木真穂, 加藤晃一, 奥村久士: 「アミロイドベータペプチドの凝集初期過程の分子シミュレーション」月刊「細胞」 55 (2023) 784-788.
- H. Okumura, T. Kawasaki, and K. Nakamura: “Probing protein misfolding and dissociation with an infrared free-electron laser”, in *Methods in Enzymology*, Ed. Arun K. Shukla (Academic Press, Cambridge, U.S.A., 2023), Volume 679 “Integrated Methods in Protein Biochemistry: Part B”, Chap. 3, Pages 65–96.

分子動力学計算と量子化学計算による液体の分子間相互作用の研究

Molecular interactions in liquid phase studied by molecular dynamics simulations and quantum chemical calculations

○長坂 将成 (分子科学研究所)、足立 純一、熊木 文俊 (高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所)

1 研究目的

我々は様々な液体試料の軟 X 線吸収分光(XAS)測定と、光化学反応、電気化学反応、触媒反応などの様々な溶液中の化学現象のオペランド XAS 測定を行ってきた。これらの実験は、分子研 UVSOR-III の軟 X 線ビームライン BL3U と、高エネルギー加速器研究機構放射光実験施設(KEK-PF)の軟 X 線ビームライン BL-7A, BL-13A で行っている。様々な液体の XAS スペクトルから、その液体構造と分子間相互作用を調べるには、量子化学に基づく内殻励起計算を行い、実験結果と比較することが重要である。本年度は、高分子であるポリイソプロピルアクリルアミド(PNIPAM)が、水とメタノール中では溶解するのに対して、メタノール水溶液では不溶となる共貧性溶媒効果を、酸素 K 吸収端 XAS 測定から調べた結果を報告する[1]。

2 研究方法、計算方法

メタノール水溶液中の PNIPAM とメタノールと水の間モデル構造を得るために、GROMACS を用いて分子動力学計算を行った。そして、得られた動径分布関数から、PNIPAM の C=O 基にメタノールと水が水素結合するときの、結合距離と結合角を求めた。モデル構造の内殻励起計算には小杉信博教授の開発した GSCF3 を用いた。これにより、高分子 PNIPAM と、PNIPAM のユニットであるイソプロピルアクリルアミド(NIPAM)の様々な水素結合モデルにおける、酸素 K 吸収端の内殻励起スペクトルを計算した。

3 研究成果

図 1 に NIPAM と PNIPAM の水素結合モデルの酸素 K 吸収端の内殻励起スペクトルを示す。NIPAM の内殻励起スペクトルにおいて、メタノールと水の水素結合から、2つの水の水素結合になると、NIPAM の C=O π^* ピークが 43 meV の高エネルギーシフトとなる。PNIPAM の内殻励起スペクトルの水素結合の変化においても、C=O π^* ピークが同様に 48 meV の高エネルギーシフトとなる。これらのエネルギーシフトは、水素結合がメタノールと水から 2つの水に変化したことにより起こるものであり、実験で得られたメタノール水溶液 $(\text{MeOH})_x(\text{H}_2\text{O})_{1-x}$ の MeOH が豊富な領域($1.0 > x > 0.4$)における、PNIPAM の C=O π^* ピークのエネルギーシフトと良く一致する。一方、NIPAM と PNIPAM の C=O π^* ピークのエネルギー位置を確認すると、PNIPAM の方が 228 meV だけ高エネルギー側にあることが分かった。この高エネルギーシフトは、PNIPAM の高分子ユニット間の分子間相互作用によるものである。実験で得られた C=O π^* ピークも純メタノール($x = 1.0$)と比較して、純水($x = 0.0$)では 127 meV の高エネルギーシフトを示すことが分かっている。ここから、PNIPAM は純メタノール中では、高分子鎖が伸びた状態で分子間相互作用が弱いのにに対して、純水中では高分子が丸まった構造となり、その分子間相互作用が大きくなっていることが分かった。以上のように、PNIPAM は純水と純メタノール中で溶解するが、その分子構造は大きく異なった状態であることが分かった。純水中では

PNIPAM は丸まっているが、疎水性水和により高分子ユニットの間に水が存在するため、析出はしない。そして、メタノール水溶液中では、メタノールクラスターと PNIPAM の疎水性相互作用により、PNIPAM の疎水性水和が壊されて、PNIPAM は析出する。これにより、メタノール水溶液の中間の濃度領域で PNIPAM が不溶となる共貧性溶媒効果が現れたといえる。

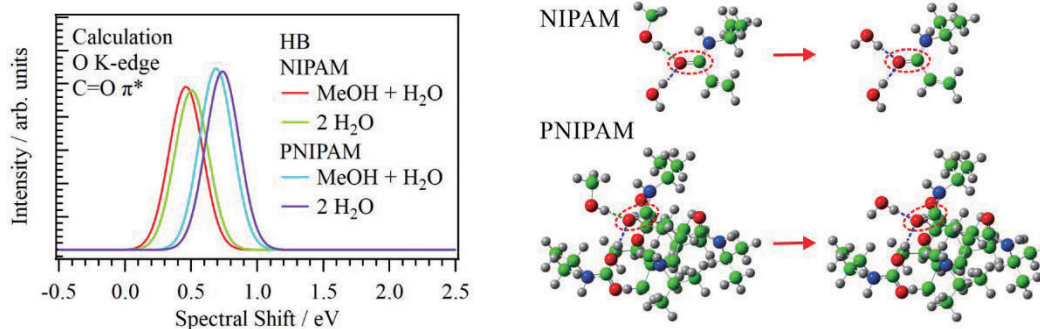


図 1. NIPAM と PNIPAM の水素結合モデルの酸素 K 吸収端の内殻励起スペクトル。挿図には NIPAM と PNIPAM がメタノールと水の水素結合から、2 つの水の水素結合に変わるモデル構造を示している。

4 発表実績または予定

- [1] ★ “Time-Resolved Soft X-ray Absorption Spectroscopy for Observing Photochemical Reactions in Solutions”, M. Nagasaka, Conference on Laser and Synchrotron Radiation Combination Experiment 2023 (LSC 2023), OPTICS & PHOTONICS International Congress 2023, Yokohama (Japan), 2023/4/20. (招待講演)
- [2] ★ “Operando Soft X-ray Absorption Spectroscopy for Observing Chemical Processes in Solutions”, M. Nagasaka, UVSOR-III + MAX IV International Workshop: Frontier of Soft X-ray Spectroscopy for Chemical Processes in Solutions, Okazaki (Japan), 2023/10/3. (招待講演)
- [3] ★ “Chemical Processes in Solutions Probed by Soft X-ray Absorption Spectroscopy”, M. Nagasaka, International Symposium on X-ray Spectroscopies of Synchrotron Radiation, Toyama (Japan), 2024/3/25. (招待講演)
- [4] ★ “軟 X 線吸収分光法によるメタノール水溶液中の PNIPAM ポリマーの共貧性溶媒効果の研究”, 長坂将成, 熊木文俊, Y. Yao, 足立純一, 望月建爾, 第 26 回 XAFS 討論会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2023/9/6.
- [5] ★ “軟 X 線吸収分光法によるメタノール水溶液中の PNIPAM ポリマーの共貧性溶媒効果の研究”, 長坂将成, 熊木文俊, Y. Yao, 足立純一, 望月建爾, 第 17 回分子科学討論会, 大阪大学豊中キャンパス, 2023/9/12.
- [6] ★ “軟 X 線吸収分光法によるバイオ研究の現状と展望”, 長坂将成, UVSOR シンポジウム 2023 特別企画講演「バイオ系における光科学の展開」, 岡崎コンファレンスセンター, 2023/12/2. (招待講演)

5 出版実績または予定

- [1] ★ M. Nagasaka, F. Kumaki, Y. Yao, J. Adachi, and K. Mochizuki, “Mechanism of Poly(*N*-isopropylacrylamide) Cononsolvency in Aqueous Methanol Solutions Explored *via* Oxygen K-edge X-ray Absorption Spectroscopy”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26**, 13634-13638 (2024).

抗体分子の構造ダイナミクスの探査および転移酵素による糖鎖形成の分子メ

カニズムの理解

Exploration of the structural dynamics of antibody molecules and understanding the molecular mechanisms of glycan formation by transferases

○谷中 冨子（生命創成探究センター）

1 研究方法、計算方法

抗体の機能は、生体内に細菌やウイルスなどの異物が侵入した際に、それらを排除するように免疫システムを活性化させることである。抗体による免疫機能が発動される際には、抗原およびエフェクター分子との相互作用が必要不可欠であり、抗原を認識したという情報がエフェクター分子と結合する領域の状態に反映されているものと考えられる。しかしながら、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。抗体は抗原やエフェクター分子との相互作用に伴って、ドメインの相対配置が変化することが知られているが、結晶構造から得られた断片的な知見にとどまっている。そのため、抗原結合が、抗体分子の柔構造の中に隠された分子経路を通じて、遠位に位置する他分子との相互作用部位のコンフォメーションにアロステリックに変化をもたらす効果について、体系的に理解されていないのが現状である。分子動力学シミュレーションにより、抗体全長の動的構造アンサンブルを得て、その分子内ネットワークを解読することで、抗体の分子内ネットワークに着目した改変による高機能性抗体の設計が可能となれば、抗体工学の可能性は大きく広がることが期待される。

これまで我々は免疫系において主要な役割を担い、結晶構造情報が豊富にある抗体の Fc 領域に着目し、その動的な立体構造について分子シミュレーションと核磁気共鳴 (NMR) 法および X 線小角散乱 (SAXS) 法を用いた構造解析手法を確立してきた。この手法を抗体全長に応用し、糖タンパク質の動的構造変化が機能の発動に結びつく分子メカニズムを解明する。MD 計算によって得られる複数のコンフォマーを考慮した立体構造モデルを作成し、NMR や SAXS などの計測によって観測される構造情報の理論値を算出することを計画した。抗体の分子シミュレーションには AMBER プログラムパッケージおよび GLYCAM06 力場を利用した。抗体の Fc 領域を分子生物学手法によって調製し、分子科学研究所の高磁場 NMR 装置を利用した多次元計測によって、その立体構造情報を取得した。このようにして得られた実験値と理論値を比較することで、構造サンプリングの適切さを評価し、抗体の糖鎖部分とタンパク質部分双方の立体構造を溶液中でのダイナミクスを含めて明らかにすることを試みた。さらに抗体の分子内相互作用ネットワークを解析し、ミクロな相互作用ネットワークとマクロな四次構造変化との相関を明らかにすることに取り組んだ。

加えて、年度途中より、研究対象の拡大により、転移酵素による糖鎖形成の分子メカニズムの理解にも取り組んだ。糖鎖の立体構造の揺らぎは、糖鎖が関与する分子間相互作用の制御に密接に関与していると考えら

れる。分子シミュレーションから得られる糖鎖の立体構造アンサンブルを用いて、タンパク質との動的な相互作用を評価する手法の開発に取り組んだ。

2 研究成果

2-1 抗体の構造ダイナミクスの探査

本年度は、核磁気共鳴（NMR）法を用いて IgG 全長を観測するための基盤の整備を行うとともに、分子動力学（MD）シミュレーションによる IgG と Fc γ R の複合体の動的なコンフォメーション空間を探査するための技術開発を行った。NMR 観測の基盤整備においては、代表的なバイオ医薬品であるリツキシマブをモデル抗体として、市販の抗体に加えてリツキシマブの糖鎖構造改変体を作成してスペクトル計測を行った。これにより、非フコシル化や非ガラクトシル化に伴う信号変化を非標識条件下で明確に捉えることに成功し、NMR を用いて IgG 全長を観測する基盤を整備することができた。

MD シミュレーションにおいては、IgG および、IgG と Fc γ R の複合体の動的構造空間を探査するための技術開発を行った。IgG は Fc の約 3 倍の分子量を持つことに鑑みて、粗視化 MD 法とレプリカ交換 MD 法を組み合わせた構造空間の探査を行った。これにより、全原子 MD を行うよりも効率よく IgG と Fc γ R の複合体について広い構造空間を探査することに成功した。さらに、溶液中での構造空間をより正確に詳細に探査するため、粗視化 MD で得られた構造から全原子構造を再構築し、様々な構造を初期構造として全原子 MD を行うことを目指している。そのため、粗視化 MD によって得られた構造を全原子構造に再構築するための方法論の開発にも取り組んだ。その結果、粗視化モデルの構築に用いた IgG と Fc γ R の複合体の全原子モデルを初期構造とし、粗視化 MD で得られたコンフォメーションに近づけるための拘束をかけた短時間の全原子 MD 行う方法が、全原子モデルの再構築に最も適していることが明らかとなった。

さらに、高速原子間力顕微鏡を用いた IgG と Fc γ R11a および Fc γ RI の相互作用評価系を構築し、IgG 改変体のエフェクター分子との相互作用を評価するための基盤を整備した。

当初の計画通り、IgG の NMR 観測をおこなう基盤を整備し、非フコシル化や非ガラクトシル化に伴う信号変化を非標識条件下で明確に捉えることができた。また、Fc の約 3 倍の分子量を持つ IgG および、それよりもさらに大きい IgG と Fc γ R の複合体の動的なコンフォメーション空間を探査するための技術開発に取り組み、その方法論を確立しつつある。ここの方法論の開発の過程で、思いがけず、これまで詳細が不明であった IgG と Fc γ R の相互作用の新規相互作用部位を明らかにすることにも成功した。さらに、次年度以降に行う相互作用の評価のための評価系も構築することができた。そのため、研究計画は当初の想定以上に進展している。

2-2 転移酵素による糖鎖形成の分子メカニズムの理解

分子動力学（MD）シミュレーションを通して、糖鎖の動的な三次元構造の描像と、タンパク質との相互作用メカニズムの解明に取り組んだ。糖鎖は自由度の高い分子構造をもち、そのコンフォメーションは大き

く揺らいでいる。糖鎖の立体構造ダイナミクスは、糖鎖とタンパク質との相互作用の制御に密接に関与していると考えられる。しかし、糖鎖に関わる分子間相互作用を解析する上で、糖鎖の揺らぎを考慮する方法は限られる。そこで本共同研究では、MD シミュレーションから得られる糖鎖の立体構造アンサンブルを用いて、相互作用を評価する手法の開発に取り組んだ。

特に、グルクロン酸転移酵素による糖転移反応をモデルとして、糖鎖と酵素の動的な相互作用の解析を試みた。基質となる複合型三分岐糖鎖のシミュレーションには、網羅的な構造サンプリングを行うためにレプリカ交換 MD 法を用いた。得られた糖鎖の立体構造アンサンブルと、データベースに登録されている酵素の結晶構造情報を利用して複合体構造をモデリングし、糖鎖-酵素間の相互作用を評価した。その結果、立体構造のダイナミクスを考慮することで、同一な糖鎖配列に対する酵素の反応性の違いを見積ることができ、生化学実験の結果ともよい一致を示すことがわかった。

また、糖鎖の動的挙動を考慮した、糖タンパク質複合体の構造評価方法についても検討した。糖鎖のシミュレーションデータを活用し、複合体界面における糖鎖の衝突頻度を指標とすることで、より適切な複合体モデルを絞り込むことができた。

3 発表実績または予定

★1)山口拓実, 谷中冴子, 加藤晃一, “分子シミュレーションによる糖鎖の3次元構造の動態予測,” タンパク質の構造解析手法とIn silicoスクリーニングへの応用事例, 技術情報協会, pp.237-245, 2023.

★2)犬塚健剛、関 健仁、山口拓実、矢木宏和、矢木真穂、加藤晃一, “糖鎖の構造アンサンブルを考慮した糖タンパク質複合体の評価方法の検討,” 糖鎖科学中部拠点 第19回若手のカフォーラム, 静岡, 2023年9月.

★3)関 健仁, 山口拓実, 矢木宏和, 加藤晃一, “糖鎖の動的立体構造アンサンブルと糖転移酵素の相互作用評価法の開発,” 日本化学会 第104春季年会, 船橋, 2024年3月.

4) **Koichi Kato** "NMR Characterization of Antibodies as Biopharmaceutical Glycoproteins", The 7th bilateral Taiwan-Japan Symposium (TJNMR2024), Hiroshima, Japan (Mar. 2024), 国内, 口頭

5) **Koichi Kato** "NMR characterization of conformational dynamics of oligosaccharides and glycoproteins for evaluating and improving their functionality", GlycoNMR Summit, on-line (Dec. 2023), オンライン, 口頭

6) **Koichi Kato**, Saeko Yanaka "NMR Characterization of Immunoglobulin G Glycoproteins for Evaluation and Development of Therapeutic Antibodies", Asia-Pacific Nuclear Magnetic Resonance Symposium (APNMR2023), Taipei, Taiwan (Sep. 2023), 国外, 口頭

★7) 谷中冴子, **加藤晃一** 「構造ダイナミクスに着目した抗体の隠された機能の探査」, 第 23 回 日本蛋白質科学会年会, 名古屋, 2023 年 7 月, 国内, 口頭

8) **加藤晃一** 「バイオ医薬品の高機能化に向けた糖鎖の生命分子構造学」, 2023 年度分子研異分野技術交流セミナー (第 2 回) ～創薬リード探索の先端と計測技術～, 岡崎, 2023 年 06 月, 国内, 口頭

★9) **Koichi Kato**, Saeko Yanaka "Dynamic Structures and Interactions of Immunoglobulin G Glycoproteins as Therapeutic Antibodies", 14th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2023), Seoul, Korea (Jun. 2023), 国外, 口頭

★10) Saeko Yanaka, “Unveiling the Hidden Functions of Antibodies: Insights from Structural Analysis in Their Native Environment”, The molecular organization of living systems, Denmark, September 2023, 国外, 口頭

★11) 谷中冴子, 「構造ダイナミクスの観点からの抗体の機能解読と改変」, 第 96 回日本生化学会年会, 福岡, 2023 年 11 月, 国内, 口頭

★12) 谷中冴子, 「抗体分子に秘められた機能部位: 分子構造から見るその機能と応用」, 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2023 年 12 月, 国内, 口頭

4 出版実績または予定

本研究の成果は原著論文にて発表予定である。

生体分子マシンにおけるマルチスケールな機能発現ダイナミクス of 分子シ

ミュレーション

Molecular simulations of multiscale dynamics in the function of biomolecular machines

○岡崎 圭一、大貫 隼、Md Iqbal Mahmood、小林 稜平
(分子科学研究所 計算科学研究センター)

1 研究目的

細胞で働く生体分子マシンは、機能発現の際に構造をダイナミックに変化させる。例えば、モータータンパク質は、化学エネルギーを用いて、レールの上を歩いたり、固定子に対して回転したりする。トランスポータータンパク質は、細胞膜に対して内側に開いた構造と外側に開いた構造間で構造変化することで基質分子を輸送する。また、細胞膜リモデリングタンパク質は、細胞膜上で集合体を作って細胞膜を変形させる。このような構造ダイナミクスは、時間スケールでピコ秒から秒のオーダー、空間スケールでサブナノメートルからマイクロメートルのオーダーに及ぶ多階層(マルチスケール)なプロセスである。このようなマルチスケールなダイナミクスをシミュレートするには、サンプリング手法やマルチスケールモデルを駆使する必要がある。まず、トランスポーターの動作メカニズムを原子レベルで解明するために全原子 MD シミュレーションと AlphaFold2 による構造予測を行う。また、細胞膜切断に関わるダイナミンの動作メカニズムを解明するために、細胞膜とダイナミン多量体からなる大規模系の粗視化 MD シミュレーションを行う。さらに、回転モーターにおける一方向性阻害メカニズムを解明するために、回転子にトルクを加えた全原子分子動力学 (MD) シミュレーションを行う。

2 研究方法、計算方法

シュウ酸トランスポーター (OxIT) については、X 線結晶構造解析により得られた外向き開構造と閉塞構造をもとに CHARMM-GUI を用いてトランスポータータンパク質を POPE 脂質膜に埋め込み、Amber ff14SB と Lipid14 力場を用いた全原子モデルを構築後、AMBER により MD シミュレーションを行った。また、AlphaFold2 を用いて、野生・改変型 OxIT 配列で構造予測を行った。

ダイナミンについては、ダイナミン多量体構造をクライオ電子顕微鏡法による密度マップからモデリングした後、LipidWrapper により用意したチューブ状 DOPS 脂質膜上に配置し、粗視化 MARTINI3 モデルによる系を構築して、GROMACS により MD シミュレーションを行った。

回転分子モーター F₁-ATPase については、阻害因子 IF₁ が結合した結晶構造をもとに IF₁ の欠損部位を MODELLER によりモデリングしたものを初期構造として用いて、Amber ff14SB 力場を用いた全原子モデルを構築後、NAMD とそのスクリプトで実装した外部トルクポテンシャルをかけて回転子サブユニットを加水分解・合成方向に一定の速度で回転させる MD シミュレーションを行った。

3 研究成果

Oxalobacter formigenes という腸細菌が持つシュウ酸トランスポーターOxITは、我々の体内シュウ酸レベルの調節に重要なタンパク質である。一般的に、トランスポーターは、外向き構造、閉塞構造、内向き構造と構造を変化させて基質結合部位を膜の外側・内側に交互に露出させることで基質を輸送する交互アクセスモデルが知られている。OxITについては、X線結晶構造解析により外向き構造と閉塞構造が得られたが、内向き構造は実験的には得られていない。我々は、以前同定したOxITの内側ゲート付近の相互作用をブーストするGaussian accelerated MDにより内向き構造を得ることに成功した。さらに、ドメイン界面コンタクトの解析と共進化解析から内向き構造を安定化するアミノ酸変異を予想してAlphaFold2で予測したところ、野生型と比べてより内向き構造が出るのが分かり、予想が裏付けられた。この結果は、*J. Phys. Chem. Lett.* 誌に出版された。

ダイナミンはチューブ状細胞膜上に集合して多量体構造を形成して、GTP加水分解エネルギーを使って構造変化することで細胞膜を収縮させて切断するが、詳細な分子メカニズムは分かっていない。我々は、粗視化MARTINIモデルを用いて、チューブ状脂質膜とダイナミン多量体からなる系を構築して全ビーズ数50万個以上の大規模MDシミュレーションを行い、GTP状態の安定構造を得ることができた。さらに、ダイナミンの構造変化を誘起して、チューブ状脂質膜の部分的な変形を観察した。

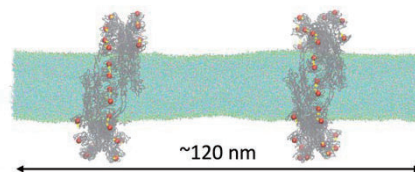


図1. ダイナミンとチューブ状脂質膜

回転分子モーターF₁-ATPaseの阻害因子IF₁は、中心軸の回転方向依存的な阻害をする。つまり、ATP合成方向へ回転させると阻害が解除されるが、ATP加水分解方向では解除されない。この分子メカニズムを解明するため、中心軸に外力をかけて回転させるシミュレーションを行い、ATP合成方向へ回転させたときにIF₁の構造が段階的に崩壊することを見出した。

4 発表実績または予定

- ★ [Kei-ichi Okazaki](#), “Conformational dynamics of transporter proteins revealed by molecular simulation and AlphaFold2”, 第61回日本生物物理学会年会, シミュレーションで迫る膜輸送体の新発見 / New insight into membrane transport proteins by simulation studies, 名古屋国際会議場, 2023/11/15

5 出版実績または予定

- ★ Maho Yagi-Utsumi, Haruko Miura, Christian Ganser, Hiroki Watanabe, Methanee Hiranyakorn, Tadashi Satoh, Takayuki Uchihashi, Koichi Kato, [#Kei-ichi Okazaki](#), and [#Kazuhiro Aoki](#) “Molecular Design of FRET Probes Based on Domain Rearrangement of Protein Disulfide Isomerase for Monitoring Intracellular Redox Status”, *Int. J. Mol. Sci.* 24(16), 12865 (2023) <https://doi.org/10.3390/ijms241612865>
- ★ [Jun Ohnuki](#), [Titouan Jaunet-Lahary](#), Atsuko Yamashita, and [#Kei-ichi Okazaki](#) "Accelerated Molecular Dynamics and AlphaFold Uncover a Missing Conformational State of Transporter Protein OxIT", *J. Phys. Chem. Lett.* 15, 725-732 (2024) <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.3c03052>
- ★ Kazushi Okada, Takuma Kikutsuji, [Kei-ichi Okazaki](#), Toshifumi Mori, [#Kang Kim](#), Nobuyuki Matubayasi "Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach", *J. Chem. Phys.* 160, 174110 (2024) <https://doi.org/10.1063/5.0203346>

周期的3次元有機構造体の創製

Construction of 3D Organic Architectures

○瀬川泰知・塚本兼司・平田直・長瀬真依・廣田宗士・渡邊幸佑・吉田瑠（分子研）

1 研究目的、内容

我々は、3次元的な広がりのある π 共役分子および分子集合体を「周期的3次元有機構造体」と位置づけ、これらの合成経路探索や基礎物性の探索を行っている。またこれらは3次元に共役構造が広がった電子状態をもち、平面構造とは異なる性質や機能を発現することが期待される。

2 研究方法、計算方法

計算は全てGaussian 16を使用して行なった。B3LYP/6-31G(d)を用いて構造最適化を行い、得られた構造について振動数計算を行うことで最安定構造を決定した。

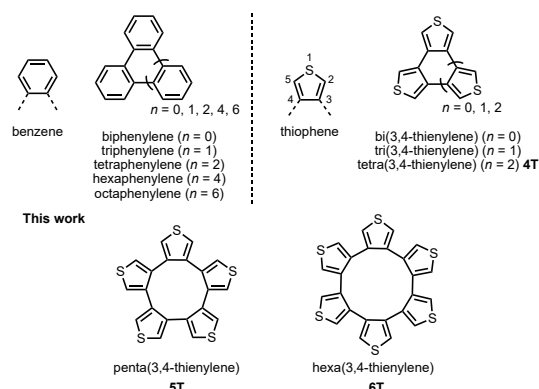
3 研究成果

3-1. チオフェン環状多量体¹

チオフェン環は6 π 電子系の5員環芳香族化合物であり、ベンゼン環と同様に π 電子が5原子に非局在化している。 π 電子が非局在化した分子を縮環することで π 電子が連なり、より広がった π 共役分子を構築することができる。 π 共役分子内のベンゼン環をチオフェン環に置き換えることで、電子的・光学的特性の変化、分子間の硫黄間相互作用によるキャリア輸送特性の向上、チオフェン環の立体障害の小ささによる分子構造や分子配列構造の変化、チオフェン環の芳香族性の低さに起因する反応性の創出といった特徴が付与できる。これらの特徴から、チオフェン環は有機電子材料の開発において重要な役割を果たしており、チオフェン環の導入により魅力的な性質をもつ新たな π 共役分子群の創出が期待されている。

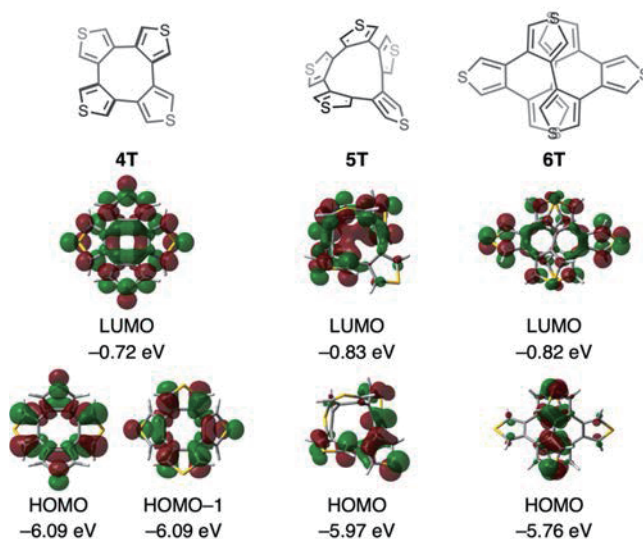
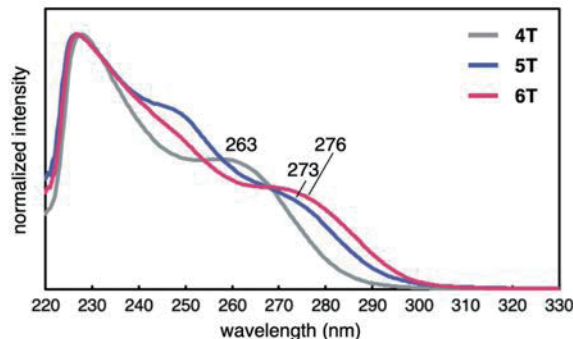
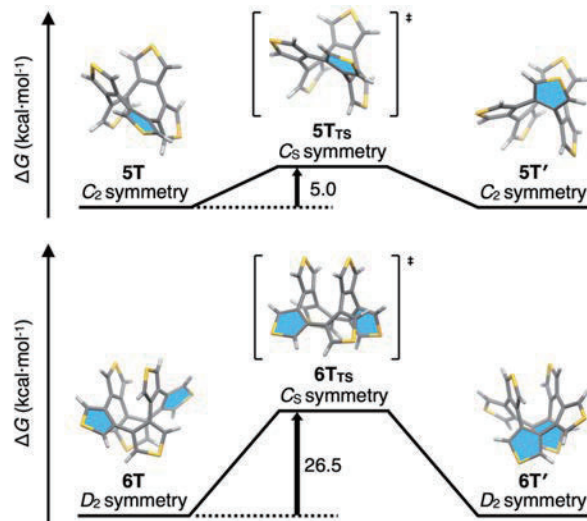
これまで多数の含チオフェン環 π 共役分子が合成されてきたなかで、近年はひずみをもつ非平面 π 共役分子の合成に注目が集まっている。しかし非平面分子は一般的に内在するひずみエネルギーにより不安定であり、またその合成法が限られているため、非平面 π 共役分子の合成例は平面 π 共役分子に比べて未だ少ない。非平面性は、芳香族性や電子的・光学的特性、動的挙動、溶解性、結晶構造に影響を与えるため、非平面 π 共役分子の研究

は新しい有機電子材料の設計に貢献することが期待される。したがって、チオフェン環が縮環した新たな非平面 π 共役分子の構築は、個々の分子で異なる構造的・電子的・光学的・物理的性質を明らかにするだけでなく、有機電子材料の開発において適切な分子設計を行うために必要な知見をもたらす重要な課題である。



1) M. Nagase, *Ph.D. Thesis*, SOKENDAI, 2024.

今回我々は、5個および6個のチオフェン環が3,4位で縮環した分子であるチオフェン環状5量体およびチオフェン環状6量体の合成に成功した。芳香環を環状に結合させた分子は、その構造に由来した電子的・光学的に多彩な性質を示す興味深い化合物である。しかし、大環状構造の形成に伴いひずみエネルギーがかかるために合成は困難であることが多い。本研究ではニッケル触媒を用いたホウ素化反応、パラジウム触媒を用いた鈴木-宮浦クロスカップリング反応、およびニッケル錯体を用いたホモカップリング反応を利用し、高い反応性をもつ α 位を保持しながら大環状構造を構築することに成功した。鈴木宮浦クロスカップリング反応においては、過剰量の有機ハロゲン化物の使用により、多量体の生成を効果的に抑制できたと考えている。単結晶X線構造解析より、チオフェン環状5量体は C_2 対称であり、チオフェン環状6量体は D_2 対称の構造であることを確認した。また、チオフェン環状4量体を含めた3分子の固体中の立体構造を比較した結果、3,3'-ビチオフェン部位の最小の二面角がチオフェン環の数の増加に伴い減少することを明らかにした。新たに合成した2つの分子の ^1H NMRスペクトルは興味深いことに大きく異なり、チオフェン環状5量体では1本のシングレットが観測された一方で、チオフェン環状6量体ではシングレット、ダブルット、ダブルットの3種類のシグナルが観測され、これらは低温および高温において変化はなかった。DFT計算によって異性化障壁を算出したところ、環状5量体は5.0 kcal/mol、環状6量体は26.5 kcal/molであり、この異性化障壁の差がNMRスペクトルの違いとして現れていることを明らかにした。さらに、サイズ依存性は吸収スペクトルにおいて観測され、環状4量体から環状6量体へ最長吸収極大波長が長波長側に13 nmシフトした。DFT計算の結果から、チオフェン環の数が増えるにつれて最高被占軌道エネルギー(HOMO)が上がり最低空軌道エネルギー(LUMO)が下がることがわかり、これは光物性測定の結果と一致している。得られたチオフェン環状5量体およびチオフェン環状6量体は、大環状の非平面構造と反応活性な α 位を活用した新たな縮環 π 共役化合物合成のプラットフォームとして非常に有望である。

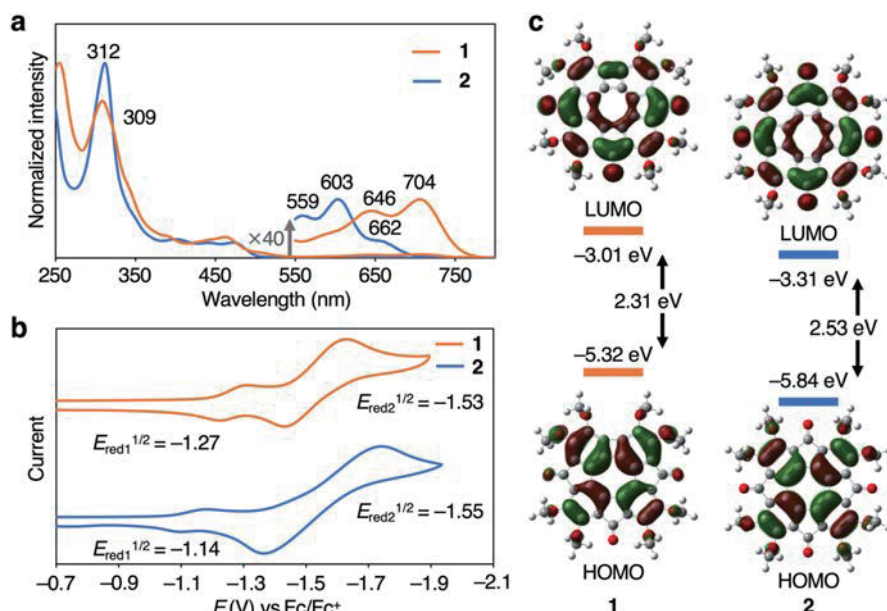


3-2. 反芳香族性をもつ含4員環 π 共役分子

我々は、テトラフェニレンに対するカルボニル化反応において、予期せず4,5,6,8員環を有するトリカルボニル体**1**が合成した。テトラフェニレンに対するカルボニル化反応を炭酸ジメチルを炭素源として用いたところ、予期せず4員環を有するトリカルボニル化体**1**が主生成物として得た。これはこれまでの4員環化合物の合成方法とは異なり、構造内に新たに4員環を導入できる新しい手法である。炭素源にジメチルカルバモイルクロリドを用いることで、テトラカルボニル化体**2**を主生成物として得た。それぞれの化合物の構造はX線結晶構造解析により決定された。化合物**1**及び化合物**2**のUV-Visスペクトル測定やCV測定、DFT計算を行い、電子的性質について明らかにした。

化合物**1**及び**2**の構造やパッキング状態を決定するために、X線結晶構造解析を行い、それぞれの構造を決定することに成功した。化合物**1**及び**2**の単結晶はそれぞれ、クロロホルム/ペンタン溶液から化合物**1**及び**2**の深緑色の針状結晶が得られた。X線結晶構造解析によって、化合物**1**であるトリカルボニル及び化合物**2**であるテトラカルボニル体の構造を確認した。化合物**1**の結晶は $I2/a$ の空間群で、カラムナー状のパッキングを示した。化合物**2**の結晶は $Pbcn$ の空間群で、化合物**1**と同様にカラムナー状のパッキングであった。それぞれの化合物は結晶学的に独立した2分子であった。

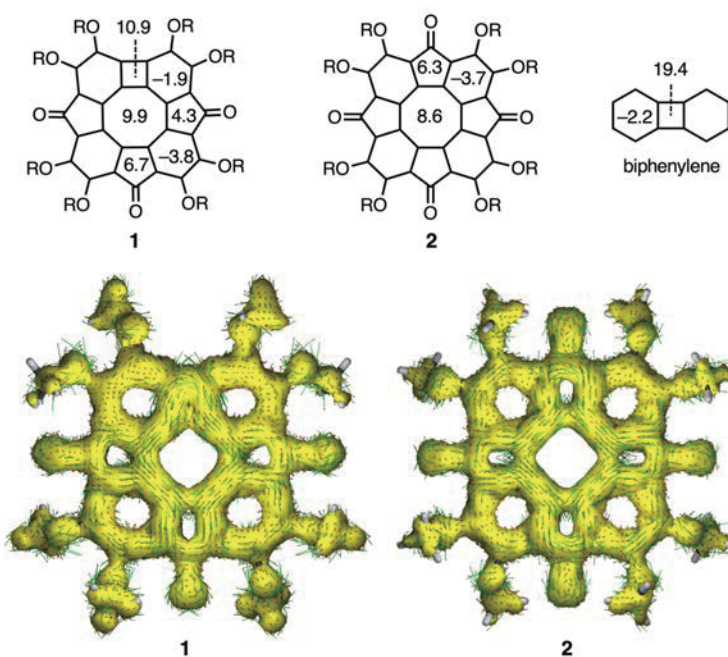
化合物に導入された4員環がフロンティア軌道に与える影響を調べるため、吸収スペクトル測定および電気化学測定を行った。合成した化合物**1**および**2**のそれぞれをジクロロメタンに溶かし紫外可視吸光測定を行った。測定の結果、化合物**1**、**2**はともに紫外領域および可視領域に吸収ピークをもつ。紫外領域では、化合物**1**、**2**の両方とも310 nm付近に吸収ピーク



が見られた。一方で、可視領域では化合物**2**では600 nm付近に吸収ピークが見られたのに対し、化合物**1**は長波長シフトし、710 nm付近に吸収ピークが確認された。この結果から化合物**1**は**2**と比較して狭いHOMO-LUMOギャップを持っているものと考えられる。次に化合物**1**及び**2**の電気化学測定を行った。THFでは化合物**1**は**2**よりも低い還元電位(-1.27 V vs -1.14 V)を示した。それぞれのLUMO準位は-3.33 eV及び-3.46 eVであった。

光・電気化学測定に引き続き、化合物**1,2**の性質を調べるため、DFT計算を用いて真空中の最安定構造及び、エネルギー計算を行い、それぞれの化合物のフロンティア軌道準位を決定した。構造最適化計算の結果、化合物**1**、**2**ともにやや平面構造から外れていることがわかった。化合物**1**(2.31 eV)は化合物**2**(2.53 eV)よりもHOMO-LUMOギャップは狭く、LUMOの準位が高いことが明らかになった。これは、化合物**1**のビフェニレン部位の π 共役に起因しているものと考えられる。この結果は吸収測定や電気化学測定の結果を裏付ける結果であった。

合成した化合物**1**及び**2**の環電流を調査するために、各環におけるNICS(0)値をGIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)で計算した。化合物**1**の4員環部のNICS(0)値は10.9と強い正の値を示し、常磁性環電流の存在が示唆され、反芳香族性を有するものと考えられる。また、5員環部(4.3-6.7)、ベンゼン環は4員環近傍で-1.9を示し、遠方では-3.8であった。化合物**2**についても同様に、5員環で正の値(6.3)、6員環で負の値(-3.7)であった。化合物**1,2**で、5員環が正のNICS値を示したことは、カルボニル基の分極による4 π の共鳴構造の寄与によって、弱い反芳香族性が存在するためであると考えられる。8員環部(9.9 for **1**, 8.6 for **2**)も高い値を示した。中央の8員環については反芳香族性を示すと考えられる。また、ACID計算を行った。化合物**1**のACID plotは4員環及び中央の8員環での反時計回りの環電流を示している。また、5員環も反芳香族的な電流が見えた。これらの結果は、NICS値による芳香族性の解釈をよく表現している。化合物**2**においても中央の8員環での反時計回りの環を確認し、NICS値と同様の傾向を示している。



4 発表、出版実績または予定

- (1) ★ Synthesis, structure, and properties of a bay-fluorinated triphenylene
Ryu Yoshida, Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa*
Chem. Lett. **2024**, 53, upae048.
- (2) ★ Synthesis of Polycyclic Arenes Composed of Four-, Five-, Six-, and Eight-Membered Rings via an Unexpected Four-Membered Ring Formation Reaction
Soshi Hirota, Sachiko Nakano, Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa*
Org. Lett. **2023**, 25, 8062–8066.
- (3) Synthesis of tertiary alkylphosphonate oligonucleotides through light-driven radical-polar crossover reactions
Kenji Ota, Kazunori Nagao,* Dai Hata,* Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa, Ryosuke Tokunoh, Tomohiro Seki, Naoya Miyamoto, Yusuke Sasaki, Hirohisa Ohmiya*
Nat. Commun. **2023**, 14, 6856.
- (4) ★ Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: Synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi, Kenichiro Itami*
Chem. Commun. **2023**, 59, 13494-13497.
- (5) ★ Synthesis of penta- and hexa(3,4-thienylene): Size-dependent structural properties of cyclic oligothiophenes
Mai Nagase, Sachiko Nakano, Yasutomo Segawa*
Chem. Commun. **2023**, 59, 11129-11132.

イオンチャネルのイオン選択機構の解析のための MD シミュレーション

Molecular dynamic simulation for the ion selectivity analysis of the ion channels

入江 克雅 (和歌山県立医科大学薬学部)

1 研究目的

選択的なイオン透過は原始生命が手にした根源的な情報伝達の手段である。これを可能にする膜電位感受性イオンチャネルは我々の神経細胞における情報伝達にも欠かせない。これらのチャネルの主要機能は選択的なイオン透過と膜電位の感知である。ナトリウムイオンとカリウムイオンによる活動電位の発生と消失、カルシウムイオンによる記憶形成などの長期的な応答はこれらのイオンチャネルが膜電位を感知することがきっかけとなって発出する。そのため、これらは重要な創薬標的にもなっている。イオン選択性の分子機構の理解のためには、チャネルを透過するイオンの挙動を詳細に解析する必要がある。一つのイオンのチャネル透過にかかる時間は1ナノ秒程度と非常に短く、この間にイオンは透過経路中の水分子と複数回の水和と脱水を繰り返す。このような微小時間で完了する現象を直接観察することは困難だが、分子動力学計算ではピコ秒を上回る時間分解能で事象を再現できる。そこで、分子動力学計算によりイオン透過過程を解析したい。申請者は原核生物のナトリウムチャネルにおいて二価カチオンによる活性阻害を受ける変異体を電気生理実験から同定しており、これら変異体の結晶構造解析を完了している。そこで、この阻害機構の詳細を知るために分子動力学シミュレーションを行い、選択性の変化と二価カチオンによる阻害が生じる機構の解明を目指す。

2 研究方法、計算方法

研究対象はナトリウムチャネルである。このナトリウムチャネルの二価カチオンによる阻害を受ける変異体のイオン透過を行う領域であるポアドメインを切り出し、チャネル分子を一分子含み、脂質、水、イオンを含んだ状態で55000個の分子が含まれている系での計算を行う。阻害を受ける変異体は四種類ありこれら変異体と野生型でのカルシウムイオン存在下での膜電位を-300mV発生させた状態での非平衡状態でのイオンの透過を計算する。比較のために、ナトリウムイオンのみを含む条件の計算も行う。各変異体は初期座標をそれぞれ4つ用意し、各座標について独立に400nsec以上の計算を行う。計算にはNAMD2を使用し力場には、タンパク質と脂質にはCHARMM36、水分子にはTIP3Pを使用した。Electronic continuum correction法(ECC法)(Melcr *et al.* J Phys. Chem. 2018)を適用する範囲についてイオン・リン脂質・アミノ酸側鎖を検討した。

3 研究成果

従来の計算法では、Ca²⁺のような二価カチオンは負電荷をもつ選択性フィルターに強く結合し、本来Ca²⁺による阻害を受けない野生型のNavAbでもNa⁺の透過が阻害されてしまう。この問題の解決のために、ECC法と呼ばれる、溶液中のイオンの荷電状態を正確に見積もる手法の適用を検討した。これによりCa²⁺存在下での野生型でのNa⁺の透過を再現することができた。さらに、この条件で阻害を受ける変異体での計算を行ったところ、Ca²⁺存在下でのNa⁺の透過の阻害が観察された(図1)。また、計算結果から算出した、チャネル

当たりの発生電流値が電気生理実験で得られたシングルチャネル電流とよく一致しており、実際の状況をよく反映した計算結果だと判断した。

この条件下で、阻害を受ける変異体についても同様に Na^+ のみを含む条件と Ca^{2+} 存在下を含む条件の二つの条件での計算を行った。その結果、 Ca^{2+} による阻害を受ける変異体ではポア内腔に Ca^{2+} が長時間滞留することが明らかになった。この滞留が電流阻害の原因となると考えられ、この計算結果から阻害機構モデルを提唱した (図1)。

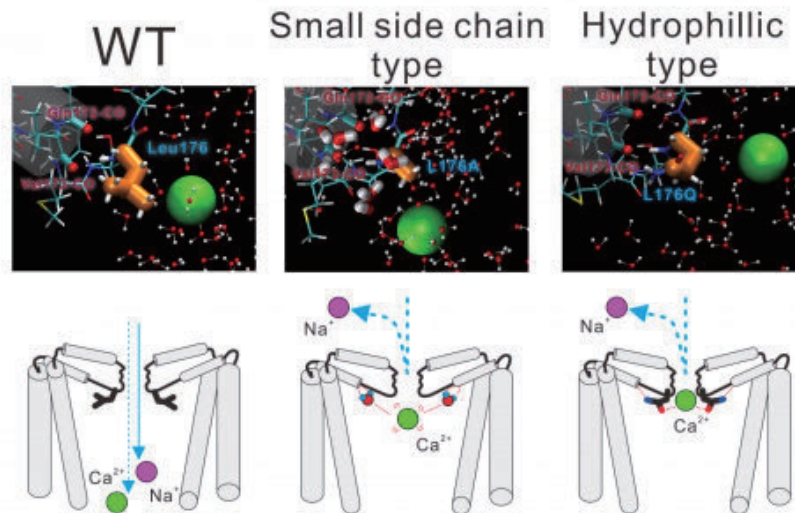


図1：イオンチャネルの内腔に親水的なアミノ酸変異を導入することで生じる二価カチオンによる活性阻害の分子モデル。この二価カチオンの滞留により、イオン電流が生じにくくなる現象の分子モデルを本課題の計算により明らかにした。本成果は多価イオンの分子動力学シミュレーションでの再現などについても新たな知見を提供します。

4 発表実績または予定

★結晶構造と分子動力学計算による四量体型イオンチャネルにおける二価カチオンの透過と阻害機構の解析

入江 克雅 第97回 日本薬理学会年会 2023年12月14日

★Molecular dynamics simulation and structural analysis of the divalent cation blocking mechanism generated in prokaryotic cation channel

Katsumasa Irie The 10th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) Congress 2023年11月1日

★The structural basis of divalent cation block in a tetrameric prokaryotic sodium channel

Katsumasa Irie Ion Channel Modulation Symposium - US 2023 in Irvine California 2023年10月18日

★四量体型イオンチャネルにおける二価カチオンによる阻害の 構造的基盤

入江 克雅

大阪大学蛋白質研究所セミナー 第94回 SPring-8 先端利用技術ワークショップ 2023年9月25日

5 出版実績または予定

★[The structural basis of the divalent cation blocking on tetrameric cation channel](#)

Katsumasa Irie, Yoshinori Oda, Takashi Sumikama, Atsunori Oshima, Yoshinori Fujiyoshi

Nature Communications 14(1) 2023年7月15日

先祖型イオンチャネルを同定し、機能獲得の進化の旅路を追体験する

入江 克雅 和歌山医学 74(2) 63-67 2023年6月

4次元 MRI による脳の機能及び構造解析

Functional and structural analysis of four dimensional MRI of the brain.

○福永 雅喜 (生理学研究所)

1 研究目的、内容

本課題は、MRI(磁気共鳴画像法)を用いて収集された、4 次元的脳画像データを用いて、脳皮質厚、脳回単位での皮質・白質体積、皮質表面積等の定量的な解剖学的脳構造情報の算出と、安静時及び各種課題、負荷時の脳活動情報の抽出を行い、これらの脳構造と脳機能の相互連関について解析、機能的および構造的結合性モデリングの実施を目的とする。これまで、複数の施設において健常者及び精神神経疾患患者から収集された約 6000 名の 4 次元的脳 MRI 画像データを用いて、皮質下構造の定量的画像計測を実施すると共に、最新バージョンの定量的脳構造計測プログラムを導入し、海馬亜分画、扁桃体亜核、視床亜核、視床下部亜核の同定および皮質区画同定の更新を行った。2023 年度は、上記、定量的脳計測および脳機能画像を用いた活動検出を実施し、モデルの最適化を実施すると共に、新たに追加されたサンプル 4000 例の解析を実施し、これらのデータをもとに補助診断法として応用を視野に検討を進めた。

2 研究方法、計算方法

3次元 MRI 画像から、基底核など皮質下構造の体積、大脳皮質厚、大脳表面積、脳回・脳溝表面の曲率など定量的脳構造情報の抽出には最新版の FreeSurfer v7.2 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)を、4次元拡散強調 MRI 画像から白質線維束の定量的拡散パラメータの抽出には FSL v5.0.11 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)を用いて抽出し、クラスターシステムによる並列化により効率化を図った。また、構造的ネットワーク解析プログラム TBSS および BedpostX、ProbTrackX のクラスターシステムへの実装、機能的ネットワーク解析プログラム MELODIC/FIX および HCPpipeline, fMRIprep, BIDS の実装をすすめた。3 次元的 MRI 構造画像解析は、大阪大学ほか国内 13 施設で収集された 4000 名をこえる健常者、統合失調症、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、うつ病性障害、その他の疾患を対象とした。従来の皮質、皮質下脳領域に加え、脳幹、扁桃体、海馬の亜領域に対する領域体積、皮質厚、皮質表面積等を算出した。いずれの解析も、国際的脳画像遺伝学プロジェクトである ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis : 世界で 100 を超えるグループが参加する、大規模データ収集型の脳画像-遺伝子関連解析研究のコンソーシアム : <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-schizophrenia-working-group/>) のプロトコールに準拠し実施した。

3 研究成果

定量的脳画像解析は、計算科学研究センターにおいて実施し、全被験者の定量的データ (皮質下基底核および脳幹、扁桃体、海馬の亜領域の体積、皮質構造の体積、皮質厚および拡散パラメーター) の算出を行い、これらをもとに精神疾患特異的、疾患共通の脳構造変化を同定し、論文で報告した。

4 発表実績または予定

5 出版実績または予定

- ★ Matsumoto J, Ito S, Yamazaki R, Nemoto K, Fukunaga M, Kodaka F, Takano H, Hasegawa N, Miura K, Hashimoto R. No changes in cerebral cortical and subcortical structures before and after SARS-CoV-2 infection: Case reports of a patient with schizophrenia and a patient with major depressive disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci. Rep.* 2023; 2:e108. doi: 10.1002/pcn5.108
- ★ Okada N, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Matsumoto J, Hashimoto N, Kiyota M, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Kawashima T, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, van Erp TGM, Jahanshad N, Yoshimura R, Abe O, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Turner JA, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Mol Psychiatry.* 2023; 28:5206-5216. doi: 10.1038/s41380-023-02141-9.
- ★ Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Okada N, Hashimoto N, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ito S, Yamazaki R, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Miyata J, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, Yoshimura R, Abe O, van Erp TGM, Turner JA, Jahanshad N, Thompson PM, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry.* 2023; 28:4915-4923. doi:10.1038/s41380-023-02224-7.
- ★ Boen R, Kaufmann T, van der Meer D, Frei O, Agartz I, Ames D, Andersson M, Armstrong NJ, Artiges E, Atkins JR, Bauer J, Benedetti F, Boomsma DI, Brodaty H, Brosch K, Buckner RL, Cairns MJ, Calhoun V, Caspers S, Cichon S, Corvin AP, Crespo-Facorro B, Dannlowski U, David FS, de Geus EJC, de Zubicaray GI, Desrivieres S, Doherty JL, Donohoe G, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fisher SE, Forstner AJ, Fortaner-Uyà L, Frouin V, Fukunaga M, Ge T, Glahn DC, Goltermann J, Grabe HJ, Green MJ, Groenewold NA, Grotegerd D, Grøntvedt GR, Hahn T, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Henskens FA, Holmes AJ, Häberg AK, Haavik J, Jacquemont S, Jansen A, Jockwitz C, Jönsson EG, Kikuchi M, Kircher T, Kumar K, Le Hellard S, Leu C, Linden DE, Liu J, Loughnan R, Mather KA, McMahon KL, McRae AF, Medland SE, Meinert S, Moreau CA, Morris DW, Mowry BJ, Mühleisen TW, Nenadić I, Nöthen MM, Nyberg L, Ophoff RA, Owen MJ, Pantelis C, Paolini M, Paus T, Pausova Z, Persson K, Quidé Y, Marques TR, Sachdev PS, Sando SB, Schall U, Scott RJ, Selbæk G, Shumskaya E, Silva AI, Sisodiya SM, Stein F, Stein DJ, Straube B, Streit F, Strike LT, Teumer A, Teutenberg L, Thalamuthu A, Tooney PA, Tordesillas-Gutierrez D, Trollor JN, van 't Ent D, van den Bree MBM, van Haren NEM, Vázquez-Bourgon J, Völzke H, Wen W, Wittfeld K, Ching CRK, Westlye LT, Thompson PM, Bearden CE, Selmer KK, Alnæs D, Andreassen OA, Søndersby IE; ENIGMA- CNV Working Group. Beyond the Global Brain Differences: Intra-individual Variability Differences in 1q21.1 Distal and 15q11.2 BP1-BP2 Deletion Carriers. *Biol Psychiatry.* 2024; 95:147-160. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.08.018.

機械学習を用いた脳機能画像解析

Neuroimaging data analysis with machine learning

○郷田 直一（生理学研究所）、近添 淳一、Trung Quang Pham（生理学研究所）

1 研究目的

計算科学研究センターの強力な計算資源を利用して、脳機能画像データに対して、機械学習的解析を適用する。特に、深層学習における計算資源に関して、当センターは圧倒的であるため、これを利用することにより、単一の研究室レベルでは不可能な、大規模な計算が可能となる。

2 研究方法、計算方法

解析においては、`matlab runtime` を使用している。`Matlab compiler` を用いて、`matlab code` をコンパイルし、`stand alone` 環境で（`matlab` ライセンスを使用せず）、`matlab code` を走らせられるようにした。また、現在、全く新しいコンセプトに基づく、脳機能画像データ解析法の開発を試みている。通常の機能的MRI論文においては、時間 \times 空間の脳機能画像データにおいて、単一画素の時系列を被説明変数、刺激提示のタイミングあるいは被験者の反応情報を説明変数とした回帰分析によって、その画素における認知機能の寄与度を推定する。本研究においては、この問題を転置し、単一時点の脳活動マップを、認知機能マップによって回帰する新規解析手法を開発した（図1、Koyama et al., 2023）。この手法においては、オンライン上でメタアナリシスを行う `Neurosynth` を利用して、認知機能マップを作成する。単一時点の脳活動マップをこれらのマップで回帰すると、認知機能の活動レベルに関する時系列情報を取得することが可能となる。この方法で取得した時系列情報は、刺激提示のタイミングや被験者の反応情報と矛盾ないパターンであった上に、個人の認知能力を反映したものとなっていることが示された。

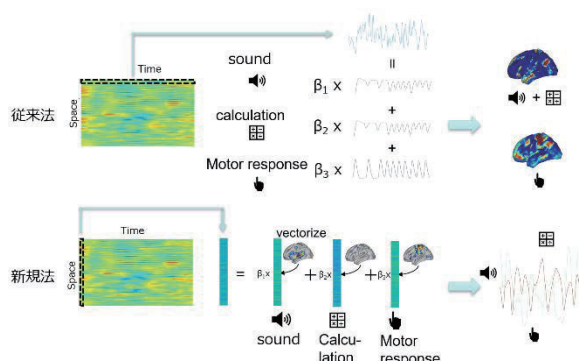


図1：従来法は、単一画素の活動を回帰し、これを全ての画素で繰り返すことにより、脳機能マップを得る。新規法では、単一時点の活動を回帰し、これを全ての時点で繰り返すことにより、認知機能の活動レベルの時系列を得ることができる。

さらに、この手法を発展させ、自己符号化器を用いて、認知機能マップの個人最適化と、脳活動の時系列情報の推定を同時に行う解析法の開発を行っている。こちらは、ハイパーパラメータが非常に多く、かつハイパーパラメータ間の相互依存性が高いため、`grid search` などのハイパーパラメータ探索法が使えなかった。そこで、ハイパーパラメータ探索にベイズ最適化を導入したところ、数百エポックで、結果の収束がみられ、上述の回帰を主体にした解析法よりも高い `goodness of fit` を得ることができた。この結果を論文にまとめて論

文投稿を予定している。

3 研究成果

本年度は引き続きデータ解析を進めた。

AMED のプロジェクトの一部として、脳領域間の機能的結合性の評価を行う新規手法を開発した。従来の解析法では、脳領域を数十～数百の小領域に分割し、脳領域内の脳活動の平均を計算した後、それらの **time course** を作成し、この **time course** 間の相関を全て脳領域の組み合わせで計算する手法が一般的であった。しかし、この手法では、脳領域の活動の微細な空間的パターンが平均化によって失われる。微細な空間的パターンの情報は、基本味覚の識別 (Chikazoe et al., 2019, *Nature Communications*) や視覚情報の識別 (Kamitani and Tong, 2005, *Nature Neuroscience*) を可能にする、非常に **rich** な情報を持つことが示唆されており、これを有効に活用する解析手法の開発が待たれる。そこで、我々のグループでは、ある脳領域の活動の空間的パターンから、別の脳領域の活動の空間的パターンを推定するモデルを作成し、この推定成績に基づく機能的結合の評価法を開発した。

この情報を用いると、性別、年齢、疾患の有無に加えて、**working memory** 課題の成績などの個人特性の推定が有意に改善されることを明らかになった。この結果を論文にまとめて **preprint** を発表し、論文を投稿した。

4 発表実績または予定

(ポスター発表)

Yoshimoto T, Tokunaga K, Chikazoe J. Ensemble approach enables better performance in predicting individual traits and behaviors. 第7回ヒト脳イメージング研究会 2023年9月8日～9日、玉川大学

5 出版実績または予定

★1. Yoshimoto T, Tokunaga K, Chikazoe J. Enhancing Prediction of Human Traits and Behaviors through Ensemble Learning of Traditional and Novel Resting-State fMRI Connectivity Analyses. *bioRxiv*. 2024;2024-03.

★2. Koyama Y, Yamamoto T, Hirayama J ichiro, Jimura K, Sadato N, Chikazoe J. Cognitive Dynamics Estimation: A whole-brain spatial regression paradigm for extracting the temporal dynamics of cognitive processes. *bioRxiv* . 2023

巨大ボリューム電子顕微鏡画像位置合わせ処理

Large volume electron microscope image registration

○KAMIJI, Nilton Liuji (生理学研究所)

1 研究目的

我々は、広域な脳神経回路の微細構造を解析するためにハイスループットの透過型電子顕微鏡撮影システムを構築した。本システムでは、50メガピクセルのCMOSカメラを使用し、電子ビームをシフトさせて中心画像（タイル画像；図1）とその周辺の計9枚のタイル画像（スーパータイル画像；図2）を、ステージを移動せずに撮影できる。これらの機構により、1枚のタイル画像が6,000 x 6,000ピクセル、つまり36MB、1ピクセルの分解能が2.25nm、そして隣り合ったタイル画像を貼り合わせるために約15%ののり代を持たせ、約1秒間でおおよそ36um x 36umの範囲に相当する9枚のタイル画像を撮影する。我々はこのシステムを用いて、厚さ50nmのマーモセット脳前頭前皮質の超薄切片を約1,200枚作成し、そのうち、比較的連続性が保たれた1,004枚もの切片の広域（1,100um x 1,600um）を撮影した。1枚の切片はおおよそ12,500枚ものタイル画像で構成されるため、そのデータサイズは約450GBとなり、全体では約450TBとなった。

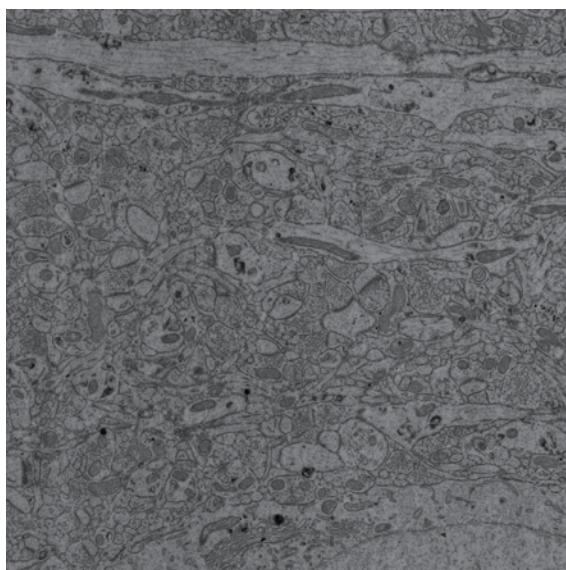


図1. タイル画像例

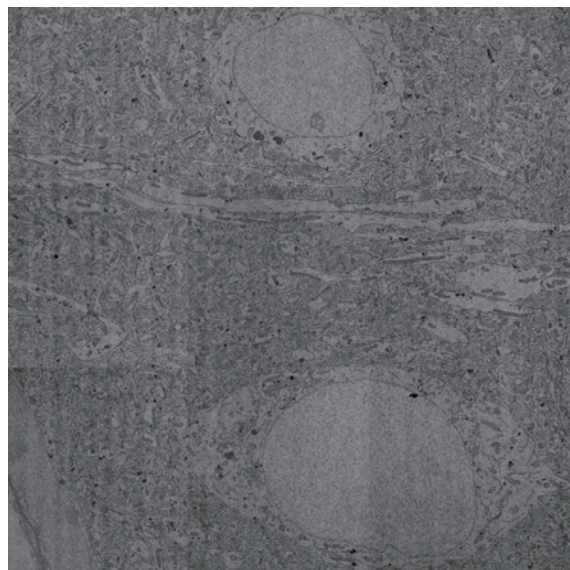


図2. スーパータイル画像例

上記広域画像（切片1枚）の処理を4つのcoreを使って処理した場合、90時間要した。これを1004枚分処理した場合、90,360時間（90時間 x 1004 = 90,360時間）、つまり10年以上かかる計算となり（90,360時間 / 24時間 / 365日 = 10.31年）、現実的ではない。なお、この処理の大半（30~45時間）は並列化されていない貼り合わせ画像生成プロセスであったため、並列処理に要した時間は約45~60時間であった。

さて、上記処理を計算機センターで提供されているvnode（64core）を利用することを想定し、これを単純に計算すると、その並列処理はおおよそ3~4時間（45時間 x 4core / 64core = 2.8時間; 60時間 x 4core / 64core = 3.75時間）で処理できる計算となり、並列化されていない貼り合わせ画像生成プロセスを加えると、

全体で 33～49 時間の処理時間となる。さらには、最大で 50 ノード、つまり 100 vnode を利用できるため、1004 枚もの切片の画像貼り合わせ処理は約 3 週間 (49 時間 x 1004 枚 = 491.96 時間 ; 492 時間 / 24 時間 = 20.5 日) で計算できることとなり、計算機センターのコンピュータクラスターを利用することは非常に有効である。

ここでは、脳神経回路の微細構造を解析するために、これらの画像データを 2 次元的に貼り合わせ、さらには貼り合わせた 1,004 枚の切片画像を 3 次元空間に位置合わせを行うことを目的とする。

2 研究方法、計算方法

撮影した膨大な電子顕微鏡画像の位置合わせ、貼り合わせ処理には、MMBIOS (<https://mmbios.pitt.edu/>) で開発、公開されている AlignTK (<https://mmbios.pitt.edu/aligntk-home>) を使用する。AlignTK は C 言語で書かれており、並列処理には MPI を用いる。画像の位置合わせには相関法を用い、以下の 4 つの基本プロセスからなる。

1. 隣り合った 2 つの画像の位置合わせに必要な「回転」、「拡大・縮小」、「移動」量を求める。以下ではこの処理を「RST 変換」と呼ぶ。ここで各画像ペアの相関値が 0.1 より大きい場合は RST 処理による位置合わせができたことを意味する。
2. 隣り合った 2 つの画像の位置合わせに必要な非線形変換量を求める。以下ではこの処理を「非線形変換」と呼ぶ。ここで各ペアの相関値が 0.5 より大きい場合は非線形処理による位置合わせができたことを意味する。また、画像の特性によっては、相関値が 0.1 より大きい場合でも正しく処理できていることもある。
3. 上記 2. の結果に基づいて、それぞれの画像の配置を求める。ここでは、貼り合わせた画像をグリッド状に分割し、画像内と画像間のバネ定数を設定し、釣り合う構成を求める。以下ではこの処理を「ソルバー」と呼ぶ。また、ソルバーを解くグリッドの分割を細かくしながら進めることで、最適解に近づこうとする。
4. 上記 3. の結果に基づいて、貼り合わせた画像、あるいは 3 次元的に位置合わせをした最終画像を生成する。ここでは、輝度調整情報を入力することで、輝度・コントラストを調節した画像生成ができる。なお、この処理は並列化されていないが、一つのプロセスに約 32 GB のメモリを要するため、

上記プロセスが完了すると、貼り合わせ結果に問題がないかを確認し、適宜部分的な線形、非線形変換マップを再計算し、最終画像を修正する。これを 1004 枚もの切片に対して実施する。

2 次元貼り合わせが完了した後は、それらの画像の 3 次元の位置合わせを求める。ここでも上記とほぼ同じ手法を用いて、隣り合った切片の 3 次元位置合わせに必要な RST 変換、非線形変換を求め、その結果に基づいてソルバーを解き、各切片画像を重ね合わせることで 3 次元画像を求める。

3 研究成果

3.1 2 次元貼り合わせ処理

ここでは、各切片の 2 次元貼り合わせをそれぞれ一つの vnode、つまり 64 core を使って並列処理した。前述の通り、1 枚の切片は約 12,500 枚のタイル画像で構成され、約 25,000 対のタイル画像ペアからなる。その 1 枚の切片の RST 処理には約 30～40 分の処理時間を要し、約 1～2% の割合で相関が 0.1 以下のタイル画

像ペアが見られた。これらのペアにおいては、その多くは特徴点が少ない血管に相当する部分や、組織が含まれない樹脂の部分であった。さらにはのり代が数%しかないタイル画像ペアが見られた。これらの考察ならびに改善策については後述する。

続いて、非線形処理には約 75～100 分の処理時間を要し、約 8～10 % の割合で相関が 0.5 以下のタイル画像ペアが見られた。前述同様、これらのペアのいくつかは特徴点の少ない血管に相当する部分や、組織が含まれない樹脂の部分であった。また、のり代が少ない場合や前段階で正しく位置合わせできなかったタイル画像ペアにおいては、正しく処理できない場合が多く見られた。その考察ならびに改善策について後述する。

ソルバーを解くステップでは、約 270～330 分の処理時間を要した。ここでは、ソルバーのグリッドの分割レベルにおけるタイル画像の配置を表すグリッド画像が出力され、それを元にソルバーの進行状況および問題を検出することができる。その解釈ならびに問題を検出した場合の改善方法を模索中である。その考察ならびに改善策について後述する。

最後に、ソルバーによって得られたタイル画像の配置に基づいて、貼り合わせ画像を生成する (図 3)。ここでは、3 次元再構築のため、1/16 にダウンサンプリングした画像および高解像度の画像を生成する。高解像度の貼り合わせ画像は、公開されている AlignTK では重なりのない分割した画像で生成されるが、ここでは画像サイズが 4 GB を超える BigTiff 形式でも保存できるようにコードを改変した。

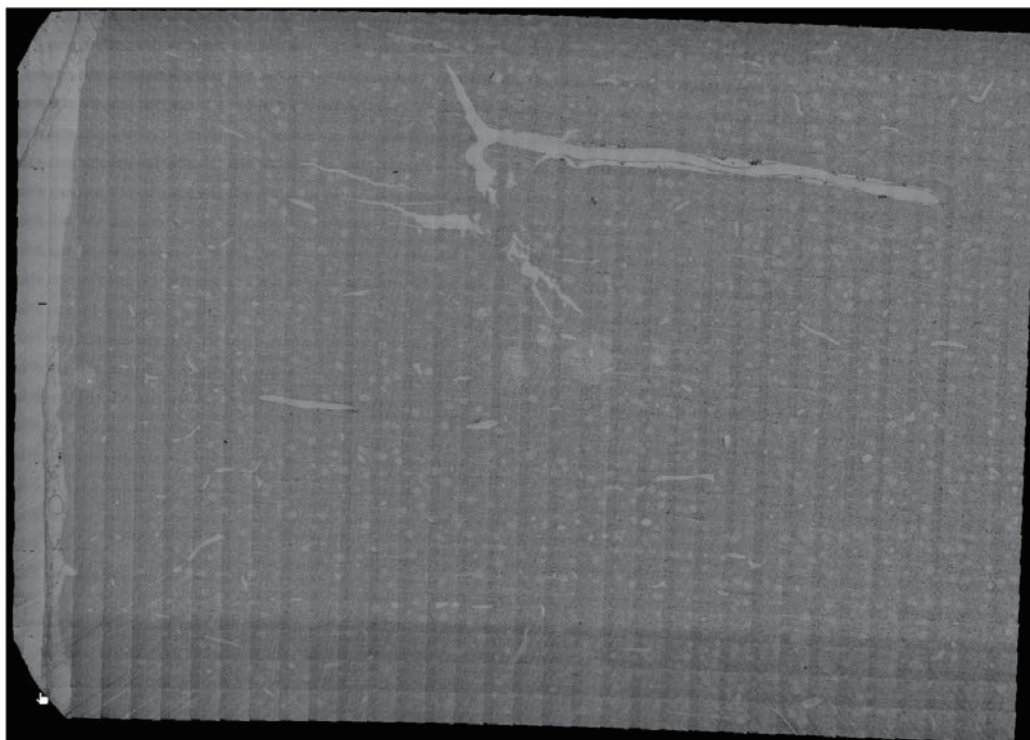


図 3. 2次元貼り合わせ画像例

3.2 2次元張り合わせ処理の改善策

3.1 の処理によって、1,004 枚の 2次元貼り合わせ画像を生成することができた。これらの画像は一見正しく処理できているように思えたが、詳しく調べるとところどころにおいて貼り合わせミスが見られた。特徴点が少ない血管や組織が含まれない樹脂だけの部分については、貼り合わせ位置を同定することができないため、処理から除外することが必要となる。この処理を、相関値の閾値を設定し、自動で処理するように改

良を進めているところである。その他に、想定した 15% ののり代がないタイル画像ペアも多く見られた。その原因を調べところ、撮影装置の不具合により特定条件において、のり代が数% しかない場合が生じていることが明らかとなった。今後はその不具合を修正し、データを再取得し再処理する予定である。

3.3 3次元位置合わせ処理（3次元再構築）

3.2の不具合により、広域の3次元位置合わせ処理を実施することができなかった。そのため、ミスのない領域を切り出し、その3次元再構築を実施した。ただし、期間内には AlignTK を利用した3次元位置合わせを正しく実行することができなかった。

3.4 今後の展開

現在、装置の改良は完了し、再撮影を実施している。その一部のデータはすでに計算機センターのスーパーコンピュータで処理を進めており、以前見られたミスが起きていないことを確認できた。引き続き、AlignTK を利用した2次元貼り合わせ処理を進め、3次元位置合わせ処理の実現を目指す。また、3次元位置合わせにおいては、オプティカルフローを利用した新たなツール (sofima; <https://github.com/google-research/sofima/tree/main>) を利用することで、より細かい位置合わせが可能であることを確認し、それを計算機センターでも利用できるため調整予定である。

4 発表実績

- Connectomics Conference 2024, Berlin, Germany
- FENS Forum 2024, Vienna, Austria
- 日本神経化学大会 2024、福岡

5 出版実績

なし

2. 2023年度 計算物質科学スパコン共用事業利用枠研究課題および利用報告書

2015年度より、東北大学金属材料研究所、東京大学物性研究所、自然科学研究機構分子科学研究所・計算科学研究センターの3研究所では、材料科学、物性科学、分子科学の各分野コミュニティにおける並列計算の高度化へさらなる取り組みを促すことを目的として3分野に共通性の高い大規模並列計算を志向した大型プロジェクトを支援してきました。これまで支援対象となったものとして、文科省ポスト「京」重点課題、同じくポスト「京」萌芽的課題、スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム課題、JST科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業、元素戦略プロジェクト<研究拠点形成型>などがあります。

計算科学研究センターでは、引き続きこの目的を達成するため、計算資源の提供や計算技術・成果に関する情報交換などを通じて、計算物質科学を主なテーマとする大型プロジェクトの推進を支援していきます。

2016年度より全CPU資源の20%（2020年度より10%程度）を上限とする「計算物質科学スパコン共用事業利用枠」を設置しました。以下に、2023年度に計算物質科学スパコン共用事業研究課題として採択された研究課題名一覧と利用報告書を掲載します。

プロジェクトコード	研究課題名	課題責任者名 (メンバー数)	所属	点数 (実績/割当)	利用報告書 (掲載ページ)
ve3	電子・光・フォノン物性および欠陥・界面構造のハイスループット第一原理計算とデータベース化	神谷利夫 (8)	東工大 科学技術 創成研究院	2,930,188 / 3,000,000	(516)
ve5	極限環境構造材料の原子シミュレーションに資する構造材料用ニューラルネットワーク原子間相互作用の創出	尾方成信 (9)	阪大 基礎工学研究科	7,295,560 / 7,200,000	(520)
va6	全原子モデル自由エネルギー計算を用いた液晶性高分子の熱力学的安定性解析	松林伸幸 (4)	阪大 基礎工学研究科	6,499,443 / 6,500,000	(524)
ve7	燃料電池触媒層の物質輸送機構解明に向けた、マルチスケール計算技術構築とその活用	藤本和士 (17)	関西大 化学生命工学	20,206,113 / 20,160,000	(528)

電子・光・フォノン物性および欠陥・界面構造のハイスループット

第一原理計算とデータベース化

High-throughput first-principles calculations of opto/electronic/phononic properties and defect/interface properties

○神谷 利夫、井手 啓介、He Xinyi、Li Linwei、南島 悠人、池田 依里花、片瀬 貴義、Yang Zan（東京工業大学 国際先駆研究機構 元素戦略 MDX 研究センター）

1 研究目的

文部科学省 データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクトにおける「智慧とデータが拓くエレクトロニクス新材料開発 拠点（代表：神谷利夫）」では、従来のマテリアルズインフォマティクス（データ科学 & 並列・高速合成/評価）に「研究者の材料探索に関する智慧」を取り入れることで材料科学分野におけるデジタルトランスフォーメーション（MDX）を実現し、革新的エレクトロニクス材料を高速・高効率に開発することを目的としている。具体的には次の5つの項目に取り組む。(i) 電子・光・誘電物性、欠陥、界面・表面などの構造・物性のハイスループット第一原理計算とデータベース化、(ii) 第一原理計算基の機械学習ポテンシャルの開発とデータベース化による動的構造・物性計算の高速実行、(iii) 非線形効果を取り込んだフォノン・誘電物性の第一原理基計算による熱電半導体・誘電体の設計、(iv) 第一原理基計算による固溶系材料の設計、(iv) ナレッジベースを取り入れた実験・計算のデータベースシステムの構築を実施する。特に(i), (ii), (iii)について大規模系、大量計算が必要になるため、RCCS スーパーコンピュータを利用し、その結果をデータベース化することで上記研究開発の効率化を行うとともに、MDX に基づく新材料開発手法を確立する。

2 研究方法、計算方法

2023年度の対象材料系は、①In-Ga-Zn-Ta-Oを含む非晶質半導体、②パワーエレクトロニクス用材料としてのアルカリ土類酸化物の可能性、③高熱電能および低熱伝導率が期待できる無機半導体とし、それらに対して構造・欠陥・物性計算、ドーピング可能性、熱電能（出力因子、ZT 値）および熱伝導率の計算を行った。安定構造・電子構造計算には主として VASP を用い、PBEsol を用いて構造緩和およびフォノン物性計算、PBE0/HSE を用いて電子構造計算、緩和時間近似による電子物性計算を BoltzTraP2、格子熱伝導率の計算には ALAMODE を用いた。

3 研究成果

研究項目① In-Ga-Zn-Ta-O などを含む非晶質半導体

アモルファス酸化物半導体（AOSs）は 2012 年以降、薄膜トランジスタとして実用化されており、さらに次世代のフレキシブル電子デバイスの材料としても有望視されている。しかしこの材料は依然として欠陥密

度が高く、ある特定の動作条件下でデバイスの挙動が不安定になるという問題を抱えている。複数の元素を含むきわめて複雑なアモルファス構造であるため、欠陥について、特に局所的な結合構造を実験的に研究することは困難である。欠陥構造を理解するために、第一原理密度汎関数理論 (DFT) を用いた計算シミュレーションがこれまでの研究で広く用いられてきたが、このような方法は計算に長時間を要し、また、原子数 200 程度の小さなモデルにしか適用できない。本研究では、ニューラルネットワークポテンシャル (NNP) を用いて AOS 材料の局所結合構造を明らかにするために、原子数 10,000 以上の大きなモデルに適用した。

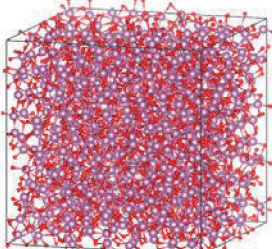
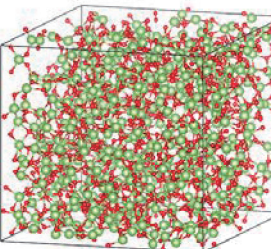
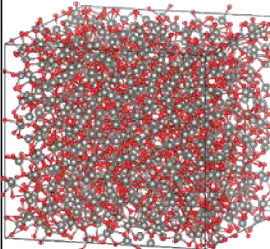
	酸化インジウム		酸化ガリウム		酸化亜鉛	
	Crystalline	Amorphous	Crystalline	Amorphous	Crystalline	Amorphous
Density (g/cm ³)	6.75	6.51	5.68	4.50	5.57	5.42
E _{total} /atom (eV)	-5.625	-5.436	-5.897	-5.873	-4.556	-4.407
E _{B,M-O} (eV)	1.86		2.48		1.84	
Structure model	2160 atoms 		1280 atoms 		2000 atoms 	

図 1. 結晶及びアモルファス構造をもつ酸化インジウム、酸化ガリウム、酸化亜鉛の計算結果のまとめ

トレーニングセットを構築するために、VASP を用いて、第一原理分子動力学 (FPMD) シミュレーションを 80 原子単位格子で行った。FPMD シミュレーションでは、電子の交換相関エネルギーに Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) 汎関数を用いた。500 K/ps の速度で 5000 K まで加熱し、その後 5000 K で 10 ps の平衡化を行った。各タイムステップ (この場合は 2 fs 毎) で生成された構造を収集し、トレーニングセットを作成した。今回使用した NNP トレーニングアルゴリズムである Neural Network Potential Package (N2P2) を使用し NNP パラメータを収集し、大規模原子分子超並列シミュレータ (LAMMPS) を用いて AOSs の分子力学モデルを構築した。分子力学モデルには 1000 以上の原子が含まれ (サイズは材料によって異なる)、アモルファスモデルはメルト・クエンチ法によって作成した。メルト・クエンチの手順はそれぞれの AOS に対して最適化した異なるクエンチ速度を選択した。アモルファス Ga-O とアモルファス In-O のクエンチ速度は 100 K/ps であり、a-Zn-O と a-In-Ga-Zn-O のクエンチ速度は 150 K/ps であった。結果として今回生成した機械学習ポテンシャルは DFT による全エネルギーを誤差 1% 以内で再現できることが分かった。重要な知見としてアモルファス In-O とアモルファス Zn-O には O-O の結合が存在する一方、アモルファス Ga-O には O-O 結合は存在しないという重要な情報を得た。アモルファス Ga-O に O-O 結合が存在しないのは、Ga-O 結合が強いためと考えられる。酸化物中における O-O 結合はドナーとして働くと考えられることから、アモルファス In-O ではキャリア密度を抑えることが難しいのに対し、Ga を添加した a-In-Ga-Zn-O のキャリア制御性が高く、ディスプレイ用 transistor に実用化されている理由の 1 つを説明できた。

研究項目② パワーエレクトロニクス用材料としてのアルカリ土類酸化物の可能性

超ワイドギャップ酸化物半導体は、パワーデバイスへの応用が期待されている。バンドギャップ(E_g)が4.9eVの Ga_2O_3 が次期の有望な候補半導体として広く研究されているように、高電圧で動作する高性能パワーデバイスの実現には E_g の広い酸化物が望まれているが、そのような酸化物は典型的な絶縁体であると考えられている。我々は以前、 $E_g=5.9$ eVの超ワイドバンドギャップ酸化物薄膜(組成非公表)が、 H^- ドーピングにより較的浅いドナー準位を形成することを第一原理計算により確認しており、実際に薄膜に対してトポケミカルな水素(H)ドーピングによって電子伝導性を示すことを報告した。しかし、電子伝導の起源は、バルク伝導に由来するのか、界面に形成された不純物層に由来するのかが不明である。本研究では、その起源を明らかにするために、第一原理欠陥計算により、 H^- ドーピング条件の影響を詳細に調べた。

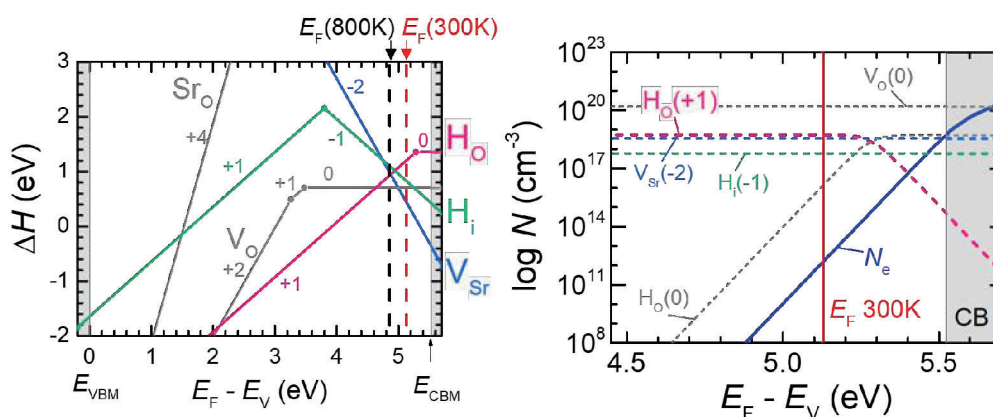


図2. アルカリ土類酸化物の欠陥形成エンタルピー ΔH と欠陥濃度

構造緩和計算はVASPをGGA-PBE汎関数($E_{cut}=550$ eV)を、電子構造計算にはPBE0ハイブリッド汎関数($E_{cut}=400$ eV)を用いた。点欠陥及び水素不純物の欠陥生成エネルギーを計算し、平衡欠陥濃度を実験の水素化温度500℃にあわせて800Kで見積もり、電子の平衡系は300Kにおいて平衡フェルミレベル E_F とキャリア濃度を計算した。得られた結果を図2の欠陥形成エンタルピー ΔH 、欠陥濃度およびキャリア濃度 N_e の図に示す。結論として、 E_F (300K)は H_O の電荷遷移準位 $\epsilon(1+0)$ よりも深い位置にあり、キャリア濃度は 10^{12} cm^{-3} と予測された。つまり、ドナー準位(電荷遷移準位)は浅いものの、 E_F が E_{CBM} に近くなると V_{Sr} が生成しやすくなって補償欠陥として働き、 E_F が深い位置にとどまるため、実際のドーピング濃度は上げられないということが分かった。

研究項目③ 新規熱電材料の構造・欠陥・物性計算、ドーピング可能性、熱電能および熱伝導率の計算

エネルギー問題への対応として、廃熱を有効利用する熱電変換が注目されている。現在、熱電変換材料としては Bi_2Te_3 をはじめとしたPbやTeなどを含む材料が実用化されているが、毒性・希少元素を含むという問題がある。そのため、環境調和性の高い高性能熱電材料の開発が望まれている。そこで本研究では、環境調和元素からなる新たな熱電半導体の開発を目的として、第一原理計算を用いた網羅的探索を行うシステムを構築し、材料探索を行った。

Materials Project (MP) 上にある物質から候補を抽出した。MP には第一原理計算で計算した電子構造、物性値が収録されているが、その多くは GGA (General Gradient Approximation) 密度汎関数を用いて計算されており、バンドギャップを過小評価している。そのため、候補のバンドギャップ (計算値) の範囲を広く、0.3 eV ~ 1.2 eV の三元系、四元系の物質を探索対象とした。ただし、毒性元素である Hg を含む物質は除外した。これらの条件で検索すると、二元系の物質は 1,173 種類、三元系の物質は 7,245 種類、四元系の物質は 7,166 種類が残った。これらのうち、MP で熱力学的に不安定である物質、アルカリ金属・放射性元素・ランタノイドを含む物質を除外した。その結果、計算対象となる物質は、二元系の物質は 98 種類、三元系の物質は 659 種類、四元系の物質は 147 種類となった。これらの構造ファイルを取得して、電子構造および熱電係数や有効質量などの計算を行った。熱電係数の計算には BoltzTraP2 を用いた。BoltzTraP2 の計算結果から熱電変換出力因子(PF)を計算し、その最適キャリア密度における最大値を評価指標とした。緩和時間 τ は $\tau=10$ fs とした。その結果、 Bi_2Te_3 より高い PF と小さい有効質量を両立する材料が、二元系および三元系組成の物質において数多く存在することを明らかにした。

4 発表実績または予定

- ★Zan Yang, Xinyi He, Takayoshi Katase, Toshio Kamiya 「TBA」、公益社団法人日本セラミックス協会 第 37 回秋季シンポジウム、2024 年 9 月 10 日 (火) ~ 12 日 (木)
- ★南島悠人、ホシンイ、井手啓介、片瀬貴義、神谷利夫「第一原理計算による環境調和型熱電変換材料の探索システム構築」、薄膜材料デバイス研究会 第 20 回研究集会 2023 年 11 月 9 日 (木) ~ 10 日 (金)
- ★Sakura Yoshikawa, Xinyi He, Takayoshi Katase, Shigenori Ueda, Shunsuke Kobayashi, Kei Nakayama, Takeharu Kato, Hiroki Moriwake, and Toshio Kamiya 「Origin of electronic conduction in H-doped ultra-wide bandgap SrO thin film」 The International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics 13, February 29, 2024

5 出版実績または予定

なし

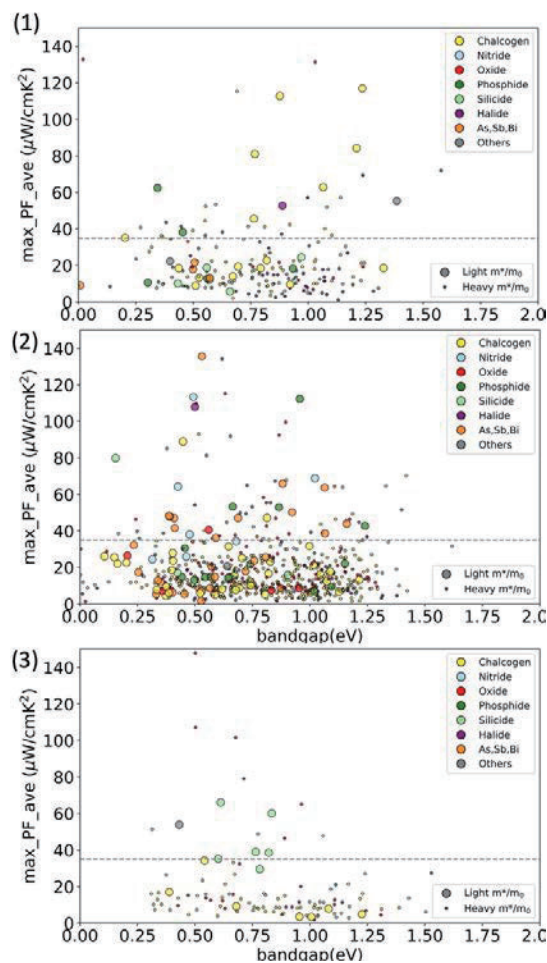


図 3. 網羅的探索の結果。上から 2 元系、3 元系化合物、4 元系化合物について熱電性能指数をバンドギャップに対してプロットした。

極限環境構造材料の原子シミュレーションに資する構造材料用ニューラルネットワーク

ネットワーク原子間相互作用の創出

Construction of neural network interatomic potential for atomistic simulation of structural materials under harsh environment

○尾方 成信、石井 明男、新里 秀平、Fanshun Meng、Junping Du、Dan Wei、Rana Hossain、Shihao Zhang、Akarsh Verma（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1 研究目的

水素が構造材料として広く用いられている金属に与える影響は水素脆性として知られており、近年注目を浴びている水素エネルギーの利用促進においては高圧の水素を貯蔵・輸送する際の容器を構成する構造材料などには耐水素脆性が要求されるようになってきた。本研究では計算科学に立脚した対水素脆性構造材料の開発に向けた水素極限環境における材料特性のデータ創出およびそれらに基づく水素脆化メカニズム解明を目的として、鉄の力学特性に対して水素が与える影響を解析するための高精度ニューラルネットワーク原子間相互作用(Neural Network Potential; NNP)の構築に取り組んだ。

2 研究方法、計算方法

NNP の構築には、DeePMD-kit[1]を使用した。鉄-水素系の様々な原子構造に対して第一原理電子状態計算ソフトウェア Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP)[2]を用いてエネルギー及び原子に作用する力の計算を行い、これら構造とエネルギー・力との対応関係を学習データセットとして使用した。

また、構築した NNP の妥当性を検討するために、純鉄の力学特性および鉄中の水素の結合・拡散に関する特性を計算し、第一原理計算および本研究グループで以前に構築した n2p2 に基づく鉄-水素系 NNP[3]により求めた結果との比較を行った。さらに、大規模計算への適用可能性を検討するために、水素環境下におけるき裂進展解析、および多結晶体の引張解析を実施した。

3 研究成果

3.1 構築した NNP のパフォーマンス

図 1 に学習データセットに対して、構築した NNP で予測したエネルギーおよび原子間力と第一原理計算結果との比較を示す。構築した NNP は学習データセット全ての構造に対して第一原理計算をよく再現できているといえる。また、純鉄およ

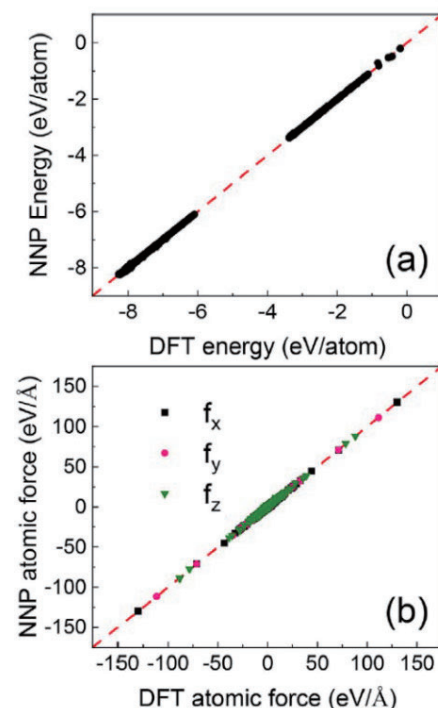


図 1. 構築した NNP の精度評価(出版実績 1 より抜粋). (a) エネルギー, (b)力.

び鉄-水素系の各種材料特性について本課題で構築した NNP(DecPMD nnp)と既存の NNP(n2p2 NNP)との比較を表 1 に示す。

表 1. 構築した NNP で求めた純鉄および鉄水素系の各種材料特性

Properties		DecPMD NNP	n2p2 NNP [3]
Lattice constants (Å)	a_0	2.834	2.83
Elastic constants (GPa)	C_{11}, C_{12}, C_{14}	280, 128, 104	296, 147, 96
Bonding energy of H ₂ molecule (eV)		4.50	4.54
Surface energy (J/m ²)	(001)	2.501	2.479
	(110)	2.461	2.436
	(111)	2.686	2.695
	(112)	2.601	2.586
Vacancy formation energy (eV)	Monovacancy	2.327	2.203
Self-interstitial energy (eV)	E_{i-110}^f	4.2	4.037
Unstable SFE (J/m ²)	(112)<(111)	1.02	1.17
Tilt GB	<110>Σ3	0.42	0.46
	<001>Σ5	1.35	1.51
Interstitial H atom (eV)	T-site	0.267	0.236
	O-Site	0.411	0.389
Diffusion barrier of H atom (eV)		0.099	0.108
Trapping energies of H at vacancy (eV)	1st H	0.713	0.592
	6th H	0.035	0.046
Adsorption energy of 1H atom on surface (eV)	(001)	0.49	0.452
Energy of screw dislocation relative to easy core (meV/b)	Hard core	51.5	47.4
	Split core	69.9	82.3
	Saddle point	34.8	38.2
Kink-pair nucleation energy (eV)	Without H	0.7	0.7
	With H	0.62	0.67

3.2 き裂進展への適用

図 2(a)に示す両側き裂を含むモデルに対して分子動力学法を用いた一定速度での引張試験を行い、き裂進展挙動の解析を行った。モデルは方位をそれぞれ $[\bar{1}10]$ 、 $[001]$ 、 $[110]$ 、サイズを $8 \times 600 \times 300 \text{ \AA}^3$ として、すべての方向のみに周期境界条件を適用した。また、 $(\bar{1}10)$ 面内の中央から $[001]$ 方向に左右 60 \AA の範囲の $[110]$ 面 3 層を除去することにより、長さ 120 \AA の両側き裂を導入した。このモデルを $[110]$ 方向に一定ひずみ速度で引張変形させることによりモード I 開口変位を与えた。負荷ひずみ速度は $5 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ 、温度は 300 K とし、引張方向以外には垂直応力が 0 Pa となるよう圧力制御を行った。純鉄に加えて、水素環境が与える影響を解析するため、グランドカノニカルモンテカルロ法を用いて一定時間間隔で水素原子の挿入、抜去を試行した。ここで、水素の化学ポテンシャルは -2.2 eV とした。これは温度 300 K 、圧力 0 Pa の完全結晶中での平衡水素

濃度が 11.1 atomic ppm となる条件に相当する。分子動力学計算の時間刻みは 0.5 fs とし、20 MD ステップごとに 100 回の水素原子の挿入、抜去を試行した。

図 2(c)-(h)に純鉄、鉄水素モデルそれぞれの引張試験中におけるき裂先端の原子構造を示す。図 2 に示す通り、鉄水素モデルでは引張ひずみ 3%時点でき裂先端に水素が偏析する様子が確認された。これは表面への水素の吸着に加えて、引張応力下で水素の平衡濃度が上昇することから、き裂先端で応力集中箇所に水素が偏析したためである。その後、純鉄においてはひずみ 3.9%時点でき裂先端からの転位の核生成による塑性変形が生じることに對して、水素環境下ではひずみ 3.3%時点で水素原子がき裂先端の[110]面に凝集し、へき開破壊によるき裂進展がもたらされることが確認できた。

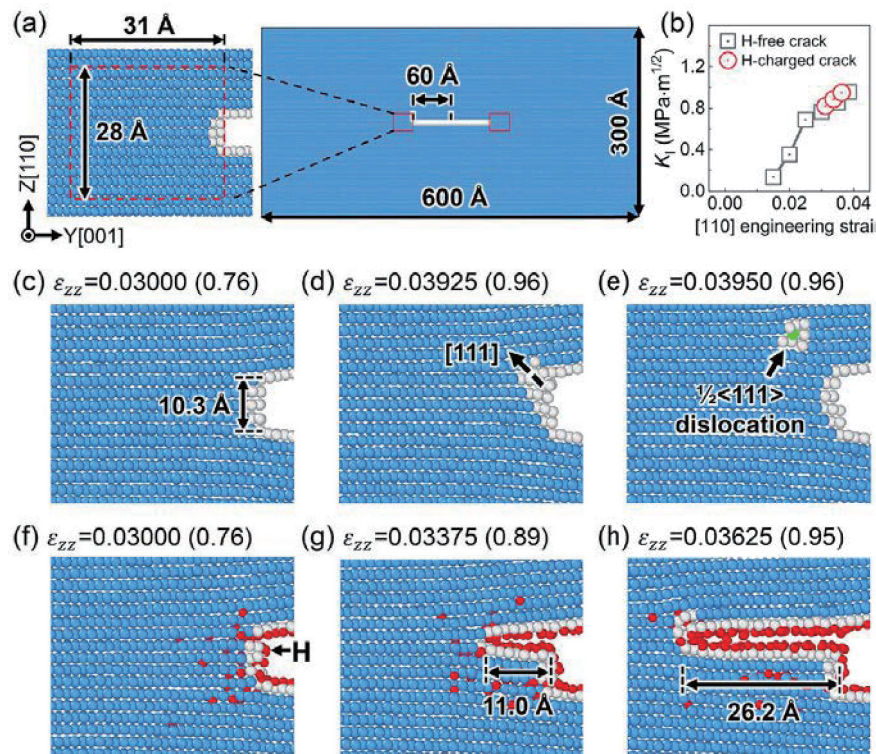


図 2. 構築した NNP によるき裂進展解析(出版実績 1 より抜粋). (a) 計算モデル, (b) 引張ひずみと応力拡大係数の関係, (c)-(e) 純鉄モデルのき裂先端構造, (f)-(h) 鉄水素モデルのき裂先端構造.

3.3 多結晶モデルにおける引張解析

一辺 175 Å の立方体形状のスーパーセルを用いて、10 個の結晶粒を含む鉄原子約 47 万個からなる多結晶モデルを作成し、引張試験を実施した。鉄水素モデルでは、この多結晶モデルに対して 2350 個の水素原子をランダムに挿入し、熱処理を行うことで熱平衡状態に近い構造を実現する。熱処理では初めに 800 K で 100 ps 保持する焼き鈍しを行い、その後 100 ps かけて 300K まで冷却した。さらに、300 K で 100 ps 保持することにより粒界構造と水素原子位置の緩和を行った。これらの熱処理は水素原子を含まない純鉄モデルについても実施した。その後、ひずみ速度 $6 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ で単軸引張試験を行った。引張試験中、各モデルでは粒界からの転位の核生成と粒界の移動による塑性変形が見られたが、水素の影響は粒界性格や粒界が受ける荷重条件により大きく異なる傾向が見られた。図 3(f), (g)に示した平坦な粒界は、引張応力による駆動力で容易に移動し、水素の偏析による影響は見られなかった。一方で、図 3(h), (i)に示した粒界三重線で囲まれた引張方向

に垂直な粒界については、純鉄モデルでは転位の核生成と粒界の移動を伴う塑性変形が見られたが、鉄水素モデルでは粒界に偏析した水素原子により粒界の移動が妨げられ、粒界面でナノボイドが成長する様子が確認された。このような水素による多結晶体の変形・破壊形態の変化は実験で観察される水素誘起の粒界破壊とよく一致しており、本課題で構築した NNP は極限水素環境下の原子シミュレーションに資する性能を有していると考えられる。

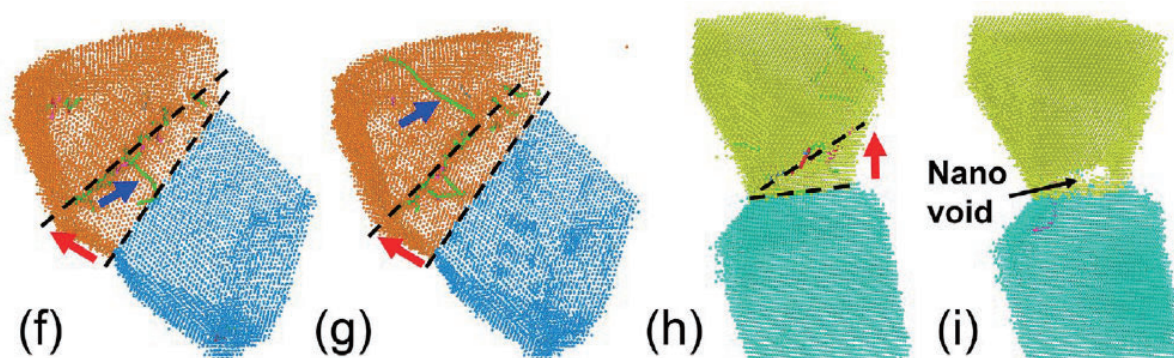


図 3. 引張変形中の粒界移動の様子(出版実績 1 より抜粋). (f), (h) 純鉄モデル, (g), (i) 鉄水素モデル.

参考文献

- [1] H. Wang, L. Zhang, J. Han, W. E, *Computer Physics Communications*, **228** (2018), pp. 178-184.
- [2] G. Kresse and J. Hafner, *Physical Review B*, **47** (1993), pp. 558-561.
- [3] F.-S. Meng, J.-P. Du, S. Shinzato, H. Mori, P. Yu, K. Matsubara, N. Ishikawa, S. Ogata, *Physical Review Materials*, **5** (2021), 113606.

4 発表実績または予定

- 1. Fan-Shun Meng, Jun-Ping Du, Shuhei Shinzato, Nobuyuki Ishikawa, Kazuki Matsubara, Shigenobu Ogata, “A Neural Network Interatomic Potential for α -Fe-C-H Ternary System”, TMS2024, Orlando USA, 7 March 2024.

5 出版実績または予定

- 1. Shihao Zhang, Fanshun Meng, Rong Fu, Shigenobu Ogata, “Highly efficient and transferable interatomic potential for α -iron and α -iron/hydrogen binary systems using deep neural networks”, *Computational Material Science*, **235** (2024), 112843.
- 2. (予定) Fan-Shun Meng, Shuhei Shinzato, Shihao Zhang, Kazuki Matsubara, Jun-Ping Du, Peijun Yu, Wen-Tong Geng, Shigenobu Ogata, “A highly transferable and efficient machine learning interatomic potentials study of α -Fe-C binary system”, *Acta Materialia*, under review.

全原子モデル自由エネルギー計算を用いた液晶性高分子の熱力学的安定性

解析

Thermodynamic stability analysis of liquid crystalline polymers by free energy calculation using all-atom model

○松林 伸幸、山田 一雄、Stefan Hervø Hansen、Tuan Minh Do (大阪大学)

1 研究目的

液晶は、液体と結晶の中間的な性質を持ち、液体のような流動性がありながらも結晶のような長距離秩序を持つ状態の総称である。液晶を特徴付ける秩序変数は配向であり、これがあることによって液体でも結晶でもない特異な性質が現れる。液晶は、温度転移型 (thermotropic) と濃度転移型 (lyotropic) に大別される。また、液晶はその分子配列や高次構造によって smectic 相, nematic 相、さらには、cholesteric 相などに分類することができる。これらは代表的な液晶相として知られているが、この中でも nematic 相では棒状の分子がある方向に揃っており、分子の重心位置に関してはランダムな構造をとる。すなわち、並進秩序はなく 1 軸性の配向秩序のみが存在する相のことを nematic 相と呼ぶ。本研究では、主鎖型の液晶高分子に対して全原子モデルを用いた分子動力学シミュレーション (MD) を実行することにより、isotropic 相と nematic 相の構造の違いを調べ、自由エネルギーを構成する引力成分と斥力成分の相対安定性への寄与を議論することを目的とする。

2 研究方法、計算方法

本研究では、主鎖型の thermotropic 液晶高分子である PSHQ10 (poly[(phenylsulfonyl)-*p*-phenylene 1,10-decamethylenebis(4-oxybenzoate)]) の 3 量体とその置換体を対象とした。分子構造を図 1 に示す。モデリングには、研究室内で開発したポリマー構造生成の汎用ソフト POMMES (POLYmer Modeling with Multi-line Entry System) を利用し、力場は L-OPLS-AA とした。MD 計算には GROMACS を使い、自由エネルギーを構成する静電相互作用成分、van der Waals 成分、および、排除体積成分はエネルギー表示溶液理論に基づくソフト ERmod によって算出した。

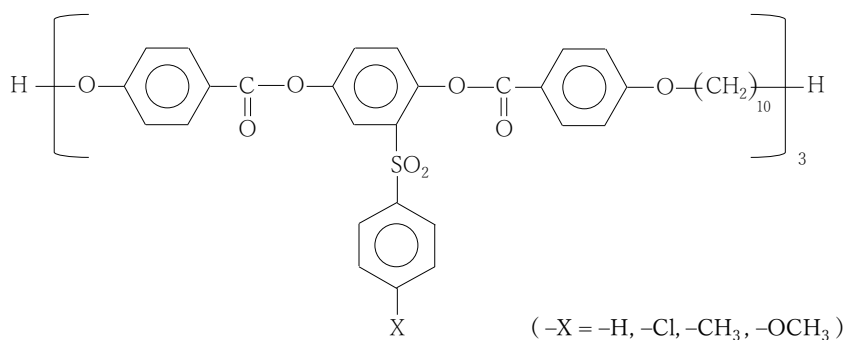


図 1. PSHQ10-X (3-mer) の化学構造

nematic 相の作成の際には、初期構造の段階で nematic 相に似た構造を準備した。これは、高温状態の isotropic 相から温度を下げることで ns オーダーで nematic 相を発現させることが不可能であることが理由である。また、鎖状分子の遅い緩和の影響を取り除くために、isotropic 相と nematic 相の両方で異なる初期構造を 100 個ほど用意し、それぞれ独立に計算を実行した。

この後、任意の液晶分子に着目しその相互作用を解析する。着目した分子を溶質と呼び、その他の分子を溶媒と呼ぶ。溶質と溶媒は同じ化学種である。溶質-溶媒相互作用とは着目した液晶分子と周囲との相互作用を意味しており、isotropic 相と nematic 相における溶質-溶媒相互作用を比較する。

3 研究成果

まず、isotropic 相と nematic 相の構造における最大の違いである配向性を調べるために、配向オーダーパラメータ S を算出した。600 K における S を図 2 に示す。isotropic 相では $S=0$ であり、nematic 相の場合に置換基ごとの違いに着目すると、無置換体である PSHQ10-H の秩序度が最も大きく置換基が大きくなるほど秩序度が下がっていることがわかる。 S 値の置換基による違いの順序は isotropic-nematic 相転移温度の実験結果と一致している。さらに、末端炭素間距離を調べたところ、isotropic 相では温度依存性や置換基依存性はほとんど見られなかったが、nematic 相では温度依存性を示し、高温になるにつれ幅広い分布をとり低温では比較的伸びたところに鋭いピークを持つことが分かった。また、置換基ごとの違いも確認できた。無置換の PSHQ10-H が最も伸びた構造を取っており、無置換体が最も nematic 相において安定した系である。これも isotropic-nematic 相転移温度にも対応している。

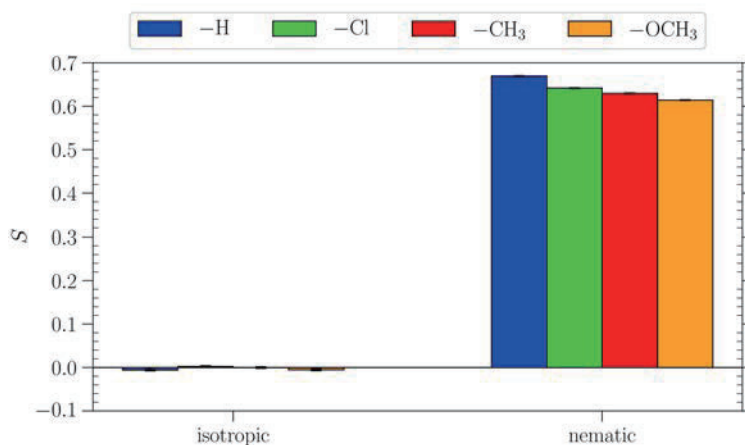


図 2. isotropic 相および nematic 相における配向オーダーパラメータ S

次いで、液晶分子の構造安定性に対して引力的な寄与をする溶質-溶媒間相互作用エネルギー $\langle u \rangle$ について調べた。図 3 に isotropic 相の $\langle u \rangle$ から nematic 相での値を引いた $\Delta_{I-N}\langle u \rangle$ を、600 K にて示す。この値が正に大きいほど、nematic 相の相対安定性に対する溶質-溶媒間の直接相互作用による寄与が大きい。また、 $\langle u \rangle$ は van der Waals 成分と静電成分の和となっているため、それぞれの成分も図 3 に示している。total の $\Delta_{I-N}\langle u \rangle$ 値の置換基依存性は、isotropic-nematic 相転移温度の順序と一致している。溶質-溶媒間相互作用エネルギーの差は相対安定性を特徴付ける重要な原因であるが分かる。van der Waals 成分と静電成分を見ると、置換基依存性は前者によってもたらされることが分かる。本研究で対象とした PSHQ10 系では、静電相互作用エネルギーは isotropic 相と nematic 相の相対安定性に対する置換基効果にほとんど寄与しない。

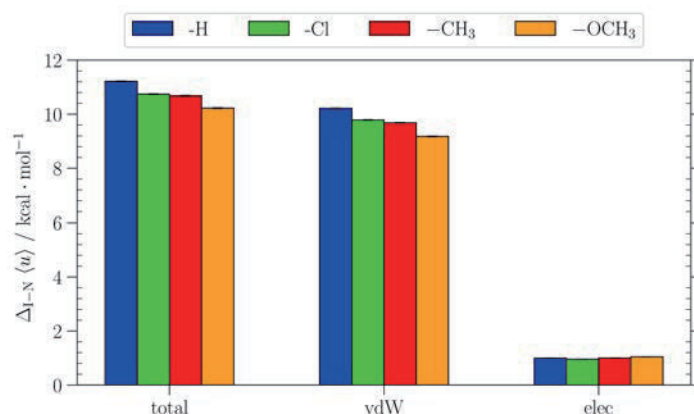


図 3. isotropic 相と nematic 相における溶質-溶媒間相互作用エネルギーの差 $\Delta_{I-N}\langle u \rangle$ 、および、その van der Waals 成分と静電成分

さらに、斥力的な寄与をする排除体積成分 $\Delta\mu^{\text{excl}}$ について記す。図 4 に isotropic 相での $\Delta\mu^{\text{excl}}$ から nematic 相での値を引いた $\Delta_{I-N}(\Delta\mu^{\text{excl}})$ を、600 K でプロットする。 $\Delta_{I-N}(\Delta\mu^{\text{excl}})$ が正であるほど、nematic 相の相対安定性に対する排除体積効果の寄与が大きい。図 4 によると、無置換体の $\Delta_{I-N}(\Delta\mu^{\text{excl}})$ の値が最も大きいことが分かる。排除体積効果の観点から見ると、nematic 相の相対安定性は無置換体が最も大きいということを意味しており、高密度な nematic 相において側鎖のサイズが最も小さい無置換体が最も収まりが良いことに由来している。また、実験の相転移温度の置換基ごとの順序と $\Delta_{I-N}(\Delta\mu^{\text{excl}})$ の順序が一致していることから、図 3 の溶質-溶媒間相互作用エネルギーの差だけではなく、排除体積効果の差も相対安定性を特徴付ける重要な要因であると見てとれる。液晶分子の構造との関連を調べるために、末端炭素間距離で条件付けた排除体積成分も解析した。isotropic 相では末端間距離が小さくなる方向、nematic 相では末端間距離が大きくなる方向が安定化の方向であることが示された。

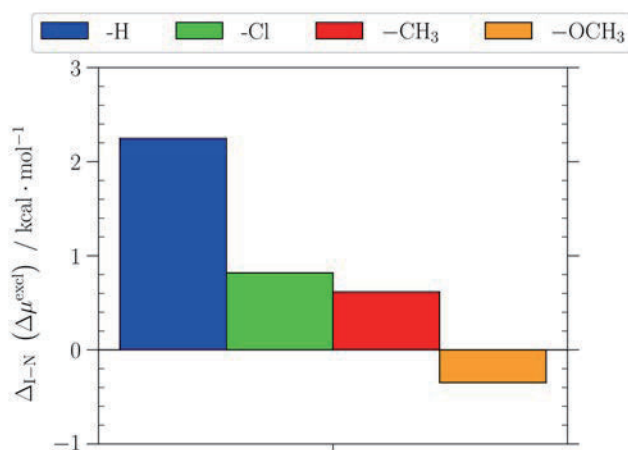


図 4. isotropic 相と nematic 相における排除体積成分の差 $\Delta_{I-N}(\Delta\mu^{\text{excl}})$

以上に、PSHQ10 およびその置換体を対象として全原子モデルを用いた大規模 MD シミュレーションを実行することで isotropic 相と nematic 相の構造の違いを調べ、エネルギー論的な観点から相対安定性を評価した。配向オーダーパラメータを解析することにより nematic 相では置換体相比于無置換体の方が秩序だっていることが分かり、末端炭素間距離を解析することで nematic 相では無置換体である PSHQ10-H が最も

分子が伸長していることが示された。これらの結果は、isotropic-nematic 相転移温度の置換基依存性の実験結果と符号するものである。さらに、溶質-溶媒間相互作用エネルギーの差を解析することで、nematic 相の相対安定性は無置換体が最も大きいことが分かった。相対安定性に寄与している成分は van der Waals 相互作用であり、静電相互作用成分は相対安定性にほとんど影響を与えないことが示された。また、排除体積効果を解析すると nematic 相の相対安定性は側鎖のサイズが最も小さい無置換体が最も大きいという結果を得た。相互作用解析の結果も、実験で観測される isotropic-nematic 相転移温度の置換基依存性と符号しているため、引力的な効果を示す溶質-溶媒間相互作用エネルギーと斥力効果である排除体積効果の両方が相対安定性に寄与していることが分かった。

4 発表実績または予定

Stefan Hervø-Hansen, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi, Anion-Cation Contrast in Solute Solvation, The 16th Mini-Symposium on Liquids 2023, 岡山, 2023 年 6 月

Tuan Minh Do, Dominik Horinek, and Nobuyuki Matubayasi, Free energy analysis of the effects of ATP on peptide aggregation and dissolution using all-atom molecular dynamics simulation, The 16th Mini-Symposium on Liquids 2023, 岡山, 2023 年 6 月

Kazuo Yamada and Nobuyuki Matubayasi, Estimating miscibility of the long-chain polymer mixtures using all-atom model, 34th IUPAP Conference on Computational Physics, 神戸, 2023 年 8 月

★ Nobuyuki Matubayasi, Free Energetics of Solvation Analyzed through All-Atom MD Simulation and a Density-Functional Method, The 6th International Conference on Molecular Simulation (ICMS 2023), 台北, 2023 年 10 月

山田 一雄、松林 伸幸、全原子分子動力学シミュレーションを用いた人工ポリペプチド高分子の溶解性評価、第 37 回分子シミュレーション討論会、福井, 2023 年 12 月

★ Nobuyuki Matubayasi, Cosolvent effects on peptide aggregation studied with all-atom MD, solvation theory, and variational theorem, Telluride Science Winter Workshop “The Role of Fluctuations and Dynamics in Biomolecular Function”, Telluride, 米国, 2024 年 1 月

★ 松林 伸幸、山田 一雄、ペプチド溶解性の全原子解析, 2023 年度 スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム DDCoMS 公開シンポジウム / 計算物質科学人材育成コンソーシアム PCoMS 次世代研究者セミナー / 計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会, 仙台, 2024 年 3 月

5 出版実績または予定

Takuma Yagasaki and Nobuyuki Matubayasi, Molecular Dynamics Study of the Antifouling Mechanism of Hydrophilic Polymer Brushes, *Langmuir*, **39**, 13158 (2023)

Stefan Hervø Hansen, Daoyang Lin, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi, Free-energy decomposition of salt effects on the solubilities of small molecules and the role of excluded-volume effects, *Chem. Sci.*, **15**, 477 (2024,)

Tuan Minh Do, Dominik Horinek, and Nobuyuki Matubayasi, How ATP suppresses the fibrillation of amyloid peptides: analysis of the free-energy contributions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **26**, 11880 (2024).

★ Stefan Hervø Hansen, Kazuya Okita, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi, Solvent-environment dependence of the excess chemical potential and its computation scheme formulated through error minimization, 予定

燃料電池触媒層の物質輸送機構解明に向けた、マルチスケール計算技術構

築とその活用

Development and application of a multiscale computational method for the study of the mass transport mechanisms in the fuel cell catalyst layer

○藤本 和士、岡村 優希（関西大学）、吉田 昌太郎、金谷 理瑠（名古屋大学大学院）、湯 之也（分子科学研究所）、永井 哲郎（福岡大学）、島崎 智実、小林 理、坂上 弘輝、村田 萌、高木 牧人、高桑 美央、桑畑 和明、阿部 祐作、一瀬 優、折小野 諭、石井 裕、紀 慧美（横浜市立大学大学院）

1 研究目的

水素から、効率よく発電するエネルギー変換機器として、燃料電池は注目を浴びている。効率・耐久性に対して、カソード触媒層内のプロトン・酸素ガスの物質輸送が出力改善の鍵となるため、シミュレーションによる物質輸送機構の解明が必要である。量子化学計算、分子動力学計算、粗視化ダイナミクス、機械学習を組み合わせたマルチスケール技術の開発により、燃料電池触媒層に存在する多孔質カーボン材料内の物質輸送機構を解明する。

2 研究方法、計算方法

使用アプリケーション：MODYLAS, LAMMPS, GROMACS, NAMD

2.1 計算モデル

- 1億原子の触媒層モデル
- 100万原子の部分系(多孔質カーボンの界面モデル)研究成果

3 研究成果

3.1 1億原子の触媒層モデル構造の分子動力学計算の実施と特徴的な部分系の探索

白金粒子を担う CNovel®カーボン担体及び Nafion®の界面を含む一億原子モデル（図 1）の構築を達成した。CNovel®カーボン担体は、(株)トヨタ自動車から提供された CT 像を元に独自の手法により 3次元原子構造を作成した。カーボン表面上に存在する官能基の分布に基づき、官能基を表面上に作成した。この多孔質カーボンは実在の 1 微粒子を切り出して作成している。そのため、切り出した部分についてはグラフェンシートで塞いだ。多孔質内部には水分子を充填した。白金粒子は実験データのもとに、カーボン担体の表面および内部に配置した。含水率 6 の条件下で、水及びプロトンを含む Nafion®層をカーボン担体粒子の外側に配置し、351.15 K の温度で圧力を徐々に増加させる条件下で Nafion®層をカーボン担体に密接させ MD 計

算系を作成した。この過程において、カーボン担体及び白金粒子とカーボン内部の水分子は固定されていた。続いて、351.15K から 800K へ、そして 800K から 351.15K へとアニーリングし、高圧下で蓄積された構造を緩和させた。最終的に、カーボン担体及び白金粒子と内部の水分子の拘束を解除し、351.15 K、1 気圧の条件下で構造を緩和させた。この方法により、一億原子モデルの完成を果たした。

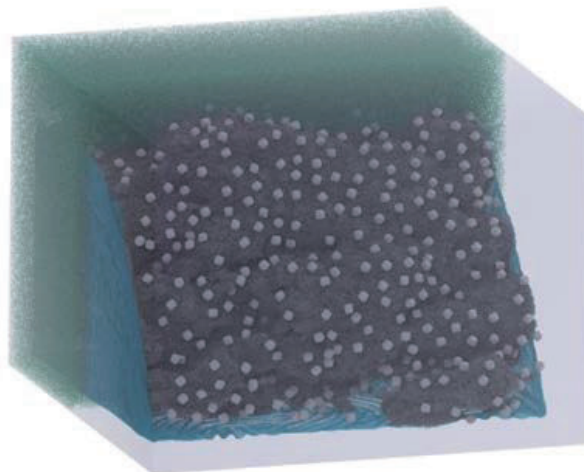


図 1. 一億原子モデル。灰色：CNovel®カーボン担体。白色：白金粒子。青色：グラフェン。緑：Nafion®。

3.2 第一原理計算を基に、水-水間のプロトン移動の大規模シミュレーション用の計算手法を構築

プロトン移動反応を古典的に取り扱う MS-EVB 法は、長距離力計算の都合により計算速度がプロトン数に比例して遅くなる。そのため 100 万原子を超える大規模系では計算することができず新たなモデル作成が必要となる。また、これまでの量子化学計算は核の量子化が行えていないため、核も量子化した量子化学計算をベースに計算モデルを開発する必要がある。大規模な QM/MM を実施するために、MM パートの計算を MODYLAS で、QM パートの計算を GAUSSIAN で計算するソースコードの開発を行った。MODYLAS で QM パートも含めて全体を計算する。その後、GAUSSIAN から計算された QM パートのデータを MODYLAS へ転送し、古典的に計算された QM パートデータと入れ替えることで、QM/MM の計算を実施した。

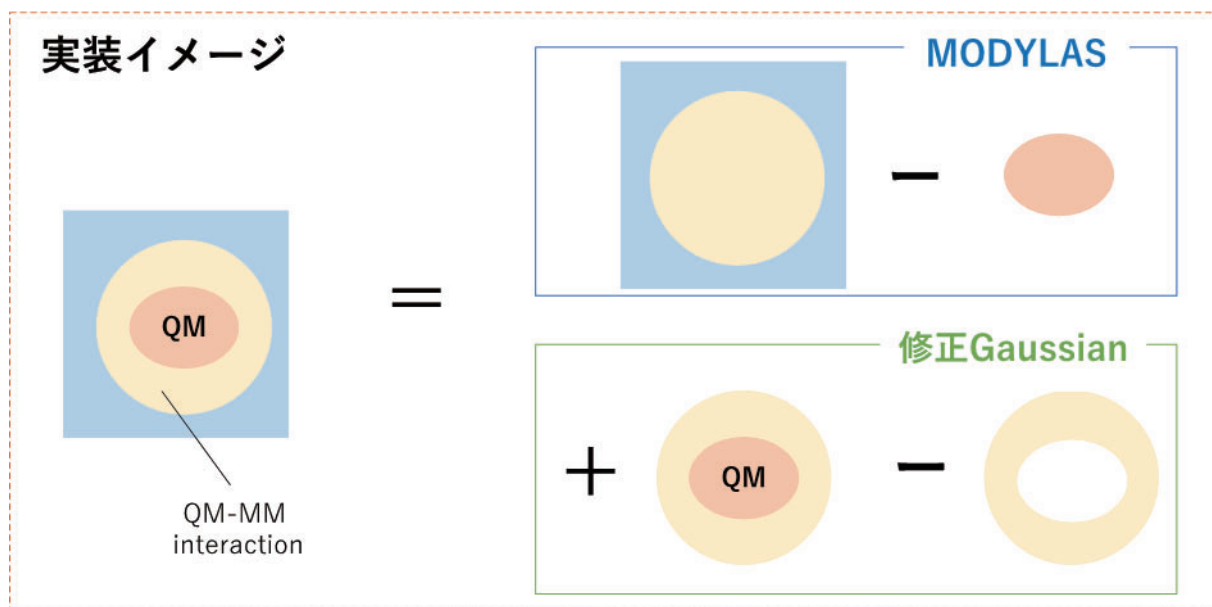


図 2. MODYRAS の QM-MM への実装イメージ

3.3 100万原子の部分系での位置に依存した自由エネルギーの計算

図3に示すような炭素界面や担持された白金を含む100万原子系をモデリングし、酸素ガスの位置依存の自由エネルギー計算を実行した。計算手法には、粒子挿入法を利用した。ソフトウェアはMODYLASであり、スーパーコンピュータに最適化されている。酸素ガスの自由エネルギーの空間分解能は、0.4 nm であり、水分子の大きさと同等の分解能がある。図3に示した含水率が $\lambda = 3$ の構造以外に、含水率の高い $\lambda = 14$ の構造についても自由エネルギー計算を実行した。総データ数は併せて25万点程度であり、機械学習モデルの構築に向け大量のデータを生成することができた。図4には得られた自由エネルギー地形の断面と対応する分子構造の断面とを重ね合わせたものを示す。得られた自由エネルギー地形に対する解析結果は、計算による先行研究や実験研究と整合しており、モデルと計算の妥当性が確認できた。

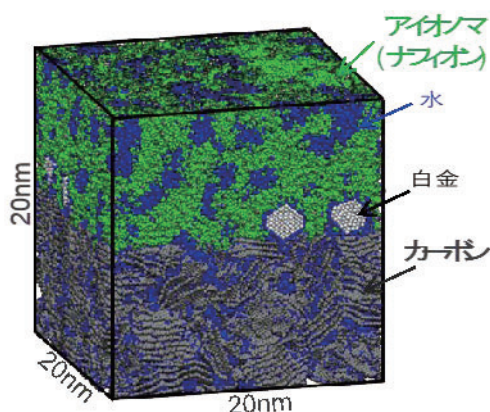


図3. 100万原子系のモデル。白金を担持した炭素材料の上部に含水した高分子電解質膜が配置されており、電極界面を局部的にモデルしている。

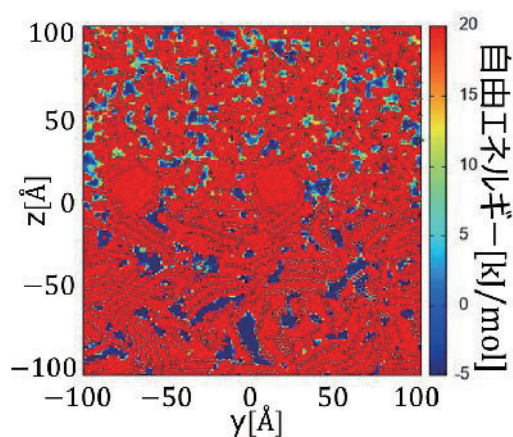


図4. 含水率 $\lambda=3$ における自由エネルギー地形の断面図。対応する分子構造を重ねてあり、分子構造と自由エネルギーの行程を直接比較できる。

3.4 水中でのプロトン移動や、モデル化された高分子材料を含む系での、核の量子効果を含む第一原理計算の実施。また、第一原理計算の高速化のための機械学習モデルの作成

核の量子性は様々な系や物性に影響を与えることが報告されており、プロトン移動を詳細に調べるためにも、核の量子性を考慮する必要がある。そのため、第一原理経路積分(PIMD)法を用いて水中におけるプロトンの振る舞いを調べた(図5)。また、比較のために、軽水(H₂O)中でのH⁺だけでなく、重水(D₂O)中でのD⁺についてもシミュレーションを実施した。結果、溶媒中ではH₃O⁺は三角錐型の構造を取り易い傾向があり、D₃O⁺では平面型の構造がより現れやすいことが観察された。第1および第2水和圏の酸素間構造の違いがこのような結果をもたらしたと考えられる。解析結果は国際学会ならびに査読付き論文で発表をおこなった。PIMDシミュレーションを実施することにより、核の量子性を考慮しつつ、プロトンの振る舞いを詳細に解析することが出来る。しかし、PIMD手法は計算コストが高く大規模なモデルへの展開が難しい側面がある。そこで、QM/MM法の開発に取り組んだ。MM部分としては大規模シミュレーションの実施が数多くなされているMODYLASを使用した。MODYLASのソースコードを改良し、QM部分とのインターフェイス部を実装することにより、核の量子効果を扱える修正Gaussianと接続させるためのプログラムを作成した。さらに、

MODYLAS をベースにした QM/MM プログラムを用いて水溶液系シミュレーションが動作することを確認した。このように、より大規模なシミュレーションを実施するための基盤を整備した。一方、QM/MM を用いたとしても大規模シミュレーションに対しては QM 部分の計算コストは非常に高い。そこで、機械学習(ニューラルネットワーク)モデルを用いた QM 計算の予測モデルの構築を試みた[1]。構築した機械学習モデルはテスト系において良好な予測性能を与えることを確認した(図 6)。結果は査読付き国際論文誌上で発表した。また、水分子に対しても、QM シミュレーション結果を教師データとして機械学習(ML)モデルの構築を行った。今後は、機械学習モデルを QM/MM 計算に組み込むことにより、QM/ML/MM シミュレーションを実施していく予定である。

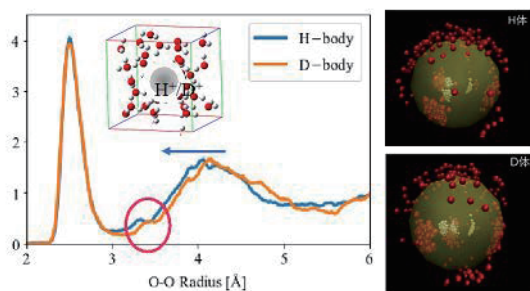


図 5. 核の量子効果を含む第一原理シミュレーションによって得られたプロトン周辺の構造。

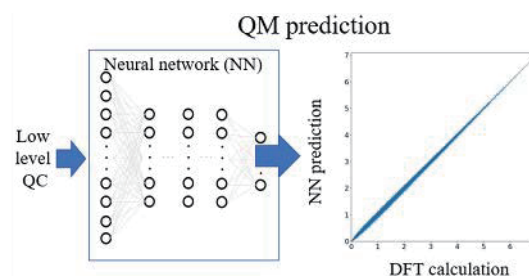


図 6. 機械学習 (ニューラルネットワーク) モデルによる DFT 計算の予測。通常の DFT 計算と比較して 10~1000 倍程度高速に分子の電子状態プロパティを予測することが可能。

4 発表実績または予定

[1] ★Fujimoto, Kazushi, Ishikawa, Hiroaki, Tang, Zhiye, Okazaki, Susumu, “All-atom molecular dynamics study of the impact fracture of glassy polymers. III: Compressive fracture of PC and PMMA”, *Polymer*, 283, 126276 (2023).

[2] ★Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, “Time-dependent dielectric density functional theory predictions for excited-state molecular properties using neural networks guided by lower-level quantum chemistry”, *Chem. Phys. Lett.*, 829, 140744 (2023).

[3] ★Yoshimichi Andoh, Shin-ichi Ichikawa, Tatsuya Sakashita, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii, Tetsuro Nagai, Zhiye Tang, Susumu Okazaki; An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS. *J. Chem. Phys.* 15 194803 (2023).

[4] K. Yoshida, T. Nagai, K. Ohara, Y. Shirase, K. Miyatake, J. Inuka, “In-situ observation of an anion exchange membrane at various humidity by X-ray scattering”, *J. Mole. Liq.*, 391, 123197 (2023).

5 出版実績または予定

なし

3. ユーザ発表論文

当センターの利用に基づいて発表された論文のうち当センターにデータが登録されたものを 3.1 項に掲載しました。発表年度は必ずしも 2023 年度に限らず、初めて提出されたものはその年度の方として載せてあります。またプロジェクト別の提出状況を 3.2 項に掲載しました。提出論文の管理はプロジェクト単位で行っているため、複数プロジェクトにまたがる論文の場合でも、明確にプロジェクト名が添付されずに提出されたものは提出者の所属するプロジェクトのみの成果と見なされません。

3.1 ユーザ論文一覧

本年度提出された論文別刷数は計 299 件です。以下にその表題、著者名、発表誌名を掲載します。掲載順序は原則として当センターへ提出された順に通し番号を付けました。謝辞の記載がない論文は淡色で表示しました。

1. "Effects of an N-hydroxyimide mediator on the visible-light-induced oxidation of toluene over the bismuth vanadate photocatalyst"
Hitoshi Kusama, Hiromasa Tokudome and Sayuri Okunaka
Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 444, 115001 (2023)
2. "A study on the approximated angular averaging of distribution functions obtained from the Ornstein–Zernike theory for diatomic solutes consisting of fused Lennard-Jones particles immersed in a Lennard–Jones monatomic solvent"
Tatsuhiko Miyata, Kazuki Fukuma and Tatsuhiro Kiuchi
Journal of Molecular Liquids, 388, 122803 (2023)
3. "Synthesis and Chiroptical Properties of Radially Extended Carbazole with Chiral [2.2]Paracyclophane Core"
Masashi Hasegawa, Wanli Xiao, Yuki Ishida, Kazuyuki Asahi, Hiroyuki Nishikawa, Reo Ohno, Daisuke Hayauchi, Miki Hasegawa and Yasuhiro Mazaki
Adv Funct Materials (2024), <https://doi.org/10.1002/adfm.202315215>
4. "Benzocoumarin-Fused Triskelions Exhibit AIEE Due to Inhibited Molecular Inversion"
Masafumi Ueda, Midori Kuramochi, Riho Shimizu, Yuki Ohba, Norifumi Yamamoto and Yasuhiro Mazaki
Eur J Org Chem (2024), <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400015>
5. "Synthesis and Chiroptical Properties of Binaphthyl-Hinged [5]Helicenes"
Masashi Hasegawa, Yuki Nojima, Yuya Nagata, Kazuteru Usui, Ken-ichi Sugiura and Yasuhiro Mazaki
Eur J Org Chem (2023), <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300656>

6. "Synthesis, Structure, and Characterization of Thiacalix[4]-2,8-thianthrene"
Masafumi Ueda, Moe Isozaki and Yasuhiro Mazaki
Molecules, 28(14), 5462 (2023)
7. "Alkaline Earth Metal Superatom of W@Si₁₆: Characterization of Group 6 Metal Encapsulating Si₁₆ Cage on Organic Substrates"
Kazuya Terasaka, Toshiaki Kamoshida, Takumi Ichikawa, Takaho Yokoyama, Masahiro Shibuta, Miho Hatanaka and Atsushi Nakajima
J. Am. Chem. Soc., 146(14), 9605-9613 (2024)
8. "The Synthesis and Properties of Ladder-Type π -Conjugated Compounds with Pyrrole and Phosphole Rings"
Minh Anh Truong, Suzuho Morishita, Keiichi Noguchi and Koji Nakano
Molecules, 29(1), 38 (2023)
9. "Dioxaborin Compounds with Terminal Carbazole Groups: Enhancing Electron Acceptor in Organic Photovoltaics"
Hironori Kobayashi, Seiichiro Izawa, Chitoshi Kitamura, Masahiro Hiramoto and Katsuhiko Ono
Asian J Org Chem (2023), <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300377>
10. "Hydrogen Storage Mechanism by Gas-Phase Vanadium Cluster Cations Revealed by Thermal Desorption Spectrometry"
Yangkun Wu, Ken Miyajima, Satoshi Kudoh, Toshiaki Nagata and Fumitaka Mafuné
J. Phys. Chem. A, 127(42), 8821-8827 (2023)
11. "Water storage capacity of closed-shell silicon oxyhydroxide cluster cations in the gas phase"
Toshiaki Nagata, Ken Miyajima and Fumitaka Mafuné
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), <https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae020>
12. "Hydrogen Storage Capacity of Cobalt Cluster Ions"
Fumitaka Mafuné, Yangkun Wu, Masato Yamaguchi and Satoshi Kudoh
J. Phys. Chem. A, 128(18), 3516-3528 (2024)
13. "Synthesis and thermal-optical behaviors of non-conventional benzidine-based oligomers containing tetrasubstituted Schiff base arms"
Nur Fatin Liyana Salwadi, Guan-Yeow Yeap, Shohei Yamazaki, Nanako Kimura and Daisuke Takeuchi
Molecular Crystals and Liquid Crystals, 768(3), 147-162 (2024)
14. "The Missing Relationship between the Miscibility of Chiral Dopants and the Microscopic Dynamics of Solvent Liquid Crystals: A Molecular Dynamics Study"
Go Watanabe, Akane Yamazaki and Jun Yoshida
Symmetry, 15(5), 1092 (2023)
15. "A new labdane-type diterpenoid from leaves of *Vitex rotundifolia*"
Yusuke Hanaki, Rintaro Abe, Yasunori Sugiyama, Yasumasa Hara and Ryo C. Yanagita
Results in Chemistry, 7, 101512 (2024)

16. "Tiara-like Hexanuclear Nickel–Platinum Alloy Nanocluster"
Tomoshige Okada, Tokuhisa Kawawaki, Kana Takemae, Shiho Tomihari, Taiga Kosaka,
Yoshiki Niihori and Yuichi Negishi
J. Phys. Chem. Lett., 15(5), 1539-1545 (2024)
17. "Synthesis and Characterization of Quinone Compounds Derived from Doubly and Triply
Linked Diporphyrins and Tuning of Their Absorption Properties**"
Ken-ichi Yamashita, Daisuke Hirano and Ken-ichi Sugiura
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202302637>
18. "Thermo-/Mechano-Chromic Chiral Coordination Dimer: Formation of Switchable and
Metastable Discrete Structure through Chiral Self-Sorting"
Kazuyoshi Takimoto, Takumi Shimada, Kazuhiko Nagura, Jonathan P. Hill, Takashi Nakanishi,
Hidetaka Yuge, Shinsuke Ishihara, Jan Labuta and Hisako Sato
J. Am. Chem. Soc., 145(46), 25160-25169 (2023)
19. "Synthesis and property of 2,2-difluoro-1,4-diazaborole"
Masataka Nakahara, Yuki Wada, Masaki Kawano, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai and Shuhei
Higashibayashi
Chem. Lett. (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upae069>
20. "Synthesis and luminescence properties of substituted benzils"
Masamichi Yasui, Takashi Fujihara, Hiroyoshi Ohtsu, Yuki Wada, Terumasa Shimada, Yiyang
Zhu, Masaki Kawano, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai and Shuhei Higashibayashi
Commun Chem, 6(1), 245 (2023)
21. "Toward three-dimensionally ordered nanoporous graphene materials: template synthesis,
structure, and applications"
Masanori Yamamoto, Shunsuke Goto, Rui Tang and Kaoru Yamazaki
Chem. Sci., 15(6), 1953-1965 (2023)
22. "Substituted effects on bonding characteristics of cyclopentane-1,3-diyl diradicals monitored by
time-resolved infrared spectroscopy"
Masato Kondoh, Shunsuke Kuboki, Hidetaka Kume, Eriku Oda, Manabu Abe and Taka-aki
Ishibashi
J of Physical Organic Chem (2024), <https://doi.org/10.1002/poc.4575>
23. "Iron complexes supported by silyl-NHC chelate ligands: synthesis and use for double
hydroboration of nitriles"
Takashi Komuro, Kohei Hayasaka, Kasumi Takahashi, Nozomu Ishiwata, Kota Yamauchi,
Hiromi Tobita and Hisako Hashimoto
Dalton Trans., 53(9), 4041-4047 (2024)
24. "Synthesis and optical properties of antimony(v) complexes of a trianionic N₂O₂-type
tetradentate dipyrin ligand"
Tomohiro Agou, Shunsuke Kuroiwa, Hiroki Fukumoto and Tatsuya Nabeshima
Chem. Commun., 60(34), 4557-4560 (2024)

25. "Synthesis and optical properties of dithieno-1,4-thiaborins bearing electron-donating amino groups"
Tomohiro Agou, Shota Hayama, Naoya Takano, Shigeyuki Yamada, Tsutomu Konno, Toshiyuki Oshiki, Hidehito Komatsuzaki and Hiroki Fukumoto
Bull. Chem. Soc. Jpn. (2024), <https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae014>
26. "Long-range proton and hydroxide ion transfer dynamics at the water/CeO₂ interface in the nanosecond regime: reactive molecular dynamics simulations and kinetic analysis"
Taro Kobayashi, Tatsushi Ikeda and Akira Nakayama
Chem. Sci., 15(18), 6816-6832 (2024)
27. "On-the-fly kinetic Monte Carlo simulations with neural network potentials for surface diffusion and reaction"
Tomoko Yokaichiya, Tatsushi Ikeda, Koki Muraoka and Akira Nakayama
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0199240>
28. "Dimethyl carbonate synthesis from CO₂ and methanol over CeO₂: elucidating the surface intermediates and oxygen vacancy-assisted reaction mechanism"
Dragos Stoian, Toshiyuki Sugiyama, Atul Bansode, Francisco Medina, Wouter van Beek, Jun-ya Hasegawa, Akira Nakayama and Atsushi Urakawa
Chem. Sci., 14(47), 13908-13914 (2023)
29. "Comparative Study between 2-Furionitrile and 2-Cyanopyridine as Dehydrants in Direct Synthesis of Dialkyl Carbonates from CO₂ and Alcohols over Cerium Oxide Catalyst"
Wen Sun, Peilang Li, Mizuho Yabushita, Yoshinao Nakagawa, Yuqi Wang, Akira Nakayama and Keiichi Tomishige
ChemSusChem (2023), <https://doi.org/10.1002/cssc.202300768>
30. "Selective synthesis of tightly- and loosely-twisted metallomacrocyclic isomers towards precise control of helicity inversion motion"
Tomoki Nakajima, Shohei Tashiro, Masahiro Ehara and Mitsuhiko Shionoya
Nat Commun, 14(1), 7868 (2023)
31. "Solvent Distribution Effects on Quantum Chemical Calculations with Quantum Computers"
Yuichiro Yoshida, Wataru Mizukami and Norio Yoshida
J. Chem. Theory Comput., 20(5), 1962-1971 (2024)
32. "Concerted Hydrosilylation Catalysis by Silica-Immobilized Cyclic Carbonates and Surface Silanols"
Shingo Hasegawa, Keisuke Nakamura, Kosuke Soga, Kei Usui, Yuichi Manaka and Ken Motokura
JACS Au, 3(10), 2692-2697 (2023)
33. "Anion-Responsive Colorimetric and Fluorometric Red-Shift in Triarylborane Derivatives: Dual Role of Phenazaborine as Lewis Acid and Electron Donor"
Nae Aota, Riku Nakagawa, Leonardo Evaristo de Sousa, Norimitsu Tohnai, Satoshi Minakata,

- Piotr de Silva and Youhei Takeda
Angew Chem Int Ed (2024), <https://doi.org/10.1002/anie.202405158>
34. "Light-induced autoxidation of aldehydes to peracids and carboxylic acids"
Mohamed S. H. Salem, Carla Dubois, Yuya Takamura, Atsuhito Kitajima, Takuma Kawai, Shinobu Takizawa and Masayuki Kirihara
Green Chem., 26(1), 375-383 (2023)
35. "Impact of helical elongation of symmetric oxa[n]helicenes on their structural, photophysical, and chiroptical characteristics"
Mohamed S. H. Salem, Rubal Sharma, Seika Suzuki, Yoshitane Imai, Mitsuhiro Arisawa and Shinobu Takizawa
Chirality (2024), <https://doi.org/10.1002/chir.23673>
36. "Enantioselective Total Syntheses of (+)-Ganocin A and (-)-Cochlearol B"
Tomoya Mashiko, Yuta Shingai, Jun Sakai, Shinya Adachi, Akinobu Matsuzawa, Shogo Kamo and Kazuyuki Sugita
Org. Lett., 25(46), 8382-8386 (2023)
37. "Total synthesis of 14-membered ring β -resorcylic acid lactone (+)-monocillin II"
Naoki Kokaji, Naru Ishikura, Akinobu Matsuzawa, Shogo Kamo and Kazuyuki Sugita
Org. Biomol. Chem., 22(10), 2056-2058 (2024)
38. "Single-Molecule Magnetoluminescence from a Spatially Confined Persistent Diradical Emitter"
Ryota Matsuoka, Shojiro Kimura, Tomoaki Miura, Tadaaki Ikoma and Tetsuro Kusamoto
J. Am. Chem. Soc., 145(25), 13615-13622 (2023)
39. "Orbital hybridization of donor and acceptor to enhance the conductivity of mixed-stack complexes"
Tomoko Fujino, Ryohei Kameyama, Kota Onozuka, Kazuki Matsuo, Shun Dekura, Tatsuya Miyamoto, Zijing Guo, Hiroshi Okamoto, Toshikazu Nakamura, Kazuyoshi Yoshimi, Shunsuke Kitou, Taka-hisa Arima, Hiroyasu Sato, Kaoru Yamamoto, Akira Takahashi, Hiroshi Sawa, Yuiga Nakamura and Hatsumi Mori
Nat Commun, 15(1), 3028 (2024)
40. "Configurational Changes of Retinal Schiff Base during Membrane Na⁺ Transport by a Sodium Pumping Rhodopsin"
Tomotsumi Fujisawa, Kouta Kinoue, Ryouhei Seike, Takashi Kikukawa and Masashi Unno
J. Phys. Chem. Lett., 15(7), 1993-1998 (2024)
41. "Spectroscopic Validation of Crystallographic Structures of a Protein Active Site by Chiroptical Spectroscopy"
Tomotsumi Fujisawa, Takahito Shingae, Jie Ren, Shojiro Haraguchi, Takeshi Hanamoto, Wouter D. Hoff and Masashi Unno
J. Phys. Chem. Lett., 14(41), 9304-9309 (2023)

42. "Raman Optical Activity of Retinal Chromophore in Sensory Rhodopsin II"
Kouhei Nishikawa, Ryosuke Kuroiwa, Jun Tamogami, Masashi Unno and Tomotsumi Fujisawa
J. Phys. Chem. B, 127(33), 7244-7250 (2023)
43. "First-principles molecular dynamics simulation study on Ti/Mn ions in aqueous sulfuric acid for use in redox flow battery"
Yoong-Kee Choe, Eiji Tsuchida, Kazuya Tokuda, Jun Otsuka and Yoshihiro Saito
Journal of Energy Storage, 72, 108398 (2023)
44. "Unprecedented neighboring group participation of C2 N-imidoxy functionalities for 1,2-trans-selective glycosylation"
Tsuyoshi Asano, Taro Udagawa, Naoko Komura, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Hiromune Ando and Hide-Nori Tanaka
Carbohydrate Research, 527, 108808 (2023)
45. "Location of the Shared Proton in Proton-Bound Dimer Compound of Hydrogen Sulfate and Formate: Path Integral Molecular Dynamics Study"
Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa
J. Phys. Chem. A, 128(11), 2103-2110 (2024)
46. "Significant nuclear quantum effect of proton in the reaction of phenol and hydroxyl radical"
Taro Udagawa, Haruya Shibata and Masanori Tachikawa
Chemical Physics, 581, 112258 (2024)
47. "A Kinetically Stabilized Nitrogen-Doped Triangulene Cation: Stable and NIR Fluorescent Diradical Cation with Triplet Ground State"
Shinobu Arikawa, Akihiro Shimizu, Daisuke Shiomi, Kazunobu Sato, Takeji Takui, Hikaru Sotome, Hiroshi Miyasaka, Masahito Murai, Shigehiro Yamaguchi and Ryo Shintani
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202302714>
48. "Reductive stereo- and regiocontrolled boryllithiation and borylsodiation of arylacetylenes using flow microreactors"
Yiyuan Jiang, Takashi Kurogi and Hideki Yorimitsu
Nat. Synth, 3(2), 192-201 (2023)
49. "Electronic spectra of jet-cooled 1,4-bis(phenylethynyl)benzene: Strength in π -electron conjugation and two large-amplitude torsional motions"
Ryoko Suzuki, Kohei Chiba, Sei'ichi Tanaka and Katsuhiko Okuyama
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0176162>
50. "Intramolecular Electron Transfer in Multi-Redox Systems Based on Cyclic [3]Spirobifluorenylene Compound**"
Tomoya Imai, Daisuke Sakamaki, Shinobu Aoyagi and Toru Amaya
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202302670>
51. "Synthesis and Host-Guest Chemistry of Chiral Spirobifluorene-Based Macrocycles Soluble in Basic Aqueous Solution"
Kotoko Nakagawa, Kanaru Akimoto, Bunta Nakayasu, Saki Nagashima, Mamoru Tobisu,

- Michael P. Schramm, Shinobu Aoyagi and Toru Amaya
Org. Lett., 25(32), 5969-5973 (2023)
52. "Spectral Heterogeneity of Phenol Blue in Protic Solvents Revealed by Ultrafast Nonradiative Decay Dynamics"
Tsubasa Hidaka, Taketomo Tanaka, Takayuki Murai, Takahiro Teramoto and Yutaka Nagasawa
ChemPhotoChem (2024), <https://doi.org/10.1002/cptc.202300163>
53. "Sticklac-Derived Natural Compounds Inhibiting RNase H Activity of HIV-1 Reverse Transcriptase"
Yuma Ito, Huiyan Lu, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa, Yoshihiro Nakata, Yasumasa Iwatani and Tyuji Hoshino
J. Nat. Prod., 86(11), 2487-2495 (2023)
54. "Mitigating the Poisoning Effect of Formate during CO₂ Hydrogenation to Methanol over Co-Containing Dual-Atom Oxide Catalysts"
Nazmul Hasan MD Dostagir, Carlo Robert Tomuschat, Kai Oshiro, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Atsushi Fukuoka and Abhijit Shrotri
JACS Au, 4(3), 1048-1058 (2024)
55. "Intrinsic Visible Plasmonic Properties of Colloidal PtIn₂ Intermetallic Nanoparticles"
Haruka Takekuma, Ryota Sato, Kenji Iida, Tokuhisa Kawawaki, Mitsutaka Haruta, Hiroki Kurata, Katsuyuki Nobusada and Toshiharu Teranishi
Advanced Science (2024), <https://doi.org/10.1002/advs.202307055>
56. "Theoretical Investigation of the Alkali Metal Poisoning Tolerance Mechanism of CeO₂-Containing Fe and H₂SO₄ Additives"
Kai Oshiro, Min Gao, Lupeng Han, Dengsong Zhang and Jun-ya Hasegawa
J. Phys. Chem. C, 127(38), 18914-18925 (2023)
57. "Variations in the Photoexcitation Mechanism of an Adsorbed Molecule on a Gold Nanocluster Governed by Interfacial Contact"
Kenji Iida, Takashi Takeuchi, Ryota Katsumi and Takashi Yatsui
J. Phys. Chem. A, 127(37), 7718-7726 (2023)
58. "Palladium cluster complex [Pd₁₃(μ₄-C₇H₇)₆]²⁺ (C₇H₇ = tropylium) with an fcc-close-packed cuboctahedral Pd₁₃ core and isomers: theoretical insight into ligand-control of the Pd₁₃ core structure"
Bo Zhu, Tetsuro Murahashi and Shigeyoshi Sakaki
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(37), 25670-25680 (2023)
59. "Carbon dioxide adsorption to UiO-66: theoretical analysis of binding energy and NMR properties"
Michiko Atsumi, Jia-Jia Zheng, Erik Tellgren, Shigeyoshi Sakaki and Trygve Helgaker
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(42), 28770-28783 (2023)
60. "Theoretical Study on Bismuth(III) Catalysts for Synthesis of Phenylsulfonyl Fluoride: Reasons of Their Catalysis"

- Yu Tian and Shigeyoshi Sakaki
ACS Catal., 14(4), 2758-2774 (2024)
61. "Catalysis of Nickel-Based gold single-atom alloy for NO-CO reaction: Theoretical insight into role of gold atom in enhancing catalytic activity"
Jun-Qing Yin, Takahito Nakajima and Shigeyoshi Sakaki
Journal of Catalysis, 432, 115430 (2024)
62. "Theoretical study on open-shell electronic structures of through-bond/through-space hybrid conjugated ladder graphs"
Wataru Yoshida, Hajime Miyamoto, Jinki Shoda, Hiroshi Matsui, Ryota Sugimori, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
Chemical Physics Letters, 842, 141196 (2024)
63. "Mechanochemical Synthesis of Non-Solvated Dialkylaluminum Anion and XPS Characterization of Al(I) and Al(II) Species**"
Satoshi Kurumada, Ryotaro Yamanashi, Kengo Sugita, Koji Kubota, Hajime Ito, Satoru Ikemoto, Chaoqi Chen, Takumi Moriyama, Satoshi Muratsugu, Mizuki Tada, Takanori Koitaya, Taisuke Ozaki and Makoto Yamashita
Chemistry A European J (2024), <https://doi.org/10.1002/chem.202303073>
64. "Vanadium Alumanyl Complex: Synthesis, Characterization, Reactivity, and Application as a Catalyst for C–H Alanylation of Alkenes"
Pavel Zatspein, Takumi Moriyama, Chaoqi Chen, Satoshi Muratsugu, Mizuki Tada and Makoto Yamashita
J. Am. Chem. Soc., 146(5), 3492-3497 (2024)
65. "Nuclear quantum and H/D isotope effects on intramolecular hydrogen bond in curcumin"
Taro Udagawa, Hinata Yabushita, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(23), 15798-15806 (2023)
66. "Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study"
Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba and Umpei Nagashima
J. Phys. Chem. A, 127(4), 894-901 (2023)
67. "Nickel-Catalyzed C(sp³)–O Hydrogenolysis via a Remote-Concerted Oxidative Addition and Its Application to Degradation of a Bisphenol A-Based Epoxy Resin"
Yumeng Liao, Kohei Takahashi and Kyoko Nozaki
J. Am. Chem. Soc., 146(4), 2419-2425 (2024)
68. "Boron Polycation Supported by Cyclic Bis(carbodiphosphorane)"
Kakeru Saito, Shuhei Kusumoto and Kyoko Nozaki
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202302060>

69. "A dinuclear Rh(-i)/Rh(i) complex bridged by biphilic phosphinine ligands"
Koichiro Masada, Kiyosumi Okabe, Shuhei Kusumoto and Kyoko Nozaki
Chem. Sci., 14(32), 8524-8530 (2023)
70. "Electronic and vibrational spectroscopies of aromatic clusters with He in a supersonic jet: The case of neutral and cationic phenol–He $_n$ ($n = 1$ and 2)"
Mitsuhiko Miyazaki, Megumi Ono, Remina Otsuka, Otto Dopfer and Masaaki Fujii
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0169716>
71. "Characterizing Reaction Route Map of Realistic Molecular Reactions Based on Weight Rank Clique Filtration of Persistent Homology"
Burai Murayama, Masato Kobayashi, Masamitsu Aoki, Suguru Ishibashi, Takuya Saito, Takenobu Nakamura, Hiroshi Teramoto and Tetsuya Taketsugu
J. Chem. Theory Comput., 19(15), 5007-5023 (2023)
72. "Total and orbital density-based analyses of molecules revealing long-range interaction regions"
Masatoshi Hasebe, Takuro Tsutsumi, Tetsuya Taketsugu and Takao Tsuneda
J Comput Chem, 44(31), 2391-2403 (2023)
73. "Reproducing the Reaction Route Map on the Shape Space from Its Quotient by the Complete Nuclear Permutation-Inversion Group"
Hiroshi Teramoto, Takuya Saito, Masamitsu Aoki, Burai Murayama, Masato Kobayashi, Takenobu Nakamura and Tetsuya Taketsugu
J. Chem. Theory Comput., 19(17), 5886-5896 (2023)
74. "On-Surface Synthesis of Multiple Cu Atom-Bridged Organometallic Oligomers"
Kewei Sun, Kazuma Sugawara, Andrey Lyalin, Yusuke Ishigaki, Kohei Uosaki, Oscar Custance, Tetsuya Taketsugu, Takanori Suzuki and Shigeki Kawai
ACS Nano, 17(23), 24355-24362 (2023)
75. "A Steric-Repulsion-Driven Clutch Stack of Triaryltriazines: Correlated Molecular Rotations and a Thermoresponsive Gearshift in the Crystalline Solid"
Mingoo Jin, Ryunosuke Kitsu, Natsumi Hammyo, Ayana Sato-Tomita, Motohiro Mizuno, Alexander S. Mikherdov, Mikhail Tsitsvero, Andrey Lyalin, Tetsuya Taketsugu and Hajime Ito
J. Am. Chem. Soc., 145(50), 27512-27520 (2023)
76. "Ab initio molecular dynamics study of intersystem crossing dynamics for MH $_2$ (M = Si, Ge, Sn, Pb) on spin-pure and spin-mixed potential energy surfaces"
Satoi Wada, Takuro Tsutsumi, Kenichiro Saita and Tetsuya Taketsugu
J Comput Chem, 45(9), 552-562 (2024)
77. "Defect passivation in methylammonium/bromine free inverted perovskite solar cells using charge-modulated molecular bonding"
Dhruba B. Khadka, Yasuhiro Shirai, Masatoshi Yanagida, Hitoshi Ota, Andrey Lyalin, Tetsuya Taketsugu and Kenjiro Miyano
Nat Commun, 15(1), 882 (2024)

78. "Open-boundary cluster model with a parameter-free complex absorbing potential"
Kosuke Imamura, Tomokazu Yasuike and Hirofumi Sato
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0184571>
79. "An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS"
Yoshimichi Andoh, Shin-ichi Ichikawa, Tatsuya Sakashita, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii,
Tetsuro Nagai, Zhiye Tang and Susumu Okazaki
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0144361>
80. "A density functional study of the photocatalytic degradation of polycaprolactone by the decatungstate anion in acetonitrile solution"
Noriyuki Minezawa, Kosuke Suzuki and Susumu Okazaki
Phys. Chem. Chem. Phys., 26(15), 11746-11754 (2024)
81. "A new dynamic Monte Carlo method satisfying n -particle diffusion equation with position-dependent diffusion coefficient, free energy, and intermolecular interactions"
Susumu Okazaki
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0204129>
82. "The Nature of the Chemical Bonds of High-Valent Transition–Metal Oxo (M=O) and Peroxo (MOO) Compounds: A Historical Perspective of the Metal Oxyl–Radical Character by the Classical to Quantum Computations"
Kizashi Yamaguchi, Hiroshi Isobe, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami and Koichi Miyagawa
Molecules, 28(20), 7119 (2023)
83. "Benzocoumarin-Fused Triskelions Exhibit AIEE Due to Inhibited Molecular Inversion"
Masafumi Ueda, Midori Kuramochi, Riho Shimizu, Yuki Ohba, Norifumi Yamamoto and Yasuhiro Mazaki
Eur J Org Chem (2024), <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400015>
84. "Dissecting the Triplet-State Properties and Intersystem Crossing Mechanism of the Ligand-Protected Au₁₃ Superatom"
Kouta Yoshida, Daichi Arima and Masaaki Mitsui
J. Phys. Chem. Lett., 14(49), 10967-10973 (2023)
85. "Efficiency and energy balance for substitution of CH₄ in clathrate hydrates with CO₂ under multiple-phase coexisting conditions"
Hideki Tanaka, Masakazu Matsumoto and Takuma Yagasaki
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0179655>
86. "Cage occupancies of CH₄, CO₂, and Xe hydrates: Mean field theory and grandcanonical Monte Carlo simulations"
Hideki Tanaka, Masakazu Matsumoto and Takuma Yagasaki
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0188679>
87. "GenIce-core: Efficient algorithm for generation of hydrogen-disordered ice structures"
Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki and Hideki Tanaka
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0198056>

88. "Vapoluminescent thin-film with unsaturated copper(i) complex for rapid light-on sensing of N-heteroaromatic vapour"
Sae Kondo, Nobutaka Yoshimura, Atsushi Kobayashi, K. D. Charith Kuruppu, W. M. C. Sameera, Saki Fujii, Masaki Yoshida and Masako Kato
J. Mater. Chem. C, 12(5), 1799-1808 (2023)
89. "Dynamical and interference effects in X-ray emission spectroscopy of H-bonded water – origin of the split lone-pair peaks"
Osamu Takahashi and Lars G. M. Pettersson
Molecular Physics (2023), <https://doi.org/10.1080/00268976.2023.2170686>
90. "Stabilization of *sp*-Hybridized Nitrogen Cation by Lewis Acid-Base Complex Formation with Intramolecular Iodine"
Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi and Tomohiko Ohwada
Chemistry A European J (2024), <https://doi.org/10.1002/chem.202303393>
91. "Intermolecular charge fluxes and terahertz spectral features of liquid methanol"
Hajime Torii
Journal of Molecular Liquids, 390, 123111 (2023)
92. "Aquatic Functional Liquid Crystals: Design, Functionalization, and Molecular Simulation"
Takashi Kato, Junya Uchida, Yoshiki Ishii and Go Watanabe
Advanced Science (2024), <https://doi.org/10.1002/adv.202306529>
93. "The Missing Relationship between the Miscibility of Chiral Dopants and the Microscopic Dynamics of Solvent Liquid Crystals: A Molecular Dynamics Study"
Go Watanabe, Akane Yamazaki and Jun Yoshida
Symmetry, 15(5), 1092 (2023)
94. "Born–Oppenheimer molecular dynamics study on collective protein dynamics invoked by ultrafast photoisomerization of retinal chromophore in bacteriorhodopsin"
Hiromi Nakai, Hiroki Uratani, Toshiki Morioka and Junichi Ono
Chemical Physics Letters, 830, 140818 (2023)
95. "Theoretical Investigations of Palladium-Catalyzed [3+2] Annulation via Benzylic and *meta* C–H Bond Activation"
Rie Yoshimoto, Attila Taborosi, Qiyuan He, Yusuke Ano, Naoto Chatani and Seiji Mori
Chemistry An Asian Journal (2023), <https://doi.org/10.1002/asia.202300531>
96. "Asymmetric Cross Couplings of Trifluoromethyl Radical to Vinylarenes with *N*-Hydroxyoxazinediones and Subsequent Aerobic Oxidative Homocoupling of 2-Naphthols Catalysed by Chiral Vanadyl Complexes"
Chien-Tien Chen, Shiang-Fu Hung, Bang-You Tsai, Tsung-Cheng Chen, Chien-I Lein, Pin-Xuan Tseng, Yu-Chang Chang, Chin-Wei Chuang, Rachit Agarwal, Chan-Wei Hsu, Yuto Shimizu, Ryoma Fujii and Seiji Mori
Adv Synth Catal, 366(2), 248-261 (2024)

97. "Oxygen-Bridged Quasi-Planar *para*-Phenylenediamine and its Oxidized States"
Koshi Yoshida, Kai Hikida, Takayuki Tanaka, Shu Seki and Akihiro Ito
Eur J Org Chem (2024), <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400030>
98. "The isotopic signature of UV during bacterial reduction"
A.R. Brown, M. Molinas, Y. Roebbert, R. Faizova, T. Vitova, A. Sato, M. Hada, M. Abe, M. Mazzanti, S. Weyer and R. Bernier-Latmani
Geochem. Persp. Lett., 29, 45-50 (2024)
99. "Regulation of Bacterial Flagellar Motor Rotation using High Pressure"
Hiroaki Hata and Akio Kitao
The Review of High Pressure Science and Technology, 33(2), 69-75 (2023)
100. "Energetic and Kinetic Origins of CALB Interfacial Activation Revealed by PaCS-MD/MSM"
Tegar N. Wijaya and Akio Kitao
J. Phys. Chem. B, 127(34), 7431-7441 (2023)
101. "First-principles study for orientation dependence of band alignments at the 4H-SiC/SiO₂ interface"
Shun Matsuda, Toru Akiyama, Tetsuo Hatakeyama, Kenji Shiraishi and Takashi Nakayama
Jpn. J. Appl. Phys., 63(2), 02SP69 (2024)
102. "Ab initio study for adsorption behavior on AlN(0001) surface with steps and kinks during metal-organic vapor-phase epitaxy"
Toru Akiyama and Takahiro Kawamura
Jpn. J. Appl. Phys., 63(2), 02SP71 (2024)
103. "Reaction of NO molecule at 4H-SiC/SiO₂ interface and its orientation dependence: a first-principles study"
Toru Akiyama, Hiroyuki Kageshima and Kenji Shiraishi
Jpn. J. Appl. Phys., 63(3), 03SP80 (2024)
104. "Quantum Chemical Study of the Cycloaddition Reaction of Tropone with 1,1-Diethoxyethene Catalyzed by B(C₆F₅)₃ or BPh₃"
Ken Sakata, Sarina Suzuki, Tsubasa Sugimoto and Takeshi Yoshikawa
ACS Omega, 8(33), 30410-30420 (2023)
105. "Boron Trifluoride-Mediated Domino Dehydration/Electrophilic Cyclization of Silylalkynols Leading to 2,3-Fused Tricyclic Benzofulvenes"
Takashi Okitsu, Takeshi Yoshikawa, Mai Morohashi, Kokoro Aoki, Takayuki Yakura, Ken Sakata and Manabu Hatano
Org. Lett., 26(8), 1652-1656 (2024)
106. "Highly Efficient Intramolecular Proton Transfer in *p*-Aminobenzoic Acid by a Single Ammonia Molecule as a Vehicle"
Keijiro Ohshimo, Ryosuke Sato, Yuya Takasaki, Kengo Tsunoda, Ryosuke Ito, Manabu Kanno and Fuminori Misaizu
J. Phys. Chem. Lett., 14(37), 8281-8288 (2023)

107. "Overlooked Hydrogen Bond in a Blue Copper Protein Uncovered by Neutron and Sub-Ångström Resolution X-ray Crystallography"
Yohta Fukuda, Masami Lintuluoto, Kazuo Kurihara, Kazuya Hasegawa, Tsuyoshi Inoue and Taro Tamada
Biochemistry, 63(3), 339-347 (2024)
108. "Unraveling the Glass-like Dynamic Heterogeneity in Ring Polymer Melts: From Semiflexible to Stiff Chain"
Shota Goto, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
ACS Polym. Au, 3(6), 437-446 (2023)
109. "Influence of vibronic interaction of charge transfer excitons in PTB7/BTA-based nonfullerene organic solar cells"
Sumire Ikeyama and Azusa Muraoka
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0150140>
110. "Analysis of the Transport Properties of Alkaline-earth Halides MX_2 (M = Ca, Sr, Ba, and X = F, Cl, Br) by Simulation with a Polarizable Ion Model"
Yoshiki Ishii, Sataro KIKO and Norikazu Ohtori
Electrochemistry, 92(4), 043024-043024 (2024)
111. "Biased Bowl-Direction of Monofluorosumanene in the Solid State"
Yumi Yakiyama, Minghong Li, Dongyi Zhou, Tsuyoshi Abe, Chisato Sato, Kohei Sambe, Tomoyuki Akutagawa, Teppei Matsumura, Nobuyuki MATUBAYASI and Hidehiro Sakurai
J. Am. Chem. Soc., 146(8), 5224-5231 (2024)
112. "Synthesis of Heptagon-Containing Polyarenes by Catalytic C–H Activation"
Keigo E. Yamada, Iain A. Stepek, Wataru Matsuoka, Hideto Ito and Kenichiro Itami
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202311770>
113. "Noncovalent Modification of Cycloparaphenylene by Catenane Formation Using an Active Metal Template Strategy**"
Hisayasu Ishibashi, Manuel Rondelli, Hiroki Shudo, Takehisa Maekawa, Hideto Ito, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202310613>
114. "Solution-state mechanochromic luminescence of Pt(ii)-complexes displayed within micellar aromatic capsules"
Yoshihisa Hashimoto, Yuri Katagiri, Yuya Tanaka and Michito Yoshizawa
Chem. Sci., 14(48), 14211-14216 (2023)
115. "A Closed Cavity Strategy for Selective Dipeptide Binding by a Polyaromatic Receptor in Water"
Mayu Shuto, Ryuki Sumida, Mana Yuasa, Tomohisa Sawada and Michito Yoshizawa
JACS Au, 3(10), 2905-2911 (2023)
116. "Noncovalent interaction with a spirobipyridine ligand enables efficient iridium-catalyzed C–H activation"

- Yushu Jin, Boobalan Ramadoss, Sobi Asako and Laurean Ilies
Nat Commun, 15(1), 2886 (2024)
117. "Pentafluorobenzylpyridinium: new thermometer ion for characterizing the ions produced by collisional activation during tandem mass spectrometry"
Daiki Asakawa and Kazumi Saikusa
ANAL. SCI., 39(12), 2031-2039 (2023)
118. "Differences in the internal energies of ions in electrospray ionization mass spectrometers equipped with capillary-skimmer and capillary-RF lens interfaces"
Daiki Asakawa, Ryoma Yamamoto, Nobuyasu Hanari and Kazumi Saikusa
Anal. Methods, 15(45), 6150-6158 (2023)
119. "Discrimination of Aspartic and Isoaspartic Acid Residues in Peptides by Tandem Mass Spectrometry with Hydrogen Attachment Dissociation"
Daiki Asakawa, Shinich Iwamoto and Koichi Tanaka
Anal. Chem., 96(21), 8552-8559 (2024)
120. "An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS"
Yoshimichi Andoh, Shin-ichi Ichikawa, Tatsuya Sakashita, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii, Tetsuro Nagai, Zhiye Tang and Susumu Okazaki
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0144361>
121. "RISMical: A software package to perform fast RISM/3D-RISM calculations"
Yutaka Maruyama and Norio Yoshida
J Comput Chem, 45(17), 1470-1482 (2024)
122. "Solvent Distribution Effects on Quantum Chemical Calculations with Quantum Computers"
Yuichiro Yoshida, Wataru Mizukami and Norio Yoshida
J. Chem. Theory Comput., 20(5), 1962-1971 (2024)
123. "Assessment of the applicability of the LFC/3D-RISM-SCF scheme for pKa prediction in methanol solutions"
Ryo Fujiki, Toru Matsui, Yasuteru Shigeta, Norio Yoshida and Haruyuki Nakano
Chem. Lett. (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upad009>
124. "A high-resolution structural characterization and physicochemical study of how a peptoid binds to an oncoprotein MDM2"
Marin Yokomine, Jumpei Morimoto, Yasuhiro Fukuda, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Hideo Ago, Hiroaki Matsuura, Go Ueno, Akinobu Senoo, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto and Shinsuke Sando
Chem. Sci., 15(19), 7051-7060 (2024)
125. "Iron Pivalate Complexes Containing PNN Pincer Ligand: Synthesis and Application to Dehydrogenative Hydrosilane Coupling"
Masahiro Kamitani, Kazuki Kanemitsu, Kouta Yujiri and Hidetaka Yuge
Organometallics, 42(14), 1839-1848 (2023)

126. "Rapid-Scan Fourier Transform Infrared Monitoring of the Photoactivation Process in Cyanobacterial Photosystem II"
Takumi Matsubara, Yuichiro Shimada, Tomomi Kitajima-Ihara, Ryo Nagao and Takumi Noguchi
J. Phys. Chem. B, 127(38), 8150-8161 (2023)
127. "Pitched π -Stacking Crystal Structure and Two-Dimensional Electronic Structure of Acenaphtho[1,2-k]fluoranthene Analogues with Various Substituents"
Takuma Yuki, Seiya Yokokura, Mingoo Jin, Hiroki Waizumi, Taro Nagahama and Toshihiro Shimada
Crystal Growth & Design, 24(4), 1849-1856 (2024)
128. "Unveiling the affinity–stability relationship in anti-measles virus antibodies: a computational approach for hotspots prediction"
Rimpa Paul, Keisuke Kasahara, Jiei Sasaki, Jorge Fernández Pérez, Ryo Matsunaga, Takao Hashiguchi, Daisuke Kuroda and Kouhei Tsumoto
Front. Mol. Biosci. (2024), <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1302737>
129. "Surface ionic coordination of Al₂O₃–CaO–based molten slag induced by structural relaxation"
Masanori Suzuki, Yusuke Asano and Yoshiki Ishii
J Am Ceram Soc., 107(8), 5624-5636 (2024)
130. "Extended theoretical modeling of reverse intersystem crossing for thermally activated delayed fluorescence materials"
Masaya Hagai, Naoto Inai, Takuma Yasuda, Kazuhiro J. Fujimoto and Takeshi Yanai
Sci. Adv. (2024), <https://doi.org/10.1126/sciadv.adk3219>
131. "Two-dimensional ordering of bacteriorhodopsins in a lipid bilayer and effects caused by repulsive core between lipid molecules on lateral depletion interaction: A study based on a thermodynamic perturbation theory"
Keiju Suda, Ayumi Suematsu and Ryo Akiyama
Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 630, 129260 (2023)
132. "Neutral Chromium Complex with a Cr≡Si Triple Bond: Synthesis and Photoinduced H–H and Benzene C–H Bond Activation"
Masahiro Matsuoka, Koichi Nagata, Ryoma Ohno, Tsukasa Matsuo, Hiromi Tobita and Hisako Hashimoto
Chemistry A European J (2024), <https://doi.org/10.1002/chem.202303765>
133. "II-Character of Chromium Germlyne Complex in the Reactions with Enone, Butadiene, and Alkynes: Formation of Germacycles through [2+4] Cycloaddition with Conjugated Molecules"
Koichi Nagata, Hirotaka Omura and Hisako Hashimoto
Chemistry An Asian Journal (2023), <https://doi.org/10.1002/asia.202300801>
134. "In-silico-assisted derivatization of triarylboranes for the catalytic reductive functionalization of aniline-derived amino acids and peptides with H₂"

- Yusei Hisata, Takashi Washio, Shinobu Takizawa, Sensuke Ogoshi and Yoichi Hoshimoto
Nat Commun, 15(1), 3708 (2024)
135. "Palladium-Catalyzed γ -Arylation of Acylketene Synthons with Aryl Chlorides Enabled by Ylide-Functionalized Phosphines (YPhos)"
Sourav Manna, Florian Papp, Yusei Hisata, Julian Löffler, Martyna Rybka, Viktoria H. Gessner, Yoichi Hoshimoto and Lukas J. Gooßen
Adv Synth Catal, 366(5), 1107-1112 (2024)
136. "Reversible Modulation of the Electronic and Spatial Environment around Ni(0) Centers Bearing Multifunctional Carbene Ligands with Triarylaluminum"
Yasuhiro Yamauchi, Yutaka Mondori, Yuta Uetake, Yasuo Takeichi, Takahiro Kawakita, Hidehiro Sakurai, Sensuke Ogoshi and Yoichi Hoshimoto
J. Am. Chem. Soc., 145(30), 16938-16947 (2023)
137. "pSPICA Force Field Extended for Proteins and Peptides"
Yusuke Miyazaki and Wataru Shinoda
J. Chem. Inf. Model., 64(2), 532-542 (2024)
138. "Protein–lipid acyl chain interactions: Depth-dependent changes of segmental mobility of phospholipid in contact with bacteriorhodopsin"
Yuichi Umegawa, Sho Kato, Sangjae Seo, Wataru Shinoda, Satoshi Kawatake, Shigeru Matsuoka and Michio Murata
Biophysical Chemistry, 308, 107204 (2024)
139. "Understanding the effects of ethanol on the liposome bilayer structure using microfluidic-based time-resolved small-angle X-ray scattering and molecular dynamics simulations"
Masatoshi Maeki, Niko Kimura, Yuto Okada, Kazuki Shimizu, Kana Shibata, Yusuke Miyazaki, Akihiko Ishida, Kento Yonezawa, Nobutaka Shimizu, Wataru Shinoda and Manabu Tokeshi
Nanoscale Adv., 6(8), 2166-2176 (2024)
140. "Molecular Level Origin of Ion Dynamics in Highly Concentrated Electrolytes"
Keisuke Shigenobu, Seiji Tsuzuki, Frederik Philippi, Taku Sudoh, Yosuke Ugata, Kaoru Dokko, Masayoshi Watanabe, Kazuhide Ueno and Wataru Shinoda
J. Phys. Chem. B, 127(48), 10422-10433 (2023)
141. "Improved Protein Model in SPICA Force Field"
Tepei Yamada, Yusuke Miyazaki, Shogo Harada, Ashutosh Kumar, Stefano Vanni and Wataru Shinoda
J. Chem. Theory Comput., 19(23), 8967-8977 (2023)
142. "Complex Energy Landscapes of Self-Assembled Vesicles"
Jiabin Luan, Danni Wang, Shaohua Zhang, Yusuke Miyazaki, Wataru Shinoda and Daniela A. Wilson
J. Am. Chem. Soc., 145(28), 15496-15506 (2023)
143. "Lithium-Ion Dynamics in Sulfolane-Based Highly Concentrated Electrolytes"
Shuhei Ikeda, Seiji Tsuzuki, Taku Sudoh, Keisuke Shigenobu, Kazuhide Ueno, Kaoru Dokko,

- Masayoshi Watanabe and Wataru Shinoda
J. Phys. Chem. C, 127(28), 13837-13845 (2023)
144. "Molecular Dynamics Simulations of High-Concentration Li[TFSA] Sulfone Solution: Effect of Easy Conformation Change of Sulfolane on Fast Diffusion of Li Ion"
Seiji Tsuzuki, Shuhei Ikeda, Wataru Shinoda, Keisuke Shigenobu, Kazuhide Ueno, Kaoru Dokko and Masayoshi Watanabe
J. Phys. Chem. B, 127(28), 6333-6341 (2023)
145. "Leaf-Inspired Host–Guest Complexation-Dictating Supramolecular Gas Sensors"
Junsu Park, Yui Sasaki, Yoshiki Ishii, Shunsuke Murayama, Kohei Ohshiro, Kengo Nishiura, Ryohei Ikura, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada, Go Matsuba, Hitoshi Washizu, Tsuyoshi Minami and Yoshinori Takashima
ACS Appl. Mater. Interfaces, 15(33), 39777-39785 (2023)
146. "Infrared Spectra of Beauvericin-Alkaline Earth Metal Ion Complexes—Ion Preference to Physiological Ions"
Kien X. Vo, Keisuke Hirata, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
J. Phys. Chem. A, 127(34), 7115-7120 (2023)
147. "Does Chiral Sensitivity of a Structure Depend on the Metal Core? Alkali Ion Complexes of Cyclo(Tyr-Tyr)"
Koki Yoshizawa, Keisuke Hirata, Shun-ichi Ishiuchi, Masaaki Fujii and Anne Zehnacker
ChemPhysChem (2023), <https://doi.org/10.1002/cphc.202300172>
148. "Synthesis and Optical Properties of Anion-Responsive X-shaped π -Electronic System"
Kazuki Morii, Hiroyuki Nabeta, Takahiro Yanbe, Kaho Watanabe, Shunsuke Sumikoshi, Takayuki Chiba, Ryohei Yamakado and Shuji Okada
ChemistrySelect (2024), <https://doi.org/10.1002/slct.202305008>
149. "Two-dimensional ordering of bacteriorhodopsins in a lipid bilayer and effects caused by repulsive core between lipid molecules on lateral depletion interaction: A study based on a thermodynamic perturbation theory"
Keiju Suda, Ayumi Suematsu and Ryo Akiyama
Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 630, 129260 (2023)
150. "Computation of topographic and three-dimensional atomic force microscopy images of biopolymers by calculating forces"
Takashi Sumikama
Biophys Rev, 15(6), 2059-2064 (2023)
151. "Voltage sensors of a Na⁺ channel dissociate from the pore domain and form inter-channel dimers in the resting state"
Ayumi Sumino, Takashi Sumikama, Mikihiro Shibata and Katsumasa Irie
Nat Commun, 14(1), 7835 (2023)
152. "Toward three-dimensionally ordered nanoporous graphene materials: template synthesis, structure, and applications"

- Masanori Yamamoto, Shunsuke Goto, Rui Tang and Kaoru Yamazaki
Chem. Sci., 15(6), 1953-1965 (2023)
153. "Porphyrin–Polyoxotungstate Molecular Hybrid as a Highly Efficient, Durable, Visible-Light-Responsive Photocatalyst for Aerobic Oxidation Reactions"
Masahiro Yamaguchi, Kaito Shioya, Chifeng Li, Kentaro Yonesato, Kei Murata, Kazuyuki Ishii, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
J. Am. Chem. Soc., 146(7), 4549-4556 (2024)
154. "Molecular hybrids of trivacant lacunary polyoxomolybdate and multidentate organic ligands"
Atsuhiko Jimbo, Chifeng Li, Kentaro Yonesato, Tomoki Ushiyama, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Chem. Sci., 14(37), 10280-10284 (2023)
155. "Observation of proton-transfer-coupled spin transition by single-crystal neutron-diffraction measurement"
Takumi Nakanishi, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Hiroyasu Sato, Shu-Qi Wu, Ryoji Kiyonagi, Koji Munakata, Takashi Ohhara and Osamu Sato
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(17), 12394-12400 (2023)
156. "Organocatalytic-racemization reaction elucidation of aspartic acid by density functional theory"
Natsuki Watanabe, Yuta Hori, Mitsuo Shoji, Mauro Boero and Yasuteru Shigeta
Chirality, 35(9), 645-651 (2023)
157. "New insights into the oxidation process from neutron and X-ray crystal structures of an O₂-sensitive [NiFe]-hydrogenase"
Takeshi Hiromoto, Koji Nishikawa, Seiya Inoue, Hideaki Ogata, Yuta Hori, Katsuhiko Kusaka, Yu Hirano, Kazuo Kurihara, Yasuteru Shigeta, Taro Tamada and Yoshiki Higuchi
Chem. Sci., 14(35), 9306-9315 (2023)
158. "Development of an Iron(II) Complex Exhibiting Thermal- and Photoinduced Double Proton-Transfer-Coupled Spin Transition in a Short Hydrogen Bond"
Takumi Nakanishi, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Hiroyasu Sato, Ryoji Kiyonagi, Koji Munakata, Takashi Ohhara, Atsushi Okazawa, Rintaro Shimada, Akira Sakamoto and Osamu Sato
J. Am. Chem. Soc., 145(35), 19177-19181 (2023)
159. "Conformational Dynamics in Proteins: Entangled Slow Fluctuations and Nonequilibrium Reaction Events"
Junichi Ono, Yoshihiro Matsumura, Toshifumi Mori and Shinji Saito
J. Phys. Chem. B, 128(1), 20-32 (2024)
160. "Representation of materials by kernel mean embedding"
Minoru Kusaba, Yoshihiro Hayashi, Chang Liu, Araki Wakiuchi and Ryo Yoshida
Phys. Rev. B, 108(13), 134107 (2023)
161. "Multitask Machine Learning to Predict Polymer–Solvent Miscibility Using Flory–Huggins Interaction Parameters"
Yuta Aoki, Stephen Wu, Teruki Tsurimoto, Yoshihiro Hayashi, Shunya Minami, Okubo

- Tadamichi, Kazuya Shiratori and Ryo Yoshida
Macromolecules, 56(14), 5446-5456 (2023)
162. "Divergent Synthesis of Anisidines by Controlling Cu-Catalyzed [1,3]-Methoxy Rearrangement"
Itaru Nakamura, Riku Konta, Yasuhiro Ishida, Mai Tachibana and Masahiro Terada
Adv Synth Catal, 365(24), 4677-4683 (2023)
163. "A rational design strategy of radical-type mechanophores with thermal tolerance"
Yi Lu, Hajime Sugita, Koichiro Mikami, Daisuke Aoki and Hideyuki Otsuka
Chem. Sci., 14(33), 8792-8797 (2023)
164. "Photochromic dinuclear iridium(iii) complexes having phenoxyl-imidazolyl radical complex derivatives"
Yoshinori Okayasu, Takuya Miyahara, Rintaro Shimada, Yuki Nagai, Akira Sakamoto, Jiro Abe and Yoichi Kobayashi
Chem. Commun., 59(57), 8850-8853 (2023)
165. "Unraveling Steric Effects on Ultrafast Bond-Dissociation Processes of Photochromic Radical Complexes"
Tomoya Seri, Yoshinori Okayasu, Yuki Nagai, Jiro Abe and Yoichi Kobayashi
J. Phys. Chem. Lett., 14(50), 11474-11479 (2023)
166. "Self-Inclusion Complexation of Electron-Accepting Guest into Electron-Donating Cyclic Host by Photoexcitation"
Keisuke Wada, Yuuya Nagata, Luxia Cui, Toshikazu Ono, Shigehisa Akine, Shunsuke Ohtani, Kenichi Kato, Shixin Fa and Tomoki Ogoshi
Angew Chem Int Ed (2024), <https://doi.org/10.1002/anie.202404409>
167. "Synthesis and properties of thieno[3,2-b]thiophene appended triarylamine radical cations: Near-infrared absorbing dye with absorption beyond 1400 nm"
Masafumi Yano, Kazushi Ueda, Yuto Shimizu, Yuki Arikata, Misaki Nakai, Tatsuo Yajima, Koichi Mitsudo and Yukiyasu Kashiwagi
Dyes and Pigments, 222, 111916 (2024)
168. "Alkynylation of Aldehydes Initiated by Cathodic Reduction"
Eisuke Sato, Mayu Fujii, Koichi Mitsudo and Seiji Suga
ChemElectroChem (2024), <https://doi.org/10.1002/celec.202300499>
169. "Kinetic description of water transport during spontaneous emulsification induced by Span 80"
Mao Fukuyama, Tomoko Mizuguchi, Piangrawee Santivongskul, Yuri Ono, Motohiro Kasuya, Arinori Inagawa and Akihito Hibara
Nanoscale, 16(8), 4056-4062 (2024)
170. "Noncovalent Modification of Cycloparaphenylene by Catenane Formation Using an Active Metal Template Strategy**"
Hisayasu Ishibashi, Manuel Rondelli, Hiroki Shudo, Takehisa Maekawa, Hideto Ito, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202310613>

171. "Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings"
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Chem. Commun., 59(90), 13494-13497 (2023)
172. "Synthesis of diamondoids through hydrogenation of adamantane-annulated arenes"
Yoshifumi Toyama, Takaku Yoshihara, Hiroki Shudo, Hideto Ito, Kenichiro Itami and Akiko Yagi
Chem. Lett. (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upad037>
173. "Rh(iii)-catalyzed highly site- and regio-selective alkenyl C–H activation/annulation of 4-amino-2-quinolones with alkynes *via* reversible alkyne insertion"
Naohiro Hirako, Takeshi Yasui and Yoshihiko Yamamoto
Chem. Sci., 14(39), 10971-10978 (2023)
174. "Cobalt/Organophotoredox Dual-Catalysis-Enabled Cyclization of 1,5,10-Enediynes Involving Metallole-Mediated Remote C(*sp*³)–H Bond Activation Leading to Axially Chiral Aryl Alkenes"
Keiji Yamada, Nobuaki Koga, Takeshi Yasui and Yoshihiko Yamamoto
ACS Catal., 14(3), 2049-2057 (2024)
175. "Enantioselective Desymmetrization of Trifluoromethylated Tertiary Benzhydrols via Hydrogen-Acceptor-Free Ir-Catalyzed Dehydrogenative C–H Silylation: Decisive Role of the Trifluoromethyl Group"
Yoshihiko Yamamoto, Ryu Tadano and Takeshi Yasui
JACS Au, 4(2), 807-815 (2024)
176. "Control of Static Friction by Designing Grooves on Friction Surface"
Wataru Iwashita, Hiroshi Matsukawa and Michio Otsuki
Tribol Lett., 72(1), 25 (2024)
177. "Cracking the puzzle of CO₂ formation on interstellar ices"
G. Molpeceres, J. Enrique-Romero and Y. Aikawa
A&A, 677, A39 (2023)
178. "Gas-phase C₆₀H_n^{+q} (*n* = 0–4, *q* = 0,1) fullerenes and fulleranes: spectroscopic simulations shed light on cosmic molecular structures"
Ricardo R. Oliveira, Germán Molpeceres, Ricardo Montserrat, Felipe Fantuzzi, Alexandre B. Rocha and Johannes Kästner
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(37), 25746-25760 (2023)
179. "Carbon Atom Condensation on NH₃–H₂O Ices. An Alternative Pathway to Interstellar Methanimine and Methylamine"
Germán Molpeceres, Masashi Tsuge, Kenji Furuya, Naoki Watanabe, David San Andrés, Víctor M. Rivilla, Laura Colzi and Yuri Aikawa
J. Phys. Chem. A, 128(19), 3874-3889 (2024)
180. "How does multi-reference computation change the catalysis chemistry? DFT and CASPT2 studies of the Cu-catalysed coupling reactions between aryl iodides and β-diketones"

- Nan He, Naoki Nakatani and Masahiko Hada
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(42), 28871-28884 (2023)
181. "Design of complicated all- α protein structures"
Koya Sakuma, Naohiro Kobayashi, Toshihiko Sugiki, Toshio Nagashima, Toshimichi Fujiwara,
Kano Suzuki, Naoya Kobayashi, Takeshi Murata, Takahiro Kosugi, Rie Tatsumi-Koga and
Nobuyasu Koga
Nat Struct Mol Biol, 31(2), 275-282 (2024)
182. "Exploration of novel $\alpha\beta$ -protein folds through de novo design"
Shintaro Minami, Naohiro Kobayashi, Toshihiko Sugiki, Toshio Nagashima, Toshimichi
Fujiwara, Rie Tatsumi-Koga, George Chikenji and Nobuyasu Koga
Nat Struct Mol Biol, 30(8), 1132-1140 (2023)
183. "Conformational Dynamics in Proteins: Entangled Slow Fluctuations and Nonequilibrium
Reaction Events"
Junichi Ono, Yoshihiro Matsumura, Toshifumi Mori and Shinji Saito
J. Phys. Chem. B, 128(1), 20-32 (2024)
184. "Unraveling the dynamic slowdown in supercooled water: The role of dynamic disorder in jump
motions"
Shinji Saito
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0209713>
185. "Induced chirality at the surface: fixation of a dynamic *M/P* invertible helical Co_3 complex on
 SiO_2 "
Satoshi Muratsugu, Kana Sawaguchi, Takafumi Shiraogawa, Shunsuke Chiba, Yoko Sakata,
Sora Shirai, Hiroshi Baba, Masahiro Ehara, Shigehisa Akine and Mizuki Tada
Chem. Commun., 60(15), 2094-2097 (2024)
186. "Selective synthesis of tightly- and loosely-twisted metallomacrocyclic isomers towards precise
control of helicity inversion motion"
Tomoki Nakajima, Shohei Tashiro, Masahiro Ehara and Mitsuhiko Shionoya
Nat Commun, 14(1), 7868 (2023)
187. "Photoluminescence control by atomically precise surface metallization of C-centered
hexagold(i) clusters using N-heterocyclic carbenes"
Zhen Lei, Pei Zhao, Xiao-Li Pei, Hitoshi Ube, Masahiro Ehara and Mitsuhiko Shionoya
Chem. Sci., 14(23), 6207-6215 (2023)
188. "Inhibition of amyloid- β (16–22) aggregation by polyphenols using replica permutation with
solute tempering molecular dynamics simulation"
Daiki Fukuhara, Satoru G. Itoh and Hisashi Okumura
BIOPHYSICS, 20(4), n/a (2023)
189. "Dissociation process of polyalanine aggregates by free electron laser irradiation"
Hisashi Okumura, Satoru G. Itoh, Heishun Zen and Kazuhiro Nakamura
PLoS ONE, 18(9), e0291093 (2023)

190. "Mechanism of poly(*N*-isopropylacrylamide) cononsolvency in aqueous methanol solutions explored *via* oxygen K-edge X-ray absorption spectroscopy"
Masanari Nagasaka, Fumitoshi Kumaki, Yifeng Yao, Jun-ichi Adachi and Kenji Mochizuki
Phys. Chem. Chem. Phys., 26(18), 13634-13638 (2024)
191. "Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach"
Kazushi Okada, Takuma Kikutsuji, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
J. Chem. Phys. (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0203346>
192. "Synthesis, structure, and properties of a bay-fluorinated triphenylene"
Ryu Yoshida, Haruki Sugiyama and Yasutomo Segawa
Chem. Lett. (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upae048>
193. "Synthesis of Polycyclic Arenes Composed of Four-, Five-, Six-, and Eight-Membered Rings via an Unexpected Four-Membered Ring Formation Reaction"
Soshi Hirota, Sachiko Nakano, Haruki Sugiyama and Yasutomo Segawa
Org. Lett., 25(45), 8062-8066 (2023)
194. "Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings"
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Chem. Commun., 59(90), 13494-13497 (2023)
195. "Synthesis of penta- and hexa(3,4-thienylene): size-dependent structural properties of cyclic oligothiophenes"
Mai Nagase, Sachiko Nakano and Yasutomo Segawa
Chem. Commun., 59(74), 11129-11132 (2023)
196. "No changes in cerebral cortical and subcortical structures before and after SARS-CoV-2 infection: Case reports of a patient with schizophrenia and a patient with major depressive disorder"
Junya Matsumoto, Satsuki Ito, Ryuichi Yamazaki, Kiyotaka Nemoto, Masaki Fukunaga, Fumitoshi Kodaka, Harumasa Takano, Naomi Hasegawa, Kenichiro Miura and Ryota Hashimoto
PCN Reports (2023), <https://doi.org/10.1002/pcn5.108>
197. "Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification"
Naohiro Okada, Masaki Fukunaga, Kenichiro Miura, Kiyotaka Nemoto, Junya Matsumoto, Naoki Hashimoto, Masahiro Kiyota, Kentaro Morita, Daisuke Koshiyama, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Yuka Yasuda, Naomi Hasegawa, Hisashi Narita, Satoshi Yokoyama, Ryo Mishima, Takahiko Kawashima, Yuko Kobayashi, Daiki Sasabayashi, Kenichiro Harada, Maeri Yamamoto, Yoji Hirano, Takashi Itahashi, Masahito Nakataki, Ryu-ichiro Hashimoto, Khin K. Tha, Shinsuke Koike, Toshio

- Matsubara, Go Okada, Theo G. M. van Erp, Neda Jahanshad, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Toshiaki Onitsuka, Yoshiyuki Watanabe, Koji Matsuo, Hidenori Yamasue, Yasumasa Okamoto, Michio Suzuki, Jessica A. Turner, Paul M. Thompson, Norio Ozaki, Kiyoto Kasai and Ryota Hashimoto
Mol Psychiatry, 28(12), 5206-5216 (2023)
198. "Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals"
 Junya Matsumoto, Masaki Fukunaga, Kenichiro Miura, Kiyotaka Nemoto, Naohiro Okada, Naoki Hashimoto, Kentaro Morita, Daisuke Koshiyama, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Ryuichi Yamazaki, Naomi Hasegawa, Hisashi Narita, Satoshi Yokoyama, Ryo Mishima, Jun Miyata, Yuko Kobayashi, Daiki Sasabayashi, Kenichiro Harada, Maeri Yamamoto, Yoji Hirano, Takashi Itahashi, Masahito Nakataki, Ryu-ichiro Hashimoto, Khin K. Tha, Shinsuke Koike, Toshio Matsubara, Go Okada, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Theo G. M. van Erp, Jessica A. Turner, Neda Jahanshad, Paul M. Thompson, Toshiaki Onitsuka, Yoshiyuki Watanabe, Koji Matsuo, Hidenori Yamasue, Yasumasa Okamoto, Michio Suzuki, Norio Ozaki, Kiyoto Kasai and Ryota Hashimoto
Mol Psychiatry, 28(11), 4915-4923 (2023)
199. "Beyond the Global Brain Differences: Intraindividual Variability Differences in 1q21.1 Distal and 15q11.2 BP1-BP2 Deletion Carriers"
 Rune Boen, Tobias Kaufmann, Dennis van der Meer, Oleksandr Frei, Ingrid Agartz, David Ames, Micael Andersson, Nicola J. Armstrong, Eric Artiges, Joshua R. Atkins, Jochen Bauer, Francesco Benedetti, Dorret I. Boomsma, Henry Brodaty, Katharina Brosch, Randy L. Buckner, Murray J. Cairns, Vince Calhoun, Svenja Caspers, Sven Cichon, Aiden P. Corvin, Benedicto Crespo-Facorro, Udo Dannlowski, Friederike S. David, Eco J.C. de Geus, Greig I. de Zubicaray, Sylvane Desrivières, Joanne L. Doherty, Gary Donohoe, Stefan Ehrlich, Else Eising, Thomas Espeseth, Simon E. Fisher, Andreas J. Forstner, Lidia Fortaner-Uyà, Vincent Frouin, Masaki Fukunaga, Tian Ge, David C. Glahn, Janik Goltermann, Hans J. Grabe, Melissa J. Green, Nynke A. Groenewold, Dominik Grotegerd, Gøril Rolfseng Grøntvedt, Tim Hahn, Ryota Hashimoto, Jayne Y. Hehir-Kwa, Frans A. Henskens, Avram J. Holmes, Asta K. Haberg, Jan Haavik, Sébastien Jacquemont, Andreas Jansen, Christiane Jockwitz, Erik G. Jönsson, Masataka Kikuchi, Tilo Kircher, Kuldeep Kumar, Stephanie Le Hellard, Costin Leu, David E. Linden, Jingyu Liu, Robert Loughnan, Karen A. Mather, Katie L. McMahon, Allan F. McRae, Sarah E. Medland, Susanne Meinert, Clara A. Moreau, Derek W. Morris, Bryan J. Mowry, Thomas W. Mühlisen, Igor Nenadić, Markus M. Nöthen, Lars Nyberg, Roel A. Ophoff, Michael J. Owen, Christos Pantelis, Marco Paolini, Tomáš Paus, Zdenka Pausova, Karin Persson, Yann Quidé, Tiago Reis Marques, Perminder S. Sachdev, Sigrid B. Sando, Ulrich Schall, Rodney J. Scott, Geir Selbæk, Elena Shumskaya, Ana I. Silva, Sanjay M. Sisodiya, Frederike Stein, Dan J. Stein, Benjamin Straube, Fabian Streit, Lachlan T. Strike, Alexander Teumer, Lea Teutenberg,

- Anbupalam Thalamuthu, Paul A. Tooney, Diana Tordesillas-Gutiérrez, Julian N. Trollor, Dennis van 't Ent, Marianne B.M. van den Bree, Neeltje E.M. van Haren, Javier Vázquez-Bourgon, Henry Völzke, Wei Wen, Katharina Wittfeld, Christopher R.K. Ching, Lars T. Westlye, Paul M. Thompson, Carrie E. Bearden, Kaja K. Selmer, Dag Alnæs, Ole A. Andreassen and Ida E. Sønderby
Biological Psychiatry, 95(2), 147-160 (2024)
200. "An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS"
Yoshimichi Andoh, Shin-ichi Ichikawa, Tatsuya Sakashita, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii, Tetsuro Nagai, Zhiye Tang and Susumu Okazaki
J. Chem. Phys. (2023), <https://doi.org/10.1063/5.0144361>
201. "Cross sections in $\text{He}^+ + \text{He}$ collision at intermediate energies"
A. Igarashi and D. Kato
Eur. Phys. J. D, 78(6), 79 (2024)
202. "Brønsted acid-catalyzed synthesis of spirocyclobutanes *via* heteroannulation of vinyloxyphenylbicyclobutanes with water"
Masaharu Takatsuki, Hiroshi Aoyama, Mitsuhiro Arisawa and Makoto Sako
Org. Biomol. Chem., 22(23), 4727-4731 (2024)
203. "Topological Structural Chemistry of Fused Bicycloalkanes Allowing Homeomorphic Conversions"
Wataru Setaka
Eur J Org Chem (2024), <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400206>
204. "Template Synthesis of Disilacycloalkanes Utilizing the Reactivity of a Siloxane Bond"
Yuyang Tu, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka
J. Org. Chem., 89(9), 6222-6229 (2024)
205. "Natural perturbation orbital analyses of polarizability and Raman intensity of p-Benzoquinodimethane"
Keigo Yamaguchi and Yoshihiro Yamakita
Chemical Physics Letters, 849(), 141444 (2024)
206. "Influence of cholesterol on hydrogen-bond dynamics of water molecules in lipid-bilayer systems at varying temperatures"
Kokoro Shikata, Kento Kasahara, Nozomi Morishita Watanabe, Hiroshi Umakoshi, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
The Journal of Chemical Physics (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0208008>
207. "Unveiling interatomic distances influencing the reaction coordinates in alanine dipeptide isomerization: An explainable deep learning approach"
Kazushi Okada, Takuma Kikutsuji, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
The Journal of Chemical Physics (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0203346>

208. "Pt₁₇ nanocluster electrocatalysts: preparation and origin of high oxygen reduction reaction activity"
Tokuhisa Kawawaki, Yusuke Mitomi, Naoki Nishi, Ryuki Kurosaki, Kazutaka Oiwa, Tomoya Tanaka, Hinoki Hirase, Sayuri Miyajima, Yoshiki Niihori, D. J. Osborn, Takanori Koitaya, Gregory F. Metha, Toshihiko Yokoyama, Kenji Iida and Yuichi Negishi
Nanoscale, 15(16), 7272-7279 (2023)
209. "Paddle-Wheel Dirhodium Complexes Bearing Bulky Carboxylate Ligands: Synthesis and Catalysis in Carbene Insertion Reactions"
Kotaro Yamashita, Kota Sato, Yutaka Tanji, Jun-ya Hasegawa and Tetsuaki Fujihara
Chemistry An Asian Journal (2023), <https://doi.org/10.1002/asia.202300223>
210. "Highly Enantioselective Radical Cation [2 + 2] and [4 + 2] Cycloadditions by Chiral Iron(III) Photoredox Catalysis"
Shuhei Ohmura, Kei Katagiri, Haruna Kato, Takahiro Horibe, Sho Miyakawa, Jun-ya Hasegawa and Kazuaki Ishihara
J. Am. Chem. Soc., 145(28), 15054-15060 (2023)
211. "DFT insight into metals and ligands substitution effects on reactivity of phenoxy-imine catalysts for ethylene polymerization"
Pavee Apilardmongkol, Manussada Ratanasak, Jun-ya Hasegawa and Vudhichai Parasuk
Journal of Molecular Graphics and Modelling, 125, 108586 (2023)
212. "Dynamic Behavior of Intermediate Adsorbates to Control Activity and Product Selectivity in Heterogeneous Catalysis: Methanol Decomposition on Pt/TiO₂(110)"
Can Liu, Bang Lu, Hiroko Ariga-Miwa, Shohei Ogura, Takahiro Ozawa, Katsuyuki Fukutani, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Ken-ichi Shimizu, Kiyotaka Asakura and Satoru Takakusagi
J. Am. Chem. Soc., 145(36), 19953-19960 (2023)
213. "Crystal-in-Amorphous Vanadate Catalysts for Universal Poison-Resistant Elimination of Nitric Oxide"
Jiang Deng, Sixiang Cai, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Heyan Yao, Yongjie Shen, Zhiping Si, Jiayu Song and Dongsong Zhang
ACS Catal., 13(18), 12363-12373 (2023)
214. "Dimethyl carbonate synthesis from CO₂ and methanol over CeO₂: elucidating the surface intermediates and oxygen vacancy-assisted reaction mechanism"
Dragos Stoian, Toshiyuki Sugiyama, Atul Bansode, Francisco Medina, Wouter van Beek, Jun-ya Hasegawa, Akira Nakayama and Atsushi Urakawa
Chem. Sci., 14(47), 13908-13914 (2023)
215. "A Multiconfigurational Wave Function Theoretical Study on Electronic Structure and Magnetic Susceptibility of Dilanthanide Single Molecule Magnet"
Yue Chen, Ray Miyazaki, Shigeyoshi Sakaki and Jun-ya Hasegawa
J. Phys. Chem. A, 128(1), 81-88 (2024)

216. "Materials Genes of CO₂ Hydrogenation on Supported Cobalt Catalysts: An Artificial Intelligence Approach Integrating Theoretical and Experimental Data"
Ray Miyazaki, Kendra S Belthle, Harun Tüysüz, Lucas Foppa and Matthias Scheffler
J. Am. Chem. Soc., 146(8), 5433-5444 (2024)
217. "Stereogenic π -Conjugated Macrocycles: Synthesis, Structure, and Chiroptical Properties Including Circularly Polarized Luminescence"
Masashi Hasegawa and Yasuhiro Mazaki
Synlett (2023), <https://doi.org/10.1055/a-2158-8820>
218. "Iron-sulphur protein catalysed [4+2] cycloadditions in natural product biosynthesis"
Yu Zheng, Katsuyuki Sakai, Kohei Watanabe, Hiroshi Takagi, Yumi Sato-Shiozaki, Yuko Misumi, Yohei Miyanoiri, Genji Kurisu, Toshihiko Nogawa, Ryo Takita and Shunji Takahashi
Nat Commun, 15(1), 5779 (2024)
219. "Synthesis and optical properties of tris(2,4,6-trichlorophenyl)methyl-type luminescent radicals bearing multiple carbazole substituents"
Peiyuan Yang, Masakazu Nagata, Hiroki Fukumoto, Kouichi Nakashima, Takuma Yasuda and Tomohiro Agou
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), <https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae045>
220. "Palladium-Catalyzed Addition of Trifluoroacetylsilanes to Alkenes and Allenes via the Cleavage of C–Si Bonds"
Tetsuya Inagaki, Yuki Akita and Mamoru Tobisu
Org. Lett., 26(10), 2141-2145 (2024)
221. "Catalytic synthesis of β -lactam derivatives by carbonylative cycloaddition of acylsilanes with imines via a palladium Fischer-carbene intermediate"
Tetsuya Inagaki, Takuya Kodama and Mamoru Tobisu
Nat Catal, 7(2), 132-138 (2024)
222. "Synthesis, Structure, and Reactivity of a Gallylene Derivative Bearing a Phenalenyl-Based Ligand"
Takuya Kodama, Nijito Mukai and Mamoru Tobisu
Inorg. Chem., 62(17), 6554-6559 (2023)
223. "Open-Shell Germylene Stabilized by a Phenalenyl-Based Ligand"
Takuya Kodama, Kenta Uchida, Chihiro Nakasuji, Ryohei Kishi, Yasutaka Kitagawa and Mamoru Tobisu
Inorg. Chem., 62(20), 7861-7867 (2023)
224. "C3-Chiral truxenes showing high circularly polarized fluorescence and phosphorescence properties based on symmetry-forbidden transition"
Takuya Omine, Fumitaka Ishiwari, Taehyun Won, Naoya Aizawa, Youhei Takeda, Yumi Yakiyama, Tadashi Mori, Takashi Hirose, Ken-ichi Nakayama and Akinori Saeki
ChemRxiv (2024), <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-m8drx>

225. "Nuclear quantum effects in phase transition between Ice VII and Ice X"
Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa
The Journal of Chemical Physics (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0205529>
226. "Effect of the Mg²⁺ ratio on the mechanical and self-healing properties of polyisoprene ionomers co-neutralized with Na⁺ and Mg²⁺"
Rina Takahashi, Taro Udagawa, Kei Hashimoto, Shoichi Kutsumizu and Yohei Miwa
Polym J, 56(7), 699-704 (2024)
227. "Effect of phenolic-hydroxy-group incorporation on the biological activity of a simplified aplysiatoxin analog with an (*R*)-(-)-carvone-based core"
Ryo C Yanagita, Yoshiyuki Suzuki, Yasuhiro Kawanami, Yusuke Hanaki and Kazuhiro Irie
Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 88(9), 992-998 (2024)
228. "Data-driven Electrochemical One-pot Synthesis of Double Hetero[7]dehydrohelicene"
Mohamed S. H. Salem, Rubal Sharma, Md. Imrul Khalid, Meghna SASI, Ryo AMASAKI, Yoshitane Imai, Mitsuhiro Arisawa and Shinobu Takizawa
Electrochemistry, 91(11), 112015-112015 (2023)
229. "Random Forest Classifier of Heme Proteins Using Porphyrin Distortions and Axial Ligands of Heme"
Hinako Fujikawa, Hiroko X. Kondo, Yusuke Kanematsu and Yu Takano
Chem. Lett., 52(6), 503-507 (2023)
230. "Extended ensemble simulation study of structural polysaccharide crystal structures"
T. Yui and T. Uto
Cellulose Commun. (2024), <https://doi.org/>
231. "The detailed crystal structures of chitin and chitosan"
T. Yui
Chitin and Chitosan Research (2024), <https://doi.org/>
232. "Organocatalytic asymmetric synthesis of Si-stereogenic silacycles"
Jung Tae Han, Nobuya Tsuji, Hui Zhou, Markus Leutzsch and Benjamin List
Nat Commun, 15(1), 5846 (2024)
233. "Green/red light-sensing mechanism in the chromatic acclimation photosensor"
Takayuki Nagae, Yuya Fujita, Tatsuya Tsuchida, Takanari Kamo, Ryoka Seto, Masako Hamada, Hiroshi Aoyama, Ayana Sato-Tomita, Tomotsumi Fujisawa, Toshihiko Eki, Yohei Miyanoiri, Yutaka Ito, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji, Masashi Unno, Masaki Mishima and Yuu Hirose
Sci. Adv. (2024), <https://doi.org/10.1126/sciadv.adn8386>
234. "Measurement of cesium 8 PJ₂→6 PJ₂ electric quadrupole transition probabilities using fluorescence spectroscopy"
Jing Wang, Yuki Miyamoto, Hideaki Hara, Minoru Tanaka, Motomichi Tashiro and Noboru Sasao
Phys. Rev. A, 110(1), 012804 (2024)

235. "State-selective dissociative double ionization of CH₃I and CH₂I₂ via I 4d core-hole states studied by multi-electron-ion coincidence spectroscopy"
Mizuho Fushitani, Yasumasa Hikosaka, Motomichi Tashiro and Akiyoshi Hishikawa
The Journal of Chemical Physics (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0204769>
236. "Synthesis of diamondoids through hydrogenation of adamantane-annulated arenes"
Yoshifumi Toyama, Takaku Yoshihara, Hiroki Shudo, Hideto Ito, Kenichiro Itami and Akiko Yagi
Chemistry Letters (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upad037>
237. "Hydration Rearrangement in the 4-Aminobenzonitrile-(H₂O)₂ Cluster Induced by Photoionization: The Effect of Solvent-Solvent Interactions"
Risako Matsuno, Otto Dopfer, Masaaki Fujii and Mitsuhiko Miyazaki
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202301128>
238. "Quasi-degenerate extension of local *N*-electron valence state perturbation theory with pair-natural orbital method based on localized virtual molecular orbitals"
Manami Hayashi, Masaaki Saitow, Kazuma Uemura and Takeshi Yanai
The Journal of Chemical Physics (2024), <https://doi.org/10.1063/5.0204419>
239. "Sufficiently Enriched Dual-Ion Batteries with Ferrocenyl Substituted Nickel(II) Norcorrole Organic Electrodes"
Shaoning Zhang, Jinkwang Hwang, Quan Manh Phung, Kazuhiko Matsumoto, Rika Hagiwara and Ji-Young Shin
Advanced Energy Materials (2023), <https://doi.org/10.1002/aenm.202301443>
240. "Study of the thermodynamic inconsistency of the potential of mean force calculated using the integral equation theory of molecular liquids"
Tatsuhiko Miyata, Shoma Ito, Koga Hyodo and Kenta Shinmoto
Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 646(), 129890 (2024)
241. "Kinetic Modeling of Erythritol Deoxydehydration and Consecutive Hydrogenation over the ReO_x-Pd/CeO₂ Catalyst"
Ji Cao, Savitri Larasati, Mizuho Yabushita, Yoshinao Nakagawa, Johan Wärnå, Dmitry Yu. Murzin, Daiki Asada, Akira Nakayama and Keiichi Tomishige
ACS Catal., 14(3), 1663-1677 (2024)
242. "A coarse-grained analysis on coordination self-assembly of a caged dinuclear palladium complex"
Yudai Ichikawa, Kanami Sugiyama, Masahiro Higashi, Shuichi HIRAOKA and Hirofumi Sato
Chemistry Letters (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upae099>
243. "Fabrication of solid polymer electrolyte based on carboxymethyl cellulose complexed with lithium acetate salt as Lithium-ion battery separator"
Dhea Afrisa Darmawan, Evi Yulianti, Qolby Sabrina, Kensuke ISHIDA, Aditya Wibawa Sakti, Hiromi Nakai, Edi Pramono and Sun Theo Constan Lotebulo Ndruru
Polymer Composites, 45(3), 2032-2049 (2024)

244. "Ab initio extended Hubbard model of short polyenes for efficient quantum computing"
Yuichiro Yoshida, Nayuta Takemori and Wataru Mizukami
arXiv (2024), <https://doi.org/10.48550/arXiv.2404.01623>
245. "Synthesis of Branch-Type 3-Allylindoles from *N*-Alkyl-*N*-cinnamyl-2-ethynylaniline Derivatives Using π -Allylpalladium Chloride Complex as a Catalyst"
Kohei Watanabe, Keita Nakano, Hayato Sato, Toshiki Yamaoka, Yasushi Yoshida, Ryo Takita, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto and Takashi Mino
J. Org. Chem., 89(11), 8111-8119 (2024)
246. "Theoretical elucidation of the structure, bonding, and reactivity of the CaMn_4O_x clusters in the whole Kok cycle for water oxidation embedded in the oxygen evolving center of photosystem II. New molecular and quantum insights into the mechanism of the O–O bond formation"
Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, Hiroshi Isobe, Shusuke Yamanaka and Takahito Nakajima
Photosynth Res (2023), <https://doi.org/10.1007/s11120-023-01053-7>
247. "Is the first step in MALDI in-source decay electron transfer or hydrogen atom abstraction?"
Daiki Asakawa
International Journal of Mass Spectrometry, 498, 117202 (2024)
248. "Spatial distribution of reduced density of hard spheres near a hard-sphere dimer: Results from three-dimensional Ornstein–Zernike equations coupled with several different closures and from grand canonical Monte Carlo simulation"
Mika Matsuo, Yuka Nakamura, Masahiro Kinoshita and Ryo Akiyama
Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 644(), 129846 (2024)
249. "Single Crystal Growth of Cyclopenta-Fused Polycyclic Aromatic Hydrocarbon by the Naphthalene Flux Method: 2D Ambipolar Charge Transport Properties and NIR Absorption"
Hirohiko Tanoguchi, Takuma Yuki, Seiya Yokokura, Takashi Yanase, Mingoo Jin, Hajime Ito, Taro Nagahama and Toshihiro Shimada
ACS Appl. Electron. Mater., 5(11), 6266-6274 (2023)
250. "Transformation of Highly Hydrophobic Triarylphosphines into Amphiphiles via Staudinger Reaction with Hydrophilic Trichlorophenyl Azide"
Hayate Suzuki, Yoshimori Akiyama, Masahiro Yamashina, Yuya Tanaka and Shinji Toyota
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202303017>
251. "A Redox-Responsive Ferrocene-Based Capsule Displaying Unusual Encapsulation-Induced Charge-Transfer Interactions"
Kazuki Toyama, Yuya Tanaka and Michito Yoshizawa
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202308331>
252. "Synthesis of Dimethyldisilabicycloalkanes: Cage-Size Effects on the Relative Stabilities between In,Out and Twist-Out,Out Forms"
Wataru Setaka, Yuto Ikeda, Yusuke Inagaki, Kazuaki Ohara and Kentaro Yamaguchi
Org. Lett., 25(40), 7283-7286 (2023)

253. "Zwitterionic Open-Shell Singlet Diradical with Solvent-Dependent Singlet–Triplet Energy Gap"
Akihiro Shimizu, Masaaki Hayashida, Yuta Ochi, Daisuke Shiomi, Kazunobu Sato, Takeji Takui and Ryo Shintani
Asian J Org Chem (2023), <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300224>
254. "Palladium-Catalyzed Skeletal Rearrangement of Substituted 2-Silylaryl Triflates via 1,5-C–Pd/C–Si Bond Exchange"
Daigo Hayashi, Tomohiro Tsuda and Ryo Shintani
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202313171>
255. "A Triply Linked Porphyrin-Norcorrole Hybrid with Singlet Diradical Character"
Kaisheng Wang, Satoru Ito, Shuang Ren, Daiki Shimizu, Norihito Fukui, Ryohei Kishi, Qiang Liu, Atsuhiko Osuka, Jianxin Song and Hiroshi Shinokubo
Angew Chem Int Ed (2024), <https://doi.org/10.1002/anie.202401233>
256. "Bi-Blatter diradicals: convenient access to regioisomers with tunable electronic and magnetic properties"
Dominika Pomikło, Anna Pietrzak, Ryohei Kishi and Piotr Kaszyński
Mater. Chem. Front., 7(20), 4928-4943 (2023)
257. "Synthesis and Characterization of Dibenzothieno[*a,f*]pentalenes Enabling Large Antiaromaticity and Moderate Open-Shell Character through a Small Energy Barrier for Bond-Shift Valence Tautomerization"
Yusuke Mizuno, Akira Nogata, Mitsuharu Suzuki, Ken-ichi Nakayama, Ichiro Hisaki, Ryohei Kishi, Akihito Konishi and Makoto Yasuda
J. Am. Chem. Soc., 145(37), 20595-20609 (2023)
258. "Grinding-Induced Water Solubility Exhibited by Mechanochromic Luminescent Supramolecular Fibers"
Qiming Liu, Tianyue Zhang, Yuka Ikemoto, Yudai Shinozaki, Go Watanabe, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Takemi Midorikawa, Koji Harano and Yoshimitsu Sagara
Small (2024), <https://doi.org/10.1002/sml.202400063>
259. "Predicting and analyzing organic reaction pathways by combining machine learning and reaction network approaches"
Tomonori Ida, Honoka Kojima and Yuta Hori
Chem. Commun., 59(83), 12439-12442 (2023)
260. "Determination of the Association between Mesotrione Sensitivity and Conformational Change of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase via Free-Energy Analyses"
Yohei Munei, Kowit Hengphasatporn, Yuta Hori, Ryuhei Harada and Yasuteru Shigeta
J. Agric. Food Chem., 71(24), 9528-9537 (2023)
261. "Enantioselective amino acid interactions in solution"
Natsuki Watanabe, Mitsuo Shoji, Koichi Miyagawa, Yuta Hori, Mauro Boero, Masayuki

- Umemura and Yasuteru Shigeta
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(21), 15023-15029 (2023)
262. "Second Generation Catalytic Enantioselective Nucleophilic Desymmetrization at Phosphorus (V): Improved Generality, Efficiency and Modularity"
Michele Formica, Branislav Ferko, Thomas Marsh, Timothy A. Davidson, Ken Yamazaki and Darren J. Dixon
Angew Chem Int Ed (2024), <https://doi.org/10.1002/anie.202400673>
263. "Discrimination of extracellular miRNA sources for the identification of tumor-related functions based on nanowire thermofluidics"
Kunanon Chattrairat, Akira Yokoi, Min Zhang, Mikiko Iida, Kosuke Yoshida, Masami Kitagawa, Ayuka Niwa, Masatoshi Maeki, Takeshi Hasegawa, Takeshi Yokoyama, Yoshikazu Tanaka, Yusuke Miyazaki, Wataru Shinoda, Manabu Tokeshi, Kazuki Nagashima, Takeshi Yanagida, Hiroaki Kajiyama, Yoshinobu Baba and Takao Yasui
Device, 2(6), 100363 (2024)
264. "Catalytic Enantioselective Construction of an α -Thio-Substituted α -Aminonitriles-Bearing Tetrasubstituted Carbon Center"
Yusuke Oyamada, Miku Fujii, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki and Shuichi Nakamura
ACS Catal., 14(5), 3411-3419 (2024)
265. "Organocatalytic Stereoselective Decarboxylative Addition of α -Amido Malonic Acid Half Oxyesters to Isatins"
Kazuki Fujita, Ibuki Kumazawa, Jyunpei Yokoi, Kazuki Abe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Naoki Yasukawa and Shuichi Nakamura
Adv Synth Catal, 366(3), 438-443 (2024)
266. "Crystal orientation control of a -plane AlN films on r -plane sapphire fabricated by sputtering and high-temperature annealing"
Yuki Ogawa, Ryota Akaike, Jiei Hayama, Kenjiro Uesugi, Kanako Shojiki, Toru Akiyama, Takao Nakamura and Hideto Miyake
J. Appl. Phys., 135(19), 193106 (2024)
267. "An *Ab Initio* Study for Oxygen Adsorption Behavior on Polar GaN Surfaces"
Toru Akiyama and Takahiro Kawamura
Physica Status Solidi (b) (2024), <https://doi.org/10.1002/pssb.202300573>
268. "III 族窒化物エピタキシャル成長における成長様式の理論解析"
秋山亨 and 伊藤智徳
日本結晶成長学会誌 (2023), <https://doi.org/10.19009/jjacg.50-1-04>
269. "Bandgap Change in Short-Period InN/AlN Superlattices Induced by Lattice Strain"
Takahiro Kawamura, Kouhei Basaki, Akito Korei, Toru Akiyama and Yoshihiro Kangawa
Physica Status Solidi (b) (2023), <https://doi.org/10.1002/pssb.202200549>
270. "Catalytic Asymmetric Vinylogous Conjugate Addition of Butenolide to 2-Ester-Substituted Chromones: Access to Chiral Chromanone Lactones via Trapping of a Copper(I) Enolate by

- Trimethyl Borate"
Jin Cui, Raphaël Oriez, Sadhanendu Samanta, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
Org. Lett., 25(46), 8367-8371 (2023)
271. "Locking the Conformation of a Paddlewheel Rhodium Complex: Design, Synthesis, and Applications in Catalytic Nitrene Transfers"
Xinxin Tang, Hidetoshi Noda and Masakatsu Shibasaki
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202311027>
272. "Phosphine-Catalyzed Z-Selective Carbofluorination of Alkynoates Bearing an N-Heteroarene Unit"
Mamoru Tobisu, Hayato Fujimoto, Shisato Yamamura and Namiki Takenaka
Synthesis, 55(06), 899-906 (2023)
273. "Ligand-Controlled Regiodivergence in Nickel-Catalyzed Vinylcyclopropane Rearrangement"
Keiichi Irifune, Ken Yamazaki, Takayuki Nakamuro, Masahiro Murakami and Tomoya Miura
Angew Chem Int Ed (2023), <https://doi.org/10.1002/anie.202307826>
274. "Strong and Tunable Near-Infrared Circular Dichroism in Helical Tetrapyrrole Complexes"
Adrian Joe Urban and Hiroshi M. Yamamoto
Chemistry A European J (2023), <https://doi.org/10.1002/chem.202300940>
275. "Light-controlled p*K*_a value of chiral Brønsted acid catalysts in enantioselective aza-Friedel–Crafts reaction"
Chandu G. Krishnan, Masaru Kondo, Osamu Yasuda, Duona Fan, Kento Nakamura, Yoshitomo Wakabayashi, Hiroaki Sasai and Shinobu Takizawa
Chem. Commun., 59(66), 9956-9959 (2023)
276. "Unified short syntheses of oxygenated tricyclic aromatic diterpenes by radical cyclization with a photoredox catalyst"
Riichi Hashimoto, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai and Shuhei Higashibayashi
Commun Chem, 6(1), 169 (2023)
277. "Elastic and bright assembly-induced luminescent crystals of platinum(ii) complexes with near-unity emission quantum yield"
Yusuke Makino, Masaki Yoshida, Shotaro Hayashi, Toshiyuki Sasaki, Satoshi Takamizawa, Atsushi Kobayashi and Masako Kato
Dalton Trans., 52(26), 8864-8872 (2023)
278. "Exploration of novel αβ-protein folds through de novo design"
Shintaro Minami, Naohiro Kobayashi, Toshihiko Sugiki, Toshio Nagashima, Toshimichi Fujiwara, Rie Tatsumi-Koga, George Chikenji and Nobuyasu Koga
Nat Struct Mol Biol, 30(8), 1132-1140 (2023)
279. "Molecular dynamics simulations reveal differences in the conformational stability of FtsZs derived from *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*"

- Taichi Takasawa, Takashi Matsui, Go Watanabe and Yoshio Kodera
Sci Rep, 14(1), 16043 (2024)
280. "Anesthetic Binding Induced Motion of GABA_A Receptors Revealed by Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations"
Shuya Nakata, Yoshiharu Mori and Shigenori Tanaka
J. Phys. Chem. B, 127(28), 6306-6315 (2023)
281. "Single atom alloys vs. phase separated alloys in Cu, Ag, and Au atoms with Ni(111) and Ni, Pd, and Pt atoms with Cu(111): a theoretical exploration"
Junqing Yin, Masahiro Ehara and Shige-yoshi Sakaki
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(17), 10420-10438 (2022)
282. "Effect of the bulkiness of alkyl ligands on the excited-state dynamics of ZnO nanocrystals"
Yuto Toyota, Masahiko Sagawa, Shohei Yamashita, Yoshinori Okayasu, Yuki Nagai, Yohei Okada and Yoichi Kobayashi
RSC Adv., 14(4), 2796-2803 (2024)
283. "The Double-Layered Structure of Amyloid- β Assemblage on GM1-Containing Membranes Catalytically Promotes Fibrillization"
Maho Yagi-Utsumi, Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura, Katsuhiko Yanagisawa, Koichi Kato and Katsuyuki Nishimura
ACS Chem. Neurosci., 14(15), 2648-2657 (2023)
284. "Intersystem crossing as vibronically induced phonon emission and absorption processes: a unified view of nonradiative transitions in a molecule"
Wataru OTA, Motoyuki Uejima, Naoki Haruta and Tohru Sato
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), <https://doi.org/10.1093/BULCSJ/UOAD020>
285. "Theoretical study on the mechanochemical reactivity in Diels–Alder reactions"
Wakana Sakai, Lori Gonnet, Naoki Haruta, Tohru Sato and Michel Baron
Phys. Chem. Chem. Phys., 26(2), 873-878 (2024)
286. "Spontaneous-Symmetry-Breaking Charge Separation Induced by Pseudo-Jahn–Teller Distortion in Organic Photovoltaic Material"
Takeaki Zaima, Wataru OTA, Naoki Haruta, Motoyuki Uejima, Hideo Ohkita and Tohru Sato
J. Phys. Chem. Lett., 14(43), 9706-9712 (2023)
287. "Localised surface plasmon resonance inducing cooperative Jahn–Teller effect for crystal phase-change in a nanocrystal"
Masanori Sakamoto, Masaki Hada, Wataru OTA, Fumihiko Uesugi and Tohru Sato
Nat Commun, 14(1), 4471 (2023)
288. "Multi-component configuration interaction study for positron–molecule compounds: benchmark calculations of positron binding in polar and non-polar molecules"
Daisuke Yoshida and Masanori Tachikawa
Eur. Phys. J. D, 78(1), 10 (2024)

289. "A dodecamethoxy[6]cycloparaphenylene consisting entirely of hydroquinone ethers: unveiling in-plane aromaticity through a rotaxane structure"
Naoki Narita, Yusuke Kurita, Kohtaro Osakada, Tomohito Ide, Hidetoshi Kawai and Yoshitaka Tsuchido
Nat Commun, 14(1), 8091 (2023)
290. "TCR-pMHC complex formation triggers CD3 dynamics"
Floris J. van Eerden, Arahman Aalaa Sherif, Mara Anais Llamas-Covarrubias, Arthur Millius, Xiuyuan Lu, Shigenari Ishizuka, Sho Yamasaki and Daron M. Standley
eLife (2023), <https://doi.org/10.7554/eLife.88065.1>
291. "Isolated Pt Atoms Embedded in CuO Nanocatalysts for Selective Oxidation of Ammonia"
Tianwei Lan, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Yongjie Shen, Wenqiang Qu, Qingmin Hu, Jiang Deng, Danhong Cheng and Dongsong Zhang
ACS Catal., 13(21), 14070-14079 (2023)
292. "Unravelling the Anomalous Coking Resistance over Boron Nitride-Supported Ni Catalysts for Dry Reforming of Methane"
Jiang Deng, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Xiaoyu Zhang, Aiyong Wang, Aling Chen and Dongsong Zhang
CCS Chem, 5(9), 2111-2124 (2023)
293. "Unlocking the potential of antisolvent-free perovskite solar cells: Modulating crystallization and intermediates through a binary volatile additive strategy"
Bo Zhou, Pei Zhao, Junxue Guo, Yu Qiao, Shuaifeng Hu, Xin Guo, Jiewei Liu and Can Li
Nano Energy, 124(), 109487 (2024)
294. "Pnictogen bonding-mediated controlled cationic polymerization of styrene derivatives: Catalytic activity investigation using non-ionic and ionic pnictogen compounds"
Tomoki Hasegawa and Koji Takagi
Journal of Polymer Science, 61(21), 2655-2664 (2023)
295. "Photophysical properties of 1-Aza-2-boraacenaphthene synthesized by a reduction of base-stabilized aminodibromoborane"
Haruki Kumada, Ryo Nakano and Makoto Yamashita
Chemistry Letters (2024), <https://doi.org/10.1093/chemle/upae057>
296. "Chlorine Atom Transfer of Unactivated Alkyl Chlorides Enabled by Zirconocene and Photoredox Catalysis"
Toshimasa Okita, Kazuhiro Aida, Keisuke Tanaka, Eisuke Ota and Junichiro Yamaguchi
Precision Chemistry, 1(2), 112-118 (2023)
297. "Design of complicated all- α protein structures"
Koya Sakuma, Naohiro Kobayashi, Toshihiko Sugiki, Toshio Nagashima, Toshimichi Fujiwara, Kano Suzuki, Naoya Kobayashi, Takeshi Murata, Takahiro Kosugi, Rie Tatsumi-Koga and Nobuyasu Koga
Nat Struct Mol Biol, 31(2), 275-282 (2024)

298. "Twofold Alkenylation of Thiophenes with *N*-Vinylcarbazole via Iron-Catalyzed Regioselective C-H/C-H Coupling"

Takahiro Doba, Rui Shang and Eiichi Nakamura

Helvetica Chimica Acta (2024), <https://doi.org/10.1002/hlca.202300210>

299. "トリチウムによる DNA 損傷のメカニズム——二本鎖切断の蛍光顕微鏡観察およびシミュレーション"

藤原進, 波多野雄治 and 中村浩章

日本物理学会誌 (2022), https://doi.org/10.11316/butsuri.77.1_35

3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況(2024年7月31日現在)

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
aa9	斉藤 真司	7	2	183, 184
ad1	江原 正博	5	4	185-187, 293
ad2	奥村 久士	6	3	188, 189, 283
af3	長坂 将成	3	1	190
af6	古賀 信康		2	278, 297
af9	谷中 冴子	3		
ag0	岡崎 圭一	5	1	191
ah6	瀬川 泰知	7	4	192-195
ah8	倉持 光	2		
ah9	奥村 慎太郎	2		
ai0	ウルバン アドリアンジョー	1	1	274
ai2	櫻井 敦教	2		
ca6	海野 雅司	2	4	40-42, 233
cc1	星野 忠次	5	1	53
cc2	長谷川 淳也	12	15	54-57, 208-216, 291, 292
cc8	岡本 祐幸	1		
cd2	榊 茂好	10	5	58-61, 281
cd3	北河 康隆	18	4	62, 255-257
cf0	瀬波 大土	4		
cf1	山下 誠	3	3	63, 64, 295
cg2	鷹野 優	4	1	229
cg6	石川 春樹	1		
cg7	寺尾 貴道	2		
ch1	立川 仁典	18	3	65, 66, 288
ci7	数納 広哉	1		
ci8	富永 圭介	4		
ci9	押山 淳	3		
ck4	中村 卓	1		
ck5	中辻 博	3		
c13	草間 仁	1	1	1
c15	海老原 昌弘	1		
cm0	田中 成典		1	280
cm7	水瀬 賢太	1		
cm9	森 寛敏	12		
cn2	森田 明弘	10		
cn9	野崎 京子	8	3	67-69
co0	石田 豊	3		
co1	池田 浩人	2		
co8	宮崎 充彦	3	2	70, 237
cp1	横山 大輔	3		
cr5	武次 徹也	30	7	71-77
ct9	上田 一義	1		
cv7	佐藤 啓文	17	2	78, 242
cv8	金野 大助	5		
cw1	齋藤 大明	1		
cw2	湯井 敏文	4	2	230, 231
cw9	岡崎 進	4	3	79-81

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
cx7	吉田 健	13		
cy1	岩本 啓	1		
cy5	秋津 貴城	2		
cy9	宮田 竜彦	1	2	2, 240
cz1	山口 兆	8	2	82, 246
da3	長谷川 真士	3	5	3-6, 217
db5	久新 莊一郎	12		
db7	津留崎 陽大	1		
dc0	山北 佳宏	5	1	205
dc3	伊藤 喜光	2		
dc9	崔 隆基	1	1	43
df3	山本 典史	21	1	83
dg3	三井 正明	1	1	84
dg4	寺田 智樹	2		
dh4	林 重彦	15		
dh8	入佐 正幸	3		
di5	松本 正和	5	3	85-87
dj0	中嶋 隆人	5		
dk5	森次 圭	1		
dq9	加藤 昌子	5	2	88, 277
ds3	能登 香	3		
du5	中村 栄一		1	298
du7	高橋 修	2	1	89
dx8	大和田 智彦	16	1	90
eb3	佐々木 岳彦	3		
ee2	倭 剛久	8		
ef8	中嶋 敦	2	1	7
eh7	和佐田 裕昭	3		
ek3	土田 敦子	2		
ek5	本多 一彦	1		
em1	鳥居 肇	8	1	91
em7	渡辺 豪	9	3	92, 93, 279
ep1	中井 浩巳	14	2	94, 243
eq6	中野 幸司	1	1	8
eq7	川口 一朋	4		
eq8	稲葉 知士	1		
es4	森 聖治	13	2	95, 96
et4	伊藤 彰浩	10	1	97
eu3	小野 克彦	1	1	9
ev6	工藤 聡	3	3	10-12
ew6	阿部 穰里	10	1	98
ex3	白石 賢二	11		
ey1	黒崎 讓	2		
ez2	北尾 彰朗	15	2	99, 100
ez3	秋山 亨	5	7	101-103, 266-269
fa2	高橋 卓也	3		
fa5	坂田 健	3	2	104, 105
fb5	太田 雄大	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fb6	邨次 智	4		
fb7	大下 慶次郎	11	1	106
fc2	リントゥルオト 正美	2	1	107
fc3	内田 幸明	1		
fc4	中野 義明	3		
fc6	金 鋼	6	3	108, 206, 207
fd0	山崎 祥平	1	1	13
fd3	宇田川 太郎	2	5	44-46, 225, 226
fd4	米澤 康滋	1		
fd6	小安 喜一郎	9		
fd8	影島 博之	1		
fe6	畠山 允	1		
fg1	石山 達也	4		
fg3	村岡 梓	4	1	109
fg4	佐藤 徹		4	284-287
fg8	畑中 美穂	12		
fg9	大鳥 範和	4	1	110
fh0	櫻井 英博	7	1	111
fh1	伊藤 英人	7	3	112, 113, 236
fh3	Gergely Juhasz	1		
fh8	吉田 純	1	1	14
fh9	柳田 亮	1	2	15, 227
fi0	田中 裕也	6	4	114, 115, 250, 251
fi4	浅子 壮美	2	1	116
fi6	平野 恒夫	4		
fj0	浅川 大樹	1	4	117-119, 247
fj4	松井 亨	5		
fj9	永井 哲郎	5	1	120
fk3	吉田 紀生	2	3	121-123
fk4	前田 大光	24		
fl1	浦 康之	1		
fl5	田代 基慶	2	2	234, 235
fl6	新堀 佳紀	1	1	16
fm1	水田 勉	5		
fm3	山下 健一	3	1	17
fm4	森本 淳平	16	1	124
fm9	西内 智彦	3		
fn1	丸山 茂夫	2		
fn2	井口 佳哉	6		
fn5	神谷 昌宏	1	1	125
fn8	野口 巧	2	1	126
fo0	村田 慧	2		
fo3	佐藤 久子	1	1	18
fo5	東林 修平	4	3	19, 20, 276
fo7	大澤 正久	1		
fo9	大野 真也	1		
fp5	渡邊 総一郎	1		
fp8	飯森 俊文	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fq0	狩野 直和	11		
fq1	井手 智仁		1	289
fq2	清水 章弘	12	3	47, 253, 254
fq3	三宅 亮介	2		
fq9	島田 敏宏	8	2	127, 249
fr0	篠田 恵子	5		
fr1	坂本 道昭	1		
fr2	黒田 大祐	1	1	128
fr3	前田 理	18		
fr4	伊勢川 美穂	1		
fr5	宮崎 秀俊	2		
fr6	酒巻 大輔	1		
fr7	林 聡子	3		
fs0	滝田 良	12	2	218, 245
fs1	山元 淳平	2		
fs2	影山 莉沙	3		
fs4	小汲 佳祐	2		
fs5	瀬高 渉	1	3	203, 204, 252
fs9	中村 修一	3	2	264, 265
ft0	鈴木 賢紀	1	1	129
ft7	鈴木 淳巨	3		
ft8	Pradeep Risikrishna Varadwaj	1		
fu1	柳井 毅	14	3	130, 238, 239
fu2	秋山 良	4	2	131, 248
fu5	田中 慎一郎	1		
fu9	長田 浩一	2	2	132, 133
fv2	斉藤 竜男	5		
fv6	山本 雅納	1	1	21
fv7	黒木 堯	1	1	48
fv8	正井 宏	1		
fv9	玉舘 知也	1		
fw0	手島 正吾	11		
fw1	石橋 孝章	6	1	22
fw2	小室 貴士	1	1	23
fw6	渡部 太登	5		
fw7	加藤 健太	7	1	296
fx0	松田 欣之	10		
fx3	吾郷 友宏	6	3	24, 25, 219
fx5	山崎 祥子	1		
fx6	星本 陽一	10	5	134-136, 270, 271
fx8	奥山 克彦	1	1	49
fy3	中山 哲	5	5	26-29, 241
fy4	篠田 渉	10	9	137-144, 263
fy5	鷺津 仁志	13	1	145
fy7	平田 圭祐	1	2	146, 147
fy8	山門 陵平	14	1	148
fy9	古屋 秀峰	5		
fz1	末松 安由美	2	1	149

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fz2	炭竈 享司	2	2	150, 151
fz3	高石 和人	1		
fz5	船曳 一正	1		
fz6	山崎 馨	2	1	152
fz7	Floris van Eerden		1	290
fz8	中村 浩章	10	1	299
fz9	田中 秀樹	2		
ga1	鈴木 康介	5	2	153, 154
ga2	内山 洋介	1		
ga6	高木 幸治	1	1	294
ga8	李 秀榮	1		
ga9	山本 哲也	4		
gb0	堂本 悠也	2		
gb1	信田 尚毅	5		
gb4	沼田 宗典	5		
gb5	Nguyen Thanh Phuc	1		
gb6	西本 能弘	3		
gb9	小川 知弘	8		
gc5	五十嵐 明則	1	1	201
gc6	堀 優太	9	8	155-158, 258-261
gc7	三ツ沼 治信	30		
gc8	森 俊文	4	1	159
gc9	甲賀 研一郎	6		
gd0	林 慶浩	12	2	160, 161
gd1	田口 真彦	4		
gd2	桑原 穰	1		
gd3	雨夜 徹	2	2	50, 51
gd4	田代 省平	4	1	30
gd6	寺田 眞浩	13	1	162
gd7	植村 一広	4		
gd8	杉田 一	5	1	163
gd9	吉田 悠一郎	1	2	31, 244
ge0	平井 剛	15		
ge5	吉田 拡人	4		
ge6	高椋 利幸	2		
ge8	小林 洋一	6	3	164, 165, 282
ge9	兒玉 拓也	4	5	220-223, 272
gf1	長田 裕也	5	2	166, 232
gf2	重光 保博	1		
gf5	光藤 耕一	4	2	167, 168
gf6	奥津 賢一	2		
gf7	水口 朋子	7	1	169
gf9	千葉 文野	2		
gg1	谷 洋介	6		
gg3	八木 亜樹子	5	3	170-172
gg4	佐久間 航也	1		
gg7	山崎 賢	1	2	262, 273
gg8	鹿又 喬平	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
gh0	小池 隆司	1		
gh1	石割 文崇	12	1	224
gh2	長谷川 慎吾	8	1	32
gh4	安井 猛	7	3	173-175
gh5	山本 浩司	1		
gh7	相賀 則宏	1		
gh9	武田 洋平	2	1	33
gi0	中村 顕斗	1	1	275
gi2	岩下 航	2	1	176
gi3	佐古 真	1	1	202
gi4	モハメッド サリム ヘフニ	1	3	34, 35, 228
gi8	江口 大地	1		
gi9	German Molpeceres de Diego	4	3	177-179
gj0	浜田 道昭	3		
gj1	山崎 雅人	1		
gj2	岡本 和紘	1		
gj3	大橋 和彦	1		
gj4	中谷 直輝	10	1	180
gj5	藤田 貴敏	1		
gj6	南谷 英美	3		
gj7	飯田 慎仁	1		
gj8	野澤 和生	6		
gj9	古賀 信康	4	2	181, 182
gk0	清水 大貴	2		
gk1	柏原 航	1		
gk2	竹内 大介	2		
gk3	山下 琢磨	4		
gk4	井上 克也	2		
gk5	島尻 拓哉	1		
gk6	寒川 義裕	8		
gk7	Arpita Varadwaj	4		
gk8	長澤 裕	2	1	52
gk9	恒川 英介	1		
gl0	加茂 翔伍	1	2	36, 37
gl1	草本 哲郎	6	1	38
gl2	勝山 彬	1		
gl3	林 峻	1		
gl4	川崎 常臣	3		
gl5	竹山 知志	1		
gl6	川本 拓治	2		
gl7	工藤 一秋	2		
gl8	山本 薫	1	1	39
gl9	山崎 和彦	1		
gm0	尾嶋 拓	4		
gm1	水野 隼斗	2		
gm2	古屋 翔平	1		
gm3	小林 千草	1		
gm4	ALEXANDER KONSTANTIN HUMENIUK	2		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
gm5	松尾 洋介	1		
gm6	馬場 正昭	1		
gm7	村田 佳亮	3		
gm8	重光 孟	1		
gm9	吉岡 拓哉	1		
gn0	岡 芳美	1		
gn1	中津 幸輝	1		
gn2	中野 秀雄	1		
ia0	福永 雅喜	1	4	196-199
ia3	郷田 直一	3		
ib0	Nilton Liuji KAMIJI	1		
ka5	入江 克雅	1		
oa4	内山 郁夫	4		
oa8	重信 秀治	1		
qc1	額賀 路嘉	1		
qc3	山内 恒生	2		
qc4	西村 泰介	4		
va6	松林 伸幸	4		
ve3	神谷 利夫	8		
ve5	尾方 成信	9		
ve7	藤本 和士	17	1	200

センターレポート 24

2024年10月発行
(2023年4月～2024年3月)

<編集・発行>

自然科学研究機構 岡崎共通研究施設

計算科学研究センター

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 番地

TEL 0564-55-7462 FAX 0564-55-7025

本書の一部または全部を、著作権者の許可なしに、複製、転載することを禁止します。

