ISSN 2435-1423

センターレポート

NO.25 APRIL 2024 - MARCH 2025

RCCS

Research Center for Computational Science

I　部

目　　次

1　巻頭言　　計算科学研究センター　岡崎圭一 …… 1
2　スーパーコンピュータワークショップ 2024 …… 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　2024 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 …… 12
　5.2　電力使用および計算機稼働状況 …… 12
　5.3　計算機利用状況 …… 13
　5.4　クラス別 CPU 使用時間 …… 14
　5.5　クラス別ジョブ処理件数 …… 14
　5.6　ジョブの実行状況 …… 15
6　資料
　6.1　計算科学研究センター運営委員 …… 17
　6.2　計算科学研究センター職員 …… 18
　6.3　利用者数と CPU 時間の推移 …… 19
7　研究施設の現状と将来計画 (分子研リポート 2024 より転載) …… 22

1 巻頭言

計算科学研究センター
岡崎圭一

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ーシステムをご利用頂きありがとうございます。2024 年度は、基礎生物学研究所のスパコンが統合され基礎生物学分野の利用者が増加したこともあり、共用事業枠を含めてグループ数は 429、利用者数は 1737 名となり前年と比べて急伸しました。利用者の方々の研究分野は、分子科学、物性科学の各分野を中心に、生物科学にも広がりを見せております。幅広い分野の計算のニーズに対応すべく、アプリケーションライブラリの充実を心掛けており、分子科学と基礎生物学それぞれの分野の代表的なソフトを登録しております。さらに、Open OnDemand という Web ブラウザを通じてスパコンに簡単にアクセスできるプラットフォームも用意しております。これらのライブラリやプラットフォームをご活用いただき皆様の研究を進めていただけるように、利便性を重視した運用を心掛けています。

2023 年 2 月に現在のスパコンに更新されてから二年以上経過しました。計算機の総演算性能は 6.68 PFlops になり更新当初の利用状況には比較的余裕がありましたが、2024 年度の利用率は CPU・GPU ともに高い値で推移しました。時期によっては、ジョブ投入から計算開始まで多少の待ち時間が生じてしまうこともあります。そのような状況を緩和するため、グループ毎の CPU・GPU 制限値を割り当て点数に応じて設けております。これらの制限値を適切な値に設定することで、皆様が公平に計算資源を利用できるように心がけております。利用者の皆様が存分にスパコンをご活用いただいて研究成果を上げられることを願っております。

当センターでは、若手研究者の育成、研究者間の情報交換や交流も重視しています。2024 年度も例年通り 2 つのスクールをオンラインとハイブリッドで開催しました。2024 年 8 月 28〜30 日に「分子シミュレーションスクール」を、2024 年 12 月 10 日〜12 月 12 日に「量子化学スクール」を開催し、それぞれ 381 名、348 名の参加をいただきました。計算科学研究センターワークショップは、計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業（SCCMS）と合同で、2025 年 1 月 15〜16 日に「AI/ML に基づく材料設計と開発：理論と実験の接点」をテーマとして開催しました。当該テーマを専門とされる先生 9 名による講演と、10 件のポスター発表を実施しました。このワークショップにも 197 名の参加をいただき、おかげさまで盛況に開催できました。

計算科学研究センターでは、今後も大規模高速計算環境やアプリケーションライブラリを提供するとともに、人材育成や研究交流を通じて分子科学・物性科学・基礎生物学の発展の一翼を担うことができればと考えております。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 2024

テーマ ： 「AI/ML に基づく材料設計と開発：理論と実験の接点」
日　時 ： 2025 年 1 月 15 日（水）～ 16 日（木）
会　場 ： ハイブリッド形式（現地＋Zoom 配信）
参加者 ： 197 名
ポスター発表 ： 10 件

2024 年度のスーパーコンピュータワークショップは、計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業と合同で、「AI/ML に基づく材料設計と開発：理論と実験の接点」をテーマとしたワークショップを開催した。分子・物質科学分野で AI/ML を用いた先進的な研究に取り組んでおられる気鋭の研究者を講師にお招きし、研究成果や展望をについてご講演、ご討論いただいた。さらに、実験で計算科学を研究に導入して、顕著な成果を挙げておられる先生方にもご講演いただいた。また、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 197 名であった。

講演者

- 中山 哲（東京大学）
  「ニューラルネットワークポテンシャルを用いた表面・界面の分子シミュレーション」
- 原渕 祐（北海道大学）
  「量子化学計算に基づく化学反応解析：実験・情報との連携研究への展開」
- 古川 森也（大阪大学）
  「多元素合金触媒における反応場および速度論のモデリング」
- 辻 雄太（九州大学）
  「触媒材料探索における計算科学と情報科学の応用」
- 藤本 和士（関西大学）【SCCMS 講演】
  「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」
- 熊谷 悠（東北大学）
  「第一原理計算と MI による欠陥を考慮した新材料探索」
- 福島 知宏（北海道大学）
  「水電解反応の機械学習解析」
- 尾方 成信（大阪大学）【SCCMS 講演】
  「機械学習ポテンシャルを用いた水素が構造材料に与える影響の原子シミュレーション」
- 只野 央将（物質・材料研究機構）【SCCMS 講演】
  「第一原理計算とデータ駆動手法による機能性ホイスラー合金の探索」

ポスター発表

・P-1　生体分子の溶媒和理論の開発と応用
（名古屋大学）○吉田紀生，山口毅，金丸恒大

・P-2　アゾ含有のアミノ酸シッフ塩基銅(Ⅱ)錯体の DFT 計算と蛋白質ラッカーゼとの相互作用
（東京理科大学）成田真央，○伊藤匠汰，中根大輔，秋津貴城

・P-3　反応物を表現とした活性予測モデル構築と分子構造生成への適用
（奈良先端科学技術大学院大学）○岩﨑悠人，宮尾知幸

・P-4　機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた酵素反応の反応座標探索
（九州大学）○川島恭平，佐藤拓海，森俊文

・P-5　汎用機械学習ポテンシャルを用いた有限温度における SrTiO3 元素置換系の相図シミュレーション
（ENEOS 株式会社）○小鷹浩毅，原嶋庸介，入口広紀，高山大鑑，高須賀聖五，藤井幹也

・P-6　立体配置を考慮した反応経路ネットワーク解析手法の開発：NNP-AFIR 法を用いたプロリン触媒不斉アルドール反応の機構解析
（北海道大学大学院総合化学院[1]，WPI-ICReDD[2]，JST-ERATO[3]，北海道大学大学院理学研究院[4]，NIMS[5]）○砂崎慎之介[1]，原渕祐[2 3]，Staub Ruben[2]，Varnek Alexandre[2]，前田理[2 3 4 5]

・P-7　データ駆動型分子特性予測モデルにおける立体配座の重要性の理解
（奈良先端科学技術大学院大学）○濵川祐羽，宮尾知幸

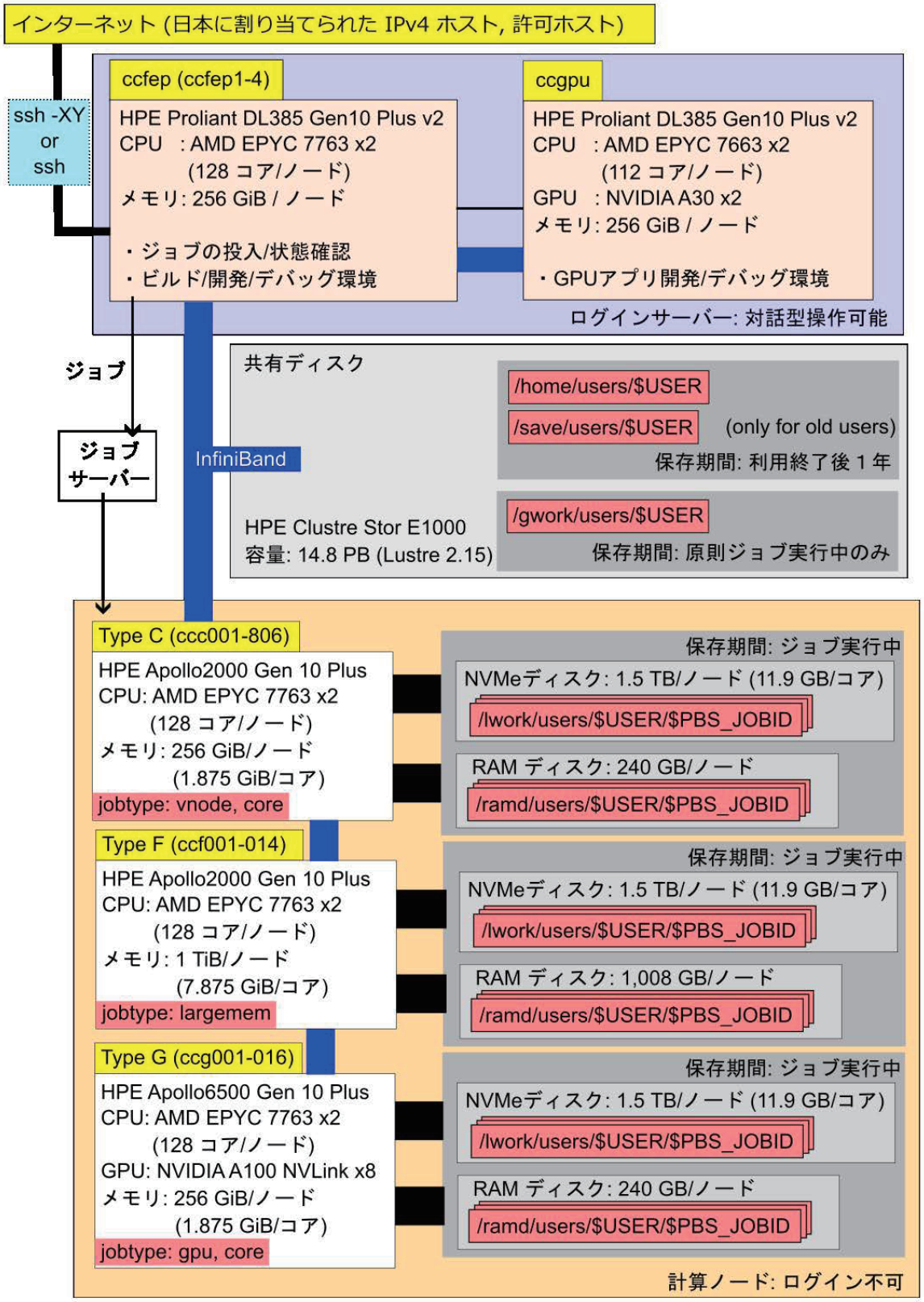
・P-8　高濃度 ATP 溶液における水モデルの重要性の理論的解析
（九州大学）○森俊文，吉田紀生

・P-9　AiiDA によるハイスループット第一原理計算システム
（日本電気株式会社）○矢作裕太

・P-10　化合物空間の構造の理論研究：物質的反対称性の開拓
（分子科学研究所）○白男川貴史，Simon León Krug，江原正博，O. Anatole von Lilienfeld

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することができるようになっています。

2024 年 8 月に基礎生物学分野専用の大容量メモリー搭載サーバー、ccb001 を導入しました。 1 つのノードに 3TB のメモリーを搭載しているため、巨大なメモリーを要する計算が可能です。



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	7.875 GiB/ 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	9,600/32 6,400/24 4,096/20 3,200/12 768/8	-
H (vnode)	ccc ccf	1.875 GiB/ コア	1～50 vnode(s) （64～3,200 コア）			
H (core)	ccc ccg	1.875 GiB/ コア	1～63 コア			
H (gpu)	ccg	1.875 GiB/ コア	1～32 GPU 1～16 コア/GPU			
HB (nibb)	ccb	30.667 GiB/ コア	1~2 vnode(s) (48~96 コア)			
(専有利用)	ccc	1.875 GiB/ コア	応相談		応相談	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。
- HB キューは基礎生物学分野専用のキューです。

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 / (点/(ノード*時間))	-
vnode	45 / (点/(ノード*時間))	-
core	1.0 / (点/(コア*時間))	
gpu	1.0 / (点/(コア*時間))	60 / (点/(GPU*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	
	バージョン	導入日
ABCluster	クラスター構造の最適化や配座探索を行うソフト	
	3.0	2023/11/28
ABINIT-MP	高速なフラグメント分子起動法(FMO)ソフトウェア	
	v2r8	2025/1/7
	v2r4	2023/2/21
	v1r22	2023/2/21
AlphaFold	配列情報からタンパク質立体構造予測を行うソフトウェア	
	3.0.0 (2025/1/16)	2025/1/16
	3.0.0 (2024/11/26)	2024/11/26
	2.3.2	2024/2/8
	2.3.1	2023/2/6
	2.2.0	2022/3/14
	2.1.1	2021/11/8
	2.1.0	-
	2.0.0 (2021/8/19)	2021/8/23
	2.0.0 (2021/7/20)	2021/7/26
AMBER	生体系を主ターゲットとした分子動力学計算ソフト	
	24-update3	2025/3/6
	24-update1	2024/6/11
	22-update4	2023/8/25
	22-update1	2023/1/-
	20-update13	2023/1/-
AutoDock	自動ドッキングツール	
	4.2.6	2023/11/24
AutoDock-GPU	AutoDock のアクセラレータ有効版	
	1.5.3	2023/11/24
AutoDock Vina	AutoDock の発展版	
	1.2.5	2023/11/24
CENSO	DFT レベルで構造アンサンブルを評価するプログラム	
	1.2.0	2024/5/22
ColabFold	配列情報からタンパク質立体構造予測を行うソフト	
	1.5.5	2024/2/16
CP2K	第一原理分子動力学計算可能な量子化学計算ソフト	
	2024.3	2024/10/24
	2024.2	2024/8/22
	2023.1	2023/4/6
	9.1	2023/1/-
CREST	DFT レベルでの配座探索等を行うプログラム	
	3.0.1	2024/5/21
CRYSTAL	周期系向けの量子化学計算ソフト	
	23-1.0.1	2024/7/19
	17-1.0.2	2023/1/-

Dalton	様々な分子特性を計算可能な量子化学ソフトウェア	
	2020.1	2024/11/8
DFTB+	DFTB 法を用いた高速高効率な汎用量子化学計算ソフト	
	23.1	2023/7/19
DIRAC	相対論効果の直接的な取り扱い可能な量子化学計算ソフト	
	23.0	2023/5/8
	19.0	2023/1/27
GAMESS	分子系向けの汎用量子化学計算ソフト	
	2024-R2	2024/10/21
	2023-R2	2023/12/7
	2022-R2	2023/1/-
	2021-R1	2023/1/-
Gaussian	様々な系で利用可能な量子化学計算ソフト	
	16.C.02	2022/3/14
	16.C.01	2019/8/2
	16.B.01	2018/3/2
	09.E.01	2015/12/24
GENESIS	生体系向けの分子動力学計算ソフト	
	2.1.4	2025/1/10
	2.1.2	2024/1/16
	2.0.3	2023/1/-
GROMACS	高速計算向け分子動力学計算ソフト	
	2024.5	2025/1/27
	2024.4	2024/11/5
	2024.2	2024/5/16
	2023.5	2024/5/7
	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/-
	2021.4	2023/1/-
GRRM	化学反応自動探索ソフト	
	23	2024/1/11
	17	2021/1/27
	14	2015/7/29
LAMMPS	柔軟で拡張性の高い分子動力学計算ソフト	
	29Aug2024 Update 1	2025/2/21
	29Aug2024	2024/9/6
	2Aug23	2023/10/16
	23Jun22 Update 2	2023/1/-
	29Sep21 Update 3	2023/4/18
	29Sep21	2023/1/-
LigandMPNN	低分子リガンドに結合する配列設計のためのソフト	
	(2024/3/27 最新のコード)	2024/3/27
Molpro	電子相関や多参照計算向けの量子化学計算ソフト	
	2025.1.0	2025/3/14
	2024.3.0	2024/11/15
	2024.2.0	2024/9/9
	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
	2015.1-44	2023/1/-
NAMD	超並列計算向け分子動力学ソフト	
	3.0.1	2024/10/31
	3.0	2024/7/5
	3.0b7	2024/5/23
	3.0b6	2024/3/6
	3.0b2	2023/4/10
	2.14	2023/1/-
NBO	Natural Bond Orbital (NBO)プログラム	
	7.0.10	2023/2/14
	7.0.7	2023/1/-
NTChem	大規模複雑系のための量子化学計算ソフト	
	2013.13.0.0	2023/4/28
NWChem	超並列計算対応の汎用量子化学計算ソフト	
	7.2.3	2025/2/27
	7.2.2	2024/3/5
	7.0.2	2023/3/6
	6.8	2023/1/-
OmegaFold	タンパク質立体構造予測ソフトウェア	
	1.1.0	2024/6/12
OpenBabel	化学データの様々な表現の変換に対応可能なツールボックス	
	3.1.1	2025/3/10
OpenMM	分子シミュレーション用のツールキット	
	8.2.0	2025/3/6
	8.1.0	2023/12/5
OpenMolcas	電子状態計算ソフト Molcas のオープンソース版	
	24.10	2024/11/18
	23.06	2023/7/25
	22.10	2023/3/6
	21.10	2023/3/6
ORCA	多様な計算方法に対応した量子化学計算ソフト	
	6.0.1	2024/11/6
	5.0.4	2023/3/20
	5.0.3	2022/2/22
	4.2.1	2020/1/8
ProteinMPNN	与えられた主鎖構造からアミノ酸配列予測を行うソフト	
	(2023/10/25 最新のコード)	2023/10/26
PSI4	柔軟な設定可能な量子化学計算ソフト	
	1.9.1	2024/3/5
	1.7	2023/1/30
Quantum ESPRESSO	固体物性解析向けの量子化学計算ソフト	
	7.4.1	2025/2/12
	7.4	2025/1/24
	7.3	2024/2/6
	7.2	2023/4/11
	6.8	2023/1/26
Reaction Plus	反応経路探索ソフト	
	1.0	2018/1/22
RFdiffusion	AI を用いた主鎖構造生成ソフトウェア	
	(2023/10/25 最新コード)	2023/10/26
RFDiffusion AA	生体分子全般のモデリングと設計を行うソフト	
	(2024/3/27 最新コード)	2024/3/27
SIESTA	大規模固体表面系を得意とする量子化学計算ソフト	
	5.2.2	2025/2/19

	5.0.1	2024/7/4
	5.0.0	2024/5/29
	4.1.5	2023/1/-
TURBOMOLE	汎用高速量子化学計算ソフト	
	7.9	2024/12/12
	7.8.1	2024/11/12
	7.8	2023/12/18
	7.7	2023/7/18
	7.6	2021/12/23
xTB	Extended tight binding 計算のためのソフト	
	6.7.1	2025/3/5
	6.7.0	2024/5/7
	6.5.1	2024/5/22
GaussView	Gaussian 用ビューア	
	6.1.1	2019/10/29
	6.0.16	2017/2/2
	5.0.9	2013/3/13
iMolpro	Molpro の GUI 環境	
	1.0.1	2024/3/8
Luscus	Molcas の GUI 環境	
	0.8.6	2023/10/4
Molden	種々の量子化学計算ソフト対応のビューア	
	7.2.1	2023/2/6
VMD	汎用分子ビューア	
	1.9.4 alpha (2022/4/27)	2023/1/-
XCrySDen	結晶や分子構造の可視化ソフト	
	1.6.2	2024/8/23

5. 2024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	334	1,459	648,880,109	627,148,213	495,561,909
	所内	12	41	106,247,460	106,247,460	90,505,723
生理学	施設利用	3	7	3,160,000	3,160,000	64,631
	所内	2	2	8,940,000	8,940,000	4,511,618
基礎生物学	施設利用	63	160	5,520,000	5,520,000	1,202,988
	所内	11	44	1,240,000	1,240,000	366,829
計算物質科学スパコン共用事業利用枠		4	44	36,700,000	36,700,000	36,814,851
合　　計		429	1,757	810,687,569	788,955,673	629,028,549

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	＊
2024年4月	442,502	640	99	640	100	640	100
5月	497,172	744	100	744	100	744	100
6月	518,641	712	100	712	100	712	100
7月	550,451	744	99	744	100	744	100
8月	571,580	736	100	736	100	736	99
9月	548,189	712	100	712	100	712	100
10月	496,577	710	99	710	99	710	99
11月	435,093	720	100	720	100	720	100
12月	474,052	736	100	736	100	736	100
2025年1月	480,723	744	100	744	100	744	100
2月	432,682	664	100	664	100	664	100
3月	470,485	744	100	744	100	744	100
合　計	5,918,147	8,606	100	8,606	100	8,606	100

※　＊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	*
2024年4月	1,031,760	90	52,283,528	79	358,682	27	71,670	87
5月	1,165,552	87	62,053,404	81	595,605	39	91,495	96
6月	1,145,868	90	62,347,335	85	679,298	47	80,212	88
7月	1,038,417	78	61,869,995	81	510,367	33	88,291	93
8月	1,155,738	88	63,484,577	84	511,471	34	80,676	86
9月	841,884	66	66,246,864	90	405,649	28	74,481	82
10月	1,094,536	86	64,605,012	88	616,503	42	78,296	86
11月	1,071,017	83	69,502,453	94	635,248	43	80,374	87
12月	872,859	66	61,403,510	81	528,133	35	75,514	80
2025年1月	1,115,176	84	65,250,250	85	431,900	28	69,224	73
2月	931,686	78	56,754,964	83	463,455	34	67,331	79
3月	1,121,667	84	58,058,519	76	483,187	32	87,366	92
合　計	12,586,162	82	743,860,410	84	6,219,498	35	944,930	86

※　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
2024年4月	568	74,478	27,202	102,248
5月	2,138	139,651	6,676	148,465
6月	1,220	144,062	17,483	162,765
7月	2,494	189,217	17,653	209,364
8月	789	193,805	21,000	215,594
9月	2,103	218,590	18,045	238,738
10月	1,707	145,745	25,551	173,003
11月	2,100	157,954	15,110	175,164
12月	1,630	246,021	19,309	266,960
2025年1月	1,008	197,949	11,636	210,593
2月	1,882	149,182	7,027	158,091
3月	952	167,142	7,378	175,472
合　計	18,591	2,023,796	194,070	2,236,457

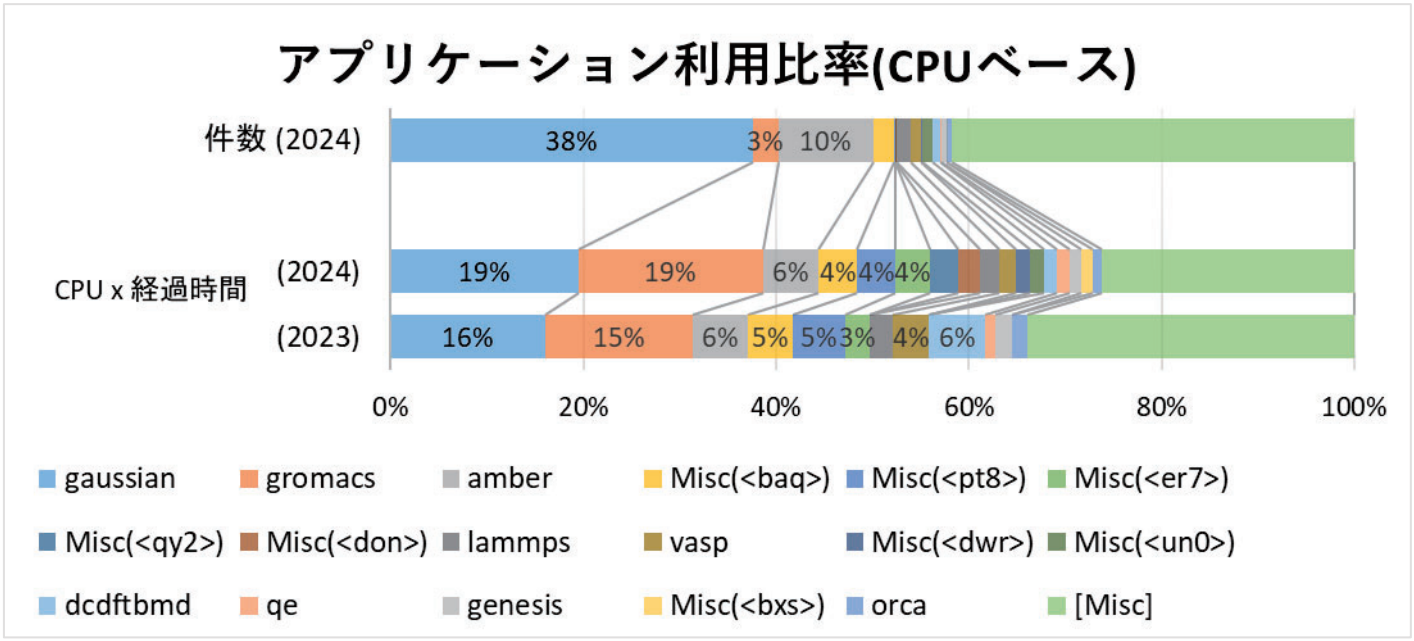
5.4 クラス別CPU使用時間

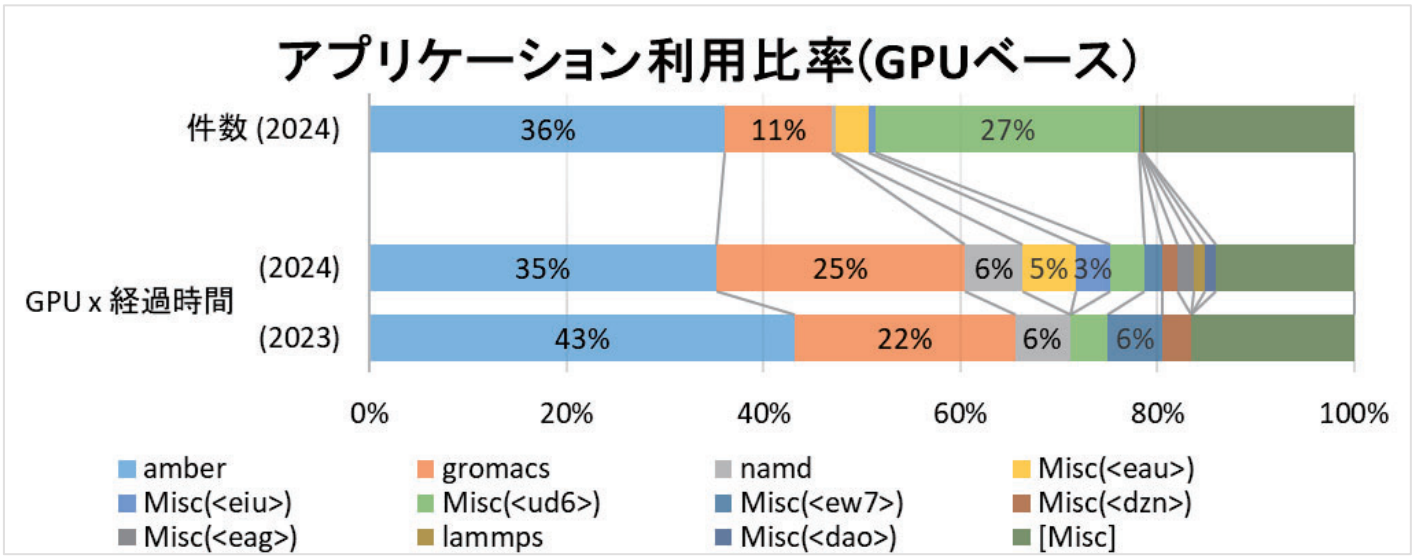
	H largemem	H vnode	H core	H gpu	Queue 合計	ETC	総合計
2024年4月	1028415:24:48	48244209:21:04	4042942:25:16	358402:40:35	53673969:51:43	0:00:00	53673969:51:43
5月	1133336:29:52	54793370:00:32	7316444:38:02	571410:33:07	63814561:41:33	0:00:00	63814561:41:33
6月	1111292:41:36	54705855:06:40	7741880:47:58	613472:15:51	64172500:52:05	0:00:00	64172500:52:05
7月	990723:26:56	52988869:04:00	8957944:45:39	481240:56:45	63418778:13:20	0:00:00	63418778:13:20
8月	1145781:00:48	56070660:16:00	7463862:00:42	471483:25:20	65151786:42:50	0:00:00	65151786:42:50
9月	786483:01:20	58141673:46:40	8223089:36:12	343150:07:25	67494396:31:37	0:00:00	67494396:31:37
10月	945036:01:04	56806814:56:00	8132069:01:55	432130:28:14	66316050:27:13	0:00:00	66316050:27:13
11月	833040:06:24	60300242:19:44	9656155:08:26	419281:04:32	71208718:39:06	0:00:00	71208718:39:06
12月	804331:56:48	52805292:22:24	8756448:57:51	438428:53:54	62804502:10:57	0:00:00	62804502:10:57
2025年1月	1101784:54:24	56895334:56:00	8423687:52:29	376518:15:20	66797325:58:13	0:00:00	66797325:58:13
2月	888584:53:20	49383456:28:48	7444832:26:38	433231:20:22	58150105:09:08	0:00:00	58150105:09:08
3月	1121667:24:48	50946320:34:08	7113275:29:23	482110:12:25	59663373:40:44	0:00:00	59663373:40:44
合　計	11890477:22:08	652082099:12:00	93272633:10:31	5420860:13:50	762666069:58:29	0:00:00	762666069:58:29

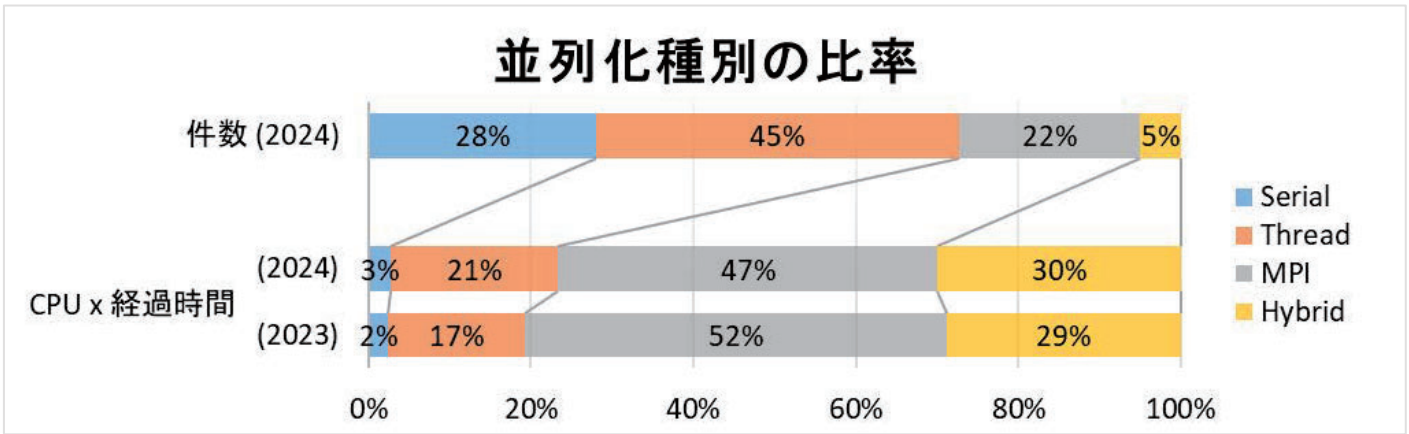
5.5 クラス別ジョブ処理件数

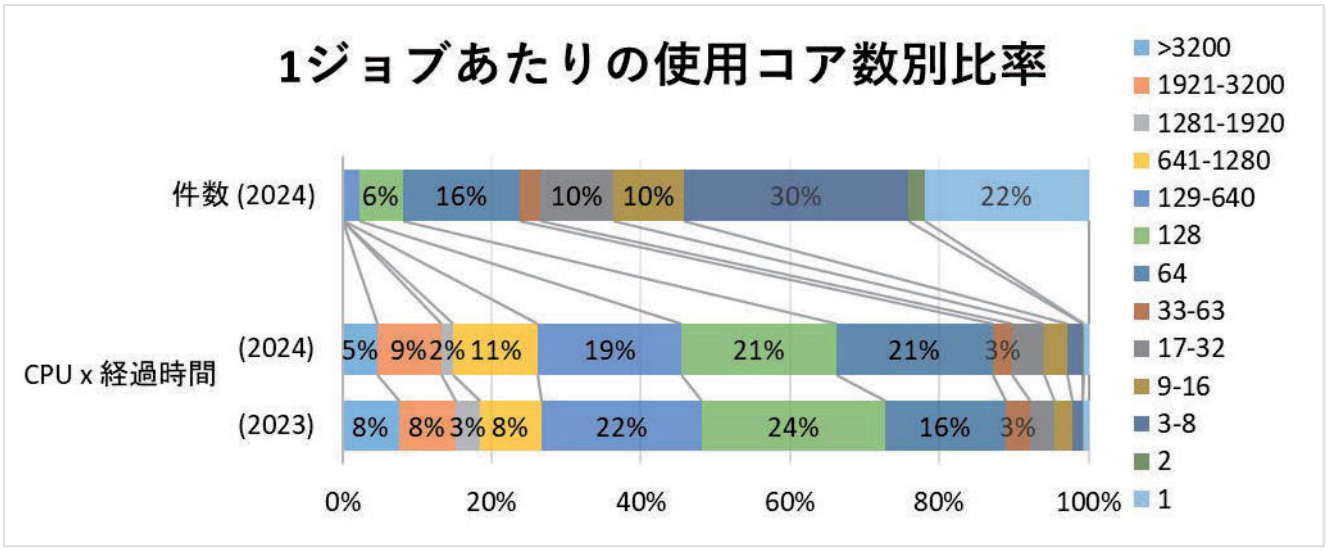
	H largemem	H vnode	H core	H gpu	合　計
2024年4月	540	24,469	50,071	27,168	102,248
5月	1,765	46,238	94,054	6,408	148,465
6月	1,013	49,632	98,503	13,617	162,765
7月	2,333	39,835	150,516	16,680	209,364
8月	671	35,955	160,420	18,548	215,594
9月	1,330	51,208	170,743	15,457	238,738
10月	833	37,987	117,975	16,208	173,003
11月	931	30,001	139,625	4,607	175,164
12月	1,053	48,473	205,580	11,854	266,960
2025年1月	884	70,519	131,238	7,952	210,593
2月	1,465	56,522	95,555	4,549	158,091
3月	952	90,932	76,212	7,376	175,472
合　計	13,770	581,771	1,490,492	150,424	2,236,457

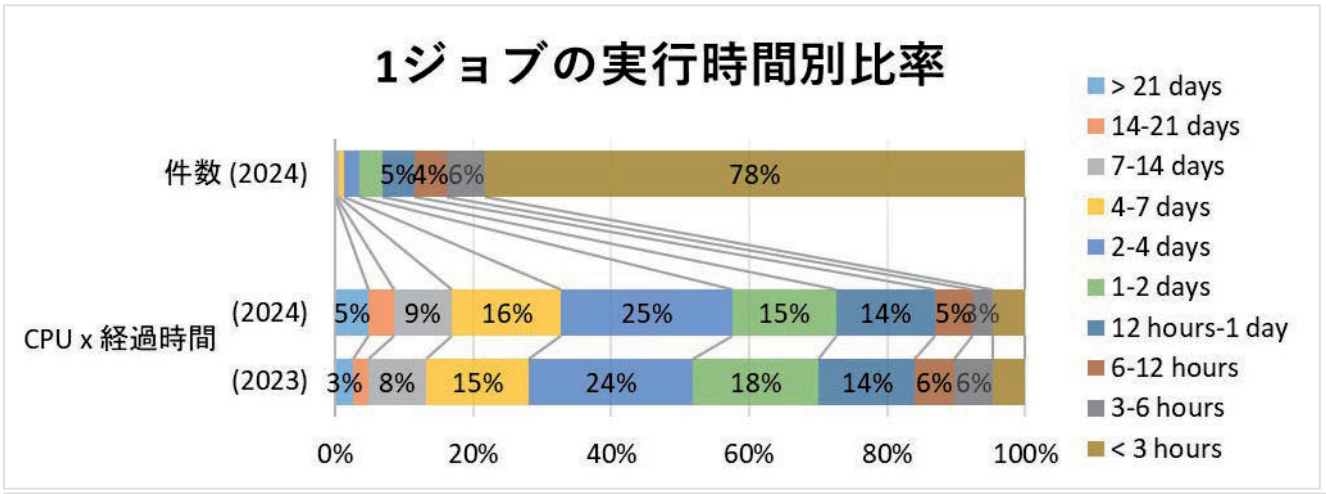
5.6. ジョブの実行状況

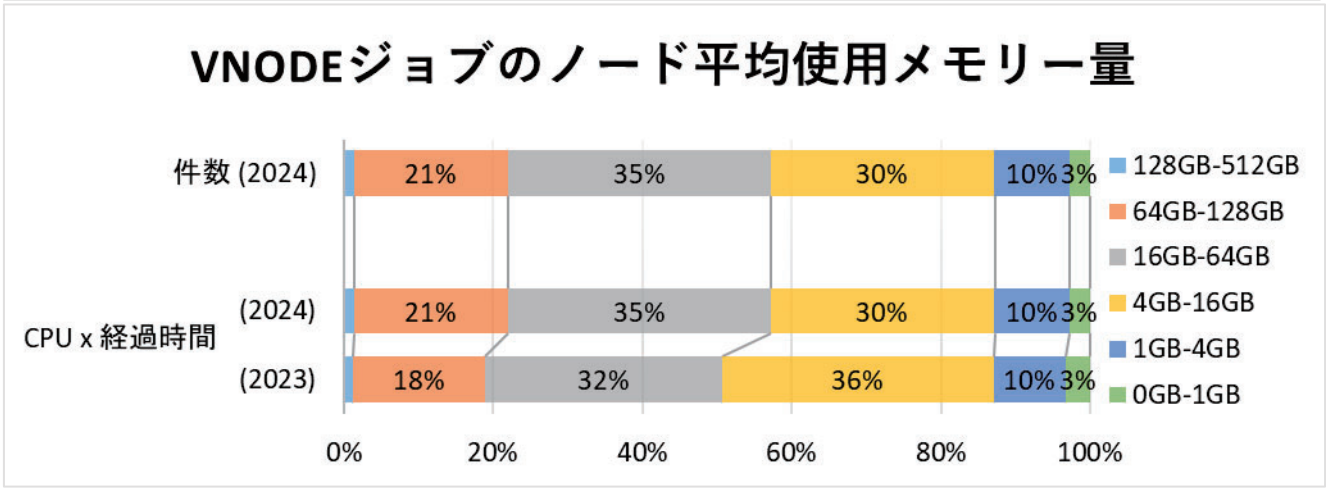

アプリケーション利用比率(CPUベース)
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
38%
3%
10%
19%
19%
6%
4%
4%
4%
16%
15%
6%
5%
5%
3%
4%
6%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
gaussian
gromacs
amber
Misc(<baq>)
Misc(<pt8>)
Misc(<er7>)
Misc(<qy2>)
Misc(<don>)
lammps
vasp
Misc(<dwr>)
Misc(<un0>)
dcdftbmd
qe
genesis
Misc(<bxs>)
orca
[Misc]

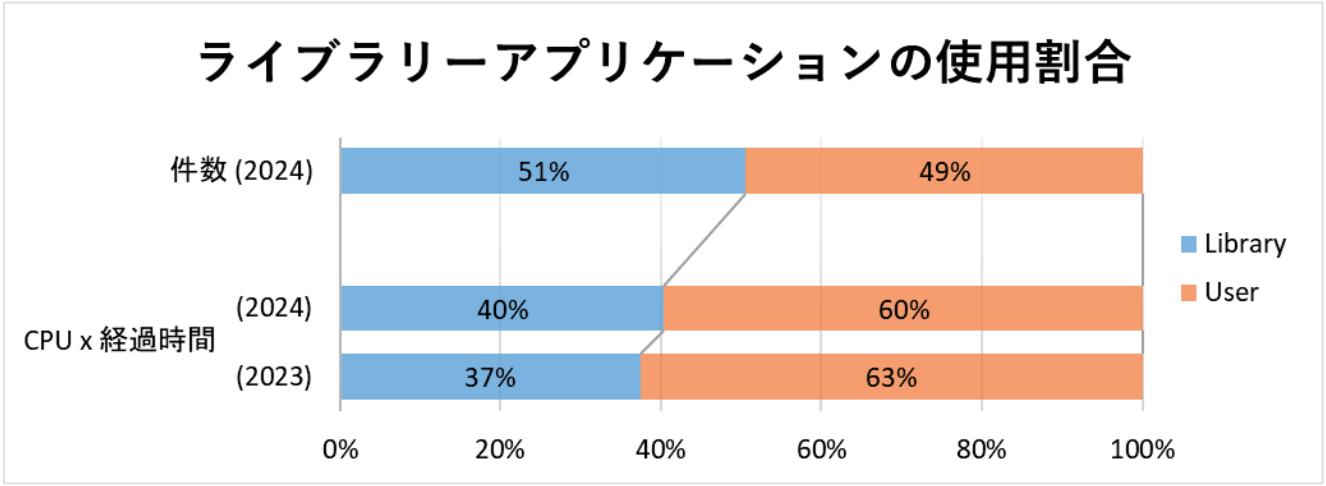

アプリケーション利用比率(GPUベース)
件数 (2024)
GPU x 経過時間
(2024)
(2023)
36%
11%
27%
35%
25%
6%
5%
3%
43%
22%
6%
6%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
amber
gromacs
namd
Misc(<eau>)
Misc(<eiu>)
Misc(<ud6>)
Misc(<ew7>)
Misc(<dzn>)
Misc(<eag>)
lammps
Misc(<dao>)
[Misc]


並列化種別の比率
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
28%
45%
22%
5%
3%
21%
47%
30%
2%
17%
52%
29%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
Serial
Thread
MPI
Hybrid


1ジョブあたりの使用コア数別比率
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
6%
16%
10%
10%
30%
22%
5%
9%
2%
11%
19%
21%
21%
3%
8%
8%
3%
8%
22%
24%
16%
3%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
>3200
1921-3200
1281-1920
641-1280
129-640
128
64
33-63
17-32
9-16
3-8
2
1


1ジョブの実行時間別比率
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
5%
4%
6%
78%
5%
9%
16%
25%
15%
14%
5%
3%
3%
8%
15%
24%
18%
14%
6%
6%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
> 21 days
14-21 days
7-14 days
4-7 days
2-4 days
1-2 days
12 hours-1 day
6-12 hours
3-6 hours
< 3 hours


VNODEジョブのノード平均使用メモリー量
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
21%
35%
30%
10%
3%
21%
35%
30%
10%
3%
18%
32%
36%
10%
3%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
128GB-512GB
64GB-128GB
16GB-64GB
4GB-16GB
1GB-4GB
0GB-1GB


ライブラリーアプリケーションの使用割合
件数 (2024)
CPU x 経過時間
(2024)
(2023)
51%
49%
40%
60%
37%
63%
0%
20%
40%
60%
80%
100%
Library
User

6. 資料

6.1 計算科学研究センター運営委員

【 所外委員 】

尾崎 泰助	東京大学 物性研究所	教授
森　聖治	茨城大学 大学院理工学研究科	教授
阿部 穣里	広島大学 大学院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
原渕　祐	北海道大学 大学院理学研究院	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
重信 秀治	基礎生物学研究所 超階層生物学センター	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	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（主任技術員）
長屋 貴量	技術職員（主任技術員）
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	再雇用フルタイム職員
矢﨑 稔子	特定技術職員
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 TX-7 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	2018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)	PRIMEHPC FX10 (9月まで) NEC LX
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	170	190	213	204	214	235	234	236	248
利用者数									
機構内a	49	43	49	39	63	46	50	45	52
機構外	617	645	758	747	773	798	816	869	933
合計	666	688	807	786	836	844	866	914	985
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	PRIMEHPC FX10 4,392 NEC LX 8,525
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	307,426,854
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	292,639,800
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	272,486,299
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	2,520,856
ライブラリプログラム 新規登録数	15	22	21	9	24	36	29	32	24
データベース新規登録数	0	0	1	0	0	0	0	0	0
センター使用論文数d	193	231	257	260	253	210	253	328	368

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度	2024年度
計算機システム	NEC LX	NEC LX	NEC LX	NEC LX (9月まで) HPE Apollo (2月から)	HPE Apollo	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	268	271	278	298	302	429
利用者数						
機構内a	51	57	49	62	53	87
機構外	997	1086	1143	1190	1276	1670
合計	1048	1143	1192	1252	1329	1757
稼働時間 (時間)	NEC LX 8,402	NEC LX 8,568	NEC LX 8,569	NEC LX 4,280 HPE Apollo 1,405	HPE Apollo 8,602	HPE Apollo 8,606
CPU時間利用申請 (時間)	-	-	-	-	-	-
申請	362,766,273	394,146,128	411,356,806	352,148,319	680,380,026	810,687,569
許可	331,660,029	356,884,313	322,133,773	297,511,314	647,637,885	788,955,673
総使用CPU時間b (時間)	301,854,255	304,254,227	288,761,279	236,202,463	654,859,090	762,666,070
ジョブ処理件数b	5,494,831	1,841,463	6,389,960	2,818,463	1,732,505	2,236,457
ライブラリプログラム 新規登録数	23	15	29	23	38	42
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	314	252	234	313	299	289

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。

6-4　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。2024 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 年度には，基礎生物学研究所のスーパーコンピュータとの統合がなされた。

2025 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う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。インターコネクトは 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，2024 年度は 429 研究グループにより，総数 1,737 名（2025 年 3 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。最近は，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。また，基礎生物学研究所のスーパーコンピュータとの統合の結果，利用者数が格段に増加した。

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，2024 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「AI/ML に基づく材料設計と開発：理論と実験の接

点」と２つのスクール「第 14 回量子化学スクール」と「第 18 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 R^3 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。

2024 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：NVDIA 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 2024 年度研究課題および利用報告書

1.1 2024 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 2024 年度研究課題一覧と利用報告書(割当点数 80,000 点超)…… 16

2 2024 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…… 589

3 ユーザ発表論文

3.1 ユーザ論文一覧…… 606

3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況…… 640

1. 2024年度 研究課題および利用報告書

2024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 2024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）
cf0	分子のイオン化による共有結合解離現象の局所量による解析	京大院 工	瀬波大土 (4)	2,036 ／ 80,000 ○
cg6	シクロアルカン類をプロトン受容体とする微視的水素結合	北里大 理	石川春樹 (1)	45,551 ／ 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)	100 ／ 80,000 ○
cn4	遷移金属錯体に於けるゴーシュ効果の解明	東京都大 理	杉浦健一 (2)	27,388 ／ 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	東工大院 理	石田　豊 (4)	55,328 ／ 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)	9,363 ／ 80,000 ○
cp1	低分子非晶質有機半導体薄膜における永久双極子モーメントの配向角度分布の分析	山形大院 有機材料システム	横山大輔 (4)	7,858 ／ 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)	0 ／ 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	誘電率も含めて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)	81,159 ／ 80,000 ○
da3	キラルなπ共役系化合物が生み出す円偏光発光特性	北里大 理	長谷川真士 (4)	17,045 ／ 80,000 ○
db5	有機ケイ素化合物の構造と性質	特殊無機材料研究所	久新荘一郎 (1)	581 ／ 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）
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 (6)	56,920 ／ 80,000 ○
dc3	静電的相互作用に基づく分子機能の計算化学的検討	東大院 工	伊藤喜光 (2)	33,707 ／ 80,000 ○
di1	π電子系新規有機材料の物理・化学的性質に関する理論計算	名大 未来社会創造機構	岡田洋史 (5)	35,371 ／ 80,000 ○
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 (3)	82,580 ／ 80,000 ○
dj6	量子化学計算による反応機構の解明	産業技術総合研究所	栢沼　愛 (1)	36,221 ／ 80,000 ○
dq9	発光性金属錯体および集積体の光機能解析及び制御に関する計算化学的アプローチ	関西学院大 生命環境	吉田将己 (4)	21,103 ／ 80,000 ○
eh7	遷移系列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)	563 ／ 80,000 ○
ek3	環状炭素骨格を持つ化合物の構造・反応性および蛍光特性に関する量子化学的研究	埼玉医科大 医	土田敦子 (2)	44,576 ／ 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)	3,299 ／ 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)	16,061 ／ 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)	2,453 ／ 80,000 ○
es5	生命関連星間分子の生成機構に関する理論的研究	明治学院大 法	高橋順子 (1)	0 ／ 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)	25,717 ／ 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)	76,564 ／ 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	髙橋卓也 (1)	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 工	太田雄大 (1)	27,271 ／ 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）
fb6	理論計算によるキラル金属錯体の溶液中及び固体表面における構造解明	名大院 理	邨次　智 (2)	149 ／ 80,000 ○
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)	60,914 ／ 80,000 ○
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 (1)	79,752 ／ 80,000 ○
fe1	非平衡第一原理分子動力学シミュレーションによる和周波発生分光スペクトル計算手法の開発	名大院 工	大戸達彦 (1)	1 ／ 80,000 ○
fe6	新規光薬理分子の蛋白質内光異性化機構に関する理論的研究	山口東京理科大 薬	畠山　允 (1)	33,473 ／ 80,000 ○
fe7	含硫黄配位高分子の半導体特性の起源解明	関西学院大 理	田中大輔 (2)	0 ／ 80,000 ○
ff1	π共役分子の円偏光二色性のシミュレーション	関西大 化学生命工	三田文雄 (1)	75,084 ／ 80,000 ○
ff3	有機遷移金属錯体と小分子との反応における反応機構の理論的検討	群馬大院 理工	村岡貴子 (6)	81,511 ／ 80,000 ○
fh8	フェナントロイミダゾール連結分子のスピン状態解析	日大 文理	吉田　純 (2)	2,198 ／ 80,000 ○
fi1	中心金属近傍に芳香環を配するアミド配位子を導入した低原子価第一遷移系列錯体	阪大院 理	畑中　翼 (1)	52,419 ／ 80,000 ○
fl1	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 (2)	37,234 ／ 80,000 ○
fl6	金属・半導体ナノクラスターの発光性電子状態の解明	東京理科大 総合	新堀佳紀 (1)	40,830 ／ 80,000 ○
fm1	金属ナノクラスターの異種金属交換体の構造解明	広大院 先進理工	水田　勉 (2)	11,400 ／ 80,000 ○
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)	47,476 ／ 80,000 ○
fn5	ピリジルキノリン三座配位子を有する遷移金属錯体に関する理論的研究	北里大 理	神谷昌宏 (1)	61,097 ／ 80,000 ○
fn8	量子化学計算による光合成水分解機構の研究	名大院 理	野口　巧 (2)	73,610 ／ 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）
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 理	佐藤久子 (1)	35,962 ／ 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 (2)	7,467 ／ 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)	35,646 ／ 80,000 ○
fo9	CVDグラフェンの構造と電子状態の解明	横浜国大院 工	大野真也 (1)	368 ／ 80,000 ○
fp1	LC-MS/MSを用いた生体試料中代謝物定量におけるマトリックス効果の理論的考察	東邦大 医	岡真悠子 (1)	0 ／ 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)	3,742 ／ 80,000 ○
fp8	発光性化合物および蛍光プローブ分子の構造および電子状態の解明	室蘭工業大院 工	飯森俊文 (1)	928 ／ 80,000 ○
fq0	新規な典型元素化合物の反応性と特性に関する研究	学習院大 理	狩野直和 (10)	79,860 ／ 80,000 ○
fq1	新奇な大環状π共役分子の電子状態	東京高専	井手智仁 (1)	70,940 ／ 80,000 ○
fr5	第一原理計算によるトリプルハーフホイスラー化合物の低熱伝導率低減メカニズムの解明	名工大院 工	宮崎秀俊 (4)	61,631 ／ 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)	24,987 ／ 80,000 ○
fs4	理論計算による機能性有機材料の性能評価	東京都立産業技術研究センター	小汲佳祐 (2)	120 ／ 80,000 ○
fs5	典型元素を含有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)	12,680 ／ 80,000 ○
ft5	量子化学・統計力学的手法に基づく開殻分子系の理論的検討	東大院 総合文化	横川大輔 (2)	70,026 ／ 80,000 ○
fu5	興味ある物質の角度分解高電子分光実験結果と第一原理計算の比較	阪大 産業科学研究所	田中慎一郎 (1)	1,160 ／ 80,000 ○
fv3	反芳香族性の発現を戦略とする近赤外発光色素のデザイン	名大院 理	村井征史 (1)	3 ／ 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）
fv6	多孔性グラフェン材料合成におけるメタン分解反応速度論解析	東工大院 物質理工	山本雅納 (2)	5,154 ／ 80,000 ○
fv7	メタリレン種を用いた不飽和化合物の変換反応の開発	京大院 理	黒木　尭 (1)	68,641 ／ 80,000 ○
fv8	ケイ素化合物に対する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)	24,000 ／ 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 (5)	4,857 ／ 80,000 ○
fw2	13族および14族元素またはフラーレンを配位子とする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)	47,392 ／ 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 (6)	56,640 ／ 80,000 ○
fz5	新規機能性有機色素の開発	岐阜大 工	船曳一正 (1)	18,479 ／ 80,000 ○
ga2	新規双極性有機典型元素化合物の創成と気体分子の活性化	北里大 理	内山洋介 (1)	13,066 ／ 80,000 ○
ga6	有機テルル化合物の酸化により生成する活性種の理論計算	名工大院 工	高木幸治 (1)	44,606 ／ 80,000 ○
ga9	キラルNHC配位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)	33,030 ／ 80,000 ○
gb0	アセチレン協働配位を基盤とした金属ナノクラスター複合体の構造・性質解明	群馬大院 理工	堂本悠也 (1)	19,293 ／ 80,000 ○
gb1	電極触媒的分子変換に向けたメディエータ設計指針の探索	横浜国大院 工	信田尚毅 (1)	72,496 ／ 80,000 ○
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 (4)	22,755 ／ 80,000 ○
gb5	Theoretical studies of strong light-matter interactions in molecular systems	京大院 工	Nguyen Thanh Phuc (1)	39,486 ／ 80,000 ○
gb6	機械学習支援による新規フェノール光触媒の開発	阪大院 工	西本能弘 (4)	38,141 ／ 80,000 ○
gb9	金属錯体触媒とその半導体複合体の時間分解分光の理論化学的解析	九大院 理	小川知弘 (13)	80,508 ／ 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）
gc4	ルテニウム触媒を用いたフルオロオレフィンのメタセシス反応に適するカルベン配位子の探索	相模中央化学研究所	上地達矢 (1)	80,008 ／ 80,000 ○
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)	43,036 ／ 80,000 ○
gd7	DFT計算による複数種の金属を含む常磁性混合原子価集積体の電子構造の解明	岐阜大 工	植村一広 (7)	57,119 ／ 80,000 ○
ge4	深層学習システムおよび分子シミュレーションを用いた染色体分配に関連するタンパク質の分子メカニズムの解明	早大 理工	清野淳司 (12)	80,578 ／ 80,000 ○
ge6	イオン液体-分子性液体溶液中で働く相互作用と遷移金属イオンの溶媒和構造の解明	佐賀大 理工	高椋利幸 (3)	44,570 ／ 80,000 ○
gf6	電場中における分子・イオンの研究	学習院大 理	奥津賢一 (2)	1,154 ／ 80,000 ○
gf9	CNTおよび高分子へのアルカン吸蔵のリバースモンテカルロ法による解明	慶應大 理工	千葉文野 (2)	120 ／ 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 (2)	51,350 ／ 80,000 ○
gg4	静電ポテンシャルマップに対する分子モデリングアルゴリズムの開発	名大院 情報	佐久間航也 (1)	9 ／ 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 (3)	5,337 ／ 80,000 ○
gh0	有機分子光触媒の設計と遷移状態解析に関する研究	日本工業大 基幹工	小池隆司 (1)	14,104 ／ 80,000 ○
gh2	固定化金属錯体、有機分子および金属クラスター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 (7)	67,579 ／ 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)	48,537 ／ 80,000 ○
gh8	電解発生カルボカチオン種を利用した含窒素複素環骨格の直接的構築法の開発	横浜国大院 工	岡本一央 (1)	333 ／ 80,000 ○
gh9	スルースペース型電荷移動型TADF分子の構造・物性相関研究	阪大院 工	武田洋平 (2)	34,547 ／ 80,000 ○
gi0	光触媒・コバルト触媒の協働によるプロパルギルアミドへの二酸化炭素の固定化反応機構の解明	北大院 薬	中村顕斗 (1)	57,600 ／ 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）
gi3	水を反応剤として含むエナンチオ選択的パッセリーニ型反応の開発と量子化学計算による反応機構研究	阪大院 薬	佐古　真 (1)	47,043 ／ 80,000 ○
gj2	金属カルベノイド活性種の合成化学的有用性の開拓と理論的解明	北大院 理	岡本和紘 (1)	2 ／ 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 (3)	10 ／ 80,000 ○
gk5	酸化的結合組換アプローチに基づく反芳香族構築法の開発	九大院 工	島尻拓哉 (1)	81,721 ／ 80,000 ○
gl0	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)	44,687 ／ 80,000 ○
gl1	機能性開殻分子材料の構造ー物性ー電子状態相関の解明	阪大院 基礎工	草本哲郎 (7)	80,146 ／ 80,000 ○
gl4	Research on the conformation and circular dichroism of chiral isotopomers	東京理科大 理	川崎常臣 (4)	38,454 ／ 80,000 ○
gl5	四面体構造を有する第一遷移金属錯体の分光学的性質の系統的理解	山口東京理科大 工	竹山知志 (1)	9,481 ／ 80,000 ○
gl6	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 (1)	5,073 ／ 80,000 ○
gl8	ビスセミキノンコバルト錯体の原子価互変異性化と電子-分子振動結合	岡山理科大 理	山本　薫 (3)	5,424 ／ 80,000 ○
gl9	生体分子間および残基間相互作用の計算科学的解析	産業技術総合研究所	山崎和彦 (1)	2,083 ／ 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)	364 ／ 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 (1)	68,689 ／ 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)	82,203 ／ 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)	98 ／ 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）
gn7	多核金属錯体を用いた分子変換反応の開発	海上保安大学校	伊藤淳一 (1)	74,381 ／ 80,000 ○
gn8	水素分子クラスターの分子間振動ダイナミクスの研究	群馬大院 理工	住吉吉英 (3)	78,214 ／ 80,000 ○
go0	人工光合成における有機金属構造体UIO66-NH2に付加した光触媒のシミュレーション	大阪公大院 工	岩林弘久 (2)	0 ／ 80,000 ○
go1	量子化学計算を用いた新規重合反応の設計	名大院 工	渡邉大展 (1)	9,847 ／ 80,000 ○
go2	有機機能性分子の合成と物性解明	九大院 工	清水宗治 (3)	25,670 ／ 80,000 ○
go4	量子化学計算を用いたニトロソアミン類の毒性予測	昭和薬科大 薬	臼井一晃 (2)	46,619 ／ 80,000 ○
go5	高強度レーザーパルスによる物質の照射損傷の分子シミュレーション開発	防衛大学校	山田篤志 (1)	69,189 ／ 80,000 ○
go7	分光学的実験手法と量子化学計算を併用した多座配位子を含む新奇金属錯体の発色および発光メカニズムの解明	佐賀大 理工	山田泰教 (1)	71,535 ／ 80,000 ○
go8	多孔性金属錯体を鋳型とした機能性ナノマテリアルの合成	東大院 工	北尾岳史 (2)	0 ／ 80,000 ○
go9	異種ポルフィリン系巨大d-π共役化合物の電子構造解析	東京都大院 理	石田真敏 (1)	12,306 ／ 80,000 ○
gp0	金属錯体の分子集合体を用いた人工光合成反応系の開発に対する理論的研究	東工大院 理	小杉健斗 (4)	38,125 ／ 80,000 ○
gp1	デジタル化による高度精密有機合成の新展開	九大院 薬	大嶋孝志 (1)	59,946 ／ 80,000 ○
gp4	DNA構造を利用した発光色素の自己組織化体の構築	兵庫県大院 工	高田忠雄 (1)	0 ／ 80,000 ○
gp5	キラル分子の立体化学と反応性に関する研究	熊本大院 先端科学	井川和宣 (2)	0 ／ 80,000 ○
gp6	フッ素系発光材料の機能開拓	京都工芸繊維大院 工芸科学	小林和紀 (1)	16,223 ／ 80,000 ○
gp9	光で駆動する動的核偏極の高効率化に向けた分子探索	九大院 工	西村亘生 (5)	76,654 ／ 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）
gq1	ニッケル白金ティアラクラスターの電子状態の解明	東京理科大 理	川脇徳久 (1)	5,994 ／ 80,000 ○
gq2	層状結晶性有機電子材料の開発	産業技術総合研究所	東野寿樹 (1)	32,615 ／ 80,000 ○
gq4	可視光によるo-キノンメチドの[4+2]環化付加反応を経由したクロマンの合成	岡山大 異分野基礎科学研究所	田中健太 (1)	12 ／ 80,000 ○
gq5	MOFの骨格変換による新奇多次元炭素材料の創製	東大院 工	山田圭悟 (1)	17,943 ／ 80,000 ○
gq6	σ-非局在電子系の創製	埼玉大院 理工	斎藤雅一 (1)	11,462 ／ 80,000 ○
gq7	ポリカーボネート、ポリウレタンのアンモニア分解に関する研究	千葉大院 工	青木大輔 (6)	60,056 ／ 80,000 ○
gq9	カルコゲン元素を持つ有機合成用触媒の立体構造ならびに触媒反応機構の解明	京都薬科大 薬	小林祐輔 (3)	19,289 ／ 80,000 ○
gr0	リン脂質立体異性体における各種スペクトルの計算化学による予測と実測値の比較	愛媛大院 農	安部真人 (1)	0 ／ 80,000 ○
gr1	深共晶溶媒の水素結合構造とダイナミクスの解析	佐賀大 理工	梅木辰也 (2)	29,334 ／ 80,000 ○
gr2	交互積層型錯体の転移にかかる量子分子ダイナミクス計算	東大 物性研究所	藤野智子 (1)	98 ／ 80,000 ○
gr4	化学反応を伴う材料開発過程のモンテカルロシミュレーションと関連計算	一橋大院 ソーシャル・データサイエンス	本武陽一 (4)	0 ／ 80,000 ○
gr5	高周期典型元素を含む集積多重結合化合物の性質解明	立教大 理	菅又　功 (2)	35,230 ／ 80,000 ○
gr6	バイオ機能分子の集合体形成予測	東京農工大 工	村岡貴博 (3)	4,515 ／ 80,000 ○
gr7	触媒的[2+2+2]付加環化反応における位置選択性の反応機構解析	早大 先進理工	柴田高範 (2)	60,720 ／ 80,000 ○
gr8	イオン性光触媒の開発	岐阜薬科大 合成薬品製造	山口英士 (1)	0 ／ 80,000 ○
gr9	グライコプロテオミクスのためのグライコプロテアーゼ設計を目指したシミュレーション・実験連携研究	野口研究所	下山紘充 (2)	64,819 ／ 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）
gs4	PABI結晶の光異性化特性の解明	早大 先進理工	長谷部翔大 (1)	2,581 ／ 80,000 ○
gs6	イオン性有機分子の光触媒機能に関する理論的解析	慶應大 理工	大松亨介 (2)	1,982 ／ 80,000 ○
gs7	分子シミュレーションによる光活性化アデニル酸シクラーゼの動態の解明	岡山大 学術研究院	平野美奈子 (4)	1,393 ／ 80,000 ○
gs8	芳香環と芳香環の間に sp3 混成軌道を持つ官能基を有する基質における Pd 触媒の分子内移動の機構解明	神奈川大 化学生命	横澤　勉 (3)	0 ／ 80,000 ○
gs9	多核キラル金属錯体の安定構造の探索と分子キラリティ識別過程の解明	北里大 理	瀧本和誉 (1)	2,888 ／ 80,000 ○
gt0	WSME計算による多ドメインタンパク質のフォールディング経路の予測	徳島大 先端酵素学研究所	熊代宗弘 (1)	61,435 ／ 80,000 ○
gt1	典型元素不飽和結合の性質・反応性の解明	近畿大 理工	太田　圭 (3)	132 ／ 80,000 ○
gt2	アルコール溶液中のFeイオンの溶媒和構造解析	茨城大 応用理工	井上　大 (1)	81,102 ／ 80,000 ○
gt3	金クラスター触媒における計算科学アシスト	北大院 工	米澤　徹 (2)	4,899 ／ 80,000 ○
gt4	多孔性ゲル材料を利用した常温水性ガスシフト反応	東大院 工	原　正宜 (2)	3,739 ／ 80,000 ○
gt5	スルホンを出発原料に用いた置換ヘリセンの合成	岡山理科大 工	折田明浩 (1)	2,510 ／ 80,000 ○
gt6	親水性イオン液体におけるイオン対及び水との相互作用のDFT計算による解析	産業技術総合研究所	金久保光央 (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）
af8	GPUを用いた共鳴軟X線散乱シミュレーション	極端紫外光研究施設	岩山洋士 (1)	8 ／ 80,000 ○
ah7	π電子造形を用いた新規液相分離場における微弱な相互作用の定量評価	特別研究部門	高谷　光 (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）
ah8	先端的コヒーレント振動分光による新規π共役分子の超高速構造ダイナミクスの研究	協奏分子システム研究センター	倉持　光 (3)	64,251 ／ 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 (2)	11,805 ／ 80,000 ○
qc3	ゲノム情報を用いたバイオ農薬の開発	岐阜大 応用生物科学	山内恒生 (1)	3,719 ／ 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与する遺伝子発現シス因子の同定	長岡技科大	西村泰介 (3)	539 ／ 80,000 ○
qc5	酵母とヒトにおけるゲノム配列解析	東大院 総合文化	山下　朗 (2)	100 ／ 80,000 ○
qc6	脂肪組織のゆらぎの生物学	富山大 未病研究センター	小野木康弘 (1)	23,796 ／ 80,000 ○
qc7	エミュー胚とニワトリ胚の肢芽のsingle cell RNA シーケンス解析	東工大院 生命理工	田中幹子 (2)	0 ／ 80,000 ○
qc8	集団ゲノミクスによる野生植物の環境適応メカニズムの解明	京大院 人間・環境	阪口翔太 (1)	2 ／ 80,000 ○
qc9	初期胚発生過程におけるゲノム制御機構の探索	愛知県医療療育総合センター	加藤君子 (3)	32,540 ／ 80,000 ○
qd0	アリ類の長期間にわたる大量の精子貯蔵メカニズムとその進化の解明	甲南大 理工	後藤彩子 (1)	0 ／ 80,000 ○
qd1	昆虫の体色模様の研究に関連したゲノム解析	京大 白眉センター	安藤俊哉 (3)	17,252 ／ 80,000 ○
qd2	実用珪藻キートセラスのゲノム解析と遺伝子発現データベースの構築	京大院 農	伊福健太郎 (5)	0 ／ 80,000 ○
qd3	シロアリ類のソシオゲノミクス	富山大 学術研究部	前川清人 (3)	80,421 ／ 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）
qd4	フジコナカイガラムシのゲノム解析	名大院 生命農	一柳健司 (3)	11 ／ 80,000 ○
qd5	ゼノパスの四肢再生と皮膚再生で発現する遺伝子の網羅的解析	弘前大 農学生命科学	横山　仁 (4)	1 ／ 80,000 ○
qd6	被子植物における跳躍的形態進化に関する研究	東大院 理	片山なつ (3)	666 ／ 80,000 ○
qd7	昆虫の翅の起源	信州大 学術研究院	竹中將起 (1)	0 ／ 80,000 ○
qd8	「アリ類の新奇カーストの分化決定を司る遺伝的基盤の解明」に関する次世代シークエンス解析	玉川大 農	宮崎智史 (3)	112 ／ 80,000 ○
qd9	光合成生物の関わる細胞内共生およびゲノム制御機構の解析	東大院 新領域創成科学	丸山真一朗 (14)	21,775 ／ 80,000 ○
qe0	魚類のヒレを用いた形態形成メカニズムの遺伝情報の解析	鳥取大 医	阿部玄武 (2)	1 ／ 80,000 ○
qe1	植物の生殖の進化に関わる因子の同定	国立遺伝学研究所	越水　静 (1)	0 ／ 80,000 ○
qe2	高分解能を備えた新規変異率測定法の開発	国立国際医療 研究センター	竹本訓彦 (2)	4 ／ 80,000 ○
qe4	野外撮影動画におけるメダカの自動検出・計測・解析	日本女子大 理	深町昌司 (3)	84,143 ／ 80,000 ○
qe6	ニジマス生殖細胞のトランスクリプトーム解析	東京海洋大 水圏生殖工学研究所	林　誠 (1)	0 ／ 80,000 ○
qe7	共生、社会性に関わる分子機構・進化の解析	筑波大 生存ダイナミクス 研究センター	頼本隼汰 (1)	17,615 ／ 80,000 ○
qe8	植物が食虫性を獲得した分子基盤の解明	神奈川大 化学生命	荒井直樹 (2)	0 ／ 80,000 ○
qf0	Analysis of Helicobacter pylori synteny	国立遺伝学研究所	Kirill Kryukov (2)	344 ／ 80,000 ○
qf1	真核生物の染色体が線状であることの生物学的意義の解明	関西学院大 生命環境	田中克典 (3)	435 ／ 80,000 ○
qf3	世界のピロリ菌1000株のゲノムとメチロームに基づく進化機構の解析	法政大 マイクロ・ナノテクノロジー研究センター	小林一三 (3)	11 ／ 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）
qf4	盗葉緑体現象の分子機構解明	慶應大 先端生命科学研究所	前田太郎 (1)	73,170 ／ 80,000 ○
qf5	局所適応のモデルとなりうるマツ科針葉樹トドマツ（Abies sachalinensis）のゲノム解読	東大院 農学生命科学	後藤　晋 (2)	16,337 ／ 80,000 ○
qf6	真社会性昆虫の比較ゲノム解析	慶應大 生物	林　良信 (1)	62 ／ 80,000 ○
qf8	次世代シークエンサーを用いた種に固有の仙椎ー後肢ユニットの位置決定機構の解明	大阪公大院 理	鈴木孝幸 (2)	972 ／ 80,000 ○
qf9	脊椎動物の生殖器官における遺伝子機能と発現調節メカニズムの解析	北大院 理	藤森千加 (1)	572 ／ 80,000 ○
qg0	プラナリアの環境応答行動を制御する分子および神経基盤の解明	鳥取大 医	井上　武 (1)	16,796 ／ 80,000 ○
qg1	Long-ncRNA,RP11-399K21.11はWnt依存性に骨芽細胞分化を制御する	東京歯科大 生化学	小野寺晶子 (1)	3 ／ 80,000 ○
qg2	脳の進化の分子基盤を解明するための全脳単細胞トランスクリプトーム種間比較	名大院 理	石川由希 (1)	909 ／ 80,000 ○
qg3	水圏生物の比較トランスクリプトーム解析	広島大 統合生命科学	豊田賢治 (1)	12,568 ／ 80,000 ○
qg4	有性生殖から単為生殖への進化を可能とする分子経路の探索	名大院 理	菊地真理子 (2)	2,247 ／ 80,000 ○
qg5	維管束植物野生集団の環境適応に関わる集団遺伝学的解析	岡山大院 自然科学	三村真紀子 (1)	0 ／ 80,000 ○
qg6	日本沿岸に分布して海藻に穿孔するヨコエビ類　ネクイムシ科 Ceinina 属の系統解析	東北大院 農	岨中夏美 (1)	3,930 ／ 80,000 ○
qg7	Understanding the mechanisms of plant virus infection and other biotic stress responses	北大院 農	中原健二 (5)	246 ／ 80,000 ○
qg8	1細胞RNA-seqによる植物幹細胞システムの基本原理の解明	東北大院 生命科学	秦　有輝 (1)	363 ／ 80,000 ○
qg9	昆虫および関連微生物のシステム生物学、合成生物学、ゲノミクス、分子生物学	北大院 農	佐藤昌直 (11)	22,156 ／ 80,000 ○
qh0	発光生物の発光タンパク質の機能および進化の解析	東北大 学際科学 フロンティア研究所	別所-上原学 (1)	1,808 ／ 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）
qh1	神経活動のプロセスにおける核内制御機構の解明	愛知県医療療育総合センター	高木　豪 (1)	0 ／ 80,000 ○
qh2	新しい進化指標を用いての数十億年前の生体システムの仕組みの解析	武蔵大 リベラルアーツアンドサイエンス教育センター	堀越正美 (2)	155 ／ 80,000 ○
qh3	メダカ科魚類の種分化ゲノミクス	琉球大 熱帯生物圏研究センター	柿岡　諒 (4)	5 ／ 80,000 ○
qh4	新規モデル生物イベリアトゲイモリのゲノム情報整備	琉球大院 医	松波雅俊 (7)	0 ／ 80,000 ○
qh5	昆虫-ウイルス間相互作用の分子機構解析	名大院 生命農	浜島りな (1)	0 ／ 80,000 ○
qh6	制御系の進化から解き明かす始原的光合成超分子の環境適応原理	埼玉大院 理工	日原由香子 (2)	19,459 ／ 80,000 ○
qh8	寄生蜂による寄生戦略の分子メカニズムの解明およびその進化の解析	筑波大 生存ダイナミクス研究センター	丹羽隆介 (3)	22,124 ／ 80,000 ○
qh9	有害赤潮藻類のRNA-seq解析	水産技術研究所	紫加田知幸 (5)	3,079 ／ 80,000 ○
qi0	有機フッ素脂肪酸PFOSによる脂質代謝かく乱作用の解明	金沢大 環日本海域環境研究センター	本田匡人 (3)	118 ／ 80,000 ○
qi1	全ゲノム解析による日本産野生植物の適応進化過程の解明	九大院 農	高橋大樹 (1)	36,450 ／ 80,000 ○
qi2	草原生植物の集団遺伝学的解析	北大 北方生物圏フィールド科学センター	倉田正観 (1)	0 ／ 80,000 ○
qi3	カイコーバキュロウイルス発現系におけるタンパク質高発現化を目指したシステム改変	九大院 農	門　宏明 (4)	22,040 ／ 80,000 ○
qi4	哺乳類精巣における多細胞生命自律性に関する研究	信州大 繊維	高島誠司 (3)	6 ／ 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）
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 (2)	1 ／ 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）
ob0	統合オミクス解析から明らかにする植物の発生・形態形成機構	植物環境応答研究部門	川本　望 (1)	9 ／ 80,000 ○
ob1	アサガオのマルチオミクス解析	分野横断研究ユニット	星野　敦 (3)	0 ／ 80,000 ○
ob2	光合成生物の光環境変化に対する応答システムの解析	環境光生物学研究部門	鎌田このみ (4)	29 ／ 80,000 ○
ob3	アブラムシの細胞内共生系におけるゲノミクス研究	進化ゲノミクス研究室	依田真一 (7)	4,487 ／ 80,000 ○
ob4	マウス生殖細胞の不均一性と系譜動態の網羅的解析	生殖細胞研究部門	吉田松生 (4)	258 ／ 80,000 ○
ob5	生物進化の分子機構の解明	生物進化研究部門	瀬上紹嗣 (8)	56,000 ／ 80,000 ○
ob6	昆虫新奇形質の形成メカニズムの解明	進化発生研究部門	新美輝幸 (5)	0 ／ 80,000 ○
ob7	遺伝子配列に依存しないエピジェネティックな遺伝情報の制御機構の解析	クロマチン制御研究部門	林　亜紀 (4)	180 ／ 80,000 ○

〈生 理 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）
ka6	アコヤガイの細菌感染症に関する研究	金沢大院自然科学	端野開都 (1)	64,631 ／ 80,000 ○
kb1	２型糖尿病の病態進展機序の解明	富山大学術研究部	恒枝宏史 (5)	0 ／ 80,000 ○

1.2 2024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)	134,004 ／ 160,000 (30)
cm7	振動回転波束イメージング分光法の高分解能化と分子クラスターの構造研究への応用	北里大 理	水瀬賢太 (1)	160,976 ／ 160,000 (31)
cy5	アゾ含有のアミノ酸シッフ塩基銅(Ⅱ)錯体とラッカーゼの複合体における異性化と電子移動	東京理科大 理	秋津貴城 (2)	127,131 ／ 150,000 (32)
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)	118,248 ／ 160,000 (33)
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)	80,872 ／ 160,000 (34)
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)	869,445 ／ 900,000 (35)
fh9	Alchemicalシミュレーションによる天然物アナログの結合自由エネルギー計算	香川大 農	柳田　亮 (1)	104,781 ／ 160,000 (37)
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 (6)	152,068 ／ 160,000 (38)
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 (10)	137,798 ／ 160,000 (39)
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	兵庫県大院 物質理	吾郷友宏 (4)	101,480 ／ 120,000 (40)
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)	206,210 ／ 230,000 (41)
fx8	基底電子状態の気相おける、1,2-Diphenylethaneのantiとgauche異性体のconformation解析	日大 工	奥山克彦 (1)	245,765 ／ 240,000 (42)
gd3	空間的軌道相互作用に基づくπ共役およびキロプティカル特性に関する研究	名市大院 理	雨夜　徹 (8)	306,989 ／ 360,000 (43)
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 (11)	207,154 ／ 200,000 (46)
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	吉田拡人 (4)	397,736 ／ 580,000 (49)

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）
g17	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 (4)	92,320 ／ 160,000 (51)
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 amphidinolide Nの構造・配座解析	中央大 理工	村田佳亮 (4)	243,294 ／ 240,000 (52)
gm9	真空中でのポリオール水溶液の凍結過程	九大院 理	吉岡拓哉 (1)	216,652 ／ 460,000 (55)
gn1	ペプチド化学に関する諸課題の計算化学研究	名大院 工	林　剛介 (3)	99,117 ／ 160,000 (56)
gn9	金触媒を用いたプロピレンエポキシ化反応に関する理論的研究	阪大院 理	濱田諭敬 (1)	92,028 ／ 160,000 (59)
go3	異元素添加金属ナノクラスターの電子・幾何構造の探究	九大院 理	堀尾琢哉 (8)	153,404 ／ 160,000 (60)
gp3	近赤外発光性ポルフィリンの電子構造の理論解析	京都工芸繊維大 分子化学	森末光彦 (1)	110,580 ／ 110,000 (61)
gq8	シクロパラフェニレン内カルベンの電子状態に関する研究	広島大院 理	安倍　学 (2)	93,525 ／ 160,000 (62)
gr3	アシルメタロイドの特異な反応性が可能にする分子変換	学習院大 理	増田涼介 (2)	101,965 ／ 160,000 (63)
gs5	高周期典型元素を含む低配位化学種、環状共役系の電子状態の精査	筑波大院 数理物質	笹森貴裕 (2)	252,899 ／ 380,000 (64)

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 (6)	412,997 ／ 436,500 (66)
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)	2,798,910 ／ 3,075,000 (68)
cd2	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	京大 物質－細胞統合システム拠点	榊　茂好 (10)	3,813,029 ／ 4,500,000 (72)
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 (16)	157,618 ／ 350,000 (76)

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)
cf1	高反応性のジボラン(4)とAlアニオンの性質の解明	名大院 工	山下　誠 (2)	150,206 ／ 150,000 (78)
cf4	半古典分子動力学シミュレーションの開発と応用	上智大 理工	南部伸孝 (8)	1,421,344 ／ 9,880,000 (79)
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)	85,677 ／ 93,600 (83)
ch1	自己集合過程とエネルギー変換材料、高分子材料の計算科学	横浜市大院 生命ナノシステム	立川仁典 (23)	11,598,662 ／ 12,032,000 (84)
ci8	複雑分子系におけるテラヘルツ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 (8)	1,973,734 ／ 2,673,000 (88)
ck1	生体高分子の分子認識メカニズム解明のための理論統合法	九大院 総合理工	青木百合子 (6)	4,022,262 ／ 4,000,000 (92)
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)	229,795 ／ 300,000 (99)
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)	31,096,961 ／ 35,000,000 (101)
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)	57,025 ／ 100,000 (109)
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 (11)	8,973,545 ／ 15,000,000 (110)
cn2	溶液および溶液界面の構造と機能の計算化学	東北大院 理	森田明弘 (9)	15,700,113 ／ 15,700,000 (114)
cn9	エチレンと極性モノマーの配位共重合を指向したパラジウム触媒の開発と安定ホウ素二置換カルベンの合成	東大院 工	野崎京子 (5)	426,267 ／ 1,000,000 (119)
co8	芳香族‐貴ガスクラスターの3次元分子間ポテンシャルの見積りによる原子移動メカニズム、赤外分光による芳香族アルコール‐水和構造のエネルギー依存性の研究	お茶の水女子大 基幹研究院	宮崎充彦 (2)	500,137 ／ 500,000 (128)
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 (33)	5,015,243 ／ 5,000,000 (130)
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)	16,388,002 ／ 18,000,000 (134)

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	選択的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	金野大助 (5)	401,857 ／ 1,000,000 (138)
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計算分子設計	北陸大 薬	齋藤大明 (1)	38,264 ／ 234,000 (140)
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 (8)	7,656,694 ／ 15,105,000 (145)
cx7	水と疎水性分子のナノ不均一構造と動態の解析	徳島大院 社会産業理工	吉田　健 (8)	1,561,271 ／ 3,600,000 (149)
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 量子情報・量子生命研究センター	山口　兆 (8)	18,005,322 ／ 18,000,000 (153)
dc9	エネルギー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)	433,815 ／ 503,000 (162)
df3	三脚巴状分子の凝集誘起発光についての理論的研究	千葉工大 工	山本典史 (17)	669,625 ／ 1,000,000 (164)
dg3	三重項媒介配位子で保護された貴金属クラスターの構造と励起状態に関する計算科学的研究	立教大 理	三井正明 (2)	2,797,300 ／ 3,000,000 (166)
dg4	全原子モデル計算の情報を取り入れた粗視化モデルによるタンパク質の構造転移の自由エネルギーランドスケープ計算手法の開発	名大院 工	寺田智樹 (1)	17,241 ／ 1,920,000 (170)
dh4	生体分子と機能性分子の分子機能の理論計算	京大院 理	林　重彦 (21)	12,675,153 ／ 13,163,200 (174)
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)	0 ／ 980,000 (178)
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)	2,947,798 ／ 3,000,000 (180)
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)	368,355 ／ 388,800 (184)
ds3	生体内における糖鎖多価相互作用の理論研究	北里大 一般教育	能登　香 (3)	42,303 ／ 100,000 (186)
du7	軟X線光科学に関する理論的研究	広島大院 先進理工	高橋　修 (4)	2,261,959 ／ 2,250,000 (187)
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 (13)	55,720 ／ 100,000 (189)

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)
eb3	酸化グラフェンの構造探索とXASシミュレーション	東大院 新領域創成科学	佐々木岳彦 (2)	687,495 ／ 720,000 (196)
ee2	Proteins: Energy, Heat, and Signal Flow	名大院 理	倭　剛久 (7)	81,911 ／ 82,066 (198)
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)	709,431 ／ 702,000 (199)
em7	柔らかい分子集合体の分子シミュレーション	北里大 未来工学	渡辺　豪 (9)	10,931,769 ／ 11,502,000 (201)
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)	30,089,036 ／ 36,000,000 (206)
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 (8)	356,197 ／ 369,200 (212)
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 (12)	4,554,683 ／ 4,569,900 (214)
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 (11)	927 ／ 86,400 (218)
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	阿部穣里 (10)	1,536,868 ／ 1,970,000 (219)
ex3	次世代カーボンニュートラル社会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 (9)	20,556,100 ／ 31,360,000 (221)
ez2	生体超分子の立体構造変化と機能	東工大院 生命理工	北尾彰朗 (16)	25,347,268 ／ 26,000,000 (225)
ez3	計算材料科学的手法による半導体ナノ構造形成機構の解明と物性探索に関する研究	三重大院 工	秋山　亨 (5)	624,268 ／ 895,000 (229)
fa5	理論計算による触媒機能の解明	東邦大 薬	坂田　健 (4)	3,000,642 ／ 3,000,000 (231)
fb7	分子・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 (12)	2,192,199 ／ 2,270,000 (235)
fc2	タンパク質の機能と構造の関係についての計算化学的研究	京都府大院 生命環境科学	リントゥルオト 正美 (2)	259,692 ／ 394,176 (237)
fc3	液晶の物性の起源としての動的分子間相互作用	阪大院 基礎工	内田幸明 (1)	329,225 ／ 450,000 (239)

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)
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 (9)	11,123,008 ／ 11,100,000 (241)
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 (2)	260,113 ／ 260,000 (245)
fd4	GABA受容体の神経伝達に関わるアロステリックな分子制御機構に関する研究	近畿大 先端技術 総合研究所	米澤康滋 (1)	724,395 ／ 720,000 (247)
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 (2)	2,077 ／ 240,000 (249)
fg1	高分子ブラシ/水界面における分子構造に関する分子動力学シミュレーション研究	富山大院 理工	石山達也 (4)	1,004,409 ／ 1,000,000 (250)
fg3	次世代再生可能エネルギーデバイスの分子論的解明	日本女子大 理	村岡　梓 (5)	192,557 ／ 203,520 (252)
fg8	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)	1,700,959 ／ 1,674,000 (254)
fg9	三体相互作用に基づくLennard-Jones液体の流体極限での動的構造因子の評価	新潟大 理	大鳥範和 (4)	4,099,769 ／ 4,190,000 (256)
fh0	湾曲共役化合物スマネンおよびその誘導体と集合体に関する理論計算研究	阪大院 工	櫻井英博 (6)	24,381 ／ 100,000 (260)
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)	786,860 ／ 1,200,000 (261)
fi0	多環芳香環を有する金属架橋カプセルのキラル光学特性	東工大 化学生命科学研究所	田中裕也 (4)	382,003 ／ 400,000 (263)
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 (3)	158,497 ／ 158,000 (265)
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	お茶の水女子大 理	平野恒夫 (4)	3,125,024 ／ 3,125,000 (267)
fj0	新規温度計イオンの開発による気相イオンの温度計測	産業技術総合研究所	浅川大樹 (2)	301,373 ／ 500,000 (271)
fj4	フラグメント分子軌道法とDFTB法によるタンパク質のpKa揺らぎの算出	筑波大院 数理物質	松井　亨 (9)	923,445 ／ 930,000 (273)
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 (6)	8,719,946 ／ 8,767,600 (275)

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)
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 (3)	1,009,619 ／ 1,000,000 (279)
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 (27)	774,881 ／ 1,000,000 (282)
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)	10 ／ 150,000 (286)
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 (10)	21,723 ／ 1,700,000 (287)
fm7	分子動力学計算に基づくLiF-BeF2-ZrF4-UF4混合溶融塩の物性評価	東北大院 工	宍戸博紀 (2)	111,756 ／ 829,440 (289)
fn1	CNT構造制御合成に向けた合金クラスターの探索	東大院 工	小幡郁真 (3)	544,997 ／ 714,464 (291)
fn2	ジグリコールアミド系有機配位子による，ランタ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 (8)	536,206 ／ 540,000 (293)
fo0	有機ロジウムフタロシアニン錯体の光アンケージングによるヘテロ環化合物の放出	東大 生産技術研究所	村田　慧 (2)	24,106 ／ 100,000 (296)
fq9	イオン液体とCO2の相互作用の量子化学計算と機械学習を用いた分子動力学による予測	北大院 工	島田敏宏 (6)	18,322 ／ 200,000 (297)
fr0	MDシミュレーションを用いたタンパク質の機能解析と脂質力場開発	統計数理研究所	篠田恵子 (3)	3,105,303 ／ 3,150,000 (298)
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)	131,617 ／ 160,001 (302)
fr2	シミュレーションに基づく抗体・ワクチン抗原・治療薬の分子設計	国立感染症研究所	黒田大祐 (2)	11,463,864 ／ 15,523,200 (304)
fr3	反応自動探索法の開発と応用	北大院 理	前田　理 (17)	6,724,203 ／ 7,000,000 (308)
fr4	電極触媒および光触媒による小分子活性化の機構解明と速度論データの予測について	九大 I^2CNER	伊勢川美穂 (1)	1,360,943 ／ 1,373,676 (314)
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 (14)	1,463,361 ／ 1,480,000 (316)
fs9	新規不斉触媒の開発研究と機構解析および機械学習への適用	名工大 工	中村修一 (4)	1,668,071 ／ 2,400,000 (318)

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)
ft0	α-Ca2SiO4結晶の構造不規則化に基づく遷移金属・希土類元素の固溶形態および分子構造の解析	阪大院 工	鈴木賢紀 (1)	166,246 ／ 950,000 (320)
ft7	分子動力学計算による高接着タンパク質の接着メカニズムの解明	名大院 工	鈴木淳巨 (3)	1,017,172 ／ 1,029,000 (322)
ft8	Computational Investigation of the Effects of Multi-Promoter Driven Cobalt Catalysts for N2 Activation for Ammonia Synthesis	名大 未来社会創造機構	Pradeep Varadwaj (1)	2,923,375 ／ 2,916,000 (324)
fu1	五核多種金属クラスター及び熱活性化遅延蛍光分子の電子状態の理論解析	名大 トランスフォーマティブ生命分子研究所	柳井　毅 (16)	8,576,489 ／ 9,917,200 (328)
fu2	疎水的表面と浸水的表面の摩擦の違いに注目した巨大分子の拡散係数の分子動力学シミュレーション研究	九大院 理	秋山　良 (4)	448,895 ／ 470,000 (332)
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 (5)	722,611 ／ 800,000 (334)
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 (3)	213,120 ／ 300,000 (336)
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)	1,059,878 ／ 1,058,400 (338)
fw7	窒素・ホウ素を組み込んだ非ベンゼノイド系芳香族化合物の合成と性質	早大 理工	加藤健太 (11)	19,950 ／ 270,000 (340)
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 (12)	1,079,047 ／ 1,080,000 (342)
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 (9)	2,995,870 ／ 3,000,000 (344)
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 (14)	13,489,648 ／ 15,000,000 (348)
fy5	機能性分子集合体の分子動力学研究:ソフトマテリアルのナノ界面における水素結合・溶解・拡散性の分子論的考察	兵庫県大院 シミュレーション	鷲津仁志 (12)	2,840,142 ／ 7,000,000 (352)
fy7	先端分子分光学と量子化学計算による生体分子認識の理解の深化	東工大院 理	平田圭祐 (2)	1,298,404 ／ 1,408,840 (356)
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 (16)	41,782 ／ 95,000 (358)

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)
fy9	高分子配向材料の熱伝導および誘電特性における構造相関解析	東工大院 物質理工	古屋秀峰 (3)	3,143,921 ／ 3,150,000 (359)
fz1	二次元および三次元系における分子間相互作用が与える凝集挙動への影響の理論的研究	西日本工大 デザイン	末松安由美 (2)	61,152 ／ 100,000 (363)
fz2	染色体の新規モデル開発と3次元原子間力顕微鏡像の解釈	金沢大 ナノ生命科学研究所	炭竈享司 (4)	5,549,926 ／ 8,000,000 (364)
fz3	刺激応答型ビナフチル架橋ピレノファンの立体構造と光学特性	岡山大 学術研究院	高石和人 (1)	332,663 ／ 432,000 (368)
fz6	アト秒X線過渡吸収分光法による水溶液中における超高速光化学反応の実時間追跡	理化学研究所	山崎　馨 (1)	0 ／ 3,600,000 (370)
fz7	Mechanism of infectivity enhancing antibodies in SARS-CoV-2	阪大 微生物病研究所	Floris Jan van Eerden (1)	5,061,716 ／ 5,000,000 (374)
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	中村浩章 (10)	79,635 ／ 100,000 (379)
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 (3)	1,385,194 ／ 1,403,568 (381)
ga1	分子状金属酸化物と金属微粒子からなる複合触媒の開発	東大院 工	鈴木康介 (5)	1,871,275 ／ 1,944,000 (383)
ga8	ペプチド阻害剤設計の動的構造基盤の構築	医薬基盤・健康・栄養研究所	李　秀栄 (3)	2,037,546 ／ 2,013,696 (385)
gc6	星間空間におけるアモルファス氷の構造とアミノ酸合成反応の理論研究	筑波大 計算科学 研究センター	堀　優太 (7)	2,256,903 ／ 2,401,000 (387)
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 (28)	148,982 ／ 281,150 (391)
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)	4,772,406 ／ 14,456,800 (393)
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 (5)	2,016,697 ／ 2,016,000 (397)
gd0	自動シミュレーションと転移学習を基盤としたデータ駆動型高分子材料研究	統計数理研究所	林　慶浩 (36)	26,107,384 ／ 26,280,000 (399)
gd1	分子シミュレーションによるタンパク質の動態解析	東北大 多元物質科学研究所	田口真彦 (6)	3,056,071 ／ 3,168,000 (403)

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)
gd2	グルタミド超分子組織体における新規機能を誘起する機能性基配向構造の解析	熊本大院 先端科学	桑原　穣 (3)	265,469 ／ 400,000 (407)
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	寺田眞浩 (30)	1,333,840 ／ 1,440,000 (409)
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	東工大院 物質理工	杉田　一 (3)	175,178 ／ 350,000 (412)
ge8	半導体ナノ結晶表面のπ共役系有機配位子の光脱離過程の解明	立命館大 生命科学	小林洋一 (6)	12,595 ／ 150,000 (414)
ge9	有機触媒、遷移金属触媒および典型元素錯体を用いた反応開発のための電子構造および機構解明	阪大院 工	兒玉拓也 (6)	534,296 ／ 559,616 (415)
gf1	人工力誘起反応法を利用した新規キラル化合物の創出：円偏光発光材料及び高性能有機触媒への応用	北大 化学反応創成拠点	長田裕也 (5)	2,930,941 ／ 5,155,920 (417)
gf5	電気化学的に発生させた活性種の反応挙動および物性の理論的研究	岡山大 学術研究院	光藤耕一 (5)	512,679 ／ 518,000 (421)
gf7	フッ素化アルキル鎖の集合構造と物性に関する研究	京都工芸繊維大 材料化学	水口朋子 (5)	1,908,135 ／ 5,674,500 (423)
gf8	材料系の大規模分子シミュレーション	関西大 化学生命工	藤本和士 (8)	10,098,967 ／ 10,000,000 (427)
gg3	高難度炭素骨格の構築による新奇分子性材料の創製	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)	1,017,909 ／ 1,000,000 (431)
gg7	新規触媒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 (2)	131,506 ／ 500,000 (438)
gh1	新規分子のキロプティカル特性の理論計算およびMD計算を用いた高分子の物性予測	阪大院 工	石割文崇 (12)	277,537 ／ 870,000 (440)
gh4	理論計算を駆使する高難度不斉環化反応を実現可能な新規配位子の開発	名大院 創薬科学	安井　猛 (6)	805,537 ／ 942,960 (442)
gh6	分子間振動－分子内振動結合を考慮した9次元ポテンシャルモデルの構築とベンゼン－メタン分子錯体のIR-UV分光	東工大院 理	中村雅明 (2)	1,138,112 ／ 1,340,000 (444)
gi2	ポリマー破壊の分子動力学シミュレーション	阪大院 基礎工	岩下　航 (3)	992,672 ／ 3,880,000 (446)
gi4	スマートデザイン、短工程合成、および密度汎関数理論(DFT)および時間依存密度汎関数理論(TDDFT)計算を用いたキラルヘテロ環ナノグラフェンの(キロ)光学挙動の理論的および実験的研究	阪大 産業科学研究所	モハメッド サリム ヘフニ (3)	444,072 ／ 4,224,800 (450)

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)
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 (4)	1,447,746 ／ 1,560,000 (455)
gj3	アニリン誘導体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)	1,645,538 ／ 1,642,860 (457)
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 (12)	4,405,903 ／ 4,500,000 (459)
gj5	有機光電変換層の電荷分離ダイナミクスと分光シグナル	量子科学技術 研究開発機構	藤田貴敏 (2)	1,292,920 ／ 1,500,000 (463)
gj6	多成分系に応用可能な機械学習モデル開発のためのデータ蓄積	阪大 産業科学研究所	南谷英美 (6)	995,238 ／ 980,000 (465)
gj7	貴ガスを基にした隠れた薬剤結合部位の同定方法の開発	北里大 未来工学	飯田慎仁 (3)	115,901 ／ 613,800 (469)
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 (3)	278,383 ／ 278,640 (471)
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 (3)	716,769 ／ 4,991,700 (473)
gk6	ワイドギャップ材料の結晶成長における素反応の研究	九大 応用力学研究所	草場　彰 (7)	1,654,870 ／ 2,006,020 (477)
gk7	Identification of functional materials in low dimension for different types of technological applications using density functional theory	東京理科大院 先進工	Arpita Varadwaj (5)	2,379,315 ／ 2,376,000 (481)
gk8	Quantum chemical calculations on optical properties of photochromic molecules	立命館大 生命科学	長澤　裕 (2)	176,240 ／ 480,000 (486)
gm0	マルコフ状態モデルを用いた生体分子メカニズムの解明とデータ同化	兵庫県大院 理	尾嶋　拓 (3)	7,822,346 ／ 7,862,400 (488)
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)	759,153 ／ 888,000 (492)
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	阪大院 工	重光　孟 (3)	3,905,458 ／ 3,980,000 (494)
gn3	次世代半導体デバイス開発に向けた表面・界面および格子欠陥の第一原理計算	九工大院 工	制野かおり (1)	958,062 ／ 1,800,000 (498)
gn4	新規含フッ素機能性材料の合成とその物性の解明	東大院 工	川口大輔 (3)	48,307 ／ 200,000 (500)

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)
gn5	第一原理分子動力学計算によるイオン水和動力学の研究	中央大 理工	黒木菜保子 (2)	1,453,942 ／ 1,500,000 (501)
gn6	液体の統計力学理論に基づくHuman-ZIP8のイオン輸送機能の理論的研究	筑波大 生存ダイナミクス研究センター	藤木　涼 (2)	433,487 ／ 432,000 (503)
go6	反応自動探索を基盤とする有機合成・触媒開発・水和構造解析	山口大院 創成科学	住谷陽輔 (1)	822,201 ／ 820,000 (505)
gp2	新規複核金属錯体を用いた有機分子活性化の理論的予測	京大院 工	柏原美勇斗 (3)	464,770 ／ 5,160,000 (507)
gp7	第一原理計算および量子多体計算による有機―無機ハイブリッド系の電子・フォノン状態と超伝導	新潟大 理	大野義章 (9)	5,988,118 ／ 8,480,000 (511)
gp8	カーボンナノチューブ内の擬一次元水の相変化挙動	東大院 工	LIU Wenjie (2)	2,700,153 ／ 3,160,000 (515)
gq0	タンパク質ベースの薬物ナノキャリアに対するナノ粒子表面化学の影響	東京理科大 先進工	Samal Kaumbekova (1)	520,998 ／ 775,600 (519)
gq3	分子性触媒を用いるエナンチオ選択的酸化反応の遷移状態解析	東北大院 薬	笹野裕介 (1)	208,662 ／ 320,000 (521)
gs0	Computational Modeling and Simulation to Optimize DNA Binding Affinity in Longevity-associated FOXO Proteins	阪大 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点	信夫　愛 (3)	224,178 ／ 3,000,000 (522)
gs1	水の振動分光マップの作製	埼玉大院 理工	山口祥一 (3)	6,079,635 ／ 5,970,000 (527)
gs2	高圧力によるセルロース溶解性の向上と理論計算によるメカニズムの解明	創価大院 理工	菊池廣大 (1)	2,857,720 ／ 2,862,000 (531)
gs3	有機・無機半導体材料の光機能特性の開拓	兵庫県大院 工	鈴木　航 (9)	51,253 ／ 93,000 (535)

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の理論研究	理論・計算分子科学	斉藤真司 (7)	36,083,759 ／ 36,000,000 (536)
ad1	複雑系の量子状態理論の開発と不均一系触媒および金属ナノクラスターへの応用	計算科学 研究センター	江原正博 (3)	5,071,282 ／ 6,500,000 (540)

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)
ad2	病気に関わる生体分子系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)	25,985,602 ／ 31,968,000 (544)
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 (4)	758,942 ／ 900,000 (548)
af9	糖鎖の動的構造が糖鎖生合成経路や抗体の免疫機能に及ぼす影響の解明	生命創成探究センター	谷中冴子 (2)	10,683,471 ／ 13,000,000 (550)
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)	5,021,994 ／ 5,200,000 (554)
ag7	分子シミュレーションによるイオン液体の研究	計算科学研究センター	石田干城 (1)	2,029,819 ／ 2,898,000 (558)
ah6	3次元π共役構造体の創製	生命・錯体分子科学	瀬川泰知 (7)	4,474,549 ／ 8,000,000 (562)
ai3	計算機を用いたタンパク質機能設計	協奏分子システム研究センター	小杉貴洋 (1)	332,045 ／ 1,541,460 (566)

〈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 (掲載ページ)
qe3	日本の植物の集団動態解析	京大院 人間・環境	瀬戸口浩彰 (6)	101,877 ／ 120,000 (570)
qe5	システイン修飾変化がミトコンドリアタンパク質複合体形成に及ぼす影響の検討	金沢大 総合技術	高山浩昭 (4)	157,808 ／ 160,000 (571)
qe9	メダカをモデルとした脊椎動物の季節適応に関する研究	名大院 生命農	中山友哉 (1)	97,849 ／ 160,000 (572)
qf2	ニレの木に対するアブラムシの推定されるエフェクターの進化	理化学研究所	XIN TONG (1)	70,422 ／ 160,000 (574)
qf7	矮化オオバコの適応進化ーエピジェネティックな変化による進化の検証	東北大院 農	石川直子 (2)	221,043 ／ 240,000 (575)

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)
qh7	新興・再興ウイルスの生態と病態に関する研究	北大院 医	田村友和 (2)	3,125 ／ 120,000 (577)

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)
oa4	オーソログ解析に立脚した比較ゲノム解析技術の開発と応用	ゲノム情報研究室	内山郁夫 (5)	227,048 ／ 400,000 (578)
oa9	器官再生能力解明に向けたトランスクリプトーム解析および構造解析	超階層生物学センター	奥村晃成 (1)	78,816 ／ 120,000 (580)

〈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	イオンチャネルの活性制御機構の解析のための分子動力学シミュレーション	和歌山県医大 薬	入江克雅 (1)	0 ／ 3,000,000 (581)

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 (583)
ib0	巨大ボリューム電子顕微鏡画像の３次元再構築処理	脳機能計測・支援センター	Nilton Liuji KAMIJI (1)	4,511,618 ／ 8,640,000 (585)

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などによる解析は重要であるが、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。またプロトン化状態など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に取り組んだ。

2　研究方法、計算方法

タンパク質の溶液中での構造を解析するため、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。ま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

本年度は主に開環テトラピロール（ビリン）を発色団として有するシアノバクテリオクロム RcaE について X 線結晶構造解析、ラマン分光、可視紫外吸収分光、円二色性分光による実験と QM/MM 計算を用いた量子化学計算による研究を行なった。その結果、RcaE が示す緑色吸収型のタンパク質構造や発色団のプロトン化状態の決定に成功した。また活性部位モデルを用いた量子化学計算から、ビリン発色団の B 環が脱プロトン化する機構の解明に成功した。また光照射に伴う吸収極大波長が変化するメカニズムの解明にも成功した。

4　発表実績または予定

★Unno, M. Near-Infrared Raman Optical Activity at 1064 nm Excitation, 8th International Conference on Vibrational Optical Activity (Bochum, Germany, 2024.8)

5　出版実績または予定

★Machalska, E., Halat, M., Tani, T., Fujisawa, T., Unno, M., Kudelski, A., Baranska, M., Zając, G. *J, Phys. Chem. Lett. 15*, 4913-4919 (2024)

★Nagae, T., Fujita, Y., Tsuchida, T., Kamo, T., Seto, R., Hamada, M., Aoyama, H., Sato-Tomita, A., Fujisawa, T., Eki, T., Miyanoiri, Y., Ito, Y., Soeta, T., Ukaji, Y., Unno, M., Mishima, M., Hirose, Y. *Sci. Adv. 10*, eadn8386 (2024)

★Miyoshi, R., Okuda, Y., Seto, R., Kamo, T., Fujisawa, T., Eki, T., Hirose, Y., Unno, M. *J. Phys. Chem. B, 129*, 2986-2991 (2025)

振動回転波束イメージング分光法の高分解能化と分子クラスターの構造研究への応用

Higher resolution vibrational and rotational wave packet imaging spectroscopy for molecular clusters

○水瀬　賢太（北里大学理学部、東京科学大学理学院）

1　研究目的

高分解能分子分光は、分子の構造決定や星間分子周波数リストの作成において重要な役割を担ってきた。我々はこれまで、極性の有無にかかわらず適用可能な、分子運動の実時間動画撮影にもとづく新規高分解能分子分光法を開発してきた。2024 年度の研究では、回転遷移領域のみならず、分子間振動に対応するテラヘルツ振動領域に手法を拡張し、ファンデルワールス分子錯体に適用した。回転スペクトルは回転定数をもとに解析することが可能だが、分子間振動スペクトルを実験情報だけから解析するには困難がある。本研究では微弱な分子間相互作用を扱えるレベルで量子化学計算を実行し、実験データと比較を行った。

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。時間分解能を以前よりも向上させることで、より高周波数の分子間振動を観測することができる。スペクトル解釈のため、密度汎関数法(ωB97X-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。さらに、PSI4 プログラムで相互作用解析を行った。

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、ファンデルワールス系のテラヘルツ領域高分解能分光を達成した。この成果は広帯域と高分解能を、困難な測定対象について両立したものとして学術誌に報告する段階にある。観測されたダイナミクスからスペクトルを得ており、量子化学計算との比較から解析を進めている。現在、希ガスから多環芳香族系に至る様々な系に手法の適用を行っている。

4　発表実績または予定

★Mizuse、Aisamp2024 (招待) , 2024 、★Mizuse、CPLT2024 (招待) , 2024 他

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

アゾ含有のアミノ酸シッフ塩基銅(Ⅱ)錯体と ラッカーゼの複合体における異性化と電子移動

Isomerization and Electron Transfer in Complexes of Azo-containing Amino Acid Schiff Base Copper(II) Complexes with Laccase

○秋津貴城（東京理科大学）

1　研究目的、内容

これまでに蛋白質に結合するリガンド低分子探索に DFT 構造最適化とドッキング・シミュレーションなどを利用してきた。本研究では、ラッカーゼに複合するアゾ含有のアミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体におけるアゾベンゼン部位のシス―トランス異性の最適化構造の生成・電子状態の DFT 計算を試みる。

2　研究方法、計算方法

既知結晶構造を基に、GaussView 5 を用いて各アミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体のモデルを作成し、Gaussian 09 で構造最適化後、特性やスペクトルを計算し、異性体間の差異を比較した。遷移金属を含む分子の計算精度を向上させるため、構造最適化には B3LYP 汎関数を用い、銅原子には LanL2DZ、非金属原子には 6-31G(d) 基底関数を適用した。また、UV-VIS スペクトルの励起状態計算には TD-DFT を適用した。

3　研究成果

系統的に調査した金属錯体 7 種のうち一例として、アルギニン誘導体について、構造最適化後に双極子モーメントや静電ポテンシャルマップを表示したモデル(図 1)と IR と UV-VIS の計算スペクトル(図 2)を示す。

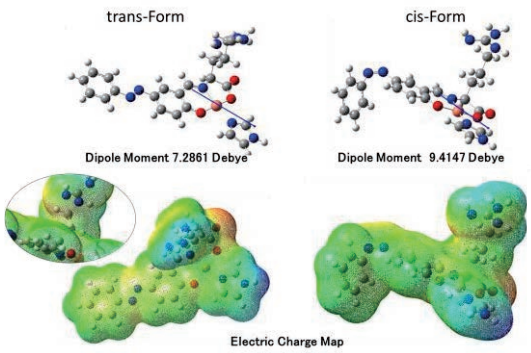


図 1

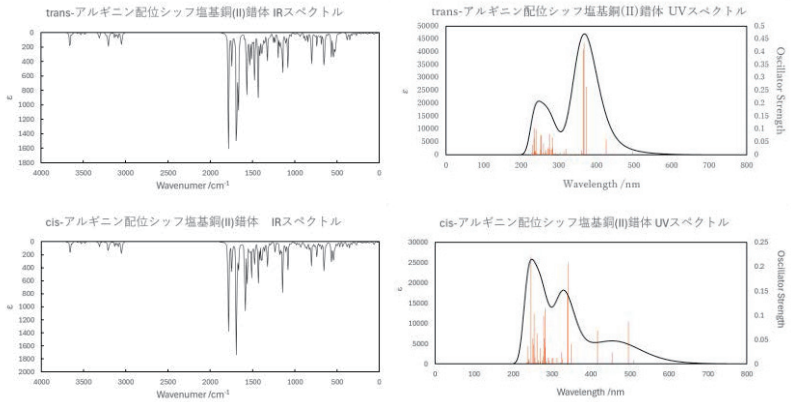


図 2

4　発表実績または予定

成田真央、伊藤匠汰、中根大輔、秋津貴城「アゾ含有のアミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体の DFT 計算と蛋白質ラッカーゼとの相互作用」スーパーコンピュータワークショップ 2024　（2025 年 1 月 15 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）。

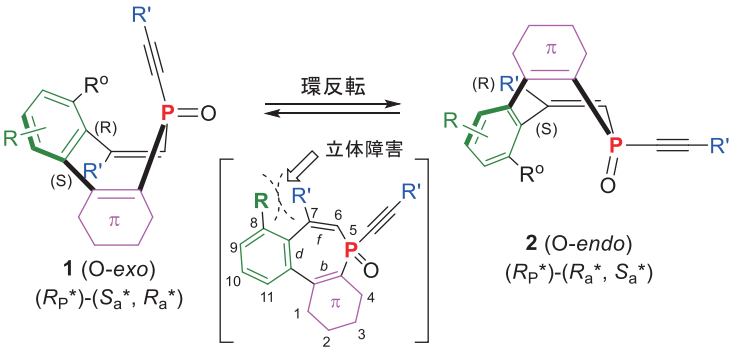
含リン三次元パイ共役分子の構造と物性

Structure and Properties of Three-dimensional π-Conjugated Molecules Containing a Phosphorus atom

○津留﨑 陽大（大阪公立大学大学院理学研究科）

1 研究目的

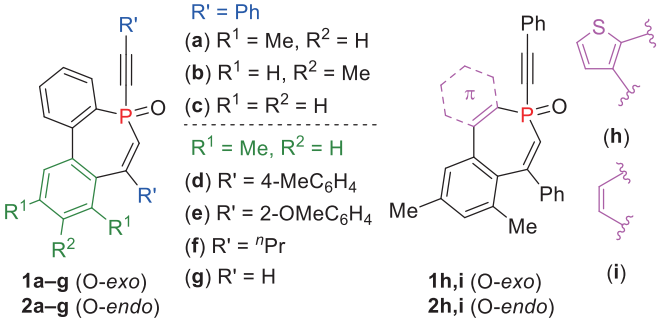
含リン環状化合物は、機能性材料などの観点から広く研究されており、効率的な合成法の開発は重要である。最近、金(I)触媒を用いたビアリール(ジエチニル)ホスフィンオキシドに対する分子内ヒドロアリール化反応により、7-endo 環化生成物であるホスフェピン **1** (O-*exo*)と **2** (O-*endo*)が得られることを明らかにした。両化合物は、リン原子による不斉中心とホスフェピンによる面不斉が存在するためにジアステレオマーの関係にあり(Scheme 1)、ホスフェピンの環反転が生じると相互変換が可能である。本研究では、置換基および縮環部位が反転障壁に与える影響を明らかにするために、計算化学の手法を用いた検討を実施した。



Scheme 1.

2 研究方法、計算方法

Gaussian 09 と GRRM14 を利用した。M06-2X/6-31G(d)にて局所安定構造および遷移状態に対する構造最適化と振動数計算を行った (PCM＝CH_2Cl_2)。遷移状態については IRC 計算を実施し、二つの安定構造をつなぐ遷移状態であることを確認した。



3 研究成果

計算結果を Table 1 に示す。いずれの場合も **2** (O-*endo*)よりも **1** (O-*exo*)のほうが安定であった。R'と R^1 にアルキル基もしくはアリール基を有する化合物(**a**,**d**,**e**,**f**)では、反転障壁が 28.5-29.5 kcal mol^{-1} と算出され、ジアステレオマーが室温で安定に存在できることが分かった。一方で、R'と R^1 の一方に水素を有する化合物(**b**,**c**,**g**)、ベンゼン環をチオフェン環(**h**)や無縮環(**i**)とした化合物では反転障壁が大幅に減少することが確認され、R'と R^1 の立体反発が環反転障壁に大きく影響を与えることが分かった。

置換基	1	TS	2
a	0.0	28.9	1.9
b	0.0	23.9	1.3
c	0.0	24.2	2.2
d	0.0	28.6	2.5
e	0.0	28.5	0.2
f	0.0	29.5	0.6
g	0.0	20.1	1.7
h	0.0	22.9	0.4
i	0.0	18.1	0.8

Table 1. ホスフェピン **1** (O-*exo*)と **2** (O-*endo*)のエネルギー差 (kcal mol^{-1})および環反転障壁 (**TS**; kcal mol^{-1}).

4 出版実績

★ A. Tsurusaki, M. Kishimoto, A. Komura, R. Ura, K. Kamikawa, *"Benzo-Fused Phosphepines: Synthesis by Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation and Ring Inversion" Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202404731.

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) 遷移金属錯体の光反応と微粒子生成の機構解明 ; (2) 金属酸化物の電子状態の解明 ; (3) 湿式アンモニア合成触媒の触媒サイクル経路解明。

まず課題(1)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における金属の還元および溶媒効果の理解を目指す。次に課題(2)では、触媒材料としての金属酸化物を対象とし、欠陥導入や金属ドープが電子状態に及ぼす影響について理論的に調べる。最後に課題(3)では、最近開発された、常温・常圧環境の有機溶媒中でアンモニアを合成できる遷移金属錯体触媒の触媒サイクル経路を検討し、より多様な環境でも利用できるよう錯体触媒を改良することを目指す。

2 研究方法、計算方法

(1) ここでは $PdCl_4^{2-}$錯体の光解離生成物である $PdCl_3^-$および $PdCl_2^-$の光解離経路について、Molpro プログラムを用いて MRCI 法により考察する。(2) 欠陥導入や金属ドープが酸化チタンの電子状態に与える影響について、Quantum Espresso プログラムを用いて DFT 法により調べる。(3) 触媒サイクル中で鍵となる[MoI(PNP)-N≡N-MoI(PNP)]錯体からニトリド錯体への反応過程におけるスピン反転について、Gaussian プログラムを用いて DFT 法により考察する。

3 研究成果

(1) $PdCl_3^-$については、実験で得られた光解離質量スペクトルが示すイオン種($PdCl_2^-$)の生成を理論的に説明できたが、$PdCl_2^-$については、イオン種(Cl^-)の生成をうまく説明できなかった。これは MRCI 計算で用いたモデル系に問題があるためと考えられ、今後より詳細な検討が必要である。(2) 予備的計算として窒素原子をドープした酸化チタン結晶のバンド計算を実行した結果、過去の理論研究と良好な一致が見られた。今後、本格的な計算に取り組む。(3) 触媒サイクルのスペクトル測定では[MoI(PNP)-N≡N-MoI(PNP)]錯体のラジカルカチオンが観測されると期待でき、その電子状態として二重項と四重項が存在する。DFT 計算の結果、四重項が最安定であり、その電子スペクトルには二重項とは異なる特徴的な差異が予測された。

4 発表実績または予定

★ 黒崎, “Theoretical study on photodissociations of Pd ion complexes: $PdCl_3^-$ and $PdCl_2^-$”, ICCMSE 2024, Invited talk.

★ 坂根, 村松, 吉村, 水田, 佐伯, 井口, "窒素固定サイクル中の中間体の気相分光に向けた触媒合成と量子化学計算", 分子科学討論会 2025（予定）.

5 出版実績または予定

★ 小山, 黒崎, 村松, 佐伯, 井口, “Study on photodissociation spectra and decay pathways of gas-phase $PdCl_3^-$ and $PdCl_2^-$ anions by electrospray ionization mass spectrometry and MRCI calculation”, Chem. Phys Lett. **857**, 141736 (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，髙野　慎二郎，増田　晋也，伊藤　駿，Wang Lewei，
今川　拓光，藤原　有希，Kim Taehyun，中島　瑶哉（東大院理）

1　研究目的

チオラート（SR）で保護された金クラスター$[Au_{25}(SR)_{18}]^-$は代表的な超原子である。その特異的な安定性は，正二十面体（I_h）型 Au_{13} コアを 6 個の $Au_2(RS)_3$ オリゴマーが完全に保護した幾何構造と，8 個の価電子による閉殻電子配置$(1S)^2(1P)^6$に起因する（図 1）。$[Au_{25}(SR)_{18}]^-$は，真空中での衝突誘起解離（CID）により，安定な環状ユニット $Au_4(SR)_4$ が脱離し，8 電子系解離生成物 $[Au_{21}(SR)_{14}]^-$ および $[Au_{17}(SR)_{10}]^-$ へと変換されることが報告されているが，これらの合成例はなく，その構造は明らかにされていない。そこで，これら解離生成物の構造を調べるため，プロパンチオラートで保護された $[Au_{25}(SC_3H_7)_{18}]^-$ (**0**)，$[Au_{21}(SC_3H_7)_{14}]^-$ (**1**)，$[Au_{17}(SC_3H_7)_{10}]^-$ (**2**) に対して気相光電子分光法を適用したところ，解離生成物 **1** では前駆体 **0** と近い断熱電子親和力（AEA_{exp}）が得られた一方で，解離生成物 **2** では AEA_{exp} の値が有意に大きく，$I_h Au_{13}$ コアの異性化が予想された。これら解離生成物の幾何・電子構造を明らかにするため，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。

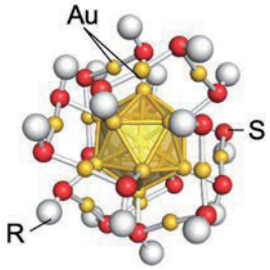


図 1. $[Au_{25}(SR)_{18}]^-$の結晶構造.

2　研究方法、計算方法

0–**2** のそれぞれについて配位子を SCH_3 で簡略化したモデルに対して DFT 計算を行い，安定構造を探索した。構造最適化計算には TURBOMOLE 7.5 プログラムを用いた。汎関数は PBE を，基底関数は def-SV(P)を用いた。スピン軌道相互作用を含む計算には基底関数に dhf-SVP-2c を用いた。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。得られた負イオンの構造をもとに中性種の構造を最適化し，負イオンと中性種のエネルギー差から断熱電子親和力（AEA_{cal}）を算出した。$[Au_{17}(SCH_3)_{10}]^-$の最安定構造 (**2a**) における$[Au_{13}]^{5+}$コアの一点計算には Gaussian 16 プログラムを使用し，汎関数と基底関数にはそれぞれ PBE，LanL2DZ を用いた。

3　研究成果

図 2a–c に，実験で得られた **0**–**2** の光電子スペクトルを示す。スペクトルの立ち上がりから，それぞれの対応する中性種の AEA_{exp} を 3.25，3.37，3.84 eV と決定した。図 2d に，結晶構造をもとにした DFT 計算で得られた安定構造 **0a** を示す。AEA_{cal} は 3.13 eV であり，AEA_{exp}（3.25 eV）をよく再現した。

解離生成物 **1**，**2** について，安定異性体間の相対的安定性と，AEA_{exp} と AEA_{cal} の比較から得た推定構造を図 2e，f に示す。異性体 **1a** は 2 つの $Au_2(SCH_3)_3$ と 4 つの $Au(SCH_3)_2$ オリゴマーに保護された $I_h Au_{13}$ コアをも

ち，解離生成物 **1** は前駆体 **0** に類似した I_h Au_{13} コアを保持することが示唆された。電子構造解析の結果もこの結論を支持した。

一方で，**2** の構造としては 7 つの安定異性体が得られたが，いずれも I_h Au_{13} コアを保持しなかった。最安定構造 **2a** では，伸長した Au_{13} コアに対して 4 つの $Au(SCH_3)_2$ ユニットと 2 つの μ_2-CH_3S が配位していた。この $Au_{13}(8e)$ コアは，$Au_7(4e)$ を準閉殻電子配置$(1S)^2(1P)^2$ を持つ伸長した超原子ユニットとして扱うことで，2 つの $Au_7(4e)$ユニットが 1 原子を共有する超原子分子であると解釈できた（図 3a）。この仮説を検証するため，**2a** から抜き出した$[Au_{13}]^{5+}$コアの一点計算を行い，その電子構造を調べた。その結果，図 3b に示すように Au_{13} コア全体に非局在した軌道の存在が確認された。特に，HOMO と HOMO–1 はそれぞれ Au_7 超原子の 1P 軌道からなる Σ あるいは Π 結合に対応している。したがって，**2a** 中の $Au_{13}(8e)$コアは，2 つの Au_7 超原子が 1 原子を共有して構築された等核の超原子分子に相当し，$(1\Sigma)^2(1\Sigma^*)^2(1\Pi)^2(1\Pi^*)^2$ という電子配置をもつと結論した。

また，解離生成物 **1** と **2** の保護ユニットの比較から，チオラートの μ_2 配位が **2** におけるコアの異性化に寄与していると仮説を立てた。この仮説を検証するため，**1** と **2** の中間の組成を持つクラスター$[Au_{19}(SCH_3)_{12}]^-$ と$[Au_{18}(SCH_3)_{12}]^-$ の構造推定を同様に行った。結果として，I_h Au_{13} コアが 6 個の $Au(SCH_3)_2$ ユニットで保護された$[Au_{19}(SCH_3)_{12}]^-$ ではコアの形状が保たれていた一方，5 個の $Au(SCH_3)_2$ ユニットに加えひとつの μ_2-CH_3S が配位した$[Au_{18}(SCH_3)_{11}]^-$ では I_h Au_{13} コアが変形した。μ_2-CH_3S がもたらす応力は，配位した Au-Au 結合を断ち切ることによって解消され，結果として I_h Au_{13} コアの変形を引き起こすと結論した。

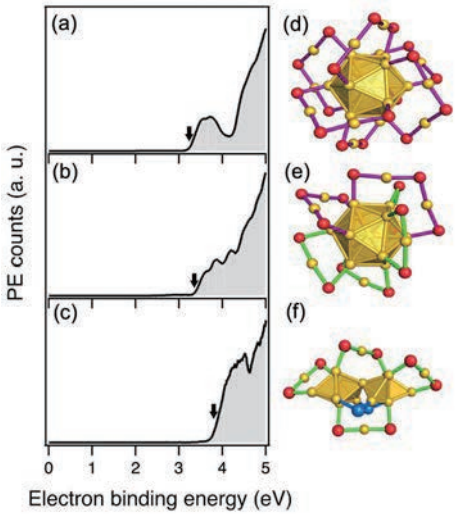


図 2. 実験で得られた(a) **0**, (b) **1**, (c) **2** の光電子スペクトル．DFT 計算で得られた (d) **0a**, (e) **1a**, (f) **2a** の推定構造．μ_2-CH_3S を青く示している．

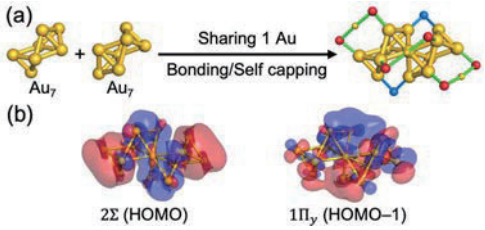
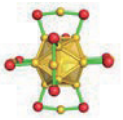


図 3. (a) 超原子分子による解釈に基づく **2a** の構造．(b) $[Au_{13}]^{5+}$の KS 軌道．

表 1. $[Au_{19}(SCH_3)_{12}]^-$と$[Au_{18}(SCH_3)_{11}]^-$に関する DFT 計算の結果．

クラスター	$[Au_{19}(SCH_3)_{12}]^-$	$[Au_{18}(SCH_3)_{11}]^-$
初期構造		
最適化構造		

4　発表実績または予定

[1] ★伊藤駿，藤原有希，小安喜一郎，佃達哉，ナノ学会第 22 回大会，2024 年 5 月，口頭発表

[2] ★田坂祐里子，陶山めぐみ，伊藤駿，小安喜一郎，佃達哉，第 18 回分子科学討論会，2024 年 9 月，口頭発表

[3] ★中島瑶哉，伊藤駿，小安喜一郎，佃達哉，第 18 回分子科学討論会，2024 年 9 月，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. A.* **2024**, *128*, 3119–3125.

[2] ★Y. Nakashima, S. Ito, K. Koyasu, and T. Tsukuda, *under revision*.

[3] ★S. Ito, K. Koyasu, and T. Tsukuda, *Angew. Chem., Int. Ed. accepted for publication*.

Alchemical シミュレーションによる天然物アナログの結合自由エネルギー計算

Binding free energy calculation of natural product analogs using alchemical simulations

柳田　亮（香川大学農学部）

1　研究目的

本研究では、天然プロテインキナーゼ C (PKC) リガンドの単純化アナログについて得られた構造活性相関の結果について考察を行うため、Alchemical シミュレーションを用いた結合自由エネルギー予測を利用して、置換基の効果について検討を行う。

2　研究方法、計算方法

PKC リガンドの RESP 電荷を量子化学計算により決定した。PKC リガンドはタンパク質とリン脂質二重膜と複合体を形成して結合するため、水中とタンパク質結合時の 2 つの状態の自由エネルギーから絶対結合自由エネルギーを計算することができない。そこで、よく似た複数のリガンドについて、水中、膜中、タンパク質に結合した状態での膜中の 3 種類の状態で一方のリガンドから他方のリガンドへの Alchemical 変換を行い、相対的自由エネルギーを計算した。Alchemical シミュレーションから得られた結果を multistate ベネット受容比（MBAR）法で解析し、自由エネルギー変化を求めた。量子化学計算は Gaussian を、Alchemical シミュレーションは GROMACS を使用した。

3　研究成果

フェノール性水酸基を持たないアプリシアトキシン単純化アナログ **1** と持つ単純化アナログ 2 間の Alchemical 変換 (300 K, 1 bar; 40 energy windows x 5 ns production run = 200 ns) を水中、膜 (POPS) 中、タンパク質 (PKCδ-C1B domain) に結合した 3 種類の状態で行った。その結果、1-2 間の相対結合自由エネルギーは 0.97 kcal mol^{-1} であり、実験値の 1.16 kcal mol^{-1} とよく一致していた。また、状態間の相対自由エネルギー差から、フェノール性水酸基がタンパク質との結合において有利に働いているのではなく、リン脂質の頭部との相互作用により水中から膜への分配に寄与してい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

★ 1) Yanagita, R. C.; Suzuki, Y.; Kawanami, Y.; Hanaki, Y.; Irie, K. Effect of phenolic-hydroxy-group incorporation on the biological activity of a simplified aplysiatoxin analog with an (*R*)-(−)-carvone-based. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. **2024**, *88*, 992–998.

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

Theoretical study on the elucidation of the structure-property relationships for the novel π-conjugated compounds

○山下健一、杉村晴菜、西村里桜、大山央登、今中航（阪大院理）

1　研究目的

我々のグループでは、ポルフィリン、チオフェンなどのパイ共役化合物を主骨格とする様々な機能性分子の合成と評価を行っている。これらの機能性分子の DFT 計算から構造―物性相関を明らかにし、高性能化のための分子設計の糸口を見つけることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

X 線結晶構造解析により得られた構造または推定構造をもとに、Gaussian16(または ORCA など）を用いた DFT 計算を行い、その最安定構造、電子状態、吸収・発光特性、非共有結合性相互作用の解明を行った。配座探索には、ORCA6.0.1 に含まれる GOAT を用いて行った。得られた配座を元に、CENSO プログラムを用いて、DFT レベルでの構造・エネルギーの精密化を行い、ギブスエネルギーおよび存在割合の算出を行った。さらに得られた計算結果から、相互作用解析（NBO、AIM、EDA）などを行い、分子内相互作用の詳細な解析を行った。

3　研究成果

ここでは、メチン架橋トリチオフェンおよびそのフラン誘導体における配座探索の結果について述べる。新しく導入された GOAT および CENSO を用いて、これらの室温で取りうる構造の探索を行った結果、トリチオフェンは隣接する硫黄原子同士が近接する幾何異性体が最安定となるのに対し、トリフランは、同様の構造は不安定であることが分かった。また、ギブスエネルギーから算出した各異性体の存在割合は NMR から求めた実験値とよい一致を示した。また、さらに大きなチオフェン多量体でも、同様の構造が最安定であることが明らかとなり、実験結果と一致した。この結果より、この骨格を伸長することで、π共役らせん分子の構築が可能であることが示唆された。詳しくは出版実績の最後の文献を参照。

4　発表実績（スペースが足りないため省略）

5　出版実績

★Hirai, Y.; Kawazoe, Y.; Yamashita, K. Stable Antiaromatic [16]Triphyrin(2.1.1) with Core Modification: Synthesis Using a 16π Electrocyclic Reaction. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202403097.
★ Sugimura, H.; Nakajima, K.; Yamashita, K. Synthesis and Characterization of an Air-Stable Tin(IV) β-Tetracyanoisophlorin Complex: Enhanced Antiaromaticity through Metal Complexation. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, e202400550.
★Isoda, M.; Sugimura, H.; Honda, Y.; Yamashita, K. Tuning Antiaromaticity through *Meso*-Substituent Orientation in Core-Modified Isophlorins. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, e202500372.
★ Nishimura, R.; Yamashita, K. Effect of Chalcogen Interaction on the Structure of Methine-Bridged Trichalcogenophenes. *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202501123.

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、林　大悟、久能 夕華、濵田 祐介、守田 壮輝、森　太平、
藤井 郁哉、新谷　亮（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1　研究目的

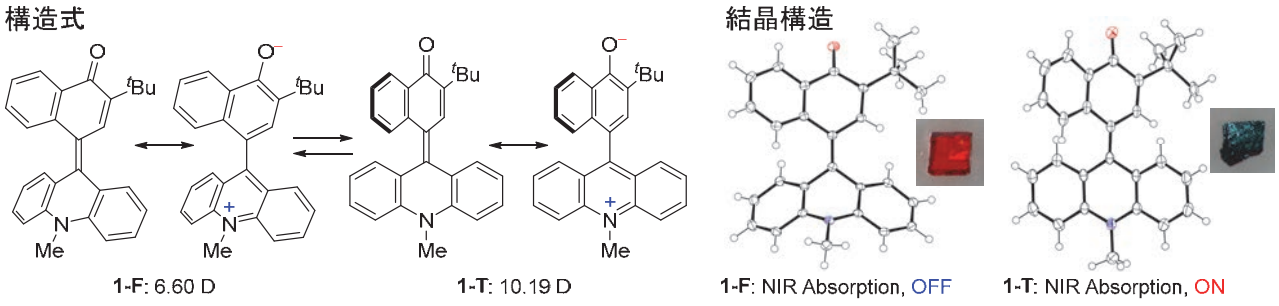
電子ドナーであるナフトキシドと電子アクセプターであるアクリジニウムを連結した過密エチレン **1** を設計し、複数の近赤外クロミズムの実現を目指して研究を行った。

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16 を用いて、密度汎関数法 B3LYP/6-311G(d,p) で計算を行った。folded (**F**) 構造と twisted (**T**) 構造の最適化を行い、最適化した構造を用いて、分子軌道、双極子モーメント、表面電荷、溶媒によるエネルギー変化、励起エネルギーなどを計算した。また、プロトン化体、ラジカルカチオン、ラジカルアニオンの構造最適化も行い、分子軌道、スピン密度、励起エネルギーなどを計算した。

3　研究成果

1 を設計・合成し、近赤外のソルバトクロミズム、メカノクロミズム、ベイポクロミズム、ハロクロミズム、エレクトロクロミズムを実現した。量子化学計算より、気相中では **1-F** が **1-T** よりも安定であるものの、極性溶媒中では永久双極子モーメントの大きな **1-T** が **1-F** よりも安定であることを明らかにした。また、ラジカルカチオンやラジカルアニオンが近赤外吸収を示さないことを TD-DFT 計算からサポートした。



4　発表実績または予定

★Multiple Near-Infrared Chromisms of a Heteromerous Overcrowded Ethylene, Shimizu, A.; Misaki, Y.; Kondo, C.; Kayama, A.; Hirose, T.; Sato, H.; Shintani, R. The 14th Taiwan - Japan Bilateral Symposium on Architecture of Functional Organic Molecules, Fukuoka, October 28, 2024.

5　出版実績または予定

★Multiple Near-Infrared Chromisms of a Heteromerous Overcrowded Ethylene with Large Permanent Dipole Moment, Shimizu, A.; Misaki, Y.; Kondo, C.; Kayama, A.; Hirose, T.; Sato, H.; Shintani, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, *64*, e202422448.

典型元素の特性を活用した光機能性開殻分子の開発

Development of Optofunctional Open-Shell Molecules by Taking Advantage of Main Group Elements

○吾郷　友宏（兵庫県立大学大学院理学研究科）

1　研究目的

本研究では発光特性を持つ開殻分子や発光特性・光触媒機能を持つ典型元素化合物の設計と評価を実施する。本年度は近赤外吸収特性を持つ安定ラジカル化合物、赤色～近赤外発光特性を持つアンチモンおよびビスマスのジピリン錯体、および可視～近赤外発光特性が期待される安定ラジカル化合物について分子設計と物性評価を計算化学により検討した。

2　研究方法、計算方法

DFT 計算による構造最適化と励起状態計算を行った。Gaussian 16 (Rev. C.02)、ORCA (5.0.4 および 6.0.1)、NBO (7.0.10)を利用した。また入力ファイルの作成や計算結果の可視化と解析には、OpenOnDemand と GaussView (6.1.1)を活用した。

3　研究成果

目的の項目に記載した化合物のうち、既に合成と物性測定を完了しているものについては、DFT 計算により構造や光学的性質の解析を行った。また、発光特性が期待される安定ラジカル化合物の候補構造を数種類見出し、合成実験を進めている。成果の一部は学会発表した。

4　発表実績または予定

★”Synthesis and properties of π-extended aminoxyl boron complexes with near-infrared absorption and multistep redox properties”, International Symposium on Main-group-element Chemistry (ISMEC-2024), May 11, 2024, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Japan.

他に国内学会発表 3 件、全て計算科学研究センターを利用して得た成果を含む。

5　出版実績または予定

★ “Control of the electronic and optical properties of aminoxyl radicals via boron complexation”, Dalton Transactions, 54, 951-956 (2025). Selected as “2025 HOT Articles”.

★ “Synthesis and structural characterization of Sb(III) and Bi(III) complexes with an N2O2-type tetradentate dipyrrin ligand”, Chemical Communications, 2025, 61, 7141.

★ “Dicationic dibenzo[1,4]azaborine with Open-Shell Electronic Structure”, Chemical Communications, 2025, 61, 7847.

★ “Synthesis and Optical Properties of Near-Ultraviolet-Emissive B–O-Containing Azaborines”, Asian Journal of Organic Chemistry, 2025, 14, e00296.

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・名誉教授）

1　研究目的

(1) 効率的結合形成反応の探索は、有機合成化学において、重要な課題である。有用な物質に多く含まれる骨格の合成において、原子効率のよりよい、効率的で環境負荷の少ない、例えば新規なメタルフリーの反応を開発することが持続可能な社会の実現に向けて望まれる。アルキニルアレーンと電子欠乏性アルケン部分の反応性の特徴を利用した、新規分子内環化反応の開発を目的とした。反応経路を DFT 計算を行うことにより、詳細に調べた。

(2) 発光性アミノ修飾ナフタレン、Ir 錯体、および有機キラル物質の、励起状態、基底状態のモデル計算を行い、物性評価を行う。観測される紫外可視、蛍光波長、g 値などと計算値を比較した。

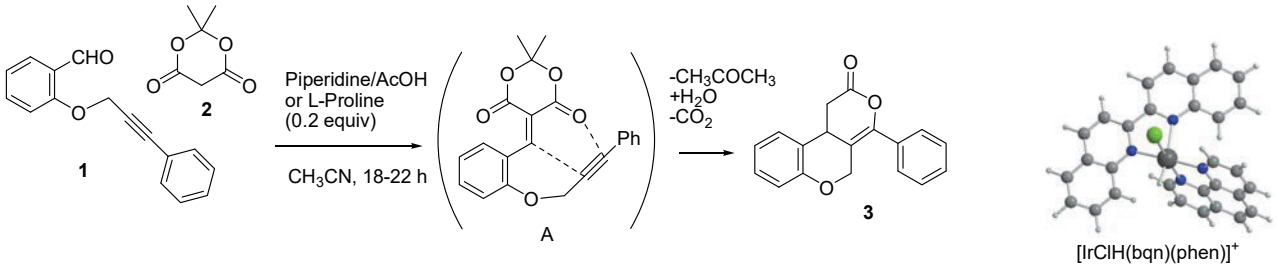
2　研究方法、計算方法

GAUSSIAN 16 を用いて DFT 計算を行った。反応機構を密度汎関数 b3lyp, または wB97XD, 基底関数を 6-31G*、または 6-31+G*, PCM 溶媒効果の計算で調べた。エネルギーΔG の 1 点計算は基底関数 6-311+G(d,p)で行った。TD-DFT 計算は、密度汎関数 b3lyp, camb3lyp, b3LYP-d3, 基底関数 6-31+G*, および PCM 溶媒効果の計算で調べた。Ir は、LANL2DZ を基底関数に用いた。

3　研究成果

(1) アリールアルキン修飾ベンズアルデヒド 1 とメルドラム酸 2 とのピペリジン/酢酸、またはプロリン触媒を用いる反応を行った。Knoevenagel 縮合反応条件下で、連続的にヘテロ Diels-Alder 反応、脱アセトン、水付加、脱炭酸が起こり、ピラノクロメン環化合物 3 が得られた。反応機構について DFT 計算を用いて考察した。

(2) 新規発光性 Ir 錯体 [IrClH(bqn)(phen)]PF_6 のカチオン部分[IrClH(bqn)(phen)]$^+$の基底状態および三重項励起状態の構造最適化を行い、実験値などと比較した。



4　発表実績または予定

1) ★ Sequential Knoevenagel condensation/cyclization reaction using Meldrum's acid. Yamazaki, S.; Katayama, K.; Mouri, Y.; Iwataki, Y.; Mikata, Y.; Morimoto, Y. *Synth. Commun*. **2024**, *54*, 1893-1907.

2) ★ Circularly polarised luminescence from intramolecular excimer emission of bis-1,8-naphthalimide derivatives. Eguchi, S.; Naoe, M.; Kageyama, A.; Imai, Y.; Tohnai, N.; Yamazaki, S.; Nakata, E.; Takashima, H. *Org. Biomol. Chem*. **2024**, *22*, 4318-4325.

基底電子状態の気相おける，1,2-Diphenylethane の *anti* と *gauche* 異性体の conformation 解析

Conformational analysis of *anti* and *gauche* isomers of 1,2-diphenylethane in the gas phase of the electronic ground state

奥山　克彦（日本大学）

1　研究目的　1,2-Diphenylethane はジフェニルアルカン化合物群の中では最も基本的な化合物である．しかし，同じジフェニルアルケンおよびアルキン化合物である Stilbene や Tolane と比べると、気相での研究報告が極めて少ない．1,2-Diphenylethane は気相で *anti* 体と *gauche* 体の立体異性体が混在し，それらを分離して測定することが困難なためと考えられる．我々の研究グループでは超音速分子流レーザー分光法を用いて，対象分子の蛍光検出による２光子励起スペクトルの観測に成功し，交互禁制則から従来の帰属を覆した．その結果は 2023 年の分子科学討論会で発表した．本研究では，計算科学研究センターの大型計算機を駆使し，精度の高い分子構造計算を行い，この結果を検証することを目的とした．

2　研究方法、計算方法　2024 年度は主に Gaussian16 プログラムパッケージを使い，理論は B3LYP，Cam-B3LYP，ωB97XD，M062X，基底系は cc-pVDZ，cc-pVTZ，cc-pVQZ，aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ, aug-cc-pVQZ を用いた．対象分子は 28 個の原子から成る炭化水素化合物であり，最も容量の大きいωB97XD/ aug-cc-pVQZ 計算では，cpu 時間 6〜7 日を要した．さらに，これらの Time-dependent 法による励起電子状態の計算も行ったことから，１年間で 240,000 点を使い切る点数を使用した．とは言え，それに匹敵する価値のある研究成果が得られたと考えている．詳しくは以下の項目で説明するが，成果は現在，論文として執筆中である．

3　研究成果　従来帰属された１光子励起スペクトルの *anti* 体の S_1 の 0-0 遷移は，我々が観測した２光子スペクトルで観測した遷移のわずか 4 cm^{-1} 高エネルギー側に現れた．２光子遷移ではこの差はひとつの遷移のエネルギー幅（8 cm^{-1} ほど）より小さい．この事実から，２つのスペクトルで観測された遷移は同一で交互禁制則から，従来 *anti* 体と帰属されてきた遷移は *gauche* 体であると結論した．しかし，量子化学計算で Time-dependent 法を適用すると，ωB97XD 法で基底関数を aug-cc-pVDZ から aug-cc-pVQZ へと電子相関の効果を上げて行くのに伴い *anti* 体の S_1（A_u: 1 光子許容２光子禁制）と S_2（B_g: 1 光子禁制２光子許容）のエネルギー間隔が~4,000 cm^{-1} から 33 cm^{-1} まで低下してきた．この事実は，我々の結論に再考の必要性を提供した．すなわち，従来の帰属は正しく，２光子励起スペクトルには *anti* 体の S_2 がわずか 4 cm^{-1} のエネルギー差で現れていたということである．そう考えると，他のすべての事実の辻褄が合う．さらに計算では S_0 状態で *gauche* 体が *anti* 体より 350 cm^{-1} 安定であるという結果が出ており，励起スペクトルの温度効果はそれを裏付けていた．

4　発表実績

[1]★千葉康平、鈴木椋子、大塚颯人，奥山克彦 分子科学討論会 2024　1A09 口頭発表 2024 年 9 月 18 日京都大学.

5　出版実績または予定

[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.*, **23 (1)** 1-3 (2024); doi: 10.2477/jccj.2023-0044.

[3] Ryoko Suzuki, Katsuhiko Okuyama, Kohei Chiba, Kaede Ishibashi, Keito Oka, Otsutaka Akito, Haruto Nikaido, Hitomi Kosone, Atsushi Suzuki, Taiki Hashimoto, *Radiation Protection Dosimetry,* **200 (16-18)** 1835-1839 (2024); doi.org/10.1093/rpd/ncae082.

[4] Hidenao Hasegawa, Naofumi Akata, Katsuhiko Okuyama, Shinya Ochiai, Hideki Kakiuchi, Shinji Ueda, *Radiation Protection Dosimetry,* **200 (16-18)** 1829-1834 (2024); doi.org/10.1093/rpd/ncae141.

[5] ★Kohei Chiba, Ryoko Suzuki, Hayato Ohtsuka, Katsuhiko Okuyama, *Submitted to J. Chem. Phys,*.

空間的軌道相互作用に基づくπ共役およびキロプティカル特性に関する研究

Study on π-conjugation based on through-space orbital interaction and chiroptical properties

○雨夜　徹（名古屋市立大学大学院理学研究科）

1　研究目的

スピロビフルオレンのようなスピロ構造を有する分子では、スピロ構造に由来する空間的軌道相互作用によるπ共役（スピロ共役）が考えられる。これまでもスピロ共役は研究されてきたが、多数のスピロ構造を１分子内に有する分子の研究はほとんどなかった。申請者は、特異な構造を有するスピロビフルオレンマクロサイクルを最近合成している。また、スピロビフルオレンの連結によりこのような複数スピロ構造部位を有する多様な分子群を構築することが可能である。また、スピロビフルオレンは適切に置換基を導入するとキラル化合物になる。申請者らはこれまで、キラルなスピロビフルオレン化合物をビルディングブロックとして、キラル大環状化合物の合成を報告してきた。このような化合物群は、キロプティカル材料として期待される。キラルスピロビフルオレン大環状化合物における空間的軌道相互作用に基づくπ共役を明らかにするとともに、そのキロプティカル特性における構造物性相関も計算化学的に明らかにすることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

スピロシラビフルオレン環状３量体およびスピロビフルオレン環状６量体について、計算化学的手法で構造、分子軌道およびそのエネルギー、キロプティカル特性等について調査した。計算は Gaussian 16 (G16RevC.02)を用いて行った。

3　研究成果

キラルなスピロシラビフルオレン環状３量体について、計算化学的にキロプティカル特性、特に円偏光発光特性を調査した。励起状態の計算を CAM-B3LYP-D3/6-31G(d)の条件にて、D_3 対称性で構造最適化と TDDFT 計算を行ったところ、予想される円偏光発光の非対称性因子 $g_{\mathrm{lum,\,calc}}$ 値は-5.8×10^{-2} と大きいものであった。これは、D_3 対称性に由来し、遷移電気双極子モーメントおよび遷移磁気双極子モーメントの水平方向のモーメントが打ち消されたため、それらのベクトルが反平行となったことが一つの要因である。一方、円偏光発光を実測したところ、得られた $g_{\mathrm{lum,\,exp}}$ 値は-1.2×10^{-3} と約 1/50 の値であった。計算が実測を再現できないのは、構造に問題があると考え、励起状態の構造最適化で１つのビフルオレニルユニットを平面化した C_2 対称構造を作成し、構造最適化と TDDFT 計算を行ったところ、遷移電気双極子モーメントおよび遷移磁気双極子モーメントは反平行にならず、$g_{\mathrm{lum,\,calc}}$ 値は-1.3×10^{-3} と小さくなったが、実測を再現することができた。したがって、適切な対称性で計算することが、g 値の予測には重要であることが明らかになった。なお、このキラルなスピロビフルオレン環状３量体の分子軌道を観察すると、スピロ共役が見られた。HOMO も LUMO も１：２に分裂していた。スピロ共役の大きさは、いずれも 0.06 eV と小さな値であった。軌道のエネルギーに

関しては、対応するスピロ炭素化合物に比べ、今回調査したスピロケイ素化合物は、ケイ素の影響で、HOMO も LUMO もエネルギーが下がっており、特に LUMO のエネルギーは 0.18 eV 下がっていた。

キラルなスピロビフルオレン環状６量体について、計算化学的に考察を行った。キラルなスピロビフルオレン環状６量体は、温度可変 ^{1}H NMR 実験における低温領域の測定から２回対称性の構造が示唆されている。そこで、対称性を D_6、D_3、D_2 対称性とそれぞれ初期構造を作成し B3LYP-D3/6-31G(d,p)にて構造最適化を行って、その安定性を比較した。その結果、向かい合うビフルオレニル部位がスタックするように折り畳まれた D_2 対称性の構造が最も安定であることが明らかになった。これは実測とも矛盾しない。D_2 対称性の構造の分子軌道を確認すると、スピロ炭素回りの軌道の相互作用によるスピロ共役が見られた。HOMO-1 と HOMO-2 のスピロ共役では、スピロ炭素回りの p 軌道の符号がミスマッチになっていた。それに対し、HOMO-4 と HOMO-5 のスピロ共役では、スピロ炭素回りの p 軌道の符号がマッチにしていた。また、計算により円二色性スペクトルをシミュレーションしたところ、コットン効果を再現することができた。

4　発表実績または予定

★メトキシ化スピロビフルオレン環状 3 量体ラジカルカチオンの分子内電子移動
○今井友也・酒巻大輔・青柳忍・雨夜徹　（名市大院理、阪公大院理）
第４８回有機電子移動化学討論会、ポスター発表、大阪公立大学 I-site なんば、2024.6.21-22
★メトキシ化スピロビフルオレン環状三量体の合成と特性
○今井友也・青柳 忍・雨夜 徹（名市大院理）
第 34 回基礎有機化学討論会、ポスター発表、札幌コンベンションセンター、2024.9.11-13
★キラル環状スピロシラビフルオレニレンの合成とキロプティカル特性
○中薗里菜・胡 維哲・廣瀬崇至・青柳 忍・雨夜 徹（名市大院理・京大化研）
第 34 回基礎有機化学討論会、口頭発表、札幌コンベンションセンター、2024.9.11-13
★π共役系スペーサーにより環拡大したキラルスピロビフルオレン環状化合物の合成と特性
○中薗里菜・雨夜徹　（名市大院理）
第１４回 CSJ 化学フェスタ２０２４、ポスター発表、タワーホール船堀、2024.10.22
★キラルスピロビフルオレンが拓く構造有機化学
○雨夜 徹　（名市大院理）
第 17 回有機π電子系シンポジウム、招待講演、口頭発表、KKR 鎌倉わかみや、2024.12.13
★π共役系スペーサーを持つ拡張型スピロビフルオレン環状多量体の合成とキロプティカル特性
○中薗里菜・雨夜 徹　（名市大院理）
第 17 回有機π電子系シンポジウム、ポスター発表、KKR 鎌倉わかみや、2024.12.13
★キラルスピロビフルオレンに基づく大環状分子の合成と円偏光発光
○中薗 里菜、雨夜 徹 (名市大院理)
日本化学会 第 105 春季年会 (2025)、口頭発表、関西大学、2025.3.27
★環状[n]スピロビフルオレニレン誘導体の合成とその一電子酸化体における分子内電子移動
○今井 友也、酒巻 大輔、青柳 忍、雨夜 徹 (名古屋市立大学、大阪公立大学)
日本化学会 第 105 春季年会 (2025)、口頭発表（英語）、関西大学、2025.3.28

5　出版実績または予定

★ Nakazono, R.; Hu, W.; Hirose, T.; Amaya, T. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202401343. Selected as a Front Cover.

★ Kobayashi, S.; Nakazono, R.; Okada, R.; Schramm, M. P.; Amaya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, *97*, uoae098. Selected as a Front Cover.

★ Imai, T.; Amaya, T. *Chem. Asian J.* in press.

★ Nakazono, R.; Amaya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press.

新規擬糖鎖アナログの立体配座解析

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 CH_2-, (*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。

また、擬糖鎖合成のための複数の反応開発研究において、反応基質デザインや反応機構解明のために、中間体および遷移状態の構造を解析することを目的とした。

2　研究方法、計算方法

2-1. 炭素連結型イソマルトースの配座解析

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、CH_2-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（CH_2）基の水素原子をフッ素原子に置換すると、ゴーシュ効果（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。

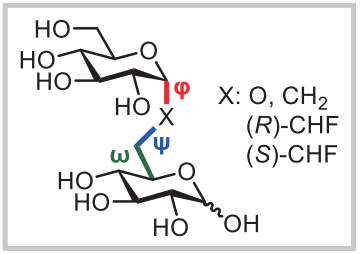


Fig. 1 炭素連結型イソマルトース

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)

2-2. β 選択的 *C*-グリコシル化反応の反応機構解析

光レドックス触媒および Ni 触媒を用いた β-選択的 C-グリコシル化反応において、中間体のグリコシルラジカルの立体配座を Spartan および Gaussian により探索した。また、グリコシルラジカルが Ni 触媒に付加する遷移状態および付加した錯体のエネルギーを ReactionPlus, Spartan, GFN2-xTB, Gaussian を利用して求めた。

3　研究成果

3-1.　昨年度の計算により、イソマルトースの天然型 O-グリコシドおよび CH2, (R)-CHF, (S)-CHF 連結型アナログが有する配座分布をマトリクス表示が可能となった。このうち、活性を有していた天然型、CH2 体に共通する配座が活性発現に重要であると考えられる。しかし 2 種の分子のみに共通する配座は存在しなかった。そこで、イソマルトースの活性には特定の配座の有無ではなく各配座間のつながり（分子の可動性）が重要ではないかと仮説を立てた。そこで、各分子が有するダイナミクスの可視化を目的に、各配座間の回転障壁を Gaussian16 により網羅的に計算した。結果、活性を有していた分子のみが示す特定の配座間遷移を同定できた。

3-2.　β-選択的 C-グリコシル化反応においては、目的生成物の他に、グリコシルラジカルが 1,5 または 1,6-HAT（水素原子移動）を起こした生成物が得られているため、HAT の遷移状態および HAT 後に生じるラジカル中間体のエネルギーを計算した。1,5-HAT の遷移状態は $\Delta G = 18.1$ kcal/mol であり、1,6-HAT の遷移状態よりも 4.5 kcal/mol 安定であった。また、生成するラジカルの安定性は、原系と比較してそれぞれ 1,5-HAT: -3.2 kcal/mol、1,6-HAT: +5.3 kcal/mol であった。1,5-HAT は比較的有利なプロセスであり、生成物も原系より安定である。ただし、目的物の収率が良いことから、1,5-HAT 生成物から続く β-H 脱離による副生成物の形成プロセスが不利であると考察した。β-H 脱離の遷移状態計算は行っていない。

次に、Ni 触媒による β -選択的 C-グリコシル化反応の遷移状態を探索した。計算コスト削減のため、グリコシルラジカルおよび遷移状態、中間体の Ni 錯体の配座探索は、4 位を Ac 保護に簡略化したモデルを使用した。グリコシルラジカルの配座探索の結果、最も安定な配座は $B_{2,5}$ 配座であり、次に ${}^{O}S_2$ (+2.7 kcal/mol)、${}^{4}C_1$ (6.3 kcal/mol) と続いた。これらの配座から遷移状態を探索した。Ni 錯体はシングレットスピン状態の平面 4 配位構造およびトリプレットスピン状態の正四面体型構造を想定し、双方の配座異性体からの遷移状態を網羅的に探索した。Ni 錯体は、C,H,O,N,Si,Ni,Br を含む 124 原子系であり、柔軟な糖骨格、Ac, TIPS 基が多数存在する系であるため、配座の絞り込みには Spartan 及び Gaussian では極めて長時間を要した。そこで、Spartan, MMFF による配座探索の後、分子研の GFN2-xTB を利用して簡単な構造最適化とエネルギー計算を行った。$B_{2,5}$ 配座由来の 148 個、${}^{4}C_1$ 配座由来の 38 個の配座を GFN2-xTB にて最適化した後、安定配座上位 16 個ずつに対して、再度 Spartan, B3LYP-D3/def2SVP により構造最適化した。最後に Gaussian 16 にて uTPSSH/def2TZVP//uTPSSH/def2SVP レベルで構造最適化、エネルギー計算を行い、中間体の Ni 錯体の最安定配座とギブスエネルギーを算出した。さらに、ReactionPlus によりラジカルが Ni 錯体に付加する遷移状態を求めたところ、α 付加の遷移状態は+32.1 kcal/mol と極めて高く、ほとんど進行しないことが明らかになった。一方、β 付加の遷移状態は存在せず、β 付加後の Ni 錯体が最も高エネルギーであった。この遷移状態は、トリプレット電子状態の Ni(II)錯体から生成するものと考えられる。反応設計時の期待通り、グリコシルラジカルにおいて最安定であった $B_{2,5}$ 配座に由来する ${}^{1}S_5$ 配座の遷移状態が最も有利であった。

4　発表実績または予定

1. ○前田和志、千馬鈴華、寄立麻琴、的場博亮、平井剛、β選択的直接 C グリコシル化を基盤としたβ-グルコシルコレステロールの合成、第 61 回化学関連支部合同九州大会、2024 年 6 月 29 日
2. ○前田和志、千馬鈴華、寄立麻琴、的場博亮、平井剛、β選択的直接 C グリコシル化を基盤としたβ-グルコシルコレステロールの合成、第 5 7 回天然物化学談話会、2024 年 7 月 4 日
3. ○Makoto Yoritate, Takahiro Moriyama, Natsuho Moritsuka, Shunsuke Ono, Azusa Saika, Wakana Kusuhara, Takahiro Nagatake, Eri Ishikawa, Jun Kunisawa, Sho Yamasaki, Naoki Kato, Go Hirai、Divergent synthesis of linkage-editing α-galactosylceramides: A strategy to create pseudo-glycans with altered biological activities、The 31st International Carbohydrate Symposium、2024 年 7 月 14 日
4. ○Taishi Miura, Takahiro Moriyama, Hiroyuki Koshino, Suyong Re, Makoto Yoritate, Go Hirai, Kiyoshi Yagi、Conformational distribution analysis of linkage-edited pseudo-glycans with QM/MM molecular dynamics simulations、Glyco-core Symposium 2024、2024 年 7 月 16 日
5. ○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 シミュレーションによる連結部編集型擬糖鎖の配座ダイナミクス解析、第 43 回日本糖質学会年会、2024 年 09 月 12 日
6. 寄立麻琴、森塚夏帆、木谷憲昭、越野広雪、平井剛、炭素連結型擬メリビオサミンの合成および機能評価、第 43 回日本糖質学会年会、2024 年 09 月 12 日○前田和志、千馬鈴華、寄立麻琴、的場博亮、平井剛、β選択的直接 C グリコシル化を基盤としたβ-グルコシルコレステロールの合成、第 41 回日本薬学会九州山口支部大会、2024 年 11 月 23 日
7. ○前田和志、千馬鈴華、寄立麻琴、的場博亮、平井剛、β選択的直接 C グリコシル化を基盤としたβ-グルコシルコレステロールの合成、日本薬学会第 145 年会、2025 年 03 月 29 日

5　出版実績または予定

1. Natsuho Moritsuka, Noriaki Kiya, Takahiro Moriyama, Hiroyuki Koshino, Makoto Yoritate, Hiroaki Matoba, Go Hirai, Linkage-Editing of Melibiosamine: Synthesis and Biological Evaluation of CH2- and CHF-Linked Analogs, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 11909‑11920.
2. Taishi Miura, Takahiro Moriyama, Hiroyuki Koshino, Suyong Re, Makoto Yoritate, Go Hirai, Kiyoshi Yagi, Manuscript in preparation.
3. Suzuka Chiba, Wakana Kusuhara, Makoto Yoritate, Taishi Miura, Kazushi Maeda, Haruto Takamura, Hiroaki Matoba, Eri Ishikawa, Sho Yamasaki, and Go Hirai, Manuscript in preparation.

有機典型金属化合物を用いた合成化学，構造化学

Synthetic and structural chemistry with main group organometallic compounds

○吉田　拡人，対馬　拓海，平岡　勇太，友田　和希（広島大学）

1　研究目的

我々は 13 族元素（ホウ素）や 14 族元素（ケイ素，スズ）などの典型金属元素を活用した有機合成化学，構造化学を研究領域としている．典型金属元素を含む有機化合物の性質，遷移金属元素（Cu や Pd など）による結合活性化，芳香族性や光物性などの解明を研究目的とする．有機ホウ素化合物は現代有機化学の根幹を支える最重要求核種の一つであり，様々な炭素骨格構築反応を実現できる．しかし，反応制御が未達成な領域も多く，例えば鈴木ー宮浦クロスカップリング（SMC）や銅触媒ヒドロホウ素化などにおける反応性の制御因子の特定には至っていない．2023 年度，貴センターの計算機器をフル活用することで，有機ボロン酸誘導体のルイス酸性を統一的に評価できる Ammonia Affinity（AA）を用いた計算手法の開発に成功した（Yoshida, *RSC Adv*. **2023**, *13*, 2451.）．2024 年度は，AA 法をはじめとする化学的物性の定量化手法により得られた有機ホウ素および有機スズ化合物のルイス酸性ならびに立体環境に関するデジタルデータを基盤として新規触媒反応の開発を目的に研究を推進した．

2　研究方法，計算方法

本研究では貴センターの Gaussian 16 および ReactionPlus を使用した．Gaussian 16 を使用した DFT 計算により各分子の構造最適化およびエンタルピー算出を行った（主に使用した関数：M06-2X/def2-SVP, B3LYP/6-31G(d), ωB97X-D/Def2-TZVPP）．有機ホウ素とルイス塩基であるアンモニアのエンタルピーの和とアンモニア付加後の対応する四面体構造のエンタルピーとの差より AA の値を算出し，構造最適化したホウ素化合物および銅触媒の座標データを SambVca 2.1 に入力することで，各分子の立体的サイズの定量化した値（Percent Buried Volume：%V_{bur}）を算出した．これらデジタルデータ化された化学的物性と各反応の反応性および化学選択性の相関関係の調査を行なった．また ReactionPlus を活用し，Nudged Elastic Band（NEB）法に基づく反応経路全体の最適化および遷移状態構造探索を行い，SMC や銅触媒ホウ素化反応を対象とした反応機構の解明を推進した．

3　研究成果

2024 年度，本研究グループは広範なホウ素化合物のルイス酸性を AA 法により定量化し，その値と SMC 反応性の相関を明らかにした．さらに AA 値が小さく反応性が低いとされる B(dan)部位を対象とした銅–パラジウム協働触媒および弱塩基を用いた穏和条件で進行する新規 SMC を開発し，実用的な化学選択的連続カップリングを達成した（図 1，発表論文 1）．本反応における反応機構に関し，銅触媒が有機ホウ素反応剤のアリール基に配位した後に六員環遷移状態を経てトランスメタル化する経路を，量子化学計算によって明らかにした．

また，AA および%V_{bur}により得られたホウ素部位の化学的物性が，アルキンの銅触媒ホウ素化の位置選択

性と密接に相関することを明らかにした．これにより，AA および%V_{bur} を指標としホウ素部位をデザインすることで，一般的なホウ素化の位置選択性（アンチマルコフニコフ選択性）を逆転させる高難度内部選択的ホウ素化を達成した（図 2，発表論文 2）．以上は，貴センターの計算機器の利用によって炭素－ホウ素結合の形成および変換反応の研究領域を広げた成果といえる．

図1. AA の値と鈴木－宮浦クロスカップリング (SMC) の反応性との相関

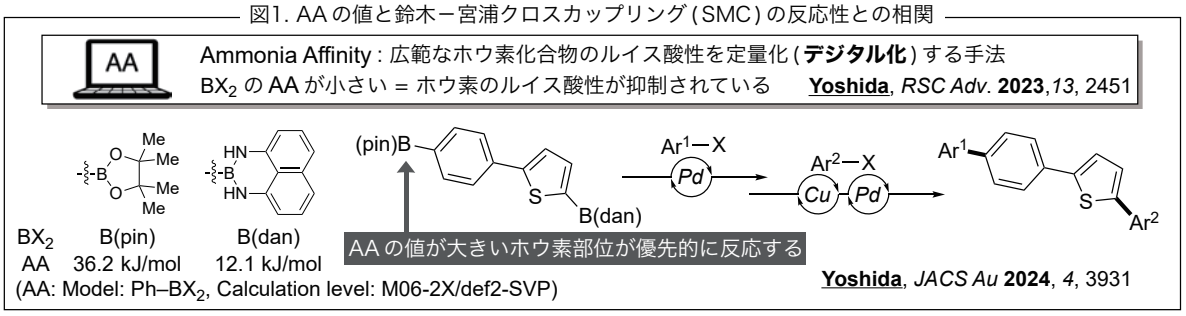
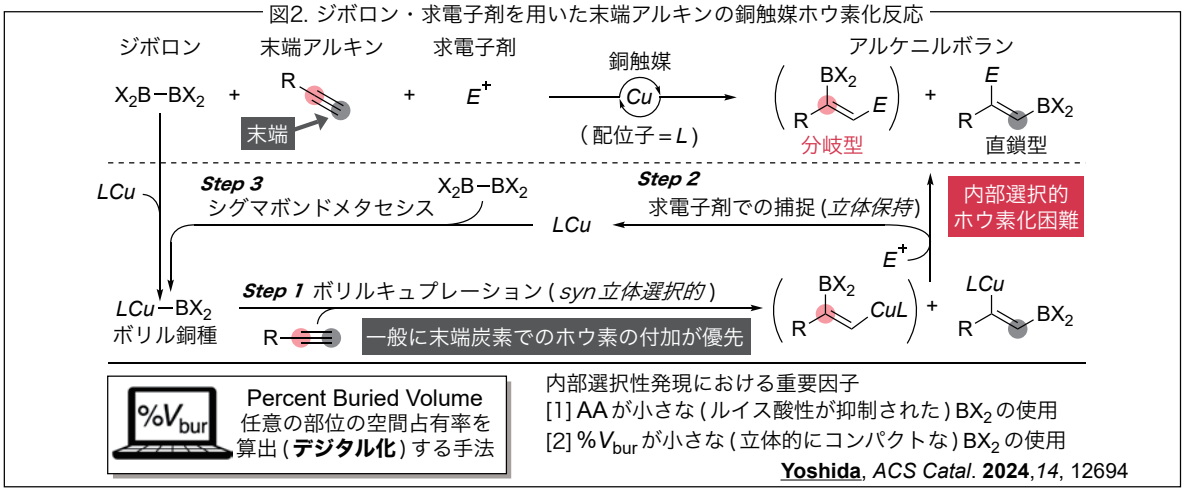


図2. ジボロン・求電子剤を用いた末端アルキンの銅触媒ホウ素化反応



4　発表実績または予定

★前田磨緒，中本真晃，対馬拓海，吉田拡人，アルキンの銅触媒ヒドロホウ素化の位置選択性制御因子：B(pin)型五員環ボロン酸エステルのアルキル置換基の効果，日本化学会第 105 春季年会，2025 年 3 月

★髙田雅樹，中本真晃，対馬拓海，吉田拡人，銅触媒を用いる高難度末端アルキンの内部選択的カルボホウ素化反応，日本化学会第 105 春季年会，2025 年 3 月

5　出版実績または予定

★1．K. Tomota, J. Li, H. Tanaka, M. Nakamoto, T. Tsushima, H. Yoshida, Weak Base-Promoted Direct Cross-Coupling of Naphthalene-1,8- diaminato-substituted Arylboron Compounds. *JACS Au*, **2024**, *4*, 3931.（IF = 8.5, Q1）

★2．T. Tsushima, M. Nakamoto, H. Yoshida, Modulation of Lewis Acidity and Steric Parameters in Cyclic Boronates: Copper-Catalyzed Internal-Selective Borylation of Challenging Terminal Alkynes. *ACS Catal*. **2024**, *14*, 12694.（IF = 11.3, Q1）

★3．Y. Hiraoka, T. Imagawa, K. Nakanishi, H. Kawabe, M. Nakamoto, T. Tsushima, H. Yoshida, Surefire generation of stannylpotassium: highly reactive stannyl anions and applications. *Chem. Sci*. **2024**, *15*, 15152.（IF = 7.9, Q1）

★4．K. Miyazaki, M. Maeda, T. Tsushima, H. Tanaka, M. Nakamoto, H. Yoshida, Tunable Lewis acidity of B(mdan): A balance between stability and reactivity, 投稿中

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，津田洸輝

（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エナンチオあるいは位置選択的反応について，計算化学的にその機構を明らかにすることを目的とした。前年までに，ペプチド部分に仮の三次元構造を割り当てて DFT 計算を行うのみでは，良い結果を与えないことが分かっていたので，今回は分子動力学（MD）法でペプチド部分の三次元構造の候補を抽出した上で量子化学計算を行う計画とした。

2　研究方法、計算方法

量子化学計算では Gaussian16 を用い，M06-2X/6-31G**レベル，scrf=(solvent=THF もしくは H2O)にて DFT 計算を行った。MD 計算では，Amber24 ないしは Gromacs2024.4-CUDA を用い，溶媒としては水の他にクロロホルム，THF を設定して計算を行った。

3　研究成果

MD 計算では, 生体分子に特化した Amber を用いるとペプチド単独ならば信頼できる計算結果を与えるが，ペプチド N 末端が基質と結合した反応中間体のエナミンの計算では，有機化学の常識と相容れない構造が得られ，精査の結果ソフトウェア（Antechamber）によるパラメータの割り当てに問題があることが分かった。Gromacs ではそのような問題は生じないが，計算対象の大部分を占めるペプチド部位の分子構造の信頼性が Amber より低いと分かった。一方で，ペプチド触媒によるトリエナミン経由のアルキル化反応において，ペプチド部分の構造を大幅に簡略化したモデルを用いて反応中間体の DFT 計算を行ったところ，実験結果と整合することが分かった。また，低分子キラルアミン触媒による不斉[3+2]環化付加反応における共溶媒の水の重要性についても，DFT 計算によって明らかにすることができた。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

★Q. Liu, K. Akagawa, K. Kudo, Peptide catalyzed regio- and enantioselective ε-alkylation of γ-branched 2,4-dienals via trienamine activation, *Chem. Commun.* **61**, 5467-5470 (2025).

★Q. Liu, I. Yoshikawa, K. Okuyama, K. Kudo,　Asymmetric synthesis of spiro[oxindole-3,2’-pyrrolidine]s through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition via cycloreversion of precursor isatinimine homodimer, *Org. Biomol. Chem.*, **23**, 1098-1103 (2025).

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 amphidinolide N の構造・配座解析

Structural and conformational analysis of complex marine macrolide amphidinolide N toward complete stereo determination by total synthesis

○村田 佳亮、今村 巧、今村 公耀、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 amphidinolide N の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。また、海洋マクロリド iriomoteolide 類、enigmazole 類、exiguolide 類の構造活性相関を明らかにするため、構造解析を行った。

2 研究方法、計算方法

Amphidinolide N の候補構造や、合成中間体に対して、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/ωB97X-D/6-31+G**
また、同様の手法で、海洋マクロリド iriomoteolide 類、enigmazole 類、exiguolide 類の構造解析も実施した。上記は全て Gaussview6, Gaussian 16W にて実施。

3 研究成果

Amphidinolide N は、1994 年に単離報告されて以来、全合成が達成されていない。小林らは 2013 に構造式 **1** を提唱した（図 1）。林らは構造式 **2** を合成し、Trost らは des-epoxy 体 **3** を合成した。近年、津田らは構造式 **4** を提唱した。我々は、これらの構造式と立体異性体を複数計算し、報告されている天然物の NMR データと照合した。現在は構造式 **4** の合成を進めている。

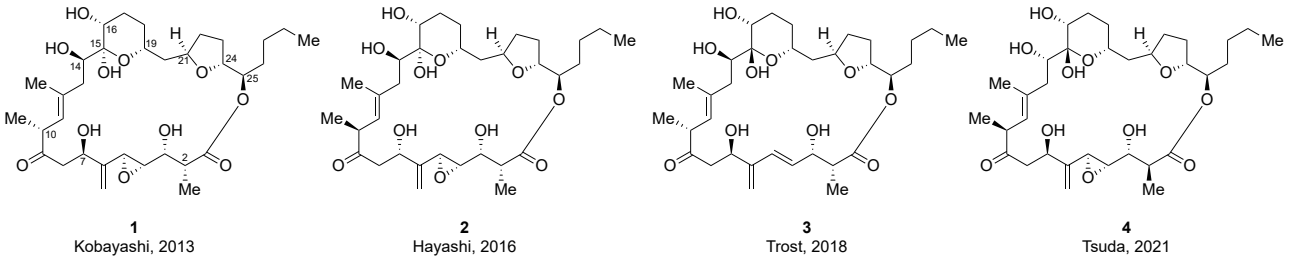


図 1. Amphidinolide N の提唱構造式、および合成が達成された構造式

また、我々は海洋マクロリド iriomoteolide 類、enigmazole 類、exiguolide 類それぞれの立体異性体をいくつか合成し、細胞毒性試験を実施していた。そこで、構造活性相関を一部解明するため、構造解析を行った。exiguolide 類については、マクロ環の配座変化に伴って側鎖の向きが変化し、細胞毒性に影響していると示唆する結果が得られたため、この結果を含めた論文を投稿した。

4　発表実績または予定

〈論文投稿〉　　1, 2 は投稿済み。3 は投稿準備中。

1) Obana, T.; Nakajima, M.; Nakazato, K.; Nakagawa, H.; Murata, K.; Tsuda, M.; Fuwa, H.
Iriomoteolide-1a and -1b: Structure Elucidation by Integrating NMR Spectroscopic Analysis, Theoretical Calculation, and Total Synthesis
Journal of the American Chemical Society, **2024**, *146*, 29836-29846.

2) Murakami, R.; Mori, T.; Murata, K.: Fuwa, H.
Total Synthesis of Exiguolide Stereoisomers: Impact of Stereochemical Permutation on Reactivity, Conformation, and Biological Activity
The Journal of Organic Chemistry, **2025**, *90*, 753-767.

3) K. Ohyama, T. Masuda, K. Sakamoto, A. Yoshimura, K. Tatsumoto, K. Murata, H. Fuwa
Total synthesis of (–)-enigmazole A by the macrocyclization/transannular pyran cyclization strategy: Application to structure-activity relationship investigations

〈学会発表〉

4) 村上怜花、森 冬萌、村田佳亮、不破春彦
イグジグオリドの立体異性体の合成、立体配座解析と活性評価
日本化学会第 104 春季年会、講演番号 H933-4am-08、2024 年 3 月 21 日、日本大学船橋キャンパス.

5) 中島美結、尾花知紘、中里一貴、中川颯人、村田佳亮、津田正史、不破春彦
イリオモテオリド-1a および-1b の全合成と全立体配置決定（口頭発表＋ポスター発表）
第 125 回有機合成シンポジウム、講演番号 OP-12、2024 年 11 月 7 日、早稲田大学国際会議場.
優秀発表賞

6) Obana, T.; Nakajima, M.; Nakazato, K.; Nakagawa, H.; Murata, K.; Tsuda, M.; Fuwa, H.
Iriomoteolide-1a and -1b: Structure elucidation by integrating NMR spectroscopic analysis, theoretical calculation, and total synthesis (poster presentation) ICCEOCA-17, PD-08, December 1, 2024, Academia Sinica, Taipei.

7) 今村公耀、今村 巧、鵜口隼人、不破春彦
アンフィジノリド N の全合成研究：北半球部分の合成
日本化学会第 105 春季年会、講演番号 A305-3am-10、2025 年 3 月 28 日、関西大学千里山キャンパス.

8) 立本今日子、高取祐希、村田佳亮、不破春彦
ポリシトロール A の全合成と構造改訂
日本化学会第 105 春季年会、講演番号 A305-2am-02、2025 年 3 月 27 日、関西大学千里山キャンパス.

9) 中島美結、尾花知紘、村田佳亮、津田正史、不破春彦
イリオモテオリド-1a の立体異性体の合成と構造活性相関
日本化学会第 105 春季年会、講演番号 A305-3am-11、2025 年 3 月 28 日、関西大学千里山キャンパス.

以下、予定。（審査中含む）

10) 中島美結、尾花知紘、中里一貴、中川颯人、村田佳亮、津田正史、不破春彦
イリオモテオリド-1a および-1b の全合成と全立体配置決定
第 67 回天然有機化合物討論会、講演番号、2025 年 9 月、東北大学百周年記念会館川内萩ホール.

5　出版実績または予定

なし

真空中でのポリオール水溶液の凍結過程

Freezing processes of droplets of polyol aqueous solutions in a vacuum

○吉岡　拓哉、寺嵜　亨（九州大学大学院）

1　研究目的

純水を冷却すると、273.15K(0 ℃)の凝固点では凍結せず過冷却状態となり、冷却速度と凍結核生成速度との競合で決まるある瞬間に凍結核が生成される。凍結核が生成される時点の温度を凍結核生成温度と呼び、純水を 1 気圧下、冷却速度 10 K/s の条件で冷却した場合、235 K 程度である。ここに、不凍液として使用されるエチレングリコール(EG)をはじめとしたポリオール化合物を混合すると、水の凍結核生成温度が低下することが知られている。これは、ポリオールが水の凍結核形成を阻害するためと考えられている。ところが、その詳細は明らかにされておらず、凍結に関わる水素結合ネットワークの形成と阻害のメカニズムの解明が待望されている。そこで、ポリオール水溶液の低温での MD シミュレーションを行い、分子スケールで凍結過程を解明する。特に、凍結核生成速度に注目し、水溶液の凍結過程について知見を深める。

2　研究方法、計算方法

EG 水溶液(モル分率 0.5%および 2.0%)での凍結核生成速度を算出するためのシミュレーションを行った。具体的には、ある初期サイズの結晶核に対して温度一定の条件でシミュレーションを行うと、核は成長もしくは融解する。温度を変えながらシミュレーションを繰り返すと、核の成長と融解が拮抗する臨界温度が求まる。この時、この初期サイズが、その温度における臨界核サイズである。臨界核サイズは古典的な核生成理論に基づく解析的な関係式により凍結核生成速度に換算できるため、種々の温度に対して臨界核サイズを求め、凍結核生成速度の温度依存性を得た。シミュレーションには GROMACS を用いた。

計算方法としては、最初に、シミュレーションする温度付近で、凍結核を含まない溶液のみについて平衡化を行った。次に、平衡化した溶液の大きさに応じたサイズの球状の氷核を挿入し、5 つの初期構造を作る。これらの初期構造に対して、代表的な温度 3 点で、30 ns の分子動力学シミュレーションを行う。同じ温度・圧力のもとで、初期条件（各原子への速度の分配）を変えたシミュレーションを 10 回行い、平均をとった。

3　研究成果

EG 水溶液について 5 つの異なる初期核サイズを用意し、種々の温度でシミュレーションを行った。その結果、温度 5 点で臨界核サイズを決定でき、さらに凍結核生成速度を算出した。こうして求めた凍結核生成速度の温度依存性は純水のものとは異なり、低温側で立ち上がりが急になる兆候が見出された。

4　発表実績または予定

★Freezing processes of liquid droplets in a vacuum: Pure water vs. polyol aqueous solution
（@Mini Symposium on Liquids2024.7.6 ポスター（国際学会））
★真空中の水液滴の凍結過程：ポリオール添加効果の観測と分子動力学シミュレーション
（@分子科学討論会 2024.9.20 ポスター）
★ポリオール添加した水液滴の真空中での凍結過程
（@溶液科学シンポジウム 2024.10.23 ポスター）

5　出版実績または予定

Computational study of ice nucleation rate in water and ethylene glycol aqueous solution using molecular dynamics (MD) simulation（執筆中）

ペプチド化学に関する諸課題の計算化学研究

○林剛介、中津幸輝、中村元紀（名古屋大学大学院）

1　研究目的

Cys-Pro (システイン-プロリン)配列による C 末端ジケトピペラジンチオエステル形成反応はペプチド固相合成法に適した優れたチオエステル前駆体の一つである。この反応は、Cys 残基での *N-S* アシルシフトの平衡反応、2,5-ジケトピペラジン(DKP)化反応の連続的な反応で構成されているとされていた。しかし、我々の研究から、今まで提唱されていた反応機構を覆すような 7 員環のチオエステル構造を持つ反応中間体が観測されため、新たに図 1 に示すような反応機構を想定した。さらに、Pro 残基における γ 位修飾や α 位メチル修飾型の Cys (α-Me-Cys)などの誘導体を、これら Cys-Pro 配列による C 末端ジケトピペラジンチオエステル形成反応において適用したところ、大きく反応効率が変化することがわかった。この新規反応機構と置換基効果について、Density Functional Theory (DFT)計算を用いて詳細な化学的な洞察を得ることを目的とする。

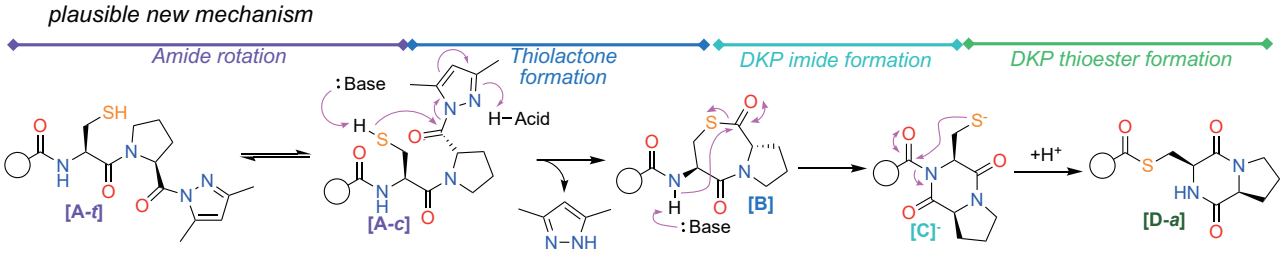


図 1.　A plausible new mechanism of thioester formation of Cys-Pro-*LG* through a 7-membered-ring thiolactone intermediate.

2　研究方法、計算方法

この新たな反応機構が合理なものかどうかを Gaussian 16 Rev.C.01 による計算化学によって検討した。計算条件は M062X/6-311+(d,p) SMD(water)を使用した。脱離基としては実験に合わせて pyrazole を選択した。

3　研究成果

以下図 2 に計算結果をまとめた Energy diagram を示す。各反応ステップのエネルギーは室温でも十分に進行するような適切なエネルギー値の範囲内に収まっている。反応律速となっているのは amide rotation や Thiolactone formation の過程（共に ΔG‡ = 20-22 kcal/mol）と想定される。また DKP imide formation (*S-N* acyl shift)の過程について、7 員環チオエステル中間体においては exo パッカリングにおいてアミドとチオエステルが近接しており、amide プロトンの引き抜きが起こると容易に反応が進行することが予想される。

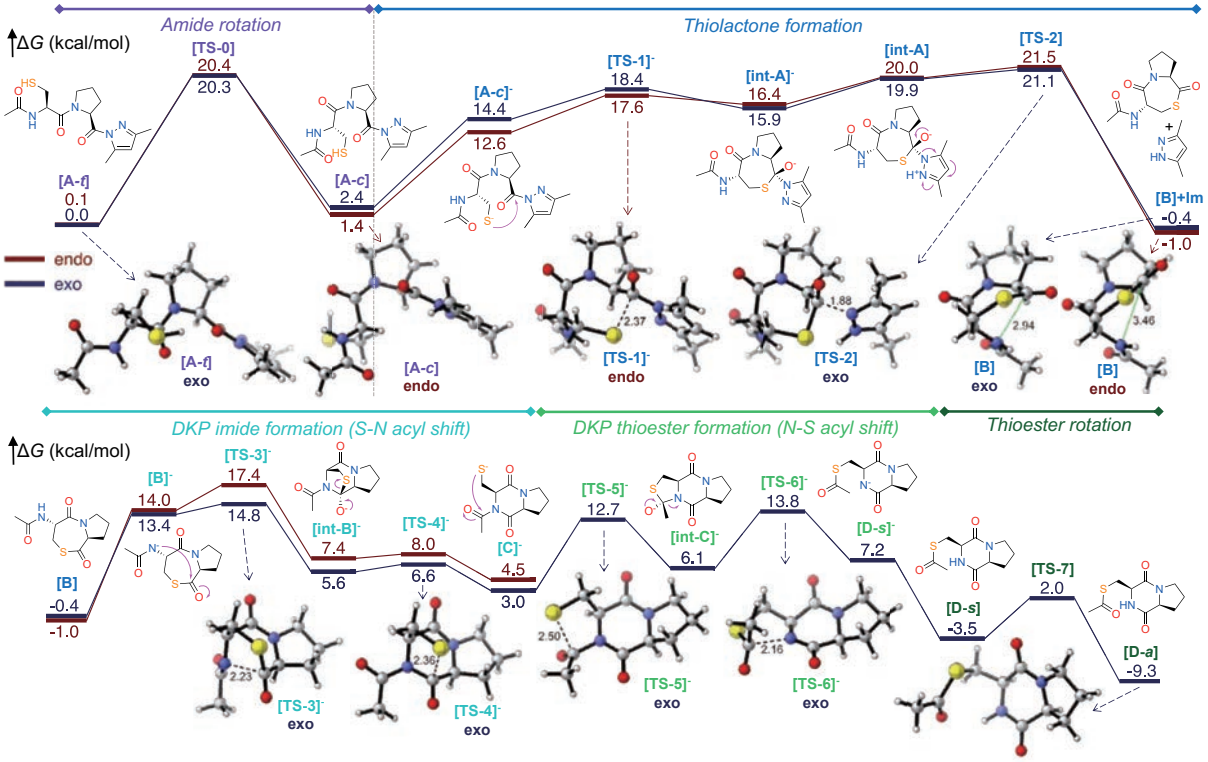


図 2.　DFT computed reaction coordinate of Cys-Pro-pyrazole.

また Pro における γ 位修飾の影響について、水素ドナーを持つ Pro(4*S*-OH)を用いた際は Thiolactone formation において carbonyl が立ち上がった四面体中間体/TS を水素結合によって安定化していることが計算結果より分かった(図 3 左 magenta)。その一方で、水素ドナーを持たない Pro(4*S*-OMe)を用いた際はこの四面体中間体の O^- と OMe 基が立体的に反発してピロリジン環のパッカリングを歪め(図 3 右)、TS のエネルギーを増加させていると想定される(図 3 左 orange)。これら置換基ごとの TS のエネルギーの傾向は実験事実と合致しており、本反応の置換基効果を化学的かつ合理的に説明する計算結果を得られている。

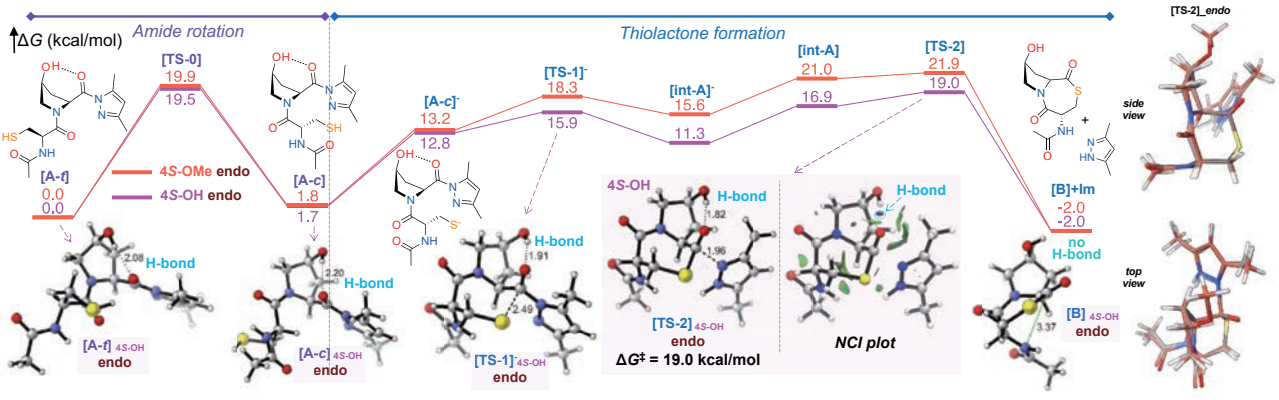


図 3.　(left) DFT computed reaction coordinate of Cys-Pro(4*S*-OR)-pyrazole. Magenta: 4*S*-OH. Orange: 4*S*-OR, (right) Overlay of calculated structures of [TS-2] (4*S*-OMe: orange, Pro: gray).

4　発表実績または予定

特になし。学術論文として発表後に学会等で発表する予定である。

5　出版実績または予定

以上の内容は今後学術論文として発表する予定である。

金触媒を用いたプロピレンエポキシ化反応に関する理論的研究

Theoretical Investigation on Propylene Epoxidation on Gold-supported Catalysts

○濱田　諭敬（大阪大学）

1　研究目的

Ti を含む担体（anatase 型 TiO_2やチタノシリケート）に金ナノ粒子を担持させた触媒は H_2および O_2の存在下でプロピレンエポキシ化反応を進行させる。しかしながら、これらの触媒を用いたプロピレンエポキシ化反応では転化率が低く、実用化の大きな障害となっている。近年、Ti と同族元素である Zr を含む ZrO_2を担体とした Au 触媒においても、anatase-TiO_2やチタノシリケートを担体とする Au 触媒に比べ活性は劣るものの、一定の触媒活性を示すことが報告されている。そこで本研究では、転化率向上のための指針を得ることを目的に、これらの異なる担体上の Au 触媒における触媒活性の違いを DFT 計算により理論的に解析した。

2　研究方法、計算方法

全ての計算は申請者が独自にインストールした VASP で行われた。まず反応機構を推定し、平衡構造とそれらをつなぐ遷移状態を最適化し、反応機構を求めた。

3　研究成果

本研究では、ZrO_2担体上でのプロピレンエポキシ化反応の反応機構を DFT 計算により明らかにした。Au は H_2の活性化およびプロピレンの吸着サイトとして、Zr は ZrOOH の生成サイトとして機能することが示された。この反応は、我々が以前に報告した Au/TiO_2触媒における機構と同様であった。ZrO_2担体を用いた場合も、TiO_2と同様に、H_2により還元された Zr が O_2に電子を供給して O_2^-を生成し、その後、活性種である ZrOOH が形成されることが明らかとなった。反応の律速段階は、O 原子がプロピレン分子に挿入される過程であり、その活性化エネルギーは ZrO_2上での方が高く（Au/ZrO_2: 1.37 eV、Au/TiO_2: 1.10 eV）、この傾向は実験における触媒活性とも整合する結果であった。さらに、生成した ZrOOH の分解過程において、TiO_2上の対応種 TiOOH と比較して、ZrOOH は熱力学的および速度論的に分解しやすいことが示唆され、これも実験結果と一致した。

以上の結果から、プロピレンエポキシ化反応における触媒活性は、（1）O 原子挿入反応の活性化エネルギー、および（2）活性種の安定性に強く依存していることが示された。

4　発表実績または予定

★第 135 回触媒討論会 2025 年 3 月

★MQM2025　2025 年 5 月

5　出版実績または予定

Y. Hamada et al *Catal. Lett.*, 154 pp.5948 2025

★金担持 ZrO2 触媒上プロピレンエポキシ化反応機構の解明について論文執筆中

異元素添加金属ナノクラスターの電子・幾何構造の探究

Exploring the electronic and geometric structures of doped metal nanoclusters

○堀尾　琢哉、青沼　優奈、鈴木　悠太、能見　倫、平川　未歩、牛木　優太、
川村　右京、寺嵜　亨（九州大学大学院理学研究院）

1　研究目的

本研究では、異元素添加金属ナノクラスターの電子・幾何構造を、実験および理論計算により探究する。具体的には、研究提案者が発案した超高効率光電子イメージング法[T. Horio et al., *Rev. Sci. Instrum.* **93** 083302 (2022)]を用いて同ナノクラスターの電子構造を観測し、密度汎関数理論による構造最適化計算を援用することで、幾何構造に関する知見も得ることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

マグネトロンスパッタ法により異元素 X が添加された銀クラスター負イオン Ag_NX^-を気相合成し、超高効率光電子イメージング法により価電子の束縛エネルギーに加え、軌道角運動量を評価した。計算では、Gaussian 16 を用いた構造最適化計算より Ag_NX^-の最安定構造を探索した。その後、光電子スペクトルの理論シミュレーションを行い、実測結果と比較することで、予測された最安定構造を検証した。

3　研究成果

ここでは得られた成果の一例として、添加元素 X を Al とした系について報告する。波長 320 nm (光子エネルギー3.87 eV)の直線偏光レーザーにより、Ag_NAl^-(N = 4–17)から光電子を放出させ、その運動エネルギー分布(光電子スペクトル)ならびに放出角度分布を得た。構造最適化計算で得られた最安定構造に対し、その電子束縛エネルギーを元にした理論光電子スペクトルを合成し、実測と比較した。その結果、幾何構造に関しては、1) $4 \le N \le 14$ の全てのサイズにおいて、添加元素である Al 原子が Ag 骨格の表面に露出すること、2) N = 15 では、表面露出型に加え Al 原子が Ag 骨格に内包された構造が共存すること、3) N = 16、 17 では、内包構造が最安定であることを明らかにした。特に N = 16 は、16 個の銀原子が対称性の高い（T_d）骨格を形成し、その中心に Al 原子が位置することが分かった。一方、電子構造に関しては、i) 銀やナトリウムなど一価金属クラスターで形成される電子殻構造（1S, 1P, 1D, 2S, 1F…）が Ag_NAl^-(N = 4–17)でも見られること、ii) 1D と 2S 軌道の順序が表面露出型と内包型で異なることを明らかにした。

4　発表実績または予定

★「アルミニウム添加銀クラスター負イオンのサイズ発展に伴う電子・幾何 構造の変化 : 光電子イメージングと密度汎関数理論による研究」能見 倫、 鈴木 悠太、牛木 優太、 松本 一陽、 堀尾 琢哉、寺嵜 亨、第 18 回分子科学討論会(京都) 2024 年 9 月 18 日(水) ポスター発表 1P016

5　出版実績または予定

以上の成果を原著論文として今年度中に公表予定。

近赤外発光性ポルフィリンの電子構造の理論解析

○森末　光彦（京都工芸繊維大学）

1　研究目的

生体組織の光の透過性は近赤外波長域で最大となり，また光は本質的に波長が長くなるほど散乱の影響を受けにくくなる性質から，近赤外波長域での生体深部の造影技術は未踏の生命現象を解明するとされている．熱ノイズを回避しながら近赤外波長光を検出する軍事技術の民生利用が可能になったものの，HOMO–LUMO ギャップが狭くなるほど励起子が熱失活しやすくなる「エネルギーギャップ則」の克服が課題である．これまでに我々は非晶性ポルフィリン会合体が近赤外発光を示すことを現象論的に見出していた．本研究では，非晶性ポルフィリン(π)がエネルギーギャップ則を打破して近赤外発光する構造–機能相関の解明を目指して，会合体形成の熱動力学的パラメータ，薄膜中の分子配列，フェムト秒分光の実験観察結果を総括的解釈を理論的検証することにより，近赤外発光材料技術の確立を目指した．

2　研究方法、計算方法

分子サイズの大きいポルフィリン誘導体は，密度汎函数法（Gaussian 16）による電子構造の合理化は計算コスト面での課題がある．基底関数を 6-311G(d,p)に固定し，各汎函数での構造最適化を行って同じ計算レベルで TD-DFT 計算を行なって励起エネルギーを算出し， π の実験観察結果を再現できる汎函数の選定を行なった．

3　研究成果

理論計算では B3LYP と PBE1PBE1 が実験結果と比較的良好な相関を示した（図 1）．一般的な B3LYP を汎函数として， π の会合体構造の最適化構造を行い，これが実験結果と照らして合理的であることを確認した．

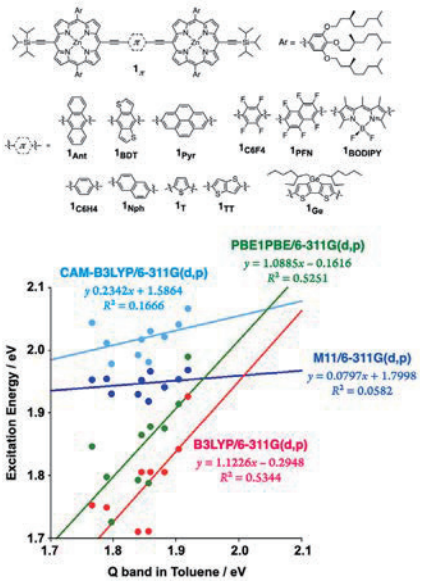


図 1.　π の実験値と汎函数の相関．

4　発表実績または予定

★ Minami Nakamura, Yukiyasu Kashiwagi, Mitsuhiko Morisue; Comprehensive analysis of C–H···π(alkyne) interactions in the crystal packing of diastereomers of 1,2-di(7'-methoxynaphth-1'-yl)-3,6-di(7''-*n*-propylphenylethynyl)benzene. *CrystEngComm* **2024**, *26*, 3964–3872. DOI: 10.1039/d4ce00495g

★Mitsuhiko Morisue, Minami Nakamura, Kenya Shinozaki, Munetaka Iwamura, Hiroyasu Masunaga, Sono Sasaki, Koichi Nozaki; Manipulating exciton dynamics in glassy porphyrin assemblies toward near-infrared luminescence. 投稿準備中.

5　出版実績または予定

なし

シクロパラフェニレン内カルベンの電子状態に関する研究

○安倍　学、梶川　空（広島大学）

1　研究目的

カルベンは中性な二価の炭素化学種であり、一重項と三重項の二つの電子状態をとる。この電子状態の違いによって異なる性質を示すため、最安定電子状態の制御は重要である。我々は、シクロパラフェニレン（CPP）骨格にカルベンを組み込んだ CPP カルベンを設計し、ベンゼン環の数に応じてカルベン中心の結合角を変化させることで、スピン状態の制御できるのではないかと考えた。また、CPP カルベンに類似した構造の化合物においてメビウストポロジーの発現が報告されており[1]、CPP カルベンにおいても同様のトポロジーと、それに起因する芳香族性が発現する可能性が期待される。本研究では、CPP カルベンの電子状態およびメビウストポロジーの発現について、実験と理論の両面から明らかにすることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

本研究では、CPP カルベンの理論的な物性予測について、Gaussian 16 を用いた量子化学計算を行う。物性予測で扱う計算方法は DFT 法による構造最適化、振動解析、NMR 計算による NICS 値の算出などである。さらに、カルベンのエネルギー予測には電子相関が強く影響するため、MP2 法と QCISD(T)法を組み合わせた G3MP2 法による高度なエネルギー計算も試みる。

3　研究成果

本研究では、計算科学研究センターの利用を通じて、CPP カルベンのメビウストポロジーに関する知見を得た。具体的には、CPP カルベンについて、DFT 法により対称性の異なる配座異性体を構造最適化した結果、C2 対称性を持つ配座において、メビウストポロジーおよび芳香族性の発現がともに示唆された。

4　発表実績または予定

★ Kajikawa K, Murata R, Kayahara E, Yamago S, Abe M. Study on Electronic Configuration of Carbenes Embedded in Cycloparaphenylene Unit, 26th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry (26th ICPOC), China, Aug 2024. (Poster presentation)

5　出版実績または予定

★ Kajikawa K, Martins F, Murata R, Kayahara E, Yamago S, Wu J, Abe M. Carbenes Embedded in Cyclic Paraphenylenes: Detection, Ground State Spin-multiplicity, and Möbius Topology. ChemRxiv. 2025; doi:10.26434/chemrxiv-2025-h3lv9

★Kajikawa K, Martins F, Murata R, Kayahara E, Yamago S, Wu J, Abe M. Carbenes Embedded in Cyclic Paraphenylenes: Detection, Ground State Spin-multiplicity, and Möbius Topology, ja-2025-07447d (投稿中, Submitted on May 4, 2025)

参考文献

[1] S, Yamago. *et al*. *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2023**, *62* (2).

アシルメタロイドの特異な反応性が可能にする分子変換

Molecular Transformation Enabled by Characteristic Reactivities of Acylmetalloids

○増田　涼介, 矢野　珠己, 草間　博之（学習院大学理学部化学科）

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。

1　研究目的

高周期カルコゲノカルボニル化合物は、電子豊富なカルコゲンにより興味深い反応性を示すが、未だ有機合成への利用例は少ない。本研究では、セレノカルボニルにヘテロ元素が置換した、高周期アシルメタロイドの合成および反応性について検証することを目的とした。特に、理論計算によりヘテロ元素が形成する軌道について知見を得ることに加え、遷移状態計算により反応の活性化障壁を比較することに焦点を当てた。

2　研究方法、計算方法

理論計算による計算対象は主にアミド型の(セレノカルバモイル)ホスフィンおよびその誘導体とし、遷移状態計算に関しては、実験系で発見したセレン選択的メチル化反応について知見を得ることとした。すなわち、Gauss View を用いて job を作成し、Gaussian-16 により計算を実行した。最適化条件は主に TPSSTPSS-D3/def2SVP/def2TZVP(Se)とし、一点計算によるエネルギーの見積や NBO 解析には M062X/def2TZVPP/aug-cc-pVQZ-pp(Se) を適用し、それぞれ SMD によって溶媒効果を導入した状態で計算を行った。

3　研究成果

(セレノカルバモイル)ホスフィンとメチルトリフラートの反応について、セレン原子およびリン原子上でメチル化が進行した際の活性化障壁を求めたところ、それぞれ 17.3 および 18.2 kcal/mol であった。これは実験系においてセレノイミニウム塩とホスホニウム塩が 95:5 の割合で生成したこととよく一致する結果であった。なお、この検討において、最適化の汎函数を HSE06 とし、セレンの基底関数は aug-cc-pVTZ-pp とすると最もよい結果が得られることが明らかとなった。これらの結果は、設計・合成した(セレノカルバモイル)ホスフィンの ambident 性をよく説明するものであり、反応剤による元素の選択性を理解する上で重要なものである。本研究による成果は Chemical Communications 誌に受理

4　発表実績または予定

★ (セレノカルバモイル)ホスフィン誘導体の合成、構造および反応性
矢野 珠己、増田 涼介*、草間 博之*日本化学会第 105 春季年会 2025 年 3 月 27 日

5　出版実績または予定

★ Ryosuke Masuda*, Tamaki Yano, Hiroyuki Kusama*
″Selenoamides with two reactive sites: synthesis, structures, and dual reactivity of (selenocarbamoyl)phosphines"
***Chem. Commun.* 2025, *61*, 4955–4958.**

高周期典型元素を含む低配位化学種、環状共役系の電子状態の精査

Elucidation of electronic structure of low-coordinated chemical species and cyclic conjugated systems containing heavier main group elements

○笹森　貴裕、正田　浩一朗（筑波大学）

1　研究目的

アルケン(>C=C<)やアルキン(–C≡C–)などのπ結合は、機能性有機分子の性質を決める骨子となる重要な官能基である。それらを構成する炭素原子をケイ素などの高周期典型元素に置き換えた高周期典型元素π結合は、極めて反応性が高いために合成・単離は困難であるものの、小さい HOMO-LUMO ギャップ等の機能性や反応性に優れているため、機能性分子の官能基部位としての活用が検討されている。特に、安定な環状π共役系である、ベンゼンに代表される芳香族化合物は、有機化学において重要な役割を果たしている。ベンゼンを構成する炭素原子をケイ素などの同族の高周期典型元素で置き換えた化合物は、「無機ベンゼン」とも呼ばれ、高周期典型元素π結合の特徴が反映された特異な構造・物性を示すと考えられるが、芳香族安定化の効果がある程度あるものの依然として反応性は極めて高く、合成は困難である。我々は、高周期典型元素を含むジシラベンゼン、ジゲルマベンゼンなどの芳香族化合物を、本来の性質を損なわずに自己多量化や原子価異性化を起こさない分子設計を駆使し、安定な化合物として合成・単離することに成功している（図 1）。1,2-ジシラベンゼンおよび 1,2-ジゲルマベンゼンの合成・単離に成功し、特に 1,2-ジゲルマベンゼンの Ge2C4 環が非平面構造をもつことを明らかとした。さらに、高精度の X 線回折実験を行い、これら 1,2-ジシラベンゼンおよび 1,2-ジゲルマベンゼンの精密差電子密度解析を行った。その結果、ケイ素原子間およびゲルマニウム原子間の電子密度は小さく、弱いπ結合性を示すことが分かり、それゆえ、著しく芳香族性が低下しているといえることがわかった。しかし、芳香族性とは、実験によりわかる物性値ではなく、理論的な概念に基づく指標であるため、実験により求められた電子密度分布を理論化学により正確に評価した上で、その芳香族性を議論する必要がある。そこで本研究課題では、Gaussian を用いた大規模計算により、高周期典型元素を含む[4n+2]π電子環状共役系について、その電子状態を体系的に明らかとし、実験値と併せて検証することで、高周期典型元素を含む環状共役系について、その芳香族性・反芳香族性の新しい概念を確立する。

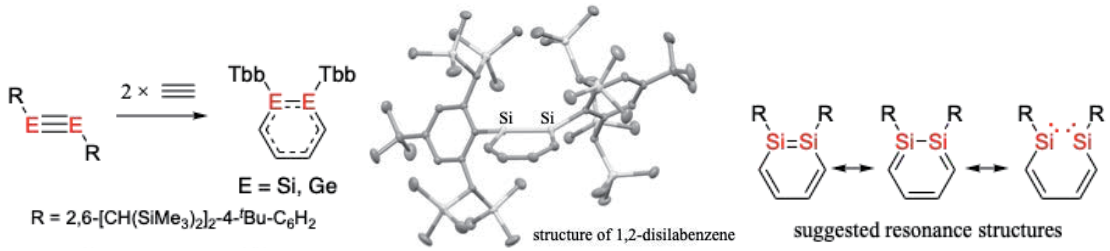


図 1.　ジメタラベンゼンの構造とメタリレンの寄与

2　研究方法、計算方法

実験的に得られた構造情報を初期構造として Gaussian16 により最安定構造を計算し、TD-DFT、GIAO による分光特性の解析、NBO7.0 による結合性評価を実施。B3PW91-D3(BJ)汎関数を用い、基底関数は 6-311G(3d)（軽元素）および SDD（高周期元素）を採用した。

3　研究成果

また、1,2-ジシラベンゼンをはじめとした、高周期典型元素が環内で隣接した環状共役系の共鳴構造は、二価二配位化学種（メタリレン）の寄与を有する（図 1 右）。そこで、本研究では高周期元素の低配位化合物の電子状態や反応経路について明らかにし、高周期典型元素を含む環状共役系に関する知見を得るべく理論計算を行った。我々は、ホスフィンの配位による熱力学的安定化とかさ高いフェロセニル基による速度論的安定化を用いて、低配位アンチモン化学種（スチベニウム）を合成した（図 2a, 出版実績 5-6)。この化学種は赤色を示すが、TD-DFT 計算を行うことで該当する吸収がスチベニウムに由来することが示唆されたほか、光によりホスフィン配位を可逆的に制御できる可能性を示す結果を得た。また、かさ高いフェロセニル基により安定化された低配位アルミニウム化学種の合成過程で、フェロセニル基の異性化が確認された（図 2b, 出版実績 5-5)。これらの化学種の電子状態を DFT 計算で明らかにし、アルミニウム中心の求電子性に関する知見を得た。現在、この反応機構について検討を進めている。

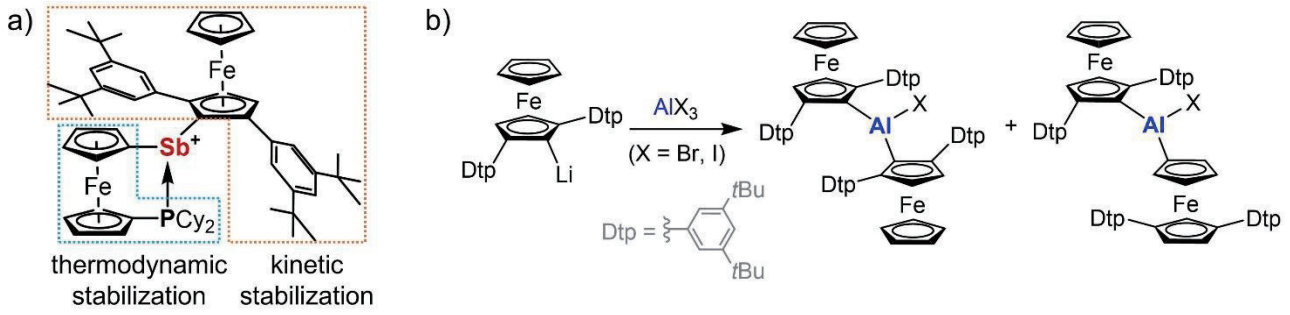


図 2.　本研究の対象化合物 a) ビス(フェロセニル)スチベニウム; b) ビス(フェロセニル)ハロアルマン

4　発表実績または予定

4-1. ★安濟統瑚，笹森貴裕 ”ビス(フェロセニル)ハロアルマン誘導体の合成” 第 50 回有機典型元素化学討論会，P-34，京都，2024 年 12 月

4-2. ★大辻駿介，正田浩一朗，笹森貴裕 ”5,10-ジクロロ-5,10-ジヒドロスチバンスレンの合成、構造、反応性” 日本化学会第 105 春季年会，F2304-4am-04，大阪，2025 年 3 月

5　出版実績または予定

5-1. “The Bis(ferrocenyl)stannylene”, Iijima, K.; Sugamata, K.; Majhi, P. K.; Sasamori, T. *Eur J Inorg Chem* 2024, *27*, e202400198.

5-2. “Synthesis of 2,2,3,3-Tetraphenyl-5,5,6,6,7,7,8,8-octamethyl-2,3,5,6,7,8-hexasilabicyclo[2.2.2]‑octane - a Phenyl-substituted Silicon-containing Cage”, Sato, K.; Sasamori, T. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2024, e202400115.

5-3. “Experimental and Theoretical Characterization of 4π-Electron Möbius Aromatic System of a 1,2-Digermacyclobutadiene”, Sugahara, T.; Hashizume, D.; Espinosa Ferao, A.; Masada, K.; Tokitoh, N.; Sasamori, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, *63*, e202413426.

5-4. ★“A Disila[2]ferrocenophane with a Bridging 9,9’-Bi-9*H*-9-Silafluorene Moiety” Usuba, S.; Morisako, S.; Masada, K.; Sugamata, K.; Sasamori, T. *Molecules*, 2025, *30*, 1361.

5-5. ★“Monomeric tri-coordinated bis(ferrocenyl)haloalumanes” Anzai, T.; Sugamata, K.; Sasamori, T. *Dalton Trans.* 2025, *54*, 1360–1364.

5-6. ★“A Stibenium Stabilized by Intramolecular Coordination from a Phosphine” Kawamoto, S.; Masada. K.; Sasamori, T. *Chem. Asian J.* in press (DOI: 10.1002/asia.202401871).

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 艷、三輪 和範、二村 沙樹、伊藤 悠馬、西元 大陽

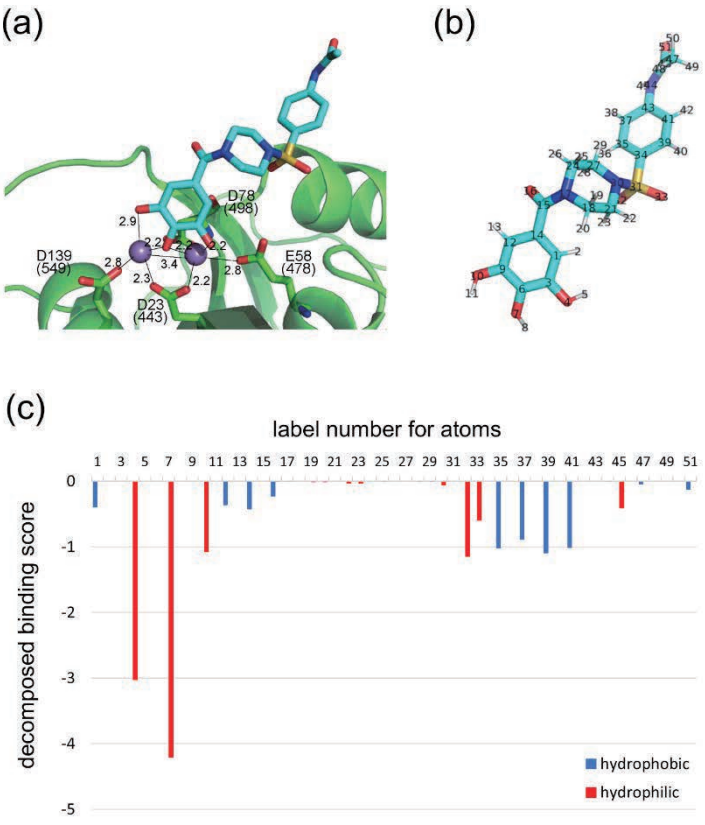
（千葉大学大学院薬学研究院）

1　研究目的

ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）感染症の化学療法では、ウイルスの複製と増殖を阻害する様々なタイプの薬剤が利用可能である。薬剤耐性ウイルスの出現が、HIV-1 感染症治療における懸念となっているため、既存の薬剤の標的以外に作用する薬物は有用である。HIV-1 逆転写酵素の RNase H 活性には、承認された阻害剤が存在しない。RNase H の活性部位には、触媒作用に必要な 2 つの金属イオンが含まれている。ピロガロール構造を有する化合物は、活性部位の金属イオンにキレートして、阻害効果を示す。ピロガロールを有する阻害化合物の一つと、HIV-1 RNase H ドメイン組換え蛋白質剤 p15Ec との X 線結晶構造解析を実施する。結晶解析から、分子力学計算を行い、化合物中の各原子の結合スコアへの寄与を調べる。ピロガロールに結合するピペラジン部分は RNase H ドメインとの相互作用に必要ではないことが推測される。そこでピペラジンを他の化学基で置換して誘導体を発生させる。計算によりそれらの結合ポーズを最適化し、ピロガロール部分が活性部位の金属イオンと配位を維持することを確認した後、結合スコア上位の化合物を、新規阻害薬として選びだす。

2　研究方法、計算方法

結合親和性に対する化合物の各原子の寄与を調べるために、結晶構造から構築した薬物-タンパク質複合体モデルを構築し、分子力学計算を行った。標的部位への結合親和性を増加させるための化合物修飾の指針を得る目的で、ピロガロールに連結するリンカー部分を他の官能基に変換した。生成した全ての化合物について RNase H ドメインへの結合ポーズを求め、結合スコアを調べた。



力場計算により予測された p15-Ec 組換えタンパク質の RNase H ドメインにおける化合物の最適結合構造。原子間距離は Å 単位で示した。すべての水素原子と水分子は、省略されている。(b) 最適化された結合構造における化合物の化学立体配座。水素原子を含む各原子のラベル番号が割り当てられる。(c) 化合物の各原子の結合スコアへの寄与。青と赤の列は疎水性と親水性の相互作用を表す。原子のラベル番号は (b) の化学構造に示す。

3　研究成果

HIV-1 の RNase H 活性は抗レトロウイルス化学療法の格好の標的となる酵素機能である。ピロガロール部分を有する阻害化合物は、新規クラスの阻害化合物として以前から報告されていた。X 線結晶解析構造から、ピロガロール上の 3 個のヒドロキシル酸素原子が活性部位の金属イオンと配位していることが示唆された。中心のヒドロキシル酸素原子は二つの金属イオンの中心に位置し、他の二つの酸素はいずれかの金属イオンの近くに位置していた。金属イオンへのピロガロール配位を維持しながら、化合物を他の類似構造に計算機内で変換した。変換により 6,757 の化学構造が生成した。すべての生成化学構造について、標的部位との結合ポーズを分子力学計算により予測した。計算した結合スコアを参考に、阻害薬の候補として 12 化合物を選択した。12 個中 9 個はタンパク質表面と化合物の形状を適合させるための不斉中心を含んでいた。化合物変換によって導入された置換基が、Glu478 近傍のポケット空間を適切に占有し、形状相補性が向上した。提案した化合物構造は、HIV-1 RNase H 阻害剤の開発を進める上で、重要な知見になると期待される。

4　発表実績または予定

★[1] T. Hoshino, T. Kamo：Structural Analysis of the Inhibitor Binding to Metallo-β-Lactamase for Compound Design、2025.01.27、第 5 回 CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences（千葉）

★[2] Y. Yalikun, T. Hoshino：Computational design of therapeutic antibodies for drug-resistant bacteria and the evaluation by biochemical and crystallographic analyses、2025.01.27、第 5 回 CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences（千葉）

★[3] Y. Yalikun, T. Hoshino：Computational design of therapeutic antibodies for drug-resistant bacteria and the evaluation by biochemical and crystallographic analyses、2025.01.28、第 5 回 CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences（千葉）

★[4] S. Nimura, T. Kamo, K. Kuroda, Y. Guo, M. Nukaga, T. Hoshino：Binding structure analysis and organic synthesis of IMP-1 inhibitors、2025.01.28、第 5 回 CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry and Biomedical Sciences（千葉）

★[5] Y. Yalikun, T. Hoshino：単純ヘルペスウイルス pUL15C タンパク質の X 線結晶構造解析、2025.03.13, 2024 年度量子ビームサイエンスフェスタ(つくば)

★[6] S. Wei, K. Fujimoto, T. Hoshino：Structure Analysis of an Inhibitory Galloyl Compound bound to the HIV-1 RNase H Active Site and its Computational Modification, 2025.03.13, 2024 年度量子ビームサイエンスフェスタ (つくば)

5　出版実績または予定

★[1] Kamo T., Kuroda K., Nimura S., Guo Y., Kondo S., Nukaga M., Hoshino T. (2024) Development of Inhibitory Compounds for Metallo-beta-lactamase through Computational Design and Crystallographic Analysis. Biochemistry 63, 1278-1286.

★[2] Mojica M. F., Nukaga M., Becka S. A., Zeiser E. T., Hoshino T., LiPuma J. J., Papp-Wallace K. M. (2024) Frameshift Mutations in Genes Encoding PBP3 and PBP4 Trigger an Unusual, Extreme β-Lactam Resistance Phenotype in Burkholderia multivorans, ACS Infect. Diseas., 10, 3810-3820.

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，宮崎 玲，高 敏，Sarinya Hadsadee，大城 海，
加藤 創，遠山 竣介，谷田部 孝文，林 威辰，酒井 春海
（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) 有機ケイ素化合物を用いるリン酸，亜リン酸，次亜リン酸のエステル交換反応機構

(1.2) 銅触媒による光誘起エナンチオ選択的共役付加に関する反応機構

(1.3) AI を用いた不均一系触媒反応のモデル化

(1.4) 金属クラスターと分子の相互作用の機構

(1.5) 金属ナノ粒子の光学応答の超並列第一原理計算

(1.6) ホウ素アザエノラートにおけるアザアルドール反応機構：六員環遷移状態の安定性と選択性の関連性

2　研究方法、計算方法

(2.1) (1.1), (1.2), (1.6)の研究には Gaussian16 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 Quantum Espresso を使用した.

(2.5) (1.5)の研究には SALMON を使用した.

3　研究成果

(3.1) 有機ケイ素化合物を用いるリン酸，亜リン酸，次亜リン酸のエステル交換反応機構

リンは、肥料、食品、医薬品などさまざまな物質に含まれるが，ほぼ 100%輸入に依存しており，経済安全保障上の重要性が高まっている．リン資源の有効活用の観点から，下水汚泥焼却灰などの未利用リン資源が注目されている．しかし，熱力学的かつ化学的に安定であるため，付加価値の高いリン化成品へとケミカルリサイクルする技術は未開発であった．本研究では，産業技術総合研究所触媒化学融合研究センターにおいて，テトラアルコキシシラン（TROS）を用いて、下水汚泥焼却灰から回収した粗リン酸から難燃剤や可塑剤として利用可能なリン酸トリエステルをグラムスケールで合成することが可能となり，我々は DFT 計算に基づく研究を行いリン系におけるエステル交換についても反応機構研究を実施した．

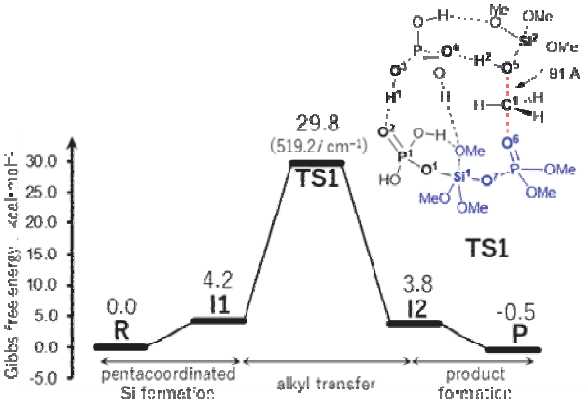


図 1. Gibbs energy diagram for the esterification of phosphorous acid obtained using DFT calculations.

DFT 計算の結果と様々な条件で行われた実験結果をもとに反応機構を提案した．種々の検討の結果，TROS と次亜リン酸の縮合体（図 1，TS1 の構造における青色部分）が主要な活性種になっていることを見出した．

さらに，縮合体におけるアルキル転移が，分子内か分子間であるかを検討した結果，分子間でのアルキル転移がより低い活性化障壁で進行しうることを見出した．すなわち，縮合体が核となってリン酸と TROS を含む水素結合ネットワークが形成され(R), プロトン移動とカップルする遷移状態(TS1)を経てアルキル転移が起きる機構を提案した．また，アルキル転移を受けた縮合体は相互作用するリン酸あるいは亜リン酸，次亜リン酸と新たな縮合体を形成し，動的な触媒としてアルキル転移反応を促進するものと考えられる．本研究成果は，*Angew. Chem. Int. Ed.*で公表し，表紙に採用され，hot paper に選定された．また，NHK おはよう日本（全国版）で放送され，日刊工業新聞などで報道された．

(3.2) 銅触媒による光誘起エナンチオ選択的共役付加に関する反応機構

北大・澤村らは，光誘起銅触媒によるエナンチオ選択的共役付加反応を開発した．可視光照射下で，銅(I)／キラル NHC 触媒を用いることで，アシルシランの α,β-不飽和ケトンおよびアルデヒドへの共役アシル化が促進され，多様な 2 置換 1,4-ジカルボニル化合物がエナンチオ過剰体として合成されるものである．我々の研究室では，同反応の DFT 計算を行い，反応機構の解析を行った。

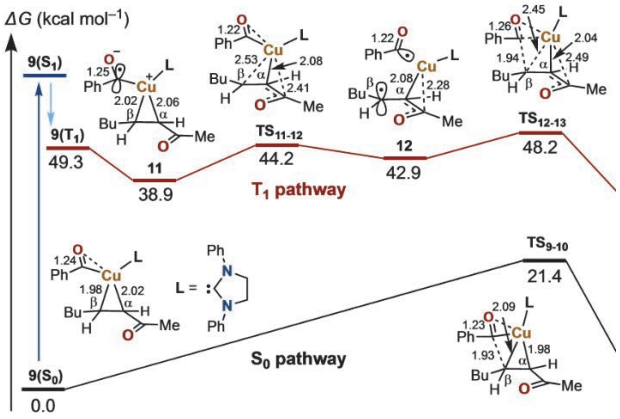


図 2. Gibbs energy diagram for the photoinduced copper-catalyzed enantioselective addition of acylsilanes obtained using DFT calculations.

計算の結果，アルケン配位アシル銅錯体の銅からアシルへの電荷移動（すなわち金属-配位子間電荷移動 (MLCT)）励起（図２, I1）を経るメカニズムを持つことが示唆された．MLCT 励起の後，電子的および幾何学的な変化が起こり，三重項状態の β-ラジカル-C-エノラート-Cu(II)-アシル錯体（I2）が生成される。この錯体はアシルラジカル的な性質を持ち、銅の配位圏内で容易に励起状態の C–C 結合形成を引き起こし，1,4-共役付加生成物を与えることを提案した。一重項状態における活性化障壁は 21.4 kcal mol^{-1} であるのに対し，三重項励起状態を経ると 9.3 kcal mol^{-1} にまで減少し，光誘起プロセスの有効性が計算によって明らかになった．本成果は，Chem. Eur. J.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．

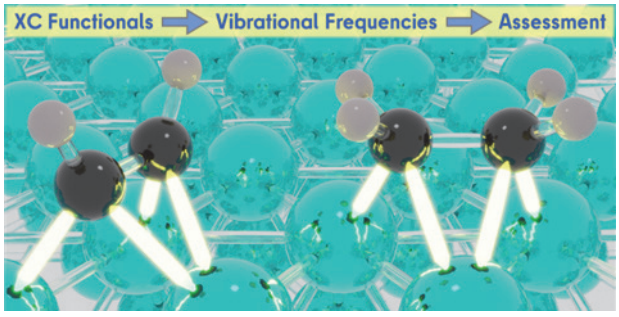


図 3. Vibrational frequencies utilized for the assessment of exchange–correlation functionals in the description of metal–adsorbate systems: C_2H_2 and C_2H_4 on transition-metal surfaces

AI に対して理論データを用いる場合，用いる理論手法の精度は AI そのものの精度にも大きく影響を与える．特に，近似密度汎関数理論の精度は，交換—相関(XC)汎関数の選択に大きく依存する．本研究では，特に RPBE および mBEEF 汎関数に焦点を当て, C2H2 および C2H4 と Cu, Pt, Pd, および Rh の(111)表面との相互作用を記述する上での XC 汎関数のパフォーマンスを評価した．特に，吸着分子の構造や振動数，および吸着エネルギーに焦点を当てた．重要な点として，金属表面に吸着した分子の振動数の実験値は，XC 汎関数のベ

ンチマークに通常使用される吸着エネルギーなどの物理量と比較して豊富に存在するため，評価指標として有用であると見込まれる．振動数の報告された実験値に対する RPBE と mBEEF の平均パーセント誤差 (MPE) は、それぞれ 0.64% と-3.88%であった (36 データ点). 吸着エンタルピーについては, RPBE と mBEEF は，報告された実験値 (7 データ点) に対して，それぞれ 27.61%と-59.81% の MPE を示した．以上の結果から，検討対象の系に対しては，RPBE のパフォーマンスは mBEEF よりも優れており，より多くの系に対する XC 汎関数のベンチマーク指標として吸着分子の振動数が適していることが示された．本研究成果は Catal. Sci. Technol.誌にて公表した．

(3.4) 金属クラスターと分子の相互作用の機構

不均一系触媒に用いる貴金属の微細化が進められるなかで，金属クラスターと分子の相互作用について理解の深化が求められている．小分子や金属表面の触媒作用は，フロンティア軌道や d バンドセンターから解釈されてきた．しかし，金属クラスターとなると，電子構造や幾何構造が複雑なために，触媒作用の理解は容易ではない．そこで我々は，金属クラスターの触媒作用を明らかにするべく研究を進めている．

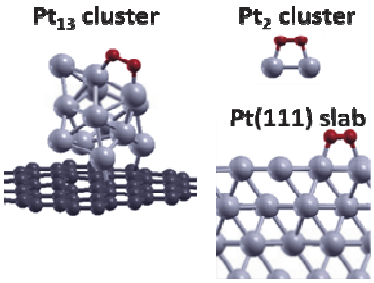


図 4. O_2 adsorption on the graphene supported Pt_{13} cluster, Pt_2 cluster, and Pt(111) slab investigated in this study.

グラフェン担持 Pt_{13} クラスターへの酸素分子の吸着について，DFT 計算を行った．Pt_2 や Pt 薄膜（Fig. 5）についても同様に計算を行い，酸素吸着にともなうエネルギーや電子構造の変化を比較した。その結果，Pt_{13} クラスターでは，吸着サイトに依存して 1 eV 程度も吸着エネルギーが変化していた．そこで，吸着サイト依存性を明らかにするべく，酸素吸着にともなう局所状態密度の変化を解析した．その結果，Pt 薄膜では，広いエネルギー範囲で状態密度の変化が生じることが分かった．一方，Pt_{13} クラスターでは，フェルミレベル近傍の状態密度の変化の総量によって吸着強度が決定づけられていることが見いだされた．Pt クラスターへの分子吸着に特有の電子構造変化が明らかになった．この成果は Phys. Chem. Chem. Phys.誌にて発表し，フロントカバーとして採択された．

(3.5) 金属ナノ粒子の光学応答の超並列第一原理計算

貴金属ナノ粒子を用いた光触媒の開発が盛んに進められている．しかし，金属ナノ粒子と半導体や分子からなる複雑な系の光学応答の機構を明らかにすることは容易ではない．そこで我々は，高い並列化効率を有する第一原理計算プログラム SALMON の共同開発を進めつつ，SALMON を用いた大規模計算によって，ナノ物質の光学応答について研究を進めている．

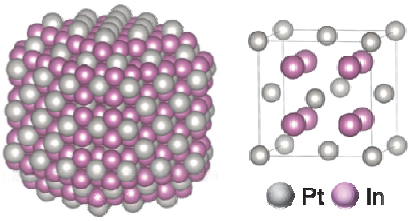


図 5. (a) $Pt_{249}In_{432}$ nanoalloy investigated in this study and (b) the crystal structure of $PtIn_2$.

可視域に局在表面プラズモン共鳴(LSPR)吸収を示す材料としては，周期表 11 族の金属(Cu，Ag，Au)のみが使われてきた．そうしたなかで，京大化研の寺西研究室にて，C1 型の $PtIn_2$ ナノ粒子が可視域に LSPR 吸収を示すことが見いだされた．そこで，LSPR の発現機構を明らかにするべく，$Pt_{249}In_{432}$ ナノ粒子の計算を行った(図 5)．光吸収スペクトルを計算したところ，$Pt_{249}In_{432}$ では可視域の 2.8 eV に LSPR に由来するピークが見いだされた。LSPR 発現の機構を明らかにするために，光励起電子ダイナミクスを解析した．その結果，$Pt_{249}In_{432}$ では，ナノ粒子表面にて LSPR に起因する電子の集団振動が生じるとともに，ナノ粒子内部では各 Pt 原子周りで大きな変位の電子分極が生じていた．内部での大きな変位の分極は，少ない電子で効率的に LSPR のエネルギーを低下させる．本研究から，C1 型の比較的疎な構造と電子構造によって LSPR の波長や強度が決定されていることが見いだされた．本研究成果は Adv. Sci.誌にて公表した．

(3.6) ホウ素アザエノラートにおけるアザアルドール反応機構 : 六員環遷移状態の安定性と選択性の関連性

ホウ素エノラートを用いたアザアルドール反応は，高いジアステレオ選択性を持つ炭素-炭素結合の形成を

可能にし，広く研究されてきた．その遷移状態（TS）は，ホウ素を含まないエノラートにおける六員環 TS の理論に基づいて理解されてきたが，そもそも椅子型と舟型の遷移状態の安定性が決まる原因については理解されていなかった．我々は岡大・三浦研究室と同反応機構に関する共同研究を実施し，ホウ素エノラートにおけるアザアルドール反応を題材に, 六員環 TS の安定性の原因, 選択性との関連性に関する研究を行った．

DFT 計算の結果, 実験と一致して syn-E 体が優先的に生成されることが示された．舟型の六員環 TS は E 異性体を与えるのに対し, より不安定なチェア型 TS は Z 異性体を与える. また, syn/anti の選択性は，アザエノラートとベンズアルデヒドの置換基間の相互作用によって決定されることが示された. 簡略化したモデル系の構造歪み解析および固有反応座標解析により，舟型と椅子型の相対的な安定性の起源が明らかになった. 舟型 TS は early TS であるため、反応物がこの TS に到達するために必要な構造歪みは最小限である．また，B-N 脱離の際のボロンとイミン基のルイス対相互作用も TS の相対的な安定性に影響を与える．この相互作用は，舟型 TS では窒素の孤立電子対が関与し，椅子型 TS では π(N=C)軌道が関与する．孤立電子対を介したルイス対相互作用のほうが，π軌道を介した相互作用よりも TS を安定化させることが解析によって示された．さらに、syn/anti 選択性を逆転させる反応設計を提案し，概念実証のための DFT 計算の結果，イミン基の修飾がボート型/チェア型 TS の相対的な安定性を変化させ，anti 生成物を得る可能性が示唆された。本研究成果は，J. Org. Chem.誌にて公表した．

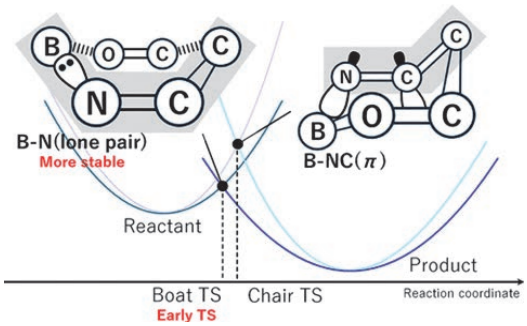


図 6 Relative stability of boat- and chair-type transition states and its relevance to the coordination mode of the leaving group.

4　出版実績または予定

(1) ★Iida, K.; Kato, S.; Hasegawa, J. Disappearance of Electric Double Layer Effects on Electrochemical Reactions: Case of a Chemisorbed Small Species on a Metal Surface at the Electrode/Electrolyte-Solution Interface, *Catal. Sci. Technol*., in press..
(2) ★Lin, W.-C.; Yatabe, T.; Kimura, H.; Yabe, T.; Yamaguchi, K. Azobenzene Synthesis from Only Non-Aromatic Compounds via Catalytic Dehydrogenative Aromatization, *ACS Catal*., in press.
(3) Oiwa, K.; Ikeda, K.; Kurosaki, R.; Sato, K.; Nishi, N.; Tachibana, H.; Haque, Md. A.; Kawawaki, T.; Iida, K.; Negishi, Y. An atomically precise Pt_{17} nanocluster: their electronic structure and high activity for a hydrogen evolution reaction. *J. Mater. Chem. A* **2025**, *13*, 12124-12132.
(4) ★Naganawa, Y.; Sakamoto, K.; Fujita, A.; Morimoto, K.; Ratanasak, M.; Hasegawa, J.; Yoshida, M.; Sato, K.; Nakajima, Y. One-Step Esterification of Phosphoric, Phosphonic and Phosphinic Acids with Organosilicates: Phosphorus Chemical Recycling of Sewage Waste. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202416487.
(5) ★Kongkaew, S.; Ratanasak, M.; Shigeta, Y.; Hasegawa, J.; Parasuk, V. Theoretical Investigation of Sustainable CO_2 Electroreduction to High-value Products Utilizing N-doped/BN-modified Triphenylene-Graphdiyne Catalysts. *Fuel* **2025**, *379*, 133102.
(6) ★Miyazaki, R.; Faraji, S.; Levchenko, S. V.; Foppa, L.; Scheffler, M. Vibrational Frequencies Utilized for the Assessment of Exchange-Correlation Functionals in the Description of Metal-Adsorbate Systems: C_2H_2 and C_2H_4 on Transition-Metal Surfaces. *Catal. Sci. Technol*. **2024**, *14*, 6924–6933.
(7) ★Masuda, Y.; Ueda, Y.; Sueki, A.; Shimosato, J.; Nishimura, K.; Gao, M.; Hasegawa, J.; Sawamura, M. Photoinduced Enantioselective Triplet Radical Reaction on Metal: Copper-Catalyzed Conjugate Addition of Acylsilanes to α,β-Unsaturated Ketones and Aldehydes. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202402564.
(8) ★Miyakawa, S.; Miyazaki, R.; Miura, T.; Hasegawa, J. A DFT Mechanistic Study on the Aza-Aldol Reaction of Boron Aza-Enolates: Relative Stability of Six-Membered Transition State and Its Relevance to the Coordination Mode of the Leaving Group. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 13913–13922.
(9) Tabaru, K.; Fujihara, T.; Torii, K.; Suzuki, T.; Jing, Y.; Toyao, T.; Maeno, Z.; Shimizu, K.; Watanabe, T.; Sogawa, H.; Sanda, F.; Hasegawa, J.; Obora, Y. Exploring Catalytic Intermediates in Pd-Catalyzed Aerobic Oxidative Amination of 1,3-Dienes: Multiple Metal Interactions of the Palladium Nanoclusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22993–23003.
(10) ★Hirase, H.; Iida, K.; Hasegawa, J. Characterization of Change in the Electronic Structure of Platinum Sub-nanocluster Supported on Graphene Induced by Oxygen Adsorption. *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2024**, *26*, 18530–18537.
(11) ★Matsuyama, T.; Yatabe, T.; Yabe, T.; Yamaguchi, K. Heterogeneously catalyzed thioether metathesis by a supported Au–Pd alloy nanoparticle design based on Pd ensemble control, *Chem. Sci*. **2024**, 15, 11884−11889.

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, Li RunHan, Shaofei Ni, Ahirwar Mini Bharati, Liu Ji-Ren, Huang JiaBo, Bo Zhu, Guan Wei, 村橋哲朗、重田翼
（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, s, p 電子に加え、d 軌道, d 電子が原子価軌道、原子価電子として結合、反応、分子物性の決定に大きな役割を果たしている。d 殻は 5 成分の軌道を持つため、結合性、反結合性軌道に加え、結合に関与しない非結合性 d 軌道が存在するため、d-d 軌道エネルギー差が小さくなると言う特徴がある。このため、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つことが可能な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分子内に含む d 電子複合系は、多様で柔軟な電子状態を取ることが可能になり、その結果、多様な構造、結合、分子物性、反応性を示すことが多い。従って、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、分子磁石などとして、現代の化学の中心的な研究対象となっている。それらの構造、化学結合、分子物性、機能、反応性は基礎化学分野で重要な研究対象であるが、同時に、応用化学においても触媒や機能分子として重要な役割を果たしている。それらの機能と d 電子複合系の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論に基づいて解明し、予測することは、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るとともに、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ぅ、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)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研究対象となっている。

我々は、これまで遷移金属元素や高周期典型元素を鍵成分とする d 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。2024 年度は、(i) 錯体触媒、有機金属化学反応関係の研究として、遷移金属と並んで最近注目されている高周期典型元素であるビスマス(III)錯体による官能基導入反応の反応機構と触媒活性を支配する因子の解明を行い、Rh(I)-Al(I)異核二核錯体による σ 結合の活性化反応の理論的研究に着手した。(ii) 金属錯体の構造と結合に関する研究では、Pd の 3 核クラスターのサンドイッチ錯体の構造、安定性、結合性に関する理論的研究を行い、安定性の理論先導的予測と実験的検証、特徴的な配位結合の解明を行い、対称性の高い構造を持つ Pd13 核錯体の構造に関する理論的研究を行った。さらに、(iii) 金属触媒関係では、Ni(111)面での Au の単一原子触媒による NO-CO 反応の反応機構解明と分散した Au 原子の効果の解明を達成した。紙面の都合上、主な結果について、以下に概要を述べる。

2　研究目的、内容

遷移金属錯体や高周期典型元素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ωB97XD 交換相関汎関数などを用いた。遷移金属元素および高周期典型元素の内殻電子は 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、原子価電子には split-valence 型もしくは triple-zeta 型基底関数を用いた。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。最低限、反応に直接関係する原子や金属に相互作用する原子には d 分極関数を、金属には f 分極関数を加えた。ビスマス(III)錯体の触媒作用に関する研究では、エネルギー変化は MP4(SDQ)計算結果を再現することを確認し、SCS-MP2 計算を用いた。これらの構計算には、主に、Gaussian09 プログラムを使用した。

Ni（111）面での単一原子分散合金触媒の理論的研究では平面波基底と PBE-D3 汎関数を用いて、周期境界条件下での DFT 計算を行った。計算には VASP プログラムを使用した。

3．研究成果

3.1 Pd_3 のサンドイッチ錯体の構造、安定性、配位結合の理論的研究：遷移金属サンドイッチ錯体はフェロセン、クロモセンなど d^6 電子を持つ金属で知られている。Pd や Pt 錯体は＋II 価の d^8 電子配置が安定なため、フェロセンのようなサンドイッチ錯体の報告例は極く少ない。しかし、Pd_3 核錯体ではベンゼン（C6 と略）、シクロヘプタトリエン（C7 と略す）、シクロオクタテトラエン（C8 と略す）、[2.2]パラシクロファン(C16 と略す)などのサンドイッチ錯体が報告され、相対安定性や結合性に興味が持たれている。Figure 1 に示す様に、様々な Pd_3 核サンドイッチ錯体の相対安定性を検討した。$[Pd_3(C6)_2(AN)_3]^{2+}$(AN = CH_3CN) に比べてパラキシレン($C6Me_2^p$)のサンドイッチ錯体は、安定性がいくらか増加するが、[2.2]パラシクロファンを配位子にした$[Pd_3(C16)_2(AN)_3]^{2+}$では安定性は大きく向上する。$[Pd_3(C7)_2(AN)_3]^{2+}$、$[Pd_3(C6)(C8)(AN)_3]^{2+}$、$[Pd_3(C6)(C8)(AN)_3]^{2+}$は単離されているが(Figure 1 内で青字で示す)、それらは Figure 1 でも安定化エネルギーが大きい。これまで、$[Pd_3(C7)(C16)(AN)_3]^{2+}$ は実験的に合成されていなかったが、この錯体よりも安定化エネルギーの小さい$[Pd_3(C7)_2(AN)_3]^{2+}$ が単離されていることから、この錯体も合成可能であることが理論計算から示唆される。実験的に合成を試みたところ、合成に成功した。なお、相対安定性は MP4(SDQ)法では

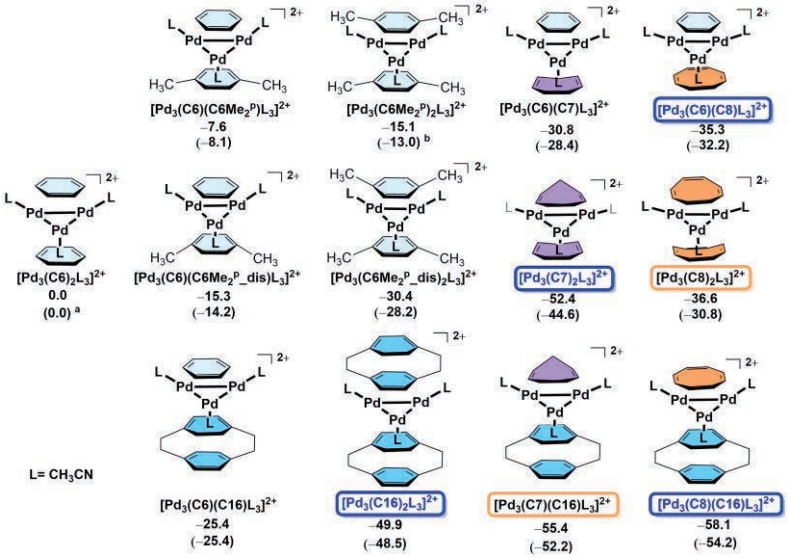


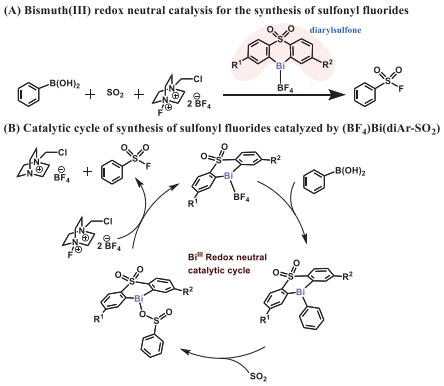
Figure 1. MP4(SDQ)-Calculated Relative stabilities of various Pd_3 Sandwich Complexes[a] [a]$[Pd_3(C_6H_6)_2(CH_3CN)_3]^{2+}$ is energy reference (energy 0.0). Gibbs energy difference is presented in kcal/mol unit, where In parenthesis is total energy difference. A blue name and a orange one represent the experimentally isolated species and the computationally predicted one, respectively.

$[Pd_3(C6)_2L_3]^{2+} \rightarrow [Pd_3(C6)L_3]^{2+} + C6 \quad E_{int}(C6) = -86.6$ kcal/mol (1)
$[Pd_3(C6)(C7)L_3]^{2+} \rightarrow [Pd_3(C7)L_3]^{2+} + C6 \quad E_{int}(C6) = -60.0$ kcal/mol (2)
$[Pd_3(C6)(C16)L_3]^{2+} \rightarrow [Pd_3(C16)L_3]^{2+} + C6 \quad E_{int}(C6) = -56.1$ kcal/mol (3)
$[Pd_3(C6)(C8)L_3]^{2+} \rightarrow [Pd_3(C8)L_3]^{2+} + C6 \quad E_{int}(C6) = -102.2$ kcal/mol (4)

Scheme 1. Trans influence (eq. 1 to 3) and back-side ligand effect (eq. 4)

実験結果に対応するが、M06 による DFT 計算では、必ずしも実験結果に一致する結果ばかりでは無かった。金属錯体の化学ではトランス影響が重要であるが、サンドイッチ錯体ではトランス影響が議論されたことは無かった。(1)式から(3)式を見ると、ベンゼンの配位結合は、トランス位にシクロヘプタトリエン(C7)、[2.2]パラシクロファン(C16)が配位すると弱くなることが示され、トランス影響の存在が示された。興味深いことに、シクロオクタテトラエン(C8)が配位するとベンゼンの配位は強くなる(eq. 4)。これは実験的に、村橋らにより提案されていた back-side 配位子効果が正しいことを理論計算が示したことになる。結合性を、詳細に検討し、その理由が Pd3 核から C8 配位子への電荷移動が大きく、その結果、ベンゼンからの電荷移動が促進されること、また、C8 配位子が特定の d 軌道エネルギーを高くし、Pd_3 核からベンゼンへの電荷移動も強くなるためであることが示された。

3.2 ビスマス(111)錯体の触媒作用；フェニルスルホニルフッ化物の合成に関する研究：ビスマス(III)とジアリールスルホン配位子（diAr-SO_2）の複合体は、最近報告されたアリールスルホンフルオライドの合成に用いられる高周期典型元素錯体触媒で、その触媒作用メカニズムと特異的な置換基効果に興味が持たれる。本研究では構造とエネルギーをそれぞれ DFT と SCS-MP2 計算でもとめ、この触媒反応の理論的研究を行った。この触媒反応は(BF_4)Bi(diAr-SO_2)とフェニルボロン酸（$PhB(OH)_2$）の間のトランスメタル化、(Ph)Bi(diAr-SO_2)の Bi-Ph 結合への SO_2の挿入、および(PhOSO)Bi(diAr-SO_2)の PhOSO 基の Selectfluor によるフッ素化を通して進行する（Scheme 2）。R1 および R2（Scheme 2 西雌 Bi 錯体の置換基）に$(CH_3,\ CH_3)$ あるいは$(CF_3,\ CF_3)$を持つ diAr-SO_2 錯体では trans-metal 化 (Figure 2 の **1Aa_1#1** から **2Aa** の過程)が律速、$(CH_3,\ CF_3)$を持つ diAr-SO_2錯体では trans-metal 化、フッ素化過程(Figure 2 の **5Aa** から **RA** の過程)が同程度の活性化エネルギーで律速である。律速過程の活性化エネルギー（$\Delta G^{o\ddagger}$）は、$(CH_3, CF_3) < (CH_3, CH_3) < (CF_3, CF_3)$ の順に増加するが、大小関係は実験的に得られた置換基効果と一致する。カリウムリン酸塩（K_3PO_4）が存在しない場合、trans-metal 化が困難であるが、K_3PO_4 存在下では$\Delta G^{o\ddagger}$が低くなり、反応が進行しやすくなる。これは、K_3PO_4 がフェニルボロン酸の B–Ph σ結合を活性化すると共に、$B(OH)_2$ 基と静電相互作用し、遷移状態を安定化させるためである。diAr-SO_2 の(R1,R2)置換基は trans-metal 化に重要な役割を果たす：(R1,R2)が$(CF_3,\ CF3)$の場合、K_3PO_4 は Bi(diAr-SO_2)種と強く相互作用し、付加体(Figure 2 で **1Aa_1#1**)が安定化しすぎるため$\Delta G^{o\ddagger}$を増加させる。(R1,R2)が$(CH_3,\ CF_3)$または$(CH_3,\ CH_3)$の場合、付加体の安定化エネルギーはそれほど大きくはないが、$(CH_3,\ CH_3)$の場合では$(CH_3,\ CF_3)$に比べ、遷移状態の不安定化が大きい。これらの結果、(CH_3, CF_3)を有する diAr-SO_2 錯体が最も活性の高い触



Scheme 2 Synthesis of phenylsulfonylfluoride and its catalytic cycle.

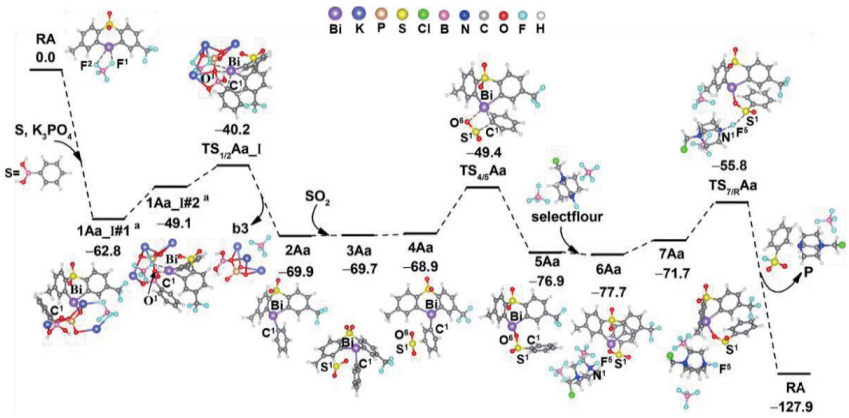


Figure 2. Gibbs energy profile of phenylsulfonylfluoride synthesis from phenylboronic acid catalyzed by Bi(III) complex, where (R1,R2) on the Bi complex are (CH_3,CF_3). The Gibbs energies (in kcal/mol) are

媒となる。 (Ph)Bi(diAr-SO_2)の Bi-Ph 結合への SO_2 挿入反応は比較的容易に進行するが、配位子 diAr-SO_2 の SO_2 基が CH_2 基に置き換えられると、SO_2 挿入反応は困難になる。これは SO_2 基が遷移状態で Bi と相互作用し、遷移状態を安定化させるためである。SO_2 挿入は、Ph 基の SO_2 への求核攻撃により進行する。従って、 Bi 錯体の供与性を強くする(CH_3, CH_3)置換基が最も反応性が高くなると予想されるが、必ずしも(Ph)Bi(diAr-SO_2)の HOMO エネルギー準位だけでなく、$Bi^{\delta+}$–$C_6H_3R^{\delta-}$（R = CH_3 または CF_3）結合の双極子能率や Bi–C_6H_3R 結合エネルギーなどの要因も SO_2 挿入反応の反応性を決定する要因となる。フッ素化は$\Delta G^{o\ddagger}$も小さくΔG^{o} 値も大きく負のため容易に進行する。その$\Delta G^{o\ddagger}$は、diAr-SO_2 の置換基にほとんど依存しない。以上のように、Bi 錯体による触媒反応の様々な疑問を理論化学研究から明らかにした。

3．3　Ni-Au 合金触媒の触媒作用に関する理論的研究: 単原子合金（Single-Atom Alloy; SAA）は、優れた合金触媒として最近大きな注目を集めている。本研究では、DFT 計算を用いて Ni と単原子 Au による SAA を取り上げ、NO-CO 反応における触媒作用を検討した。NO-CO 反応では NO 吸着、CO 吸着、N-O 結合解離、N_2O 生成、CO_2 生成、N_2 生成の素反応過程が含まれる。それら全てを検討し、Figure 3 に検討結果の 1 例を示した。CO 圧が小さい場合 CO は容易に脱離し CO_2 生成は進行しないため、N_2 の生成により NiO_x 表面が形成される。CO 圧が高い場合 CO_2 生成が容易に進行し、$(N)_2$ 吸着表面が得られ、次の触媒サイクルは $(N)_2(NO)_2$ 吸着種から開始される。Au 含有量が増加すると、d 価電子帯の中心エネルギーが低下し、NO の N–O 結合切断の活性化障壁が増加するが、CO_2と N_2の生成の活性化障壁は低下する。したがって、Au 含有量が低い場合は N_2生成が律速過程となり、Au 含有量が高い場合は N–O 結合切断が速度決定ステップとなる。理論計算から Au 含有量に対する火山型プロットが得られ、最適な Au 含有量は約 6%であることが示された。

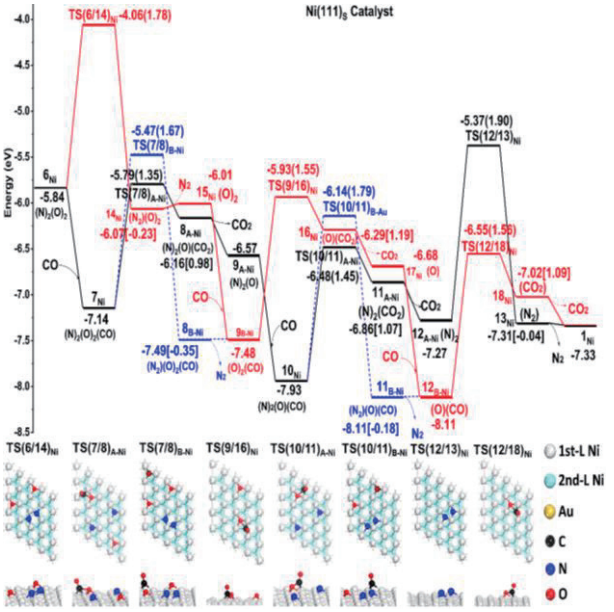


Figure 3. Energy change in the NO-CO reaction on the Ni-based Au single atom -alloy. Numbers are energy (in kcal/mol).

原著論文と学会発表: ★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). Y. Kuroda, K. Park, Y. Shimazaki, R. Zhong, S. Sakaki, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.,* 62, e202300704 (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 Cat.,* 13, 6452-6461 (2023). Y. Gu, J. Zheng, K. Otake, S. Sakaki, H. Ashitani, Y. Kubota, S. Kawaguchi, M. Yao, P. Wang, Y. Wang, F. Li, S. Kitagawa, *Nature Comm.*, 14, 4245 (2023). ★Y. Tian, S. Sakaki, *ACS Catalysis*, 14, 2758−2774 (2024). ★J.-Q. Yin, T. Nakajima, S. Sakaki, *J. Cat.*, 432, 115430 (16pages) (2024). ★ B. Zhu, J. Liu, T. Murahashi, S. Sakaki, *Inorg. Chem*., 63, 21868 -21884 (2024). ★Y. Tian, B. Zhu, T. Murahashi, S. Sakaki, *J. Phys. Chem. A*, 129, 2510-2520 (2025). ★Y. Hu, S. Sakaki, *Inorg. Chem.,* 64,10414−10434 (2025). ★Y. Nakajima, K. Iizuka, T. Takeshita, S. Fujimori, Y. Shimoyama, K. Sato, M. Yoshida, S, Ni, S. Sakaki, *JACS AU*, 5, 2033-2039 (2025). **総説**：錯体化学と理論化学・計算化学研究, 榊　茂好, *Bull. Jpn. Soc. Coord. Chem*. 83, 64-80 (2024). **学会発表**：有機金属科学討論会, ポスター発表　1 件、分子科学討論会口頭発表 1 件、**第 16 回 革新的量子化学シンポジウム招待講演**。

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、多田幸平、横山麻紗子、岡田健治、甘水君佳、杉森亮太、宮本孟、島田魁智、中山直哉、西田光博、本城一樹、益田晃希、井上廉、高海斗、川﨑愛矢

1　研究目的

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、単分子伝導・磁気物性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。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、単分子伝導・磁気物性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。さらに、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た、電子およびスピン状態制御に基づく新規な電子輸送・磁性材料を含む量子情報輸送・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[A1, B1]を報告する。

3　研究成果

近年、一重項分裂（以降 SF）の中間状態として生じた三重項（TT）対を利用した量子スピン情報や量子センシング分野への応用可能性が検討されている。このような応用を見据えると、対をなす 2 つの T_1 励起子の空間分布の時間発展を制御できることが望ましいが、SF による効率良い TT 対生成と TT 対空間分離を両立させる分子集合系の設計指針についてはこれまで十分検討されてこなかった。

TT 対の空間的分離過程を制御するために、三重項励起状態のエネルギーが低く励起子の受容体となる分子と、供与体となる分子の２種類からなる有限分子集合系が有利であると考えられる。そこで、T_1 励起子の受容体を両端、供与体を中央に配置した一次元対称ヘテロ三量体モデル（図 1）を構築し、TT 対の分子間移動も条件に組み込んだ量子ダイナミクスシミュレーションを用いて、TT 対の空間分離及び高い TT 対収率を両

立するための分子種の組み合わせ及び相対配置の検討を行った。ここでは、6 位と 13 位に置換基 X を導入したペンタセン(**X2PEN**)を両端に配置し、その置換基の電子求引性による効果に焦点を当てた（図 2)。ここでは、ペンタセン三量体（**PEN/PEN**）と X = Cl, CN の場合（**Cl2PEN/PEN**, **CN2PEN/PEN**）の結果を比較する。隣接二量体の一重項、三重項状態に対する XMC-QDPT2(4,4)レベルの計算結果を透熱化することで得られた励起子モデルハミルトニアンのパラメータをもとに、三量体のハミルトニアンを構築した（図 3)。このハミルトニアンを対角化し、得られた断熱状態基底による励起子ポピュレーションの時間発展を検討した。振電相互作用の効果を考慮した量子マスター方程式法に基づいて、励起子状態の緩和ダイナミクスの計算を行い、時刻 1 ns における TT 収率及び分離 TT 状態の選択率などの評価を行った（図 4）。

解析の結果、ペンタセン分子への強い電子求引性置換基の導入は図 2 に示す T_1 励起エネルギーの低下を引き起こすだけでなく、フロンティア軌道のエネルギーも安定化させるため、分離 TT 状態と SF の中間状態である電荷移動（CT）状態のエネルギーを連動して安定化することが分かった。CT 状態が過剰に安定化する場合には TT 収率が著しく減少するため、高い TT 収率と TT 分布の制御の両立には中間的な電子求引性置換基の導入が重要であることが明らかになった。また、分子軌道のエネルギーの大小関係に由来して、電荷移動状態（カチオンアニオン状態 CA とアニオンカチオン状態 AC）が非対称となることで SF 速度を著しく加速することを明らかにした。本研究の成果は分子種の組み合わせや相対配置などの様々な要素が複雑に絡み合った、複数種類の分子からなる分子集合系における SF 過程の特徴を適切に捉えており、TT 生成から分離過程までを包括した分子集合系レベルでの SF 材料設計指針の構築へ向けた重要な成果であると言える。

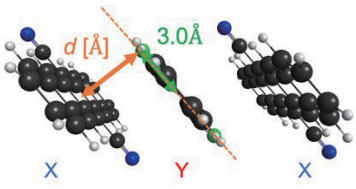


図 1.　対称ヘテロ三量体モデル

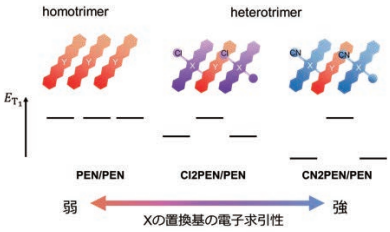


図 2.　置換基 X と T_1 エネルギー

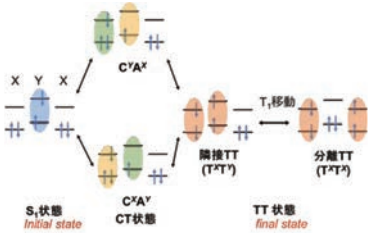


図 3.　透熱基底による状態表現

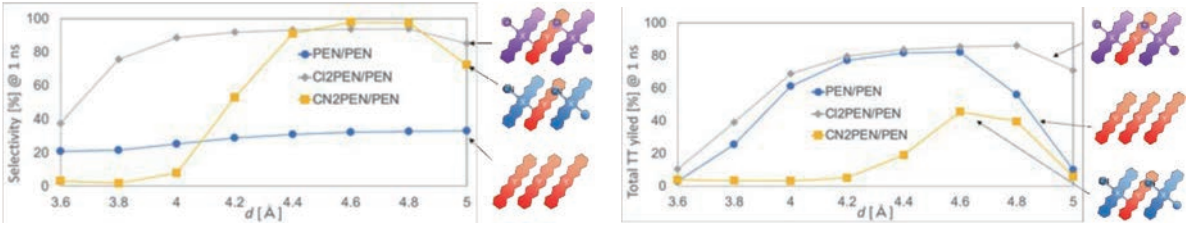


図 4. 1ns における分離 TT 選択率（左）と TT 収率（右）

4　発表実績または予定

★[A1] 宮本 孟, 岡田 健治, 多田 幸平, 岸 亮平, 北河 康隆, 三重項アクセプタ分子を導入した対称三量体モデルにおける一重項分裂に関する理論研究, 第 18 回分子科学討論会, 口頭, 2024 年 9 月. 他

5　出版実績または予定

全 18 件（うち 9 件がセンターを主に利用）

★[B1] H. Miyamoto, K. Okada, K. Tada, R. Kishi, Y. Kitagawa, *Molecules* **2024**, *29*, 5449. 他

高反応性のジボラン(4)と Al アニオンの性質の解明

Theoretical calculations for elucidating properties of reactive diborane(4)s and Al anion species

○山下　誠（東京科学大学理学院）

1　研究目的

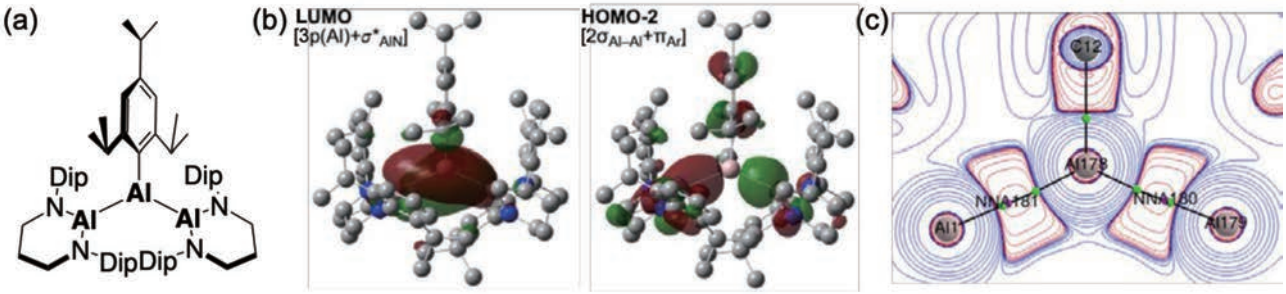
我々は本検討開始までにジアミノ置換 Al アニオンとアリール置換ジクロロアルミニウムの反応により、従来合成例の無い直鎖状の Al-Al-Al 結合を持つ分子が得られることを見いだしていたため、本研究ではこの分子の電子状態解明を目的とした。他に異なる 2 項目の研究も行ったが本稿ではスペースの都合上省略する。

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_3 分子について構造最適化および一点計算を行い[B3LYP/def2SVP/GD3//B3LYP/def2TZVP/GD3]、AIMAll を用いて AIM 解析を行った。

3　研究成果

下図(a)の Al_3 分子の分子軌道(b)が示すように、Al_3 分子は HOMO-2 に Al–Al 結合の寄与を大きく持ち、3 つの Al 原子の空軌道の重なりに由来する LUMO を持つことがわかった。Al_3 分子はこの低い LUMO に由来して電気化学的に還元可能であった。AIM 解析(c)を行うと Al–Al 結合軸上に NNA (non-nuclear attractor)が見いだされ、Al_3 分子が金属間結合の特徴を有することも明らかとなった。これらの解析は、従来存在しなかった金属間結合が連結した分子の電子的特徴を解明したと位置づけることが可能である。



4　発表・出版実績または予定

学会発表は省略

1. ★Ding, T.; Nakano, R.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2024,** *30*, e202401665.
2. ★Feng, G.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2024,** *146*, 28653-28657.
3. ★Kumada, H.; Nakano, R.; Yamashita, M., *Chem. Lett.* **2024,** *53*, upae057.
4. ★Yamanashi, R.; Chen, C.; Moriyama, T.; Muratsugu, S.; Tada, M.; Ozaki, T.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2025,** *31*, e202501315.
5. ★Yamanashi, R.; Mizutani, K.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2025,** *31*, e202403926.

半古典分子動力学シミュレーションの開発と応用

Development and application of semiclassical molecular dynamics simulations

○南部伸孝[1]，高久ゆりか[2]，陳 明宸[2]，崔 時瑞[2]，永井圭太朗[2]，
木村美都稀[2]，大坪隼人[2]，後藤日菜多[2]（上智大学[1]・上智大学院[2]）

1　研究目的

分子動力学 (Molecular Dynamics, MD)シミュレーションは既に十分開発されており，非常に強力であると共に，化学および生物における様々な大規模系に広く適用されている。そのような状況においても，量子効果が様々な動的過程で重要な役割を果たしていることが，よく認識されている。最近の成果として MCTDH (Multi-Configuration Time-Dependent Hartree) 法などの完全な量子論的手法が開発され，多次元量子ダイナミクスを処理するために実装されている。しかし，化学および生物における高次元となる実在系の完全な量子論的取り扱いでは，まずポテンシャルエネルギー超曲面の大域的決定に伴う厳密な量子化学計算を含む手ごわい作業が不可欠となる。そして，その決定は不可能に思われる。主な理由は，動的過程を扱う量子論は妥当だが，得られる結果がポテンシャル超曲面の計算精度に強く依存してしまうためである。さらに凝縮相となれば，系が大きくなればなるほど古典軌道を巧みに利用する方法（半古典理論）による扱いが避けられない。本課題では，半古典論の開発及び応用を目的とする。

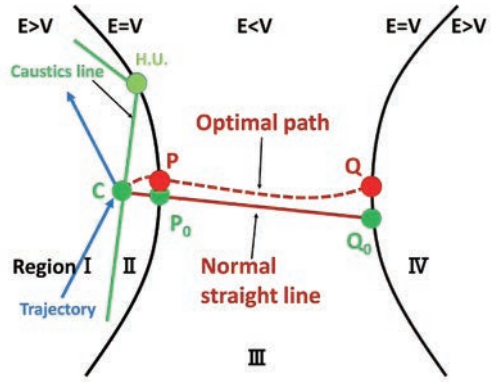


図１　最適トンネル経路（領域Ⅲがポテンシャル障壁内を示し，領域Ⅰ及びⅡはポテンシャルの井戸）

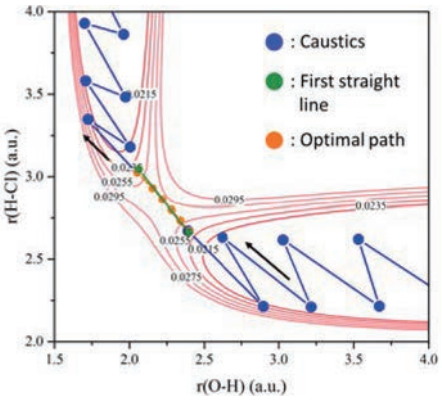


図２　O + HCl 反応のポテンシャルエネルギー等高線図と古典軌道（軌道が方向変えるところに caustics，直線経路と最適トンネル経路）

2　研究方法

最もよく知られている量子効果はトンネリング現象である。Gamov によって提案された核物理学におけるアルファ粒子崩壊の理論は最も有名であり，さらに原子トンネリング，特に水素原子またはプロトンによるトンネリングの重要性は，化学においてよく認識されている。量子トンネリングが関与する次の 3 つの基本的なプロセスがある。 (i) トンネリング反応， (ii) ポテンシャル障壁による準安定状態の崩壊（例えば前期解離過程），そして (iii) 二重井戸によるトンネル分裂の可能性である。多くの化学反応は，この中の(i)に当たる活性化エネルギーの元となる反応物と生成物の間に位置する遷移状態と呼ばれるポテンシャル障壁を介して進行する。この反応経路が一次元のポテンシャル $V(x)$ 上を質量 m の分子がエネルギー E を持ち，x 軸上を a→b に進む際にポテンシャル障壁があると仮定する。経路に沿ってトンネリング効果を考慮に入れるためには，Gamov 理論に従う式で透過確率が求まる。この一次元系の式は容易に理解できる。S_0 は作用積分であり，トンネル経路に沿って運動量を積分し求める。しかし，これを多次元系に拡張した場合は極端に困難となる。つまり，多次元系でのトンネル経路が決められない。量子現象を観察すると Ehrenfest の定理に従い，波束の中心は古典力学に従うと考える。つまり，波束の中心は一般にポテンシャルの井戸の中を進むが，それより少し離れた「等

ポテンシャル値(equi-potential value)」で仕切られた領域まで波束は広がり，caustics(図１の C と書かれた丸)と言われる一次元系では転回点として現れる場所からポテンシャル障壁の中へ潜って波束は広がり，一部はポテンシャル障壁を超えて向こう側の領域へ進む。そこで最初に，古典的な軌道に沿ってこの caustics を検出する汎用プログラムを Oloyode-Mil'nikov-Nakamura 理論に基づき開発して来た。一度，caustics を見出した後，この点より真っすぐポテンシャル障壁を超えて向こう側の領域へ直線経路(図１：$C \rightarrow P_0 \rightarrow Q_0$ 経路)を仮定した後，変分原理に従い作用積分 S_0 が最小値となる経路を探し出す方法を提案した。その結果が図１の C→P→Q 経路となって現れる。ここで何故最小値を選び出すかだが，透過確率(トンネル確率)が最大となる経路となるからである。一方，一般的 MD シミュレーションでは古典軌道が二つに分岐する現象はあり得ない。そこで，乱数を発生させ経路を選択させるアリクイ法を用いる。図２に以前行った O + HCl 反応におけるトンネル効果の結果を示す。ただし，O－H－Cl と共線形に固定し，OH 結合距離と HCl 結合距離のみで行った結果を示す。我々が提案する半古典論では，厳密量子波束発展法により見積もられたトンネル確率の約 92%程度を再現することに成功した。しかし，この計算では分子内部座標が 2 次元までであり，MD シミュレーションで広く使われている多次元デカルト座標での実現が今後の課題となっている。しかし，つい最近我々は，新しい方法を発見している。

3　計算方法

直接法と呼ばれる量子化学計算によりポテンシャルエネルギーとその傾きを，分子が電子励起状態にいれば，その励起状態の傾きを求め，原子核の運動について時間発展させる *ab initio* MD シミュレーションを実施する。光励起の場合，Franck-Condon 原理に従い Wigner 分布を決定し，座標と運動量について乱数により生成する。系にもよるが，100～500 個程度初期条件を決定し，1～2 ピコ秒程度時間発展させる。また，電子状態間で近接が見られれば，Tully の古典ホップ法に基づき朱・中村 非断熱公式を用いて電子態間遷移判定を実施する。具体的な量子化学計算には，状態平均・完全活性空間 SCF 法および拡張多状態・完全活性空間二次摂動理論を用い，*ab initio* MD シミュレーションを実施する。ただし，励起エネルギーの妥当性を判定するために SAC-CI 法を用いて確認する。もちろん，基底関数の妥当性も Dunning らの correlation consistent 基底関数系を基に選択する。一方，液相における反応では，量子・古典混合モデル(QM/MM)を基に，上記の孤立分子系と同じアルゴリズムで，シミュレーションを実施する。特に，諸熊らが開発した QM/MM モデルの一つである諸熊らが開発した ONIOM モデルへ，無限に広がるクーロン相互作用エネルギーを考慮するためのある粒子メッシュ Ewald(PME)総和法を応用した PME-ONIOM モデルを開発し，応用する。ただし，初期座標を Amber 22 プログラムにより MD シミュレーションを実施し，決定する。運動量については Maxwell-Boltzmann 分布に従い乱数を用いて決定している。

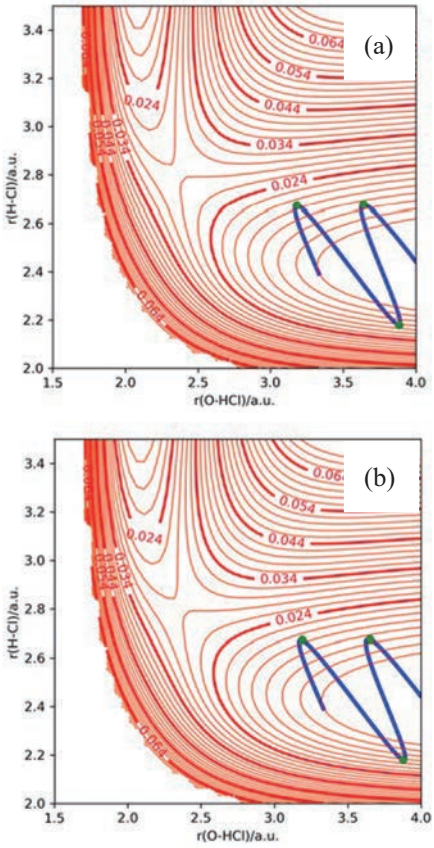


図３　共線系 O + HCl 反応での caustics 検出例（(a) 内部座標系と (b) 質量荷重デカルト座標により計算し変換）

4　研究成果

研究方法でも述べた従来からある MD シミュレーションにトンネル効果を取り入れるために，古典軌道がポテンシャルエネルギー曲面に潜り込む位置を示す火線(caustics)を，効率的に見つける半古典理論に基づく方法の開発を実施した。確認のため，O＋HCl の系において内部座標と新たに開発した質量荷重座標を用いた結果を図３に示す。緑色の点が，caustics の位置を示し，全く同じ座標にて下記で定義される **A** 行列が発散することを確認した。
さらに，質量加重座標系での計算法を用いて検出した **A** 行列の最大要素の時間発展の値を図４に示す。時間ステップ毎に **A** 行列を決定したのち対角化を行い，対角要素の最大値をその時間での **A** 行列の最大要素とす

る。

$$A_{ij} = \frac{\partial p_i}{\partial q_j} \quad i, j = 1, \cdots, N$$

図３の緑色で示される caustics 点と同じ位置で図４のピークを得ることができた。これまでの研究では，caustics 検出の理論では **A** 行列の最大要素が発散すると述べられていることから，発散する近傍で逆行列を取り評価して来た。一方，図４に示す通り，最大要素はかなり大きな値を取るが，完全に発散せずにピークを有限値として持つことが判明したことから，そのまま caustics と判定することとした。しかし，その後のアンモニアの系において，ピークが有限値となってしまうのは，時間ステップの幅が原因であることが判明している。さらに，このピークが有限値であることから，ピークの強度が様々になってしまう。一方，その物理的な物理的な意味はない。

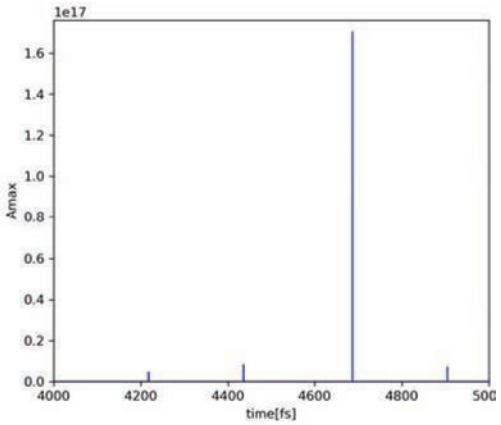


図４　古典軌道を時間発展させた際に現れる **A** 行列の最大要素

次に，トンネル効果が起こる反応として古くから知られているアンモニアの光解離過程に応用した結果を示す。NH_3 が紫外光による光励起により，$\tilde{X}\,^1A_2'$ 状態から $\tilde{A}\,^1A_2''$ 状態へ遷移し，下記の反応が起きる。

$$NH_3(\tilde{X}) \xrightarrow{h\nu} NH_3(\tilde{A}) \longrightarrow NH_2(\tilde{A}\,^2A_1) \Big/ NH_2(\tilde{X}\,^2B_1) + H(^2S)$$

この第一励起状態である $\tilde{A}\,^1A_2''$ には，非断熱遷移過程より前にポテンシャルエネルギー障壁が存在することが知られている。つまり，この障壁を透過する際，トンネル効果が必要となるため，caustics を検出する必要がある。結果は示さないが，光励起直後から **A** 行列の発散が確認される。ただし，発散方向に対して，垂直な方向が解離経路に沿っているかはまだ判明していない。2025 年度も引き続き理論およびプログラム開発を実施する。

トンネル効果を考慮した MD シミュレーションにおける一つの応用として，電気二重層キャパシタの電解液における Li^+イオン添加時の Li^+イオンについて探索したいと考えている。もちろん，一般には不要とされるが，多次元系におけるトンネル経路探索において現実の系を取り上げたい。具体的にはスルホラン(SLF)とエチレンカーボネート(EC)の混合液を想定して PME-ONIOM モデルに基づく *ab initio* MD シミュレーションを，4270 fs 時間実施した。特に，QM 部分が中心の EC と SLF それぞれ 1 分子とし，MM 部分はその周りにそれぞれ 31 個配置した。QM 部分の電子状態計算は，CASSCF(10e,9o) / cc-pVDZ＋EE とした。得られた結果より EC の拡散係数が，MM のみのモデルでは 7.07×10^{-12} / m^2s^{-1} となったのに対し，QM/MM モデルでは 7.36×10^{-10} / m^2s^{-1} となり，実験値の 8.00×10^{-10} / m^2s^{-1} に近接する値となった。今後，Li^+イオンを添加し，動径分布関数および配位数を決定し，実験値との比較を試みるとともに，トンネル経路探索を実施したいと考えている。

その他，ジメチルイソオキサゾール(iso-OXA)の光異性化反応の解明を実施し，世界で初めてメチル基転移過程の動力学シミュレーションに成功する。（図５を参照）興味深いのは，電子状態間の非断熱遷移を行った直後にメチル基が転移する。一方，Ar マトリックス単離法により不安定分子種までは観測されているが，光異性化生成物の生成比率が厳密に決定されていない。さらに，励起状態の寿命も不明である。ただし，生成物からメチル基転移の可能性を予想していた。今後，精密な実験観測が求められている。また，本研究はその内容が評価され，英国王立化学会誌である *Phys. Chem. Chem. Phys.*，2025 年 1 月号の表紙を飾ることとなった。

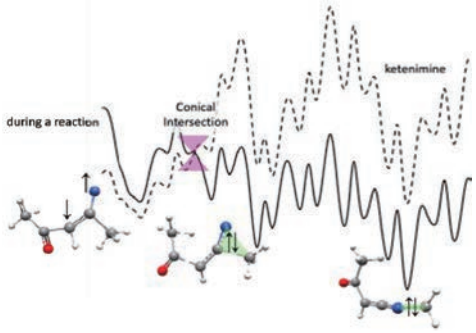


図５　理論計算により世界で初めて再現されたメチル基転移過程

5　発表実績

1） Nana IWASA[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Investigating the photo-relaxation mechanism of 6-azauracil through *ab initio* molecular dynamics simulations,” Chemistry and Physics at Low Temperatures (CPLT) 2024 (2024), CT08, Hokkaido University (Hilton Niseko Village). （口頭）

2） Mizuki KIMURA[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Nonadiabatic *ab initio* chemical reaction dynamics on photoisomerization reaction of 3,5-dimethylisoxazole via the S_1 electronic state,” Chemistry and Physics at Low Temperatures (CPLT) 2024 (2024), P06, Hokkaido University (Hilton Niseko Village). （10 mins 口頭・ポスター・ポスター賞）

3） 木村 美都稀（上智大院理工），**南部 伸孝**（上智大理工），「S_1 電子状態を経由した 3,5-dimethylisoxazole の光異性化反応における非断熱 *ab initio* 化学動力学」，[C]C302-4am2-03，日本化学会 第 105 春季年会（2025）．

4） 木村 美都稀（上智大院理工），**南部 伸孝**（上智大理工），「物理モデルシミュレーションにおける相同性検索」第 47 回ケモインフォマティクス討論会，P21，金沢商工会議所会館．

5） 木村 美都稀（上智大院理工），**南部 伸孝**（上智大理工），「S_1 電子状態を経由する 3,5-dimethylisoxazole の光異性化反応に関する非断熱 *ab initio* 動力学解析」，第 18 回 分子科学討論会，2A03，京都大学（吉田キャンパス）．

6） 後藤 日菜多（上智大院理工），**南部 伸孝**（上智大理工），「電子相関エネルギーを考慮した非断熱分子動力学シミュレーションを用いた気相中と液相中のチミンの光緩和メカニズムの研究」，第 18 回 分子科学討論会，1P101，京都大学（吉田キャンパス）．

7） 崔 時瑞（上智大院理工），**南部 伸孝**（上智大理工），「ベンゼンオキシド光異性化による反応機構の理論分析」，第 18 回 分子科学討論会，4P029，京都大学（吉田キャンパス）．

8） Mingchen CHEN[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Nonadiabatic *ab initio* molecular dynamics for the photoisomerization pathway of 2E,4E-hexadiene on the electronically excited state, S_3,” *39th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics*, 2P04, Shizuoka University (Shizuoka City Culture Hall).

9） Shirui CUI[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Theoretical analysis of reaction mechanism on photoisomerization of benzene oxide,” *39th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics*, 1P01, Shizuoka University (Shizuoka City Culture Hall).

10） Hinata GOTO[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Investigating the photo-relaxation mechanism of thymine employing nonadiabatic *ab initio* molecular dynamics simulations depending on electron-correlation energy,” *39th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics*, 1P02, Shizuoka University (Shizuoka City Culture Hall).

11） Mizuki KIMURA[1], **Shinkoh NANBU**[2], ([1]Graduate School of Science and Technology, Sophia University; [2]Faculty of Science and Technology, Sophia University) “Nonadiabatic *ab initio* chemical reaction dynamics on the photodissociation reaction of 3,5-dimethylisoxazole acid via the S_1 electronic state,” *39th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics*, 1P06, Shizuoka University (Shizuoka City Culture Hall).

6　出版実績

1） Yoshifumi Hirotsu, Mizuki Kimura, **Shinkoh Nanbu**, Yuko Takeoka, Masahiro Rikukawa, Masahiro, Yoshizawa-Fujita, “Enhanced ion-transport characteristics of pyrrolidinium-based electrolytes with $Mg(FSA)_2$,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **accepted** (2025). (DOI: 10.1039/D5CP01386K).

2） Mizuki Kimura, **Shinkoh Nanbu**, “Nonadiabatic *ab initio* chemical reaction dynamics for the photoisomerization reaction of 3,5-dimethylisoxazole via the S_1 electronic state,” *Physical Chemistry Chemical Physics* **27**, 62-76 (2025). (DOI: 10.1039/D4CP03137G).

3） Nana Iwasa, **Shinkoh Nanbu**, “Investigating the photo-relaxation mechanism of 6-azauracil through *ab initio* nonadiabatic molecular dynamics simulations,” *Chemical Physics Letters* **838**, 141088/5pages (2024). (DOI:10.1016/j.cplett.2024.141088).

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。

水素結合、C-H···O 結合、C-H/π相互作用、π‐πスタッキングなどの非共有結合的な分子間・分子内相互作用は、生体分子の立体構造形成に深く関わり、多くの化学現象および生命現象において重要な役割を果たしている。そのため、これらの相互作用を個々にかつ定量的に評価することは生体分子の立体構造形成原理の理解につながるだけでなく、機能の改善にも役立つ。最近、我々は量子化学により非共有結合性相互作用を定量的に評価するため Negative Fragmentation Approach (NFA)を提案した。しかし、一般に分子間相互作用の計算では基底関数重ね合わせ誤差(BSSE)が生じ、相互作用解析の定量的精度に深刻な影響を与えることが知られている。そこで、個々の分子間・分子内相互作用を正確に評価するため、BSSE の counterpoise(CP)補正を NFA に導入した。また、タンパク質などの巨大分子内の非共有結合相互作用を定量的に評価するため、ONIOM 法と組み合わせた NFA−ONIOM スキームを提案した。

2　研究成果

DNA の A-T 塩基対二量体の水素結合エネルギーやπ‐πスタッキングエネルギーに CP 補正を導入した NFA を適用したところ、DNA の A-T 塩基対二量体の水素結合エネルギーに関しては、約-11 kcal/mol と実験で得られるエンタルピー(-12.1 kcal/mol)と良い一致を示した。また CP 補正の効果は約 1 kcal/mol であった。π‐πスタッキングエネルギーに関しては、A-A、T-T のスタッキングについて、それぞれ-6.8 kcal/mol、-3.7 kcal/mol で CP 補正の効果は 1.3 kcal/mol、0.65 kcal/mol であった。スタッキングエネルギーが小さいため、BSSE に対する CP 補正の必要性が示唆された。また、10 アミノ酸残基のみからなるβ-ヘアピンミニ蛋白質である chignolin の変異体、CLN025 (PDB ID: 5AWL)の Tyr2 と Trp9 間のπ-πスタッキング相互作用に NFA−ONIOM スキームを適用したところ、NFA-ONIOM スキームは、chignolin 全体を量子化学計算で取り扱って計算したものと同等の相互作用エネルギーを与えることができた。

3　発表実績

3.1　口頭発表（センター利用によるもの全 1 件うち招待講演 1 件）

★鷹野ら　International Congress on Pure & Applied Chemistry Mongolia 2024、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 7 件）

★近藤ら IUPAB、ポスター発表など

4　出版実績（論文全 2 件）

★近藤ら *Chem. Lett.* **2024**, 53, upae148、★鷹野ら *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, 97, uoae091 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、張至宇、岡崎進（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。この機構によりナノキューブはドラッグデリバリーシステムなど包摂化合物としての機能を応用した材料開発への応用が期待される。また、実験的には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示されている。包摂化合物の生成及び分解の機構や安定性の詳細な解析は応用への指針になると期待できる一方、実験的に原子スケールで運動論的な知見を得ることは困難であり微視的な解明には理論計算を用いた解析が重要である。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、特にメチル基による構造変化における違いを解明することを目的に研究を実施した。

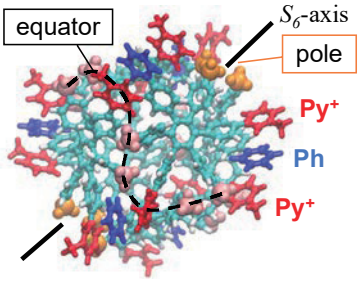


図１　ナノキューブの構造

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６年度は、（１）非鉛化二重ペロブスカイト太陽電池材料の機械学習、（２）酸硫化物光触媒 $A_2Ti_2O_5S_2$ (A=Y, Gd)のキャリアダイナミクスとフレーリッヒ・ポーラロン伝導、（３）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における有機化合物の分解過程の非断熱分子動力学計算、について研究を実施した。

1.3. 高分子材料の計算科学：　高分子は構造材料としての利用をはじめとして、その多様な機能により産業的にもまた我々の日常生活においても無くてはならない材料のひとつであり、これまで分子動力学（MD）計算に基づいた多くの研究がなされてきている。しかしながら、巨大な系を構成する高分子材料に対しては、計算機性能の問題から全原子計算はあまり用いられてきてはおらず、主として Kremer-Grest モデルや bead-spring モデルなどの粗視化モデルを用いた研究がなされてきていた。これらの物理モデルは高分子としての普遍的振る舞いの研究には非常に有効であるが、高分子機能の多様性の基となっている化学的詳細の記述に関してはほとんど非力である。そこで、本研究においては高分子に対して全原子分子動力学計算を実施

することにより、高分子が持つさまざまな機能が多様な分子からどのようにして発現されるかについて、化学の立場からその分子論的詳細、分子機構を明らかにする。令和６年度は、1 高分子分離膜、2 高分子電解質膜、3 膨潤と力学特性に注目し、これら高分子の機能、振る舞いに対して分子レベルからの研究を行った。

2　研究方法、計算方法

2.1　自己集合過程の計算科学

初期構造はトリブロモベンゼンの内包した X 線構造解析に基づき、内包分子やメチル基の水素原子への置換などを行い目的分子の構造を作成した。ナノキューブの周りには水溶媒として水分子を $\mathbf{1}_6$, $\mathbf{2}_6$, $\mathbf{3}_6$ のモデルでそれぞれ 14822, 14885, 14885 個、I-を 24 個、Na+を 12 個配置した。

分子動力学計算には Amber 20 プログラムパッケージを使用した。ナノキューブの電荷は RESP 電荷を用いた。ナノキューブの力場は GAFF、水の力場には TIP4P、I-と Na+の力場には ionsjc_tip4pew を用いた。シミュレーションの温度は 300 K に保った。その後、本計算として NVT 計算を、それぞれのナノキューブについて、初速度を変えて 50 本ずつ実行した。得られた座標は、VMD で可視化した。

2.2　エネルギー変換材料の計算科学

2.2.1　非鉛化二重ペロブスカイト太陽電池材料の機械学習

ペロブスカイト太陽電池材料(MA,FA,Cs)(Sn,Ge)(I,Br)3 の物性予測のため、DFT 計算（HSE12 汎関数）で得られたバンドギャップデータと実験データを統合し、深層学習に基づくマルチタスク学習モデルを構築した。Loss-attenuated Bayesian Neural Network（LBNN）により測定誤差などの不確実性を考慮し、予測値と分散を同時推定することで、ベイズ最適化による効率的な材料探索を実現した。複数の物性（PCE、FF、V_{OC}、J_{SC}、バンドギャップ）を同時に予測可能なモデルとした。

2.2.2　酸硫化物光触媒 $A_2Ti_2O_5S_2$ (A=Y,Gd)のキャリアダイナミクスとフレーリッヒ・ポーラロン伝導

光生成キャリアの移動度は、フレーリッヒ結合定数（α_F）を用いて、フレーリッヒ・ポーラロンモデルに基づいた Feynman の経路積分変分法により計算した。α_F の計算に必要なε_∞（光学誘電率）、ε_0（静止誘電率）、m（バンド有効質量）、$\hbar w$ (縦型光学フォノンの振動数)の値は第一原理計算により求めた。第一原理計算は、汎関数には PBE、HSE06 を用い、ソフトウェア VASP（Vienna ab initio package）と Quantum Espresso を用いて行った。

2.2.3　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における有機化合物の分解過程の非断熱分子動力学計算

NTchem プログラムに実装されている擬水素終端法を用いて、光触媒酸化チタン露出表面のクラスターモデル化を行った。電子状態の計算には B3LPY/POB-DZVP-rev2 レベルの密度汎関数法を用いた。

2.3. 高分子材料の計算科学：　大規模 MD 計算には本グループで開発した MODYLAS を主に用い、動的 MC 計算においても自作プログラムを使用した。

2.3.1 高分子分離膜

気相、固相共存系のビリアル計算について再検討し、NPT ではなく NVT アンサンブルにおける気体分子の分子内ビリアルを無視した正しい計算手法に基づいて、分離膜に対して、CO_2、N_2 の計算を行った。膜に垂直な方向の自由エネルギーは平衡状態の密度分布から求めた。

2.3.2 高分子電解質膜

複数の粒子が互いに相互作用しながら拡散運動する系の動力学を記述する新規動的 MC 法について、基本アルゴリズムの開発はすでに行ったところである。MC 法に必要な位置に依存する自由エネルギー計算は、

高分子電解質膜のみならず、高分子分離膜、膨潤等にも共通な課題であり、従来の非効率な粒子挿入法に代わる高効率な方法論の開発が強く求められている。このため、共通課題として、真空状態から高分子相中への移行の自由エネルギーを、粒子挿入法のような random sampling ではなく、カノニカル分布を生成する importance sampling により求める手法の検討を行った。

2.3.3 膨潤と力学特性

高分子を溶媒中に浸漬すると、高分子は溶媒分子を吸収し、膨潤する。膨潤現象については、液相から高分子中への溶媒分子の移行の自由エネルギーの 3D 詳細地図から解析し、膨潤後の高分子の物性変化については、マイクロ秒オーダーの長時間計算から検討を進めた。特に力学特性については膨潤直後の変化に加えて、応用上問題となっている脆化についても分子レベルから解析を行った。

3　研究成果

紙面の都合上、結果を抜粋して述べ、2.1,2.2.2,2.3.2 についてのみ記述する。

3.1　自己集合過程の計算科学

赤道のメチル基が少ないほど 3π が外れ、箱形構造に歪みを生じる頻度が高いことが明らかになり、赤道のメチル基の減少により 3π が外れやすくなるのは３πと赤道上の動きが連動しているためであることが示唆される。そこで、3π が外れた構造について詳細な解析を行った。箱型構造が崩壊するときの機構は逐次的に 2 枚の GSA が箱型構造から外れる機構と、2 枚の隣り合った GSA がほぼ同時に外れる機構の 2 つがあることがわかった。GSA が 1 枚ずつはずれる場合は、はじめに面が剥がれる際に赤道上のメチル基(水素)と 3π の一部の間の相互作用が外れた。引き続き、1 枚が外れた構造の３πスタッキングが外れ、赤道上の 2 つのメチル基（水素）の間の相互作用が外れることで 2 枚目の GSA が外れた。2 枚の隣り合った GSA がほぼ同時に外れる機構では、これらの相互作用がほぼ同時に外れた。赤道上のメチル基による修飾は GSA の回転を制御することに影響し、メチル基の存在により赤道上の相互作用が強まり、面が回転しにくくなることで 3π が外れにくくなることで、歪んだ箱形構造を取りにくい環境を形成していると考えられる。

3.2　エネルギー変換材料の計算科学

3.2.2　酸硫化物光触媒 $A_2Ti_2O_5S_2$ (A=Y,Gd)のキャリアダイナミクスとフレーリッヒ・ポーラロン伝導

PBE レベルでの $Gd_2Ti_2O_5S_2$ の最適化構造は I4/mmm 対称性を有し、またバンド構造からΓ点での直接遷移的バンドギャップは PBE レベルで:0.755eV、HSE06 レベルで 1.875eV と得られた。$Y_2Ti_2O_5S_2$ の移動度は、電子ポーラロンについて 21.8 cm^2/Vs、正孔ポーラロンについて 16.8 cm^2/Vs と得られ、ambipolar（キャリアの双方向性）の観点からは移動度のアンバランスは望ましくないが、$Gd_2Ti_2O_5S_2$ の場合、電子、正孔ポーラロンともに 20.6~20.9 cm^2/Vs のバランスのとれた高い移動度が予測された。

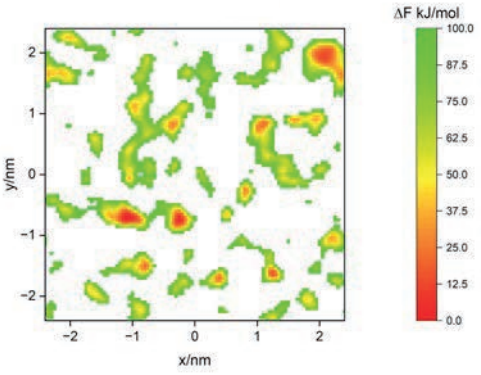


図　水分子を真空から高分子相内へ移行させたときの、自由エネルギー変化の３D 地図。

3.3. 高分子材料の計算科学。

3.3.2 高分子電解質膜

高分子分離膜、膨潤と力学特性との共通課題として、粒子挿入法と同等な原理に基づきながらもはるかに大量の統計量を低計算コストで効率的に獲得できる、新規自由エネルギー計算手法の開発を行った。

図は、水分子を真空中からある高分子相中に移行する際の相対的な自由エネルギー変化を三次元的に求めたものの断面図

である。３D 自由エネルギー地図は概ね 100×100×100 の 100 万メッシュからなり、極めて精密な高精度地図を描くことに成功している。このようなエネルギー地図の計算は、高分子電解質膜中の酸素や水素に対して簡単に適用でき、得られた３D 地図は位置に依存する自由エネルギーとして、動的 MC 法でそのまま使用することができる。

4　出版実績または予定

[1] "Theoretical Study on Rate-Determining Reactions for Constructing Self-Assembling Molecular Cages Controlled by Distorted Ditopic Ligands", Yu Ichinose, O. Kobayashi, T. Shimazaki, S. Hiraoka, M. Tachikawa, J. Phys. Chem. C 128, 10643-10649 (2024).

[2] "Theoretical study of short-range exchange interaction based on semiconductor dielectric function model toward time-dependent dielectric density functional theory", T. Shimazaki, M. Tachikawa, J. Chem. Phys. 161, 014107 (2024).

[3] "Ultrafine Spatial Modulation of Diazapyrene-Based Two-Dimensional Conjugated Covalent Organic Frameworks", Z. Li, T. Tsuneyuki, R. P. Paitandi, T. Nakazato, M. Odawara, Y. Tsutsui, T. Tanaka, Y. Miyake, H. Shinokubo, M. Takagi, T. Shimazaki, M. Tachikawa, K. Suzuki, H. Kaji, S. Ghosh, S. Seki, J. Am. Chem. Soc. 146, 23497-23507 (2024).

[4] "One-dimensional C60 Arrays in Noncovalent Benzidine Networks", T. Wakahara, C. Hirata, D. Mahdaoui, K. Fujii, Y. Matsushita, O. Ito, M. Takagi, T. Shimazaki, M. Tachikawa, S. Yagyu, Y. Liu, Y. Nakajima, T. Nagai, K. Tsukagoshi, Carbon, 253, 119838 (2024).

[5] "Metal single-atom interaction with graphitic C3N4 surface based on density functional theory calculations and linear regression analysis", A. T. Hanindriyo, M. Takagi, Y. Tanaka, T. Kawawaki, Y. Negishi, T. Shimazaki, M. Tachikawa, Chem. Phys. 588, 112478 (2025).

[6] ★“Definition of the Halogen Bond (IUPAC Recommendations 2013): A Revisit”, Pradeep R. Varadwaj, Arpita Varadwaj, Helder M. Marques, and Koichi Yamashita, Cryst. Growth Des. 24, 13, 5494–5525 (2024)

[7] ★“Use of energy band-gap adjustment when simulating optical properties to maintain correct energy dissipation: Application to Ruddlesden-Popper oxysulfides”, M. Kaneko, V. Nandal, K. Yamashita, K. Seki, AIP Advances, 14, 095115 (2024).

[8] ★"Π-Hole Halogen Bonds Are Sister Interactions to σ-Hole Halogen Bonds", Pradeep R. Varadwaj, Arpita Varadwaj, Helder M. Marques, and Koichi Yamashita, Cryst. Growth Des. 24, 7789-7809 (2024)

[9] ★“Quantifying the prospect of visible-light-absorbing oxysulfide photocatalyst by probing transient absorption and photoluminescence”, R. Shoji, V. Nandal, K. Seki, A. Furube, X. Tao, T. Hisatomi, M. Kaneko, K. Yamashita, K. Domen, and Hiroyuki Matsuzaki, EES catalysis, 3, 274-285 (2025).

[10] “A new dynamic Monte Carlo method satisfying n-particle diffusion equation with position-dependent diffusion coefficient, free energy, and intermolecular interactions”, S. Okazaki, J. Chem. Phys. 160, 174111 (2024).

[11] “A density functional study of the photocatalytic degradation of polycaprolactone by the decatungstate anion in acetonitrile solution, N. Minezawa, K. Suzuki, S. Okazaki, Phys. Chem. Chem. Phys. 26, 11746 (2024).

[12] “Molecular mechanistic analysis of liquid-crystalline polymers composed of p-hydroxybenzoic acid I: Thermal properties”, K. Fujimoto, H. Ishikawa, M. Shimooka, T. Kaneko, S. Okazaki, J. Phys. Chem. B 129, 524-531 (2025).

複雑分子系におけるテラヘルツ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、粟野　裕斗、阿部　蓮樹、与力　凪央
（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、フェムト秒ポンプープローブ分光、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. 電荷移動分子の構造依存性に対する溶媒効果

本研究では、図 1 に示した溶液内で分子内電荷移動を示す分子 3 種（BANCC、DONCC、DONDC）について、溶媒効果を考慮したポテンシャルエネルギー曲面の取得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。真空に加え、溶媒モデルとして PCM を用い、シクロヘキサン、THF、アセトニトリル中で分子の立体構造を変えながら電子エネルギーを求めた。構造変化の変数としては、カルバゾール 9 位にある単結合周りの二面角を選び、twisted intermolecular charge transfer (TICT)機構がこれらの分子にも適用できるのかを検討した。二面角以外の構造は、前年に得られた各溶液系における最適化構造を用いた。

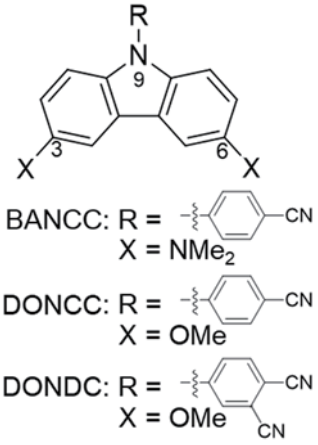


図 1. 計算で使用した各分子の構造。

2. 親水性高分子近傍の水和構造の揺らぎの解析

本研究においては、親水性高分子 Polyvinylpyrrolidone（PVP、図 2）の水和ダイナミクスの解析を目的とし、MD シミュレーションを行った。系の初期構造は CHARMM-GUI を用い、10 モノマー、立体配置がランダムな PVP 分子 85 個存在するセルを構築した。次に GROMACS（2025.1）を用い、TIP3P 水を 1154 個（水と高分子の質量比 0.25）系に挿入し、密度が 1.13 g/mL になるようにボックスサイズ（cubic、5.5 nm ×5.5 nm×5.5 nm） を調節した。力場として CHARMM36（CHARMM-GUI により作成）を利用した。温

度は 293 K とし、最急降下法によってエネルギー最小化した後、40 ns の構造安定化（NVT アンサンブル 10 ns、NPT アンサンブル 30 ns）の後に、解析用の 25 ns のトラジェクトリを 10 fs 刻みで記録した。図 2 にスナップショットを示す。

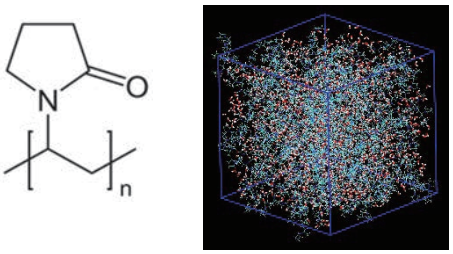


図 2　（左）PVP の分子構造。（右）シミュレーション過程のスナップショット（水色：PVP(n=10)、白赤：水分子）。

3. 水素結合性分子結晶の結晶構造とテラヘルツスペクトルの解析

分子結晶として、パラ位に置換基を持つ安息香酸（BA）の誘導体、4-X-BA、（X = F, Cl, Br, I, CH_3）について、CRYSTAL23 を用いて構造最適化、振動数計算を行った。汎関数/基底関数としては、PBE-D*/6-311G(d, p)を用いた。結晶構造は、カルボン酸の部位で水素結合による二量体を作るダイマー構造が基本で、X = Cl, CH_3 については、単位格子にダイマーが 1 対、他の 3 つの分子については、2 対、存在している。構造最適化の際に用いる初期構造は、すでに報告されている、X 線解析から求まった結晶構造である。

3　研究成果

1. 電荷移動分子の構造依存性に対する溶媒効果

計算に用いた 3 つの分子のうち、真空中における BANCC の結果を図 3（左）に示す。赤色の S_0 状態では、既に得られた最適化構造と同じ 45° 付近で最小値を示した。その一方で、緑色の S_1 状態では、真空中であるにもかかわらず、電子供与体のカルバゾール部分と電子受容体のシアノフェニル基が直交するような立体構造で最安定になることが分かった。ここから、BANCC は電子励起によって TICT 機構で説明されるようなねじれ運動を起こすと考えられる。GAUSSIAN では断熱的に計算されるため、青色で示した S_2 状態は常に S_1 状態よりも高いエネルギーを示す。しかしながら、45° 付近では S_1 状態とほとんど同じエネルギーであることが明らかとなった。

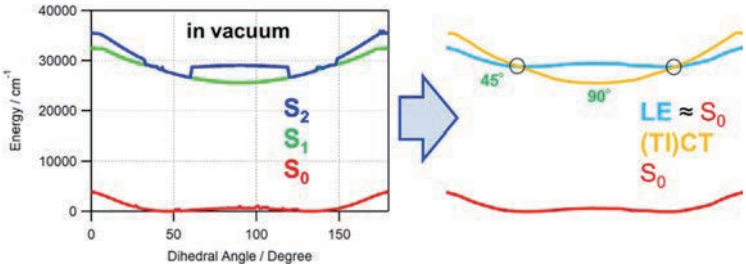


図 3. 真空中における BANCC が示す電子エネルギーの二面角依存性。（左）GAUSSIAN による計算結果。（右）非断熱状態に基づく解釈。

これらを非断熱状態である局所励起（locally excited; LE）状態と TICT 状態で説明する。LE 状態は S_0 状態と同様に 45° 付近で安定化し、TICT 状態は先述の通り 90° で最安定となる。つまり、両者は図 3（右）のように数ヵ所でエネルギー的に重なり、相互作用によって図 3（左）の断熱ポテンシャルを示すと考えられた。実際に S_2 状態の 45° 付近を無視すれば、両ポテンシャル曲面は S_0 状態と 90° で最小値を示す関数で表すことが出来た。他の分子、溶媒中においても同様の表現が適用でき、励起状態間の電子カップリングが 100 cm^{-1} 程度であるとフィッティングから推定された。

2. 親水性高分子近傍の水和構造の揺らぎの解析

系全体、水分子、PVP 分子それぞれの自己相関関数を図 4 に示す。3 つのグループから得られた時間自己相関関数はいずれも指数関数的に減衰し、水和環境の変化に由来する。水分子の減衰が早く、PVP の減衰が非常に遅いと考えられる。系全体及び PVP の緩和を解析するにはより長い時間のシミュレーショ

ンが必要とされる。時間相関関数から計算した水分子の複素誘電率スペクトルを図 5 に示す。系全体に対する計算結果においては、10^8 Hz より低周波数側に現れる広いバンド、及び 2×10^{12} Hz 付近に比較的に弱いバンドが存在し、実験的に得られたスペクトルをよく再現している。PVP の複素誘電率スペクトルはほぼ平坦であり、系全体への寄与が少ないと考えられるが、水分子の自己相関関数と系全体の自己相関関数は完全に一致しなく、水と PVP の相互相関が無視できない影響を与えていることを示唆する。

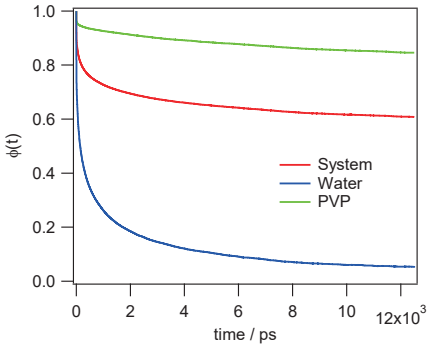


図 4　双極子モーメントの時間自己相関関数。

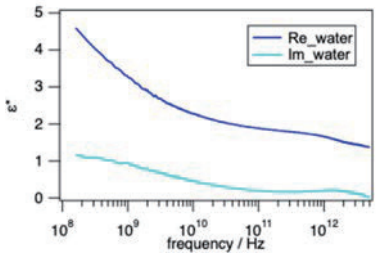


図 5　水分子（中）の自己相関関数から計算した複素誘電率スペクトル。

解析上の問題点として、システム内の分子数が多く、かつシミュレーション時間が長くなると、すべてのトラジェクトリから分子ごとに双極子モーメントを抽出するには莫大なメモリを要する。実際には、100 ns のシミュレーションを実施したが、GROMACS に内蔵されたモジュールでは解析不能な状態に陥った。以上の理由から、現在は新たな双極子モーメント解析手法の検討を進めている。

3. 水素結合性分子結晶の結晶構造とテラヘルツスペクトルの解析

計算によって得られた 4-F-BA と 4-Cl-BA の振動バンドの波数と吸収スペクトルを図 6 に示す。単位格子のダイマーを 1 対持つ Cl 誘導体は振動モードの最低振動数が 30.3 cm^{-1} に、最低振動数の赤外バンドが 65.9 cm^{-1} に存在するが、一方、1 対持つ F 誘導体は、それぞれ、15.5 cm^{-1}, 16.8 cm^{-1} と振動数が大きく低周波側にシフトする。F 誘導体は、単位格子中の原子の数が多いため、換算質量が大きくなり、低波数へシフトしたと定性的には考えらえる。最低振動数モードは、ダイマーのバタフライモードであり、2 対ある F 誘導体については、振動モード間の双極子‐双極子相互作用による correlation-field splitting が観測されているものと思われる。計算から求めた真空中の BA ダイマーのバタフライモードの振動数は 18 cm^{-1} である。まだ、今回調べた安息香酸誘導体の真空中におけるダイマーの計算は行っていないが、今後、同じ凡関数/基底関数を使って計算を行い、真空中と結晶中の振動モードの違いを調べる。

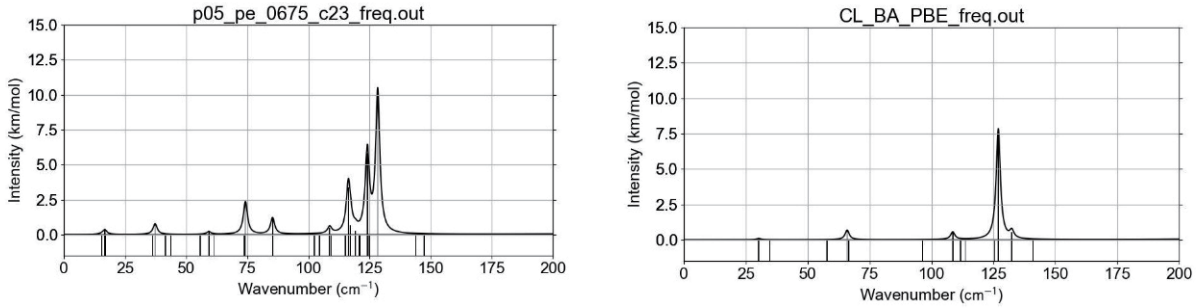


図 6. 4-F-BA（左）と 4-Cl-BA（右）の振動モードの振動数（スペクトル下部のバー）と赤外スペクトル。振動モードの表示には赤外不活性な振動モードも表示されている。

4　発表実績または予定

★Keisuke Tominaga, “Frequency Fluctuations of Thermoresponsive Polymer in Water Studied by Two-Dimensional Infrared Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations”, 13th Asian Conference on Ultrafast Phenomena, 2025. 1.5-8.

★ Keisuke Tominaga, “Vibrational Dynamics of Poly-(N,N-diethylacrylamide) and Its Monomer Unit in Water Investigated by 2D-IR Spectroscopy and MD Simulations”, 10th Coherent Multidimensional Spectroscopy, 2024.6.24-28.

★Keisuke Tominaga, “Dynamics of Hydrated Soft Matters Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations”, 12th Conference on Broadband Dielectric Spectroscopy and its Applications, 2024.9.1-6.

★Keisuke Tominaga, “Dynamics of Hydrated Soft Matters Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations”, EMLG-JMLG Annual Meeting 2024, 2024.9.8-13.

★富永圭介、”広帯域誘電分光法と分子動力学シミュレーションによる水和したソフトマターのダイナミクス”, 第 46 回溶液化学シンポジウム, 2024.10.23-25.

★富永圭介、”広帯域誘電分光法と分子動力学シミュレーションによる水和したソフトマターのダイナミクス：動力学転移様の振舞いについて”, 東京大学物性研究所短期研究会「ガラスに関する分野の最先端研究」, 2024.10.30-11.1.

★高本和也ほか、”電荷移動状態への直接遷移を示す 9-アリールカルバゾール誘導体の溶媒依存ポテンシャルエネルギー面：置換基の影響”、2024 年光化学討論会、2024.9.3.

栗野裕斗ほか、”誘電分光法および赤外分光法による深共晶溶媒（ラウリン酸/メントール）の動的挙動と微視的構造”、第 46 回溶液化学シンポジウム、2024.10.23-25.

高本和也ほか、”広帯域誘電分光法を用いたリン脂質の疎水鎖長に対する水和水ダイナミクスの依存性”、シンポジウム「テラヘルツの科学の最先端 XI、2024.10.17.

5　出版実績または予定

★Yuki Fujii, Hikaru Ioka, Chihiro Minamoto, Ikuo Kurisaki, Shigenori Tanaka, Kaoru Ohta, and Keisuke Tominaga, "Vibrational frequency fluctuations of poly(***N***,***N***-diethylacrylamide) in the vicinity of coil-to-globule transition studied by two-dimensional infrared spectroscopy and molecular dynamics simulations", *J. Chem. Phys.* 161, 064903 (2024).

★ Feng Zhang, Houng-Wei Wang, Tetsuo Sasaki, Michitoshi Hayashi, and Keisuke Tominaga, “Low-Frequency Vibrational Spectra of 4-Fluorophenol Studied by THz Spectroscopy and Solid-State Density Functional Theory”, *J. Phys. Chem. Lett.* **15**, 9201-9207 (2024).

生体高分子の分子認識メカニズム解明のための理論統合法

Theoretical approach for analyzing molecular recognition of biopolymers

○青木　百合子、折本　裕一、Mashkovtsev Denis、Sang Jingcheng、Lin Shichen、Huang Xiao、Gu Xi Meng（九州大学）

1　研究目的、内容

タンパク質、核酸、糖鎖などの生体高分子の正確な分子識別能が生命活動を支え、さらには薬理作用を確かなものとする。この認識能力は、医・薬学分野だけでなく、例えば酵素を用いた不斉分子の光学分割のように工業的にも活用されており、そのメカニズムを分子レベルで理解できれば、医薬～産業界まで大きな波及効果がある。

複雑な生体分子の機能解明にはミクロな電子状態レベルの情報が必要であるが、無限周期系の計算を用いるか、あるいはGaussianに代表される有限分子を対象とした量子化学計算のどちらかに分類され、その中間スケールを効率的かつ高精度に計算する汎用ソフトウエアは皆無に等しい。新しい原理の発見につながるブレークスルーには、従来法を超えた「無限に近い有限」のメゾ領域を正確かつ効率的に扱う手法が望まれる。

我々は1990年頃から世界に先駆けてオーダー（N）法であるElongation(ELG)法を開発中してきた[1,2]。現在では、構造最適化が可能なELG-OPT法[3]や三次元系にも適用しうる3D-ELG法も開発し[4]、今後さらに理論を高度化して、大規模原子分子系における局所的な相互作用や反応を効率的に取り扱う手法を目指している。これにより、全系をダイレクトに計算することなく、ELG法の特徴を生かしつつ周囲（Frozen領域）からの影響をきちんと含めた形で重要部分（Active領域）を効率的かつ正確に扱うことが可能となり、生体高分子の分子認識メカニズムに電子状態レベルでアプローチ可能となる。当該目的に向けて、さらに効率的なT2C-ELG法も開発してきた[5]（図１）。これは、分子認識部位を他よりもさらに高精度に扱う方法で、DNAを例にすると、DNA鎖のTerminal(T)から分子認識部位のあるCentral(C)に向けて電子状態を伸長する方法であり、中央部以外は、小さな基底関数による一点計算(ELG_SP)で効率化を図り、注目部分の計算にさしかかると大きな基底関数へとグレードアップさせる（T2C-ELG法）。また、Active部のみ構造最適化することで、分子認識部にDNA欠損等の不安定部がある場合も、構造収束を困難にする不要な揺らぎを除去できる(T2C-ELG-OPT法)（図１）。

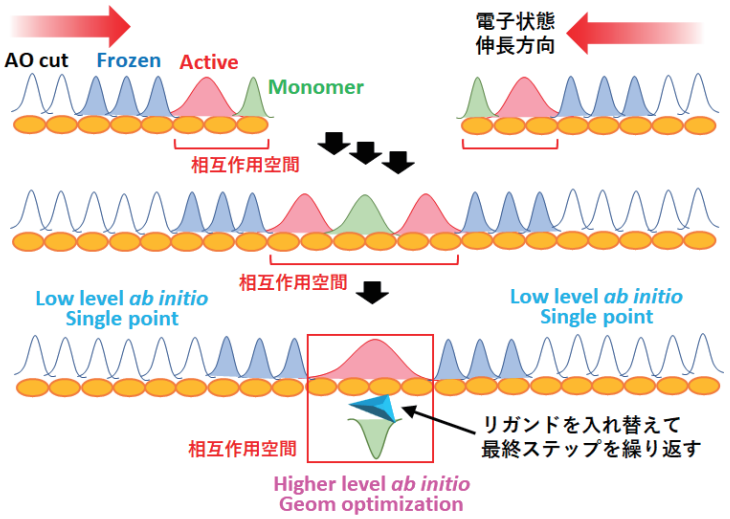


図１.　T2C-ELG(-OPT)法による高分子－リガンド系の超効率演算

他方、分子認識には、有限温度下の動的効果（ダイナミクス）も深く関与する。さらに、高分子と小分子がど

のような配向でお互い接近し認識するのかには無限に近いパターンを考える必要がある。本目的のため、まずは古典力学ベースの MD やドッキングシミュレーション等を活用して、分子認識の全体像を広く獲得する。その知見を基に、当グループで開発している 3D-ELG 法、T2C-ELG 法や、分子動力学(MD)法を組み合わせた ELG-MD 法[6]を適用して詳細を解析していく。オリジナル手法を含む多彩な計算・シミュレーション手法を統合して、分子認識メカニズム解明のための理論統合手法の構築を目的とする（図２）。

方法論構築・プログラム開発のほか、応用としてタンパク質や核酸等の生体分子に特異的に結合するリガンド分子の探索、及びそのメカニズム解明を行い、創薬をはじめ PCR 等の検出技術に資する理論手法を目指す。例えば、タンパク質や糖鎖による不斉分子認識の機構解明を目指す。ドッキングシミュレーションや MD による分子結合部位の特定、および不斉分子の結合状態の差異を見出し、加えて ELG-MD 法や T2C-ELG (-OPT) 法をさらに発展させつつ適用し、電子状態の立場から不斉認識の原理を探究する。

2　研究方法、計算方法

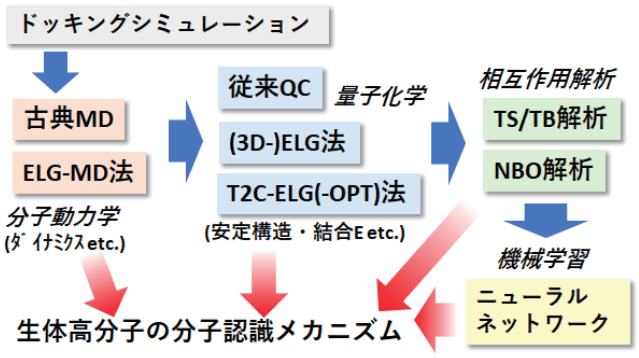


図 2.　分子認識機構解明のためのマルチスケール理論統合法

当グループオリジナル基盤手法のさらなる高度化をはじめ、分子認識機構解明のための理論統合手法の構築、検証を含めた応用計算を並行して実施する。以下、使用プログラムを適宜示す。

まず、基盤技術に関して、メゾ領域を高精度・高効率に扱う ELG 法、3 次元系に対応した 3D-ELG 法、ダイナミクスを考慮できる ELG-MD 法、注目部位をさらに効率計算できる T2C-ELG-OPT 法などのオリジナル手法群について、演算の効率性や並列性をさらに引き上げるとともに、様々な系を任意の計算レベルで取り扱えるよう開発する。さらに、特定部分に効率的に電子相関効果を導入するための一つとして、たとえば Local　MP2 法を導入した ELG-LMP2 法[7]により、局所最適化した構造に対して電子状態（全エネルギー）の補正を行えるようにする（T2C-ELG-OPT-LMP2 法)。また、局所部位に対して遷移状態計算、振動解析(ELG-VIB 法[8])、IRC 法を導入し、分子認識反応を解析できるよう開発する（T2C-ELG-TS 法)。なお、一連の ELG 法手順は量子化学計算プログラム GAMESS[9]に実装する。

次に、生体高分子の分子認識メカニズム解明のため、マルチスケール・マルチレベルの理論・計算手法群を基盤とした統合解析手法を構築する。現象の全体像の把握、電子レベルの詳細解析等を適宜行き来しつつ新知見の獲得を目指す。はじめに、ドッキングシミュレーション（AutoDock[10]等）により小分子が結合しうる生体高分子の分子認識ポケットや、接近可能な分子配向を探索する。並行して、古典 MD（Amber20[11]）により、温度、溶媒環境下における高分子－小分子の相互作用を長時間にわたってシミュレートし、分子認識の要因を絞り込む。その後、抽出した系に対してオリジナルの T2C-ELG 法、ELG-MD 法等を適用して、巨大複雑系における分子認識の静的・動的要因について非経験的電子論の視点で高精度・高効率解析する。さらに本統合手法の最下流側に、量子化学レベルの相互作用解析の手順を導入し、結合エネルギー大小の原因究明を行う。当グループ開発の Through-Space/Bond(TS/TB)法[12]は、人為的な基底関数の軌道収縮によって軌道相互作用をカットし定量解析を可能とするもので、電子相関効果考慮や励起状態解析も可能である[13]。同様に NBO エネルギー解析法[14]も利用する。これとは別に、ELG 法や TS/TB 法の結果に対する機械学習（多層パーセプトロンニューラルネットワーク）の親和性も確認できており、内挿予測やデータ・パラメータ間

相関関係の抽出などを経て本課題統合手法のさらなる高精度化を狙う。このように様々な角度から課題解決が可能となるような統合手法として完成させる。当グループオリジナル手法以外の量子化学計算にはGaussian16[15]を使用し、ニューラルネットワークは Python ライブラリ scikit-learn[16]によって実装する。

応用検証計算として、生体高分子に特異的に結合するリガンド分子の探索、および分子認識メカニズムの解明に対して構築手法を適用する。タンパク質の活性ポケットや、核酸のミスマッチ構造に結合するリガンド探索を行うため、古典力学レベルで全体像を獲得した後、リガンド結合部位の構造と電子状態を周囲のアミノ酸や塩基対下で精密に決定するため、T2C-ELG-OPT-LMP2 を駆使して構造・反応・相互作用エネルギーに関する計算結果を得る。これにより、分子認識メカニズムに加え、ミスマッチ発現機構を探索する。また別の例として、生体高分子による不斉分子認識の機構解明を目指す。古典レベルの計算から得た全体描像から不斉分子の差異について手がかりを獲得し、有限温度下ダイナミクスを考慮した ELG-MD 法により、電子論レベルで周囲構造・溶媒を含む形で、不斉分子差異の特にダイナミクス効果について原因を正確に突き止める。さらに、T2C-ELG-OPT-LMP2 法や TS/TB 法を適用して不斉認識メカニズムを解明する。これらの応用計算によって、分子認識メカニズム解明のための理論統合手法の有効性、汎用性を確認する。

3　研究成果

3.1 基盤技術開発とマルチスケール理論統合法の構築

基盤技術について、(3D-)ELG 法、ELG-MD 法、T2C-ELG(-OPT)法等のオリジナル手法群について、演算の効率性・並列性の改善とともに、様々な系に対応できるよう汎用性向上を目指して開発を進めた。また、局所最適化構造に対して全エネルギーの電子相関補正を行うための T2C-ELG-OPT-LMP2 法、局所部位に対する反応解析（遷移状態／振動／IRC 解析）を可能とする T2C-ELG-TS 法について並行して開発を進めている。

本申請課題の主目標は、生体高分子の分子認識メカニズム解明を多角的視点から実行可能なマルチスケール・マルチレベルの統合理論解析手法の開発である。本研究期間の総括として、様々な知見や今後の見通しが得られたことが大きいが、各スケールの理論において特に汎用手法を目指す際の課題も見出された。汎用性は手法の精度・効率性と合わせて重要であり、今後さらに開発を続ける必要がある。以下、概要を示す。

始めに、テスト系に対してドッキングシミュレーションを実施し、生体高分子と不斉分子の相互作用に関して結合ポケットや分子配向探索を行った。ここで具体的には、生体高分子として糖鎖を選んだ。様々な高分子－リガンド結合構造が得られるが、それらを結合エネルギー等に基づいて評価・序列付けを行い、MD や量子化学（QC）計算など他の計算レベルに移行するための分子構造データ抽出について試験を行った。ここで、古典レベルと QC レベルでは結合エネルギーの序列は一致するとは限らないため、構造モデルの抽出は注意深く行う必要がある。特に、現象再現に関わる構造を古典レベルで排除してしまうと、その後の解析に影響を与える。

古典 MD では不斉認識の差異についての全体描像を獲得するため、様々な条件で長時間シミュレーションを実施した。生体高分子―不斉分子の挙動に関する知見が得られた一方で、統計的サンプリング規模（トラジェクトリ数やサンプリング時間スケール）の事前決定の難しさを認識した。特に、時間スケールの長い現象においては、その結果が初期構造に依存しやすく、その決定法確立の重要性を再確認した。今後はテスト系を現実系に近づけつつ、また統計的に有意なサンプリング範囲等、引き続きノウハウを蓄積していく。

本 MD では高分子－不斉分子複合体を有限温度・溶媒環境下の孤立系としてそのダイナミクスを解析してい

るが、実験事実の再現性については概して不明瞭な状態となった。他方、MD で決定した特定構造を用いて QC 計算を行うと実験に一致した不斉分子の違いが結合エネルギーの差異として得られる傾向も見出され、MD によるダイナミクスと QC による電子論が連携して初めて現象を表現できる可能性が分かった。従来法の ab initio MD 法では計算コストの問題で適用できないため、当グループの ELG-MD 法の適用を検討している。電子論、ダイナミクスなど異なるスケール・レベルの手法を総動員する必要性が有るという意味で、我々の目指す理論統合法の確立が材料設計や創薬など幅広い分野で今後重要になるという認識に至っている。

当グループ開発の T2C-ELG 法による結合エネルギー評価の検証も行った。電子論レベルで巨大系をモデル化せずに、しかも従来法と変わらない精度で高速計算できることを確認し、本統合手法への高い適合性が立証できた。なお、QC 計算の結合エネルギー大小の原因究明に関して、TS/TB 法や NBO エネルギー解析法などによる相互作用解析の検証も今回数例であるが行い、メカニズム解明に必須という認識に至った。異なるスケール・レベル間のデータ移行では、高精度計算に向かうほど系を絞り込む必要があるが、データ抽出・選出を如何に非経験的かつ有効に実施できるか、引き続き検討していく。

以下は、本課題の関連研究である。

3.2 ELG-OPT 法によるソフトポリマーの構造最適化（※出版実績(4)★）[17]

ELG-OPT 法を糖鎖モデルの構造最適化に適用し、従来法と比較することでその有効性を検証した（図 3)。多くのパラメータを同時に最適化する従来法よりも、小さな相互作用空間を逐次的に最適化していく ELG-OPT 法の方がより安定な構造に到達しうることを確認した。今回の ELG-OPT 計算では図 3 のように左から右に向かって系を伸長させ、従来法による全系構造最適化よりも全エネルギーが 7kcal/mol 以上安定な構造に到達した。ここで注意したいのは、ELG-OPT で得た同じ構造を用いて従来法で電子状態計算を行うと、全エネルギーが 10^{-9}hartree/atom という超高精度で一致する点である。特に糖鎖のような柔らかい分子構造には無数の local minimum 構造が存在するため、安定な配座を獲得することは容易ではない。本手法が構造最適化におけるこのような困難の解決策になりえることの意義は大きい。また、ELG 法は従来法よりも速く構造最適化のプロセスが進むことも分かっており、その点でも優位である。

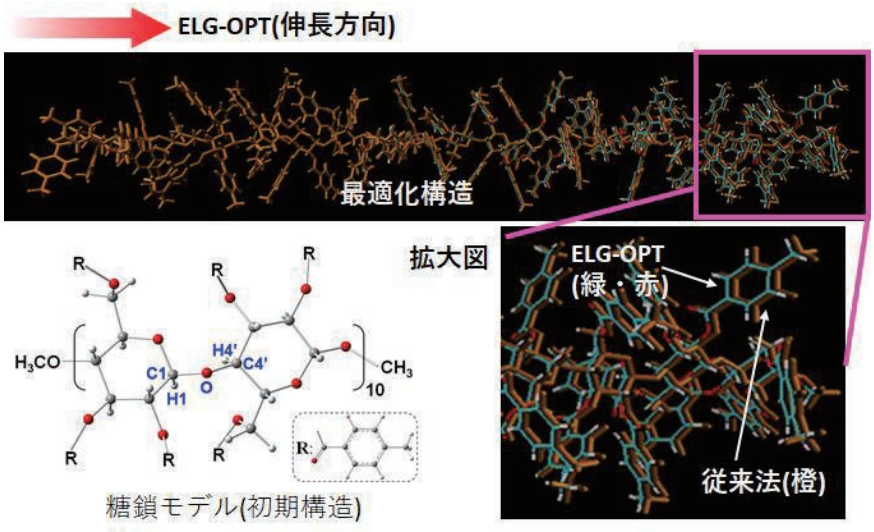


図 3.　ELG-OPT 法による糖鎖モデルの構造最適化. Modified with permission from Ref.[17]. Copyright 2025 Engineering Sciences Reports, Kyushu University.

3.3 T2C-ELG 法によるソフトポリマー不斉分子認識機構解析（※出版実績(7)★）

高速液体クロマトグラフィーを想定した、糖鎖－不斉分子相互作用とその R/S 体の差異を T2C-ELG 法で解析した。ドッキングシミュレーションによって糖鎖上の分子結合サイトを確定し、その後、図 1 の T2C-ELG の手順に従って糖鎖を周囲から中央に向かって計算を進め、最後に中央の結合サイトと不斉分子を周囲よりも高精度かつ構造最適化を含めて計算した（T2C-ELG-OPT 法)。結合エネルギーを求める際には、基底関数重なり誤差の補正も行った。これにより S 体優位の実験結果を、T2C-ELG-OPT の結合エネルギー差（S 体の結合エネルギーが R 体より約 3kcal/mol 大きい）で再現することができた。図 4 に S 体の結合ポケット周辺構造を示すが、各部位間の距離などの詳細解析によって、S 体の優位性が糖鎖－不斉分子間の水素結合とπ-π相互作用に起因していることを突き止めた。この知見は、不斉分子の光学分割を必要とする創薬やファインケミカル分野で特に重要であり、当該アプローチの有効性を示すことができた。

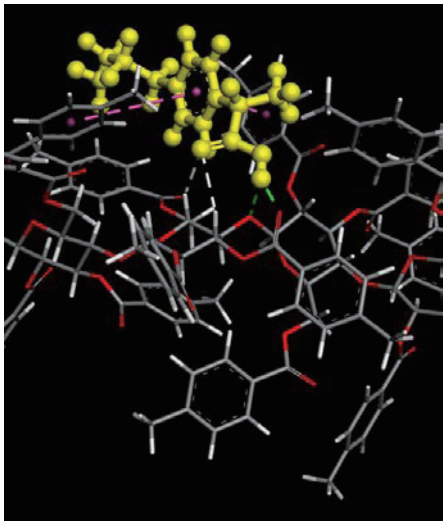


図 4.　T2C-ELG-OPT 法で決定した糖鎖－不斉分子(S 体)の結合サイト構造

本研究期間で、様々な知見や課題とともに産業や創薬に役立つ理論手法としての可能性を見出すことができた。今後、多様なケースに対して高汎用性をもって適用可能となるようさらに手法改良と応用検証を繰り返し、生体高分子の分子認識メカニズムの解明に有効な理論手法として完成させていく。

4　発表実績または予定

(1) (★) Yuriko Aoki, Yuuichi Orimoto, Shichen Lin, and Feng Long Gu, “Linear scaling elongation method and its application to Bio-systems”, APATCC11, 2025 年 4 月, 神戸.

(2) (★) Y. Aoki, L. Shichen, D. Mashkovtsev, and Y. Orimoto, “Recent development of elongation method and its applications toward functional designs”, ISTCP2024, 2024.10, 青島(中華人民共和国), 招待・特別.

(3) (★) Y. Aoki, L. Shichen, and Y. Orimoto, ″Elongation Method for Efficient Functional Design and Its Development Toward Multi-Scale Calculations″, CTTC IX Conference, 2024 年 9 月, Krakow(ポーランド), 招待.

(4) (★) Shichen Lin, Yuuichi Orimoto, Yuriko Aoki, ″Developing Elongation (ELG) method-based alternating multi-directional automated property optimization process”, International HPC Summer School 2024, Jul 7-12, 2024, Kobe (Japan).

(5) (★) 青木百合子, 折本裕一,“高分子への高速高精度量子化学計算法-Elongation 法-のマルチスケール計算への展開と応用”,2024 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, 2024.12,京都.

(6) (★) Mashkovtsev Denis, 折本裕一, 青木百合子, ″LEA 法による局所励起構造最適化法″, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都.

(7) (★) Lin Shichen, 折本裕一, 青木百合子, ″Elongation 法の高度化と高効率非線形光学材料設計″, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都.
(8) (★) 折本裕一, 小林拓夢, 青木百合子, ″機能性高分子設計のための Elongation 法のマルチスケール展開と機械学習連携″, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都.
(9) (★) Xiao Huang, 折本裕一, 青木百合子, ″高分子劣化解析のための光/熱分解メカニズムの解明 -ポリカーボネートへの応用-″, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都.
(10) (★) Sang Jingcheng, 折本裕一, 青木百合子, ″脂肪族ポリアミドの光・熱分解メカニズムの解明と化学修飾″, 第 18 回分子科学討論会　2024 年 9 月, 京都.

5　出版実績または予定

(1) (★) Xiao Huang, Yuuichi Orimoto, and Yuriko Aoki, “Mechanistic Study of Substituent Effect on Photoinduced O-C Bond Activation in Polycarbonate”, *Molecules*, 2025, **30**, 1839. (This article belongs to the Special Issue Exclusive Feature Papers in Physical Chemistry, 3nd Edition)
(2) (★) M. Ivonina, Y. Orimoto, and Y. Aoki, “Through-Space/Through-Bond Energy Decomposition Analysis Clarifies the Mechanism of Transition Mutation in DNA Containing O6-Methylguanine Lesion”, *J. Comput. Chem.*, 2025, **46**, e70091, 1-20.
(3) (★) Shichen Lin, Yuuichi Orimoto, Yuriko Aoki, “Elongation method-based alternating multi-directional automated property optimization process and its application”, *J. Comput. Chem.*, 2025, **46**, e70058, 1-15.
(4) (★) Xiao Huang, Yuuichi Orimoto, and Yuriko Aoki. “Theoretical study on the Geometry Optimization of the Large Soft Polymers with the Elongation Method”, *Engineering Sciences Reports, Kyushu University*, 2025, **46**, 1-5.
(5) (★) Jingcheng Sang, Yuuichi Orimoto, and Yuriko Aoki, ″Photodegradation Pathways of Aliphatic Polyamide through Conical Intersection between Ground and Excited States″, *J. Phys. Chem. A*, 2024, **128**, 8865-8877.
(6) (★) Xiao Huang, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki, “A Theoretical Exploration of the Photoinduced Breaking Mechanism of the Glycosidic Bond in Thymine Nucleotide”, *Molecules*, **29**, 3789 (2024).
(7) (★) Xiao Huang, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki,“Theoretical Examination on the Interactions between Soft Polymer and Small Molecules” (under review).
(8) (★) Jingcheng Sang, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki, “Theoretical Analysis of Norrish Reaction Mechanism in Aliphatic Polyamide” (under review).
(9) (★) Shichen Lin, Yuuichi Orimoto, and Yuriko Aoki,“Application of Elongation Method-based Alternating Property Optimization: (Hyper)polarizability of Substituted Polyfuran” (under review).

参考文献

[1] A. Imamura, Y. Aoki, and K. Maekawa, *J. Chem. Phys.*, 1991, **95**, 5419. [2] Y. Aoki and F. L. Gu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 7640. [3] K. Liu, T. Inerbaev, J. Korchowiec, F. L. Gu, and Y. Aoki, *Theor. Chem. Acc.*, 2012, **131**, 1277. [4] K. Liu, L. Peng, F. L. Gu, and Y. Aoki, *Chem. Phys. Lett.*, 2013, **560**, 66. [5] K. Hisama, Y. Orimoto, A. Pomogaeva, K. Nakatani, and Y. Aoki, *J.*

Chem. Phys., 2021, **155**, 044110. [6] P. Xie, Y. Orimoto, and Y. Aoki, *Materials*, 2013, **6**, 870. [7] M. Makowski, J. Korchowiec, F. L. Gu, and Y. Aoki, *J. Comput. Chem.*, 2010, **31**, 1733. [8] L. Jin, Y.-a. Yan, and Y. Aoki, *Theor. Chem. Acc.*, 2017, **136**, 11. [9] (GAMESS) M.W. Schmidt, et al., *J. Comput. Chem.* 1993, **14**, 1347-1363. [10] (AutoDock) G.M. Morris, et al., *J. Comput. Chem.*, 2009, **30**, 2785-2791. [11] D.A. Case, et al., AMBER 2020, University of California, San Francisco (2020). [12] A. Imamura, H. Sugiyama, Y. Orimoto, Y. Aoki, *Int. J. Quantum Chem.*, 1999, **74**, 761. [13] Y. Orimoto, K. Naka, Y. Aoki, *Int. J. Quantum Chem.*, 2005, **104**, 911. [14] (NBO7.0) E.D. Glendening, et al., Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI (2018). [15] M.J. Frisch, et al., Gaussian 16 Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2016. [16] https://scikit-learn.org/. [17] X. Huang, Y. Orimoto, Y. Aoki, *Engineering Sciences Reports, Kyushu University*, 2025, **46**, 1-5.

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、推定がうまくできなかった、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、過去の実験結果から基質が L-2-CPA やモノクロロ酢酸（MCA）の場合、酵素反応の至適 pH である 9.5 でも、より中性付近の pH である 7.5 でも、MCA の方が L-DEX に対する親和性が高いことが示された。さらにどちらの基質についても pH 7.5 の方が活性は低いものの、L-DEX との親和性は向上した。これらの実験結果より、L-DEX は pH 7.5 において、pH 9.5 よりも活性部位がよりコンパクトになって基質を受け入れやすい構造に変化している可能性がある。したがって、この仮説を検証するために pH の変化による L-DEX の構造変化を分子動力学（MD）計算で推定したいと考えている。

さらに、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で再現できないか、ということを検証するため現在計算を進めている。

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 原子に、これまで QM 領域に含まれていなかった、Gln44, Leu117, Ala181 の側鎖部分を追加した 213 原子の系、213 原子の系に活性に重要な役割を果たす事がわかっている Tyr157 の側鎖を追加した 228 原子の系を QM 領域に指定し、これらの原子以外を MM 領域として、Gaussian09 の Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics (ONIOM)法により B3LYP/ 6-31G(d): Amber や ωB97X-D/6-31G(d):Amber の計算レベルで遷移状態（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、反応後構造を推定し、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。

MD 計算については、L-DEX と L-2-CPA の複合体構造において、Tyr157 のフェノール水酸基をそのまま計算した構造（野生型構造）とアニオンにした構造（アニオン構造）について（約 3500 原子）、その周辺 15 Å に水分子と電荷を中和するナトリウムイオンや塩化物イオンを配置し（野生型構造では約 14000 個の水分子、アニオン構造では約 12000 原子の水分子を配置）、周期境界条件によりそれぞれ 50 ns の計算を 10 回繰り返した。MD 計算には Amber20 を使用した。

光触媒有機色素分子の計算については、計算科学研究センターが 2 か月に 1 回メンテナンスを行う月がでてきたので、昨年マシンタイムの都合で計算が最後まで実行できなかった、クロロフィルの類似化合物であるバクテリオクロリンの SAC-CI 計算を試みた。計算対象の構造はあらかじめωB97X-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 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。2024 年度は QM 領域をこれまでの 185 原子と 200 原子から 213 原子と 228 原子まで拡張し、QM 計算も B3LYP/6-31G(d)からωB97X-D/6-31G (d)レベルにして計算したものの、活性化エネルギーがこれまでと同様、30 kcal/mol 周辺となり大きな変化は見られなかった。したがって、単純に QM 領域を拡張しても活性化エネルギーの低下が起こらないことがわかった。

L-DEX と L-2-CPA 複合体構造の MD 計算については、野生型構造とアニオン構造についてそれぞれ 50 ns の計算を 10 回繰り返し、無事に計算が終了した。現在、結果を解析中である。

光触媒有機色素分子の計算結果については、これまでにωB97X-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 3 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 にして約 1300 時間（約 54 日）の計算時間で終了した。計算結果よりピークシフトのずれを確認したところ、やはり約 100 nm のずれが生じ、昨年度得られたスクアリンのような、一番結果の良いもので実験値との違いが 10 nm 程度になることはなかった。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

★1) Liu, Y., Zhao, Q.Y., Li, A., Zheng, Y., Gao, Y., Wang, X.F., Kawai, Y., Nakamura, T., and Sasaki, S. *J. Mater. Chem. A.* **2025**, *13*, 10991-11002.

★2) 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.

★3) Nakamura, T., Sasaki, S., Wang, X.F., and Kitao, O.　*J. Phys. D: Appl. Phys.* **2022**, *55*, 504001.

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。これを実現するため、化学・生物学・物質物理学のあらゆる現象の支配方程式であるシュレーディンガー方程式の正確な解法を確立し、これらの分野のシミュレーション科学に応用する方法を確立することを試みている。この研究は、本課題代表者によって 2000 年から始まったシュレーディンガー方程式の正確な解法に関する研究が大きな契機となっており、JCP 論文「exact 波動関数の構造論 (Structure of the exact wave function)」(H. Nakatsuji, *J. Chem. Phys.* **113**, 2949 (2000).)、2004 年の PRL 論文「Scaled Schrodinger Equation と正確な波動関数」(H. Nakatsuji, *Phys. Rev. Lett.* **93**, 030403 (2004).)はその先駆けである。この理論は、現在でも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。本計算機利用課題では、この方法論をさらに進化・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に取り組み、2024 年度はその実用化に向けて大きな成果が得られた。

昨秋の分子科学討論会までに様々なアイデアや路線を吟味し、分子科学討論会の終了後直ちに、シュレーディンガー方程式を正確に解く自由完員関数理論(H. Nakatsuji, *Phys. Rev. Lett.* **93**, 030403 (2004).)を基軸として、分子軌道理論群の中でも特に優れた SAC/SAC-CI 理論(H. Nakatsuji and K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **68**, 2053 (1978). H. Nakatsuji, *Chem. Phys. Lett.* **59**, 362 (1978).)をその初期関数・構造関数として利用する方法論の開発を開始した。これにより、自由完員関数理論の対象を分子の基底状態・励起状態・イオン化・電子付加状態に一気に広げることが可能になった。加えて Hellmann-Feynman の静電定理は分子の exact 波動関数の必要条件であることから、これを我々の exact 波動関数構築の必要条件とした。これにより、化学を電子雲が原子核に及ぼす静電力の立場から理解し予測する 1973 年の「静電力理論」(H. Nakatsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 345 (1973).)との結合が可能になった。

このように、「自由完員関数理論」と「静電力理論」を元に波動関数を構築し、「SAC/SAC-CI 理論」で計算する新たな方法によって、exact 理論の対象が一気に広げられ、その正確性が一気に高められた。2024 年度は、理論構成の系統化と方法論の確立, 実用化計算プログラム開発に注力し、既にインパクトある成果が得られている。これを、信頼できる予言的科学の万能理論として確立し、より実際的な化学研究への活用を目指す。

2　研究方法、計算方法

自由完員関数理論: 自由完員関数理論: Free Complement (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る。これまで、原子価結合法を元に構築した初期関数をベースに、相関項: $g_{ij}(r_{ij})$項を含む完員関数の変分パラメータをサンプリング法: Local Schrödinger Equation (LSE) 法(*Phys. Rev. Lett.* **99**, 240402 (2007).) によって計算する方法により、絶対解

として化学精度を満たす正確な解を得ることに成功してきた。例えば、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た(*J. Chem. Phys*. **157**, 094109 (2022).)。

SAC/SAC-CI 理論との融合: 一方、2024 年度は、自由完員関数理論のより実用的な応用と拡張を考え、積分法の範囲内で従来の分子軌道理論との融合を考えた。分子軌道(MO)ベースの SAC/SAC-CI 理論は、本課題代表者と多くの共同研究者によって様々な化学研究に応用され、また、Gaussian プログラムに搭載されているため世界中で使われている実績がある。この SAC/SAC-CI 理論をベースとした自由完員関数理論の展開を進めた。具体的には、自由完員関数理論によって積分可能な関数空間を生成し、これを SAC/SAC-CI 理論に載せることによって、その特徴を生かし基底・励起状態さらに高スピン状態やイオン化状態などの計算が容易に実行できるようになり、自由完員関数理論の計算と応用が大きく拡張された。SAC/SAC-CI 理論によって 2 電子相関項: $g_{ij}(r_{ij})$の効果が implicit に取り込まれるため、積分法で完結している点もメリットである。

静電力理論との融合: 本課題代表者は、古く 1973 年に、exact 理論の必要条件である Hellmann-Feynman 定理(静電定理)を基礎に、分子の電子雲が原子核に及ぼす力を中心概念として、分子構造や化学反応を扱う直感的な化学理論: 静電力理論(Electrostatic Force (ESF) Theory)を提案した(*J. Am. Chem. Soc*. **95**, 345 (1973).; **96**, 24 (1974).; 化学 **28**, 17 (1973).)。本研究では、この静電力理論も自由完員関数理論と融合する方法を開発した。旧来の自由完員関数理論の波動関数に核の空間座標で偏微分して得られる関数を追加し、その係数を変分法によって最適化することにより、静電力自身の改良と共に分子の波動関数自身も同時に改良され、より速く exact 波動関数が求められることが確かめられた。静電力は、分子の電子雲によって原子核に誘起され、電子密度と対応し直感的に理解しやすい物理量である。エネルギーのようなスカラー量だけでなく、原子核に働く力(Force)という直感性と共に、分子の基底・励起状態の多様な分子構造や化学反応が exact に体系的に整理される。その結果、始原系から生成系に至る電子雲の動的な動きなどを自然に理解できるようになり、化学反応の正確な予測など、様々な応用が期待できる。

3　研究成果

3.1. N_2, CO 分子の基底, 励起, イオン化状態の計算

本研究では、自由完員関数理論, SAC/SAC-CI 理論, 静電力理論の融合理論: FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論を、まず、基礎的な N_2, CO 分子に適用し、その一重項, 三重項の Valence, Rydberg 基底・励起状態とイオン化状態の計算を行った。図 1 は、N_2 分子の、(L1) Single Slater 初期関数、(L2) +Force 関数、(L3) +FC(n=1)、(L4) + FC(n=2)、(L5) + Rydberg(3s,3p,3d)、(L7) + FC(n=3) + Rydberg(4s,4p,4d) の各レベルで求められた励起エネルギーとイオン化エネルギーを実験値と比較したプロットを示している。45 度線に載っているほど実験値との一致が良いことを示している。(L1) Single Slater 初期関数のみでは、45 度線からのずれは大きく、絶対平均誤差が 1.22 eV だった。しかし、(L2)で静電力理論に基づく Force 関数を導入することにより 1.02 eV に改善し、(L3)で FC order n=1 で導入することで 0.58 eV まで大きく改善し、(L4) FC order n=2 により 0.24 eV とさらに大きく改善した。Rydberg 基底の導入により Valence, Rydberg mixing の記述が改良し、(L7) FC order n=3 では 0.15 eV まで改善し、全ての状態がほぼ 45 度線上に載り、実験値を非常に良く再現した。また、図 1 末尾には、N_2 分子の Double-zeta Slater 初期関数を出発関数とした同様の計算(FC order n=2)の結果を示しているが、Single Slater 初期関数による(L7)の結果とほとんど同一の結果が得られた。このように、FC 理論は、どのような初期関数からでも exact 解への収束が導かれ、初期関数に依存しないことも実証された。

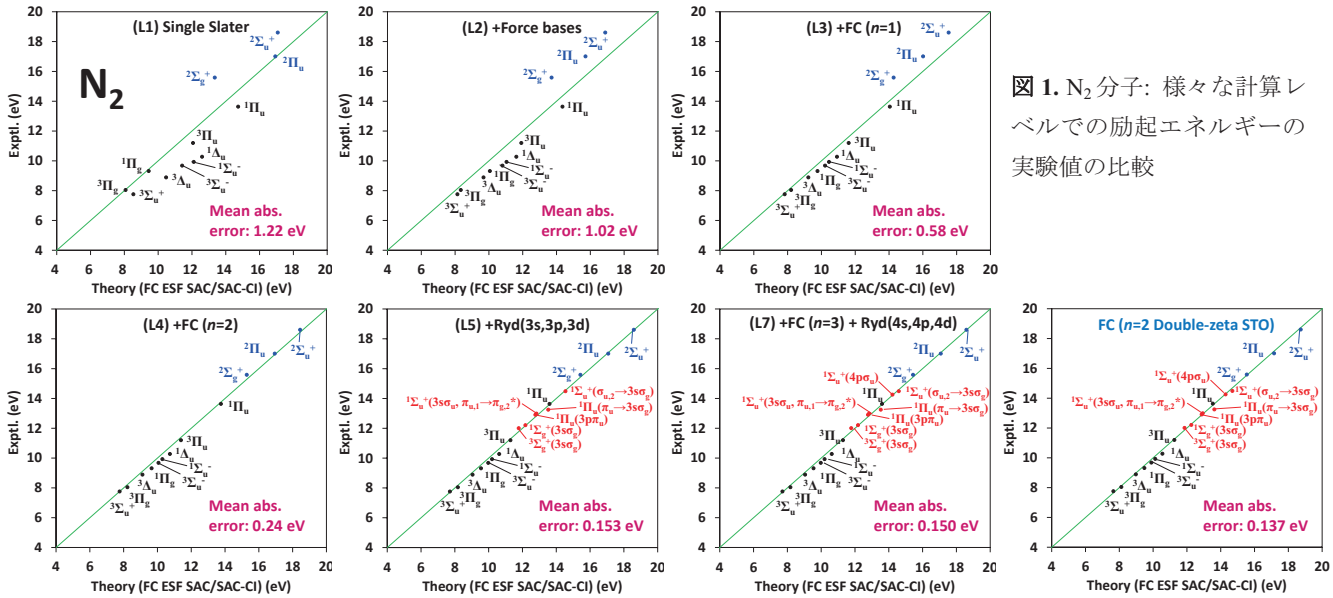


図 1. N_2 分子: 様々な計算レベルでの励起エネルギーの実験値の比較

同様に、図 2 に CO 分子の Single Slater 初期関数を出発関数とした各レベルの計算、図 2 末尾は、Double-zeta Slater 初期関数を出発関数とした計算(order *n*=2)の結果を示している。Single-zeta, Double-zeta 初期関数におけるベストな計算では、絶対平均誤差がそれぞれ 0.064 eV, 0.069 eV であり、やはり初期関数に依らず、実験値と非常に良い一致を示した。

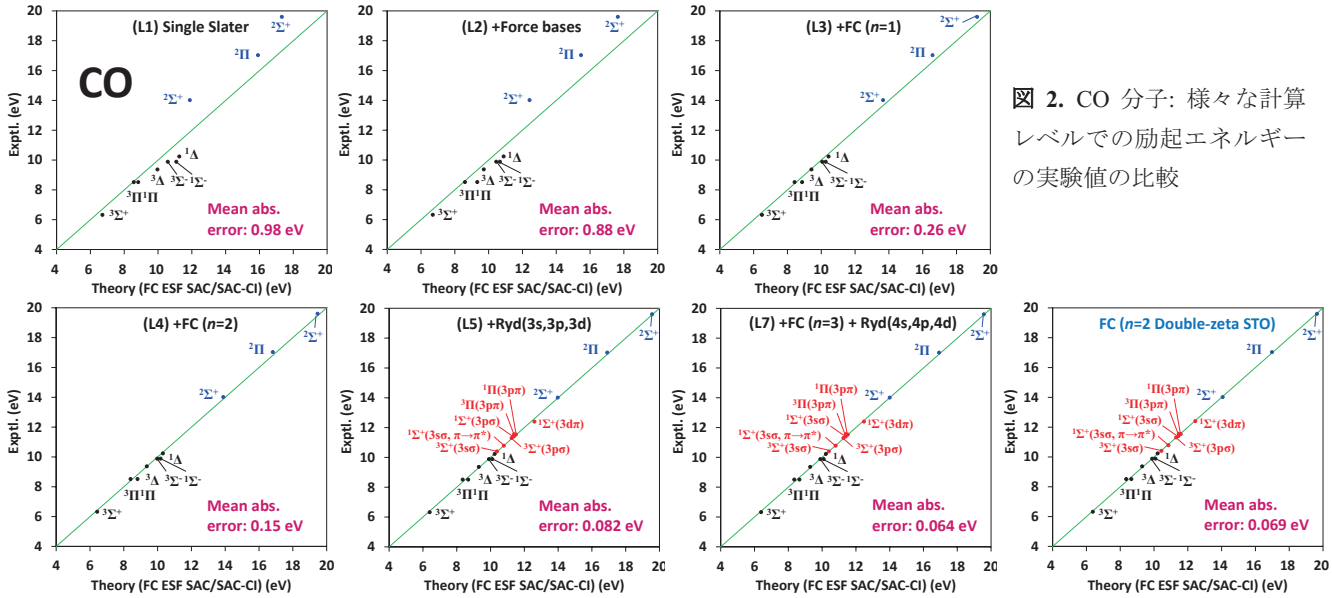


図 2. CO 分子: 様々な計算レベルでの励起エネルギーの実験値の比較

次に、図 3(左)に、N_2 分子の平衡位置近傍での $X^1\Sigma_g^+$, $1^1\Pi_g$, $1^1\Sigma_u^-$状態のポテンシャルカーブを示している。$X^1\Sigma_g^+$基底状態の実験平衡位置は 1.098 Å、$1^1\Pi_g$, $1^1\Sigma_u^-$励起状態の実験平衡位置は 1.220, 1.276Å であり、これらのポテンシャルカーブが正しく求められていることが分かる。また、励起エネルギーも実験値と良く一致している。また、図 3(中), (右)に、それぞれ、$X^1\Sigma_g^+$基底状態, $1^1\Pi_g$ 励起状態の核間距離 R に対する静電力 (Electrostatic Force (ESF))とエネルギー微分との比較を示している。この基底, 励起状態共に、静電力とエネルギー微分はかなり一致しており、これらの Force がゼロになる位置は平衡構造の位置と一致している。同様に、図 4(左)は、CO 分子の平衡位置近傍での $X^1\Sigma^+$, $1^1\Pi$, $1^1\Sigma^-$状態のポテンシャルカーブ、図 3(4), (右)は、$X^1\Sigma^+$基底状態, $1^1\Pi$ 励起状態の静電力とエネルギー微分との比較を示している。$X^1\Sigma^+$, $1^1\Pi$, $1^1\Sigma^-$状態の実験平衡位置

は、それぞれ 1.128, 1.235, 1.391Å であり、励起エネルギーも実験値と良く一致し、ポテンシャルカーブは正しく求められている。N_2 分子と同様に、基底, 励起状態共に、静電力とエネルギー微分はかなり一致し、Force がゼロの位置は平衡構造と一致している。

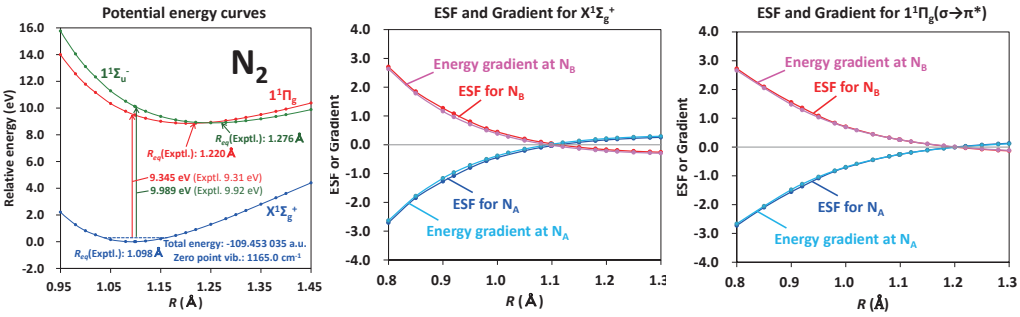


図 3. N_2 分子(FC n=2, Double-zeta STO): (左)平衡構造近傍のポテンシャルカーブ、(中)$X^1\Sigma_g^+$状態の静電力とエネルギー微分の比較、(右)$1^1\Pi_g$ 状態の静電力とエネルギー微分の比較

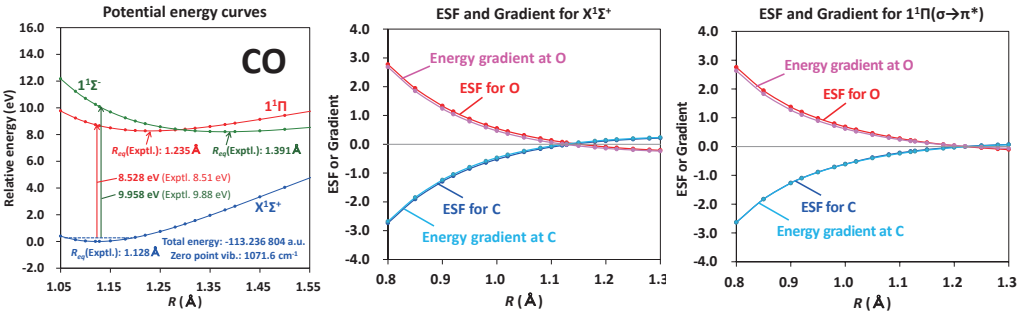


図 4. CO 分子(FC n=2, Double-zeta STO): (左)平衡構造近傍のポテンシャルカーブ、(中)$X^1\Sigma^+$状態の静電力とエネルギー微分の比較、(右)$1^1\Pi$ 状態の静電力とエネルギー微分の比較

一般に、高レベルの波動関数理論ほどエネルギー微分を解析的に求める計算コストは大きいが、1 電子プロパティである静電力は非常に簡単に求めることができる。このように、自由完員関数理論と静電力理論で構築された exact レベルの波動関数では、エネルギー微分と高精度に一致する Hellmann-Feynman Force を容易に求めることができ、計算コストを大きく削減することを確かめた。その結果、基底状態だけでなく励起, イオン化, アニオン化状態の平衡構造や遷移状態の構造論・反応論、さらにそのダイナミクス研究に対する理解と予言に繋げられる。

3.2. ベンゼンの基底, 励起, イオン化状態の計算

次に、FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論をベンゼン分子に適用し、その一重項, 三重項の Valence, Rydberg 基底・励起状態とイオン化状態の計算を行った。N_2, CO 分子と同様に、図 5 に各レベルで求められた励起エネルギーとイオン化エネルギーを実験値と比較したプロットを示した。(L1) Single Slater 初期関数では、絶対平均誤差は 1.08 eV だったが、(L2)で Force 関数を導入することにより、0.43 eV まで大きく改善した。(L7) FC order n=3 のベストな計算では、実験値と比較可能な全ての状態がほぼ 45 度線上に載っており、実験値と非常に良い一致を示し、その絶対平均誤差は 0.095 eV であった。

注目すべき電子状態として、Valence: $\pi \rightarrow \pi^*$, Rydberg: $\pi \rightarrow 3d\pi$ が mix する 1^1E_{2g} 状態がある。この状態は、以前の SAC/SAC-CI 計算では定量的に求めることができなかったが、FC 理論と静電力理論を融合した本研究では、理論値: 7.822 eV が求まり、実験値: 7.80 eV(N. Nakashima, M. Sumitani, I. Ohmine, and K. Yoshihara, *J. Chem. Phys.* **72**, 2226 (1980).)と非常に良く一致した。Second Moment は 228.3 a.u.であり、Rydberg picture が dominant だった。一方、対応する三重項: 1^3E_{2g} 状態は、理論値: 7.596 eV、実験値: 7.49±0.25 eV(J. Lorentzon, P. Malmqvist, M. Fülscher, and B. O. Roos, *Theor. Chim. Acta.* **91**, 91 (1995).)であり、やはり実験値と良く一致していた。しかし、その Second Moment は 89.6 a.u.と小さく、純粋な Valence: $\pi \rightarrow \pi^*$の picture であった。その他、$\pi \rightarrow \pi^*$だけでなく Rydberg 励起状態に埋もれた Valence: $\sigma \rightarrow \pi^*$励起状態なども理論計算で求まっている。これらの実験値の報告がなく、対応する実験研究が望まれる。

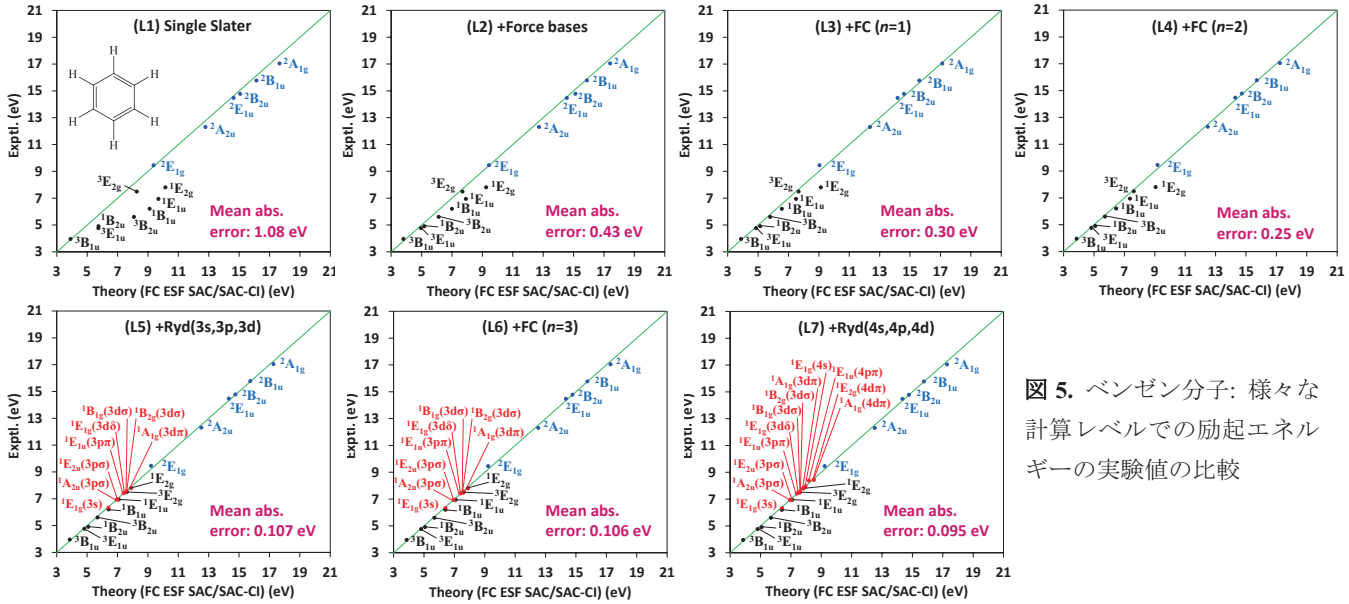


図 5. ベンゼン分子: 様々な計算レベルでの励起エネルギーの実験値の比較

次に、各基底・励起・イオン化状態に対して、原子核に働く静電力(Hellmann-Feynman Force)と基底状態との差電子密度分布を解析した。図 6 は、$1^1B_{2u}(\pi\rightarrow\pi^*)$状態の静電力と差電子密度分布(分子平面から 1 a.u.離れた位置)を示している。CH 結合軸における π 電子の分布が増加しており、C 原子核は CH 軸方向に Force を受けているため、この状態の CH 距離は短くなる方向に動くことが示唆される。図 7(左), (右)は、$1^1E_{1u}(\pi\rightarrow\pi^*)$状態の縮退する 2 つの状態の静電力と差電子密度分布を示している。このように、Force と密度分布は D_{6h} 対称性が崩れた結果を示しており、この 2 つの縮退する態は Jahn-Teller Distortion を起こすことが示唆される。静電力と差電子密度分布を見ると、1 つ目の状態は横方向に伸び、2 つ目の状態は縦方向に伸びる構造が予想される。このように、静電力理論は励起状態の光ダイナミクスの研究にも有用であり、その直感的な理解と予言に繋げていきたい。

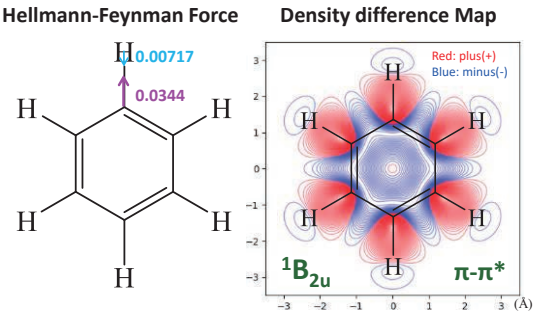


図 6. ベンゼン分子: $1^1B_{2u}(\pi\rightarrow\pi^*)$状態の静電力と差電子密度分布(分子平面から 1 a.u.離れた位置)

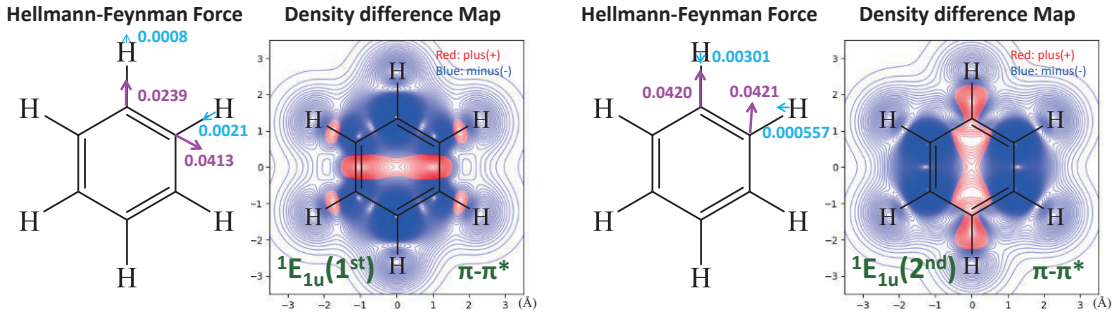


図 7. ベンゼン分子: $1^1E_{1u}(\pi\rightarrow\pi^*)$状態(縮退する 2 つの状態)の静電力と差電子密度分布(分子平面から 1 a.u.離れた位置)

3.3. 宇宙の分子進化で注目されているシアノ化合物への応用

現在、宇宙の星間分子 335 個発見されており(2025/2/23 時点, http://molecules-in.space/)、その中でもシアノ(CN)基を含むシアノ化合物は約 1/3 を占めている。はやぶさ 1, はやぶさ 2 によるサンプルリターンの快挙も

あり、これらの分子の化学進化は、生命の起源の解明に向けて近年大きな注目を集めている。特に、シアノ化合物は、C, N を含むためにアミノ酸等の生命の基礎分子との関連が注目され、環状分子, 長い直鎖分子, アニオン種など、地球上で安定ではない多様な分子が発見され、これらの電子状態や反応メカニズムの解明が求められている。

本計算機利用では、FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論を直鎖シアノ化合物: CN, C_3N, C_5N, C_7N とそのアニオン: CN^-, C_3N^-, C_5N^-, C_7N^-の計算に応用した。表 1 は、各アニオンからラジカル基底・励起状態への光解離エネルギーの計算結果(FC(n=2, Double-zeta STO))をまとめた。実験値との差: ΔE は、他の理論計算の文献値(CAP-EOMCCSD)よりも良い一致を示している状態が多かった。図 8 は、実験値のある全ての状態の実験値との比較を示している。絶対平均誤差は、0.09 eV であり文献値(CAP-EOMCCSD): 0.21 eV よりも高精度な結果が得られた。

図 9(左), (右)は、$X^1\Sigma^+(CN^-)$状態, $1^1\Pi_g$ 状態の核間距離 R に対する静電力とエネルギー微分との比較を示している。N_2, CO 分子と同様に、アニオン種, ラジカル種の励起状態においても、静電力とエネルギー微分はかなり良く一致し、その正しい平衡構造を再現している。図 10 は、$X^2\Sigma^+(CN)$, $1^2\Pi(CN)$, $2^2\Sigma^+(CN)$状態の各原子核にかかる静電力と $X^1\Sigma^+(CN^-)$状態との差電子密度分布を示している。$X^1\Sigma^+(CN^-)$アニオンからの光解離により、$X^2\Sigma^+(CN)$状態では C,N 外側の電子密度が σ 結合軸に集まっているが、同程度に C, N 方向から

表 1. 各アニオン(CN^-, C_3N^-, C_5N^-, C_7N^-)からラジカル基底・励起状態への光解離エネルギー(eV): 実験値, 文献値との比較

State	FC(SAC/SAC-CI・ESF)	Exptl. (Adiabatic)	ΔE from Exptl.	Ref. CAP-EOMCCSD
$X^1\Sigma^+(CN^-)$	(-92.781 183)			
$X^2\Sigma^+(CN)$	3.885	3.862±0.004	0.023	3.99
$1^2\Pi(CN)$	5.200	5.013	0.187	5.28
$2^2\Sigma^+(CN)$	7.085	7.059	0.026	
$X^1\Sigma^+(C_3N^-)$	(-168.853 260)			
$X^2\Sigma^+(C_3N)$	4.530	4.305±0.001 4.59±0.25	-0.060	4.67
$1^2\Pi(C_3N)$	4.665	4.819	-0.154	4.79
$2^2\Sigma^+(C_3N)$	8.275			
$2^2\Pi(C_3N)$	8.323	8.282	0.041	
$X^1\Sigma^+(C_5N^-)$	(-244.718 502)			
$X^2\Pi(C_5N)$	4.218			4.70
$1^2\Sigma^+(C_5N)$	4.581	4.45±0.03	0.131	4.98
$2^2\Pi(C_5N)$	7.161	7.09	0.071	
$2^2\Sigma^+(C_5N)$	8.988			
$X^1\Sigma^+(C_7N^-)$	(-320.605368)			
$X^2\Pi(C_7N)$	4.045			4.71
$1^2\Sigma^+(C_7N)$	4.653			5.22
$2^2\Pi(C_7N)$	6.593			
$2^2\Sigma^+(C_7N)$	9.553			

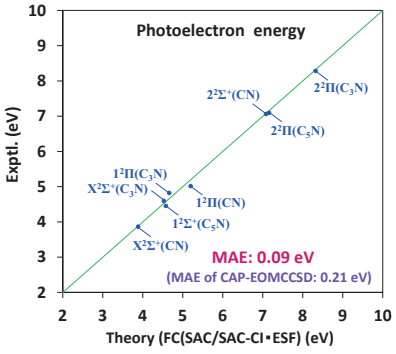


図 8. 直鎖シアノ化合物: 各アニオンからラジカル基底・励起状態への光解離エネルギーの実験値との比較

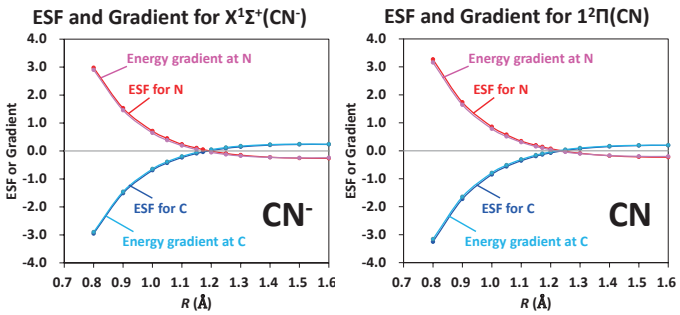


図 9. CN^-, CN 分子(FC n=2, Double-zeta STO): (左)$X^1\Sigma^+(CN^-)$状態の静電力とエネルギー微分の比較、(右)$1^2\Pi(CN)$状態の静電力とエネルギー微分の比較

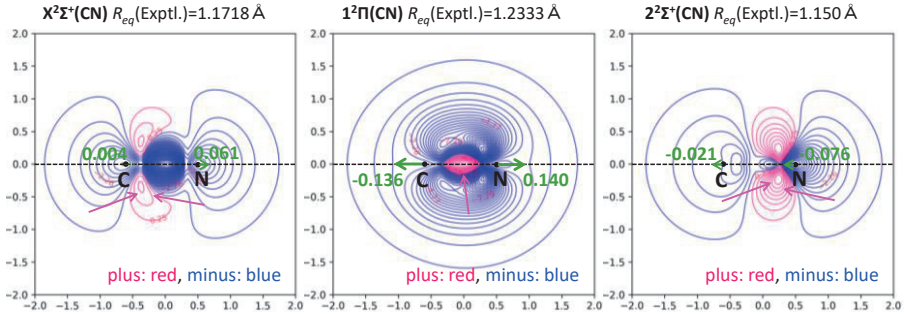


図 10. CN 分子: (左)$X^2\Sigma^+(CN)$, (中)$1^2\Pi(CN)$, (右)$2^2\Sigma^+(CN)$状態の各原子核にかかる静電力と $X^1\Sigma^+(CN^-)$状態との差電子密度分布

集まっているため構造はほとんど変化しなかった。一方、$1^2\Pi$(CN)状態は、σ 結合の電子密度が π 方向へ流れて結合が弱まり(σ→π*)、核間距離が広がる方向に働いている。また、$2^2\Sigma^+$(CN)状態は、C,N 外側から σ 結合軸に多くの電子密度が集まり、核間距離が短くなる方向に働くことが理解できた。

3.4. 遷移金属を含む簡単な二原子分子への応用

遷移金属、特に第 4 周期(Third Element)の柔らかい金属を含む分子の電子励起状態の精密計算は、現在でも challenging な課題の 1 つである。本研究では、FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論を、これら遷移金属を含む簡単な低スピン状態の二原子分子に応用しその有用性を検証した。ベンチマークとして、Full CI 法, CCSDT 法などによる励起エネルギーのベストな理論計算結果: Theoretical Best Estimates (TBE) と実験値がまとめられている文献があり(D. Jacquemin, F. Kossoski, F. Gam, M. Boggio-Pasqua, and P. Loos, *J. Chem. Theory Comput.* **19**, 8782 (2023).)、比較検討がしやすいため、この文献で検証されている分子: ScH(一重項,22 電子), ScF(一重項, 三重項, 30 電子), ScO(二重項, 29 電子), ScS(二重項, 37 電子), TiN(二重項, 29 電子), ZnH(二重項, 31 電子), ZnO(一重項, 38 電子), ZnS(一重項, 46 電子) に応用した。

FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論による FC(*n*=2, Double-zeta STO)での垂直励起エネルギーの計算結果と実験値との比較: Δ*E* は、文献(TBE)よりも実験値と良く一致している状態が多かった。図 11 は、計算した全ての分子と電子励起状態に対する励起エネルギーの実験値との比較プロットを示している。ほぼ 45 度直線上に載っており、平均絶対誤差は 0.11 eV であり(文献(TBE)は 0.19 eV)、上述のベンゼン等の典型的な分子と同様に非常に良い結果であった。このように、これら遷移金属分子においても、FC(SAC/SAC-CI・ESF)理論の有用性が示された。一方、これらの分子は実験の困難さや精度によって、実験値の測定や同定が不確かな場合もあり得る。例えば、ScO の $2^2\Sigma^+$状態は Δ*E*: 0.396 eV で少し大きい値だったが、同族の ScS の $2^2\Sigma^+$状態は Δ*E*: 0.138 eV で実験値の一致が良かった。そのため、ScO: $2^2\Sigma^+$状態は、ScS と比べ励起状態の構造変化が大きい可能性がある。このように、実験結果が不確かな場合でも、同類分子の信頼のおける高精度な理論計算を系統的に行い、結果を解析することで、新たな発見にも繋げられる。

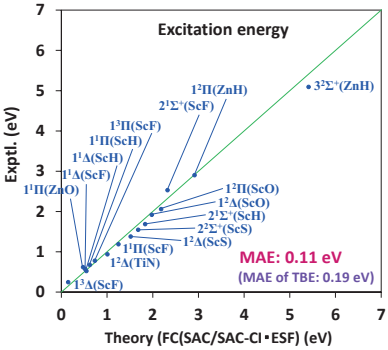


図 11. 遷移金属を含む簡単な二原子分子: 励起エネルギーの実験値との比較

3.5. まとめ

2024 年度の計算機利用では、exact 理論: 自由完員関数理論を基軸とした新しい理論展開を進め、SAC/SAC-CI 理論そのものに光が当たり、また、静電力理論との結合によってその有用性が大きく広がった。この立場で開始した研究は、2024 年 10 月 13 日の中国青島での ISTCP2024 における中辻の plenary lecture で講演し、大きな反響を呼んだ。また、日本化学会の春の年会でも、我々の発表は極めて新鮮で、高く評価された。SAC/SAC-CI 理論は、小さな原子・分子から光合成細菌を構成する巨大系にまで系統的な応用が、江原, 長谷川らの協力の元になされて発展してきた経緯がある。今回の理論の拡張により、SAC/SAC-CI 理論自体の有用性も広がり、以前には見えなかった理論そのものの良さや、改良すべき点なども洗い出されてきた。これらの研究やプログラム開発は、2025 年度以降に続く大きな仕事であり、exact theory 全体のプログラムも実用化に向けて再構築していく。さらに、相対論などその関連理論を深めることによって、より広い対象が広がっており、この道を深め、広げ、完成に導く努力を続けていきたい。

謝辞

分子科学研究所計算科学計算機センターには、2024 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る。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。上述の通り、2024 年度は新しい理論開発の契機となり、計算対象が大きく広がった。今後も、正確な理論・方法論とプログラムの開発・改良を進め、計算機資源を有用に活用し引き続きインパクトの高い成果を創出し、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　11th Triennial Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP 2024), 2024 Qingdao, China (Plenary lecture).

★2) 中辻 博　The 11th Conference of the Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC11), 2025 Kobe, Japan (Invited lecture).

★3) 中辻 博　The Molecular Quantum Mechanics Conferences (MQM2025), 2025 Kyoto, Japan (Scientific honoree and Invited lecture).

★4) 中嶋 浩之, 中辻 博　The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8), 2024 Sapporo, Japan (Invited lecture).

★5) 中嶋 浩之, 中辻 博　The 11th Conference of the Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC11), 2025 Kobe, Japan (Invited lecture).

★6) 中辻 博　第 18 回分子科学討論会、2024 京都.

★7) 中嶋 浩之, 中辻 博　第 18 回分子科学討論会、2024 京都.

★8) 黒川 悠索, 中辻 博　第 18 回分子科学討論会、2024 京都.

★9) 中辻 博　日本化学会第 105 春季年会、2025 大阪.

★10) 中嶋 浩之, 中辻 博　日本化学会第 105 春季年会、2025 大阪.

★11) 黒川 悠索, 中嶋 浩之, 中辻 博　日本化学会第 105 春季年会、2025 大阪.

5　出版実績または予定

★1) 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).

★2) H. Nakatsuji and H. Nakashima, “Exact Theory Applied to the Lithium Atom”, *J. Chem. Theory Comput.* **20**, 8001 (2024).

★3) H. Nakatsuji, “Exact theory based on the scaled Schrödinger equation combined with SAC/SAC-CI and electrostatic force theories: N_2, CO, and Benzene molecules, in preparation.

★4) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Nearly exact potential energy curves for the low-lying $^2\Sigma_g^+$, $^2\Sigma_u^+$, $^2\Pi_g$, $^2\Pi_u$, $^2\Delta_g$, and $^2\Delta_u$ valence and Rydberg states of the lithium-dimer cation (Li_2^+) by the free complement - local Schrödinger equation theory”, in preparation.

人工光合成に関する計算化学的研究

Computational Study on Artificial Photosynthesis

○草間　仁（国立研究開発法人　産業技術総合研究所）

1　研究目的

持続可能な社会を構築するためには、再生可能エネルギーの有効利用が不可欠であり、中でも最も膨大な太陽光エネルギーの利用は重要である。植物の光合成のように太陽光エネルギーを直接化学エネルギーに変換して貯蔵する人工光合成技術が近年注目され、酸化物半導体の光触媒粉末や光電極を用い太陽光を利用した H_2O と CO_2 からの O_2 と有機物の合成、H_2O からの H_2 と O_2 の生成（ソーラー水素製造）、光電気化学的有用化学品製造プロセス等の研究が活発に行われている。これらの反応中間体構造や反応機構、反応活性及び生成物選択性を支配する因子を計算化学的に解明し、光触媒・光電極設計や反応条件最適化等実験にフィードバックすることを本課題の研究目的とする。

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを使用し、H_2O、O_2、 ヨウ素酸イオン（IO_3^-）、過ヨウ素酸イオン（IO_4^-）等の孤立分子や酸化タングステン（WO_3）クラスターモデル、これらの複合体を DFT 法（B3LYP/def2-TZVP）にて構造最適化した。最適化構造について基準振動解析を行い、自由エネルギー値（*G*）等を求めた。

3　研究成果

WO_3 上の IO_3^- 酸化反応による IO_4^- 生成機構、及び H_2O 酸化反応による O_2 生成機構を Proton-Coupled Electron-Transfer（PCET）法にて検討した。後者は H_2O_2 中間体を経由する４つの PCET ステップ（４電子酸化）等にて進行した。ここで律速段階である第 1 PCET の後、２つ目の H_2O の代わりに IO_3^- が WO_3 に吸着し、続く第２PCET により IO_4^- が生成した（PI1 機構）。第１、第２PCET 後に IO_3^- 吸着が起こり IO_4^- が生成する PI2 機構も見られたが、PI1 機構の方がエネルギー的に有利であった。また、Li^+、Na^+、K^+ のようなアルカリ金属カチオンは H_2O 酸化からの O_2 生成反応を抑制することが分かった。加えて、Na^+ は PI1 機構における IO_3^- 吸着と続く第２PCET 過程を促進する働きがあることを見いだした。これらの計算結果は、WO_3 光電極での H_2O 光電気化学的酸化反応抑制と IO_4^- 生成反応促進により、$LiIO_3$ や KIO_3 水溶液よりも $NaIO_3$ 水溶液を用いることで高い（低い）IO_4^-（O_2）選択率を得ることが出来たという実験結果（Chemistry Letters 50, 1220 (2021)）を説明する。

4　発表実績または予定

★岡田、小寺、三石、草間、郡司、佐山、IPS-24/ICARP2024（2024 年 7 月）.

★岡田、小寺、三石、草間、郡司、佐山、PRiME 2024（2024 年 10 月）.

5　出版実績または予定

★岡田、小寺、三石、草間、郡司、佐山、Chemical Communications, 60, 3299-3302 (2024).

★草間、佐山、Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry, 455, 115755 (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・光物性の迅速設計

Ultra-fast ab initio design of thermodynamic and optical properties of functional materials by large-scale first- principles molecular simulation based on fragment electronic state theory and electronic state informatics

○森　寛敏、パティル　アモール、後藤　大輔、鈴木　里麻、元木　康平、野上田　光織、住吉　剛、黒瀬　竜亮、小澤　二千夏、前田　尚志、信岡　春香（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。ここでは、R7 年度に実施した「光劣化耐性と色純度を兼ね備えたエレクトロクロミック材料の実現(後藤・森)」について記す。

2　研究方法、計算方法

計算化学および情報科学の技術革新は、材料インフォマティクス（MI）の進展を大きく加速させている。MI は、有機発光ダイオード、太陽電池、リチウムイオン電池用電解質、さらには地球温暖化対策としてのガス吸着材など、実用的な成果を多数生み出してきた。

有機エレクトロクロミック（EC）材料も、MI の適用対象である。EC は、酸化還元反応により中性種およびラジカル種の吸収スペクトルが変化し、可逆的な色変化を示す現象である。三原色（シアン、マゼンタ、イエロー）を再現可能な EC 材料が実現すれば、快適な居住空間を提供するスマートウィンドウ、紙質感を伴う目に優しい省電力ディスプレイ、着色時のみ視認可能な医療用レンズなど、広範な応用が可能となる。

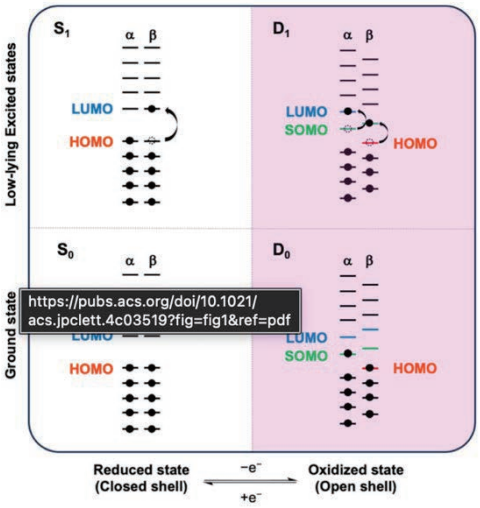


図 1　有機 EC 材料の概念図

これまでに、通常は無色の有機 EC 材料が多数開発されてきた。しかしながら、還元状態では無色で、酸化状態で純マゼンタを呈するような有機 EC 材料は、未だ報告がない。「通常無色」とは、還元状態において可視光の吸収を持たず、酸化により初めて可視領域に吸収を示す性質を指す（図 1)。

純マゼンタ EC 材料の実現が困難な理由は、以下の高度な分光要件を同時に満たす必要があるためである：

（中性状態）

① 可視光領域に吸収を有さないこと。

（ラジカルカチオン状態）

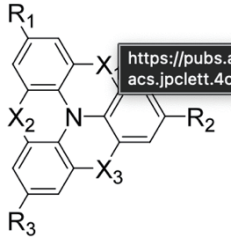


図 2　候補分子（TPA）の一般構造

② 500〜550 nm に顕著な主吸収ピークを持つこと。
③ 450 nm 付近に弱いサテライトピークを有すること。
④ 600 nm を超える吸収が存在しないこと。

色調の精密制御には、中性種およびラジカル種における 20 を超える電子状態の同時最適化が必要である。このように多数の電子状態を一括して最適化する必要があるため、従来の実験的手法や量子化学的手法のみでは、純マゼンタの再現は不可能であった。

本研究は、通常無色で純マゼンタに変色する EC 材料の実現を目的とする。このような材料は、実用的な EC 用途において合理的な選択肢となる。分子の電子状態を明示的に表現可能な記述子（電子状態記述子）を用いた電子状態インフォマティクスにより、多電子状態の同時最適化が可能となる。

本研究では、密度汎関数理論（DFT）よりも計算コストの低い半経験的分子軌道法を基盤とする MI を適用し、化学精度を保ちつつ、通常無色なマゼンタ EC 材料の開発を加速した（機械学習の詳細は補足情報を参照)。半経験的分子軌道計算による電子状態情報を活用し、計算資源の多くを必要とする DFT 計算の使用を最小限に抑えることで、分子設計に必要な理論的計算資源の大幅な削減を実現した。

候補分子として、置換トリフェニルアミン（TPA）誘導体を選定した（図 2)。TPA は、わずかに非平面な構造を有し、かつ機能的な簡素構造であることから、微細な色調制御が可能な有機 EC 材料となり得る。

本研究では、半経験的 PM6 法による計算データと、実験データでキャリブレーションされた TD-CAM-B3LYP/6-31G(d)法による TDDFT データとを対応付けた機械学習（ML）モデルを構築し、色相角（h）を予測するモデルとした。TDDFT スペクトルから単一値として抽出した h を目的変数とし、均一なデータ分布を保った訓練データを用いて学習を行った。複数の電子状態を最適化しなければ理想的な h 値は得られないため、スペクトルの適切な最適化が不可欠である。PM6 および DFT の計算は、Gaussian16 を用いて実行した。

機械学習モデルの評価指標として、色相角 h の予測精度を表す条件付き平均絶対誤差（CMAE, eq S4）を導入し、線形回帰（LR）モデル、サポートベクター回帰（SVR）モデル、勾配ブースティング決定木（GBDT）モデルに対して、それぞれ 54°, 34°, 30°の誤差を示した。最も高精度であった GBDT モデルにより、TPA 誘導体の吸収スペクトルの最適化を実行した。

3　研究成果

機械学習による候補分子の選定と分子設計

GBDT モデルを適用した結果、3780 種の分子の色相角分布は、無作為選択によるものと比較して、純マゼンタに理想的に誘導された（図 3)。ML によって導かれた分子群では、カルバゾールユニットを形成する直接的な結合を有する二重架橋型化合物が最も多く出現した。p 位置に導入された置換基に関しては、スチリル基（–Sty）およびジフェニルエテニル基（–EthDPh）を有する化合物が特に顕著であり、それぞれ 1985 種および 1521 種の高頻度で確認された。

実用的な EC 材料としての応用可能性を考慮し、分子量を 825 以下に限定した。また、中性状態における着色を抑制する目的で、$S_0 \rightarrow S_1$吸収の立ち上がり波長を 420 nm 未満とする条件を加えた。この 2 条件により、120 万種の TPA 誘導体の中から 33 種の分子が選抜された。これらは、二重架橋型 TPA 群 C1–C25 および C26–C33 に分類される。

共通して、これらの分子は π 共役系に影響を与える Sty または EthDPh 基を含んでおり、純マゼンタ色を実現する上での本質的な設計要素であると推察された。その他の官能基については共役系への影響が小さく、

明確な傾向は見出されなかった。

合成性も考慮し、既知の合成経路を介して市販のカルバゾールから少ないステップで合成可能な C22–C24（X_1 = CH_2）を合成候補に選定した。これらは、臭素等のハロゲンを用いずに合成可能である。さらに、電気化学的安定性および溶解性の向上を図るため、R_1および R_3位置を置換したより簡素な候補化合物 5 を設計した。C22 および C23 においては、X_1として tert-ブチル基およびジメチルメチレン架橋（>CMe_2）をそれぞれ導入している。

TDDFT 計算の結果、化合物 5 は可視光領域において中性状態では透明であり、酸化状態では純マゼンタに近い吸収特性を示すことが予測された。この予測に基づき、本化合物を実際に合成し、補足情報に記載された手順に従って特性評価を行った。

マジックブルーを用いた化学的酸化に基づく UV–vis スペクトル測定では、量子化学計算結果と実験結果が計算誤差の範囲内で一致した。この結果は、ML モデルと TDDFT 情報を用いたスクリーニング手法の妥当性を裏付けている。

電子遷移の性質を簡潔に記述できる自然遷移軌道（NTO）解析を行った結果、可視領域における主要ピーク（448 nm）は、分子全体に広がる π–πα *遷移と、拡張された -Sty 基内の* π–πβ 遷移との線形結合に起因していることが明らかとなった。これらの NTO 対は顕著な空間的重なりを示し、強い振動子強度をもたらしている。

一方、455–512 nm に現れるサブピークは、架橋 TPA 骨格や–Sty 基からの電荷移動遷移（CT）に対応しており、NTO の重なりは比較的小さい。純マゼンタ EC 材料を実現するには、還元状態における可視域の吸収を排除するだけでなく、酸化状態における複数の遷移（性質の異なる励起状態）のエネルギー（波長）と振動子強度の相対比を最適化する必要がある。NTO 解析の結果は、こうした複雑な遷移の最適化なしには純マゼンタ EC 材料が得られないことを示しており、電子状態インフォマティクスの有用性を強く支持する。

化合物 5 の酸化時における色変化は、電気化学酸化下でのスペクトロ電気化学測定により確認された。一電子酸化状態において、475 nm に主吸収ピークを、552 nm 付近にショルダーピークを示す広帯域の吸収スペクトルを示した。

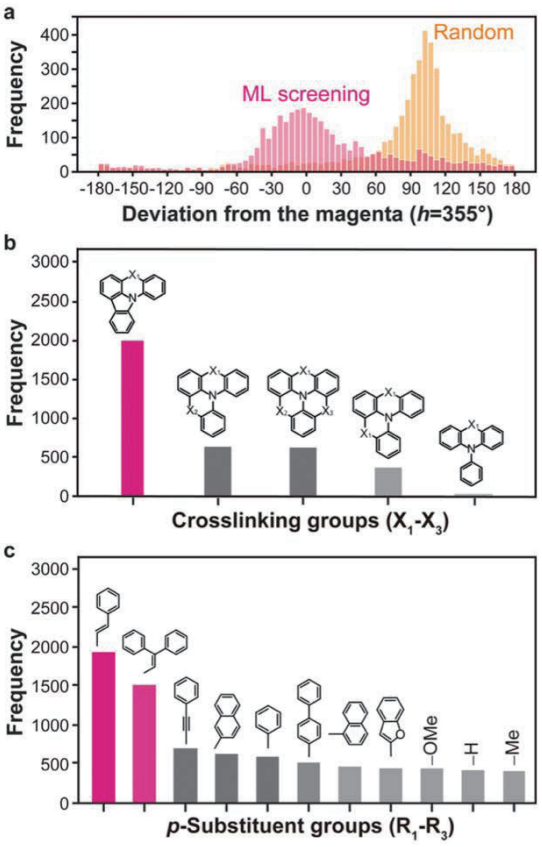


図 3　電子状態インフォマティクスにより選定された最適な置換基の組み合わせ

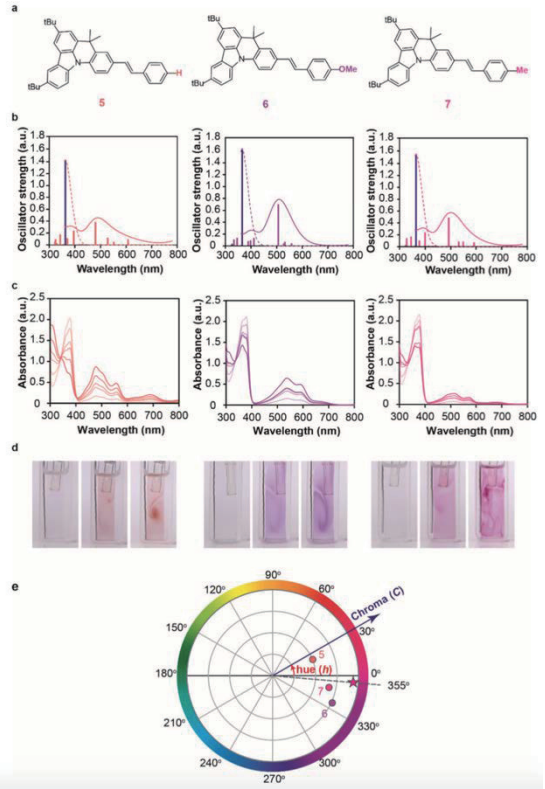


図 4 化合物 5,6,7 の分光電気化学データ

国際照明委員会（CIE）の C*h 表色系に基づき、純マゼンタに対する色相角のずれ（Δh）を評価した結果、化合物 5 は Δh = +26°を示し、想定よりも黄色寄りの発色であることが明らかとなった（図 3e）。これは、さらなるスペクトル調整の必要性を示している。

酸化状態での主吸収ピークをわずかに赤方偏移させることで、EC 色をよりマゼンタに近づけることが可能であると考えた。そこで、前線分子軌道の性質および電気化学的安定性を考慮し、–Sty 基末端の–H を電子供与性置換基であるメトキシ（–OMe）およびメチル（–Me）に置換した化合物 6 および 7 を新たに合成した。

TDDFT 計算ならびに化学酸化およびスペクトロ電気化学実験により、これらの化合物は予想通りにわずかにスペクトルが調整されていることが確認された（図 3）。色相角の観点からは、化合物 6 は過度に調整され、Δh = –20°でパープル寄りの EC 応答を示した。一方で、–OMe をより弱い電子供与基である–Me に置き換えた化合物 7 では、Δh = –8°となり、これまでに報告された中で最もマゼンタに近い EC 材料が得られた。

さらに、置換基の微調整は彩度（C*）の向上にも寄与した。C*は可視領域における吸光度に対応し、化合物 5–7 におけるモル吸光係数はそれぞれ 3.86、4.60、$4.29 \times 10^4\ M^{-1}\,cm^{-1}$ であり、化合物 6 および 7 では化合物 5 よりも C*が高い値を示した。TDDFT 計算結果もこの傾向を支持していた。

本研究では、C*および h を同時に評価した。加えて、連続的な酸化還元サイクルにおいて、着色と脱色の安定な再現性が実験的に確認された（Movie S1）。これらの結果は、C*予測を目的とした ML モデルの構築が今後可能であることを示唆しており、高彩度な純マゼンタ EC 材料の実用化に向けた次なるステップと位置付けられる。

4　発表実績または予定

<査読付き論文> 1. (★)Ozawa N., Kuroki N.*, Mori H*., TBA, in preparation (2025)., 2. (★)Patil A., Mori H*., TBA, in preparation (2025)., 3. (★)Nogamida M., Mori H*., Hypergolic Ionic Liquids reacting with H_2O_2: A quantum chemical study, submitted (2025)., 4. (★)Sumiyoshi T., Mori H*., Accelerating Electronic State Informatics: Bayesian Optimization for the Ligands' Design of Actinide/Lanthanide Separation, submitted (2025)., 5. (★)Sumiyoshi T., Kuroki N., Mori H*., Electronic State Informatics shed light on the Ligands' Design for Actinide/Lanthanide Separation, submitted (2025)., 6. (★)Suzuki R., Mori H*., Acidity Prediction in arbitrary Solvents: Machine Learning based on Semi-empirical Molecular Orbital Calculation, 129, 10, 2612–2617 (2025)., 7. (★)Goto D., Kanebako Y., Takashima K., Kuroki N., Mori H*., Realizing Ultra-Fine Color Tuning of Organic Electronics Materials by Electronic State Informatics, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2025, 16, 9, 2419-2424 (2025)., 8. (★)Goto D., Mori H*., TBA, *in revision*(2025)., 9. (★)Motoki K., Mori H*., Electronic insights into the role of nuclear quantum effects in proton transfer reactions of nucleobase pairs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 27, 8898-8902 (2025)., 10. (★)Motoki K., Mori H*., Quantitative Evaluation of Nuclear Quantum Effects Based on Wave Function Analysis in Hydrogen Bonding Interactions, in revision (2025)., 11. (★)Kuroki N.*, Yasuike T., Mochizuki Y., Mori H.*, TBA, J. Chem. Edu., in revision (2025)., 12. (★)Goto D., Mori H*., Avoiding Photocyclized Degradation of Electrochromic Materials Based on Quantum Chemical Molecular Design, J. Phys. Chem. Lett. 15, 32, 8205-8210 (2024)., 13. (★)Nogamida M., Kuroki N., Mori H*., Effect of Anion Electronic State on the Hypergolic Ionic Liquid's Reaction Pathways, J. Combust. Soc. Jpn., (2024)., 14. (★)Sumiyoshi T., Kuroki N., Mori H*., 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, 49, 20-22 (2024).

＜受賞＞ 1. 日本化学会 CSJ 化学フェスタ 2024 ・優秀ポスター賞 QM/MM 法のための活性領域定義ーフラグメント化による高速高精度手法ー ○小澤 二千夏 1・黒木 菜保子 2,3・森 寛敏 1 他 4 件

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、平野 智倫、上村 哲平、熊谷 紘一、仲 海渡、河合 優哉、鈴木 皓陽、本開 真皓（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、界面和周波分光の理論に誘起双極子と四重極子の効果を分子レベルの局所場から取り入れる拡張を行って、和周波分光の界面成分とバルク成分を同時に扱うことを可能とする包括的な理論を発表した。その応用として点対称分子の系の和周波分光について、アジドイオンの機構を実験と共同で解明した。水表面に吸着する有機分子の光電子分光の理論解析を行い、表面電位の摂動を光電子分光から測定できる手法を提案した。また、液液界面のイオン輸送について water finger 切断後に有機相に残されるイオンの水和水の分布を分子シミュレーションに基づいて計算し、切断直後に過剰に残された水和水の後続緩和機構とその役割を解析した。

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、それを用いた研究を遂行してきた。本プログラムは、今年度に提案した四重極成分を含めた拡張理論を検証する計算にも用いた。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を 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 四重極局所場を含めた和周波発生分光の理論の拡張

和周波発生(SFG)分光の界面選択性は、誘起双極子が反転対称の破れた界面領域でのみ許容であることに由来する。しかし高次の四重極分極が反転対称の制約を受けずに許容となることは、非線形分光の開始当初から指摘されていた。その後 SFG 分光が表面を観測する手法として大きな成功を収めてきたため、四重極の役割はあまり注目を集めていなかったが、近年の研究の発展に伴ってその効果についても指摘されるようになってきた。そこで本研究では分子間相互作用に基づく局所場効果のレベルから双極子と四重極子を扱う形に基礎から SFG 分光の理論を拡張し、それによって界面とバルクを等価に扱うことのできる包括的な理論を発表した。その際に、非線形感受率の四重極項 χ^{IQB} の従来の表式を訂正するとともに、四重極放射としての物理的な意味も明らかにした。今回開発された新しい理論に基づいて、実験測定における界面とバルクからのシグナルを分離について検討し直して、ある種の偏光測定（PSS、PPP）では反射型の配置においてもバルクの効果が大きく含まれることも明らかとした。これは従来の理論では見逃されていた効果である。

3.2 アジドイオンの和周波発生の機構

近年ではアジドイオン N_3^- のような中心対称の分子からの和周波発生が観測され、その機構について議論が行われている。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、点対称な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。そこで考えうる理由として、(i)界面の不均質な溶媒和環境下では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)通常の双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議論となっていた。昨年度に我々は同様の点対称分子であるベンゼンの SFG 機構を研究し、対称性が破れるために起こること(i)を明らかにする決定的な証拠を与えて、この問題を解決した。

本年にはアジドイオンの SFG 機構を、米国テンプル大学の Borguet 教授の実験グループと共同で解明した。水溶液中でアルミナ表面に吸着したアジドイオンは強い N-N-N 反対称伸縮の SFG シグナルが観測される。そこでアルミナ表面に吸着したアジドイオン水溶液の構造を AIMD で計算するとともに、我々が開発した四重極成分の計算プログラム Qsac を用いてアジドイオンの四重極成分を計算した。その結果ベンゼンとは異なり、誘起四重極がシグナルを生じること(ii)を明らかとした。アジドイオンは $N^- = N^+ = N^-$ 型の電子構造に由来する大きな四重極をもち、反対称伸縮によって $N \equiv N \rightarrow N^-$ や $N^- \leftarrow N \equiv N$ の共鳴構造と結合して、非常に大きな遷移四重極分極率をもつ。そのために誘起四重極が SFG シグナルに対して(i)を十分に超える大きな寄与を与える。中心対称の分子からの SFG の機構についても多様性をもつことが明らかとなった。

3.3 水溶液表面の光電子分光と界面電位の解析

水溶液の光電子分光における水の光電子スペクトルのシフトを京都大学の鈴木教授のグループの実験と共同で解析し、その意味を明らかとした。多くの有機分子の水溶液に対する光電子分光では、水の光電子スペクトルが系統的にシフトすることが実験で見られる。本研究グループによる分子シミュレーションによる解析の結果、スペクトルのシフトは水溶液表面から放出される電子に対して、系統的に界面電位の摂動を与えるためであることを以前に明らかとした。そのように光電子スペクトルシフトの意味が解明されると、界面

電位をミクロに測定する手法として光電子分光を利用することが可能となる。

本年度にはフェノール、アニリン、4-ニトロアニリンなどの水溶液に対する光電子スペクトルのシフトを実験と共同で研究し、これらの芳香族の溶質分子が界面電位に与える効果を研究した。これらの溶質分子はある程度の界面活性をもち、水表面で配向分極を与える。溶質分子の配向は以前より界面分光(SHG)で研究されているが、配向分極がつくる界面電位の摂動は、光電子分光の測定とはしばしば不一致が見られた。そこで MD によって界面構造と電位を検討した結果、溶質分子の配向分極のつくる摂動は、溶媒の水のつくる表面構造や溶質分子自体の電子分極としばしば反対の寄与となり、後者の方が大きくなる場合が見られることも明らかとすることによって、上記の不一致の問題を解決した。

3.4 液液界面のイオン輸送における水和水の役割

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。以前に我々は液液界面をイオンが水相から油相に移動する際にイオンが水和水を引き連れて water finger (WF) と呼ばれる特徴的なゆらぎ構造が起こり、それがイオン輸送の障壁となることを示した。本年度には WF が切断された後に残されたイオンの水和水の役割について研究した。水和水分布の緩和は MD の時間スケールからみて非常に遅いため、WF 切断直後の水和水の分布統計サンプリングをそのまま取ることはできないが、WF 座標に対するレプリカ交換サンプリングを行うことによって切断直後の状況の効率的なサンプリングを実現した。その結果、WF 切断後にはバルク中の油相中の熱平衡よりも過剰な水和水を伴うことを示した。WF の水はそれ自体不安定であるためにイオン側に移動しやすく、一種の活性化障壁の状況になるためで、これは核生成と類似した描像が成り立つと理解される。イオン輸送の後続過程として水和水の緩和が起こるが、その緩和速度はイオンの拡散移動よりも十分に遅く、イオン輸送の収率を変化させる要因としては小さいことも分かった。

油相の水濃度が小さくなるとイオンの界面輸送効率が下がることが電気化学実験で知られ、これはバルク中のイオンの易動度からは反対の結果である。水の濃度が高いとイオンの水和水が大きくなり、実効的なイオンのサイズが大きくなって易動度が下がることが実験的にも知られているためである。本研究では、界面近傍での水和水の緩和がバルク相の水濃度によって変化し、水濃度が少ないイオンほどイオンペアを形成しやすいためであることを明らかとした。

4　発表実績または予定

★ A. Morita, Recent Advances in the Theory of Sum Frequency Generation Spectroscopy, Department Seminar, Westlake University, Hangzhou, China, Oct. 18, 2024.

★ A. Morita, Theory and Computational Analysis of Sum Frequency Generation Spectroscopy, Frontier Forum, Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Ningbo, China, Oct. 17, 2024.

★ A. Morita, Theory and Computational Analysis of Sum Frequency Generation Spectroscopy, Fudan University, Oct. 14, 2024.

S. Takahashi, A. Sakurai, T. Mochizuki, K. Kumagai, T. Hirano, A. Morita, and T. Sugimoto, Pioneering heterodyne-detected tip-enhanced sum-frequency generation spectroscopy for nanoscale detection of molecular orientation, 10th International Symposium on Surface Science (ISSS-10), Kita-Kyushu, Oct. 20-24, 2024.

★ 山本 遥一，平野 智倫，石山 達也，森田 明弘，鈴木 俊法，フェノール水溶液界面の光電子分光と分子

動力学計算(1B11)、 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 平野 智倫，森田 明弘, 和周波発生分光における包括的な局所場理論の開発と検証(2P054), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

高橋 翔太，櫻井 敦教，望月 達人，熊谷 紘一，平野 智倫，森田 明弘，杉本 敏樹, ナノスケール分子配向検出を可能にするヘテロダイン検出探針増強和周波発生分光の開拓(3B14), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 熊谷 紘一，平野 智倫，高橋 翔太，望月 達人，櫻井 敦教，杉本 敏樹，森田 明弘, Tip-Enhanced SFG 機構の理論解析(3B15), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 河合 優哉，平野 智倫，森田 明弘, 界面グランドカノニカル MD における溶媒摩擦の解消と多原子分子への応用(3E06), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

Mohammed Ahmed，石山 達也，井上 賢一，二本柳 聡史，森田 明弘，田原 太平, 酸水溶液表面における水和プロトンの Eigen-Zundel 変換(3P052), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 仲 海渡，平野 智倫，森田 明弘, 多価イオンの液液界面輸送に対するイオンペア形成・解離の役割と触媒機構(3P082), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 上村 哲平，平野 智倫，森田 明弘, 水油界面のイオン輸送に対する Water Finger とイオンペア形成の効果(3P099), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

櫻井 敦教，高橋 翔太，望月 達人，熊谷 紘一，平野 智倫，森田 明弘，杉本 敏樹, 時間遅延法を用いた自己ヘテロダイン探針増強和周波発生分光による振動共鳴信号の高感度検出(4B15), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

★ 鈴木 皓陽, 平野 智倫, 森田 明弘, 自由エネルギー計算手法に基づいた差スペクトル計算アルゴリズムの開発と実装(4P093), 第 18 回分子科学討論会、京都、2024. 9. 18-21.

高橋翔太，櫻井敦教，望月達人，熊谷紘一，平野智倫，森田明弘，杉本敏樹、ヘテロダイン検出探針増強和周波発生分光法の開拓とナノスケール分子配向測定への応用、第 85 回応用物理学会秋季学術講演会、新潟、2024. 9. 16-20.

★ A. Morita, SFG Mechanisms from Centrosymmetric Molecules: Benzene and Azide, Telluride Science Research Conference on "Nonlinear Optics at Interfaces", Telluride, CO, USA, Jun. 3-7, 2024.

★ 仲 海渡，平野 智倫，森田 明弘、多次元自由エネルギー面計算を用いた液々界面での多価イオンの輸送におけるイオンペア形成・解離の触媒機構解析(P214)、第 26 回理論化学討論会、つくば、2024. 5. 21-23.

★ 上村 哲平、平野 智倫、森田 明弘、自由エネルギー計算に基づく液液界面のイオン輸送に対する水和効果の解析(P304)、第 26 回理論化学討論会、つくば、2024. 5. 21-23.

★ 熊谷 紘一、平野 智倫、高橋 翔太，望月 達人，櫻井 敦教，杉本 敏樹、森田 明弘、Tip-Enhanced SFG 分光における和周波発生機構の理論解析 (P314)、第 26 回理論化学討論会、つくば、2024. 5. 21-23.

★ A. Morita, Computational Analysis of Sum Frequency Generation Spectroscopy, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, May 14, 2024.

★ A. Morita, SFG Mechanisms from Centrosymmetric Molecules Revisited, 2024 International Symposium on Laser Spectroscopy and Photochemistry in Chemistry, Biology and Materials Research, Guilin, China, May 9-12, 2024.

5　出版実績または予定

★ Teppei Kamimura, Tomonori Hirano, and Akihiro Morita, J. Chem. Phys., 162, 134501 (16 pages) (2025), “Microscopic Roles of Hydration on Interfacial Ion Transfer after Water Finger Break”

★ Yo-ichi Yamamoto, Tomonori Hirano, Tatsuya Ishiyama, Akihiro Morita, Toshinori Suzuki, J. Am. Chem. Soc., 147, 4026-4037 (2025), “Gas-Liquid Interface of Aqueous Solutions of Surface Active Aromatic Molecules Studied Using Extreme Ultraviolet Laser Photoelectron Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulation”

★ Tomonori Hirano and Akihiro Morita, J. Chem. Phys., 161, 244707 (29 pages) (2024), “Local Field Effects of Quadrupole Contributions on Sum Frequency Generation Spectroscopy”

★ Bijoya Mandal, Somaiyeh Dadashi, Koichi Kumagai, Tomonori Hirano, Tatsuya Ishiyama, Salsabil Abou-Hatab, Yunqian Zou, Spiridoula Matsika, Akihiro Morita, Eric Borguet, J. Phys. Chem. C, 128(50), 21508-21517 (2024), “Detecting Centrosymmetric molecular ions at an Interface with Vibrational Sum Frequency Generation Spectroscopy”

エチレンと極性モノマーの配位共重合を指向したパラジウム触媒の開発と安定二ホウ素置換カルベンの合成

Palladium catalyst for copolymerization of ethylene and polar monomers and synthesis of stable diboryl substituted carbene

○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

1-1.　エチレンと極性モノマーの配位共重合を指向したパラジウム触媒の開発

過去に我々はホスフィンースルホナート配位子をもつパラジウム触媒を用いてエチレンと各種極性モノマーの配位共重合を達成しており、近年では触媒の実用化に向けて、さらなる触媒活性および分子量の向上に取り組んでいる。ホスフィンースルホナート配位子の置換基の立体効果を系統的に調べることで、従来の触媒系より劇的に高い分子量のポリマーを合成することに成功した。また昨年度は、機械学習を触媒の設計に取り入れることで、エチレン/アクリル酸メチル共重合に高い活性を示すホスフィンースルホナートパラジウム錯体の創出を達成した(Figure 1; *Organometallics,* **2022**, 41, *22*, 3185–3196.)。

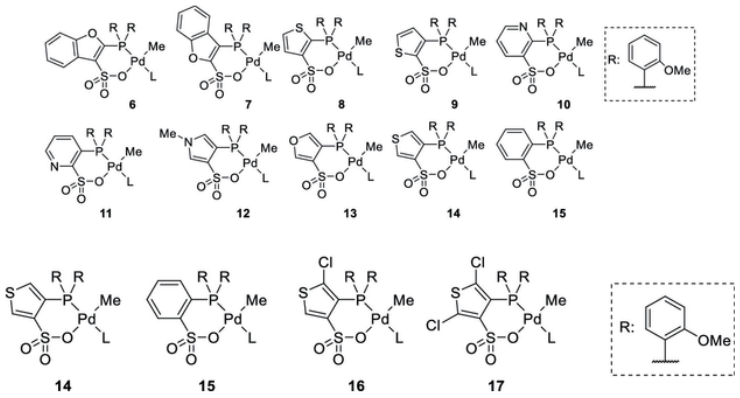


Figure 1. 機械学習により活性およびポリマー分子量が予測された錯体

本研究では，新たに合成された触媒による重合反応の機構のうち、特に重合開始反応について、実験および計算化学によって詳細に解析し、高活性の原因を素反応レベルでの議論を目指した。

1-2　安定ホウ素二置換カルベンの合成

昨年度我々は、K/X-ジボリルカルベノイド(X=F, Cl)を用いたジボリルカルベンの発生と溶液中での観測・

捕捉を報告した(Figure 2; J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 16186−16192.)。ジボリルカルベンは、N-ヘテロ環状カルベンに代表される従来の求核性安定カルベンとは対照的に、強いルイス酸性を示すことが予測されているカルベン種であり、カルベンの性質を理解する上で重要な化学種である。しかし、これまで前駆体の例が少なく、性質を実験的に調査することが難しかった。我々は初めてジボリルカルベン種を溶液中で直接観測することに成功した。さらに、我々の報告は、K/X-ジボリルカルベノイドがジボリルカルベンの等価体としての性質を有することを示しており、実験的にジボリルカルベンの性質を調査する新たなアプローチを提案するものである。

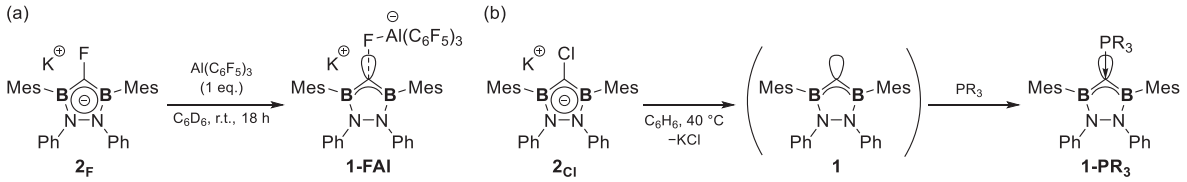


Figure 2. (a) 塩基により安定化された DBC の生成 (b) 2_{Cl} の熱分解およびホスフィンによる DBC の捕捉

本研究では、K/Cl-ジボリルカルベノイドと単体カルコゲンを用いることで、形式的にジボリルカルベンの反応性の調査を行った。反応経路の探索や得られた新規化合物の特性評価に DFT 計算を用いた。

2　研究方法、計算方法

エチレンと極性モノマーの配位共重合を指向したパラジウム触媒の開発研究では、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、遷移状態計算を行った。

安定ホウ素二置換カルベンの合成研究では、Gaussian16 プログラムを用いて、M06/Lanl2DZ (for Se), 6-31G(d) (for others)を使って基底状態・遷移状態の計算を行った。

3　研究成果

3.1　エチレンと極性モノマーの配位共重合を指向したパラジウム触媒の開発研究

まず、我々は重合系中で発生する休眠種の錯体からエチレン重合が再開する際の反応機構を DFT 計算によって解析した。特に、安定な 4 配位の中間体にエチレンが挿入する際の 5 配位型の遷移状態エネルギーが、異なる配位子を用いた際に大きく異なることを見出した。

また、錯体の様々な配座の相対的な安定性が、配位子ごとに異なることも明らかになり、構造と活性の関係についての議論が可能となった。

3.2　安定ホウ素二置換カルベンの合成

ジボリルカルベノイドと単体セレンの反応により、形式的にジボリルカルベンの二量化が進行し、初めて完全共役型ホウ素四置換エチレンを合成した(Figure 3(a))。また、単体酸素もしくは硫黄を用いることで、無機カルコゲノフェン誘導体が得られることを見出した(Figure 3(b))。これらの生成物に関して、最適化構造・電子状態・NICS など、各種特性を DFT 計算を用いて計算し、ホウ素置換基に由来する特徴的な性質を明らかにした。また、無機カルコゲノフェンの生成過程について、各中間体と遷移状態について最適化構造・エ

ネルギーを計算し、ジボララクトン型中間体の生成と続く分子内転位反応による一酸化炭素もしくは二酸化硫黄の脱離が鍵反応であることを見出した。今後も引き続き、ジボリルカルベノイドを用いたジボリルカルベンの反応性調査と新奇化合物の合成・特性評価を行う。

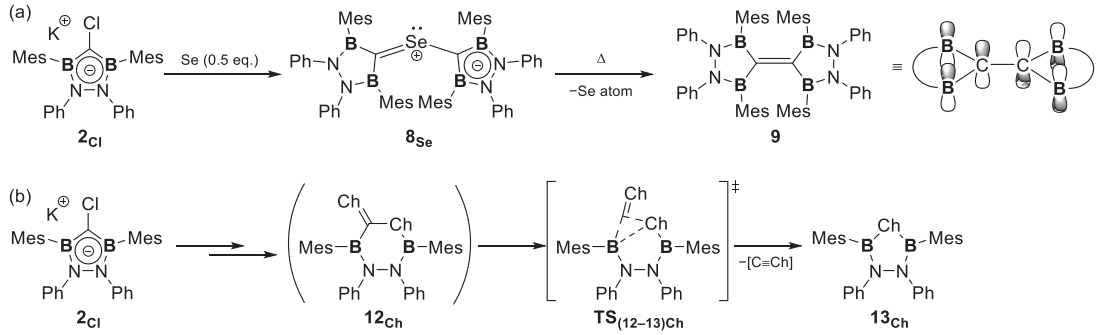


Figure 3. (a)完全共役型ホウ素四置換エチレンの合成、(b)無機カルコゲノフェン誘導体の合成

4　発表実績または予定

・メチルケトン側鎖または鎖内ケトン基を有する高密度ポリエチレンの UV 分解性の比較 袁 浩波・高橋 講平・Nontarin Roopsung・中川 慎太郎・吉江 尚子・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [F]2404-2pm-05 (口頭)

★Ru-Pt 合金触媒の相乗効果を利用した低水素圧ポリエチレン加水素分解 山﨑 友香理・金 雄傑・Weihan Sun・野本 賢俊・高橋 講平・三浦 大樹・宍戸 哲也・中山 哲・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [C]C404-1pm-01 (口頭)

★Pt/Al$(PO_3)_3$ 触媒による環状炭化水素を水素源としたフェノール類の移動加水素分解反応 押田 憲人・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [C]C404-1am-06 (口頭)

★ルイス酸性弱配位アニオンの触媒応用 萬代 遼・岩﨑 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [F]2101-3am-06 (口頭)

エチレンと CO_2 を用いる電気化学的高級脂肪酸合成 三宅 優也・正田 浩一朗・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [B]A501-3vn-04 (口頭)

★ルイス酸触媒による C-O および C-N 結合開裂に基づくアミン硬化エポキシ樹脂からの有機分子の選択的回収 近藤 誉也・高橋 講平・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [F]2401-2vn-08 (口頭)

★パラジウム触媒によるエチレンと酢酸アリルの共重合におけるホスフィンスルホナート配位子のリンカーの効果 堀 佑介・古田 篤志・萬代 遼・岩﨑 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [B]A307-2vn-06 (口頭)

・Pt/WO_3-ZrO_2 触媒による水/アルカン混合溶媒中でのフェノール類の加水素分解反応 相 哲人・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [C]C404-1am-05 (口頭)

・イリジウム触媒によるホルムアミドの化学選択的水素化分解 安城 颯太・岩﨑 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 105 春季年会 関西大学 千里山キャンパス 大阪 2025 年 3 月 26–29 日 [F]2101-2pm-06 (口頭)

・エポキシ樹脂のケミカルリサイクルを指向した Ni-Pd/CeO_2 触媒による C-O 結合の選択的加水素分解 金 雄傑・黄 彦沢・山﨑 友香理・野本 賢俊・三浦 大樹・宍戸 哲也・野崎 京子 第 135 回触媒討論会 大阪大学 豊中キャンパス 大阪 2025 年 3 月 18–19 日 1B01 (口頭)

★Catalytic Degradation of Epoxy Resin via C–O & C–N Bond Hydrogenolysis Enabled by Ni Catalysis. Yumeng Liao, Kohei Takahashi, Kyoko Nozaki, ACS SPRING 2025, San Diego, CA, USA, 2025/03/23-27, 4175902, Oral.

★水素を用いた難分解性樹脂のケミカルリサイクル 岩﨑 孝紀 第２３回高分子ナノテクノロジー研究会講座　カーボンニュートラルの実現に向けた高分子 GX 研究の現状と課題 産総研臨海副都心センター 東京 2025 年 1 月 22 日 依頼講演

★水素を用いた難分解性樹脂のケミカルリサイクル 岩﨑 孝紀 第二回電子刺激(ES)技術研究会 山口大学 山口 2025 年 1 月 7 日 招待講演

★Chemoselectivity Change in Catalytic Transformations–Cleavage of Less Reactive Chemical Bonds–. Takanori Iwasaki, DigiTOS Lectureship award 2024, Shanghai Institute of Organic Chemistry (Host: Xiaoming Wang), China, 2024/12/19, Invited Lecture.

★Chemoselectivity Change in Catalytic Transformations–Cleavage of Less Reactive Chemical Bonds–. Takanori Iwasaki, DigiTOS Lectureship award 2024, Shanghai Jiao Tong University (Host: Shaodong Zhang, Wanbin Zhang), China, 2024/12/18, Invited Lecture.

★Chemoselectivity Change in Catalytic Transformations–Cleavage of Less Reactive Chemical Bonds–. Takanori Iwasaki, DigiTOS Lectureship award 2024, Peking University (Host: Rong Zhu), China, 2024/12/16, Invited Lecture.

★遷移金属原子からなる環状電子系の芳香族性解明による分子性材料の創発 岩﨑 孝紀 JST 創発的研究支援事業グンパネル「創発の場」キックオフ会議 TPK 市ヶ谷カンファレンスセンター 東京 2024 年 12 月 6 日 (口頭)

★結晶状態で単離可能な三ホウ素置換カルバニオンの合成と性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 第 51 回有機典型元素化学討論会 京都大学吉田キャンパス百周年時計台記念館 京都 2024 年 12 月 5–7 日 2O-01 (口頭)

★水素の移動のみによるポリウレタンのケミカルリサイクル 岩﨑 孝紀 戦略的創造研究推進事業 ALCA-Next「エネルギー変換・蓄エネルギー／資源循環」領域令和 6 年度第 1 回領域会議 AP 市ヶ谷 東京 2024 年 11 月 6 日 (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～ 岩﨑 孝紀 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 C3-06 (口頭)

・再生可能資源の効率的変換を指向した多機能固体触媒系の開発 金 雄傑 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 A3-02 (口頭)

★Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Allylic Ethers with Organoboron Reagents: A Remarkable Effect of Pyrimidine. Thakun Chen, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P3-057 (ポスター)

・ Synthesis and Physical Properties of Polyethylenes Bearing In-chain Amide Groups via Beckmann Rearrangement. 鹿 一璞・高橋 講平・周 健・Nontarin Roopsung・中川 慎太郎・吉江 尚子・野崎 京子 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P6-079 (ポスター)

・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 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P4-049 (ポスター)

★可視光捕集部位を導入したパラジウム錯体の合成 川俣 壮慶・武政 雄大・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P3-071 (ポスター)

★シクロペンタジエノンタンタル(I)錯体の合成と電子状態 近藤 誉也・楠本 周平・野崎 京子 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P6-035 (ポスター)

★パラジウム触媒によるエチレンと酢酸アリルの共重合におけるホスフィンスルホナート配位子のリンカーの効果 堀 佑介・古田 篤志・萬代 遼・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P5-075 (ポスター)

★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とポリウレタンのケミカルリサイクルへの応用 山田 悠斗・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 タワーホール船堀 東京 2024 年 10 月 22-24 日 P6-029 (ポスター)

★ポリウレタンのホルムアミドとアルコールへ化学選択的水素化分解 岩﨑 孝紀・野崎 京子 「一般社団法人 持続社会発展のための機能化学研究委員会」第 11 回定期研究会 学士会館 東京 2024 年 10 月 15 日 (口頭)

★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis of Carbonyl Compounds. Takanori Iwasaki, International symposium of Institute for Catalysis 2024 “Development of Catalyst Technology for Resource Recycling”, Institute for Catalysis, Hokkaido University, 2024/10/3, Invited Lecture.

★遷移金属触媒による化学選択性の逆転ー低反応性化学結合の選択的切断ー 岩﨑 孝紀 日本薬学会北海道支部特別講演会 北海道大学薬学部 北海道 2024 年 10 月 2 日

★Development of Lewis acidic weakly coordinating anions enabling novel mechanism in transition metal catalysis. 萬代 遼 第 15 回大津会議 びわ湖大津プリンスホテル 2024 年 9 月 30 日–10 月 1 日 (口頭)

★ポリウレタンのケミカルリサイクルを指向した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 岩﨑 孝紀・山田 悠斗・内藤 直樹・野崎 京子 第 73 回高分子討論会 新潟大学五十嵐キャンパス 新潟 2024 年 9 月 25–27 日 1S11 (口頭)

★遠隔型酸化的付加を鍵段階としたニッケル触媒によるエポキシ樹脂の分解 高橋 講平・廖 宇萌・野崎 京子 第 73 回高分子討論会 新潟大学五十嵐キャンパス 新潟 2024 年 9 月 25–27 日 1E14 (口頭)

★Degradation of epoxy resins to phenol-compounds via platinum catalysis in subcritical water. Kohei Takahashi, Yumeng Liao, Satomi Hosokawa, Yuki Yamasaki, Kyoko Nozaki, 第 73 回高分子討論会 新潟大学五十嵐キャンパス 新潟 2024 年 9 月 25–27 日 3C11 (口頭)

・Space controlled Polyethylene Ketones: Synthesis, Characterization and Photodegradation. Matthias Nobis, Kohei Takahashi, Kyoko Nozaki, 第 73 回高分子討論会 新潟大学五十嵐キャンパス 新潟 2024 年 9 月 25–27 日 1ESA06 (口頭)

・ Synthesis and Physical Properties of Long-chain Polyamides via Beckmann Rearrangement of Polyethyleneketones. Yipu Lu, Kohei Takahashi, Jian Zhou, Roopsung Nontarin, Shintaro Nakagawa, Naoko Yoshie, Kyoko Nozaki, 第 73 回高分子討論会 新潟大学五十嵐キャンパス 新潟 2024 年 9 月 25–27 日 3C03 (口頭)

★Molecular-Scale Gold Nanoring with Bonding Interactions. Takanori Iwasaki, Toshiyuki Oi, Kyoko Nozaki, 錯体化学会第 74 回討論会 岐阜大学 岐阜 2024 年 9 月 18–20 日 3Ad-06 (口頭)

Cross-Coupling of Allylic Ethers with Organoboron Reagents Through Combined Catalysis by Nickel and

Pyrimidine. Thakun Chen, Takanori Iwasaki, Kyoko Nozaki, 錯体化学会第 74 回討論会 岐阜大学 岐阜 2024 年 9 月 18–20 日 3C-11 (口頭)

★テトラピラゾリルエテンを架橋配位子とした Ru/Ru および Ru/Pd二核錯体の光物性 川俣 壮慶・武政 雄大・岩﨑 孝紀・野崎 京子 錯体化学会第 74 回討論会 岐阜大学 岐阜 2024 年 9 月 18–20 日 3PA-25 (ポスター)

★シクロペンタジエノンタンタル(I)錯体の合成と電子状態 近藤 誉也・楠本 周平・野崎 京子 錯体化学会第 74 回討論会 岐阜大学 岐阜 2024 年 9 月 18–20 日 1PB-10 (ポスター)

・多機能固体触媒によるバイオマス由来含酸素化合物の高効率加水素分解 金 雄傑 第 134 回触媒討論会 名古屋大学東山キャンパス 愛知 2024 年 9 月 18–20 日 3E07 (口頭)

・Ni−Pd/CeO_2-Catalyzed Hydrogenolysis of C−O Bonds toward Chemical Recycling of Epoxy Resin. Yanze Huang, Yukari Yamazaki, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, 第 134 回触媒討論会 名古屋大学東山キャンパス 愛知 2024 年 9 月 18–20 日 3I03 (口頭)

★ビス(ジボリルメチレン)-λ^4-セランを鍵中間体とする完全共役型テトラボリルエチレンの合成と性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 第 34 回基礎有機化学討論会 札幌コンベンションセンター 北海道 2024 年 9 月 11–13 日 1C06 (口頭)

★Catalytic Degradation of Epoxy Resins via C–O/C–N Bond Hydrogenolysis Enabled by an Enhanced Ni Catalyst. 廖 宇萌・高橋 講平・野崎 京子 第 70 回有機金属化学討論会 大阪公立大学中百舌鳥キャンパス 大阪 2024 年 9 月 9–11 日 O3-01 (口頭)

★Molecular Design and Synthesis of Lewis Acidic Weakly Coordinating Anions bearing Catecolato-Stabilized Boron Centers for Ir-Catalyzed Hydrogen Isotope Exchange. 萬代 遼・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 70 回有機金属化学討論会 大阪公立大学中百舌鳥キャンパス 大阪 2024 年 9 月 9–11 日 PA-39 (ポスター)

★ Linker Effect of Phosphine-Sulfonate Ligand on Palladium-Catalyzed Ethylene/Allyl Acetate Copolymerization. 堀 佑介・古田 篤志・萬代 遼・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 70 回有機金属化学討論会 大阪公立大学中百舌鳥キャンパス 大阪 2024 年 9 月 9–11 日 PB-45 (ポスター)

★Chemoselective Hydrogenolysis of Urethanes to Formamides and Alcohols by Iridium Catalyst. 山田 悠斗・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 70 回有機金属化学討論会 大阪公立大学中百舌鳥キャンパス 大阪 2024 年 9 月 9–11 日 PA-30 (ポスター)

★求電子性の高いカルボニル化合物共存下におけ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 岩﨑 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 6 回成果報告会 横浜国立大学 神奈川 2024 年 9 月 5–6 日 (ポスター)

・Multifunctional Pt/WO_3-ZrO_2 for Remarkably Efficient Hydrogenolysis of Esters to Alkanes. Xiongjie Jin, Kang Yuan, Yukari Yamazaki, Kyoko Nozaki, 18th International Congress on Catalysis, Lyon, France, 2024/7/14-19, MON-POST01-422 (Poster).

・Au/CeO_2-Catalyzed Selective Hydrogenation of Aldehydes to Alcohols under Syngas. Xiongjie Jin, Kotaro Shirayama, Kyoko Nozaki, 18th International Congress on Catalysis, Lyon, France, 2024/7/14-19, TUE-POST02-230 (Poster).

・Metal-Support Cooperation in Pt/$Al(PO_3)_3$ for Remarkably Efficient Hydrogenolysis of Oxygenates. Xiongjie Jin, Kento Oshida, Kang Yuan, Yukari Yamazaki, Rio Tsukimura, Kyoko Nozaki, 18th International Congress on Catalysis, Lyon, France, 2024/7/14-19, TUE-POST02-454 (Poster).

・Conversion of Oxygenates to Alkenes by a TiO_2 and Cobaloxime Dual Photocatalyst System. Eiki Maruyama, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, 18th International Congress on Catalysis, Lyon, France, 2024/7/14-19, THU-POST03-489 (Poster).

・Ni−Pd/CeO_2-Catalyzed Hydrogenolysis of C−O Bonds for Chemical Upcycling of Epoxy Resin. Yanze Huang, Xiongjie Jin, Kyoko Nozaki, 18th International Congress on Catalysis, Lyon, France, 2024/7/14-19, MON-POST01-441 (Poster).

5　出版実績または予定

・Polyethyleneketones with Controlled Spacer Units: Synthesis, Characterization and Photodegradation
M. Nobis, K. Takahashi, J. Uchida, S. Nakagawa, N. Yoshie, T. Kato, K. Nozaki
J. Am. Chem. Soc. in press. 10.1021/jacs.5c01664

★An Inorganic Analogue of Borylcyclopentadienide
Y. Shibutani, S. Kusumoto, K. Nozaki
Inorg. Chem. in press. 10.1021/acs.inorgchem.5c01184

・Exploring biodegradation limits of n-alkanes as polyethylene models using multi-omics approaches
M. Suzuki, T. Hayashi, K. Takahashi, K. Nozaki, K. Kasuya
Sci. Total Environ. 2025, 977, 179365. 10.1016/j.scitotenv.2025.179365

★Synthesis and Properties of a Cyclopentadienone Tantalum(I) Complex: Large Electron Donation from Ta(I) to the Cyclopentadienone Ligand
T. Kondo, T. Higashi, S. Kusumoto, K. Nozaki
Organometallics 2025, 44, 783–787. 10.1021/acs.organomet.5c00006

・Electrochemical Conversion of Carboxylic Acids to Terminal Alkenes Enabled by Dialkyl Phosphate Electrolyte
T. Ito, X. Jin, K. Nozaki
Tetrahedron 2025, 176, 134560. 10.1016/j.tet.2025.134560 (Special issue: H-Atom Transfer Chemistry)
ChemRxiv 2024 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2024-hnsv9

・Bimetallic synergy in supported Ni–Pd catalyst for selective hydrogenolysis of C–O bonds in epoxy resins
Y. Huang, Y. Yamazaki, K. Nomoto, H. Miura, T. Shishido, X. Jin, K. Nozaki
Nat. Commun. 2025, 16, 1188. 10.1038/s41467-025-56488-4 Highlighted in Press release (東京大学工学部、JST), Bioengineer.org, ScienMag, EurekAlert!, Phys.org, ScienceDaily, 日本経済新聞, Editors' Highlights (Catalysis).
ChemRxiv 2024 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2024-lncxh

・High Carbon Recovery in Photocatalytic Degradation of High-Density Polyethylene (HDPE): Blend with Stearic Acid as a Radical Source
B. Lu, K. Takahashi, K. Nozaki
ACS Macro Lett. 2025, 14, 231–234. 10.1021/acsmacrolett.4c00726

・Molecular Insight into Hydrodeoxygenation of Naphthols: Iridium-Catalyzed Ring Hydrogenation and Substrate-Catalyzed Dehydration
C. Sant Gjermestad, S. Kusumoto, I. Flores-Linares, G. Occhipinti, E. Le Roux, H. Ando, K. Nozaki, V. Jensen
Organometallics 2025, 44, 536–546. 10.1021/acs.organomet.4c00462

★Degradation of Epoxy Resins in Water for Recovery of Small Organic Molecules: The Use of Platinum Catalyst under Hydrothermal Conditions

K. Nozaki, Y. Liao, S. Hosokawa, K. Takahashi, S. Nakagawa, N. Yoshie, Y. Yamasaki

Research Square 2024 (preprint) 10.21203/rs.3.rs-5298299/v1

★Exceptionally Short Tetracoordinated Carbon–Halogen Bonds in Hexafluorodihalocubanes

M. Sugiyama, Y. Uetake, N. Miyagi, M. Yoshida, K. Nozaki, T. Okazoe, M. Akiyama

J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 30686–30697. 10.1021/jacs.4c12732 Highlighted in ChemistryViews.

★Sequence-Controlled Copolymerization of Structurally Well-Defined Multinuclear Zinc Acrylate Complexes and Styrene

T. Iwasaki, G. Suehisa, R. Mandai, K. Nozaki

Macromol. Rapid Commun. 2025, 46, 2400742. 10.1002/marc.202400742

・Crystallization of Strictly Linear Poly(ethylene-ran-acrylic acid) Copolymer: Impacts of Pendant Group Insertion and Hydrogen Bonding

J. Zhou, K. Takahashi, K. Nozaki, Y. Yamamoto, T. Katashima, N. Yoshie, S. Nakagawa

Macromolecules 2024, 57, 10176–10191. acs.macromol.4c01250

★Synthesis, Structure, and Optical Property of Tris(biaryldiyl)metal Complexes Consisting of Group 9 Elements

M. Hara, Y. Hirooka, T. Iwasaki, K. Nozaki

Inorg. Chem. 2024, 63, 21474–21487. 10.1021/acs.inorgchem.4c03514

★Fully Conjugated Tetraborylethylene: Selenium Mediated C–C Double Bond Formation from Diborylcarbenoid

Y. Shibutani, S. Kusumoto, K. Nozaki

Chem. Sci. 2024, 15, 17912–17917. 10.1039/D4SC05928J

★Synthesis, Structure, and Optical Property of [6]Cyclo-1,2-naphthylene

M. Hara, N. Toriumi, M. Uchiyama, K. Nozaki

Chem. Eur. J. 2024, 30, e202402323. 10.1002/chem.202402323 Highlighted in ChemistryViews, Synfacts.

★Bimetallic Synergy in Ru−Pt Alloy Catalyst for Polyethylene Hydrogenolysis

Y. Yamazaki, X. Jin, W. Sun, K. Nomoto, K. Takahashi, H. Miura, T. Shishido, A. Nakayama, K. Nozaki

ChemRxiv 2024 (preprint) 10.26434/chemrxiv-2024-sm1lp

Polyethylene Materials with Tunable Degradability by Incorporating In-chain Mechanophores

・X. Zhang, Y. Zhao, M. Chen, M. Ji, Y. Sha, K. Nozaki, S. Tang

J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 24024–24032. 10.1021/jacs.4c07445

・Pd-Catalyzed Thiotritylation Cross-Coupling of Aryl Bromides and Iodides to Access Sulfur Functional Groups

Y. Liu, T. Okazoe, T. Gatzenmeier, K. Nozaki

ChemistryEurope 2024, 2, e202400053. 10.1002/ceur.202400053

・Aliphatic Polyketones from Alternating Copolymerization of CO and Olefins: Phosphinoamidate Nickel Catalyst, Polymerization Study, Mechanical Properties and Degradations.

L. Zhu, J. Li, W. -Y. Chen, C. Ziegler, K. Takahashi, K. Nozaki, L. Jia

ACS Appl. Polym. Mater. 2024, 6, 9829–9836. 10.1021/acsapm.4c01691

★Stability of Medium-Ring Cyclic Unsaturated Carbonyl Compounds. Direct Access to Unsaturated Ketones with C−C Double Bond at Distal Positions via Transfer Dehydrogenation of Alicyclic Ketones.

M. Iwasaki, S. Kusumoto, K. Nozaki

Org. Lett. 2024, 26, 6540–6545. 10.1021/acs.orglett.4c01971

・Synthesis of Long-Chain Polyamides via Main-Chain Modification of Polyethyleneketones

Y. Lu, K. Takahashi, J. Zhou, R. Nontarin, S. Nakagawa, N. Yoshie, K. Nozaki

Angew. Chem. Int. Ed. 2024, 63, e202410849. 10.1002/anie.202410849

・Mild Catalytic Degradation of Crystalline Polyethylene Units in Solid State Assisted by Carboxylic Acid Groups

B. Lu, K. Takahashi, J. Zhou, S. Nakagawa, Y. Yamamoto, T. Katashima, N. Yoshie, K. Nozaki

J. Am. Chem. Soc. 2024, 146, 19599–19608. 10.1021/jacs.4c07458 Highlighted in Press Release, 日本経済新聞.

総説

・有機金属化学の未来を拓く――野崎教授が語る研究への挑戦と野望

K. Nozaki

化学 80, 14–21 (2025).

★Counterintuitive chemoselectivity in the reduction of carbonyl compounds

T. Iwasaki, K. Nozaki

Nat. Rev. Chem. 2024, 8, 518–534. 10.1038/s41570-024-00608-z

・Sustainable Copolymer Synthesis from Carbon Dioxide and Butadiene

S. Tang, B. -L. Lin, I. Tonks, J. M. Eagan, X. Ni, K. Nozaki

Chem. Rev. 2024, 124, 3590–3067. 10.1021/acs.chemrev.3c00847

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)

○宮﨑　充彦、湯汲　紫音（お茶の水女子大学）

1　研究目的

基質分子の光励起に伴う周辺溶媒の再配向過程は、励起状態での基質の安定化をもたらし光化学反応の反応機構に関与する。そのため、溶媒再配向ダイナミクスの理解は重要である。申請者のグループでは、溶媒和構造と溶媒分子の再配向ダイナミクスの関係を明らかにするため、気相溶媒和クラスターの光励起をモデル系として赤外分光を用いて再配向過程について研究を行ってきた。

本研究では、無極性溶媒の溶媒運動の最も簡単な例である一置換芳香族分子 - アルゴンクラスター（PhXH–Ar）のイオン化に伴う Ar 原子の π → OH 移動[1]を対象としている。その中で、無極性溶媒の溶媒運動の最も簡単な例であるフェノール - アルゴンクラスター（PhOH–Ar）のイオン化に伴う Ar 原子の π → OH 移動では、その移動障壁が S_1 状態を経由した PhOH の光イオン化（REMPI）とイオンの振動基底状態に収束する高 Rydberg 状態における赤外分光で結果が異なり、Rydberg 状態をモニターすると移動障壁が $<14\ cm^{-1}$ と見積もられるが、REMPI 法によるイオン化すると π 結合型クラスターのイオン化エネルギー以下でも OH 結合型クラスターイオンが観測されることが分かった。光イオン化における Franck-Condon の垂直遷移の原理に依れば、Ar 原子のような重い原子が π → OH という大きな結合位置の移動を起こすことは直感に反しており、なぜそのような挙動が観測されるのかに興味が持たれる[2]。さらに、我々のグループの研究において、同様の挙動が 4-アミノベンゾニトリル、レゾルシノールの Ar クラスターのイオン化においても生じることが分かり、一般的に生じる現象であることが明らかになった。

そこで本研究では、芳香族 - 貴ガスクラスターの 3 次元分子間ポテンシャルの見積り、対角化により分子間運動の波動関数を求めることで、Ar 移動の障壁やメカニズムを分子間ポテンシャルから究明することを目的とした。

2　研究方法、計算方法

$4ABN^+$–Ar クラスターの 3 次元分子間相互作用ポテンシャルを CAMB3LYP/aug-cc-pVTZ レベルで計算した。$4ABN^+$の構造を固定し、その周辺で Ar 原子の位置を 0.1 Å 刻みで変化させ、各構造の電子エネルギーを計算した。Ar を安定結合サイト近傍 6×11×5 $Å^3$（4ABN と重なる範囲は除く）の範囲でスキャンし、約 30 万座標点のポテンシャルを計算した。

3　研究成果

図 1 に $4ABN^+$–Ar クラスターの 3 次元分子間相互作用ポテンシャルの高さを変えた断面の一部を示す。各パネル中の数字は、$4ABN^+$分子平面からの Ar の高さを示す。イオン状態における最安定結合サイトは、二つ

の NH 結合の先端であり、高さ 0 pm のパネルの上側に二つ位置する濃い青の領域である。芳香環上に結合するπ型結合の安定点は、高さ 350 pm 付近に存在し、NH 結合サイトよりも 130 cm^{-1} 程不安定である。両安定結合サイト間をつなぐ最低エネルギー経路（MEP）は、Ar 原子の二面角を変えながら最適化を行うことで見積った。その結果を図 2 に示す。以前に得られた $PhOH^+$–Ar での MEP と比較すると、経路には大きな差はないが、π 型の安定点の位置が置換基の方向に若干ずれているため、移動障壁が半分になる。

加えて、$4ABN^+$は等価な二つの NH 結合サイトを持つため、その間をつなぐ経路が分子平面内に見られる。H-N-H の二等分線上に障壁があり、その障壁高は π→NH の障壁とほぼ同じである。つまり、異性化に際しては、この三つの結合サイト間の変位が関与する。

今後、得られた 3D ポテンシャルを対角化し、Ar 原子の分子間運動の波動関数を求める予定である。さらに、S_1 状態のポテンシャルも同様に計算し、光イオン化の Franck-Condon 因子を見積ることで、Ar 移動のメカニズムを解明する予定である。

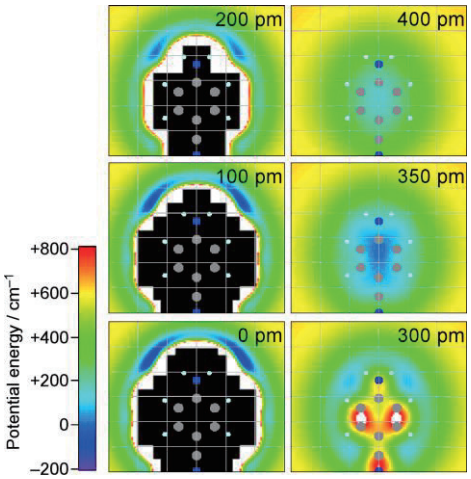


図 1 Extractions from the 3D interaction potential of the $4ABN^+$–Ar cluster.

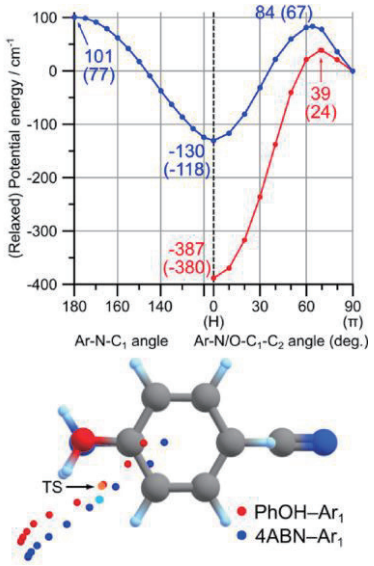


図 2 The minimum energy path and potential energy for the π→NH Ar migration.

References

[1] O. Dopfer and M. Fujii, ***Chem. Rev.*** 116(9), 5432 (2016).

[2] M. Miyazaki et al., ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** 17(4), 2494 (2015).

4　発表実績または予定

★〇佐々木　徹、中村　雅明、宮﨑　充彦、大島　康裕、「分子内振動 - 分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」、4A05、第 18 回分子科学討論会（2024 年）、京都大学　　2024 9/21　　分子科学会優秀講演賞受賞

★〇佐々木　徹、中村　雅明、宮﨑　充彦、大島　康裕、「分子内振動 - 分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」、18aN302-8、第 79 回日本物理学会年次大会（2024 年）、北海道大学　　2024 9/18　　学生優秀発表賞受賞

★〇佐々木　徹、中村　雅明、宮﨑　充彦、大島　康裕、「分子内振動 - 分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」、P107、第 26 回理論化学討論会、筑波大学、茨城県つくば市　　2024 5/21　　優秀ポスター賞受賞

★**Invited**　〇Mitsuhiko Miyazaki and Ririka Nakajima, “Melting the smallest ices by an energy controlled excitation of the benzene–$(H_2O)_n$ ($n \leq 8$) clusters”, 20th Symposium on Laser spectroscopy and Reaction Dynamics, DYNE OCEANO in Jeju, Korea.　　2025 2/6

5　出版実績または予定

★Shino Yukumi, Otto Dopfer,* and Mitsuhiko Miyazaki,* “IR spectroscopy of 4-Aminobenzonitrile$^+$–Ar_n (n = 0–2): Determination of the Activation Barrier for the NH Site-Switching Reaction”, ***J. Phys. Chem. A*** 129(15), 3485–3497 (2025). DOI: 10.1021/acs.jpca.5c00730

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，田代 啓介，和田 諒，史 伟良，
西田 叡倫，曲 立豪，佐久川 丈，峯岸 佑典，村山 武来，小林 一樹，善行 哲平，
中澤 伸太，加賀 紗里奈，神原 龍冬，高井 範行，中村 有花，西畑 駿，俣木 圭太，
小川 紘，小林 優斗，小室 洋人，中西 達大，西澤 大輔（北海道大学）

1　研究目的

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、応用計算も並行して実施しながら実用的な計算手法の開発を行うことに重点をおいて研究を進めている。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 6 年度は特に、(1) 交互最適化アルゴリズムを用いた反応空間投影法の高速化と有機反応への適用、(2) 分割統治法と Hartree–Fock–Bogoliubov 法を組み合わせた大規模強相関系電子状態計算手法とそのエネルギー勾配の開発、(3) 実時間 TDDFT 法による近接場光局所励起のダイナミクス、などを実施した。

2　研究方法、計算方法

(1)では、金クラスターの構造はランダムな初期構造を生成して利用した。ReSPer 法および AO 法と可視化のプログラムは python を用いて独自に作成した。有機分子の反応経路地図は、GRRM の SC-AFIR 法を用いて構築した。高速化のために GFN2-xTB レベルで探索を行い、最終的には M06-2X/6-311+G(2d,p)レベルで全ての IRC 経路を得た。(2)では、分割統治 Hartree-Fock-Bogoliubov 法を GAMESS に実装して計算を行った。HFB 法のパラメータ ζ は、小分子（フェナレニルカチオン、アントラセン、フェナントレン）で計算した構造を CASSCF 法の結果と比較して決定した。基底関数系は 6-31G**を用いた。(3)ではまず、Turbomole を用いた PBE/def2-TZVP レベルの電子状態計算により Na_{10} と N_2 の構造を得た。電子ダイナミクスの計算は、実時間実空間 TDDFT 計算プログラム SALMON を用いて実施した。交換相関汎関数には PBE を用い、Kleinman-Bylander 分離型ノルム保存擬ポテンシャルを採用して計算した。

3　研究成果

3.1　交互最適化アルゴリズムを用いた反応空間投影法の高速化と有機反応への適用

GRRM などの反応経路自動探索法の登場により、複雑な反応経路ネットワークを計算することが可能となった。しかし 3*N*−6 次元（*N* は原子数）の座標空間上に与えられる反応経路ネットワークは非常に複雑な構造をもつため、直観的描像を与える方法が求められていた。我々は、次元縮約法を利用することで分子構造データの距離関係を適切に表現するような座標軸を抽出する反応空間投影（ReSPer）法を開発し、低次元反応経路地図に AIMD 古典軌道を射影することで反応ダイナミクス解析へ応用してきた。これまでの ReSPer 法では、構造間距離を求める際に、同種核置換反転（NPI）異性体を全探索することで最短距離を得ていた。しかしこの方法では、多くの同種原子核を持つ炭化水素化合物の距離計算に膨大な時間を要してしまう。そこで本研究では、ヒューリスティックな組合せ最適化法である交互最適化（AO）アルゴリズムにより原子核のマッピングを高速化した。

図 1 に全探索法と AO 法により金 *n* 量体（Au_n）の構造間距離を計算するのに要した時間を示す。NPI 異性体の数は、*n* に対して指数関数的に増加し、例えば *n* = 10 で 700 万を超える。従って、全探索法の時間は *n* に対して指数関数的に増加してしまう。一方、AO 法は *n* が小さくても全探索よりも高速であり、*n* = 100 であっても 0.3 秒未満で 1 つの距離を計算することができる。計算時間はおよそ $O(n^2)$と見積もられるが、*n* が大きい領域では並べ替え最適化がボトルネックとなるため、$O(n^3)$に収斂すると思われる。なお、AO 法により正しい最短距離が求められた割合は 99.8%であり、AO 法により高速で正しい ReSPer 法による可視化が可能となった。論文ではクライゼン転移などの有機反応に適用し、その有用性を検証した。

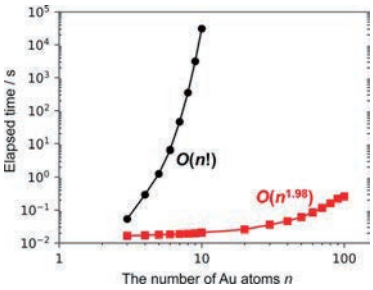


図 1. 全探索法（黒）および AO 法（赤）による Au_n 分子の構造間距離の計算に要する実時間。

3.2　分割統治法と Hartree–Fock–Bogoliubov 法を組み合わせた大規模強相関系電子状態計算手法とそのエネルギー勾配の開発

フラグメント分割型の線形スケーリング電子状態計算法は、これまで主に単参照の SCF 法や MP2 法などの動的電子相関計算に対して適用されてきたが、CASSCF 法などの静的電子相関計算に適用された例は少ない。これまでに、我々が開発してきた分割統治（DC）法を静的電子相関が有効的に記述できる Hartree–Fock–Bogoliubov (HFB)法と組み合わせた DC-HFB 法を提案し、大規模強相関系の電子状態計算を可能とした。本研究では、DC-HFB 法に対する近似エネルギー勾配の表式を提案し、グラフェンナノリボン（GNR）に適用して実証を行った。

まず、図 2 に示した GNR を HFB 法により構造最適化し、最高占有自然軌道（HONO）と最低非占有自然軌道（LUNO）を計算した（図 2(a)と(b)）。HONO と LUNO の占有数はともに約 1 であり、ビラジカル性を示していることがわかる。また、HONO も LUNO も GNR のジグザグ端に

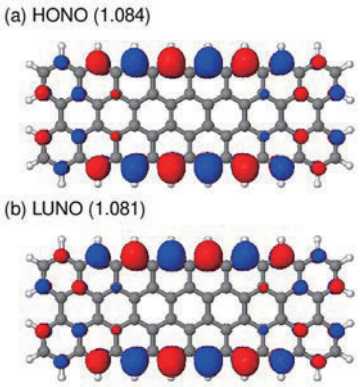


図 2. GNR の HFB 計算により得られた(a) HONO と(b) LUNO の形状と占有数（括弧内）。

主に集中しており、これも他の静的電子相関計算で得られた結果と定性的に一致した。

次に、ペンタデカセンの構造最適化計算を DC-HFB 法と通常の HFB 法で行い、精度の検証を行った。図 3 に、ジグザグ端の C–C 結合長を示す。DC 法の分割は Type A と Type B の異なる二種類を試した。n_b は DC 法の精度を制御するパラメータであるバッファの大きさを表している。通常の HFB 法では、中央付近の環ではほとんど結合長に差が見られないが、小さいバッファサイズ（$n_b = 3$）の時には少し結合交替が見られる。バッファサイズを $n_b = 4$ とするとどのような分割法を用いてもほぼ通常の HFB 計算の結果とよく一致しており、高い精度を持つことが確認された。

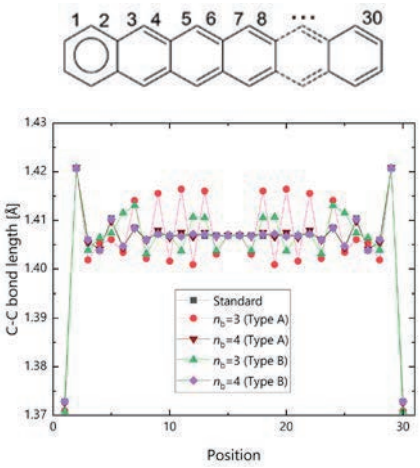


図 3. DC-HFB 計算で得られたペンタデカセンのジグザグ端 C-C 結合長。

3.3　実時間 TDDFT 法による近接場光局所励起のダイナミクス

金属ナノワイヤーに光誘起した表面プラズモンポラリトンは、マイクロメートルスケールの光伝搬を可能にする。分子のある領域だけを局所的に励起させて分子内でエネルギー伝搬を引き起こすためには、光 STM などで利用される近接場光が有力な候補となる。本研究では、直鎖状モデル分子の Na_{10}（図 4）に対して実時間実空間 TDDFT シミュレーションを行い、近接場光局所励起により引き起こされる分子内エネルギー伝搬とそのメカニズムを調査した。

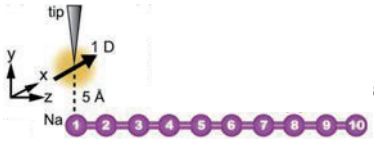


図 4. Na_{10} モデルの局所励起。

図 5(a)に共鳴条件における各原子の誘起双極子モーメントの時間変化を示す。光源から離れていくに従って誘起双極子モーメントの振動の大きさは単調に減少するのではない。特に Na6 の振動が最も弱く、うなりの様相を示した。図 5(b)には(a)のフーリエ変換を示す。ピークは共鳴条件にあたる 2.9 eV に集中しているが、内側の原子はわずかに低エネルギー側にシフトしており、また、Na6 ではピークの分裂が観察されており、これは近接する励起状態の混合に起因すると考えられる。さらに、Na10 の先に N_2 分子を配置した系に対しても同様の計算を行い、局所的な励起が Na のロッドを介してエネルギー伝搬し、N_2 の励起を誘起することを確かめた。

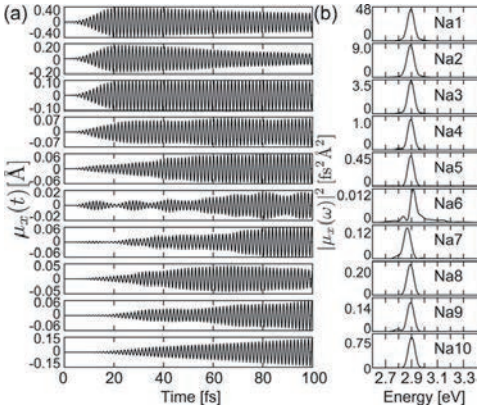


図 5. (a)各原子の誘起双極子モーメントの時間変化と(b)そのフーリエ変換。

4　発表実績または予定

(1) T. Taketsugu “Dimensionality Reduction Techniques for Chemical Reactions: Reaction Space Projector and Natural Reaction Orbitals” The 35th Math/Chem/Comp Conference, 2024.6.3-7, Dubrovnik, Croatia; (2) T. Taketsugu “Exploring Chemical Reaction Mechanisms and Dynamics with Quantum Chemical Tools: The Reaction Space Projector and Natural Reaction Orbital Methods” *JCS8*, 2024.6.17-21, Sapporo; (3) T. Taketsugu “New techniques for understanding chemical

reactions: a reaction space projector and a natural reaction orbital" *ANSCSE27*, 2024.7.30-8.3, Bangkok, Thailand; (4) M. Kobayashi "Large-scale Quantum Chemical Calculation with Divide-and-conquer Method and Analysis of Reaction Network" *1st SmoleQ Meeting*, 2024.8.19-20, Hamamatsu; (5) 小林正人「量子化学計算の展開：超大規模計算とハイスループット計算」*令和 6 年度化学系協会東北大会*, 2024.9.14-15, 秋田; (6) 小林正人「ハイスループット計算とデータ科学による触媒・電極の反応機構解析と活性予測」*第 134 回触媒討論会*, 2024.9.18-20, 名古屋; (7) T. Taketsugu "Decoding Electron Transfer in Reaction Pathways: Insights from Natural Reaction Orbitals" 9th Japan-Thai workshop on Theoretical and Computational Chemistry 2024, 2024.10.11-12, Yokohama; (8) M. Kobayashi "Recent advances in divide-and-conquer quantum chemistry: toward large scale and beyond" *ISTCP-2024*, 2024.10.13-18, Qingdao, China; (9) 岩佐豪「一般化振動子強度に基づくクラスターの励起状態制御」*シンポジウム「クラスター科学の新しい潮流」*, 2024.10.19, 東京; (10) T. Iwasa "Excited state engineering of vertex sharing noble metal clusters by photo-shaping using near-field" *DST-JSPS joint workshop on "Atomically Precise Materials for Sustainability"*, 2025.2.1-2, Chennai, India; (11) T. Iwasa "Light-molecule interactions beyond the dipole approximation from first principles" *The University of Melbourne and Hokkaido University Workshop on Smart Materials*, 2025.3.3-4, Melbourne, Australia（以上招待講演、他多数）.

5　出版実績または予定

(1) ★S. Wada, T. Tsutsumi, K. Saita, T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **45**, 552 (2024); (2) ★D. B. Khadka, Y. Shirai, M. Yanagida, H. Ota, A. Lyalin, T. Taketsugu, K. Miyano, *Nature Commun.* **15**, 882 (2024); (3) ★B. Murayama, M. Kobayashi, M. Aoki, S. Ishibashi, T. Saito, T. Nakamura, H. Teramoto, T. Taketsugu, *J. Comput. Chem. Jpn.* **23**, 33 (2024); (4) ★W. Shi, J. Ma, C. Jiang, T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26**, 15672 (2024); (5) ★S. Hosoya, S. Shoji, T. Nakanishi, M. Kobayashi, M. Wang, K. Fushimi, T. Taketsugu, Y. Kitagawa, Y. Hasegawa, *Inorg. Chem.* **63**, 10108 (2024); (6) ★T. Tsuneda, T. Taketsugu, *J. Phys. Chem. Lett.* **15**, 6676 (2024); (7) ★H. Liu, C.-J. Yang, C.-L. Dong, J. Wang, X. Zhang, A. Lyalin, T. Taketsugu, Z. Chen, D. Guan, X. Xu, Z. Shao, Z. Huang, *Adv. Energy Mater.* **14**, 2401675 (2024); (8) ★L. Qu, T. Tsutsumi, Y. Ono, T. Taketsugu, *J. Chem. Theory Comput.* **20**, 10931 (2024); (9) ★A. Preobrajenski, N. Vinogradov, D. Duncan, T.-L. Lee, M. Tsitsvero, T. Taketsugu, A. Lyalin, *Nature Commun.* **15**, 10518 (2024); (10) ★R. Kambara, T. Tsutsumi, K. Furuya, T. Taketsugu, *J. Comput. Chem. Jpn.* **24**, 5 (2025); (11) ★S. Ibragimov, A. Lyalin, S. Kumar, Y. Ono, T. Taketsugu, M. Bobrowski, *J. Chem. Phys.* **162**, 054305 (2025); (12) ★N. Takai, T. Tsutsumi, K. Saita, T. Taketsugu, T. Tsuneda, *Sci. Rep.* **15**, 4421 (2025); (13) ★M. Kobayashi, R. Kodama, T. Akama, T. Taketsugu, *Chemistry* **7**, 46 (2025); (14) ★B. Wang, T. Fukushima, H. Minamimoto, A. Lyalin, K. Murakoshi, T. Taketsugu, *Commun. Chem.* **8**, 109 (2025); (15) ★T. Nakanishi, T. Tsutsumi, Y. Ono, K. Sada, T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **46**, e70101 (2025); (16) ★K. Mutoh, T. Yahagi, S. Takano, S. Kawakita, T. Iwasa, T. Taketsugu, T. Tsukuda, T. Nakashima, *Chem. Sci.* **16**, 8240 (2025); (17) ★S. Wada, T. Tsutsumi, K. Saita, T. Sekikawa, and T. Taketsugu, *J. Phys. Chem. Lett.* **16**, 5373 (2025); (18) ★Aarzoo, K. Saita, M. Kobayashi, T. Tsuneda, T. Taketsugu, R.K. Roy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *in press*.

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、杉山佳奈美、浦谷浩輝、高松晃彦、高林侑示、薮俊祐、鈴木さら、
市川雄大、武本尚輝、温祐貴、杉村怜音、江村紅音、戸部すみれ、日高拓海、
森本流星、竹邊日和（京都大学）東雅大（名古屋大学）

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た。より具体的には、(ア)配位型自己集合錯体の粗視化モデルを開発し、集合機構を調べるとともに、(イ)凝縮相における分子を主な対象として、分子と光の相互作用を記述する新しい方法の開発および応用を行った。

1.2 有機薄膜太陽電池材料の光物性の解析

有機薄膜太陽電池では、ドナー分子とアクセプター分子の間で光誘起電荷分離が発生することで電流が生じる。我々は実験グループと共同で、典型的な非フラーレン型アクセプターである ITIC 分子だけの薄膜でも光誘起電荷分離が起きること、また光誘起電荷分離には薄膜中の ITIC 分子の重なり方が重要であることを明らかにした。本年度は、ITIC 類縁体の薄膜状態での光物性を分子動力学(MD)シミュレーションと量子化学計算により解析した。特に、側鎖の違いにより薄膜中の構造や光物性がどのように変化するのか着目した。

1.3 不均一系触媒および半導体材料の反応機構解析

不均一系触媒は工業的にも広く用いられており、その機構を解明することはより高効率な触媒設計のためにも重要な課題である。本研究では、ゼオライトの一種である Cu-CHA 中で起こる選択的触媒還元(NH3-SCR)に着目した。この反応は、排ガス中に含まれる NOx の浄化に応用されているが、その反応機構は複雑で未解明である。特に、反応中に形成する銅錯体が構造変化する過程と、その銅錯体がゼオライト骨格と相互作用し反応が進行する過程の詳細は明らかでない。そこで本研究では、まず反応経路自動探索プログラムを利用し銅錯体による NOx 還元反応経路の系統的探索を行う。そして、探索の結果得られた反応中間体と触媒骨格との相互作用を解析し、触媒の効果を明らかにする。

また、重要な半導体のひとつである窒化ガリウム(GaN)の結晶成長過程についても解析を行う。高活性な材料を作製するためには、欠陥のない高純度な結晶を得る必要がある。そこで、GaN 結晶成長過程について反

応経路を系統的に探索し、主反応である結晶成長過程に加えて不純物である炭素などと GaN との副反応の経路を得る。そして探索結果に対して速度論解析を適用する。これらの計算結果から、結晶成長過程に対する不純物生成過程の速度論的影響について検討する。

1.4 ホスト・ゲスト錯体の光物性解析

カゴ状有機分子(ホスト)の内部に別の分子や金属錯体など(ゲスト)を包接したホスト・ゲスト錯体では、ホストとの相互作用が存在することから、ゲスト単独の場合とは異なる物理的・化学的性質を示すことがある。最近、堀内 新之介 講師(東京大学)らにより、Ir 錯体をホスト内に包接することで発光波長に変化が現れることが報告され、ホストとの相互作用が光物性にも影響を与えうることが示された。しかし、発光波長変化のメカニズムは未解明である。本研究では、時間依存密度汎関数法に基づく量子化学計算により発光波長変化の原因を明らかにし、ホスト・ゲスト錯体を利用した新しい光物性の創出に向けた基礎学理を構築する。

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） 昨年度に引き続き、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は complex absorbing potential (CAP)が用いられており、従来知られていた問題点を克服したパラメータフリーの構成方法をこれまでに考案した。現実の量子化学計算への展開を念頭に、この方法をさらに非直交基底系へ展開することに取り組んだ。

（イ） 配位型自己集合錯体（パラジウム二核錯体）を対象として標準的な密度汎函数理論を用い、過程に沿ったエネルギーを計算した。この結果を基に粗視化モデルを新たに開発した。このモデルでは、パラジウム間の静電反発、パラジウムの作る静電場による配位子（ここに含まれる窒素部分）の分極と、準安定構造および遷移状態構造における配位結合数の変化によって、エネルギー変化を記述する。粗視化モデルは密度汎函数理論の計算結果をよく再現し、かつモデルを解析することで、金属間の強い反発が過程のエネルギー変化を支配していることを明らかにした。

（ウ） RISM-SCF-cSED 法に基づいて、溶媒中の分子の円二色性スペクトルを計算する手法を開発し、ポリペプチドなどへ応用した。

2.2 有機薄膜太陽電池材料の光物性の解析

家 裕隆 教授(大阪大学)のグループで合成された ITIC 類縁体 2 つの薄膜状態での光物性を解析した。これらの ITIC 類縁体は ITIC とは側鎖の構造が異なっており、薄膜状態で光誘起電荷分離状態の生成効率が ITIC と異なっている。まず、ITIC 類縁体 1 分子の量子化学計算の結果から、側鎖に導入したビチオフェンの HOMO が ITIC 主骨格の HOMO と相互作用するため、電荷移動励起状態を生成しやすいことが明らかになった。さらに、薄膜状態の MD シミュレーションの結果から、ITIC 類縁体では側鎖の自由度が低いため、ITIC よりも V 字型のスタック構造を取り辛いことが明らかになった。V 字型のスタック構造で電荷移動状態が生成しやすいため、光誘起電荷分離状態の生成効率に影響を与えていると考えられる。

2.3 不均一系触媒および半導体材料の反応機構解析

まず Cu-CHA 中で起こる NOx 還元反応機構の解析に取り組んだ。触媒中の Cu と酸素、NH_3 が反応してで

きる Cu 二核錯体と NO 2 分子との反応経路を系統的に探索した。得られた 1,000 以上の構造とそれをつなぐ経路を解析したところ、多段階反応で Cu 単核錯体の形成が進行することが明らかになった。そこでさらに Cu 単核錯体と NO 分子の反応経路探索を行い、生成物の前駆体である NH_2NO や HONO の生成経路を得た。以上の解析から、Cu 二核錯体による触媒中の NOx 還元反応の詳細な機構が明らかになった。

つづいて、GaN の結晶成長過程の解析を行った。GaN の製法のひとつである有機金属気相成長法を対象とし、(1) 基質のトリメチルガリウム(TMGa)分子が気相中で分解する過程と、(2) もうひとつの基質である NH_3 が GaN 表面上で反応する過程について、それぞれ反応経路自動探索法を用いて検討した。(1)から、TMGa のメチル基はキャリアガスである H_2 よりも NH_3 と反応しやすく、分解生成物として $Ga(NH_2)_3$ などを与えることが明らかになった。(2)では Ga(0001)面において NH+2H の吸着状態が最も安定であり、このとき NH は N 側が 3-fold の H3 サイトに吸着することが明らかになった。また得られた探索結果から、分解生成物の拡散過程についても議論した。

2.4 ホスト・ゲスト錯体の光物性解析

カゴ状超分子集合体である$(calix\text{-}resorcin[4]arene)_6$(ホスト)に、発光錯体である$[Ir(bpy)_2(ppy)]^+$(ゲスト)を包接したホスト･ゲスト錯体は、ゲスト単独の場合に比べてブルーシフトした発光を示すことが知られていたが、その理由は明らかでなかった。包接に伴うブルーシフトの要因としては、(1)励起状態における溶媒再配向の抑制、(2)励起状態構造緩和の抑制、(3)ホストとゲストの電子的相互作用の 3 種類が考えられる。本研究では、密度汎関数理論に基づく量子化学計算(CAM-B3LYP-D3(BJ)/Def2SV(P))と、溶媒効果を考慮する連続誘電体モデルを組み合わせることで、上記(1)(2)(3)それぞれの寄与を定量的に評価する計算スキームを構築した。これを用いることで、(1)の寄与はほとんどなく、(2)(3)がおおむね同等の寄与を与えることが示された。･

3　発表実績または予定

★Hiroki Uratani, “Non-adiabatic molecular dynamics approach for simulating nanoscale excited-state phenomena,” The 105th CSJ Annual Meeting (Asian International Symposium), Osaka, Japan, March 2025.

★Hiroki Uratani, “Fragmentation-based approaches to large-scale nonadiabatic molecular dynamics and real-time electron dynamics,” International Workshop on Massively Parallel Programming for Quantum Chemistry and Physics (MPQCP2025), Kobe, Japan, January 2025.

★Hiroki Uratani, “Deciphering charge separation mechanisms at donor:acceptor interfaces in organic photovoltaics using real-time quantum-dynamical simulations,” The 12th Singapore International Chemistry Conference, Singapore, December 2024.

★Masahiro Higashi, “Theoretical study on the excited states in the film states of non-fullerene acceptors,” The 12th Singapore International Chemistry Conference, Singapore, December 2024

★Hirofumi Sato, “Molecular theories for condensed chemical systems,” 18th German Conference on Cheminformatics (GCC 2024), Bad Soden am Taunus · Germany, November 2024.

★ Hiroki Uratani, “Real-time electronic–nuclear dynamics simulation as an observation tool for excited-state phenomena,” Saudi-Japan Conference on Future Materials for the Energy Revolution, King Abdullah University of Science and Technology, Saudi Arabia, November 2024.

★東 雅大, 「理論計算による光物性の溶媒依存性の機構解明」, 2024 年光化学討論会, 福岡, 2024 年 9 月.

★Hirofumi Sato, “Molecules in condensed systems: a chemical reaction and interactions with electromagnetic fields,”

8th Japan-Czech Slovak Symposium, Hokkaido University, June 2024.

★Hirofumi Sato, “Molecular-level chemical theories for reactions and self-assembly,” 39th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, Shizuoka City Culture Hall, June 2024.

★Hiroki Uratani, “Real-time quantum-classical simulation as an observation tool for dynamic exciton phenomena,” 245th ECS Meeting, San Francisco, CA, USA, May 2024.

★Masahiro Higashi, “Computational analysis of the excited states in the film states of non-fullerene acceptors,” 245th ECS Meeting, San Francisco, CA, USA, May 2024.

★東 雅大,「理論計算による有機反応の機構解明」, 第 7 回大塚化学株式会社・シンクレスト株式会社共催ハイブリッドセミナー「中分子医薬の最前線 ～フッ素化、フロー合成、計算科学の最新研究と最新技術～」, 藤沢, 神奈川, 2024 年 4 月.

4 出版実績または予定

★Ryusei Morimoto, Kanami Sugiyama, Masahiro Higashi, Hirofumi Sato, “An electronic structural analysis of O_2-binding dicopper complex: Insights from spin magnetism and molecular orbitals,” *Chemistry* **2025**, *7*, 44 (12 pages).

★Kanami Sugiyama, Hiroaki Nakagomi, Yoshihiro Matano, Yoshifumi Kimura, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, “Theoretical study on the solvent-dependent optical properties of 2-aryl-3H–1,3-benzazaphosphole oxide,” *J. Phys. Chem. B* **2025**, *129*, 2701-2707.

Ryojun Toyoda, Naoya Fukui, Haru Taniguchi, Hiroki Uratani, Joe Komeda, Yuta Chiba, Hikaru Takaya, Hiroshi Nishihara, Ryota Sakamoto, “Discrete coordination nanochains based on photoluminescent dyes reveal intrachain exciton migration dynamics,” *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 1367 (12 pages).

★Tsukasa Abe, Keisuke Takeuchi, Masahiro Higashi, Hirofumi Sato, Shuichi Hiraoka, “Rational design of metal–organic cages to increase the number of components via dihedral angle control,” *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 7630 (17 pages).

★Yuki Nukumi, Hirofumi Sato, Ryosuke Saito, Masahiro Higashi, “Computational analysis of the thermodynamic stability and isomeric composition of cholestane,” *Org. Geochem.* **2024**, *195*, 104841 (5 pages).

★Kosuke Imamura, Daisuke Yokogawa, Hirofumi Sato, “Spin-spin coupling constant based on reference interaction site model self-consistent field with constrained spatial electron density,” *J. Phys. Chem. Lett.* **2024**, *15*, 7473-7481.

Kosuke Imamura, Tomokazu Yasuike, Hirofumi Sato, “Nonorthogonal basis adapted parameter-free complex absorbing potential and its application to open-boundary cluster model,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, *97*, uoae108 (7 pages).

★Midori Akiyama, Yuki Amabe, Masafumi Sugiyama, Kanami Sugiyama, Tim Gatzenmeier, Takashi Okazoe, “The tetrafluoroethylene-mediated ring-closing metathesis: Enabling unfavored reactions,” *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 32550-32557.

★Yudai Ichikawa, Kanami Sugiyama, Masahiro Higashi, Shuichi Hiraoka, Hirofumi Sato, “A coarse-grained analysis on coordination self-assembly of a caged dinuclear palladium complex,” *Chem. Lett.* **2024**, 53, upae099 (5 pages).

Puttipong Pananusorn, Hikaru Sotome, Hiroki Uratani, Fumitaka Ishiwari, Khamphee Phomphrai, Akinori Saeki, “Molecular models of PM6 for non-fullerene acceptor organic solar cells: How DAD and ADA structures impact charge separation and charge recombination,” *J. Chem. Phys.* **2024**, *161*, 184710 (10 pages).

Hiroki Uratani, Shinosuke Horiuchi, “Encapsulation-induced hypsochromic shift of emission properties from a cationic Ir(III) complex in a hydrogen-bonded organic cage: A theoretical study,” *J. Chem. Phys.* **2024**, *161*, 201101 (7 pages).

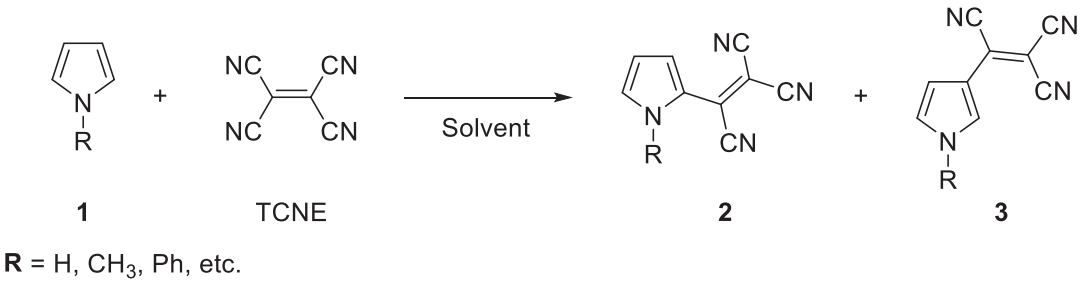
選択的反応における溶媒効果と反応機構に関する理論研究

Theoretical studies of solvent effect and mechanism on chemoselective reaction

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

1　研究目的

電子求引性基を置換基として有する複素環式芳香族化合物は，分子内にドナー・アクセプター両部位を有することから有機発光材料としての有用性が高く，その合成法開発が盛んに研究されている。芳香族ヘテロ環化合物であるピロールは，テトラシアノエチレン(TCNE)によって容易に求電子置換反応を起こして，ドナー・アクセプター両部位を有するトリシアノビニル体を生成することが知られているが，生成物であるトリシアノビニル体は 2 位付加体 2 と 3 位付加体 3 の混合物であり（Scheme 1），その生成比は窒素上の置換基や反応に用いた溶媒種によって大きく変化する。また我々のこれまでの実験および理論研究により，本反応ではテトラシアノエチル付加体が比較的安定な中間体として存在していることが明らかとなっている。本研究課題では，窒素上の置換や溶媒種の違いによる配向性や反応機構について，実験及び理論計算の両手法を用いて明らかにすることを目的とした。



Scheme 1. Tricyanoethenylation of *N*-substituted pyrroles with TCNE

2　研究方法、計算方法

これまでの研究により，テトラシアノエチレンによるピロール類の置換反応では，窒素原子上の置換基の種類や，用いる溶媒種によってトリシアノビニル化される位置が大きく異なることに加え，プロトン性溶媒が触媒的に作用して反応を促進している可能性を見出している。そこで本研究では，トリシアノビニル化反応では通常用いられないプロトン性溶媒や芳香族系の溶媒をあえて用いたり，非プロトン性溶媒に少量の水を添加したりすることで，反応性や位置選択性がどのように変化が起こるかについて，実験により確認することとした。一方理論研究として，基底状態や反応初期の段階で基質と試薬，さらに溶媒が複合体を形成した状態（初期錯体）や反応中間体，および遷移状態について分子軌道計算により構造最適化して求め，各構造，各段階のエネルギーを比較することで，反応進行に伴う構造変移を検証した。また，得られた各最適化構造に溶媒効果計算を適用することで，溶媒種の違いによる選択性の変化についても検討を行なった。分子軌道計算には gaussian16 を用い，各構造の最適化には cam-B3LYP/6-31+G(d)または M06-2X/6-31+G(d,p)の各

レベル計算を用い，第 4 周期以降の原子が存在する場合には LANL2DZ の ECP を併用した。また最適化された構造に対して，CPCM 法または SMD 法による溶媒効果計算を行うことで，反応の各段階のエネルギーを算出して反応経路の妥当性を検討した。

3　研究成果

実験によって観測されたテトラシアノエチル中間体を経由した反応経路について，各中間体および遷移状態を求めてエネルギーダイヤグラムを作成したところ，ピロール環からエチル末端への水素転位段階（TS2）およびシアン化水素の脱離段階（TS3）では，水分子を媒介することで活性化エネルギーが 20 kJ/mol 以上低下する可能性が示された（Figure 1）。実際，dry クロロホルムに TCNE と *N*-ベンジルピロールを加えて 24 時間 reflux しても全く反応しなかった一方で，この系に少量の水を添加すると反応が進行することが実験によって確認されたことから，本反応では水分子が触媒的に作用している可能性が強く示唆された。

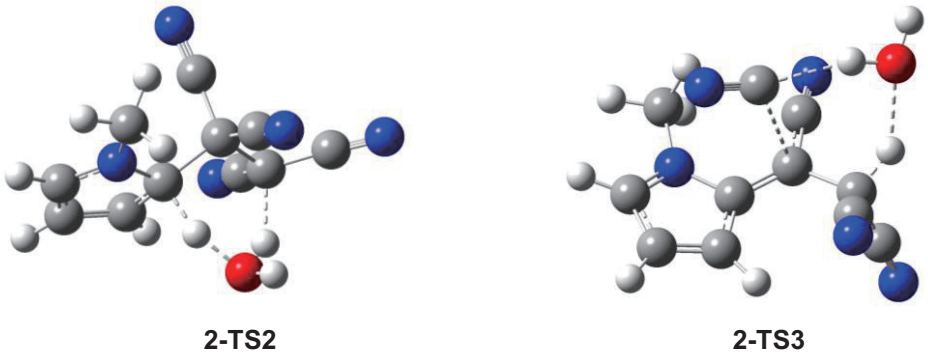


Figure 1. Transition state structures of proton transfer step (**2-TS2**) and HCN elimination step (**2-TS3**) on tricyanovinylation of *N*-Me-pyrrole to the 2-position optimized at M06-2X/6-31+G(d,p) level.

4　発表実績または予定

[1] ★小幡亘生，昌本麗，吉永有佑，山本淳史，金野大助　日本化学会第 105 回春季年会，2025，吹田，[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 105 回春季年会，2025，吹田，[3] ★浅野真守，小平恒靖，金野大助，日本化学会中国四国支部大会，2024，岡山，[4] ★小川渉太郎，高岡要，金野大助，日本化学会中国四国支部大会，2024，岡山，[5] ★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，2024，岡山，[6] 小幡亘生，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，2024，岡山，[7] ★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 34 回基礎有機化学討論会，2024，札幌，[8] ★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 2024，高知，[9] ★小川渉太郎，高岡要，金野大助，高知化学会シンポジウム 2024，高知

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**, *30*, e202401152.

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。

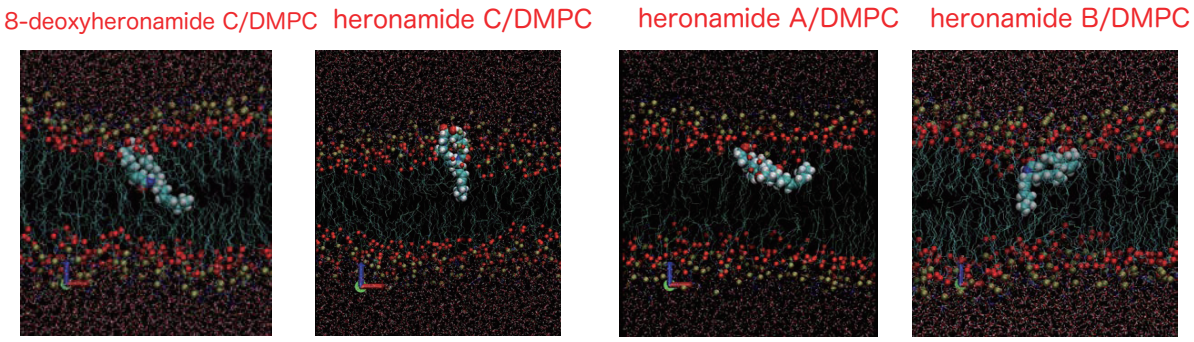


図1. MDシミュレーションによるDMPC二重層膜中におけるヘロナミドの分子配向の様子

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。

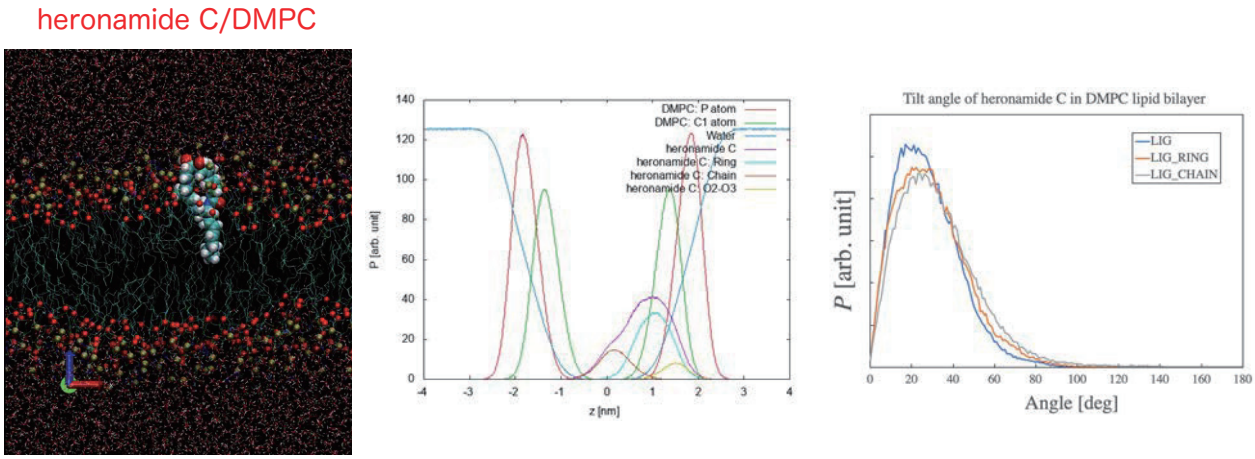


図2．ヘロナミドCのDMPC膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中）、配向分布（右）

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

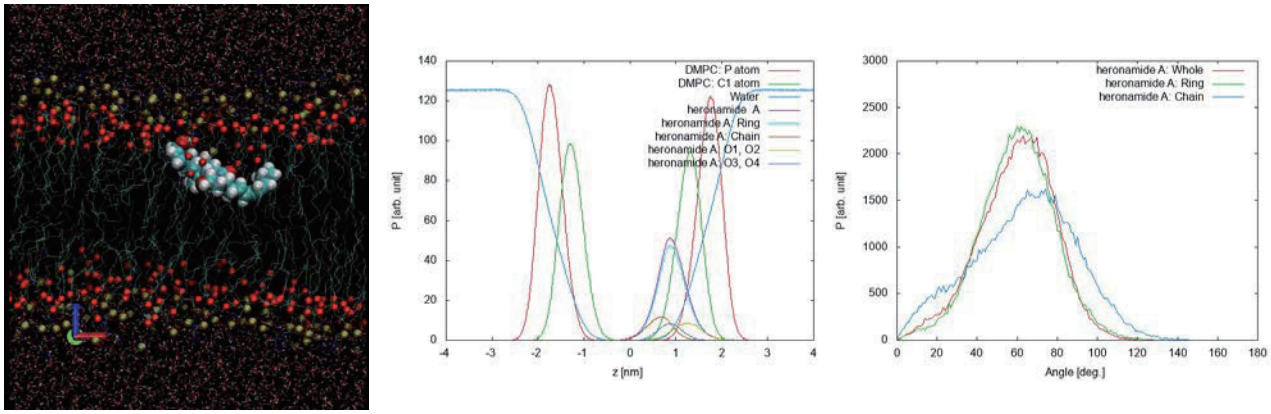


図３. ヘロナミド A の DMPC 膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中)、配向分布（右）

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

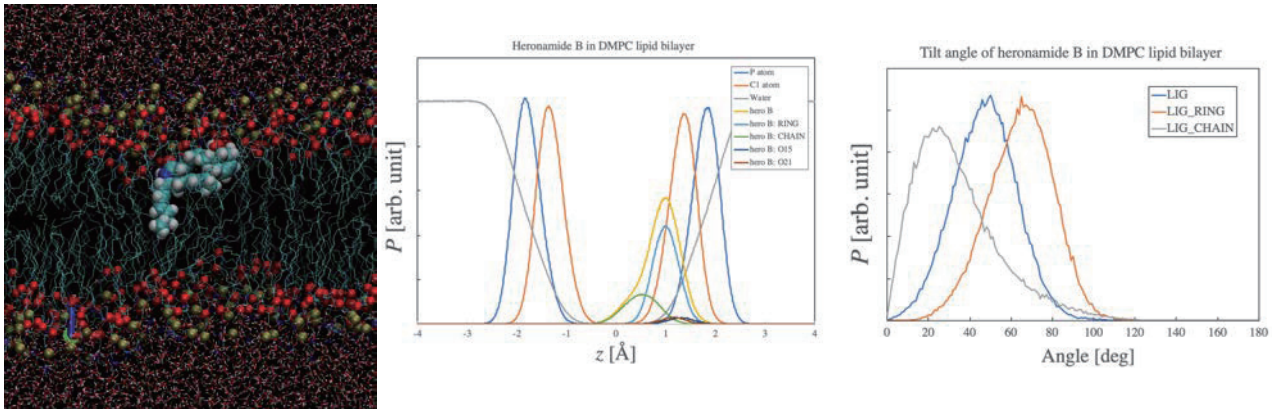


図 4. ヘロナミド B の DMPC 膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中)、配向分布（右）

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、炭化水素鎖は膜圧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. 松田良子，石垣奈々子，髙橋達雄，齋藤大明,“分子シミュレーションを用いた Flavanone 誘導体とエストロゲン受容体（ERα）の複合体構造と相互作用解析”(日本薬学会第 145 年会，福岡国際会議場，3 月 27 日)

★ 2. 赤坂一美，大黒徹，齋藤大明,“分子シミュレーションを用いた SARS-CoV 3CL プロテアーゼとフラボノイド化合物における複合体構造解析”(日本薬学会第 145 年会，福岡国際会議場, 3 月 27 日)

★ 3. 齋藤大明，水上卓，叶直樹，“分子動力学シミュレーションを用いたヘロナミド類の膜内構造と濃度依存性”(日本薬学会第 145 年会，福岡国際会議場, 3 月 27 日)

出版実績

★ 1.　Hiroyuki Nakao, Toshiki Tsujii, Hiroaki Saito, Keisuke Ikeda, Minoru Nakano, “Synergistic effects of hydrophilic residues in the transmembrane region on lipid scrambling activity of dimeric helices”, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 251, 114612, (2025).

★ 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., 72, 7, 648–657 (2024).

★ 3. 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)

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、複雑で強固な相互作用によって何本もの分子鎖が集合し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ナノ解繊したセルロースナノファイバー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は高結晶性繊維のめ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。種々の拡張アンサンブル法やマルチスケールモデリング法を効果的に組み合わせて、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、上記の研究目的を達成することを目指した。

２．研究手段

Amber 20/22 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）、アンブレラサンプリング（USMD）法、温度レプリカ交換（REMD）法、および加速分子動力学計算（aMD）法を適用した。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することで対象分子の拡張を図った。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された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

天然セルロース I 型結晶構造は、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。構造多糖類の新規溶媒探索・設計に関係する研究テーマとして、本研究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、

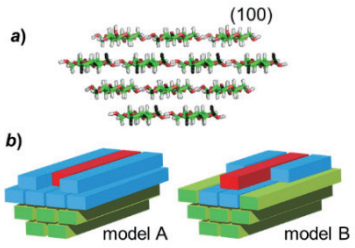


図1. 天然 Iβ 型セルロース結晶の *ab* 断面図（***a***）、および設定した結晶モデル（***b***）

ASMD 計算によって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て、USMD 計算法を適用し、自由エネルギーに PMF 値を評価した。図 1 に示す 2 種の結晶モデルを設定した。通常のモデル 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。結晶モデルの中央分子鎖（図 1 の赤色分子鎖）を剥離対象として、分子鎖還元性末端（re）または非還元性末端（nre）から水またはベンゼン溶媒中で分子鎖を剥離させ、分子鎖剥離量に要する自由エネルギー変化量（PMF）を計算した。分子鎖剥離割合（R_{cp}）は分子鎖全体剥離に対する剥離部位の割合で定義し、1.0 は分子鎖が完全に剥離した状態に相当する。

図 2 に水またはベンゼン中における分子鎖剥離割合 R_{cp} に対する PMF を示す。R_{cp} と PMF は直線関係が得られたことから、プロット内の数字で示された直線の傾きから求めた分子鎖全体の剥離に要する糖残基あたりの分子鎖剥離自由エネルギー変化量（kcal/mol·residue）を定義した。model A の分子鎖剥離の際に主な相互作用として剥離分子鎖と隣接分子鎖との分子鎖間水素結合、剝離分子鎖と結晶表面間の疎水性相互作用、剥離分子鎖の溶媒和が関与する。model B の分子鎖剥離では分子鎖間水素結合の寄与が含まれない。セルロースの溶媒でないベンゼンの場合、水中と比較して水素結合相互作用が強調され、一方、疎水性相互作用が減少する。両モデルとも水素結合の切断が強調されるベンゼン中の分子鎖剥離がより大きな分子鎖剥離自由エネルギー量を必要とした。特に、model B において、水中より大きな剥離自由エネルギーが得られたため、剥離分子鎖と結晶表面間の疎水性相互作用に加え、水素結合を含む極性相互作用の関与が示唆された。

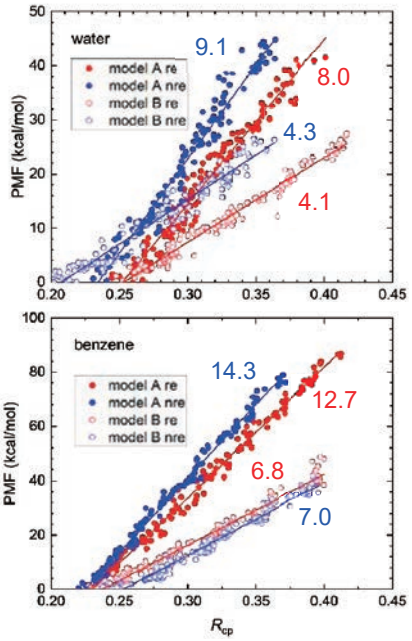


図2. 水またはベンゼン中における分子鎖剥離割合（R_{cp}）に対する PMF 値

水、ベンゼン、10*wt*%水酸化ナトリウム（NaOH）水溶液、1*wt*%塩化リチウム/*N*,*N*-ジメチルアセトアミド（LiCl/DMAc）、1*wt*%塩化リチウム/*N*-メチル-2-ピロリドン（LiCl/NMP）、および塩化 1-アリル-3-メチルイミダゾリウム（AMIMCl）を溶媒とした場合での分子鎖剥離自由エネルギー量を表 1 に比較する。計算の設定温度を 300 K、AMIMCl のみ 470 K とした。4 種のセルロース溶媒中で求めた model A の分子鎖剥離自由エネルギー変化量を比較する。最も注目すべき結果として、 AMIMCl 中における分子鎖剥離が顕著に少ない分子鎖剥離自由エネルギー変化量を与えた。残りの 3 種の溶媒では剥離自由エネルギー変化量は水の場合と有意な差を与えなかった。この計算結果が個々の溶媒における溶解機構の違いに由来すると仮定すれば、AMIMCl を含めたイオン液体はセルロース結晶表面の非晶化を促進すると推定される。一方、アルカリ水溶液や非プロトン性アミド系極性溶媒の場合、溶媒分子やイオンが結晶内に侵入し結晶膨潤が優先されると推定される。10*wt*%NaOH 水溶液を除き、還元性末端からの分子鎖剥離が容易に発生する傾向がみられた。セルロース分解酵素である *Trichoderma reesei* Cel7A セロビオヒドロラーゼの酵素作用は還元性末端側から非還元性末端側へセルロース分子鎖を加水分解することが知られている。また、ACC（Aqueous Counter Collision：水中対向衝突）法によって得られたセルロースナノファイバー表面で還元性末端側から分子鎖が剥離することが報告された。これらの生化学的および物理化学的観察は本 MD 計算結果の傾向と一致した。

表1. 種々の溶媒中における分子鎖剥離自由エネルギー変化量(kcal/(mol·residue)) と相関係数

solvent system	crystal model	
	re	nre
water	8.0 (0.964)	9.1 (0.958)
10*wt*% NaOHaq	7.9 (0.977)	7.4 (0.970)
1*wt*% LiCl/DMAc	7.8 (0.959)	8.5 (0.980)
1*wt*% LiCl/NMP	7.8 (0.961)	9.5 (0.971)
AMIMCl (at 470 K)	3.1 (0.949)	4.1 (0.887)

3-2. 多糖類のらせん構造形成能の基礎研究

アミロースとカードランは、それぞれ D-グルコース残基が α-1,4 および β-1,3 結合した直鎖状多糖である。両者とも溶液状態や結晶構造中で平行二重らせんおよび平行三重らせん構造を自発的に形成する。これら多重らせん構造は分子鎖間水素結合によって安定化され、カードラン三重らせん構造の場合、ピラノース環同士の疎水性相互作用も関与する。本研究では、水溶液中でのアミロースおよびカードラン分子鎖の分子形態の解析と多重らせん形成過程の解析を行った。

重合度 14 のアミロース分子鎖とカードラン分子鎖を 2 本または 3 本を任意に配置し、周囲に 10,500 個の SPC/E 水分子を配置し、温度レプリカ交換法（T-REMD）によって多重らせん構造を発生させた。218.7 K から 480.0 K の範囲で温度レプリカを 200 個設定し、500 ns または 1,000 ns の T-REMD 計算を実施した。300 K の軌跡を抽出し、結晶構造中の多重らせん構造を参照構造としたピラノース骨格原子の RMSd（二乗平均平方根誤差）値を求めた。

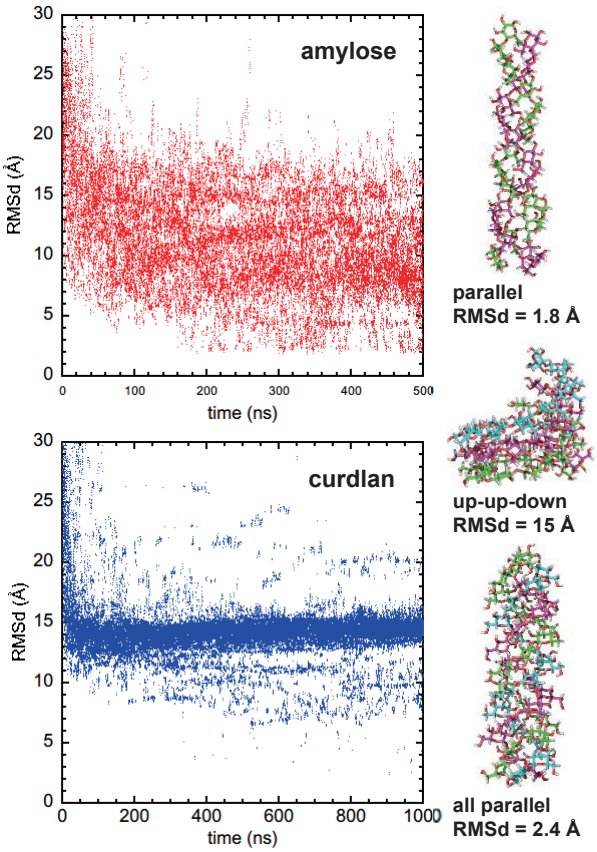


図3. 結晶構造を参照座標とする RMSd 時間変化および生成した多重らせん構造

図 3 は、アミロースおよびカードランの T-REMD 時間に対する RMSd 変化である。いずれの分子鎖も RMSd＜～5 Å の立体構造集団が平行二重らせんおよび平行三重らせん構造を形成した。アミロース計算では、MD 時間の進行にともない平行二重らせん構造が増加した。逆平行（antiparallel）二重らせんも生じた。カードラン MD 軌跡からごくわずかな平行三重らせん構造が検出される一方、RMSd 値が 10–15 Å 付近の大集団が発生した。この大集団構造は、糖残基同士が重なり、分子鎖 1 本のみが他の 2 本に対して逆平行に配置した（up-up-down）ループ状の立体構造に相当した。多重らせん形成の温度依存性を確認したところ、アミロース分子鎖は低温で平行分子鎖配置、高温で逆平行分子鎖配置となる傾向が分かった。3 本のカードラン分子鎖すべて平行に配置する傾向は、温度上昇とともに増大した。300 K において最小となり、276 K において増大した。

3-3. 糖質関連タンパク質による糖鎖認識

ヘベイン（Hevein）はキチン結合性ペプチドであり、ゴムの木の乳管中に含まれる。真菌類の細胞壁や無脊椎動物の外骨格の構成成分であるキチンに対してヘベインは可逆的に結合し、植物の防御機能に関与する。より一般的な糖結合性タンパク質であるレクチンと共通の構造モチーフを持ち、その保存アミノ酸配列にグリシン残基とシステイン残基が含まれ、3–5 個のジスルフィド結合が保存されている。ヘベインとキチンオリゴマー3 量体（*N*,*N*’,*N*”-トリアセチルキトトリオース：$GlcNAc_3$）が結合した複合体立体構造（NMR 構造）について、W21、W23 および Y30 の芳香族残基はキチン分子鎖と結合し、S19 と Y30 側鎖の水酸基は *N*-アセチルグルコサミン残基（GlcNAc）の 3 位水酸基と水素結合を形成する（図 4）。W23 と W21 の芳香族側鎖は、それぞれサブサイト+1 と+2 と定義され、サブサイト+1 に非還元性末端にある GlcNAc 残基のピラノース環が結合する。

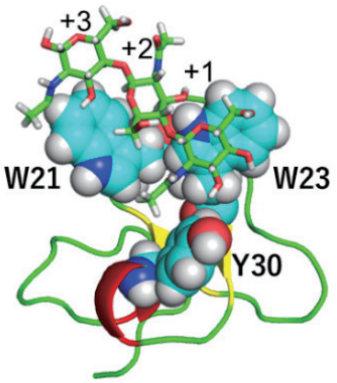


図4. Hevein-$GlcNAc_3$ 複合体の立体構造（NMR 構造）

ヘベイン－$GlcNAc_3$複合体の立体構造を参照構造として、MD計算によるヘベイン－キチンオリゴマー基質の複合体形成を観察した。野生型のヘベインの周辺に水分子と1個の$GlcNAc_3$分子を配置し、$GlcNAc_3$分子の初期配置が異なる6組の計算モデルをマイクロ秒オーダー、定温300 KのMD計算に供した。その結果、NMR複合体構造と比べて$GlcNAc_3$分子の結合位置が一残基分移動したがサブサイト+2、+1、−1に$GlcNAc_3$分子が不可逆的に結合する複合体モデルが得られた（図5の結合モデル***b***）。この傾向は、水和環境において糖ピラノース環と芳香族環同士の分子間相互作用が過大に評価されたものと推定されたため、van der Waals相互作用を減少させた修正パラメータを用いて、改めて同様なMD計算を実施した。図5に示すように、6個のMD計算の内、3個のMDにおいてNMR構造に相当するサブサイト+3、+2、+1に$GlcNAc_3$分子が結合した複合体モデル（図5の結合モデル***a***）が発生した。複合体形成は可逆的となり、500–1,000ナノ秒の結合状態を維持した後、$GlcNAc_3$分子は解離した。MD計算の開始から$GlcNAc_3$分子はヘベイン周囲を周回し続け、結合部位以外のヘベイン表面と接触するような中間状態を経ることなく、唐突に結合部位へ移動した。三つの複合体形成過程に共通する特徴は確認されず、それぞれ、結合部位に対して互いに異なる方向から$GlcNAc_3$分子が接近した。複合体モデル***a***より***b***がより低い結合エネルギー（ΔE_{bind}）を示したが、複合体モデル***a***がより長時間の複合体形成時間となるため、適切な溶媒和効果や結合エントロピーを考慮した結合自由エネルギーが評価することで複合体モデル***a***が最安定構造であることが示されると思われる。6量体キチン（$GlcNAc_6$）分子と6量体セルロース（Glc_6）分子の両方をヘベインの周囲に配置し、2種の糖鎖分子が競争的にヘベインへ結合するMD計算を実施した。その結果、$GlcNAc_6$分子のみがヘベインに結合する一方、MD計算を通してGlc_6分子はヘベインの周囲を周回し続けた。糖鎖の安定立体配座はグリコシド結合様式に支配されるため、両糖鎖リガンドの全体的な分子形態は類似する。この競争的MD計算の結果によって、ヘベインが2位置換基の差異を認識することが分子レベルで証明された。

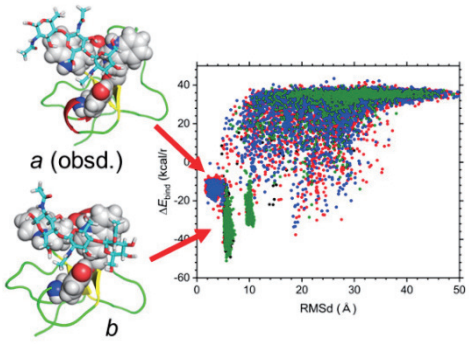


図5. 参照構造に対する $GlcNAc_3$ 分子の変位（RMSd）と結合エネルギー（ΔE_{bind}）の2次元分布および複合体構造

4．発表実績（学会発表）

1. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「異なる溶媒環境における天然セルロース結晶構造の安定性評価」*第61回化学関連支部合同九州大会*（2024年6月）
2. ★上田大翔, 宇都卓也, 湯井敏文「温度レプリカ交換法による多糖分子鎖の多重らせん構造形成機構の解析」*第61回化学関連支部合同九州大会*（2024年6月）
3. ★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」*2024年繊維学会年次大会*（2024年6月）
4. ★K. Yonekura, T. Uto, T. Yui “Extended ensemble molecular dynamics study of the cellulose crystal models”, *International Symposium of Fiber Science and Technology* **2024**（2024年11月）
5. ★宇都卓也「構造多糖材料/イオン液体の分子シミュレーション研究」*分子研研究会*（2024年12月）

5．出版実績（*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. ★宇都卓也*, 湯井敏文「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* **14**(3), 162–169, DOI: 10.5458/bag.14.3_162 (2024).
3. ★T. Yui*, T. Uto “Unguided molecular dynamics simulation study of hevein domain and chito-oligosaccharide complex formation”, *Scientific Reports* **15**, Article number: 3335, DOI: 10.1038/s41598-025-87407-8 (2025)
4. ★T. Uto* “Atomistic simulations of polysaccharide materials for insights into their crystal structure, nanostructure, and dissolution mechanism” *Polymer Journal* **57**, 33–41, DOI: 10.1038/s41428-024-00966-x (2025)

水と疎水性分子のナノ不均一構造と動態の解析

Analysis of nanoscale inhomogeneous structures and dynamics of water-hydrophobe systems

○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) ガスハイドレートの圧力誘起非晶質化過程における分子振動特性、(2) 高温高圧下のメタン-水混合流体の分子振動特性、ならびに (3) グラフェン表面での水分子と疎水性分子の吸着挙動に焦点を当て、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解析する。2024 年度は、第一原理分子動力学（AIMD）によるガスハイドレートの圧力誘起非晶質化における伸縮振動の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を中心に紹介する。

ガスハイドレートはエネルギー資源や新たな燃料輸送の技術として注目を集めている。野口らは最近、メタンハイドレート(MH)及びエタンハイドレート(EH)の圧力誘起非晶質化を高圧振動分光実験で観測した結果を報告した[1]。この研究では、圧力誘起による非晶化時に、加圧にともなって、MH の M ケージの C-H 伸縮振動ピークが S1 ケージに、EH では S1 ケージのピークが M ケージに近づき、非晶質化によりピークが重なるという結果を得た。当研究グループではこれまで、実験的に得られた振動スペクトルの微視的な起源を AIMD シミュレーションにより解析することを進めている[2]。本研究では、上述の圧力誘起非晶質化における振動スペクトルの圧力依存性について、AIMD 法を用いて解析した。

2　研究方法、計算方法

AIMD シミュレーションには CP2K 9.1 を用いた。MD 計算には Quicksetp を用いた。計算条件の詳細は既報論文と同様である[2]。MD 計算中は密度を固定した。MD 計算の 1 ステップを 0.5 fs、平衡化を 10 ps、統計平均のための MD 計算時間を 50 ps とした。温度は CSVR サーモスタットで 100 K に制御した。初期構造は EH、MH ともに水分子 46 個による構造 I の籠型構造とした。ケージの占有率に関しては、野口らの実験で得られたケージごとのゲスト分子の伸縮振動ピークをもとに、M ケージの占有率は 100 %とし、EH の S1 ケージ占有率を 50 %、MH は S1 ケージの占有率を 100%とした。本報告では EH、MH について上記の条件での結果を取り扱う。なお、比較のため、EH については S1 ケージの占有率を 100%にした系についても計算した。密度を段階的に増加させることにより、加圧過程を模した。

さらに、高温高圧下のメタン–水混合流体の振動スペクトル解析では、CP2K 9.1 を用いて温度 500 K、密度 0.9–2.0 g cm^{-3} の範囲で計算を行った。平衡化は 10 ps、解析には 50 ps の MD を用いた。ユニットセル内の分子数は水が 46 個であり、メタンを 8 個とした。また、グラフェン表面への分子吸着の研究では、カルボキシ基を導入したグラフェンモデルを用い、温度 50〜350 K の範囲で AIMD 計算を実施した。

3　研究成果

図 1 に C-H 伸縮振動スペクトルの密度依存性を示す。MH においては、密度が大きくなるほど、M ケージのメタンのピークが S1 ケージのものに近づいた。これは、実験結果[1]を定性的に再現する結果であるといえる。EH については、C-C 伸縮振動スペクトルについて調べた結果、密度が大きくなるにつれて、S1 ケージのエタンの C-C 伸縮振動のピークが M ケージのものに近づくことが確認された。

水和構造については、動径分布関数（RDF）および RDF から算出した水和数により調べた。いずれの系においても、低密度でメタン周囲にケージが形成またはケージ状の水和殻が残存している場合には M ケージ由来と S1 ケージ由来のメタン周囲の水和構造に差異が見られるが、非晶質化が起こったとみなされる密度 1.4 g cm^{-3} 付近から高密度では、M ケージ由来と S1 ケージ由来のメタンの水和構造に差が見られなくなった。

高温高圧下のメタン-水混合流体の研究においても、C-H 伸縮振動スペクトルの密度依存性を調べた結果、密度の増加とともに高波数側へのシフトと信号の広幅化が観測された。この加圧に伴う高波数シフトはメタンハイドレートの C-H 伸縮振動の挙動と共通している。さらに、メタンの溶媒和殻の組成の影響を調べたところ、メタンの C-H 伸縮スペクトル波数がメタンの溶媒和数（$n_{m(m)}$）の増加とともに低波数にシフトし、水の溶媒和数（$n_{w(m)}$）の増加とともに高波数にシフトすることがわかった。このことから、メタンに水が配位するほど実効的に高密度であることが示唆された。

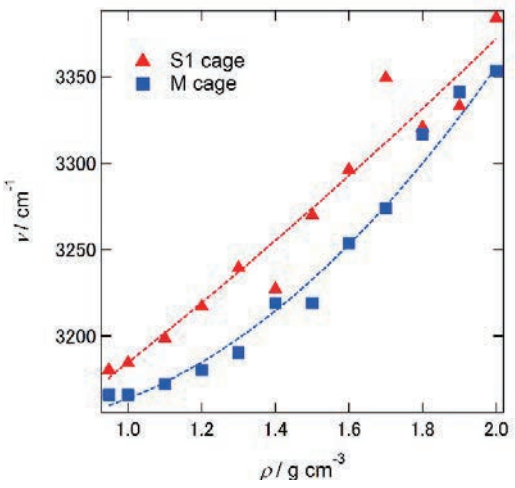


図 1.　MH の C-H の逆対称伸縮振動のピーク重心の波数の密度依存性。常圧下においてメタン分子が包摂されるケージの種類で分類して示す。

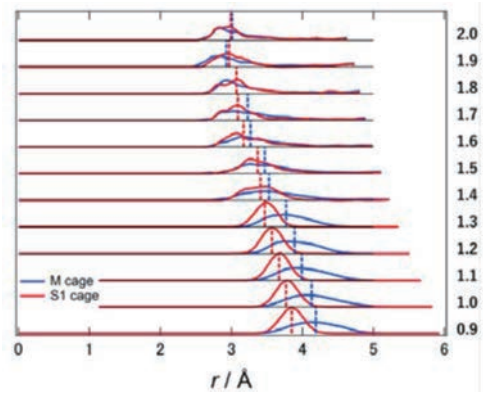


図 2.　各密度における MH の C-O 間の RDF。縦の波線は、ピーク位置の目安としてのピークの重心を示す。右の数字は単位を g cm^{-3} とした密度の値を表す。

また、グラフェン表面への分子吸着に関する研究も並行して進めた。カルボキシ基を導入したグラフェンと水分子の相互作用を AIMD で解析したところ、温度に依存して水素結合パターンが変化することが明らかになった。さらに、二価金属イオン（Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Pb^{2+}）のグラファイト表面への吸着挙動についても調査し、金属イオンの質量が小さいほど強固な水和構造を形成し、その水和構造が硝酸イオン（NO_3^-）と共に吸着を阻害する可能性が示唆された。

これらの結果は、ナノスケールの制限空間における水と疎水性分子の相互作用についての理解を深め、ガスハイドレートの挙動や炭素材料表面での吸着現象の解明に重要な知見を提供するものである。

参考文献

[1] N. Noguchi, Y. Shiraishi, M. Kageyama, Y. Yokoi, S. Kurohama, N. Okada, and H. Okamura, Phys. Chem. Chem. Phys., 25, 22161 (2023).

[2] K. Yoshida, S. Suhara, N. Noguchi, J. Phys. Chem. B, 128, 5727 (2024)

4　発表実績または予定

（１）Ken Yoshida, Rika Shibahara, Reo Tsugita, Tomoyuki Ueki, Naoki Noguchi, Hitoshi Mizuguchi, Cheng-Yu Chi and Yian Tai: Analysis of Film Formation Process of Aliphatic Amine Corrosion Inhibitor on Copper Surface from Low Concentration Aqueous Solution, The 10th International Forum on Advanced Technologies 2024 (IFAT 2024), Tokushima, Mar. 2024.

（２）Ken Yoshida: Microscopic Investigations Towards the Practical Implementation of Film Forming Amines as Corrosion Inhibitors in High-Temperature Aqueous Systems, Twenty-Second Symposium on Thermophysical Properties and Eighteenth International Conference on the Properties of Water and Steam, Boulder, Jun. 2024.

（３）Nobuo Okita, Kenichi Kimura, Ryo Akasaka and Ken Yoshida: Sulfuric Acid Dew Point for Gas Turbine Combined Cycle Power Plants, Twenty-Second Symposium on Thermophysical Properties and Eighteenth International Conference on the Properties of Water and Steam, Boulder, Jun. 2024.

★（４）Ken Yoshida, Shinnosuke Suhara and Naoki Noguchi: The Significance of Cage Occupancy on C-H Stretching Vibrations of Methane in Structure H Clathrate Hydrate using Ab Initio Molecular Dynamics Simulations, The 10th International Conference on Advanced Materials Development and Performance 2024 (AMDP 2024), Tokushima, Sep. 2024.（招待講演）

（５）Rika Shibahara, Ken Yoshida, Reo Tsugita, Tomoyuki Ueki, Naoki Noguchi, Hitoshi Mizuguchi, Chi Cheng-Yu and Tai Yian: Formation Processand Structure of Protective Filmon Copper from Dilute Aqueous Solutions of Aliphatic Amine Corrosion Inhibitors, The 10th International Conference on Advanced Materials Development and Performance 2024 (AMDP 2024), Tokushima, Sep. 2024.

（６）Minori Takasugi, Ken Yoshida and Naoki Noguchi: Evaluation of the Corrosion Inhibiti on Effect of Film-Forming Amineson Iron Surfaces, The 10th International Conference on Advanced Materials Development and Performance 2024 (AMDP 2024), Tokushima, Sep. 2024.

（７）Sakamoto Masaya, Tomomura Kazuya, Hidekazu Okamura, Yoshino Takashi, Liu Caho and Naoki Noguchi: High-pressure Synthesis of Chalcogen/platinum Group Metal-doped Black Phosphorous and Investigation of Local Structure by EXAFS, The 10th International Conference on Advanced Materials Development and Performance 2024 (AMDP 2024), Tokushima, Sep. 2024.

（８）Fujii Haruki, Naoki Noguchi and Hidekazu Okamura: In situ measurement of pressure-induced amorphization of tetrahydrofuran hydrate and Ice Ih by Raman and infrared spectroscopy, The 10th International Conference on Advanced Materials Development and Performance 2024 (AMDP 2024), Tokushima, Sep. 2024.

（９）堀河 俊英 : 吸着等温線と吸着メカニズム, 第 33 回 吸着シンポジウム (2024 吸着夏の学校), 2024 年 9 月.

★（１０）吉田 健, 須原 慎之助, 野口 直樹 : H 型ハイドレートの LL ケージ内メタン分子の溶媒和状態:C-

H 伸縮振動スペクトルの第一原理分子動力学研究, 第 46 回溶液化学シンポジウム, 2024 年 10 月.

（１１）野口 直樹, 森脇 太郎, 池本 夕佳, 岡村 英一, 篠田 圭司 : 高温高圧条件下における水及び含水物質の放射光赤外分光測定, 第 33 回日本赤外線学会研究発表会, 2024 年 10 月.

（１２）Ken Yoshida, Rika Shibahara, Reo Tsugita, Tomoyuki Ueki, Naoki Noguchi, Hitoshi Mizuguchi, Yoshihisa Suzuki, Cheng-Yu Chi and Yian Tai: Self-Assembled Protective Film Formation Process on Copper Surface in Dilute Film-Forming Amine Solutions, 2025 International Advanced Technology and Taiwan-Japan Engineering Forum (2025 IAT & TJEF), Taipei, Mar. 2025.

（１３）Mayu Jobe, Ken Yoshida and Naoki Noguchi: Film Formation of Aliphatic Amines on Pre-oxidized Metal Surfaces for Corrosion Protection, 2025 International Advanced Technology and Taiwan-Japan Engineering Forum (2025 IAT & TJEF), Taipei, Mar. 2025.

（１４）Sarita Weerakul, William Cook, Mayu Jobe, Naoki Noguchi and Ken Yoshida: Surface-Analysis-Based Elucidation of Flow-Accelerated Corrosion Mitigation Mechanism by Film-Forming Amines in SteamWater Cycles, 2025 International Advanced Technology and Taiwan-Japan Engineering Forum (2025 IAT & TJEF), Taipei, Mar. 2025.

（１５）Ken Yoshida, Rika Shibahara, Reo Tsugita, Tomoyuki Ueki, Naoki Noguchi, Hitoshi Mizuguchi, Yoshihisa Suzuki, Chen-Yu Chi and Yian Tai, “Molecular Assembly Pathways of Corrosion-Protective Aliphatic Amine Films on Copper: From Individual Molecules to Surface Aggregates”, 14th International Symposium on Supercritical Fluid and 9th International Solvothermal and Hydrothermal Association, Bali, Indonesia, June 2025. （招待講演）

（１６）Ken Yoshida, “Physical Chemistry of Aqueous Systems (PCAS) Working Group and Research on Film Forming Amines”, The IAPWS 2025 Symposium, Helsinki, Finland, June 2025. （招待講演）

5　出版実績または予定

★（１）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, 128, 5727, 2024.

（２）Quang K. 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, 216, 118535, 2024.

（３）野口 直樹: 低温高圧下での振動分光測定から探るメタン/エタンハイドレートの分子ダイナミクス, 高圧力の科学と技術, 34, 2, 66-72, 2024.

（４）堀河 俊英 : カーボンエアロゲルの特徴とそれらの水蒸気吸着機構解明への応用, セラミックス, 60, 2, 85-89, 2025.

（５）吉田 健 : ボイラ水処理用アミンの水熱反応 -基礎研究からの知見と展望-, 化学工学, 89, 5, 253-256, 2025.

（６）Naoki Noguchi, Haruki Fujii, Hidekazu Okamura: Similarities between Tetrahydrofuran Clathrate Hydrate After Pressure-Induced Amorphization and Aqueous Tetrahydrofuran Solution: An in situ Raman and Infrared Spectroscopic Study, Physical Chemistry Chemical Physics, in press, 2025.

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

Theoretical studies of electronic and spin states and reactivity of the CaMn4O5 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)における酸素分子発生サイト(OEC)における太陽光を利用した水分解反応機構の学理解明である．当該反応は OEC に埋め込まれた $CaMn_4O_x$ クラスターを触媒として 5 段階の S 状態 (S_i, i = 0–4) の反応プロセスで進行する．過去数十年，天然光合成水分解反応の最終段階である S_4 状態に関する実験が待たれていましたが，Nature 誌 (Bhowmick et al., *Nature* 617, 629 (2023)) (実験 I)において $S_3 \rightarrow [S_4] \rightarrow S_0$ の酸素発生過程の時間分割 Serial Femtosecond X-ray Crystallography (SFX) XFEL (自由電子レーザー)の実験結果が発表され，(i) 基質水分子の挿入過程，(ii) 反応サイトからのプロトン放出過程，(iii) その後の酸素—酸素結合形成過程に対応する触媒サイトの構造変化，(iv) 酸素分子発生過程の原子レベルでの解明，(v)水分子の補充による CaMn4Ox クラスターの再構成過程が約 2.0 Å の分解能において解明されました．さらに，上記過程に関する時間分割 FTIR (Fourier 変換赤外分光)実験結果も同上誌(Greife et al., *Nature* 617, 623 (2023)) (実験 II)に発表され光合成水分解反応機構の最終段階の原子レベルでの解明の構造的基盤が判明してきました．本研究でも large scale QM/MM 計算 (Shoji et al. *Adv. Quant. Chem.* 2015)により天然光合成酸素発生サイト(OEC)の分子システム構造を検討し，クラスター構造，電子状態，反応機構などの理論的提案をしてきました(Yamaguchi et al., *Photosynth Res.* 2024)が今回の実験結果によりその妥当性が実証される結果となりました．従来から水分解の基質になる水分子の挿入経路(過程(i))に関して種々の提案がなされてきましたが，実験 I の結果や今回 Naure 誌に受理 (Li et al., *Nature* 626, 670 (2024))された論文 (実験 III)により，本研究で解明した Water Inlet Pathway (WIP) (O1-channel)が実際に OEC の水挿入経路であることが判明しました．さらに，プロトン放出経路 (過程(ii))としても種々の提案がありましたが，本研究で Proton Release Pathway I (PRP-I)として提案してきましたプロトン放出経路も実験 I-III により実際に放出経路であることが判明しました．しかし，現在の分解能ではプロトンの位置は見えないので，H2O，OH アニオン，O ジアニオンの識別は実験的には区別がついていません．さらに，過程(iii)，(iv)，(v)に関しては中間体の時間変化を観測しているのでそれを取り巻く反応場も時間経過により変動する可能性もあり，さらに[S_4]状態での O-O 結合反応の遷移状態 (TS) は実験では捉えられない状態に相当します．上記のように本研究では OEC における $CaMn_4O_x$ クラスターの低温での静的構造に関しては理論計算と実験結果の整合性は顕著になりましたが，実験 I-III の結果に基づいて動的構造の解明が喫緊の課題として浮上してきました．

本研究では Si (i = 0–3)状態における CaMn4Ox クラスターの電子・スピン構造などの静的構造を約 300 原子

(282 [283]原子)の QM モデル (Core Model)で解析し，低温での EPR 測定結果などと良く対応する結果を得てきました．しかし，上記の時間分割実験のようにプロトンシフトを含む動的構造の理論的解析には，種々の経路に存在する配位分子群を QM 領域に加える必要があります．例えば，WPI (O1Channel)の解析にはプロトン移動などの反応過程を含むので QM/MM モデルの QM 部分を拡大した QM モデル(Core Model + WPI) を構築すると最小拡張 QM(EQM-I)モデルでも 420 原子程度になります．さらに，PRP-I (Cl-1 Channel)の解析には QM モデル(Core Model + PRP-I) を構築すると最小拡張 QM(EQM-II)モデルでも 410 原子程度になります．従って，本年度からは実験 I-III により解明された分子システム構造に立脚した QM (EQM-I，II)モデルによる動的反応機構の解明が研究目的となります．また，共同研究者の沈研究室では上記の結晶状態の構造特異性を排除した PSII の実験を行なうためにクライオ電顕装置の導入，設置，調整などを行なっていましたが，極最近になり定常的に稼働する状況に成り数多くの未発表観測結果が得られるようになりました．クライオ電顕による実験結果は上記の結晶状態でのパッキング効果などを含まないので，SFX XFEL による実験結果と相補的な構造情報を提供します．本研究ではこれらの未発表データを上記の拡張 QM，QM/MM モデルに基づいて理論的に解析し，水挿入過程やプロトン放出過程を解明することも目的としています．また，OEC に埋め込まれた CaMn4Ox クラスターは理論的には強相関電子系の典型例ですので，スピン・電荷・軌道・構造変化の自由度の検討が必須です．本研究では上記の構造情報の解析に加えて，これらの自由度に関係する種々の分光実験 (XAS, XES, EPR, FTIR, etc.) 結果の理論的解析も実行し，実験 I-III による S3 → [S4] → S0 過程の構造情報や XES や EPR 実験により示唆された Mn 原子の価数状態，スピン状態の変化などの理論的解明を通して，水分解反応の本質に迫ることも目的としています．

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) (Umena, et al. *Nature* 2011)や 2019 年に報告された菅らの S_3 状態の SFX XFEL 構造(PDB ID: 6JLL) (Suga, et al. Science 2019)を用い $CaMn_4O_5$ クラスターの $O_{(4)}$，$O_{(5)}$，$O_{(6)}$原子及び Mn4 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 + Tyr-O·状態，S_2 + Tyr-O·状態，S_3 + Tyr-O·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 QM モデル(約 300 原子)を作成し，反応経路の解析のために Large QM モデルとした計算モデルを O1 チャネル方向に拡大し，Asn296, Asn298, Leu343, Val410-Thr412 を加えた 413 原子の系，O1 経路モデルを用いた．また，PSII の水分解反応の類似性としてシトクロム *c* 酸化酵素(C*c*O)の酸素分子の還元反応の解析のために 2021 年に報告された peroxo 状態の C*c*O の構造(PDB ID: 7COH) (Shinzawa-Itoh, et al. *BBA Adv.* 2021)を使用し，計算モデルには Fe_{a3} と Cu_B まわりのポルフィリン, His376, His240-Tyr244-Val243, His290-His291 残基を第一配位圏とし，第二配位圏の Phe305-Thr306, Thr309, Gly351-Gly352, Asp364, Val373, Arg438 を入れた約 300 原子の系を用いた．ただし Asp364 はプロトン化された状態とした．

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た．OEC の基底関数には CaMn4O5 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，残りの残基に対して Def2-SVP を用いた(約 5,000 基底)．C*c*O については金属原子およびその第一配位圏のポルフィリン，ヒスチジン，チロシン残基について Def2-TZVP を用い，残りの残基に対して Def2-SVP を用いた(約 5,000 基底)．また両系に共通して蛋白場としての環境効果を COSMO (誘電率 $\varepsilon = 10.0$) 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.

OEC の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 CaMn4O5 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，Gaussian，および ORCA5 を用い，DLPNO-CC 法には ORCA5 のプログラムを 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

本年度は反応解析に用いるために必要となる 300 原子またはそれ以上の大規模 QM モデルに対して，結合クラスター法を用いて Kok サイクルの S_1 状態および S_3 状態についてプロトン化状態の変化等の異性体間の相対安定性の比較と適用可能性の検討を行った．また，その結果をもとに初期 S_4 状態となる S_3 + Tyr ラジカル状態についても同様の解析を行った．S_1 状態および S_3 状態のモデルは図 1 のとおりである.

300 原子系を用いた S_1 状態の DFT による状態の解析は, 昨年度報告したが, B3LYP をイニシャルとした DLPNO-CC の結果に加え，B3LYP の HF の割合を 15%，10%とした B3LYP*, B3LYP**の SCF の解を DLPNO-CCSD(T_0)法のイニシャルとして計算を行った. ここで相対安定性の基準は Oxo(R)状態とした. B3LYP (B3LYP*，B3LYP**)の結果をイニシャルとした DLPNO-CCSD(T_0)法による O_5H(R)，O_4H(R)および Oxo(L)状態とのエネルギー差は図 2 のようにそれぞれ 4.86 (4.57，4.79) kcal/mol，3.17 (3.28，3.29) kcal/mol，10.2 (10.2，10.8) kcal/mol であった. DLPNO-CC 法は対自然軌道により結合クラスター法の計算コストを減らす高精度計算の一つの手法である. これまで当グループでは小さいモデル系を用いて，相対安定性が汎関数の変化により得られるイニシャルに依らないことを示してきたが，今回使用した 300 原子系の QM モデルを用いた際でも，混成汎関数の HF の

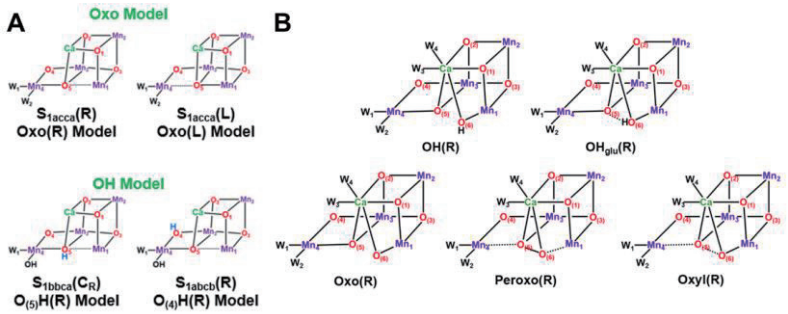


図 1. (A) S_1 状態および(B) S_3 状態の計算モデル.

割合により占有数が異なる自然軌道であっても相対安定性の変化がほとんどないという非常に重要な結果が得られた．

次に S_3 状態について S_1 状態と同様の 300 原子系を用いた解析を行った．X 線による実験では開いたキュバン構造を持つ構造のみが捉えられいるため，本研究では S_3 状態に関して開いたキュバン構造を持つ構造で進むものとして解析を進めている．構造の解析に重要となる(Yamaguchi et al. *Chem. Phys. Lett.* 2022)マンガン間の距離などのキュバン骨格自体は，以前の小さい QM モデルとあまり変化のない結果が得られた(Miyagawa et al. *Chem. Phys. Lett.* 2022)．一方，相対安定性は以前のモデルに比べて水素結合ネットワークなどの効果によりエネルギー差が小さいものとなったが，OH(R)モデルの安定となる傾向は変化しなかった．図 3A に OH(R)状態を基準とした DFT と DLPNO-CCSD(T0)法による相対安定性の結果をまとめた．

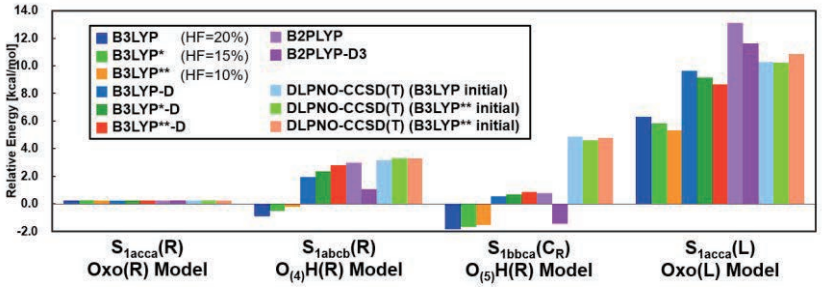


図 2.　S_1 状態での相対安定性.

OH(R)のエネルギーを基準として Peroxo(R)状態とのエネルギー差は B3LYP-D2 法と DLPNO-CCSD(T_0)法で

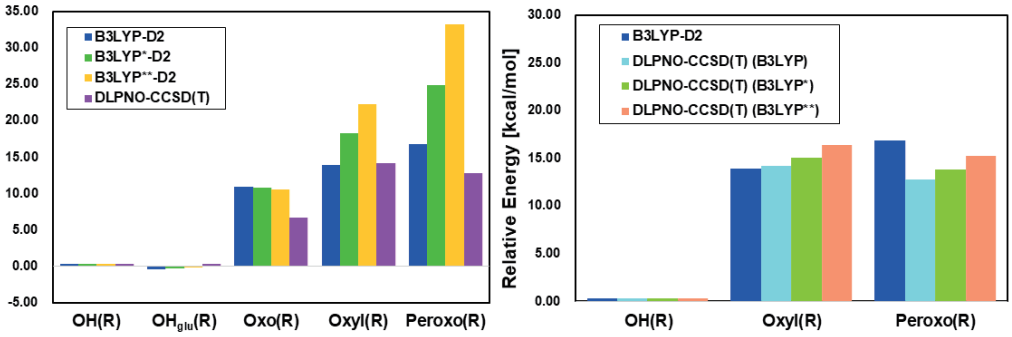


図 3.　(A)S_3 状態での相対安定性，(B) S_3 状態での HF 変化にセンシティブな Oxyl 状態と Peroxo 状態についての DLPNO-CC 法による相対安定性.

はそれぞれ 16.8 kcal/mol と 12.8 kcal/mol であった．また，Oxo(R)状態 (Oxyl(R)状態)とのエネルギー差は B3LYP-D2 法と DLPNO-CCSD(T_0)法ではそれぞれ 11.0 (13.9) kcal/mol と 6.7 (14.2) kcal/mol となった．また，OH(R)状態と比べて OHglu(R)状態のエネルギー差は B3LYP-D2 法では OHglu(R)状態の方が 3.4 kcal/mol が安定となり，DLPNO-CCSD(T0)法では 0.3 kcal/mol という非常に小さいエネルギー差であったため，プロトンの脱離経路に Glu189 や W7-W6-W5 の水分子が関わる可能性が考えられるため，現在解析を進めている．また Oxyl(R)，Peroxo(R)で HF 成分の変化に敏感であることが確認された．従って，DFT の HF 成分の変化に非常にセンシティブに反応し，相対安定性変化や酸素生成反応過程に大きく影響を及ぼす OH(R)，Oxyl(R)，Peroxo(R)の相対安定性について B3LYP，B3LYP*，B3LYP**の解をもとに DLPNO-CCSD(T_0)法による計算を行った．図 3B にまとめたようにそれぞれ OH(R)のエネルギーを基準として Oxyl(R) (Peroxo(R))状態との相対安定性はそれぞれ 14.2 (12.8) kcal/mol，15.0 (13.8) kcal/mol，16.4 (15.2) kcal/mol となった．ただし括弧内は Peroxo(R)の値を示している．DLPNO-CCSD(T_0)法のイニシャルに用いることにより数 kcal/mol の範囲に収まっており DFT で見られたような HF の変化により相対安定性が 5kcal 以上変化するという傾向は見られず，

反応解析に有効な方法であることが分かった．一方で，得られた結果について結合クラスター法の基底関数の依存性についても検討が必要なため，現在解析を進めている．

S_3 + Tyr ラジカル状態では OH(R)のエネルギーを基準として Peroxo(R)状態とのエネルギー差は B3LYP-D2 法と DLPNO-CCSD(T_0)法ではそれぞれ 16.1 kcal/mol と 10.1 kcal/mol であった．また，OH(R)のエネルギーを基準として Oxo(R)状態 (Oxyl(R)状態)とのエネルギー差は B3LYP-D2 法と DLPNO-CCSD(T_0)法ではそれぞれ 9.8 (13.8) kcal/mol と 4.3 (13.0) kcal/mol となり，S_3 状態での相対安定性の変化との比較から DLPNO-CCSD(T_0)法による結果では Tyr161 ラジカルが生成されている間に Mn^{IV}-OH → proton transfer → Mn^{IV}-Oxo → Mn-Peroxide という反応経路が起こる可能性を示している．従って，形式的に(5444)となる荷電状態の Mn^{V}=O や ·Mn^{IV}-O·の状態は O-O 結合の形成に必要ないことがわかる．一方 DFT の結果と DLPNO-CCSD(T_0)の結果では S_4 状態において異なった結論を与えるため，高精度計算の重要性がわかる結果となった．

興味深いことに，*Cc*O の酸素還元反応においてもチロシンラジカルの生成により同様の傾向が見られる．Tyr244 ラジカルの生成により Fe^{V}=O が形成される必要がなくなる．ここで *Cc*O の酸素還元反応について見ると，反応は resting (R)状態から始まるが，反応中心にある鉄 Fe_{a3} の価数は II 価であり，銅 Cu イオンの価数はI価である．次に酸素分子が挿入され A 状態に移行する．この状態から Fe_{a3}^{II} イオンから酸素分子に一電子移動が起こり, Fe_{a3}^{III}-supeoxide anion ($O\text{-}O^{-}$)錯体が形成された A'状態に移行する. 次に Cu^{I} イオンから supeoxide anion ($O\text{-}O^{-}$)に一電子移動が起こり，Fe_{a3}^{III}-O-O^{2-}-Cu^{II} が形成された A"状態に移行する．O-O 結合が解離した P_M 状態では Tyr 244 のラジカル状態の関与がとらえられ，Fe=O 結合状態は従来考えられていた Fe^{V}=O ではなく Fe^{IV}=O の状態であることが判明している(Jose et al. *Science* 2021)．次の段階では Cyt *c* からの一電子移動で P_R 状態が形成され，Tyr 244 アニオンが生成するが水分子が配位しているため，O-O 結合の開裂に配位した水も関与していることになる．この状態にプロトン付加が起こり，F 状態が生成するが生成した水分子は Cu_B^{II} に配位している．PSII における水分解反応機構との対応を考えると，PSII では S_0 状態において $O_{(5)}$サイトに水が挿入され S_{0null} 状態から S_0 状態が形成される段階は *Cc*O では R，R'状態に対応する．次に光照射で一電子移動とプロトン移動が誘導され，S_0 状態から S_1 状態に遷移する．この状態は *Cc*O の E 状態に対応する．次に S_1 状態への光照射で一電子移動が起こり S_2 状態は *Cc*O の O 状態に対応する．S_2 状態への光照射で一電子移動とプロトン移動が誘導され S_3 状態が生成し，この過程で水分子の挿入が可能となる．S_3 状態は *Cc*O では F 状態に対応するが P_R 状態とも対応する．Third Flash 後は，照射後 Tyr ラジカルの生成が確認され S_3 + Tyr161-O• (H^{+}-His190)状態の生成が確認される(Bhowmick, et al. Nature 2023)．この状態は *Cc*O での P_M 状態に対応する．S_3 + Tyr ラジカル状態から O-O 結合の形成により Peroxide が形成された S_{4p} 状態に移行するが，この過程は proton-coupled electron-transfer（PCET）とまとめられる．しかしながら，実際は多段階で進行していると考えられる．そのためには Tyr ラジカルへの一電子移動が，どの段階で起こるのかの解明が重要となる．S_{4p} 状態は Mn-O-O^{2-}-Mn 構造を含むので *Cc*O では A"状態に対応する．次に，Mn-O-O^{2-}-Mn がクラス

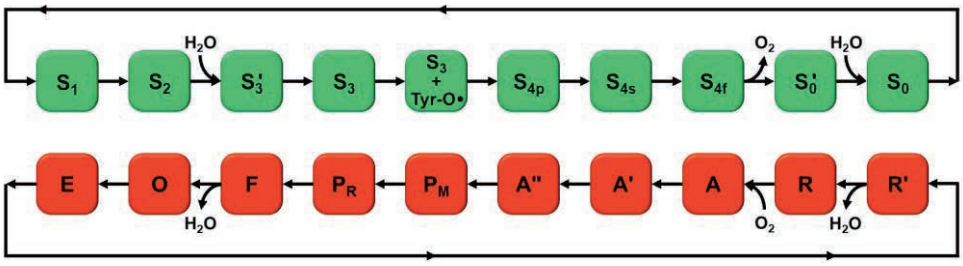


図 4.　PSII の反応サイクルと *Cc*O の反応サイクルの対応.

ター内の一電子移動で Mn-O-O^{1-}-Mn に変化した S_{4s} 状態は C*c*O では A'状態，S_{4f} 状態のクラスター内の一電子移動で Mn…O=O…Mn となり酸素分子の放出が可能となり，この状態は C*c*O では A 状態と対応する．これらの対応関係を図 4 にまとめた．

従って，CcO の酸素還元反応過程の解析は，PSII の反応過程解明において，実験的には捉えられていない反応に関わる水分子の存在など，重要な情報を与えることがわかる．本年度は S3+Tyr ラジカル状態との対応として図 5 のように C*c*O の P_M 状態について解析を行った．Fe_{a3} と Cu_B との距離は 4.33 Å で X 線構造の A"状態と比べて鉄と銅の距離が非常に近いものとなっている．また，Tyr244 ラジカルとポルフィリンの OH 基との距離と O(Fe_{a3})と OH(Cu_B)の酸素間距離はそれぞれ 2.71 Å，2.80 Å となりそれぞれのサイトで OH 基が水素結合を形成していることが分かる．また，スピン密度はこの結果は実験的に示されている(Jose et al. Science 2021)ように最も安定なスピン状態であるヘム，銅，チロシンラジカルのサイトがそれぞれ↑-↓-↓となるものが今回の計算でも安定状態として得られた．スピン密度はヘム a 側での Fe=O の鉄，酸素原子それぞれに 1.386，0.695 であり，三重項が基底状態である．また，Cu-OH の銅と酸素原子それぞれに−0.613，−0.168 となりいずれもスピンの非局在化が起こっていることがわかる．また，チロシンラジカル上のスピン密度は−0.917 であった．しかしながら，スピン密度には大きく影響を及ぼしてはいないが，今回使用したモデルでは X 線構造から大きく Cu-Fe 間の距離が短くなることや Fe-oxo の酸素原子が銅原子へと近づく様子が最適化中に見られたため，モデル構造の見直しを行ったところ，今回使用した X 線構造(Shinzawa-Itoh, et al. *BBA Adv.* 2021)では現れていないが，嶋田らの構造で見られている Tyr244 に水素結合している水分子(Shimada, et al. *Front. Chem.* 2023)と，吉岡らが指摘していたように反応中心に配位する水分子の 2 つの水分子(Yoshioka, et al. *Chem. Phys. Lett.* 2003)を系に加えることで X 線構造に近しい構造が得られ，Fe_{a3} と Cu_B との距離および O(Fe_{a3})と OH(Cu_B)の酸素間距離はそれぞれ Å，Å となることが判明した．従って，実験的に捉えられていない水分子の考慮も反応解析に重要となる可能性が示唆される．また，OEC の水分解反応においても同様に特に S_2 状態から S_3 状態，S_4 状態から S_0 状態に至る段階においてカルシウム原子の配位数などに留意しつつ現行のモデルに対して，反応にかかわると考えられる水分子を加えた解析を進めている．

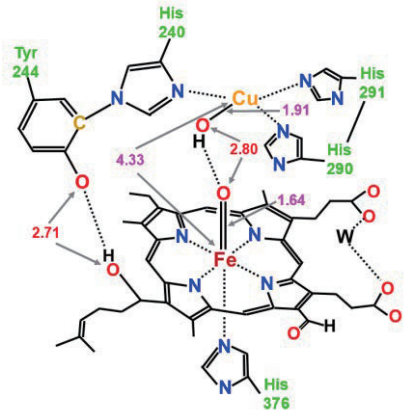


図 5.　C*c*O の P_M 状態での最適化構

4　発表実績または予定

(1) キュバン型 Mn 三核錯体の強磁気的相互作用及び単分子磁石発現に関する理論解析，川上貴資，大塚瑞生，幸田和樹，宮川晃一，山中秀介，奥村光隆，中嶋隆人，山口兆，第 105 春季年会，2025 年 3 月 26 日–29 日，関西大学千里山キャンパス，吹田 (口頭)

★(2) 光化学系 II 酸素発生中心における S2 状態でのプロトンシフト異性体間の安定性と電子・スピン状態の理論的解析，宮川晃一，庄司光男，川上貴資，山口 兆，日本コンピュータ化学会 2024 年秋季年会，2024 年 10 月 19 日–21 日，FK ホールディングス生涯学習センター・きらん，室蘭 (ポスター)

(3) キュバン型 Mn 三核錯体(YMn3O3,DyMn3O3)の電子状態と磁気的相互作用に関する理論解析，川上貴資，大塚瑞生，宮川晃一，山中秀介，奥村光隆，中嶋隆人，山口 兆，第 18 回分子科学討論会，2024 年 9 月 18 日–20 日，京都大学吉田キャンパス，京都

★ (4) Relative Stability and Electronic Structures during S1 to S2 Transitions of the CaMn4O5 Cluster in Photosystem II by CC and DFT Calculations, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, Kizashi Yamaguchi, and Takahito Nakajima, 錯体化学会第 74 回討論会, 2024 年 9 月 18 日–20 日, 岐阜大学/長良川国際会議場, 岐阜 (ポスター)

(5) Statistical insights into the significance of collective motion within the primary coordination sphere of the Mn4CaO6 Cluster in determining the catalytic progression for O2 Evolution, Hiroshi Isobe, Takayoshi Suzuki, Michihiro Suga, Jian-Ren Shen, Kizashi Yamaguchi, 2nd Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, September 18th–21st, 2024, Kobe Fashion Mart, Kobe, Japan (Oral)

(6) Statistical insights into the significance of collective motion within the primary coordination sphere of the Mn4CaO6 Cluster in determining the catalytic progression for O2 Evolution, Hiroshi Isobe, Takayoshi Suzuki, Michihiro Suga, Jian-Ren Shen, Kizashi Yamaguchi, 2nd Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, September 18th–21st, 2024, Kobe Fashion Mart, Kobe, Japan (Poster)

★ (7) Relative stability and electronic structures during S1–S2–S3 transitions of the CaMn4OX cluster in photosystem II by CC and DFT calculations, Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, and Jian-Ren Shen, 2nd Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, September 18th–21st, 2024, Kobe Fashion Mart, Kobe, Japan (Poster)

(8) Reaction mechanisms of water oxidation in natural and artificial photosynthesis, Mitsuo Shoji, Koichi Miyagawa, Yasuteru Shigeta, Kizashi Yamaguchi, 2nd Asia-Oceania International Congress on Photosynthesis, September 18th–21st, 2024, Kobe Fashion Mart, Kobe, Japan (Poster)

★ (9) Relative stability and electronic structures in the S1 state of the CaMn4O5 cluster of the OEC of the PSII by DFT and CC calculations, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, Hiroshi Isobe, and Kizashi Yamaguchi, IPS-24/ICARP2024, July 28th–August 2nd, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

(10) Reaction mechanism of an efficient water oxidation catalyzed by a ruthenium complex with a phenolic group, Mitsuo Shoji, Takashi Nakazono, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, Tohru Wada, IPS-24/ICARP2024, July 28th–August 2nd, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

(11) Exploring the Interplay between Collective Motion in the Primary Coordination Sphere and Catalytic Function in the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II, Hiroshi Isobe, Takayoshi Suzuki, Michihiro Suga, Jian-Ren Shen, Kizashi Yamaguchi, IPS-24/ICARP2024, July 28th–August 2nd, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

★(12) Post DFT Computations of Strongly Correlated Electron Systems: 3d Transition-Metal Oxide Clusters for Water Oxidation, Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, Takahito Nakajima, IPS-24/ICARP2024, July 28th–August 2nd, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

★(13) Theoretical calculations of Cubane-type Mn trinuclear complex (YMn3O3, DyMn3O3) as PSII OEC (CaMn4O5) related molecules, Takashi Kawakami, Mizuki Otsuka, Koichi Miyagawa, Yuta Suzuki, Shusuke Yamanaka, Mitsutaka Okumura, Takahito Nakajima, Kizashi Yamaguchi, IPS-24/ICARP2024, July 28th–August 2nd, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

★(14) Electronic structures and relative stability and in the S2 state of the CaMn4O5 cluster of the OEC by DFT and CC calculations, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, Hiroshi Isobe, and Kizashi Yamaguchi, IPS-

24/ICARP2024 YOUNG, July 27th–28th, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

(15) O-O bond formation promoted by a phenol radical in a ruthenium complex, Mitsuo Shoji, Takashi Nakazono, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, Tohru Wada, IPS-24/ICARP2024 YOUNG, July 27th–28th, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Oral)

(16) O-O bond formation promoted by a phenol radical in a ruthenium complex, Mitsuo Shoji, Takashi Nakazono, Hiroshi Isobe, Kizashi Yamaguchi, Tohru Wada, IPS-24/ICARP2024 YOUNG, July 27th–28th, 2024, The International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Japan (Poster)

★(17) 強相関電子系の量子化学―光合成酸素発生系への展開―, 山口 兆, 量子生命科学会 第 6 回大会, 2024 年 5 月 30 日–31 日, 早稲田大学国際会議場, 新宿 (口頭発表)

(18) キュバン型多核錯体(YMn3O3,DyMn3O3)の単分子磁石発現に関する理論解析, 川上貴資, 大塚瑞生, 宮川晃一, 鈴木雄太, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 第 26 回理論化学討論会, 2024 年 5 月 21 日–23 日, 筑波大学大学会館, つくば (ポスター)

5 出版実績または予定

★(1) Theoretical elucidation of the structure, bonding, and reactivity of the CaMn4Ox 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, K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, T. Kawakami, H. Isobe, S. Yamanaka, and T. Nakajima, *Photosynth. Res.* 162, 291–330 (2024). DOI: 10.1007/s11120-023-01053-7.

★(2) Similarity between oxygen evolution in photosystem II and oxygen reduction in cytochrome c oxidase via proton coupled electron transfers. A unified view of the oxygenic life from four electron oxidation–reduction reactions, K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, and T. Kawakami, *Photochem. Photobiol. Sci.* 23, 2133–2155 (2024). DOI: 10.1007/s43630-024-00648-w.

★(3) Calcium Binding Mechanism in TAT Rhodopsin, T. Sugimoto, K. Miyagawa, M. Shoji, K. Katayama, Y. Shigeta, and H. Kandori, *J. Phys. Chem. B* 128, 7102–7111 (2024). DOI :10.1021/acs.jpcb.4c02363.

(4) 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.

(5) Water oxidation utilizing a ruthenium complex featuring a phenolic moiety inspired by the oxygen-evolving centre (OEC) of photosystem II, Y. Kumagai, R. Takabe, T. Nakazono, M. Shoji, H. Isobe, K. Yamaguchi, T. Misawa-Suzuki, H. Nagao, and T. Wada, *Sustainable Energy Fuels* 8, 905–913 (2024). DOI: 10.1039/D3SE01610B.

★(6) Conformational Flexibility of D1-Glu189: A Crucial Determinant in Substrate Water Selection, Positioning, and Stabilization within the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II, H. Isobe, T. Suzuki, M. Suga, J.-R. Shen, and K. Yamaguchi, *ACS Omega* 9, 50041–50048 (2024). DOI: 10.1021/acsomega.4c09981.

★(7) Quantum Mechanical Approaches to Strongly Correlated Electron Systems: Structure, Bonding, and Properties of Diradicals, Triradicals, and Polyradicals, S. Yamada, I. Shigemoto, T. Kawakami, H. Isobe, M. Shoji, K. Miyagawa, and K. Yamaguchi, *Chemistry* 7, 38 (2025). DOI: 10.3390/chemistry7020038.

(8) Quantum spin state stabilized by coupling with classical spins, H. Yamaguchi, T. Okubo, A. Matsuo, T. Kawakami, Y. Iwasaki, T. Takahashi, Y. Hosokoshi, and K. Kindo, *Phys. Rev. B* 109, L100404 (2024). DOI: 10.1103/PhysRevB.109.L100404

(9) Enantioselective interactions of aminonitrile dimers, N. Watanabe, Y. Komatsu, K. Miyagawa, Y. Hori, Y. Shigeta, and M.Shoji, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 27, 340–345 (2024). DOI:10.1039/D4CP02579B.

★(10) 化学反応における対称性の破れの理論(14) PSII の OEC における S3–[S4]–S0 遷移過程の XFEL 実験結果と酸素─酸素結合反応の動的機構, 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*, 77, 49–57 (2024).

エネルギー材料の分子シミュレーション

Molecular simulation study on materials for energy applications

○崔隆基（産業技術総合研究所）

1　研究目的

水の電気分解や亜鉛電池などに用いられる次世代のエネルギー材料の研究は実験で材料の構造や物性・化学的性質を調べているが、分子レベルでの詳細は未知の部分が多数あり、第一原理分子動力学等の分子シミュレーション技術とのインタープレーが不可欠である。本研究では様々なメリットがあるがまだ実用化に至ってない、亜鉛電池に用いられる電解質等の材料の特性を量子化学計算技術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

本研究では ZIF-7 のような物質で亜鉛の電極表面をコーティングすると、電池のパフォーマンスが向上する原因を調べるために、Zn^{2+}の水和構造と脱水和過程の構造的要素と熱力学的変化を調べた。計算に用いたプログラム Gaussian 16 で、M06L 汎関数を用いた。Grimm の D3 補正をファンデルワールス力の効果は計算に取り組んだ。基底関数は 6-31G(d,p)を用いた。

3　研究成果

本研究の対象となる実験研究では、ZIF-7/SA(sodium alginate)複合体を電極表面に置くことで、水和された亜鉛イオンの脱水和が容易になることが示唆されていたが、分子レベルでは明らかではなかった。溶媒和された $[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ の脱溶媒和に対する ZIF-7/SA(sodium alginate)複合体 の効果を調べた結果活性化エネルギー（Ea）は 33.5 kJ mol^{-1} と、無処理の Zn（47.4 kJ mol^{-1}）よりもはるかに低く、このことは ZIF-7/SA コーティングが電極と電解質間の電荷移動時における Zn^{2+} イオンの析出に必要なエネルギー障壁を効果的に低減することを支持する。DFT 計算の結果からも、ZIF-7 が脱溶媒和プロセスを促進することがサポートされた。図 1 に示されているように、水分子は ZIF-7 フレームワークと相互作用することができ、水分子の位置によって相互作用エネルギーが異なることがわかる。これらの相互作用は、$[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ における Zn^{2+} と水分子の結合エネルギーを弱めることができ、それによって Zn^{2+} イオンが表面に到達しやすくなることを示唆している。さらに、図 2 に示すように、ZIF-7 の細孔サイズは $[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ と非常によく一致している。これは、

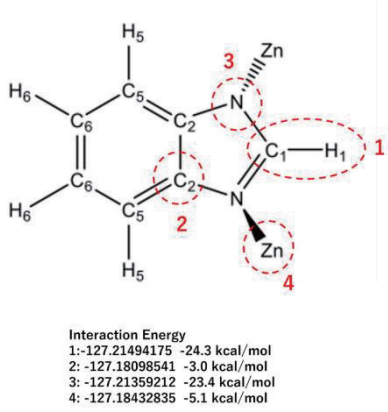


図 1 . ZIF-7 と水分子との相互作用エネルギー

$[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ がこの細孔を通過するには脱溶媒和が必要であることを意味し、実験結果をサポートしている。

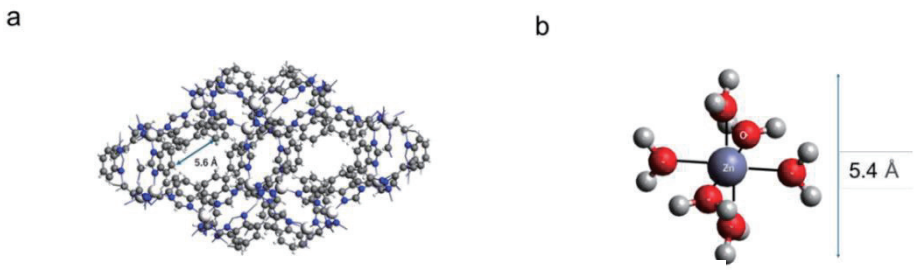


図２．（a） ZIF-7 の空孔の大きさ (b) $Zn(H_2O)_6{}^{2+}$の大きさ

4 発表実績または予定

なし

5 出版実績または予定

★ *ACS Nano,* 2025, 19, 19, 18244-18255

Nature Communications, 2024, 15:9108

Energy Storage Materiails, 2024, 72 103691

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、内容

凝集誘起発光（Aggregation-Induced Emission: AIE）は、分子が媒体中に分散した状態ではほとんど発光しないものの、凝集状態を形成すると高い蛍光量子収率を示す現象である。AIE は機能性色素材料や生体イメージングなど、多様な応用分野で注目を集めている。3 つのクマリン骨格が縮合した三脚巴状分子（Triske; 図 1）は、分子内立体反発により特徴的な湾曲構造を形成し、AIE 特性と円偏光性を示す。AIE のメカニズムにおける重要な課題は、凝集に伴う無輻射失活経路の制御、とりわけ電子状態と核運動が複雑に絡み合う非断熱遷 移ダイナミクスの理解である。しかし、非断熱遷移は断熱近似が破綻する領域を扱う必要があるため、その動態を精密に記述するための理論的手法は、現在も十分に確立されていない。2024 年度は非断熱遷移ダイナミクス手法を用いて Triske の光励起後の緩和過程を詳細に追跡し、AIE 現象のメカニズム解明を目指した。

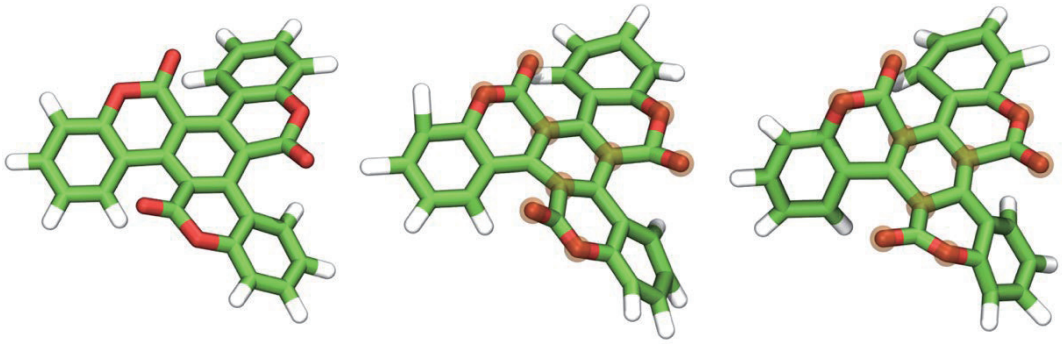


図1. 三脚巴状分子（Triske）の（a) optimized geometry, (b, c）非断熱 MD における snapshot geometry

2　研究方法、計算方法

Newton-X（NS）と Gaussian 16（revision C.02）を用いて非断熱遷移ダイナミクスのシミュレーションを行った。 Gaussian で電子状態を計算し、それに基づいて Newton-X による分子動力学（MD）シミュレーションを実行する ことで、Triske の光励起後の緩和過程を追跡した。電子状態間の非断熱遷移は、fewest switches surface hopping（FSSH）アルゴリズムによる遷移確率に基づいて決定した。電子状態の解析には時間依存自己無撞着 電荷密度汎関数強束縛（TD-SCC-DFTB）法を採用した。MD シミュレーションの初期条件は、調和振動解析に 基づく Wigner 分布から初期位置と初期速度を統計的にサンプリングして設定し、これらの異なる初期条件を用 いて非断熱遷移 MD シミュレーションを 64 セット実施した。

3　研究成果

図 2 に、Triske の非断熱 MD シミュレーションから得られた結果を示す。図 2a は 1 本のトラジェクトリーにおける電子状態のポテンシャルエネルギーの時間変化を、図 2b は 64 本のトラジェクトリーにおける基底状態（S_0）と 励起状態（S_n, n = 1〜20）の状態占有（state population）の時間変化を表している。図 2a のシミュレーションでは、 光励起後に励起状態間で非断熱遷移を繰り返し、600 fs で基底状態へ無輻射遷移した。図 2b に示すアンサンブル平均では、励起状態の占有確率が非断熱遷移により 1 ps 当たり約 40%減少し、3 ps 以内にほぼすべての 分子が基底状態へ緩和することが明らかとなった。

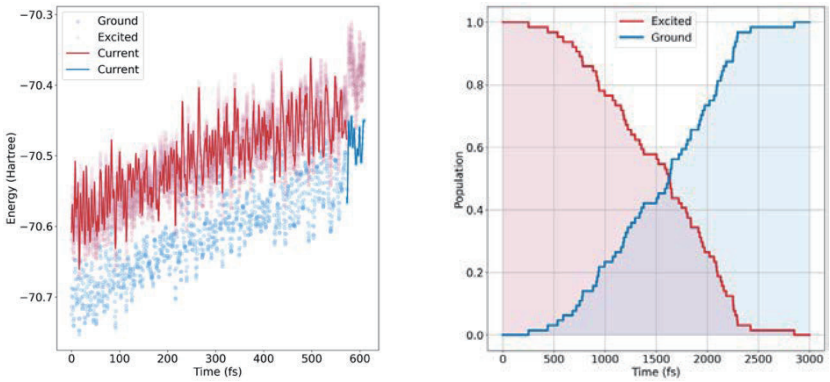


図 2. 非断熱 MD に伴う (a) trajectory に対する potential energy 変化, (b) ensemble の state population 変化

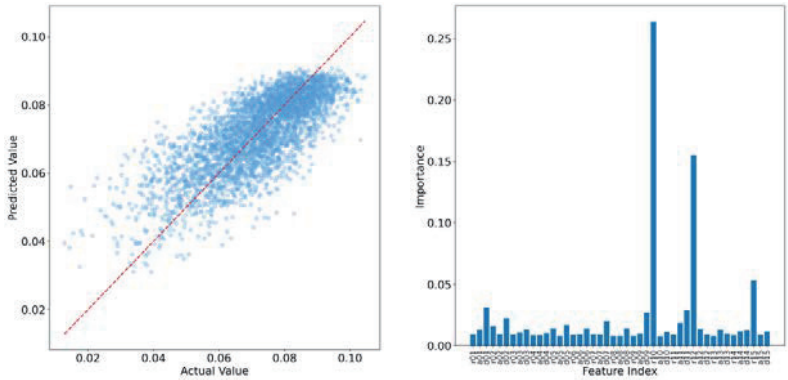


図 3. (a) ランダムフォレスト分析の (a) 実測値−予測値相関, (b) 各説明変数の特徴量重要度

非断熱遷移ダイナミクスの特徴をより深く理解するため、機械学習(ランダムフォレストアルゴリズム)による解析に取り組んだ。64 セットの非断熱 MD シミュレーションで得られた結果に基づいて、立体構造の内部座標データを説明変数として用い、基底状態と最低励起状態のエネルギー差を目的変数とした。総計 38,400 個のデータセットを、訓練用に 80%、検証用に 20%の割合で分割した。図 3a には、非断熱 MD による実測値(actual)と機械学習モデルの予測値(predicted)の相関を示す。一般的な内部座標を説明変数とする場合には十分な予測精度が得られなかったものの、Triske が持つ立体構造の対称性(C_3)を適切に考慮した特殊な内部座標表記を新たに導入することで、エネルギー差を高精度に予測できるモデルの構築に成功した。

図 3b は、このモデルにおける各説明変数の特徴量重要度を示している。分析の結果、特定の内部座標が基底状態と最低励起状態のエネルギー差を特徴づけることが明らかとなった。これらの座標は、図 1b,c に示すように、Triske のクマリン骨格における芳香環部位内の原子(オレンジ色でハイライト)の立体構造と対応している。この結果は、Triske において、クマリン骨格内の芳香環部位の歪みが基底状態と励起状態のエネルギー的な近接を引き起こし、非断熱遷移(無輻射遷移)を誘発することを示している。さらに、Triske が密に凝集した集合状態では、分子間の立体反発によってこの芳香環部位の歪みが顕著に抑制された結果として発光(凝集誘起発光)が促進されると考えられる。

4　発表実績または予定

★ 與五澤 蓮, 上田 将史, 藤﨑 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

★ Femina Cherumannil、Yamagami Toshiya、Yamamoto Norifumi、Thomas Reji、Sajith Pookkottu K., *Theoretical insights into aggregation-induced emission of bis(cyanostyryl)pyrrole derivatives*, Physical Chemistry Chemical Physics, Vol. 27, pp. 8478-8487 (2025) doi: 10.1039/D4CP01291G

5　出版実績または予定

なし

三重項媒介配位子で保護された貴金属クラスターの構造と励起状態に関する計算科学的研究

Computational study on the structures and excited states of noble metal clusters protected by triplet-mediator ligands

○三井 正明（立教大学理学部）

1　研究目的

近年、申請者らの研究グループは、有機配位子で保護された金属クラスター、すなわち「配位子保護金属クラスター」を用いることで、多環式芳香族分子の励起三重項状態を効率的に生成・増感できるという現象を新たに見出した。この発見により、金属クラスターの三重項状態に関わる特性や、それを応用したフォトンアップコンバージョンに関する一連の系統的研究が加速している。本研究課題では、金属クラスターが光吸収によって獲得したエネルギーを、申請者らが新たに設計・導入した有機配位子が励起三重項状態として保持・媒介する、すなわち三重項媒介配位子として機能することを明確にすることを目指している。このような機能をもつ配位子を金属クラスターと適切に組み合わせることで、複合的なナノ物質系が形成され、それらの系に対して量子化学的観点からの理論解析を行った。本申請においては、これらのナノ複合系に対して量子化学計算を実施し、理論計算から得られたデータと実験データとを最終的に照合・統合的に解釈することで、三重項励起状態の生成機構およびその後に続くエネルギー移動機構を明らかにし、フォトンアップコンバージョン特性を向上させることを目的としたものである。

2　研究方法、計算方法

本研究では、量子化学計算ソフト Gaussian 16 を用いて、密度汎関数法（DFT）および時間依存密度汎関数法（TD-DFT）に基づく計算を行った。加えて、スピン軌道相互作用行列要素（SOCME: spin–orbit coupling matrix elements）の評価や、各種遷移エネルギーの詳細な理論解析を目的として、ORCA 5.0.4 を併用し、補完的に計算を実施した。

DFT および TD-DFT による構造最適化やエネルギー評価においては、汎関数として BP86 および PBE0 を用い、分散相互作用の補正としては Grimme の分散補正（GD3）を加えた。また、金属元素を含む計算の精度を確保するため、擬ポテンシャルには Stuttgart/Dresden 型（SDD）を、基底関数には def2-SVP(P)および 6-31G(d)を組み合わせて用いた。これにより、基底状態および励起一重項・三重項状態に対して構造最適化と基準振動計算、さらに垂直励起エネルギーの計算を実施した。

一方、SOCME の算出においては、相対論的効果を考慮するため ZORA（Zero Order Regular Approximation）ハミルトニアンを導入し、B3LYP、CAM-B3LYP、PBE0 といった異なる汎関数に対して分散補正 D3 を併用して計算を行った。さらに、実験条件を模擬するために、連続溶媒モデル（CPCM）を用いた溶媒効果の取り込みも行い、より現実的な環境下でのエネルギー状態や相互作用の評価を行った。

3　研究成果

本研究においては、近赤外（NIR）領域から可視光領域へのフォトンアップコンバージョン（Photon Upconversion: UC）を可能にする次世代の三重項増感剤として期待される合金クラスターの一例、すなわち

$Ag_{15}Cu_{12}(CHT)_{18}(RCOO)_3$（以下、$Ag_{15}Cu_{12}R$；CHT = シクロヘキサンチオレート；R = メチル（Me）またはナフタレン（Nap））に注目し、理論・実験の両面から詳細な検討を行った。このクラスターは、顕著な近赤外吸収能を有するだけでなく、低エネルギー（約 1.2 eV）かつマイクロ秒スケールの比較的長寿命な励起三重項状態を示すという特徴を有しており、これまでに報告されてきた金属クラスター系とは一線を画する光物性を示すことがわかった。とくに、カルボキシレート配位子（RCOO）を MeCOO から NapCOO に置き換えることで、NIR 発光強度および UC 性能が飛躍的に向上するという現象を明らかにし、その起源を探るべく詳細な理論解析を実施した。

この $Ag_{15}Cu_{12}R$ クラスターの構造は、Ag_6三角形モチーフがわずかに歪んだ角度で連結された扁平型の Ag_{12} 金属コアから構成されており、その周囲を、2 つの $Cu_3(CHT)_6$リング、3 つの $Ag(CHT)_2$単位、および 3 つの $Cu_2(RCOO)$ステープルユニットからなる有機・金属混合シェルが取り囲んでいる。とくに新たに合成した $Ag_{15}Cu_{12}Nap$ については、単結晶 X 線構造解析により、3 つの Nap 配位子のうち 1 つが逆向きに配向した非対称構造であることが明らかとなり、これは DFT 計算により得られた C_3対称の基底状態構造とは異なる結果であった。この結果を受けて、Nap 基の配向の違いがクラスターの安定性や電子状態に与える影響を検討するため、非対称構造と対称構造の両者に対して DFT 計算を実施し、総電子エネルギーの比較を行った。その結果、両構造間のエネルギー差は数 meV 程度と極めて小さく、溶液中では両構造が可逆的に共存しうることが示唆された。さらに、クラスターの燐光および励起状態吸収に関する時間分解測定を行った結果、いずれも単一指数的減衰挙動を示し、Nap 基の配向異性体の存在が三重項状態からの緩和プロセスに実質的な影響を与えていないことが確認された。次に、クラスターの電子構造について Kohn-Sham 軌道を精査したところ、超原子的電子構造モデルにおいて 6 電子閉殻構造（$(1S)^2(1Px)^2(1Py)^2$）をとることが明らかとなり、この点において扁平型金属コアを持つ既知クラスター$[Au_9(PPh_3)_8]^{3+}$と類似する性質を有していた。さらに、時間依存 DFT（TDDFT）により S_1および T_1状態の平衡構造を最適化したところ、金属コアの構造緩和に伴い、1P および 1D 超原子軌道間の二重縮退が解消され、励起状態において$(1Py)^1(1Dx^2–y^2)^1$という特徴的な電子配置が得られることが分かった。$Ag_{15}Cu_{12}Nap$ および $Ag_{15}Cu_{12}Me$ の両クラスターは、いずれも明確な蛍光は観測されず、燐光のみが検出されたことから、$S_1 \rightarrow T_1$への項間交差（ISC）が非常に高速に進行していると考えられる。しかしながら、実験的に ISC 速度定数（kISC）を定量的に決定することは困難であったため、ZORA-TDDFT を用いた理論計算により、スピン軌道カップリング行列要素（SOCME）および各種遷移の振動子強度を評価し、kISC ならびに一重項状態における放射速度定数（krS）を理論的に導出した。その結果、S_1状態の近傍に T_1–T_3状態が<200 meV 以内にエネルギー的に存在していることが示唆され、いずれの配位子系においても kISC は 10^{10} s^{-1}程度のオーダーであり、配位子の置換による顕著な違いは見られなかった。一方で、配位子置換の効果は内部変換（IC）過程において顕著に現れた。具体的には、NapCOO はその剛直な構造によりクラスター表面の柔軟性を抑制し、$S_1 \rightarrow S_0$への IC を抑える効果を示すことが示唆された。計算による予測では、MeCOO から NapCOO への配位子置換により、IC 速度定数（kIC）は約 1/4 に減少することが見積もられ、これにより ISC 量子収率（ΦISC）は約 2.3 倍に増加すると説明された。さらに、フォトルミネッセンス全体の量子収率（$\Phi PL = \Phi ISC \times \Phi p$）は 7 倍以上に向上しており、その要因は ΦISC の増加と部分燐光量子収率（Φp）の増加の両方に起因することが分かった。とくに Φp の増加は、$T_1 \rightarrow S_0$遷移における放射速度定数（krT）の増大によるものであり、この krT は、振動子強度と遷移エネルギーの 2 乗に比例することが知られている。実際、燐光スペクトルにおいてはピーク波長の顕著な変化は認められなかったことから、T_1–S_0間のエネルギー差は保持されていると考えられ、したがって krT の増加は振動子強度の増加に由来するものであると結論

付けられた。加えて、T_1–S_0遷移エネルギーに差がないことから、エネルギーギャップ則に基づいて非放射性速度定数（knrT）は配位子に依存せず一定であると見なすことが可能である。

さらに、本研究では、三重項媒介配位子としての機能をもつ P(DPA)$_3$（DPA = 9,10-ジフェニルアントラセン）を $Au_2Cu_6(SR)_6$系クラスターに導入した新規増感剤クラスターAu_2Cu_6(S-Adm)$_6$[P(DPA)$_3$]$_2$（S-Adm = 1-アダマンタンチオレート）を開発し、その電子状態に関する DFT および TDDFT 計算を行った。このクラスターにおいては、S_1状態の最安定構造において、電子と正孔がそれぞれ金属コアおよび DPA 部位に局在した電荷分離状態が安定に形成され、この状態を経由して ISC が進行することが判明した（出版実績 3）。このような電荷分離型状態を媒介とする ISC 機構は、従来の金属クラスターに見られなかった新しい挙動であり、将来的な増感剤設計において極めて有用な指針を提供するものである。

加えて、白金をドープした超原子的銀クラスター$[PtAg_{28}(BDT)_{12}]^{4-}$（BDT = 1,3-ベンゼンジチオレート）においても、詳細な理論解析を行い、ISC 過程が T_2状態を介して高速に進行していることを明らかにした。これは、ドーパント効果によるスピン軌道相互作用の強化によるものであり、実験的にも $PtAg_{28}$は非常に低い閾強度での高効率な UC を実現可能なクラスター増感剤として機能することが実証された（出版実績 4）。本研究を通じて、配位子設計およびクラスター構造の精密制御が、三重項生成・移動効率の高度なチューニングを可能とすることを理論的に裏付け、将来的な低照度駆動型 UC システムの開発に対する重要な知見を提供した。

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 Au_{25} 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 Ag_{29} クラスター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) ★Kouta Yoshida・Daichi ARIMA・Ryuichi Oyaizu・Kenji Kobayashi・Masaaki MITSUI, Photon upconversion using triplet-mediator ligand protected M@Au_{12} (M = Au, Pd) clusters, 2024 年光化学討論会, 2024 年 9 月, 九州大学

4) ★Yudai Miura・Daichi ARIMA・Ryuichi Oyaizu・Kenji Kobayashi・Masaaki MITSUI, Ultralow threshold intensity and high-efficiency photon upconversion by triplet mediator ligand-protected Ag_{29} clusters, 2024 年光化学討論会, 2024 年 9 月, 九州大学

5) ★有馬大地・三井正明, 配位子保護 Ag-Au 合金クラスター増感剤を用いた近赤外光アップコンバージョン, 2024 年光化学討論会, 2024 年 9 月, 九州大学

6) ★三井正明・有馬大地, $Au_2Cu_6(SR)_6$ 構造を基盤とした光機能創出：遅延蛍光、三重項増感、フォトンアップコンバージョン, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都大学

7) ★有馬大地・三井正明, 配位子最適化による $Ag_{15}Cu_{12}$ クラスターの近赤外発光と三重項増感特性の飛躍的向上, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都大学

8) ★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 Au_2Cu_6 クラスターを用いたフォトンアップコンバージョン固体材料の開発, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都大学

出版実績または予定

1) M. Mitsui,* Recent advances in understanding triplet states in metal nanoclusters: their formation, energy transfer, and applications in photon upconversion. *J. Phys. Chem. Lett.* **15**, 12257–12268 (2024). ***Selected as "Supplementary Journal Cover"***

2) M. Mitsui,* Y. Miyoshi, D. Arima, Tailoring sensitization properties and improving near-infrared photon upconversion performance through alloying in superatomic molecular Au_{25} nanoclusters. *Nanoscale* **16**, 14757–14765 (2024).

3) 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.* **146**, 16630–16638 (2024). ***Selected as "Supplementary Journal Cover"***

4) **M. Mitsui**,* A. Uchida, Triplet properties and intersystem crossing mechanism of $PtAg_{28}$ nanocluster sensitizers achieving low threshold and efficient photon upconversion. *Nanoscale* **16**, 3053–3060 (2024).

全原子モデル計算の情報を取り入れた粗視化モデルによる

タンパク質の構造転移の自由エネルギーランドスケープ計算手法の開発

Development of methods for calculating free energy landscape of protein conformational transitions using coarse-grained model incorporating the information obtained from all-atom model calculation

○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り、さまざまな効率的なサンプリング手法を適用することで、自由エネルギーランドスケープの計算手法の開発が進められている。

これに関連して、タンパク質フォールディングの粗視化モデルにおいては、天然構造では様々な相互作用が最適化されているという単純な仮定にもとづく郷モデルとよばれるポテンシャル関数を用いて、フォールディングの経路や遷移状態の構造をよく再現できることが知られている。このような粗視化モデルは、全原子モデルと比べて計算量的に簡便であるだけでなく、単一の天然構造にフォールドするタンパク質において原子レベルの相互作用がどのように組織化されているかという基本的な問題に対する回答を与えるものでもある。

このようなフォールディングにおける郷モデルの成功を踏まえて、複数の安定状態をもつように郷モデルを拡張して構造転移を記述しようとする試みが行われているが、われわれ以外のグループのモデルは、構造全体にわたって協同的な変化を起こすか、逆に全く協同性をもたず、周囲とは無関係に 2 通りの安定な局所的配置をとりうるかのいずれかの仮定に基づいており、定状態が二つあるという点は定義上必ず実現されている一方で、もっとも興味が持たれる構造転移経路の途中で起こることとしては不自然な仮定を内包している。

われわれはこれらに代わ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であるカメレオンモデルを開発している (Terada et al., J. Phys. Chem. B 117, 12864-12877 (2013))。他のグループのモデルとは異なり、直接接触して相互作用できる範囲内にある局所的な環境の影響を受けてポテンシャルが協同的に変動するモデルであり、構造転移経路の情報を記述するうえで最も自然な仮定であると考えられる。一方、このモデルは郷モデルと比較して複雑であり、関数形やパラメータの数が多く、検討の余地が多く残されている。具体的には、相互作用の各項（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）の関数形の変更、経験的ポテンシャルの導入、相互作用の各項の相対的な重みの最適化、コンタクト相互作用の重みづけの変更、局所的な残基配置とその周囲の相互依存関係を表す関数形やパラメータの変更、局所構造が互いに影響を及ぼしあう範囲の定義の変更、などについては、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、検討・改良の余地が残されている。

そこで本研究では、これらの検討・改良を通して、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言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、複数の安定構造の間で構造転移するタンパク質において原子レベルの相互作用がどのように組織化されているかという基本的な問題に対する回答を与えることを目的とする。

なお、今年度は以上の粗視化モデル研究と並行して、この粗視化モデルにおける局所環境の定義を利用して全原子計算のトラジェクトリを分析する手法の開発を開始したため、これについても以下で説明する。

2　研究方法、計算方法

本研究の粗視化モデル研究においては、タンパク質をアミノ酸残基レベルの粗視化モデルにより表す。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、図 1 に示すように、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相互作用の関数形が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。さらに、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。以上の計算はすべて、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 Fortran 77 である。

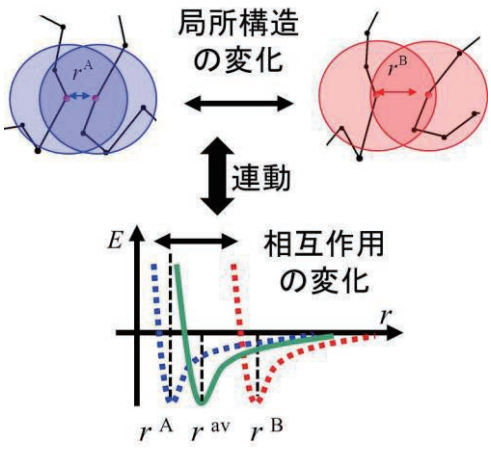


図 1：カメレオンモデルの概念図。局所構造変化に連動して相互作用の安定配置が変化する。

今年度は、この粗視化モデル計算のコンタクトエネルギーの強さを全原子計算におけるアミノ酸残基間相互作用のエネルギーに比例させるために、アデニル酸キナーゼの apo 構造および holo 構造や、holo 構造にマグネシウムイオンを付加し、非天然のリガンドである Ap5A を ATP と AMP、ADP と ADP の組み合わせに置き換えた構造を準備して、これらのそれぞれに対して AMBER22 と AMBERTools23 を用いてエネルギー最小化計算を行ったのち、最小化された構造におけるアミノ酸残基間相互作用を MMPBSA を用いて計算した。なお、タンパク質内の力場として ff14SBonlysc を用いたほか、溶媒との相互作用は Generalized Born 法による陰溶媒として扱った。

全原子計算のトラジェクトリ分析手法の開発は、分子動力学計算トラジェクトリ用の python ライブラリ MDAnalysis と、統計的相関分析用の python ライブラリ minepy を用いて行った。また、試験的な分析対象として、アデニル酸キナーゼの closed 構造から open 構造への構造転移の DIMS MD によって得られたトラジェクトリを用いた。トラジェクトリ中の各フレームに対して、コンタクトしている残基ペアの局所環境が open 構造と closed 構造のそれぞれにどれだけ類似しているかを表す$\rho_{ij}^{\mathrm{open}}$および$\rho_{ij}^{\mathrm{eclosed}}$を計算し、さらにこれらを用いて局所環境が 2 つの構造のどちらにより近いかを表す局所構造変化の反応座標d_{ij}^{open}を計算したうえで、

このd_{ij}^{open}と、コンタクトしている残基ペアのC$_\alpha$原子間距離r_{ij}の相関を分析した。

3　研究成果

粗視化モデル計算のコンタクトポテンシャルの改良に用いるために、全原子モデルによるエネルギー計算を行った。従来のコンタクトポテンシャルでは、フォールディング研究の郷モデルでよく用いられてきた CSU という手法で、残基ペアがコンタクトしているかどうかを判定し、コンタクトしていると判定された残基ペアは一律の強さの引力相互作用のコンタクトポテンシャルとしていた。図２に示すように、全原子計算で得られた残基間相互作用エネルギーは、CSU によりコンタクトしていないと分類された残基ペアについては確かに弱い一方、CSU によりコンタクトしていると分類された残基ペアの相互作用エネルギーは幅広く分布しており、コンタクトしていないと分類された残基ペアとほとんど変わらないものも多くみられることがわかった。構造転移はフォールディングとは異なり、こうしたコンタクトポテンシャルの強さの非一様性が重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

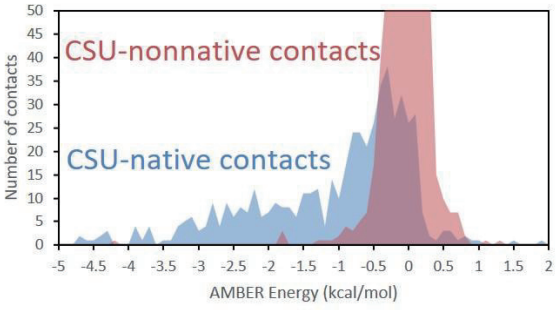


図２：CSU によりコンタクトしていると判定された残基ペア（青）とコンタクトしていないと判定された残基ペア（赤）の全原子計算で得られた残基ペアのコンタクトエネルギーの分布。

これらの結果を踏まえて、全原子モデルにより計算されたコンタクトエネルギーを粗視化モデルのコンタクトポテンシャルのエネルギーとして用いるように粗視化モデルのソースコードを改変するさいに、様々な修正・改良すべき点が見つかり、現在もソースコードの修正・改良を継続中である。

また、以上の研究と並行して、カメレオンモデルの中で用いている局所環境の変化の指標を用いて全原子分子動力学計算のトラジェクトリを分析する手法の開発を開始した。上述の手法を用いて、局所環境が 2 つの構造のどちらにより近いかを表す局所構造変化の反応座標d_{ij}^{open}と、コンタクトしている残基ペアの C$_\alpha$原子間距離r_{ij}の相関を分析したところ、カメレオンモデルでは残基ペアにはたらくコンタクトポテンシャルの最安定距離がd_{ij}^{open}のシグモイダルな関数として変化すると仮定しているが、図３に示すように、この仮定が概ね正しいことが確認された一方、一部の残基ペアにおいては V 字型のような強い非線形性を示すものもあることがわかった。

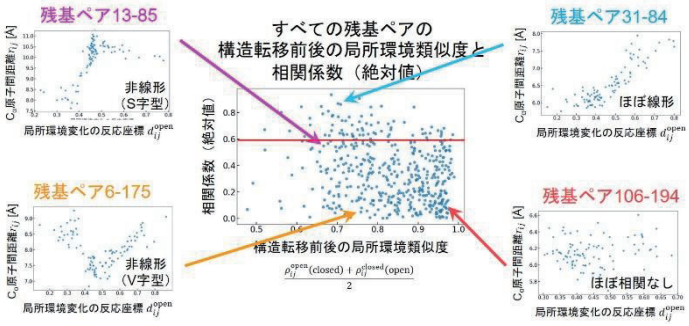


図３：open 構造と closed 構造の両方でコンタクトしているすべての残基ペアの相関係数を、２つの構造における局所環境の類似度の関数として示した散布図と、代表的な４つの残基ペアにおける、局所構造変化の反応座標d_{ij}^{open}と、コンタクトしている残基ペアの C$_\alpha$原子間距離r_{ij}の相関。

さらに、open 構造と closed 構造の両方でコンタクトしているすべての残基ペアについて、局所構造変化の反応座標d_{ij}^{open}と、コンタクトしている残基ペアの C$_\alpha$原子間距離r_{ij}の Pearson 相関係数を計算すると、この相関係数が高い残基ペアが、図４に示すような、分子構造全体に広がるネットワークを形成していることがわ

かった。アデニル酸キナーゼは LID、CORE、NMP という３つのドメインから成り、LID-CORE ドメインの開閉と NMP-CORE ドメインの開閉の間で分子内コミュニケーションが起こっており、L107I、L82V、F86W の３つの変異体のうち F86W だけがこの分子内コミュニケーションを阻害することが知られているが、今回の計算結果でも３つのうち F86W だけが相関関数の高い残基ペアのネットワークに含まれていた。このことから、この手法で同定される相関関数の高い残基ペアのネットワークはアロステリックな分子内コミュニケーション経路に対応していると考えられる。

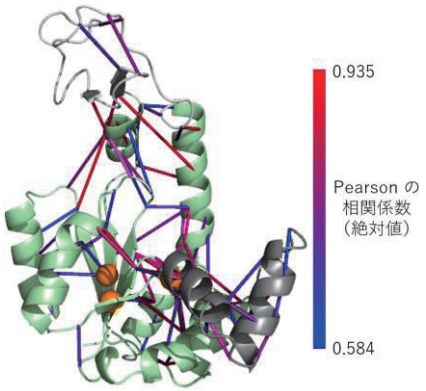


図４：局所構造変化の反応座標と C_α原子間距離の相関係数の高い残基ペアをアデニル酸キナーゼの open 構造上に表示したもの。3 つの変異体における突然変異導入部位を黄色い球として示す。

この全原子分子動力学計算トラジェクトリの分析の今後の課題として、分析対象のトラジェクトリ数を増やしたり、GaMD などの構造空間サンプリング法を用いることで、局所環境との相関をより高精度に捉えることと、アミノ酸残基間の相互作用エネルギーに対する局所環境の影響を分析することなどが考えられ、これらの改良によって分子内コミュニケーション経路をより正確に推定できる手法として確立させることを目指している。

4　発表実績または予定

1. ★Tomoki P. Terada, "Optimizing the intramolecular interactions in the chameleon model focusing on the conformational transition of adenylate kinase", 第 24 回日本蛋白質科学会年会, 札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）, 2024 年 6 月 13 日, ポスター発表

2. 金子健史朗, 寺田智樹, "ミオシン頭部のバイアスブラウン運動の 1 分子実験を再現する計算モデルの構築", 日本物理学会年会第 79 回年次大会, 北海道大学札幌キャンパス（北海道札幌市）, 2024 年 9 月 18 日, 口頭発表

3. 金子健史朗, 寺田智樹, "ミオシン頭部のバイアスブラウン運動の 1 分子実験を再現する計算モデルの構築", 第 13 回分子モーター討論会, 岡崎コンファレンスセンター（愛知県岡崎市）, 2024 年 9 月 30 日, ポスター発表

4. 寺田智樹, "ミオシンのアクチンに沿ったバイアスブラウン運動とその筋収縮における役割", 第 13 回分子モーター討論会, 岡崎コンファレンスセンター（愛知県岡崎市）, 2024 年 9 月 30 日, 招待講演

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, 鹿倉 啓史, 榎野 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, 曽和 亮佑, カイネリ マウロ, 小坂 舞莉亜, 高橋 杏花里, 柳井 一希, 織田 拓也, 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クラスター錯体の様々なプロトン化、及び酸化状態に対し、QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化計算、及び MD 法を用いたタンパク質の自由エネルギー計算を行い、反応機構を解明する。

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

NpHR の可能な光活性化中間状態に対して QM/MM RWFE-SCF シミュレーションを用いてモデリングし、MD 法を用いた自由エネルギー計算によりイオン輸送の自由エネルギープロファイルを求めることにより、光活性化によるイオン輸送の分子機構を明らかにする。

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反応中間状態を QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによるを用いてモデリングし、化学発光酵素反応の分子機構を明らかにする。

4. EGFR キナーゼタンパク質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 の共有結合型阻害剤分子結合に対して、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて共有結合形成過程の分子機構を明らかにする。

5. 量子波束ダイナミクスを指向した機械学習ポテンシャルの構築

原子核運動を量子力学的な波として記述する核波束ダイナミクスは分光実験に理論的解釈を与える。一方でその波束を駆動するには核波束を張る多次元空間のポテンシャル面の構築が不可欠であるものの、波動関数と同時にポテンシャル演算子も計算コストが運動自由度に対して指数関数的に爆発する本質的な問題を抱える。本研究では、多次元ポテンシャル面を波動関数に多項式時間で作用可能な形式で構築する機械学習アルゴリズムを提案する。

6. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論解析

遷移金属錯体の光機能の起点である MLCT 状態の寿命に関する理論的機構を、多参照摂動論に基づいた構造最適化やポテンシャルエネルギー曲面の解析により明らかにする。本研究では、MLCT 状態とそれに近接する励起状態構造を精密に評価し、速度定数の計算を通じて、長寿命化に向けた理論的基盤を構築する。

7. 分子スピン偏極材料の緩和ダイナミクス解析

光励起三重項有機分子はスピン偏極源や量子ビットとして、動的核偏極や量子センシングの応用において注目されている。偏極源として使われることの多いペンタセンは光化学的な性質が実験や理論計算でよく調べられているが、スピン偏極の寿命を決めるスピン格子緩和時間については、いまだ第一原理計算が報告され

ていない。そこで本研究では量子化学計算を用いてスピン格子緩和時間を予測する手法を開発し、緩和機構の解明を目指した。

8. 電子スピン偏極材料となる発色団-ラジカル連結系における励起状態や磁気パラメータ の理論解析

多参照理論を用いた理論計算に基づいて、発色団-ラジカル連結系分子の電子スピン偏極現象の解明を行う。本系は、電子スピン偏極材料として近年注目されているものの、発色団部分とラジカル部分で 3 電子が開殻的であるゆえの複雑な電子同士の相互作用によって理論的な解析が困難であった。本研究では多参照摂動理論を含めて、定量的な理論計算手法の確立を目指した。

9. 半古典ダイナミクスによる物性予測と機械学習による情報圧縮

半古典理論に基づいて、任意の原子核波束に対するポテンシャル面上での時間発展やスペクトルなどの物性の精確な計算を、大域的なポテンシャル面の構築を行わずにオンザフライで計算する手法を確立する。また、古典軌道の情報から波束ダイナミクスに本質的に重要な局所的なポテンシャル面の構築を目指す。

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

QM/MM RWFE-SCF 法を用いて自由エネルギー構造最適化された S1 及び S2 状態の可能なプロトン化状態の 14 状態の構造モデル間の遷移に対して、MD 法を用いた BAR 計算による自由エネルギー計算を行った。また、QM 系を大きくした系に対して、QM/MM 自由エネルギー構造最適化を行った。MD 系は ~400,000 原子を含み、QM 系は 149 原子で基底関数は 2,032 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

チャネル内のプロトン化状態を変更した光中間状態モデルに対して、QM/MM RWFE-SCF 計算を用いた自由エネルギー最適化計算を行った。また、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、光中間状態モデルの間の自由エネルギープロファイルを求めた。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 Ca^{2+} が結合した中間状態モデル、及び基質分子内プロトン移動をした中間状態に対して、QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化によるモデリングを行った。MD シミュレーション系は ~60,000 原子系である。

4. EGFR キナーゼタンパク質の共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

始状態からこれまでに得られている中間状態構造モデルに至るプロトン移動の反応経路を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化計算により求めた。

5. 量子波束ダイナミクスを指向した機械学習ポテンシャルの構築

機械学習ポテンシャルの訓練データとして、実際に核波束が到達しうる領域からモンテカルロサンプリングを行った。サンプリングされた構造点における電子状態計算の結果から、構造とエネルギーの訓練データを用意した。計算には自作 Python ライブラリを用いた。

6. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論解析

MLCT 状態を長寿命化させた Fe 錯体に対し、CASPT2 法で基底状態の構造最適化とエネルギー準位計算を行った。得られた結果をもとに汎関数をキャリブレーションし、励起状態と MECP 構造を最適化することで緩和過程を解析した。計算には ORCA、ORZ、BAGEL を併用し、多参照理論と DFT の特性を活かした解析を

行った。

7. 分子スピン偏極材料の緩和ダイナミクス解析

ターフェニル結晶ホスト中にペンタセンをドープした系を作成し、平面波基底による DFT 計算で基準振動モードの計算を行った。続いて基準振動モードに沿って CASSCF 法で計算したゼロ磁場分裂テンソルを数値微分することでスピン-フォノンカップリングを求め、これとスピン緩和の計算によく用いられる Redfield 方程式を組み合わせることで第一原理スピン緩和シミュレーションを行った。

8. 電子スピン偏極材料となる発色団-ラジカル連結系における励起状態や磁気パラメータ の理論解析

CASSCF 法で収束した波動関数を得たのち、多状態 CASPT2 法(XMS-CASPT2 法)を用いて励起状態のエネルギーなどを評価し、分子構造を変化させた際の各種プロパティの変化をもとに、実験的な現象を説明可能な電子スピン偏極のモデルを構築した。計算には量子化学計算ソフトウェアの ORCA, ORZ, PySCF を用いた。

9. 半古典ダイナミクスによる物性予測と機械学習による情報圧縮

半古典初期値表示法(SC-IVR)により波動関数の時間発展演算子を評価し、それを行列積表示の波動関数に適用させ、赤外吸収や蛍光のスペクトルを計算する手法を開発した。時間発展演算子の評価に必要な古典軌道の情報は DFT(B3LYP/def2-svp)で計算した。

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

S1 及び S2 状態間の 14 遷移について、自由エネルギー差を求めた。またマンガンクラスター近傍の Val185 の電子分極の効果を考慮するために、Val185 を QM 領域に含めた系のモデリング構造を得た。

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

NpHR のプロトン化状態が異なる光活性化中間状態のモデルに対して、自由エネルギー最適化構造モデルを得た。更にそれらの間の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、あるプロトン化状態からの細胞内側領域へのイオン輸送が効率的に起こることを見出した。

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+} イオンが結合した中間状態、及びそこから分子内プロトン移動した構造モデルを得た。後者の構造モデルでは、自発的な dioxetanone 状態生成が観測され、化学発光状態の前駆体を得た。

4. EGFR キナーゼタンパク質の共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

これまでに得られている反応中間体モデルから始状態へ至るプロトン移動反応経路の計算を行った。その結果、プロトン移動の遷移状態近傍の構造を得た。

5. 量子波束ダイナミクスを指向した機械学習ポテンシャルの構築

サンプリングされた分子構造・エネルギーのデータを元に考案したアーキテクチャをもつモデルを訓練した。訓練後のモデルで分子振動準位の固有エネルギーを計算した。わずか 625 点で訓練したモデルの結果は 50 万点必要な 6 次元メッシュグリッドポテンシャルの結果と分光精度 (1 cm^{-1} 未満)で一致し、分光実験との比較対象として遜色ない実用的なモデルになりうることを示した。

6. 遷移金属錯体の光励起緩和過程の理論解析

環状四座配位子を持つ $FeHMTI(CN)_2$において、CASPT2 および LC-BLYP による解析から緩和過程を明らかにした。得られた MECP 構造は、MLCT 状態と基底状態の特徴を併せ持つ構造であり、環の捻れよる pπ–dπ 結合を弱体化が緩和の原因と示した。pπ-dπ 結合を利用した MLCT 長寿命化に対して、新たな視点を与える結果が得られた。

7. 分子スピン偏極材料の緩和ダイナミクス解析

ペンタセンの電子スピンサブレベル間ごとの遷移速度定数を求めることができ、Ty 準位から Tz 準位への速度定数が他の準位間の速度定数より大きいという実験結果を再現できた。この遷移は振動モード解析からペンタセンの長軸周りのねじれ運動によって引き起こされることが分かった。またサブレベル間のエネルギーギャップが非常に小さいことに起因して、ホスト由来の極低振動数のフォノンが緩和に重要であることが分かった。

8. 電子スピン偏極材料となる発色団-ラジカル連結系における励起状態や磁気パラメータ の理論解析

13 軌道の活性空間を設定した XMS-CASPT2 法によって複数の近接した励起状態を電子配置とエネルギーを共に正しく評価できることを初めて示したこれまで考えられていた電子スピン偏極の機構が成り立たないことが示され、簡易化した状態間遷移モデリングにより、実験を説明可能な新たな機構を提案した。

9. 半古典ダイナミクスによる物性予測と機械学習による情報圧縮

自由度 30 のベンゼンについて、わずか 120 軌道の計算(128 コアで合計 141 時間)で赤外吸収スペクトルの実験結果を倍音、結合音のピークを含めて大まかに再現することに成功した。また、蛍光スペクトルについても調和精度ながら大まかに再現できた。局所的なポテンシャル面の構築については未達成である。

4 発表実績または予定

★ Y. Kurashige, “Spin Transitions and Relaxations in Non-adiabatic processes”, The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry, Sapporo, Japan, June 17, 2024. 招待講演

★ S. Hayashi, “Atomistically deciphering functional activation processes of proteins with hybrid molecular simulations” International workshop "The 2nd International Symposium of Nano Life Science: Nano Biotechnology, Biosensor, Computation (NanoBioCom2024)" Quy Nhon, Vietnam Sept. 15, 2024. 招待講演

5 出版実績または予定

★ “Exploring the origin of electron spin polarization in metal-containing chromophore–radical systems *via* multireference calculations”, Ryosuke Sowa, Yuki Kurashige, Phys. Chem. Chem. Phys. 27, 9005-9015 (2025)

★ “Light-Harvesting Spin Hyperpolarization of Organic Radicals in a Metal–Organic Framework”, Tomoyuki Hamachi, Miku Inoue, Masaaki Fuki, Teruyuki Honda, Reiya Yabuki, Bhavesh Parmar, Kiyoshi Miyata, Ken Onda, Takuma Ito, Yuki Kurashige, Yasuhiro Kobori, Nobuhiro Yanai, J. Am. Chem. Soc.147, 4365-4374 (2025)

★ “The molecular mechanism of the triplet state formation in bodipy-phenoxazine photosensitizer dyads confirmed by *ab initio* prediction of the spin polarization”, Maria Kosaka, Katsuki Miyokawa, Yuki Kurashige, Phys. Chem. Chem. Phys., 26, 29449-29456 (2024)

★ “Numerical Investigation of the Quantum Inverse Algorithm on Small Molecules”, Mauro Cainelli, Reo Baba, Yuki Kurashige, J. Chem. Theory, Comput. 20, 7855-7864 (2024)

★ “Self-Assembly of V-Shaped Polyaromatic Amphiphiles Studied by Molecular Dynamics Simulation”, Yuki Yamamoto, Masahiko Taguchi, Daichi Tanaka, Yoshihiro Uchida, and Shigehiko Hayashi*, J. Phys. Chem. B, 129, 1399-1414 (2025).

★ “Exploring Protonation State, Ion Binding, and Photoactivated Channel Opening of an Anion Channelrhodopsin by Molecular Simulations”, Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, Taisuke Hasegawa, Shigehiko Hayashi*, J. Phys. Chem. B, 128, 8613–8627 (2024)

蛋白質による DNA 加水分解における溶媒の役割

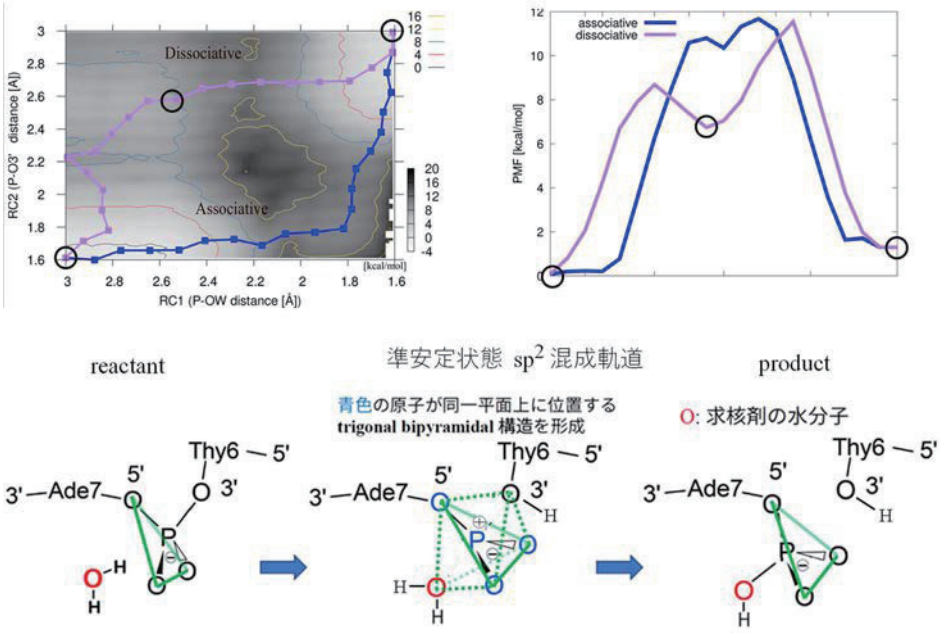
The role of solvent in DNA hydrolysis with a protein

○佐藤宏紀、池田 優太、三松美香、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

遺伝子工学の分野で重要なツールの 1 つである制限酵素に II 型の制限酵素 *Eco*RV がある。制限酵素とは DNA を加水分解する蛋白質であり、全く同じアミノ酸の配列をもつ 2 つのポリペプチド鎖からなるホモダイマーである。 2 つのポリペプチド鎖(subunit A と B)は DNA の 2 重らせんのそれぞれの鎖を切る活性部位を 1 つずつ持つ。我々の研究室ではこれまで DNA 切断前の *Eco*RV-DNA 複合体の X 線結晶構造を出発構造として、計算機内で DNA の加水分解反応を再現することができている[1, 2]。量子化学計算手法としては DFTB3/3OB を用いた QM/MM metadynamics 計算を行っている。量子力学で扱う QM 領域はこの複合体の活性部位である。計算結果によって 2 つの反応ルートが見いだされた。求核剤の水分子の酸素原子が scissile リン酸基(Ade7)のリン原子に最初に近づき、その後 scissile bond (Thy6-Ade7)が切断される associative reaction path と、scissile bond が先に切断され求核剤の水分子が後から scissile リン酸基のリン原子に近づく dissociative reaction path の 2 つである。Associative reaction path において自由エネルギーが最大となる律速状態では scissile リン酸基のリン原子を中心とする trigonal bipyramidal 構造をとっていることが確認できた[2]。Dissociative reaction path では、自由エネルギーが最大となる律速状態の前に一度、自由エネルギーが極小になる準安定状態の構造を取ることがわかった [2]。さらに、律速状態では、scissile リン酸基のリン原子を中心として少し崩れた trigonal bipyramidal 構造がみられた。

図 1



2　研究方法、計算方法

以下、subunit A の活性部位を量子化学計算領域とした既に得られている QM/MM metadynamics 計算結果と subunit B の活性部位を量子化学計算領域とした既に得られている計算結果をそれぞれ、QM-subunit-A と QM-subunit-B とよぶ。反応経路、 dissociative reaction path、における準安定状態と律速状態を主な対象とした。準安定状態は、QM-subunit-A と QM-subunit-B ともに(RC1=2.6Å, RC2=2.7Å)でみられた(図 1)。ここで RC1 と RC2 は scissile リン酸基のリン原子からの 2 つの酸素原子までの距離を使った反応座標であり、それぞれ、求核剤の水分子の酸素原子と scissile bond の相

手の酸素原子(Thy6 O3')である。律速状態は QM-subunit-A と QM-subunit-B ともに(RC1=2.2Å, RC2=2.7Å)でみられた。活性部位の構造比較では、DNA 切断前の X 線結晶構造である 1rvb の subunit B の 5 つのアミノ酸残基(Glu45, Asp74, Asp90, Ile91, Lys92)の C^{α}原子位置を参照構造として best-fit を行い、複数の構造の比較をおこなっている。

3　研究成果

QM-subunit-B の dissociative reaction path における DNA 切断前と準安定状態の活性部位の構造を重ね合わせた結果を図 2 に示す。ヌクレオチド鎖の Thy6-Ade7-Thy8、best-fit に用いたポリペプチド鎖の 5 残基を表示させた。さらに、求核剤の水分子と基質の水分子、2 個の Mg^{2+}イオン(緑の小球)も表示させた。DNA 切断前の状態から準安定状態に変わると、scissile リン酸基のリン原子を中心に trigonal bipyramidal 構造を形成している。しかし、準安定状態の構造ではリン原子と求核剤の酸素原子および scissile bond の相手の酸素原子の距離が通常律速状態の構造として議論される trigonal bipyramidal 構造(associative reactoin path の律速状態の構造に見られる)よりも長い。RC1 と RC2 を定義している 2 原子ペアを結ぶ線分上で電子密度を調べたところ、0.05 $Bohr^{-3}$ よりも小さい領域が続き共通結合はないと判断できた。そのため、通常 sp^3d 構造が中心原子に見られることが多い trigonal bipyramidal 構造だが、準安定状態では中心原子 P 原子は sp^2 混成軌道になっていると考えられる。また、QM-subunit-B の律速状態では求核剤の水分子が Lys92 にプロトンを渡し(側鎖は NH^{+3} になり)水酸化物イオン(OH^{-})になっている [2] 。今回の研究から *Eco*RV の DNA 切断における reactant, 準安定状態, そして律速状態の構造変化において、Lys92 の側鎖の先端の位置が異なることがわかった。DNA 切断後には再度 Lys92 の側鎖の先端が scissile リン酸基のリン原子に近づいていることを考えると、 DNA 切断における Lys92 の役割は大きいと考えられる。

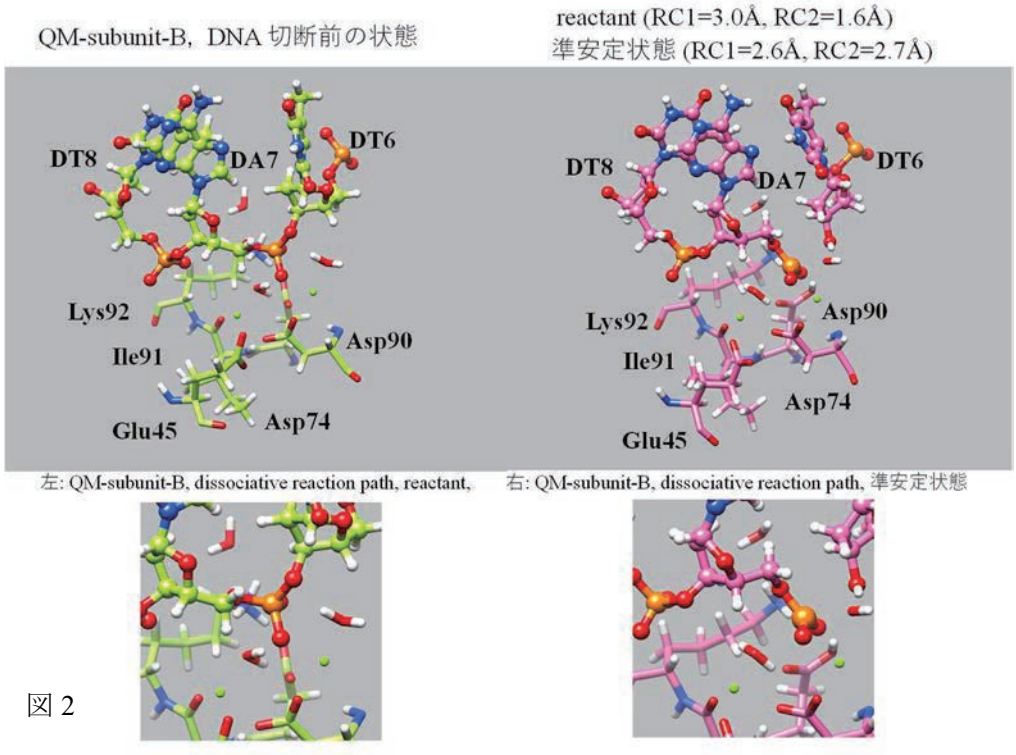


図 2

4　発表実績または予定

発表予定: 第 47 回溶液化学シンポジウム, 2025 年 10 月 17 日-19 日, 京都市.

5　出版実績または予定

投稿に向け準備中

参考文献

[1] 大西到, Ph.D. thesis, 九州工業大学, (2019).

[2] I. Onishi et al., *J. Phys. Chem. B,* 122 9061-9075 (2018).

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）、

山田隆史、河野雄太、向原駿成（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、通常の物質と異なり、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。これらの水分子が関与する物質に加えて、二酸化炭素などの結晶の安定性のメカニズムの解明も研究目的とした。

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

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，CH4 や CO2 ハイドレートと共存する水溶液におけるゲスト種の組成や溶解度の温度依存性とその原因を明らかにした．

(1) CH4, CO2 ハイドレートの相挙動：水溶液との平衡

ハイドレートと共存する水溶液中のゲスト分子の溶解度の計算方法を開発して，ゲスト CH4/CO2 に適用した．これは，分子間ポテンシャルを用いた統計力学理論に基づいたハイドレート中の水とゲスト種の化学ポテンシャルの計算を通じて行われ，最小限の計算資源で二成分ハイドレートの広範囲の温度，圧力，ゲスト種の組成を扱える． CO2 ハイドレートに関する二相平衡は，水中の CO2 溶解度が低いが無限希釈ではなく有限の値であることを考慮して評価した．有限の溶解度により，CO2 ハイドレートの解離温度に系統的偏差が生じることが分かった．流体 CO2 と共存するときの CO2 の水への溶解度は温度とともに減少するが，CH4 の場合のようにハイドレートが存在する場合は逆の温度依存性が得られる．また，この逆の温度依存性の原因は，ハイドレートが単独で安定な組成領域における急激なゲストの化学ポテンシャルの変化であることが判明した．

単純な分子の異常な物性に関する理論と計算

さまざまな物質の気液相の物性は、臨界温度と臨界圧力でスケールすることにより互いに比較することができる。これを対応状態の原理と呼ぶ。この観点では、二酸化炭素の 3 重点の温度・圧力は他の物質に比べて抜きんでて高く、二酸化炭素の融点が異常に高いことを示している。二酸化炭素結晶がなぜ異常に安定であるのか、その原因を，自由エネルギー計算を通じて明らかにした.

(1) Xe と CO2 結晶の安定性のメカニズム

分子性結晶である Xe と CO2 の液体と比較した安定性メカニズムの分子基盤を明らかにする目的で，これらの結晶の相挙動を調べた．Xe と CO2 の面心立方結晶の自由エネルギーは凝集エネルギー＋振動の自由エネルギーとして計算し，液体の自由エネルギーは分子動力学シミュレーションによる状態方程式から得た．固体の振動自由エネルギーは調和項と非調和項の和とした．調和振動自由エネルギーは体積の膨張に伴って大きく減少するが，非調和的自由エネルギーは正であり，体積とともに増加することが明らかになった．これはいずれもポテンシャル面が放物線曲線から勾配がより大きくなる方向にずれていることに由来している．非調和自由エネルギーの寄与は比較的小さい．しかし、それは熱力学的に固体を不安定にする一方，力学的安定性を高める役割を果たしていることが判明した．この 2 つの相反する寄与の間の微妙なバランスにより，固液相境界が決まっていることになる．一方，通常の氷では，調和自由エネルギーは体積とともに単調減少せず，さらに非調和自由エネルギーは負であって，CO2 などとは対照的であることも分かった.

氷の物性を支配するアイスルール

氷には非常に多数の多形が知られているが、それらのほとんどがアイスルールと呼ばれる次の規則性に従う。氷の中では、1 つの水分子が隣接する 2 分子に対し水素結合を供与し、別の 2 分子から水素結合を受容する。酸素原子位置が格子点に固定されていても、この要請を満足する分子配置は多数ありうるため、液相と相を接する氷では水分子の配向に自由度があり、配置エントロピーが生じる。すなわち、分子配向がランダムとなる。このような氷を水素無秩序氷と呼ぶ。

しかし、この「分子配向がランダム」という表現は大いに誤解を招く。氷の中のある水分子の配向を 1 つ定めても、隣りの水分子の配向は一意には定まらないという意味ではランダムではあるが、実際にはアイスルールが押しつける制約は分子の集団的配置に制限を加え、ランダムという言葉の印象に反し、氷の中での水分子の配置には直感に反する複雑な相関が生じる[1]。

さらに、アイスルールは結晶成長や相境界に対しても思いもよらない寄与があることが、最近の計算で見えてきた。例えば、氷 Ih と、その水素秩序相(単位胞内の水分子の配向が整列しており、配置エントロピーをもたない相)である氷 XI は、同じ骨格構造(酸素原子の配置)を持ち、しかもどちらもアイスルールを満足する非常に良く似た結晶であるにもかかわらず、互いの間には界面エネルギーが生じうる。このメカニズムを現在調査中である。これに限らず、アイスルールがもたらす意外な物性をひきつづき探求する。

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[2]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[3]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[4]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ため難しい。そこで、我々はカーボンナノブラシに代わる構造として、三次元の極小曲面グラフェンに注目する。極小曲面とは、至るところで平均曲率が 0 である曲面であり、三次元的に周期的な極小曲面はいくつか考案されている。我々はそのうち G 面(Gyroid 面)、P 面、D 面を採用した。グラフェンのネットワーク構造を調節することで、内部空間(空洞)の大きさを変化させることができる。3 種類の極小曲面グラフェンの、さまざまな空洞サイズの系で、空洞に水を充填し、定温定圧分子動力学シミュレーションを行うことで融点を推定した。その結果、ごく限られたサイズ範囲でのみ、水の融点が 0℃よりも高くなることを見出した。この時、水は曲面グラフェンの空洞の形にフィットした、(氷 VI や VII と同様の)二重ネットワーク構造の結晶となる。しかしながら、多くの空洞サイズで、融点は 0℃を下回り、安定な構造はできにくく、極小曲面グラフェンを用いた場合でも精密なサイズ設計が必要であることが判明した[5]。今後は、溶液をこれらの曲面グラフェンの空洞内に導入した場合の物性の変化を調査したい。

水の 2 つの液相を判別する新しい秩序パラメータ

近年、機械学習の流行とともに、分子配置から相を判別する手法が多数提案されている[6]。結合配向秩序を用いた手法は、2 つの分子配置が似ているか否かを予備知識なしに判別できるため、大変重宝されている。しかし、結合配向秩序の値から、人間が実際の分子配置を想像することは不可能である。この点では、動径分布関数を用いて構造を判別するよりもさらに人間の直感から遠い構造識別手法とも言えるだろう。

水には 2 種類の液体構造があり、深く過冷却された水はこれら 2 種類の液相(LDL と HDL)に分離すると推定されている。分子シミュレーションでは、実際にこの液液相分離を再現することも可能である[7]。では、我々はこれらの 2 つの液体のいずれかの構造を見せられたとき、分子配置からそれが LDL であるか、HDL であるかを見分けることができるだろうか。もちろん、結合配向秩序や動径分布関数を使えばこれらは明らかに異なる構造であると言えるが、オッカムの剃刀の思想にもとづき、最も簡潔に 2 者を弁別するには、どこに注目すればいいかを知りたい。例えば、液体の水の構造を見ると、水素結合の形作る 5〜7 員環が大量に存在する。これらの存在比や空間配置は、実際に液体の構造のある側面を捉えているし、人間にもわかりやすいものの一つである。ただし、4 員環や 8 員環も一定割合で両相に出現するので、これらだけで判別すると正確さに欠ける。我々は水素結合の環構造を組みあわせてできる擬多面体構造を用い、過冷却水の構造を分類し計数することで、LDL には頻繁に出現するが HDL にはほぼ出現しない局所構造や、その逆の局所構造をいくつか見付けだし、これらを 2 者を見分ける最もシンプルな構造モチーフとして提案した[8]。

4　発表実績または予定

- ★Masakazu Matsumoto, “Prediction of ice crystals by molecular dynamics simulations”, Symposium “Can ice be described from first principles?”, Norwegian Academy of Science and Letters, Oslo, Norway, March 28, 2025 (Invited).
- ★松本 正和、「氷の網、水のスポンジ」、第 34 回日本 MRS 年次大会、神奈川県横浜市、2024 年 12 月 16 日 (招待・口頭)

5　出版実績または予定

- ★[1] 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**, (2024).
- ★[2] 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**, 39‐47 (2024).
- ★[3] Matsumoto, M., Yagasaki, T. & Tanaka, H. GenIce-core: Efficient algorithm for generation of hydrogen disordered ice structures. *J. Chem. Phys.* **160**, 094101 (2024).
- ★[4] Tanaka, H., Matsumoto, M. & Yagasaki, T. On the phase behaviors of CH4-CO2 binary clathrate hydrates: Equilibrium with aqueous phase. *J. Chem. Phys.* **161**, 214503 (2024).
- ★[5] Tanaka, H. et al. Stability mechanism of crystalline CO2 and Xe. *J. Chem. Phys.* **161**, 084501 (2024).

参考文献

- [1] Matsumoto, M., Yagasaki, T. & Tanaka, H. On the anomalous homogeneity of hydrogen-disordered ice and its origin. *J. Chem. Phys.* **155**, 164502 (2021).
- [2] Koga, K., Gao, G. T., Tanaka, H. & Zeng, X. C. Formation of ordered ice nanotubes inside carbon nanotubes. *Nature* **412**, 802–805 (2001)
- [3] 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)
- [4] Yagasaki, T., Yamasaki, M., Matsumoto, M. & Tanaka, H. Formation of hot ice caused by carbon nanobrushes. *The Journal of Chemical Physics* **151**, 064702 (2019).
- [5] 山田隆史、岡山大学大学院環境生命自然科学研究科 修士論文(2025).
- [6] Doi, H., Takahashi, K. Z. & Aoyagi, T. Mining of Effective Local Order Parameters to Classify Ice Polymorphs. *J. Phys. Chem. A* **125**, 9518–9526 (2021).
- [7] Yagasaki, T., Matsumoto, M. & Tanaka, H. Spontaneous liquid-liquid phase separation of water. Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. 89, 020301 (2014).
- [8] 河野雄太、岡山大学大学院環境生命自然科学研究科 修士論文(2025).

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^2lib」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。昨年度の研究ではフィラメント状態を模したフラグミン結合状態での構造探索を MSES 法で実施し、結合ヌクレオチド（ATP か ADP）に依存した構造空間の違いにより不可逆的なフィラメント形成が実現される分子機構を示した。しかしながら、フラグミンではアクチンフィラメント内での隣接アクチン分子間の相互作用を完全には表現できないことから、今年度の研究では、クライオ電子顕微鏡で解かれたアクチン 5 量体モデルを新たに構築し分子シミュレーションを実行した。

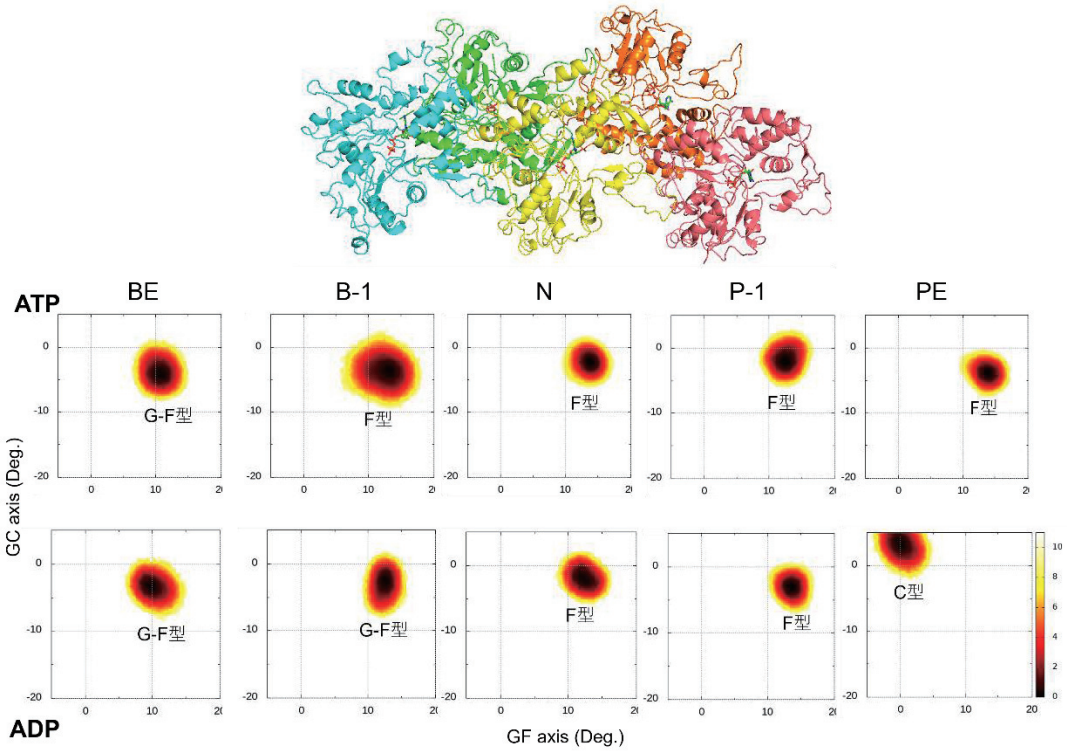
2　研究方法、計算方法

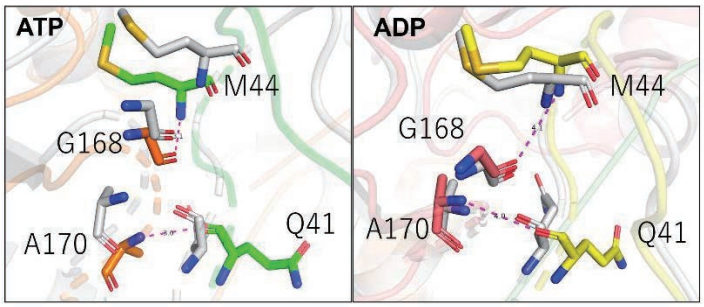
フィラメント状態、特にフィラメント形成に関わる両端付近でのアクチン動態が結合するヌクレオチド（ATP か ADP か）によりどのように依存するかを調べるため、分子動力学シミュレーションによる構造探索を行った。シミュレーションの初期モデルとしては、クライオ電子顕微鏡で解かれた ADP 結合型アクチン 5 量体のフィラメント構造（PDB: 8f8p）を初期配置とした。名古屋大学前田教授らにより解かれたフラグミン結合型アクチン（PDB: 7W4Z の ATP 結合型と PDB: 7W51 の ATP 結合型）の高解像度結晶構造を参考に、ADP 結合型から ATP 結合型モデルを構築した。力場としては AMBER ff99SBildn を用い、3 マイクロ秒のシミュレーションをそれぞれ 3 本ずつ実行した。得られた構造アンサンブルは、小田らにより定義されたアクチン構造をうまく分類する反応座標を用いて自由エネルギー地形の計算などの解析を行った（J Mol Biol 2019）。

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。本研究では、アクチンフィラメント状態を模したアクチン 5 量体について ATP および ADP 結合状態での構造探索を実施した。解析の結果、F 型アクチンに必須の相互作用がなくなるフィラメント両端においてアクチンが構造変化すること、またその変化の大きさが ATP と ADP の違いにより異なりその違いがアクチンの結合と解離のしやすさを説明することを明らかにした（上図）。特に、最近の構造解析において、アクチン結合タンパク質であるコフィリンが結合すると C 型と呼ばれるアクチン解離に適した構造になることが示されたが、アクチンが解離する P 端において ADP 結合状態のみ C 型に遷移すること、それがアクチン間の D-loop と W-loop の相互作用のゆるみにより実現することが示された（下図）。最近フィラメントの両端アクチンでヘテロな構造が解かれている

クライオ電顕構造や Voth らのアクチン 13 量体での分子シミュレーション研究（PNAS 2022）と対比しつつ、その構造起因について解析を行う予定である。





[D-loop]-[W-loop] 相互作用

4　発表実績または予定

1.　森次 圭,「MSES 法によるタンパク質の構造探索」,タンパク質の構造ダイナミクス研究会、横浜、2024 年 5 月 18 日

2. Kenta Omoto, Kei Moritsugu,「Molecular Dynamics Simulation of Actin Filaments 」,第 24 回日本蛋白質科学会年会、札幌、2024 年 6 月 13 日

3.　森次 圭,「生体分子に向けた分子シミュレーション法の開発とその応用研究」,近畿化学協会コンピュータ化学部会 公開講演会 、大阪、2024 年 6 月 21 日

4.　森次 圭,「MD シミュレーションによる創薬研究」, CBI 関西講演会 、大阪、2024 年 8 月 19 日

5　出版実績または予定

1.　Kenta Omoto, Ryotato Koike and Kei Moritsugu, “Nucleotide-Dependent Actin Conformations Govern the Polarity of Filament Formation”, 投稿中

生体内における糖鎖多価相互作用の理論研究

Theoretical study of multivalent interactions of glycans

○能登　香，笠原　康利，大極　光太（北里大 一般教育）

1　研究目的，内容

生体内における認識特異性と結合の定量的解釈を目的に，今年度は 1) タンパク質への結合力がさほど強くない糖鎖が，まとまりとなって認識されることが示唆されているベロ毒素と糖鎖間の多価相互作用と，2）生体内での薬物送達精度向上への基礎情報の提供を目的として，薬物運搬候補分子である環状化合物ククルビット[7]ウリル(CB7)と８種のフェニルアラニン誘導体をゲスト分子とする包接体を対象に，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

1) 五量体構造をもつベロ毒素 B サブユニットの 15 箇所の糖鎖結合部位すべてに糖鎖が結合した結晶構造や，複数の糖鎖が繋がり結合部位を覆う結晶構造(PDB ID: 1bos, 1qnu,2c5c 約 6000 原子)を基に分子動力学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．スナップショット構造について，量子化学計算（FMO-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.

2) 溶媒を考慮した密度汎関数法(PCM-B97-D/6-31G(d))により，CB7 とフェニルアラニン誘導体との包接体の安定構造を求めた．各包接体について 0.5μｓの分子動力学シミュレーションを行い，動的な挙動を確認した．各包接体の安定構造や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（FMO-MP2/aug-cc-pVDZ）を行い，詳細な相互作用を解析した.

3　研究成果

1) 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．これらの結果を第 43 回日本糖質学会年会および日本化学会第 105 春季年会にて発表した.

2) 密度汎関数法により，各 CB7 包接体の内部に各ゲスト分子が入る最安定構造と，CB7 の端に各ゲスト分子が位置する安定構造が得られ，この二つの安定構造のエネルギー差が，実験的に報告されているフェニルアラニン誘導体間の親和性の違いと一致した．また，各包接体について分子動力学シミュレーションによって得られた CB7 と各ゲスト分子間の結合自由エネルギーも，実験的な親和性と一致した．包接体における詳細な相互作用解析（FMO-MP2/aug-cc-pVDZ）を行った結果，CB7 の端に各ゲスト分子が位置する安定構造での静電相互作用と，CB7 の内部に各ゲスト分子が入る最安定構造での分散相互作用が顕著であり，両者のバランスが重要であることが明らかになった．以上の結果を学術論文として発表した.

4　発表実績

1. K. Ueno-Noto, Seina Toyama, Yuki Kono, K. Takano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2024, 97(7), uoae077. DOI: 10.1093/bulcsj/uoae077.
2. ○能登香 “ベロ毒素のリガンド認識における多価相互作用解析” 第 43 回日本糖質学会年会（横浜）2024 年 8 月
3. ○能登香 “病原性細菌感染におけるリガンド多価相互作用の理論研究”日本化学会第 105 春季年会（吹田）2025 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，岡田梨紗，亘唯花（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) 半古典近似に基づく共鳴非弾性軟X線散乱理論計算

(2) MD シミュレーションを用いた水と 3-メチルピリジンの混合物の濃度依存性

２．研究方法，計算方法，研究成果

(1) 半古典近似に基づく共鳴非弾性軟 X 線散乱理論計算

当研究室では様々な液体に対する X 線分光計算を行っている。本研究では単純な水素結合を有する液体であるメタノールを対象に、軟 X 線発光分光計算および共鳴非弾性軟 X 線散乱計算を行った。

これらの発光分光計算において、特に第二周期の原子のような軽い原子で形成される系では、中間状態である内殻正孔状態の動的効果を考慮することは重要である。本研究では半古典的クラマース・ハイゼンベルグ近似式を用いて計算を行った。クラマース・ハイゼンベルグ式とは入射光子の吸収による内殻励起状態の形成と、価電子の内殻正孔への遷移に伴う X 線の放出を統一的に記述するものである。この式に半古典的近似を適用することで計算コストを抑えつつ、振動効果を考慮した発光分光計算を行うことが可能になる。

$$\sigma(\omega,\omega') = \frac{\omega'^{\Gamma_f}}{\omega\pi}\sum_f \left\langle F_{if}^{+}(\omega,\omega'-\omega)F_{fi}(\omega,\omega'-\omega)\right\rangle \tag{1}$$

$$F_{fi}(\omega,\omega'-\omega) = -i\alpha\sum_n \frac{\tilde{D}_{ni}(R)}{\omega - E_{ni}(R) + i\Gamma}\left(\int_0^\infty dt'\tilde{D}_{fn}^{+\prime}(t')e^{i\int_0^{t'}d\tau E_{nf}(\tau)}e^{-i[\omega-E_{ni}(R)]t'}e^{-\Gamma_f t'}e^{i\omega' t'}\right) \tag{2}$$

液体メタノールモデルの MD シミュレーションを実施し、その結果から二量体モデルを抽出した。この二量体モデルを基に、XES および RIXS スペクトルの理論計算を行い、得られたスペクトルを先行研究の結果と比較した。

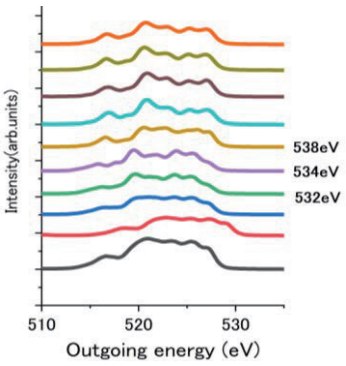


図 1　メタノール二量体理論 RIXS スペクトル

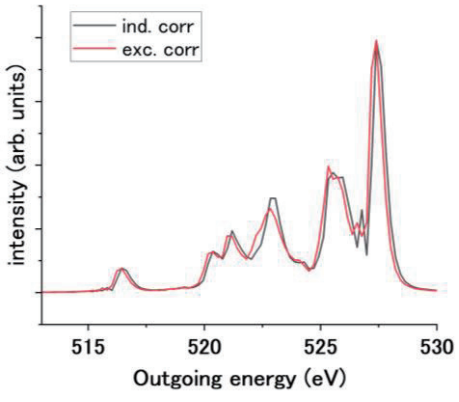


図 2　メタノール二量体理論 XES スペクトル

RIXS スペクトルに関して、本研究結果は、先行研究と比較してエネルギーシフトが見られず、また入

射光エネルギーに対するスペクトル変化が鈍化していた。対象領域では本研究で採用した二量体モデルの酸素間距離が先行研究のモデルより短く、相互作用がより強くなったことでピークが広がりを持つようになったと推察される。

(2) MD シミュレーションを用いた水と 3-メチルピリジンの混合物の濃度依存性

水溶液の物理化学的特性を支配する因子として水素結合は極めて重要である。その本質の理解を深めることにより様々な研究分野に応用することが期待される。本研究では、水と有機化合物の混合溶液における水素結合の挙動について赤外分光法と理論計算を用いて研究をすすめた。有機化合物として、3-メチルピリジン（3MP）をとりあげた。この化合物は、水溶液中においてピリジン環にある窒素原子のローンペアと水分子の間で OH…N 水素結合が形成されることが知られている。

まず、様々な濃度の混合溶液を用いて ATR FT-IR 測定を行った。1029 cm^{-1} の振動に該当するピリジン環の面内変角振動のピークが水の割合が多くなるほど高波数側にシフトすることが分かった。このピークシフトは、ピリジン環を持つほかの有機化合物でも同様な結果が得られた。また、双極子モーメントが小さいほど形成される水素結合は弱いことから溶媒をクロロホルムに変えて実験を行った。ピークシフトは水の時に比べて小さくなったため,このピーク変化は水素結合によるものだと考えた。

次に、水分子と 3MP 分子、合計 5000 分子の濃度の異なる水溶液モデルを複数作成し、MD シミュレーションを実施した。平衡化を行ったところ、低水濃度領域では水と 3MP が満遍なく混ざっている様子が観測されたのに対し、高水濃度領域はそれぞれの分子が固まっている様子が見られた。

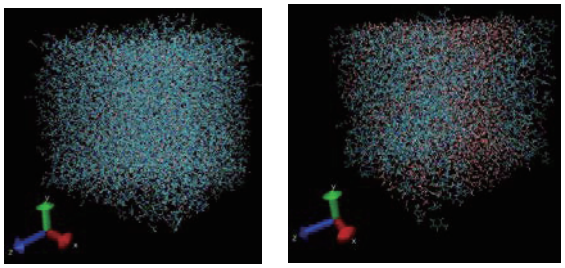


図 3　水/3MP 混合溶液の MD シミュレーションの結果。低水濃度領域（左）、高水濃度領域（右）

３．発表実績または予定

岡田, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都

島, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都

亘, 第 18 回分子科学討論会, 2024 年 9 月, 京都

島, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 11 月, 姫路

高橋, IWP-RIX2024, 2024 年 7 月, Switzerland

４．出版実績または予定

★N. Shima et al., Chem. Phys. Lett., **852**, 141521(5 pages) (2024)

K. Hiromori et al., J. Phys. Chem. C, **128**, 21767 (2024)

W. Ding et al, J. Mol. Liquids, **419**, 126791(9 pages) (2025).

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、陳　露瑩、アラグアニ　ハナン、呉　昊、藤野　智大、黄 芷涵、程　雨荷、周　澄、李　嵐淑、蒋　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

タンパク質やペプチドは酵素によるリン酸化、グリコシル化、S-ニトロソ化、イソプレニル化などの翻訳後修飾を受けることによって完成する。この翻訳後修飾の一種としてトリプトファンのインドール C3 位のイソプレニル化に伴う分子内環化反応がある。環化様式の違いにより 2 種類のトリプトファン環化体(Exo 環化体と Endo 環化体)が生じる(図 1)。

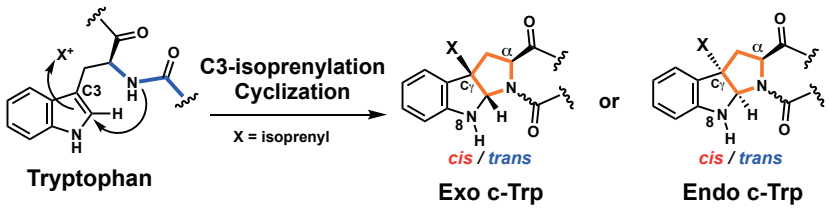


図 1 翻訳後修飾によるトリプトファンのイソプレニル化と環化反

これらのトリプトファン環化体ジアステレオマーはプロリンと同様なピロリジン環構造を有するため、三級アミドとピロリジン環パッカリングの 2 つの平衡に由来する構造異性体が存在する。三級アミド平衡は二種類のアミド立体配座間(*cis* 型と *trans* 型)の平衡であり(図 2 a)、ピロリジン環パッカリング平衡は二種類のピロリジン環立体配座間(Cγ-*exo* 型と Cγ-*endo* 型)の平衡である(図 2 b)。プロリンの場合にはこれらの立体配座平衡を制御することは困難であり、合計 4 種類の立体配座の平衡混合物となっている。一方、トリプトファン環化体(図 1)のアミド結合は近傍の N8 位やα位への置換基導入により制御可能であり、また、二種類の環化ジアステレオマーである Exo 環化体と Endo 環化体では、ピロリジン環構造の志向が異なると期待される。すなわち、トリプトファン環化体は特定のプロリン立体配座を選択的に構築する可能性がある。そこで、トリプトファン環化体の三次元構造やその制御について詳細な研究を行った。

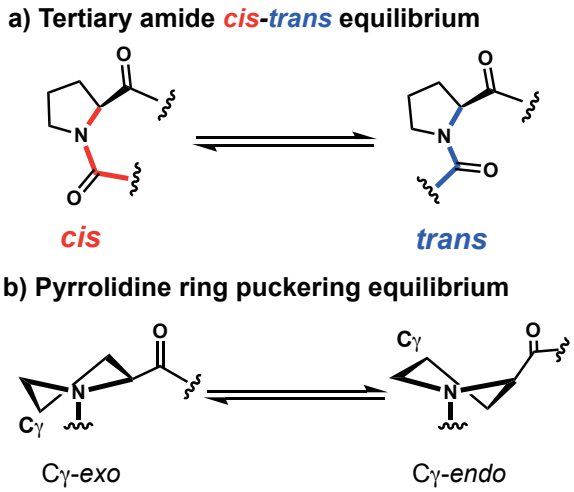


図 2 ピロリジン環による 2 つの立体配座平衡

本研究では（1）トリプトファン環化体の構造制御により 4 種類のプロリン立体配座を選択的に構築することを目指した。また、このトリプトファンのイソプレニル化修飾はペプチド三次元構造の劇的な変化をもたらすはずである。そこで（2）トリプトファン環化体を含む天然のペプチドである $ComX_{RO-E-2}$ フェロモンの誘導体について、トリプトファン環化体によって構築される三次元構造を吟味し、トリプトファンのイソプレニル化翻訳後修飾の生物活性に与える効果を推定することを目的とした。

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)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。各種溶媒効果を含めるために、IEFPCM 溶媒和モデルを用いた。また、得られた最適化構造に関して、ドナーアクセプター相互作用の強さを見積もるために、NBO6 解析を行った。

3　研究成果

3.1　トリプトファン環化体の構造制御によるプロリン立体配座の網羅的構築

Boc-L-cW-A-OMe(cW:トリプトファン環化体)の配列をもつ 3 種のモデルトリペプチドを Exo 環化体と Endo 環化体のそれぞれについて合成し、それらの三次元構造を NMR と分子動力学計算により解析した。その結果、Exo 環化体と Endo 環化体はそれぞれ *trans* / Cγ-*exo* 型と *cis* / Cγ-*endo* 型の立体配座を好むことが明らかとなった(図 3, Exo-1, Endo-1)。つまり、トリプトファン環化体のピロリジン環構造は、Exo 環化体と Endo 環化体のそれぞれにおいて異なる様式で、かつ、高度に固定されていた。よってこの構造特性を活かし、アミド *cis-trans* 平衡をさらに制御するために N8 位もしくはα位への置換基導入を行った（図 3）。その結果、N8 位へのカルバモイル基の導入により、ピロリジン環構造の性質はそのままで、*cis*-アミド選択性が向上し、Exo 環化体と Endo 環化体のそれぞれによって *cis* / Cγ-*exo* 型と *cis* / Cγ-*endo* 型の立体配座の選択的構築を達成した(図 3, Exo-2, Endo-2)。さらに、α位へのメチル基導入により *trans*-アミド選択性が向上し、Exo 環化体と Endo 環化体によって、*trans* / Cγ-*exo* 型と *trans* / Cγ-*endo* 型の立体配座を選択的に構築した(図 3, Exo-3, Endo-3)。以上、新たにデザインした 4 種類のトリプトファン環化体により、三級アミド平衡とピロリジン環パッカリング平衡を同時に制御し、4 種類のプロリン立体配座の網羅的かつ選択的な構築を達成した。

また、DFT 計算によって、Exo1 と Endo-1 の *cis*-アミドと *trans*-アミドそれぞれの最安定構造を求め、NBO6 によって解析した(図 4)。その結果、Exo-1 の場合には $n \rightarrow \pi^*$相互作用と分子内水素結合によって *trans*-アミドが安定化される一方で、Endo-1 の場合には *trans*-アミドを安定化する $n \rightarrow \pi^*$相互作用と分子内水素結合が存在せず、代わりに *cis*-アミドを安定化する分子内水素結合が存在することが示唆された。

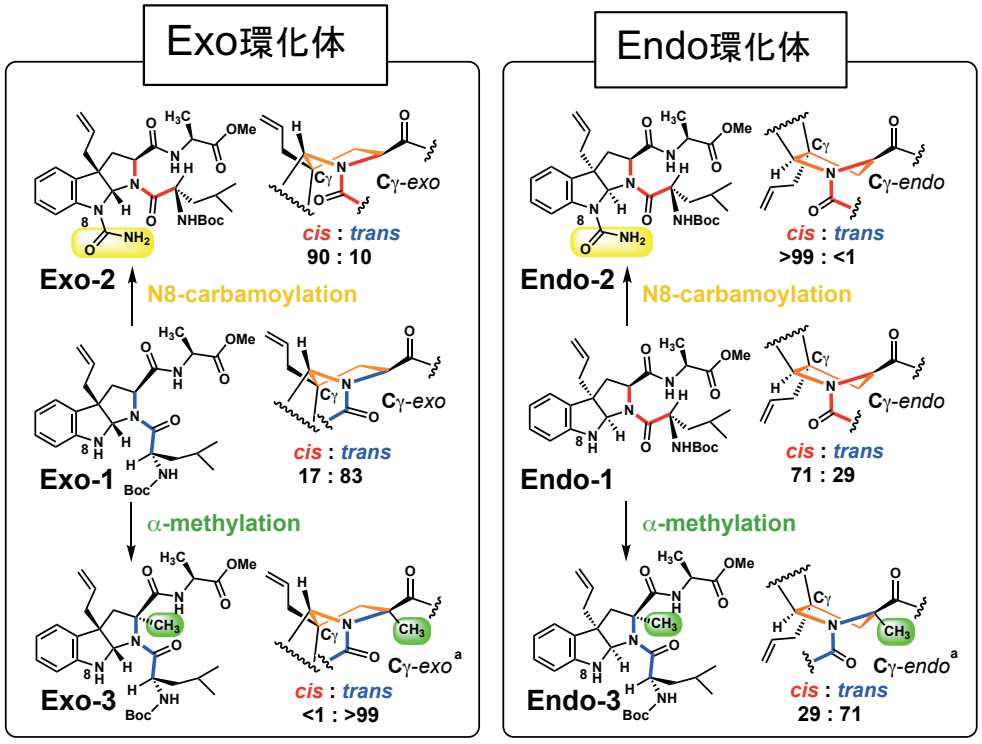


図 3　トリプトファン環化体による 4 種類のプロリン立体配座の構築

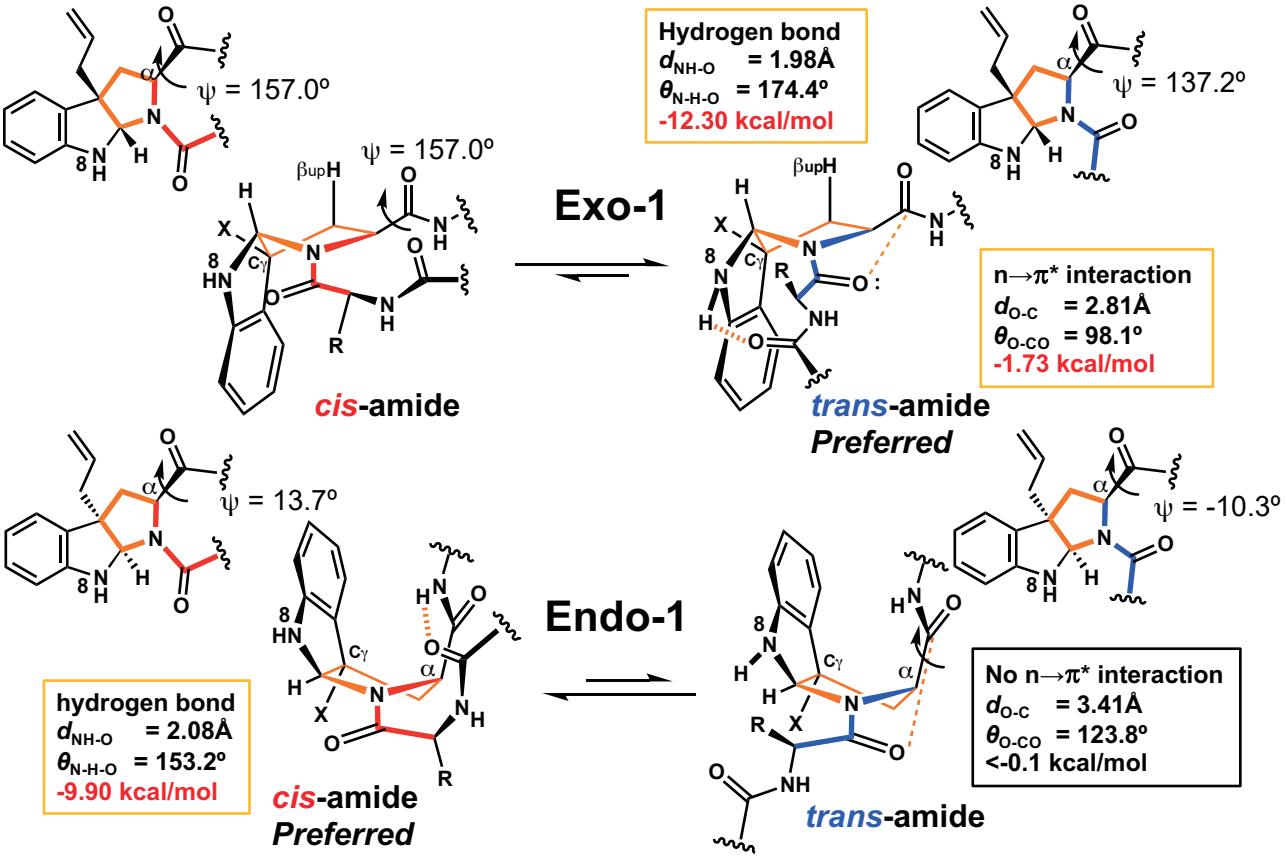


図 4　DFT 計算による Exo-1 と Endo-1 のドナーアクセプター相互作用解析

3.2　$ComX_{RO\text{-}E\text{-}2}$ フェロモン誘導体の三次元構造と生物活性の関係

$ComX_{RO\text{-}E\text{-}2}$ は枯草菌 RO-E-2 株の細胞密度依存的な遺伝子発現を担っているクオラムセンシングフェロモンであり、イソプレニル化修飾を受けたトリプトファンの endo 環化体を含むヘキサペプチド(G-I-F-cW-E-Q)である(図 5)。興味深いことに、Endo 環化体を中央に含むトリペプチド F-cW-A も活性をもつことが報告されており、Endo 環化体が構築するペプチドの三次元構造が生物活性に必要であると考えられる(Tsuji, F. *et al. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, 4041-4044)。そこで F-cW-A とその誘導体を合成し、NMR による三次元構造解析、および生物活性評価を行った。その結果、Endo 環化体によって構築される *cis* / Cγ-*endo* 型のプロリン立体配座と、このとき Endo 環化体のαH と N 末側フェニルアラニンのフェニル基との間で生じる CH-π相互作用が生物活性に重要であることが示唆された(図 6)。

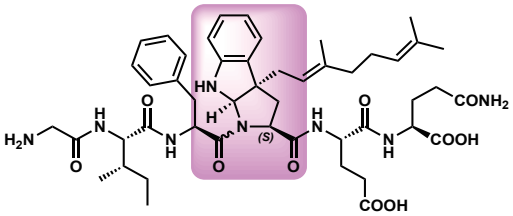


図 5 $ComX_{RO\text{-}E\text{-}2}$ フェロモンの構

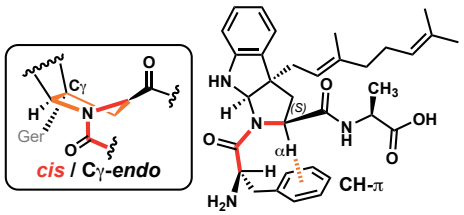


図 6 F-cW-A の CH-π相互作用

4　発表実績

学会発表

１）第 61 回ペプチド討論会（名古屋大学）２０２４年 10 月 29 日　ポスター発表　P-002
An N-*ortho*-nitrobenzylated benzanilide amino acid enables control of the conformation and membrane permeability of cyclic peptides
〇Yuko Otani, Asami Ichinose, Xihong Wang, Zhihan Huang, 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, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,Osaka University)
２）第 61 回ペプチド討論会（名古屋大学）２０２４年 10 月 29 日　ポスター発表　P-013
Stimulus-responsive conformational control and self-assembly of artificial peptides utilizing benzyl protecting groups
Jiameng Liu, Shohei Ishikawa, Takamasa Sakai, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada (Graduate School of Pharmaceutical Sciences,The University of Tokyo, Graduate School of Engineering,The University of Tokyo)

3)第 19 回 有機化学系担当教員会議(神戸学院大学ポートアイランドキャンパス)２０２４年１０月２６日「有機化学は簡単な学問ではない。その原点とこれから」大和田智彦

4)第 68 日本薬学会関東支部大会（新潟薬科大学）２０２４年 9 月 15 日　口頭発表　D-07
刺激依存的にハイドロゲルを形成するペプチドの創製
○劉 家濛、尾谷 優子、大和田 智彦（東大院薬）

5)第 31 回肝細胞研究会（東京大学弥生講堂）２０２４年 7 月 27 日　口頭発表　05-3
抗肝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と作用機序検討
○陳 露瑩、木戸 丈友、宮島 篤、大和田 智彦（東京大学薬学系研究科、東京大学定量生命科学研究所）

★6)大学院講義（工学院大学）２０２４年７月２２日化学応用学特論 A
「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

★7)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)

★8)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 瀅、尾谷 優子、大和田 智彦（東大院薬）

★9)日本薬学会第 144 年会(パシフィコ横浜・横浜)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）

10)日本薬学会第 144 年会（パシフィコ横浜・横浜）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 楫泓、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 剣平、楠原 洋之、大和田 智彦（東大院薬）

11)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 剣平、楠原 洋之、大和田 智彦、尾谷 優子(東大院薬)

★12)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）

論文発表

★1) Generation and Application of All Possible Conformations of Cyclic Tryptophan within and beyond Post-translational Modification
Akitomo Kasahara, Ryo Yamada, Tadashi Hyodo,Kentaro Yamaguchi, Yuko Otani, Shimpei Sumimoto, Masahiro Okada, Tomohiko Ohwada
J. Org. Chem., 2025, 90, 1, 623–635 DOI: 10.1021/acs.joc.4c02532
https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.4c02532

★2) Synthesis of Stable Hypervalent Bromine(III) Complexes by In Situ Oxidation with Lewis Acids Containing sp-Hybridized Nitrogen
Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada
Organic Letters, 2024, 26, 46, 10025-10029. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c03881
https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.orglett.4c03881

3) N-ortho-Nitrobenzylated Benzanilide Amino Acid Enables Control of Conformation and Membrane Permeability of Cyclic Peptides
Yuko Otani, * Asami Ichinose, Xihong Wang, Zhihan Huang, Akitomo Kasahara, Mayumi Ishii, Eri Watanabe, Kayoko Kanamitsu, Kempei Tai, Hiroyuki Kusuhara, Takumi Ueda, * Koh Takeuchi and Tomohiko Ohwada *
Chemical Communications, 2024, 60, 9242 - 9245. DOI: 10.1039/D4CC02738H
https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2024/CC/D4CC02738H

★4) Complete Amide Cis-Trans Switching Synchronized with Disulfide Bond Formation and Cleavage in a Proline-Mimicking System
Yuhe Cheng, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada,* Yuko Otani *
Chemical Communications, 2024, DOI: 10.1039/D4CC01096E
https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2024/CC/D4CC01096E

5) Effect of N-o-nitrobenzylation on conformation and membrane permeability of linear peptides.
Zhihan Huang, Mayumi Ishii, Eri Watanabe, Kayoko Kanamitsu, Kempei Tai, Hiroyuki Kusuhara, Tomohiko Ohwada, and Yuko Otani
Bioorganic Chemistry, 2024, 145, 107220 DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107220
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107220

6) 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

★7) 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, Issue5, January 22, e202303393. Open Access.
Abstract: http://dx.doi.org/10.1002/chem.202303393

酸化グラフェンの構造探索と XAS シミュレーション

Structural exploration of graphene oxide and XAS simulation

○佐々木　岳彦、徐　浩然（東大院新領域）

1　研究目的

我々は、UVSOR　BL３U において、液体試料の軟 X 線吸収分光法（XAS）測定[1,2]を行っている。XAS シミュレーションを行う上で、溶媒分子と溶質イオンまたは分子との相互作用を考慮することは不可欠である。これらの相互作用は、溶液特性、特に溶解度、溶解速度、そして全体的な挙動を決定する上で極めて重要であり、XAS スペクトルのシミュレーションと実測値との比較によりこれらを明らかにすることが期待される。対象とする溶質分子としては、有機分子（酢酸エチル、１－メチルイミダゾール）、無機分子 $Mo(CO)_6$ および酸化グラフェンについてのシミュレーションを行った。酸化グラフェンに関しては、構造モデルの探索も併せて行った。

2　研究方法、計算方法

本研究では、UVSOR の BL3U において、液体試料の N K 端、C K 端、および O K 端 XAS 測定を実施した。酸化グラフェンの構造探索に関しては、GRRM17 および Gaussian16 を用いて行った。XAS シミュレーションのために、真空中の個々の分子の計算モデルを構築した。構造最適化は、Gaussian16 を用いて B3LYP/6-311+g(d)汎関数および基底関数を用いて実施した。更に、MD プログラム（GROMACS）を用いて溶媒和構造を求めた。XAS シミュレーションは FDMNES プログラム[3]を用いて行った。

3　研究成果

酸化グラフェンは、触媒担体としても広く利用されており、興味深い物質であること、および水溶性である性質を利用して水溶液についての C　K 端 XAS スペクトルの測定を行った。計算化学シミュレーションを行うためにも、適切な構造モデルを求める必要がある。そのために、GRRM17 と Gaussian16 を利用した構造探索を行った。図 1 に、修飾グラフェンシートモデルに、炭素ボイドを導入し、カルボニル基で終端した $C_{32}H_{14}O_{16}$ について求められた最安定構造及び低エネルギー状態の構造を示す。

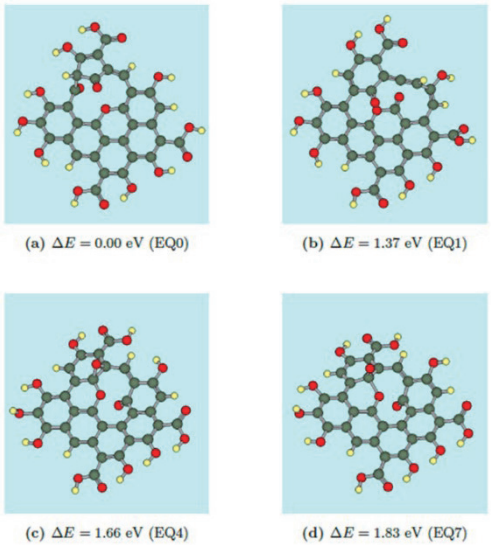


図 1　$C_{32}H_{14}O_{16}$ について求められた低エネルギー状態

XAS スペクトルシミュレーションに関しては、小分子を対象として検討を行っている。XAS シミュレーションは、真空中の孤立分子構造、並びに、溶媒分子を含めた集合体の構造を求めて、シミュレーションを行い、実測スペクトルとの比較を行った。溶液状態に関しては、GROMACS を使用して MD シミュレーションを実行した。温度は Nosé-Hoover サーモスタット法で制御し。圧力は Parrinello-Rahman 法で調整した。周期境界条件と粒子メッシュ Ewald 法を使用して、1 fs の時間ステップで実行した。ユニットセル

は、100 個の水分子と 1 個の酢酸エチル分子で構成される。ランダムに分布した構造は、NVT 条件で 150K で 100 ps、NPT 条件で 298.15K、1 atm で 2000 ps 実行されるシミュレーションによって最適化した。平衡構造は、2 ns のシミュレーション時間中に 1 ps ごとに構造をサンプリングすることによって得た。図 2 に、異なる試料の N K 端、C K 端、O K 端の XAS スペクトルと FDMNES シミュレーションを示す。真空中の酢酸エチル分子 1 分子のシミュレーションでは、実験データとかなり異なる形状を示しているが、周囲に水分子を導入することで、スペクトル形状は大幅に改善した。1-メチルイミダゾール、$Mo(CO)_6$ の試料についても、溶媒環境を導入することでスペクトル再現性が改善され、溶媒分子との相互作用がシミュレーションの精度向上に重要な役割を果たしていることを示している。現在は、シミュレーション結果の DOS 解析により、XAS スペクトルのピークと遷移の対応付け、並びに、酸化グラフェンについてのシミュレーションに取り組んでいる。

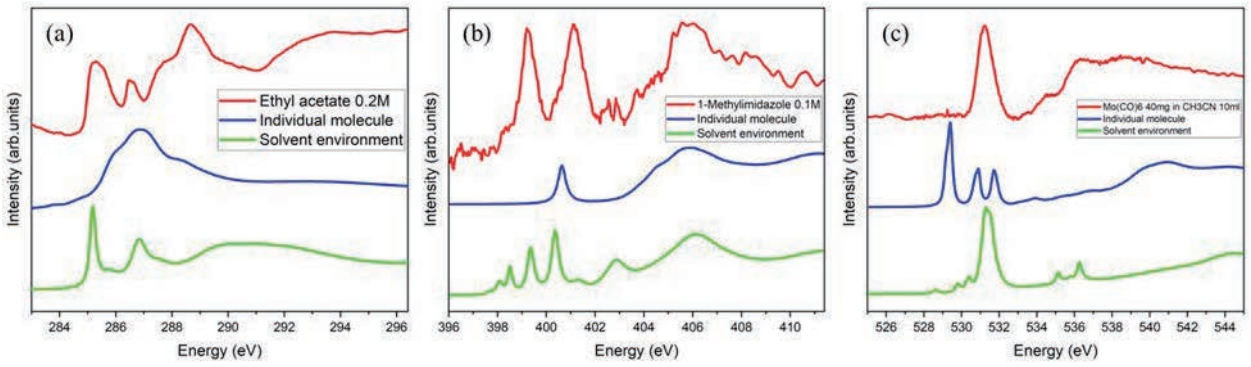


図 2 (a) 酢酸エチル水溶液　C　K 端　(b)1－メチルイミダゾール水溶液　N　K 端　(c)　$Mo(CO)_6$ アセトニトリル溶液　O　K 端 の XAS スペクトル（赤）、孤立分子（青）、溶液状態（緑）のシミュレーション結果

参考文献

[1] Nagasaka, Masanari, et al. "Development of a liquid flow cell to measure soft X-ray absorption in transmission mode: A test for liquid water." *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena* 177.2-3 (2010): 130-134..

[2] Nagasaka, Masanari, Hayato Yuzawa, and Nobuhiro Kosugi. "Development and application of in situ/operando soft X-ray transmission cells to aqueous solutions and catalytic and electrochemical reactions." *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena* 200 (2015): 293-310.

[3] Bunău, O., Aline Y. Ramos, and Yves Joly. "The FDMNES code." (2024): 752-757.

4　発表実績または予定

★日本化学会 第 105 春季年会, 2025 年 3 月関西大学、Haoran Xu and Takehiko Sasaki, “XAS Measurements and Simulations for Aqueous Solutions of Organic Compounds”

5　出版実績または予定

現在投稿準備中

Protesin: Energy, Heat and Signal Flow
Proteins: Energy, Heat and Signal Flow

○倭　剛久、木村　明洋、在田　陽一、大久保　雄大、斎藤　詩恋、吉村　風汰、
矢津田　直人（名大・院理）

1　研究目的、内容　温暖化を伴う地球環境の急速な変動リスクが顕在化する現代において，生物の温度環境への適応はますます重要な課題になりつつある．このような背景のもとで，分子から個体に至るまで広範なレベルで温度環境や熱と生命の関わりが研究されている．特に，タンパク質分子内部，およびタンパク質と溶媒環境の間にどのような熱エネルギーの流れが生じているのかを理解することは，温度環境と生命との連関に関して分子論的に基盤を与えるだろう．また，分子内におけるアミノ酸残基間の相互作用やタンパク質のアロステリズム，あるいは情報伝達機構の研究にあらたな突破口が開けるかもしれない．ところが，「タンパク質分子内部で熱エネルギーがどのように流れるのか？」といった基礎的に問いに対してさえ，明確な解答は得られていないのが現状である．このような状況下で，計算機シミュレーションに基づいた「タンパク質、およびタンパク質ー溶媒間の熱流の解析」の重要性が浮かび上がってくる．

2　研究方法、計算方法

タンパク質の構造モデリング・サンプリングは AlphaFold2, Namd[出版実績 1]，および Amber[出版実績 2]を用い，熱エネルギー輸送物性の解析には Curp (https://curp.jp)を用いた[出版実績 2].

3　研究成果

部分的に天然変性部位を含むタンパク質の構造アンサンブルを実験と理論により特徴づけた[出版実績 1]. また，球状タンパク質の残基間相互作用のタイプごとに局所熱輸送係数を計算した[出版実績 2].

4　発表実績または予定

★ [1] T. Yamato, Telluride Science Research Center Workshop on Protein Dynamics (invited), Telluride, CO, USA, Jul. 28—Aug. 1, 2025.

★ [2] T. Yamato, “Intramolecular thermal transport of proteins and energy dissipation at the protein-solvent interface (invited)”, Pachfichem Symposium, “Biomolecules at interfaces defining the cellular environment: From conformational dynamics to informatic approaches”, Honolulu, HI, USA, Dec. 15—16 (2025)

5　出版実績または予定

★ [1] A. Bonucci, T. Wang, H. Baroudi, E. Etienne, G. Gerbaud, E. Mileo, G. Parsiegla, T. Yamato, B. Gontero, H. Launay, V. Belle, B. Receveur-Brechot, “Hidden protein disorder: deciphering the structural organization and dynamics of a non-canonical CP12 from diatom *Thalassiosira pseudonana”*, ***FEBS Journal*** (in press)

★ [2] T. Wang, T. Yamato, W. Sugiura, “Thermal energy transport through nonbonded native contacts in protein”, ***J. Phys. Chem. B*** (2024) **128**, 8641—50.

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，大澤弘和，伊奈洸輝，三瀬なずな，
小柳津皓介，塩野谷有丘，山田遥人（静岡大・工）

1　研究目的

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６年度には，以下に示す研究を行った。

2　水溶性高分子ポリビニルアルコールにおける非晶部のモデル構築と相転移の解析

水溶性高分子であるポリビニルアルコールは良好な水溶性を示すだけでなく，優れた生分解性や製膜加工性を有している。それにより，幅広い分野で活用され，近年も包装資材などとして需要が拡大している。その一方，内包物の多様化により，包装資材であるポリビニルアルコールも様々な機能が求められ，添加剤の選定や配合量といった材料設計の重要性が増している。それに対する理解を深めるための手法として，分子動力学シミュレーションは有力な手法の１つと考えられる。そのためには，添加剤が存在するとされるポリビニルアルコールの非晶部分の精密な分子モデル構築が重要であると考えられる。そこで本研究では，結晶性高分子であるポリビニルアルコールの相転移に着目し，実験から得られる指標を参考に，分子動力学シミュレーションを用いて非晶部の分子モデル構築の検討を行うとともに，相転移における分子的振る舞いを明らかとすることを目指した解析を行った。

2.1 計算方法

本研究におけるポリビニルアルコールは末端水酸基の運動を抑制することを目的としてメチル基を導入した構造を用い, 重合度と本数を様々に設定して計算を行った。非晶部構築におけるアニーリング法としては，最初に高温高圧条件(1000 K, 100 bar)でランダムな配置としながらボックスサイズの適正化を行い，800 K から 200 K まで 25 乃至 50 K 間隔で降温した。各温度で 40 ns の平衡化計算を行った後，10 ns の MD 計算を行い，平均密度を算出した。力場には gaff を選定し，MD の実行には AMBER を用いた。

2.2 結果と考察

重合度 160 のポリビニルアルコール 30 本から成る系の平均密度の温度依存性と，二次微分値を算出しスプライン補間したグラフを，それぞれ図１の上側と下側に示す。計算で得られた平均密度は 300 K において 1.266 g cm^{-3} であり（図１上），実測値（1.269 g cm^{-3}）と良い一致を示していることから，計算の設定は十分に妥当であると考えられる。そこで，平均密度の温度依存性からガラス転移点(T_g)と融点(T_m)を見積もるため，平滑化を伴う二次微分計算法［A. Savitzky and M. J. E. Golay, *Anal. Chem.* **36**, 1627 (1964)］を用いて二次微分値

を算出し，スプライン補間を行った（図１下）。その結果，300–650 K の範囲で極小点と極大点が見られた。このうち前者（425 K）はガラス転移点と考えられ，実測（358 K）と比較的よく一致した。一方，後者（622 K）は融点と考えられる。今後，降温条件による計算値の変動などについて，解析を進める予定である。

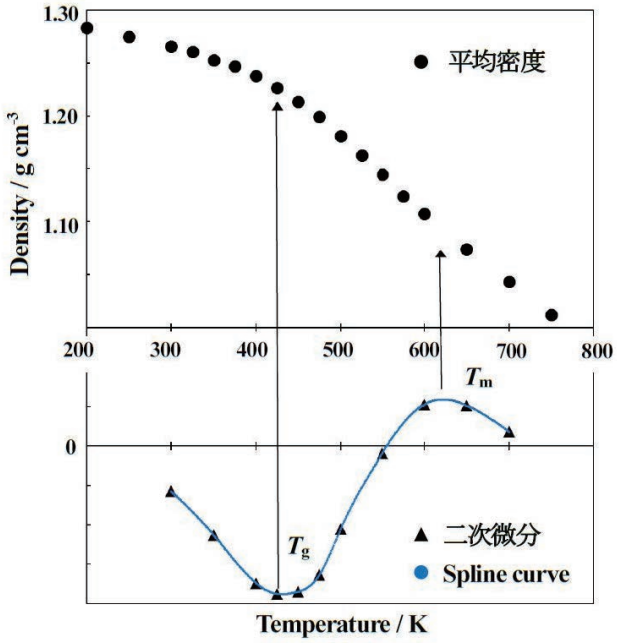


図１：重合度 160 のポリビニルアルコール 30 本から成る系の降温による密度の変化（上側）と，その２次微分およびスプライン補間による曲線。

3　出版・発表実績（令和６年度）

Hajime Torii, *Pure Appl. Chem.* **96**, 579-595 (2024).

★ Hajime Torii and Tomoka Akazawa, *J. Phys. Chem. A* **128**, 5146-5157 (2024).

★ Hajime Torii, Shumpei Sadai, Yoshifumi Hashikawa, Yasujiro Murata, and Yuka Ikemoto, *J. Phys. Chem. A* **128**, 10867-10874 (2024).

★ 小柳津，鳥居，第 26 回理論化学討論会，2024 年 5 月，つくば.
塩野谷，北村，鳥居，第 26 回理論化学討論会，2024 年 5 月，つくば.
北村，鳥居，第 26 回理論化学討論会，2024 年 5 月，つくば.

★ Hajime Torii, 8th JCS International Symposium on Theoretical Chemistry, June 2024, Sapporo.

★ 伊奈，鳥居，第 50 回生体分子科学討論会，2024 年 6 月，横浜.

★ 鳥居，貞井，橋川，村田，池本，第 18 回分子科学討論会，2024 年 9 月，京都.

★ 鳥居，赤澤，第 46 回溶液化学シンポジウム，2024 年 10 月，千葉.

★ 三瀬，鳥居，第 46 回溶液化学シンポジウム，2024 年 10 月，千葉.

★ 大澤，北村，鳥居，第 38 回分子シミュレーション討論会，2024 年 12 月，姫路.

★ 大澤，北村，鳥居，第 47 回ケモインフォマティクス討論会，2024 年 12 月，金沢.

★ 伊奈，鳥居，第 47 回ケモインフォマティクス討論会，2024 年 12 月，金沢.

柔らかい分子集合体の分子シミュレーション

Molecular Simulations for Soft Molecular Assemblies

○渡辺 豪、佐藤 俊輔、關 拓和、石橋 広一朗、篠崎 雄大、馬場 ひとみ、
片山 哲、指方 万智、野口 智希、(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、次のような柔らかな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と新物質探索のための分子ライブラリ創成

– 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。

そこで本研究では、巨大な誘電率異方性が報告されているネマチック液晶の発現機構を理解するため、全原子分子動力学シミュレーションを用いて、強誘電ネマチック液晶相における分子集合状態に関する新たな知見を得ることを目指す。対象とする液晶分子は、ある温度を境に誘電率異方性が大きく異なる液晶相へと転移することが実験で確かめられているので、その現象を再現するシミュレーションモデルの構築を行い、分子スケールにおいて構造や物性がどのように変化しているかを解析する。

さらに強誘電性を発現するネマチック液晶の分子ライブラリ（分子構造、強誘電性の発現有無や温度領域、分子動力学シミュレーションから得られる物性値などの情報を格納）を構築し、機械学習を用いることで、強誘電性発現のための分子設計指針を獲得する。

[1] H. Nishikawa, H. Kikuchi *et al*., *Adv. Mater*. **2017**, *29*, 1-8.

[2] R. J. Mandle *et al*., *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1-12.

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、分子構造のみから結晶構造を予測できる計算科学的手法

の確立が期待されているが、有機結晶特有の構造的自由度の高さに起因して挑戦的課題として認識されている。

そこで、本研究では有機半導体のπ共役骨格の 2 次元のパッキング構造を予測可能な機械学習モデルを構築し、分子シミュレーション手法と組み合わせることで結晶構造予測の実現を目指した。

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我々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と新物質探索のための分子ライブラリ創成

まず、降温過程で順に等方性液体相、N 相、N_F 相を発現する RM734(分子構造は図 1(a))を対象として、分子動力学シミュレーションによって等方相－ネマチック相転移が再現可能かを調べた。原子電荷には孤立分子系で得られた restrained electrostatic potential 電荷、分子力場には generalized Amber force field を適用した。初期構造は X 線結晶構造解析によって得られた単位格子の構造を三次元的に分子数が 1920 となるように積層して作成した。初期構造に対してエネルギー極小化計算と高温での構造緩和計算を行い、等方性液体相である 523 K から 383 K まで 10 K の温度間隔にて降温過程の計算を実行した。そして、配向秩序性を表す二次の配向秩序パラメータ、系の流動性を示す拡散係数の温度依存性を解析した。

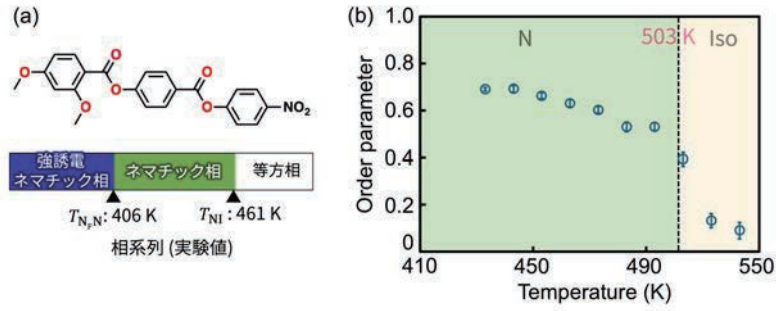


図 1 (a) 液晶分子 RM734 の分子構造と(b) 二次の配向秩序パラメータの温度依存性

降温過程における配向秩序パラメータの温度依存性を図 1(b)に示す。503 K で値の不連続な変化が観察され、等方相–ネマチック相転移が示唆された。拡散係数のアレニウス・プロットにおいても 503 K で温度依存性の変化が確認され、この結果は前述の相転移を支持するものであった。また、403 K 付近でも異なる温度依存性の変化が見られ、実験で報告されている N 相から N_F 相に対応する状態へ相転移したと考えられる。この傾向は、N_F 相を発現する別の液晶分子 DIO と同様であった。明確な N_F 相の構造を再現するには至っていないため、現在は電場印加の MD シミュレーションに取り組んでいる。

また、強誘電ネマチック液晶を発現する分子ライブラリには、既報の 314 分子について、相系列と分子構造情報を格納した。分子構造については、数種類の二次元分子記述子、三次元分子記述子で表した。試験的に、分子構造情報を説明変数、強誘電ネマチック相の発現有無を目的変数とする機械学習モデルを構築したところ、正答率が約 90%となった。

3.2 有機半導体単結晶の集合構造予測

既報の有機半導体 210 分子の結晶構造から、分子構造と 2 次元パッキング構造の自作のライブラリを作成した。本ライブラリを用いて分子が電荷輸送に有利なヘリングボーン(HB)様式のパッキング構造を取るかを予測する機械学習モデル(図 2)を構築した。分子記述子としては、166 種類の分子の部分構造の有無で決定する 1/0 のフィンガープリントである MACCS keys と、分子の立体構造と原子電荷から計算される 1826 種類の物理化学パラメータで表現する Mordred の 2 種類を用いた。また機械学習モデルとしては、Artificial Neural Network (ANN)、LightGBM、Random Forest (RF)の 3 種類を採用して、各分子記述子との全ての組み合わせを検討した。モデルを解釈するために SHAP (SHapley Additive exPlanations)値を算出し、予測に寄与している特徴量の同定を目指した。

– 次に、各分子記述子と機械学習モデルの組み合わせによるテストデータと学習データに対する正解率を求めた。その結果、テストデータに対する正解率は、分子記述子 Mordred と機械学習モデル LightGBM の組み合わせが最も高い値(91.4 %)を示したが、学習データとの正解率の乖離が大きく、学習時の過学習が懸念された。

そこで学習精度の高さとモデルの信頼性の観点から分子記述子 MACCS keys と機械学習モデル LightGBM の組み合わせに注目し、モデル解釈を目指して SHAP 値を算出した。そして、SHAP 値の大きい値を示す特徴量から、有機半導体分子において HB パッキング構造の発現に寄与する可能性がある部分構造について知見が得られた。

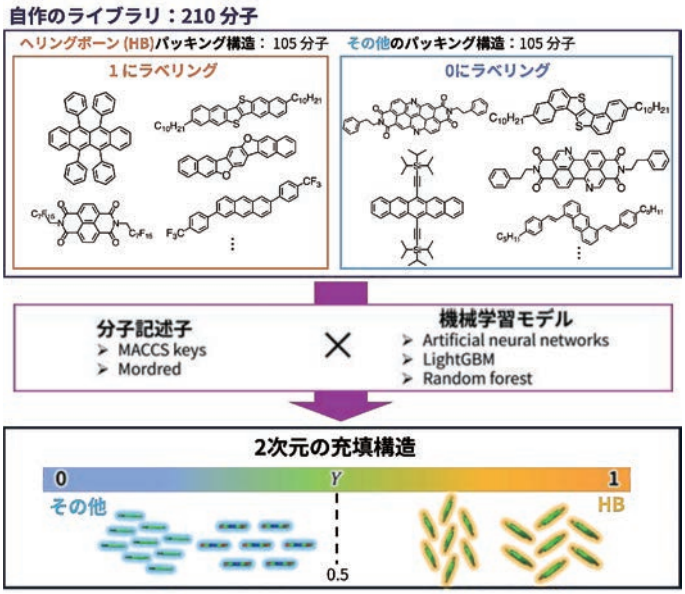


図 2 自作のライブラリによる有機半導体の 2 次元パッキング構造の種類を分類可能な機械学習モデル

分子力学計算に基づく結晶構造探索と、分子動力学計算による構造安定性の評価を組み合わせた結晶構造予測において、提案する機械学習モデルの予測結果を組み合わせることで結晶構造をほぼ一意に決定できる可能性を見出した。

4　発表実績または予定

★[1] ○**G. Watanabe**, Ryosuke Ito, Shunsuke Sato, Takuya Seki, Jun Takeya, Toshihiro Okamoto “Predicting Dynamics and Structure of Organic Semiconductor Crystals through Computational Science”, 26th International Conference on Science and Technology of Synthetic Electris Materials, Dresden (2024). Oral Presentation

★[2] ○**G. Watanabe**, “Molecular-level insights into functional soft materials”, SPIE Optics + Photonics 2024 Liquid Crystal XXIX, San Diego (2024). Invited Presentation

★[3] ○**G. Watanabe**, "A better understanding of the structure and dynamics of soft materials through computational science", 2024 Annual Meeting of TLCS, Taipei (2024). Invited Presentation

★[4] ○**片山哲**, 栗原三朗, 西川治矢, 石井良樹, 荒岡史人, 渡辺豪, “強誘電ネマチック液晶分子が形成する極性結晶の分子動力学的研究”, 2024 年 日本液晶学会討論会, 富山 (2024). ポスター発表

★[5] ○**關拓和**, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “機械学習による有機半導体の充填構造予測”, 第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 新潟 (2024). 口頭発表

★[6] ○**篠崎雄大**, 關拓和, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “機械学習による有機半導体の充填構造予測”, 第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 新潟 (2024). 口頭発表

★[7] ○**片山哲**, 栗原三朗, 西川治矢, 石井良樹, 荒岡史人, 渡辺豪, “分子シミュレーションによる極性有機結晶の分子描像解明”, 第 73 回高分子討論会, 新潟 (2024). ポスター発表

★[8] ○**片山哲**, 栗原三朗, 西川治矢, 石井良樹, 荒岡史人, 渡辺豪, “分子動力学計算を用いた極性有機結晶のミクロダイナミクス解明”, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 東京 (2024). ポスター発表

★[9] ○**關拓和**, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “機械学習と分子シミュレーションによる有機半導体の精緻な結晶構造予測”, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024, 東京 (2024). ポスター発表

★[10] ○**關拓和**, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “機械学習を用いた有機半導体単結晶の構造予測”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 兵庫 (2024). ポスター発表

★[11] ○**篠崎雄大**, 關拓和, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “新規有機半導体分子創製を目指した結晶構造予測基盤の開発”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 兵庫 (2024). ポスター発表

★[12] ○**關拓和**, 篠崎雄大, 佐藤俊輔, 伊藤良将, 竹谷純一, 岡本敏宏, 渡辺豪, “機械学習と分子シミュレーションによる有機半導体の精緻な集合体構造予測”, 第 105 日本化学会春季年会, 大阪 (2025). 口頭発表

5 出版実績または予定

★[1] H. Yoshida, K. Nishimoto, H. Yuge, T. Mandai, S. Yoshida, **S. Sato**, H. Sato, M. Hara, **G. Watanabe***, J. Yoshida, “Racemic Assembly of Octahedral Metallomesogens via Δ-Λ Chiral Interaction: Detection of Novel VCD Signals in Quasi-Racemate”, *Small* **21**, 2500564 (2025).

★[2] **S. Sato**, B. Dhara, D. He, D. Miyajima*, **G. Watanabe***, “Molecular Dynamics Simulation to Predict Assembly Structures of Bowl-Shaped π-Conjugated Molecules”, *Chem. Commun.* **61**, 4951-4954 (2025).

★[3] D. He, B. Dhara, C. Zhang, A. Nihonyanagi, H. Inuzuka, E. Hara, **S. Sato**, K. Adachi, **G. Watanabe***, D. Hashizume, K. Okuro, D. Miyajima*, “Tailoring One-dimensional Assemblies of Chiral Bowl-Shaped Molecules with Diverse Enantiomers and Polar Column Alignments”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **137**, e202424162 (2025).

★[4] T. Nakamura*, H. Takayanagi, M. Nakahata*. T. Okubayashi, **H. Baba**, Y. Ishii, **G. Watanabe***, D. Tanabe, and T. Nabeshima, “Amide Cyclodextrin That Recognises Monophosphate Anions in Harmony with Water Molecules”, *Chem. Sci.* **16**, 171-181 (2025).

★[5] 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”, *J. Am. Chem. Soc.* **146**, 25527-25535 (2024).

★[6] 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”, *Sci. Rep.* **14**, 16043 (2024).

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、藤波　美起登、サクティ アディチャ ウィバワ、
髙島　千波、藤澤　遼、大島　玲生、石田　賢亮、西村　龍星、大西　未優、
橋本　拓也、星野　秀杜、アベル ヂャルディン ファエイザ ナタワラダジャ、
セドリック ナラフィスヌ プルワント（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。この目的に従って行った研究のうち、(1) 複合法に基づくバイオマス関連化合物熱力学量の高精度量子化学計算、(2) Givens 回転と誤差逆伝搬法を用いた SCF の収束改善、(3) 第一原理計算を用いた金属クラスターの構造探索、(4) Cobalt(II) Phenoxyimine 触媒による furfural から furfuryl alcohol への水素化反応のメカニズム解析の 4 項目について以下に報告する。

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、CONQUEST あるいは独自に開発したプログラム DCDFTBMD、CMMDE.py を利用して数値計算を行った。

3　研究成果

3.1　複合法に基づくバイオマス関連化合物熱力学量の高精度量子化学計算

木質バイオマスの有効活用は持続可能社会の実現に重要である。バイオマス転換反応の定量的評価には、反応過程で生成する多様な有機分子の熱力学量の化学的精度での計算が必要である。完全基底関数 (CBS) 極限における CCSD(T) 計算は化学的精度を満足するが、計算コストの高さから多様な分子への適用は困難である。当研究室では、計算コストの小さな電子相関理論で得た相関エネルギーの線形和により CCSD(T)/CBS の相関エネルギーを推定する複合法を開発した。本研究では、複合法をバイオマス分子に最適化し、生成エンタルピーの計算精度を評価した。

水素、炭素、酸素から構成され、骨格原子数が 8 以下の 200 の有機分子の生成エンタルピーの実験値を収集した。分子量が小さな 179 分子に対して CCSD(T)/CBS 計算を行い、複合法のパラメータを決定した。これらの分子を trained set とし、残りの 21 分子は untrained set とした。分子構造はωB97X-D/aug-cc-pVTZ で最適化した。複合法の計算には cc-pVXZ 基底関数系を用い、MP2/XZ (X=D, T, Q), CCSD/YZ (Y=D, T), CCSD(T)/DZ の相関エネルギーを用いた。

Table 1 に分子の生成エンタルピー (ΔH_f) の実験値との比較および計算に要した時間を示す。Trained set において、複合法は平均絶対誤差 (MAE), 最大絶対誤差 (MaxAE) のいずれも CCSD(T)/CBS と同等の値を示した。MAE は 1 kcal/mol 未満であり化学的精度を満たした。複合法の計算時間は CCSD(T)/CBS の計算と比べて 100 倍以上高速であった。分子サイズが大きな untrained set に対しても複合法は trained set と同等の精度を

示した。以上から複合法が分子サイズに依存せず、高速に高精度量子化学計算を達成することが示唆された。

Table 1. Errors in enthalpies of formation relative to experimental values and computational times.

Method	Trained set			Untrained set		
	ΔH_f / kcal mol^{-1}		CPU time / hour	ΔH_f / kcal mol^{-1}		CPU time / hour
	MAE	MaxAE		MAE	MaxAE	
Composite	0.96	3.55	3.0	0.96	2.37	10.0
CCSD(T)/CBS	0.94	3.49	332.4	-	-	-

3.2 Givens 回転と誤差逆伝搬法を用いた SCF の収束改善

自己無撞着場 (SCF) の手続きは、Hartree–Fock (HF) および Kohn–Sham 密度汎関数理論計算を解くための標準的な手法であるが、収束の理論的根拠はない。一方、拡張ラグランジュ法 (ALM)や 2 次 (SO) SCF 法などに代表される直接最小化法では、行列の繰り返し対角化を行わず、勾配を用いてラグランジアンを直接最小化する。SOSCF 法では、指数関数形式で表現されたユニタリー行列を介して分子軌道が最適化されるため、軌道の規格直交性条件が保証される。しかし、指数関数は通常一次の Taylor 展開で打ち切られるため、ユニタリー性を保証するために Gram–Schmidt の直交化が必要となる。

本研究では Givens 回転の積により構築されたユニタリー行列と ALM のラグランジアンを用いた直接最小化法である Direct Givens rotation (DGR) 法を開発した。Givens 回転は占有軌道と仮想軌道を混合するユニタリー変換であり、SOSCF 法で必要な Gram–Schmidt の直交化を回避できる。最小化に必要な複雑な勾配は、誤差逆伝播法 (EBP) を適用することで算出した。EBP はニューラルネットワーで用いられる技法の一つであり、勾配を連鎖律に基づいて出力層から入力層方向に計算し、明示的な定式化を回避しつつ順次求める。

Fig. 1 は CrC 分子を対象にしたエネルギーの収束過程を示す。横軸は繰り返し回数、縦軸は全エネルギーを表す。Cr-C 結合距離は 2.0Å に固定し、波動関数には制限 HF を用いた。一般的な収束法である direct inversion in iterative subspace (DIIS) 法および SOSCF 法を DGR 法と比較した。DIIS は最初の 200 回の間で不安定な挙動を示したが DGR 法は安定した挙動を示した。また収束したエネルギーは DIIS、SOSCF 法、DGR 法でそれぞれ−1080.52340, −1080.53353, −1080.63102 hartree であり、DGR 法が最も低かった。変分原理により DGR 法が最も真の値に近く、精度の高い手法といえる。

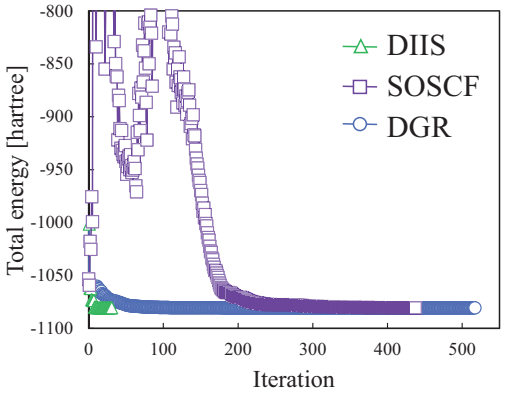


Fig. 1. Convergence behavior of DIIS, SOSCF, and DGR for CrC, molecule.

3.3　第一原理計算を用いた金属クラスターの構造探索

金属クラスターは金属バルクとは異なる反応性を持つことから触媒として有用である。実触媒としての金属クラスターは金属酸化物等の担体に担持されることが多い。金属クラスターの反応性はクラスター構造の影響を大きく受けるため、触媒設計において金属クラスターの構造を特定することが重要となる。本研究では、既存のクラスター形状予測手法と第一原理計算を用いて、真空中の金属クラスターおよび金属酸化物担体に担持された金属クラスターの構造を予測した。

既存のクラスター形状予測手法では、クラスター中心から(*hkl*)面までの距離 h_{hkl} が(*hkl*)面のエネルギーに比例することを利用する。本研究では、(*hkl*)面のエネルギーを第一原理計算により算出した。使用したプログラムは CONQUEST である。対象とした系は、金属クラスターとして Rh、金属酸化物担体として rutile 型 TiO_2 と α-Al_2O_3 である。

予測手法に基づき作成した真空中の Rh クラスター構造を Fig. 2 (a)に示す。Fig. 2 (b)は作成したクラスター構造における各面の表面積の割合である。サイズが小さいクラスターでは(111)面と(100)面のみが露出した。h_{111} が大きくなる、すなわちクラスターサイズが大きくなると、これらの面に加えて(331)面や(311)面といった高指数面が露出した。予測手法に基づき作成した TiO_2 担持および Al_2O_3 担持の Rh クラスター構造を Fig. 2 (c)に示す。真空中の Rh クラスターと比較すると、金属酸化物の担持により Rh クラスターの構造が変化した。また金属酸化物の種類によって Rh クラスターは異なる構造をとった。担持により Rh クラスターが安定化され、その程度は金属酸化物担体に依存することが示唆された。

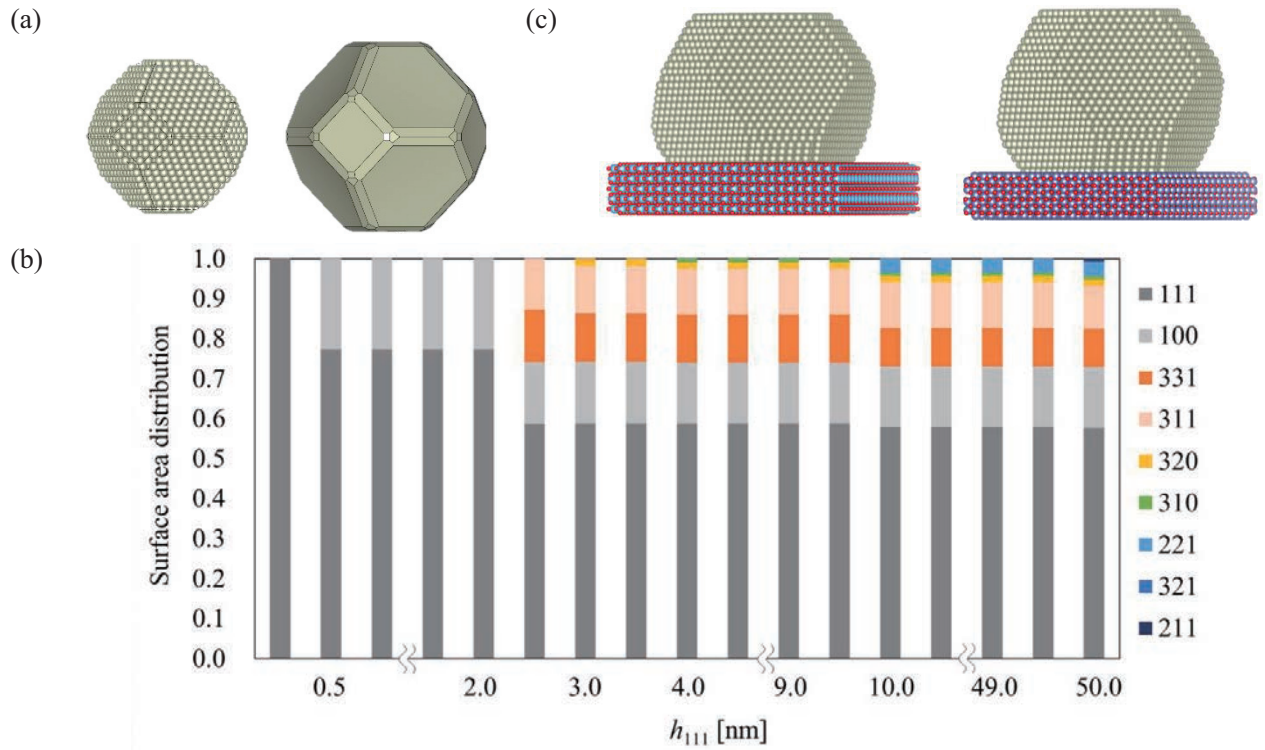


Fig. 2. Geometric information of Rh nanoparticles, (a) structures of Rh nanoparticles in vacuum with h_{111}=2 nm (left) and 5 nm (right), (b) surface area distribution of Rh nanoparticles in vacuum, and (c) structure of Rh nanoparticles supported on rutile TiO_2 (left) and α-Al_2O_3 (right).

3.4　Cobalt(II) Phenoxyimine 触媒による furfural から furfuryl alcohol への水素化反応のメカニズム解析

本研究では、furfural から furfuryl alcohol への触媒的移動水素化に関して、3 つの仮説的な反応機構を評価した。内 2 つの実現可能性が高いと判断された反応機構について報告する。第一の機構では、配位した isopropanol がそのヒドロキシル基の水素を phenoxyimine 配位子に、β 水素を cobalt に転移する。その後、furfural が Cobalt に配位し、Co 及び配位子の両方から水素を受け取り、furfuryl alcohol となる。第二の機構では、furfural と isopropanol が同時に配位し、環状の遷移状態を経由することで、直接的な水素移動が起こり、furfuryl alcohol となる。本研究には汎関数に ωB97X-D を用い、酸素、炭素、水素、および窒素原子には 6-31G**基底関数を使用した。コバルト原子には有効内殻ポテンシャル付きの Stuttgart RSC 1997 基底関数を使用し、構造最適化及びギブズ自由エネルギー計算を行なった。溶媒効果は PCM モデルにより陰に考慮した。

気相及び溶媒中における mechanism 1 と mechanism 2 における自由エネルギーダイアグラムを図 1 に示す。溶媒中では mechanism 2 の単一のペリ環状反応（TS1）が mechanism 1 の β 脱離反応（1C-1D）よりも低い 38.48 kcal/mol の活性化エネルギーを示したため、エネルギー的により実現可能性が高いと判断された。これはプロトン性の isopropanol 溶媒がカルバニオン中間体を経由する mechanism 1 の経路を選択的に抑制するのに対し、mechanism 2 では中性の環状の遷移状態(2C)が溶媒の影響を回避していることを示唆している。この研究から、furfural から furfuryl alcohol への還元反応の最適な実験条件の選定と cobalt 触媒の設計に関する知見が得られた。

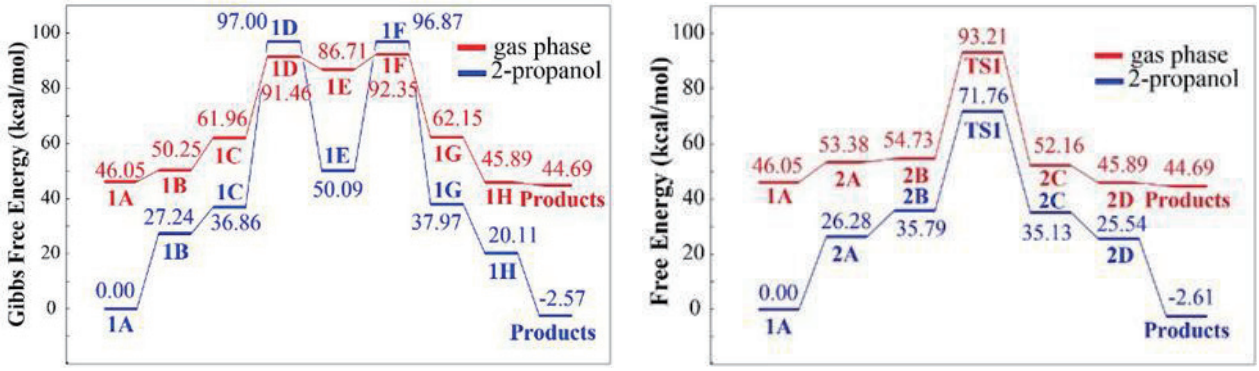


Fig. 3. Free energy diagram showing the energies of each transition state and intermediate in mechanism 1 (left) and mechanism 2 (right).

4　発表実績または予定

★[1] (invited) “Recent Advances in Divide-and-Conque Non-local Excited-State Calculation Method using Dynamical Polarizability”, H. Nakai, *The 8th Japan-Czech-Slovakia Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8)*, (Sapporo, Japan), June 17-20, 2024.

★[2] “Acceleration of local unitary transformation in two-component relativistic calculation based on element-based algorithm and parallel implementation”, C. Takashima, H. Nakai, *The 8th Japan-Czech-Slovakia Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8)*, (Sapporo, Japan), June 17-20, 2024.

★[3] “Development of SCF convergence method combining Givens rotation and error back propagation method”, R. Oshima, H. Nakai, *The 8th Japan-Czech-Slovakia Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8)*, (Sapporo, Japan), June 17-20, 2024.

★[4] “Molecular Dynamics Simulations for Ion Transport in Ionic Liquid Incorporated Solid Polymer Electrolyte of Cellulose Derivatives for Li-ion Batteries”, Kensuke Ishida, Hiromi Nakai, Sun Theo C. L. Ndruru, Aditya Wibawa Sakti, *The 6th International Conference on Chemical Science (ICCS2024)*, (Yogyakarta, Indonesia), July 24-25, 2024.

★[5] “Excitation configuration analysis for divide-and-conquer-based non-local excited-state calculation method”, R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, *Taiwan Theoretical and Computational Molecular Sciences Association 2024 Student Conference (T2COMSA 2024)*, (Taichung, Taiwan), August 30, 2024.

（他、国内学会発表 28 件）

5　出版実績または予定

★[1] “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), 2032-2049 (2024).

[2] “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).

★[3] “Range separation method for density functional theory based on two-electron infinite-order two-component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **20** (2), 738-751 (2024).

★[4] “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).

[5] “Comprehensive image dataset for enhancing object detection in chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Data Brief*, **52**, 110054-1-7 (2024).

★[6] “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).

[7] “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** (20), 8576-8583 (2024).

★[8] “Excitation configuration analysis for divide-and-conquer excited-state calculation method using dynamical

polarizability", R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **160** (24), 244103-1-14 (2024).

★[9] "Implementation of nonadiabatic molecular dynamics for intersystem crossing based on a time-dependent density-functional tight-binding method", S. Ohno, H. Uratani, H. Nakai, *J. Phys. Chem. A*, **128** (29), 5999-6009 (2024).

[10] "Application of object detection and action recognition toward automated recognition of chemical experiment", R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Digit. Discov.*, **3** (12), 2458-2464 (2024).

[11] "Application and integration of computer vision technologies for automated recognition and recording of chemical experiments", R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **97** (11), uoae110-1-6 (2024). (Selected Paper)

★[12] "Direct Givens rotation method based on error back-propagation algorithm for self-consistent field solution", R. Oshima, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **162** (1), 014108-1-12 (2025).

★[13] "Parallelization of two-electron integrals in spin-free infinite-order two-component Hamiltonian", C. Takashima, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **21** (6), 2942-2951 (2025).(Inside Journal Cover)

[14] "Role of Picture Change Correction in Relativistic Density Functional Theory: An Analogy with Coupled-Cluster Theory", H. Nakai, C. Takashima, *Chem. Lett.*, **54** (4), upaf082 (2025).

★[15] "High-Accuracy Thermodynamic Calculations for Lignocellulosic Biomass Molecules Using Re-optimized Composite Methods", M. Fujinami, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **54** (4), upaf083 (2025).

[16] "Advanced quantum chemical methods for open-shell systems", H. Nakai, *Comprehensive Computational Chemistry*, **1**, 162-176 (2024).

[17] "ゆらぎの定理を利用した自由エネルギー計算に関する理論的背景と非平衡分子動力学シミュレーションへの応用" (Theoretical background on free energy calculation using fluctuation theorem and applications to nonequilibrium molecular dynamics), 束村 晴, 菅波 祐介, 赤津 裕哉, 髙橋 颯人, 西村 好史, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **24** (1), A3-A11 (2025).

★[18] "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, 髙島 千波, 堀尾 優斗, 柴田 高範, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (1), 30-32 (2024).

★[19] "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.*, **23** (1), 37-39 (2024).

★[20] "動的分極率を用いた励起状態計算における励起配置解析" (Excitation configuration analysis for excited-state calculation method using dynamical polarizability), 西村 龍星, 吉川 武司, 坂田 健, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (3), 62-64 (2024).

★[21] "Wulff の定理と第一原理計算を用いた金属クラスターの構造予測" (Structure prediction of metal nanoparticles using Wulff theorem and first principles calculation), 大西 未優, 大野 彰太, 中田 彩子, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (3), 59-61 (2024).

[22] "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).

[23] "手で解く量子化学Ⅲ～第二量子化・ダイアグラム編", 中井浩巳, 吉川武司, (丸善, 2025).

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, Helmia Jayynunnisya, Dedy Rendrawan, 村上 大河（金沢大学理工研究域）

1 研究目的

タンパク質–タンパク質相互作用およびタンパク質–リガンド相互作用は、細胞内のタンパク質機能を促進あるいは阻害し、シグナル伝達、酵素調節、免疫応答、さらにはウイルス感染など、多くの生物学的プロセスにおいて重要な役割を果たしている。タンパク質複合体の結合親和性は、相互作用界面に存在するアミノ酸残基の組成と配置に大きく依存する。これらの残基の変異は結合自由エネルギーを大きく変化させ、タンパク質の安定性、シグナル伝達経路の破壊、さらには疾患の発症などの機能的影響を引き起こす可能性がある。タンパク質複合体の結合自由エネルギーの計算は、タンパク質–リガンド結合の計算と比較して複雑かつ困難である。これは、タンパク質間の分子認識と会合の複雑さ、および会合界面におけるタンパク質–タンパク質配向の多様な組み合わせ、特に側鎖間の相互作用のためである。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となることが多い。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、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ΔG_{WT}およびΔG_{MT}を用いて、アミノ酸変異による結合自由エネルギー変化$\Delta\Delta G$は

$$\Delta\Delta G \equiv \Delta G_{\mathrm{MT}} - \Delta G_{\mathrm{WT}} = \Delta G_2 - \Delta G_1.$$

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。ΔG_1とΔG_2 を分子動力学シミュレーションでサンプルした構造から計算した。Barbase-Barstar 複合体の X 線結晶構造（PDB ID: 1BRS）を用いて、Barstar 単独、Barnase 単独、Barbase-Barstar 複合体のそれぞれの水溶液中での分子動力学（MD）シミュレーションを実行した。MD のトラジェクトリから構造を抽出し、アミノ酸変異による。ΔG_1とΔG_2 を計算した。MD シミュレーションには NAMD を、自由エネルギー計算には自由エネルギー摂動法（Free Energy Perturbation）を用いた。

3 研究成果

3 種の変異型 Barstar と野生型 Barnase の複合体および野生型 Barstar と 7 種の変異型 Barstar の複合体について、野生型複合体からの結合自由エネルギーシフトの計算を行った。図 1 に野生型 Barstar と変異型 Barstar

複合体の結合自由エネルギーシフトの計算結果（横軸）と実験値（縦軸）を示す。概ね実験値を再現できる結果が得られたと言える。昨年度得られた、計算値が低エネルギー側にシフトしているという課題は計算手順を見直すことで解消された。変異型 Barstar と野生型 Barnase 複合体についても、概ね実験値を再現する結果が得られた。ただし、アミノ酸変異によって複合体構造が大きく変化する場合は、実験値からのずれが大きくなることが示唆されるデータが得られている。この点については今後の改善すべき課題となっている。大きな構造変化がない場合には、我々が提案する手法でアミノ酸変異による結合自由エネルギーシフトを効率的に計算できることが示された。現在は、二重変異を対象にして計算を進めている。

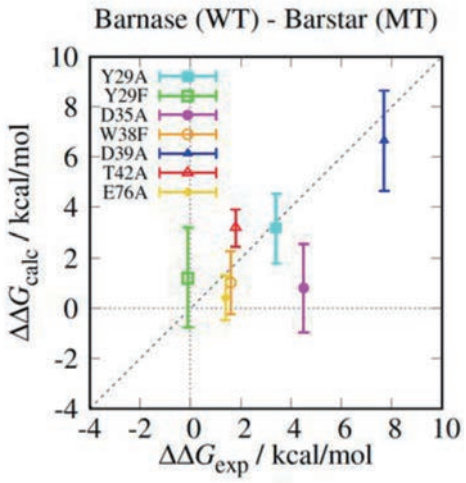


図 1.　計算値と実験値の比較

4　発表実績または予定

[1] ★K. Kawaguchi, “Molecular Dynamics Studies on Biomolecular Systems”, The 2nd International Conference on Education (ICE), 12 September 2024, Palu, Center Sulawesi, Indonesia (online)

[2] ★Kazutomo Kawaguchi, Hidemi Nagao,“Binding Free Energy Shifts of Protein Complexes due to Amino Acid Mutations” 21st IUPAB Congress 2024 June 24-28, 2024, Kyoto

[3] ★川口一朋, 長尾秀実　変異型タンパク質複合体の相対結合自由エネルギー計算に関する研究　第 38 回分子シミュレーション討論会　2024 年 12 月 2 日(月)～2024 年 12 月 4 日(水)　姫路

[4] ★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構造安定性の変化　日本物理学会 第 79 回年次大　2024 年 9 月 16 日（月）～19 日（木）　札幌

[5] ★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構造安定性に関する理論的研究　2024 年度日本生物物理学会中部支部討論会　2025 年 3 月 18 日（火）　名古屋

5　出版実績または予定

[1] Helmia JAYYINUNNISYA, Kazutomo KAWAGUCHI, and Hidemi NAGAO, The Study of Structure and Interaction of the Aspirin/Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Complex in Various Solvents Using Molecular Dynamics Simulation, The Science Reports of Kanazawa University, 2025, 68, 1-9

[2] Dedy Rendrawan, Kazutomo Kawaguchi, and Hidemi Nagao, Mutation-induced changes in binding affinity of Nsp3-SARS-Unique Domain (SUD): a study on Indonesian SARS-CoV-2 variants, 2025, 68, 25-82

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、島﨑優一、山口峻英、菅井碧宙、萬代　充裕、菅野　克哉、清水　雄仁、浅井　健吾、大橋　理人、西野入嵩大、道上　健一

（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)高効率的触媒反応の開発、(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。2023 年度の報告書では研究成果のうち、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、バナジウムーオキソ触媒による３成分不斉カップリング反応、およびブルー銅タンパク質の機能に関する計算化学的研究を報告したが、2024 年度の報告書では、選択的有機触媒反応や、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。MD シミュレーションには、AMBER 18 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)　　スクアラミド型有機分子触媒を用いるα-ベンジリデンスクシンイミドの *N*-Boc イミンに対する不斉マンニッヒ反応

キラルなスクシンイミド骨格は、多くの生理活性天然物や医薬品候補化合物に共通して見られる重要な構造単位であり、その合成法の開発は有機合成化学および医薬品化学の両分野において強く求められている。特に、マレイミド誘導体であるα-ベンジリデンスクシンイミドは、分子内に求核部位と求電子部位の両方を有するユニークな構造を持ち、有機合成における多機能な反応基質として注目されている。しかしながら、その反応性の低さから、これを用いたキラルなスクシンイミド誘導体の不斉合成に関する研究は限られており、特に不斉マンニッヒ反応に関する報告は非常に少ないのが現状である。

本研究では、α-ベンジリデンスクシンイミドと N-Boc イミンとの不斉マンニッヒ反応に焦点を当て、キニン骨格を基盤とするスクアラミド型有機分子触媒を用いることで、高い化学収率（最大 96%）、優れたジアステレオ選択性（>99:1）、および高い光学純度（最大 99% ee）を達成することに成功した。この成果は、従来困難とされていたスクシンイミド誘導体の高選択的不斉合成に新たな道を開くものである（図１）。

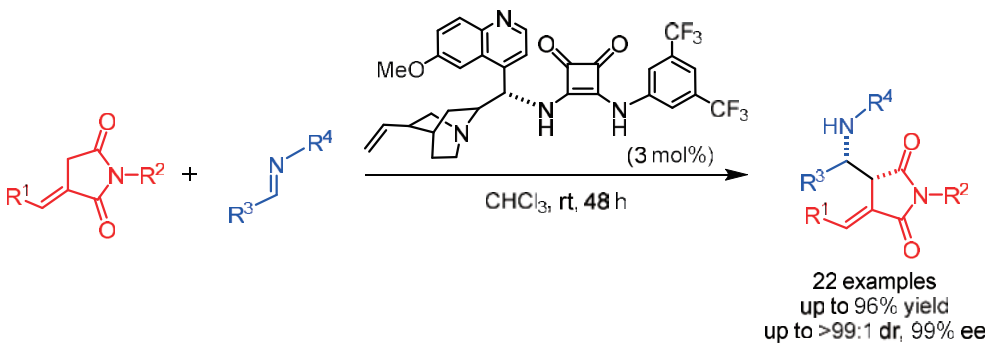


図 1.　*N*-Boc イミンと*α*-ベンジリデンスクシンイミドの不斉マンニッヒ反応

立体選択性が発現する詳細を明らかにするため、GFN2-xTB 法による立体配座スクリーニングと、B3LYP-D3(BJ)(SMD)/def2-TZVPP//def2-SVP レベルでの、C-C 結合形成段階の遷移状態（TS）構造の最適化を行った。合計 27 の TS 構造を解析した結果、(3*R*,4*R*)-生成物に至る遷移状態が最も安定であり、他のジアステレオマーやエナンチオマーに比べてギブズエネルギーが低いことが判明した。特に、(3*R*,4*R*)- **TS$_{I-II}$** は、(3*S*,4*S*)- **TS$_{I-II}$** よりも 12.9 kJ/mol 低いギブズエネルギーを示し、実験で得られた生成物の選択性とよく一致していた。

本研究では、まず GFN2-xTB 法によって、立体配座のスクリーニングを行った。合計 27 の TS（遷移状態）構造が、(3*R*,4*R*)、(3*S*,4*S*)、(3*R*,4*S*)、または(3*S*,4*R*)のジアステレオマーまたはエナンチオマーのマンニッヒ付加体 **3aa** に至るまで、B3LYP-D3(BJ)(SMD)/def2-TZVPP//B3LYP-D3(BJ)(SMD)/def2-SVP レベルで最適化した。(3*R*,4*R*)-**TS$_{I-II}$**、(3*S*,4*S*)-**TS$_{I-II}$**、(3*R*,4*S*)-**TS$_{I-II}$**、および(3*S*,4*R*)- **TS$_{I-II}$** のギブズエネルギーは、それぞれ(3*R*,4*R*)-**I** に対して 17.1、30.0、49.8、および 34.8 kJ/mol であった（図 2）。

また、エネルギー分割解析により、有機触媒の変形エネルギーが反応の選択性に大きく寄与していることが示された。加えて、Quantum theory of atoms in molecule (QTAIM)解析および非共有結合相互作用(NCI)解析を通じて、(3*R*,4*R*)-**TS$_{I-II}$** における 4-キノイル基のメトキシ基とスクアラミド部位のカルボニル酸素との間に形成される

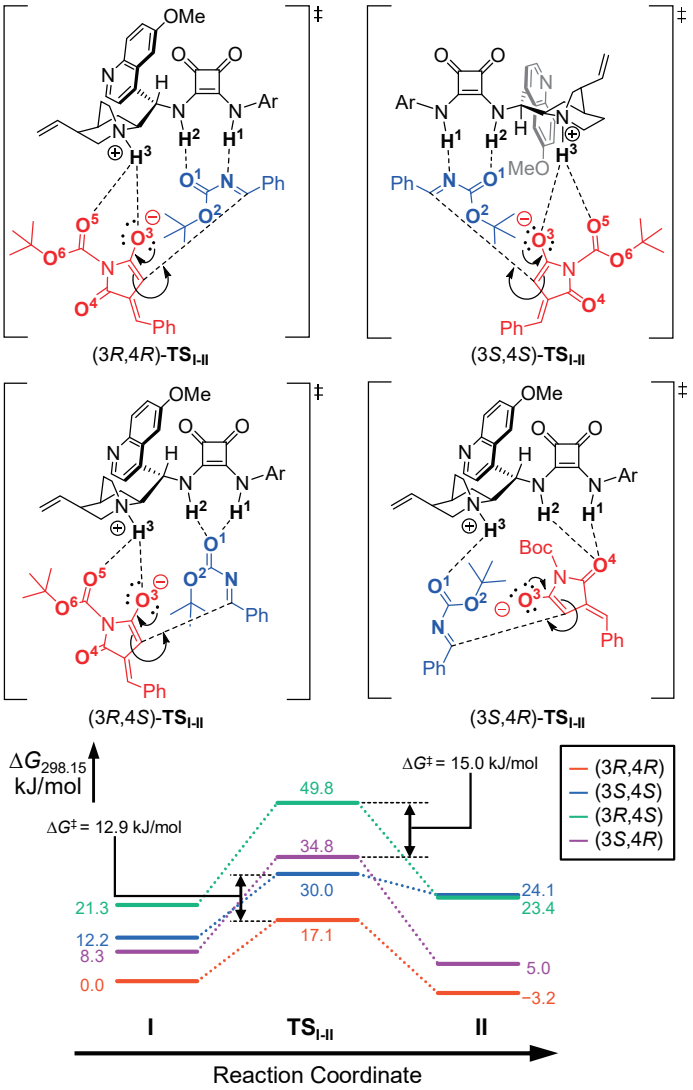


図３．有機触媒-基質複合体 I、遷移状態、および有機触媒と結合したマンニッヒ中間体 II に至る優先的な経路の全体的なエネルギー図（B3LYP-D3(BJ)(SMD)/def2-TZVPP//B3LYP-D3(BJ)(SMD)/def2-SVP レベルで計算）

非古典的水素結合（C(sp^3)-H···O(=C)）が、立体選択性の発現に重要な役割を果たしていることが示唆された。今後は、2025 年に我々が JCTC に報告した、フラグメント分子軌道法と NCI 解析を組み合わせた手法で解析と触媒設計を行う。

(2)　　銅タンパク質：シュウドアズリン(PAz)の構造変化に関する研究

シュウドアズリン(PAz) は、124 と少ない数のアミノ酸残基を含むポリペプチドと 1 つの金属補因子 (Cu^{2+}) で構成された、植物内の電子伝達をつかさどる単純なブルー銅タンパク質であり、unfolding メカニズムを検討するのに適している。この研究では中性子線小角散乱 (SANS) と分子動力学 (MD) シミュレーションによる構造決定の利点を組み合わせることで、「ネイティブ」、「オープンドメイン」、および「ランダムコイル」状態を含む 2 段階のメカニズムで進行することを明らかにした。Cu^{2+} イオンの近傍にある、アスパラギン酸 13 などいくつかのアミノ酸残基が構造変化に関与していることを突き止めた。SANS による散乱曲線の Guinier 解析や Debye 相関関数のフィッティングなどに基づき慣性半径 Rg から推定された、タンパク質のモルフォロジー（形状）を調べた検討(pD 7.4 および pD 3.0)と、pH を一定（pH 7 の holo 型あるいは pH 2 および 3 における apo 型（銅イオンがない不活性型）と holo 型）にした MD シミュレーション(CpHMD)を、AMBER 18 ソフトウェアで行った。PAz の酸化体(WT: 4YL4)から初期構造を生成した。SANS の Guinier 解析によって求められた Rg（回転半径）は、それぞれ pD 7.4、3.0、および 1.9 において、13.92 ± 0.19 Å、16.55 ± 0.31 Å、32.03 ± 1.20 Å であった。MD シミュレーションの結果、pH 7 における「ネイティブ」構造（0〜60 ns および 140〜200 ns）の平均 Rg は 13.3 ± 0.1 Å であった。pH 3 の holo 型 PAz においては、0〜100 ns の間の平均 Rg（13.4 ± 0.2 Å）はネイティブ構造と同程度であったが、110〜146 ns の間に突然 16.1 ± 0.4 Å に増加した（図 3A）。この増加した Rg は、SANS の Guinier 解析によって得られた「ドメイン開裂（open-domain）」構造（pD 3.0 において 16.55 ± 0.31 Å）と同程度であった。図 3B に示された構造は、pD 3.0 における SANS の *ab initio* 解析で得られたビーズモデルと類似しており、ドメイン開裂状態がフォールディング中間体であることを示している。

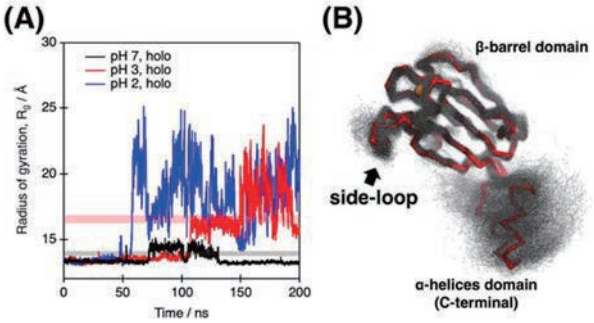


図　(A) pH 7、3、および 2 における MD シミュレーション中の holo 型 シュウドアズリンの Rg（回転半径）。灰色と赤の横帯は、静的 SANS 測定によって得られた pD 7.4 および 3.0 における PAz の Rg を示している。
(B) pH 3 における holo 型 シュウドアズリンの構造。全体のシミュレーション結果（0.04 ns ごとのスナップショット、灰色）と、110〜146 ns の間でクラスタリングされた構造（赤）を示しており、ドメインが開いた中間体構造を表している。

4　発表実績または予定

★1.○加納 泰平・町山 真心・Jarrige Lucie・森 聖治・河合 壯・Louis Marine, 光応答性触媒のためのヘテロサイクリックカルベン型フォトクロミック配位子、2024 年光化学討論会、2024 年 9 月 3-5 日、福岡

★ 2. ○ Christof Israel Marbella 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 12-17, 2024.

★3. ○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 Nitrobindin^{HLH}-Cp*Rh(III)における変異の影響評価, 第 26 回理論化学討論会, 2024 年 5 月 21-23 日

★4. 大橋 理人、“ "N-Heterocyclic Carbenes with Polyfluorinated Groups at the 4- and 5-Positions from [3 + 2] Cycloadditions between Formamidinates and cis-1,2-Difluoroalkene Derivatives (Invited Lecture)"、24th International Symposium on Fluorine Chemistry (ISFC) (July 28-August 2, 2024, The conference center ShanghaiTech University, Shanghai, China)

★5. 道上 健一、古久保 穂高、荒巻 侑夏、植田 光洋、大橋 理人、“BIFLut: A Strong π-Acceptor N-Heterocyclic Carbene with Trifluoromethylated Pyridyl N-Substituents”、第 70 回有機金属化学討論会、2024 年 9 月 9 日，大阪府堺市，大阪公立大学中百舌鳥キャンパス

★6. 山本 真歩、道上健一、植田光洋、大橋理人、“Synthesis and Catalytic Activities of Fluorinated NHC-Ligated Ag(I) Complexes as Alternatives to Au(I) Complex Catalysts”、第 70 回有機金属化学討論会、2024 年 9 月 9 日，大阪府堺市，大阪公立大学中百舌鳥キャンパス

★7. 村上翔一、道上健一、植田光洋、大橋理人、“パーフルオロアレーン縮環 N,N’-ジアリールイミダゾリウム塩の蛍光発光特性”，日本化学会第 105 春季年会(2025)、2025 年 3 月 26 日～29 日，大阪府吹田市、関西大学千里山キャンパス)

★8. 清水雄仁、松岡正紘、長田浩一、橋本 久子、森 聖治、クロム-シリリン錯体によるニトリル類の二重ヒドロホウ素化反応に関する理論的研究、日本化学会第 105 春季年会(2025)、令和 7 年 3 月 26 日～29 日、吹田

5　出版実績または予定

★1. Daiki Tauchi, Katsuya Kanno, Masashi Hasegawa, Yasuhiro Mazaki, Kazunori Tsubaki, Ken-ichi Sugiura, Takuya Shiga, Seiji Mori, Hiroyuki Nishikawa, Aggregation-induced enhanced fluorescence emission of chiral Zn (ii) complexes coordinated by Schiff-base type binaphthyl ligands, *Dalton Trans*., **2024**, 53, 8926-8933.

2. Kenichi Michigami, Yoshiki Otawa, Yosuke Kanda, Daiki Kawakami, Masato Ohashi, “Merging Pd(0)-Catalyzed Selective Cacyl–O Bond Activation of Enol Esters with π-Acid Catalysis: Net Hydroxyacylation of Aliphatic Alkynes with Carboxylic Acids”, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 12647–12653.

3. Dmitri G. Fedorov, Diego Inostroza, Bastien Courbiere, Fréderic Guegan, Julia Contreras-García, Seiji Mori, Decomposition Analysis for Visualization of Noncovalent Interactions Based on the Fragment Molecular Orbital Method, *J. Chem. Theory Comput.* **2025**, 21, 4435-4446. **(Cover article)**

★4. Kodai Kimura, Yuto Shimizu, Katsuya Kanno, Itaru Sato, Seiji Mori, Takeshi Oriyama, Highly Enantioselective Organocatalytic Mannich Reaction of α-Benzylidene Succinimides with *N*-Boc Imines: Experimental and Theoretical Studies. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 13, 4591–4598.

★5. Takahide Yamaguchi, Attila Taborosi, Kiyokazu Tsugane, Kathleen Wood, Andrew E. Whitten, Seiji Mori, Takamitsu Kohzuma, Unraveling the unfolding mechanism of pseudoazurin: Insights into stabilizing cupredoxin fold as a common domain of Cu-containing proteins. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2025**, *268*, 112907.

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†、青地大輔、今村斗維、梅本大祐、萩原亮太、吉田光志†
（三重大院工・京大院工†）

1. 研究目的、内容

電子移動反応は最も基礎的かつ重要な反応の一つと考えられる。２個のレドックス中心が架橋ユニットで繋がった形の分子において、両端のレドックス中心の価数が異なるものを混合原子価化合物といい、分子内電子移動過程を調べる格好のモデル分子となる。レドックス中心として安定なラジカルカチオンを与えるトリアリールアミンを選び、π架橋ユニットで連結させた有機π電子系分子ビス(トリアリールアミン)（BTA)の１電子酸化体は、典型的な有機混合原子価化合物である。本研究は、単架橋と二重架橋構造を有するBTAのラジカルカチオン種をそれぞれ合成し(*ortho*–BTA$^{\bullet+}$と**1**$^{\bullet+}$)、電気化学および分光学的データを取得し、混合原子価状態を中心とする電子状態解析を通じて、架橋構造の違いが電子移動反応に及ぼす影響を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。

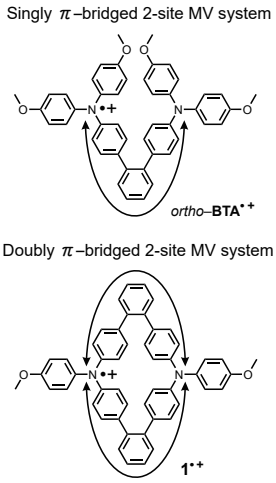


図 1. 単架橋分子 *ortho*–**BTA**$^{\bullet+}$と二重架橋分子 **1**$^{\bullet+}$の分子構造.

2. 研究方法、計算方法

図 1 の分子 **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や温度可変電子スピン共鳴(ESR)スペクトルを測定した。密度汎関数法 (BLYP35/SVP+CPCM(CH_2Cl_2)) に基づき、中性・酸化状態の分子構造や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

単架橋と二重架橋構造を有するBTAのラジカルカチオン種(*ortho*–BTA$^{\bullet+}$と**1**$^{\bullet+}$)において、電子的相互作用定数に大きな変化は見られなかった。一方、温度可変ESRスペクトルの解析より、**1**$^{\bullet+}$ は、*ortho*–BTA$^{\bullet+}$に比べて電荷移動速度が速いことを示唆する結果を得た。また、量子化学計算による解析から、**1**$^{\bullet+}$においては、二重井戸ポテンシャルの障壁が極めて低くなることが明らかとなった。

4. 発表実績

(1) Daisuke Aochi, Akira Koshio, Akihiro Ito: “Synthesis and Electronic Properties of Tripyrenylamines”, 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 11-16 August, 2024.
(2) Daisuke Umemoto, Akira Koshio, Akihiro Ito: “Synthesis and Electronic Properties of Pyrene Derivatives with *Para*-Phenylenediamine Moieties”, 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 11-16 August, 2024.
(3) Toi Imamura, Akira Koshio, Akihiro Ito: “Synthesis and Properties of Liquefied Triarylaminium Radical Cation Salts”, 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 11-16 August, 2024.
(4) Ryota Hagiwara, Akira Koshio, Akihiro Ito: “Synthesis and Electronic Properties of *s*-Tetrazine Derivatives”, 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 11-16 August, 2024.
(5) Akihiro Ito, Masashi Uebe, Fumiya Takasaki, Akira Koshio: “Optically and Thermally Induced Intramolecular Charge Transfer in Oligo(triarylamine) Radical Cations”, 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 11-16 August, 2024.

5. 出版実績

★ K. Yoshida, F. Takasaki, M. Uebe, S. Seki, A. Ito, *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202403945.

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 穣里、波田 雅彦、増田 康人、陶 念澤、戸田 智渚、村田 拓
岡本 彩乃、森 有美、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）非平衡系における重元素分子の同位体分別メカニズムの解明
（2）アクチノイド化合物の理論的物性研究
（3）CP 対称破れを示す核シッフモーメントの 4 成分相対論法による精密計算
（4）硫黄置換フルオレセインの網羅的合成と光学特性の解明
（5）鉄オキソポルフィリンを触媒としたイオウ化合物の酸化反応機構
（6）大規模言語モデルや生成拡散モデルにインスパイアされた自己教師付き手法による化学知識の抽象化

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 4,5 では Gaussian を利用した。

3　研究成果

上記研究に対し、主に研究進捗があったテーマ 2、4 について報告する。

（テーマ 2）

アクチノイド化合物の電子状態を理論的に解析することは、原子核科学の発展にとって不可欠である。しかし、重い元素を含む系では相対論的効果と電子相関を同時に取り扱う必要があり、その計算は極めて困難である。そこで本研究では、多参照摂動理論（CASPT2/RASPT2）を相対論的なソフトウェア DIRAC と連携して実装したプログラムを開発した。従来の CASSCF に代えて、改良仮想軌道（IVO）と CASCI を組み合わせた参照波動関数を用いる手法を導入し、さらに RASCI-RASPT2 法を実装して大規模アクティブ空間にも対応した。プログラム全体を並列化し、GUI による入力支援機能を備えており、1～256 コアを用いた UO_2^{2+}分子のベンチマーク計算では高い並列化効率を示した。計算中に一部異常値が観測されたものの、CASCI および CASPT2 の計算時間削減に成功している。また、RASCI-RASPT2 法で求めた UO_2^{2+}の垂直励起エネルギーは、先行研究の結果と良好に一致する傾向を示した。これらのプログラムと解説チュートリアルは GitHub で無償公開しており、利用者自身が手軽に高度な相対論的電子相関計算を実行できる環

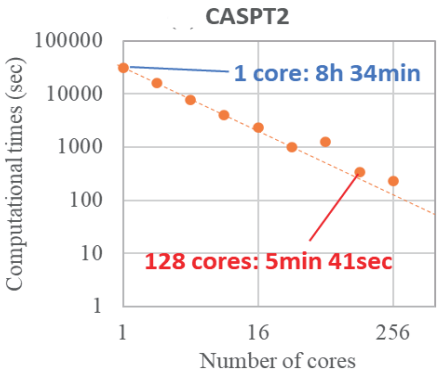


図 1. CASPT2 エネルギー計算の並列化効率

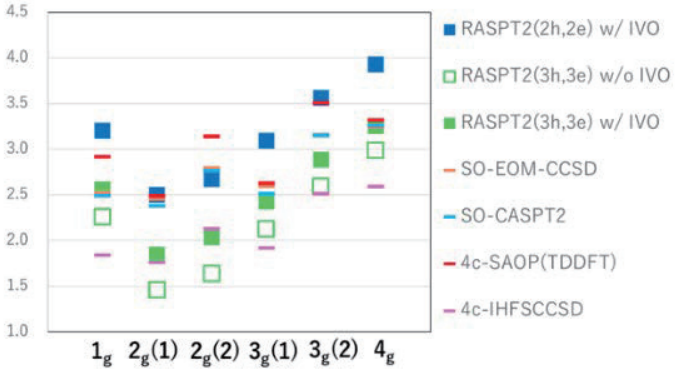


図 2. UO_2^{2+}分子の励起エネルギーと先行研究との比較

境を提供している。今後も機能改良を重ねることで、アクチノイド化学研究のさらなる発展に寄与することを目指す。

(テーマ 4)

汎用蛍光色素でフルオレセインの酸素原子を順次、硫黄原子に置換した一連の化合物 (O-O-O 体～S-S-S 体) を合成し、極大吸収波長の比較を行った。これらの化合物の可視領域の極大吸収の変化を図 3 に示した。二つある水酸基のうち一つをチオール基に置換すると約 35 nm、両方をチオール基に置換すると約 85 nm、さらに中央の酸素原子を硫黄原子に置換することで約 20 nm の長波長シフトが観測された。これらの吸収波長の変化は、DFT 計算（B3LYP/6-311+G(d,p)）によって再現され、硫黄原子の導入によって LUMO 準位が顕著に低下することが主な要因であることが明らかとなった。一方、蛍光発光に関しては、水酸基をチオール基に置換すると発光強度が著しく低下することが観測された。この原因として、水酸基を有する化合物では最長波長の遷移がキサンテン環における π–π*遷移に由来するのに対し、チオール基を導入した化合物では、最長波長の遷移がチオカルボニル基に起因する n–π*遷移であることが明らかとなった。

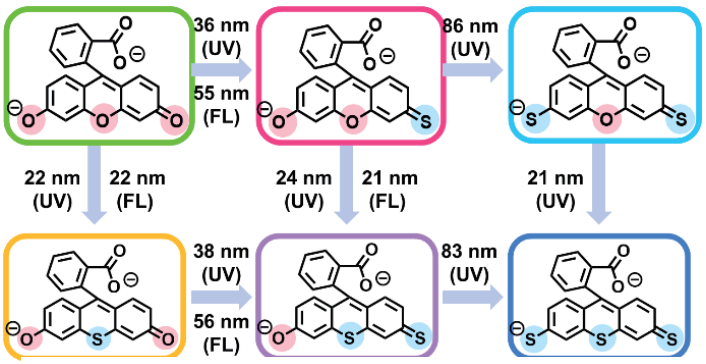


図 3. 硫黄置換による極大吸収波長の長波長シフト値

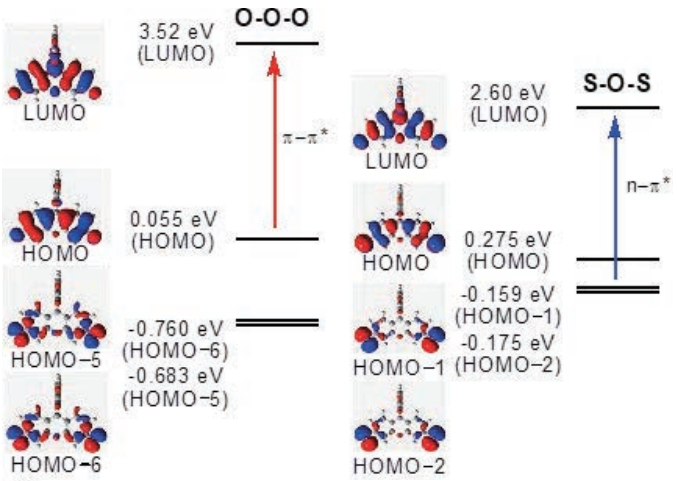


図 4. O-O-O と S-O-S の関連する軌道

4　発表実績

M. Abe et al. ISTCP 2024, 11th Triennial Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics, October 13-18, 2024, Qingdao, China／M. Abe et al. Recent Progress in Many-Body Theories (RPMBT22) 25th September 2024, Tsukuba University, Ibaraki, Japan／阿部穣里, 化学反応経路探索のニューフロンティア 2024 京都大学 福井謙一記念研究センター, 2024 年 9 月 17 日／戸田智渚 et al., 第 18 回分子科学討論会 2024, 2024 年 9 月 18 日（水）～21 日（土）京都大学吉田キャンパス／村田拓 et al., 第 18 回分子科学討論会 2024, 2024 年 9 月 18 日（水）～21 日（土）京都大学吉田キャンパス

5　出版実績

★K. Ueda et al., *J. Inorg. BioChem.*, **255**, 112544-112544 (2024) doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2024.112544

★A. Sato et al., *Phys. Chem. Chem. Phys*., (2024),**26**, 15301-15315 Advance Article, doi.org/10.1039/D4CP01149J

★Y. Masuda et al., *J. Chem. Theory Comput.* (2025) doi.org/10.1021/acs.jctc.4c01589

★N. Tao et al., *J. Chem. Inf. Model.* (2025) 65, 3, 1178–1187, doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01792

★A. Inagaki et al., *ACS Omega.* (2025) doi.org/10.1021/acsomega.5c01889

★A. Imayoshi et. al., *Phys. Chem. Chem. Phys*., (2025), **27**, 77-82, doi 10.1039/d4cp02968b

次世代カーボンニュートラル社会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

First Principles Calculations of Semiconductor/amorphous Insulator Interfaces towards Next Generation Carbon Neutral Society

○白石　賢二、趙　元晟、長橋　知也、佐野　雅季、佐野　雅季、桐越　大貴、チェン ジュンジ、大木　淳平、北村　柊也（名古屋大学）

1　研究目的

近未来に必要となる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レットは Si/a-SiO_2 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がっているのが SiO_2 と Al_2O_3 である。本研究では GaN/SiO_2 と GaN/Al_2O_3 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/SiO_2 界面はカリウムイオンエレク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 SiO_2 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、近未来に必要となる半導体 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。

2　研究方法、計算方法

①　振動発電素子用の Si/SiO_2 界面の研究方法と計算方法

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/SiO_2 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/SiO_2 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 SiO_2 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、水分子を導入してカリウムイオンエレクとレットの負電荷の起源である SiO_5 構造に水分子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-SiO_2 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/SiO_2 界面と GaN/Al_2O_3 界面の研究方法と計算方法

GaN-MOSFET 用の GaN/SiO_2 界面と GaN/Al_2O_3 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ので、GaN/a-GaOx/a-SiO_2 及び GaN/a-GaOx/a-Al_2O_3 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-SiO_2 及び a-GaOx/a-Al_2O_3 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。SiO_2 は 50K/ps で、Al_2O_3 は 100K/ps で冷却計算を行う。こうして得られた GaN/a-GaOx/a-SiO_2 及び GaN/a-GaOx/a-Al_2O_3 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 を実用化する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 振動発電素子用の Si/SiO_2 界面の研究成果

カリウムイオンエレクトレットでは SiO_2 中に SiO_5 構造が形成され、これが負電荷の起源となっている。本研究では SiO_5 構造の近くに水分子を配置し構造最適化を行うことによって、水分子混入モデルとした。その結果、元々 SiO_5 構造を形成していた Si 原子は 4 配位に戻ったことによって中性へと変化した。また、５つ目の Si-O 結合をしていた O 原子は SiO_4 構造として中性になり、水分子由来の O 原子は約+0.68e 帯電しており、隣の H 原子の約-0.68e と打ち消しあって中性となることがわかった。さらに、もう片方の水分子由来の H 原子は約+0.67e 帯電していることがわかった（図１）。以上の結果より、電荷正状態で SiO_5 構造が崩れると、負電荷を保持できなくなり帯電劣化が生じる。実際形成エネルギーを計算すると図２のようになり、水分子を導入することで、系が負電荷に帯電するフェルミレベルの領域が水分子混入の影響で大きく縮まり、負電荷蓄積が劣化しやすくなったことがわかる。このように、水分子

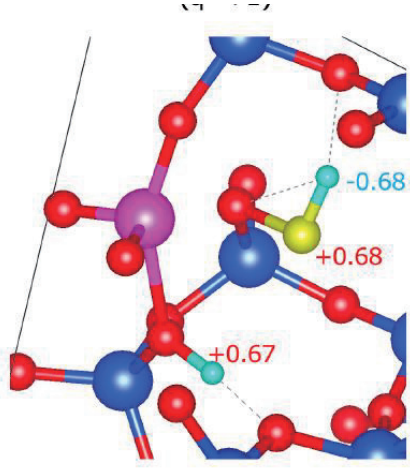
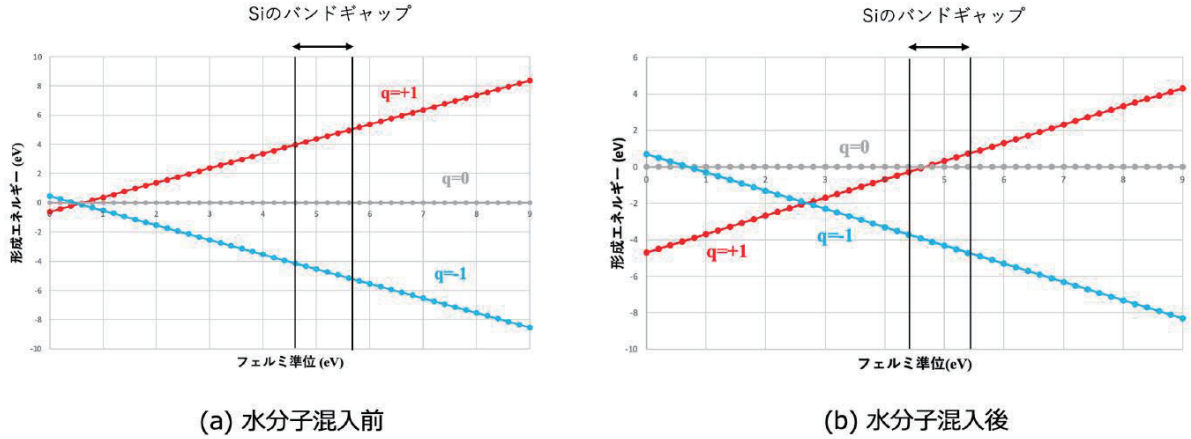


図 1:水分子導入により SiO_5 構造が崩れた水分子付近の局所構造。

の混入はカリウムイオンエレクトレットの負電荷蓄積能力を劣化させると結論された。



(a) 水分子混入前　　(b) 水分子混入後

図 2:水分子混入前後の形成エネルギーダイアグラムの変化

② GaN-MOSFET 用の GaN/SiO_2 界面と GaN/Al_2O_3 界面の研究

β -Ga_2O_3 結晶における純粋な V_O, Mg_{Ga}-V_O 複合体, $2Mg_{Ga}$-V_O 複合体の形成エネルギーを図 3 に示す。図 3 において、黒線が純粋な V_O、青線が Mg_{Ga}-V_O 複合体、赤線が $2Mg_{Ga}$-V_O 複合体複合体の形成エネルギーである。各フェルミ準位に対して最安定の荷電状態の形成エネルギーのみをプロットしている。横軸におけるグレーの領域は GaN の価電子帯と伝導帯を表している。

GaN のバンドギャップにおけるフェルミ準位の全範囲において、形成エネルギーは $2Mg_{Ga}$-V_O, Mg_{Ga}-V_O, V_O の順に小さいことが分かった。このことから、GaOx 界面層では純粋な V_O として存在するよりも、Mg_{Ga}-V_O、更には $2Mg_{Ga}$-V_O 複合体を形成する方が安定であることが明らかになった。加えて、中性の荷電状態における $2Mg_{Ga}$-V_O 複合体の束縛エネルギーは、2.63eV～2.73eV であった。このため、GaOx 界面層において Mg_{Ga} と V_O は非常に強く束縛することが明らかになった。したがって、GaOx 界面層に Mg が高濃度に存在する場合は V_O が高確率で Mg との複合体を形成すると考えられる。GaN の価電子帯上端をエネルギーの基準とすると、V_O のトラップ準位は ε (+2/0)=1.64～2.37 eV、Mg_{Ga}-V_O は ε (+1/-1)=1.92～3.18 eV、$2Mg_{Ga}$-V_O は ε (0/-2)=2.92～3.77 eV であった。したがって、 $2Mg_{Ga}$-V_O, Mg_{Ga}-V_O, V_O の順に高いエネルギー位置にトラップ準位を形成する傾向が明らかになった。特に、 V_O は GaN のミッドギャップにトラップ準位を形成し、深い正孔トラップとして振る舞うと考えられる。一方で、 2MgGa-V_O は GaN の伝導帯付近にトラップ準位を形成するため、GaN の伝導帯に埋もれるか、浅い電子トラップとして振る舞うと考えられる。この結果は、V_O が Mg_{Ga} と複合体を形成することで、V_O によって引き起こされる正孔トラップが GaN の伝導帯近くに上昇し不活性化されることを示している。このように GaN/SiO_2 界面のホールトラップの原子レベルの起源は界面 GaOx 層中の酸素空孔である。またこの GaOx 中の酸素空孔は Mg と複合体を形成することによって不活性化することを

第一原理計算で明らかにした。

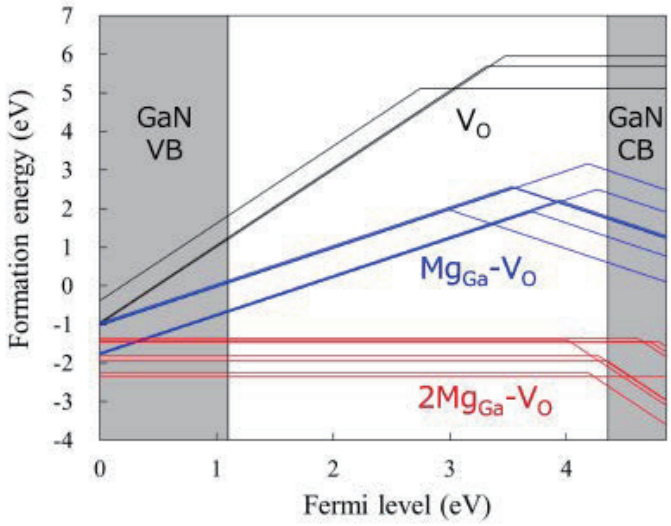


図 3: β-Ga_2O_3 結晶における純粋な V_O(黒線), Mg_{Ga}-V_O 複合体(青線), $2Mg_{Ga}$-V_O 複合体(赤線) の形成エネルギー。グレーの領域は GaN の価電子帯及び伝導帯を表す。

4　発表実績または予定

（★）桐越大貴, 大畑慶記, 洗平昌晃, 石黒巧真, 三屋裕幸, 年吉洋, 橋口原, 白石賢二、「アルカリ金属で作製される SiO_2 薄膜エレクトレットの第一原理計算による帯電状態評価」、第 30 回電子デバイス界面テクノロジー研究会、2025 年 1 月 24 日、静岡県総合コンベンション施設 プラサ ヴェルデ

（★）桐越大貴, 大畑慶記, 洗平昌晃, 石黒巧真, 三屋裕幸, 年吉洋, 橋口原, 白石賢二、「帯電材料カリウムイオンエレクトレットにおける SiO_5 構造の負電荷蓄積機構と検出方法の理論的解析」、第 72 回応用物理学会春季学術講演会、2025 年 3 月 15 日、東京理科大学野田キャンパス

5　出版実績または予定

（★） S. Hattori, A. Oshiyama, K. Shiraishi, “Theoretical study of the influence of GaOx interfacial layer on the GaN/SiO_2 interface property”, J. Appl. Phys. 135, 175303, (2024).

（★） S. Hattori, A. Oshiyama, K. Shiraishi, “Passivation mechanisms of oxygen-vacancy-induced hole traps by Mg acceptor atoms at GaN/SiO_2 interface”, Appl. Phys. Lett. 125, 161601, (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、TRAN Phuoc Duy、ウィジャヤ テガル、萩本 紗理、君園 辰弘、
河野 弘士、伊藤 悠世、ル ウェンボ、堀 立樹、向山 雅輝、バイ ゼン、
ラム トアン ビ、長谷川 義人、林 怜矢

（東京科学大・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。2024 年度は「フグとメダカの味覚受容体のアミノ酸認識メカニズム」、「リガンド結合とアミノ酸変異による受容体 mGlu1 の活性化・非活性化機構」、「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。

「フグとメダカの味覚受容体のアミノ酸認識メカニズム」で対象とする味覚受容体は、動物が栄養物質を感知するための重要なセンサーとして機能している。アミノ酸などの化学物質を検知する味覚は、化学物質と味覚受容体との微細な相互作用に依存している。最近、フグやメダカの味覚受容体 1 型（T1r）複合体の細胞外リガンド結合ドメイン（LBD）の高分解能結晶構造が解明され、異なるアミノ酸との相互作用が明らかになった。メダカの味覚受容体は T1r2a/T1r3、フグの味覚受容体は T1r1/T1r3 というヘテロ二量体から構成されている。興味深いことに、化学構造の類似性にもかかわらず、T1r2a/T1r3 ではグルタミンとグルタミン酸が、T1r1/T1r3 では L-Ala と D-Ala の結合親和性が有意に異なる。これらのアミノ酸の味覚受容体知覚に関与するメカニズムを徹底的に解明するために、受容体間 LBD ヘテロ二量体において、異なるリガンド存在下での分子動力学（MD）や並列カスケード選択分子動力学 (PaCS-MD)を実施し、マルコフ状態モデル（MSM）で解析することで、リガンド結合と残基間の結合経路とその自由エネルギー地形、結合親和性・局所的相互作用・タンパク質ドメインの構造変化を詳細に解析し、親和性の違いを生み出すメカニズムを解明を目指した研究を行い、研究を継続している。

「リガンド結合とアミノ酸変異による受容体 mGlu1 の活性化・非活性化機構」で研究する mGlu1 は G タンパク質共役受容体の一種である。神経伝達系における興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の調節に関与する代謝型グルタミン酸受容体ファミリーの一員であり、特に中枢神経系において重要な役割を果たしている。最近、mGlu1 受容体の活性化を阻害するアンタゴニストに微細な修飾を施すと、野生型の mGlu1 の活性化は阻害するものの、特定の点アミノ酸変異を入れるとリガンドは結合するが活性化は阻害しないことが明らかになった。この未解明のメカニズムに迫るべく、我々は MD と PaCS-MD、MSM を活用して、微細な相互作用の違いがもたらす活性化・非活性化機構を詳細に研究する。この研究は、神経科学と生化学の領域

において、新たな知見をもたらす可能性があり、将来的な神経関連疾患治療法の開発に寄与することを目指した研究をおこなった。

「抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム」で対象とする抗 PEG 抗体は、PEG を含む薬剤等の投与により発現する抗体である。ポリエチレングリコール（PEG）は生体に不活性と考えられワクチンや化粧品などに広く用いられてきたが、抗 PEG 抗体を持つ人は近年急増し、その対策が求められており、抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズムの解明が急務になっている。昨年度までは、主に抗 PEG 抗体の結合部位 1 に対し、PEG 鎖 1 本の計算を行ったが、本年度はこれに加えて、複数本配置した PEG 鎖に対する抗 PEG 抗体の相互作用を調べる MD シミュレーションを本格化し、PEG 認識に対する協同性効果の理解を深めた。

「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。昨年度は主に SGLT による異なる糖と Na イオンの結合過程の理解を進めるため Outward Open 型の計算を主に行ったが、本年度は取込後の Occluded 型と細胞内へ排出する際の Inward Open 型の MD と PaCS-MD 計算を行い、糖の選択的輸送サイクルの解明を目指した計算を行った。

本年度は、大きな成果が得られた「リガンド結合とアミノ酸変異による受容体 mGlu1 の活性化・非活性化機構」に関する結果を中心に報告する。

2　研究方法、計算方法

この研究では、代謝型グルタミン酸受容体 1 型（metabotropic glutamate receptor 1, mGlu1）の二量体構造の膜貫通領域に着目し、その野生型構造モデルを構築するために、タンパク質構造データバンクに登録されている結晶構造 4OR2 をテンプレートとして用いて系を構築した。リガンドとしては、4-fluoro-N-methyl-N-{4-[6-(propan-2-ylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl}benzamide (FITM) を選択し、mGlu1 二量体のトランスメンブレン領域との複合体構造を再構築した。得られた複合体構造は、リン脂質 POPC（1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）とコレステロール（CHL）を 1:4 の比率で混合した脂質二重膜中に埋め込み、膜環境における構造安定性と自然状態への緩和挙動を評価するための分子動力学シミュレーションを実施した。緩和シミュレーションは、統計的に有意な構造多様性を確保する目的で、10 個の独立した初期条件からスタートし、それぞれ 2 マイクロ秒（合計 20 マイクロ秒）にわたって行った。シミュレーションから得られた全構造のクラスタリング解析を行い、最も高頻度で出現した構造クラスタ（最大集団クラスタ）から代表構造を抽出した。この代表構造を基に、標的残基に対するアミノ酸置換を行い、変異体構造を構築した。さらに、それぞれの変異体構造および野生型構造に対して、エンジニアリングによって設計された新規リガンドを結合させた複合体構造を作成した。これらの修飾構造についても、同様のプロトコルに従って、10 個の独立した試行ごとに 2 マイクロ秒の MD シミュレーションを追加で行い、それぞれの動的安定性と構造多様性を評価した。すなわち、変異体-リガンド複合体および野生型-新人工リガンド(FPET)複合体についても、それぞれ 20 マイクロ秒の総シミュレーションデータを取得した。次に、各ケースにおけるクラスタリング解析により得られた代表構造を出発点として、dissociation parallel cascade selection molecular dynamics（dPaCS-MD）法を用いてリガンドの自発的解離プロセスを再現した。dPaCS-MD は、希少事象であるリガンドの結合ポケットからの解離を効率的にサンプリングできる手法であり、エネルギー障壁を越える遷移経路の探索に有効である。dPaCS-MD によって得られた複数の解離経路を統合し、マルコブ状態モデル（Markov

State Modeling, MSM）を適用することで、リガンドの結合および解離に関わる自由エネルギー地形を再構築し、各構造における結合自由エネルギーを定量的に推定した。

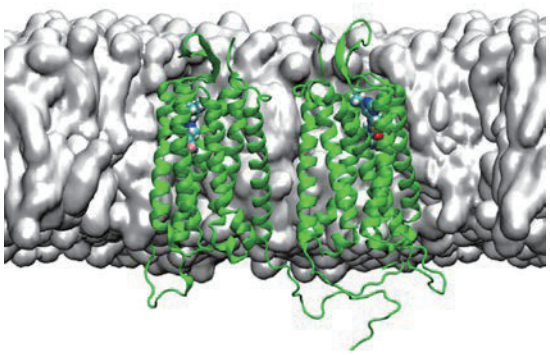


図 1. リガンドと複合体を形成した野生型 mGlu1 受容体のシミュレーションモデルを、POPC:CHL 脂質二重膜中に埋め込んだ構造

3　研究成果

3.1　活性化に必要なトグルスイッチ残基 Trp798 のχ1 二面角における安定化の差異

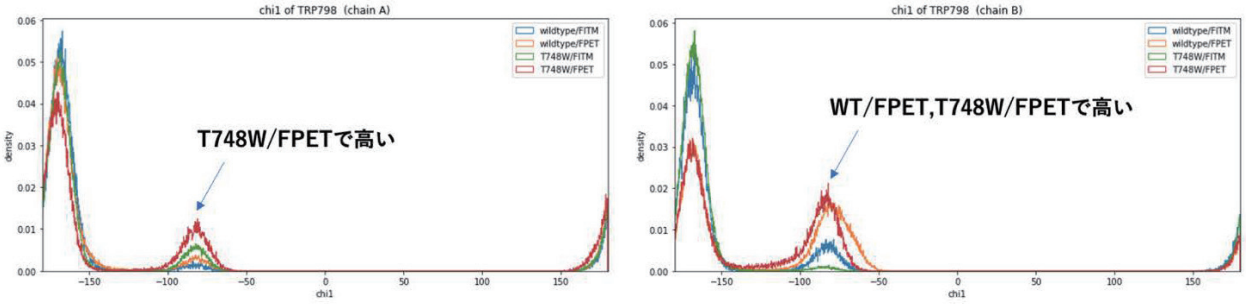


図 2. 分子動力学シミュレーションによって得られた Trp798 の二面角分布

各ケースにおけるシミュレーションの後半 1 マイクロ秒のデータを用いて、Trp798 残基の二面角分布解析を行った。その結果、変異導入または新規リガンドの結合によって、Trp798 残基のトーション角の分布が変化し、野生型構造および FITM 結合系と比較して、およそ–80 度付近における構造の出現頻度が増加することが明らかとなった。一方、野生型構造においては、Trp798 の二面角は主に–170 度付近に安定化していることが確認された。Trp798 残基は活性化のスイッチとして機能することから、その安定化構造が変化することで、活性状態への遷移確率が高まる可能性が示唆された。

3.2　活性化に必要なトグルスイッチ残基 Trp798 のχ1 二面角における安定化の差異

我々の解析の結果、FPET との複合体においては、活性化スイッチ残基である Trp798 との距離が短縮される傾向が見られ、当該残基との相互作用性が高まっていることが示唆された。具体的には、Trp798 とリガンドとの距離が、野生型構造における平均約 8.5 オングストロームから、FPET との複合体においては約 5.0 オ

ングストロームまで短縮されており、物理的接近が顕著であることが確認された。

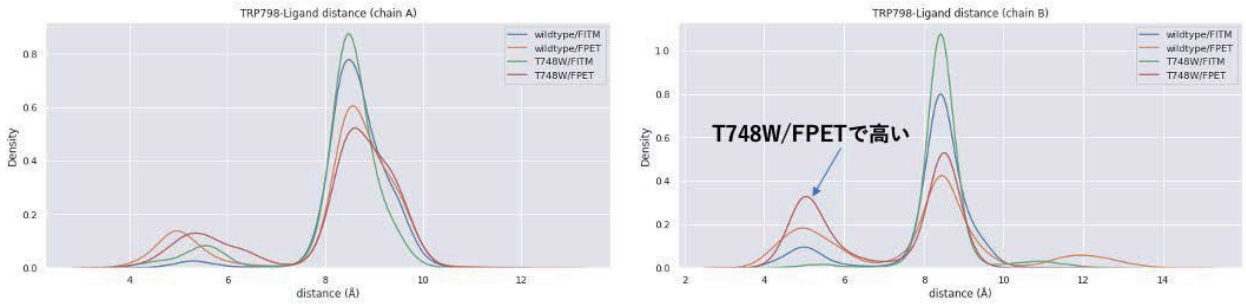


図 3. トグルスイッチ残基とリガンド間の距離分布

また、この距離短縮の傾向は、二量体構造における鎖 B（chain B）でより顕著に認められ、鎖 A（chain A）と比較して、FPET が Trp798 に近接しやすい構造的環境が存在する可能性が示唆された。距離分布解析の結果、5.0 オングストローム付近において最も高い出現頻度（ピーク）を示したのは、変異体と FPET の複合体（mutant/FPET）であり、この複合体が Trp798 との間に強い相互作用を形成しやすいことが明らかとなった。

興味深いことに、変異体単独（リガンドを含まない場合）では、Trp798 残基との間に顕著な近接や相互作用は観察されなかった。このことから、FPET リガンドの存在が、Trp798 との距離を縮める鍵となっており、トグルスイッチ機構の構造的・機能的制御に寄与している可能性が高いと考えられる。

4　発表実績または予定

「リガンド結合とアミノ酸変異による受容体 mGlu1 の活性化・非活性化機構」については、我々が担当するシミュレーションは終了し、現在共同研究者と実験パートを含めた論文の作成を進めている。「抗 PEG 抗体の PEG 認識メカニズム」に関しては、第一弾の論文を当該年度に出版し（Journal of Controlled Release 380, 396 (2024)）、第二弾の論文の準備を進めている。これ以外の研究は更なるシミュレーションを進めている。

5　出版実績または予定

(★) Louis-Philippe Picard, Alexander Orazietti, Duy Phuoc Tran, Andrejs Tucs, Sari Hagimoto, Zhenzhou Qi, Shuya Kate Huang, Koji Tsuda, Akio Kitao, Adnan Sljoka, R Scott Prosser, Balancing G protein selectivity and efficacy in the adenosine A2A receptor, Nature Chemical Biology 21, 71 (2024)

(★) 北尾 彰朗, 最先端シミュレーションによる「弱い相互作用」の定量的予測, ファルマシア 61, 195 (2024)

(★) Yiwei Liu, Takahiro Mori, Yusei Ito, Kimiko Kuroki d, Seiichiro Hayashie, Daisuke Kohda, Taro Shimizu, Tatsuhiro Ishida, Steve R. Roffler, Mika K. Kaneko, Yukinari Kato, Takao Arimori, Takamasa Teramoto, Kazuhiro Takemura, Kenta Ishibashi, Yoshiki Katayama, Katsumi Maenaka, Yoshimitsu Kakuta, Akio Kitao, Takeshi Mori, The strategy used by naïve anti-PEG antibodies to capture flexible and featureless PEG chains, Journal of Controlled Release 380, 396 (2024)

計算材料科学的手法による半導体ナノ構造形成機構の解明と物性探索に関する研究

Computational investigations for formation mechanisms and electronic properties of semiconductor nanostructures

○秋山 亨、松田隼、松原健太、宮本拓翔、戸田康太（三重大院工）

1 研究目的および内容

本研究プロジェクトの目的は、半導体ナノ構造の構造安定性および電子状態の解明、さらに形成機構の解明および新規物性探索を行うことである。特に、半導体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。2024 年度は半導体界面構造および電子状態、ならびに半導体薄膜形成に関する研究を主に遂行した。具体的には、半導体界面構造および電子状態に間する研究として 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。また、新規窒化物半導体材料探索として、Sc を含む窒化物半導体材料(ScAlN)の結晶構造に対する解析を行った。さらに、III 族セスキ酸化物の構造および物性に関して、p 型半導体形成を目指した密度汎関数計算を行った。半導体薄膜形成機構に関する研究として、AlN(0001)表面上での成長プロセスを検討した。

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 半導体薄膜形成機構に関する研究

窒化物半導体薄膜形成機構に関する研究として、AlN(0001)表面上での AlGaN 薄膜の形成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 500 原子程度からなる計算モデルを構築して)実行した。図 1 は、表面上の各箇所に Al および Ga 原子を吸着させた場合での、吸着エネルギーの等高線図を示したものである。この図より、Ga 原子の吸着においては、Al 原子の場合と同様にステップ端およびキンクで吸着が優先的に起こるもののその吸着エネルギーは Al 原子より高く、Al 原子が表面上のどの領域においても吸着し易いことが見出された。組成引き込み (AlGaN 薄膜成長初期段階で Al 組成が熱力学平衡状態により決定される値より小さくなる) 効果は主に界面で発生する歪み起因することが示唆された。

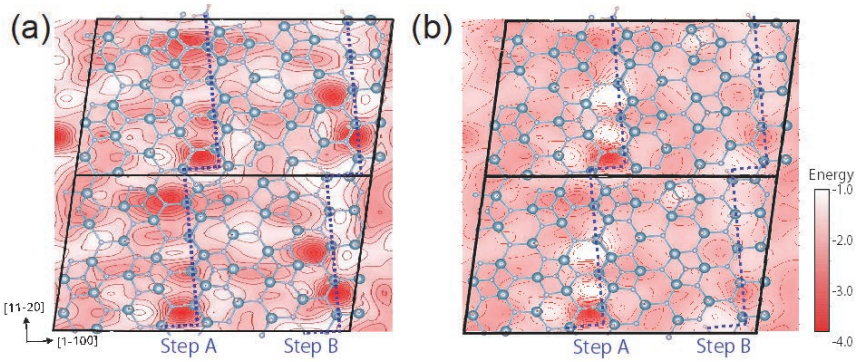


図 1. ステップおよびキンクを含む AlN(0001)表面における(a) Al および(b) Ga 原子の吸着エネルギーの等高線図。図の点線はステップ端を示している。

3.2 III 族セスキ酸化物構造および物性に関する研究

パワーデバイス材料としての利用が期待されている III 族セスキ酸化物の構造および物性に関して、p 型半導体の形成を目指した密度汎関数計算を行った。おもに Ga_2O_3 および Al_2O_3 との他の酸化物との混晶形成を検討し、Ga_2O_3 と格子整合する混晶の材料探索を行った。具体的には、同様の組成比および結晶構造をおり混晶を形成することが期待される Rh_2O_3 等との混晶を取り扱い、混晶での構造安定性および電子状態を評価した。$(RhAl)_2O_3$ においては Rh の組成に依存して安定となる結晶構造が変化し、Rh 組成が 50 %となる混晶においてはコランダム構造をとり Ga_2O_3 と格子整合し、Rh 組成が 25%においてはβ-ガリア構造をとり

$(AlGa)_2O_3$ 混晶と格子整合することを見出した。またハイブリッド密度汎関数計算により、これら Rh を含む混晶においては価電子帯および伝導帯がそれぞれ 4d 軌道によって構成されることが解り、これらの軌道に起因し p 型電導が実現可能であることを示した。

3.3 SiC/SiO_2 界面における電子状態の理論検討

2023 年度に引き続き、パワーデバイス特性評価に関する研究として SiC と SiO_2 酸化膜との界面の形成機構に関する計算を行った。特に界面形成時に用いられる窒素(NO)アニーリングに注目し、反応種として NO 分子を扱い、窒化反応としての N 原子の界面への取り込みと酸化反応としての N 原子の脱離の両反応の競合として反応性の評価（反応障壁および反応経路探索）を、Nudged Elastic Band 法を用いた密度汎関数計算にもとづき実行した。これらの計算を、面方位の異なる界面に対して実行することで、動力学的な観点から界面での窒素取込みの面方位依存性を明らかにした。その結果、Si 原子が最表面に出現する(0001)面においては他の面方位とは異なり、N 原子の脱離を伴う反応が起こり得ることを見出した。この反応により(0001)面においては窒素の取り込みが阻害され、実際の実験において報告されている窒素取込み量の面方位依存性と一致する計算結果となることを確認した。

3.4 新規窒化物半導体材料の探索に関する研究

新規窒化物半導体材料の探索として、強誘電体としての応用が注目されている Sc を含む窒化物半導体材料(ScAlN)の結晶構造に対する解析を行った。AlN および ScN はそれぞれウルツ鉱構造および岩塩構造が安定結晶構造であることから、Sc の組成に依存して ScAlN のとり得る結晶構造が変化すること期待される。実際に、様々な Sc 組成における ScAlN 混晶に対する密度汎関数計算を行ったところ、Sc が 50 %以上においては岩塩構造が安定となることが確かめられた。また、37.5 %付近においては、あらたな結晶構造として層状構造が安定となり得ることを見出した。さらに、成長基板による影響を考慮した場合では層状構造は出現せずに、広い Sc 組成範囲でウルツ鉱構造が安定となることを明らかにした。

4 発表実績または予定

[1] ★T. Miyamoto, T. Akiyama, T. Kawamura, “Theoretical Study on Structural Stability and Miscibility of ScAlN alloys: Effect of Lattice Constraints”, 2024 International Conference on Solid State Devices and Materials (2024 年 9 月 2-5 日).

[2] ★K. Matsubara, T. Akiyama, T. Kawamura, “Structural Stability and Electronic Properties of $(RhGa)_2O_3$ and $(RhAl)_2O_3$ Alloys: A First-Principles Study” Asia-Pacific Workshop on Widegap Semiconductors (2024 年 10 月 13-17 日).

[3] ★T. Akiyama, T. Miyamoto, T. Kawamura, “Effects of Sc composition and lattice constraint on polarization switching of ScAlN alloys: A first-principles study”, 2024 International Workshop on Nitride Semiconductors (2024 年 11 月 3-8 日).

[4] ★T. Akiyama, H. Kageshima, K. Shiraishi, “Computational approach for reaction process at 4H-SiC/SiO_2 interface”, 15th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices (2024 年 11 月 18-22 日).

[5] ★秋山亨, 河村貴宏, “窒化物半導体表面におけるエレクトロンカウンティング則の検証：ステップおよびキンクを含む表面での検討”, 2024 年第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 16p-D63-10 (2024 年 9 月 16-20 日). 他 10 件

5 出版実績または予定

[1] ★“An ab-initio study for oxygen adsorption behavior on polar GaN surfaces”, T. Akiyama, T. Kawamura, Phys. Status Solidi B 261, 2300573 (2024).

[2] ★“First-principles study on barrier height of silicon emission from interface into oxide during silicon thermal oxidation”, H. Kageshima, T. Akiyama, K. Shiraishi, Japanese Journal of Applied Physics 64, 04SP08 (2024).

[3] ★“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, Crystal Growth & Design 24, 5906 (2024).

[4] ★“Crystal orientation control of a-plane AlN films on r-plane sapphire fabricated by sputtering and high-temperature annealing”, Y. Ogawa *et al*., J. Appl. Phys. 135, 193106 (2024).

[5] ★“Theoretical Study on Structural Stability and Miscibility of ScAlN alloys: Effect of Lattice Constraints”, T. Miyamoto, T. Akiyama, T. Kawamura, Japanese Journal of Applied Physics 64, 01SP03 (2024).

[6] ★“Computational Discovery of Stable Phases of $(RhAl)_2O_3$ and $(RhGa)_2O_3$ Alloys for P-type Conductivity in Group-III Sesquioxidese”, K. Matsubara, T. Akiyama, T. Kawamura, Phys. Status Solidi B, 202400674 (2025).

[7] ★“Analysis of Inversion-domain Boundaries in Four-layer Polarity-inverted AlN Structure”, T. Tamano *et al*., Applied Physics Letters, 126, 032108 (2025).

[8] ★“Sputter Epitaxy of Transition Metal Nitrides: Advances in Superconductors, Semiconductors, and Ferroelectrics”, A. Kobayashi, T. Maeda, T. Akiyama, T. Kawamura, Y. Honda, Phys. Status Solidi A, 202400896 (2025).

[9] ★“Effects of Sc Composition and Lattice Constraint on Polarization Switching of $Sc_xAl_{1-x}N$ Alloys: A First-Principles Study”, T. Akiyama, T. Miyamoto, T. Kawamura, Phys. Status Solidi B, 202400647 (2025).

理論計算による触媒機能の解明

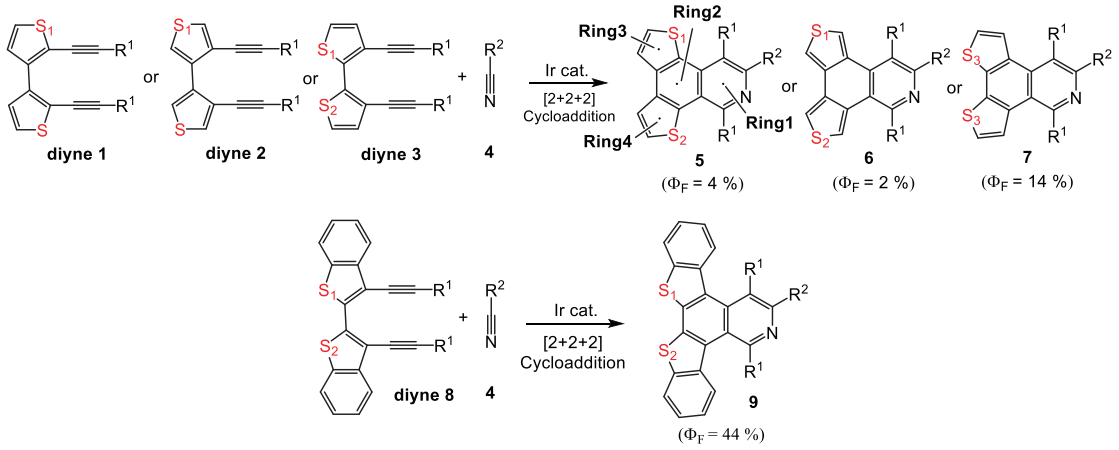
Theoretical study of catalytic reaction systems

○坂田　健、吉川　武司、矢野　資、横山　裕也（東邦大学薬学部）

1　研究目的

縮合多環式芳香族化合物は、電気化学的特性や光化学的特性から、有機エレクトロニクスや発光材料などの機能性材料における重要な基本骨格として期待されている。遷移金属触媒を用いた [2+2+2] 付加環化反応は、縮合多環式芳香族化合物を合成するための直接的かつ原子効率的な方法の一つである。武内らは、イリジウム触媒を用いたジインとアルキンまたはニトリルとの反応によって、多様な置換基をもつ様々な縮合多環式芳香族化合物の合成に成功した。最近、2 つのチオフェン環で架橋したビチオフェンジイン(**1**, **2**, **3**)とピロリジン-1-カルボニトリル(**4**)を用いて、ビチオフェン縮環イソキノリン(**5**, **6**, **7**)を高効率に合成できる方法を開発した（出版実績[4]）。興味深いことに、ビチオフェン縮環イソキノリンは硫黄の場所により蛍光量子収率が大きく異なり、**5** と **6** の蛍光収率（Φ_F）がそれぞれ 2%と 4%と低かったのに対し、**7** の Φ_F は 14%と比較的高かった。さらに、**7** のチオフェンにベンゼンが縮環した化合物 **9** の Φ_F は 44 %まで上昇することを見出した。そこで、本研究では、量子化学計算を用いて蛍光特性の違いを理論的に検討した（出版実績[5]）。

Scheme 1 Synthesis of the bithiophene-fused isoquinolines via the [2+2+2] cycloaddition reaction between various nitriles (R^1 = Me, R^2 = 1-pyrroridinyl) and three types of bithiophene-linked diynes. The four aromatic rings involved in the cycloaddition reactions are numbered.



2　研究方法、計算方法

円錐交差（Conical intersection: CI）構造を記述可能な混成参照スピン反転時間依存 DFT（Mixed-reference spin-flip time-dependent DFT: MRSF-TDDFT）法を用いて構造最適化計算を行った。汎関数は MRSF-TDDFT と相性の良い BHHLYP を用いた。基底関数は、2 倍基底かつ分極関数を含む 6-31G(d,p)とした。計算には、量子化学計算プログラムの GAMESS を用いた。

3　研究成果

図 1 は、化合物 **5**、**6**、と **7** に対する Dewar 型の内部転換過程のエネルギーダイアグラムを eV 単位で示している。**5** の吸光エネルギーの 4.01 eV と比較して、**6** の吸光エネルギーは、4.26 eV と高くなるが、内部転換過程への遷移状態構造の電子エネルギー差も 4.38 eV と上昇する。内部転換に対する反応障壁に相当する光吸収後の電子エネルギーに対する差分は 0.12 eV となり、**5** の 0.13 eV と同程度であった。一方、**7** の吸光エネルギーは、4.00 eV と **5** と同程度であった。しかしながら、第一励起状態の平衡構造（**S_1-EQ**）の振動子強度は 0.444 と、**5** や **6** の振動子強度である 0.228 や 0.290 と比べて大きく、蛍光確率が高い。さらに、内部転換過程への反応障壁も 0.18 eV と上昇し、**7** の蛍光収率が 1 桁大きくなるという実験事実と一致した。

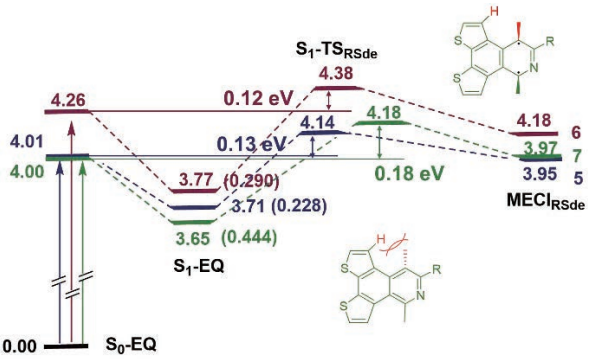


Fig. 1　Energy profiles in eV of compounds **5**, **6**, and **7**, along the internal conversion pathways for the Dewar-type ring strain. The oscillator strengths between the S_0 and S_1 states at **S_1-EQ** are also shown in parentheses.

7 の反応障壁が増大したことを立体構造の観点から議論する。基底状態の平衡構造（**S_0-EQ**）において、メチル基はチオフェン環の水素原子と立体反発を避けるように芳香環の平面からずれている。Dewar 型 CI に対する構造変化では逆側にメチル基が立ち上がるため、反応障壁が増大したと考えられる。対応する立体反発が増大した化合物 **9** の反応障壁は、0.210 eV とさらに上昇した。

ただし、化合物 **6** もメチル基とチオフェン環の立体反発は存在する。**6** において反応障壁が増大しない理由は、**S_0-EQ** における吸光エネルギーの増大である。表 4 に芳香族性の電子的な指標である核に依存しない化学シフト（Nucleus-independent chemical shift : NICS）の値を示す。各芳香環（ring1[ピリジン環], ring2[ベンゼン環], ring3[チオフェン環], ring4[チオフェン環]）の中心から±1Å離れた値の平均値（$NICS(1)_{av}$）を求めた。4 つの芳香環において、ring1, ring3, ring4 の $NICS(1)_{av}$ 値は化合物によらず同程度である。一方、化合物 **6** のみ ring2 の $NICS(1)_{av}$ 値が大きく増大し、芳香族性が弱まる。その結果、**6** の HOMO のエネルギー準位が減少し、吸光エネルギーの増大につながった。この硫黄の位置による芳香族性の違いは、[2+2+2]の環化付加反応の反応速度においても重要であった。すなわち、**6** の反応物であるジイン **2** だけが、反応性が低いという実験結果が得られており、出版実績[5]では、軌道相互作用解析を用いることにより、**2** に基づくイリダシクロペンタジエンの HOMO のエネルギー準位が減少する理由を説明した。HOMO のエネルギー準位の低下は、求核性の低下につながり反応速度が減少したと考えられる。

Table. 1　Isotropic $NICS(1)_{av}$ values of the S_0 state for the four rings at **S_0-EQ** for Compounds **5**, **6**, and **7.**

	5	**6**	**7**
Ring 1	-11.412	-9.858	-11.019
Ring 2	-9.067	-1.872	-8.891
Ring 3	-9.757	-10.395	-8.914
Ring 4	-9.696	-10.325	-8.989

4　発表実績または予定

[1] ○西畑 駿，赤間 知子，吉川 武司，小林 正人，武次 徹也，量子コンピュータによる量子化学計算の数値検証と改良，第 26 回理論化学討論会，P122，茨城，2024 年 05 月．

[2] ★○西村 龍星，吉川 武司，坂田 健，中井 浩巳，分極率の極探索を用いた励起状態計算における励起配置解析手法，第 26 回理論化学討論会，P124，茨城，2024 年 05 月．

[3] ★○末廣 七望，吉川 武司，坂田 健，Ni 触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応の反応機構解明，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，1P05，東京，2024 年 6 月．

[4] ★○金澤 菜穂美，矢野 資，吉川 武司，坂田 健，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：エクアトリアル・アキシャル位配位子に対する検討，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，1P06，東京，2024 年 6 月．

[5] ★○前川原 大貴，吉川 武司，坂田 健，リン酸触媒によるエステル化反応の量子化学的検討，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，1P07，東京，2024 年 6 月．

[6] ★○金子 ちひろ，吉川 武司，坂田 健，有限温度法における電子エントロピーエネルギーの原子分割，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，1P08，東京，2024 年 6 月．

[7] ★○西村龍星，吉川武司，坂田健，中井浩巳，分極率の極探索を用いた励起状態計算における励起配置解析手法，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，1P10，東京，2024 年 6 月．

[8] ★○矢野 資，吉川 武司，塩田 弥浩，鶴嶋 友実，坂田 健，Chirgwin-Coulson weight 法を用いた配置解析法の金属錯体への適用，日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会，2P10，東京，2024 年 6 月．

[9] ★○山田 健，那須 史生子，小田 和佳，辻 菜々子、平田 翼、後上 真凛、吉川 武司、坂田 健、波多野 学，6-ヨード-2-ピリドン触媒を用いるエステルのアミノリシスと液相ペプチド合成への展開，日本プロセス化学会 2024 サマーシンポジウム，1P-30，長崎，2024 年 7 月．

[10] ★○坂田 健，金澤 菜穂美，根本 真鈴，矢野 資，吉川 武司，西林 仁昭，ルテニウム触媒を用いたアンモニア酸化反応に関する DFT 計算，第 18 回分子科学討論会，2P095，京都，2024 年 9 月．

[11] ★篠塚 ひなの，○吉川 武司，五十幡 康弘，中井 浩巳，坂田 健： 円錐交差構造における電子状態的支配因子を用いた効率的な円錐交差構造探索手法の開発，第 18 回分子科学討論会，4E04，京都，2024 年 9 月．

[12] ★○西村 龍星，吉川 武司，坂田 健，中井 浩巳，動的分極率を用いた励起状態計算法における励起エネルギー勾配計算法，第 18 回分子科学討論会，4P088，京都，2024 年 9 月．

[13] ★山田 健，紋田 裕平，平田 翼，○波多野 学，吉川 武司，坂田 健，2,2'-ビフェノール由来のリン酸触媒を用いるエステル合成反応の機構解明，第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会，P2-4F-024，兵庫，2024 年 9 月．

[14] ★澤野 卓大，浦沢 和希，杉浦 涼介，青山 海人，田中 小糸，金子 雅美，石川 英里，吉川 武司，坂田 健，○武内 亮，イリジウム触媒によるビチオフェン架橋ジインの[2+2+2]付加環化反応，第 53 回複素環化学討論会，3O-16，山口，2024 年 10 月．

[15] ★○沖津 貴志，吉川 武司，諸橋 舞，青木 心呂，矢倉 隆之，坂田 健，波多野 学，シリルアルキノールのドミノ型脱水／環化反応による三環式ベンゾフルベンの合成，第 53 回複素環化学討論会，3P1-10，山口，2024 年 10 月．

[16] ★○吉川 武司，梅澤 美帆，椿 紗穂里，坂田 健，波多野 学，塩化亜鉛触媒を用いる芳香族ニトリルへ

のグリニャール付加反応の理論的研究，日本コンピュータ化学会 2024 年秋季年会，1O03，北海道，2024 年 10 月.

[17] ★澤野 卓大，松井 岳史、塩脇 寛子，小林 愛美，髙橋 奏，松元 千穂，岩下 雪乃，石川 桃子，石川 英里，吉川 武司，坂田 健，○武内 亮，イリジウム触媒による芳香族複素環化合物及びアズレンの不斉アリル化反応，第 125 回有機合成シンポジウム，OP-36，東京，2024 年 11 月.

[18] ★山田 健，○田村 麻紘，辻 菜々子，後上 真凜，吉川 武司，坂田 健，波多野 学，エステルのアミノリシス反応に効果的な 2-ピリドン触媒の創製と反応機構の解明，日本薬学会第 145 年会，29PB-329S，福岡，2025 年 3 月.

[19] ★○小林 悠人，鈴木 浩典，吉川 武司，吉井 俊祐，栗原 佑香，伊藤 雅隆，野口 修治，X 線吸収微細構造スペクトル測定と計算科学の協働によるインドメタシン共非晶質中の分子間相互作用解析，日本薬学会第 145 年会，27P-pm041S，福岡，2025 年 3 月.

[20] ★○吉川 武司，沖津 貴志，伊藤 百花，波多野 学，坂田 健，量子化学計算に基づくアルキノールのドミノ型脱水－環化反応に対する速度論解析，日本化学会第 105 春季年会，[C]C302-4pm2-01，大阪，2025 年 3 月.

[21] ★○横山 裕也，吉川 武司，坂田 健，触媒的プロパルギル位置換反応におけるキラルイオン対の効果に関する理論的研究，日本化学会第 105 春季年会，[PA]-2am-25，大阪，2025 年 3 月.

[22] ★○R. Nishimura, T. Yoshikwa, K. Sakata, H. Nakai： Excitation configuration analysis for divide-and-conquer-based non-local excited-state calculation method, *The General Meeting of T2CoMSA and 2024 Student Conference,* Feng Chia University, Taichung, Taiwan, August, 2024.

5 出版実績または予定

[1] ★M. Hatano, K. Kuwano, R. Asukai, A. Nagayoshi, H. Hoshihara, T. Hirata, M. Umezawa, S. Tsubaki, T. Yoshikawa, K. Sakata, Zinc chloride-catalyzed Grignard addition reaction of aromatic nitriles, *Chem. Sci.,* **15**, 8569 -8577 (2024).

[2] ★R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, Excitation Configuration Analysis for Divide-and-Conquer Excited-State Calculation Method using Dynamical Polarizability, *J. Chem. Phys*., **160**, 244103 (2024).

[3] R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, 動的分極率を用いた励起状態計算における励起配置解析, *J. Comp. Chem. Jpn.*, **23**, 62-64 (2024).

[4] ★T. Sawano, K. Urasawa, R. Sugiura, K. Aoyama, K. Sugahara, K. Tanaka, H. Hosaka, M. Kaneko, Y. Yoshida, E. Ishikawa, T. Yoshikawa, K. Sakata, R. Takeuchi, Iridium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Bithiophen-Linked Diynes with Nitriles: Scope and Mechanistic Study with Quantum Chemical Calculation, *J. Org. Chem.,* **89**, 9473-9487 (2024).

[5] ★T. Yoshikawa, A. Inoue, K. Aoyama, Y. Ikabata, T. Sawano, R. Takeuchi, K. Sakata, Theoretical Study on the Internal Conversion Decay Pathways of Bithiophene-fused Isoquinolines, *J. Phys. Chem. A*, **129**, 744-753, (2025).

[6] S. Kuriyama, Y. Suga, K. Sakata, Y. Nishibayash, Selective Borylation of C(sp^3)−H Bond of Methyl Ethers Catalyzed by Iron Complexes Bearing Anionic Benzene-Based PCP-Pincer Ligands, *ChemistryEurope*, e202400100 (2025).

[7] ★T. Yoshikawa, M. Umezawa, S.Tsubaki, K. Sakata, M. Hatano, 塩化亜鉛触媒を用いる芳香族ニトリルへのグリニャール付加反応の理論的研究, *J. Comp. Chem. Jpn.*, **24**, 10-13 (2025).

分子・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 molecular and cluster ions

○大下 慶次郎、上野 裕、伊藤 亮佑、中島 優斗、戴 方聞、角田 健吾、小柴 拓実、石田 南菜子、布施 大輝、上岡 俊介、成瀬 優太、渡部 悠（東北大院理）

1 研究目的

低温イオンモビリティ質量分析（Cryo-IM-MS）の自作装置を用いて、金属酸化物クラスターやホスト-ゲスト化合物などのイオンの構造および反応を研究した。Cryo-IM-MS では質量選別されたイオンと緩衝気体である He 原子との衝突断面積（CCS）が得られる。一方、トラジェクトリ法などを用いた計算により、He 原子とイオンとの CCS の理論値が得られる。本研究では、様々な構造を仮定して CCS の理論値を計算し、実測の CCS と良い一致を示す構造を探索することでイオンの構造を明らかにした。2024 年度は、ホスト分子であるクラウンエーテルによる金属イオン認識におけるπ–π相互作用の効果を明らかにするために、Cryo-IM-MS を用いて金属イオンとクラウンエーテルからなるホスト-ゲスト化合物の構造を研究した。

2 研究方法、計算方法

K^+とクラウンエーテル（ジベンゾ-24-クラウン-8 (DB24C8)、ジナフト-24-クラウン-8 (DN24C8)（図 1a,b)）からなるホスト-ゲスト化合物の安定構造を計算した。MMFF94s 力場による配座探索計算を CONFLEX 8 プログラムを用いて行い、得られたコンフォマーのうちエネルギーが安定な 20 個について、さらに構造最適化計算を行った（計算レベル M05-2X/6-311++G(d,p)、プログラム Gaussian 16）。この 20 個の安定構造について、MOBCAL プログラムのトラジェクトリ法を用いて He 原子との CCS を求めた。

3 研究成果

実験では DN24C8 と Na^+, K^+の錯体イオンのコンフォマーを低温 IM-MS により分離し構造同定した。DB24C8 錯体と同様に、芳香環の間の距離が異なる closed と open の 2 種類のコンフォマーが観測された（図 1c,d)。Na^+(DN24C8)では 86 K で closed : open = 1 : 0.15 であり、Na^+(DB24C8)よりも closed 構造の存在比が大きかった。量子化学計算（NCI method）を用いて π-π 相互作用が働く領域を可視化すると、DN24C8 錯体では DB24C8 錯体よりも広い領域で π-π 相互作用が働いていた。よって、DN24C8 錯体では芳香環の間に π-π 相互作用が DB24C8 錯体より強く働くため、closed 構造の存在比が大きくなると結論した。

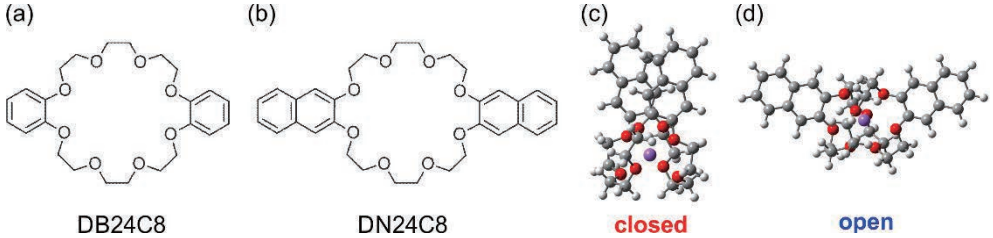


Fig. 1 Skeletal formulas of (a) DB24C8 and (b) DN24C8, and stable structures of (c) closed and (d) open conformers of Na^+(DN24C8) calculated at the M05-2X/6-311++G(d,p) level of theory.

4　発表実績または予定

★〇角田 健吾、布施 大輝、浅川 大樹、大下 慶次郎、美齊津 文典「衝突誘起解離およびイオン移動度質量分析を用いたプロトン付加アミノ桂皮酸の長距離プロトン移動の研究」日本化学会第 105 春季年会　関西大学 千里山キャンパス　2025 年 3 月 28 日　C401-3am-02 (口頭 B 講演)

★〇伊藤 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 2 価金属イオンとクラウンエーテルの気相錯体の構造の研究」日本化学会第 105 春季年会　関西大学 千里山キャンパス　2025 年 3 月 28 日　C401-3am-01 (口頭 B 講演)

★〇上岡 俊介、伊藤 亮佑、角田 健吾、大下 慶次郎、美齊津 文典「低温イオン移動度質量分析を用いたビューベリシンー金属イオンの 2:1 サンドイッチ型錯体の構造研究」日本化学会第 105 春季年会　関西大学 千里山キャンパス　2025 年 3 月 27 日　C401-2pm-02 (口頭 A 講演)

★〇大下 慶次郎「イオンモビリティ質量分析の基礎講座」第 85 回日本質量分析学会 イオン反応研究会　オンライン　2024 年 9 月 25 日（依頼講演）

★〇角田 健吾，布施 大輝，大下 慶次郎，美齊津 文典「単分子が触媒する分子内プロトン移動反応の機構と温度依存性：イオン移動度質量分析による研究」第 18 回分子科学討論会 2024　京都大学　2024 年 9 月 21 日 4A09（口頭）

★〇伊藤 亮佑，大下 慶次郎，美齊津 文典「気相ジベンゾクラウンエーテル錯体の異性化反応速度におけるゲストイオン依存性」第 18 回分子科学討論会 2024　京都大学　2024 年 9 月 18 日 1P005 (ポスター)

★〇岸 天翔，伊藤 亮佑，渡辺 喬介，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アルキルアンモニウムージベンゾ-24-クラウン-8-エーテル錯体の構造研究」令和 6 年度化学系学協会東北大会　秋田大学　2024 年 9 月 15 日 2P033 (ポスター)

★〇大下 慶次郎，布施 大輝，角田 健吾，高崎 佑也，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分子内におけるプロトン移動の長距離化の研究」第 72 回質量分析総合討論会　つくば国際会議場 2024 年 6 月 21 日 3P-03 (ポスター)

★〇伊藤 亮佑，大下 慶次郎，美齊津 文典「イオンモビリティ質量分析を用いた気相クラウンエーテル錯体の異性化の研究」第 21 回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム　京都　2024 年 6 月 1 日 1P43 (ポスター)

★〇石田 南菜子, 大下 慶次郎, 美齊津 文典, Tatiana Penna, Francine Horn, Knut Asmis, Winni Schwedland, Fabian Berger, Joachim Sauer「イオン移動度質量分析によるコバルト-アルミニウム酸化物クラスター正イオンの構造研究」第 84 回イオン反応研究会・第 12 回イオン移動度研究会 合同研究会　仙台　2024 年 4 月 20 日 P10

★〇伊藤 亮佑「低温イオン移動度質量分析によるクラウンエーテル錯体の構造と異性化の研究」第 84 回イオン反応研究会・第 12 回イオン移動度研究会 合同研究会　仙台　2024 年 4 月 20 日 (招待講演)

5　出版実績または予定

★ Ryosuke Ito, Keijiro Ohshimo, Fuminori Misaizu, "Intra-host π-π interactions in crown ether complexes revealed by cryogenic ion mobility-mass spectrometry", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **26**(16), 12537-12544 (2024).

★ 大下 慶次郎，美齊津 文典「分子，超分子及びクラスターのイオン移動度質量分析による構造および反応の探究」*Molecular Science*, **18**(1), A0135 (2024). (18 pages)

・角田 健吾，布施 大輝，高崎 佑也，大下 慶次郎，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移動を伴うイオン分子反応の温度依存性の研究」*J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **72**(4), 77-78 (2024).

タンパク質の機能と構造の関係についての計算化学的研究

Computational study on the relation between protein function and structure.

○リントゥルオト　正美、藤原　麻衣（京都府立大学大学院生命環境科学研究科）

1　研究目的

本研究では、金属イオン、糖鎖修飾、アロステリック効果、水素結合ネットワークなどがタンパク質の機能に与える影響を、分子シミュレーションを用いて解析した。以下に主要な研究項目を示す。

1.1　金属付加と糖鎖修飾がセリンプロテアーゼの基質特異性に与える影響

KLK ファミリーのセリンプロテアーゼでは、基質特異性や触媒活性に対する二価金属イオンおよび糖鎖修飾の関与が報告されており、neuropsin（KLK8）においてもそれらの影響が示唆されている。本課題では、Ca^{2+}・Zn^{2+}および 8 種の N 結合型糖鎖修飾の触媒活性への影響を分子シミュレーションで検討した。

1.2　3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase（3α-HSD）における補因子特異性と２量体間のシグナル伝達の解明

Pseudomonas sp. B-0831 株由来の 3α-HSD（Ps3aHSD）は、ホモ二量体構造を持ち、NADH および NADPH の両方に活性を示すとともに、補因子結合による負の協同性を示す。従来の MD 計算によりアロステリックな構造変化が明らかとなっており、さらに本研究では、ネットワーク解析を用いて二量体間のシグナル伝達機構および補因子特異性の分子基盤を解析した。

1.3　タンパク質存在下における結石生成および成長メカニズムの解明

尿路結石の形成において、オステオポンチンなどのタンパク質が重要な役割を担うことが知られている一方で、同タンパク質は結晶成長阻害作用も報告されており、その促進・抑制メカニズムは不明である。本研究では、オステオポンチン存在下における尿路結石の形成と結晶成長機構を解析した。

1.4　金属タンパク質における水素結合ネットワークの酸化還元電位に与える影響について

酸化還元酵素である azurin、SOD1、SOD3 を対象とし、活性中心周辺の水素結合ネットワークが酸化還元電位に与える影響を解析した。特に QM/MM 計算により、反応機構および電子状態変化に対するアミノ酸残基の水素結合構成の役割に着目した。

2　研究方法、計算方法

タンパク質の初期構造には X 線結晶、NMR、中性子回折構造を利用した。また、neuropsin-ペプチド複合体構造は SIEVGene によるドッキングモデルを用いた。MD 計算には GROMACS を、QM 計算には Gaussian16 を使用した。

3　研究成果

3.1　金属付加と糖鎖修飾がセリンプロテアーゼの基質特異性に与える影響

8 種の N 結合型糖鎖を結合させた neuropsin において、糖鎖の種類により基質結合ポケット周辺のループの揺らぎや体積が変化することを明らかにした。特にハイマンノース型糖鎖では、触媒三残基の最適配座構築に影響が見られた。また、ヒト neuropsin の X 線構造からは Ca^{2+}による酵素活性の向上が報告されているが、

MD 解析により、ヒトとマウスでは Ca^{2+}の結合による構造変化と活性への影響が異なることが判明した。

3.2　3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase（3α-HSD）における補因子特異性と２量体間のシグナル伝達の解明

補因子 NADH の 1 分子結合により、apo 体では二量体界面のサブユニット間相互作用が安定化し、その情報がαヘリックスを介して基質結合ループへ伝達され、ループの揺らぎが増大した。一方、holo 体では補因子結合により触媒三残基の配座が変化することが確認された。

3.3　タンパク質存在下における結石生成および成長メカニズムの解明

オステオポンチン由来のリン酸化部位を含むペプチド 2 種を用いた MD 計算により、リン酸化が Ca^{2+}との結合親和性を高め、シュウ酸カルシウムの凝集を阻害することを明らかにした。さらに Ca^{2+}による複数ペプチドを含む系では、QM/MM 計算により機構解明を進めている。

3.4　金属タンパク質における水素結合ネットワークの酸化還元電位に与える影響について

Azurin における金属配位子の水素結合の変化が酸化還元電位に与える影響を MD および QM/MM 計算により再現し、分子軌道解析からそのメカニズムを明らかにした。特殊な水素結合構造では局所的な骨格の歪みが電位変動に寄与することが示唆され、現在さらなる詳細解析を行っている。

4　発表実績または予定

★ Lintuluoto M., Tokinaga M. & Lintuluoto, J. M. Calcium oxalate flocculation under peptide and phosphorylated peptide. (2024: JCS8 札幌)

★ Effect of N-glycosylation and metal ions on catalytic activity and substrate specificity of serine protease Neuropsin (KLK8). Fujiwara M., Fujimoto M., Fukunishi Y., Tamura H., Lintuluoto J. M., Lintuluoto M. (2024: JCS8 札幌)

- 銅含有硝酸還元酵素の反応解析　―実験と計算の融合を目指して― リントゥルオト正美、福田庸太、平野優、井上豪、玉田太郎（2024: 日本コンピュータ学会秋季年会 室蘭）

★糖鎖修飾セリンプロテアーゼ Neuropsin の局所的構造変化と基質特異性に関する計算化学的研究　藤原麻衣、藤本麻里、中村文香、甲斐壮馬、福西快文、田村英紀、リントゥルオトユハ、リントゥルオト正美（2024: 日本コンピュータ学会秋季年会 室蘭）

★ネットワーク解析を用いた、3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase における構造変化と二量体間の信号伝達機構の解明　広岡尚也、吉木新雪、天川薫、鈴木大樹、織田昌幸、リントゥルオトユハ、リントゥルオト正美（2024: 日本コンピュータ学会秋季年会 室蘭）

5　出版実績または予定

★ Fukuda, Y., Lintuluoto, M., Kurihara, K., Hasegawa, K., Inoue, T., & Tamada, T. Overlooked Hydrogen Bond in a Blue Copper Protein Uncovered by Neutron and Sub-Ångström Resolution X-ray Crystallography. *Biochemistry*, *63*(3), 339-347 (2024)..

- Fukuda, Y., Lintuluoto, M., Hirano Y., Kusaka, K., Inoue, T., & Tamada, T. Structural basis of cuproenzyme nitrite reduction at the level of a single hydrogen atom. to be published in *J.Biol. Chem.* (2025)

★ Lintuluoto, M., Horioka, Y., Fujiwara, M., Abe, M., Fukunishi, Y., Tamura, H. & Lintuluoto, J., Investigation on Substrate Specificity of Serine Protease Neuropsin by Molecular Dynamics Simulation and Marmoset Gene Atlas (MGA). to be published in *ACS omega*. (2025)

液晶の物性の起源としての動的分子間相互作用

Dynamic intermolecular interactions as the origin of the properties of liquid crystals

○内田　幸明（大阪大学）

1　研究目的

分子が無数に集まって協奏的に機能が創発する凝縮相の中でも、ソフトマターである液晶の性質と、微視的な分子構造の定量的な相関を理解することは非常に難しい。これは分子と相の中間のメソスケールの分子運動と分子間相互作用を分析することが難しいことに起因する。

液晶のディスプレイ応用に際して、連続体として液晶の配向場を考え、その物性との定量的な相関を扱うことで十分に開発が可能であった。一方、連続体近似が破れるメソスケール以下の微視的な構造や運動が支配する物性には現状の分子論と分子構造との相関を定量的に明らかにする必要がある。実際、代表利用者が課題としてきた液晶の磁気特性の起源を明らかにするには、分子間相互作用の不均一性と分子運動の寄与を明らかにする必要があった。

これまでに、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・分子配置を求め、分子間相互作用の分布を Gaussian による密度汎関数理論（DFT）計算によって求めた。静的なスピングラスの磁気特性の理論に分子運動を取り込んで拡張することで、液晶の磁気特性が分子間相互作用の不均一性と分子運動が鍵を握っていることを解明した（4-5, 5-2）。

代表利用者は磁気特性だけでなく、分子間相互作用の不均一性と分子運動が本質的な役割を果たす物性が多くあると推測した。この一般化により、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、本研究では、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拡げて、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。具体的には、ネマチック液晶中の分子形状と、キラルネマチック液晶中のアキラル分子のキラリティの二点について、検討を行った。

2　研究方法、計算方法

これまで、最も実験に使用されてきたネマチック液晶である 4-cyano-4’-pentylbiphenyl（5CB）について、液晶相と等方相をそれぞれ発現する二つの温度における分子動力学（MD）シミュレーションを行った。等圧条件下で 2^{11} 程度の分子を用いることで、それぞれの状態を再現することを確かめられている。

ネマチック液晶中の分子形状については、2^N（$N = 0 \sim 11$）分子の 5CB の分子動力学（MD）シミュレーションを行い、原子座標のデータから各分子の慣性テンソルを求め、楕円体近似を行うことで、分子長と分子幅の比として定量した。

一方、キラルネマチック液晶中の分子のキラリティについては、キラル化合物を数個混入した 2^N（$N = 0 \sim 11$）分子の 5CB の分子動力学（MD）シミュレーションによって、原子座標のデータと分子運動の時系列データを求めた。

キラリティとしては、分子形状と分子運動の二種類の定義を行い、定量的に求めた。前者についてはキラ

リティーパラメータと呼ばれる表面テンソルに基づく量を計算した。後者については、角運動量と並進運動量の内積を分子運動のキラリティとして計算した。

3　研究成果

ネマチック液晶中の分子形状については、ネマチック相では分子形状の異方性が増大し、凝集が起こるにつれて分子はより細長い配座をとることがわかった（4-6, 5-3)。また、形状分布は温度および凝集に依存し、分子形状の緩和時間は真空中の孤立分子と比較してネマチック相で長くなることがわかった。さらに、分子形状分布の変化を考慮した Onsager と Maier-Saupe の理論の修正の提案に繋がった。液晶相転移を分子レベルからより深く理解するために重要な結果と言える。

5CB に各種のキラル剤を混合したキラルネマチック液晶中の 5CB のキラリティについては、キラル剤が 5CB 分子の形状キラリティを誘導することがわかったが、動的キラリティは現段階では検出できなかった（4-6, 5-4)。この研究は、運動キラリティが明らかになるには平衡付近までシミュレーションする必要であることを示唆しており、さらなる研究の必要性を強調している。

4　発表実績または予定

1. “Chirality in Liquid Crystals,” OIST-JST-AIMR Joint International Symposium: Interaction Between Various Chiral Fields and Chiral Materials, 招待講演, 岡崎コンファレンスセンター, 2024 年 6 月 7 日.

2. “29th International Liquid Crystal Conference,” Y. Uchida, K. Sasaki, J. A. Hernandez Gaitan, N. Nishiyama, 29th International Liquid Crystal Conference, 口頭発表, Rio de Janeiro, Brazil, 2024 年 7 月 23 日.

3. “Molecular Diffusion in Liquid Crystalline Capsules,” Y. Uchida, 10th Japanese-Italian Workshop on Liquid Crystals, 口頭発表, Phoenix Seagaia Resort, Miyazaki, Japan, 2024 年 9 月 5 日.

3. “刺激応答性液晶シェルを持つマイクロカプセル,” 内田幸明, 荒岡史人, 西山憲和, 日本液晶学会討論会, 口頭発表, 富山大学, 2024 年 9 月 11 日.

★5. “磁場中の有機ラジカル液晶における磁化平衡化過程のモデル化,” 内田幸明, 岸亮平, 第 63 回電子スピンサイエンス学会年会, 口頭発表, 福井大学, 2024 年 11 月 4 日.

★6. “コレステリック液晶シェルの構造と機能,” 分子研研究会「キラリティが関連する動的現象」, 招待講演, 岡崎コンファレンスセンター, 2025 年 3 月 11 日.

5　出版実績または予定

1. “予測モデルが液晶相転移について教えること,” 鍛冶静雄, 内田幸明, 中野直人, 液晶, 日本液晶学会, 28, 234–241 (2024).

★2. “Low-Temperature Liquid-Crystalline Nitroxide Radical,” Y. Uchida,* T. Akita, T. Ohkochi, X.-Q. Ma, D. Kiyohara, S. Nakagami, T. Yamazaki, N. Nishiyama, *J. Mater. Chem. C*, 13, 54–60 (2025).

★ 3. “Sergeants and Soldiers in Chiral Nematic Liquid Crystal,” Y. Uchida,* G. Watanabe, Preprint at arXiv:2503.07873 (2025). DOI: 10.48550/arXiv.2503.07873

★4. “Reflection of Phase Anisotropy on Molecule,” Y. Uchida,* G. Watanabe, Preprint at arXiv:2503.06409 (2025). DOI: 10.48550/arXiv.2503.06409

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、岡田　一志、荻田　隼輔、吉川　航平

（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1　研究目的

多数の分子が集合した複雑分子系、柔らかな分子系、ソフトマターなどと称される物質は高分子・液晶・ガラスなどを含みさらに水そのものや生体膜まで対象を拡大したものを総称しており物理、化学、生物、工学を幅広く跨る学際領域を形成している。本研究では、分子動力学 (MD) シミュレーションを中心とした理論・ シミュレーション研究をおこない、そこで分子スケールの描像の獲得を重視している。特に、分子が凝縮することによって遅いダイナミクスを示す共通性質に着目し、遅いダイナミクスの本質を理解することを基礎的問題として捉え、ソフトマターにおける協調運動や自己組織化の統合的な解明を目的としている。

2　研究方法、計算方法

2.1 環状高分子が示すトポロジカルガラスのパーシステントホモロジー解析による起源解明

高分子は単量体や重合度だけでなく、その大域的な構造(トポロジー) によっても物性を大きく変化させる。直鎖状高分子とは本質的に異なる性質を示す環状高分子は、環状鎖どうしの相互貫入によって絡み合い遅いダイナミクスを示すと考えられており、この貫通構造をスレッディングと呼ぶ。スレッディングには貫通されるリングと貫通するリングの非対称性が存在するため、階層的なスレッディングネットワークを形成する。長鎖長極限で、密度や温度の変化なしに拡散が凍結する“トポロジカルガラス(TG)”になると考えられている。我々は最近の研究で、環状高分子の動的性質が鎖主軸の硬さによって本質的に変化し、硬い環状鎖ではガラス様の遅いダイナミクスが現れるが、柔軟な鎖では現れないことを明らかにした。本研究は、Kremer–Grest によるバネ・ビーズモデルを用いて、環状高分子の粗視化 MD シミュレーションを実行し、パーシステントホモロジー(PH)解析によって、鎖主軸の硬さがスレッディングに与える影響を明らかにし、TG の起源を解明した。

2.2 エネルギー表示法によるネマチック-等方相転移の熱力学的安定性の評価

液晶は等方的な液体と結晶の中間の秩序を持つ相であり、ネマチック相においては分子の重心に秩序は見られないが、系全体としては配向秩序を発現する。ネマチック液晶分子の代表例として 4-cyano-4-n-alkylbiphenyl(nCB)があり、温度変化とともにネマチック-等方(Nematic-Isotropic: NI)相転移が起こるが、その相挙動を精密に MD シミュレーションによって解析することは多くの計算資源を必要とする。つまり、MD シミュレーションは分子レベルのミクロな視点から解析できる点で有効なアプローチであるが、NI 相転移のような一次相転移を示す系はシステムサイズの増大とともに相転移温度近傍での平衡化に長い計算時間を要する。さらには 2 つの安定相間のエネルギーギャップが大きいため、NI 相転移近傍の状態サンプリングそのものが困難であるという問題もある。そこで拡張アンサンブルを用いることで、相転移温度近傍においても

効率的な状態サンプリングの実現が期待される。本研究では、nCB に対する United Atom(UA)モデルの系において、一次相転移のシミュレーションのため J. Kim らによって開発された非ボルツマン統計にしたがう一般化レプリカ交換法(gREM)を用いて状態サンプリングをおこなった。また得られた状態に対して、エネルギー表示法に基づいた液晶分子の挿入自由エネルギーの解析により、その熱力学的安定性を議論することによって液晶相転移を特徴づけた。

3　研究成果

3.1 環状高分子が示すトポロジカルガラスのパーシステントホモロジー解析による起源解明

ホモロジーは点や線、面などの集合から穴を定義する方法を与える。PH は、点のみからなる集合を与えて、穴の数を定量化する手法である。具体的には、粗視化分子動力学シミュレーションから得られた環状高分子集合系の座標データをインプットとして各座標に仮想的な球を置き、その半径パラメータαを徐々に大きくしていく。この操作の中で、球どうしが重なればその点の間に線を引き、穴が形成される。さらに大きくしていくと、穴が球で埋め尽くされ消滅し、面となる。このようにしてマルチスケールに穴を抽出することができる。PH によって得られた環状高分子がもつループの平均的な数βとそのうちスレッディングしているループのみを数え上げた$\tilde{\beta}$の密度ρと鎖剛性 ε_θ 依存性を解析した。その結果、密度ρと鎖剛性 ε_θ が増加するにつれてβのピークは大きくなった。これは慣性半径が小さくなることに相当する。また、αが十分に大きくなると、$\tilde{\beta}$とβは等しくなった。これは、大きな穴は全て貫通されていることをあらわす。つまり、スレッディングが促進され、TG が出現することを意味する。

3.2 エネルギー表示法によるネマチック-等方相転移の熱力学的安定性の評価

5CB における NI 相転移を特徴づける配向オーダーパラメータ S を計算したところ、温度の低下とともに S は 0 から上昇しており、308 K 付近において値の不連続的な変化が見られた。これは実験における NI 相転移温度である 307 K から 308 K と近い挙動を示している。さらに、5CB 分子の挿入自由エネルギーをエネルギー表示法により計算した。温度低下とともに挿入自由エネルギーは減少し、NI 相転移温度付近でギャップを示すことがわかった。このことは、等方相からネマチック相への安定化を意味している。さらに挿入自由エネルギーを分子間相互作用 エネルギーとエントロピーに分割したところ、NI 相 転移温度以下でエネルギーによる安定化がエントロピーによる不安定化を上回り、ネマチック相が安定化することも見出した。

4　発表実績または予定

- ★ 吉川 航平, 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遅いダイナミクスを特徴づける特徴量の解明”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月
- ★ 橋本 貴欣, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “生体適合性材料に応用される高分子と水素結合する水分子の分子動力学解析” , 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月
- ★ 四方 志, 笠原 健人, 金 鋼, 松林 伸幸, “脂質膜界面における水和構造と動的性質の分子動力学解析”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月
- ★ 坂巻 雄飛, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “せん断流動下の高分子溶融体の分子形状解析による理解”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月

★ 後藤 頌太, 中村 壮伸, Davide Michieletto, 金 鋼, 松林 伸幸, “トポロジカルガラスの起源解明：環状高分子に対するパーシステントホモロジー解析”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月

★ 荻田 隼輔, 石井 良樹, 渡辺 豪, 鷲津 仁志 金 鋼, 松林 伸幸, “自由エネルギー計算によるネマチック-等方相転移の分子論的解析”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月

★ 岡田 一志, 金 鋼, 松林 伸幸, “イオン会合・解離過程を記述する反応座標の説明可能な深層学習を用いた探索”, 第 12 回ソフトマター研究会, 2024 年 12 月

★ 荻田 隼輔, 石井 良樹, 渡辺 豪, 鷲津 仁志 金 鋼, 松林 伸幸, “エネルギー表示法によるネマチック-等方相転移の熱力学的安定性の評価”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 岡田 一志, 金 鋼, 松林 伸幸, “説明可能な深層学習によるイオン会合・解離過程の遷移状態を特徴づける記述子の探索”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 吉川 航平, 矢野 健太郎, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “ガラス形成液体の遅いダイナミクスを特徴づける静的特徴量の深層学習による探索”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 四方 志, 笠原 健人, 金 鋼, 松林 伸幸, “不均一な脂質膜の水和構造とダイナミクスに対する解析手法の開発”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 橋本 貴欣, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “生体応用される含エーテル基親水性高分子と水素結合する水分子に関する分子動力学解析”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 後藤 頌太, 中村 壮伸, Davide Michieletto, 金 鋼, 松林 伸幸, “トポロジカルガラスの起源解明：環状高分子に対するパーシステントホモロジー解析”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 坂巻 雄飛, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “高分子溶融体のシアシニングと分子形状を特徴づける秩序変数の解析”, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024 年 12 月

★ 金 鋼, “環状高分子のトポロジカルガラス”, 第 36 回高分子加工技術討論会, 2024 年 10 月

★ 金 鋼, “深層学習によるガラスの特徴量抽出”, 東大物性研短期研究会「ガラスに関連する分野の最先端研究」, 2024 年 10 月

★ 四方 志, 笠原 健人, 金 鋼, 松林 伸幸, “ゆらぐ脂質膜界面近傍の水和水へコレステロールが与える影響の分子動力学解析”, 第 46 回溶液化学シンポジウム, 2024 年 10 月

★ 橋本 貴欣, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “親水性高分子と水素結合する水分子に関する分子動力学解析”, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ, 2024 年 10 月

★ 吉川 航平, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “機械学習による水の異なる温度の構造を区別する特徴量の解明”, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ, 2024 年 10 月

★ 四方 志, 笠原 健人, 金 鋼, 松林 伸幸, “ゆらぐ脂質膜界面近傍にある水和構造とダイナミクスの分子動力学解析”, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月

★ 後藤 頌太, 中村 壮伸, Davide Michieletto, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子の絡み合いに関するパーシステントホモロジー解析”, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月

★ 橋本 貴欣, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “含水した親水性高分子での水分子に関する分子動力学解析”, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月

★ 坂巻 雄飛, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸,“剛性の異なる高分子鎖集合体の非線形レオロジー：シアシニングの分子形状による理解”, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月

★ 金 鋼, 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 松林 伸幸, “分子シミュレーションによる機能性高分子近傍にある水分子の水素結合状態の解明”, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月

★ 荻田 隼輔, 石井 良樹, 鷲津 仁志 金 鋼, 松林 伸幸, “非ボルツマン統計によるネマチック-等方相転移のシミュレーションと分子間相互作用に関する熱力学描像”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 岡田 一志, 金 鋼, 松林 伸幸,“イオン会合・解離の遷移過程を特徴付ける反応座標の探索”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 吉川 航平, 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構造を区別する特徴量の解明”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 金 鋼, 坂巻 雄飛, 後藤 頌太, 松林 伸幸, “高分子溶融体におけるシアシニングの鎖剛性依存性とその分子論的理解”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 後藤 頌太, 中村 壮伸, Davide Michieletto, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子の絡み合いに関するパーシステントホモロジー解析”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 四方 志, 笠原 健人, 金 鋼, 松林 伸幸, “ゆらぐ脂質膜界面近傍にある水和構造とダイナミクス解析手法の開発”, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024 年 9 月

★ 荻田 隼輔, 石井 良樹, 鷲津 仁志 金 鋼, 松林 伸幸, “シアノビフェニル液晶を用いた NI 相転移のシミュレーションと自由エネルギー解析に基づく分子描像”, 2024 年日本液晶学会討論会, 2024 年 9 月

★ 荻田 隼輔, 石井 良樹, 鷲津 仁志 金 鋼, 松林 伸幸, “ネマチック-等方相転移の強化サンプリングと熱力学による相挙動の詳細な解析”, 第 26 回理論化学討論会, 2024 年 5 月

★ 吉川 航平, 四方 志, 金 鋼, 松林 伸幸, “ニューラルネットワークを用いた水の異なる温度の構造を区別する最適な構造指標の探索”, 第 26 回理論化学討論会, 2024 年 5 月

5 出版実績または予定

★ Shota Goto, Takenobu Nakamura, Davide Michieletto, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Persistent Homology Reveals the Role of Stiffness in Forming Topological Glasses in Dense Solutions of Ring Polymers”, arXiv: 2411.10970.

★ Kyohei Kawashima, Takumi Sato, Kei-ichi Okazaki, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, Toshifumi Mori, “Investigating the hyperparameter space of deep neural network models for reaction coordinate optimization”, APL Machine Learning **3**, 016113 (2025).

★ Shunsuke Ogita, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Hitoshi Washizu, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, “Atomistic analysis of nematic phase transition in 4-cyano-4’-n-alkyl biphenyl liquid crystals: Sampling for the first-order phase transition and the free-energy decomposition”, Journal of Chemical Physics **162**, 054905 (2025).

★ 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”, Journal of Chemical Physics **161**, 015102 (2024).

★ 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”, Journal of Chemical Physics **160**, 174110 (2024).

有機分子における光化学過程の理論的研究

Theoretical studies on photochemical processes in organic molecules

○山崎　祥平、小笠原　嘉信（弘前大院理工）

1　研究目的

有機化合物を光励起したときに起こる独自の光化学過程の機構について、量子化学計算に基づいて分子レベルで明らかにすることを目的とする。2024 年度は、主に次の（１）（２）（３）に記す研究を実施した。

（１）インディゴとその異性体における励起状態分子内プロトン移動反応の理論的研究

インディゴ、エピンドリジオン、インディルビンは異性体の関係にあるが、蛍光特性が互いに大きく異なる。その違いが生じる原因を解明するための量子化学計算を前年度までに実施したが、multistate (MS)-CASPT2 法や CASSCF 法に用いた活性空間が (2,2) つまり 2 電子 2 軌道と非常に小さかった。2024 年度は、より大きな活性空間、そして新たに extended MS (XMS)-CASPT2 法を採用して計算精度の向上を図った。

（２）星間不飽和炭化水素における光化学過程の量子化学計算

星間空間では、電波望遠鏡等を用いた観測により、炭素原子数に比べて水素原子数が極端に少ない不飽和炭化水素が多く発見されている。また、星間空間は一般に紫外線にさらされるため、これを吸収した励起状態における分子の振る舞いに興味がもたれる。本研究では、星形成の各段階で普遍的に観測される不飽和炭化水素であるシクロプロペニリデン（*c*-C_3H_2）、並びにおうし座分子雲 TMC-1 で近年発見されたエチニルシクロプロペニリデン（*c*-C_3HCCH）の光化学的振る舞いを明らかにするための量子化学計算を実施した。

（３）インディゴ二量体とエピンドリジオン二量体における分子間相互作用の計算

標記の二量体について、いずれも水素結合あるいは π-π スタッキングによって形成される可能性が考えられる。本研究では、これらの二量体における光化学過程の研究の前段階として、基底状態においてよりエネルギー的に安定な構造を探索した。

2　研究方法、計算方法

研究目的で記した項目（１）（２）（３）のそれぞれについて、下記の計算を実行した。

（１）インディゴとその異性体における励起状態分子内プロトン移動反応の理論的研究

まず、それぞれの分子について、基底状態の安定構造における励起エネルギー、並びに励起状態の安定構造における発光エネルギーを XMS-CASPT2 法で計算した（構造最適化は、前年度までに DFT 法および TDDFT 法で実行済み）。このとき、活性空間としては (2,2) に加えて (10,10) つまり 10 電子 10 軌道を採用した。これらの計算において両者の活性空間による結果に定性的な違いがみられなかったため、励起状態におけるプロトン移動、並びにプロトン移動後の構造における円錐交差を介した無輻射失活のポテンシャルエネルギー計算を XMS-CASPT2(2,2) レベルで実施した。ただし、円錐交差の構造最適化については、前年度までの CASSCF(2,2) から CASSCF(10,10) レベルに変更して再実行した。以上の計算に Molpro 2023.2 を使用した。

（２）星間不飽和炭化水素における光化学過程の量子化学計算

はじめに、基底状態の構造最適化を DFT 法で、励起エネルギーの計算を EOM-CCSD 法で実行した。次に、

振動子強度の比較的大きかった S_2 状態への励起後の過程を想定し、mixed-reference spin-flip (MRSF)-TDDFT 法を用いて、励起状態の安定構造、並びに電子状態間との円錐交差の最適化を実行した。DFT および MRSF-TDDFT 計算の汎関数には BHHLYP を用いた。EOM-CCSD 計算には Gaussian 16 (Rev. C.02)、それ以外の計算に GAMESS (2023 R2) を使用した。

（3）インディゴ二量体とエピンドリジオン二量体における分子間相互作用の計算

分子間の距離および相対的な方向を変えた複数の構造に対し、MP2/cc-pVDZ 法による基底状態の構造最適化を実行した。この計算に Gaussian 16 (Rev. C.02) を使用した。

3　研究成果

（1）インディゴとその異性体の励起状態プロトン移動反応：インディゴでは、従来の計算と同様、ジケト体からケト-エノール体への単一プロトン移動に関する反応障壁が非常に低いこと、並びにケト-エノール体において基底状態との円錐交差に比較的低いエネルギーで到達することが示された。さらに、インディルビンでも同様の結果が得られた。これらの結果は、励起状態プロトン移動反応に伴う超高速無輻射失活がインディゴとインディルビンにおける消光の原因であることを示唆している。一方、エピンドリジオンではプロトン移動の障壁と円錐交差の両方が高いエネルギーを示し、円錐交差を介した無輻射失活が他の分子に比べて非常に起こりにくいことを示唆する結果となった。

（2）星間不飽和炭化水素における光化学過程：*c*-C_3H_2 と *c*-C_3HCCH の両方で、250 nm 程度の紫外光で励起される S_2 状態（nπ*状態）について、分子の面外変形によって S_2/S_1 間および S_1/S_0 間の円錐交差に低いエネルギーで到達する失活経路が見いだされた。一方で、両者の分子において、より高エネルギーの Rydberg 状態への励起が大きな振動子強度を示すことが分かった。後者の状態は、星間空間で普遍的に照射される真空紫外線による励起に相当するため、今後はこの状態からの失活経路についても検討する予定である。

（3）インディゴ二量体とエピンドリジオン二量体：両方の分子において、スタッキングで形成される二量体の方が水素結合で形成される二量体よりもエネルギーが低く、しかも前者は分子間の位置関係が異なる複数通りの配置が存在することが分かった。したがって、これらの二量体における光化学過程の研究において、初期配置ごとの違いを考慮する必要があると言える。

4　発表実績または予定

★(1)　S. Yamazaki, “Quantum chemical calculations on the photoreactions of *c*-C_3H_2 and *c*-C_3HCCH” Symposium on Next Generation Astrochemistry 2024, 2024 年 11 月 19–22 日, 東京.

★(2)　山崎祥平, “*c*-C_3H_2 および *c*-C_3HCCH における光反応の量子化学計算” 次世代アストロケミストリー全体集会 2025, 2025 年 3 月 3–5 日, 札幌.

5　出版実績または予定

★(1)　S. Yamazaki and K. Banno, “Excited-State Intramolecular Proton Transfer toward Conical Intersections in Indigo, Epindolidione, and Indirubin” J. Phys. Chem. A, 128, 6351–6361 (2024).

(2)　山崎祥平, “星間有機分子とその光化学” 理論化学会誌「フロンティア」, 6, 94–101 (2024).

GABA 受容体の神経伝達に関わるアロステリックな分子制御機構に関する研究

Study on the allosteric neurotransmission regulation mechanism of GABA receptor

○米澤 康滋（近畿大学 先端技術総合研究所 高圧力蛋白質研究センター）

1　研究目的

$GABA_A$ 受容体は脳内に広く分布し神経伝達分子であるガンマ-アミノ酪酸（Gamma-AminoButyric Acid：GABA）結合によって神経伝達を制御する重要な役割を持つ膜タンパク質である．$GABA_A$ 受容体は Cl-イオンチャネルであり膜貫通型サブユニット 5 量体（α 鎖 x2、β 鎖 x2、γ 鎖）で構成され中心部分に陰イオンイオンチャネルを形成し細胞内の Cl-イオン濃度を制御している．GPCR と共役するイオンチャネルを持たない代謝型の $GABA_B$ 受容体も存在する．図 1 に PDB から取得し分子動力学シミュレーション用に構築した $GABA_A$ 受容体の立体構造を示す．

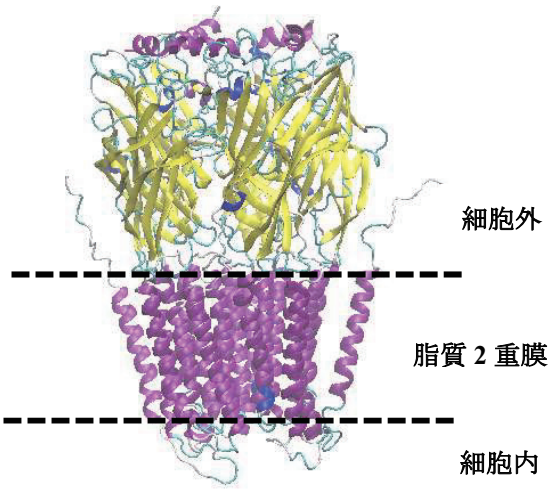


図 1　$GABA_A$ 受容体構造

$GABA_A$ 受容体は、抗不安薬や睡眠薬によって治療が実際に行われている重要な薬剤ターゲットでもあるが、既存のベンゾジアゼピン系薬剤やエタノール等に対して薬物依存性を引き起こす危険性が指摘されている．$GABA_A$ 受容体は細胞外のリガンド結合によってアロステリックにイオン透過制御が行われていると考えられているが、これまで Cl-イオン透過に関するアロステリックかつ動的な分子機能の詳細は殆ど解明されていない、このイオン透過分子機構の解明は副作用の少ない $GABA_A$ 受容体の薬剤開発に有用である．最近、Cryo-EM 等の構造解析研究によって $GABA_A$ 受容体の立体構造が明らかにされている（Nature 2019、Laverty）．これに加えて $GABA_A$ 受容体に関しては脂質膜との相互作用の重要性も指摘されている．このような状況のもと $GABA_A$ 受容体のアロステリックな機能発現分子機構の研究解明は急務である．

本研究は、$GABA_A$ 受容体と脂質 2 重膜を含む大規模分子系を計算機上に構築し、長時間分子動力学シミュレーション計算を実施して $GABA_A$ 受容体のアロステリックな分子制御機構に関わる動的特徴を抽出して、$GABA_A$ 受容体の作用機構解明に貢献する事を目指している．

2　研究方法、計算方法

$GABA_A$ 受容体は 5 量体膜タンパク質であり膜タンパク質の動的性質や脂質 2 重膜各種成分との相互作用を見る為には溶媒とも合わせて比較的大きなシミュレーション系を構築する必要がある．令和 6 年度前半に分子動力学シミュレーション系の構築と平衡化を実施し、年度後半から MD シミュレーション実施とデータ収集を実施した．$GABA_A$ 受容体にはその機能に大きな影響を及ぼすアミノ酸変異体が知られており、変異型

$GABA_A$ 受容体のシミュレーションも併せて実施し結果を比較する事でより詳細な分子機能の解明を目指す．分子動力学シミュレーション中のタンパク質分子は並進・回転移動するがこの効果を取り除く従来の標準的手法は大きな誤差の原因であった．この誤差の影響を克服する為に、申請者が開発した「重ね合わせ誤差を最小化するベイズ推定を活用した解析手法（Miyashita, Yonezawa, JCP, 2017）」を用いて $GABA_A$ 受容体の動的ゆらぎ量を計算して比較し、変異導入による動的変化のより正確な傾向を把握する予定である．さらに Cryo-EM 構造解析では同定されていない細胞内領域の役割についても分子モデリングと分子動力学シミュレーションを組み合わせて調査研究を試みた．

PDBj から $GABA_A$ 受容体の構造（6I53）を取得し、Modeller を用いてマウス配列 $GABA_A$ 受容体を構築した．構築した $GABA_A$ 受容体構造を DPPC 脂質 2 重膜に挿入し水（TIP3P モデル）とイオン（150mM）からなる溶媒を付加した．$GABA_A$ 受容体との相互作用を研究する為に脂質 2 重膜の細胞質側に適量の $PI(4,5)P_2$ を配置した．

系全体を周期的境界条件化に置きエネルギー最小化した．エネルギー最小した系を温度一定（310K）・原子数一定・体積一定の下で平衡化し、さらに温度一定（310K）・圧力一定（1bar）・原子数一定の条件下で平衡化した．蛋白質の力場は CHARMM 力場を用い、分子動力学シミュレーションプログラムには GROMACS を使用した．データ解析の為に適当な時間間隔で分子動力学シミュレーションデータを蓄積した．図 2 に構築した $GABA_A$ 受容体の分子動力学シミュレーション系を示す．

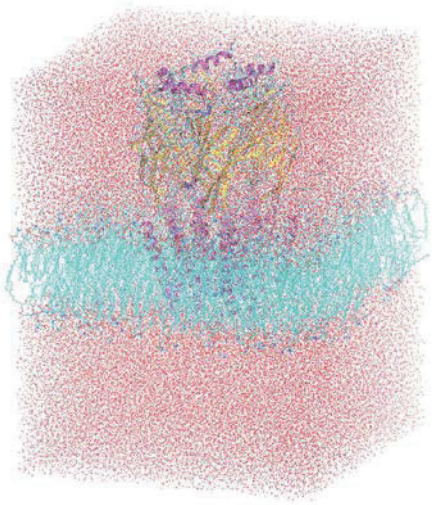


図 2 $GABA_A$ 受容体の分子動力学シミュレーション用に構築した系

3　研究成果

図 3 に野生型 $GABA_A$ 受容体(マウス配列)の MD シミュレーションデータを用いて Root Mean Square Deviation（RMSD）を解析した結果を示す．図 3 から $GABA_A$ 受容体（全系）の RMSD 値は最初の 100 ナノ秒でほぼ一定値（0.3nm）に収束してその後安定している事が分かる．我々は 100 ナノ秒以降の MD シミュレーションデータを平衡化されたデータとして解析に用いた．今後は野生型及びアミノ酸変異型の主成分分析等を駆使して $GABA_A$ 受容体の揺らぎが分子機能に関連する影響を解明する予定である．

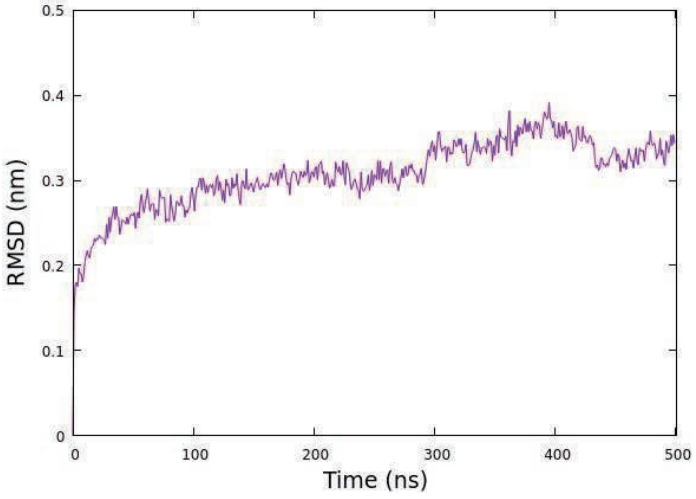


図 3 野生型 $GABA_A$ 受容体の RMSD 解析結果
横軸は時間を縦軸は RMSD 値を示す

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

ナノスケール化が著しく進行する電子材料においては、原子スケールでの理解と制御が研究開発において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、ナノ電子材料で発現される機能を、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、それを通して得られた学術的な知見を元に、プロセスや機能を人為的に詳細制御する指針の獲得を目指す。

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 100〜300 個程度。SCF vdwDF2 b86r 法でファンデルワールス力を取り入れ、また拡散・反応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ことができれば、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。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ているが、さらに複雑な構造の実現を目指して、反応と成長のメカニズムの検討を進めている。Cu 表面上のグラフェンや hBN および成長前駆体との反応を考える上ではファンデルワールス力を考慮することが重要であり、このためエッジの効果だけに注目してはダメで、グラフェン島や hBN 島の内部の効果にも注目する必要があることがわかった。また、CVD 成長において無視することができない H の添加効果を考える上でも、ファンデルワールス力が重要であることがわかった。

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

S. Wang, J. Crowther, H. Kageshima, H. Hibino, and Y. Taniyasu, "Epitaxial Intercalation Growth of hBN/Graphene Bilayer Heterostructure on Commercial Copper Foil", Chem. Mater. **36**, 5142−5148 (May 15, 2024). DOI: 10.1021/acs.chemmater.4c00432

★ 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/ejssnt.2023-031

高分子ブラシ/水界面における分子構造に関する分子動力学シミュレーション研究

Molecular dynamics study on the structure at polymer blush/water interface

○石山　達也，山本　菜々香, 岩田　悠暉, 齋藤　大河（富山大学学術研究部工学系）

1　研究目的、内容

人工血管，人工心臓など，その材料表面には，血中のタンパク質や血小板，細胞の吸着を防止する生体適合性が求められる。生体適合性の高い材料を開発する上で，近年，ポリマーの一端を固体表面上に固定してブラシ状の膜を作成するという工夫を施したポリマーブラシが注目されている[1]。ポリマーに吸着した水が生体適合性に関与していると議論されているが，その詳細な機構は未解明である[2]。生体適合性の高いポリマーの例として，Poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA)やPoly((2-(methacryloyloxy)ethyl)phosphorycholine) (PMPC) が挙げられ，そのタンパク質や細胞の吸着量の違いは多くの実験によって観測されてきた。特にPMPCをはじめとする双性イオンタイプポリマーはタンパク質吸着に対してより高い抵抗を示すことがわかっているが，そのトポロジーや水和構造に関する分子レベルの理解には限界があるのが現状である。また，PMEAやPMPCは側鎖や電荷を持つため，これらの生体適合性に寄与する構造の議論は実験レベルでは難しい。本研究は，側鎖や電荷を持たない構造で生体適合性が高いとされるPolyethylene Glycol (PEG)の乾燥ポリマーブラシ構造について生体適合性が低いPolyethylene (PE)と比較し，密度分布とコンフォメーションの特徴を明らかにする。さらにPEGを水と接触させた膨潤ポリマーブラシの密度分布と拡散について乾燥状態と比較し，その界面構造を議論する。

2　研究方法、計算方法

グラフト密度 σ が0.46, 1.04, 1.85, 2.89 chains nm-2となる乾燥PEG (1本鎖の重合度80) ブラシを作成した。その後，水相を接触させたPEGブラシ/水界面を作成し，次の順にNVTアンサンブルのもと平衡化を行い膨潤ブラシを作成した。①650 K, 200 ns，②600 Kから350 Kへ50 Kずつ温度を下げるアニーリング，③310 K, 1000 ns。なお，本研究で使用する力場にはPEGについてはGeneralized Amber Force Field (GAFF)[5]，水分子についてはTIP3P[6]を使用した。

3　研究成果

図1に乾燥または膨潤ブラシの界面垂直方向に対する炭素および酸素原子の数密度分布を示す。また，図2に乾燥または膨潤ブラシの界面垂直方向に対する固定していない方の末端酸素原子の数密度分布を示す。乾燥状態と比較して膨潤状態では膜厚の増加(図1)とともに，末端酸素原子の分布領域も界面垂直正方向へシフトしていること(図2)がわかる。これは，乾燥状態で末端酸素原子が基板側で安定である構造，すなわち高分子鎖がループ状である構造が，膨潤状態では直線状に近い構造へ変化したことを示している。

図3に各グラフト密度 σ の乾燥または膨潤ブラシにおける固定していない方の末端酸素原子の拡散係数Dを示す。いずれのグラフト密度においても乾燥状態と比較して膨潤状態では拡散係数が増加していることから，運動性が増加していることがわかる。また，乾燥状態では拡散のグラフト密度依存性は見られないが，膨潤状態ではグラフト密度増加にしたがって拡散係数が減少していることがわかる。このことから，乾燥状態では高分子鎖のパッキングによる分子拡散への影響はほとんどないが，膨潤状態ではグラフト密度増加にともない高分子鎖のパッキングによる影響が大きくなり，分子の運動性が低下すると考えられる。

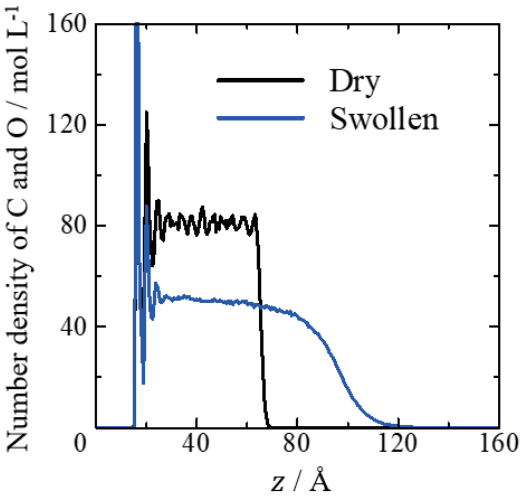


Fig. 1 Number density profile of the carbon and oxygen atoms.

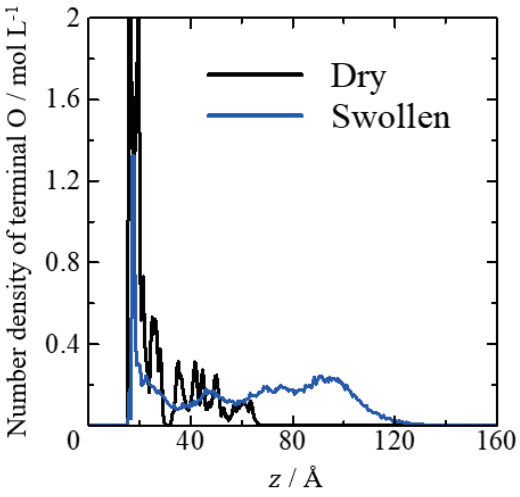


Fig. 2 Number density profile of the unfixed terminal atoms.

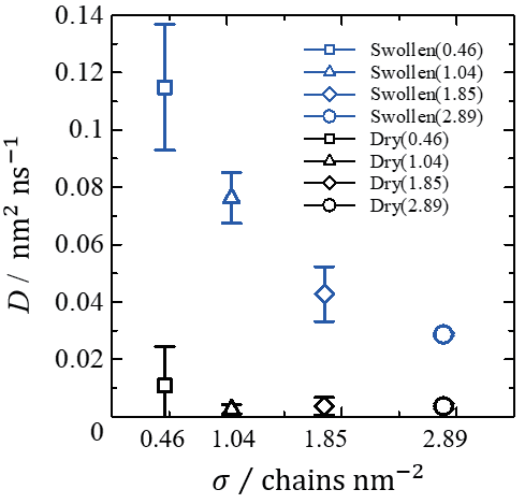


Fig. 3 Diffusion coefficient D of the unfixed terminal oxygen atom of the dry or swollen brush for each grafting density σ

［参考文献］

[1] W. L. Chen *et al. Macromolecules* **50**, 4089-4113 (2017).
[2] D. F. Williams, *Biomaterials* **29**, 2941-2953 (2008).
[3] L. Andruzzi *et al. Langmuir* **21**, 2495-2504 (2005).
[4] 第 17 回分子科学討論会, 4P028 (2023).
[5] J. Wang *et al. J. Comput. Chem.* **25**, 1157 (2004).
[6] W. L. Jorgensen *et al. J. Chem. Phys.* **79**, 926-935 (1983).

4　発表、出版実績または予定

★Y. Yamamoto, T. Hirano, T. Ishiyama, A. Morita, and T. Suzuki, J. Am. Chem. Soc., 147, 4026 (2025)

★M. Hirose and T. Ishiyama, J. Phys. Chem. B, 128, 11450-11459 (2024)

B. Mandal, S. Dadashi, K. Kumagai, T. Hirano, T. Ishiyama, S. Abou-Hatab, Y. Zou, S. Matsika, A. Morita, and E. Borguet, J. Phys. Chem. C, 128, 21508 (2024)

★N. Kyoda and T. Ishiyama, Macromolecules, 57, 10463-10473 (2024)

★T. Ishiyama, M. Morimoto and S. Naka, J. Chem. Phys., 161, 164706 (2024)

★T. Nakamura and T. Ishiyama, Biomacromolecules, 25, 7249-7259 (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 3 件、日本化学会北陸支部講演会 3 件，招待講演 1 件

次世代再生可能エネルギーデバイスの分子論的解明

Molecular theory of Novel Devices for Next Generation Renewable Energy

○村岡　梓、小林　佐保、蘭　暖佳、大竹　真愛、岡村　千奈美（日本女子大学）

1　研究目的

本研究は、再生可能エネルギー分野において重要な役割を果たす次世代エネルギーデバイス、すなわち有機薄膜および有機－無機ハイブリッド太陽電池、ならびに電気化学的アンモニア合成システムに着目し、それぞれの機能発現に寄与する分子論的メカニズムの解明を目的とする。有機太陽電池においては、界面でのエキシトン生成・解離および生成キャリアの輸送メカニズムを第一原理計算により明らかにし、高効率化に資する分子設計指針の構築を目指す。一方、アンモニア合成においては、リチウム媒介による窒素還元機構を理論的に解析し、分散型かつ低温プロセスに適した高効率な合成法開発の基盤を築く。これらの研究を通じ、持続可能なエネルギー利用に向けた材料および反応設計に関する理論的基盤の確立を目指す。

2　研究方法、計算方法

① NTz 系非フラーレン型有機薄膜太陽電池における電荷分離過程：非フラーレン型アクセプターの中でも、NTz 基を含むπ共役系分子は小さなエネルギーギャップと高い電荷移動度を有する。本課題では、アルキル置換チオフェンを縮環させた TNTz-DCI に注目し、Gaussian 16 による密度汎関数法（B3LYP/6-31G(d,p)）により、電子構造および電荷移動特性を検討した。

② Sn/Ge ダブルペロブスカイト型太陽電池材料の欠陥構造と電子特性の理論解析：Sn 系ペロブスカイトの課題であるキャリア再結合の主因である欠陥構造に着目し、Sn を Ge で部分置換した FA_2SnGeI_6およびMA_2SnGeI_6を対象に、交換相関汎関数 PBE-D3 およびカットオフエネルギー520 eV の条件で、第一原理計算パッケージ VASP を用いて欠陥準位と欠陥形成エネルギーを評価した。

③ 窒化リチウム相がもたらすアンモニア合成反応機構に関する理論的研究：アンモニアは再生可能エネルギーのキャリアとして注目されているが、N_2の三重結合解離が高い障壁となる。本研究では、Li 媒介とする室温での電気化学的窒素還元法に着目し、Gaussian 16 による密度汎関数法（B3LYP/6-31G(d)）により、Li_3N生成と熱力学的安定性、さらに水素吸着によるアンモニア生成反応経路を解析した。

3　研究成果

① NTz 系非フラーレン型有機薄膜太陽電池における電荷分離過程：TNTz-DCI はエネルギーギャップが小さく、電子親和力が高いことから、効率的な励起子生成・分解に有利である。計算の結果、HOMO と LUMO は主鎖全体に広がり、とくに LUMO が TNTz 骨格に局在しており、分子内に push-pull 型の電子配置が形成されていることが確認された。さらに、ドナー分子 PBTB-T との D/A 複合体における励起子束縛エネルギーを評価した結果、TNTz 系は従来の NTz 系よりも 0.202 eV 低く、より効率的な励起子解離が可能であることが示された。これは TNTz の結晶性や電荷移動度の向上に起因し、自由キャリア生成と輸送を促進する。以上より、TNTz 系アクセプターは有機薄膜太陽電池の短絡電流密度および光電変換効率の向上に有効

であることが明らかになった。

② Sn/Ge ダブルペロブスカイト型太陽電池材料の欠陥構造と電子特性の理論解析：FA_2SnGeI_6およびMA_2SnGeI_6は、それぞれ$FASnI_3$や$MASnI_3$と比較して、電子・正孔の有効質量の差が小さく、キャリアの移動バランスが改善されることがわかった。これは、電荷蓄積や再結合を抑制し、デバイス性能の向上につながると期待される。さらに、欠陥解析の結果、バンドギャップ内に形成されやすい欠陥準位は、Sn が不足し I が過剰な Sn-poor, I-rich 条件下で、スズ空孔（V_{Sn}）、ゲルマニウム空孔（V_{Ge}）、アンチサイト欠陥（I_{Sn}）などが優勢であることが明らかとなった。一方、Sn が豊富で I が少ない“Sn-rich, I-poor”条件下では、これらの欠陥準位の形成が抑制される傾向があり、Sn シングルペロブスカイトと同様に、Sn/Ge ダブルペロブスカイトにおいてもこの成長条件が有効であると示された。

③ 窒化リチウム相がもたらすアンモニア合成反応機構に関する理論的研究：Li クラスターによる電気化学的窒素還元反応の反応機構を密度汎関数法により解析し、N_2三重結合の切断および NH_3生成過程を検討した。まず、$(Li)_{10}$クラスターにN_2が吸着する構造を最適化し、N–N 間距離を 0.2 Å ずつ段階的に変化させてエネルギーの変化を追跡した結果、2.4〜2.6 Å でエネルギーが大きく減少し、Li 原子 3 個が N_2間に入り込む安定構造が形成されることが確認された。さらに、この構造に水素原子を配置して最適化を行ったところ、Li に配位した窒素原子に水素が結合し、アンモニア分子が形成される過程が理論的に示された。

4　発表実績または予定

国際学会（招待講演 5 件、ポスター発表 10 件）

★ Y. Minami, S. Ikeyama, A. Muraoka, 24th International Conference on Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy, International Conference on Artificial Photosynthesis-2024 (ICARP2024), 広島, 2024 年 7 月
★ Y. Minami, S. Ikeyama, A. Muraoka, The 8th Japan-Czech-Slovakia International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS 8), 札幌, 2024 年 6 月
★ A. Muraoka, 245th ECS Meeting,サンフランシスコ, 2024 年 5 月

他 2 件

★ H. Araragi, S. Jinnai, Y. Ie, A. Muraoka, The 35th International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC35), 沼津, 2024 年 11 月
★ C. Okamura, A. Muraoka, K. Yamashita, The 27th International Annual Symposium on Computation Science and Engineering (ANSCSE27), バンコク, 2024 年 8 月
★ M. Otake, S. Omori, M. Kaneko, G. Giorgi, K. Yamashita, A. Muraoka, The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS 8), 札幌, 2024 年 6 月

他 7 件

国内学会（ポスター発表　11 件）

★ 蘭, 陣内, 家, 村岡, 第 72 回応用物理学会春季学術講演会, 野田, 2025 年 3 月
★ 岡村, 村岡, 山下, 第 18 回分子科学討論会京都, 京都, 2024 年 9 月
★ 大竹, 大森, 金子, G. Giorgi, 山下, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2024 年春季年会, 大岡山, 2024 年 6 月
★ 南, 池山, 村岡, 第 26 回理論化学討論会, 筑波, 2024 年 5 月
★ 大竹, 大森, 金子, G. Giorgi, 山下, 村岡, 第 26 回理論化学討論会, 筑波, 2024 年 5 月

他 6 件

5　出版実績または予定

★ Y. Morishita, M. Yarimizu, M. Kaneko, A. Muraoka, Chem. Phys. Lett., 857, 41719/1-141719/7 (2024).
★ M. Otake, S. Omori, S. Kogure, M.Kaneko, K. Yamashita, A. Muraoka, J. Comput. Chem. Jpn., 23, 40-43 (2024)
★ A. Anzai, Y. Kurosaki, M. Saeki, A. Muraoka, Chem. Phys., 579, 112182-1/112182-8 (2024).
★ M. Otake, S. Omori, M.Kaneko, M. Palummo, G. Giaocomo, Yamashita, A. Muraoka (submitted) (2025)

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 interfacial systems

○畑中 美穂, 稲垣 泰一, 吉村 誠慶, 寺田 大介, 上江洲 恵一 C, 加藤 寛基, 近藤 眞岬, 杣木 里帆, 生田 創詩, 池田 悠音, 橋本 一馬, 前山 友香（慶應大 理工）

1 研究目的

我々は固液、固気、気液などの界面環境において物質がどのような静的・動的性質を有しているのかを明らかにし、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。本利用報告書では主に (1) 酸化マグネシウムの水和反応の分子論的機構解明 と (2) 瞬間基準振動モード解析による気液界面水の分子間振動に関する理論計算 の成果を報告する。

(1) 酸化マグネシウムは水蒸気によって水酸化マグネシウムに変化するが、水分子の吸着および自発的解離以後の分子過程はまったく未解明である。前年度までに、反応性力場を用いた PS-MD 計算から、水分子の吸着・解離後には表面からのマグネシウムの脱離と水分子の解離によって生成したプロトンの固体内部への侵入が起こること、また生成物の核生成が固体表面では起こりにくいことを見出した。本年度は、前年度までに得られた界面構造を DFT 計算によって再評価することでより信頼性の高い結果を得るとともに、マグネシウムの表面からの脱離の反応障壁の評価や水中での生成物核の形成に関する PS-MD 計算を実施する。

(2) 気液界面の水は、水素結合ネットワークの断絶とともに局所的な強い電場や静電ポテンシャルの揺らぎのため、バルクと異なる反応環境となる。この反応に対する界面特異性を理解するには、水分子の双極子モーメントの変化や水素結合ネットワークのダイナミクスを担っている分子間振動運動を調べることが重要である。そこで、本研究では界面選択性のある和周波発生（SFG）分光法のスペクトルを瞬間基準振動モード解析によって計算することで、界面水の分子間運動の描像を明らかにする。

2 研究方法、計算方法

(1)の研究では Quantum Espresso を用いて D3 補正された BLYP 汎関数による電子状態計算を行った。(2)の研究では、LAMMPS の力の計算のルーチンを活用した瞬間基準振動モード解析のプログラムを作成し、前年度までに生成した界面水のスナップショットに対して解析を行った。

3 研究成果

(1) DFT 計算によりマグネシウムの脱離反応を解析した。その結果、脱離の反応エネルギーは界面水の配置に大きく依存し、表面の約 15%のマグネシウムが発熱的に脱離し得ることがわかった。また、発熱的な脱離の際の反応障壁は約 12 kcal/mol と見積もられ、実験で得られた水和反応の活性化エネルギー（~14 kcal/mol）と比較的良く一致することがわかった。これは、マグネシウムの脱離が律速過程に関係する可能性を示唆している。さらに、水層に堆積した Mg-OH アモルファス構造をバルク水中に配置し、PS-MD シミュレーションを実施したところ、界面よりも大きな生成物核を確認できた。この結果から、核生成は確かにバルク水中に近いところで起こることを実証できた。

(2) 瞬間基準振動モード解析に基づいて SFG スペクトルを計算した結果、~200 cm^{-1} と~950 cm^{-1} の位置に

それぞれ負と正のピークが観察された。次に、どのような分子がそのスペクトルピークの形成に寄与しているのかを調べた。その結果、~200 cm^{-1} のピークには、ドナーとして１つ、アクセプターとして１つの水素結合を持つ最表面の分子が、~950 cm^{-1} のピークには４つの水素結合を歪んだ形で持つ表面下層の分子が大きく寄与していることがわかった。このように、本研究で初めて分子間振動運動領域の SFG スペクトルの帰属が明らかとなった。

その他にも本年度は、界面化学反応のレアイベントを実現するための PS-HMC 法の改良、ベイズ最適化を活用した分子構造探索法の開発、ランタノイド系高励起状態の解析のための簡便な計算手法の開発、高分子重合反応の効率的解析を可能にする機械学習ポテンシャルの構築、ランタノイド結合タンパク質「ランモジュリン」の結合サイトの電子状態解析、*C*-グリコシル化酵素の反応機構の解明などを実施した。

4　発表実績または予定

★ 稲垣泰一, 畑中美穂 “酸化マグネシウムの水和機構に関する計算化学的研究” 日本化学会第 105 春季年会, 大阪, 3 月 27 日（2025）.

★ Miho Hatanaka “Understanding and Designing Lanthanide Photofunctional Materials” The 8th ICReDD International Symposium plus The Rising Star Program, 札幌, 10 月 24 日（2024）.

★ 近藤眞岬, 稲垣泰一, 畑中美穂 “気液界面水の分子間振動運動に関する分子動力学シミュレーションおよび瞬間基準振動モード解析” 第 18 回分子科学討論会, 京都, 9 月 21 日（2024）.

★ Miho Hatanaka, “A descriptor database for metal-phosphorus complexes to evaluate the catalytic abilities using machine larning” The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry, 札幌, 6 月 30 日（2024）.

5　出版実績または予定

★ T. Yoshimura, H. Kato, S. Oikawa, T. Inagaki, S. Asano, T. Sugawara, T. Miyao, T. Matsubara, H. Ajiro, M. Fujii, Y. Ohnishi, and M. Hatanaka “CopDDB: a descriptor database for copolymers and its applications to machine learning” *Digital Discovery*, 2025, 4, 195-203.

★ R. Somaki, T. Inagaki, and M. Hatanaka “Exploration of the Grobal Minimum and Conical Intersection with Bayesian Optimization” *Molecular Informatics*, 2025, 44, e202400041.

★ Y. Tanaka, T. Kawase, K. Matsuda, H. Kondo, T. Inagaki, and M. Nagaoka “Electrode Potential Effect on the Structures, Properties, and Formation Process of SEI Film in Lithium-Ion Batteries: Red Moon Analysis” *J. Phys. Chem. C*, 2024, 128, 13529-13538.

・ R. Ohno, K. Ota, N. Nishimura, K. Taniguchi, S. Kurokawa, T. Wakabayashi, M. Hatanaka, A. Rosas-Sánchez, D. Hashizume, and T. Matsuo “Silicon Analogues of Cyclopropyl Radical Derived from a Highly Stable Cyclic Disilene Compound Featuring a Si-Br Bond” *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, 146, 24911-24924.

・ K. Muto, M. Hatanaka, F. Kakiuchi, and T. Kochi “Theoretical Studies on Relative Stability of Cationic 1,10-Phenanthroline Palladium Complexes Bearing Alkyl Groups by Using Designed Alkane Templates” *Organometallics*, 2024, 43, 1528-1535.

・ S. Kanno, H. Nakamura, T. Kobayashi, S. Gocho, M. Hatanaka, N. Yamamoto, and Q. Gao “Quantum computing quantum Monte Carlo with hybrid tensor network for electronic structure calculations” *npj Quantum Inf.* 2024, 10, 56.

三体相互作用に基づく Lennard-Jones 液体の流体極限での動的構造因子の評価

Quantitative evaluation of dynamic structure factors of the Lennard-Jones liquids in the hydrodynamic limit based on three-body interaction

○大鳥　範和、*小林　寛武

（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]。昨年度の研究において、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た。これにより、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ったため、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三体相互作用の考慮が必要であることが知られており[3]、動的構造因子は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。前年度の報告書において、三体相互作用は、その長距離斥力が引き起こす短範囲構造の変化によって体積粘性率に影響すると考察した。本年度は体積粘性における二体相互作用の引力の重要性について明らかにし、三体相互作用の効果と併せて論文 1 報(出版実績[1])にまとめた。本報告書ではその内容の一部についても紹介する。

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在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

体積粘性率に対する分子間相互作用の効果の解明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。熱力学的状態は液体アルゴンの気液共存線上の三重点と臨界点の間の密度の状態(124 K, 1124.9 kg/m^3)に固定し、三体相互作用の導入や二体引力の排除による体積粘性率の変化を調査した。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、$k = 0.508\ \text{Å}^{-1}$(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

3.1 体積粘性率に対する分子間相互作用の効果

通常の二体ポテンシャル(U_2モデル)、二体相互作用に加えて三体相互作用まで考慮したU_2+U_3モデル、二体相互作用の引力部分を除いたU_2斥力モデルで、同じ熱力学条件下でそれぞれの体積粘性率、ずり粘性率、熱伝導率を算出した。(図 1 左)　ずり粘性率と熱伝導率はモデル間で計算結果に大きな差異が無いのに対し、体積粘性率は二体引力の排除により大幅に減少し、三体相互作用の導入によっても減少することが明らかとなった。 また、二体分布関数の第 1 ピークの大きさg_cは体積粘性率と同様、U_2モデル>U_2+U_3モデル>U_2斥力モデルの大小関係となっている。(図 1 右)　g_cは、一般に引力が強いほど大きくなる。三体相互作用の導入により第 1 ピークが減少するのは、三体の長距離斥力が二体相互作用の引力領域にまで到達し、二体引力と打ち消しあうことで正味の引力を弱めるからである。この、引力の排除やU_3の導入による近接領域の粒子数の減少が、体積粘性率の減少を引き起こしたと結論する。より詳細な議論は、出版実績[1]の論文を参照されたい。

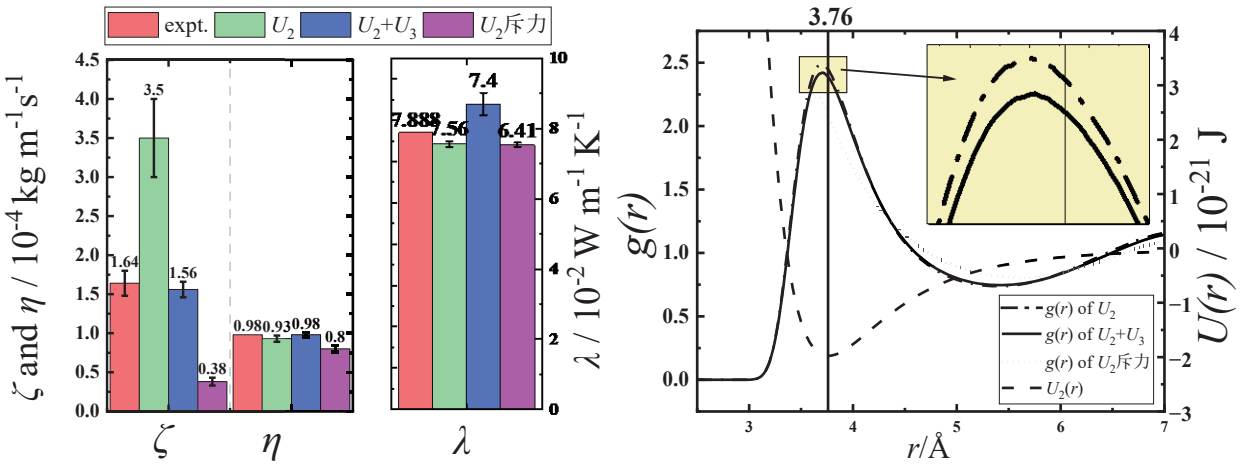


図 1 左：各相互作用モデルでの体積粘性率、ずり粘性率、熱伝導率の計算結果と実験値の比較

図 1 右：各相互作用モデルでの二体分布関数と、二体ポテンシャル関数$U_2(r)$

3.2 流体力学的極限における動的構造因子の評価

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[6]。

$$S(k,\omega)/S(k) \propto \frac{1}{2\pi}\left[\left(\frac{\gamma-1}{\gamma}\right)\frac{2D_T k^2}{\omega^2+\left(D_T k^2\right)^2}+\frac{1}{\gamma}\left\{\frac{\Gamma k^2}{\left(\omega^2+c_s k^2\right)+\left(\Gamma k^2\right)^2}+\frac{\Gamma k^2}{\left(\omega^2-c_s k^2\right)+\left(\Gamma k^2\right)^2}\right\}\right] \tag{3.2}$$

$$D_T=\frac{\lambda}{dC_p},\qquad \Gamma=\frac{D_T(\gamma-1)}{2}+\frac{\frac{4}{3}\eta_{sv}+\eta_{bv}}{d} \tag{3.3}$$

図 2 は、32000 粒子での MD 計算から得たU_2+U_3の各波数の動的構造因子の結果である。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 $Å^{-1}$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

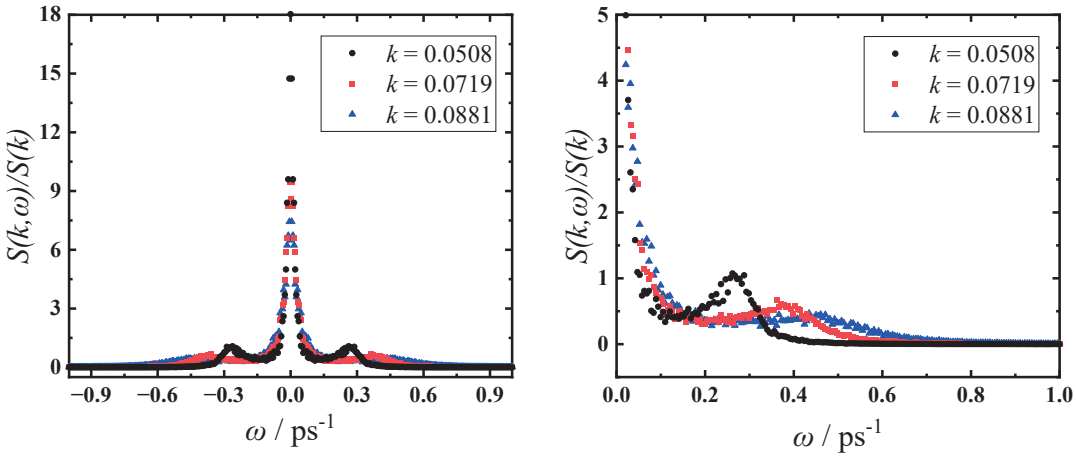


図 2：U_2+U_3モデルの動的構造因子の計算結果

もU_2+U_3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U_2+U_3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、U_2+U_3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 Å^{-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 / kg m^{-3}	1124.9		
	LJ	U_2+U_3	実験値
D_T /10^{-8} m^{2}s^{-1}	5.852	4.34	5.445
Γ /10^{-8} m^{2}s^{-1}	15.18	20.71	
c_s / m s^{-1}	560.3	468.0	546.8
γ	2.68	2.53	3.10

表 1 の続き

	state2			State3		
T / K	139.61			110.73		
d / kg m^{-3}	1040.6			1268.6		
	LJ	U_2+U_3	実験値	LJ	U_2+U_3	実験値
D_T /10^{-8} m^{2}s^{-1}	5.086	4.16	4.790	7.416	6.83	6.925
Γ /10^{-8} m^{2}s^{-1}	14.70	16.70		15.74	17.75	
c_s / m s^{-1}	457.3	438.0	498.0	686.8	668.9	712.0
γ	2.92	2.58	3.25	1.98	2.12	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] D. A. Mcquarrie, Statistical Mechanics (University Science Press, California, 2000).

[6] J.-P. Hansen and I. R. McDonald, *Theory of Simple liquids*, 3rd ed. (Academic Press, London, 2006).

4　発表実績

★[1] H. Kobayashi, M. Aoki, Y. Ishii, and N. Ohtori, Effect of three-body interactions on the bulk viscosity of liquids (Oral, Student Presentation Award Winner), The 5 th International Congress on Natural Sciences with Sisterhood Universities, Niigata(Japan) , September 26-28 2024.

★[2] 小林寛武，青木美穂，石井良樹，大鳥範和，単純液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（ポスター、優秀ポスター賞受賞），日本金属学会 2025 年春期(第 176 回)講演大会，東京，2025 年 3 月

★[3] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 単純液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（口頭）, 日本物理学会 2025 年春季大会，オンライン，2025 年 3 月

★[4] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 単純液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（口頭）, 日本金属学会 2025 年春期(第 176 回)講演大会，東京，2025 年 3 月

★[5] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（ポスター）, 日本物理学会第 53 回新潟支部例会，新潟，2024 年 12 月 14 日

★[6] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（ポスター）, 第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日

★[7] 小林寛武，青木美穂，石井良樹，大鳥範和，液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（口頭、学生表彰受賞），日本金属学会・日本鉄鋼協会 令和 6 年度北陸信越支部連合講演大会，長野，2024 年 11 月 30 日

★[8] 小林寛武，青木美穂，石井良樹，大鳥範和，液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（口頭），第 45 回熱物性シンポジウム，長岡，2024 年 10 月 28-30 日

★[9] 小林寛武, 青木美穂, 石井良樹, 大鳥範和, 液体の体積粘性率に対する三体相互作用の効果（ポスター）, 第 46 回溶液化学シンポジウム，千葉，2024 年 10 月 23-25 日

5　出版実績

★[1] H.Kobayashi, Y. Ishii, and N. Ohtori, 「Bulk viscosity of simple liquids」, J. Chem. Phys., **162**, 164507 (2025).

★[2] Y. Ishii, S. Kiko, and N. Ohtori, 「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」, Electrochemistry, **92**, 043024(2024).

[3] 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).

湾曲共役化合物スマネンおよびその誘導体と集合体に関する理論計算研究

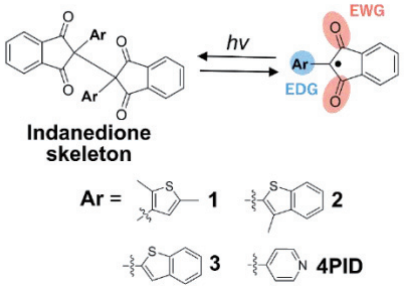
Computational studies on the curved aromatic compound, sumanene, and its derivatives and assemblies

○櫻井　英博、燒山　佑美、植竹　裕太、窪田　信司、

杉谷　理紗、引頭　優一（大阪大学）

1　研究目的

近年、外部刺激に応じて可逆に結合開裂・再結合を示すことのできる「動的共有結合」に大きな注目が集まっている。本研究では、光・熱・機械刺激により中心 C-C 結合の可逆な開裂・再結合を示す分子骨格であるインダンジオン 2 量体に電子供与性を有するチオフェン骨格を導入した分子 **1**〜**3**（図 1）に着目し、これらの分子における結合開裂温度と置換基の電子供与性との相関について研究を行った。

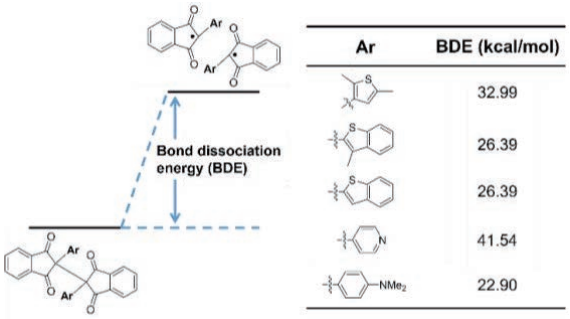


2　研究方法、計算方法

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-D3 または UB3LYP-D3、基底関数として 6-311G(d,p) を用いた。

3　研究成果

二量体と対応する二つの単量体との間のエネルギーギャップとして定義される結合解離エネルギー（BDE）を推定することにより、中心 C–C 結合の開裂しやすさを評価した（図 2）。これまでに 60 ℃程度での結合開裂が報告されている Me_2NPh 誘導体の BDE は 22.90 kcal/mol と算出された。一方、チオフェン導入体 **1**、**2**、**3** はそれぞれ 32.99 kcal/mol、26.39 kcal/mol、26.39 kcal/mol を示した。いずれも 4-ピリジル基導入体である **4PID**（38.5 kcal/mol）よりも低い値であった。これらの結果は、化合物 **1**〜**3** が **4PID** と比較してより低い結合開裂温度を示すことを示唆している。化合物 **3** については単量体までの合成に留まっているが、**1**、**2** については、実際にメシチレンを溶媒として温度可変 ESR スペクトル測定を行ったところ、DFT 計算から予想されたとおり、**2** においてより低温でラジカル生成に伴うシグナルが観測された。



4　発表実績または予定

1）（一部★）「含硫黄芳香環を導入したインダンジオン二量体の合成と性質」山本幸奈・燒山佑美・櫻井英博,第 32 回有機結晶シンポジウム, 東京, 2024 年 10 月

5　出版実績または予定

1）（一部★）" Electron Donating Group Effect on C−C Bond Scission Ability of Indanedione Dimers in Their Solution and Solid State ", Y. Yukina, Y. Yakiyama, T. Nishiuchi, T. Kubo, H. Sakurai, *under review*.

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。今回、特に APEX 反応によって得られたナノグラフェンのシクロファン分子である**[*n*]HBTphane** の蛍光性とりん光性について興味深い結果が得られたので、その内容を中心に報告する。

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（GD3BJ）を取り入れた CAM-B3LYP-D3BJ/6-31G(d)レベルにて、298.15 K, 1 atm で構造最適化を行った。また、励起一重項や励起三重項などの励起状態計算については構造最適化を TD-CAM-B3LYP-D3BJ/6-31G(d)、エネルギー一点計算を TD-B2PLYP/cc-pVTZ で行った。

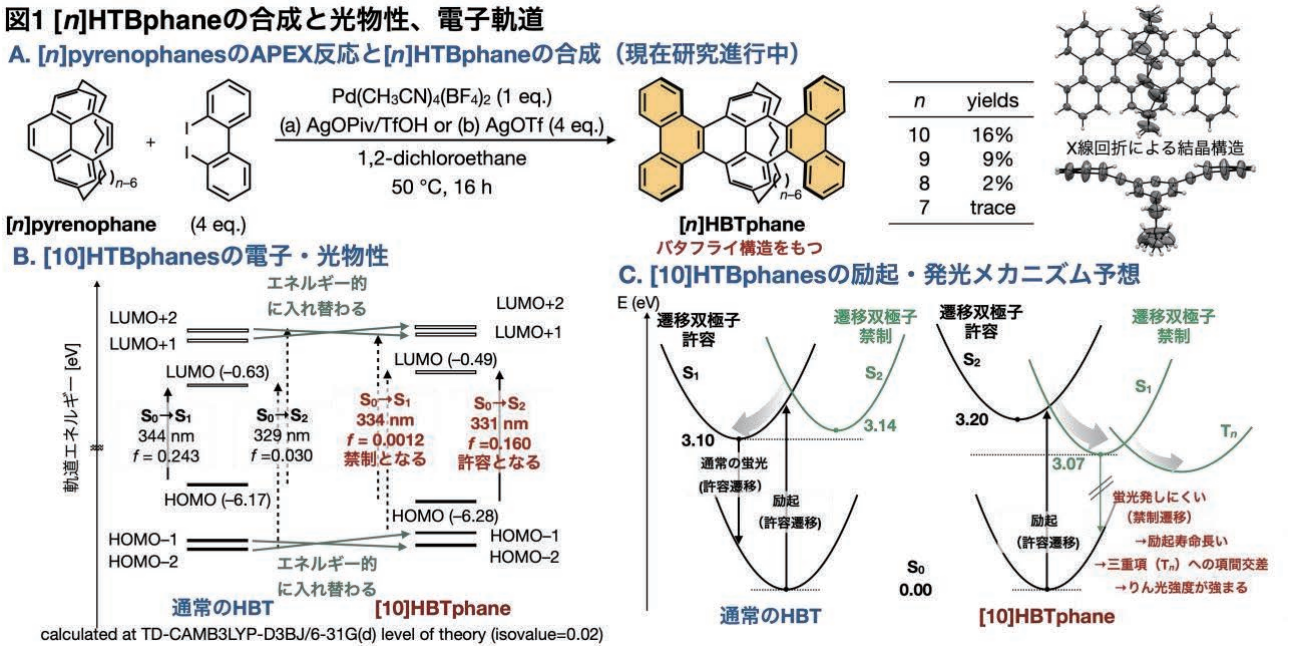
3　研究成果

[*n*]シクロファンとは、一つの芳香族ユニットと *n* 個の炭素鎖からなる架橋構造によって構成される環状分子であり、π 骨格に「ねじれ」や「湾曲」などの構造的な変化が現れる分子群である。このような歪んだ π 骨格分子は元の分子と比べて特異な物性を示すことが知られており、[*n*]シクロファンは π 骨格の「ねじれ」や「湾曲」が物性に与える純粋な効果を調べるためのモデル分子として適当である。これまでにも、さまざまな[*n*]シクロファンの合成と、歪みが物性に与える影響に関する調査が行われてきたが、適切な前駆体や合成経路の設計が必要などの合成上の課題から、より多くのベンゼン環をもつ多環芳香族炭化水素（PAH）のシクロファンの合成は限定的であった。近年、既存の[*n*]シクロファンの π 骨格を反応後期段階修飾によって π 拡張することによるより大きな π 骨格をもつ新たな [*n*]シクロファンの合成が報告されている[Ref. 1]。以前に我々も、PAH の二重結合性の高い *K* 領域選択的に、反応後期段階かつ一段階でより大きなナノグラフェンへと π 拡張する縮環 π 拡張（APEX）反応の開発を行ってきた[Ref. 2]。今回、湾曲したピレン骨格をもつ [*n*](2,7)pyrenophane [Ref. 3] に対する縮環 π 拡張 (APEX) 反応により、新たなシクロファンとなる [*n*](10,21)hexabenzo[*a*,*c*,*fg*,*j*,*l*,*op*]teracenophane (**[*n*]HBTphane**)の合成に成功した（**図 1A**）[4.発表実績(1)(2)]。X 線結晶構造解析や理論計算から、**[*n*]HBTphane** は歪んだ構造をしており、非架橋型 **HBT** では不安定であったバタフライ型の立体配座をとることがわかった。また、非架橋型 **HBT** と**[*n*]HBTphane** では光励起後の失活過程に違いがあり、非架橋型 **HBT** が高い蛍光量子収率で強く蛍光を発するのに対し、**[*n*]HBTphane** は蛍光量子収率が 1/10 程度と弱まり、その一方でりん光をより強く発することがわかった。DFT 計算による解析の結果、π 骨格の湾曲とそれによる立体配座の変化によって、非架橋型 **HBT** での HOMO–1 と HOMO–2 が、LUMO+1 と LUMO+2 がエネルギー的に入れ替わっていることがわかった（**図 1B**）。これにより、非架橋型 **HBT** では $S_0 \rightarrow S_1$ 遷移が許容 HOMO–LUMO 遷移、$S_0 \rightarrow S_2$ 遷移が禁制 HOMO–2→LUMO/HOMO→LUMO+2 遷移であったのに対し、**[10]HBTphane** では $S_0 \rightarrow S_1$ 遷移が禁制 HOMO–1→LUMO/HOMO→LUMO+1 遷移、$S_0 \rightarrow S_2$ 遷移が許容 HOMO→LUMO 遷移へと入れ替わっている。そして許容 $S_0 \rightarrow S_2$ 遷移後の**[10]HBTphane** は S_2 状態からエネルギー的に低い S_1 状態へ速やかに移行できるが、$S_1 \rightarrow S_0$ 遷移が禁制であるため蛍光を発しにくく、蛍光量子収率が大幅に低下したと考えられる（**図 1C**）。一方、項間交差による三重項励起状態（T_n）への移行が相対的に促進され、りん光性が強まったと考えられる。炭素と水素のみで構成される π 骨格の湾曲による一重項励起状態の入れ替わりは、これまで報告されていない現象であり、非常に興味深い。現在、励

起一重項状態および励起三重項状態の構造最適化や ORCA プログラムによる spin-orbit coupling（SOC）計算を行っている最中であり、今後さらなる解析の後、論文として報告する予定である[4.出版予定(6)]。

その他にも 2024 年度研究として、ナノグラフェンのジアリールスルホニウム化による可溶化と変換／蛍光染色剤としての生物応用[4.出版実績(3)]、メカノケミカル Birch 還元的アリール化反応[4.出版実績(4)]、メカノケミカル触媒的水素移動型還元[4.出版実績(5)]、などの新しい反応・方法論を開発し、DFT 法を用いて合成した新規ナノグラフェン類の構造最適化、電子軌道計算、吸収スペクトルや NMR の予測計算などを行い論文報告した。

図1 [*n*]HTBphaneの合成と光物性、電子軌道



References

[1] X. Zhang, M. R. Mackinnon, G. J. Bodwell, S. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116585.

[2] (a) W. Matsuoka, H. Ito, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12224. (b) K. Ozaki, K. Kawasumi, M. Shibata, H. Ito, K. Itami, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6251.

[3] (a) G. J. Bodwell, J. J. Fleming, M. R. Mannion, D. O. Miller, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5360. (b) I. Aprahamian, G. J. Bodwell, J. J. Fleming, G. P. Manning, M. R. Mannion, B. L. Merner, T. Sheradsky, R. J. Vermeij, M. Rabinovitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6765.

4　発表実績または予定

★(1).　[*n*]ヘキサベンゾテトラセノファンの合成と特異な光物性、森嵩登、P. Salari、S. Chowdhury、稲井直人、柳井毅、伊藤英人*、伊丹 健一郎*、G. J. Bodwell*、口頭 A 講演（2201-1vn-08）、日本化学会第 105 春季年会、関西大学、大阪、2025 年 3 月 26 日.

★(2).　Synthesis of [*n*]hexabenzotetracenophanes by APEX of [n](2,7)pyrenophanes. T. Mori, P. Salari, S. Chowdhury, H. Ito, K. Itami, G. J. Bodwell、第 34 回基礎有機化学討論会, ポスター発表, 1P60, 札幌コンベンションセンター, 北海道札幌市, 2024 年 09 月 11 日.

5　出版実績または予定

★(3).　Functionalization and Solubilization of Polycyclic Aromatic Compounds by Sulfoniumization. J. E. Erchinger, T. Okumura, K. Nakata, D. Shimizu, K. Amaike, F. Glorius, K. Itami,* H. Ito.* *Chem. Sci.* **2025**, *16,* 8262-8267.

★(4).　Birch Reductive Arylation by Mechanochemical Anionic Activation of Polycyclic Aromatic Compounds. Y. Toyama, A. Yagi, K. Itami, H. Ito.* *Nat. Commun.* **2025**, *16,* 5044.

★(5)　Rh-catalyzed mechanochemical transfer hydrogenation for the synthesis of periphery-hydrogenated polycyclic aromatic compounds. Y. Toyama, A. Yagi, K. Itami,* H. Ito.* *Chem. Sci.* **2025**, *16,* 9117-9124.

★(6)　{TBD}. T. Mori, P. Salari, S. Chowdhury, D. Hashizume, K. Adachi, N. Inai, T. Yanai, K. Itami, G. J. Bodwell, H. Ito. *To be submitted.*

多環芳香環を有する金属架橋カプセルのキラル光学特性

Chiroptical Properties of Coordination Polyaromatic Capsule

○田中　裕也、笹渕 颯（東京科学大学）

1　研究目的

キラルな空間を持つ超分子構造体の創出は分子認識、キラル光学材料の開発に向けて重要である。我々はこれまでに多環芳香環を有する金属架橋カプセルを報告してきた。このカプセルは C4 対称性を再安定な構造としてもつが、溶液中で高速に構造変換するため、キラル光学特性は観測されない。そこでこれら平衡を片方に寄らせることでキラル光学特性を示す金属架橋カプセルの構築を目的とした。

2　研究方法、計算方法

カプセル **1'**は密度汎関数法（DFT, CAM-B3LYP/LanL2DZ [Pt], 6-31G(d,p) [others]）を用いて構造最適化した。CD スペクトルは時間依存（TD）DFT 法により計算した（CAM-B3LYP/LanL2DZ [Pt], 6-31G(d,p) [others], PCM (methanol)））。

3　研究成果

側鎖に D-グルコースを持つビスピリジン配位子 **L** を設計･合成した（図 1 a）。この配位子と $PtCl_2(DMSO)_2$、$AgNO_3$ からカプセル **1** を定量的に構築した。カプセル **1** の UV-visible 測定では、アントラセン環に由来した 320-420 nm の吸収帯を示した。CD スペクトルでは、同領域で強い負のコットン効果が観測された（図 1 b）。ビスピリジン配位子 **L** 単独では弱いコットン効果しか示さず、カプセル構造を構築することで 60 倍のコットン効果増強が見られた。これはカプセルが形成するらせんの巻き方向の偏りを示している（図 1 d）。

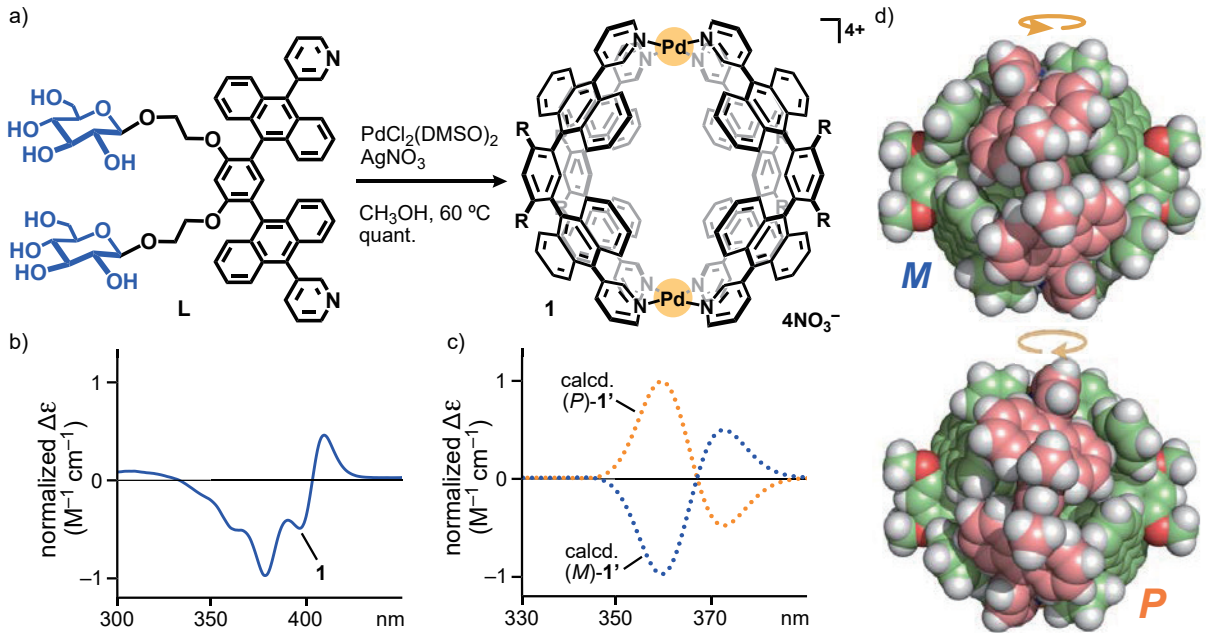


図 1．カプセル **1** の（a）合成と（b）CD スペクトル．カプセル **1'**の（a）TD-DFT 計算と（b）構造

カプセル **1** の巻き方向は TD-DFT 計算により解明した。計算の簡単のため、側鎖がメトキシ基のカプセル **1'**に関して計算を行った。左巻きカプセル(*M*)-**1'**のスペクトル予測では、短波長と長波長にそれぞれ強い負と弱い正のコットン効果が観測された（図 1c)。これは **1** の CD スペクトルと良い一致を示し、**1** は溶液中で左巻き構造（(*M*)ヘリシティー）に偏っていることが示唆された。**1** の分子力場計算においても(*M*)-**1** のエネルギーは(*P*)-**1** よりも約 4kj/mol 低く見積もられ、(*M*)ヘリシティー構造が安定あることが示唆された。

4　発表実績または予定

[1]★**笹渕颯**・岸田夏月・鈴木聖香・今井喜胤・吉沢道人　「らせん芳香環カプセル：蛍光性色素の内包による円偏光発光誘起」（ポスター）第 21 回 ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム (京都大学 吉田キャンパス)　2024 年 6 月 1,2 日

[2]★**笹渕颯**・岸田夏月・吉沢道人　「らせん芳香環カプセルからフラーレンへの内包キラル転写」（ポスター）　第 34 回 基礎有機化学討論会 （札幌コンベンションセンター）　2024 年 9 月 11~13 日

[3]★**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　「機械学習法による白金錯体スタックジャンクションの電気伝導挙動解明」（ポスター）第 74 回 錯体化学討論会 (岐阜大学・長良川国際会議場)　2024 年 9 月 18~20 日

[4]★○Urara Kai・**Ryuki Sumida**・**Yuya Tanaka**・Michito Yoshizawa　「Selective Binding of Perfluorinated Compounds by Pt/Pd-Linked Polyaromatic Capsules」（口頭）第 74 回 錯体化学討論会 (岐阜大学・長良川国際会議場)　2024 年 9 月 18~20 日

[6]★**Yuya Tanaka**　「Multinuclear Organometallic Molecular Junctions with High Thermoelectric Properties」(poster) The 20th Korea-Japan Joint Symposium on Organometallic and Coordination Chemistry (Tohoku University, Sendai)　2024 年 10 月 29~11 月 1 日

[5]★**Yuya Tanaka**　「Charge Transport Study Through Organometallic Molecular Junctions」(招待講演) Korea-Japan Joint Symposium for Advanced Molecular Devices (Korea University, Seoul, Korea)　2025 年 11 月 7,8 日

その他、国内・国外学会発表５件

5 出版実績または予定

[1]★U. Kai, **R. Sumida**, **Y. Tanaka**, M. Yoshizawa* *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 10640‑10646.

[2]★T. Yasuda, Y. Hashimoto, **Y. Tanaka,*** D. Tauchi, M. Hasegawa, Y. Kurita, H. Kawai, Y. Tsuchido,* M. Yoshizawa,* *JACS Au* **2025**, *5*, 586‑592.

[3]★**H. Sasafuchi**, M. Ueda, N. Kishida, T. Sawada, S. Suzuki, Y. Imai, M. Yoshizawa,* *Chem* **2025**, *11*, 102332.

[4]★M. Murai, M. Ono, **Y. Tanaka**, M. Akita,* *ACS Org. Inorg. Au* **2024**, *4*, 504‑516.

[5]★**R. Sumida**, L. Catti, M. Yoshizawa,* *ACS Org. Inorg. Au* **2024**, *4*, 410‑417.

[6]★**Y. Tanaka,*** *Dalton Trans.* **2024**, *53*, 8512‑8523.

[7]★S. Sato,* S. Miyano, K. Nakanea, Z. Liua, M. Kumashiro, T. Saio, **Y. Tanaka**, A. Shigenaga, C. Fujimura, E. Koyanagi, H. Nishi, S. Tomoshige, M. Ishikawa, *Tetrahedron Chem* **2024**, *12*, 100111.

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

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，ジャスティン ラム（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いて、水素結合を通して基質を認識する部位を備えたヒドロキシ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１－３，８，９，１２－１４）。また、遠隔位立体制御により単純アレーンの炭素–水素結合ケイ素化反応をメタ位選択的に進行させる新規スピロビピリジン配位子を開発した。（業績１１）

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/Hydroxy-SpiroBpy 触媒によるピリジンの位置選択的ホウ素化（業績１－３，８，９，１２－１４）

DFT 計算により水素結合を通して基質を認識するための OH 基を導入した SpiroBpy-OH 配位子を 2 種類設計し、ピリジンおよびキノリン類の位置選択的 C–H ホウ素化反応を達成した。OH 基を導入する位置を変えることで、5(3)位および 4 位官能基化を自在に制御できた。また、開発した配位子がピリジン基質のみを選択的に認識する基質特異性をもつこと、反応を大きく加速することを示した。

[2] イリジウム/Roof-SpiroBpy 触媒によるメタ位選択的炭素–水素結合ケイ素化反応（業績１１）

イリジウム触媒によるメタ位選択的 C–H ホウ素化反応に有効であったスピロビピリジンルーフ配位子 (*Science* **2022**, *375*, 658) に改良を加え、これまで例のない遠隔位立体制御によるメタ位選択的 C–H ケイ素化反応を達成した。

4　発表，出版実績または予定

[1] ★ P. B. De, K. Okamoto, J. Sekar, S. Asako, L. Ilies, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2025**, *64*, e202419144.

[2] ★ S. Asako, L. Ilies, *ACS Catal*. **2025**, *15*, 6372.

[3] ★ 浅子，イリエシュ，有機合成化学協会誌 **2025**, *83*, 100.

[4] I. Takahashi, A. Tortajada, D. A. Anderson, L. Ilies, E. Hevia, S. Asako, *Nat. Synth.* **2025**, doi: 10.1038/s44160-025-00771-1

[5] M. Nagata, K. Itonaga, Y. Mutoh, K. Endo, L. Ilies, *Chem. Lett*. **2024**, *53*, upae233.

[6] ★ S. Asako, 30th International Conference on Organometallic Chemistry 2024 (ICOMC 30), India, 2024 年 7 月.

[7] ★ S. Asako, ACS Fall 2024, Emerging Landscape of Organometallic Chemistry and Catalysis, online, 2024 年 8 月.

[8] ★ L. Ilies, The 6th International Conference on Organometallics and Catalysis (OM&CAT-6), China, 2024 年 8 月.

[9] ★ S. Asako, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2024, Mongolia, 2024 年 8 月.

[10] ★ 浅子，Banerjee，石原，平田，小橋，小林，高井，Ilies，第 34 回基礎有機化学討論会, 2024 年 9 月.

[11] ★ J. Sekar, Y. Jin, S. Asako, L. Ilies, 第 70 回有機金属化学討論会, 2024 年 9 月.

[12] ★ 浅子，Jin，Ramadoss，De，Sekar，Ilies，錯体化学会第 74 回討論会, 2024 年 9 月.

[13] ★ L. Ilies, The 7th International Symposium on C–H Activation (ISCHA 2024), India, 2024 年 12 月.

[14] ★ S. Asako，日本薬学会第 145 年会，2025 年 3 月.

[15] ★ Mohamed，武藤，浅子，Ilies，日本化学会第 105 春季年会，2025 年 3 月.

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、2) 分子分光学実験における「観測問題」、3) O_2 による酸化反応で、基質からの 1 電子移行による電子構造の変化、に関する計算化学的研究である。いずれも、従来の定説とは異なる観点からの研究である。

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, 3 原子分子の場合は 2 次の摂動論、または Discreet Variable Representation（DVR）法で解き、2 原子分子（または、一次元振動子）の場合は LEVEL で振動波動関数の期待値を求めた。アセトアルデヒドの分子動力学の計算には、自作の RANDOMV2（各原子に温度に見合ったランダムな速度を割り当てるプログラム）および Dynam_DRC（Verlet 法を使った分子動力学プログラム）を使った。

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）は分子軸を中心に変角振動しているのでその振動平均構造は直線形になる（定常状態に関する固有方程式の解）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きたけれど、めげずにパラダイムシフトを目指して頑張ってきた。

本年度は、従来の分子分光学には欠けていた「観測する」という視点から分子分光学を考え直すことにした。シュレーディンガーの猫で象徴される「観測問題」であるが、分子分光学では今迄 問題にされてこなかった。変角振動に関しては直線 3 原子分子の MgOH、CoCN、FeNC、伸縮振動に関しては 2 原子分子 MgO を取り上げて計算分子分光学の立場から検討した。

分子分光学は振動している分子の遷移エネルギーを測って回転定数 B_{eff} を決定し、そこから慣性能率の計算を行って分子構造を決定してきた。遷移エネルギーの展開係数である B_{eff} はレーザー精度で求まる。問題は、エネルギー項として求めた回転定数 B_{eff} は、分子の構造が決まれば決まる構造由来の回転定数 B_{geometry} と同じでは無いという点にある。

エネルギー項として求めた回転定数 B_{eff} は一度の遷移エネルギーの測定で決まる。振動は往復運動なので、同じ分子の同じ状態について引き続いて 2 度遷移エネルギーを測らないと、正または負のいずれの方向に振動していた瞬間に測ったのか分からない。しかし、1 回目の遷移エネルギーの測定を行った瞬間に別の状態に遷移してしまっているので、遷移エネルギーの測定で振動変位の正負を知ることはできない。遷移エネルギーの測定で分かるのは、振動運動の原点からの「符号なしの変位」なのである。分光実験でエネルギー項として求めた B_{eff} から構造を求める際に、「符号なしの変位」の情報から分子構造を求めようとしているとすると、どうなるかに関心を持った。

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) MgOH の計算分子分光学

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。実験を行った Ziurys 達はスペクトルの挙動から quausi-linear 分子だと主張し、Jensen-Bunker 組および Koput は *ab initio* 計算から直線分子であるとした。直線分子が何故 quausi-linear 分子として挙動するのかは長年の謎だったが、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、3D ポテンシャルは直線構造で極小であるから MgOH は直線分子であり、その変角振動ポテンシャルも平衡構造（直線構造: θ = 180 度）で極小である（図 1(a)）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（図 1(b)）ことを明らかにすることが出来た。従って、MgOH は直線分子ではあるが、実験では振動している分子を測定しているので quasi-linear 分子として見えていたことになる。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 quausi-linear 分子だと断定したのは致し方ないことである。

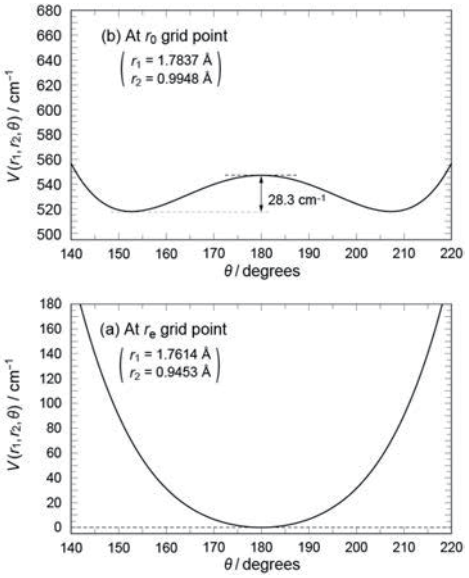


図1 MgOH の変角振動ポテンシャル

この MgOH の「変角振動」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、「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。従来の分子分光学に欠けていた「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。

b) MgO の結合長

伸縮振動を議論するには、伸縮振動しかない 2 原子分子の方が直裁的である。MgOH の計算でのノウハウを生かして MgO の計算を行った。MgO は 1990 年代に盛んに研究された古典的な分子であるが、分子分光学実験を行った人々は、実験から平衡構造を出しているのに、振動平均構造には無関心であったので振動平均結合長の報告はない。実は実験から伸縮振動ポテンシャルを精度良く求める方法がなかったせいであろう。

表 1 に MgO の結合長を示した。Conventional analysis とは、計算または実験値を観測という視点を無視して求めた値であり、$\langle r \rangle_v$ は振動の波動関数の期待値であり、量子力学の公理によれば、期待値とは観測（実験）で得られる筈の平均値である。その差の 0.002 Å またはそれ以上は、実験誤差または計算誤差として無視出来ない大きさであり、符号ナシの変位が観測されている事実を等閑視してはいけない事を示している。(a)の MgOH の変角振動の場合と同様に、「観測するとどう見えるか」という視点に立って分子分光学を再構築する必要があることを示唆している。

表 1　$X\,^1\Sigma^+$ MgO の結合長 r (Å)

State	Conventional analysis[a]			$\langle r \rangle_v$ [b]
	r_{Morse} [c]	r_ψ [d]	r_{obs} [e]	
Equilibrium	1.7483	1.7483	1.7482	
$v=0, J=0$	1.7522	1.7521	1.7523	1.7541
$v=1, J=0$		1.7560	1.7604	1.7658
$v=2, J=0$		1.7612	1.7687	1.7777

(c)　FeNC、CoCN、NiCN における短すぎる C≡N 結合距離

今回、2008 年当時の摂動論でなく、改めて Douglas-Kroll 法で相対論効果を取り込んだ計算を始めた。1 分子に 64 万課金点数が必要だった。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。

表 2　実験値と計算値

	$\tilde{X}\,^6\Delta_i$ FeNC	$\tilde{X}\,^3\Phi_i$ CoCN	$\tilde{X}\,^2\Delta_i$ NiCN
実験値 ($B_{0,\mathrm{eff}}$から)			
$r_{0,\mathrm{eff}}$(C≡N) / Å	1.03(8)[a]	1.1313(10)[b]	1.1591(2)[c]
計算値			
$\langle r(\mathrm{C{\equiv}N}) \rangle_0$ / Å	**1.1849**	**1.1734**	1.1705 [d]
$\langle \bar{\rho} \rangle_0$ / degrees	**12.8**	**8.9**	9[d]
a-軸への投影長/ Å	**1.1555**	**1.1593**	1.1560 [d]

a) Lie and Dagdigian (2001). [b] Sheridan et al. (2004). [c] Kingston et al. (2002). [d] Hirano et al. (2008)

結果は、予想どおり、実験で報告されている短すぎる C≡N 結合距離は，曲がって見えている結合距離の 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）。 2025 年度に予定されている NiCN の計算で終わりとなる。実験値を再現出来ていないのは、実験サイドが B_{eff}（エネルギー項）から幾何学構造に対応する B_{eff} へ変換する際に誤った spin-orbit 結合定数 A_{SO} を使ってしまっているせいである。今回の計算で得られた正しい A_{SO} を使って実験値を計算し直して最終報告としたい。

3.1.2　アセトアルデヒドの振動平均構造

アセトアルデヒド$(CH_3)CH{=}O$ は、メチル基を 1 個の疑似原子と考えるとホルムアルデヒド HCH=O と同様に平面分子である。しかし、振動平均構造では、ホルミル水素は C–C=O 平面から上または下にズレた構造になっているのではないかと考えて Dynam_DRC による分子動力学で追ってみた。結果は平面からズレの角度 τ（図 2）が、平衡構造では $\tau = 0$ 度 (achiral 構造）であるのに対し、振動平均構造では平均で $\tau = \pm$ 7〜8 度（chiral 構造）になっていた。円偏光で(*R*)と(*S*)のバランスを崩すことができれば、circular dichroism の測定で Cotton 効果が測定出来て平面からズレた振動平均構造の立証が出来るかも知れないと考えている。

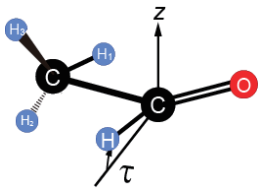


図 2　C-C=O 平面からのズレの角 τ

3.2　気相の酸素による酸化反応のメカニズム

2023 年度に行った Li + O_2 反応で立証したように、酸素分子による酸化反応では、接近してくる酸素分子への「基質からの 1 電子移行」が先行するので、結果として 3 重項酸素でも 1 重項酸素でも、同じ生成物が得られることになる。最終目標であるビタミン C の酸化反応では、おおよそ期待通りの結果が得られたが、詳細は課金定数が尽きたので 2025 年度へ引き継いで計算することにした。

3.3 Yb_2 分子の基底状態、励起状態

ランタニド系列に属する Yb_2 分子の精度の高い分子分光学実験が始まったので、計算分子分光学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。

4. 発表実績: 論文および学会発表

[論文]

★ 平野，長嶋，馬場，「直線分子の計算分子分光学：パラダイムシフトへの挑戦」， *J. Computer Chem. Japan* (2024), 印刷中.

★ T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, "Vibrationally unusual behaviors predicted for $[XeHXe]^+$: A computational molecular spectroscopy study," *J. Mol. Struct.*, **1302**, 137433/1–9 (2024).

★ T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, "Vibrationally averaged structure of $\tilde{X}\ ^2\Sigma^+$ MgOH: A computational molecular spectroscopy study," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **26**, 22498–22508 (2024).

● T. Hirano, H. Li, "Intramolecular Vibrational Energy Redistribution in the Reaction $H_3^+ + CO \rightarrow H_2 + HCO^+$", *J. Phys. Chem. A.* **26**, 22498– 22508 (2024).

★ T. Hirano, M. Baba, Vibrationally averaged structure of $X\ ^1\Sigma^+$ MgO to be recobnized on ovservation: A computational molecular spectroscopy study, *Phys. Chem.Chem. Phys*, (2025), Peer-review中。

学会発表

★ T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, "Schrödinger's Cat and Molecular Spectroscopy: Vibrationally Averaged Structures of linear Molecules, 8th Asian Workshop for Molecular Spectroscopy (2024), at Changchun (長春), China.

★ M. Baba, T. Udagawa, T. Ishimoto, Y. Kanematsu, N. Nakayama, M. Tachikawa, U. Nagashima, T. Hirano, "Benzene is observed as being bent out-of-plane: No molecule is observed equilibrium structure", 8th Asian Workshop for Molecular Spectroscopy, (2024), at Changchun (長春), China.

★ 平野、長島、馬場、「シュレーディンガーの猫: 直線分子は曲がって見える」, 第18回分子科学討論会, 1A10 (2024) 京都大学。

5. 出版実績または予定

なし。

新規温度計イオンの開発による気相イオンの温度計測

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。この低分子化合物の気相分解は特にエレクトロスプレーイオン化の際に起こり、気相イオンの温度と関連している。この気相イオンの温度の評価は困難であるが、私はイオンの温度を表す内部エネルギーと分解速度の関係が既知の「温度計イオン」の開発によるアプローチを試みている。本研究では温度計イオンの内部エネルギーと分解速度の関係を量子化学計算によって明らかにし、これを利用してエレクトロスプレーイオン化質量分析法で生成する気相イオンの内部エネルギーの計測を試みた。

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。これらの温度計イオンの開発によって気相イオンの内部エネルギーの定量的な評価が可能となり、気相イオンの分解を抑制したエレクトロスプレー質量分析装置の開発が進んでいる。より低温の気相イオンを生成するエレクトロスプレー質量分析装置の評価のために、更に低温で分解する温度計イオンの開発が必要となった。

本研究では、3-(Ammoniummethyl)-indole（$C_8H_6N\text{-}CH_2NH_3^+$）とその誘導体、3-(Ammonium methyl)-1-methylindole（$C_9H_8N\text{-}CH_2NH_3^+$）について検討を行った。まずエレクトロスプレー質量分析法による実験により、これらの温度計イオン候補化合物は、温度上昇に伴う分解によってベンジルカチオン類とアンモニア

のみを生じ、温度計イオンとして適している性質を有することを確認した。結果の概要を図１に示す。エレクトロスプレー質量分析でこれらの化合物を計測すると、分解を受けないアンモニウム類とアンモニア脱離を受けた分解生成物（フラグメントイオン）のイオン信号が検出される。これらのイオン信号量の比から、温度計イオンの生存率を評価した。次に、これらのイオンの生存率から気相イオンの内部エネルギーを評価するために、分解速度定数を量子化学計算で求めた。得られたイオンの解離エネルギーに対して生存率をプロットし、イオン分解の理論から予測される理論分解曲線でフィッテングした。この結果を図１左上に示す。青、緑、赤のプロットはそれぞれ 3-(Ammonium methyl)-1-methylindole、3-(Ammoniummethyl)-indole、4-methoxybenzyl ammonium に対応する。フィッテングした曲線を微分することで図１右下に示す気相イオンの温度を表す内部エネルギー分布が得られた。本研究で開発した 3-(Ammoniummethyl)-indole とその誘導体を「温度計イオン」として用いることで、より低温の気相イオンを生成するエレクトロスプレー質量分析での計測の際に起こる気相イオンの加熱と、それに伴うイオン分解の収率の評価が可能となった。本研究によって、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。

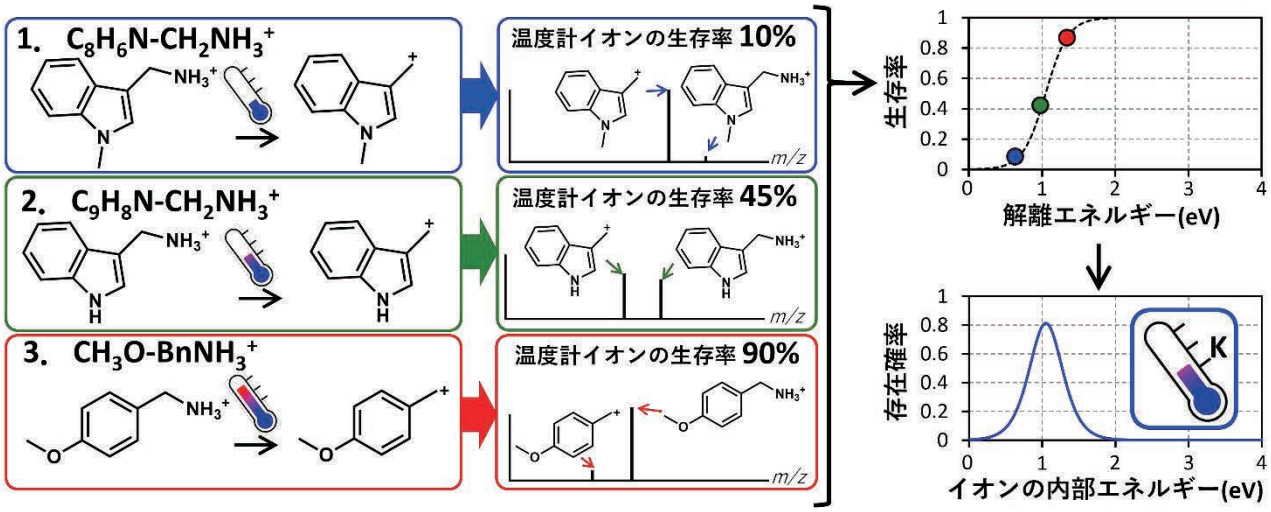


図 1.（左）温度計イオンの構造とその分解過程、マススペクトルの測定例。例として、（１）3-(Ammonium methyl)-1-methylindole（２）3-(Ammoniummethyl)-indole、（３）4-methoxybenzyl ammonium を示した。（右上）エレクトロスプレーイオン化質量分析法によって生成した温度計イオンの生存率と、量子化学計算で求めた分解エネルギーの関係のプロット。青、緑、赤のプロットは、4-methoxybenzyl ammonium に対応する。破線はイオン分解の理論から予測される理論分解曲線によるフィッテング結果。（右下）フィッテングした曲線から得られた気相イオンの温度を表す内部エネルギー分布。

4　発表、出版実績

★1.　D. Asakawa, *Int. J. Mass Spectrom.*, **498**, 117202 (2024)

★2.　D. Asakawa, S. Iwamoto, K. Tanaka, *Anal. Chem.*, **96**, 8552-8559 (2024)

★3.　D. Asakawa, *Int. J. Mass Spectrom.*, **506**, 117348 (2024)

★4.　D. Asakawa, *J. Mass Spectrom.*, **59**, e5100 (2024)

★5.　D. Asakawa, K. Saikusa, H. Yoshida, Z. Han, L. C. Chen, *Anal. Chem.* **96**, 10745-10755 (2024)

★6.　D. Asakawa, Y. B. Zhu, *Anal. Chem.*, **96**, 16315-16321 (2024)

フラグメント分子軌道法と DFTB 法によるタンパク質の pKa 揺らぎの算出

Calculation of pKa fluctuations of proteins by FMO and DFTB methods

○ 松井　亨、渡邉 夏実、大﨑　象平、金丸　雄基（筑波大院・数物）

1　研究目的

ベンジルペニシリンを包含する ß-ラクタマーゼの Lys73 と Ser70 の間には強い水素結合が形成され，セリンプロテアーゼと同様の機構で加水分解反応が進行し，ベンジルペニシリンが分解される．この Lys73 の酸解離定数(pK_a) は NMR 実験により約 5.2 と推定されている[O.A. Pemberton, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020, 117, 5818-5825.] しかし, Lys73 が脱プロトン化されていると仮定すると，触媒残基間の静電反発により反応が進行しないことも指摘されている．このように，強い水素結合を形成する残基の pK_a については，未解明かつ興味深い点が多く残されている．これに対して，我々の持つ計算手法の pK_a という観点からアプローチするのが本研究となる．

本年度はフラグメント分子軌道法 (FMO)計算による本格的な計算に先立ち，数値検証を目的とした簡易モデル化したタンパク質を用いた大量計算を実行した．得られた自由エネルギーを平均化して，その値を pK_a とする方法を採用した．揺らぎについては，翌年度への課題とする．さらにプロトンソースごとに標準化して，実タンパク質への適用性を検証するプロトコルを整備した．当該年度では，ß-ラクタマーゼのモデルに適用させて，その数字が持つ意味を考察した．

2　研究方法、計算方法

タンパク質中のイオン化性残基 pK_a を高精度に推定するため，古典的分子動力学（MD）による配座サンプリングと量子化学計算とを段階的に組み合わせた．まず AMBER で水溶液中の系を平衡化を行い，1000 構造以上のスナップショットを取得した．

その各構造に対して，周囲約 200 原子を抽出してモデル化し，溶媒を連続誘電体モデルに置き換えた上で，DFTB で構造最適化と振動解析を行い，自由エネルギー G (DFTB) を量子化学計算プログラムパッケージ GAMESS を用いて算出した．その後, Gaussian16 を使用して，最適化した構造で M06-2X/6-31+G(d) の一点計算を行い，そのエネルギー差 E(M06-2X)−E(DFTB) を補正項として加算し，補正後のギブスエネルギー

$$G(\mathrm{corr}) = G(\mathrm{DFTB}) + \{ E(\mathrm{M06\text{-}2X}) - E(\mathrm{DTB}) \}$$

を定義した．この補正自由エネルギーをボルツマン重みで平均し残基ごとの ΔG を求め，そこから検量線の手法[T. Matsui et al. Phys. Chem. Chem. 2012, 14, 4181-4187.]を使って pK_a を導出した．

3　研究成果

この手法をトリペプチド Ala-Lys-X（X = Ala, Glu, Arg）に適用した結果，Lys の pK_a は 10.93，12.23，9.98 と得られ，水中での Lys の pK_a 文献値 10.79 と良好に一致した．隣接残基の電荷効果も反映できており，妥当な結果である．

さらにベンジルペニシリンが結合した β-ラクタマーゼに適用したところ，Glu166 は 4.47 と実験値（≈4.36）を再現した．一方, Lys73 は 14.56 と過大評価とされたが，解析の結果，プロトン標準自由エネルギー $G(H^+)$

の調整不足が主因と判明し，Zwitterion 形 と neutral (中性) 形の ΔG (17.4 kJ/mol) に基づく補正式を導入して G(H^+) を統一すると Lys73 の pK_a は 7.5–7.8 に低下し実験値 (7–8) とは一致しているが，冒頭での文献ち 5.2 との乖離は残っており，更なる改善が必要である．

以上より，本プロトコルは配座多様性を考慮した QM 補正により，タンパク質 pK_a を実用的な精度で予測可能であることを示した．特にアミン残基では，補正する自由エネルギーの一貫性が pK_a 推定の鍵となることが明らかになった．

4　発表実績または予定

1. ★○大﨑　象平、小林　正人、武次　徹也、松井　亨、フラグメント分子軌道法と制約密度汎関数理論を組み合わせた FMO-CDFT 法の開発、第 26 回理論化学討論会、筑波大学、2024 年 5 月
2. ★○大﨑　象平、小林　正人、松井　亨、制約付き SCF 法を参照とした MP2 法の開発、凝縮系の理論化学 2025、琉球大学、2025 年 3 月
3. ★○金丸　雄基、吉田　紀生、松井　亨、溶媒静電ポテンシャルの比較と改善提案、凝縮系の理論化学 2025、琉球大学、2025 年 3 月
4. ○宮﨑 大輔, 渡邉 夏実, 松井 亨, 市川 淳士, 渕辺 耕平 Mechanistic Studies of [2+2]/[3+2] Cycloaddition Reactions Between 1,1-Difluoroallenes and Aldehydes, 第 70 回有機金属化学討論会, 大阪公立大学, 2024 年 9 月.
5. ○渡邉 夏実, 宮﨑 大輔, 渕辺 耕平, 松井 亨, 密度汎関数理論を用いた金(I)触媒による[2+2]/[3+2]付加環化反応の反応機構解析, 日本化学会第 105 春季年会, 関西大学, 2025 年, 3 月.

5　出版実績または予定

1. ★A. Tachibanaki, T. Matsui, Y. Nishimura, Phys. Chem. Chem. Phys. 2024, 26, 19176.
2. D. Miyazaki, K. Kudo, Y. Fujiki, N. Watanabe, T. Matsui, J. Ichikawa, K. Fuchibe, Org. Lett. 2025, 27, 3807.
3. ★Y. Kanamaru, N. Yoshida, T. Matsui, submitted (in revision).
4. ★S. Osaki, M. Kobayashi, T. Matsui, to be submitted.
5. N. Watanabe, M. Sumita, H. Izawa, K. Yagi, T. Matsui, to be submitted.

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，廣畠健太郎（福岡大学）

1　研究目的

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．特に，以下の課題について展開する．

1 高分子電解質膜内部における水和構造の解明；2. 電解液における水和構造と電位窓との関係；3 不均一系での物質輸送；4. タンパク質の構造ダイナミクス；5. 微小液滴の構造とダイナミクス

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

アニオン交換膜の一種である quaternized poly(arylene perfluoroalkylene) (QPAF-4)の大規模モデリングを様々な含水率で行い, 高分子構造と水のダイナミクスを調べた. 力場パラメータは, OPLS を用い, 電荷は Gaussian を用いた計算により決定した.

2.2 電解液における水和構造と電位窓との関係

高濃度電解液における水の構造的な特異性を調べるために，過塩素酸ナトリウム・水・エチレングリコール混合溶液のモデリングを様々な条件で行い，動径分布関数などを調べ，水和水の構造を調べた．シミュレーションには GROMACS を用いた.

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 $F(\boldsymbol{r})$と $D(\boldsymbol{r})$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.

2.5 微小液滴の構造とダイナミクス

空気中のエアロゾルのモデルである，硝酸マグネシウム水溶液の微小液滴のモデリングを行い，溶液構造を調べた．計算には改変した Lammps を利用した．

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

分子モデリングと一定の平衡化が終了し，水の平均自乗変位の計算から，不均一性を反映した非線形な振る舞いが見られた．また，高分子構造に関する解析を行い，高分子中に存在する六員環はほとんどスタックしていないことが分かった．

3.2. 電解液における水和構造と電位窓との関係

水和構造に応じて，自由水・束縛水・中間水を定義しエチレングリコールの濃度依存性を調べたところ，実験の傾向とよく一致した．今後は自由エネルギーについても検討を行う．

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 $F_{\mathrm{pred}}(\boldsymbol{r})$と $D_{\mathrm{pred}}(\boldsymbol{r})$を用いて動的モンテカルロ法により大域的な拡散係数を計算したところ，MD 計算により直接計算して得た $F_{\mathrm{sim}}(\boldsymbol{r})$と $D_{\mathrm{sim}}(\boldsymbol{r})$を用いた計算とよく一致しており，提案している機械学習モデルの有用性をさらに実証することができた．

3.4. タンパク質の構造ダイナミクス

タンパク質の二面角を反応座業として，その反応座標に関する平均自乗変位を計算したところ，振動的な振る舞いが観察された．そのため，今後はその検討を行う．

3.5 微小液滴の構造とダイナミクス

硝酸マグネシウム水溶液の液滴について，液滴の中心から動径方向に密度プロファイルを計算したところ，液滴表面には水が局在することが分かった．

4　発表実績または予定

口頭発表

1. ★ 秋永千寛，永井哲郎，榮慶丈，吉田亨次，「フラットボトムポテンシャル法による水中アラニンジペプチドの反応座標に対する拡散係数の評価」，令和 6 年物理化学インターカレッジセミナー，佐賀市，2025 年 1 月 11 日．
2. ★ 永井哲郎，吉川信明，陣内亮典，木村将之，岡崎進，「不均一系における物質輸送の解明のための自由エネルギーと位置に依存した拡散係数を予測する機械学習モデル」，第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日．
3. ★ 永井哲郎，岡崎進，「大規模分子動力学計算と新規動的モンテカルロ法に基づく不均一系における物質拡散の長時間シミュレーション」，レア・イベントの計算科学第 7 回ワークショップ，大阪，2024 年 12 月 1 日（招待講演）．

4. ★ 永井哲郎，吉川信明，陣内亮典，木村将之，岡崎進，「燃料電池触媒層におけるガス透過機構解明に向けた自由エネルギーと位置に依存した拡散係数を予測する機械学習モデルの検討」, 第 65 回電池討論会，京都，2024 年 11 月 20-22 日．

5. ★ 永井哲郎,「不均一系における物質輸送の解明に向けたマルチスケールシミュレーション手法の展開」, 長崎県工業技術センター　シミュレーション技術研究会講演会, 大村市, 2024 年 10 月 18 日（招待講演）．

6. ★ 岩崎航太郎，馬場廣海，永井哲郎，岡崎進，「ポリオキシエチレン系界面活性剤の会合特性の予測に対する全原子分子動力学シミュレーションの適用可能性の検証」, 第 75 回コロイドおよび界面化学討論会，仙台，2024 年 9 月 17-20 日．

7. ★ 永井哲郎，吉川信明，陣内亮典，木村将之，岡崎進，「不均一系における自由エネルギーと拡散係数の機械学習モデル」，第 26 回理論化学討論会，つくば，2024 年 5 月 21-23 日．

8. ★ 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（**奨励賞受賞講演**）．

9. ★ 永井哲郎,「燃料電池触媒層内部の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」，文部科学省スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム「物理-化学連携による持続的成長に向けた高機能・長寿命材料の探索・制御」「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」合同公開シンポジウム（成果報告会），オンライン，2024 年 2 月 29 日．

ポスター発表

1. 茂渡大空，永井哲郎，吉田亨次，「水系ナトリウムイオン電池電解液の溶液構造とダイナミクス」，令和 6 年度物理化学インターカレッジセミナー，佐賀市，2025 年 1 月 11 日．

2. ★ 廣畠健太郎，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 DES-水混合液中のシニョリンの構造安定性の研究」，令和 6 年度物理化学インターカレッジセミナー，佐賀市，2025 年 1 月 11 日．

3. ★ 上廣誠也，永井哲郎，吉田亨次，「エチレングリコール添加による水系 Na イオン電池の電位窓拡大に関する分子動力学シミュレーション」，第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路市，2024 年 12 月 2-4 日．

4. ★ 秋永千寛，永井哲郎，榮慶丈，吉田亨次「水中アラニンジペプチドの反応座標に沿った自由エネルギーと拡散係数のフラットボトムポテンシャル法による評価」，第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路市，2024 年 12 月 2-4 日．

5. ★ 岩崎航太郎，馬場廣海，永井哲郎，岡崎進，「理論的・分子論的解析手法を用いた製剤特性予測法の開発」，第 11 回「富岳」を中核とする HPCI システム利用研究課題 成果報告会，東京，2024 年 10 月 24-25 日．

6. ★ Zhiyu Zhang, Dhileep Nagi Reddy Thummuru, Tetsuro Nagai, Susumu Okazaki，″ Atomistic elucidation of the gas separation mechanism and computational material design of CO2 capture membranes toward the establishment of "Beyond-Zero" society based on carbon recycle system″，第 11 回「富岳」を中核とする HPCI システム利用研究課題 成果報告会，東京，2024 年 10 月 24-25 日．

7. ★ 永井哲郎, 吉田亨次,「ランダムなグリッドを利用した決定論的な自由エネルギー地形の経路探索法」, 第 46 回溶液化学シンポジウム，千葉，2024 年 10 月 23-25 日．

8. 清家佑太，安田啓司，山口毅，永井哲郎，吉田亨次，山田武，「超濃厚 LiTFSA 水溶液の粘弾性緩和と微視的ダイナミクス」，第 46 回溶液化学シンポジウム，千葉，2024 年 10 月 23-25 日．

9. ★ 秋永千寛，永井哲郎，榮慶丈，吉田亨次，「分子動力学シミュレーションを用いた水中アラニンジペプチドの反応座標に沿った自由エネルギー・拡散係数の評価」，第 46 回溶液化学シンポジウム，千葉，2024 年 10 月 23-25 日．

10. 吉田亨次，茂渡大空，永井哲郎，大政義典，秋葉宙，山室修，「過塩素酸ナトリウム-エチレングリコール-水系の構造とダイナミクス」，第 46 回溶液化学シンポジウム，千葉，2024 年 10 月 23-25 日．

11. ★ 川井田拓弥，永井哲郎，吉田亨次，「アニオン交換膜の大規模系に対する分子動力学シミュレーション」，第 73 回高分子討論会，新潟市，2024 年 9 月 25-27 日．

12. 茂渡大空，三安龍矢，河原祥平，永井哲郎，吉田亨次，「NMR および X 線による水系ナトリウムイオン電池電解液の溶液構造解析」，第６１回化学関連支部合同九州大会，小倉，2024 年 6 月 29 日．

13. ★ 秋永千寛，永井哲郎，榮慶丈，吉田亨次，「分子動力学シミュレーションを用いた水中アラニンジペプチドの反応座標に沿った自由エネルギー・拡散係数の評価」，第６１回化学関連支部合同九州大会，小倉，2024 年 6 月 29 日．

14. ★上廣誠也，永井哲郎，吉田亨次，「起電力向上に向けた水系 Na イオン電池電解液の分子動力学シミュレーションによる液体構造解析」，第６１回化学関連支部合同九州大会，小倉，2024 年 6 月 29 日．

15. ★ 永井哲郎，吉川信明，陣内亮典，木村将之，岡崎進，「分子動力学計算と新規動的モンテカルロ法を用いた大域的な物資輸送の機構解明を指向した機械学習モデル」，第６１回化学関連支部合同九州大会，小倉，2024 年 6 月 29 日．

16. ★ 岩﨑航太郎，馬場廣海，永井哲郎，岡崎進，「分子論的手法による外用製剤特性の予測」，日本薬剤学会第 39 年会，神戸，2024 年 5 月 23-25 日．

5 出版実績または予定

1. ★ **T. Nagai,** Takumi Kawaida, and Koji Yoshida, “Large-scaling model of anion-exchange membranes and water transport inside,” *in preparation.*

2. ★ Kotaro Iwasaki, Hiromi Baba, **T. Nagai** and Susumu Okazaki, “All-atom molecular dynamics analysis of the self-assembly process of polyoxyethylene alkyl ethers in water”, *The Journal of Physical Chemistry B, accepted.*

3. ★ **T. Nagai**, Nobuaki Kikkawa, Ryosuke Jinnouchi, Masayuki Kimura, and Susumu Okazaki, “Machine learning model to predict free-energy landscape and position-dependent diffusion constant to extend the scale of dynamic Monte Carlo simulations,” *Journal of Chemical Theory and Computation* **21**, 2598–2611 (2025).

4. ★ **T. Nagai** and Koji Yoshida, “Deterministic Path Search Algorithm on Free-Energy Landscape using Random Grids” *Journal of the Physical Society of Japan* **93**, 084805 (2024).

液体の統計力学理論による生体分子機能の解析

Statistical mechanics analysis for biomolecular functions

○吉田　紀生（名古屋大学）

1　研究目的

細胞内には、特定のタンパク質が集まることで機能を発現する「膜のないオルガネラ（非膜オルガネラ）」と呼ばれる構造体が存在する。近年、この構造体形成を液-液相分離現象として捉え、生体過程・機能を理解するといった研究が盛んになされている。非膜オルガネラ形成の制御には温度や溶液組成などの環境因子が関与しており、そのなかで、近年アデノシン三リン酸（ATP）が、タンパク質凝集を抑制する能力を持つ「生物学的ハイドロトロープ」であるという仮説が提唱された。しかし、そのメカニズムが ATP との直接的な相互作用によるものなのか、水やイオンを介して溶液構造を変化させた結果によるものなのか、といった化学物理的基盤が未解明のままである。そこで本研究では、統計力学に基づく生体分子の溶媒和理論である 3D-RISM 理論を用いて、生体内で ATP がどのようにタンパク質凝集を制御するのか、その化学物理的作用機序を統計力学的に理解することを目指す。

2　研究方法、計算方法

上記の目的に向けて、まずこの様な動的溶液環境化での生体分子の構造サンプリング手法を開発する。溶液環境の記述について液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論を用いる。昨年度の申請において 3D-RISM 理論による効率的なタンパク質構造サンプリング手法としてハイブリッドモンテカルロ法を用いた HMC/3D-RISM 法を開発した。ハイブリッドモンテカルロ法では、計算コストの低いハミルトニアンに基づくサンプリングをもとに計算コストの高いハミルトニアンに対応するサンプリングを行う事ができる。これまで開発した HMC/3D-RISM 法では、計算コストの低いハミルトニアンとして一般化ボルン(GB)法を溶媒項として採用した。これにより、高速で 3D-RISM ハミルトニアンを満たすタンパク質の構造サンプリングが実現された。しかし、GB 法では複雑な溶液環境を扱うことができないため、本研究の目指す動的溶液環境への応用は難しい。これは、溶媒項が大きく変わると、モンテカルロ法の受理率が下がり、結果としてサンプリング効率が低下するためである。

そこで、サンプリングにも 3D-RISM 法を採用したあらたな HMC/3D-RISM 法を開発する。3D-RISM と MD 法の組み合わせ法としては MD/3D-RISM 法が開発されている。この方法では、3D-RISM の計算頻度を下げるために、数回〜十数回の MD ステップごとに 3D-RISM を計算し溶媒和項を計算するマルチタイムステップ法がとられている。マルチタイムステップ法では、溶媒和項を外挿法を用いて近似するため、大きなタイムステップをとると誤差が拡大するという欠点がある。今回提案する HMC/3D-RISM 法では、この大きなタイムステップをとった場合の統計誤差をモンテカルロ法を用いることで修正することができる。

この開発にあたって、代表者らが開発した高速 3D-RISM 計算パッケージである RISMiCal を計算センタースーパーコンピュータに実装し、開発の基盤とした。

3　研究成果

2024 年度は、HMC/3D-RISM 法の基礎部分の構築と、溶媒和自由エネルギーの圧力補正法に対する溶質の原子座標についての解析的一次微分表式の導出およびその近似解法の性能評価を行った。

もう一つのプロジェクトとして、MD と 3D-RISM を組み合わせた手法による、アミノ酸 4 量体（テトラペプチド）の全配列組み合わせに対する溶液中の構造サンプリングおよび溶媒和熱力学量の算出を行う。天然変性タンパク質の自己凝集には構成アミノ酸配列の親水性･疎水性が重要な役割を果たしていることが指摘されている。そこで本研究ではアミノ酸４つを一つの配列グループと見なしてその水和物性をデータベース化することでタンパク質全体の凝集能を予測するモデルの構築を目指す。具体的にはレプリカ交換 MD によりテトラペプチドの構造サンプルを行い、得られた構造に対して 3D-RISM 計算を行うことでその水和物性を取得する。テトラペプチドの配列は 20^4＝16 万配列あり、これを網羅的に全て計算することとする。2024 年ですでに 50％程度の実行が終了しており、2025 年度はテトラペプチドの網羅的計算を引き続き実施する。

4　発表実績または予定

1. ★“Recent development of the solvation theory of biomolecules,” The Sugadaira Winter Workshop 2025 on the role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter, 2025 年 1 月 8-13 日(9 日), 明治大学菅平セミナーハウス, Norio Yoshida
2. ★“Development of in-silico material design tool based on the molecular theory of solvation”, 6th International Conference on Materials Research and Innovation (ICMARI), 2024 年 12 月 18-19 日(19 日) Centra Grand Hotel, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida
3. ★“Theory of molecular solvation for bio/nano-material design”, Thailand-Japan Symposium for Chemistry, 2024 年 11 月 3 日 Chiangmai University, Chiangmai, Thailand, Norio Yoshida
4. ★“Development of multi-scale theory for molecular liquids”, Chula Mini-Symposium on Protein Dynamics in Living System, 2024 年 9 月 13 日, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida
5. ★“Development of multi-scale theory for molecular liquids”, Workshop on Biomaterial design inspired by the origin of life caused by liquid-liquid phase separation in dynamic solution environment, 2024 年 9 月 9 日～12 日(9 月 10 日), Kasetsart University, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida
6. ★“Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation,” International Congress on pure & applied chemistry (ICPAC MONGOLIA 2024), 2024 年 8 月 28 日～9 月 1 日(8 月 29 日), Holidayinn Ulaanbaatar, Ulaanbaatar, Mongolia, Norio Yoshida
7. ★“Development of In-Silico Material Design Tool Based on the Molecular Theory of Solvation, ” The 27th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE27), 2024 年 7 月 30 日～8 月 3 日(7 月 31 日), Chulalongkorn University, Bangkok Thailand, Norio Yoshida
8. ★“バイオ高分子の溶媒和解析手法の開発と応用”, 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, 2025 年 3 月 7 日, 東北大学金属材料研究所, 吉田紀生, 山口毅, 金丸恒大, 松井優成
9. ★“液体の統計力学理論と分子シミュレーションによる生体分子の機能と構造の理論研究”, 膜-チャネル研究会, 2024 年 6 月 29 日, AOSSA 福井, 福井市 吉田紀生
10. ★“Theoretical study on the solvation biomolecules by the RISM/3D-RISM theory,” 第 24 回日本蛋白質科

学会年会 ワークショップ W08 Exploring Protein Self-Condensation Mechanisms in Dynamic Solution Environments: New Perspectives and Future Vision, 2024 年 6 月 11 日～13 日（12 日）札幌国際会議場, 札幌市, 吉田紀生, 山口毅

5 出版実績または予定

1. ★"Influence of Water/Ethanol Mixing Ratio on Gemcitabine Binding to Cucurbit-7-uril Based on Molecular Dynamics Simulations and Three-Dimensional Reference Interaction Site Model", Natthiti Chiangraeng, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, Apinpus Rujiwatra, Piyarat Nimmanpipug, J. Chem. Info. Model. (2025) in press
2. "Why is Dimeric 3D Domain Swapping in Antibody Light ChainsMissing from the Solution? Atomistic Insights Mechanisms", Lian Duan, Kowit Hengphasatporn, Takahiro Sakai, Ryo Fujiki, Norio Yoshida, Shun Hirota, Yasuteru Shigeta, J. Phys. Chem. B. (2024) 128, 9086-9093 (DOI: 10.1021/acs.jpcb.4c03234)
3. "Redesign of a thioflavin-T-binding protein with a flat β-sheet to evaluate a thioflavin-T-derived photocatalyst with enhanced affinity", Yuina Miura, Sae Namioka, Atsushi Iwai, Norio Yoshida, Hiroyuki Konno, Youhei Sohma, O Motomu Kanai, Koki Makabe, Int. J. Biol. Macromol., (2024) 269, 131992. (DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131992)
4. ★"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)

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、堀田 拓希、藤田 雅輝、丸山 優斗、横山 未結、センダプタリマ、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、新井 司、井上 朋香、大峯 貫太郎、小林 大斗、関 翔太、田嶋 通大、藤原 麻衣、三山 慎太朗、森本 康平（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。われわれのグループでは、さまざまな新規π電子系の合成を実現してきた。[1] 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。[2–10] 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。

<u>アニオン応答性π電子系の展開</u>

アニオン応答性ジピロリルジケトンホウ素錯体はハライドのようなアニオンと会合して疑似的なπ電子系アニオンとなり、種々のカチオンとイオンペア集合体を形成できる。[1] また、アニオンと会合する際、ピロール環反転をともなう動的構造変化を示すため、適切な周辺修飾によりアニオン会合前後における構造や電子・光物性を変調できる。

ピロール環の 3 位にエチニルフェニル基を導入した系では、アニオン会合前後において顕著な構造変化を示し、アニオン会合後はπ平面が拡張される（Fig. 1a）。[2] Cl^-を添加したときの UV/vis スペクトル変化からアニオン会合挙動を追跡したところ、ピロール環が反転してアニオン会合する様子が確認できた。TD-DFT 計算を用いた理論スペクトルとの比較により、アニオン会合前後におけるコンフォメーション変化がスペクト

ル変化に影響を及ぼしていることが示唆された。また、単結晶 X 線構造解析より、アニオン会合体と種々のカチオンのイオンペア集合化形態を明らかにした（Fig. 1b）。

ジピロリルジケトンホウ素錯体のホウ素部位を Pt^{II} にすることで、さまざまな配位子を使用したπ電子系の形成が可能となる。キラル（ヘリカル）な配位子を用いた場合、アニオン会合後に種々のカチオンとイオンペアを形成させて X 線結晶構造解析を実施したところ、*P* 体と *M* 体がそれぞれでカラムを形成する電荷積層型の構造をとることが明らかとなった（Fig. 2）。[5] 溶液状態での電子・光物性やアニオン会合挙動に関して理論計算と比較することにより、配位子に依存した電子・光状態が発現していることが示唆された。

ジピロリルジケトンホウ素錯体は通常、ピロール環反転をともなうアニオン会合挙動を示すが、ピロール環を反転させた状態で固定することによりアニオン会合能が増大することがわかっている。2 つのジピロリルジケトンホウ素錯体を適切なπ電子系リンカーで架橋して大環状分子を合成し、溶液中でのアニオン会合挙動や単結晶 X 線構造解析を実施した。[7] TD-DFT 計算より大環状分子とその前駆体、およびアニオン会合前後における UV/vis スペクトル変化について考察し、分子軌道を含めた議論を展開した。単結晶 X 線構造解析より、アニオン会合体の TBA イオンペアの集合化形態を明らかにし、長鎖を導入した系においては STM 測定から 2D パターンの観測に成功した（Fig. 3）。

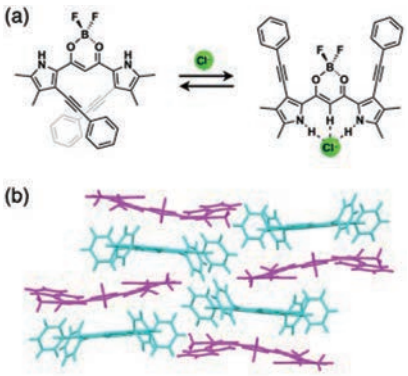


Fig. 1 (a) エチニルフェニル置換ジピロリルジケトンホウ素錯体のアニオン会合挙動, (b) テトラフェニルポルフィリン Au^{III} 錯体カチオンとのイオンペア集合体の結晶構造

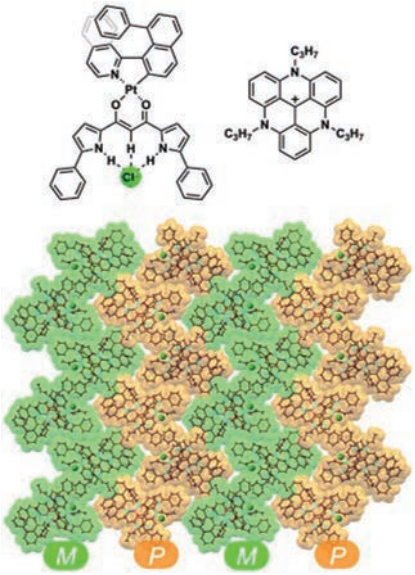


Fig. 2 キラルな配位子を導入したジピロリルジケトン Pt^{II} 錯体のトリアザトリアンギュレニウムカチオン（$TATA^+$）とのイオンペア集合体の結晶構造

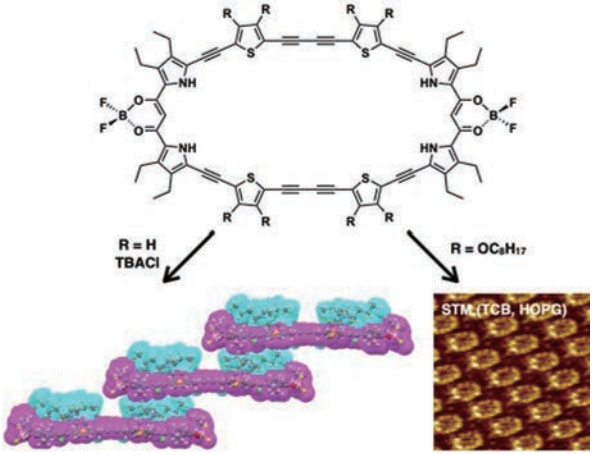


Fig. 3 ジピロリルジケトンホウ素錯体をπ電子系リンカーで架橋した大環状分子とその集合化形態

両親媒性π電子系カチオンのイオンペア集合化

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] また、周辺に長鎖脂溶性置換基を導入することでサーモトロピック液晶特性が発現し、対イオンに依存した集合化形態が得られることもわかっている。新たな展開として、+1 価のπ電子系であるポルフィリン Au^{III} 錯体の周辺に親水性側鎖を導入することによる水和と疎水効果を利用した集合化を検証した。理論計算から電子状態や最適化構造に関する知見を得たのち、目的物を合成して種々

のアニオンとイオンペアを形成させた。実際に、$PCCp^-$（ペンタシアノシクロペンタジエニド）とのイオンペアでは、ヘキサゴナルカラムナー相からなるサーモトロピック液晶を示し、そこに水を添加することによりネマチックカラムナー相への相転移が確認され、リオトロピック液晶特性が発現することを見出した（Fig. 4）。さらに、磁場配向に依存した集合化形態や、希釈条件下における TEM 観察から電荷積層型集合体からなる 1 本鎖の形成を明らかにした。



Fig. 4 親水性側鎖を導入したポルフィリン Au^{III} 錯体の $PCCp^-$ イオンペアにおける集合化形態と水添加による相転移

電気伝導性を示すイオンペア集合体

π電子系イオンペアの積層形態として、カチオンとアニオンが交互に積層する電荷積層型と、同種電荷種でカラムを形成する電荷種分離配置型の 2 つの極限構造をとることがわかっている。後者は半導体特性を示すため機能性材料への展開が期待されており、そのため、同種電荷種が積層できるような戦略が求められている（Fig. 5a）。最近、分散力や分極構造を活かした戦略によって集合化形態を制御し、電気伝導性を付与した研究を展開したため、以下に示す。

分散力の寄与を増大させることは同種電荷種間の反発を抑制できるため、電荷種分離配置型集合体の構築において重要な戦略である。ポルフィリンのβ位をベンゾ縮環したベンゾポルフィリンの Au^{III} 錯体を合成し、$B(C_6F_5)_4^-$イオンペアを形成させたところ、強い分散力が寄与した電荷種分離配置型集合体を構築することが明らかとなった（Fig. 5b）。[9] エネルギー分割解析（EDA）からも分散力が大きく寄与していることが示唆された。一方で、分極構造をもたせることによる電荷種分離配置型集合体の構築も実現している。色素として知られるポリメチンカチオンにハロゲンを導入することで分極構造を構築し、種々のアニオンとのイオンペア形成を行った。単結晶 X 線構造解析からどのイオンペアでも電荷種分離配置型の積層形態をとっており、分極構造の寄与が示唆された（Fig. 5c）。[10] この系では、EDA において分極構造に起因する静電反発の減少が示唆された。また、いずれの系においても、時間分解マイクロ波伝導度（TRMC）測定より電気伝導性が確認され、移動積分によって支持する結果が得られた。

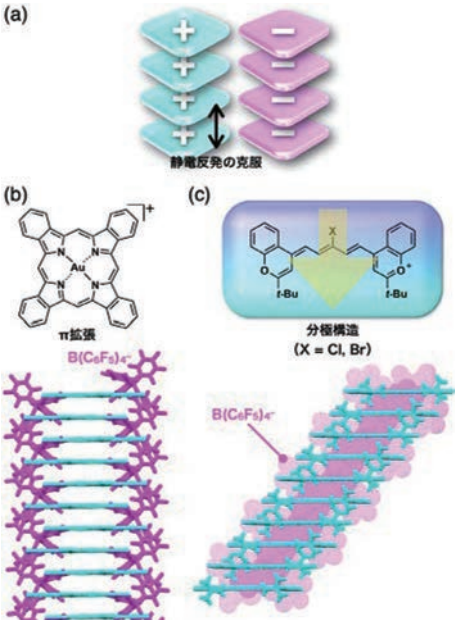


Fig. 5 (a) 電荷種分離配置型集合体の模式図, (b) 分極構造をもつポリメチンカチオンの $B(C_6F_5)_4^-$イオンペア集合体, (c) 広いπ平面を有するベンゾポルフィリン Au^{III} 錯体の $B(C_6F_5)_4^-$イオンペア集合体

4　発表実績（本研究課題に関連する学会発表のうち 1 件を記載）

◯藤田雅輝・前田大光, 「電子状態を変調したヘテロポルフィリンカチオンの規則配列化」第 34 回基礎有機化学討論会, 2P015, 2024 年 9 月（TCI ポスター賞受賞）

5　出版実績

[1] “π-Electronic ion pairs: building blocks for supramolecular nanoarchitectonics via ^{i}π–^{i}π interactions” Haketa, Y.; Yamasumi, K.; Maeda, H. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 7170–7196.

[2] ★“Ion-Pairing Assemblies of Anion-Responsive π-Electronic Systems That Have Noncovalently Assisted Expanded Planar Region” Kugizaki, R.; Haketa, Y.; Kamada, K.; Maeda, H. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202401932.

[3] “On-surface Synthesis of Triaza[5]triangulene through Cyclodehydrogenation and its Magnetism” Li, D.; Silveira, O. J.; Matsuda, T.; Hayashi, H.; Maeda, H.; Foster, A. S.; Kawai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202411893.

[4] ★“Anion-dependent ion-pairing assemblies of triazatriangulenium cation that interferes with stacking structures” Haketa, Y.; Matsuda, T.; Maeda, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 2567–2576.

[5] ★“Ion-pairing assemblies of anion-responsive helical Pt^{II} complexes” Haketa, Y.; Kawami, M.; Ota, W.; Sato, T.; Maeda, H. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 6651–6659.

[6] ★“Ion-Pairing Chromonic Liquid Crystals via Alternately Stacked Assembly of Amphiphilic Charged π-Electronic Systems” Maruyama, Y.; Harano, K.; Kanai, H.; Ishida, Y.; Tanaka, H.; Sugiura, S.; Maeda, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202415135.

[7] ★“Anion-Responsive π-Conjugated Macrocycles That Form Ordered Structures” Horita, H.; Okano, H.; Kikkawa, Y.; Haketa, Y.; Maeda, H. *Chem. Asian J.* **2025**, *20*, e202401461.

[8] ★“Zwitterionic π-electronic system based on porphyrin Au^{III} complex” Maeda, H.; Hiraishi, N.; Haketa, Y.; Kobayashi, Y.; Ishibashi, Y.; Asahi, T.; Yasuda, N. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2025**, *29*, 206-212.

[9] ★“Electrically conductive charge-segregated pseudo-polymorphs comprising highly planar expanded π-electronic cation” Haketa, Y.; Nakajima, R.; Maruyama, Y.; Tanaka, H.; Choi, W.; Seki, S.; Sato, S.; Baba, H.; Ishii, Y.; Watanabe, G.; Bulgarevich, K.; Takimiya, K.; Deguchi, K.; Ohki, S.; Hashi, K.; Nakanishi, T.; Ishibashi, Y.; Asahi, T.; Ohta, K.; Maeda, H. *Chem. Sci.* **2025**, *16*, 4998-5006.

[10]★“Charge-Segregated Ion-Pairing Assemblies Comprising Dipolar π-Electronic Cations” Yamasumi, K.; Horita, H.; Haketa, Y.; Seki, S.; Bulgarevich, K.: Takimiya, K.; Shimogawa, H.; Maeda, H. *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202404781.

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、山口 碧生（東洋大学）

1　研究目的

本計画では主に 2 つの課題について研究を行った。1 つ目は”地球大気モデリングのための素過程反応確率の高精度計算”であり、原子や分子の電子衝突断面積や光電離断面積について広いエネルギー範囲での高精度データを計算することを目的としている。2 つ目は”オージェ崩壊後の分子解離ダイナミクス”であり、CH_3I 及び CH_2I_2 分子の I 4d 内殻電離状態から Auger 崩壊で生じる 2 価価電子電離イオン CH_3I^{2+}, $CH_2I_2^{2+}$ の解離過程の詳細を明らかにすることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

”地球大気モデリングのための素過程反応確率の高精度計算”では R 行列計算プログラムを用いて電子・分子(O_2,N_2 など)衝突や光電離過程の断面積の計算を行った。一方で、”オージェ崩壊後の分子解離ダイナミクス”では、CASSCF 法を用いた第一原理分子動力学計算を行うことで、オージェ崩壊後の 2 価価電子分子イオンが最終的にどのような解離生成物となるのかを調査した。

3　研究成果

“地球大気モデリング..”では、得られた電子衝突断面積、光電離衝突断面積を大気モデルに組み込んで電子密度等の高層大気実測データとの比較検討を行った。また、振動遷移・回転遷移などをどのように断面積に反映させるかの検討も行っている。一方で、”オージェ崩壊後の..”では異なる電子状態からスタートする 2 価分子イオンの解離パターンが放射光実験の結果を比較的良く再現することが確認され、解離パターンが初期電子状態を構成する軌道から説明できることを示した。

4　発表実績または予定

- ★ 伏谷 瑞穂, 彦坂 泰正, 田代 基慶, 菱川 明栄, “CH_3I および CH_2I_2 分子の I 4d 内殻イオン化による解離ダイナミクスのオージェ電子・イオンコインシデンス計測”, 放射光学会 年会 2025 年 1 月

5　出版実績または予定

- ★ Mizuho Fushitani; Yasumasa Hikosaka; Motomichi Tashiro; Akiyoshi Hishikawa, "State-selective dissociative double ionization of CH_3I and CH_2I_2 via I 4d core-hole states studied by multi-electron‐ion coincidence spectroscopy", The Journal of Chemical Physics **160** 174307 (2024)
- ★ Jing Wang; Yuki Miyamoto; Hideaki Hara; Minoru Tanaka; Motomichi Tashiro; Noboru Sasao, "Measurement of cesium $8^2P_J \rightarrow 6\ ^2P_{J'}$ electric quadrupole transition probabilities using fluorescence spectroscopy", Physical Review A **110** 012804 (2024)

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 protein-binding synthetic oligoamides

○森本　淳平、齋藤　雄太朗、白川　真純、横峰　真琳、谷田部　浩行、岡田　悠雅、高紫維、山﨑　貴矢、稲吉　歩弥、菅野　紀希（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次元構造に依存している。そのため、分子の３次元構造を自在に設計・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、水溶液中で特定の３次元構造を形成し、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いる。

３次元構造がモノマー単位で規定される剛直なアミノ酸残基を用いてペプチドを設計すると、分子の３次元構造をボトムアップ式で設計することが可能である。我々は最近、安定な立体配座を有するＮメチルアラニン残基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[1,2]。しかしながら、１種類のモノマーを繰り返し用いる設計であるために、同じ立体配座を繰り返した伸びた足場骨格しか実現できないという点が課題であった。

そこで、さまざまなかたちの足場骨格をボトムアップ型で自在に設計する技術の確立を目指した研究に取り組んだ。具体的には、Ｎメチル Ｌアラニン残基に加えて、Ｎメチル Ｄアラニン残基を用いた２つのモノマーの組み合わせの戦略によって、足場構造を拡張し、その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

Ｎメチル Ｌアラニンと Ｎメチル Ｄアラニンの２種類のモノマーを組み合わせてできるオリゴマーの構造解析に取り組んだ。具体的には、Ｌと Ｄのモノマーを 6 あるいは 10 つなげた配列複数種類について、モノマーの安定配座をもとに初期構造を生成した。続いて、マルチカノニカル分子動力学計算による配座探索および 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。また、LLDDLL の配列からなる足場分子について、置換基を導入しても足場骨格の 3 次元構造が保たれるかを同様の計算によって調査した。

3　研究成果

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 量体や 10 量体の構造解析を実施したところ、モノマー構造から想定される 3 次元構造を安定に形成することがわかり、さまざまなかたちの足場構造をボトムアップ式に構築できることが示された。また、この足場構造に対して複数の置換基を導入しても足場の 3 次元構造が保持されることが示され、タンパク質リガンドの足場などとして活用できることが示された。これまでの成果について、学会発表を 5 件行なっており（「4 発表実績または予定」欄に記載した [1–3, 5–7]）、また、論文発表を 1 件（「5 出版実績または予定」欄に記載した [1]）行っている。

4　発表実績または予定

★[1] 森本 淳平, “ペプトイドの立体配座制御に基づく細胞内タンパク質阻害剤の設計”, 日本薬学会 第145年会, 2025 年 3 月 27 日.

★[2] Marin Yokomine, Yota Shiratori, Kiyofumi Takaba, Saori Maki-Yonekura, Koji Yonekura, Shinsuke Sando, Jumpei Morimoto, " Design of protein ligands based on heterochiral oligo(N-methylalanine) as a scaffold ", 日本化学会春季年会 2025, 2025 年 3 月 26 日.

★[3] 森本 淳平, "人工中分子を用いた細胞内タンパク質間相互作用の制御", 日本農芸化学会 2025 年度大会, 2025 年 3 月 5 日.

[4] Ayumi Inayoshi, Mariko Akiba, Marin Yokomine, Koji Umezawa, Jumpei Morimoto, Shinsuke Sando, "Investigation of the effect of conformational rigidity on passive membrane permeability of peptides ", 第 61 回ペプチド討論会, 2024 年 10 月 29 日.

★[5] Marin Yokomine, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Hideo Ago, Hiroaki Matsuura, Go Ueno, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Shinsuke Sando, Jumpei Morimoto, "Structural and physicochemical analysis of how a rigid peptoid binds to MDM2 ", 第 61 回ペプチド討論会, 2024 年 10 月 29 日.

★[6] Jumpei Morimoto, Marin Yokomine, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Hideo Ago, Hiroaki Matsuura, Go Ueno, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Shinsuke Sando, “Investigation of the structure and physicochemical parameters of a conformationally constrained peptoid binding to the oncoprotein MDM2”, 12th peptoid summit, 2024 年 8 月 8 日.

★[7] Jumpei Morimoto, Marin Yokomine, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Shinsuke Sando, “A Physicochemical Study on the Effect of Conformational Rigidity in a Peptoid for MDM2-Binding”, The 3rd Intertnaional Symposium on Biofunctional Chemistry, 2024 年 4 月 24 日.

5　出版実績または予定

★[1] Jumpei Morimoto, Marin Yokomine, Yota Shiratori, Takumi Ueda, Takayuki Nakamuro, Kiyofumi Takaba, Saori Maki-Yonekura, Koji Umezawa, Koichiro Miyanishi, Yasuhiro Fukuda, Takumu Watanabe, Mayuko Suga, Ayumi Inayoshi, Takuya Yoshida, Wataru Mizukami, Koh Takeuchi, Koji Yonekura, Eiichi Nakamura and Shinsuke Sando, "Bottom-up design of peptide shapes in water using oligomers of N-methyl-L/D-alanine", Chem. Sci. 2025, DOI: 10.1039/D5SC01483B.

★[2] 森本 淳平, 山東 信介, “受動的に膜を透過するペプチド型中分子―環状ペプチドとペプトイド”, 実験医学増刊 Vol.43 No.2 創薬の不可能を可能にする　中分子ペプチド医薬, 2024 年, p. 151.

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] 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.

分子動力学計算に基づく $LiF–BeF_2–ZrF_4–UF_4$ 混合溶融塩の物性評価

Evaluation of the physical properties of molten salt $LiF–BeF_2–ZrF_4–UF_4$ mixtures using molecular dynamics simulation

○宍戸　博紀、田村　怜於（東北大学）

1　研究目的

溶融塩炉は第 4 世代原子炉の 1 つとして注目されている新型原子炉であり、液体燃料を用いていることからオンラインによる燃料補給および成分調整等が可能となる設計自由度の高いシステムである。この特徴を生かし、原子力発電所からの放射性廃棄物の効率的な核変換、有用な放射性同位元素の効率的な製造等の実現を念頭にして、溶融塩を構成する組成を柔軟に変化させることで、様々な中性子エネルギー場を作り出すことができる可変スペクトル溶融塩炉が提案されている[1]。当該コンセプトではフッ化物溶融塩炉を対象として、$LiF–BeF_2–ZrF_4–UF_4$ の混合溶融塩が候補塩として検討されている。

中性子スペクトルを制御するために、溶融塩組成を大きく変化させながら運転することを想定しているため、当該コンセプトの実現のためには各物性値の組成依存性を明らかにしておく必要がある。しかしながら、これら多岐にわたる組成の溶融塩について、報告されている物性値は極めて限定されており、取り扱いも容易でないことから数値解析による物性予測が必要である。

以上から、本研究では分子動力学計算により、LiF、BeF_2、ZrF_4、UF_4 を含む混合系溶融塩に対する物性評価を実施する。具体的には、$LiF–BeF_2–UF_4$、$LiF–ZrF_4–UF_4$ の三元系に対する熱伝導率の組成依存性を評価し、可変スペクトル溶融塩炉開発に資することを目的とする。

2　研究方法、計算方法

表 1 に計算対象の溶融塩組成を示す。先行研究[1]において示された、炉心中の無限増倍率が 1 を超える、すなわち臨界条件を満たす組成の範囲内で実施している。

本研究では分子動力学法によるハウスコードを使用する。相互作用ポテンシャルには分極可能イオンモデル[2]を用いており、本モデルは電荷-電荷相互作用、分極効果（電荷-双極子、双極子-電荷、双極子-双極子相互作用）、交換斥力相互作用、そして分散相互作用から構成される。*NVT* アンサン

表 1.　計算対象とした溶融塩の組成比（モル分率）

$LiF–UF_4$		$LiF–BeF_2–UF_4$			$LiF–ZrF_4–UF_4$		
X_{LiF}	X_{UF4}	X_{LiF}	X_{BeF2}	X_{UF4}	X_{LiF}	X_{ZrF4}	X_{UF4}
0.775	0.225	0.725	0.225	0.050	0.750	0.150	0.100
0.750	0.250	0.600	0.325	0.075	0.700	0.200	0.100
0.700	0.300	0.475	0.450	0.075	0.750	0.100	0.150
0.650	0.350	0.250	0.675	0.075	0.650	0.200	0.150
		0.750	0.150	0.100	0.550	0.300	0.150
		0.650	0.250	0.100	0.775	0.050	0.175
		0.525	0.375	0.100	0.700	0.100	0.200
		0.750	0.100	0.150	0.600	0.200	0.200
		0.650	0.200	0.150	0.500	0.300	0.200
		0.550	0.300	0.150	0.425	0.375	0.200
		0.750	0.050	0.200	0.725	0.025	0.250
		0.600	0.200	0.200	0.650	0.100	0.250
		0.550	0.250	0.200	0.550	0.200	0.250
		0.650	0.100	0.250	0.450	0.300	0.250
		0.575	0.175	0.250	0.625	0.075	0.300
		0.600	0.100	0.300	0.500	0.200	0.300
		0.600	0.050	0.350	0.575	0.075	0.350

ブルによる計算を行い、温度は 873 K とし、グリーン-久保の公式に基づき熱流と電荷流の時間相関関数から熱伝導率を算出する。

3　研究成果

図 1 に、LiF–BeF_2–UF_4 および LiF–ZrF_4–UF_4 の温度 873 K における熱伝導率の組成比依存性を示す。2 つのグラフ間で値を比較しやすくするため、コンター図のレンジを揃えてプロットしている。LiF–BeF_2–UF_4 においては、BeF_2 比が 20%以下の組成では熱伝導率は LiF 比に依って大きく変化しており、BeF_2 比が 20%以上の組成においては UF_4 比に強く依存している傾向がみられる。LiF–ZrF_4–UF_4 においては、全体的に LiF 比に依存して熱伝導率は変化している。LiF–BeF_2–UF_4 と LiF–ZrF_4–UF_4 で比較した場合、同じ LiF 比および UF_4 比であっても、LiF–ZrF_4–UF_4 の方が低い熱伝導率を示している。Be^{2+} と Zr^{4+} はいずれも強く F^- と結合するが、Zr^{4+} の方が重く自己拡散係数も小さいことから[4]、その特徴が熱伝導率へ反映されていると考えられる。

溶融塩炉心設計においては、LiF 比および BeF_2 比を増やせば中性子スペクトルは軟らかく、ZrF_4 比および UF_4 比を増やせばスペクトルは硬くすることができる[1]。核変換のためにスペクトルを硬くする場合には、本評価結果により熱伝導率が大幅に低下することが予想されるため、それに応じた熱設計を検討する必要がある。

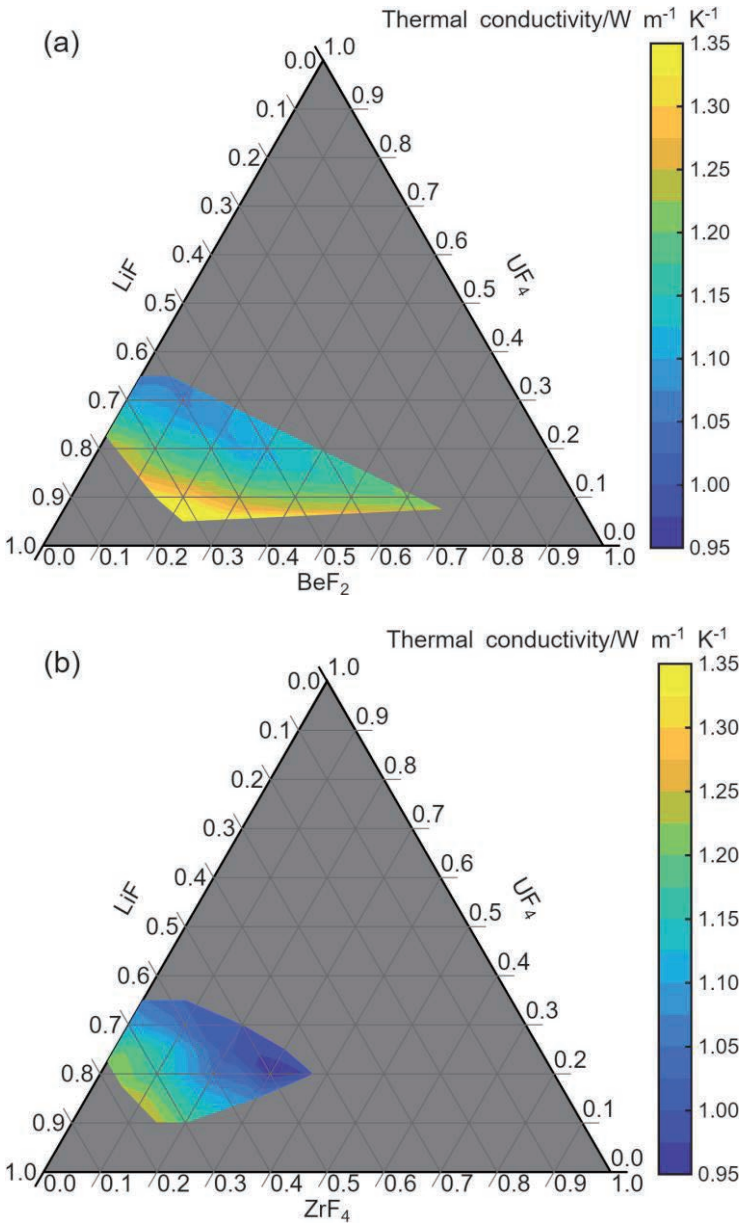


図 1.　熱伝導率の組成比依存性 (温度 873 K)：
(a) LiF–BeF_2–UF_4,　(b) LiF–ZrF_4–UF_4.

4　発表実績または予定

なし。

5　出版実績または予定

他物性値評価をまとめた後、投稿予定。

参考文献

[1] N. Aizawa et al., Proceedings of the 2024 31st International Conference on Nuclear Engineering., V004T04A034. ASME, (2024).

[2] M. Salanne et al., Theor. Chem. Acc., 131, 1143 (2012).

[3] J. A. Ocádiz-Flores et al., J. Mol. Liq., 331, 115820 (2021).

[4] H. Shishido et al., Fusion Eng. Des., 203, 114456 (2024).

CNT 構造制御合成に向けた合金クラスターの探索

Exploration of Alloy Clusters for Structurally Controlled Synthesis of CNT

○小幡 郁真，麻大輔、丸山茂夫（東京大学）

1　研究方法、計算方法

本研究では，第一原理計算の計算結果を用いて訓練した機械学習原子間ポテンシャルを利用し， MD シミュレーションを用いて幅広い遷移金属から選択した 2 種類の金属元素から構成される(M_1, M_2) v-Mackay クラスター(Fig. 1)の安定性を評価し，自発的に v-Mackay 構造を最安定構造としてとるような金属元素の組み合わせを探索することを目的とする．

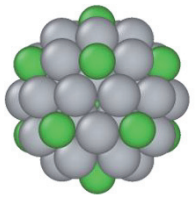


Fig. 1 (M_1, M_2) v-Mackay cluster

1.1 機械学習原子間ポテンシャルの構築

主に第四周期から第六周期の遷移金属から選んだ 32 種類の元素をシミュレーション対象とした．32 種類の異なる金属元素からなる 992 種類の(M_1, M_2) v-Mackay クラスターと 32 種類の単体 M_{55} Mackay クラスターを初期構造として，500 K から 2000 K まで 1 ns にわたり第一原理融解 MD を行った．On-the-fly Machine Learning Force Field (MLFF)[1]を組み込んだ MD を実施し，大幅な計算コストの削減を実現した．第一原理融解 MD で得られたデータセットを用いて，機械学習原子間ポテンシャルである NeuroEvolution Potential (NEP)[2]を構築した．

1.2 冷却 MD シミュレーションによる(M1, M2)クラスター最安定構造の探索

992 種類の(M_1, M_2)クラスターに対し 2000 K から 0 K まで 40 ns で高速冷却 MD を行い，冷却後の構造と v-Mackay 構造のポテンシャルエネルギーの比較を行った．(M1, M2)クラスターは M_1 原子を 13 個，M_2 原子を 42 個含むクラスターを指す．v-Mackay 構造よりも冷却後構造が不安定である(M_1, M_2)クラスターについては， v-Mackay 構造をとる余地があると判定し，さらに融点付近で冷却速度が 1 K/ns の低速冷却 MD を行い冷却後に v-Mackay 構造を形成するか観察した．

1.3 クラスター融点と excess energy の計算

v-Mackay 構造をとる(M_1, M_2)の組み合わせと Coreshell-Mackay 構造(Fig. 2 (b)に記載の構造)をとる(M_1, M_2)の組み合わせに対して，合金比率が変化したときの各クラスターの融点と excess energy を計算した. Excess energy とは，M_{55} の単体 Mackay クラスターから期待される合金クラスターのエネルギーと、実際の合金クラスターのエネルギーの一原子あたりのエネルギー差を表す．クラスターの融点は原子間距離の時間的ばらつきを表現する Lindemann Index により評価する．

2　研究成果

992 種類の(M_1, M_2)クラスターに対する高速冷却 MD の結果，冷却後構造が v-Mackay 構造よりも不安定な(M_1, M_2)が 48 種類存在した．これらの(M_1, M_2)クラスターに対し，v-Mackay 構造及びその近傍の構造のエネルギーと比較し，v-Mackay 構造より安定構造を持つ 16 種類の(M_1, M_2)の組み合わせを v-Mackay 構造の候補から除外した．残った 32 種類の(M_1, M_2)クラスターに対して低速冷却 MD を行ったところ，(Co, Re), (Au, Sc),

(Cd, Sc), (Cu, Sc), (Pb, Sc), (Pd, Sc), (Zn, Sc), (Ag, Y) , (Pb, Y)の 9 種類のクラスターは，自発的に(M_1, M_2) v-Mackay 構造をとることが分かった．v-Mackay 構造をとる(M_1, M_2)の金属元素において， M_2 に対する M_1 の平均的な大きさは約 0.89 倍であった．Mackay クラスターは中心原子が圧縮される構造であるため，M_1 元素の直径が小さいことは v-Mackay 構造の形成にとって有利であると考えられる．また，M_1 と M_2 元素の表面エネルギーの差の平均値は M_2 元素の方が約 0.49 J/m^2 大きかった．v-Mackay 構造は 12 個の M_1 原子がクラスターの最外殻に存在する必要があるため，v-Mackay 構造を形成するためには，M_1 元素の表面エネルギーが M_2 元素よりある程度小さい必要があるのだと考えられる．

次に, v-Mackay 構造をとる(Pd, Sc)クラスターと Coreshell-Mackay 構造をとる(Fe, Cu)クラスターに対して，合金比率を連続的に変化させたときの融点と excess energy を計算した．Fig. 2 は Pd-Sc クラスターと Fe-Cu クラスターの合金比率を変化させたときの液相線と excess energy を表す．(Pd, Sc)v-Mackay クラスターは単体の Sc_{55} よりも低い融点を示した．Excess energy は(Pd, Sc) v-Mackay クラスターが最小値を持つことは無かった．反対に，(Fe, Cu) Coreshell-Mackay 構造は他の合金比率に対し顕著に高融点を示し，excess energy も最小であった．この(Fe, Cu)クラスターに対し，Fe 比率を 25%に固定しクラスターの原子数を 50 個~60 個に変化させたときの融点と excess energy を Fig. 3 に示す． (Fe, Cu)クラスターは総原子数が 55 個のときに融点が最大となり，excess energy が最小になることが判明した．以上のことから，(Fe, Cu)クラスターは合金比率の変化に対しても，総原子数の変化に対しても，Coreshell-Mackay 構造を最安定構造に持ち，Fe と Cu が 1:3 の比率で存在するときに，(Fe, Cu) Coreshell-Mackay 構造が自発的に形成する可能性を示す．

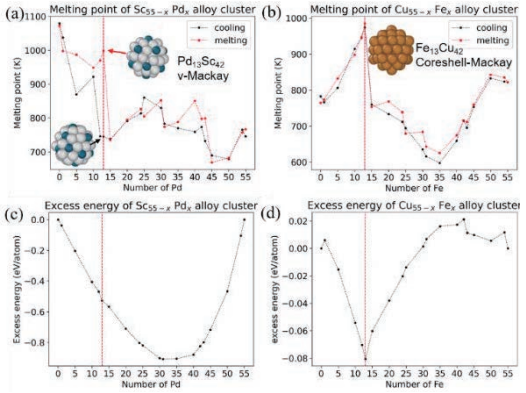


Fig 2: Liquidus line of (a) Pd-Sc alloy clusters and (b) Fe-Cu alloy clusters. Red line is liquidus line of melting MD, while black line is that of cooling MD. Excess energy of (c) Pd-Sc alloy clusters and (d) Fe-Cu alloy clusters.

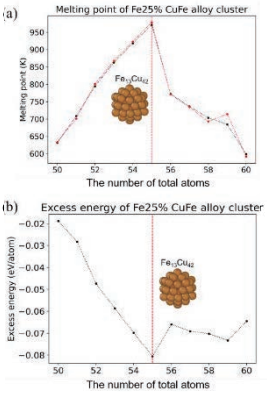


Fig 3: (a) Liquidus line of Fe-Cu alloy clusters. Red line is liquidus line of melting MD, while black line is that of cooling MD. (b) Excess energy of Fe-Cu alloy clusters.

3 発表実績または予定

★Daisuke Asa, Daniel Hedman, Ryo Yoshikawa, Ikuma Kohata, Kaoru Hisama, Christophe Bichara, Keigo Otsuka and Shigeo Maruyama, “Exploration of Alloy Clusters for Structurally Controlled Synthesis of CNT”, The 67th Fullerenes-Nanotubes-Graphene General Symposium, Kouchi, pp. 78 (2024/9/2)

★Daisuke Asa, Daniel Hedman, Ryo Yoshikawa, Ikuma Kohata, Kaoru Hisama, Christophe Bichara, Keigo Otsuka and Shigeo Maruyama, “Exploration of Binary Alloy Clusters for Synthesis of Single-Walled Carbon Nanotubes”, The 68th Fullerenes-Nanotubes-Graphene General Symposium, Nagoya, (2025/3/5)

4 参考文献

[1] Jinnouchi, R. et al., Phys. Rev. B 100, 014105 (2019).
[2] Fan, Z., et., al., *Phys. Rev. B* **104**, 104309 (2021).

ジグリコールアミド系有機配位子による，ランタノイドイオンの選択的抽出に関する分子科学研究

Molecular-Scientific Study on the Selective Extraction of Lanthanide Ions with Diglycolamide Ligands

○井口佳哉，村松悟，小山雅大，奥寺洸介，濵田昇賢，四方嶺宏，中村祐稀，湯川圭祐
（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）とマイナーアクチノイド（MA）が混在している。HLW を安全に，長期間持続可能な形で処分するためには，長寿命で放射性毒性の高い MA と Ln を事前に分離する必要がある。一般にこの分離は溶媒抽出法で行われている。水相に含まれる MA，Ln のうち，MA あるいは Ln を有機相へと選択的に抽出する抽出剤（配位子）の開発が長年続けられているが，選択性能の大幅な向上には至っていない。この原因の一つに，溶媒抽出過程の分子レベルでの理解が進んでいないことが挙げられる。溶媒～金属イオン～配位子の間の分子間相互作用や，界面における溶媒抽出過程の動的挙動の詳細が明らかになれば，溶媒抽出において選択性を左右する抽出剤の分子構造や化学的性質が明らかになる。この情報を抽出剤開発への現場へとフィードバックすることにより，選択性能の向上を加速させることが我々の最終的な目標である。昨年までに我々は，溶媒抽出の際に界面で生じると考えられる，Ln と抽出剤の錯イオンを対象に，表面増強赤外吸収分光法（SEIRA）や量子化学計算を用い，その分子間相互作用の詳細（分子間の結合様式や結合の強さ，など）を明らかにしてきた。本年度は，水相／有機相界面において形成される錯イオンの同定や，界面通過の動的挙動を明らかにすることを目的として，赤外–可視和周波発生分光法（SFG）による実験と量子化学計算による帰属を試みた。

2　研究方法、計算方法

SFG 実験は，茨城県東海村の日本原子力研究開発機構（JAEA）に設置されているレーザシステムを用いて行った。実験では，溶媒抽出の現場において頻繁に利用されている抽出材の一つであるジグリコールアミド（Diglycolamide, DGA）と，ランタノイドイオン（Ln^{3+}）の間で形成される錯イオン（DGA-Ln^{3+}）を対象とした。SFG は，反転対称性の破れた，界面付近に存在する分子の分子振動の情報を与える。この SFG の性質を利用して，界面付近に存在する Ln^{3+}•DGA 錯イオンの赤外スペクトルの観測を行った。SFG 実験は 2 種類の界面について行った。最初に，溶媒抽出の水相／有機相界面のモデルと見なすことのできる，気／液（大気／水相）界面について実験を行った。さらに，水相の上に有機分子の単分子層膜が形成された水相／有機相界面についても実験を行った。

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-Ln^{3+}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 SFG 赤外スペクトルと比較することにより，錯イオン種の同定，幾何構造と，錯イオンの周囲に形成される溶媒和構造の情報を得ることを試みた。

3　研究成果

気／液（大気／水相）界面に存在する DGA-Ln^{3+}錯イオンの SFG 赤外スペクトルを観測したところ，DGA の C=O 伸縮振動が強く観測された。これにより，錯イオン中では DGA のカルボニル基が Ln^{3+}に配位していることが示唆された。一方，水相の上に有機分子の単分子層膜が形成された水相／有機相界面に存在する DGA-Ln^{3+}錯イオンの SFG 赤外スペクトルを観測すると，気／液界面と同様に DGA の C=O 伸縮振動が観測された。しかし，そのスペクトル形状やバンド位置は，気／液界面のそれと異なることが見出された。これらの SFG の実験結果は，大気／水相界面と水相／有機相界面の 2 種類の界面で，観測されている DGA-Ln^{3+}錯イオン種が異なることを表している。我々はこの違いを，錯イオンの構造の違い，あるいは錯イオン中の DGA と Ln^{3+}の化学量論が異なることが原因であると考え，量子化学計算による錯イオンの構造最適化と振動解析により得られた理論赤外スペクトルを，SFG 赤外スペクトルと比較した。その結果，界面環境の違いによる SFG 赤外スペクトルの違いは，SFG 赤外スペクトルに関与している錯イオンの化学量論の違い（DGA：Ln^{3+}= 2:1 あるいは 1:1）に由来することが示唆された。

4　発表実績または予定

★振動和周波発生分光法を用いた溶媒抽出界面の研究：ジグリコールアミド抽出剤とランタノイドイオンの界面錯体の形成とその構造（C204-3pm-03，口頭），○奥寺洸介，浦島周平，佐々木祐二，渡邉雅之，村松悟，井口佳哉，日下良二，日本化学会第 105 春季年会（2025.3.26-29，関西大学千里山キャンパス）

★ランタノイド-ジグリコールアミド錯体の表面増強赤外吸収分光:スペクトル及び配位状態の元素依存性（口頭，3A14），○奥寺洸介，村松悟，井口佳哉，第 18 回分子科学討論会（2024.9.18-21，京都大学吉田キャンパス）

他，本年度中に計 23 件の学会発表を行なった。

5　出版実績または予定

“Development of New Gas Analytical Technique for Infrared Spectroscopy Combined with Differential Pressure Measurements”, Dock-Chil Che*, Satoru Muramatsu, Shuntaro Azuma, Yoshiya Inokuchi*, Rev. Sci. Instrum., 2024, 95, 125106 (5 pages) .

★“Study on Photodissociation Spectra and Decay Pathways of Gas-Phase $PdCl_3^-$ and $PdCl_2^-$ Anions by Electrospray Ionization Mass Spectrometry and MRCI Calculation”, Masahiro Koyama, Yuzuru Kurosaki*, Satoru Muramatsu, Morihisa Saeki, Yoshiya Inokuchi*, Chem. Phys. Lett., 2024, 857, 141736 (7 pages) .

★“Conformation and Photodissociation Process of Benzo-15-Crown-5 and Benzo-18-Crown-6 Complexes with

Ammonium Ions Investigated by Cold UV and IR Spectroscopy in the Gas Phase", Mayuko Kubo, Ryosuke Goda, Satoru Muramatsu, Yoshiya Inokuchi*, J. Phys. Chem. A, 2024, 128, 7353–7363.

★ "Correlation of the Charge Resonance Interaction with Cluster Conformations Probed by Electronic Spectroscopy of Dimer Radical Cations of CO_2 and CS_2 in a Cryogenic Ion Trap", Masahiro Koyama, Satoru Muramatsu*, Yasuaki Hirokawa, Jidai Iriguchi, Akihito Matsuyama, Yoshiya Inokuchi*, J. Phys. Chem. Lett., 2024, 15, 1493-1499.

有機ロジウムフタロシアニン錯体の光アンケージングによるヘテロ環化合物の放出

Release of Heterocyclic Compounds by Photouncaging Reactions of Organorhodium 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する「活性酸素種」を細胞攻撃に用いるが、このため細胞中の低酸素環境下で作用しにくい点に課題がある。そこで我々は、有機金属フタロシアニン錯体による赤色光アンケージング反応を基盤として、低酸素を含む幅広い酸素環境下で作用する「活性炭素種」を用いた、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、炭素ラジカルのアンケージングと分子内ラジカル環化とを組み合わせて、酸素分子を用いずに長寿命な生物活性物質を放出する、新しい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

本研究では、ロジウムフタロシアニン錯体の軸位に分子内ラジカル環化が可能なユニットを含むアシル配位子を導入した。窒素雰囲気下で、この錯体の有機溶媒溶液に赤色パルスレーザー光を照射したところ、軸配位子由来のヘテロ環化合物が得られた。種々の解析より、本反応は錯体の段階的二光子励起によるアシルラジカルの生成と、続く分子内ラジカル環化によって進行していることが示唆された。この原理を利用し、同じヘテロ環化合物を主骨格として含む抗腫瘍活性物質の光放出に成功した。さらに、錯体のリポソーム内包体を用いると、水中においても同反応が進行することがわかった。

4　発表実績または予定

★村田慧、石井和之、他、Laser Week V in Kyoto（第 34 回日本光線力学学会学術講演会、京都大学）、2024
★Kei Murata, Yu Ji, Kazuyuki Ishii、錯体化学会第 74 回討論会（岐阜大学）、2024　　他 6 件

5　出版実績または予定

★Kei Murata, Yu Ji, Kazuyuki Ishii、論文準備中

共有結合性有機構造体（COF）及びイオン液体による気体分離の計算

Computational Study of Gas Separation by COF and Ionic Liquids

○島田敏宏（北海道大学）

1　研究目的

CO_2 や揮発性有機化合物（VOC）の分離膜の開発のため、我々は、独自の方法で合成した共有結合性有機構造体(covalent organic framework, COF およびイオン液体に関する実験を行っている。実験結果を解釈し条件を設計する上で計算機中で関与する物質の相互作用と運動を調べることは重要である。

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16 と LAMMPS を用いた。Gaussian 16 は DFT 計算で分子間相互作用の大きさの評価に使うとともに、LAMMPS で使用する各原子の電荷の算出に用いた。LAMMPS で分子の挙動を調べた。

3　研究成果

CH_4 と CO_2 で顕著な差が見られた 1,3,5-トリス(4-アミノフェニル)ベンゼンと 1,3,5-トリス(4-ホルミルフェニル)ベンゼンを前駆体とした COF のガス吸収エネルギーと吸収部位を推定するために、DFT 計算を行った。D3 のグリム分散補正を含め、構造最適化には、6-31 G (d) 基底および B3LYP 汎関数を用いた。最適化された構造の全エネルギーは、6-311G(d)と B3LYP を用いて計算した。基底セットの重ね合わせ誤差は、カウンターポイズ法を用いて補正した。　CO_2 の相互作用エネルギー（-14.5 kJ mol^{-1}）は、CH_4 の相互作用エネルギー（-8.41 kJ mol^{-1}）の 1.7 倍であった。COF と CO_2 の吸着サイトは、COF の N 原子と CO_2 の C 原子、COF の H 原子と CO_2 の O 原子で、それぞれ 3.01Å と 2.70Å であった。一方、COF と CH_4 の吸着部位は、COF の N と CH_4 の H で、距離は 2.61Å であった。これらの結果は、COF の N と CO_2 の C との間の静電的相互作用だけでなく、COF の H と CO_2 の O との間の水素結合も吸収に寄与することが明らかになった。イオン液体については、CO_2 透過の温度依存性に関する諸パラメータが古典分子動力学計算と実験で異なることが分かった。DFT 計算の結果 CO_2 吸着により電荷分布が変化するが、LAMMPS による古典分子動力学計算ではその効果が取り込めないことが原因ではないかと推察した。

4　発表実績または予定

気体透過測定と分子動力学計算を用いたイオン液体膜の CO_2 透過性解析

○ 加藤 将貴ら、2024 年 9 月 16 日　応用物理学会秋季学術講演会（千葉）

5　出版実績または予定

Solvent-vapor assisted crystallization of covalent organic framework films for CO_2/CH_4 separation

Masaki Kato et al., Chemistry Letters 53, upae191 (2024).　https://doi.org/10.1093/chemle/upae191

Thermodynamic efficiency of membrane separation of dilute gas: Estimation for CO2 direct air capture application

Masaki Kato et al., J.Membrane Science Letters 4,100085 (2024).　https://doi.org/10.1016/j.memlet.2024.100085

MD シミュレーションを用いたタンパク質の機能解析と脂質力場開発

Development of lipid force field and functional analysis of protein using MD simulation

○篠田　恵子（統計数理研究所）

1　研究目的

本報告書では 2024 年度テーマのうち「ABC トランスポーターの MD シミュレーション」の研究内容について報告する。

ATP 結合カセット（ABC）型トランスポーターは ATP 加水分解のエネルギーを利用して多様な基質を膜外へ能動的に輸送する膜タンパク質である。グラム陰性菌 *Escherichia coli* に存在する ABC トランスポーター MsbA は、リポ多糖（LPS）前駆体である脂質 A（Lipid-A）を内膜の内葉から外葉へと輸送し、細胞の生存に必須な役割を担っている。近年のクライオ電子顕微鏡構造（PDB ID: 8DMM）において、輸送基質 KDL（3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid–Lipid-A）が MsbA の中心キャビティ内ではなく、膜側面に位置する外部結合部位（exterior binding site）に結合している様子が観察された。この構造は、従来の輸送モデルとは異なる新たな認識段階の存在を示唆しており、基質の選別や pre-binding 状態の可能性が考えられる。本研究では、Lipid-A が MsbA においてどのように認識され、構造的に保持されるのか、そして特定残基の変異が結合や輸送にどのような影響を与えるかを明らかにすることを目的とし、分子動力学（MD）シミュレーションを用いた解析を実施した。特に、クライオ電子顕微鏡構造で報告された exterior binding site に注目し、野生型（WT）および Y87A/W91A（dYW）、K95A/R238A（dKR）の二重変異体における Lipid-A の挙動を比較した。

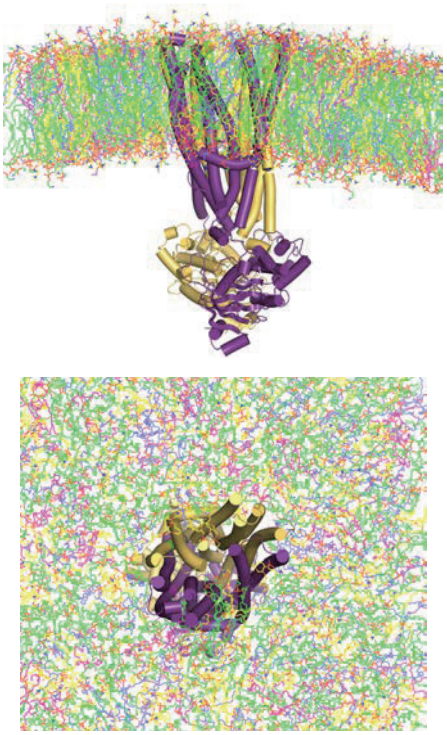


図 1　ABC トランスポーターMsbA。脂質分子の種類で色分けしている。（上）大腸菌膜をミミックしたリポソーム膜内の様子。（下）トランスポーターを上から見た図

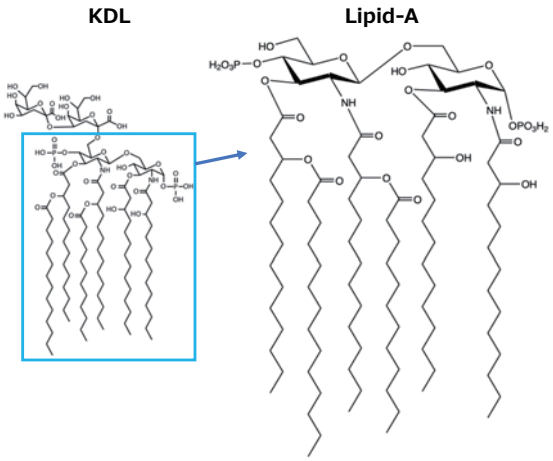


図 2 KDL((Kdo)2-lipid A)と Lipid-A

2　研究方法、計算方法

シミュレーション構造の初期モデルは、MsbA の外向き開状態のクライオ EM 構造（PDB ID: 8DMM）をもとに構築し

た。輸送基質である KDL の Kdo 部分を削除することで Lipid-A 分子を生成し、結合状態を維持した MsbA-Lipid-A 複合体を作成した。脂質膜は、実験で用いられたリポソーム（大腸菌膜を模したもの）の組成脂質を参考に、PMPE（346 分子）、PMPG（128 分子）、POPC（175 分子）、cardiolipin（41 分子）からなる脂質二重膜を MemGen プログラムを用いて構築した。作成した膜に対して、MsbA-Lipid-A 複合体を LAMBADA ツールを用いて挿入位置や角度を最適化し膜内に配置した。この複合体-膜系に、水と、電気的中性に保つための NaCl150 mM を加え、タンパク質と衝突する脂質や溶媒分子を除去し、初期構造とした。全原子系に対する MD シミュレーションは GROMACS 2021.2 を用いて実施した。力場はタンパク質・脂質・イオンに対しては Fuji force field を、水には TIP3P 水モデルを使用した。系のエネルギー最小化は、最急降下法（steepest-descent）と共役勾配法（conjugate gradient）を交互に適用することで実施し、初期構造における歪みや不安定性を除去した。続いて、タンパク質の重原子に拘束を加えた状態で 60 ns の平衡化を行い、その後拘束を外して半等方的 Berendsen 圧力制御で 20 ns の MD シミュレーションを実施した。その最終構造を出発点として、半等方的 Parrinello-Rahman 圧力制御で異なる初期速度を与えた 4 本の 300 ns の本計算を行った。系は温度 298 K 圧力 1 atm に制御され、温度制御には Nosé-Hoover 法を用いた。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、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。変異体については、Discovery Studio2020 を用いて Y87A/W91A および K95A/R238A を構築し、野生型と同様の手順でシミュレーションを行った。相互作用解析においては、Lipid-A 分子とその周囲 8 Å 以内のアミノ酸残基との間の相互作用エネルギーを gmx energy ツールを用いて算出した。また、各残基の Lipid-A との接触頻度や距離変化を追跡し、結合の安定性や変異による構造変化を比較評価した。これにより、exterior binding site における特定残基の結合維持機能および輸送開始過程における構造的役割を検証した。

3　研究成果

最初に、MsbA のクライオ EM 構造（PDB: 8DMM）と WT の 300ns 後の MD シミュレーション構造を比較した（図３）。WT における 300 ns のシミュレーションでは、Lipid-A はクライオ EM 構造で KDL が結合していた exterior binding site に比較的安定に保持された。結晶構造と重ね合わせると、Lipid-A は KDL に比べてわずかに上方へシフトしていることがわかり、これは KDL が有する Kdo 部位との相互作用が Lipid-A には存在しないためと考えられる。次に Lipid-A とその周りの残基との相互作用を調べた。図４には WT および変異体における Lipid-A 周辺の残基の様子と、それらの残基と Lipid-A との相互作用エネルギーを示す。Lipid-A と各残基との相互作用エネルギー（図 4d）を比較すると、WT では Y83,Y87, W91, R238, K243, K95 といった複数の残基が-15～-35 kJ/mol 程度の大きさの相互作用エネルギーを持つことがわかる。WT（図 4a）では MsbA の芳香族残基 Y83,Y87 および W91 と Lipid-A のアシル鎖との疎水的相互作用や、MsbA の塩基性残基 K95 や R238 と Lipid-A のリン酸基との静電相互作用が確認された。これに対し、dYW 変

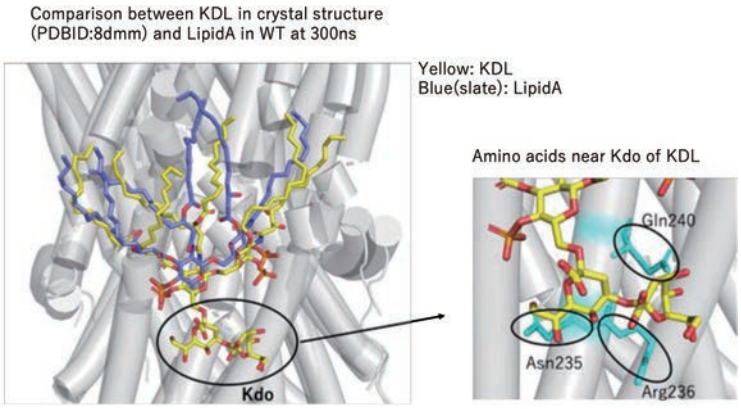


図３　野生型 MsbA の結晶構造と 300 ns 後の MD シミュレーション構造の比較。

異体では 87 番目および 91 番目の残基との相互作用エネルギーが大幅に減少し、R188, N235 や S246 の値も低下していた。dYW（図 4b）では、アラニン置換により 87 番目および 91 番目の残基とアシル鎖との疎水的相互作用が消失し、Lipid-A はやや不安定な位置に移動した。さらに、これに伴い R188 や S246 との相互作用エネルギーも減少し、リン酸基が K95 との相互作用を保ちつつ、R238 と A91 の間を揺らぐような動きが観察され、WT と比較して Lipid-A の結合状態が大きく変化していることが示された。dKR 変異体では 95 番目、および 238 番目の残基がアラニンに置換されたため、主に静電的な相互作用が大きく減少した。代わりに N235 との相互作用エネルギーがやや増加したが、全体的な相互作用エネルギーは WT よりも減少していた。図 4c のように 300 ns 後では、Lipid-A はわずかに上方に移動しており、dKR 変異体では、Lipid-A の安定性を維持するための相互作用エネルギーは不十分であると考えられる。続いて MsbA の膜貫通領域のヘリックス 2（TM2）とヘリックス 5（TM5）の間の構造的特徴を解析した。図 5 は、Lipid-A（L）および PE（P）を結合させた際の TM2-TM5 間の角度を比較したものである。WT では L と P で顕著な差は見られなかったが、dKR では両リガンドで角度に明確な差が生じていることがわかる。このことは、リガンドと 95 番目のアミノ酸および 238 番目のアミノ酸との相互作用が、リガンドの認識に関与するだけでなく、タンパク質の構造変化にも影響を及ぼす可能性を示唆するものである。また変異によりリガンド依存的な構造変化が促進される可能性がある。重心間距離では WT・dYW・dKR のいずれも顕著な変化はなく、角度変化に比べて距離の変動は小さいことから、リガンドによって異なる構造変化は主にねじれ方向の変位に関連していると考えられる。最後に MsbA と膜との相互作用エネルギー (図６)を計算した。R14, K24, R183, R188 といった残基が膜と強く相互作用していることがわかる。興味深いことに、dYW 変異体では、R188 は膜と強く相互作用しているが、Lipid-A とはほとんど相互作用はしていないのに対し、WT や dKR 変異体では、R188 は Lipid-A とも相互作用している（図 4d ）。このことは R188 が Lipid-A および膜との架橋的な役割を果たしている可能性を示唆している。これらの結果は、膜と

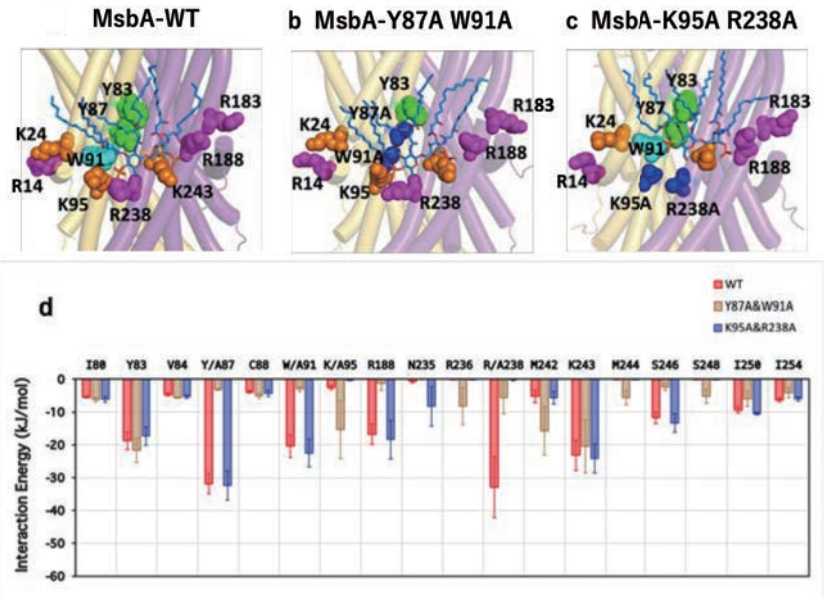


図 4　WT および変異体における Lipid-A 周辺の残基の様子（a~c）とそれらの残基と Lipid-A との相互作用エネルギー（d）

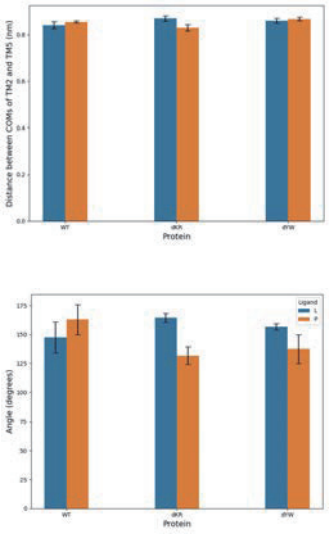


図 5　TM2 と TM5 の重心間距離（上）と角度（下）のリガンドによる違い

MsbA の相互作用も Lipid-A の安定結合に寄与することを示すものである。

本研究の結果は、Lipid-A が輸送経路に取り込まれる前に、MsbA 外向き構造の周辺部位に一時的に結合する「prebinding 仮説」を支持するものである。この結合が安定に維持されることで、構造変化を経た TMD 中心キャビティへの取り込み（実輸送）が可能となる。変異体における結合不安定化は、この準備段階が成立せず、輸送開始が阻害されることを示している。実際に dKR と dYW の二重変異体では、Lipid-A 輸送活性の著しい低下が観察され、これらの残基の協調的な機能が輸送活性に必要不可欠であることを示されている。

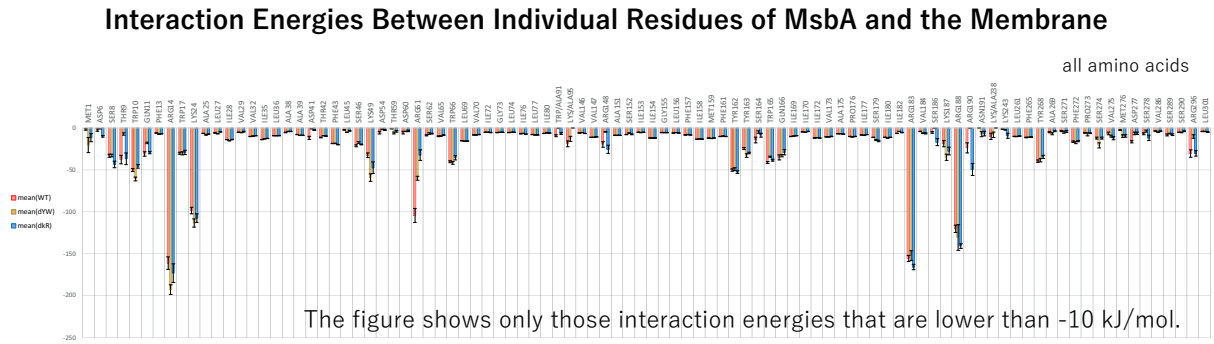


図 6　MsbA と膜との相互作用エネルギー

4　発表実績または予定

★ 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

- Kinose K, Shinoda K, Konishi T, Kawasaki H.“Impact of exporter proteins and their engineering on the productivity of Corynebacterium. Applied Microbiology and Biotechnology”Appl Microbiol Biotechnol. 109(1):98 (2025)　doi: 10.1007/s00253-025-13479-1.
- 黄瀬啓太・篠田恵子・川崎 寿 コリネ菌のヌクレオチド排出輸送体の同定と生産株における高活性化機構 Bioscience & Industry Vol.82 No.6,p571-573（2024）

★ 篠田 恵子，川崎 寿 Corynebacterium stationis の 5′-IMP 排出膜輸送タンパク質遺伝子の同定とその変異解析による排出膜輸送タンパク質高機能化機構の解明 IFO Res.Commun. 38, p87-100, (2024)

★ 篠田 恵子，川崎 寿 高精度全原子分子動力学シミュレーションによる膜輸送タンパク質の機能解析 IFO Res.Commun. 38, p101-116, (2024)

★ 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, “Cycropropane fatty acid in membrane phospholipid negatively regulates Na+ /H+ antiporter, NhaA, from E. coli via membrane-antiporter” （revise 中）-

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）

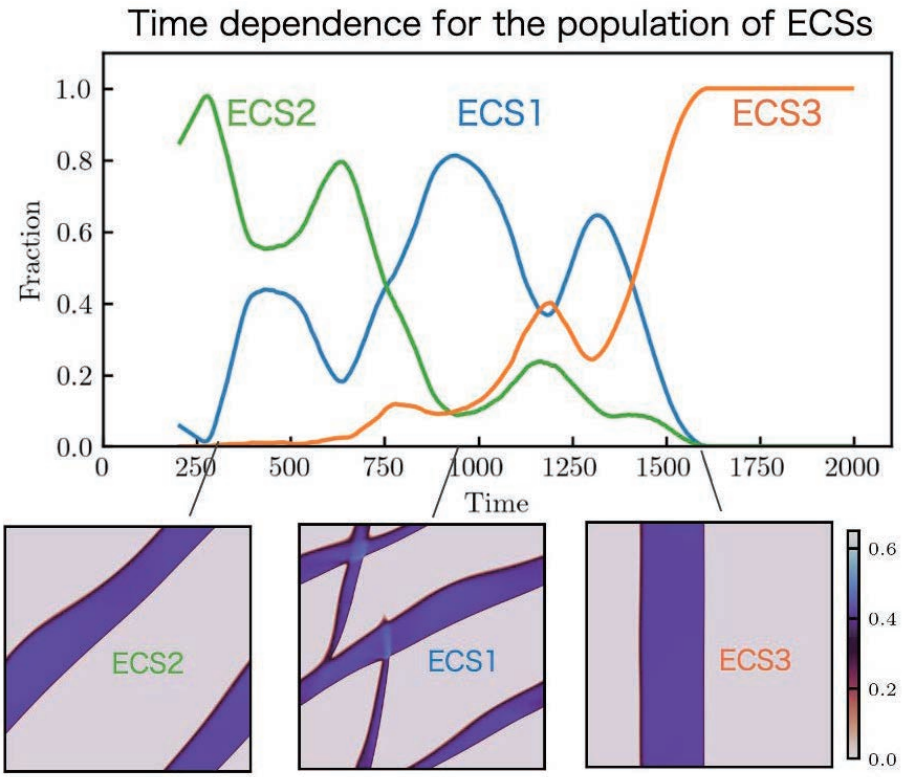
1　はじめに

持続可能社会の実現に向けて，再生可能資源を用いたフレキシブルエレクトロニクス材料の開発が加速しているセルロースナノファイバー（CNF）は，軽量・高強度・生分解性を兼備し，大面積印刷への適用も可能な有望材料である．しかし，インクジェット印刷の乾燥過程ではキャピラリーフローとマランゴニ対流が競合し，ファイバー凝集を伴うロッド配向帯（バンド）やクラスタが形成される[1]ため，導電パターンの解像度が劣化することが課題となっている． このメカニズムとして CNF を含むロッド状コロイド系では蒸発流・マランゴニ流が「実効的な推進力」として働き，アクティブマターに類似した帯状クラスタを誘起するためと考えられる．そこで本研究では，本来自己推進粒子系を記述する Toner-Tu 方程式を拡張し，自己推進項 を外部駆動項 f（蒸発流・マランゴニ流）で置き換えた受動的異方性流体モデルを構築する．これにより，CNF 乾燥パターンの長波長ダイナミクスを連続体レベルで捉えることが可能となる．さらに，連続体モデルで発現する Travelling-wave（TW）クラスタの乱流状態を伴う経時的な変化は，3 種競合 Lotka-Volterra 力学系(CLV3)へ縮約できる. 本研究では CLV3 パラメータを CNF の外部駆動強度や蒸発速度と一対一対応させることで，乾燥条件と界面活性剤濃度からパターン欠陥確率を予測する 定量的設計指針 を提示することを目指す.

2　研究成果

2023 年度に引き続きアクティブ流体モデルを格子 Boltzmann 法（LBM）の D2Q9 モデルに実装した[2]．これによりアクティブマターが密度の低い状態から高い状態になるに従い，低密度の Gas 相，帯状の秩序領域が無秩序な背景を移動する Travelling wave polar cluster (TW) 相，一方向に均一の速度をもつ極性液体の Polar liquid (PL) 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) 相，そして高密度の Solid 相へ相変化することを示した．なかでも TW 相 は，乾燥過程の CNF 膜で観測されるロッド配向帯に対応すると示唆され，凝集の制御や配向帯の形成に有効と考えられる．このため，この TW 相に着目し，Toner-Tu 連続体方程式を低次元の力学系へ縮約した．TW 相では，帯状クラスタが進行方向を切り替えるたびに旧クラスタと新クラスタの前縁が衝突し，局所的に強い圧縮と準乱流が発生を経て，帯状クラスタの進行方向が転換する[3]．複雑な乱流状態を把握するため，観測時間中に観測される異なった方向に進行する 3 状態の進行波を進行波の固有モード(Exact Coherent States, ECS)を考える．この 3 成分の比率ベクトルとして ECS 比率を定義すると，図 1 に示すとおり，ECS 比率の時系列は ECS2 優勢 → (乱流) → ECS 1 優勢 → (乱流) → ECS3 優勢と遷移し，準カオス的遍歴 を示す．この ECS 比率の時系列は，三種 Competition Lotka-Volterra（CLV 3）モデルにより記述することができる. CLV3 軌道は LBM から抽出した ECS 比率の実軌道を定性的に再現し，方向転換が 多種競合メカニズムに支配されることを裏

づける．



【Fig.1】固有軌道集合比率(ECS ratio)の時間依存性

3　まとめと出版実績・予定

LBM による アクティブマターに関する Toner-Tu モデル計算で，進行波クラスタの 方向転換を伴う乱流状態 を観測した．進行波の安定性は，ECS 比率 のカオス遍歴として表現でき，CLV３力学系が定性的挙動を再現した．これらの結果は物理学会にて口頭発表[2][3]を行い，また出版準備中である．次年度は，同一フレームワークをアクティブマターから「外部駆動下の 受動 CNF 系」に切り替え，CLV３パラメータを外部駆動強度へ写像することで，乾燥条件と界面活性剤濃度から欠陥確率を予測する設計指針 を構築する予定である．

4　References

[1] Li Y. et al. “Evaporation-Induced Self-Assembly of Cellulose Nanofiber Inks.” , Adv. Funct. Mater. 34, 2405291 (2024)

[2] 坂本道昭，花崎逸雄，“アクティブマターの協働現象とその不可逆性に対する格子ボルツマン法による解析”，日本物理学会 2024 年次大会，口頭発表

[3] 坂本道昭，花崎逸雄，　“アクティブマター進行波の力学的不安定性に関する縮約モデル”，日本物理学会 2025 春期大会，口頭発表

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),

新 勇介 (京都大学, 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

新興感染症への迅速・効果的な治療薬・診断薬開発は急務である。創薬モダリティは低分子化合物、ペプチド、抗体、細胞療法など多岐にわたるが、親和性と特異性の高い抗体が中心的役割を担う。しかし抗体は結合部位が平坦で凹型エピトープを標的としにくく、製造コストも高い。安価に合成できる低分子化合物はその課題を補える一方、親和性と特異性が劣るため、両者の長所を併せ持つ中分子ペプチドが注目されている。また、ワクチン開発においても mRNA や組換えタンパク質など多様なモダリティが使われ、抗原タンパク質の分子デザインが鍵を握る。本研究は抗体・抗原・ペプチドを題材に、立体構造形成原理と分子認識機構を原子レベルで解明し、その知見を各モダリティの分子設計へ応用することを目的とする。2024 年度は以下の 4 課題に取り組んだ。

① 分子シミュレーションによる抗体/抗原相互作用の解析
② B 細胞レパトアの情報解析
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
④ ドラッグデリバリーシステムのためのナノキャリアの分子設計

2 研究方法、計算方法

■ 分子シミュレーションによる解析

分子動力学（MD）計算は GROMACS 2024 を用い、NPT アンサンブル下で周期境界条件を課した。タンパク質には CHARMM36 m 力場、水モデルには TIP3P を採用し、溶液は 0.15 M NaCl の電解質条件で平衡化した。抗体および抗原の解析には Rosetta を利用した。結合親和性向上を目指し、主鎖の可動性を許容したまま単一変異・多点変異を網羅的にスクリーニングし高性能変異体を提案した。生成された MD トラジェクトリと設計モデルの後解析には、RING、ProDy、MDTraj、MD-TASK、MDAnalysis、PyRosetta、Matplotlib などの Python ツールチェインに加え、自研究室開発の解析スクリプトを用いて、構造ネットワーク、揺らぎ解析、相互作用エネルギー分解などを実施した。

■ 実験測定による解析および物性・機能評価

タンパク質の熱安定性・結合性評価には DSC、DSF、ITC、SPR を用いた。これらから得られる熱力学・速度論データと計算で得られる指標を突き合わせることで、解析戦略の妥当性をフィードバックした。

3 研究成果

① 分子シミュレーションによる抗体/抗原相互作用の解析

- **リン酸化認識抗体の解析**：タンパク質のリン酸化は多様な細胞機能を制御する不可欠なプロセスであり、その破綻はがんを含む数多くの疾患と関連する。リン酸化検出には抗体が広く用いられているが、キナーゼやホスファターゼのような酵素によるリン酸基認識機構が精査されてきた一方、抗体側の詳細な認識原理は十分に解明されていない。そこで本研究では、単一リン酸化 Akt ペプチドを特異的に認識するウサギモノクローナル抗体を二種作製し、その構造・熱力学的特性を評価した。結晶構造解析、部位別熱力学変異解析、MD シミュレーションを組み合わせた結果、一般的なリン酸化結合タンパク質よりも高い親和性と選択性を発揮する独自の認識様式を特定した。さらに、MD シミュレーションにより静的な結晶構造を超え、翻訳後修飾エピトープをめぐる動的な分子認識過程を原子レベルで描出できることを示した。特に、リン酸基周辺の精密な静電・水素結合ネットワークが抗体の卓越した親和性と選択性を生む鍵因子であると結論づけた (Kasahara et al. **JBC** 2024)。
- **広域ウイルス抗原対応型抗体の構造設計**：複数のウイルス抗原を同時に認識し得る抗体を実現するため、立体構造情報に基づいた設計計算を実施した。特に、エピトープ間で保存された特徴を活用し、結合部位表面を再構築する多点変異プロトコルを採用した。現在、設計抗体について結合親和性および中和能の実験的検証を進めており、得られたデータを踏まえて計算モデルを最適化する予定である。

② B 細胞レパトアの情報解析

- **狂犬病ワクチン想起応答における中和抗体の分子基盤**：狂犬病はほぼ 100 % の致死率を示すが、十分量の中和抗体を誘導できれば発症を防げる。そのため現行ワクチンでは複数回の追加免疫が必須とされる。本研究では、追加免疫後に誘導される狂犬病ウイルス糖タンパク質（G）の抗体レパトアを、ポリクローナル血清レベルとモノクローナル抗体レベルの双方で包括的に解析した。追加免疫によって想起された抗体は中和力が劇的に向上し、親水性で比較的平面傾向にある免疫優性エピトープ「サイト III」を主要標的にしていた。特筆すべきは、サイト III 結合抗体の大半が収束的に VH 遺伝子 IGHV3-30 を利用し、非サイト III 抗体に比べてパラトープが短くかつ親水性である点である。これらの物理化学的特徴はサイト III の複雑な地形に適合し、結合親和性の向上に寄与すると考えられる。さらに、重鎖 CDR3 上の複数残基が中和活性獲得の鍵となるアミノ酸残基として同定された。総合的なレパトア解析は、繰り返し免疫によって適応的収束が生じ、高度に最適化された中和抗体が選抜される仕組みを示唆している（Fujisawa et al. **npj Vaccines** 2025）。
- **SARS-CoV-2 由来 B 細胞レパトアにおけるシステイン残基の機能解析**：SARS-CoV-2 感染者由来の B 細胞レパトアデータから、可変領域にシステイン残基を含む抗体配列を抽出し、形成され得るジスルフィド結合の有無と配置を網羅的に解析した。目的は、レパトア中に散在するシステインが抗体の熱安定性、構造柔軟性、抗原認識に及ぼす影響を分子レベルで明確化することである。構造ダイナミクスの評価には分子動力学シミュレーションを用い、野生型のほか、システインをアラニンやセリンに置換した変異体を並列的に解析した。得られた計算指標は、熱変性実験や抗原結合アッセイと照合し、システイン依存的に変動する物性・機能パラメータを特定する予定である。最終的には、アミノ酸置換の効果を高精度で予測する新規計算スコアの確立を目指している。

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

- 抗体の抗原認識部位である CDR を切り出した短い短鎖ペプチドに対する分子動力学計算を実施した。標的としては新型コロナウイルスの抗原タンパク質を認識する中和抗体の抗原認識部位である CDR-H3 を

切り出したペプチド配列を用いた。予想通り、環状化することで、もとの立体構造を取りやすくなることが明らかとなったが、こうした性質はアミノ酸配列に大きく依存していた。さらに、実験による抗原タンパク質との相互作用解析も実施し、CDR-H3 ペプチドのシミュレーション中での二次構造形成能と抗原に対する結合親和性の相関関係の一端を明らかにすることに成功した。

④ ドラッグデリバリーシステムのためのナノキャリアの分子設計

○ 医薬品の体内輸送で用いられるナノキャリアの合理的な設計を目指し、脂質などの非アミノ酸で構成されるポリマーの分子シミュレーションを実施した。適宜、実験データを参照し、計算結果との整合性を確認した。カチオン性物質に基づくナノキャリアは、mRNA ベースの治療法の成功において中心的な役割を果たす。アミンを含む脂質やポリマーは、従来から mRNA を搭載したナノキャリアを作製するために用いられてきたが、物理的・生物学的な不安定性といった課題を残しており、送達効率や治療効果を制限している。アミン以外のカチオンを利用することは、これらの制約を克服する有望な方法になり得るが、十分に検討されていないのが現状であった。本研究では、トリフェニルホスホニウム（TPP）を mRNA 送達のための代替的なカチオン性部分構造として導入し、核酸との複合化に有利な特性を活かすことを試みた。具体的には、アミンを含むカチオン化剤を改変して、従来のアミン基を TPP に置き換えることで、新規の高分子ミセルを作製した。物理化学的・熱力学的・計算科学的アプローチを含む総合的な解析により、TPP への置換が高分子の自己会合、mRNA との結合性、および最終的に得られる mRNA 搭載ミセルの安定性に大きく影響することが明らかにした。実際に静脈内投与を行ったところ、TPP を含むミセルは mRNA のバイオアベイラビリティを著しく高め、固形腫瘍内で効率的なタンパク質産生を可能にした。これらの知見は、アミン基を TPP に置き換えることを強く支持するものであり、mRNA 治療の進展に向けた TPP の潜在的有用性を示唆している（Norimatsu et al. **Materials Horizons** 2024）。

4 発表実績（2023–2024 年度の成果から一部抜粋）

(1) ★黒田大祐, “コンピュータで探る抗体の進化と分子設計の可能性”, 日本大学 第 5 回生命科学科セミナー 2024 年 12 月, 日本大学文理学部, 国内

(2) ★**Daisuke Kuroda**, “Pursuing Broadly Neutralizing Antibodies for Rational Vaccine Design”, Computational Vaccinology Symposium 2024 年 10 月, 東京, 国際

(3) ★**Daisuke Kuroda**, “Exploring antibody evolution through computational and physicochemical approaches ”, The 16th Annual Westin Immunogenicity Seminar, 2024 年 10 月, 東京, 国際

(4) ★黒田大祐, 森山 彩野, 湯本 航平, 安達 悠, 小野寺 大志, 高橋 宜聖, “計算・情報学的アプローチによる SARS-CoV-2 交差中和抗体の分子設計と探索”, 第 2 回新型コロナウイルス研究集会 2024 年 8 月, 東京, 国内, 口頭

(5) ★**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

5　出版実績（2023-2024 年度の成果から一部抜粋）★分子研のスパコンを使用

(1) ★Fujisawa M, Onodera T, **Kuroda D**, Kewcharoenwong C, Sasaki M, Itakura Y, Yumoto K, Nithichanon A, Ito N, Takeoka S, Suzuki T, Sawa H, Lertmemongkolchai G, Takahashi Y. "*Molecular convergence of neutralizing antibodies in human revealed by repeated rabies vaccination*", **npj Vsccines**, 10(1):39 (2025)

(2) ★Kasahara K, Kawade R, Nakakido M, Matsunaga R, Akiba H, Entzminger KC, Maruyama T, Okumura SCJ, Caaveiro JMM, **Kuroda D**, Tsumoto K. "*Unveiling the structural mechanisms behind high affinity and selectivity in phosphorylated epitope-specific rabbit antibodies*", **J Biol Chem**. 300(12):107989 (2025)

(3) **Kuroda D.** "*From Deep Generative Models to Structure-Based Simulations: Computational Approaches for Antibody Design*", **Biopharmaceutical Informatics: Learning to Discover Developable Biotherapeutics** (2025), ISBN: 9781032291673

(4) Yajima H, Anraku Y, Kaku Y, Kimura KT, Plianchaisuk A, Okumura K, Nakada-Nakura Y, Atarashi Y, Hemmi T, **Kuroda D**, Takahashi Y, Kita S, Sasaki J, Sumita H; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Maenaka K, Sato K, Hashiguchi T. "*Structural basis for receptor-binding domain mobility of the spike in SARS-CoV-2 BA.2.86 and JN.1*", **Nat Commun**. 15(1):8574 (2024)

(5) ★Norimatsu J, Mizuno HL, Watanabe T, Obara T, Nakakido M, Tsumoto K, Cabral H, **Kuroda D**, Anraku Y. "*Triphenylphosphonium-modified catiomers enhance in vivo mRNA delivery through stabilized polyion complexation*", **Materials Horizons**, 11(19):4711-4721. (2024)

(6) ★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)

(7) Sulea T, Kumar S, **Kuroda D.** "*Editorial: Progress and challenges in computational structure-based design and development of biologic drugs*", **Frontiers in Molecular Biosciences,** 11:1360267 (2024)

(8) Yamamoto K, Nagatoishi S, Matsunaga R, Nakakido M, **Kuroda D**, Tsumoto K. "Conformational features and interaction mechanisms of V_H H antibodies with β-hairpin CDR3: A case of Nb8-HigB2 interaction", **Protein Science**, 32(12):e4827 (2023)

(9) 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)

(10) 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)

(11) ★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)

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、ジアーン　ジュロン、松岡　和、市野　智也、ゴーライ　サガー、神名　航、六辻　晶大、近藤　翔哉、砂崎　慎之介、山田　蓮、竹内　悠人、上野　和、鈴木　誠也、須田　真一、廣瀬　健（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。当グループで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。加えて、有機金属触媒の配位子を少数のパラメータから構成される解析関数で表現し、パラメータ最適化によって最適配位子を迅速に提案する、バーチャル配位子（Virtual Ligand: VL）法の開発を進めている。本プロジェクトでは、計算科学研究センターの計算資源を利用して、これら手法の更なる開発と、電子移動反応、ルイス酸触媒反応、原子層堆積反応などへの応用を実施した。

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。以下の、電子移動速度の計算法や VL 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

2024 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. 電子移動反応の簡易計算法の開発と応用

電子移動（ET）は化学反応の重要な基礎過程である。Marcus 理論では ET 前後 2 状態のポテンシャルエネルギー曲面（PES）を調和近似し、ET 前後の安定構造から電子移動速度定数 k_{ET} を計算できる。一方で ET 過

程の分子構造変化を含む詳細な解析では PES 交差領域（SX）の計算が必要であり、目的の 2 状態の選択的計算が課題となる。そこで本研究ではエネルギー分割に基づく EDEEL 法を開発してきた。また ET 過程でのドナー・アクセプター周囲の溶媒分子の配向変化による活性化を、溶媒分子を露わに扱わずに考慮する PES 交差領域計算法として Solvent Activation Energy Shift（SAES）法を開発し、ET 過程の定量的解析を目指した。

開発手法では ET 前後 2 状態のエネルギーを式(1)-(2)で計算する。$V_{11}(\mathbf{R})$と$V_{22}(\mathbf{R})$は EDEEL 法による透熱エネルギーである。ベクトル **R** は分子構造を表す。$\Delta E^{\mathrm{i}}_{\mathrm{MM}}(\mathbf{R})$と$\Delta E^{\mathrm{f}}_{\mathrm{MM}}(\mathbf{R})$は移動する電子と移動先との静電相互作用の補正項である。$G^{\mathrm{i}}_{\mathrm{SA}}(x;\alpha_{\mathrm{SA}})(=\lambda^{\mathrm{i}}_{\mathrm{s}}x^2)$および$G^{\mathrm{f}}_{\mathrm{SA}}(x;\alpha_{\mathrm{SA}})(=\lambda^{\mathrm{f}}_{\mathrm{s}}(1-x)^2)$は溶媒分子の配向座標$x(=\alpha_{\mathrm{SA}}x^{\ddagger}_{\mathrm{s}})$の変化による活性化を調和近似で考慮する項である。$\lambda^{\mathrm{i}}_{\mathrm{s}}$と$\lambda^{\mathrm{f}}_{\mathrm{s}}$は溶媒の再配向エネルギー、$x^{\ddagger}_{\mathrm{s}}$は溶媒活性化のみで SX に到達する場合の配向座標である。SAES 法ではパラメータα_{SA}を調節し、ドナー・アクセプターの活性化と溶媒活性化のバランスが異なる SX 構造を系統的に最適化する。

$$V'_{11}(\mathbf{R}) = V_{11}(\mathbf{R}) + \Delta E^{\mathrm{i}}_{\mathrm{MM}}(\mathbf{R}) + G^{\mathrm{i}}_{\mathrm{SA}}(x;\alpha_{\mathrm{SA}}) \quad (1)$$

$$V'_{22}(\mathbf{R}) = V_{22}(\mathbf{R}) + \Delta E^{\mathrm{f}}_{\mathrm{MM}}(\mathbf{R}) + G^{\mathrm{f}}_{\mathrm{SA}}(x;\alpha_{\mathrm{SA}}) \quad (2)$$

開発手法を GRRM プログラムと組合せて、極性が異なる 3 つの溶媒それぞれにおける 9 つのラジカルアニオン内の分子内電子移動に適用し、手法を評価した。ET 前安定構造から EDEEL 法と SAES 法を用いて ET 前後 2 状態を計算し、SX 構造を最適化した。SX を遷移状態とみなし、Marcus 理論の速度式と原子核トンネル効果の補正から k_{ET} を計算した。k_{ET} をα_{SA}に対して極大化して最終的な $k_{\mathrm{ET}}(=k_{\mathrm{calc}})$を求めた。構造最適化には Gaussian16 による UωB97XD/6-31+G(d)レベルの DFT 計算および C-PCM 溶媒和モデルを用いた。

図 1 に示す通り k_{calc} は各溶媒における実験値（図 1 中の Expt.）の傾向を再現した。これにより、EDEEL 法と SAES 法を用いることで溶媒分子を露わに計算することなく、溶媒活性化を考慮した SX 構造を最適化し、ET 過程を詳細かつ簡便に解析可能であることが示された。

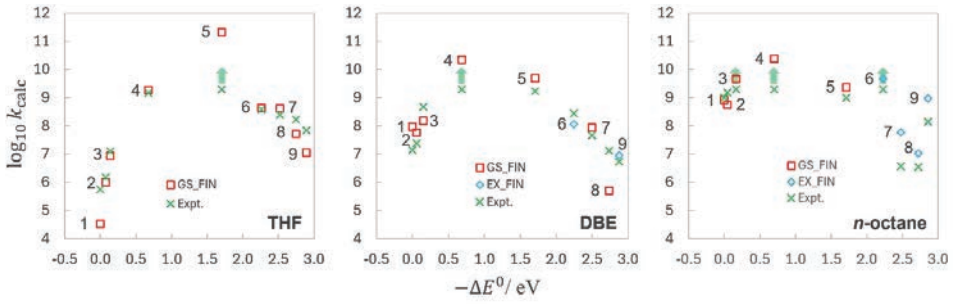


図 1. 反応熱に対する電子移動速度定数の計算値および実験値

B. トリアリールボラン触媒に対するバーチャルボラン（VB）法の開発

これまでに、ホスフィン配位子（PR_3）のインシリコ最適化手法として、バーチャル配位子（VL）法を開発してきた。この手法では、無数に存在する触媒分子を一つ一つ検討するのではなく、量子化学計算により仮想的なモデル分子に設定した電子的および立体的パラメータを連続的に最適化することで、触媒性能を最大化する分子の特徴を効率的に導き出すことができる。本研究では、この VL 法による触媒設計戦略を、ルイス酸触媒として広く用いられているトリアリールボラン触媒に拡張し、「バーチャルボラン（VB）法」として新たに開発することを目指した。

VB 法では、実際のトリアリールボランの分子構造をダミー分子に置き換え、電子エネルギーに電子効果および立体効果に対応するペナルティ関数を加える。この関数により、多様なトリアリールボランの反応性を量子化学計算上で連続的に再現することが可能となる。さらに、VB の電子的性質および立体的性質は、それ

ぞれに対応するパラメータを変更することで独立に調整できる。したがって、これらのパラメータを触媒活性が最大化されるよう数値的に最適化することで、目的とする反応に適した触媒候補を予測することができる。本研究では、トリアリールボランの反応性を再現可能なダミー分子、ペナルティ関数、および対応パラメータのスクリーニングを実施した。さらに、パラメータの数値最適化における内部パラメータのチューニングも、量子化学計算を繰り返し実行することで実施した。これらは、GRRM23 および Gaussian16 プログラムを用いて実施した。

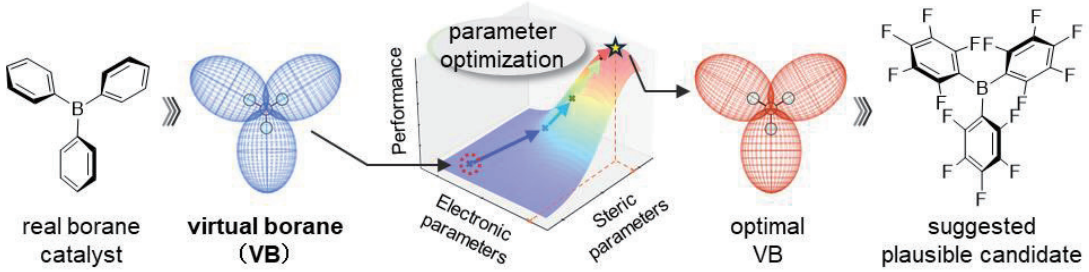


図 2. バーチャルボラン（VB）法の概要

VB 法の精度は、トリアリールボラン触媒を用いたトロポンの分子間環化反応におけるエネルギーダイアグラムを再現することで検証した。さらに、シリル基転移反応において活性化障壁を最小化するよう、VB のパラメータの最適化計算を実施した。その結果、実験報告と一致する触媒を再現しただけでなく、より高い性能を示す触媒の予測にも成功した。

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

化学気相成長（CVD）法は、化学反応を利用して薄膜を成形する方法であり、産業的にも幅広く用いられている。中でも原子層堆積（ALD）法は、2 種類以上の前駆体を交互に導入、排気し、その操作を繰り返すことで成膜を原子単位で制御することができる。その高度な制御能と均一性から、本手法は半導体やフォトニクスデバイスの製造、バイオコーティングなどに応用されている。ALD 法の欠点として、成膜速度が遅い点や前駆体の種類が限られる点などが挙げられる。この問題を解消するため、近年では吸着反応がより容易である錯体型の前駆体の開発が盛んに行われている。しかし、ALD 法を含めた成膜技術において、成膜過程の詳細は未知であることから前駆体の設計は困難であり、また候補となる配位子も膨大に存在する。そこで、前駆体の反応性を導出し、成膜過程の詳細を解明できる理論的手法の開発が求められている。そこで本研究では、AFIR 法と機械学習力場（NNP）を組み合わせて薄膜形成シミュレーションを行い、得られた反応経路ネットワークを用いて薄膜形成過程の反応解析を実施した。

初期検討として、トリメチルアルミニウム（TMA）二量体の OH 終端 Si(001)表面上における反応経路探索を実施した。Si(001)結晶を 8 層かつ *p*-(4×4)に拡張し、NNP と GRRM プログラムにより最適化した後、上層を OH 終端、下層を H 終端してスラブモデルを作成した。スラブモデルの表面緩和を行った後、TMA 二量体 1 分子を表面上に配置し、初期構造の最適化後、反応経路探索を実施した。エネルギー、勾配計算には NNP の一つである Preferred Potential（PFP）の v6.0.0、PBE/PAW+U レベルをベースとした CRYSTAL モードを用いた。PFP を提供している Matlantis 上で general interface を介して GRRM プログラムに接続し、探索を実施した。反応経路探索には開発者版 GRRM プログラムを使用し、RCMC による反応速度論に基づいた効率探索を実施した。探索での設定温度は、実験条件に基づき 250 ℃に設定した。反応経路探索では、スラブモデル

の中心部分に前駆体を凝集させるバイアスポテンシャルを課した。得られた反応経路ネットワーク上の安定構造及び近似遷移状態構造に対して、SIESTA プログラムにより PBE/DZP-D2 で一点計算を実施した。本研究では、SIESTA による DFT 計算において計算科学研究センターを用いた。

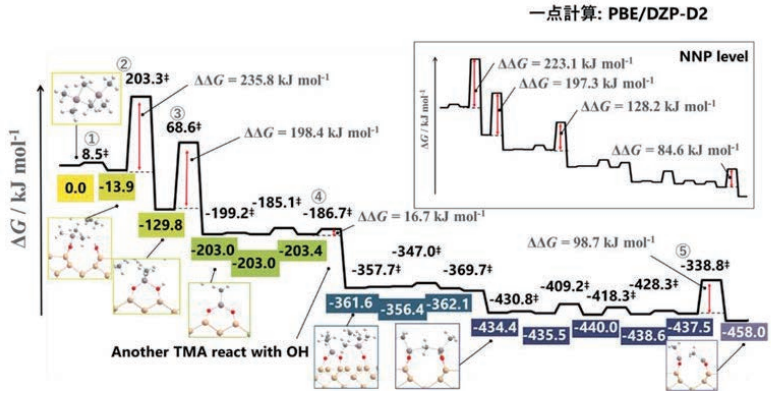


図 3. 反応経路ネットワークから抽出した初期構造から最終生成物までの速度論的に最も有利な経路（NNP レベル、枠内）およびその経路を DFT で一点計算した結果

得られた反応経路ネットワークから、TMA 二量体の吸着過程が律速段階であることが明らかとなった。また、反応の後半である TMA 単量体の表面反応は、TMA 二量体の初期表面反応とは異なる機構で進行することが明らかとなった。各反応段階を可視化したところ、まず TMA 二量体の吸着反応が進行し、それと同時に TMA 単量体が生成することが分かった。その後、周囲の OH 基と相互作用し、CH_3 が脱離した後に Al-OH-Si 中の H が脱離することで、三配位構造の生成が確認された。同様に、反応した TMA が周囲の OH 基と相互作用して CH_3 が脱離することで、O 原子間を Al 原子で跨ぐ構造が確認された。続く TMA 単量体の吸着反応では、既に吸着サイト周辺の OH 基が存在しないことから、周辺の OH 基と相互作用なく反応が進行することが確認された。前述の三配位構造と得られた三配位構造間で、CH_3 を跨いだ新たな構造が障壁なく生成し、架橋していない CH_3 が周辺の OH 基中の H と反応することで最終構造が得られた。

4　発表実績または予定

[1]★ポスター発表, ○六辻晶大, 斉田謙一郎, 前田理：「Theoretical analysis of electron self-exchange reactions of transition metal complexes by an energy decomposition and extrapolation scheme and potential crossing optimization」The JCS8 Executive Committee, The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry (2024 年 6 月, 札幌). [2]★ポスター発表, ○六辻晶大, 前田理：「Theoretical analysis of intramolecular electron transfer reactions by an energy decomposition and extrapolation scheme and potential-crossing geometry optimization」ICReDD, The 8th ICReDD International Symposium + The Rising Star Program (2024 年 10 月, 札幌). [3]★ポスター発表, ○六辻晶大, 前田理：「エネルギー分割外挿法および溶媒活性化を考慮したポテンシャル交差構造最適化による分子内電子移動反応の解析」量子化学探索研究所, シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2024」(2024 年 9 月, 京都). [4] ★ポスター発表, ○六辻晶大, 前田理：「エネルギー分割外挿法およびポテンシャル交差構造最適化による電子移動反応の理論解析：有機分子内電子移動反応への適用」分子科学会, 第 18 回分子科学討論会(2024 年 9 月, 京都). [5]★ポスター発表, K. Hirose, W. Matsuoka, S. Maeda, Development of Virtual Lewis Acid for in silico Design of Lewis Acid Catalyst, The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry, PII-22, Sapporo, June 2024. [6]★ポスター発表, K. Hirose, W. Matsuoka, S. Maeda, Virtual Lewis Acid Strategy for In Silico Design of Boron-Based Lewis Acid Catalyst, The 2nd

List Platform Symposium, 22, Sapporo, August 2024. [7]★ポスター発表, K. Hirose, W. Matsuoka, S. Maeda, Application of Virtual Ligand Strategy for Design of Boron-Based Lewis Acid Catalysts, The 4th Akira Suzuki Awards Ceremony & the 8th ICReDD International Symposium, 18, Sapporo, October 2024. [8]★ポスター発表, 廣瀬健, 松岡和, 前田理, ルイス酸触媒の設計に向けたバーチャルルイス酸の開発, 第 26 回理論化学討論会, P321, 筑波, 2024 年 5 月. [9]★ポスター発表, 廣瀬健, 松岡和, 前田理, In Silico Optimization Strategy for Boron-Based Lewis Acid Catalyst Using Virtual Lewis Acid, The 15th CSE Summer School & The 12th ALP International Symposium, p8, 北海道, 2024 年 8 月. [10]★ポスター発表, 廣瀬健, 松岡和, 前田理, バーチャルルイス酸を用いたトロポンの付加環化反応の解析と触媒最適化への応用, 第 14 回量子化学スクール, P-9, 愛知, 2024 年 12 月. [11]★ポスター発表, 近藤翔哉, 前田理, 反応経路ネットワークに基づく薄膜形成過程の理論的解析, 第 18 回分子科学討論会, 京都, 9 月 18 日 2024. (分子科学会優秀ポスター賞)

5　出版実績または予定

[1] A. K. Jaiswal, B. B. Skjelstad, S. Maeda, D. C. Y. Huang, Mechanistic Exploration of N-Heterocyclic Carbene Boranes as the Hydrogen Atom Transfer Reagent in Selective Hydrodefluorination Reactions., *ACS Catal.*, **2024**, *14*, 17547–17555. [2] S. Maeda, H. B. Schlegel, Tools for exploring potential energy surfaces., in V. Blum, T. L. Windus, et al., Roadmap on methods and software for electronic structure based simulations in chemistry and materials., *Electron. Struct.*, **2024**, *6*, 042501. [3] W. Matsuoka, T. Oki, R. Yamada, T. Yokoyama, S. Suda, C. M. Saunders, B. B. Skjelstad, Y. Harabuchi, N. Fey, S. Iwata, S. Maeda, Virtual Ligand-Assisted Optimization: A Rational Strategy for Ligand Engineering., *ACS Catal.*, **2024**, *14*, 16297-16312. [4] R. K. Raut, S. Matsutani, F. Shi, S. Kataoka, M. Poje, B. Mitschke, S. Maeda, N. Tsuji, B. List, Catalytic asymmetric fragmentation of cyclopropanes., *Science*, **2024**, *386*, 225-230. [5] T. Sugimura, R. Yamada, W. Kanna, T. Mita, S. Maeda, B. Szarłan, H. Shigehisa, Annulation producing diverse heterocycles promoted by cobalt hydride., *ACS Catal.*, **2024**, *14*, 15514-15520. [6] K. Kubota, S. Kawamura, J. Jiang, S. Maeda, H. Ito, Mechanochemical generation of aryl barium nucleophiles from unactivated barium metal., *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 17453-17459. [7] A. K. Jaiswal, P. Saha, J. Jiang, K. Suzuki, A. Jasny, B. M. Schmidt, S. Maeda, S. Hecht, C.-Y. Dennis Huang, Accessing a Diverse Set of Functional Red-Light Photoswitches by Selective Copper-Catalyzed Indigo N-Arylation., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 21367-21376. [8] S. Nakatsuka, S. Akiyama, Y. Harabuchi, S. Maeda, Y. Nagata, Tetraborylation of p-Benzynes Generated by the Masamune–Bergman Cyclization through Reaction Design Based on the Reaction Path Network., *JACS Au*, **2024**, *4*, 2578–2584. [9] Y. Nagahata, M. Kobayashi, M. Toda, S. Maeda, T. Taketsugu, T. Komatsuzaki, An encompassed representation of timescale hierarchies in first-order reaction network., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2024**, *121*, e2317781121. [10] Z. J. Wang, S. Wang, J. Jiang, Y. Hu, T. Nakajima, S. Maeda, S. L. Craig, J. P. Gong, Effect of the Activation Force of Mechanophore on Its Activation Selectivity and Efficiency in Polymer Networks., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 13336–13346. [11] K. Watanabe, K. Shibata, T. Ichino, Y. Ide, T. Yoneda, S. Maeda, Y. Inokuma, Strain-Based Design, Direct Macrocyclization, and Metal Complexation of Thiazole-Containing Calix[3]pyrrole Analogues., *Inorg. Chem. Front.*, **2024**, *11*, 3548-3554. [12] Y. Harabuchi, T. Yokoyama, W. Matsuoka, T. Oki, S. Iwata, S. Maeda, Differentiating the Yield of Chemical Reactions Using Parameters in First-Order Kinetic Equations to Identify Elementary Steps That Control the Reactivity from Complicated Reaction Path Networks., *J. Phys. Chem. A*, **2024**, *128*, 2883–2890. [13] K. Miyajima, T. Nagata, F. Mafune, T. Ichino, S. Maeda, T. Yoshinaga, M. Miura, T. Hayashi, Size-dependent reactivity of Rh cationic clusters to reduce NO by CO in gas phase at high temperatures., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2024**, *26*, 13131-13139. [14] S. Nagami, R. Kaguchi, T. Akahane, Y. Harabuchi, T. Taniguchi,

K. Monde, S. Maeda, S. Ichikawa, A. Katsuyama, Photoinduced dual bond rotation of a nitrogen-containing system realized by chalcogen substitution., *Nat. Chem.*, **2024**, *16*, 959–969. [15] S. R. Mangaonkar, H. Hayashi, W. Kanna, S. Debbarma, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, γ-Butyrolactone Synthesis from Allylic Alcohols Using the CO2 Radical Anion., *Precis. Chem.*, **2024**, *2*, 88–95. [16] T. Ito, S. Maeda, Y. Harabuchi, Exploring Downhill Bifurcations in [3, 3]-Sigmatropic Rearrangement by Finding Transitions from an Uphill Bifurcation to a Downhill Bifurcation., *J. Chem. Theory Comput.*, **2024**, *20*, 2049–2057. [17] H. Okada, S. Maeda, On Accelerating Substrate Optimization Using Computational Gibbs Energy Barriers: A Numerical Consideration Utilizing a Computational Data Set., *ACS Omega*, **2024**, *9*, 7123–7131. [18] Y. Shiratori, J. Jiang, K. Kubota, S. Maeda, H. Ito, Ring Expansion of Cyclic Boronates via Oxyboration of Arynes., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 1765–1770. [19] K. Kubota, J. Jiang, Y. Kamakura, R. Hisazumi, T. Endo, D. Miura, S. Kubo, S. Maeda, H. Ito, Using Mechanochemistry to Activate Commodity Plastics as Initiators for Radical Chain Reactions of Small Organic Molecules., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 1062–1070. [20] Y. Li, B. Xue, J. Yang, J. Jiang, J. Liu, Y. Zhou, J. Zhang, M. Wu, Y. Yuan, Z. Zhu, Z. J. Wang, Y. Chen, Y. Harabuchi, T. Nakajima, W. Wang, S. Maeda, J. P. Gong, Y. Cao, Azobenzene as a photoswitchable mechanophore., *Nat. Chem.*, **2024**, *16*, 446–455. [21]★K. Hirose, S. Maeda, W. Matsuoka, Conceptual Expansion of the Virtual Ligand Strategy toward the Design of Triarylborane Catalysts., *ChemRxiv*, **2025**. [22]★A. Mutsuji, S. Maeda, Energy shift method for electron transfer analysis via seam-of-crossing optimization., (to be submitted).

電極触媒および光触媒による小分子活性化の機構解明と速度論データの予測について

Elucidation of the mechanism of small molecule activation by electrocatalysts and photocatalysts and prediction of kinetic data

○伊勢川 美穂（京都大学理学研究科）

1. 研究目的

1.1 グラフェン量子ドットにおけるスピン密度と O_2 吸着の相関

燃料電池の高効率化と耐久性の向上には、酸素還元反応（ORR）を促進する高性能な電極触媒の開発が不可欠である。従来の白金系触媒は高価かつ腐食に弱く、持続可能な社会の実現には、代替可能な安価で安定な炭素材料の触媒開発が求められている。中でもグラフェン量子ドット（GQD）は、サイズやエッジ構造、ドーピング、欠陥の導入により電子・スピン状態が制御可能であり、ORR 活性に寄与する可能性が高い。本研究では、GQD の構造変化がスピン密度および O_2 吸着に与える影響を密度汎関数理論（DFT）により明らかにし、スピン状態を活用した高活性炭素触媒設計に向けた指針を得ることを目的とする。

1.2 Mn-mesbpy complex による電気化学的二酸化炭素還元：配位子置換による酸化還元特性の調整とメカニズムの切り替え

地球温暖化の主因である CO_2 排出量の削減は喫緊の課題であり、その有効な対策として CO_2 の電気化学的還元が注目されている。特に、Mn 錯体は安価かつ高選択的な触媒として有望だが、配位子の電子的性質が反応性や反応経路に与える影響の理解は未だ不十分である。本研究では、Mn–mesbpy 錯体に電子供与性および電子求引性置換基を導入した際の反応機構の変化や律速段階への影響を、密度汎関数理論（DFT）により系統的に解析する。具体的には、CO_2 との結合親和性、各還元段階の熱力学的安定性、ならびにエネルギー障壁を定量的に評価し、最も低い還元電位を示す錯体と反応速度との相関を明らかにすることを目指す。これにより、高効率かつ選択的な CO_2 還元触媒の合理的設計に向けた分子レベルでの知見を提供する。

2. 研究方法, 計算方法

1.2 グラフェン量子ドットにおけるスピン密度と O_2 吸着の相関

構造最適化は、分散補正を加えた ωBP97X 機能（ωBP97X-D）を用いて、全ての原子に対して拘束条件なしで実施した。ωBP97X 機能は、短距離では 22%、長距離では 100% の Hartree-Fock 交換項を含むレンジ分離型機能であり、グラフェンと芳香族分子間の相互作用の解析に適している。基底関数としては、すべての原子に対して 6-311+G(d,p) を用いた。水溶液中での溶媒効果を考慮するため、SMD 暗黙溶媒モデルを用い、誘電率には水の値（ε = 78.3553）を採用した。数値積分には、99 の放射方向シェルおよび各シェルあたり 590 の角度点からなるプルーニンググリッドを使用した。振動数解析も同一レベルの理論に基づいて実施し、零点振動エネルギー補正のための極小構造であることを確認した。熱補正は 298.15 K、1 気圧において計算した。スピン密度および軌道エネルギーも、構造最適化と同一の基底関数を用いて評価した。

2.2 Mn-mesbpy complex による電気化学的二酸化炭素還元：配位子置換による酸化還元特性の調整とメカニズムの切り替え

構造最適化は拘束条件なしで行い、密度汎関数には M06-L を採用した。この汎関数は、Re および Mn 錯体における CO_2還元反応の理論研究において有効であることが報告されている。遷移金属である Mn 原子には Stuttgart/Dresden（SDD）基底関数および対応する有効芯ポテンシャルを適用し、それ以外の原子には 6-31G(d)基底関数を用いた。溶媒効果は SMD モデルにより取り入れ、アセトニトリル中（誘電率 35.688）での反応場を模擬した。数値積分は 99 の放射シェルと各シェルあたり 590 の角度点からなる細かい格子を用いて実行した。すべての金属錯体に対して波動関数の安定性を確認し、得られたエネルギーの信頼性を担保した。構造最適化後、振動解析を同一の理論レベルで行い、各静的構造が極小点または遷移状態であることを確認した。熱力学補正は温度 298.15 K、圧力 1 atm で評価した。遷移状態の接続関係は“擬似”IRC 計算により確認し、前後 20 ステップの IRC 計算の結果を再最適化することで隣接する極小構造を同定した。最終的なエネルギー評価は、Mn 原子に SDD 基底関数、他の原子に 6-311+G(d,p)基底関数を用いて再計算し、SMD 溶媒モデルを適用して溶媒効果を考慮した。

3. 研究成果

3-1 グラフェン量子ドットにおけるスピン密度と O_2 吸着の相関

窒素および五員環を導入したグラフェン量子ドット（GQD）をモデルとし、スピン密度の局在と酸素吸着の関係を検討した。その結果、O_2吸着は窒素や五員環によるスピン局在によって促進されることが明らかとなった。特にジグザグエッジにこれらが存在する場合に吸着が生じ、アームチェア型では吸着が見られなかった。O_2吸着エンタルピーの最大値は約 0.5 eV であり、実験値とよく一致する。また、サイズ、エッジ構造、窒素、五員環のいずれか単独ではなく、それらの組合せによりスピンと吸着特性が決定されることが示された。

3.2 Mn-mesbpy complex による電気化学的二酸化炭素還元：配位子置換による酸化還元特性の調整とメカニズムの切り替え

–CH_3や–OH などの電子供与性基、–H のような中性基、–F といった中程度の電子求引性基を持つ錯体は、2 電子還元状態で CO_2と結合可能であり、効率的な触媒サイクルを実現する。一方で、–CF_3や–CN といった強い電子求引性基を導入した錯体では、初期の還元は容易になるものの、同じ還元状態では CO_2と結合できず、追加の 1 電子還元が必要となる。その結果、これらの錯体は 3 電子還元を必要とし、エネルギー効率が著しく低下することが示された。以上の結果より、電子供与性あるいは中程度の電子求引性置換基を有する Mn 錯体が、エネルギー効率の観点から優れた CO_2還元触媒となりうることが明らかとなった。本研究の成果は、Mn を基盤とした分子触媒の設計において、効率的かつ実用的な触媒性能を実現するための重要な指針を提供する。

4. 出版実績または予定

★(1) “Electrochemical CO_2 Reduction by Mn-Mesbpy Complex: Tuning Redox Properties and Mechanistic Switching Via Ligand Substitution” Miho Isegawa, Available at SSRN

(2) “Pentagon-Rich Caged Carbon Catalyst for the Oxygen Reduction Reaction in Acidic Electrolytes”, G. Chen, M. Isegawa, T. Koide, Y. Yoshida, K. Harano, K. Hayashida, S. Fujita, K. Takeyasu, K. Ariga and J. Nakamura, Angew. Chem. Int. Ed. 136, pp. e202410747

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、野田 祐太、今井 瑚子、小尾 淳貴、（静岡県大薬）
渡邉 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、竹内 伶旺、新村 万緒（慶應大院薬）

1 研究目的

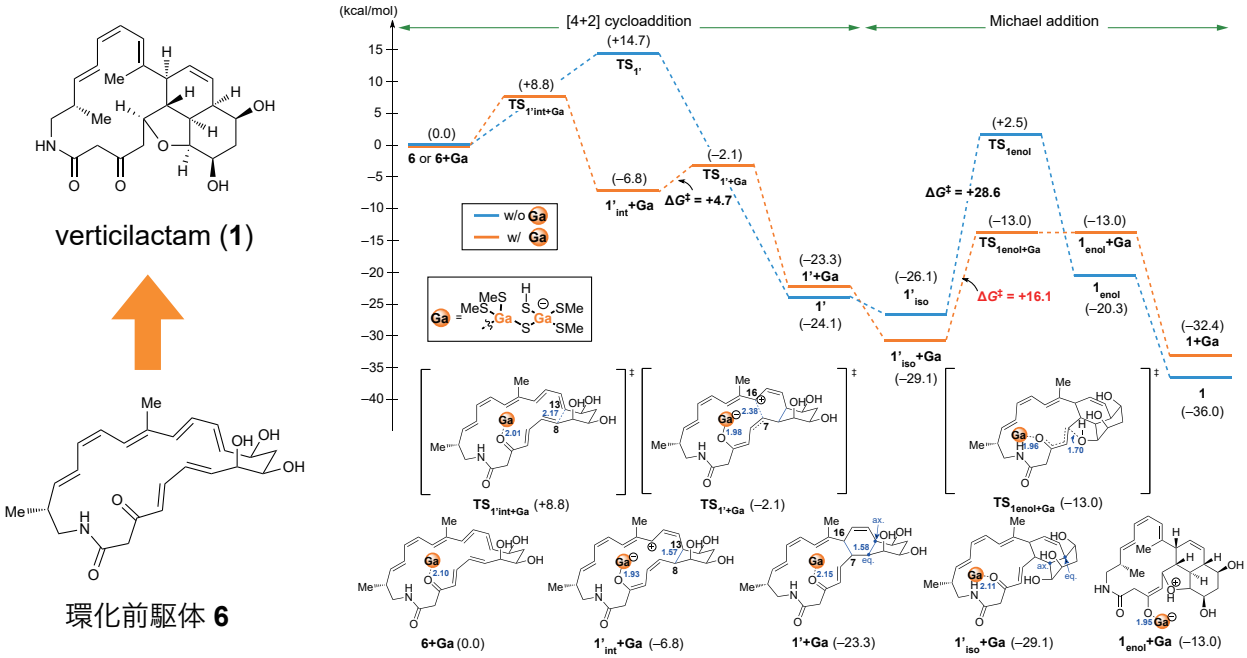
本研究では強力かつ選択的な結合形成反応を実現するための新たな分子活性化法の確立を目指す。実験化学と理論計算の協奏により、多様な元素の特性を活用した詳細な分子メカニズムを明らかにする。

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ωB97X-D, M06-2X 系、B3LYP、CAM-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 鉄硫黄タンパク質が触媒する [4+2] 環化付加反応の機構



理化学研究所の高橋俊二博士、鄭宇博士らとの共同研究により、放線菌の二次代謝産物である verticilactam (**1**) の生合成におけるオクタリン骨格形成に関わる [4+2] 環化付加反応を触媒する酵素遺伝子および反応機構を明らかにした。実験的にホウレンソウフェレドキシン (Fd) なども同様の [4+2] 環化付加反応を触媒した

ことなどから、酵素分子内の鉄硫黄クラスターが活性中心であるとされた。さらに Lewis 酸性としての機能を検証すべく、鉄原子からガリウム原子へと置換した Fd (GaFd) を調製し、GaFd が同様に [4+2] 環化付加反応の触媒活性を有していることを実証した（大阪大学・栗栖源嗣教授グループ）。

本生合成に関して密度汎関数理論計算を行った。環化前駆体 **6** について、まず酵素非存在下における環化付加反応を検討したところ (@M06-2X/6-311+G**/CPCM(water))、[4+2] 環化付加反応は **1** を与える立体選択性で、協奏的に非同期遷移状態にて進行することが明らかとなった。また続く oxy-Michael 付加段階において高い活性化エネルギーが必要であった。一方、酵素存在下モデルとしてガリウム硫黄クラスターの配位した錯体にて同様の反応を検討した。その結果、[4+2] 環化付加反応は段階的に進行し、その活性化エネルギーは大きく低下した ($\Delta G^{\ddagger}$=+8.8 kcal/mol)。さらに、続く oxy-Michael 付加段階の活性化エネルギーも大きく低下し、酵素存在下にて **1** が効率よく合成される実験結果などを良く再現する結果であった。

3.2 アルキン挿入型キノリン 3 量体 Enl-TQ の光物性解明

以前我々のグループが報告した大環状キノリン 3 量体 TriQuinoline (TQ) の TFA 塩は非発光性であった [*Nat. Commun.* **2019**]。しかしながら、キノリン環同士を連結するユニットとしてアルキンを採用した Enlarged-TriQuinoline (Enl-TQ) は、55%という高い蛍光量子収率で青色発光を示すことが明らかとなった。そこで、TD-DFT 計算によってこの興味深い発光メカニズムの解明を目指した。発光波長は実験値と計算値（@CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) with SMD(acetonitrile) option）が厳密に一致し、その基底状態と最低励起一重項状態における最安定構造を比較すると、励起状態においてアルキンユニットの比較的容易な伸縮によって C_{3h} 対称性の破れが確認された。これに伴って、フロンティア軌道の縮退が解かれ、遷移双極子モーメントの相殺が解消されたことによって禁制遷移が許容され、強発光に至ったことが示唆された [under revision]。

3.3 大環状キノリン 4 量体 *i*-TEQ の計算化学的物理化学的特性の解析

以前報告したキノリン 4 量体 TEtraQuinoline (TEQ) [*J. Am. Chem. Soc.* **2024**] の連結位置異性体である *iso*-TEQ (*i*-TEQ) をデザインした。*i*-TEQ は骨格自体が D_2 対称性を示すキラル分子であり、μ と m が平行であることからより高い g_{lum} の獲得に有利であることが TD-DFT 計算（@CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) with SMD(dichloromethane) option）により示唆され、実験的にも対応する TEQ よりもワンオーダー高い g_{lum} 値を示すことを明らかにし、CPL 分子としてより有望であることを示した。加えて、その反転障壁は TEQ と同様に極めて高いこと、プロトンや Pd, Co, Cu などのカチオンに応答してキノリン窒素の孤立電子対同士の反発が解消され、反転障壁が低下することを実験的ならびに計算化学的に示した（@B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)-SDD(Pd, Co, Cu)）（発表実績 3）。

4 発表実績または予定

[1] ★ Zheng, Y.; Sakai, K.; Watanabe, K.; Takagi, H.; Sato-Shiozaki, Y.; Misumi, Y.; Miyanoiri, Y.; Kurisu, G.; Nogawa, T.; Takita, R.; Takahashi, S.* *Nature Commun.* **2024**, *15*, article number 5779. (10.1038/s41467-024-50142-1)

[2] Kobayashi T.; Xu W.; Kumagai N.* *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2024**,*83* , 386–394. (10.5059/yukigoseikyokaishi.83.386)

[3] ★ Yagami, R.; Xu W.; Kobayashi T.; Nagata Y.; Kumagai N.* *Chem. Sci.* **2025**, in press. (10.1039/d5sc02937f)

新規不斉触媒の開発研究と機構解析および機械学習への適用

Research and development of novel asymmetric catalysts and their application to mechanistic analysis and machine learning

○中村　修一、安川　直樹、小倉　和樹、飯塚　夕夏（名古屋工業大学）

1　研究目的、内容

不斉有機分子触媒および遷移金属錯体触媒の新規創製は、近年の有機合成化学における重要な研究課題である。本研究では、本計算機資源を活用することにより、新たな不斉触媒の設計を行い、加えて新反応の開発、設計した触媒の構造および機能の解明を目指す。さらに、機械学習を導入することで、統計的手法に基づく効率的な不斉触媒設計にも取り組む。これにより、実験と計算を融合させた革新的な触媒開発の実現を図る。

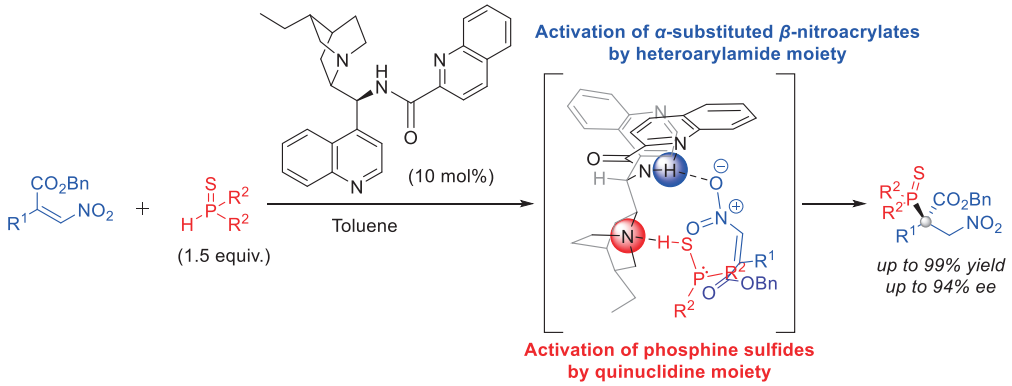
2　研究方法、計算方法

新たに設計・合成した不斉触媒について、量子化学計算により構造最適化を行い、触媒活性との相関を解析した。また、得られた立体選択性の発現機構の解明にも取り組んだ。計算には Gaussian 09 および Gaussian 16 プログラムを用い、密度汎関数理論（DFT）計算を実施した。具体的には、B3LYP、M06-2X などの汎関数を用い、6-311+G**、LANL2DZ、SDD、def2-SVPP といった基底関数を適宜選択し、SMD や IEFPCM などの溶媒和モデルを併用して構造および反応性の解析を行った。さらに、機械学習を導入することで、従来の経験則では見出しにくい新規触媒の設計にも取り組んだ。

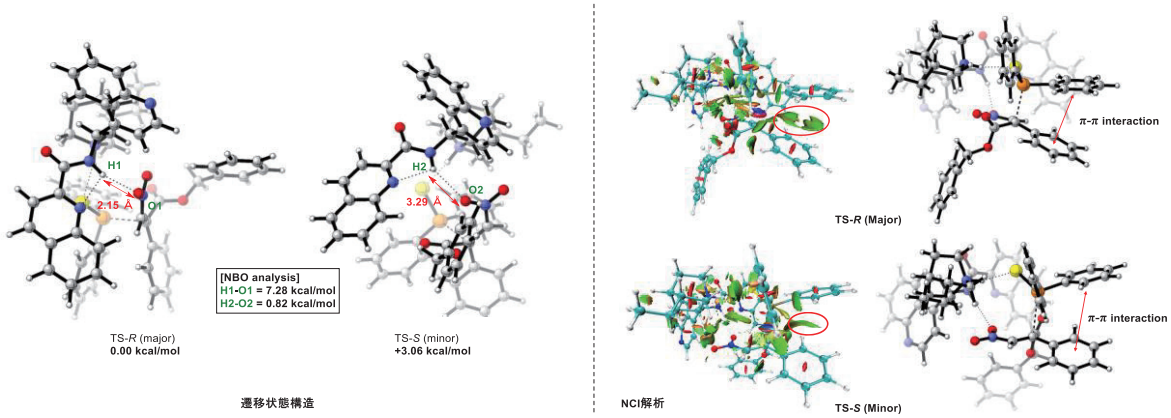
3　研究成果

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ホスフィンスルフィド類のβ-ニトロアクリル酸エステルン類への不斉求核付加反応の開発を行った（下図）。

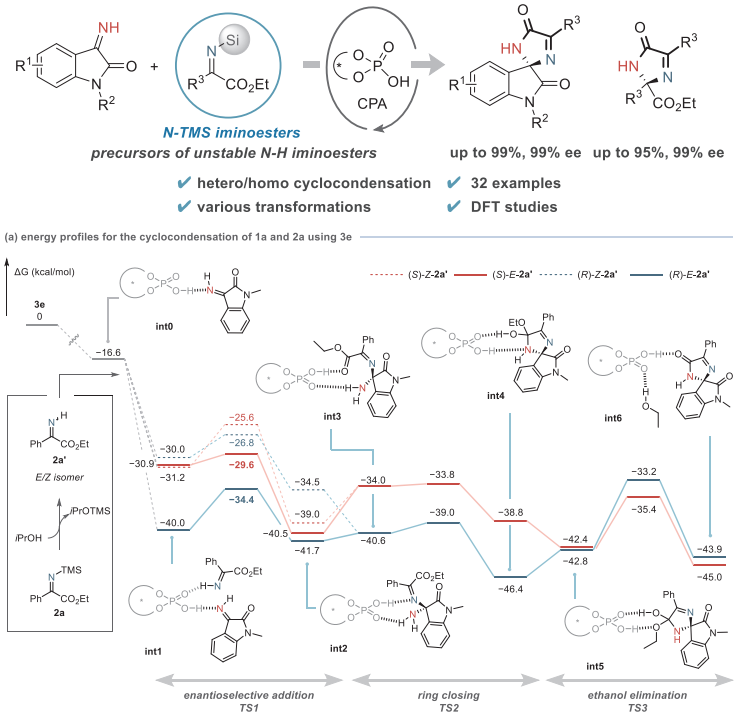


高エナンチオ選択的に反応が進行する条件を発見し、その立体選択性の発現機構の解明を量子化学計算で行った。その結果、ヘテロアレーンカルボニル基が効果的に機能し、求電子剤、求核剤双方を活性化する二重活性化型触媒であることが明らかとなった。また、NBO 解析、NCI 解析を行うことで、相互作用エネルギ状態の解析を行い反応機構を明らかにした（次ページ図）。



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N-シアノイミンを求核として用いる不斉付加反応を検討した（右図）。触媒として光学活性なキラルリン酸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、リン酸部分が効果的に反応を活性化してい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（右図）。

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

★新規不斉触媒の創製と四置換不斉炭素構築の開発、中村修一、第 134 回触媒討論会 2024 年 9 月 18 日

他５０件の学会発表

5　出版実績または予定

★Photocatalytic Strategy for Decyanative Transformations Enabled by Amine-Ligated Boryl Radical, Yuto Yoshida, Waka Okada, Kazutake Takada, Shuichi Nakamura,* Naoki Yasukawa*, *Organic Letters* **2025**, *27*, 2542-2547

★Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Synthesis of 2,2-Disubstituted 2,3-Dihydro-4-Quinolones from Isatins and 2'-Aminoacetophenones, Hidenori Andatsu, Yuto Terashima, Rio Kawamura, Yoichiro Matsuda, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Naoki Yasukawa,* Shuichi Nakamura*, *Organic Letters* **2025**, 27, 258-263.

★Asymmetric Conjugate Addition of Phosphine Sulfides to α-Substituted β-Nitroacrylates Using Cinchona Alkaloid Amide Catalysts, Kosei Miyake, Akane Iwamura, Kazuki Fujita, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Naoki Yasukawa, Shuichi Nakamura*, *Organic Letters* **2024**, 26, 8233-8238.

★Organocatalytic Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-4*H*-imidazol-4-ones via Cyclocondensations of *N*-Silyl Iminoesters, Kazuki Ogura, Shota Ando, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura*, *ACS Catalysis* **2024**, *14*, 13792-13799.

α-Ca_2SiO_4結晶の構造不規則化に基づく遷移金属・希土類元素の固溶形態および分子構造の解析

Molecular Structure Simulation of α-Ca_2SiO_4 Crystal Incorporating Transition-metal and Rare-earth Elements based on Complex Ionic Distribution Mechanism

○鈴木　賢紀（大阪大学）

1　研究目的

持続可能社会の実現のために再生可能エネルギーの利用拡大が必要であるが，発電設備，電気自動車等の普及にはレアメタルの安定供給が不可欠である．一方，金属製造プロセスや産業廃棄物の燃焼処理から生じるスラグには易酸化性のレアメタル元素（Cr, V, 希土類）が含まれるが，効率的な回収方法は未確立である．

著者は，ケイ酸系の鉱物相であるダイカルシウムシリケート（Ca_2SiO_4）の高温相(α)が異種元素を高濃度に固溶する性質に着目して，廃棄物溶融スラグ中に α-Ca_2SiO_4 化合物を共存させ，スラグ中のレアメタル元素を同化合物へ濃縮し，湿式処理と組み合わせてレアメタル元素を効率的に回収する新たな資源再生プロセスを想起する．そこで，α-Ca_2SiO_4 結晶に対する遷移金属（Cr, V 等）および希土類（REE）元素の固溶機構および分子構造を解明し，構造安定性の観点から各元素の固溶度を評価することを本課題の目的とする．

著者はこれまで, 鉄鋼製造プロセスの溶銑脱リン工程で溶融スラグ中に生成する α-Ca_2SiO_4 化合物の結晶構造と異種元素の固溶度の関係に注目し. 第一原理計算によって異種元素を含む α-Ca_2SiO_4 結晶の構造最適化状態を評価した結果，異種元素が固溶すると Ca^{2+}や$[SiO_4]^{4-}$錯体が本来の配置から不規則に変位することを見出した[(1)]．この性質はイオン間結合の不均衡による過剰エネルギーを減少させようとする構造緩和に由来する．ただし，複数の価数を持つ遷移金属や，大きなイオン径を持つ希土類元素の固溶形態は不明である．また，一部の希土類については平衡実験から，希土類濃度の高い $Ca(REE)_4(SiO_4)_3O$ 化合物の生成が見出されている[(2)]．同化合物は α-Ca_2SiO_4 よりも安定な希土類の固溶形態と考えられるが，廃棄物溶融スラグ中において希土類を同化合物のみへ濃縮させるには，より構造的安定度の高い固溶体結晶の設計が必要である．

以上を踏まえ，本研究では第一原理計算を利用した解析によって，α-Ca_2SiO_4 結晶に対する遷移金属（Cr, V 等）および希土類（REE）元素の固溶機構および構造安定性の評価と，$Ca(REE)_4(SiO_4)_3O$ 結晶の構造安定性を高めることのできる置換元素の検討を行った．ここでは，REE の代表的な元素として Nd を扱った．

2　研究方法、計算方法

α-Ca_2SiO_4 を母結晶とする各元素の固溶度評価においては，Mumme ら[(3)]により報告された構造情報を基に単位格子モデルを作成し，これを拡張して数百個の原子から成るスーパーセルを作成した．固溶元素が Cr, V の場合は，これらの陽イオンが 5 価以上の価数を持つ場合に注目して，一部の$[SiO_4]^{4-}$錯体中の Si 原子をこれらの原子へ置換し，最近接位置の Ca^{2+}を空孔とすることによって，Cr または V 原子を固溶した初期構造モデルを作成した．固溶元素が Nd の場合は，3 価の陽イオンを形成することに留意し，2 個の Ca^{2+}を Nd^{3+}へ置換し，かつ 1 個の Ca^{2+}位置を空孔とすることによって，Nd を固溶した初期構造モデルを作成した．一方，$CaNd_4(SiO_4)_3O$ を母結晶とする固溶体では, Piccinelli ら[(4)]が報告した構造情報を基に単位格子モデルを作成し，数百個の原子から成るスーパーセルを作成した．陽イオン価数が 1～2 価の元素を Ca^{2+}位置へ，4 価以上の陽イオンを形成する元素を$[SiO_4]^{4-}$錯体中の Si 位置へそれぞれ置換し，異種原子を固溶した初期構造モデルを作成した．これらの構造モデルに対して第一原理計算による構造最適化を実行し，最安定となる原子配置およ

び固溶に対する自由エネルギー変化の計算を行った．第一原理計算ソフトウェアとして VASP 5.3.3 を採用した．電子密度には密度勾配近似（GGA）を用い，基底関数は平面波，交換相関汎関数は Perdew-Burke-Ernzerhof 型とした．計算で扱う価電子は，O では 6 電子（$2s^2 2p^4$），Si では 4 電子（$3s^2 3p^2$），Ca では 10 電子（$3s^2 3p^6 4s^2$），Cr では 14 電子（$3p^6 3d^6 4s^2$），V では 13 電子（$3p^6 3d^6 4s^1$），Nd では 13 電子（$3p^6 3d^6 4s^1$）とした．カットオフエネルギーは 420 eV とし，分散力補正には Grimme の DFT-D3 を適用した．

3　研究成果

まず，α-Ca_2SiO_4 結晶を母相とする Cr, V 固溶度の評価について，$[VO_4]^{3-}$の形態で Si 位置に置換固溶した場合の，V／(Si＋V)置換度に対する固溶自由エネルギー変化 ΔG_{mix} の計算結果を図 1 に示す．V／(Si＋V)置換度が 0.063 の場合は ΔG_{mix} が負値を示すが，V／(Si＋V)置換度が 0.25 の場合は正に大きな値を示した．したがって，上記の形態による α-Ca_2SiO_4 への V 固溶は，置換度がおよそ 6%までは構造的に安定であることがわかった．同様に，$[CrO_4]^{2-}$の形態で固溶するとして同結晶への Cr 固溶度を評価した結果，置換度 6%までは固溶することがわかった．ただし，結晶中の原子配置は V 固溶の場合ほぼ変化しないが，Cr 固溶の場合は構造緩和の結果，不規則的に再配列することが示唆された（図 2）．

次に，Nd 固溶した α-Ca_2SiO_4 結晶について，純酸化物固体を基準とする 1 原子あたりの標準生成エンタルピーΔH^0_fを評価し，$CaNd_4(SiO_4)_3O$ と比較した結果，Nd／(Ca＋Nd)置換度が 0.125 以上では α-$(Ca, Nd)_2SiO_4$ 固溶体よりも $CaNd_4(SiO_4)_3O$ の方が低い ΔH^0_f を示し，同化合物の形成が安定となることが示唆された．さらに，一部の$[SiO_4]^{4-}$錯体を$[PO_4]^{3-}$に置換すると（図 3），ΔH^0_f が顕著に低下し，同化合物の構造的安定度が高まることがわかった．したがって，スラグ中 Nd 成分を濃縮する同化合物の設計指針を見出すことができた．

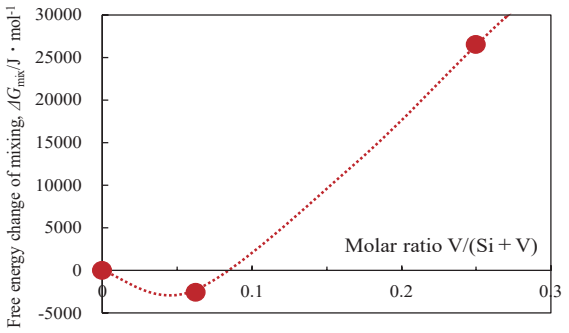


図 1.　α-Ca_2SiO_4 結晶への V 固溶度と固溶自由エネルギー変化の関係（温度を 1673K とした場合）．

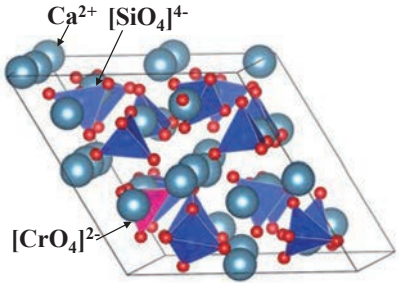


図 2.　Cr 固溶した α-Ca_2SiO_4 結晶の構造最適化後の原子配置のスナップショット．

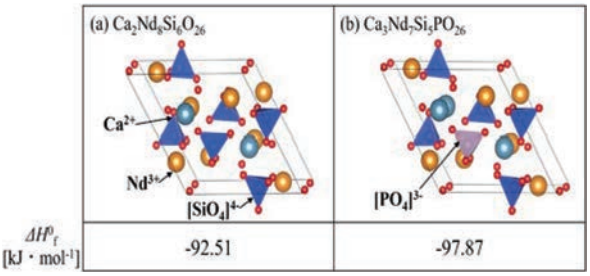


図 3.　(a) $CaNd_4(SiO_4)_3O$, (b)P 固溶 $CaNd_4(SiO_4)_3O$, の構造最適化後の原子配置，および 1 原子あたりの標準生成エンタルピー．

4　発表，出版実績または予定

[1]　★M. Suzuki, “Structure Design and Phase Stability Analysis of Ca_2SiO_4-Based Solid-Solution Crystal in Molten Slag”, ISIJ Int., Vol.64, p.2156-2166 (2024). (DOI: 10.2355/isijinternational.ISIJINT-2024-257)

参考文献

(1)　★M. Suzuki, N. Umesaki, Y. Ishii, J. Am. Ceram. Soc., Vol.105, p.700–711 (2022).

(2)　T. H. Le, A. Malfliet, B. Blanpain, M. Guo, Metall. Mater. Trans. B, Vol. 47, p.1736-1744 (2016).

(3)　W. Mumme, L. M. D. Cranswick, B. C. Chakoumakos, N. Jb. Miner. Abh., Vol. 170, p.171–188 (1996).

(4)　F. Piccinelli, A. Lausi, A. Speghini, M. Bettinelli, J. Solid State Chem., Vol.194, p.233-247 (2012).

分子動力学計算による高接着タンパク質の接着メカニズムの解明

Elucidation of adhesion mechanism of highly adhesive protein 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)を細胞表層に持っており、AtaA を介して様々な物質の表面に強く接着する。原子間力顕微鏡（AFM）での測定では AtaA の接着力は 1 分子当たり約 200pN であり、さらに、接着後に引き離そうとすると接着力を保ちながら分子が約 250nm 伸びて、剥離に抵抗を示すことがわかった。（図１）そこで、昨年度（令和 5 年度）では、AtaA の剥離における粘り強さが、どのような分子メカニズムで実現されているかを明らかにするために、AtaA 全長の 3 次元分子モデルを繊維軸方向に引っ張る MD シミュレーション、いわゆる SMD（Steered molecular dynamics、操舵分子動力学）シミュレーションを行ったところ、繊維伸長の初期の段階では AtaA の構造の中の CC（Coiled-Coil）領域と GIN ドメインがメカニカルアンフォールディングを起こし、引き剥がすために外部から加えられたエネルギーを吸収することが示唆された。分子量が大きな AtaA では、全長を使った SMD は膨大な計算量を必要とする。このため、令和 5 年度に行えた SMD は、AtaA 全長をほんの 10nm 伸長しただけだった。そこで、令和 6 年度では、AtaA 全長の SMD の代りに、AtaA を構成する個々のドメインを引き伸ばす SMD を行い、その結果をもとに AtaA 全長の強靭性を明らかにすることを目指した。

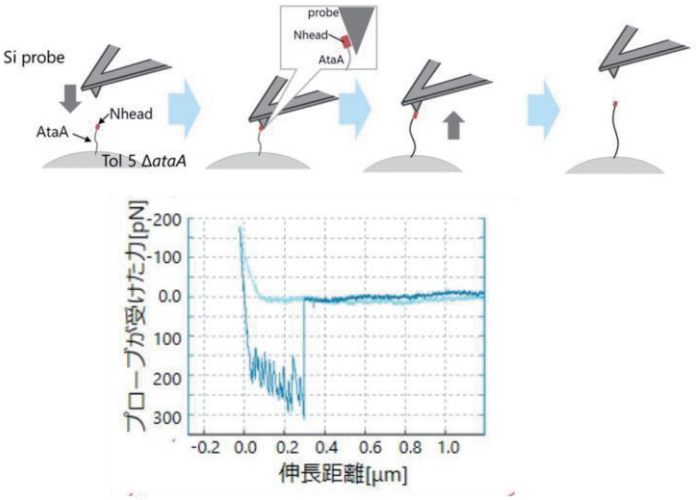


図１　AFM を使った AtaA の接着力の単分子解析

２．研究方法、計算方法

図２に AtaA のドメインの構成図と結晶解析で明らかにされたドメインの構造を示す。AtaA は、全部で 55 個のドメインを持つが、繰り返し配列を多く含むため、ユニークなドメインは、このうちの 12 個である。この１２個のドメインそれぞれについて線軸方向に延伸する SMD 計算を行った。伸長 SMD では、まず、

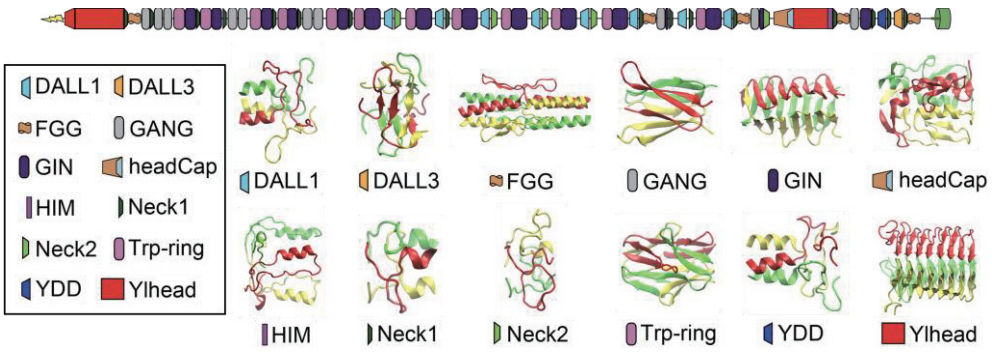


図２　AtaA の 12 個のユニークドメインの結晶構造

10ns の NTP アンサンブルによる MD 計算で系を平衡化した後、C 末端を固定して、N 末端に 1000 kJ mol^{-1} 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延伸速度 1.0 nm/ns で、繊維軸方向に移動させた。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-歪曲線を描き、応力の最大値、すなわち、各ドメインの引っ張り強度を求めた。計算は、全てプログラム GROMACS 2021.6 を用い、力場には、CHARMM36m を用いた。

３．研究成果

図３に、各ドメインの引っ張り強度を示す。この結果をもとに各ドメインの引張強度を AtaA の繊維軸に沿ってマッピングしたところ、引張強度が高いドメインと引張強度が低いドメインが、交互に連結されていることが判明した（図４）。すなわち、AtaA は、動物の脊椎（硬い骨と柔らかい軟骨が交互に連結されて構成される）と似た力学特性を持っており、強さと柔軟性を合わせもつユニークな繊維状タンパク質であることが明らかになった。

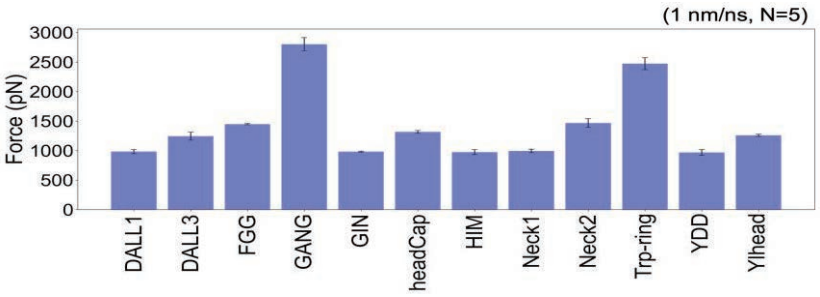


図３　各ドメインの引っ張り強度

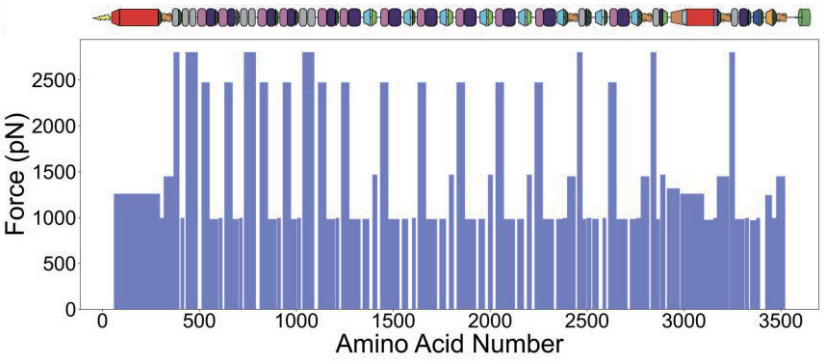


図４　AtaA 全長の引っ張り強度マップ

４．発表実績または予定

★1.Jun Sasahara, Kazushi Fujimoto, Shogo Yoshimoto, Amane Kato, Katsutoshi Hori, “Analysis of the mechanical properties of the bacterial fiber protein AtaA” i-BioN 2024, Nagoya University, (2024.11.7-9)

★2.笹原 純、逸見奎太、吉本将悟、堀 克敏「分子動力学計算によるファイバータンパク質 AtaA のドメインの力学特性解析」、第 76 回日本生物工学会大会、東京工業大学(2024.9.8-10)

★3.笹原 純、逸見奎太、吉本将悟、堀 克敏「全原子分子動力学計算によるファイバータンパク質 AtaA の構成ドメインの力学特性評価」、第 11 回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム、つくば国際会議場、(2024.9.8-11)

★4.笹原 純、逸見奎太、吉本将悟、堀 克敏「全原子分子動力学計算によるファイバータンパク質 AtaA の構成ドメインの力学特性解析」、第 18 回バイオ関連化学シンポジウム、つくば国際会議場、(2024.9.12-14)

５．出版実績または予定

★1A “Molecular Helmet Mechanism: Force Shielding by Structural Hierarchy in a Super-Resilient Protein”, Jun Sasahara, Kazushi Fujimoto, Shogo Yoshimoto, Amane Kato, Atsuo Suzuki, Katsutoshi Hori, *Angewandte* 投稿中

Computational Investigation of the Effects of Multi-Promoter Driven Cobalt Catalysts for N_2 Activation for Ammonia Synthesis

○Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi (Institutes of Innovation for the Future Society)

1 Introduction

Given the industrial significance of the Haber–Bosch process, the development of improved catalysts for ammonia synthesis remains a critical challenge. The clean Cobalt surface was known to be catalytically inactive, showing weak N_2 adsorption and a high activation barrier between molecularly and dissociatively adsorbed states. However, the introduction of multi-promoter systems was proposed to significantly modify the Co surface morphology and electronic structure, enhancing N_2 adsorption and substantially reducing the dissociation barrier, which may offer improved potential for ammonia synthesis.

This report summarizes the computational work undertaken to explore the effect of multi-promoter Co systems, building on theoretical models that propose Co as a viable, earth-abundant alternative to Ru or Fe when appropriately modified. In addition, complementary work was conducted to model the plasma–surface interactions between etchant species (O_2, F_2, Cl_2) and metal surfaces (Ru and Ta), in order to elucidate the mechanisms of oxide and chloride by-product formation and desorption relevant to semiconductor etching processes.

2 Methods

For each Co catalyst system, a range of promoter configurations were systematically explored. These included oxide promoters such as ZrO_2, CeO, CeO_2, SrO, ZrO, BaO, and CaO, as well as alkaline earth metal hydrides (e.g., BaH_2), among others. For representative systems—such as the ZrO_2–CeO_2–BaO–SrO configuration—multiple spatial arrangements of promoter species on the Co surface were constructed and fully geometry-optimized. The most energetically stable configuration obtained from this structural screening was selected as the reference model for subsequent investigations of N_2 activation. On this optimized surface, different adsorption geometries of N_2—including on-top, side-on, and tilted orientations—were examined. Each of each system was fully relaxed, and the most stable adsorption mode was identified based on total energy comparison and surface binding characteristics. This configuration was then used for reaction pathway and charge transfer analyses using Bader and VTST tools. Climb image nudge elastic band method (CI-NEB), and sometimes NEB, approach was employed for the simulation and analysis of reactive activation profiles between the initial and final stages. Similar calculations were also performed for configurations containing Ta and Ru as metal surfaces and O_2, F_2, Cl_2 gas as etchants. These simulations were primarily conducted using density functional theory (DFT) using the Viena Ab Initio Simulation Package (VASP).

3 Results

Figure 1 illustrates the active sites on the surface of pristine cobalt, Co(0001), highlighting the hcp, fcc, ontop, and bridge sites. (b) The DFT activation barrier profile ($*N_2 \rightarrow *2N$) based on the CI-NEB method for the molecularly and dissociatively adsorbed N_2 on the Co-BaO catalyst surface (bottom left (initial) and right (final), respectively), with BaO

serving as a promoter. In these configurations (bottom), the molecule is adsorbed at the hcp and fcc-sites marked by arrows in orange, respectively. E_a (E_a = 0.573 eV) represents the activation energy, while Co, Ba, O, and N sites are indicated by deepblue, green, red, and faint-blue balls, respectively. The asterisk (*) marks the active site on the Co-BaO catalyst.

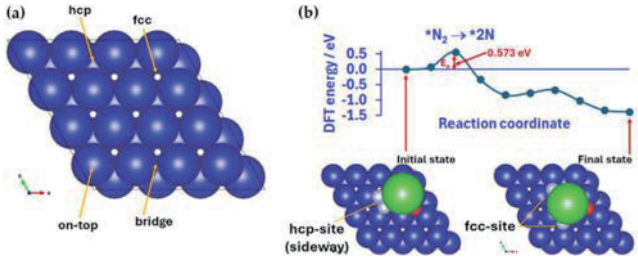


Figure 1

As shown in Figure 2, the introduction of single, double, and multiple promoters—one type at a time on the Co(0001) surface—has significantly lowered the activation energy. The numerical values of activation energies and other physical properties for all the catalysts (a)–(m) are presented in Table 1, with configuration details not shown. For each case, the dissociatively adsorbed state was favorable over the molecularly adsorbed state, with Eads values ranging from -0.19 to -0.46 eV and Edes values between -1.39 and -2.12 eV (Table 1). The latter result indicates that the clean Co catalyst has a weak binding affinity for 2N, while Co-Zr demonstrates strong binding to the same species.

When using Zr as an additive, the Ea is about 0.70 eV, while the use of BaO and Ba as additives further reduces it to approximately 0.57-0.59 eV, indicating that Ba and BaO may serve as effective single promoters on the Co catalyst. By contract, ZrO_2 or CeO_2 as a single promoter has been found to significantly reduce E_a (E_a values 0.34 and 0.33 eV, respectively), this is yet to be confirmed experimentally. This is due to the fact that ZrO_2, when used as a support catalyst, enhances ammonia synthesis activity, particularly when combined with Ru.

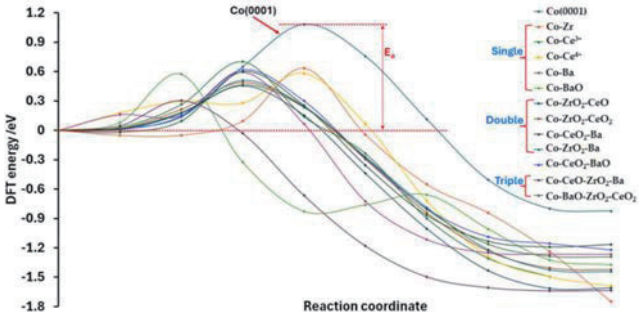


Figure 2: Illustration of the activation energy barrier (E_a), revealing the nature of transition from the molecularly adsorbed N_2 state to the dissociatively adsorbed *2N state (*N_2 → *2N), where * denotes the active site on the top layer of the clean Co catalyst, both in the presence and absence of (single, double and triple) promoters. E_a is marked in the case of clean cobalt, between the initial and final states that were used for CI-NEB calculations. The CI-NEB curve for $Ce^{4+}O_2$-Ba catalyst is not included since it is near homologous with that of $Ce^{3+}O_2$-Ba catalyst.

For the two triple promoters, calculations yielded the Ea of 0.31 eV for the Co-$Ce^{3+}O_2$-ZrO_2-Ba and 0.46 eV for the Co-BaO-ZrO_2-$Ce^{3+}O_2$ catalyst. They correlate with the activation of N_2 in the respective catalysts and observed red-shifts associated with the N≡N bond. The calculated red-shifts in the N≡N vibrational frequency (and charge transfers) were ca. 1393.3 (1.23) and 1328.9 (1.30) cm^{-1} for the corresponding systems, respectively (see Table 1).

For alkaline hydride promoters on Co surface (Figure 3), we have reached the following conclusions: a. Alkaline hydrides serve both as an active center and electronic promoter that assists in polarizing N_2 when present on the Co surface. Their promoting activity is superior to that of unpromoted Co and M-promoted Co, evidence of the relative activation energy of N_2 dissociation following [N_2] → [2N]. b. Hydric hydrogen from BaH_2 does not occur for the hydrogenation of N_{ad} sites, and the MH_2 (Ba, Ca and Sr) promoter acts as a reducing agent that promotes ammonia synthesis. They are by far better agents than the unpromoted and M promoted Co in reducing N_2, based on the relative

activation energies, in agreement with experiment. Hydrogenation of the N_{ad} site proceeds more smoothly near Ba in BaH_2 than at the N_{ad} site far from the promoter; for the latter, relatively high activation energy is necessary for hydrogenation. For both, H_2 molecules should be used as precursor species. d. BaH_2 underwent partial dissociation, consistent with experiment, leading to the formation of BaNH moieties. The partially dissociated H atom stays intact with Ba through long-range non-covalent interactions, possibly forming the barium-bound H…BaNH. However, it does not migrate to facilitate hydrogenation at the nearest N_{ad} site. e. The LH mechanism better describes the actual elementary intermediate steps for ammonia synthesis ($N_2 + 3H_2 \rightarrow 2NH_3$), but not the three-step mechanism proposed by Gao and colleagues that was captured from other studies. f. Possibility of charge transfer from Ba, as well from Co to N_2 were realized using the initial states of the systems examined. g. Considering that the activation energy of $[N_2] \rightarrow [2N]$ on Co-BaH_2 is comparable to that on Co-CaH_2 and Co-SrH_2, the synthesis of ammonia using CaH_2 and SrH_2 as promoters is expected proceed according to the LH dissociative mechanism, similar to that demonstrated for the Co-BaH_2 catalyst.

Table 1: Selected physical properties of adsorbed N_2/2N on the clean and promoted Co surface, including the bond distances (bond distances r(N≡N) and r(N···N), stretching vibrational frequency ω, red-shift $\Delta\omega$, activation energy E_a, adsorption energies (E_{ads} and E_{ads}), and charge transfer (Δq).[a,b]

Fig. S1-S6	Catalyst-N_2	r(N≡N)/Å	ω/cm^{-1}	$\Delta\omega$/cm^{-1}	E_a/eV	E_{ads}	Δq/e	r(N···N)/Å	E_{ads}/eV
(a)	Co-N_2	1.251	1370.9	-1057.4	1.083	-0.19	-0.81	2.817	-1.00
(b)	Co-Zr-N_2	1.265	1313.9	-1114.4	0.634	-0.37	-0.98	2.833	-2.12
(c)	Co-Ce^{4+}-N_2	1.263	1342.1	-1086.2	0.702	-0.41	-0.97	2.840	-1.94
(d)	Co-Ce^{3+}-N_2	1.264	1321.2	-1107.2	0.582	-0.39	-1.01	2.795	-1.98
(e)	Co-Ba-N_2	1.260	1365.2	-1063.1	0.594	-0.36	-1.10	2.823	-1.61
(f)	Co-BaO-N_2	1.282	1239.5	-1188.9	0.573	-0.11	-1.07	3.710	-1.49
(g)	Co-ZrO_2-Ce^{3+}O-N_2	1.324	1096.1	-1332.3	0.456	-0.31	-1.18	2.929	-1.91
(h)	Co-ZrO_2-$Ce^{4+}O_2$-N_2	1.323	1099.8	-1328.5	0.490	-0.38	-0.99	2.839	-1.82
(i)	Co-$Ce^{4+}O_2$-Ba-N_2	1.306	1154.2	-1274.1	0.312	-0.46	-1.19	3.707	-1.67
(f)	Co-$Ce^{3+}O_2$-Ba-N_2	1.298	1190.3	-1238.0	0.600	-0.19	-1.17	3.723	-1.57
(j)	Co-$Ce^{3+}O_2$-BaO-N_2	1.299	1189.4	-1238.9	0.618	-0.28	-1.17	2.837	-1.39
(k)	Co-ZrO_2-BaO-N_2	1.312	1132.6	-1295.7	0.510	-0.25	-1.12	2.891	-1.67
(l)	Co-Ce^{3+}O-ZrO_2-Ba-N_2	1.339	1035.0	-1393.3	0.305	-0.34	-1.23	2.865	-1.96
(m)	Co-BaO-ZrO_2-$Ce^{3+}O_2$-N_2	1.325	1099.5	-1328.9	0.463	-0.29	-1.03	2.791	-1.59

[a] The triple bond distance and stretching vibrational frequency of isolated N_2 in gas phase are ca. 1.117 Å and 2428.3 cm^{-1}, respectively.
[b] The +3 and +4 charge on the Ce atom indicate the PAW potentials Ce_3 and Ce, respectively.

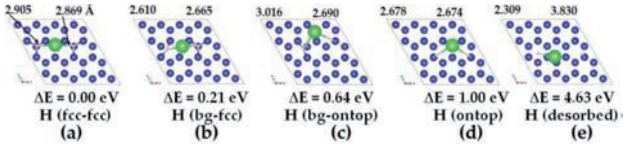


Figure 3: (a)-(e) Fully optimized geometries of Co(0001)-BaH_2, showing the Ba-H bond distances in Å (values at the top), the relative energy stability (ΔE values at the bottom) with the most stable geometry (a). H (fcc-fcc), H(bg-fcc), H(bg-top), H(ontop) and H(desorbed) in (a)-(e) indicate that the two H atoms of the promoter BaH_2 are adsorbed at the fcc, bridge-fcc, bridge-ontop, on-top sites of Co and desorbed from the same surface, respectively

Mechanistic analyses were conducted to evaluate the relative dominance of the Langmuir–Hinshelwood (LH) and other associative pathways for N_2 activation and subsequent hydrogenation on various multi-promoter cobalt surfaces. The DFT results consistently indicated that the LH mechanism, in which both N_2 and hydrogen species are co-adsorbed and react on the catalyst surface, may be favorable across most of the systems investigated.

However, the identification of the rate-determining step (RDS) within the LH mechanism remains nontrivial. While the dissociation of molecular N_2 into two surface-bound nitrogen atoms ($[N_2] \rightarrow [2N]$) is often assumed to be the RDS in traditional metal-catalyzed ammonia synthesis, our results show that this step is not universally the highest barrier on the reaction coordinate. In several catalyst configurations—particularly those involving strong promoter-induced electronic modifications—the activation barrier for hydrogenation of adsorbed nitrogen to form NH or NH_2 species was often higher than that for N_2 dissociation.

This observation suggests that the rate-controlling step may shift depending on the specific promoter configuration and surface environment, particularly due to variations in the local charge distribution and binding strength of intermediate species. Therefore, while the LH mechanism is dominant, N_2 dissociation cannot be unequivocally designated as the sole rate-determining step, and the hydrogenation sequence leading to NH_x formation must be carefully considered in catalyst

screening and design strategies.

Conclusion: DFT calculations confirm that the clean cobalt surface exhibits very weak activity for ammonia synthesis, as historically observed, whereas metal-promoted cobalt surfaces show significantly enhanced reactivity. Among single promoters, Ba and BaO offer better performance than Ce and Zr in lowering activation barriers for N_2 dissociation. The addition of double promoters further improves activity, though not to the extent achieved by triple promoter systems.

The estimated activation energies for N_2 dissociation decrease with increasing promoter complexity, but these values are highly sensitive to the spatial arrangement of promoters and the location of adatoms, which influence local electron density redistribution and adsorption strength. Interestingly, the trend in activation energy did not correlate closely with the extent of charge transfer from the surface to the adsorbed N_2 molecule, although an increase in charge transfer was observed from single to triple promoters. In contrast, a strong correlation was found between activation energy, N≡N bond elongation, and vibrational red-shift, indicating that these may serve as more reliable descriptors.

The results also emphasize the importance of selecting appropriate initial and final states in CI-NEB calculations to ensure accurate evaluation of energy barriers. Overall, charge transfer, N–N bond length, vibrational frequency, and activation energy emerge as key descriptors for designing promoter-enhanced cobalt catalysts, with potential applicability to non-cobalt systems as well.

4 Talks and Posters

None

5 Publications

1. K. Kanishka H. De Silva, Katsutoshi Sato, Takahiro Naito, Takaaki Toriyama, Tomokazu Yamamoto, Ryotaro Aso, Yasukazu Murakami, Pradeep R. Varadwaj, Ryoji Asahi, Koji Inazu, Katsutoshi Nagaoka, Realization of Ideal Ba Promoter State by Simultaneous Incorporation with Co into Carbon-protective Framework for Ammonia Synthesis Catalyst, Adv. Energy Mater. Volume15, Issue8, February 25, 2025, 2570038, https://doi.org/10.1002/aenm.202570038
2. Pradeep Varadwaj; Yutaka Imamura; Ryoji Asahi, Oxidation and Chlorination Reaction Characteristics: A DFT Perspective Toward the Fundamental Understanding of Etching of Ruthenium and Tantalum Surfaces, Submitted to ACS Omega (American Chemical Society) (Article Under Review)
3. T Naito, P. R. Varadwaj, et al, Computationally Designed Ternary-Promoted Cobalt Catalyst Having Two-Colored Grape-like Structure for Ammonia Synthesis, (Manuscript under review by authors, to be submitted soon)
4. Pradeep R. Varadwaj, et al, Understanding Ammonia Synthesis Activity on Cobalt Catalyst Through the Synergistic Effects of Barium, Zirconium, and Cerium-Based Additives (Manuscript to be submitted)
5. Pradeep R. Varadwaj, 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 (Manuscript to be submitted)

五核多種金属クラスター及び熱活性化遅延蛍光分子の電子状態の理論解析

Study of electronic structures of pentanuclear iron complex and TADF molecules

○柳井毅（名古屋大学）

1　研究目的

1.1 局在仮想分子軌道法に基づく QD-NEVPT2 法の局所相関理論の開発

本研究の目的は、共有結合の形成および切断を含む複雑な化学反応の理論的モデリングにおいて重要となる多参照（multi-reference: MR）特性を的確に取り入れ、より定量的かつ効率的な計算手法を開発することである。特に、完全活性空間自己無撞着場（CASSCF）理論に基づくゼロ次波動関数を基盤とし、その上に定量的な電子相関効果を付加できる多参照摂動理論（MRPT）の高度化に取り組む。本研究では、擬縮重（quasi-degenerate: QD）2 次 N 電子価電子状態摂動理論（QD-NEVPT2）の開発を行い、より大規模・複雑な系に対する適用を可能とするため、局所対自然軌道（PNO）法との融合を試みる。QD-NEVPT2 における状態間のカップリング項の導出を通じて、内部縮約基底および PNO 重なり行列を用いた効率化を実現し、さらに高励起状態における数値的不安定性を改善するために虚数準位シフト法の導入を行う。加えて、QD-NEVPT2 スキームは Fully-Internal-Contraction（FIC）スキームおよび Strong Contraction（SC）スキームの双方に対して定式化され、理論的汎用性の拡張を図る。これらの手法は、五核多種金属クラスターや熱活性化遅延蛍光（TADF）分子の電子状態解析といった、多様な先端分子システムに対する応用を視野に入れており、今後の高精度理論化学計算の基盤技術としての確立を目指すものである。

1.2 五核多種金属クラスターの電子状態解析

正岡グループ（大阪大学）は、五核鉄錯体における酸化的水分解反応の高い触媒活性を世界に先駆けて報告し、その成果は Nature 誌（2016 年）に掲載されるなど、国際的にも高い評価を受けている。これらの五核鉄錯体は、人工光合成系のモデルとしても重要であり、その電子構造や反応機構の解明は、次世代の持続可能なエネルギー変換技術の開発にもつながる重要な研究課題である。これを受けて、我々の研究グループでは、密度汎関数理論（DFT）を用いた量子化学的アプローチにより、当該五核錯体における電子状態および反応経路の解析を行い、実験結果の理論的理解と予測に寄与してきた。近年、正岡グループは従来の五核鉄錯体をベースに、Fe に加えて Mn を含む多金属種から構成される新たな五核クラスター錯体の開発に取り組んでおり、これらの新規クラスターにおいても水分解に対する高い触媒活性が観測されている。しかしながら、このような多元素・多スピン系においては、金属イオンの組成、スピン状態、酸化状態の多様な組み合わせが錯体の電子構造および触媒反応性に大きな影響を与えるため、経験的な知見だけではその挙動を予測することが困難である。そのため、理論計算を用いた網羅的かつ体系的な解析が求められている。本研究では、このような背景を踏まえ、Fe および Mn を含む五核錯体派生体を対象として、密度汎関数理論（DFT）に基づいた電子状態計算を通じて、多種多様な金属組成・スピン状態・酸化数の変化が構造や電子的性質に及ぼす影響を詳細に解析することを目的とする。具体的には、五核錯体をテンプレートとしながら、可能な限り広範な金属組成のバリエーションについて安定構造を探索し、それぞれの系についてエネルギー、スピン分

布、電子密度、軌道特性といった物性指標を網羅的に取得する。これらのデータをもとに、金属イオンの種類―スピン状態―酸化状態―構造―電子物性の相関マップを作成し、電子構造の変化に関する包括的な理解を目指す。

2　研究方法、計算方法

2.1 局在仮想分子軌道法に基づく QD-NEVPT2 法の局所相関理論の開発

本研究では、多参照電子状態の記述において高い精度を誇る QD-NEVPT2（二次擬縮重 N 電子価電子状態摂動理論）法に対し、計算効率の向上と大規模系への拡張性を両立させるために、局所対自然軌道（Pair Natural Orbital: PNO）法を組み合わせた新たな理論的枠組みを提案・実装した。本研究では，仮想軌道の局所表現として LVMO（Localized Virtual Molecular Orbital）スキームを導入した。本手法の開発により、多電子励起状態を含む複雑系の解析が、より現実的な計算コストで実施可能となることを目指している。具体的には、まず QD-NEVPT2 法に必要となる状態間の結合項（非対角項）に対して、効率的かつ安定的な計算を実現するアルゴリズムを理論的に導出し、それを高効率なコードとして実装した。この際、内部縮約した多体基底と PNO 重なり行列を用いることで、必要な演算量の削減と並列計算への適合性の向上を実現している。また、分子積分に関わる計算コストの低減のため、局所的な恒等近似（Resolution-of-Identity: RI）を活用した新しい積分生成アルゴリズムを開発し、PNO 基盤との統合による全体的な計算効率の最適化を図った。さらに、QD-NEVPT2 法は従来、侵入状態問題（Intruder State Problem: ISP）に対して比較的ロバストであるとされてきたが、本研究ではとくに高励起状態の計算において ISP が引き起こす数値的不安定性に注目し、これを抑制するための対策としてイマジナリーレベルシフト（imaginary level shift）技術を導入した。この技術により、より広範な励起状態の計算の安定化を図った。

2.2 五核多種金属クラスターの電子状態解析

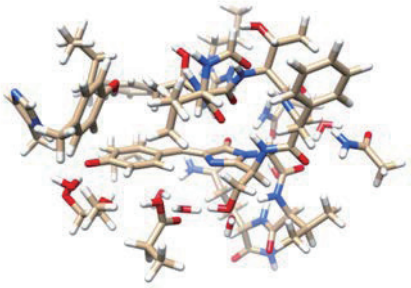
本研究では、2016 年に正岡らによって合成され、水の酸化触媒として高い効率を示した五核鉄錯体を基盤とし、その改良型である Fe-Mn 混合金属系錯体に着目して理論的解析を行った。五核鉄錯体は水分解に対して高い触媒性能を示す一方、反応開始に必要なオンセット電位が高く、実用的な応用における課題が存在していた。近年の実験研究により、鉄（Fe）にマンガン（Mn）を導入した合金型五核錯体がオンセット電位を大きく低減できる可能性が示唆されており、本研究では、高い触媒活性を有する錯体の金属塑性の起源を理論的に解明することを目的として、第一原理計算手法である密度汎関数理論（DFT）を用いて電子構造および反応エネルギーの解析を実施した。まず、化学量論に基づき主要な構成成分を抽出し、それぞれの金属配置・酸化状態・スピン状態に関する安定構造の探索を行った。五核コア構造における各金属種の位置とスピン配置を網羅的に調べ、基底状態（S_0）におけるエネルギー的安定性を評価した。さらに、触媒反応において鍵となる高酸化状態（S_4）への遷移に必要なエネルギーを求めるため、S_0状態から S_4状態への段階的な酸化反応のエネルギー差を計算した。これにより、各組成における酸化のしやすさを定量的に比較し、Mn の導入が酸化ポテンシャルに与える効果を評価した。また、酸化に伴う電子・スピン再配置や構造緩和の傾向も解析し、触媒活性に影響を与える因子の抽出を行った。これらの一連の解析により、五核金属錯体における Fe と Mn の配置、相対的な比率、スピン状態が反応エネルギーに及ぼす影響を系統的に明らかにし、実験で観測された高活性の起源に対する理論的根拠を与えることを目指した。

3　研究成果

3.1 局在仮想分子軌道法に基づく QD-NEVPT2 法の局所相関理論の開発

本研究で提案された PNO-QD-NEVPT2 法は、その精度および計算効率を検証するため、さまざまな低分子有機分子に対して厳密なテストが行われた。特に、最大で 30 の励起状態にわたるベンチマーク計算を通じて、標準的な QD-NEVPT2 法との比較がなされ、その結果、提案手法による励起エネルギーの誤差は非常に小さいことが確認された。これにより、本手法の高い信頼性と汎用性が実証された。さらに、緑色蛍光タンパク質（GFP）モデルや、大規模な遷移金属錯体を含む分子系にも本手法を適用し、その有効性が検証された。数百原子規模の光化学系においても、非対角（状態間結合）項の効率的な評価が可能であり、従来の方法では困難であった大規模多状態系への適用可能性を示した。PNO-NEVPT2 法の QD 拡張と局所軌道に基づく LVMO（Localized Virtual Molecular Orbital）スキームの導入により、計算効率に優れた多状態 MRPT（多参照摂動理論）フレームワークが提供された。特に、状態ごとの個別取り扱い（state-specific treatment）を採用することで、励起状態計算における数値的不安定性が大幅に抑制され、広範な化学環境においても安定かつ精度の高い電子状態解析が実現された。

これらの成果は、動的電子相関の定量的な取り扱いや光励起過程を含む化学反応機構の理論解析に向けた重要な基盤を形成するものである。今後、より複雑な多金属クラスター系や光応答性材料への応用を通じて、計算化学の新たな展開を切り拓く技術的基礎として、大きな意義を持つと期待される。



計算された緑色蛍光タンパク質（GFP）モデル

3.2 五核多種金属クラスターの電子状態解析

本研究における理論計算から、五核金属錯体における構造的および電子的特性の詳細が明らかになりつつある。構造最適化とスピン状態の解析により、五核クラスターのアピカルサイトには低スピン（一重項）Fe^{2+} イオンが配置され、三角形構造を形成する三核コア部分は高スピン状態の遷移金属イオンによって構成されていることが判明した。特にこの三角コアは、水酸化触媒反応における中心的な活性部位であり、触媒性能向上に寄与していると考えられる。さらに、酸化反応に必要な自由エネルギーを理論的に評価した結果、Fe および Mn の合金化によって、すべての混合金属錯体において元の Fe_5 錯体よりも酸化に必要なエネルギーが有意に低下していることが示された。これは、合金化によって錯体の酸化還元特性が改善され、触媒反応における電子移動がより促進されることを意味している。

とくに、効率的な水の酸化に重要な中間状態である S_3 状態において、完全に酸化された金属コアを持つ錯体構造を特定することに成功した。このような構造的特徴は、実験的に観測されているオンセット電位の低下および光触媒活性の向上と直接的に対応するものであり、S_3 状態における金属コアの酸化状態が触媒性能の鍵を握る要因であることが示唆された。加えて、水の挿入およびオキソカップリング反応に対する活性化自由エネルギーも評価され、Mn_5 錯体におけるオキソカップリング過程を除き、すべての合金化錯体において

合理的かつ妥当な値が得られた。これにより、これらの錯体が水分解触媒として有効に機能する可能性が高いことが支持されると同時に、反応経路や構造の最適化によるさらなる改良の余地が残されていることが明らかとなった。

本研究の成果は、理論化学的観点から Fe-Mn 合金型五核錯体の触媒メカニズムを深く理解し、今後の高性能水分解触媒の設計・開発に向けた有力な指針を提供するものである。

4　発表実績または予定

- ★T. Yanai, Dec 11, 2024, “Advanced quantum chemical modeling of radiative and nonradiative decay rates for organic dyes”, 12th Singapore International Chemistry Conference (SICC-12), Max Atria, Singapore Expo, Singapore.

5　出版実績または予定

- ★M. Hayashi, M. Saitow, K. Uemura, T. Yanai, “Quasi-degenerate extension of local *N*-electron valence state perturbation theory with pair-natural orbital method based on localized virtual molecular orbitals,” J. Chem. Phys. 160, 194105 (2024).
- K. J. Fujimoto, Y. Tsuzuki, K. Inoue, T. Yanai, “Molecular Mechanisms Behind Circular Dichroism Spectral Variations Between Channelrhodopsin and Heliorhodopsin Dimers,” J. Phys. Chem. Lett. 15, *21*, 5788–5794 (2024).
- L.-M. Entgelmeier, S. Mori, S. Sendo, R. Yamaguchi, R. Suzuki, T. Yanai, O. García Mancheño, K. Ohmatsu, T. Ooi, “Zwitterionic Acridinium Amidate: A Nitrogen-Centered Radical Catalyst for Photoinduced Direct Hydrogen Atom Transfer,” *Angew. Chem. Int. Ed.* 63, e202404890 (2024).
- S. Takahashi, M. Murai, Y. Hattori, S. Seki, T. Yanai, S. Yamaguchi, “Sulfur-Bridged Cationic Diazulenomethenes: Formation of Charge-Segregated Assembly with High Charge-Carrier Mobility,” *J. Am. Chem. Soc.* 146, 32, 22642–22649 (2024).
- ★K. J. Fujimoto, R. Tsuji, Z.-Y. Wang-Otomo, T. Yanai, “The Prominent Role of Charge Transfer in the Spectral Tuning of Photosynthetic Light-Harvesting I Complex,” *ACS Phys. Chem. Au* 4*, 5, 499–509* (2024).
- Y. Morinaka, H. Ito, K. J. Fujimoto, T. Yanai, Y. Ono, T. Tanaka, K. Itami, “Nonplanar Nanographene: A Hydrocarbon Hole-Transporting Material That Competes with Triarylamines,” Angew. Chem. Int. Ed. 63, e202409619 (2024).
- ★Q. M. Phung, T. Yanai, D. Plessers, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, K. Pierloot, “Homolytic versus Heterolytic Methane Hydroxylation in Copper Zeolites,” ACS Catal. 2025, 15, 2, 1249–1264.
- T. Matsuo, K. Ito-Miwa, Y. Hoshino, Y. I. Fujii, S. Kanno, K. J. Fujimoto, R. Tsuji, S. Takeda, C. Onami, C. Arai, Y. Yoshiyama, Y. Mino, Y. Kato, T. Yanai, Y. Fujita, S. Masuda, T. Kakegawa, Hideaki Miyashita, “Archaean green-light environments drove the evolution of cyanobacteria’s light-harvesting system,” *Nature Ecology & Evolution* (2025).

疎水的表面と浸水的表面の摩擦の違いに注目した

巨大分子の拡散係数の分子動力学シミュレーション研究

Molecular dynamics study of diffusion coefficient of macromolecule focusing on the difference between the hydrophobic surface friction and the hydrophilic surface friction

○秋山　良、松尾美香、竹田宙加、岩下智哉、（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二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、粘度変化効果などの重要性について議論してきた[5]。それらを踏まえて、本課題では水和効果を疎水面と親水面に分けて議論するところまで踏み込む。

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 の方法で拡散係数を補正した値で評価した。ただし、よく使われているものよりさらに近似レベルを上げてより正確な補正を行っている。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論文を投稿した。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、フラーレンとその表面に 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。いくつかの計算について再計算などの要求をされたが、本課題のおかげで J. Chem. Phys.誌に受理された[1]。
フラーレンとその表面に OH 基を生やした場合の拡散係数の低下の原因は、『親水パートと水分子の直接引力相互作用が強いから』と、ばかりは言えない事も明らかになった。表面の粗さ効果からくるものも大きいからである[1]。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。要は、OH 基により水との摩擦が大きくなるためには、水との接触面積が大きくなる必要があるからである。さらに OH 基から電荷を取り去った場合も、接触面積は大きくなっており、摩擦が大きくなる。そのため、粗さ効果も拡散係数の低下の説明上無視できないのである。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。それ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: R. Akiyama, “Drastic Electrolyte Concentration Dependence of Effective Interaction between Negatively Charged Particles in a Solution”, 6th ICMARI2024, Bangkok, Thailand, 2024/12/18-19. (基調講演)

★2: 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)

★3: 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, Yuki Uematsu, Masahide. Terazima, and Ryo Akiyama
Decomposition of friction coefficients to analyze hydration effects on a $C_{60}(OH)_n$.
J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024)
https://doi.org/10.1063/5.0241914

★[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, 644 129846-1-14 (2024).
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 129260-1-10 (2023).
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, 140096-1-7 (2022).
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 族の遷移金属と低配位高周期 14 族元素との組み合わせから成る活性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 NBO 7 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。

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。モリブデンに二価のゲルミレンが結合したゲルミレン錯体 **Mo-1** 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 (Figure 1)。得られたゲルミレン錯体 **1** は穏和な条件下において安定な結合を有する二水素を容易に活性化することを見出した。その反応メカニズムを理論計算により明らかにし、金属と配位子が協同作用して二水素を活性化する機構が明らかとなった【5.出版実績 1】。

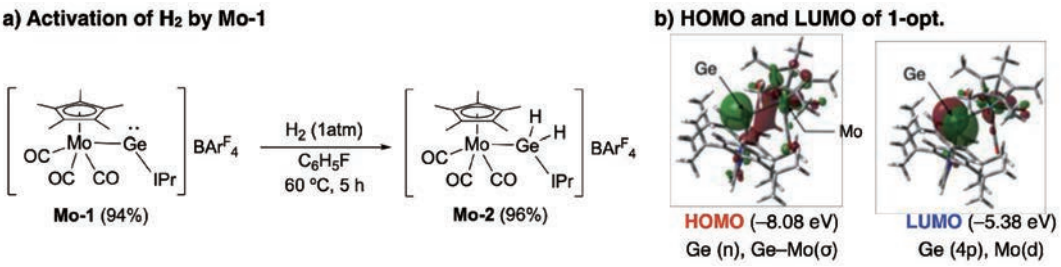


Figure 1. a) Activation of H_2 by **Mo-1**; b) Important Kohn-Sham molecular orbitals and their energy levels of **1-opt** (M06).

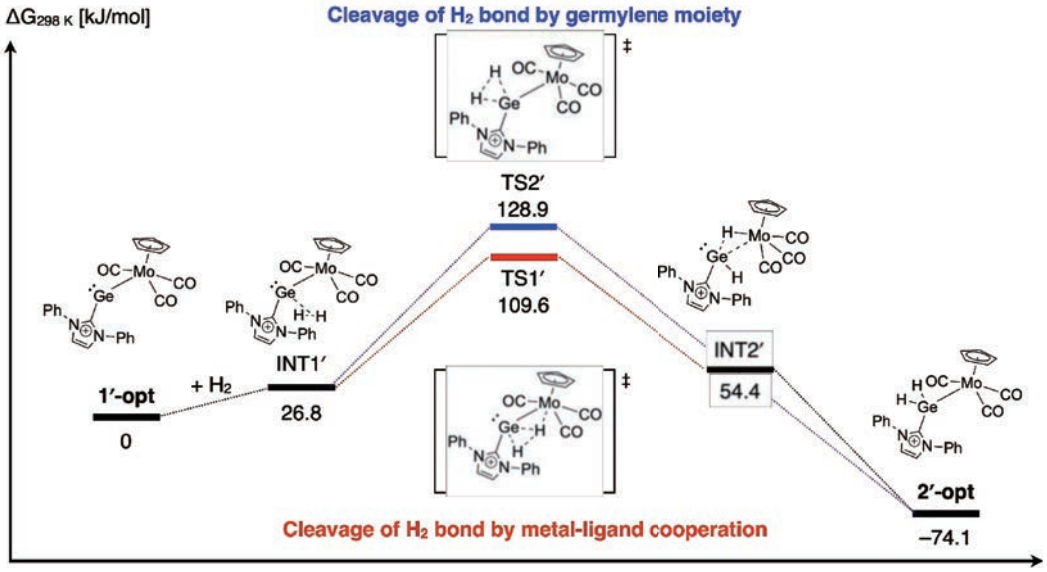


Figure 2. Gibbs free energy profile for the dihydrogen activation using cationic molybdogermylene **2'-opt**, calculated at the M06/LANL2DZ[Mo]:6-31+G(d,p)[H,C,N,O,Ge] (SMD: C_6H_5F) level.

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.

5　出版実績

1) ★Rikiya Matsumoto, Koichi Nagata, Ryo Nakamura, Takahiro Watanabe, and Hisako Hashimoto* 『Metal‐Ligand Cooperation in Dihydrogen Activation by a Cationic Metallogermylene: Enhanced Activity from Tungsten to Molybdenum』 *Molecules* **2024**, 29(24), 5974.

2) ★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.

3) ★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.

4) ★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.

5) ★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.

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

○斉藤　竜男（東京農業大学）

1　研究目的

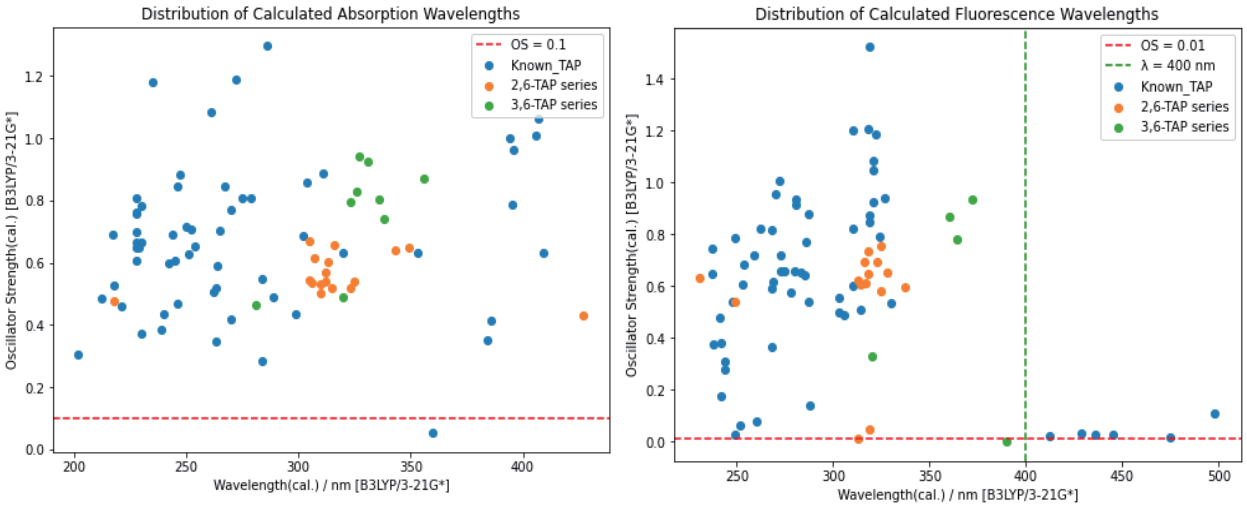
1,3a,6a-triazapentalene (以下 TAP) は、分子サイズがコンパクトでありながら優れた蛍光特性と大きなストークシフトを有するため、新たな蛍光プローブや機能性材料への応用が期待されている。我々はこれまでに様々な TAP の短段階合成法を開発してきたが、蛍光測定により、2,6-二置換 TAP は強い蛍光を示すのに対し、3,6-二置換 TAP は同一の置換基を有していても、蛍光強度が低いことが明らかとなっている。そこで我々は蛍光強度低下の原因を探るため、TD-DFT 計算による理論的な理解と、蛍光強度の高い分子設計を、機械学習を活用することで効率化することを目的として研究を開始した。

2　研究方法、計算方法

2022 年 の Sumita らの報告 [1] の蛍光分子設計 AI を参考に、TAP 構造を母骨格とした新規蛍光分子設計を行った。分子生成アルゴリズムは ChemTS または ChemTSv2 を用い、物性予測は Gaussian 16 を使用して計算を行った。計算方法は DFT 法を用い、B3LYP の汎関数を使用し、基底関数は 6-21G(d) を用いた。評価方法として① UV の振動子強度、② FL の振動子強度、③ ストークスシフト に基準値を設定した。

3　研究成果

機械学習モデルを用いて分子生成した結果、54,464 CPU 時間の実行時間を費やし、有効な SMILES 文字列を 1,002 分子生成、SMILES 文字列で重複を除いた分子数 837 分子が得られ蛍光



生成した TAP 誘導体の吸収及び蛍光波長の分布

分子の基準を満たした分子が 54 分子該当した。3 つの基準のうち、吸収波長の強度は全ての分子が基準を満たし、蛍光波長の強度は 1 分子を除き基準を満たした。一方で 400 nm 以上の蛍光波長は基準を満たした分子が 6 分子、ストークスシフトでは基準を満たす分子は確認されなかった。

参考文献

1) Sumita, M.; Terayama, K.; Suzuki, N.; Ishihara, S.; Tamura, R.; Chahal, M. P.; Payne, D. T.; Yoshizoe, K.; Tsuda, K. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, 10.

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，
金子智昭，浅野優太、牧野直人（一般財団法人高度情報科学技術研究機構）

1　研究目的

当機構は信州大学の一構成員として 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分子シミュレーション研究を進めてきた．COI プログラム終了後の現在は，新たに JST A-STEP プログラム「極超低圧で駆動するナノセルロース複合 PA 逆浸透膜・モジュールの開発」のもと，高機能な水処理膜に有効な炭素材料の開発を続けている．これまで水処理膜における炭素材料の透水機能の解明を基本に，水中有機分子の防汚・分離・検出能評価など，幅広く研究を展開してきた．当財団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信州大学を中心とした高度なナノカーボン材料技術を持つ研究機関・企業で実施されている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．

2　研究方法、計算方法

これまで、表面を TEMP 酸化処理したセルロースナノファイバー（CNF）と高分子ポリアミド（PA）からなる複合逆浸透膜（RO 膜）について、透水性、脱塩性、耐ファウリング性などの性質を、全原子古典分子動力学シミュレーションで解析・評価を行ってきた．本年度は、有機フッ素化合物（PFOA、PFOS）の膜侵入阻止機能についてシミュレーション研究を実施した．海水淡水化用の RO 膜では水圧 5MPa の逆浸透圧を印加して海水から塩分を除去するが、PFOA、PFOS は水道水・地下水に含まれているため浄水器フィルターでの阻止性能が求められる．そのため水圧は超低圧（0.7MPa）で行った。計算対象システムの構成を図 1（左）に示した。中央に CNF （6,000 原子）/ PA（21,910 原子）膜を配置し、水分子（15,516 分子）を膜上部では水圧 0.7MPa、膜下部では 1 気圧として、上部の水中に PFOA（10 分子）または PFOS（10 分子）をランダムに配置した．計算プログラムには LAMMPS を用い，力場は OPLS-AA を用いた．シミュレーションでは PFOS、PFOA 分子が膜へ侵入しないか分子運動を 100ns の間追跡した．

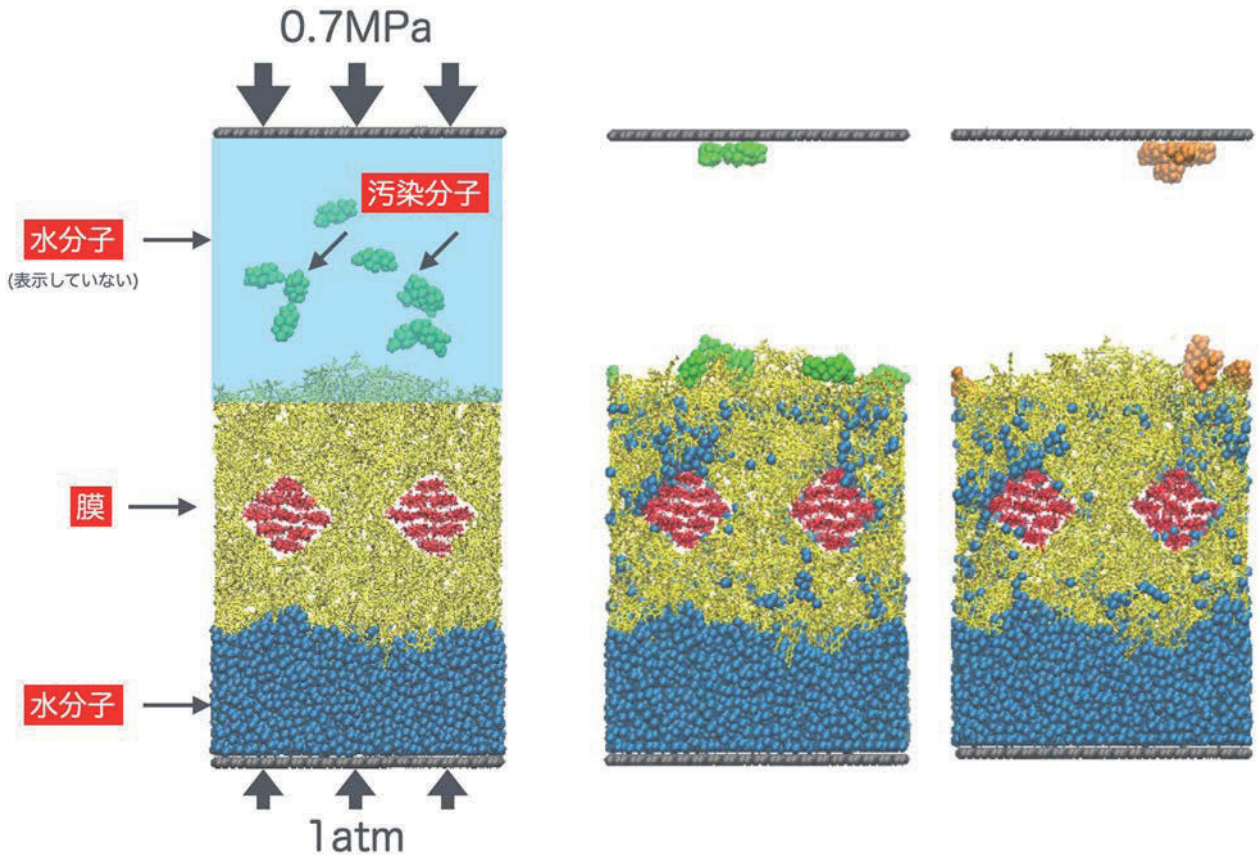


図 1：（左）初期状態のシステム構成．上部の水は非表示．（中央）緑色が PFOA、（右）橙色が PFOS、計算開始から 100ns 後の結果．90ns～100ns の 10ns の間に上部の水が膜に侵入した水分子を膜内で表示．

3　研究成果

シミュレーションの初期構造（図 1 左）では、PFOA、PFOS は膜上部の水の中央に配置されていたが、シミュレーション開始とともに、膜方向に接近し始め、水圧を印加するためのグラフェン壁にも PFOA、PFOS が吸着した（図 1 中央、右）．PFOA、PFOS が膜へ侵入することは起こらず、CNF/PA 複合膜はこれらに対し阻止性能を有する結果が得られた．CNF の周りに水分子が集まり、透水性を高めているこれまでの結果を再現している．一方で、PFOA,PFOS は膜表面に吸着し動かずに、特に PFOA は広がって表面膜に吸着し膜汚染を引き起こす可能性があることが分かった．

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

なし

窒素・ホウ素を組み込んだ非ベンゼノイド系芳香族化合物の合成と性質

Synthesis and properties of non-benzenoid aromatic compounds incorporating nitrogen and boron

○加藤 健太（早稲田大学理工学術院）、武藤 慶、太田 英介、会田 和広、上原 大樹、佐々木 優希、譲原 卓哉、田島 遼大、堀田 陸、川邉 哲文、林田 優太

1　研究目的

多環芳香族化合物は、軽量かつ柔軟な材料として有機エレクトロニクス分野の中枢を担う化合物群である。有機電子素子として求められる物性は多岐に渡るため、それらに応えるべく有機合成化学者は様々な多環芳香族化合物を創出してきた。本研究では、非ベンゼン系芳香族化合物であるアセプレイアジエン骨格の炭素炭素結合をホウ素窒素結合に置き換えた分子であるπ拡張BN-アセプレイアジエンの合成と性質解明を通じて、非ベンゼン系芳香族化合物へ組み込まれたホウ素窒素結合の性質解明を行う。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。

2　研究方法、計算方法

窒素・ホウ素を組み込んだ非ベンゼノイド系芳香族化合物の構造と物性について計算した。原子数が最大 200 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、光学特性の解明をおこなった。ソフトウェアは Gaussian16 を使用し、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った。特にラジカル種やアニオン種の計算では diffuse 関数を用いた。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した。

3　研究成果

窒素・ホウ素を組み込んだ非ベンゼノイド系芳香族化合物および合成中間体の構造および光・電子物性を予測した。結果として、目的化合物が特異な電子構造を有することを明らかにした。続いて、目的化合物の合成に取り組み、鍵中間体まで合成することができた。今後は、最終段階の縮環平面化による目的化合物の合成を目指す。

4　発表実績または予定

5　出版実績または予定

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,加藤　建，Yong Yaodi, Wei Chung Chung，上野　宗真，千葉　康平, 水出　敦也, 鵜澤　涼，中畑　征也，安斎　久樹，北村　啓，酒井　仁，塩浦　充明，細田　達樹，吉田　稜河

（東北大学大学院理学研究科化学専攻）

1　研究目的、内容

超音速ジェット法によって気相に導入された分子および分子クラスターを対象として、分子間構造の解析による分子間相互作用研究や光励起および光イオン化誘起反応機構について、微視的理解を目標としたレーザー分光、質量分析、量子化学計算による研究を行ってきた。近年クラスターイオンについて、プロトン性分子のプロトン付加クラスターに形成される水素結合ネットワークの共同効果、倍音領域の振動スペクトルの理解、クラスターの光イオン化誘起反応の反応ダイナミクスの理解に向けた研究を展開している。中性クラスターについても、本研究室で開発された真空紫外光イオン化検出赤外解離分光法により、分光学的に新規に見出した OH…C 水素結合について、側鎖の長さや構造の違いによる分光および量子化学計算によって分子間相互作用の機構についての研究を行ってきている。

それらの研究には、量子化学計算による構造最適化、振動計算、反応経路探索、NBO や AIM に代表とされる分子間相互作用の解析が必要とされ、分子科学研究所の計算機センターの計算機を利用して解析を進めている。

2　研究方法、計算方法

分子科学研究所の計算機センターを利用した理論計算において、Gaussian 16 プログラムによる構造最適化、振動計算、NBO 計算、Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) 計算を主に行ってきている。クラスターの安定構造の探索や光誘起反応機構の研究において、GRRM 法による異性化反応経路探索を行っている。光イオン化誘起反応については、垂直イオン化構造について IRC 計算を行い、得られた正イオンの安定構造を反応経路探索の起点として GRRM 法による反応経路探索を行ってきた。またクラスター生成に寄与する分子間相互作用の解析には、FMO-PIEDA 法を用いて相互作用の成分分割を行っている。FMO-PIEDA 法には、GAMESS-2018Sep30R3 プログラムを用いている。クラスターのレーザー分光研究においては、タンデム型四重極質量分析計を用いた紫外、可視、赤外解離分光によるクラスター正イオンの分子間構造の解析や飛行時間型質量分析計を用いた真空紫外光イオン化赤外解離分光による中性クラスターの構造解析や光イオン化反応ダイナミクスの研究を行っている。

3　研究成果

1)　プロトン付加クラスターの基音、倍音領域の振動分光および電子分光

基音領域の振動分光はクラスター内に形成される分子間相互作用を敏感に反映するため、クラスター構造や分子間相互作用の解析に積極的に応用している。最近プロトン付加クラスターの倍音領域の振動分光に着手して、非調和振動解析の理解を深める研究を展開している。また 2 中心 3 電子結合(ヘミボンド)によって生成されるラジカル正イオンクラスターについて、振動分光に加え電子分光を行い、ヘミボンド形成の電子遷移を観測してそれらのクラスター構造を解析してきた。

2)　中性の飽和炭化水素の水和クラスターの振動分光研究

最近中性の炭化水素と水の間で、ほとんど報告例のない OH…C 水素結合が優先的に形成されることを見出した。Fig.1 に、ヘプタンとノナンの水とのクラスターの最安定構造を示す。どちらにおいても、OH…C 水素結合が形成される。振動分光と量子化学計算の比較により、それらにおいて形成される OH…C 水素結合の炭素鎖長依存性の理解について、現在検討を行っている。

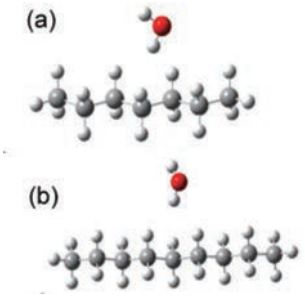


Fig.1 (a)ヘプタン-H_2O、(b)ノナン-H_2O の最安定構造

4　発表実績または予定

★1) Infrared spectroscopic observation of the OH...C hydrogen bond in the nanane-water cluster, Yoshiyuki Matsuda, , the 77th International Symposium of Molecular Spectroscopy, Illinois, USA, 2024 年 6 月 18 日

★2) 気相分子クラスターのイオン化誘起反応のサイズ選別赤外分光研究, 松田欣之, 第84回イオン反応研究会第12回イオン移動度研究会合同研究科会, 仙台, 2024年4月20日

5　出版実績または予定

1) Infrared Spectroscopy of Radical Cation Clusters $(NH_3)_2^+$ and $(NH_3)_3^+$Amandeep Singh, Arisa Iguchi, Tom C. Bernaards, Zane Golpariani, Kenta Mizuse, Asuka Fujii, Hajime Tanuma, Toshiyuki Azuma, Susumu Kuma, and Andrey Vilesov, J. Phys. Chem. A. **129**, 2472 (2025).

★2) Infrared Spectroscopy of $[H_2O–N_2O]^+$-$(H_2O)_n$ (n = 1 and 2): Microhydration Effects on the Hemibond Tatsuki Hosoda, Mizuhiro Kominato, and Asuka Fujii, J. Phys. Chem. A. **129**, 2896 (2025).

★3) Observation of the hemibond formation in $(H_2O\text{-}Ar_n)^+$ radical cation clusters by electronic spectroscopy and ion imaging technique Mizuhiro Kominato , Takumi Koshiba , Fuminori Misaizu and Asuka Fujii, Phys. Chem. Chem. Phys. **27**, 8286 (2025).

★4) Near-infrared spectroscopy of $H_3O^+\cdots X_n$ (X = Ar, N_2, and CO, n = 1–3), Qian-Rui Huang, Kazuyoshi Yano, Yaodi Yang, Asuka Fujii, and Jer-Lai Kuo, Phys. Chem. Chem. Phys. **26**, 10757 (2024).

★5) Hydrogen bond network structures of protonated dimethylamine clusters $H^+(DMA)_n$ (n = 3–7), Atsuya Mizuide and Asuka Fujii, Phys. Chem. Chem. Phys. **26**, 19418 (2024).

6) Hydrogen bond network structures of protonated 2,2,2-trifluoroethanol/ethanol mixed clusters probed by infrared spectroscopy combined with a deep-learning structure sampling approach: the origin of the linear type network preference in protonated fluoroalcohol clusters, Po-Jen Hsu,Atsuya Mizuide,Jer-Lai Kuo and Asuka Fujii Phys. Chem. Chem. Phys. **26**, 27751 (2024)

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、土井 良平、橋本 大輝、久田 悠靖、

水取 宥敬、根来　大輝、森下　泰地（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凡関数法（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、頻繁に用いられている。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はなく、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おり、革新的な典型元素触媒系の開発に挑戦している。

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凡関数理論（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 GRRM や ORCA を利用し、より大規模な計算や高精度計算も行った。

3　研究成果

我々が独自に開発した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 (SPoxIm) を有する $Ni(CO)_2$ 錯体 (**1a**) と $B(C_6F_5)_3$ (**B[1]**) をトルエン中で混合した結果、CO の解離を伴って、ニッケルにホウ素が直接配位したニッケル–ボラン錯体 (**2a**) が 73%の収率で得られた (図 1a)。当該錯体はホウ素を単座 Z 型配位子としてもつ遷移金属錯体であり、極めて珍しい結合形式を含んでいる。また、このニッケル–ボラン錯体形成における、ホウ素上のアリール基のオルト-F 原子の影響を $B(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_3$（**B[2]**）を用いて精査した。**1a** と **B[2]** の反応混合物を減圧下で攪拌すると、ニッケル錯体 **3a** が 86%の収率で得られた。錯体 **2a** および **3a** の構造は、単結晶 X 線構造解析 (SC-XRD) を用いて同定された。さらに、**2a** の場合、AIM 解析において Ni と B 原子間に結合臨界点（BCP）が確認され（電子密度 $\rho = 0.07$ [e × r_{Bohr}^{-3}] ; 電子密度のラプラシアン $\nabla^2\rho = 0.00$ [e × r_{Bohr}^{-5}]） (図 1b)、その Ni–B 結合は共有結合/配位結合の両方の性質を持つことを明らかとした。一方、**3a** では対応する BCP は観察されず、Ni→B 相互作用が存在しないことが示された (図 1c)。また、自然結合軌道 (NBO) 解析では、Ni と B 原子間の供与体–受容体相互作用（E(2) = +26.9 kcal mol^{-1}）およびカルボニル C2 と B 原子間の相互作用（E(2) = +57.6 kcal mol^{-1}）が、二次摂動理論分析に基づいて **2a** で確認された。すなわち、Ni、B、および C2 原子間の三中心四電子結合が示唆された (図 1d)。AIM 解析では、**2a** における

C2 と B 原子間に BCP の存在は確認できなかったが、C2 と B 原子間の$\nabla^2\rho$ の異常なトポロジーは、C2 → B 電子移動の部分的な寄与が含まれていると解釈している。同様に、**3a** における対応する C2 → B 相互作用（E(2) = +49.0 kcal mol^{-1}）も NBO 解析によって確認され、一方で Ni → B 相互作用（E(2) = +14.5 kcal mol−1）はそれほど重要ではないことがわかった (図 1e)。

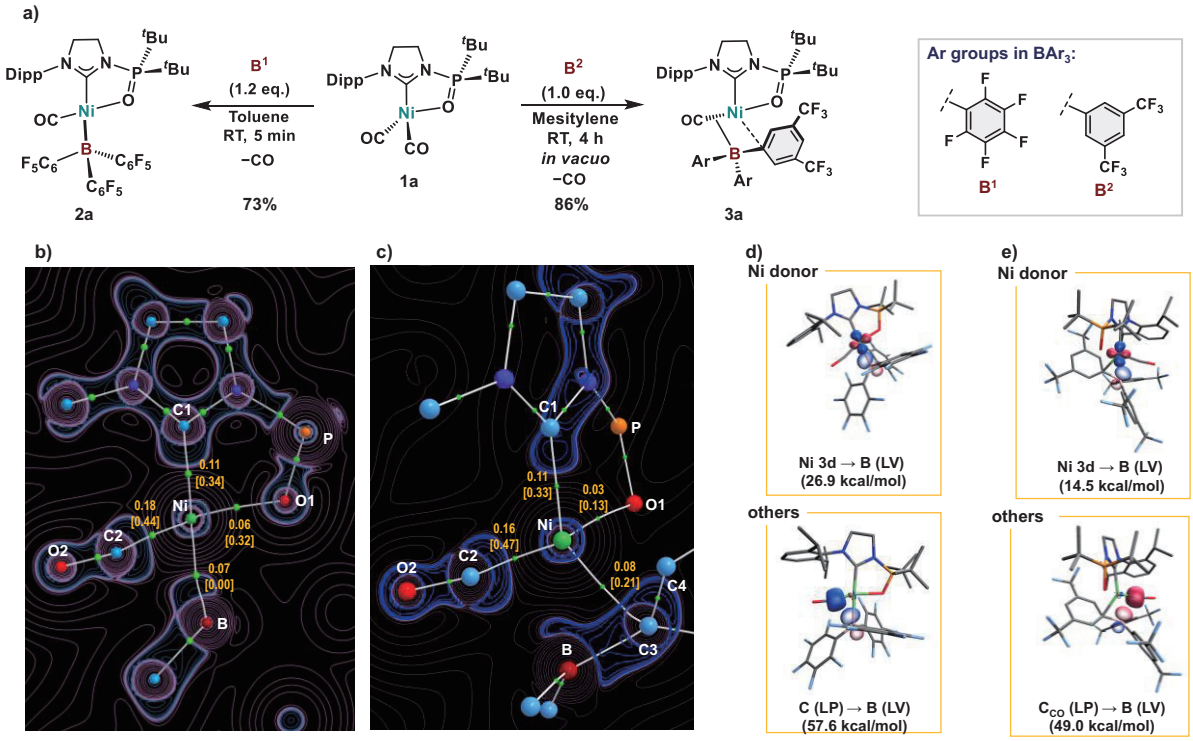


図 1

続いて、DFT 計算による錯体 **2a** の生成機構の解明に取り組んだ (図 2)。その結果、錯体 **2a** の生成機構として 2 つ経路が示された:

1a と **B^1** から生じる会合体 **Int1-v1**（+5.1 kcal mol^{-1}）の生成に続いて、C2−B 結合の形成は **TS$_{add}$1**（+13.6 kcal mol^{-1}）を介して進行し、Ni(μ-η^1-CO)B 種 **Int2-v1**（+7.1 kcal mol^{-1}; C2−B 1.80 Å）を生成する（青色の経路）。その後、別の CO 配位子がスムーズに解離し、顕著なエネルギー障壁なしに **Int3-v1**（+12.1 kcal mol^{-1}）を生成し、最終的に CO の脱離を経て **Int4-v1**（+5.1 kcal mol^{-1}）を形成する。C_6F_5 ユニット内の C_{ip} 原子の配位が **Int4-v1** を安定化させ、B 原子が Ni 中心に効果的に接近する（Ni···B 2.31 Å）。その後、B 原子の C2 から Ni への移動が **TS$_{mig}$1**（+7.0 kcal mol^{-1}）を介して発生し、Ni−B 結合（2.22 Å）の構築とともに、**Int4-v1** 内の C2···B 距離が 1.78 Å から 2.41 Å に伸びる。この機構のシナリオは、**1a** と **B^1** を混合した後に **2a** が容易に形成されることを示唆している。反応速度は主に **TS$_{add}$1** を介した C2−B 結合の形成によって決定され、エネルギー障壁はわずか+13.6 kcal mol^{-1} である。また、**Int1-v1** から **TS$_{ism}$1**（+14.4 kcal mol−1）を介して Ni(μ-η^1,η^2-CO)B 種 **Int2-v4**（−1.6 kcal mol^{-1}）が生成されることが、上記の経路 **TS$_{add}$1**（灰色の経路）と競合することもわかった。**Int2-v4** から **Int1-v1** を再生し、その後 **TS$_{mig}$1** を経て **2a** を生成することも可能だが、この場合 CO の配位モードが μ-η^1, η^2 から μ-η^1 に変化する必要があり、全体的なエネルギー障壁は+16.0 kcal mol^{-1} となる。逆に、**Int2-v4** から **2a** が直接生成する経路は、**TS$_{mig}$2** を克服するためのエネルギー障壁が高いため、不利である。

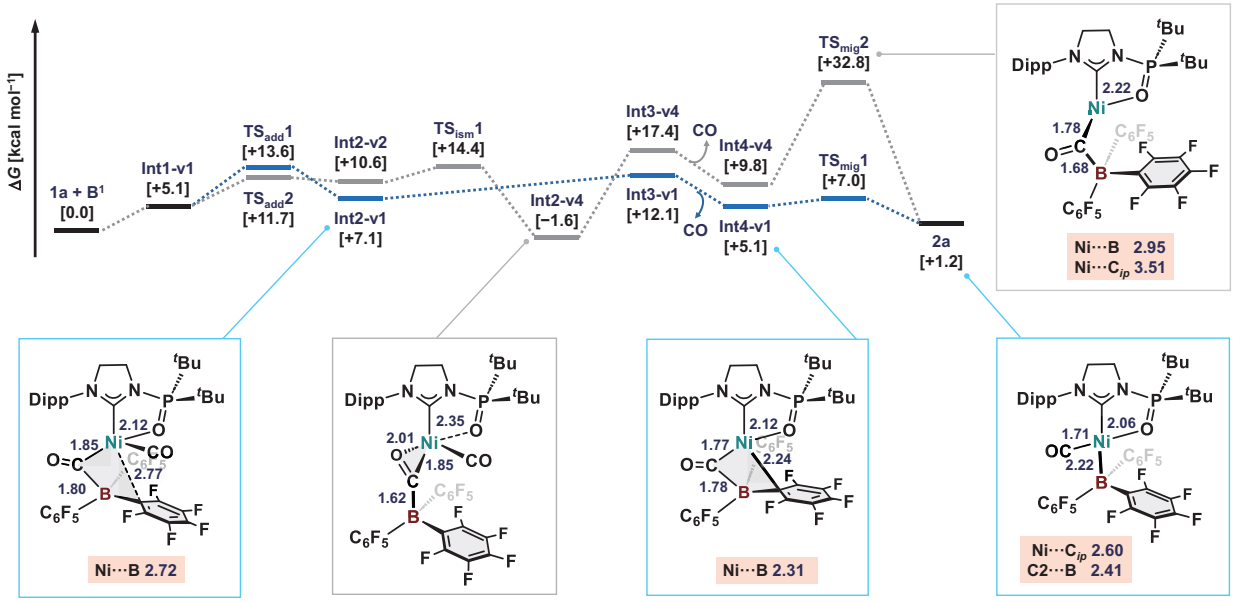


図 2

続いて、1-メチルインドール (**4a**) の水素化反応において、トリアリールホウ素触媒 **B¹** または B(2,6-$Cl_2C_6H_3$)(2,6-F_2-3,5-Br_2C_6H)$_2$ (**B³**)を用いた場合の反応機構について、DFT 計算を用いて検討を行った (図 3)。はじめに、(C3-4a)–**B¹** の結晶構造を M06-2X/Def2-TZVP//M06-2X/Def2-SVP レベルで理論的に最適化し、得られた気相構造の相対ギブス自由エネルギー（Δ*G*）を **[4a + B¹]**（0.0 kcal mol^{-1}）を基準として算出した。その結果、**(C3-4a)–B¹** は +6.0 kcal mol^{-1}、**(C2-4a)–B¹** は +2.7 kcal mol^{-1} といずれも吸熱的であり、これらの錯体の形成が触媒活性を阻害する主因とは考えにくいことが示唆された。加えて、ホウ素の 2p 軌道とオレフィンの π 軌道の会合体 **[(C3-4a)···B¹]**（+2.7 kcal mol^{-1}）も確認された。この会合体は、H_2 のヘテロリティック開裂を媒介するオレフィン–ボラン型 FLP（frustrated Lewis pair）種として機能しうるが、このような種の存在はこれまで報告されていない。実際、**[(C3-4a)···B¹]** と H_2 から **TS1$_{(C3–B1)}$**（+27.7 kcal mol^{-1}）を経由して **[(C3-4a)–H][H–B¹]**（+20.5 kcal mol^{-1}）へ至る経路は、**TS1$_{(N–B1)}$**（+31.3 kcal mol^{-1}）を経由して窒素–ホウ素 FLP により H_2 を開裂する経路よりも熱力学的・動力学的に有利であることが理論的に明らかとなった。

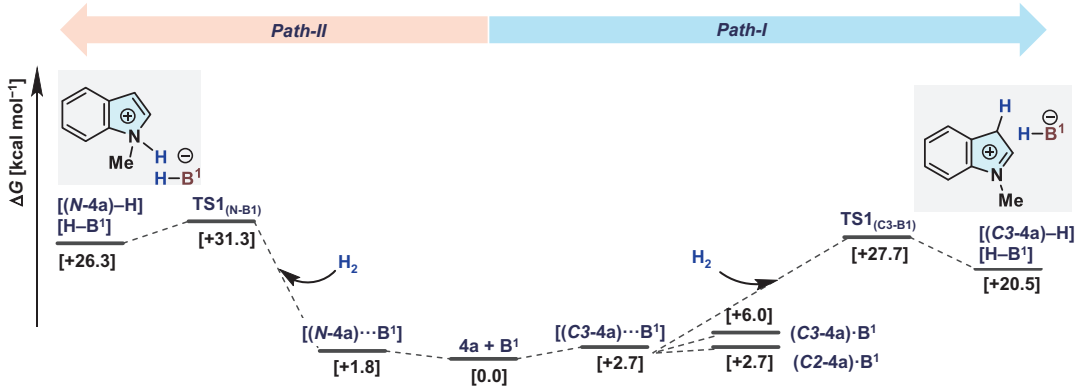


図 3

図 4 は、**B³** を用いた **4a** の水素化反応に関する反応機構を示している。すべての相対ギブス自由エネルギー（Δ*G*）は、基準点 **[B³ + 4a + 5a + H₂]** を 0.0 kcal mol^{-1} として計算されている。まず、path-I では、C3 位

に対する FLP 型 H_2 開裂が **TS1**$_{(C3–B3)}$（+33.8 kcal mol^{-1}）を経て進行し、**[(C3-4a)–H][H–B^3]**（+21.1 kcal mol^{-1}）が生成される。この経路は、窒素原子を介する path-II（**TS1**$_{(N–B3)}$: +36.7 kcal mol^{-1} → **[(N-4a)–H][H–B^3]**: +30.3 kcal mol^{-1}）よりも有利であることが確認された。続いて path-I では、**TS2**（+22.9 kcal mol^{-1}）を経てヒドリドの転移が起こり、水素化生成物 **5a** が得られる。一方、**5a** の生成後には、**5a** の窒素と **B^3** との間で H_2 を活性化する path-III が考えられる。この経路では、**TS3**（+24.1 kcal mol^{-1}）を経由して **[5a–H][H–B^3]**（+10.8 kcal mol^{-1}）が形成され、続いて **TS4**（+29.3 kcal mol^{-1}）において **4a** の別の分子との間で分子間プロトン移動が起こり、**[(C3-4a)–H][H–B^3]** が再生される。このとき、**5a** も再生され、触媒サイクルが閉じる。最終的に、path-III における全活性化障壁（$\Delta G^{\ddagger}$ = +29.3 kcal mol^{-1}）は、初期の path-I（$\Delta G^{\ddagger}$ = +33.8 kcal mol^{-1}）よりも低く、**5a** の濃度が増加するに伴い、触媒サイクルが path-I から path-III へと移行することが理論的に示唆された。

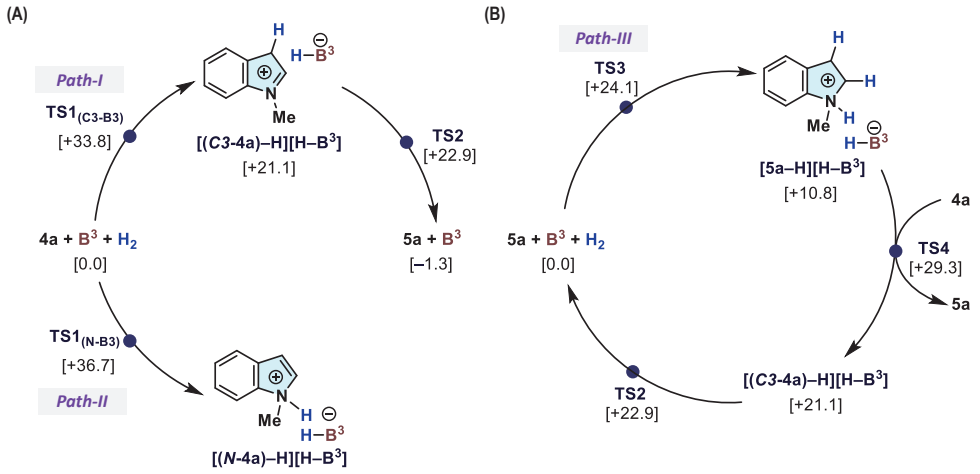


図 4

4　発表実績または予定

1. ★Y. Mondori, Y. Yamauchi, T. Kawakita, S. Ogoshi, Y. Uetake,* Y. Takeichi, H. Sakurai, Y. Hoshimoto,* *J. Am. Chem. Soc*. **2025**, *147*, 8326-8335.
2. ★T. Hashimoto, Y. Harabuchi, S. Ogoshi, S. Maeda,* Y. Hoshimoto,* *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2025**, *98*, uoae145.
3. ★T. Hashimoto, M. Tanigawa, K. Kambe, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* *Precis. Chem*. **2025**, *3*, 128-134.
4. ★S. Nagai, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto,* *Org. Biomol. Chem*. **2025**, *23*, 202-206.

5　出版実績または予定

なし

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], 浦野　諒[1], 山田哲平[2], 門脇怜央[2], Dhileep Nagi Reddy[1], Unmesh D. Chowdhury[1], Daniel T. Zhang[1], Grzegorz Łazarski[1], Akhil P. Singh[1], 都築誠二[3]

（岡山大基礎研[1]、岡山大院自然科学[2]、横浜国大[3]）

生体分子の自己集合系における機能および構造解析、ならびに電解質中の特異なイオン伝導特性の解析を目的として、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。本報告では、2024 年度実施した研究のうち、非対称な脂質分布が細胞膜の物性と不均一性にもたらす影響に関する研究について報告する。

1　研究目的

細胞膜は主にリン脂質とコレステロール(CHOL)から構成される脂質二重膜によって形成され、細胞の内部と外部を隔てる物理的・化学的バリアとして機能している。その二重層は、外側（細胞外側）に面する外葉と、内側に面する内葉からなり、それぞれの葉で構成する脂質の種類や比率に顕著な差があることが知られている。たとえば、スフィンゴミエリン(SM)やホスファチジルコリン(PC)は主に外葉に、ホスファチジルエタノールアミン(PE)やホスファチジルセリン(PS)は内葉に多く存在する。このような脂質の非対称分布は、真核細胞において広く保存されており、ATP を消費して能動的に維持されていることから、単なる構造的特徴ではなく、細胞膜の機能に深く関わる重要な性質であると考えられている。加えて、脂質は膜面内でも均一に分布しているわけではなく、数 nm〜数十 nm のスケールで局所的に性質の異なるドメイン（ラフト様構造）を形成することが報告されている。これらのドメインは、細胞膜上のシグナル伝達、輸送、膜融合など多岐にわたる機能に関与するとされている。しかしながら、膜の外葉と内葉をそれぞれ独立に実験的に操作・観測することは技術的に困難であり、非対称性が膜の物性や機能に与える影響については、未解明な点が多い。したがって、シミュレーションによる理論的・計算的アプローチが、この分野の理解を深める上で有効であると考えられる。本研究では、粗視化 MD を用いて、非対称な脂質分布を持つ細胞膜モデルを構築・解析し、非対称性が膜の物性や膜面内不均一性にどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした。

2　研究方法、計算方法

膜モデルの構築にあたっては、実験的に報告されているヒト赤血球の形質膜の脂質組成データを参考にし、代表的な脂質分子種（SM、PC、PE、PS、CHOL など）を選定した。脂質の非対称性は頭部の官能基構造のみならず、脂肪酸鎖の不飽和度にも及び、内葉の脂質は外葉に比べて著しく不飽和度が高く、柔軟性の高い構造を持つ。CHOL については、実験的に内外葉での分布が明確にされていないため、全体の 40 %を仮定し、内外葉の膜面積が等しくなるように脂質数を調整した上で初期構造を作成した。これにより、物理的に安定した脂質二重層を構築した。力場は、我々がこれまで開発・改良を重ねてきた SPICA 粗視化力場を用いた。SPICA モデルは、脂質分子を適度な粒子数で表現することで、計算コストを抑えながら分子の性質を定量的に再現できることが特徴である。また、モデルに含まれる一部の脂質種（特に PE plasmalogen など）につい

ては、新たに力場を拡張した。シミュレーションは、GROMACS に SPICA 力場を組み込み、実施した。システムは水和状態で中性 pH 条件下に設定され、エネルギー最小化、平衡化を経て、本計算を 120μs のスケールで実行した。解析には、膜張力、脂質拡散係数、秩序パラメータ、ドメイン構造の時空間的変動などを含めた多角的な評価を行った。

3　研究成果

A.　コレステロールの非対称分布と膜張力の発生

CHOL は脂質二重層内で flip-flop（内外葉間移動）を比較的高速に行うため、静的な実験ではその分布を明確に把握することが難しい。本研究では、120 μs にわたる CG-MD により、CHOL の分布が平衡に達する様子を観察した。系全体の CHOL の約 58 %が外葉に偏って存在することが確認された（図 1）。この傾向は、外葉に多く存在する SM との高い親和性によって説明できる。興味深いことに、この非対称な分布と、内外葉の面積が等しいという幾何学的制約の結果として、外葉には圧縮応力（負の張力）、内葉には伸張応力（正の張力）が発生した（図 1）。この張力の存在は、各葉における脂質の物性、分子運動性、ドメイン形成に影響を与える。

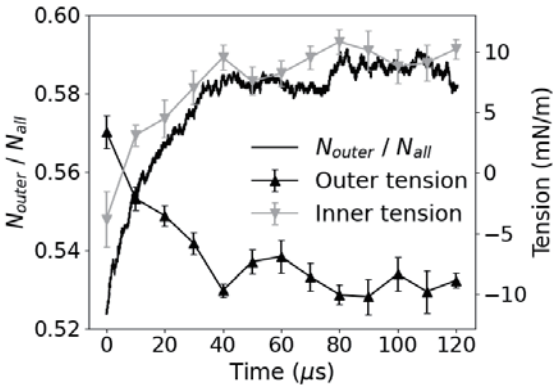


図　1. Asymmetric cholesterol distribution and leaflet tension.

B.　拡散挙動と膜面内不均一性

脂質の拡散係数を計算すると、内葉の脂質は外葉に比べて約 6 倍の速さで拡散し、この差は、前述の張力の違いに起因することがわかった。さらに、膜面内のドメイン構造を可視化するために、脂質尾部の秩序パラメータの空間分布を解析した（図 2）。外葉では全体として高秩序な構造を示しつつも、不飽和脂質に富んだ領域において局所的に無秩序なドメインが形成された。一方、内葉では明瞭な秩序―無秩序の分離が見られ、それぞれのドメインは時間変動し、動的に構造が再構成された。これらの結果から、細胞膜は構造的・機能的に異なる 2 つの層を持ち、外葉は主にバリア機能（選択的透過性の制御）を担い、内葉はシグナル伝達や細胞応答のプラットフォームとして動的な機能を果たしている可能性が高いと考えられる。さらに、非対称な張力状態がこれらの機能を支える物性環境を構築していることが示唆された。以上の結果から、外葉は秩序だった密な構造によって細胞膜のバリア機能を担い、内葉は動的なドメイン構造の変化によりシグナル伝達等の活性化を行うのではないかと推察される。さらに、これらの機能が内外葉にかかる反対方向の張力により効率化されることが示唆された。

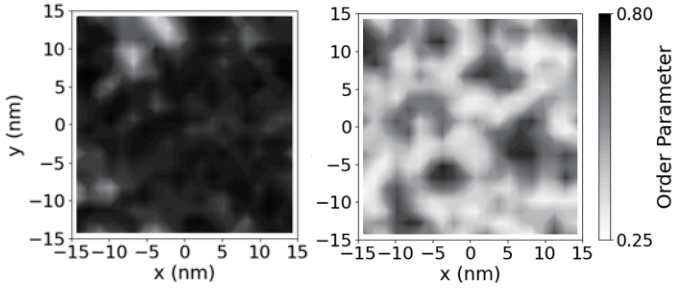


図 2. Distribution of the order parameter of phospholipid tails on x-y plane in outer (left) and inner (right) leaflets calculated from the last 10 ns trajectories.

4　発表実績または予定 (招待・依頼講演のみ)

★[1] Recent development of SPICA force field and its application studies. Wataru Shinoda, CECAM workshop: Frontiers

of Coarse-Grained Models: From New Developments to Modeling Dynamics, Assemblies, and Macromolecular Machines, Lyon, France, 2024 年 4 月.

★[2] 脂質膜・脂質ナノ粒子の分子シミュレーション–細胞内動態の解析に向けて–、篠田　渉、薬学会構造活性フォーラム、オンライン、2024 年 6 月

★[3] Coarse-grained molecular dynamics of lipid membranes: Effects of cholesterols on various events in membranes, Wataru Shinoda, A Symposium Celebrating 60 Years of Molecular Dynamics: Computer Simulation in Physical and Life Sciences, Rome, Italy, 2024 年 10 月

★ [4] Simulating Lipid Nanoparticles, Wataru Shinoda, Understanding Surfaces and Interfaces: A Symposium Celebrating 7 Decades of Service, Kyoto, 2025 年 3 月.

★ [5] Heterogeneity of Multicomponent Lipid Membranes, Wataru Shinoda, Frontiers in Computational and Experimental Research on Membranes and Interfaces, Taipei, Taiwan, 2025 年 3 月.

5　出版実績または予定

★[1] Unraveling the Molecular Mechanism of Transient Multilamellar Formation in Ethanol-Modified Vesicle Solutions, K. Shibata, M. Maeki, M. Tokeshi, W. Shinoda, Langmuir, in press, DOI:10.1021/acs.langmuir.5c01139.

★[2] Selective adsorption of unmethylated DNA on ZnO nanowires for separation of methylated DNA, M. Musa, Z. Zhu, H. Takahashi, W. Shinoda, Y. Baba, T. Yasui, Lab Chip., 25, 1637-1646 (2025).

★[3] NMR and molecular simulation studies on the structure elucidation of the amphotericin B ion channel using 13 C and 19 F labelling, Y. Umegawa, H. Tsuchikawa, W. Shinoda, M. Murata, Org. Biomol. Chem. 23,1233-1252 (2025).

[4] Fully atomistic molecular dynamics modeling of photoswitchable azo-PC lipid bilayers: structure, mechanical properties, and drug permeation, K. A Alberto, M. Begam, H. Xiong, W. Shinoda, P. A Slesinger, Z. Qin, S. O. Nielsen, Nanoscale, 17, 2032-2042 (2025).

★[5] Discrimination of extracellular miRNA sources for the identification of tumor-related functions based on nanowire thermofluidics, K. Chattrairat, A. Yokoi, M. Zhang, M. Iida, K. Yoshida, M. Kitagawa, A. Niwa, M. Maeki, T. Hasegawa, T. Yokoyama, Y. Tanaka, Y. Miyazaki, W. Shinoda, M. Tokeshi, K. Nagashima, T. Yanagida, H. Kajiyama, Y. Baba, T. Yasui, Device, 2, 100363 (2024).

★[6] Evolving Better Solvate Electrolytes for Lithium Secondary Batteries, F. Philippi, M. Middendorf, K. Shigenobu, Y. Matsuyama, O. Palumbo, D. Pugh, T. Sudoh, K. Dokko, M. Watanabe, M. Schönhoff, W. Shinoda, K. Ueno, Chem. Sci. 15, 7342-7358 (2024).

★[7] Linear ether-based highly concentrated electrolytes for Li-sulfur batteries, T. Ishikawa, S. Haga, K. Shigenobu, T. Sudoh, S. Tsuzuki, W. Shinoda, K. Dokko, M. Watanabe, K. Ueno, Faraday Discuss. 253, 385-406 (2024).

★[8] pSPICA Force Field Extended for Proteins and Peptides, Y. Miyazaki and W. Shinoda, J. Chem. Inf. Model. 64, 532-542 (2024).

★[9] 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).

★[10] 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).

★[11 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.i Hirose, S. Futaki, Y. Miyazaki, W. Shinoda, S.i Akai, K. Ohe, J. Mater. Chem. B, 12, 4138-4147 (2024).

★[12] 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).

★[13] 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).

★[14] 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).

★[15] 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).

★[16] 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).

★[17] 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).

★ [18] 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).

★[19] 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).

★[20] 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) .

[21] 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).

★[22] 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).

★[23] Liquid Structures and Ion Dynamics of Ionic Liquids viewed from Intermolecular Interactions, S. Tsuzuki, W. Shinoda, Chem. Rec., 23, e202200272(2023).

機能性分子集合体の分子動力学研究:ソフトマテリアルのナノ界面における水素結合・溶解・拡散性の分子論的考察

Molecular Dynamics Study on Functional Self-Assembled Materials: Molecular Insights on Hydrogen-Bonding, Solvation and Transport Properties on their Nanosurface in Soft Materials

○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],
小林 健洋[1], 藤田 晃徳[1], 友清 貴之[1], 花野 竜士[1], 小川 雄大[1],
今井 総[1], 西村 泰風[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。イオン液体はリチウム・ナトリウム二次電池の電解液として長らく注目・実装され，イオン性化合物の疎水基が長くなると，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を発現する[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ネルとして機能することが報告され水処理膜への応用が検討されてきたことから，当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 MD 計算から水分子がもつ機能の普遍的理解を目指し，ソフトマテリアル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開拓を近年進めてきた[4]。この 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から通常評価されるが[5,6]，水分子に作用する静電場と OH 伸縮振動モードの理論的関係が量子計算から導出されたことから[7]，この理論解析を基にしたソフトマテリアル界面の水分子がもつ OH 伸縮振動モード由来の IR スペクトル解析をこれまで進めてきた。本年度課題は，複数の高分子・水界面系の大規模 MD 計算を実施し，界面近傍における OH 伸縮振動モードの低波数シフトの挙動と水素結合様態との関係，さらに水溶液系の分子間力の強さが変調する空間スケールの検討について実施した。さらに様々な水素結合で連結する分子集合体の集合機能の検討について並行して実施した。

2 研究方法、計算方法

高分子系の分子シミュレーションでは重合度 292,の poly-2-methoxyethylacrylate（PMEA）と polybutylacrylate（PBuA）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，PMEA の電荷分布は IR スペクトルの再現性を検証した MD 計算の先行研究[7]から引用し，PBA の電荷分布は同様のプロセスで再構築した。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 法を用いて拘束した。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* 条件下で平衡化して，高分子近傍に水分子を挿入して室温まで冷却した後，水溶液系を上下に接地させて高分子－水溶液の 2 層系の状態サンプリングを実施した。その MD 計算から水分子の OH 伸縮モードの振動数ω_{OH}と双極子微分を静電相互作用に基づく表式から解析し， 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

図 1 に, PMEA と PBA を対象とした高分子–水溶液界面系の大規模 MD 計算で得られた水分子の OH 伸縮振動モードの 2 次元マップを示す。この 2 次元マップは高分子界面からの距離 z (nm)を用いて空間分割しており，その界面位置は水分子の割合が高分子バルクから上昇し始める位置として定義した。その結果，水分子が示す OH 伸縮振動数は，高分子バルク近傍の界面では 3600 cm^{-1} にピーク振動数を示すのに対して，高分子界面から水溶液相へと推移するにつれて，OH 伸縮振動数のピーク振動数は低波数シフトする傾向を示した（図 1a,d)。ここで高分子と水分子との割合を，界面近傍における OH 伸縮振動数の変調領域で同様に空間分割解析したところ，PBA では高分子と水の密度の比率が 1 nm 弱の空間で推移しているのに対して，PMEA 系ではその空間スケールがその空間スケールが 2 nm の領域へと拡大していることがわかった（図 1b,e)。これは高分子界面が水分子と相互作用するために水相へと膨潤していく挙動を示している。またその変調領域で

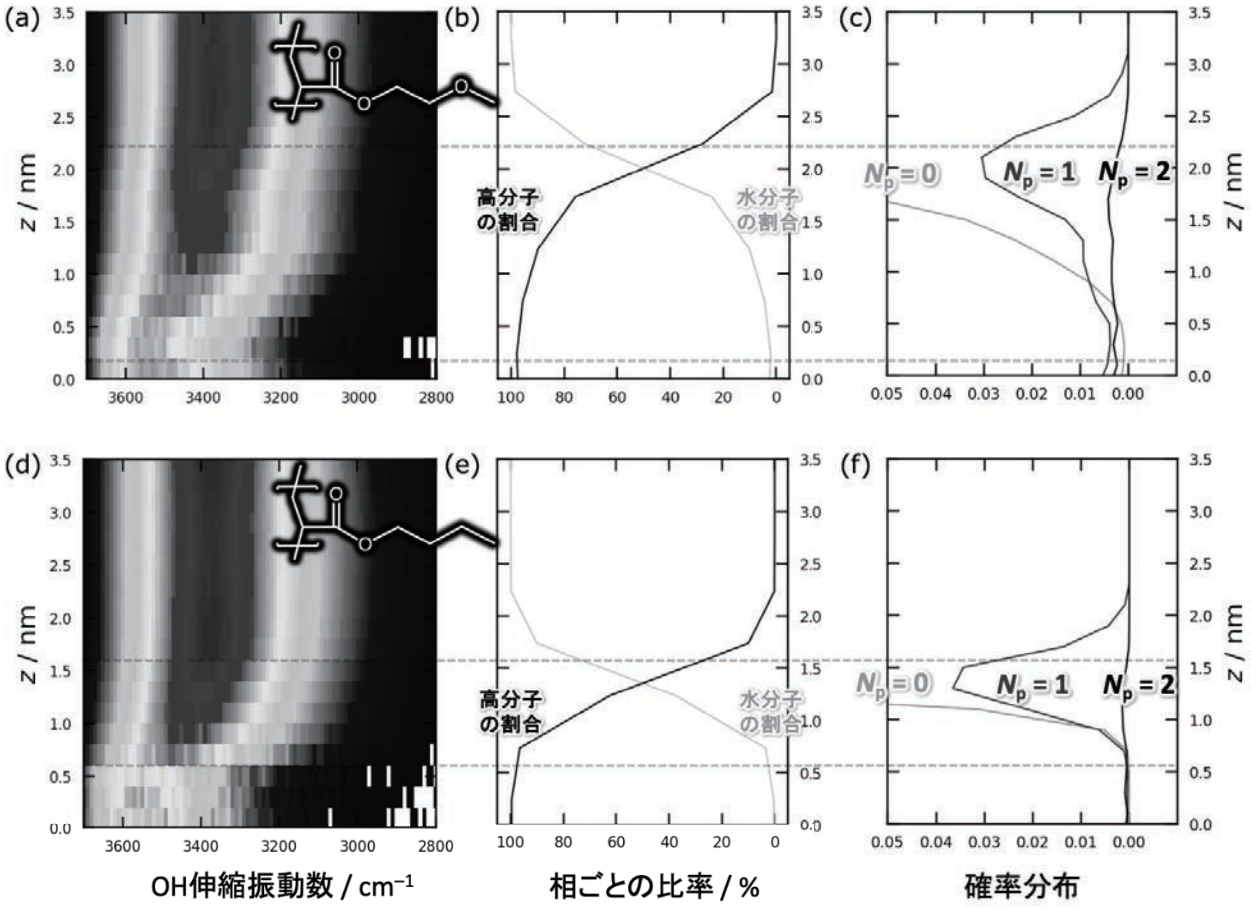


図 1: 高分子－水 2 相系の MD 計算で得られた界面からの距離（z / nm）に応じた空間分割解析で得られた，(a,d) 水分子の IR スペクトルにおける OH 伸縮振動数の 2 次元マップと，(b,e) 界面からの距離に応じた高分子・水相の比率の推移と(c,f)各位置で観測された水分子がもつ高分子との水素結合数 N_p の確率分布。

観測された水分子がもつ高分子との水素結合数 N_p を調べたところ，PMEA の方が高分子との水素結合数が 1 本の水分子集団がより広範囲にわたって観測されたことから（図 1c,f），PMEA ではより広範囲にわたって水素結合数の変化と OH 伸縮振動のピーク振動数変化が生じており，水分子の分子間力が強い領域がより広い空間スケールで現れることがわかった。

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] 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).

[5] M. Tanaka, T. Hayashi, S. Morita, *Polym. J.*, **45**, 701 (2013)

[6] N. Yasoshima, T. Ishiyama, M. Gemmei-Ide, N. Matubayasi, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 12095 (2021).

[7] H. Torii, R. Ukawa, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 1468 (2021).

4　発表実績または予定

[1]★) 石井良樹，自己組織化ソフトマテリアルのためのナノ構造計算化学とその応用（口頭, **招待講演**），第 34 回日本 MRS 年次大会，横浜, 2024 年 12 月 16-18 日.

[2]★) 石井良樹，渡辺豪，有機ケイ素ポリマーに向けた GAFF 系拡張モデルと計算基盤の構築（ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[3]★) 小林健洋, 岡本隆一, 鷲津仁志, 分子動力学による油性剤の吸着構造解析（口頭＋ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[4]★) 花野竜士, 小林健洋, 岡本隆一, 長谷川健, 鷲津仁志, "有機フッ素化合物系単分子膜における SDA 理論の検証（ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[5]★) 友清貴之, 木之下博, 鷲津仁志, 多層酸化グラフェンの摩擦挙動に対する雰囲気分子の影響（ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[6]★) 小川雄大, 樋口祐次, 鷲津仁志, 半結晶性高分子の粘弾性と摩擦発現（ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[7]★) 今井総, 鷲津仁志, 摺動下の金属表面におけるリン系・硫黄系 極圧添加剤の挙動解析（ポスター），第 38 回分子シミュレーション討論会，姫路，2024 年 12 月 2-4 日.

[8]★) 石井良樹，高分子界面に働く相互作用解明に向けた計算科学（口頭, **招待講演**），第 41 回医用高分子研究会講座，東京, 2024 年 11 月 22 日.

[9]★) 鷲津仁志, 高分子表面の分子モデリングと大規模シミュレーション（口頭, **招待講演**），第 20 回高分子表面研究討論会,神戸, 2024 年 11 月 8 日.

[10]★) 石井良樹，ソフトマテリアルの分子間力設計とデータサイエンスへの展開（口頭, **招待講演**），第 55 回新大先端化学セミナー，新潟, 2024 年 11 月 5 日.

[11]★) 西村泰風，岡本隆一，鷲津仁志，全原子分子動力学法によるリチウム石けんの初期凝集過程における温度依存性の解析，トライボロジー会議 2024 秋・名護，沖縄, 2024 年 10 月 30 日–11 月 1 日.

[12]★) 友清貴之, 木之下博, 鷲津仁志, 分子動力学法による多層酸化グラフェンの摩擦特性に関する解析，ト

ライボロジー会議 2024 秋・名護，沖縄, 2024 年 10 月 30 日–11 月 1 日.

[13]★) 今井総，鷲津仁志, 分子動力学法によるリン系・硫黄系極圧剤の吸着現象の解析, トライボロジー会議 2024 秋・名護，沖縄, 2024 年 10 月 30 日–11 月 1 日.

[14]★) 花野竜士，小林健洋，岡本隆一，長谷川健，鷲津仁志, 有機フッ素化合物単分子および多分子の分子動力学シミュレーション, トライボロジー会議 2024 秋・名護，沖縄, 2024 年 10 月 30 日–11 月 1 日.

[15]★) 小林健洋，岡本隆一，鷲津仁志, 油性剤が形成する自己組織化膜の特性に関する分子動力学シミュレーション解析, トライボロジー会議 2024 秋・名護，沖縄, 2024 年 10 月 30 日–11 月 1 日.

[16]★) 石井良樹, 渡辺豪, 有機ケイ素ポリマーの相互作用解析による分子力場設計と計算科学基盤の構築（ポスター），第 73 回高分子討論会，新潟，2024 年 9 月 25-27 日.

[17]★) 石井良樹，自己組織化イオン液晶がもつ相互作用と物性解析に向けた計算化学の展開（口頭，受賞講演）, 2024 年日本液晶学会討論会，富山, 2024 年 9 月 11-13 日.

[18]★) 鷲津仁志, 水素社会・PFAS 規制などを見据えた界面科学の分子シミュレーション（口頭, **招待講演**）, 第 38 回日本真空工業会関西支部総会，大阪, 2024 年 6 月 12 日

5　出版実績または予定

[1]★) Y. Ishii, H. Torii, Y. Ikemoto, H. Washizu, et al., *in preparation* (2025).

[2]★) Y. Kasahara, T. Takeda, S. Dekura, Y. Ishii, H. Anetai, A. Takai, I. Hisaki, M. Takeuchi, T. Akutagawa, “Supramolecular Polymorphism of the Hydrogen-Bonded C3-Symmetrical Hexadehydrotribenzo[12]annulene Derivative”, *J. Am. Chem. Soc.* **in press** (2025). DOI: 10.1021/jacs.5c0252

[3]★) 石井良樹, “自己組織化イオン液晶がもつ相互作用と機能解析に向けた計算化学の開拓”, 液晶, **29**, pp.32-40 (2025).

[4] R. Okamoto, H. Akiyama, R. Nakae, Y. Tanaka, H. Washizu, "Tribo-chemical reactions in DLC-zirconia sliding under ethanol gas environment", *Langmuir*, **40**, 14953-14963 (2024) DOI:10.1021/acs.langmuir.4c01114

[5] T. Tomokiyo, H. Washizu, "Molecular Dynamics Analysis of Friction Properties of Multi-Layer Graphene Oxide as a Lubricant Additive", *Tribology Online*, **19**, 490-498 (2024). DOI: 10.2474/trol.19.490

[6] S. Ogita, Y. Ishii, G. Watanabe, H. Washizu, K. Kim, N. Matubayasi, “Atomistic analysis of nematic phase transition in 4-cyano-4′-n-alkyl biphenyl liquid crystals: Sampling for the first-order phase transition and the free-energy decomposition”, *J. Chem. Phys.* **162**, 054905 (2025). DOI: 10.1063/5.0242416

[7] T. Nakamura, H. Takayanagi, M. Nakahata, T. Okubayashi, H. Baba, Y. Ishii, G. Watanabe, D. Tanabe, T. Nabeshima, “Amide Cyclodextrin That Recognises Monophosphate Anions in Harmony with Water Molecules”, *Chem. Sci.* **16**, 171-181 (2025). DOI: 10.1039/D4SC04529G

[8] 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

[9]★) 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

[10]★) 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.jpcb.2c02782

先端分子分光学と量子化学計算による生体分子認識の理解の深化

Deepening the understanding of molecular recognition in biological systems by cutting-edge molecular spectroscopy and quantum chemical calculations

○平田　圭祐（東京科学大・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（Bv、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。我々は、Bv が Na^+に高い選択性を示し、その起源が配位構造の違いによることを明らかにした。本研究では Bv－アルカリ金属イオン水和クラスターの赤外スペクトルを測定し、量子化学計算と組み合わせることで、イオン選択性における水和効果を解明することを目指した。

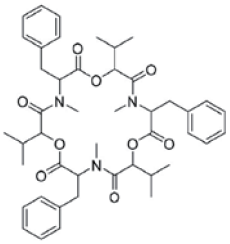


図 1. Bv の分子構造.

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（ESI）法により Bv－金属錯体をイオン化し真空装置へ導入した。四重極質量分析計（QMS）で目的のイオンのみを質量選別し、クラスタリングイオントラップ（CIT）に導入し、水和クラスターを生成した。得られた水和クラスターを後段の QMS で質量選別し、イオンガイドで 4 K まで冷却したイオントラップ（QIT）に導いた。冷却イオントラップに H_2 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させ、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が振動励起され H_2 が解離することを利用し、この光解離物のイオン量を質量分析計（TOF-MS）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 Bv－金属錯体水和クラスターの局所安定構造を計算した。まず、汎関数として M06-2X、基底関数として 6-31+G(d,p) (Rb, Cs については SDD)を用い、Gaussian 16 パッケージで構造最適化計算を行った。得られた構造のうち熱力学的に安定性が高い構造について、より高級な基底関数（6-311++G(2df,2pd)）を用いて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、各振動モードに応じてスケーリング因子（C=O 伸縮：0.955、H_2O 変角：0.977、OH 伸縮：0.942）を乗じた。

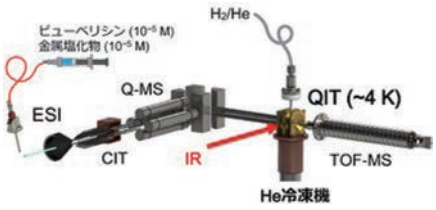


図 2. 実験装置. ESI: エレクトロスプレーイオン化源、CIT: クラスタリングイオントラップ、Q-MS: 四重極質量分析器、QIT: 四重極イオントラップ TOF-MS: 飛行時間型質量分析器.

3　研究成果

図 3a に Na^+Bv 錯体に水分子が一つ付加した水和クラスターの赤外スペクトルを示す。3550cm^{-1} 付近のバンドは水の水素結合 OH 伸縮振動に帰属されることから、水分子は Bv と水素結合を形成していることが示さ

れた。また、CO 伸縮振動のバンドが分裂していることから、Bv の持つ C_3 対称性が崩れていることが示唆された。DFT 計算で得られた赤外スペクトルを実験結果と比較したところ、図 3b に示す構造に帰属された。図 3b には Na^+Bv の分子構造も併せて示してある。両者の構造比較より、水分子を錯体に付加することで、Na^+が Bv のキャビティから引き出されることが分かった。Na^+Bv ではアミドおよびエステルのカルボニル酸素による八面体型六配位構造であったが、$Na^+Bv(H_2O)_1$ ではアミドカルボニルとだけ結合する三配位構造であった。この結果は、水和によりイオンと Bv の構造が大きく変化し、イオンを外界へ放出する過程が促進されることを示唆している[*J. Phys. Chem. A* **128(42)**, 9159-9166 (2023)]。

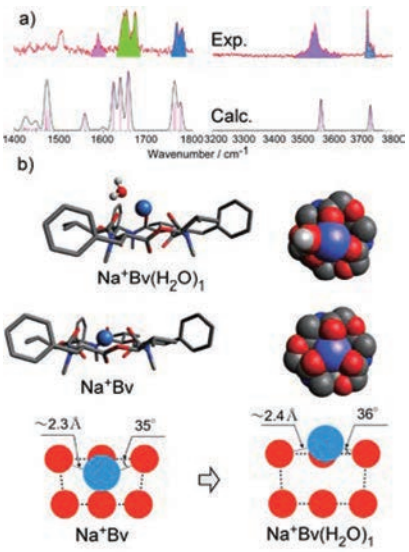


図 3. a) $Na^+Bv(H_2O)_1$ の赤外スペクトル．緑色、青色のバンドがそれぞれアミド CO、エステル CO 伸縮を表す．ピンクが H2O 変角、紫が水素結合 OH、紺色が自由 OH 伸縮を表す．B) Na^+Bv と $Na^+Bv(H_2O)_1$ の構造比較．

4　発表実績または予定

★平田 圭祐，高橋 太星，石内 俊一，“免疫システムにおける糖鎖認識機構への分子論的アプローチ : マンノース結合型タンパク質部分ペプチド-糖複合体の冷却イオン分光”日本化学会第 105 回春季年会、京都、2025 年 3 月．

★小原 颯太郎，平田 圭祐，O. Dopfer，藤井 正明，石内 俊一，“プロトン化フラビンの冷却イオントラップ分光－光誘起プロトマースイッチングの検証－”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

★佐久間 竜，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－イオン選択性の起源の解明－”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

★石橋 陸，平田 圭祐，J. M. Lisy，藤井 正明，石内 俊一，“K^+チャネルミミック体－アルカリ金属錯体の冷却イオントラップ赤外分光”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

★高橋 太星，平田 圭祐，石内 俊一，“レクチン部分ペプチド－糖複合体の冷却イオントラップ分光－糖認識メカニズムの解明－”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

★大倉 由楓，M. N. Hallsten，G. D. Santis，平田 圭祐，S. S. Xantheas，石内 俊一，藤井 正明，“アセチルコリン受容体部分ペプチド－ニコチン複合体の冷却イオントラップ赤外分光”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

★山田 美結，吉川 祥太郎，平田 圭祐，O. Dopfer，藤井 正明，石内 俊一，“プロトン化ベンゾカイン水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光－プロトン移動反応の反応機構の温度依存性－”第 18 回分子科学討論会、京都、2024 年 9 月．

5　出版実績または予定

★ R. Sakuma, K. Hirata, J. M. Lisy, M. Fujii, S. Ishiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **147(1)**, 45-50 (2025).

★ K. X. Vo, K. Hirata, B. Martinez-Haya, J. Oomens, S. Ishiuchi, M. Fujii, A. Zehnacker, *ChemPhysChem* **26(5)**, e202400880 (2025).

★ K. X. Vo, K. Hirata, J. M. Lisy, M. Fujii, S. Ishiuchi, *J. Phys. Chem. A* **128(42)**, 9159-9166 (2024).

★ H. Toma, J. Tabata, K. Hirata, G. Gregoire, M. Fujii, S. Ishiuchi, *J. Phys. Chem. A* **128(30)**, 6208-6215 (2024).

★ Y. Okura, G. D. Santis, K. Hirata, S. S. Xantheas, M. Fujii, S. Ishiuchi, *J. Phys. Chem. Lett.* **15(27)**, 6966-6973 (2024).

★ K. Hirata, K. Akasaka, O. Dopfer, S. Ishiuchi, M. Fujii, *Chem. Sci.* **15(8)**, 2725-2730 (2024).

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、井上 遥平、永田 紘規、鈴木 克洋、唐紙 佑来、長瀬 裕二、沼田 裕次、三瓶 寛人、森山 哲也、大嶋 悠斗、（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。一例を下記に示す。

3 位にケトアリール基を有する 5 つの 1*H* インダゾール誘導体を合成し、置換基に応じて 80 K で青、緑、または赤の燐光を示すことを見出した。さらに、4-ジフェニルアミノフェニル（**Ind-TPA**）またはピレニル基を有する誘導体（**Ind-Py**）においては二重発光が観測された。TD-DFT 計算（TDA-B3LYP/6-31+G(d,p)）より、**Ind-TPA** では S_n や S_2からの ISC により T_n からの燐光、**Ind-Py** では S_1からの蛍光、$S_2 \rightarrow T_1$からの燐光、さらに T_n からの燐光が共存する多重発光であることが示唆された（**Fig. 1**）。これらの結果により、1*H* インダゾール誘導体の光学特性について理論的に説明することが出来た。（*Org. Biomol. Chem.*, 23, 4902–4908 (2025)）

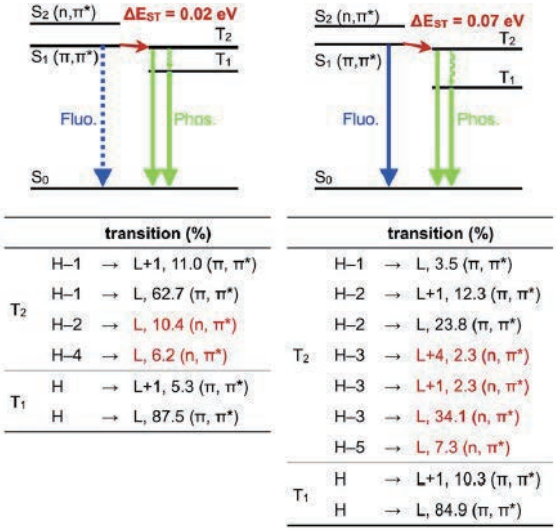


Fig. 1 Energy diagrams and electronic transition characters for **Ind-TPA** (left), **Ind-Py** (right).

4　発表実績または予定

★○山門陵平「イオンペア応答性材料の設計と開発」2024 年度 福島地区・高分子学会東北支部講演会, 2024.11.26　（本課題に関連する発表 5 件のうち 1 件を記載）

5　出版実績または予定

★K. T. Moriyama, R. Kobayashi, T. Chiba, S. Okada, R. Yamakado,* “3-Keto-indazole derivatives exhibiting multi-coloured phosphorescence” *Org. Biomol. Chem.*, 23, 4902–4908 (2025).

高分子配向材料の熱伝導および誘電特性における構造相関解析

Structural Correlation Analysis in Thermal Conductivity and Dielectric Properties of Polymer Oriented Materials

○古屋　秀峰、川瀬　陽司、細谷　亮平

（東京科学大学物質理工学院）

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、高分子配向材料の熱伝導および誘電特性と分子構造の相関性を検討し、物性向上のために材料設計を行うことである。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。近年、電子機器の発達と 5G さらに６G の通信技術のために、高い放熱性材料や低誘電率および低誘電正接を有する高分子材料の開発が盛んである。熱伝導特性向上のための分子設計として、実験的には高分子材料の延伸による分子配向制御の適用や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位に組み込むことが行われている。誘電正接においては、高周波数での実験も難しいため、シミュレーションによる予測評価が期待されている。

配向制御された高分子材料の物性は異方性を有し、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。本研究では、高分子配向材料の設計指針の確立を目指し、高分子集合体の延伸配向による構造と配向秩序との相関性を調べ、熱伝導と誘電特性を評価して、分子レベルの物性発現機構の要因の検討を行う。また、高熱伝導率や低誘電特性の高分子材料探索のためのデータベースと機械学習システム構築に役立てる。さらに主鎖型高分子液晶とモデル液晶化合物における自発的な配向構造の作成手法を確立して、配向構造とダイナミクス特性の相関解析により、マクロ物性に関わる分子構造因子を検討する。

2　研究方法、計算方法

MD シミュレーションは RadonPy[1] を使用し、力場には GAFF2_mod を適用した。計算は、1 分子 1,000 原子、 10 分子の系について 600 K で作成した後、Larsen の 21-step の降温プロセス[2]によって 300 K のアモルファス構造を作成した。密度やポテンシャルエネルギーなどの物性値の安定性から平衡状態の判別を行い、300 K の平衡化したアモルファス構造について、非平衡分子動力学（NEMD）シミュレーション[3]を適用して熱伝導率を算出した。対象となる高分子鎖は文献 1 のクラス分けに対応し、アモルファス構造の未延伸状態の熱伝導率が各ポリマークラスで高い値の高分子鎖について延伸を行った。300K、NPT 条件下、延伸速度 25 m/s で延伸倍率λ (２程度)まで延伸した。得られた延伸構造を再度 500 ps の平衡化計算を行った後、RadonPy の NEMD シミュレーションによって延伸方向の熱伝導率を算出した。延伸構造の高分子鎖の配向秩序度を各モノマーの慣性モーメントから評価した。

ポリイミドの誘電特性は、300 K、1 atmでXYZ軸の各方向に1~500 GHzの交流電場を印加する方法[4]を用い

た。広角X線回折測定の結果からスタッキング構造を推定し、Z軸方向に分子鎖を重ねたモデルを作成した。誘電率D_kと誘電正接D_fの算出については、双極子モーメントの変化から電束密度を算出し、電束密度の周期変化を複素解析することによりD_kとD_fを取得した（Fig 1）。また、電子分極による寄与を考慮し、RadonPyの計算過程で得られた屈折率（n）の二乗を補正項としてMDの結果に加算した。また、分子ダイナミクスについて、トラジェクトリデータから、系内に存在する全ての二面角の時系列データを抽出し、電場の時系列データと相互相関解析を実施した。解析では，電場と二面角の変化の間の最大相関を捉えるため、正規化された相互相関係数c_kを計算した。交流電場の1周期内におけるc_kの絶対値の最大値を、電場と二面角の間の最大相関係数C_{max}とした。様々な二面角を含む分子鎖のモデルの中から、交流電場により周期的な運動が誘起される二面角をC_{max}に基づいて特定した。二面角を含む部分構造は、双極子モーメントの変動に大きく寄与するため、C_{max}はポリマーの分子構造と誘電損失の関係を調査するための有効な指標と見なすことができる。

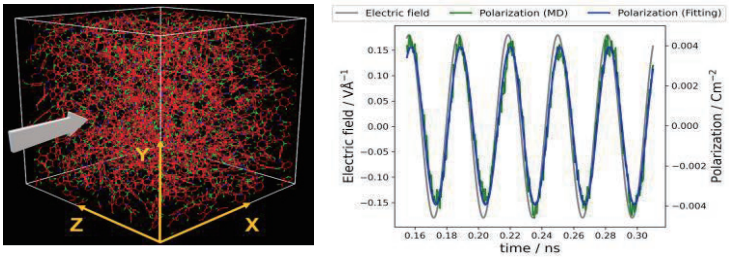


Figure 1. Schematic presentation for MD simulation of dielectric properties.

3　研究成果

3.1 熱伝導率： MD シミュレーションで得られたポリエチレン（PE）の各延伸倍率における熱伝導率と様々な延伸倍率での文献値[5]との比較を Fig. 2 に示した。PE の計算値は、実測値を良好に再現している。また、延伸倍率に対する熱伝導率の増加係数も実測値と同様であることが分かった。PE の熱伝導率は延伸倍率と強い相関性があることも明らかになった。Fig. 3 に、ポリハイドロカーボン類について延伸倍率 2 倍までの 300 K における熱伝導率と延伸構造の配向秩序度の依存性を示した。

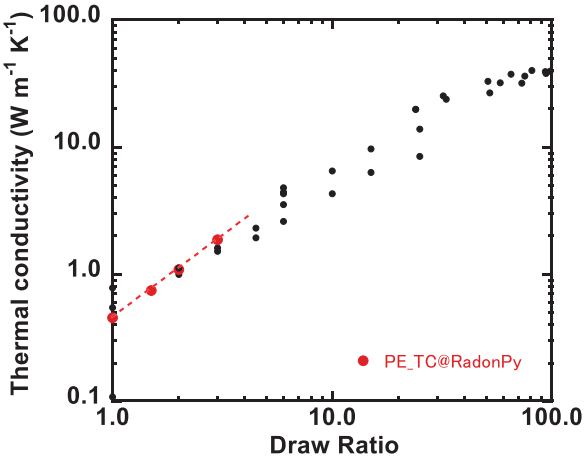


Figure 2. Draw ratio dependence of thermal conductivities for polyethylenes in stretched structures at 300 K.

Fig. 3 の PE では、配向秩序度が低くても熱伝導率が高くなり、配向秩序度に対する増加率が著しく大きいことが分かる。シスポリアセチレン（cPA）では、2 倍延伸で配向秩序度が 0.4 程度になり、熱伝導率が 1.3 W m^{-1} K^{-1} 程度まで高くなることが明らかになった。また、ポリハイドロカーボン類の中で配向秩序度が 0.4 まで上昇しても、熱伝導率は未延伸のアモルファス構造における 0.4 W m^{-1} K^{-1} 程度からあまり変化しないポリマーも多く存在することが分かった。熱伝導率が増加しないポリマーは、側鎖が長いモノマー構造であった。

ポリイミド類について、延伸倍率 2 倍までの 300 K における熱伝導率の配向秩序度依存性を Fig. 4 に示した。ポリイミド類の集合構造は、延伸とともに配向秩序度が上昇し、熱伝導率が 0.8 W m^{-1} K^{-1} 以上に増加することが分かった。ポリイミド類の熱伝導率の配向秩序度に対する増加率は、モノマー構造の詳細にそれほど影響されることなく、一律に同程度に熱伝導率が向上する特性があることが示唆された。

他のポリマー類では、ポリスルフィド類やポリフェニレン類、およびポリハロオレフィン類において、延伸倍率が 2 の時に 2.0 W m^{-1} K^{-1} を超える熱伝導率を示すポリマーを見出した。高い熱伝導率を示すポリマーは多重結合や芳香環を含有するポリマーが多く、剛直な主鎖を持っていることが明らかになった。熱伝導率の成分分解では、結合伸縮項と結合変角項の配向秩序度に対する増加率が高いことも明らかになった。

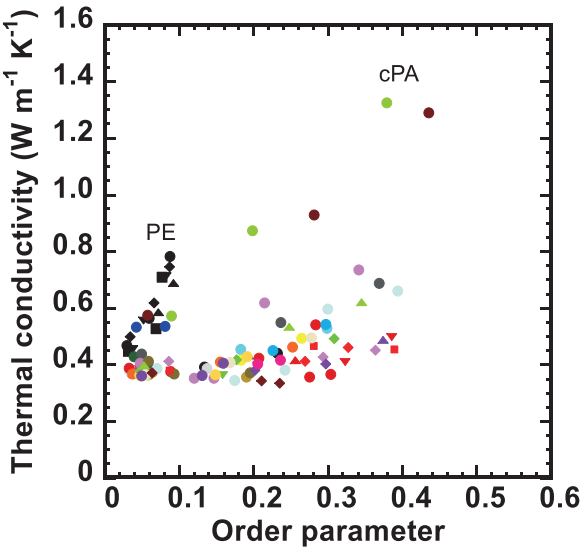


Figure 3. Order parameter dependence of thermal conductivities for polyhydrocarbones in stretched structures at 300 K.

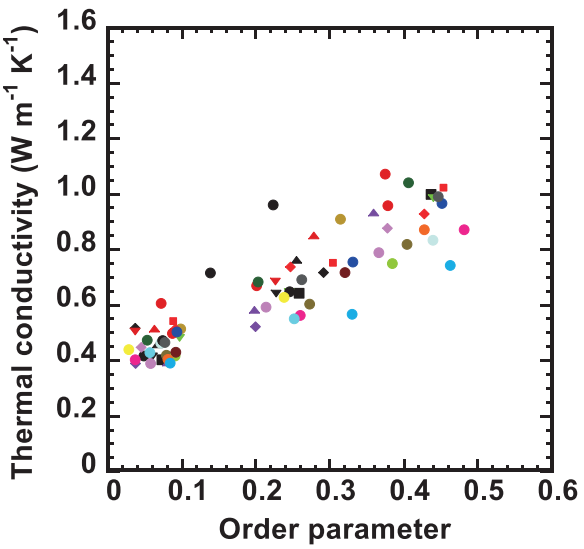


Figure 4. Order parameter dependence of thermal conductivities for polyimides in stretched structures at 300 K.

3.2 誘電特性：4 種類のスメクチック液晶性ポリイミドの誘電特性について、MD シミュレーションを行った結果、誘電正接 D_f の値が 0.001～0.002 の範囲に得られた。誘電測定による実験値は 0.003～0.005 であり、シミュレーションの結果は実験値をよく再現することが分かった。さらに，D_f の増加に寄与する官能基を明らかにするため，分子モデル内の全ての二面角について，交流電場と二面角の最大相互相関係数（C_{max})を評価した。C_{max} は、交流電場の振動と二面角の周期的運動との同期性を示す指標であり、C_{max} が大きい場合、その二面角が電場に対して強く応答していることを意味する。 Fig. 5 は、例として PI-B6 について、10 GHz を分子鎖配向方向に印可した場合の C_{max} 値をポリマー鎖に沿って可視化したスナップショットを示した。C_{max} 値が増加するにつれて色が黒から白、黄色へと変化する。分子鎖の配向方向(X 方向)に電場を印加した場合、交流電場に対して強く応答していることを意味する白から黄色で示された官能基の位置は、異なる周波数間でほとんど変化しないことも確認された。この結果は、スメクチック液晶性ポリイミドが 1-100 GHz の広範な周波数帯において誘電特性が安定していることを示唆している。Fig. 6 に 10 GHz におけるイミド基とエステル基に関する C_{max} の分布関数について示した。イミド基では、分子鎖配向方向の X 方向の分布関数で極大値が分子鎖垂直方向の Y と Z 方向よりもかなり大きいことが分かる。一方、エステル基の C_{max} の分布関数では、電場印可の方向でそれほど差が見られないことが分かり、電場の向きに依存しない周期的な運動をしていることが明らかになった。

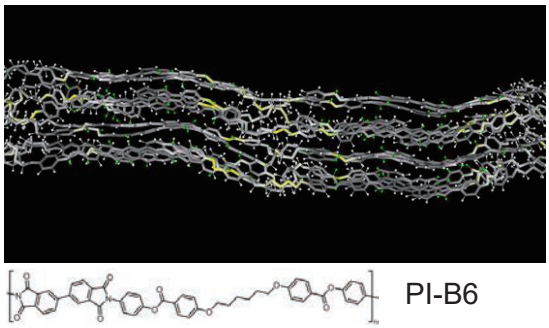


Figure 5. Visualization of the cross-correlation coefficient C_{max} for each segment along the polymer chain in PI-B6, showing the periodic torsional motion induced by the applied electric field across the molecular chain orientation, X direction.

これらのシミュレーション結果は、液晶性ポリマーフィ

ルムが主鎖の配向に基づいて誘電特性に異方性を示すという測定結果と一致しており、また部分的な構造と誘電特性の相関性の知見も得られ、スメクチック液晶性ポリイミドの分子設計に寄与すると期待される。

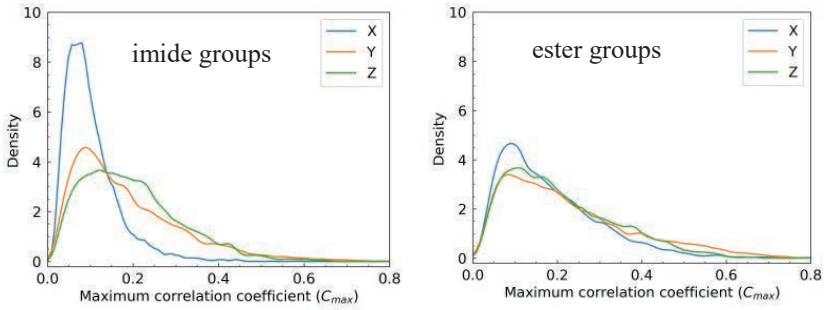


Figure 6. Probability density distributions of C_{max} for the imide and ester groups at 10 GHz when a virtual alternating electric field is applied in the X, Y, and Z directions.

「参考文献」

[1] Hayashi, Y., Shiomi, J., Morikawa, J., Yoshida, R. *npj Comput. Mater*. **2022**, 8, 222.

[2] Larsen, G. S., Lin, P.; Hart, K. E, Colina, C. M. *Macromolecules* **2011**, 44, 6944–6951.

[3] Müller-Plathe, F., J. Chem. Phys., **1997**,106, 6082–6085.

[4] Maeda, H., Liang, Y., Hosoya, R., Marui, R., Yoshida, E., Chen, Y., Hatakeyama-Sato, K., Nabae, Y., Nakagawa, S., Morikawa, J., Tokita, M., Sawada, R., Ando, S., Hayashi, Y., Yoshida, R., Furuya, H., Hayakawa, T. *Polymer Journal* **2025**, DOI https://doi.org/10.1038/s41428-025-01020-0.

[5] Qian, X., Zhou, J., Chen, G., *Nat. Mater.* **2021**, 20,1188–1202.

4　発表実績または予定

★１．古屋　秀峰、光武　拓馬、細谷　亮平、石井　聡子、Zamengo　Massimiliano、森川　淳子、林　慶浩、吉田　亮、高分子物性自動計算プログラム RadonPy を用いた延伸配向構造の熱伝導特性解析、第 73 回高分子学会年次大会（2024 年）。

★２．細谷　亮平、古屋　秀峰、早川　晃鏡、畠山　歓、前田　颯、Yucheng Liang、森川 淳子、林 慶浩、吉田 亮、分子動力学シミュレーションによるポリイミドの誘電特性解析、第 73 回高分子学会年次大会（2024 年）。

★３．古屋 秀峰、細谷 亮平、玉置 靖久、光武 拓馬、Zamengo　Massimiliano、森川 淳子、林 慶浩、吉田 亮、高分子物性自動計算プログラム RadonPy を用いた延伸による熱伝導特性の配向相関性の検討、第 73 回高分子討論会（2024 年）。

★４．細谷 亮平、劉 浩男、澤田 梨々花、安藤 慎治、古屋 秀峰、分子動力学シミュレーションを用いたポリイミドの分子構造と高周波誘電特性の相関解析、第 73 回高分子討論会（2024 年）。

5　出版実績または予定

★1. Hayato Maeda, Yucheng Liang, Ryohei Hosoya, Rika Marui, Erina Yoshida, Yuqian Chen, Kan Hatakeyama-Sato, Yuta Nabae, Shiori Nakagawa, Junko Morikawa, Masatoshi Tokita, Ririka Sawada, Shinji Ando, Yoshihiro Hayashi, Ryo Yoshida, Hidemine Furuya, and Teruaki Hayakawa, Smectic liquid crystalline poly(ester imide)s with low dielectric dissipation factors for high-frequency applications, Polymer Journal, 2025, DOI https://doi.org/10.1038/s41428-025-01020-0.

二次元および三次元系における分子間相互作用が与える凝集挙動への影響の理論的研究

Theoretical approach for effect of interaction between particles on aggregation mechanism in two and three dimension systems

○末松　安由美(西日本工大)、須田　慶樹（九大院理）

1　研究目的

本研究では生体内の凝集挙動の原動力のひとつが枯渇効果であることに着目し、2 次元系および 3 次元系の両方でその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)を平面へモデル化し、その相挙動と凝集メカニズムを明らかにする。また、3 次元系では異方性の高いナノシートの相挙動を、等方的な粒子に用いる理論を使って予測できることを明らかにする。

2　研究方法、計算方法

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 数密度と圧力から、浸透第２ビリアル係数を求める。また、3 次元系では巨大アニオン間の相互作用を積分方程式理論によって計算し、それを小粒子を並べてモデル化したシートを用いたモンテカルロシミュレーションに適用する。シミュレーションにはクラスター移動法を取り込んだ。

3　研究成果

２次元モデル系において得られた第 2 ビリアル係数を計算した結果、脂質分子間の枯渇効果がこれまで考えられていたよりも引力的にはたらかないことを示した。3 次元系では、ナノシートが積層構造をとりうる粒子間相互作用および濃度を予測することができた。ただし現在の系では、粒子間相互作用距離に対してシートの大きさが小さいため、実験結果を再現できていないと考えられる。今後、シートサイズを拡大して同様のシミュレーションを実行する予定である。

4　発表実績または予定

★The 15th Mini-Symposium on Liquids 2024　ポスター発表　末松安由美、宮元展義、秋山良 2024.7.6-7 九州大学

★日本物理学会第 79 回年次大会(2024) ポスター発表 末松 安由美、秋山 良 2024.9.18

5　出版実績または予定

昨年度の出版予定はありませんが、昨年度および今年度の結果をまとめて、投稿を検討しています。

染色体の新規モデル開発と 3 次元原子間力顕微鏡像の解釈

Developing a Novel Model of Chromosome and Interpretation of Three-Dimensional Atomic Force Microscopy Images of Chromosomes

○炭竈 享司（JST さきがけ、金沢大学)、Newaz Md Fahim、塚田 秀明、佐藤 慶典（金沢大学)、

1　研究目的

研究のタイトルである染色体の新規モデル開発については 2022 年度のレポートで一部を報告したが、開発は現在も続いており、本レポートでの公開には適さないため、ここでは報告しない。3 次元原子間力顕微鏡像の解釈については 2021 年度のレポート内容を改善したものを 2024 年に論文として出版した（出版実績に記載)。しかし、大幅な内容の変更はないため、本レポートには記載しない。そこで、本レポートでは、2024 年に出版した AMPA 受容体（AMPAR）（図 1）について高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）による観察をサポートする分子動力学（MD）法によるシミュレーション結果について報告する。

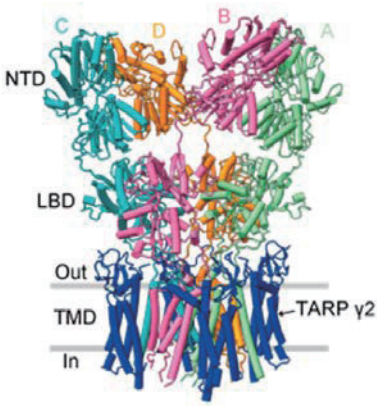


図 1：AMPA 受容体の構造。

AMPA 受容体（AMPAR）は、シナプス前終末から放出されたグルタミン酸を受容して開口し、イオンを透過させてシナプス後細胞での膜電位を変化させることにより、ニューロンでの興奮性シナプス伝達を担う膜タンパク質である。これまで、シナプス後肥厚に AMPAR が集合することで神経伝達の効率が高まると考えられており、AMPAR がクラスターを形成している様子が低温電子線トモグラフィーによって観察されていた[1]。しかし、クラスター形成のメカニズムは分かっていなかった。また、従来の多くの研究はイオン透過が起きる膜貫通部位（図 1 の TMD）に注目しており、細胞外の大きな N 末端部位（図 1 の NTD）の役割の解明は遅れていた。

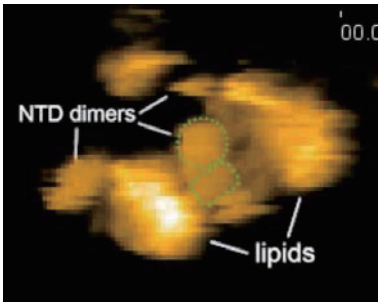


図 2：HS-AFM で観察された二量体交換の様子。

そこで、高速 AFM を用いて NTD の動態観察を行った。AMPAR には閉状態、開状態、脱感作状態があり、薬剤を用いて状態を固定することで、全ての状態について観察を行った。NTD は細胞外溶液で二量体を形成しているが（図 1 の A, B と C, D)、HS-AFM 観察の結果、閉状態では NTD は二量体を形成しつつもよく動いていること、一方、開状態では時々A, B と C, D は解離して単量体となり、二量体が形成されなくなることが分かった。さらに、脱感作状態では解離した単量体が膜に接近している様子が観察された。また、シナプスでの AMPAR の密度は比較的高く、生理的な密度で観察する場合、解離した単量体が隣接する別の AMPAR の単量体と結合して交換された二量体を形成する様子（二量体交換）も観察された（図 2)。この二量体交換は分かっていなかったクラスター形成のメカニズムである可能性がある。しかし、二量体の解離や二量体交換はこれまで全く観察されていなかった現象であり、高速 AFM でのアーティファクトである可能性も排除できない。そこで、MD 計算により、これらの現象が本当に起きうるのかを調べた。

2024 年度に出版した他の論文は以下の通りである。1. B 型肝炎ウィルスの X タンパク質と DDB1 の複合体の構造に関する研究、2. 高速 AFM と MD 計算を用いたαアクチニンとαアクチニン–アクチン複合体の構造に関する研究、3. 高速 AFM を用いた CaMKII の構造解明と CaMKII とアクチンの結合に関する理論的研究。また、以下の日本語の総説が印刷中である。4. 原子間力顕微鏡による観察の理論基盤について、5. Na^+チャネルの新しい開閉機構について。さらに、以下の論文を投稿中である。6. 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）中にグルタミン酸と薬剤分子（CTZ）の結合した AMPAR の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 887 分子、AMPAR が 1 分子、グルタミン酸と CTZ は 4 分子、水分子が 161,547 分子、Na^+が 438 個、Cl^-が 438 個存在し、全原子数は 666,719 個である。POPC には Lipid17、AMPAR には ff19SB、水分子には TIP3P、Na^+と Cl^-には Joung-Cheatham の力場を用いた。グルタミン酸の力場には Horn のモデルを用い[2]、CTZ の電荷は Gaussian を用いた HF/6-31G* レベルでの量子化学計算と RESP により決定し、結合等のパラメータには GAFF を用いた。

詳細な方法は論文に譲るが、500 ns 以上の NPT、NVT アンサンブルでの平衡化の後、MD 計算による合計約 40 μs の軌跡を用いて、アンブレラサンプリング法による自由エネルギー計算を行った。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。軌跡から自由エネルギーを計算するために必要な WHAM 等のコードは自作のものを用いた。

3　研究成果

閉状態の AMRAR の MD 計算からは、高速 AFM 実験での観察同様、NTD は二量体構造を保ったまま数 nm フラフラと動いている様子が観察された。次に、NTD の単量体間の距離に拘束をかけて強制的に解離させることで、閉状態での解離した二量体の構造を作成した。閉状態での NTD の単量体間の平均距離は 3.6 nm であるが、5.5 nm まで解離させた場合、10 ns 以内に単量体は再び結合して二量体を形成した。一方、10 nm まで解離させて 1 μs の MD 計算を行ったところ、単量体が自発的に二量体を形成することはなかった。図 3 に解離した構造を示す。これらの結果は、NTD の単量体は近くにある場合は自発的に二量体を形成するが、十分に離れている場合は相応の時間は解離しうることを示している。

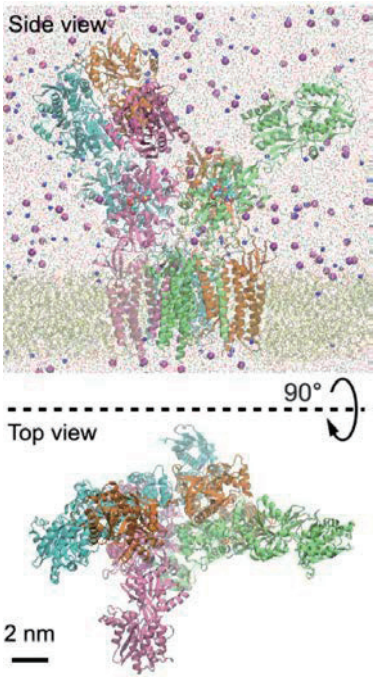


図 3 : MD 計算により NTD の二量体を強制的に解離させた構造。

そこで、アンブレラサンプリング法を用いて、NTD の単量体間距離（または反応座標、RC）に関する自由エネルギープロファイルを計算した。計算した自由エネルギーを図 4 に示す。閉状態での平衡距離（RC = 3.6 nm）に最も低いエネルギー状態があり、閉状態が最安定であることが分かる。これまで NTD の二量体が解離した構造は観測されておらず、AMPAR は通常閉じていることを考えれば、これは自然な結果と考えられる。この最安定状態から RC = 6 nm までは自由エネルギーが上昇してい

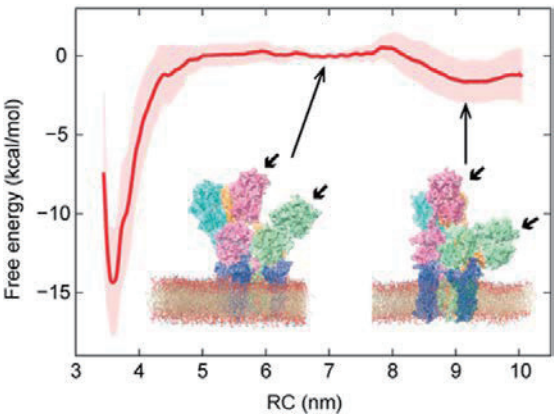


図 4 : アンブレラサンプリング法を用いて計算した NTD の単量体間距離（反応座標, RC）に関する自由エネルギープロファイルと代表的な構造のスナップショット。

る。これは、5.5 nm まで解離させても直ちに自発的に二量体を形成した結果と一致している。RC が 8 nm より長くなると自由エネルギーは減少し、RC＝9.2 nm に準安定状態があることが分かる。この時の解離した単量体の構造には、図 4 に示したように、脱感作状態の高速 AFM での観測と同様、膜の方向を向いている場合も観察された。これらの結果から、高速 AFM での観測結果はアーティファクトではないと考えられる。

さらに、AMPAR の生理的な密度に合わせたシミュレーションボックスを用いて MD 計算を行うと、解離した NTD の単量体が隣のシミュレーションボックスの NTD と自発的に相互作用する様子が観測された（図 5）。シミュレーションボックスを超えた相互作用は通常はシミュレーションのアーティファクトと考えるべきだが、2 倍のサイズの系を構築して MD 計算を行うことは困難であった。しかし、重要なことは、AMPAR の生理的な密度において、解離した NTD は隣の AMPAR と自発的に相互作用しうるということであり、二量体交換によるクラスター形成のメカニズムの可能性を裏付けるものである。

以上のシミュレーション結果は、高速 AFM を用いた観測、すなわち、AMPAR の NTD 二量体の解離、解離した単量体の膜方向への配向、解離した単量体の隣の AMPAR との相互作用（二量体交換によるクラスター形成のメカニズム）を支持するものであり、AMPAR のサイクルは従来想定されていなかった大きな構造変化を伴うことを提案する。

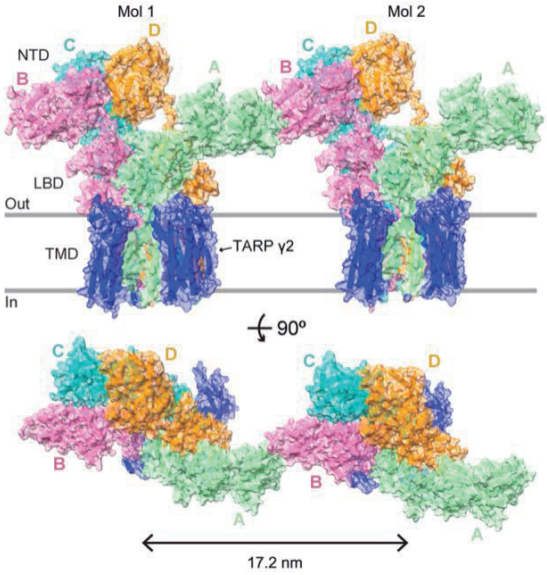


図 5 : MD 計算で観測された二量体交換の構造。

4　発表実績

★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, China. (invited)

★炭竈享司、三浦尚、平谷伊智朗、福間剛士 (2024) “Insights into chromatin organization obtained by a rapid classification of A/B compartments from Hi-C data” 21st IUPAB & 62nd BSJ Joint Congr ess 2024.

★T. Sumikama (2024) “Computational simulations supporting observations by atomic force microscopy” The Second International Symposium of Nano Life Science: Nano Biotechnology, Biophysics and Computation (NanoBioCoM2024), Vietnam. (invited)

★炭竈享司 (2024) 「原子間力顕微鏡を用いた細胞内オルガネラの３次元構造の可視化技術とその理論基盤」

極限環境生物学会シンポジウム（招待講演）

★T. Sumikama (2024) “Imaging mechanism of three-dimensional atomic force microscopy of flexible molecules in non-equilibrium processes” 32nd International Colloquium on Scanning Probe Microscopy (ICSPM32).

★T. Sumikama (2024) “Mechanism of catalytic function of biological ion channel: molecular dynamics simulations” 12th Singapore International Chemistry Conference, Singapore.

★炭竈享司、角野歩、Yimeng Zhao、服部素之、柴田幹大 (2025) 「高速原子間力顕微鏡で明らかにした AMPA 受容体のクラスター形成機構」日本生理学会

5　出版実績または予定

★M. S. Alam, M. Penedo, T. Sumikama (corresponding), K. Miyazawa, K. Hirahara, T. Fukuma, “Revealing the Mechanism Underlying 3D‐AFM Imaging of Suspended Structures by Experiments and Simulations.” *Small Methods* 8, 2400287 (2024).

★A. Sumino, T. Sumikama (co-first), Y. Zhao, H. Flechsig, K. Umeda, N. Kodera, H. Konno, M. Hattori, M. Shibata, “High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Fluctuations and Dimer Splitting of the N-Terminal Domain of GluA2 Ionotropic Glutamate Receptor-Auxiliary Subunit Complex.” *ACS Nano* 18, 25018-25035 (2024).

H. Tanaka, J. D. Dias, B. Jay, S. Kita, M. Sasaki, H. Takeda, N. Kishimoto, S. Sasaki, S. Misumi, M. Mizokami, C. Neuveut, T. Sumikama, M. Shibata, K. Maenaka, S. Machida, “Structural basis of the hepatitis B virus X protein in complex with DDB1.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (in press).

炭竈享司「生体分子等の動きが遅い分子の原子間力顕微鏡による可視化の理論基盤」極限環境生物学会誌（印刷中）

角野歩、炭竈享司、柴田幹大、入江克雅「高速原子間力顕微鏡による電位依存性ナトリウムチャネルの開閉構造と分子間相互作用の解析」生物物理（印刷中）

★K. X. Ngo, T. Sumikama (corresponding), R. Vuillemot, H. G. Nguyen, T. QP Uyeda, N. T. Phuong Le, S. Grudinin, “Atomic Conformational Dynamics and Actin-Crosslinking Function of Alpha-Actinin Revealed by SimHS-AFMfit.” *bioRxiv*（投稿中）

K. Matsushima, T. Sumikama, T. Suzuki, M. Ito, Y. Nagasawa, A. Sumino, H. Flechsig, T. Ogoshi, K. Umeda, N. Kodera, H. Murakoshi, M. Shibata, “Structural dynamics of mixed-subunit CaMKIIα/β heterododecamers filmed by high-speed AFM.” *bioRxiv*（投稿中）

★T. Ikarashi, T. Sumikama (co-first), K. Hirata, R. Sakakibara, T. Yoshino, K. Miyata, K. Miyazawa, S. Shimizu, Y. Iwasa, 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] R. G. Held, J. Liang, A. T. Brunger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 121, e2403136121 (2024).

[2] H. A. Horn, *J. Mol. Model* 20, 2478 (2014).

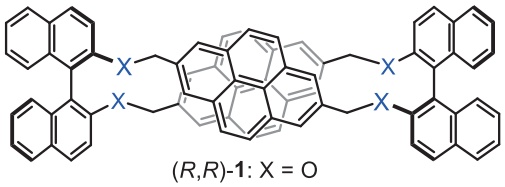
刺激応答型ビナフチル架橋ピレノファンの立体構造と光学特性

Stimuli-responsive conformation and optical properties of binaphthyl-bridged pyrenophanes

○高石　和人（岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域）

1　研究目的

円偏光発光 (CPL) は示す有機色素は様々な応用が期待されており、国内外で開発研究が盛んである。近年は大きな異方性 (g_{lum}) を示す色素や、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。我々は、これらの性質を併せもつ CPL 色素を開発しその機構を明らかにすることを目指した。本研究ではキラルビナフチルとピレンがエーテル結合 (−OCH_2−)、チオエーテル結合 (−SCH_2−)、アミノ結合 (−$NHCH_2$−) で連結した環状体 (*R*,*R*)-**1**−**3** およびその誘導体を研究対象とした。



(*R*,*R*)-**1**: X = O
(*R*,*R*)-**2**: X = S
(*R*,*R*)-**3**: X = NH

2　研究方法、計算方法

密度汎関数法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、計算レベルは主に CAM-B3LYP/6-31G(d,p) を使用した。

3　研究成果

まず (*R*,*R*)-**1**−**3** を合成し、20 ℃ におけるトルエン溶液の蛍光 (FL) と CPL を調査した。FL スペクトルではいずれも分子内ピレンエキシマーに由来するシグナルが見られ、モノマー発光は見られなかった。(*R*,*R*)-**1**−**3** の g_{lum} はそれぞれ、-5.3×10^{-2}, -1.3×10^{-2}, $+2.2\times10^{-2}$ と大きな値であり、興味深いことに符号が異なっていた。計算により励起状態の安定構造を求めたところ、(*R*,*R*)-**1** と (*R*,*R*)-**2** では 2 つのピレン環は左回りの位置関係にあり、(*R*,*R*)-**3** では右回りの位置関係にあった (図 1)。この位置関係 (エキシマーキラリティー) の違いが符号の違いの要因であると結論付けた。なお、安定構造を基にして予想した CPL 符号は実測と一致した。

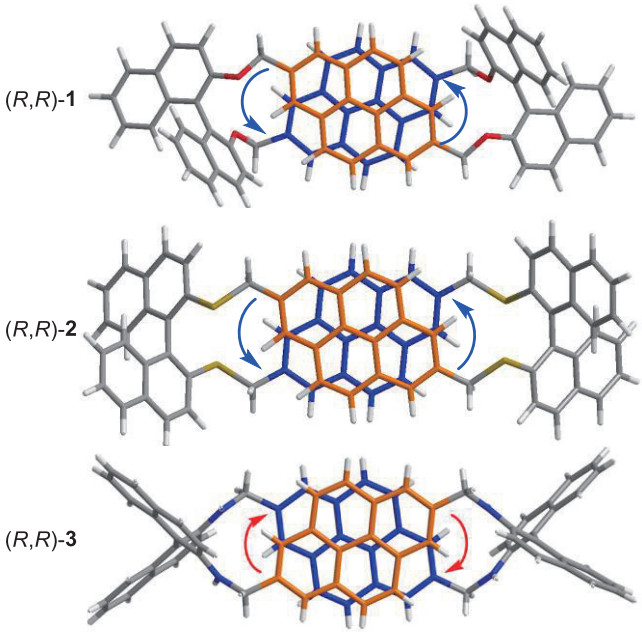


図 1

また、(*R*,*R*)-**2** では温度による符号反転が見られ、計算によりこれはピレンの位置関係が温度にって反転することが要因であることが明らかになった。さらに、ビナフチルの 6,6'-位にトリメチルシリル基やブロモ基を有する化合物など、いくつかの置換体でも同様の符号反転を示すことが、計算と実験の両方にで明らかになった。

一方で (*R*,*R*)-**3** の溶液にトリフルオロ酢酸 (TFA) を添加すると CPL を発現しなくなった (図 2)。これは、NH 部分がプロトン化されることによる効果であると考えられる。さらに、その溶液にトリエチルアミン (Et_3N) を添加すると蛍光と CPL 強度がおよそ回復し、酸/塩基による CPL スイッチングが可能であった。計算により、プロトン化体ではピレン環同士がずれ、エキシマーを形成しにくいこと予想された (図 3)。

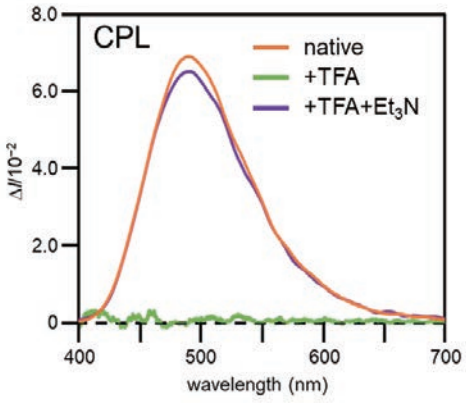


図 2


図 3

4　発表実績

★高石和人, 佐藤嘉洋，由浪史也，前田千尋，依馬 正, 第 21 回ホスト–ゲスト・超分子化学シンポジウム, ビナフチル架橋チアピレノファンの温度による円偏光発光の符号反転とその機構, 2024 年 6 月 2 日.

★Kazuto Takaishi, Yoshihiro Sato, Fumiya Yoshinami, Chihiro Maeda, Tadashi Ema, 34th International Symposium on Chirality, Binaphthyl-bridged Oxa-, Thia-, and Azapyrenophanes as Thermo- and Solvent-responsive Circularly Polarized Luminescence Dyes, 2024 年 8 月 27 日.

★Kazuto Takaishi, Itsuki Taniuchi, Sho Miyashita, Chihiro Maeda, Tadashi Ema, 34th International Symposium on Chirality, Control of Conformation and Turn-On Circularly Polarized Luminescence of Cyclic Binaphthyl Tetramers, 2024 年 8 月 27 日.

★高石和人, 佐藤嘉洋, 由浪史也, 前田千尋, 依馬 正, 第 34 回基礎有機化学討論会, ビナフチル架橋オキサ、チア、アザピレノファンの合成と特異な円偏光発光性, 2024 年 9 月 11 日.

★高石和人, 佐藤嘉洋，由浪史也，前田千尋，依馬 正，日本化学会中国四国支部大会，ビナフチル架橋ピレノファン: エキシマーの立体制御と刺激応答型円偏光発光, 2024 年 11 月 16 日.

★高石和人, 佐藤嘉洋，前田千尋，依馬 正, 第 17 回有機π電子系シンポジウム，ビナフチル架橋アザピレノファンが示す高強度円偏光発光とその刺激応答性, 2024 年 12 月 13 日.

★高石和人, 佐藤嘉洋，前田千尋，依馬 正，日本化学会第 105 春季年会，キラルアザピレノファンの合成と刺激応答型円偏光発光, 2025 年 3 月 27 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 tetrathiapyrenophanes. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e20240086.

★Kazuto Takaishi, Tadashi Ema (contributed authors). Evolving Fluorophores into Circularly Polarized Luminophores with Chiral Naphthalene Dimers and Tetramers (Chapter 23) in Chiral Luminescence: From Molecules to Materials and Devices; Kazuto Akagi, Ed.; Wiley: 2024.

アト秒 X 線過渡吸収分光法による水溶液中における

超高速光化学反応の実時間追跡

X 線誘起非断熱反応動力学解析法の開発

Attosecond x-ray transient absorption spectroscopy on photoinduced ultrafast reaction dynamics in aqueous solution

Theory on x-ray induced nonadiabatic dynamics

○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原子を X 線で 1*s* 内殻イオン化すると，内殻空孔状態における Auger 緩和等の電子緩和(時定数<10 fs)によって 10^2-10^3 状態の 2 価カチオンの電子励起状態が生成し，これらの状態を経由する非断熱遷移によって化学反応が駆動される．そこで本研究では電子緩和後の非断熱反応動力学計算法とその解析法の確立を目指した[1-3,5,7].

2　研究方法，計算方法[1-3,5,7]

まず，本研究のテスト系である気相 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 [c]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[d]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[2,7]. 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[5].

また，Hervé らが極端紫外光照射によって生じる芳香族分子の擬縮退 1 価カチオン状態の非断熱遷移の時定数の解析式導出法[e]に倣い，

(i) Fermi の黄金律

(ii) 2 価カチオンの電子状態密度が励起エネルギーに比例すること

(iii) 2 価カチオンの電子状態数が価電子数 N_v の 2 乗に比例すること

の 3 つを用いて τ_{NAT} と N_v の関係式を内部転換・項間交差の双方に対応できる形式で導出した．その結果，

$$\tau_{NAT}(N_v) = \tau_0 \ln(N_v / N_{QD}) \quad (1)$$

というスケーリング則を得た[2]．ここで τ_0 は参照分子の非断熱遷移時定数， N_{QD} は参照分子において擬縮退高電子励起二価カチオン状態を形成するのに必要な価電子数を表す．N_{QD} と τ_0 をチオフェン分子(N_v=26)の実験値 ($\tau_0 = \tau_{NAT} = 158 \pm 12$ fs) [f] から求め, tropone (N_v=40), uracil (N_v= 42), guanine (N_v=56)に適用した．

3 研究成果

まず，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 1)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（反応座標）を同定した[5]．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 1 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．

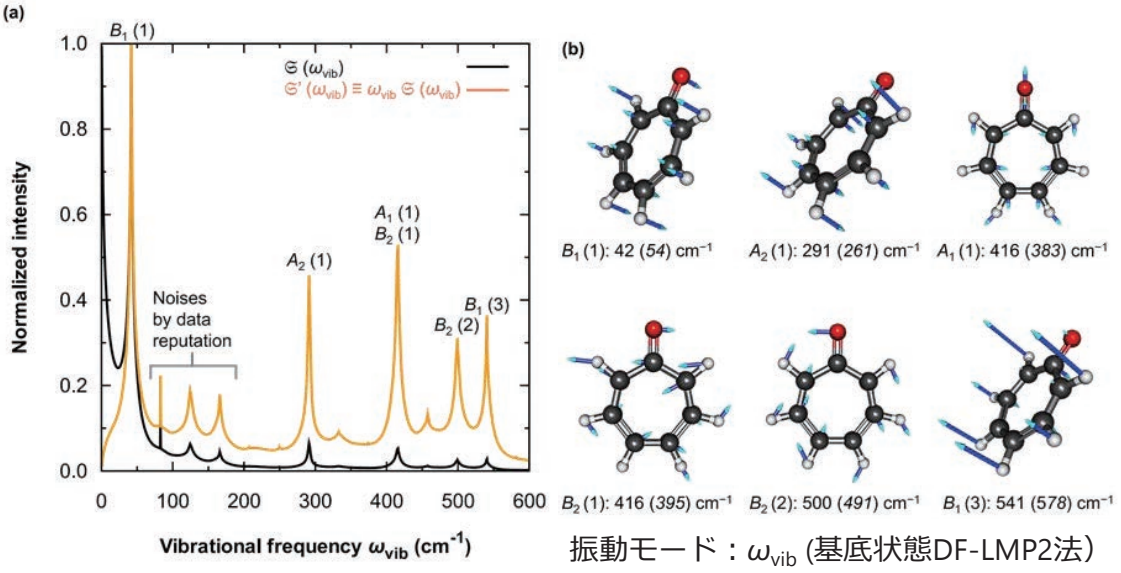
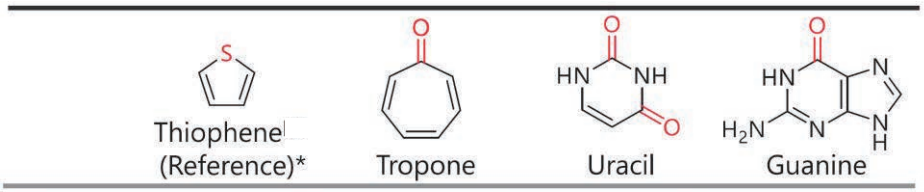


図 1 (a) 軟 X 線照射によって生じた電子励起 2 価正イオンの超多段階非断熱遷移過程のトラジェクトリの変位のパワースペクトル$\mathfrak{S}$ (ω_{vib})．$\mathfrak{S}$ (ω_{vib})は構造変形への寄与を表し，$\mathfrak{S}'(\omega_{vib}) \equiv \omega_{vib}\,\mathfrak{S}(\omega_{vib})$はポテンシャルエネルギー変化への寄与を表す．(b) 超多段階非断熱遷移中の分子構造とポテンシャルエネルギー変化に寄与する 6 つの低振動数面内・面外振動モードとその振動数．カッコ内は DF-LMP2 法で求めた対応する基準振動モードの振動数．

次に，(1)式を tropone^{2+}の擬縮退高電子励起二価カチオン状態に適用した結果を図 2 に示す．tropone^{2+} の τ_{NAT} は 226 ± 18 fs と計算され，非断熱反応動力学計算から得られた値 で τ_{MD} =234 ± 1 fs [7]と定量的に一致した．これは，(1)式が少なくとも半定量的な精度を持っていることを示す．また，tropone^{2+}の低エネルギー電子励起状態における非断熱遷移の時定数は非断熱反応動力学計算から 79 ± 21 fs [7]と見積もられており，MD の約 1/3 である．以上の結果は擬縮退高電子励起二価カチオン状態における非断熱遷移過程において「population trap」が起きていることを示唆する．

さらに(1)式を核酸塩基 uracil 及び guanine にも適用した． その結果，tropone と価電子数がほぼ同じ uracil では tropone と同様に 200fs 程度の population trap が，価電子数が tropone より 16 電子多い guanine では 300 fs 程度の Population Trap が擬縮退した dication の高電子励起状態で起きることが示唆された．



	Thiophene (Reference)*	Tropone	Uracil	Guanine
N_v	26	40	42	56
τ_{NAT} (fs)*	158 ± 12	226 ± 18	234 ± 18	279 ± 18
τ_{MD} (fs)	---	234 ± 1	---	---

*Thiophene: τ_0 = 158 ± 12 fs , N_{QD} =N_v(Ref) / e = 9.57 ± 1.03

図 2 Thiophene, tropone, uracil, guanine の分子構造式および (1)式を用いて計算された τ_{NAT}. Tropone における非断熱動力学計算から算出した時定数 τ_{MD}.

現在，図 1 に示すカップリングモードにおける電子励起状態間の振電相互作用定数とスピン軌道相互作用定数から非断熱遷移時定数を解析的に計算するプログラムを作成している．このプログラムの計算結果と図 2 の Tropone に関する計算結果が一致するか調べ，X 線誘起反応動力学計算結果の解析法確立を目指す．

参考文献

[a] M. Nisoli *et al., Chem. Rev.* **117**, 10760 (2017)

[b] R. Birrego-Varillas *et al.*, *Rep. Prog. Phys.* **85**, 066401 (2022)

[c] I. F. Galván *et al.*, *J. Chem. Ther. Comput.* **15**, 5925 (2019)

[d] F. Plasser *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 57 (2019)

[e] M. Hervé *et al.*, *Nat. Phys.* **17**, 327 (2021)

[f] E. Kukk *et al., Phys. Rev. Res.* **3**, 013221 (2021)

4　発表実績または予定

(1) 招待講演

[1]　★○ **山崎 馨**「気相・液相における X 線光化学と超高速 X 線過渡吸収分光の理論」2024 年度東京大学アト秒レーザー科学研究機構 第 1 回解析・理論手法分科会 , 2024 年 5 月 21 日，東京大学本郷キャンパ

ス，東京都文京区（招待講演）

[2] ★○ **Kaoru Yamazaki** “Realtime observation of light-induced dynamics in polyatomic molecules by ultrafast soft x-ray spectroscopy,” AISAMP 2024，2024 月 19-23 日, KAIST, 大田市，韓国（招待講演）

[3] ★○ **山崎 馨**「X 線光化学反応動力学理論の開発と応用：凝縮系への拡張を目指して」第 40 回 Q-Leap アト秒懇談会， 2024 年 12 月 24 日，オンライン（招待講演）

(2) 国際学会ポスター発表（査読なし）

[4] ○ Yoshiaki Tamura, **Kaoru Yamazaki**, Kiyoshi Ueda, Keisuke Hatada “Non-dipole effect of core-level photoemission time delay from homonuclear diatomic molecules”, Synchrotron radiation research workshop in Toyama, 2024 年 11 月 28 日,富山大学，富山市.

(3) 国内学会ポスター発表（査読なし）

[5] ★○ **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 2024 年 9 月 18 日

[6] 田村 嘉章・**山崎 馨**・上田 潔・畑田 圭介「アト秒スケールでの分子光イオン化の探求:光電子放出時間遅延」原子衝突学会第 48 回年会，2024 年 11 月 25-26 日，東京科学大学大岡山キャンパス，東京都目黒区.

5 出版実績または予定

[7] ★ **K. Yamazaki** & K. Midorikawa “Population Trap in X-rainduced Ultrafast Nonadiabatic Dynamics of Tropone Probed at the O(1*s*) pre-edge” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, under revision, arXiv:2209.02874 (2022)

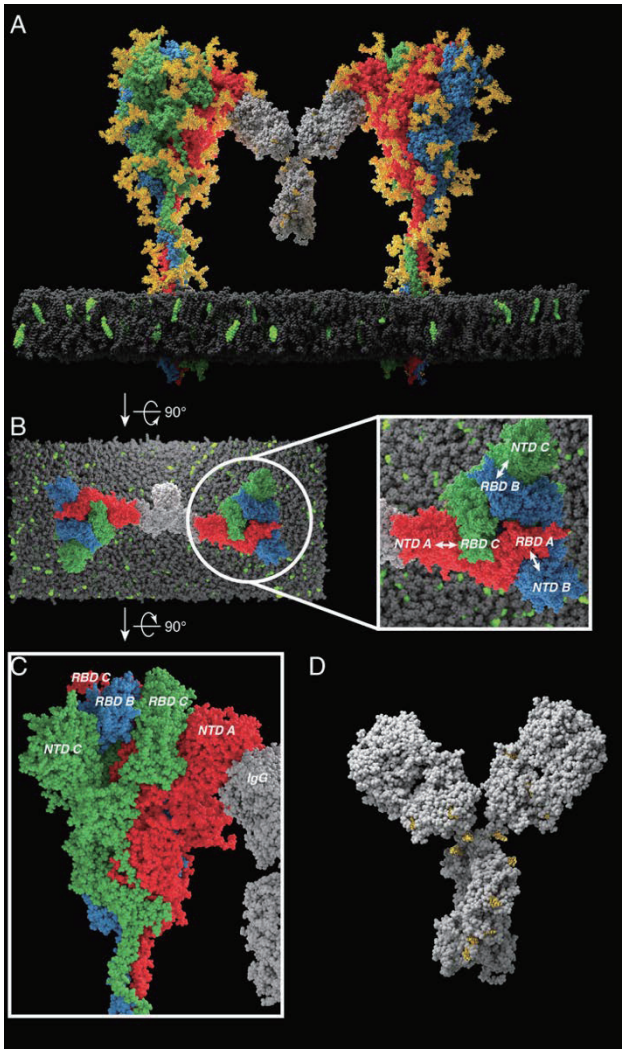
[8] Y. Tamura, **K. Yamazaki**, K. Ueda, K. Hatada, “Zepto- to attosecond core-level photoemission time delays in homonuclear diatomic molecules and nondipole effects in the framework of multiple scattering theory,” *Phys. Rev. A* **111**, 023112 (2025).

Mechanism of infectivity enhancing antibodies in SARS-CoV-2

○Floris J. van Eerden (Osaka University)

1. Introduction

In 2021 two groups independently discovered infectivity enhancing antibodies in SARS-CoV-2 [1,2]. Different from the canonical antibody-dependent enhancement (ADE), the infectivity enhancement of the SARS-CoV-2 infectivity enhancing antibodies was Fc independent. A mechanism was suggested in which a single infectivity enhancing antibody crosslinks two neighboring spike proteins via their N-terminal domains (NTD), thereby decoupling the NTD from the receptor binding domain (RBD) and licensing a conformational change in the RBD, which primes SARS-CoV-2 for host cell binding (Figure 1A). The objective of this project was to investigate if the crosslinking model is indeed a feasible mechanism for ADE via molecular dynamics simulations. We obtained extensive support for our model with the help of extensive simulations. We were further encourage by cryo-EM imaging we performed, in which we observed that antibodies are indeed able to crosslink SARS-CoV-2 Spike proteins (Figure 2).



However, we noticed that the specific NTD-RBD pair to which the infectivity enhancing antibody was bound, also decouples in control simulations. To further investigate this, and further validate the crosslinking model of SARS-CoV-2 infectivity enhancement we performed additional simulations in which we rotated the SARS-CoV-2 spike and attached the infectivity enhancing antibody to a different chain.

Figure 1: Simulation systems to investigate infectivity enhancing antibodies. Simulation systems consisting out of two SARS-CoV-2 spike proteins bound an antibody (A). Spikes are colored by chain, glycans are rendered in yellow. Spikes are embedded in a membrane (grey) with a composition mimicking the viral membrane, cholesterol is shown in bright green. The antibody is colored in light grey. Solvent is not shown for visibility. (B) Top view of the simulation system, the inset indicates the NTD and RBD domains. Glycans and solvent are not shown for visibility. (C) Side view of the crown of the spike protein, illustrating how the NTD and RBD domains interlock. Glycans and solvent not shown for visibility. (D) Rendering of the antibody, protein is rendered in grey with glycans in yellow.

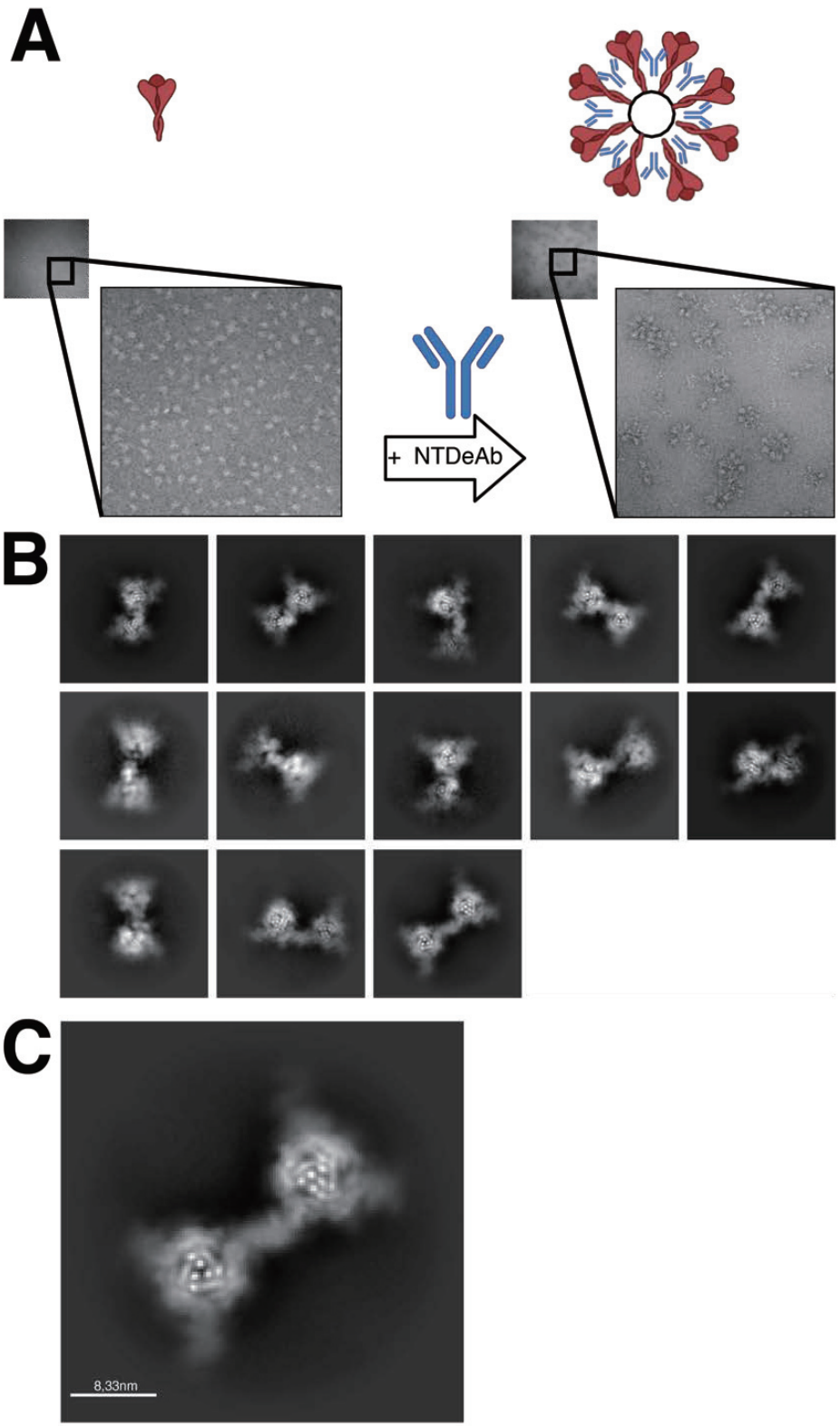


Figure 2: electron microscopy imaging of SARS-CoV2 spikes crosslinked by activity enhancing antibodies. (A) Addition of activity enhancing antibodies to SARS-CoV-2 spike protein in solution results in the crosslinking of the spike proteins, illustrated in upper panel, and observed by negative staining electron microscopy in the lower panel. (B) Representatives of 2D classes obtained after particle re-picking (C) Best 2D class depicting trimeric spike crosslinked by full length activity enhancing antibody.

2. Methods

Our simulations are based upon the molecular dynamics model of the Amaro group [3]. The control simulations were based on the same equilibration simulations, which contained an infectivity enhancing antibody, as the production simulations. Initially we assumed that already during the short equilibration period the spike protein hand undergone a small, but essential change resulting in a decoupling of RBD and NTD domains. However, careful simulations and checking ruled this out. It appeared that the molecular dynamics model which we used for our simulations, was not completely symmetric, and that in one of the spike chains a decoupling between NTD and RBD occurred without antibody. This appeared to be the exact same chains as to which we bound the antibody in our production simulations in our previous project.

The systems were composed of a viral membrane in which two fully glycosylated SARS-CoV-2 spike proteins were embedded. The position and angle of the spike proteins was determined by modelling the curvature of a virion. The two spike proteins were crosslinked via their NTD domains by the COV-2490 IgG, which is known to enhance the infectivity of SARS-CoV-2 in vitro [2] (Figure 1A). The lipid makeup of the membrane reflects the composition of endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, from which the virus is released [3].

We used Gromacs [4] to perform the molecular dynamics simulations, in conjunction with the Charmm36m forcefield [5]. Our simulation system was built using the SARS-CoV-2 spike protein model from Casalino et al. [3]. The spike proteins were glycosylated using the glycan reader & modeler tools of Charmm-gui[6,7], according to the glycosylation pattern described by Casalino et al. [3]. The NTD-RBD distance was monitored by calculating the distance between the center of geometry of the two domains, using the Python library MDAnalysis [8].

3. Results

A new simulation system constructed in which the SARS CoV-2 spikes were rotated 120 degrees and the antibody is bound to chain C instead of chain A. As a control second system is constructed which lacks the antibody. Due to the stochasticity of the process involved we set up for both simulations 10 independent simulations. While we expected that this would result in a separation between the NTD and the RBD in the antibody bound chains, we unfortunately did not find a statically significant difference (Figure 3). We observed that separation between the RBD-NTD pair of chain A, which was expected, as this is what we observed in earlier simulations. Surprisingly, we did not observe a significance increase in the NTD-RBD separation of chain C, to which the antibody was attached. Visual inspection of the trajectory showed that the antibody very slowly pulled the two spikes together, thereby releasing the tension on the RBD-NTD pair.

The fact that there is strong experimental support for infectivity enhancing antibodies in SARS-CoV-2, combined with the medical urgency to develop safe vaccines, encouraged us to continue our work on this system. Currently we have set-up a number of simulations with position restraints to prevent the diffusion of the spikes. With the position restraints we want to achieve a more realistic simulation, as currently we only have the SARS-CoV-2 spike proteins in the membrane, lacking other viral proteins and components, resulting in an artificially high diffusion constant. We hope that with the help of these restraints to obtain further insights in the mechanism of action of infectivity enhancement in SARS-CoV-2 and to contribute to the development of safer vaccines

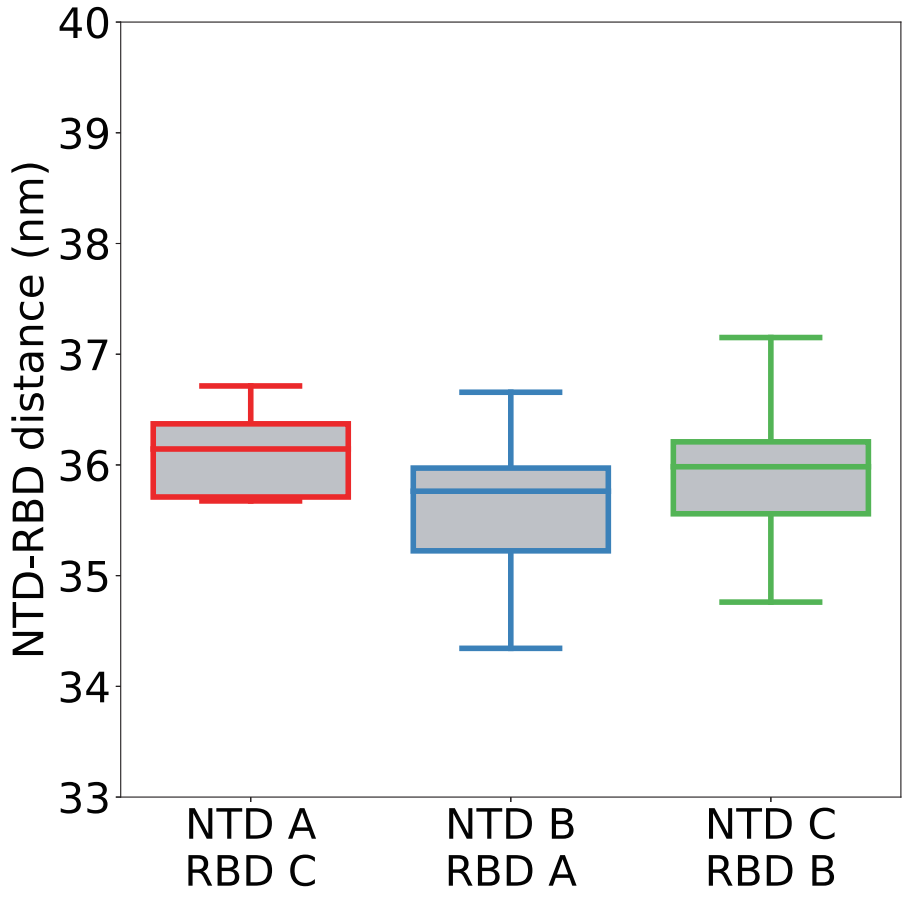


Figure 3: NTD-RBD separation over the 3 different pairs, averaged over 3 simulations. Previous work that the NTD A - RBD C pair (red) natively separates, in the current set up we therefore attached the antibody to the NTD C - RBD B pair (green)

4. Talks and Posters

Posters

★ International Symposium on Dendritic Cells, February 2023

★ Annual meeting Biophyiscal Society, February 2023

Talks

★ Reinherz lab, Harvard Medical School, February 2023

★ Krogsgaard lab York University Langone, March 2023

★ Yarmarkovich lab York University Langone, March 2023

★ Weiss lab, University of California San Fransisco, April 2023

★ Vaccine Development Meeting, Osaka University, May 2023

★ University of Groningen, September 2023

★ Oxford University, September 2023

★ Frankfurt Institute for Advanced Science

★ International Congress of Immunology (IUIS) Capetown, November 2023

★ Lymphocyte Antigen Receptor Signalling Workshop, Siena, June 2024

★ Main Neckar Martini User Meeting, Heidelberg, February 2025

5. Publications

★ Shirai, T. et al. (2023) Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex. Science Immunology, 8

★ Van Eerden, F.J. et al. TCR-pMHC complex formation triggers CD3 dynamics. eLife (in press)

Pre-print

Van Eerden, F.J. et al. Fc-independent SARS-CoV-2 infection-enhancing antibodies decouple N-terminal and receptor-binding domains by cross-linking neighboring spikes. bioRxiv 2024.08.21.608921

References

[1] Li, D. *et al.* In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell* (2021).

[2] Liu, Y. *et al.* An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell* **184**, 3452–3466.e18 (2021).

[3] Casalino, L. *et al.* Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein. *ACS Cent Sci* **6**, 1722–1734 (2020).

[4] Abraham, M. J. *et al.* GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX* **1**, 19–25 (2015).

[5] Huang, J. *et al.* CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins. *Nat Methods* **14**, 71–73 (2017).

[6] Jo, S., Song, K. C., Desaire, H., MacKerell Jr, A. D. & Im, W. Glycan Reader: automated sugar identification and simulation preparation for carbohydrates and glycoproteins. *Journal of computational chemistry* **32**, 3135–3141 (2011).

[7] Park, S.-J. *et al.* CHARMM-GUI Glycan Modeler for modeling and simulation of carbohydrates and glycoconjugates. *Glycobiology* **29**, 320–331 (2019).

[8] Gowers, R. *et al.* MDAnalysis: A Python Package for the Rapid Analysis of Molecular Dynamics Simulations. *Proceedings of the Python in Science Conference* 98–105 (2016).

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（核融合研・名古屋大)、佐竹義則・村井優志・鶴聡太郎(名古屋大)、
川口秀樹(室蘭工大)、ワンチェンシュ・小林政弘（核融合研)、斎藤誠紀（山形大学)、
藤原　進（京都工繊大）

1　研究目的

本研究では、2020 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」を基盤として、その課題で培ってきた 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」の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。一酸化炭素・水・アンモニア分子の初期状態に、分子はプロトンが照射されると高いエネルギーを得ることを模擬し、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。

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。系のエネルギーが外部の熱浴で制御されるカノニカルアンサンブルシミュレーションと、これに加えてエネルギー授受のない孤立系を扱うミクロカノニカルアンサンブルを組み合わせたハイブリット式シミュレーションを実施した。前者のシミュレーションでは、生成分子の密度依存性と出発分子種の依存性を評価した。その結果、密度が高いほど原子の多重結合が解けやすく、炭素原子が連鎖してより大きな分子が生成されることが判明した。

3　研究成果

出発材料に炭素原子や窒素原子を多く含む構成を選択することで、大きな分子が容易に合成されることが確認された。後者のシミュレーションでは、出発材料が空間的にまばらに冷却される過程を再現し、温度が徐々に低下することで、より大きい分子が合成されることが示された。

さらに、アイスマントルにおいて局所的に炭素原子や窒素原子の割合が多い領域に宇宙線が照射することで高分子態有機物が生成される可能性が高いことを示すことができた。

4　発表実績または予定

★H. Nakamura, “Computer simulations on the interaction between optical vortex and various materials”, OIST-JST-AIMR Joint International Symposium:　Interaction Between Various Chiral Fields and Chiral Materials, June 5 – 8, 2024, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST), Okinawa, Japan　(招待講演・口頭発表)

★H. Nakamura, “Molecular Dynamics Simulation on Amino Acid Precursor Formation in Extraterrestrial Space to Elucidate the Cooling Mechanism Dependence”, 1st Presentation in Session 8b, Symposium 1 on Interdisciplinary Simulation and Machine Learning, The 43rd JSST Annual International Conference on Simulation Technology & The 23rd Asia Simulation Conference, (JSST2024 and AsiaSim2024), September 17th- 20th, 2024, Univ. of Hyogo, Kobe, Japan(口頭発表)

Chenxu Wang, Hideki Kawaguchi, Hiroaki Nakamura and Shin Kubo, “Numerical Investigations on Propagation Characteristics of Millimeter-wave Vortex in Magnetized Plasma with Non-uniform Density Distribution”, ISPlasma2025, Oral, March 3-7, 2025(口頭発表・予定).

★ Hiroaki Nakamura, “Reactive Molecular Dynamics Simulation on Synthesis of Amino Acid Precursor in Extraterrestrial Space”, ISPlasma2025, Poster, March 3-7, 2025.(ポスター発表・予定)

5　出版実績または予定

★H. Nakamura, K. Ishiguro, A. Nakata, S. Usami, S. Saito, S. Fujiwara, Jpn. J. Appl. Phys., 63 (2024) 12SP09.

C. Wang, H. Kawaguchi, H. Nakamura and S. Kubo, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **63** (2024) 09SP08.

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，髙﨑 康ノ介（信州大学アクア・リジェネレーション機構）

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-X ゼオライトに吸着したプロパンおよびプロピレンについての Blue Moon（BM）アンサンブルを用いた Constraint *ab initio* MD シミュレーションを行い，それぞれの細孔内透過についての自由エネルギープロファイルを計算した（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

Ag-X ゼオライトについて，以下の 2 つのモデルを構築した：① Ag-X ゼオライトのスーパーケージ中に存在する 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，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），② ①のモデルにフリーな 3 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）。

Ag-X へのプロピレン吸着構造モデル①について，X ゼオライトの 12 員環窓の外部に存在する Ag^+カチオンに配位したプロピレン分子の重心位置を固定した constraint ab initio MD シミュレーションを行った（CP2K ソフトウェア：PBE 汎関数，DZVP-MOLOPT-SR-GTH 基底関数，温度：313 K，BM アンサンブル法）。ここでの BM アンサンブル法とは，constraint MD シミュレーションによって，重心位置が固定された一つの分子が受ける平均力ポテンシャル（Potential of Mean Force: PMF）を計算する手法である。そして，対象とするプロピレン分子が X ゼオライトの 12 員環窓上の Ag^+カチオンに配位するまでの経路の各座標において，PMF を求め，それを積分することにより，自由エネルギー変化を計算（熱力学積分法）した。また，Ag-X へのプロピレン吸着構造モデル②に対し，プロパン 1 分子を挿入し，プロパン分子の X ゼオライトケージ内から 12 員環窓の中央部に至る経路上の各座標において PMF を求め，これを積分することにより自由エネルギー変化を計算した。

3　研究成果

Ab initio MD によると，プロピレン分子はゼオライトの 12 員環近傍に存在する Ag カチオンと 1 : 1 の配位結合を形成し，その細孔入口を閉塞する。しかし，別のプロピレン分子が 12 員環近傍に到達すると，Ag^+–プロピレン対に配位して 2 配位構造を形成することができ，さらに，一方のプロピレンが脱離して細孔内部へと拡散することが明らかとなった。つまり，プロピレンは近接する Ag カチオン間をホッピングすることで細孔内を透過・拡散することができる。X ゼオライトの 12 員環窓の外部に存在する Ag^+カチオンに配位したプロピレン分子が，12 員環窓上の Ag^+カチオンに配位するまでの経路における自由エネルギー変化を図 1 に示す。この時のエネルギー障壁は 4.3 kJ/mol に過ぎず，プロピレン分子が 12 員環窓を容易に通過可能であることを示唆している。

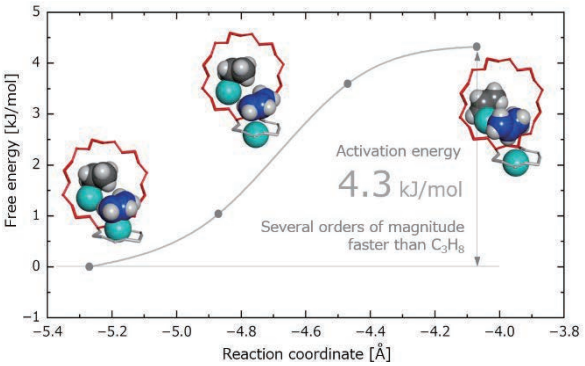


図 1 X ゼオライトの 12 員環窓の外部に存在する Ag^+カチオンに配位したプロピレン分子が，12 員環窓上の Ag^+カチオンに配位するまでの経路における自由エネルギー変化

プロパン分子が Ag-X 内の Super-cage 中央近傍から出発し，12 員環中央部に到達するまでの自由エネルギー変化を BM アンサンブル法により計算した結果を図 2 に示す。得られた自由エネルギー変化は，12 員環に到達する前に極大値をとっているが，これは Ag カチオンに配位したプロピレン分子が 12 員環の手前に位置しており，それらプロピレン分子とプロパン分子との間に斥力が働くためである。つまり，プロパン分子は Ag カチオンと配位結合を形成することができないため，12 員環近傍に局在化されたプロピレン分子による透過阻害を受ける。そして，その斥力によって生じるエネルギー障壁はプロパン分子の平均的な並進運動エネルギー（3.9 kJ/mol）よりも大きな 48 kJ/mol となっており，プロピレンの透過が実際に阻止されることを示唆する結果が得られた。

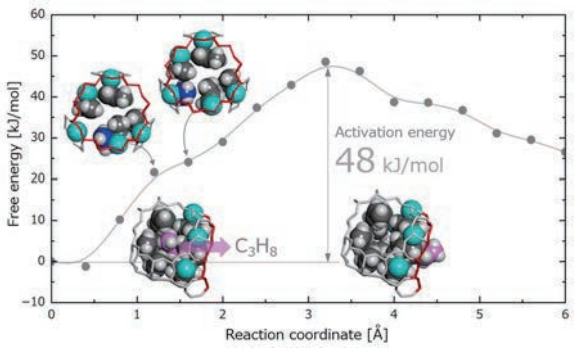


図 2 プロパン分子が Ag-X 内の Super-cage 中央近傍から出発し，12 員環中央部に到達するまでの自由エネルギー変化

4　発表実績または予定

★ 髙﨑 康ノ介，智希，酒井 求，松方 正彦，手嶋 勝弥，田中 秀樹，Ag 置換ゼオライト膜におけるプロパン・プロピレン分離メカニズムの計算科学的検討，第 37 回日本吸着学会研究発表会，東京，2024 年 12 月 2 日

★ H. Tanaka, K. Takasaki, T. Ogata, M. Sakai, M. Matsukata, K. Teshima, Diverse Permeation Behavior of Propylene in Ag-Exchanged Zeolites, 15th Fundamentals of Adsorption, Porto, Portugal, 23 May, 2025 (Keynote)

5　出版実績または予定

論文として投稿することを予定。

分子状金属酸化物と金属微粒子からなる複合触媒の開発

Development of Hybrid Catalysts of Molecular Metal Oxides and Metal Nanoclusters

○鈴木　康介，米里　健太郎，山口　和也（東大院工）

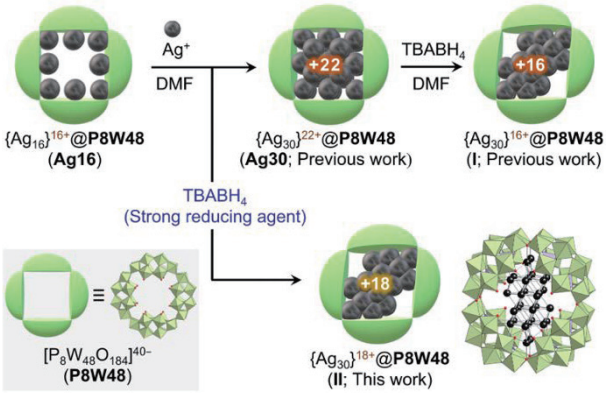
1　研究目的

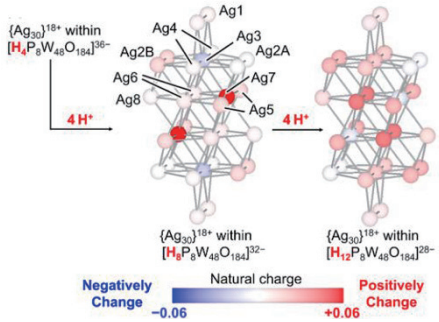
金属微粒子（ナノ粒子やナノクラスター）と金属酸化物から構成される複合触媒は、金属微粒子と酸化物担体それぞれの特性に加えて、両者の相補的・協奏的な作用や、接合界面における電子・プロトンの授受、さらには電子状態の制御等により、単独の材料では得られない触媒活性や物性を発現する。しかしながら、これらの複合触媒は、i) 液相中で金属種を還元してナノ粒子を形成した後に酸化物担体に担持する手法、あるいは ii) 酸化物担体に金属種を担持した後に還元処理を施す方法により調製されることが多く、ナノ粒子および酸化物担体の構造や原子配列を原子単位で精密に制御することが困難である。その結果、金属-酸化物界面の構造を自在に設計することが難しく、触媒活性や選択性の向上、さらには反応機構の解明に向けた課題が残されている。我々の研究グループでは、分子性金属酸化物であるポリオキソメタレート（POM）を用いることで、原子レベルでの構造設計が可能な無機材料設計技術を開拓してきた。特に、POM と金属微粒子を複合化した触媒設計に取り組み、それらが従来材料にない特異な物性や触媒機能を示すことを見出してきた。そこで本研究では、これまでに確立した技術を発展させ、環状金属酸化物と銀ナノクラスター、さらには金-銀合金ナノクラスターを組み合わせた分子性複合触媒を開発し、それらの電子状態、物性、触媒特性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、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 O, P には 6-31G*、H には 6-31G、Ag, Au, W には LanL2DZ ECP を用いた。

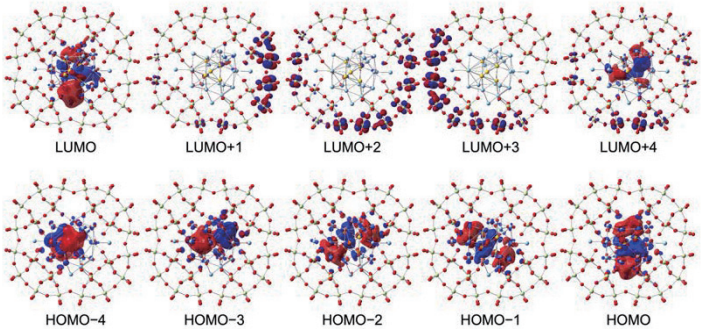
3　研究成果





有機溶媒中において、約 1 nm の空隙を有する環状金属酸化物 $[P_8W_{48}O_{184}]^{40-}$ (**P8W48**) と Ag^+を反応させることで、環状構造内部に 16 個の Ag^+が導入された化合物 (**Ag16**) が得られる。**Ag16** に対して、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中で Ag^+および還元剤を段階的に反応させることで$\{Ag_{30}\}^{22+}$ (**Ag30**) および$\{Ag_{30}\}^{16+}$ナノクラスター (**I**) を合成した。さらに本研究では、**Ag16**、Ag^+、および還元剤 $TBABH_4$ を一段階で反応させることで、**I** と同様の Ag 原子配置を有しつつ、異なる電子状態を持つ$\{Ag_{30}\}^{18+}$ナノクラスター (**II**) が生成することを明らかにした。また、環状金属酸化物のプロトン

化状態を制御することで、内部のナノクラスターの電子状態が変化することを、X 線吸収分光および量子化学計算によって確認した。



続いて、**I** と金錯体$[(Ph_3PAu)_3O]BF_4$を DMF 中で反応させたところ、紫外可視吸収スペクトルにおいて、500 nm 付近の吸収が **I** と比較して顕著に増大した。この生成物について単結晶 X 線構造解析および元素分析を行った結果、環状金属酸化物の内側に、Au がコア、Ag がシェルのコアシェル型$\{Au_8Ag_{26}\}$ナノクラスターが構築されていることが明らかとなった。さらに、元素分析や酸塩基滴定の結果から、16 個の TBA^+と 8 個の H^+が対カチオンとして存在し、環状金属酸化物の電荷が–40 価であることを考えると、ナノクラスターは$\{Au_8Ag_{26}\}^{16+}$の酸化状態を有し、18 個の価電子を持つことが確認された。この酸化状態は、X 線光電子分光および X 線吸収分光の結果によっても支持された。量子化学計算の結果、$\{Ag_{30}\}^{16+}$ナノクラスターの内側の Ag 原子がより還元された状態にあり、それらが選択的に Au 原子に置換されて、$\{Au_8Ag_{26}\}^{16+}$ナノクラスターが構築されたことが分かった。さらに、このナノクラスターにおける被占軌道は$\{Au_8Ag_{26}\}^{16+}$全体に広がっており、一方で、空軌道は環状金属酸化物または内部のナノクラスターにあることが示された。これらのナノクラスターは、様々な触媒反応に利用可能であることが示されており、本研究で得られて知見は、今後の触媒開発において重要な指針となることが期待される。

4　発表実績または予定

★[1] K. Suzuki, “Metal Nanocluster Catalysts with Polyoxometalate Ligands”, 45th International Conference on Coordination Chemistry, Fort Collins, USA, 2024 年 8 月 1 日.

5　出版実績または予定

★[1] “Synthesis of a Gold–Silver Alloy Nanocluster within Ring-Shaped Polyoxometalate and Its Photocatalytic Property”, M. Kamachi, K. Yonesato, T. Okazaki, D. Yanai, S. Kikkawa, S. Yamazoe, R. Ishikawa, N. Shibata, Y. Ikuhara, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202408358.

★[2] “Electronic state modulation of Ag_{30} nanoclusters within a ring-shaped polyoxometalate”, D. Yanai, K. Yonesato, S. Kikkawa, S. Yamazoe, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Nanoscale* **2024**, *16*, 18383–18388.

★[3] “Synthesis of polyoxothiometalates through site-selective post-editing sulfurization of polyoxometalates”, K. Yonesato, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 11267–11271.

★[4] “Self-assembled molecular hybrids comprising lacunary polyoxometalates and multidentate imidazole ligands” , H. Sun, A. Jimbo, C. Li, K. Yonesato, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Chem. Sci.* **2024**, 15, 9281–9286.

★[5] “Heteroatom Effect on Site-Selective Oxygen–Sulfur Substitution Reactions of Keggin-type Polyoxotungstates”, Y. Watanabe, K. Yonesato, D.Yokogawa, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Inorg. Chem.* **2024**, *63*, 23388–23395.

[6] “Pd-incorporated polyoxometalate catalysts for electrochemical CO_2 reduction”, K. Kawakami, T. Yabe, F. Amano, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 14829–14836.

★[7] “Ligand-directed top-down synthesis of trivacant lacunary polyoxomolybdates from plenary Keggin-type $[\alpha\text{-}XMo_{12}O_{40}]^{3-}$ (X = P, As, V) in organic media”, A. Jimbo, C. Li, K. Yonesato, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Dalton Trans.* **2025**, *54*, 8234–8240.

ペプチド阻害剤設計の動的構造基盤の構築

Dynamical Structure Basis for Peptide Inhibitor Design

○李　秀栄（医薬基盤・健康・栄養研究所）

1　研究目的

タンパク質-タンパク質相互作用（protein-protein interaction：PPI）は細胞の成長や分化など多くの生物学的機能を制御しているため、重要な創薬標的である。PPI の相互作用面は一般的に広く平らで、低分子での阻害は難しい。PPI 阻害には抗体が用いられているが、高価な上に分子量が大きく細胞膜を透過することができない。低分子化合物より大きく抗体よりも小さな中分子ペプチドは、抗体の高い選択性と低分子の高い膜透過性を併せ持つPPI阻害剤として期待される。目的とするPPIを阻害する中分子ペプチドを得るためには、最適なアミノ酸配列の探索だけでなく、立体構造安定性の制御技術が求められる。「ペプチドミメティクス」と呼ばれるアプローチでは、票的 PPI に関わるペプチド構造を鋳型としてホットスポット（PPI 結合に寄与する特定のアミノ酸残基）を特定し、それ以外の部分に変異や修飾基を導入して親和性向上を図る。例えばαヘリックスを鋳型とした中分子ペプチドでは、傘高い修飾基や架橋（ステープル）を導入してヘリシティーを上げる。しかし、票的 PPI により変異や化学修飾の種類、導入位置、数を決めるのに膨大な試行錯誤が必要であり、それらを票的 PPI の配列から論理的に推定する基盤が求められている。

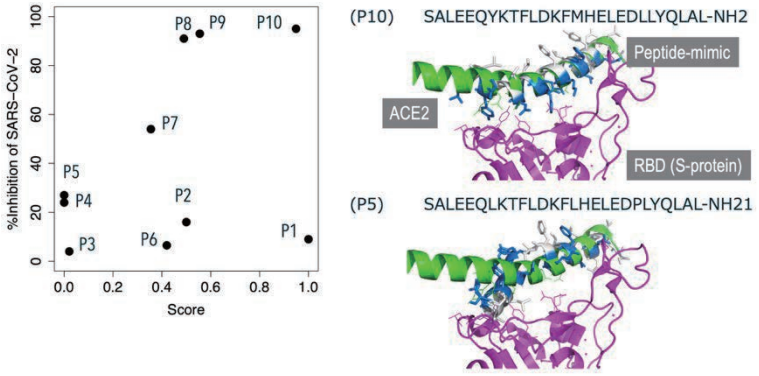
票的 PPI から導出される中分子ペプチドは、溶液中では高い構造柔軟性を有すると考えられる。従来、中分子ペプチドの阻害剤設計に関する計算化学的なアプローチでは、タンパク質複合体の静的な構造に基づいた結合自由エネルギー計算が用いられる。しかし、未だ計算コストは高く、結合過程における中分子ペプチドの構造変化も十分に取り込まれない。そこで本課題では、PPI 阻害を目的に、中分子ペプチドそのものの立体構造ダイナミクスに基づき候補化合物を効率的に選定する手法を検討する。

2　研究方法、計算方法

本研究では、SARS-CoV-2 と ACE2 受容体間の PPI を標的とする中分子ペプチド阻害剤について、阻害活性に関わる立体構造とダイナミクスを分子動力学計算により特定した。具体的には、既報の中分子ペプチド阻害剤[1]及び、非天然アミノ酸を含む中分子ペプチドの分子動力学計算を実施し、中分子ペプチドの動的なコンフォメーションを表す様々な構造パラメータから、実験的な阻害活性と相関を示すものを抽出した。さらに、抽出した構造パラメータを用いて、阻害活性を示しうる中分子ペプチドの候補分子を絞り込む評価関数を構築し、実験データとの比較及び、中分子ペプチドと票的タンパク質（SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン）複合体の分子動力学計算により絞り込みの妥当性を検討した。分子動力学計算には、GENESIS プログラムパッケージ[2]（全原子分動力学計算、ペプチドー受容体複合体計算）と AMBER プログラムパッケージ（続溶媒モデルを利用した分子動力学計算）を用いた。結合自由エネルギーの評価には MM-GBSA 法を用いた。

3　研究成果

SARS-CoV-2 を標的とする中分子ペプチド阻害剤のコンフォメーション特性を調べた結果、中分子ペプチドの動的なコンフォメーションを示す 3 つの構造パラメータ（ペプチドの末端間距離、アミノ酸残基の揺らぎ、アミノ酸側鎖の向き）が実験的な阻害活性と相関を示すことがわかった。これら 3 つの構造パラメータからなる評価関数を用いることで、実際に阻害活性を示す化合物とそうでない化合物を有意に区別できることもわかった（上図）。そこで、非天然アミノ酸を含む中分子ペプチドのスクリーニングに応用した。長さや非天然アミノ酸導入位置、数が異なる 70 に及ぶ中分子ペプチドを対象に、分子動力学計算から動的構造パラメータを抽出し、上記評価関数を用いてスクリーニングを実施した結果、候補分子の中から実際に実験で高活性を示す中分子ペプチドが得られた。これらの結果は、ペプチド阻害剤設計において、その動的なコンフォメーション挙動を考慮することが極めて重要かつ有効であることを示す。



4　発表実績または予定

★「Molecular Dynamics Simulation for Drug Design」、Suyong Re、2025 NIBIOHN-NYCU Joint Seminar, 6 Mar. 2025, Hsinchu, Taiwan（招待）

★「Determinants of Binding Dynamics in the Effective Peptide Inhibitors」、Jelang Muhammad Dirgantara, Suyong Re, Kenji Mizuguchi, IPR International Conference 2025, Awaji, 16 Jan. 2025.

★「GENESIS を用いた生体分子機能モデリング」、李秀栄、ライフサイエンス分野のための分子シミュレーション～分子機能理解のためのシミュレーションと AI 活用による生体分子モデリング～、JSOL トピックセミナー、Web 開催（2025 年 3 月 14 日）

★「動的構造ベースのペプチドデザイン」、李秀栄、関西のユニークな研究シーズ大集合！～ペプチド創薬編～、大阪（2025 年 2 月 14 日）

★「Determinants of Binding Dynamics in the Effective Peptide Inhibitors」、Jelang Muhammad Dirgantara、Suyong Re、Kenji Mizuguchi、日本化学会第 105 春季年会、大阪（2025 年 3 月 29 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) P. Karoyan et al. Commun. Biol., 2021, 4:197

(2) J. Jung et al. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci., 2015, 5: 310–23. C. Kobayashi et al. J. Comput. Chem., 2017, 38: 2193–2206. J. Jung et al. J. Phys. Chem. B, 2024, 128:6028-6048.

星間空間におけるアモルファス氷の構造とアミノ酸合成反応の理論研究

Theoretical study of amorphous ice structure and amino acid synthesis reaction in interstellar space

○堀　優太、渡辺　七都稀、段　練、Kowit Hengphasatporn、重田　育照（筑波大学）

1　研究目的

宇宙空間では、地球上とは異なる特殊な化学的な環境が多く存在している。その一つにアモルファス氷（ASW）がある。宇宙空間における化学進化の過程を理解する上では、ASW の状態およびその表面での化学反応を理解することが重要である。本研究では、理論計算を用いて、(1) ASW の構造探索および、(2) ASW 表面での分子吸着特性について解析を行う。

2　研究方法、計算方法

(1) ASW の構造探索

機械学習ポテンシャル（MLP、図 1）を用いて、量子化学計算に基づく精度の MD 計算を行った。MLP の学習データとして、座標情報とそれに対応するエネルギーと各原子にかかる力が必要である。水の学習データの初期データは、TIP3P 力場を用いた古典 MD 計算で生成した。MD 計算には LAMMPS を利用した。MD 計算のトラジェクトリから構造を抽出し、Gaussian 16 を用いた量子化学計算を行い、エネルギーと力を計算することで学習データを用意した。MLP の構築には、プログラムとして、DeepMD-Kit を利用し、ニューラルネットワークモデルである Deep Potential - Smooth Edition を用いた。MLP を用いた MD 計算では、DeepMD-Kit プラグイン版の LAMMPS を使用した。

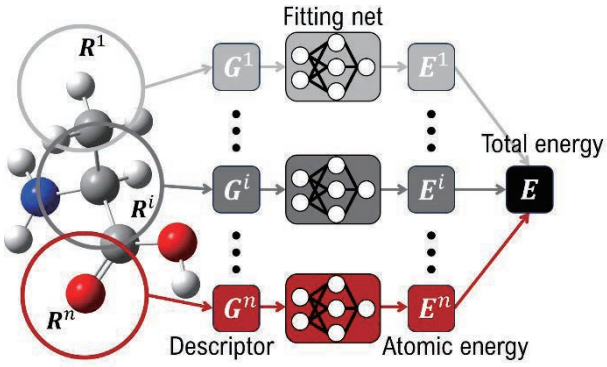


図 1. 機械学習ポテンシャル

ASW の構造生成では、MLP を用いた MD 計算で水分子クラスターを 300 K から 10 K まで冷却することで ASW のモデリングを行った。水分子クラスターは 50 分子クラスターと 128 分子クラスターの 2 種類を用意した。

(2) ASW 表面での分子吸着特性

アミノ酸（グリシン、アラニン）とその前駆体のアミノニトリル分子（アミノアセトニトリル、2-アミノプロピオニトリル）、メタノール、酢酸、酸化プロピレンの 7 分子の ASW 表面への結合エネルギーを計算した。量子化学計算プログラムである xTB を利用し、計算プログラムである xTB に搭載されたドッキングシミュレーション手法である aISS を使用し、計算精度は GFN2-xTB とした。ASW モデルと吸着分子の複合体のエネルギーから、個々のエネルギーの和を引くことで吸着エネルギーを計算した。

3　研究成果

(1)　ASW の構造探索

第一原理計算に基づく MD 計算を高速化する手段として、MLP が注目されている。高精度な力場に基づいて ASW 構造を構築するため、まず、MLP の構築を行った。MLP を用いた MD シミュレーションでは、学習データ不足によるシミュレーションの破綻が問題視されている。そこで、この問題を克服できる学習データサンプリング手法（RDF-based data sampling）を提案した（図 2）。本手法では、MLP によるエネルギーと力の予測に失敗した構造を、動径分布関数（RDF）を指標として抽出し、その構造のエネルギーと力を量子化学計算で再計算して新たな学習データとして追加する。デモンストレーションとして、水の分子クラスターを学習データとして用意し、MLP を構築した。学習データの構造のエネルギーと各原子にかかる力は、計算コストを抑えるため、半経験的分子軌道法である PM6 を使用した。構築した MLP で液体の水の MD 計算を行ったところ、非物理的な挙動が見られた。一方、サンプリング手法を適用すると、PM6 による MD 計算で得られた RDF や角度分布、拡散係数などの物性値を再現した（図 3）。以上より、学習データ数を抑えつつも、非物理的な挙動に陥らない MLP の構築が可能であることを確認した。

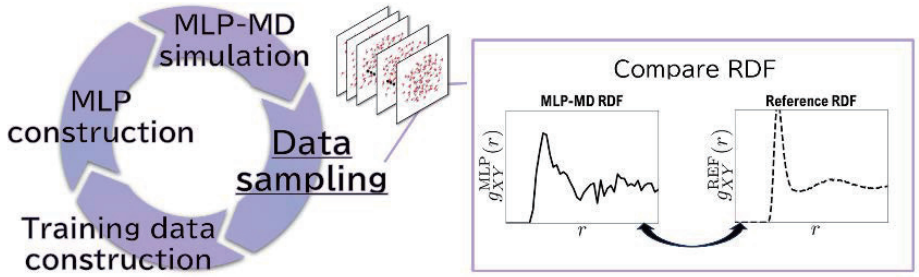


図 2. RDF-based data sampling の概略

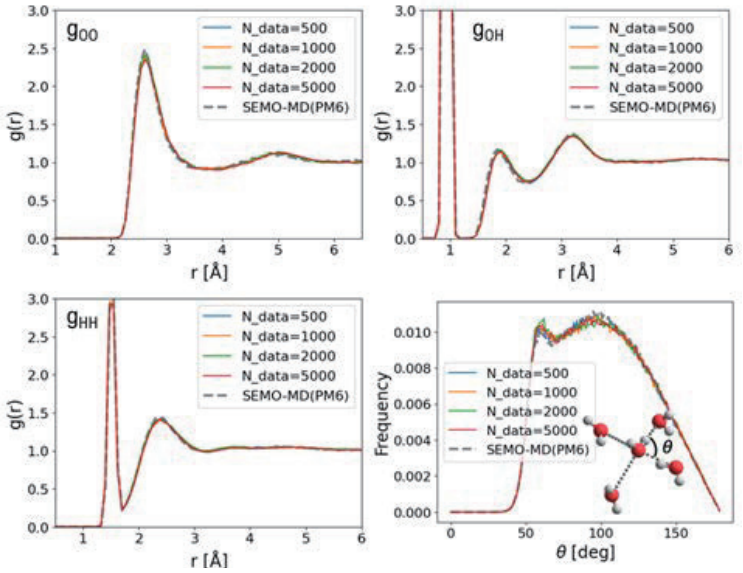


図 3. サンプリング手法をした MLP と PM6 を用いた MD 計算で得られた水の動径分布関数および酸素間角度分布



図 4. DLPNO-MP2 法で構築した MLP を使用して作成した ASW モデル

高精度な MLP を構築するため、学習データを DLPNO-MP2/aug-cc-pVDZ で再計算した。この再計算では、

量子化学計算プログラムである ORCA を利用した。再構築した MLP を用いて MD 計算を行い、水分子クラスターを 300 K から 10 K まで冷却することで ASW のモデリングを行った（図 4）。ここで作成したモデルを分子吸着特性の研究で用いた。

(2)　ASW 表面での分子吸着特性

上記の手法で作成した ASW モデルにアミノ酸や電波望遠鏡観測で検出済みの有機分子が吸着した構造のサンプリングを行い、表面との相互作用を分析した。計算対象の分子は、アミノ酸（グリシン、アラニン）とその前駆体のアミノニトリル分子（アミノアセトニトリル、2-アミノプロピオニトリル）、典型的な星間分子のメタノール、酢酸、酸化プロピレンである。吸着構造サンプリングに用いた量子化学計算の手法は GFN2-xTB であり、タイトバインディング近似に基づく半経験的分子軌道法である。そのため、まず、得られた吸着エネルギーの一部を B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)と比較した。その結果、B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)と GFN2-xTB のエネルギーの間に最大で 4.3 kcal mol^{-1} の差があり、また、RMSE はおよそ 2 kcal mol^{-1} であった。化学的精度を考慮すると GFN2-xTB で得られた吸着エネルギーは定量的な議論には不向きであるものの、分子種間の定性的な吸着特性比較は十分可能であることを確認した。サンプリング結果から、吸着エネルギー分布を得た。図 5 にアミノアセトニトリルとグリシンの吸着エネルギー分布を示す。それぞれの吸着分子に対し、1,176、2,492 構造のドッキングコンフォメーションを得た。最安定な吸着エネルギーはアミノアセトニトリルで–20 kcal mol^{-1}、グリシンで–40 kcal mol^{-1} であった。アミノアセトニトリルでは、アミノ基とニトリル基が表面と相互作用する吸着様式が安定しやすい傾向にあった。また、アミノ基による寄与が特に大きいことがわかった。グリシンではアミノ基とカルボキシ基が表面と相互作用する吸着様式が安定であった。一方で、カルボキシ基だけが表面と吸着した構造でも大きな吸着エネルギーを示した構造があり、吸着安定性はアモルファス特有の乱雑な表面構造に大きく依存することも示唆された。他の分子に対しても同様に計算を行い、7 分子の吸着エネルギーの強さの傾向（酸化プロピレン ＜ メタノール ≈ アミノアセトニトリル ≈2-アミノプロピオニトリル ＜ 酢酸 ＜ グリシン ≈ アラニン）が得られた。アミノ酸は他の星間分子に比べ、表面と強く相互作用することがわかる。先行研究からグリシンとアラニンはそれぞれの最安定な構造異性体より 10 kcal mol^{-1} ほどエネルギーが高いことがわかっている。そのため、最安定な異性体に対し、相対量が低いことが示唆されている。これに加えて、ASW 表面との相互作用が強いため、アミノ酸は仮に ASW 表面で合成されたとしても、気相におけるアミノ酸の存在量は極めて少ないことが示唆される。このことから、電波望遠鏡によるアミノ酸の観測は極めて難しいと推測される。

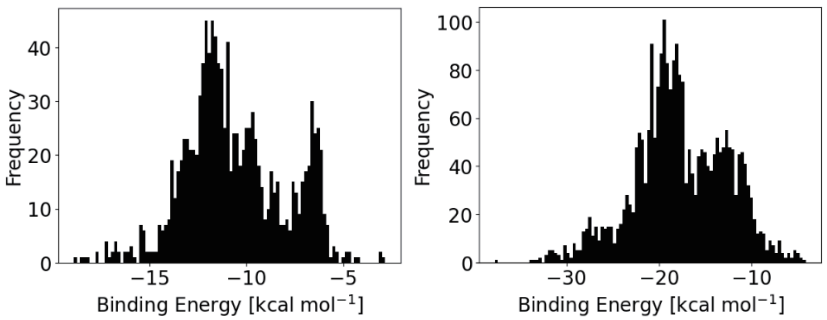


図 5. aISS で得られたアミノアセトニトリル（左）とグリシン（右）の吸着エネルギー分布

4　発表実績または予定

1. ★ M. Inukai, H. Sato, K. Miyanishi, M. Negoro, A. Kagawa, Y. Hori, Y. Shigeta, T. Kurihara, K. Nakamura,

“Cocrystalline Matrices for Hyperpolarization at Room Temperature Using Photoexcited Electrons”, *J. Am. Chem. Soc.*, **146**(21), 14539–14545 (2024).

2. H. Sei, K. Oka, Y. Hori, Y. Shigeta, N. Tohnai, “Network Topology Diversification of Porous Organic Salts”, *Chem. Sci.*, **15**, 8008-8018 (2024).
3. ★ T. Ji, S. Su, S. Wu, Y. Hori, Y. Shigeta, Y. Huang, W. Zheng, W. Xu, X. Zhang, R. Kiyanagi, K. Munakata, T. Ohhara, T. Nakanishi, O. Sato, “Development of an Fe^{II} complex Exhibiting Intermolecular Proton Transfer Coupled Spin Transition”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **63**, e202404843 (2024).
4. N. Watanabe, Y. Hori, H. Sugisawa, T. Ida, M. Shoji, Y. Shigeta, “A Machine Learning Potential Construction based on Radial Distribution Function Sampling”, *J. Comput. Chem*., **45**(32), 2949 (2024).
5. L. Duan, K. Hengphasatporn, T. Sakai, R. Fujiki, N. Yoshida, S. Hirota, Y. Shigeta, “Why is Dimeric 3D Domain Swapping in Antibody Light Chains Missing from the Solution? Atomistic Insights Mechanisms”, *J. Phys. Chem. B*, **128**, 9086–9093 (2024).
6. S. Sinsulpsiri, Y. Nishii, Q.-F. Xu-Xu, M. Miura, P. Wilasluck, K. Salamteh, P. Deetanya, K. Wangkanont, A. Suroengrit, S. Boonyasuppayakorn, L. Duan, R. Harada, K. Hengphasatporn, Y. Shigeta, L. Shi, P. Maitarad, T. Rungrotmongkol, “Unveiling the antiviral inhibitory activity of ebselen and ebsulfur derivatives on SARS-CoV-2 using machine learning-based QSAR, LB-PaCS-MD, and experimental assay”, *Sci. Rep*. **15**, 6956 (2025).
7. N. Watanabe, Y. Komatsu, K. Miyagawa, Y. Hori, Y. Shigeta, M. Shoji*, “Enantioselective interactions of aminonitrile dimers”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **27**, 340–345 (2025).
8. ★ S. Kongkaew, M. Ratanasak, Y. Shigeta, J. Hasegawa, V. Parasuk, Theoretical investigation of sustainable CO2 electroreduction to high-value products utilizing N-doped/BN-modified Triphenylene-Graphdiyne catalysts, *Fuel*, **379**, 133102 (2025).
9. M. K. Si, **Y. Hori**, Y. Shigeta, “Evaluations of Highly Stable Derivatives of Polycyanated Tricyclic[10]annulene Anions as Efficient Halogen-Free Electrolyte for Lithium- and Sodium-Ion Batteries”, *ChemPhysChem*., ***in press***.
10. N. Watanabe, Y. Hori, H. Sugisawa, T. Ida, M. Shoji, Y. Shigeta, 第 26 回理論化学討論会、「機械学習ポテンシャルのための動径分布関数を用いた効率的データサンプリング法」、ポスター発表、2024 年 5 月 21 日
11. N. Watanabe, Y. Hori, H. Sugisawa, T. Ida, M. Shoji, Y. Shigeta, 第 47 回ケモインフォマティクス討論会、「分子クラスターを学習データに用いた機械学習ポテンシャルの凝縮系への適用」、ポスター発表、2024 年 12 月 17 日
12. N. Watanabe, Y. Hori, Y. Shigeta, M. Shoji, 第 49 回生命の起源および進化学会、「Theoretical Investigation of Adsorption of Amino Acids and their Precursors on Amorphous Solid Water Surface」、ポスター発表、2025 年 3 月 26 日
13. N. Watanabe, Y. Hori, H. Sugisawa, T. Ida, M. Shoji, Y. Shigeta, 8th ICReDD International Symposium、「Radial Distribution Function-based Data Sampling Method for Machine Learning Potential」、ポスター発表、2024 年 10 月 23 日

5　出版実績または予定

なし

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、野崎　多実子、山根　三奈、藤吉　浩平、山梨　祐揮、中尾　裕康、岩井　篤志、福田　智之、片山　友里、宮内　公大、東屋　勇都、幅崎　美涼、入江　優、劉　紫昀、豊邉　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 sp^3C-H 結合活性化による sp^3 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 など各ソフトフェアを活用し、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。生体分子の MD シミュレーションに関しては Amber 22, AmberTools 24 を用いて実施した。

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により、想定反応機構の妥当性が支持された。また、実験的には未解明であった律速段階について、基質リジン残基のアミノ基の求核攻撃によって生じる電荷分離型四面体中間体にて起こるプロトンシャトリング過程にあることが示唆された（図 1）。本律速段階は、触媒ヒドロキサム酸部位の電子密度が高いほど加速されることも計算により示唆された。そこで触媒上に電子供与基を導入することでヒドロキサム酸の電子密度を上昇させた触媒をデザインし、計算による反応速度の予測を行った。その結果、反応速度の向上が見込まれたため、実際に本触媒を合成したところ、従来の触媒を上回る生細胞内ヒストンアセチル化活性が見られた。

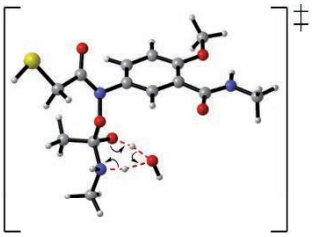
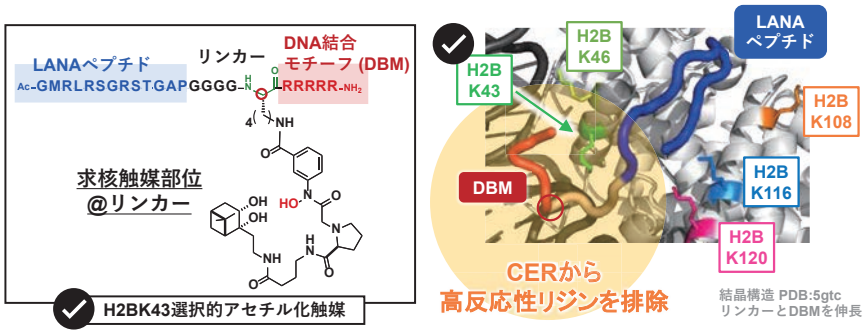


図 1.　DFT 計算により解明された律速段階

3.2　多様なリジン残基選択性を持つヒストンアセチル化触媒の開発指針

ヒストンタンパク質中にはアセチル化を受けるリジン残基が多数存在し、それぞれ転写の調節等において異なる影響を与える。本研究では、リジン残基アセチル化触媒を用いてヒストン上の多様なリジン残基をそれぞれ選択的にアセチル化することのできる系の開発を目指し、その分子設計指針の確立に取り組んだ。

触媒系の基本デザインとして、ヒストンリガンド LANA をベースとしたペプチド上の適当な位置に触媒を連結することとし、残基選択性を決定する要因として「触媒と標的リジン間の距離」に着目した。MD シミュレーションを用いた解析の結果、触媒の連結点から求核触媒部位の活性中心が動き回る範囲の半径を明らかとすることができ、この範囲を「Catalyst Effective Region (CER)」と定義した。さらに、各連結点から各リジン残基までの距離の分布を算出することで、各位置に連結した触媒から狙えるリジン残基の予測を可能とした。本指針に基づき、これまでに H2BK120, K108, K43/46 のそれぞれを選択的にアセチル化可能な触媒系の分子デザインに成功している（図 2: H2BK43/46 の例）。



4　発表実績または予定

[1]★幅﨑美涼、山崎万葉、渡邉康平、滝田良、山次健三、川島茂裕、金井求「DFT 計算を用いたヒストンアセチル化触媒の改良」第 18 回ケミカルバイオロジー学会、2024 年 5 月、東京（ポスター発表）

[2]★野崎多実子、小野田真由、竹内悠馬、川島茂裕、金井求「位置選択的ヒストンアセチル化を可能にする Artificial Histone PTM Writer の開発」第 18 回ケミカルバイオロジー学会、2024 年 5 月、東京（ポスター発表）

[3]★野崎多実子、小野田真由、幅崎 美涼, 竹内悠馬、花田華世、山次健三、川島茂裕、金井求「Development of Artificial Histone PTM Writer (ArtHiPer) enabling regioselective histone acylation」第 23 回東京大学生命科学シンポジウム、2024 年 6 月、東京（ポスター発表）

[4]★小野田真由、野崎多実子、幅﨑美涼、竹内悠馬、川島茂裕、金井求「多様なリジン残基選択性を持つヒストンアセチル化触媒の開発指針および応用」第 42 回染色体ワークショップ・第 23 回核ダイナミクス研究会、2025 年 1 月、大分（ポスター発表）

[5]★小野田真由、野崎多実子、幅﨑美涼、竹内悠馬、川島茂裕、金井求「位置選択的ヒストンアセチル化触媒の開発指針と応用」日本薬学会第 145 年会、2025 年 3 月、福岡（口頭発表）

5　出版実績または予定

[1]★M. Habazaki, M. Yamazaki, K. Watanabe, R. Takita, K. Yamatsugu, S. Kawashima, M. Kanai “DFT-Assisted Evolution of In-Cell Protein-Acetylation Catalyst” *ChemRxiv* **2025**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2025-8lqpq

[2]★T. Nozaki, M. Onoda, M. Habazaki, Y. Takeuchi, H. Ishida, Y. Sato, T. Kujirai, K. Hanada, K. Yamatsugu, H. Kurumizaka, H. Kimura, H. Kono, S. Kawashima, M. Kanai “Logics for Developing Regioselective Histone Acetylating Catalysts” *ChemRxiv* **2024**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-d111b

[3]★T. Nozaki, M. Onoda, M. Habazaki, Y. Takeuchi, H. Ishida, Y. Sato, T. Kujirai, K. Hanada, K. Yamatsugu, H. Kurumizaka, H. Kimura, H. Kono, S. Kawashima, M. Kanai “Designer Catalyst-Enabled Regiodivergent Histone Acetylation” *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *147*, 13732–13743.

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、鄒　瑞思、白　雪純（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平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態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 (MD)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 機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた反応座標探索法の開発

遷移状態は化学反応において反応性やメカニズムを理解するために重要である。溶液内反応など多くの集団変数が関わる系で遷移状態を求めるためには、反応座標を適切に選定することが必要だが、反応座標の決定は容易ではなく、これまで科学者の経験や直感により選ばれてきた。近年では、MD シミュレーションのトラジェクトリに対して機械学習を用いることで、反応座標を決定する方法も報告されてきている[A. Ma and A. R. Dinner. *J. Phys. Chem. B*, **109**, 6769 (2005)]。その中でも、反応の遷移確率 (committor, p_B) を用いる方法が、ダイナミクスとのつながりから有力な方法の一つである。p_B は 0 から 1 の値を取り、0.5 のとき遷移状態を表す。p_B と深層学習(deep neural network, DNN)を組み合わせて非線形な反応座標を決定し、説明可能人工知能(explainable artificial intelligence, XAI)により各集団変数の寄与を算出する方法が開発された[T. Kikutsuji et al. *J. Chem. Phys.* **156**, 154108 (2022)]。一方で、DNN モデルを決めるパラメータ (ハイパーパラメータ)については手動で調整する必要があった。

1.2 G タンパク質共役受容体とアンタゴニストの複合体構造とダイナミクスの解明

GPCR 膜タンパク質であるメラノプシンは、生体内で重要な光受容タンパク質として機能しており、活性化状態と非活性化状態間の構造転移がその機能発現に深く関与している。しかし、この活性化メカニズムの詳細な分子機構および動的プロセスについては依然として未解明な部分が多い。また、有機分子 AA92593 [*Nat. Chem. Biol.* **9**, 630–635 (2013)] がメラノプシンのアンタゴニストとして見つかっているが、その分子機構は明らかになっていない。本研究ではメラノプシン-AA92593 間の相互作用と構造・ダイナミクスの観点から明らかにすることを目指し、構造モデリング、ドッキング計算、MD シミュレーションを用いた解析を行った。

1.3 金属触媒を用いる分子内または分子間ヒドロシリル化反応

ヒドロシランは、特異な安定性に起因する官能基化の容易さや、化学および物理特性に優れている点で、

有機ケイ素化合物の中でも幅広く研究されてきている。その中でも近年、Rh 触媒とホスフィン配位子を用いることでベンゾシロールのような分子内にアルキンとヒドロシランを含む化合物の分子内環化反応が開発された [Angew. Chem. Int. Ed. e202214147, 2022]。この反応は Si-H 結合を活性化し環状ケイ素化合物を構築することができる。環状ケイ素化合物は生物活性物質、蛍光色素物質や半導体にも含まれる非常に重要な骨格である。さらにこの反応は、配位子を変えることで、2 分子の基質が関与する分子間反応となる。1 分子の基質が関与する場合においては検討が行われており反応機構が提唱されているが、２分子の基質が関与する場合については明らかになっていない。また、Au 触媒ではカルベンを含む NHC 配位子、そして NTf2 からなる触媒を用いることで、温和な条件で分子内ヒドロシリル化反応が起こり、多環式π共役系化合物を合成できることも見出されているが、詳細な反応機構は明らかになっていなかった。

2　研究方法、計算方法

2.1 機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた反応座標探索法の開発

− DNN モデルのハイパーパラメータをレイヤー数、ノード数、過学習を抑制するための L2 正則化の係数として、これらをベイズ最適化によって自動的に決定するハイパーパラメータチューニングの手法を開発した。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 および Keras Tuner ライブラリを用いた。XAI による各集団変数の寄与の算出には、Python の LIME および SHAP モジュールを用いた。計算対象は、気相中および水中におけるアラニンジペプチドの異性化反応とした。

2.2 G タンパク質共役受容体とアンタゴニストの複合体構造とダイナミクスの解明

メラノプシンとアンタゴニスト AA92593 の複合体の構造モデリングとダイナミクス、相互作用の解析を行った。メラノプシンの立体構造は実験的にまだ決められていないので、Alpha Fold 2 で作成された構造モデル（ID:Q9UHM6）を用いた。基質-タンパク質複合体のモデリングには従来の AutoDock および生成 AI モデルに基づく DiffDock を用いたドッキング計算を行った。MD シミュレーションには Amber 24 を用い、結合ポケットでのアンタゴニスト分子のダイナミクスおよび MMPBSA 計算を用いた相互作用解析を行った。

2.3 金属触媒を用いる分子内または分子間ヒドロシリル化反応

詳細な量子化学計算を行うことで、反応機構を解明することを目的とした。プログラムには Gaussian16 Rev. C.01 を用いた。Rh 触媒は単座および二座のホスフィン配位子を用いて検討を行った。また、Au 触媒は(IMesAuNTf2)を出発物質として検討を行った。

3　研究成果

3.1 機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた反応座標探索法の開発

気相中および水中におけるアラニンジペプチドの異性化反応に対して開発手法を適用したところ、気相中、水中のどちらでもレイヤー数、ノード数、L2 正則化の係数は、それぞれが様々な値を取ることが分かった。これは DNN モデルの構造が多数の局所安定構造を持つことを示しているが、ほとんどの場合で同様の反応座標が得られた。さらに、XAI で抽出した各集団変数の寄与は DNN モ

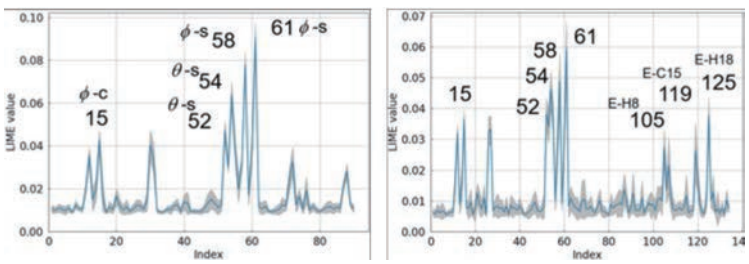


図 1. LIME による各集団変数の寄与度

デルによらず、気相中、水中ともに同様の二面角を示しており、加えて水中では溶媒からの寄与が現れることを明らかにした(図 1)。これらの結果は、ハイパーパラメータを適切に最適化すれば、異なる DNN モデルから同じ反応座標を抽出することができることを意味している。また、本手法はこれまで難しかった水中での反応座標探索についても適用可能であり、有機反応や酵素反応など、より多くの系への適用が期待される。

3.2 G タンパク質共役受容体とアンタゴニストの複合体構造とダイナミクスの解明

共同研究者による配列比較および先行実験から、アンタゴニスト分子の結合に重要なアミノ酸が 3 つ（Phe94, Ser188, Ser269）見つかっていたが、複合体構造では Phe94 の距離が結合位置と遠く、このアミノ酸の影響が弱いことが示唆された。実際、実験的にもこのアミノ酸の相互作用が一番弱いことが確認された。また、MD シミュレーションの結果から相互作用解析を行い、これまでの 3 つに加えて、Trp189, Leu207, Trp265 もアンタゴニスト分子と強く相互作用し、結合の安定化に寄与していることを示した(図 2)。この結果をもとに、メラノプシンの機能に関わる Trp265 を除く Trp189, Leu207 について、共同研究者らによる変異体を用いた実験検証を行ったところ、どちらのアミノ酸もアンタゴニストの結合に重要であり、さらに T189F 変異体がこれまでの 3 つの変異（F94C, S188T, S269A またはこれら 3 つの 3 重変異体）と比べて最も強く AA92593 の結合を阻害することを見出した。これにより、結晶構造データがないタンパク質に対しても、配列比較と生化学実験で見出されたアミノ酸とは異なった結合に重要なアミノ酸を、計算化学手法を用いて見出すことができた。

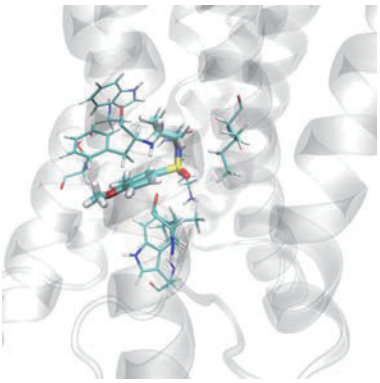


図 2. AA92593 の結合状態

3.3 金属触媒を用いる分子内または分子間ヒドロシリル化反応

Rh 触媒では単座配位子および二座配位子を用いて反応機構の検討を行った。その結果、二座配位子を用いた場合では、これまでの報告通り分子内環化が起こることが分かった。続いて単座配位子を用いた場合では、基質と COD の配位子交換が起こった後に配位子が 1 分子または 2 分子配位する状態が考えられるが、基質との立体反発により 1 分子が配位する方が有利であることが明らかになった（図 3)。その後、もう 1 分子の基質が配位して反応が進行することで分子間環化生成物が得られるが、配位子が 2 分子配位する状態よりも安定であることが明らかになった。

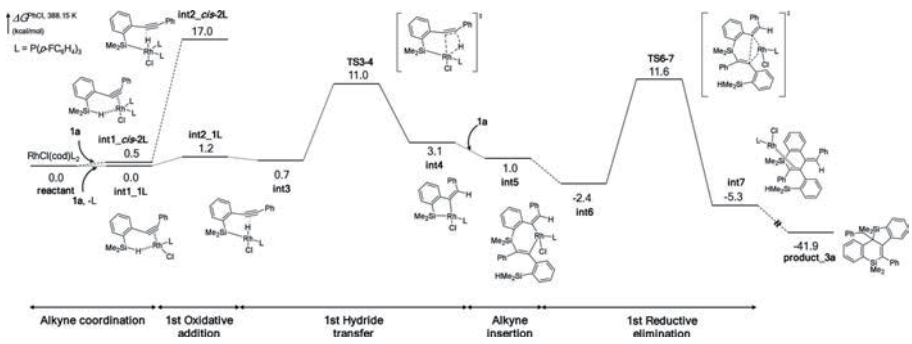


図 3. Rh 触媒と単座配位子を用いた分子間環化のギブスエネルギー図

また、Au 触媒を用いた分子内ヒドロシリル化について検討を行った。その結果、基質のアルキンの配位、環化、ヒドリド転位/C-Si 結合形成を伴う Path B がもっともらしい経路であることが示唆された。Path A, C では途中までは妥当なエネルギーで反応が進行するが、一度 Si-NTf の結合が形成すると、立体反発や中間体の安定性よりアルキン炭素のケイ素への接近が困難になる。Rh 触媒、 Au 触媒のどちらの系においても実験を支持する結果が得られており、これらの知見を活かしてさらなる反応開発が期待される。

4　発表実績または予定

★ Toshifumi Mori, “Elucidating the heterogeneous dynamics of proteins during folding and function from molecular simulations”, Sugadaira Winter Workshop 2025 on the role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter, 2025/1/8-13, 長野, 口頭（招待）

★ 鄒 瑞思, 尾林 虹兵, 塚本 寿夫, 森 俊文, “G タンパク質共役受容体とアンタゴニストの複合体構造とダイナミクスの解明”第 38 回分子シミュレーション討論会 2024/12/2-4, 姫路, ポスター

★ 森 俊文, “酵素反応の階層的ダイナミクスと反応座標”, レア・イベントの計算科学 第 7 回ワークショップ, 2024/12/1, 大阪, 口頭（招待）

★ 川島 恭平, 佐藤 拓海, 森 俊文, “機械学習とハイパーパラメータチューニングを用いた酵素反応の反応座標探索”, 第 18 回分子科学討論会, 2024/9/18 - 21, 京都, ポスター

★ Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori, “Exploring Reaction Coordinates for Enzymatic Reaction by Automatic Hyperparameter Tuning” ACS Fall 2024, 2024/8/18 - 22, Colorado, ポスター

★ Ruisi Zou, Kohei Obayashi, Hisao Tsukamoto, Toshifumi Mori, “Computational and Biochemical Studies on the Molecular Interactions Between Melanopsin and its Antagonists” IUPAB2024/生物物理学会年会, 2024/6/24-28, 京都, ポスター

5　出版実績または予定

★ T. Isoda, K. Jimba, K. Kawashima, T. Nishinoiri, S. Mori, A. Tsurusaki, K. Kamikawa, “Enantioselective synthesis of chiral ferrocenyl aminoalcohols: Simultaneous induction of multiple types of chirality by a rhodium-catalyzed asymmetric ring-opening strategy”, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2025)

★ K. Obayashi, R. Zou, T. Mori, H. Tsukamoto*, “Molecular basis underlying specific interaction of mammalian melanopsins with an antagonist AA92593”, *J. Biol. Chem.* **301**, 108461 (2025)

★ K. Kawashima, T. Sato, K.-i. Okazaki, K. Kim, N. Matubayasi, T. Mori, “Investigating the hyperparameter space of deep neural network models for reaction coordinates”, *APL Mach. Learn.* **3**, 016113 (2025).

★ P. Tadawattana, K. Kawashima, S. Sittiwanichai, J. T-Thienprasert, T. Mori, P. Pongprayoon, “Exploring the capabilities of nanosized graphene oxide as a pesticide nanosorbent: Simulation studies”, *ACS Omega* **10**, 8951–8959 (2025).

★ K. Fuji, K. Kawashima, T. Mori, K. Sekine, Y. Kuninobu, “Divergent synthesis of silacycles by ligand-controlled rhodium-catalyzed annulation of (2-hydrosilylaryl)acetylenes”, *Org. Lett.* **27**, 1614–1619 (2025).

★ K. Sekine, K. Fuji, K. Kawashima, T. Mori, Y. Kuninobu, “Gold-catalyzed synthesis of 5H-benzo[b]indeno[2,1-d]silines by insertion of vinyl carbocations into the Si–H bond”, *Chem. Eur. J.* **2024**, e202403163 (2024)

★ 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.* **45**, 2112–2118 (2024)

★ 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)

★ A. Shiozuka, D. Wu, K. Kawashima, T. Mori, K. Sekine, Y. Kuninobu, “Carbamoylarylation of alkenes with N-aryl oxamic acids involving 1,4-aryl migration via C(aryl)–N bond cleavage”, *ACS Catal.* **14**, 5972–5977 (2024)

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，内藤秀文，平良碧生，小松寿弐千，藤田和也（岡山大学）

1　研究目的

界面活性剤に代表される両親媒性分子種を含む水溶液は，温度，圧力，組成の変化に応じて，多様な自己組織化現象を示す。これ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，上記課題に関連する３つの問題に焦点を絞って研究を行った．第一は，PNIPAM 水溶液に対するイオン特異的効果の再現と機構解明，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微視的観点からの解析，そして第三は，水溶性ポリマーのコンフォメーション変化および凝集の温度依存性の解明である．

2　研究方法、計算方法

第一の課題「PNIPAM 水溶液に対するイオン特異的効果の再現と機構解明」については NIPPA(monomer) または PNIPAM(5-mer)を含む電解質水溶液の MD シミュレーションを行い，各電解質のセチェノフ係数 K_s 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．電解質は HCl, NaCl, NaOH の三種類とし，濃度は全て 1 molal であり，pH はそれぞれ 0, 7, 14 である．第二の課題「溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性」については，メタンから C_{60} までの直径をもつ溶質分子の平均力ポテンシャルを分子シミュレーションにより精密に計算し，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，NIPPA および PNIPAM のセチェノフ係数 K_s の pH 依存性が実験による曇点の pH 依存性および化学シフトの pH 依存性と矛盾しないことを示すことができた．すなわち，HCl 水溶液（pH 0）の K_s が最も小さく（塩析効果小），NaOH 水溶液（pH 14）の K_s が最も大きい（塩析効果大）．これらの微視的起源は，H_3O^+ イオンがカルボニル基周囲に特異的に高く分布し，OH^- イオンがカルボニル基周囲から排除される分布を示すことと同定された．

第二の課題については，溶質分子間接触距離に固定された２分子周囲の微視的構造は，メタンの場合にはバルク水の構造と大差なく，水素結合ネットワークは破壊されないが，溶質サイズが C_{60} 程度の場合には第一水和圏の水の水素結合ネットワークは破壊され，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，単一ホモポリマーの Coil-Globule 転移と複数ポリマー鎖の凝集が協働的に生起す

ることを，幾何学的な構造解析およびトポロジー的解析により明らかにした.

4　発表実績または予定

★1. Kenichiro Koga, “Solute-size and ion-specific effects on hydrophobic interaction”, Hydrophobicity: From Theory, to Simulation, to Experiment, Telluride (United States), June 25-29, 2024.

★2. Kenichiro Koga, “Correlation between two ion-specific effects on hydrophobicity”, The 17th Mini-Symposium on Liquids 2024, Fukuoka (Japan), July 6-7, 2024.

★3. Hidefumi Naito, “Solute-Size Effects on the Hydrogen-Bond Network of Water Around a Pair of Hydrophobic Solutes”, The 17th Mini-Symposium on Liquids 2024, Fukuoka (Japan), July 6-7, 2024.

★4. Aoi Taira, “A scaled-charge ion model based on partial molar volumes of ions”, The 17th Mini-Symposium on Liquids 2024, Fukuoka (Japan), July 6-7, 2024.

★5. Junichi Komatsu, “Conformational change and aggregation behavior of water-soluble polymers”, The 17th Mini-Symposium on Liquids 2024, Fukuoka (Japan), July 6-7, 2024.

★6. 甲賀研一郎, 「1 次元および 2 次元ナノ空間に拘束された水の相挙動」, 日本物理学会第 79 回年次大会（2024 年）, 北海道大学, 2024 年 9 月 16 日-19 日.

★7. 甲賀研一郎, 甲藤寛之, 岡本隆一, 墨智成,「二つのイオン特異的効果の関係性：塩析と塩誘起有効相互作用」, 日本物理学会第 79 回年次大会（2024 年）, 北海道大学, 2024 年 9 月 16 日-19 日.

8. 弘中誠勝, 墨智成, 甲賀研一郎, 「線虫の塩濃度記憶に依存した塩走性の神経回路メカニズム」, 日本物理学会第 79 回年次大会（2024 年）, 北海道大学, 2024 年 9 月 16 日-19 日.

★9. 内藤秀文, 墨智成, 甲賀研一郎, 「疎水性相互作用の溶質サイズ依存性を定める熱力学的及び微視的要因」, 日本物理学会第 79 回年次大会（2024 年）, 北海道大学, 2024 年 9 月 16 日-19 日.

★10. 平良碧生, 墨智成, 甲賀研一郎,「水中の個別イオンの部分モル体積に基づく電荷スケールイオンモデルの開発」, 日本物理学会第 79 回年次大会（2024 年）, 北海道大学, 2024 年 9 月 16 日-19 日.

★11. 内藤秀文, 墨智成, 甲賀研一郎,「溶質サイズによって変化する疎水性相互作用の駆動因子」, 第 38 回分子シミュレーション討論会, アクリエひめじ, 2024 年 12 月 2 日-4 日.

★12. 小松寿弐千, 甲賀研一郎, 野村肇宏,「Martyite 層間水の相転移に伴う水素結合構造の変化」, 第 38 回分子シミュレーション討論会, アクリエひめじ, 2024 年 12 月 2 日-4 日.

5　出版実績または予定

★1. Hidefumi Naito, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “The nature of the hydrophobic interaction varies as the solute size increases from methane’s to C_{60}’s”, *J. Chem. Phys.*, **161**, 214501 (2024).

★2. Ryan L. Myers, Aoi Taira, Chuanyu Yan, Seung-Yi Lee, Lauren K. Welsh, Patrick R. Ianiro, Tinglu Yang, Kenichiro Koga, and Paul S. Cremer, “Hydronium Ions Are Less Excluded from Hydrophobic Polymer-Water Interfaces than Hydroxide Ions”, *J. Phys. Chem. B*, **129**, 726-735 (2024).

3. Yoshihiro Osaka, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, Kenichiro Koga, Hiroshi Imamura, Tsuyoshi Shirai, and Yasuhiro Isogai, “Mechanism of polymer molecular weight-dependent suppression and promotion of liquid-liquid phase separation of a protein solution by the addition of polymer”, *J. Chem. Phys.*, **162**, 051101 (2025).

4. Toshihiro Nomura, Shunsuke Kitou, Junichi Komatsu, Kenichiro Koga, et al., “Ferrotoroidal order of the monolayer ice in martyite”, arXiv:2503.14018 (2025).

自動シミュレーションと転移学習を基盤としたデータ駆動型高分子材料研究

Data-driven polymer materials research based on automated simulation and transfer learning

○林 慶浩[1,2]，吉田 亮[1,2]，Wu Stephen[1,2]，劉 暢[1]，髙橋 愛子[1]，山田 寛尚[1]，野口 瑶[1]，草場 穫[1]，藤田 絵梨奈[1]，南條 舜[2]，姫野 遼司[2]，早川 晃鏡[3]，難波江 裕太[3]，畠山 歓[3]，永島 功大[3]，前田 颯[3]，前川 伸祐[3]，高橋 陸[3]，丸井 莉花[3]，陳 宇茜[3]，胡 家威[3]，上原 綾太[3]，陶 玉珊[3]，王 希智[3]，佐子 奈津子[3]，五十嵐 翔也[3]，孔 永遠[3]，三溝 悠[3]，曽根 健太郎[3]，小野田 萌[3]，櫻井 大世[3]，水嵜 陸[3]，川合 夏裕[3]，久保田 雄也[3] （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， 3. 東京科学大学 物質理工学院 材料系）

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 転移学習のスケーリング則の観測やベイズ最適化と自動分子シミュレーションを組み合わせた材料自動探索を目的とした．

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，量子化学計算と MD 計算を実行した．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，構造最適化計算をωB97M-D3BJ/6-31G(d,p)レベルで行い，RESP 電荷の計算を HF/6-31G(d)で行った．また，屈折率の算出に必要な分極率計算にはωB97M-D3BJ/6-311+G(2d,p)を使用し，屈折率の波長分散の算出に必要な動的分極率計算を TD-DFT 計算により CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p)を用いた．

MD 計算の初期構造はポリマーの繰り返し単位の構造を自己回避ランダムウォークにてポリマー鎖を作成し，さらにこのポリマー鎖を複数本シミュレーションセルへいれることで，アモルファスポリマーの初期構造を作成する．力場には GAFF2 を用いた．加減圧と昇降温を繰り返すアニーリングにより平衡化を行い，その後，非平衡 MD 計算により，Tg や熱伝導率などを算出した．一連のワークフローの概略を図 1 に示した．

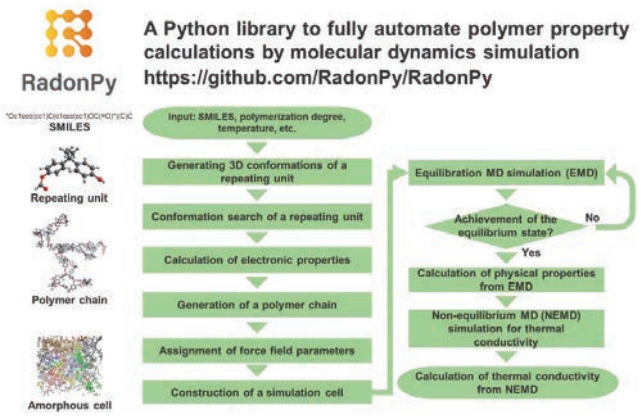


図 1. RadonPy の高分子物性計算のワークフロー

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，ヤング率の自動計算モジュールの開発と，架橋高分子作成機能，ペプチドなどの生体高分子への拡張を行った．

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 2025 年 3 月までに，約 13 万点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ー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．

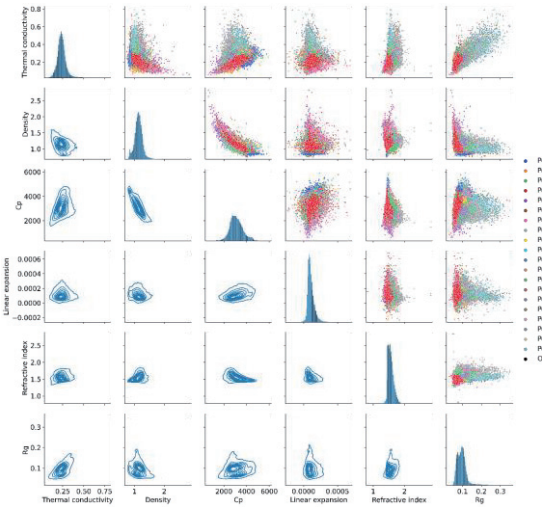


図 2. 約 13 万点のポリマーにおける複数物性の同時分布の観測とパレート境界の同定

3.3 「Sim2Real 転移学習のスケーリング則の観測」

MD 計算は時間・空間スケールの違いなどにより実験値と誤差が生じる．これを補正するため，我々は転移学習を用いるアプローチをとっている．転移学習とは，関連する元ドメインのデータやモデルを目標ドメインに活用する手法であり，シミュレーションから実験への転移は simulation-to-real（Sim2Real）転移と呼ばれる. 今回，RadonPy の MD 計算値を用いて事前学習し，PoLyInfo の実験値を目標に転移学習を行い，予測モデルを構築した．Sim2Real 転移では，シミュレーションデータ数 n の増加により予測性能の向上が期待され，理論的には誤差はべき乗則$test\ error = Dn^{-\alpha} + C$ に従う．そこで，我々の実データで検証したところ，各物性値の予測タスクではシミュレーションデータの増加に伴い予測精度が向上した．ただし，いくつかの物性値ではすでに効果が頭打ちとなっていることが明らかとなった．この結果は，目標精度達成に必要なデータ量や計算資源の最適配分といった，効率的なデータ収集の方針決定に資する．本成果は npj Computational Materials 誌

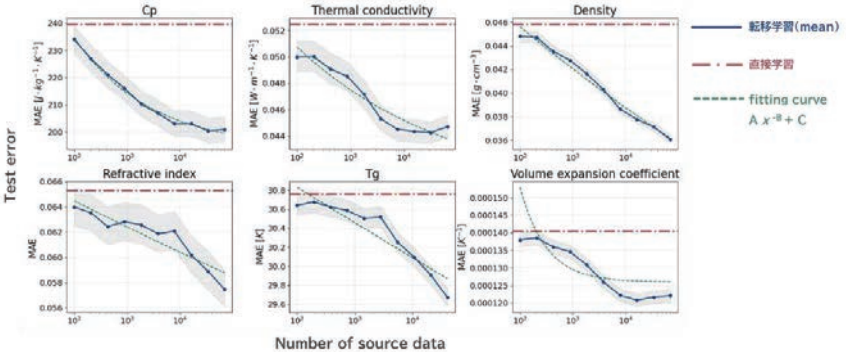


図 3. Sim2Real 転移学習におけるシミュレーションデータ数に対する汎化誤差のスケーリングカーブ

に掲載された[出版実績 1].

3.4 「自動シミュレーションとベイズ最適化を組み合わせた材料自動探索」

RadonPy による自動シミュレーションとベイズ最適化の融合による，所望の特性を有する高分子の自動探索アルゴリズム SPACIER を開発した．この SPACIER を用いて，高屈折率・高アッベ数を有する光学用高分子の自動探索を行った．この 2 つの物性は経験的にトレードオフが存在することが知られており，トレードオフの限界線を突破する高分子骨格の探索を行った．その結果，限界線上やそれを少し上回る高分子骨格の候補を多数見出した．この計算結果から，合成可能性を考慮して選択した高分子の合成実験を行い，高屈折率・高アッベ数を両立することを確認した．本成果は npj Computational Materials 誌に掲載された[出版実績 4].

3.5「転移学習を利用した結晶構造予測手法の性能検証及び三元系相図データベースの構築」

材料の組成から結晶構造を高速かつ高精度に予測する機械学習アルゴリズム「ShotgunCSP」を開発し，結晶構造予測のベンチマークにおいて世界最高性能を達成した．結晶構造予測とは，特定の条件下において材料や化合物がとる結晶構造を予測する問題である．具体的には，第一原理計算に基づくエネルギー評価を繰り返し実行し，エネルギー最小化問題を解くことで安定な原子配置を求めるものである．この問題は 20 世紀初頭から物質科学の基本的課題として研究されてきた．近年では計算機技術や生成 AI の進展により，新たな技術開発が進められている．しかし，大規模な結晶系や複雑な分子系においては，広大な相空間を網羅的に探索するために膨大な計算資源を要することから，依然として物質科学における未解決の問題とされている．本研究は，機械学習アルゴリズムの導入により，安定な結晶構造が有する対称性のパターンを高精度に予測可能であることを発見した．さらに，この予測器を活用して探索空間を大幅に縮小することで，従来必要であった第一原理計算の繰り返し実行を省略し，極めて単純な手法によって大規模かつ複雑な系に対しても，安定構造を高精度かつ効率的に予測できることを実証した．本成果は，npj Computational Materials 誌に掲載された[出版実績 5].

3.6「材料研究における外挿領域予測のためのメタ学習法の開発」

学習データの範囲外での予測を可能とする機械学習技術「E2T」アルゴリズムを開発し，その有効性を材料研究において実証した．材料科学の究極的な目標は，データが存在しない未踏領域から新たな材料を発見することである．しかしながら，機械学習による予測は一般的に内挿的であり，その有効性は既存のデータ分布の近傍に限られる．さらに，材料研究においてはデータ取得コストが非常に高く，十分な学習データを確保することが困難であることから，必然的に外挿的領域の探索が求められる．

この課題を解決するために，E2T（extrapolative episodic training）という新たな機械学習アルゴリズムを開発した．E2T では，既存のデータセットから人工的に生成した大量の外挿的タスクを用いて，メタ学習器と呼ばれる特殊なモデルを訓練した．その結果，モデルは外挿的予測を可能にする汎用的な「学習方法」を自律的に習得することができた．本研究では，E2T を材料特性の予測タスクに適用し，学習データに含まれない元素の組み合わせや構造的特徴を有する材料に対しても高精度な予測が可能であることを実証した．また，大量の外挿的タスクを経験したモデルは，未知のドメインに対して少量のデータを追加するだけで迅速に予測能力を獲得できることも明らかにした．本成果は，Communications Materials 誌に掲載された[出版実績 2].

4　発表実績または予定

★2025.3. ISI-ISM-ISSAS 2025 Joint Conference, Tokyo, Japan, (Ryo Yoshida)

★2024.11. The 15th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices 2024 (ALC 2024), Shimane, Japan, (Ryo Yoshida)

★2024.8. Materials Informatics: Accelerating Materials Research and Design with Artificial Intelligence, Binh Dinh, Vietnam, 2 件（Ryo Yoshida, Aiko Takahashi）

★2024.6. Next-Generation Electronic Materials & Advanced Thermal Management Technologies, online,（Ryo Yoshida）

★2025.3 日本化学会 第 105 春季年会, 大阪（関西大学）,（林 慶浩）

★2025.3 高分子学会千葉地域活動若手セミナー, 千葉（千葉工業大学津田沼キャンパス）,（林 慶浩）

★2025.2 第 4 回「富岳」成果創出加速プログラム研究交流会, 東京, 2 件（林 慶浩, 南條 舜）

★2025.2. NIMS データ中核拠点(MDPF) 技術開発・共用部門オープンセミナー,（吉田 亮）

★2025.1. マテリアル戦略総合シンポジウム 2025 (MatISS 2025), 東京（東京ビッグサイト）,（吉田 亮）

★2025.1. 東京科学大学 物質・情報卓越教育院「新産業創出最前線」, オンライン,（吉田 亮）

★2024.12. 第 55 回 IBISML 研究会, 北海道（北海道大学）,（南條 舜）

★2024.10. 第 18 回材料系ワークショップ ～次世代技術が拓く物質・材料開発の未来：演算加速器・生成 AI・量子コンピューター～, 東京,（吉田 亮）

★2024.9. 第 73 回高分子討論会, 新潟（新潟大学）,（林 慶浩）

★2024.9. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 第 8 回バイオインフォマティクス分科会「データサイエンス」, 東京（東京大学）,（吉田亮）

★2024.9. 2024 年度統計関連学会連合大会, 東京（東京理科大学）,（林 慶浩）

★2024.6. データ同化における深層学習の活用, 東京,（吉田 亮）

★2024.5.「統計数理を活用して未踏物質空間を切り拓く」産学連携シンポジウム, 5 件（吉田 亮, Stephen Wu, 林 慶浩, Chang Liu, 草場 穫）

5　出版実績または予定

★[1] Minami, S., Hayashi, Y., Wu, S, Fukumizu, K., Sugisawa, H., Ishii, M., Kuwajima, I., Shiratori, K., Yoshida, R., *npj Computational Materials* **11**, 146 (2025). DOI:10.1038/s41524-025-01606-5

★ [2] Noda, K., Wakiuchi, A., Hayashi, Y., Yoshida,R., *Communications Materials* **6**, 36 (2025). DOI: 10.1038/s43246-025-00754-x

★[3] Maeda, H., Liang, Y., Hosoya, R., Marui, R., Yoshida, E., Chen, Y., Hatakeyama-Sato, K., Nabae, Y., Nakagawa, S., Morikawa, J., Tokita, M., Sawada, R., Ando, S., Hayashi, Y., Yoshida, R., Furuya, H., Hayakawa, T., *Polymer Journal* **57**, 665–677 (2025). DOI: 10.1038/s41428-025-01020-0

★[4] Nanjo, S., Arifin, Maeda, H., Hayashi, Y., Hatakeyama-Sato, K., Himeno, R., Hayakawa, T., Yoshida, R., *npj Computational Materials* **11**, 16 (2025). DOI: 10.1038/s41524-024-01492-3

★[5] Liu, C., Tamaki, H., Yokoyama, T., Wakasugi, K., Yotsuhashi, S., Kusaba, M., Oganov, A. R., Yoshida, R., *npj Computational Materials*, **10**, 298 (2024). DOI: 10.1038/s41524-024-01471-8

分子シミュレーションによるタンパク質の動態解析

Molecular simulation for investigating protein dynamics

○田口 真彦、Atika Nur Rochmah、Adriel Hansel、高崎 佑也、福田 諒哉、染川 純

（東北大学）

1　研究目的

・マルチドメインタンパク質である光活性化アデニル酸シクラーゼ OaPAC の変異体シミュレーション

マルチドメインタンパク質である光活性化アデニル酸シクラーゼ OaPAC は光活性化ドメイン BLUF と酵素ドメイン AC を持つ、光活性化酵素であり、光を受けて、基質 ATP から反応産物 cAMP を生成する。本研究では、構造生物学実験と変異体実験から BLUF と AC をつなぐ長いコイルドコイルヘリックスが構造伝搬に重要と示唆されていることから、この部分に変異を入れて、構造全般がどのように抑制されているかを分子シミュレーションにより明らかにする。

・塩化物イオンポンプロドプシンである NM-R3 と NpHR の分子動力学シミュレーション

微生物型ロドプシンは７本のαヘリックス（ヘリックス A~G）からなる膜タンパク質であり、ヘリックス G には発色団としてレチナールが共有結合している。ポンプやチャネルとして機能する微生物型ロドプシンは、レチナールが all-trans から 13-cis へと光異性化したのち、極大吸収波長が異なる複数の中間体へと構造変化し、イオンを輸送する。ポンプ型やチャネル型ロドプシンは、光によってイオン輸送が制御可能であることから、光遺伝学ツールとしての利用が期待されている。Nonlabens marinus rhodopsin-3 (NM-R3) は塩化物イオンを細胞外側から細胞質側へ輸送する内向きの塩化物イオンポンプロドプシンである。NM-R3 は、同じく内向きの塩化物イオンポンプロドプシンであるハロロドプシン (HR) と配列類似性が低いことから、HR と異なるイオン輸送機構を持つと考えられている。そこで本研究では、NM-R3 と Natronomonas pharaonis 由来ハロロドプシン (NpHR) の分子動力学 (MD) シミュレーションにより、イオン輸送の分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。

・ジテルペン環化酵素 CotB2 の分子動力学シミュレーション および ハイブリッド量子/古典計算

テルペン環化酵素の一つである CotB2 は、ゲラニルゲラニル二リン酸を基質として、cyclooctat-9-en-7-ol を生成する。生化学実験や量子化学計算により、CotB2 の酵素反応は、複雑な分子骨格からなる多数の中間体を経由しながら進行することが示唆されている。反応の分子メカニズムを詳細に理解するためには。反応過程で生成する中間体構造を決めることが重要である。所属研究室の実験グループは、非凍結結晶試料を用いたシリアルフェムト秒結晶構造解析により、生理条件に近い温度帯で CotB2 の反応中間体構造を解いた。一方で、プロトン化状態等の化学構造までは完全に決められておらず、本研究では分子シミュレーションにより、化学構造を補完し、反応プロファイルを明らかにすることを目標とする。

2　研究方法、計算方法

・マルチドメインタンパク質である光活性化アデニル酸シクラーゼ OaPAC の変異体シミュレーション

変異型 OaPAC について、長時間の分子動力学シミュレーションのトラジェクトリを解析することにより、明状態において、光受容ドメイン BLUF が酵素ドメイン AC をどのような構造変化の伝搬により制御しているかを明らかにする。また、最近、OaPAC の時分割 X 線結晶構造解析実験が他のグループにより報告され、様々なタイムポイントの中間体構造が得られているため、これら中間体構造との比較も行い、光活性化による構造伝搬が如何に酵素反応を制御しているかの知見を深める。また、生物種によって PAC の反応産物の能率や酵素反応の立ち上がり時間が異なる点について、非保存配列に注目し、その分子メカニズムを調べる。OaPAC 分子シミュレーションは、いままでの研究で得られた BLUF ドメインの光活性化部位をハイブリッド QM/MM 自由エネルギー最適化した構造と原子電荷を OaPAC の 2 つの光活性化部位に埋め込むことにより行う。光活性化部位を剛体として扱える改変した分子動力学シミュレーションプログラム Amber を用いる。

・塩化物イオンポンプロドプシンである NM-R3 と NpHR の分子動力学シミュレーション

時分割 X 線結晶構造解析により、光サイクル中間状態の構造が得られることができるようになっており、本研究では実験で得られる情報と相補的な情報を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、分子動力学シミュレーションによって調べている。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、イオン輸送に関与するアミノ酸モチーフも異なり、単量体/三量体と多くの構造が異なるにも関わらず、同一の機能を持つことから、興味を持たれており、これらの塩化物イオンポンプ機構について動的な情報を調べる。MD シミュレーションで得られたトラジェクトリに対して、クラスタリング解析を行い、時分割 X 線結晶構造解析で得られている様々なイオン輸送ロドプシン類の構造データとの比較を行うことで、その塩化物イオンの輸送過程の解析を行う。NM-R3 および NpHR のレチナールは光異性化前後で、コンフォメーションが all-trans から 13-cis に変化するが、そのそれぞれのコンフォメーションに対して、ハイブリッド QM/MM 計算で求めた原子電荷を求め、分子シミュレーションを実行する。シミュレーションには Amber を用いる。

・ジテルペン環化酵素 CotB2 の分子動力学シミュレーション および ハイブリッド量子/古典計算

所属研究室の実験グループにより、最近、ジテルペン環化酵素 CotB2 に対して、時分割 X 線結晶構造解析が行われ、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、動力学解析と化学構造の補完を行う。これにより、カルボカチオンが関わる複雑な分子骨格からなる多数の中間体を経由する CotB2 反応プロファイルを明らかにする。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、いままでの研究で得られた BLUF ドメインの光活性化部位をハイブリッド QM/MM 自由エネルギー最適化した光受容領域の構造と電荷を用いて、光受容による局所的な Gln 側鎖の化学構造変化がどのように増幅し、BLUF から AC へと大域的に構造伝搬していくのかを調べた。比較のため、野生型の他に、α3 の 2 つの Leu を Ala に置換した酵素活性を阻害する変異体も用いた。その結果、野生型の光受容後の系のみにおいて、BLUF-AC 間に位置する α3 とその下流の領域が成す角度が大きく変化することによる酵素反応領域への構造伝搬を捉えることができた。さらに、光受容前後における、酵素活性能とタンパク質揺らぎの関係 および 主成分分析に基づくタンパク質の運動モードの変化についても明らかにした。NM-R3 と NpHR については、光活性化初期過程において、どのようにクロライドイオン輸送が開始されるかを調べるために、光活性化前後の状態である暗状態と明状態に対して分子動力学シミュレーションによる解析を行なった。その結果、時分割実験で観察された発色団レチナールの光異性化に伴う水素結合ネットワークの変化やヘリックスの構造変化を再現できた。さらに、実験的には見出されていないレチナールと水分子との過渡的な相互作用を捉えることができた。CotB2 についても、実験で得られているカルボカチオン中間体構造に対し、立体異性体を考慮した複数構造のモデリングを行い、構造とエナジェティクスの両面から実験で得られている中間体の同定に関する解析を行い、リガンドとタンパク質との相互作用様式の変化や反応障壁に関する知見を得た。

4　発表実績または予定

① ★ M. Taguchi, A. Moriuchi, H. Ogawa, O. Miyashita, E. Nango, *Insights into light-driven chloride ion pump mechanism of NM-R3 by molecular dynamics simulation*, 20th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2024), 2024 年 11 月 (ポスター, 査読無し).

② ★ M. Taguchi, A. Fukuda, S. Sakuraba, C. Wai-Soon, E. Nango, and H. Kono, *Unveiling the photoactivation mechanism of photoactivated adenylate cyclase OaPAC by hybrid QM/MM simulation*, Quantum Innovation 2024, 2024 年 10 月 (ポスター, 査読無し).

③ ★ M. Taguchi, A. Moriuchi, H. Ogawa, O. Miyashita, E. Nango, *Insights into light-driven chloride ion pump mechanism of NM-R3 and NpHR by molecular dynamics simulation*, International Union for Pure and Applied Biophysics (IUPAB) 2024, 2024 年 6 月 (ポスター, 査読無し).

④ ★ 田口 真彦, 小山 糧, 金曽 将弘, 林 重彦, *ハイブリッド QM/MM 自由エネルギー法を用いたウイルスプロテアーゼの阻害剤結合における薬剤耐性変異効果の評価法の開発*, 第 24 回日本蛋白質科学会年会, 2024 年 6 月 (ポスター, 査読無し).

⑤ ★ 田口真彦, *計算科学と時分割測定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, 2024 年 3 月 (招待講演).

5　出版実績または予定

① ★ T. Yasuda, Y. Ueno, M. Taguchi, N. Tochio, H. Yagi, S. Yazaki, R. Arai, B. Zhu, T. Kigawa, H. Ueda, T. Kitaguchi, Development of bioluminescent Switchbody, antigen-triggered enzyme switch and elucidation of its principle, Jxiv (DOI: 10.51094/jxiv.1096).

② ★ Y. Yamamoto, M. Taguchi, D. Tanaka, Y. Uchida, S. Hayashi, Self-Assembly of V-Shaped Polyaromatic Amphiphiles Studied by Molecular Dynamics Simulation, J. Phys. Chem. B 129, 1399-1414 2024.

③ ★ M. Taguchi, S. Sakuraba, J. Chan, H. Kono, Unveiling the Photoactivation Mechanism of BLUF Photoreceptor Protein through Hybrid Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Free-Energy Calculation, ACS Phys. Chem. Au 4, 647-659 2024.

グルタミド超分子組織体における

新規機能を誘起する機能性基配向構造の解析

Analytical study of molecular orientation structures of functional groups induced new function for glutamide supramolecular assemblies

○桑原　穣（熊本大学大学院先端科学研究部）

1　研究目的

グルタミド（***G***）誘導体はグルタミン酸から誘導した分子群（図 1）であり、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もつ。これまで、主に光機能性基の配向・集積に伴う、円二色性および円偏光発光性、常温リン光発光現象の発現などを報告してきた。本研究では、グルタミド超分子ナノ組織体系、特に、これまでに超分子組織化により新規機能が誘起された系において、機能性基の集積・配向構造を推定するために、***G*** 部位の分子間相互作用（水素結合）および ***G*** 部位に結合している機能基の空間的配置に関する量子化学計算を行う。得られた結果をもとにその機能性基の配向構造と発現機能との相関を明らかにすることを目指す。具体的には、グルタミド部位と機能性基とのそれぞれについて、最安定構造と発色機能の算出を行う。すでに算出したグルタミド誘導体の単一分子における構造最適化結果をもとに、複数の分子を三次元的に配置した複数分子系の組織化状態における発色機能を算出し、単一分子系と比較評価する。

2　研究方法、計算方法

主に胃近年報告[1]した、ビオローゲン(ビピリジニウム；bpy)置換グルタミド誘導体（***G***-bpy-X, 図 1）の特異的な発色挙動およびキラル光学スイッチング挙動に着目した。図 1 に示したような、シンプルな分子構造のモデル分子を含めた ***G*** 分子群を採用した。量子化学計算は、Gaussian プログラムを用い、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。

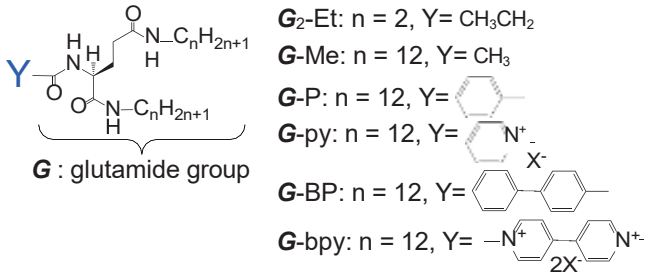


図 1. 本研究で用いたグルタミド（***G***）誘導体の分子構造（一部）：Y は機能性基

これまでのグルタミド誘導体に関する光学特性の実測結果より、組織化した構造に依存して 2 次キラリティ機能が発現していると考えている。これまでに DFT 法を用いて得られた構造最適化および発色機能の算出データを利用して、本研究では、モデル分子の単分子および三次元的に配置した水素結合形（***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考慮）の多分子（2 分子および 4 分子、7 分子、12 分子など）系組織体モデルにおける計算・評価を実施した。分子構造最適化に加えて、分子軌道計算および励起エネルギー計算を行い、機能基の光学特性（紫外可視吸収（UV-vis）スペクトルおよび円二色性（ECD）スペクトル）についての計算結果を実験結果と比較し、最適化配向構造と発現機能との相関を評価した。特に、***G***-bpy 分子については、機能性 bpy 基と電子ドナー性対イオン(ハロゲン化物イオン Cl^-、Br^-、I^-)との電荷移動（CT）錯

体形成を考慮の上、光学特性の溶媒依存性、対イオン種依存性について、単分子系および多分子系で算出し、評価した。

3　研究成果

これまでに収束した最適化構造として得られた ***G***-Me 二分子系モデルを基に、***G***-P および ***G***-py、***G***-BP、***G***-bpy の二分子系モデルについて、***G*** 誘導体が複数点の分子間水素結合により連結した状態にある最適化された分子配向構造がそれぞれ得られ、安定な立体配座の一つを提案することができた（図 2：***G***-BP 二分子系の例）。種々の ***G*** 誘導体において、4〜14 分子の多分子組織体モデルにおける計算を試行したが、現状、収束した適切な分子配向構造は得られていない。したがって、量子化学計算による予測 UV-vis スペクトルおよび予測 ECD スペクトルの算出は、単分子系および二分子系モデルのみで実施した。***G***-bpy 分子を含む bpy 誘導体に関連して、異なるハロゲンイオン(Cl^-、Br^-、I^-)と bpy 基との CT 錯体形成による予測スペクトルの変化が見られ、対アニオン種依存性を示すことが示唆された。この計算結果は、実測スペクトルの変化を支持する結果であった。さらに、その CT 吸収帯が溶媒に依存して変化することが示された。また、***G***-BP および ***G***-bpy の二分子系モデルにおいて、分光特性が芳香環二面角に依存することが示された。特に ECD スペクトルの形状においては、分子配向構造と芳香環二面角が重要なパラメータになることが示唆された。

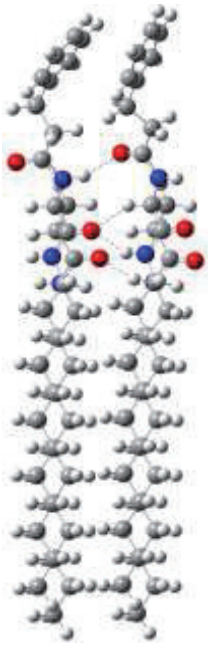


図 2. ***G***-BP 分子の二分子系モデルにて得られた安定な立体配座の一例

4　発表実績または予定

★1.桑原穣, 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.

★2. Y. Kuwahara, M. Takafuji, T. Sagawa, N. Okita, H. Qiu, H. Ihara, Chiroptical polymer system functionalized with glutamide-based chiral molecular gel, The 14th International Gel Symposium (GEL SYMPO 2024)/, Okinawa, 2024 年 11 月.

★3. 青目大樹, 桑原穣, 伊東美音, 西村果帆, 伊原博隆, 高藤誠, 龍直哉, 萬井知康, ビオロゲン修飾グルタミド超分子組織体における円偏光特性の酸化還元応答スイッチング挙動, 2024 年光化学討論会, 福岡, 2024 年 9 月.

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

「キラルリン酸触媒の DFT 計算を併用した構造最適化：ラセミ体２級アルコールの速度論的光学分割」

擬 C2 対称性を持つキラルリン酸（CPA）は、挑戦的なエナンチオ選択的有機変換反応を達成するための重要なブレンステッド酸触媒である。しかしながら、多様な反応系について、エナンチオ選択性の向上を目的とした CPA 触媒の構造最適化を実験的に試行することは、実験的コストの観点からしばしば困難である。この問題を克服するための事例研究を示すため、ラクトン化反応を経由するγ位に立体中心を持つラセミ体γ-ヒドロキシエステルの速度論的光学分割について、触媒となる CPA のキラル骨格および置換基による修飾を量子化学計算によってスクリーニングすることを試みた（Figure 1）。

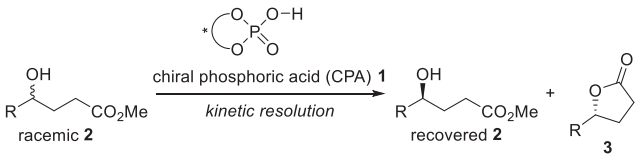


Figure 1. Kinetic Resolution of Racemic γ-Hydroxy Ester by CPA Catalysts

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを用い、B3LYP/6-31G(d)のレベルで気相中の計算を行った。中間体および遷移状態の構造とエネルギーを求めた。

3　研究成果

ラクトン化反応は（１）ヒドロキシル基のカルボニル炭素に対する分子内求核付加、および（２）アルコールの脱離によるラクトンの生成の 2 つの段階に分かれる（Figure 2）。まず、3,3’-位に置換基を持たない BINOL 由来の CPA (R)-1ab およびアキラル反応物 **2a** を用いたモデル系の理論研究を行った。その結果、第 1 段階は平衡状態にあり、第 2 段階が立体決定段階であることが分かった。さらにモデル研究に基づいて、実際の系でγ―ヒドロキシ酪酸エステルに関する計算を行った（Figure 3）。ここでは、理論モデルを簡素化するため、代表的な反応経路についてのみ注目した。

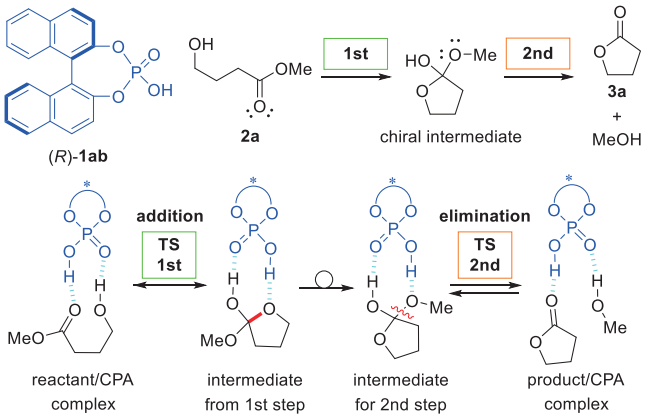


Figure 2. Reaction Mechanism of Lactonization Based on the Model system

このようにして計算化学による本系の評価法が確立されたので、触媒骨格の影響について検討を行った。触媒骨格について定義された 3 つの構造パラメータ（Figure 4）と律速段階のエネルギー差との相関に基づき、

Cy-SPINOL 骨格を持つ(*S*)-**1ga** を選定し、実際に実験に用いたところ、s 値の増加を確認した（Figure 5）。

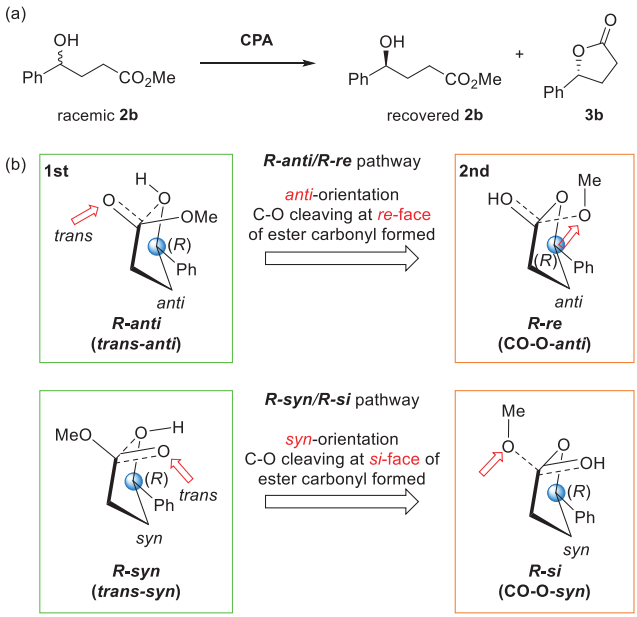


Figure 3. Kinetic Resolution of racemic **2b**

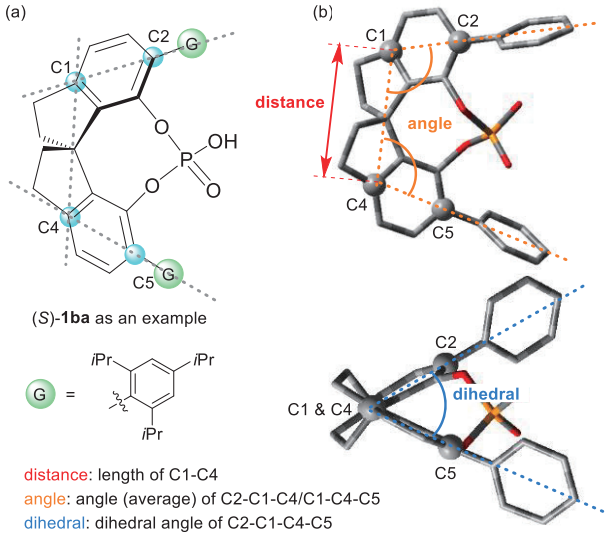


Figure 4. Structural parameters of the CPAs

我々は、ラクトン化の２段階反応メカニズムに基づいた代表的な反応経路を想定し、DFT 計算を用いて合理的かつ効率的に触媒としての CPA のスクリーニングを行った。その結果、計算負荷と実験的努力を軽減しながら、理論的に予測された最適 CPA を用いることで選択性因子（s 値）が向上した。この予測モデルには、計算コストの削減を目的としたモデルの簡素化のために、一部のエネルギー的に不利な反応経路が無視されているという欠点がある。しかしながら、代表的な反応経路に基づいて構築された予測モデルは、触媒を迅速にスクリーニングする効率的な方法を提供し、時間と労力を節約しながら合理的な触媒構造の最適化を可能にすることを明らかにした。

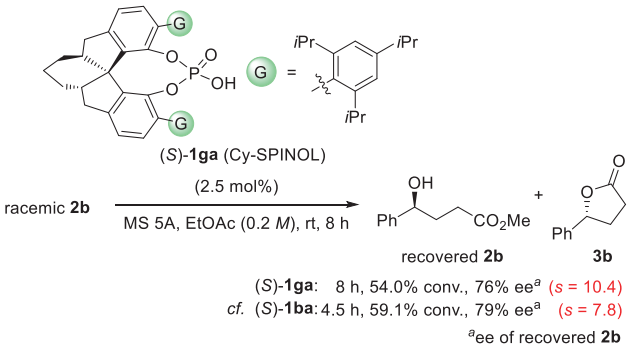


Figure 5. Experimental Results Using (*S*)-**1ga** Selected by the Screening

4　発表実績

5　出版実績または予定

1. ★“DFT calculation-aided optimisation of a chiral phosphoric acid catalyst: case study of kinetic resolution of racemic secondary alcohols through lactonization” Haiting Ye, Takuma Sato, Taishi Nakanishi, Shigetomo Ito, Shigenobu Umemiya, Masahiro Terada, *Catal. Sci. Technol.*, **2024**, *14*, 6869-6881.

2. “Ag-Catalyzed Cyclization-Intermolecular Sulfinyl Group Transfer Cascade Reactions Enabling Enantioselective Synthesis of 4-Sulfinylisoquinolines” Itaru Nakamura, Keiryo Kubota, Hiroki Tashiro, Yushiro Saito, Masahiro Terada, *Chem. Eur. J.* **2024**, Early View.
3. “Phosphazene base-catalyzed telescopic three-component reaction involving 1,1-difunctionalization of electron-deficient alkenes” Azusa Kondoh, Sho Yamaguchi, Masahiro Terada, *Chem. Commun.* **2024**, Advance Article.
4. “Optoelectronic characteristics of furan substituted thiophene/phenylene co-oligomer single crystals for organic lasing” Periyasamy Angamuthu Praveen, Thangavel Kanagasekaran, Chaoyan Ma, Masahiro Terada, Tienan Jin, Yusuke Wakabayashi, Hidekazu Shimotani, *J. Mater. Chem. C*, **2024**, *12*, 15995–16003.
5. “Development of Flow Photochemical Process in π-Lewis Acidic Metal-Catalyzed Cyclization/Radical Addition Sequence: *In situ* Generated 2-Benzopyrylium as Photoredox Catalyst and Reactive Intermediate“ Masahiro Terada, Zen Iwasaki, Ryohei Yazaki, Shigenobu Umemiya, Jun Kikuchi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2024,** *20,* 1973–1980.
6. “Catalytic Generation of Benzyl Anions from Aryl Ketones Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement and Their Application to Synthesis of Tertiary Benzylic Alcohols” Azusa Kondoh, Hirochika Suzuki, Takayuki Hirozane, Masahiro Terada, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202402967.
7. “Synthesis of 2,3,5,6-Tetrasubstituted Thieno[3,2-b]furans Through Formal [3+2] Cycloaddition Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement / Brønsted Base-Mediated Cyclization Sequence” Azusa Kondoh, Kohei Aita, Masahiro Terada, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 4723-4728.
8. “Asymmetric Auto-Tandem Catalysis with Chiral Organosuperbases: Intramolecular Cyclization / Enantioselective Direct Mannich-Type Addition Sequence” Azusa Kondoh, Takuro Kato, Hao Chen, Masahiro Terada, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 6523-6528.
9. “Consecutive π-Lewis acidic metal-catalysed cyclisation/photochemical radical addition promoted by in situ generated 2-benzopyrylium as the photoredox catalyst” Masahiro Terada, Ryohei Yazaki, Ren Obayashi, Zen Iwasaki, Shigenobu Umemiya, Jun Kikuchi, *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 6115-6121.
10. “Catalytic Generation and Intermolecular Addition of Diarylmethyl Anions Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement under Brønsted Base Catalysis” Azusa Kondoh, Masahiro Terada, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 1857-1862.
11. “Construction of 1,3-Nonadjacent Stereogenic Centers Through Enantioselective Addition of α-Thioacetamides to α-Substituted Vnyl Sulfones Catalyzed by Chiral Strong Brønsted Base” Azusa Kondoh, Rihaku Ojima, Sho Ishikawa, Masahiro Terada, *Adv. Sci.* **2024**, *11*, 2308020.

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, 内田　優斗, 高橋　明

(東京工業大学　物質理工学院　応用化学系)

1　研究目的

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、準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、応力検知や強靭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 (耐熱性) やラジカル種の耐酸素性、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・プロジェクトでは最終的に高耐熱性、高耐酸素性、蛍光性 RM の創出と力学応答性新規機能性高分子材料の創出を目的としている。代表者らはこれまでにラジカル種の耐酸素性は SOMO 準位に、σ-ダイマーの耐熱性はラジカル種の熱力学的安定性に起因していることを明らかにしてきた。本年度では、新たにビスフルオレニルシアノアセテート (BiFlCA) を設計・合成した。高分子鎖を導入して力学応答性を検討した結果、赤色蛍光を示すラジカルが発生したため、BiFlCA 及び FlCA ラジカルの理論化学計算を実施した。我々が知る限りフルオレンを主骨格とした蛍光性ラジカル種の報告はないため、理論計算から得られる情報は非常に意義深い。

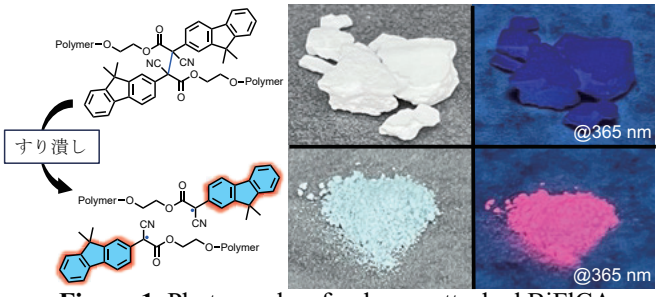


Figure 1. Photographs of polymer attached BiFlCA before and after grinding.

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 TD-DFT 計算を行なった。

3　研究成果

3.1.　BiFlCA のポテンシャルエネルギー曲線探索による反応評価

DFT 計算を用いた constrained geometries simulate external force (CoGEF) 法は分子が力学刺激に応答した際の化学反応を見積もることができる。2 つのメチル基をアンカー原子に指定して BiFlCA を計算した (Figure 2a)。その結果、中心結合が開裂した構造が算出された (Figure 2b, c)。また、結合切断に必要とされる力学刺激 (F_{max}) は得られたポテンシャルエネルギー曲線から 4.3 nN と見積もられ、RMs の F_{max} は 3.5～4.5 nN であることから BiFlCA ユニットは力学刺激に応答して中心 C–C 結合のホモリシスを引き起こすことが予測された。

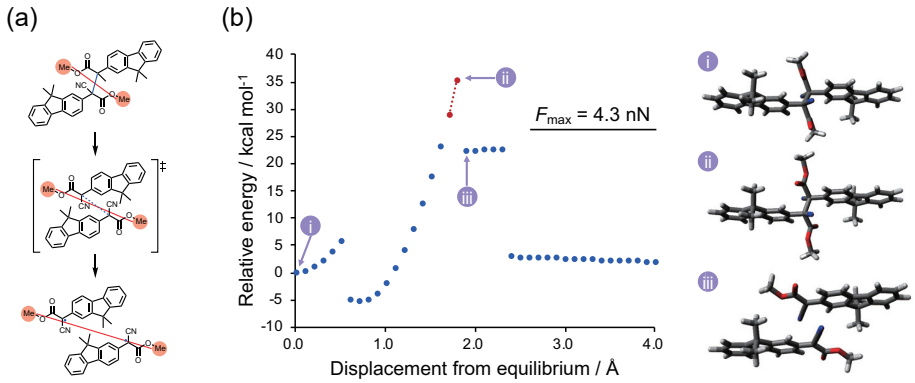


Figure 1. (a) Illustrative description of CoGEF calculation. (b) CoGEF profile and calculated geometries of BiFlCA.

3.2. TD-DFT 計算による FlCA ラジカルの解析

FlCA ラジカルの D_1 構造と閉殻分子である FlCA-H と BiFlCA の S_1 構造を 6-311+G(d,p) を基底系として UB3LYP、UB3LYP-D3、UCAM-B3LYP で最適化した。その結果、どの計算レベルにおいても明らかに閉殻分子の HOMO-LUMO バンドギャップよりも FlCA ラジカルの HOMO-SUMO バンドギャップの方が狭かった (Figure 2b)。FlCA ラジカルの D_1 構造の TD-DFT 計算を行った結果、UB3LYP と UB3LYP-D3 を用いて算出されたエネルギーは実験値 (λ_{max} = 682 nm) と非常に近かった (Figure 3)。また、どの計算レベルも SUMO–HOMO 遷移が支配的であることが確認された (Table 1)。

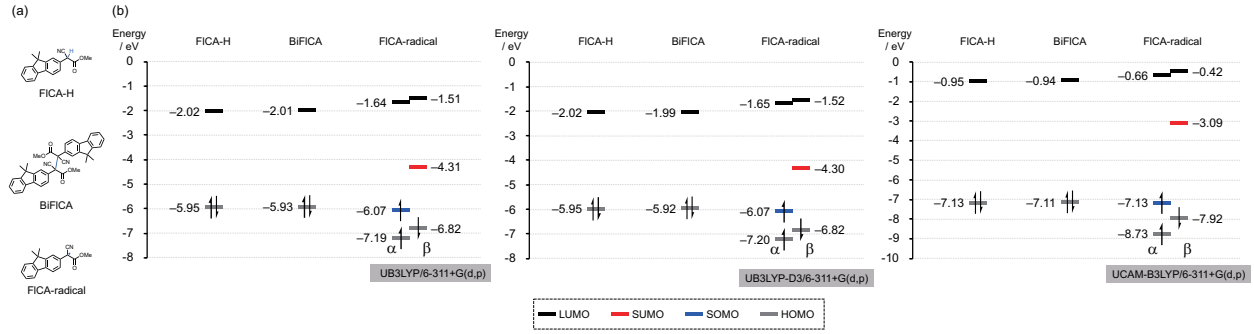


Figure 2. (a) Structures of calculated FlCA-H, BiFlCA, and FlCA radical. (b) Orbital energies of FlCA-H, BiFlCA, and FlCA radical at each calculation level.

Table 1. Results of TD-DFT calculations ('up'=A and 'down'=B, SUMO is 77B).

Calculation level	$D_1 \rightarrow D_0$ / eV	Calculated emission wavelength / nm	Orbital emission contribution	Oscillator strength
UB3LYP/6-311+G(d,p)	1.7564 eV	705.91 nm	77B → 76B (67%) 77B → 75B (30%)	0.0523
UB3LYP–D3/6-311+G(d,p)	1.7608 eV	704.14 nm	77B → 76B (67%) 77B → 75B (29%)	0.0542
UCAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	2.1281 eV	582.62 nm	77B → 76B (81%) 78A → 77A (9%)	0.1890

4 発表実績または予定

★ ビスフルオレニルシアノアセテートの機能性調査と力学応答性高分子への応用, Hajime Sugita, Yuto Uchida, Akira Takahashi, Hideyuki Otsuka, 第 73 回高分子討論会, 2024 年 9 月 25 日(水)〜27 日(金).

5 出版実績または予定

★ Hajime Sugita, Yuto Uchida, Akira Takahashi, Koichiro Mikami*, and Hideyuki Otsuka*, manuscript in preparation.

半導体ナノ結晶表面のπ共役系有機配位子の光脱離過程の解明

Photoinduced ligand displacement of organic ligands from the semiconductor nanocrystals

○小林　洋一、永井 邑樹、岡安　祥徳、吉岡　大祐、豊田　悠斗、中井　祐貴

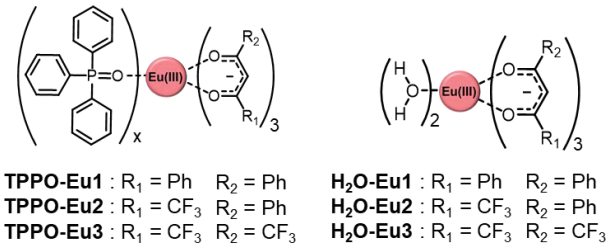
（立命館大学）

1　研究目的

半導体ナノ結晶界面に存在する有機配位子は金属錯体構造が基盤となる。半導体ナノ界面の様々な現象を明らかにするためには、基礎的な構造を持つ金属錯体の電子状態をまず理解していく必要ある。このような背景から、本研究では、様々な有機配位子が配位した金属錯体の電子励起状態を計算し、その物性を単分子およびナノ粒子状態とで比較した。

2　研究方法、計算方法

1）図 1 の分子構造の Eu 錯体をシュシュ合成し、それらの光学物性測定と量子科学計算（最安定構造、振動数計算、電子遷移の計算（Gaussian, Opt Freq, (U)B3LYP/6-31G [C H O F]/LANL2DZ [La], 計算負荷軽減のため、Eu を La として計算））



TPPO-Eu1 : R_1 = Ph　R_2 = Ph　　**H_2O-Eu1** : R_1 = Ph　R_2 = Ph
TPPO-Eu2 : R_1 = CF_3　R_2 = Ph　　**H_2O-Eu2** : R_1 = CF_3　R_2 = Ph
TPPO-Eu3 : R_1 = CF_3　R_2 = CF_3　　**H_2O-Eu3** : R_1 = CF_3　R_2 = CF_3

図 1

3　研究成果

吸収スペクトルの実測と TDDFT 計算との比較から、バンド端の遷移に振電相互作用と思われる電子遷移が存在し、試料の状態（溶液分散かナノ粒子分散体か）でその遷移が消失することを明らかにした。実測の赤外吸収スペクトルと計算結果との比較から、分子構造を明確に同定することができた。

4　発表実績または予定

1. ★ Shunsuke Kobashi,Yoshinori Okayasu, Yuki Nagai, Yoichi Kobayashi, 「Effect of Ligand Strcuture on Optical Properties of Water-Soluble Eu(III) β-Diketonate Complex Nanoparticles」 International Conference on Nanospace Materials 2024, Thailand, 2024 年 8 月

5　出版実績または予定

1. ★S. Kobashi, Y. Okayasu, K. Matsumoto, O. Tsutsumi, Y. Kobayashi, “Revealing the Origin of Emission Quenching on Trivalent Europium β-Diketonate Complex Nanoparticles ” *Chem. Eur. J.* **2025**, DOI:10.1002/chem.202500952.
1. ★I. Fukunaga, S. Kobashi, Y. Nagai, Y. Kobayashi, “Thermodynamic Equilibrium between Locally Excited and Charge Transfer States in Perylene–Phenothiazine Dyads” *Beilstein J. Org. Chem.* **Under review.**

有機触媒、遷移金属触媒および典型元素錯体を用いた反応開発のための電子構造および機構解明

Electronic structure and mechanism elucidation for reaction development using organocatalysts, transition metal catalysts, and typical element complexes

○兒玉　拓也、稲垣　徹哉、野口　輝、松浦　晃久、向井　虹渡、山村　志悟（阪大院工）

1　研究目的

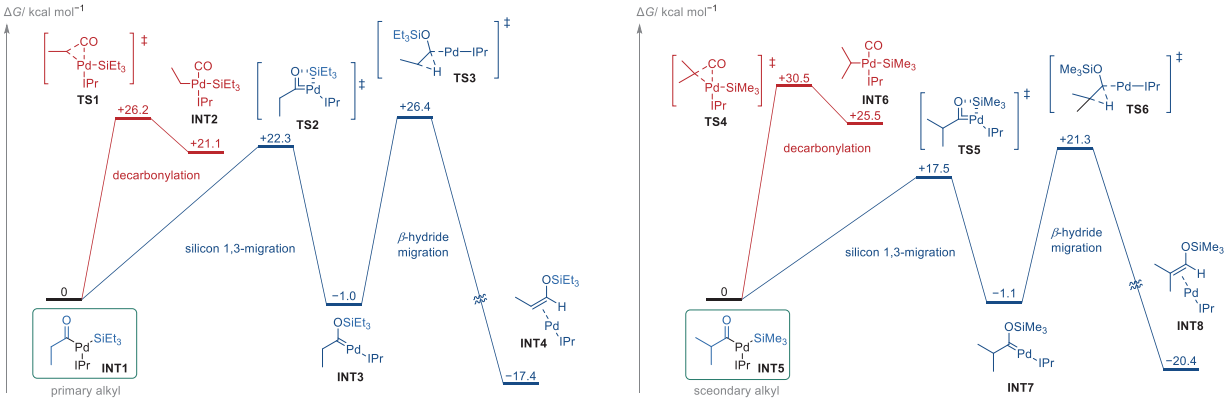
本研究では、当研究グループで実験化学的に知見が得られている有機触媒、遷移金属触媒および典型元素錯体を用いた反応開発に関して計算化学的手法を用いて反応機構を解明することを目的とした。

2　研究方法、計算方法

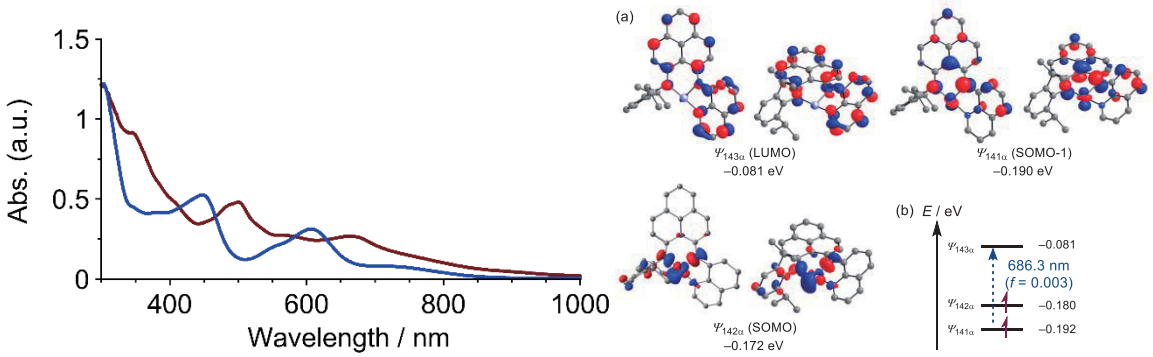
Gaussian 16 プログラムを用いて、構造最適化、振動計算、NBO 計算、TD 計算、IRC 計算を行った。

3　研究成果

① アシルシランとノルボルネンを用いたシリルエノールエーテル合成の機構研究：アシルシランとノルボルネンをパラジウム触媒存在反応させると、ニッケル触媒を用いた際にシクロプロパンが得られたのとは対照的に、シリルエノールエーテルが生成することを見出している。パラジウムとニッケルで異なる挙動を示すの起源に関して調査したところ、反応中間体の安定性や脱炭酸・挿入反応の障壁が異なるため得られる生成物が変化することが示唆された。特にニッケルでは一級アルキル基質で脱カルボニル化が優勢になり、パラジウムでは α 挿入が優勢となる。また、α 挿入の機構も金属によって異なることが明らかとなった。



② ニッケルメタロラジカルの吸収特性解析： TD-DFT 計算と NTO 解析から、ニッケルメタロラジカルの励起に関わる軌道を可視化しぞれぞれの吸収を帰属した。前駆体とは異なる吸収が確認でき、ESR や UV-vis などの測定結果とも矛盾しないため、得られた錯体がメタロラジカルであることが同定できた。



③ N-アリールピラゾールを開始剤としたアラインの重合反応の反応機構解明および構造探索：ピラゾールを開始剤としたアライン重合反応がN-アリールピラゾールによるアラインへの芳香族求核置換反応機構で進行していることを明らかとした。

④ 光応答性ガリウム錯体の構造と反応性：ガリウム 1 価錯体と共役ジエンとの環化体に対し、青色光を照射するとガリウム 1 価錯体が発生することが実験的に分かっている。本反応は熱的に約 22 kcal/mol 不利な過程であることが見積もられ、光励起によって還元的脱離が進行していることが分かった。

また、青色光照射下 Ga–C 結合が均一開裂することが実験的に分かっている。そこで、ガリウム 1 価錯体と共役ジエンとの酸化的環化体、ガリウム上に二つのメチル基を有する錯体、また二つのアリル基を持つ錯体についてそれぞれ構造最適化、振動計算および TD 計算を行った。その結果、Ga–C 結合の均一開裂が Ga–C σ 結合に分布する HOMO から配位子の π^*軌道に分布する LUMO への Ligand to Ligand Charge Transfer (LLCT)によって生じることが示唆される結果が得られた。

⑤ 低原子価 14 族ラジカルの電子構造：フェナレニル型配位子を有する開殻スズ錯体に関して、対応するゲルマニウム錯体と構造および電子状態を比較し、類似の軌道分布をもつことが明らかとなった。

4　発表実績または予定

★[1] T. Kodama Syntheses and Reactivities of Metallylenes Bearing a Phenalenyl-Based Ligand toward Main Group Catalysis, ISHC-2024, Trieste, Italy (2024)

★[2]向井 虹渡, 兒玉 拓也, 鳶巣 守 フェナレニル型配位子を有するガリウム錯体上での酸化的環化、挿入および還元的脱離 日本化学会第 105 回春季年会 (2024)

★[3] 山村 志悟, 藤本 隼斗, 鳶巣 守 Pyrazole Derivatives-Initiated Polymerization of Arynes and Its Application to the Synthesis of Branched Polymers. 日本化学会第 105 回春季年会 (2024)

5　出版実績または予定

★[1] T. Kodama, H. Noguchi, H. Tsurugi, M. Tobisu *Chem. Lett.* **2025**, *54*, upae246.

★[2] T. Kodama, H. Noguchi, H. Tsurugi, M. Tobisu *Chem. Lett.* **2025**, *54*, upae251.

★[3] N. Mukai, T. Kodama, M. Tobisu *ChemRxiv* **2025**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2025-xj3jk.

★[4] H. Fujimoto, S. Yamamura, M. Tobisu *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *54*, DOI: 10.1021/jacs.5c03980.

★[5] A. Matsuura, Y. Ito, T. Inagaki, T. Kodama M. Tobisu *ACS Catal.* **2024**, *142*, 18216.

★[6] H. Noguchi, T. Kodama, S. Kikkawa, S. Yamazoe, M. Tobisu *Chem. Lett.* **2024**, *53*, upae236.

人工力誘起反応法を利用した新規キラル化合物の創出：

円偏光発光材料及び高性能有機触媒への応用

Development of Novel Chiral Compounds Using the Artificial Force Induced Reaction Method: Application to Circularly Polarized Luminescent Materials and High-performance Organocatalysts

○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），
松谷　叡 （北海道大学化学 大学院理学研究院），
畑野　響生（北海道大学化学 総合化学院）

1　研究目的

本研究では、人工力誘起反応法（Artificial Force Induced Reaction Method , AFIR 法）を利用することで、ヘテロ元素を活用した新たなキラル化合物群の探索を行い、円偏光発光材料及び高性能不斉触媒の開発を行う。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 AFIR 法は、複雑な反応への適用性が非常に高く、これまでに広範な化学反応の探索に適用されてきた。計算科学研究センターにおける AFIR 法の利用によって、ホウ素アニオンラジカルの反応性を明らかにし、さらに、*p*-ベンザイン類とジボロン類との反応についても大きく検討を進めることができた（*JACS Au* **2024**, 4, 2578）。本研究ではホウ素・窒素・リンといったヘテロ元素を反応系内に含む新反応の開発に AFIR 法を適用し、有用なキラル分子群の創出法の確立を目指した。

2　研究方法、計算方法

2.1 テトラフェニルボレートの光反応に関する理論研究

先行研究によれば、テトラフェニルボレートに対して 254 nm の紫外線を照射することで、ビフェニルや少量の *p*-ターフェニルが生成することが知られている。これはホウ素上のフェニル基間で還元的脱離型の C-C 結合形成が起き、またホウ素原子がベンゼン環上を伝うような異性化反応を繰り返すことが示唆されているものの、その反応メカニズムの詳細は未だ不明である。そこで本研究ではテトラフェニルボレートの光異性化反応の詳細を明らかにするため、GRRM23 に実装された AFIR 法を用い、B3LYP/6-31G(d)レベルでの DFT 計算により詳細な反応機構について検討を行った。

2.2　シクロプロパンの不斉開裂反応における理論研究

飽和炭化水素化合物は原油の主要成分であり、これらを医薬品等の合成中間体へ直接転換することは理想とされる一方、官能基を欠く基質を触媒的に立体制御することは極めて困難である。そこで、不斉有機触媒を用いることで、シクロプロパンを含む飽和炭化水素化合物の立体選択的な開裂反応を開発した。この研究では、AFIR 法を用いて各反応ステップにおける平衡構造(EQ)と遷移状態構造(TS)を計算した。コンフォメー

ション探索は ORCA 4 に実装されている GFN2-xTB で行い、構造最適化・TS 最適化・振動数計算を ORCA 5 に実装されている r^2SCAN-3c で、一点計算を ORCA 5 に実装されている ωB97M-V/def2-TZVPP で(P、N、S、O 原子については ωB97M-V/ma-def2-TZVPP)で実施した。

2.3　不斉触媒によるシラサイクル合成の理論研究

有機ケイ素化合物は医薬品や材料化学において重要な物質である一方で、ケイ素原子に不斉点を持つ化合物の合成は限られている。本研究では不斉有機触媒を用いたケイ素の不斉環化反応の理論的反応機構解析を行った。この研究では、AFIR 法を用いて各反応ステップにおける平衡構造(EQ)と遷移状態構造(TS)を計算した。コンフォメーション探索は ORCA 4 に実装されている GFN2-xTB で行い、構造最適化・TS 最適化・振動数計算を ORCA 5 に実装されている r^2SCAN-3c で、一点計算を ORCA 5 に実装されている ωB97M-V/def2-TZVPP で(P、N、S、O 原子については ωB97M-V/ma-def2-TZVPP)で実施した。

3　研究成果

2.1 テトラフェニルボレートの光反応に関する理論研究

まず、垂直励起により得られる一重項励起状態の構造最適化を行い、構造変化について検討した。その結果、従来実験的に提案されていたような、光照射によってフェニル基間に C–C 結合が形成される構造変化は確認されなかった。そこで、同様の計算レベルにより垂直励起三重項状態の構造最適化を実施したところ、フェニル基間に C–C 結合が形成された三重項状態が得られた。さらに、この三重項状態から+16.5 kJ/mol の活性化エネルギーを有する遷移状態を経て、項間交差（ISC）により、ベンゼン環にホウ素三員環が縮環した構造へと異性化する経路が示唆された。

先行研究によれば、テトラフェニルボレートの光異性化は通常、254 nm の光源照射によって生じるとされている。しかし本計算結果からは、想定される光異性化は一重項励起状態からは進行せず、項間交差を経て生成した三重項状態が C–C 結合形成に必要であることが示唆される。

加えて興味深いことに、ホウ素によるベンゼン環上の異性化反応として、オルト位、メタ位、パラ位の C–H 結合に対する C-H 挿入反応が計算上観測されており、それぞれの活性化エネルギーは 88.7、129.2、83.8 kJ/mol であった。この結果は、オルト位およびパラ位に対するホウ素の C-H 挿入が可能であることを示している。これまでの報告においても、*p*-ターフェニルの生成機構は、ホウ素によるパラ位 C-H 挿入反応に続き、ホウ素上のビフェニル基とフェニル基の光照射による C–C 結合形成を経由すると考えられており、他の実験による観測結果と矛盾しない結果であることが示唆されている。さらに、この C–C 結合形成により生じたホウ素三員環構造から、ホウ素がオルト位からパラ位へ逐次移動する過程も、比較的低い活性化エネルギー（80.4、113.5、93.8 kJ/mol）を伴うことが明らかとなった。これらの結果から、*p*-ターフェニルが十分に生成しうる反応機構であることを計算的に確認することができた。

現在、より高い計算レベルでの検証及び実験的検討を進めており、今後キラル置換基の導入による軸性不斉構造の生成を含め新たなオリゴフェニレン類の合成法として検討を進める計画である。

3.2　シクロプロパンの不斉開裂反応における理論研究

主生成物と副生成物へ至る反応機構を解析し、30 の EQ および TS 構造に対してコンフォメーション探索を行った（EQ が 16 構造、TS が 14 構造）。計算化学による詳細な解析の結果、シクロプロパンがプロトン化

されることで五配位型カルボニウムイオンが触媒ポケット内に生成し、その中間体はロンドン分散力や静電的相互作用などの繊細な分子間相互作用によって緻密に制御されていることが明らかとなった。得られた非古典的カルボカチオンの EQ 構造が計算レベルに依存するかどうかを確認するために、汎関数と基底関数をいくつか試した。汎関数は PBE、r²SCAN-3c、TPSS、PBE0、B3LYP、ωB97X-D、ωB97X-V、ωB97M-V を、基底関数は def2-SVP および def2-TZVP を用いた。その結果、r²SCAN-3c 以外の計算レベルでも五配位型カルボニウムイオンの EQ 構造を再現できることが確認できた。また、基底関数を def2-SVP として構造最適化を行うと古典的カルボカチオンの構造が得られ、本研究では十分な基底関数が必要であることがわかった（図 1）。

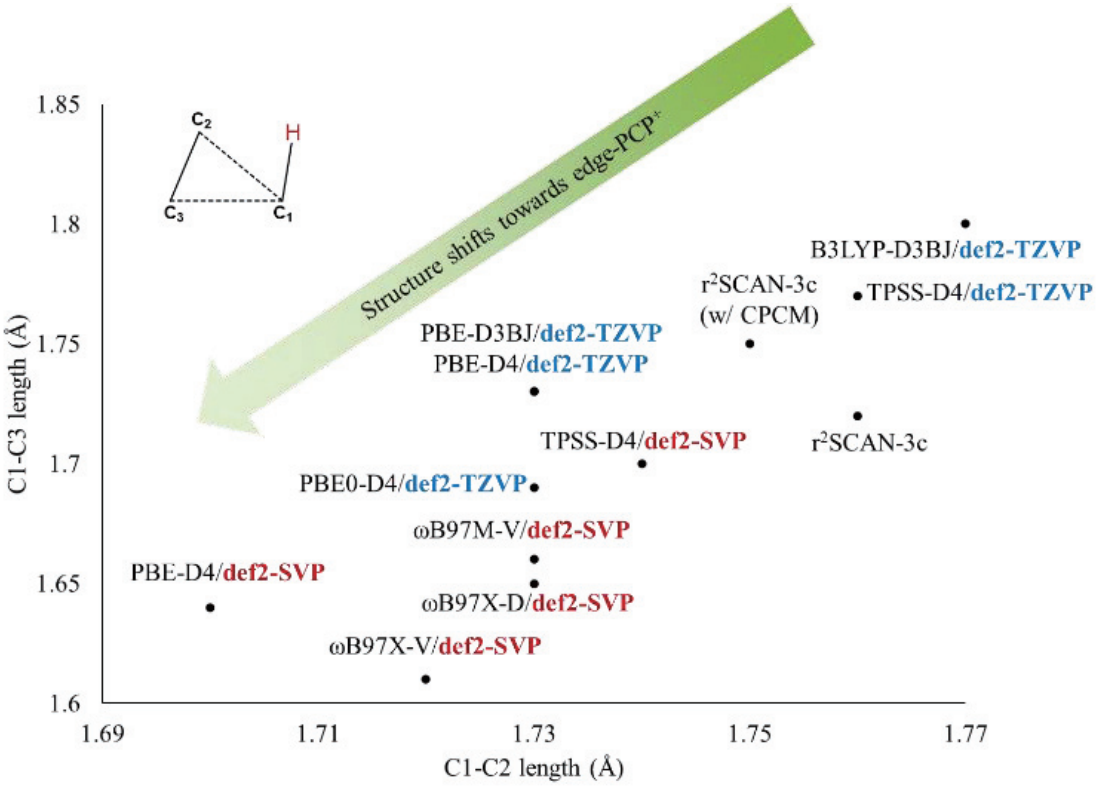


図 1. 汎関数、基底関数を変えたことによる五配位型カルボニウムイオンの構造変化

3.3 不斉触媒によるシラサイクル合成の理論研究

AFIR 法を用いて各反応ステップにおける平衡構造（EQ）および遷移状態構造（TS）を計算した結果、図 2 に示すエネルギーダイアグラムが得られた。その結果、予想通りエナンチオ選択性を決定する段階は初期のプロトン化反応であったが、実験的に得られたエナンチオ比とは対照的に、エナンチオマー間の遷移状態における自由エネルギー差はほとんど認められなかった。一方で、環化体 **II** および **II'**の生成後に、エナンチオマー間で反応性に差が生じることが示唆された。すなわち、主生成物に至る経路では脱プロトン化が進行して環状アルケン **2** が生成されるのに対し、反対のエナンチオマーを与える経路では、キラルカウンターアニオンとケイ素原子との共有結合形成が優先し、**8** が優先的に得られることが示された。この結果、中程度の収率ながら、極めて高いエナンチオ選択性で環状生成物が得られることが理論的に支持され、実験結果とも良好な一致を示した。

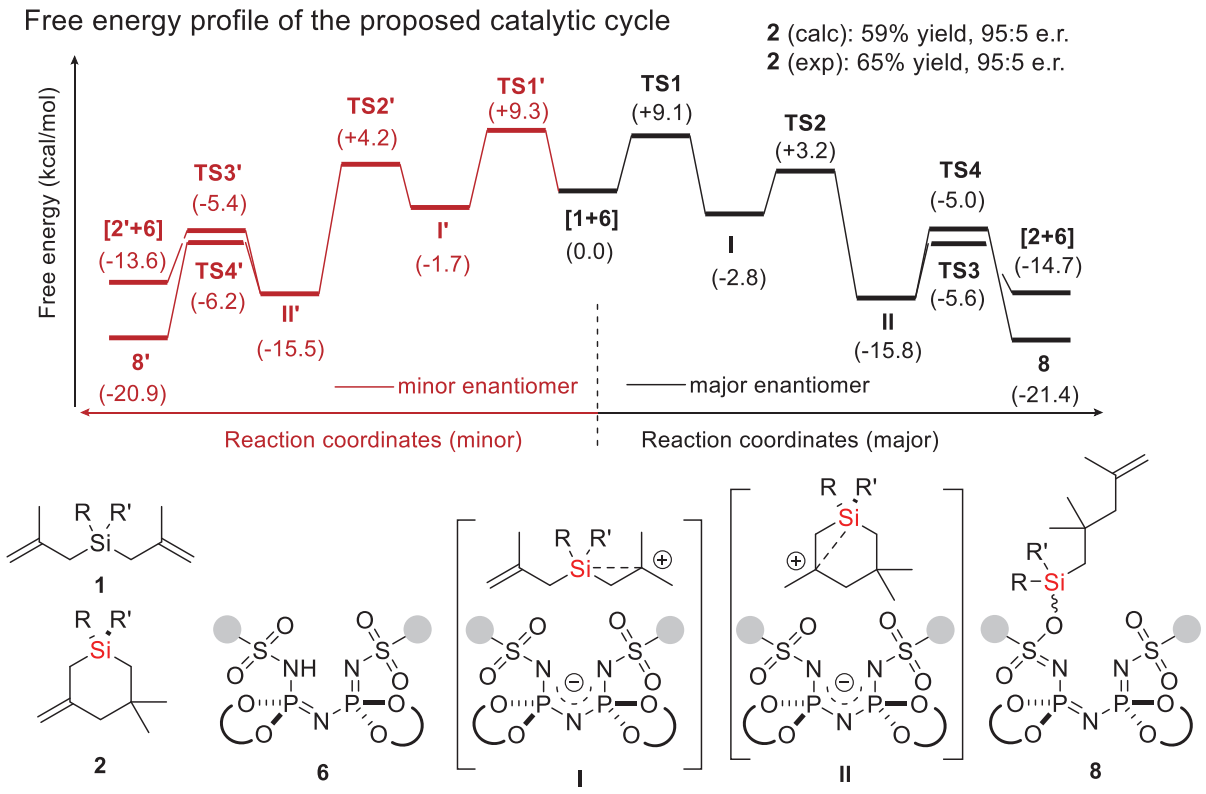


図 2. 含ケイ素ヘテロ環の不斉合成におけるエネルギーダイアグラム

4　発表実績または予定

- ★The 8th ICReDD International Symposium + The Rising Star Program, Hokkaido University, Sapporo, 2024/10/23
- ★List Sustainable Digital Transformation Catalyst Collaboration Research Platform Kickoff Symposium, Hokkaido University, Sapporo, 2024/08/29
- ★WATOC 2025, Oslo, Norway, 2025/06/22-2025/06/27

5　出版実績または予定

- ★Ravindra Krushnaji Raut, Satoshi Matsutani, Fuxing Shi, Shuta Kataoka, Margareta Poje, Benjamin Mitschke, Satoshi Maeda, Nobuya Tsuji*, Benjamin List* Catalytic Asymmetric Fragmentation of Cyclopropanes. *Science* **2024**, *386*, 225.
- ★Jung Tae Han, Nobuya Tsuji, Hui Zhou, Markus Leutzsch, Benjamin List* “Organocatalytic asymmetric synthesis of Si-stereogenic silacycles” *Nature Commun.*, **2024**, *15*, 5846.
- ★Seiji Akiyama, Hayaka Akitsu, Ryo Tamura, Wataru Matsuoka, Satoshi Maeda, Koji Tsuda, Yuuya Nagata* “Autonomous Optimization of Discrete Reaction Parameters: Mono-Functionalization of a Bifunctional Substrate via a Suzuki-Miyaura Reaction” *ChemRxiv*, **2024**, 10.26434/chemrxiv-2024-bnj6p-v2

電気化学的に発生させた活性種の反応挙動および物性の理論的考察

Theoretical Studies on the Behavior and Properties of Electrochemically Generated Active Species

○光藤 耕一、佐藤 英祐、奥村 恭之、谷 明音、中濱 智弘（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多様な活性種（カチオン活性種、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など）の特異的な反応性を活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、適切な条件下発生させると、高い反応性と高い化学選択性を示すが、その高い活性故に、本質的に不安定であり、実験的に単離したり観測したりすることが困難なことが多い。本研究の目的は、計算科学的にこれらの活性種の性質・反応性を検証することで、活性化学種の絡む反応の反応機構を解明し、その反応性・選択性が現れる理由を明らかにすることである。

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を経る反応について、それぞれ、密度汎関数法(DFT) により構造最適化を行い、得られた構造から反応の遷移状態を探索・決定し、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

アミド化合物スルホンアミジル化合物を合成する上でアミジルラジカル・スルホンアミジルラジカルは重要な化学種である。これまでにラジカル種の発生プロセスにおいて、反応基質が水素結合により活性化された水素結合複合体が有用であることは示唆されていた。我々はスルホンアミジルラジカルを水素結合複合体から電気化学的に効率良く発生することを見出したので、この反応プロセスの計算科学的な検証を行った。CPCM/(U)M06-2X/6-31+G(d,p)にて反応基質の安定性を計算したところ、水素結合複合体を形成することで、反応基質が 1.3 kcal/mol 安定化され、さらにはその参加によって発生したラジカルカチオン種から速やかな C–H 結合の開裂が進行してアミジルラジカルが発生することを明らかとした。また、生成したラジカル種が分子内環化する反応過程の 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は 12.4 kcal/mol と見積もられ、本反応が室温で速やかに進行することが示唆された。実験事実を支持する計算結果が得られたので、本成果は現在学術論文として投稿中である。

また、最近我々は電解還元により三級ラジカル種を発生させて、これを反応させることで四級炭素を構築する手法を見出している。DFT 計算により反応プロファイルを求めたところ、我々の推定反応機構を示唆するプロファイルが得られた。本系については、論文投稿準備中である。

また最近我々は、電気化学的炭素–酸素結合を形成してラクトンを合成する反応を見出している。本反応は反応条件によって劇的に反応の選択性が切り替わり、多様なラクトン類の発散合成が可能である。この選択性発現の理由について解明するために DFT 計算をおこない、条件によって、カチオン種を中間体として進行

する系とラジカル活性種が発生して反応が進行する反応系があることが分かってきた。本系については現在計算化学的にさらなる検証を進めている。

4　発表実績または予定

★[1] 第 51 回有機典型元素化学討論会, 京都大学吉田キャンパス百周年時計記念館, 2024.12.5-7, 水素結合複合体の電解酸化によるアミジルラジカル発生を経たスルタムの合成 (ポスター発表) ○奥村 恭之・光藤耕一・菅 誠治 ★[2] 2024 年日本化学会中国四国支部大会岡山大会, 岡山大学津島キャンパス 2024.11.16-17, 水素結合複合体の電解酸化によるアミジルラジカル発生とスルタム合成への応用 (ポスター発表) ○奥村 恭之・光藤 耕一・菅 誠治 ★[3] 2024 年日本化学会中国四国支部大会岡山大会, 岡山大学津島キャンパス, 2024.11.16-17, 電気化学的な C–O 結合形成によるベンゾラクトンの発散的合成 (ポスター発表) ○廣中 祐馬・光藤 耕一・菅 誠治 ★[4] 第 125 回有機合成シンポジウム, 早稲田大学国際会議場, 2024.11.7-8, 電気化学的な C–O 結合形成反応を経るベンゾラクトン類の発散的合成 (口頭発表) ○光藤耕一, 廣中祐馬, 菅 誠治 ★[5] Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid State Science (PRiME) 2024, Honolulu, USA, 2024.10.6–10.11, Electrochemical Synthesis of Diarylsultones and Dibenzothiophene Dioxide Via C–O/C–S Bond Formation (oral) ○ Yasuyuki Okumura, Koichi Mitsudo, and Seiji Suga ★[6] Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid State Science (PRiME) 2024, Honolulu, USA, 2024.10.6–10.11, Synthesis of Thienoacenes By Electrochemical Double C–S Cyclization Promoted By a Halogen Mediator (oral) ○Koichi Mitsudo, Takuya Nagahara, Seiji Suga 他

5　出版実績または予定

★[1] Synthesis of Thienoacenes by Electrochemical Double C–S Cyclization Using a Halogen Mediator: Utility of an S-MOM Group for Halogen-Mediated Electrolysis. Koichi Mitsudo,* Takuya Nagahara, Nozomi Kataura, Toki Yonezawa, Yuri Tachibana, Nolan Soulie, Keisuke Shigemori, Eisuke Sato, Hiroki Mandai, Seiji Suga* *ChemRxiv* 2024 (DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-hnc81), under review. ★[2] Electrogenerated Lewis Acid-Catalyzed Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Ethers. Yuta Niki, Koichi Mitsudo, Eisuke Sato,* Seiji Suga* *Org. Lett.* **2024**, *26*, 11111–11116. [3] *N*-Phenylphenothiazine Radical Cation with Extended π-Systems: Enhanced Heat Resistance of Triarylamine Radical Cations as Near-Infrared Absorbing Dyes. Masafumi Yano,* Minami Ueda, Tatsuo Yajima, Koichi Mitsudo, Yukiyasu Kashiwagi *Colorants* **2024**, *3*, 350–359. ★[4] S_NAr Hexafluoroisopropoxylation of Electron-rich Aryl Fluoride with a Catalytic Electrical Input. Eisuke Sato,* Tomohiro Nakahama, Koichi Mitsudo, Seiji Suga* *Chem. Lett.* **2024**, *53*, upae196. [5] Electrocatalytic Hydrogenation of Pyridines and Other Nitrogen-Containing Aromatic Compounds. Naoki Shida*, Yugo Shimizu, Akizumi Yonezawa, Juri Harada, Yuka Furutani, Yusuke Muto, Ryo Kurihara, Junko N. Kondo, Eisuke Sato, Koichi Mitsudo, Seiji Suga, Shoji Iguchi, Kazuhide Kamiya, and Mahito Atobe* *J. Am. Chem. Soc.* 2024, 146, 30212–30221. [6] Electrocatalytic Hydrogenation of Cyanoarenes, Nitroarenes, Quinolines, and Pyridines under Mild Conditions with a Proton-Exchange Membrane Reactor. Koichi Mitsudo,* Atsushi Osaki, Haruka Inoue, Eisuke Sato, Naoki Shida, Mahito Atobe, Seiji Suga* *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 1560–1571. [7] Sequential Paired Electrochemical Transformation of Styrene Oxide via Anodic Meinwald Rearrangement and Cathodic Nitromethylation in an Electrochemical Flow Reactor with Catalytic Electrical Input. Eisuke Sato,* Kanon Nagamine, Chika Sasaki, Shumpei Kunimoto, Koichi Mitsudo, Seiji Suga* *Synthesis* **2024**, *56*, 2507–2512. [8] [1,2]-Retro-Brook Rearrangement Induced by Electrochemical Reduction of Silyl Enolates. Ban Kinoshita, Saki Maejima, Yuta Niki, Koichi Mitsudo, Seiji Suga, Hideki Yorimitsu* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, *97*, uoae038. その他 3 報の論文を投稿中。

フッ素化アルキル鎖の集合構造と物性に関する研究

Study on the aggregated structures and properties of perfluoroalkyl oligomers

○水口　朋子、上野　綾大、米森　龍之輔、今村　隼大、辻脇　陽希
（京都工芸繊維大学 工芸科学研究科）

1　研究目的

フッ素化アルキル基を含む物質（PFAS）は、撥水撥油性など他の材料では代替できない性質を示し、フライパンのコーティングに使われるテフロンなど、我々の生活で幅広く使われてきた。しかし、生体蓄積性や環境残留性が社会的な問題となっており、健康被害も報告されている。問題を解決できない原因の一つは、科学的に PFAS の特異な機能発現の理由を説明できないことにあった。しかし近年、PFAS は分子集合体としての性質が一分子のときと全く異なり、分子集合構造は鎖長に大きく依存することが示された。このことから、特に PFAS の鎖長に着目することで、これまで説明できなかった実験結果を解釈できるようになりつつある。本研究では、PFAS の分子構造と集合形態および物性との関係を明らかにすることを目指し、以下の２つの課題を実行する。

a)　フッ素化アルキル鎖の構造物性相関の解明

b)　PFAS とタンパク質複合体の分子動力学（MD）シミュレーション

2　研究方法、計算方法

a)　フッ素化アルキル鎖の構造物性相関の解明

全フッ素化アルキル鎖にメチレン基が一つ混ざった分子 $CF_3-(CF_2)_2-CH_2-(CF_2)_m-CF_3$ について、鎖長 m = 2-7 まで変化させて単分子膜の集合構造を調べた。分子力場は OPLS-AA[1]を使用し、メチレン基を含む一部の二面角ポテンシャルパラメータは、量子力学計算と分子力学計算により作成した。量子力学計算には Gaussian を使用し、分子力学計算には BOSS (Biochemical and Organic Simulation System) [2]を使用した。

各分子は 13/6 らせんになるように構造を作成し、上下（z 方向）に Lennard-Jones 壁のあるシミュレーションボックスに、同種分子 400 個を六方格子状に配置して MD の初期構造とした。分子の片末端 CF_3 基の C 原子に z 方向に対するポテンシャル拘束をかけ、単分子膜が保たれるようにした。分子は xy 方向には自由に動くことができる。MD 計算には GROMACS を使用し、z 方向の長さは一定で x, y 方向に周期境界条件のある $NP_{xy}T$ シミュレーションを実行した。1 bar, 288 K で 10 ns の平衡化後、50 ns の計算で構造解析を行なった。

b)　PFAS とタンパク質複合体の MD シミュレーション

一部の PFAS では人体への毒性が報告されているが、毒性をもたらすメカニズムは明らかでない。一つの可能性として、ヒト血清アルブミン（HSA）と PFAS が結合することが報告されている。そこで、PFAS の分子構造が HSA との結合親和性に与える影響を調べるため、5 種類の PFAS に対して HSA との結合シ

ミュレーションを実行し、PFAS の結合自由エネルギーを計算した。

PFAS の分子力場には GAFF2 を採用し、二面角のパラメータを Träg らによって調整された値[3]に置き換えた。HSA の力場には amber99sb-ildn を採用し、水の力場には TIP3P を用いた。HSA の構造は Protein Data Bank より取得し(PDB ID:1N5U)、結晶水、ミリスチン酸、およびヘム鉄を除いて水素を付加した後、AutoDock Vina[4] で PFAS とドッキングさせた。PFAS 分子は、PFBA(Perfluorobutanoic acid), PFBS(Perfluorobutanesulfonic acid), PFOA(Perfluorooctanoic acid), PFOS(Perfluorooctanesulfonic acid), PFDoA(Perfluorododecanoic acid)の５種類を準備し、ドッキング前に Gaussian で B3LYP/6-31+G(d,p)レベルの構造最適化を実行した。HSA のドッキング範囲は、薬剤結合部位として知られるサイトIとサイトIIを指定した。100 個のドッキング構造候補の中から最も結合親和性が高い構造を MD シミュレーションに用いた。MD シミュレーションに用いる構造の作成にあたって、まず、HSA のアミノ酸の pKa を計算し、プロトン化状態を決定した。AutoDock Vina で得られた PFAS の構造を HSA に結合させ、水分子とイオンを加えることで、MD の初期構造を作成した。MD 計算には Amber22 を使用した。エネルギー最小化を行った後、調和ポテンシャルを用いて、HSA と PFAS の水素以外の原子を拘束した状態で、0 K から 310 K まで 300 ps で昇温をし、310 K で 10 ns の NVT シミュレーションを実行した。さらに、同様の原子拘束をかけた状態で 310 K, 1 atm で 10 ns の NPT シミュレーションを行った。次に、HSA の主鎖のみを拘束して 10 ns の NPT シミュレーションを行い、最後に拘束を全てなくした状態で、100 ns の NPT シミュレーションを行い、MMGBSA(molecular mechanics generalized Born surface area)法で結合自由エネルギーを計算した。比較のため、オクタン酸を結合させたときの結合自由エネルギーも計算した。

3　研究成果

a)　フッ素化アルキル鎖の構造物性相関の解明

$CF_3(CF_2)_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ 分子の単分子膜でシミュレーションを実行した結果、$n = 2$–6 で分子は無秩序な配置をとり，$n = 7$ では初期構造のヘキサゴナル配置を維持した（図１）。全フッ素化アルキル分子では $m \geq 7$でヘキサゴナル構造が見られたことと比較すると[5]、$CF_3(CF_2)_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ 分子では全体の鎖長ではなく$-(CF_2)_n-$部分の長さが集合構造を決定していることが分かる。ヘキサゴナル配列の度合いを定量化するため、膜厚方向から見た分子の質量中心の位置に対して、$\varphi = \langle 1/6 \sum_{i=1}^{6} \cos 6\theta_i \rangle$を計算する。ここで θ_i は、着目する分子から隣接する分子に対して向かうベクトルを考えたとき、隣り合う２つのベクトルが成す角である。完全なヘキサゴナル構造では $\varphi = 1$ となり、無秩序な配置では $\varphi = 0$ に近づく。$CF_3(CF_2)_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ 分子の $n = 7$ では $\varphi = 0.81$ であり、これを全フッ素化アルキル分子と比べると、鎖長が等しい $m = 10$ では $\varphi = 0.93$、$m = 7$ でも $\varphi = 0.87$ であることから、CH_2 が入ることによって集合構造のヘキサゴナル性は低くなることが分かる。分子の$-(CF_2)_2CH_2-$部分がヘキサゴナル構造の形成に良くない影響を与えていると考えられる。最終構造から一分子を取り出して構造を見てみると、全フッ素化アルキル分子では鎖がほぼ真っ直ぐであったのに対して、CH_2 が入るとそこで分子が折れ曲がっている様子が、$n = 2$–7 のいずれの場合にもよく見られた。フッ素化アルキル基は F 原子の大きな van der Waals (vdW)半径に起因するねじれ構造を持つが、間に CH_2 基が含まれる場合、H 原子の vdW 半径が小さいので、F 原子の立体障害の影響を小さくする構造として、ねじれ構造以外が選ばれたと考えられる。$-(CF_2)_2-$の部分と$-(CF_2)_n-$の部分を分けて SDA モデルで解釈すると、$-(CF_2)_2-$の部分は短すぎて配列しないが、$-(CF_2)_n-$の部分は $n \geq 7$ で２次元自己集合すると予測できる。これは今回のシミュレーション結果と整合する。すなわち、全体の鎖長ではなく、連続している CF_2 部分の長さによって、集合構造が決まることが示唆される。

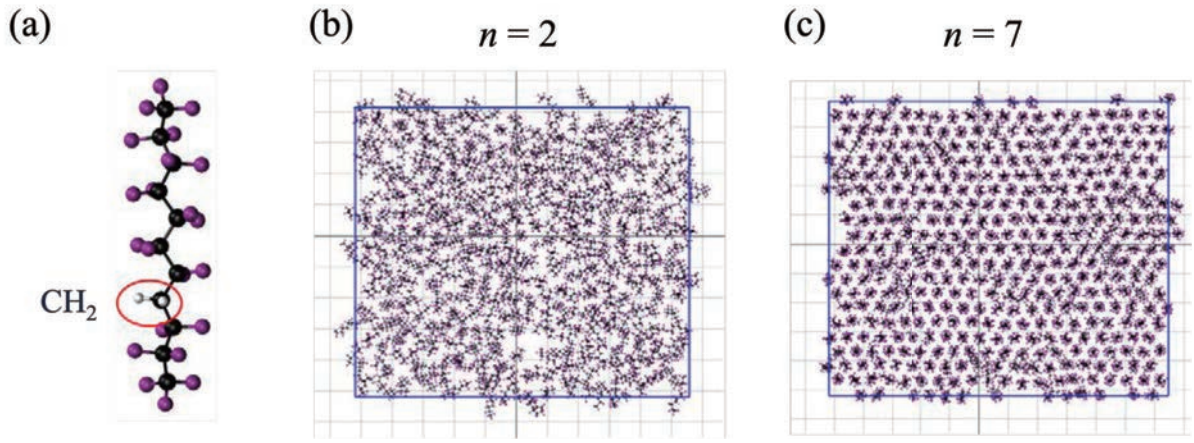


図１．$CF_3(CF_2)_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ の (a)単分子構造、(b) $n = 2$ の集合構造、(c) $n = 7$ の集合構造

b)　PFAS とタンパク質複合体の MD シミュレーション

MMGBSA 法による自由エネルギーの計算結果は、表１のようになった。参考までに、C8 の脂肪酸であるオクタン酸についても、結合による自由エネルギー変化ΔG を計算した。PFAS と比較するとかなり低い値を取って安定となっており、この結果からは、PFAS は HSA に結合しないと考えられる。PFAS 間で比較すると、サイト１，２ともに、鎖長が長くなると ΔG が負の値から正の値へと大きくなっていく傾向が見られる。つまり、鎖長が長い方が HSA に結合しにくいという結果が得られた。この結果は、サイト１については、蛍光プローブを用いた実験[6]と定性的な一致を示すが、サイト２については傾向が一致しない。そもそも MMGBSA 法は精度の高い計算法ではないが、それ以外の理由を考えると、PFAS の結合ポーズが正しくない可能性がある。今後は、レプリカ交換 MD 法を用いて正しい結合ポーズの探索を実行したい。また、シミュレーション中に HSA の構造が大きく動いていた点も注意する必要がある。もともとヘム鉄との複合体であった 1N5U からヘム鉄を除いてしまったことがタンパク質の安定性に影響しているかもしれないので、ヘム鉄との複合体についても同様にシミュレーションを実施して、構造の安定性を確認する予定である。

表１．MMGBSA 法による結合自由エネルギーの計算結果

ΔG (kcal/mol)	PFBA	PFBS	PFOA	PFOS	PFDoA	オクタン酸
サイト1	-0.6	0.0	3.3	4.4	7.1	-14.7
サイト2	-2.1	0.1	0.5	0.2	8.8	-16.0

参考文献

[1] K. E. Watkins and W. L. Jorgensen, J. Phys. Chem. A 105, 4118 (2001); A. A. H. Pádua, J. Phys. Chem. A 106, 10116 (2002).

[2] W. L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, J. Comput. Chem. 26, 1689 (2005); W. L. Jorgensen, The Encyclopedia of Computational Chemistry 5, 3281, John Wiley & Sons Ltd, Athens, USA (1998).

[3] J. Träg, D. Zahn, Journal of Molecular Modeling 25, 39 (2019).

[4] J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tilllack, and S. Forli, J. Chem. Inf. Model. 61, 3891 (2021); O. Trott and A.

J. Olson, J. Comput. Chem. 31, 455 (2010).
[5] R. Yonemori, T. Mizuguchi, and T. Hasegawa, Trans. Jpn. Soc. Sim. Tech. 16, 24 (2024).
[6] Y.-M. Chen and L.-H. Guo, Arch. Toxicol. 83, 255 (2009).

4　発表実績または予定

★上野綾大, 水口朋子, 小田垣孝,「自由エネルギーランドスケープの遅延応答に基づくガラスのエージング」, 日本物理学会第 79 回年次大会, 2024/9, 札幌

★H. Tsujiwaki, T. Mizuguchi, and H. Oshima, “Molecular Dynamics Study for Binding of Perfluoroalkyl Compounds to Human Serum Albumin”, JSST 2024 and AsiaSim 2024, 2024/9, Kobe/Japan

★上野綾大, 水口朋子, 小田垣孝,「ガラス形成物質の温度変化後のエージングについて」, 東京大学物性研短期研究会「ガラスに関連する分野の最先端研究」, 2024/10, 柏

★辻脇陽希, 水口朋子, 尾嶋拓,「分子動力学法によるヒト血清アルブミンとパーフルオロアルキル化合物の結合シミュレーション」, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 2024/12, 姫路

★米森龍之輔, 水口朋子,「パーフルオロアルキル鎖中のメチレン基が集合構造に与える影響」, 2024 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, 2024/12, 京都

5　出版実績または予定

★R. Yonemori, T. Mizuguchi, and T. Hasegawa, “Effects of Chain Length on the Self-assembled Structure of Perfluoroalkyl Oligomers”, Trans. Jpn. Soc. Sim. Tech. 16(1), 24-31 (2024).

材料系の大規模分子シミュレーション

○藤本　和士、岡村　勇稀、北川　剛健、北村　勇稀、後藤　京介、稗田　吉希、船曳　健太、保田　侑亮（関西大学)、高橋　一輝（立命館大学）

1　研究目的

材料開発は多くの場合，経験則に基づいて試行錯誤的に進められており，まだ十分に科学的に体系化されていない。本研究では，分子動力学（MD）シミュレーションをはじめとする計算科学的手法を用い，材料物性の発現機構を分子レベルで解明することを目的とする。2024 年には，以下の三つのテーマについて研究を行った。

リチウム硫黄電池電解液の長時間シミュレーション

リチウム硫黄電池は，製造時の温室効果ガス排出低減が期待される次世代蓄電池である。その性能を左右する要因の一つが電解液であり，イオン伝導度向上のためには一般に電解液の粘度低減が図られる。しかし，粘度を下げれば必ずしも性能が向上するわけではなく，電解質開発は依然として試行錯誤的である。本研究では，リチウム硫黄電池に適した電解質溶液をモデル化し，分子動力学シミュレーションを通じて電荷輸送機構を解析した。

架橋高分子の力学特性評価

ゲルを含む架橋高分子は，高い柔軟性と優れた強靭性を併せ持ち，ソフトコンタクトレンズやタイヤなどに応用されている。これらの構造-物性関係を理解することは工学的に重要であるが，ネットワーク構造は枝分かれ点とそれをつなぐ鎖からなる複雑系を形成する。本研究では，架橋手順や前駆体分子の形状を変化させたモデルネットワークについて粗視化 MD シミュレーションを実施し，ネットワーク構造が力学特性に及ぼす影響を明らかにした。

高分子微粒子の力学特性

高分子微粒子は，デジタル機器用導電性接着剤やドラッグデリバリーシステム，人工赤血球など多岐にわたる用途を有し，外力応答に伴う形状変化が機能発現の重要因子である。従来，原子間力顕微鏡や平板圧縮試験により，微粒子サイズ，架橋率，高分子側鎖の電荷などが弾性率や塑性変形挙動に与える影響が示されてきた。しかし，既存の理論モデルは微粒子を連続体の真球とみなして弾性変形のみを扱うため，ミクロな鎖構造変化や塑性変形については記述できない。本研究では，全原子 MD 圧縮シミュレーションを行い，弾性領域を超えた力学応答および圧縮変形に伴う高分子鎖の局所構造変化を検討した。さらに，化学的性質が類似する一方でガラス転移温度の異なる Poly(methyl acrylate)（PMA）と Poly(methyl methacrylate)（PMMA）間で比較解析を行い，分子の局所運動性が変形挙動に及ぼす影響について考察した。

2　研究成果

リチウム硫黄電池電解液の長時間シミュレーション

代表的な Li-S 電池電解液の組成を模倣して PACMOL によりランダムに配置した系を作成した。時間ステップは 1fs に設定し、力場には OPLS-AA 力場と OPLS-2009IL 力場を用いた。リチウム塩の溶解剤分子と希釈剤分子の原子電荷は、MP2/cc-PVTZ レベルの理論で Gaussian 16 を用いて行った静電ポテンシャル（ESP）計算から得た。長距離クーロン相互作用は、フーリエ変換の格子間隔を 0.1 nm に設定した、SPME 法を用いて計算した。Lennard-Jones (LJ) および短距離 SPME 相互作用のカットオフ距離は 1.2 nm とし、LJ ポテンシャルの長距離補正をエネルギーと圧力の両方に適用した。温度は velocity rescaling 法を用いて 298.15 K に維持し、緩和時間は 1 ps とし、圧力は Parrinello-Rahman 法を用いて 1 bar に制御し、緩和時間は 2 ps とした。水素原子を含む化学結合は LINCS アルゴリズムを用いて拘束した。これらの計算は GROMACS を用いて行なった。

本研究で得られた MD シミュレーションによる Li イオン拡散係数は、NMR 測定値と良好に一致した。無秩序な初期状態から計算を開始したにもかかわらず、Li 塩相と希釈剤相への自発的な相分離が観察された。Li 塩相の体積ゆらぎは系全体のものより大きく、柔らかい相構造であることが明らかとなった。また、Li イオンの拡散経路を解析したところ、Li 塩相中での拡散は遅い一方、希釈剤相中では高速であることが示された。これにより、電解液中の Li イオン拡散には「高速経路」と「低速経路」の二相性が存在した。同様の現象が他の電解液系においても確認されており、電解液の設計にはこのような経路も意識して行う必要があることがわかった。

架橋高分子の力学特性評価

本研究では、Kremer-Grest モデル[3]を用いて、テトラ/トリ PEG ゲル[1,2]を模倣した架橋エラストマー（以降 tPEG と表記）と、末端架橋ポリジメチルシロキサンを模倣した末端架橋エラストマー（以降 PDMS と表記）の粗視化モデルを構築した。tPEG については、異なる末端ビーズを持つ 2 種類の星型マクロマーを系内に配置した。PDMS については、星型架橋剤分子と直鎖状末端機能性分子を系内に配置した。106 τ の初期緩和計算を行った後、反応計算により最終変換率 95%以上のネットワークを形成した。得られたネットワークを用いて、一軸伸長計算を行った。tPEG と PDMS の両方について、3 分岐と 4 分岐のネットワークを調べた。部分鎖長は 10 ビーズで統一した。得られた応力-伸長比曲線、弾性率 Gsim を Neo-Hookean モデルでフィッティングして計算した。MD シミュレーションは LAMMPS を用いて行なった。

分岐数依存性については、tPEG と PDMS の両方で、4 分岐ネットワークの弾性率は 3 分岐の場合よりも高かった。この傾向は実験的に知られており[4]、結果は先行研究[5,6]と一致している。同じ分岐数の tPEG と PDMS を比較すると、tPEG の方が高い弾性率 Gsim を示すことが確認された。これは、PDMS が tPEG よりも多くのループを形成する傾向にあるためと考えられる。すなわち、PDMS のみが「一次ループ」を形成することができ、その結果、弾性的に有効なネットワーク鎖の数が少なくなる。

［参考文献］

[1] T. Sakai *et al.*, *Macromolecules,* **41**, 5379 (2008). [2] T. Fujiyabu *et al.*, *Sci. Adv.,* **8**, eabk0010 (2022).
[3] K. Kremer *et al.*, *J. Chem. Phys.,* **92**, 5057 (1990). [4] N. Sakumichi *et al., Polymer Journal,* **53**, 1293 (2021)
[5] Y. Masubuchi *et al., Macromolecules,* **56**, 2217 (2023) [6] Y. Yasuda *et al.*, *Macromolecules*, **57**, 4804 (2024) Times New Roman

高分子微粒子の力学特性

市販の PMMA および PMA の分子量分布とタクティシティを再現した全原子モデルを構築した。まず，各高分子鎖集合をフラットボトムポテンシャルで球状に拘束し，800 K で平衡化して等方的なナノ粒子前駆体を得た。ついで 800 K から 600 K へ 20 K/20 ns ずつ段階的に降温し，600 K において実験値に合わせてもつれ分子量および慣性半径を調整した上でエネルギー最小化を実施した。その後，同様のプロトコルで 600 K から 300 K へ降温し，最終的に PMMA 系では直径約 28 nm（約 1.05×10^6 原子），PMA 系では直径約 26 nm（約 8.4×10^5 原子）の高分子ナノ粒子モデルを得た。これら計算系のモデリングおよび破壊シミュレーションには MODYLAS と GROMACS を用いた。

圧縮シミュレーションにおける Force-Loading カーブを MD 計算から測定した。変位 d = 1.5 nm までは圧縮板が高分子微粒子を基板に押し付け、基板、微粒子、そして圧縮板間が吸着した。d =1.5~4 nm までは直線的に力が増加する弾性変形領域が見られた。その後、$\partial F/\partial d$ が低下し、d > 12 nm で再度$\partial F/\partial d$ が大きくなり力が急激に増加した。高分子バルク材料の Stress-Strain カーブでは弾性領域後に歪軟化と呼ばれる応力減少を示すが、高分子微粒子では Force-Loading カーブの傾きは低下したが力は減少しなかった。この傾向は実験での高分子微粒子の圧縮試験の結果と一致する。PMMA と PMA 間で Force-Loading カーブの傾向は一致したが、PMMA はより大きい値を示した。この違いはガラス転移温度の違いによるものと考えられる。

高歪領域で見られる力の増加はバルク材料でもみられる歪硬化現象であり、高分子鎖間の接触による反発が増加することで起こる。高歪領域での y = 0 面における x-z 平面密度マップを算出した。硬い高分子である PMMA は低密度領域を示すなど不均一な密度変化をしたが、PMA は密度のばらつきが小さく、均一に変形する違いが確認された。

3　発表実績または予定

1. ★藤本 和士, 北村 勇稀, 目時 潤也, 岸 健汰, 辻野 祥伍, 吉村 和馬, 平井 浩 - 分子動力学計算によるトリアシルグリセロールの物性と分子構造の関係; 日本食品科学工学会第 71 回大会（名城大学天白キャンパス, 愛知県名古屋市）, 2024 年 8 月 29 日～31 日
2. ★高橋 一輝, 稗田 吉希, 加藤 稔, 藤本 和士 - 全原子分子動力学シミュレーションによる高分子微粒子圧縮破壊時の力学応答メカニズムの解明; 第 73 回高分子討論会（新潟大学, 新潟県新潟市）, 2024 年 9 月 25 日～27 日
3. ★北川 剛健, 井本 裕貴, 永井 哲郎, 岡崎 進, 藤本 和士 - 分子動力学計算における燃料電池高分子電解質中のプロトン輸送機構メカニズムの解明; 第 73 回高分子討論会（新潟大学, 新潟県新潟市）, 2024 年 9 月 25 日～27 日
4. ★高橋 一輝, 稗田 吉希, 加藤 稔, 藤本 和士 - 全原子分子動力学シミュレーションによる高分子微粒子圧縮破壊時の力学応答メカニズムの解明; 第 36 回高分子加工技術討論会（名古屋市工業研究所, 愛知県名古屋市）, 2024 年 10 月 31 日～11 月 1 日
5. ★北川 剛健, 井本 裕貴, 保田 侑亮, 永井 哲郎, 湯 之也, 岡崎 進, 木村 将之, 藤本 和士 - 分子動力学計算による燃料電池高分子電解質中のプロトン輸送機構メカニズムの解明; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日
6. 木村 将之, 岡村 優希, 湯 之也, 永井 哲郎, 岡崎 進, 藤本 和士 - 大規模分子動力学計算による燃料

電池触媒担体における物質輸送メカニズムの解明; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日

7. ★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大規模分子動力学計算を活用した酸素の自由エネルギー解析; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日
8. ★藤本 和士 - 硫黄電池電解質の分子シミュレーション; 次世代蓄電池研究の最前線（兵庫県立大学姫路工学キャンパス, 兵庫県姫路市）, 2024 年 10 月 18 日
9. ★藤本 和士 - Mechanical Response Mechanisms during Compression Fracture of Polymer Particles; Summit of Materials Science 2024 and GIMRT User Meeting 2024（東北大学片平キャンパス, 宮城県仙台市）, 2024 年 11 月 27 日～28 日
10. ★高橋 一輝, 稗田 吉希, 加藤 稔, 保田 侑亮, 藤本 和士 - 全原子分子動力学シミュレーションによる高分子微粒子圧縮破壊時の応力応答と分子メカニズムの解明; 第 38 回分子シミュレーション学会（アクリエひめじ, 兵庫県姫路市）, 2024 年 12 月 2 日～4 日
11. ★藤本 和士, 湯 之也, 永井 哲郎, 岡崎 進 - Widom の式に基づいた自由エネルギー計算の効率的サンプリング; 第 38 回分子シミュレーション学会（アクリエひめじ, 兵庫県姫路市）, 2024 年 12 月 2 日～4 日
12. 赤木 祐太, 藤本 和士, 保田 侑亮 - Coarse-grained Molecular Dynamics Simulations of Crosslinked Networks with Different Cross-linking Processes; GelSymposium2024（The Bankoku Shinryokan at The Busena Terrace, 沖縄県名護市）, 2024 年 11 月 17 日～21 日

4 出版実績または予定

1. ★Fujimoto, Kazushi*, Ishikawa, Hiroaki, Shimooka, Minoru, Kaneko, Toshihiro, Okazaki, Susumu*, “Molecular Mechanistic Analysis of Liquid-Crystalline Polymers Composed of p-Hydroxybenzoic Acid I: Thermal Properties”, J. Phys. Chem., B, 129, 1, 524–531 (2025). [Cover]
2. ★Shota Mino, Kosuke Matsui, Masahide Goto, Akiyuki Ryoki, Takeyuki Suzuki, Kazushi Fujimoto, Hiromitsu Sogawa, Hiroto Kudo and Fumio Sanda*, “Star-Shaped Polymers with Helical Polyacetylene Arms. Comparison of Solution- and Solid-State Properties with Linear Helical Polyacetylenes”, Macromolecules, 57, 22, 10824–10834 (2024).
3. ★Keita Namba, Yuma Sasaki, Yuto Kawamura, Shotaro Yoshida, Yoshiki Hieda, Kazushi Fujimoto, Natsuki Watanabe, Yuichiro Nishizawa, Takayuki Uchihashi, Daisuke Suzuki*, and, Takuma Kureha*, “Nanoscale Structures of Tough Microparticle-Based Films Investigated by Synchrotron X-Ray Scattering and All-Atom Molecular-Dynamics Simulation”, Langmuir, 40, 43, 22614–22626 (2024).

高難度炭素骨格の構築による新奇分子性材料の創製

○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）, 河野 英也, 遠山 祥史, 加藤 智紀, 井本 大貴（名古屋大学大学院理学研究科）

1　研究目的

炭素骨格は、分子の機能の要である。複雑な炭素骨格の構築は、200 年の有機合成化学の進展をもってしても未だ高難度であり、新たな炭素骨格を迅速に構築できる方法論の開発は現在でも強く求められている。本研究では新たな機能性材料の開発を目指し、未踏の炭素骨格の構築により新奇分子性材料の創製を行う。具体的には、(1)アダマンタン骨格がアレーン骨格に縮環した分子群であるアダマンタン縮環アレーンの合成およびその化学の展開 (2)デンドリマー担持π共役ポリマーの合成および応用 (3)新奇ナノベルトの合成と性質解明 を行う。それぞれにおいて、構造最適化、励起状態計算、遷移状態計算、TDDFT 計算など様々な量子化学計算を行う予定である。新たな炭素骨格の構築により、分子性材料に革新を起こす。

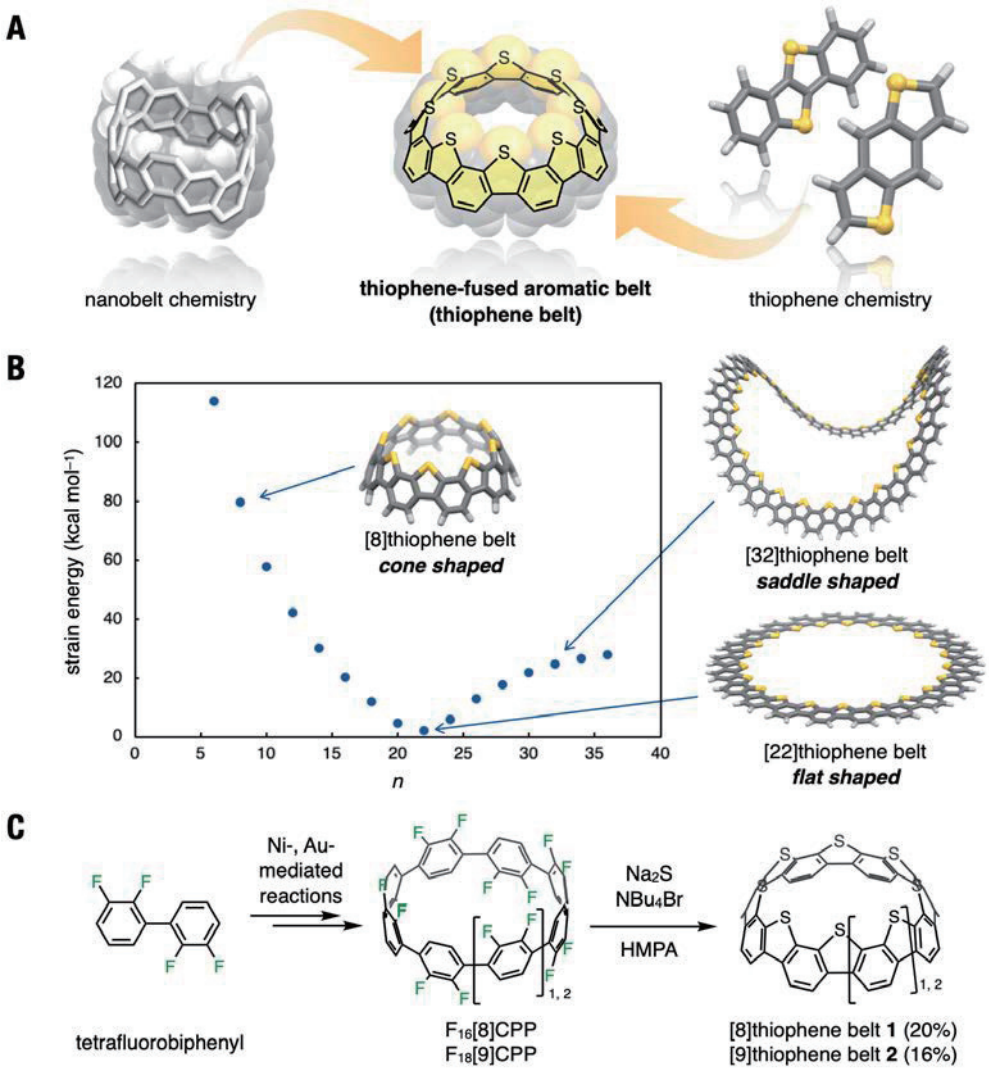
2　研究方法、計算方法

Gaussian を用いた量子化学計算によって、上記(1)、(2)および(3)における標的分子群の構造最適化、生成反応機構解明、光物性予測などを行った。(1)については、アダマンタン縮環アレーンから誘導した多くの分子群に上記計算を適用した。また(2)に関しても、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うことで機構解析を行った。(3)に関してはこれまでに得られた新奇ナノベルトの構造最適化、光物性の議論を行うための 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 に関しては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

(1)に関しては、アダマンタン縮環アレーンから誘導した多くの分子群に対してそれぞれ構造最適化や光物性解析を行ったことで、分子の構造や性質に対する理解を格段に深めることができた。それにより論文 2 報を報告したのち、現在でも論文 4 報を執筆中であり投稿準備をしている。(2)では機構解析により反応の遷移状態の情報を得られたほか、MD シミュレーションを行うことでデンドリマーの構造が溶解性に与える効果について議論することができた。また(3)においては、上記計算手法を用いて論文掲載に必要な物性データを集めるとともに、ADMP 計算を行うことでナノベルトの剛直性に対する議論を行うことができた。カチオン状態における構造解析も行えたほか、ナノベルトを用いた包接体合成に関しても包接挙動や CT の有無、ひずみエネルギー計算、分子間相互作用の見積についても、実測とともに計算結果を用いて議論を行うことでより深い議論を行うことができた。

(3)のチオフェンベルトについて、ひずみエネルギーの計算：



(3)の包接体について、構造最適化の結果による包接挙動の解析

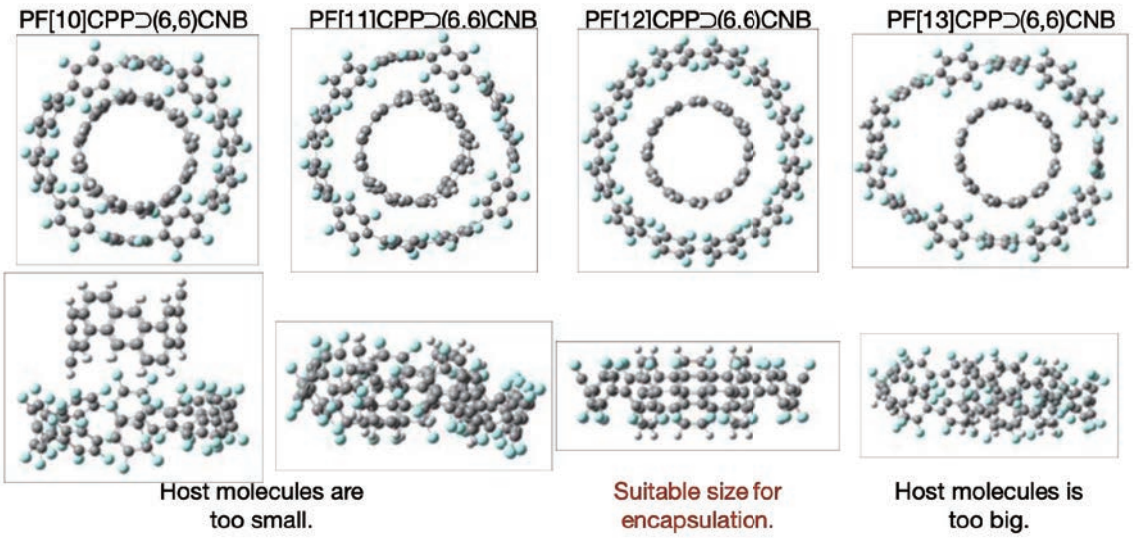


Fig. X. Structural optimization to determine the suitable ring size of PF[*n*]CPP (*n* = 10, 11, 12, 13) for encapsulating (6,6)CNB (calculated by M062X/6-31G(d) level of theory).

(3)の包接体について、構造最適化の結果による軌道間相互作用の解析

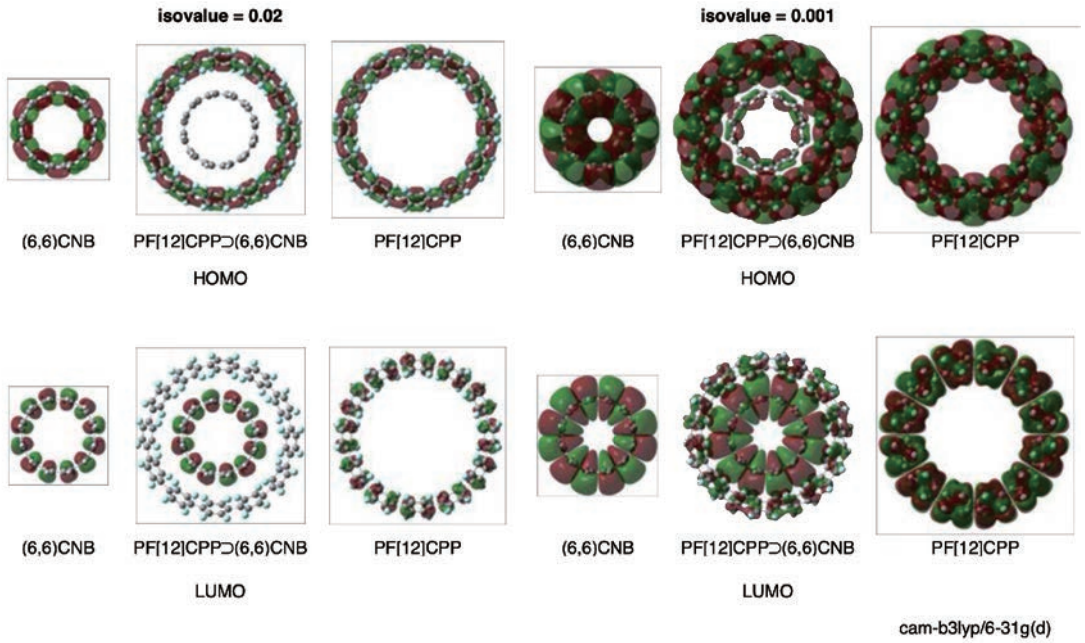


Fig. Y. Frontier molecular orbitals of (6,6)CNB, PF[12]CPP, and PF[12]CPP⊃(6,6)CNB. Isovalue: 0.02 and 0.001 (calculated by cam-B3LYP /6-31G(d) level of theory).

4　発表実績または予定

1. Akiko Yagi
   "Novel molecular nanocarbons synthesized by rational design for modification of arenes"
   KAUST-JST joint symposium for energy evolution, KAUST, Saudi Arabia, 2024/11/17.

2. Akiko Yagi
   "Synthesis and application of novel molecular nanocarbons enabled by rational design for modification of arenes"
   ACS Fall 2024, Denver, USA, 2024/08/20.

3. Akiko Yagi
   "Synthesis and application of novel molecular nanocarbons enabled by rational design for modification of arenes"
The 20th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-20), Toronto, Canada, 2024/08/10.

4. 八木 亜樹子
   "新たな修飾基の設計による機能性分子ナノカーボンの創製と応用"
   日本化学会第 105 春季年会 第 74 回進歩賞受賞講演 2025 年 3 月 29 日

5. 八木 亜樹子
   "ナノリング・ナノベルトの機能開拓を指向した合成化学"
   日本化学会第 105 春季年会 第 13 回女性化学者奨励賞受賞講演 2025 年 3 月 26 日

6. 八木 亜樹子
   “こんなマテリアル、作って良いの！？”
   CSJ フェスタ 2024, 2024 年 10 月 23 日

7. 八木 亜樹子
   “合成困難・難溶性の克服への挑戦”
   有機合成化学協会関西支部夏期セミナー 2024 年 9 月 3 日

8. 八木 亜樹子
   “未踏炭素骨格の構築法開発と機能開拓”
   第 58 回有機反応若手の会 2024 年 6 月 19 日

9. Miyuka Ogawa, Takaku Yoshihara, Hiroki Shudo, Yoshifumi Toyama, Tran Bach Chi, Hideto Ito, Kenichiro Itami, Akiko Yagi
   “Synthesis and Properties of Adamantane-Annulated Arenes”
   ISNA-20, P-148, Toronto Metropolitan University, Canada, 2024/08/13 (Poster)

10. Hideya Kono, Nobushige Kai, Konstantin Günther, Yuanming Li, Kazuma Amaike, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
    “Synthesis and properties of methylene-bridged nanobelts”
    ISNA-20, P-098, Toronto Metropolitan University, Canada, 2024/08/13 (Poster)

11. Tomoki Kato, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
    “Magic methyl effects on cycloparaphenylenes”
    ISNA-20, P-089, Toronto Metropolitan University, Canada, 2024/08/12 (Poster)

12. Daiki Imoto, Till Drennhaus, Hiroki Shudo, Dirk Leifert, Armido Studer, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
    “Synthesis and properties of azine-containing carbon nanorings”
    ISNA-20, P-076, Toronto Metropolitan University, Canada, 2024/08/13 (Poster)

13. 荒地祐里、井本大貴、八木亜樹子、前川健久、伊丹健一郎
    「新規環状アントラセン四量体の合成研究」日本化学会第 105 年会、[PB]-1pm-21、 関西大学千里山キャンパス、 大阪、2025 年 3 月 26 日(ポスター)

14. 勝賀野 寛斗, 伊丹 健一郎, 八木 亜樹子
    「アダマンタン縮環ターチオフェンの合成と性質」
    日本化学会第 105 春季年会, F2201-1vn-04, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 26 日（口頭）

15. 奥村翼、井本大貴、八木亜樹子、前川健久、伊丹健一郎
「[12]イソコラレン：新奇多重置換ナノベルトの合成と性質」日本化学会第 105 年会、[F]-2pm-15、 関西大学千里山キャンパス、 大阪、2025 年 3 月 27 日(口頭)

16. 中込 智也、藤木 秀成、天池 一真、伊丹 健一郎、八木 亜樹子
「デンドリマー担持による主鎖無修飾ポリチオフェンの合成とその溶解性に対する考察」日本化学会第 105 春季年会, [F]2205-2pm-11, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 27 日（口頭）

17. Tran Chi Bach, Toyama Yoshifumi, Kenichiro Itami, Yagi Akiko
“Synthesis and properties of Adamantane-Annulated Oligoparaphenylenes”
CSJ annual meeting 105th, F2201-2pm-12, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 27 日（口頭）

18. 加藤智紀, 八木 亜樹子,伊丹 健一郎
「多重メチル化シクロパラフェニレンの合成と性質」
日本化学会第 105 春季年会, F2201-2pm-14, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 27 日（口頭）

19. 井本大貴, 河野英也, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「ナノベルトをゲスト分子として用いたホスト–ゲスト錯体の合成」
日本化学会第 105 春季年会, F2201-2pm-13, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 27 日（口頭）

20. 堀川 友心・遠山 祥史・井本 大貴・伊藤 英人・八木 亜樹子
「アダマンタン縮環アレーンの部分水素化による新奇分子群の合成」
日本化学会第 105 春季年会, F2201-1vn-03, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 26 日（口頭）

21. 遠山 祥史、中村 拓夢、森中 悠太、小野 洋平、八木 亜樹子、伊丹 健一郎、伊藤 英人
「メカノケミカル水素化による周辺水素化ナノグラフェンの合成と性質」
日本化学会第 105 春季年会、[F]2201-1vn-02、 関西大学千里山キャンパス、 2025 年 3 月 26 日(口頭)

22. 小川 実侑香, 伊丹 健一郎, 八木 亜樹子
「多重アダマンタン縮環構造をもつπ拡張アレーンの合成」
日本化学会第 105 春季年会, F2201-1vn-05, 関西大学 千里山キャンパス, 大阪, 2025 年 03 月 26 日（口頭）

23. 加藤智紀, 井本大貴, 八木亜樹子, 伊丹健一郎
“Properties of multiply methylated cycloparaphenylene and its transformation”
GTR 成果報告会, C-105, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2025 年 01 月 15 日（ポスター）

24. Daiki Imoto, Till Drennhaus, Hiroki Shudo, Armido Studer, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
"Synthesis and properties of azine-containing carbon nanorings"
GTR 成果報告会, C-205, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2024 年 01 月 12 日（ポスター）

25. 中込智也, 藤木秀成, 天池一真, 伊丹健一郎, 八木亜樹子
"Synthesis and Solubility of Highly Soluble Polythiophenes"
GTR 成果報告会, P-308, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2025 年 01 月 15 日（ポスター）

26. 勝賀野寛斗, 小川実侑香, 井本大貴, 伊丹健一郎, 八木亜樹子
"Synthesis and Properties of Adamantane-Annulated Terthiophene"
2024 年度 GTR 成果報告会, C-411, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2025 年 01 月 15 日（ポスター）

27. 小川 実侑香, 吉原 空駆, 伊丹 健一郎, 八木 亜樹子
"Synthesis and Properties of Adamantane-Annulated Molecular Nanographenes"
第 40 回有機合成化学セミナー, P-38, アートホテル新潟駅前, 新潟, 2024 年 09 月 18 日（ポスター）

28. 遠山祥史、中村拓夢、森中悠太、小野洋平、八木亜樹子、伊丹健一郎、伊藤英人
「メカノケミカル芳香環水素化法の開発と水素化多感芳香族化合物の合成」
第 34 回基礎有機化学討論会, 2P151, 札幌コンベンションセンター, 北海道, 2024 年 09 月 12 日（ポスター）

29. 勝賀野寛斗, 小川 実侑香, 井本大貴, 伊丹 健一郎, 八木亜樹子
"アダマンタン縮環ターチオフェンの合成と性質"
第 34 回基礎有機化学討論会, 2P127, 札幌コンベンションセンター, 北海道, 2024 年 09 月 12 日（ポスター）

30. 河野英也, 甲斐恒成, 井本大貴, 八木亜樹子, 伊丹健一郎
"メチレン架橋シクロパラフェニレンの合成と性質"
第 34 回基礎有機化学討論会, 1C05, 札幌コンベンションセンター, 北海道, 2024 年 09 月 11 日（口頭）

5　出版実績または予定

★1. Thiophene-fused aromatic belts

Hiroki Shudo, Phillip Wiesener, Elena Kolodzeiski, Kiichi Mizukami, Harry Mönig*, Saeed Amirjalayer*, Hirotoshi Sakamoto, Henning Klaasen, Bart Jan Ravoo, Nobuo Kimizuka*, **Akiko Yagi***, Kenichiro Itami*

Nature Commun. **2025**, *16,* 1074.

★2. Synthesis and size-dependent properties of multiple sizes of chlorinated fluorocycloparaphenylenes

Daiki Imoto, Hiroki Shudo, Kiichi Mizukami, Nobuo Kimizuka*, **Akiko Yagi***, Kenichiro Itami*

Chem. Commun. **2024**, *60*, 12585–12588.

★3. A double-walled noncovalent carbon nanotube by columnar packing of nanotube fragments

Daiki Imoto, Hiroki Shudo, **Akiko Yagi***, Kenichiro Itami*

Angew. Chem., Int. Ed. **2024**, e202413828.

★4. Water-soluble aromatic nanobelt with unique cellular internalization

Konstantin Günther, Hideya Kono, Hiroki Shudo, Reika Isoda, Masayoshi Nakamura, **Akiko Yagi***, Kazuma Amaike*, Kenichiro itami*

Angew. Chem., Int. Ed. **2024**, e202414645.

新規触媒反応の理論的機構解明及び反応予測

Theoretical Mechanistic Investigations and Reaction Predictions of Novel Catalytic 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

構造最適化は 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 分散力補正を導入した。基底関数は def2-SVP を用いた。これらの計算においては、溶媒効果として SMD 溶媒和モデルを用いた。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、混成汎関数（B3LYP）を用いて一点計算を行った。基底関数は def2-TZVPP 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。

酸化的付加の遷移状態に関連する活性化障壁についての定量解析は、活性化ひずみモデル（ASM）を用いた。このモデルでは、電子エネルギーΔE を、反応物それぞれの平衡構造から遷移状態構造へと変形する際に生じるひずみエネルギー（$\Delta E_{\mathrm{strain}}$）と、これらの変形した反応物間の相互作用エネルギー（ΔE_{int}）に分解する[式 1]。

$$\Delta E = \Delta E_{\mathrm{strain}} + \Delta E_{\mathrm{int}} \tag{1}$$

変形した反応物間の相互作用エネルギー（ΔE_{int}）は、Kohn‐Sham 分子軌道理論（KS-MO）および標準的なエネルギー分解解析（EDA）を組み合わせることで、ADF プログラムによってさらに詳細に解析した[式 2]。EDA 計算は、B3LYP 汎関数と TZ2P 基底関数を用いた。分散相互作用は、Grimme の DFT-D3 補正を用いた。スカラー相対論効果を取り入れるために、zeroth-order regular approximation（ZORA）法を使用した。

$$\Delta E_{\mathrm{int}} = \Delta V_{\mathrm{elstat}} + \Delta E_{\mathrm{Pauli}} + \Delta E_{\mathrm{oi}} + \Delta E_{\mathrm{disp}} \tag{2}$$

3　研究成果

本研究では、共同研究者が開発したニッケル触媒存在下での気体のアルカンを用いた臭化アリールの C1-4 アルキル化の反応機構の解明を行った。光励起したタングステン酸ナトリウムによる水素原子引き抜きによって生じたアルキルラジカルが Ni(0)に付加し、Ni(I)-alkyl 種が生成する。その後、律速段階である臭化アリールの酸化的付加が起こる。このとき、活性化エネルギーは Me、Et、^{i}Pr の順で下がることが分かった。その後、アルキルラジカルの再結合の後、還元的脱離によって目的生成物が得られる。

この時、律速段階におけるアルキル基による反応性の違いが見られたため、ASM と EDA を用いてさらなる解析を行った。その結果、活性化エネルギーは相互作用による効果が、特に静電相互作用と軌道相互作用の二つによって傾向が変わることを見出した。かさ高いアルキル基はより高い電子供与性を持っていることによってニッケルを安定化し、さらに Ni(I)-alkyl 種の HOMO のエネルギー順位が高くなることによって、臭化アリールの LUMO との軌道相互作用が強くなる。これらに加えて、位置選択性に関する知見も理論的な解析によって解明された。

4　発表実績または予定

無し

5　出版実績または予定

★ Pulcinella, A.; Tiwari, P. C.; Luridiana, A.; Yamazaki, K.; Mazzarella, D.; Saddhoe, A.; Alfano, A. I.; Tiekink, E. H.; Hamlin, T. A.; Noël, T. C1-4 Alkylation of Aryl Bromides with Light Alkanes enabled by Metallaphotocatalysis in Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *64*, e202413846.

★ Yu, L.; Ogawa, H.; Li, S.; Cheung, T. L.; Liu, W.; Yan, D.; Matsyda, Y.; Kobayashi, Y.; Guo, Z.; Ikeda, K.; Hamlin, T. A.; Yamazaki, K.; Qian, P.-Y.; Nakamura, H. Concise Synthesis of Cyctetryptomycin A and B Enabled by Zr-catalyzed Dimerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *64*, e202414295.

★ Takayanagi, H.; Oku, N.; Yamazaki, K.; Miura, T. Synthesis of α-Boryl-α-Substituted Allylboronates from Propyne. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 10108-10113.

★ John, M. E.; Nutt, M. J.; Offer, J. E.; Duczynski, J. A.; Yamazaki, K.; Miura, T.; Moggach, S. A.; Koutsantonis, G. A.; Dorta, R.; Stewart, S. G. Efficient Nickel Precatalysts for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Arylboronic Acids Under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202504108.

新規分子のキロプティカル特性の理論計算および MD 計算を用いた高分子の物性予測

○石割　文崇、室谷　一晴、上村　亮介、川西　知樹、小林　泰、田所　聖梧、棚橋　寛将、角　亮佑、坂上　大地、田邊　千嘉斗、藤井　光政、村山　彰祐（大阪大学）

1　研究目的

当研究グループでは、円偏光発光などの不斉機能を示す新規なキラル有機電子材料の開発に取り組んでいる。本年度の主な成果報告事項としては、不斉誘起スピン選択性（Chirality-Induced Spin Selectivity: CISS）特性を示す導電性ポリマーの開発に取り組んだ。

2　研究方法、計算方法

今回我々は、側鎖ではなく、電導パスとなるπ共役系自体がキラリティーを有するポリマーを合成することにした。その際、当研究グループで開発を進めており、超セラミックス研究にも活用した二面性キラル分子モチーフをキラルなπ-コアとして利用することにした。二面性キラル分子モチーフは、複数の sp^3 炭素によりブリッジされた縮環π共役系を持ち、sp^3 炭素の上下に異なる置換基を導入することで、その sp^3 炭素原子が不斉中心となり、二面性とキラリティーが付与される。これまでに、この分子の二面性に着目し、ペロブスカイト太陽電池の表面パッシベーションに用いてきた。今回はこの分子モチーフのキラリティーに着目し、片方のエナンチオマーを単離してπ共役系ポリマーに導入することにした。今回は、高い電荷輸送特性を示すインダセノジチオフェン（IDT）を二面化した「二面性キラル IDT 骨格」を含むキラルなπ共役系ポリマー（poly-IDT）を、IDT 合成でよく用いられる合成中間体のジケトン **3** から、光学分割を含む多段階の有機反応を行い合成した（Fig. 1a）。得られたキラルモノマーの絶対構造は、B3LYP/6-311G(d,p) レベルの TD-DFT 計算で算出した CD スペクトルにより決定した（Fig. 1b）。

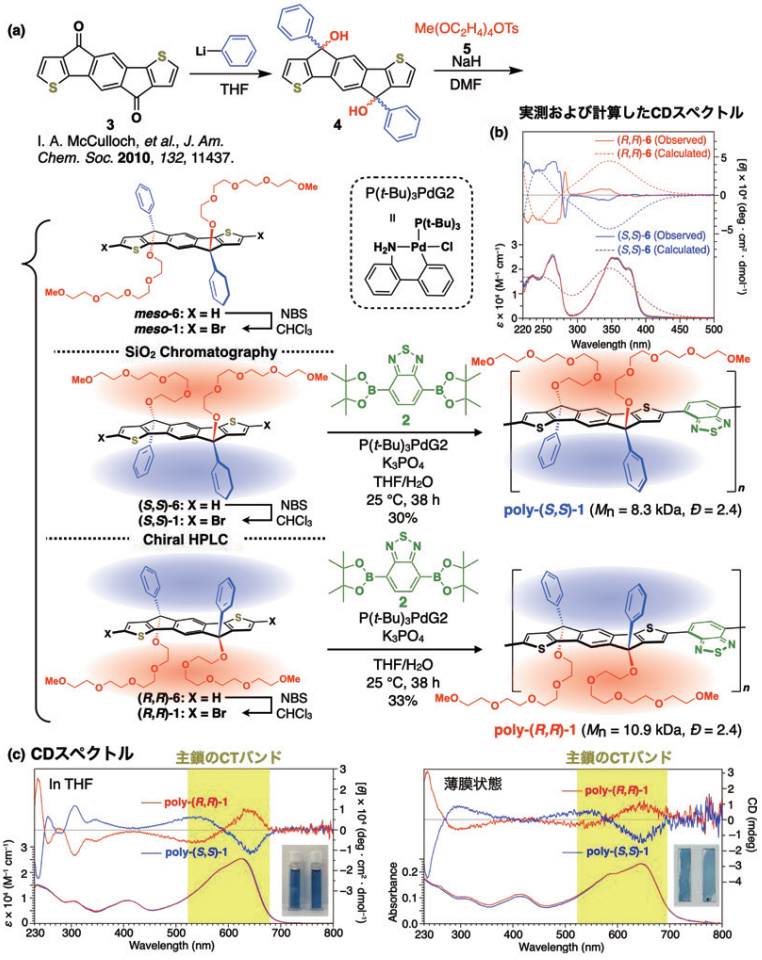


Fig. 1. Synthesis of chiral poly-IDT.

得られた poly-(*S,S*)-1、poly-(*R,R*)-1 は、長波長側の吸収領域に円二色性吸収を示し、主鎖全体が光学活性であることが示唆された。クロロベンゼン溶液からのスピンコート薄膜においても溶液中と同様の円二色性吸収（CD）スペクトルが確認され、薄膜状態でもランダムに集合したガラス状態になっていると考えられる（Fig. 1c）。他の DSC 測定や斜入射 XRD 測定においても非晶状態が示唆されている。この poly-(*S,S*)-1、poly-(*R,R*)-1 を高配向グラファイト（HOPG）基板上にスピンコートし、スピン偏極電導度測定に用いた。電導度測定に先立ち、AFM により膜厚測定と表面観察（Fig. 2a）

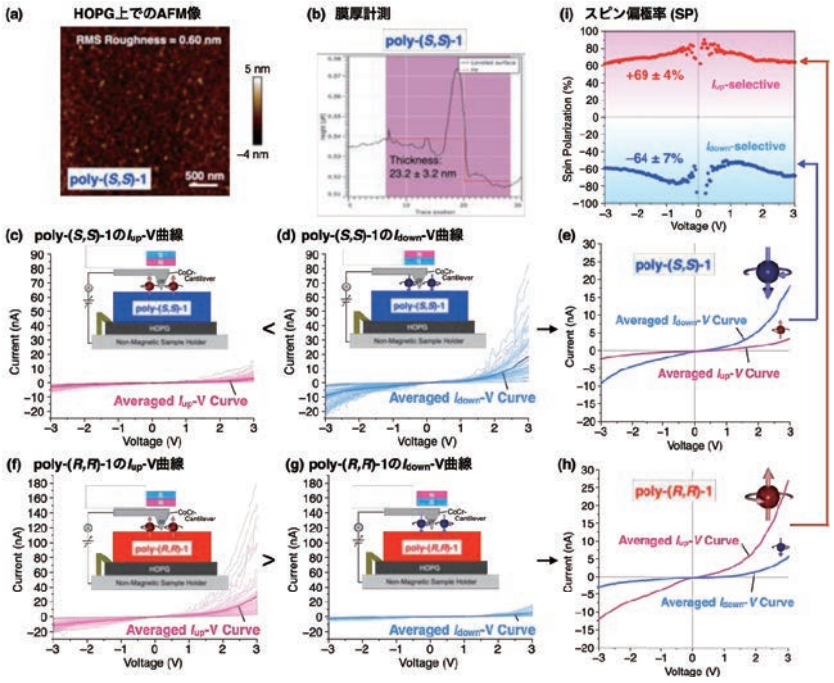


Fig. 2. Measurement of CISS properties of chiral poly-IDT.

を行うと、膜厚はいずれも 24 nm 程度（Fig. 2b）であり、表面の根平均二乗荒さが 0.6 nm ほどの非常に平坦な膜が得られたことがわかった。次に、CISS 評価装置により、スピン偏極電導度測定を行った。CoCr カンチレバーの上の磁石の N 極を下向きにした際（Fig. 2c,f）には上向きスピン偏極電流に対する電導度が、S 極を下向きにした際（Fig. 2d,g）には下向きスピン偏極電流に対する電導度が測定できる。基板上の離れた場所を 6 箇所で 10 回程度づつ測定することで、それぞれの向きの約 60 本の *I-V* 曲線が得られる。これらを平均した値（Fig. 2e,f）をスピン偏極率（Fig. 2i）の計算に用いる。Fig. 2e,f を見ると、poly-(*S,S*)-1 は下向きスピン偏極電流で、poly-(*R,R*)-1 は上向きスピン偏極電流で高い電流値を示し、ポリマーのキラリティーの反転に基づき好みのスピン偏極電流の極性が反転しており、CISS 効果が確認できたといえる。そのスピン編曲率を計算すると、±3V の範囲において平均で約 70%程度の高い値となった（Fig. 2i）。これは、既存のキラルπ共役系ポリマーの中でも最高値であった。この要因としては本ポリマーの良好な成膜性に加え、導電性を担う IDT 骨格に不斉中心が直結しているためと考えている。

3　発表実績または予定

★ 1. 分子研研究会「キラリティが関連する動的現象」 岡崎コンファレンスセンター (2025/3/11)
"高度な不斉誘起物性を発現するキラルな二面性物質" ○石割 文崇 (招待講演)

★4. 第 73 回 高分子討論会 (2024 年 9 月 25~27 日), 新潟大学 五十嵐キャンパス
“二面性インンダセノジチオフェンを主鎖に持つキラルなπ共役ポリマーの合成とその不斉誘起スピン選択性" ○李 爽・石割 文崇・佐伯 昭紀 (依頼・口頭発表)（他 2 件）

4　出版実績または予定

★1.S. Li, *F. Ishiwari, S. Zorn, K. Murotani, M. Pylnev, K. Taniguchi, A. Saeki
Chiral bifacial indacenodithiophene-based π-conjugated polymers with chirality-induced spin selectivity. *Chem. Commun*. **2024**, *60*, 10870–10873 (DOI: 10.1039/D4CC03292F).

理論計算を駆使する高難度不斉環化反応を実現可能な新規配位子の開発
Development of novel chiral ligands for challenging asymmetric cyclizations using theoretical calculations

○安井　猛、平子　直洋、山田　啓士、但野　龍、緩鹿　創太、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、当研究室で実施している遷移金属触媒による高難度な不斉環化反応に有効な不斉配位子の開発を目的とする。対象とした反応は主に、①遠隔位 C–H 活性化/環化反応、②分子間環化付加反応、③遠隔位不斉誘導を伴う C–H 官能基化反応、④不斉 C－H シリル化反応、の 4 項目である。いずれも前例のない不斉反応であり、実験化学と計算化学を両輪とするアプローチによって目的の達成を目指した。

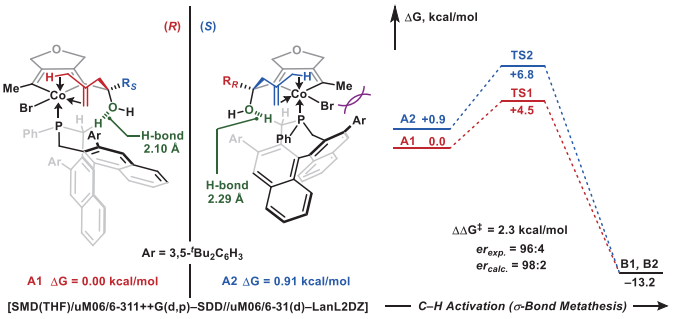
2　研究方法、計算方法

①遠隔位 C–H 活性化/環化反応、②分子間環化付加反応、③遠隔位不斉誘導を伴う C–H 官能基化反応、④不斉 C－H シリル化反応のそれぞれに対して Gaussian16 による DFT 法を用いた構造最適化、振動計算、IRC 計算を試みた。汎関数は B3LYP-D3(BJ)あるいは M06、基底関数系は Pople 系を、遷移金属に関しては LanL2DZ あるいは SDD をそれぞれ割り当てた。

3　研究成果

① コバルト触媒を利用した C–H 結合活性化を伴う不斉環化反応

当研究室では光触媒/コバルト協働触媒を利用した遠隔位 C(sp^3)–H 結合活性化を伴う新規環化反応の開発に成功し、2023 年度に貴所の計算機を用いて反応機構の解明に成功した（Yamada, K.; Koga, N.; Yasui, T.; Yamamoto, Y. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2049–2057.）。この研究結果を踏まえ、今回新たに先行研究とは異なる位置の C(sp^3)–H 結合活性化を伴う環化反応の開発に成功し、不斉点を持つ環状エキソジエンが合成できることを見出した。そこで、貴所の計算機を用いて反応機構を予測し、エナンチオ決定段階を推定することで、不斉反応に有効な配位子の効率的な探索を行った。その結果、ビナフチル構造を母骨格に有するアルキル不斉単座配位子が有効であることを見出した。また、計算化学により不斉発現機構についても調査を行った。その結果、エナンチオ選択性が発現する要因は、中間体であるコバルタシクロペンタジエン錯体と配位子との間の立体反発による不安定化と水素結合による安定化の二つであることが明らかとなった。



② コバルト触媒を利用したアルキンとアルケンの分子間環化付加反応

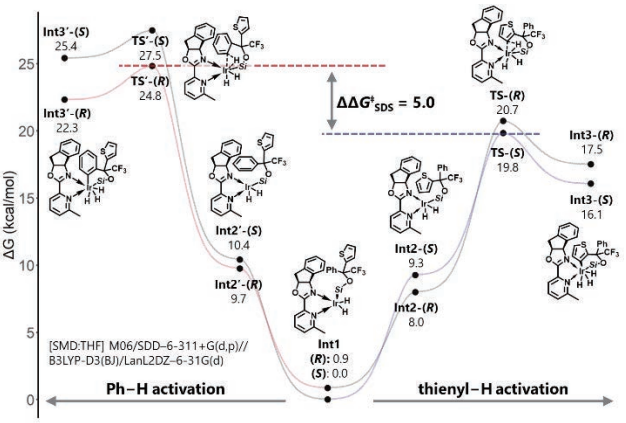
我々は、これまでにロジウムなどのレアメタルでしか達成されていなかったアルキンとアルケンの分子間不斉環化付加反応について、光/コバルト協働触媒が極めて有効であることを見出している。しかし、不斉反応に展開するにあたり、従来レアメタル触媒とともに用いられていたキラル二座ホスフィン配位子が著しい反応性低下のため使用できないことが明らかとなり、これまでと異なるアプローチを迫られた。そこで、貴所の計算機を用いて反応機構を明らかにするとともに、反応性の高い単座配位子をベース

としたキラル単座配位子を新たに設計することを目的に研究に取り組んだ。その結果、最高 99%ee と非常に高い不斉収率を達成する単座配位子を見出すことに成功した。不斉発現機構を検討したところ、シングレット錯体を経る反応経路において、実験で定められた絶対立体配置と矛盾しない不斉発現機構を見出した。しかし、その後の計算により、トリプレット錯体を経る反応経路の方が有利であることが明らかとなったものの、絶対配置を説明できない結果となってしまっている。引き続き、不斉発現機構の調査を実施する。

③ 遠隔位不斉誘導を伴う C–H 官能基化反応

CpRh 錯体触媒を用いる反応を検討した。不斉反応への展開を見据え、まず Cp*Rh 触媒を用いて酸化的 C–H 官能基化反応を検討したところ、予想外にも、これまで必要とされてきた酸化剤が必要ないという事実に気づいた。そこで、予定を変更し、酸化剤フリーの脱水素型クロスカップリングの開発を行った。なぜ、酸化剤が不要なのかを明らかにすべく、実験および計算化学の両面からアプローチした結果、安定な錯体の形成が反応を阻害することを初めて明らかにした。この結果をもとに、これまで酸化剤が用いられてきた反応においても、多くの場合、酸化剤を必要としないことが明らかとなった。

④ ヘテロ芳香環選択的 C–H 結合シリル化反応を駆使した速度論的光学分割



従来、非対称ベンズヒドロールの C–H 結合シリル化/速度論的光学分割は、group 選択性を立体障害によって制御してきた。そのため、片方のアリール基上にかさ高い置換基を必ず必要とし、反応性の低下を招いていた。そこで我々は、ヘテロ芳香環の高い反応性に注目し、アリール(ヘテロアリール)カルビノール（ヘテロベンズヒドロール）を用いた、ヘテロ芳香環選択的な C－H シリル化を駆使した速度論的光学分割を開発した。そこで、貴所の計算機を用い、エナンチオ選択性とグループ選択性の発現するメカニズムを解明した。DFT 計算の結果、エナンチオ選択性は遷移状態における π - π 相互作用の差に起因することが示唆された。グループ選択性は、中間体として生じるメタラサイクルが、ベンゼン環と反応して生じるベンゾイリダサイクルより、ヘテロ芳香環と反応して生じるヘテロアレノメタラサイクルのほうが安定であり、Bell-Evans-Polanyi 原理から遷移状態が低下することを解明した。

4　発表実績または予定

★ 国内学会　口頭発表 4 件

★ 国際学会　ポスター発表 3 件

5　出版実績または予定

★ Keiji Yamada, Ryo Hashiyama, Takeshi Yasui,* Yoshihiko Yamamoto,* *ACS Catal.* **2025**, *15*, 3860-3872.

★ Naohiro Hirako, Izumi Takayanagi, Takeshi Yasui,* Yoshihiko Yamamoto,* *under review.*

★ Ryu Tadano, Takeshi Yasui, Yoshihiko Yamamoto,* *to be submitted.*

分子間振動－分子内振動結合を考慮した 9 次元ポテンシャルモデルの構築とベンゼン－メタン分子錯体の IR-UV 分光

Development of a 9-dimensional inter-intra vibration fully coupled theoretical potential model and IR-UV spectroscopy of benzene-methane vdW complex

○佐々木　徹[1]，中村雅明[1]，宮崎充彦[2]，大島康裕[1]（[1]東京科学大学，[2]お茶の水大学）

1　研究目的

分子間ポテンシャルを解析する手法の確立を目的として，分子間振動-分子内振動結合ポテンシャルモデルを構築し，ベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光実験の実施と理論的解析を行った．

2　研究方法、計算方法

ポテンシャルモデルの定式化

van der Avoird によって定式化された spherical expansion[1]を分子内振動角運動量まで拡張し，Coupled-Stretch-Bend-Internal-rotation (CSBI) モデル[2]に組み込み，拡張 CSBI ポテンシャルを導出した．

量子化学計算

Gaussian 16 を用い，CCSD(T)/aug-cc-pVTZ レベルで 6,080 点の 1 点エネルギー計算を実施した．

パラメータフィッティング

最小二乗法によって標準偏差が 4.4 cm^{-1}の 9 次元ポテンシャルを得た。

振動-回転レベル計算

30 万次元の Hamiltonian 行列を LAPACK ライブラリの DSYEVD を用いて対角化した．

IR 遷移強度

超音速ジェット温度（1 K）を仮定し，遷移モーメント行列要素を評価した．

実験比較（参考）

C_6D_6-CH_4分子錯体の IR-UV 2 重共鳴分光（REMPI プローブ）で核スピン異性体ごとのスペクトルを取得し，計算結果と比較した．

3　研究成果

このモデルの大きな特徴はポテンシャル全体からカップリング部分のみを抽出し，分子配向を引数として解析を可能とする点である．図 1 にメタンの分子内振動と分子間振動の間のカップリングを表す特徴的な断面を示す．ベンゼンに最近接するメタンの H 原子が，ベンゼンから離れるように分子内振動変位することで安定化する．メタンとベンゼンの分子間振動変位と連動したこの振舞いがベンゼン-メタン系における分子内振動-分子間振動カップリングである．

図 2 にベンゼン–メタン分子錯体のメタン反対称伸縮振動領域を測定した IR-UV 2 重共鳴スペクトルを示す．メタンの内部回転状態が異なる 3 つのスペクトルを分離して測定した．メタン単量体では単純だったスペクトル形状がベンゼンとの相互作用によって複雑に分裂した．さらに，メタンの分子振動を考慮することによってスペクトル形状が変化することが分かる．分子内振動と分子間振動を考慮したスペクトルは実験結果と 2 cm^{-1} の範囲で整合した．この一致は分子内-分子間振動カップリングまで考慮して初めて得られるものであり，ベンゼン-メタン系における CH/π 相互作用について，メタンの非剛直性まで取り込んで定量的に評価できたことを示している．

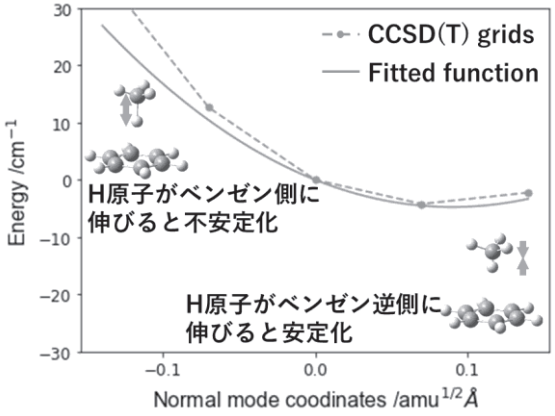


図１．ベンゼン-メタン系におけるメタンの反対称伸縮振動モードに対するカップリングエネルギーの変化

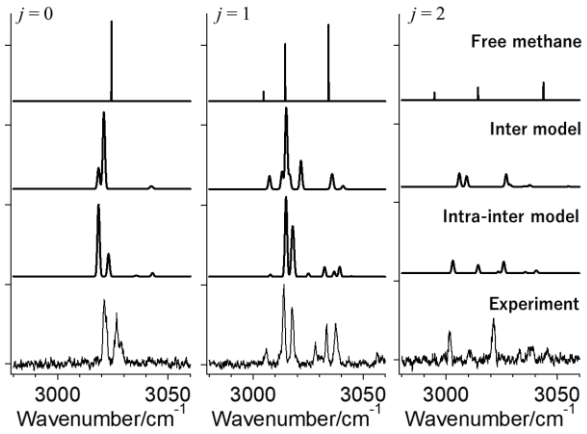


図２．理論から予測された IR スペクトル（１段目: メタン単量体、２段目: 剛体分子による分子間振動のみの系、３段目: メタンの分子振動まで考慮した系）とベンゼン-メタン分子錯体の分光実験によって測定された IR スペクトル（４段目）

4　発表実績または予定

- ★佐々木徹，中村雅明，宮崎充彦，大島康裕，「分子内振動-分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」，第 26 回理論化学討論会，2024 年 5 月，口頭発表，**優秀ポスター賞 (Chem. Lett.支援)**
- ★Toru Sasaki, Masaaki Nakamura, Mitsuhiko Miyazaki, Yasuhiro Ohshima, “Development of a model potential for coupled intra- and intermolecular vibration and IR-UV spectroscopy of the benzene-methane complex”, The General Meeting of T²CoMSA and 2024 Student Conference, 2024 年 8 月，口頭発表, **Best Oral Award**
- ★佐々木徹，中村雅明，宮崎充彦，大島康裕，「分子内振動-分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」，第 79 回日本物理学会年次大会，2024 年 9 月，口頭発表，**日本物理学会学生優秀発表賞**
- ★佐々木徹，中村雅明，宮崎充彦，大島康裕，「分子内振動-分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光」，第 18 回分子科学討論会，2024 年 9 月，口頭発表，**分子科学会優秀講演賞**
- ★佐々木徹，中村雅明，宮崎充彦，大島康裕，「ベンゼン-メタン分子錯体の IR-UV 分光と分子内振動-分子間振動結合ポテンシャルモデルによる解析」，第 24 回分子分光研究会，2024 年 12 月，口頭発表
- ★佐々木徹，「多重極子展開による分子間ポテンシャル決定へのアプローチ」，先端レーザー分光部会 第 18 回先端的レーザー分光の若手シンポジウム，2024 年 12 月，口頭発表

5　出版実績または予定

佐々木徹，中村雅明，宮崎充彦，大島康裕，「分子内振動–分子間振動結合ポテンシャルモデルの構築とベンゼン–メタン分子錯体の IR-UV 分光」，理論化学会誌 フロンティア 6 (4)，154-156、2024 年 10 月

参考文献

[1] Ad van der Avoird *et al.*, *Chem. Rev.*, **94**, 1931 (1994).　[2] 佐々木ら，第 16 回分子科学討論会，1P010 (2022).

ポリマー破壊の分子動力学シミュレーション

Molecular Dynamics Simulation on Fracture of Polymer

○岩下　航（大阪大学)、吉井　究、小井手　祐介（名古屋大学)

1　研究目的

材料の破壊現象は、工学製品の安全設計や地震現象など様々な分野の課題に関連する重要なテーマである。特に近年、ポリマー材料の破壊におけるき裂の伝播に注目が集まっている。従来の線形破壊力学では、き裂の伝搬速度が材料の弾性波速度を超えないとされているが、ポリマーを用いた実験によって弾性波速度を超えるき裂の伝播が確認されている。また、粘弾性体における摩擦界面の局所的な滑りの伝播について、破壊力学を用いて摩擦現象を理解しようという取り組みも行われている。このように、粘弾性体の広い意味での破壊現象が注目されている。これらの現象は、マクロ系の数値シミュレーションによって、材料の非線形性や粘弾性が重要な要素になることが示されている。

しかしながら、分子動力学シミュレーションで得られるミクロ系の法則とマクロ系の非線形性や粘弾性は定量的に結びつけられていない。実際、現状のマクロ系のシミュレーションでは、材料の非線形性の導入に確定的な根拠がなく、ミクロ系との関係はブラックボックス化している。それらの課題を解消するために、ポリマーのメソスケールのふるまいを解明し、ミクロ系の現象に基づいたマクロな連続体力学を駆使してポリマーを記述する必要がある。

本研究の最終的な目標は、ポリマーの破壊の大規模な分子動力学シミュレーションを行い、そこで得られたメソスケールの特性をマクロのシミュレーションに反映させることである。今回は、直接的にその目標の達成には至らなかったが、主にマクロな粘弾性体の摩擦界面の破壊、ミクロなひも状ミセルの分裂について成果が得られた。今後、それらのピースを組み合わせてマルチスケールな破壊の問題に取り組んでいく。

2　研究方法、計算方法

粘弾性体の摩擦界面の破壊の有限要素法シミュレーション

有限要素法（FEM）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とうねりを持つ粘弾性ブロックの滑り運動を調べた。本解析は、8 節点アイソパラメトリック六面体要素を用いて、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、約 50 時間を要する。

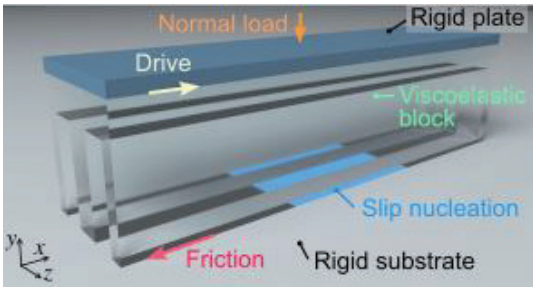


図 1. 摩擦面に溝とうねりを持つ粘弾性ブロックの滑り

ひも状ミセル溶液の粗視化分子シミュレーション

粗視化分子動力学法の 1 種である散逸粒子動力学法（DPD）を用いて、一軸伸長流下の界面活性剤ひも状ミセル溶液の分子シミュレーションを行った（図 2)。系内の総粒子数は 648,000 である。シミュレーションボックスを領域分割し、MPI による並列計算を駆使することでシミュレーションの高速化を図った。初期に、界面活性剤と水をランダムに配置した。十分な時間平衡計算を行い、ひも状ミセルが形成された後に、定常伸長流を印加し、伸長変形下におけるひも状ミセルの分裂特性を調べた。

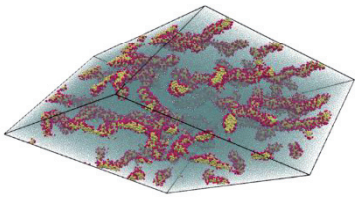


図 2. 伸長流下のひも状ミセル溶液のスナップショット

3　研究成果

粘弾性体の摩擦界面の破壊と摩擦抵抗

摩擦面にうねりを持つため、摩擦面での圧力分布は非一様になる。それによって、ブロックをせん断させたときに局所滑りが発生し、それが伝搬する挙動が見られる。そして、局所滑りの面積がある臨界値に達したときに不安定化し、系全体が勢いよく滑ることが分かった。この滑りの挙動は、うねりや溝の形状で変化し、それがマクロな摩擦抵抗も変化させることが分かった。うねりが圧力分布の一様性に影響を与えない程度に小さい場合、局所滑りが起こりにくくなり、摩擦抵抗が増加するが、うねりが圧力分布を非一様にさせる程度に大きく、溝が大きい場合には、局所滑りが起こりやすく、臨界に達しやすくなるため、摩擦抵抗が減少することが明らかになった。

今回の FEM シミュレーションでの境界条件は、これまでの実験的な法則から仮定して与えたものであり、実験結果と一致させるためには綿密にパラメータの調整が必要である。今後はミクロなシミュレーションも組み合わせ、実験との調整なしにシミュレーションのみで予測可能な手法を確立する。

伸長変形によるひも状ミセルの分裂

界面活性剤は、ある条件下では、自己組織化によってポリマーと同様に細長く伸びた構造を有するひも状ミセルを形成する。ミセルの形成は分子間相互作用に基づくため、可逆的に分裂と結合を繰り返し、過渡的な網目の組み替えが可能である。本研究では、過渡的網目の破壊現象の解明に向けた第一歩として、その構成要素であるひも状ミセルの伸長変形下での分裂特性を調査した。系統的に伸長速度を変化させて DPD シミュレーションを行った結果、ある伸長速度を超えると、ひも状ミセルの分裂が促進されることがわかった。さらに、その分裂促進の程度は、先行研究で方向されたせん断流に比べて顕著であることを明らかにした。また、詳細な解析により、これらの個々のミセルの分裂特性と巨視的な粘弾性との関係を統一的に説明する指針も得られた。

過渡的網目の構成要素であるひも状ミセルの分裂特性が明らかとなったので、今後は、界面活性剤の濃度を増加させ、ネットワークの引張変形をシミュレートする。本研究の知見を基軸に、過渡的網目のマクロな破壊特性とミクロな会合特性の関係を明らかにする。

4　発表実績または予定

① 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, Poster, Tokyo, Japan, 2024 年 5 月.

② ★ 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, Oral, Daegu, Republic of Korea, 2024 年 8 月，生産技術振興協会海外論文発表奨励賞.

③ W. Iwashita & M. Otsuki, Dependence of hysteresis friction in viscoelastic material on velocity and viscosity, The 4th Malaysian International Tribology Conference, Oral, Kota Kinabalu, Malaysia, 2024 年 9 月.

④ W. Iwashita & M. Otsuki, Behavior of friction and deformation for viscoelastic objects at sliding velocity around elastic wave velocity, Soft and Liquid Matter Physics: Past, Present, and Future, Poster, Tokyo, Japan, 2025 年 3 月.

⑤ ★ 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，口頭，東京，2024 年 5 月.

⑥ 岩下航，マクロな系での前駆滑りと静止摩擦の理論，摩擦学の新展開：アモントン－クーロン則を超えて，口頭，京都，2024 年 9 月.

⑦ 岩下航，D.S. Kammer，うねりと溝のある物体の滑りの核形成と静止摩擦係数，日本物理学会第 79 回年次大会，口頭，札幌，2024 年 9 月.

⑧ 岩下航，大槻道夫，超音速滑りでのヒステリシス摩擦，トライボロジー会議 2024 秋 名護，口頭，名護，2024 年 10 月.

⑨ 岩下航，大槻道夫，弾性波速度を超える滑り速度での粘弾性体の変形と摩擦，第 12 回ソフトマター研究会，ポスター，大阪，2024 年 12 月.

⑩ 岩下航，大槻道夫，弾性波速度付近の滑り速度に対する粘弾性体の摩擦抵抗の劇的な変化，日本物理学会 2025 年春季大会，口頭，オンライン，2025 年 3 月，日本物理学会学生優秀発表賞.

⑪ Y. Koide, Recombination statistics of wormlike micelles, The 26th International Congress of Theoretical and Applied Mechanics, Oral, Daegu, Republic of Korea, 2024 年 8 月.

⑫ Y. Koide, T. Ishida, T. Uneyama, and Y. Masubuchi, Nonmonotonic concentration dependence of the self-diffusion coefficient of surfactants in micellar solutions, Soft and Liquid Matter Physics: Past, Present, and Future, Tokyo, Poster, Tokyo, Japan, 2025 年 3 月.

⑬ 小井手祐介，界面活性剤水溶液におけるひも状ミセルの結合時間の統計則，日本物理学会 2025 年春季大会，口頭，オンライン，2025 年 3 月.

⑭ 小井手祐介，石田崇人，畝山多加志，増渕雄一，界面活性剤水溶液の一軸伸長粘度とミセル構造の関係，第 12 回ソフトマター研究会，ポスター，大阪，2024 年 12 月.

⑮ 小井手祐介，後藤晋，粘弾性流体乱流のラグランジュ統計，第 102 期流体工学部門 講演会，口頭，長岡，2024 年 11 月.

⑯ 小井手祐介，石田崇人，畝山多加志，増渕雄一，散逸粒子動力学法による伸長流中の界面活性剤ミセルのシミュレーション，第 72 回レオロジー討論会，口頭，山形，2024 年 10 月.

⑰ 小井手祐介，後藤晋，渦の階層に基づく乱流中の高分子の伸長機構，日本流体力学会 年会 2024，口頭，仙台，2024 年 9 月.

⑱ 小井手祐介，石田崇人，畝山多加志，増渕雄一，ミセル溶液中における界面活性剤の拡散係数の濃度依存性，日本物理学会 第 79 回年次大会，口頭，札幌，2024 年 9 月.

⑲ 小井手祐介，後藤晋，乱流中の渦の階層から探るラグランジュ速度の周波数スペクトル，第 67 回理論応用力学講演会，口頭，横浜，2024 年 9 月.

⑳ 小井手祐介，後藤晋，一様せん断流における界面活性剤ミセルの分裂機構，日本レオロジー学会第 51 年

会，ポスター，名古屋，2024 年 5 月.

21 F. Nakai, K. Yoshii, "Reducing Segregation in Vibrated Binary-Sized Granular Mixtures by Excessive Small Particle Introduction" Frontiers in Non-equilibrium Physics 2024, Kyoto, Japan, 2024 年 7 月.

22 吉井究，中村壮伸，大槻道夫，応力制御下の粉体系における降伏転移，日本物理学会 2025 年春季大会，オンライン， 2025 年 3 月.

23 仲井文明，畝山多加志，佐々木勇人，吉井究，桂木洋光，粉体の転位滑り，第 12 回ソフトマター研究会，大阪，2024 年 12 月.

24 仲井文明，吉井究，桂木洋光，小粒子過剰導入による加振粉体の粒度偏析の解消，粉体工学会 2024 年度秋季研究発表会，東京，2024 年 11 月.

25 仲井文明，吉井究，桂木洋光，粒径二分散粉体系の小粒子過剰導入による偏析解消，第 72 回レオロジー討論会，山形，2024 年 10 月.

26 大槻道夫，吉井究，引力を持つ粉体のジャミング転移における履歴依存性，日本物理学会 2024 年年次大会，札幌，2024 年 9 月.

27 吉井究，大槻道夫，3 次元流路中の引力を有する粉体の流れ，Dynamics and Design Conference 2024/第 67 回理論応用力学講演会，神奈川大学みなとみらいキャンパス，2024 年 9 月.

28 吉井究，仲井文明，大槻道夫，粉体層中のトレーサー粒子の抵抗則：濡れの影響，粉体工学会 2024 年度 春期研究発表会，姫路，2024 年 5 月.

5 出版実績または予定

① ★ 岩下航, 連続体解析に基づくマクロな系での摩擦の理論, 大阪大学大学院基礎工学研究科　博士論文 (2025).

② W. Iwashita & D.S. Kammer, in preparation.

③ W. Iwashita & M. Otsuki, in preparation.

④ Y. Koide & S. Goto, "Polymer stretching and alignment under the hierarchy of coherent vortices in turbulence", Physical Review Fluids 9, 123303 (2024)

⑤ Y. Koide, T. Ishida, T. Uneyama & Y. Masubuchi, "Nonmonotonic concentration dependence of the self-diffusion coefficient of surfactants in wormlike micellar solutions", The Journal of Chemical Physics 162, 174902 (2025)

⑥ K. Otoguro, K. Yoshii & Y. Sumino “Pattern transition of flow dynamics in a highly water-absorbent granular bed" Phys. Fluids, 36, 063105 (2024).

⑦ F. Nakai & K. Yoshii “Reducing segregation in vibrated binary-sized granular mixtures by excessive small particle introduction" Granul. Matter, 27, 7 (2025) (arXiv:2405.07290).

スマートデザイン、短工程合成、および密度汎関数理論（DFT）および時間依存密度汎関数理論（TDDFT）計算を用いたキラルヘテロ環ナノグラフェンの（キロ）光学挙動の理論的および実験的研究

Smart Design, Short-step Synthesis, and Theoretical and Experimental Study of the (Chiro)Optical Behavior of Chiral Heterocyclic Nanographenes using Density-Functional Theory (DFT) and Time-dependent DFT (TDDFT) Calculations

○Mohamed S. H. Salem, Rubal Sharma, Tin Zar Aye（大阪大学）

1　研究目的

The primary objective of this research is to develop efficient synthetic methods for creating novel heterocyclic nanographenes with high optical features. Using advanced techniques such as electrochemistry, photochemistry, and flow chemistry, we aim to streamline synthesis while enhancing the stability of the resulting nanographenes and desirable optoelectronic behavior. We also integrate Density Functional Theory (DFT) and Time-Dependent DFT (TD-DFT) calculations to predict and design the structural, electronic, and optical properties of these molecules. By leveraging these computational tools, we can preemptively screen promising candidates and minimize synthetic efforts. This includes predicting redox behavior, optical features, and chiroptical responses such as Circularly Polarized Luminescence (CPL). Moreover, we investigate the mechanisms behind the reactions, including studying the electrochemical cascade reactions, photocatalysis, and redox processes in detail, enabling a deeper understanding of the relationship between structure and performance. This research aims to advance the design of hetero-nanographenes with tailored properties for applications in materials science, optoelectronics, and catalysis, providing new insights into their synthesis and behavior.

2　研究方法、計算方法

In this study, Density Functional Theory (DFT) was used to optimize molecular geometries at different levels of theory, incorporating various solvation models for dichloromethane, DMSO, and water. Frequency analysis confirmed the nature of stationary points, with Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) analysis ensuring proper connection between transition states and reactant/product minima. To compare the relative energies of charged and neutral species, energy corrections and solvation models were applied. Spin density distribution calculations were performed to visualize radical intermediates and identify regions involved in single-electron transfer (SET) processes. pKa values and redox potentials were calculated to support the mechanistic study, with Marcus theory used to analyze electron transfer activation energy. Gaussian 16 and Gaussian 9 were used for **DFT** and **TD-DFT** calculations. **Multiwfn**, **ACID**, and **VMD** were employed to calculate and visualize transition dipole moments and aromaticity.

3 研究成果

Our work presented a significant advancement in the field of polycyclic heteroaromatics (PHAs), particularly in the synthesis of hetero[8]circulenes, which had been constrained to only three main types due to synthetic challenges. We introduced the first electrochemical approach to a novel type of hetero[8]circulene, featuring a unique structure of five hexagons and three pentagons. This method leveraged the sustainability and precision of electrochemistry, enabling selective intermolecular and intramolecular couplings under mild conditions, with yields up to 83% and broad functional group tolerance. We also refined the process into a one-pot protocol using commercially available substrates, forming six new bonds in a single step (**Figure 1**).

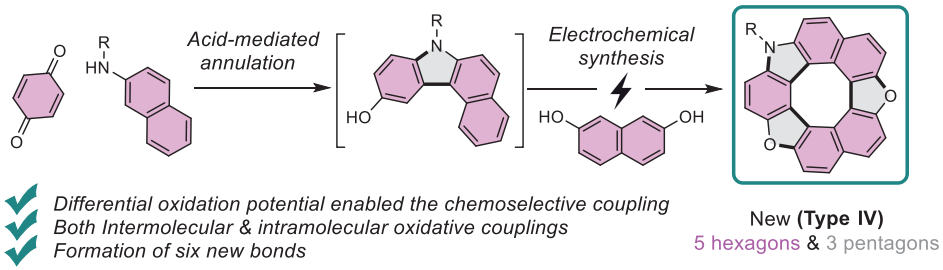


Figure 1. Electrochemical sequential synthesis of Type IV hetero[8]circulene

Inspired by the intriguing properties of this new class of hetero[8]circulenes, we explored their unprecedented application as organophotocatalysts for various C-X bond transformations, achieving up to 97% yields. This work demonstrated that these compounds could efficiently catalyze C-X bond formations, opening new avenues for their use in green chemistry and sustainable catalytic processes.

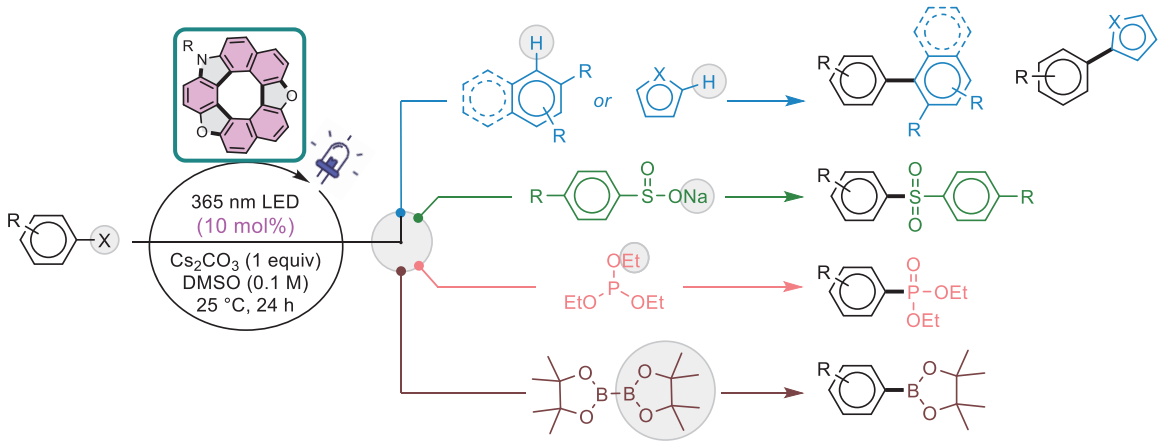


Figure 2. Hetero[8]circulenes as organophotocatalysts for diverse C-X bond formations

Throughout the research, **DFT calculations** played a pivotal role in understanding the **structural**, **electronic**, and **optical properties** of the synthesized compounds. We optimized various molecules using **DFT** to predict their structures and electronic properties, which allowed us to pre-select promising candidates before their synthesis. These calculations helped us assess the **redox behavior** of the molecules, which was crucial for understanding their potential as photocatalysts. Additionally, **TD-DFT calculations** were used to predict the **optical properties** of these molecules,

including absorption and emission characteristics (**Figure 3**). Our **DFT-derived analysis** provided valuable insights into the **electron transfer mechanisms** in photocatalytic reactions, guiding the experimental setup. The computational predictions on electron donation and acceptance were validated by experimental cyclic voltammetry data. These insights were critical for exploring the hetero[8]circulenes as photocatalysts, where we demonstrated their ability to catalyze C-C, C-B, C-S, and C-P bond formations efficiently, with up to 97% yields.

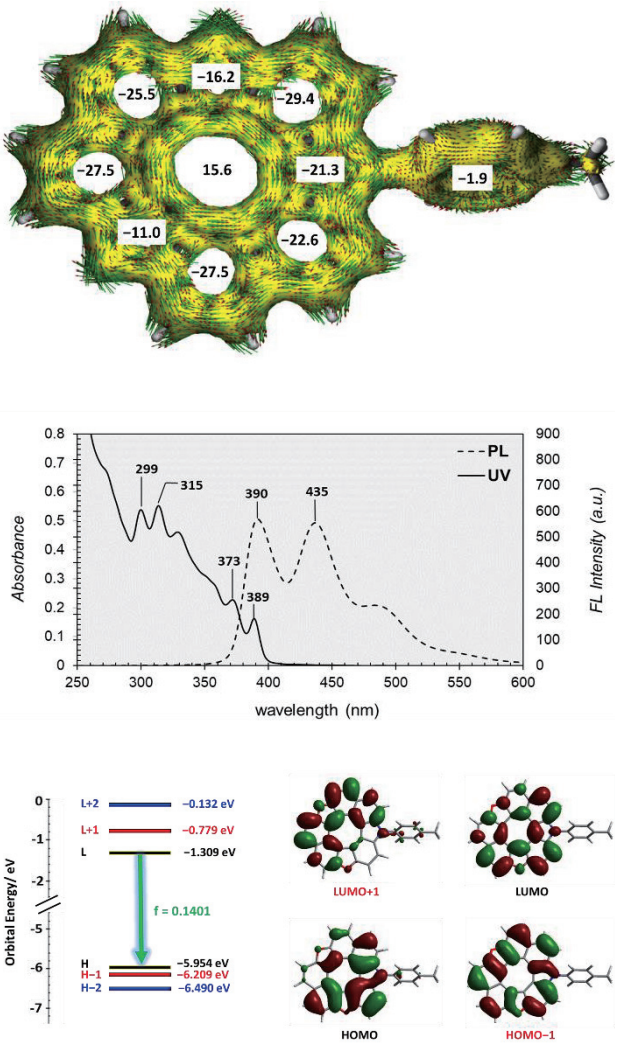


Figure 3. Structural and optical features of oxaza[8]circulenes

We proposed a reaction mechanism for the electrochemical synthesis of the hetero[8]circulenes, supported by **energy profiles**, **spin density distributions**, and **pKa values** calculated using **DFT**. Our calculations identified the most favorable reaction pathways and provided theoretical evidence for the involvement of radical intermediates. A key finding from this mechanistic study was the identification of a direct **electron transfer** pathway that was confirmed through **Marcus theory** and redox potential analysis. The **spin density distribution** helped visualize the key molecular sites involved in the **single-electron transfer (SET)** processes, providing further support for the proposed mechanism (**Figure 4**). The **energy profiles** also indicated the lowest energy pathway for the formation of the desired hetero[8]circulenes, with supporting calculations on the **activation barriers** and **reaction intermediates**.

In summary, we developed a novel, electrochemical method to synthesize hetero[8]circulenes, overcoming the limitations of traditional synthesis methods. By combining computational design with experimental validation, we not only developed a new class of molecules but also explored their potential applications as organophotocatalysts. Our findings represent a significant contribution to synthetic chemistry, providing a scalable and sustainable route for the production of complex polycyclic heteroaromatics with promising applications in **green chemistry**.

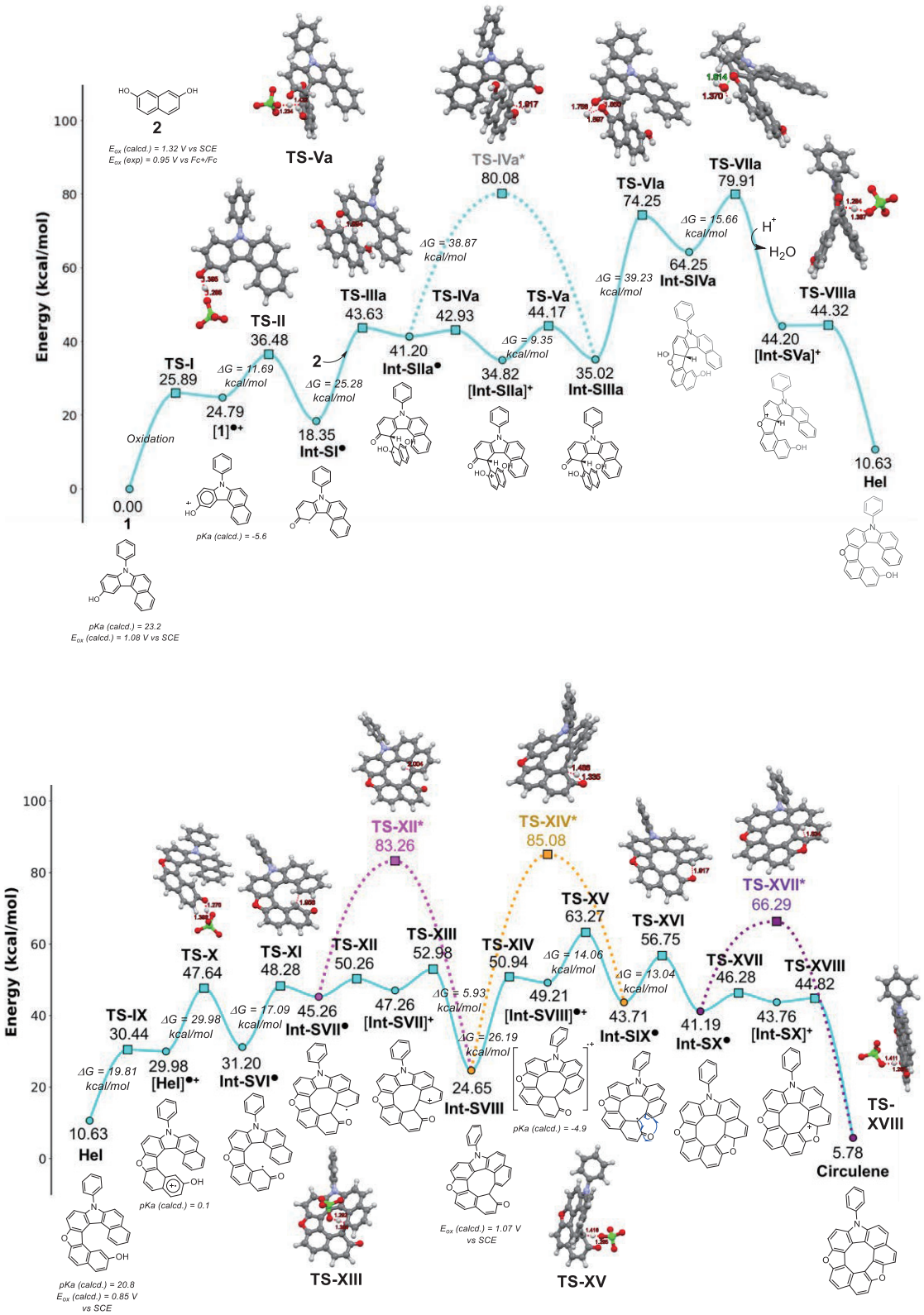


Figure 4. Energy profiles, in kcal/mol, for the sequential electrochemical synthesis of circulenes

4　発表実績または予定

★ 1. Salem, M.S.H.; Gabr, A.S.; Takizawa, S. Electrochemical Synthesis of Hetero[8]circulenes: Versatile

Photocatalysts for C–X Bond Formation. 7th Workshop on Radical and Electron Transfer Reactions (RETR-7), June 5–7, 2025 (Oral).

★ 2. Salem, M.S.H.; Sugizaki, A.; Araki, Y.; Sasai, H.; Takizawa, S. Enantioselective Synthesis of a Triply-Twisted Möbius Aromatic Molecule via Chiral Vanadium Catalysis. 22nd International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Kyoto, Japan, September 1–5, 2025 (Poster).

3. Salem, M.S.H.; Karuppasamy, M.; Dubois, C.; Takamura, Y.; Kitajima, A.; Kawai, T.; Takizawa, S. Light-induced Autoxidation of Aldehydes: Mechanistic Insights and Applications. JACI (Japan Association for Chemical Innovation), July 15–16, 2025 (Poster).

★ 4. Salem, M.S.H.; Khalid, M.I.; Gabr, A.S.; Sharma, R.; Takizawa, S. Electrochemical Cascade Synthesis of Hetero[7]Helicenes, Hetero[7]Dehydrohelicenes, and Hetero[8]Circulenes: Exploring Optoelectronic Properties and Photocatalytic Applications. Pacifichem 2025, December 15–20, 2025 (Oral).

5. Salem, M.S.H.; Dubois, C.; Karuppasamy, M.; Takamura, Y.; Kitajima, A.; Kawai, T.; Kirihara, M.; Takizawa, S. Light-induced Autoxidation of Aldehydes to Peracids and Carboxylic Acids: Mechanistic Insights and Applications. ACS Spring Meeting 2025, March 23–27, 2025 (Oral).

5　出版実績または予定

★ 1. Sabri, A.S.; **Salem, M.S.H.***; Khalid, I.M.; Takahashi, R.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Takizawa, S. Electrochemical Cascade Access to Hetero[8]circulenes: Potent Organophotocatalysts for Diverse C-X Bond Formations. *Nat. Commun.* **2025**, *Just accepted.*

2. **Sharma, R.**; Arisawa, M.; Takizawa, S.; **Salem, M.S.H.*** Remodeling Molecular Frameworks *via* Atom-Level Surgery: Recent Advances in Skeletal Editing of (Hetero)Cycles. *Org. Chem. Front.* **2025**, *12*, 1633.

★ 3. **Salem, M.S.H.***; Takizawa, S.* Few Steps, Big Impact: Recent Advances in the Streamlined Synthesis of Multiply Chiral Heterohelicenes with Tunable Optoelectronic Properties. *Chem. Methods* **2025**, *In Press.*

4. Karuppasamy, M.; Wedage, I.; **Salem, M.S.H.**; Morimoto, K.; Takizawa, S.; Fujioka, H. Unexpected Surprise in the Reactions of Acetals and Trialkylsilyl Chloride (R3SiCl): Efficient Deprotection of Aromatic Acyclic Acetals. *Chem. Pharm. Bull.* **2025**, *73*, 396

★ 5. Almatry, A.M.; **Salem, M.S.H.**; Elnagar, M. R.; Aboutaleb, M. H.; Ibrahim, T. S.; Hamdi, A.; El-Sayed, M. A. A. Dialkyloxyphenyl hybrids as PDE4B inhibitors: Design, synthesis, in vitro/in vivo anti-inflammatory activity and in silico insights. *Bioorg. Chem.* **2025**, *161*, 108511.

6. Yamahara, S.; **Salem, M.S.H.***; Kawai, T.; Watanabe, M.; Sakamoto, Y.; Okada, T.; Kimura, Y.; Takizawa, S.; Kirihara, M. Green and efficient protocols for the synthesis of sulfonyl fluorides using potassium fluoride as the sole fluorine source. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2024**, *12*, 12135.

7. Fujiwara, M.; Fujinami, M.; **Salem, M.S.H.**; Takizawa, S.; Nakai, H. Theoretical Study on the Relationship between Circular Dichroism and Circularly Polarized Luminescence in Oxaza[7]dehydrohelicene Derivatives. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2024**, *23*, 37.

★ 8. **Salem, M.S.H.***; El Samak, M.; Abdel Aziz, Y.M.; Patil, S.; **Aye, T.Z.**; Takizawa, S. Investigating the Antimicrobial Activity, Optical Features, and Redox Behavior of 7*H*-Benzo[*c*]carbazol-10-ol Derivatives: An Integrated Experimental and Computational Study. *ACS Omega* **2025**, *Under review*.

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、栗﨑　以久男、三森　隆広、濱田一輝（早稲田大学）

1　研究目的

1-1 スプライシング因子の協同的安定化機構

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、その仮説の検証に取り組む。そのために先ずは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手法を開発する。

1-2 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、分子シミュレーションによるタンパク質-アプタマー結合強度の測定実験の代替を試みる。

1-3 機械学習を用いた RNA の機能的構造の予測手法開発

RNA はタンパク質と複合体を形成する際、各分子は単独で存在するときよりもエネルギー的に不安定な構造を取る。一方、現在開発が行われている RNA 分子構造予測は安定な単独構造を対象としており、そのままでは複合体モデリングに用いてもよい結果は得られない。そこで、単独の RNA 構造から機能発現と直結する、複合体形成時の RNA 構造の予測を試みる。熱平衡状態間の遷移過程は通常、高エネルギーであることに注目、機械学習により効率的に遷移経路を探索することで、機能的構造の予測を試みる。

2　研究方法、計算方法

2-1 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溶媒露出表面積の計算は AmberTools23 の cpptraj モジュールを用いた。

2-2 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る。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する。RNA の力場は Amber RNA LJbb を用いる。

2-3 機械学習を用いた RNA の機能的構造の予測手法開発

平衡構造間の遷移経路を生成する機械学習器 Molearn［１］を用いて、分子シミュレーションから得られた RNA の構造空間の拡張を試みる。HIV TAR-1 の単体構造情報を用いて Molearn を訓練する。RLDOCK［２］を用いて、生成した構造とリガンドのドッキングを行い、結合スコアの評価を Anapurna［３］で行う。

3　研究成果

3-1 スプライシング因子の協同的安定化機構

2023 年度に開発した汎用多量体解離シミュレーション手法を改良した。これまでは溶媒露出表面積の計算を MD トラジェクトリーの全構造に行っていたため、巨大な複合体では溶媒露出表面積の計算コストが MD シミュレーションを上回ることがあった。そこで非平衡モンテカルロ法の枠組みを取り入れ、解離シミュレーションの初期構造だけ溶媒露出表面積の計算に用いるようにした。これにより、計算コストを大幅に削減することができた。更に従来の手法と同程度の予測成功率を得られた。

3-2 RNA の立体構造予測

「機械学習を用いた RNA の機能的構造の予測手法開発」の遂行に計算時間の大半を要し、本課題の計算資源を確保できなかったため取り組まなかった。

3-3 機械学習を用いた RNA の機能的構造の予測手法開発

HIV-1 TAR 単独の構造だけを用いて、リガンド結合により形成される空洞（cryptic binding cavity）を持つ構造を生成できた。更に、生成構造とリガンド分子（Arginine 4-methoxy-β-napthylamide）のドッキングを行ったところ、実験構造と同程度に安定であることが分かった。一方、このような構造を系統的に特定する方法は未だ確立できていない。ここまでの成果をまとめ、bioRxiv に公開した（**doi:** https://doi.org/10.1101/2025.01.07.631832）。更に専門誌への論文投稿を進めている。

4　発表実績または予定

★（予定）“Deep learning predicts cryptic binding site from *apo* RNA conformation ensemble” Ikuo Kurisaki, Michiaki Hamada, Pacifichem2025, Dec. 2025, Hawaii, Honolulu.

★（予定）”Generate RNA Conformations in Ligand-binding States with Deep Learning” 栗﨑以久男，浜田道昭. 第６３回日本生物物理学会年会，2025 年 9 月，奈良.

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; [2] Sun *et al*. (2020), *J. Chem. Theor. Comput.* **16**, 7173-7183; [3] Stefaniak & Bujnicki (2021), *PLoS. Comput. Biol.* **17**: e1008309.

アニリン誘導体の分光特性に対する溶媒効果の研究

Solvent Effects on the Spectroscopic Properties of Aniline Derivatives

○大橋　和彦（九大院理）

1　研究目的

アニリン誘導体分子は，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．無置換のアニリン分子について既に研究を行い，溶媒分子の水素結合能の増大に伴って吸収スペクトルの極大波長が短波長にシフトする実験結果の再現に成功した．アニリン誘導体分子の溶媒和シフトは，メチル基の置換部位および数により特徴的に変化することが実験的に確かめられている．この溶媒和シフトを理論計算により再現し，メチル置換の影響について微視的レベルで理解することが目的である．

2　研究方法、計算方法

溶質分子として，アニリン(An)のアミノ基あるいはそのオルト位をメチル置換した *N,N*-ジメチルアニリン(NN-DMA)および 2,6-ジメチルアニリン(26-DMA)，溶媒分子として，シクロヘキサン(CHX)，ジエチルエーテル(DEE)，テトラヒドロフラン(THF)，*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)，水(WAT)，メタノール(MOH)およびエタノール(EOH)を用いた．まず，Amber 22 を使用し，7 種類の溶媒中における NN-DMA および 26-DMA について分子動力学(MD)計算を行った．平衡化後の 10 ns の MD 軌跡から 100 ps 間隔でスナップショットを抽出し，溶質分子とその 4 Å 以内に位置する溶媒分子(10～50 個)を切り出して 100 個のモデル構造を作成した．次に，Gaussian 16, Rev. C.02 を使用して，連続誘電体中のモデル構造に対する時間依存 DFT(TD-DFT)計算を行い，S_1←S_0 垂直遷移エネルギー($\tilde{\nu}_{\mathrm{calc}}$)と振動子強度を求めた．汎関数は LC-ωHPBE，基底関数は溶質分子の窒素原子に対して 6-311+G(3df)，それ以外の原子には 6-311++G(d,p)を用いた．

3　研究成果

An について，$\tilde{\nu}_{\mathrm{calc}}$の平均値($\langle\tilde{\nu}_{\mathrm{calc}}\rangle$)と溶媒分子の極性関数($f(\varepsilon)$, ε:誘電率)との関係(ソルバトクロミックプロット)を図 1 に示す．非プロトン性溶媒である CHX，DEE，THF および DMF 中の$\langle\tilde{\nu}_{\mathrm{calc}}\rangle$と$f(\varepsilon)$の間には直線関係がみられる．一方，水素結合性溶媒である WAT，MOH および EOH 中の$\langle\tilde{\nu}_{\mathrm{calc}}\rangle$は，上述の直線関係より高波数側にシフトし．実験で観測される「水素結合異常」を再現している．直線関係からのシフト量を$\Delta\tilde{\nu}$ で表すと，An では $\Delta\tilde{\nu}$ = +750～+320 cm^{-1} である．

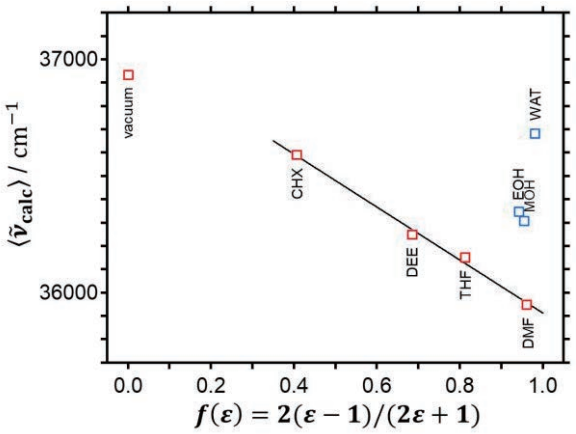


図 1. An のソルバトクロミックプロット

これまでの研究[3]により，アミノ基の窒素原子に結合する N-bound 溶媒分子が水素結合異常の原因であり，アミノ基の水素原子に結合する H-bound 溶媒分子は，異常を低減することがわかっている．各溶質－溶媒の組み合わせについて，それぞれ 10 本の MD 軌跡から N-および H-bound

溶媒分子の平均個数を求めた結果を表 1 に示す．また，図 2 および図 3 は，それぞれ，NN-DMA および 26-DMA についてのソルバトクロミックプロットである．

NN-DMA では，メチル基の立体障害のために，N-bound 溶媒数は An の場合の約 10 ~ 2%にまで減少している(表 1)．また H-bound 溶媒は存在し得ない．N-bound 溶媒数の減少は水素結合異常を低下させるが，H-bound 溶媒の欠如は逆方向に働く．そのバランスにより，図 2 のプロットには僅かな水素結合異常が見られる($\Delta\tilde{\nu}$ = +70 ~ +290 cm^{-1})．

26-DMA では，N-bound 溶媒数が An の場合の約 1.5 ~ 1.8 倍となっている(表 1)．この傾向は，メチル置換による電子的な効果が立体障害の効果を上回ることを意味する．MD 計算の力場作成に用いた ESP(静電ポテンシャル)電荷を An と 26-DMA で比較すると，アミノ基の窒素原子は –0.80 対 –0.79 と大差ないが，アミノ基が結合した炭素原子は +0.40 対 +0.03 と大きく異なり，26-DMA の方が溶媒分子(の水素原子)との反発が小さくなると予想される．一方，26-DMA の H-bound 溶媒数は An の場合の約 26〜18%である(表 1)．N-bound 溶媒数の増加および H-bound 溶媒数の減少は，ともに水素結合異常を増大させるはずである．ところが，26-DMA の水素結合異常(図 3)は An の場合よりも小さいかもしくは同程度である($\Delta\tilde{\nu}$ = +570 ~ +310 cm^{-1})．溶質－溶媒の 1:1 錯体に対する TD-DFT 計算から，溶媒 1 分子が遷移エネルギーに与える影響は，An と 26-DMA で大きく異なることが分かった．この点を考慮することにより，26-DMA の$\Delta\tilde{\nu}$ 値の大小について説明することができる．

表 1.　平均水素結合分子数

solute	solvent	N-bound	H-bound
An	WAT	0.267 ± 0.012	0.482 ± 0.018
	MOH	0.122 ± 0.009	0.520 ± 0.018
	EOH	0.116 ± 0.012	0.414 ± 0.016
NN-DMA	WAT	0.030 ± 0.005	
	MOH	0.002 ± 0.002	
	EOH	0.002 ± 0.001	
26-DMA	WAT	0.423 ± 0.012	0.125 ± 0.009
	MOH	0.225 ± 0.020	0.107 ± 0.010
	EOH	0.179 ± 0.017	0.073 ± 0.005

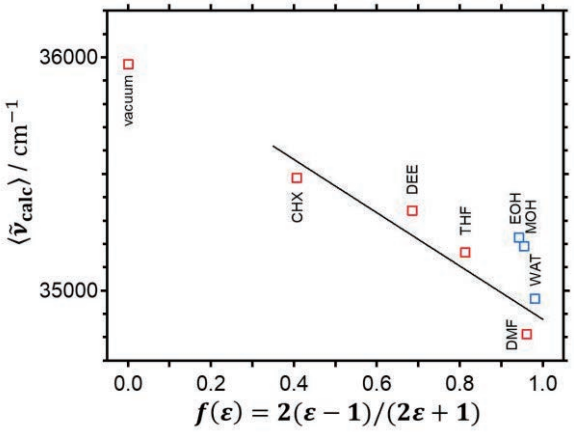


図 2. NN-DMA のソルバトクロミックプロット

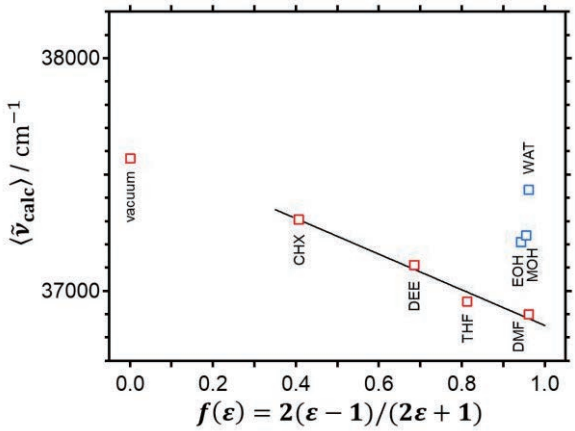


図 3. 26-DMA のソルバトクロミックプロット

4　発表実績

★[1] 大橋 和彦，金城 海里，「置換アニリンの分光特性に対する溶媒効果：MD および TD-DFT 計算」，第 18 回分子科学討論会 2024 京都, 1P025.

★[2] K. Ohashi, “Anomalies in solvatochromic shifts of absorption spectra of aniline: A MD and TD-DFT study”, 17th Mini–Symposium on Liquids 2024, Fukuoka, P26.

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).

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，中谷 佳萌，Jewel Hossen，大谷 優太郎，黒田 峻裕，久保田 志雄，湖口 龍一，高橋 萌，矢吹 将也（東京都立大学），川崎 愛理（群馬大学），久保 翔（東京大学）

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) Ni 錯体の溶液中 XANES スペクトルの精密計算解析
(2) Ru_2P 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
(3) DOCI 波動関数に基づく多体摂動論の開発
(4) 量子埋め込み理論に基づく複雑系の電子状態計算・解析手法の開発
(5) 原子価結合理論に基づく反応の活性化障壁のエネルギー分割解析
(6) 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

2 研究方法、計算方法

テーマ(1)、(6)については Gaussian16、テーマ(2)については VASP、テーマ(3)については OpenMolcas、テーマ(4)については PySCF、(5)については GAMESS を主に利用して研究を行った。また、テーマ(3)では独自に開発した DOCI 法の C++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、アルケン重合触媒として利用されるニッケル錯体の溶液中 K 端 XANES スペクトルについて計算解析を行い、溶液中活性種の構造と電子状態の同定を行った。

Brookhart 型錯体はアルケン重合反応の触媒として利用され、助触媒として添加するアルミニウム化合物との反

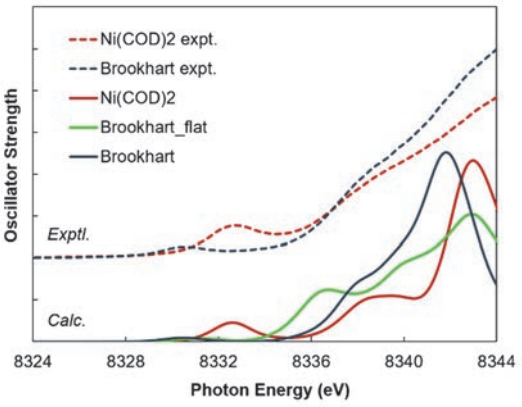


図 1. Ni 錯体の溶液中 XANES スペクトル（破線：測定、実線：計算）

応によって活性種が生成すると考えられている。そこで、触媒（前駆体）である臭素二置換体（Brookhart 型錯体）の平面型構造（一重項）および四面体型構造（三重項状態）について、K 端 XANES スペクトル解析を行い、都立大・野村グループによる XANES 測定結果と比較した。また、0 価錯体である $Ni(COD)_2$ 錯体の K 端 XANES スペクトルとも比較を行い、酸化数による違いについても検討を行った。その結果、Brookhart 錯体および $Ni(COD)_2$ 錯体の実験スペクトルを再現することに成功するとともに、溶液中では四面体型構造（三重項状態）が安定であることが示唆された（図 1）。

(2) 阪大・満留グループから報告された Ru_2P 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、Ru_2P 表面では 30 倍以上の触媒活性が発現することから、Ru_2P 触媒の活性と選択性の起源は興味深い。本年度は、Ru(0001)面および Ru_2P(210)面の SLAB モデルを構築して、単量体 Jackson 機構の反応経路について DFT 法（PBE+U 汎関数）によるエネルギー変化および電子状態の解析を行った。

Ru_2P 表面ではニトロベンゼンは水平に吸着し、水素付加反応の活性障壁は約 23 kcal/mol と見積もられた（図 2）。一方で、Ru 表面ではニトロベンゼンは垂直に吸着し、大きく安定化するためにその後の水素付加反応の活性障壁が相対的に大きくなることが予測された。Ru_2P 表面においても垂直に吸着した構造を出発にすると、活性障壁は 42 kcal/mol と見積もられ、水平に吸着した構造と比べて大きく不利になることが明らかになった。したがって、この吸着構造の違いが触媒活性の起源であると考えられる。昨年度までの検討結果から、水素付加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が分かっているため、Ru_2P 表面では水素付加反応が速度論的にも熱力学的に有利に進行していると結論付けた（現在、論文執筆中）。

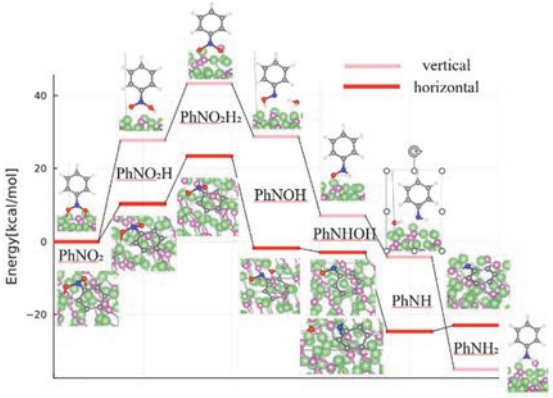


図 2. Ru および Ru_2P 触媒によるニトロベンゼンの水素化反応のエネルギー変化

(3) 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り、本研究では DOCI 法に基づく活性空間に依存しない多参照摂動法の開発を行っている。本年度は、Rayleigh-Schrödinger 摂動論に基づく 4 次までの摂動エネルギーの表式を導出した。また、それぞれ独自にプログラムを作成して小分子系でのベンチマーク計算を行い、種々の post-Hartree-Fock 法との比較を行った。前年度までに 2 次までの摂動エネルギーについては導出と実装を行ったが、電子相関エネルギーの大きさを 10〜20%程度過大評価する傾向があった。4 次の摂動エネルギーまで計算すると、電子相関エネルギーの誤差は〇%にまで改善した（図 3）。4 次の摂動エネルギーの計算に必要な 2 次の摂動波動関数は、0, 2, 4, 6, 8

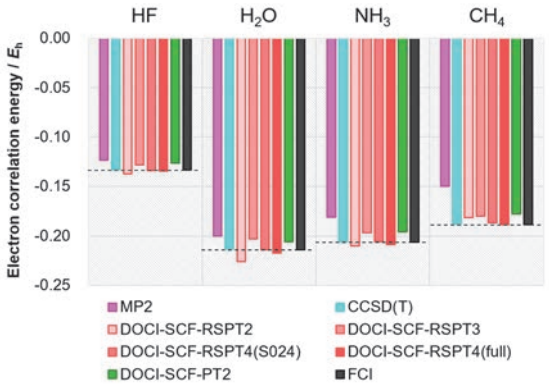


図 3. 種々の DOCI 摂動法の電子相関エネルギーおよび従来法との比較

の seniority 基底によって展開されるが、この展開を seniority-4 基底までで打ち切ると 2 次の摂動方程式を解く計算コストは 1 次の摂動方程式とほぼ同じ計算コストにまで削減できる。小分子系でのベンチマーク計算からは、この打ち切りによる誤差は非常に小さいことが分かっており、DOCI-RSPT4 法は電子相関エネルギーの計算手法として有効であると期待される。

(4) 複雑な電子構造を解析する方法論としての量子埋め込み理論、特に密度行列埋め込み理論の遷移金属錯体系への適用可能性を検討した。同理論の特徴は、注目する部分系の周囲環境のうち部分系と強く相互作用する波動関数の空間を、特異値分解を中心とした手続きによって定める点にある。Cr 錯体などの遷移金属錯体を取り上げて量子化学計算を行い、注目する部分系として配位子上の軌道関数の空間を選び、それと強く相互作用する軌道関数を特異値分解の方法を用いて計算した。その結果から、金属と配位子の軌道相互作用について定性的分子軌道法による洞察とよく対応する描像が得られることを見出した（図 4）。さらに、部分系と周囲環境の間の電子移動を考慮した配置間相互作用計算により、配位子の付加過程のポテンシャルエネルギー面がよい精度で求められることを示した。

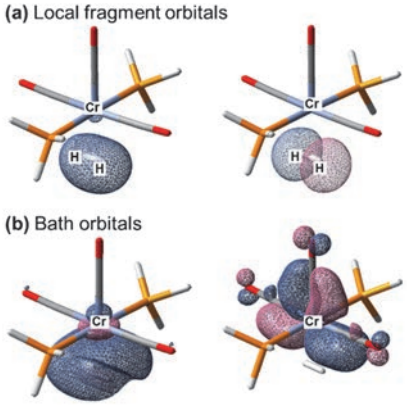


図 4. (a) 部分系の軌道関数, (b) それらと強く相互作用する周囲環境の軌道関数.

(5) 化学結合の性質や反応機構を解釈する上では、分子全体に非局在化された分子軌道（MO）の考え方を用いるよりも、局在化された原子価結合（VB）の考え方に立つ方が見通しを得やすいことがある。波動関数の計算には効率のよい MO 法を用い、その波動関数の解析を通じて結合や VB 構造の情報を得ることができれば都合がよい。過去の我々の研究では、MO から構成された波動関数を VB 型の関数で展開し、各 VB 構造の重みを効率よく評価する方法を提案した。化学反応の進行に伴う電子状態変化を特徴づける上での同法の有効性が示されていたが、VB 構造の重みと電子エネルギーとの直接的な対応が不明瞭であった。そこで、VB 理論に基づくエネルギー分割を新しく定式化することで、上述の問題の解決を図った。既往の方法にならい、非直交軌道の第二量子化形式を用いてエネルギー分割を定式化した。まず、MO 波動関数から特定の VB 型関数を抽出し、電子ハミルトニアンを用いて VB 構造のエネルギーを定義する。続いて、量子化学計算によって得られる分子軌道係数などから VB 構造のエネルギーを数値的に評価する。簡単な分子に対して適用することで同法を数値的に検証し、化学的解釈における有効性を検討した。また、エネルギー分割法を活性化障壁の起源の分析に適用することを意図して、幾つかの有機分子の異性化反応を取り上げて量子化学計算を行った。

(6) 星間空間に存在するダストや氷の微粒子は、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、星間氷表面におけるメタノールの反応性脱離現象について、第一原理分子動力学シミュレーションを実行し、その分子科学的メカニズムについて検討を行った。

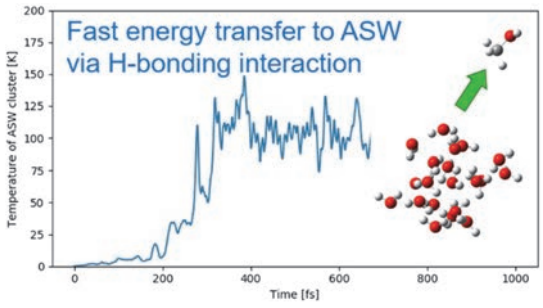


図 5. メタノールの反応性脱離の第一原理シミュレーション

メタノール生成の前駆体としてメトキシラジカル（CH_3O）とヒドロキシメチルラジカル（CH_2OH）を考慮し、反応点に水素ラジカルを付加させて、BOMD 法を利用してそれぞれ 100 本のトラジェクトリ（各 500ps）を得た。その結果、メトキシラジカルを出発物質とした場合には、表面の水分子との間でプロトン移動が生じることがあり、これにより氷表面へ反応熱が急激に伝わることで氷表面の運動が活性化され、その反作用によってメタノール分子が脱離するトラジェクトリが観測された（図 5）。一方で、ヒドロキシメチルラジカルを出発物質とした場合には、氷表面の水分子との相互作用が弱いため、反応熱はゆっくりと氷表面へ緩和する。そのため、反応性脱離現象は考慮したトラジェクトリの本数内では観測されなかった。以上の結果から、メタノールの反応性脱離現象を裏付けるとともに、水酸基やアミノ基を有する分子の化学進化メカニズムにおいて重要な知見を与えることに成功した（論文執筆中）。

4　発表実績または予定

【国内学会】

★大谷優太郎、第 4 回理論化学若手セミナー、2024 年 5 月 20 日、筑波大学

★中谷直輝、第 27 回 XAFS 討論会、2024 年 9 月 3 日、東京都立大学（招待講演）

★高橋萌ほか、第 18 回分子科学討論会、2024 年 9 月 18 日-21 日、京都大学吉田キャンパス

★J. Hossen ほか、第 18 回分子科学討論会、2024 年 9 月 18 日-21 日、京都大学吉田キャンパス

★久保翔ほか、第 18 回分子科学討論会、2024 年 9 月 18 日-21 日、京都大学吉田キャンパス

【国際学会】

★Kaho Nakatani, et al., The 8th Japan-Czech-Slovakia International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8), June 17-21, 2024, Hokkaido University, Sapporo, Japan

★Yutaro Otani, et al., The 8th Japan-Czech-Slovakia International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8), June 17-21, 2024, Hokkaido University, Sapporo, Japan

★J. Hossen, et al., The 8th Japan-Czech-Slovakia International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8), June 17-21, 2024, Hokkaido University, Sapporo, Japan

5　出版実績または予定

★J. Hossen, et al., *J. Comput. Chem.*, 45, 2602-2611 (2024). DOI: 10.1002/jcc.27466

有機光電変換層の電荷分離ダイナミクスと分光シグナル

Charge-Separation Dynamics and Spectroscopic Signals in Organic Photoelectric Layers

○藤田　貴敏、野崎　美沙（QST）

1　研究目的

本研究課題では有機薄膜太陽電池や光合成系などの光電変換過程を対象にして、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解析を行う。また、大規模系の励起状態の解析手法や、波束ダイナミクス法に対する熱補正や再配置補正などの計算手法の開発も進めている。本報告書では、P3HT/PCBM ブレンドの励起子解離ダイナミクス、B.フラグメント分子軌道法による全系の励起状態の解析方法の開発について紹介する。

2　研究方法、計算方法

ABINIT-MP ローカル版(フラグメント分子軌道(FMO)法による大規模励起状態計算)を中心に、GAUSSIAN(単分子の量子化学計算)、MOPAC(非経験量子化学法による構造最適化)、AMBER(分子動力学法)、さらに、量子ダイナミクス・スペクトル計算のための自作プログラムを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。

3　研究成果

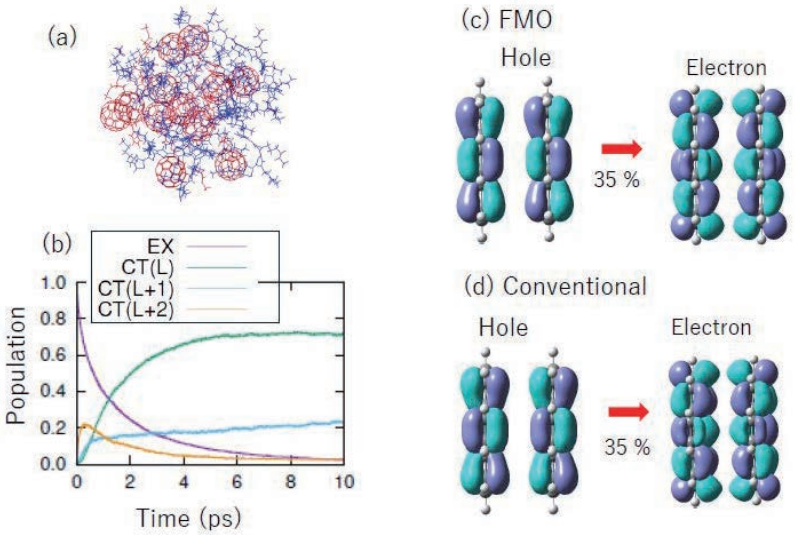
A. P3HT/PCBM ブレンドの励起子解離ダイナミクス

励起子状態と電荷移動(CT)状態とのエネルギー差と電荷分離効率の関係を理解することは、有機薄膜太陽電池の高効率化に向けて重要である。本研究では、P3HT/PCBM ブレンド(図(a))中の励起子解離ダイナミクスを、波束ダイナミクス法および Marcus-Levich-Jortner 理論を用いて解析した。まず、波束ダイナミクス法の精度向上を目的として、熱補正と再配置補正を導入・検証した。次に、P3HT/PCBM ブレンドにおける励起子解離過程を解析した結果(図(b))、励起子状態から低エネルギーCT 状態の直接的な遷移は、その比較的大きなエネルギー駆動力のために抑制される傾向があることがわかった。一方で、励起子状態から高エネルギーCT 状態を経由することで、効率的な励起子解離が可能であることが明らかとなった。これは、EQE や EL スペクトルで観測される低エネルギーCT 状態のみを考慮した従来の解析では不十分であり、広範なエネルギー分布を持つ CT 状態の励起状態密度を考慮する必要性を示している。

B. フラグメント分子軌道法による分子集合体の励起状態の解析方法

電子励起状態を解析することは、光合成初期過程や有機光デバイスの機能解明において不可欠である。本研究では、フラグメント分子軌道（FMO）法に基づく励起状態計算から、全系の遷移密度行列（TDM）を再構築する手法を開発した。さらに、この TDM を特異値分解することにより、FMO の線形結合として全系の自然遷移軌道(NTO)を計算し、電子励起の集団性や非局在性を定量化できる手法を提案した。

計算手法の検証として、ピレン二量体に対して本手法を適用した結果、FMO から再構築された NTO がフラグメント分割を行わない結果とよく一致することを確認した(図(c)(d))。応用例として、ペンタセン集合体に対して本手法を適用し、集団性と非局在性の観点からペンタセン集合体の励起状態の性質を詳細に議論した。



図(a) P3HT(青)/PCBM(赤)アモルファスブレンド、(b)P3HT/PCBM における population dynamics, EX: P3HT 励起子状態、CT(L):低エネルギーCT 状態、CT(L+1), CT(L+2): 高エネルギーCT 状態
(c)FMO、(d)Conventional GW@B3LYP+BSE/6-31G*の計算による S1 状態の主要な NTO ペア

4　発表実績または予定

★Takatoshi Fujita, “Simulating Exciton Dynamics in Molecular Aggregates”, PreMolMat,, 2025 年 3 月 17 日

★野崎 美沙, 藤田 貴敏, “[7]-ヘリセン/Au(111)における光電子波動関数の第一原理計算”, 分子研研究会「キラリティが関連する動的現象」, 2025 年 3 月 10 日

★Takatoshi Fujita, “Simulating electronic properties and quantum dynamics in natural and artificial photosynthetic systems”, Quantum Innovation 2024, 2024 年 10 月 22 日

★Takatoshi Fujita, “Theoretical study of charge photogeneration dynamics in organic photovoltaics”, IPS-24/ICARP2024, 2024 年 7 月 30 日

★Takatoshi Fujita, “Relating the charge separation dynamics and time-resolved spectroscopy signals in the P3HT/PCBM using first-principles and quantum dynamics simulations”, M&BE11 , 2024 年 6 月 20 日

他 3 件

5　出版実績または予定

★ S. Imai, T. Hamada, M. Nozaki, T. Fujita, M. Takahashi, Y. Fujita, K. Harano, H. Uji-I, A. Atakai, K. Hirai, J. Am. Chem. Soc. Accepted.

T. Saito, D. Inoue, Y. Kitamoto, H. Tanayama, T. Fujita, Y. Watanabe, M. Suda, T. Hirose, T. Kajitani, S. Yagai, Nat. Nanotech. DOI: https://doi.org/10.1038/s41565-025-01882-8

M. Tsubouchi, N. Ishii, T. Fujita, M. Adachi, R. Itakura, J. Chem. Phys. 162 (2025) 145102.

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は持たない。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、ケイ酸塩ガラスの機械学習ポテンシャルを構築するためのデータセット作成と、アモルファスグラフェンにおける熱伝導率について、パーシステントホモロジーを用いて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

・機械学習ポテンシャル用のデータセットの作成

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。典型的なガラス材料である、ケイ酸塩ガラスのデータセットを作成するために第一原理分子動力学法によるメルトクエンチシミュレーションを実行し、そのトラジェクトリからエネルギー、力のデータセットを構築した。

ケイ酸塩ガラスは SiO2 にアルカリ元素が加わった組成を持つ。具体的な組成としては、Na2O-SiO2, Li2O-SiO2, K2O-SiO2 に着目し、VASP の GGA 交換相関汎関数と PAW ポテンシャルを利用してシミュレーションを行った。様々なアルカリ濃度と密度のガラスおよび液体状態の構造を作成するために、各アルカリ元素 A について(A2O)x-(SiO2)1-x (x=0.05, 0.1, 0.2, 0.4)の組成でのシミュレーションを行った。初期状態として、それぞれの組成に従い合計 180 個の原子をランダムに配置した単純立方格子を作成した。格子定数を制御することで、密度 1.8、2.0、2.2、2.4 g/cm³での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。

メルトクエンチシミュレーションでは、系を溶融させるために温度 5000 K を 3ps 間維持し、液体状態での平衡化を行った。その後、温度を 300 K に 4 ps で低下させ、ガラス状態を作成した。このシミュレーションのトラジェクトリから、10 ステップごとに構造とエネルギー・力の情報を収集することで、データセットを作成した。

・アモルファスグラフェンの熱伝導率データセットの作成

異なるアモルファスグラフェン構造を多数生成するために、古典的な分子動力学シミュレーションを実施した。計算には LAMMPS パッケージを用い、125 Å × 125 Å × 42 Å の直方体セル内に炭素原子 5,929 個を、格子定数 1.63Å の正方格子に基づいて初期配置した。原子間相互作用には AIREBO ポテンシャルを用いた。構造構築は、メルトクエンチシミュレーションによって行った。まず、NVT アンサンブル下で 50 K/ps の速度で系を加熱し、300K から 10,300 K まで温度を上昇させた。このとき、すべての原子は 2 次元面内に拘束されたままとした。高温下で 1 ns の平衡化を行ったのち、異なる冷却速度（10 K/ps～1,000 K/ps の範囲で 19 段階）で 300 K まで冷却を行った。冷却後は、拘束を解除し、全自由度で 1 ns の平衡化を再度行った。この一連のシミュレーションで、構造の乱れ方が異なる 19 種類の a-G 構造が得られた。本研究で生成されたアモルファスグラフェン構造の一例を図 1 に示す。

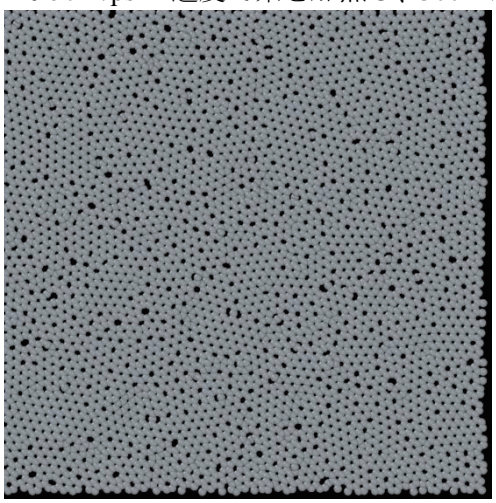


図 1 アモルファスグラフェン構造

アモルファスグラフェン構造の熱伝導率については、Allen-Feldman(AF)理論に基づく解析を行った。AF 理論は Green-Kubo 公式の拡張としてアモルファス材料に適用可能な枠組みであり、構造的無秩序が存在する場合におけるフォノンの局在や散乱を取り入れた熱輸送の評価が可能である。

AF 理論では以下の式で熱伝導率が評価される：

$$\kappa = \frac{1}{V}\sum_i C_i(T)D_i \tag{2.8}$$

ここで$C_i(T)$は各振動モードiに対する比熱、D_iはモード拡散係数であり、以下の式で与えられる：

$$D_i = \frac{\pi V^2}{3\hbar^2\omega_i^2}\sum_{i\neq j}\left|S_{ij}\right|^2\delta(\omega_i-\omega_j) \tag{2.9}$$

拡散係数D_iは振動モードiが他のモードとの結合強度やエネルギー差を通じてどの程度の熱輸送に寄与するかを表している。熱伝導率のシミュレーションにはこれらの表式を実装した、研究グループ内で開発されたコード(https://github.com/eminamitani/thermal_conductivity_code) を利用した。

3　研究成果

・ケイ酸塩ガラスの機械学習ポテンシャル

本年度は、データセットの作成方法のチューニング等に時間を要したため、機械学習ポテンシャルとして構築できたものは、SiO_2 のみのケースと、Na_2O-SiO_2 の組成に限られている。これらのケースについて、SchNetPack（https://schnetpack.readthedocs.io/en/latest/）に実装されている同変グラフニューラルネットワークアーキテクチャ PaiNN を用いて作成した機械学習ポテンシャルにおける力の予測精度を図 2 に示す。

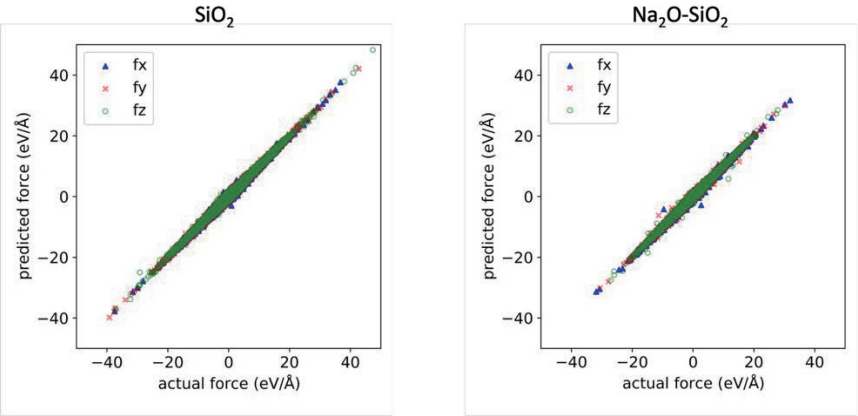


図 2　PaiNN モデルによる力の予測精度

いずれのケースに於いても、interaction layer は 3 層、原子種の埋め込みは 128 次元、RBF 基底の数は 20 の設定にてモデルを定義し、500 エポックのトレーニングを行った。SiO_2 のデータにおける力の平均誤差は 0.144 eV/Å であり、Na_2O-SiO_2 のデータについては 0.119 eV/Å であった。Na が加えられた際であっても同変グラフニューラルネットワークであれば力の予測精度を維持できている。今後、このポテンシャルを用いて分子動力学シミュレーションを実行し、メルトクエンチシミュレーションで得られたガラス構造の構造因子等が実験結果を再現するかを確認し、モデルアーキテクチャの妥当性などを検討した後、他の組成にて同様の方法で機械学習ポテンシャルを構築する。

・アモルファスグラフェンの熱伝導率

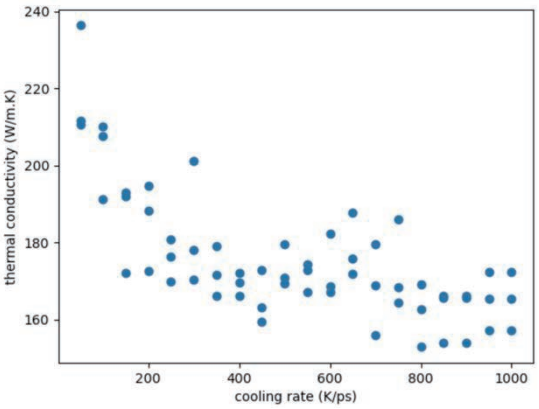


図３　アモルファスグラフェンの熱伝導率

計算方法のセクションで作成したアモルファスグラフェンでは、熱伝導率は冷却レートに対して図３のように非線形に推移することが判明した。しかし、パーシステントホモロジー解析で得られるパーシステンス図をベクトル化したデータによって Ridge 回帰モデルを作成すると、決定係数 R^2=0.9 以上の予測モデルが作成できた。現在、さらにデータ数を増やし、ベクトル化手法も改善することで、予測精度を引き上げることや、逆解析の結果に基づき、熱伝導率を下げる構造の特徴を解析することを進めている。

4　発表実績または予定

★ Emi Minamitani “Structure-property correlation in covalent amorphous materials revealed by persistent homology” 25th Asian Workshop on First-Principles Electronic Structure Calculations, 29th October, 2024, Ulsan, Korea

★ 南谷英美「パーシステントホモロジーを応用した機械学習ポテンシャルの開発」第 85 回応用物理学会秋季学術講演会、2024 年 9 月 16 日、新潟

★ Emi Minamitani “Topological Descriptor of Physical Properties in Amorphous Solids ” The 30th International Conference on Computational & Experimental Engineering and Sciences (ICCES2024), 5th August, 2024, Singapore

5　出版実績または予定

★T. Shiga, E. Minamitani, Y. Yamashita, T. Yagi, N. Taketoshi, Y. Shigesato, M. Kashiwagi, Thermal transport and topological analyses of the heat-carrying modes and their relevant local structures in variously dense amorphous alumina. *Appl. Phys. Lett.* **125** (2024).

南谷英美「パーシステントホモロジーによる非晶質の構造-物性相関解明」、材料、73　(2024)
南谷英美「機械学習ポテンシャル-技術的基礎と最近の展開」、アンサンブル、105、26-33（2024）

貴ガスを基にした隠れた薬剤結合部位の同定方法の開発

Development of Noble Gas-Based Methods for Identifying Cryptic Binding Sites

○飯田　慎仁、来見田遥一（北里大学）、齋藤裕（北里大学、産総研、東京大学）

1　研究目的

本研究の目的は、貴ガス、特にキセノンを用いたタンパク質のアポ状態からのクリプティック結合部位（CB 部位）同定戦略を評価することである。CB 部位はリガンド非存在下では明らかでないことが多く、その同定は構造ベースの創薬において重要であるにもかかわらず依然として困難な課題である。本研究では、分子動力学（MD）シミュレーションを用い、キセノンが既知の CB 部位だけでなく顕在的な結合部位も占有する傾向があるか調査し、結合部位探索プローブとしてのキセノンの有効性を評価した（図１）。

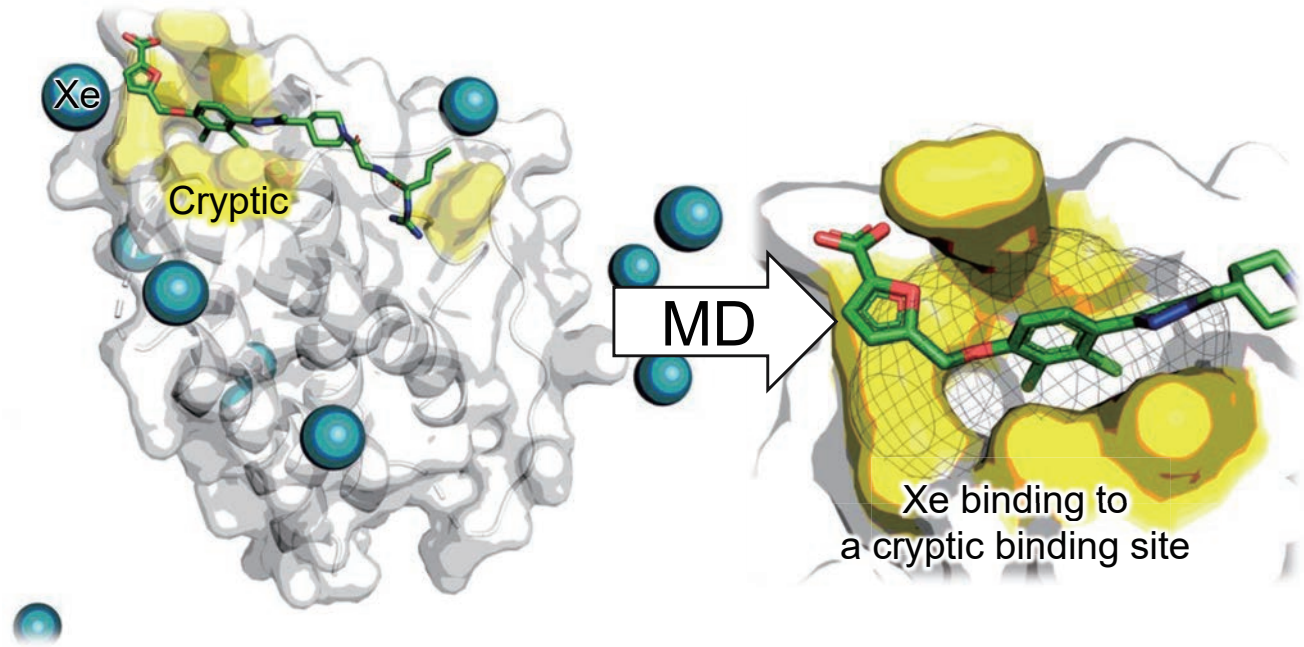


図 1．タンパク質の周囲にキセノンを配置させ，MD シミュレーションを行うことで，クリプティックサイトを同定できた。実際、キセノンの存在確率が高いタンパク質表面部位はクリプティックサイトであることが確認された。

2　研究方法、計算方法

本研究では、原子論的分子動力学（MD）シミュレーションを中心に、以下の手法および計算方法を用いた。キセノンモデル：相互作用ポテンシャルとして、Lennard-Jones (LJ) ポテンシャルを特定のカットオフ距離で切り捨て、エネルギーがゼロになるようにシフトした Truncated and Shifted Lennard-Jones (TSLJ) ポテンシャルを採用した。このポテンシャルは、粒子間距離、ポテンシャルの深さ、ポテンシャルがゼロになる距離、そしてカットオフ距離によって定義される。LJ パラメータは、キセノンの蒸気圧と飽和液体密度を再現する

ように最適化された文献値を採用した。モデルの妥当性検証のため、キセノンと複合体を形成することが知られている 4 つのタンパク質について MD シミュレーションを実施した。

分子動力学（MD）シミュレーション：Gromacs 2022.4 を使用した。タンパク質には Amber ff14SB 力場、水分子には TIP3P モデル、ベンゼンには GAFF2 力場を使用した。

シミュレーション系構築 : ヒスチジン残基のプロトン化状態を pdb2gmx で割り当て、tleap でトポロジーおよび座標ファイルを生成後、ParmEd で Gromacs 形式に変換した。十二面体のボックス中にタンパク質を配置し水分子を付加した。また、キセノンまたはベンゼンを 0.1M の濃度で挿入した。イオンにより系を中性化し、エネルギー最小化、NVT アンサンブル（500 ps）、NPT アンサンブル（500 ps）で平衡化後、各系につき 5 つの独立した 100 ns の NPT プロダクションランを実施した。

シミュレーション条件：時間ステップ 2 fs 、LINCS アルゴリズムで水素結合を拘束、V-rescale 法で温度制御（300 K または 400 K）、Parrinelo-Rahmana 法で圧力制御（1 atm）、短距離相互作用カットオフ 10 Å、長距離静電相互作用には PME 法を使用した。

3　研究成果

キセノンモデルの妥当性：本研究で用いた LJ パラメータを持つキセノンモデルは、既知のキセノン-タンパク質複合体構造を良好に再現した。特に、タンパク質内部に埋もれたキセノン結合部位については、400 K でのシミュレーションにより結合することが確認され、自由エネルギー的に安定な部位として確認された。

顕在的結合部位への結合：キセノンおよび比較対象のベンゼンは、共に顕在的結合部位に結合可能であることが示された。最も確からしい一つのクラスターのみを考慮した場合、キセノンは 16 種類中 4 種類のタンパク質で顕在的結合部位を検出し、ベンゼンの 2 種類を上回った。この結果から、キセノンはベンゼンよりも顕在的結合部位に結合しやすい傾向があることが示唆された。

クリプティック結合部位（CB 部位）への結合：本研究の主要な発見として、キセノンはアポ構造からのシミュレーションであっても、大きな構造変化を必要としない場合には CB 部位を探索できることが実証された。最も確からしい一つのクラスターを考慮した場合、CB 部位のヒット率はキセノンが 16 種類中 4 種類、ベンゼンが 16 種類中 5 種類と、ベンゼンがわずかに優れていた。しかし、考慮するクラスター数を上位 2 つ以上に増やすと、キセノンのヒット率がベンゼンを上回った（例：上位 2 つでキセノン 7/16、ベンゼン 5/16 ; 上位 10 まででキセノン 12/16、ベンゼン 6/16）。これは、キセノンが CB 部位を同定する上でベンゼンよりも優れたプローブである可能性を示唆している。

4　発表実績または予定

予定なし.

5　出版実績または予定

（★） Iida, S. Xenon Explores Apparent and Cryptic Binding Sites. bioRxiv 2025, 2025.04.30.651394. https://doi.org/10.1101/2025.04.30.651394.

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，中山　賢潤（鹿児島大学院理工）

1　研究目的

本課題では，第一原理計算を用いて準結晶関連物質表面における吸着や触媒特性に関する研究を行っている。今年度は以下の２つのテーマを扱った。次の項目以降もテーマごとに記述する。

1.1 準結晶表面におけるペンタセン吸着：3 次元準結晶である Tsai 型 Ag-In-Yb 準結晶表面において，ペンタ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（STM）を用いた実験により報告されている。これまでの調査で，Yb が密集した表面領域においてペンタセンが顕著に安定化することがわかった。しかしながら，それから予想される吸着構造は，実験で得られている STM 像の一部を再現できなかった。そこで 2024 年度は，第一原理計算を用いて，表面に Yb の原子欠陥がある可能性，および欠陥がある場合のペンタセンの吸着構造を調査した。

1.2 Pd を微量添加した $Al_{13}Fe_4$ におけるアセチレン，および水素分子の吸着：準結晶相の組成比近傍には，準結晶と共通の構造単位を持つ周期結晶相（近似結晶相）が存在する。$Al_{13}Fe_4$ は 2 次元準結晶の近似結晶であり，単位胞内の 102 個の原子は，20 個の非等価な原子サイト（Al1-15, Fe1-5）を占有する。$Al_{13}Fe_4$ に Pt を 0.2 atom%添加した場合，Pt は Fe1 サイトを選択的に占有することが実験で報告されており，我々の第一原理計算では Pt および Pd をそれぞれ 1atom%添加した場合にも同様に Fe1 サイトを占有することが確認された。最近，アセチレンの水素化において，Pd を 0.2-5atom%添加した $Al_{13}Fe_4$ の活性が向上することが報告されたことから，本研究では，Pd を 1atom%添加した $Al_{13}Fe_4$(010)表面におけるアセチレンと水素の吸着を調べた。

2　研究方法、計算方法

いずれのテーマにも，第一原理計算には VASP（Vienna Ab initio Simulation Package）を用いた。PAW ポテンシャルを用い，交換相関汎関数としては，ペンタセン吸着の計算には Hamada らによる vdW-DF 汎関数を，$Al_{13}Fe_4$ の計算には Hammer らによる revised PBE を用いた。

2.1 ペンタセン吸着の計算では，周期性のない準結晶表面を通常のバンド計算で扱うために，表面を半径 2.2nm，厚さ 0.8nm の円盤状原子クラスタで近似した。表面をクラスタで近似することから，ペンタセンの吸着位置の特定には構造緩和計算を用いず，ペンタセンの重心位置を手動で変化させて安定位置を探索した。この際，表面原子，およびペンタセンの配向と内部座標は固定した。スーパーセルのサイズは 5.8nm×5.8 nm×2.6nm で，k 点はΓ点のみを用いた。

2.2 $Al_{13}Fe_4$ の構造は，Flat 層（F 層），Puckered 層（P 層）と呼ばれる２つの原子層が[010]方向に積層した構造として表現することができる。これまでの成果として，Pd を約 1atom%添加した $Al_{13}Fe_4$(010)表面は，添加した Pd を含む F 層の上に P 層の一部が残存した構造で安定化することがわかっている。アセチレン，および水素吸着の計算には，この不完全な P 層も含めて 7 層の原子層からなるスラブ模型を用いた。スーパーセルのサイズは 1.54nm×2.77 nm×1.24nm である。平面波のカットオフエネルギーは 400eV，逆格子空間は 3×1×5 の Monkhorst-Pack メッシュでサンプリングした。

3　研究成果

3.1 Ag-In-Yb 準結晶の 2 回回転軸表面，および 5 回回転軸表面において，Yb 原子の欠陥形成エネルギーを第一原理計算で求めた。Ag-In-Yb 準結晶の Yb サイトは２種類あり，１つは主構造ユニットである Rhombic triacontahedral（RTH）クラスタ内の正 20 面体クラスタの頂点サイトであり，もう 1 つは RTH クラスタの間隙を埋める Acute Rhombohedral（AR）クラスタの内部である。このうち，AR サイトの一部に比較的欠陥ができやすいことがわかった。現在，これらの欠陥があることを前提にして，吸着エネルギーの再計算を行なっている。

3.2 Pd を 1atom%添加した $Al_{13}Fe_4$(010)表面において，アセチレンの最安定吸着サイトは（不完全な）P 層上の Al-Fe ブリッジサイトであり，添加した Pd の周囲は不安定であった。水素は P 層上の Fe5 サイト直上に分子状吸着する構造が得られたが，その他の位置に解離吸着する構造の方がより安定であった。今後は水素が原子状吸着についても調べる予定であるが，解離吸着するケースでは水素が原子状で Pd 近傍において安定化する構造が得られていないため，Pd の周囲はアセチレン，水素ともに安定サイトでない可能性がある。今後は，吸着した水素の拡散を含め，アセチレンと水素の反応経路も調べる予定である。

4　発表実績または予定

（★）野澤和生，岩戸翔太，中山賢潤，亀岡聡，Pt を微量添加した Al13Fe4 (010)表面における水素およびアセチレンの吸着，日本金属学会 2024 年秋期講演大会　2024 年 9 月　日本金属学会（大阪大学）

（★）佐藤壮紀，野澤和生，　Ag-In-Yb 準結晶表面に吸着したペンタセンに関する第一原理計算，　日本物理学会 2024 年年次大会　2024 年 9 月　日本物理学会（北海道大学）

（★）M. Sato, K. Nozawa,　Importance of acute rhombohedron in Pentacene adsorption on the fivefold surface of the Tsai-type Ag-In-Yb quasicrystal,　Aperiodic 2024　2024 年 6 月(Caen, France)

（★）M. Sato, K. Nozawa,　Ab initio study of Pentacene adsorption on the fivefold surface of the Tsai-type Ag-In-Yb quasicrystal,　ECOSS37　2024 年 6 月(Harrogate, UK)

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. **65**, 1126-1130(2024).

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、古賀　理恵、近藤　未菜子
（大阪大学蛋白質研究所、（兼）生命創成探究センター）

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まり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、タンパク質を主鎖構造を含めてゼロから設計するための原理やルールを見出し、これらを用いることで、αヘリックスおよびβストランド両方からなるαβ型のタンパク質や、様々な形状のタンパク質構造を原子レベルの精度でデザインすることに成功している。

本研究では、all-α型のタンパク質について、多様な形状のタンパク質の設計を行う手法を開発することを目的とする。αヘリックスのみから構成される all-α型タンパク質の中には、ヘモグロビンなどに代表されるグロビンフォールドのように、構成要素であるαヘリックスが単純な繰り返しや対称性を持たず、不規則に配置された構造が多く存在する。このような構造の複雑性は、タンパク質の表面構造にも多様性を生み出し、他の分子との特異的な相互作用や、酵素活性に必要な触媒部位の精密な配置を可能にすると考えられている。しかし、これまでの all-αタンパク質の設計では、αヘリックスがほぼ平行で束になったバンドル型の構造のような、比較的単純で規則的な構造がほとんどであった。そこで我々は、グロビンのような複雑な all-αタンパク質を設計するための手法を開発することを目指す。特に、近年発展している深層学習を用いた構造設計および構造予測手法を取り入れることで設計精度を向上させることを行った。

2　研究方法、計算方法

2-1 主鎖構造の構築

複雑なall-α構造を設計するために、自然界のタンパク質構造によく見られるモチーフ構造をビルディングブロックとして用い、それらを組み合わせることで多様な主鎖構造そのものを計算で創り出すアプローチを採用した。我々はこれまでに、ビルディングブロックとして、自然界のタンパク質データベースからαヘリックス2本とその間の短いループ(1～5残基）からなるヘリックスループーヘリックス(HLH)モチーフを網羅的に探索・分類し、構造的に特徴的な 18 種類の HLH モチーフを同定している。これらは、2 本のヘリックス間の曲がり角度に基づいて、ヘアピン型(h)・V字型(v)・コーナー型(c)の3つのクラスに大別される（図

1)。次に、これら 18 種類の HLH モチーフと、様々な長さのαヘリックスとをビルディングブロックとして用い、6 本のαヘリックスから構成される all-αタンパク質の主鎖構造を計算機内で網羅的に組み合わせながら、モンテカルロシミュレーションを行い、コンパクトかつ原子同士の立体障害などを考慮しながら、αヘリックスが平行に並ぶ単純なヘリックスバンドル様の構造から、αヘリックスが不規則に並ぶ複雑な構造まで、非常に多様な複雑性を持つトポロジーを生成する。

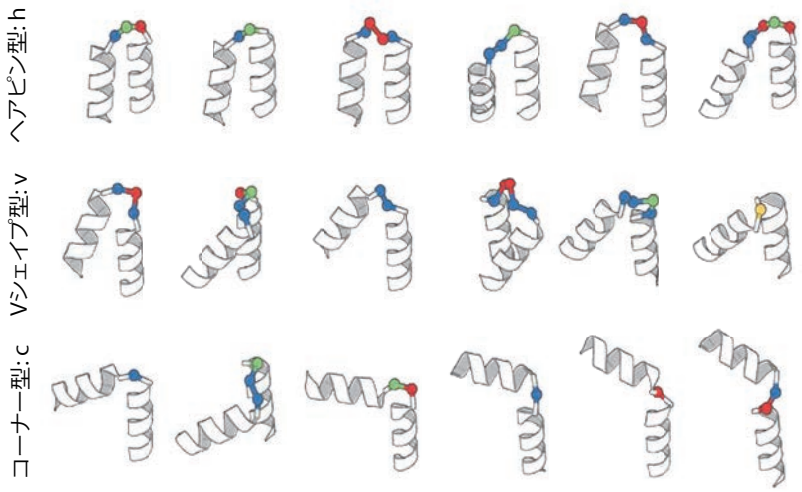


図 1 . 自然界で典型的に観測される１８種類の HLH モチーフ

2-2 側鎖構造の設計

上記で設計したそれぞれの主鎖構造に対して、それらを安定化させる最適なアミノ酸配列（側鎖構造）を、タンパク質人工設計ソフトウェア Rosetta、深層学習による配列生成アルゴリズム ProteinMPNN および構造予測法 OmegaFold を用いることで設計した。これまでのタンパク質人工設計では、RosettaDesign のみによる配列設計を行っていたが、ProteinMPNN と OmegaFold を取り入れることで、新規タンパク質の設計精度と成功率の向上を目指した。以下に具体的な設計プロセスを記す。

(1) 設計ターゲットとなる主鎖構造に対して、ProteinMPNN を用いて 100 本の配列候補を生成する（このときシステイン残基は用いるアミノ酸から除外）。

(2) 生成した 100 本の配列候補の位置特異的に出現するアミノ酸の頻度を調べ、Position Sequence Specific Matrix (PSSM)を作成する。

(3) 設計ターゲットとなる主鎖構造を安定化するような側鎖構造を、PSSM を用いて位置特異的に用いるアミノ酸の種類を指定しながら、RosettaDesign を用いて探索することによりタンパク質を 10 個設計する。

(4) 設計した 10 個のタンパク質について、OmegaFold を用いて立体構造を予測し、MICAN を用いて、予測された構造と設計構造を重ね合わせて構造の類似性を TM-score で評価することで、設計したアミノ酸配列がどの程度設計した構造に折りたたむ能力があるかを調べる。

(5) (4)で TM スコアが最も高い値を示すタンパク質を選択し、再び(1)から(4)のプロセスを繰り返す。これを合計 2 回行う。

3 研究成果

3-1 主鎖構造の構築

18 種類の HLH モチーフと様々な長さのαヘリックスを、ビルディングブロックとして用い組み合わせなが

ら 1201 個の主鎖構造を生成した。生成した構造を解析した結果、構造の単純なものから複雑なものまで、生成されたことが明らかになった（図 2)。図中の Helix Order は、all-α型タンパク質の構造の複雑さを表し、値が小さいほど複雑で、値が大きいほど単純であることを示す。

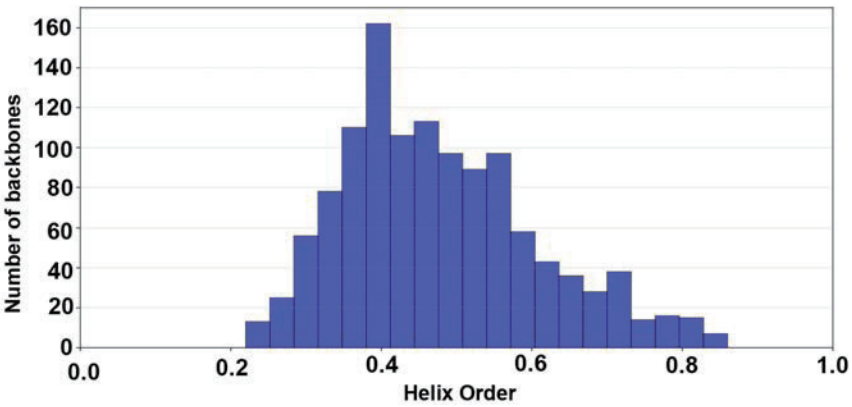


図２　６本のαヘリックスからなる 1201 個の主鎖構造の分布

3-2　開発した側鎖設計手法の有効性

次に、生成した 1,201 個の主鎖構造に対して上記の側鎖構造設計プロトコルを適用し、計 36,030 個（1,201×30）のタンパク質を設計した。設計サイクルごとの TM-score 分布を解析した結果、サイクルを重ねるにつれて分布が高スコア側へ系統的にシフトすることが確認された（図 3)。この結果は、反復的な設計サイクルにより、目的の構造へ正確に折りたたまれる配列の設計能力が段階的に向上することを示している。また、1201 個の主鎖構造について、少なくともひとつの折り畳み能力を示すアミノ酸配列が得られた主鎖構造は 743 個(61.9%)であった。

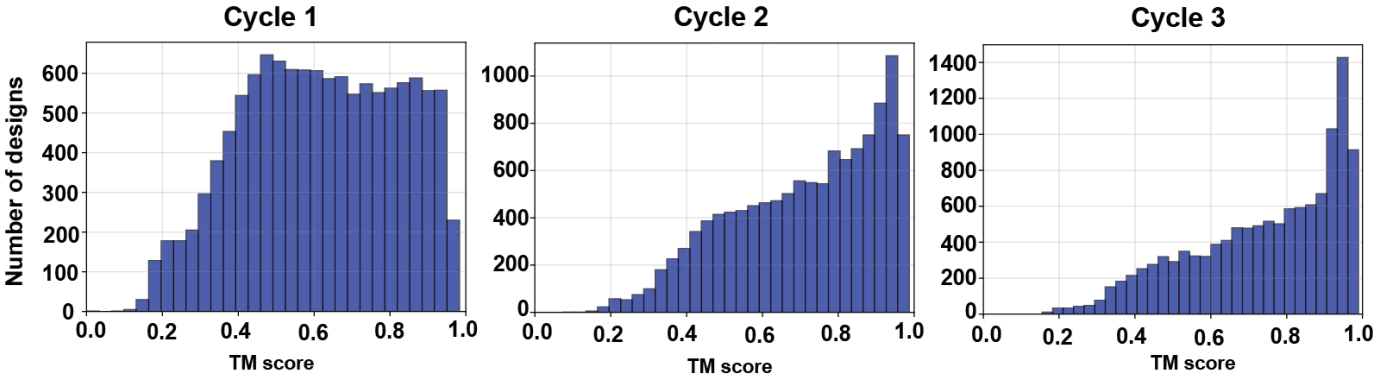


図３　設計サイクルごとの TM-score 分布

3-3　構造の複雑さとデザイン成功率

折り畳み能力を持つタンパク質の設計に成功した主鎖構造がどのような特徴を持っているのか、構造の複雑さとの相関を調べたところ、構造の簡単なものはデザイン成功率が高いことが明らかになった(図 4)。

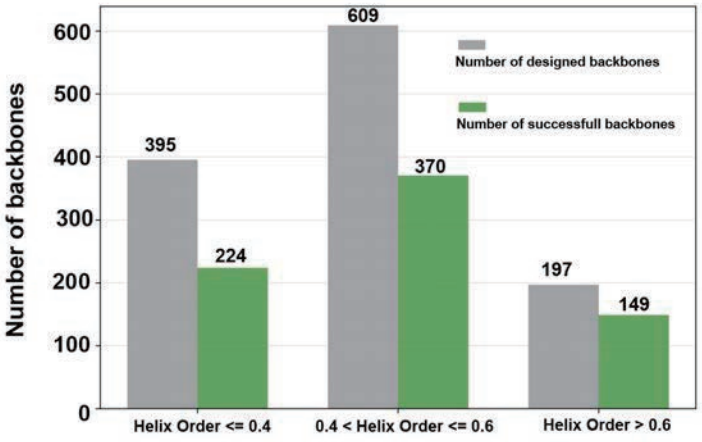


図４　構造の複雑さとデザイン成功率

4　発表、出版実績または予定

4.1　　出版実績

★[1] N. Koga and R. Tatsumi-Koga, Inventing Nobel Protein Folds, ***Journal of Molecular Biology*** 436, 168791 (2024).
★ [2] *T. Kosugi, M. Tanabe, and *N.Koga, De novo design of ATPase based on the blueprint optimized for harboring the P-loop motif, bioRxiv (2024).
★ [3] 古賀信康, 巽　理恵，2024 年ノーベル化学賞　計算によるタンパク質の設計と構造予測，東京化学同人 現代化学 645 17-20 (2024).
★ [4] 古賀信康, 巽　理恵，2024 年ノーベル賞解説化学賞　計算によるタンパク質の設計―自然界に存在しない構造と機能―，化学同人　化学 79 24-26 (2024).
★ [3] 古賀信康，2024 年ノーベル賞解説レビュー３化学賞　自然が未踏のタンパク質をゼロから創り出す，羊土社　実験医学 42 3017-3019 (2024).

4.2　　発表実績

★[1] 古賀信康, Design of Proteins with Various Shapes, ISBC2024, The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry, 2024 年（招待講演）

★[2] 古賀信康, Design of Proteins with Various Shapes, 第 24 回日本蛋白質科学会, 2024 年（招待講演）

★[3] 巽　理恵，古賀信康, Development of a general methodology to design sensor proteins, International Union for Pure and Applied Biophysics 2024

★[4] 古賀信康, 新規タンパク質の人工設計, 社会課題に解決に貢献する微生物研究 JST 革新的 GX 技術創出事業（Gtex), 2024 年 （招待講演）

★[5] 古賀信康, Exploration of novel proteins based on design principles, International Symposium on Physics of Intelligence, 2024 年 （招待講演）

★[6] 古賀信康, Building Blocks for Protein Design, The 2nd Area Meeting of Gnerative Design to Unlock the Potential of Protein Function, 2024 年

★[7] 巽　理恵，古賀信康, Development of a general methodology to design sensor proteins, The 2nd Area Meeting of Gnerative Design to Unlock the Potential of Protein Function, 2024 年

★[8] 古賀信康, Insight into the complexity of α-helical protein structures and the generation of libraries for de novo designed alpha-helical proteins, IPR International Conference 2025（招待講演）

★[9] 巽　理恵，古賀信康, Development of a general methodology to design sensor proteins, IPR International Conference 2025

★[10] 巽　理恵，新規タンパク質の人工設計，大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門 2024 年度研究報告会兼部門シンポジウム, 2025 年（招待講演）

★[11] 古賀信康, Design of Proteins with Various Shapes, Physics of life seminar series @ Imperial College London （招待講演）

★[12] 古賀信康, 機能性タンパク質の設計に向けたタンパク質ライブラリーの創出，日本化学会第 105 春季年会，2025 年（招待講演）

★[13] 古賀信康，新規タンパク質の人工設計, バイオインダストリー協会・発酵と代謝研究会（招待講演）

ワイドギャップ材料の結晶成長における素反応の研究

Study of the Elementary Reactions in Wide-gap Materials Crystal Growth

○草場 彰、寒川 義裕、松尾 有里子、西澤 宏隆、宮口 真寛、竹井 雄大、佐藤 南帆
（九州大学）

1　研究目的

高効率エネルギー変換パワーデバイスに資する炭化ケイ素(SiC)、窒化ガリウム(GaN)、窒化アルミニウム(AlN)、酸化ガリウム(Ga_2O_3)などのワイドギャップ材料の研究開発が推し進められている。これらのワイドギャップ材料の導電性の制御には、結晶成長中の不純物ドープ機構についての詳細なメカニズム解明が不可欠である。さらに、定量的に不純物濃度を予測するためには、反応炉における気相反応・表面反応・結晶取り込みまでの一連のシミュレーションの開発が求められる。従来は取り込み率などのパラメータで経験的にモデル化されることが一般的であったが、本研究では詳細な素反応研究を行い、不純物取り込み機構の定性的理解・定量的予測に資する分子レベル描像の獲得を目指す。

2　研究方法、計算方法

[テーマ 1]（研究方法）反応経路自動探索プログラム（GRRM）用いて、まず、AlN 有機金属気相成長法（MOVPE）の気相反応における素反応研究からスタートする。その結果を先行する経験的に構築された反応モデルおよび質量分析実験結果と比較し、プログラムの結晶成長系への適用の有効性を確認する。（計算方法）$Al(CH_3)_3$+NH_3 を始状態として、反応経路を探索する。必要に応じて、中間生成物からの再探索を実施する。

[テーマ 2]（研究方法）次に、密度汎関数理論（DFT）に基づく第一原理電子状態計算コード（VASP）を用いて、表面における素反応研究へと進める。III 族原子の化学吸着、表面拡散、吸着分子同士の反応について、重要な素反応を特定することを目的とする。また、III 族原子の結晶取り込みに関しては、結晶表面ステップエッジ位置での安定性が重要な知見となる。ステップテラス構造のモデルを作成し、ステップ端吸着のエネルギー計算を行う。（計算方法）GaN(0001)微傾斜面として、m 軸方向傾斜および a 軸方向傾斜の 1 層高さステップおよび 2 層高さステップを対象にステップテラス構造を作成する。安定なステップエッジ構造を考え、テラスには安定な表面再構成を選択する。各モデルにおいて、III 族原子のマイグレーションポテンシャルおよびステップエッジでの安定性を計算する。

[テーマ 3]（研究方法）さらに、DFT コード（Quantum Espresso）を用いて、表面近傍の点欠陥および複合欠陥と再構成表面（成長環境下で安定化した表面、温度・圧力依存）とのインタラクションの計算を行い、成長条件の欠陥混入への寄与についても検討する。（計算方法）GaN(0001)表面スラブモデルにおいて様々な表面再構成とサブサーフェスの点欠陥、複合欠陥の組み合わせを導入する。気相のエンタルピーを考慮し、表面・欠陥相互作用を考慮した相図を作成する。

3　研究成果

[テーマ 1] $Al(CH_3)_3$+NH_3 を始状態とした反応経路自動探索により、図 1 に示すような反応ネットワークが取得された。このほか、$Al(CH_3)_2(NH_2)$などの中間生成物と NH_3、H_2 を始状態とした反応経路自動探索も進めた。従来モデルで考慮されていた中間生成物を再発見できたことから、GRRM プログラムの結晶成長研究への有用性が示唆された。さらに、これまで考慮されていなかった多数の中間生成物が見つかった。今回、H_2 を導入しない系の $Al(CH_3)_3$ 分解に着目した。各安定状態の自由エネルギーの観点から分解は生じ得るが、対応する経路の活性化自由エネルギーは大きく、速度論的には分解が進みにくいという結果が得られた。引き続き、得られた反応ネットワークの解析を進めて知見を整理し、論文発表を行う予定である。

[テーマ 2] GaN(0001)微傾斜面における In アドアトムのマイグレーションおよびステップエッジでの安定性を計算した結果（図 2）、Ga アドアトムの場合とは異なる特異な傾向が得られた。また、その傾向は、In とテラスの Ga アドアトムとの相互作用に起因することが明らかになった。結果として、InGaN MOVPE における In 取り込みの傾斜角依存性を説明する簡潔なモデルが提案された。研究成果の詳細は、H. Nishizawa et al., “Indium migration potential near GaN step edges in MOCVD: toward elucidation of InGaN growth mechanism on vicinal GaN substrate,” (to be submitted) にて発表予定である。

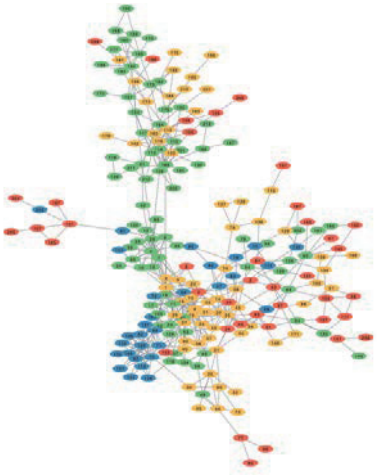


図 1.　自動探索された反応ネットワークの一例。

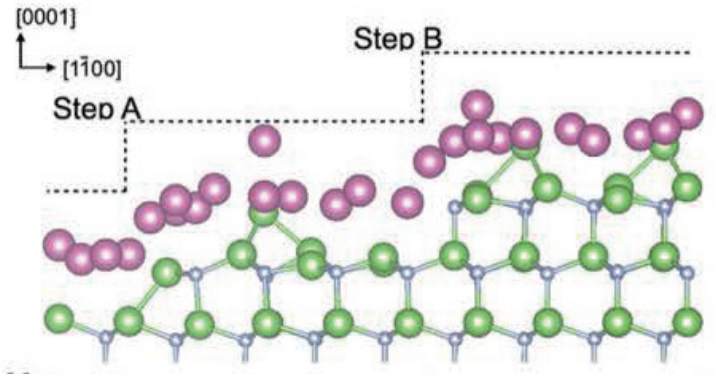


図 2.　GaN(0001)微傾斜面をモデル化するステップテラス構造の一例。

[テーマ 3] 表面再構成とサブサーフェスの相互作用を調査した。例えば、図 3 左）は III 族空孔と清浄表面の相互作用の様子を示している。典型的な GaN MOVPE 条件下では、H 吸着の表面再構成が熱力学的に安定であるが、サブサーフェスに III 族空孔を導入したモデルでは、H が脱離した清浄表面において、表面と欠陥の相互作用の安定化が生じる。図 3 右）はこのような相互作用の安定性を整理した相図である。この研究は、従来、フェルミエネルギーを変数として整理されてきた点欠陥の安定性を、表面電荷との相互作用を考えて結晶成長条件（温度、分圧）を変数として整理することを提案するものである。このような解析を行うことで、欠陥のタイプを成長条件により制御できる可能性が示唆された。この成果は、Y. Kangawa et al., *Crystal Growth & Design* **25**, 740 (2025) にて公表済み。

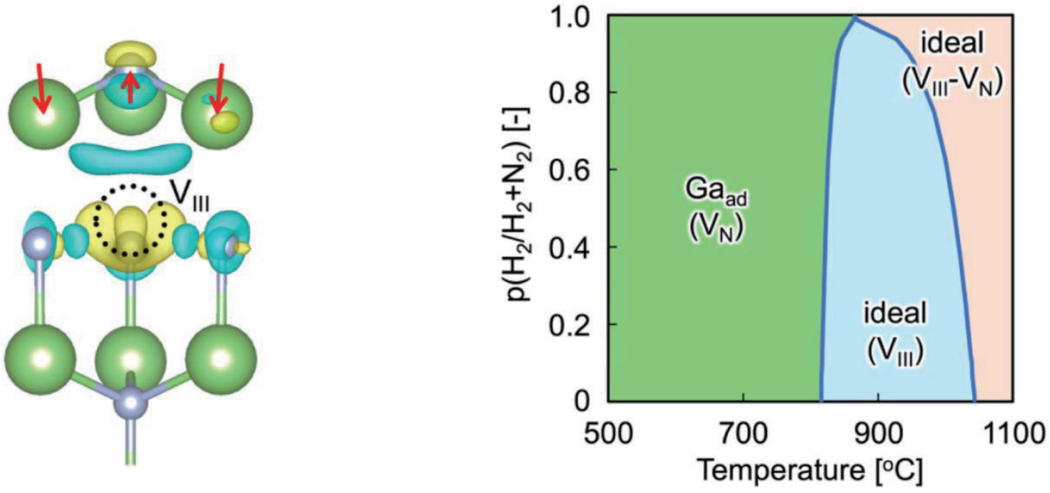


図 3.　左）表面と点欠陥の相互作用の一例。右）サブサーフェスにおける点欠陥を考慮した表面相図。
[Y. Kangawa et al., *Crystal Growth & Design* **25**, 740 (2025)]

4　発表実績または予定

- 長嶋佑哉, 渡邉浩崇, 新田州吾, 草場彰, 寒川義裕, 白石賢二, “InN MOVPE 成長における TMIn 分解反応過程の理論的研究,” 第 72 回応用物理学会春季学術講演会,　2025 年 3 月 16 日.【Invited】
- Akira Kusaba, “Development of Scheme and Case Studies in Material Configurations Informatics,” 17th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma 2025),　2025 年 3 月 4 日.【Invited】
- ★ 杉山佳奈美, 草場彰, “量子化学計算を用いた GaN 有機金属気相成長の系統的反応経路探索,” 第 53 回結晶成長国内会議,　2024 年 11 月 19 日.
- 生越奎太朗, 佐野雅季, 草場彰, 白石賢二, 寒川義裕, “データ同化を用いた反応速度定数の推定による GaN MOVPE デジタルツインの構築,” 第 53 回結晶成長国内会議,　2024 年 11 月 19 日.
- ★ 西澤宏隆, 草場彰, 寒川義裕, “微傾斜 GaN(0001)における In 拡散ポテンシャル,” 第 53 回結晶成長国内会議,　2024 年 11 月 19 日.【学生ポスター賞】
- 阿久津典子, 草場彰, 寒川義裕, “ステップ離脱型ファセット化マクロステップ定常成長の「ステップ」成長方向と積層欠陥抑制,” 第 53 回結晶成長国内会議,　2024 年 11 月 18 日.
- 伊藤佑太, 草場彰, 渡邉浩崇, 新田州吾, 田中敦之, 本田善央, 寒川義裕, 天野浩, “GaN 結晶中の Mg 拡散機構の解明：モンテカルロシミュレーションによる解析,” 第 53 回結晶成長国内会議, 2024 年 11 月 18 日.【講演奨励賞】
- ★ 草場彰, “データ駆動 Ising 模型による GaN 表面再構成の研究,” 名古屋大学 CIRFE シンポジウム「エピタキシャル成長の量子論」,　2024 年 9 月 27 日.【Invited】
- ★ 寒川義裕, “成長表面・界面の動的挙動と原子スケールシミュレーション 2024,” 名古屋大学 CIRFE シンポジウム「エピタキシャル成長の量子論」,　2024 年 9 月 27 日.【Invited】
- 河村貴宏, 秋山亨, 三宅秀人, 寒川義裕, 池田和久, 谷川智之, “第一原理計算による GaN の極性反転界面構造の解析,” 第 85 回応用物理学会秋季学術講演会,　2024 年 9 月.
- Akira Kusaba, “Adsorption energetics and thermodynamics on semiconductor surfaces based on

machine learning," 5th International Conference on Materials Science and Engineering (Materials Oceania 2024), 2024 年 9 月 24 日.【Invited】

- Akira Kusaba, Tetsuji Kuboyama, Yoshihiro Kangawa, "Determination of Local Electron Counting Rule Satisfaction by SAT Solver," 9th Asian Conference on Crystal Growth and Crystal Technology (CGCT-9), 2024 年 6 月.
- ★ 寒川義裕, "結晶成長プロセスインフォマティクス," 第 7 回結晶成長基礎セミナー：化合物半導体のエピタキシャル成長～基礎理論から産業分野への展開, 2024 年 6 月.【Invited】
- 草場彰, "データ駆動イジング模型による半導体表面再構成の研究," 第 16 回ナノ構造エピタキシャル成長講演会, 2024 年 5 月 30 日.【Invited】【研究奨励賞】
- 阿久津典子, 寒川義裕, "KPZ カイネティック・ラフニングとしての 2 次元多数核成長," 第 16 回ナノ構造・エピタキシャル成長講演会, 2024 年 5 月.
- Reo Shimauchi, Yoshihiro Kangawa, Akira Kusaba, "Vacancies in III-Nitrides (II): Diffusion near Hetero Interfaces," 10th International Conference on Light-Emitting Devices and Their Industrial Applications (LEDIA 2024), 2024 年 4 月 24 日.
- ★ Keitaro Tateyama, Yoshihiro Kangawa, Akira Kusaba, Takahiro Kawamura, "Vacancies in III-Nitrides (I): Formation under Reconstructed Surfaces," 10th International Conference on Light-Emitting Devices and Their Industrial Applications (LEDIA 2024), 2024 年 4 月 24 日.

5 出版実績または予定

- ★ Hirotaka Nishizawa, Akira Kusaba, Pawel Kempisty, Yoshihiro Kangawa, "Indium migration potential near GaN step edges in MOCVD: toward elucidation of InGaN growth mechanism on vicinal GaN substrate," (to be submitted).
- Taichi Hara, Akira Kusaba, Yoshihiro Kangawa, Tetsuji Kuboyama, David Bowler, Karol Kawka, Pawel Kempisty, "Exploration of stable atomic configurations in graphene-like BCN systems by Bayesian optimization," (under review).
- ★ Yoshihiro Kangawa, Akira Kusaba, Takahiro Kawamura, Pawel Kempisty, Kana Ishisone, Mauro Boero, "Influence of Intrinsic Point Defects Incorporated from Growth Surface on Atomic Interdiffusion and Unintentional Compositional Gradient in AlGaN/AlN Heterointerfaces," *Crystal Growth & Design* **25**, 740 (2025).
- Noriko Akutsu, Yoshihiro Kangawa, "Competition between Kardar–Parisi–Zhang and Berezinskii–Kosterlitz–Thouless kinetic roughening on (001) singular surface during steady crystal growth," *Scientific Reports* **14**, 29662 (2024).
- Jota Nakamura, Masato Oda, Yoshihiro Kangawa, "Adiabatic Potential for Conformational Change of VGa–VN Complex Defects in GaN," *Physica Status Solidi B* **261**, 2400026 (2024).
- Tetsuji Kuboyama, Akira Kusaba, "SAT Solver-Driven Approach for Validating Local Electron Counting Rule," *Journal of Crystal Growth* **650**, 127927 (2025).
- Karol Kawka, Pawel Kempisty, Konrad Sakowski, Stanislaw Krukowski, Michal Bockowski, David Bowler, Akira Kusaba, "Augmentation of the Electron Counting Rule with Ising Model," *Journal of Applied Physics* **135**, 225302 (2024).

Identification of functional materials in low dimension for different types of technological applications using density functional theory

Arpita Varadwaj, Takahiro Yamazaki, Reika Hasegawa, Satoshi Hayakawa and Masato Kotsugi
Faculty of Advanced Engineering, Department of Materials Science and Technology, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan - 125-8585

1 Introduction:

The rapid advancement of modern technology necessitates the development of novel materials with tailored properties to meet the demands of miniaturized, high-performance devices. Among the most promising candidates are low-dimensional materials ranging from 0D clusters to 3D nanostructures which exhibit unique physical, chemical, electronic, and magnetic properties that are often distinct from their bulk counterparts. Both experimental and theoretical research efforts have surged worldwide to uncover and manipulate the structure-property relationships in such materials, particularly through defect engineering, doping, and alloying strategies.

In this context, our computational study focuses on a diverse set of low-dimensional and alloy-based systems, aiming to understand and predict their fundamental properties using first-principles calculations based on density functional theory (DFT). We have investigated pristine and modified structures, incorporating vacancy defects, substitutional doping, and alloy formation across a wide range of materials, including hydrogenated borophene (HB), graphene, MXenes, hexagonal boron nitride (h-BN), transition metal dichalcogenides (TMDCs), and several transition metal dioxides (TiO_2, VO_2, MnO_2, ZnO_2, ReO_2, IrO_2, MoO_2, SiO_2). Specifically, we have examined different HB structures with vacancy defects and O/C doping, B and N doped graphene, O-doped h-BN, and a range of 2D transition metal-based systems.

To evaluate the validity and accuracy of our computational setup, we used the FeCo alloy as a benchmark system. Furthermore, we studied the effects of introducing different dopant elements from the 4p (Ge), 5d (Pt, Ir), and 4f (Sm, Gd) series into the FeGa system. These systems were analyzed under different strain conditions (±0.01) to calculate the total energies of collinear and non-collinear magnetic moment configurations. The magnetoelastic constants b1 and b2 were derived by fitting the strain-dependent energy variations under spin polarization along the (001) and (110) crystallographic directions.

The primary objective of this research is to comprehensively analyze the stability, optoelectronic, and magnetic properties of the studied materials. We aim to:

- model their structural, energetic, elastic, and vibrational characteristics,
- examine their electronic structures, optical spectra (including dielectric function and XAS spectra)
- investigate magnetic behavior with an emphasis on magnetostrictive effects and related physical phenomena such as electron-phonon and magnon-phonon interactions.

To further support property prediction and materials discovery, machine learning techniques were employed across various stages of analysis, facilitating pattern recognition, classification, and regression of structure-property relationships from large datasets. In the following sections, we present key computational results, highlighting the structural, electronic, optical, and magnetic properties of selected systems. Special emphasis is placed on the effects of defects, doping, and strain on material behavior, along with validation benchmarks and machine learning-supported insights.

2 Methods:

We employed periodic boundary conditions within the framework of the Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) using the GGA and meta-GGA functionals (PBE, PBESol, SCAN) and the Projector Augmented-Wave (PAW) method. A van der Waals correction is applied where required. Different structures including boron nitride, graphene, carbon nanotubes, borophenes, and borophanes 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. Depending on the computational requirements and nature of the system, we also employed Quantum ESPRESSO (QE), OpenMX, and Gaussian to compute properties such as electronic structure, magnetic anisotropy, excited-state transitions, and charge transfer behavior. These tools were chosen based on their suitability for specific material classes (e.g., molecular vs. periodic systems, localized basis sets, or time-dependent simulations).

After confirming structural and ground-state energetic stabilities, we calculated various opto-electronic properties, including band gaps, density of states (DOS), optical absorption spectra, vibrational frequencies, phonon dispersion, and X-ray Absorption Spectra (XAS). The supercell core-hole method was used to simulate XAS spectra, and convergence with respect to supercell size, k-point sampling, and NBANDS was carefully checked. These spectra were used as property descriptors due to their sensitivity to local structural and electronic environments.

To analyze the structure-property relationship of XAS spectra, we applied several dimensionality reduction techniques, including Principal Component Analysis (PCA), Multidimensional Scaling (MDS), t-distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE), and Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP). Among these, UMAP was found to most effectively distinguish structural features based on XAS signatures.

For validation and deeper analysis of magnetostrictive behavior, FeCo and FeGa-based alloy systems were studied. Spin-polarized total energy calculations were performed under small strain conditions (±0.01) along the (001) and (110) crystallographic directions to derive magnetostriction constants b1 and b2. Both collinear and non-collinear magnetic states were evaluated, and the effect of spin-orbit coupling (SOC) was incorporated. We also investigated the impact of adding 4p (e.g., Ge), 5d (e.g., Pt, Ir), and 4f (e.g., Sm, Gd) elements to the FeGa system. To simulate substitutional doping efficiently, the Virtual Crystal Approximation (VCA) was used where appropriate. We also explored the effects of Hubbard U corrections for systems with strongly correlated electrons.

For doped graphene systems, we employed machine learning-based classification models specifically the Random Forest (RF) algorithm to correlate XAS features with electronic states. Overall, machine learning techniques were embedded across various stages of the analysis to extract physical descriptors and predict structure-property trends more efficiently.

3 Results:

We have systematically theoretically investigated the lattice, electronic and optical properties of borophane structures, specifically two and three polymorphs of 5,7 and 6,6 HB monolayers. [see Fig. 1] The real and imaginary parts of the dielectric function have illuminated the enhanced semi-metallicity of 5,7 HBs, which arises from the presence of free electrons in the far-infrared region, near the threshold of negligible photon energy. The optical absorption characteristics emerged from the complex dielectric function, offer essential insights into the interplay between symmetry, hydrogenation, and electronic structure in borophene, providing valuable guidance for optimizing the optical and electronic properties of these two-dimensional materials for future applications.

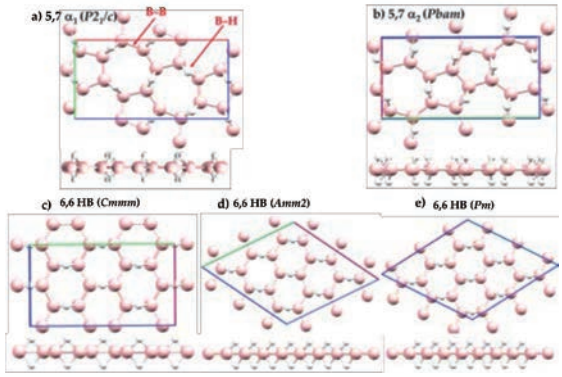


Fig1.Comparison of PBE optimized polymorphs of (a-b) 5,7- and (c-e) 6,6-HB primitive lattices. See Tables 1 and 2 for geometric details of these lattices. Space groups are shown for each case. Figures in the upper and lower panel in each entry refer to the top and side views, respectively. Zig-zag and arm-chair directions are marked only in (c). B and H atoms as large and tiny balls are colored peach and white, respectively.

The absorption coefficient, α(ω), is related to the dielectric function through the relationship given by: $\alpha(\omega) = \frac{\sqrt{2}\omega}{c}\left[\sqrt{(\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2)} - \varepsilon_1^2\right]^{1/2}$. Using α(ω), we have obtained the so-called the Tuac-plot shown in Fig. 2. The nature of absorption of the two 5,7 BH polytypes is drastically different from that of 6,6 HB monolayers, especially in the energy-range between 0 and 1.8 eV. This region is not very flat for 6,6 HB, but associated with the systematic rise of absorption. The subsequent onset of absorption is located between the energy range 1.8 and 2.1 eV for the three monolayers. We found that the first absorption peak is located at photon energies of 2.80 eV for the 6,6 HB. For the monolayer of the same system reported elsewhere[1], the corresponding absorption peak is calculated to be located at the photon energy of 2.65 eV. Our calculated result for 6,6 HB polymorphs may still be considered reasonable when compared with that of the experimentally observed onset of optical absorption (excitation peak) around 2.90 eV, which was inferred from the UV-vis spectra of 6,6 HB nanosheets (see Fig. 3F in ref. [2]), and is somehow higher than the value of 2.25 eV reported as the optical bandgap of borophene [3,4]

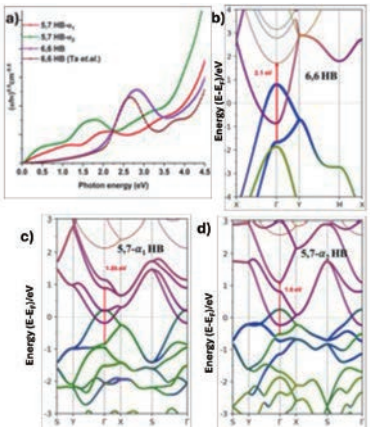


Fig2. (a) Comparison of PBEsol-level Tuac plots for all the three HB systems in the photon energy range 0.0 – 4.6 eV. (b)-(d) The PBEsol band structure of 6,6, 5,7-α_1 and 5,7-α_2 respectively, with the red arrows at the Γ-point indicating the origin of the fundamental onset of optical absorption illustrated in (a).

In Fig. 3(a), we present a comparison of our DFT-calculated total core-hole XAS spectra for all five HB systems; the additional details on the nature of individual x, y, and z polarizations provided in Fig. 3(b)-(f). The data show a clear shift in peak positions depending on the nature of the ring-like HB systems. The first peak corresponding to B's π* appears distinctly at an energy of 191.2 eV for 5-7α_1, 191.1 eV for 5-7α_2, 191.4 eV for 6,6 (Cmmm) [5], 191.6 eV for 6,6 (Amm2), and 192.3 eV for Pm lattices. We observed a small splitting in π* for the 5-7α_2, 6,6 (Cmmm), and 6,6 (Amm2) structures which are mainly originated from the overlap between $2p_x$ and $2p_z$ orbitals.

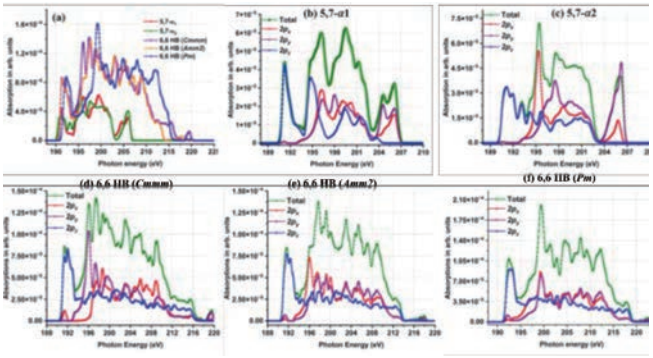


Fig3. (a) Comparison of the Boron's 1s total core-hole XAS spectrum of the five different monolayers of borophane in the photon energy range 188 – 220 eV. Shown in (c)-(f) are the x, y and z-polarized and total XAS spectra of the corresponding systems.

The sharpest π* peak feature is observed for the geometrically distorted 6,6 HB (Pm) lattice. It is broader compared to its two other polymorphs. The same absorption peak for both the 5,7 polymorphs is noticed, but is wider and weaker for 5-7α_2 compared to 5-7α_1 (see the red and green curves for 5-7α_1 and 5-7α_2, in Fig 3 (a) respectively). While the total core-hole spectra predicted for each system matches well with the experimental spectra [20], Fig. 3(b)-(f) clearly illustrates the individual p_x, p_y and p_z polarizations, which may be comparable with same polarizations revealed using PDOS. The first peak originates primarily from the $2p_z$ orbital of B the second peak is dominantly emerging from the $2p_x$ and $2p_y$ orbitals of B, while the latter two may be attributed to contributions from B's $2p_z$, $2p_z$, and $2p_z$ orbitals of the same atom that are perhaps connected to the (unoccupied anti-bonding) states of the 3c-2e bonds formed by B and H atomic basins. We observed that the π* peak around 190.5 eV splits, which may be the result of sp^2 hybridization between the B and H atoms.

In this study, a comprehensive machine learning framework was applied to examine the C K-edge XANES spectra of graphene doped with boron and nitrogen. A dataset of 415 spectra served as the basis for both classification and regression analyses. To facilitate these analytical procedures, we first employed Principal Component Analysis (PCA) as an exploratory technique to understand the inherent variance structure and dimensionality of the spectral data. Following this dimensional analysis, the Random Forest (RF) model was selected for the classification and regression tasks. PCA can efficiently capture the differences introduced by different dopants and thus separate spectra by dopant type and layer number. Owing to its linear nature, however, it cannot extract deeper structural or concentration information. A closer inspection of the loading curves, on the other hand, quantifies how the dopant species and its concentration reshape the spectral profile, reflecting how p-type or n-type doping shifts the Fermi level and changes hybridization, both of which tune the XANES response.

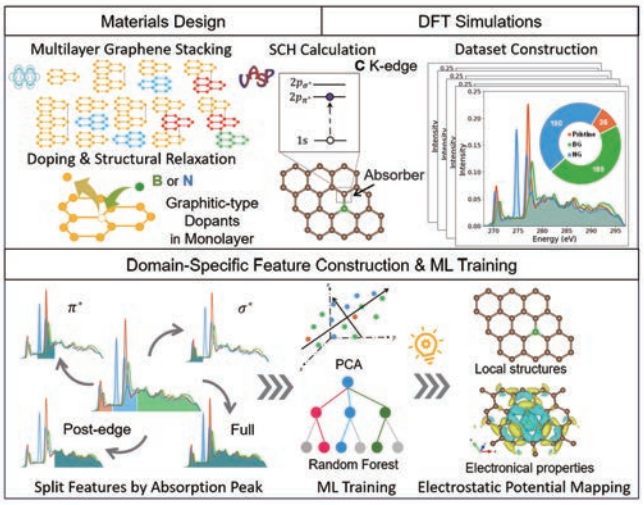


Fig4. Comprehensive workflow for machine learning-based analysis of doped graphene X-ray absorption spectroscopy

We investigated the infrared (IR) spectra of 6,6 hydrogenated borophene (HB), focusing on how vibrational features arise from the characteristic B–H–B three-center two-electron bonding. Doping was introduced at concentrations ranging from 2.7% to 11.11%. [see Fig. 5] Phonon calculations revealed that structural stability is maintained only when the hydrogen atoms surrounding the dopant are removed; otherwise, spurious CH-like fragments tend to form and detach from the main lattice. This insight highlights the critical role of local bonding environment in maintaining dynamical stability. Notably, the calculated IR features are in excellent agreement with experimental observations, and we are preparing these findings for publication in collaboration with our experimental partners.

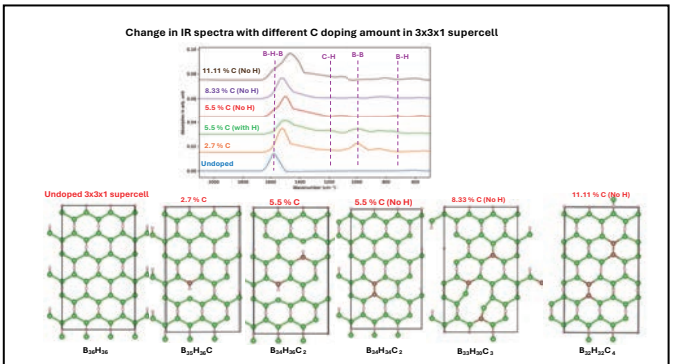


Fig5. Comparison of IR spectra based on % of C doped 6,6 HB

4 Talks and Posters:

1. ★Arpita Varadwaj, Masato Kotsugi, Band Gap Engineering and Stability Analysis of Transition Metal Dichalcogenide and MXene Heterostructures, APATCC-11, April 21 - 25, 2025, Kobe, Japan. (Oral presentation)
2. Yinan Wang, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masato Kotsugi, 機械学習を用いた不純物グラフェンの局所構造と XANES スペクトルの関係接続, JSAP spring meeting 2025, March 14-17, 2025, Noda campus, Tokyo University of Science. (Oral presentation)
3. ★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 (Oral presentation).

4. ★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 (Poster presentation).

5 Publications:

1. ★Reika Hasegawa, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masahito Niibe, Takahiro Yamazaki, Masafumi Horio, Yasunobu Ando, Takahiro Kondo, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, Automated Elucidation of Crystal and Electronic Structures in Boron Nitride from X-ray Absorption Spectra Using Uniform Manifold Approximation and Projection (under review)
2. ★Arpita Varadwaj, Yasunobu Ando, Iwao Matsuda, Masato Kotsugi, Dielectric Response of Hydrogenated Borophene Monolayers from First-Principles Density Functional Theory Calculations (to be submitted soon)
3. ★Yinan Wang, Arpita Varadwaj, Alexandre Lira Foggiatto, Masato Kotsugi, Correlation Between Local Structures of Doped Graphene and XANES Spectra using Machine Learning (Manuscript under preparation)
4. ★Arpita Varadwaj et. al, Impact of Vacancy Defects on XAS Spectra of Hydrogenated Borophene (Manuscript under preparation)
5. ★Satoshi Hayakawa et.al., First-Principles Investigation of Magnetoelasticity in bcc Fe–Co Alloys with Spin-Orbit Coupling (Manuscript under preparation)
6. ★Arpita Varadwaj et al., Heterostructural Bandgap Modulation and Catalytic Insights in 2D TMDC–MXene Systems. (Manuscript under preparation)

References:

1. Ta, L.T., Morikawa, Y., Hamada, I., 2023. Electronic and optical properties of the hydrogen boride sheet from the many-body perturbation theory. J. Phys.: Condens. Matter 35, 435002. https://doi.org/10.1088/1361-648X/ace8e3
2. Nishino, H., Fujita, T., Cuong, N.T., Tominaka, S., Miyauchi, M., Iimura, S., Hirata, A., Umezawa, N., Okada, S., Nishibori, E., Fujino, A., Fujimori, T., Ito, S., Nakamura, J., Hosono, H., Kondo, T., 2017. Formation and Characterization of Hydrogen Boride Sheets Derived from MgB2 by Cation Exchange. J. Am. Chem. Soc. 139, 13761–13769. https://doi.org/10.1021/jacs.7b06153
3. Tai, G., Hu, T., Zhou, Y., Wang, X., Kong, J., Zeng, T., You, Y., Wang, Q., 2015. Synthesis of Atomically Thin Boron Films on Copper Foils. Angewandte Chemie International Edition 54, 15473–15477. https://doi.org/10.1002/anie.201509285
4. Xie, Z., Meng, X., Li, X., Liang, W., Huang, W., Chen, K., Chen, J., Xing, C., Qiu, M., Zhang, B., Nie, G., Xie, N., Yan, X., Zhang, H., 2020. Two-Dimensional Borophene: Properties, Fabrication, and Promising Applications. Research 2020. https://doi.org/10.34133/2020/2624617
5. Yamaguchi, K.; Niibe, M.; Zhang, X.; Sumi, T.; Horio, M.; Ando, Y.; Yamaura, J.; Nakamura, E.; Tanaka, K.; Kondo, T.; Matsuda, I. Macroscopic Sheets of Hydrogen Boride and Their Spectroscopic Evaluation. Phys. Rev. Mater. 2024, 8 (7), 074005. https://doi.org/10.1103/PhysRevMaterials.8.074005.

フォトクロミック分子に関する量子化学計算

Quantum chemical calculations on photochromic molecules

○長澤　裕（立命館大学）、寺本高啓（北九州市立大学）

1　研究目的

我々は、環境や物理的条件で色が変化するクロミック分子の変色機構解明を目的として、研究を行っている。今回は、光照射によって紫外可視吸収スペクトルが変化するフォトクロミック分子であるインジゴ誘導体を対象として研究を行った。インジゴは２つの分子内水素結合（IHB）を形成し、*trans-cis*（*E-Z*）光異性化を示さないが、そのアミノ基を置換し、IHB を切断した誘導体は光異性化を示す。また、インジゴの半分とスチルベンの半分を炭素炭素２重結合（C＝C）で繋いだ分子構造のヘミインジゴも光異性化を示すが、IHB を形成する場合は異性化を示さないこともある。このようなインジゴ誘導体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

インジゴは２つの 3-oxindole が中心の C＝C 結合で連結した C_{2h} 対称の分子である。向かい合った２対の NH 基と C＝O 基のあいだで IHB を形成し、*trans-cis*（*E-Z*）光異性化を示さない。これは、光励起により IHB に沿ってプロトン移動が起こり、その生成物であるエノール型を経由して超光速の無輻射失活が元の基底状態に向かって起こるからであると解釈されてきた。ところが、インジゴでエノール型が観測されたことはなく、唯一、インジゴカーミンの水溶液において、溶媒補助型のプロトン移動において観測されたのみである。また、3-oxindole とピロール環やピリジン環を C＝C 結合で繋いだ分子構造のヘミインジゴも、IHB を形成する場合は異性化を示さないこともある。さらに、IHB を切断し、*trans-cis* 光異性化を示すようにしたインジゴ誘導体も溶媒分子と水素結合を形成すると、励起状態寿命が短縮し、光異性化が阻害されることが知られている。そこで、今回我々はヘミインジゴ誘導体に着目し、分子間水素結合が *E-Z* 光異性化に及ぼす影響を、フェムト秒過渡吸収スペクトル測定と量子化学計算の２面から研究した。その結果、我々が研究対象としたヘミインジゴ誘導体の *E*-および *Z*-異性体の励起（S_1）状態寿命はいずれも 100 ps 未満であり、溶媒の極性と水素結合能に依存することが示された。S_1 状態寿命がトルエン（Tol）中では 76 ps であったものが、メタノール（MeOH）中では 9.3 ps に短縮された。量子化学計算によって、S_1 状態における溶媒分子との水素結合の強化（図１）は、分子の電気双極子モーメントを大幅に増大させ、元の基底状態（S_0 状態）への無輻射失活を加速し、光異性化の量子収率を低下させることが結論付けられた。分子間水素結合によって引き起こされる同様の光反応不活性化は、インジゴ誘導体においても起こり、水溶液中のインジゴカルミンの場合、水素結合によってインジゴの NH 基と C=O 基の間に捕捉された水分子が、励起状態における溶媒補助型のプロトン移動を引き起こすと考えられる。

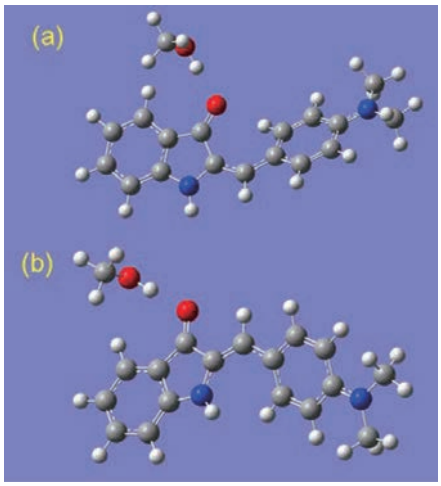


図１．メタノール分子と水素結合を形成した(a) *E*-ヘミインジゴと(b) *Z*-ヘミインジゴ誘導体（S_1 状態）。

3　発表実績または予定

1. ★岡崎 恵達，大野田 蓮，郁井 孝行，吉田 礼央奈，石川 宙，松中 由有，小牧 芽生，長澤 裕，「分子内水素結合を有する E-ピロールヘミチオインジゴの光異性化ダイナミクス」，日本化学会第 105 春季年会，関西大学 千里山キャンパス，2025/3/27
2. ★吉田 礼央奈，郁井 孝行，清水 優輝，松中 由有，石川 宙，伊澤 有悟，長澤 裕，「分子内水素結合を有する Z-ピリジンヘミインジゴの励起状態ダイナミクス」，日本化学会第 105 春季年会，関西大学 千里山キャンパス，2025/3/27
3. ★野村 悠登，清水 優輝，伊澤 有悟，吉田 礼央奈，郁井 孝行，石川 宙，松中 由有，長澤 裕，「N,N'-ジアシルインジゴ誘導体の光異性化ダイナミクス」，日本化学会第 105 春季年会，関西大学 千里山キャンパス，2025/3/27
4. ★小牧 芽生，郁井 孝行，吉田 礼央奈，石川 宙，松中 由有，清水 優輝，伊澤 有悟，岡崎 恵達，長澤 裕,「モノチオインジゴの光化学特性」,日本化学会第 105 春季年会, 関西大学 千里山キャンパス, 2025/3/27
5. ★清水 優輝，郁井 孝行，吉田 礼央奈，石川 宙，松中 由有，伊澤 有悟，小島 理沙，長澤 裕，「大きな芳香族置換基がインジゴ誘導体の trans-cis 光異性化におよぼす影響」，第 14 回 CSJ 化学フェスタ，タワーホール船堀，2024/10/23
6. ★郁井 孝行，清水 優輝，吉田 礼央奈，石川 宙，伊澤 有悟，松中 由有，小島 理沙，長澤 裕，「N,N'-ジアシルインジゴ類の trans-cis 光異性化励起状態ダイナミクス」，第 14 回 CSJ 化学フェスタ，タワーホール船堀，2024/10/23
7. ★郁井 孝行，清水 優輝，石川 宙，吉田 礼央奈，松中 由有，伊澤 有悟，寺本 高啓，小島 理沙，長澤 裕，「N,N'-ジアシルインジゴの光異性化に対する置換基効果」，第 18 回分子科学討論会，京都大学吉田キャンパス，2024/9/21
8. ★吉田 礼央奈，郁井 孝行，清水 優輝，石川 宙，松中 由有，伊澤 有悟，小島 理沙，長澤 裕，「ヘミインジゴ誘導体の溶媒媒介励起状態プロトン移動」，2024 年光化学討論会，九州大学 伊都キャンパス，2024/9/3
9. ★郁井 孝行，東 岳斗，木原 優，石川 宙，小島 理沙，寺本 高啓，長澤 裕，「ヘミインジゴ誘導体の *E-Z* 光異性化ダイナミクスの溶媒依存性」，2024 年光化学討論会，九州大学 伊都キャンパス，2024/9/3
10. ★清水 優輝，郁井 孝行，吉田 礼央奈，石川 宙，松中 由有，伊澤 有悟，小島 理沙，長澤 裕，「N,N'-ジアシルインジゴ誘導体における芳香族置換基が光異性化反応に及ぼす影響」，2024 年光化学討論会，九州大学 伊都キャンパス，2024/9/3

4　出版実績または予定

1. ★Yamato Higashi, Takayuki Murai, Reona Yoshida, Yu Kihara, Risa Kojima, Takahiro Teramoto, and Yutaka Nagasawa, "Solvent dependent femtosecond E-Z photoisomerization dynamics of hemiindigo derivatives", *J. Chem. Phys*, submitted (2025).
2. ★長澤 裕，石川 宙,「糖ガラス中で凍結する分子運動の分光学的観測」，低温生物工学会誌，70(2)，41-48 (2024).
3. ★長澤 裕，寺本 高啓,「インジゴ色素の光化学反応：光異性化とプロトン移動のダイナミクス」，光化学，55(1), 17-24 (2024).

マルコフ状態モデルを用いた生体分子メカニズムの解明とデータ同化

Elucidation of molecular mechanisms of biomolecules and data assimilation using Markov state models

○尾嶋拓（兵庫県立大学）

1　研究目的

分子動力学（MD）シミュレーション法は原子レベルで厳密に分子運動を予測できるため、生体分子機能のメカニズム解明や創薬へ応用されている。しかし、用いている分子力場パラメータの精度によっては実験結果をうまく再現できないことがあり、パラメータの選択が重要となっている。一方、赤外分光実験では分光スペクトルによって分子状態を推定することができるが、空間及び時間の分解能に限界があり、詳細な分子の構造や運動を観ることはできない。例えば、赤外スペクトルの Amide I バンドには二次構造などの局所的な構造情報が反映されるが、全体構造に関する情報を得ることは難しい。そこで、本研究では、実験で得られた赤外スペクトルを再現する構造分布を MD シミュレーションによって生成し、実験データに対応した立体構造情報を取得する方法論の開発を行う。今回は、分子量の小さいタンパク質（シニョリン）を用いて、短時間ＭＤ計算からマルコフ状態モデル（ＭＳＭ）を構築し、折り畳みのダイナミクスを予測した。得られたＭＳＭから赤外スペクトルを計算し、実験データとの比較を行った。本方法論によって、実験のみでは得ることが難しい分子運動・構造を推定することで、分子メカニズムの解明が期待できる。

2　研究方法、計算方法

2.1　シニョリンの折り畳みの MSM 構築

シニョリンは 10 残基から小型タンパク質で、小さいながらもβシート構造を持つ Native 構造に折りたたむことが知られている。また、末端が Native と一残基だけずれた Misfolded 構造もとることがシミュレーションによって示されており、Native、Misfolded、Unfolded の 3 つの構造状態を取ると考えられている。

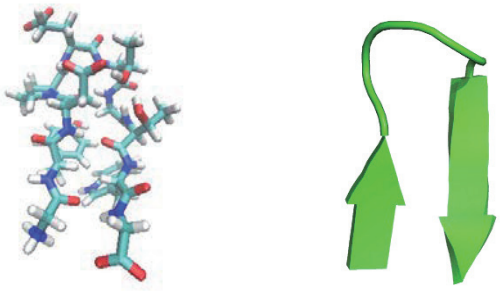


図 1. シニョリンの構造。

シニョリンの折り畳みのダイナミクスを調べるために、MD 計算を 300K と 277K の 2 つの温度で行った。300K では 5μ秒の MD 計算を 20 本（合計 100μ秒）行い、277K では 3.5μ秒の計算を 30 本（合計 105μ秒）行った。計算には分子動力学シミュレーションソフトウェア OpenMM を用い、力場パラメータには Amber

ff14SB を用いた。各トラジェクトリーに対して tICA で遅い自由度のみを取り出し、さらに UMAP によって次元削減することで、最終的に二次元データにした。それらをクラスタリングすることで、マルコフ状態を決定した。MSM の構築には PyEMMA を用いた。

2.2　QM/MM による赤外スペクトル計算

得られた構造状態から 100 個ずつ構造をサンプリングし、各構造の Amide I の赤外スペクトルを QM/MM 法によって求めた。QM 領域として Amide とその近傍の原子および水素結合する水や側鎖原子を含めた。各 Amide に対して構造最適化を行った後、調和振動計算によってスペクトルを求めた。QM/MM 計算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。

3　研究成果

3.1　MSM の構築

300K と 277K でのトラジェクトリーを UMAP で二次元にマップした結果が図 1 のようになった。クラスタリングによって 6 個の構造状態に分けられている。

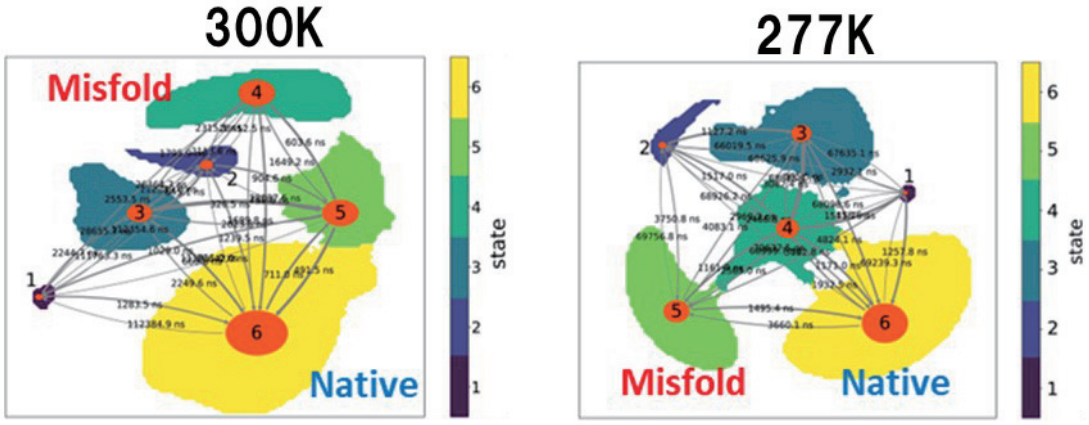


図 2. 300K と 277K での MSM の結果。色が構造状態、丸の大きさが構造状態の割合の大きさを表す。矢印は状態間の平均初到達時間を表す。

それぞれのクラスターに含まれるシニョリンの構造を図 2 に示した。cluster はクラスター番号、state はクラスターが属する状態、population は各クラスターの存在率、structure は各クラスターの代表的な 10 構造を記している。277K は、Native 状態、Misfold 状態、Unfold 状態がそれぞれ 2 状態ずつ存在し、300K では、Native 状態が 1 状態、Misfold 状態が 2 状態、Unfold 状態が 3 状態存在することが分かった。低温の方が Native 構造の割合が多くなっており、β シート構造の安定性が上昇していることが分かった。一方、Misfolded 構造の割合は温度間であまり変化が見られなかった。

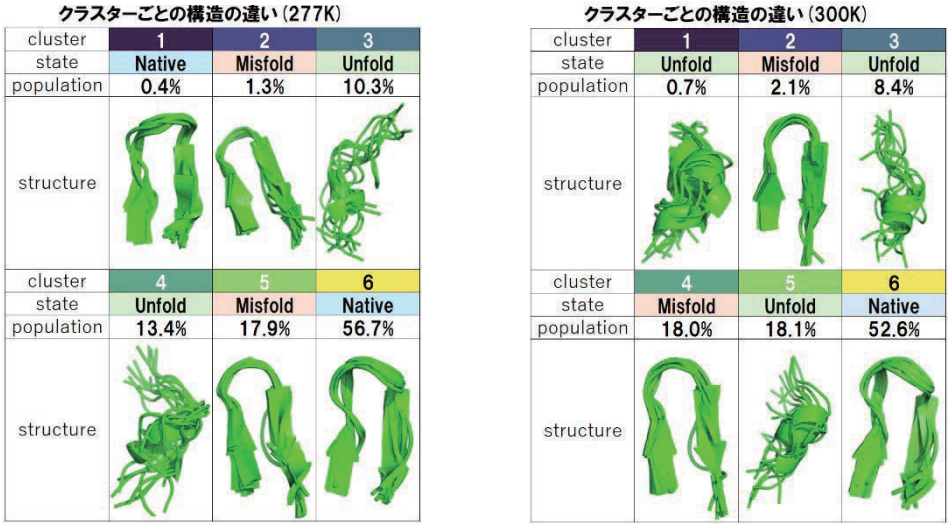


図 3. 各構造状態に含まれる構造。

3.2 QM/MM による赤外スペクトル計算

各構造状態からサンプリングした 150 個構造に対して QM/MM 法で計算した赤外スペクトルは図 4 のようになった。Chignolin の Native 状態に対応しているスペクトルを青色で示した。青色のスペクトルに注目すると、すべてのスペクトルにおいて、1630cm-1 付近の波数の強度が最も高くなっている。Chignolin の Native 状態の構造は、β ヘアピン構造をとっており、そのほとんどは β シートに対応する。したがって、1630cm-1 付近の波数強度は、β シートに対応していると考えられる。実験で得られたスペクトルでは 1628cm-1 に β シートに対応するスペクトルのピークがあることが示されており、今回の計算スペクトルから考えられる β シートに対応する波数の 1630cm-1 と近い値となっている。

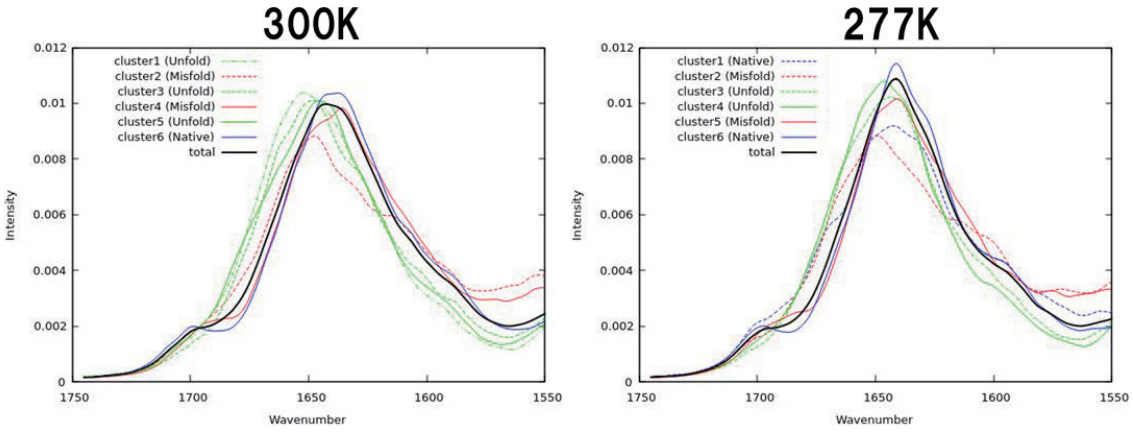


図 4. QM/MM 計算で得られた赤外スペクトル

今後の研究では、計算で得られた赤外スペクトルを実験データに合わせるように計算結果を修正することでデータ同化を行う予定である。また、力場パラメータによる違いを調べるために、CHARMM 力場でも同様の計算を行う予定である。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

なし

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

Study on stereochemistry of plant polyphenols and their reaction mechanism

○松尾　洋介（長崎大学）

1　研究目的

多様な生物活性を持つエラジタンニンは、その構造の複雑さから誤って構造決定されることも少なくない。ヨーロッパグリ (*Castanea sativa*) より単離された 1,1′;2,2′-diHHDP-diglucose (**1′**) および 3,3′;4,4′-diHHDP-6,6′-digalloyl-diglucose (**2′**)、*Cleidion brevipetiolatum* より単離された brevipetin E (**3′**)および F (**4′**)、*Phyllanthus emblica* より単離された isomallotusinin (**6**) について報告データを再検討した結果、これらの構造に疑問が持たれた。本研究ではこれらエラジタンニンの構造について、NMR スペクトルや ECD スペクトルデータの DFT 計算を利用した構造訂正を行った。

シクンシ科モモタマナ (*Terminalia catappa*) はこれまでに葉から多数のエラジタンニンが単離・構造決定されている一方、果実のエラジタンニン成分は調べられていなかった。本研究ではモモタマナ果実の有効利用を目指して、含有エラジタンニン成分の構造について検討を行った。

2　研究方法、計算方法

エラジタンニンの各種構造について Spartan'20 を用いた配座探索 (MMFF94) 後、得られた配座について Gaussian 16 を用いて構造最適化 (B3LYP/6-31G(d,p)) を行った。Boltzmann 分布より存在率が 1%を超える配座について Gaussian 16 を用いて ^{1}H および ^{13}C NMR ケミカルシフト (mPW1PW91/6-311+G(2d,p)) および ^{1}H NMR 結合定数 ($J_{H,H}$) (B3LYP/6-31G(d,p)u+1s) の DFT 計算や ECD スペクトル (CAM-B3LYP/6-31G(d,p)) の TDDFT 計算を行い、加重平均後、実測値と比較した。

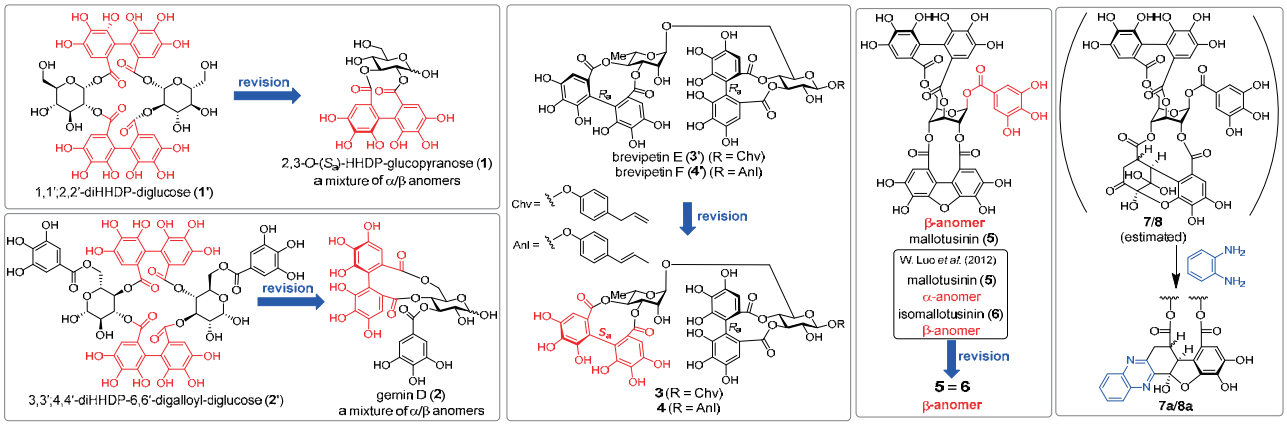
3　研究成果

化合物 **1′**および **2′**の報告データの再解析によって、二量体構造は誤りであり、それぞれ単量体 **1** および **2** の各 α/β アノマー由来のシグナルが NMR スペクトルにおいて観察されたと考えられた。**1′/2′**および **1/2** の構造について NMR ケミカルシフトの DFT 計算を行った結果、**1/2** の計算値の方が実測値とよい一致を示したことから、**1′/2′**の構造は誤りであり **1/2** の構造が正しいと考えられた。

化合物 **3′**および **4′**について、報告された ECD スペクトルデータの再解析により hexahydroxydiphenoyl (HHDP) 基のアトロプ異性が誤っていることが示唆された。グルコースユニットおよびラムノースユニットそれぞれのモデル化合物について NMR ケミカルシフト計算および ECD スペクトル計算を行うことにより、ラムノースユニットの 3,4-HHDP 基のアトロプ異性が *S* である **3**/**4** の構造が正しいと考えられた。

Mallotusinin (**5**) は 2,4-tetrahydroxydibenzofuranoyl 基を持つエラジタンニンであり、当初 1 位ガロイル基は β 配置と決定されたが、その後、別グループは **5** が α 配置、異性体 isomallotusinin (**6**) が β 配置であると報告した。今回、NMR 測定溶媒によって **5** の $J_{H,H}$ が変化するとともに、**5** および **6** が同一の化合物であることを明らかにした。さらに、NMR ケミカルシフト計算より **5** の構造が正しいことを確認した。

モモタマナ未熟果実の外果皮、中果皮および種子について *o*-phenylenediamine/80% aq. EtOH 溶液（1% TFA 含有）で抽出し HPLC 分析を行った結果、外果皮に α-ジケトン構造を持つエラジタンニンが豊富に含まれることが分かった。そこで、外果皮を *o*-phenylenediamine 含有溶液で抽出し各種カラムクロマトで分離・精製した結果、2 種の既知フェナチン誘導体に加えて新規キノキサリン誘導体 **7a** および **8a** が得られた。これらの構造については各種スペクトルデータならびに NMR ケミカルシフトや ^{1}H NMR 結合定数の DFT 計算、ECD スペクトルの TDFFT 計算により構造を決定した。さらに、モモタマナ未熟外果皮を *o*-phenylenediamine を加えずに抽出することによって、誘導体化前の新規エラジタンニン **7** および **8** を単離・構造決定した。



4　発表実績または予定

★ 大塚, 松尾, 齋藤, 山田, 田中, 薬師寺, 計算化学を用いたエラジタンニン二量体の構造訂正研究, 日本生薬学会第 70 回年会（2024 年 9 月）

★ 菊池, 松尾, 齋藤, 山田, 田中, 薬師寺, テトラヒドロキシジベンゾフラノイル基を持つエラジタンニンの立体配座解析ならびにイソマロツシニンの構造訂正, 日本生薬学会第 70 回年会（2024 年 9 月）

★ 上藤, 松尾, 齋藤, 山田, 田中, 薬師寺, モモタマナ未熟果実に含まれるエラジタンニンの構造, 第 41 回日本薬学会九州山口支部大会（2024 年 11 月）

★ 上藤, 松尾, 齋藤, 山田, 田中, 薬師寺, モモタマナ (*Terminalia catappa* L.) 未熟果実の新規エラジタンニン成分, 日本薬学会第 145 年会（2025 年 3 月）

★ 大塚, 菊池, 何, 松尾, 齋藤, 山田, 田中, 薬師寺, DFT 計算を用いたエラジタンニン 8 種の構造訂正, 第 67 回天然有機化合物討論会（2025 年 9 月発表予定）

5　出版実績または予定

★ Ohtsuka, R.; Matsuo, Y.; Saito, Y.; Yamada, K.; Tanaka, T.; Yakushiji, F. Structural Revisions of Macrocyclic Ellagitannin Dimers Bridged by Two Hexahydroxydiphenoyl Groups, *Tetrahedron* **2025**, DOI: 10.1016/j.tet.2025.134751.

★ Kikuchi, K.; Matsuo, Y.; Saito, Y.; Yamada, K.; Tanaka, T.; Yakushiji, F. Conformational analyses of ellagitannins bearing a tetrahydroxydibenzofuranoyl group, mallotusinin and phyllanemblinin A, and a structural revision of isomallotusinin, *in preparation*.

★ Matsuo, Y.; Ohtsuka, R.; Saito, Y.; Yamada, K.; Tanaka, T.; Yakushiji, F. Stereochemical Revision of the Ellagitannin Dimers Brevipetins E and F by DFT-Based NMR and ECD Calculations, *in prepration*.

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

Development of Novel Biosensing Technique Using Circular Polarized Luminescence Molecules with Molecular Recognition Ability

○重光　孟、髙司　健太郎、飯室　祐也（大阪大学大学院工学研究科）

1　研究目的

20 世紀、光の性質を活用したディスプレイ、通信、情報処理などの技術が次々と社会実装され、世界に大きな変革をもたらした。現在に至るまで、光はエレクトロニクス分野のみならず、エネルギー、バイオイメージングといった多様な領域で利用されており、次世代光技術の創出に向けた研究が盛んに行われている。

本研究では、特に円偏光発光（Circularly Polarized Luminescence: CPL）に注目する。CPL は、キラル構造を有する分子が励起状態から基底状態へと遷移する際に、左円偏光と右円偏光の発光強度に差が生じる現象である。CPL 光には、通常の発光にはない回転方向の情報（キラリティ）や異方性の情報が含まれており、情報量が極めて高い。そのため、CPL はセキュリティ性の高い光通信技術や高選択的なバイオセンサーなどへの応用が期待され、近年大きな注目を集めている。

しかしながら、CPL のバイオセンシング応用は、有効な分子設計・合成の困難さから、いまだ未開拓の領域である。本研究では、独自の分子設計により創出した高輝度 CPL 有機分子を用いて、CPL バイオセンシングおよびイメージングの実現を目指す（Fig. 1）。これにより、CPL を基盤とした革新的なバイオテクノロジーの確立を目指す。

CPL バイオセンシングの鍵は、(1) 高輝度かつ高異方性 CPL 特性と、(2) 生体分子認識能の両立である。本研究では、キラル環状オリゴ糖であるシクロデキストリン（CyD）を用い、空間的に制限されたエキシマー構造を創出するという独自戦略に基づき、CPL 発現に優れた分子群（CyD-CPL 分子）を開発する。CyD に複数の色素を修飾することで、色素は光捕集アンテナとして機能し、高い光吸収能とともに、微弱な光でも高輝度発光が得られるため、バイオセンシングに極めて適している。また、CyD のキラル性が発色団へと転写されることで、高い CPL 異方性も実現される。

さらに、CyD の疎水性内部空間は、水中でコレステロールなどの生体分子を選択的に捕捉することができる。この捕捉により、色素間の配置が変化し、それに伴い CPL 特性も敏感に変化する。本研究では、この CPL 変化を血漿や細胞内で検出し、生体分子のセンシングや疾病診断への応用を目指す。

2　研究方法、計算方法

CPL バイオセンシングを実現するためには、「高輝度かつ高異方性の CPL 特性」と「分子認識能」を兼ね備えた新規分子の創出が不可欠である。本研究では、環状分子である CyD を用い、空間的に制限されたエキシマー構造を形成させる独自の分子設計戦略により、CPL 発現に優れた有機分子群（以下、CyD-CPL 分子）を創製した。

CyD はキラルな環状オリゴ糖であり、これに複数の色素を導入することで、発光団同士の相互作用を制御しつつ、色素を光捕集アンテナとして機能させることが可能となる。これにより、微弱な光照射下でも高い発光強度が得られ、バイオセンシング用途に適した光物性が発現される。また、CyD のキラリティが色素部位に転写されることで、高い CPL 異方性が得られる点も特長である。

さらに、CyD の疎水性空間は、コレステロールなどの生体関連分子を水中で選択的に包接可能であり、その捕捉に伴って色素の空間配置が変化し、CPL 特性が鋭敏に変化する。この構造変化と CPL 応答の相関を活用し、血漿や細胞内における生体分子の CPL センシングを通じて、疾病診断への応用を目指した。

これらの目標達成に向けて、以下の研究項目を段階的に実施した：

・CyD-CPL 分子の合成および精製
・発光特性・CPL 特性の光学評価
・生体分子添加による CPL 変調の評価
・細胞内センシング・血漿中センシングへの展開
・理論計算による分子構造と CPL 発現機構の解明

特に、CyD-CPL 分子群は多数の発光団を有し、構造的に複雑かつ分子量も大きいため、その CPL 発現機構を明らかにするには高精度な理論計算が不可欠である。このため、本研究では計算科学研究センターの計算資源を利用し、密度汎関数理論（DFT）に基づく電子状態解析を行った。計算ソフトは Gaussian 16.C.02 を使用した。理論計算においては、実験値の再現性を重視し、多様な汎関数（例：B3LYP, PBE0, ωB97X-D 等）および基底関数（例：6-31G*, def2-SVP 等）を検討し、分子の大きさにより計算コストが高くなることから、大規模系に対する近似的手法（例：RI 近似、フラグメント法等）の適用も視野に入れつつ、構造最適化、励起状態解析、キラル発光の理論的予測を進めた。

3　研究成果

本研究では、CPL 特性を有する有機分子の構築を目的として、シクロデキストリン（CD）誘導体の合成に取り組んだ。出発原料には、グルコースユニットの 6 位にアミノ基、2,3 位にメトキシ基を有する 2,3-di-O-methyl-amino-α-CD を使用した。これは、メトキシ基による有機溶媒への溶解性の向上、およびアミノ基による 6 位選択的な修飾を目的としたものである。縮合反応には、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride（DMT・MM）を触媒として用いた。DMT・MM は、アミンとカルボン酸間の選択的な縮合を室温・中性条件下で進行させる高効率な縮合剤である。反応は以下の条件で実施した。2,3-di-O-methyl-amino-α-CD（3.0 mg, 2.2 μmol）、2-pyrenecarboxylic acid（4.9 mg, 20 μmol, 9.0 eq.）、DMT・MM（5.5 mg, 20 μmol, 9.0 eq.）、DIPEA（3.5 μL, 20 μmol, 12 eq.）を DMF（3 mL）中に添加し、ナスフラスコ中で室温にて 23 時間攪拌した（Scheme 1）。反応完了は MALDI-TOF-MS により確認し、溶媒を減圧下で留去後、生成物をクロロホルムに溶解させたのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 100/0→95/5）および HPLC により精製した。得られた目的化合物は、収量 1.9 mg、収率 34%であった。

生成物は、MALDI-TOF-MS および^1H NMR により構造同定を行った。MALDI-TOF-MS では目的生成物に対応する単一ピークが観測され、^1H NMR では低磁場にピレン、高磁場に CD ユニット由来のシグナルが観測され、積分比も一致していたことから、合成および単離の成功が確認された。

本化合物（2Py-CD）の光物性を評価するため、比較対象として 1 ユニットのピレンを持つ CD 誘導体（1Py-

CD）およびエチルピレン誘導体（2Py-Et）を合成した。吸収および蛍光スペクトルにおいて、いずれもピレン由来の吸収を示した。2Py-CD は 2Py-Et と比較して吸収スペクトルのブロード化が見られず、基底状態においてピレン間の相互作用が弱いことが示唆された。蛍光スペクトルでは、2Py-Et がモノマー発光のみを示したのに対し、2Py-CD はモノマーおよびエキシマー発光の混在を示し、分子内でのエキシマー形成が確認された。Table 1 に示す通り、2Py-CD は 2Py-Et と比較してモル吸光係数が約 3.8 倍と大幅に増加しており、光捕集特性の向上が確認された（6 倍には至らなかったが、これはピレン間の近接による淡色効果が影響していると考えられる）。また、2Py-CD の蛍光量子収率は 0.18 と良好な値を示し、2Py-Et（0.25%）と比較して顕著な消光は認められなかった。励起スペクトルでは、吸収スペクトルとの一致が見られ、新たな吸収帯も観測されなかった。これは、2Py-CD が基底状態ではモノマー様構造を取り、励起後に構造変化してエキシマーを形成する"Dynamic excimer"である可能性を示唆している。

理論計算により、2Py-CD の基底状態と励起状態におけるコンフォメーションの違いが明らかとなった。基底状態ではピレン間の距離が長く、相互作用は弱い構造をとっていたのに対し、励起状態では分子内で構造変化が生じ、エキシマー形成に適した配置へと遷移していた。これにより、CPL の発現メカニズムや異方性因子の大きさの起源が構造レベルで明確になった。さらに、キロプティカル特性の理論値は実験結果とも良好に一致し、本分子の光応答性の起源を分子論的に説明することが可能となった。

4　発表実績または予定

＜発表実績＞

★(1) 重光 孟

『発光団を複数有する環状オリゴ糖のキロプティカル特性の動的変化』

分子研研究会「キラリティが関連する動的現象」

岡崎コンファレンスセンター、2025 年

★(2) 重光 孟

『有機発光分子の自己集合で生じる暗状態を利用した光触媒の開拓と応用』

分子夾雑に挑む化学

九州大学西新プラザ、 2024 年

★(3) 重光 孟

『有機分子・発光団の集積による CPL 水中における特性発現』

第 2 回キラル発光集中勉強会

北里大学白金キャンパス、2024 年

★(4) Hajime Shigemitsu

"Bright CPL Molecules Using Cyclodextrin Scaffolds toward Molecular Sensing"

OIST-JST-AIMR Joint International Symposium: Interaction Between Various Chiral Fields and Chiral Materials

Tokyo, Japan, 2024

＜発表予定＞

★(5) 重光 孟

『Frustrated な有機色素集積が拓く円偏光発光と光触媒活性：光応答性材料への展開』

光化学協会・賛助会員企業共同セミナー2025

オンライン、2025 年

★(6) 重光 孟

"Bright CPL molecules based on cyclodextrin scaffolds"

International Conference on Chiroptical Science (ICCS-2025)

Kyoto institute, Library and Archives, 2025

5　出版実績または予定

＜出版実績＞

(1) Color variation in radio-luminescence of P-dots doped with thermally activated delayed fluorescence molecules

Zheming Su, Hieu Thi Minh Nguyen, Zuoyue Liu, Daiki Asanuma, Minoru Yamaji, Masanori Koshimizu, Hajime Shigemitsu, Sachiko Tojo, Tadashi Mori, Toshiyuki Kida

Physical Chemistry Chemical Physics 27 7605-7610 (2025)

(2) Racemization of chiral sulfoxide using an immobilized oxovanadium catalyst

Tomoya Nishio, Hajime Shigemitsu, Toshiyuki Kida, Shuji Akai, Kyohei Kanomata

Bulletin of the Chemical Society of Japan 98(1) uoae144 (2025)

(3) Near-Infrared Light-Driven H_2O_2 Generation via Metalloporphyrin-Based Covalent Organic Frameworks and Nanodisks

Aya Yoshikawa, Hajime Shigemitsu, Xinxi Li, Mamoru Fujitsuka, Yasuko Osakada, Toshiyuki Kida

ACS Applied Energy Materials 7(20) 9084-9088 (2024)

(4) Supramolecular nanosheet formation-induced photosensitisation mechanism change of Rose Bengal dye in aqueous media

Asuka Bunno, Hajime Shigemitsu, Aya Yoshikawa, Yasuko Osakada, Mamoru Fujitsuka, Fumitaka Ishiwari, Akinori Saeki, Kei Ohkubo, Tadashi Mori, Toshiyuki Kida

Chemical Communications 60(7) 889-892 (2024)

＜出版予定＞

★(5) Force CPL expression based on cyclodextrin scaffold

Kentaro Takaji, Shintaro Yamada, Tadashi Mori, Toshiyuki Kida, Hajime Shigemitsu

Manuscript under preparation

★(6) Thermal responsive CPL emission influenced by stiffness of cyclodextrin scaffold

Tomohiro Sakatani, Kentaro Takaji, Toshiyuki Kida, Hajime Shigemitsu

Manuscript under preparation

★(7) A Highly Effective Supramolecular Photosensitizer Based on a Redox-Active Carbenium Dye for Photodynamic Therapy via High-Potential Radical Generation

Yuya Imuro, Kazuhide Sato, Ryu Okada, Rebecca Mucci, Jérôme Lacour, Kei Ohkubo, Yasuko Osakada, Mamoru Fujitsuka, Toshiyuki Kida, Hajime Shigemitsu

Manuscript under preparation

次世代半導体デバイス開発に向けた
表面・界面および格子欠陥の第一原理計算
First-principles calculations for next-generation semiconductor devices: surfaces, interfaces, and defect systems

○制野　かおり（九州工業大学大学院工学研究院物質工学研究系）

1　研究目的

半導体の種類にはいろいろとあるが、電力を制御したり、変換したりするデバイスであるパワー半導体の研究は環境問題に直結したテクノロジーの課題である。次世代に向けてのパワー半導体の発展の方向性として、シリコンパワーデバイスの高性能化、シリコンを別な物質に代替してのパワーデバイスの高性能化の 2 つがあり、材料科学の研究としては後者に着目をしていく。現時点での多くのパワー半導体はシリコンを材料にしているが、シリコンの物性がデバイスの性能の限界に直結するため、シリコンよりパワーデバイスに適した物質を用いていくという方向性であり、SiC や GaN がパワー半導体材料として台頭してきている。さらには、パワー半導体材料として SiC や GaN 以外への可能性も探られており、その一つがこれらの物質よりもさらにバンドギャップの大きいダイヤモンドであり、究極のパワーデバイスとして期待されている。次世代パワー半導体は、一つの物質だけに絞られて開発されているわけではなく、デバイスの使用用途に応じた物質の多様化が進んでいる。

パワー半導体の性能を高めることにおいて、デバイスを構成する物質の原子レベルでの視点での物質中に存在する欠陥や物質の表面・界面構造の知見を元にしたデバイス開発が重要になってくる。点欠陥や表面・界面構造、その性質を明らかにしていくために、第一原理計算は大きな役割を果たしてきている。例えば、製造プロセスにおいてイオン注入を行う場合は多量の欠陥が物質中に発生する。そのプロセスにおいて、原子レベル構造や電子状態、拡散機構などの知見は点欠陥制御に直接つながる。また、デバイスを作成する上で、デバイスでの絶縁体界面の最適化は、表面・界面の構造の制御も重要である。さらには、表面に現れる電気二重層を利用したデバイス設計も可能である。電荷表面・界面制御における原子レベルでの探索は、製造法の新しい提案にもつながり、低価格化のブレイクスルーを秘めている。

そこで、本課題では次世代パワー半導体デバイス開発に向けた基礎科学的な知見を計算科学からのアプローチから探ることを目的とした。本報告では、本課題で遂行したいくつかのテーマの中から、GaN パワーデバイスにおける p 型 GaN 中のマグネシウム (Mg) 不純物の研究を紹介する。

2　研究方法、計算方法

本研究では、密度汎関数理論に基づく第一原理計算を VASP プログラムを用いて行った。VASP プログラムは、計算科学研究センターで用意されている分子科学系のパッケージプログラムとして用意されておらず、独自のコンパイルコードを用いた。また、VASP プログラムのコンパイルでは、Intel OneAPI を用いているが、こちらも「共用領域にコンパイラ本体はインストールされていません。コンパイラが必要な場合はご自身のディレクトリにインストールしてください。」との計算機利用の手引きでの指示があり、独自にコンパイラーのインストールをした。VASP プログラムは、OpenMP は用いず、Flat MPI としてコンパイルをした。現

時点では、VASP.6.5.1 を利用している。LAPACK や FFT のライブラリとしては、Intel MKL は数値演算ライブラリを用いた。

GaN 欠陥系の計算では、ハイブリッド汎関数を利用している。ハイブリッド汎関数は、HF 汎関数項と PBE 汎関数を混成させるが、その混成比は GaN のバルクでのバンドギャップを再現できるように$\alpha = 0.30$として調整した。さらには、p 型 GaN 中の Mg 拡散の計算では拡散経路を決定するために Climbing image nudged elastic band (CINEB) 法を用いている。アメリカの Henkelman グループが”Transition State Tools for VASP (VTST Code)” [1] として公開しているプログラムを自らの手で VASP プログラムに組み込んで利用している。

3　研究成果

GaN での半導体デバイスを作成する場合には、n 型の GaN と p 型の GaN の双方が必要になる。GaN の場合は n 型の作製は容易であるが、p 型の作成が難しいことが知られている。青色発光ダイオードの開発ではこの問題を解決することで実用化がなされたが、パワー半導体では任意の場所に p 型を作製する技術が必要なる。そこで Mg イオン注入が行われるが、その後の活性化に課題がある。そこで、置換型として取り込まれた Mg アクセプタの GaN 中の拡散を検討した。置換型の Mg アクセプタの拡散は、一般的な拡散理論の教科書でも説明されているように、隣接の Ga 原子サイトでの空孔である Ga 空孔サイト (V_{Ga}) を想定せねばならない。

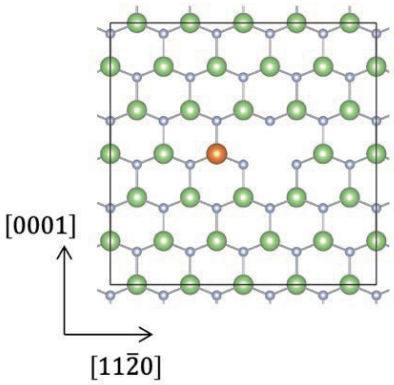


図 1 GaN 結晶中の Mg 不純物（オレンジ色）と Ga 原子空孔の複合欠陥

本研究では、図 1 で示すような 360 原子による GaN の計算系の中に Ga 原子に置換された 1 つの Mg アクセプタと 1 つのV_{Ga}が含まれるユニットセルを用意した。最初にこの系の形成エネルギーについての調査をし、Mg 不純物が c 軸に垂直な方向および c 軸の方向に存在するV_{Ga}サイトへ拡散するためのエネルギー障壁を CINEB 法により計算をし、異なる帯電状態についても検討した。本研究では Mg 拡散においては異方性と帯電状態によるエネルギー障壁の大きさの変化が示された。さらには、個々のV_{Ga}拡散と Mg 拡散におけるエネルギー障壁についても比較を行い、Mg 不純物の拡散の方がエネルギー障壁が低いことが示された。

4　発表実績または予定

★ 制野かおり、「第一原理計算による次世代パワー半導体材料の原子レベルの構造および動的機構の解明」、日本鉄鋼協会九州支部/日本金属学会九州支部共催 2024 年度春季講演会　2024 年 04 月.

★ 佐々木雄真、制野かおり、「MgをドープしたGaNにおける水素の挙動の第一原理計算」、2025年度日本金属学会九州支部他合同学術講演会 講演番号A8, 2025 5月.

★ 中野尾駿、制野かおり、「パワーデバイス応用に向けた水素終端ダイヤモンド(001)表面の第一原理計算」2025 年度日本表面真空学会九州支部学術講演会（2025 年 6 月予定）

5　出版実績または予定

学術論文に投稿準備中である。

参考文献

[1] Transition State Tools for VASP: https://theory.cm.utexas.edu/vtsttools/index.html

新規含フッ素機能性材料の合成とその物性の解明

Synthesis and properties of novel fluorinated functional materials

○川口 大輔, 秋山 真史, 安尾 英修（東京大学大学院工学系研究科）

1 研究目的

当グループでは、フッ素系小分子ガスを利用した有機合成反応を駆使することで、新たな含フッ素機能性有機材料の開発を行っている。発見した新規材料の物性及び、反応経路の解明において、量子化学計算を用いることでそれをサポートしている。2024 年度では特に、立方体型有機分子キュバンの頂点を 6 個のフッ素原子及び 2 個のハロゲン原子(塩素・臭素・ヨウ素)で置換した分子群(ヘキサフルオロジハロキュバン)を合成し、この特異な構造について実験と計算機シミュレーション両面から議論することを目的とした。

2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラム (rev. C.01)を利用して密度汎関数法に基づく構造最適化および、振動数計算、Natural Bond Orbital 計算を実施した。汎関数として M06-2X、基底関数として aug-cc-pVTZPP (for Br, I), aug-cc-pVTZ27(for Cl), aug-cc-pVDZ26–28 (for other elements)を用いた。

3 研究成果

ヘキサフルオロジハロキュバンの興味深い構造的特徴として、炭素ハロゲン結合の異常な短縮が挙げられる。単結晶 X 線構造解析の結果から実験中で得られた固相状態での CX 結合長と DFT 計算によって求めた気相での値はよく一致し、NBO 計算の結果から、ヘキサフルオロジハロキュバンにおける結合の短縮は、炭素-ハロゲン結合間の静電的な相互作用に起因することが分かった。

4 発表実績または予定

ヘキサフルオロジハロキュバンの合成・物性およびルイス塩基との相互作用
秋山 真史・秋山 みどり・野崎 京子・岡添 隆
第 46 回フッ素化学討論会 枚方市総合文化芸術センター 関西医大 小ホール （大阪）
2023/10/16-17 O-06 (口頭)

5 出版実績または予定

★ The Tetrafluoroethylene-Mediated Ring-Closing Metathesis: Enabling Unfavored Reactions
Akiyama, M.*; Amabe, Y.; Sugiyama, M.; Sugiyama, K.; Gatzenmeier, T.; Okazoe, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 32550–32557.

★ Exceptionally Short Tetracoordinated Carbon‑Halogen Bonds in Hexafluorodihalocubanes
Sugiyama, M.; Uetake, Y.*; Miyagi, N.; Yoshida, M.; Nozaki, K.; Okazoe, T.; Akiyama, M.*
J. Am. Chem. Soc., **2024**, *146*, 30686–30697.

第一原理分子動力学計算によるイオン水和動力学の研究

Ab Initio Molecular Dynamics Study for Hydration Dynamics

○黒木 菜保子, 石郷岡 知里（お茶の水女子大学）

1 研究目的、内容

水に混和した有機小分子は、水溶液中の水素結合ネットワークを形成または破壊することで、溶液の性質や相挙動に重要な影響を与える。溶質周辺で生じる相互作用ネットワークの変化を評価するには、溶液内の電子状態を第一原理分子シミュレーションで追跡することが求められる。しかし、当該法の計算負荷は高い。そこで本研究では、孤立分子の波動関数から分子間相互作用を第一原理的に高速評価する有効フラグメントポテンシャル（Effective Fragment Potential, EFP）に基づく分子動力学法（EFP-MD）を用いることを着想した。EFP-MD シミュレーションにより、水溶液中の溶質溶媒間相互作用および電子状態ゆらぎを定量することを目指す。

2 研究方法、計算方法

本研究では、凍結保護剤や薬剤として広く活用されている両親媒性分子ジメチルスルホキシド（DMSO）の水溶液に着目した。まず、MP2/aug-cc-pVTZ レベルで構造最適化した DMSO, H_2O 分子について、それぞれ EFP を定義した。続いて、EFP を用いて DMSO···H_2O 二量体の安定構造と相互作用エネルギーを算出し、MP2 レベルのエネルギー分割解析結果と比較することで EFP の精度を検証した。最後に、NVT アンサンブル下で希薄 DMSO 水溶液の EFP-MD シミュレーションを行った。立方体基本セルは DMSO 1 分子と H_2O 300 分子で構成され、298.15 K の純水の密度を参照して、一辺長が 20.902Å に設定された。時間刻み幅は 1 fs とし、解析対象として 2 ns の軌跡を得た。計算プログラムには、Gaussian 16 および独自改変した GAMESS 2018 を用いた。

3 研究成果

EFP で算出された DMSO···H_2O 二量体の構造パラメータおよび相互作用エネルギーとその物理化学成分を、MP2 レベルの結果と比較することで、定義した EFP の精度を確認した（平均絶対誤差：1.3 kcal/mol 以内）。この時、DMSO の S=O 基、CH_3 基と H_2O の間に働く相互作用エネルギーは、それぞれ−10.2, −4.5 kcal/mol であった。

2 ns の EFP-MD から得た希薄 DMSO 水溶液中の溶質溶媒間動径分布関数と、その平面射影図を示す。図 1(a)より、H_2O は DMSO の S 原子から 4.6 Å（S_{DMSO}···O_{water} の第一ピークの極小値）以内に平均 9.6 分子存在し、そのうち 3.3 分子の H_2O がプロトンドナーとして S=O 基に配位していることが確認された。

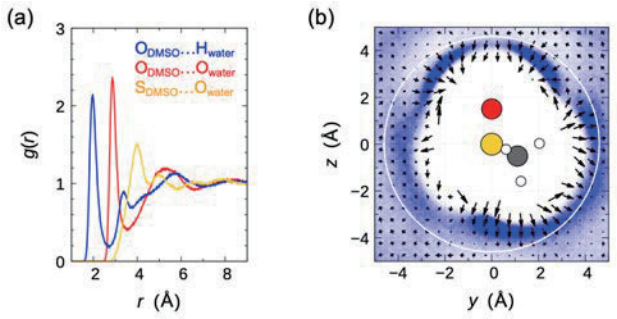


図 1. 希薄 DMSO 水溶液の溶液構造
(a) 動径分布関数 (b) 平面射影図

この領域を第一水和圏とし、図 1(b)に示す座標軸にしたがって、$z=0$ を通る xy 平面で分割した領域（上側水和圏・下側水和圏）を定義した。各領域内の H_2O と DMSO の間に働く相互作用エネルギーを比較した。DMSO の S=O 基と水素結合した H_2O を含む上側第一水和圏には、安定な分極・電荷移動相互作用に由来した、平均 −3.3 kcal/mol の相互作用が確認された。一方、CH_3 基や S 原子への水和に対応する下側第一水和圏には、平均 −1.4 kcal/mol の相互作用があるものの、その安定化には分散相互作用が主に寄与していることが分かった。また、自己相関関数を評価したところ、上側水和圏の相互作用寿命（7.5 ps）は第一水和圏全体の寿命（7.4 ps）と同等であるのに対し、下側水和圏の相互作用寿命は約 50 %であった（3.6 ps）。この結果から、S=O 基に配位した H_2O は、第一水和圏内を移動することなくその場に長く留まることができるが、CH_3 基に配位した H_2O は、S=O 基側に移動することで相互作用寿命を長くする傾向にあると考えられる。すなわち、第一水和圏の水素結合ネットワークには、方向性があることが示唆された。現在、水素結合構造と溶媒分子間相互作用について、多角的な検討を進めている。

4　発表実績または予定

[招待講演]

★ フラグメント理論による生体環境下の分子間相互作用評価

黒木 菜保子

第 46 回溶液化学シンポジウム プレシンポジウム 千葉 (2024.10.22).

[ポスター発表]

★ 有効フラグメントポテンシャル法によるクロロアルカン凝集系の相互作用解析

高 心妍, 黒木 菜保子

化学工学会 第 90 年会 **PB215**, 東京 (2025.3.12–14).

★ DMSO-水分子間相互作用の強度評価: 有効フラグメントポテンシャル-分子動力学計算

石郷岡 知里, 黒木 菜保子

第 38 回分子シミュレーション討論会 **204P**, 姫路 (2024.12.2–4).

★ 有効フラグメントポテンシャル法によるジメチルスルホキシドの水和構造評価

石郷岡 知里, 黒木 菜保子

日本コンピュータ化学会 2024 秋季年会 **P101**, 室蘭 (2024.10.19–21). [優秀ポスター賞]

5　出版実績または予定

★ Hydration Structure of Dilute Aqueous DMSO Solutions: An Effective Fragment Potential Molecular Dynamics Simulation Study

Chisato Ishigouoka, Nahoko Kuroki*

J. Comput. Chem. Jpn. **24**, 1, 1–4 (2025.3.14). DOI: 10.2477/jccj.2024-0042

液体の統計力学理論に基づく Human-ZIP8 のイオン輸送機能の理論的研究

Theoretical study of ion transportation in Human-ZIP8 based on statistical mechanics theory of liquids

○藤木 涼、 廣田 小太郎（筑波大学）

1 研究目的

本研究課題では、生体内で主に亜鉛の輸送を行うタンパク質の一つである ZIP8 に注目し、その仕組みについて計算機を用いた理論的な研究を行った。ZIP ファミリーには 14 のメンバーが存在し、多くは主に人体での亜鉛のみの運搬に関わっているが、その中の ZIP8 と ZIP14 というタンパク質は亜鉛だけでなくカドミウムやマンガン、鉄の運搬も行うことが実験的に知られている。しかし、実験によって構造を決定されておらず立体構造情報が不明であり、それゆえにそれらのイオンの運搬の仕組みについては現在も明らかにされておらず、謎に包まれている。これに対し本研究課題では、計算機を用いた分子動力学（MD）シミュレーションと、構造に対する金属イオンの分布を予測するため液体の統計力学理論の一つである 3D-RISM 理論を用いること分子論的なアプローチを試み、その仕組みを明らかにすることを目的とした。

2 研究方法、計算方法

ZIP8 の基本的なイオン輸送における重要な残基特定のため、今回は亜鉛イオンに対する理論解析を行った。始めに MD シミュレーションを実行し構造サンプリングを行った。実験構造が未知であるため、今回は事前に構造予測ツールを用いて配列から作成された野生型 ZIP8 のモデルを使用した。タンパク質のイオン輸送機能が溶液内過程であることを考慮し、TIP3P 水溶媒モデルと、150mM の NaCl を含む溶液系を設定した。脂質膜として DLPC を用い、その中に ZIP8 を挿入した系を作製した。その後、比較のために実験において変異が確認されている Q58E と E221H の二重変異を導入した変異型 ZIP8 を作成し、野生型の計算と同様の計算条件で MD 計算を行った。計算時間は各構造について合計 3μsずつ実行し、得られた構造の一部を用いて亜鉛イオン共存下での 3D-RISM 計算を行うことで亜鉛イオンの分布を得た。これに基づき、イオンの認識に関わる残基を特定することを試みた。特に、右図に示したような経路を通ることが予測構造から推測されているため、この周辺の残基に注目して解析を行った。MD 計算には Amber24 を用い、3D-RISM 計算についてはこちらで用意したソフトウェアを用いた。

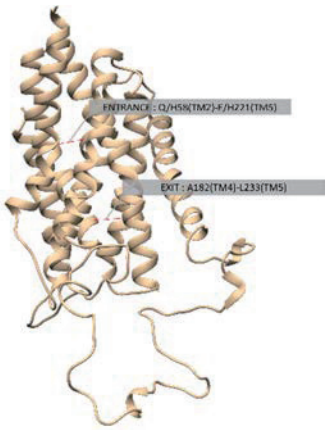


Figure 1: Image of ZIP8 with Entrance (Q/H58-E/H221) and Exit (A182-L233)

3 研究成果

始めに前述した残基間距離と RMSD を算出することで構造変化について考察した。特にダイナミクスについて、Q58H, E221H において顕著な変化がみられた。Q58H, E221H の変異を加えたタンパク質はシミュレーションの開始後 100ns ほどで構造揺らぎが大きくなり、8 つの膜貫通ヘリックスの連動的な動きが観測された。この構造変化は 2 つのグループに分かれた協同的な変化であり、それらが金属イオンの取り込みを補助

するような構造変化を示した。その後しばらくするとタンパク質上部を閉じ、細胞内への出口にあたる部分が大きく開くことで金属イオンの取り込みを維持するような構造変化が確認できた。これは実験によって示唆されているエレベーター型の輸送過程を支持する構造変化である。

その後構造サンプリングによって得られた野生型と変異型それぞれの構造に対して、ZIP8 によって輸送される各イオン種を単一で含む複数のイオン溶液での 3D-RISM 計算を実行した。これにより得られた溶媒分布を確認すると、変異型において ZIP8 の構造変化によってイオンが入口から出口に至る様子が確認できた。以上の結果は ZIP のモデルとして知られる細菌由来の BbZIP の研究と同様のエレベーター型の輸送過程がヒトの ZIP8 においても実現可能であることを示唆している。

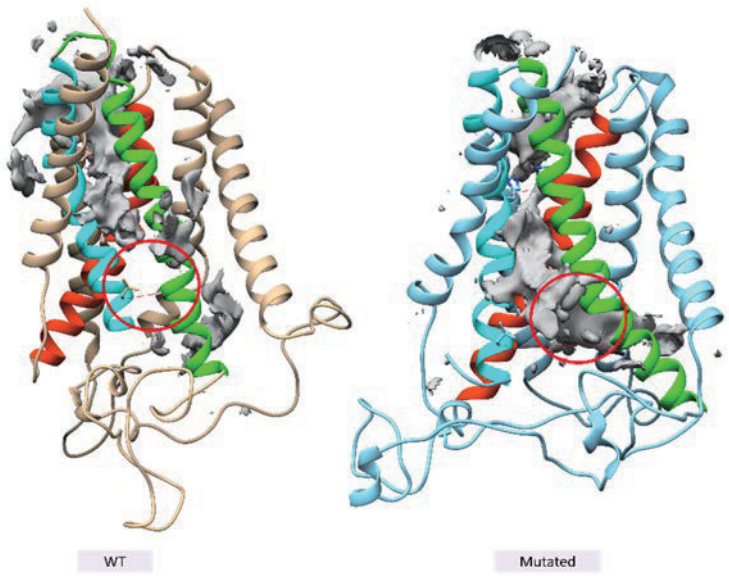


Figure 2. 3D-distribution of Zn^{2+}around TM2, TM4, and TM5 in partial ZIP8.
(Left: WT, Right: Q58H+E221H mutation, orange:TM2, green:TM4, cyan:TM5)
Red circle is the difference between WT and mutated ZIP8.

4　発表実績または予定

★〇藤木 涼、Kowit Hengphasatporn、重田 育照、「3D-RISM 理論を用いた変異型 human-ZIP8 に関する理論的研究」、P111、日本コンピュータ化学会 2024 年秋季年会、FK ホールディングス生涯学習センター・きらん 2024 10/19

★〇藤木 涼、Kowit Hengphasatporn、重田 育照、「3D-RISM 理論を用いた変異型 ZIP8 のイオン輸送に関する理論的研究」、P10、凝縮系の理論化学 2025、沖縄県市町村自治会館　2025 3/10

★〇藤木 涼、Kowit Hengphasatporn、重田 育照、「液体の統計力学理論に基づく ZIP8 のイオン輸送に関する理論的解析」、TARA 国際シンポジウム 2025「計算機による創薬と生物学のパラダイムシフト」、筑波大学 2025 3/17

5　出版実績または予定

★[1] Ryo Fujiki, Kowit Hengphasatporn, Yasuteru Shigeta, “Theoretical study of mutated human-ZIP8 based on 3D-RISM theory”, *Journal of Computer Chemistry, Japan*, **24**, 14-16 (2025)

反応自動探索を基盤とした有機合成・触媒開発・水和構造解析

Organic synthesis, catalyst development, and hydration structure analysis based on automated reaction search

○住谷　陽輔（山口大学大学院創成科学研究科）

1　研究目的

本研究の目的は、反応経路自動探索(GRRM)プログラムを活用して、有用化合物の開発と制御を行うための理論的基盤を構築することである。解析対象は反応開発と制御の 2 つのカテゴリーに分けられる。カテゴリー1 では、豊富で安価な資源に高付加価値を与える反応を創出することを目指す。具体的には、(1)二酸化炭素を高効率で有用化合物に変換する反応・触媒の創出、および(2)ラジカル反応を活用した含フッ素有機化合物の合成反応の開発を行う。カテゴリー2 では、有用な不安定物質が引き起こす望ましくない化学反応の機構を明らかにし、その制御に関する知見を得ることを目指す。具体的には、(3)過酸化水素水の溶存チタンイオンによる分解反応機構の解明と制御を行う。

2　研究方法、計算方法

本研究で扱ったすべての遷移状態の探索では、GRRM17 プログラムに実装されている人工力誘起反応(AFIR)法が適用された。電子状態計算には Gaussian16 プログラムが利用された。

3　研究成果

3.1　二酸化炭素を高効率で有用化合物に変換する反応・触媒の創出

メタルフリーな二酸化炭素分子の変換を志向したフラストレイテッド・ルイスペア(FLP)の開発を目指して、カチオン性複素芳香族化合物であるトリアゾリウム塩の汎用的な合成反応開発を行った。トリアゾリウム塩の合成は、種類の限られるアル

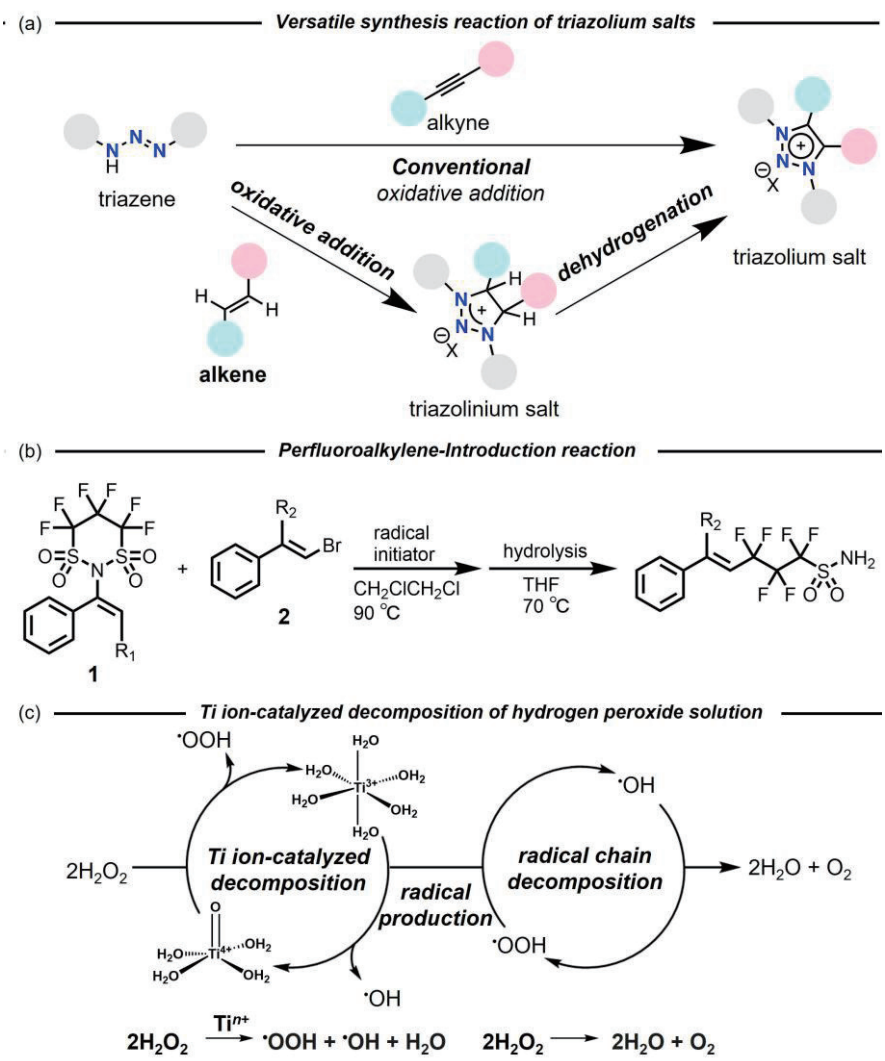


図 1. 各課題で対象とした反応。

キンを利用して行われていたためバリエーションが少なかったが、本研究ではアルケンを用いることで多様なトリアゾリウム塩を合成可能な反応を開発した(図 1(a))。この反応では、中間体のトリアゾリニウム塩が生成するが、弱塩基を空気中で添加することで脱水素化反応が進行し、トリアゾリウム塩が生成する。この反応において、空気中の酸素分子が水素原子を引き抜く酸化剤として機能することを反応経路探索計算から見出し、反応機構と適切な反応条件を明らかにすることができた。

3.2　ラジカル反応を活用した含フッ素有機化合物の合成反応の開発

山口大・川本らによって提案された図 1(b)の反応は、医薬品や電池電解液などに利用されるペルフルオロアルキレン基を有する化合物を合成できるが、様々なラジカル反応が進行するため収率が低い。そこで、GRRM プログラムを用いて反応機構を明らかにし、副反応を抑える分子設計を行った。その結果、R_1 = Me および R_2 = Ph として、ラジカル開始剤にトリエチルボランを用いると収率が良くなることが示唆された。

3.3　過酸化水素水の溶存チタンイオンによる分解反応機構の解明と制御

化学研磨剤として利用される過酸化水素水が、溶けた金属イオンによって劣化することが知られている。そこで本研究では、チタンイオンによる過酸化水素分子の分解機構を反応経路探索計算によって明らかにした(図 1(c))。チタンイオンは 3 価と 4 価のアクア錯体を形成し、それらは過酸化水素分子を分解し、OH および OOH ラジカルを形成する。その活性化エネルギーは大きいが、ラジカル種が触媒量生成すれば、ラジカル連鎖反応によって過酸化水素分子が分解する。この機構に対して速度論解析を適用することで、確かに過酸化水素分子が分解することを確認できた。

発表実績または予定

☆1.　○豊嶋 凌我、塩田 淑仁、住谷 陽輔、「反応経路自動探索法を活用したチタンアクア錯体の加水分解における複雑反応経路ネットワークの解明」、第 18 回分子科学討論会、2024 年 9 月、京都

☆2.　○長野 彩奈、宮本 康成、川本拓治、住谷陽輔、「反応経路探索技術を基盤とした反応予測・最適化・安定性解析」、日本化学会中国四国支部大会、2024 年 11 月、岡山

☆3.　○住谷 陽輔、豊嶋 凌我、「溶存チタンイオンによる化学研磨剤の劣化の系統的反応経路探索」、凝縮系の理論化学、2025 年 3 月、沖縄

出版実績または予定

1. K. Yamakawa, Y. Obara, Y. Sumiya, T. Wang, S. Ogata, R. Haraguchi, Conversion of simple alkenes into 1H-1,2,3-triazolium salts by oxidative cycloaddition and subsequent dehydrogenation, *Chem. Commun*. in press (2025).
2. Y. Sumiya, T. Uwabe, Molecular insights into adhesive mechanisms of phosphate-based dental adhesives on zirconia surfaces: effects of zirconia crystal structure, *J. Mater. Chem. B* in press (2025).
3. A. Shrestha, Y. Sumiya, K. Okazawa, Y. Tsuji, K. Yoshizawa, Density Functional Theory Study of Adhesion Mechanism between Epoxy Resins Cured with 4,4′-Diaminodiphenyl Sulfone and 4,4′-Diaminodiphenylmethane and Carboxyl Functionalized Carbon Fiber, *Langmuir* 40, 21573-21586 (2024).
4. K. Kikkawa, Y. Sumiya, K. Okazawa, K. Yoshizawa, Y. Itoh, T. Aida, Thiourea as a “Polar Hydrophobic” Hydrogen-Bonding Motif: Application to Highly Durable All-Underwater Adhesion, *J. Am. Chem. Soc*. 146, 21168 (2024).
5. Y. Sumiya, R. Kaji, K. Yoshizawa, Surface treatment of poly(*p*-phenylene sulfide) and its impact on adhesion of epoxy resin: Theoretical insights, *Chem. Phys. Lett*. 847, 141370 (2024).

新規複核金属錯体を用いた有機分子活性化の理論的予測

Theoretical Prediction of Organic Molecule Activation by New Multinuclear Metal Complexes

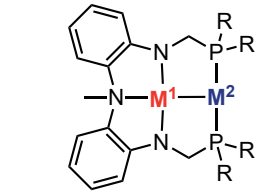
○柏原　美勇斗、関　凛、藤田　航輝（京都大学）

1　研究目的

複核金属錯体は，その特異な立体的・電子的性質から従来の触媒反応とは異なる反応性を示すことが知られており，新しい素反応や分子変換反応の開発における強力なツールとなることが期待されている。特に金属の種類による反応性の違いには興味が持たれるが，所望の反応を実現できる錯体を合理的に設計することは難しい。さらに，合成難度が高いため，複数の金属および配位子骨格の無数の組み合わせからなる複核錯体ライブラリを構築して実験的に反応性を検証することも現実的ではない。そこで本研究では，複核金属錯体の反応性や触媒活性を計算科学の観点から調査し，実際の触媒反応開発に応用することを考えた。実験的に得られている既存の錯体構造をもとに，金属の組み合わせが異なる仮想的な複核錯体と種々の有機分子の反応経路を，人工力誘起反応法(AFIR 法)を用いて網羅的に探索し，特定の反応において有効な錯体構造の策定と未知の素反応の発見を目指した。

2　研究方法、計算方法

まず図 1 に示す複核金属錯体の構造に対して Gaussian プログラムを用いて構造最適化を行った。M^2 の金属については複数の酸化状態をとる可能性があるため，特に活性が高いと考えられる低酸化数の化学種をいくつか計算した。続いて，GRRM プログラムを用いてそれぞれの錯体と 1. ジメチルエーテル，2. テトラフルオロメタン，3. 2-フェニルフランとの反応経路探索を行った。それぞれ，想定した C–O，C–F，C–C 結合が切断されるような斥力がかかる力場を設定して計算を行った。算出された反応経路を吟味し，合理的と考えられる経路の活性化エネルギーを DFT 計算でより詳細に見積もった。



M^1 = Al, Ga, In, Sc, Bi, Y, La, Sb

M^2 = Fe, Ru, Co, Rh, Ir

図 1. 計算に用いた錯体構造

3　研究成果

3.1　ジメチルエーテルの C–O 結合活性化反応

エーテル結合はセルロースやリグニンなどのバイオマスに多く見られる結合であり，これを自在に変換する反応の開発は，資源の有効利用の観点で重要である。そこで，ジメチルエーテルをモデル基質として，上記の複核金属錯体による C–O 結合活性化反応を計算した。その結果，C–O 結合間に斥力を加えて計算しているにもかかわらず，多くの錯体において C–H 結合活性化の経路が算出された。実際にそれぞれの活性化エネルギーを計算したところ，C–O 結合切断の活性化エネルギーは非常に高く，C–H 結合活性化が優先して進行することが示唆された。しかし，興味深いことに Al–Co 錯体または Al–Ru 錯体を用いた際には，C–H 結合活性化に続いて C–O 結合活性化が進行し，カルベノイド錯体を生成することが分かった(図 2)。それぞれの反応における活性化エネルギーは 20 kcal/mol 以下であり，また生成するカルベノイド錯体は C–H 結合活性化

後の錯体よりも熱力学的に安定であることから，本反応は室温でも容易に進行すると予測される。さらに，Al–Fe 錯体を用いた場合には，C–H 結合の活性化を経ずに，直截 C–O 結合が活性化される反応経路が算出された(図 3)。ルイス酸性を有する Al に対してルイス塩基性の酸素が配位することで反応が進行する点は同じであるが，M^2 に用いる金属によって活性化する結合を自在にコントロールし，異なる変換反応を実現できる可能性が示唆された。

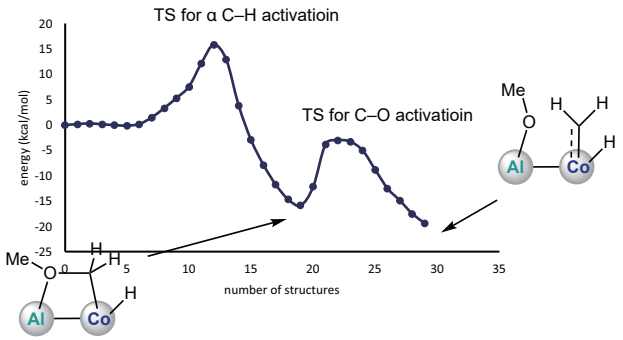


図 2. Al–Co 錯体とジメチルエーテルの反応

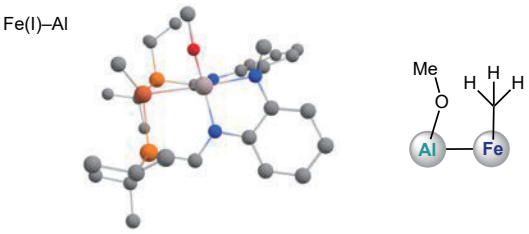


図 3. Al–Fe 錯体とジメチルエーテルの反応で得られる錯体

3.2　テトラフルオロメタンの C–F 結合活性化反応

ペルフルオロアルキル化合物及びポリフルオロアルキル化合物(PFAS)は溶剤や界面活性剤，繊維，イオン交換膜，泡消火薬剤，半導体原料など様々な用途で使用されている。しかし，難分解性や高蓄積性などの性質から「永遠の化学物質」とも呼ばれ，環境や生体への影響が問題視されている。したがって，PFAS の分解と有用物質への変換を実現できる触媒反応の開発が求められている。そこでテトラフルオロメタンをモデル基質として，複核金属錯体による C–F 結合活性化反応を計算した。その結果，検討したほとんどの金属の組み合わせにおいて，想定した通り M^1 と M^2 の二つの金属による協働的な C–F 結合切断の経路が算出された(図 4,5)。先述のエーテルの反応と同様にルイス酸性の M1 にテトラフルオロメタンのフッ素原子が配位して結合活性化が進行していることが分かっている。

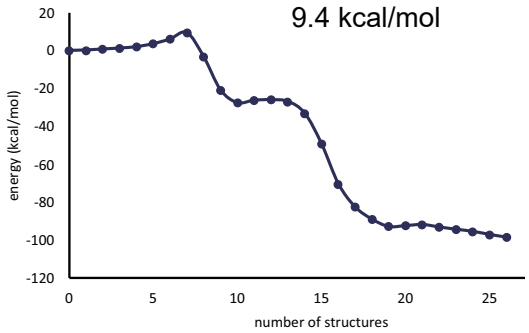


図 4. Al–Fe 錯体とテトラフルオロメタンの反応座標

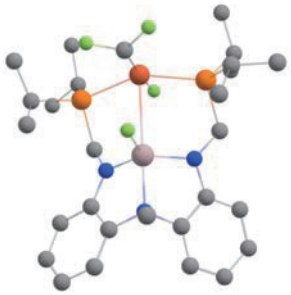


図 5. Al–Fe 錯体とテトラフルオロメタンの反応で得られる錯体

得られた反応経路に対してエネルギー計算を行い，活性化エネルギーをまとめたものを図 6 に示す。今回検討した範囲においては，M^2 は 4d, 5d 金属よりも 3d 金属が適していることが分かったが，M^1 として用いる金属の影響に一般的な傾向は認められず，多数の組み合わせを網羅的に検証できる本手法が効果的であることを示している。当研究室では以前に Al–Rh 錯体が C(sp^2)–F 結合活性化に高い活性を示すことを明らかにしているが，この組み合わせは理論計算上 C(sp^3)–F 結合活性化の活性が低い。実際にパーフルオロアルカンと Al–Rh 錯体を種々の条件で反応させたが，パーフルオロアルカンはほとんど転化せず，錯体の分解が観測されるのみであった。

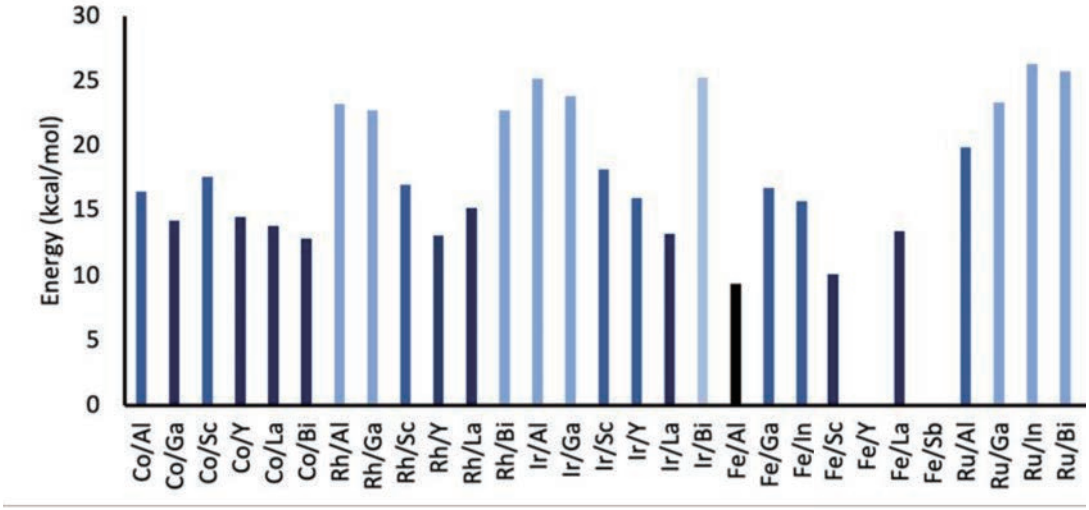


図 6. 種々の複核金属錯体によるテトラフルオロメタンの C–F 結合活性化エネルギー

ジメチルエーテルの C–O 結合活性化，テトラフルオロメタンの C–F 結合活性化ともに，Al–Fe 錯体が高い活性を示す可能性を受けて，実際に錯体の合成に着手した。既存の Al 配位子に対して 440 nm の青色光照射下，$Fe_2(CO)_9$ を室温で反応させたところ，Z 型の Al–Fe 錯体が得られた(図 7)。X 線結晶構造解析によって，想定したような Al–Fe 結合が存在していることが確認できている。結合活性化能を示すと期待される X 型錯体の生成には還元と CO 配位子の脱離が必要であり，触媒反応へ応用するためにはさらなる検討が必要である。

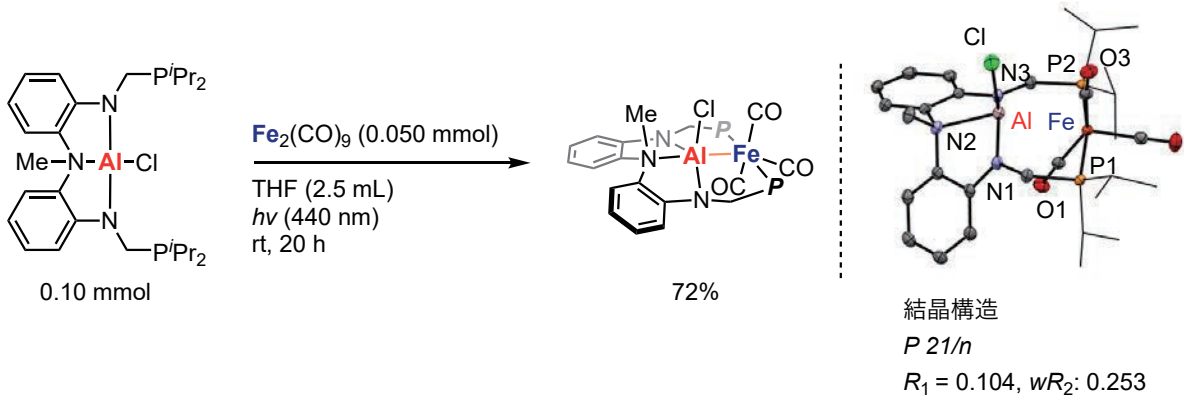


図 7. Al–Fe 錯体の合成

3.3　2-フェニルフランの C–C 結合活性化反応

芳香環のサイト選択的な修飾反応は医薬品や材料などの精密合成に求められる重要な反応である。中でも，遷移金属触媒による，配向基を利用したオルト選択的官能基化は高い選択性や官能基許容性を示すことから広く研究されている。この配向基を変換することができれば，より複雑な分子を簡便に合成する手法となることが期待できるが，ピリジル基やフリル基といったヘテロ芳香環が配向基である場合，その変換は難しい。そこで，2-フェニルフランをモデル基質として，複核金属錯体による C–C 結合活性化反応を計算した。その結果，ほとんどの錯体においてはオルト官能基化の契機となるフェニル基の C–H 結合活性化が優先して進行することが示唆された。しかし，いくつかの金属の組み合わせにおいては，期待したような C–C 結合活性化の経路も算出された(図 8,9)。これまでと同様に M^1 と M^2 の協働的な結合活性化の反応経路が提唱されている。驚くべきことに，Ga–Co 錯体や Y–Co 錯体，Y–Ir 錯体ではその活性化エネルギーが 20 kcal/mol を下回っており，極めて穏和な反応条件で C–C 結合切断が実現できる可能性が示された(図 10)。

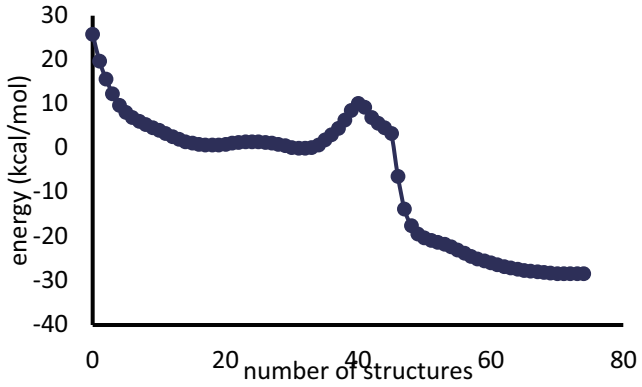


図 8. Y–Co 錯体と 2-フェニルフランの反応座標

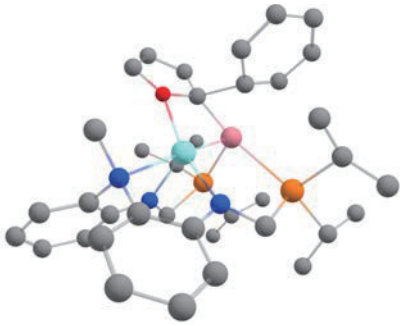


図 9. Y–Co 錯体と 2-フェニルフランの反応の遷移状態

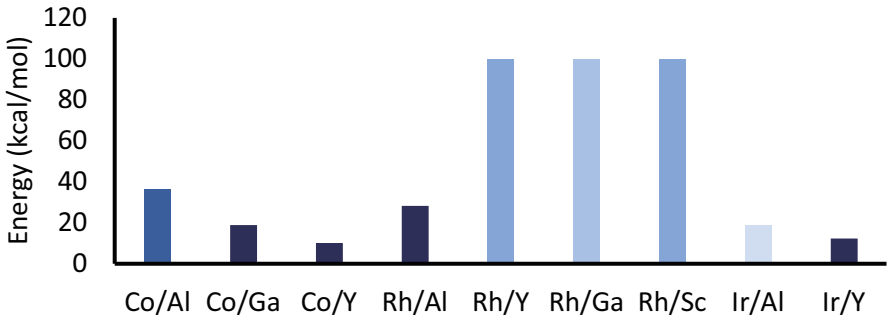


図 10. 種々の複核金属錯体による 2-フェニルフランの C–C 結合活性化エネルギー

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

なし

第一原理計算および量子多体計算による有機—無機ハイブリッド系の電子・フォノン状態と超伝導

Electronic and phonon states and superconductivity in organic-inorganic hybrid systems based on first-principles and quantum many-body calculations

○大野　義章、猪熊　祐輔、川井　弘之、伊海田　陸、王　于、米山　拓希、増澤　翔大、秋葉　颯大、岡村　玄己、和田　共生（新潟大学）

1　研究目的

本研究は、2012 年にニュージーランドの Tallon らのグループが合成に成功した有機分子 bipyridyl 層と WO_3 層が積層した bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系、および、その関連物質を対象とする。ペロブスカイト構造の WO_3 はノンドープでは絶縁体であるが、アルカリ金属 A をドープ（カチオンドープ）することにより A_xWO_3 は x が 0.1～0.3 のとき超伝導を示し、その転移温度 T_c は x の減少とともに急増する。さらに、希薄（x～0.05）にドープされた WO_3 表面で T_c が 91K（A=Na）や 120K（A=H）の 2 次元高温超伝導が報告されたが、バルクの超伝導とは異なり実験の再現性や応用上の困難さにより、その後の研究は十分には進展していない。WO_3 における 2 次元超伝導の新たな候補物質として、bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系が注目されている。実際、bipyridyl 層にカチオンドープすることにより、WO_3 層の金属化が試みられているが、現在までのところ金属化や超伝導の発現には成功していない。

申請者らはこれまでの研究で、第一原理計算（Quantum ESPRESSO）を用いて Na_xWO_3 の電子・フォノン状態および T_c を計算し、ドープ量 x が 0.1 以上では実験の T_c をよく再現する結果を得た[1]。また、スラブ模型を用いた第一原理計算（OpenMX）により WO_3 の表面状態を調べ、バルクには無い表面数層の軌道で構成される 2 次元的な LUMO バンドが高温超伝導を導く可能性を議論した[2]。さらに、bipyridyl-WO3 ハイブリッド系に対する第一原理計算を Tallon らとの共同研究として行い、bipyridyl 層へのカチオンドープでは金属化は困難であるが、アニオンドープでは金属化や超伝導を導く可能性を示し[3]、実際にこの指針に従った物質合成が Tallon らによって開始されている。

本研究は、第一原理計算に基づいて bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系の電子・フォノン状態および超伝導転移温度 T_c を計算し、2 次元高温超伝導の可能性を検討することを目的とする。上述したように、電子状態についてはドーピングの効果も含めて既に申請者らのこれまでの研究で調べられているが、フォノン状態や T_c の計算は本研究が初めてとなる。また、従来のフォノンを媒介とする BCS 理論の枠内では説明できない電子系のスピンや電荷の揺らぎを媒介とする超伝導の可能性を検討するために、これまで申請者らが銅酸化物高温超伝導体の研究などで用いてきた動的平均場理論（DMFT）に基づく解析[4]も相補的に行い、非従来型の高温超伝導の可能性についても検討する。さらに、bipyridyl 層や WO_3 層に対する置換効果を調べ、新規物性や高温超伝導の可能性を探索する。

2　研究方法、計算方法

第一原理計算（Quantum ESPRESSO）を用いて bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系の電子状態およびフォノン状態を計算し、McMillan の式を用いて BCS フォノン機構に基づく超伝導転移温度 T_c を計算する。その際、特

に低キャリアの場合に重要となり、申請者らの Na_xWO_3 における計算[1]でも実験の T_c を説明するのに必須であったクーロン擬ポテンシャル μ^* に対するプラズモン効果を考慮する。また、第一原理計算で得られた電子状態に基づいて、最局在ワニエ関数を用いて低エネルギーの多バンド有効模型を構築し、第一原理計算では考慮されない電子間クーロン相互作用や電子フォノン相互作用による電子系のスピンや電荷の揺らぎの効果を動的平均場理論（DMFT）により調べ、非従来型超伝導の可能性を調べる。

なお、bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系は、ユニットセル当たりの原子数が 112 個と大きいため[1]、研究室のワークステーションでの計算は困難であり、スパコンの利用が必須となる。また、当初採択された施設利用(A)の 80,000 点を利用して、本研究における計算時間の大部分を占めるフォノン分散の計算を、波数空間のメッシュが比較的小さな 4*4*4 の場合に試行したところ、80,000 点の制限内で超伝導転移温度 T_c の計算を 1 回行うことも困難であることが分かった。実際には、波数空間のメッシュがさらに大きな 5*5*5 や 6*6*6 の計算も必要となるため、さらに施設利用(B)の 8,400,000 点の申請を行った。

3　研究成果

前章に記載したように、bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系は、ユニットセル当たりの原子数が 112 個と大きいため、フォノン分散および T_c の計算に予想以上に時間がかかり、20204 年度の終了時点では未だ十分な結果は得られていない。現在、2025 年度の採択課題「第一原理計算および動的平均場理論によるドープされた DNA の電子状態と新規物性」と並行して計算を継続しており、2025 年度の報告書で纏めて成果報告を行いたい。ここでは、bipyridyl-WO_3 ハイブリッド系と同様の小数キャリア系である $SrTiO_3$ や WS_2 に対して、同じ計算手法を用いて行っている研究成果について報告する。これらの系に対するフォノン分散や T_c の計算も研究室のワークステーションでは困難であり、スパコンの利用が必須であった。

WS_2 は遷移金属ダイカルコゲナイドで最高の超伝導転移温度 T_c =8.8K を示す。2M-WS_2 の T_c は加圧とともに減少し、18GPa 以上で超伝導は観測されなくなるが、20～40GPa で 2M 構造から 3R 構造にブロードな構造相転移が起こり、45～65GPa で 3R 構造 WS_2 は T_c が圧力にほとんど依存しない約 2.5K の超伝導を示す。本研究では、第一原理計算（Quantum ESPRESSO）に基づいて電子状態とフォノン状態の圧力依存性を計算し、McMillan の式を用いて 2M-WS_2 と 3R-WS_2 における T_c の圧力依存性を調べた。その結果、2M-WS_2 では T_c の理論値は実験値の約 1/3～1/6 であるが、圧力の増加とともに T_c が減少する振舞いは実験とコンシステントであることが分かった。一方、3R-WS_2 の T_c は圧力によらずゼロと見積もられ、従来型の BCS フォノン機構では 3R-WS_2 の超伝導は説明が困難と考えられる。最局在ワニエ関数により 33 バンド有効模型を導出し、DMFT を用いて電子系の揺らぎを解析した結果、Γ 点にあるホールポケットと Γ 点と K 点の中間付近にある 6 個の電子ポケットの間のネスティングの波数に対する電荷の揺らぎを媒介とする新規超伝導の可能性が示された。

ペロブスカイト型酸化物 $SrTiO_3$ は約 3.2eV のエネルギーギャップをもつバンド絶縁体であるが、電子が希薄にドープされるとキャリア濃度 $n=10^{18}$～10^{21}/cm3（ユニットセル当たりのドープ量 x =0.0001～0.05）で超伝導を示す。その超伝導転移温度 T_c は n～10^{20}/cm3（x～0.008）で最高値 0.45K となるドーム状のキャリア濃度依存性を示すが、このような希薄なキャリア濃度で発現する超伝導機構は、発見から半世紀以上たった現在でも未解明である。一方、$SrTiO_3$ の比誘電率は 100K 付近から絶対零度に向けて 20000 以上に急増し、さらに ^{16}O を ^{18}O に置換すると強誘電転移を示すことから、超伝導が発現する低温の電子状態は強誘電転移の量子臨界点近傍にあると考えられている。これまで、この量子臨界現象を起源とする超伝導の可能性が議論されてきたが、定量的な理論計算は未だ行われていない。そこで本研究では、第一原理計算（Quantum ESPRESSO）を用いて電子ドープされた $SrTiO_3$ の電子状態とフォノン状態を計算し、McMillan の式を用いて超伝導転移温

度 T_c を求めることにより、強誘電転移近傍の量子臨界現象と超伝導の関係を調べた。第一原理計算の先行研究では、強誘電転移近傍の動的構造不安定性の効果により非物理的なイマジナリーフォノンが現れ T_c が計算できないという問題が起こったが、本研究ではキャリア密度を詳細に調整することにより、強誘電転移の近傍においてイマジナリーフォノンが現れないフォノン分散の導出に成功し、T_c のキャリア濃度依存性を求めた。その結果、強誘電転移近傍では、量子臨界現象の効果により光学フォノンがソフト化し、T_c が大きく増強される実験を説明する結果を得た。

4　発表実績または予定

★ First-principles study of electronic and phonon states and superconductivity in 2M and 3R- WS_2 under pressure, Yu Wang, Takuya Sekikawa and Yoshiaki Ōno, *The 24th Asian Workshop on First-Principles Electronic Structure Calculations (ASIAN-24)*, 2024.10.30-2024.11.1, Fudan University, Shanghai, China

★ Carrier concentration dependence of superconducting transition temperature in electron-doped $SrTiO_3$ based on the first-principles calculations, Riku. Ikaida, Kazuhiro Sano, Yoshimi Masuda, Takuya Sekikawa and Yoshiaki Ōno, *The 37th International Symposium on Superconductivity (ISS2024)*, 2024.12.3-2024.12.5, KANAZAWA BUNKA HALL, Kanazawa

★ Electronic fluctuation and superconducting mechanism in layered transition-metal dichalcogenide 3R- WS_2 based on first-principles calculations, Yu Wang, Takuya Sekikawa and Yoshiaki Ōno, *The 37th International Symposium on Superconductivity (ISS2024)*, 2024.12.3-2024.12.5, KANAZAWA BUNKA HALL, Kanazawa

★ 第一原理計算による V_3Si の電子・フォノン状態と超伝導転移温度の圧力依存性Ⅱ, 伊海田陸, 関川卓也, 大野義章, 佐野和博, 枡田佳美, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 第一原理計算による電子ドープされた $SrTiO_3$ の超伝導転移温度のキャリア密度依存性-テトラヘドロン法を用いた解析-, 米山拓希, 川井弘之, 大野義章, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 第一原理計算に基づく 3R-WS_2 における電子系の揺らぎと超伝導機構, 王宇, 関川卓也, 大野義章, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 動的平均場理論による 2 バンド･ハバード模型のスピン一重項と三重項の超伝導感受率 IV, 猪熊祐輔, 大野義章, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 動的平均場理論による電子-正孔 2 バンドハバード模型の励起子感受率と励起子相図Ⅲ, 増澤翔大, 猪熊祐輔, 佐々木健人, 大野義章, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 第一原理計算に基づくホールドープされた DNA における重い電子状態の可能性, 関川卓也, 猪熊祐輔, 大野義章, 徳永陽, 甲斐健師, 日本物理学会 第 79 回年次大会, 2024.9.16-2024.9.19, 北海道大学札幌キャンパス

★ 第一原理分子動力学計算に基づくホール生成された TODGA の波動関数と分解生成物の対応関係, 伊海田陸, 関川卓也, 樋川智洋, 大野義章, 甲斐健師, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 第一原理分子動力学計算に基づくホール生成されたヌクレオチド分子の電子状態計算, 王宇, 関川卓也, 大野義章, 甲斐健師, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 第一原理計算と朝永-ラッティンジャー液体論に基づく無限鎖銅酸化物 SrCuO2 の超伝導, 和田共生, 川井弘之, 大野義章, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 動的平均場理論による電子-正孔 2 バンドハバード模型における結合励起子相に対するドーピング効果, 秋山雅志, 増澤翔大, 猪熊祐輔, 大野義章, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 動的平均場理論による電子-正孔 2 バンドハバード模型の励起子相と超伝導, 増澤翔大, 猪熊祐輔, 大野義章, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 動的平均場理論による 2 バンド・ハバード模型のスピン一重項偶振動数と三重項奇振動数ペアの超伝導相図, 猪熊祐輔, 大野義章, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

★ 第一原理計算による電子ドープされた $SrTiO_3$ の超伝導転移温度のキャリア密度依存性－テトラヘドロン法を用いた解析－Ⅱ, 伊海田陸, 関川卓也, 大野義章, 佐野和博, 枡田佳美, 日本物理学会 2025 年春季大会, 2025.3.18-2025.3.21, オンライン

5 出版実績または予定

★ Mechanism of magnetization enhancement at the Fe/LiF/MgO interface elucidated through the first-principles calculations of the interface structure, Takuya Sekikawa, Kazuki Takada, Takeshi Kai and Yoshiaki Ōno, Journal of Applied Physics, **137**, 203901 (2025).

★ Carrier density dependence of superconducting transition temperature in electron-doped $SrTiO_3$ based on the first-principles calculations, Riku Ikaida, Kazuhiro Sano, Yoshimi Masuda, Takuya Sekikawa and Yoshiaki Ōno, Journal of the Physical Society of Japan.

★ Pressure dependence of the superconducting transition temperature in 2M-WS_2 and 3R-WS_2 based on the first-principles calculations, Yu Wang, Takuya Sekikawa, Kazuhiro Sano and Yoshiaki Ōno, Physica C: Superconductivity and its Applications.

★ Phase Diagrams of Singlet Even- and Triplet Odd-Frequency Superconductivity in the Two-Band Hubbard Model Based on the Dynamical Mean-Field Theory, Yusuke Inokuma and Yoshiaki Ōno, Journal of the Physical Society of Japan.

参考文献

[1] Transition Temperature of Superconductivity in Sodium Tungsten Bronze—Theoretical Study Based on First-principles Calculations—, Kazuhiro Sano, Yoshihiro Nitta, and Yoshiaki Ōno, Journal of the Physical Society of Japan **89**, 113704 (2020).

[2] Surface electronic structure of possible high-Tc surface superconductor WO_3 based on the first-principles calculation, Takuya Sekikawa, Hiroyuki Kawai, and Yoshiaki Ōno, Journal of Physics: Conference Series **2323**, 012006 (2022).

[3] Electronic Structure of a Layered Organic–Inorganic Hybrid Material $(WO_3)_2$(4,4'-bipyridyl) Based on the First-principles Calculation, Takuya Sekikawa, Jeffery L. Tallon, Shen V. Chong, and Yoshiaki Ōno, Journal of the Physical Society of Japan **92**, 023702 (2023).

[4] Singlet Even-Frequency and Triplet Odd-Frequency Superconductivity in the Two-Band Hubbard Model Based on the Dynamical Mean-Field Theory, Journal of the Physical Society of Japan **93**, 043701 (2024).

The phase transition behaviors of Quasi-1D water confined inside Carbon nanotubes – anomalous thermodynamics and anisotropic dynamics

○Wenjie LIU[1], Shohei Chiashi[1]

([1]Chiashi Laboratory, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo)

1 Introduction

Low-dimensional nanoscale confinement, like confinement inside carbon nanotubes (CNTs) with diameters around 1 nm, significantly alters the thermodynamic and dynamic properties of water [1]. Among the most notable findings is the formation of "ice nanotubes" under sub-2 nm confinement within CNTs [2]. In addition to such structural anomalies, confined water also exhibits unique dynamic and transport behaviors, such as single-file diffusion[3] and anomalously enhanced rotational entropy[4].

Despite increasing interest, current studies face key limitations. 1) Most analyses still apply bulk-phase frameworks, neglecting the unique geometric and dynamical constraints of Q1D confinement; 2) lack of integrated understanding linking local structure, dynamics, and thermodynamics—essential for describing confined phase behavior; 3) the structural-dynamic markers that define the Q1D regime remain unclear.

This study aims to clarify the structural and dynamic signatures of water under Q1D confinement and to construct an analytical framework that accounts for confinement-specific geometry, seeking to provide a unified understanding of phase transitions in CNT-confined water and to delineate the boundaries of the Q1D regime.

2 Methods

To investigate the thermodynamics and dynamics of Q1D confined water, we performed MD simulations using LAMMPS. Various potentials for water (SPC/E, TIP4P/2005, TIP4P/Ice), carbon (Tersoff, AIREBO), and different sets of CNT–water LJ interactions[5] were adopted to evaluate the robustness of observed anomalies.

Depending on the objective, different system configurations and boundary conditions were applied. A cylindrical coordinate analysis framework was also developed to capture confinement-specific dynamics.

2.1 Different simulation configurations

To enable pressure-controlled simulations and flexible density regulation, systems with open-ended CNTs immersed in a pre-equilibrated liquid-phase (when P > 1 atm) or vapor-phase (P < P_sat) water box were employed.Additionally, a simplified field representation of the CNT–water interaction was analytically constructed and implemented as a custom fix cnt/field in LAMMPS based on pairwise-additive Lennard-Jones potentials for each CNT diameter.

2.2 The Q1D-taylored coordinate for dynamical analysis

We decomposed molecular positions, orientations, and velocities into radial(r), circumferential(c), and axial(a) components aligned with CNT geometry (Fig. 1). This framework improves directional resolution and removes spurious rotational artifacts caused by collective circulation, enabling clearer detection of anisotropic and anomalous dynamics under Q1D confinement.

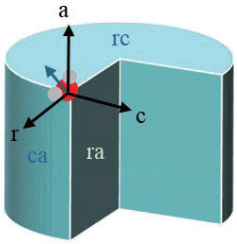


Fig. 1 New coordinate

2.3 Structural order parameters and their local statistics

The ice-nanotube-like square-net pattern is the most structuralized local arrangement, instead of tetrahedral patterns in the bulk water. Thus, the square-net order is proposed to evaluate the extent of the local structure of confined liquid phases as defined in the following: $Q_{sq} = \frac{1}{A}(A - \sum_{i=1}^{4} \cos^2 \theta_i)$, where θ_i iterates the fourth smallest angles among neighbours and $A = 1.796$.

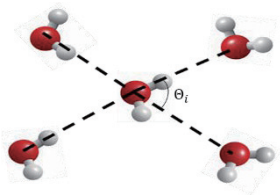


Fig. 2 Square-net order

The whole confinement space can be divided into bins with any given resolution in axial direction, within each of which several molecules exist and the local maximum, minimum, and average value of order parameters can be obtained to evaluate the structural homogeneity/heterogeneity in the circumferential directions.

3 Results

This section reports structural, dynamic, and thermodynamic anomalies of Q1D-confined water, which are consistently observed across a wide range of temperatures, pressures, and CNT diameters, and are robust against variations in interatomic potentials and system configurations (explained in 2.1). The consistency of results indicates that the observed anomalies originate from the unique geometric constraints of the confinement, rather than artifacts of specific models or boundary conditions.

3.1 Structural analysis and the difference between phases

Across varying diameters and pressures, confined liquid phases are captured and exhibit collapsed axial order and suppressed local tetrahedral and square-net ordering, in contrast to ordered ice nanotubes (Fig. 3). The confined liquid exhibits strong circumferential heterogeneity, evidenced by variation between maximum and minimum local square-net order, suggesting the possible existence of iNT-like motifs incomplete in the circumferential direction.

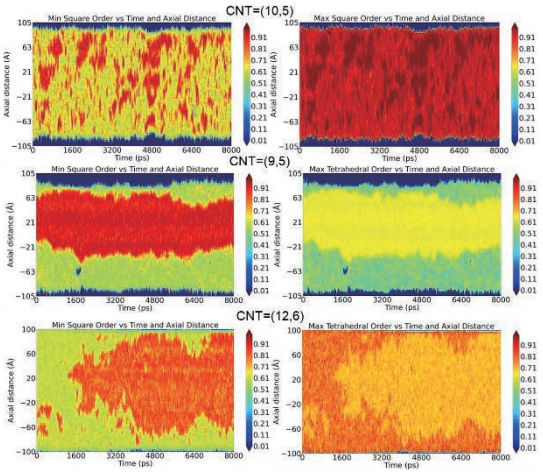


Fig. 3 Local structure analysis

In narrow CNTs, local maximum tetrahedral and local minimum square-net order correlate positively, reflecting similar structural ordering. However, this equivalence breaks down with increasing diameter (Fig. 3), indicating a topological shift: bulk-like tetrahedral motifs re-emerge while square-net order diminishes, marking the breakdown of Q1D structural confinement.

3.2 Observation of anomalous diffusion

Translational dynamics of the confined liquid exhibit axial subdiffusion and circumferential superdiffusion, reflecting caging, collective motion, and underlying structural heterogeneity (Fig. 4).

Interestingly, rotational diffusion remains Fickian and bulk-like, highlighting a decoupling between translational

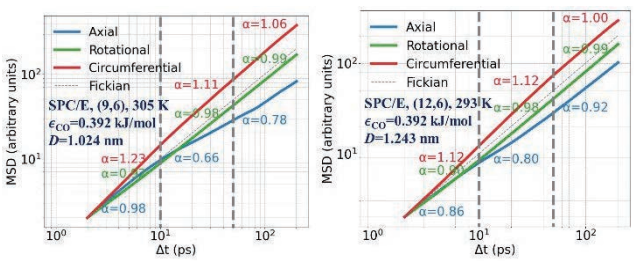


Fig. 4 Diameter-dependent anomalous diffusion

and rotational exponents under confinement.

3.3 Observation of low-dimensionality-induced dynamical anisotropy

Rotational dynamics under confinement show marked anisotropy: autocorrelation decays faster in the circumferential–radial plane, but more slowly in the axial–circumferential and axial–radial planes. The axial–radial decay shifts with CNT diameter—approaching the circumferential–radial mode at small diameters and the axial–circumferential mode at large ones (Fig. 5 top).

Rotational DOS further reveals this anisotropy: the three planar components differ, and a sub-peak near 200 cm^{-1}—primarily from the circumferential–radial mode and strengthened with decreased diameters—remains robust across diameters, temperatures, and pressures (Fig. 5 bottom). This suggests a distinct rotational mode, akin to free in-plane rotation in single-file water chains.

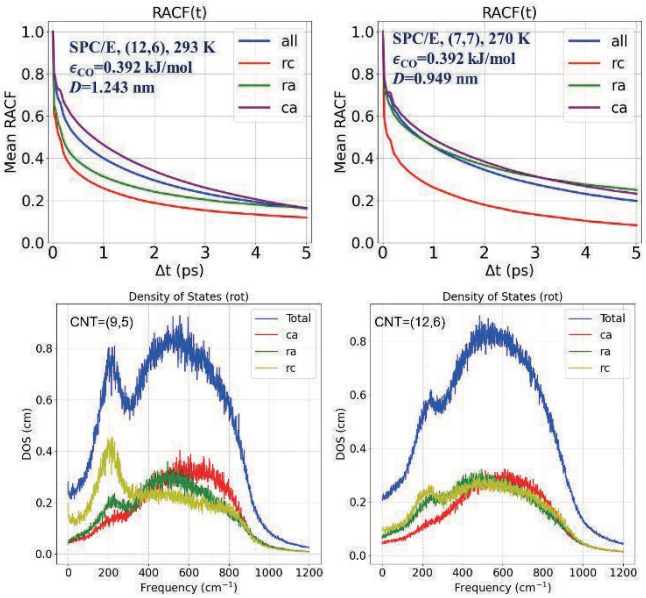


Fig. 5 Diameter-dependent rotational anisotropy

Confined liquids in ~1 nm CNTs may thus behave as ensembles of weakly coupled water chains, where melting of ice nanotubes corresponds to the unlocking of collective around-axis rotational freedom.

3.4 Observation of supercooled-like dynamical heterogeneity and structure-dynamics correlation

Molecule-resolved rotational dynamics under liquid–solid coexistence reveal a broad distribution of rotational autocorrelation (RACF) decay times (Fig. 6 top left). Structural analysis shows that RACF decay is strongly correlated with time-averaged hydrogen bond counts (Fig. 6 top right), indicating the presence of dynamical heterogeneity akin to that in supercooled water.

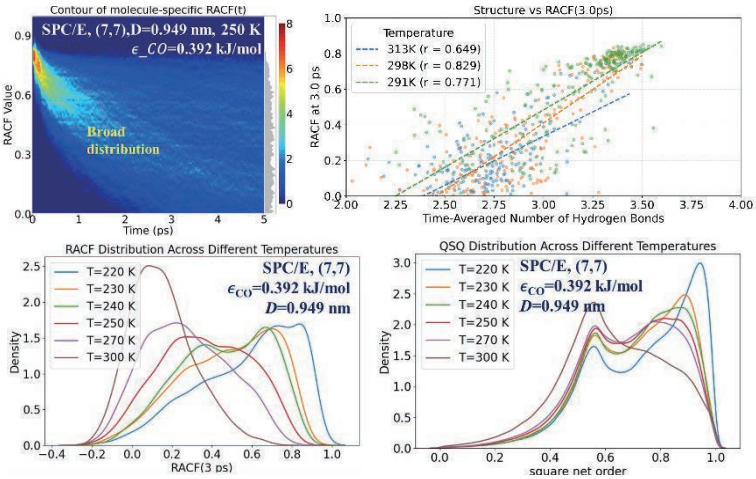


Fig. 6 Dynamical heterogeneity

Joint analysis of temperature-dependent dynamics and local order parameters reveals broad, bimodal distributions that shift with temperature (Fig. 6 bottom). This behavior suggests either a continuous structural crossover or the coexistence of two distinct liquid species: one well-structured and dynamically slow, the other less ordered and fast.

3.5 Observation of diameter-dependent multi-phase coexistence

In CNTs of varying diameters, two-phase and even multi-phase solid–liquid coexistence states are observed (Fig. 7 middle), along with non-monotonic variations in phase transition temperatures. The coexistence temperature window also changes non-monotonically with diameter, widening near local minima of the transition temperature (Fig. 7 left, $T-\frac{1}{2}$

is the temperature where liquid occupies half of the system)—likely due to the simultaneous presence of distinct solid phases and a complex free energy landscape.

Notably, when multiple solid phases coexist, the confined liquid often exhibits a density close to one of them. This supports the hypothesis that confined water, in both solid and liquid states, consists of quasi-discrete assemblies of water chains, resulting in quantized-like density variations.

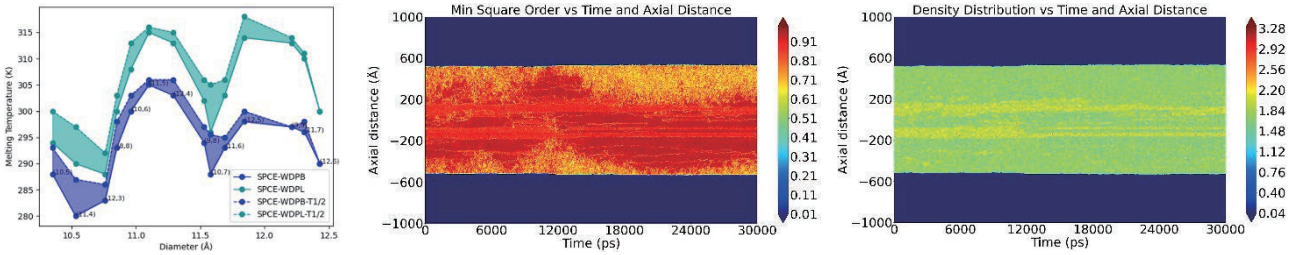


Fig. 7 Multi-phase coexistence

4 Talks and Posters

- Wenjie LIU, Ikuma KOHATA, Yuki MAEKAWA, et al., Dynamical Abnormality, Anisotropy, and Their Diameter Dependence of Liquid Water Confined Inside Carbon Nanotubes, the 68th Fullerenes-Nanotubes-Graphene General Symposium, Nagoya, Mar 3-5, 2025.
- Wenjie LIU, Ikuma KOHATA, Yuki MAEKAWA, et al., Structural and dynamical features of solid-liquid coexisting water confined inside open-ends carbon nanotubes, the 67th Fullerenes-Nanotubes-Graphene General Symposium, Kochi, Sept 1-3, 2024.
- Wenjie LIU, Ikuma KOHATA, Yuki MAEKAWA, et al., Diameter Dependence of Phase Transition and Coexistence of Water Confined Inside Carbon Nanotubes, NT25, Kyoto, Jun 15-20, 2025. (accepted)

5 Publications

At least 3 journal papers are being planned based on results reported here.

- Anisotropic and Anomalous Dynamics of Liquid Water Confined inside Near Sub-nanometric Carbon Nanotubes: A Unified Interpretation via Multi-Chain Motifs (planned)
- Dynamical Heterogeneity and Local Structural Bimodality in Quasi-1D Confined Water: Insights from a Square-Net Order Parameter (planned)
- Diameter-Dependent Multi-Phase Coexistence and Discrete Density Transitions in Quasi-One-Dimensional Confined Water (planned)

References

[1] Li Q., et al., *Acc. Chem. Res.*, **48**, 119, (2015).

[2] Koga K., et al., *Nature*, **412**, 802, (2001).

[3] Striolo A. *Nano letters*, **6(4)**, 633. (2006).

[4] Pascal T. A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.*, **108(29)**, 11794, (2011).

[5] Werder T., et al., *J. Phys. Chem. B*, **107(6)**, 1345, (2003).

タンパク質ベースの薬物ナノキャリアに対するナノ粒子表面化学の影響

Effect of nanoparticle surface chemistry on the protein-nanoparticle-based drug nanocarriers: a combined computational and experimental study

Effect of gold nanoparticles and co-existing acetonitrile solvent on the structure of bovine serum albumin

○ Kaumbekova Samal (Department of Medical and Robotic Engineering Design, Faculty of Advanced Engineering, Tokyo University of Science, 6-3-1 Niijuku, Katsushika, Tokyo, Japan)

1 Research objectives and content

In the design of biocompatible protein-based drug delivery systems (DDS), the structural stability of the protein is important for its proper function [1]. While organic solvents widely used during the preparation of protein-based DDS might induce structural changes in the proteins [2], the presence of nanoparticles (NPs) might alter the protein structure. Although previous studies have revealed the altered effect of NPs on the protein structure [3], there is a lack of understanding of the effect of the co-existing organic solvent environment to design a biocompatible DDS. In this study, we investigated the effect of 5-nm gold NPs (Au-NPs) on the albumin structural stability in the presence of organic solvent, such as acetonitrile (ACN). Bovine serum albumin (BSA) was chosen as a transport protein model with high abundance in the blood, high stability, and possible applications in DDS. In addition, Au-NPs were used in this study due to their possible applications in DDS, therapeutics, sensing, imaging, and biotechnology. ACN was chosen as an organic solvent with wide applications in DDS and the pharmaceutical industry, and its concentration was varied to investigate the effect of different solvent polarities.

2 Research methods and calculation methods

To perform atomistic MD simulations, the Gromacs 2022.6 software [4] was used with the Amber99SB forcefield [5]. The protein structure of the BSA monomer was obtained from the Protein Data Bank (PDB ID: 4F5S) [6] with a total charge of -16. The BSA structure has a high helical content and consists of 583 amino acids. The system was neutralized by the addition of Na^+ ions. The face-centered cubic structure of Au-NP was built by the simulation input generator CHARMM-GUI [7] and the parameters for the gold atoms were taken from the literature: $\delta = 0.2951$ nm and $\varepsilon = 21.9006$ kJ/mol [8]. The simulations were performed in a 15 nm×15 nm×15 nm box with a randomly inserted BSA monomer and 5-nm Au-NP. The equimolar concentrations of the BSA monomer and Au-NPs were 0.5 mM. The simulations were performed in the presence of 0.15 M NaCl to mimic the presence of electrolytes. To investigate the effect of the organic solvent, the simulations were performed in the absence and presence of ACN at 5%, 15%, and 30% vol. conditions.

The energy optimization step was performed, setting the maximum atomic force constraint at 100 kJ mol-1 nm-1. The constant-volume, constant-temperature (NVT) ensemble was conducted for 0.025 ns with hydrogen bonds (H-bonds) constraints at a constant temperature of 310 K, followed by a constant-pressure, constant-temperature (NPT) equilibration step performed for 0.025 ns with all-bond constraints at a constant pressure of 1 bar. For the pressure and temperature couplings, a Berendsen barostat and a V-rescale thermostat were applied, respectively. Periodic boundary conditions were applied for the XYZ directions. The MD simulations were performed for 50 ns with an integration time step of 0.002 ps. The output parameters were saved every 2000 frames, corresponding to 4 ns of dynamic runs. The systems were simulated three times, starting from the random initial coordinates.

The time evolution of the intermolecular distances between the protein and Au-NP was studied. In addition, the change in the solvent-accessible surface area (SASA) of BSA domains was investigated, considering three distinct BSA domains. The root-mean-square fluctuations (RMSF) of the C-α atoms of the protein were averaged among the last 5 ns of the MD simulations. Radial distribution function (RDF) analysis was performed to characterize the intermolecular interactions. The effect of Au-NPs on the interaction energies between the BSA monomer and solvent was studied, considering Coulomb (electrostatic) and Lennard-Jones (L-J) interaction energies computed at the last 5 ns of the simulations.

3. Research results

The BSA protein monomer structure consists of three domains (Domain I: with the amino-acid residues number 1–196, Domain II: a. a. 204–381, and Domain III: a. a. 382–571), containing six distinct subdomains (IAIB: a. a. 108–196, IIA: a. a. 204–295, IIB: a. a. 296–381, IIIA: a. a. 382–493, IIIB: a. a. 494–571). While the major drug-loading sites are located in subdomains IIA and IIIA with a high propensity for binding small hydrophobic and anionic molecules, subdomain IB has been recently recognized as a binding site for endogenous ligands and complex heterocyclic drugs [9].

According to the intermolecular distances analysis, in 0% ACN and 5% ACN, the binding of Au-NP to BSA subdomains IIB and IIIA-B was associated with comparatively low changes in the relative SASA values of all domains. In comparison,

in 15% ACN, a greater unfolding of all domains was observed, independent of the BSA binding site to Au-NP. According to the RMSF analysis, in the absence of ACN, the presence of Au-NP increased fluctuations in Domains II-III. Next, while no significant changes in the RMSF values were observed with the addition of Au-NP in 5% and 30% ACN conditions, the increase in amino-acid mobility was observed in 15% ACN. In addition, when Au-NP was bound to the subdomain IA in 15% ACN, the highest RMSF values were in Domains II-III, indicating the fixed position of Domain I upon binding to the Au-NP. In contrast, when Au-NP was bound to the subdomain IIIB in 15% ACN, the highest RMSF values were in all domains.

The RDF analysis revealed that while ACN would strongly interact with the BSA subdomains bound to Au-NP, water molecules had a higher propensity to interact with the subdomains located slightly farther from the NP. In general, such distinct interactions of protein monomer with water and ACN could promote the partial unfolding of the protein in the presence of Au-NPs at 5-15% vol. ACN concentrations. Moreover, the most prominent effect was observed at 15% vol. ACN, which was associated with the enhanced protein-ACN interactions in the presence of Au-NP. Consequently, while organic solvents might induce structural changes in the proteins at high solvent polarity, the presence of NPs may alter the protein structure at various solvent polarities. Overall, this study provides comprehensive insights into the interaction modes among protein, Au-NPs, and organic solvent at various solvent polarities, essential for the development of DDS with enhanced biocompatibility and efficacy. The representative snapshots of the BSA-NP conjugates observed at the end of the simulations in 0%-30% vol. ACN are shown in Figure 1.

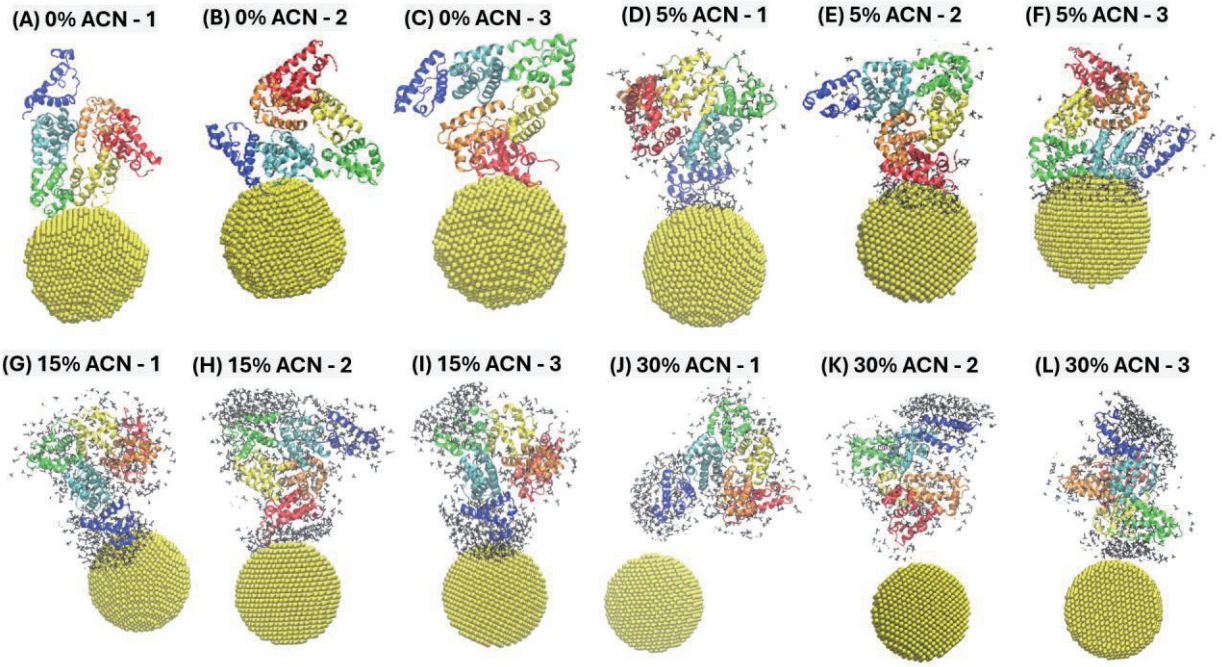


Figure 1. Representative snapshots of the BSA-Au-NP conjugates with the ACN molecules shown within a 1 nm distance around the protein at the end of three distinct MD runs: A-C) in 0% ACN, D-F) in 5% ACN, G-I) in 15% ACN, J-L) in 30% ACN. Methods of coloring and representation style: BSA subdomains (New Cartoon representation): IA- red, IB- orange, IIA- yellow, IIB- green, IIIA- cyan, IIIB- blue; Au-NP (VDW representation): yellow; ACN (licorice representation): black.

4. Past or planned presentations

None

5. Past or planned publications

Planned publication: "Effect of gold nanoparticles and co-existing acetonitrile solvent on the secondary structure of bovine serum albumin". The manuscript is under preparation and will be submitted soon to the international peer-reviewed journal. The manuscript will include the following statement in the Acknowledgement section: "The computation was performed using the Research Center for Computational Science, Okazaki, Japan (Project: 24-IMS-C318)."

References

[1] Stefani M, Dobson CM, *J. Mol. Med.,* 2003. [2] Jahanban-Esfahlan A, et al., *Int. J. Bio. Macromol.,* 2016. [3] Kaumbekova S, et al., *ACS Omega*, 2024. [4] Abraham, MJ, et al., *SoftwareX*, 2015. [5] Ketrat S, et al., *J Mol Graph Model*., 2020. [6] Bujacz A, *Acta Crystallogr. D*., 2012. [7] Jo S, et al., *J. Comput. Chem*, 2008. [8] Heinz H, et al., *J. Phys. Chem. C*. 2008. [9] Karimi M, et al., *Expert Opin Drug Deliv*, 2016.

分子性触媒を用いるエナンチオ選択的酸化反応の遷移状態解析

Analysis of Transition States in Enantioselective Oxidation Reactions with Molecular Catalysis

○笹野　裕介（東北大院薬）

1　研究目的

これまでに開発してきた分子性触媒を用いたエナンチオ選択的酸化反応について、エナンチオ選択性発現の理由と、さらなる高選択性触媒の設計のため、密度汎関数法により遷移状態解析を行った。

2　研究方法、計算方法

以下に示す 2 つの反応について、Gaussian 16 を用いて DFT 計算を行った。

2.1 クロム-サレン錯体を用いるエナンチオ選択的酸化的フェノールカップリング

構造最適化と振動数計算は、汎関数: M06L, B3LYP-D3, ωB97X-D、基底関数: Def2SVP、溶媒効果を SCRF に基づく SMD 法により HFIP を設定し実施した。一点計算は、汎関数: M06, B3LYP-D3, ωB97X-D、基底関数: Def2TZVPP、溶媒効果を SCRF に基づく SMD 法により HFIP を設定し実施した。

2.2 キラル銅ナイトレイド-BOX 錯体を用いるエナンチオ選択的分子間アジリジン化反応

構造最適化と振動数計算は、汎関数: BP86-D3, B3LYP-D3, M06L, ωB97X-D、基底関数: Def2SVP、溶媒効果を SCRF に基づく SMD 法により MeCN を設定し実施した。一点計算は、汎関数: BP86-D3, B3LYP-D3, M06L, ωB97X-D、基底関数: Def2TZVPP、溶媒効果を SCRF に基づく SMD 法により MeCN を設定し実施した。

3　研究成果

3.1 クロム-サレン錯体を用いるエナンチオ選択的酸化的フェノールカップリング

SMD(HFIP)/ωB97X-D/Def2TZVPP//SMD(HFIP)/ωB97X-D/Def2SVP における計算レベルにて、実験で得られたエナンチオ選択性と良い一致を示す結果が得られた。

3.2 キラル銅ナイトレイド-BOX 錯体を用いるエナンチオ選択的分子間アジリジン化反応

SMD(MeCN)/B3LYP-D3/Def2TZVPP//SMD(MeCN)/B3LYP-D3/Def2SVP における計算レベルにて、実験で得られたエナンチオ選択性と良い一致を示す結果が得られた。

4　発表実績または予定

★ 清水達斗，笹野裕介，岩渕好治（ポスター）「キラル銅ナイトレノイドを用いた 3 位置換ベンゾフラノンの酸化的不斉アミノ化法の開発研究」デジタル有機合成第 6 回成果報告会, 神奈川県横浜市 (2024/09)

5　出版実績または予定

なし。

長寿関連 FOXO タンパク質の DNA 結合親和性の理解と最適化に向けた計算モデリングとシミュレーション

分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質–DNA 結合機構の解析

Computational Modeling and Simulation to Optimize DNA Binding Affinity in Longevity-associated FOXO Proteins

Computational Investigation of Protein–DNA Binding Mechanisms Using Molecular Dynamics Simulations

○信夫　愛、ソベィ　モハマド　マルズゥ、ウ　イチャオ（大阪大学）

1　研究目的

本研究は、DNA 結合タンパク質が標的の DNA 配列をどのように認識し、特異的あるいは非特異的に結合するのか、その分子機構を明らかにすることを目的とする。これらの相互作用は、遺伝子発現の制御において重要な役割を果たしており、創薬における標的としても注目されている。一方で、結合や解離に関わる動的過程は時間スケールが長く、従来の分子動力学（MD）シミュレーションでは十分に捉えることができていない。

この課題に対して、稀なイベントや長時間スケールの構造遷移を効率的に扱うための強化サンプリング手法が開発されてきた。なかでも、gREST（generalized Replica-Exchange with Solute Tempering [1]）は、タンパク質の結合界面など特定の領域のみを仮想的に高温にすることで、局所的な構造変化を加速する。一方、REUS（Replica-Exchange Umbrella Sampling [2,3]）は、分子間距離などの座標に沿って拘束を加え、結合や解離の経路を効率よくサンプリングすることができる。これらを組み合わせた gREST/REUS [4,5] 法は、二次元のレプリカ交換枠組み（2D-REMD）として機能し、生体分子の認識過程を詳細に調べるのに適している。

本研究では、この gREST/REUS 法をタンパク質–DNA 系に適用し、その最適化を行う。まずは通常の MD シミュレーションを実施し、構造の安定性や相互作用のパターン、柔軟性を解析する。これらの結果をもとに強化サンプリング条件を設計し、結合状態の多様性の把握、安定結合と一過性結合の識別、反応座標（collective variables）の抽出を行う。最終的には、タンパク質–DNA 認識を原子レベルで捉える再現性の高い解析フローを構築し、分子機構の理解と今後の応用研究の基盤とすることを目指す。

2　研究方法、計算方法

2.1 系の構築

本研究では、2 種類のタンパク質–DNA 複合体系を対象に MD シミュレーションを行った。系 1 は、Sac7d タンパク質と 8 塩基対からなる非特異的な DNA 二重鎖から構成される。系 2 は、転写因子に由来する DNA 結合ドメイン engrailed homeodomain と、そのコンセンサス認識配列 TAAT を含む 21 塩基対の DNA 二重鎖から構成される。各系の構成要素は表 1 に、構造は図 1 に示す。

表 1.　シミュレーション系の基本情報

System	1zap（非特異的）	1hdd（特異的）
Structure resolution, Å	1.6	2.8
Protein amino acid residue number	66	61
DNA base pair number	8	21
Water molecules number	15,236	45,084
Na+ ions number	29	95
Cl- ions number	21	64
Total atoms in system	32,130	92,725
System size, Å	65×65×65	92×92×92

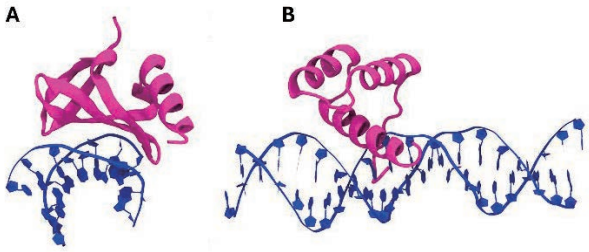


図 1.　系 1（A）および系 2（B）のタンパク質–DNA 複合体モデル。タンパク質はマゼンタ、DNA は青で示している。

2.2 MD シミュレーション条件

すべての MD 計算は GENESIS 2.1 [6]を用いて実施した。力場の初期検討には CHARMM36m [7] および Amber FF19SB [8] を使用し、最終的にタンパク質には Amber FF19SB、DNA には OL15 [9]、溶媒には OPC 水モデル [10]を適用した。

各系に対して、1 マイクロ秒の MD を 3 セット実行した。計算は NVT アンサンブル下、310 K にて、RESPA アルゴリズムを用いて行った。Hydrogen Mass Repartitioning（HMR）および Multiple Time Step（MTS）[11]積分法を併用することで、3.5 フェムト秒のタイムステップを可能にした。DNA の末端構造を安定化させるため、末端塩基対に位置拘束を加えた。

3　研究成果

以下の結果は系 1 のタンパク質–DNA 複合体に基づいており、系 2 についての詳細な解析は示していないが、すべての評価において定性的に類似した傾向が得られた。

3.1 安定性比較と力場の選定

タンパク質–DNA 複合体系の安定性を評価するため、まず Amber FF19SB および CHARMM36m の各力場を用いて 100 ナノ秒のシミュレーションを実施した。図 2 に示すように、AMBER 力場ではタンパク質およ

び DNA 双方の構造変動が小さく、全体として高い安定性が確認された。一方、CHARMM 力場ではより大きな構造揺らぎが見られた。これらの結果を踏まえ、本研究では本番シミュレーションに AMBER（FF19SB + OL15 + OPC）を採用した。

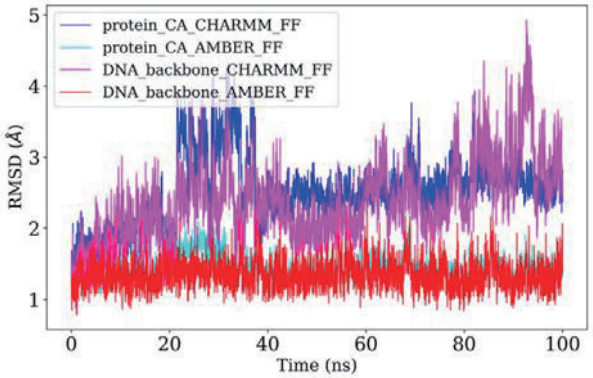


図 2.　AMBER および CHARMM 力場を用いた 100 ns シミュレーションにおける、タンパク質 Cα 原子および DNA 主鎖原子の RMSD 図。ラベルは原子の種類と使用力場を示す。

3.2 構造安定性

図 3A–C は、3 つの独立したシミュレーションにおける回転半径（Rgyr）の確率分布を示している。図 3D–F は、シミュレーション時間を 100 ナノ秒刻みで区切って解析した Rgyr の分布を示しており、時間経過に伴う収束の様子を確認できる。タンパク質は比較的柔軟性があり、Rgyr の変動はおよそ 0.8 Å 程度であった。Rgyr は 400 ナノ秒付近から安定に推移する傾向が見られた（図 3B, 3E）。一方で、DNA は全体を通じて非常に安定しており、変動は 0.4 Å 未満にとどまり、初期段階から収束している様子が確認された（図 3C,3F）。全体複合体としての Rgyr の平均的な変動は約 1.1 Å であり、許容範囲内に収まっていた（図 3A, 3D）。

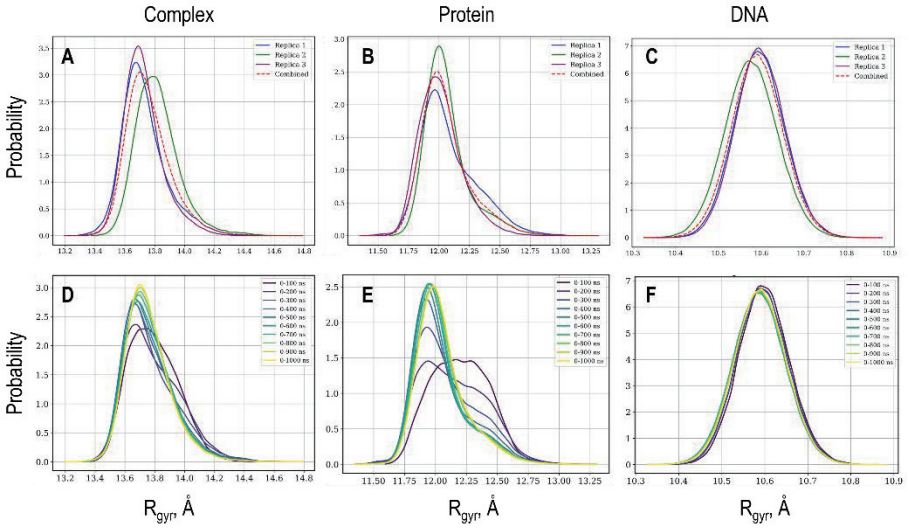


図 3.　（A–C）複合体の回転半径（Rgyr）の確率分布。（D–F）シミュレーション時間の増加に伴って得られた Rgyr の分布。収束の評価に用いた。

3.3 相互作用の解析

タンパク質と DNA の相互作用を評価するため、水素以外の原子間の距離が 3.5 Å 以下の接触を相互作用と

して定義した。図 4A に示すように、シミュレーション開始時から接触数は安定しており、複合体の解離が生じる様子は見られなかった。多くのネイティブな相互作用はシミュレーション全体を通じて維持されていた。図 4B では、3 条件すべてにおいてシミュレーション時間の 90%以上にわたり安定して維持されていた代表的な水素結合および塩橋を示している。

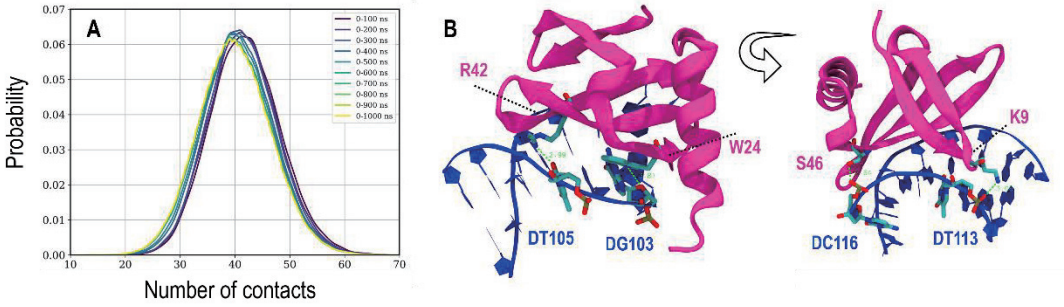


図 4.　(A) シミュレーション 1 におけるタンパク質–DNA 間コンタクト数の確率分布。異なる時間窓で算出し、収束性を評価した。(B) シミュレーション全体を通じて高頻度で観察された代表的なタンパク質–DNA 相互作用。タンパク質はマゼンタ、DNA は青で示している。

さらに、相互作用バーコード解析を実施した（図 5）。この解析では、タンパク質と DNA の相互作用を時間経過に沿って追跡し、疎水性、VdW、水素結合（ドナー／アクセプター）、および静電相互作用のタイプに分類して可視化した。主要な相互作用残基は一貫して接触を維持しており、相互作用が完全に失われることはなく、シミュレーション期間を通じて複合体は結合状態を保っていたと考えられる。

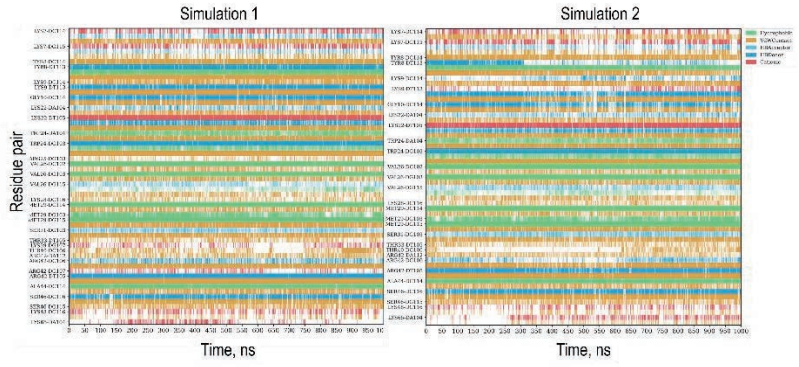


図 5.　シミュレーション 1（左）およびシミュレーション 2（右）におけるタンパク質–DNA 間相互作用のバーコードプロット。各行は残基ペアを表し、色は相互作用の種類を示す。

3.4 自由エネルギー地形による結合安定性の評価

結合安定性をさらに評価するため、図 6 に示す 2 次元の自由エネルギー地形（2D-PMF）を解析した。ここでは、横軸に複合体の Rgyr、縦軸にタンパク質と DNA の重心間距離をとっており、構造全体の変化と相互作用状態の関係を同時に評価している。解析の結果、タンパク質-DNA 界面において限定的な柔軟性を伴う、単一の優勢な結合構造が確認された。界面における構造の顕著なずれや解離は見られず、複合体の構造的安定性が保たれていることが示された。

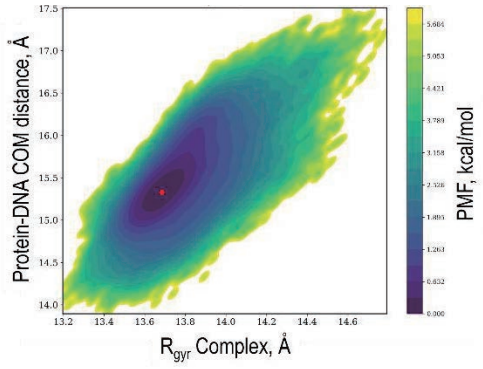


図 6.　全シミュレーションのデータを用いて算出した自由エネルギー地形（2D-PMF）。横軸は複合体の回転半径（Rgyr）、縦軸はタンパク質と DNA の重心間距離を示す。

これらの結果は、シミュレーションに用いた初期構造が安定であり、AMBER 力場が複合体の構造を信頼性高く維持できることを示している。ただし、今回のシミュレーションは従来 MD により実施されたため、他の準安定な結合構造は捉えられていない。これらについては、今後の強化サンプリング手法を用いた解析により検討する予定である。

本課題は年度後半に申請を行ったため、通常の研究課題と同様に 1 年間の利用が可能であると誤解しておりました。しかしながら、同種の他のプロジェクトと同様に、本課題の計算利用期間は 3 月 31 日で終了しており、当初想定していたよりも実際の計算期間が大幅に短くなってしまいました。この私自身の認識不足により、当初予定していた全ての計算を完了するには至らず、本報告書では一部の結果のみを記載する形となっております。成果の内容が限定的であることをお詫び申し上げます。

本年度においても本課題を継続し、未完了の解析を実施したいと考えております。今後は、課題のスケジュールやシステムの利用期間についてより正確に把握し、計画的に遂行できるよう努めてまいります。

4　発表実績または予定

本課題の成果の一部は、プロジェクトメンバーのソベィ・モハマド・マルズゥ氏が本年開催の第 63 回日本生物物理学会年会にて発表予定である。

5　出版実績または予定

プロジェクトメンバーのソベィ・モハマド・マルズゥ氏は、本課題で得られた予備的成果を基に、科研費・若手研究に採択された。今後は本プロジェクトを発展させ、得られた結果をもとに、少なくとも 2 本の査読誌での論文発表を予定しており、国内外の学会での発表も計画している。

参考文献

[1] Kamiya and Sugita 2018 *J Chem Phys* 149, 072304; [2] Sugita et al. 2000 *JCP* 113, 6042–6051; [3] Fukunishi et al. 2002 *JCP* 116, 9058–9067; [4] Re et al. 2019 *PNAS* 116, 18404–18409; [5] Shinobu et al. 2022 *Front. Mol. Biosci.* 9; [6]Jung et al. 2024 *JPCB* 128, 6028–6048; [7] Huang et al. 2017 *Nat methods* 14, 71–73; [8] Lindorff-Larsen et al. 2010 *Proteins* 78, 1950–1958; [9] Galindo-Murillo et al. 2016 *JCTC* 12, 4114–4127; [10] Izadi et al. 2014 *J. Phys. Chem. Lett.* 5, 3863–3871; [11] Jung et al. 2021 *JCTC* 17, 5312–5321.

水の振動分光マップの作製

Construction of vibrational spectroscopic map of liquid water

○山口祥一，高山哲侑，仲宗根光輝　（埼玉大学大学院理工学研究科）

1　研究目的

凝縮相の分子の振動スペクトルの計算方法として量子古典混合法が知られている．これは主に Skinner グループによって開発された理論計算手法であり [1,2]，その概略は図 1 のようにまとめられる．

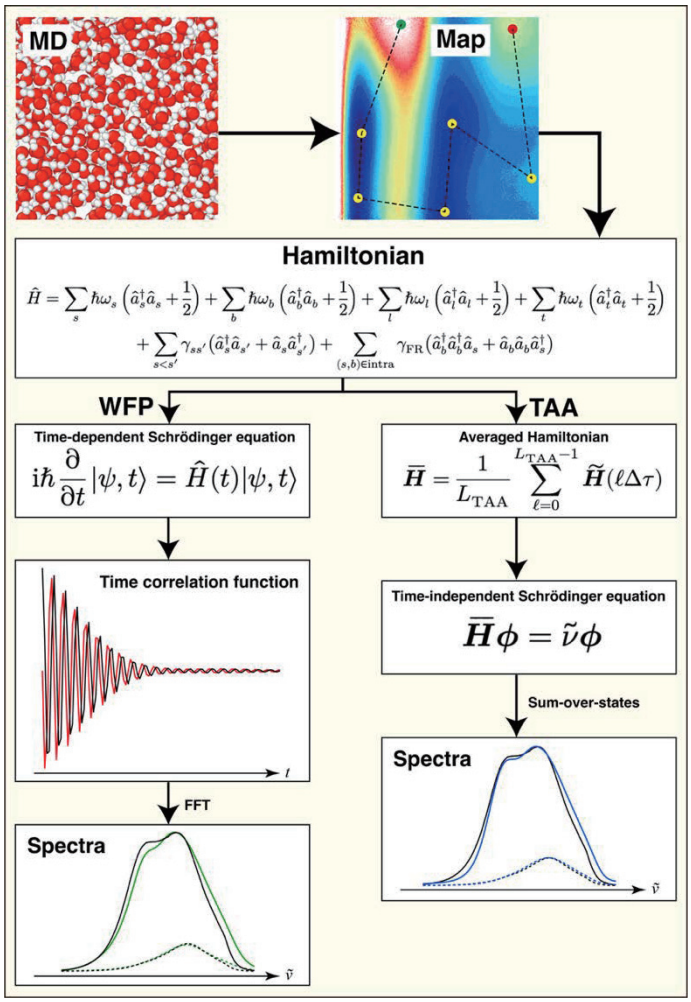


図 1. 量子古典混合法のワークフロー．WFP と TAA はそれぞれ wave function propagation と time averaging approximation の頭字語．

量子古典混合法では，典型的にはまず非分極剛体モデルによる古典分子動力学（MD）シミュレーションを行い，そのトラジェクトリーから振動分光マップを利用してハミルトニアンを構築する．そして，この振動ハミルトニアンから WFP [3] または TAA [4] という手法を通して振動スペクトルを得る．振動分光マップは，MD トラジェクトリーの時々刻々の全原子座標から，全ローカルモードの振動数とそれらの間の振動カップリング定数を与えて各時刻の振動ハミルトニアンの構築を可能にする，関係式の集合である．これまで

に様々な系に対する振動分光マップが開発・報告されているが [5]，中でも特に徹底的に研究されているのは液体および固体の水である．我々のグループも，水のバルク液体，バルク固体，気液界面の OH, OD 伸縮領域の振動スペクトルの実験データが量子古典混合法による計算データによって非常によく再現できることを既に報告してきた [6-10]．その一方で，変角領域の振動スペクトルの量子古典混合法による計算は報告が少なく [11]，伸縮領域と比較すると計算が実験をよく再現しているとは言い難い状況であった．これは，水の変角領域の振動分光マップが伸縮領域のそれほどにはまだ洗練されていないためで，とりわけ振動カップリングがうまくモデル化されていなかった．

そこで今回我々は，水の変角振動の分子間カップリングの振動分光マップを新たに開発することを目的として，計算科学研究センターの計算資源を利用して量子化学計算を行った．

2　研究方法，計算方法

今回は，既に構造最適化してある水 56 分子のクラスターについて，1 分子ないしは 2 分子のみを H_2O として残りを D_2O とする“同位体希釈水”クラスター1596 個の DFT 計算（B3LYP/6-31+G(d)）を Gaussian 16 で行った．それによって，カップルしていない変角ローカルモードの振動数 56 個とそれらの間の振動カップリング定数 1540 個を得た．振動数と振動カップリング定数には，スケール因子 0.96 を乗じた．

3　研究成果

Skinner グループが報告した変角領域の振動分光マップでは，分子間カップリング定数は（非分極剛体モデルではない）より高価なモデルからいわば“借用”する形になっていた [11]．これは，水の伸縮領域の分子間カップリング定数を非常に良くモデル化した transition dipole coupling (TDC) が，変角領域では全くうまくいかなかったために彼らが取った苦肉の策であった．我々はこの TDC が変角領域で振動カップリングをうまく表せないことを今回の計算結果で再確認した．図 2 は，縦軸に今回の DFT 計算から得られた振動カップリング定数，横軸に TDC を仮定して計算される振動カップリング定数をとってプロットしたものである．

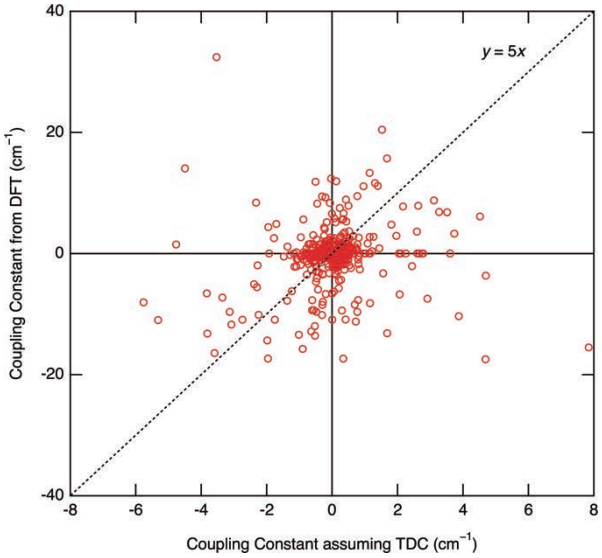


図 2. DFT と TDC から得られる変角振動の分子間カップリング定数のプロット．点線は y=5x の直線．

TDC の計算では，DFT 計算から得られた遷移双極子モーメントを用いた．Skinner グループの報告の通り，TDC による振動カップリング定数の絶対値は，DFT によるものよりも 1 桁小さく，また符号も全く合わない．

このことは，変角の振動カップリングに TDC がほとんど寄与していないことを意味している．

今回我々は，変角振動の分子間カップリング定数 $\tilde{\gamma}_{bb'}$ を次のような現象論的な式で表すことを試みた．

$$\tilde{\gamma}_{bb'} = [c_0 \boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{u}_{b'} + c_1(|\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{v}_{b'}| + |\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{u}_{b'}|) + c_2|\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{v}_{b'}| + c_3(\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{u}_{b'})^2 + c_4(|\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{v}_{b'}| + |\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{u}_{b'}|)^2 + c_5(\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{v}_{b'})^2 + c_6(|\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{v}_{b'}| - |\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{u}_{b'}|)^2 + c_7(\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{n}_{bb'} + \boldsymbol{u}_{b'} \cdot \boldsymbol{n}_{bb'})^2 + c_8(|\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{n}_{bb'}| + |\boldsymbol{v}_{b'} \cdot \boldsymbol{n}_{bb'}|)^2 + c_9(\boldsymbol{u}_b \cdot \boldsymbol{n}_{bb'} - \boldsymbol{u}_{b'} \cdot \boldsymbol{n}_{bb'})^2 + c_{10}(|\boldsymbol{v}_b \cdot \boldsymbol{n}_{bb'}| - |\boldsymbol{v}_{b'} \cdot \boldsymbol{n}_{bb'}|)^2] \ \mathrm{cm}^{-1}$$

ここで b と b' は 2 つの分子のインデックスで，$\boldsymbol{u}_b, \boldsymbol{v}_b, \boldsymbol{n}_{bb'}$ はそれぞれ分子の 2 回軸，分子面法線，OO 間の方向の単位ベクトルである．新しいマップとしてのこの式は，2 つの分子の相対的な配向で $\tilde{\gamma}_{bb'}$ を表そうとするもので, DFT 計算の結果が再現されるように係数 $c_0, c_1, \cdots, c_{10}$ をフィッティング解析によって決めた．その結果，縦軸に DFT 計算から得られた振動カップリング定数，横軸に新しいマップから計算される振動カップリング定数をとってプロットして，図 3 を得た．図 2 からの改善は明らかである．

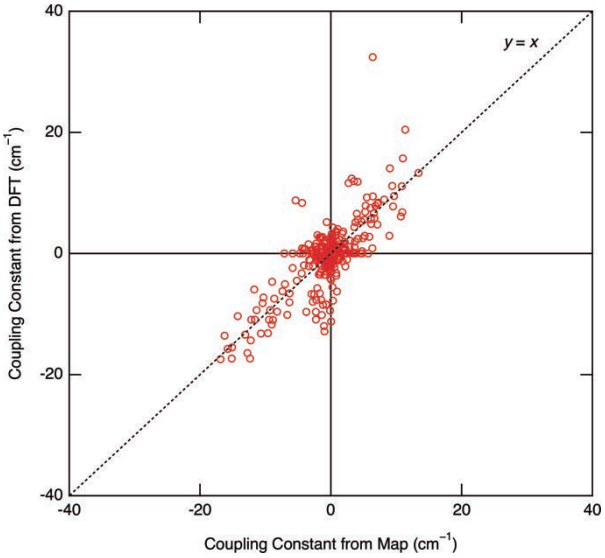


図 3. DFT と今回の新しいマップから得られる変角振動のカップリング定数のプロット．点線は *y=x* の直線.

変角振動の分子間カップリングの新しいマップによって，同位体希釈水の変角領域の計算ラマンスペクトルは実験をとても良く再現するようになった（図 4）．これは今回の新マップの有効性を明確に示している．

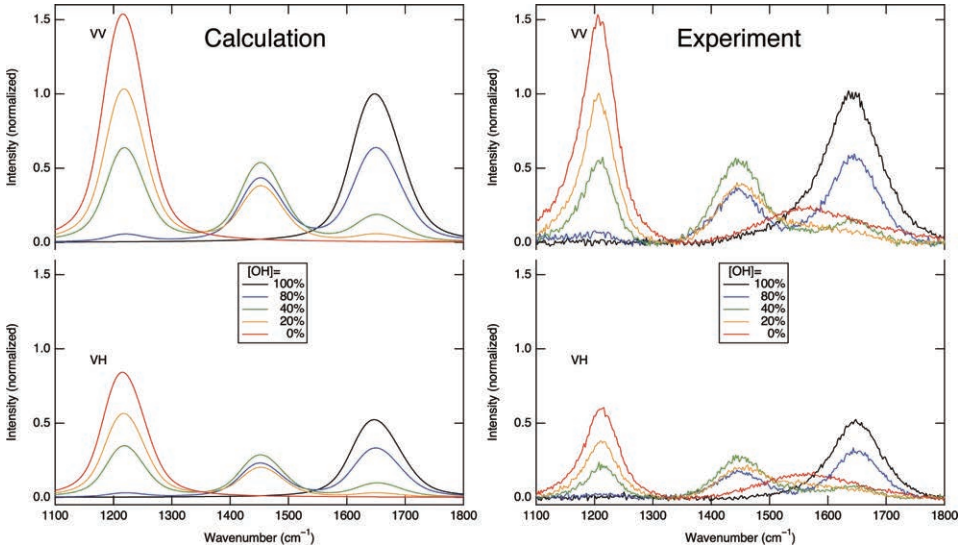


図 4. 今回の新しいマップを利用して計算された同位体希釈水の変角領域のラマンスペクトル（左）と対応す

る実験データ（右）．波数 1220, 1450, 1650 cm^{-1} 付近のバンドはそれぞれ DOD, HOD, HOH 変角による．VV と VH は励起光と散乱光の直線偏光方向が平行および垂直であることを意味する．

4　発表実績または予定

★（予定）“水の変角振動の実験と理論計算”，仲宗根光輝，高山哲侑，山口祥一，東葉筑玉合同セミナー，2025 年 6 月，千葉大学.

5　出版実績または予定

★（予定）S. Yamaguchi, "Applications of Theoretical Methods in Vibrational Spectroscopy"; Springer Singapore, 2025.

参考文献

1. B. M. Auer and J. L. Skinner, IR and Raman spectra of liquid water: Theory and interpretation. *J. Chem. Phys.* **128** (2008) 224511.

2. S. M. Gruenbaum, C. J. Tainter, L. Shi, Y. Ni, and J. L. Skinner, Robustness of Frequency, Transition Dipole, and Coupling Maps for Water Vibrational Spectroscopy. *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 3109.

3. H. Torii, Time-domain calculations of the polarized Raman spectra, the transient infrared absorption anisotropy, and the extent of delocalization of the OH stretching mode of liquid water. *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 9469.

4. B. M. Auer and J. L. Skinner, Dynamical effects in line shapes for coupled chromophores: Time-averaging approximation. *J. Chem. Phys.* **127** (2007) 104105.

5. C. R. Baiz, B. Błasiak, J. Bredenbeck, M. Cho, J.-H. Choi, S. A. Corcelli, A. G. Dijkstra, C.-J. Feng, S. Garrett-Roe, N.-H. Ge, M. W. D. Hanson-Heine, J. D. Hirst, T. L. C. Jansen, K. Kwac, K. J. Kubarych, C. H. Londergan, H. Maekawa, M. Reppert, S. Saito, S. Roy, J. L. Skinner, G. Stock, J. E. Straub, M. C. Thielges, K. Tominaga, A. Tokmakoff, H. Torii, L. Wang, L. J. Webb, and M. T. Zanni, Vibrational Spectroscopic Map, Vibrational Spectroscopy, and Intermolecular Interaction. *Chem. Rev.* **120** (2020) 7152.

6. T. Takayama, K. Kishi, T. Otosu, T. Yagasaki, and S. Yamaguchi, Experimental and theoretical Raman spectroscopy of isotopically pure and diluted ice VI. *J. Phys. Chem. C* **126** (2022) 17359.

7. S. Yamaguchi, T. Takayama, Y. Goto, T. Otosu, and T. Yagasaki, Experimental and Theoretical Heterodyne-Detected Sum Frequency Generation Spectroscopy of Isotopically Pure and Diluted Water Surfaces. *J. Phys. Chem. Lett.* **13** (2022) 9649.

8. T. Takayama, T. Otosu, and S. Yamaguchi, Transferability of vibrational spectroscopic map from TIP4P to TIP4P-like water models. *J. Chem. Phys.* **158** (2023) 136101.

9. S. Yamaguchi, T. Takayama, and T. Otosu, Appraisal of TIP4P-type Models at Water Surface. *J. Chem. Phys.* **159** (2023) 171101.

10. T. Takayama, T. Otosu, and S. Yamaguchi, Theoretical and experimental OD-stretch vibrational spectroscopy of heavy water. *J. Chem. Phys.* **160** (2024) 104504.

11. Y. Ni and J. L. Skinner, IR and SFG vibrational spectroscopy of the water bend in the bulk liquid and at the liquid-vapor interface, respectively. *J. Chem. Phys.* **143** (2015) 014502.

高圧力によるセルロースの溶解性の向上と理論計算によるメカニズムの解明

Enhanced Solubility of Cellulose under High Pressure and Mechanistic Insights through Theoretical Calculations

○菊池廣大，清水 昭夫，松山 達，井田 旬一（創価大学院理工）
藤本 和士（関西大院工学）
金子和義（創価大理工）

1　研究目的

多くの工業製品は原料の「溶解」を経て作製され、溶解性（溶解速度・溶解度）の向上は製造コストや環境負荷低減の観点から非常に重要である。木材の大半を構成するセルロースは、コンタクトレンズやプラスチック代替材料など人体や環境に優しい製品への幅広い応用が期待されている。そしてこれらの製品化には第一にセルロースを溶媒（イオン液体）を用いて溶解することから始まる。

「加熱」は溶解性の向上に簡便な手法であるが、セルロースの熱分解による機械的強度の低下や着色の原因となることが課題である。そこで、「圧力」を用いた溶解方法が挙げられる。圧力による溶解は、①共有結合を破壊せず、②比較的省エネルギーで、③溶質—溶媒間の相互作用を強めることから、溶解度を向上させる利点がある。これらの利点から「圧力」はセルロースを分解せず、省エネルギーで溶解性を向上することが大いに期待される。しかし、高圧力下での溶解実験は非常に難しく、圧力が溶解性の向上に寄与するかについては未だ明らかとなっていない。また、高圧力下での溶解メカニズムの解明は、今後の更なる実用的な溶媒設計へと繋がる可能性がある。

そこで、本研究では、研究①：全原子分子動力学（AA-MD）シミュレーションを用いて、セルロース溶解性（溶解度・溶解速度）への圧力の影響を予測し、メカニズムを解明する。また、研究②：実験により MD 計算から得られた結果の妥当性を検証する。このように本研究では Wet(実験)と Dry(理論計算)のハイブリッドな視点で課題に取り組む。本利用報告書では MD シミュレーションを用いた研究①の部の結果について報告する。

2　研究方法、計算方法

AA-MD シミュレーションは Gromacs 2023.4 を用いて行った。

2-1. 溶解度の予測およびメカニズムの解明

セルロースの溶解度は溶解自由エネルギー$-\Delta G_{dissolution}$を算出することで予測した。Fig. 1 に示すように、結晶部分(セルロース鎖の重合度 8、11 本、Iβ 型結晶)と単鎖セルロース (重合度 8、1 本)とし、サンプリング対象となるセルロース単鎖を結晶に対してある一定の center of mass (COM) distance で

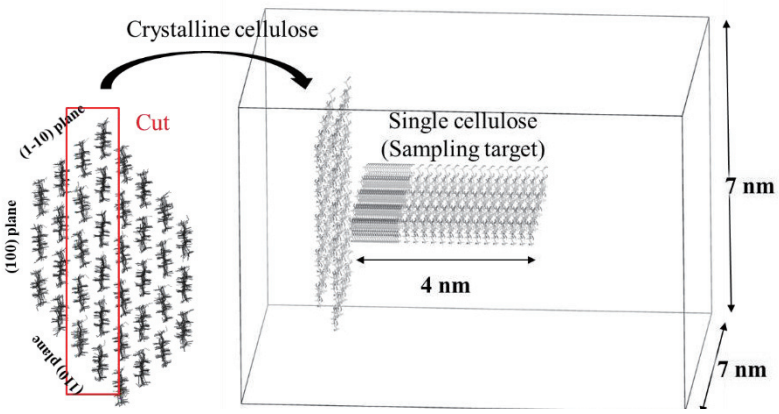


Fig. 1 Umbrella sampling (All windows are rendered using overlapping drawing. Solvents are hidden.)

7 nm × 7 nm × 10 nm の PBC MD セルに配置し、その周りに 60 wt% [EMIm][OAc]/DMSO となるように[EMIm][OAc]を 1150 組、DMSO 1670 分子をランダムに充填した。結晶と単鎖セルロースの COM distance は 0.6-1.6 nm の範囲で 0.05 nm 間隔(20 個の windows)、1.6-4.6 nm の範囲では 0.2 nm 間隔(16 個の windows)で配置し、計 36 個の windows を作成した。また、単鎖セルロースは 0.6-1.05 nm の範囲(10 個の windows)では 10000 kJ mol nm^{-2}、1.05-4.6 nm の範囲(26 個の windows)では 1000 kJ mol nm^{-2} の umbrella potential を用いて結晶—単鎖セルロース間の COM distance を拘束した。T = 500 K、各圧力（P = 0.1, 200, 400, 600, 800, 1000 MPa）での平衡化計算後、200 ns の *NPT* プロダクションランにおいて Umbrella Sampling を実施した。

2-2. 溶解速度の予測およびメカニズムの解明

Iβ 型の結晶状態のセルロースの溶解速度を、各圧力（P = 0.1, 200, 400, 600, 800, 1000 MPa）で実施し、溶解速度の圧力依存性を議論した。セルロース結晶を MD セルの中央に配置し、その周りに 60 wt% [EMIm][OAc]/DMSO、10 wt% セルロース/溶媒系となるように[EMIm][OAc]を 1500 組、DMSO を 2180 分子ランダムに配置した。平衡化計算後、T = 500 K において、P = 0.1, 100, 200, 400 MPa では 500 ns 間の MD 計算を、P = 600, 800, 1000 MPa では 1 μs 間の溶解 MD 計算を実施した。溶解速度はセルロース分子間の水素結合数の単位時間当たりの減少量とし、溶解開始から完全溶解までの近似直線を最小二乗法で求め、その傾きを溶解速度と定義した。水素結合は Hydrogen atom…Accepter atom 間の距離が 0.35 nm 以内および Doner atom—Hydrogen atom…Accepter atom のなす角が 150° 以上になるものと定義した。

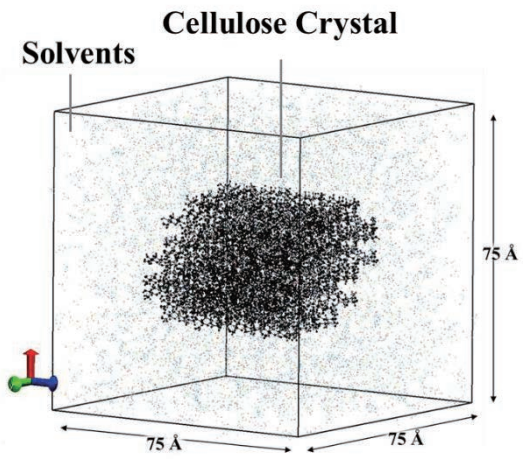


Fig. 2 Initial structure of the system for cellulose dissolution simulation.

3 研究成果

2-1. 溶解度の予測およびメカニズムの解明

Fig. 3 (A)に P = 0.1, 1000 MPa におけるプロファイルを示した。横軸は 1 本鎖セルロースのセルロース結晶からの距離を示し、縦軸は自由エネルギーを示している。0.5 nm 付近の極小は 1 本鎖セルロースが結晶表面に存在する時の自由エネルギー$G_{crystal}$を示す。また、2~3 nm では 1 本鎖セルロースが結晶から完全に溶解した溶媒中における自由エネルギー$G_{solution}$を示す。ここで、求めたい $\Delta G_{dissolution}$ は $G_{crystal}$ と $G_{solution}$ の差分であり式(1)から得られる。

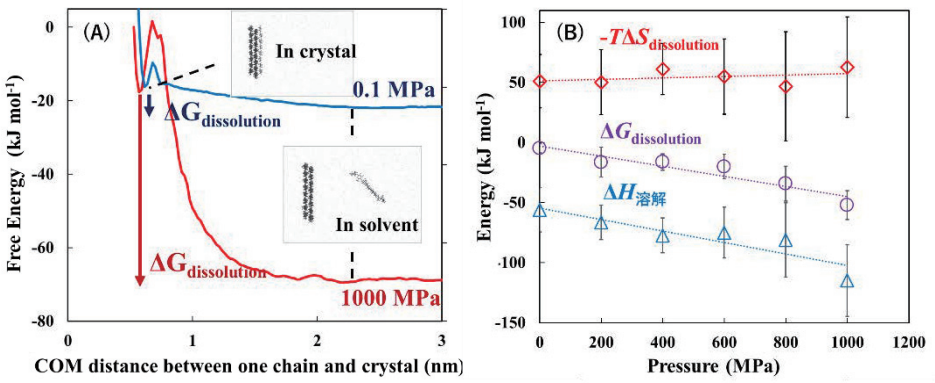


Fig. 3 (A) Dissolution free energy profiles and (B) Dissolution free energy

$$\Delta G_{dissolution} = G_{solution} - G_{crystal} \qquad (1)$$

$$\Delta G_{dissolution} = \Delta H_{dissolution} - T\Delta S_{dissolution} \qquad (2)$$

Fig. 3 (B)に $\Delta G_{dissolution}$ の圧力依存性を示した。結果、圧力の増加に伴って ΔG 溶解は単調に減少し、$P = 0.1$ ～1000 MPa の圧力範囲ではセルロースは圧力の増加とともに溶解度が向上することが明らかになった。

また、$\Delta G_{dissolution}$ を溶解エンタルピー$\Delta H_{dissolution}$ と溶解エントロピー$\Delta S_{dissolution}$ に要素分解すると、溶解度の向上に寄与したのは $\Delta H_{dissolution}$ であることがわかった[Fig. 3 (B)]。したがって、圧力が溶解度を向上させたメカニズムの解明はエンタルピー的要素を持つ、水素結合を中心に相互作用の観点で考察した。

高圧下におけるセルロースの溶解度向上のメカニズムを解明するため、セルロース溶解液(セルロース/溶媒系)の MD 計算(約 100,000 原子, 100 ns)を行い、得られたトラジェクトリデータから水素結合数、セルロースの二面角、部分モル体積、動径分布関数、配位数、相互作用エネルギーの詳細な解析を行った。

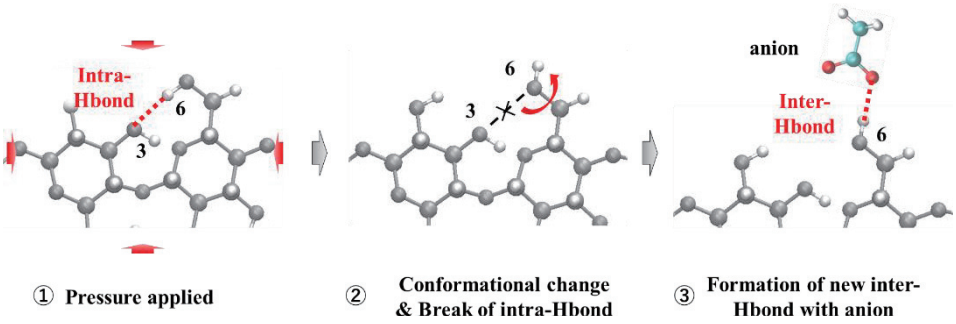


Fig. 4 Mechanism that high-pressure enhances the cellulose solubility

Fig. 4 に諸解析から解明された高圧力でセルロース溶解度が増加するメカニズムを示す。まず、①常圧では元々、セルロースの 3 位と 6 位の間に分子内水素結合が形成されていた。しかし、圧力が加わることで、②セルロースの部分モル体積の減少を駆動力に、6 位の OH 基が 180 度回転し、分子内水素結合が切断された。そして、③外側にむき出した OH 基が溶媒(アニオン)と新たな分子間水素結合を形成した。このように、圧力によるコンフォメーション変化が水素結合の組み換えを引き起こし、セルロースがより強く溶媒和・安定化され、溶解度が向上したことが明らかとなった。

2-2. 溶解速度の予測およびメカニズムの解明

圧力がセルロースの溶解速度に与える影響を調べるため、Fig. 5 に示すように、セルロース結晶を $P = 0.1$-1000 MPa、1000 ns の溶解 MD シミュレーションを行った。結果、$P = 0.1$ MPa では溶解開始から 1000 ns 後にはセルロース分子がバラバラとなり完全溶解した。一方で、$P =$ 1000 MPa では 1000 ns 後においても結晶表面が部分的に破壊されるだけにとどまり、中心には依然、結晶構造が確認された。つまり、圧力の増加に伴って溶解速度は低下することがわかった。また、セルロース分子間の水素結合数の単位時間あたりの変化量からセルロース溶解速度を定義し、各圧力における溶解速度を調べると、溶解速度は圧力の増加に伴って指数関数的に減少することがわかった。

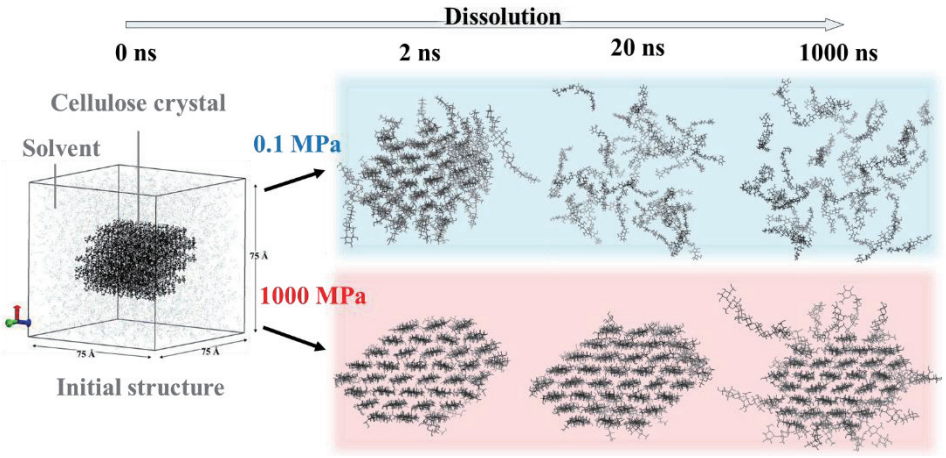


Fig. 5 Dissolution process of cellulose crystal under $P = 0.1$ and 1000 MPa

次に、圧力が溶解速度を低下させたメカニズムを解明するため、溶媒拡散とセルロース結晶内の分子間相互作用を調べた。結果、圧力の増加に伴って溶媒拡散が減少し、結晶内の分子間相互作用エネルギーは強化

されたことがわかった。一般的に、溶媒の拡散係数と溶解速度は比例関係にあることが知られており、溶質間の相互作用が強固であると溶解速度が低下することが知られている。つまり、圧力による溶解速度低下は①セルロースを引きはがすために必要な溶媒の並進運動の抑制と②セルロース結晶の結束力(結晶エネルギー)の強化が要因であることが明らかとなった。

4　発表実績または予定

★ Kodai Kikuchi, Kazushi Fujimoto, Akio Shimizu, Tatsushi Matsuyama, Junichi Ida, High-Pressure Effects on Cellulose Dissolution Behavior into Ionic Liquid Analyzed using Molecular Dynamics Simulation, EMLG/JMLG 2024, 2024 年 9 月 10 日

★ 菊池 廣大, 藤本 和士, 清水 昭夫, 金子 和義, 松山 達, 井田 旬一, Prediction and Elucidation of Cellulose Dissolution Behavior in Ionic Liquids Under High Pressure Using All-Atom Molecular Dynamics Simulations, 第 14 回イオン液体討論会, 2024 年 11 月 13 日

★ 菊池 廣大, 藤本 和士, 清水 昭夫, 金子 和義, 松山 達, 井田 旬一, Prediction and Mechanistic Elucidation of Cellulose Dissolution Behavior under High-Pressure Conditions Using All-Atom Molecular Dynamics Simulations, セルロース学会 第 32 回年次大会, 2025 年 7 月 10 日-11 日

★ Kodai Kikuchi, Kazushi Fujimoto, Akio Shimizu, Tatsushi Matsuyama, Junichi Ida, All-Atom Molecular Dynamics Study on Cellulose Dissolution in Ionic Liquids Under High Pressure: Prediction and Mechanistic Insights, 39 th International Conference on Solution Chemistry, 2025 年 9 月 14 日-17 日

★ Kodai Kikuchi, Kazushi Fujimoto, Akio Shimizu, Tatsushi Matsuyama, Junichi Ida, Computational Investigation of Cellulose Dissolution Behavior in Ionic Liquids Under High Pressure Using All-Atom Molecular Dynamics Simulations, The 2025 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2025 年 12 月 15 日-20 日

5　出版実績または予定

★ Kodai Kikuchi, Kazushi Fujimoto, Akio Shimizu, Kazuyoshi Kaneko, Tatsushi Matsuyama, Junichi Ida, Prediction and Elucidation of Cellulose Solubility in Ionic Liquids Under High Pressure Using All-Atom Molecular Dynamics Simulations, Journal of Molecular Liquids

★ Kodai Kikuchi, Kazushi Fujimoto, Akio Shimizu, Kazuyoshi Kaneko, Tatsushi Matsuyama, Junichi Ida, Prediction and Elucidation of Cellulose Dissolution Rate in Ionic Liquids Under High Pressure Using All-Atom Molecular Dynamics Simulations, Journal of Molecular Liquids

有機・無機半導体材料の光機能特性の開拓

Developments of photo-functionality of organic/inorganic semiconductors

○鈴木　航、木村　誠、杉浦　靖哉、備　未来貴、田中　楓人、
山田　健太、森垣　斗夢、好本　大起、梅山　有和（兵庫県立大学）

1　研究目的

有機ならびに無機半導体は、太陽電池をはじめとする光電子デバイス材料や光触媒等への応用が可能である。本研究では特に、有機薄膜太陽電池（OPV）に応用可能な有機半導体材料や、発光材料として期待できるポルフィリンや金属ナノクラスターに着目し、材料構造と機能相関を解明するための手法の一つとして理論計算を活用することで、優れた新奇半導体材料の開発を目指した。

2　研究方法、計算方法

OPV へ応用可能な電子アクセプター材料として有望な非フラーレンアクセプターの分子構造・フロンティア軌道分布等を、Gaussian16 を用いた DFT 計算により推定した。特に、配座異性体の存在が想定される材料に関しては、配座ごとの安定性を理論計算により比較した。また、発光特性を有するポルフィリンや金属ナノクラスターの構造・フロンティア軌道分布・光吸収特性等は、Gaussian16 を用いた DFT 計算により推定した。

3　研究成果

これまで OPV の分野ではほとんど注目されていなかった、非フラーレンアクセプターの配座異性体に関して、実験ならびに理論の両側面から詳細な解析を行うことで分子配座の決定に成功し、それが OPV 性能に与える影響について明らかにした。また、優れた光捕集能を有する *N*-メチル化ポルフィリンや金属ナノクラスターの新規合成法を開発し、その要因を理論計算を援用して解明するとともに、これらの材料の光物性発現の起源を DFT 計算により明らかにした。

4　発表実績または予定

★田中楓人、木附優介、鈴木航、梅山有和、2024 年基礎有機化学討論会
★山田健太、鈴木航、梅山有和、2025 年日本化学会春季年会　他 15 件

5　出版実績または予定

★ K. Yamada, W. Suzuki, M. Kubota, J. Inamoto, M. Kondo, T. Koganezawa, Y. Chiga, R. Takahata, T. Teranishi, H. Imahori, T. Umeyama, *J. Mater. Chem. C* **2025**, *13*, 7984.

★ W. Suzuki, F. Tanaka, Y. Kizuki, R. Inoue, T. Agou, T. Umeyama, *Org. Biomol. Chem. accepted*. (doi.org/10.1039/D5OB00212E)

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

○斉藤 真司、甲田 信一、湯 之也、ZHU Zhe, KUMAR Shubham
（分子科学研究所）

1　研究目的、内容

本年度は、1. 遷移状態探索手法 Direct MaxFlux 法の改良、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　遷移状態探索手法 Direct MaxFlux 法の改良

化学反応の遷移状態を知ることはその反応の理解のために必要不可欠である。そのため数値計算で遷移状態を探索する手法は何十年も研究が盛んに行われ続けている。昨年度、本研究グループは反応物と生成物が既知である場合にそれらを結ぶ反応経路の中間に存在する遷移状態を高効率・高精度・高成功率で見つけ出す新たな探索手法 Direct MaxFlux 法を開発した。この手法が属する両端指定型の反応経路/遷移状態探索法は反応物と生成物の構造を入力するだけで良いという利点を持つが、実務上のワークフローにおいてはいくつかの問題が存在する。例えば、経路最適化を行うためには初期経路を用意しなければならない。しかし、複雑な反応になると原子衝突のない初期経路を用意することは単純ではなく、既存手法は頻繁に失敗してしまう。そこで本研究ではこの問題の解決を目指している。

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。光合成の初期過程である励起エネルギー移動（EET）は、タンパク質の大きな揺らぎにも拘わらず高効率であるが、その分子機構の詳細は依然として十分に解明されていない。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、その揺らぎと色素間のカップリングが不可欠である。しかし、これらの情報を実験だけから抽出することは困難であり、理論計算が求められる。我々はこれまでに、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を決めた。さらに、励起エネルギーとその揺らを解析するために、色素分子を適切で記述できる分子動力学（MD）計算に用いる分子力場も開発した。本研究では、これらの開発したパラメータを用いて LHCII 三量体の MD シミュレーションを行い、LHCII 中の Chl a および CHl b のエキシトン性質を解析する。さらに、量子マスター方程式を用いて励起エネルギー移動のダイナミクスを解析し、LHCII 中の効率な励起エネルギー移動機構の解明を目指している。

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もなわずに過冷却状態の運動が遅くなっていく。温度低下に伴う構造緩和時間の変化により、過冷却液体は Fragile と Strong に分類されることが知られている。しかし、温度低下とともに運動が遅延化する分子起源および両者の挙動の違いは、凝縮系物性における重要な未解決問題の一つである。これまでに、過冷却液体の構造とダ

イナミクスの関係は、局所的な幾何学的秩序や欠陥モードの解析など多様な視点から検討されてきた。また、ケージ・ジャンプ運動の描像に基づくアプローチも行われている。さらに、Random First-Order Transition（RFOT）理論などにより、温度低下とともに静的相関長が増加することも予測されている。そこで本研究では、確率過程論および反応速度論における動的乱れの概念に基づき、昨年度の水を対象とした研究を踏まえつつ、Kob Andersen モデルおよび Network Forming モデル（Silica）の分子動力学シミュレーションから得られ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　遷移状態探索手法 Direct MaxFlux 法の改良

本研究では、まず経路探索の初期経路を生成する方法を新規に開発する。ここでは反応物と生成物の構造から構築される計算が容易なポテンシャルエネルギーを構築し、それと Direct MaxFlux 法の組み合わせで迅速に経路生成を行う。開発した手法は更にその性能評価も行う。そのために、多数の化学反応に関し、まず本研究の手法で生成された経路と既存手法 Image-dependent pair potential (IDPP) による経路を用意する。そして、それらの経路に沿って DFT でリアリスティックなエネルギーを計算し、経路に沿ったエネルギー最大値の差を比較する。これが低いほど真の反応経路に近いことを意味する。一方で、IDPP が計算に失敗してしまう系を使って本研究の手法で経路生成を行う。これにより本研究の手法の適用範囲が広いことを示す。

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。さらに LHCII における Chl a および Chl b に対し、効率かつ精確なシェパード補間補正分子力場（MMSIC）法の開発を行った。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 法のパラメータを用いた。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。MMSIC-MD から得られたハミルトニアンとスペクトル密度を用いて階層方程式と Redfield 法で EET ダイナミクスの詳細を解析した。

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、Kob Andersen モデルおよび Network Forming モデルの MD シミュレーションを用いてホップ関数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。加えて、その確率過程を表す Survival Probability 関数および遅い変数によって記述される遅い揺らぎ極限の解析により、過冷却液体のダイナミクスの遅延化を引き起こす重要な構造変数を特定した。最後に、静的相関長を計算し、特定された構造変数との対応関係を調べた。

3　研究成果

3.1　遷移状態探索手法 Direct MaxFlux 法の改良

本研究で開発したポテンシャルエネルギー Flat-bottom elastic network model (FB-ENM) は非反応部位の結合長・結合角を拘束し、それ以外は原子衝突が無い範囲で自由に動けるポテンシャルエネルギーである。したがって、得られる経路も原子衝突なく非反応部位の構造が維持される尤もらしい経路となる。性能評価は以下の結果となった。121 の化学反応に関する FB-ENM と IDPP の経路の DFT エネルギー差は、86%もの反応で FB-ENM のエネルギーが低くなった。また、減少幅も 20-200 kcal/mol 程度の大きな現象がいくつも見られた。一方、残りの 14%のエネルギー増加幅はほとんどが 10 kcal/mol 以下であった。以上は、FB-ENM 経路はエネルギー的に大きく改善された初期経路を生成できることを意味する。また、IDPP では失敗するビアントラセンの回転異性化や、Fold-switching タンパク質である KaiB の複雑な構造変化でも FB-ENM は経路生成に成功し、その適用範囲の広さが示された。なお、本年度は更に、FB-ENM の結合の切断・生成のタイミングを改善した Correlated FB-ENM (CFB-ENM) も開発した。これは FB-ENM より更にエネルギー的に改善された初期経路を生成する。

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おり、本研究の結果もまた、溶液中に比べて LHCII 中の Chl b と Chl a のエネルギーギャップはよりも小さいことが示された。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再現することができ、本研究により開発したパラメータの妥当性が裏付けられた。MD シミュレーションから求めたサイトエネルギー、励起子カップリングやスペクトル密度などを用いて階層方程式で LHCII 三量体の EET ダイナミクスを解析した。そこで、ストロマ側に高速な EET 移動が生じる一方、ルメン側からストロマ側の EET ダイナミクスが遅く、a604 がボトルネックとして働いていることが明らかになった。今後は、サイトエネルギーの揺らぎを考慮し、LHCII 中の Chl 分子のスペクトル密度におけるエキシトンダイナミクスへの影響を解析し、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

昨年度に行った過冷却水の運動の遅延化に関する研究を踏まえ、Kob Andersen モデルおよび Network Forming モデル（Silica）を用いて、様々な温度で、滞留時間分布、ランダムネスパラメータ、生存確率を解析した。その結果、高温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、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表している。Silica においては、水と同様に、ジャンプ分子の第一配位圏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、第四近傍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を明らかにした。一方、Kob Andersen モデルでは、第一配位圏以遠に位置する複数の粒子が類似の役割を果たし、温度の低下とともにそれらの粒子が第二あるいは第三配位圏に広がっていくことを示した。さらに、温度がさらに低下すると運動の協同性が増し、多数の遅い変数から構成される高次元空間において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。最後に、このような重要変数の空間的広がりが静的相関長の増大と一致することを明らかにし、Fragility と静的相関長の温度依存性の関係を示した。

4　発表実績

★S. Saito, "Unveiling molecular mechanisms of dynamic slowdown in supercooled liquids", 2025 GSRC symposium on Chemical dynamics in materials and living systems, Seoul, Korea, May 6-10 (2025).

★ S. Kumar, Z. Tang, S. Saito, "Unveiling the Role of Dynamic Disorder in the Slowing Down of Supercooled Water Dynamics", APATCC11, Kobe, April 21-25 (2025).

★ S. Saito, "Unveiling the Role of Dynamic Disorder in the Slowing Down of Supercooled Water Dynamics", APATCC11, Kobe, April 21-25 (2025).

★ S. Kumar, Z. Tang, S. Saito, “Dynamic Slowdown and Spatial Correlations in Viscous Silica Melt: Perspectives from Dynamic Disorder”, Soft and liquid matter physics, Tokyo, March 10-13 (2025).

★ Z. Shu, M. Higashi, S. Saito, "Development of Molecular Dynamics Simulation to Elucidate Excitation Energy Transfer in Light-harvesting Antenna LHCII", 分子科学討論会, 京都, Sept. 18-21 (2024).

★ 甲田信一, 斉藤真司, “尤もらしい反応経路を与える構造ベースの軽量なポテンシャルエネルギー”, 分子科学討論会, 京都, Sept. 18-21 (2024).

★ S. Saito, "Unraveling the dynamic slowdown in supercooled water: The role of dynamic disorder in jump motions", 分子科学討論会, 京都, Sept. 18-21 (2024).

★ S. Saito, "Exploring the molecular origins of water’s anomalies and slow dynamics", Kore-Japan Molecular Symposium, Pusan, Korea, June 24-26 (2024).

5　出版実績

★ S-i. Koda and S. Saito, “Correlated Flat-bottom Elastic Network Model for Improved Bond Rearrangement in Reaction Paths”, J. Chem. Theory Comput. 21, 3513–3522 (2025).

A. Chandra, S. Saito, and A. Chandra, “Effects of Cations on the Structure, Dynamics and Vibrational Sum Frequency Generation Spectroscopy of Liquid/Vapor Interfaces of Aqueous Solutions of Monovalent and Divalent Metal Nitrates”, Phys. Chem. Chem. Phys. 27, 26154-6167 (2025).

★ Z. Zhu, M. Higashi, and S. Saito, “Development of molecular dynamics parameters and theoretical analysis of excitonic and optical properties in the light-harvesting complex II”, J. Chem. Theory Comput. 21, 413–427 (2025).

★ S-i. Koda and S. Saito, “Flat-Bottom Elastic Network Model for Generating Improved Plausible Reaction Paths”, J. Chem. Theory Comput. 20, 7176–7187 (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).

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，Yuelin Wang
（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。2024 年度は，1）金単原子のエッチングによる CAu^{I}_{5} クラスターの創製と機能化，2）担持金微粒子触媒界面のルイス酸密度の制御：C-O 結合および C-N 結合のホウ素化，3）酸化ニオブ固体触媒によるアルコール光酸化の反応機構，4）Pd_1Au_{12} クラスター触媒によるパラ置換ベンジルアルコールの酸化：Pd ドープの効果，5）スズを含むペロブスカイト半導体の界面構造制御法の開発とメカニズム解明－高性能多接合型太陽電池の実現－，6）還元的アリール化による立体障害を利用した修飾単層カーボンナノチューブの発光波長制御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. 金単原子のエッチングによる CAu^{I}_{5} クラスターの創製と機能化

エッチングは，ナノ材料の構造や化学的・物理的特性を制御するための優れたトップダウン合成法である。原子レベルでの化学エッチングは，ナノサイズの金属クラスターを精密に合成する上で特に難しい課題である。本研究では，安定な金(I)クラスター中のハイパーカーボン中心における金原子の単原子エッチングに成功した。具体的には，キラルな *N*-ヘテロ環カルベンで保護された C-中心の CAu^{I}_{6} クラスターをビスホスフィンでエッチングし，C-中心の CAu^{I}_{5} クラスターを得た。CAu^{I}_{5} クラスターは非常に大きな深色効果を示し，発光色変化の起源を理論的に明らかにした。エッチング機構はタンデム解離－会合－脱離経路であることを実験的・理論的に示した。さらに，CAu^{I}_{5} クラスターの中心炭素の空いたサイトに $Au^{I}Cl$ を導入し，C を中心とする金(I)クラスターのポスト官能基化を可能にした。

3.2. 担持金微粒子触媒界面のルイス酸密度の制御：C-O 結合および C-N 結合のホウ素化

担持金属触媒は，金属ナノ粒子と担体との間に界面サイトを有し，複数の触媒成分が協働して分子間反応を効率的に促進する。担持金属触媒の活性な界面サイトを設計するための指針を確立することは，効率的なクロスカップリング反応を可能にするヘテロ接合触媒にとって不可欠である。本研究では，担持金触媒による C-O 結合のホウ素化反応における金属と担体の協働効果を明らかにするために，速度論解析および理論解析を行い，担体のルイス酸密度が，金属ナノ粒子と担体表面のルイス酸が協働する活性サイトの数を決定することを明らかにした。DFT 計算により，Au ナノ粒子と担体の界面における

ジボロンの強い吸着と，吸着したジボロンの LUMO 準位の低下が，効率的な C-O 結合ホウ素化に寄与することを明らかにした。金属-金属酸化物協同サイトを最適化した担持 Au 触媒，Au/α-Fe2O3 触媒は，C-O 結合および C-N 結合ホウ素化に優れた活性を示し，連続フロー反応を用いた有機ホウ素化合物の高効率な合成を可能にした。

3.3. 酸化ニオブ固体触媒によるアルコール光酸化の反応機構

高効率固体光触媒が開発されているが，アルコールからカルボニル化合物への変換は，化学産業や有機合成において重要な反応である。これまで TiO_2 等の不均一系光触媒が開発されたが，反応条件の制限，低級アルコールの制約，低い選択性等の課題があった。最近，Nb_2O_5 固体表面触媒が，アルコールの光酸化反応を低温で選択的に進行し，これらの課題を克服することが見出されたが，その反応機構や電子状態は十分に理解されていない。多層クラスターモデルを用いた量子化学計算により，吸着したアルコールから水素移動の後，O(2p)から Nb(4d)への光電子移動励起が起こり，反応が進行する反応機構を解明した。表面―分子吸着系の吸収スペクトル・スピン密度・自然占有密度解析を行い，実験で観測されている UV-Vis スペクトル，EPR，速度方程式解析の結果を説明した。本研究は，固体光触媒の研究に有用な方法論とモデル化のアプローチを示した。

3.4. Pd_1Au_{12} クラスター触媒によるパラ置換ベンジルアルコールの酸化：Pd ドープの効果

原子サイズ制御された金属ナノクラスターへの単原子ドーピングは，触媒作用におけるドーピング効果の解明に有用である。Co と Ce からなる二重金属水酸化物上に MAu_{12}（M = Au, Ir, Rh, Pt, Pd）ナノクラスターを合成し，ベンジルアルコール（BnOH）酸化の触媒活性ならびに活性化機構を実験と理論計算の両面から解析した。$PdAu_{12}$ は Au_{13} の 4.4 倍の触媒活性を示し，他の MAu_{12}（M = Ir，Rh，Pt）触媒は Au_{13} と同等の活性を示した。スラブモデル構造に基づく周期境界 DFT 計算により，酸素分子は Au_{13} よりも $PdAu_{12}$ の方がより効率的に活性化されることが示され，それにより活性化された酸素分子が介在する異なるメカニズムが Pd の単一ドーピングによって現れることが示された。

3.5. スズを含むペロブスカイト半導体の界面構造制御法の開発とメカニズム解明－高性能多接合型太陽電池の実現－

多接合太陽電池は，単接合セルの放射限界を超える光電変換効率を達成する優れた性能を示す。また，高性能な Sn-Pb ペロブスカイト半導体膜を開発することは薄膜デバイスにとって極めて重要である。独自の添加剤としてアミノ酸基とカルボン酸基を分子内にもつフェニルアラニンを Sn-Pb 系ペロブスカイト半導体の前駆体溶液に用いることで，高品質な Sn-Pb 系ペロブスカイト半導体膜を作製する手法を開発した。各種分光測定と理論計算により，塗布成膜過程でフェニルアラニンがペロブスカイトの構成イオンと相互作用し，スズ(II)種が前駆体や添加剤との相互作用を支配していることを見出した。Sn-Pb ペロブスカイト層により，単接合セル，2 接合型タンデムセル，3 接合型タンデムセルの各デバイスでは，各々0.91 V，2.22 V，3.46 V の開放電圧が得られ，23.9%，29.7%（認証値 29.26%），28.7%の高い光電変換効率を達成した。さらに初めて 4 接合型のペロブスカイトタンデム型デバイスを作製し，4.94 V の高い開放電圧と 27.9%の光電変換特性が得られることを実証した。

3.6. 還元的アリール化による立体障害を利用した修飾単層カーボンナノチューブの発光波長制御

単層カーボンナノチューブ(SWCNT)の発光特性制御を目的として，修飾 SWCNT の設計・開発を行

ってきた。本研究では一置換および二置換ヨードベンゼン誘導体を用いて還元的アリール化による波長制御を行った。置換ヨードベンゼンによる化学修飾により，アリール基上の置換基の位置によって化学修飾が変化し，発光強度と波長の制御を実現した。フェニル基の 2 位に Me 基または MeO 基を，3,5 位に Me 基を導入すると，各々E11** PL(～1230 nm)，E11* PL(～1100 nm)の選択性が増加した。理論計算から，オルト位の置換基の異性体の相対的安定性に対する効果は，ヒドロアリール化よりもジアリール化 SWCNT の方が大きいことが示された。実験と理論計算から，ベンゼン環上の置換基位置により発光波長を調節し，SWCNT 付加体の有利な結合配置，コンフォーメーション異性体の相対安定性と発光波長に影響を与えることを明らかにした。

4　発表実績

1. Inverse Design Approach of Molecular Aggregates and Molecule-Nanocluster Systems
   M. Ehara
   Indian Institute of Technology, Hyderabad, Hyderabad, India, July 26, 2024 (Invited Talk).
2. Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment
   M. Ehara
   IIIT Hyderabad, Hyderabad, India, July 25, 2024 (Invited Talk).
3. Nanocluster and Heterogeneous Catalysis: Interplay between Theory and Experiment
   M. Ehara
   Sustainable Catalysis: Synthesis, Theory, and Applications (SusCat-STA 2024),
   Udaipur, India, July 22-26, 2024 (Invited Talk).
4. Electronic Structures and Optical Properties of Metal Nanoclusters
   M. Ehara, T. Shiraogawa, P. Zhao
   The 8th Japan-Czech-Slovakia International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8),
   Sapporo, Japan, June 17-20, 2024 (Invited Talk).
5. 量子化学に基づく理論精密分光（基調講演）
   江原正博
   第三回冷却分子・精密分光シンポジウム，東京（ハイブリッド）, 8 月 30-31 日, 2024.
6. 複雑電子系の光物性科学と触媒化学
   江原正博
   第 43 回 QCRI セミナー，京都, 8 月 20 日, 2024.

出版実績

1) ★Y. Maeda, Y. Iguchi, P. Zhao, A. Suwa, Y. Taki, K. Kawada, M. Yamada, M. Ehara, M. Kako, “Switching Photoluminescence Wavelength of Arylated Single-Walled Carbon Nanotubes by Utilizing Steric Hindrance in Reductive Arylation”, *Chem. Eur. J.* **31**, e202404529 (2025).
2) C. H. Lin, W. K. Shih, Y. Konno, P. Zhao, Y. Maeda, M. Ehara, T. Kobayashi, A. Yabushita, “Relaxation Dynamics of (6,5) Single-Walled Carbon Nanotube under Xylyl Functionalization”, *J. Electronic Mater.* **54**, 985-995 (2025).
3) ★S. Hu, J. Wang, P. Zhao, M. Ehara, R.A.J. Janssen, A. Wakamiya, H.J. Snaith et al., “Steering Perovskite Precursor Solution for Multijunction Photovoltaics”, *Nature* **639**, 93-101 (2025).
4) S. Masuda, H. Hirai, P. Zhao, S. Takano, M. Ehara, T. Tsukuda, “Substrate-Dependent Role of a Pd Dopant in $PdAu_{12}$ Catalysts in the Oxidation of p-Substituted Benzyl Alcohols: Promotion of Hydride Abstraction and Reductive Activation of O_2”, *ACS Catal.* **14**, 17123-17131 (2024).

5) ★S. Shirai, S. Muratsugu, H. Matsui, K. Harada, M. Ehara, H. Nakai, M. Tada, “Circularly Polarized Luminescence Induction on a Tb(III) Complex with a tris(*o*-tert-Butylaryloxide)-Functionalized 1,4,7-Triazacyclononane Ligand Coordinating Chiral 1-Phenylethylamine”, *Chem. Commun.* **60**, 14180-14183 (2024).

6) H. Miura, K. Imoto, H. Nishio, A. Junkaew, Y. Tsunesada, Y. Fukata, M. Ehara, T. Shishido, “Optimization of Metal-Support Cooperation for Boosting the Performance of Supported Gold Catalysts for Borylation of C–O and C–N Bonds”, *J. Am. Chem. Soc.* **146**, 27528-27541 (2024).

7) X-L. Pei, P. Zhao, H. Ube, Z. Lei, M. Ehara, M. Shionoya, “Single-gold Etching at the Hypercarbon Atom of *C*-centred Hexagold(I) Clusters Protected by Chiral N-heterocyclic Carbenes”, *Nature Commun.* **15**, 5024 (2024).

8) ★Z. Lei, P. Zhao, Z.-J. Guan, Z.-A. Nan, M. Ehara, Q.-M. Wang, “‘Passivated Precursor’ Approach to All-Alkynyl-Protected Gold Nanoclusters and Total Structure Determination of Au_{130}”, *Chem. Eur. J.* **30**, e202401094 (2024).

9) ★W.-W. Wang, T. Tanaka, M. Ehara, “Theoretical Study on the Mechanism of Alcohol Photooxidation on Nb_2O_5 surface”, *J. Comput. Chem.*, **45**, 2128-2135 (2024).

10) 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).

11) ★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).

12) Y. Shui, D. Liu, P. Zhao, X. Zhao, M. Ehara, X. Lu, T. Akasaka, T. Yang, “Element Effects in Endohedral Metal−Metal-bonding Fullerenes $M_2@C_{82}$ (M = Sc, Y, La, Lu) ”, *J. Chem. Phys.* **159**, 244302 (2023).

13) Deep Reinforcement Learning in Chemistry: A Review
B. Sridharan, A. Sinha, J. Bardhan, R. Modee, M. Ehara, U. D. Priyakumar
J. Comput. Chem. **45**, 1881-1885 (2024).

14) 解説：化学修飾でカーボンナノチューブの近赤外発光特性を制御 －バイオイメージングや光量子デバイスの光源としての活用を目指して
前田優，江原正博
化学, **79**(2), 37-40 (2024).

病気に関わる生体分子系の分子動力学シミュレーション

Molecular dynamics simulations of disease-related biomolecules

○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 ペプチドの凝集体が原因であるし、ポリグルタミンの凝集体はポリグルタミン病を引き起こす。これらの凝集体は細胞膜表面上で形成されることが以前から知られていたが、最近細胞膜表面上に流れがあるとより速く凝集することが実験で明らかになった。しかし、その理由は明らかにされていない。この理由を解明するために分子動力学シミュレーションを用いた研究を行おうと考えたが、細胞膜のような柔らかい表面上で流れを再現する分子動力学シミュレーション手法はこれまでに存在していなかった。そこで今年度は細胞膜上で流れを再現する分子動力学手法を開発した。

2　研究方法、計算方法

図 1 に示す模式図のように、脂質二重膜間に溶液が存在する系を考える。脂質二重膜にはさまれている溶媒分子の全てに対して x 方向に一様の加速度を与えることで溶液に流れを発生させる。しかし、単に溶媒分子に加速度を与えると溶液の流れに伴って脂質二重膜も移動してしまう。そこで脂質二重膜の移動を防ぐために膜を固定した。ただし、脂質二重膜を構成する各脂質分子を全て固定すると、膜の柔軟性や脂質分子の拡散を再現できない。そこで、脂質二重膜の質量中心をラグランジュ未定乗数法で固定した。この方法により各脂質分子は運動できるが、膜全体は溶液の流されることはなくなる。このようにして、図 1 に示すようなポアズイユ流を生成できる。また、生体分子の実験研究は温度一定の下で行われるため、シミュレーションにおいても系の温度を一定に保つ必要がある。本研究では温度制御に能勢・フーバー熱浴を用いることで系を適切な温度に維持した。具体的な運動方程式は以下の通りである。

$$\dot{\boldsymbol{r}}_i = \frac{\boldsymbol{p}_i}{m_i}$$

$$\dot{\boldsymbol{p}}_j^{\mathrm{mem}} = \boldsymbol{F}_j^{\mathrm{mem}} + \frac{m_j^{\mathrm{mem}}}{M}\boldsymbol{\lambda} - \zeta \boldsymbol{p}_j^{\mathrm{mem}} \quad \cdots\cdots\cdots \text{Lipid molecules}$$

$$\dot{\boldsymbol{p}}_k^{\mathrm{wtr}} = \boldsymbol{F}_k^{\mathrm{wtr}} + m_k^{\mathrm{wtr}}\boldsymbol{a}^{\mathrm{flow}} - \zeta\{\boldsymbol{p}_k^{\mathrm{wtr}} - m_k^{\mathrm{wtr}}\boldsymbol{v}^{\mathrm{ave}}\} \quad \cdots \text{Water molecules}$$

$$\dot{\boldsymbol{p}}_l^{\mathrm{ion}} = \boldsymbol{F}_l^{\mathrm{ion}} - \zeta\{\boldsymbol{p}_l^{\mathrm{ion}} - m_l^{\mathrm{ion}}\boldsymbol{v}^{\mathrm{ave}}\} \quad \cdots\cdots\cdots \text{Ions}$$

$$\dot{\zeta} = \frac{1}{Q}\left[\sum_{j=1}^{N^{\mathrm{mem}}} \frac{\left(\boldsymbol{p}_j^{\mathrm{mem}}\right)^2}{m_j^{\mathrm{mem}}} + \sum_{k=1}^{N^{\mathrm{wtr}}} \frac{\{\boldsymbol{p}_k^{\mathrm{wtr}} - m_k^{\mathrm{wtr}}\boldsymbol{v}^{\mathrm{ave}}\}^2}{m_k^{\mathrm{wtr}}} + \sum_{l=1}^{N^{\mathrm{ion}}} \frac{\{\boldsymbol{p}_l^{\mathrm{ion}} - m_l^{\mathrm{ion}}\boldsymbol{v}^{\mathrm{ave}}\}^2}{m_l^{\mathrm{ion}}} - 3(N-1)k_{\mathrm{B}}T_0\right]$$

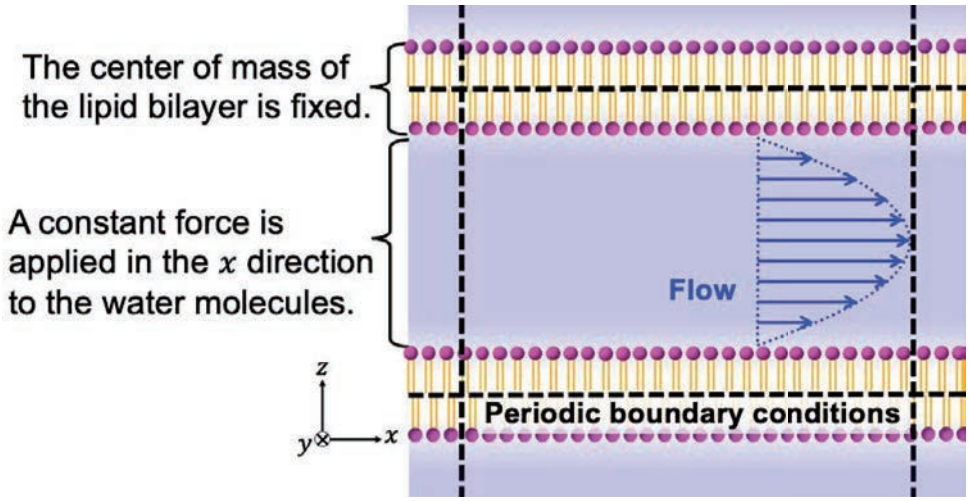


図 1　生体膜間に流れを発生させる非平衡分子動力学法の模式図。Reprinted with permission from M. Otawa, S. G. Itoh, and H. Okumura. “Non-equilibrium molecular dynamics method to generate a Poiseuille-like flow between lipid bilayers”, J. Chem. Theory Comput. 2024, 20 (22), 10199. Copyright © 2024 American Chemical Society.

このシミュレーション手法を Dimyristoyl-phosphatidylcholine（DMPC）脂質分子で形成される脂質二重膜およびその間に配置した水ならなる系に適用した。この系には 314 個の DMPC 脂質分子と 14,077 個の水分子を配置した。全系は 79,283 原子で構成されている。計算には我々のグループで開発している Generalized-Ensemble Biophysics (GEMB) プログラムを用いた。

3　研究成果

この非平衡分子動力学シミュレーションによって得られた構造のスナップショットおよび得られた流速プロファイルを図 2 に示す。ここでは 4 つの異なる加速度を外力として与え流速プロファイルを比較した。流速プロファイルはポアズイユ流に類似している。さらに、加速度による速度プロファイルの違いを調べたところ、加速度の値を増加させるにつれ流速も増加し、加速度と流速の間には比例関係が見られた。この結果を利用すれば、短時間の MD シミュレーションを実施することで、任意の流速を生成するために必要な加速度の値を推定することが可能である。

また、本手法では脂質二重膜の質量中心を拘束しているためシミュレーションの各時刻で脂質二重膜の運動量は 0 になり、水溶液の流れによって膜全体が移動することはなかった。一方で、膜内の脂質分子は個別に固定していないため、脂質分子の拡散が見られた。この結果を明示するため、0 ns と 2 ns における脂質分子のスナップショットを図 3(a)および 3(b)に示す。ここでは，特定の 3 つの脂質分子の窒素原子をそれぞれ赤色、マゼンタ色、オレンジ色の球で示している。さらに、図 3(c)にはこれらの脂質分子について 0 ns から 2 ns までの軌跡を示す。この図から脂質二重膜の質量中心が拘束されていても、脂質分子が拡散することが分かる。

さらに温度プロファイルも計算した。その結果、全ての z 軸上の場所において温度は適切に制御されていることが確認された。一方、これまでに硬い剛体壁間で流体の流れを再現するシミュレーションが行われているが、そのようなシミュレーションでは温度プロファイルが一様にならないことが報告されている。我々の手法は流体全体の温度を均一に制御することが可能であり、流体が複雑な動的挙動を示す生体系において特に有効であると考えられる。

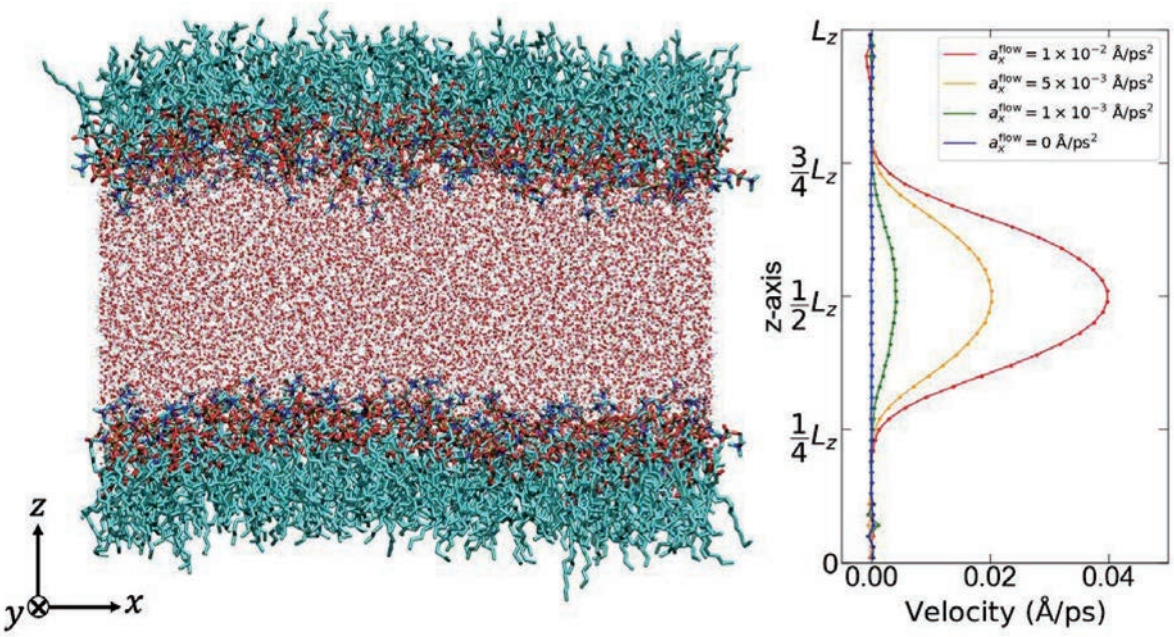


図 2　DMPC 脂質二重膜とその間に配置した水なら系の非平衡分子動力学シミュレーションのスナップショットと得られた流速プロファイル。Reprinted with permission from M. Otawa, S. G. Itoh, and H. Okumura. “Non-equilibrium molecular dynamics method to generate a Poiseuille-like flow between lipid bilayers”, J. Chem. Theory Comput. 2024, 20 (22), 10199. Copyright © 2024 American Chemical Society.

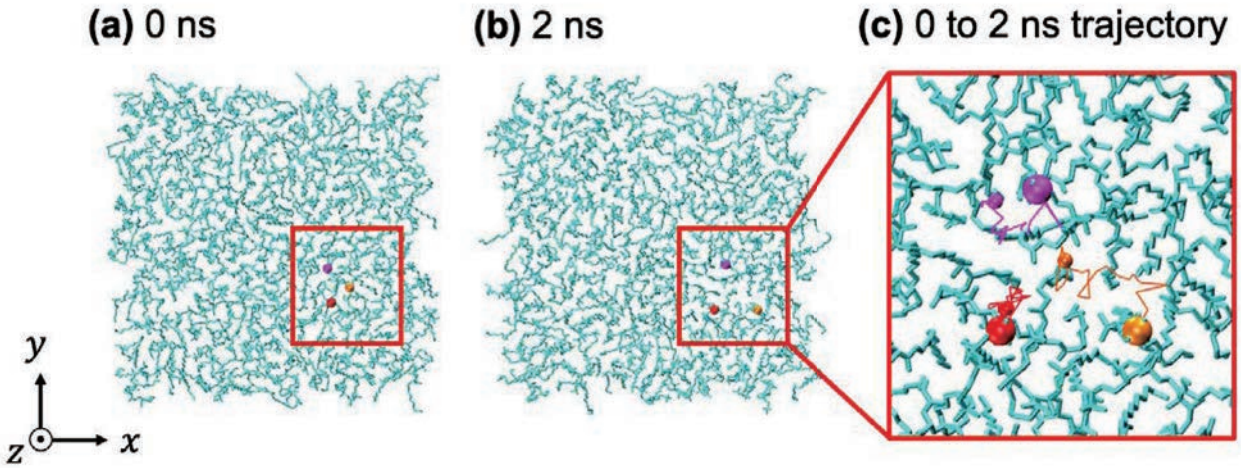


図 3　脂質分子の拡散を示すスナップショット。シアン色の分子は脂質分子を示している。赤色、マゼンタ色、オレンジ色の球は特定の脂質分子の窒素原子を示した。(a), (b) は加速度 1×10^{-2} Å/ps^2 の時の 0 ns と 2 ns 時点でのスナップショットである。(c)には各窒素原子の 0 から 2 ns までの軌跡を示している。小さい球は 0 ns の窒素原子、大きい球は 2 ns の窒素原子、各色の線は窒素原子の軌跡を表している。Reprinted with permission from M. Otawa, S. G. Itoh, and H. Okumura. “Non-equilibrium molecular dynamics method to generate a Poiseuille-like flow between lipid bilayers”, J. Chem. Theory Comput. 2024, 20 (22), 10199. Copyright © 2024 American Chemical Society.

4　結論

本研究では脂質二重膜上のように柔らかい表面上での流れを再現する非平衡分子動力学シミュレーション手法を開発した。脂質膜上で流れがあると病気の原因となるタンパク質凝集体の形成が加速される現象が最

近明らかになった。我々の手法はこの現象を解明するために有用であると考えられるので、今後この手法をタンパク質単量体が複数存在するような系に応用し、脂質膜上で流れがあるとなぜタンパク質凝集体の形成が加速されるのか、その理由を解明したい。

5　発表，出版実績

・H. Koyama, A. M. Ito, H. Okumura, T. Otani, K. Nakamura, T. Fujimori: “Cell position-based evaluation of mechanical features of cells in multicellular systems”, J. Theor. Biol. 604 (2025) 112070 (12 pages).

★M. Otawa, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Nonequilibrium molecular dynamics method to generate Poiseuille-like flow between lipid bilayers”, J. Chem. Theory Comput. 20 (2024) 10199‑10208.

・M. Yagi-Utsumi, Y. Kanaoka, S. Miyajima, S. G. Itoh, K. Yanagisawa, H. Okumura, T. Uchihashi, and K. Kato: “Single-molecule kinetic observation of antibody interactions with growing amyloid β fibrils”, J. Am. Chem. Soc. 146 (2024) 31518‑31528.

・H. Koyama, H. Okumura, T. Otani, A. M. Ito, K. Nakamura, K. Kato, and T. Fujimori: “Effective mechanical potential of cell–cell interaction in tissues harboring liquid cavity and in cell sheet toward morphogenesis”, Front. Cell Dev. Biol. 12 (2024) 1414601 (16pages).

★S. Tanimoto and H. Okumura: “Why Is Arginine the Only Amino Acid That Inhibits Polyglutamine Monomers from Taking on Toxic Conformations?”, ACS Chem. Neurosci. 15 (2024) 2925‑2935.

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）、水流翔太（理化学研究所）

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、分子動力学計算と内殻励起計算を組み合わせることで、アセトニトリル水溶液中に存在する孤立水の構造[1]、高分子水溶液の分子間相互作用[2]、インドール水溶液の分子間相互作用[3]を明らかにした。本報告書ではその中で、アセトニトリル水溶液と高分子水溶液の結果を報告する。

2　研究方法、計算方法

水溶液の分子配置は、GROMACS を用いて分子動力学計算を行った。そして、得られた分子配置から量子化学計算が行えるように、内殻励起する中心分子と第二配位程度までの分子を含むクラスター構造を多数抽出した。高分子については、内殻励起する原子を含む高分子ユニットと、その 2 つ隣りの高分子ユニットを含むように、高分子鎖を切り出した。得られたクラスター構造を基にした内殻励起計算は、小杉信博教授の開発した GSCF3 を用いた。多数のクラスター構造の内殻励起スペクトルを足し合わせることで、液中の分子間相互作用のゆらぎを含む内殻励起スペクトルが得られた。

3　研究成果

3.1 アセトニトリル水溶液中の孤立水の構造解析

アセトニトリル水溶液の O K 吸収端 XAS スペクトルは、537 eV 付近にシャープなピークを示す。このピークは、液体水では見られず、水蒸気のようなスペクトル形状となる。本研究では、このシャープなピーク構造が、アセトニトリル中の水クラスターか孤立水のどちらに由来するのかを調べるために、内殻励起計算を行った[1]。分子動力学計算で得られた分子配置を基にして、アセトニトリル水溶液中の孤立水と異なるサイズの水クラスターの内殻励起スペクトルを求めた。その結果、O K 吸収端 XAS 測定で得られたシャープなピークは、水クラスターではなく、アセトニトリル中の孤立水に由来することが分かった。O K 吸収端 XAS 測定により、水クラスターと分離して、孤立水の電子状態解析が行えることが明らかになった。

3.2 高分子水溶液の内殻励起計算

溶液中の高分子やソフトマターなどの大きな分子系を XAS 測定で調べるには、その内殻励起計算を実現することが重要である。そこで、溶液中のポリイソプロピルアクリルアミド(PNIPAM)の O K 吸収端の内殻励起スペクトルを得るために、分子動力学計算で得られた 40-mer PNIPAM の分子配置から、終端に水素原子を付加した 5-mer PNIPAM と共に、溶媒である水分子とメタノール分子を第二配位圏まで抽出した[2]。図 1 に示すように、9700 個の抽出した高分子構造の内殻励起スペクトルの重ね合わせから、メタノール水溶液中の PNIPAM の内殻励起スペクトルを得た。得られた計算結果は、O K 吸収端 XAS 測定の結果を良く再現していて、PNIPAM の C=O π*ピークのエネルギーシフトから、高分子鎖の構造変化、C=O 基へのメタノール分子から水分子への水素結合の交換、C=O 基への水分子の配位数の増加を詳細に評価できることが分かった。

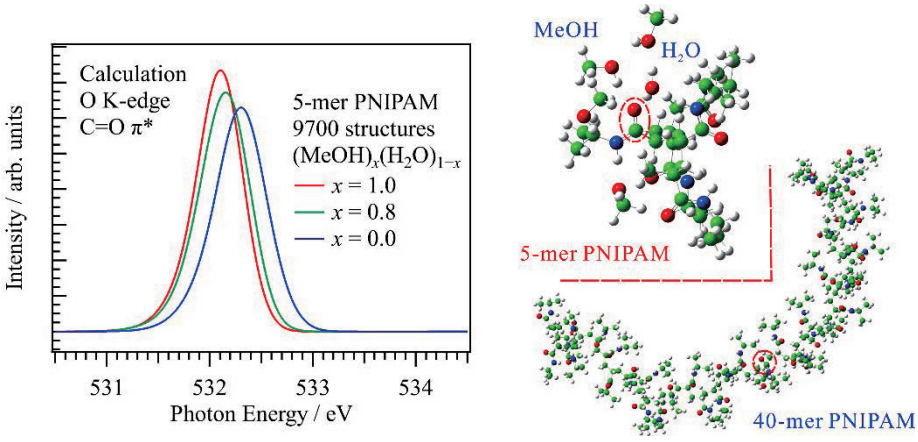


図 1. 分子動力学計算で求めた異なる濃度(x = 1.0, 0.8, 0.0)のメタノール水溶液中の 40-mer PNIPAM の構造から抽出した、溶媒分子を含む 5-mer PNIPAM の O K 吸収端の内殻励起スペクトル。

4 発表実績または予定

[1] ★ “アセトニトリル水溶液中の孤立水の軟 X 線吸収分光計測”, 長坂将成, 第 27 回 XAFS 討論会, オンライン講演会, 2024/9/3.

[2] ★ “アセトニトリル水溶液中の孤立水の軟 X 線吸収分光計測”, 長坂将成, 第 18 回分子科学討論会, 京都大学吉田キャンパス, 2024/9/18.

5 出版実績または予定

[1] ★ M. Nagasaka, “Probing Isolated Water Molecules in Aqueous Acetonitrile Solutions Using Oxygen K-Edge X-ray Absorption Spectroscopy”, *J. Phys. Chem. Lett.* **15,** 5165-5170 (2024).

[2] ★ M. Nagasaka, Y. Yao, and K. Mochizuki, “Oxygen K-edge inner-shell calculations of polymers in solutions realized by the extraction of local structures from molecular dynamics simulations”, *J. Chem. Phys.* **162,** 054901 (8 pages) (2025).

[3] ★ S. Tsuru and M. Nagasaka, “Solvatochromism Observed in the X-ray Absorption Spectrum of Indole Dissolved in Water”, *J. Phys. Chem. A* **129,** 3020-3031 (2025).

糖鎖の動的構造が糖鎖生合成経路や抗体の免疫機能に及ぼす影響の解明

The influence of the dynamic structure of glycans on glycan biosynthetic pathways and the immune function of antibodies.

○谷中　冴子（生命創成探究センター）

1　研究目的

糖鎖は、核酸とタンパク質に並ぶ第 3 の生命鎖として、生命現象の様々な局面で重要な役割を担っている. 糖鎖はそれを認識するタンパク質との相互作用を通じてウイルス感染やがん転移などを媒介するため、創薬標的としても重要である。それにもかかわらず、糖鎖の分子科学研究は著しく立ち遅れている。糖鎖はゲノムに直接コードされていないがゆえに、その配列は予測不可能であり、しばしば構造不均一な分子集団として機能している。さらに、糖鎖は分子内部運動の自由度に著しく富んでおり、その 3 次元構造は水溶液中で激しく揺らいでいる。こうした分子構造のダイナミクスが、糖鎖を認識する分子との相互作用を支配し、糖鎖を担うタンパク質の機能の制御に深く関わっている。糖鎖工学や糖鎖認識系を標的とする創薬において、標的分子と結合した糖鎖のコンフォメーションとともに非結合状態の糖鎖の 3 次元構造動態を定量的に理解することが極めて重要である。非結合状態の糖鎖のコンフォメーション空間を改変することで、レクチンに対する親和性を向上することが可能となる。さらに、糖タンパク質を構成する糖鎖は、タンパク質部分の立体構造ダイナミクスにも影響を与えている。それゆえ、糖タンパク質の高機能化を目指した分子設計においては、糖鎖とタンパク質が一体となった分子内の相互作用ネットワークの存在を考慮する必要がある。糖鎖の 4 次元構造が担う生命情報を読み解くためには、実験科学・計算科学・情報科学の観点からのアプローチが重要である。

2　研究方法、計算方法

今年度は特に、抗体–受容体複合体の動的相互作用を理解することを目指した研究を展開した。これまで我々は免疫系において主要な役割を担う抗体の Fc 領域に着目し、実験的手法を理論的手法を組み合わせた構造解析法によって、その分子構造ダイナミクスにアプローチしてきた。この手法を抗体-エフェクター分子複合体に応用し、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ことに取り組んだ。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得られる構造情報からその確からしさを検証した。抗体-エフェクター分子複合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。さらに抗体-エフェクター分子複合体内の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。

3　研究成果

昨年度に引き続き、抗体全長の動的構造アンサンブルを取得するための計算アプローチ法の開発に取り組んだ。

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ている。昨年度に引き続き、IgG 単体の粗視化分子動力学シミュレーションを引き続き実施し、十分に構造空間をカバーすることに成功した。また、IgG 内の微細構造のダイナミクスを探査するために、粗視化分子動力学シミュレーションで得られた構造アンサンブルを参照して、全原子分子動力学シミュレーションの初期構造を構築する方法を確立することに取り組んだ。その結果、この変換過程で、実験的検証を満たさない構造が生成されることが明らかとなり、構造変換過程のプロトコルの最適化が必要であることが明らかとなった。

一方で、これまで抗体のフラグメント Fc を用いて確立してきた分子内ネットワークの情報を解読する手法を深化させた。前年度までに得られた異なる 4 つの糖鎖構造を持つ Fc に関して、糖鎖残基から分子内に摂動が伝播する経路を解析した。特に、IgG のエフェクター活性に大きな影響を及ぼすガラクトース残基やフコース残基について、それぞれの糖鎖残基がエフェクター結合に影響を及ぼす分子内経路を明らかにすることができた（Fig.1）。また、これまで動的構造に関する情報が乏しかった Fab フラグメントについて MD シミュレーションを実施し、情報科学的・統計学的解析を行ない、Fab 分子内のネットワークを探査した。これにより、分子内ネットワークの情報を解読する手法を IgG 全長へと拡張するための基盤を構築した。

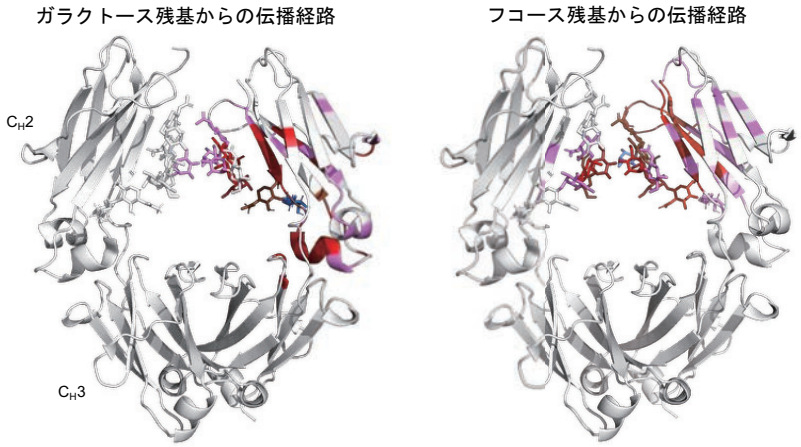


Fig.1 Fc 分子のネットワーク解析により明らかとなった、糖鎖残基の摂動が分子内に伝播する経路

さらに、IgG と Fcγ 受容体の相互作用の準安定構造を明らかにするために、IgG-Fcγ 受容体の複合体に関して全原子分子動力学シミュレーションを実施し、IgG と Fc 受容体の相互作用に関する動的 3 次元立体構造モデルを得た（Fig.2）。免疫グロブリン G（IgG）の Fab 領域は、抗原を認識するだけでなく、Fcγ 受容体（FcγR）とサブサイトを介して相互作用し、抗原認識からエフェクター活性発動への信号伝達において重要な役割を担っていることを我々は明らかとしてきたが、その相互作用の詳細は未だ不明であった。本 MD シミュレーションによって、Fab 中のサブサイトを含む全長 IgG とエフェクター分子の相互作用の描像を明らかにすることができた。

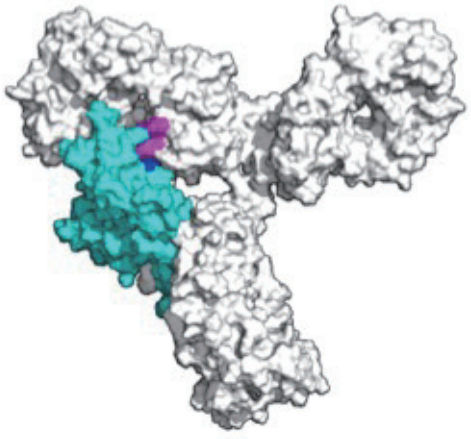


Fig.2 分子動力学シミュレーションによる Fab 中のサブサイトを含む全長 IgG とエフェクター分子の複合体のモデル

これらの情報に基づき IgG と Fc 受容体の相互作用を変調する改変体の設計に取り組んだ。これらを実際に作出し、機能評価を実施した。その結果、FcγRIIIa 特異的に相互作用を増強し、ADCC 活性を向上させることが可能であることを示すことができた。また、IgG1 の C_H1 領域に網羅的なアミノ酸残基の改変を施し、FcγRIIIa、FcγRI、および FcγRIIa とのハイスループット相互作用解析を実施した。これにより、C_H1 領域のどの部位の改変が各種 Fcγ 受容体との相互作用を変調させるかに先鞭をつけることができた。加えて、IgG1 のヒンジ近傍のアミノ酸残基を欠損させる改変体を設計・作出したところ、IgG1 の半分子抗体が生成されることが明らかとなった。IgG1 の半分子抗体は FcγRI のみと特異的に相互作用し、ADCP レポーターアッセイにおいても活性が認められることを明らかにした。

4　発表実績または予定

【特許】

★谷中冴子,加藤晃一, 抗体のサブサイトを改変するための技術に関する発明、出願番号：特願２０２４―２０８１４５、出願日：令和６年１１月２９日。

【招待講演、学生表彰等】

Koichi Kato【招待講演】
NMR approach to structural glycobiology highlighting antibody functions
Future of NMR spectroscopy and more　2024 年 4 月 5 日（Göttingen），国外，口頭

加藤晃一，谷中冴子【招待講演】
抗体医薬品の高次構造評価に向けた非標識 NMR 法の開発と応用
第 24 回 日本蛋白質科学会年会　2024 年 6 月 13 日（札幌）；WS9-4.，国内，口頭

★Koichi Kato and Saeko Yanaka【招待講演】
Exploring Structural Glycobiology: Integrating NMR and Computational Approaches to Illuminate Antibody Functions
ICMRBS 2024　2024 年 8 月 21 日（Seoul）；8-0590.，国外，口頭

★Saeko Yanaka, Koichi Kato【招待講演】
Biophysical characterization of dynamic structures and interactions of immunoglobulin G glycoproteins as therapeutic antibodies
第 8 回 国際シンポジウム「NMR 創薬」 2024 年 8 月 26 日（横浜）

★Saeko Yanaka, Koichi Kato【招待講演】
Unveiling Dynamic Interactions in IgG Glycoproteins: A Biophysical Approach for Therapeutic Antibody Design
Japan-UK Strategic Partnership Workshop, Quantum Sensing in Biology - Spins for Sensing, Sensing of Spins
2024 年 9 月 24 日（東京）

★Saeko Yanaka【招待講演】
Exploring Antibody Structure, Dynamics, and Interactions: A Multidisciplinary Approach
Japan-Korea Collaborative Symposium on Biologics & Nanomedicine -Advancing collaboration to the next level-
2024 年 3 月 13 日（東京）

小関 悠希、山口 祐希、青山 道彦、多田 稔、妹尾 暁暢、石井 明子、内山 進、内橋 貴之、加藤 晃一、谷中 冴子、カアベイロ ホセ【学生優秀発表賞】
IgG1 のヒンジ改変が高次構造と機能に与える影響の探査
日本薬学会第 145 年会 2025 年 3 月 28 日（福岡）

山本 航大、谷中 冴子、妹尾 暁暢、カアベイロ ホセ【学生優秀発表賞】
IgG 分子における Fab-Arm-Exchange の分子メカニズム探査
日本薬学会第 145 年会 2025 年 3 月 28 日（福岡）

★髙橋 史、妹尾 暁暢、青山 道彦、多田 稔、石井 明子、加藤 晃一、谷中 冴子、カアベイロ ホセ【学生優秀発表賞】
IgG の Fab 領域と Fcγ受容体の相互作用の解析
日本薬学会第 145 年会 2025 年 3 月 29 日（福岡）

5　出版実績または予定

本報告書に記載の研究成果を現在論文にまとめているところである。

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の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、関 健仁、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。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、回転モーターである ATP 合成酵素において阻害ペプチド IF_1 による 1 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。また、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。さらに、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。

2 研究方法、計算方法

回転分子モーターF_1-ATPase については、阻害因子 IF_1 が結合した結晶構造をもとに IF_1 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γ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。また、外部トルクポテンシャルが系にする仕事を計算して、IF_1 の結合の有無でどのような影響があるかを調べた。

トランスポーターとしては、まず、硝酸イオン/亜硝酸イオン対向輸送体（NarK）を対象にして、「浅い MSA」AlphaFold2 構造予測により、実験的に未知な外開き構造を含んだ幅広い構造サンプリングを行った。AlphaFold の信頼度スコアで精度の低い構造を除外した後、予測された NarK 構造を CHARMM-GUI を用いて POPC 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。次に、Na^+ 輸送性 NADH-キノン酸化還元酵素 (Na^+-NQR) を対象として、クライオ電顕構造を CHARMM-GUI を用いて POPC 脂質膜に埋め込み、CHARMM36 力場を用いた全原子モデル

を構築後、NAMD3 により MD シミュレーションを行った。補酵素に関しては、酸化還元状態に応じて力場を切り替えた。

細胞膜切断に関わる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 モデルとタンパク質に弾性ネットワークポテンシャルを付加した系を構築して、GROMACS により MD シミュレーションを行った。Semi-isotropic 圧力制御によりチューブ状膜の構造緩和を行い、GTP 加水分解によるダイナミンの構造変化は弾性ネットワークポテンシャルの切り替えにより実現した。

3　研究成果

ミトコンドリア ATP 合成酵素の阻害因子 IF_1 は、回転子サブユニットの運動方向依存的な阻害を示す。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 加水分解方向では阻害状態が維持される。この分子メカニズムを解明するため、回転子に外力をかけて回転させる全原子 MD シミュレーションを行った。まず、ATP 合成方向へ回転させると、IF_1 のヘリックス構造が段階的に壊れることが分かった。最初の 120 度回転ではγサブユニットとのコンタクトが失われることで N 端ヘリックスが崩壊する。その後、240 度で IF_1 が結合するβサブユニットの構造が変化することで、C 端ヘリックスが崩壊する。これらの段階的なヘリックス構造の崩壊が IF_1 の解離に繋がることが分かった。次に、ATP 加水分解方向へ回転させると、IF_1 の重要残基 F22 が他のサブユニットと衝突することで、IF_1 の解離を阻害することが分かった。さらに、IF_1 の結合により回転に必要な仕事が 2 割ほど大きくなることを見出し、そこから IF_1 阻害状態の解除に必要なプロトン駆動力を見積もった。この結果は、論文 Kobayashi and Okazaki, *JACS Au* (2025)で発表した。

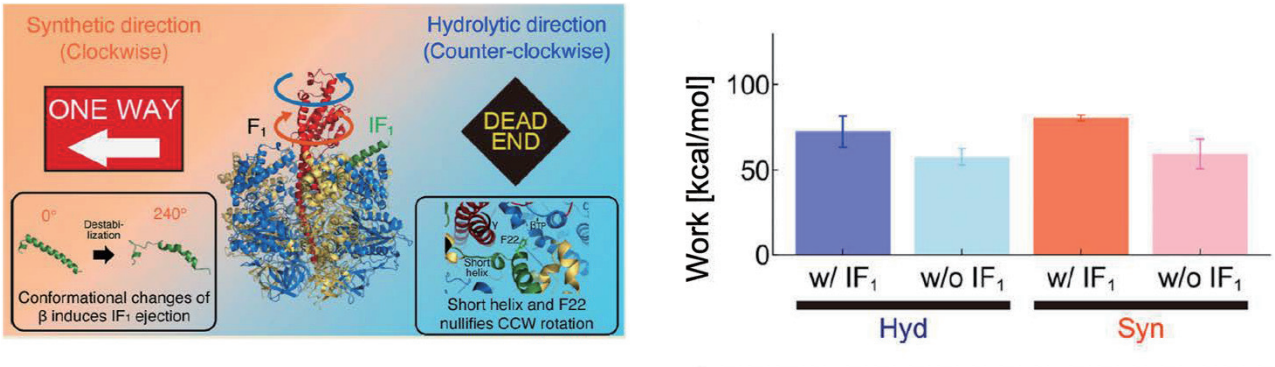


図 1．ミトコンドリア ATP 合成酵素の阻害因子 IF_1 の 1 方向性阻害メカニズム

トランスポータータンパク質は、その構造を変化させることにより、細胞膜を横切って基質を運ぶ。従って、構造ダイナミクスは輸送機能にとって極めて重要である。全原子 MD シミュレーションは、トランスポータータンパク質の構造ダイナミクスを原子レベルの詳細さで時間分解できる計算手法であるが、計算コストが高いという問題がある。ここでは、最新のタンパク質構造予測 AI である AlphaFold2（AF2）と MD シミュレーションを統合することで、計算コストの削減を目指した。硝酸イオン/亜硝酸イオン対向輸送体 NarK に焦点を当て、まず AF2 で NarK の内側に開いた状態、閉じた状態、外側に開いた状態を含む幅広い構造をサンプリングした。そして、AF2 が生成した実験的には未解決である外側に開いた構造からの MD シミュレ

ーションにより、外側からの基質結合などその状態の本質を捉えていることを示した。また、AF2 が生成した中間体からの MD シミュレーションでは、2 つの構造状態をつなぐ遷移状態のような過渡的なダイナミクスを示すことを見いだした。この結果は、論文 Ohnuki and Okazaki, *J. Phys. Chem. B* (2024) で発表した。

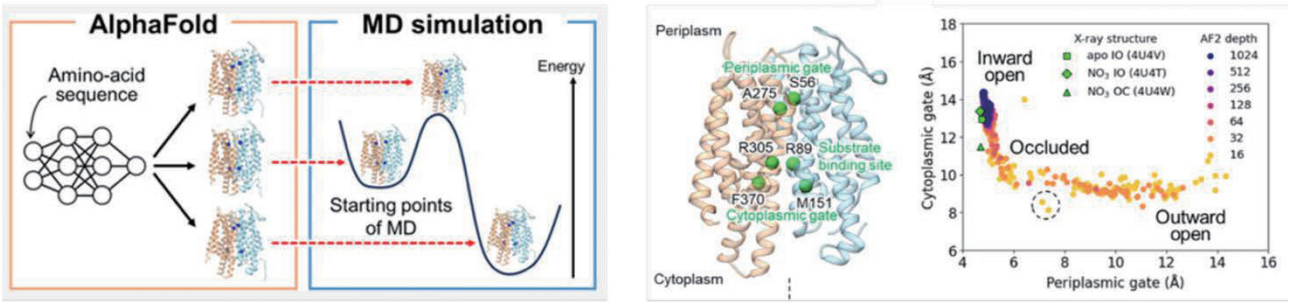


図２．AlphaFold2 と MD シミュレーションの統合によるトランスポーター構造サンプリング

さらに、Na^+ 輸送性 NADH-キノン酸化還元酵素 (Na^+ -NQR)の Na^+ 輸送経路の解明に取り組んだ。Na^+ -NQR においては、NADH が供給する電子が補酵素間を移動するのと共役して Na^+ が輸送されている。まず、膜に埋もれたサブユニットに結合している鉄硫黄クラスターが電子移動後の還元型で Na^+ を結合することを全原子 MD シミュレーションで示した。さらに、そのサブユニットを targeted MD により構造変化させると、Na^+ が膜を超えて輸送されることが分かった。これにより、Na^+ 輸送経路の特定に成功した。

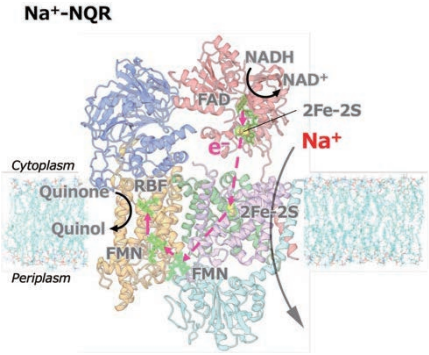


図 3．Na^+ -NQR の構造と補酵素

ダイナミンは、エンドサイトーシスの際にチューブ状細胞膜上で多量体構造を形成し、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。しかし、その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全ビーズ数 260 万個以上の大規模系を構築して、粗視化 MD シミュレーションを行った。まず、Semi-isotropic 圧力制御によりチューブ状膜の構造緩和を行った。これにより、チューブ状膜の長さの変化がシミュレーション中に可能になり、チューブ状膜の収縮や切断も可能になった。さらに、ダイナミンタンパク質に付加された弾性ネットワークポテンシャルを、GTP 加水分解前の構造から後の構造に切り替えることでダイナミンの構造変化を誘起してその影響を調べた。その結果、ダイナミンリング間の領域でチューブ状膜の収縮が見られた。これにより、ダイナミンによるチューブ状膜収縮の新規な分子メカニズムが明らかになった。

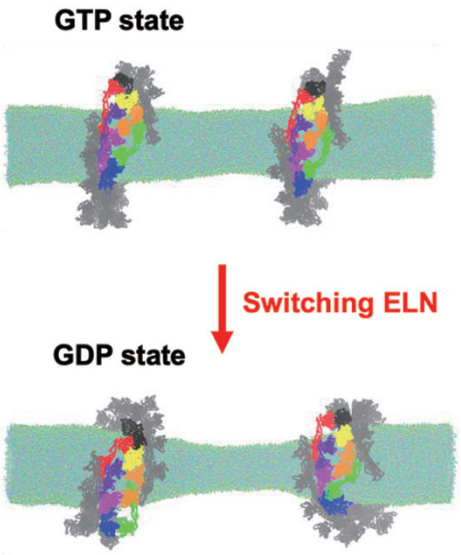


図４．ダイナミンによるチューブ状膜収縮

4　発表実績または予定

★ 大貫隼，岡崎圭一，”Integration of AlphaFold with Molecular Dynamics for Uncovering Conformational States of Transporter Proteins”，第 24 回日本蛋白質科学会年会，札幌コンベンションセンター，2024/6/12

★ 岡崎圭一,「タンパク質構造予測 AI: AlphaFold のリバースエンジニアリングと分子シミュレーション」，2024 年度第 5 回物性アプリオープンフォーラム，東京大学 物性研究所，2024/11/11

★ 関健仁，石川萌，岸川淳一，村井正俊，桝谷貴洋，三芳秀人，McFee Danielle，Barquera Blanca，岡崎圭一，「分子動力学シミュレーションによる Na^+輸送性 NADH-キノン酸化還元酵素 Na^+-NQR の構造ダイナミクス研究」，日本生体エネルギー研究会第 50 回討論会，名古屋大学，2024/12/13

★ 岡崎圭一，「分子シミュレーションと AlphaFold の統合によるトランスポータータンパク質の構造変化ダイナミクス解明」，第 463 回 CBI 学会講演会「分子シミュレーションの最新動向　～構造・ダイナミクス解析から機能解析まで～」，オンライン，2025/3/14

★ 岡崎圭一，「AlphaFold と分子シミュレーションの統合によるタンパク質機能発現ダイナミクスの解明」，日本化学会第 105 春期年会・次世代分子システム化学のフロンティア―協奏的機能発現の素過程的理解，関西大学，2025/3/26

★ Ryohei Kobayashi，「Rotation-direction-dependent regulation of the inhibitor protein IF_1 in the ATP synthase by single-molecule manipulation and MD simulation」，PROTEIN SCIENCE AND ENGINEERING IN THE NEW ERA，Academia Sinica (Taiwan)，2025/4/29

5　出版実績または予定

Tomoki Matsuda*, Shinya Sakai, Kei-ichi Okazaki, Takeharu Nagai* "Improvement of the Green–Red Förster Resonance Energy Transfer-Based Ca2+ Indicator by Using the Green Fluorescent Protein, Gamillus, with a Trans Chromophore as the Donor", ACS Sens.　9, 4, 1743–1748 (2024); https://doi.org/10.1021/acssensors.3c02398

★ 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

★ Jun Ohnuki and Kei-ichi Okazaki* "Integration of AlphaFold with Molecular Dynamics for Efficient Conformational Sampling of Transporter Protein NarK," J. Phys. Chem. B 128, 7530-7537 (2024); https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.4c02726

★ Jun-ichi Kishikawa, Yui Nishida, Atsuki Nakano, Takayuki Kato, Kaoru Mitsuoka, Kei-ichi Okazaki* and Ken Yokoyama* “Rotary mechanism of the prokaryotic Vo motor driven by proton motive force,” *Nat Commun* 15, 9883 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-53504-x

★ Kyohei Kawashima, Takumi Sato, Kei-ichi Okazaki, Kang Kim, Nobuyuki Matubayasi, and Toshifumi Mori* “Investigating the hyperparameter space of deep neural network models for reaction coordinates,” APL Mach. Learn. 3, 016113 (2025); https://doi.org/10.1063/5.0252631

★ Ryohei Kobayashi and Kei-ichi Okazaki* “Rotation-Direction-Dependent Mechanism of the Inhibitor Protein IF1 for Mitochondrial ATP Synthase from Atomistic Simulations,” JACS Au (2025); https://doi.org/10.1021/jacsau.5c00261

分子シミュレーションによるイオン液体の研究

Molecular Dynamics Study of Ionic Liquids

○石田　干城（分子科学研究所・計算科学研究センター）

1　研究目的、内容

本研究グループでは、凝縮系における研究対象のうち、特にイオン液体についての理論研究を行っている。具体的には、主に分子シミュレーションを用いた解析と研究を続けてきている。今年度は以下の３つの研究目的に沿って研究を計画・遂行した。内容について以下に報告する。

（１）イオン液体は陽・陰イオンから構成される液体である。陽・陰イオンの組み合わせを変えることで性質の異なる種類のイオン液体が合成できるため、様々な用途に適したイオン液体の研究が進められている。代表的な研究例の１つとして挙げられるのが、セルロース高分子のような水や有機溶媒に難溶な物質の溶解をイオン液体により飛躍的に改善させる研究である。セルロースの分解反応を用いてグルコースなどの炭化水素化合物を準備する過程は前処理過程と呼ばれている。この過程をいかに効率よく行うかがそれに続くバイオ燃料合成・精製に置いて重要になる。これまでの実験研究により、水や従来の有機溶媒に比べてイオン液体はセルロース含有のバイオマスの溶解を飛躍的に促進することが明らかにされてきている。しかし、イオン液体によるセルロースの溶解過程がどのようなメカニズムで起こっているのかは明らかになっていない。従って、イオン液体のような“新しい液体”と呼ばれる溶媒について、従来の他の溶媒に関する知見を活かした上で理論研究をしていくことが、実験・理論研究双方への重要な橋渡しとなることが重要である。これまでの計算科学研究センターでの計算機利用による分子動力学法を用いた研究から、高分子セルロース間に働くセルロース分子間、および分子内水素結合は水中に較べてイオン液体中では陽・陰イオンの働きによって弱められ、このことがイオン液体中でセルロースの分解が促進されやすい原因の１つであることがわかった。また、陰イオンにより促進される分子内水素結合の解離が分子間水素結合の解離よりも優先しておこることが計算結果より示され、実験研究による指摘とも一致する結果が得られた。さらに、陽イオンの役割についても、解離したセルロースファイバーの周辺に分子間相互作用（主に van der Waals 相互作用）を介して存在し、溶解過程に寄与していることを明らかにした。

今年度は研究をさらに進めてセルロースの挙動とイオン液体との相互作用を解析した。加えて陰イオンの種類を変えた数種類のイオン液体について高分子セルロースの溶解・分離過程の違いを研究し、温度効果についても分子シミュレーションを計画・実行した。これらの計算結果から、セルロースの溶解・分離に関して反応性の高いイオン液体を探索する上での最適な陽・陰イオンの組み合わせの指標を計算結果から抽出する段階にまで研究を進めることができた。

（２） 実際のバイオマスはセルロースに加えてヘミセルロースやリグニンといった高分子からなる複雑な構造を持つ。本研究計画ではモデルバイオマスの構築と、モデルバイオマスがイオン液体によりどのように

溶解・分解するのかを調べることを目的とする。まずセルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマスを構築し、分子シミュレーションを実行した。ヘミセルロースモデルに関しては、ヘミセルロースは複数の構成糖ら構成され、複雑な分岐構造をとるが、本研究では実験研究により提案されているキシラン主鎖からなるモデルを採用した(参考文献[1])。キシラン主鎖により構成されるモデル糖鎖高分子をヘミセルロースと見立て、さらにセルロースファイバーを水中において固定した系にヘミセルロースを溶解してシミュレーションを実行した。シミュレーション結果より、水中に加えられたヘミセルロースが固定されたセルロースファイバーに対してどのように近づき、どのような構造を取って分子間水素結合を形成するのかを調べた。

参考文献

［1］C. Moine et al., J. Nat. Prod., 70, 60-66 (2007)

（３）近年、少量の水をイオン液体に混ぜる（水和イオン液体と呼ばれる）とタンパク質の構造安定に有効な混成溶媒となることが解ってきており、さらに糖鎖を含む物質、つまりバイオマスの構造解析への応用が期待されてきている。従来のイオン液体のみを溶媒として用いる場合に比べて、一定量の水分子を加えることによって溶質分子の溶解を促進することが明らかになってきている。さらに、溶質としてたんぱく質分子や糖鎖を含む物質を選択した場合、溶質分子の構造を安定化するのに有効であることもわかってきている。これらの結果は水分子を含んだ水和イオン液体中では水分子による水素結合が溶質の溶解を促進し、イオン液体を含む溶液内の液体構造が溶質分子の構造安定化に適した構造を含む状態へと至ることを示唆している。そこで、上記の研究結果の原因を探求するために水和イオン液体中では水がイオン液体構造にどのように影響を及ぼすかに注目し、実験研究者と分子シミュレーションによる共同研究を行った。これらの研究は、水和イオン液体のバイオマスへの応用研究の準備として有用な研究になると考えられる。

2　研究方法、計算方法

（１）イオン液体中での高分子セルロースの可溶化に関する研究においては分子シミュレーションによりイオン液体と水中における高分子セルロースの分解・溶解過程の解析を行った。具体的にはイオン液体には反応効率のよいことが報告されているイミダゾリウムアセテートイオン液体([C2mim][Acetate])に加えて、陰イオンを替えたメチル亜リン酸アニオン含有のイオン液体（[C2mim][(CH3O)(H)PO2]）と、室温での粘性が小さく反応性の高い別のイオン液体（[C2mim][H2PO2]）の２種類を選んで高分子セルロースを溶質としてシミュレーションを実行した。１０個のグルコースを含んだ高分子鎖を多数用いて積層構造にした高分子セルロースに関して上記３種類のイオン液体中での溶解・分解過程の比較を行った。温度効果に関しては、イミダゾリウムアセテートイオン液体とメチル亜リン酸アニオン含有イオン液体の各々について１００、８０、５０℃に温度を設定してシミュレーションを実行した。特にセルロース内、及びセルロース間水素結合の切断過程が陰イオンの種類を変える（この場合はイオンの大きさ）ことでどのように変化するかを調べた。さ

らにセルロース分子内・間水素結合の切断に伴って陽・陰イオンが高分子ファイバー内へと侵入していく過程が上記３つのイオン液体でどのように異なるのかを解析した。

（２）セルロースファイバーを取り囲むセミヘルロースの研究に際してはセルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマスを構築し、溶媒には水を選び、シミュレーションを実行した。ヘミセルロースモデルに関しては、実際のヘミセルロースは複数の構成糖ら構成され、複雑な分岐構造をとるが、本研究ではより単純化したモデルを採用した。具体的には、実験研究により提案されている、キシラン主鎖からなるヘミセルロースモデルを採用した。シミュレーション段階においては、キシラン主鎖により構成される糖鎖高分子をモデルヘミセルロースと見立て、さらにセルロースファイバーを水中において固定した系へと溶解した状況を準備し、分子動力学シミュレーションを実行した。シミュレーション結果より、水中に加えられたヘミセルロースが固定されたセルロースファイバーに対してどのように近づき、どのような構造を取って分子間水素結合を形成するのかを調べた。

（３)水和イオン液体に関しては、２種類の水和イオン液体(cholinium dihydrogen phosphate: [ch][dhp], and water / cholinium bromide: [ch]Br, and water) を用いた。実際のシミュレーションの段階においては、イオン液体と水の含有比率が、1:3、1:10、1:50 である３種類の系を２種類の水和イオン液体に対して準備し、それぞれの系に対して分子動力学シミュレーションを実行した。シミュレーション結果より、イオン液体構造がどのように変化するのかに関して解析を行なった。

上記（１)、(２)、(３）の研究において、全てのシミュレーション計算は分子動力学シミュレーションプログラム GROMACS2016 を用いて行った。

3　研究成果

（１）イミダゾリウムアセテートイオン液体（[C2mim][Acetate]）に加えて、陰イオンを替えたメチル亜リン酸アニオン含有のイオン液体（[C2mim][(CH3O)(H)PO2]）と、室温での粘性が小さく反応性の高い別のイオン液体（[C2mim][H2PO2]）の２種類を溶媒として選んだシミュレーションを実行した。計算結果からはリン酸を含むアニオン含有のイオン液体の有用性が明らかになった。具体的には、アセテート系イオンに比べて、リン酸を含むアニオン含有のイオン液体は高分子セルロースをより短時間で効率よく分解・溶解を進めることが明らかになった。アセテート系イオンを含むイオン液体は熱的安定性に乏しく、高温での使用には問題があることが実験研究からも指摘されているが、計算結果からも熱的安定性のあるリン酸含有イオン液体の方が高温でのセルロースの分解・溶解には適していることが明らかになった。加えて、温度変化によるリン酸含有イオン液体中での分解過程の違いの研究を進め、解析結果からも１００℃のような高温ではなく、８０℃、もしくは５０℃の温度下でもアセテート系イオン液体に比べて効率よく分解を進めることが示された。今後、温度変化によるセルロースの分解過程の違いとその過程における陽・陰イオンの挙動の違いを解

析していく予定である。

（2）セルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマスの構造については計算から、セルロースファイバー内の水素結合への溶媒の接近を阻害するようにヘミセルロースはセルロースファイバーを取り囲むように配置していることがわかった。この結果は実験研究の報告をよく再現していることが確認できた。今後は、水中におけるセルロース・ヘミセルロースの配置構造がイオン液体中ではどのように変化するのかを調べ、さらにイオン液体中での溶解・分解過程についても解析を行う予定である。

（3）水和イオン液体中におけるイオン液体構造に対する水分子の影響に関しては、水の含有率に依存して水和イオン液体中のイオンがコスモトロピック性（水素結合構造維持性）もしくはカオトロピック性（水素結合構造破壊性）のどちらかの性質を持ち、イオン液体構造を大きく変えることを明らかにした。今後は、水和イオン液体中におけるセルロース・ヘミセルロースの配置構造に関して、水が含まれていない場合と比較してどのように変化するのかを調べ、さらに溶解・分解過程についても解析を行う予定である。

4　発表実績または予定

特になし。

5　出版実績または予定

★“Low-Frequency Spectra of Hydrated Ionic Liquids with Kosmotropic and Chaotropic Anions”, Maharoof Koyakkat, Tateki Ishida, Kyoko Fujita, and Hideaki Shirota, *J. Phys. Chem. B* **2024**, 128, 4171-4182.

周期的3次元有機構造体の創製

Construction of 3D Organic Architectures

○瀬川泰知・張本尚・平田直・廣田宗士・渡邊幸佑・吉田瑠・加納春華（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。

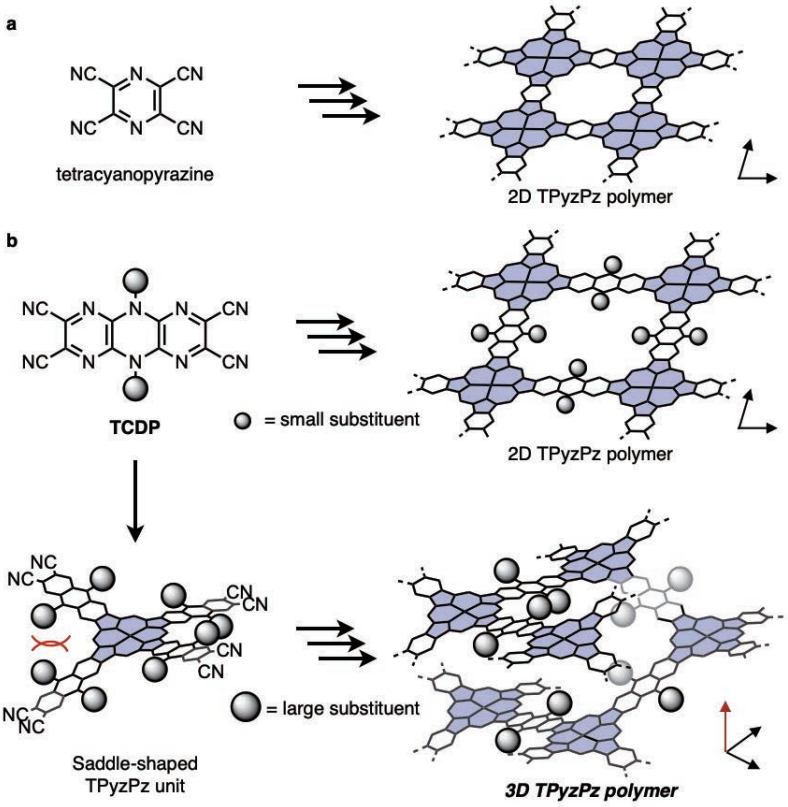
2　研究方法、計算方法

計算は全てGaussian 16およびQuantum Espressoを使用して行なった。分子構造についてはB3LYP/6-31G(d)（ZnのみLANL2DZ）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. 置換基のかさ高さ制御による全縮環3Dテトラピラジノポルフィラジンポリマーの合成

縮環π共役構造でつながった3次元ネットワークポリマーは構造・電子的に興味深い材料物質だが、本来平面であるπ共役ユニットを立体的に組み上げる効果的な手法はこれまで報告されていない。今回我々は、フタロシアニンの類縁体であるテトラピラジノポルフィラジン（TPyzPz）が3次元的に縮環構造で組み上がったネットワークポリマーの合成に成功した。合成に先立って量子化学計算によって構造最適化を行い、ユニット構造の設計を行った。

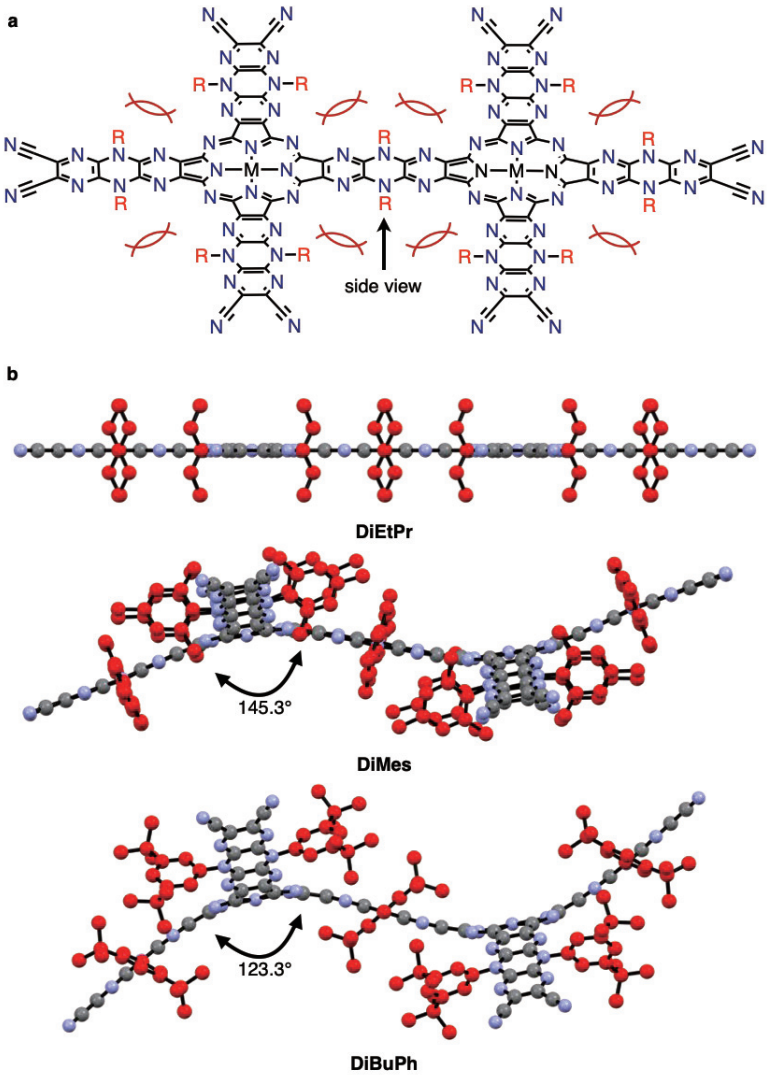


まず、異なるサイズの置換基をもつ3種類のモノマーを設計した。各モノマーから生成するZnTPyzPzの2量体を密度汎関数法により構造最適化したところ、小さい置換基（1-エチルプロピル基）では平面構造をとる一方、大きい置換基（2,4,6-トリメチルフェニル基（メシチル基）および3,5-ジ-tert-ブチルフェニル基）では立体障害により湾曲構造をとり、その曲率は置換基サイズに応じて大きくなる

ことが明らかとなった。

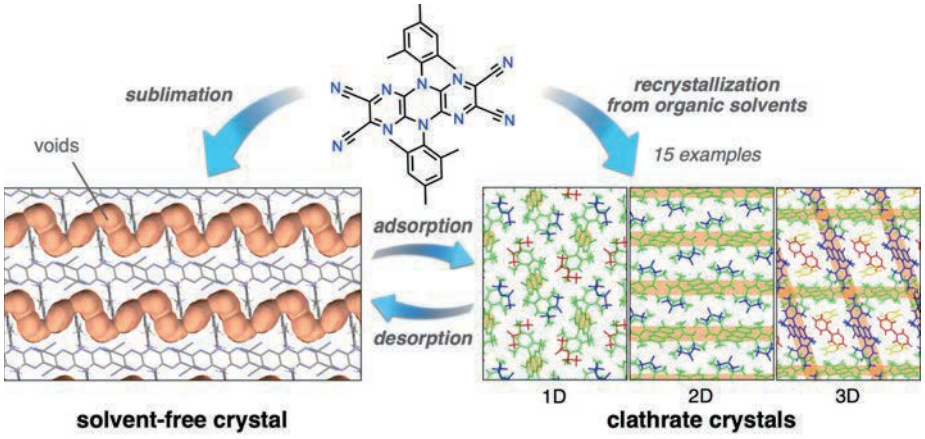
設計した3種類のモノマーを実際に合成し重合させた結果、2種類のモノマーから金属光沢をもつ不溶性の黒色固体を得た。得られた固体を分析したところ、IRスペクトル測定ではモノマーに特徴的なシアノ基に由来するピークが観測されず、固体^{13}C NMR測定からはZnTPyzPz部位に由来するシグナルを確認した。これらの結果は高度に架橋されたポリマーの形成を示唆している。また、拡散反射スペクトルの測定では、長波長シフトしたSoret帯およびQ帯が観測され、二酸化炭素を用いたガス吸着試験により細孔の存在を明らかにした。両ポリマーの熱重量分析では分解温度に差が見られ、ポリマーの次元に由来する熱安定性の差を示唆する結果を得た。

以上、サドル型にひずんだZnTPyzPzを利用した三次元FANの新規合成戦略を実証した。



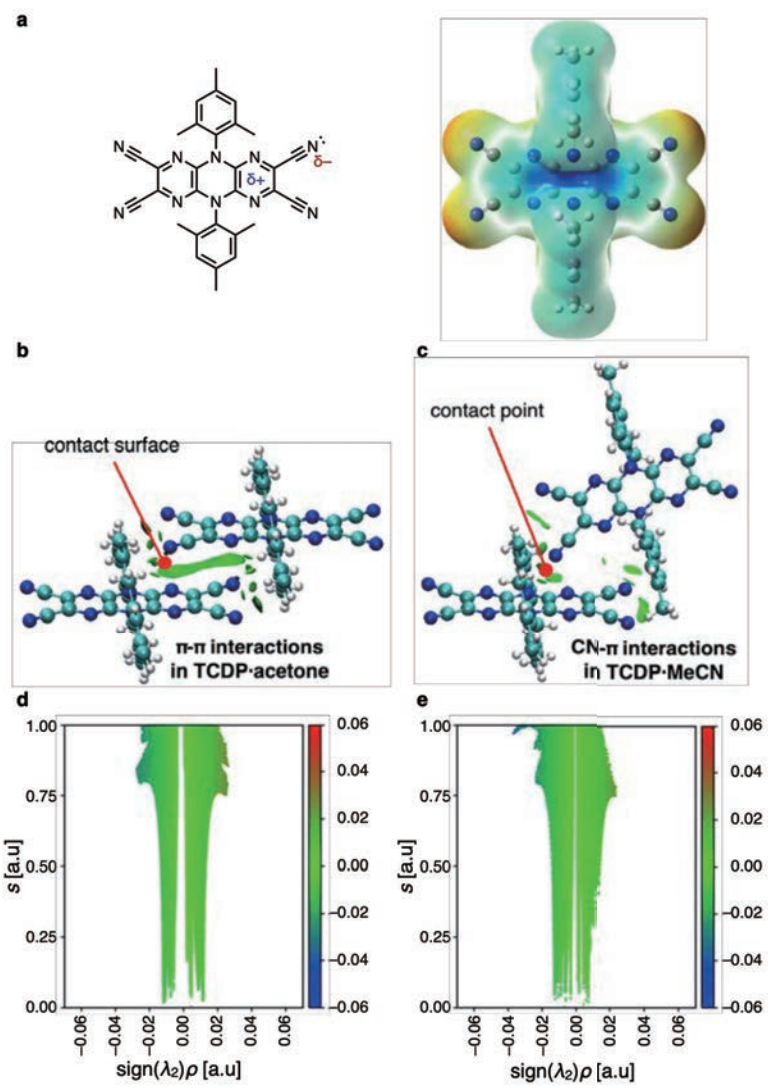
3-2. 弱い分子間相互作用で構成されるテトラシアノジヒドロジピラジノピラジン包接結晶の開発

我々は、前項で合成したモノマーの1つであるメシチルTCDPが、特異な結晶格子包接挙動を示すことを発見した。包接結晶は、特定の分子が形成する構造中に、非共有結合性相互作用によって他の分子を包接した、安定な多成分結晶である。ゲスト分子を選択的に吸脱着できる特徴から、期待や液体の化学物質に対する吸着剤として注目されている。例として、拡張ハサミ型分子である9,10-ジフェニルアントラセン(DAP)は固体状態の蛍光材料に用いられる化合物の1つであり、いくつかの小分子と包接結晶を形成することが報告されている。



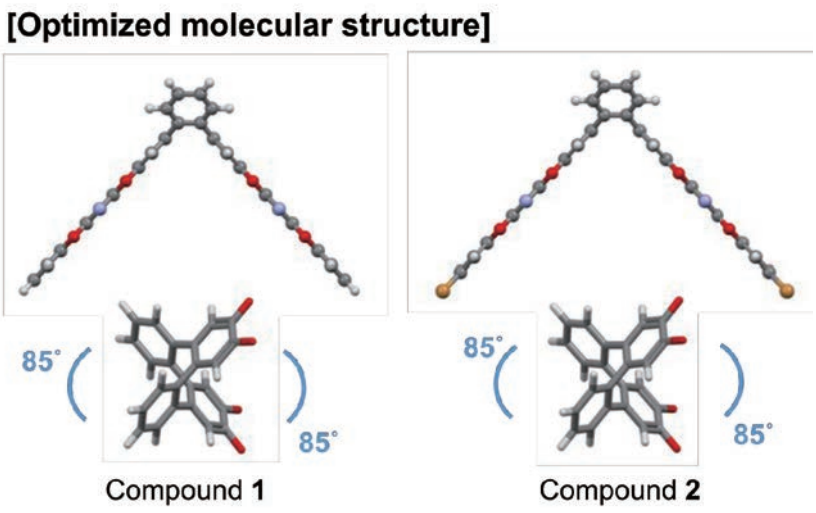
今回我々は、DPAと同じ拡張ハサミ型分子であるTCDPが、14種の溶媒分子と様々な集積様式の

包接結晶を形成することを見出した。様々な包接結晶を形成した要因として、TCDPの構造的・電子的特性があげられる。まず、構造的な特性として、TCDPはπ共役骨格に2つの嵩高い置換基を有している。これによりTCDP同士の密なスタックが避けられ、それにより生じた空隙に溶媒分子が取り込まれる。実際に、昇華再結晶法で得られた無溶媒結晶には空隙が観測され、TCDP同士の密なスタックの阻害が示唆された。また、電子的には、電子不足型複素芳香環であるピラジン環と非共有電子対を有するシアノ基が共存し、2種類の弱い相互作用を形成していた。以上より、これら2つの特性が、TCDPが様々な溶媒分子を柔軟に取り込む要因であることが示唆された。また、溶媒蒸気に対する吸着・脱着実験からは可逆的な結晶-結晶相転移挙動が観測され、弱い相互作用に起因するダイナミックな構造変化が示唆された。



3-3. 電子回折によるピンセット型π拡張テトラフェニレンの構造決定

我々は、透過型電子顕微鏡を用いた電子回折構造解析（MicroED）の実施に成功した。合成中間体として得られた不溶性のπ共役分子2種について、カラムクロマトグラフィーや再結晶といった精製操作をせず直接MicroEDを行ったところ、分子構造および結晶中における配列様式を決定することに成功した。



テトラヒドロキシテトラフェニレンとジシアノジフルオロジベンゾジオキシンとの反応によって得られたピンセット型π拡張テトラフェニレンについて、MicroED

によって得られた構造と量子化学計算によって最適化された構造を比較し、結晶中のパッキングの影響によって長いπ平面が湾曲していることを明らかにした。

4　発表、出版実績または予定

(1) ★ Synthesis of fully fused tetrapyrazinoporphyrazine polymers bearing three-dimensional structures controlled by steric repulsion
Kosuke Watanabe, Teruki Toya, Yuto Toyota, Yoichi Kobayashi, Junichi Usuba, Yuh Hijikata, Ryotaro Matsuda, Katsuyuki Nishimura, Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa*
Chem. Commun. **2025**, *61*, 2822-2825. DOI: 10.1039/D4CC06293K

(2) Chemical inhibition of stomatal differentiation by perturbation of the master-regulatory bHLH heterodimer via an ACT-Like domain
Ayami Nakagawa, Krishna Mohan Sepuru, Shu Jan Yip, Hyemin Seo, Calvin M. Coffin, Kota Hashimoto, Zixuan Li, Yasutomo Segawa, Rie Iwasaki, Hiroe Kato, Daisuke Kurihara, Yusuke Aihara, Stephanie Kim, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, Soon-Ki Han, Kei Murakami,* Keiko U. Torii*
Nature Commun. **2024**, 15:8996. DOI: 10.1038/s41467-024-53214-4

(3) ★ Structure Determination of Tweezer-shaped π-Extended Tetraphenylenes by Microcrystal Electron Diffraction
Haruki Sugiyama,* Kosuke Watanabe, Chihong Song, Kazuyoshi Murata, Yasutomo Segawa*
Chem. Lett. **2024**, upae192. DOI: 10.1093/chemle/upae192

計算機を用いたタンパク質機能設計

Design of protein functions using computational approaches

○小杉　貴洋　（分子科学研究所）

1　研究目的、内容

– 近年、計算機を用いたタンパク質の設計・改造技術は急速に発展しており、多様な構造を持った設計タンパク質が次々と報告されている。一方で、機能の設計においては、未だ十分な成功例が報告されたとは言い難い。特に、酵素の設計に関しては、計算による設計の段階で天然に匹敵するような十分な活性を持つものが得られたことはほぼなく、高活性の実現には膨大な実験を行う進化分子工学の力に頼っている。創ることができた時に、初めてそれを完全に理解できたと考えるならば、我々は未だ酵素活性に関して十分に理解したとは言い難いと言える。そこで、計算機により酵素を設計しながら、その理解を深めつつ、計算機による酵素設計手法の確立を目指し、研究を進めている。また、生体内では酵素は単独で働くだけでなく、多くのタンパク質が集まり複合体を形成し、複合体に含まれるそれぞれの構成タンパク質が協働的に働くことにより、協奏的に酵素活性を制御し機能を果たしていることが多い。例えば、回転型分子モーターでは、６量体のリング構造の中で、軸となるタンパク質が回転する。この回転能は、その構成タンパク質が協働的に働くことで、アデノシン三リン酸(ATP)の加水分解活性を精密に制御することにより生み出されている。このような複雑な機構を、計算機を用いて制御できる技術の開発にも取り組んでいる。

タンパク質複合体における協奏的機能の多くはアロステリーと言われる離れたところから活性を操作する機構を利用している。これまでに、我々は計算機によるタンパク質設計技術を用いて、タンパク質複合体にアロステリーを人工的に付与する方法を考案し、実際に回転型分子モーターV_1-ATPase にアロステリック部位を設計することで、その回転能を加速・制御することに成功した。その際、我々は Pseudo-enzyme（擬似酵素）に注目した。この擬似酵素は、進化の過程でその機能を失った酵素のホモログである。その機能を失

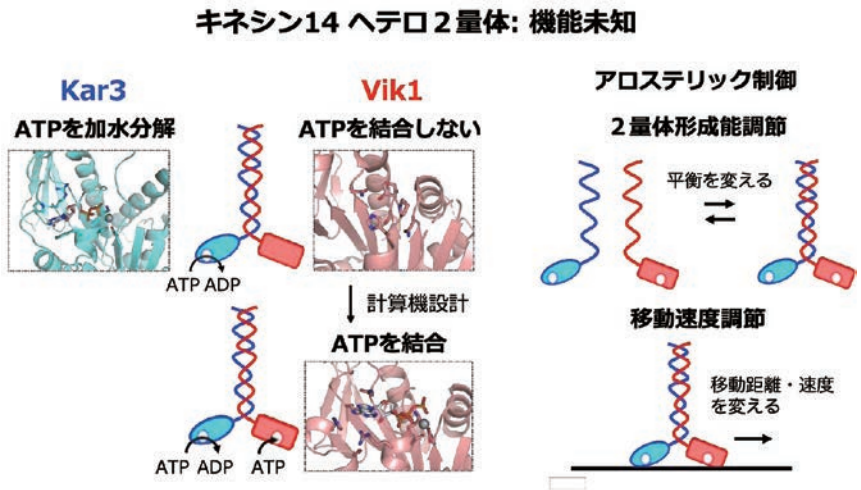


図 1. キネシン 14 の擬似酵素を改造し、機能の制御と理解を目指す

った部位である擬似活性部位に失われた機能を復活させることで、これまでに"回転"型分子モーターを例としてアロステリックに複合体の機能を制御できることを示した。そこで、次に"並進"型分子モーターであるキネシン 14 に含まれる擬似酵素 Vik1 の失われた機能を復活させることで、その運動を制御することを目指している。

並進型モーターであるキネシンは、アデノシン三リン酸(ATP)を加水分解し、そのエネルギーを用いて並進運動する。キネシンの一種であるキネシン 14 では、擬似酵素である Vik1 が、ATP を加水分解する別のタンパク質 Kar3 とヘテロ２量体を形成し、並進運動することが知られている。本研究では、図１に示すように計算機を用いたタンパク質設計技術により、Vik1 の失われた ATP 結合能を復活させる。結果として、Kar3 とのヘテロ２量体形成能や微小管結合能を変化させることや、アロステリーによりヘテロ２量体の移動速度や移動距離を自在に制御することを目指す。

2　研究方法、計算方法

これまでに腸球菌 V_1-ATPase を改造した際におこなった ATP 結合部位の設計方法と同様の手法を用いて Vik1 に ATP 結合能を設計する。擬似酵素である Vik1 は、キネシンと非常に良く似た構造をしており、通常のキネシンが持つ活性部位である ATP 加水分解部位に良く似た部位（擬似活性部位）を持つ。しかしながら、ATP が本来結合するはずであったその部分は、完全に埋められており ATP が結合することができない。さらに、ATP 結合に特徴的な loop 構造である P-loop という構造もなくなっている。

具体的には、図 2 に示す手順で設計をおこなった。Vik1 に ATP 結合能を復活させるため、まず擬似活性部位に P-loop を構築する。その構造に対して、さまざまなコンフォメーションの ATP 構造をドッキングし、タンパク質設計ソフトウェア Rosetta により周辺のアミノ酸残基を設計することで、ATP 結合部位を創る。

ここまでで設計候補は多数得られるはずなので、得られた設計候補に対して、配列設計後も P-loop の特徴を維持しているか、ATP との結合エネルギーが十分あると見込めるかなどの指標により選別を行う。MD シミュレーションにより ATP 結合能の評価も行い、結合の可能性が高い候補をいくつか選び出す。

最終的に選ばれたいくつかのデザインに対し、実際に大腸菌を用いてタンパク質を発現・精製し、生化学

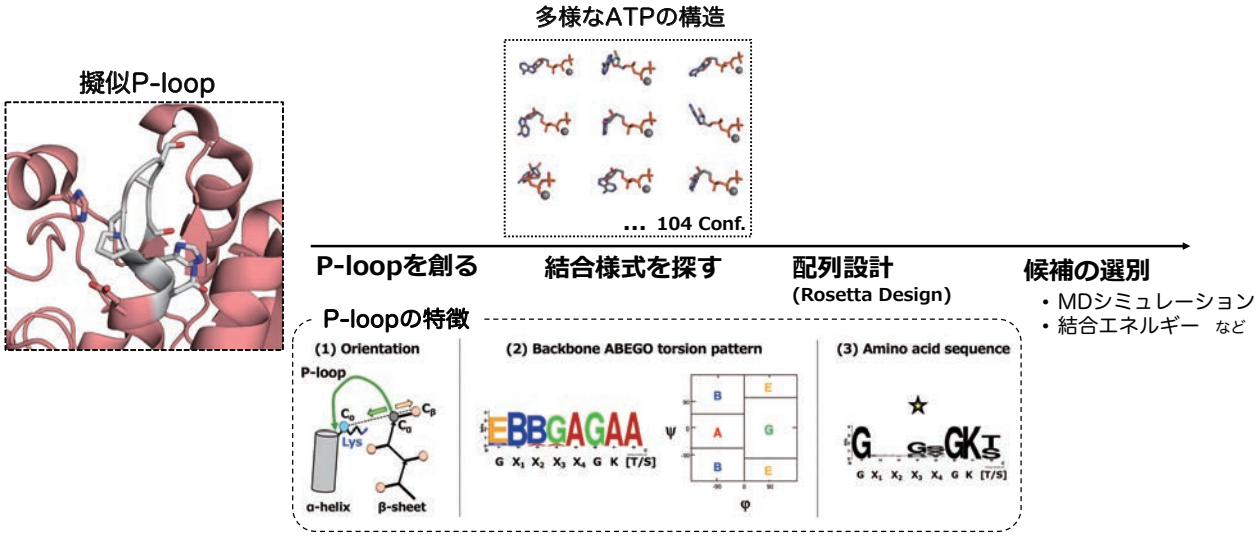


図 2.　Vik1 への ATP 結合能設計手順

実験や構造解析によりデザインしたものを実験的に評価する。

3　研究成果

3.1　P-loop の形状とアミノ酸配列配列の特徴

これまでの研究で、次の様に P-loop の特徴が明らかとなっていた。その研究では、タンパク質構造データベース PDB の中で分解能が高く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た。そして、それらの P-loop を持つ構造に対して、P-loop の配列や構造を解析することで、図 3 のような傾向があることを見つけた。アミノ酸配列は図 3(a)のようなアミノ酸配列の特徴を持ち、P-loop の構造は主鎖の二面角を図 3(b)上のように分類した時に、EBBGAGAA と言う構造を持つ。さらに、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。

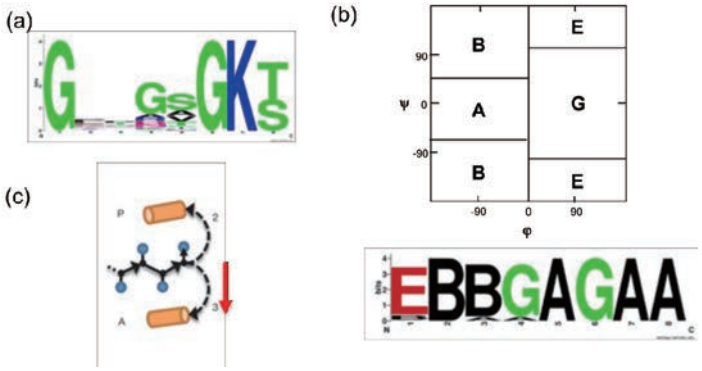


図 3. P-loop の特徴、(a)配列の特徴、(b)二面角の特徴、(c)P-loop の向きの特徴

3.2　Vik1 への P-loop の構築と ATP 結合部位の設計

Vik1 の結晶構造の擬似活性部位に上述の特徴を持つ P-loop を構築し、Rosetta を用いて様々なコンフォーメーションの 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、ATP 結合部位を設計した。そして、Rosetta による結合エネルギー計算などにより ATP 結合能を評価し、最終的に図 4 のようなデザイン構造を得た。

3.3　デザインしたタンパク質の MD シミュレーション

前述で選んだデザイン構造に対して MD シミュレーションを行った。MD シミュレーションの結果（図 4）

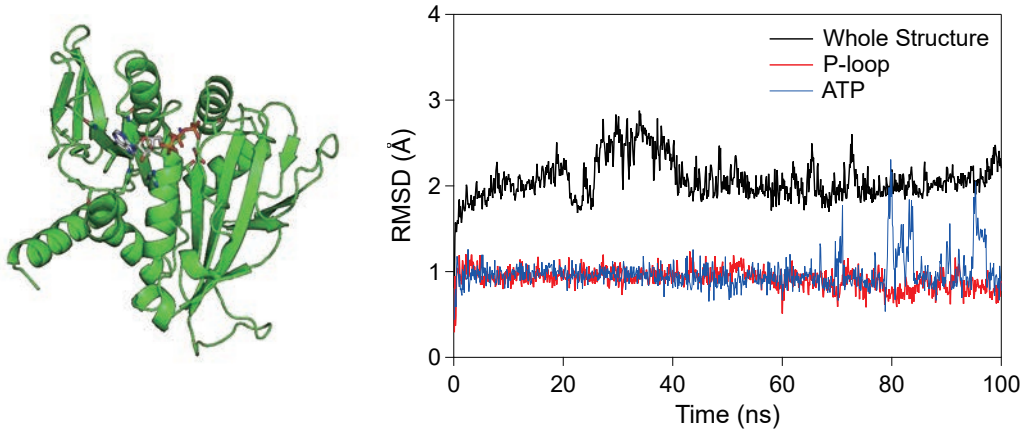


図 4. デザインした Vik1 と MD シミュレーションの結果

から ATP 結合能が期待できるデザイン配列について、生化学実験などを行いデザインの検証をすることにした。ここで MD シミュレーションを行うために計算機センターを利用した。

3.4　生化学実験による ATP 結合能の確認

3.3 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。十分なサンプルが得られた。今後、得られたタンパク質サンプルを用いて機能の解析を行っていく。

4　発表実績

★[1] 小杉貴洋, タンパク質のデザインと構造予測　～機械学習がノーベル賞をもたらした？～, JST「計測・解析基盤」×「データ科学」研究交流会, 2024 年（招待講演）

★[2] Takahiro Kosugi, Creation and control of ATPase by computational protein design, Protein Trajectories Symposium, 2024 年（招待講演）

★[3] 小杉貴洋, 構造モデルに基づいた合理的改造により出芽酵母 TOR 複合体の機能に迫る, 第 47 回日本分子生物学会年会　シンポジウム「やっぱり大事な TOR シグナリング　～複層的 TOR の包括的理解に向けて～」, 2024 年（招待講演）

★[4] 小杉貴洋, タンパク質機能の合理的設計・制御とその応用, 酵素工学研究会　第 92 回講演会, 2024 年（招待講演）

★[5] Takahiro Kosugi, Understanding and controlling functions of protein complexes by computational protein design, 2024 Frontier Symposium in Computational Chemistry, Biophysics, and Biological Sciences, 2024 年 （招待講演）

★[6] 小杉貴洋, タンパク質の設計・改造：計算結果を自ら実験で検証する, 第 97 回日本生化学会大会 シンポジウム「高速分子動画：その先へ」, 2024 年 （招待講演）

★[7] 小杉貴洋, 計算機を用いたタンパク質の設計・改造, 第 458 回 CBI 学会講演会「創薬の多様化に対応するタンパク質構造観察技術の進化」, 2024 年 （招待講演）

★[8] 小杉貴洋, 蛋白質デザインにおける構造ダイナミクスについて考える, 蛋白研セミナー 基礎から学ぶ最新 NMR 解析法 第 9 回ワークショップ「AI を活用した NMR 解析」, 2024 年（招待講演）

★[9] Takahiro Kosugi, Diffraction Method for Current and Future Protein Design, Diffraction Methods in Structural Biology 2024, 2024 年（招待講演）

5　出版実績

★[1] *T. Kosugi, M. Tanabe, and *N.Koga, De novo design of ATPase based on the blueprint optimized for harboring the P-loop motif, ***bioRxiv*** 2024.10.03.616451 (2024).

★[2] #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).

[3] *Y. Kamada, C. Umeda, Y. Mukai, H. Ohtsuka, Y. Otsubo, A. Yamashita, *T. Kosugi, Structure-based engineering of Tor complexes reveals that two types of yeast TORC1 produce distinct phenotypes, ***J. Cell Sci.,*** 137(4), jcs261625 (2024).

日本の植物の集団動態解析

Population dynamics analysis of plant species in Japan

○瀬戸口　浩彰、川喜多　遙菜、高添　清登、
増田　和俊、于　佳欣、渡辺　蕗（京都大学　人間・環境学研究科）

1　研究目的

本プロジェクトでは、トベラ属 4 種、キク科アキノキリンソウ、ムラサキシキブ属 3 種、スミレ属 3 種を対象に、主にそれらの系統関係や集団遺伝構造、集団動態を明らかにすることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

ゲノム解析のために、bwa、samtools、GATK、vcftools、bcftools、pecat、flye、freebayes、bcftools、beast2、iqtree、mafft、psmc、msmc2、msprime を使用した。

3　研究成果

すべてのテーマにおいて、既に集団構造解析や系統解析の一部を終えており、これらの解析の続きと今後実施予定の集団動態解析を加え、論文化を目指している。スミレ属 3 種においては、近縁種との交雑状況なども明らかになってきており、生育環境データと合わせることにより交雑あるいは生殖隔離にどのような環境条件が寄与しているのか明らかになりつつある。ムラサキシキブ属 3 種ついては、全ゲノムリシーケンスデータを用いた系統ゲノム解析から、対象種の起源や集団動態が明らかになった。

4　発表実績または予定

★川喜多遙菜・上田真樹・瀬戸口浩彰．小笠原諸島父島の絶滅危惧種コバトベラにおける遺伝的特性と 4 年間の保全実践について．日本植物分類学会．2025 年．3 月．高知．
★高添清登・阪口翔太・永野惇・石川直子・伊藤元己・瀬戸口浩彰．アキノキリンソウをモデルとした蛇紋岩環境における植物の平行適応と集団動態の進化的背景．日本植物分類学会．2025 年．3 月．高知．
★増田和俊・瀬戸口浩彰・長澤耕樹・鈴木節子・久保田渉誠・佐藤真・阪口翔太．小笠原諸島に固有なムラサキシキブ属 3 種の起源と過去の集団動態．日本植物分類学会．2025 年．3 月．高知．
★Yu Jiaxin・堀江健二・廣田峻・松尾歩・高添清登・瀬戸口浩彰．MIG-seq による超塩基性岩地域に共存するスミレ属植物 2 種の交雑様式．日本植物分類学会．2025 年．3 月．高知．
★渡辺蕗・速水将人・細川一實・瀬戸口浩彰．標高傾度に沿ったオオバキスミレ 2 変種の葉形態の変異とすみ分けに関する考察．日本植物分類学会．2025 年．3 月．高知．

5　出版実績または予定

★Masuda, K., et al (2025) Phylogenetic origin of dioecious Callicarpa (Lamiaceae) species endemic to the Ogasawara Islands revealed by chloroplast and nuclear whole genome analyses. Molecular Phylogenetics and Evolution, 203, 108234.

システイン修飾変化がミトコンドリアタンパク質

複合体形成に及ぼす影響の検討

Affection of cysteine modifications on the construction of complex in mitochondria

○高山 浩昭、Hein Ko Oo、Cynthia Monserrat Galicia Medina、篁 俊成（金沢大学）

1 研究目的

酸化システインを biotin-PECA5-maleimide で還元システインを N-ethyl-maleimide でラベルする差次的アルキル化プロテオミクス技術を用いた redoxome 解析により、過栄養下でシステインの酸化還元修飾が変化する肝臓タンパク質システインおよび寒冷刺激でシステインの酸化還元修飾が変化する褐色脂肪組織タンパク質システインを網羅的に同定した。これらの標的システインの酸化還元修飾状態の変化がタンパク質の機能、特に複合体形成に及ぼす影響を検討する。

2 研究方法、計算方法

Resoxome 解析により同定したミトコンドリアタンパク質 X（いずれも仮称）について、標的システインの酸化還元状態が構造の変化や複合体形成に及ぼす影響を NAnoscale Molecular Dynamics program を用いた分子動力学シミュレーションにより推測した。ジスルフィド結合、pH、KCl 濃度、初期ウォーターボックス、および温度設定は、CHARMM-GUI（charmm-gui.org）のソリューションビルダーを用いて決定した。

3 研究成果

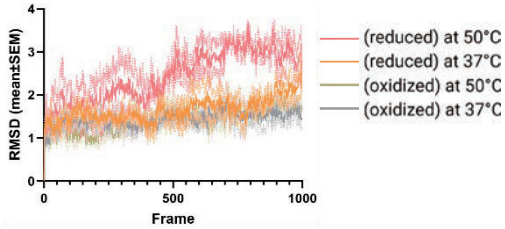


図. タンパク質 X の分子動態解

検討の結果、標的システインが還元されたミトコンドリアタンパク質 X は、活性化しているミトコンドリアの膜間スペース温度を反映した 50℃環境下において、RMSD 値が上昇した（図）。この結果は、還元状態にあるミトコンドリアタンパク質 X は複合体形成が不安定化しミトコンドリア機能が低下している可能性を示唆する。

4 発表実績または予定

(1) ★KU and MNUMS Joint Symposium 2024 (発表者：Hein Ko Oo, 2024.10.21, 金沢)

(2) ★第 6 回先進予防医学日独シンポジウム ((発表者：Hein Ko Oo, 2025.02.04, 千葉)

(3) ★38 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 ((発表者：Hein Ko Oo, 2025.03.28, 札幌)

5 出版実績または予定

なし

利用報告書

メダカをモデルとした脊椎動物の季節適応に関する研究

Study on seasonal adaptation of vertebrates using medaka as a model

○中山　友哉（名古屋大学大学院生命農学研究科）

1　研究目的

動物の繁殖活動や渡り、冬眠が毎年決まった季節に観察できるように、温帯に生息する動物は様々な生理機能や行動を季節によって変化させる。多くの動物は、複雑に変化する環境の中から季節によって変化する日の長さ（日長）や温度を正確に読み取り、その情報をもとに自身の生理機能や行動を制御している。また、約 1 年の内因性のリズムを刻む体内時計（概年時計と呼ばれている）を使って、季節の変化に適応していることも知られている。しかし、これらの動物の季節適応機構は分子レベルで完全に明らかとなっていない。そこで、本研究では洗練された季節応答を示すメダカ（*Oryzias latipes*）やクサフグ（*Takifugu alboplumbeus*）をモデルとして動物の季節適応機構を分子レベルで明らかにすることを目的とした。

2　研究方法、計算方法

これまで私たちは様々な環境条件のメダカやクサフグの RNA-seq データや ATAC-seq データ、ISO-seq データ、scMultiome データを取得してきた。そこで、本システムを利用することで、これらの大規模データを解析した。RNA-seq や ATAC-seq 解析に関しては cutadapt、bwa-mem2、bowtie2、samtools、picard、macs2、deeptools を使用した。scMultiome 解析については cellranger-arc を使用した。ISO-seq 解析に関しては、lima、isoseq3、minimap2、samtools、stringtie2 を使用した。

3　研究成果

3.1　scMultiome 解析

メダカやクサフグの視床下部・下垂体を用いた scMultiome データを取得したため、本システムを利用してリファレンスゲノムへのマッピングおよび遺伝子ごとのリードをカウントした。細胞ごとのトランスクリプトーム情報をもとにクラスタリングした結果、メダカとクサフグのいずれのデータにおいてもいくつかの細胞集団が存在することが明らかとなった。現在、それらの細胞集団の詳細な解析を行なっている。

3.2　ATAC-seq 解析

温度を変化させた際のメダカの肝臓を用いた ATAC-seq データを取得したため、本システムを利用してリファレンスゲノムへのマッピング、ピークコールを実施した。その結果、サンプルごとにオープンクロマチンとなっている領域をいくつか同定することができた。現在、これらのデータをもとに着目している遺伝子の発現制御に重要なシス制御配列の探索を行っている。

3.3　ISO-seq 解析

メダカの近縁種であるルソンメダカやハイナンメダカはメダカと比べて遺伝子情報の整備が遅れている。そこで、アイソフォームレベルで遺伝子の構造を同定することを目的として、ルソンメダカやハイナンメダ

カの RNA サンプルを用いて ISO-seq 解析を実施した。リファレンスゲノムへのマッピング後、遺伝子ごとのアイソフォームを同定した。その後、それらの情報をもとにルソンメダカとハイナンメダカの遺伝子モデルを構築した。

4　発表実績または予定

2024 年度は以下に示す内容で研究発表を行なった。

- Tomoya Nakayama. Transcriptome analysis of adaptation to seasonal temperature changes -Toward understanding the adaptation mechanisms of medaka to a wide range of temperatures-. NBRP Medaka International workshop 2024. Aichi. April, 2024.
- Tomoya Nakayama. Seasonal adaptation mechanisms of animals learning from a small fish, medaka. University of Tsukuba Hx/HBP 2024 Spring Initiation Seminar. April, 2024.
- 中山友哉. 動物の季節適応機構〜約 1 年のリズムを刻む概年時計の分子機構の解明に向けて〜. 日本動物学会 第 95 回長崎大会. 9 月, 2024.
- 中山友哉. メダカから探る動物の季節適応戦略の分子機構. 日本植物学会第 88 回大会. 9 月, 2024.
- 中山友哉. 温度適応能の季節変化を司る分子機構の解析. 2024 年度「先端ゲノム支援」拡大班会議. 12 月, 2024.

5　出版実績または予定

まとまり次第、論文として発表する予定である。

Evolution of Putative Effectors of Galling Aphids on Elm Tree

～ Draft Genome Sequences of Buchnera aphidicola from Three Aphid Species (Hemiptera: Aphididae: Eriosomatinae) Associated with Gall Formation on Elm Trees ～

○Xin Tong (RIKEN Center for Sustainable Resource Science)

---

1 Research Purpose and Content

Galling aphids in the subfamily Eriosomatinae induce complex galls on elm trees (Ulmus spp.). These galls function as specialized plant organs to house aphids and provide nutrients. The evolutionary mechanisms of this manipulation remain largely unknown. This study investigates Buchnera aphidicola genomes from three galling aphid species to understand symbiont contributions to gall formation. This is a subproject of broader research on aphid effector evolution.

---

2 Research and Computational Methods

Hologenomic sequencing combined Oxford Nanopore long reads and Illumina short reads. DNA from bacteriocytes was used for GridION Nanopore sequencing (NIBB) and Illumina HiSeq X Ten (Macrogen Japan). Assembly employed Minimap2, Miniasm, Racon, and Pilon polishing. Annotation used Prokka. PacBio HiFi data for aphids and elm trees are analyzed for chromosome-level assemblies. HISAT2, TransDecoder, BLASTp and custom pipelines support effector prediction.

---

3 Research Results

We obtained circular draft genomes of Buchnera aphidicola from three aphid species, consistent with previous data. Comparative genomics suggests lineage-specific adaptations related to gall induction. RCCS's computational resources were essential for hybrid assembly and annotation. PacBio-based aphid and host genome analyses are ongoing, with candidate genes for gall formation identified.

---

4 Publications

★Tong, X., Kobayashi, Y., Ikeda, M., Wen, H., Akimoto, S., Shigenobu, S. "Draft Genome Sequences of Buchnera aphidicola from Three Aphid Species (Hemiptera: Aphididae: Eriosomatinae) Associated with Gall Formation on Elm Trees." Microbiology Resource Announcements (in press).

---

5 Publication Records

★Tong, X., Kobayashi, Y., Ikeda, M., Wen, H., Akimoto, S., Shigenobu, S. "Draft Genome Sequences of Buchnera aphidicola..." Microbiology Resource Announcements (in press).

Acknowledgment in the paper:

"The computations were performed using Research Center for Computational Science, Okazaki, Japan (Project: 24-IMS-C279)."

矮化オオバコの適応進化ーエピジェネティックな変化による進化の検証

Molecular mechanism of dwarfism in *Plantago asiatica*

○石川直子、濱津幸大（東北大学）

1　研究目的

古典的な遺伝学においては、世代を超えた表現型の変化は主に DNA の塩基配列の変異によって引き起こされるとされ、これが生物進化の中心的な駆動力と考えられてきた。一方で近年、DNA メチル化をはじめとするエピジェネティックな変化が、親から子へと安定的に継承されることも明らかになりつつある。エピジェネティックな変化とは、発生過程や環境シグナルに応答してクロマチンが化学的に修飾され、特定の遺伝子発現が促進あるいは抑制される現象を指す。しかし、このようなエピジェネティックな表現型変化が自然選択を受けて適応進化に寄与しうるかについては、いまだ十分に解明されておらず、進化生態学の分野における重要な研究課題の一つとなっている。

本研究では、極端に高いシカの採食圧という選択圧の下で、各地で平行的に進化したオオバコ（*Plantago asiatica*）の矮化形態に着目し、当該形態の進化に DNA 配列変異だけでなく、エピジェネティックな変化が関与しているかどうかを検証することを目的とする。

2　研究方法、計算方法

オオバコの参照ゲノム配列の構築および遺伝子アノテーションの付加には、以下のソフトウェアを用いた：

・Flye assembler, Racon, minimap2, samtools, hypo（以上、ゲノムアセンブリとポリッシング）
・BUSCO, BRAKER2（遺伝子予測と評価）
・RepeatModeler, RepeatMasker（繰り返し配列の同定とマスキング）

3　研究成果

ナノポアシークエンス技術を用いてロングリードデータを取得し、通常型オオバコの核ゲノム（約 1.4 Gb）に対する参照配列の構築を進めた。また、極端に高い採食圧が加わっている奈良公園に生育する矮化型オオバコ 50 個体および、その周辺地域に分布する通常型 50 個体を採取し、Pool-seq 法を用いた次世代シーケンスおよびゲノムワイドなデータ解析を実施した。その結果、奈良公園内において選択が作用している可能性のある候補ゲノム領域を 4 箇所同定することに成功した。

4　発表実績または予定

★石川直子、高橋大樹、陶山佳久、阪口翔太（２０２４）奈良公園矮化オオバコの集団ゲノミクス，７２回日本生態学会大会

★濵津幸大、石川直子、髙橋大樹、陶山佳久（２０２４）土壌試料を対象とした植物環境 DNA 分析，７２回日本生態学会大会

5　出版実績または予定

★Kako Ohbayashi*, Naoko Ishikawa, Yuka Inoki, Nonoka Takehara, Takahide Kurosawa, Yoshikuni Hodoki Development and characterization of EST-SSR markers for the tetraploid halophyte, Atriplex patens (Litv.) Iljin.(Amaranthaeceae) （投稿中）

1) ★ Naoko Ishikawa, Shota Sakaguchi, Chikako Hasekura, Alexey Shipunov, Ayumi Matsuo, Yoshihisa Suyama, Hirokazu Tsukaya, Hiroshi Ikeda, Motomi Ito, Allotetraploid origin and putative ancient introgression in Plantago hakusanensis (Plantaginaceae), DOI: 10.1002/ece3.71144

2) Diego Tavares VASQUES, Daiki Takahashi, Naoko Ishikawa, Seikan Kurata, Satoshi Nanami, & Hiroshi Ikeda, Genome-wide analysis confirms the independent origin of the Japanese and Korean Adonis amurensis Regel & Radde (Ranunculaceae). Plant Systematics and Evolution, 311, 16.

3) Kako Ohbayashi, Naoko Ishikawa, Nonoka Takehara, Takahide Kurosawa, Yoshikuni Hodoki (2024) Development and characterization of expressed sequence tag–simple sequence repeat markers for the near-threatened halophyte Limonium tetragonum (Thunb.) A. A. Bullock (Plumbaginaceae), https://doi.org/10.1266/ggs.24-00093

4) Fukuda T, Ishikawa N, Chernyagina OA, Barkalov VY, Taran AA, Yakubov VV, Marchuk EA, Linnik EV, Tamaki I (2024) Phylogeography and chromosome number variation in Micranthes nelsoniana and related species (Saxifragaceae) in Northeast Asia. Botanical Journal of the Linnean Society, 205, 313–338.

新興・再興ウイルスの生態と病態に関する研究

Study on the viral ecology and pathogenesis

○田村　友和、森　健人（九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野）

1　研究目的、内容

本研究は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、デングウイルス（DENV）の 3 種の病原体に対し、それぞれの病態発現機構や抗原性の解析を行い、将来的なウイルス感染症対策に資する基盤情報を取得することを目的とした。特に、公共データベースを活用した配列情報の解析に加え、構造予測や AI モデルを活用したアプローチを組み合わせ、計算資源を集中的に投入した。

2　研究方法、計算方法

SARS-CoV-2 に関しては、GISAID より取得したゲノム配列をアラインメント後、AlphaFold による立体構造予測をおこない、その機能的意義を推定した。HBV に関しては、感染モデルを用いた RNA-seq/ATAC-seq 解析データを largemem ノードにて処理し、転写およびエピゲノムレベルでのウイルス感染応答を解析した。さらに、次世代シーケンサーを用いることで、ヒトゲノム上に HBV が挿入される箇所を解析した。DENV では、事前学習済み大規模言語モデルにアミノ酸配列を入力し、抗原性を予測する AI モデルを構築・ファインチューニングした。

3　研究成果

HBV に関する研究では、NEDD4-binding protein 1 が HBV RNA を分解し、複製を抑制するメカニズムを明らかにし、第 71 回日本ウイルス学会にて報告した。さらに、HBV のヒトゲノムへの挿入箇所を明らかにし、査読付き国際論文として現在投稿中である。また、DENV に関する研究では、の抗原性解析 AI モデルを構築し、The 12th SaSSOH Symposium にて発表した。発表および論文としての成果において、センターの計算資源が重要な役割を果たした。

4　発表実績または予定

★Kento Mori, Tomokazu Tamura, Rigel Suzuki, Saori Suzuki, Takasuke Fukuhara. Development of an AI model for predicting antigenic properties from dengue virus envelope protein. The 12th SaSSOH Symposium for One Health（2024 年 9 月）

★鈴木 紗織、小林 展大、鈴木 理滋、坂本 裕貴、齋藤 智哉、泉 琢磨、野田 暉翔、奥崎 大介、鐘江 裕美、林 佐奈衣、田中 靖人、松浦 善治、竹内 理、田村 友和、武冨 紹信、福原 崇介 NEDD4-binding protein 1 は HBV RNAs を分解することで HBV の複製を抑制する. 第 71 回日本ウイルス学会（2024 年 11 月）

5　出版実績または予定

★Saito T., Suzuki R., Rahman A., Mori Kento, et al. Involvement of Hepatitis B Core-related Antigen in Hepatitis B virus integration into genome of patients with prior Hepatitis B Virus infection.（投稿中）

オーソログ解析に立脚した比較ゲノム解析技術の開発と応用

Development and application of comparative genomics techniques based on orthology analysis

○内山郁夫、河合幹彦、姜震波(基礎生物学研究所)、
千葉啓和(ライフサイエンス統合データベースセンター)、大西真生(立命館大学)

1　研究目的

多様な生物のゲノム情報が蓄積してきたことにより、それらを比較することで生命現象の普遍的な特徴や進化的変化についてさまざまな知見を得ることが可能になりつつある。本研究は、我々がこれまでに開発してきたオーソログ解析技術や、それに基づいて数万件におよぶ微生物ゲノムを比較した比較ゲノムデータベース MBGD 等を用いて、比較ゲノム解析から新たな生物学的知見を得るための新しいアプローチの開発を目指した研究を行う。具体的に、以下の研究を行う。

1）ドメインレベルのオーソログ解析手法：MBGD の構築に用いているドメインレベルのオーソログ解析アルゴリズムを大規模データ解析に向けて改良するとともに、実データに適用した解析を行う。

2）近縁ゲノム比較解析への応用：系統群内で遺伝子の並び順が保存された構造を、群内全体で保存されたコアと、一部の株のみに保存されたアイランドに分けて整理し、これに基づいて遠縁種間で水平移動をした痕跡を系統的に探索する。

3）系統プロファイル解析手法の開発：KEGG モジュールデータベースをリファレンスとして、各オーソロググループ間の関連性を、系統プロファイル（生物種ごとのあるなしパターン）の類似性に基づいて評価し、関連する遺伝子群を機能モジュールとして抽出する方法を開発する。

4）比較トランスクリプトーム解析への応用：トランスクリプトーム解析から遺伝子の発現相関ネットワークを構築し、それを種間で比較することで遺伝子発現の観点で保存されたモジュールを抽出する方法を開発し、微生物のトランスクリプトームデータに適用する。

2　研究方法、計算方法

1）今年度は、MBGD のデータ更新を行うとともに、MBGD の構築環境を基生研サーバ(BIAS)から RCCS への移行を行うために必要となる修正について検討した。また、網羅的なオーソログドメイン分類の結果から、ドメイン融合を起こしたオーソロググループ同志を結合したドメイン融合ネットワークを構築し、その性質を解析した。

2）更新された MBGD の種レベルおよび属レベルのオーソログ分類結果を入力として、CoreAligner および FindIsland を用いてコアおよびアイランドの抽出を行い、それらをつなぐ全体のオーソログ解析の結果を参照して保存された遺伝子配置のデータを作成する。合わせて、各種の可動遺伝因子の検出を含めて、様々な遺伝子水平移動指標を計算し、それらを統合したデータベースを構築する。

3）MBGD のオーソロググループから作成した系統プロファイルを用いて、それらの間で正および負の相関を持つものを網羅的に抽出する。KEGG モジュールデータベースを参照して、系統プロファイルか

らKEGGモジュールを再構成するための基準やアルゴリズムを検討する。

4）NCBIのGEOやSRAデータベースから、大腸菌やサルモネラ菌などの近縁で多数のデータが利用可能である種のRNA-seqデータを網羅的に収集し、それらを用いて発現相関ネットワークを構築する。これらをオーソログ関係に基づいて重ねたパンネットワークを構築し、各ネットワークで相関遺伝子をクラスタリングした結果の比較から、保存されたモジュール（コアネットワーク）の抽出を試みる。

3　研究成果

1）MBGDのデータ更新を行った。ゲノム数は全バージョンからほぼ倍増して34,079ゲノムとなった。ユニークな種数、属数はそれぞれ6.316種、1,812属であり、それぞれでオーソロググループを構築し、ボトムアップに構築する方法で全体のオーソロググループを構築した。トップレベルのオーソロググループ数は1,433,670となった。本データベースはhttps://mbgd.nibb.ac.jpから公開している。

2）MBGDの階層的なオーソログデータを用いて、種内に6株以上のゲノムが決まっている515種についてコアおよびアイランドを抽出した。また、各ゲノムについてファージ、挿入配列、Integrative and Conjugative Element (ICE)などの可動性遺伝因子、およびk-mer頻度と相同性検索に基づく水平移動指標の計算をして、データベースを構築した。今後種間で並び順が保存された構造を検索し、水平移動指標と結びつけた解析を行う予定である。

3）KEGGモジュールのルールで「OR」の関係にあるオーソロググループ対を網羅的に収集し、一方をクエリとして他方を検索する際に有効な相補的系統プロファイルの構築方法について一定の成果を得た。今後同じ評価システムを使って近傍遺伝子の比較法についても検討する予定である。

4）パンネットワークの構築法として、相関ネットワークを直接重ねてエッジ毎に出現数を評価する従来法を改良して、データセット毎に相関遺伝子クラスターを作成し、頻出する遺伝子群を frequent itemset miningの手法で抽出し、ハイパーグラフとしてパンネットワークを表現する手法を開発した。このパンネットワークから定義されるモジュール構造が、オペロンやレギュロンなどの既知共発現遺伝子群とよりよく対応することを示した。今後、この手法を種間トランスクリプトーム比較に適用することを検討する予定である。

4　発表実績または予定

★内山郁夫、三原基広、西出浩世、千葉啓和、高柳正彦、河合幹彦、髙見英人　MBGD 2024: 微生物オーソログデータベースの遺伝子・ゲノム機能アノテーションに向けた拡張、ゲノム微生物学会年会、2025年3月17-19日

★Jiang, Z., Uchiyama, I., Integration of co-expression relationship across multiple datasets based on extended pan- & core network approaches, ゲノム微生物学会年会、2025年3月17-19日

5　出版実績または予定

★Uchiyama, I., Mihara, M., Nishide, H., Chiba, H., Takayanagi, M., Kawai, M., Takami, H., MBGD: Microbial Genome Database for Comparative Analysis Featuring Enhanced Functionality to Characterize Gene and Genome Functions Through Large-scale Orthology Analysis, J. Mol., Biol., 168957, 2025.

器官再生能力解明に向けたトランスクリプトーム解析および構造解析

Unraveling the mechanisms of tissue regeneration:Insights from transcriptomics and Structural Analysis

○奥村　晃成（基礎生物学研究所）

1　研究目的

有尾両生類（イモリなど）は高い器官再生能力を持ち、失った器官を完全に復元することができる。 これを理解することは発生生物学や再生医療の分野にとって重要である。本研究の目的はイベリアトゲイモリ（Pleurodeles waltl）を新規モデル生物として活用し、イベリアトゲイモリゲノムプロジェクトから得られた情報とこれまでに取得してきたイベリアトゲイモリとアフリカツメガエルの種々の RNAseq データの解析を通じて両生類の再生機構の解明に向けた理解を深めることである。四肢再生過程に形成される未分化間葉系幹細胞の特徴を持つ細胞集団である再生芽から取得した種々の RNAseq データから再生芽を特徴つける遺伝子やその発現タイミングを明らかにし、アフリカツメガエルと比較することで、イベリアトゲイモリ特有の遺伝子発現変化を特定する。また scRNAseq や Visium の結果からそれらの遺伝子が再生芽のどの位置、どの細胞で働いているかも明らかにする。

2　研究方法、計算方法

イベリアトゲイモリおよびアフリカツメガエルの再生芽における時空間的遺伝子発現を明らかにするために scRNAseq,Visium,Lasy-seq を用いてそれぞれ 1 細胞、空間、時系列の遺伝子発現データを取得した。

データ解析はそれぞれのプラットフォームで推奨されている下記のパイプラインを用いた。

scRNAseq：cellraner, Visium : spaceranger, Lasy-seq : STAR

3　研究成果

イベリアトゲイモリは２０Gb の巨大ゲノムを持ち、一般的な RNAseq 解析に 128G 以上のメモリが必要になる。計算機を使用することでこの問題を解決し、種々の RNAseq データから再生芽における遺伝子の発現量を定量できた。Visium を用いた空間遺伝子発現解析からは再生芽内に特徴的な遺伝子発現をする領域が見つかり、これを動物学会で報告した。

4　発表実績または予定

日本動物学会第 95 回長崎大会シンポジウム S13 動物学研究を変革する空間転写産物解析技術の最前線

★器官再生と時空間トランスクリプトミクス ○奥村晃成　鈴木賢一

5　出版実績または予定

なし

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和を繰り返す。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。申請者はこれまでに、原核生物のナトリウムチャネル変異体で観察された二価カチオンによる活性阻害を同定し、この阻害機構を分子動力学シミュレーションにおいて再現した。この再現は細胞外からのイオン流入に限られていたので、今回は細胞内からのイオン流入でも同様の阻害の再現を目指した。

2　研究方法、計算方法

研究対象は原核生物由来の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のみを切り出して計算に使用した。チャネル一分子を含み、脂質、水、イオンを含んだ状態で 約 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と活性阻害を再現していた。そこで、今回は+300mV の膜電位を発生させ、細胞内から細胞外へのイオン流が発生する条件での活性阻害の再現を目指した。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。

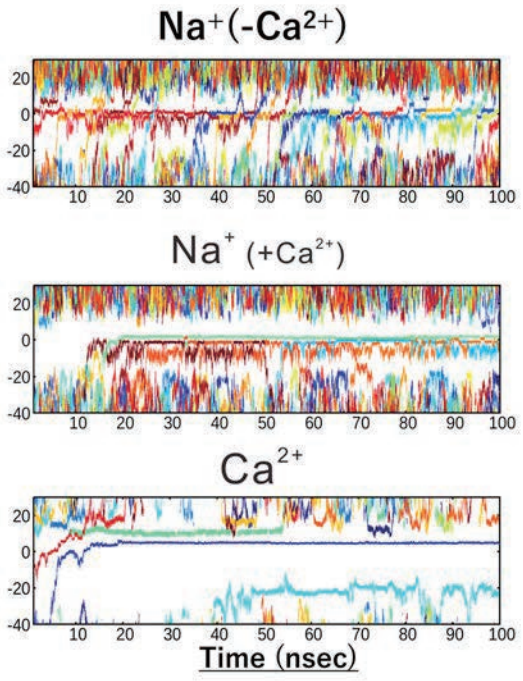


図１細胞内からのイオン流が Ca^{2+}によって阻害される様子

3　研究成果

従来の計算法では、Ca^{2+}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するため、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することで細胞外からのイオン流入と変異体における活性阻害を再現していた。そこで、+300mV の膜電位を発生させ、細胞内から細胞外へのイオン流が発生する条件でのイオンの動きを観察したところ、二価カチオンによる阻害を受けない野生型において、Ca^{2+}非存在下ではNa^{+}の透過が発生したが Ca^{2+}存在下では Ca^{2+}による電流阻害が発生し Na^{+}の流入が完全に阻害された。Ca^{2+}のリン脂質周辺への強い結合が見られたため、ECC 法の適用範囲をイオンだけでなくリン脂質とアミノ酸側鎖にまで拡張し再現を検討した。また、透過にかかわるアミノ酸残基の一つにグルタミン酸があり、カルボン酸のプロトン化の状態を検討した。イオンチャネルは四量体で機能しているため、プロトン化の状態に 6 通りあるためこれらについても検討した。

Glu177		300mV		Cablock ratio
Protonation		Na	Ca	P_{Ca}/P_{Na}
no	Na	11.78± 2.31		0.729
	NaCa	4.28 ± 1.97	2.16 ±0.92	0.504
one	Na	11.31± 3.40		0.401
	NaCa	2.28 ± 0.97	1.13 ±0.47	0.493
cis	Na	4.47 ± 0.50		1.601
	NaCa	3.47 ± 1.87	1.84 ±1.40	0.532
trans	Na	3.75 ± 1.19		1.008
	NaCa	2.03 ± 1.45	0.88 ±0.41	0.431
tri	Na	3.66 ± 3.04		0.359
	NaCa	0.94 ± 1.12	0.19 ±0.11	0.200
four	Na	2.38 ± 1.29		0.329
	NaCa	0.47 ± 0.39	0.16 ±0.20	0.333

表１：グルタミン酸のプロトン化状態に応じたイオン透過量の変化

この検討の結果、ECC をリン脂質とアミノ酸側鎖に適用した条件で、二か所のグルタミン酸残基がプロトン化されている状態において野生型での Na^{+}の透過が Ca^{2+}の有無にかかわらず生じた（表１）。今後はこの条件をもとに、阻害を受ける変異体では Ca^{2+}存在下で Na^{+}の流入阻害が生じるかを検討する。

4　発表実績または予定

原核生物由来ナトリウムチャネルで観察された 遅い不活性化における選択的フィルターと活性化ゲートの連携 入江克雅　第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会 合同大会 2025 年 3 月 18 日

Corporation of selective filter and activation gate in the C-type inactivation observed in prokaryotic sodium channels Katsumasa Irie　Biophysical Society Annual Meeting 2025 2025 年 2 月 16 日

細菌のカルシウムチャネルの探索で明らかになるイオンチャネルの進化

入江 克雅　第 77 回日本細菌学会関西支部会総会 2024 年 11 月 30 日

細菌由来の新規イオンチャネル群の同定と イオン選択機構の解明

真栄田有紀, 西谷(中村)友重, 入江克雅　第 77 回日本細菌学会関西支部会総会 2024 年 11 月 30 日

★イオンチャネルとイオンの相互作用に着目した結晶構造解析とその展開

入江 克雅　令和 6(2024)年度 日本結晶学会年会 および会員総会 2024 年 11 月 9 日　招待有り

祖先型チャネルを用いた カルシウムイオン選択機構の解析

真栄田有紀, 西谷(中村)友重, 入江克雅　令和 6 年度 生理学研究所 研究会 2024 年 9 月 2 日　招待有り

★The activity regulation by the selective filter residues in prokaryotic sodium channel

Katsumasa Irie　Ion Channel Modulation Symposium - Japan 2024 2024 年 5 月 31 日

5　出版実績または予定

★結晶構造と分子動力学計算によるイオンチャネルにおける二価カチオンの阻害機構の解析
YAKUGAKU ZASSHI 144(5) 521-526 2024 年 5 月 1 日

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てきた。新規クラスタ システムへのプログラムの実装と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、皮質下亜核および 皮質区画同定を継続した。2024 年度は、上記、定量的脳計測の継続と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 v7.4.1 (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 施設で新たに追加された 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、皮質厚など）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、今年度は特に脳室容積について解析を進め論文で報告した。

4　発表実績または予定

5　出版実績または予定

★ 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, Desrivières 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, Håberg 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, … Ching CRK, Westlye LT, Thompson PM, Bearden CE, Selmer KK, Alnæs D, Andreassen OA, Sønderby IE; ENIGMA- CNV Working Group. Beyond the Global Brain Differences: Intraindividual 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.

★ Yasuda Y, Ito S, Matsumoto J, Okada N, Onitsuka T, Ikeda M, Kushima I, Sumiyoshi C, Fukunaga M, Nemoto K, Miura K, Hashimoto N, Ohi K, Takahashi T, Sasabayashi D, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Takano H, Hasegawa N, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Kikuchi M, Kamishikiryo T, Itai E, Okubo Y, Tateno A, Nakamura M, Kubota M, Igarashi H, Hirano Y, Okada G, Miyata J, Numata S, Abe O, Yoshimura R, Nakagawa S, Yamasue H, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Proposal for a Novel Classification of Patients With Enlarged Ventricles and Cognitive Impairment Based on Data-Driven Analysis of Neuroimaging Results in Patients With Psychiatric Disorders. Neuropsychopharmacol Rep. 2025; 45:e70010. doi: 10.1002/npr2.70010.

巨大ボリューム電子顕微鏡画像の３次元再構築処理
3D reconstruction of large volume electron microscope images

○Nilton Liuji KAMIJI、宮崎隆明、窪田芳之（生理学研究所）、須賀三雄（理化学研究所）

1　研究目的

従来の数千倍のスピードで画像を自動取得できるハイスループット電子顕微鏡（電顕）により、脳神経回路の研究に革命が起きた。撮影の超高速化により、電顕の解像度で全ての神経細胞とシナプスを撮影・解析し、神経回路を網羅的に調べられることが実証されたためである。この技術革新は世界中から注目を集め、特に Nature は 2024 年と 2025 年にそれぞれショウジョウバエの脳のコネクトーム研究７報、および、マウス大脳皮質視覚野コネクトーム研究７報の論文からなる特集を掲載した。このような解析のための巨大ボリューム電顕画像を取得できるのは世界に数チームしかなく、日本では我々が唯一である。我々は 2022 年に超高速画像撮影システム（Blade）搭載透過型電顕（TEM）を導入し、マーモセット大脳皮質の 14,805,504 枚（423 TB）のタイル画像からなる高解像度 2.38 nm/pixel の巨大ボリューム電顕画像の取得に成功した。

しかし、脳神経回路の解析には、タイル状に撮影された大量の画像を２次元的につなぎあわせる stitching、つなぎあわせた画像の位置を３次元的に合わせる alignment、位置合わせをした画像スタックから AI を用いて神経細胞やシナプスを抽出するための自動セグメンテーションが必要である。そこで、本研究課題ではこのような巨大ボリューム電顕画像を解析するためのパイプラインを構築することを目的とする。巨大ボリューム電顕画像を取り扱うには、大型 CPU/GPU クラスターコンピューターによる計算が必要である。

このうち、2024 年度における計算科学研究センターを利用した課題では、取得した巨大ボリューム電顕画像の stitching および alignment の処理技術確立を目的とした。

2　研究方法、計算方法

大脳皮質の神経回路を同定するためにマーモセットの脳を固定したのちに、電顕観察用に脳組織ブロックを作成し、厚さ 50 nm の連続超薄切片を 1,008 枚作製・回収した。Blade-TEM で、各切片について約 2.38 nm/pix の解像度で 144 x 102 枚の画像(6,000 x 6,000 pixel/画像)をタイル状に取得した。すなわち、各切片で、14,688 枚、733,130 x 510,898 pixel, 494 GB の画像を取得した。巨大ボリューム電顕画像全体では、14,805,504 枚、423TB、画像サイズは 1.72 mm x1.19 mm x 50 μm であった。

この膨大な画像データの処理には、当初 AlignTK を用いた処理を試みた(https://mmbios.pitt.edu/aligntk-home)。AlignTK では、バネをメッシュ状に配置することにより stitching と alignment を行う。AlignTK と計算科学研究センターのクラスターコンピューターを用いることにより、巨大ボリューム電子顕微鏡電顕画像全体の stitching の処理に成功した。しかし、alignment の処理をうまく行うことができなかった。そこで、ハーバード大学の Jeff Lichtmann 研究室で開発された feabas (Finite Element Assisted Brain Assembly System; https://github.com/YuelongWu/feabas) を用いてこれらの処理を試みた。できるかぎり、部門に装備した CPU コンピューター（Xeon Platinum 4852Y @ 2GHz, 36 core x 2）を用いて、まず stitching, alignment などの画像処理に必要なパラメーターの最適値を求めたうえで、計算科学研究センターのクラスターコンピューター（AMD EPYC 7763 @ 2.45 GHz, 64 core x 2, 50 ノード)上で、1,008 枚の連続切片の画像処理を高速で実施した。

上述の巨大ボリューム電顕画像ファイルを、本研究部門のファイルサーバーから計算機センターのファイルサーバーに転送する際に、計算機センター職員の方に相談し、転送速度を上げる方法として提案していただいた５つの並列プロセスを使って転送し、約２週間で完了した。今後は、画像ファイルをダウンサイジング、複数のタイル画像を１つのファイルにまとめるなど、短時間で送れるよう技術的改善を行う。

3　研究成果

3.1　Stitching 処理

Feabas を用いた stitching 処理結果例を図 1 に示す。また、巨大ボリューム電顕画像を stitching するための処理時間を表 1 に示す。Stitching では、まず隣接切片間での同一点を求め（stitch match）、次に画像の位置合わせをするとともに歪を補正し（stitch optimize）、その後に合成画像を計算する（stitch render）各処理が必要である。ここで、1 node の計算機のみを用いた場合では、1 枚の切片を stitching するために、合計で平均 4.74 h 必要であった。ここから計算すると、1 node の計算機を用いた場合、1,008 枚で 4,778 h（約 200 日）を必要とし、実用的な計算時間ではない。これに対し、50 node の計算機を用いることにより計算時間が 1/50 になると仮定すると、1,008 枚の切片の stitching に必要な時間は 95.6 h に短縮されるはずである。実際には、50 node を同時にフルに使うことはまれであり、かつ、データへのアクセス集中によるオーバーヘッドもあったので 133.7 h 程度の時間が必要であったが、巨大ボリューム電顕画像処理を現実的な時間で計算できた。

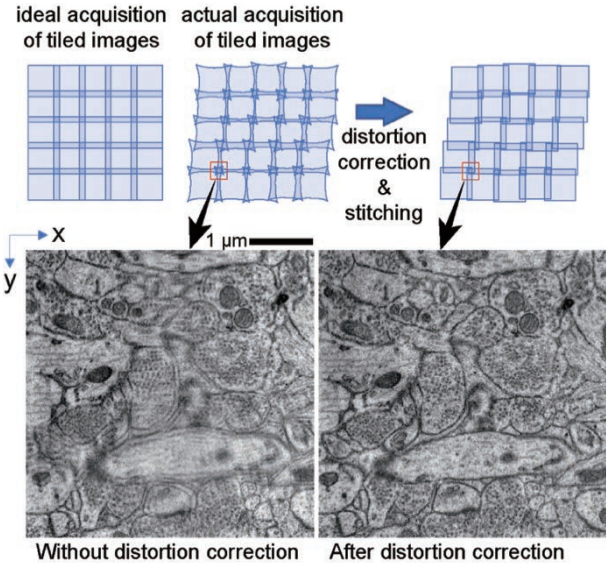


図 1.　電顕画像の stitching 処理。上部：stitching 処理の模式図。下部：処理結果例；左：歪み補正をしない場合、二重構造が見られる。右：feabas の非線形変換メッシュによる歪み補正結果。

表 1.　巨大ボリューム電顕画像の stitching 時間

処理名	切片1枚の処理時間 (h)（実測の平均値）	切片1,008枚の処理時間 (h)（計算値）	
	1 node	1 node	50 node
Stitch match	0.55	554	11.1
Stitch optimize	3.58	3609	72.2
Stitch render	0.61	615	12.3
合計	4.74	4778	95.6

3.2　Aligment 処理

Stitching を行った各切片について、始めに、サムネイル画像を生成し、大まかな位置合わせを実行する。その処理時間を表 2 に示す。大まかな位置合わせをするためには、stitching した画像のダウンサンプリング（Thumbnail downsample）とそれらの画像間の対応位置の計算（Thumbnail match）を行う。1 node では、切片 1 枚あたり合計約 0.15 h、1,008 枚では約 151 h 必要である。これに対し、50 node を用いることにより、計算時間を約 3 h までに短縮できる。

表 2.　巨大ボリューム電顕画像のサムネイル alignment の処理時間

処理名	切片1枚の処理時間 (h)（実測の平均値）	切片1008枚の処理時間 (h)（計算値）	
	1 node	1 node	50 node
Thumbnail downsample	0.083	83.7	1.67
Thumbnail match	0.067	67.5	1.35
合計	0.15	151.2	3.02

次に、大まかに位置合わせを行った結果を用い、高分解能画像を用いた alignment を行う。これに必要な時間を表 3 に示す。高分解能画像を用いた alignment では、近傍の切片間の対応点を求め（align match）、求めた対応点を 3 次元ボリューム全体として最適に位置合わせするとともに切片間の歪を補正し（align optimize）、optimize した対応点に基づいて実際の画像を計算する（align render）。Align match は 1 node で、切片 1 枚について平均 1.15 h であり、切片 1,008 枚では 1,159 h となる。Align optimize は、すべての切片について同時に計算するため、並列処理ができず、1,008 枚の切片について 34.24 h 必要である。Align render は、保存するファイルサイズの最適化のため、64 枚の連続切片を一つのブロックにし、17 個のブロックを処理した。一つのブロックの処理には平均 24.24 h 必要であった。1 ノードの計算機を用いた場合、1,008 枚で 1,605.52 h 必要となる。これに対し、align match に 50 ノードの計算機を用い、align render に 17 ノードの計算機を用い

た場合、81.66 h に短縮できる。

実際の計算時間は、50 node を同時にフルに使うことはまれであり、かつ、ストレージへのアクセス集中のオーバーヘッドから、計算値より長くなる。しかし、計算科学研究センターのクラスターコンピューターを用いることで、現実的な時間で巨大ボリューム電顕画像を alignment できた。その処理結果の一部を図２に示す。

表 3.　巨大ボリューム電顕画像 alignment の処理時間

処理名	切片1枚の処理時間 (h) （ 実測の平均値）	切片1008枚の処理時間 (h) （計算値）	
	1 node	1 node	50 node
Align match	1.15	1159.2	23.18
Align optimize	NA	34.24	34.24
Align render	24.24*	412.08	24.24*
合計	NA	1605.52	81.66

* 1 ブロック (64 枚)の計算時間。ブロック内は並列計算ができない。

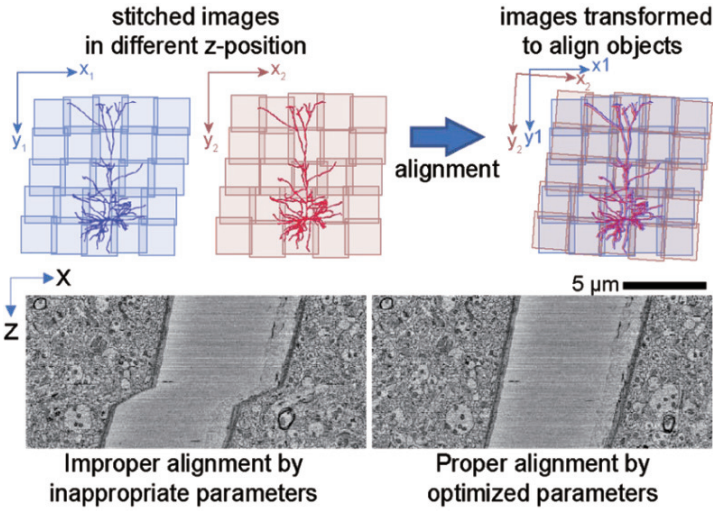


図 2.　電顕画像の alignment 処理。上部：alignment 処理の模式図。下部：処理結果の XZ 平面。真っ直ぐ伸びた血管に着目；左：不適切なパラメータでは血管が不自然に折り曲がる。右：パラメータを最適化することにより整った図が得られた。

計算科学研究センターのクラスターコンピューターを用いることで、巨大ボリューム電顕画像の stitching と alignment を実施した。その電顕データセットをもとに、現在、手作業で神経細胞のセグメンテーションとシナプス結合解析を実施しており、大脳皮質の神経回路の実態を徐々ではあるが把握しつつある。その結果を盛り込んだ学会発表（窪田によるシンポジウム発表や、研究員によるポスター発表など）は注目を集めており、シンポジウム招待講演や国内外から共同研究の打診が数多くきた。ハンガリーHun-Ren 自然科学研究所からのヒトの手術摘出脳の提供や、ドイツ Heidelberg 大学、フランスパリ大学、米国 West Virginia 大学、カナダ Dalhousie 大学、McGill 大学との脳のコネクトームに関する共同研究などである。また、窪田に高 IF 雑誌(Nature, Science 他)からの査読依頼が急増しており、本技術への注目度を計り知ることができる。

2024 年に Nature はショウジョウバエ全脳に関する巨大ボリューム電顕画像の解析結果を特集として発表したが、そのオリジナルの画像データは 2018 年に Cell に掲載されている。また、情報によると、その電顕画像の撮影プロジェクトはその 7-8 年ほど前に始まっている。巨大ボリューム電顕画像の解析には、このように 10 年超の時間が掛かる。本研究で取得したデータもまだ論文として発表できていないが、解析に大変な労力を要することをご理解いただければ幸いである。今回の stitching と alignment 画像処理の実現は、論文発表に向けた大きなステップのひとつである。できるだけ早い段階で、論文発表をしたい。

2025 年度は、ヒトとサルの大脳皮質について、巨大ボリューム電顕画像を取得する予定である。計算に関するノウハウを蓄積できたので、今後は、stitching と alignment に必要な計算機の負荷を減らす予定である。

また、2025 年度は解析全体を効率化するために、AI を用いた自動セグメンテーション技術開発にも取り組む。現在部門に設置した H-100 、1 枚の GPU サーバーで技術開発を行っているが、巨大ボリューム電顕画像全体の解析のためには、GPU クラスターを用いた画像解析が必須になる。その実現により、脳神経回路の網羅的解析が期待される。集まってきた貴重な試料を網羅的に解析できるようになれば、脳の動作メカニズム解明の理解が大幅に進むと期待される。その結果は、人の心の病の原因解明や治療方法の確立、および、人工知能の高度化などにつながっていくだろう。以上、計算科学研究センターのリソースを有効に利用し、成果をあげ、本研究部門と計算科学研究センター両方の成果として発表する。

4　発表実績または予定

【国際学会】

1) ★2024.6.18, Kubota Y, EM analysis of cortical microcircuits, Max Planck/HHMI Connectomics Conference Berlin 2024, シンポジウム発表、ベルリン、ドイツ
2) ★2024.6.24, Kubota Y, Functional Organization of Neuronal Microcircuits in the Cerebral Cortex, VIPAttract Progress Meetin, シンポジウム発表、ウイーン、オーストリア
3) 2024.6.26, M. Youssef, J. Sohn, E. Toth, C.K Salmon, Y. Kawaguchi, Y. Kubota, Spine synapses newly formed during motor learning accompany more distant perisynaptic astrocytic processes compared to stable synapses in mouse primary motor cortex, FENS Forum、ポスター発表、ウイーン、オーストリア
4) 2024.10.5, Sozuer CS, Pandey V, Kubota Y, Semba K, Modeling the impacts of sleep history dependent structural plasticity of astrocytic processes on glutamatergic transmission at synapses to lateral hypothalamic orexin neurons, Neuroscience 2024、ポスター発表、シカゴ、米国
5) ★2024.10.6, Kubota Y, Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning, Neuroscience 2024 (sfn), シンポジウム、シカゴ、米国
6) 2024.10.7, Agmon A, Miyazaki T, Egawa N, Eto T, Kubota Y, Myelination and branching patterns of thalamocortical axons in layer 4 of mouse barrel cortex, Neuroscience 2024、ポスター発表、シカゴ、米国
7) 2024.10.7, Semba K, Burns J, Briggs C, Golovin T, Hatada S, Deurveilher S, Kubota Y, Astrocytic processes wrap orexin and non-orexin neurons in the lateral hypothalamus: Ultrastructural analysis and implications for the tripartite synapse, Neuroscience 2024、ポスター発表、シカゴ、米国
8) ★2025.1.27, Kubota Y, Neural microcircuits in cortex analyzed with light and electron microscopy, 'Inhibitory neurons: shaping the cortical code' (IN-CODE), workshop、シンポジウム発表、フライブルグ, ドイツ
9) ★2025.3.27, Kubota Y, Microcircuits in the marmoset prefrontal cortex analyzed with large volume electron microscopy, ドイツ神経科学大会: NWG2025, シンポジウム発表、ゲッチンゲン, ドイツ

【国内学会】

10) ★2024.7.24, Kamiji NL, Miyazaki T, Toth E, Kawaguchi Y, Kubota Y, Large volume electron microscopy using a high throughput imaging system: Application for the analysis of microcircuits in the marmoset prefrontal cortex, 第 47 回日本神経科学大会、ポスター発表、福岡
11) 2024.7.24, Sozuer CS, Pandey V, Kubota Y, Semba K, Modeling the impacts of sleep history dependent structural plasticity of astrocytic processes on glutamatergic transmission at synapses to lateral hypothalamic orexin neurons, 第 47 回日本神経科学大会、ポスター発表、福岡
12) ★2024.7.25, Kubota Y, EM analysis of cortical microcircuits using ATUM-SEM and ATUM-Blade-TEM, 第 47 回日本神経科学大会、シンポジウム発表、福岡
13) 2024.7.25, Semba K, Burns J, Briggs C, Golovin T, Hatada S, Deurveilher S, Kubota, Astrocytic processes wrap orexin and non-orexin neurons in the lateral hypothalamus: Ultrastructural analysis and implications for the tripartite synapse, 第 47 回日本神経科学大会、ポスター発表、福岡
14) 2024.7.25, M. Youssef, J. Sohn, E. Toth, Y. Kawaguchi, Y. Kubota, Spine synapses newly formed during motor learning accompany more distant perisynaptic astrocytic processes compared to stable synapses in mouse primary motor cortex, 第 47 回日本神経科学大会、ポスター発表、福岡
15) ★2024.7.25, 宮崎 隆明、カミジ ニュートン、須賀 三雄、渡我部 昭哉、川口 泰雄、窪田 芳之、ハイスループット透過型電子顕微鏡を用いた大容量電顕撮影とマーモセット前頭 前野における皮質間神経回路の解析への応用、第 47 回日本神経科学大会、ポスター発表、福岡
16) ★2024.11.2, 上地龍治、須賀三雄、宮崎隆明、渡我部昭哉、窪田芳之、Blade-TEM で撮影した大容量電顕画像データの画像処理、日本顕微鏡学会シンポジウム、ポスター発表、札幌

5　出版実績または予定

17) Lahaie SC, Fok AHK, Nicholls JM, Lee H, Syed TA, Chierzi1 S, Schober AI, Wong TYM, Royston R Jr, Siddiqi K, Hatada S, Egawa N, Kubota Y, and Murai KK. (2025) Characterization of Astrocytic Primary Cilia in the Adult Mouse Cortex and Hippocampus, ***iScience***, in press
18) Kubota Y, Miyazaki T, Kamiji NL, Honda T, Murate M and Suga M. (2025) A wide variety of techniques for large volume electron microscopy. ***Microscopy***, in press (Review)
19) Kubota Y, Miyazaki T, Takeno M. (2024), Large-Volume Electron Microscopy, in ***New Aspects in Analyzing the Synaptic Organization of the Brain***, Eds: Joachim HR Luebke Astrid Rollenhagen, Springer New York U.S.A. pp81-103 ISBN 978- 1-0716-4018-0 (Book Chapter)

2. 2024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、2024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）
va6	全原子分子動力学シミュレーションによるPVAハイドロゲルの分子レベル解析	松林伸幸（5）	阪大 基礎工学研究科	6,506,024 ／ 6,500,000	(590)
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（23）	関西大 化学生命工学	20,037,623 ／ 20,000,000	(594)
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（8）	阪大 基礎工学研究科	7,268,447 ／ 7,200,000	(598)
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	3,002,756 ／ 3,000,000	(602)

全原子分子動力学シミュレーションによる

PVA ハイドロゲルの分子レベル解析

Molecular-level analysis of PVA hydrogels using all-atom molecular dynamics simulation

○松林　伸幸、山田　一雄、丸山 豊、Stefan Hervø Hansen、Tuan Minh Do（大阪大学）

1　研究目的

ハイドロゲルは、化学的あるいは物理的に架橋された 3 次元の網目構造をもつ高分子が水によって膨潤した物質である。ゲルのネットワーク構造は、安定性や保水性、吸水性などの特徴的な性質を生み出す。そのため、特性のひとつである吸水性を活かして、紙おむつや生理用品、ソフトコンタクトレンズなどに利用されている。ゲル中の網目構造は、水素結合などの非共有結合に起因する物理架橋または共有結合による化学架橋によって構成され、液体と固体の中間に位置する物質形態をとっている。そこで、ハイドロゲルの構造や物性のミクロ解析には、分子動力学（MD）シミュレーションが有効である。高分子と水分子の水素結合のような分子レベルの相互作用が強い影響を与えることを鑑みると、全原子モデルを用いた解析が望まれる。本研究では poly vinyl alcohol（PVA）のハイドロゲルを対象とした。PVA は、繊維産業、化粧品産業、製紙産業など様々な分野で実用化されている。PVA は毒性が低く生体適合性が高いため、多くの利点があることが広く知られている。この理由から、PVA ハイドロゲルは、高吸水性、高強度、そして生体への適合性が良いという性質を持ち、人工血管や人工関節などとして生物医学分野で広く使用されている。本研究では、全原子モデルを用いた MD シミュレーションによって、PVA ハイドロゲルの膨潤挙動およびその中における水分子の安定性と拡散性を解析した。

2　研究方法、計算方法

重合度 200 のアイソタクチック PVA を用いて、実験における凍結融解法に準じた手法で乾燥ゲルをモデリングした。アイソタクチック PVA とは OH 基の向きが一方向でかつ規則正しい構造をしているものを指し、実験でよく使われている。図 1 に PVA の化学構造を示す。乾燥ゲルを生成した後、空隙に水分子を挿入し 300 K, 1 bar で本計算を行った。PVA の力場には GAFF、水は TIP3P とした。ハイドロゲル中の水の個数は、本研究における変数である。MD 計算は GROMACS で行い、ゲルへの水の導入を溶媒和として取り扱った。この取り扱いでは、導入される水分子を溶質、導入前に系に存在した PVA と水分子を合わせて混合溶媒とみなし、導入に伴う自由エネルギー変化を溶媒和自由エネルギーとした。溶媒和自由エネルギーは、真空からの水分子の移行に伴う自由エネルギー変化であり、その計算には ERmod を用いた。ERmod は、エネルギー表示法に基づいて溶媒和自由エネルギーを計算するソフトウェアであり、低分子からなる溶媒のみならずポリマーにも適用可能である。本研究で取り扱うハイドロゲルは、ポリマーと水の混合溶媒とみなしている。

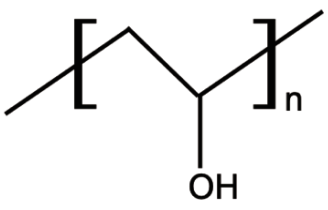


図 1. PVA の化学構造

3　研究成果

図 2 に PVA ハイドロゲルの膨潤度を示す。横軸は、ゲルに加えた水の量を体積モル濃度で表現している。ハイドロゲルの物性を制御する変数の 1 つである。縦軸では、それぞれの水の濃度における全系の体積を、水のほぼ入っていない乾燥状態のゲルの体積 V_0 で割った値を取り、これを膨潤度とした。約 30 M 辺りから 2 から 20 まで大きく膨潤していることが分かる。水の濃度が小さいときには、水分子はゲル中に元から存在した空隙に入るため膨潤度は大きくないが、ある濃度を超えると、水の導入に伴って系全体の体積が増大する。ただし、体積が増大しても PVA の網目構造は保たれていることは確認された。

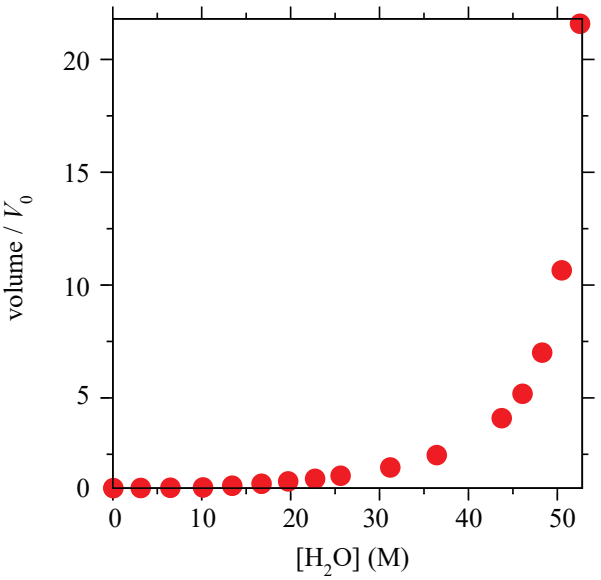


図 2. PVA ハイドロゲルの膨潤度

図 3 は、ハイドロゲルの水分子の拡散係数を示す。グラフの右上には、純水中での値を参照値として青色で示している。10 M 以下の濃度では、水の拡散係数 D は純水中に比べて 2 桁小さい。ゲル中の制限空間内では運動が抑制されていることが分かる。約 30 M を越えて膨潤が顕著になる濃度領域では、液体中での通常の値の領域に入る。大きく膨潤した濃度条件では、水は液体相当の運動性を持つことが分かる。図 2 と比べると、図 3 では水濃度の全領域にわたって物性値が変化することが見てとれる。低濃度領域では、水はゲル中に元からあった空隙に入るために膨潤度は小さいが、水の導入に伴って運動の制限は解ける。構造に比べるとダイナミクスは、水濃度の影響を強く受けることを示している。

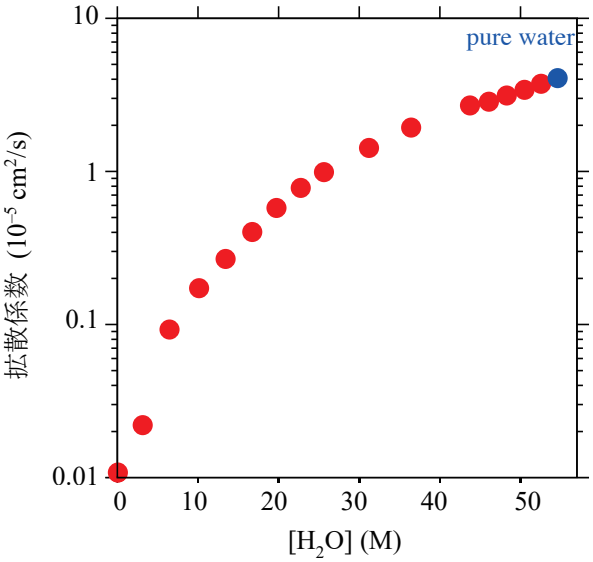


図 3. PVA ハイドロゲル中の水の拡散係数

さらに、ハイドロゲルの力学応答に関わるダイナミクスを調べるために、緩和弾性率を計算した。緩和弾性率には遅い成分の存在が見出され、~10 ns 程度の時間スケールでは緩和しない。そこで、緩和弾性率を時間積分することで粘度の下限値を見積もったところ、水が数十 M 含まれている条件でもオリーブオイル以上の値となることが分かった。約 30 M を越えると、水分子は局所的には通常の液体の拡散性を示すが、ゲル全体として見ると粘性の計算は発散する固体的な挙動となっている。水の導入によって、緩和弾性率に対する水からの寄与は早く緩和することになるが、PVA からの寄与は遅い。水の濃度が高くなるにつれて全体としての緩和弾性率の緩和は早くなるが、これは

水からの寄与の挙動を表しており、PVA からの寄与は水の濃度に関わらず緩和は遅く、固体的な振る舞いとして粘性計算における発散挙動をもたらすことが見出された。

図 4 に、溶媒和自由エネルギーを水濃度の関数としてプロットする。バルクの純水中での値も参照のためにグラフ右下の部分に示してある。計算で用いたエネルギー表示法では、溶媒和自由エネルギーのトータルの値のみならず、溶媒種として扱った PVA と水の寄与も算出することができる。予想される通り、水濃度の増加に伴って PVA の寄与が減少し水の寄与が増大する。溶媒和自由エネルギーのトータルの値は、水濃度が 10 M を越えた辺りから純水中に近い値になる。膨潤領域では、ハイドロゲルに含まれる水は純水中に存在するとき並みの安定度であることを示しており、PVA が OH 基をもつ親水的なポリマーであることを反映している。そこで、親水的な効果を調べるため、導入された水分子と PVA および周囲の水分子との間の平均の相互作用エネルギーを調べた。この相互作用エネルギー値は溶媒和自由エネルギーの部分項であるが、水濃度への依存性に対して支配的な寄与をすることが見出され、さらに、水素結合数とも相関した。図 4 では、水からの溶媒和自由エネルギーへの寄与は、水濃度の増加とともに急速に変化している。そして、動径分布関数を見たところ、網目構造を形成する PVA の中で水同士の凝集傾向が見られた。PVA 高分子鎖が構成する網目構造の中では、水同士の相互作用（水素結合）の方が PVA 相手よりも強く働く。このために、溶媒和自由エネエルギーへの水の寄与は図 4 に見るように水濃度に対して非線形になることが分かった。

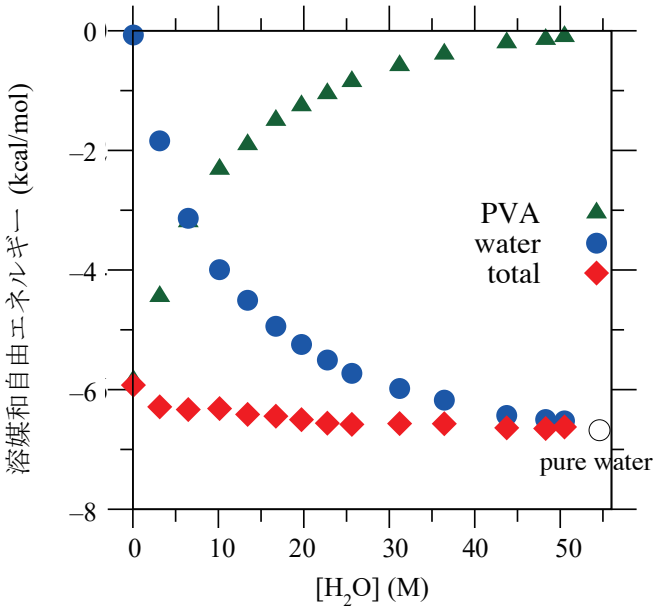


図 4. 水分子の溶媒和自由エネルギー

4　発表実績または予定

Tuan Minh Do, Dominik Horinek, and Nobuyuki Matubayasi, All-Atom Energetics of Cosolvent Effects on Peptide Aggregation, 第 26 回理論化学討論会, つくば, 2024 年 5 月

★ 山田 一雄、松林 伸幸, 人工ポリペプチド水溶解度の全原子モデル自由エネルギー計算, データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクト事業　バイオ・高分子ビッグデータ駆動による完全循環型バイオアダプティブ材料の創出　2024 年度第 1 回 マテリアル DX 若手研究者ワークショップ, 山形, 2024 年 7 月

★ 松林 伸幸, ポリマー系における溶解と相溶性の全原子解析, 第 73 回高分子討論会, 新潟, 2024 年 9 月

金 鋼、四方 志、菊辻 卓真、八十島 亘宏、松林 伸幸, 分子シミュレーションによる機能性高分子近傍にある水分子の水素結合状態の解明, 第 73 回高分子討論会, 新潟, 2024 年 9 月

橋本 貴欣、四方 志、金 鋼、松林 伸幸, 含水した親水性高分子系での水分子に関する分子動力学解析, 第 73 回高分子討論会, 新潟, 2024 年 9 月

★ Nobuyuki Matubayasi, Tuan Minh Do, and Dominik Horinek, All-Atom Energetics of Cosolvent Effects on Peptide Aggregation, 第 46 回溶液化学シンポジウム, 千葉, 2024 年 10 月

Nobuyuki Matubayasi, All-Atom Analysis of Crystal Growth and Its Modulation By MD Simulation and Free-Energy Calculation, 2024 AIChE Annual Meeting, San Diego, 2024 年 10 月

★ 山田 一雄、松林 伸幸, 4 残基ポリペプチドの水溶解度, データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクト事業　バイオ・高分子ビッグデータ駆動による完全循環型バイオアダプティブ材料の創出　2024 年度第 2 回 マテリアル DX 若手研究者ワークショップ, 和光, 2024 年 12 月

矢ケ崎 琢磨、松林 伸幸, 全原子ならびに粗視化シミュレーションによる親水高分子ブラシの防汚性の研究, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 姫路, 2024 年 12 月

★ 丸山 豊、松林 伸幸, GPU によるエネルギー表示法プログラム ERmod の高速化, 第 38 回分子シミュレーション討論会, 姫路, 2024 年 12 月

★ 松林 伸幸, 全原子モデルを用いたポリマー相溶性の自由エネルギー解析, 第 12 回ソフトマター研究会, 大阪, 2024 年 12 月

★ Nobuyuki Matubayasi, Solvent-composition dependence of equilibria in solution: linear and nonlinear regimes, Sugadaira Winter Workshop 2025 on “The role of fluctuations and dynamics in bio and soft matter”, 長野, 2025 年 1 月

★ Stefan Hervø-Hansen, Kazuya Okita, Kento Kasahara, Jakub Polák, Zuzana Součková, Daniel Ondo, Jan Heyda, and Nobuyuki Matubayasi, Comprehensive Analysis of Polyethylene Glycol Solvation: Structural Insights, a Novel BAR-Based Framework, and Kirkwood-Buff Theory, 凝縮系の理論化学 2025, 沖縄, 2025 年 12 月

5　出版実績または予定

Takuma Yagasaki and Nobuyuki Matubayasi, High Antifouling Performance of Weakly Hydrophilic Polymer Brushes: A Molecular Dynamics Study, *Langmuir*, **40**, 15046-15058 (2024).

Kazuya Okita, Yusei Maruyama, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi, Flexible framework of computing binding free energy using the energy representation theory of solution, *J. Chem. Phys.*, **162**, 034103 (12 pages) (2025).

★ 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, *J. Chem. Theory Comput.*, **21**, 1064-1077 (2025).

★ Tuan Minh Do, Nobuyuki Matubayasi, and Dominik Horinek, Development of a force field for ATP – how charge scaling controls self-association, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **27**, 6325-6333 (2025).

Kazuya Okita, Yusei Maruyama, Kento Kasahara, and Nobuyuki Matubayasi, Flexible framework of computing binding free energy using the energy representation theory of solution, *J. Chem. Phys.*, **162**, 034103 (12 pages) (2025).

Yutaka Maruayma, Hidekazu Kojima, and Nobuyuki, Matubayasi, ERmod-OpenACC: GPU Acceleration of Solvation Free Energy Calculation with Energy-Representation Theory, *J. Compute. Chem.*, 予定

★ Hidekazu Kojima, Kenshin Mukae, Takuma Yagasaki, and Nobuyuki, Matubayasi, Dissolution and Diffusion of Small Molecules in the Amorphous and Crystalline States of Polymers Studied with All-Atom Molecular Dynamics Simulation, 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

○藤本　和士（関西大学）永井　哲郎（福岡大学）、湯　之也（分子科学研究所）、島崎智実（横浜市大）

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計算技術の開発により、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　研究成果

触媒層モデル構造の作成とその解析

昨年度は、電荷の中性条件の CNovel® カーボン担体と Nafion® 層の界面を含む 1 億原子モデルを構築し、分子動力学シミュレーションを用いた解析を通じて、Nafion® 層中のヒドロニウムイオンがカーボン内部へ拡散しにくいことを明らかにした。本年度は、白金触媒が存在するカーボン内部へのヒドロニウムイオンの輸送を評価するため、界面処理によって生成される官能基の種類を変化させることで、酸性および塩基性環境におけるヒドロニウムイオンの挙動を調査した。既存モデルの官能基量を調整し、水浸 pH が酸性・中性・塩基性の各条件となるように処理されたカーボン担体モデルを構築した。それぞれの条件のモデルに対して、ヒドロニウムイオンをプローブ粒子として、界面からカーボン内部へと逐次的に移動させ、その際にイオンが感じるポテンシャルエネルギーを解析することで、イオンに作用する電場を見積もった。図 1 に示すように、界面に酸性基（RCOOH）が塩基性基（RNH_2）より多く存在する酸性の pH 条件では、ヒドロニウムイオンが負の電場を受けてカーボン内部へ進入しやすくなる傾向が確認された。この結果をもって、特許出願を行なった。

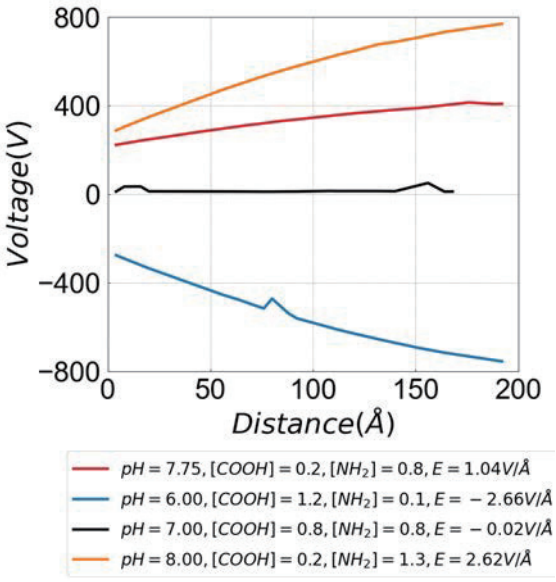


図 1．酸性、中性及び塩基性の水浸 pH の条件でヒドロニウムイオンが感じる電位及びそれに対応する電場。

プロトン移動の階層的ダイナミクス

本研究では、GROMACS を用いて Nafion®中のシミュレーションを行った。含水率 λ = 6, 10, 14 を対象に計算を行った。Nafion®の力場には、馬淵らが改良した DREIDING force[1]、水分子の力場には F3C を用いた。*NVT* アンサンブルで 300 ns の計算を行った。系をメッシュ幅約 0.05 nm の三次元のメッシュに区切り、メッシュ中の H_3O^+の存在確率から各メッシュの自由エネルギーを各含水率別で算出した。得られた H_3O^+の自由エネルギーマップから、各含水率での H_3O^+の伝導パスを探索する解析を行った。また Nafion®内に存在する SO_3^-と H_3O^+の動径分布関数から平均力ポテンシャル(PMF)の計算を行い、相互作用によるエネルギー障壁の解析も行った。さらに、伝導パス内に存在する H_3O^+の動的性質として、平均二乗変位(MSD)について解析を行った。

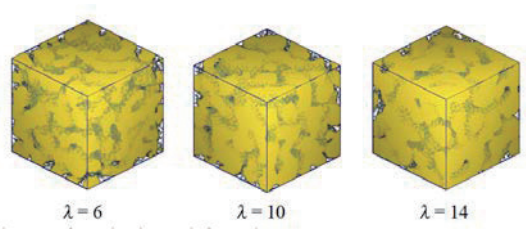


図 2. 各含水率の伝導パスの構造(黄色)。

各含水率における 高解像度 H_3O^+の自由エネルギー計算に成功した。Nafion®と水の界面付近は、30 kJ/mol と自由エネルギーが高いことがわかった。しかし、一部の界面付近には安定点が見られる。この領域では SO3-が存在しているため、バルク水中に比べ 10 kJ/mol 程度安定であることがわかった。さらに、H_3O^+の自由エネルギーマップから H3O+の伝導パスを探索した。図 2 に各含水率の伝導パスの構造(黄色)を示す。図より、全含水率で H3O+の伝導パスは、Nafion®以外の構造で連通していることがわかった。さらに、H_3O^+の伝導パスが細く、かつ付近に SO_3^-が存在する構造では、H_3O^+の自由エネルギーが大幅に低くなることが判明し、H_3O^+がトラップされる領域が存在することがわかった。次に H_3O^+の動的性質として MSD 計算を行った。電解質中における H_3O^+のビークル機構の拡散機構は複数存在し、数 10 ns のオーダーで拡散機構が変化していることがわかった. 詳細に拡散挙動を調べたところ、構造に起因した 3 つのダイナミクスが存在することがわかった。

参考文献

[1] T. Mabuchi, T. Tokumasu, Effect of bound state of water on hydronium ion mobility in hydrated Nafion using molecular dynamics simulations. J. Chem. Phys. 141 (2014).

粗視化ダイナミクスのための理論開発と実施

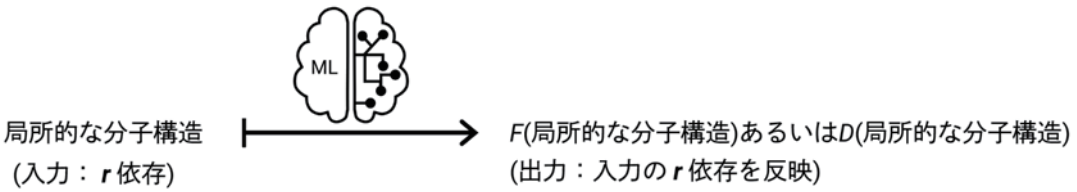


図 3. 自由エネルギー地形$F(\boldsymbol{r})$と位置に依存した拡散係数$D(\boldsymbol{r})$を求める機械学習モデルの模式図。

粗視化ダイナミクスのために必要な自由エネルギー地形 $F(\boldsymbol{r})$と位置に依存した拡散係数 $D(\boldsymbol{r})$を効率的に行

う手法として、機械学習モデルの構築方法を検討し、機械学習モデルの精度を検証した。具体的には、位置 $\boldsymbol{r}$ 近傍の分子構造を記述子とし、SOAP カーネルを用いたサーポートベクターマシンにより、局所的な分子構造に応じた自由エネルギー地形や拡散係数の値を予測する。結果、分子動力学計算による直接計算と機械学習モデルによる予測値はよく相関し、機械学習モデルによるアプローチが有効であることを示した。

プロトンの量子効果を含む第一原理計算

プロトンの移動のメカニズムは大きく 2 つに分けられる。1 つは拡散によって移動するビーグル機構であり、もう 1 つは水素ネットワークの組み換えとホッピングが起こりながらプロトンが移動するグロータス機構である。プロトン・ホッピングは化学反応の一種であるため、グロータス機構を詳細に調べるためには第一原理計算に基づく量子化学的な取り扱いが必要となる。ただし、第一原理計算もしくは量子化学計算のみを用いて燃料電池材料全てを扱うことは、コンピュータの性能が向上した今日でも難しい。そこで、本研究プロジェクトでは QM/MM 法を用いる。開発を行った QM/MM プログラムでは、MM 部分には「MDYLAS」を採用することにより、富岳においても高効率に分子動力学(MD)シミュレーションを実施可能とした。また、QM 部分では、Multi Component Density Functional Theory (MC_DFT)法を用い、プロトンの量子性を考慮出来るようにした。核の量子性を考慮することにより、そうでない場合(ボルン・オッペンハイマー近似による通常の量子化学計算を使用)と比較して、プロトンが酸素原子間に位置する Zundel 構造をより多くとる。核の量子性はプロトン移動の反応障壁を低下させる効果があり、プロトンは Zundel 構造をより取り易くなったためと考えられる。今後は、燃料電池炭素材料を反映したモデルを構築することにより、材料中でのプロトン移動の振る舞いを詳細に解析していく予定である。また、その場合にプロトン（核）の量子性がどのような影響を与えるのかを調べていく。

3　発表実績または予定

1. Tetsuro Nagai, Susumu Okazaki, Gas diffusion in polymer electrolyte membranes studied using large-scale molecular dynamics and novel Monte Carlo methods; 2024 ICMCMT (International Conference of Membrane and Chitosan Materials in Taiwan), 台北, 2024 年 7 月 5 日
2. Tetsuro Nagai, Susumu Okazaki, Microscopic insights of gas diffusion in heterogeneous polyelectrolyte membranes obtained from new molecular simulation techniques; KSCC 2024 (Conference of the Korean Society for Chitin and Chitosan), 麗水, 2024 年 8 月 22 日
3. Tetsuro Nagai, Susumu Okazaki, Atomistic understanding of mass transport in heterogeneous systems via molecular simulation approaches; International Joint Symposium Fukuoka University & University of Ulsan, 2024 年 8 月 27-28 日
4. Tetsuro Nagai, Nobuaki Yoshikawa, Ryosuke Jinnouchi, Masayuki Kimura, Susumu Okazaki, Dynamic Monte Carlo method enhanced by machine learning model to understand mass transport in heterogeneous medium; EMLG-JMLG Annual Meeting 2024, Trieste（Italy, 2024 年 9 月 12 日。
5. 北川 剛健, 井本 裕貴, 保田 侑亮, 永井 哲郎, 湯 之也, 岡崎 進, 木村 将之, 藤本 和士 - 分子動力学計算による燃料電池高分子電解質中のプロトン輸送機構メカニズムの解明; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日
6. 木村 将之, 岡村 優希, 湯 之也, 永井 哲郎, 岡崎 進, 藤本 和士 - 大規模分子動力学計算による燃料

電池触媒担体における物質輸送メカニズムの解明; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日

7. 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大規模分子動力学計算を活用した酸素の自由エネルギー解析; 第 65 回電池討論会（国立京都国際会館, 京都府京都市左京区）, 2024 年 11 月 20 日～22 日

4　出版実績または予定

1. ★Nagai, T.; Yoshida, K., “Deterministic Path Search Algorithm on Free-Energy Landscape using Random Grids”, J. Phys. Soc. Jpn., 93, 084805 (2024).
2. ★Li, Z.; Tsuneyuki, T.; Paitandi, R. P.; Nakazato, T.; Odawara, M.; Tsutsui, Y.; Tanaka, T.; Miyake, Y.; Shinokubo, H.; Takagi, M.; Shimazaki, T.; Tachikawa, M.; Suzuki, K.; Kaji, H.; Ghosh, S.; Seki, S., “Ultrafine Spatial Modulation of Diazapyrene-Based Two-Dimensional Conjugated Covalent Organic Frameworks”, J. Am. Chem. Soc., 146, 23497–23507 (2024).
3. ★Fujimoto, K.; Ishikawa, H.; Shimooka, M.; Kaneko, T.; Okazaki, S., “Molecular Mechanistic Analysis of Liquid-Crystalline Polymers Composed of p-Hydroxybenzoic Acid I: Thermal Properties”, J. Phys. Chem. B, 129, 1, 524–531 (2025).[cover]
4. ★Nagai, T.; Yoshikawa, N.; Jinnouchi, R.; Kimura, M.; Okazaki, S., “Machine Learning Model to Predict Free-Energy Landscape and Position-Dependent Diffusion Constant to Extend the Scale of Dynamic Monte Carlo Simulations”, J. Chem. Theory Comput., 21, 2598–2611 (2025).
5. Ichinose, Y.; Kobayashi, O.; Shimazaki, T.; Hiraoka, S.; Tachikawa, M., “Theoretical study on rate-determining reactions for constructing self-assembling molecular cages controlled by distorted ditopic ligands”, J. Phys. Chem. C, 128, 25, 10643–10649 (2024).
6. Shimazaki, T.; Tachikawa, M., “Theoretical study of short-range exchange interaction based on semiconductor dielectric function model toward time-dependent dielectric density functional theory”, J. Chem. Phys., 161, 1, 014107 (2024).

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

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、Meng Fanshun、Du Junping、Wei Dan、Hossain Rana、Zhang Shihao（大阪大学基礎工学研究科）

1　研究目的

本課題では、大規模な第一原理計算、分子動力学法、モンテカルロ法などの原子論的解析手法を用いて、実験・計測で取得困難な、高圧水素環境、摩耗環境、高温・高圧環境下での構造材料内部の塑性変形、組織変化、破壊の各現象に関する定量データを創出することを目的とする。そして創出されたデータを拠点内で実施するデータ科学的解析に資するとともに、データをもとにこれまで未解明であった各現象の発現メカニズムを根本解明する。実構造材料は一般に多元合金である。本課題では、多元合金に対して高精度かつ大規模な原子論的解析を実施するため、第一原理計算を学習したニューラルネットワーク原子間相互作用を構築し、これを用いた変形・破壊および拡散、組織形成解析を実施した。用いる学習用データセットには、極限環境下での変形・破壊に関する第一原理計算結果をより多く含め、極限環境下での塑性変形、組織変化、破壊現象解析の十分な定量性を確保することで、構造材料に適したニューラルネットワーク原子間相互作用を構築した。

2　研究方法、計算方法

本研究では、種々の構造材料の力学特性について、第一原理計算を再現するニューラルネットワーク相互作用を創出し、それらに基づく変形・破壊現象解析、および原子拡散解析を実施した。ニューラルネットワーク原子間相互作用の教師データを生成するための第一原理計算を実施するにあたり、Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP)[1]を利用した。ニューラルネットワーク原子間相互作用の構築、および空孔拡散の動的モンテカルロ解析で使用する原子拡散の活性化エネルギーを予測するためのニューラルネットワーク予測モデルの構築には、ニューラルネットワーク原子間相互作用構築パッケージ n2p2[2,3]を利用した。これらニューラルネットワーク原子間相互作用・予測モデルを用いた分子動力学計算および動的モンテカルロ計算には Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator (LAMMPS)[4]を利用した。

3　研究成果

中エントロピー合金である CrCoNi MEA に対して原子間相互作用を構築し、格子間拡散と空孔拡散に及ぼす化学秩序の影響を調べた。また、温度や時間などのアニール条件を制御することで化学秩序を調整し、それらの拡散を調節できる可能性を示した。はじめに、原子空孔拡散シミュレーションを行い、化学秩序形成過程の解析を実施した。通常、分子動力学法による空孔拡散シミュレーションには、非常に長時間の計算が必要となるため、本課題では動的モンテカルロ法による空孔拡散モデルを構築した。動的モンテカルロ法を

用いた原子拡散シミュレーションにおいては、注目した原子空孔が隣接する格子点へと移動する過程を考え、どの格子点に移動するかをそれぞれの拡散経路に応じた活性化エネルギーに基づき確率的に決定する。このとき、あらかじめ発生する熱活性化過程を網羅したイベント発生確率データベース（イベントリスト）を構築し、これを用いて時間発展を計算することが常套手段であるが、本研究で対象とする CrCoNi 合金のように、多元系かつ等モル比に近い組成の合金の場合、考慮すべき元素配置の組み合わせが膨大になり、事前にイベントリストを構築することが困難である。そのため、一度の拡散過程において隣接するすべての格子点へ移動する場合の活性化エネルギーを逐次求めることとなり、計算コストが膨大となる。そこで、本研究では空孔拡散の安定状態と遷移状態の構造、および対応する活性化エネルギーを学習したニューラルネットワークに基づく活性化エネルギー予測モデルを構築することで、イベントリスト構築の高速化を図った。以上のニューラルネットワーク予測モデルを導入した動的モンテカルロシミュレーションにより、CrCoNi 合金の様々な温度におけるアニーリングシミュレーションを行い、化学秩序の時間発展を解析した。化学秩序の形成度を表す指標として、次式の Warren-Cowley パラメータ[5]を用いた。

$$\alpha_n^{ij} = 1 - \frac{P_n^{ij}}{C_j} \tag{1}$$

ここで、P_n^{ij}は元素種iの原子の第n隣接シェルにおける元素種jの原子の割合、C_jはモデル全体における元素種jのモル分率である。図 1(a)に温度 673 K でアニーリングを実施した時のα_1^{ij}の時間変化を示す。この図より、α_1^{ij}はどの元素種同士においても時間の経過とともに 0 から離れるように変化し、モデル中に化学秩序が形成されていることがわかる。また、様々な温度条件でアニーリングを行うことで得られた化学秩序の形成度マップを図 1(b)に示す。化学秩序の時間発展速度と平衡状態での化学秩序は温度により異なることが分かった。

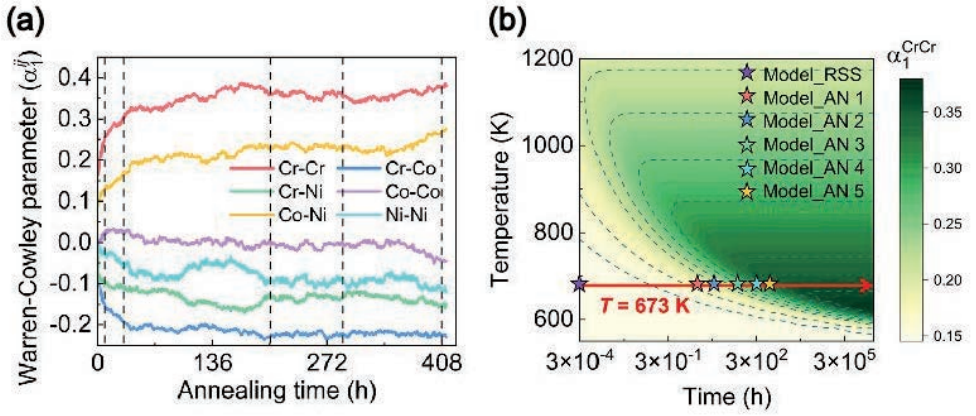


図 1.　動的モンテカルロシミュレーションにより得られた化学秩序の時間発展

動的モンテカルロシミュレーションにより得られた元素配置から、化学秩序の形成度が異なる 5 種の構造を抽出し、これにランダム固溶体配置を加えた 6 種類の構造について、空孔と格子間原子の拡散シミュレーションにより平均二乗変位を求めることで拡散率を評価した。空孔のシミュレーションには動的モンテカルロ法を、格子間原子のシミュレーションには分子動力学法を用いた。図 2 に 6 種類の化学秩序状態における空孔および格子間原子の拡散率を示す。図 2 より、化学秩序の形成度合いが高いモデルほど拡散率が低下していることがわかる。これらの化学秩序構造は格子間原子や空孔を効果的にはじき、拡散領域が制限され、その結果、系全体の実効拡散速度が遅くなると考えられる。注目すべきは、拡散率が化学的秩序化の程度と直接相関していることであり、この秩序化は、図 1(b)に示したように温度とアニール時間の影響を受ける。

このことは、アニール温度と時間を適切に選択し、化学的秩序化の程度を調節することで、格子間原子や空孔の拡散率を制御できる可能性を示唆している。

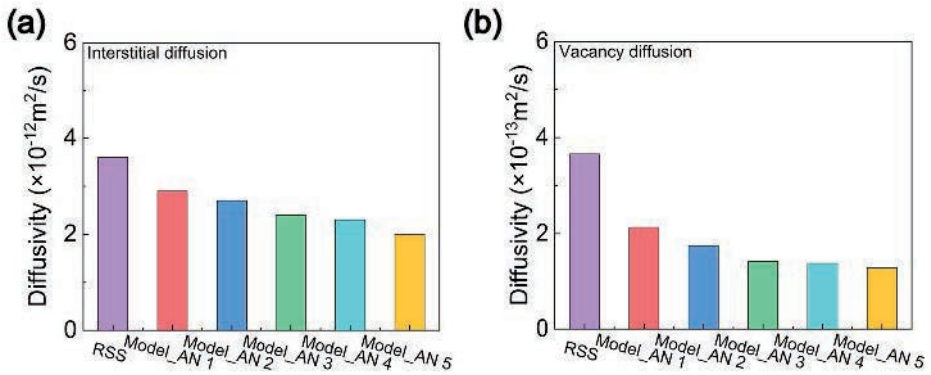


図 2.　空孔および格子間原子の拡散率

4　発表実績または予定

- ★Yangen Li, Shigenobu Ogata, "Chemical ordering effect on self-interstitial and vacancy diffusion in CrCoNi medium entropy alloy", MMM11, Prague, Czech Republic, Poster, September 2024.
- Shihao Zhang, Shigenobu Ogata, "Machine learned interatomic potential for atomic simulation of dislocation plasticity in ceramics", MMM11, Prague, Czech Republic, Oral, September 2024.
- Fanshun Meng, Junping Du, Shuhei Shinzato, Kazuki Matsubara, Shigenobu Ogata, "A neural network interatomic potential study of α-Fe-C binary system", MMM11, Prague, Czech Republic, Oral, September 2024.
- Shigenobu Ogata, "ATOMISTIC MODELING OF HYDROGEN IMPACT ON METALS", ICCES2024, Marina Bay Sands Expo & Convention Centre, Singapore, Invited, August 2024.
- ★Shihao Zhu, Fanshun Meng, Shihao Zhang, Shigenobu Ogata, "Accurate atomistic study on hydrogen solubility in α-iron at high H2 pressures", ICCES2024, Marina Bay Sands Expo & Convention Centre, Singapore, Poster, August 2024.
- Jiaqin Xu, Shuhei Shinzato, Fanshun Meng, Shigenobu Ogata, "Theoretical study on hydrogen diffusion influenced screw dislocation motion in body-centered cubic iron", ICCES2024, Marina Bay Sands Expo & Convention Centre, Singapore, Poster, August 2024.
- ★Shigenobu Ogata, Junping Du, Yangen Li, "Atomistic Simulation of Chemical Ordering in Medium Entropy Alloys Driven by Neural Networks: Formation Kinetics and Impact on Mechanical and Diffusion Properties", WCCM2024, Vancouver, Canada, Invited, July 2024.
- Shigenobu Ogata, "Chemical ordering kinetics in medium entropy alloys: impact on diffusion and deformation", International Workshop on Materials Behavior at Micro- and Nano-Scale, Xi-an, China (Online), Invited, May 2024.

5　出版実績または予定

- Shihao Zhang, Shigenobu Ogata, “Dislocation plasticity in c-axis nanopillar compression of wurtzite ceramics: A study using neural network potentials”, Journal of the American Ceramic Society (2025), e20406.
- Shihao Zhang, Yan Li, Shuntaro Suzuki, Atsutomo Nakamura, Shigenobu Ogata, “Neural network potential for dislocation plasticity in ceramics”, npj Computational Materials, 10 (2024), 266.
- 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, 281 (2024) 120408.
- ★Shihao Zhang, Shihao Zhu, Fanshun Meng, Shigenobu Ogata, “Hydrogen and vacancy concentrations in α-iron under high hydrogen gas pressure and external stress: A first-principles neural network simulation study”, International Journal of Hydrogen Energy, 90 (2024) 246-256.
- ★Yangen Li, Jun-Ping Du, Shuhei Shinzato, Shigenobu Ogata, “Tunable interstitial and vacancy diffusivity by chemical ordering control in CrCoNi medium-entropy alloy”, npj Computational Materials, 10 (2024) ,134.
- Bo-Qing Li, Irene J. Beyerlein, Shuhei Shinzato, Shigenobu Ogata, Wei-Zhong Han, “Mechanism of solute hardening and dislocation debris-mediated ductilization in Nb-Si alloy”, Journal of Materials Science & Technology, 203 (2024) 167-179.
- Le Li, Jun-Ping Du, Shigenobu Ogata, Haruyuki Inui, “Variation of first pop-in loads in nanoindentation to detect chemical short-range ordering in the equiatomic Cr-Co-Ni medium entropy alloy”, Acta Materialia, 269 (2024) 119775.
- Shihao Zhang, Fanshun Meng, Rong Fu, Shigenobu Ogata, “Highly efficient and transferable interatomic potentials for α-iron and α-iron/hydrogen binary systems using deep neural networks”, Computational Materials Science, 235 (2024) 112843-1-6.
- Jin-Yu Zhang, Gaël Huynh, Fu-Zhi Dai, Tristan Albaret, Shi-Hao Zhang, Shigenobu Ogata, David Rodney, “A deep-neural network potential to study transformation-induced plasticity in zirconia”, Journal of the European Ceramic Society, 44 (2024) 4243-4254.

参考文献

[1] G. Kresse and J. Hafner, “*Ab initio* molecular dynamics for liquid metals”, Physical Review. B, 47 (1993), 558.

[2] A. Singraber, T. Morawietz, J. Behler, C. Dellago, "Parallel Multistream Training of High-Dimensional Neural Network Potentials". Journal of Chemical Theory and Computation, 15 (5) (2019), 3075–3092.

[3] A. Singraber, J. Behler, C. Dellago, "Library-Based LAMMPS Implementation of High-Dimensional Neural Network Potentials", Journal of Chemical Theory and Computation, 15 (3) (2019), 1827–1840.

[4] A. P. Thompson, *et al.*, “LAMMPS - A flexible simulation tool for particle-based materials modeling at the atomic, meso, and continuum scales”, Computer. Physics. Communications. 271 (2022), 108171.

[5] J. Cowley, “An approximate theory of order in alloys”, Physical Review, 77 (5) (1950), 669-675.

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 structures

○神谷 利夫、井手 啓介、Yang Zan、 He Xinyi、Li Linwei、片瀬 貴義、樋口 龍生
（東京科学大学 総合研究院 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いれた実験・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

2024 年度の対象材料系は主に、① In-Ga-Zn-Ta-O を含む非晶質半導体、② 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、BoltzTraP2 を用いて緩和時間近似による電子輸送物性計算、Peierls–Boltzmann 理論に基づく ALAMODE により格子熱伝導率の計算を行った。電子バンド構造と状態密度（DOS）は HSE ハイブリッド関数で、ゼーベック係数、電気伝導度、電子熱伝導率などは PERTURBO と QE コードでそれぞれ計算した。

3 研究成果

<u>成果①　毒性元素を含まない逆ペロブスカイト酸化物の低熱伝導率と高熱電性能</u>

近年のエネルギー危機の深刻化に伴い、未利用の廃熱を電気エネルギーへ直接変換する熱電技術への関心

が高まっている。熱電材料のエネルギー変換効率は無次元性能指数 $ZT = S^2 \sigma T \kappa^{-1}$ で表され、ゼーベック係数 S、電気伝導率 σ、熱伝導率 κ（電子寄与 κ_{ele} と格子寄与 κ_{lat}）に依存する。高い ZT を得るには、大きな出力因子 PF（$= S^2 \sigma$）と低い κ_{lat} を同時に実現しなければならない。従来、高 ZT は主に重金属カルコゲナイド系で達成されてきたが、Pb や Te といった毒性元素の使用は実用化上好ましくない。本研究では毒性元素を含まない高性能熱電材料候補として、逆ペロブスカイト型 Ba_3BO（B = Si, Ge）を提案し、その電子構造を明らかにする。

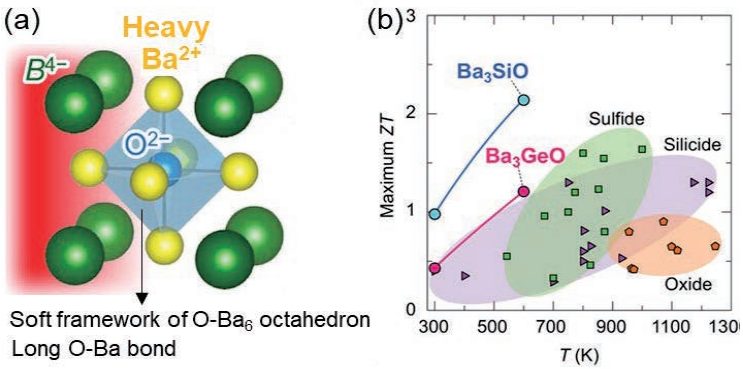


図 1. (a) Crystal structure of Ba_3BO (B = Si and Ge) (b) Calculated ZT as a function of temperature (T) for Ba_3BO compared to other eco-friendly thermoelectric materials.

本系は、負に帯電した B アニオンの大きなイオン半径に特徴があり、その p 軌道が価電子帯端を形成することによって、multiple valley を伴う縮退した大きなバンド分散を示す。この特異な電子構造により、ゼーベック係数 S と導電率 σ の両立が可能となり、高 PF を実現した。さらに Ba_3SiO と Ba_3GeO のバルク試料は室温でそれぞれ 1.00 $W m^{-1} K^{-1}$、0.77 $W m^{-1} K^{-1}$ という極めて低い κ_{lat} を示し、一般的なペロブスカイト $SrTiO_3$（8.2 $W m^{-1} K^{-1}$）や代表的な熱電材料 Bi_2Te_3 および PbTe（1.7–2.0 $W m^{-1} K^{-1}$）を大きく下回った。これは、O–Ba 結合の弱さに起因するフォノン群速度の顕著な低下と散乱強化に由来することも明らかとなった。結果として Ba_3SiO および Ba_3GeO は室温で ZT = 0.16 と 0.35 を示し、623 K で 0.84、523 K で 0.65 へと増大することを確認した。さらにキャリア濃度最適化を想定した計算から、Ba_3SiO では 600 K で ZT = 2.14、Ba_3GeO では 1.21 まで向上する可能性が示され環境負荷の小さい高性能熱電材料として有望であることが明らかとなった。

成果② 誘電応答からフォノンとキャリア輸送情報を予測することで、熱電材料の発見を加速する

熱電材料は廃熱を電気に変換する能力を持ち、将来のサーマルマネジメントの重要な構成要素として機能すると期待される。その性能は無次元性能指標 ZT 値で評価され、ゼーベック係数、電気伝導率、格子熱伝導率、電気熱伝導率、および絶対温度間で決定され、これらのパラメータはお互いに複雑に相関するため実験的に最適化するには時間とコストがかかる。そのため、潜在的な候補物質を迅速に特定するための高スループット第一原理計算に多くの注目が集まっている。しかしながら、ZT 値を正確に第一原理的に予測するためには、非常に計算コストのかかる電子-フォノン相互作用の計算が必要であり、これがこのアプローチによる材料発掘の効率を大幅に制限している。そこで本研究では、材料スクリーニング効率を最大化する新たな材料スクリーニング手法を提案することを目的とした。この方法により、材料の誘電応答から電気伝導と熱伝導の両方の情報を同時に抽出できることを示し、有望な候補を迅速に特定できる可能性を示した。

まず格子振動は、半古典的振動子モデルに基づいて抽出され、κ_{lat} の指標として F パラメータを導出した。この指標は原子質量、ボルン有効電荷、基本格子の体積を使った独自のものである。これらのパラメータはすべて密度汎関数摂動論のみによって計算可能であり、高価なフォノンバンド／ＤＯＳ計算を省略できる。これに基づき高スループット計算を実施し、580 を超える材料の F 値を抽出しました。実験的および理論的

な κ_{lat} を文献から収集し F 値と比較した結果、F 値と κ_{lat} の明確な強い相関が確認された。結果として、高 κ_{lat} および低 κ_{lat} 材料を特定するための基準として使用できる可能性が示され、いくつかの候補物質の抽出に成功した。

4　発表実績または予定

1. **★Takayoshi Katase, Xinyi He, Shigeru Kimura, Masashi Kurosawa, Terumasa Tadano, Satoru Matsuishi, Hidenori Hiramatsu, Hideo Hosono and Toshio Kamiya「Design of environmentally-benign high-ZT thermoelectric materials(ポスター)」 The 4th International Symposium on Design & Engineering by Joint Inverse Innovation for Materials Architecture (DEJI2MA2024), Kokukaikan Business Forum, Tokyo October 3th, 2024**
2. **★Takayoshi Katase, Xinyi He, Shigeru Kimura, Terumasa Tadano, Satru Matsuishi, Hidenori Hiramatsu, Hideo Hosono, Toshio Kamiya「Design of high-performance mixed anion thermoelectric oxides（ポスター)」 第 34 回日本 MRS 年次大会、横浜市開港記念会館 2024 年 12 月 16 日～18 日**
3. **★Takayoshi Katase, Xinyi He, Toshio Kamiya「Eco-friendly high-performance thermoelectric mixed-anion oxides（口頭発表)」 European Materials Research Society, 2024 Spring Meeting, Convention & Exhibition Centre of Strasbourg, FranceMay 27-31th, 2024**
4. **★Xinyi He, Takayoshi Katase, Satoru Matsuishi, Hidenori Hiramatsu, Hideo Hosono, and Toshio Kamiya「Inverse-Perovskite Oxides with High Thermoelectric Performance and Air Stability（口頭発表)」 The Fourteenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (STAC14), Suzukake-dai Campus, Tokyo Institute of TechnologyOctober 8-10th, 2024**
5. **★ Zhongxu Hu, Xinyi He, Takayoshi Katase, Hiroyuki Noto, Hiyori Uehara, and Toshio Kamiya「Fabrication and thermoelectric properties of La-doped Ba(Zr,Hf)S3 bulk polycrystals with ultra-low thermal conductivity（口頭発表)」 The Fourteenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (STAC14), Suzukake-dai Campus, Tokyo Institute of TechnologyOctober 8-10th, 2024**
6. **★Ryusei Higuchi, Xinyi He, Takayoshi Katase, Toshio Kamiya「Eco-friendly thermoelectric semiconductor layered AE2ZnN2 (AE=Ca, Sr, Ba) with low thermal conductivity（口頭発表)」 The Fourteenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (STAC14), Suzukake-dai Campus, Tokyo Institute of TechnologyOctober 8-10th, 2024**
7. **★Zan Yang, Xinyi He, Takayoshi Katase, and Toshio Kamiya「Acceleration of Thermoelectric Materials Discovery by Extracting Phonon and Carrier Transport Information from Dielectric Response（口頭発表)」 The Fourteenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (STAC14), Suzukake-dai Campus, Tokyo Institute of TechnologyOctober 8-10th, 2024**
8. **★南島悠人、Xinyi He、片瀬貴義、神谷利夫「層状熱電半導体 Bi2OS2 の電子・フォノン輸送特性の第一原理計算（口頭発表)」 日本セラミックス協会第 44 回電子材料研究討論会, 慶応義塾大学日吉キャンパス 2024 年 11 月 21 日-22 日**
9. **★Xinyi He, Shigeru Kimura, Takayoshi Katase, Terumasa Tadano, Satru Matsuishi, Hidenori Hiramatsu, Hideo Hosono, Toshio Kamiya「Toxic-Element-Free Inverse-Perovskite Oxide Ba3BO (B = Ge, Si) with Low**

Thermal Conductivity and High Thermoelectric Performance（口頭発表）」 2024 年 応用物理学会 秋季学術講演会, 朱鷺メッセほか 2 会場 2024 年 9 月 16-20 日

10. **★Zan Yang, Xinyi He, Takayoshi Katase, Toshio Kamiya「Extracting Phonon and Carrier Transport Information from Dielectric Response to Accelerate Thermoelectric Materials Discovery（口頭発表）」 日本セラミックス協会第 37 回秋季シンポジウム, 名古屋大学東山キャンパス 2024 年 9 月 10 日-12 日**
11. **★Zhongxu Hu, Xinyi He, Takayoshi Katase, Hiroyuki Noto, Hiyori Uehara, Toshio Kamiya「Synthesis and thermoelectric properties of perovskite chalcogenides Ba(Zr,Hf)S3 with ultra-low thermal conductivity（口頭発表）」 日本セラミックス協会第 37 回秋季シンポジウム, 名古屋大学東山キャンパス 2024 年 9 月 10 日-12 日**
12. **★ Xinyi He, Takayoshi Katase, Toshio Kamiya 「 Simultaneous realization of high thermoelectric performance and air stability of inverse-perovskite oxides（口頭発表）」 日本セラミックス協会第 37 回秋季シンポジウム, 名古屋大学東山キャンパス 2024 年 9 月 10 日-12 日**
13. **★樋口龍生、ホシンイ、片瀬 貴義・神谷 利夫「AE2ZnN2 (AE = Ca, Sr, Ba)の電子・熱伝導特性の第一原理計算（口頭発表）」 日本セラミックス協会第 37 回秋季シンポジウム, 名古屋大学東山キャンパス 2024 年 9 月 10 日-12 日**

5 出版実績または予定

1. **★Xinyi He, Tatsuya Cho, Takayoshi Katase, Kota Hanzawa, Suguru Kitani, Hidenori Hiramatsu, Hideo Hosono, Toshio Kamiya, “Wide-Gap p-Type Layered Oxychalcogenides AE2CuInO3Ch (AE: Alkaline Earth; Ch:Chalcogen): Unusually Low Residual Carrier Concentration and Green-to-Red Emission” Chem. Mater. 36, 12, 6086–6099 (2024)**

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 2024 年度に限らず、初めて提出されたものはその年度の分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す。

3.1 ユーザ論文一覧

本年度提出された論文別刷数は計 289 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. "Dialkyloxyphenyl hybrids as PDE4B inhibitors: Design, synthesis, in vitro/in vivo anti-inflammatory activity and in silico insights"
   Aya M. Almatary, Mohamed S.H. Salem, Mohamed R. Elnagar, Mohamed H. Aboutaleb, Tarek S. Ibrahim, Abdelrahman Hamdi and Magda A.-A. El-Sayed
   Bioorganic Chemistry, 161, 108511 (2025)
2. "Mechanistic Insights into Yielding and Fracture of Polymer Nanoparticles under Compression via All-Atom Molecular Dynamics Simulations for Applications in Anisotropic Conductive Adhesives"
   Ikki Takahashi, Yoshiki Hieda, Minoru Kato, Yusuke Yasuda and Kazushi Fujimoto
   ACS Appl. Nano Mater., 8(18), 9276-9285 (2025)
3. "Steric factors controlling regioselective and efficient *N*-methylation of β-tetrabromoporphyrins"
   Wataru Suzuki, Futo Tanaka, Yusuke Kizuki, Ryo Inoue, Tomohiro Agou and Tomokazu Umeyama
   Org. Biomol. Chem., 23(19), 4686-4693 (2025)
4. "Effects of non-fused and fused substituents in quinoxaline-based central units on conformation, aggregation, and photovoltaic properties of non-fused ring electron acceptors"
   Kenta Yamada, Wataru Suzuki, Motohisa Kubota, Junichi Inamoto, Mizuho Kondo, Tomoyuki Koganezawa, Yuki Chiga, Ryo Takahata, Toshiharu Teranishi, Hiroshi Imahori and Tomokazu Umeyama
   J. Mater. Chem. C, 13(16), 7984-7995 (2025)
5. "Stereoselective Sequential Diels–Alder Reactions on a Cyclic Furan Trimer for the Construction of an Asymmetric Scaffold"

Kenta Komatsu, Arseni Kostenko, Shigeyoshi Inoue, Takahiro Sasamori and Takashi Nakamura
Org. Lett., 27(5), 1192-1197 (2025)

6. "Ligand-Governed Regio- and Enantioselective [2 + 2 + 2] Cycloaddition of 1,7-Enynes: Assembly of the Benzo[*c*]chromen-1-ol Backbone and Access to Enantioenriched Cannabinol Bioisostere"
King Hung Nigel Tang, Taichi Kishi, Natsuhiko Sugimura, Yuto Horio and Takanori Shibata
J. Am. Chem. Soc., 147(7), 6214-6226 (2025)
7. "Selenoamides with two reactive sites: synthesis, structures, and dual reactivity of (selenocarbamoyl)phosphines"
Ryosuke Masuda, Tamaki Yano and Hiroyuki Kusama
Chem. Commun., 61(26), 4955-4958 (2025)
8. "Excited-State Aromatization Drives Nonequilibrium Planarization Dynamics"
Yusuke Yoneda, Tomoaki Konishi, Kensuke Suga, Shohei Saito and Hikaru Kuramochi
J. Am. Chem. Soc., 147(14), 12051-12060 (2025)
9. "Allotetraploid Origin and Putative Ancient Introgression in *Plantago hakusanensis* (Plantaginaceae)"
Naoko Ishikawa, Shota Sakaguchi, Chikako Hasekura, Alexey Shipunov, Ayumi Matsuo, Yoshihisa Suyama, Hirokazu Tsukaya, Hiroshi Ikeda and Motomi Ito
Ecology and Evolution (2025), https://doi.org/10.1002/ece3.71144
10. "Homochiral Carboxylate-Anchored Truxene Tripods: Design, Synthesis, and Monolayer Formation on Ag(111)"
Fumitaka Ishiwari, Takuya Omine, Akinori Saeki, Kirsty Munro, Manfred Buck and Michael Zharnikov
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202404750
11. "Chiral bifacial indacenodithiophene-based π-conjugated polymers with chirality-induced spin selectivity"
Shuang Li, Fumitaka Ishiwari, Scott Zorn, Kazuharu Murotani, Mikhail Pylnev, Kouji Taniguchi and Akinori Saeki
Chem. Commun., 60(78), 10870-10873 (2024)
12. "Theoretical analysis of the reaction mechanism of D_2 gas generation using a Pd/C catalyst"
Hikaru Tanaka, Takashi Ikawa, Hironao Sajiki, Masanori Tachikawa and Taro Udagawa
Catal. Sci. Technol., 15(5), 1434-1438 (2025)
13. "Methyl side-groups control the *Ia*$\bar{3}$*d* phase in core-non-symmetric aryloyl-hydrazine-based molecules"
Sota Takebe, Nachia Isobe, Taro Udagawa, Yasuhisa Yamamura, Kazuya Saito, Yohei Miwa, Kei Hashimoto and Shoichi Kutsumizu
Phys. Chem. Chem. Phys., 27(7), 3650-3660 (2025)

14. "Nanoscale Structures of Tough Microparticle-Based Films Investigated by Synchrotron X-Ray Scattering and All-Atom Molecular-Dynamics Simulation"
Keita Namba, Yuma Sasaki, Yuto Kawamura, Shotaro Yoshida, Yoshiki Hieda, Kazushi Fujimoto, Natsuki Watanabe, Yuichiro Nishizawa, Takayuki Uchihashi, Daisuke Suzuki and Takuma Kureha
Langmuir, 40(43), 22614-22626 (2024)
15. "Molecular Mechanistic Analysis of Liquid-Crystalline Polymers Composed of *p*-Hydroxybenzoic Acid I: Thermal Properties"
Kazushi Fujimoto, Hiroaki Ishikawa, Minoru Shimooka, Toshihiro Kaneko and Susumu Okazaki
J. Phys. Chem. B, 129(1), 524-531 (2025)
16. "Star-Shaped Polymers with Helical Polyacetylene Arms. Comparison of Solution- and Solid-State Properties with Linear Helical Polyacetylenes"
Shota Mino, Kosuke Matsui, Masahide Goto, Akiyuki Ryoki, Takeyuki Suzuki, Kazushi Fujimoto, Hiromitsu Sogawa, Hiroto Kudo and Fumio Sanda
Macromolecules, 57(22), 10824-10834 (2024)
17. "Mechanism of magnetization enhancement at the Fe/LiF/MgO interface elucidated through the first-principles calculations of the interface structure"
Takuya Sekikawa, Kazuki Takada, Takeshi Kai and Yoshiaki Ōno
Journal of Applied Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0260903
18. "Complexation of Aluminum Ions with Formic Acid Under Acidic Condition: ^{27}Al NMR, ESI-MS, and DFT study"
Mayumi Etou, Masaki Yoshida, Yoshihiro Okaue, Takanori Inoue and Takushi Yokoyama
Eur J Inorg Chem (2025), https://doi.org/10.1002/ejic.202400839
19. "Bipyridine-Containing Optically Active π-Conjugated Polymers Derived from Amino Alcohols: Examination of the Higher-Order Structures, Chiral Recognition, and Metal Coordination Based on Quantum Mechanical and Molecular Dynamics Calculations"
Mio Hosotani, Taichi Sotani, Hiromitsu Sogawa and Fumio Sanda
J. Phys. Chem. A, 128(51), 11020-11029 (2024)
20. "Star-Shaped Polymers with Helical Polyacetylene Arms. Comparison of Solution- and Solid-State Properties with Linear Helical Polyacetylenes"
Shota Mino, Kosuke Matsui, Masahide Goto, Akiyuki Ryoki, Takeyuki Suzuki, Kazushi Fujimoto, Hiromitsu Sogawa, Hiroto Kudo and Fumio Sanda
Macromolecules, 57(22), 10824-10834 (2024)
21. "Carbenes Embedded in Cyclic Paraphenylenes: Detection, Ground State Spin-multiplicity, and Möbius Topology"
Ku Kajikawa, Francisco Martins, Ryo Murata, Eiichi Kayahara, Shigeru Yamago, Judy Wu and Manabu Abe
ChemRxiv (2025), https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-h3lv9

22. "Racemic Assembly of Octahedral Metallomesogens via Δ−Λ Chiral Interaction: Detection of Novel VCD Signals in Quasi-Racemate"
Hideyo Yoshida, Kozue Nishimoto, Hidetaka Yuge, Takuyoshi Mandai, Shintaro Yoshida, Shunsuke Sato, Hisako Sato, Mitsuo Hara, Go Watanabe and Jun Yoshida
Small (2025), https://doi.org/10.1002/smll.202500564
23. "Dye–quencher pair screening for efficient photo-CIDNP: The role of molecular diffusion"
Toshiteru Tada, Takuya Shimajiri, Koki Nishimura, Naoto Matsumoto and Nobuhiro Yanai
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0253296
24. "Ring-Closing Metathesis for Fluoroolefins Using Ruthenium Catalysts with Six-Membered NHC Ligands"
Tatsuya Ueji, Ryu Tadano, Shinsuke Inagi and Munenori Inoue
Org. Lett., 27(6), 1470-1474 (2025)
25. "MBGD: Microbial Genome Database for Comparative Analysis Featuring Enhanced Functionality to Characterize Gene and Genome Functions Through Large-scale Orthology Analysis"
Ikuo Uchiyama, Motohiro Mihara, Hiroyo Nishide, Hirokazu Chiba, Masahiko Takayanagi, Mikihiko Kawai and Hideto Takami
Journal of Molecular Biology, 437(15), 168957 (2025)
26. "Solid-state red fluorescence of intramolecularly ring-fused donor–π–acceptor-type fluorinated diphenylacetylenes achieved by enhancing intramolecular charge transfer properties"
Kazuki Kobayashi, Shigeyuki Yamada, Masato Morita, Tsuneaki Sakurai, Motohiro Yasui and Tsutomu Konno
J. Mater. Chem. C, 13(3), 1369-1377 (2025)
27. "Dual-State Photophysical Modulation via Bifurcated Hydrogen Bonding in a U-Shaped Dipyridophenazine-Cored Donor–π–Acceptor–π–Donor Fluorophore"
Kimiya Takei, Shunsuke Kobashi, Divya -, Norimitsu Tohnai, Satoshi Minakata, Yoichi Kobayashi, Piotr de Silva and Youhei Takeda
bioRxiv (2025), https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-sfp9s
28. "Heteroatom Effect on Site-Selective Oxygen–Sulfur Substitution Reactions of Keggin-Type Polyoxotungstates"
Yota Watanabe, Kentaro Yonesato, Daisuke Yokogawa, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Inorg. Chem., 63(49), 23388-23395 (2024)
29. "Transition Metal Parent Alumylene Complexes: Synthesis, Structures, and XPS Characterization of Aluminum Oxidation State"
Keita Sato, Takashi Komuro, Susumu Imashuku, Hongyi Li, Tetsu Ichitsubo and Hisako Hashimoto
Inorg. Chem., 63(36), 16940-16948 (2024)

30. "Dinuclear iridium complexes ligated by lithium-ion endohedral fullerene $Li^+@C_{60}$"
    Chinari Fukushi, Takashi Komuro and Hisako Hashimoto
    Chem. Commun., 61(11), 2273-2276 (2025)
31. "Pd Nanoparticles Decorated by Oxidized Ru Clusters for Efficient C–H/C–H Coupling of Arenes"
    Shingo Hasegawa, Shunta Tokutake, Koji Harano and Ken Motokura
    ACS Catal., 15(1), 487-493 (2025)
32. "Furano- and Thieno-Fused Carbazole-Containing Azaborines and Their π-Extension: Synthesis, Structures, and Properties"
    Koji Yamamoto and Koji Yamamoto
    Eur J Org Chem (2024), https://doi.org/10.1002/ejoc.202400838
33. "Photoexcitation and One-Electron Reduction Processes of a CO_2 Photoreduction Dyad Catalyst Having a Zinc(II) Porphyrin Photosensitizer"
    Teruyuki Honda, Takumi Ehara, Ren Sato, Tomohiro Ogawa, Yusuke Kuramochi, Akiharu Satake, Kiyoshi Miyata and Ken Onda
    Inorg. Chem., 63(50), 23524-23533 (2024)
34. "Synthesis and Characterization of an Air-Stable Tin(IV) β-Tetracyanoisophlorin Complex: Enhanced Antiaromaticity through Metal Complexation"
    Haruna Sugimura, Kana Nakajima and Ken-ichi Yamashita
    Asian J Org Chem (2025), https://doi.org/10.1002/ajoc.202400550
35. "Self-Assembly of Silver Nanoclusters by Cooperative Acetylene Bonding with Mutual Pyridyl Coordination"
    Tasuki Tsurumi, Takahiro Nakagawa, Takashi Kikuchi, Kiyohiro Adachi, Hironobu Hayashi, Atsuro Takai, Takuma Kaneko, Tomoya Uruga, Daisuke Hashizume, Yosuke Nakamura, Makoto Fujita and Yuya Domoto
    ChemistryEurope (2025), https://doi.org/10.1002/ceur.202500069
36. "Nickel Photoredox/Dual-Catalyzed Transfer Semi-Hydrogenation of Alkynes via Aminoalkyl Nickel Species"
    Kento Nakamura, Kokona Odama, Tomoya Fukuta and Yoshihiro Sato
    J. Org. Chem., 90(1), 158-166 (2025)
37. "Cross Section Calculation of H–He Collisions using Three-Electron Close-Coupling Method"
    Akinori Igarashi and Daiji Kato
    Few-Body Syst, 66(1), 3 (2024)
38. "One- and two-photon excitation dynamics using semiclassical electron force field model"
    Atsushi Yamada
    The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0230185
39. "MBGD: Microbial Genome Database for Comparative Analysis Featuring Enhanced Functionality to Characterize Gene and Genome Functions Through Large-scale Orthology

Analysis"
Ikuo Uchiyama, Motohiro Mihara, Hiroyo Nishide, Hirokazu Chiba, Masahiko Takayanagi, Mikihiko Kawai and Hideto Takami
Journal of Molecular Biology, 437(15), 168957 (2025)

40. "Multitasking rhodium-catalyzed remote C(sp^3)–H functionalization reactions of acyclic dienes to yield benzene-fused heterocycles"
Yuta Sato, Momoko Nagafuchi, Masaharu Takatsuki, Tsuyoshi Matsuzaki, Takeyuki Suzuki, Makoto Sako and Mitsuhiro Arisawa
Green Chem., 27(1), 248-255 (2025)
41. "Ring-closing metathesis of dialkenylcycloalkanes for the synthesis of fused bicycloalkanes and tricycloalkanes"
Yuyang Tu, Yusuke Inagaki, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi and Wataru Setaka
Org. Biomol. Chem., 22(34), 6950-6954 (2024)
42. "Extension of the correlation functions of molecular dynamics simulations using the reference interaction site model theory for diatomic molecules"
Tatsuhiko Miyata, Sakura Kirihata, Shunsuke Nishida, Ryuto Omuro and Kouma Nakashima
AIP Advances (2025), https://doi.org/10.1063/5.0252268
43. "Thermal Energy Transport through Nonbonded Native Contacts in Protein"
Tingting Wang, Takahisa Yamato and Wataru Sugiura
J. Phys. Chem. B, 128(36), 8641-8650 (2024)
44. "Machine Learning Model to Predict Free-Energy Landscape and Position-Dependent Diffusion Constant to Extend the Scale of Dynamic Monte Carlo Simulations"
Tetsuro Nagai, Nobuaki Kikkawa, Ryosuke Jinnouchi, Masayuki Kimura and Susumu Okazaki
J. Chem. Theory Comput., 21(5), 2598-2611 (2025)
45. "Deterministic Path Search Algorithm on Free-Energy Landscape Using Random Grids"
Tetsuro Nagai and Koji Yoshida
J. Phys. Soc. Jpn. (2024), https://doi.org/10.7566/JPSJ.93.084805
46. "Total Synthesis of Exiguolide Stereoisomers: Impact of Stereochemical Permutation on Reactivity, Conformation, and Biological Activity"
Reika Murakami, Tomo Mori, Keisuke Murata and Haruhiko Fuwa
J. Org. Chem., 90(1), 753-767 (2025)
47. "Acidity Prediction in Arbitrary Solvents: Machine Learning Based on Semiempirical Molecular Orbital Calculation"
Rima Suzuki and Hirotoshi Mori
J. Phys. Chem. A, 129(10), 2612-2617 (2025)
48. "Realizing Ultrafine Color Tuning of Organic Electronics Materials by Electronic State Informatics"

Daisuke Goto, Yusuke Kanebako, Kengo Takashima, Nahoko Kuroki and Hirotoshi Mori
J. Phys. Chem. Lett., 16(9), 2419-2424 (2025)

49. "IR Spectroscopy of 4-Aminobenzonitrile^{+}–Ar$_n$ (n = 0–2): Determination of the Activation Barrier for the π → NH Site-Switching Reaction"
Shino Yukumi, Otto Dopfer and Mitsuhiko Miyazaki
J. Phys. Chem. A, 129(15), 3485-3497 (2025)
50. "The molecular mechanism of the triplet state formation in bodipy-phenoxazine photosensitizer dyads confirmed by *ab initio* prediction of the spin polarization"
Maria Kosaka, Katsuki Miyokawa and Yuki Kurashige
Phys. Chem. Chem. Phys., 26(47), 29449-29456 (2024)
51. "Racemic Assembly of Octahedral Metallomesogens via Δ−Λ Chiral Interaction: Detection of Novel VCD Signals in Quasi-Racemate"
Hideyo Yoshida, Kozue Nishimoto, Hidetaka Yuge, Takuyoshi Mandai, Shintaro Yoshida, Shunsuke Sato, Hisako Sato, Mitsuo Hara, Go Watanabe and Jun Yoshida
Small (2025), https://doi.org/10.1002/smll.202500564
52. "Structural dynamics of mixed-subunit CaMKIIα/β heterododecamers filmed by high-speed AFM"
Mikihiro Shibata, Keisuke Matsushima, Takashi Sumikama, Taisei Suzuki, Mizuho Ito, Yutaro Nagasawa, Ayumi Sumino, Holger Flechsig, Tomoki Ogoshi, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera and Hideji Murakoshi
Nature Portfolio (2025), https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6519178/v1
53. "Atomic Conformational Dynamics and Actin-Crosslinking Function of Alpha-Actinin Revealed by SimHS-AFMfit"
Kien Xuan Ngo, Takashi Sumikama, Rémi Vuillemot, Han Gia Nguyen, Taro QP Uyeda, Ngan Thi Phuong Le and Sergei Grudinin
bioRxiv (2025), https://doi.org/10.1101/2025.04.06.647477
54. "High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Fluctuations and Dimer Splitting of the N-Terminal Domain of GluA2 Ionotropic Glutamate Receptor-Auxiliary Subunit Complex"
Ayumi Sumino, Takashi Sumikama, Yimeng Zhao, Holger Flechsig, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Hiroki Konno, Motoyuki Hattori and Mikihiro Shibata
ACS Nano, 18(36), 25018-25035 (2024)
55. "Revealing the Mechanism Underlying 3D-AFM Imaging of Suspended Structures by Experiments and Simulations"
Mohammad Shahidul Alam, Marcos Penedo, Takashi Sumikama, Keisuke Miyazawa, Kaori Hirahara and Takeshi Fukuma
Small Methods (2024), https://doi.org/10.1002/smtd.202400287
56. "Molecular convergence of neutralizing antibodies in human revealed by repeated rabies vaccination"

Mizuki Fujisawa, Taishi Onodera, Daisuke Kuroda, Chidchamai Kewcharoenwong, Michihito Sasaki, Yukari Itakura, Kohei Yumoto, Arnone Nithichanon, Naoto Ito, Shinji Takeoka, Tadaki Suzuki, Hirofumi Sawa, Ganjana Lertmemongkolchai and Yoshimasa Takahashi
npj Vaccines, 10(1), 39 (2025)

57. "Unveiling the structural mechanisms behind high affinity and selectivity in phosphorylated epitope-specific rabbit antibodies"
Keisuke Kasahara, Raiji Kawade, Makoto Nakakido, Ryo Matsunaga, Hiroki Akiba, Kevin C. Entzminger, Toshiaki Maruyama, Shigeru C.J. Okumura, Jose M.M. Caaveiro, Daisuke Kuroda and Kouhei Tsumoto
Journal of Biological Chemistry, 300(12), 107989 (2024)
58. "Bulk viscosity of simple liquids"
Hiromu Kobayashi, Yoshiki Ishii and Norikazu Ohtori
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0266423
59. "Catalytic asymmetric fragmentation of cyclopropanes"
Ravindra Krushnaji Raut, Satoshi Matsutani, Fuxing Shi, Shuta Kataoka, Margareta Poje, Benjamin Mitschke, Satoshi Maeda, Nobuya Tsuji and Benjamin List
Science, 386(6718), 225-230 (2024)
60. "Autonomous Optimization of Discrete Reaction Parameters: Mono-Functionalization of a Bifunctional Substrate via a Suzuki-Miyaura Reaction"
Seiji Akiyama, Hayaka Akitsu, Ryo Tamura, Wataru Matsuoka, Satoshi Maeda, Koji Tsuda and Yuuya Nagata
ChemRxiv (2024), https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-bnj6p-v2
61. "Anion-Responsive π-Conjugated Macrocycles That Form Ordered Structures"
Hiroki Horita, Hiroki Okano, Yoshihiro Kikkawa, Yohei Haketa and Hiromitsu Maeda
Chemistry An Asian Journal (2025), https://doi.org/10.1002/asia.202401461
62. "Zwitterionic π-electronic system based on porphyrin AuIIIcomplex"
Hiromitsu Maeda, Naoya Hiraishi, Yohei Haketa, Yoichi Kobayashi, Yukihide Ishibashi, Tsuyoshi Asahi and Nobuhiro Yasuda
J. Porphyrins Phthalocyanines, 29(01n02), 206-212 (2025)
63. "Charge-Segregated Ion-Pairing Assemblies Comprising Dipolar π-Electronic Cations"
Kazuhisa Yamasumi, Hiroki Horita, Yohei Haketa, Shu Seki, Kirill Bulgarevich, Kazuo Takimiya, Hiroyuki Shimogawa and Hiromitsu Maeda
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202404781
64. "Electrically conductive charge-segregated pseudo-polymorphs comprising highly planar expanded π-electronic cations"
Yohei Haketa, Ryoya Nakajima, Yuto Maruyama, Hiroki Tanaka, Wookjin Choi, Shu Seki, Shunsuke Sato, Hitomi Baba, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Kirill Bulgarevich, Kazuo Takimiya, Kenzo Deguchi, Shinobu Ohki, Kenjiro Hashi, Takashi Nakanishi, Yukihide Ishibashi, Tsuyoshi

Asahi, Kazuchika Ohta and Hiromitsu Maeda
Chem. Sci., 16(12), 4998-5006 (2025)

65. "Ion-pairing assemblies of anion-responsive helical Pt^{II} complexes"
Yohei Haketa, Maho Kawami, Wataru OTA, Tohru Sato and Hiromitsu Maeda
Org. Chem. Front., 11(23), 6651-6659 (2024)
66. "Asymmetric synthesis of spiro[oxindole-3,2′-pyrrolidine]s through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition *via* cycloreversion of precursor isatinimine homodimers"
Qian Liu, Isao Yoshikawa, Kohsaku Okuyama and Kazuaki Kudo
Org. Biomol. Chem., 23(5), 1098-1103 (2025)
67. "Emission enhancement in a luminescent polychlorinated diphenylpyridylmethyl radical through coordination to silver(i)"
Takuto Mibu, Ryota Matsuoka, Masanari Nagasaka and Tetsuro Kusamoto
Dalton Trans., 54(6), 2265-2270 (2025)
68. "Spin-Correlated Luminescence of a Carbazole-Containing Diradical Emitter: Single-Molecule Magnetoluminescence and Thermally Activated Emission"
Asato Mizuno, Ryota Matsuoka, Shojiro Kimura, Keisuke Ochiai and Tetsuro Kusamoto
J. Am. Chem. Soc., 146(27), 18470-18483 (2024)
69. "Multiple Near-Infrared Chromisms of a Heteromerous Overcrowded Ethylene with Large Permanent Dipole Moment"
Akihiro Shimizu, Yuki Misaki, Chihiro Kondo, Ayane Kayama, Takashi Hirose, Hiroyasu Sato and Ryo Shintani
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202422448
70. "Nickel-Catalyzed Synthesis of Silaindanes via Sequential C–H Activating 1,5-Nickel Migration and C–Si Activating 1,4-Nickel Migration"
Donghyeon Lee, Ikuya Fujii and Ryo Shintani
ACS Catal., 15(2), 907-916 (2025)
71. "Nucleophilic Substitution at Unactivated Arene C–H: Copper-Catalyzed *anti*-Selective Silylative Cyclization of Substituted Benzylacetylenes"
Hirokazu Moniwa and Ryo Shintani
Org. Lett., 27(7), 1763-1768 (2025)
72. "Correlated Flat-Bottom Elastic Network Model for Improved Bond Rearrangement in Reaction Paths"
Shin-ichi Koda and Shinji Saito
J. Chem. Theory Comput., 21(7), 3513-3522 (2025)
73. "Atomistic simulations of polysaccharide materials for insights into their crystal structure, nanostructure, and dissolution mechanism"
Takuya Uto
Polym J, 57(1), 33-41 (2025)

74. "Unbiased picture of the ligand docking process for the hevein protein–oligosaccharide complex"
Toshifumi Yui and Takuya Uto
Sci Rep, 15(1), 3335 (2025)
75. "Molecular Dynamics Simulations of Structural Polysaccharides and Carbohydrate-related Proteins"
Takuya Uto and Toshifumi Yui
Bull. Appl. Glycosci., 14(3), 162-169 (2024)
76. "Structural analysis of nano-water droplets: A molecular dynamics study"
Nanami Shima, Yoshihisa Harada and Osamu Takahashi
Chemical Physics Letters, 852(), 141521 (2024)
77. "A study on free radical behaviors and reactions in supercritical water using quantum chemical simulation"
Weijing Ding, Osamu Takahashi, Junying Wang and Hui Jin
Journal of Molecular Liquids, 419(), 126791 (2025)
78. "Electronic Origin of Enhanced Photocatalytic Activity at the Anatase/Rutile Boundary: A Case of Acetic Acid on the TiO_2 Surface"
Keita Hiromori, Nobuo Nakajima, Takumi Hasegawa, Shin-ichi Wada, Osamu Takahashi, Takuo Ohkochi, Kazuhiko Mase and Kenichi Ozawa
J. Phys. Chem. C, 128(51), 21767-21775 (2024)
79. "Decomposition of friction coefficients to analyze hydration effects on a C60(OH)n"
Tomoya Iwashita, Yuki Uematsu, Masahide Terazima and Ryo Akiyama
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0241914
80. "Metal–Ligand Cooperation in Dihydrogen Activation by a Cationic Metallogermylene: Enhanced Activity from Tungsten to Molybdenum"
Rikiya Matsumoto, Koichi Nagata, Ryo Nakamura, Takahito Watanabe and Hisako Hashimoto
Molecules, 29(24), 5974 (2024)
81. "Theoretical Study on the Solvent-Dependent Optical Properties of 2-Aryl-3H–1,3-benzazaphosphole Oxide"
Kanami Sugiyama, Hiroaki Nakagomi, Yoshihiro Matano, Yoshifumi Kimura, Hirofumi Sato and Masahiro Higashi
J. Phys. Chem. B, 129(10), 2701-2707 (2025)
82. "Rational design of metal–organic cages to increase the number of components via dihedral angle control"
Tsukasa Abe, Keisuke Takeuchi, Masahiro Higashi, Hirofumi Sato and Shuichi HIRAOKA
Nat Commun, 15(1), 7630 (2024)
83. "Structure comparison of heme-binding sites in heme protein predicted by AlphaFold3 and AlphaFold2"

Hiroko X Kondo and Yu Takano
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae148

84. "Quantitative evaluation of noncovalent interactions with negative fragmentation approach including basis set superposition error correction"
Yu Takano, Hiroko X Kondo and Haruki Nakamura
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae091
85. "Solvent-vapor-assisted crystallization of covalent organic framework films for CO2/CH4 separation"
Masaki Kato, Takashi Yanase, Hiroki Waizumi, Seiya Yokokura and Toshihiro Shimada
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae191
86. "Thermodynamic efficiency of membrane separation of dilute gas: Estimation for CO2 direct air capture application"
Masaki Kato, Teruki Ando, Cho Rong Kim, Seiya Yokokura, Hiroki Waizumi and Toshihiro Shimada
Journal of Membrane Science Letters, 4(2), 100085 (2024)
87. "Switching Conjugation Is the Predominant Factor Contributing to Complete Reversal of Amide *cis–trans* (Z-E) Preference through *N*-Methylation"
Junjun Huang, Luying Chen, Hirotaka Ikeda, Tadashi Hyodo, Yulan Tang, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi, Satoshi Inagaki and Tomohiko Ohwada
J. Org. Chem., 90(14), 4854-4872 (2025)
88. "Generation and Application of All Possible Conformations of Cyclic Tryptophan within and beyond Post-translational Modification"
Akitomo Kasahara, Ryo Yamada, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi, Yuko Otani, Shimpei Sumimoto, Masahiro Okada and Tomohiko Ohwada
J. Org. Chem., 90(1), 623-635 (2025)
89. "Synthesis of Stable Hypervalent Bromine(III) Complexes by *in Situ* Oxidation with Lewis Acids Containing *sp*-Hybridized Nitrogen"
Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi and Tomohiko Ohwada
Org. Lett., 26(46), 10025-10029 (2024)
90. "Smectic liquid crystalline poly(ester imide)s with low dielectric dissipation factors for high-frequency applications"
Hayato Maeda, Yucheng Liang, Ryohei Hosoya, Rika Marui, Erina Yoshida, Yuqian Chen, Kan Hatakeyama-Sato, Yuta Nabae, Shiori Nakagawa, Junko Morikawa, Masatoshi Tokita, Ririka Sawada, Shinji Ando, Yoshihiro Hayashi, Ryo Yoshida, Hidemine Furuya and Teruaki Hayakawa
Polym J, 57(6), 665-677 (2025)
91. "Scaling Law of Sim2Real transfer learning in expanding computational materials databases for real-world predictions"

Shunya Minami, Yoshihiro Hayashi, Stephen Wu, Kenji Fukumizu, Hiroki Sugisawa, Masashi Ishii, Isao Kuwajima, Kazuya Shiratori and Ryo Yoshida
npj Comput Mater, 11(1), 146 (2025)

92. "Advancing extrapolative predictions of material properties through learning to learn using extrapolative episodic training"
Kohei Noda, Araki Wakiuchi, Yoshihiro Hayashi and Ryo Yoshida
Commun Mater, 6(1), 36 (2025)
93. "SPACIER: on-demand polymer design with fully automated all-atom classical molecular dynamics integrated into machine learning pipelines"
Shun Nanjo, Arifin, Hayato Maeda, Yoshihiro Hayashi, Kan Hatakeyama-Sato, Ryoji Himeno, Teruaki Hayakawa and Ryo Yoshida
npj Comput Mater, 11(1), 16 (2025)
94. "Shotgun crystal structure prediction using machine-learned formation energies"
Liu Chang, Hiromasa Tamaki, Tomoyasu Yokoyama, Kensuke Wakasugi, Satoshi Yotsuhashi, Minoru Kusaba, Artem R. Oganov and Ryo Yoshida
npj Comput Mater, 10(1), 298 (2024)
95. "Synthesis and characterization of a chiral spirobifluorene cyclic hexamer"
Seika Kobayashi, Rina Nakazono, Rikito Okada, Michael P Schramm and Toru Amaya
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae098
96. "The nature of the hydrophobic interaction varies as the solute size increases from methane's to C60's"
Hidefumi Naito, Tomonari Sumi and Kenichiro Koga
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0233808
97. "Microscopic roles of hydration on interfacial ion transfer after water finger break"
Teppei Kamimura, Tomonori Hirano and Akihiro Morita
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0260938
98. "Hydration Structure of Dilute Aqueous DMSO Solutions: An Effective Fragment Potential Molecular Dynamics Simulation Study"
Chisato ISHIGOUOKA and Nahoko Kuroki
J. Comput. Chem. Jpn., 24(1), 1-4 (2025)
99. "Development of Hessian calculation using the combined plane wave and localized basis sets method and its application to adsorption of a water molecule on Pt(111) surface"
Hiroki Sakagami, Makito Takagi, Takayoshi Ishimoto, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa
Molecular Catalysis, 572(), 114791 (2025)
100. "Correlation of the Charge Resonance Interaction with Cluster Conformations Probed by Electronic Spectroscopy of Dimer Radical Cations of CO_2 and CS_2 in a Cryogenic Ion Trap"
Masahiro Koyama, Satoru Muramatsu, Yasuaki Hirokawa, Jidai Iriguchi, Akihito Matsuyama

and Yoshiya Inokuchi
J. Phys. Chem. Lett., 15(5), 1493-1499 (2024)

101."Conformation and Photodissociation Process of Benzo-15-Crown-5 and Benzo-18-Crown-6 Complexes with Ammonium Ions Investigated by Cold UV and IR Spectroscopy in the Gas Phase"
Mayuko Kubo, Ryosuke Goda, Satoru Muramatsu and Yoshiya Inokuchi
J. Phys. Chem. A, 128(35), 7353-7363 (2024)

102."Study on photodissociation spectra and decay pathways of gas-phase PdCl3– and PdCl2– anions by electrospray ionization mass spectrometry and MRCI calculation"
Masahiro Koyama, Yuzuru Kurosaki, Satoru Muramatsu, Morihisa Saeki and Yoshiya Inokuchi
Chemical Physics Letters, 857, 141736 (2024)

103."Development of new gas analytical technique for infrared spectroscopy combined with differential pressure measurements"
Dock-Chil Che, Satoru Muramatsu, Shuntaro Azuma and Yoshiya Inokuchi
Review of Scientific Instruments (2024), https://doi.org/10.1063/5.0234925

104."Deprotonation at Ring B Is an Intrinsic Property of the Bilin Chromophore in Cyanobacteriochrome RcaE"
Risako Miyoshi, Yuji Okuda, Ryoka Seto, Takanari Kamo, Tomotsumi Fujisawa, Toshihiko Eki, Yuu Hirose and Masashi Unno
J. Phys. Chem. B, 129(11), 2986-2991 (2025)

105."Effects of Chain Length on the Self-assembled Structure of Perfluoroalkyl Oligomers"
Ryunosuke Yonemori, Tomoko Mizuguchi and Takeshi Hasegawa
Transaction of the Japan Society for Simulation Technology (2024), https://doi.org/10.11308/tjsst.16.24

106."Theoretical study on the carbon nanomaterial-supported Pt complex electrocatalysts for efficient and selective chlorine evolution reaction"
Jewel Hossen and Naoki Nakatani
J Comput Chem (2024), https://doi.org/10.1002/jcc.27466

107."Radical Cation of Tris(Triarylamine) Connected through 1,2,3-Benzenetriyl Bridge: A Three-Redox-Center Organic Mixed-Valence System"
Masashi Uebe, Koshi Yoshida, Shu Seki and Akihiro Ito
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202404436

108."Screening of Subnanoscale Metal Hydride Formation for Late Transition Metals Using Dimer Cations─Group IX Element"
Yufei Zhang, Satoshi Kudoh, Masato Yamaguchi and Fumitaka Mafuné
J. Phys. Chem. A, 128(40), 8635-8644 (2024)

109."Synthesis of polyoxothiometalates through site-selective post-editing sulfurization of polyoxometalates"

Kentaro Yonesato, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Chem. Sci., 15(29), 11267-11271 (2024)

110."Heteroatom Effect on Site-Selective Oxygen–Sulfur Substitution Reactions of Keggin-Type Polyoxotungstates"
Yota Watanabe, Kentaro Yonesato, Daisuke Yokogawa, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Inorg. Chem., 63(49), 23388-23395 (2024)

111."Electronic state modulation of Ag_{30} nanoclusters within a ring-shaped polyoxometalate"
Daiki Yanai, Kentaro Yonesato, Soichi Kikkawa, Seiji Yamazoe, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Nanoscale, 16(39), 18383-18388 (2024)

112."Synthesis of a Gold–Silver Alloy Nanocluster within a Ring-Shaped Polyoxometalate and Its Photocatalytic Property"
Minori Kamachi, Kentaro Yonesato, Takashi Okazaki, Daiki Yanai, Soichi Kikkawa, Seiji Yamazoe, Ryo ISHIKAWA, Naoya Shibata, Yuichi Ikuhara, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Angew Chem Int Ed (2024), https://doi.org/10.1002/anie.202408358

113."Cationic nickel(II) complexes bearing a phenalenyl-based tridentate ligand"
Takuya Kodama, Hikaru Noguchi, Hayato Tsurugi and Mamoru Tobisu
Chemistry Letters (2025), https://doi.org/10.1093/chemle/upae251

114."A nickel metalloradical bearing a phenalenyl-based tridentate ligand"
Hikaru Noguchi, Takuya Kodama, Soichi Kikkawa, Seiji Yamazoe and Mamoru Tobisu
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae236

115."Generation of Nickel Siloxycarbene Complexes from Acylsilanes for the Catalytic Synthesis of Silyl Enol Ethers"
Akihisa Matsuura, Yuri Ito, Tetsuya Inagaki, Takuya Kodama and Mamoru Tobisu
ACS Catal., 14(23), 18216-18222 (2024)

116."Characterization of Ions Activated by Collision-Induced Dissociation with Collision Energy Up to 30 eV Using 4-Trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzylpyridinium “Thermometer Ion”"
Daiki Asakawa
J. Am. Soc. Mass Spectrom., 36(4), 787-793 (2025)

117."Polynorbornenes Bearing Cyclic Fluoroalkyl Side Groups for Achieving High Glass Transition Temperature and Low Refractive Index"
Makoto Uno, Masafumi Sugiyama, Takashi Okazoe and Daisuke Kawaguchi
Macromolecules, 58(6), 3221-3230 (2025)

118."Exceptionally Short Tetracoordinated Carbon–Halogen Bonds in Hexafluorodihalocubanes"
Masafumi Sugiyama, Yuta Uetake, Nozomu Miyagi, Masaaki Yoshida, Kyoko Nozaki, Takashi Okazoe and Midori Akiyama
J. Am. Chem. Soc., 146(44), 30686-30697 (2024)

119."Calcium Binding Mechanism in TAT Rhodopsin"
Teppei Sugimoto, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Kota Katayama, Yasuteru Shigeta and Hideki Kandori
J. Phys. Chem. B, 128(29), 7102-7111 (2024)

120."Synthesis, Structure, and Optical Property of Tris(biaryldiyl)metal Complexes Consisting of Group 9 Elements"
Masaki Hara, Yuko Hirooka, Takanori Iwasaki and Kyoko Nozaki
Inorg. Chem., 63(45), 21474-21487 (2024)

121."Synthesis of α-Boryl-α-Substituted Allylboronates from Propyne"
Hiro Takayanagi, Naoki Oku, Ken Yamazaki and Tomoya Miura
Org. Lett., 26(47), 10108-10113 (2024)

122."C1-4 Alkylation of Aryl Bromides with Light Alkanes enabled by Metallaphotocatalysis in Flow"
Antonio Pulcinella, Prakash Chandra Tiwari, Alberto Luridiana, Ken Yamazaki, Daniele Mazzarella, Akshay K. Sadhoe, Antonella Ilenia Alfano, Eveline H. Tiekink, Trevor A. Hamlin and Timothy Noël
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202413846

123."Concise Synthesis of Cyctetryptomycin A and B Enabled by Zr-Catalyzed Dimerization"
Longhui Yu, Hiroshige Ogawa, Shangzhao Li, Tsoh Lam Cheung, Wenchao Liu, Dexiu Yan, Yudai Matsuda, Yusuke Kobayashi, Zhihong Guo, Kotaro Ikeda, Trevor A. Hamlin, Ken Yamazaki, Pei-Yuan Qian and Hugh Nakamura
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202414295

124."Rapid access to functionalized nanographenes through a palladium-catalyzed multi-annulation sequence"
Takehisa Maekawa and Kenichiro Itami
Chem. Sci., 16(7), 3092-3098 (2025)

125."Thiophene-fused aromatic belts"
Hiroki Shudo, Philipp Wiesener, Elena Kolodzeiski, Kiichi Mizukami, Daiki Imoto, Harry Mönig, Saeed Amirjalayer, Hirotoshi Sakamoto, Henning Klaasen, Bart Jan Ravoo, Nobuo Kimizuka, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Nat Commun, 16(1), 1074 (2025)

126."Discrimination of Perfluorinated Arenes/Alkanes by Modulable Polyaromatic Capsules"
Urara Kai, Ryuki Sumida, Yuya Tanaka and Michito Yoshizawa
J. Am. Chem. Soc., 147(12), 10640-10646 (2025)

127."Remote optical chirality transfer via helical polyaromatic capsules upon encapsulation"
Hayate Sasafuchi, Mayuko Ueda, Natsuki Kishida, Tomohisa Sawada, Seika Suzuki, Yoshitane Imai and Michito Yoshizawa
Chem, 11(3), 102332 (2025)

128."Optical Axial Chirality Enhancement and Transfer within Aromatic Micelles upon (Co-)encapsulation"
Tomohiro Yasuda, Yoshihisa Hashimoto, Yuya Tanaka, Daiki Tauchi, Masashi Hasegawa, Yusuke Kurita, Hidetoshi Kawai, Yoshitaka Tsuchido and Michito Yoshizawa
JACS Au, 5(2), 586-592 (2025)

129."Tyrosine bioconjugation using stably preparable urazole radicals"
Shinichi Sato, Shogo Miyano, Keita Nakane, Zhengyi Liu, Munehiro Kumashiro, Tomohide Saio, Yuya Tanaka, Akira Shigenaga, Chizu Fujimura, Eri Koyanagi, Hafumi Nishi, Shusuke Tomoshige and Minoru Ishikawa
Tetrahedron Chem, 12(), 100111 (2024)

130."Controlling Redox and Wirelike Charge-Delocalization Properties of Dinuclear Mixed-Valence Complexes with MCp*(dppe) (M = Fe, Ru) Termini Bridged by Metalloporphyrin Linkers"
Masahito Murai, Masanori Ono, Yuya Tanaka and Munetaka Akita
ACS Org. Inorg. Au, 4(5), 504-516 (2024)

131."Water-Soluble Aromatic Nanobelt with Unique Cellular Internalization"
Konstantin Günther, Hideya Kono, Hiroki Shudo, Daisuke Shimizu, Reika Isoda, Masayoshi Nakamura, Akiko Yagi, Kazuma Amaike and Kenichiro Itami
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202414645

132."Electrogenerated Lewis Acid-Catalyzed Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Ethers"
Yuta Niki, Koichi Mitsudo, Eisuke Sato and Seiji Suga
Org. Lett., 26(51), 11111-11116 (2024)

133."SNAr hexafluoroisopropoxylation of electron-rich aryl fluoride with a catalytic electrical input"
Eisuke Sato, Tomohiro Nakahama, Koichi Mitsudo and Seiji Suga
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae196

134."Exploring the Capabilities of Nanosized Graphene Oxide as a Pesticide Nanosorbent: Simulation Studies"
Prin Tadawattana, Kyohei Kawashima, Sirin Sittiwanichai, Jiraroj T-Thienprasert, Toshifumi Mori and Prapasiri Pongprayoon
ACS Omega, 10(9), 8951-8959 (2025)

135."Divergent Synthesis of Silacycles by Ligand-Controlled Rhodium-Catalyzed Annulation of (2-Hydrosilylaryl)acetylenes"
Kazuto Fuji, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori, Kohei Sekine and Yoichiro Kuninobu
Org. Lett., 27(7), 1614-1619 (2025)

136."Enantioselective Synthesis of Chiral Ferrocenyl Aminoalcohols: Simultaneous Induction of Multiple Types of Chirality by a Rhodium-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Strategy"
Takamu Isoda, Komei Jimba, Kyohei Kawashima, Takahiro Nishinoiri, Seiji Mori, Akihiro Tsurusaki and Ken Kamikawa
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202502299

137."Gold-Catalyzed Synthesis of 5*H*-Benzo[*b*]indeno[2,1-*d*]silines by Insertion of Vinyl Carbocations into the Si−H Bond"
Kohei Sekine, Kazuto Fuji, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori and Yoichiro Kuninobu
Chemistry A European J (2024), https://doi.org/10.1002/chem.202403163

138."Theoretical study on aromatic characters in π-stacked multimers composed of antiaromatic molecules"
Ryota Sugimori, Masato Ikeuchi, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae133

139."Stacked-ring aromaticity from the viewpoint of the effective number of π-electrons"
Ryota Sugimori, Kenji Okada, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
Chem. Sci., 16(4), 1707-1715 (2025)

140."Diradical character view of energy stabilization in π-stacked dimers of antiaromatic molecules"
Ryota Sugimori, Ryohei Kishi, Hiroshi Shinokubo and Yasutaka Kitagawa
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae224

141."Theoretical study on stacking distance dependence of one- and two-photon absorption properties of phenalenyl π-dimer models"
Masako Yokoyama, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2024), https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae126

142."Theoretical Study on the Correlation between Open-Shell Electronic Structures and Third-Order Nonlinear Optical Properties in One-Dimensional Chains of π-Radicals"
Jinki Shoda, Masako Yokoyama, Wataru Yoshida, Hiroshi Matsui, Ryota Sugimori, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
J. Phys. Chem. A, 128(39), 8473-8482 (2024)

143."Investigating the hyperparameter space of deep neural network models for reaction coordinates"
Kyohei Kawashima, Takumi Sato, Kei-ichi Okazaki, Kang Kim, Nobuyuki MATUBAYASI and Toshifumi Mori
APL Machine Learning (2025), https://doi.org/10.1063/5.0252631

144."Atomistic analysis of nematic phase transition in 4-cyano-4′-*n*-alkyl biphenyl liquid crystals: Sampling for the first-order phase transition and the free-energy decomposition"
Shunsuke Ogita, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Hitoshi Washizu, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0242416

145."Synthesis and reactivity of the di(9-anthryl)methyl radical"
Tomohiko Nishiuchi, Kazuma Takahashi, Yuta Makihara and Takashi Kubo
Beilstein J. Org. Chem., 20(), 2254-2260 (2024)

146."Unlocking coordination sites of metal–organic frameworks for high-density and accessible copper nanoparticles toward electrochemical nitrate reduction to ammonia"
Cheng-Hui Shen, Yingji Zhao, Ho Ngoc Nam, Liyang Zhu, Quan Manh Phung, Vic Austen,

Minjun Kim, Dong Jiang, Xiaoqian Wei, Tokihiko Yokoshima, Chung-Wei Kung and Yusuke Yamauchi

Chem. Sci., 16(16), 7026-7038 (2025)

147."Homolytic versus Heterolytic Methane Hydroxylation in Copper Zeolites"

Quan Manh Phung, Takeshi Yanai, Dieter Plessers, Bert F. Sels, Robert A. Schoonheydt and Kristine Pierloot

ACS Catal., 15(2), 1249-1264 (2025)

148."Elongation Method-Based Alternating Multi-Directional Automated Property Optimization Process and Its Application"

Shichen Lin, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki

J Comput Chem (2025), https://doi.org/10.1002/jcc.70058

149."Photodegradation Pathways of Aliphatic Polyamide through Conical Intersection between Ground and Excited States"

Jingcheng Sang, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki

J. Phys. Chem. A, 128(41), 8865-8877 (2024)

150."A Theoretical Exploration of the Photoinduced Breaking Mechanism of the Glycosidic Bond in Thymine Nucleotide"

Xiao Huang, Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki

Molecules, 29(16), 3789 (2024)

151."Influence of Intrinsic Point Defects Incorporated from Growth Surface on Atomic Interdiffusion and Unintentional Compositional Gradient in AlGaN/AlN Heterointerfaces"

Yoshihiro Kangawa, Akira Kusaba, Takahiro Kawamura, Pawel Kempisty, Kana Ishisone and Mauro Boero

Crystal Growth & Design, 25(3), 740-746 (2025)

152."Heterogeneously catalyzed thioether metathesis by a supported Au–Pd alloy nanoparticle design based on Pd ensemble control"

Takehiro Matsuyama, Takafumi Yatabe, Tomohiro Yabe and Kazuya Yamaguchi

Chem. Sci., 15(30), 11884-11889 (2024)

153."Characterization of changes in the electronic structure of platinum sub-nanoclusters supported on graphene induced by oxygen adsorption"

Hinoki Hirase, Kenji Iida and Jun-ya Hasegawa

Phys. Chem. Chem. Phys., 26(27), 18530-18537 (2024)

154."Theoretical investigation of sustainable CO2 electroreduction to high-value products utilizing N-doped/BN-modified Triphenylene-Graphdiyne catalysts"

Sirilak Kongkaew, Manussada Ratanasak, Yasuteru Shigeta, Jun-ya Hasegawa and Vudhichai Parasuk

Fuel, 379, 133102 (2025)

155."One-Step Esterification of Phosphoric, Phosphonic and Phosphinic Acids with Organosilicates: Phosphorus Chemical Recycling of Sewage Waste"
Yuki Naganawa, Kei Sakamoto, Akira Fujita, Kazuya Morimoto, Manussada Ratanasak, Jun-ya Hasegawa, Masaru Yoshida, Kazuhiko Sato and Yumiko Nakajima
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202416487

156."Disappearance of electric double layer effects on electrochemical reactions: the case of a chemisorbed small species on a metal surface at the electrode/electrolyte–solution interface"
Kenji Iida, So Kato and Jun-ya Hasegawa
Catal. Sci. Technol., 15(12), 3550-3560 (2025)

157."Vibrational frequencies utilized for the assessment of exchange–correlation functionals in the description of metal–adsorbate systems: C_2H_2 and C_2H_4 on transition-metal surfaces"
Ray Miyazaki, Somayeh Faraji, Sergey V. Levchenko, Lucas Foppa and Matthias Scheffler
Catal. Sci. Technol., 14(23), 6924-6933 (2024)

158."Photoinduced Enantioselective Triplet Radical Reaction on Metal: Copper-Catalyzed Conjugate Addition of Acylsilanes to α,β-Unsaturated Ketones and Aldehydes"
Yusuke Masuda, Yusuke Ueda, Aiko Sueki, Junpei Shimosato, Kousei Nishimura, Min Gao, Jun-ya Hasegawa and Masaya Sawamura
Chemistry A European J (2024), https://doi.org/10.1002/chem.202402564

159."A DFT Mechanistic Study on the Aza-Aldol Reaction of Boron Aza-Enolates: Relative Stability of Six-Membered Transition State and Its Relevance to the Coordination Mode of the Leaving Group"
Sho Miyakawa, Ray Miyazaki, Tomoya Miura and Jun-ya Hasegawa
J. Org. Chem., 89(19), 13913-13922 (2024)

160."Chiroptical Properties of Chiral Macrocycles Composed of Axially Chiral Binaphthyl and Bithiophene"
Hikari Kawashima, Daiki Tauchi, Misa Sakura, Kazunori Tsubaki and Masashi Hasegawa
Chemistry An Asian Journal (2025), https://doi.org/10.1002/asia.202401920

161."Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Benzofuran-3(2*H*)-Ones to α,β-Unsaturated Thioamides: Stereodivergent Synthesis of Rocaglaol"
Sadhanendu Samanta, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Jin Cui and Masakatsu Shibasaki
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202415805

162."Nanoscale chirality generated in zinc(ii) orthophosphate clusters: evidence by vibrational circular dichroism"
Sumio Aisawa, Nami Horiguchi, Chika Chida, Jing Sang, Hidetoshi Hirahara, Akihiko Yamagishi and Hisako Sato
Nanoscale, 16(44), 20589-20595 (2024)

163."Low-temperature liquid-crystalline nitroxide radical"
Yoshiaki Uchida, Takuya Akita, Takuo Ohkochi, Xiao-Qian Ma, Daichi Kiyohara, Sho

Nakagami, Taira Yamazaki and Norikazu Nishiyama
J. Mater. Chem. C, 13(1), 54-60 (2025)

164."Atomic-Scale Observation of Moiré Potential in Twisted Hexagonal Boron Nitride Layers by Electron Microscopy"
Rina Mishima, Takuro Nagai, Hiroyo Segawa, Masahiro Ehara and Takashi Uchino
J. Phys. Chem. C, 129(16), 7813-7822 (2025)

165."Investigation of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction on a palladium H-beta zeolite with DFT calculations"
Bundet Boekfa, Thana Maihom, Masahiro Ehara and Jumras Limtrakul
Sci Rep, 14(1), 611 (2024)

166."Theoretical study on the mechanism of alcohol photooxidation on Nb_2O_5 surface"
Wei-Wei Wang, Tsunehiro Tanaka and Masahiro Ehara
J Comput Chem, 45(25), 2128-2135 (2024)

167."'Passivated Precursor' Approach to All-Alkynyl-Protected Gold Nanoclusters and Total Structure Determination of Au_{130}"
Zhen Lei, Pei Zhao, Zong-Jie Guan, Zi-Ang Nan, Masahiro Ehara and Quan-Ming Wang
Chemistry A European J (2024), https://doi.org/10.1002/chem.202401094

168."Circularly polarized luminescence induction on a Tb(iii) complex with a tris(*o-tert*-butylaryloxide)-functionalized 1,4,7-triazacyclononane ligand coordinating chiral 1-phenylethylamine"
Sora Shirai, Satoshi Muratsugu, Hisaki Matsui, Kazuhiro Harada, Masahiro Ehara, Hidetaka Nakai and Mizuki Tada
Chem. Commun., 60(96), 14180-14183 (2024)

169."Switching Photoluminescence Wavelength of Arylated Single-walled Carbon Nanotubes by Utilizing Steric Hindrance in Reductive Arylation"
Yutaka Maeda, Yui Iguchi, Pei Zhao, Atsushi Suwa, Yasunari Taki, Kentaro Kawada, Michio Yamada, Masahiro Ehara and Masahiro Kako
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202404529

170."Steering perovskite precursor solutions for multijunction photovoltaics"
Shuaifeng Hu, Junke Wang, Pei Zhao, Jorge Pascual, Jianan Wang, Florine Rombach, Akash Dasgupta, Wentao Liu, Minh Anh Truong, He Zhu, Manuel Kober-Czerny, James N. Drysdale, Joel A. Smith, Zhongcheng Yuan, Guus J. W. Aalbers, Nick R. M. Schipper, Jin Yao, KYOHEI NAKANO, Silver-Hamill Turren-Cruz, André Dallmann, M. Greyson Christoforo, James M. Ball, David P. McMeekin, Karl-Augustin Zaininger, Zonghao Liu, Nakita K. Noel, Keisuke Tajima, Wei Chen, Masahiro Ehara, René A. J. Janssen, Atsushi Wakamiya and Henry J. Snaith
Nature, 639(8053), 93-101 (2025)

171."Design of Ligands for Selective and Efficient C-H Functionalization"
Sobi Asako and Laurean Ilies
J. Synth. Org. Chem. Jpn., 83(2), 100-107 (2025)

172."Spirobipyridine Ligands as a Unique Platform for Substrate Recognition and Reaction Control through Noncovalent Interactions"
Sobi Asako and Laurean Ilies
ACS Catal., 15(8), 6372-6379 (2025)

173."Remote Hydrogen Bonding between Ligand and Substrate Accelerates C–H Bond Activation and Enables Switchable Site Selectivity"
Pinaki Bhusan De, Kazuhiro Okamoto, Jayakumar Sekar, Sobi Asako and Laurean Ilies
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202419144

174."Photocatalytic *E* → *Z* isomerization of *gem*-bromofluoroalkenes: stereoselective synthesis of β-fluorostyrene derivatives"
Hayato Kato, Yoshihito Kayaki and Takashi Koike
Org. Biomol. Chem., 23(6), 1342-1346 (2025)

175."NHC-Mediated Radical Acylation Catalyzed by Thiamine- and Flavin-Dependent Enzymes"
Shunsuke Kato, Shuto Fujisawa, Yuto Adachi, Mitsuhiro Bandai, Yutaro Mori, Seiji Mori, Tomokazu Shirai and Takashi Hayashi
J. Am. Chem. Soc., 147(17), 14837-14844 (2025)

176."Unraveling the unfolding mechanism of pseudoazurin: Insights into stabilizing cupredoxin fold as a common domain of Cu-containing proteins"
Takahide Yamaguchi, Attila Taborosi, Kiyokazu Tsugane, Kathleen Wood, Andrew E. Whitten, Seiji Mori and Takamitsu Kohzuma
Journal of Inorganic Biochemistry, 268(), 112907 (2025)

177."Highly Enantioselective Organocatalytic Mannich Reaction of α-Benzylidene Succinimides with *N*-Boc Imines: Experimental and Theoretical Studies"
Kodai Kimura, Yuto Shimizu, Katsuya Kanno, Itaru Sato, Seiji Mori and Takeshi Oriyama
J. Org. Chem., 90(13), 4591-4598 (2025)

178."Enantioselective Synthesis of Chiral Ferrocenyl Aminoalcohols: Simultaneous Induction of Multiple Types of Chirality by a Rhodium-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Strategy"
Takamu Isoda, Komei Jimba, Kyohei Kawashima, Takahiro Nishinoiri, Seiji Mori, Akihiro Tsurusaki and Ken Kamikawa
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202502299

179."3-Keto-indazole derivatives exhibiting multi-coloured phosphorescence"
Tetsuya Moriyama, Ryota Kobayashi, Takayuki Chiba, Shuji Okada and Ryohei Yamakado
Org. Biomol. Chem., 23(20), 4902-4908 (2025)

180."Synthesis and Optical Properties of Near-Ultraviolet-Emissive B─O-Containing Azaborines"
Peiyuan Yang, Hiroko Nomura, Masakazu Nagata, Naoya Takano, Erika Watanabe, Hiroki

Fukumoto, Masato Morita, Takuma Yasuda and Tomohiro Agou
Asian J Org Chem (2025), https://doi.org/10.1002/ajoc.202500296

181."Dicationic dibenzo[1,4]azaborine with an open-shell electronic structure"
Peiyuan Yang, Yizhou Chen, Takuma Kuroda, Haruto Morishita, Hiroki Fukumoto, Masato Morita, Koichiro Masada, Takahiro Sasamori, Kazuya Kubo, Kazuhiro Marumoto, Ryo Inoue, Shin-ichiro Kato and Tomohiro Agou
Chem. Commun., 61(43), 7847-7850 (2025)

182."Synthesis and structural characterization of Sb(iii) and Bi(iii) complexes with an N_2O_2-type tetradentate dipyrrin ligand"
Tomohiro Agou, Shunsuke Kuroiwa, Ryo Moriyama, Takuma Kuroda, Kazuya Kubo, Hiroki Fukumoto, Masato Morita, Ryo Inoue and Tatsuya Nabeshima
Chem. Commun., 61(39), 7141-7144 (2025)

183."Control of the electronic and optical properties of aminoxyl radicals *via* boron complexation"
Takuma Kuroda, Peiyuan Yang, Marika Nakamura, Risa Hyakutake, Hiroki Fukumoto, Toshiyuki Oshiki, Yuta Nishina, Koichiro Masada, Takahiro Sasamori, Yosihiyuki Mizuhata, Kazuya Kubo, Ryo Inoue and Tomohiro Agou
Dalton Trans., 54(3), 951-956 (2025)

184."Unraveling the Molecular Mechanism of Transient Multilamellar Formation in Ethanol-Modified Vesicle Solutions"
Kana Shibata, Masatoshi Maeki, Manabu Tokeshi and Wataru Shinoda
Langmuir, 41(21), 13372-13380 (2025)

185."NMR and molecular simulation studies on the structure elucidation of the amphotericin B ion channel using ^{13}C and ^{19}F labelling"
Yuichi Umegawa, Hiroshi Tsuchikawa, Wataru Shinoda and Michio Murata
Org. Biomol. Chem., 23(6), 1233-1252 (2025)

186."Linear ether-based highly concentrated electrolytes for Li–sulfur batteries"
Toru Ishikawa, Shohei Haga, Keisuke Shigenobu, Taku Sudoh, Seiji Tsuzuki, Wataru Shinoda, Kaoru Dokko, Masayoshi Watanabe and Kazuhide Ueno
Faraday Discuss., 253, 385-406 (2024)

187."Evolving better solvate electrolytes for lithium secondary batteries"
Frederik Philippi, Maleen Middendorf, Keisuke Shigenobu, Yuna Matsuyama, Oriele Palumbo, David Pugh, Taku Sudoh, Kaoru Dokko, Masayoshi Watanabe, Monika Schönhoff, Wataru Shinoda and Kazuhide Ueno
Chem. Sci., 15(19), 7342-7358 (2024)

188."Selective adsorption of unmethylated DNA on ZnO nanowires for separation of methylated DNA"
Marina Musa, Zetao Zhu, Hiromi Takahashi, Wataru Shinoda, Yoshinobu Baba and Takao

Yasui

Lab Chip, 25(7), 1637-1646 (2025)

189."Origin of the intermolecular forces that produce donor–acceptor stacks in π-conjugated charge-transfer complexes"

Seiji Tsuzuki, Ryota Ono, Satoru Inoue, Satoshi Matsuoka and Tatsuo Hasegawa

Commun Chem, 7(1), 253 (2024)

190."Deep learning model for predicting the spatial distribution of binding energy from atomic configurations"

Seiki Saito, Shingo Sato, Hiroaki Nakamura, Chako Takahashi, Keiji Sawada, Kazuo Hoshino, Masahiro Kobayashi and Masahiro Hasuo

Jpn. J. Appl. Phys., 63(9), 09SP03 (2024)

191."Development of Numerical Simulation Method for Analyzing the Refreezing Process of Ice Dust Irradiated by Cosmic Rays"

Seiki Saito, Hiroaki Nakamura, Gen Chiaki, Kensei Kobayashi and Haruto Miura

Communications in Computer and Information Science, (), 139-151 (2024)

192."Epitaxial Intercalation Growth of hBN/Graphene Bilayer Heterostructure on Commercial Copper Foil"

Shengnan Wang, Jack Crowther, Hiroyuki Kageshima, Hiroki Hibino and Yoshitaka Taniyasu

Chem. Mater., 36(10), 5142-5148 (2024)

193."Synergistic Degradation of Durable Polymer Networks by Light and Acid Enabled by Pyrenylsilicon Crosslinks"

Yutaro Kawano, Hiroshi Masai, Takuya Tsubokawa, Daisuke Yokogawa, Tomohiro Iwai and Jun Terao

Advanced Materials (2025), https://doi.org/10.1002/adma.202412544

194."Synthesis of an Unsymmetrical Dialumane and Kinetic Analysis of its Alkene Insertion"

Ryotaro Yamanashi, Kanata Mizutani and Makoto Yamashita

Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202403926

195."Enantioselective modular synthesis of α-aryl-α-heteroaryl aminonitriles with parts per million organocatalyst loading: mechanistic investigation for stereochemical origins"

Yusuke Oyamada, Kaito Ishikawa, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki and Shuichi Nakamura

Org. Chem. Front., 12(7), 2382-2392 (2025)

196."Photocatalytic Strategy for Decyanative Transformations Enabled by Amine-Ligated Boryl Radical"

Yuto Yoshida, Waka Okada, Kazutake Takada, Shuichi Nakamura and Naoki Yasukawa

Org. Lett., 27(11), 2542-2547 (2025)

197."Solvatochromism Observed in the X-ray Absorption Spectrum of Indole Dissolved in Water"
Shota Tsuru and Masanari Nagasaka
J. Phys. Chem. A, 129(13), 3020-3031 (2025)

198."Oxygen K-edge inner-shell calculations of polymers in solutions realized by the extraction of local structures from molecular dynamics simulations"
Masanari Nagasaka, Yifeng Yao and Kenji Mochizuki
The Journal of Chemical Physics, 162(5), 054901 (2025)

199."Boosting Turnover in the Triarylborane-Catalyzed Hydrogenation of *N*-Substituted Indoles via Olefin-to-Nitrogen Lewis Base Switching in H_2-Cleavage Steps"
Taiki Hashimoto, Masakazu Tanigawa, Kimitaka Kambe, Sensuke Ogoshi and Yoichi Hoshimoto
Precision Chemistry, 3(3), 128-134 (2025)

200."Monodentate σ-Accepting Boron-Based Ligands Bearing Square-Planar Ni(0) Centers"
Yutaka Mondori, Yasuhiro Yamauchi, Takahiro Kawakita, Sensuke Ogoshi, Yuta Uetake, Yasuo Takeichi, Hidehiro Sakurai and Yoichi Hoshimoto
J. Am. Chem. Soc., 147(10), 8326-8335 (2025)

201."Elucidating multicomponent mechanisms in the catalytic hydrogenation of 2-methylquinoline under crude-H2 conditions: a key H2-cleavage process by a boron–olefin Lewis pair"
Taiki Hashimoto, Yu Harabuchi, Sensuke Ogoshi, Satoshi Maeda and Yoichi Hoshimoto
Bulletin of the Chemical Society of Japan (2025), https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoae145

202."Theoretical study on structural stability and miscibility of ScAlN alloys: effect of lattice constraint"
Takuto Miyamoto, Toru Akiyama and Takahiro Kawamura
Jpn. J. Appl. Phys., 64(1), 01SP03 (2025)

203."Analysis of inversion-domain boundaries in four-layer polarity-inverted AlN structure"
Tomohiro Tamano, Kanako Shojiki, Toru Akiyama, Ryota Akaike, Takao Nakamura, Hiroto Honda, Eiki Sato, Masahiro Uemukai, Tomoyuki Tanikawa, Ryuji Katayama and Hideto Miyake
Applied Physics Letters (2025), https://doi.org/10.1063/5.0249911

204."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"
Toru Akiyama and Takahiro Kawamura
Crystal Growth & Design, 24(14), 5906-5915 (2024)

205."Cobalt-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization and Chemodivergent Parallel Kinetic Resolution of Unsaturated Substrates via C(sp^3)–H Bond Activation"
Keiji Yamada, Ryo Hashiyama, Takeshi Yasui and Yoshihiko Yamamoto
ACS Catal., 15(5), 3860-3872 (2025)

206."Cocrystalline Matrices for Hyperpolarization at Room Temperature Using Photoexcited Electrons"

Munehiro Inukai, Haruki Sato, Koichiro Miyanishi, Makoto Negoro, Akinori Kagawa, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Takuya Kurihara and Koichi Nakamura
J. Am. Chem. Soc., 146(21), 14539-14545 (2024)

207."Development of an Fe^{II} Complex Exhibiting Intermolecular Proton Shifting Coupled Spin Transition"
Tianchi Ji, Shengqun Su, Shuqi Wu, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Yubo Huang, Wenwei Zheng, Wenhuang Xu, Xiaopeng Zhang, Ryoji Kiyanagi, Koji Munakata, Takashi Ohhara, Takumi Nakanishi and Osamu Sato
Angew Chem Int Ed (2024), https://doi.org/10.1002/anie.202404843

208."Theoretical investigation of sustainable CO2 electroreduction to high-value products utilizing N-doped/BN-modified Triphenylene-Graphdiyne catalysts"
Sirilak Kongkaew, Manussada Ratanasak, Yasuteru Shigeta, Jun-ya Hasegawa and Vudhichai Parasuk
Fuel, 379(), 133102 (2025)

209."Simultaneous production of hydrogen and chlorine through overall brine splitting with a particulate photocatalyst"
Takumi Okada, Masanori Kodera, Yugo Miseki, Hitoshi Kusama, Takahiro Gunji and Kazuhiro Sayama
Chem. Commun., 60(24), 3299-3302 (2024)

210."Oxidation mechanism of iodate to metaperiodate on a tungsten trioxide photoanode"
Hitoshi Kusama and Kazuhiro Sayama
Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 455, 115755 (2024)

211."Iriomoteolide-1a and -1b: Structure Elucidation by Integrating NMR Spectroscopic Analysis, Theoretical Calculation, and Total Synthesis"
Tomohiro Obana, Miyu Nakajima, Kazuki Nakazato, Hayato Nakagawa, Keisuke Murata, Masashi Tsuda and Haruhiko Fuwa
J. Am. Chem. Soc., 146(43), 29836-29846 (2024)

212."Broad-Wavelength Light-Fueled Organic Crystal Oscillators Driven by Multimodal Photothermally Resonated Natural Vibration"
Shodai Hasebe, Yuki Hagiwara, Taiki Goto, Tomohiro Ryu, Takumi Ehara, Tomohiro Ogawa, Kiyoshi Miyata, Ken Onda, Ryota Morioka, Junko Morikawa, Toru Asahi and Hideko Koshima
Adv Funct Materials (2024), https://doi.org/10.1002/adfm.202410671

213."Ligand-Functionalized Organometallic Polyoxometalate as an Efficient Catalyst Precursor for Amide Hydrogenation"
Shun Hayashi, Koichi Momma, Kiyohiro Adachi and Daisuke Hashizume
ACS Org. Inorg. Au, 4(6), 705-711 (2024)

214."Recent Advances in Understanding Triplet States in Metal Nanoclusters: Their Formation, Energy Transfer, and Applications in Photon Upconversion"

Masaaki Mitsui

J. Phys. Chem. Lett., 15(50), 12257-12268 (2024)

215."Axially Chiral Borinic Acid Catalysts: Design, Synthesis, and Application in Alkylative Desymmetrization of 1,2-Diols"

Yuta Chikashige, Tsunayoshi Takehara, Tsuyoshi Matsuzaki, Takeyuki Suzuki, Kenichi Murai, Mitsuhiro Arisawa and Makoto Sako

J. Org. Chem., 88(19), 14178-14183 (2023)

216."Comprehensive Analysis of Deuterium Isotope Effects on Ionic $H_3O^{+}\cdots\pi$ Interactions Using Multi-Component Quantum Mechanics Methods"

Taro Udagawa, Yusuke Kanematsu, Takayoshi Ishimoto and Masanori Tachikawa

J Comput Chem (2025), https://doi.org/10.1002/jcc.70000

217."A theoretical study on muoniated N-heterocyclic carbenes using path integral molecular dynamics"

Satoshi Orikono, Kazuaki Kuwahata, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa

The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0234050

218."Nuclear quantum effects on the intramolecular hydrogen bonds in biuret and biguanide"

Kotomi Nishikawa, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa and Taro Udagawa

Phys. Chem. Chem. Phys., 26(37), 24364-24369 (2024)

219."Nuclear quantum and H/D isotope effects on aromaticity: path integral molecular dynamics study"

Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa and Taro Udagawa

Phys. Chem. Chem. Phys., 26(29), 19934-19939 (2024)

220."Identification of sesquiterpene aldehydes as volatile antifungal compounds in *Phaeolepiota aurea* culture filtrate"

Kota Seki, Tomoya Tanaka, Emiko Shimoda, Shinji Tanio, Ryo C Yanagita, Tsugumi Miyazaki, Kento Tokumoto, Toshiaki Tazawa, Kumiko Osaki-Oka and Atsushi Ishihara

Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 88(12), 1395-1402 (2024)

221."Thiyl chemistry: cysteine-catalyzed maleate isomerization *via* aqueous thiyl radical processes"

Satoru Kosaka, Kentaro Kurebayashi, Naoki Yamato, Hiroshi Tanaka, Naoki Haruta and Masanori Yamamoto

Green Chem., 27(10), 2743-2750 (2025)

222."Dynamic Kinetic Resolution of 2-Hydroxybiaryl Atropisomers via Lipase-Catalyzed Enantioselective *O*-Acylation"

Neha Dhiman, Gamal A. I. Moustafa, Kengo Kasama, Hiroshi Aoyama, Kyohei Kanomata, Harald Gröger and Shuji Akai

ChemCatChem (2024), https://doi.org/10.1002/cctc.202400932

223."Development of Catalytic Reactions Using Bis(pinacolato)diboron and Their Applications to Syntheses of Pharmaceuticals and Luminescent Dyes"
Shuhei Higashibayashi
J. Synth. Org. Chem. Jpn., 82(11), 1052-1062 (2024)

224."Helicene–Fluorescein Hybrids: A Reversible Base-Triggered (Chir)optical Switch with Sign Inversion of Circularly Polarized Luminescence"
Sorachi Miwa, Daichi Mizutani, Kenichi Kawano, Katsumi Matsuzaki, Yuuya Nagata, Kazunori Tsubaki, Kiyosei Takasu and Hiroshi Takikawa
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202500335

225."Highly Luminescent Aceno[6]helicenones by Intramolecular Radical Cyclization"
Ludmilla Sturm, Marzena Banasiewicz, Irena Deperasinska, Boleslaw Kozankiewicz, Olaf Morawski, Pierre Dechambenoit, Harald Bock, Yuuya Nagata, Ludovic Salvagnac, Isabelle Séguy, Michal Šámal and Andrej Jančařík
Chemistry A European J (2024), https://doi.org/10.1002/chem.202403482

226."Modular, Scalable Total Synthesis of Lapparbin with a Noncanonical Biaryl Linkage"
Jie Zhang, Longhui Yu, Hiroshige Ogawa, Yuuya Nagata and Hugh Nakamura
Angew Chem Int Ed (2024), https://doi.org/10.1002/anie.202409987

227."Structure determination of tweezer-shaped π-extended tetraphenylenes by microcrystal electron diffraction"
Haruki Sugiyama, Kosuke Watanabe, Chihong Song, Kazuyoshi Murata and Yasutomo Segawa
Chemistry Letters (2024), https://doi.org/10.1093/chemle/upae192

228."Amide cyclodextrin that recognises monophosphate anions in harmony with water molecules"
Takashi Nakamura, Hayato Takayanagi, Masaki Nakahata, Takumi Okubayashi, Hitomi Baba, Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Daisuke Tanabe and Tatsuya Nabeshima
Chem. Sci., 16(1), 171-181 (2025)

229."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/smll.202400063

230."Impact of iodine-substitution on the symmetry and room-temperature phosphorescence behavior of thienyl diketone skeleton"
Daiki Shikichi, Takumi Ehara, Mao Komura, Ken Onda, Kiyoshi Miyata and Yosuke Tani
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0255535

231."Prominent Role of Charge Transfer in the Spectral Tuning of Photosynthetic Light-Harvesting I Complex"
Kazuhiro J. Fujimoto, Rio Tsuji, Zheng-Yu Wang-Otomo and Takeshi Yanai
ACS Phys. Chem Au, 4(5), 499-509 (2024)

232."Relaxation dynamics of higher excited states of perylene-substituted perylene bisimide derivatives"
Yoichi Kobayashi, Daiki Fukuda, Yoshinori Okayasu and Yuki Nagai
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0205882

233."Triphenylphosphonium-modified cationomers enhance *in vivo* mRNA delivery through stabilized polyion complexation"
Jumpei Norimatsu, Hayato L. Mizuno, Takayoshi Watanabe, Takumi Obara, Makoto Nakakido, Kouhei Tsumoto, Horacio Cabral, Daisuke Kuroda and Yasutaka Anraku
Mater. Horiz., 11(19), 4711-4721 (2024)

234."Resistance of a $PdAu_{12}$(8e) Core to Growth in Collision-Induced Sequential Reductive Elimination of $(C{\equiv}CR)_2$ from $[PdAu_{24}(C{\equiv}CR)_{18}]^{2-}$"
Shun Ito, Koto Hirano, Kiichirou Koyasu, Xian-Kai Wan, Quan-Ming Wang and Tatsuya Tsukuda
J. Phys. Chem. Lett., 15(44), 11060-11066 (2024)

235."On the phase behaviors of CH4–CO2 binary clathrate hydrates: Equilibrium with aqueous phase"
Hideki Tanaka, Masakazu Matsumoto and Takuma Yagasaki
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0244386

236."Stability mechanism of crystalline CO2 and Xe"
Hideki Tanaka, Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, Munetaka Takeuchi, Yoshihito Mori and Takumi Kono
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0223879

237."Generalization of Biasing Particle Insertion and Deletion for Grand Canonical Monte Carlo Simulation"
Tatsushi Ikeda and Akira Nakayama
J. Chem. Theory Comput., 20(21), 9364-9377 (2024)

238."Weak Base-Promoted Direct Cross-Coupling of Naphthalene-1,8-diaminato-substituted Arylboron Compounds"
Kazuki Tomota, Jialun Li, Hideya Tanaka, Masaaki Nakamoto, Takumi Tsushima and Hiroto Yoshida
JACS Au, 4(10), 3931-3941 (2024)

239."Surefire generation of stannylpotassium: highly reactive stannyl anions and applications"
Yuta Hiraoka, Taiki Imagawa, Kazuki Nakanishi, Hinata Kawabe, Masaaki Nakamoto, Takumi Tsushima and Hiroto Yoshida
Chem. Sci., 15(37), 15152-15159 (2024)

240."Polynorbornenes Bearing Cyclic Fluoroalkyl Side Groups for Achieving High Glass Transition Temperature and Low Refractive Index"

Makoto Uno, Masafumi Sugiyama, Takashi Okazoe and Daisuke Kawaguchi
Macromolecules, 58(6), 3221-3230 (2025)

241."Exceptionally Short Tetracoordinated Carbon–Halogen Bonds in Hexafluorodihalocubanes"
Masafumi Sugiyama, Yuta Uetake, Nozomu Miyagi, Masaaki Yoshida, Kyoko Nozaki, Takashi Okazoe and Midori Akiyama
J. Am. Chem. Soc., 146(44), 30686-30697 (2024)

242."An Electronic Structural Analysis of O2-Binding Dicopper Complex: Insights from Spin Magnetism and Molecular Orbitals"
Ryusei Morimoto, Kanami Sugiyama, Masahiro Higashi and Hirofumi Sato
Chemistry, 7(2), 44 (2025)

243."Computational analysis of the thermodynamic stability and isomeric composition of cholestane"
Yuki Nukumi, Hirofumi Sato, Ryosuke Saito and Masahiro Higashi
Organic Geochemistry, 195(), 104841 (2024)

244."*Ab initio* extended Hubbard model of short polyenes for efficient quantum computing"
Yuichiro Yoshida, Nayuta Takemori and Wataru Mizukami
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0213525

245."Rotary mechanism of the prokaryotic Vo motor driven by proton motive force"
Jun-ichi Kishikawa, Yui Nishida, Atsuki Nakano, Takayuki Kato, Kaoru Mitsuoka, Kei-ichi Okazaki and Ken Yokoyama
Nat Commun, 15(1), 9883 (2024)

246."Hydronium Ions Are Less Excluded from Hydrophobic Polymer–Water Interfaces than Hydroxide Ions"
Ryan L. Myers, Aoi Taira, Chuanyu Yan, Seung-Yi Lee, Lauren K. Welsh, Patrick R. Ianiro, Tinglu Yang, Kenichiro Koga and Paul S. Cremer
J. Phys. Chem. B, 129(2), 726-735 (2025)

247."Formation of the Interstellar Sugar Precursor, (Z)-1,2-Ethenediol, through Radical Reactions on Dust Grains"
Juan Carlos del Valle, Pilar Redondo, Johannes Kästner and Germán Molpeceres
ApJ, 974(1), 129 (2024)

248."Enhanced formation of interstellar complex organic molecules on carbon monoxide ice"
G. Molpeceres, K. Furuya and Y. Aikawa
A&A, 688(), A150 (2024)

249."Efficient quantum mechanical minimum free energy path calculation by combining path integral hybrid Monte Carlo and climbing image nudged elastic band methods, and its application to the addition reaction of hydrogen isocyanide to formaldehyde"
Aiko Io, Kimichi Suzuki, Makito Takagi and Masanori Tachikawa
The Journal of Chemical Physics (2024), https://doi.org/10.1063/5.0225208

250."Balancing G protein selectivity and efficacy in the adenosine A2A receptor"
Louis-Philippe Picard, Alexander Orazietti, Duy Phuoc Tran, Andrejs Tucs, Sari Hagimoto, Zhenzhou Qi, Shuya Kate Huang, Koji Tsuda, Akio Kitao, Adnan Sljoka and R. Scott Prosser
Nat Chem Biol, 21(1), 71-79 (2025)

251."Zinc chloride-catalyzed Grignard addition reaction of aromatic nitriles"
Manabu Hatano, Kisara Kuwano, Riho Asukai, Ayako Nagayoshi, Haruka Hoshihara, Tsubasa Hirata, Miho Umezawa, Sahori Tsubaki, Takeshi Yoshikawa and Ken Sakata
Chem. Sci., 15(22), 8569-8577 (2024)

252."Molecular basis underlying the specificity of an antagonist AA92593 for mammalian melanopsins"
Kohei Obayashi, Ruisi Zou, Tomoki Kawaguchi, Toshifumi Mori and Hisao Tsukamoto
Journal of Biological Chemistry, 301(5), 108461 (2025)

253."Theoretical design of nanocatalysts based on (Fe2O3)*n* clusters for hydrogen production from ammonia"
Sapajan Ibragimov, Andrey Lyalin, Sonu Kumar, Yuriko Ono, Tetsuya Taketsugu and Maciej Bobrowski
The Journal of Chemical Physics (2025), https://doi.org/10.1063/5.0242310

254."Boron-induced transformation of ultrathin Au films into two-dimensional metallic nanostructures"
Alexei Preobrajenski, Nikolay Vinogradov, David A. Duncan, Tien-Lin Lee, Mikhail Tsitsvero, Tetsuya Taketsugu and Andrey Lyalin
Nat Commun, 15(1), 10518 (2024)

255."Electrocatalytic Ammonia Oxidation to Nitrite and Nitrate with NiOOH-Ni"
Hanwen Liu, Cheng-Jie Yang, Chung-Li Dong, Jiashu Wang, Xin Zhang, Andrey Lyalin, Tetsuya Taketsugu, Zhiqi Chen, Daqin Guan, Xiaomin Xu, Zongping Shao and Zhenguo Huang
Advanced Energy Materials (2024), https://doi.org/10.1002/aenm.202401675

256."Inversion of circularly polarized luminescence by electric current flow during transition"
Ayumi Imayoshi, Shinya Fujio, Yuuki Nagaya, Misato Sakai, Atsushi Terazawa, Misa Sakura, Keita Okada, Takahiro Kimoto, Tadashi Mori, Yoshitane Imai, Masahiko Hada and Kazunori Tsubaki
Phys. Chem. Chem. Phys., 27(1), 77-82 (2025)

257."Structure Design and Phase Stability Analysis of Ca₂SiO₄-Based Solid-Solution Crystal in Molten Slag"
Masanori Suzuki
ISIJ Int., 64(15), 2156-2166 (2024)

258."Thermally Stable Monoruthenium Acetylide Radical Species"
Yuya Tanaka, Munetaka Akita and Atsushi Yashiro
Synlett (2024), https://doi.org/10.1055/s-0042-1751538

259."Benzo-Fused Phosphepines: Synthesis by Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation and Ring Inversion"
Akihiro Tsurusaki, Marii Kishimoto, Akihiro Komura, Rikako Ura and Ken Kamikawa
Chemistry A European J (2025), https://doi.org/10.1002/chem.202404731

260."Analysis of superoxide dismutase reaction mechanism of lysozyme containing amino acid Schiff base copper(II) complexes using molecular dynamics calculations"
Ryotaro Miyazaki, Daisuke Nakane and Takashiro Akitsu
AIP Conference Proceedings, 3269(), 020008 (2025)

261."Stereoselective Preparation and Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Alkenyl Sulfoximines"
Kosuke Yasui, Yuichiro Tomishima, Tomoya Miura, Ken Yamazaki and Koji Hirano
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202420949

262."Probing the Roles of Temperature and Cooperative Effects in Chirality-Induced Spin Selectivity: Photoelectron Spin Polarization in Helical Tetrapyrroles"
Paul V. Möllers, Adrian J. Urban, Steven De Feyter, Hiroshi M. Yamamoto and Helmut Zacharias
J. Phys. Chem. Lett., 15(38), 9620-9629 (2024)

263."Thermodynamic Differentiation of the Two Sides of Azabuckybowl through Complexation with Square Planar Platinum(II)"
Mikey Nishimoto, Yuta Uetake, Yumi Yakiyama and Hidehiro Sakurai
Chemistry An Asian Journal (2023), https://doi.org/10.1002/asia.202201103

264."Acceleration Effect of Bowl-Shaped Structure in Aerobic Oxidation Reaction: Synthesis of Homosumanene*ortho*-Quinone and Azaacene-Fused Homosumanenes"
Mikey Nishimoto, Yuta Uetake, Yumi Yakiyama, Akinori Saeki, Jan Freudenberg, Uwe H. F. Bunz and Hidehiro Sakurai
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202203461

265."Stabilization Mechanism of Initiator Transfer RNA in the Small Ribosomal Subunit from Coarse-Grained Molecular Simulations"
Yoshiharu Mori and Shigenori Tanaka
J. Phys. Chem. B, 128(49), 12059-12065 (2024)

266."Relativistic CASPT2/RASPT2 Program along with DIRAC Software"
Yasuto Masuda, Kohei Noda, Sumika Iwamuro, Masahiko Hada, Naoki Nakatani and Minori ABE
J. Chem. Theory Comput., 21(3), 1249-1258 (2025)

267."Emission enhancement in a luminescent polychlorinated diphenylpyridylmethyl radical through coordination to silver(i)"
Takuto Mibu, Ryota Matsuoka, Masanari Nagasaka and Tetsuro Kusamoto
Dalton Trans., 54(6), 2265-2270 (2025)

268."Unraveling Reaction Path Bifurcation: Insights Into Electron Movement via Natural Reaction Orbitals"
Tatsuhiro Nakanishi, Takuro Tsutsumi, Yuriko Ono, Kazuki Sada and Tetsuya Taketsugu
J Comput Chem (2025), https://doi.org/10.1002/jcc.70101

269."Revealing the electron driven mechanism in metal catalyzed Kumada cross coupling reaction"
Noriyuki Takai, Takuro Tsutsumi, Kenichiro Saita, Tetsuya Taketsugu and Takao Tsuneda
Sci Rep, 15(1), 4421 (2025)

270."Acceleration of Reaction Space Projector Analysis Using Combinatorial Optimization: Application to Organic Chemical Reactions"
Lihao Qu, Takuro Tsutsumi, Yuriko Ono and Tetsuya Taketsugu
J. Chem. Theory Comput., 20(24), 10931-10941 (2024)

271."Dissociation Chemistry of Protonated α-, β- and Other Amino Acids Using Multiple Stage Tandem Mass Spectrometry"
Daiki Asakawa
J Mass Spectrom (2024), https://doi.org/10.1002/jms.5100

272."The strategy used by naïve anti-PEG antibodies to capture flexible and featureless PEG chains"
Yiwei Liu, Takahiro Mori, Yusei Ito, Kimiko Kuroki, Seiichiro Hayashi, Daisuke Kohda, Taro Shimizu, Tatsuhiro Ishida, Steve R. Roffler, Mika K. Kaneko, Yukinari Kato, Takao Arimori, Takamasa Teramoto, Kazuhiro Takemura, Kenta Ishibashi, Yoshiki Katayama, Katsumi MAENAKA, Yoshimitsu Kakuta, Akio Kitao and Takeshi Mori
Journal of Controlled Release, 380(), 396-403 (2025)

273."Theoretical study on the photodissociation of Pd ion complexes"
Yuzuru Kurosaki
AIP Conference Proceedings, 3269(), 020004 (2025)

274."Use of energy bandgap adjustment when simulating optical properties to maintain correct energy dissipation: Application to Ruddlesden–Popper oxysulfides"
Masanori Kaneko, Vikas Nandal, Koichi Yamashita and Kazuhiko Seki
AIP Advances (2024), https://doi.org/10.1063/5.0205825

275."Single-Sided Delocalized Polarization of the C_{60} Cage and Reduced Infrared Intensities and Dipole Moment of $H_2O@C_{60}$"
Hajime Torii, Shumpei Sadai, Yoshifumi Hashikawa, Yasujiro Murata and Yuka Ikemoto
J. Phys. Chem. A, 128(50), 10867-10874 (2024)

276."Machine learning approach for predicting high JSC donor molecules in fullerene-typed organic solar cells"
Yumi Morishita, Misato Yarimizu, Masanori Kaneko and Azusa Muraoka
Chemical Physics Letters, 857(), 141719 (2024)

277."Enhancing CO2 hydrogenation to light olefins over Fe-Zr catalysts derived from MOF-808: Effect of thermal treatment conditions"

Hannarong Pitayachinchot, Prasert Reubroycharoen, Pattarapan Prasassarakich, Toshiyuki Yokoi, Yongjie Shen, Min Gao and Chawalit Ngamcharussrivichai
Environmental Technology & Innovation, 38(), 104162 (2025)

278."Theoretical understanding and prediction of metal-doped CeO_2 catalysts for ammonia dissociation"
Yongjie Shen, Wongsathorn Kaewraung and Min Gao
Phys. Chem. Chem. Phys., 27(11), 5868-5875 (2025)

279."Polyoxometalates-Mediated Selectivity in Pt Single-Atoms on Ceria for Environmental Catalysis"
Tianwei Lan, Rambabu Yalavarthi, Yongjie Shen, Min Gao, Fuli Wang, Qingmin Hu, Pengfei Hu, Mohsen Beladi-Mousavi, Xin Chen, Xiaonan Hu, Huiqian Yang, Emiliano Cortés and Dengsong Zhang
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202415786

280."Unveiling the Photoactivation Mechanism of BLUF Photoreceptor Protein through Hybrid Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Free-Energy Calculation"
Masahiko Taguchi, Shun Sakuraba, Justin Chan and Hidetoshi Kono
ACS Phys. Chem Au, 4(6), 647-659 (2024)

281."Proposal for a Novel Classification of Patients With Enlarged Ventricles and Cognitive Impairment Based on Data-Driven Analysis of Neuroimaging Results in Patients With Psychiatric Disorders"
Yuka Yasuda, Satsuki Ito, Junya Matsumoto, Naohiro Okada, Toshiaki Onitsuka, Masashi Ikeda, Itaru Kushima, Chika Sumiyoshi, Masaki Fukunaga, Kiyotaka Nemoto, Kenichiro Miura, Naoki Hashimoto, Kazutaka Ohi, Tsutomu Takahashi, Daiki Sasabayashi, Michihiko Koeda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto, Harumasa Takano, Naomi Hasegawa, Hisashi Narita, Maeri Yamamoto, Khin Khin Tha, Masataka Kikuchi, Toshiharu Kamishikiryo, Eri Itai, Yoshiro Okubo, Amane Tateno, Motoaki Nakamura, Manabu Kubota, Hiroyuki Igarashi, Yoji Hirano, Go Okada, Jun Miyata, Shusuke Numata, Osamu Abe, Reiji Yoshimura, Shin Nakagawa, Hidenori Yamasue, Norio Ozaki, Kiyoto Kasai and Ryota Hashimoto
Neuropsychopharm Rep (2025), https://doi.org/10.1002/npr2.70010

282."A Double-walled Noncovalent Carbon Nanotube by Columnar Packing of Nanotube Fragments"
Daiki Imoto, Hiroki Shudo, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202413828

283."Ion-Pairing Chromonic Liquid Crystals via Alternately Stacked Assembly of Amphiphilic Charged π-Electronic Systems"
Yuto Maruyama, Koji Harano, Hayato Kanai, Yasuhiro Ishida, Hiroki Tanaka, Shinya Sugiura and Hiromitsu Maeda
Angew Chem Int Ed (2025), https://doi.org/10.1002/anie.202415135

284."Releasing Preferentially Sequestered Na^+ from Its Confinement by Beauvericin: A Single Water Molecule is the Accomplice"
Kien X. Vo, Keisuke Hirata, James M. Lisy, Masaaki Fujii and Shun-ichi Ishiuchi
J. Phys. Chem. A, 128(42), 9159-9166 (2024)

285."Physical Properties and Low-Frequency Polarizability Anisotropy and Dipole Responses of Phosphonium Bis(fluorosulfonyl)amide Ionic Liquids with Pentyl, Ethoxyethyl, or 2-(Ethylthio)ethyl Group"
Masatoshi Ando, Kaoru Ohta, Tateki Ishida, Ryohei Koido and Hideaki Shirota
J. Phys. Chem. B, 127(2), 542-556 (2023)

286."Lithium and valproate affect subcortical brain volumes in individuals with bipolar disorder: Mega-analysis of 235 individuals"
Naoki Hashimoto, Naohiro Okada, Masaki Fukunaga, Kiyotaka Nemoto, Kenichiro Miura, Junya Matsumoto, Shuhei Ishikawa, Hisashi Narita, Kentaro Morita, Yuka Yasuda, Toshiharu Kamishikiryo, Kenichiro Harada, Maeri Yamamoto, Kazutaka Ohi, Toshio Matsubara, Yoji Hirano, Go Okada, Khin K. Tha, Osamu Abe, Toshiaki Onitsuka, Yasuhiro Kawasaki, Norio Ozaki, Kiyoto Kasai and Ryota Hashimoto
Journal of Affective Disorders, 381(), 115-120 (2025)

287."Enantioselective Complexation of Protonated Tyrosine by a Chiral Crown-ether: The Nature of the Hydrogen Bonds Makes the Difference"
Kien X. Vo, Keisuke Hirata, Bruno Martínez-Haya, Jos Oomens, Shun-ichi Ishiuchi, Masaaki Fujii and Anne Zehnacker
ChemPhysChem (2025), https://doi.org/10.1002/cphc.202400880

288."Machine learning for predicting control landscape maps of quantum molecular dynamics: Laser-induced three-dimensional alignment of asymmetric-top molecules"
Tomotaro Namba and Yukiyoshi Ohtsuki
Phys. Rev. A, 110(5), 053107 (2024)

289."Theoretical Study of Mutated Human-ZIP8 Based on 3D-RISM Theory"
Ryo Fujiki, Kowit Hengphasatporn and Yasuteru Shigeta
J. Comput. Chem. Jpn., 24(1), 14-16 (2025)

3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況（2025年6月30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	1	72
ad1	江原 正博	3	7	164-170
ad2	奥村 久士	6		
af3	長坂 将成	4	2	197, 198
af8	岩山 洋士	1		
af9	谷中 冴子	2		
ag0	岡崎 圭一	5	1	245
ag7	石田 干城	1	1	285
ah6	瀬川 泰知	7	1	227
ah7	高谷 光	1		
ah8	倉持 光	3	1	8
ai0	ウルバン アドリアンジョー		1	262
ai3	小杉 貴洋	1		
ca6	海野 雅司	2	1	104
cc1	星野 忠次	6		
cc2	長谷川 淳也	12	11	152-159, 277-279
cd2	榊 茂好	15		
cd3	北河 康隆	16	5	138-142
cf0	瀬波 大土	4		
cf1	山下 誠	2	1	194
cf4	南部 伸孝	8		
cg2	鷹野 優	4	2	83, 84
cg6	石川 春樹	1		
ch1	立川 仁典	23	3	99, 217, 249
ci8	富永 圭介	8		
ck1	青木 百合子	6	3	148-150
ck4	中村 卓	1		
ck5	中辻 博	3		
cl3	草間 仁	1	2	209, 210
cl5	海老原 昌弘	1		
cm0	田中 成典		1	265
cm7	水瀬 賢太	1		
cm9	森 寛敏	11	2	47, 48
cn2	森田 明弘	9	1	97
cn4	杉浦 健一	2		
cn9	野崎 京子	5	3	120, 240, 241
co0	石田 豊	4		
co1	池田 浩人	2		
co8	宮崎 充彦	3	1	49
cp1	横山 大輔	4		
cr5	武次 徹也	33	6	253-255, 268-270
ct9	上田 一義	1		
cv7	佐藤 啓文	17	4	81, 82, 242, 243
cv8	金野 大助	5		
cw1	齋藤 大明	1		
cw2	湯井 敏文	8	3	73-75
cx7	吉田 健	8		
cy1	岩本 啓	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
cy5	秋津 貴城	2	1	260
cy9	宮田 竜彦	1	1	42
cz1	山口 兆	8	1	119
da3	長谷川 真士	4	1	160
db5	久新 荘一郎	1		
db7	津留崎 陽大	1	1	259
dc0	山北 佳宏	6		
dc3	伊藤 喜光	2		
dc9	崔 隆基	1		
df3	山本 典史	17		
dg3	三井 正明	2	1	214
dg4	寺田 智樹	1		
dh4	林 重彦	21	1	50
dh8	入佐 正幸	3		
di1	岡田 洋史	5		
di5	松本 正和	5	2	235,236
dj0	中嶋 隆人	3		
dj6	栢沼 愛	1		
dk5	森次 圭	1		
dq9	吉田 将己	4	1	18
ds3	能登 香	3		
du7	高橋 修	4	3	76-78
dw5	山下 晃一		1	274
dx8	大和田 智彦	13	3	87-89
eb3	佐々木 岳彦	2		
ee2	倭 剛久	7	1	43
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	275
em7	渡辺 豪	9	3	51,228,229
ep1	中井 浩巳	15		
eq6	中野 幸司	1		
eq7	川口 一朋	8		
eq8	稲葉 知士	1		
es4	森 聖治	12	4	175-178
es5	高橋 順子	1		
et4	伊藤 彰浩	11	1	107
eu3	小野 克彦	1		
ev6	工藤 聡	3	1	108
ew6	阿部 穣里	10	2	256,266
ex3	白石 賢二	9		
ey1	黒崎 譲	2	1	273
ez2	北尾 彰朗	16	2	250,272
ez3	秋山 亨	5	3	202-204
fa2	髙橋 卓也	1		
fa5	坂田 健	4	1	251
fb5	太田 雄大	1		
fb6	邨次 智	2		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fb7	大下 慶次郎	12		
fc2	リントゥルオト 正美	2		
fc3	内田 幸明	1	1	163
fc4	中野 義明	3		
fc6	金 鋼	9	2	143, 144
fd0	山崎 祥平	3		
fd3	宇田川 太郎	1	5	12, 13, 216, 218, 219
fd4	米澤 康滋	1		
fd6	小安 喜一郎	9	1	234
fd8	影島 博之	2	1	192
fe1	大戸 達彦	1		
fe6	畠山 允	1		
fe7	田中 大輔	2		
ff1	三田 文雄	1	2	19, 20
ff3	村岡 貴子	6		
fg1	石山 達也	4		
fg3	村岡 梓	5	1	276
fg8	畑中 美穂	12		
fg9	大鳥 範和	4	1	58
fh0	櫻井 英博	6	2	263, 264
fh1	伊藤 英人	7	1	282
fh8	吉田 純	2	1	22
fh9	柳田 亮	1	1	220
fi0	田中 裕也	4	6	126-130, 258
fi1	畑中 翼	1		
fi4	浅子 壮美	3	3	171-173
fi6	平野 恒夫	4		
fj0	浅川 大樹	2	2	116, 271
fj4	松井 亨	9		
fj9	永井 哲郎	6	2	44, 45
fk3	吉田 紀生	3		
fk4	前田 大光	27	6	61-65, 283
fl1	浦 康之	2		
fl5	田代 基慶	2		
fl6	新堀 佳紀	1		
fm1	水田 勉	2		
fm3	山下 健一	6	1	34
fm4	森本 淳平	10		
fm7	宍戸 博紀	2		
fm9	西内 智彦	3	1	145
fn1	小幡 郁真	3		
fn2	井口 佳哉	8	4	100-103
fn5	神谷 昌宏	1		
fn8	野口 巧	2		
fo0	村田 慧	2		
fo3	佐藤 久子	1	1	162
fo5	東林 修平	2	1	223
fo7	大澤 正久	1		
fo9	大野 真也	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fp1	岡 真悠子	1		
fp5	渡邊 総一郎	1		
fp8	飯森 俊文	1		
fq0	狩野 直和	10		
fq1	井手 智仁	1		
fq2	清水 章弘	10	3	69-71
fq9	島田 敏宏	6	2	85,86
fr0	篠田 恵子	3		
fr1	坂本 道昭	1		
fr2	黒田 大祐	2	3	56,57,233
fr3	前田 理	17		
fr4	伊勢川 美穂	1		
fr5	宮崎 秀俊	4		
fr6	酒巻 大輔	1		
fs0	滝田 良	14	1	161
fs4	小汲 佳祐	2		
fs5	瀬高 渉	1	1	41
fs9	中村 修一	4	2	195,196
ft0	鈴木 賢紀	1	1	257
ft5	横川 大輔	2	1	28
ft7	鈴木 淳巨	3		
ft8	Pradeep Risikrishna Varadwaj	1		
fu1	柳井 毅	16	3	146,147,231
fu2	秋山 良	4	1	79
fu3	大槻 幸義		1	288
fu5	田中 慎一郎	1		
fu9	長田 浩一	5	1	80
fv2	斉藤 竜男	3		
fv3	村井 征史	1		
fv6	山本 雅納	2	1	221
fv7	黒木 尭	1		
fv8	正井 宏	1	1	193
fw0	手島 正吾	10		
fw1	石橋 孝章	5		
fw2	小室 貴士	1	2	29,30
fw6	渡部 太登	6		
fw7	加藤 健太	11		
fx0	松田 欣之	12		
fx3	吾郷 友宏	4	4	180-183
fx5	山崎 祥子	1		
fx6	星本 陽一	9	3	199-201
fx8	奥山 克彦	1		
fy3	中山 哲		1	237
fy4	篠田 渉	14	6	184-189
fy5	鷲津 仁志	12		
fy7	平田 圭祐	2	2	284,287
fy8	山門 陵平	16	1	179
fy9	古屋 秀峰	3		
fz1	末松 安由美	2		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fz2	炭竈 享司	4	4	52-55
fz3	高石 和人	1		
fz5	船曳 一正	1		
fz6	山崎 馨	1		
fz7	Floris van Eerden	1		
fz8	中村 浩章	10	2	190, 191
fz9	田中 秀樹	3		
ga1	鈴木 康介	5	4	109-112
ga2	内山 洋介	1		
ga6	高木 幸治	1		
ga8	李 秀栄	3		
ga9	山本 哲也	4		
gb0	堂本 悠也	1	1	35
gb1	信田 尚毅	11		
gb4	沼田 宗典	4		
gb5	Nguyen Thanh Phuc	1		
gb6	西本 能弘	4		
gb9	小川 知弘	13	2	33, 212
gc4	上地 達矢	1	1	24
gc5	五十嵐 明則	1	1	37
gc6	堀 優太	7	3	206-208
gc7	三ツ沼 治信	28		
gc8	森 俊文	4	5	134-137, 252
gc9	甲賀 研一郎	5	2	96, 246
gd0	林 慶浩	36	5	90-94
gd1	田口 真彦	6	1	280
gd2	桑原 穣	3		
gd3	雨夜 徹	8	1	95
gd6	寺田 眞浩	30		
gd7	植村 一広	7		
gd8	杉田 一	3		
gd9	吉田 悠一郎		1	244
ge0	平井 剛	11		
ge4	清野 淳司	12		
ge5	吉田 拡人	4	2	238, 239
ge6	高椋 利幸	3		
ge8	小林 洋一	6	1	232
ge9	兒玉 拓也	6	3	113-115
gf1	長田 裕也	7	5	59, 60, 224-226
gf5	光藤 耕一	5	2	132, 133
gf6	奥津 賢一	2		
gf7	水口 朋子	5	1	105
gf8	藤本 和士	8	4	2, 14-16
gf9	千葉 文野	2		
gg1	谷 洋介	2	1	230
gg3	八木 亜樹子	5	3	124, 125, 131
gg4	佐久間 航也	1		
gg7	山崎 賢	2	4	121-123, 261
gg8	鹿又 喬平	3	1	222

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	1	174
gh1	石割 文崇	12	2	10,11
gh2	長谷川 慎吾	7	1	31
gh4	安井 猛	6	1	205
gh5	山本 浩司	1	1	32
gh6	中村 雅明	2		
gh8	岡本 一央	1		
gh9	武田 洋平	2	1	27
gi0	中村 顕斗	1	1	36
gi2	岩下 航	3		
gi3	佐古 真	1	2	40,215
gi4	モハメッド サリム ヘフニ	3	1	1
gi9	German Molpeceres de Diego		2	247,248
gj0	浜田 道昭	4		
gj2	岡本 和紘	1		
gj3	大橋 和彦	1		
gj4	中谷 直輝	12	1	106
gj5	藤田 貴敏	2		
gj6	南谷 英美	6		
gj7	飯田 慎仁	3		
gj8	野澤 和生	3		
gj9	古賀 信康	3		
gk3	山下 琢磨	3		
gk5	島尻 拓哉	1		
gk6	草場 彰	7	1	151
gk7	Arpita VARADWAJ	5		
gk8	長澤 裕	2		
gl0	加茂 翔伍	1		
gl1	草本 哲郎	7	3	67,68,267
gl3	林 峻		1	213
gl4	川崎 常臣	4		
gl5	竹山 知志	1		
gl6	川本 拓治	1		
gl7	工藤 一秋	4	1	66
gl8	山本 薫	3		
gl9	山崎 和彦	1		
gm0	尾嶋 拓	3		
gm3	小林 千草	1		
gm4	ALEXANDER KONSTANTIN HUMENIUK	1		
gm5	松尾 洋介	1		
gm6	馬場 正昭	1		
gm7	村田 佳亮	4	2	46,211
gm8	重光 孟	3		
gm9	吉岡 拓哉	1		
gn0	岡 芳美	1		
gn1	林 剛介	3		
gn3	制野 かおり	1		
gn4	川口 大輔	3	2	117,118
gn5	黒木 菜保子	2	1	98

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
gn6	藤木 涼	2	1	289
gn7	伊藤 淳一	1		
gn8	住吉 吉英	3		
gn9	濱田 諭敬	1		
go0	岩林 弘久	2		
go1	渡邉 大展	1		
go2	清水 宗治	3		
go3	堀尾 琢哉	8		
go4	臼井 一晃	2		
go5	山田 篤志	1	1	38
go6	住谷 陽輔	1		
go7	山田 泰教	1		
go8	北尾 岳史	2		
go9	石田 真敏	1		
gp0	小杉 健斗	4		
gp1	大嶋 孝志	1		
gp2	柏原 美勇斗	3		
gp3	森末 光彦	1		
gp4	高田 忠雄	1		
gp5	井川 和宣	2		
gp6	小林 和紀	1	1	26
gp7	大野 義章	9	1	17
gp8	LIU Wenjie	2		
gp9	西村 亘生	5	1	23
gq0	Samal Kaumbekova	1		
gq1	川脇 徳久	1		
gq2	東野 寿樹	1		
gq3	笹野 裕介	1		
gq4	田中 健太	1		
gq5	山田 圭悟	1		
gq6	斎藤 雅一	1		
gq7	青木 大輔	6		
gq8	安倍 学	2	1	21
gq9	小林 祐輔	3		
gr0	安部 真人	1		
gr1	梅木 辰也	2		
gr2	藤野 智子	1		
gr3	増田 涼介	2	1	7
gr4	本武 陽一	4		
gr5	菅又 功	2		
gr6	村岡 貴博	3		
gr7	柴田 高範	2	1	6
gr8	山口 英士	1		
gr9	下山 紘充	2		
gs0	信夫 愛	3		
gs1	山口 祥一	3		
gs2	菊池 廣大	1		
gs3	鈴木 航	9	2	3,4
gs4	長谷部 翔大	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
gs5	笹森 貴裕	2	1	5
gs6	大松 亨介	2		
gs7	平野 美奈子	4		
gs8	横澤 勉	3		
gs9	瀧本 和誉	1		
gt0	熊代 宗弘	1		
gt1	太田 圭	3		
gt2	井上 大	1		
gt3	米澤 徹	2		
gt4	原 正宜	2		
gt5	折田 明浩	1		
gt6	金久保 光央	1		
ia0	福永 雅喜	1	2	281,286
ib0	Nilton Liuji KAMIJI	1		
ka5	入江 克雅	1		
ka6	端野 開都	1		
kb1	恒枝 宏史	5		
oa4	内山 郁夫	5	1	39
oa8	重信 秀治	2		
oa9	奥村 晃成	1		
ob0	川本 望	1		
ob1	星野 敦	3		
ob2	鎌田 このみ	4		
ob3	依田 真一	7		
ob4	吉田 松生	4		
ob5	瀬上 紹嗣	8		
ob6	新美 輝幸	5		
ob7	林 亜紀	4		
qc1	額賀 路嘉	2		
qc3	山内 恒生	1		
qc4	西村 泰介	5		
qc5	山下 朗	2		
qc6	小野木 康弘	1		
qc7	田中 幹子	2		
qc8	阪口 翔太	1		
qc9	加藤 君子	4		
qd0	後藤 彩子	1		
qd1	安藤 俊哉	3		
qd2	伊福 健太郎	5		
qd3	前川 清人	3		
qd4	一柳 健司	3		
qd5	横山 仁	4		
qd6	片山 なつ	3		
qd7	竹中 將起	1		
qd8	宮崎 智史	3		
qd9	丸山 真一朗	14		
qe0	阿部 玄武	2		
qe1	越水 静	1		
qe2	竹本 訓彦	2		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
qe3	瀬戸口 浩彰	6		
qe4	深町 昌司	3		
qe5	高山 浩昭	4		
qe6	林 誠	1		
qe7	頼本 隼汰	1		
qe8	荒井 直樹	2		
qe9	中山 友哉	1		
qf0	Kirill Kryukov	2		
qf1	田中 克典	3		
qf2	XIN TONG	1		
qf3	小林 一三	3		
qf4	前田 太郎	1		
qf5	後藤 晋	2		
qf6	林 良信	1		
qf7	石川 直子	2	1	9
qf8	鈴木 孝幸	2		
qf9	藤森 千加	1		
qg0	井上 武	1		
qg1	小野寺 晶子	1		
qg2	石川 由希	1		
qg3	豊田 賢治	1		
qg4	菊地 真理子	2		
qg5	三村 真紀子	1		
qg6	岨中 夏美	1		
qg7	中原 健二	5		
qg8	秦 有輝	1		
qg9	佐藤 昌直	11		
qh0	別所-上原 学	1		
qh1	高木 豪	1		
qh2	堀越 正美	2		
qh3	柿岡 諒	4		
qh4	松波 雅俊	7		
qh5	浜島 りな	1		
qh6	日原 由香子	2		
qh7	田村 友和	2		
qh8	丹羽 隆介	3		
qh9	紫加田 知幸	5		
qi0	本田 匡人	3		
qi1	高橋 大樹	1		
qi2	倉田 正観	1		
qi3	門 宏明	4		
qi4	高島 誠司	3		
va6	松林 伸幸	5		
ve3	神谷 利夫	8		
ve5	尾方 成信	8		
ve7	藤本 和士	23		
zq6	内山 郁夫	5	1	25

センターレポート **25**

2025 年 9 月発行
(2024 年 4 月～2025 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。