II 部

目　　次

1 2022 年度研究課題および利用報告書

1.1 2022 年度研究課題一覧と利用報告書提出状況(割当点数 30,000 点以下)……1

1.2 2022 年度研究課題一覧と利用報告書(割当点数 30,000 点超)……9

2 2022 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……481

3 ユーザ発表論文

3.1 ユーザ論文一覧……504

3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況……539

1. 2022年度 研究課題および利用報告書

2022年度研究課題のうち、割当点数 30,000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 30,000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 2022年度 研究課題一覧と利用報告書提出状況（割当点数 30,000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）
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)	26,302 ／ 30,000 ○
cb1	分子間電子移動を伴う化学反応と分子間相互作用の研究	神奈川大 理	田仲二朗 (1)	17,019 ／ 30,000 ○
cg6	水和フェノールカチオンにおける微視的水素結合構造：複環構造の探索	北里大 理	石川春樹 (1)	13,709 ／ 30,000 ○
ci7	量子化学に基づく生体分子の機能に関する計算科学研究	法政大 情報メディア	数納広哉 (1)	1,556 ／ 30,000 ○
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)	693 ／ 30,000 ○
cm7	イオン種に対する高分解能振動回転分光による分子間相互作用の研究	北里大 理	水瀬賢太 (1)	17,700 ／ 30,000 ○
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)	29,708 ／ 30,000 ○
cp1	低分子非晶質有機半導体薄膜中の官能基配向評価に関する計算	山形大院 有機材料システム	横山大輔 (2)	1,972 ／ 30,000 ○
cs4	第一原理計算によるプラズマドライエッチングの局所的環境変化によるフロロカーボン膜の誘電膜における性質変化の予測	横浜国大院 工	Raebiger Hannes (2)	0 ／ 30,000 ○
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 ／ 30,000 ○
cy5	アミノ酸シッフ塩基金属錯体の立体構造と電子構造	東京理科大 理	秋津貴城 (2)	25,366 ／ 30,000 ○
cy9	モデル溶融塩からなる溶媒の相関関数を正確に求める方法論の開発	愛媛大院 理工	宮田竜彦 (1)	0 ／ 30,000 ○

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名（メンバー数）	点数（実績／割当） 利用報告書提出状況 （×印未提出）
da3	円偏光発光を示すπ共役系化合物の開発	北里大 理	長谷川真士 (4)	5,400 ／ 30,000 ○
db5	有機ケイ素化合物の構造と性質	群馬大院 理工	久新荘一郎 (12)	4,908 ／ 30,000 ○
dc3	外場からの摂動下にある分子およびその集合体の計算化学的検討	東大院 工	伊藤喜光 (2)	19,367 ／ 30,000 ○
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)	180 ／ 30,000 ○
dg3	配位子保護貴金属クラスターの三重項性に関する計算科学的研究	立教大 理	三井正明 (1)	30,160 ／ 30,000 ○
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)	36,576 ／ 30,000 ○
du5	分子軌道法による反応予測を基盤とする新有機反応の開発	東大院 理	中村栄一 (7)	1,833 ／ 30,000 ○
eb3	金属カルボニル化合物のXASスペクトルシミュレーション	東大院 新領域創成科学	佐々木岳彦 (2)	0 ／ 30,000 ○
eh3	クラスター複合体の構造と反応性	豊田工業大 工	市橋正彦 (1)	5,969 ／ 30,000 ○
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)	10 ／ 30,000 ○
ek3	天然由来のリード化合物の構造と反応に関する量子化学的研究	埼玉医科大 医	土田敦子 (2)	13,517 ／ 30,000 ○
ek5	分子シミュレーションによる分子集合体の研究	名古屋文理大	本多一彦 (1)	0 ／ 30,000 ○
eq6	縮合多環芳香族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)	89 ／ 30,000 ○
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)	15,899 ／ 30,000 ○
eu3	分子配列によって制御された有機ホウ素錯体の発色機構の解明	名工大院 工	小野克彦 (1)	18,943 ／ 30,000 ○
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)	25,187 ／ 30,000 ○

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）
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 (3)	0 ／ 30,000 ○
fb5	エネルギー変換分子触媒の分子構造・電子状態と反応性の相関の解明	山口東京理科大学 工	太田雄大 (2)	5,427 ／ 30,000 ○
fb6	理論計算による酸化物固定化キラルTb錯体の表面構造解明	名大院 理	邨次　智 (4)	88 ／ 30,000 ○
fd1	フッ素化ボラタアントラアセンアニオンの電子的特性が配位重合に及ぼす影響	広大院 先進理工	田中　亮 (1)	1,529 ／ 30,000 ○
fd3	原子核の量子効果を考慮した理論計算手法による水素結合系の解析	岐阜大 工	宇田川太郎 (1)	1 ／ 30,000 ○
fd8	第一原理計算手法に基づくナノ電子材料のプロセス/機能制御に関する研究	島根大 総合理工	影島博之 (1)	29,569 ／ 30,000 ○
fe7	半導体MOF開発のための含硫黄配位子設計	関西学院大 理工	田中大輔 (1)	2 ／ 30,000 ○
ff1	含金属共役高分子の設計	関西大 化学生命工	三田文雄 (2)	2,477 ／ 30,000 ○
fh7	新規π共役系の物性化学研究	京大院 工	関　修平 (1)	0 ／ 30,000 ○
fh8	ゲスト包接能を有するカラムナー液晶の開発	日大 文理	吉田　純 (1)	2,236 ／ 30,000 ○
fl1	多座配位子で構造規制された遷移金属クラスターの構造，電子状態および反応性	奈良女大院 自然科学	浦　康之 (3)	337 ／ 30,000 ○
fl6	新規金属クラスターの電子状態の解明	東京理科大 総合	新堀佳紀 (1)	19,985 ／ 30,000 ○
fm3	新規パイ共役化合物の構造－物性相関の解明に関する理論研究	阪大院 理	山下健一 (4)	17,528 ／ 30,000 ○
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)	16,656 ／ 30,000 ○
fo3	振動円二色性分光法の超分子キラリティへの応用	愛媛大院 理工	佐藤久子 (1)	2,694 ／ 30,000 ○
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 (11)	32,711 ／ 30,000 ○

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）
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)	9,970 ／ 30,000 ○
fo9	金属表面上の生体分子の構造と電子状態	横浜国大院 工	大野真也 (1)	4 ／ 30,000 ○
fp1	質量分析におけるイオン化条件及び観測イオンの安定構造に関する理論的検討	東邦大 医	岡真悠子 (1)	362 ／ 30,000 ○
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)	0 ／ 30,000 ○
fp8	キノイド分子の電子励起状態エネルギーレベルおよび構造の量子化学計算	室蘭工業大院 工	飯森俊文 (1)	13,544 ／ 30,000 ○
fq0	新規な典型元素化合物の構造と反応性に関する研究	学習院大 理	狩野直和 (16)	22,136 ／ 30,000 ○
fq1	新奇なπ共役構造の電子状態	東京高専	井手智仁 (1)	4,841 ／ 30,000 ○
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 (13)	25,780 ／ 30,000 ○
fq3	量子化学計算を用いた環状金属イオン配列における分子間相互作用およびにキラリティの評価	お茶大 基幹研究院	三宅亮介 (3)	3,757 ／ 30,000 ○
fr5	第一原理計算によるLPSO型Mg合金における局所クラスターと相安定性に関する研究	名工大院 工	宮崎秀俊 (4)	29,356 ／ 30,000 ○
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)	17,885 ／ 30,000 ○
fr7	QTAIM二元関数解析法による結晶および不安定物質中における弱い相互作用の解析	和歌山大 システム工	林　聡子 (3)	28,191 ／ 30,000 ○
fs2	細胞内における超硫黄分子の振動解析	東北大院 薬	影山莉沙 (2)	6,696 ／ 30,000 ○
fs4	機能性有機材料の開発のための量子化学計算	東京都立産業技術研究センター	小汲佳祐 (3)	230 ／ 30,000 ○
fs5	高周期１４族元素を含む化合物の構造物性理論計算	東京都大院 都市環境科学	瀬高　渉 (1)	4,787 ／ 30,000 ○
fu5	第一原理計算による層状物質の角度分解光電子分光の解析	阪大 産業科学研究所	田中慎一郎 (1)	28 ／ 30,000 ○

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）
fv3	長波長領域での蛍光発現を可能とする電子受容体の設計	名大院 理	村井征史 (1)	0 ／ 30,000 ○
fv7	還元反応によるカルボアニオン種の発生法の開拓と金属-炭素結合種の構造解明	京大院 理	黒木　尭 (1)	1,418 ／ 30,000 ○
fv8	光と化学的な添加剤を用いた協働的なSi-C結合開裂反応の反応機構探索	東大院 総合文化	正井　宏 (1)	0 ／ 30,000 ○
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 (8)	2,391 ／ 30,000 ○
fw2	１４族元素を配位原子とする多座配位子・クラスターが結合した遷移金属錯体に関する理論的研究	東北大院 理	小室貴士 (3)	8,761 ／ 30,000 ○
fw4	計算科学を用いた希薄溶液中で近赤外光を吸収するπ共役部位の開発	静岡大院 工	植田一正 (1)	0 ／ 30,000 ○
fw5	大環状系のラジカルカチオンπダイマーの芳香族性	東京都大 理	西長　亨 (1)	4,627 ／ 30,000 ×
fw6	金属錯体を基盤とした人工光合成反応の開発に向けた理論的研究	阪大院 工	小杉健斗 (5)	9,366 ／ 30,000 ○
fx3	典型元素の特性を活用した発光体および光触媒の開発	茨城大 工	吾郷友宏 (3)	16,025 ／ 30,000 ○
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)	30,493 ／ 30,000 ○
fx8	トランの電子状態	日大 工	奥山克彦 (1)	18,637 ／ 30,000 ○
fy3	第一原理シミュレーションによる固体酸化物触媒の機能解明	東大院 工	中山　哲 (8)	0 ／ 30,000 ○
fz5	新規機能性有機色素の開発	岐阜大 工	船曳一正 (1)	4,769 ／ 30,000 ○
ga2	新規双極性有機典型元素化合物の創成と双極子付加反応	北里大 理	内山洋介 (1)	17,151 ／ 30,000 ○
ga4	アルキルシラン化合物を受容体とした二水素結合クラスターの構造解明	静岡大 理	松本剛昭 (1)	2,293 ／ 30,000 ○
gb0	クロスβ構造における量子化学計算を用いたSteric zipperの相互作用エネルギーの算出	東大院 工	恒川英介 (3)	0 ／ 30,000 ○

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名（メンバー数）	点数（実績／割当） 利用報告書提出状況 （×印未提出）
gb1	高性能電極メディエータ開発における計算化学の援用	横浜国大院 工	信田尚毅 (3)	16,076 ／ 30,000 ○
gb3	イソシアニドの挿入数制御に基づくロジウム触媒による含窒素複素環化合物の多様性志向型合成反応の機構研究	京大院 人間環境	新林卓也 (1)	17,898 ／ 30,000 ○
gb5	Theoretical studies of light-matter interactions in molecular systems	京大院 工	Nguyen Thanh Phuc (1)	11,626 ／ 30,000 ○
gb6	統計学的手法による超原子価ヨウ素試薬の置換基効果の解明	阪大院 工	西本能弘 (1)	3,048 ／ 30,000 ○
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)	22,400 ／ 30,000 ○
gd3	空間的軌道相互作用に基づくπ共役に関する研究	名市大院 理	雨夜　徹 (1)	7,123 ／ 30,000 ○
gd4	大環状多核金属錯体の動的特性と触媒活性の探索	東大院 理	田代省平 (3)	11,651 ／ 30,000 ○
gd9	遷移金属錯体等の分子の電子状態に関する理論的研究および量子計算の古典シミュレーション研究	阪大 量子情報・量子生命研究センター	吉田悠一郎 (1)	1,439 ／ 30,000 ○
ge3	新規キノノイド系分子の合成と応用	茨城大院 理工	近藤　健 (1)	4 ／ 30,000 ○
ge4	量子化学計算とインフォマティクスの融合研究	早大 理工	清野淳司 (4)	10,164 ／ 30,000 ○
ge5	有機典型元素を用いた合成化学，構造化学	広大院 先進理工	吉田拡人 (4)	10,538 ／ 30,000 ○
ge6	イオン液体-分子性液体溶液中で働く相互作用と混合状態の解明	佐賀大 理工	高椋利幸 (2)	13,377 ／ 30,000 ○
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 (5)	6,099 ／ 30,000 ○
gg2	第一原理計算を用いた物質表面及び界面の研究	九工大院 工	河野翔也 (1)	17,767 ／ 30,000 ○
gg5	マイナーアクチノイド回収用抽出剤HONTAの電子構造及び電荷移動に係る研究	日本原子力 研究開発機構	宮﨑康典 (1)	0 ／ 30,000 ○
gg6	超短寿命核種アスタチン化合物に関する量子化学計算	阪大 放射線科学	寺本高啓 (1)	0 ／ 30,000 ○

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）
gg9	熱活性化遅延蛍光材料の仮想スクリーニング	阪大院 工	相澤直矢 (1)	0 ／ 30,000 ○
gh0	有機分子光触媒の理論的分子設計法に関する研究	日本工業大 基幹工	小池隆司 (1)	284 ／ 30,000 ○
gh2	固定化分子触媒による新規触媒作用の理論的解明	横浜国大院 工	長谷川慎吾 (3)	22,496 ／ 30,000 ○
gh3	光反応中間体のエネルギー解析	阪大 先導的学際研究機構	大久保敬 (2)	0 ／ 30,000 ○
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)	33,255 ／ 30,000 ○
gh7	有機半導体分子TIPS-ペンタセンのガウシアンによる振動解析	兵庫県大院 理	相賀則宏 (2)	64 ／ 30,000 ○
gh8	分子内芳香族ラジカルカチオンクロスカップリング反応の機構解析	横浜国大院 工	岡本一央 (1)	0 ／ 30,000 ○
gh9	新規熱活性化遅延蛍光分子の構造ならびに励起状態の理論計算	阪大院 工	武田洋平 (1)	6,060 ／ 30,000 ○
gi0	DTE結合型ブレンステッド酸触媒の光照射によるpKa調節機能解明	北大院 薬	中村顕斗 (1)	366 ／ 30,000 ○
gi2	３次元粉体ポアズイユ流の連続体解析と数値計算	阪大院 基礎工	吉井　究 (1)	3,195 ／ 30,000 ○
gi3	円偏光発光特性を有するヘリセン分子の設計と合成	阪大院 薬	佐古　真 (1)	3,398 ／ 30,000 ○
gi5	Al2O3表面上における炭素膜の成長過程に関する研究	岡山大院 自然科学	QIANG YUE (1)	0 ／ 30,000 ○
gi6	光増感剤利用に向けた発光性セリウム錯体の開発	東京理科大 理	倉持悠輔 (2)	744 ／ 30,000 ○
gi7	フラットバンドを有する有機分子-金属ハイブリッド系における高温超伝導の理論	新潟大院 自然科学	関川卓也 (1)	28,828 ／ 30,000 ×
gi8	ホスフィン保護Au11クラスターのキャリアダイナミクスに与える配位子効果	関西学院大 理工	江口大地 (1)	17 ／ 30,000 ○
gj1	古典および量子シミュレータを用いた量子化学計算	東大 ガブリ数物連携 宇宙研究機構	山崎雅人 (1)	0 ／ 30,000 ○

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）
gj2	C1カルベノイド化学種の理論および実験に基づく計算化学的解明	北大院 理	岡本和紘 (1)	0 ／ 30,000 ○
gj3	アニリン分子の分光特性に対する溶媒効果の研究	九州大院 理	大橋和彦 (1)	29,174 ／ 30,000 ○

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）
ah1	機能性開殻分子材料の構造―物性―電子状態相関の解明	錯体物性	草本哲郎 (5)	15,487 ／ 30,000 ○
ah8	先端的コヒーレント振動分光による機能性複雑分子の超高速構造ダイナミクスの観測と解明	協奏分子システム研究センター	倉持　光 (2)	4,896 ／ 30,000 ○
ah9	新規高分子担持光酸化還元触媒の創製	錯体触媒	奥村慎太郎 (1)	442 ／ 30,000 ○
ai1	深層学習によるキラルらせん構造の左右カウント	協奏分子システム研究センター	山本浩史 (6)	237 ／ 10,000 ○

〈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	信州大 農	額賀路嘉 (1)	2,855 ／ 30,000 ○
qc2	アルツハイマー病の治療薬を目的としたアミロイドβ分解活性を有するペプチドの特性評価と投与法に関する研究	東北大 薬	幡川祐資 (1)	0 ／ 30,000 ○

1.2 2022年度 研究課題一覧と利用報告書（割当点数 30,000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）
ga6	高周期元素を基盤とするレドックス活性有機触媒の探索	名工大院 工	高木幸治 (1)	28,800 ／ 60,000 (21)
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 (6)	41,814 ／ 60,000 (22)
gc3	第一列遷移金属触媒の光応答に関する理論化学的検証	北大院 薬	小島正寛 (5)	40,583 ／ 60,000 (23)
gd7	DFT計算による複数の金属種からなる多核金属錯体の電子構造の解明	岐阜大 工	植村一広 (2)	40,801 ／ 60,000 (24)
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 (5)	44,698 ／ 60,000 (25)
gg3	アレーン類のアダマンタン縮環反応の反応機構解明および新奇π共役系分子の構造物性解明	名大 トランスフォーマティブ生命分子研究所	八木亜樹子 (5)	109,797 ／ 160,000 (26)
gg4	半合理的手法により構築された主鎖構造による人工タンパク質設計	名大院 情報	佐久間航也 (1)	59,230 ／ 60,000 (31)
gh4	DFT計算を用いた新規C—H活性化反応の機構研究	名大院 創薬科学	平子直洋 (2)	56,290 ／ 60,000 (32)
gh6	Benzene-CH４ van der Waals錯体における6次元モデルポテンシャル計算と分子間振動波束観測	東工大 理	中村雅明 (2)	60,034 ／ 60,000 (33)
gi4	不斉増幅を伴う光学活性含窒素８員環の合成研究	阪大 産業科学研究所	滝澤　忍 (1)	50,924 ／ 60,000 (35)

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 (7)	30,343 ／ 199,950 (37)
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 (14)	582,040 ／ 2,223,240 (39)

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)
cc8	拡張アンサンブル法による分子シミュレーション	名大院 理	岡本祐幸 (1)	0 ／ 1,036,000 (43)
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 触媒・電池元素戦略ユニット	榊　茂好 (7)	300,167 ／ 3,880,000 (47)
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 (20)	344,157 ／ 744,000 (51)
cf0	局所物理量を用いたイオンとスピンのダイナミクス解析	京大院 工	瀬波大土 (5)	396 ／ 100,800 (53)
cf1	高反応性のジボラン(4)とAlアニオンの性質の解明およびメタンのC-H結合活性化へ向けた均一系触媒設計	名大院 工	山下　誠 (3)	92,336 ／ 200,000 (55)
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 (5)	6 ／ 116,410 (57)
cg9	生体分子の構造と機能に関する理論的研究	広島大院 先進理工	赤瀬　大 (4)	71,918 ／ 206,400 (59)
ch1	歯車状両親媒性分子(GSA)の熱力学的安定性及び発光スペクトルに対する溶液効果の理論的研究	横浜市大院 生命ナノシステム	立川仁典 (8)	415,994 ／ 2,562,336 (61)
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 (5)	1,213,357 ／ 5,330,000 (65)
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)	37,546 ／ 85,000 (69)
ck5	革新的量子科学と大規模シミュレーション科学の創造	量子化学研究協会	中辻　博 (3)	9,597,437 ／ 14,100,000 (70)
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)	33,105 ／ 90,000 (77)
cm0	生体分子複雑系の全原子・粗視化シミュレーション研究	神戸大院 システム情報	田中成典 (5)	549,036 ／ 870,000 (78)
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 (9)	2,720,840 ／ 6,768,000 (80)
cn2	溶液界面の構造と機能の計算化学	東北大院 理	森田明弘 (10)	2,090,755 ／ 6,175,000 (84)

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)
cn9	シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計	東大院 工	野崎京子 (6)	467,631 ／ 930,000 (88)
co8	多環芳香族分子（PAHs）の水和構造の赤外分光による研究	お茶大 基幹研究院	宮崎充彦 (2)	100,702 ／ 258,000 (94)
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 (27)	1,190,830 ／ 2,910,000 (96)
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)	5,768 ／ 100,000 (100)
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 (15)	1,591,702 ／ 8,800,000 (101)
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 総合人間自然科学	金野大助 (2)	6,528 ／ 780,000 (105)
cw1	ヘロナミド類の抗真菌作用メカニズムの解明のための計算分子設計技術の開発	北陸大 薬	齋藤大明 (1)	0 ／ 187,200 (107)
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 (5)	2,993,841 ／ 3,474,340 (112)
cw9	全原子分子動力学計算の高分子研究への展開	東大院 新領域創成科学	岡崎　進 (6)	1,200,953 ／ 2,640,000 (116)
cx7	ナノ制限空間における溶媒和と動態の解析	徳島大院 社会産業理工	吉田　健 (13)	671,983 ／ 1,245,500 (120)
cz1	光合成酸素発生中心CaMn4O5クラスターの構造、電子・スピン状態および反応性に関する理論的研究	阪大 ナノサイエンス 教育研究センター	山口　兆 (8)	6,863,121 ／ 7,800,000 (124)
db7	三次元パイ共役分子の構造と物性	大阪府大院 理	津留崎陽大 (1)	33,362 ／ 306,936 (132)
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 (3)	6,310 ／ 60,000 (134)
df3	三脚巴状分子の凝集誘起発光についての理論的研究	千葉大 工	山本典史 (15)	179,529 ／ 288,000 (135)
dg4	カメレオンモデルによるタンパク質構造転移をともなう機能発現機構の自由エネルギーランドスケープ解析	名大院 工	寺田智樹 (2)	258,487 ／ 1,325,000 (137)
dh4	生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算	京大院 理	林　重彦 (15)	916,366 ／ 3,950,320 (141)

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)
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)	14,316 ／ 540,000 (145)
di5	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	岡山大 異分野基礎科学研究所	松本正和 (3)	768,669 ／ 2,760,000 (147)
dj0	量子分子科学計算ソフトウェアNTChemによるナノサイズ分子の分子機能の解明・設計	理化学研究所	中嶋隆人 (5)	759,565 ／ 1,746,000 (151)
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	横浜市大院 生命医科学	森次　圭 (1)	1,284 ／ 757,120 (155)
dq9	発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算化学的アプローチ	関西学院大 生命環境	加藤昌子 (5)	33,181 ／ 522,000 (157)
ds3	細菌感染の付着因子の糖鎖認識に関する理論研究	北里大 一般教育	能登　香 (3)	100,971 ／ 100,000 (159)
du7	軟X線光科学に関する理論的研究	広島大院 理	高橋　修 (2)	466,940 ／ 465,500 (160)
dw5	エネルギー変換材料の計算科学	京大 触媒・電池の元素戦略研究拠点	山下晃一 (2)	349,785 ／ 1,736,018 (162)
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 (20)	44,290 ／ 1,044,000 (166)
ee2	部位選択的熱流解析によるタンパク質分子機能の探索	名大院 理	倭　剛久 (9)	51,533 ／ 60,243 (172)
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 (6)	46,762 ／ 159,600 (173)
em7	機能性ソフトマテリアルの全原子分子動力学シミュレーション	北里大 理	渡辺　豪 (10)	668,888 ／ 1,136,575 (175)
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 (15)	10,122,999 ／ 14,550,000 (179)
eq7	新型コロナウイルス感染阻害の分子機構の解明	金沢大 理工	川口一朋 (5)	195,441 ／ 195,000 (185)
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)	1,040,312 ／ 2,013,623 (187)
et4	機能性有機材料の電子物性解析に関する理論的研究	三重大院 工	伊藤彰浩 (7)	0 ／ 39,600 (191)

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)
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)	73,465 ／ 97,200 (192)
ew6	重原子を含む化合物の基底・励起電子状態と分子物性に関する量子化学計算	東京都大院 理	波田雅彦 (25)	720,333 ／ 2,425,000 (193)
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/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 (8)	7,836,125 ／ 11,628,800 (197)
ez2	生体超分子の立体構造変化と機能	東工大 生命理工	北尾彰朗 (14)	2,826,569 ／ 8,800,000 (201)
ez3	第一原理計算手法による半導体ナノ構造および原子層物質の形成と機能に関する研究	三重大院 工	秋山　亨 (5)	690,899 ／ 685,560 (205)
fa5	理論計算による触媒機能の解明	東邦大 薬	坂田　健 (2)	220,483 ／ 441,000 (207)
fb7	クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算	東北大院 理	大下慶次郎 (10)	460,972 ／ 686,400 (209)
fc2	蛋白質の機能発現と構造に関する理論的研究	京都府大院 生命環境科学	リントゥルオト 正美 (2)	149,128 ／ 141,001 (211)
fc3	分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発	阪大院 基礎工	内田幸明 (1)	70 ／ 314,496 (213)
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)	44 ／ 100,000 (215)
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 (4)	804,275 ／ 1,716,880 (217)
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 (3)	197,947 ／ 200,800 (221)
fd4	シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明	近畿大 先端技術 総合研究所	米澤康滋 (1)	217,783 ／ 540,000 (223)
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)	18,098 ／ 50,000 (225)
fe6	天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の高速脱励起機構に関する理論的研究	山口東京理科大 薬	畠山　允 (1)	200,225 ／ 185,760 (226)
fg1	第一原理分子動力学シミュレーションによる水の変角振動緩和ダイナミクスの理論研究	富山大院 理工	石山達也 (4)	1,103,729 ／ 1,968,000 (228)

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)
fg3	光起電力デバイスの電荷移動メカニズム	日本女子大 理	村岡　梓 (6)	61,412 ／ 284,800 (232)
fg4	振電相互作用に関する理論的研究	京大 福井謙一記念 研究センター	佐藤　徹 (11)	370 ／ 40,000 (234)
fg8	不均一界面系における静的および動的物性の理論的研究	慶應大 理工	畑中美穂 (11)	411,299 ／ 848,250 (236)
fg9	水の輸送係数に対する構造規則性の寄与と相互作用モデルの関係	新潟大 理	大鳥範和 (3)	394,938 ／ 975,000 (238)
fh0	ボウル型共役化合物の物性調査、および金属クラスター触媒の活性評価研究	阪大院 工	櫻井英博 (7)	106,789 ／ 258,000 (240)
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)	234,473 ／ 565,500 (244)
fh3	Electronic trapping and surface protonation in TiO2 nanostructures	東工大 理	Gergely Juhasz (1)	35,342 ／ 130,000 (246)
fi0	ラジカルカチオン性有機金属分子ワイヤーとスイッチの開発	東工大 化学生命科学研究所	田中裕也 (3)	147,637 ／ 215,040 (248)
fi4	多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究	理化学研究所	浅子壮美 (2)	21,011 ／ 94,000 (250)
fi6	計算分子分光学：分子の構造および反応に関する計算化学	お茶大 理	平野恒夫 (4)	728,206 ／ 845,000 (252)
fj0	気相イオンの温度計測に関する研究	産業技術 総合研究所	浅川大樹 (1)	31,099 ／ 170,000 (254)
fj4	フラグメント分子軌道法によるFIVプロテアーゼとHIV-1プロテアーゼ阻害剤の相互作用解析	筑波大院 数理物質	松井　亨 (3)	113,587 ／ 468,000 (256)
fk3	液体の統計力学理論による生体分子の機能解析	九州大院 理	吉田紀生 (1)	7,773 ／ 180,600 (258)
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 (22)	367,125 ／ 930,000 (260)
f15	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 (3)	55,545 ／ 142,500 (263)
fm4	タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計	東大院 工	森本淳平 (16)	241,584 ／ 1,230,000 (265)

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)
fm7	DFT分子動力学計算を用いた溶融塩中の放射性廃棄物の溶解度評価	東北大院 工	宍戸博紀 (1)	11,845 ／ 698,880 (269)
fn1	単層カーボンナノチューブの構造制御合成に向けた分子動力学シミュレーション	東大院 工	丸山茂夫 (5)	108,101 ／ 130,000 (271)
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／マイナーアクチノイドイオンの選択的抽出に関する理論的研究	広島大院 先進理工	井口佳哉 (11)	229,561 ／ 414,720 (273)
fn5	キノリン骨格ピンサー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)	9,748 ／ 122,200 (275)
fn8	量子化学計算による光化学系Ⅱの構造・反応機構解析	名大院 理	野口　巧 (2)	59,555 ／ 102,300 (277)
fo0	有機イリジウムポルフィリン錯体による赤色光アンケージング反応の開発	東大 生産技術研究所	村田　慧 (2)	55,289 ／ 100,000 (279)
fo6	理論計算を利用した有機半導体材料の開発	相模中央 化学研究所	花村仁嗣 (3)	59,711 ／ 170,000 (280)
fq7	計算化学を用いた触媒の理論設計および有機材料の発光物性と分子運動の解析	北大院 工	伊藤　肇 (4)	1,459 ／ 288,000 (282)
fq9	分子動力学と第一原理計算を用いた有機結晶および液体の熱物性および熱電効果の計算科学的研究	北大院 工	島田敏宏 (6)	16,078 ／ 35,000 (284)
fr0	分子動力学シミュレーションを用いた膜タンパク質の構造、機能、ダイナミクス解析	東大院 農学生命科学	篠田恵子 (4)	695,024 ／ 999,000 (285)
fr1	曲げ変形に関する液晶安定性の分子動力学による研究	東京農工大院 工	坂本道昭 (1)	99,924 ／ 359,840 (287)
fr2	シミュレーションに基づく分子モダリティの理解・制御・設計	東大院 工	黒田大祐 (1)	3,451,220 ／ 4,673,606 (289)
fr3	反応自動探索法の開発と応用	北大院 理	前田　理 (25)	4,947,721 ／ 7,520,000 (294)
fr4	3d遷移金属からなる均一系及び不均一系触媒によるCO2還元反応機構の調査	九大 I²CNER	伊勢川美穂 (1)	625,138 ／ 1,569,751 (298)
fs0	実験と計算による有機反応機構解析	東大院 薬	滝田　良 (8)	596,091 ／ 744,000 (302)
fs1	光回復酵素による光応答機構の解明	阪大院 基礎工	山元淳平 (3)	150,327 ／ 483,356 (304)

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)
fs9	新規高機能性の不斉触媒研究とベイズ最適化・機械学習への適用	名工大 工	中村修一 (3)	196,878 ／ 780,000 (307)
ft0	酸化物結晶および融体における構造緩和を駆動力とした不規則錯体構造の自発的形成過程の解析	阪大院 工	鈴木賢紀 (1)	172,038 ／ 936,000 (309)
ft7	分子動力学計算による高接着蛋白質の水中接着メカニズムの解明	名大院 工	鈴木淳巨 (3)	577,354 ／ 780,000 (311)
ft8	Computational Investigation of Colossal Dielectric Permittivity Materials and Chemical Bonding Features of Transition Metal Dioxides	名大 未来社会創造機構	Pradeep Varadwaj (1)	1,178,959 ／ 1,410,000 (313)
fu1	五核鉄クラスターの電子状態と反応性の理論解析	名大 トランスフォーマティブ生命分子研究所	柳井　毅 (6)	84,551 ／ 892,800 (318)
fu2	粘度の基本セルサイズ効果をも踏まえた分子動力学シミュレーションによる巨大分子の流体力学半径と水和の関係	九大院 理	秋山　良 (4)	192,447 ／ 408,900 (320)
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 (1)	57,015 ／ 190,000 (322)
fv2	新規合成反応、新機能の創出を志向した理論化学的研究	東農大 生命科学	斉藤竜男 (5)	101,146 ／ 150,000 (324)
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)	1,343,320 ／ 1,856,400 (325)
fw7	含ヘテロ非平面多環芳香族炭化水素の構造および性質	早大 理工	加藤健太 (9)	23,362 ／ 112,800 (329)
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 (6)	321,279 ／ 360,180 (333)
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)	261,178 ／ 930,000 (335)
fy4	生体分子自己集合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 (7)	2,978,072 ／ 10,120,000 (337)
fy5	機能性分子集合体の分子動力学研究：親水性界面における水分子の機能解析	兵庫県大院 情報科学	石井良樹 (8)	3,203,627 ／ 3,750,000 (344)
fy7	イオン(分子)認識における微視的水和効果と温度効果の解明	東工大 科学技術創成研究院	平田圭祐 (2)	436,782 ／ 548,179 (348)
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 (18)	52,565 ／ 92,000 (350)

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	分子動力学シミュレーションによる高分子液晶および配向樹脂材料の熱伝導特性解析	東工大 物質理工	古屋秀峰 (4)	140,016 ／ 1,080,000 (351)
fz1	2次元と３次元シミュレーションから明らかにするタンパク質の凝集	九産大 理工	末松安由美 (2)	72,124 ／ 100,000 (355)
fz2	染色体の新規モデル開発と種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算	金沢大 ナノ生命科学研究所	炭竈享司 (2)	1,637,692 ／ 3,520,000 (356)
fz3	キラルナフタレン四量体色素の励起状態構造	岡山大院 自然科学	高石和人 (1)	315,589 ／ 311,040 (360)
fz7	Disruption mechanism of the Toxoplasma gondii parasitophorous vacuole by IRGB6	阪大 免疫学フロンティア研究センター	Floris Jan van Eerden (1)	1,869,327 ／ 2,964,444 (362)
fz8	放射性壊変や電磁波相互作用による生体分子の構造変化	核融合科学研究所 ヘリカル研究部	中村浩章 (11)	954,749 ／ 3,375,000 (369)
fz9	Ag置換ゼオライトXにおけるプロパン/プロピレン分離メカニズムの解明	信州大 先鋭材料研究所	田中秀樹 (2)	534,124 ／ 917,280 (376)
ga1	金属酸化物クラスターを利用した分子状複合体の設計と機能開拓	東大院 工	鈴木康介 (4)	19,199 ／ 584,640 (378)
ga8	SH2ドメインとリン酸化ペプチドの結合自由エネルギー解析	医薬基盤・健康・栄養研究所	李　秀栄 (1)	392,139 ／ 1,214,278 (380)
ga9	低分子を認識・活性化する新規錯体に関する研究	東京電機大 工	山本哲也 (3)	0 ／ 72,000 (384)
gc6	高電位鉄硫黄タンパク質の活性中心の構造と電子状態についての理論的解析	筑波大 計算科学研究センター	堀　優太 (5)	49,332 ／ 95,000 (385)
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 (25)	81,483 ／ 250,000 (386)
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 (3)	1,758,905 ／ 2,050,000 (388)
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)	717,129 ／ 902,000 (392)
gd0	高分子インフォマティクスのための分子動力学計算による高分子物性データベースの構築と高機能性高分子の探索	統計数理研究所	林　慶浩 (14)	10,674,845 ／ 11,250,000 (394)
gd1	マルチドメインタンパク質の分子シミュレーションによる機能解析	量子科学技術研究開発機構	田口真彦 (1)	2 ／ 391,500 (398)

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	グルタミド超分子ナノ構造体の機能発現における官能基配向構造の解析	熊本大院 先端科学	桑原　穣 (1)	71,831 ／ 190,000 (400)
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 (6)	217,369 ／ 313,200 (401)
gd8	理論計算を利用したラジカルメカノフォアの解析および新規分子骨格の開発	東工大 物質理工	杉田　一 (6)	30,207 ／ 508,500 (404)
ge8	ヘテロラジカルからなる新奇フォトクロミック分子の創製と光機能分子の励起状態探索	立命館大 生命科学	小林洋一 (6)	32,327 ／ 142,500 (406)
ge9	遷移金属触媒および有機触媒を用いた不飽和結合への付加反応における位置および立体選択性の解明	阪大院 工	兒玉拓也 (3)	2,228 ／ 273,000 (408)
gf1	人工力誘起反応法を活用したヘテロ元素含有新反応剤と新規円偏光発光材料の開発	北大 化学反応創成拠点	長田裕也 (4)	248,506 ／ 5,640,000 (409)
gf5	電気化学的に発生させた活性種の反応における反応機構と反応選択性の理論化学的考察	岡山大院 自然科学	光藤耕一 (2)	48,420 ／ 99,000 (413)
gf6	分子の構造、ESRスペクトルの計算	東北大院 理	奥津賢一 (8)	1,062 ／ 100,000 (414)
gf7	両親媒性分子集合体への物質輸送機構の解明	京都工芸繊維大 材料化学	水口朋子 (5)	342,173 ／ 663,000 (415)
gf8	高分子破壊に関する分子シミュレーション	名大院 工	藤本和士 (6)	1,889,465 ／ 3,750,000 (417)
gf9	CNTへのアルカン混合溶媒からの長鎖選択的吸蔵とその理解	慶應大 理工	千葉文野 (2)	2,040 ／ 60,000 (421)
gg0	Antibody-Antigen complex prediction optimized by AlphaFold	阪大 微生物病研究所	徐　子暢 (1)	0 ／ 431,600 (422)
gg7	計算化学による有機触媒及び有機金属触媒を用いた新規反応の機構解明	岡山大 自然科学	山崎　賢 (1)	163,920 ／ 485,000 (426)
gg8	炭素－ヘテロ原子結合の切断および形成を伴う骨格転位反応の計算化学による機構解明	阪大院 薬	鹿又喬平 (1)	66,507 ／ 408,000 (428)
gh1	新規キラル分子のキロプティカル特性の理論計算	阪大院 工	石割文崇 (3)	104,499 ／ 190,800 (430)
gi9	非極性氷中の弱い相互作用 I：CO, CO2氷上のH原子の挙動	東大院 理	相川祐理 (4)	56,069 ／ 170,000 (432)

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 (3)	203,871 ／ 189,200 (434)

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)	7,422,767 ／ 7,566,000 (436)
ad1	複雑系の量子状態理論の開発と不均一系触媒および光機能システム系への応用	計算科学 研究センター	江原正博 (4)	0 ／ 2,910,000 (440)
ad2	分子動力学シミュレーションによるタンパク質の凝集と凝集阻害	生命創成 探究センター	奥村久士 (5)	7,974,427 ／ 14,550,000 (444)
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 (1)	136,043 ／ 500,000 (448)
af6	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	生命創成 探究センター	古賀信康 (4)	135,337 ／ 3,434,722 (450)
af9	分子動力学計算による抗体の分子内ネットワークの探査	生命・錯体分子科学	谷中冴子 (1)	24,976 ／ 500,000 (454)
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 (4)	564,294 ／ 970,000 (456)
ag8	分子系・凝縮系における磁性およびフォノン物性の第一原理計算	理論・計算分子科学	南谷英美 (6)	852,490 ／ 970,000 (458)
ah6	3次元π共役構造体の創成	生命・錯体分子科学	瀬川泰知 (7)	651,442 ／ 3,880,000 (463)
ah7	遷移金属錯体触媒を用いる有機反応の反応機構研究	光分子科学	高谷　光 (4)	16,186 ／ 60,000 (467)
ai0	Search for saddlepoints in the syn-/antiperiplanar isomerism of 5,10,15-triaryl-19-aroylbilatrien-abc-onato nickel (II)	協奏分子システム 研究センター	Adrian J. Urban (1)	249,154 ／ 300,000 (469)

〈基 礎 生 物 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)
qc0	αチューブリンC末端領域の翻訳後修飾が微小管構造集団に与える影響の分子ダイナミクス解析	信州大 農	梅澤公二 (2)	11 ／ 686,400 (473)

〈生 理 学〉

施設利用 (B)

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数（実績／割当） 利用報告書 (掲載ページ)
ka5	イオンチャネルのイオン選択性機構の解析のための分子動力学シミュレーション	和歌山県立医大 薬	入江克雅 (1)	961,711 ／ 1,200,000 (475)

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	心理生理学	福永雅喜 (1)	42,002 ／ 288,000 (477)
ia3	機械学習を用いた脳機能画像解析	生体機能情報解析室	近添淳一 (2)	356,949 ／ 672,000 (479)

高周期元素を基盤とするレドックス活性有機触媒の探索

Development of Redox-Active Organocatalysts with Heavy Element

○高木　幸治（名古屋工業大学大学院）

1　研究目的

低分子あるいは高分子合成反応を外部刺激によってスイッチングすることを念頭において、レドックス活性なカルコゲン結合触媒を探索することを目的とする。中性および酸化状態におけるカルコゲン化合物の構造最適化、エネルギー準位の決定とともに、カルコゲン元素中心に発生するσホールのルイス酸性を調査する。

2　研究方法、計算方法

Gaussian09 および 16 プログラムにて DFT、TDDFT 計算を実施した。

3　研究成果

テルルを含む 2 種類の化合物（POxT, PAzT）を合成し、市販の PTH とともに理論計算、実験に用いた（Fig.1）。POxT の酸化により発生するラジカルカチオン種を DFT 計算で構造最適化した（B3LYP 法 : Te は DGDZVP、他の元素は 6-31G(d)を基底関数に用いた）。TDDFT 計算で得られる LUMO 軌道はテル上に局在化しており、過去に報告しているテルロニウムカチオンと類似のσホールを生成していることがわかった（Fig.2）。また、静電ポテンシャルマップ（ESP）からも同様な結果が得られた。3 種類のラジカルカチオン種のルイス酸性を評価するため、トリチルクロリドとともに分光電気化学測定を行った。触媒が存在しない場合、PTH を加えた場合には、可視光領域に吸収が見られなかったが、POxT を加えた場合には、トリチルカチオンに由来する吸収が確認された。また、PAzT よりも POxT の方が大きな吸収を示したことから、元素の種類によりルイス酸性が異なることが明らかになった。

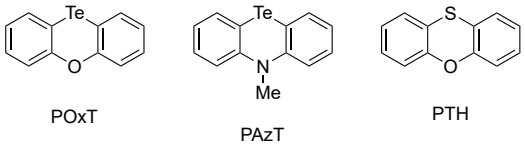


Fig.1　Structure of chalcogen molecules.

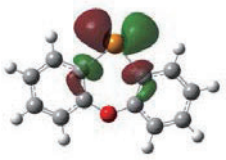


Fig. 2　LUMO orbital of radical cation species.

4　発表実績または予定

★レドックス活性な高周期元素触媒による制御カチオン重合
第 71 回高分子学会年次大会（2022/5/25–27）
★テルル含有レドックス活性触媒を用いたスチレン類の制御カチオン重合
第 71 回高分子討論会（2022/9/5–7）

5　出版実績または予定

なし

マイクロフロー反応場を用いて創製される準安定超分子構造の解析

Calculation of metastable supramolecular structures created in a microflow field

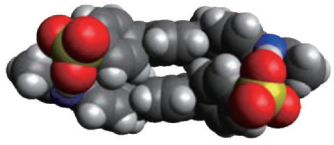
〇沼田 宗典（京都府立大学）

1　研究目的：

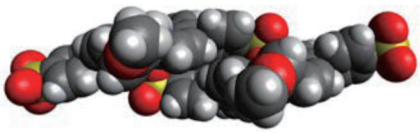
マイクロフロー空間は、通常の溶液と異なり、界面やせん断力の影響が支配的となる動的な反応場である。当研究室では、界面やせん断力の影響が支配的となる動的な反応場（マイクロフロー空間）を用いたπ共役系分子同士の能動的な接合を達成している。本申請では、まずπ共役系分子の２量体構造をターゲットとして Gaussian16 による DFT 計算を実施し、計算により求められた超分子構造のエネルギー値やスペクトルとこれまで蓄積された実験データとの相関関係を明らかとすることを目的とした。

研究方法、計算方法：

これまで水溶性ポルフィリンである[5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatophenyl)]porphyrin （TPPS）を母体として、新たな TPPS 誘導体の合成に成功してきた。その中で、スルホン酸基とアミノ基がトランスに配置した TPPS 誘導体が、超分子ナノファイバーを形成すること見出している。2022 年度は、この TPPS 誘導体について、B3LYP/6-31G**レベルの計算を実施し、２量体の安定構造の推定を行なった。構造は分散力補正と BSSE を考慮して評価した。その結果、スルホン酸基とアミノ基が分子間相互作用することにより、ポルフィリン環が face-to-face stack した H-会合体が安定構造として得られた。さらに、中央ピロールをプロトン化すると slipped stack した J-会合体が安定構造になることが明らかとなった（図１）。なお、これら DFT 計算の結果は、UV-Vis スペクトルおよび IR スペクトルの結果ともよく相関し、本計算結果の妥当性が示されている。



H-会合体



J-会合体

図１：DFT 計算によって求めたポルフィリン誘導体の２量体の構造（B3LYP/6-31G**）

2　出版実績または予定

(1) Kanzaki C.; Numata, M. *Chem. Lett.* 52, 37 (2023).

(2) Kanzaki C.; Yoneda, H.; Nomura, S.; Maeda T.; Numata, M. *RSC Adv*. 12, 30670 (2022).

第一列遷移金属触媒の光応答に関する理論化学的検証

Theoretical investigation of photoinduced transformations catalyzed by first row transition metals

○小島正寛、吉野達彦、冨田永希、加藤佳美、脇川拓巳（北海道大学大学院薬学研究院）

1　研究目的

第一列遷移金属は高い持続可能性と特異な反応性を有する点で有機合成化学の触媒として有望である。一方でこれらの金属を触媒とする光反応の報告は未だ少なく、その原因の一つに反応機構に関する知見が限られていることが挙げられる。我々は我々のグループで実験化学的に発見した第一列遷移金属触媒を用いる光反応について、理論化学を用いた反応機構解明に取り組んだ。

2　研究方法、計算方法

鉄触媒と光触媒の協働を用いた 2+2+2 環化付加反応について、想定反応機構の妥当性を DFT（GRRM17 を使用）および SAC-CI（Gaussian16 を使用）を用いて検証した。またコバルト触媒と光触媒の協働による電子不足アルケンの重水素化反応に関する反応機構について、DFT を用いて検証した。

3　研究成果

鉄触媒を用いた環化付加反応について、エネルギー移動により熱的に困難な素反応が加速されるという知見が得られた。この成果については 1 件の論文発表を行った。またコバルト触媒を用いた重水素原子移動型反応について、遷移状態の導出や中間体の NBO 解析を用いることで、ラジカル的に進行するという反応機構仮説の妥当性を支持する結果が得られた。この成果については 2 件の学会発表と 1 件の論文発表を行った。

4　発表実績または予定

★「光酸化還元触媒/コバルト触媒の協働による D_2O を重水素源とした DAT 重水素化反応」

○鈴木晶彦 1、亀井宥治 1、清野佑介 1、山口優冬 1、吉野達彦 1,2、小島正寛 1、松永茂樹 1,2 （1 北大院薬、2 GI-CoRE）第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022 2022 年 10 月 タワーホール船堀 ポスター発表

★「光酸化還元触媒/コバルト触媒の協働による D_2O を重水素源とした DAT 重水素化反応」

○鈴木晶彦 1、亀井宥治 1、清野佑介 1、山口優冬 1、吉野達彦 1,2、小島正寛 1、松永茂樹 1,2 （1 北大院薬、2 GI-CoRE）第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム 2022 年 11 月 千葉市民会館 ポスター発表

5　出版実績または予定

★“Iron/Photosensitizer Hybrid System Enables the Synthesis of Polyaryl-Substituted Azafluoranthenes”

Y. Kato, T. Yoshino, M. Gao, J. Hasegawa, M. Kojima, S. Matsunaga *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18450-18458.

★“Photocatalytic Deuterium Atom Transfer Deuteration of Electron-Deficient Alkenes with High Functional Group Tolerance”

A. Suzuki, Y. Kamei, Y. Seino, Y. Yamaguchi, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202214433.

DFT 計算による複数の金属種からなる多核金属錯体の電子構造の解明

DFT Calculation of Electronic Structures for Heterometallic Multinuclear Complexes

○植村　一広、高森　敦志（岐阜大学）

1　研究目的

白金とロジウムの間に異種金属結合をもつ複核錯体の$[PtRh(L)_2(X)_2Y]^{n+}$の合成に成功している。変えられる配位子は L、X、Y の 3 か所あり、配位子によって酸化還元電位が異なり、場合によっては不対電子をもつことが実験的にわかっている。特に、$[PtRh(piam)_2Cl_2(NH_3)_2PPh_3]^+$ (piam = pivalamidate)は、$[MCl_4]^{2-}$（M = Pt, Pd）と混合すると、Rh−Pt−M−Pt−Rh と一次元状五核錯体となり、その生成過程において、吸収スペクトルが 2 段階で長波長側へシフトすることがわかっている。これらの一次元状多核金属錯体の電子構造と吸収の帰属を、厳密に明らかにすることは実験的に限界があり、得られた各々の結晶構造をもとに、DFT 計算により電子軌道を明らかにし、TD-DFT 計算で電子吸収帯を見積もることを目指した。

2　研究方法、計算方法

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

3　研究成果

DFT 計算から、$[PtRh(piam)_2Cl_2(NH_3)_2PPh_3]^+$の LUMO は、白金とロジウムの dz^2 軌道の重なりによる σ 性軌道であることがわかった。また、TD-DFT 計算から、332 nm の吸収は、同様に σ 性軌道である HOMO−5 から LUMO への遷移であることがわかった。$[PtRh(piam)_2Cl_2(NH_3)_2PPh_3]^+$に$[PtCl_4]^{2-}$を加えると、412 nm へ、さらに加えると 451 nm へ長波長シフトする。Rh−Pt−Pt と並んだ三核錯体をモデルに計算すると、LUMO と HOMO−2 に σ 性軌道が確認でき、412 nm の吸収が両間の遷移であることがわかった。また、Rh−Pt−Pt−Pt−Rh と並んだ五核錯体をモデルに、451 nm の吸収が、σ 性軌道の HOMO と LUMO の遷移であることを明らかにした。これらは、M = Pd でも同様であり、金属核数が増えるにつれ、dz^2 軌道由来の被占有軌道が不安定化し、長波長シフトすることと、逐次的に金属核数が増えていることがわかった。

4　発表実績または予定

★ K. Uemura, H. Shimofusa, *submitted for the publication*.

★ K. Uemura, Y. Ikeda, A. Takamori, T. Takeyama, S. Iwatsuki, *Chem. Eur. J.*, **2023**, *29*, e202204057.

★ K. Uemura, Y. Sugiyama, *Inorg. Chem. Commun.*, **2022**, *142*, 109640.

5　出版実績または予定

なし

グリコシルラジカルの配座解析とラジカル付加反応の遷移状態計算

Conformational analysis of glycosyl radical and transition state calculation of radical addition

○寄立 麻琴、三浦 大志、平井 剛（九州大学大学院薬学研究院）

1 研究目的

最近我々の研究室では、無保護グリコシルスルフィネートを利用した、無保護グリコシルラジカルの Giese ラジカル付加反応による α 選択的な Csp^3 グリコシル化反応を開発した。本反応の立体選択性とグリコシルラジカル中間体の立体配座、および遷移状態における糖の立体配座の関係を明らかにするために、グリコシルラジカルの配座解析および遷移状態探索を本研究の目的とした。

2 研究方法、計算方法

グリコシルラジカルの配座探索および Giese ラジカル付加反応の遷移状態探索は以下の手法で計算した。

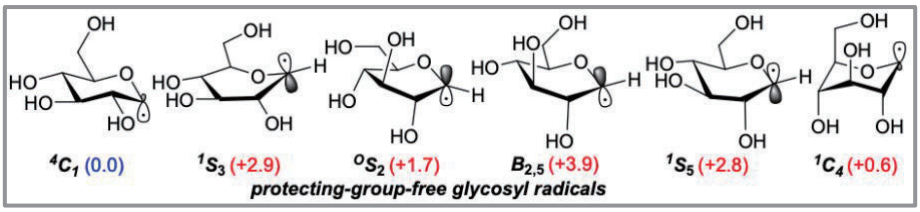
グリコシルラジカルの配座探索：Spartan 2 (MMFF)

構造最適化、エネルギー計算：Gaussian 16 (m062x/6-311G(d,p))

遷移状態計算：Reaction Plus (B3LYP/6-31G(d,p)など)、Gaussian 16 (m062x/6-311G(d,p))

3 研究成果

無保護グリコシルラジカルの網羅的な配座解析により、最も安定な配座は $^4C_1$ 配座であり、続いて $^1C_4$ (+0.6 kcal/mol), $^OS_2$ (+1.7 kcal/mol), $^1S_5$ (+2.8 kcal/mol), $^1S_3$ (+2.9 kcal/mol), $B_{2,5}$ (+3.9 kcal/mol), $B_{O,3}$ (+3.9 kcal/mol), $B_{1,4}$ (+5.0 kcal/mol), ^2S_O (+5.6 kcal/mol), $^5S_1$ (+6.0 kcal/mol)であることがわかった。得たグリコシルラジカルの構造を基に、それぞれの配座に対するメチルアクリレートの α-および β-ラジカル付加反応の遷移状態を Reaction Plus で探索した。$^4C_1$ 配座のグリコシルラジカルから α 付加体を与える遷移状態が+8.7 kcal/mol であり、$^4C_1$ 配座から β 付加体を与える遷移状態(+14.4 kcal/mol)よりも極めて有利であった。興味深いことに、$^1C_4$ および $^1S_5$ 配座から β 付加体を与える遷移状態は+11.1 kcal/mol および+11.8 kcal/mol であり、$^4C_1$ 配座のそれよりも有利であることが明らかになった。



4 発表実績または予定

本研究成果に関連する研究を、修士 1 年三浦大志が日本薬学会年会にて口頭発表した。

5 出版実績または予定

現在、以上の研究成果を含む反応開発論文を *Chemical Communications* 誌（Royal Chemical Society 社）に投稿中である。

アレーン類のアダマンタン縮環反応の反応機構解明

および新奇π共役系分子の構造物性解明

Investigation on reaction mechanism of adamantane-annulation of arenes and estimation on structural and photophysical properties of novel π-conjugated molecules

○八木 亜樹子（名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所），周戸 大季，河野 英也，吉原 空駆，加藤 智紀（名古屋大学大学院理学研究科）

1　研究目的

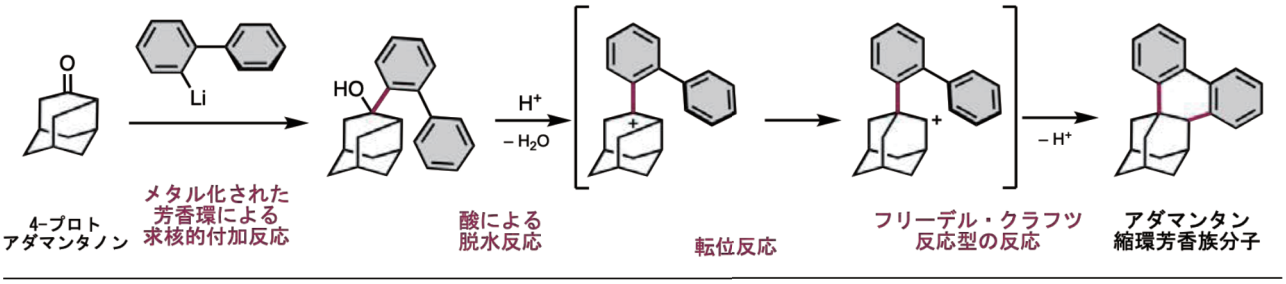
アダマンタンはC10H16で表される三環式飽和炭化水素であり、ダイヤモンドの単位格子となる分子である。他にない剛直な三次元構造をもつため、アダマンチル基を有する分子群は高分子や有機EL素子、金属錯体における配位子など様々な領域で活用されている。一方で、分子骨格に対してアダマンタンを縮環させた分子群はこれまでになく、アダマンタン構造を活用した新たな研究展開を拓く可能性を秘めている。最近我々は、π共役系分子に対しアダマンタン構造を縮環させることに成功した。まず4-プロトアダマンタノンに対しリチオ化アレーンの付加を行い、続いてブレンステッド酸を用いた脱水反応および分子内フリーデルクラフツ反応によって、アダマンタン縮環アレーンを合成した。開発した反応は様々なπ共役系分子に適用することができ、多様な新規分子群の合成にも成功している。本研究では量子化学計算を用い、アダマンタン縮環反応の反応機構の解明を行い基質適用範囲の拡大に繋げる。また、アダマンタン縮環反応を活かして合成した新奇π共役系分子群の構造や物性に関しても量子化学計算を用いた詳細な議論を行い、π共役系分子の化学を進展させる。

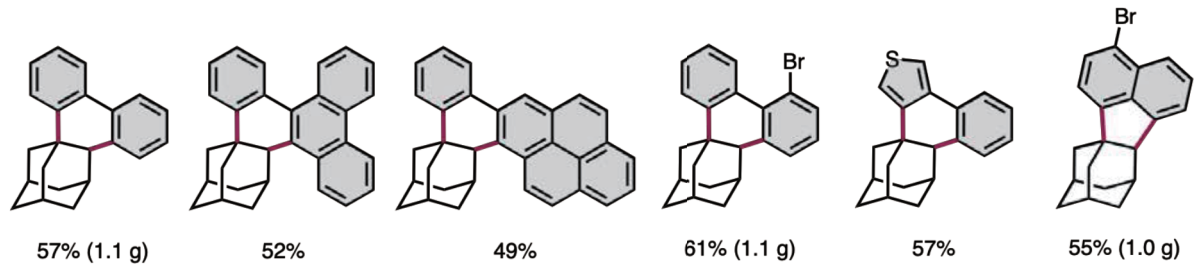
2　研究方法、計算方法

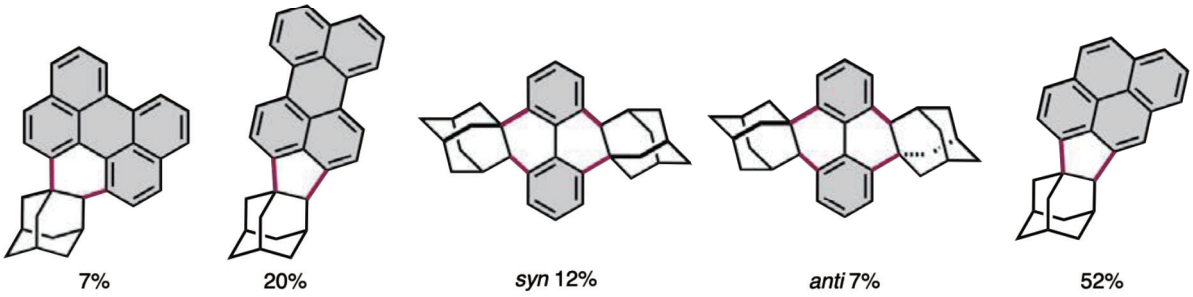
Gaussian を用いた量子化学計算によって、アダマンタン縮環反応の機構解明研究を行った。縮環反応の想定反応機構として、(1)酸による脱水反応 (2)生じたカルボカチオンの転位 (3)フリーデルクラフツ反応の進行であると予測し、エネルギー計算を行って想定反応機構が妥当であるかの検討を行った。具体的には、DFTを用いた中間体や遷移状態の構造最適化、並びにMP2を用いたエネルギーの一点計算を行った。また、実際にこれまでに合成したアダマンタン縮環アレーンの構造最適化や、光物性の議論を行うため、TD-DFT 計算や励起状態計算、NMR、IR、Raman、CDスペクトルの予測、NICS計算等を行った。また、フルオロ基をもつシクロパラフェニレンであるFCPPの合成やメチレン炭素をもつナノベルトであるMCPPに関しても、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

反応機構解明のための量子化学計算では、実験系と同じくジクロロエタンの溶媒効果と 75 度の反応温度を考慮したところ、実験結果と矛盾のない反応機構を得ることができた。エネルギーの一点計算も含め、計算により得られた知見を基に研究を行うことで、基質適用範囲を拡大を行うことができた。構造最適化や電子状態の評価により、アダマンタン縮環アレーンのもつ性質を詳細に調査することができた。具体的には、アダマンタン縮環により紫外可視吸収スペクトルや蛍光スペクトルの長波長化が起こることや、酸化により得られるカルボカチオンが非常に安定であることがわかった。また、FCPP や MCPP に関しても様々な量子化学計算を駆使して構造物性相関を行うことで、種々の新たなπ共役系分子群を創製することができた。







4　発表実績または予定

1. Hisayasu Ishibashi, Takehisa Maekawa, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
   “Synthesis of a Catenane from [9]Cycloparaphenylene and 2,2′-Bipyridine Macrocycle”
   19th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA), P232, Warsaw, Poland (Online), 2022/07/03 (Poster)
2. Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Masafumi Shimasaki, Taishi Nishihara, Youhei Takeda, Nobuhiko Mitoma, Takuya Kuwabara, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami
   “Synthesis and Properties of Polyfluorocycloparaphenylenes”
   19th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA), P237, Warsaw, Poland (Online), 2022/07/03 (Poster)

3. Hideya Kono, Yuanming Li, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
   Synthesis and Size-dependent Properties of Methylene-bridged [n]Cycloparaphenylenes
   ISNA-19, PP-219, Online, 2022/06/03–2022/06/08 (poster)
4. Takaku Yoshihara, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
   “An Adamantane-annulation of Arenes”
   19th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA), Warsaw, Poland (Online),
   2022/07/03(Poster)
5. Daiki Imoto, Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
   “Host-guest Chemistry of Perfluorocycloparaphenylenes”
   19th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA), P255, Warsaw, Poland (Online),
   2022/07/03 (Poster)
6. 中込 智也, 藤木 秀成, 八木 亜樹子, 天池 一真, 伊丹 健一郎
   「生体応用を指向した両親媒性芳香族ポリマーの合成」
   日本化学会第 103 春季年会, D1411-4am-10, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 23 日（口頭)
7. 小川 実侑香, 吉原 空駆, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
   「アダマンタン縮環法による π 拡張アレーン類の合成」
   日本化学会第 103 春季年会, K603-4am-08, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 25 日（口頭）
8. 遠山祥史、吉原空駆、伊藤英人、八木亜樹子、伊丹健一郎
   「新奇構造をもつダイヤモンドイドの合成法開発」
   日本化学会第 103 春季年会, K603-4am-07, 東京理科大学野田キャンパス, 2023 年 03 月 25 日（口頭）
9. 井本大貴、周戸大季、八木亜樹子、伊丹健一郎
   「クロロ基とフルオロ基で置換されたシクロパラフェニレンの合成と性質」
   日本化学会第 103 春季年会, K603-2vn-12, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 23 日（口頭）
10. 河野英也、Konstantin Günther、周戸大季、天池一真、八木亜樹子、伊丹健一郎
    「後期修飾による水溶性ナノベルトの合成」
    日本化学会第 103 春季年会, K603-2vn-11, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 23 日（口頭）
11. 藤木 秀成、天池 一真、八木 亜樹子、伊丹 健一郎
    「多様な溶媒に溶解する主骨格無修飾 π 共役分子の合成」
    日本化学会第 103 春季年会, K603-2pm-06, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 23 日（口頭）
12. 井本大貴、周戸大季、八木亜樹子、伊丹健一郎
    “Host-guest Chemistry of Perfluorocycloparaphenylenes and Nanobelts”
    2022 年度 GTR 成果報告会, P-409, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2023 年 01 月 16 日（ポスター）
13. 加藤智紀、河野英也、宇佐見享嗣、周戸大季、八木亜樹子、伊丹健一郎
    “Synthesis and properties of novel heteroatom-containing carbon nanorings”
    2022 年度 GTR 成果報告会, P-308, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2023 年 01 月 16 日（ポスター）
14. 石橋 弥泰, Manuel Rondelli, 前川 健久, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
    “Synthesis of Catenane from [9]Cycloparaphenylene and 2,2′-Bipyridine Macrocycle”
    2022 年度 GTR 成果報告会, P-125, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2023 年 01 月 16 日（ポスター）

15. 周戸 大季, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
"Synthesis and Properties of Thiophene belts"
2022 年度 GTR 成果報告会, P-108, 名古屋大学 東山キャンパス, 愛知, 2023 年 01 月 16 日 (ポスター)
16. Yoshifumi Toyama, Takaku Yoshihara, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
Synthesis of molecular diamond
第 38 回有機合成化学セミナー, P-32, アクティブリゾーツ福岡八幡, 2022 年 09 月 29 日 (ポスター)
17. 周戸大季、八木亜樹子、伊丹健一郎
「チオフェンベルトの合成と性質」
第 32 回基礎有機化学討論会, 1A08, 京都国際パルスプラザ, 2022 年 09 月 20 日 (口頭)
18. Hideya Kono 、Atsushi Usami、Hiroki Shudo、 Kazuma Amaike、Akiko Yagi、Kenichiro Itami
「生物変換による酸素原子含有ナノベルトの合成」
第 32 回基礎有機化学討論会, 2P045, 京都国際パルスプラザ, 2022 年 09 月 21 日 (ポスター)
19. Takaku Yoshihara, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
Synthesis and Properties Adamantane-anulated Arenes
第 32 回基礎有機化学討論会, 1P081, 京都国際パルスプラザ, 2022 年 09 月 20 日 (ポスター)
20. Daiki Imoto, Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
Host-guest Chemistry of Perfluorocycloparaphenylene
第 32 回基礎有機化学討論会, 2P124, 京都国際パルスプラザ, 2022 年 09 月 22 日 (ポスター)
21. Atsushi Usami, Hideya Kono, Hiroki Shudo, Akiko Yagi, Kazuma Amaike, Kenichiro Itami
Functionalization of Methylene-bridged [6]Cycloparaphenylene by Spodoptera litura
第 9 回 ITbM/GTR コンソーシアムワークショップ 野依記念学術交流館 愛知 2022 年 6 月 29 日（ポスター）
22. 吉原空駆、八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
An Adamantane-annulation of Arenes
第 9 回 ITbM/GTR コンソーシアムワークショップ 野依記念学術交流館 愛知 2022 年 6 月 29 日（ポスター）
23. 周戸 大季, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「チオフェンベルトの合成と性質」
第 54 回有機金属若手の会 夏の学校, P73, 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場, 兵庫, 2022 年 06 月 28 日（ポスター）
24. Hideya Kono, Yuanming Li, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
メチレン架橋シクロパラフェニレンの合成とサイズ依存的性質の解明
有機金属夏の学校, P32,淡路夢舞台国際会議場, 2022 年 6 月 27 日–2022 年 6 月 12 日 (ポスター)
25. 石橋 弥泰, 前川 健久, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎
「カテナン構造をもつ機能化シクロパラフェニレンの合成」
第 54 回有機金属若手の会 夏の学校, P21, 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場, 兵庫, 2022 年 06 月 28 日（ポスター）
26. 「パーフルオロシクロパラフェニレン(PFCPP)のホストゲスト化学」
井本大貴, 周戸 大季, 八木 亜樹子, 伊丹 健一郎

第 54 回有機金属若手の会 夏の学校, P19, 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場, 兵庫, 2022 年 06 月 28 日（ポスター）

5 出版実績または予定

1. ★ Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi, Kenichiro Itami
"Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: Synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings"
ChemRxiv **2023** DOI:10.26434/chemrxiv-2023-zsvnt
2. ★ Nobushige Kai, Hideya Kono, Akiko Yagi,* Kenichiro Itami*
"Synthesis and properties of methylene-bridged [6]cyclo-2,6-naphthylene"
Synlett **2023**, 18, in press. DOI: 10.1055/a-2009-8219
3. ★ Shusei Fujiki, Kazuma Amaike, Akiko Yagi,* and Kenichiro Itami*
“Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support”
Nature Communications **2022**, *13*, 5358. DOI: 10.1038/s41467-022-33100-7
4. ★ Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Masafumi Shimasaki, Taishi Nishihara, Youhei Takeda, Nobuhiko Mitoma, Takuya Kuwabara, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami
“Perfluorocycloparaphenylenes”
Nature Commun. **2022**, *13*, 3713.
5. ★ Hiroki Sato, Rie Suizu, Tomoki Kato, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa, Kunio Awaga, Kenichiro Itami
“N-doped Nonalternant Aromatic Belt via a Six-fold Annulative Double N-Arylation”
Chem. Sci. **2022**, *13*, 9947-9951.

半合理的手法により構築された主鎖構造による人工タンパク質設計

Design of artificial proteins based on semi-rationally generated backbone structures

○佐久間 航也（名古屋大学・情報学研究科）

1　研究目的

本研究は、合理的な半直感的な主鎖構築法では実現が難しい主鎖構造のモデリング手法を開発し、それらをもとに人工タンパク質を設計することを目的とする。またデザインターゲットを精査するための予備計算として、網羅的な構造比較計算を実行する。

2　研究方法、計算方法

まず Foldseek および MICAN を用いて、AlphaFold Structure Database に対して網羅的な構造比較計算を行った。これにより、どのような構造をデザインするべきか目星をつける。次に自主開発したソフトウェア、および構造精密か手法を用いて主鎖構造を構築する。これに対して、Rosetta および ProteinMPNN を用いてアミノ酸配列を設計する。さらに設計したアミノ酸配列に対して AlphaFold2 による構造予測を行い、狙い通りの構造が予測されるかどうか検証する。

3　研究成果

Foldseek によって網羅的な構造比較計算を行ったが、手法の問題があり狙い通りの構造比較結果を得ることはできなかった。そこで Foldseek を改造し、別のソフトである MICAN を埋め込むことにした。開発は成功し、MICAN を用いた網羅的構造比較が実現されたが、今度は MICAN の計算速度の遅さが仇になり、計算ポイントの枯渇を招いてしまった。

最終的に、自主開発ソフトでの主鎖構造構築は成功したが、アミノ酸配列の設計のところまでは手が出なかった。これらについては次年度以降に実行して計画を完遂したいと考えている。

本題とは関係ないが、WebAssembly 技術を用いたソフウェアの開発も行った。新しく導入された計算機は OS が新しいため、これらの開発作業に好都合であったためである。これにより構造比較ソフトである MICAN と構造描画ソフトである PyMOL を google chrome などのウェブブラウザ上で実行できるようになった。

4　発表実績または予定

実績：なし

予定：本題である「構造比較をもとにした設計計算」は 2023 年の日本蛋白質科学会年会で発表予定である。

5　出版実績または予定

実績：なし

予定：「構造比較をもとにした設計計算」「モバイル MICAN（Web Assembly 版 MICAN）」「Web Assembly 版 PyMOL」については論文を準備中である。ただし PyMOL に関しては Schrodinger 社との協議の必要があると考えており、現在調整中である。

DFT 計算を用いた新規 C-H 活性化反応の機構研究

Mechanistic study of novel C–H activation reactions using DFT calculations

○平子　直洋、但野　龍（名古屋大学大学院創薬科学研究科）

1　研究目的

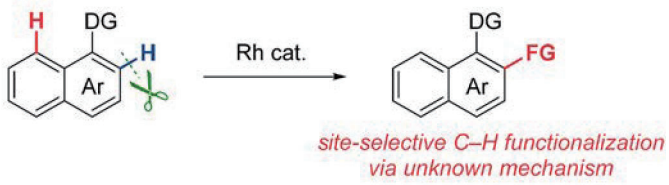
本研究は、当研究室において開発した新規 C–H 活性化反応の詳細な反応機構解析を行い、反応の全貌を解明することを目的とする。解析を試みる反応として①不斉 C–H 結合シリル化反応、②ロジウム触媒による C–H 活性化/アルキン挿入反応の 2 項目を対象とする。双方の項目において、貴所の計算機を駆使し計算と実験の協奏的機構解明を試みる。

2　研究方法、計算方法

①不斉 C–H 結合シリル化反応、②ロジウム触媒による C–H 活性化/アルキン挿入反応の双方に対して 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。なお、原子数 90 以下の分子を扱い、用いる汎関数は B3LYP, M06, ωB97X-D 等、複数検討した。基底関数系としてはポープル系を用い、また遷移金属に関しては、LanL2DZ, SDD, LanL08(f) 等の ECP 計算を用いた。

3　研究成果

ロジウム触媒による C–H 活性化/アルキン挿入反応は① 配向基の金属への配位、② C–H 活性化、③ アルキンの挿入、④ 金属の還元的脱離の大きく 4 段階に分けられる過程を経て進行する。本研究では貴所の計算機を駆使し、本反応機構の解明に取り組んだ。その結果、①、②、④の段階に対しての計算を完了させた。また③アルキンの挿入過程に関しては、これまで知られている機構に基づく計算結果が、実験結果と矛盾することを明らかにした。その要因を探るべく、さらなる実験的な検討を進めたところ、本反応は 1 つの反応経路において、複数のロジウム錯体が同時に作用することを示唆する結果が得られた。今後は貴所の計算機を駆使して、その詳細な反応機構の解明を試みる。



4　発表実績または予定

平子　創薬懇話会 2022 in 名古屋（オンライン、6/30-7/1）　一般ポスター発表
但野　創薬懇話会 2022 in 名古屋（オンライン、6/30-7/1）　一般ポスター発表
平子　第 68 回日本薬学会東海支部大会（愛知学院大学、7/9）　一般口頭発表
平子　第 68 回有機金属化学討論会（オンライン、9/6-8）　一般ポスター発表
平子　第 103 春季年会（東京理科大学, 3/22-25）　口頭 B 講演（★）

5　出版実績または予定

なし

Benzene-CH_4 van der Waals 錯体における 6 次元モデルポテンシャル計算と分子間振動波束観測

Six-dimensional model potential calculations and wave-packet observation of intermolecular vibration in benzene-CH4 van der Waals complex

○中村　雅明, 佐々木　徹（東京工業大学理学院）

1　研究目的

本研究では，電子基底状態におけるベンゼンーメタン系の分子間ポテンシャル曲面の決定を目的としてモデル解析および分光実験を行う．実験によって得られたスペクトルの帰属を行うためには，高精度の量子化学計算と組み合わせたモデル解析が必須である．ここでは，モデル解析の大元となるデータを *ab initio* によって得ることで分子間ポテンシャルの理論予測を行う．

2　研究方法、計算方法

計算科学的に分子間ポテンシャルを予測するために以下のような手法を実施した．

1. 様々な分子配向に対して，Gaussian16 を用いて CCSD(T)/aug-cc-pVTZ レベルで 1 点エネルギー計算を行った．円筒座標+Euler 角座標系で定義される図 1 の座標系$(R, \phi_A, \rho, \omega_B)$を用いて, Tab.1 に示す 525 点の分子配向グリッドに対して計算を実施した．このエネルギー計算のために計算科学研究センターの計算リソースを利用した．

表 1.1 点エネルギー計算を行ったグリッド

変数	グリッド
R	3.40, 3.55, 3.70, 3.85, 4.00 Å
ρ	0, 0.3, 0.6 Å
ϕ_A	0, 120, 240 deg.
θ_B	30, 60, 90 deg.
χ_B	45, 75, 105, 135 deg.

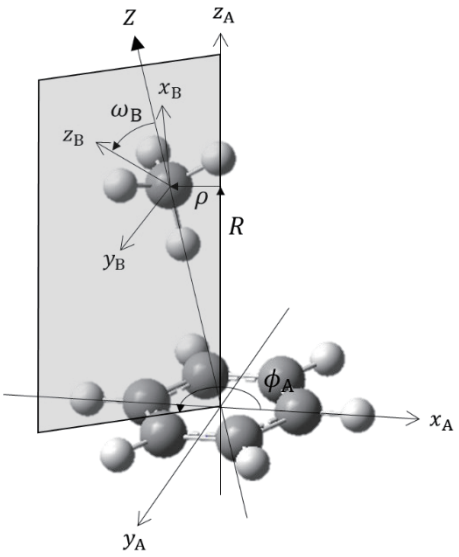


図 1. 円筒座標+Euler 角座標系 $(R, \phi_A, \rho, \omega_B)$.

2. 計算したエネルギー点に対して, モデルポテンシャルで最小二乗フィッティングすることでポテンシャル曲面を決定した.

3　研究成果

手順 1 で *ab initio* 計算を行い，手順 2 でそれらの計算点を解析的な関数でフィットすることで得られたポテンシャルの 2 次元断面を図 2 に示す．図 2(a)はベンゼン面上にあるメタンの内部回転ポテンシャルを表しており，100 cm^{-1} 程度の低い内部回転障壁が計算された．比較としてメタンの回転定数は B = 5.241 cm^{-1} であり，自由なメタン回転子では $2B \sim 10$ cm^{-1}, $6B \sim 30$ cm^{-1} にエネルギー準位をもつ．回転障壁がエネルギー準位とコンパラブルであるために，メタン内部回転状態はトンネル分裂を生じ非常に複雑なエネルギー構造を有することが明らかにされた．図 2(b)はメタン重心運動を表すポテンシャル断面を表している．中央に大きな極小値を持つことは，メタンがベンゼン面上に束縛されていると理解することができる．

今回の解析によって分子間ポテンシャルが定量的に決定され，図 2 の 2 つのグラフから(i)メタンは主にベンゼン面上に位置し，(ii)やや阻害されながらメタンが内部回転している，という分子運動描像が得られた．

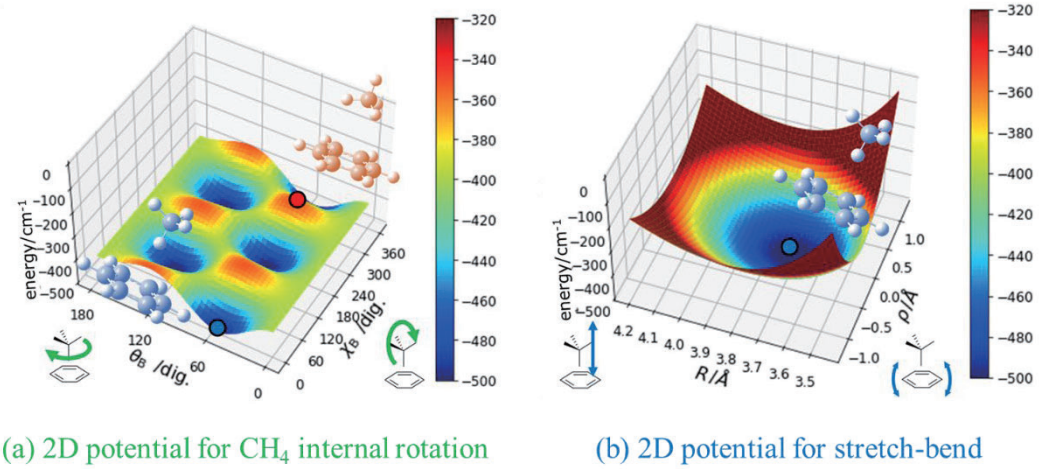


図 2. 計算された 6 次元ポテンシャルの 2 次元断面．(a)メタンの内部回転に関する断面図 (b)メタン重心運動を表す断面図．

4　発表実績または予定

1. ★佐々木徹，中村雅明，大島康裕，「ベンゼンーメタン van der Waals 錯体における 6 次元モデルポテンシャル計算と分子間振動波束観測」，第 16 回分子科学討論会，2022 年 9 月，横浜
2. ★佐々木徹，中村雅明，大島康裕，「Benzene-methane 分子錯体の 6 次元モデル解析と紫外レーザー分光」，日本分光学会年次講演会, 2022 年 10 月，東京．
3. ★佐々木徹，中村雅明，大島康裕，「Benzene-methane 分子錯体における 6 次元モデルポテンシャル計算と分子間振動分光」，第 22 回分子分光研究会，2022 年 11 月，東京．
4. ★Toru Sasaki, Masaaki Nakamura, Yasuhiro Ohshima, “Six-dimensional model calculations and wave-packet observation of intermolecular vibration in the benzene–CH_4 van der Waals complex”, Kick-off International Symposium of JSPS Core-to-Core Program on “Molecular Recognition Mechanism between Flexible Molecules”, Sep. 2022, poster presentation at Tokyo.
5. ★ Toru Sasaki, Masaaki Nakamura, Yasuhiro Ohshima, “SIX-DIMENSIONAL MODEL ANALYSIS AND INTERMOLECULAR VIBRATIONAL SPECTROSCOPY OF BENZENE-METHANE vdW COMPLEX”, 76th International Symposium on Molecular Spectroscopy, Jun. 2023, oral presentation at Illinois.

5　出版実績または予定

なし

不斉増幅を伴う光学活性含窒素8員環の合成研究

Synthesis of eight-membered *N*-heterocycles *via* auto-organocatalyzed asymmetric amplification

○滝澤　忍（大阪大学産業科学研究所）

1　研究目的

テトラヒドロアゾシノインドール骨格は、8 員環を含むインドールアルカロイド(図 1)の部分構造に見られ、本骨格の直截的かつ環境調和型不斉合成法の開発は興味深い研究課題の一つとなっている。最近我々は、入手容易なトリプタミン類と様々なアルデヒドとのエナンチオ選択的 Pictet-Spengler 反応によって得られる光学活性テトラヒドロカルボリン中間体 **1a**[*Adv. Syhth. Catal*. **2021**, *363*, 2648]とプロピオール酸メチルとの aza-Michael 反応に続くテトラヒドロアゾシノインドール **2a** 合成において不斉増幅が起こることを見出した(図 2)。そこで今回、本不斉増幅現象の反応機構を明らかにするために、計算科学研究センターの施設を利用した量子化学計算による **1a** から **2a** が生成する反応機構解析から着手した。

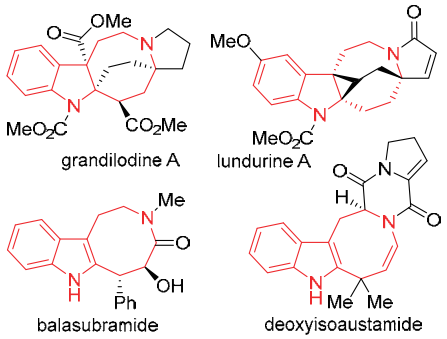


図1. テトラヒドロアゾシノインドール骨格を有する天然物

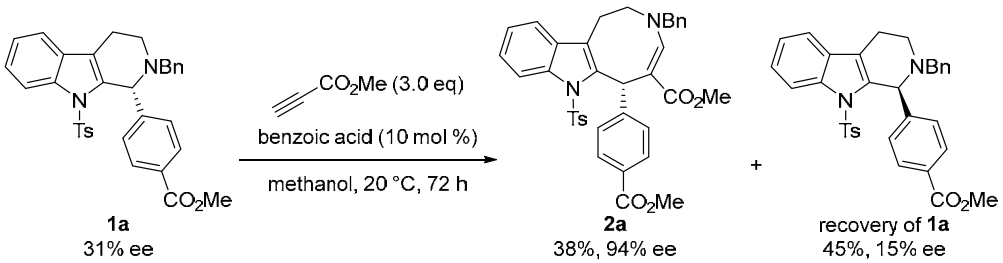


図2. 光学活性体1aとプロピオール酸メチルとのaza-Michael付加反応を鍵工程とする環拡大反応

2　研究方法、計算方法

本反応機構を量子化学計算で扱うために、反応基質 **1a** を簡略化したモデル化合物 **A**（図 3）をデザインして解析を行った。遷移状態の探索には Gaussian プログラム 09 および 16 の密度汎関数（DFT）法を用いた。B3LYP/6-31+G(d,p)で構造を最適化した後、B3LYP/6-31+G(d,p):SMD(methanol)にて一点計算を行った。

3　研究成果

本反応は高光学純度の原料 **1**（97% ee）を用いた場合、その純度を保ったまま生成物 **2**（97% ee）を与える。そこでまずは、モデル化合物 **A** のラセミ化を抑制して生成物 **D** を与える反応機構と不斉増幅の鍵中間体の指

針を得るために、予想中間体 B からの協奏的環拡大反応プロセスを中心に DFT 計算により解析した。これまで精力的に研究してきた aza-森田-Baylis-Hillman 反応型ドミノプロセス[*Chem. Pharm. Bull.* **2020**, *68*, 299]より、双生イオン中間体 **B** と化合物 **A** とのホモキラルダイマー及びヘテロキラルダイマーの生成を期待したものの、計算の結果は双生イオン中間体 **C** の系中での生成が強く示唆された。生成物 **D** を与える反応機構として結合の開裂と形成が協奏的に進行する遷移状態 **TS-C2** を経ていることが打診されたものの、室温にて進行する本反応としては計算で導かれた遷移状態のエネルギーは高く、今後基底関数をさらに大きくして最適化をする必要がある。

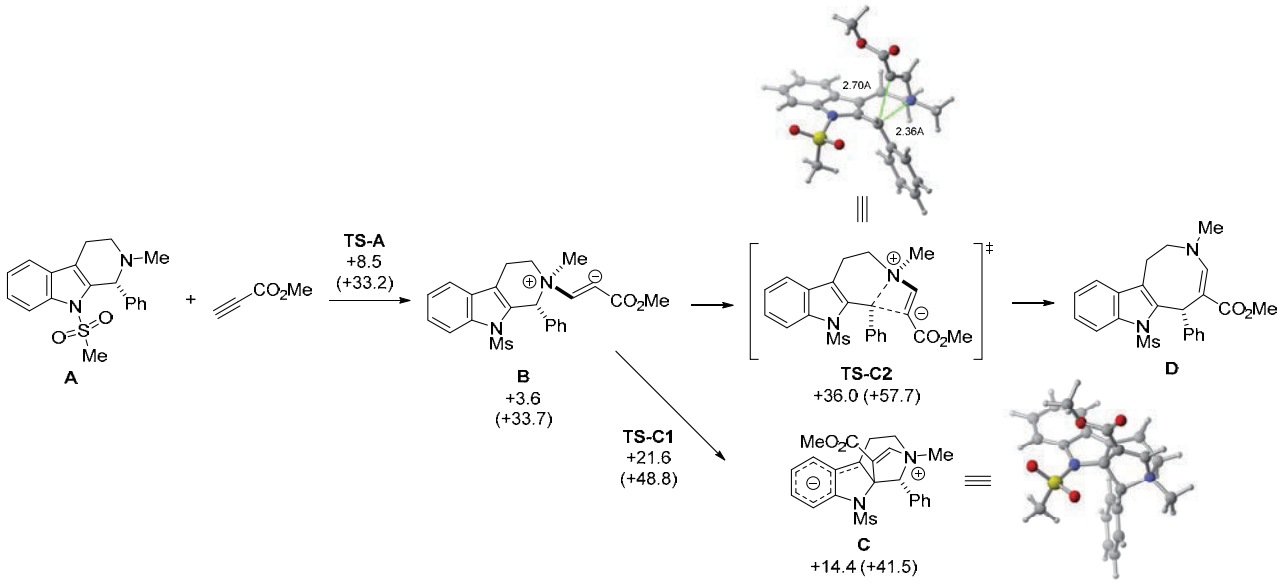


図3. 計算から導かれた予想反応機構

4　発表実績または予定

1) T. Z. Aye, M. S. H. Salem, M. Kondo, H. Sasai, S. Takizawa, *manuscript in preparation*.

2) ★ M. Sako, K. Kanomata, M. S. H. Salem, T. Furukawa, H. Sasai, S. Takizawa, "Metal-free C(aryl)–P bond cleavage: experimental and computational studies of the Michael addition/aryl migration of triarylphosphines to alkynyl esters", *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*, 2187–2192.

3) ★ A. Kumar, H. Sasai, S. Takizawa, "Atroposelective Synthesis of C−C Axially Chiral Compounds via Mono- and Dinuclear Vanadium Catalysis", *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2949–2965.

5　出版実績または予定

なし

生体分子の機能発現反応に関する理論的研究

Theoretical research on reaction mechanisms in biomolecules

○星野 忠次、加茂 大地、郭 艷、喬 欣悦、陸 慧燕、渡邉 一樹、不破 健太

（千葉大学大学院薬学研究院）

1　研究目的

高分解能結晶解析による構造情報は、新規な医薬品の設計や機能性タンパク質の設計に有用である。しかし、高分解能のタンパク質結晶を得ることは、時に困難な作業となる。硫酸アンモニウム (AS) は、タンパク質の溶解度を調整するための沈殿剤として頻繁に使用される。塩を中心とした沈殿剤にグリカンを含めると、タンパク質結晶の X 線回折の分解能を向上させるのに有効な場合がある。本研究では、グリコシドグリカンが、インフルエンザウイルスポリメラーゼ酸性サブユニット N 末端ドメイン (PA_N) とキトサナーゼの 2 種類のタンパク質の結晶成長の質を改善することを、計算と実験の両面から示す。グリカンとタンパク質からなるモデル系について分子動力学シミュレーションを行い、相互作用を明らかにする。

2　研究方法、計算方法

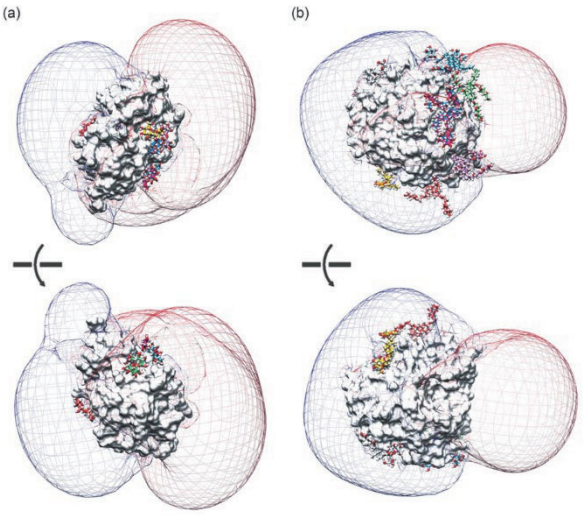
本研究では、2 種類のタンパク質、インフルエンザウイルスポリメラーゼ酸性サブユニット N 末端ドメイン (PA_N) とキトサナーゼを AS ベースの沈殿剤によって結晶化させた。沈殿剤溶液には、トレハロースと 3α, 7α, 12α-トリ-((O-β-D-グルコピラノシル) エチルオキシ) -コラン (Facade-TEG) がそれぞれ含まれている。どちらの結晶も以前の研究で得られた結晶よりも、高い分解能の回折像を示した。グリカンの有無の条件において、複数の分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質とグリカンの相互作用を原子スケールで理解する。さらにグリカン-タンパク質複合体の立体構造のダイナミクスについて深い知見を得る。

分子動力学シミュレーションは、AMBER20 を使用した。シミュレーション軌跡から平均二乗偏差 (RMSD), 回転半径 (Rg) , 温度因子を求め,構造の配座安定性を評価した。主成分分析 (PCA) を用いて蛋白質構造の立体配座の変化を調べた。また、MM-PBSA 法を用いて、タンパク質とグリカンの結合エネルギーを評価した。次に、タンパク質周辺の静電ポテンシャルの形状を調べ、グリカンの分布と比較した。比較では、静電ポテンシャルがタンパク質表面のグリカンの好ましい結合部位と相関するかどうかを調べた。また、AS 溶液にグリカンを添加して得られた結晶構造をタンパク質データバンク (PDB) を通じて調査し、グリカンとタンパク質結晶成長との関連性を統計的に評価した。

3　研究成果

分子動力学シミュレーションでは、タンパク質表面上のグリカンについて、いくつかの結合ポーズが観察された。二乗平均平方根偏差と回転半径はグリカン結合の安定性を示した。グリカンを含む計算モデルと含まない計算モデルの温度因子の比較により、接触領域でのタンパク質立体配座の違いが確認された。さらにシミュレーション軌跡の主成分分析はグリカン - 蛋白質複合体の有意にコンパクトな運動を示唆した。結合自由エネルギーの計算からは、主に疎水性相互作用がタンパク質とグリカンの複合体を安定化することを示した。シミュレーションでは、タンパク質周辺の静電ポテンシャルとグリカン結合との関係を詳しく調べた。

右図に示すように、ほとんどのグリカン結合部位は静電ポテンシャルの正と負の領域の境界領域にあり、静電ポテンシャルの絶対値は低い領域であった。境界領域は結晶の分子充填における蛋白質間の接触部位と一致していた。さらに、タンパク質データバンクからAS 溶液中にグリカンを添加して得られる結晶構造を探索した。他の従来の化学物質と比較して、タンパク質の結晶化条件ではグリカンの含有に関する情報はまだ限られていた。添加物は、タンパク質の安定性を高め、表面の柔軟性を低下させ、タンパク質とタンパク質の会合をサポートするというタンパク質の結晶化のメリットがあると推察される。



静電ポテンシャル（メッシュ表示）とグリカン結合部位。(左) ポリメラーゼ。(右) キトサナーゼ。

4　発表実績または予定

★[1] 郭 艷, 星野 忠次：硫酸アンモニウムによるタンパク質の結晶化における多糖化合物の添加効果、2023.03.15 2022 年度量子ビームサイエンスフェスタ [P-116L]

★[2] 伊藤 悠馬, 陸 慧燕, 星野 忠次：HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性部位と 天然物阻害化合物との結合構造解析、2023.03.15 2022 年度量子ビームサイエンスフェスタ [P-117L]

★[3] Hoshino, T.; Lu, H.: Structural Analysis of the Binding Poses of HIV-1 RNase H inhibitors. 2023.02.06 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry (invited)

★[4] Fuwa, K.; Lu, H.; Kamo, T.; Hoshino, T.: Development of anti-tumor agents targeting TrkB of neuroblastoma. 2023.02.07 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry

★[5] Ohira, K.; Miwa, K.; Hoshino, T.: Synthesis of proteolysis agents intending the degradation of β-catenin. 2023.02.07 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry

5　出版実績または予定

★[1] Guo, Y., Hoshino, T. : Influence of Glycan Agents on Protein Crystallization with Ammonium Sulfate.　Cryst. Growth Des. 2022, 22 (11), 6751-6765.

★[2] Lu, H., Komukai, Y., Usami, K., Guo, Y., Qiao, X., Nukaga, M., Hoshino, T. : Computational and Crystallographic Analysis of Binding Structures of Inhibitory Compounds for HIV-1 RNase H Activity.　J. Chem. Inform. Model., 2022, 62 (24), 6762-6774.

[3] Shirayanagi, T., Kazaoka, A., Watanabe, K., Qu, L., Sakamoto, N., Hoshino, T., Ito, K., Aoki, S. : Weak complex formation of adverse drug reaction-associated HLA-B57, B58, and B15 molecules.　Toxicology in Vitro, 2022,82, 105383.

[4] Herlah, B.; Hoivik, A.; Jamšek, L.; Valjavec, K.; Yamamoto, N.; Hoshino, T.; Kranjc, K.; Perdih, A. : Design, Synthesis and Evaluation of Fused Bicyclo[2.2.2]octene as a Potential Core Scaffold for the Non-Covalent Inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro Main Protease.　Pharmaceuticals, 2022,15 (5), 539.

触媒分子系および生体分子系の量子化学と反応動力学

Quantum Chemistry and Reaction Dynamic of Catalytic and Biological Systems

○長谷川淳也，飯田　健二，高　敏，Manussada Ratanasak，
Sarinya Hadsadee，白男川貴史，宮川　翔，
大城　海，千葉　卓紘，平瀬ひのき，谷田部　孝文，竹井 大輔
（北海道大学触媒科学研究所，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) 欠陥を有する窒化ホウ素ナノシート上の NiCo 触媒によるメタンドライリフォーミング

(1.2) 格子ひずみの導入による Ru 表面における CO 解離反応の制御

(1.3) 反応物の配位により制御される反応経路：Ni 錯体触媒によるベンゾフラン合成反応

(1.4) 不斉脱水環化反応を触媒する Ru 触媒の反応機構に関する研究

(1.5) 不均一な固液電気二重層界面の理論的研究

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

(1.7) BPh_3 触媒によるアミン類の N-メチル化反応のメカニズムに関する研究

2　研究方法、計算方法

(2.1) (1.1)の研究には Vasp を使用した.

(2.2) (1.2)の研究には GPAW を使用した.

(2.3) (1.3)の研究には Gaussian, AFIR を使用した.

(2.3) (1.4)および(1.7)の研究には Gaussian を使用した.

(2.5) (1.5)の研究には SALMON を使用した.

(2.6) (1.6)の研究には研究室で開発したプログラムを使用した.

3　研究成果

(3.1) 欠陥を有する窒化ホウ素ナノシート上の NiCo 触媒によるメタンドライリフォーミング

上海大学の Zhang Dengsong らは，欠陥がある六方晶窒化ホウ素（h-BN）に担持した NiCo 粒子を創成し，メタンのドライリフォーミングに応用し，コーク析出による劣化を抑制することに成功した．本研究では理論計算を用いて，欠陥の種類が表面の電子構造に強い影響を及ぼし，窒素欠陥は電子ドナー，ホウ素欠陥は電子アクセプターになることを明らかにした．また，この h-BN に担持された NiCo 触媒による CH_4 と CO_2 の反応活性に大きく影響することを示した（図 1)。本研究成果は国際共著論文として，CCS Chemistry 誌にて発表した.

(3.2) 格子ひずみの導入による Ru 表面における CO 解離反応の制御

不均一系触媒作用における格子ひずみの影響を理解するために，フィッシャー・トロプシュ反応に用いられる Ru 触媒について，等方性および異方性ひずみが CO 解離活性に及ぼす影響を理論計算により検討した.

ひずみを導入すると CO の吸着エネルギーが変化するが，ほとんどの場合，CO 解離の活性化エネルギーは Brønsted-Evans-Polyani（BEP)の関係に従って吸着エネルギーと比例関係を示した．しかし，Ru(1015)表面は BEP 則と異なる挙動を示すことが見出され（図 2)，潜在的に新しい反応経路が存在しうることを示した本研究成果は J. Phys. Chem. C 誌にて発表した。

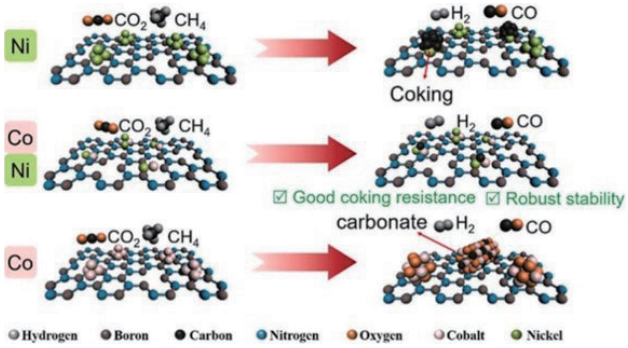


図 1. Catalytic activity of the BN supported Ni cluster, NiCo cluster and Co cluster.

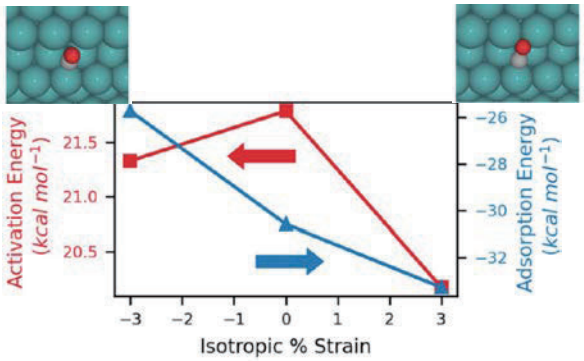


図 2. An example of the breakdown of BEP principle in Ru(1015) under lattice strain.

(3.3) 反応物の配位により制御される反応経路：Ni 錯体触媒によるベンゾフラン合成反応（図３）

医薬品への応用が期待される 2,3-二置換ベンゾフランを，分子内 C-O 結合活性化を介して Ni 錯体により効率的に合成する反応について，密度汎関数理論（DFT）計算を用いて反応経路を検討した．反応速度を決定するステップは，生成物の還元脱離であるが，反応物の Ni 錯体への配位により，生成物の熱力学的安定性が向上するだけでなく，触媒サイクルの反応経路を決定するという結果が得られた．この結果は，オレフィンやアルキンの添加によって C-C カップリング生成物の還元的脱離が促進される事実と関連しており，基質の自己触媒効果として認識することができる．本研究成果は Organometallics 誌にて公表した．

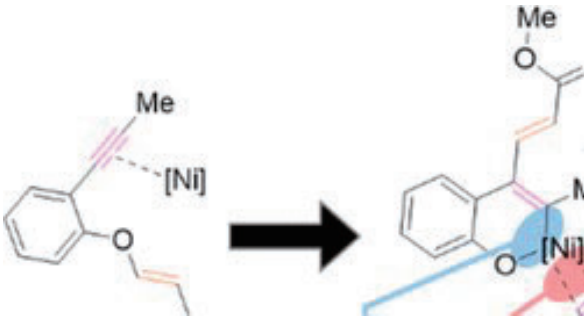


図 3. Substrate-assisted reductive elimination determining the catalytic cycle of the Ni-catalyzed 2, 3-disubstituted benzofuran Synthesis.

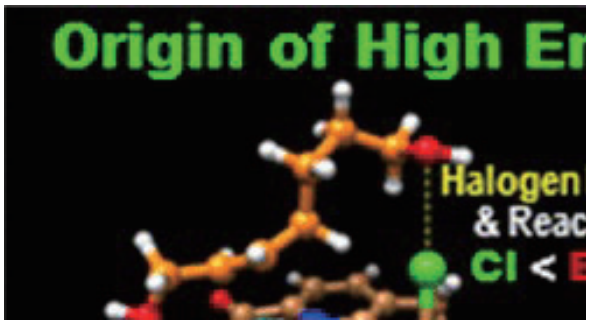


図 4. Asymmetric dehydrative cyclization of allyl alcohol to cyclic ether using chiral Brønsted acid/CpRu(II) hybrid catalysts.

(3.4) 不斉脱水環化反応を触媒する Ru 触媒の反応機構に関する研究（図４）

キラルピリジンカルボン酸を配位子とする Ru 錯体は, アリルアルコールを環状エーテルへと不斉脱水環化する．その反応機構とエナンチオ選択性の起源を DFT 計算に基づき研究した．律速段階は脱水的な σ -アリル形成過程であり，計算された活性化エネルギーは実験データとよく一致した．σ -アリル中間体を経由して主生成物に至る過程は，水素結合とハロゲン結合の両方によって促進される．さらに、ハロゲンに依存する

活性化ギブス自由エネルギーについても実際の反応性を再現した．このハロゲン傾向の起源は、エネルギー分解解析によって明らかにされた．この研究成果は J. Org. Chem.誌にて発表した。

(3.5) 不均一な固液電気二重層界面の理論的研究

電圧のかかった固液界面に形成される電気二重層について，電池や電気分解への興味から広く研究が行われてきた．近年では，担持金属ナノ粒子などと電解質溶液からなる不均一系の研究が進められている．そこで我々は，不均一な固液電気二重層界面についての原子レベルの知見を得るために，超並列第一原理計算プログラム SALMON と液体の統計力学理論(3D-RISM 法)を組み合わせた手法を開発した．

開発した手法を用いて，電圧をかけたグラファイト担持白金ナノクラスターと KCl 水溶液界面の計算を行った．その結果，原子レベルの詳細によって電気二重層の特性が決定づけられていることを明らかにした（図５）．この成果は J. Phys. Chem. C 誌にて発表した。

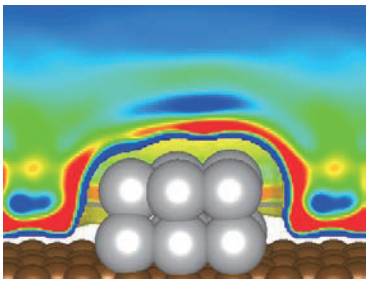


図 5. The density distribution of Cl^- near the Pt_{13}/graphite electrode surface.

(3.6) Alchemical perturbation DFT を用いた機能性分子の設計法に関する研究（図６）

候補となる分子が存在する化学空間において、所望の機能性を持つ分子を探索する分子設計法を研究している。探索過程で分子構造の安定性を考慮することは、現実的な分子を設計する上で極めて重要である。ここでは、quantum alchemy に基づき、分子構造の安定性を明示的に考慮しながら化学空間を探索し、機能性分子を設計する方法を提案した。本研究では、ブルートフォーススクリーニングを行うことなく、平衡構造における機能性分子とその目的とする所望の特性を逆設計的に同時に予測することを可能にするものである。本手法は、(BF，CO)，(CH_4，NH_3)、18 種類の BN ドープベンゼン誘導体、3.1×10^5 種類の BN ドープフェナンスレン誘導体という様々な化学空間において、目的の原子化エネルギーと電子エネルギーを持つ分子を得ることでその適用性を証明できた。本研究の成果は，J. Phys. Chem. Letters 誌において発表した。

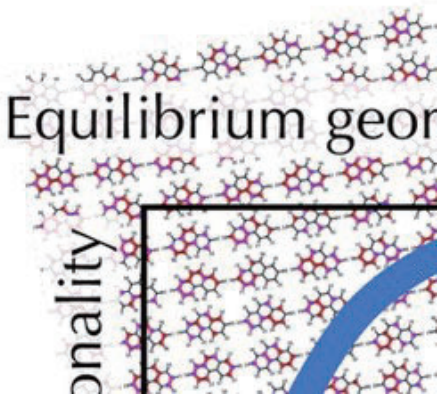


図 6．Molecular design method for obtaining a functional molecule by molecular optimization in a given chemical space.

(3.7) BPh_3 触媒によるアミン類の N-メチル化反応のメカニズムに関する研究

BPh_3 は、CO_2 と $PhSiH_3$ の存在下、2 級アミンの N-メチル化を触媒する。これらの反応は無溶媒条件下、30～40℃にて進行する。一方、$B(C_6F_5)_3$ はほとんど活性を示さない。^{11}B NMR スペクトルは$[HBPh_3]^-$の生成を示唆した。BPh_3 触媒を用いた N-メチルアニリンの CO_2 と $PhSiH_3$ による N-メチル化反応について、DFT 計算を用いて詳細な機構を検討した。BPh_3 は 2 つの基質（N-メチルアニリンと CO_2）の双性イオン性カルバメートへの変換を促進し、3 成分種$[Ph(Me)(H)N^+CO_2^-\cdots BPh^3]$を与える。このカルバメートと BPh_3 はそれぞれ求核剤とルイス酸として働き、$PhSiH_3$ を活性化して[HBPh3]-を生成し、アニリンの N-メチル化に不可欠なシリルギ酸やビス（シリル）アセタルなどの二酸化炭素由来の主要種になる。DFT 計算では、$[HBPh_3]^-$種の生成に水が関わる他のメカニズムも示唆した。研究成果は，Chem. Eur. J. にて公表し，hot paper に選ばれた。

4　出版実績または予定

(1) Pt_{17} Nanocluster Electrocatalysts: Preparation and Origin of High Oxygen Reduction Reaction Activity
T. Kawawaki, Y. Mitomi, N. Nishi, R. Kurosaki, K. Oiwa, T. Tanaka, H. Hirase, S. Miyajima, Y. Niihori, D. J. Osborn, T. Koitaya, G. F. Metha, T. Yokoyama, K. Iida, Y. Negishi
Nanoscale, accepted, DOI: 10.1039/D3NR01152F

(2) ★First-Principles Study on Unidirectional Proton Transfer on Anatase TiO_2 (101) Surface Induced by External Electric Fields
T. Chiba, K. Iida, S. Furukawa, J. Hasegawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 25, 9454-9460 (2023), DOI: 10.1039/D3CP00577A

(3) ★Bulky magnesium(II) and sodium(I) bisphenoxide catalysts for chemoselective transesterification of methyl (meth)acrylates
X. Zhao, M. Ratanasak, K. Kon, J. Hasegawa, K. Ishihara
Chem. Sci., 14, 566-572 (2023), DOI: 10.1039/D2SC05413B

(4) ★Substrate-Assisted Reductive Elimination Determining the Catalytic Cycle: Theoretical Study on the Ni-Catalyzed 2,3-Disubstituted Benzofurans Synthesis via C–O Bond Activation [Selected as Supplementary Cover]
R. Miyazaki, K. Iida, S. Ohno, T. Matsuzaki, T. Suzuki, M. Arisawa, J. Hasegawa
Organometallics, 41(23), 3455-3794 (2022), DOI: 10.1021/acs.organomet.2c00419

(5) Unravelling the anomalous coking-resistance over boron nitride supported Ni catalysts for dry reforming of methane
J. Deng, M. Gao, J. Hasegawa, X. Zhang, A. Wang, A. Chen, D. Zhang
CCS Chemistry, 1-14 (2022), DOI: 10.31635/ccschem.022.202202342

(6) ★Iron/Photosensitizer Hybrid System Enables the Synthesis of Polyaryl-Substituted Azafluoranthenes
Y. Kato, T. Yoshino, M. Gao, J. Hasegawa, M. Kojima, S. Matsunaga
J. Am. Chem. Soc., 144, 18450–18458 (2022), DOI: 10.1021/jacs.2c06993

(7) ★Asymmetric Dehydrative Cyclization of Allyl Alcohol to Cyclic Ether Using Chiral Brønsted Acid/CpRu(II) Hybrid Catalysts: DFT Study of the Origin of Enantioselectivity [Selected as Supplementary Cover]
M. Ratanasak, S. Tanaka, M. Kitamura, J. Hasegawa
J. Org. Chem., 87, 13062–13072 (2022), DOI: 10.1021/acs.joc.2c01576

(8) Mechanism of BPh_3-Catalyzed N-Methylation of Amines with CO_2 and Phenylsilane: Cooperative Activation of Hydrosilane [Selected as Inside Front Cover as a hot paper]
M. Ratanasak, T. Murata, T. Adachi, J. Hasegawa, T. Ema
Chem. Eur. J., e202202210 (2022), DOI: 10.1002/chem.202202210

(9) ★Exploration of Chemical Space for Designing Functional Molecules Accounting for Geometric Stability [Selected as Supplementary cover]
T. Shiraogawa, J. Hasegawa
J. Phys. Chem. Lett., 13, 8620–8627 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpclett.2c02355

(10) ★Reaction Mechanism of Deoxydehydration by Ceria-Supported Monomeric Rhenium Catalysts: A Computational Study
R. Hosaka, D. Asada, J. Cao, M. Tamura, Y. Nakagawa, K. Tomishige, J. Hasegawa, A. Nakayama
J. Phys. Chem. C, 126, 11566-11573 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c02944

(11) ★Identifying substrate-dependent chemical bonding nature at molecule/metal interfaces using vibrational sum frequency generation spectroscopy and theoretical calculations
B. Wang, M. Ito, M. Gao, H. Noguchi, K. Uosaki, T. Taketsugu
J. Phys. Chem. C, 126, 11298-11309 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c01608

(12) ★Atomic-Scale Picture of the Electric Double Layer around a Heterogeneous Solid-Liquid Interface Based on 3D-RISM-SCF Theory
K. Iida
J. Phys. Chem. C, 126, 9466-9474 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c00872

(13) ★Revisiting Activity Tuning using Lattice Strain: CO Decomposition in Terrace Ru(0001) and Stepped Ru(1015) Surfaces [Selected as Supplementary cover]
D. De Chavez, J. Hasegawa
J. Phys. Chem. C., 126, 9324-9333 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c00902

(14) MD Studies of Methanol Confined in the Metal-Organic Framework MOF MIL-88B-Cl
S. Siwaipram, P. A. Bopp, J.C. Soetens, J. Hasegawa, R. Schmid, S. Bureekaew
J. Mol. Liq., 359, 119252 (2022), DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119252

(15) ★Unraveling the promotional effects of NiCo catalysts over defective boron nitride nanosheets in dry reforming of methane
S. Kuboon, J. Deng, M. Gao, K. Faungnawakij, J. Hasegawa, X. Zhang, L. Shi, D. Zhang
Catal. Today, 402, 283-291 (2022), DOI: 10.1016/j.cattod.2022.04.031

(16) Exploring the Reaction Mechanism of Heterobimetallic Nickel-Alkali Catalysts for Ethylene Polymerization: Secondary-Metal-Ligand Cooperative Catalysis
P. Apilardmongkol, M. Ratanasak, J. Hasegawa, V. Parasuk.
ChemCatChem, 14, e202200028 (2022), DOI: 10.1002/cctc.202200028

(17) ★Role of Hydration in Photoexcited Electron Transfer between a Gold Nanocluster and a Water Molecule
K. Iida
J. Phys. Chem. C, 126, 7492-7499 (2022), DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c10756

(18) Deoxygenative CO_2 conversions with triphenylborane and phenylsilane in the presence of secondary amines or nitrogen-containing aromatics
T. Murata, M. Hiyoshi, S. Maekawa, Y. Saiki, M. Ratanasak, J. Hasegawa, T. Ema
Green Chemistry, 24, 2385-2390 (2022), DOI: 10.1039/D1GC04599G

(19) Doubly linked chiral phenanthrene oligomers for homogeneously π-extended helicenes with large effective conjugation length
Y. Nakakuki, T. Hirose, H. Sotome, M. Gao, D. Shimizu, R. Li, J. Hasegawa, H. Miyasaka, K. Matsuda
Nat. Commun., 13, 1475 (10 pages) (2022), DOI: 10.1038/s41467-022-29108-8

(20) ★C-H Bond Activation Mechanism by a Pd(II)-(μ-O)-Au(0) Structure Unique to Heterogeneous Catalysts
D. Takei, T. Yatabe, T. Yabe, R. Miyazaki, J. Hasegawa, K. Yamaguchi
JACS Au., 2, 394-406 (2022), DOI: 10.1021/jacsau.1c00433

(21) ★Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes [Selected as back cover]
Y. Ueda, Y. Masuda, T. Iwai, K. Imaeda, H. Takeuchi, K. Ueno, M. Gao, J. Hasegawa, M. Sawamura
J. Am. Chem. Soc., 144, 2218-2224 (2022), DOI: 10.1021/jacs.1c11526,

拡張アンサンブル法による分子科学シミュレーション

Molecular simulations by generalized-ensemble algorithms

○ 岡本　祐幸（名古屋大学）

１．研究目的

本研究の第一の目標は、従来の手法の困難を克服する強力なシミュレーション法を使うことによって、第一原理からのタンパク質の立体構造予測を可能にすることである。そして、最小エネルギー構造を捜すばかりでなく、タンパク質の折り畳みに関する熱力学的考察を行うことも目的としている。分子および分子集団を扱う分子科学の研究には、大きな困難が存在する。それは、このような多自由度複雑系には、エネルギー極小状態が無数に存在するために、従来のシミュレーション手法を用いていては、シミュレーションがそれらのエネルギー極小状態に留まってしまい、誤った結果を導いてしまうことに起因する。我々はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを効率良く避けることができる、拡張アンサンブル法(generalized-ensemble algorithm)と総称される手法をこの問題に適用することを提唱し、様々な分子科学シミュレーションに適用してきた（最近の解説としては、例えば、以下を参照されたい。岡本、*Biophysics and Physicobiology* **16**, 344-366 (2019)）。本研究の目的は、分子シミュレーションにより有効な拡張アンサンブル法を更に開発していくことである。

２．研究方法、計算方法

我々は、拡張アンサンブル法と総称される強力なシミュレーション手法を分子科学シミュレーションへ適用することを提案し、それらの例として、マルチカノニカル法（multicanonical algorithm）やレプリカ交換法（replica-exchange method）などの有効性を示すとともに、それらの分子動力学法版を開発したり、更に新しい拡張アンサンブル法を開発したりしてきた。特に、1999 年に開発したレプリカ交換分子動力学法(杉田、岡本、*Chem. Phys. Lett.* **314**, 141 (1999))は、その適用の容易さのために、国際的に広く受け入れられ、爆発的な研究活動を誘起してきた。我々は 2000 年に開発した拡張アンサンブル法(多次元レプリカ交換法、レプリカ交換マルチカノニカル法、マルチカノニカルレプリカ交換法、レプリカ交換焼き戻し法など)を駆使するとともに、新しく強力な拡張アンサンブル法を開発してきた。特に、先年、多次元レプリカ交換法、多次元マルチカノニカル法、多次元焼き戻し法の一般論の定式化に成功し、これらの一連の手法開発に一つの区切りをつけた(光武、岡本、*J. Chem. Phys.* **130**, 214105 (2009))。本申請は蛋白質の折り畳みを主問題として、長い間継続申請を繰り返してきたが、最近では、より幅広い分子科学シミュレーションの問題にテーマを拡大してきた。例えば、蛋白質への薬剤候補分子のドッキングシミュレーションに我々が開発したレプリカ交換傘サンプル法を適用し、小分子の結合構造の予測に成功したが、2 次元レプリカ交換法によるドッキングシミュレーションより、小分子の結合自由エネルギーの計算法も提案した。更に、これまでは主に古典力学に基づく分子シミュレーションを行ってきたが、先年、密度汎関数法(DFT)や強結合近似密度汎関数法(DFTB)で量子効果を取り入れた拡張アンサンブル法の開発にも成功した。

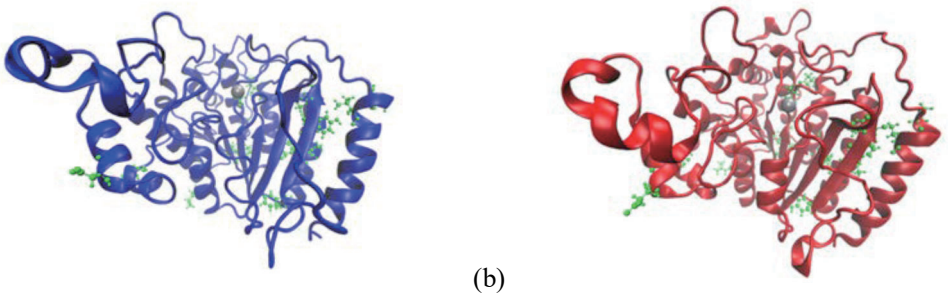
我々の方法の特徴は、初期構造として特定のものを用いたり、既知の実験結果に向かうような重みは一切付けず、ランダムな初期構造からシミュレーションを始めることにある。

３．研究成果

本年度の主な成果（三嶋ら、*J. Comput. Chem.* **44**, 1604-1609 (2023)）を以下に述べる。

遺伝情報を保存している DNA は、細胞内でヒストンと呼ばれる蛋白質とともにクロマチンという構造を形成している。ヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase: HDAC)は、主にヒストンに存在するリジン残基のアセチル化状態を制御することで、クロマチン構造を変化させ、遺伝子の読み取りを制御することのできる酵素の一群である。また、HDAC はいくつかのガンや精神疾患とも関りがあることが分かっており、これらの疾患の治療における標的酵素としても注目されている。HDAC には 18 種類のアイソザイムが存在し、アミノ酸配列の相同性によって４つのクラスに分類することが出来る（クラス I－IV)。特に、同じクラスに属する HDAC アイソザイムの活性部位の構造は非常によく似ているため、競合阻害型の阻害剤の場合、これらの HDAC のほとんどを阻害してしまう。目的以外の酵素の働きを阻害することは、HDAC 阻害剤を薬剤として使用する上で有害な副作用の原因となりうるため、特定の HDAC のみを阻害するような高い選択性を持つ阻害剤がいくつか提案されてきた。しかし，それらの阻害剤の選択性の原因はほとんど明らかにはなっていない。

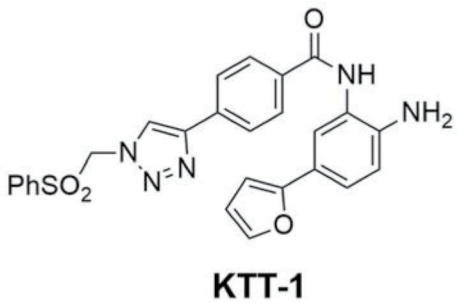
本研究ではクラス I に属する HDAC1 と HDAC2 において、後者の阻害剤である KTT-1 が、なぜ、前者には強くは結合しないが、後者には酵素反応を阻害する程強く結合するのかを考察した。問題は、HDAC1 と HDC2 がほとんど同じ立体構造を持つことである。図１にこの２つの構造を比較する。



(a)　　(b)

図 1. HDAC1(a)と HDAC2(b)の立体構造の比較。

ほとんどそっくりな形をしていることが分かる。また、図２には、阻害剤 KTT-1 の構造を示す。



KTT-1

図 2.　阻害剤 KTT-1。

本研究では、HDAC1 と KTT-1、HDAC2 と KTT-1 を含む系（HDAC1-KTT-1 と HDAC2-KTT-1）に対して、拡張アンサンブル法の一つである、我々が独自に開発した、レプリカ交換傘サンプル分子動力学法（杉田、

北尾、岡本、*J. Chem. Phys.* **113**, 6042-6051 (2000)）を薬剤候補分子のターゲット酵素分子へのドッキングに適用した手法（小久保、田中、岡本、*J. Comput. Chem.* **32**, 2810-2821 (2011)）に基づく分子動力学シミュレーションを実行した。このシミュレーション結果から得られた阻害剤の酵素への結合に関する平均力ポテンシャルを図３に示す。

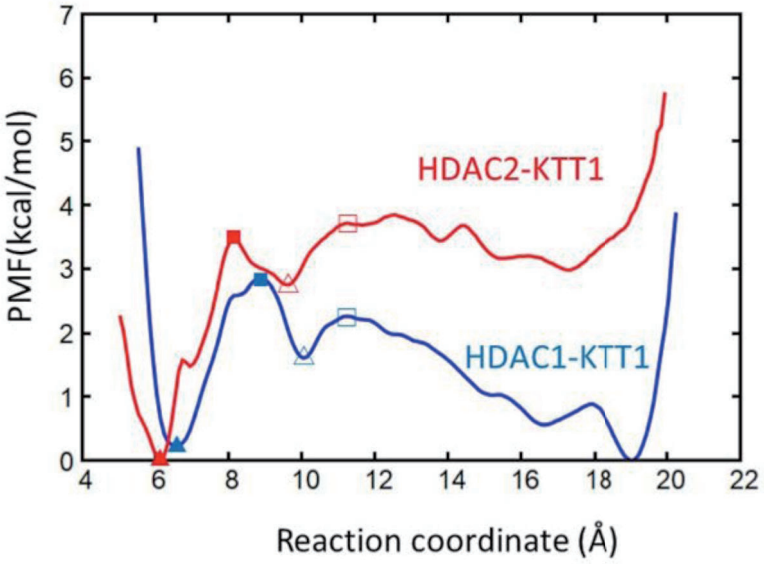


図 3.　阻害剤 KTT-1 の結合に関する平均力ポテンシャル。

この自由エネルギー計算は、阻害剤 KTT-1 は HDAC1 には強く結合しないが、HDAC2 には強く結合するという実験結果を再現している。

この違いを原子分子の詳細から理解するために、阻害剤の結合位置の近傍における違いを考察した。この領域では、１個のアミノ酸だけに HDAC1 と HDAC2 に違いがある（Ser263 と Ala268）。図４に重要な３原子の位置関係を示す。

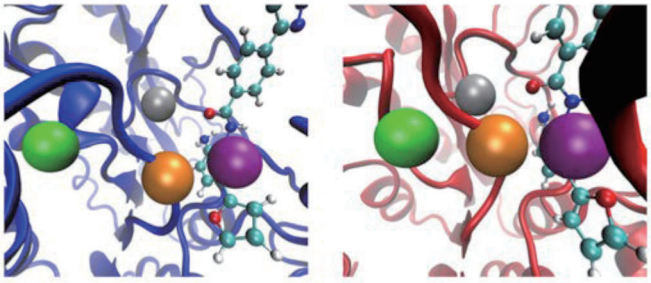


図 4. HDAC1（左）と HDAC2（右）の KTT-1 結合位置近傍における、重要な３原子の位置関係（緑色は Ser263/Ala268 の C^{β} 原子、オレンジ色は Gly301/306 の C^{α} 原子、紫色は KTT-1 の C3 原子）。

すなわち、図４において、２つの酵素における１箇所だけのアミノ酸の違いにおける側鎖の C^{β} 原子（Ser263/Ala268）（緑色の球）が阻害剤の原子 C3（紫色の球）をオレンジ色の原子を介して、タイトに押しているかどうかの違いが、この２つの酵素の阻害剤の結合能の違いに反映されているという結論に達した。

４．発表実績

国際会議

1. ★岡本　Molecular Simulation 2022: Past, Present, and Future, Celebrating 80th Birthday of Michael L. Klein（招待講演）Erice, Sicily, Italy, June 25-29, 2022.
2. ★岡本　The 10th Conference of the Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC-10)（Keynote）Quy Nhon, Vietnam, February 19-23, 2023.

５．出版実績

論文

3. 中川、木村、岡本　*J. Phys. Chem. B* **126**, 10646-10661 (2022).
4. ★三嶋、伊藤、黒原、鈴木、浅田、日下部、岡本　*J. Comput. Chem.* **44**, 1604-1609 (2023).

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、Bo Zhu, Tian Yu, 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 軌道に加え、d 軌道が原子価軌道として結合、反応、分子物性で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、反結合性軌道とともに、結合に関与しない非結合性 d 軌道が存在し、その結果、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ち得る遷移金属元素と有機官能基、高周期典型元素や典型金属元素化学種などを同時に含む d 電子複合系は、多様で柔軟な電子状態を取ることが可能で、その結果、d 電子複合系は多様な構造、結合、分子物性、反応性を示す。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とも言える。

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

我々は、これまで遷移金属元素や高周期典型元素をかぎ成分とする複合電子系の電子状態理論研究を行い、多様な構造やこれまでの考え方では説明できない新しい構造、化学結合、多様な化学反応性、有用な触媒作用を電子状態に基づいて解明し、理論的予測にも成功してきた。2022 年度は、(i) 錯体触媒、有機金属化学反応関係の研究として、イリジウム(III)錯体による sp^3 C-H 結合の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、Ni(0)錯体によるアミンの N-H σ-結合活性化反応の反応機構と高活性錯体の理論予測、(ii) 金属錯体の構造と結合に関する研究では、Pd の 13 核クラスター錯体の構造と安定性に関する理論的研究、(iii) 金属触媒関係では、Ni(111)面での Cu, Ag, Au の単一原子触媒および Cu(111)面での Ni, Pd, Pt 単一原子触媒の構造と電子状態に関する研究、(iv) 固体触媒反応関係では、クロムを主成分とするスピネル型酸化物 MCr_2O_4 の Cu-doping による触媒活性の向上に関する理論予測と実験的検証を行った。紙面の都合上、一部を除いて、以下に概要を述べる。

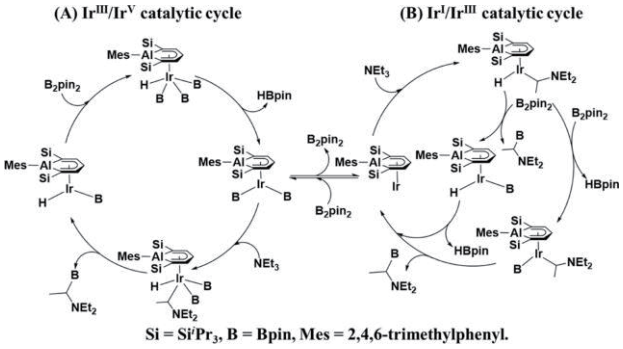
2　研究方法、計算方法

遷移金属錯体やその触媒反応の理論的研究では、DFT 法により構造最適化を行い、エネルギー変化を DFT,

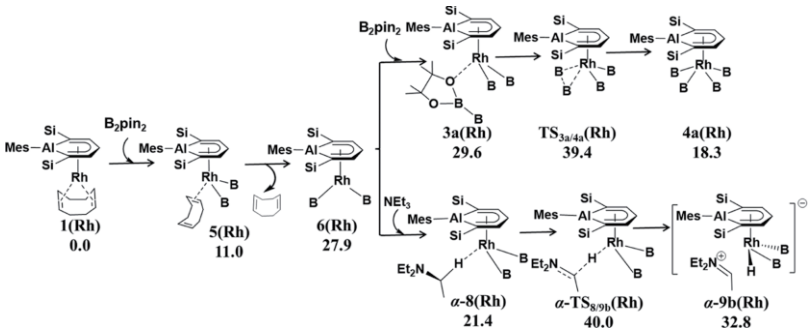
MP2 to MP4(SDQ), CCSD(T)法で検討した。DFT 計算には B3PW91-D3 あるいはωB97XD 交換相関汎関数などを用いた。遷移金属元素の内殻電子は Hay-Wadt もしくは Stuttgart-Dresden-Bonn の有効内殻ポテンシャル(ECP)で置き換え、原子価電子には split-valence 型もしくは triple-zeta 型基底関数を用いた。また、配位子には構造最適化計算に 6-31G(d)、エネルギー変化や電子状態の評価には 6-311G(d), cc-pVDZ, cc-pVTZ 基底などを使用した。最低限、反応に直接関係する原子や金属に相互作用する原子には d 分極関数を、金属には f 分極関数を加えた。構造最適化と DFT 計算には、主に、Gaussian09 プログラムを使用した。Ni (111) および Cu(111) 面での単一原子分散表面および金属酸化物表面の理論的研究では平面波基底と PBE 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 アルミナベンゼンを配位子とするイリジウム(III)錯体によるアルキルアミンの C-H 結合の触媒的ボリル化反応の理論的研究 : sp^3 C-H 結合への官能基導入反応はアルカンなどの利用に関連し、錯体触媒化学分野で挑戦的研究課題として活発な研究が行われている。それらの中でイリジウム錯体を用いた sp^3 C-H 結合のボリル化反応は多くの成功例が報告され、応用に近いと期待されている。このようなアルキル基の官能基化では位置選択性の制御が重要である。これまでのイリジウム(III)フェナントロリン錯体によるボリル化反応では、アルキルアミンの β 位の sp^3 C-H 結合でボリル化反応が進行することが実験的にも報告され，我々も理論計算からその理由を解明してきた。しかし、α 位の sp^3 C-H 結合のボリル化は報告例が無かった。最近、山下ら（名大）は、彼らが合成したアルミナベンゼンを配位子に用いることによりアルキルアミンの α 位の sp^3 C-H 結合のボリル化に成功した。アルミナベンゼンの配位子としての特性がこのような位置選択性の相違を可能にしていると考えられるが、理由は明らかでなかった。我々は以前からイリジウム錯体による C-H 結合のボリル化反応の理論的検討を行い、反応機構と位置選択性などを解明してきた。これまではイリジウムがフェナントロリン配位子を持つ場合は Scheme 1A に示す Ir(III)-Ir(V)サイクルで、嵩高い配位子を持つ場合は Scheme 1 の(B)に示す Ir(I)－Ir(III)サイクルで反応が進行すると考えられてきた。アルミナベンゼン配位子の場合、エチルアミンの β 位の sp^3 C-H 結合のボリル化は Scheme 1A に示す Ir(III)-Ir(V)サイクルで進行するが、α 位の sp^3 C-H 結合のボリル化は Ir(III)-Ir(V)サイクル、Ir(I)-Ir(III)サイクルいずれでもなく、Scheme 2 に示すように、α 位の H 原子がヒドリドとして Ir に移動して生成する対イオン中間体を経て進行することが明らかになった。これまでに無い反応機構である。生成した CH_2=$CHNR_2$ 中



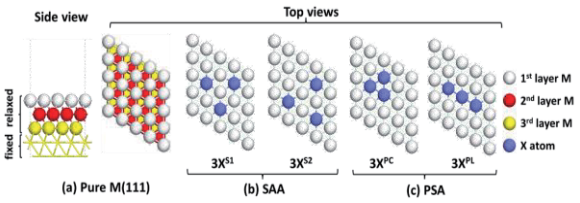
Scheme 1. Ir(III) aluminabenzen 錯体による sp^3 CH 結合のボリル化反応の可能な反応機構



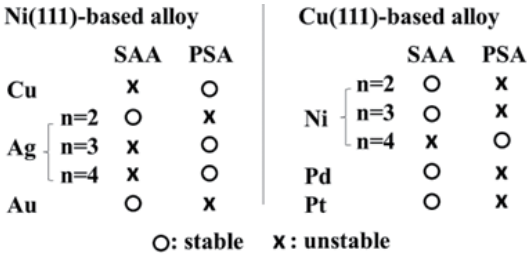
Scheme 2. Ir(III) aluminabenzen 錯体による有機アミンの sp^3 CH 結合のボリル化反応の反応機構

間体が Ir-Bpin 結合に挿入して、α位 sp^3 C-H 結合のボリル化が達成される。この経路は、α位の C-H 結合はアルミナベンゼンとの立体反発と生成するアニオン生の Ir ヒドリド錯体がアルミナベンゼンにより安定化されるためであることが明らかになった。（R-L Jheng, S.Sakaki, *ACS. Cat.* 2022, 12, 4880）

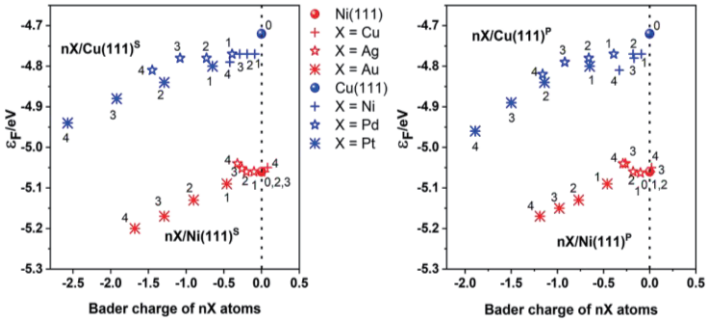
3.2 Ni(111)面での Cu, Ag, Au の単一原子触媒および Cu(111)面での Ni, Pd, Pt 単一原子触媒の構造と電子状態に関する研究：自動車触には白金族元素が使用されているが、資源保全、活性向上、低価格化などの目的で、資源的に問題が小さい Ni や Cu を母体とし、それらに貴金属を高分散させた単一原子触媒が興味を集めている。しかし、どのような組み合わせで単一原子合金となるのか、相分離合金になるのか、どのように表面電子状態が摂動を受けるのか、などの知見は乏しい。また、単一原子分散合金の電子状態は基礎化学的にも興味深い。本研究では NO 解離吸着活性を持つ Ni(111)および Cu(111)表面に 11 族元素や白金族元素を担持した表面の合金の構造と電子状態を DFT 計算から検討した。Scheme 3 に示すように、様々な位置に孤立原子やクラスターを配置し、どちらが安定であるか、PBE 汎関数を使用した周期境界条件 DFT 計算で検討した。結果を Scheme 4 にまとめたが、Ni(111)面では Au 原子は単一原子表面(SAA)を形成し、Cu 原子は相分離表面(SAA)を形成する。Ag は濃度が低い場合は SAA を、濃度が高い場合は PSA を形成することが示された。一方、Cu(111)面に対しては Pd, Pt のいずれもが SAA を形成するが、Ni は高濃度で PSA を、低濃度では SAA を形成することが示された。これらの傾向は、母体となる Ni(111)および Cu(111)が合金となった場合の歪みエネルギー、それらの表面から数原子を取り去る不安定化エネルギー、そのように形成された空孔に単一原子もしくはクラスターを入れ込むことになる安定化エネルギーにより決定されていることを明らかにした。また、Figure 1 に示すように、ゲスト金属原子は Ni(111)および Cu(111)表面でわずかにマイナスの電荷を持ち、Ni(111), Cu(111)からゲスト原子への電荷移動が起きていること、そのため、ゲスト原子の担持量が増えるに従い、フェルミ準位がエネルギー低下することが示された。これらの結果、合金では NO 解離が抑制されるが、CO_2 および N_2 生成は促進されることが示唆される。Ni(111)は NO-CO 反応では失活するが、Cu や Au を担持すると失活が抑制されるという実験結果をサポートする電子状態の変化である。(J. Yin, M. Ehara, S. Sakaki, Phys. Chem. Chem. Phys. 24, 10420-10438 (2022))．



Scheme 3. Schematic presentation of single atom alloy and phase separated alloy.



Scheme 4. Single atom alloy (SAA)あるいは phase separated alloy (PSA)を取る組み合わせ

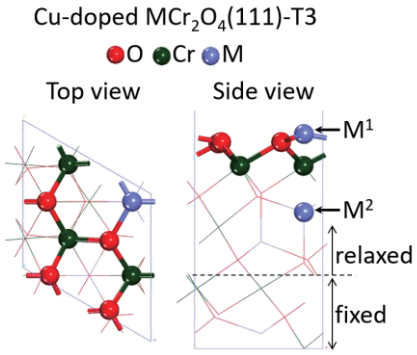


(a) PSA (b) SAA

Figure 1. ゲスト金属原子の Bader charge と金属合金のフェルミ準位

3．3　スピネル型酸化物 MCr_2O_4（M=Zn or Mg）の Cu-doping による触媒活性の向上に関する理論予測と実験的検証: クロムの複合酸化物であるスピネル MCr_2O_4 は白金族元素を使用しない自動車三元触媒として最近

注目を集めている。その表面の M 原子を適切な元素に置き換えることにより、表面電子状態が制御でき、触媒活性を向上させることが可能と期待される。そこで、MCr_2O_4 の表面の Zn あるいは Mg 原子を Cu で置換したスピネル酸化物のモデルを Scheme 5 に示すように構築し、Cu 修飾スピネル酸化物による CO 酸化反応を DFT 計算で検討した。M を置換した Cu は内部でなく、表面に存在すること、それは結晶の歪みエネルギーが表面置換の場合に小さいためであることが示された。さらに、Figure 2 に示すように、M = Zn の場合も、M = Mg の場合も、Cu に置換されると第 1 段階の CO 酸化反応の活性化エネルギーが、前者では 1.0 eV から 0.71 eV に、後者では 1.38 eV から 1.01 eV に低下することが示された。第一段階の CO 酸化は、Mars van Krevelen 機構で進行すること、その際に、M が Zn や「Mg の場合、表面酸素原子の M との結合が強いために活性化エネルギーが高くなるが、M が Cu に置換されると、表面酸素原子の結合が弱くなり、CO 酸化の活性化エネルギーが低下するためであることが示された。実際に、薩摩グループ（名大）が，Cu 修飾 MCr_2O_4
を合成し、CO 酸化反応を行ったところ、たしかに、反応が促進されることが実験的にも示された。



Scheme 5. All possible elementary steps in Pt-catalyzed O_2 reduction reaction

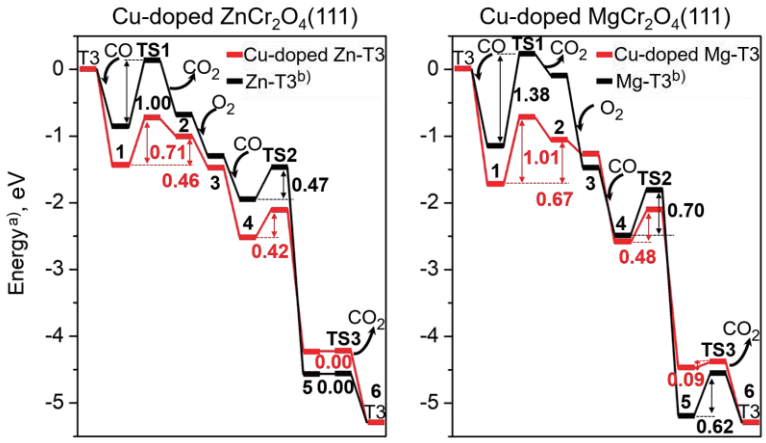


Figure 2. Energy changes in CO oxidation by Cu-modified spinel oxide $M_2Cr_2O_4$ (M = Zn or Mg)

原著論文★P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, J. Cat., 393, 30–41 (2021). ★N. Takagi, M. Ehara, S. Sakaki, ACS Omega, 2021, 6, 7, 4888–4898. N. Hara, K. Yamamoto, Y. Tanaka, T. Saito, S. Sakaki,* Y. Nakao, Bull. Chem. Soc. Jpn. 94, 1859-1868 (2021). ★B. Zhu, J. Lu, S. Sakaki, J. Cat., 397, 13-26 (2021). Y. Gu, J.-J. Zheng, K. Otake, M. Shivanna, S. Sakaki, H. Yoshino, M. Ohba, S. Kawaguchi, Y. Wang, F. Li, S. Kitagawa, Angew. Chem. Int. Ed. 60, 11688–11694 (2021). I. Inoue, K. Yamamoto, S. Sakaki, T. Murahashi, Chem. Eur. J. 27, 10558 –10562 (2021). ★B. Zhu, S. Sakaki, ACS Catal., 11, 10681–10693 (2021), N. Hara, K. Aso, Q.-Z. Li, S. Sakaki, Y. Nakao, Tetrahedron, 95, 132339 (2021), D. Yang, P. Bao, Z. Yang, Z. Chen, S. Sakaki, S. Maeda, G. Zeng, ChemCatChem, 13, 1–6 (2021), ★P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, J. Phys. Chem. C., 125, 25983-26002 (2021). J.-J. Zheng and S. Sakaki, *J. Photochem. Photobio. C*, 51, 100482 (2022). ★J. Yin, M. Ehara, S. Sakaki, Phys. Chem. Chem. Phys. 24, 10420-10438 (2022). ★ Q. Z. Li, N. Hara, K. Semba, Y. Nakao, S. Sakaki, Topics in Cat., 65, 392–417 (2022). Y. Naganawa, Y. Nakajima, S. Sakaki, H. Kameo, *European Journal of Organic Chemistry* 2022 (6), e202101477. ★R.-L. Zhong, K. Suzuki, M. Yamashita, S. Sakaki, *ACS Catal.*, 12, 4880–4897 (2022). T. Shimbayashi, H. Ito, M. Shimizu, H. Sano, S. Sakaki, K. Fujita, ChemCatChem, 14, e202200280 (2022). K. Nomiya, N. Nakatani, N. Nakayama, H. Goto, M. Nakagaki, S. Sakaki, M. Yoshida, M. Kato, M. Hada, *J. Phys. Chem. A*, 126, 7687−7694 (2022). ★ P. Zhao, K. Ueda, R. Sakai, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, *Applied Surface Science*, 605, 154681 (2022). **著書** *Soft Crystals*. Ed. M. Kato, K. Ishi, DOI : 10.1007/978-981-99-0260-6, N. Nakatani, J.-J Zheng, S. Sakaki, Chapter 11.: Approach of Electronic Structure Calculations to Crystal. (2022).

学会発表：錯体化学討論会，口頭発表およびポスター発表　各 1 件、APATCC 招待講演 1 件

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、當波孝凱、横山麻紗子、岡田健治、吉田航、甘水君佳、杉森亮太、宮本孟、池内雅登、坂井亮太、正田迅己、長圭吾、徳山和明、上村泰五、佐々木啓介、津田雅大、土田聖也、中筋千尋、林優太

（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1　研究目的、内容

巨大な分子系および分子集合体系などの電子状態計算、量子ダイナミクス手法の開発を行い、対角および非対角密度行列の量子ダイナミクスや非線形光学応答の数値シミュレーションを行う。従来から研究している開殻一重項非線形光学分子系の対象を非平面系に範囲を広げ、そのメカニズムや新規物質設計指針を提案する。さらに近年注目を集めている一重項分裂（Singlet Fission, SF）による有機太陽電池材料について、開殻性や分子間相互作用、振電相互作用に基づく設計指針を提案する。また、閉殻および開殻分子/分子集団系におけるコヒーレント、インコヒーレントな励起 ・電子移動のメカニズムの解析を、量子マスター方程式などの緩和過程理論に基づくアプローチにより実行する。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

開殻一重項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（LC-UBLYP）により、Gaussian 09/16 や GAMESS パッケージを利用して行った。また、SF 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 Gaussian 09 や GAMESS などを用いて行った。以降では、研究成果のいくつかを報告する。

3　研究成果

SF の機構解明に関する検討は、これまで単量体レベルの候補分子スクリーニング、二量体レベルの相互作用・ダイナミクス解析などがほとんどであった。一方、結晶中で起こる SF 過程の全貌を明らかにするためには、ミクロスケールからメソ／マクロスケールに至る各段階での現象と、その間のつながりの理解が重要である。着目系として SF に関与する分子集合系の電子励起状態を考えると、環境との相互作用には、多数の分子・原子との静電相互作用や多数の原子核の運動との振電相互作用などが考えられる。前者は、大きく電子分極した CT 状態を大きく安定化させる働きがあり、SF 過程に大きな影響を与えることがすでに示唆されている。後者の原子核運動は、分子性物質の場合、大まかには分子内と分子間振動モードに分類される。

分子内振動モードに関する振電相互作用を量子論的に考慮したダイナミクスの理論研究では、具体的な分子設計につながる研究は多くない。そこで、ペンタセンなどのアセン系に対する窒素原子置換が分子内振動

モードに関する振電相互作用の変化を通じて、SF のダイナミクスに与える影響を検討した。佐藤らにより提案された振電相互作用密度解析法をテトラアザアセン系について適用したところ、SF の電子遷移に重要な MO のエネルギーが顕著に変化するような位置への窒素原子導入が、振電相互作用とエネルギー準位の変化の観点から SF による相関 TT 状態の生成を高速化する効果があることを示した[B1]。

一方で結晶中では、SF のタイムスケールと比べると遅い分子間振動モードの存在による熱的な構造揺らぎの影響も重要と考えられる。しかし、SF 過程は複数の励起状態が関与する多段階の緩和過程であり、このような過程における熱的な構造揺らぎの影響を考慮する効率的なモデル化が鍵となる。そこで、量子力学/動力学（量子化学＋量子マスター方程式）シミュレーションと古典分子力学/動力学（MM/MD）シミュレーションとを組み合わせたモデル化により、SF 分子集合系中における分子間相対配置の熱的な構造揺らぎの影響を考慮した電子ダイナミクスを計算・解析できる手法を構築した。さらにこれを実在ペンタセン結晶における電子ダイナミクス解析へと適用した[B2]。

計算と解析の結果ペンタセン系においては、分子間配置の熱的な構造揺らぎは、初期の段階における FE（フレンケル励起子）-CT（分子間電荷移動）状態間の回帰運動や FE 状態の移動を抑制し、FE→TT 遷移を加速させることが判明した（図 2）。この効果は、2 量体モデルに比べて 12 量体モデルにおいてより顕著に現れたため、量子論的に扱う分子数も重要であることが示唆される。さらに、12 量体モデルにおける機構を、状態間の相対緩和因子（RRF）に基づき解析した結果、透熱 CT 状態との電子カップリングの揺らぎが、励起状態の波動関数の成分を変調させることで、多くの緩和経路が加速される機構が明らかとなった。

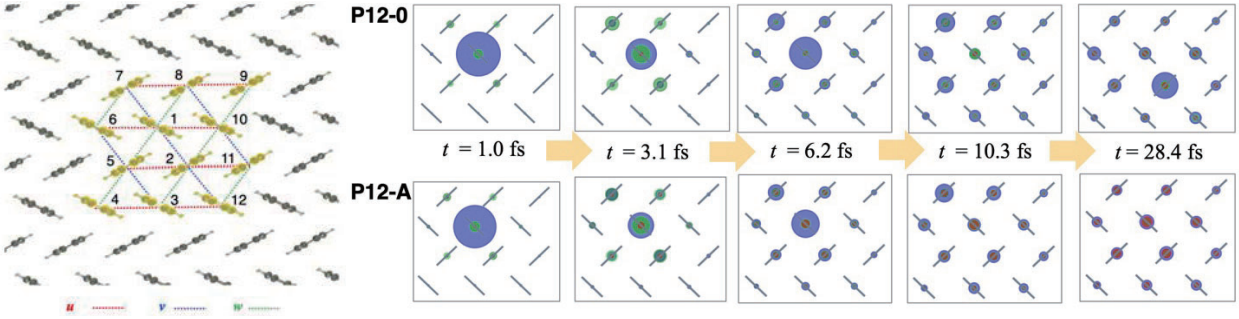


図 2. ペンタセン 12 量体結晶モデル **P12**（左）と、励起子ダイナミクスシミュレーションにより得られた励起子の時空間変化（右）。円の色と大きさは、FE(青), CT(緑), TT(赤)の各励起子ポピュレーションの大きさに対応。**P12-0/P12-A** は、それぞれ熱的構造ゆらぎの効果を考慮しない場合/考慮した場合の結果

4　発表実績または予定

★[A1] 當波孝凱, 中野雅由, 岸亮平, 北河康隆, ペンタセン誘導体の一重項分裂過程における振電相互作用に関する理論研究,第 16 回分子科学討論会 2022 横浜, 2022 年 9 月

★[A2] 當波孝凱, 岸亮平, 北河康隆, ペンタセン分子集合系における一重項分裂ダイナミクスに関する理論研究, 凝縮系の理論化学研究会, 2023 年 3 月. 他 95 件.

5　出版実績または予定

全 12 件（内 6 件が主にセンターを利用）

★[B1] T. Tonami, M. Nakano, R. Kishi, Y. Kitagawa, *Chem. Phys. Lett.* **2023**, 813, 140311

★[B2] T. Tonami, H. Miyamoto, M. Nakano, R. Kishi, Y. Kitagawa, *J. Phys. Chem. A* **2023**, 127, 1883.

局所物理量を用いたイオンとスピンのダイナミクス解析

Dynamics of ion and spin by local physical quantities

○瀬波 大土, 黒田 直也, 黒田 拓杜, 田中 海斗, 柏山 雄斗（京都大学大学院工学研究科）

1 研究目的

場の量子論に基づいて定式化された局所物理量によりよる原子・分子に対する化学・物理の現象、特にダイナミクスを記述する理論に対する研究を行っている。場の量子論は相対性理論と整合する量子論の枠組みであり、本研究グループでは、過去に量子力学に基づき解析が行われ発展してきた事象の理解を場の量子論に基づき再考し、量子化学分野に新たな発展的理解を取り込む研究を推進している。本年度の研究では、イオンのダイナミクスを局所的な化学ポテンシャルに基づき記述する理論的研究と、電気伝導におけるスピン分極の発生の理論的研究、特にスピン渦と電流の関係ついて研究を行っている。

2 研究方法、計算方法

イオンダイナミクスの研究では局所的化学ポテンシャルの計算手法として、最低空軌道の計算を利用した新たな近似手法を考案した。この近似手法が既有用であることを検証するために Pt クラスターへの水素分子吸着現象とコロネンへのリチウム原子吸着現象において、局所的化学ポテンシャルが正しく吸着位置を予言できるかを研究した。この研究には Gaussian を用いて電子状態計算を行った。局所化学ポテンシャルの計算には QEDynamics (https://github.com/mfukudaQED/QEDalpha) を用いた。

電気伝導におけるスピン分極の研究においては、スピン渦と電流の間に線形関係を予言しており、この線形関係の検証を行った。3 次元的構造を持つことからヘリセンを研究対象とし、その両端に炭素を電極としてつなげたモデルを採用し、非平衡グリーン関数法により電気伝導状態の波動関数を計算した。様々なバイアス電圧に対して、スピン渦と電流の分布を計算し、スピン渦と電流の間の線形関係を検証する。この電子状態計算には OpenMX を用い、その波動関数からスピン渦を計算する際は QEDynamics を用いた。

3 研究成果

局所的化学ポテンシャルの新たな近似手法の検証として、新たな近似手法が Pt クラスター上への正しい水素吸着位置を予言することを確認した。実際の吸着位置の予言としては広い範囲での予言という形であったので、更なる検証としてコロネンへのリチウム原子吸着現象も研究した。コロネン上の対称性から区別される top, bridge, hollow の全ての吸着位置を比較検討し、つきやすい順番を定量的に評価する方法を考案した。吸着エネルギーが高く重要でない吸着位置の順番では正しく予言できないこともあったが、重要な吸着位置の順番は適切に予言できることを示した。局所的化学ポテンシャルを用いない既存の方法では吸着位置毎に原子を置いた状態計算を行うが、本方法では吸着原子無しのモデルの計算だけから吸着位置の予言が可能であり、格段に低コストである。

電気伝導におけるスピン渦と電流の間の線形関係の実証研究では、ベクトルであるスピン渦と、ベクトルである電流の間のテンソルを介した線形関係の確認方法の検討から始め、テンソルの 9 成分の二乗誤差を最小とするように線形関係を定める方法を考案した。その方法に基づいて、炭素電極を持つヘリセンモデルに

対して非平衡グリーン関数法により 10 通りのバイアス電圧に対して電気伝導状態の計算を行い、スピン渦と電流密度の分布を計算した。それに基づき線形関係を表すテンソルを決定し、その各点各点での誤差を計算したが、その誤差はテンソルの各成分の値よりも非常に小さいものであり、この線形関係が高い精度で成立していることを示すことができた。

4　発表実績または予定

[1] Naoya Kuroda, Ayaki Sunaga, and Masato Senami, (Oral), “Enhancement of the parity-violating energy difference in electronic excited states of chiral molecules”, The 8th Quantum Science (QS) symposium -The Main Symposium of ICCMSE 2022, 2022/10/26-29, Galaxy Hotel, Crete, Greece and online.

[2] 瀬波 大土, (招待講演, 口頭), “Electron chirality in chiral molecule and homochirality in nature”, 計算アストロバイオロジー2022, 2022/11/10-11, 筑波大学計算科学研究センター

[3] 黒田 直也, 砂賀 彩光, 瀬波 大土, “鏡像異性体間エネルギー差の電子励起による増大-カイラル分子の構造に対する依存性- ”, 第 24 回理論化学討論会, 2022/5 月 17-20, 金沢商工会議所

[4] 田中 海斗, 瀬波 大土, “最低空軌道を用いた局所化学ポテンシャルの近似手法”, 第 24 回理論化学討論会, 2022/5 月 17-20, 金沢商工会議所

[5] Naoya Kuroda, “Enhancement of the parity-violating energy difference of chiral molecules by electronic excitation”, RCNP 研究会 「中性子と原子で探る基礎物理」 2022/8/12-13, オンライン

[6] 黒田 直也, 砂賀彩光, 瀬波 大土, “CHFClBr 分子におけるパリティ破れに起因した鏡像異性体間エネルギー差の電子励起による増大”, 日本物理学会 2022 年秋季大会, 2022/9/12-15, 東京工業大学(大岡山キャンパス).

[7] 田中 海斗, 瀬波 大土, “最低空軌道を用いた局所化学ポテンシャルの近似手法”, 第 16 回分子科学討論会 2022 横浜, 2022/9/19-22, 慶應義塾大学 矢上キャンパス.

[8] 黒田 直也, 砂賀 彩光, 瀬波 大土, “CHFClBr 分子の電子励起状態における鏡像異性体間エネルギー差増大効果の相対論的 EOM-CC 法による発見”, 第 16 回分子科学討論会 2022 横浜, 2022/9/19-22, 慶應義塾大学 矢上キャンパス.

[9] Naoya Kuroda, “Enhancement of the parity-violating energy difference of chiral molecules by breaking the cancellation among orbitals due to electron excitation”, The 14th International Workshop on Fundamental Physics Using Atoms (FPUA2022), 2022/11/24-25, 九州大学

[10] 黒田 直也, 砂賀 彩光, 瀬波 大土, “相対論的 EOM-CC 法を用いた CHFClBr 分子の電子励起状態計算: パリティを破る鏡像異性体間エネルギー差の増大”, スーパーコンピュータワークショップ 2022, 2023/1/16-17, オンライン

[11] 黒田 直也, 砂賀 彩光, 瀬波 大土, “CHFClBr 分子におけるパリティを破る鏡像異性体間エネルギー差の電子励起による増大”, 第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 2023/2/10, 京都大学福井謙一記念研究センター

[12] 黒田 直也, 瀬波 大土, “電子励起による鏡像異性体分子中の電子カイラリティの増大”, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023/3/22-25, オンライン

5　出版実績または予定

[1] Naoya Kuroda, Ayaki Sunaga, Masato Senami, “Enhancement of parity-violating energy difference of CHFClBr, CHFClI, and CHFBrI by breaking the cancellation among valence orbital contributions”, arXiv:2211.12010.

高反応性のジボラン(4)と Al アニオンの性質の解明および

多座配位子を有する均一系触媒設計へ向けた理論計算

Elucidating properties of reactive diborane(4)s and Al anion species, and design of homogeneous catalyst toward C-H activation of methane

○山下　誠（名古屋大学大学院工学研究科）

1　研究目的

申請者らは本検討開始までに以下の事項を見いだしてきた。

・Al-Sc 単結合化学種をベンゼンの共存下でハロアルカンと反応させるとハロアルカンのアルキル部位が二量化すると共に Al ユニット 2 分子がベンゼンに付加した生成物が得られること

・グアニジン含有ピンサーRh 錯体を触媒にするとエチレンと CO2 からアクリル酸が得られること

・ジアミノ置換 Al アニオンと SmI_2 の反応によりアルマニル配位子を有する 6 配位錯体が得られること

・アダマンタン骨格を有する新規 PCP ピンサーIr 錯体が触媒としてアルカン脱水素化能を有すること

・ジアミノ置換 Al アニオンと酸塩化物の反応によりアシルアルミニウム種が得られること

そこで本申請では以下の 5 課題を研究目的とした。本稿ではスペースの都合上(1)のみ示す。

(1) ジアミノ置換 Al アニオンにより合成した Al-Sc 単結合化学種の電子的性質と反応性の解明(発表論文 1)

(2) グアニジン含有ピンサーRh 錯体を触媒としたエチレンと CO_2 からのアクリル酸誘導体の合成における置換基効果解明(発表論文 4)

(3) ジアミノ置換 Al アニオンにより合成した Al-Sm-Al 錯体の性質の解明(未発表)

(4) 新規な炭素置換カルベンピンサー配位子を有する金属錯体によるアルカンの触媒的脱水素化反応(未発表)

(5) ジアミノ置換 Al アニオンにより合成したアシルアルミニウム種の結合特性と反応性解明(論文投稿中)

2　研究方法、計算方法

結晶構造データを元に、Gaussian 16 により **2** の構造最適化を行った[B3LYP/LanL2DZ (for Sc)/6-31+G(d) (for others), DFT-D3BJ]。合わせて、**2** から **3** と **4** が生成する反応において置換基を省略したモデル系(**2'-4'**)を用いて中間体および遷移状態の構造最適化を行うことで、それぞれの反応経路のエネルギーを求めた[ωB97XD/Def2-TZVP (for Sc, Al)/6-31G(d) (for others), PCM(SMD, benzene))。

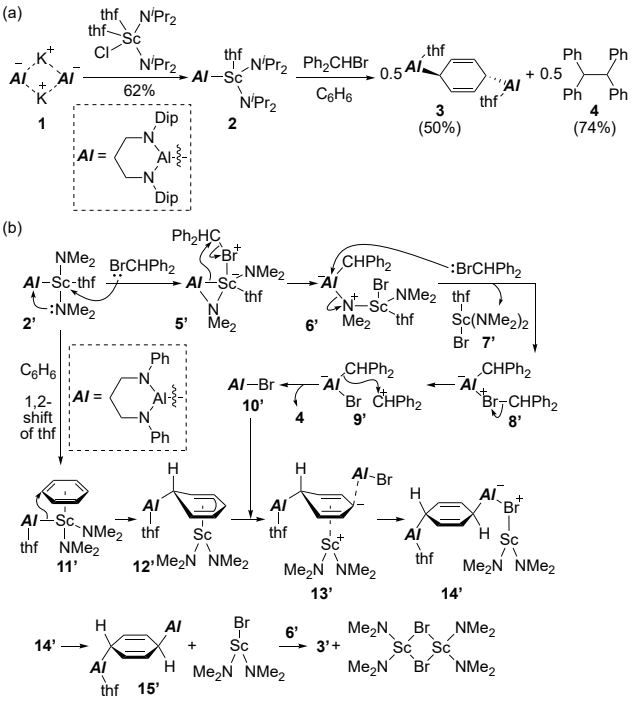
3　研究成果

最近我々は Al アニオン **1** を $ClSc(thf)_2(N^iPr_2)_2$ と反応させると、これまでに報告例の無い Al–Sc 単結合を持つ錯体 **2** が生成することを見いだしていた[Scheme 1(a)]。また、**2** をベンゼン中で Ph_2CHBr と反応させたところ、ベンゼンに 2 個の Al 原子が付加した **3** とハロゲン化アルキル由来のアルキル基が 2 量化した **4** が生成する。**4** が生成することから、本反応は Al–Sc 結合が均等開裂してラジカル機構で進行するのではないかと考えて、各種対照実験を行ったものの、ラジカル反応である可能性は否定された。本研究では **2** の電子状態

および **2** から **3**,**4** が生成する反応の機構を解明するために DFT 計算を行った。

まず DFT 計算により **2** のフロンティア軌道を解析した。HOMO は主に Al に置換した窒素原子の非共有電子対、HOMO-1 は主に Al–Sc 単結合の寄与が大きく、LUMO および LUMO+2 は主に Al 原子および Sc 原子の空軌道が結合性相互作用をした融合型の空軌道であった(図は省略)。これらの軌道の性質は先に我々が報告した Al–Y 錯体のものに類似していた。次に Al–Sc 錯体 **2** とベンゼンおよび Ph_2CHBr の反応において、モデル基質を計算することで得られた反応機構を Scheme 1(b)にまとめた。まず **2'**の Ph_2CHBr の臭素原子が Sc へ配位すると共に Sc 上のアミノ基が Al 原子へ架橋型で配位、Al 部位がアニオンとして Ph_2CH 部位を攻撃することで Al–Sc 結合が切断されると共に Al–C 結合を持つ **6'**を与える。次に 2 当量目の Ph_2CHBr が **6'**の Al 原子へ配位し、**8'**を与えた後に分子内で C–C 結合生成反応が起こって **4** と共にブロモアルマン **10'**を与える。一方、**2'**はベンゼンの配位を受けて **11'**を与え、分子内で Al 原子が求核剤としてベンゼンの炭素を攻撃することで、η^5-ペンタジエニル配位子を有する **12'**を与える。この段階は Al 求核剤と Sc ルイス酸が協働的に作用してベンゼンを活性化したとも見ることが可能である。次いで 4 位の炭素がカルボアニオンとして **10'**と反応すると 2 つ目の C–Al 結合が生成、ここから数段階でジアルミニウム化ベンゼン **3'**が生成する。このように、**4** の生成は Al 求核剤によるアルキルアルミニウム **6'**の生成とこれがハロゲン化アルキルに対して求核剤として働く 2 段階のイオン機構で説明が可能であり、3 の生成はベンゼンへの Al 求核剤の付加と生成したペンタジエニエルアニオンと **10'**の反応の 2 段階のイオン機構で説明が可能であった。すなわち、Al と Sc が協奏的に反応に関与することで従来は見られないタイプの反応が進行したことが明らかとなった。

Scheme 1. (a) Synthesis and reaction of Al–Sc complex 2, (b) DFT-based reaction mechanism



4　発表・出版実績または予定

学会発表は省略

1. ★Feng, G.; Chan, K. L.; Lin, Z.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2022,** *144*, 22662-22668.
2. ★Kurumada, S.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2022,** *144*, 4327-4332.
3. Sonoda, T.; Kanamori, M.; Endo, K.; Miwa, K.; Kurumada, S.; Suzuki, K.; Yamashita, M.; Shibahara, F., *Isr. J. Chem.* **2022,** *62*, e202200038.
4. ★Takegasa, S.; Lee, M. M.; Tokuhiro, K.; Nakano, R.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2022,** *28*, e202201870.
5. Zhong, R.-L.; Suzuki, K.; Yamashita, M.; Sakaki, S., *ACS Catal.* **2022,** *12*, 4880-4897.
6. Kaneiwa, T.; Yamada, K.; Nakano, R.; Yamashita, M., *ChemPlusChem* **2023,** *88*, e202200380.
7. ★Nakano, R.; Yamanashi, R.; Yamashita, M., *Chem. Eur. J.* **2023,** *29*, e202203280.
8. ★Uno, N.; Nakano, R.; Yamashita, M., *ACS Catal.* **2023**, 6956-6965.

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，兼松佑典・仲吉朝希
（広島市立大学・北見工業大学・広島大学）

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。その解明には活性中心の複雑な電子状態とそのまわりに配位している蛋白質を含んだ巨大な系を同時に取り扱わなければならず高性能なコンピュータを必要とする。そこで計算科学研究センターの計算資源を利用して、周りの蛋白質の効果を取り込んだ金属蛋白質の電子状態計算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た。具体的には以下のことを行った。

1.1　ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

ヘム蛋白質はヘムを補因子にもつ蛋白質の総称であり、同一の基本骨格を持つにもかかわらず，複合体を形成する蛋白質により異なる機能を発現する。ヘムの機能制御メカニズムは未だ明らかになっておらず重要な課題となっている。先行研究では、ヘムの歪みによるヘムの物性や蛋白質機能への関与が示唆されている。昨年度の解析からはヘムの歪みとタンパク質構造の相関が示唆されたことから、蛋白質ポケットの構造とタンパク質機能の相関の有無を調べることを目的として、深層学習を用いてヘムが結合している蛋白質ポケットの立体構造からタンパク質機能を予測できるかどうかを検討した。

1.2　アクチンの加水分解反応経路探索

アクチンは筋繊維を構成する主成分の一つであり、真核細胞に最も普遍的かつ大量に存在するタンパク質である。筋収縮を駆動しているのはミオシンの ATP 加水分解活性である一方で、アクチンもまた ATP 加水分解活性を有することが知られており、物質輸送、細胞分裂、シナプス形成といった筋細胞外での動的な生理現象に寄与しているが、その詳細な反応機構は明らかになっていない。アクチンの ATP 加水分解反応機構の解明を目的として、野生型の Mg-ATPase について高解像度結晶構造に基づく QM/MM 計算を行った。

2　研究方法、計算方法

2.1　ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

Protein Data Bank （PDB）からヘム a, b, c, o のいずれかを含み、分解能が 2 Å 以下のエントリーを抜き出した。これらのエントリーから、軸配位子がアミノ酸残基または水分子である鎖を抜き出し、PISCES サーバを用いて配列類似性が 99.9 %以下となる鎖のセットを作成した（非冗長データセット）。蛋白質ポケットはヘムの座標をもとに決定した立方体領域とし、それを各辺の長さが 1 Å の立方体（ボクセル）に分割してポケット構造を表現した。各ボクセルには原子の有無により 0 または 1 の数値を割り当てた。深層学習手法の Convolutional Neural Network (CNN) を用いて、蛋白質ポケットの立体構造からヘムの歪みまたはタンパク質機能の予測を行い、蛋白質環境とタンパク質機能の相関を解析した。タンパク質機能の割当には、EC 番号、遺伝子オントロジー（GO）、PDB ファイル中の記述を用いた。機能予測では、酸素結合タンパク質（OB）、酸化還元酵素（OR）、酸素結合と酸化還元反応触媒の二重機能タンパク質（OB-OR）、および電子伝達タンパ

ク質（ET）を解析対象とした。

2.2　アクチンの加水分解反応経路探索

Gaussian16 に実装されている ONIOM 法を用いて、活性部位を QM レベルで、それ以外の部位を MM レベルで取り扱い、ATP と水分子からなる始状態から ADP とリン酸(Pi)の終状態に至るまでの最小エネルギー経路の探索を行った。QM 領域は M06-2X/6-31G(d)および B3LYP/6-31G(d)で、MM 領域には Amber-ff96 力場をそれぞれ採用した。

3　研究成果

3.1　ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

C NN による相関解析では、まず OB, OR, OB-OR について 2 ラベルでのクラス分類を行った。予測値と観測値の相関係数を解析したところ、5 回交差検証の平均値として 0.959 という高い精度が得られ、ポケット構造とタンパク質機能との相関が示唆された。混同行列の結果から、単一機能のタンパク質については高精度に予測ができている一方で二重機能（OB-OR）の予測は難しいことがわかった。入力データの情報を部分的に削った解析より機能の予測にはポケット表面よりもタンパク質内部の情報が重要であることが示唆された。さらに OB, OR, OB-OR, ET に対する 3 ラベルでのクラス分類を行ったところ、5 回交差検証の平均値として 0.895 という高い精度が得られた。OB と OR または ET の分類精度は高く、2 ラベル分類からの精度の低下は主に OR と ET の誤分類によるものだった。また、蛋白質のキャビティ構造（空洞部分の構造）の比較から、同一の機能を持つタンパク質でもキャビティ構造にはばらつきがあることが示された。本研究で構築した CNN モデルでは、キャビティ構造の類似性だけでなく、タンパク質機能に相関する構造的な特徴を抽出している可能性がある（近藤ら *Biomolecules* **2023**, 13, 137）。

3.2　P450nor の反応活性の解析

アクチン中での ATP 加水分解経路を系統的に探索した結果、まず ATP のガンマ位からメタフォスフェイト(PO_3^-)が解離した中間体を与えた後で、近位の水分子(W1)がプロトン移動と協奏しながら PO_3^-を求核攻撃してリン酸を生成する、"dissociative"な反応経路が見出された。律速段階は求核攻撃の段階であり、そのエネルギー障壁は加水分解速反応速度の実測値と矛盾しないことが確認できた。さらに、ATP の P-O 結合開裂に先行して W1 による求核攻撃や、W1 からのプロトン脱離が先行する"associative"な反応経路についても検討したが、"dissociative"な経路よりもエネルギー的に不利であることが確認された。加えて、汎関数の違いや QM 領域のサイズに対してエネルギープロファイルが定性的に変動しないことから、本研究で見出された反応経路はロバストなものであると結論づけた（兼松ら *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2022**, 119, e212264119）。

4　発表実績

4.1　口頭発表（センター利用によるもの全 5 件うち招待講演 4 件）

★鷹野ら　10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference、招待講演など

4.2　ポスター発表（センター利用によるもの全 4 件）

★仲吉、鷹野ら 第 60 回日本生物物理学会年会、ポスター発表など

5　出版実績（論文全 15 件）

★近藤ら *Biomolecules* **2023**, 13, 137、★兼松ら *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2022**, 119, e212264119 など

生体分子の構造と機能に関する理論的研究

Theoretical Studies on Structures and Functions of Biological Molecules

○赤瀬大、相田美砂子、坂宗和明（広島大学）、安成鎮（東京大学）

1　研究目的

生理活性分子や生体分子の構造の特徴や反応のメカニズム，また，それらへの溶媒や周りの分子からの影響を明らかにすることを目的として，主に量子化学計算，分子動力学法を用いた研究を進めた．本年度の主な研究内容は次の二つである．

1.1　溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

NMR 分光法は生体高分子や天然有機化合物の構造決定及び分子間相互作用の解明に最も有力な測定法の一つであり，NMR 化学シフトの定量的予測は有用である．現代では一般的な量子化学計算パッケージを利用すれば，実測値と比較できる精度で対象分子の NMR 遮蔽定数を計算できる．しかし，溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数を，溶質周りの溶媒分子をあらわに取り入れて多くの溶媒和構造に対して計算するのは，計算コストが比較的大きい．そこで，機械学習を用いて計算コストの低い NMR 遮蔽定数予測モデルを作成することを目的とした．

1.2　生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

RNA 干渉 (RNAi)は，siRNA と呼ばれる短い二本鎖 RNA が遺伝子発現抑制効果を示す現象である．siRNA は Argnaute (AGO)タンパク質と複合体を形成すると二本鎖が解け，AGO 上にガイド鎖だけが残る．そのガイド鎖が相補的な配列をもつ標的 mRNA と対合し，標的 mRNA を切断することで遺伝子発現を抑制する．RNAi では，本来標的ではない mRNA の発現を抑制するオフターゲット効果が解決すべき問題である．ガイド鎖の特定の位置のヌクレオチドのリボースを化学修飾することで，位置特異的に活性に影響することが実験的に明らかになっており，RNAi 活性を保ったままオフターゲット効果を減弱させる可能性が示唆されている．そこで，量子化学計算により，ガイド鎖への化学修飾の効果の作用機構を解明することを目的とした．

2　研究方法、計算方法

2.1　溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

溶媒和構造をサンプリングするために，NAMD プログラムを使用してメタノール水溶液の分子動力学シミュレーションを行った．MD のトラジェクトリーからメタノール分子とその近傍の分子を抜き出した．得られたクラスター構造について，B3LYP/aug-cc-pVDZ レベルで GIAO 法を用いて DFT 計算を行い NMR 遮蔽定数を求めた．標的であるメタノール分子だけでも NMR 遮蔽定数の計算を行い，周りの溶媒分子からの影響による NMR 遮蔽定数のシフト量を求めた．NMR 遮蔽定数の計算には Gaussian 16 を用いた．

NMR 遮蔽定数予測モデルは，周りの分子からの影響による遮蔽定数のシフト量を目的変数として，溶質分子と溶媒 1 分子の座標を入力とする 2 体項と溶質分子と溶媒 2 分子の座標を入力とするの 3 体項の出力の和で予測するモデルとした．2 体項と 3 体項をそれぞれニューラルネットワークで表現し，DFT 計算の結果を教師データとして学習を行った．ニューラルネットワークは PyTorch を利用して実装した．

2.2　生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

AGO タンパク質と siRNA のガイド鎖との複合体に対する置換基の影響を調べるために，結晶構造からタンパク質側鎖とオリゴヌクレオチドを抜き出したモデル系を構築した．そのモデル系を ωB97X-D/6-31G(d)レベルでタンパク質の Cα 原子を固定して構造最適化を行なった，また，いずれかのヌクレオチドのリボースの 2’位の–OH に置換基を導入して同様に構造最適化を行なった．計算プログラムには Gaussian 16 を用いた．

3　研究成果

3.1　溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

MD のトラジェクトリ–から抜き出したメタノール 1 分子と溶媒水分子からなるクラスター19774 構造について，座標データと計算した NMR 遮蔽定数のシフト量の組を学習データと評価データに分割し，予測モデルを学習させた．評価データに対する予測モデルの平均絶対値誤差は 0.43 ppm となった．モデルを解析すると，遮蔽定数のシフト量は 2 体項が支配的であり，メタノール分子と水素結合できる位置にある溶媒分子の項が大きく寄与していることが分かった．予測精度の向上とともに，メタノールが 2 分子以上存在するクラスター構造への対応できるようにモデルの拡張を進めている．

3.2　生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

AGO タンパク質と siRNA の複合体のモデル系について，siRNA のガイド鎖のヌクレオチドの 2’位が無置換の–OH 体および 2 番目から 8 番目までのヌクレオチドのいずれかを–OMe，–NHCHO などに置換した置換体を構造最適化し構造を比較したところ，置換基の位置特異的に siRNA の塩基の配向が変化し，実験の位置特異性と矛盾しないことがわかった. 置換基導入による塩基の配向変化が標的 mRNA との対合を阻害し RNAi 活性に影響を及ぼすことが考えられる.

4　発表実績または予定

★[1] Yoshiaki Kobayashi, Daiki Fukuhara, Dai Akase, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei，The siRNA seed region is divided into two functionally different domains in RNA interference in response to 2'-OMe modifications，第 23 回日本 RNA 学会年会（2022 年 7 月，京都）

★[2] 安成鎮，小林芳明，野村浩平，木村康明，阿部洋，赤瀬大，相田美砂子，程久美子，2'-formamide 修飾を seed 領域にもつ siRNA は塩基の向きを変えることで off-target 効果を減弱させる，日本核酸医薬学会第 7 回年会（2022 年 7 月，東京）

★[3] Seongjin An, Yoshiaki Kobayashi, Kohei Nomura, Yasuaki Kimura, Hiroshi Abe, Dai Akase, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei，Prediction of Structural Change of siRNA by 2'-formamide, a Newly-synthesized Chemical Modification, via Density Functional Theory，CBI 学会 2022 年大会（2022 年 10 月，東京）

★[4] Seongjin An, Yoshiaki Kobayashi, Kohei Nomura, Yasuaki Kimura, Hiroshi Abe, Dai Akase, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei，The 2'-formamide modification in the siRNA seed region reduces off-target effects by two different mechanisms，第 45 回日本分子生物学会年会（2022 年 12 月，千葉）

5　出版実績または予定

なし

歯車状両親媒性分子(GSA)の熱力学的安定性及び発光スペクトルに対する溶液効果の理論的研究

Theoretical and computational study on substitution effect for thermal stability and emission spectra of GSA

○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
（横浜市立大学）

1　研究目的

我々のグループでは東京大学の平岡教授と共同で、歯車状両親媒性分子(GSA)が水中で形成する箱型 6 量体であるナノキューブの研究を行っている(Fig. 1)。形成されるナノキューブの構造は点群 S_6 に帰属され、分子に含まれる 3 つのメチル基が噛み合った「北極」及び「南極」と、ピリジニウムカチオン及びフェニル基あるいはピリジル基が形成する「triple π-stacking」が並ぶ「赤道」という、特徴的な構造を有す。当グループでは分子動力学の手法を用い、これまでに GSA がクロロホルム中では 4 量体を形成することや、ナノキューブがゲスト分子を取り込むことの再現に成功した。ゲスト分子の包接過程は、ゲスト分子がヨウ化物イオンの場合に限るが、分子論的解明にも成功し、昨年度は包摂過程におけるナノキューブの変形とともに解析を行った。GSA が形成するナノキューブは GSA の構造を化学的に修飾することにより、熱的安定性やゲスト分子の包接速度を制御することが可能である[1,2]。また、ゲスト分子を包摂したナノキューブは体積や蛍光スペクトルといった物性がもとのナノキューブから変化することが実験的に確認されている[3]。

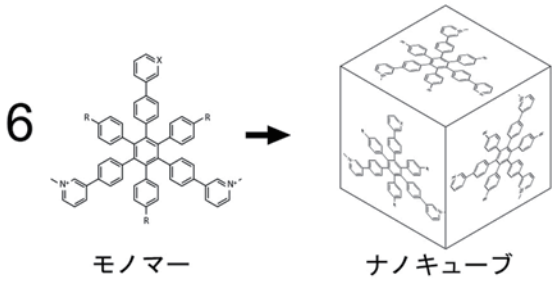


Fig. 1. Monomer and nanocube of GSA. The substitution group denoted by R is methyl group or deuterium and X is CH or N.

本年度は GSA ナノキューブの熱力学的安定性の評価と GSA モノマーの溶液内での蛍光波長の計算を行ったが、ここでは紙面の都合上蛍光波長の成果のみを示す。発光スペクトルはナノキューブを構成するモノマーの構造に依存するだけでなく、ナノキューブを構成しているか否かにより変化することがわかっている。特にピリジル基を持つ GSA モノマーのスペクトルには大きなストークスシフトが見られることが実験的に判明している。我々はストークスシフトの起源を分子論的に解明するために、これまでに GSA モノマーの発光スペクトルの計算を行ってきた。ところが、計算した発光スペクトルや失活経路はストークスシフトを再現せず、実験の発光スペクトルを説明するには至らなかった。

次に我々は GSA がメタノール中においても 2 量体を形成することを仮定した。実験的に GSA 分子のメタノール溶液は希薄であり、GSA が水中でナノキューブを構成しメタノール中では形成しないことが明らかになっている。しかしモノマーとナノキューブの間には 2~5 量体の構造を想定することが可能であり、特に 2 量体については統計的に存在するのではないかと仮定した。特に、GSA 分子はカチオン部分を持っており、分子内電荷移動した先に相異なる GSA 分子のカチオン部分が接近することにより、電子が正電荷で安定化さ

れると考えられる。基底状態よりも励起状態がより安定化されればストークスシフトが生じる。GSA は複数の芳香族環からなる分子であり、励起状態においてはユニット間で分子内電荷移動が起こる。そこで GSA 分子のドナー部分とアクセプタ部分をそれぞれモデル化し、電子数を変更してエネルギーを計算することで擬似的に電子励起状態を計算した。この計算においてアクセプタ部分に相異なる GSA 分子のカチオン部分（のモデル）を接近させると電子励起エネルギーが変化し、ストークスシフトが発生することを preliminary な結果ではあるが確認できた。しかしこの計算は発光ピークを実験と合わせるためには溶液を考慮することが必要である一方、溶媒効果を考慮することにより理論計算ではダイマーの形成が吸熱的になる問題があった。当初の予定では連続誘電体モデルの使用を疑い、溶液分子をサンプリングした上で Our own *N*-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics(ONIOM)法を用い溶液を explicit に扱うことで問題を解決することを検討していた。しかし我々は、本研究の系が塩でありカウンターアニオンが存在することに気がついた。クーロン力による安定化を受けられるため、カウンターアニオンが GSA のモノマーの近くに存在することは 2 量体形成よりも起こりやすいと考えられる。そこで、計算準備及び本計算に時間を要する ONIOM による計算を行う前にカウンターアニオンの共存下での励起状態の計算を行った。

2　研究方法、計算方法

計算は計算科学研究センターの計算機上で Gaussian16 Revision C02 を用いて行った。計算においては実験的に大きなストークスシフトを示したピリジン型を用い、計算を簡単にするためにフェニル基に結合したメチル基を水素原子で置換したモデルを用いた (Fig. 2)。Fig. 2 に示す構造について電子基底状態 S_0 及び第 1 電子励起状態 S_1 における構造最適化を密度汎関数理論及び時間依存密度汎関数理論により行った。密度汎関数には S_0 状態及び S_1 状態のいずれの計算においても ωB97X-D を用いた。ヨウ素原子の基底関数と擬ポテンシャルには LanL2DZ、その他の原子に対する基底関数には MIDI!を用いた。SCRF 法を用いてメタノール溶媒を考慮した。得られた S_0 及び S_1 の最安定構造においてそれぞれ基底関数を jorge-ADZP に変更して密度汎関数理論及び時間依存密度汎関数理論に基づく 1 点計算を再度行い、それぞれの構造における S_0 状態と S_1 状態のポテンシャルエネルギーを求めた。密度汎関数は ωB97X-D を引き続き用い、メタノール溶媒の効果は SCRF 法を用いて考慮した。S_0 状態の最安定構造における S_0 状態と S_1 状態のエネルギー差から吸収波長、S_1 状態の最安定構造における S_0 状態と S_1 状態のエネルギー差から蛍光波長を計算した。

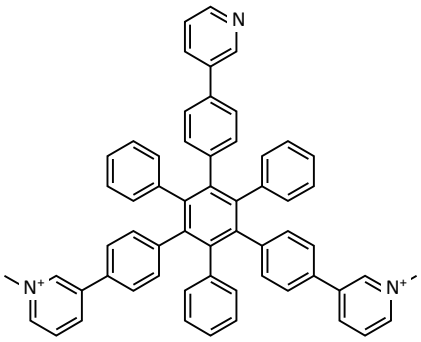


Fig. 2. The calculated model molecule.

3　研究成果

ヨウ化物イオンを GSA モノマーと共存させることにより大きなストークスシフトの定性的な再現に成功した。S_1 状態には安定構造が存在し S_0 状態から垂直励起させたときの構造より 6.4 kcal/mol 安定であった。得られた吸光波長(S_0 の安定構造での垂直励起エネルギー)は 302 nm、発光波長(S_1 の安定構造での垂直励起エネルギー)は 477 nm であった。得られた結果についてはストークスシフトの大きさ及び発光強度の観点から実験の研究グループと検討し、発光及びストークスシフトのメカニズムについては得られた計算結果を踏まえて考察を進めている段階であり、2023 年度の論文投稿を目指している。

【参考文献】

[1] Hiraoka, S. et al., “In-water truly monodisperse aggregation of gear-shaped amphiphiles based on hydrophobic surface engineering”, **J. Am. Chem. Soc.**, *132*, 13223–13225 (2010).
[2] Zhan, Y. Y. et al., “Hyperthermostable cube-shaped assembly in water”, **Commun. Chem**. *1*, 14 (2018).
[3] Zhan, YY., Liao, J., Kajita, M. et al. Supramolecular fluorescence sensor for liquefied petroleum gas. Commun Chem 2, 107 (2019).

4　発表実績または予定

1. 村田萌・陳弘燁・小林理・島崎智実・平岡秀一・立川仁典, 「自己集合性ナノキューブの安定化と分子内包メカニズムの理論的研究」, 第 24 回理論化学討論会, **2P06**, 石川（対面）及びオンライン, 2022 年 5 月（オンラインでのポスター発表）
2. 村田萌・小林理・平岡秀一・島崎智実・立川仁典, 「歯車状両親媒性分子の自己集合体におけるメチル基の効果の理論的解析」, 日本化学会第 103 春季年会（2023）, **K606-1pm-02**, 千葉, 2023 年 3 月 （口頭発表）

5　出版実績または予定

1. Sota Funaki, Tokuhisa Kawawaki, Tomoshige Okada, Kana Takemae, Sakiat Hossain, Yoshiki Niihori, Takumi Naitou, Makito Takagi, Tomomi Shimazaki, Soichi Kikkawa, Seiji Yamazoe, Masanori Tachikawa, Yuichi Negishi, "Improved activity for the oxygen evolution reaction using a tiara-like thiolate-protected nickel nanocluster", **Nanoscale**, *15*, 5201-5208 (2023). DOI: 10.1039/D2NR06952K
2. ★Miku Furushima, Makito Takagi, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki, and Masanori Tachikawa, "Theoretical investigations of positron affinities and their structure-dependent properties of carbon dioxide clusters $(CO_2)_n$ (n = 1-5)", **Phys. Chem. Chem. Phys.**, *25*, 625-632 (2023). DOI: 10.1039/d2cp03788b
3. ★Moe Murata, Takuya Koide, Osamu Kobayashi, Shuichi Hiraoka, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, "Molecular Dynamics Study on the Structure-Property Relationship of Self-Assembled Gear-Shaped Amphiphile Molecules with/without Methyl Groups", **J. Phys. Chem. B**, *127*, 328-334 (2023). DOI: 10.1021/acs.jpcb.2c07444
4. Takumi Naito, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki, and Masanori Tachikawa, "Decomposition analysis on the excitation behaviors of thiazolothiazole (TTz)-based dyes via the time-dependent dielectric density functional theory approach", **RSC advances**, *12*, 34685-34693 (2022). DOI: 10.1039/d2ra06454e
5. ★Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki, and Masanori Tachikawa, "A comprehensive theoretical study of positron binding and annihilation properties of hydrogen bonded binary molecular clusters", **Phys. Chem. Chem. Phys.**, *24*, 26898-26907 (2022). DOI: 10.1039/d2cp03813g
6. Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa, "Theoretical study of the effect of nonlocal short-range exchange on calculations of molecular excitation energies in the dielectric screened-exchange method", **Chem. Phys. Lett.**, *802*, 139740 (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2022.13974
7. ★Taro Udagawa, Amane Kinoshita, Kazuaki Kuwahata, and Masanori Tachikawa, "A path integral molecular dynamics study on the $NH4^+$ rotation in NH^{4+} XH_2 (X = Be or Mg) dihydrogen bond systems", **Phys. Chem. Chem. Phys.**, *24*, 17295-17302 (2022). DOI: 10.1039/d2cp01999j
8. Takatsugu Wakahara, Kahori Nagaoka, Chika Hirata, Kun'ichi Miyazawa, Kazuko Fujii, Yoshitaka Matsushita,

Osamu Ito, Makito Takagi, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, Yoshiki Wada, Shinjiro Yagyu, Yubin Liu, Yoshiyuki Nakajima, Kazuhito Tsukagoshi, "Fullerene C70/porphyrin hybrid nanoarchitectures: single-cocrystal nanoribbons with ambipolar charge transport properties", **RSC advances**, *12*, 19548-19553 (2022). DOI: 10.1039/d2ra02669d

9. ★Taro Udagawa, Ikumi Hattori, Yusuke Kanematsu, Takayoshi Ishimoto, and Masanori Tachikawa, "Nuclear quantum effect and H/D isotope effect in excited state intramolecular proton transfer and electron-induced intramolecular proton transfer reactions in 8-hydroxyquinoline", **Int. J. Quant. Chem.**, *122*, e26962 (12 pages) (2022). DOI: 10.1002/qua.26962
10. ★Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, and Taro Udagawa, "Low-Barrier Hydrogen Bond in Fujikurin A-D: A Computational Study", **ACS omega**, *7*, 14244-14251 (2022). DOI: 10.1021/acsomega.2c00857
11. Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa, "Collaborative Approach between Explainable Artificial Intelligence and Simplified Chemical Interactions to Explore Active Ligands for Cyclin-Dependent Kinase 2", **ACS omega**, *7*, 10372-10381 (2022). DOI: 10.1021/acsomega.1c06976
12. ★Kiriko Ishii, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, and Yukiumi Kita, "Theoretical Study of the Isotope and Homologue Effects on Nuclear Magnetic Shielding in Water and Hydrogen Sulfide Molecules", **Chem. Lett.**, *51*, 342-344 (2022). DOI: 10.1246/cl.210760
13. ★Taro Udagawa, Kazuaki Kuwahata, and Masanori Tachikawa, "Competitive nuclear quantum effect and H/D isotope effect on torsional motion of H_2O_2: An ab initio path integral molecular dynamics study", **Comp. Theor. Chem.**, *1208*, 113542 (2022). DOI: 10.1016/j.comptc.2021.113542
14. Takuma Yamashita, Emiko Hiyama, Daisuke Yoshida, and Masanori Tachikawa, "Spontaneous radiative dissociation of the second bound state of positronium hydride", **Phys. Rev. A**, *105*, 012814 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevA.105.012814
15. Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa, "Atomic mass dependence of the nuclear quantum effect in $NH_4^+(H_2O)$", **Chem. Phys.**, *553*, 111381 (2022). DOI: 10.1016/j.chemphys.2021.111381
16. ★Yuka Kimura, Yusuke Kanematsu, Hiroki Sakagami, David S Rivera Rocabado, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, and Takayoshi Ishimoto, "Hydrogen/Deuterium Transfer from Anisole to Methoxy Radicals: A Theoretical Study of a Deuterium-Labeled Drug Model", **J. Phys. Chem. A**, *126*, 155-163 (2022). DOI: 10.1021/acs.jpca.1c08514
17. Dorra Mahdaoui, Chika Hirata, Kahori Nagaoka, Kun'ichi Miyazawa, Kazuko Fujii, Toshihiro Ando, Manef Abderrabba, Osamu Ito, Makito Takagi, Takayoshi Ishimoto, Masanori Tachikawa, Shinjiro Yagyu, Yubin Liu, Yoshiyuki Nakajima, Yoshihiro Nemoto, Kazuhito Tsukagoshi, and Takatsugu Wakahara, "Ambipolar to unipolar irreversible switching in nanosheet transistors: the role of ferrocene in fullerene/ferrocene nanosheets", **J. Mater. Chem. C**, *10*, 3770-3774 (2022). DOI: 10.1039/D1TC05545C
18. ★Kiriko Ishii, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, and Yukiumi Kita, "Development of anharmonic vibrational structure theory using backflow transformation", **Chem. Phys. Lett.**, *787*, 139263 (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2021.139263

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 THz to UV

富永　圭介、張　峰、藤井　悠生、高本　和也、Lou Serafin Lozada（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. 分子内電荷移動系の電子状態の計算

Gaussian を用いて、通常の手順で、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル中における 3,6-bis(dimethylamino)-9-(4-cyanophenyl)carbazole (BANCC、図 1)及び BAC（図 1）の電子状態を積分方程式表式化分極連続体モデルで計算した。

1. 基底状態（S_0）について CAM-B3LYP/6-31+(d,p)レベルで構造最適化
2. 振動数解析によって低振動モードと虚振動の有無を確認
3. その平衡構造を固定したまま一重項励起状態（S_1-S_{20}）について CAM-B3LYP/6-31+(d,p)レベルで一点エネルギー計算
4. 各電子遷移において最大寄与を示す分子軌道の組を GaussView で表示

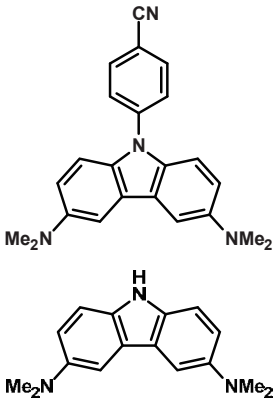


図 1. BANCC（上）と BAC（下）の分子構造。

2. コイル-グロビュール転移の分子論的解釈の確立

本研究では温度応答性高分子であるポリ *N*,*N*-ジエチルアクリルアミド（PdEA、図 1）の相転移現象を検討した。水溶液中において、約 305 K よりも低温では分子鎖が伸びたコイル状態になり、高温では分子鎖が凝縮したグロビュール状態になる。これはコイル-グロビュール（CG）転移と呼ばれている。同様の性質を示すものとしてポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド（PNiPA）もまた調べられ、分子内水素結合の形成が重要な役割を担っていることが知られているが、PdEA のように分子内水素結合を有さない場合の CG 転移における分子ダイナミクスはほとんど検討されていない。

そこで、本研究では PdEA の CG 転移を分子論的に解明するため、Gromacs（2020.6 version）を用いて分子動力学シミュレーションを行った。また、比較として PdEA の単量体単位に相当するジエチル

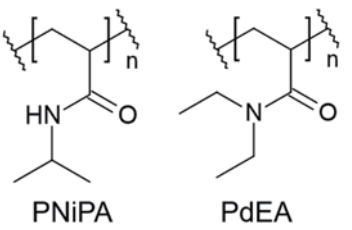


図 2. 温度応答性高分子の分子構造。

プロピオンアミド(dEP)についても同様の計算を行い、表面水のダイナミクスを検討した。力場として OPLS-AA を利用し、CG 転移の温度を正確に表現するために TIP4P/Ice モデルを用いた。PdEA として単量体が 30 個連結したものを用意し、立体規則性を atactic なものとした（meso dyad～45%）。*NPT* 条件下で 90 ns の構造平衡化を行い、その後 10 ns のデータを 10 fs 間隔で記録したものを解析に使用した。温度は 283 K から 318 K まで 5 K ずつ変化させた。また、統計平均を考慮して初期配置が異なる 3 つのトラジェクトリを記録した。単量体や純水の計算では 10 ns のデータを平衡化の後に 10 fs 刻みで記録した。

3　研究成果

1. 分子内電荷移動系の電子状態の計算

BANCC と BAC の吸収スペクトルの溶媒依存性を図 3 に示す。BAC に比べ、BANCC は 380nm 付近のバンド強度が強くなっていることがわかる。当初、この BANCC のバンドは BAC の電子遷移の強度が何らかの理由により強くなったものとして解釈していた。すなわち、局所励起状態（locally excited state, LE 状態）へのバンドであると考えていた。計算を行ったところ、図 4 に示す遷移エネルギー、波動関数の変化を得ることができ、BANCC の 380 nm のバンドは、LE バンドに電荷移動バンド（charge transfer band, CT バンド）であることがわかった。また、溶媒の誘電率をシクロヘキサンのそれからアセトニトリルのそれに変化させてもこの CT バンドはほとんどその遷移エネルギーに変化は見られなかった。一般に、CT バンドは溶媒の誘電率に大きく依存するため、なぜそのようなことがおこるのか、その微視的な原因に興味をもった。吸収スペクトル、蛍光スペクトルの溶媒依存性を、分子内の再配向エネルギー（λ_{intra}）、溶媒の再配向エネルギー（λ_{solv}）、また S_0 状態と CT 状態のエネルギー差（ΔE）を用いて解釈したところ、BANCC ではλ_{solv} とΔE が溶媒の極性に依存するが、S_0 からの垂直遷移による Franck-Condon 状態では、この二つの変化が相殺しあって、そのため溶媒依存性を示さないことがわかった。

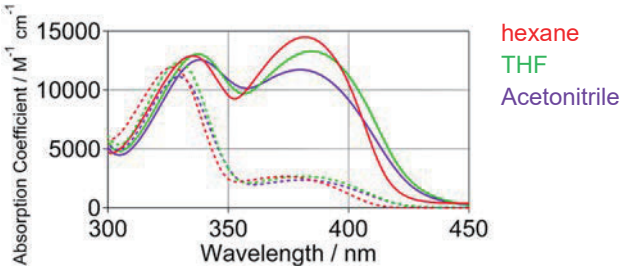


図 3. BANCC（実践）と BAC（破線）の吸収スペクトルの溶媒依存性。

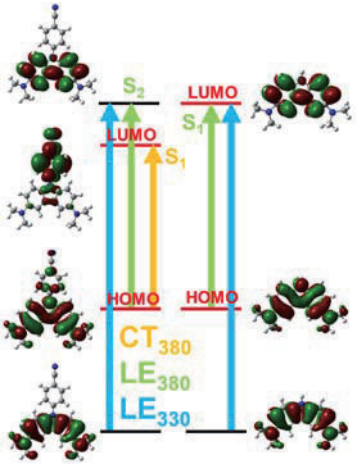


図 4. BANCC（左）と BAC（右）の電子状態の遷移と波動関数の変化の様子。

2. コイル–グロビュール転移の分子論的解釈の確立

CG 転移の進行は PdEA の回転半径の温度変化によって特徴づけられ、図 5 にその平均値を示す。転移温度は 299.4 K と見積もられ、本計算は十分に実測を再現していることが示された。次に、CG 転移をもたらす分子ダイナミクスについて議論する。先行研究において、PNiPA の CG 転移では分子内水素結合の形成の他に、側鎖の炭化水素基同士の接触もまた重要な役割を果たすことが知られている。脱水和と関連するこの炭化水素基の接触に関し、主鎖骨格の捻じれと結び付けるために接触している側鎖の単量体単位間の数で分類した。具体的には、n（$n = 1, \ldots, 30$）番目の単量体位置と $n \pm k$ 番目の位置の側鎖で接触するとき、k が 2 以下の時と 3 以上の時で場合分けを行った。側鎖のメチル基の C 原子間の距離が 4.7

Å 以下の時に接触しているとみなし、場合分けしない時とした時の結果を図 6 に示す。図 2 と同様な変化が見られたのは k が 3 以上のときであり、k が 2 以下のときは温度変化が見られなかった。比較的近い位置で接触しているものは骨格の捻じれが誘導されず、ほぼ直線構造になるためグロビュール状態への遷移にはほとんど影響を及ぼさないことが示された。また、メチル基周りの水和水の個数とカルボニル（CO）基周りの水和水の温度変化を図 7 に示す。本研究ではメチル基周りの方が温度に対して敏感に変化することから、CG 転移は炭化水素基の脱水和が進行したのちに遠距離間の疎水性基の接触によって骨格の捻じれが発生することに由来すると考えられる。分子間水素結合の減少による CO 基周辺の脱水和は CG 転移の結果として生じたと考えられる。

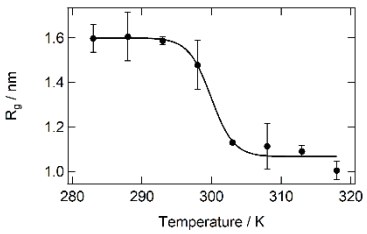


図 5. 回転半径の温度依存性。エラーバーは標準偏差を意味する。

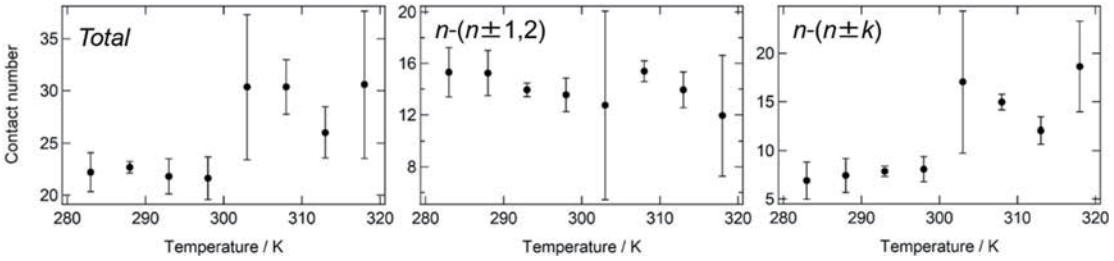


図 6. 炭化水素基の接触数。場合分け無しの場合、および k が 2 以下の時と 3 以上の時の結果。

次に、水和水のダイナミクスについて検討する。ここでは、実験的にしばしば議論される CO 伸縮振動に影響を及ぼす、分子間水素結合した水分子の回転運動について議論する。水分子の回転緩和過程は以下の相関関数から計算した。

$$C_2(t) = \left\langle P_2[\boldsymbol{\mu}(0)\cdot\boldsymbol{\mu}(t)]\cdot h(0)\right\rangle.$$

ここで、$P_2(x)$はルジャンドル多項式の第二式であり、$\boldsymbol{\mu}(t)$は時刻 t における水の双極子の単位ベクトル、$h(t)$は水素結合の形成・開裂を示す関数であり、形成しているときは 1、それ以外は 0 となる関数である。293 K における計算結果を図 8 に示す。指数関数によるフィッティングを行った結果、全ての系において 0.15 ps 程度の水分子のライブレーション運動に由来する減衰が観測された。次に遅い減衰として、純水では 5.2 ps、dEP では 7.6 ps、PdEA では 10.9 ps の時定数が得られた。純水と dEP での差異は分子間水素結合強度に由来すると考えられ、dEP と PdEA の差は転移に伴う排除体積の変化によると考えられる。さらに PdEA では 80.8 ps の減衰を示した。図 6 に示すようにコイル状態においても炭化水素基の接触は存在し、主鎖の端では局所的に凝縮していることが示唆される。したがって、そのような水和水は側鎖や主鎖によって閉じ込められ、炭素骨格の非常に遅い捩じれ運動が水の回転運動に影響を及ぼしたと考えられる。

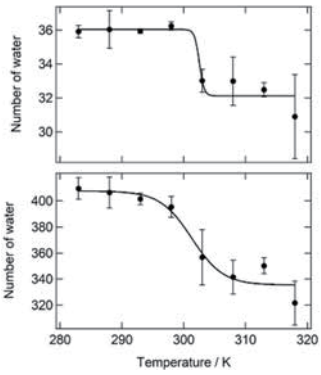


図 7.（上）CO 基周り、（下）炭化水素基周りの水和水の温度変化。

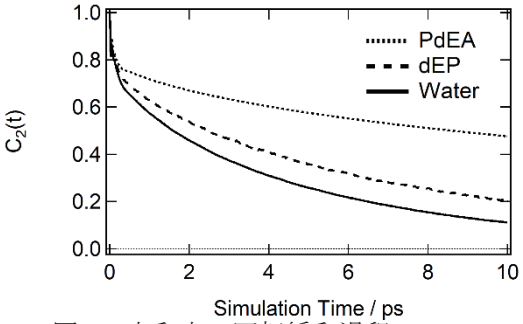


図 8. 水和水の回転緩和過程。

4　発表実績または予定

★富永圭介、「テラヘルツ波分光の凝縮相分子科学への応用」分光基礎セミナー2022、オンライン、2022 6.30.
Keisuke Tominaga, “Ultrafast Charge Carrier Dynamics in Tetrabenzoporphyrin Derivatives Studied by Time-Resolved Terahertz Spectroscopy”, 12th Asian Conference on Ultrafast Phenomena Singapore, Singapore, 2023 1.4-6.
★Keisuke Tominaga, “THz Molecular Science in Condensed Phases”, Mini-Symposium and Workshop on Terahertz Spectroscopy (MSWTS 2023), Los Banos, Philippines, 3.1-2, 2023.
★Yuki Fujii、et al., ”Vibrational Dynamics of NO Stretching Mode of $[RuCl_5(NO)]^{2-}$ Studied by 2D-IR Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulation”, 10th International Conference on Coherent Multidimensional Spectroscopy (online), 6. 21-24 2022.
★Yuki Fujii、et al., “Vibrational Dynamics of Thermoresponsive Polymer and Its Monomer Unit in Water Studied by 2D-IR Spectroscopy and MD Simulation”, 37th International Conference on Solution Chemistry, 6. 25-29 2022.
★Kazuya Takamoto, et al., “Solvent Effects on Intramolecular Charge Transfer Dynamics of 9-Arylcarbazole Studied by Ultrafast Transient Absorption Spectroscopy”, 37th International Conference on Solution Chemistry, 6. 25-29 2022.
★藤井悠生、他、「二次元赤外分光法および分子動力学計算による水溶液中におけるルテニウム金属錯体の振動数揺らぎの解明」、第 16 回分子科学討論会、9. 19-22 2022.
★高本和也、他、「フェムト秒過渡吸収分光法及び量子化学計算を用いた 9-アリールカルバゾールの分子内電荷移動と溶液ダイナミクス」、第 44 回溶液化学シンポジウム、10.27-29 2022.
Lou Serafin Lozada, et al., “Low-frequency spectra of dried and hydrated montmorillonite studied by THz-TDS: Structural formation of confined water”, 第 3 回 Frontiers in THz Technology, 11. 16-18 2022.
粟野裕斗、「サブギガヘルツからテラヘルツ帯における広帯域誘電分光法による深共晶溶媒の動的挙動の研究（ポスター）」、テラヘルツ科学の最尖端 IX、11.17-18 2022.
井岡光、他、「広帯域分光測定による温度応答性ポリマーの水和ダイナミクス」、テラヘルツ科学の最尖端 IX、11.17-18 2022.
山神見友、他、「広帯域誘電分光測定によるポリアクリル酸水溶液中の水分子のダイナミクス」、テラヘルツ科学の最尖端 IX、11.17-18 2022.
粟野裕斗、他、「広帯域誘電分光法による深共晶溶媒の動的挙動の研究」、若手フロンティア研究会 2022、12.20 2022.
Lou Serafin Lozada, et al., “Development of temperature-dependent sub-Terahertz time-domain spectrometer for dielectric response characterization”, pLED International symposium 2023 Exploring Invisible Light Technology, 3. 4-5 2023.

5　出版実績または予定

Kaoru Ohta, Keisuke Tominaga, Tadaaki Ikoma, Yasuhiro Kobori, Hiroko Yamada, Microscopic Structures, Dynamics, and Spin Configuration of the Charge Carriers in Organic Photovoltaic Solar Cells Studied by Advanced Time-Resolved Spectroscopic Methods”, *Langmuir* **38,** 7365-7382 (2022).

Chunjie Shen, Tetsuo Sasaki, Keisuke Tominaga, Miriding Mutailipu, Michitoshi Hayashi, Feng Zhang, Shilie Pan, “Identifying Ordered OH/F Anions in Hydroxyfluorides by a Terahertz Spectroscopic Approach”, *J. Phys. Chem. C* **127** (8), 4367-4373 (2023)

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、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、L-DEX の酵素反応経路を密度半関数法（DFT）により計算し、実験結果と対応する反応経路を推定することを考えた。

2　研究方法、計算方法

L-DEX と L-2-CPA との複合体の量子力学（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 10 アミノ酸または 17 アミノ酸（Asp10、Arg41、Lys151、Tyr157、Asp180 などを含む）の側鎖部分の合計 114 原子または 200 原子の系を QM 領域に指定し、それ以外を MM 領域として Gaussian09 の Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics (ONIOM)法により遷移状態（TS）構造探索、振動数解析、反応経路追跡（IRC）の計算を行って、TS 構造、反応前構造、反応後構造を決定し、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。QM 領域は、非経験的な手法の一種である DFT のうち、ωB97X-D/6-31G (d)を使用した。MM 領域には AMBER 力場を用いた。

3　研究成果

これまでの計算結果では、QM 領域を 185 原子、QM 計算をωB97X-D/6-31G (d)レベルで計算したときに、活性化エネルギーが 29.43 kcal/mol となった。2022 年度はこれまでの系に活性に重要だと思われる Tyr157 の側鎖部分を QM 領域に加えて、同様の計算から活性化エネルギーのより小さい反応経路が見つかることを期待して計算を試みたものの、虚の振動が 1 つの TS 構造が得られず、研究の進展は見られなかった。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

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

★ Zheng, T., Liu, Y., Li, Y., Yang, L., Ren, H., Wang, X.F., Fujii, R., Kitao, O., Nakamura, T. and Sasaki, S. Appl. Surface Sci. **2023**, 619, 156570.

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

本研究課題に課せられた最重要な研究使命・目的は、「シュレーディンガー方程式の正確な解法の展開とその実用化」である。2004 年に研究代表者により発表されたシュレーディンガー方程式を正確に解く量子化学理論である自由完員関数理論: Free Complete Element (or Complement) Theory (*Phys. Rev. Lett.* **93**, 030403 (2004).) に基づき研究を展開してきたが、この理論の強固な正確さと柔軟性はこれまでの研究によってますます明らかになり、その有用性が高まりつつある。2022 年度は、この理論を更に進化・発展させ、「正確」でありながら「容易」「安定」かつ「高速」に原子・分子のシュレーディンガー方程式の解を求められるように開発を進めてきた。2022 年度は、計算機センターのシステムの刷新時期と重なっており計算を中断する時期もあったが、その間は理論体系の確立と実用化フェーズに移行するため幾つかの重要な方法を発展させることができ、今後の本格計算の土台を作ることができた。我々は、小さな系の超高精度物理・化学現象から、大きな原子・分子の基底・励起状態の精密計算や化学反応など、様々な分野の様々な系を対象に考えている。このように、「量子化学」を真に信頼できる予言的科学として生まれ変わらせることのできる万能理論として確立することを目標とし、基礎理論の展開と計算プログラム開発・実用化に注力し、実際的な化学研究に活用できるようにする研究を継続的に進めている。

もう一方のテーマである SAC-CI 法の理論的展開と応用においては、内殻イオン化および内殻励起の現象に応用し実験家との共同研究も進めたが、本稿では割愛する。

2　研究方法、計算方法

最近の理論の進展の中で、

1. 化学フォーミュラ理論による原子・分子の電子構造理論の構築 (*J. Chem. Phys.* **149**, 114105 (2018).)
2. 正しいスケーリング関数の導入 (*J. Chem. Phys.* **156**, 014113 (2022).)
3. 局所シュレーディンガー法(Local Schrödinger Equation (LSE) 法)のサンプリング法の理論化 (*Chem. Phys. Lett.* **806**, 140002 (2022).)
4. 普通の積分のみで可能な FC 変分理論: FC s_{ij} theory の実用的展開 (*Phys. Rev. A* **101**, 062508 (2020).)
5. 巨大分子の計算を可能にする Inter Exchange (*i*Exg) 理論の展開 (*J. Chem. Phys.* **142**, 194101 (2015).)
6. non-BO シュレーディンガー方程式の正確な解法の一般分子への展開 (*J. Chem. Phys.* **139**, 074105 (2013).)

などは特に重要であり、これらの理論とプログラム開発に注力した。以下、これらを簡単に説明する。

化学フォーミュラ理論: 化学者の化学概念(分子構造式や化学反応式)と対応し、原子から分子の波動関数を構築する。特に、「原子の量子状態から分子の量子状態」を構築するという概念が重要であり、Brillouin 定理の元に化学式だけでは表せない量子的なコンセプトが導入される。構築される波動関数は、化学の本質である局所性と transferability を持ち、分子軌道法や原子価結合法とは異なる理論である。

正しいスケーリング関数: 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: $g(H-E)\psi=0$ で導入された g 関数において、①衝突位置での発散を防ぐと同時に衝突位置での情報を消さ

ない(カスプ条件を満たす)こと、②衝突のない領域では Scaled シュレーディンガー方程式が元のシュレーディンガー方程式に漸近すること、という 2 条件を満たす正しい関数を導入した(“correct”関数と呼ぶ)。核-電子衝突に対応する g_{iA} 関数と電子-電子衝突に対応する g_{ij} 関数があり、2022 年度は特に g_{iA} 関数の性質を調べて波動関数の性質を高め、より効率的に exact 解への収束を速める方法を研究した。

局所シュレーディンガー法のサンプリング法: 量子モンテカルロ法などサンプリング法をベースとするほとんどの量子化学の方法ではメトロポリスシミュレーション法が用いられている。しかし、決定論的な力学である量子力学の理論体系においては、系の波動関数を全ての局所点において正確に反映する local sampling 法を基礎とすべきと考えられる。そこで我々は一般的に知られていた直接法(逆変換法)を私たちの波動関数に応用し、Direct Local Sampling (DLS)法を提案した。この方法は、理論に沿う理性的なサンプリング点の生成法であり、randomness error を避け、安定で精密な計算を可能にする。自由完員関数理論のような exact レベルの理論計算には、やはり、決定論に特有の rational なサンプリング法が必要であり、本法はその目的にかなうもので、有用である。

FC s_{ij} 変分法: シュレーディンガーレベルの exact 解の追求と併行して、変分法に基づき比較的小さな計算コストで化学的な研究への応用に向いている FC s_{ij} 法も開発した。この方法は、g 関数における r_{ij} 項を $s_{ij} = r_{ij}^2 = r_i^2 + r_j^2 - 2(x_i x_j + y_i y_j + z_i z_j)$ に置き換えることで、1 電子, 2 電子積分のみでの変分計算を可能にする。シュレーディンガー方程式の絶対解(exact 解)への収束は遅いが、相対的な差で議論することのできる化学現象の研究(化学反応, ポテンシャルカーブ, 励起エネルギーなど)へ有用に展開することができる。

***i*Exg 理論:** 電子の反対称化は一般に大きな計算負荷になるが、電子雲が互いに触れることもないほど遠く離れた 2 つの電子対ではそもそも電子の交換は必要ではなく、遠い原子間の不要な電子反交換を排除する *i*Exg 理論を提案した。この理論に立つと、計算が根本的に加速され $O(N)$理論が実現可能であり、exact でありながら巨大系の計算を実用化する方法論・アルゴリズム開発を進めている。

non-BO シュレーディンガー方程式の解法: 原子・分子のシュレーディンガー方程式は、本来原子核の運動も量子化される non-Born-Oppenheimer (non-BO) シュレーディンガー方程式である。我々は、化学フォーミュラ理論の局所的描像が non-BO 計算でも特に重要であることに気づき、また積分困難な問題を解決する LSE 法と共に、「化学フォーミュラ理論に基づく non-BO FC-LSE 理論」を開発した。これによって、一般分子の non-BO 計算を遂行し、従来の BO 近似の化学を超えた新たな展開に繋げたいと考えている。

以下の研究成果は、上記理論・方法論を応用した結果である。2022 年度は、新しい理論や方法論の開発とその確立が主目的であったため、簡単な原子・分子での検証が多かったが、今後はこれを基礎により一般的な原子・分子を対象に実用化していくことを考えている。

3 研究成果

3.1. 正しいスケーリング関数の導入

Scaled シュレーディンガー方程式として導入された g 関数において、核-電子間の g_{iA} 関数と電子-電子間の g_{ij} 関数の両者共に”correct”な条件を満たすスケーリング関数を導入した。表 1, 2 は、g 関数として 1-exp 型: $g = 1 - \exp(-\gamma r)$ を用いたときの Li 原子, Be 原子の収束過程を示している。”correct”

表 1. Correct 型 g_{iA}, g_{ij} 関数を用いた Li 原子の計算(FC-LSE 法)

Order *n*	*M*	H-square error	Energy (a.u.)	Δ*E* (kcal/mol)
1	7	0.240488	-7.46811806	6.239
2	27	0.031046	-7.47779498	0.167
3	81	0.004654	-7.47802305	0.0234
4	202	0.001236	-7.47804157	0.0118
5	446	0.000377	-7.47804851	0.00741

の g_{iA}, g_{ij} 関数を用いることで波動関数の性質を高め、従来の r_{iA}, r_{ij} 項よりも exact 解への収束を大きく速めることができた。

Li 原子では FC 理論の order n=5(次元 M=446)で、H-square error が 0.000377, ΔE(正確なエネルギーの見積もりとの差)=0.00741 kcal/mol が得られた。

表 2. Correct 型 g_{iA}, g_{ij} 関数を用いた Be 原子の計算(FC-LSE 法)

Order n	M	H-square error	Energy (a.u.)	ΔE (kcal/mol)
1	16	0.645898	-14.65641519	6.866
2	92	0.072562	-14.66696707	0.244
3	392	0.016070	-14.66721382	0.0895
4	1398	0.004344	-14.66734547	0.00691

Be 原子でも n=4 (M=1398)で H-square error が 0.004344, ΔE=0.00691 kcal/mol が得られ、絶対解でスペクトル精度以上の非常に高精度な解が得られた。特に、1 電子項の g_{iA} 関数は初期関数に在る Slater 軌道とも密接に関連し、さらに効率的に exact 解への収束を加速することのできる可能性も持っている。現在、一般的な原子, 分子で g_{iA}, g_{ij} 関数をベストな方法で取り扱う方法を追求している。

3.2. 正確な波動関数と物理量・プロパティの計算

FC 理論は、波動関数が exact に収束することを保証しているため、その波動関数から求めたエネルギー以外の物理量やプロパティも高精度な解が得られる。その中でも、exact レベルの波動関数でないと精密に求められない量として、原子核上のスピン密度やカスプ値などがある。前者は、超微細構造定数(hyperfine splitting constant)と関連する物理量であり、ESR 法の実験でも popular で、研究代表者には特になじみ深い実験値である。理論計算では、α スピンと β スピンの電子密度の差として求めるが、その差の cancelation の桁以上の精度のある高精度波動関数でないといけない。後者は、$\mathrm{cusp} = [(\partial\psi / \partial r) / \psi]_{r=0}$ として定義される量である。

表 3. Li 原子の様々な物理量・プロパティの計算

Order n	M	Energy (a.u.)	ΔE (kcal/mol)	電子密度 (原子核)	スピン密度 (原子核)	カスプ値 (核-電子衝突)	電子密度 (電子-電子衝突)	カスプ値 (電子-電子衝突)
^{2}S state								
0	2	-7.44417813	21.261	13.484818	**0.2**15398	-2.896720	0.722251	0.000000
1	20	-7.47309858	3.114	13.795394	**0.2**26233	-3.001975	0.595743	0.234956
2	104	-7.47746770	0.372	13.835100	**0.2**28949	-2.999920	0.562607	0.365301
3	380	-7.47797241	0.0552	13.841983	**0.23**0760	-3.000911	0.551076	0.430840
4	1106	-7.47804551	0.00930	13.842580	**0.231**149	-3.000412	0.547160	0.462214
5	2744	-7.47805696	0.00211	13.842558	**0.231**305	-3.000053	0.545659	0.477859
6	6048	-7.47805816	0.00136	13.842612	**0.231**356	-3.000090	0.545012	0.486291
Ref. (Drake)[a]		-7.47806032		13.842 543(53)	0.2312497		0.544 329 0(37)	
実験(Exact)		-7.47806			0.2313[b]	-3.0		0.5
^{2}P^o state								
0	2	-7.37705372	20.772	13.348479	**-0.0**23341	-2.898038	0.707110	0.000000
1	20	-7.40544407	2.957	13.637237	**-0.0**18069	-3.002105	0.588630	0.234956
2	104	-7.40951187	0.405	13.672860	**-0.017**423	-3.000421	0.550277	0.366324
3	380	-7.41002149	0.0847	13.676472	**-0.017**142	-3.000823	0.539028	0.430739
4	1106	-7.41012355	0.0207	13.676355	**-0.017**029	-3.000404	0.535145	0.461915
5	2744	-7.41014515	0.00714	13.676125	**-0.017**205	-2.999977	0.533638	0.477586
6	6048	-7.41014817	0.00525	13.676072	**-0.017**142	-2.999934	0.532992	0.485871
Ref. (Drake)[a]		-7.41015653		13.676 064(17)	-0.0170787		0.532 286 4(57)	
実験(Exact)		-7.41015			-0.01693[c]	-3.0		0.5

[a] L. M. Wang, Z.-C. Yan, H. X. Qiao, and G. W. F. Drake, *Phys. Rev. A* **85**, 052513 (2012). [b] P. Kusch and H. Taub, Phys. Rev. 75, 1477 (1949). [c] K. C. Brog, T. G. Eck, and H. Wieder, Phys. Rev. 153, 91 (1967), H. Wieder and T. G. Eck, ibid. 153, 103.

シュレーディンガー方程式の正確な解の満たすべき必要条件の 1 つであるカスプ条件から、ψ が exact であれば、核-電子カスプの場合: -Z (原子核の電荷), 電子-電子カスプの場合: 0.5 (singlet カスプの場合)となることが分かっており、波動関数の"正確さ"を表す指標の 1 つである。Gauss 型関数を用いると、その微分は原点で 0 であるためカスプ条件を満たし得ない。例えば、Explicitly Correlated Gaussian (ECG)法は小さな系で高精度なエネルギーを計算しているが、exact 解としてのこの必要条件を全く満たし得ない。表 3 は、Li 原子で FC 理論の変分版で計算した、原子核における電子密度, スピン密度, カスプ値、電子衝突における電子密度とカスプ値をまとめた。order を上げると、エネルギーだけでなくこれらの物理量・プロパティも正確な値に収束していることが分かる。特に、^{2}S 状態のスピン密度は、FC 理論値: 0.231356 に対して実験値: 0.2313 であり、非常に良い一致を示している。実験は 1949 年の論文であるが、ここまで実験の精度も良く値が一致していることは驚きであった。従来の Full CI 法等では、せいぜい 1, 2 桁程度しか合わず、FC 理論の解の信頼性が改めて確かめられた。

3.3. 化学反応研究の基礎: 真に正確なポテンシャルカーブの計算

2 章で述べたように、Direct Local Sampling (DLS) 法はメトロポリスシミュレーションを用いず量子的な決定論的なサンプリング生成を可能とするものであり、ポテンシャルカーブの計算においてもランダムなサンプリング依存性を抑え滑らかな記述を得る上でも非常に有用である。我々は、この方法を幾つかの簡単な分子に応用し、絶対解(シュレーディンガー方程式の解)として正確なポテンシャルカーブを理論的に実現してきた。

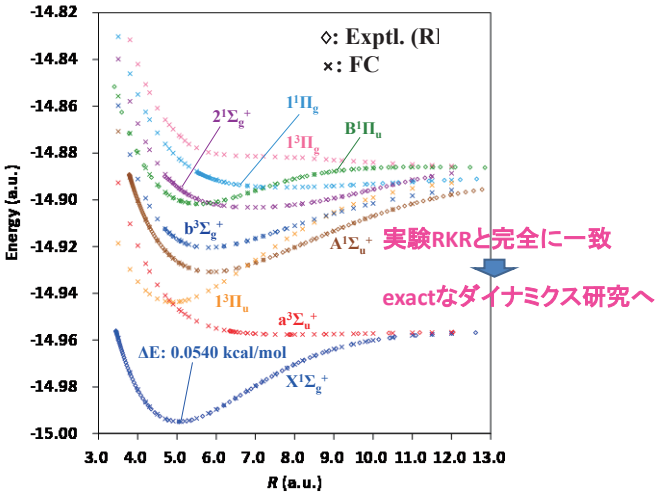


図 1. Li_2 分子の基底・励起状態のポテンシャルカーブ(実験 RKR ポテンシャルと比較)

Li_2 分子(*J. Chem. Phys.* **157**, 094109 (2022).)**:** 昨年度報告書で既に報告したが、重要な成果であり JCP 論文としても出版されたため、そのポイントだけここでも述べて置く。Li_2 分子では、Valence 基底・励起状態に対して、FC 理論のポテンシャルカーブは実験から求められた Rydberg-Klein-Rees (RKR)ポテンシャルと結合領域から解離まで完全一致するポテンシャルカーブの計算に成功した(図 1)。一重項, 三重項のそれぞれ正確なカーブが得られており、例えばこれにスピン-軌道相互作用などを含めれば、異なるスピン状態間の遷移を伴う exact なダイナミクス研究等へ繋げられる。

H_4 分子(*Chem. Phys. Lett.* **815**, 140359 (2023).)**:** 水素は宇宙の物質組成の 9 割以上を占めることから、宇宙の化学反応において最も中心的な役割を果たす。そして、H_2, H_3^+, H_4, H_5^+などの水素クラスターは、宇宙の化学反応の起点であり、また、星間塵表面での水素化(還元反応)の材料にもなる。H_2 や H_3^+は、様々な実験・理論研究があり、その基底・励起状態のポテンシャル曲面も高精度に理解されているが、H_4 以上の水素クラスターでは未だ高精度な理論研究が少ない。本計算機利用では、モデル構造の H_4 のポテンシャル曲面を exact 理論によって計算した。H_4 は、単純な 4 電子系だが静的電子相関が強いため、量子化学で理論を検証するベンチマークとしてもよく用いられている。昨年度の報告では、従来の Full CI 法では非常に大きな基底関数(CVB2)を使っても FC 理論による exact な結果とは差があり、また単参照理論の CCSD 法では定性的にも正しくないことを示した。図 2 は、H_4 分子を長方形の R_x, R_y を変化させたモデル系での、FC 理論による基底・励起状態の 2 次元ポテンシャル面を示している。基底状態(図 2(左))のポテンシャル面では、4 つの H 原子か

ら 2 つの H_2 分子が生成する過程が見られる。第一励起状態(図 2(中))では、H_4 分子としての最安定な構造が存在することが分かる。また、第二励起状態(図 2(右))では、対称性が崩れた長方形型の H_4 分子が準安定に存在することを表しているが、ポテンシャルの形から H_2 分子への解離へ繋がることが分かる。このように、励起状態のポテンシャル面も正確に理解することも重要であり、光励起によって安定化するプロセスなど、予想外の反応素過程が存在する可能性もある。

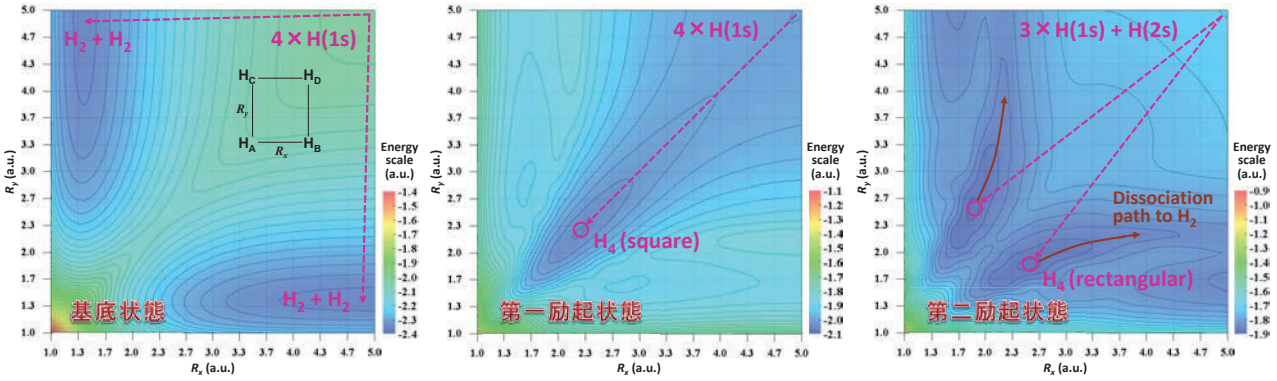


図 2. H_4 分子モデル構造のポテンシャル面: (左)基底状態, (中央)第一励起状態, (右)第二励起状態

3.4. 化学研究への有用な展開: FC s_{ij} 変分法の応用

<u>C_2 分子のポテンシャルカーブと化学結合論:</u> C_2 分子は、有機化学の最も基礎的な二原子分子であるが、C 原子の量子状態の多様性に起因し、特にその C-C 結合の化学結合論は未だに議論の尽きない対象である。我々は、化学フォーミュラ理論を元に C 原子の全ての(9 つの)Valence 状態から C_2 分子の波動関数を構築し、FC s_{ij} 法によって C 原子の $^3P(s^2p^2)$状態に解離する 4 つの基底・励起状態($X^1\Sigma_g^+$, $A^1\Pi_u$, $B^1\Delta_g$, $B'^1\Sigma_g^+$)のポテンシャルカーブを計算した。図 3(左)に FC s_{ij} 法で計算したカーブ、図 3(右)に理論計算による現状のベストなポテンシャルカーブと考えらえている Ruedenberg らによる MCSCF + extrapolation 法によるポテンシャルカーブを示した(J. S. Boschen, D. Theis, K. Ruedenberg, and T. L. Windus, *Theor. Chem. Acc.* **133**, 1425 (2014).)。FC s_{ij} 法の結果は、order n=1 レベルの簡単な計算にも関わらず、定量的に Ruedenberg らの結果とよく一致している。図 4 は、FC s_{ij} 法のカーブを絶対エネルギーをシフトした後に実験 RKR ポテンシャルカーブを重ね合わせた図を示しており、互いに非常によく一致している。実験では

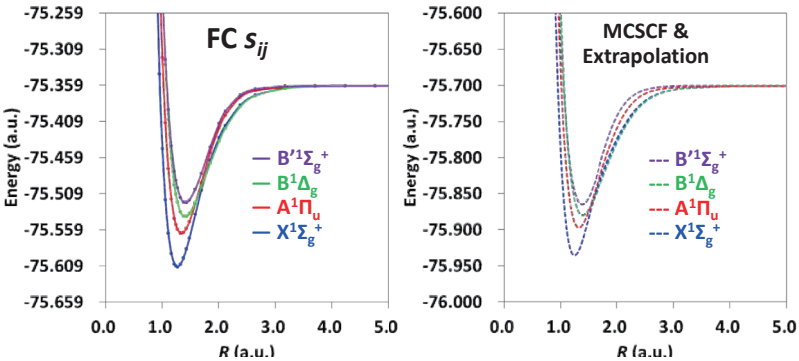


図 3. C_2 分子の $X^1\Sigma_g^+$, $A^1\Pi_u$, $B^1\Delta_g$, $B'^1\Sigma_g^+$状態のポテンシャルカーブ
(左)FC s_{ij} 法, (右)Ruedenberg らによる MCSCF+extrapolation

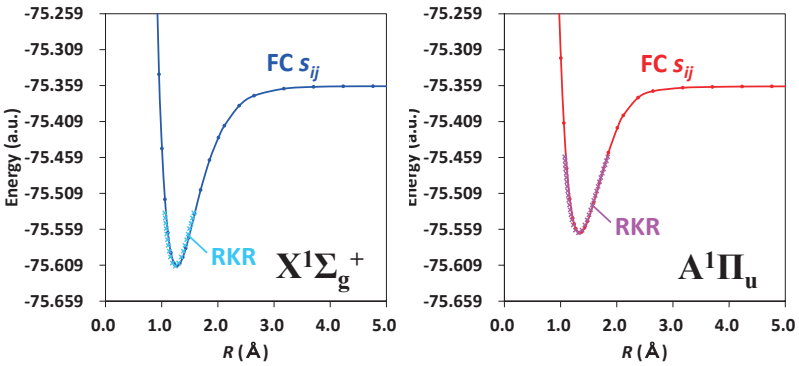


図 4. C_2 分子の $X^1\Sigma_g^+$, $A^1\Pi_u$ 状態のポテンシャルカーブ
実験 RKR ポテンシャルと比較

$X^1\Sigma_g^+$, $A^1\Pi_u$ 状態の平衡位置近傍しか得られていないが、理論計算である FC s_{ij} 法では平衡位置から解離まで正しく求まっている。C-C 結合の nature について、2012 年に Shaik らは σ 結合, 2 つの π 結合, inverted σ 結合の純粋な 4 重結合を提唱したが(S. Shaik, D. Danovich, W. Wu, P. Su, H. S. Rzepa, and P. C. Hiberty, *Nature Chem.* **4**, 195 (2012).)、Frenking らは C_2H_2 分子(典型的な 3 重結合を持つ)と比較しても C_2 分子の結合距離は長すぎるし力の定数は小さすぎるため、この Shaik の論文にコメントした(G. Frenking and M. Hermann, *Chem. Eur. J.* **22**, 18975 (2016).)。我々は、FC s_{ij} 法で得られた C_2 分子の波動関数を解析し、結合間距離 R に対して各配置の amplitude を調べた(図 5)。基底状態($X^1\Sigma_g^+$状態)については、解離状態は C 原子の $^3P(s^2p^2)$状態であるため $C(s^2p^2)$-$C(s^2p^2)$: 2 重結合の amplitude が 1 となるが、結合領域に近づくと $C(sp^3)$-$C(sp^3)$: 4 重結合や $C(s^2p^2)$-$C(sp^3)$: 2 重結合の amplitude が大きくなる。結果的にこれらの重ね合わせとなり Frenking らの結論をサポートするものとなった。励起状態($A^1\Pi_u$ 状態)の $C(s^2p^2)$-$C(s^2p^2)$は、対称性から 1 重結合に相当する。また、対称性から $C(s^2p^2)$-$C(sp^3)$の 4 重結合に相当する配置も作られず、$X^1\Sigma_g^+$状態と比べて弱い化学結合となることが定性的に理解できる。このように、化学フォーミュラ理論に基づく波動関数から、定量的な精密解だけではなく化学的理解も得られることが分かる。

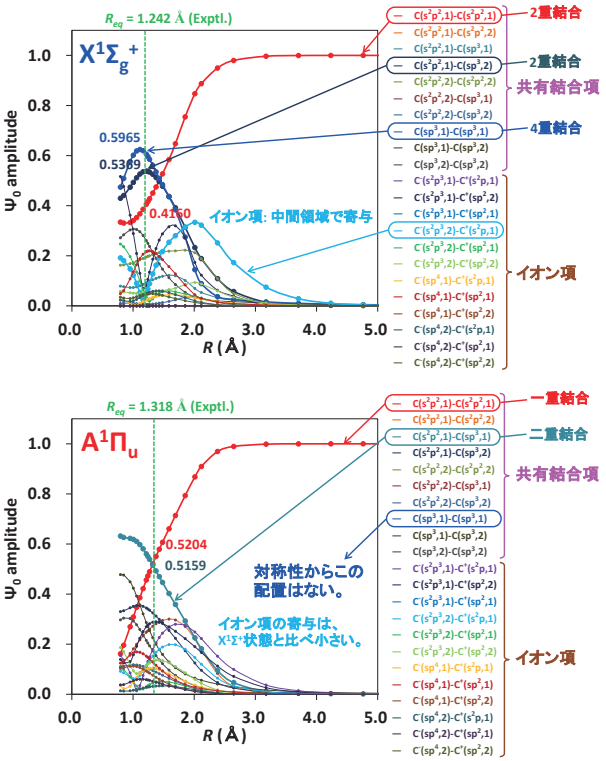


図 5. C_2 分子の C-C 化学結合の解析
化学フォーミュラ理論に基づく波動関数の amplitude

謝辞

分子科学研究所計算科学計算機センターには、2022 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研究が大きく進展したことを深く感謝申し上げる。2022 年度は、計算機システムが刷新されて新しい計算機が導入されたが、その試行計算に対しても手厚いサポートをして頂き、今後の本格計算に繋げられるようになった。今後も、貴センターの計算機資源のより効率的な利用によって、引き続き方法論とプログラムの開発・改良を進め、量子化学の研究分野を先導し続けられるような、化学的価値の高い計算を実行していきたい。

4　発表実績または予定

★1) 中嶋 浩之, 中辻 博　Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), ICISE, Quy Nhon, Vietnam (Plenary).

5　出版実績または予定

★1) H. Nakatsuji, H. Nakashima, Y. I. Kurokawa, “Accurate scaling functions of the scaled Schrödinger equation”, J. Chem. Phys. 156, 014113 (2022).

★2) H. Nakatsuji and H. Nakashima, “Potential curves of the lower nine states of Li_2 molecule: Accurate calculations

with the free complement theory and the comparisons with the SAC/SAC-CI results", J. Chem. Phys. 157, 094109 (2022).

★3) Y. I. Kurokawa, H. Nakatsuji, M. Hirato, A. Yokoya, "X-ray photoelectron spectroscopy of Thymine and 5-Bromouracil studied by Symmetry-Adapted-Cluster Configuration-Interaction (SAC-CI) theory", Chem. Phys. Lett. 805, 139957 (2022).

★4) H. Nakatsuji and H. Nakashima, "Direct local sampling method for solving the Schrödinger equation with the free complement - local Schrödinger equation theory", Chem. Phys. Lett. 806, 140002 (2022).

★5) H. Nakashima and H. Nakatsuji, "Solving the Schrödinger equation of a planar model H_4 molecule", Chem. Phys. Lett. 815, 140359 (2023).

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、酸化物の光触媒粉末や光電極を用いて、太陽光を利用した水と CO_2 からの酸素と有機物の合成、水から水素と酸素の合成（ソーラー水素製造)、光電気化学的化学薬品製造プロセス等の研究が活発に行われている。本研究課題の目的は、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に対する支配因子を計算化学的に解明し、半導体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である。

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを使用し、H_2O、H_2O_2、O_2、H_2SO_4、$H_2S_2O_8$ 孤立分子及び Sn 原子、W 原子を除く金属酸化物クラスターモデル、及びこれらの複合体を DFT 法（B3LYP/6-311+G(d,p)）にて構造最適化した。Sn と W 原子のみ有効内殻ポテンシャル基底関数 SDD を用いた。最適化構造について基準振動解析を行い、熱力学量を計算した。

3　研究成果

Proton-coupled electron-transfer（PCET）法にて WO_3、SnO_2、及び W-Sn 酸化物界面モデル上での H_2SO_4 酸化による $H_2S_2O_8$ 生成、及び H_2O から H_2O_2 中間体を経由する O_2 生成反応機構を比較検討した。金属酸化物や基質の種類に関わらず、2 ステップ（H_2SO_4 酸化）又は 4 ステップ（H_2O 酸化）PCET のうち第 1 の PCET が律速段階であることがΔG 計算値から分かった。金属酸化物の種類に無関係に、H_2SO_4 酸化反応は H_2O 酸化に比べ全体としてエネルギー的に有利であることも分かった。H_2SO_4 水溶液中で H_2O 酸化による O_2 発生が無く、SnO_2 導電性基板のみの電極よりも SnO_2 導電性基板付 WO_3 電極は電気化学的に多くの $H_2S_2O_8$ を生成すると予測された。実際、フッ素ドープ SnO_2 導電性ガラス（FTO）のみよりも FTO 付 WO_3 電極は、低い加電圧にて高い $H_2S_2O_8$ 生成効率を示すことを実験的に確認した。今回は電極上での H_2SO_4 直接酸化機構を検討したが、H_2O 酸化にて生成する OH ラジカルを経由する間接 $H_2S_2O_8$ 生成機構と、これらの明反応への展開が今後の検討課題である。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

★Hitoshi Kusama, Masanori Kodera, Koichi Yamashita, Kazuhiro Sayama, Physical Chemistry Chemical Physics, 24, 5894-5902 (2022).

生体分子複雑系の全原子・粗視化分子シミュレーション研究

All-atom/coarse-grained molecular simulation studies of complex biomolecular systems

○田中　成典，森　義治，栗崎　以久男，
具志堅　政文，田中　大雅，中田　柊也
（神戸大学大学院システム情報学研究科）

1　研究目的

1-1　全身麻酔薬ターゲットである $GABA_A$ 受容体の作動機構の解明

$GABA_A$ 受容体は中枢神経系において抑制性の働きをする塩化物イオンチャネルであり，全身麻酔に関わる受容体であると考えられている。神経伝達物質 GABA と全身麻酔薬が結合することにより，受容体のサブユニット間で協調的な構造変化が起こり，イオンチャネルが開口する。本研究課題においては，全身麻酔薬が受容体に作用することによりイオンチャネルが開口する分子機構を明らかにすることを目的とした。

1-2　翻訳伸長過程におけるリボソームと tRNA の結合機構の解明

リボソームは細胞においてタンパク質合成をつかさどる巨大なタンパク質・RNA 複合体である。翻訳伸長段階においては，タンパク質の合成に必要なアミノ酸を tRNA がリボソームに運搬することが必要であり，この tRNA の運搬は伸長因子とよばれるタンパク質に媒介される。そこで本研究課題においては，伸長段階におけるリボソームと EF-Tu・tRNA 複合体の会合・解離過程の分子機構を明らかにすることを目的とした。

2　研究方法、計算方法

2-1　全身麻酔薬ターゲットである $GABA_A$ 受容体の作動機構の解明

クライオ電子顕微鏡法により得られたヒト $GABA_A$ 受容体(pdb id: 6x40)について全原子分子動力学シミュレーションを実行した。受容体構造について脂質二重膜と水溶媒に埋め込んだ系を用意した。$GABA_A$ 受容体の原子数は約 28,000 となり，溶媒などを含めた全原子数は約 250,000 であった。このようにして得られた系に対して分子動力学シミュレーションを GROMACS により実行した。タンパク質などのポテンシャルエネルギー関数としては CHARMM36m を使用した。受容体における全身麻酔薬結合に伴う構造変化を明らかにするために，100 ns の計算を 6 回実行した。

2-2　翻訳伸長過程におけるリボソームと tRNA の結合機構の解明

リボソーム複合体としてリボソーム小サブユニット・大サブユニット，messenger RNA (mRNA)1 分子，transfer RNA (tRNA)2 分子および EF-Tu・tRNA 複合体を対象とした。これらの構造を粗視化モデル MARTINI で扱った。MARTINI モデルにより粗視化されたリボソームは約 45,000 粒子であった。また溶媒などを含めた全粒子数は約 270,000 となった。分子動力学計算は GROMACS により実行した。リボソームと EF-Tu・tRNA 複合体の結合の詳細を明らかにするために，初期構造から 1 μs のメタダイナミクスシミュレーションを 14 回実行した。リボソームから EF-Tu・tRNA 複合体が解離する経路を生成し，EF-Tu・tRNA 複合体解離の自由エネルギー地形を計算した。

3　研究成果

3-1　全身麻酔薬ターゲットである $GABA_A$ 受容体の作動機構の解明

全身麻酔薬が $GABA_A$ 受容体に結合すると，全身麻酔薬の結合部位及び 9'ゲート近傍（イオンチャネルのゲート部分）において構造の変化を見ることができた（図 1(a)）。特に全身麻酔薬の結合に伴い，9'ゲートに存在するアミノ酸側鎖の二面角が変化することを見出した（図 1(b)）。イオンチャネルを構成する 9'ゲート残基周辺の構造変化により受容体の大きな構造変化につながり，全身麻酔薬がイオンの透過性を制御している可能性が示唆された。

3-2　翻訳伸長過程におけるリボソームと tRNA の結合機構の解明

図 2(a)に示す系においてメタダイナミクスシミュレーションを実行した結果，tRNA の解離に伴う自由エネルギー地形を得ることができた（図 2(b)）。ここでは tRNA が適切なコドン・アンチコドンペアを形成している場合（図 2(b)赤線）とそうでない場合（図 2(b)青線）を比較している。この結果から，適切なコドン・アンチコドンペアを形成している場合は tRNA とリボソームの結合は安定であり，それらの解離は自由エネルギー的に不利であることを示すことができた。

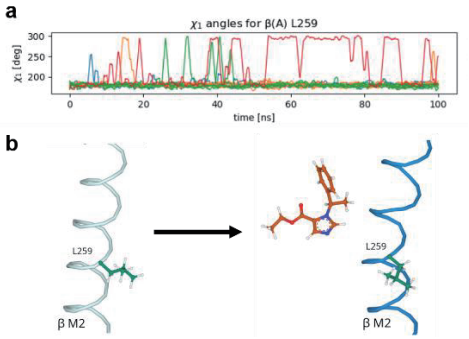


図 1. 全身麻酔薬結合に伴う $GABA_A$ 受容体の構造変化。(a) 9'ゲート構造の時間発展および (b) 対応する側鎖構造の変化。

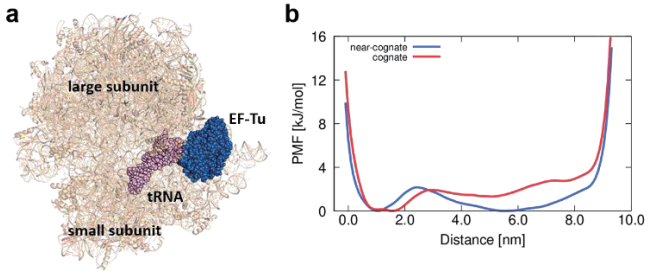


図 2. 翻訳伸長過程におけるリボソーム。(a) シミュレーション系の構造および (b) tRNA 解離過程における自由エネルギー地形。

4　発表実績または予定

★森義治，田中成典：量子生命科学会第 4 回大会，第 22 回蛋白質科学会年会，第 6 回 CBI 若手の会講演会，第 60 回日本生物物理学会年会，CBI 学会 2022 年大会，第 36 回分子シミュレーション討論会

・中田柊也，森義治，田中成典：第 11 回生命医薬情報学連合大会，CBI 学会 2022 年大会

5　出版実績または予定

・Ikuo Kurisaki, Seiya Tanaka, Ichiro Mori, Toshihito Umegaki, Yoshiharu Mori, and Shigenori Tanaka, *J. Comput. Chem*., **44**, 857-868, 2023.

・Shuya Nakata, Yoshiharu Mori, and Shigenori Tanaka, *BMC Bioinformatics*, *to be published*, 2023.

★Shuya Nakata, Yoshiharu Mori, and Shigenori Tanaka, *submitted*; *bioRxiv*, doi.org/10.1101/2023.03.10.530555.

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、黒木 菜保子、Fabian WEBER、
後藤 大輔、鈴木 里麻、渡部 尚汰郎、元木 康平、渡部 栞、高橋 唯華（中央大学理工）

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）法の開発を基にしたマテリアルズ・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，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、一重項分裂を利用した太陽電池材料まで含む、幅広い材料のデザインを実施した。ここでは、紙面の都合、CO_2 吸収性液体としての水素結合性混合液体の成果について紹介する。

2 研究方法、計算方法

統計熱力学理論 COSMO-RS 法により CO_2 吸収性液体の候補となる水素結合性混合液体の調査を行った。COSMO-RS 理論では、分子の表面電荷分布より統計熱力学的に系の化学ポテンシャルを見積もり、そこから各種熱力学物性を予測する。水素結合性を持つと考えられる、分子量が 200 以下で、実在し安価に手に入る水素結合性分子 653 分子について、RI-BP86/def2-SVPD レベルの密度汎関数計算を実施し、その表面電荷分布を求めた（TURBOMOLE を使用）。表面電荷密度分布をヒストグラム化し、正電荷および負電荷の分布偏り度合いを定量化することで、それら分子の水素結合ドナー・アクセプター性を定量化した。続いて、$_{652}C_2$ 通りの水素結合性分子の組み合わせについて、モル分率を 0.1 刻みで変化させた水素結合性混合溶媒について、COSMO-RS 理論に基づき、CO_2 吸収に関するヘンリー定数を網羅的に見積もった。同様に少量の水を含む場合についても情報を含め、全てで 1553528 通りの水素結合性混合溶媒に関する検討を行った。

3 研究成果

1553528 通りの水素結合性混合溶媒について、CO_2 吸収に関するヘンリー定数のスクリーニングを進めた結果、分子性およびイオン性の化合物からなる水素結合性混合溶媒について、438 種類の組み合わせにおいて水分を含む湿潤条件においても、CO_2 吸収量を保つことができることが分かった。それらの混合物を構成する化合物について、MACCS フィンガープリントを求め情報化学的に、その構造解析を実施したところ、塩化コリンのようなイオン性を持つ化合物の混合物において特に優れた機能を発現すること、分子間水素結のみならず分子内水素結合を構成できる炭素鎖が 3 以上のアルキルアルコール鎖を持つ場合が望ましいことが分かった。これらの成果について、ACS Omega 誌に報告した。

4　発表実績または予定

(★) ○Suzuki R., Kuroki N., Mori H., Predicting Acidity in Non-aqueous Solvents: An electronic Structure Informatics, Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Quy Nhon – Vietnam (Feb. 2023)

(★) ○Goto D., Mori H., Realization of Electrochromic Materials by Electronic Structure Informatics -Optimization of Hue and Oxidation Potential-, Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Quy Nhon – Vietnam (Feb. 2023)

(★) ○Kuroki N., Mori H., Predicting functional liquid properties by effective fragment potential: Osmolyte and gas absorbing liquid, Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Quy Nhon – Vietnam (Feb. 2023)

(★) ○黒木 菜保子, フラグメント分子シミュレーションと機械学習による機能性液体の物性スクリーニング, コンピューター化学会 20 周年記念シンポジウム, 東京, 2022 年 12 月.

(★) ○Fabian WEBER, Machine-learning assisted design principle search for singlet fission: an example study of cibalackrot, 信州大学 先鋭材料研究所セミナー, 長野, 2022 年 11 月.

(★) ○黒木 菜保子, 機能性分子設計のための電子状態インフォマティクス, 人工知能学会 第 122 回人工知能基本問題研究会（SIG-FPAI）, 横浜, 2022 年 11 月.

(★) ○森 寛敏, 電子状態インフォマティクスによるガス吸収性イオン液体の最適化, 第 12 回 CSJ 化学フェスタ（Session: マテリアルデータの共有化の試みはどこまで進んでいるのか～環境問題解決に向けた新素材開発を展望して～）, 東京, 2022 年 10 月.

(★) ○黒木 菜保子, 機能性混合溶液設計のための計算化学と情報科学の融合, コンピューター化学会 20 周年記念シンポジウム, 東京, 2022 年 6 月.

(★) ○野上田 光織・黒木 菜保子・森 寛敏, 低揮発性液体ロケット燃料開発に向けた量子分子動力学計算, 化学工学会 第 25 回 学生発表会, オンライン、2023 年 3 月

(★) ○黒瀬 竜亮・元木 康平・黒木 菜保子・森 寛敏, なぜベンゼン結晶は重水素化すると膨らむか？結晶工学を志向した量子化学計算, 化学工学会 第 25 回 学生発表会, オンライン、2023 年 3 月

(★) ○渡部 栞・黒木 菜保子・森 寛敏, Comprehensive COSMO-RS Exploration of Highly CO2 Selective Hydrogen-bonding Binary Absorbents even under Humid Conditions, 化学工学会春季年会 2023、東京、2023 年 3 月

(★) 黒木 菜保子・望月 祐志・○森 寛敏, 有機・無機・物理化学を総合的に理解するための実践的な計算化学コース：分子間相互作用から化学反応まで, 日本化学会春季年会 2023、東京、2023 年 3 月

(★) 渡部 栞・○黒木 菜保子・森 寛敏, Comprehensive COSMO-RS Exploration of Highly CO2 Selective Hydrogen-bonding Binary Absorbents even under Humid Conditions, 日本化学会春季年会 2023、東京、2023 年 3 月

(★) ○元木康平・森 寛敏, キラルな医薬品での重水素利用における溶媒の重要性

日本化学会春季年会 2023、東京、2023 年 3 月

(★) ○村田 佳亮・森 寛敏・不破 春彦, GIAO NMR 計算と DP4+解析によるマクロリドの立体配置の帰属, 日本化学会春季年会 2023、東京、2023 年 3 月

(★) ○後藤 大輔, 森 寛敏, 電子状態インフォマティクスに基づくエレクトロクロミック材料の酸化電位の予測, 分子科学討論会 2022, 2E05, 横浜, 2022 年 9 月

(★) ○黒木 菜保子, 内野 幸奈, 船倉 多聞, 森 寛敏, 浸透圧制御物質の電子状態ゆらぎ：第一原理有効フラグメントポテンシャル-分子動力学（EFP-MD）計算, 分子科学討論会 2022, 4E05, 横浜, 2022 年 9 月

(★) ○黒木 菜保子, 森 寛敏, 理論計算化学およびケモインフォマティクスを中心としたブレンデッドラーニングに基づく物理化学実験教材の開発, コンピューター化学会春季年会 2022, 1O07, 東京, 2022 年 6 月

(★) ○鈴木 里麻, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 任意の非水環境における酸性度制御法：
電子状態インフォマティクスによるアプローチ, コンピューター化学会春季年会 2022, 2O05, 東京, 2022 年 6 月

(★) ○後藤大輔, 高島健吾, 金箱祐介, 黒木 菜保子, 森 寛敏, インフォマティクスと実験科学の連携：マゼンタエレクトロクロミック材料の開発, コンピューター化学会春季年会 2022, 2O06, 東京, 2022 年 6 月

(★) ○森 寛敏, 黒木 菜保子, Fabian WEBER, 後藤 大輔, 鈴木 里麻, 高橋 唯華, 渡部 栞, 渡部 尚汰郎, 電子状態計算と機械学習の連携による理論材料科学・化学工学の展開, 理論化学討論会 2022, 1L01, 金沢, 2022 年 6 月

(★) ○黒木 菜保子, 渡部 栞, 渡部 尚汰郎, 森 寛敏, 分子シミュレーションと機械学習による CO_2 吸収液体の理論探索, 理論化学討論会 2022, 1L02, 金沢, 2022 年 6 月

5 出版実績または予定

(★) Motoki K., Mori H.*, Beyond Born-Oppenheimer pharmaceutical quantum chemistry of thalidomide analogs and deuterium substituents, ChemRxiv,
https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/647469034f8b1884b775b20f (2023).

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

(★) 黒木 菜保子*, **invited**, 計算化学・機械学習による機能性液体の研究,

理論化学会誌 フロンティア, 5, **1**, 35-41 (2023).

(★) Kuroki N.* Kodama D.*, Suzuki Y., F. Chowdhury, H. Yamada., Mori H.*,
selected as Cover, Most Downloaded Article 2023/Mar-
Machine Learning Boosted Design of Ionic Liquids for CO2 Absorption and Experimental Verification, J. Phys. Chem. B, 127, 2022-2027 (2023).
https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcb.2c07305, Open Access

(★) Weber F., Mori H.*, On donor-acceptor-bridging intramolecular hydrogen bonds in NIR-TADF molecules, *RSC Adv.*, **13**, 3942-3946 (2023).,
https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2023/RA/D2RA07450H, Open Access

(★) Kuroki N., Mochizuki Y., Mori H.*,
selected as Inside Cover, Most Downloaded Article 2023/Jan-.
Practical computational chemistry course for a comprehensive understanding of organic, inorganic, and physical chemistry: from molecular interactions to chemical reactions, J. Chem. Educ. **100**, 647-654 (2023). https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.2c00837, Open Access

(★) Murata K., Mori H., Fuwa H., GIAO NMR calculation-driven stereochemical assignment of marine macrolide natural products: Assesment of the performance of DP4 and DP4+ analyses and assignment of the relative configuration of leptolyngbyalide A-C/oscillariolide macrolactone, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **95**, 1775-1785 (2022).

(★) Kuroki N.*, Uchino Y., Funakura T., Mori H.*, Electronic fluctuation in physiological solutions: Trimethylamine N-oxide and tert-butyl alcohol, Sci. Rep., 12 19417 (2022). **ChemStation スポットライトリサーチ,** https://www.nature.com/articles/s41598-022-24049-0, Open Access.

(★) Y. Suzuki, D. Kodama, H. Mori, N. Kuroki, F. Chowdhury, H. Yamada.
CO_2/Hydrocarbon Selectivity of Trihexyl(tetradecyl)phosphonium-Based Ionic Liquids
Ind. Eng. Chem. Res. **61**,16584–16592 (2022).
https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.iecr.2c02281, Open Access.

(★) Weber F., Mori H.*, Machine-learning assisted design principle search for singlet fission: an example study of cibalackrot, npj Comput. Mater., **8**, 176 (2022).
https://www.nature.com/articles/s41524-022-00860-1, Open Access

溶液界面の構造と機能の計算化学

Computational Chemistry on Structures and Functions of Liquid Interfaces

○森田 明弘、高橋 英明、王 琳、平野 智倫、今泉 伊織、中村 太一、丸岡 俊政、安達 友揮（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。本年度には界面分光の計算手法において従来見逃されてきた境界条件の影響を系統的に検討して明らかとして、正しい境界条件の取り方を与えた。また、振動差スペクトル計算の効率を昨年度までよりも劇的に改善するアルゴリズムを実装して実用化した。また、実験グループを共同で電解質水溶液のラマン分光の差スペクトルを解析し、電解質水溶液内でのイオンペア状態を知ることができることを示した。

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。以下に述べる振動差スペクトル計算も Calnos のプラットフォーム上で実装を行った。

3　研究成果

3.1 和周波分光計算における境界問題の解決[1]

本グループは、界面和周波分光の振動スペクトルを時間相関関数に基づいて計算する理論手法を提案し、その応用を進めてきた。その際に界面を扱う MD 計算では、周期境界条件のもとで MD セル内にスラブ形状の系を用意して、スラブの両面に生じる界面の信号を別々にサンプリングして計算する。スラブの中央部分はバルクとなり、界面分光のシグナルを発生しない。また十分に分子間の距離が離れた場合にも、その間で相関関数への寄与は消えると考えられる。そこで実際の計算では、寄与が存在しないサンプリング領域を適宜制限することで、相関関数のサンプリングがなされる。その際の境界条件は、シグナルの存在しない領域におかれるため、その詳細は結果には影響しないはずと考えられ、十分に余裕をもってとる限り、その影響はあまり注目されないでいた。しかし本研究では、バルク中の境界条件の取り方が MD 計算に与えるさまざまな影響を明らかとし、その正しい境界条件の取り方の指針を確立した。とりわけ、境界条件に対して双極子と分極率のサンプリングを等価に扱うことが正しい境界にとって必要で、それが破れるときに artifact が

生じること、境界の内部に存在する分子かどうかを判定する位置の定義により計算結果が大きく異なり、それを解決するには四重極の寄与も正しく計算に取り込む必要があることを明らかとした。

[1] T. Hirano and *A. Morita, *J. Chem. Phys.* **156**, 154109 (2022).

3.2 振動差スペクトルの理論開発の進展[2]

分光解析の実験では 2 つの僅かに異なる系のスペクトルの差をみることで、観測する対象への感度と選択性を高める工夫がしばしば用いられる。しかし MD 計算による解析で、2 つの異なる系の間の微小な差を求めるには、それぞれのスペクトルの統計誤差を極めて良くすることが必要条件となり、実際の計算を遂行するのは極めて計算コストのかかる問題であった。そこで本グループでは、2 つのスペクトルを求めて差をとるのではなく、微小な振動差スペクトル自体を直接に MD 計算で求めて解析する理論的な手法を開発してきた。これはバックグラウンドの影響を初めから除くことで、単なる 2 つのスペクトルの差の計算よりも圧倒的に収束を早めることができる。今年度にはその理論に対して新たなアルゴリズムを実装することにより、昨年度までよりもさらに数桁程度差スペクトル計算を高速化することに成功した。その実装には 2 つの工夫が含まれる。一つは並列化であり、差スペクトルを与える 2 つの系のハミルトニアンを並列に扱うアルゴリズムを実装して、その結果並列化前よりも super linear な加速を得た。もう一つの工夫は時間微分量の相関関数に基づく実装である。これまで赤外、ラマン、SFG のような構成分子の位置による物理量の相関関数の差スペクトル計算は、構成分子の速度の相関関数や振動状態密度スペクトルの計算に比べて、収束が明らかに遅い問題があり、実用的な振動スペクトルの計算を阻む大きな問題となっていた。前者には長時間ノイズの影響があり、微小な振動差スペクトル計算においては問題となる。そこで後者についても時間微分に基づく実装を行うことにより、長時間ノイズの影響を排除して前者と同程度の収束を得ることができた。これは実用的な応用を可能とする大きなステップとなった。

[2] T. Hirano, N. Yazawa, L. Wang, and *A. Morita, *J. Chem. Phys.* **157**, 124105 (2022).

3.3 電解質水溶液中のイオンペア形成のラマン分光解析[3]

電解質水溶液中のイオンが微視的なレベルでイオン対を形成して存在するかどうかは、古くからの溶液化学の問題である。ミクロにみると水中のイオンは完全解離 (separated ion, SI) の他に contact ion pair (CIP)、solvent shared (SShIP)、solvent separated (SSIP)等の状態が考えられ、これらを識別した観測は未だに確立されていない。そこでオハイオ州立大学の Allen 教授の実験グループとの共同で、実測のラマン分光の差スペクトルを理論計算で解析することで、水溶液中のイオン対状態についてミクロな情報を得られることを示した。

上でも述べたように、我々はこれまで微小な振動差スペクトルを MD 計算により求めて解析する手法を開発してきた。そこで異なるイオン対状態の間の差スペクトルを MD で求めて、その特徴を実測のラマンスペクトルの濃度変化の解析に応用した。たとえば希薄な NaCl と KCl 水溶液のスペクトルの変化を比較すると、もしミクロに完全解離していると Na^+ と Cl^-、あるいは K^+ と Cl^- のそれぞれの水和殻の差スペクトルの重ね合わせが観測されるはずである。しかし実測は、KCl の方が明らかに差スペクトルの摂動が小さく、これは KCl でイオン対形成が顕著であることを意味している。自由エネルギー計算と振動差スペクトル計算を実測と比較し、ラマン分光の振動差スペクトルの濃度変化より、イオン対分布の特徴を得ることができることを示した。

[3] L. Wang, *A. Morita, N. M. North, S. M. Baumler, E. W. Springfield, *H. C. Allen, *J. Phys. Chem. B*, **127**, 1618-1627 (2023).

4　発表実績または予定

★平野 智倫, Boundary Effects and Quadrupole Contribution in Calculation of Sum Frequency Generation Spectra, アジア国際シンポジウムー物理化学、日本化学会第 103 春季年会、野田、2023. 3. 22.

★平野 智倫、Importance of Boundary Treatment and Quadrupole Contribution in Calculation of SFG Spectra, SFG ミニシンポジウム、埼玉、2022. 11. 22.

★A. Morita, Development of Computational Analysis of Difference Vibrational Spectroscopy, The 8th Quantum Science Symposium, ICCMSE 2022 - Computational Chemistry and Computational Physics, Greece/Online, Oct. 26-29, 2022.

★A. Morita, Theory of Surface Nonlinear Spectroscopy, Lecture of Global Initiatives of Academic Network (GIAN), Indian Institute of Technology Roper, India, Sep. 26-30, 2022.

★平野 智倫、矢澤 尚也、王 琳、森田 明弘、様々な振動差スペクトルに適用可能な効率的計算手法(2E10)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

★丸岡 俊政、平野 智倫、矢澤 尚也、森田 明弘、疎水性及び親水性水和殻構造における水の振動スペクトルの理論解析(2E11)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

★王 琳、【奨励賞受賞講演】有機分子界面の構造と分光の理論的解明(3B05)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

★今泉 伊織、平野 智倫、森田 明弘、新規グランドカノニカル分子動力学法による電解質水溶液界面の構造解明(3B13)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

★伊藤 大晟、小川 陽菜乃、伊藤 孟、森田 明弘、構造ゆらぎがある気液界面の熱抵抗の分子シミュレーション(4P091)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

高橋 英明、電子の運動エネルギー密度汎関数の非局所項の理論開発とその実装(4P092)、第 16 回分子科学討論会、横浜、2022. 9. 19-22.

森田 明弘、分子シミュレーションと理論化学、第 16 回分子シミュレーションスクール–基礎から応用まで–、岡崎、2022. 9. 5-7

森田 明弘、分子シミュレーションと分光学で液体界面の分子を探る、第 44 回教師のための化学教育講座、盛岡／オンライン、2022. 8. 5-6.

★A. Morita, Recent Theoretical Studies of SFG Spectroscopy and Water Surface, Telluride Science Research Conference on "Nonlinear Optics at Interfaces", Telluride, CO, USA, Jun. 6-10, 2022.

★平野 智倫、矢澤 尚也、王 琳、森田 明弘、振動差スペクトル計算の劇的な収束加速 (1L08)、第 24 回理論化学討論会、金沢、2022. 5. 17-20.

★石山 達也、田原 太平、森田 明弘、水表面におけるフェノール光化学の超高速反応機構の解明 (2P02)、第 24 回理論化学討論会、金沢、2022. 5. 17-20.

★今泉 伊織、平野 智倫、森田 明弘、溶液界面の構造解明を目的とした新規グランドカノニカル分子動力学法の開発 (2P31)、第 24 回理論化学討論会、金沢、2022. 5. 17-20.

★森田 明弘、液液界面の構造ゆらぎとその機能の分子科学、第３５期ＣＡＭＭフォーラム 本例会、オンライン、2022. 4. 1.

5　出版実績または予定

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

★ Tomonori Hirano, Naoya Yazawa, Lin Wang, and Akihiro Morita, J. Chem. Phys., 157, 124105 (13 pages) (2022), “Development of Efficient Computational Analysis of Difference Infrared and Raman Spectroscopies”

★ Tomonori Hirano and Akihiro Morita, J. Chem. Phys., 156, 154109 (12 pages) (2022), “Boundary Effects and Quadrupole Contribution in Sum Frequency Generation Spectroscopy”

シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

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

○野崎　京子

（東京大学大学院工学系研究科：化学生命工学専攻）

1　研究目的、内容

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

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

過去に我々は、金属配位子協働的 H–H 結合切断を鍵とした C–C 結合の脱水素化反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18726.)や，C–O 結合の加水素分解反応*(Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6296.)を報告しました。また一方で，近年我々は、シクロペンタジエノンイリジウム錯体と炭化水素との反応を達成しました。(Figure 1, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12999–13004.)。図に示す通り、DFT 計算により設計したエトキシカルボニル基置換シクロペンタジエノン配位子を持つイリジウムヒドリド錯体 **1** とニトロメタンを反応させたところ、ヒドロキシシクロペンタジエニルニトロメチルイリジウム錯体 **2** を得ることに成功しました。この反応は、金属中心の酸化を伴いながら C–H 結合を不均等に切断するという、従来知られる C–H 結合活性化法とは異なる形式で進行することがわかりました。

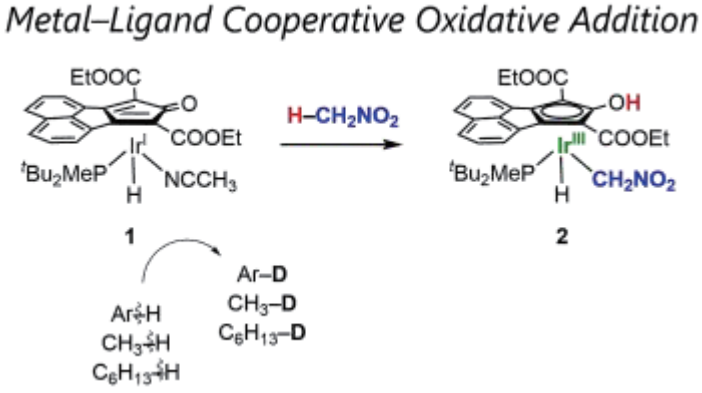


Figure　1．シクロペンタジエノンイリジウム錯体による C–H 結合の不均等酸化的付加反応

本研究では，金属配位子協働作用を前周期遷移金属錯体へ展開し，それらの触媒反応の開発を目指しました。シクロペンタジエノン配位子上の置換基，金属，支持配位子の組み合わせが結合切断活性に対してどのように影響を与えるか，DFT 計算に基づく予測を行うことで研究を加速させました。

1-2. 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

Ru ポリピリジル錯体は三重項 MLCT 励起状態に由来する光学特性が特徴的な分子です。この錯体に他の配位部位を設けると、その光学特性は配位によって調整することができます。本研究では、1,1,2,2-テトラピラゾリルエテン、L_{et} とそのルテニウム錯体 $Ru(bpy)_2L_{et}$ さらに、RuPd 二核錯体 $Ru(bpy)_2L_{et}PdCl_2$ の合成を行い、その光挙動に関して考察を行いました。

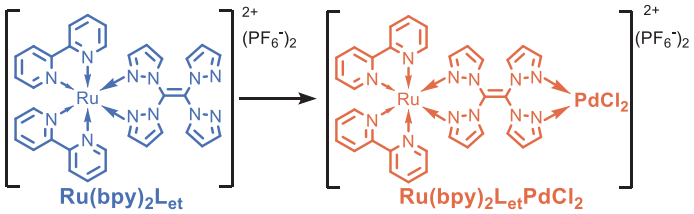


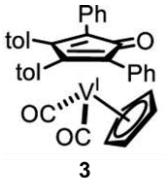
Figure 2. L_{et} を配位子とする Ru 単核錯体 $Rubpy_2L_{et}$（青）と RuPd 二核錯体 $Rubpy_2L_{et}PdCl_2$（橙）

2　研究方法、計算方法

シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発研究では、Gaussian 16 プログラムを用いて、M06/def2-TZVP を使って基底状態、遷移状態、IRC 計算を行いました。有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計の研究では、Gaussian 09 プログラムを用いて、M06/sdd (for Metals) 6-31G(d,p)(for others)を使って基底状態の計算、TD-DFT による UV スペクトルの推測を行いました。

3　研究成果

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



3

まず、我々は、シクロペンタジエノンバナジウム錯体 **3** の合成を試みました(*Organometallics* **2023**, *42*, 865–870.)。単結晶 X 線構造解析により、この錯体のシクロペンタジエノン配位子の C＝O 結合が伸長したことから、金属からシクロペンタジエノン配位子への強い電子移動が示唆されました。また、DFT 計算によって、バナジウム錯体 **3** の HOMO-1 においてバナジウムから C＝O 結合の反結合性軌道に電子が移動していることを明らかにしました(**Figure 3**)。これは不安定な低原子価バナジウムを電子求引性の配位子が安定化させていることを示し、今後も引き続き前周期遷移金属錯体による結合切断反応の開発を進めてまいります。

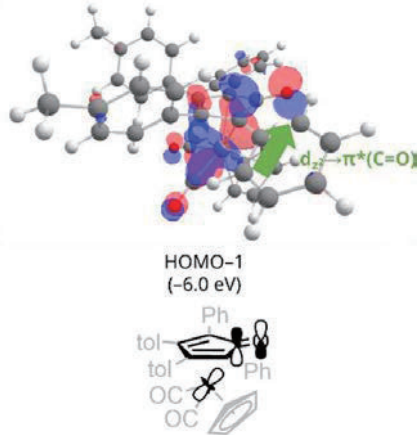


Figure 3. シクロペンタジエノンバナジウム錯体上での電子移動

3. 2 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

まず我々は、単核錯体と二核錯体における吸光、発光測定から、光挙動の解明を試みました。その結果、両者の吸光スペクトルが酷似しているにも関わらず、二核錯体においてのみ、600 nm 付近の蛍光強度が著しく減衰していることがわかりました(Figure 4 左)。さらに DFT 計算から単核錯体の LUMO は bpy ユニットに局在化している一方で、二核錯体における LUMO は bpy と L_{et} に非局在化していることをあきらかにしました(**Figure 4 左**)。この挙動は、Ru から Pd への効率的なエネルギー移動を裏付ける結果であり、これは架橋配位子 L_{et} がラジカルアニオンを取りづらいことに起因すると考えています。今後は光増感剤としての応用を期待して、各種測定、計算を行ってまいります。

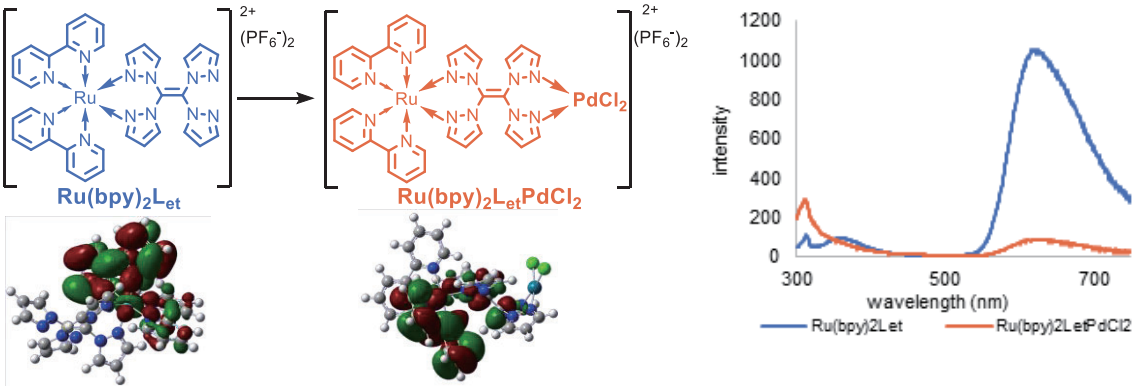


Figure 4. L_{et} を配位子とする錯体の LUMO の電子構造（左）と発光スペクトル（右）

4　発表実績または予定

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

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

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

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

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

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

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

★イリジウム触媒によるウレア類のホルムアミドとアミンへの水素化分解における配位子の効果の解明 内

藤 直樹・柘植 一輝・岩﨑 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22–25 日 K502-2vn-14 (口頭)

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

・ユウロピウム錯体が媒介するアセトフェノンの加アルコール分解における炭素-炭素結合の切断 宝居 治希・小原 壮一朗・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 103 春季年会 東京理科大学野田キャンパス 千葉 2023 年 3 月 22–25 日 K705-3am-05 (口頭)

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

★ビス（カルボジホスホラン）の合成と典型元素への配位挙動 齋藤 翔・楠本 周平・野崎 京子 第 49 回有機典型元素化学討論会 富山大学黒田講堂及び学生会館 富山 2022 年 12 月 8–10 日 PB-078 (ポスター)

★ホスフィンピロリド配位子を有するイリジウム触媒によるウレア類のホルムアミドとアミンへの選択的水素化分解 柘植 一輝・内藤 直樹・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022 タワーホール船堀 東京 2022 年 10 月 18–20 日 P1-062 (ポスター)

・Au/CeO2 による合成ガス中でのアルデヒド選択的還元とタンデム反応への応用 白山 浩太郎・金 雄傑・野崎 京子 第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022 タワーホール船堀 東京 2022 年 10 月 18–20 日 P2-044 (ポスター)

★Atom Swapping on Aromatic Rings: Conversion from Phosphinine Pincer Metal Complexes to Metallabenzenes by O2 Oxidation. 正田 浩一朗・楠本 周平・野崎 京子 錯体化学会第 72 回討論会 九州大学伊都キャンパス 福岡 2022 年 9 月 26-28 日 2D-02 (口頭)

・Au/CeO2 による合成ガス中でのアルデヒド選択的還元とタンデム反応への応用 白山 浩太郎・金 雄傑・野崎 京子 第 130 回触媒討論会 富山大学五福キャンパス 富山 2022 年 9 月 20–22 日 1I01 (口頭)

★1,1,2,2-テトラピラゾリルエテンを鍵とする Ru 錯体の光挙動 武政 雄大・野崎 京子 第 32 回基礎有機化学討論会 京都パルスプラザ 京都 2022 年 9 月 20–22 日 2P116 (ポスター)

★ホウ素二置換カルベンの発生と観測 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 第 32 回基礎有機化学討論会 京都パルスプラザ 京都 2022 年 9 月 20–22 日 2A07 (口頭)

★イリジウム触媒によるウレア類選択的なホルムアミドとアミンへの水素化分解 柘植 一輝・内藤 直樹・岩﨑 孝紀・野崎 京子 第 68 回有機金属化学討論会 東京工業大学大岡山キャンパス 東京 2022 年 9 月 6–8 日 PA-06 (ポスター)

★シクロペンタジエノンイリジウム錯体による金属–配位子協働的 13 族/14 族元素–水素結合の切断反応 東拓也・楠本 周平・野崎 京子 第 68 回有機金属化学討論会 東京工業大学大岡山キャンパス 東京 2022 年 9 月 6–8 日 O3-07 (口頭)

ポリケトンの Baeyer-Villiger 酸化によるエステル基含有ポリマーの合成とその分解性の評価 高橋 講平・袁 浩波・林 慎也・鈴木 美和・粕谷 健一・野崎 京子 第 71 回高分子化学討論会 北海道大学札幌キャンパス 北海道 2022 年 9 月 5–7 日 3E06 (口頭)

★1,1,2,2-テトラピラゾリルエテンを鍵とする Ru 錯体の光挙動 武政 雄大・野崎 京子 第 33 回配位化合物の光化学討論会 オンライン 2022 年 8 月 5–7 日 P-49 (ポスター)

・メタリン酸アルミニウム担持白金触媒による C–O 結合の選択的加水素分解反応 金 雄傑・月村 梨緒・袁 康・相原 健司・三浦 大樹・宍戸 哲也・野崎 京子 第 129 回触媒討論会 京都大学吉田キャンパス 京都 2022 年 3 月 28–30 日 2A04 (口頭)

5　出版実績または予定

・Hydrogen-induced formation of surface acid sites on Pt/Al$(PO_3)_3$ enables remarkably efficient hydrogenolysis of C−O bonds in alcohols and ethers

K. Oshida, K. Yuan, Y. Yamazaki, R. Tsukimura, X. Jin, K. Nozaki

ChemRxiv **2023** (preprint) 10.26434/chemrxiv-2023-vjn0d

・Nickel-Catalyzed Selective Incorporation of Isolated In-Chain Carbonyls into Ethylene/Carbon Monoxide Copolymer Using Metal Carbonyls as a Carbonyl Source

G. Yonezaki, F. Seidel, K. Takahashi, K. Nozaki

Bull. Chem. Soc. Jpn. in press. 10.1246/bcsj.20230073

★Cyclopentadienone Vanadium(I) Complex; Synthesis, Red-Ox Activity and Application to Catalytic Transfer Hydrogenation

T. Higashi, S. Kusumoto, K. Nozaki

Organometallics **2023**, *42*, 865–870. 10.1021/acs.organomet.3c00135

★Structure and Reactivity of Ag(I) Complexes Bearing Tridentate Phosphinine Ligands

K. Masada, S. Kusumoto, K. Nozaki

Organometallics **2023**, *42*, 971–981. 10.1021/acs.organomet.3c00143

★Chemoselectivity Change in Catalytic Hydrogenolysis: Ureas to Formamides and Amines

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

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

・Multifunctional WO_3–ZrO_2-supported Platinum Catalyst for Remarkably Efficient Hydrogenolysis of Esters to Alkanes

K. Yuan, Y. Yamazaki, X. Jin, K. Nozaki

J. Am. Chem. Soc. **2023**, *145*, 3454–3461. 10.1021/jacs.2c11145 Featured on the supplementary cover.

・Chain Transfer Approach for Terminal Functionalization of Alternating Copolymerization of CO_2 and Epoxide by Using Active Methylene Compounds as Chain Transfer Agents

H. Nagae, S. Akebi, S. Matsushiro, K. Sakamoto, T. Iwasaki, K. Nozaki, K. Mashima

Macromolecules **2022**, *55*, 9066–9073. 10.1021/acs.macromol.2c01761

★TEMPO as a Hydrogen Atom Transfer Catalyst for Aerobic Dehydrogenation of Activated Alkanes to Alkenes

T. Ito, F. Seidel, X. Jin, K. Nozaki

J. Org. Chem. **2022**, *87*, 12733–12740. 10.1021/acs.joc.2c01302 Selected as Most Read Articles in September 2022.

★Electron in a cube: Synthesis and characterization of perfluorocubane as an electron acceptor

M. Sugiyama, M. Akiyama, Y. Yonezawa, K. Komaguchi, M. Higashi, K. Nozaki, T. Okazoe

Science **2022**, *377*, 756–759. 10.1126/science.abq0516

★Pincer-Supported Perfluororhodacyclopentanes: High Nucleophilicity of M–CF Bond

S. Hayashi, T. Murayama, S. Kusumoto, K. Nozaki

Angew. Chem. Int. Ed. **2022**, *61*, e202207760. 10.1002/anie.202207760

・Mechanistic Insight into Rh-Catalyzed C(sp^2)–O Bond Cleavage Applied to Cross-Coupling Reaction of Benzofurans with Aryl Grignard Reagents

T. Iwasaki, W. Ishiga, S. Pal, K. Nozaki, N. Kambe

ACS Catal. **2022**, *12*, 7936–7949. 10.1021/acscatal.2c01974

★Cationic and Neutral Iridium(III) Hydride Complexes Supported by a Rigid, Bidentate Boryl/Phosphine Ligand

F. Seidel, K. Nozaki

Organometallics **2022**, *41*, 1063–1066. 10.1021/acs.organomet.2c00126

★Incorporation of CO_2-derived Bicyclic Lactone into Conventional Vinyl Polymers

M. Hill, S. Tang, K. Masada, Y. Hirooka, K. Nozaki

Macromolecules **2022**, *55*, 3311–3316. 10.1021/acs.macromol.1c02503

多環芳香族分子（PAHs）の水和構造の赤外分光による研究

Study on hydration structures of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) by IR spectroscopy

○宮﨑　充彦、中島　梨々香（お茶の水女子大学）

1　研究目的

多環芳香族炭化水素（PAHs）と溶媒分子との相互作用は、化学的および生物学的分子認識過程において重要な役割を果たしている。特に、PAHs は隕石、彗星の表面といった星間塵表面に普遍的に見られる有機成分の一つであることが知られている。星間塵表面における宇宙線照射による PAHs の光分解によって生じる反応は、PAHs の水素化による還元や、ケトンやアルコールなど多様な有機物を生成するため、地球上の有機物の起源としても非常に重要であると考えられている。

これら星間塵の表面環境は汚れた雪だるまと考えられており、PAHs は表面に存在する氷や部分的に融解した水との相互作用を持っていると考えられる。このため、PAHs の水和構造、および熱によるその変化は、PAHs の反応機構を理解するための基本となると考えられる。しかし、これまで PAHs - 水の相互作用の実験的研究は、実験的なものだけでなく、計算化学によるものすら極めて限られている。特に、水和構造の動的変化に関してはほとんど研究が行われていない。

そこで本研究では、超音速ジェット中に生成させた気相ベンゼン水和クラスターの振電励起に伴う振動エネルギーによる水和構造の変化を赤外分光により観測した。最も基本的な芳香族分子であるベンゼン水和クラスター（Bz–$(H_2O)_n$）においては、水分子は自己集合して小さな氷を生成し、ベンゼン分子はその外側に水和構造にあまり影響を与えずに付加することが明らかになっている[1]。S_1 状態の振動準位の選択的励起を用い、水クラスター部分の構造変化のエネルギー依存性を様々な不安定異性体の赤外スペクトルとの比較から検討した。

2　研究方法、計算方法

Gaussian 16（CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ with GD3BJ dispersion）を用いて、クラスターの電子基底・励起状態における構造最適化、赤外スペクトルの計算を行った。結果を実験赤外スペクトルと比較することで、観測されたクラスターの水和構造の変化を検討した。

3　研究成果

図 1 (A–C)に振動準位を変えながら測定した Bz–$(H_2O)_8$ の S_1 状態の赤外スペクトルを示す。このクラスターでは、水は図 1 (D)に示した D_{2d} 型の対称性の高い立方体構造を持つ[1]。そのため、実測の S_1 0^0 準位における IR スペクトル（図 1 (A)）は、比較的単純な形状を示している。赤外スペクトルは、3 配位の水素結合を持つ水分子（AAD、ADD）から構成され、それらの水素結合 OH 伸縮振動がよく分離して現れている。これらに加え、3700 cm^{-1} に free OH 伸縮振動、および 3640 cm^{-1} にベンゼン環との OH-π 結合によるバンドが観測されている。これらの特徴は D_{2d} 型構造の理論スペクトル（図 1 (D)）ともよく一致している。

高い振動エネルギー準位におけるスペクトル（図 1 (B, C)）では、0^0 準位では分裂していたバンドがブロー

ドニングし、特徴がはっきりしなくなる。しかし、AAD、ADD、OH-π、free の 4 種類の OH 伸縮振動から構成されることは変わらない。この結果は、水和構造には大きな変化はなく、ブロードニングは振動エネルギーの増加に伴うホットバンドの増加によると考えられる。

実際、理論赤外スペクトルと比較すると、異なる立方体水クラスター（図 1 (E)）や液体様の構造（図 1 (F)）の理論スペクトルは、3300 cm^{-1} 付近に比較的強いバンドの出現を予想しているにもかかわらず、実測スペクトルには顕著な増加が見られない。これは、D_{2d} 型の立方体構造の安定性が極めて高いため、構造変化が起こりにくいためであると考えられる。振動エネルギーは IVR によりクラスター全体に分配されるため、すべてが水和構造の変化に利用されるわけではなく、今回の励起エネルギーでは水和構造の変化には十分ではなかったと考えられる。

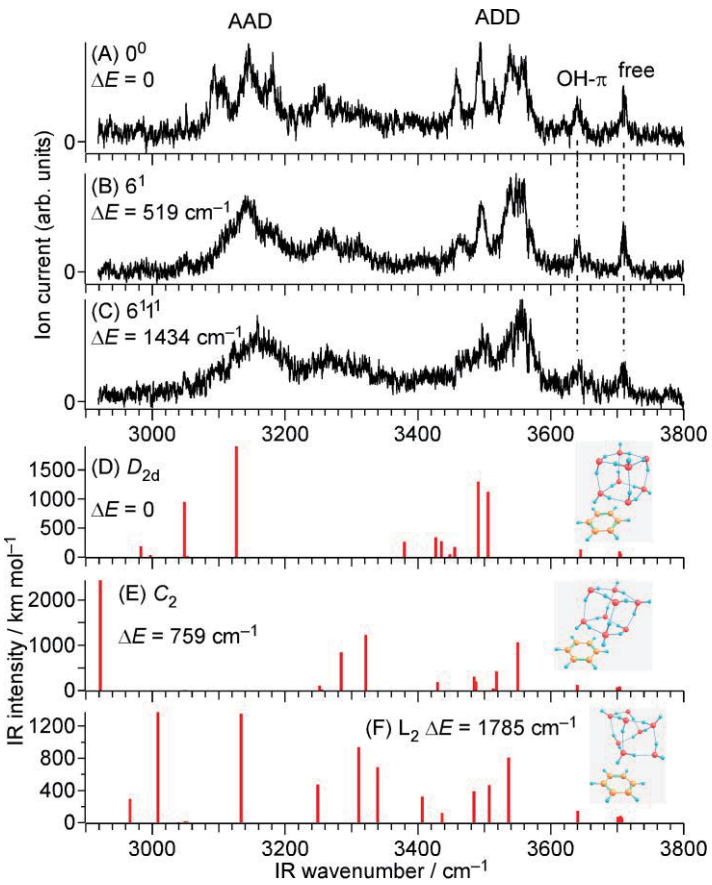


図 1. Comparison of IR spectra of the benzene–$(H_2O)_8$ cluster at various vibrational levels in the S_1 state (A–C) with theoretical IR spectra of some stable isomers (D–F) obtained at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ with GD3BJ dispersion level of theory. The theoretical spectra were scaled by 0.98.

Reference

[1] C. J. Gruenloh et al., *J. Chem. Phys.* **109**, 6601 (1998).

4　発表実績または予定

★○湯汲　紫音、「質量分析閾イオン化検出赤外分光による振動準位選択的構造決定の試み-4-Aminobenzonitrile-Ar クラスターのイオン化誘起 Ar 移動への適用-」、第 16 回若手研究者による先端的レーザー分光シンポジウム、東京工業大学すずかけ台キャンパス、2022 年 12 月 16 日

★○湯汲　紫音、中島　梨々香、宮﨑　充彦、「MATI-IR 分光法による 4 アミノベンゾニトリル-Ar クラスターの Ar 原子移動反応の観測」、4P006、第 16 回分子科学討論会

★○中島　梨々香、宮﨑　充彦、「ベンゼン水和クラスターの赤外分光法によるエネルギー選択的に加熱した氷の構造観測」、第 17 回分子科学討論会

★○湯汲　紫音、中島　梨々香、宮﨑　充彦、「4-Aminobenzonitrile$^+$–Ar_1 クラスターカチオンに於ける Ar 原子 π→H 移動障壁の実験的決定」、第 17 回分子科学討論会

5　出版実績または予定

★R. Matsuno, O. Dopfer, M. Fujii, and M. Miyazaki, “Hydration rearrangement in the 4-aminobenzonitrile–$(H_2O)_2$ cluster induced by photoionization: The effect of solvent-solvent interactions”, ***Chem. Eur. J.*** *in press*. DOI: 10.1002/chem.202301128

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，
常田 貴夫，赤間 知子，Kumar Sonu，堤 拓朗，王 奔，海老澤 修一，田代 啓介，史 伟良，
和田 諒，岩田 健一郎，西田 叡倫，曲 立豪，小林 一樹，佐久川 丈，善行 哲平，
長谷部 匡敏，峯岸 佑典，村山 武来，藤原 孝太郎，森田 涼太郎，米山 亮（北海道大学）

1　研究目的、内容

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

令和 4 年度は特に、(1) X 線をトリガーとする Si フタロシアニン色素からの軸配位子切断反応メカニズムの解明、(2) fs 軟 X 線吸収分光との連携による 1,3-シクロヘキサジエンの開環過程の研究、(3) 時間依存 Hartree-Fock-Bogoliubov (HFB)法による静的電子相関を取り込んだ分子の励起状態計算、などを実施した。

2　研究方法、計算方法

(1)では Gaussian16 プログラムを用いて、UωB97X-D/(aug-)cc-pVDZ レベルで電子状態計算を行った（aug は N と O 原子にのみ用いた）。IEFPCM 法により水溶媒効果を考慮した。Gibbs エネルギーの計算は Goodvibes プログラム用いて qRRHO 近似のもとで計算した。(2)では、電子状態計算は Gaussian16 プログラムを用いて B3LYP-D3/cc-pVDZ レベルで、IRC 計算は GRRM17 に実装されている DS-AFIR 法を用いて実行した。内殻励起スペクトルの計算は、BHHLYP/cc-pCVDZ レベルで Tamm-Dancoff 近似を用いた TDDFT 計算により行った。(3)は、GAMESS プログラムを元に独自に実装した HFB 及び実時間発展時間依存法のコードを利用して開発した。

3　研究成果

3.1　X 線をトリガーとする Si フタロシアニン（SiPc）色素からの軸配位子切断メカニズムの解明

新たながん治療法として近年注目されている近赤外線光免疫療法（NIR-PIT）では、Si フタロシアニン色素 IR700 を抗体に結合させた薬剤が用いられる。その光化学反応の分子的メカニズムは、北大薬学研究院の小川グループと我々の共同研究により、NIR により生成した IR700 ラジカルアニオンの加水分解による軸配位

子切断が起点となることがわかっている。しかし、NIR は生体透過性が低いため、硬 X 線の照射により反応が開始される薬剤による生体深部がんへの適用を目指している。実際に様々な軸配位子を持つ SiPc を含む溶液に低酸素条件下で X 線を照射したところ、水和電子（e^-_{aq}）との反応によって軸配位子切断反応が進行すること、ラジカル連鎖反応が起こることが確認された。これらの実験事実を計算で確認するとともに、反応メカニズムの解明を計算化学的に行った。

まず、電子移動反応の Δ*G* 値を計算したところ（表 1）、反応は全て発エルゴン的であり、生成物から反応物にラジカルアニオンが移動することが確認された。また、反応前の SiPc の垂直電子親和力（VEA）を計算したところ（表 2）、水和電子の水中での束縛エネルギーの実験値（最新の報告では~3.7 eV）と非常に近い値を取っていることがわかった。この場合、水和電子は共鳴効果により反応物の直接還元を促進している可能性が示唆された。軸配位子の違いによる反応性の相違は NIR 光によるものと似ているため、軸配位子切断反応のメカニズム自身は NIR の場合と同じであると考えている。

表 1. SiPc 分解生成物アニオンから未反応の中性 SiPc への電子移動反応の Δ*G* 値[kJ/mol]（298.15 K、1 気圧）

Reaction	X = $OSiMe_2R$	X = OCH_2R
$SiPc(OH)X^{\bullet-}$ + $SiPcX_2$	–2.6	–12.3
$SiPc(OH)_2^{\bullet-}$ + $SiPcX_2$	–7.6	–15.7
$SiPc(OH)_2^{\bullet-}$ + SiPc(OH)X	–4.9	–3.4

表 2. SiPc 化合物の垂直電子親和力（VEA）[eV]

Reaction	X = $OSiMe_2R$	X = OCH_2R
$SiPcX_2 \rightarrow SiPcX_2^{\bullet-}$	3.720	3.754
$SiPc(OH)X \rightarrow SiPc(OH)X^{\bullet-}$	3.664	3.672

3.2　fs 軟 X 線吸収分光との連携による 1,3-シクロヘキサジエンの開環過程の研究

1,3-シクロヘキサジエン（CHD）のようなリング状分子の開環反応やその逆過程である閉環反応は、有機合成化学や生体内反応など幅広い分野で現れる。反応方向には同旋過程と逆旋過程の二通りがあるが、置換基を持つ場合にはこの過程により生成物が変わるため、実験条件下での反応過程を予言できることが重要となる。このような脂環式反応の立体化学は、Woodward-Hoffmann（WH）則、つまり軌道対称性の保存で説明される。WH 則が成り立つことは、生成物の構造から検証されてきたが、反応は超高速で進行するため、反応中の軌道対称性の時間発展については明らかにされてこなかった。我々は、北大工学研究院の関川らとの共同研究に

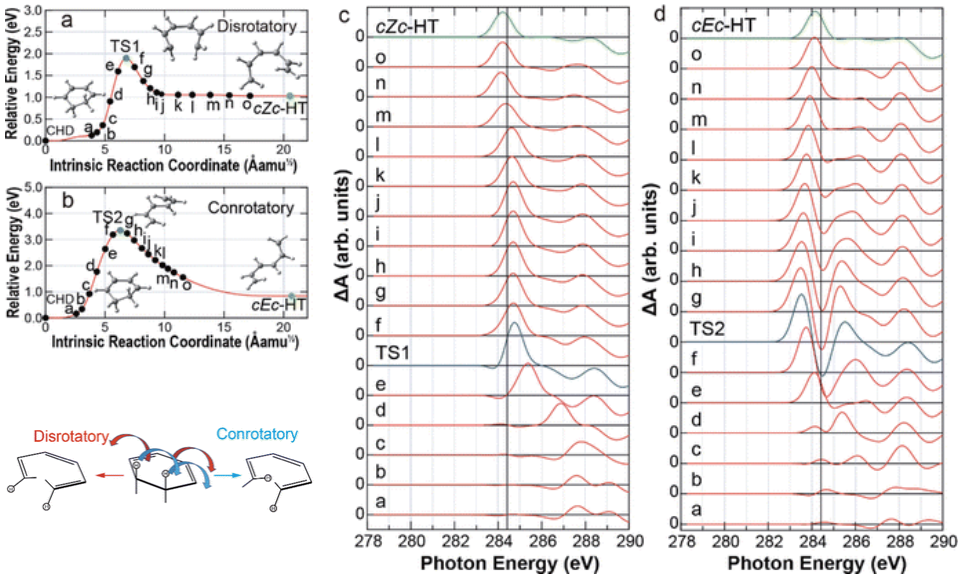


図 1. TDDFT 計算による CHD ペリ環状反応の同旋過程と逆旋過程の X 線過渡吸収スペクトルのシミュレーション

より、フェムト秒軟 X 線過渡吸収分光法と量子化学計算を用いて、CHD の 1,3,5-ヘキサトリエンへの異性化反応（ペリ環状反応）の過程を明らかにした。

図 1(a)と(b)に DS-AFIR 計算により求められた CHD のペリ環状反応における同旋過程と逆旋過程の IRC に沿った相対エネルギーを示す。逆旋過程の活性化エネルギーは同旋過程のものよりも 1.4 eV 以上低く、熱的には WH 則と同様に逆旋過程で反応が進行することが示唆される。この IRC 上の構造に対して内殻励起の TDDFT 計算を行い、X 線過渡吸収スペクトルのシミュレーションを行った結果を図 1(c)と(d)に示す。逆旋過程の経路では吸収は高エネルギーシフトする一方、同旋過程では低エネルギーシフトしている。実験により得られたフェムト秒軟 X 線過渡吸収スペクトルは時間の経過とともに高エネルギーシフトすることから、WH 則の示すとおり逆旋過程を経由して開環することが実験的に確かめられた。

3.3　時間依存 Hartree-Fock-Bogoliubov 法による静的電子相関を取り込んだ分子の励起状態計算

静的電子相関はフロンティア軌道周辺の擬縮退に伴う電子相関であり、結合解離過程や遷移金属を含む系などでは本質的に重要となる。また、電子励起状態における静的電子相関の取り扱いは、基底状態よりもさらに困難となる。従来、静的電子相関を取り込む計算手法としては多配置波動関数に基づいた完全活性空間（CAS）SCF などが一般的であった。しかし、活性空間の大きさに伴って計算コストが指数関数的に増大してしまうため、適切な活性空間の選択が困難であった。小さな計算コストで静的電子相関を取り込む手法の一つに Hartree–Fock–Bogoliubov (HFB)法がある。HFB 法は二電子波動関数（ジェミナル）に基づく波動関数理論と深い関係があり、粒子間の相互作用を有効的に含んだ準粒子描像を用いることで、単一の準粒子配置関数を用いて静的電子相関を取り込む。HFB 法を励起状態計算に拡張するため、実時間発展時間依存（RT-TD）法と組み合わせた RT-TDHFB 法をまず提案した。しかし、この方法では時間発展に伴って電子数が変動してしまう問題があることがわかった。そこで、各時刻の HFB 電子密度行列を対角にする正準基底（Cb）を時間発展させることにより電子数を一定にする Cb-TDHFB 法を利用することにより、静的電子相関を小さな計算コストで簡便に取り込める励起状態計算法の実現を目指した。

結合距離を 2.6 Å に伸ばした水素分子に対して Cb-TDHFB 計算を実行して励起スペクトルを得たところ、full-CI におよそ対応するものが得られた。次に HF 正準軌道に基づく解析を行った（図 2）。HF 基底状態では占有されていない 2 番の正準軌道などからの励起の寄与が見られることから、TDHFB 法では静的電子相関を取り入れた励起状態の計算ができていることがわかる。

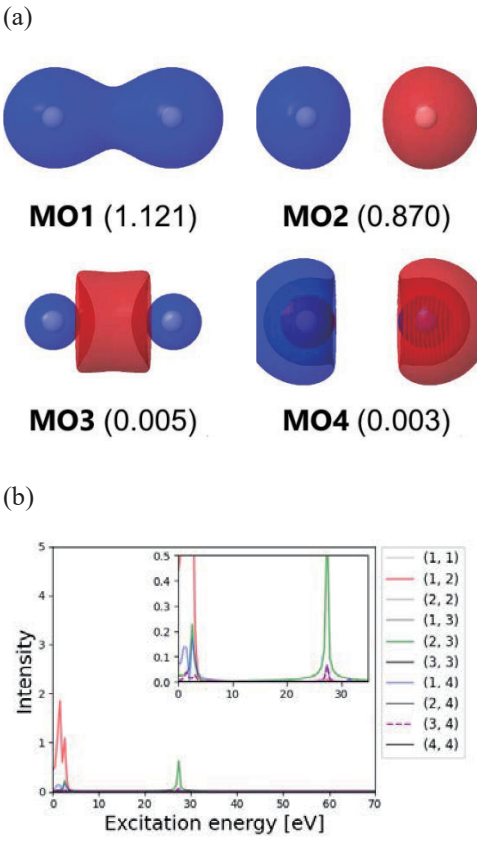


図 2. H_2 ($r_{H\text{-}H}$ = 2.6 Å)の Cb-TDHFB 計算の HF 軌道解析。(a)正準軌道と HFB における占有数、(b)正準軌道間の遷移の寄与

4　発表実績または予定

(1) 小林正人「量子化学計算: 大規模系への展開とこれから」*日本コンピュータ化学会 20 周年記念シンポジウム*, 2022.6.1, 東京; (2) M. Kobayashi “Large-scale quantum chemical calculations based on divide-and-conquer (DC) method: Recent developments and future prospects” *T²CoMSA monthly talk*, 2022.8.25, online; (3) 小林正人「大規模量子化学計算法 divide-and-conquer 法の現在と展望」*2022 年度第 1 回計算科学フォーラム*, 2022.10.4, オンライン; (4) T. Taketsugu “New chemical reaction analysis approaches: Reaction Space Projector (ReSPer) and Natural Reaction Orbital (NRO)” *ICCMSE 2022*, 2022.10.26-29, Heraklin, Greece (hybrid); (5) 堤拓朗「反応空間投影法（ReSPer）：次元縮約反応空間に基づくトラジェクトリ解析」*第 5 回ワークショップ：レア・イベント解析とデータサイエンス*, 2022.12.3, 武蔵野; (6) 小林正人・青木雅允「重み付きグラフに対するパーシステント・ホモロジー解析と化学反応経路地図への応用」*TDA-MI Workshop 2022*, 2022.12.9, 岡山; (7) T. Taketsugu “Understanding of chemical reaction mechanism and dynamics in terms of natural reaction orbital (NRO) and reaction space projector (ReSPer) approaches” *APATCC-10*, 2023.2.19-23, Qui Nhon, Vietnam; (8) M. Kobayashi “Toward Large-Scale Quantum Chemical Calculations with Annealers: Divide-and-Conquer (DC) and Annealing + Bayesian-Optimization Configuration Interaction (ABCI) Methods” *APATCC-10*, 2023.2.19-23, Qui Nhon, Vietnam; (9) T. Iwasa “Near-field Spectroscopy and Photochemistry from First Principles beyond the Dipole Approximation” *APATCC-10*, 2023.2.19-23, Qui Nhon, Vietnam; (10) T. Tsutsumi “Reaction Space Projector (ReSPer): A Robust tool to analyze on-the-fly trajectory based on a reduced-dimensionality reaction space” *APATCC-10*, 2023.2.19-23, Qui Nhon, Vietnam; (11) T. Tsuneda “Foundation for the electronic theory of organic chemistry revealing intramolecular electronic forces driving reactions” *APATCC-10*, 2023.2.19-23, Qui Nhon, Vietnam; (12) 武次徹也「水電解実験-理論連携にむけた量子化学的アプローチ」*DX-GEM 第 5 回定例研究会*, 2023.3.13, 東京.（以上招待講演の一部、他多数）

5　出版実績または予定

(1) ★S. Ebisawa, M. Hasebe, T. Tsutsumi, T. Tsuneda, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 3532-3545 (2022); (2) ★H. Takakura, S. Matsuhiro, M. Kobayashi, Y. Goto, M. Harada, T. Taketsugu, M. Ogawa, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **426**, 113749 (2022); (3) ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *Top. Current Chem.* **380**, 19 (2022); (4) ★K. Oda, T. Tsutsumi, S. Keshavamurthy, K. Furuya, P. B. Armentrout, and T. Taketsugu, *ACS Phys. Chem. Au* **2**, 388 (2022); (5) ★M. Kobayashi, Y. Oba, T. Akama, and T. Taketsugu, *J. Math. Chem.* **61**, 322 (2023); (6) ★B. Wang, M. Ito, M. Gao, H. Noguchi, K. Uosaki, and T. Taketsugu, *J. Phys. Chem. C* **126**, 11298 (2022); (7) ★S. Ebisawa, T. Tsutsumi, and T. Taketsugu, *J. Chem. Phys.* **157**, 084118 (2022); (8) ★Y. Ono, T. Tsutsumi, Y. Harabuchi, T. Taketsugu, and Y. Fujii, *Chem. Phys. Lett.* **806**, 140008 (2022); (9) ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *J. Chem. Theory Comput.* **18**, 7483 (2022); (10) ★M. Kobayashi, R. Yoneyama, S. Nojo, K. Tashiro, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem. Jpn.* **21**, 96 (2022); (11) ★T. Sekikawa, N. Saito, Y. Kurimoto, N. Ishii, T. Mizuno, T. Kanai, J. Itatani, K. Saita, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **25**, 8497 (2023); (12) ★M. Nishida, T. Akama, M. Kobayashi, and T. Taketsugu, *Chem. Phys. Lett.* **816**, 140386 (2023); (13) ★K. Tashiro, M. Kobayashi, K. Nakajima, and T. Taketsugu, *RSC Adv.* **13**, 16293 (2023).

DFT 計算による LB 膜修飾 SnO_2 電極表面の電子特性の研究

The study of electronic properties of LB modified SnO2 electrode surfaces using density functional theory calculations.

○上田　一義（横浜国立大学大学院工学研究院）

1　研究目的、内容

有機薄膜型の太陽電池は柔軟性や低コストであることから発電効率の向上に向けた研究が進められている。横浜国立大学工学研究院迫村勝研究室では、アノード電極表面の仕事関数を制御することで太陽電池デバイスの性能を向上させる研究を実験と計算の両面から進めている。我々は DFT 計算を用いて透明導電性物質である SnO_2 に Langmuir-Blogett(LB)膜を修飾し、仕事関数に対する影響や電子特性の変化についての計算による共同研究を開始した。

2　研究方法・計算方法

本研究では SnO_2 と二種類の LB 膜に関して QuantumEspresso を用いた DFT 計算を行い、仕事関数の変化を計算した。LB 膜には PFECA(Partially Fluorinated Ether Carboxylic Acid)とアラキジン酸を用いた。SnO_2 のスラブモデルを作成し、構造最適化を行ったのち SnO_2 表面に LB 膜を修飾させたモデルの作成及び仕事関数変化の計算を行った。Fig1 に一例として PFECA で表面を修飾した LB 膜修飾 SnO_2 スラブモデルを示す。LB 膜修飾面より深いスラブ層（黄色丸部分）については、計算コスト抑えるために固定した状態で計算を実行した。

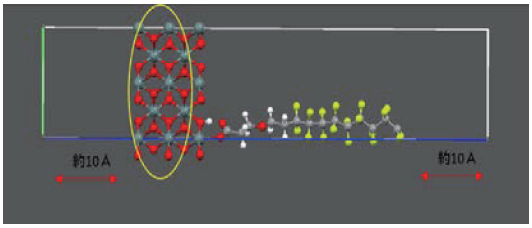


Fig. 1 PFECA modified SnO_2 surface

3　研究成果

仕事関数差はスラブのみの側と修飾表面側のポテンシャルエネルギーとの差から求めた。PFECA の場合 ΔWF=-0.3534eV であり、アラキジン酸の場合は ΔWF=+0.292219eV となった。実験では PFECA は仕事関数を向上させ、アラキジン酸はほとんど変化を及ぼさないことから計算との一致は良くない。計算の結果は PFECA にフッ素原子が多いため、電子吸引性が高く、電子の存在密度確率が高くなったことでポテンシャルエネルギーが下がってしまっているものと思われるが、未だモデルを検討している初期の結果であり、今後 LB 膜修飾位置の影響やスラブモデルの大きさなど、計算結果に及ぼす影響についてさらに検討を進めたい。

4 発表、出版実績または予定

(1)　★" Photochemical Reaction of Ketoprofen with Proteinogenic Amino 2 Acids " Wataru Kashihara, Mio Shinoda, Kiyoka Tsuchiya, Tasuku Isozaki, Batsaikhan Mijiddorj, Kazuyoshi Ueda, and Tadashi Suzuki, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2098-2107 (2022). doi: https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.1c10108 .

量子化学と統計力学に基づく複雑化学系の理論的研究

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

○佐藤啓文、東雅大、杉山佳奈美、高松晃彦、中谷佳萌、高橋健、今村洸輔、高林侑示、飯田凌生、薮俊祐、浦上拓臣、鈴木さら、田仲雄一、松澤裕人、矢島武知（京都大学）

1　研究目的

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

1.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

量子化学あるいは統計力学に基づいた新規手法の開発を行うとともに、これらを駆使した計算を通じて、典型的な有機化学反応や、遷移金属元素を含む複合系、生体関連分子に至るまで、化学的に興味がある幅広い系を対象とした現実の現象の理解を深めることを目的に研究を行った。より具体的には、(ア)非経験的電子状態理論や DFT を液体の積分方程式理論と組み合わせたハイブリッド法の開発および、これらを用いた溶液内における種々の化学過程・化学反応への応用、(イ)固液界面、固体表面における電子状態を記述する新しい方法の開発および応用、(ウ) 電子対の観点から分子の電子構造を解析するための手法や、電子構造を決定するための新規理論の開発などを目的とした。

1.2 光合成タンパク質の理論解析

光合成系における最初のステップは、光捕集複合体による光エネルギーの吸収および反応中心への伝達である。さらに、伝達された光エネルギーにより、反応中心で電子移動(初期電荷分離)が起きることで化学エネルギーに変換される。この過程は光の強度が弱いとき、ほぼ 100%と非常に高い量子収率で進行することが知られているが、その分子レベルでの理解は非常に限られたものとなっている。これまで我々は、光捕集複合体での光エネルギー伝達や反応中心での初期電荷分離の分子論的機構の解明を目指して研究を行ってきた。本年度は、特に光捕集複合体や反応中心内で、近接した色素の励起状態に着目して解析を行った。

1.3 ドナー・アクセプター相互作用の理論解析

光誘起電子移動は、エレクトロニクス、エネルギー、医薬・医療、機能性材料など数多くの分野で重要な役割を果たす。例えば、有機太陽電池では、電子ドナーが光を吸収して電子励起状態となり、そこから電子が電子アクセプターへ移動した光電荷分離状態になることで反応が開始する。これまで我々は、量子化学計算や分子動力学シミュレーションを用いて、このようなドナー・アクセプター相互作用の解析を行ってきた。本年度は、アクセプター-ドナー-アクセプター型の非フラーレン型電子受容体である ITIC 薄膜の励起状態の解析を行った。また、秋山 みどり 助教（京都大）らにより初めて合成された新規アクセプターである全フッ素化キュバンの励起状態を解析した。

1.4 複雑な有機合成反応の分子論的機構解明

近年の有機合成反応は複雑化している。実験研究だけでは反応機構が分からないことも多く、理論計算による解析が必要とされている。これまで我々は、実験研究者と共同で様々な有機合成反応の機構解明に取り組んできた。本年度は、金井 求 教授（東京大）のグループで開発されたケトンをアルキル化するハイブリッド触媒系におけるチタン触媒の役割を量子化学計算により解析した。

2　研究方法、計算方法、研究成果

2.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

今年度得られた成果の一部は次の通り要約される。

（ア） RISM-SCF-cSED 法に基づいて溶液内における分子の NMR 遮蔽定数を計算する新しい理論を開発した。溶質分子の電子密度が適切に記述できる cSED 法を採用することで、従来法に比べより安定的かつ定量的な結果が得られるようになり、特にアニオンや電子の強い局在がみられる含窒素化合物などではその優位性が顕著である。水中のアデニンの互変異性化における全ての窒素原子の化学シフトや、*N*-メチルホルムアミドの酸素の化学シフトについて計算を行い、実験結果との良い一致がみられた。特に *N*-メチルホルムアミドについては水、メタノール、アセトニトリル、アセトン、四塩化炭素と 5 種の溶媒中で化学シフトを計算して定量的な結果が得られることを示した。また俣野らが開発した 2-フェニルベンゾ [b] ホスホニウム塩の特異的な蛍光特性について機構を明らかにした。この系では溶液中で吸収・発光スペクトルの形状が対アニオンや溶媒極性にあまり依存しないものの、無極性溶媒中で対アニオンを I^-としたときに顕著な濃度消光を示すことが報告されている。従来は、塩と対アニオンとの会合体形成が条件によって変わることなど原因として考えられていたが、量子化学計算の結果から、複数の電子励起状態のうち電荷移動状態が溶媒環境と対アニオンに対して敏感に変化することに起因して特異的な挙動が現れていることを明らかにした。

（イ） 固液界面近傍における分子の電子状態の計算を念頭に、3D-RISM 法と密度行列埋込理論を組み合わせたハイブリッド理論の開発に取り組んだ。また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。特に CAP と呼ばれる境界条件を適切に記述するポテンシャル関数の構成法について検討をした。

（ウ） 非直交軌道の第二量子化形式に基づいてスピン相関を表現する演算子を構成し、その期待値を定量的に評価する方法を開発した。この方法では、局所的なスピン結合が一重項型と三種類の三重項型に分類され、それぞれの状態を分子波動関数から射影して取り出すこともできる。様々な化学反応系における局所的なスピン結合状態の変化は、分子の結合形成および解離の過程とよく対応していて、化学結合の性質をよく特徴づけていることがわかった。また分子の電子状態を記述するために、電子対(ジェミナル)を基調とした新しい量子化学計算法を開発した。このコンセプトを分子の電子状態をスピンのみから構成するハイゼンベルグ型モデル、および非経験的電子状態理論に対して展開し、数値計算を通じてその有用性を実証した。特に後者は静的(強い)電子相関の記述に有効であり，従来のジェミナル理論を改善している。

2.2 光合成タンパク質の理論解析

紅色細菌の光捕集複合体 LH2 の B850 と呼ばれる色素リングでは、色素同士が隣接している。また、紅色細菌の反応中心でも 2 つの色素が重なり合ってスペシャルペアと呼ばれている。このような近接した色素の励起状態を考慮する際には、それぞれの色素の局所励起状態とその励起子間相互作用だけを考えた Frenkel ハミルトニアンでは不十分であり、色素間の電荷移動状態を取り込む必要がある。実際、Frenkel ハミルトニアンの枠内で MD シミュレーションと量子化学計算を組み合わせて吸収スペクトルを求めても、実験結果とあまりよく一致しなかった。そこで、電荷移動状態を取り込むために Frenkel ハミルトニアンを拡張し、テスト計算を行ったところ LH2 の吸収スペクトルに改善が見られた。今後も引き続き手法開発を進める予定である。また、隣接した色素 2 つの量子化学計算の結果を再現するようなポテンシャル関数を効率的に記述可能な計算手法の開発も進めた。隣接した色素の各原子間の距離に対して主成分分析で次元数を削減して誤差を回帰分析することで、小さなモデル系では良好な結果を得た。今後は光合成色素のような大きな系に適用する予定である。

2.3 ドナー・アクセプター相互作用の理論解析

ITIC の薄膜は 640 nm と 740 nm に吸収ピークを持つ。このうち、高エネルギーを励起すると電荷分離が促進されることが山方 啓 教授（岡山大）のグループの時間分解分光実験より明らかになったが、その理由は不明であった。そこで、分子動力学シミュレーションより ITIC の薄膜構造を作成し、スタッキングした二量体構造を取り出して量子化学計算により励起状態を解析した。薄膜の MD シミュレーションの結果、スタッキング構造はアクセプター部位同士が重なることが多いこと、また ITIC 2 分子が直線状に並ぶことが多いが、V 字型の構造も一定数存在することが明らかになった。また、量子化学計算の結果、V 字型に重なり合ったスタッキング構造は、直線状に重なり合ったスタッキング構造よりも高エネルギーを吸収しやすく、電荷分離が起きやすいことが明らかになった。

秋山 みどり 助教（京都大）らにより初めて合成された全フッ素化キュバンは対称性が非常に高く、S_1 状態への HOMO-LUMO 遷移は禁制となる。しかし、実験で得られた吸収スペクトルは弱い吸収を持つ。この理由を明らかにするために、全フッ素化キュバンの励起状態を量子化学計算により解析した。その結果、励起状態では対称性が崩れた構造が安定となり、振電相互作用により弱い吸収を持つことを明らかにした。

2.4 複雑な有機合成反応の分子論的機構解明

金井 求 教授（東京大）のグループで開発されたハイブリッド触媒反応は、触媒なしでは熱力学的に不利なケトンへのアルキルラジカルの付加をチタン触媒により進行させることが可能である。しかし、その反応機構は不明であったため、密度汎関数理論を用いて反応経路を解析した。考えられる反応経路を全て検討した結果、チタン触媒とケトンが複合体を生成した後に、水素引き抜き触媒により生成したアルキルラジカルがカルボニル基の炭素を攻撃してアルキル化することを明らかにした。

3 発表実績または予定

★Hirofumi Sato, “The true nature of the solution phase: hybrid approaches of quantum chemistry, statistical mechanics and kinetics for chemical condensed phase,” 10th Edition of the Conference of the Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry, Quy Nhon, Vietnam, February 2023.

★Masahiro Higashi, “Theoretical analysis of environmental effects on excited-state properties,” 10th Edition of

the Conference of the Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry, Quy Nhon, Vietnam, February 2023.

★Masahiro Higashi, “Theoretical analysis of solvent dependency in photoexcited properties,” Kyoto-Bordeaux Symposium on Organic Chemistry and Photochemistry, Kyoto, Japan, November 2022.

★東 雅大,「凝縮系の励起状態反応ダイナミクスの理論解析」, 第 6 回分子集合系計算科学セミナー, 豊中, 大阪, 2022 年 8 月.

★Masahiro Higashi, “Theoretical analysis of the excited states of donor-acceptor-linked molecules in condensed phases,” 12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Vancouver, Canada, July 2022.

★Masahiro Higashi, “Theoretical study on the excited and charge-separated states of donor-acceptor-linked molecules,” 241st ECS Meeting, Vancouver, Canada, May-June 2022.

4 出版実績または予定

★Sara Suzuki, Kosuke Imamura, Kaori Fujii, Yoshifumi Kimura, Yoshihiro Matano, Masahiro Higashi, Hirofumi Sato, “Theoretical study on counter anion- and solvent-dependent fluorescence quenching mechanism of 2-phenylbenzo-[*b*]phospholium salts,” *J. Mol. Liq.* **2023**, *382*, 121934 (6 pages).

Kaho Nakatani and Hirofumi Sato, “A geminal method based on the generalized electron pairing applied to the Heisenberg model of hydrocarbons,” *Chem. Lett.* **2023**, *52*, 254-258.

★Takayuki Umakoshi, Takumi Urakami, Haruki Kidoguchi, Keishi Yang, Prabhat Verma, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, and Ikuko Tsukamoto, “Raman spectroscopic and DFT study of COA-Cl and its analogs,” *J. Phys. Chem A* **2023**, *127*, 1849-1856.

Ken Takahashi, Hiroshi Nakano, and Hirofumi Sato, “Accelerated constant-voltage quantum mechanical/ molecular mechanical method for molecular systems at electrochemical interfaces,” *J. Chem. Phys.* **2022**, *157*, 234107 (12 pages).

Ken Takahashi, Hiroshi Nakano, and Hirofumi Sato, “Unified polarizable electrode models for open and closed circuits: Revisiting the effects of electrode polarization and different circuit conditions on electrode–electrolyte interfaces,” *J. Chem. Phys.* **2022**, *157*, 014111 (10 pages).

★Kosuke Imamura, Daisuke Yokogawa, Masahiro Higashi, and Hirofumi Sato, “Reference interaction site model self-consistent field with constrained spatial electron density approach for nuclear magnetic shielding in solution,” *J. Chem. Phys.* **2022**, *157*, 204105 (10 pages).

Masafumi Sugiyama, Midori Akiyama, Yuki Yonezawa, Kenji Komaguchi, Masahiro Higashi, Kyoko Nozaki, Takashi Okazoe, “Electron in a cube: Synthesis and characterization of perfluorocubane as an electron acceptor,” *Science* **2022**, *377*, 756-759.

★Kaho Nakatani, Masahiro Higashi, and Hirofumi Sato, “Extraction of local spin-coupled states by second quantized operators,” *J. Chem. Phys.* **2022**, *157*, 014112 (11 pages).

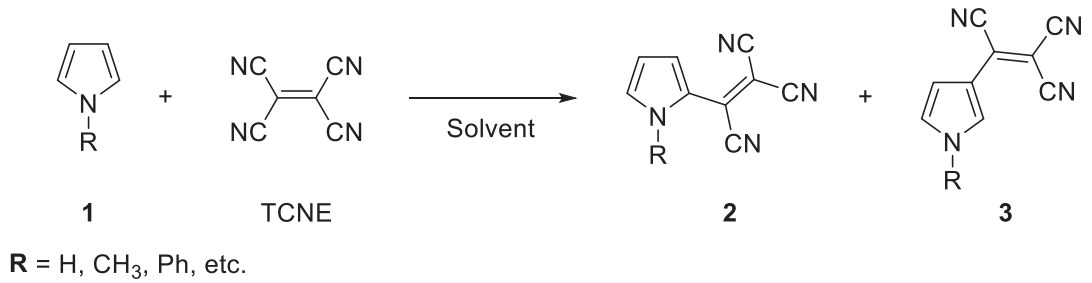
選択的反応における溶媒効果と反応機構に関する理論研究

Theoretical Studies of Solvent Effect and Mechanism on Chemoselective Reaction

○金野　大助、昌本　麗（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。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，TCNE によるピロール類の置換反応では，N 原子上の置換基や，用いる溶媒の種類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がわかっている。そこで本研究では，置換基と溶媒の組み合わせを様々に変化させて実験を行うことで，反応性や位置選択性にどのような変化が起こるかについて確認することとした。一方理論研究として，基底状態や初期錯体，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)および M06-2X/6-31+G(d,p)の各レベル計算を用い，溶媒効果計算には CPCM 法および SMD 法を用いた。

3　研究成果

実験の結果，N 上の置換基がフェニル基の場合，置換基が水素やメチル基のときよりも反応速度が非常に遅くなることや，いずれの溶媒中でも 2 位置換体が優先して生成することが示された。この反応について，

分子軌道計算により初期錯体や反応中間体，遷移状態をそれぞれ求めてエネルギーダイヤグラムを作成したところ，N 上の置換基が水素やメチル基のときと比較して，TCNE が求電子付加しながら水素転位する段階の活性化エネルギーが高いことが示された。また構造解析により，反応初期段階で TCNE とフェニル基の間に立体反発が起こることにより，活性化エネルギーを押し上げている可能性が示唆された。

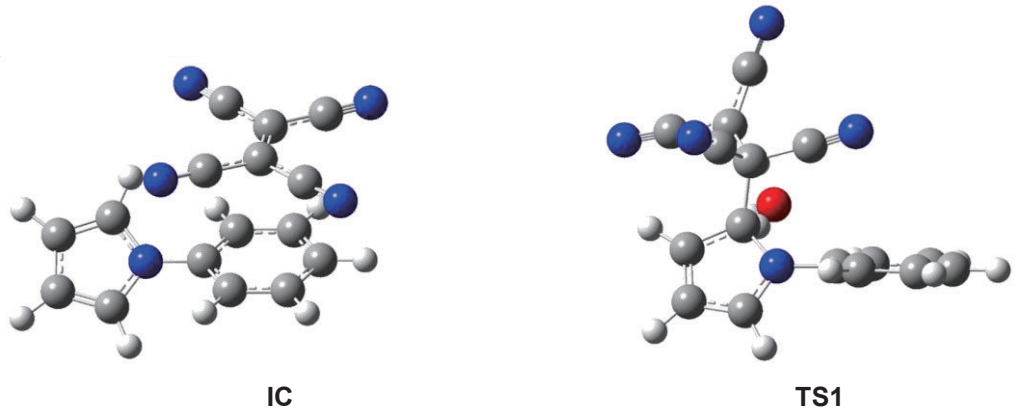


Figure 1. Geometry optimized structure of initial complex (**IC**) and transition state of proton transfer step (**TS1**) on tricyanoethenylation of 2-position of *N*-Ph-pyrrole calculated at cam-B3LYP/6-31+G(d,p) level.

4　発表実績または予定

[1] ★U. Masamoto, Y. Yoshinaga, A. Yamamoto, H. Saigo, I. Kaji, D. Kaneno, 25th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, July 14, 2022, Hiroshima, Japan

[2] ★昌本麗，吉永有佑，金野大助，日本化学会第 102 回春季年会，2023，野田

[3] ★浅野真守，小平恒靖，金野大助，日本化学会第 102 回春季年会，2023，野田

[4] ★小川渉太郎，上村真，森田華菜，金野大助，日本化学会第 102 回春季年会，2023，野田

[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，日本化学会第 102 回春季年会，2023，野田

[6] ★昌本麗，吉永有佑，金野大助，高知化学会シンポジウム 2022，高知

[7] ★飛鷹絢子，佐々木義章，高橋大空，有澤佐織，金野大助，高知化学会シンポジウム 2022，高知

[8] ★瑠東明日香，関仁望，金野大助，波多野慎悟，渡辺茂，仁子陽輔，高知化学会シンポジウム 2022，高知

[9] ★昌本麗，吉永有佑，金野大助，第 32 回基礎有機化学討論会，2022 年 9 月 20-22 日，京都

[10] ★昌本麗，金野大助，2022 年有機反応機構研究会，2022 年 9 月 4 日，高知

[11] ★飛鷹絢子，金野大助，2022 年有機反応機構研究会，2022 年 9 月 3 日，高知

[12] ★小川渉太郎，金野大助，2022 年有機反応機構研究会，2022 年 9 月 3 日，高知

[13] ★浅野真守，金野大助，2022 年有機反応機構研究会，2022 年 9 月 3 日，高知

5　出版実績または予定

[1] ★Inoue, K.; Kawakami, R.; Murakami, M.; Nakayama, T.; Yamamoto, S.; Inoue, K.; Tsuda, T.; Sayama, K.; Imamura, T.; Kaneno, D.; Hadano, S.; Watanabe, S.; Niko, Y., *J. Mater. Chem. B*, **2022**, *10*, 1641.

ヘロナミド類の抗真菌作用メカニズムの解明のための

計算分子設計技術の開発

Molecular dynamics study on biological activity of heronamides in lipid bilayer

○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。

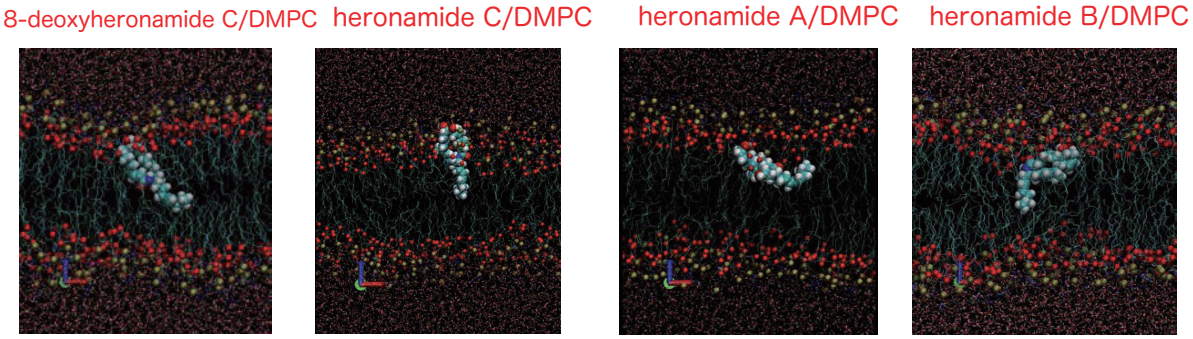


図1. MDシミュレーションによるDMPC二重層膜中におけるヘロナミドの分子配向の様子

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。

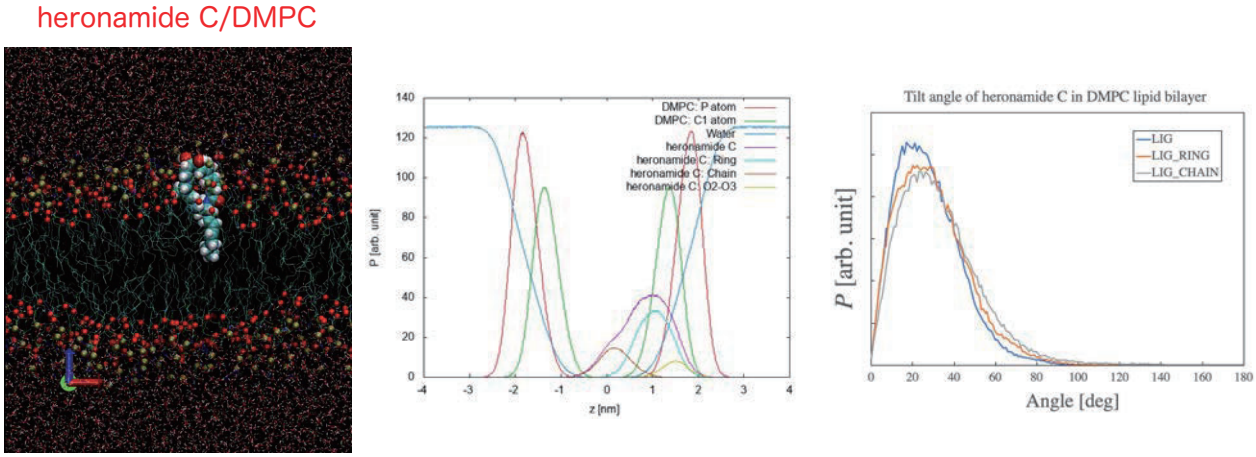


図2．ヘロナミドCのDMPC膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中）、配向分布（右）

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

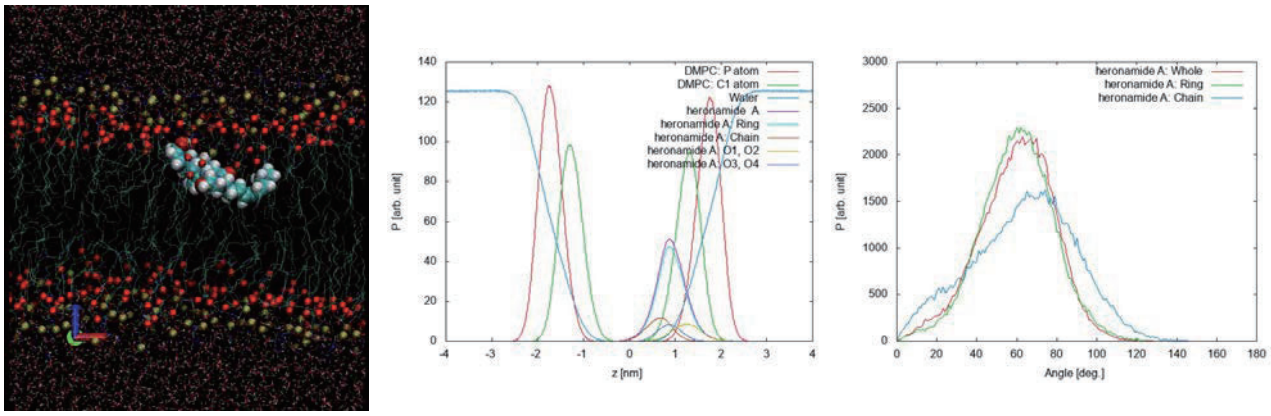


図３．ヘロナミド A の DMPC 膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中）、配向分布（右）

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

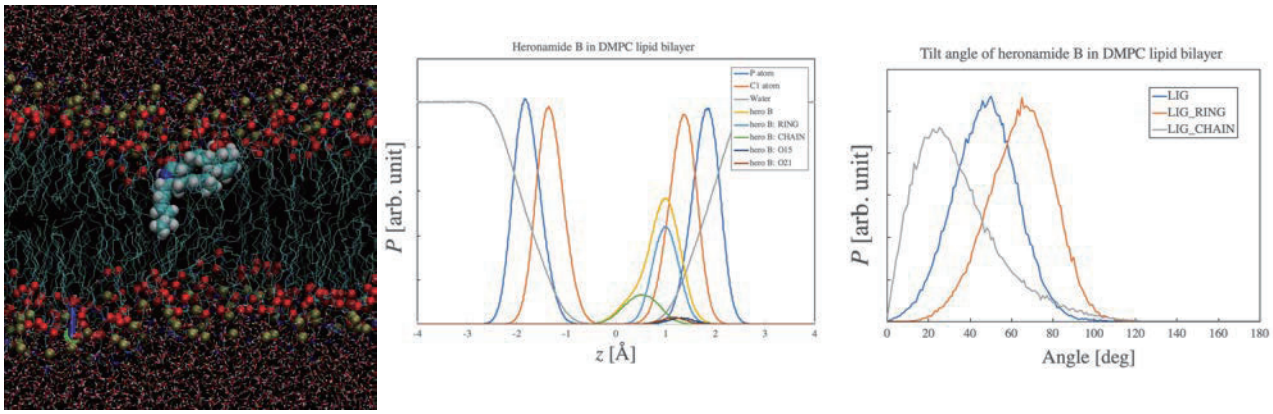


図 4. ヘロナミド B の DMPC 膜内におけるスナップショット(左)、膜圧方向に対する原子分布（中）、配向分布（右）

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. 黄 一帆、横江 弘雅、相馬(海保) 愛、高橋 万紀、平澤 祐介、森田 博史、齋藤 大明、大竹 史明、叶 直樹“Brd4 分解誘導剤 MZ1 を基盤とした三価 PROTAC テンプレートの設計と合成、活性評価” (日本ケミカルバイオロジー学会第 16 回年会, 5 月, 2022)

★　齋藤大明, 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凝集性” (化学コミュニケーションのフロンティア 取りまとめシンポジウム（第１０回公開シンポジウム）, 7 月, 2022)

出版実績

★ 1.　Kengo Hayashi, Nobuki Kato, Khurram Bashir, Haruna Nomoto, Misuzu Nakayama, Andrea Chini, Satoshi Takahashi, Hiroaki Saito, Raku Watanabe, Yousuke Takaoka, Maho Tanaka, Atsushi J. Nagano, Motoaki Seki, Roberto Solano, Minoru Ueda, “Subtype-selective agonists of plant hormone co-receptor COI1-JAZs identified from the stereoisomers of coronatine”, COMMUNICATIONS BIOLOGY (2023)6:320

★ 2.　Kazutomo Kawaguchi, Seiichiro Ito, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, “Molecular dynamics study of lipid bilayer asymmetry induced by ion concentration gradient and electronic polarizability”, Molecular Simulation (2022) 48:6, 477-483.

構造多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究

Molecular dynamics study of structural polysaccharides and carbohydrate-related proteins

○湯井 敏文、宇都 卓也（宮崎大学工学部）

1．研究目的

構造多糖であるセルロースとキチンは木質細胞壁や甲殻類外骨格などの主成分で、何本もの分子鎖が集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解繊してナノファイバー化したセルロースナノファイバー（CNF）が環境調和型のナノ素材として注目され、産学官による研究開発が行われている。一方、キチンは環境浄化材料や医療材料などの用途が期待されているが、セルロースよりもさらに取扱いが難しいため、そのほとんどが未利用のままで廃棄されているのが現状である。セルロースに代表される構造多糖材料に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。その際、種々の拡張アンサンブル法やQM/MM法を効果的に組み合わせて、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、上記目的を達成することを目指した。

２．研究手段

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

本研究室で決定したキトサン―塩化亜鉛複合体結晶構造（図1）を基に、構築した結晶モデルをシミュレーション対象とした。これより結晶内部における水分子の配置や塩化亜鉛分子の拡散挙動を解析した［3］。aMD計算法により水和環境にある複合体結晶内部に水分子を拡散させた結果、グルコサミン2残基あ

たり約1分子の水分子が配置し、かつ明確に構造化した水分子の分布を確認した（図2）。以前の結晶構造解析によって塩化亜鉛分子は2位アミノ基と配位せずに、専ら6位水酸基が亜鉛原子に配位する錯体構造が提案されたが、今回、その錯体に水分子がさらに配位する塩素原子を含めて4配位による錯体構造が示唆された。次に、SMD計算法を適用し、塩化亜鉛1分子が分子鎖軸に沿って移動する際の自由エネルギー変化、またはPMF（Potential of Mean Force）を求めた。結晶内部の水分子との接触によって抗力が生じた結果、塩化亜鉛分子の移動に伴ってPMF値は増加し続け、繊維周期に相当する移動距離（約1 nm）に対し100 kcal/mol以上に達した。その間、2位アミノ基を含む糖残基極性基との相互作用によりわずか発熱ピークが生じた。

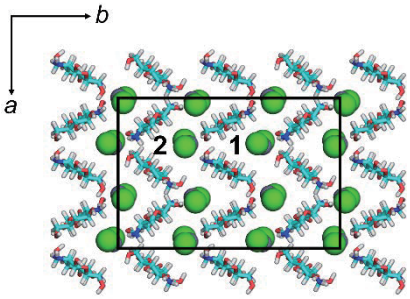


図1．キトサン–塩化亜鉛複合体の結晶構造（*ab* 投影面）

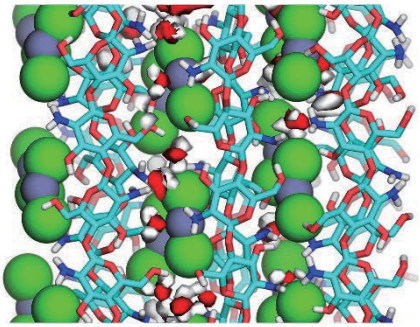
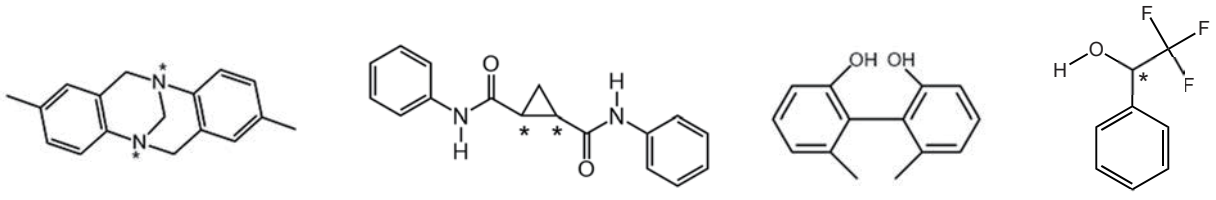


図2．キトサン–塩化亜鉛複合体結晶構造中における水分子の等密度表面（バルク密度の3倍領域で赤：酸素原子、白：水素原子）

3－2．多糖誘導体が示すキラル認識現象

本研究は、多糖類誘導体をキラルセレクターとしたキラルカラム充填剤が示すキラル分離メカニズムを分子論的に解明するため、多糖類誘導体表面上における種々のキラル分子の分離挙動のシミュレートを試みた。操舵分子動力学計算法（SMD）を適用し、有限長のセルロース誘導体分子鎖およびアミロース誘導体を配置したキラルセレクターモデル上でモデルキラル分子を移動させ、光学異性体分子間で相互作用の変化を評価した。令和４年度に、以下に示す４種モデルキラル分子を設定し、これまで一方通行であったキラル分子の移動様式を、キラルセレクターモデル両端を往復させ、一定の分子鎖長を持つモデルを用いて移動距離を任意に調節できるように分離シミュレーション方法を改良した。

すでに商品化されたキラルセレクターである2種のセルロース誘導体、cellulose tris(3,5-dimethylphenyl carbamate) (CTDPC) とcellulosetris(4-methylbenzoate) (CTMB)、アミロース誘導体amylose tris(3,5-dimethyl phenylcarbamate) (ADMPC)を対象として、**Scheme 1**に示すモデルキラル分子（Tröger's base (1)、*N*,*N*'-diphenyl-1,2-cyclopropanedicarboxamide (2)、3,3'-dimethylbiphenol (3)、2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol (4)）を設定した。



1　　2　　3　　4

Scheme 1

2種のセルロース誘導体分子鎖4本をシート状、アミロース誘導体分子鎖4本を四角柱状に配置し、キラルセレクターモデルとした（図3）。シート中央部または四角柱の中心部に沿ってキラキラル分子をセレクターモデル両端間で往復させ、キラル分子とキラルセレクターモデル表面間の相互作用を求めた。往復回数は２回とし、独立したSMD計算を50回繰り返し、求めた相互作用分布を両エナンチオマー間で比較した。最適なシミュレーション条件より求めた両エナンチオマーが示す分離ピークの分離度（*R*）（図4参照）を表1に比較する。CTDPCがキラル分子1-3に対して比較的、良好な分離結果を与えたが、実際のキラルカラムによる分離モードと比較すると十分な分離度が得られたとは言えない。今後、さらに多くの　キラル分子に対して、安定な分離挙動を示すシミュレーション計算手段と計算条件の改良が必要である。

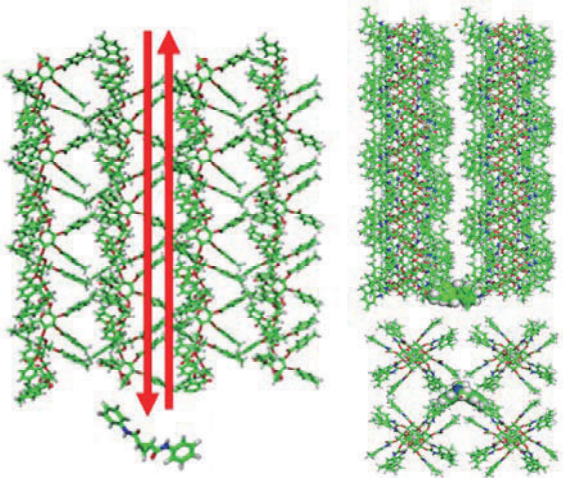


図3. 本研究で用いたキラルセレクターモデル
（左：CTDPC、右：AMDPC）

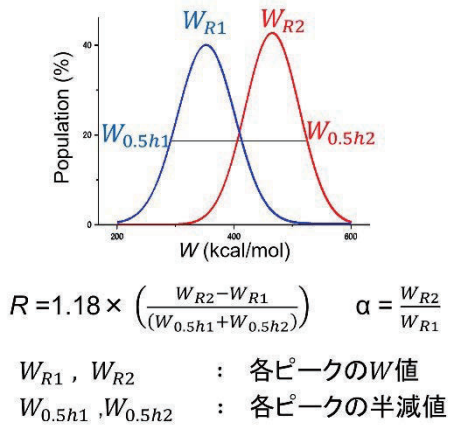


図4. 分離度 *R*と分離係数 α の定義

表1. キラル分離シミュレーションによって見積もられた分離度 *R*

Chiral molecules	CTMB	CTDPC	ADMPC
1	0.17	0.26	0.24
2	0.17	0.59	0.10
3	0.31	0.31	—
4	0.26	0.07	0.20

3−3. 糖質関連タンパク質による糖鎖認識

強固な結晶フィブリルで構成される天然セルロース材料は化学的に難分解性である。そのため、結晶領域を破壊し構成単糖まで分解するためにはセルロース分解酵素の適用が最も有効である。セルラーゼによる結晶性基質の認識とセルロース分子鎖の剥離を経る分解機構の分子論的な解明は、セルラーゼ研究の基礎・応用面において重要な情報である。本研究では、高活性セロビオヒドロラーゼとして多くの研究が報告されてきた*Trichoderma reesei* 由来セルラーゼ（Cel7A）を構成し、結晶性セルロース基質認識能を持つ糖質結合性モジュール (CBM) について解析した。

PDBデータベースより入手したマンノシル化Cel7A CBM（2MWK）を、6本のセルロース分子鎖（DP=14）で構成される天然Iβ型 (200) 結晶面モデル上にCBMを配置させた複合体結晶モデルを構築した。その際、セルロース分子鎖の非還元末端から還元末端方向に対して、CBMが同じ方向となる配置（parallel、P）と逆方向となる配置（antiparallel、AP）を設定した（図5）。これら複合体モデルについて、CBM中心原子に一定の外力を印加してCBMを移動させるSMD計算を適用し、CBMの移動に伴うPMF値を求めた。

CBM の移動に伴い PMF 変化曲線は増加する一方で、セルロース分子鎖の繊維周期（約 1 nm）の間隔で極小点が生じた。CBM の後進移動に比べて前進移動がより少ない PMF 増加となった。さらに、AP 配置にある CBM の前進移動の PMF 増加が最も少なく、繊維周期の移動あたり約 2.5 kcal/mol となった。AP 配置 CBM の前進方向は、Cel7A 全体が示す酵素分解のプロセッシング方向と一致した。この結果は、CBM がセルロース疎水性結晶面を認識するだけでなく、Cel7A 全体の移動方向に対しても基質特異性を示すことが示唆された。CBM とセルロース

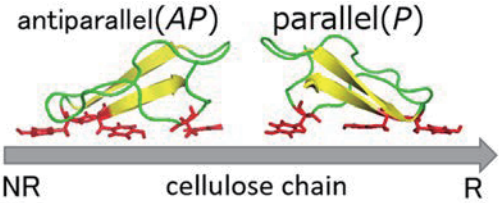


図5. セルロース結晶面上における CBM 配置（R：還元性末端、NR：非還元性末端）

結晶面間の水素結合を解析した結果、CBM の移動距離に応じて異なる CBM 極性アミノ酸側鎖とマンノース残基が水素結合形成に寄与する挙動が明らかになった。ずなわち、CBM の特定残基が水素結合に関与するのではなく、セルロース結晶面の形状に応じて異なる残基が水素結合をリレーする認識機構が明らかになった。

４．発表実績（学会発表）

1. ★宇都卓也「イオン液体の構造ダイナミクスに関する計算化学研究」イオン液体先端課題研究会（2023年4月）※招待講演
2. ★宇都卓也「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」セルロース学会関西支部 第18回若手セミナー（2022年11月）※招待講演
3. ★宇都卓也「イオン液体中における構造多糖材料の溶解機構に関する分子シミュレーション研究」化学工学会第53回秋季大会 基礎物性部会シンポジウム（2022年9月）※招待講演
4. ★野田虎大郎, 宇都卓也, 湯井敏文「計算化学が解明するキトサン–塩化亜鉛複合体の結晶ナノ空間における錯体形成」セルロース学会第29回年次大会（2022年7月）
5. ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース誘導体キラルセレクターにおけるキラル認識」セルロース学会第29回年次大会（2022年7月）
6. ★寺田敬斗, 宇都卓也, 湯井敏文「カードラン三重らせん構造の安定性に関する 分子シミュレーション研究」セルロース学会第29回年次大会、（2022年7月）
7. ★米倉健太, 宇都卓也, 湯井敏文「アミロース誘導体によるキラル認識に関する分子シミュレーション研究」第59回化学関連支部合同九州大会（2022年7月）
8. ★末永ひな乃, 湯井敏文, 宇都卓也「水溶液中におけるαヘリックスポリペプチド鎖の立体構造安定性」第59回化学関連支部合同九州大会（2022年7月）
9. ★寺田敬斗, 宇都卓也, 湯井敏文「カードラン三重らせん構造の安定性に関する分子シミュレーション研究」第59回化学関連支部合同九州大会（2022年7月）
10. ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース誘導体によるキラル認識」第59回化学関連支部合同九州大会（2022年7月）
11. ★野田虎大郎, 宇都卓也, 湯井敏文「計算化学が解明するキトサン–塩化亜鉛複合体の結晶ナノ空間における錯体形成」第59回化学関連支部合同九州大会（2022年7月）
12. ★野田虎大郎, 宇都卓也, 湯井敏文「キトサンー塩化亜鉛複合体におけるゲスト分子のダイナミクス挙動」2022年繊維学会年次大会（2022年6月）
13. ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース誘導体におけるキラル分離のシミュレーション研究」2022年繊維学会年次大会（2022年6月）
14. ★T. Uto, “Crystal structure and dynamics behavior of chitosan–$ZnCl_2$ complex” Japan-Taiwan Joint Session, 71st SPSJ Annual Meeting, The Society of Polymer Science, Japan（2022年5月）※招待講演

５．出版実績（全て査読付原著論文、*責任著者）

1. K Uetani*, T. Uto, Strong attractive interaction between finite element models of twisted cellulose nanofibers by intermeshing of twists, *RSC Adv.*, 23, 16387–16395 (2023)
2. ★T. Yui*, T. Uto, K. Noda, Extended ensemble molecular dynamics study of ammonia–cellulose I complex crystal models: free-energy landscape and atomistic pictures of ammonia diffusion in the crystalline phase, *J. Chem. Inf. Model.*, *in press* (2023)
3. ★K. Noda, T. Uto, T. Yui*, Molecular dynamics simulation study of chitosan−zinc chloride complex model, *J. Fiber Sci. Technol.* 79, 24–31 (2023)
4. ★T. Uto*, Theoretical study on dissolution mechanism of chitin crystal in ionic liquids, *Chitin and Chitosan Research* 28, 16–21 (2022)
5. ★K Uetani*, K. Kasuya, S. Yoshikawa, T. Uto*, Tunability of the thermal diffusivity of cellulose nano-fibril films by addition of multivalent metal ions, *Carbohydr. Polym.* 297, Article number: 120010 (2022)
6. ★T. Yui*, T. Uto, Extended ensemble molecular dynamics study of cellulose I–ethylenediamine complex crystal models: atomistic picture of desorption behaviors of ethylenediamine, *Cellulose* **29**, 2855–2867 (2022)

全原子分子動力学計算の高分子研究への展開

Application of all-atom molecular dynamics simulation to polymer chemistry

○岡崎　進、永井　哲郎、嶺澤　範行、張　至宇（東京大学新領域創成科学研究科）

1　研究目的

1.1　高分子電解質膜における物質輸送の解明

高分子電解質膜などの不均一系における小分子の輸送を解明する手法を開発する。高分子電解質膜などの高分子の含水物は、高分子と液体とが入り乱れた不均一系を形成している。このような含水物内部での小分子の運動は、拡散的であることが期待される。拡散的な物質輸送は、位置に依存した拡散係数と自由エネルギー地形により記述できる。これらの二つの物理量を空間の各点で求めることで、小分子の輸送の駆動力と駆動力に対する抵抗を高分子内部の各点で評価できる。この情報を利用して、物質輸送の経路などの詳細を分子レベルで明らかにする。さらに、粗視化ダイナミクスをモンテカルロ法などにより解くことで、全原子分子動力学シミュレーションの時間を超えた長時間のダイナミクスを予測する。

1.2　マルチロック型バイオポリマーの分解機構の解明

本研究は、ムーンショット型研究開発プロジェクト「非可食性バイオマスを原料とした海洋分解可能なマルチロック型バイオポリマーの研究開発」のもと、計算科学の立場から課題を解決する。環境に優しいとされる新規なバイオマス由来の高分子材料や生分解性ポリマーが開発され、実用化が進められている。しかし、土壌と海洋の両方で生分解性を示すポリマー材料で実用化されているものは極めて少ない。また生分解性ポリマーは自然環境下で劣化が進みやすい点で耐久性に劣り、機械特性も十分でないため、用途が限られ広範囲な分野での利用が進んでいない。すなわち、高分子の生分解性と耐久性・強靭性は典型的なトレードオフの関係にある。このようなトレードオフ関係を打破するために、高分子の分解にマルチロック機構―分解の際に、複数の刺激（光・熱・水・イオンなど）を同時に必要とするロック機構―を導入する。使用時には分解を抑えてタフネスを保って劣化を防ぐことで実用性を確保する。他方、環境中に誤って拡散した場合には速やかな分解が可能となる。したがって、次世代のバイオポリマーとして非常に有望である。

そこで、高分子の分解反応に関する新規概念を構築し、マルチロック型バイオポリマーの材料設計指針を確立する。信頼性の高い分解システムの設計には、マルチロック型バイオポリマーの分解機構の解明に加えて、生分解性やマルチロック機能の付加により新たに要求されるタフネス化をはかる合理的設計技術の確立も不可欠である。本年度は、光・熱・光など外部から複数の刺激により海洋などの環境において速やかに分解する「マルチロック型バイオポリマー」における電子あるいは分子レベルでの分解反応の機構解明を目指す。

1.3　Mechanical properties of biodegradable polylactic acid

We performed the fully atomistic molecular dynamics (MD) simulation with the aid of the Moonshot project that aims

to enhance the toughness of biopolymers. We establish the structure–property relationship of amorphous and crystalline biopolymers and predict quantitatively the thermodynamic and mechanical properties of the biopolymers. This year, we investigate the effect of humidity, i.e., the water weight fraction in the polymer, on the mechanical properties of the polylactic acid (PLA).

2　研究方法、計算方法

2.1　高分子電解質膜における物質輸送の解明

高分子電解質膜 (nafion™) における位置に依存する自由エネルギー地形と拡散係数は、前年度までに計算済みである。これらの情報に基づいて、水素・酸素分子の大域的拡散を動的モンテカルロ (DMC) 法により詳しく解析した。このモンテカルロ計算自身の計算負荷は軽く、数万個の拡散シミュレーションの軌跡が容易に計算できる。したがって、長時間の現象を統計的に高い精度で得られた。これら軌跡の解析から、輸送係数の決定因子について分子論的に検討を進めた。前年度までにすでに先行的に軌跡を得ていたが、本年度はさらに解析に注力した。

2.2　マルチロック型バイオポリマーの分解機構の解明

タングステン・バナジウムからなる金属クラスター光触媒およびポリマーモデル分子の電子状態を計算した。ソフトウェアは、Gaussian16 および ORCA を採用した。計算手法は、密度汎関数法である。まず、金属触媒およびポリマー分子を単独で計算し、酸化還元反応（水素引き抜き・電子移動）の反応熱を予測した。合わせて、水素引き抜き反応における触媒およびポリマー鎖の反応サイトの同定をおこなった。

触媒-ポリマー分子の複合体の反応解析をおこなった。最低三重項励起状態を仮定した。水素引き抜き反応の反応物 (R1)・遷移状態・生成物 (P1) を通常の構造最適化計算により決定した。水素引き抜き後に起こりうる反応の全体像は不明であるが、最終生成物と思われる構造 (P2) を得た。そこで P1 と P2 を端点として Nudged Elastic Band (NEB) 法を適用し、反応経路の探索と途中の電子状態の変化について解析した。

マルチロック反応機構では、光触媒の酸化反応により、添加したイオンのラジカル化が想定される。そこで、各種イオン（ハロゲン化物イオン・硫酸水素イオン・硫酸イオン）のイオン化ポテシャルおよび触媒-イオンの複合体の計算をおこなった。実験で観測されているイオン種による反応性の違いを、イオン化ポテンシャルと複合体のスピン密度分布から考察した。

2.3　Mechanical properties of biodegradable polylactic acid

We ran the MD simulation using the modified version of GROMACS and MODYLAS. Since February 2023, we have carried out a series of tests to estimate the computational efficiency of the CPUs implemented after maintenance. For MODYLAS, using the different number of nodes, varying from 9, 16, 18, and 24, the calculation efficiency is 20.4, 11.9, 1.69, and 12.1 sec/step, respectively. At the same time, the efficiency was not reproducible even using the same number of nodes. We found a similar tendency using our modified GROMACS and the pre-installed one provided by the IMS. The efficiency varies from 8.0 to 24 hours/ns using the sixteen nodes. To save computational costs, we dealt with the GROMACS runs through trial and error to keep the efficiency faster than 12.0 hours/ns.

3　研究成果

3.1　高分子電解質膜における物質輸送の解明

位置依存の拡散係数と自由エネルギーを持つ一粒子拡散性分子運動に粗視化することで、異種系における分子の長距離・長時間の大域的な輸送現象を調べた。まず、新しいモンテカルロ遷移確率を導入した。この手法は、位置依存の拡散係数とポテンシャルエネルギーを持つ拡散方程式を統計的に満たす軌道を生成できる。確率分布の時間発展や平均初回通過時間を計算し、軌道を拡散方程式の数値解と比較したところ、良い一致を示した。また、この方法は多粒子ダイナミクスにも適用可能である。

燃料電池の電解質膜の不均一構造での水素分子の大域的な拡散について、本手法を適用した。水素分子の 3 次元位置依存自由エネルギーと拡散定数を用いて、上述の DMC 計算をおこなった。開発した DMC 法の長所は、大域的な拡散定数を含む長時間スケールでの水素の拡散ダイナミクスの評価が可能な点である。計算された大域的な拡散定数と自由エネルギーに基づき、溶解-拡散モデルにより水素分子の透過性を推定した。この推定値は、報告されている実験データとよく一致し、本手法の妥当性が示された。軌跡の解析から、水素分子の主な透過経路はポリマー相と境界面相にある一方、水相は輸送に無視できない寄与をしている可能性を示した。

3.2　マルチロック型バイオポリマーの分解機構の解明

イオンによるマルチロック型分解反応の制御では、(A) 光触媒単独で分解反応をおこさないこと、および (B) イオン添加によりはじめて分解反応が進行することが要求される。

まず、触媒単独の場合の反応機構の解明を目指した。実験ではポリマーの分子量の変化から、分解反応は起きないと結論づけられている。一方、小さな有機分子の実験では、酸化反応によるケトンの生成が確認されている。触媒–ポリマー複合体の計算結果から、水素引き抜き反応 (R1 → P1) と炭素–酸素結合 (P1 → P2) の生成反応の 2 段階反応が明らかとなった。前者は、反応障壁が低く、水素原子のトンネル効果も合わせると、実質的な障壁はないと考えられる。そのため、速やかに水素移動反応が起こると想定される。後者はまだ計算途中であるが、反応障壁が低い経路の存在が確認された（図 1）。したがって、最終生成物 (P2) へ至る可能性が高い。P2 の存在と要求項目 (A) に整合性があるかは現時点では明らかではない。今後、水素引き抜き反応のサイト依存性や P2 を出発点とする反応経路について解析する予定である。

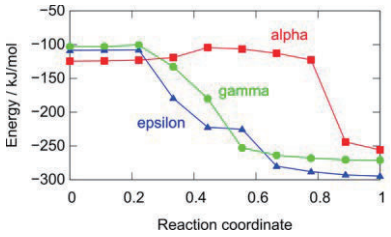


図 1.　触媒-ポリマー複合体の反応経路 (P1 → P2)

金属触媒-陰イオンの複合体における、スピン密度分布を計算した。図 2 は、塩化物イオンの計算例である。塩素原子上にスピンが局在しており、塩素ラジカルとなっていることがわかった。このように生成したラジカル種が、ポリマー鎖を攻撃し分解反応が進行すると思われ、計算結果は要求項目 (B) と矛盾しない。同様の計算を他のハロゲン化物イオンや硫酸水素イオンについても行ったところ、実験の傾向を定性的に説明できた。今後、ラジカル種による水素引き抜きによりポリマーの分解が起こるかどうか計算をすすめる予定である。

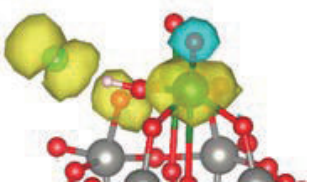


図 2.　触媒-塩化物イオン複合体のスピン密度分布

3.3 Mechanical properties of biodegradable polylactic acid

Using GROMACS, we investigated the effects of humidity on the mechanical properties of the PLA. We began with the preparation of a pure amorphous PLA system. First, we obtained many equilibration trajectories for the single polymer chain. Next, we merged the snapshots of a single chain and formed a large cell. Finally, we performed annealing after a long equilibration process under 300 K.

We added water molecules to the equilibrated PLA system using our in-house code, like a test-particle-insertion tool in GROMACS. As a result, we achieved an even uniform distribution of water molecules in the PLA cell. Then, we conducted further equilibration and annealing under 500 K. For the PLA–water system with a water weight fraction of 5.0 weight percent, we observed aggregates formed by water molecules at 400 K during the annealing process with a cooling rate of 20 K/ 10 ns. We pursue more detailed results and further analyses.

4　発表実績または予定

1. ★永井哲郎・岡崎進、高分子電解質膜中で生じるガスの輸送に関する大規模分子動力学計算と動的モンテカルロ法による研究（口頭発表）、第 16 回分子科学討論会（横浜）、2022.
2. ★永井哲郎・岡崎進、高分子電解質膜におけるガス輸送の分子動力学計算と新規な動的モンテカルロ法による研究（口頭発表）、第 44 回溶液化学シンポジウム（鹿児島）、2022.
3. 馬場廣海・永井哲郎・浦野諒・岡崎進、全原子分子動力学シミュレーションによる液体の自己拡散係数・粘性係数の予測性の評価（ポスター発表）、第 36 回分子シミュレーション討論会（東京）、2022.
4. ★Z. Zhang, Z. Tang, and S. Okazaki, An MD simulation study of the mechanical response of polylactic acid under various humidity (poster), 25th Annual Meeting of Theoretical Chemistry Society (Yokohama), 2023.

5　出版実績または予定

1. ★T. Nagai and S. Okazaki, Global diffusion of hydrogen molecules in the heterogeneous structure of polymer electrolytes for fuel cells: Dynamic Monte Carlo combined with molecular dynamics calculations, J. Chem. Phys. **157**, 054502 (2022). https://doi.org/10.1063/5.0096574
2. ★T. Nagai, A. Yoshimori, and S. Okazaki, Dynamic Monte Carlo calculation generating particle trajectories that satisfy the diffusion equation for heterogeneous systems with a position-dependent diffusion coefficient and free energy, J. Chem. Phys. **156**, 154506 (2022). https://doi.org/10.1063/5.0086949
3. ★T. Nagai, K. Fujimoto, and S. Okazaki, Three-dimensional free-energy landscape of hydrogen and oxygen molecules in polymer electrolyte membranes: Insight into diffusion paths, J. Chem. Phys. **156**, 044507 (2022). https://doi.org/10.1063/5.0075969
4. H. Baba, R. Urano, T. Nagai, and S. Okazaki, Prediction of self-diffusion coefficients of chemically diverse pure liquids by all-atom molecular dynamics simulations, J. Comput. Chem. **43**, 1892 (2022). https://doi.org/10.1002/jcc.26975

ナノ制限空間における溶媒和と動態の解析

Analysis of solvation and dynamics in nanoscale confined space

○吉田　健，堀河　俊英，野口　直樹（徳島大学）

1　研究目的

ナノスケールの制限空間は天然にも人工材料にも広く存在し，バルクと大きく異なる狭小制限空間中の分子集合体の構造と動態には高い関心が集まっている。本研究では，(1) 活性炭とそのナノスケールの細孔モデルとしてのグラフェン細孔，ならびに，(2) クラスレートハイドレート中の気体分子の振動ダイナミクスに焦点を当て，それら制限空間内の分子の動態を分子科学の基礎の観点から溶媒和に関連づけて解析した。

活性炭は，ナノスケールの細孔を有する代表的な材料であり，応用の観点では，吸着，分離，触媒担体，電気デバイスなど幅広い可能性に期待が集まる。当グループでは 2021 年度には，水蒸気のグラフェンへの吸着に関して，グラフェン表面の官能基（水酸基・カルボキシ基）の影響に着目して古典 MD により解析した。過去の当グループで実験的に見出された水蒸気吸着量の特異的な温度変化が，近距離（1〜3 nm 程度）で対となる官能基に挟まれた箇所での水クラスター形成によって説明されることを明らかにし，Carbon 誌に発表した[1]。さらに，水相中からの有害な重金属回収のモデル系として Pb^{2+}イオンのグラフェン細孔中への吸着を古典 MD により解析した。金属カチオンのグラフェンへの吸着は，カウンターアニオンのグラフェンへの吸着と，カチオンとアニオンのイオン対形成が駆動力になるという新規な知見を見出し，論文にまとめた（出版実績３）。22 年度には，水蒸気吸着の解析において，より現実的な系に近づけるため酸素官能基数を増やし，官能基間距離，吸着温度における水蒸気吸着挙動を調査し，水クラスター成長過程について評価した（発表実績３）。

メタンハイドレートは，天然に存在するナノ狭小空間の代表例である。国産の地下資源として期待されるとともに，メタンと二酸化炭素を置換するカーボンニュートラルな採掘法の開発に向けて，包接の微視的状態の分子科学的な解明が求められている。当グループメンバーの野口らは，高圧赤外分光法により，メタンハイドレートの伸縮振動を広い温度・圧力で解析し，温度効果・圧力効果を高い精度で決定したとともに，従来から議論の的であった，高圧下の II 相に存在する比較的大きなケージである LL ケージ内のメタンの個数が２〜３個程度であることを突き止め，2021 年に J. Phys. Chem. C 誌に発表した[2]。本研究では，実験に対応した条件での第一原理 MD を実施し，実験からの推論を検証するとともに，実験のみでは原理的に得られないミクロ情報を解明することを目的とする。特に，C-H 伸縮振動の特異的な温度依存性・圧力依存性は，tight-cage-loose-cage モデルとして多くの研究者に注目されてきた。この現象は，振動数に関して，より制限された空間であるサイズの小さな籠の中の方が大きな籠よりも孤立分子に近いというパラドックスであり，その分子レベルの起源については未解明である。この問題を調べるには，メタンを溶質，ケージを形成する水を溶媒と捉えて，溶媒和状態を切り口に解析する当グループの手法が有効である。本研究では，水−シクロヘキサン混合系を対象に二成分系に拡張した動的溶媒和殻の解析手法をメタンハイドレートに適用する。以前に当グループで超臨界水（一成分系）の OH 伸縮の振動数と波形について水素結合数に対する依存性に基づいて解明した解析スキームを，ハイドレートの中のメタンの振動解析に適用した。

2　研究方法，計算方法

水蒸気吸着の解析には古典 MD を用いた。シミュレーションには GROMACS 2018.6 パッケージを使用し，*NVT* アンサンブルで実行した。相互作用の計算には Lennard-Jones(LJ)ポテンシャルおよび Coulomb ポテンシャルの和を用い，計算に用いる力場は OPLS-AA 力場を使用した。実空間のカットオフ半径は 0.95 nm とし，シミュレーションボックスの x, y, z 方向に周期境界条件を適用した。官能基のパラメータは Jorge らのカルボキシ基モデルを採用し，グラファイト最上層に 3 個の官能基を正三角形に設置し，官能基間の距離(d)を 0.984, 1.968, 2.952 nm とした。他の条件は先行研究[1]と同様とし，計 60 ns の MD 計算を行った。

メタンハイドレートの第一原理 MD 計算には CP2K 2019.12 パッケージを使用し，46 分子の水と 8 分子のメタンを含む単位格子について行った。常圧のセルサイズは一辺が 11.845 Å の立方体で 90–150 K の温度範囲で 200 ps の計算を行った。また，1 GPa のセルサイズは一辺が 11.371 Å の立方体とし，150 K で 50 ps の計算を行った。波動関数は，DZVP ガウス基底セットと 500 Ry のカットオフを用いた平面波ガウス混合基底（GPW）を使用し，密度汎関数理論（DFT）に基づく計算を行った。ファンデルワールス相互作用には PBE 相関汎関数と Grimme D3 経験的補正を用いた。内殻電子の取り扱いについては，Goedecker-Teter-Hutter（GTH）擬ポテンシャルを用いた。AIMD シミュレーションは，*NVT* アンサンブル内で 0.5 fs の時間ステップで積分され，系の温度制御には速度リスケーリングによるカノニカルサンプリング（CSVR）サーモスタットを用いた。

3　研究成果

まず，官能基を有するグラフェン表面への水蒸気の吸着解析について述べる。異なる相対圧，官能基間距離，吸着温度における 3 つの官能基への水分子吸着に伴う水クラスターの成長について水密度分布の経時変化を調べた。温度 298 K，d = 1 nm のとき，水分子は官能基との水素結合により吸着開始し，相対圧が 0.2 に達すると 3 つの官能基のうち 2 つの官能基間で吸着した水分子クラスターの合一による架橋が観られ，さらに相対圧が増加すると 3 つの官能基間でクラスターが合一した。相対圧の増加に伴い合一したクラスターサイズが増加した。この相対圧増加に伴うクラスター成長は d = 2, 3 nm のときにも同様に観られたが，3 官能基を跨ぐクラスター合一は d = 1 nm でのみで観られ，d = 2 nm では 2 官能基間でクラスター合一，d = 3 nm では各官能基上に独立したクラスター形成となった。また，水分子のクラスター成長は各官能基上で一様ではなく，安定したクラスターへ水分子の吸着が集中することでより安定した大きなクラスターへ成長し，各官能基によって不均一成長することがわかった。その過程で官能基上に形成したクラスター同士が合一すると，2 官能基間で合一したクラスターが成長し，最終的に 3 官能基間でクラスターが合一した。d の大小はその合一に必要な系内ケミカルポテンシャルの大小に寄与し，d が大きくなると官能基間の相互作用が小さくなるためクラスター合一は高相対圧へとシフトする。また，温度が 328 K と高いときには d = 2 nm であっても中相対圧で 3 官能基間のクラスター合一が観られ，クラスターの運動域も低温時に比べて広がっていた。しかし，温度が高くなると水分子の運動エネルギーが水素結合に対して相対的に大きくなり，クラスターの安定性は低温時よりも不安定となることが示唆される結果となった。

つぎに，メタンハイドレート中のメタン分子の C-H 伸縮振動の解析結果について述べる。150 K の M ケージおよび S ケージにおけるメタン分子の C-H 逆対称伸縮振動の波数の圧力依存性を調べたところ，M ケージと S ケージはともに圧力の上昇に伴い，C-H 伸縮振動の波数も増加することがわかった。AIMD による 1 GPa の圧力差に対する C-H 伸縮振動の波数の変化幅は，S ケージが 15 cm^{-1} であり，M ケージが 5 cm^{-1} である。一方で，実験による変化幅は，S ケージが 3–4 cm^{-1} であり，M ケージが 2 cm^{-1} である[3]。AIMD の方が実験

よりも圧力差に対する C-H 伸縮振動の波数の変化が大きいが，圧力と C-H 伸縮振動の波数に関して正の相関があるという点では一致している。また，S ケージの C-H 伸縮振動の波数の圧力シフト率は M ケージのそれよりも大きく，この結果も実験結果[3]と一致している。

150 K の MH における水素原子と酸素原子間の動径分布関数を圧力の関数として調べたところ，関数の概形の圧力変化は小さく，圧力による変化は加圧と共に各ピークが若干短距離側にシフトする程度であった。このことは，加圧に伴いケージの形状が概ね保持されたまま圧縮されていることを示唆する。

150 K の M ケージにおけるメタン分子の水素結合数 *n*（水素結合はメタンの H と水の O の距離で定義）の存在確率を調べたところ，高圧ほど水素結合数が増加し，水素結合数の増加に伴い C-H 伸縮振動の波数は減少していることがわかった。一方で，水素結合数 *n* で条件付けたメタン分子の C-H 伸縮振動の波数の圧力依存性からは，同じ水素結合数でも高圧ほど C-H 伸縮振動の波数は高波数側にシフトすることが見出された。ここで，2 つの動径分布関数より，ケージは圧縮された状態であることが示されており，空間的に見れば，M ケージは S ケージに近づくということである。すなわち，C-H 伸縮振動の波数の S ケージと M ケージの大小関係と，加圧に伴い C-H 伸縮振動の波数が増加することから，これらの C-H 伸縮振動の波数の結果は一致している。したがって，圧力効果は同じ水素結合数の C-H 伸縮振動の波数を増加させる寄与と水素結合数を増加させる寄与であり，圧力効果が C-H 伸縮振動の波数に与える寄与と水素結合数が C-H 伸縮振動の波数に与える寄与は同じではないことが示された。これは高圧ほど，メタン分子の水素原子と水分子の酸素原子間で形成される水素結合が強まり，その水素結合による反発力の増加が C-H 結合に影響を与え，結果として C-H 伸縮振動の波数を増加させる効果を持つことを示す。

温度効果について，C-H 伸縮振動の波数の温度変化が非常に小さいため，シミュレーションで再現するのは困難であった。また，充分な精度で実験との一致度を議論するためにはさらに大規模な計算が必要であり，また，実験との一致度の向上のためには計算手法の再探索も必要となる可能性がある。

参考文献

[1] T. Horikawa, R. Yuasa, K. Yoshida, D.D. Do, Carbon, 183, 380 (2021).

[2] N. Noguchi, T. Yonezawa, Y. Yokoi, T. Tokunaga, T. Moriwaki, Y. Ikemoto, H. Okamura, J. Phys. Chem. C, 125, 189 (2021).

[3] G. Fuseya, S. Takeya, A. Hachikubo, RCS Adv., 10, 17473 (2020).

4　発表実績または予定

（１）Ken Yoshida: Adsorption and Film-Formation of Corrosion-Protective Aliphatic Amines on Metal Surface in Hot Water, 1st International Solvothermal and Hydrothermal Association Seminar, Online, Apr. 2022 [Invited].

★（２）吉田 健 : 亜臨界・超臨界水溶液中で水と疎水性有機分子の織りなす微視的不均一構造・ダイナミクス・機能, 日本セラミックス協会 第 35 回秋季シンポジウム, 2022 年 9 月［招待講演］.

★（３）楠橋 圭太, 堀河 俊英, 吉田 健 : 官能基上における水クラスター成長の温度依存性, 中四国支部産学合同コロキウム 2022, PS11, 2022 年 9 月.

★（４）須原 慎之助, 堀河 俊英, 吉田 健 : 量子計算に基づく酸素官能基への水分子吸着に係る電子状態, 中四国支部産学合同コロキウム 2022, PS12, 2022 年 9 月.

（５）Saki Kurohama, Naoki Noguchi and Hidekazu Okamura: Interaction between host framework and methane molecule in methane hydrate phase up to 40 GPa, International Workshop on Infrared Microscopy and Spectroscopy with

Accelerator Based Sources (WIRMS 2022), Hiroshima, Oct. 2022.

（６）Naoki Noguchi, Chisaki Teraoka, Shiraishi Yui, Kurohama Saki, Yokoi Yuu and Hidekazu Okamura : Dynamics and amorphization of methane hydrates at high pressures and low temperatures, International Workshop on Infrared Microscopy and Spectroscopy with Accelerator Based Sources (WIRMS 2022), Hiroshima, Oct. 2022.

（７）Ken Yoshida: Formation Mechanism and Microscopic Structure of Corrosion Protective Coating for Steam Piping by Film-Forming Amine, International Association for the Properties of Water and Steam Annual Meeting 2022, Rotorua, New Zealand, Dec. 2022 [Invited].

（８）平沼 こうた, 矢野 隆章, 友村 和也, 岡村 英一, 野口 直樹 : メタンハイドレート中のメタンの二酸化炭素交換拡散, 第 63 回高圧討論会, 2022 年 12 月.

（９）黒濵 沙妃, 野口 直樹, 岡村 英一 : メタンハイドレート III 相の高圧下における振動分光測定, 第 63 回高圧討論会, 2022 年 12 月.

（１０）Ken Yoshida: Structure, Formation Mechanism, and Reaction of Film-Forming Amines for Anticorrosion Protection for Steam Piping, The 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Chiba, Japan, Aug. 2023 [Invited].

5　出版実績または予定

（１）Iuchi Hirotoshi and Toshihide Horikawa : Influence of resorcinol-formaldehyde resin on the formation of alkali titanate fibers, Ceramics International, Vol. 48, No. 4, 5704-5713, 2022.

（２）Haruka Yoshioka, Ken Yoshida, Naoki Noguchi, Tomoyuki Ueki, Kei-ichiro Murai, Kazuya Watanabe and Masaru Nakahara: Microscopic Structure and Binding Mechanism of the Corrosion-Protective Film of Oleylpropanediamine on Copper in Hot Water, The Journal of Physical Chemistry C, Vol.126, No.14, 6436-6447, 2022.

★（３）Toshihide Horikawa, Miku Okamoto, Ayaka Kuroki, and Ken Yoshida: Significant role of counterion for lead(Ⅱ) ion adsorption on carbon pore surface, Carbon, Vol.196, 575-588, 2022.

（４）Hirotomo Nishihara, Hong-Wei Zhao, Kazuya Kanamaru, Keita Nomura, Mao Ohwada, Masashi Ito, Li-Xiang Li, Bai-Gang An, Toshihide Horikawa and Takashi Kyotani : Adsorption properties of templated nanoporous carbons consisting of 1-2 graphene layers, Carbon Reports, Vol.1, No.3, 123-135, 2022.

（５）Tomáš Zelenka, Toshihide Horikawa and D.D. Do: Artifacts and Misinterpretations in Gas Physisorption Measurements and Characterization of Porous Solids, Advances in Colloid and Interface Science, Vol.311, 102831, 2023.

（６）Hidekazu Okamura, Takashi Mizokawa, Katsuaki Miki, Yuta Matsui, Naoki Noguchi, Naoyuki Katayama, Hiroshi Sawa, Minoru Nohara, Yangfan Lu, Hidenori Takagi, Yuka Ikemoto and Taro Moriwaki : Pressure suppression of the excitonic insulator state in Ta_2NiSe_5 observed by optical conductivity, Physical Review B, Vol.107, 045141-1-045141-7, 2023.

（７）Ken Yoshida, Ayato Doi, Haruka Yoshioka, Tomohiro Hirano and Masaru Nakahara: Nuclear Magnetic Resonance Analysis of Hydrothermal Reactions of Ethyl- and Octylamine in Sub- and Supercritical Water, The Journal of Physical Chemistry A, Vol.127, No.17, 3848-3861, 2023.

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）、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

本研究は天然光合成系 (PSII) の酸素発生サイト (OEC) における太陽光を利用した水分解反応機構を当該分野の先導部隊である実験グループとの共同研究により解明することを目的としている。光化学系 II (PSII) における水分解反応は太陽光エネルギー (4hν) を駆動力とし、$CaMn_4O_5$ クラスターを触媒として Kok サイクルと呼ばれる 5 段階 ($S_0 \sim S_4$) のステップを経て進行する。近年の自由電子レーザー (XFEL) 実験の進展により PSII に関する研究において、例えば共同研究者の沈らや、最近の Berkeley (LBL) グループによる高分解能 XFEL 実験による S_3 構造から S_0 状態の反応機構の解明のための構造的基盤が解明されつつあり、水素結合ネットワークによる水分子やプロトンの移動と反応過程の進行との関連も重要となっている。さらに、最近ではクライオ電顕実験手法の分解能の向上により、PSII 系の XFEL 実験では見えなかった水素原子の位置が部分的に観測されるようになってきた (沈ら未発表結果)。従って、PSII の OEC の多階層バイオシステム構造やアミノ酸置換による構造変化などに関する知見が得られるようになり、OEC における水分解反応に必要な水挿入経路、プロトン放出経路などの特定も可能になってきており、実験的には新たな段階に入りつつある。一方、申請者らは $CaMn_4O_5$ クラスターが理論的には電子相関効果が重要であることより、触媒機能の解明を目的としてその電子・スピン状態の解明を行なってきた。従って、PSII の酸素発生触媒サイト (OEC) は強相関電子系 (SCES) $CaMn_4O_5$ クラスターが PSII の蛋白場に閉じ込められた分子システムであるとの視点を強調してきた。上記のように XFEL と最近のクライオ電顕実験の進歩により、分子システム構造の構造が解明されて来たのでその機能の解明のために QM/MM 計算に基づいて Theoretical Mutation も視野に入ってきたと言っても過言ではない。申請者らはこのような視点で OEC における水分解反応機構の電子・原子・分子・分子システムでの解明を目指し系統的に計算機実験を実行してきた。現在までの研究結果を XFEL 実験結果と比較すると、対称性の破れた(Broken Symmetry; BS) 密度汎関数 (HDFT) を用いた手法は QM (最大 380 原子) / MM 計算は構造最適化に関しては十分信頼できることが判明している。さらに、ESR の実験結果等から近似射影スピン(AP)法を使った有効交換積分の計算や厳密対角化を使ったスピン状態の吟味に関しても HF 成分の調整により BS-HDFT が有効手段として発揮されることが判明している。2021 年度は、XFEL, EPR, BS-DFT 計算の連結により得られた種々の成果が Isolobal and Isospin という化学の基本概念の基に統一的に理解できることを報告し、BS 法による軌道およびスピン自由度の定性的役割を解明した。一方、BS-DFT による構造最適化に関しては XFEL 実験との比較検討により問題がないが、エネルギー計算に関しては注意深い検

討が必須であることが判明した。Kok サイクルの各状態で生成可能である中間体の相対エネルギーの解明に関しては BS (HDFT) 法に含まれる HF 成分の割合 (*w*) に敏感な場合があり、coupled cluster (CC) 法などの高精度計算結果との比較検討に基づき有効な *w* 値を検討しておく事が必要不可欠であった。そこで、申請者らは DLPNO-CC 法を計算可能な比較的小さい $CaMn_4O_5$ 錯体に適用し、BS-DFT 計算結果と比較検討し 2020 年度に続き電子相関効果の重要性を実証してきた。特に HF 成分の割合に敏感であった S_3 状態の中間体間の相対安定性について HF 成分の割合を変えた波動関数を DLPNO-CC 法のイニシャルにそれぞれ用いることでイニシャルによらない結果が得られ、高精度計算の有効性の高さが伺えた。また小規模な系において CC 法と DLPNO-CC 法の金属原子への適用可能性を検討し多核錯体への展開を検証した。しかし、上記のように PSII の機能発現の解明には蛋白場や水素結合ネットワークの効果を考慮することが必須である。最近 Berkeley らのグループでは 2018 年の S_3 の報告に加える形で水素結合ネットワークや水分子の動きや経路についても言及をしている(Hussein et al. Nat. Commun. 2021)。最新の沈らの実験結果でも分解能の向上によりプロトンの動きも徐々に明らかとなっている。従ってこれらの実験結果に基づいて反応過程の解明に重要な水素結合ネットワークを介した水挿入過程やプロトン移動の理論研究が重要になってきた。実際、申請者らの結果においても水素移動の $CaMn_4O_5$ コアに対する安定性への寄与は 2019 年に報告した S_1 状態だけでなく S_2 状態においても確認されている。一方で、水素結合ネットワークの重要性を鑑み比較的大きい系 (約 220 原子系) で S_1 状態において HDFT 法と DLPNO-CC 法とを比較したところ小さいモデルにおいて見られた傾向と異なり $CaMn_4O_5$ コア O_5 原子にプロトンが結合した構造が非常に不安定となることが示された。このような視点から、2021 年度から継続している多階層連結計算、QM1 (DLPNO-CC) / QM2 (BS-DFT) / MM などを最近の実験結果に基づき実行することが必須の状況である。2022 年度は $CaMn_4O_5$ 錯体コアの周りの水素結合ネットワークや塩素原子によるプロトンの動きにも着目し昨年度より検討を続けている蛋白場を考慮したさらに大きな系の 300 から 400 原子系の多階層連結計算を本格的に実行し、構造とエネルギーの両面から信頼できる結果を得ることを計画している。このように、2022 年度からは XFEL 実験だけでなくクライオ電顕実験の結果も参考にして、PSII における OEC の多階層連結計算により蛋白場と強く連結したバイオ SCES ($CaMn_4O_5$) システムの触媒機能の本質の解明を目的としている。

2　研究方法、計算方法

2011 年に報告された梅名らの S_1 状態の高解像度 XRD 構造(PDB ID: 3WU2)や 2019 年に報告された菅らの S_3 状態の SFX XFEL 構造(PDB ID: 6JLL)を用い $CaMn_4O_5$ クラスターの $O_{(4)}$、$O_{(5)}$、$O_{(6)}$原子及び Mn_4 原子に配位している W2、W1 分子のプロトン化状態を変化させた S_1 状態から S_3 状態の構造を作成した。各構造に対しての構造最適化は NWChem を用い、QM 計算を実行した。構造最適化の手法には UB3LYP または B3LYP の HF 成分を 30%に変化させた汎関数に Grimme の D2 タイプの分散補正を加えたものを用い、基底関数には all-electron の基底である Def2-TZVP を用いた(約 2300 基底)。また環境効果を COSMO (誘電率 $\varepsilon = 10.0$) により取り入れた。また、モデル構造の検証するために最小モデルに第 2 層の配位子に相当するアミノ酸(Val185, Asp61, His337, Arg354, Tyr161)を加えた semi-large モデル、Gly62, Asn87, Ser167, Ser169 も加えた large モデルを作成し UB3LYP-D3 の手法で最適化を行った。基底関数にはコアの構造には Def2-TZVP の基底を、semi-large、large モデルで新たに加えた配位子には Def2-SVP 基底の 2 層の基底関数を用い(semi-large モデルで約 4000 基底、large モデルで約 5000 基底)、環境効果を COSMO 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、406Rh-2 (メンテナンス前) を並列使用することにより高速な計算が可能であった。

相対エネルギーの比較のため HDFT と DLPNO-CC の手法を用い、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 (最小モデルで約 2500 基底、semi-large モデルで 5000 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-D3 と double-HDFT である B2PLYP を用いた。DLPNO-CC の計算には DLPNO-CCSD 法と DLPNO-CCSD(T_0)法をそれぞれ PNO の閾値の条件を変化(Normal と Tight)させ評価した。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 および NTChem を用い、DLPNO-CC 法には ORCA4 と ORCA5 のプログラムをそれぞれ OpenMPI 3, OpenMPI 4 により 1 ノード内で並列処理させるようにして使用した。DLPNO-CC 計算には多数のメモリとスクラッチファイルの高速な読み書きが必要となるため、分子研の work 領域における高速なアクセスと大容量のメモリを積んだ 110Rh-1 (メンテナンス前) の使用により効率の良い計算が可能であった。メンテナンス後は計算機システムの構成や CPU が変化したこともあり ORCA を走らせるための OpenMPI や NWChem を自前でダウンロードしてきた Intel OneAPI により再コンパイルを行い、メンテナンス以前の結果と整合性のある結果が得られるか検証を行った。

3　研究成果

これまでの $CaMn_4O_5$ クラスター周りのアミノ酸残基と水分子のみに着目した最小モデルを用いた結果により、DLPNO-CC 法などを使った動的電子相関の重要性と適用可能性が判明し、最小モデルに第 2 層の配位子に相当するアミノ酸(Val185, Asp61, His337, Arg354, Tyr161)を加えた semi-large モデルによる S_1 状態の結果が大きく異なる傾向を与えたことから、本年度は S_0 状態から S_3 状態までの semi-large モデルを用いた最適化構造や DFT と DLPNO-CC 法を用いた相対安定性の計算を行い、BSDFT による電子・スピン構造の解析を行った。今回得られた構造の結果と、以前の Large-scale QM/MM の結果 (Shoji et al., Adv. Quant. Chem. (2015))、2011 年の沈、神谷らの結果(Umena et al., Nature 2011)や近年の XFEL の結果を比較し、水の流入経路とプロトン放出経路を担う水分子と Cl アニオンなどからなる水素結合ネットワークの解析を行った (Yamaguchi et al., Coord. Chem. Rev. 2022, 成果論文[2])。また、S_3 状態の semi-large モデルを用いた DLPNO-CCSD(T_0)計算による相対安定性の結果、以前の QM/MM の結果と Gernot Renger らの kinetics に関する実験から、独自の推算式をもとに S_3 状態で可能な中間体の構造と S_3 状態における Multi-intermediate モデルの可能性についての議論を行った (Yamaguchi et al., Chem. Phys. Lett. 2022, 成果論文[3]、Isobe et al., J Phys Chem. B 2022, 成果論文[4])。本年度の報告書では、この結果について報告する。また、300 原子系の large モデルでの計算を S_1 状態から S_3 状態について行い、semi-large モデルと構造的には大きな差異が生じないことが判明し学会発表を行った。2022 年度の後半 (終盤) においては計算機システムの更新のため計算機システムの構成や CPU が変化したこともあり、メンテナンス以前の結果と整合性のある結果が得られるか検証を行った。また、2023 年度以降も継続して行う予定の計算において必要となる、S_2 から S_3 状態、S_3 から S_0 状態への遷移に伴う水分子挿入経路やプロトン放出経路についての計算モデル構築のために、QM 計算結果、QM/MM 計算結果、2011 年に報告された梅名らの S_1 状態の高解像度 XRD 構造、2019 年に報告された菅らの S_3 状態の SFX XFEL 構造や近年の Berkeley の XFEL の構造を比較し、メンテナンス前に行った large model (約 300 原子系) の結果をもととして、I) 水分子挿入経路の解析のため O1 原子周りの水分子 W10 を含む水分子の 5 員環と周りのアミノ酸残基を含む Water Inlet Path (WIP) モデル(約 400 原子系)、II) プロトン放出経路の一つである Cl1 原子周りのアミノ酸残基と水分子を含む Channel D モデル(約 400 原子)と III) WIP から Channel D を含み水分子挿入経路やプ

ロトン放出経路を考慮するための系(約 500 原子)の構築を行った (図 1 参照)。構築したモデルに対して新しい計算機システムにおいて構造最適化計算中に不具合が生じないか、メモリ不足の問題が起きないかなどの確認を行った。

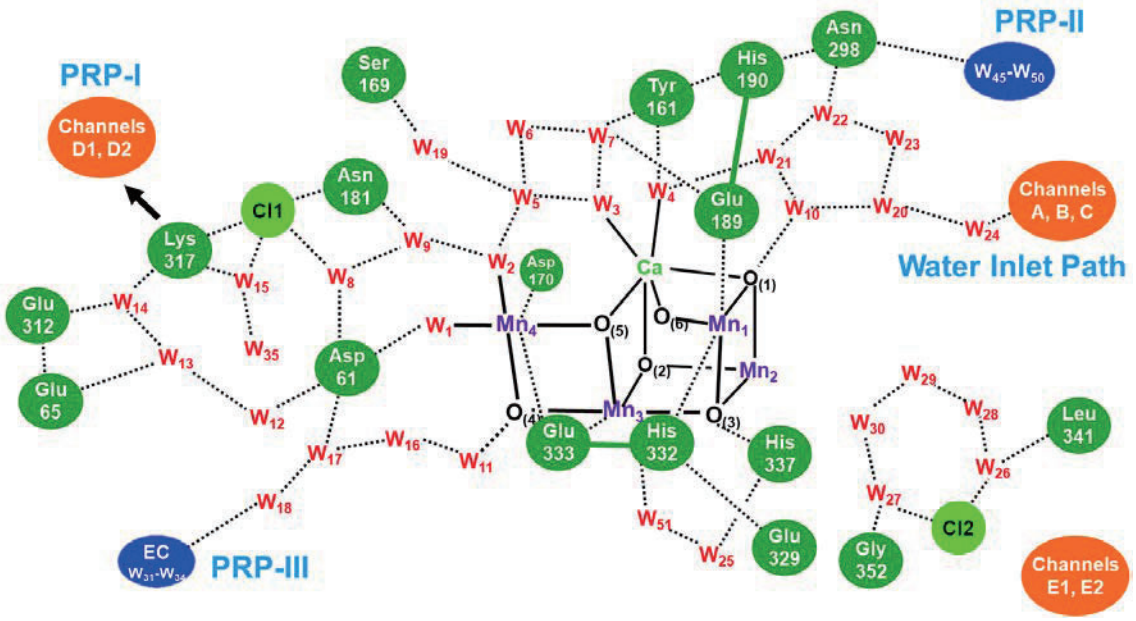


図 1.　HR XRD 実験により解明され，Large-scale QM(380 atom)/MM 計算により精密化された OEC における $CaMn_4O_5$ クラスター周辺の水素結合ネットワーク構造と構成水分子の汎用名。

S_3 状態の semi-large モデル(227 原子)を用いた結果と large モデルとでは $CaMn_4O_6$ 骨格に大きな差はなく、SFX による実験結果(Suga et al., Science 2019)の比較をすると Oxyl 構造とコンシステントな結果となっているため、SFX の結果の解釈に使えることが分かる。DLPNO-CCSD(T_0)計算では open-cubane 型の hydroxide (S_{3abca}(R)-OH) 中間体の方が oxyl (S_{3abca}(R)-oxyl) 中間体より安定であることが判明し菅らの SFX XFEL 実験結果(Suga et al., Science 2019)と整合しない結果となったが、semi-large モデルでは十分なエネルギーの見積もりが難しくさらに大きな蛋白場を含んだモデルか QM/MM レベルの計算による確認も必要となる。SFX の実験結果は室温状態での構造を解明しているので、自由エネルギー計算結果による相対安定性の検討も必要である。しかしながら、hydroxide 中間体の基底スピン状態(S = 3)や projection factors などは低温の EPR 実験結果と良く整合することが判明している。一方、oxyl 中間体は最高スピン配置 (S = 6) に相当するので EPR で捉えられない可能性があることや室温では EPR 実験が困難であるため、室温 SFX 実験結果と低温 EPR 実験結果を直接対応させることは難しい。また、初期の XAS や EXAFS の研究では S_3 状態の価電子状態は(3444)+O•構造と帰属されていたが、最近の EXAFS 実験では(4444)の価電子状態であることが判明している。しかしながら、oxyl 構造の $O_{(5)}O_{(6)}$サイトの β スピン密度はスピン分極によるものであるので、Mn_4 サイトの形式的なスピン状態の 3 価の状態は 4 価の状態との混合状態と考えることができるため、電荷の自由度から判断すると、S_{3abca}(R)-oxyl 中間体の割合は室温でも小さい可能性が出てくる。そこで、S_3 状態について hydroxide モデルと oxyl モデルとの二中間体モデルに基づき各構造の室温での割合を推算してみることを試みた。Kern らによる SFX XFEL 構造 (Kern et al., Nature 2018) の分解能は約 2.0 Å なので、2.7 Å 以上の長さになる Mn-Mn 距離には Mn 上の電子密度が多いこともあり実験誤差は比較的少ないと考えられる。 一方、Mn-O 距離は酸素の電子密度は Mn に比較して小さいので分離したピークとして観測されず実験誤差が含まれている可能性が

ある。従って、Mn_3- Mn_4 距離を推算に使用するとすれば、測定された Mn_3- Mn_4 距離は S_3 状態の二中間体モデルの範囲で hydroxide の構造と oxyl 構造に対応する Mn4-Mn3 距離の重ね合わせで表現される。

$$R(Mn4\text{-}Mn3)_{obs.} = p\ R(Mn4\text{-}Mn3)_{OH(DFT)} + (1\text{-}p)\ R(Mn4\text{-}Mn3)O_{xyl(DFT)} \quad (1)$$

ここで、p は混合係数であり hydroxide、oxyl 構造の DFT による最適化した Mn_3- Mn_4 距離はそれぞれ 2.75、2.83 Å である。Kern らによる SFX XFEL 実験による Mn_3- Mn_4 距離は A および a モノマーの平均値をとれば 2.77 Å であるので(1)式から p の値は 0.75 (p ×100%) と推算される。Berkeley グループの最新の結果 (Ibrahim et al., PNAS 2020, Hussein et al., Nat. Commun. 2022) からは p の値は 0.9 (90%) ~ 1.0 (100%)になる。このように、実験誤差が少ないと仮定した Mn_3-Mn_4 距離から推算すると Berkeley グループの SFX XFEL 構造は室温状態でも hydroxide 構造の割合が多いといえる。Mn_4-$O_{(5)}$距離については、DFT による結果では oxyl 構造では 2.09 Å であるが、Kern らによる SFX XFEL 実験の S_2 状態での実測値は 2.22 Å であるので、数多くの Mn 多核錯体で観測されている Mn(IV)-O^{2-}距離(1.8 ~ 1.9 Å)に比較して長すぎるように思われる。従って、Mn4-$O_{(5)}$ 距離は Mn4 原子や $O_{(5)}$原子の酸化状態により変化することが分かる。また、Mn_3-Mn_4 距離も $CaMn_4O_5$ クラスターのキュバン構造が開いた場合と閉じた場合でも変化する。従ってこれらのパラメータが $CaMn_4O_5$ クラスターの構造を解釈するためには特に重要となる。$CaMn_4O_5$ クラスターの実測値と QM/MM 計算による Mn4-Mn3 距離を用いることで Mn4-$O_{(5)}$距離を推算する経験式は

$$R(Mn4\text{-}O_{(5)}) = 2.18 + x + \Delta \quad (2a)$$

$$R(Mn4\text{-}Mn3) = 2.80 + x/4 \quad (2b)$$

と得られている。ここで、x は Mn(IV)-O^{2-}間距離の増減を表現する変数であり、Δ は $O_{(6)}$あるいは OX の挿入よる変形因子である。S_2 状態での S_{2acca}(R)中間体の UB3LYP-D3/def2-TZVP 法による構造最適化により得られた Mn_3-Mn_4 および Mn_4-$O_{(5)}$距離はそれぞれ 2.70、1.79 Å であり、(2b)式を用いて、x の値を求めると–0.4 Å であるので Mn_4-$O_{(5)}$距離の推算値は 1.78 Å となり計算値と整合している (ここで S_1 および S_2 状態では $O_{(6)}$あるいは OX の挿入がないので Δ=0 である)。S_{3abca}(R)-OH_{glu} の最適化構造により得られた Mn_3-Mn_4 距離は 2.75 Å であるので、Δ = 0 と仮定すれば Mn4-$O_{(5)}$距離の推算値は 1.98 Å となる。一方、S_{3abca}(R)-OH_{glu} の最適化構造では Mn4-$O_{(5)}$距離は 1.81 Å であるので Δ は約 –0.2 (–0.17) Å となる。Oxyl 構造の最適化構造の Mn_3-Mn_4 距離は 2.83 Å なので Mn_4-$O_{(5)}$距離は Δ = 0 と仮定すれば 2.30 Å と推算されるが、さらに Δ = –0.2 Å の補正項をくわえると 2.10 Å となる。この値は oxyl 構造の構造最適化により得られた 2.09 Å と整合する。これらの結果は Mn4-$O_{(5)}$距離が短くなることが、$O_{(5)}$-$O_{(6)}$間距離の伸長(ΔΔ)に関連している。

$$\Delta\Delta = R(Mn4\text{-}O_{(5)})_{obs(SFX\text{-}XFEL)} - R(Mn4\text{-}O_{(5)})_{est} \quad (3a)$$

$$R(O_{(5)}\text{-}O_{(6)})_{est} = R(O_{(5)}\text{-}O_{(6)})_{obs} + \Delta\Delta \quad (3b)$$

SFX XFEL 実験による Mn4-$O_{(5)}$距離は 2.22 Å であるので ΔΔ は約 0.1 (0.12) Å となる。従って、$O_{(5)}$-$O_{(6)}$ 距離も 2.21 Å と少し長くなる。DFT による Mn4-$O_{(5)}$距離と経験式により見積もった Mn4-$O_{(5)}$距離は大きくない (hydroxide 構造で 0.03 Å、oxyl 構造で–0.01 Å)ので、DFT による hydroxide と oxyl の混合した式(1)が Mn4-$O_{(5)}$ 距離の結果を $O_{(5)}$-$O_{(6)}$間距離の見積もりにも十分使用できることが分かる。SFX XFEL 構造の Mn_3-Mn_4 距離を Mn4-$O_{(5)}$距離を式(2)により見積もるために用いると、(1)式求めた p 値を用いて、Mn_4-$O_{(5)}$及び $O_{(5)}$-$O_{(6)}$距離も同様に推算可能となる。

$$R(Mn4\text{-}O_{(5)})_{obs} = pR(Mn4\text{-}O_{(5)})_{S3abca(R)\text{-}OHglu} + (1\text{-}p)\ R(Mn4\text{-}O_{(5)})_{S3abca(R)\text{-}oxyl} \quad (4a)$$

$$R(O_{(5)}\text{-}O_{(6)})_{obs} = pR(O_{(5)}\text{-}O_{(6)})_{S3abca(R)\text{-}OHglu} + (1\text{-}p)\ R(O_{(5)}\text{-}O_{(6)})_{S3abca(R)\text{-}oxyl} \quad (4b)$$

(4b)式から明らかなように、推算された $O_{(5)}$-$O_{(6)}$距離は 2.4~2.5 Å に伸びることになり、Berkeley グループの SFX XFEL 構造で求められた $O_{(5)}$-$O_{(6)}$距離(2.1 Å)よりも長くなる。従って、(4)式では Berkeley の構造で OX と

表現されている挿入基は OH (Mn-hydroxide)であると考えられる。上記の結果は A と a モノマーの平均値を採用して推算した結果であるが、個別に評価した場合には Kean らの結果では A モノマーでは 100% hydroxide 構造に、a モノマーでは 100% Oxyl 構造に同定された。このように、Berkeley グループの PSII の結晶構造解析では S_3 状態の中間体の構造が A と a のモノマーで異なっている。一方、岡山大学グループの SFX XFEL 構造では A、a モノマーともに Oxyl 構造に同定された。

表 1.　推算式により見積もった S_3 状態の構造パラメータ

Types	OH	Oxyl	Kern-avg.	Ibrahim	Hussein	Suga	Kern-A	Kern-a
Mn_4-Mn_3	2.75	2.83	2.77	2.74	2.76	2.90	2.70	2.84
Mn_4-$O_{(5)}$[a)]	1.81	2.09	2.22	2.21	2.24	2.20	2.17	2.27
Mn_4-$O_{(5)}$[b)]	1.78	2.10	1.82	1.74	1.82	2.38	1.58	2.13
$O_{(6)}$-$O_{(5)}$[a)]	2.54	2.03	2.08	2.07	2.07	1.90	2.10	2.07
ΔΔ[c)]	---	---	0.40	0.47	0.42	-0.18	0.59	0.14
p(%)[d)]	---	---	75	100	87.5	0	100	0
$O_{(6)}$-$O_{(5)}$[g)]	2.54	2.03	2.41	2.54	2.48	2.03	2.54	2.03

a) XFEL の実験による観測値と DFT により最適化した構造、b) (1)-(4)式の推算式による距離、c) (3)式による補正値、d), e), f) S_{3abca}(R)-OH_{glu} 構造に関する重み、g) (4)式により見積もった p (%).

4　発表実績または予定

Mn 三核錯体(Mn(IV)3,Mn(IV)2Mn(III))の電子状態と磁気的相互作用に関する CAS 法による解析, 川上貴資, 鳥居真人, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 第 103 日本化学会春季年会, 2023 年 3 月 22 日～25 日, 東京理科大野田キャンパス (口頭)

量子化学に基づく強電子相関系の分子物性の解析 -光合成酸素発生中心(PSII-OEC)へのアプローチ-, 川上貴資, 近畿化学協会コンピュータ化学部会, 2023 年 3 月 15 日, 理研神戸 (口頭, 招待講演)

Theoretical studies on magnetic interactions in trinuclear manganese complexes by CASCI methods, T. Kawakami, M. Torii, K. Miyagawa, S. Yamanaka, M. Okumura, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, The 73rd Yamada Conference, Oct. 8th ~ 11th, 2022, 東北大学片平さくらホール (poster)

Exchange Coupling Calculations for M-O-M Systems by Coupled Cluster Method. K. Miyagawa, M. Shoji, T. Kawakami, K. Yamaguchi, and Y. Shigeta, The 73rd Yamada Conference, Oct. 8th ~ 11th, 2022, 東北大学片平さくらホール (poster)

QM/MM-MD study of the role of valine 185 in the oxygen-evolving complex of photosystem II. Mitsuo Shoji, 第 60 回 生物物理学会年会, 2022 年 9 月 28 日～9 月 30 日, 函館アリーナ・函館市民会館 (oral)

K. Miyagawa, T. Kawakami, M. Shoji, H. Isobe, K. Yamaguchi, and Y. Shigeta, , 第 60 回 生物物理学会年会, 2022 年 9 月 28 日～9 月 30 日, 函館アリーナ・函館市民会館 (poster)

Mn 三核錯体([Mn(IV)3O4]4+)の電子状態と磁気的相互作用に関する CASCI 解析, 川上貴資, 鳥居真人, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月 19~22 日, 慶應義塾大学矢上キャンパス (ポスター)

How does the inorganic Mn4CaOx cluster exert chemical catalysis and reaction control? Hiroshi Isobe, Mechanisms

of Water Oxidation Satellite Meeting to 18th International Congress on Photosynthesis Research, Aug. 6th ~ Aug. 7th, 2022, Online and Onsite Hybrid (University of Otago, New Zealand and online) (online, oral)

Natural selection of the Mn cluster in the photosynthetic water oxidation. Mitsuo Shoji, Mechanisms of Water Oxidation Satellite Meeting to 18th International Congress on Photosynthesis Research, Aug. 6th ~ Aug. 7th, 2022, Online and Onsite Hybrid (University of Otago, New Zealand and online) (online, oral, invited)

QM/MM study of the role of valine 185 in the oxygen-evolving center of photosystem II. M. Shoji, K. Miyagawa, H. Isobe, Y. Shigeta, K. Yamaguchi, International Congress on Photosynthesis Research 2022, Jul. 31st ~ Aug. 5th, 2022, Online and Onsite Hybrid (Hybrid at the Dunedin Centre, New Zealand and online) (online, poster)

Relative stability and electronic states in the S_1 state of the $CaMn_4O_5$ cluster of the OEC of the PSII by DFT and DLPNO-CC calculations. K. Miyagawa, M. Shoji, T. Kawakami, H. Isobe, K. Yamaguchi, and Y. Shigeta, International Congress on Photosynthesis Research 2022, Jul. 31st ~ Aug. 5th, 2022, Online and Onsite Hybrid (Hybrid at the Dunedin Centre, New Zealand and online) (online, poster)

The nature of the chemical bond of the oxyl/oxo intermediate for water oxidation in oxygen evolving complex of photosystem II. K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, and T. Kawakami, International Congress on Photosynthesis Research 2022, Jul. 31st ~ Aug. 5th, 2022, Online and Onsite Hybrid (Hybrid at the Dunedin Centre, New Zealand and online) (online, oral)

Theoretical calculations by hybrid-DFT and DMRG-CASCI methods for effective exchange integrals in binuclear manganese complex model for OEC PSII. T. Kawakami, M. Torii, K. Miyagawa, H. Isobe, S. Yamanaka, M. Okumura, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, International Congress on Photosynthesis Research 2022, Jul. 31st ~ Aug. 5th, 2022, Online and Onsite Hybrid (Hybrid at the Dunedin Centre, New Zealand and online) (online, poster)

光化学系 II における酸素発生中心の S_1 状態でのプロトンシフト異性体間の電子状態と相対安定性の理論的解析. 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部 寛, 山口 兆, 重田育照, 第 48 回生体分子科学討論会, 2022 年 6 月 30 日～7 月 01 日, とりぎん文化会館 (口頭)

光合成水分解酸素発生における Mn の自然選択の理由. 庄司光男, 宮川晃一, 三嶋謙二, 堀 優太, 重田育照, 量子生命科学会 第 4 回大会, 2022 年 5 月 26 日～27 日, 神戸大学百年記念館六甲ホール (口頭) (優秀講演賞受賞).

光化学系 II における酸素発生中心の S1 状態での中間体構造の DFT と CC 法による解析. 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部 寛, 山口 兆, 重田育照, 量子生命科学会 第 4 回大会, 2022 年 5 月 26 日～27 日, 神戸大学百年記念館六甲ホール (口頭)

5　出版実績または予定

★[1] Relative energies among S_3 intermediates in the photosystem II revealed by DLPNO coupled cluster and hybrid DFT calculations. Possible pathways of water insertion in the S_2 to S_3 transition. K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, T. Kawakami, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 793, 139439 (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2022.139439.

★[2] Geometric, electronic and spin structures of the $CaMn_4O_5$ catalyst for water oxidation in oxygen-evolving photosystem II. Interplay between experiments and theoretical computations. K. Yamaguchi, M. Shoji, H. Isobe, K. Miyagawa, M. Suga, F. Akita, and J.-R. Shen, Coord. Chem. Rev. 471, 214742 (2022). DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214742.

★[3] Elucidation of a multiple S_3 intermediates model for water oxidation in the oxygen evolving complex of photosystem II. Calcium-assisted concerted O-O bond formation. K. Yamaguchi, K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, and

T. Kawakami, Chem. Phys. Lett. 806, 140042 (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2022.140042.

★[4] Roles of the Flexible Primary Coordination Sphere of the Mn4CaOx Cluster: What Are the Immediate Decay Products of the S3 State? H. Isobe, M. Shoji, T. Suzuki, J.-R. Shen, and K. Yamaguchi, J. Phys. Chem. B 126, 7212-7228 (2022). DOI: 10.1021/acs.jpcb.2c02596.

[5] 化学反応における対称性の破れの理論（12）：光合成水分解反応中間体の結合クラスター(DLPNO Coupled-Cluster (CC) SD(T0))計算, 山口 兆, 宮川晃一, 庄司光男, 磯部 寛, 川上貴資, 中嶋隆人, 豊田研究報告, 75, 107-128 (2022).

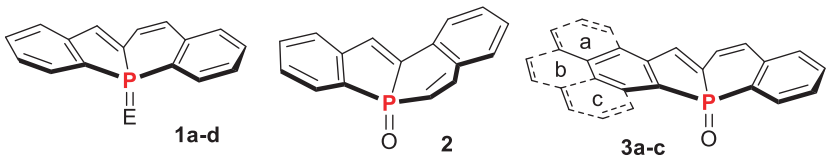
三次元パイ共役分子の構造と物性

Structure and Properties of Three-dimensional π-Conjugated Molecules

○津留﨑 陽大（大阪公立大学大学院理学研究科）

1　研究目的

ホスフィンドリジンは、五員環と六員環が縮環し、環縮合位にリン原子を有する化合物である。我々は、その誘導体として初めての例となるジベンゾ[*b*,*e*]ホスフィンドリジン **1** の合成に成功し、その湾曲構造と分子全体へのπ共役拡張を明らかにした(*Chem. Commun*. **2019**, *55*, 4909)。最近、オキシド体 **1a** の異性体であるジベンゾ[*b*,*g*]ホスフィンドリジン **2** および三種類のナフタレン縮環ホスフィンドリジン **3a-c** の合成にも成功し、基礎物性の測定を実施した(研究成果に記載)。本研究では、ベンゼン環の縮環数と位置の違いによる共役拡張効果や物性への影響、ホスフィンドリジン骨格の芳香族性に関する知見を得ることを目的として、理論計算を実施した。



2　研究方法、計算方法

Gaussian 09 を利用した。B3LYP/6-31G(d)レベルを基底関数として、構造最適化を行った。得られた構造については、振動数計算を行うことで安定構造であることを確認した。TD-DFT 計算については、B3LYP/6-311+G(2d,p) (PCM = CH_2Cl_2)を使用し、NICS の算出には GIAO-B3LYP/6-311+g(d,p)レベルを使用した。

3　研究成果

化合物 **2**, **3a-c** のジクロロメタン中での紫外可視吸収スペクトルでは、380 (ε, 2870), 434 (1110), 399 (7200), 437 nm (1220) に吸収が観測され、化合物 **1a** (397 nm, ε = 3410)との違いが見られた(Table 1)。また、アセトニトリル中で CV 測定を行ったところ、酸化側・還元側のいずれも非可逆な酸化波および還元波が観測された。酸化電位は高い方から順に **2** > **1a** > **3b** > **3a** > **3c**、還元側では、**3a** > **3c** > **1a** ≈ **2** ≈ **3b** であり、ベンゼン環の縮環数と位置の違いによって違いが見られることが分かった。

	1a	**2**	**3a**	**3b**	**3c**
λ_{max}/nm	397	380	434	399	437
(ε)	(3410)	(2870)	(1110)	(7200)	(1220)
E_{ox}/V[a]	+1.24	+1.43	+1.12	+1.17	+1.04
E_{red}/V[a]	−1.68	−1.70	−1.54	−1.71	−1.60
NICS(0)$_B$[b]	+4.09	+3.92	+4.92	+3.91	+5.28
NICS(0)$_C$[b]	+4.25	+3.57	+4.71	+3.77	+4.70

Table 1. 化合物 **1a**, **2**, **3a-c** の光物性データ. a) vs. Fc/Fc^+. b) 五員環 B および六員環 C の NICS(0)値.

化合物 **1a**, **2**, **3a-c** のエネルギー準位および分子軌道を Figure 1 に示す。HOMO は、いずれも分子全体に広がったπ性の軌道を有している。化合物 **2** では、リン原子を含む六員環 C の二重結合の寄与が小さいために分子全体の共役系が小さくなり、他のホスフィンドリジンと比較して HOMO が低くなっていた。ナフタレン縮環誘導体 **3a-c** においては、いずれの場合も **1a** より HOMO が高く、**3b**, **3a**, **3c** の順に上昇していた。ナフタレンでは C1−C2 結合のほうが C2−C3 結合よりも二重結合性が高く、ナフタレン自身の HOMO の寄与が大きいためであると考えられる。

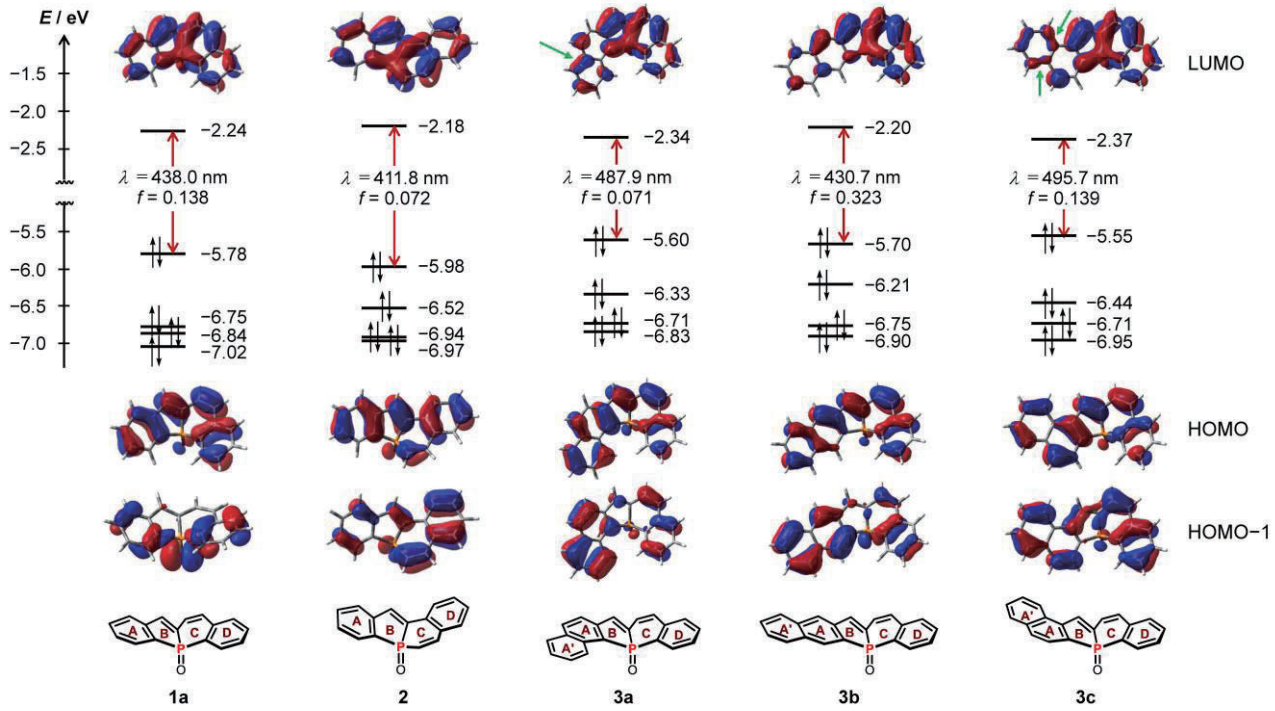


Figure 1. 化合物 **1a**, **2**, **3a-c** のエネルギー準位および分子軌道.

LUMO においても、HOMO と同様に分子全体に広がった π 性の軌道であり、電子求引性の P=O 部位の寄与が大きいことが分かった。化合物 **1a** に対して縮環させたベンゼン環との軌道相互作用に着目すると、化合物 **3a** と **3c** では軌道の重なりが存在するのに対し(緑の矢印で記載)、化合物 **3b** では節を生じていた。そのため、LUMO は **1a** と比較して化合物 **3a**, **3c** では低下し、**3b** では上昇したものと考えられる。HOMO, LUMO のエネルギー準位は、紫外可視吸収スペクトルおよび CV 測定における実験結果を再現していた。

ホスフィンドリジンにおける五員環 B と六員環 C の NICS(0)を算出したところ、いずれも正の値を示し、弱い反芳香族性を有していることが示唆された(Table 1)。環 B の値はホスホールオキシド(+1.83)およびベンゾ[*b*]ホスホールオキシド(+3.32)よりも増加していた。化合物 **3a** と **3c** の NICS 値は、他と比較して大きくなっており、ホスフィンドリジンに縮環したナフタレン環の二重結合性による影響を受けることが分かった。

4　発表および出版実績

★ 津留崎 陽大、田原 紗奈、中村 誠、松本 啓世、神川 憲、「π拡張ホスフィンドリジン誘導体の合成と性質」、第 32 回基礎有機化学討論会、京都パルスプラザ、2022 年 9 月、2A02.

★ 津留崎 陽大、浦 里華子、神川 憲「異なる配位様式をとるビス(ジホスフェン)パラジウム(II)錯体」、第 68 回有機金属化学討論会、オンライン、2022 年 9 月、PC-02.

★ 岸本 真理衣, 津留崎 陽大, 神川 憲「金(I)触媒を用いた分子内ヒドロアリール化反応によるホスフェピン誘導体の合成」、第 49 回有機典型元素化学討論会、富山大学、2022 年 12 月、OB-018.

★ 中村 誠, 津留崎 陽大, 神川 憲「クロロ置換ジベンゾホスフィンドリジンの変換反応」、第 49 回有機典型元素化学討論会、富山大学、2022 年 12 月、PB-062.

★ A. Tsurusaki, S. Tahara, M. Nakamura, H. Matsumoto, K. Kamikawa, *"Synthesis, Structures, and Properties of π-Extended Phosphindolizine Derivatives"* *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203321.

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

Quantum Chemical Study on Reaction Dynamics of Nanocarbons, Amino Acids and Clusters

○山北　佳宏、高橋　涼、山口　慶吾（電気通信大学）

1　研究目的

本研究の目的は、(1) 多環芳香族炭化水素（PAH）とアミノ酸のペニングイオン化反応（He* + M → He + M + e-）の反応動力学を明らかにすること、(2) 架橋構造を持つパラシクロファン類や、π共役系などの強いラマン強度の起源を分子軌道を使って示すこと、(3) アミノ酸の電子構造を計算し、分子内回転ポテンシャルに対する水素結合とエントロピーの寄与を明らかにすること、(4) ランタノイドに分子が吸着したクラスターについて質量分析実験と対比しながら構造決定とクラスター内反応の経路を明らかにすることである。

2　研究方法、計算方法

(1) については、Gaussian 16 と自作のプログラムを用い、ベンゼンとトルエンのヘリウム励起原子 He*(2^3S) との相互作用を 3 次元格子点上で計算し、分子配向を規定した状態で古典トラジェクトリ計算を行った。計算コストの問題で He*と等価外殻である Li を用い分子との相互作用エネルギーを MP2 レベルで Counterpoise 法を使って計算した。(2)については、ラマン強度を計算するため、電場存在下での双極子行列を Gaussian 16 で計算した。 (3),(4) については、La^+や Cu+にアセトンやアクリロニトリルが 2〜4 分子配位したクラスターイオンの安定構造と反応経路探索を GRRM プログラムで計算した。

3　研究成果

(1) について、ベンゼンとトルエンのシード分子線中の分子配向が偏っていることを示す実験結果が得られた[1]。そこで、ベンゼンの配向を固定してトラジェクトリ計算を行い、π軌道（σ軌道）のイオン化断面積が面外（面内）方向からの接近では大きくなることを見出した[2]。しかし，上記の実験事実はクラスター生成によるものである可能性が判明した。そこでクラスターの計算をさらに行い、実験条件を最適化しながら全貌を解明しつつある。(2)では、架橋型炭化水素やキノイドのπ共役系の基準振動で誘起される双極子モーメントを電場存在下で解析し、分子軌道の寄与の特性を特異値分解で解析した[3]。(3),(4)では、それぞれアミノ酸のペニング電子スペクトルとクラスター内反応に関する論文を取りまとめている。

4　発表実績または予定

[1] 高橋, 清水, 山北, 高感度ペニング電子分光による超音速分子線中のアルキルベンゼンの配向分布の研究，日本化学会第 103 春季年会，K205-2pm. ★[2] 本吉，高橋，山北，シード分子線中のベンゼンの配向に着目したペニングイオン化反応の古典トラジェクトリ計算，日化第 103 春季年会，P1-2am-06. ★[3] 山口，山北，非平面ナノ炭素のラマン強度と電子励起状態の特異値分解による解析，日化第 103 春季年会，P1-2am-21.

5　出版実績または予定

[1] Y. Shigekawa, Y. Kasamatsu, Y. Yamakita, Y. Yasuda, E. Watanabe, N. Kondo, H. Haba, A. Shinohara, *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. A*, **976**, 164207 (2020). 10.1016/j.nima.2020.164207 ★[2] Y. Ishiguro, Y. Yamakita, and N. Hayashi, *Chem. Phys. Lett.*, **754**, 137653 (2020). 10.1016/j.cplett.2020.137653

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

近年，単体では発光しないが，分子が多数凝集すると発光する特性を持つ蛍光色素が注目されている。この現象は凝集誘起発光（Aggregation-Induced Emission ; AIE）と呼ばれている。クマリンを三脚巴状に縮合した化合物（三脚巴状分子; 図 1）は，分子内の立体反発のために湾曲した構造をもち，結晶構造中では右巻きと左巻きの二種類の異性体が二量体を形成する。この分子は，希薄溶液に分散した状態ではほとんど蛍光を発しないが，凝集すると発光強度が 100 倍程度増加する。三脚巴状分子がこのような AIE 特性を発現するメカニズムとして，凝集に伴って湾曲構造の反転運動が抑制されるためと推測されているが，詳細は不明である。そこで本研究では，三脚巴状分子が示す AIE の分子機構について，分子シミュレーション（電子状態計算・分子動力学計算）に基づく理論的な解析に取り組んでいる。2022 度は，三脚巴状分子の AIE 過程に関して，自由エネルギープロファイル解析に取り組み，その分子機構を明らかにした。また，三脚巴状分子の類縁体についても，その特異な光化学的性質を明らかにした。

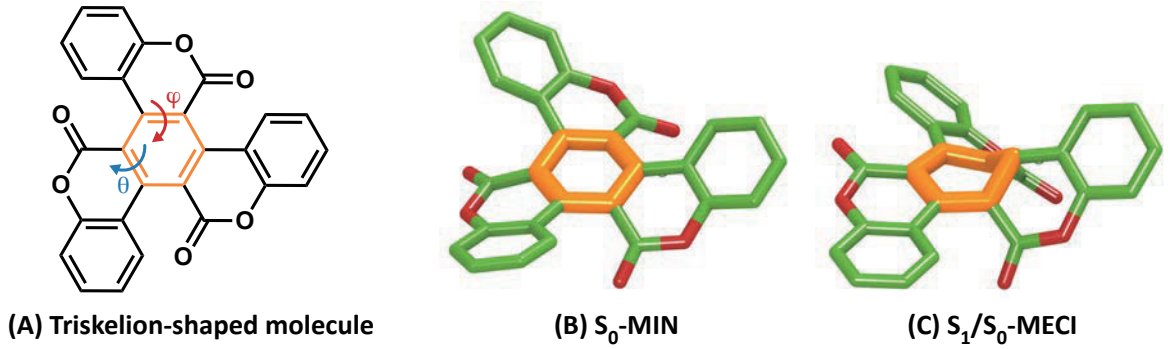


図 1. (A) Chemical structure of triskelion-shaped molecule, (B) local minimum structure optimized at the electronic ground (S_0) state (S_0-MIN), and (C) structure at the minimum energy conical intersection between the S_0 and first excited (S_1) states (S_1/S_0-MECI).

1　研究方法、計算方法

三脚巴状分子の電子状態は，スピン対称性を考慮したスピン反転時間依存密度汎関数（SA-SF-TD-DFT）法を用いて解析した。DFT 法の汎関数には BHHLYP，基底関数は 6-31G(d) を用いた。S_1/S_0 円錐交差構造（S_1/S_0-MECI）は，branching-plane 法を用いて探索した。基底状態の最適化構造（S_0-MIN）と S_1/S_0-MECI を繋ぐ最小エネルギー経路（MEP）は，string 法を用いて決定した。THF 溶液および凝集構造中における MEP に沿った自由エネルギー変化は，QM/MM 自由エネルギー摂動法を用いて解析した。プログラムについては，量子化学計算には GAMESS (Ver. 2022R2)，分子動力学計算には Amber (Ver. 22u1) を使用した。

2　研究成果

図 2 に示す THF 溶液中における三脚巴状分子の自由エネルギープロファイルから，光照射後，$S_0 \rightarrow S_3$ 励起した Franck-Condon（FC）点から S_0/S_1 円錐交差（CI）点へ自発的に緩和することが分かる。THF 溶液中でこの分子が発光しない原因は，S_0-MIN 構造（図 1B）から S_1/S_0-MECI 構造（図 1C）への変化がすみやかに起こることで，S_0/S_1 円錐交差点を経て無輻射緩和するためであることが明らかになった。

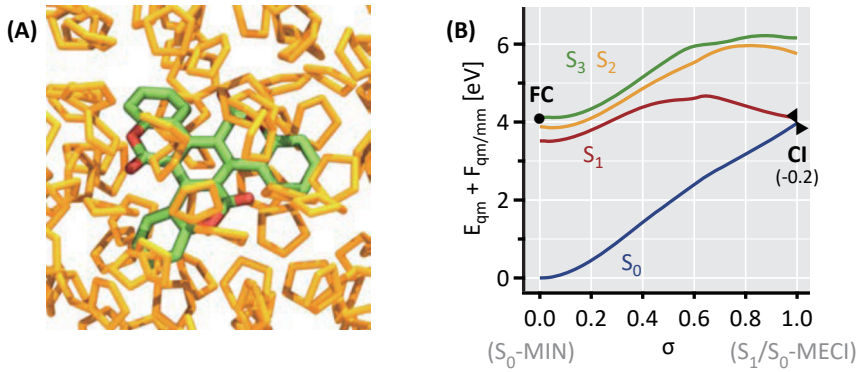


図 2. (**A**) Snapshot picture and (**B**) free-energy profile of TRISKE in THF solution

図 3 に示す凝集体中における三脚巴状分子の自由エネルギープロファイルから，FC 点から CI 点へと辿り着くには 0.5 eV のエネルギーが必要となることが分かった。このように，凝集体中では光励起後，分子構造の変化を経て S_0/S_1 交差点に至る無輻射経路がエネルギー的に不利となることで強い発光を示すことが明らかになった。

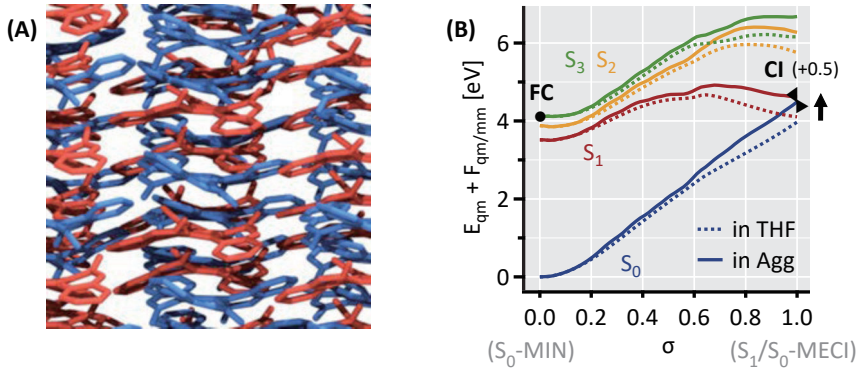


図 3. (**A**) Snapshot picture and (**B**) free-energy profile of TRISKE in aggregated state

3　発表実績または予定

★ 山本 典史, Theoretical Insights into the Mechanism of Aggregation-Induced Emission, 化学系学協会東北大会, 岩手大学, 招待講演, 2022 年 9 月 17 日

★ 柳 南帆, 上田 将史, 山本 典史, 三脚巴状分子の凝集誘起発光過程に関する自由エネルギープロファイル解析, 第 16 回 分子科学討論会, ポスター発表, 2P069, 2022 年 9 月 19 日

★ Ueda, M., Kokubun, M., Yanagi, N., Yamamoto, N., Mazaki, Y., *Janus-Type AIE Fluorophores: Synthesis and Properties of π-Extended Coumarin-Bearing Triskelions*, Molecules, 27 巻, p. 7450 (2022)

4　出版実績または予定

なし

カメレオンモデルによるタンパク質構造転移をともなう機能発現機構の自由エネルギーランドスケープ解析

Free energy landscape analysis of the functioning mechanism accompanying the conformational transition of proteins by the chameleon model

○寺田　智樹，吉田　樹生（名古屋大学）

1　研究目的

酵素反応や分子モーターなど、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、その途中で起こる現象を立体構造にもとづいて特徴づける必要がある。そしてその方法として最近、実験的に既知の構造転移前後の立体構造を結ぶ経路を全原子分子動力学計算によって得るという方針がとられるようになってきた。しかし、計算量の制約から、このようにして得られる構造は既知の構造どうしを直線的に結ぶ経路の近傍に限定されている。

本研究は、構造転移の大域的なランドスケープの計算を可能にするもう一つのアプローチとして、局所構造変化の協同性を考慮した粗視化モデルを開発する。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の実験事実を参照しながら、これらのタンパク質に一般的に適用できる統一的なモデルを構築し、これを用いた大域的なランドスケープの計算により、構造転移の確率的描像を確立する。

われわれは過去に、相互作用部位のあいだの協同的な局所構造変化を表現したカメレオンモデルを提唱した (Terada et al., J. Phys. Chem. B 117, 12864-12877 (2013))。このモデルは、タンパク質の構造転移前後の二つの立体構造に基づいて、大域的なランドスケープを生成できる粗視化モデルであり、例として DHFR の構造転移メカニズムの解析がおこなわれた。しかし、一般のタンパク質について構造転移経路を正確に記述するために、協同的な局所構造変化をどのようにモデル化すればよいのかについては、十分な検討がおこなわれていない。

そこで本研究は、より多くのタンパク質に関する実験事実にもとづくカメレオンモデルの適用範囲の拡大と四次構造変化への拡張により、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、大域的ランドスケープを計算することにより構造転移の確率的描像を確立することを目的とする。

2　研究方法、計算方法

本研究では、タンパク質をアミノ酸残基レベルの粗視化モデルで表現する。すなわち、X 線結晶解析または NMR による立体構造を用いて、アミノ酸残基 1 個を一つの質点として粗視化する。そして、粗視化粒子間の相互作用として、2 つの立体構造を安定にする 2 種類の相互作用のあいだで連続的に切り替わるカメレオンモデルを採用する。カメレオンモデルは具体的には、結合角ポテンシャル・二面角ポテンシャル・コン

タクトポテンシャルの 3 種類のポテンシャルの合計で表されるが、相互作用粒子の周囲環境が 2 つの構造における周囲環境のどちらにより近いかを表す環境変数の変化に応じて、2 つの立体構造のうちのいずれか一方における値で最安定となるような 2 種類の関数形のあいだで、各相互作用の関数形が連続的に変化するように定義されている。カメレオンモデルの最初の論文 (Terada et al., J. Phys. Chem. B 117, 12864-12877 (2013)) のあと、このモデルの様々な部分に対して改良を行ってきているが、まだ検討の余地が多く残されている。

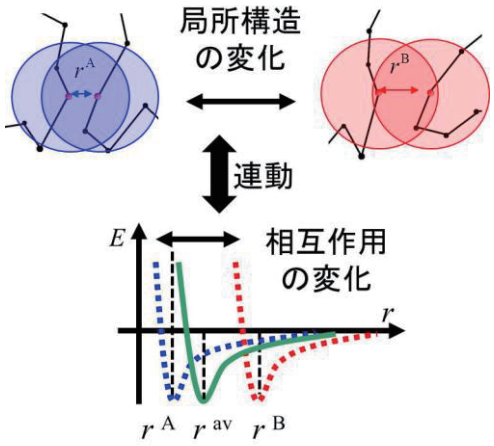


図 1：カメレオンモデルの概念図。局所構造変化に連動して相互作用の安定配置が変化する。

本研究では、このモデルを用いて自由エネルギーランドスケープ解析を行うために、基本的にはランジュバン動力学法を用いている。また、一部の自由エネルギー障壁が高い場合については、マルチカノニカル法を用いているが、ランジュバン動力学法とうまく組み合わせることが難しく、モンテカルロ法のムーヴセットの生成方法としてごく短い分子動力学計算を行うハイブリッドモンテカルロ法を実装し使用している。

以上の本研究の計算はすべて、既存のソフトウェアを用いるのではなく、研究室独自で構築したソフトウェアを用いて行っている。使用言語は主に Fortran 77 である。

3　研究成果

1．ドメイン運動をともなうアロステリック転移を起こすマルチサブユニットタンパク質であるアデニル酸キナーゼを対象にした計算では、過去の研究において室温における 2 状態的な構造転移と温度上昇に伴うアンフォールディング転移の両方を表現することに成功していたが、実験では他のドメインと比べて不安定であるとされている LID ドメインがモデル計算では他のドメインと比べて安定になっているという問題があったため、この点を改良する研究を行った。具体的にはアミノ酸残基のコンタクトマップの定義のしかたの変更と，残基間の相互作用の強さを Miyazawa-Jernigan ポテンシャルを用いてアミノ酸の種類の組み合わせによって変化させる変更の二つを試したところ、後者の改変によって LID ドメインが変性状態で最も不安定であるという実験結果を再現することができた。LID ドメインが他のドメインと比べて親水性が高いことをモデルに反映させることができた結果と考えられ

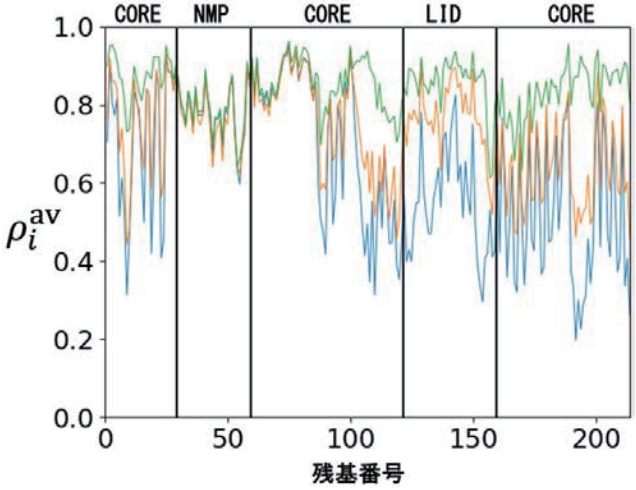


図 2：残基間相互作用の強さに Miyazawa-Jernigan ポテンシャルによる強弱をつけた場合のアデニル酸キナーゼの各残基の周辺のフォールディングの程度。横軸は残基番号。変性温度における構造転移のオーダーパラメーターによって構造空間全体を天然状態、遷移状態、変性状態の 3 つに分けたときの各状態における平均値をそれぞれ緑、オレンジ、青でプロットしている。遷移状態および変性状態において、LID ドメインと CORE ドメインの一部が不安定になっていることがわかる。

る。今後の課題は、このアミノ酸の種類によって相互作用の強さが変わるモデルを用いて、室温における 2 状態的な構造転移が再現できることを確認するとともに、リガンドが存在する条件における 2 状態の自由エネルギー障壁の高さの変化から計算される構造転移の速度の温度依存性が酵素活性速度の温度依存性と一致するかどうかを確認し、モデルの妥当性を検証することである。

2．二次構造が大きく異なる構造の間で構造転移するメタモルフィックタンパク質の一つとして知られている XCL1 を対象にした研究では、構造転移の自由エネルギー障壁が比較的高いことが予想されるため、マルチカノニカルサンプリングを用いて 2 状態的な構造転移を再現した。XCL1 に関する先行研究で行われた実験から、構造転移速度とアンフォールド速度がほぼ同じ値をもつことから、XCL1 の構造転移はアンフォールド状態を経由する必要があるという推論がなされていたが、モデル計算による 2 次元の自由エネルギーランドスケープ解析から、アンフォールド状態を経由せずに構造転移する経路が存在する可能性が示唆された。また XCL1 はジスルフィド結合を一つもつが、ジスルフィド結合がない場合の計算結果との自由エネルギーランドスケープの比較から、ジスルフィド結合があることで構造転移の自由エネルギー障壁が高くなっており、ジスルフィド結合がなければ構造の分布がより広範囲に広がるということが示唆された。ただし、現時点ではモデルのパラメータ調整が不十分であるため、Ltn10 および Ltn40 とよばれる二つの構造のうち Ltn40 が多く存在する結果となっており、これは二つの構造がほぼ等しい確率で存在する現実と一致していない。また、本研究のモデル計算は単量体の計算にとどまっており、Ltn40 の構造において二量体を形成する事実を表現できていない。これらの点を改良することが今後の課題である。

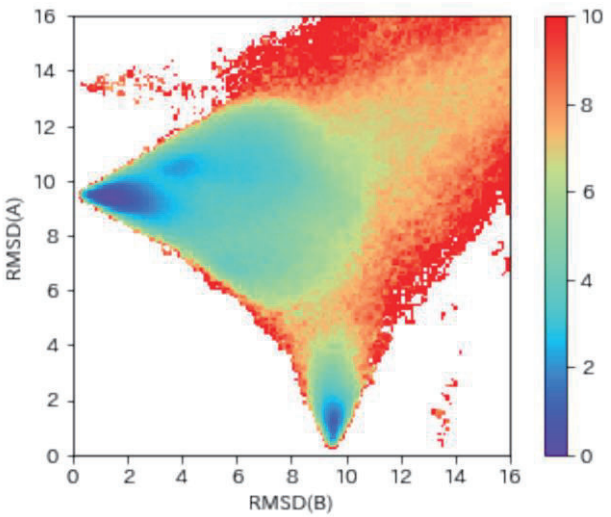


図 3 : 室温において計算されたジスルフィド結合がある場合の XCL1 の構造転移の 2 次元自由エネルギーランドスケープ。縦軸は Ltn10、横軸は Ltn40 構造との類似性をあらわすオーダーパラメーター。

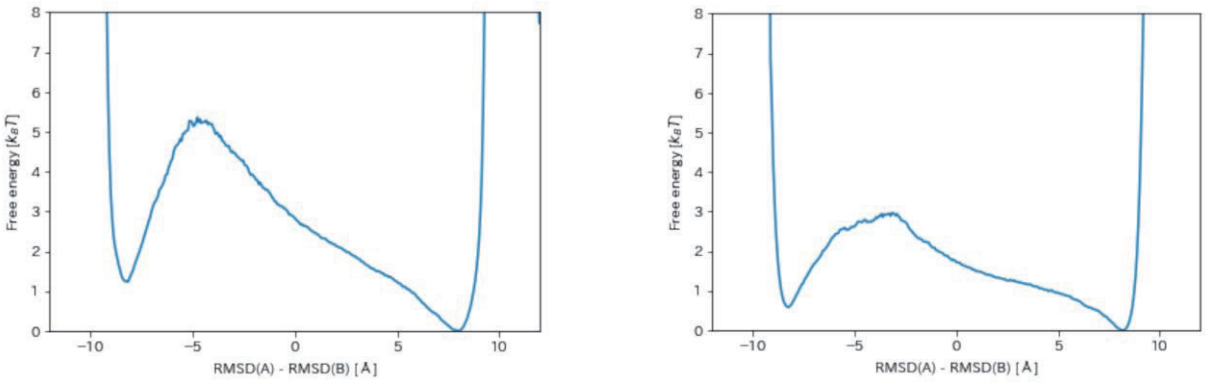


図 4 : 室温において計算されたジスルフィド結合がある場合（左）およびない場合（右）の XCL1 の構造転移の 1 次元自由エネルギーランドスケープ。

３．四次構造変化をともなうアロステリック転移を起こすマルチサブユニットタンパク質であるヘモグロビンを対象にした計算では、酸素結合曲線が S 字型になる状況を再現するためのカメレオンモデルの改良を進めた。当初のモデルでは T 状態と R 状態の間の 2 状態転移がみられ、酸素濃度が上がるにつれて R 状態がより安定になっていくことが確認できたものの、酸素結合曲線は S 字型ではなく双曲線となった。この原因を調べた結果として、タンパク質の構造全体の T 状態と R 状態の間で酸素結合部位周辺の構造に大きな差が生じていないことが確認された。この状況を改善するため、酸素結合部位周辺の粒子とその周辺ではたらくポテンシャルの幅を小さくするとともに、酸素結合部位周辺の粒子間距離のずれの許容範囲を狭くして、再度シミュレーションをおこなったところ、タンパク質の構造全体の T 状態と R 状態の間で酸素結合部位周辺の構造に差が生じていることが確認できた。この変更にともなって酸素が存在しない条件でも T 状態よりも R 状態の方が安定となったため、T 状態と R 状態の安定性のバランスの調整が必要となったが、時間的制約から T 状態の方が安定な条件での計算を行うことはできなかった。今後は引き続き T 状態と R 状態の安定性のバランスを調整することが考えられる。また、四量体構造を互いにつなぎとめるアンブレラポテンシャルを導入したマルチカノニカルサンプリングを実装することで構造転移の自由エネルギー障壁が高い場合でも自由エネルギー計算が可能となるため、ポテンシャルの幅を小さくしたり粒子間距離のずれの許容範囲を狭くしたりする変更を酸素結合部位周辺に限定せず分子全体に適用することで、酸素結合の影響をより鋭敏に反映した四次構造転移の再現を目指すことも今後の展開として考えられる。

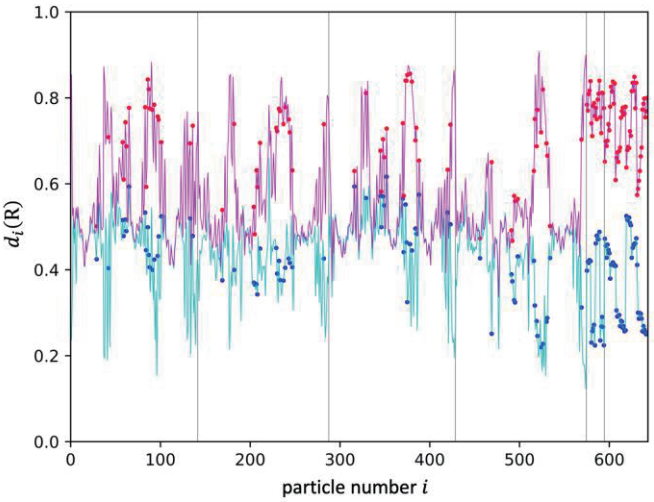


図 5：ヘモグロビンの構造転移の T 状態と R 状態における粒子ごとの周囲環境の R 構造への近さ。横軸は粒子番号であり、黒い線で区切られた 6 つの領域が左から順にα1 サブユニット、β1 サブユニット、α2 サブユニット、β2 サブユニット、ヘム、ヘムの両側のヒスチジン残基の側鎖の粒子に対応している。構造転移のオーダーパラメーターにより定義された T 状態と R 状態における値をそれぞれ青色と赤色の折れ線で表すとともに、酸素結合部位周辺の粒子に丸を付けてある。

4　発表実績または予定

(1) ★吉田 樹生, 寺田 智樹, "Testing cooperativity of chameleon model by sigmoidal oxygen binding curve of hemoglobin", 第 60 回日本生物物理学会年会, 函館アリーナ・函館市民会館 (2022 年 9 月)

(2) 尾田 駿太, 寺田 智樹, "Construction of six-state model of muscle contraction with switched free energy landscapes and power stroke", 第 60 回日本生物物理学会年会, 函館アリーナ・函館市民会館 (2022 年 9 月)

5　出版実績または予定

(1) ★Tomoki P. Terada, Qing-Miao Nie, Masaki Sasai, "A landscape-based view on the stepping movement of myosin VI", Journal of Physical Chemistry B 126(38), 7262-7270 (2022).

生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算

Theoretical calculations of molecular functions of biomolecules and molecular assemblies

○林重彦、倉重佑輝、大場優生、山本裕生、北村直大、松山綾夏、西尾宗一郎、鹿倉啓史、上田好機、樋野健太郎、安東智大、御代川克輝、吉田拓海、江尻智森、津村将弥

（京都大学大学院理学研究科）

1　研究目的

1.1.　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に対し、QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化を行い、反応機構を解明する。本研究では、酸素分子発生サイクルの S3 及び S4 状態を解析した。これらの状態は O_2 分子が生成する最も重要な状態である。

1.2.　微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

アニオンチャネル GtARC1 の光活性化によるイオンチャネル形成などのイオン輸送の分子機構を MD 及び QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによる自由エネルギー計算により明らかにし、より実用的な光遺伝学ツールの設計を目指す。

1.3.　イクオリン発光タンパク質の発光制御分子機構の理論的解析

発光タンパク質イクオリンの化学発光酵素反応とその Ca^{2+} イオン結合による制御の分子機構を MD 及び QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによる自由エネルギー計算を用いて明らかにする。本研究では、Ca^{2+} 非結合状態における発光反応抑制機構に関する解析を行った。

1.4.　　共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

EGFR **キナーゼタンパク質阻害剤である** Osimertinib や SARS-CoV-2 感染の経口薬である Nirmatrelvir を含む共有結合部位などが異なる複数の共有結合型阻害剤分子結合に対して、MD 及び QM/MM RWFE-SCF 法を用いて共有結合形成過程を解析することにより、阻害の分子機構を明らかにする。

1.5.　　Prestin モータータンパク質の Cl^- イオン結合の解析

聴覚において細胞膜電位を細胞伸張の力学的エネルギーに変換する prestin モーターの Cl^- イオンの結合に関して、MD シミュレーションによる解析を行った。

1.6.　ゼロ磁場分裂有効ハミルトニアンを用いた電子スピン共鳴実験の解析

分子の電子スピン自由度を利用した機能に関して、一連のポルフィリン誘導体について相対論効果を様々な理論レベルで含めた量子化学計算の比較検討し、さらに現象論的なハミルトニアンであるゼロ時場分裂有効ハミルトニアンへの射影を行う。高精度量子化学計算により算出されたゼロ磁場分裂有効ハミルトニアンと電子スピン共鳴実験との相補解析により理論的な基盤を構築する。

1.7.　密度行列繰り込み群を用いた多核金属錯体単分子磁石の理論的解析

本研究ではコバルト・ニッケル・鉄イオンの多核錯体を対象に、開発した密度行列繰り込み群を基盤とした量子化学計算手法によりスピン有効ハミルトニアンの計算し、多核金属錯体単分子磁石の理論的解析を行う。特に D テンソルの固有値から定められる D 値の符号と大きさは単分子磁石としての温度障壁の高さ、すなわち性能に直結しておりこれを増大させるような因子を特定することを目的とする。

1.8. 行列積状態波束ダイナミクスを用いた振動エネルギー緩和過程の理論的解析

本研究では開発した行列積状態型の波動関数を原子核の波動関数として用いることで大規模自由度の量子波束ダイナミクスを実現する。π共役分子が一次元方向にスタックした分子集合体や水分子などの分子クラスタ中のエネルギー移動・緩和過程を対象に、実際の分子構造を入力とする量子化学計算を用いて現実分子の多状態多体ポテンシャルを計算し、その上での量子波束ダイナミクス計算を実現する。

2 研究方法、計算方法

2.1. 天然光合成系 II(PSII)の分子シミュレーション

S3 および S4 状態の異なるプロトン化状態の自由エネルギー最適化構造を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて決定した。MD 系は ~400,000 原子を含み、また QM 系は~140 原子で基底関数は ~2000 である。計算は QM/MM インターフェースを組み込んだ GAMESS および Amber を用いて行った。

2.2. 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

GtACR1 に関して、中間体構造モデル、及び変異体のモデルを構築し、QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化により構造の精密化を行った。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、塩素イオン移動の自由エネルギープロファイルを計算した。GtACR の MD 系は ~200,000 原子系であり、計算は Amber を用いた。

2.3. イクオリン発光タンパク質の発光制御分子機構の理論的解析

これまでに得られている resting 状態の QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー最適化構造から、反応制御に関与すると思われる近傍ヒスチジン側鎖へのプロトン移動反応、及び dioxetanone 生成反応に関して QM/MM RWFE-SCF 法及び BAR 法を用いた反応経路の決定と反応自由エネルギープロファイルの計算を行う。MD シミュレーション系は ~60,000 原子系であり、計算は Amber を用いて行った。

2.4. 共有結合型阻害剤分子結合に関する理論的解析

EGFR キナーゼタンパク質に対しては 1 個の阻害剤、SARS-CoV-2 M^{pro} に対しては 3 個の異なる阻害剤に対して、結合前状態、結合後状態、及び中間状態の自由エネルギー最適化構造を QM/MM RWFE-SCF 法を用いて計算した。MD シミュレーション系は、それぞれ ~120,000 原子系で、Amber を用いて計算を行った。

2.5. Prestin モータータンパク質の Cl^- イオン結合の解析

Prestin の膜貫通ドメインを POPC 脂質二重膜に埋めた系に対して、MD シミュレーションを行った。MD シミュレーション系は 110,000 原子系であり、NAMD 及び AMBER を用いて計算を行った。

2.6. ゼロ磁場分裂有効ハミルトニアンを用いた電子スピン共鳴実験の解析

スピン-軌道相互作用による一重項状態と三重項状態間のスピン禁制遷移の見積もりを、時間依存シュレディンガー方程式に対する摂動論から導かれるフェルミ黄金律をフーリエ変換により時間依存形式にした表式を用いて行う。対象とする平面π軌道間のπ-π*励起はその対称性から平面内軸方向のスピン成分についてスピン-軌道相互作用を正しく見積もるために、構造変位の摂動項についてのヘルツベルグ-テラー効果を含める。計算には量子化学ソフト ORCA5 と開発した in-house の量子化学計算プログラムを使用する。

2.7. 密度行列繰り込み群を用いた多核金属錯体単分子磁石の理論的解析

解析対象とするコバルト・ニッケル・鉄イオンと参照分子としてマンガンイオンを１～４個有する多核金属錯体について計算を行う。単分子磁石としての性能、すなわち温度障壁の高さを定める D テンソルの計算にもスピン-軌道相互作用を摂動として扱う擬縮退摂動論に基づく手法と、ハミルトニアンに含めて変分最適化

する手法を実行する。計算には開発した in-house の量子化学計算プログラムを使用する。

2.8. 行列積状態波束ダイナミクスを用いた振動エネルギー緩和過程の理論的解析

炭素π共役分子や分子クラスタの振動エネルギー再配分のシミュレーションを行うため多体ポテンシャル上での大自由度の量子波束ダイナミクス計算を行う。開発したプログラムを用いて、変分原理に基づき行列積状態の波動関数の時間発展を計算する。エネルギーサンプリング計算には量子化学ソフト Gaussian16 や ORCA を用い、多体ポテンシャルの作成には in-house の核波束シミュレーションプログラムを用いる。

3 研究成果

3.1. 天然光合成系 II(PSII)の分子シミュレーション

S3 及び S4 状態の自由エネルギー最適化構造を得た。S3 状態に関しては、複数のプロトン化状態に対して、S4 状態の前駆状態に対応するプロトンが 1 個脱離した状態の最安定構造を決定した。S4 状態に関しては、Mn1 と Mn4 の間の二つの酸素原子が peroxide、superoxide、及び酸素分子となった状態を決定した。

3.2. 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

D234N において Glu68 がプロトン化している状態は、天然型の暗状態の構造を維持しており、実験と consistent であった。また、D234N の Glu68 が脱プロトン化している状態は、大きな構造変化が観測されている。さらに、E68Q 及び E68Q/D234N 変異体においても、顕著な構造変化が見られた。また、天然型の光活性化中間状態に対して塩素イオン透過の自由エネルギー曲線の計算を行ったところ、Cl^- が非常に強く結合しイオン透過の活性化エネルギーが非常に大きくなることが分かった。

3.3. 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

Resting state の過酸化水素基から近傍のヒスチジン側鎖へのプロトン移動経路を自由エネルギー構造最適化で求め、BAR 法を用いた自由エネルギー計算を行ったところ、プロトン移動は大きく吸熱的であり、プロトン移動は抑制されていることを見出した。また、プロトン移動と相関して発光反応中間体である dioxetanone が生成する反応経路も解析したところ、反応エネルギーは大きく吸熱的であった。従って、resting state では発光反応開始が強く抑制されていることを明らかにした。

3.4. 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の共有結合型阻害剤に関しては、反応の始状態、終状態、及びエノール型中間状態の自由エネルギー構造最適化が完了した。また、SARS-CoV-2 Mpro に関しては、3 個の阻害剤分子に対して反応の始状態および終状態の自由エネルギー構造最適化が完了した。

3.5. Prestin モータータンパク質の Cl^- イオン結合の解析

Cl^- イオンを結合部位に拘束した初期構造から 10 本のトラジェクトリを 1 μs 計算した（計 10 μs）。その結果、多くのトラジェクトリで Cl^- 結合が保持された。また Cl^- が解離したトラジェクトリに関しても複数のトラジェクトリで再結合を観測した。従って、Cl^- イオンは安定して結合していることが示された。

3.6. ゼロ磁場分裂有効ハミルトニアンを用いた電子スピン共鳴実験の解析

本研究で対象とする平面π軌道間のπ-π*励起のスピン-軌道相互作用を正しく見積もるために、平衡構造における値を用いたいわゆるコンドン近似に加えて構造変位とスピン-軌道相互作用の２つの摂動項についてのヘルツベルグ-テラー効果を含めた計算を行った。得られた結果から三重項励起状態の３つのスピン副準位それぞれに対して個別に一重項励起状態からの項間交差の遷移速度定数を予測することができた。

3.7. 密度行列繰り込み群を用いた多核金属錯体単分子磁石の理論的解析

対象とするコバルト・ニッケルのスピン多重項の開殻基底状態において、D テンソルを非相対論的な多参照波動関数を計算した後にスピン-軌道相互作用を摂動として考慮した擬縮退摂動論に基づき計算から算出した。また同時に、スピン-軌道相互作用をハミルトニアンに含めて変分最適化することで相対論的な波動関数を直接求め、擬縮退摂動論の有効ハミルトニアンの基底に加える非相対論的な固有状態を増やすことにより両者の差は小さくなっていくことが確認できた。

3.8. 行列積状態波束ダイナミクスを用いた振動エネルギー緩和過程の理論的解析

開発した in-house の核波束シミュレーションプログラムを用いて、ディラック・フレンケル変分原理に基づき行列積状態の波動関数の時間発展を計算した。計算機センターの計算機を用いて核振動ハミルトニアンの外場ポテンシャルとして量子化学計算に基づく核の多体ポテンシャルを算出した。実験から得られる時間分解スペクトルとの比較検討から現象の理解するために、計算した核波束の軌跡に対して解析したい原子核の二体分布関数を期待値としてその時間発展を評価した。

4 発表実績または予定

★ K. Miyokawa, Y. Kurashige, “Theoretical Predictions of Zero Field Splitting Parameters of Triplet-State Porphyrins”, The 73rd Yamada Conference, Sendai, Miyagi, Japan, October 8, 2022 ポスター発表

★ 樋野健太郎, 倉重佑輝「局在化振動を利用した Matrix Product State MCTDH の開発」, 第２４回理論化学討論会, 金沢市, 石川, May 18, 2022, 口頭発表

★ 御代川克輝, 倉重佑輝「多参照理論によるポルフィリン三重項のゼロ磁場分裂パラメータの理論的予測」, 第１６回分子科学討論会, 横浜市, 神奈川, September 19, 2022, ポスター発表

★ Shigehiko Hayashi “Atomistically deciphering photo-activation processes of ion-transport microbial rhodopsins with hybrid molecular simulations”, 19th International Conference on Retinal Proteins, Sapporo, Japan, November 11, 2022. 招待講演

★ Takafumi Shikakura, Cheng Cheng, and Shigehiko Hayashi “Theoretical study on absorption wavelengths of anion channelrhodopsin GtACR1 in different protonation states and their mutants”, 第 60 回日本生物物理学会年会, 函館市, 北海道, September 30, 2022, ポスター発表

5 出版実績または予定

★ “Matrix Product State Formulation of the MCTDH Theory in Local Mode Representations for Anharmonic Potentials”, K. Hino and Y. Kurashige, *Journal of Chemical Theory and Computation*, **18,** (2022) 3347–3356

★ “Polarizing agents beyond pentacene for efficient triplet dynamic nuclear polarization in glass matrices”, K. Sakamoto, T. Hamachi, K. Miyokawa, K. Tateishi, T. Uesaka, Y. Kurashige, N. Yanai, *ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-r18p7

★ “Cryo-EM structures of thermostabilized prestin provide mechanistic insights underlying outer hair cell electromotility”. Haon Futamata, Masahiro Fukuda, Rie Umeda, Keitaro Yamashita, Atsuhiro Tomita, Satoe Takahashi, Takafumi Shikakura, Shigehiko Hayashi, Tsukasa Kusakizako, Tomohiro Nishizawa, Kazuaki Homma, and Osamu Nureki, *Nature Communications*, 13, 6208 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-34017-x

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

○三松美香、松田涼太郎、大西到、入佐正幸（九州工業大学情報工学研究院）

1　研究目的

蛋白質による DNA 加水分解における溶媒の役割を探るため、量子化学計算を用いて反応過程、特に遷移状態における反応部位の立体構造の可視化と解析を行うことを目標とした。また、STCSB [1]に量子化学計算機能を追加した。I 型の制限酵素である *Eco*RV の DNA 切断反応を我々の研究室では研究してきた[2,3]。当研究室の大西は DNA 切断前の *Eco*RV-DNA 複合体の X 線結晶構造を基に QM/MM MD 計算を行った[2,3]。当研究室の三松の QM/MM MD による DNA 切断反応における原子位置の動画作成により、反応に関係するプロトン移動の様子がわかってきた。

2　研究方法、計算方法

制限酵素 *Eco*RV は II 型の制限酵素であり、DNA 加水分解に二価の金属イオン Mg^{2+} イオンを必要とする．ホモダイマー(subunit A と B から成る)である *Eco*RV は、それぞれのサブユニットが DNA の 2 重らせんの１本ずつのヌクレオチドと結合する．我々の研究室ではこれまでに、量子化学計算(QM/MM metadynamics)を行うことで DNA 切断の２つの反応経路を得ることができた[2-3]. 1 つは associative reaction path であり、求核剤の水分子または水酸化物イオンが scissile リン酸基のリン原子にアタックする反応経路に相当する．もう 1 つは dissociative reaction path であり scissile bond の長さが先に大きくなり後から求核剤の水分子または水酸化物イオンが scissile リン酸基のリン原子にアタックする反応である．今回の研究では、subunit A と B の dissociative reaction path と associative reaction path の合計 4 つのケースについて、分子グラフィックスを用いた動画を作成し比較することで反応経路における具体的なプロトン移動を解析した．可視化には分子グラフィクスソフトウェア UCSF Chimera を使用し、反応部位での原子間結合は原子間距離に基づき表示/非表示を行う機能を追加する研究室自作ツールを用いた．

3　研究成果

量子化学計算には、X 線結晶構造 1rvb を出発構造にした古典的な分子動力学により得られた反応前駆体の構造[2]を用いている。そのため、構造 1rvb でみられた２つのサブユニットの構造の違いが反映されている。*Eco*RV と DNA の相対位置が Mg^{2+} イオンが存在しない場合の複合体の X 線結晶構造(1rva)とほぼ変わらない subunit　A では、dissociative reaction path が主な経路と考えられる自由エネルギーマップが得られた．一方、*Eco*RV と DNA の相対位置において scissile リン酸基が Ile91 付近(site I)の Mg^{2+} イオンとより近づいた構造を持つ subunit B では、dissociative reaction path と associative reaction path の双方が反応経路として十分とりうる自由エネルギーマップを得ている．２つの反応座標には、求核剤の水分子の酸素原子と scissile リン酸基のリン原子との距離(RC1)と scissile bond の長さ(RC2)を用いた. QM/MM トラジェクトリーを可視化することで反応中にどのようにプロトンが移動しているかを観察した。その結果、プロトン移動途中の孤立したプロトンの表示も可能になった．紙面の都合から、まず、4 つの path のうち subunit B の dissociative reraction path の結果のみ具体的に示す．　Subunit B, dissociative reaction path は次のようになっていた. Step 1: 反応始状態 r

つまり加水分解前では、Lys92, Asp90 は電離状態、基質と求核剤の２つが水分子の状態 (RC1=3.0Å,RC2=1.6Å). Step 2: scissile bond の切断が行われる. Step 3: Lys92 から Asp90 へプロトンが移動し、Lys92 と Asp90 の両方が電気的に中性状態になる (RC1=3.0Å,RC2=2.2Å, 図 1 top). Step 4: 求核剤の水分子のプロトンが Lys92 へ移動する (RC1=2.4Å, RC2=2.7Å, 図 1 bottom). Step 5: 求核剤の水分子が scissile リン酸基のリン原子と結合する (RC1=1.8Å, RC2=2.7Å). Step 6: 基質の水分子のプロトンが DNA の 6 残基目のチミンの O3’ に移動し、Lys92 のプロトンが基質の水分子の水酸化物イオンへ移動する (RC1=1.8Å, RC2=2.7Å).

さらに 4 つの path の比較からは以下のことがわかった。Lys92 が求核剤の水分子のプロトンを奪うには側鎖が電気的に中性である必要があるが、4 つのすべての path について Lys92 から Asp90 へ直接プロトンが移動し両残基が電離状態から電気的に中性になることが反応の最初の段階になっていることが直接観察できた. 続いて起こる、scissile リン酸基の P, O1, そして O2 がほぼ一平面になる scissile リン酸基の「反転」は、自由エネルギーの極大にはなっているが、1 つの path (subunit A の dissociative reaction path) 以外は最大(反応の律速)になっていなかった. 反転には周りの触媒残基や溶媒分子の寄与が大きい可能性が示された. また、求核剤の水分子からプロトンを奪い水酸化物イオンにする塩の役割を Lys92 が持っていることが、subunit A の associative reaction path を除く 3 つ path で観察された[3]. 求核剤の水分子がプロトンを失って水酸化物イオンになる過程で自由エネルギーの極大(反応の律速)になっていることが subunit A と B の dissociative reaction path で共通していた. Subunit B の associative reaction path は水酸化物イオンになった後、直接 scissile リン酸基の P に結合することが自由エネルギーの極大になっていた. その後のプロトン移動、特に基質が水酸化物イオンからプロトンを得て水分子に戻るための移動において、subunit A については Asp90 がプロトンリレーの役割を果たしていた.

Subunit B の２つの path では Lys92 が求核剤の水からプロトンを奪う塩の役割をしていた. 一方、subunit A の２つの path では、求核剤は水分子のまま P にアタックし、同時に Asp90 が求核剤のプロトンを受け取っている. また、subunit A の 2 つの path では、subunit B と同じように自由エネルギーが最大になる際に求核剤が Lys92 にプロトンを奪われ水酸化物イオンなる. 自由エネルギーが最大になった後に求核剤がプロトンを再度受け取り水分子に戻ることでプロトンを Asp90 に渡すことができると考えることで 4 つの path が統一的に説明できる.

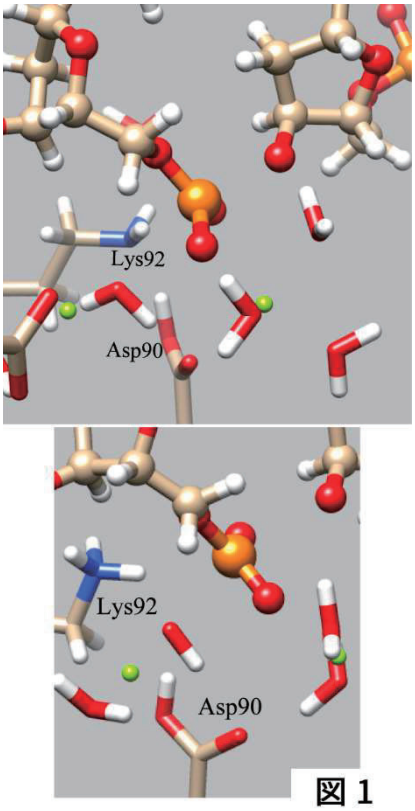


図 1

4　発表実績または予定

発表予定:　ICBP2023,　2023 年 8 月 14 日-17 日, ソウル, 韓国.

発表予定: 第 45 回溶液化学シンポジウム,　2023 年 10 月 18 日-20 日, 山形市.

5　出版実績または予定

投稿に向け準備中

参考文献

[1] I. Onishi, H. Tsuji, M. Irisa, *Biophysics and Physicobiology* 16 485-489 (2019).

[2] I. Onishi et al., *J. Phys. Chem. B,* 122 9061-9075 (2018).

[3] 大西到, Ph.D. thesis, 九州工業大学, (2019).

水、氷、クラスレートハイドレートの構造相転移の理論研究

Theoretical studies on the phase transition of liquid water, ice, and clathrate hydrates

○松本 正和（岡山大学）、田中 秀樹（豊田理化学研究所）

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。

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

水素無秩序氷の均衡原理

氷には多数の多形が存在するが、超高温超高圧相を除けば、いずれも氷規則(アイスルール)を満足する．アイスルールとは、1 つの水分子が 2 本の水素結合を供与し、2 本の水素結合を受容するという規則である．この性質により、氷の中では遠距離相互作用のゆらぎが抑えられていることは昨年報告した．アイスルールはほかにもさまざまなトポロジー的制約を氷の構造に課す．なかでも、均衡原理と我々が呼ぶ制約は、氷の内部に任意の閉曲面を描くと、その面をまたいで外に向く水素結合と内を向く水素結合の本数が厳密に一致しなければならないという制約を課す(図 1)．この原理により、分極のない氷が結晶成長する場合には、成長部分も分極が生じることはなく、逆に分極した氷が成長する場合には、その分極の大きさは成長部分でも保存されねばならない．局所的な分子配置に関するアイスルールが、マクロなスケールでの氷の物性や氷の成長の仕方に強い制約を与えることは非常に興味深い．今後さらに均衡原理がもたらす現象を探る予定である．

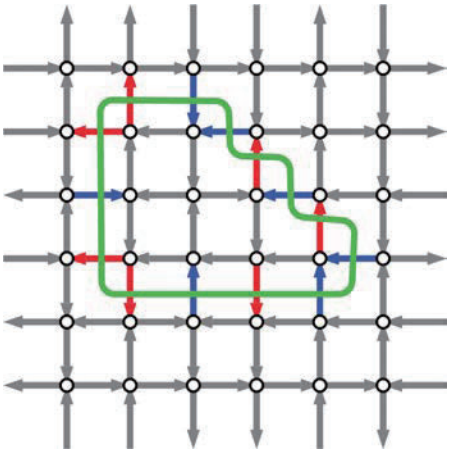


図 1 均衡原理の一例．丸は水分子の重心位置、矢印は水素結合の向きを表す．緑の閉曲面をまたぐ外向きの水素結合(赤)と内向きの水素結合の本数は等しい．

混合ガス包接水和物の構造選択則

通常、組成のみから結晶構造を予測することは大変困難である．結晶構造を理論的に予測する場合には、凡そ想定しうる結晶構造を準備し、それらすべてのギブズエネルギーを計算して、最も低いギブズエネルギーを与える構造をさがしだす必要があり、現実には困難である．そのため、さまざまな経験的手法によりヒューリスティックに結晶構造探索が行われてきた．しかしながら、包接水和物に関してはゲスト分子の種類(サイズ・相互作用)のみをたよりに、多数の結晶構造の中からどの結晶が選択されるかを簡単に予測できる構造選択則が存在することを我々は 2011 年に理論的に示した[1]．今回我々はこの理論を拡張し、混合ガスの包接水和物に応用した[2]．2 種類以上の混合ガスの包接水和物では、それぞれのガス単成分の場合とは異なる結晶が生じる場合があることが以前から実験により知られていたが、我々の理論によりどのようなケースで結晶構造変化が生じうるかが、一般化相図上のプロットにより簡単に予測できることを示した(図 2)．純ガスにごく少量混ぜるだけで、その包接水和物の結晶構造を変える「変晶剤」が存在することや、適切なガスの組みあわせを選ぶことで、ガスの組成比を変えると 3 種類の異なる結晶構造が生じうることも示した．一般化相図は包接水和物のみならず、シリコンなどの包接化合物にも応用できる(図 3)．どの結晶構造が自発的に形成しえて、どの結晶は準安定にしかなりえないかが、 ゲスト分子に関する知識なしに予測可能である．

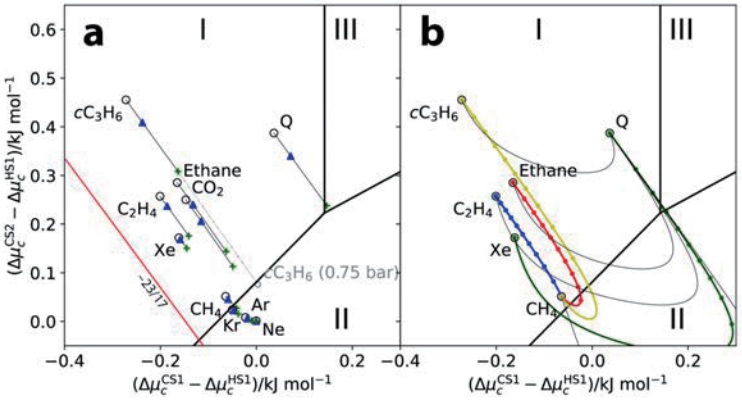


図 2 包接水和物の一般化相図．(a) 白丸、三角、十字はそれぞれ 50、30、10 気圧の純ガスの包接水和物の結晶構造を示している．例えば、シクロプロパンはどの圧力でも I 型結晶構造となることを示している．(b) 2 種類のガスで生じる包接水和物では、気体の組成比に応じて曲線上を移動し、時には共存線を跨いで結晶構造が変化する．組成比 10%ごとに点を示してある．仮想的な分子 Q は強力な変晶剤である．

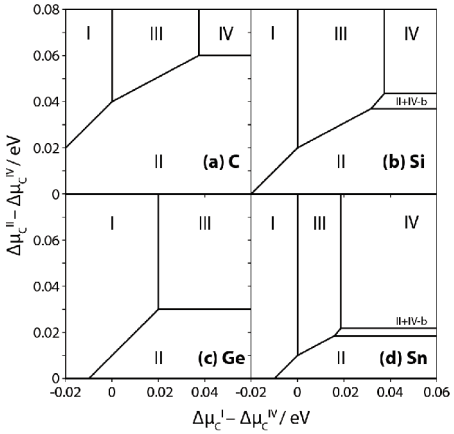


図 3 炭素をはじめとする 14 族元素の包接化合物の相図．電子状態計算による各結晶のポテンシャルエネルギーのみから推定された．

氷 IX と III の熱膨張率と非アフィン変形の異方性

水素秩序型氷 IX とその水素無秩序型氷 III の熱膨張率における異方性を調べた[3]。これらの氷の自由エネルギーを計算し、正方晶単位格子の格子定数と、異方性を考慮した準調和近似により熱膨張率を計算した。また、熱膨張率を熱力学的な関係式から Grüneisen パラメータと弾性係数からも得た。両計算から氷 III と IX

は低温では a 軸方向に負の熱膨張を、c 軸方向には正の熱膨張を有することが示された。この氷 III と IX の熱物性の理論計算には、格子定数の変化の際の非アフィン変形が不可欠であることが分かった。また、この非アフィン変形は、水素秩序化した氷のポテンシャル多様体における最小エネルギー位置が、結晶サイズに無関係な限られた数の基準振動座標に沿ってシフトすることによって記述されることを見いだした。これらのモードは歪みに対して不安定になり、ポテンシャルの最小値がこれらの基準座標に沿ってアフィン変換された構造から移動する。不安定モードはすべて結晶対称性を保つモードで、空間群はこれらの基準座標に沿った変位に対して厳密に不変である。氷 IX の不安定モードは 8 個, 水素秩序氷 VIII の不安定モードは 1 個であることも明らかになった。

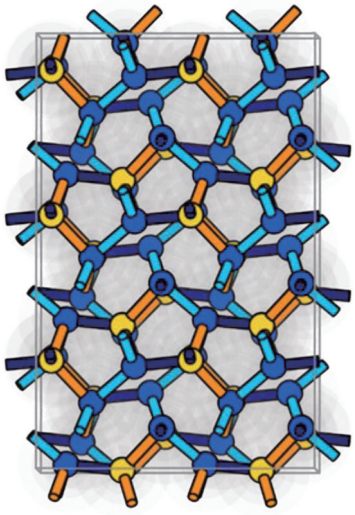


図 4 氷 IX の構造。低エネルギー分子と高エネルギー分子は、青と黄色に着色された球で表されている。水色、紺色、オレンジ色のパイプは、それぞれ水素結合エネルギーが-30.0、-30.2、-21.0 kJ mol-1 に相当する。

正四面体型分子の相図

水がさまざまな異常な物性をもつ物質であるということは良く知られている．例えば、水素結合ネットワークが複雑にからみあった構造をとることで、非常に多数の結晶構造が生じることはよく知られている．また、水の結晶構造の種類が多いのは、水素無秩序性にもよる．全く同じ骨格構造を持つ、水素秩序相と水素無秩序相(残余エントロピーあり)の 2 種類が生じることが、氷の結晶構造の種類をさらに増している．しかし、これは本当に水だけに特別な、特殊な性質と言えるのだろうか．例えば、水に比べると凡庸な分子とみなされているメタンには、これまでに 9 種類もの結晶構造が知られている．さらに、メタンと同じ正四面体の対称性を持つ CF_4 や CCl_4 には、メタンとは別の結晶構造も発見されている．水の場合には水素結合が鍵であったが、メタンは水素結合しないので、その構造の多様性を生みだしているのは四面体形状の物体のパッキングだと考えられる．では、正四面体型分子の結晶構造はどれほど多様なのか．一つの極端として、正四面体剛体の最密充填構造は準結晶であると言われている．現在、我々は手始めに、メタンの相図を計算機シミュレーションで再現するとともに、分子の幾何学パラメータを操作することでどのように相図が変調されるかを調べている．

4　発表実績または予定

- ★松本正和, “氷の超均一性について”, 公開講演会 最新化学談話シリーズ, 福岡市(九州大学伊都キャンパス), 2022 年 11 月 1 日
- ★松本正和, “混合ガスハイドレートの構造選択則”, 2022 H2O を科学する, 札幌市(北海道大学低温科学研究所), 2022 年 12 月 19 日

5　出版実績または予定

- ★Matsumoto, M. & Tanaka, H. Structure Selectivity of Mixed Gas Hydrates and Group 14 Clathrates. *Energy Fuels* **36**, 10667–10674 (2022).

- ★Tanaka, H., Matsumoto, M. & Yagasaki, T. On the role of intermolecular vibrational motions for ice polymorphs. IV. Anisotropy in the thermal expansivity and the nonaffine deformation for ice IX and III. *J. Chem. Phys.* **157**, 174505 (2022).
- 松本正和. 氷生成ツール GenIce. アンサンブル: 分子シミュレーション研究会会誌 **24**, 251–255 (2022).

参考文献

[1] Matsumoto, M. & Tanaka, H. On the structure selectivity of clathrate hydrates. *J. Phys. Chem. B* **115**, 8257–8265 (2011).

[2] Matsumoto, M. & Tanaka, H. Structure Selectivity of Mixed Gas Hydrates and Group 14 Clathrates. *Energy Fuels* **36**, 10667–10674 (2022).

[3] Tanaka, H., Matsumoto, M. & Yagasaki, T. On the role of intermolecular vibrational motions for ice polymorphs. IV. Anisotropy in the thermal expansivity and the nonaffine deformation for ice IX and III. *J. Chem. Phys.* **157**, 174505 (2022).

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

Applications of quantum molecular science simulation software NTChem for elucidation and design of molecular functionality of nanomolecules

○中嶋　隆人，William Dawson，松岡　貴英，川嶋　英佑（理化学研究所），
阿久根　昌佑（神戸大学）

1　研究目的

A. 結合クラスター理論の開発

結合クラスター法のような配置相互作用展開に基づく高精度な方法ですら，相関カスプを適切に記述することができないために厳密限界まで基底サイズを大きくしても電子相関法の収束が遅い．電子間距離 r_{12} を波動関数に含めることで電子相関を陽に記述することが可能となり，相関カスプの記述も改善される．陽な相関法により，厳密基底限界への収束が加速される．近年，基底状態に対する陽な高精度相関法が使われることが増えた．しかし，電子間距離を波動関数に含めることで動的相関は向上するが，強相関系の記述，すなわち静的電子相関の適切な記述には問題が残る．このような系は結合の切断や遷移状態に典型的に見られ，化学反応において重要である．このような強相関系の記述には多参照のアプローチが用いられているが，われわれは単一参照法の枠内で動的電子相関と強相関を同時に取り扱う電子相関法の開発を目的とした．

B. 大規模クラスター分子の MP2 計算アルゴリズムの開発

サイズに依存する特異な性質のため, 大規模分子クラスター, 特に水クラスターは活発に研究されている．実験的な制約からこのような研究には理論計算が使われることが多い．電子構造理論においては，理論レベルや系が大きくなるにつれて，計算コストはすぐに膨大になる．さらに，波動関数に基づく高度な相関法では，このような計算を行うことは困難である．したがって，より高度な理論や基底関数を用いて，限られた計算コストで分子クラスターを研究するためのロバストな手法が強く求められている．そこで我々は，フラグメントに基づいた枠組みの中で，波動関数に基づいた相関法を用いて，大規模な分子・分子クラスターの研究を可能にすることを目的とした．

C. Keggin 型ポリオキソタングステートの合成経路に関する研究

Keggin 型ポリオキソタングステート (POT) は，球状の$[W_{12}O_{40}]^{8-}$の殻の中に，ヘテロ原子 X^{z+}を閉じ込めた構造を持つ多核金属酸クラスターである．先行研究から，イオン半径が大きく電荷の小さな原子（Cd2+等）をヘテロ原子 X として導入した Keggin 型 POT は多電子移動反応（合成燃料の生成等に必要となる反応）の触媒となり得ることが期待される．しかし，Keggin 型骨格のサイズはヘテロ原子によらずほぼ一定であるため，このような原子の導入は難しいと予想される．本研究では，この原子導入を実現する合成法の開発のため，反応機構を明らかにすることを目的とした．

D. 分子科学計算ソフトウェア NTChem の RCCS サーバでの整備

今年度はシステムの更新にあわせ，新環境での NTChem のビルドやテストを行うことを目的とした．

2　研究方法、計算方法

A. 結合クラスター理論の開発

二重占有対結合クラスター (pCCD) 理論は静的電子相関を記述する上で優れた性能を持つという報告がある．そこで我々は単励起を含むように改良し，動的電子相関を F12 法により陽に扱う結合クラスター法 (pCCSD-F12) を開発した．また，pCCSD-F12 法では，高精度計算のための動的相関がまだ十分に記述されない．そこで，スピン適応を用いた新たなアプローチである CCSD0-F12 法も開発した．これらの方法を我々の開発しているプログラムに実装した．

B. 大規模クラスター分子の MP2 計算アルゴリズムの開発

我々が開発した REALgo により計算を行った．REALgo は，2 次の Møller–Plesset 摂動理論（MP2）を用いた大規模分子クラスターのエネルギー勾配を高速かつ効率的に評価するフラグメントベースのアルゴリズムである．この方法の本質は，Hartree–Fock (HF) 成分と相関成分の推定を分離することである．HF エネルギーと勾配は完全計算を行うことで得られる．各モノマーの相関エネルギー勾配は，それを中心としたフラグメントの近傍を近似することで得られる．

C. Keggin 型ポリオキソタングステートの合成経路に関する研究

①キャップ部が欠損した Keggin 型 POT $[W_9O_{34}H_8]^{6-}$へのプロトンとのイオン交換によるヘテロ原子の導入反応と②キャップ部除去・形成に関わる Keggin 型 POT のキャップ形成反応について，密度汎関数理論に基づいた第一原理計算により，反応経路を探索した．反応①ではヘテロ原子 X = Cu^{+}，Cd^{2+}，Zn^{2+}，In^{3+}，Sn^{4+}，Si^{4+}，P^{5+}とする系を，反応②では X = P^{5+}とし，ヒドロキシ基対の反応による脱水縮合として三量体が一段で縮合する系($[PW_9O_{34}H_6]^{3-}$ ＋ $[W_3O_{12}H_6]$ → $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ ＋ $6H_2O$)と三つの単量体が逐次三段で縮合する系($[PW_9O_{34}H_6]^{3-}$ ＋ $3[WO_5H_4]$ → $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$ ＋ $9H_2O$)を計算対象とした．溶媒の効果を調べるため，COSMO 法を用いて比誘電率 $\varepsilon = 35$，49，78 での計算も行った．計算プログラムには NTChem を用い，反応経路探索は Nudged Elastic Band (NEB) 法により行った．計算レベルは ωB97XD/def2-SVP とし，W，Cd，In，Sn には相対論効果が織り込まれた有効内殻ポテンシャルを使用した．

D. 分子科学計算ソフトウェア NTChem の RCCS サーバでの整備

これまでの RCCS システムでは Intel コンパイラで NTChem をビルドしていたが，更新により計算ノードの CPU が AMD EPYC に変更され，新たなコンパイラおよびライブラリーが利用可能になった．そこで，下記の組み合わせでビルドし，また小分子の計算を行うことで正常に動作しているか確認した．CC/CXX/FC: GCC 8.5.0, GCC 11.2.1, AOCC 4.0.0; MPI: MVAPICH 2.3.7, OpenMPI 4.1.4; BLAS/LAPACK: OpenBLAS 0.3.21, AOCL 4.0.0

3　研究成果

A. 結合クラスター理論の開発

pCCSD-F12 法により，完全な二重励起演算子を用いた標準的な方法（CCSD-F12）に比べ計算規模を大幅に削減でき，pCCD 法に比べ動的相関の記述を改善することができた．CCSD0-F12 法では，二重励起にスピン適応した一重項振幅を用いる．三重項二重項励起は従来法では無視され，陽な相関法では擬似的な二重項励起として実装した．これによって，完全な CCSD 法では強相関系の非物理的な結果につながる一重項と三重

項の二重項励起のカップリングを除去し，三重項二重励起の動的相関を適切に記述できるようになった．図 2 に示す通り有望な結果が得られており，ベンチマーク計算ならびに化学への応用に向け準備中である．

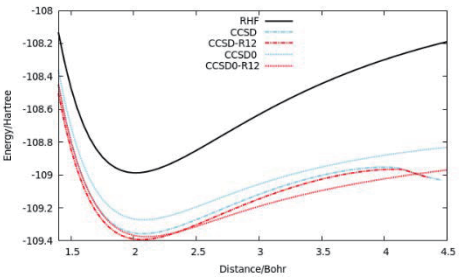


図 2. N_2 の cc-pVTZ 基底のポテンシャルエネルギー曲線．

B. 大規模クラスター分子の MP2 計算アルゴリズムの開発

約 3000 個の基底関数を含む$(C_6H_6)_{10}$と$(H_2O)_{55}$を含む様々な大規模分子クラスターについて，REALgo の精度と有効性を検証したところ，効率と精度の面で非常に有効であることが明らかとなった．REAlgo の特筆すべき利点は以下の通りである： (1) MP2 法の形式的なスケーリングが克服される．(2) ディスク，メモリ，計算時間が大幅に削減される．(3) 並列環境に最適．(4) 大規模分子クラスターの計算が可能．(5)あらゆるポスト HF 法に容易に適応できる．(6) 順応特性：基底関数，理論レベル，バックエンドの第一原理計算プログラムの制約がない．

C. Keggin 型ポリオキソタングステートの合成経路に関する研究

反応①を調べたところ，いずれの場合も最小エネルギー経路を得ることができた．経路のエネルギーダイアグラムの形はヘテロ原子の種類と真空下 (ε=1) か溶媒存在条件下 (ε=35，49，78) の違いによって異なるが，溶媒存在条件下の方が真空下より反応はより発熱的に進み，いずれの系においてもそのエネルギー障壁は 100 kJ mol^{-1} 以下であった．誘電率導入による変化は価数の大きな X = P^{5+}で特に顕著であった (図 3 左)．経路に沿った構造の変化を確認すると，骨格の酸素とヘテロ原子は静電的な相互作用のため，Keggin 型骨格の配置から外れたエネルギーの高い構造を経由して変化する傾向がある．誘電率の導入は，この相互作用を緩和し，安定な構造への移行を起こりやすくすると考えられる．反応②についても，三量体の縮合と単量体の逐次三段での縮合の両方で最小エネルギー経路を得ることができた．その結果に基づくと，誘電率を選べば三量体の縮合の方が単量体の逐次三段での縮合よりエネルギー的に有利に進むことがわかった．そしてそれは単量体の結合配置の自由度の高さによるものと見受けられ，エネルギー的に不安定な構造を経由して反応が進行する場合が多かった．また，これらの縮合反応では，ヒドロキシ基対間の強い結合が必要で反応①と異なり，真空下での反応は必ずしも不利ではなかった．そして三量体の縮合反応のエネルギー障壁の値は複雑な誘電率依存性を示した（図 3 右）．これは，この系では脱水縮合の際にプロトンの受け渡しに関わるサイトが多く，関わるサイトの違いにより三量体のイオン化状態のエネルギー的安定度が溶媒の誘電率によって異なる影響を受けるためと考えられる．

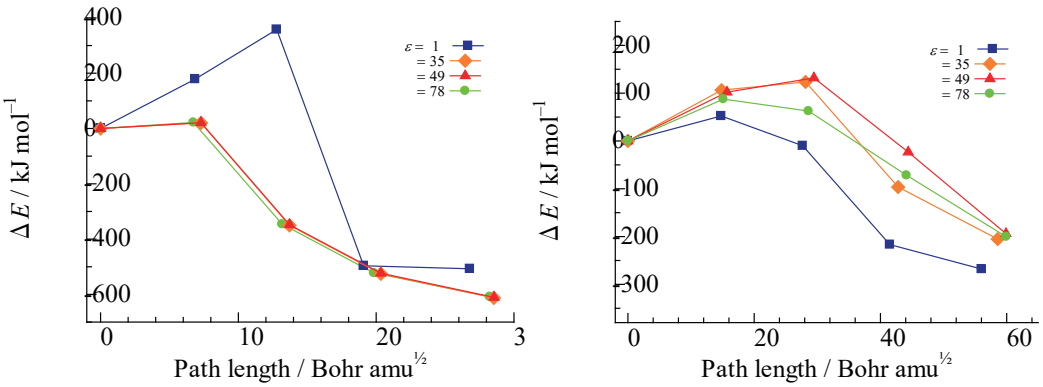


図 3 反応のエネルギーダイアグラム．左: ① (X = P^{5+})，右: ② (trimer)．

D. 分子科学計算ソフトウェア NTChem の RCCS サーバでの整備

新しい環境で NTChem をビルドしたが，NTChem の標準テストセットでは新規の問題は見つからなかった．BF_3の一点計算 (M06-2X/def2-SVP) を NTChem seial 版で行ったところ，コンパイラ，BLAS/LAPACK ライブラリーであまり差は見られなかったが，GNU 8，OpenBLAS が最速であった．そこで，GNU 8，OpenBLAS で MPI 実装を変えて N_2 の一点計算 (PBE/def2-QZVP) を行ったところ，MVAPICH は Open MPI に比べて顕著に遅い (6.19 s vs 0.85 s) ことが判明した．今後，新 RCCS で最新の NTChem を公開する予定である．

4　発表実績または予定

- W. Dawson, 15th JLESC Workshop, Gironde, 2023-03.
- W. Dawson, Challenges and Advances in Solving Eigenproblems for Electronic-Structure Theory, Lausanne, 2022-11.
- ★石上 快, 大堺 利行, 中嶋 隆人, 枝 和男，日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会，長野，2022-11.
- W. Dawson,「ポスト「富岳」世代の計算物質科学の展望」勉強会, 2022-09.
- 江口 大地，川嶋 英佑，中嶋 隆人 ，玉井 尚登，2022 年光化学討論会，京都，2022-09.
- W. Dawson, PSI-K 2022 Conference, Lausanne, 2022-08.

5　出版実績または予定

- B. Chan, W. Dawson, T. Nakajima, J. Phys. Chem. A, 126, 2397–2406 (2022).
- M. Z. Brela, Y. Didovets, M. Boczar, H. Sato, T. Nakajima, M. J. Wójcik, Chem. Phys. Lett., 805, 139976 (2022).
- M. Zaccaria, L. Genovese, W. Dawson, V. Cristiglio, T. Nakajima, W. Johnson, M. Farzan, B. Momeni, PNAS Nexus, 1, pgac180 (2022).
- M. Zaccaria, W. Dawson, D. R. Kish, M. Reverberi, M. C. B. di Patti, M. Domin, V. Cristiglio, B. Chan, L. Dellafiora, F. Gabel, T. Nakajima, L. Genovese, B. Momeni, Sci. Rep., 13, 860 (2023).
- N. Inoue, T. Nakajima, J. Chem. Phys., 158, 044103 (2023).
- ★K. Hirao, T. Nakajima, B. Chan, H. J. Lee, J. Chem. Phys., 158, 064112 (2023).
- N. Inoue, T. Nakajima, J. Comput. Chem., 44, 1148–1157 (2023).
- ★石上 快，大堺 利行，中嶋 隆人，枝 和男，J. Comput. Chem. Jpn., 21, 85–86 (2022).

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。今年度の研究では、MSES 法の応用研究として、Linear ジユビキチン/HOIL-1L NZF 複合体の複合体形成シミュレーション、及び、柔軟なリンカーで結ばれた Linear ジユビキチン単体の網羅的構造探索に取り組んだ。共同研究を行っている京都大学理学研究科・杤尾先生が近年、金属イオン配位を用いた溶液 NMR によりドメイン間の距離だけでなくドメインの配向も検出可能な解析手法を提案しており、本研究の目的は、それらの実験データと対比しながら分子動力学（MD）シミュレーションの結果を検証しつつ、ポリユビキチン鎖がターゲットタンパク質を特異的に認識する構造基盤を明らかにすることとした。

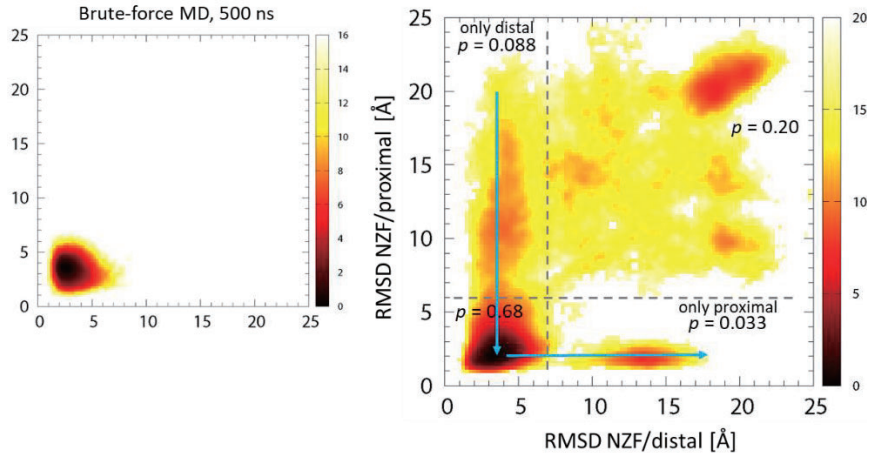
2　研究方法、計算方法

シミュレーションの初期モデルとしては、Linear ジユビキチンと HOIL-1L NZF の複合体結晶構造(PDB：3b0a, chain CD)を用いた。AMBER ff14SB の力場を用い、NZF ドメインに含まれる Zinc finger には ZAFF 力場を適用した。MSES 法の計算は、システムにインストールされている分子シミュレーションソフトウェア AMBER と自前のスクリプトにより行った。MSES シミュレーションでは、タンパク質の配置が比較的自由に運動するような粗視化モデル力場を構築する必要があるが、本研究では、複合体構造を最安定とし遷移的に周辺をも十分に動けるように粗視化力場パラメタを決定した。その粗視化モデルと全原子モデルをカップルさせることにより広範なサンプリングを実現しつつ、ハミルトンレプリカ交換計算を行うことで、カップリングのない、全原子力場のみでの構造アンサンブルに接続することが可能になる。本課題では、12 個のレプリカを用い 400 ns のハミルトニアンレプリカ交換 MSES シミュレーションを行うことにより、十分な構造サンプリングを実施した。

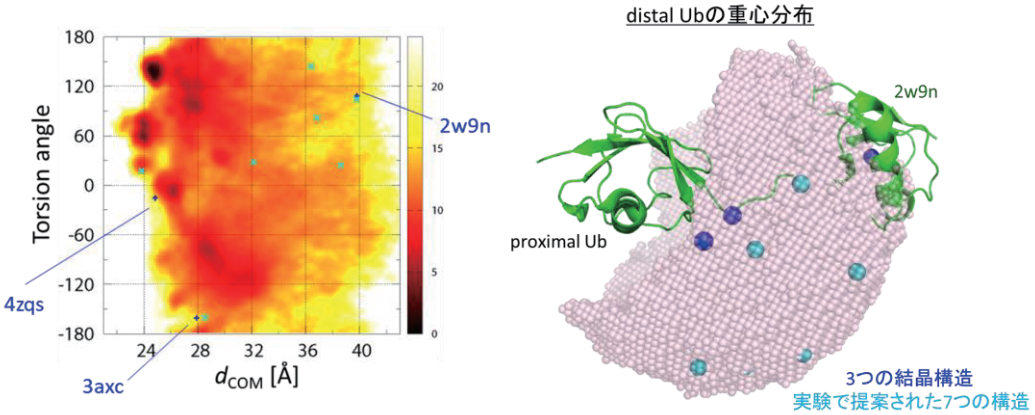
Linear ジユビキチン単体の構造サンプリングでは、シミュレーションの初期モデルとして上記モデルから NZF ドメインを除いた構造モデルを構築した。ジユビキチン単体では、最安定となる構造が想定できず粗視化力場の作成が難しいため、構造探索には gREST 法を適用した。gREST の計算は、システムにインストールされている分子シミュレーションソフトウェア GENESIS を用いた。静電相互作用によりユビキチン間の配置が固定されがちであることを考慮し、ユビキチンの酸性・塩基性残基の分子間相互作用についての温度を変えたハミルトニアンレプリカ交換シミュレーションを、8 個のレプリカを用いて実行した。本課題では、NMR 実験との対応を見るため、Wild Type だけでなく Distal ユビキチンの G75A/G76A 変異体に対しても同様の計算を実施した。十分な構造探索のため、2 つのモデル系でそれぞれ 1 μs、計 16 μs の大規模 MD 計算を実行し、得られた構造アンサンブルの解析を行った。

3　研究成果

Linear ジユビキチン/HOIL-1L NZF 複合体の研究では、自由エネルギー地形が複合体を中心とした幅広いフラットなランドスケープであることを示した（上図）。NZF が主に distal ユビキチンに結合すること、また、両方のユビキチンとコンタクトした構造でも範囲は限定されず広範に動きうることから、ジユビキチンで規定された 2 個のユビキチンで NZF がダイナミックに認識される分子機構を明らかにした。



溶液中におけるジユビキチン鎖の構造揺らぎの研究では、NMR での実験が実施された Linear ジユビキチンとリンカー部位を置換した G75/76A 変異体について、gREST により溶液中での構造探索を実施した。その結果、PDB で見出される多様な結晶構造すべてを包括するような広範な構造アンサンブルをシミュレーションにより生成することができた（下図）。今後の研究では、常磁性 NMR スペクトルを得られた構造アンサンブルから直接計算し、実験との対応を吟味する。また、ユビキチン鎖のような柔軟性に富んだタンパク質に対する構造探索法の改良を目指す。



4　発表実績または予定

1. 森次圭「重み付きアンサンブル法と生体分子への応用」第 3 回生体分子シミュレーション・モデリング研究会、函館、2022 年 10 月 1 日

5　出版実績または予定

1. Kei Moritsugu, Akinori Kidera, Toru Ekimoto and Mitsunori Ikeguchi, “Binding and unbinding pathways of peptide substrate on SARS-CoV-2 3CL protease”, Journal of Chemical Information and Modeling. 2023, 63,240-250

発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算化学的アプローチ

Theoretical approach on electronic states of luminescent metal complexes and their assembled systems

○加藤 昌子[1]，佐々木 この[1,2]，牧野 祐介[2]，齋藤 大将[1,2]，吉田 将己[1]，小林 厚志[2]
([1]関西学院大学生命環境学部、[2]北海道大学大学院理学研究院)

1 研究目的、内容

発光性金属錯体およびクラスターは、有機 EL 素子やセンサーなどの材料としても興味深く、活発な研究が展開されている。高効率な発光性金属錯体開発のためには、量子収率、発光寿命、発光エネルギー、光安定性等を制御する要因を解明した分子設計が必要である。そこで本提案では、量子化学計算による基底状態および励起状態の構造や電子状態を解明することを目的として研究を実施した。

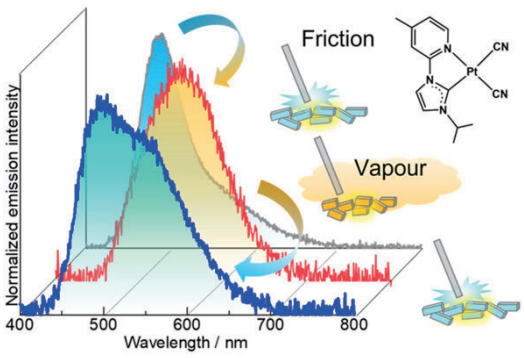
2 研究方法、計算方法

計算対象とする錯体は、本研究グループで開発した発光性白金(II)錯体や銅(I)錯体等である。初めに、初期構造の構築は、X 線構造解析により決定した座標を用いて行い、これを必要に応じて密度汎関数法 (DFT)を用いて構造最適化するとともに基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、垂直励起状態を計算した。これにより低いレベルの励起状態の情報を得、主要な励起状態については最適化を行った。基底状態と励起状態の詳細な記述を通じて吸収および発光スペクトルの解明を行い、高発光やカラーチューニングを実現するための分子構造予測を行い、実験化学のフィードバックに利用した。DFT および TD-DFT 計算には Gaussian 16 プログラムを用いた。

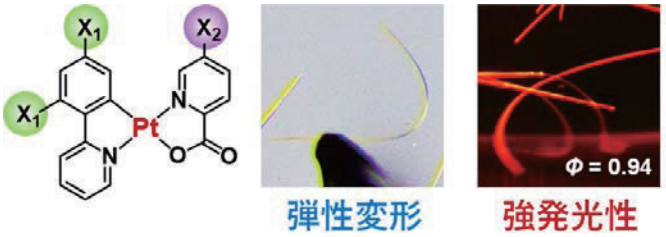
3 研究成果

3.1 クロミックトリボルミネッセンスを示す強発光性白金(II)錯体

当研究室では、力学刺激で発光する（トリボルミネッセンス）とともに可逆的に発光色を変化させる「クロミックトリボルミネッセンス」を示す白金(II)錯体結晶を開発した（右図)。そこで、この白金(II)錯体（右図）について理論計算からその発光特性の詳細を検討した。特に、この白金(II)錯体の発光は結晶中での金属間相互作用に由来した ^{3}MMLCT 遷移に帰属されることが分光化学測定により判明していたため、理論計算によって詳細な検証を行った。その結果、確かに計算によって求められた HOMO は金属間に非局在化しており、LUMO は配位子上に局在化していたため、この遷移が MMLCT 遷移であることが確認された。また、その HOMO-LUMO ギャップは配位子上に導入した置換基の嵩高さによって系統的に変化していることも確認できた。これらの結果は、力学刺激を検出するセンサーを開発するための重要な指針を与えると期待される。



3.2 弾性変形を示す強発光性白金(II)錯体



当研究室では、金属間相互作用に由来するMMLCT発光を示すとともに、結晶でありながら負荷をかけても折れずに弾性変形を示す白金(II)錯体結晶を開発した（右図）。そこで、この錯体結晶について、その発光由来の検証および分子間相互作用について検討を行った。その結果、計算によって求められたHOMOは金属間に非局在化しており、LUMOは配位子上に局在化していたため、発光由来がMMLCT遷移であることが検証された。また、分子間相互作用に着目すると、この錯体は針状結晶の長軸方向に対してはハロゲン間相互作用などの35 kJ mol^{-1}以下の弱い相互作用で連結されたジグザグ鎖構造をとっていたのに対し、短軸方向には π/π スタッキングに由来する100 kJ mol^{-1}程度の比較的強い相互作用が観測された。このことから、この極めて異方的な相互作用およびジグザグ鎖構造が弾性変形を可能としていると示唆された。本成果は力学的にフレキシブルな光機能材料を設計するうえで重要な指針を与えると期待される。

4 発表実績または予定

★吉田 将己、V. Sääsk、小林 厚志、加藤 昌子, "熱と機械的刺激により発光をスイッチングする白金(II)錯体の過冷却液体", 第33回配位化合物の光化学討論会, O-10A (オンライン開催・2022/8/5-7).

★M. Yoshida, V. Sääsk, A. Kobayashi, M. Kato, "Thermo- and mechano-triggered luminescence ON/OFF switching by supercooled liquid/crystal transition of Pt(II) complex thin films", 8th Asian Conference on Coordination Chemistry, IL-110 (Hybrid conference, 2022/8/8-11).

★D. Saito, M. Yoshida, A. Kobayashi, M. Kato, "Assembly-Induced Luminescence of M(II) Complexes (M = Pt, Pd) with a C^N^C Tridentate N-Heterocyclic Carbene", 錯体化学会第72回討論会, 1Ab-07 (九州大学伊都キャンパス・福岡・2022/9/26-28).

★佐々木 この、齋藤 大将、吉田 将己、小林 厚志、加藤 昌子, "N-ヘテロ環状カルベン配位子を有する白金(II)錯体の発光色制御とクロミックメカノルミネッセンス", 錯体化学会第72回討論会, 2Ac-02 (九州大学伊都キャンパス・福岡・2022/9/26-28).

★M. Yoshida, T. Mochizuki, A. Kobayashi, M. Kato, "Stability Control and Luminescence of Porous Crystals of Self-assembled Platinum(II) Complexes Based on the Electronic Tuning of Ligands", 日本化学会第103春季年会, K505-3pm-06 (東京理科大学野田キャンパス・野田・2023/3/22-25).

5 出版実績または予定

★Y. Makino, M. Yoshida, S. Hayashi, T. Sasaki, S. Takamizawa, A. Kobayashi, M. Kato, "Elastic and bright assembly-induced luminescent crystals of platinum(II) complexes with near-unity emission Quantum Yield", *Dalton Trans.* **2023**, *in press*. DOI: 10.1039/D3DT00192J

★K. Sasaki, D. Saito, M. Yoshida, F. Tanaka, A. Kobayashi, K. Sada, M. Kato, "Chromic triboluminescence of self-assembled platinum(II) complexes", *Chem. Commun.* **2023**, *in press*. DOI: 10.1039/D3CC01525D

★T. Saito, M. Yoshida, D. Saito, J. Takayama, S. Hiura, A. Murayama, A. Kobayashi, M. Kato, "Excited state delocalization in the self-assembled metallophilic chain: Pd(II) *versus* Pt(II) complex", manuscript in preparation.

細菌感染の付着因子の糖鎖認識に関する理論研究

A theoretical study on glycan recognition of pathogenic bacteria FimH adhesin

○能登　香，大極　光太，江川　徹（北里大 一般教育）

1　研究目的，内容

糖鎖は生体内で細胞シグナル伝達や宿主免疫応答調節を担う．例えば，大腸菌感染の第一段階である細胞接着において，線毛にある付着因子 FimH アドヘシンが，宿主の細胞表面に存在する糖鎖をレセプターとして付着することで接着が促進されており，感染症予防や治療の創薬ターゲットとなっている．FimH とマンノース糖鎖の親和性は，糖鎖構造の違いによって異なり，FimH と糖鎖間には多価結合が関与することや，細胞の解離時にせん断応力が働いて，解離を防ぐメカニズムが存在するという実験結果が報告されている．

本研究では，糖鎖結合による生体分子認識メカニズムを解明するため，FimH アドヘシンを対象に，アドヘシンと糖鎖間の相互作用の特徴について，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，生体内での糖鎖認識に関する基礎的な知見を得た．

2　研究方法，計算方法

FimH が多価で糖鎖を認識する際の相互作用の特徴を明らかにするため，二つの FimH がマンノース三糖と結合する複合体の結晶構造(pdb ID:6gtv)（約 8500 原子）を研究対象にした．これを出発構造にして，分子動力学シミュレーションを行い，動的変化を追跡した．また，スナップショット構造における FimH と糖鎖間相互作用を MP2 レベルのフラグメント分子軌道法による量子化学計算(FMO-RHF-MP2/6-31G(d))により解析し，実験から得られている熱力学的データと比較し，糖鎖の結合様式の違いに注目して，糖鎖―アドヘシン間の親和性の特徴を明らかにした．さらに，解離を防ぐための剪断応力が働く状態で，二つの FimH がマンノース三糖と結合する複合体結晶構造(pdbID:6gtw，約 4500 原子)を利用して同様の手法で解析し，通常の結合状態での親和性と比較した．

3　研究成果

二つの FimH がマンノース三糖と結合する複合体の MD シミュレーションを行った結果，解離を防ぐための剪断応力が働く状態では，一定時間が経過した後も，活性部位における糖鎖相互作用が強く，立体配座が多少変化しても糖鎖親和性が保持されることが明らかになり，実験結果を支持するものであった．また，MD シミュレーションのスナップショット構造における FimH と糖鎖間の相互作用エネルギーを量子化学計算により計算し，実験から得られている熱力学的データと比較した．その結果，算出した各糖鎖と FimH 間の全相互作用エネルギーが，実験的に得られた解離定数と定性的に一致することが明らかになった．特に，活性部位に存在するアスパラギン酸残基が，FimH―糖鎖多価相互作用において重要な役割をすることが明らかになった．これらの結果をまとめ，第 60 回生物物理学会年会において招待講演を行うと共に，第 41 回日本糖質学会年会，日本化学会第 103 春季年会にて発表した．

4　発表実績

1. ○Kaori Ueno-Noto,“Analyses of recognition mechanism and structure of bacteria FimH adhesin” 第 60 回生物物理学会年会（函館）2022 年 9 月　招待講演
2. ○能登香 “糖鎖多価結合における認識機構に関する理論研究” 第 41 回日本糖質学会年会（大阪）2022 年 9 月
3. ○能登香 “タンパク質―糖鎖間における多価相互作用の理論研究” 日本化学会第 103 春季年会（野田）2023 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，大西拓馬（広島大院理）

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) 光劣化されたポリイミド膜の軟X線吸収分光測定

(2) 液滴の分子動力学シミュレーション

２．研究方法，計算方法，研究成果

(1) 光劣化されたポリイミド膜の軟 X 線吸収分光測定

ポリイミド（カプトン）は、イミド結合を含む有機ポリマーの一種であり、高い電気絶縁性と機械強度を有し、絶縁フィルムなど多様な用途に活用されている。また光照射によって徐々に劣化することが知られているが、そのメカニズムについてはいまだ議論があり、詳細についてはよくわかっていない。

本研究では軟X線吸収分光法(XAS)を利用し、可視光によって光劣化されたポリイミド膜の劣化メカニズムについて解析を行った。光劣化させる光源としてLEDランプによる白色光を分光せずに用いた。ポリイミド膜にあらかじめ24 - 96時間まで照射し光劣化させた試料を作成し、それらに対しXASスペクトルを取得した。図１に酸素K端のXASを示す。48時間以上の光照射により、C-N結合切断により酸化された生成物由来の533eVのピークのブロードニングが見られる。また密度汎関数法による理論計算により、分子構造としてピロメリット酸二無水物-4,4’-オキシジアニリン(PMDA-ODA)型のポリイミドを仮定し、モノマーモデルおよび想定される解離生成物モデルを用いてXASスペクトルを算出した。水による結合切断モデルを用いることにより、533eV付近のブロードニングを説明することができた。

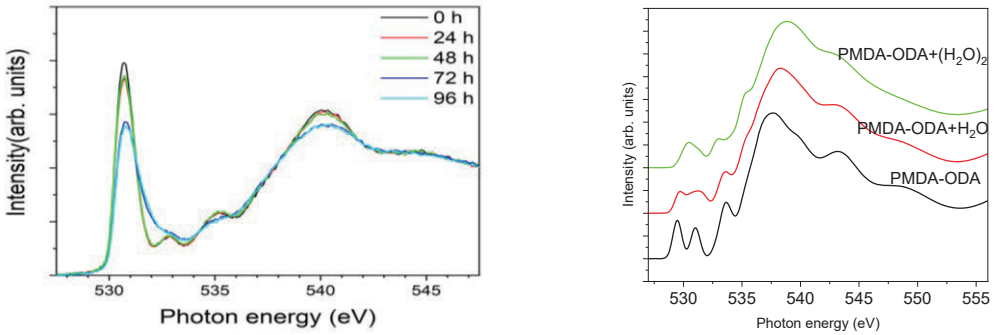


図 1　（左）ポリイミド膜の O-K edge XAS スペクトル。（右）

(2) 液滴の分子動力学シミュレーション

バルク水は微視的に不均一になっており、水の状態に近い”High Density Liquid(HDL)”と、氷の状態に近い”Low Density Liquid(LDL)”の二状態が存在することが軟 X 線発光分光法(XES)などによる先端計測技術により明らかにされつつある。次のステップとして、水と物質との混合による水の機能発現機構を探ることであ

る。本研究では水の界面の構造を探ることに着目し、バルクと界面の両方含む数 nm 程度の液滴を対象とした。過冷却領域の 200 K から液体の水である 300 K まで分子動力学(MD)計算を行い、液滴を構成する水分子の構造や状態について調査した。

水分子数を 46, 90, 135, 200, 400 とし、46 と 90 水分子は 200 K から 300 K まで 20 K ごとに温度を上昇させ、135, 200, 400 水分子は 200 K と 300 K のみ計算を行った。NVT アンサンブルで 1 fs ごとに計 100 ns シミュレーションを実施した。MD 計算は MD シミュレーションのソフトウェアパッケージ GROMACS-5.4.1, TIP4P/2005 水モデルを用いた。本研究では 4 つの局所構造因子 LSI, Tetrahedrality, g_5, zeta を液滴、300 K のバルク水に適用した。

図 3 に Tetrahedrality の液滴サイズ依存性、温度依存性を示す。Tetrahedrality の 0 以下の値をもつものは水分子が液滴の表面に位置しており、すなわち界面の水に対応する。また温度が上昇するにつれて 0.8 付近のピークに加え 0.4 付近にもピークが出現する。これらは LDL, HDL 状態に対応するものと解釈できる。また温度が上昇するにつれて LSI の小さな値をもつ水分子の割合が増加していくことがわかった。小さな LSI 値をもつ水分子はクラスターを形成しづらい、すなわち HDL 状態をとる傾向にあるということが報告されている。したがって温度の上昇により水分子の状態が LDL から HDL に変化していることを表している。以上より、水の局所構造因子により液滴構造の詳細を議論することができた。

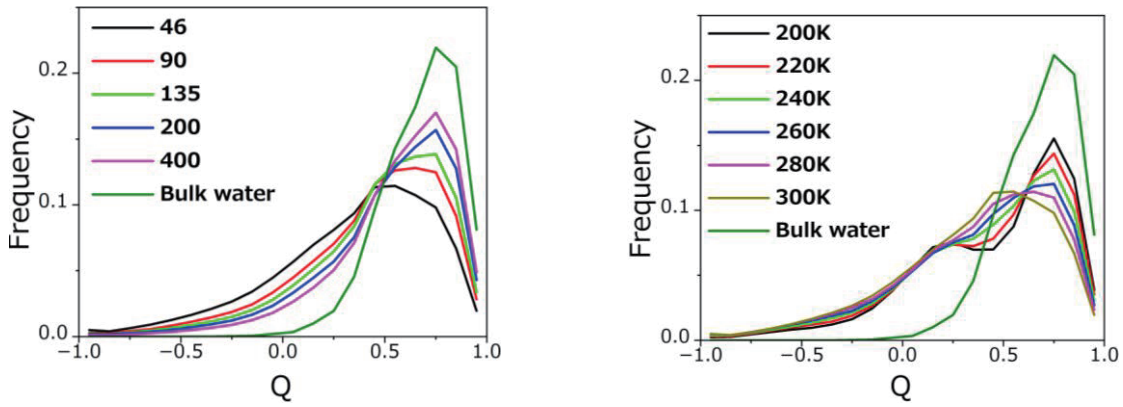


図 3　液滴および 300K の水に対する tetrahedrality。(左) 300 K における液滴のサイズ依存性。(右) 46 分子液滴の温度依存性。

3．発表実績または予定

高橋，分子科学討論会，2022 年 9 月，横浜

高橋ら，放射光科学合同シンポジウム，2023 年 1 月，草津

高橋，IWP-RIXS2022，2022 年 11 月，蔵王

4．出版実績または予定

R. Fujita *et al*, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **634**, 128045 (7 pages) (2022).

★L. G. M. Pettersson *et al*, *J. Non-Crystalline Solids: X* **14**, 100087 (12 pages) (2022).

★O. Takahashi *et al*, *Phys. Rev. Lett.* **128** (8), 086002 (6 pages) (2022).

★R. Yamamura *et al*, *J. Phys. Chem. B* **126** (5), 1101-1107 (2022).

エネルギー変換材料の計算科学

Computational Science for Energy Conversion Materials

○山下晃一，金子正徳（横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科）

1　研究目的、内容

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４年度は１）酸化タングステン光触媒の電子励起状態と、２）Ge アロイ化 Sn ペロブスカイト $CsSn_xGe_yI_3$ の形成エネルギーとバンドギャップについて研究を実施した。

2　研究方法、計算方法

2.1　酸化タングステン光触媒の電子励起状態

立方晶(空間群 $Pm\bar{3}m$)の酸化タングステン構造を用いて，電子状態，フォノン分散，電子-フォノンカップリング計算をした．ブリルアンゾーンの積分について，構造緩和・フォノン計算は 8×8×8 の k 点グリッドで行い，PDOS・バンド構造は 16×16×16 の k 点グリッドで行った．フォノン計算は 4×4×4 の q 点グリッドで行った．有効質量は，スピン軌道相互作用を考慮して計算した．電子励起状態構造の計算は，単斜晶 $P2_1/n$ の構造を 2 × 2 × 2 倍することで得られた構造を利用して行った（これは，立方晶 $Pm\bar{3}m$ の 4×4×4 スーパーセルに相当する，256 原子系）．励起状態計算として，VBM の電子が CBM に励起される励起状態の設定は，constrained occupation DFT 法によって表現した．ブリルアンゾーンの積分は，Γ 点のみの k 点で行った．バンド展開は, BandUP 3.0.0-beta.6 ソフトウェアを用いて行った. 密度汎関数理論に基づく第一原理計算には，Quantum ESPRESSO 6.3 と Yambo 4.2.5 を使用した．交換相関汎関数として，GGA-PBE 汎関数を用いた．擬ポテンシャルとしては，最適化したノルム保存 Vanderbilt 擬ポテンシャルを使用した．完全相対論的擬ポテンシャルは，有効質量の計算にのみ使用し，他はスカラー相対論的擬ポテンシャルを使用した．平面波基底と電荷密度のカットオフエネルギーはそれぞれ 84 Ry と 336 Ry とした．

2.2　Ge アロイ化 Sn ペロブスカイト $CsSn_xGe_yI_3$ の形成エネルギーとバンドギャップ

Ge アロイ化 Sn ペロブスカイト $CsSn_xGe_yI_3$ を密度汎関数法に基づく第一原理計算によって計算した．第一原理計算パッケージとして VASP 6.3.2 を用いて，平面波のカットオフエネルギーは 500 eV，交換相関汎関数として PBE 汎関数，ブリルアンゾーンの積分は 8×8×8 k 点/f.u.の条件で計算を行った．構造については２パターンのバリエーションを作成した. (1) 立方晶(空間群 $Pm\bar{3}m$)の $CsSnI_3$ の 2×2×2 倍つまり 8 倍のスーパーセルを作成し，一部の Sn 原子を Ge 原子に置換した．また，B サイト(Sn, Ge のサイト)に空孔が生じる可能

性を考慮した．$CsSnI_3$，$CsSn_{0.875}Ge_{0.125}I_3$，$CsSn_{0.875}I_3$，$CsSn_{0.75}Ge_{0.125}I3$，$CsSn_{0.75}Ge_{0.25}I_3$，$CsSn_{0.75}I_3$，$CsGeI_3$，$CsSn_{0.125}Ge_{0.875}I_3$，$CsGe_{0.875}I_3$，$CsSn_{0.125}Ge_{0.75}I_3$，$CsSn_{0.25}Ge_{0.75}I_3$，$CsGe_{0.75}I_3$ は網羅的に全て作成し全 24 構造であった．また，Sn:Ge が 1:1 の $CsSn_{0.5}Ge_{0.5}I_3$ は Sn と Ge を交互または面上に配置するという対称性の高い構造を作成し，ここから Sn/Ge 原子を一つ置換もしくは削除することで，$CsSn_{0.625}Ge_{0.375}I_3$，$CsSn_{0.375}Ge_{0.625}I_3$，$CsSn_{0.5}Ge_{0.375}I_3$，$CsSn_{0.375}Ge_{0.5}I_3$ の全 8 構造を作成した．(2) 次に作成したのは欠陥を含まない構造である．立方晶(空間群 $Pm\bar{3}m$)の CsSnI3 の 2×2×2 倍つまり 8 倍のスーパーセルを作成し，一部の Sn 原子を Ge 原子に置換し，取りうる全ての構造を網羅した $CsSn_xGe_{1-x}I_3$ 22 配置を対象とした．ただし，このまま構造最適化してしまうと，立方晶が安定であるとは限らないのにも関わらず，一部の対称性を保存してしまうため，原子の位置をランダムにずらし対称性を完全に崩した構造を各配置について 5 つ準備し，つまり 22×5=110 構造を計算した．構造最適化では，原子の位置だけでなくセルの形や体積も最適化した．同一原子配置の 5 つの構造で最もエネルギーの安定な構造に着目した．

3　研究成果

3.1　酸化タングステン光触媒の電子励起状態

WO_3 は，室温では単斜晶 $P2_1/n$ であるが，単斜晶 $P2_1/n$ での電子-フォノンカップリング計算は非常にコストがかかるため，立方晶 $Pm\bar{3}m$ の構造を使用した．はじめに，電子状態について解析した．立方晶 $Pm\bar{3}m$ でのバンドギャップは SOC なしで 0.65 eV，SOC ありで 0.47eV であった．比較のため，単斜晶 $P2_1/n$ のバンドギャップを計算し，SOC なしで 1.44eV，SOC ありで 1.34eV を得た．このバンドギャップは，単斜晶 $P2_1/n$ の実験的なバンドギャップ 2.60～3.21 eV より小さかったが, PBE 汎関数によるバンドギャップの過小評価と，単斜晶 $P2_1/n$ より立方晶 $Pm\bar{3}m$ の方が大きいことが原因だと考えられる．しかし，単斜晶 $P2_1/n$ のバンド構造を立方晶 $Pm\bar{3}m$ に展開すると，バンド構造にはほとんど違いは見られなかった．有効質量は VB では比較的大きな値で 0.9～2.4，CB では比較的小さい値で 0.2～0.4 であった．

励起状態の構造について、constrained occupation DFT 法により VBM の電子が未占有とし，CBM に電子を占有させるように軌道の占有数を制約し計算を行った．この手法では，全エネルギーが明確に定義されているため，システムの構造を最適化することができた．基底状態で構造最適化した構造を ST1，励起状態で構造最適化した構造を ST2 とする．ST2 の励起状態と基底状態の電荷密度を比較すると，WO_2 面の O (p)原子の一つの電子が W (d)に励起されていることが分かった．ST1 の CB と VB の電荷密度は，どちらも結晶全体に 3 次元的に広がっていた．これは，励起状態での構造変化により，CBM と VBM の電子状態が各表面に分離されることを示唆している．ST1 から ST2 への原子の変位を観察すると，W 原子が励起状態で O 原子の方向に変位することが分かった．W 原子の変位は，ジグザグ W-O-W-O 鎖のジグザグを減少させる方向に移動した．励起状態の構造変化により，元々ほぼ等距離だった 3 番目と 4 番目の近傍の W-O 結合は片側が短く，反対側が長くなったことがわかった. 同様に, ST1 の電子励起状態で力が加えられた方向に変位した構造の W-O 原子間の距離を計算すると，前の場合とは異なり，2 番目の近傍の W-O 結合が長くなり，4 番目と 5 番目の近傍の W-O 結合が短くなることがわかった．つまり，電子が励起状態にある初めと，構造が励起状態の構成で最終的に安定するときに，原子が受ける力の方向が異なることが示唆される．ST1 の励起状態で原子に適用される力を観察すると，W 原子も O 原子の方向に変位する傾向があることが分かった．励起状態での三斜晶 P1 への変位も同じ方向を示しているため，W 原子は O 原子の方向に移動し続けると考えられる．一方，O 原子は W 原子の方向に変位しようとするが，途中から他の方向に移動するようである．次に，ST1 と ST2

のバンド構造を立方晶 $Pm\bar{3}m$ のバンド構造に展開し，立方晶 $Pm\bar{3}m$ のバンド図と比較すると，大きな変化はないことが分かった．さらに，VBM と CBM 間の双極子行列要素の絶対値は，ST1 と ST2 の両方でほぼゼロだった．これらの事実から，立方晶 $Pm\bar{3}m$ では間接ギャップだったものが，ST1 と ST2 でもそのまま維持されていると考えられる．これらの結果と Asakura らの研究および Koide らの W-LI エッジ時間分解 X 線吸収分光法の結果から，光励起から 150 ps までの間に直方晶の局所構造を持つサイトの比率が増加し，そして、150 ps 後には、元の単斜晶構造への徐々な回帰を観察していると考えられる．

3.2　Ge アロイ化 Sn ペロブスカイト $CsSn_xGe_yI_3$ の形成エネルギーとバンドギャップ

立方晶から作成した構造(1)について、PDOS を確認すると，どの構造も価電子帯(VB)が I(p)，伝導体(CB)が Sn(p)と Ge(p)で構成されていることがわかった．バンド構造を確認すると，CBM と VBM が（スーパーセルにおける）Γ点上であることがわかった．そこで，全ての構造について Ge 置換や Sn 空孔によるバンドギャップの変化を見積もるためにΓ点のエネルギーギャップを計算した．まず，欠陥を含んだ構造は全てバンドギャップが 0 で金属様となった．欠陥を含まない構造については，Sn のみ(Ge のみ)の構造から，少しでも Ge(Sn)が混じると，バンドギャップが縮小した．しかし，Sn:Ge が 1:1 付近はバンドギャップが拡大した．今回の結果では，対称性が良いほどバンドギャップが高い傾向にあった．次に各組成についてエネルギー的に最も安定な構造を調べると，$CsSn_{0.375}Ge_{0.5}I_3$ を除いて Sn/Ge を平面に交互に配置した構造よりも，NaCl の様な互い違いにした構造の方が安定であった．これらの安定な構造の生成エネルギーを元に，欠陥形成エネルギーを計算した．欠陥種 D(D=Sn,Ge)の電荷は 0 として計算を行った．その結果，$CsSnI_3$, $CsSn_{0.625}Ge_{0.375}I_3$, $Cs_{0.25}Ge_{0.75}I_3$ は Sn 欠陥, $CsGeI_3$, $CsSn_{0.75}Ge_{0.25}I_3$, $CsSn_{0.375}Ge_{0.625}I_3$ は Ge 欠陥, $CsSn_{0.5}Ge_{0.5}I_3$, $CsSn_{0.875}Ge_{0.125}I_3$, $CsSn_{0.125}Ge_{0.875}I_3$ は Sn 欠陥・Ge 欠陥両方の欠陥形成エネルギーが得られた．Sn 欠陥は 1.5～2.2 eV，Ge 欠陥は 0.9 ～ 1.6 eV の欠陥形成エネルギーで，電荷 0 の Sn/Ge 欠陥はエネルギー的に不安定であることがわかった．次に，格子定数の変化を確認した．まず，格子定数 a, b, c について，Sn から Ge になるにつれて格子定数が徐々に小さくなっていくことが確認でき，これは Sn と Ge のイオン半径の大きさの違いを反映しているのだと考えられる．

立方晶という対称性の空間群を崩した構造から構造最適化して得られた構造(2)について，まず，Sn と Ge が 1:1 の $CsSn_{0.5}Ge_{0.5}I_3$ では，これまで Sn と Ge を交互に配置した立方晶の NaCl 型が安定であったが，同様の NaCl 型でも，立方晶という条件を外した方が安定であった．また，NaCl 型よりも対称性の低い Sn や Ge が同種同士で一部となり合った構造の方が安定だった．これは，Sn と Ge が完全に混ざり合っているよりも Sn や Ge 間で一部ドメインをつくった方が安定化する可能性があることを示唆する．図 1 のとおり Sn/Ge の割合におけるエネルギーの変化としては，$CsSnI_3$ と $CsGeI_3$ のエネルギーを基準として計算すると，$CsSnI_3$ よりも Ge を半分以下の割合で含んだ構造の方 $CsSn_xGe_{1-x}I_3$ ($x \geqq 0.5$)が安定であり，最も安定なのは Sn を Ge に 12.5 %置換した構造であった．次に同一組成の Sn/Ge の配置と初期構造の原子位置のラン

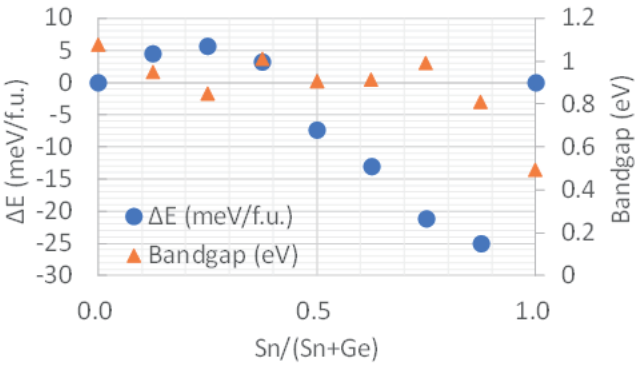


図 1. Sn/(Sn+Ge) 率の変化とバンドギャップや全エネルギーの変化 ($CsSnI_3$ と $CsGeI_3$ を全エネルギーの基準とした)

ダム性のどちらがどの程度の影響を与えるのか確認するために，それぞれ標準偏差を計算した．その結果，配置によるエネルギーの標準偏差は 2.89 meV/f.u.で，初期原子位置のランダム性に対する標準偏差は 6.89 meV/f.u.であり、これらはとても小さいので，配置や初期の原子位置は全エネルギーにおいて大きな問題にならないことがわかった．

4　発表実績または予定

4.1　口頭発表

[1]　山下晃一，近畿科学協会コンピュータ化学部会講演会、2023 年 3 月神戸（理研計算科学研究センター）

4.2　ポスター発表

[1]　山下晃一、金子正徳、理論化学討論会、5 月金沢

[2]　山下晃一，金子正徳、分子科学討論会、9 月横浜（慶応大学）

[3]　金子正徳、山下晃一、日本コンピュータ化学会、11 月長野（オンライン）

[4]　K. Yamashita, M. Kaneko, PVSEC-23, November 2022, Nagoya

[5]　K. Yamashita, M. Kaneko, IPEROP-23, January 2023, Kobe

[6]　K. Yamashita, M. Kaneko, APS March Meeting 2023, Las Vegas

5　出版実績または予定

[1] ★P. R. Varadwaj, H. M. Marques, A. Varadwaj, K. Yamashita, Inorganics, **10**, 1 (2022)

[2] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Int. J. Mol. Sciences, **23**, 1263 (2022)

[3] ★H. Kusama, M. Kodera, K. Yamashita, K. Sayama, Phys. Chem. Chem. Phys., **24**, 5894-5902 (2022)

[4] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Molecules, **27**,1487 (2022).

[5] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Compounds, **2**, 80-110 (2022)

[6] ★A. Varadwaj, P. R. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Int. J. Mol. Sciences, **23**, 4674 (2022)

[7] ★M. Kaneko, S. Nozawa, K. Yamashita, Frontiers in Energy Research, section Solar Energy, 10:933044 (2022).

[8] ★N. Fujiwara, K. Yamashita, A. Muraoka, JCCJ, **21**(2), 45-47 (2022).

[9] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Inorganics, **10**, 149 (2023).

[10] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, CrystEngComm, **25**, 1411 - 1423 (2023).

[11] ★M. Palummo, M. R. Fiorentin, K. Yamashita, I. Castelli, G. Giorgi, J. Phys. Chem. Lett., **14**, 1548-1555 (2023).

[12] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, Int. J. Mol. Sci., **24**(7), 6659 (2023)

[13] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, CrystEngComm (2023)
DOI: 10.1039/D3CE00184 A.

[14] ★M. Kaneko, A. Suzaki, A. Muraoka, K. Gotoh, K. Yamashita, J. Materials Informatics, **3**:8 (2023).
DOI: 10.20517/jmi.2022.39

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、黄 珺珺、佐山美紗、陳　露瑩、笠原彰友、大地　勝利、宋　舒緯、アラグアニ　ハナン、Liang YuanYuan、呉　昊、藤野　智大、王　樨泓、黄 芷涵、程　雨荷、徳良　真、鹿一璞、藏正, 周　澄、ウ　ミアン（東京大学大学院薬学系研究科）

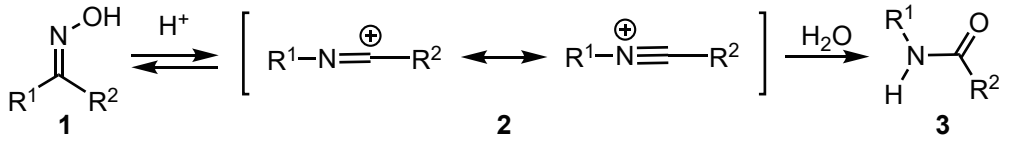
1　研究目的、内容

本研究は、有機化学および創薬化学において重要な有機化学反応の量子化学計算による解析とともに、有機化学反応に想定される不安定反応活性種の構造と化学反応性を調べ、新規分子の構造設計及び有用な有機変換反応の開拓を目的とした。

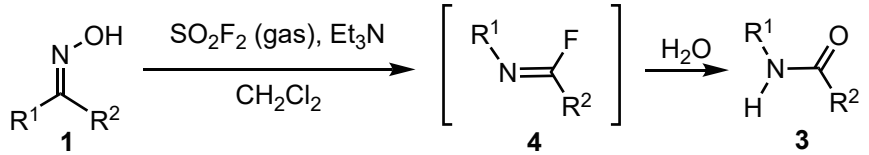
今回報告するのはオキシムのフルオロ化に関しての計算と実験との比較研究である。我々の検討により、比較的温和なジエチルアミノ硫黄トリフルオリド/テトラヒドロフラン（DAST-THF）系でオキシム類をフッ素化すると、イミドイルフルオライドが得られることが分かった。これらの化合物は単離可能で、X 線単結晶構造解析によりその構造が確認された。この反応は溶媒効果を大きく受けることが分かった。その考察に DFT 計算を用いた。

オキシム(**1**)の酸中でのベックマン転位によるアミド(**3**)の合成はよく知られているが（図 1(a)）、中間体の N-エチルジイン-アンモニウムカチオン(**2**)はあまり注目されてこなかった。最近、Fokin らは、カチオン(**2**)をフッ化スルフリル(SO_2F_2)で捕捉し、オキシム(**1**)からフッ化中間体、すなわちイミドイルフルオリド(**4**)を得られることを示した（図 1(b)を参照）。しかし、これらの中間体(4)は単離されていない。本研究では、N-エチリデンアンモニウムカチオン（**2**）の寿命を延ばすことで **4** の生成を促進することを目指し、異なるアプローチを採用した（図 1（c）参照）。イミドイルフルオリド(**4**)は単離することも、その場でさらなる反応に用いることも可能であった。

(a)



(b) Fokin *et al* (*Chem. Eur. J.* **2020**)



Detected in GC-MS (EI)

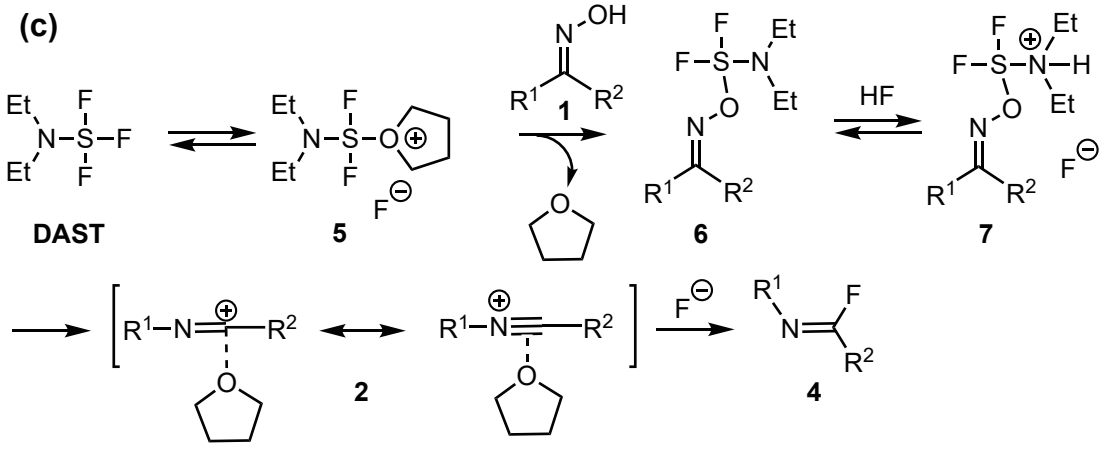


図 1. オキシムのベックマン転位で生成するカチオン中間体のトラップ

我々はまず、ジクロロメタン中で DAST（三フッ化ジエチルアミノ硫黄）の使用を検討し、予想外に、DAST がアセトフェノンオキシム **1a** と反応し、水を加え後処理後ベックマン転位生成物のアセトアニリド **3a** を中程度の収率（47%）で得られることを発見した（entry1、表 1）（反応式は図２）。次に、他の溶媒を検討したところ（表 1）、有意な溶媒効果が確認された。$CHCl_3$、DCE（1,2-dichloroethane）など、DAST を含む反応によく用いられる他のハロゲン系溶媒（entry 2、3）では、転位生成物 **3a** の中程度の収率（41~47%）が安定して得られたが、いくつかの未同定の副産物も形成された。一方、THF、1，4-ジオキサン、Et2O、DME（1，2-ジメトキシエタン）などの酸素含有環状／非環状エーテル溶媒を用いた場合（entry 4～7）、アミド **3a** は高収率（88%以上）、特に THF（98%収率）で生成した。アセトン、酢酸エチル、DMF、DMSO などの他の酸素含有溶媒でも、アミド **3a** が高収率で得られた（Entry 8-11）。また、弱塩基性窒素原子を有する溶媒であるアセトニトリル（CH_3CN）中での反応も 86%の収率で進行した（Entry 12）。しかし、より塩基性の高い窒素原子を有するピリジン中では、**3a** の収率が大幅に低下した（26%、Entry13）。これらの結果（表 1）から、DAST と THF などの溶媒の酸素原子との相互作用が、オキシムとの反応を促進し、推定される N-エチルジインアンモニウムカチオン（**2**、図 1（c））を生成する可能性があると考えた。この考えは、**3a** の収率が CH_2Cl_2 中の THF の比率の増加とともに増加するという観察と一致する：**3a** の収率：47%（CH_2Cl_2 中）；66%（CH_2Cl_2 中の THF（2.0 eq）中）；91%（THF：CH_2Cl_2＝1：1）；97%（THF）（entry 1，4，14，15）。

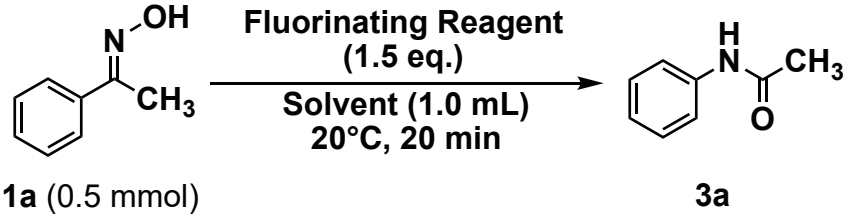


図２　典型的な反応例

表 1 オキシム 1a のベックマン転位生成物（3a）反応の溶媒効果

Entry	Fluorinating reagent	Solvent	Yield of **3a** (%)
1	DAST	CH_2Cl_2	47
2	DAST	$CHCl_3$	41
3	DAST	1,2-Dichloroethane	41
4	DAST	THF	97
5	DAST	1,4-Dioxane	91
6	DAST	Et_2O	88
7	DAST	1,2-Dimethoxyethane	92
8	DAST	acetone	86
9	DAST	AcOEt	91
10	DAST	DMF	92
11	DAST	DMSO	80
12	DAST	MeCN	86
13	DAST	Pyridine	26
14	DAST	THF (2.0 eq.) in CH_2Cl_2	66
15	DAST	THF: CH_2 Cl_2 = 1: 1	91

DFT 計算による THF の効果の見積もり

反応機構（図 1(c)）については、カチオン中間体 **2** が溶媒酸素の一対の電子との相互作用によって安定化される可能性が高いと考えられる。さらに、DAST とオキソニウム-DAST 誘導体(**3**)の間の平衡が、オキシム OH(**6**)の求核的付加を活性化すると思われる。DAST 窒素基のさらなるプロトン化/H 結合は、転位後のカチオン(**2**)を得るための離脱基能力を高め、それは再び THF によって安定化されるかもしれない。カチオン(**2**)の寿命が延びると、フッ化物アニオンによる捕捉の確率が高まり、フッ化イミドイル **4** が生成する（図 1（c））。

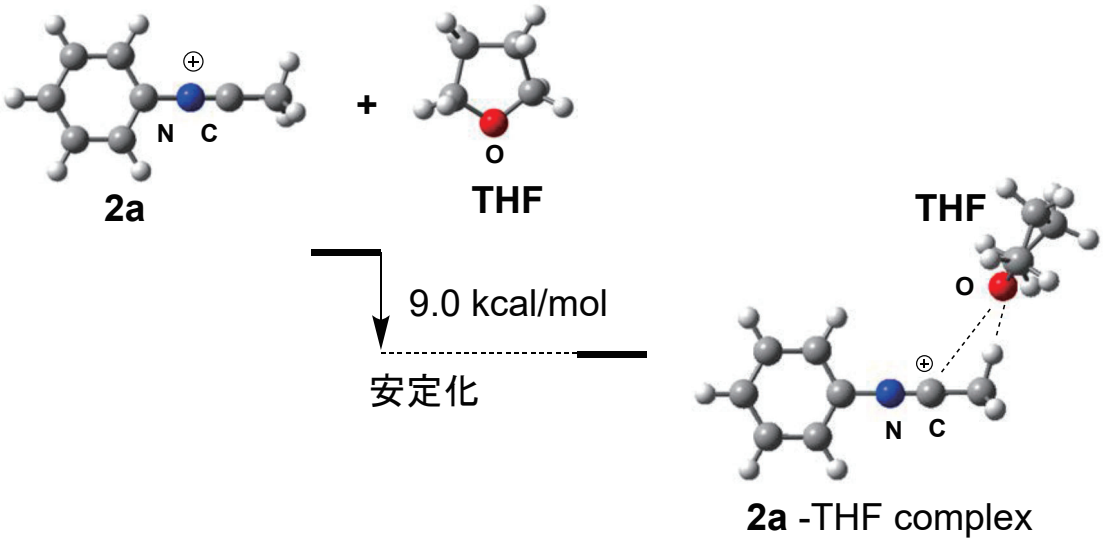


図３THF による中間体カチオンの安定化

実際 DFT 計算によって（図３）、カチオン中間体 **2** が THF の酸素原子と非共有結合的に相互作用し、大きな安定化が得られることが判明した。カチオン中間体 **2a** では興味深いことに、THF の酸素原子とメチル基水素原子間がもっとも距離が近く、イミニウムカチオンがメチル基による超共役を受け、正電荷を帯びたメチル基水素原子と THF の酸素原子の相互作用が大きい事が DFT 計算から判明した。フッ化イミドイル **4a** は NMR で安定に観測できた。

２　発表実績

(1) ★第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　C-06、PPII ヘリックスを模倣したヘリカルフォルダマーの合成、〇臧正、笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦（東大院薬）

(2) 第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　C-07 Study on Conformation of Caged Linear Peptide With o-Nitrobenzyl group, 〇黄芷涵、尾谷優子、大和田智彦（東大院薬）

(3) ★第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　C-08 分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシス-トランス平衡の制御とジスルフィド環の立体構造解析、〇程雨荷、尾谷優子、大和田智彦（東大院薬）

(4) 第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　C-09 アミド結合の窒素上に保護基を有するペプチドの構造物性制御, 〇宋舒禕、尾谷優子、大和智彦（東大院薬）

(5) 第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　D-08 Design and synthesis of selective GPR55 agonists based on LysoPS derivatives、〇梁圓媛、上水明治、尾谷優子、青木淳賢、大和田智彦（東大院薬）

(6) 第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　D-09 リゾホスファチジルセリン受容体 P2Y10 アンタゴニストのデザインと活性
〇大地勝利、中村翔、上水明治、尾谷優子、青木淳賢、 大和田智彦 （東大院薬）

(7) ★第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　D-10 脂肪酸 EPA の立体配座を制御した PPARα アゴニストの創製、〇徳良真、橘敬祐、Mian Wu、鎌田祥太郎、石井功、尾谷優子、大和田智彦　（東大院薬、昭和薬大、阪大院薬）

(8) ★第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　F-03 DAST を用いるオキシム転位によるアミド合成、〇鹿一璞、笠原彰友、藤野智大、尾谷優子、大和田智彦（東大院薬）

(9) ★第 66 回日本薬学会関東支部大会（横浜薬科大学・神奈川）2022 年 9 月 17 日、口頭発表　F-04 A novel amide formation method by the use of potassium cyanate under acidic conditions 、〇周瀅、笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦（東大院薬）

(10)　★第 83 回　有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟薬科大学新津駅東キャンパス・新潟）　2022 年 11 月 26 日　口頭発表　B06、窒素カチオンを含む隣接基関与における特異な 6 員環中間体の創出、○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）

(11)　★第 83 回　有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟薬科大学新津駅東キャンパス・新潟）　2022 年、11 月 27 日　招待講演　S03、窒素原子を含む結合活性化学種の発見と機能　○大和田智彦 （東大院薬）

(12)　★第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム　（千葉市民会館・千葉）　2022 年 11 月 29 日　受賞講演 1　2A-01 アミド異性に基づくペプチド立体構造の動的制御○尾谷優子（東大院薬）

(13)　★第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム　（千葉市民会館・千葉）　2022 年 11 月 29 日　ポスター発表　2P-70、隣接基関与によるオキシム由来のカチオン中間体および新規超原子価ヨウ素の合成、○藤野智大, 尾谷優子, 兵藤直, 山口健太郎, 大和田智彦（東大院薬, 徳島文理大香川薬）

(14)　日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 26 日　口頭発表　26F2-am05S、リゾホスファチジルセリン誘導体抗線維化作用の検討、○陳 露瑩、尾谷 優子、木戸 丈友、大和田 智彦、宮島 篤（東大院薬、東大定量生命科学研）

(15)　★日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 27 日　口頭発表　27B1-pm03S 、効率的分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシス-トランス平衡の完全制御、○程 雨荷、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦（東大院薬、徳島文理大香川薬）

(16)　★日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 27 日　口頭発表　27B2-pm08S、P_4O_{10}によって促進される強ブレンステッド酸中でのアミノカルボン酸のフリーデル・クラフツアシル化反応、○呉 昊、澄田 明成、尾谷 優子、大和田 智彦(東大院薬)

(17)　日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 27 日　口頭発表　27B2-pm15S,Effect of N-o-Nitrobenzylation on Conformation and Membrane Permeability of Linear Peptides,○Zhihan Huang, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada (Grad. Sch. Pharm. Sci., Universityof Tokyo)

(18)　日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 27 日　口頭発表　27E2-am11S,Design and synthesis of selective GPR55 agonists based on the endogenous ligands, ○Yuanyuan Liang, Akiharu Uwamizu, Yuko Otani, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada(Grad. Sch. Pharm. Sci., The University of Tokyo)

(19)　★日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 28 日　口頭発表　28B1-pm01S,酸性条件下のシアン酸カリウムの活性化による新規アミド合成反応の開発および反応機構の解明、○周 瀅、笠原 彰友、尾谷 優子、大和田 智彦（東大院薬）

(20)　★日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 28 日　口頭発表　28B1-pm10S 、隣接基関与によるオキシム由来の新規超原子価ヨウ素(Ⅲ)の合成および有機反応への応用、○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)

(21)　日本薬学会第 143 年会（北海道大学札幌キャンパス・札幌）2023 年 3 月 28 日　口頭発表 28E5-pm06S、リゾホスファチジルセリン受容体 P2Y10 に対するアンタゴニスト・インバースアゴニストの創製、○大地 勝利、中村 翔、 上水 明治、尾谷 優子、青木 淳賢、大和田 智彦（東大院薬）

3　出版実績

(1) ★Friedel-Crafts Acylation of Aminocarboxylic Acids in Strong Brønsted Acid Promoted by Lewis Base P4O10, Hao Wu; Akinari Sumita; Yuko Otani; Tomohiko Ohwada, *Journal of Organic Chemistry*, **2022**, 87, 22, 15224–15249. DOI:https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01761

(2) ★Identification of Bioactive Conformational Space of Flexible Endogenous Lipid Mediator Lysophosphoserine Based on Accessible Spaces and Activities of Conformationally Restricted Analogue, Sejin Jung, Nobuaki Yasuo , Misa Sayama, Luying Chen , Yuko Otani , S. Roy Kimura, Tomohiko Ohwada, Masakazu Sekijima, *ChemRxiv. Cambridge*: Cambridge Open Engage; **2022**, preprint. DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-bfgzt

(3) ★Neighboring Group Participation of Nitrogen Cation to Form an Unusual Six-Membered Ring Intermediate During Oxime Rearrangement
Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi, Tomohiko Ohwada
Journal of Organic Chemistry **2022**, 87, 19, 12653–12672. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01098

(4) ★Friedel-Crafts-type Acylation and Amidation Reactions in Strong Brønsted Acid: Taming Superelectrophiles, Akinari Sumita, Tomohiko Ohwada * *Molecules*, **2022**, 27(18), 5984. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27185984 Organophosphorus Chemistry: A Themed Issue in Honor of Prof. Koop Lammertsma

(5) ★Contribution of solvents to geometrical preference in the Z/E equilibrium of N-phenylthioacetamide. Song S, Hyodo T, Ikeda H, Kim A, Tang Y, Chan E, Otani, Y, Inagaki S, Yamaguchi K, Ohwada T, *J Org Chem.*, **2022**, 87,3, 1641-1660.DOI: https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.joc.1c00801
This article is part of the Solvation Effects in Organic Chemistry special issue.
Cynthia J. Burrows, Jason B. Harper, Wolfram Sander, Dean J. Tantillo
https://pubs.acs.org/toc/joceah/87/3

(6) Building on endogenous lipid mediators to design synthetic receptor ligands
Luying Chen, Ge Yan, Tomohiko Ohwada *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2022**, 231, 114154. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114154

Molecular Mechanism of Protein Function Studied by Site-Selective Heat Current Analysis

○倭剛久，木村明洋, T. WANG，杉浦航，在田陽一，下岡渉，斎藤詩恋，大久保雄大（名大）

1　研究目的

It has been widely accepted that the thermal transport is one of the most fundamental biophysical properties of proteins. Nevertheless, its relationship with protein features, such as structure and dynamics, still remains elusive. To address the issue, we analyze local thermal transport property of proteins based on Green-Kubo formalism.

2　研究方法、計算方法

We developed a so-called linear-homopolymer-like model, and performed site-selective heat current analysis of a protein using Amber and Curp (https://curp.jp) programs.

3　研究成果

We applied the linear-homopolymer-like model to a small α-helical protein, villin headpiece (HP36). As a result, it reproduced the exact value of the protein thermal conductivity, derived from the total heat current, with an error of less than 1 %. Interestingly, the site-selective analysis of the local, residue-wise, thermal conductivity demonstrated its distinct residue-type dependence, i.e., its magnitude decreased in the order of charged, polar, and hydrophobic residues. In addition, the local density of the residue-wise thermal transport property was also discussed.

4　発表実績または予定

★[1] T. Yamato, “TBA”, TSRC Workshop, Telluride, USA, Jul. 24–8, (2023). (invited; vice-chair; co-organizer); [2] T. Yamato, et al. “タンパク質の部位選択的熱流解析法の開拓”，名大 HPC 計算科学連携研究成果報告会，名大, 2023 年 7 月；★[3] T. Wang, et al. “Local thermal transport in an α-helical protein”，生物物理学会中部支部，名大, 2023 年 3 月；★[4] T. Wang, et al. “タンパク質の局所熱輸送物性”，日本化学会，千葉, 2023 年 3 月；★[5] T. Wang, et al. “Structural and dynamical characterization of a highly flexible protein by AlphaFold-Multimer and MD simulations integrating DEER and SAXS data”，日本物理学会(online), 2023 年 3 月；★[6] T. Wang, et al. “Local thermal transport in an α-helical protein”，物理学会(online), 2023 年 3 月；★[7] T. Wang, et al. “Local thermal transport in an α-helical protein using EMD”，凝縮系の理論化学研究会，沖縄, 2023 年 3 月；★[8] T. Wang, T. Yamato, “Computational study on the signal transduction mechanism of dimeric sensor domain of FixL protein”，生物物理学会，函館, 2022 年 9 月；★[9] T. Wang, T. Yamato, “Computational study on ligands discrimination of dimeric sensory domain of BjFixL protein”，物理学会，東工大, 2022 年 9 月; [10] 倭, “タンパク質のエネルギー流の理論計算”，学術変革領域(B)低エネルギー操作　勉強会講師, (online), 2022 年 9 月

5　出版実績または予定

★[1] T. Yamato, et al. “Computational study on the thermal conductivity of a protein”, *J. Phys. Chem.* B **126**, 3029 (2022); ★[2] T. Wang, et al. “Site-selective heat current analysis of α-helical protein with linear-homopolymer-like model”, *J. Chem. Phys.* (in press)

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，酒井孝徳，赤澤朋香，稲生喬介，鈴木健介（静岡大・工）

1　序

本プロジェクトでは，液体・生体分子および関連分子系を対象に，構造・ダイナミクス・分子間相互作用にまつわる理論的諸問題のうち，特に（広義の）振動スペクトルに関係したものについて，分子動力学法・モンテカルロ法と独自開発手法の組み合わせを主な手法としつつ，分子軌道法も併用しながら研究している。令和４年度には，以下に示す研究を行った。

2　水溶液中の硝酸イオンの対称性破れにおける分子間静電相互作用の役割の解析

硝酸イオンは孤立状態において D_{3h} 対称であり，３つの N-O 伸縮振動モードのうち対称伸縮以外の２つ（非対称伸縮）は縮重しているが，水溶液中では 60 cm^{-1} 程度のバンド分裂が観測されることが知られており，これは対称性破れの効果によるものと認識されている。水との会合体を対象とした量子化学計算や，水溶液を対象とした QM/MM 計算により，このバンド分裂が定性的に再現されることは既に示されているが，メカニズムの詳細に対する理解は十分ではない。本研究では，$(NO_3^-)(H_2O)_{87}$ など会合体を対象とした計算と解析により，水和による構造と振動モードの変化に対して静電相互作用モデルがどの程度成立するかを検討するとともに，これを水溶液系の古典 MD と組み合わせることにより，実測のバンド分裂が再現可能であるかどうかを検討した。

結果と考察

各 N–O 結合の伸縮に関わる力の定数（分子内部座標表現の F 行列対角項）を計算すると［B3LYP/6-31+G(2df,p) レベル］，図１a に示すように，結合長と線形の関係にあることが分かった。一方，F 行列非対角項の変動は，比較的小さいものであった。そして，結合長の変動については，図１b に示すように，４原子全てに掛かる静電ポテンシャルと静電場を取り込むことにより，７パラメーターの静電相互作用モデルが成立することが分かった。そこで，これらの結果をもとに，N-O 伸縮振動に関わる３次元の振動部分空間を対象とした GF 行列法を用いることにより，分子が置かれた静電環境の情報から N-O 伸縮振動モードの振動数を見積もることができる手順を構築することができる（図１c,d）。

これを，古典 MD で得られる溶液構造から計算される硝酸イオンの静電環境の時系列と組み合わせることにより，N–O 対称・非対称伸縮振動バンドの時間領域シミュレーションを行うことができる。その結果，非対称伸縮のバンド分裂として ~70 cm^{-1} という計算値が得られ，実測 (~60 cm^{-1}) と良い一致を示した。計算プロセスを辿ると，静電環境の非対称性として~$2.2 \times 10^{-2}\ E_h\ e^{-1}$ に対応することが分かった。

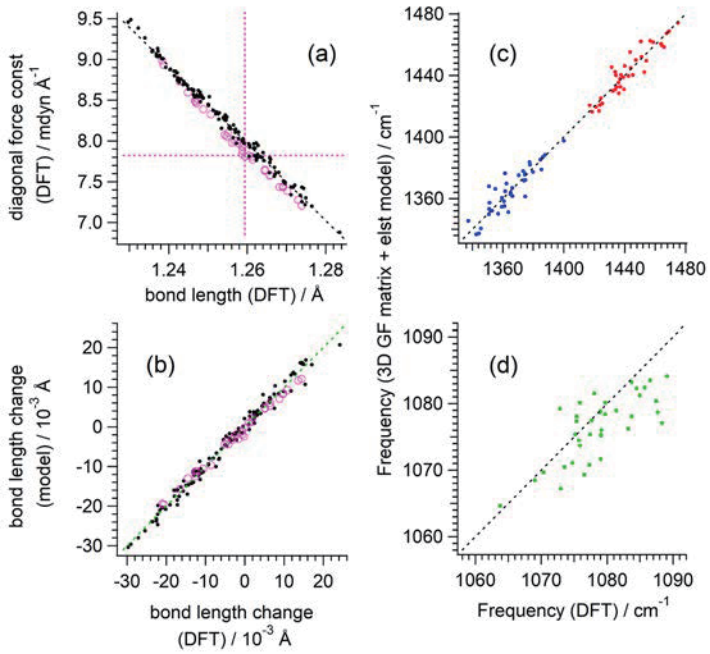


図 1 : $(NO_3^-)(H_2O)_n$ (open circles: n = 1–12, filled circles: n = 87) クラスター内の硝酸イオンを対象に計算した (a) N–O 伸縮の力の定数行列の対角項 vs. N–O 結合長, (b) N–O 結合長変化の model vs. DFT, (c,d) N–O 対称伸縮（緑）および非対称伸縮（赤・青）の振動数の model vs. DFT のプロット。

3　出版・発表実績（令和４年度）

Yuka Ikemoto, Yoshihisa Harada, Masaru Tanaka, Shin-nosuke Nishimura, Daiki Murakami, Naoya Kurahashi, Taro Moriwaki, Kosuke Yamazoe, Hitoshi Washizu, Yoshiki Ishii, and Hajime Torii, *J. Phys. Chem. B* **126**, 4143-4151 (2022).

Hajime Torii, Akari Kimura, and Takanori Sakai, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 17951-17955 (2022).

Miyu Hirose and Hajime Torii, *J. Mol. Liq.* **362**, 119714/1-7 (2022).

Yukichi Kitamura and Hajime Torii, *J. Raman Spectrosc.* **53**, 1785-1792 (2022).

Takanori Sakai and Hajime Torii, *Chem. Asian J.* **18**, e202201196 (2023).

★ 鳥居，第 24 回理論化学討論会，2022 年 5 月，金沢（オンラインポスター）.

酒井，鳥居，第 24 回理論化学討論会，2022 年 5 月，金沢（オンラインポスター）.

★ Kento Saito and Hajime Torii, 37th International Conference on Solution Chemistry (37ICSC), July 2022, オンライン開催.

★ 赤澤，鳥居，第 44 回溶液化学シンポジウム，2022 年 10 月，鹿児島.

廣瀬，鳥居，第 44 回溶液化学シンポジウム，2022 年 10 月，鹿児島.

★ Hajime Torii, 5th International Symposium on Halogen Bonding (ISXB5), November 2022, Kisarazu.

北村，鳥居，第 45 回ケモインフォマティクス討論会，2022 年 11 月，福岡.

北村，鳥居，第 36 回分子シミュレーション討論会，2022 年 12 月，東京.

機能性ソフトマテリアルの全原子分子動力学シミュレーション

All-atom molecular dynamics simulations for functional soft materials

○渡辺　豪、佐藤　俊輔、石井　佐和、關　拓和、露木　弘美、高澤　太一、
伊藤　良将、栗原　三朗、新田　海統、三浦　大輝（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も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について、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可能となっている。本研究では、次のような有機分子集合体における物理化学的現象の解明に取り組んだ。

1.1 巨大な誘電率異方性を有するネマチック液晶の発現機構解明

– 一般的に液晶は、棒状の分子が自己組織化・自己集合化することによって形成される集合構造である。現行の液晶ディスプレイの多くに用いられているネマチック液晶は代表的な液晶であり、長距離的な配向秩序と高い流動性を有しているために電圧による配向制御が容易という特徴がある。しかしながら、消費電力やコスト削減のためには低電圧駆動型のディスプレイの開発が望まれている。そのためには、低い電圧で応答する液晶、つまりは誘電率異方性が大きい液晶分子の設計が必要である。最近、巨大な誘電率を有するネマチック液晶の報告が相次いでいるが(H. Nishikawa, H. Kikuchi *et al., Adv. Mater.* **2017**; R. J. Mandle *et al., Nat. Commun.* **2021**)、詳細なメカニズムは明らかになっていない。

そこで、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明らかとするため、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した。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、まずは相転移現象を再現するシミュレーションモデルの構築に取り組んだ。

1.2 有機半導体単結晶の集合構造予測–

– 有機 EL、有機太陽電池、有機半導体などに代表される有機エレクトロニクスデバイスに用いられている有機材料は、無機材料と比較して単結晶構造解析に困難と膨大な労力が伴う。さらに、有機分子は同じ分子構造であっても複数種の結晶構造を形成する(結晶多形)場合もあり、分子構造と結晶構造の相関を理解することは容易ではない。そのため、分子構造から結晶構造を予測することが切望されており、新奇機能性有機材料の創製においても大きなブレークスルーを生むと予想される。

最近我々は、機械学習を用いて有機半導体の分子構造から予想された複数の結晶構造に対して、分子動力学シミュレーションで絞り込むという方法を提案している。具体的には、結晶構造からバルクの集合構造を作成して、分子動力学シミュレーションを実行し、分子間振動やエネルギーを求めることで最適な結晶構造を決定するものである。これまでにバルクや界面における有機半導体単結晶を対象として分子動力学シミュレーションにより分子間振動の評価をできることを報告しており(T. Okamoto *et al., Sci. Adv.* **2020**; S. Kumagai *et al., Chem. Mater.* **2020**)、本研究でもこの手法を用いる。

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。そして分子動力学シミュレーションには GROMACS 2016(一部は GROMACS2020)を使用した。また、種々の物理量に関する定量的な解析には申請者が作成したプログラムを用いた。

3　研究成果

3.1 研究課題 1.1 の成果

図 1 に示した液晶分子 DIO に対して、453 K から 338 K の温度範囲で全原子 MD シミュレーションを行い、配向構造と拡散挙動の温度依存性について調べた。各温度での平衡化計算後の配向秩序を定量的に評価するために、系全体のネマチックオーダーパラメータを求めた（図 2(a)）。

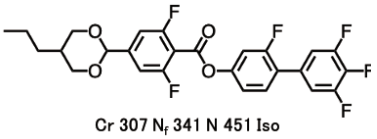


図 1. DIO の構造式と相系列

ここではテンソルオーダーパラメータの最大固有値とし、その固有ベクトルを配向ベクトルと定義した。またシミュレーションを実行した各温度で、系全体の配向ベクトルに対する分子iの長軸ベクトルの配向度$\cos\theta_i$を解析し、その分布図を作成した（図 2(b)）。

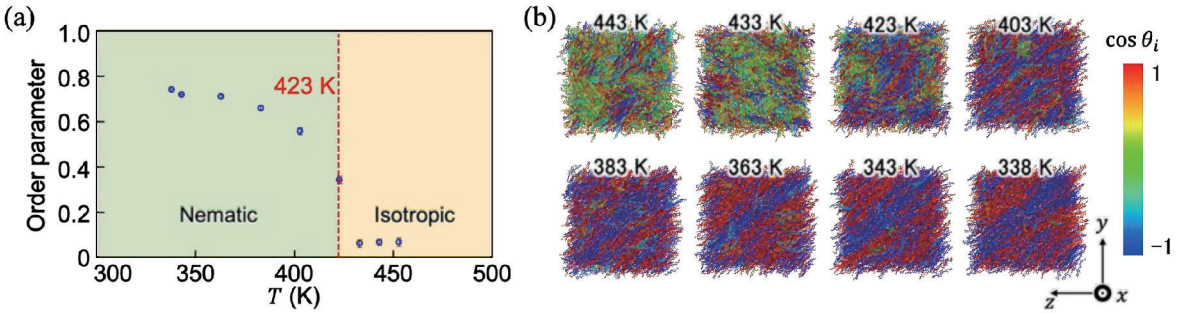


図 2. (a) ネマチックオーダーパラメータの温度依存性、(b) 配向ベクトルに対する各分子の配向分布

これらの結果より、433 K 以上では分子の配向秩序はほとんどなく各分子の配向方向はランダムであるが、433 K より低温側では配向秩序が生じており、配向ベクトルに対して平行あるいは反平行の分子が多く存在していることが確認できる。ゆえに本シミュレーションでは、423 K 付近で等方相からネマチック相へ転移していると考えられる。

続いて、系の流動性の温度依存性を調べるため、各温度で平衡状態における平均二乗変位から拡散係数を求め、アレニウスプロットを行った(図 3)。オーダーパラメータの温度依存性より等方－ネマチック相転移と考えられる 423 K においては、拡散係数の傾きがわずかに変化している。423 K で配向秩序は大きく変わっているが、拡散係数の温度依存性の変化は微小であるといえる。また、343 K では配向秩序は保持されたまま、拡散係数の温度依存性が大きく変化している。よって、この温度の前後では配向秩序の大きな変化は見られないが、急激な拡散挙動の減少、つまりは粘性が非常に大きくなっていることを示唆している。

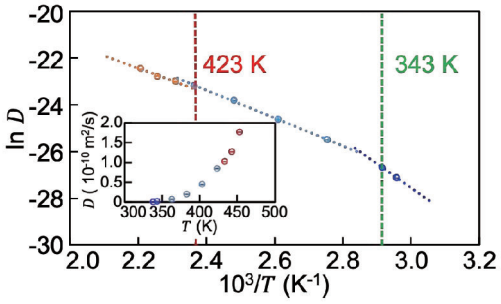


図 3. 拡散係数の温度依存性

3.2 研究課題 1.2 の成果

計算対象分子は、図 4 に示した n 型有機半導体である PhC2-BQQDI と PhC2-PDI を用いた。それぞれ 1 分子の分子モデルを作成し、構造最適化および結晶構造探索を行った。空間群には有機半導体の結晶構造に多く見られる *P*-1、$P2_1$、*P*1、*Pc* を指定した。その後、得られた結晶構造の中から分子内相互作用と分子間相互作用の和で表される結晶エネルギーが低い数十個の結晶構造に対して全原子分子動力学シミュレーションを行った。MD プログラムには GROMACS 2016.3 を用い、原子電荷には RESP 電荷、分子力場は generalized Amber force field (GAFF)を適用した。

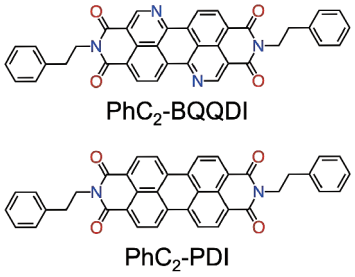


図 4. PhC_2-BQQDI と PhC_2-PDI の構造式

CONFLEX により選出された各分子の結晶構造の室温における安定性を評価するため、分子動力学シミュレーションの平衡状態における 1 分子あたりのポテンシャルエネルギーと運動エネルギーの和で表される全エネルギーを算出した。全エネルギーが比較的低く安定な結晶構造の候補の中に、各分子の X 線結晶構造解析にて確認された実際の結晶構造に非常に近いものが確認された。また、側鎖に運動性が高いアルキル鎖を持つ類似の有機半導体についても、同様の手法を用いることで構造予測ができた。これより、結晶構造探索と分子動力学シミュレーションを組み合わせることで、精度の高い結晶構造予測ができる可能性が示された。

4　発表実績または予定

★[1] ○**Go Watanabe**, “Computational prediction of dynamics and structure of organic semiconductor crystals”, CEMS Topical Meeting on Organic Semiconductor Crystals: prediction of structure and new applications, Online. Invited Presentation.

★[2] ○**Shunsuke Sato**, Barun Dhara, Daigo Miyajima, **Go Watanabe**, “Structure Prediction of Organic Crystals Using Molecular Dynamics Simulation”, The 17th Pacific Polymer Conference, Brisbane. Poster Presentation

★[3] ○**關 拓和**，竹谷 純一，岡本 敏宏，**渡辺 豪**，“有機半導体分子が示す結晶多形を再現する分子動力学計算手法の確立”，第 12 回 CSJ 化学フェスタ，東京．ポスター発表

★[4] ○**石井 佐和**，西村 達也，前田 勝浩，**渡辺 豪**，“外部刺激応答性らせん高分子の構造安定性に関する分子動力学的研究”，第 12 回 CSJ 化学フェスタ，東京．ポスター発表

★[5] ○**Go Watanabe**, “A Molecular Dynamics Study for Self-Assembling Soft Materials”, OLC2021 Satellite Workshop, Naha. Invited Presentation

★[6] ○**Shunsuke Sato**, Barun Dhara, Daigo Miyajima, **Go Watanabe**, “Structure Prediction of Organic Crystals Using Molecular Dynamics Simulation”, OLC2021 Satellite Workshop, Naha. Poster Presentation

★[7] ○**伊藤 良将**，**佐藤 俊輔**，**關 拓和**，竹谷 純一，岡本 敏宏，**渡辺 豪**，“有機半導体結晶の高精度な構造予測手法の開発”，第 83 回応用物理学会秋季学術講演会，仙台．ポスター発表

★[8] ○**新田 海統**，庄子 良晃，福島 孝典，**渡辺 豪**，“高秩序・高配向性を有するトリプチセン薄膜の分子動力学シミュレーション”，第 83 回応用物理学会秋季学術講演会，仙台．ポスター発表

★[9] ○**關 拓和**，竹谷 純一，岡本 敏宏，**渡辺 豪**，“分子動力学計算による有機半導体が示す構造相転移の再現”，第 83 回応用物理学会秋季学術講演会，仙台．ポスター発表

★[10] ○**佐藤 俊輔**，Barun Dhara，宮島 大吾，**渡辺 豪**，“分子動力学シミュレーションによる有機結晶の構造予測”，第 83 回応用物理学会秋季学術講演会，仙台．口頭発表

★[11] ○**栗原 三朗**，**佐藤 俊輔**，西川 浩矢，荒岡 史人，**渡辺 豪**，“強誘電ネマチック液晶の微視的挙動に関する分子動力学的研究”，2022 年 日本液晶学会討論会，オンライン．ポスター発表

★[12] ○**露木 弘美**，上田 智也，西村 慎之介，塩本 昌平，村上 大樹，田中 賢，**渡辺 豪**，“生体親和性ポリマーブラシへのタンパク質吸着挙動に関する分子動力学的研究”，第 71 回高分子討論会，札幌．ポスター発表

★[13] ○**石井 佐和**，**露木 弘美**，芹澤 武，**渡辺 豪**，“分子動力学計算による結晶性セルロース集合体に対するタンパク質の吸着ダイナミクス解明”，第 71 回高分子討論会，札幌． ポスター発表

★[14] ○**G. Watanabe**, M. Hara, and J. Yoshida, “A Molecular Dynamics Study of Novel Columnar Metallomesogens Forming Helical Structure”, 28th International Liquid Crystal Conference, Online. Oral Presentation

5 出版実績または予定

★[1] Y. Kawashima, T. Hamachi, A. Yamauchi, K. Nishimura, Y. Nakashima, S. Fujiwara, N. Kimizuka, T. Ryu, T. Tamura, M. Saigo, K. Onda, **S. Sato**, Y. Kobori, K. Tateishi, T. Uesaka, **G. Watanabe***, K. Miyata*, and N. Yanai “Singlet fission as a polarized spin generator for biological nuclear hyperpolarization” *Nat. Commun.* **14**, 1056 (2023). (Editors’ Highlight)

★[2] K. Hiratsuka, T. Muramatsu, **T. Seki**, C. Wedder, **G. Watanabe***, and Y. Sagara*, “Tuning the mechanoresponsive luminescence of rotaxane mechanophores by varying the stopper size”, *J. Mater. Chem. C* **11**, 3949 (2023). (Front Cover and HOT Paper)

★[3] K. Hamaguchi, H. Lu, S. Okamura, S. Kajiyama, J. Uchida, **S. Sato**, **G. Watanabe***, Y. Ishii, H. Washizu, G. Ungar*, and T. Kato*, “Reentrant 2D Nanostructured Liquid Crystals by Competition between Molecular Packing and Conformation: Potential Design for Multistep Switching of Ionic Conductivity”, *ChemPhysChem* **24**, e202200927 (2023). (Front Cover)

★[4] H. Nishikawa*, K. Sano, **S. Kurihara**, **G. Watanabe**, A. Nihonyanagi, B. Dhara, and Fumito Araoka*, “Nano-clustering mediates phase transitions in a diastereomerically-stabilized ferroelectric nematic system”*, Commun. Mater*. **3**, 89 (2022).

★[5] T. Serizawa*, S. Yamaguchi, M. Amitani, **S. Ishii**, **H. Tsuyuki**, Y. Tanaka, T. Sawada, I. Kawamura, G. Watanabe, and M. Tanaka, “Alkyl chain length-dependent protein nonadsorption and adsorption properties of crystalline alkyl β-celluloside assemblies”, *Colloids Surf. B*. **220**, 112898 (2022).

★[6] S. Kumagai, H. Ishii, **G. Watanabe**, C. P. Yu, S. Watanabe, J. Takeya, and T. Okamoto*, “Nitrogen-Containing Perylene Diimides: Molecular Design, Robust Aggregated Structures and Advances in n-Type Organic Semiconductors”, *Acc. Chem. Res.* **55**, 660 (2022).

★[7] K. Fukushima*, K. Matsuzaki, M. Oji, Y. Higuchi, **G. Watanabe**, Y. Suzuki, M. Kikuchi, N. Fujimura, N. Shimokawa, H. Ito, T. Kato, S. Kawaguchi*, and M. Tanaka*, “Anisotropic, Degradable Polymer Assemblies Driven by a Rigid Hydrogen-Bonding Motif That Induce Shape-Specific Cell Response”, *Macromolecules* **55**, 15 (2022).

★[8] C. Ueda, J. Parka, K. Hirose, S. Konishi, Y. Ikemoto, M. Osaki, H. Yamaguchi, A. Harada*, M. Tanaka*, **G. Watanabe***, and Y. Takashima*, “Behavior of supramolecular cross-links formed by host-guest interactions in hydrogels responding to water contents”, *Supramol. Mater.* **1**, 100001 (2022).

ナノマテリアル及び生体分子の機能・物性・反応性に関する理論的研究

Theoretical Studies on Functions, Properties, and Reactivities of Nanomaterials and Biological Molecules

○中井　浩巳、西村　好史、小野　純一、藤波　美起登、浦谷　浩輝、サクティ アディチャ ウィバワ、樽見　望都、高島　千波、藤澤　遼、小林　千騎、森岡　俊貴、大島　玲生、大野　彰太、小清水　初花、佐々木　良輔（早大先進理工）

1 研究目的

本研究では、ナノマテリアルや生体分子が関係する種々の現象を量子化学計算により取り扱い、その機能・物性・反応性の発現機構を理論的に解明することを目指した。また、そのために必要となる理論の開発およびプログラムの実装も行った。以下にこの目的に従って行った研究のうち、(1)分子種選択型ナノリアクター分子動力学法の開発、(2) バクテリオロドプシンにおける発色団異性化反応に関する分子動力学シミュレーション、(3)SARS-CoV-2 酵素阻害剤探索、(4)行列の分解を用いた積分計算高速化について報告する。

2 研究方法、計算方法

一連の研究にあたり、量子化学計算パッケージ GAMESS、Gaussian あるいは独自に開発したプログラム DCDFTBMD を利用して数値計算を行った。

3 研究成果

3-1. 分子種選択型ナノリアクター分子動力学法の開発と応用

多数の原子・分子・イオンおよび複数の反応素過程が関与する複雑な化学プロセスを理論的に計算・解析するため、反応空間を効率的に探索する手法の開発が盛んになされている。分子動力学（MD）計算に基づくアプローチの一つとして、2014 年にナノリアクターMD（NMD）法が提案された。NMD 法では、多成分系全体を球状のポテンシャルで束縛し、その半径の収縮・緩和を定期的に繰り返すことで収縮時における反応物同士の衝突頻度・強度が上昇した結果、反応性イベントのサンプリングが効果的に加速される。NMD 法はこれまでに高温条件下で進行する反応に適用されてきたが、概念上系に存在するすべての分子が等しく反応性イベントに参加するため、溶液中の化学反応のような不活性な分子を含む場合の探索への応用は限定的であった。本研究では、この難点の解決策として、系中の分子が事前に定義した不活性種か否かを定期的に識別・照合し、活性な分子種のみナノリアクターの半径の収縮・緩和の効果を作用させる分子種選択型 NMD 法を提案した。開発した分子種選択型 NMD 法を飽和条件に近い塩化ナトリウム（NaCl）水溶液からの結晶の核形成に適用した。Fig. 1 は分割統治型密度汎関数強束縛（DC-DFTB）法を用いて室温条件下 4 ns のシミュレーションより得られた結果である。水分子を不活性種として定義することで、溶質・溶媒が互いに混合した不秩序な初期構造から出発して液滴のサイズを保ちつつ溶質が凝集したイオンコア状の最終構造が形成された（Fig. 1(a)）。イオン間の動径分布関数をナノリアクターによる加速効果のない MD 計算の結果と比較すると、分子種選択型 NMD 法においてのみイオン対の存在を示唆するピークが確認された（Fig. 1(b)）。以上より、分子種選択型 NMD 法による核形成開始の加速が示唆された。

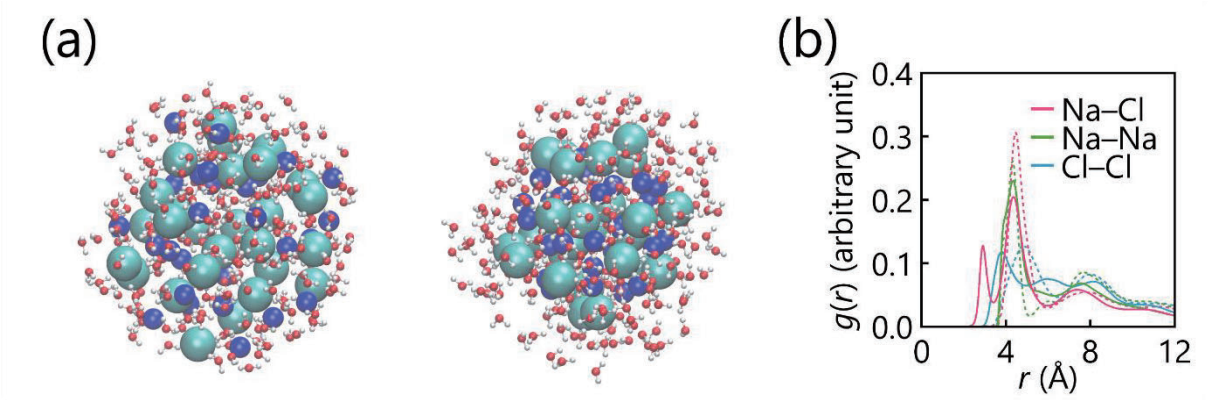


Fig. 1. (a) Snapshots of initial (left panel) and final (right panel) structure for NaCl aqueous solution system (804 atoms) obtained with DC-DFTB-based species-selective NMD simulations. Hydrogen, oxygen, sodium, and chloride atoms/ions are shown in white, red, blue, and cyan. (b) Radial distribution functions of ion–ion pairs of NaCl aqueous solution system. Solid and dashed lines were obtained with DC-DFTB-based species-selective NMD and MD with spherical boundary wall potential.

3-2. バクテリオロドプシンにおける発色団異性化反応に関する DC-DFTB-MD シミュレーション

光受容膜タンパク質の一種であるバクテリオロドプシン（BR）では、発色団レチナールの光異性化を始点とした光反応サイクル上で 5 段階のプロトン移動が連鎖することにより、正味 1 個のプロトンが細胞質側から細胞外側へ一方向的に能動輸送される。BR の光反応サイクルの初期過程を対象とした X 線自由電子レーザー（XFEL）に基づく時間分解結晶構造解析によって、レチナールの光異性化に対する複数の連続スナップショットが撮像されたが、各構造の電子状態（励起状態か基底状態か）や光異性化に伴う余剰エネルギー移動過程などは解明されていない。本研究では、BR のレチナールの光異性化過程における円錐交差（CI）構造通過後の構造変化と余剰エネルギー再分配過程に着目し、XFEL によって観測された光異性化直後の結晶構造 16 点に対して DC-DFTB-MD シミュレーションを実行した。その結果、一部の結晶構造において、隣接する二重結合が協奏的に回転する bicycle pedal 機構によって異性化反応が進行することを見出した。これを基に、各々の結晶構造が CI 到達前の励起状態か CI 通過後の基底状態かを特定した（Fig. 2）。また、異性化に伴うエネルギー移動の解析から、レチナールの余剰エネルギーが近傍のアミノ酸残基の伸縮振動モードへと伝播することを明らかにした。さらに、エネルギー移動に伴う活性部位の水素結合ネットワークの時間変化を解析したところ、プロトン化シッフ塩基に特異的に配位する内部水分子（Wat402）と Asp212 との間の水素結合が異性化反応に伴って破断することを明らかにした。本研究により、XFEL の実験では得られない電子状態、エネルギー移動および測定の時空間分解能を超えた超高速ダイナミクスに関する知見を獲得することに成功した。

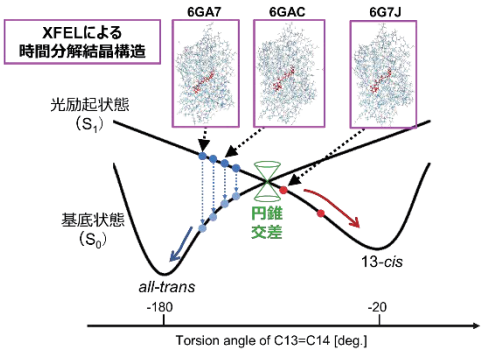


Fig. 2. Photoisomerization reaction processes of a retinal chromophore in bacteriorhodopsin obtained from DC-DFTB-MD simulations starting from crystal structures from time-resolved serial femtosecond crystallography at x-ray free electron laser.

3-3. SARS-CoV-2 酵素阻害剤探索

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ならびにブレインフォグなどの後遺症（long COVID）に有効な経口治療薬の開発は，医療ひっ迫改善の観点から重要な課題の一つである．COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 の複製に不可欠な酵素メインプロテアーゼ（Mpro）は抗ウイルス薬の主要な標的の一つであり，阻害過程に共有結合形成を含む共有結合阻害剤 nirmatrelvir が開発された．しかし，nirmatrelvir に対する薬剤耐性変異体の出現可能性が指摘されており，Mpro に有効な新たな阻害剤の開発が求められている．共有結合阻害剤の開発には，ドッキングなどによる結合親和性の評価に加え，量子分子動力学（MD）計算による結合反応性の評価が必要である．そこで本研究では，従来の in silico 創薬で用いられるドッキングに，分割統治型密度汎関数強束縛（DC-DFTB）メタダイナミクス（MetaD）を組み合わせることで，結合親和性と結合反応性を計算機上で評価するハイブリッド型 in silico 創薬を行った．

医薬品ライブラリに含まれる 300 万化合物を対象としてスクリーニング・ドッキングを行い，Mpro に対する結合親和性を評価した．その結果，2023 年現在承認済みの経口治療薬（nirmatrelvir など）より結合親和性が高い化合物を 27 種特定した．最も結合親和性が高かった化合物と Mpro の複合体に対し DC-DFTB-MetaD 計算を実行したところ，①Mpro の活性部位（Cys145, His41）内でのプロトン移動（一段階目のプロトン移動），②Mpro と候補化合物の間での共有結合形成，③水を介した His41 から候補化合物へのプロトン移動（二段階目のプロトン移動）が確認された（Fig. 3）．また，自由エネルギー解析を行った結果，共有結合形成に伴う自由エネルギー障壁は~13 kcal/mol であった．以上より，本研究から新たに発見された化合物は Mpro の共有結合阻害剤として見込みがあると期待される．

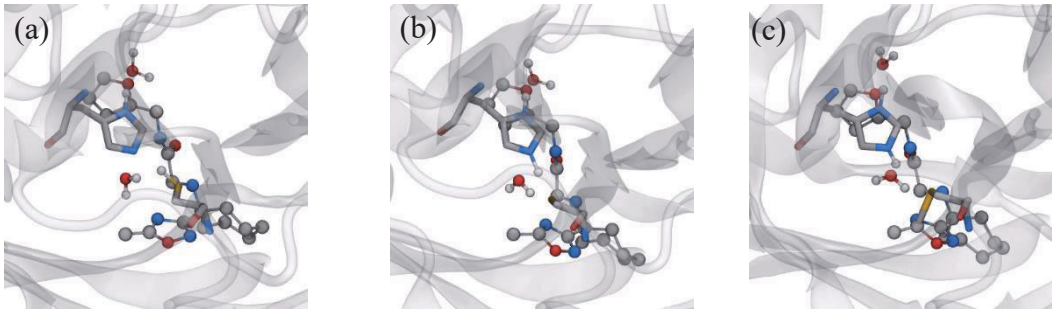


Fig. 3. Snapshots of ligand and M^{pro} complex. (a) First proton transfer (Cys145 to His41), (b) nucleophilic attack, and (c) second proton transfer (His41 to ligand via water).

3-4. 行列の分解を用いた 2 電子積分計算の高速化

2 成分相対論は量子化学計算に相対論効果を取り入れる全電子計算手法として広く用いられている。しかし計算コストの観点から多くの計算プログラムでは 1 電子演算子のみ 2 成分相対論のハミルトニアンが適用され、2 電子演算子は非相対論的な Coulomb 相互作用として取り扱われている。当研究室では高精度な 2 成分相対論のひとつである無限次 2 成分 (IOTC) 法に基づき、2 電子演算子に対しても高精度かつ高効率な相対論計算手法を開発・実装してきた。2 電子演算子に対する IOTC 法では Dirac 方程式からのハミルトニアンの変換に伴い、複数の 2 電子積分とそれらに対するユニタリー変換が生じる。これまでにユニタリー変換に対しては、相対論効果の局所性に着目した線型スケーリング手法である局所ユニタリー変換 (LUT) を開発した。本研究では 2 電子積分の計算そのものに対する高速化手法を提案した。

2 電子積分は、各電子に属する 2 つの原子軌道の組に関する行列とみなすことができる。この性質を利用することで、対称行列を下三角行列とその共役行列の積に分解する Cholesky 分解を適用できる。先行研究では任意の精度で分解を打ち切り不完全 Cholesky 分解とする近似を導入することで、非相対論計算における 2 電子積分 (電子間反発積分) の計算コストを削減する手法が開発されてきた[H. Koch, et al. J. Chem. Phys. 137, 144101 (2012)]。一方、2 電子演算子の IOTC 変換では電子間反発に対応するような、2 つの電子に関して対称な積分に加えて、相対論補正項として 2 つの電子に関して非対称な積分も生じる。そこで Cholesky 分解の一般形である任意の正方行列を下三角行列と上三角行列の積に分解する LU 分解へ拡張し、スピンに依存しない IOTC 法において必要な 3 通りの 2 電子積分に適用した。Fig. 4 に貴ガス原子 (Ne, Ar, Kr, Xe, Rn) の積分数について、従来法に対する本手法の割合を示す。本手法により積分数が減少し、積分の保存に必要なデバイス容量が削減される。また高周期元素ほど割合が減少していることから、相対論が重要となる重元素において本手法が効果的であることがわかった。

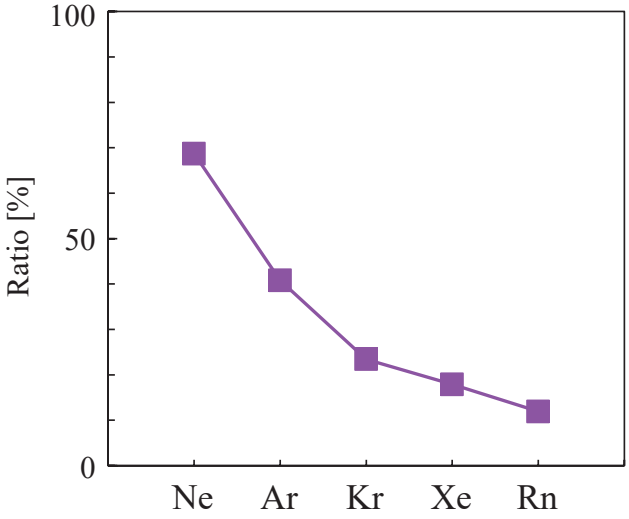


Fig. 4. Ratios (in %) of nonzero two-electron integrals obtained by the present method with respect to those by the conventional method in the calculations of Ne, Ar, Kr, Xe, and Rn.

4 発表実績または予定

[1] (Invited) H. Uratani, “Simulating Dynamic Excitons Via Quantum Molecular Dynamics: A Case Study in Lead Halide Perovskites”, ECS Meeting 2022, Vancouver, Canada.

[2] (Invited) H. Nakai, “Picture-Change Corrected Relativistic Density Functional Theory” The 10th Molecular Quantum Mechanics conference, Virginia, U. S. A.

[3] (Invited) H. Nakai “Unveiling Controlling Factors of the S0/S1 Minimum Energy Conical Intersection”, 12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2022), Vancouver, Canada.

[4] (Invited) H. Uratani, H. Nakai, “Development of non-adiabatic molecular dynamics technique based on divide-and-conquer type large-scale excited-state calculation framework”, WATOC2022, Vancouver, Canada.

[5] (Invited) Y. Nishimura, H. Nakai, “Recently added features in DCDFTBMD program”, New Horizons in Scientific Software: THE NEW COLLABORATIVE PLATFORM GOES LIFE, Jeju, Korea.

[6] (Invited) H. Nakai, “Recent Updates of DCDFTBMD Program: Theory, Implementation, and Applications”, Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Qui Nhon, Vietnam.

[7] J. Ono, M. Imai, T. Takemura, C. Okada, H. Nakai, “Bacteriorhodopsin utilizes hydronium and hydroxide ions for proton pumping”, 19th International Conference on Retinal Proteins, Sapporo, Japan.

[8] Y. Nishimura, H. Nakai, “Species-selective nanoreactor molecular dynamics simulations based on linear-scaling tight-binding quantum chemical calculations”, APATCC-10, Qui Nhon, Vietnam.

[9] H. Uratani, H. Nakai, “Development of a nanoscale excited-state nuclear–electronic dynamics simulation method and application to charge transfer in organic solar cells”, APATCC-10, Qui Nhon, Vietnam.

[10] C. Takashima, J. Seino, H. Nakai, “Implementation of picuture-change corrected density functional theory based on infinite-order two-component relativistic method into GAMESS program”, APATCC-10, Qui Nhon, Vietnam.

[11] R. Fujisawa, M. Fujinami, J. Seino, Y. Ikabata, H. Nakai, “Applicability domain for machine-learned electron correlation model”, APATCC-10, Qui Nhon, Vietnam.

[12] R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, “Application of image recognition methods for chemical experiment images and videos”, APATCC-10, Qui Nhon, Vietnam.

（他、国内学会発表 22 件）

5 出版実績または予定

[1] M. Inazu, Y. Akada, T. Imaoka, Y. Hayashi, C. Takashima, H. Nakai, K. Yamamoto, “Dynamic hetero-metallic bondings visualized by sequential atom imaging”, *Nat. Commun.*, **13**, 2968 (2022).

[2] A. Nakada, R. Miyakawa, R. Itagaki, K. Kato, C. Takashima, A. Saeki, A. Yamakata, R. Abe, H. Nakai, H.-C. Chang, “Photoexcited charge manipulation in conjugated polymers bearing a Ru(II) complex catalyst for visible-light CO_2 reduction”, *J. Mater. Chem. A*, **10**, (37),19821-19828 (2022).

[3] Y. Onabuta, M. Kunimoto, F. Ono, Y. Fukunaka, H. Nakai, G. Zangari, T. Homma, “Analysis of the behavior of Zn atoms with Pb additive on the surface during Zn electrodeposition”, *Electrochem. Commun.*, **138**, 107291-1-5 (2022).

★[4] J. Ono, C. Okada, H. Nakai, “Hydroxide ion mechanism for long-range proton pumping in the third proton transfer of bacteriorhodopsin”, *Chem. Phys. Chem.*, **23** (22), e202200109-1-11 (2022).

★[5] T. Yoshikawa, T. Takanashi, H. Nakai, “Quantum algorithm of divide-and-conquer unitary coupled cluster method with variational quantum eigensolver”, *J. Chem. Theory Comput.*, **18** (9), 5360-5373 (2022). **(Supplementary Journal Cover)**

★[6] Y. Onabuta, M. Kunimoto, S. Wang, Y. Fukunaka, H. Nakai, T. Homma, “Effect of Li^+ addition during initial stage of electrodeposition process on nucleation and growth of Zn”, *J. Electrochem. Soc.*, **169** (9), 092504-1-7 (2022). **(Focus Issue on Nucleation and Growth: Measurements, Processes, and Materials)**

★[7] C. Takashima, Y. Ikabata, H. Kurita, H. Takano, T. Shibata, H. Nakai, “Experimental and theoretical evidence for relativistic catalytic activity in C-H bond activation of N-phenylbenzamide by cationic iridium complex”, *J. Phys. Chem. A*, **126** (42), 7627-7638 (2022).

[8] H. Nakai, M. Kobayashi, T. Yoshikawa, J. Seino, Y. Ikabata, Y. Nishimura, “Divide-and-conquer linear-scaling quantum chemical computations”, *J. Phys. Chem. A,* **127** (3), 589-618 (2023). **(Feature Article)**

★[9] Y. Nishimura, H. Nakai, “Species-selective nanoreactor molecular dynamics simulations based on linear-scaling tight-binding quantum chemical calculations”, *J. Chem. Phys.*, **158**, 054106-1-10 (2023). **(Special Topic on Modern Semiempirical Electronic Structure Methods)**

★[10] H. Uratani, H. Nakai, “Nanoscale and real-time nuclear–electronic dynamics simulation study of charge transfer at donor–acceptor interface in organic photovoltaics”, *J. Phys. Chem. Lett.,* **14** (9), 2292-2300 (2023). **(Supplementary Journal Cover)**

[11] 小清水 初花, 小野 純一, 福西 快文, 中井 浩巳, “COVID-19 の経口治療薬開発に向けたハイブリッド型 *in Silico* 創薬” (Hybrid *in silico* drug discovery study toward the development of oral antivirals for COVID-19), *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21** (2), 48-51 (2022). **(日本コンピュータ化学会 2022 春季年会精選論文特集号)**

[12] 佐々木良輔, 藤波美起登, 中井 浩巳, “化学実験画像データセットの作成と物体検出の数値検証” (Construction of image datasets for chemical experiments and numerical assessment of object detection methods), *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21** (2), 58-60 (2022). **(日本コンピュータ化学会 2022 春季年会精選論文特集号)**

[13] 藤波 美起登, 中井 浩巳, “機械学習が理論化学・計算化学に与えるインパクト”,*現代化学*, **615**, 56-57 (2022).

[14] 中井浩巳, “手で解く量子化学 I ～基礎量子化学・Hartree-Fock 編”, (丸善, 2022).

新型コロナウイルス感染阻害の分子機構の解明

Molecular mechanism of inhibition of SARS-CoV-2 infection

○川口　一朋、竹田　尋、鞍橋　彩早、Lilih Siti Solihat、Helmia Jayynunnisya
（金沢大学理工研究域）

1　研究目的

SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）の世界的流行はほぼ収束しているものの、変異株への対策など医学・薬学的な観点から研究が続けられ、効果的な治療薬やワクチンの開発が行われている。また、ウイルスの分子構造が明らかになっているため、ウイルスの感染機構や感染阻害機構などの分子科学的な観点からも研究が進められている。現在でも新たな変異株が発見されており、変異株の感染力や重症化のしやすさなどが重要な課題となっている。本研究では新型コロナウイルスの変異株に対して、抗体との複合体構造の安定性を評価し、感染阻害機構について検証する。

2　研究方法、計算方法

ウイルスが細胞へ侵入する際には、最初にウイルス表面のスパイクタンパク質が細胞表面の受容体に結合する。スパイクタンパク質に適切な抗体が結合することで、受容体との結合を阻害しウイルスの侵入を防ぐことができる。スパイクタンパク質と細胞側受容体や抗体との複合体構造は感染阻害の観点から重要である。SARS-CoV-2 には多くの変異株が存在している。その中でも、S1 領域の 484 残基と 501 残基が変異した、ブラジルで発見された変異株(B.1.1.248)[2] に注目した。

アミノ酸変異前の構造として、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の S1 領域と中和抗体 CR3022 の複合体構造（PDB ID : 6YOR）を用いた。このスパイクタンパク質の構造に対して E484K/N501Y の変異を加えたものをアミノ酸変異後の構造とした。ZDOCK を用いたドッキングシミュレーションにより、変異後のスパイクタンパク質と CR3022 との複合体構造を作成した。変異前、変異後の複合体構造に対して、全原子モデルおよび粗視化モデルを用いたシミュレーションを実行し、結果を解析し、構造安定性を比較した。

分子動力学（MD）シミュレーションの実行には、Amber を用いた。全原子モデルによる MD では、タンパク質には AMBER ff99SB を、水分子には TIP3P モデルを用いた。最急降下法を 200 サイクル行った後に共役勾配法を 800 サイクル行い、エネルギー最小化を行った。NVT アンサンブルを適用して温度を 310 K まで上昇させた。

粗視化モデルのシミュレーションには、Martini を用いた。ベルレ法を用いて、1000 ステップかけてエネルギー最小化を行った。温度を 310 K まで上昇させたのち平衡化を行った。

3　研究成果

図 1 にシミュレーションの結果から得られた Root Mean Square Fluctuation（RMSF）を示す。全原子モデルによる結果を変異前と変異後の RMSF の値を比較すると（図 1 左）、変異の起きた箇所の値が大きくなっている

ことがわかった。アミノ酸変異により、複合体構造が変化し不安定になったと考えられる。

粗視化モデルの結果（図 1 右）では、全体的にみると変異後のタンパク質の構造揺らぎが大きくなったが、N501Y の変異箇所では、変異前の方が構造揺らぎが大きい。E484K の変異箇所では全原子モデルと同様に変異後の方が揺らぎが大きくなった。

どちらのモデルでシミュレーションを行なった場合でも、特に抗体への忌避反応を示すとされている E484K については構造ゆらぎが大きくなった。また、アミノ酸変異により複合体の RMSD の値は大きくなった。以上より、アミノ酸変異によって複合体構造が不安定化されることが示唆された。

本研究では、スパイクタンパク質のアミノ酸変異による CR3022 との複合体構造の安定性の変化ついて全原子モデルと粗視化モデルのシミュレーションにより調べた。アミノ酸変異が起きた箇所では、複合体形成時の RMSF の値は概ね大きくなり、変異前より不安定な構造になることが示唆された。このことがアミノ酸変異による抗体への忌避に繋がると示唆される。

4　発表実績または予定

[1] ★竹田尋、鞍橋彩早、川口一朋、長尾秀実　「SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と CR3022 抗体の理論的研究」　第 36 回分子シミュレーション討論会　2022 年 12 月 5 日～7 日　東京

[2] 川口一朋，長尾秀実，進藤英雄，野口博司　「分子動力学シミュレーションによる超長鎖脂肪酸の構造解析」　第 36 回分子シミュレーション討論会　2022 年 12 月 5 日～7 日　東京

5　出版実績または予定

[1] K. Kawaguchi, H. Nagao, H. Shindou, H. Noguchi, "Conformations of Three Types of Ultra-Long-Chain Fatty Acids in Multicomponent Lipid Bilayers", J. Phys. Chem. B, 2022, 126, (45) 9316-9324, 10.1021/acs.jpcb.2c06189.

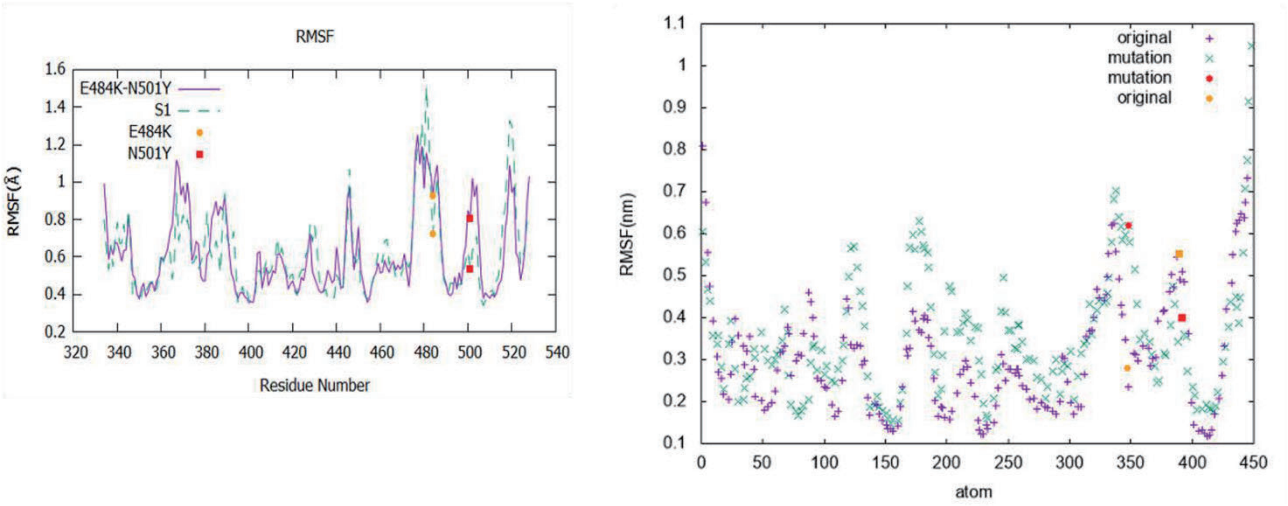


図 1: シミュレーションの結果から得られた RMSF の比較。（左）全原子モデル（右）粗視化モデル。

触媒を用いた化学反応機構の理論的解明

Theoretical Studies on Mechanisms of Catalytic Reactions

○森　聖治、島崎優一、酒井直樹、鈴木　駿、圷　優佳、大塚悠斗、石橋　恵、穂積玲於、山口峻英、菅井碧宙、吉元　理江、萬代　充裕

（茨城大学）

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。2022 年度の報告書では研究成果のうち、Rh 触媒による C-H アルケニル化/環化反応に関する理論的研究を報告する。

2　研究方法、計算方法

量子化学計算では Gaussian 16　Rev. B. 01 あるいは Rev. C 01,　ORCA 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

遷移金属触媒による C-H 結合の官能基化は、単純な構造を持つ化合物から複雑な有機化合物への変換反応において、もっとも直截的な方法として重要視されてきている。当研究室では、大阪大学の茶谷直人教授が開発した *N*-8-アミノキノリニルベンズアミド誘導体を配向基として用いた、マレイミドの C-H アルケニル化反応（Org. Lett. 2017, 19, 4544−4547）の解析をまず行った。この反応では、芳香族アミドのオルト位のみに C-H アルキル化が起きることを示した（図 1a）[1]。芳香族部位の重水素ラベルによる同位体効果の実験によると、図 1 a に示した反応では、最初の C-H 結合活性化の段階は可逆的であることがわかっている。さらに、配向基を *N*-(2-メチルチオ)フェニル）ベンズアミド誘導体に変えた場合、酸化的 C-H アルケニル化/環化反応が同時に起きてスピロ環生成物が得られることを明らかにし、DFT 計算と同時に学術誌論文に報告した（図 1b)。本研究課題では、昨年度（2021 年度）の報告書に、学術誌論文として出版した *N*-(2-メチルチオ)フェニル）ベンズアミド誘導体の反応の成果が示されていないことから、本年度に、スピロ環化反応と並べて報告する。

(a) *N*-8-アミノキノリニルベンズアミド誘導体を配向基として用いた、DFT 計算によるマレイミドの C-H アルケニル化反応についてまず報告する。M06/def2-TZVP/SMD+W+cc レベルでの検討を行った。

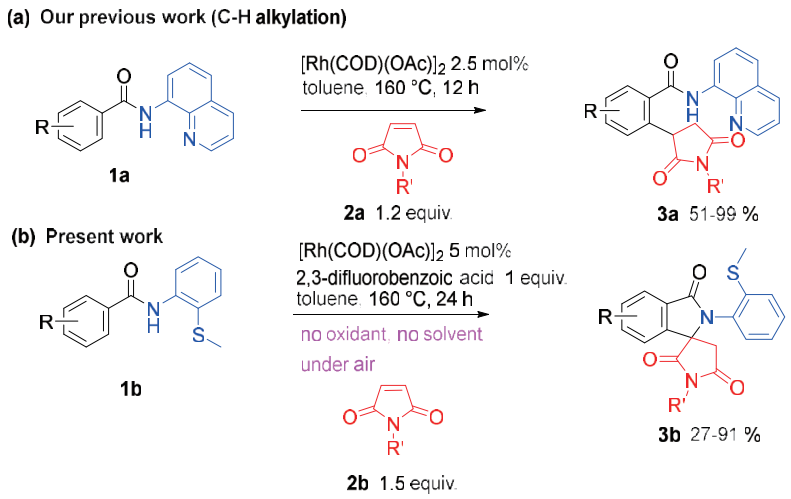


図１．ロジウム(I)触媒を用いたマレンイミドの酸化的 C-H アルケニル化反応

まず、Rh(I)(OAc)(COD)に、*N*-8-アミノキノリニルベンズアミドが配位したのち、*N*-8-アミノキノリニルベンズアミドの NH が脱プロトン化して、酢酸の脱離を伴い、INT-2 が生成する。そののち、酸化的付加が起きて、マレイミドが Rh にπ配位したのち、マレイミドの C=C 結合への C-Rh 結合の挿入が起き、Rh(III)中心にプロトン化したマレイミドが結合した錯体が生成する。この反応では、配位子間水素移動 (LLHT)の経路の方が、酸化的付加に比べて不利であることが分かったとともに、energy span model 解析により触媒の turnover を決める段階が、酸化的付加であることもわかった。芳香族 C-Rh 結合開裂を伴う還元的脱離と芳香族炭素のアルキニル化を経て、最終生成物(FP)に至る。

(b) *N*-(2-メチルチオ)フェニル）ベンズアミド誘導体を配向基として用いた、DFT 計算によるマレイミドの C-H アルケニル化反応についても、DFT 計算を行った。Rh (COD)(OPiv) の *N*-(2-メチルチオ)フェニル)ベンズアミド (図２、INT-0) への配位によって開始され、Rh(I) 複合体 (INT-1) を形成する。 S 原子は Rh 中心 (Rh−S = 2.40 Å) に配位するが、ピバレートの O 原子の 1 つが水素結合を介してアミド基の H と相互作用し、他の O 原子と Rh(I) との間の結合が相互作用する。 (Rh−O = 2.08 Å) が維持される。触媒の配位に続いて、120 kJ/mol の活性化エネルギーで N-H が脱プロトン化され (TS-1)、Rh(I) 錯体からピバル酸 (PivOH) が解離する(INT-2)。

N-H 脱プロトン化後の C-H 活性化ステップでは、酸化的付加/転移挿入 (OA/MI：経路 A) と配位子間水素移動 (LLHT:経路 B) の 2 つの可能な反応経路を考慮した。前者の方が後者の経路よりも有利であることが分かった。酸化的付加の後、マレイミドは Rh(III)-複合体(INT-4A)に配位し、S 原子は同時に Rh(III)から解離する。2 番目のマレイミドが INT-5A の Rh 中心に配位したのち、転移挿入または配位子間水素移動の後、Rh(III)錯体に配位する。

TS-4A 遷移状態ステップにより、芳香族アミドのマレイミドとフェニル基の間で 72 kJ/mol の活性化エネルギーで C-C 結合が生成する(TS-4A、COD なし)。

(*N*-(2-メチルチオ)フェニル)ベンズアミドからの最終生成物(イソインドロンスピロスクシンイミド)の形成について、いくつかの代替経路も考慮した。C-N 結合形成前駆体でもある Rh 複合体 INT-8 への PivOH の再配位（INT-9C）を含む経路も検討した。全体として、Rh-COD 触媒の存在下では TS-6A を介した経路 A での C-N 結合形成ステップが好ましいと結論づけた。C-N 結合形成(TS-6A）ステップに続いて、

PivOH の再配位(INT-10A)およびマレイミドのβ位炭素のプロトン化(TS-7A)が、98 kJ/mol の活性化エネルギーで進行する。Energy span model 解析により触媒の turnover を決める段階が、酸化的付加および挿入であることもわかった。(*N*-(2-メチルチオ)フェニル)ベンズアミドのフェニル基の重水素置換した速度同位体効果の実験で、$k_H/k_D = 2.5$ であることと一致する。TS-7C と TS-7D における KIE（それぞれ 1.02, 0.97）は実験値よりも圧倒的に小さく、TS-2B を経由すると 9.3 と実験値よりも大きくなる。

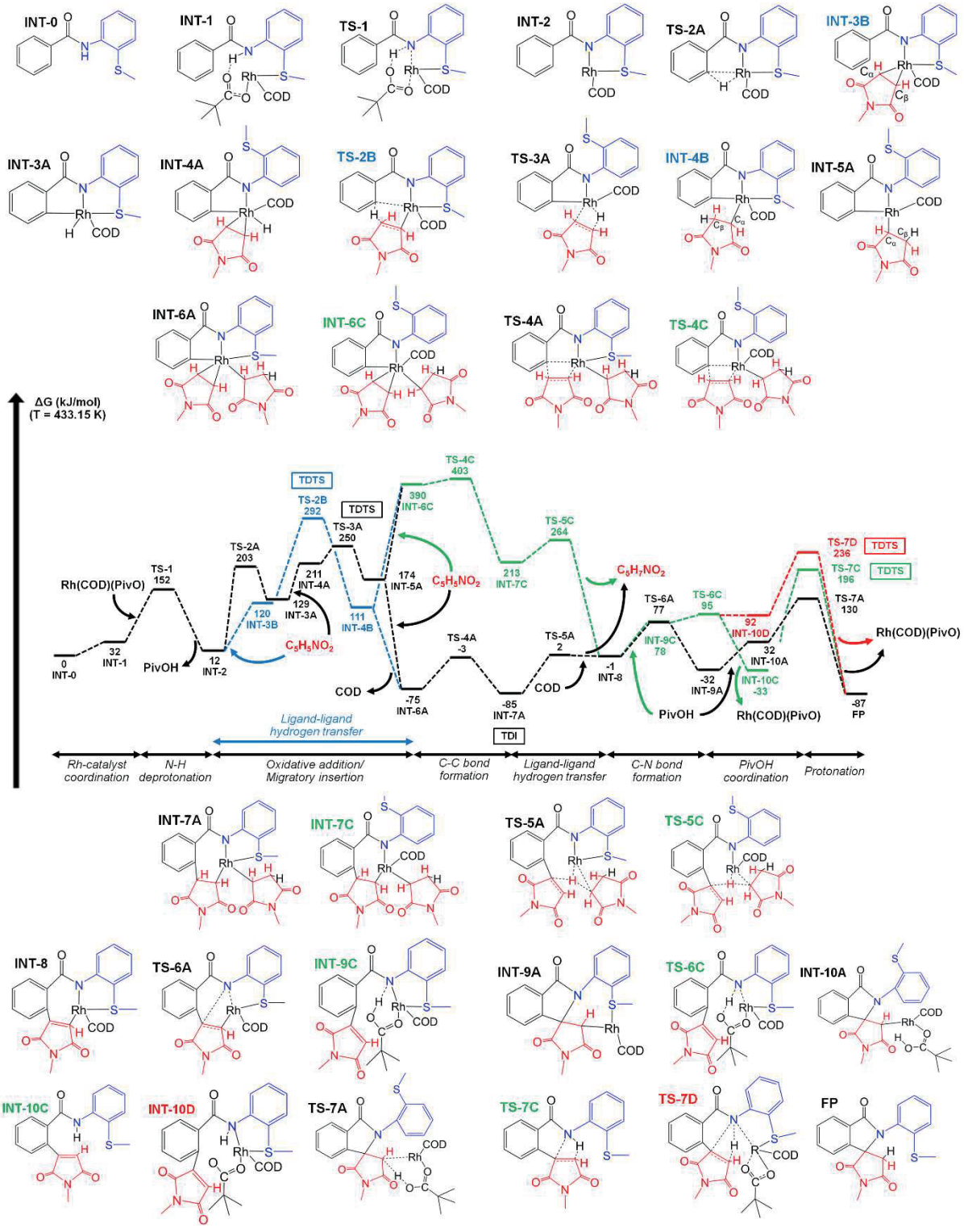


図 2.　*N*-(2-メチルチオ)フェニル）ベンズアミド誘導体を配向基として用いた、DFT 計算によるマレンイミ

ドの C-H アルケニル化反応のエネルギー変化(M06/def2-TZVP/SMD+W+cc レベル)

4 発表実績または予定

★Seiji Mori, Chien-Tien Chen, Combined DFT and experimental studies on the importance of noncovalent interactions in vanadium-catalyzed oxidative trifluoromethylation reactions of olefins, WATOC 2020, July 3-8, 2022, Vancouver, Canada (invited lecture)

★清水雄仁、Chien-Tien Chen、森　聖治、キラルなバナジル触媒によるオレフィンのエナンチオ選択的 1,2-オキシトリフルオロメチル化反応における遷移状態の相互作用エネルギー分割解析、シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2022」、2022 年 9 月 18 日、横浜

★吉元 理江、Attila Taborosi、Qiyuan He、阿野 勇介、茶谷 直人、森 聖治、パラジウム触媒を用いたマレイミドの[3+2]環化付加反応における 2-メチルベンズアミド類の窒素上の配向基効果に関する理論的研究、シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2022」、2022 年 9 月 18 日、横浜

★吉元 理江、Attila Taborosi、Qiyuan He、阿野 勇介、茶谷 直人、森 聖治、パラジウム触媒による[3+2]環化付加反応を含むベンジル及びメタ炭素−水素結合活性化反応に関する理論的研究、錯体化学会第 72 回討論会、2022 年 9 月 26−28 日、福岡。

★穂積 玲於, 川島 恭平, 西原 康師, 森 聖治、ニッケル触媒による脱カルボニル化を含む塩化アシルのシアノ化反応に関する理論的研究、錯体化学会第 72 回討論会、2022 年 9 月 26-28 日、福岡.

★Takahide Yamaguchi, Attila Taborosi, Wood Kathleen, Whitten Andrew, Seiji Mori, Takamitsu Kohzuma, Tuning of the Cu Site Properties and Protein Stability by the Noncovalent Interacntions in Second Coordination Sphere of Pseudaozurin, 10th Asian Biological Inorganic Chemistry (AsBIC10), Nov. 28 - Dec. 3, 2022, Kobe

5 出版実績または予定

[1]★Attila Taborosi, Qiyuan He, Yusuke Ano, Naoto Chatani, Seiji Mori, Reaction Path Determination of Rhodium(I)-Catalyzed C–H Alkylation of N-8-Aminoquinolinyl Aromatic Amides with Maleimides, J. Org. Chem. 2022, 87, 737–743.

[2]★Yuki Yamakawa, Takashi Ikuta, Hiroki Hayashi, Keigo Hashimoto, Ryoma Fujii, Kyohei Kawashima, Seiji Mori, Tatsuya Uchida, and Tsutomu Katsuki, Iridium(III)-Catalyzed Asymmetric Site-Selective Carbene C–H Insertion during Late-Stage Transformation, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6769-6780.

[3]★Yuto Shima, Takashi Suzuki, Hitoshi Abe, Tatsuo Yajima, Seiji Mori, Yuichi Shimazaki, Non-Innocent Redox Behavior of Cu^{II}-π-Dimethylaminophenolate Complexes: Formation and Characterization of the Cu^{I}-Phenoxyl Radical Species, *Chem. Commun.,* **2022**, *58*, 6401-6404.

[4]★A. Taborosi, Q. He, Y. Ano, N. Chatani, S. Mori, Reaction Path Determination of Rhodium(I)-Catalyzed C–H Alkylation of *N*-8-Aminoquinolinyl Aromatic Amides with Maleimides, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 737-743.

[5]★T. Takeyama, T. Suzuki, M. Kikuchi, M. Kobayashi, H. Oshita, K. Kawashima, S. Mori, H. Abe, N. Hoshino, S. Iwatsuki, Y. Shimazaki, Solid State Characterization of One‐and Two‐Electron Oxidized Cu^{II}-salen Complexes with para-Substituents: Geometric Structure‐Magnetic Property Relationship, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *39*, 4133-4145.

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†、薮内遼太、舩戸友菜、疋田海、吉田光志†、岩間智哉†
（三重大院工・京大院工†）

1. 研究目的、内容

ピレンは小サイズの多環縮合芳香族化合物の代表的な分子の一つであり、高い蛍光量子収率を示し、蛍光寿命も長く、エキシマー発光も生じるなど、興味深い発光性分子ユニットと考えられる。このピレンをπ架橋ユニットとして活用する場合は、ピレンの置換位置が重要な意味を持つことがわかっている。すなわち、ピレンの2、7位にπ共役分子ユニットを置換してもピレンとの共役は一般に弱いのに対し、1、3、6、8位にπ共役分子ユニットを置換すると有効にπ拡張することが可能であると考えられる。本研究では、ピレン骨格の1、3、6、8位にジアニシルアミノ基が置換した多段階レドックス活性なピレン誘導体分子に着目し、中性状態および酸化状態について測定した吸収スペクトル変化に伴う電子状態変化について明らかにするために量子化学計算を実施し、理論的に検討した。

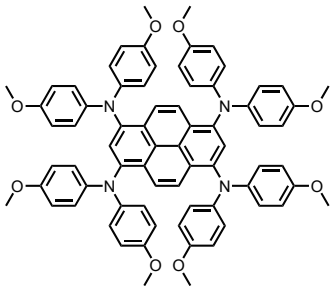


図 1. ジアニシルアミノ4置換ピレン誘導体分子.

2. 研究方法、計算方法

図 1 に示した 1、3、6、8位にジアニシルアミノ基を置換したピレン誘導体分子を合成し、塩化メチレン溶液中で電気化学測定(CV)を実施した。また、各種有機溶媒中における吸収スペクトルや発光スペクトルを測定した。密度汎関数法 (UB3LYP / 6-31G*) に基づき、中性状態の分子構造や電子状態について、また第一励起状態の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

上述のピレン誘導体分子の塩化メチレン溶液中での電気化学測定を実施した結果、第一酸化電位はフェロセン基準で –0.04 V、第一酸化電位はフェロセン基準で +0.73 V であり、いずれの酸化過程も2電子移動過程であり、2段階の酸化でジカチオン種、テトラカチオン種がそれぞれ発生することがわかった。HOMOやHOMO–1が、ピレンのみのHOMOとジアニシルアミンのみのHOMOとの反結合性相互作用によってできていることに起因していると考えられる。一方、吸収・発光スペクトルの結果と TD-DFT 計算の結果に基づき、中性種の最低エネルギー遷移は HOMO–LUMO 遷移であり、S_0 状態の分子構造は、1本のC-N結合が伸長しながらもピレン環は平面構造を維持した構造をしており、4つあるジアニシルアミノ基のうち1つに局在化した L–SOMO とピレンに局在した H–SOMO を有する分子内電荷移動型励起状態であることがわかった。

4. 発表実績

舩戸友菜，笛野博之，小塩明，伊藤彰浩　ピレン骨格を含むテトラアザシクロファンの合成と電子的性質，日本化学会　第 103 春季年会，東京理科大学 野田キャンパス，2023/3/22-3/25.

5. 出版実績

該当なし

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

Prediction of infrared spectra of multi-element clusters for infrared photodissociation spectroscopy

○工藤　聡、永田　利明、山口　雅人（東京大学）

1　研究目的

金属クラスター上での触媒反応の反応機構を明らかにすることを目的として、昇温脱離実験、赤外解離分光実験などの実験と量子化学計算を併用して研究を進めている。今期は主に $CaMn_4O_5^+$クラスター、$Ir_nNO_m^+$クラスターなどを対象として計算をおこなった。

2　研究方法、計算方法

金属クラスターと被触媒分子の複合体の構造を決定するために、赤外解離分光実験で赤外スペクトルを測定し、Gaussian09 を使用した量子化学計算（DFT 計算，B3LYP など）によって予測されたスペクトルパターンと比較することで構造の決定をおこなった。そのほかに、気相昇温脱離実験で得られた金属クラスターと被触媒分子の複合体からの分子脱離の温度依存性を説明するために、反応に関わる中間体や遷移状態の構造最適化をおこなった。

3　研究成果

成果の一例として $CaMn_4O_5^+$クラスターについて記載する。赤外解離分光により $CaMn_4O_5^+$に H_2O が吸着すると H_2O が解離し二つの OH 基を持つ構造が生じることがわかっている。この理由を知るために $CaMn_4O_5^+$上での H_2O や H 原子、OH 基の移動の中間体や遷移状態を計算した。これまでの実験と計算の結果をまとめると、$CaMn_4O_5^+$に H_2O が付着すると H_2O はクラスター上を容易に移動して解離の経路の入口に至る。次に、H_2O は 0.08 eV の遷移状態を超えて解離し H 原子を $CaMn_4O_5^+$の O 原子に与えて二つの OH 基を生成する。その後、骨格部分の構造緩和を経て最安定な解離吸着構造に至ることがわかった（出版実績 2)。

4　発表実績または予定

1. 友澤，周，工藤，永田，宮島，真船，「赤外光解離分光法による気相白金クラスター上の水素・酸素吸着形態の研究」，第 16 回分子科学討論会(2022).
2. 友澤，周，工藤，永田，宮島，真船，「赤外光解離分光法による気相白金酸化物クラスターと水素の反応」，日本化学会第 103 春季年会(2023).

5　出版実績または予定

1. ★M. Yamaguchi, Y. Zhang, O. V. Lushchikova, J. M. Bakker, F, Mafuné, “NO Bond Cleavage on Gas-Phase Ir_n^+ Clusters Investigated by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy”, J. Phys. Chem. A, 126, 38, 6668–6677 (2022).
2. ★T Zhou, M. Abe, Y. Zhang, S. Kudoh, F. Mafuné, “Dissociative Adsorption of Water on $CaMn_4O_5$ Cationic Clusters”, J. Phys. Chem. A, 126, 44, 8218–8224(2022).

重原子を含む化合物の基底・励起電子状態と分子物性に関する量子化学計算

Quantum-Chemical Calculation for Ground and Excited Electronic States and Molecular Properties of Molecules Containing Heavy Elements

○波田 雅彦、中谷 直輝、阿部穣里、多田 宰、牛尾 二郎、佐藤 有汰留、吉田 玲
He Nan、野宮 海音、岩室 寿美果、木村 裕太、大谷 優太郎、Kuduva R. Vignesh、
増田康人、糸井遥、小林果、江刺拓哉、小瀬村祥明、中谷望海、上田果穂
（東京都立大学、広島大学、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、それらに関連する下述の研究テーマを進めた。

1. マンガンオキソポルフィリンを触媒としたオレフィンのエポキシ化反応の解析
2. 金属 NMR 化学シフトの Natural Perturbation Orbital (NPO)による解析
3. 電圧印加による分子内 CT 状態における静的電子相関効果
4. 重元素同位体分別における核の体積効果の理論研究
5. アクチノイド化合物の電子状態解明のための高精度・相対論計算プログラムの開発
6. 多核金属錯体を用いた光触媒反応の反応経路探査
7. チタン錯体、バナジウム錯体、およびニオブ錯体による重合反応の解析
8. Ni(II)キノノイド錯体のベイポクロミズム現象に関する理論的研究
9. 星間氷表面における化学進化に関する第一原理シミュレーション

２　研究方法、計算方法

テーマ１～３については HONDO、GAMESS、NWChem をベースに改良した本研究室のプログラム、テーマ４、 ５については DIRAC、 Gaussian、及び、自作のプログラム、その他のテーマについては Gaussian09、Gaussian16、ADF、MOLCAS を適宜に利用して研究を行った。

３　研究成果

上記研究に対し、主に 2020 年度に研究進捗があったテーマ 2、6、8、9 について報告する。

テーマ 2 では、種々の Se 化合物の Se-NMR 化学シフトを系統的に比較・解析した。計算方法は ZORA-DFT 法であり、汎関数は B3LYP を用いた。解析の為に、新たに開発した自然摂動軌道（NPO）を用いた。図１は計算結果である Se-NMR 化学シフトと 4p 及び 3d 軌道の電子 population との相関を示した。Se 原子の電子配置は$[Ar](3d)^{10}(2s)^2(4p)^4(4d)^0$ である。その為、4p-population と Se-NMR 化学シフトは、$(4p)^6$ の近傍では良い相関を示し、4p-population が２～４では相関が不明瞭ある（図１左）。一方、4d 軌道では相関はあるものの寄与は微小である（図１右）。更に解析を進めるために自然摂動軌道(NPO)を用いた。ここで NPO を簡単に説明する。磁場の摂動 B による１次の物性 σ は、セロ次軌道と１次摂動軌道 $\psi_i^{(1)}$ を使って次式のように書ける。また、１次摂動軌道の軌道係数を $U_{ji}^{(1)}$ とすると次式群を得る。$\boldsymbol{V}$

はユニタリー変換行列である。

$$\sigma = \sum_{i}^{occ} \left\langle \psi_i^{(0)} \middle| \hat{\sigma} \middle| \psi_i^{(1)} \right\rangle, \qquad \boldsymbol{C}_o^{(1)} = \left(\boldsymbol{C}_o^{(0)}\ \boldsymbol{C}_v^{(0)}\right)\begin{pmatrix}\boldsymbol{U}_{oo}^{(1)}\\ \boldsymbol{U}_{vo}^{(1)}\end{pmatrix},$$

$$\hat{\boldsymbol{C}}_o^{(1)} = \left(\boldsymbol{C}_o^{(1)}\ \boldsymbol{C}_v^{(1)}\right)\boldsymbol{V}_{oo}, \quad \left(\hat{\boldsymbol{C}}_o^{(0)}\ \hat{\boldsymbol{C}}_v^{(0)}\right) = \left(\boldsymbol{C}_o^{(0)}\ \boldsymbol{C}_v^{(0)}\right)\begin{pmatrix}\boldsymbol{V}'_{oo} & \boldsymbol{V}'_{ov}\\ \boldsymbol{V}'_{vo} & \boldsymbol{V}'_{vv}\end{pmatrix}, \qquad \hat{\boldsymbol{C}}_o^{(1)} = \left(\hat{\boldsymbol{C}}_o^{(0)}\ \hat{\boldsymbol{C}}_v^{(0)}\right)\begin{pmatrix}\boldsymbol{V}'^{\dagger}_{oo} & \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{vo}\\ \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{ov} & \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{vv}\end{pmatrix}\begin{pmatrix}\boldsymbol{U}_{oo}^{(1)}\\ \boldsymbol{U}_{vo}^{(1)}\end{pmatrix}\boldsymbol{V}_{oo}.$$

特異値分解を実施すると特異値 $\boldsymbol{\Lambda}_{oo}$ を得る。このときの $\left(\hat{\boldsymbol{C}}_o^{(0)}\ \hat{\boldsymbol{C}}_v^{(0)}\right)$ が NPO であり、少数の NPO ペア―の寄与で物性 σ が表現できる。

$$\begin{pmatrix}\boldsymbol{V}'^{\dagger}_{oo} & \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{vo}\\ \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{ov} & \boldsymbol{V}'^{\dagger}_{vv}\end{pmatrix}\begin{pmatrix}\boldsymbol{U}_{oo}^{(1)}\\ \boldsymbol{U}_{vo}^{(1)}\end{pmatrix}\boldsymbol{V}_{oo} = \begin{pmatrix}\boldsymbol{\Lambda}_{oo}\\ \boldsymbol{O}\end{pmatrix}, \qquad \boldsymbol{\Lambda}_{oo} = \mathrm{diag}\left(\lambda_1, \lambda_2, \cdots, \lambda_{N_{occ}}\right), \qquad \sigma = \sum_{i}^{occ} \left\langle \hat{\psi}_i^{(0)} \middle| \hat{\sigma} \middle| \hat{\psi}_{i+N_{occ}}^{(0)} \right\rangle \lambda_i$$

$Se(CH_3)_2$ の Se 核磁気遮蔽定数を占有軌道－非占有軌道のペア―の寄与に分解した。正準軌道では寄与が多くの軌道ペア―に分散していたが、自然摂動軌道(NPO)では、１ペア―の寄与が 85%以上となり、化学シフトの解析が容易になると考えられる。

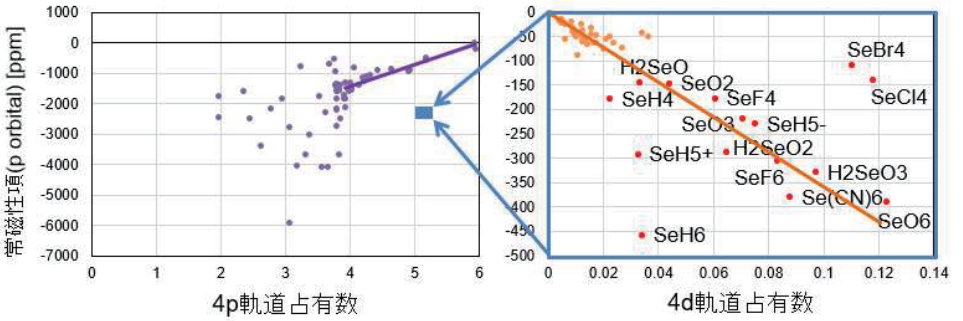


図１．Se-NMR 化学シフトと 4p,4d 電子ポピュレーションとの相関

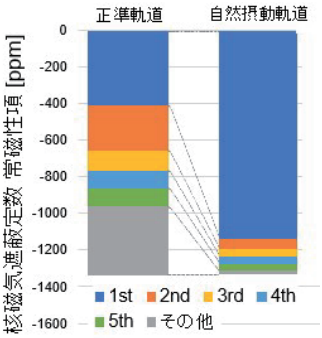


図２．Se 磁気遮蔽の軌道ペア―ごとの寄与

テーマ 6 では、2 核金属錯体 (Ru-Pd, Ir-Pd) を触媒に用いたスチレン重合の光触媒反応機構の解明に向けて、密度汎関数法を用いた理論計算を行った。これらの 2 核金属触媒による過去の実験では、可視光照射下においてポリスチレン重合の反応性が増加していた。特にナフチル置換基が導入されたフェニル配位子の配位した Ir-Pd1 錯体 (図 3 左 (f)) に対して反応性が増大したが、類似の異性体である Ir-Pd2（図 3 左 (g))ではナフチル付加による反応性の増大が見られなかった。置換基効果がどのように反応活性を向上するのかを調べるために、これらの触媒錯体の励起状態の放射寿命を本研究で理論計算したところ、Ir-Pd1 触媒が最も長い寿命を示した。この結果は、ポリスチレン重合の反応性の傾向および、直接測定した励起寿命の実験結果とも一致している。光化学反応であるため励起状態が反応に関与しており、励起状態の安定性（＝長い寿命）が、反応性を高めていると考えられる。なぜ寿命が長いかというと、Ir-Pd1 では HOMO-LUMO ギャップが最も小さく(図３右)、ナフチル配位子とフェニル配位子の間のπ*－π*相互作用によって HOMO が不安定化したからであると考えられる。さらにこの HOMO-LUMO ギャップの小ささは、Ir と Pd 間の架橋配位子への金属から配位子への電荷移動を促進し、反応中心である Pd の電荷にも影響を及ぼすと考えられる。

さらにスチレン 2 量体が形成する過程について、熱的経路や励起状態を経由した反応経路について、3 パターン理論計算で求めた。3 重項励起状態の安定構造が、熱的経路で得られる遷移状態とエネルギ

一的にも分子構造的にも類似点があったため、光励起して 3 重項状態に構造緩和した後、スピン転換し、そのまま TS に近い構造を経て生成物に到達する経路があるのではないかと考えられる。

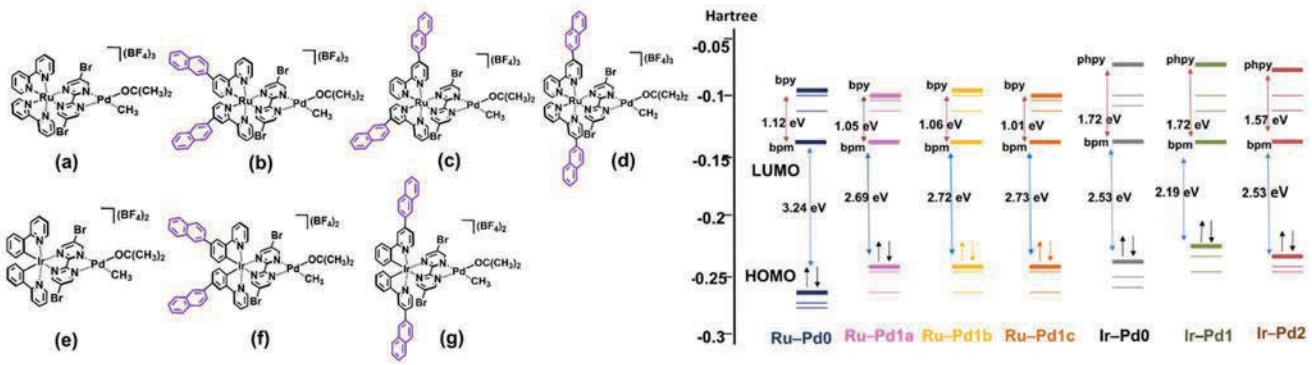


図 3 . 7 種の 2 核金属錯体光触媒と軌道エネルギー図

テーマ 8 では、関西学院大・加藤先生、豊橋技科大・後藤先生、コンフレックス社・中山博士らと共同して、ベイポクロミズム現象を示す Ni(II)キノノイド錯体の結晶構造予測、および吸収エネルギー変化の分子論的メカニズムの解明を行った。

本年度は、中山博士と共同して得られた計 20 種の四配位 Ni 錯体の候補結晶構造について、VASP を利用して DFT 法による構造最適化計算を行い、エネルギー安定性、および実験の粉末 X 線スペクトルとの比較を行うことで、妥当な結晶構造を理論的に予測することに成功した。また、実験的にすでに構造が決定されているメタノール分子吸着後の六配位 Ni 錯体とあわせて、結晶中の吸収スペクトルを誘電関数から計算し、メタノール分子の吸着前後における吸収スペクトル変化を少なくとも定性的に正しく再現することに成功した（図 4）。

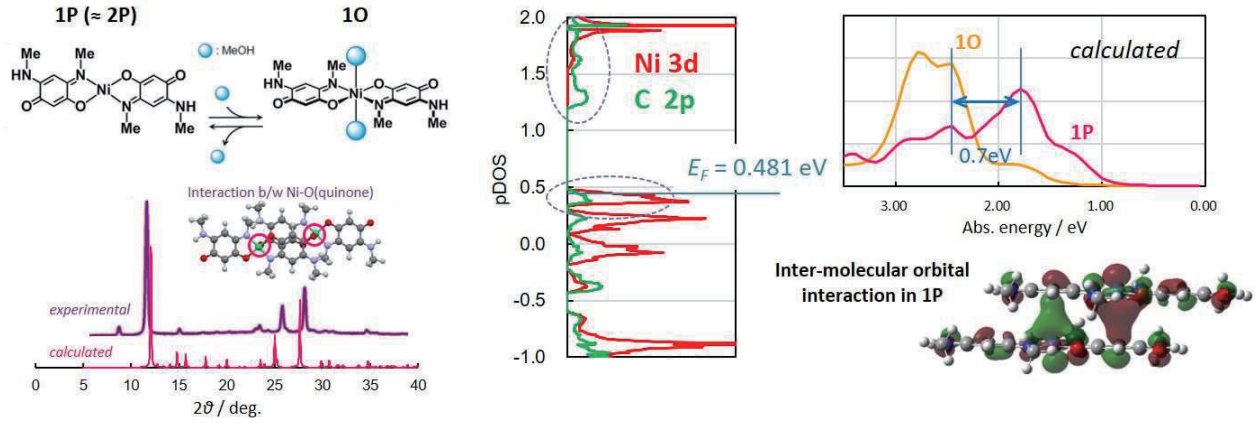


図 4. Ni(II)キノノイド錯体の結晶構造予測（左）と吸収スペクトル計算（右）

状態密度とバンド構造の解析から、四配位 Ni 錯体では、結晶中で分子面が重なることでπスタッキング相互作用が *a* 軸方向に繋がっており、Ni の 3d 軌道とキノノイドのπ軌道からなるバンドが形成されることで、励起エネルギーが低エネルギー側に大きくシフトすることが明らかになった。このようなπスタッキング相互作用によって形成されるバンド構造は、光学特性を有する錯体分子の分子結晶ではしばしば見られるが、本研究の結果は、こうしたバンド構造が機能に直接影響を与える非常に特異な系であり、分子結晶の光機能制御に新たな可能性を与えるものである。

テーマ 9 では、星間空間における化学進化について、新潟大・下西先生、筑波大・古家先生と共同して原子・分子の氷表面への吸着、および拡散過程の系統的なパラメータ予測を行っている。これまでの研究では、C、N、O などの 2P ブロック元素について、水クラスターモデルを用いた DFT 計算により、その吸着エネルギーを系統的に予測することに成功している。

本年度は、宇宙空間における動態が不明な 3P ブロック元素について同様の検討を行い、P 原子が N 原子と同様に氷表面へ物理吸着すること、S 原子が O 原子と同様に物理吸着と化学吸着の両方の性質を示すこと、および Cl 原子が表面の水分子と一部反応して HCl が生成するケースがあること、を明らかにした。P 原子の吸着エネルギーの計算値は約 900K と、N 原子の吸着エネルギーの計算値である約 400K と比較しても大きく、P 原子の表面拡散は N 原子に比べると遅いと予想され、氷表面で PH_3 分子が生成する可能性が高い。また、Cl 原子の結果は、宇宙空間で観測される HCl のアバンダンスが予想されるよりも大きいことへの 1 つと答えとなり得る興味深い結果である。

4　発表実績

野宮海音 et al,、 第 24 回理論化学討論会、2022 年 5 月 17 日-20 日／大谷優太郎 et al,、第 24 回理論化学討論会、2022 年 5 月 17 日-20 日（オンライン）／波田雅彦、Pure And Applied Chemistry International Conference 2022 (PACCON2022)、2022 年 6 月 30 日-7 月 1 日／中谷直輝、量子化学探索研究所シンポジウム 2022、2022 年 9 月 18 日／He Nan et al.、第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月 19 日-22 日／大谷優太郎 et al.、第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月 19 日-22 日／野宮海音 et al.、錯体化学会第 72 回討論会、2022 年 9 月 26 日-28 日／川﨑愛理 et al.、日本コンピュータ化学会秋季年会、2022 年 11 月 25 日-27 日／中谷直輝、第 12 回量子化学スクール、2022 年 12 月 6 日-8 日／波田雅彦、スーパーコンピュータワークショップ 2022、2023 年 1 月 16 日-17 日／岩室 寿美果 et al.、第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月 19 日-22 日／吉田玲 et al.、日本放射化学会第 66 回討論会(2022)、2022 年 9 月 15 日～17 日／阿部穣里　日本放射化学会第 66 回討論会(2022)、2022 年 9 月 15 日～17 日／野田紘平 et al. 2022 年日本化学会中国四国支部大会広島大会, 2022 年 11 月 12 日～13 日／増田康人 et al. 2022 年日本化学会中国四国支部大会広島大会, 2022 年 11 月 12 日～13 日／髙山優希 et al. 第 20 回同位体科学研究会 2023 年 3 月 10 日／佐藤有汰留 et al. 第 20 回同位体科学研究会　2023 年 3 月 10 日／佐藤有汰留 et al. 2022 重元素化学研究会, 2023 年 3 月 20 日～21 日／戸田智渚 et al. 2022 重元素化学研究会, 2023 年 3 月 20 日～21 日／増田 康人 et al. 2022 重元素化学研究会, 2023 年 3 月 20 日～21 日／M. Abe et al. 13th International Conference on Relativistic Effects in Heavy-Element Chemistry and Physics, 26th-30th Sep. 2022, Italy／M. Abe et al., Searches for Electric Dipole Moments: From Theory to Experiment, 2nd March 2023, Nagoya.

5　出版実績

★Salmahaminati et al., J. Phys. Chem. A 127(12), 2810–2818 (2023) doi.org/10.1021/acs.jpca.3c01299

★Kaito Nomiya et al., J. Phys. Chem. A, 126(42), 7687-7694 (2022); doi.org/10.1021/acs.jpca.2c06079

★Yuri Katogi et al., ACS Catal, 13(7),4842-4852(2023); doi.org/10.1021/acscatal.2c06122

★Bruno Senjean et al., Phys. Rev. A, 106, 032203 (2022).; doi.org/10.1103/PhysRevA.106.032203

★Akira Kouchi et al., IntechOpen (2022); doi.org/10.5772/intechopen.106708

次世代カーボンニュートラル社会の基礎となる半導体/絶縁体界面の第一原理計算による研究

First Principles Studies on Semiconductor/Insulator Interfaces for Next Generation Carbon Neutral Society

○白石　賢二、七瀧　風五、櫻井　亮介、大畑　慶記、服部　柊人、森下　佳祐、長嶋　佑哉、長橋　知也（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、次世代カーボンニュートラル社会実現のための基礎となる半導体/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/SiO2 界面をその構成要素としている。そのためこれらの半導体/絶縁体界面の品質がこれらのデバイスの性能を左右する。最近では、パワーデバイス用の GaN/酸化物界面を用いた MOSFET がカーボンニュートラル社会の実現のために大きな注目を集めている。GaN-MOSFET 用のゲート絶縁膜として候補に挙がっているのが 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　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。具体的には GaN/SiO_2 及び GaN/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、SiO_2 及び 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-SiO_2 及び GaN/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である。我々は界面付近の Ga-O-Si 結合や Ga-O-Al 結合中の O 原子の lone pair が欠陥準位の起源となる感触を得ているが、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。

② 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。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 $Si/a\text{-}SiO_2$ 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。

3 研究成果

① GaN-MOSFET 用の GaN/SiO_2 界面の研究成果

前節で説明したメルトクエンチ法の計算の結果、得られた $GaN/a\text{-}SiO_2$ の界面構造を図 1 に示す。界面は、GaN 表面の Ga 原子が全て O 原子と結合した構造を形成しており、ダングリングボンドは発生しなかった。界面の Ga-O 結合には 3 つのタイプがあり、それぞれ結合原子の数と種類に違いがある。1 つ目は、O 原子が Si、Ga と結合した 2 配位構造（図 1(a)）。2 つ目は、O 原子が Si、Si、Ga と結合した 3 配位構造（図 1 (b)）。3 つ目は、O 原子が Si、Ga、Ga と結合した 3 配位構造（図 1(c)）である。

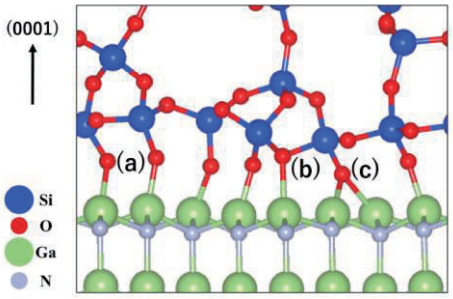


図 1 :得られた $GaN/a\text{-}SiO_2$ の界面構造

次に、界面の 3 種類の Ga-O 結合(図 1 (a),(b),(c)) に対して、各原子の価電子数からそれぞれの結合ボンドに含まれる電子数をカウントした。各原子の価電子数は、Ga : 3 個($4s^2 4p^1$)、Si : 4 個($3s^2 3p^2$)、O : 6 個($2s^2 2p^4$)である。したがって、4 配位の Ga と Si は 1 ボンド当たりそれぞれ 3/4 個と 1 個の電子を供給する。これは、一方で、2 配位の O 原子には 2 組の lonepair、3 配位の O 原子には 1 組の lonepair が存在するため、1 ボンド当たりで 2 配位の O 原子は 1 個、3 配位の O 原子は 4/3 個の電子を供給する。1 つの結合ボンドは 2 個の電子で完全に占有されると考えると、図 1 (a)の構造では電子が 1/4 個不足、図 1 (b)の構造では電子が 3/4 個過剰、図 1 (c)の構造では電子が 1/2 個過剰である(図 2)。しかし、これらの電子の過不足を界面全体で合計すると、綺麗に打ち消しあい丁度ゼロになる。つまり、電子の余った結合ボンドから電子の不足した結合ボンドに電荷移動が起こることで全ての結合ボンドが完全に占有される構造である。したがって、1 つ 1 つの結合だけでは電子的に不安定であると考えられるが、界面全体として電子的に安定な構造が形成していると考えられる。

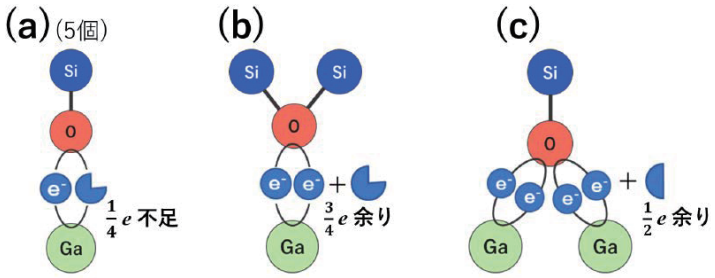


図 2 : 界面 Ga-O 結合の結合電子の数とエレクトロンカウンティングモデル

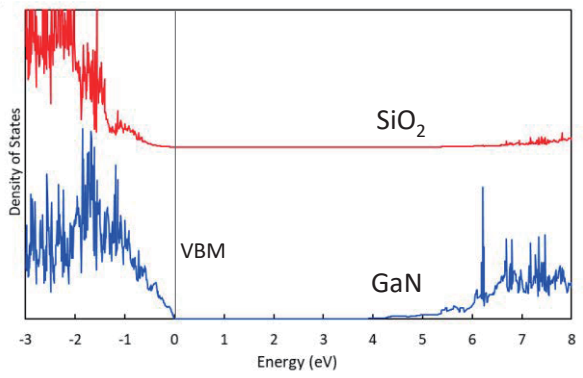


図 3 :急峻な $GaN/a\text{-}SiO_2$ 界面の状態密度。

最後に、GaN/a-SiO_2 界面モデルの電子状態をバンドギャップが再現されることで知られている HSE 法で解析した。図３ に GaN と SiO_2 に分解した状態密度図を示す。この図から、GaN のバンドギャップ内には欠陥準位は存在しない。このことは急峻な GaN/a-SiO_2 界面を形成できれば、ホールトラップのない理想的な界面が得られることを示している。

③　振動発電素子用の Si/SiO_2 界面の研究

カリウムイオンエレクトレットを用いた振動発電素子は、カリウム原子を SiO_2 に導入すると SiO_2 が負に帯電してエレクトレットとなる現象を用いた振動発電素子である。カリウムイオンエレクトレット負電荷蓄積の物理的起源は SiO_5 構造であることを我々が本研究で発見した。SiO_5 構造が形成される要因はアルカリ金属であるカリウム原子から供給される電子によって通常４配位の Si 原子がもう一つの酸素と結合を作り SiO_5 構造となり負電荷をトラップする。この時、酸素過剰領域の SiO_5 構造が形成されると、それと同時に酸素不足領域の Si-Si 結合が形成される（図４）。この Si-Si 結合が切断されると Si ダングリングボンドから電子が脱離し局所的に正電荷の状態になるため、SiO_5 構造の負電荷を打ち消して、系全体としては中性になってしまう。このように酸素不足領域の Si-Si ボンドが存在するとカリウムイオンエレクトレットが劣化して短寿命になってしまう。そこで、カリウムイオンエレクトレットの信頼性を高める方策として追酸化を理論的に検討した。計算はカリウムと同時に過剰酸素も同時に導入してメルトクエンチ法でカリウムと過剰酸素を含む a-SiO_2 を形成した。その結果、Si-Si ボンドは形成されずカリウム原子の他は SiO_5 構造と通常の SiO_4 構造となった。カリウムを除去すると系は負に帯電した。追酸化前後の系の形成エネルギーを図５に示す。この図からわかるように、追酸化前は中性状態が安定な領域が広く存在したのに対し、追酸化後は SiO_2 のフェルミレベルの殆どの領域で負電荷状態が安定となることがわかる。実際実験によって追酸化の効果を確認したところ図６のように追酸化によってカリウムイオンエレクトレットの寿命が延びることがわかった。このように、計算科学によってカリウムイオンエレクトレットを用いた振動発電素子の信頼性技術を先導することに成功した。

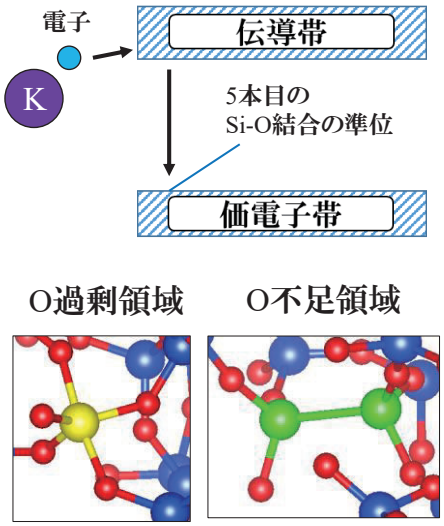


図４：SiO_2 にカリウム原子を導入することで形成される SiO_5 構造と Si-Si 結合。

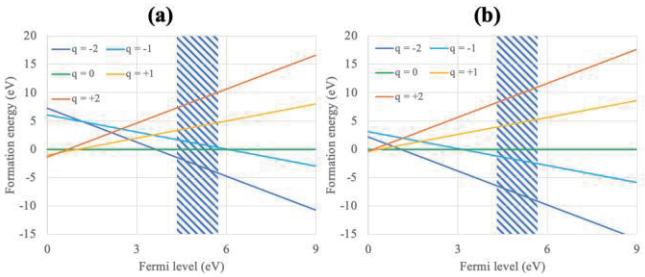


図５：(a)追酸化前と(b)追酸化後の形成エネルギー。

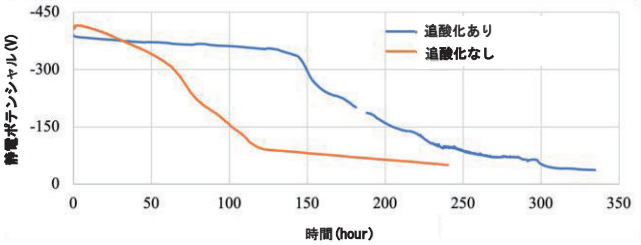


図６：追酸化の前後での静電ポテンシャルの経時変化の相違

4　発表実績または予定

(1)　（★）大畑慶記、洗平昌晃、石黒巧真、三屋裕幸、年吉洋、芝田泰、橋口原、白石賢二、「カリウムイオンエレクトレット内での水素原子の拡散経路」、第 83 回応用物理学会秋季講演会、21a-A304-3、東北大学、2022 年 9 月 20 日～23 日。

(2)　（★）白石賢二、押山淳、「計算科学で見るワイドギャップ半導体 MOSFET 界面」、第 83 回応用物理学会秋季講演会、21p-M206-6、東北大学、2022 年 9 月 20 日～23 日。

5　出版実績または予定

(1)　（★）K. Chokawa, K. Shiraishi, and A. Oshiyama, “Atomic and electronic structures of interfaces between amorphous $(Al_2O_3)_{1-x}(SiO_2)_x$ and GaN polar surfaces revealed by first-principles simulated annealing technique”, J. Appl. Phys. **133**, 065301, (2023).

(2)　（★）Y. Ohata, M. Araidai, Y. Shibata, G. Hashiguchi, and K. Shiraishi, “Effect of carbon atoms on the reliability of potassium-ion electrets used in vibration-powered generators”, Jpn. J. Appl. Phys., **61**, SH1013 (2022).

(3)　（★）Y. Ohata, T. Nakanishi, K. Chokawa, M. Araidai, T. Ishiguro, H. Mitsuya, H. Toshiyoshi, Y. Shibata, G. Hashiguchi, and K. Shiraishi, “Improvement of the reliability of potassium-ion electrets thorough an additional oxidation process”, Appl. Phys. Lett., **121**, 243903 (2022).

(4)　（★）Y Ohata, M Araidai, T Ishiguro, H Mitsuya, H Toshiyoshi, Y Shibata, G. Hashiguchi, and K. Shiraishi, “Effect of hydrogen atoms on potassium-ion electrets used in vibration-powered generators”, Mater. Sci. in Semi. Process. **157**, 107306 (2023).

生体超分子の立体構造変化と機能

Conformational change of biological supramolecules and its relation to functions

○北尾　彰朗、竹村　和浩、TRAN　Phuoc　Duy、Tegar　Nurwahyu　Wijaya、Flamandita　Darin、吉岡　美月、中矢　光、大沢　陸輝、NGUYEN　Thai　Hao、CHU Ting-Yi、生澤　真司、萩本　紗理（東工大・生命理工）

1　研究目的

ナノメートルサイズの分子機械である蛋白質やそれらの集合体である生体超分子は、生体内で立体構造変化を巧みに利用して機能する。本申請課題では、蛋白質や蛋白質複合体系の立体構造変化と機能との関係を分子シミュレーションにより解析し、生命現象の素過程を司る生体超分子の分子科学的な動作原理を解明することを目指している。2022 年度は「アクトミオシンの結合解離過程」、「p53- C 末端ドメインの DNA 結合過程」「gp38 によるバクテリオファージのホスト認識過程」の 3 つの課題に取り組んだが、特に進展があった「アクトミオシンの結合解離過程」について報告する。

アクトミオシンは骨格筋の収縮を担う蛋白質―蛋白質複合体である。筋収縮は、太いフィラメントのミオシン頭部と細いアクチンフィラメントの結合と解離の繰り返しと、ミオシンによる ATP 結合と加水分解によって駆動されている。ミオシンが Mg+ATP と結合すると、ATP は素早く加水分解されるが、生成した ADP と Pi はヌクレオチド結合ポケットに留まる。ミオシン単体の構造に関しては、異なるヌクレオチド状態のミオシン II、V、VI 等のさまざまなミオシンのヘッドドメインの X 線結晶構造解析を用いた構造研究から、ミオシンがそのレバーアームドメインの ATPase サイクル中に大きなコンフォメーション変化を受けて角度が大きく変化することが示唆されている。また、そのような変化は、アクチンフィラメント軸の平面内で、アクチンフィラメントに対するミオシンの一方向の動きを実現していると考えられている。

クライオ電子顕微鏡手法の発展により、アクチンフィラメントの構造を含むミオシンヘッドの詳細な構造やアクトミオシンの結合に関する情報が徐々に明らかになってきている。ミオシンループ 2(ASN625-PHE648)には帯電した残基が豊富である。ミオシンループ２の近くにはアクチンサブドメイン 1(ASP1-PHE31, PRO70-ALA144, SER338-PHE375)が配置されていることが明らかになっており。そのループは負に帯電した残基が豊富な N 末端を含む、これらの相互作用がアクトミオシンの結合を担っていると推定される。

２０１７年に阪大の藤井・難波グループの先行研究では、当研究で得られたアクトミオシンの強結合状態の構造に、post-rigor 状態のミオシン(PDB id: 2MYS)を重ね合わせることで、弱結合状態の構造を予測している。原子構造は解明されているが、強結合状態から解離状態への遷移はあまり研究されていない。しかし、解離前の弱結合状態および解離運動に関するアクトミオシンの原子レベルの情報はまだ十分にわかっていない。

本研究では、阪大の藤井・難波グループの先行研究によって得られた弱結合状態のアクトミオシンの構造を用いて、PaCS-MD を適用し、解離の方向性や解離メカニズムを明らかにした。

2　研究方法、計算方法

アクトミオシンの弱結合状態のモデル構造を初期構造として用意した。本研究では、構造として使用するアクチン二量体のうち、やじり端側のものをアクチン A、反やじり端のものをアクチン B と呼ぶ。さらに、Mg^{2+}を、アクチンとの相互作用が存在する可能性のある箇所に追加した。$16.4 \times 10.8 \times 15.3\ nm^3$の大きさのシミュレーションボックスに先ほどの構造から、アクチン二量体＋ミオシン頭部を取り出したものを格納し、TIP4P の水モデルを充填させた(図 1)。この際、アクトミオシンは、アクチンフィラメントが z 軸に平行となるように配置した。さらに、電気的中性を保ちつつ、Na^+とCl^-を 0.1M の濃度になるように加えた。タンパク質の挙動を再現するために、力場として CHARMM36m を採用した。

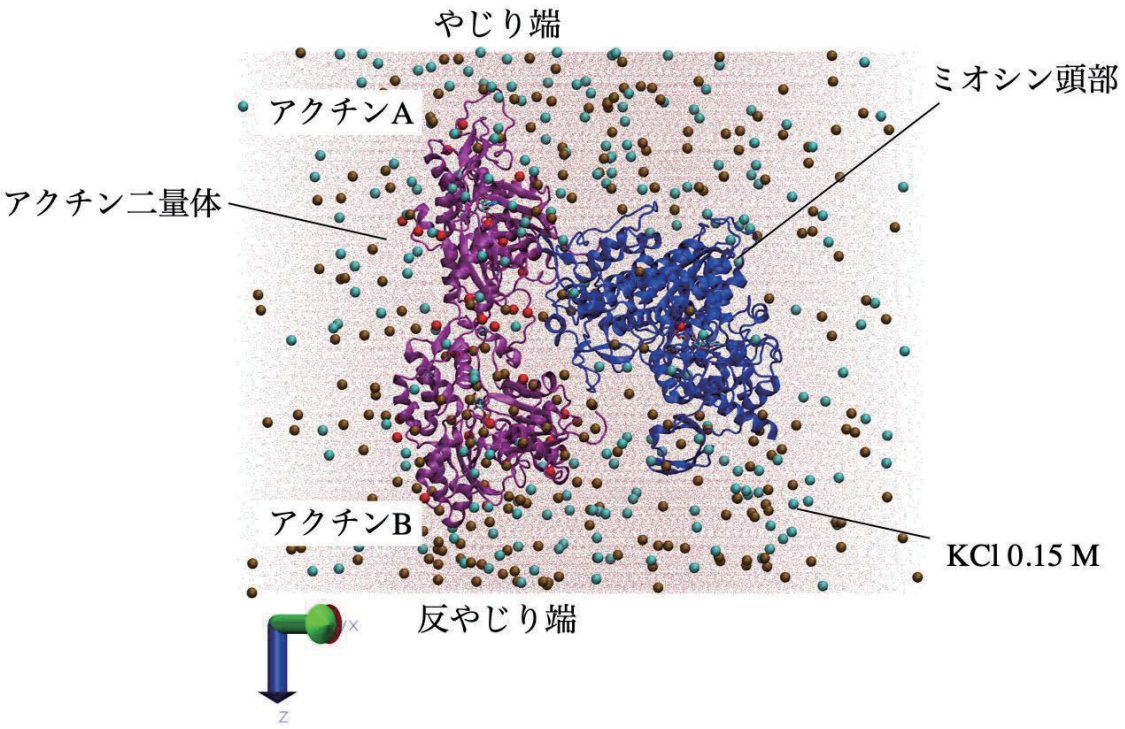


図 1. 本研究で構築したシミュレーションシステム

拘束条件を段階的に緩和しながら NPT 平衡化を行った。Step 1~Step 4 の各条件は、予測されたモデル構造を初期構造として用いていることを考慮した上で設定した。平衡化の時間は、それぞれ 20 ns、200 ns、1000 ns、1000 ns である。アクチン多量体の条件を再現するために、アクチン二量体のうち、シミュレーション系には含まれていない他のアクチンと近接している原子には常に位置拘束をかけている。その後、PaCS-MD のためにシミュレーションボックスのサイズを$20.9 \times 15.5 \times 14.5\ nm^3$に拡張した上で、Step 5 としてさらに 1000 ns の平衡化を行った。温度は 300 K に、圧力は 1 気圧に設定した。温度の制御は、v-rescale thermostat を、圧力は Parinello-Rahman barostat を用いて制御した。次項で扱う PaCS-MD シミュレーションでは、Nosé-Hoover thermostat と Parinello-Rahman barostat で温度と圧力を制御した。LINCS 法によって結合距離を制御した。運動方程式の数値微分は、Leap-frog のアルゴリズムによって 2 fs の時間ステップで実行した。全ての MD シミュレーションは、GROMACS 2020.2 を用いて実行した。

3　研究成果

シミュレーションシステムの平衡化を実行した。構造の変化が一定の範囲内に収束していることを確認するため、次の RMSD(平均二乗偏差)とミオシンのアクチンフィラメントに対する角度を調べた。RMSD は、構造変化の推移を確認する指標として一般的に使用されていること、角度については、ミオシン ATP サイクル内の各状態でミオシンのアクチンフィラメントに対する位置が異なることを受けて解析に利用した。Step 5 の平衡化において、平衡化 Step 5 の初期構造に対するアクトミオシンのC_α原子 RMSD(平均二乗偏差)の値が、400 ns以降 0.4 nmから 0.6 nmで収束していることが確認できた。次にアクチンフィラメントに対するミオシンの相対的な位置の変化について、図 2a,b のように角度を定めて追跡をおこなった。その結果、一定の角度の範囲内を揺らぎながら推移していることがわかった(図 2c)。以上を受けて、シミュレーションシステムの平衡化が十分にできたとみなした。

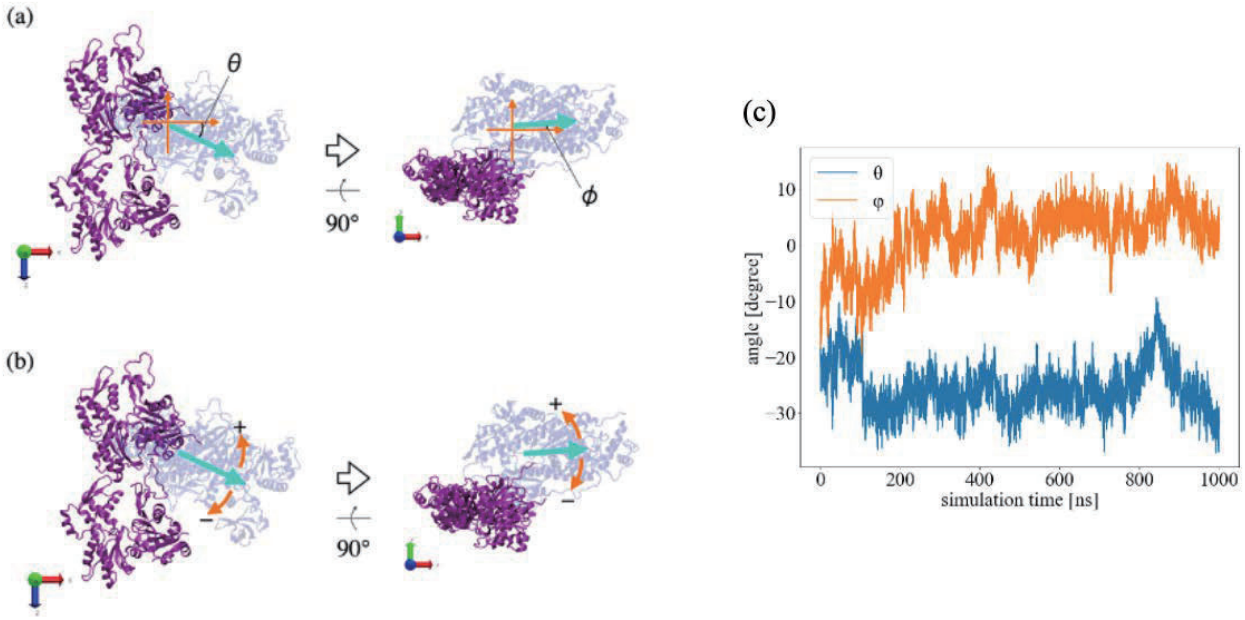


図 2. (a) φ と θ の角度の定義。シミュレーションに用いたミオシンを、前部と後部に分類し、(*後部の重心の位置ベクトル*) − (*前部の重心の位置ベクトル*)と計算することで方向ベクトルを導出した(水色)。この方向ベクトルと図左下の xz 平面間の角度を φ、方向ベクトルと xy 平面間の角度を θ とした。(b) x 軸正の方向を 0°とし、図の視点において反時計回りの方向を正の方向と定めた。(c) Step 4 の平衡化における、ミオシンのアクチンに対する角度 θ(青)と φ(オレンジ)。

PaCS-MD による解離シミュレーションを計 14 試行実行した。7 つの試行 で d の値が最終的に 10.0 nm に到達しており、PaCS-MD を使用することでアクトミオシンの解離が実現可能であることが確認できた(図 3a)。サイクル数が 500 に達しても解離しなかった試行は、解離が実現しなかった試行とみなして計算を終了した。タンパク質・リガンド複合体及びタンパク質-タンパク質複合体の解離プロセスは、「結合状態」、「部分結合状態」、「非結合状態」の 3 つに分類することができる(図 3 b)。アクトミオシンについては、部分結合状態の範囲の上限が、1.8 nm から 3.5 nm とばらつきがあった。解離した PaCS-MD の試行で実行された短時間 MD 内でのミオシンの重心をプロットしている。解離の軌道は主に、やじり端方向のパターン A、反やじり端方向

のパターン B の２つに分類することができた(図 3c, d)。パターン B の軌道は、藤井らの予測と一致していた。

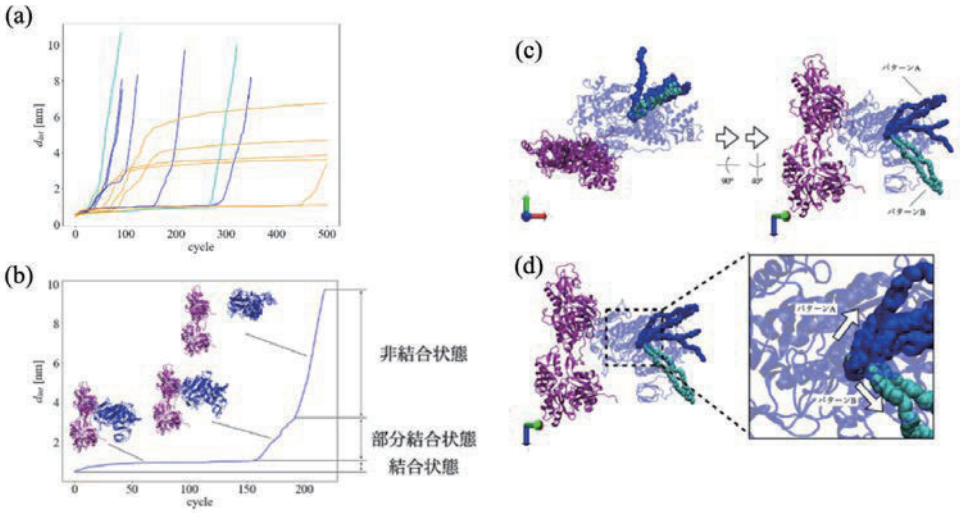


図 3. (a) アクチン二量体とミオシンの界面間重心間距離d_{int}. (b) PaCS-MD における結合状態、部分結合状態、非結合状態の分類. (c, d) ミオシンの解離軌道の模式図.

4　発表実績または予定

「なし」

5　出版実績または予定

(★) Tatsuro Nishikino, Norihiro Takekawa, Duy Phuoc Tran, Jun-ichi Kishikawa, Mika Hirose, Sakura Onoe, Seiji Kojima, Michio Homma, Akio Kitao, Takayuki Kato, Katsumi Imada, Structure of MotA, a flagellar stator protein, from hyperthermophile, Biochemical and Biophysical Research Communications 631, 78 (2022)

(★) Tohru Minamino, Miki Kinoshita, Yumi Inoue, Akio Kitao, Keiichi Namba, Conserved GYXLI motif of FlhA is involved in dynamic domain motions of FlhA required for flagellar protein export, Microbiology Spectrum 10, e01110 (2022)

(★) Duy Phuoc Tran, Yuta Taira, Takumi Ogawa, Ryoga Misu, Yoshiki Miyazawa, Akio Kitao, Inhibition of the hexamerization of SARS-CoV-2 endoribonuclease and modeling of RNA structures bound to the hexamer, Scientific Reports 12, 1 (2022)

(★) Satoshi Yamashita, Misao Mizuno, Kazuhiro Takemura, Akio Kitao, Yasuhisa Mizutani, Dependence of Vibrational Energy Transfer on Distance in a Four-Helix Bundle Protein: Equidistant Increments with the Periodicity of α Helices, The Journal of Physical Chemistry B 126, 3283 (2022)

(★) Mohamed Marzouk Sobeh, Akio Kitao, Dissociation Pathways of the p53 DNA Binding Domain from DNA and Critical Roles of Key Residues Elucidated by dPaCS-MD/MSM, Journal of Chemical Information and Modeling 62, 1294 (2022)

第一原理計算手法による半導体ナノ構造および原子層物質の形成と機能に関する研究

First-principles study for formation and novel functions of semiconductor nanostructures and two-dimensional materials

○秋山 亨、仁木克英、日柴喜文昭、足道悠、藤田柊理、松田隼（三重大院工）

1 研究目的および内容

本研究ではナノ構造形成機構の解明および新規物性探索を行うことを目的としている。2022 年度は半導体ナノ構造に関する研究を遂行した。具体的には、窒化物半導体量子井戸(AlN/GaN 量子井戸)の形成機構に関する研究として、AlN(0001)表面上での GaN 薄膜の形成可能性(GaN 薄膜形成の自己停止成長)を検討した。また、酸化ガリウム薄膜形成に関する研究として酸化ガリウムの構造多形に対する原子空孔および基板拘束の影響を検討した。さらに、パワーデバイス特性に関する研究として、SiC と SiO_2 酸化膜との界面における電子状態の解析を行った。

2 研究方法および計算方法

計算はおもに密度汎関数理論に基づく全エネルギー電子状態計算によって実行した。原子核と内殻電子は擬ポテンシャルを用いて模し、価電子の相互作用に対しては一般化勾配近似(GGA-PBE96)あるいはハイブリッド密度汎関数(PBE0 および HSE)を適用した。波動関数は平面波基底によって展開し、電子状態および構造の最適化は共役勾配法によって行った。以上の計算は、山内淳准教授(慶応大学)らを中心とするメンバーで作成された Extended Tokyo *Ab-initio* Program Package (xTAPP)を用いて実行した。また、第一原理計算プログラムパッケージとして Quantum ESPRESSO を適宜利用した。

3 研究成果

3.1 窒化物半導体量子井戸(AlN/GaN 量子井戸)の形成機構に関する研究

窒化物半導体量子井戸(AlN/GaN 量子井戸)の形成機構に関する研究として、AlN(0001)表面上での GaN 薄膜の形成可能性(GaN 薄膜形成の自己停止)を検討した。AlN(0001)表面上に GaN 層を積層させてさらに表面再構成を考慮したスラブモデルから表面形成エネルギーの GaN 膜厚依存性を評価したところ、表面形成エネルギーの膜厚依存は見られず、安定性の観点からは GaN 薄膜形成の自己停止は起こらないことを明らかにした。さらに、これら表面での原子のおよび吸着の挙動を明らかにし、AlN(0001)表面に GaN が積層した場合では Ga 原子の吸着が抑制されることを見出した。吸着原子の挙動の違いにより GaN 薄膜形成の自己停止が起こることが示唆され、成長カイネティクスに起因して AlN/GaN 量子井戸が形成され得ること見出した。

3.2 酸化化ガリウム薄膜形成に関する研究

パワーデバイス材料としての利用が期待されている酸化ガリウム薄膜の形成に関する研究として、酸化ガリウムの構造多形に対する原子空孔および基板拘束の影響を検討した。まず、酸化ガリウムにおいて形成される欠陥構造とし酸素空孔に注目し、その形成可能性を評価した。その結果、+2 価の荷電状態をとる得ることが形成エネルギーの評価から示され、+2 価の酸素空孔の濃度の増大にともない準安定相であるα相が安定相であるβ相に比べて安定となり得ることを見出した。また、サファイア基板などの基板拘束によりβ相は準安定となり、実験における準安定相の形成は+2 価の酸素空孔および基板拘束の両方の寄与によることが示された。

3.3 SiC/SiO_2 界面における電子状態の理論検討

2022 年度に引き続き、パワーデバイス特性に関する研究として SiC と SiO_2 酸化膜との界面における電子状態の解析を遂行した。具体的には SiC と SiO_2 酸化膜との界面におけるバンド配列の界面構造依存性および SiC 面方位依存性の評価を行った。図 1 は様々な面方位および界面構造におけるバンド配列を模式的に示したものである。界面の面方位および界面の結合状態に依存してオフセット値が変化することがわかり、Si 原子が最表面に出現する(0001)面に比べて C 原子が最表面に出現する(000-1)面のほうが大きな価電子帯オフセット値をとることが確認された。このような面方位依存性は、界面における結合状態に違いに起因しており、電荷移動および双極子形成がオフセット値を決める重要因子となることを見出した。さらに、得られた計算結果は実験結果とも定性的に一致することを確認した。さらに、分子動力学計算を併用することにより SiO_2 酸化膜の構造の寄与も検討し、オフセット値は SiO_2 酸化膜の構造には依存せず界面での結合状態に依存することを明らかにした。

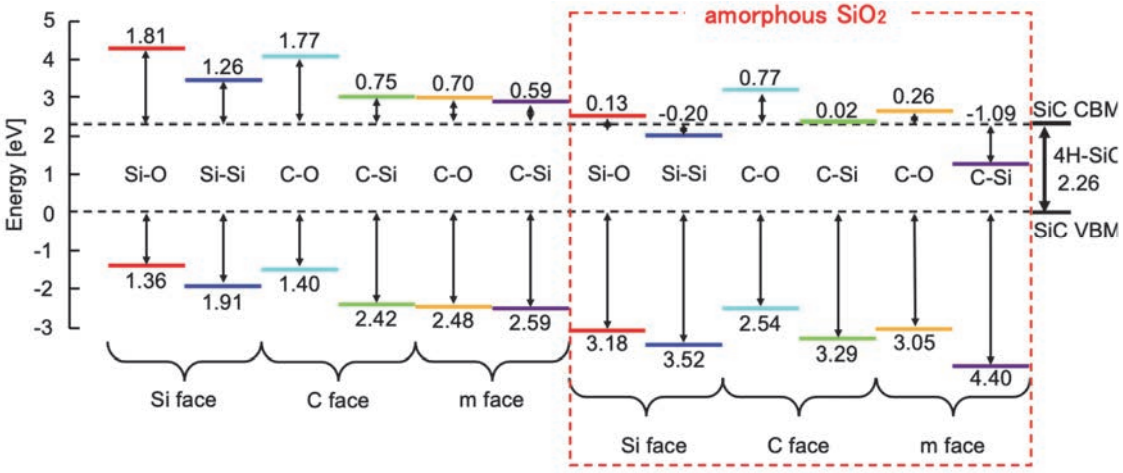


図 1. 第一原理計算(GGA-PBE96 を使用)によって得られた 4H-SiC/SiO_2 界面におけるバンド配列の面方位および界面構造依存性。エネルギー(単位は eV)は 4H-SiC の価電子帯上端を基準としている。

4 発表実績または予定

[1] ★Haruka Sokudo, Toru Akiyama, and Tomonori Ito, “First-principles study for self-limiting growth of GaN layers on AlN(0001) surface”, 2022 International Conference on Solid State Devices and Materials (2022 年 9 月 26-29 日).

[2] ★Shuri Fujita, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, and Tomonori Ito, “Effect of lattice constraint on structural stability and miscibility of $(Al_xGa_{1-x})_2O_3$ films: A first-principles study”, 2022 International Conference on Solid State Devices and Materials (2022 年 9 月 26-29 日).

[3] ★Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Tomonori Ito, “Structural change of Ga_2O_3 induced by charged oxygen vacancies: a first-principles study”, The 4th International Workshop on Gallium Oxide and Related Materials (2022 年 10 月 23-27 日).

[4] ★小林篤, 紀平俊矢, 武田崇仁, 小林正起, 秋山亨, 河村貴宏, 原田尚之, 上野耕平, 藤岡洋, “AlN に格子整合する六方晶 Nb_2N 超伝導体のエピタキシャル成長”, 2022 年第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 21p-B201-14 (2022 年 9 月 20-23 日).

[5] ★秋山亨, 河村貴宏, 伊藤智徳, “Ga_2O_3 の構造安定性に対する酸素空孔の影響に関する理論的検討”, 2022 年第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 20p-B203-13 (2022 年 9 月 20-23 日).

[6] ★秋山亨, 河村貴宏, 伊藤智徳, “キンクおよびステップを含む AlN(0001)表面の構造安定性に関する理論的検討”, 第 51 回結晶成長国内会議, 01a-A03 (2022 年 10 月 31-11 月 2 日).

[7] ★秋山亨, 河村貴宏, 伊藤智徳, “キンクおよびステップを含む AlN(0001)表面の構造安定性および吸着･脱離の挙動に関する理論的検討", 2023 年第 70 回応用物理学会春季学術講演会, 11p-N305-3 (2023 年 3 月 15-18 日).

[8] ★松田隼, 秋山亨, 畠山哲夫, 白石賢二, 中山隆史, “4H-SiC/SiO_2 界面におけるバンド配列の面方位依存性に関する理論検討”, 2023 年第 70 回応用物理学会春季学術講演会, 23p-P07-14 (2023 年 3 月 15-18 日). 他 5 件

5 出版実績または予定

[1] ★”An *ab initio*-based approach for the formation of pyramidal inversion domain boundaries in highly Mg-doped GaN”, Katsuhide Niki, Toru Akiyama, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics **61**, 055503 (2022).

[2] ★”Structures and stability of GaN/Ga_2O_3 interfaces: a first-principles study", Fumiaki Hishiki, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics **61**, 065501 (2022).

[3] ★”Reaction of nitrous oxide and ammonia molecules at 4H-SiC/SiO_2 interface: an *ab initio* study” Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, and Kenji Shiraishi, Surface Science **723**, 122102 (2022).

[4] ★”Role of charged oxygen vacancies and substrate lattice constraint on structural stability of Ga_2O_3 polymorphs”, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Tomonori Ito, Applied Physics Express **16**, 015508 (2023).

[5] ★”First-principles study for self-limiting growth of GaN layers on AlN(0001) surface”, Haruka Sokudo, Toru Akiyama, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics **62**, SC1014 (2023).

[6] ★”Effect of lattice constraint on structural stability and miscibility of $(Al_xGa_{1-x})_2O_3$ films: a first-principles study”, Shuri Fujita, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics **62**, SC1031 (2023).

[7] ★”Epitaxial junction of inversion symmetry breaking AlN and centrosymmetric NbN: a polarity control of wide-bandgap AlN”, ACS Applied Electronic Materials **5**, 240 (2023).

[8] ★Takahiro Kawamura, Kohei Basaki, Akito Korei, Toru Akiyama, “Bandgap change in short-period InN/AlN superlattices induced by lattice strain” Phys. Status. Solidi B, in press (2023).

理論計算による触媒機能の解明

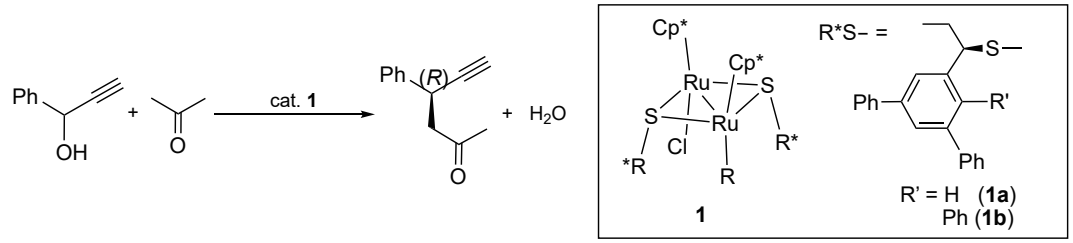
Theoretical study of catalytic reaction systems

○坂田　健、吉川　武司（東邦大学薬学部）

1　研究目的

遷移金属錯体を用いた触媒的プロパルギル位置換反応は，反応中間体の制御が困難なことからその開発が遅れており，比較的最近まで一般性の高い触媒系は報告されていなかった。東京大学の西林らは，硫黄架橋二核ルテニウム錯体を触媒として用いることで，様々な求核剤による触媒的プロパルギル位置換反応を達成した。さらに，硫黄架橋部位に光学活性置換基を導入することで，不斉反応へも展開している (Y. Nishibayashi, *Chem. Lett.* **50**, 1282 (2021))。これまで当教室では，硫黄架橋二核ルテニウム錯体や銅錯体を触媒として用いた各種プロパルギル位置換反応の反応機構に関して，計算化学的手法を用いた検討をおこなってきた (K. Sakata, Y. Goto, T. Yoshikawa, Y. Nishibayashi, *Chem. Asian J.* **16**, 3760 (2021)) が，不斉化のメカニズムについては未検討のままだった。そこで本研究では，不斉発現のメカニズムを明らかにすることを目的として，アセトンを求核剤とした反応に関して量子化学計算による検討をおこなった (**Scheme 1**)。

Scheme 1



2　研究方法、計算方法

Gaussian09 プログラムを用い，汎関数に ωB97X-D を用いた DFT 法により構造最適化ならびに振動解析の計算を行った。基底関数には、Ru 原子に対して内殻電子を ECP で置き換えた SDD，その他の原子に対しては 6-311++G(*d*,*p*)を用いた。

3　研究成果

我々はすでにアキラルなモデル反応系を用いた検討をおこない，プロパルギルアルコールと二核ルテニウム錯体 **1** から中間体として生成するアレニリデン錯体に対して，アセトンの互変異性体であるエノールが求核攻撃して進行するとした反応機構を提案している (K. Sakata, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Chem. Asian J.* **4**, 81 (2009))。そこで，**1a** から生成されるアレニリデン錯体にエノールが攻撃する過程における様々な遷移状態構造の探索をおこなった。プロパルギル位炭素原子の絶対配置が *R* の主生成物に至る遷移状態構造を 28 種類，および絶対配置が *S* の生成物に至る遷移状態構造 28 種類の計 56 個の遷移状態構造を求めた。それぞれの構造に対して得られたボルツマン分布から，*R* 体のエナンチオマー過剰率が 27 % ee と見積もられ，実験結果 (43 % ee) をよく再現していることがわかった。さらに，アレニリデン

の γ 位炭素原子にメチル基やトリフルオロメチル基を導入した場合についても同様の検討をおこない，求核攻撃前の中間体の構造が逆になることにより、主生成物の絶対配置が逆になることも見いだした（Fig. 1）。この結果は，プロパルギル位にトリフルオロメチル基を導入したプロパルギルアルコールとホスフィンオキシドのプロパルギル位ホスフィニル化反応の実験結果（S. Liu, T. Tanabe, S. Kuriyama, K. Sakata, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, 11231 (2021)）に対応していると考えられる。

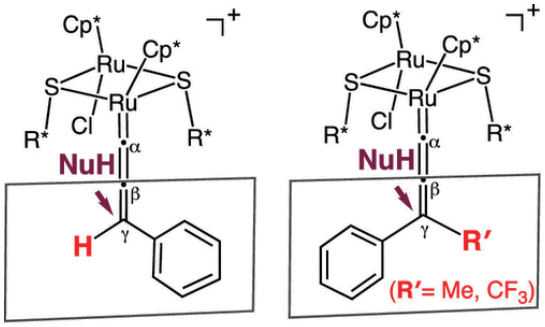


Figure 1 Definition of the Faces at the C_γ Position of the Allenylidene Ligand.

4　発表実績または予定

[1] ★○坂田 健 [1]，後藤 優衣 [1]，上原 悠莉 [1]，小原 汐菜 [1]，吉川 武司 [1]，西林 仁昭 [2]([1] 東邦大薬，[2] 東大院工)，光学活性硫黄架橋二核ルテニウム触媒を用いたプロパルギル位置換反応における不斉発現機構に関する DFT 計算，第 24 回理論化学討論会、1P24，石川，2022 年 5 月.

[2] ★○鈴木 彩梨奈 [1]，吉川 武司 [1]，坂田 健 [1] ([1] 東邦大薬)，ルイス酸触媒を用いたトロポンの逆電子要請型ディールズ-アルダー反応に関する量子化学的検討，日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会プログラム、1P06，東京，2022 年 6 月.

[3] ★○Ken Sakta[1], ([1] Toho University), Quantum Chemical Study on Reactivity and Stereoselectivity in Propargylic Substitution Reactions Using Transition Metal Catalysts, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Kota Kinabalu 2022, KeyNote Lecture OBC09, Sabah, Malaysia, November 2022.

[4] ★○坂田 健 [1]，鈴木 彩梨奈 [1]，杉本 翼 [1]，吉川 武司 [1] ([1] 東邦大薬)，$B(C_6F_5)_3$ 触媒を用いたトロポンの逆電子要請型ディールス・アルダー反応に関する量子化学的研究，日本化学会第 103 春季年会、K702-3vn-04，千葉，2023 年 3 月.

5　出版実績または予定

[1] ★K. Sakata, Y. Uehara, S.Kohara, T. Yoshikawa, Y. Nishibayashi, Effect of Propargylic Substituents on Enantioselectivity and Reactivity in Ruthenium-Catalyzed Propargylic Substitution Reactions: A DFT Study, *ACS Omega,***7**, 36634-36642 (2022).

[2] T. Yoshikawa, T. Takanashi, H. Nakai, Quantum Algorithm of the Divide-and-Conquer Unitary Coupled Cluster Method with a Variational Quantum Eigensolver, *J. Chem. Theor. Comp.,* **18**, 5360-5273 (2022).

[3] ★T. Sawano, M. Ono, A. Iwasa, M. Hayase, J. Funatsuki, A. Sugiyama, E. Ishikawa, T. Yoshikawa, K. Sakata, R. Takeuchi, Iridium-Catalyzed Branch-Selective Hydroalkylation of Simple Alkenes with Malonic Amides and Malonic Esters, *J. Org. Chem.* **88**, 1545-1559 (2023).

[4] Y. Zhang, Y. Tanabe, S. Kuriyama, K. Sakata, Y. Nishibayashi, Interplay of diruthenium catalyst in controlling enantioselective propargylic substitution reactions with visible light-generated alkyl radicals. *Nature comm.,* **14**, 859-1-16 (2023).

クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算

Calculations of geometrical structures, reactivities and collision cross sections of cluster ions

○大下 慶次郎、上野 裕、伊藤 悠吏、何 西、伊藤 亮佑、中島 優斗、北畠 大樹、
戴 方聞、坂倉 広也、角田 健吾（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。実験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する。2022 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のメカニズム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の 1 種である dibenzo-24-crown-8 (DB24C8) からなるホストゲスト化合物 K^+(DB24C8)の場合、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、541 個のコンフォマーを得た。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、さらに構造最適化を行い安定構造を求めた（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各温度における He 原子との CCS を求めた.

3. 研究成果

Cryo-IM-MS と量子化学計算により決定された K^+(DB24C8)の最安定構造を図 1 に示す。この構造では K^+が 8 個の酸素原子を含むクラウンエーテルにより立体的に取り囲まれた包接錯体を形成している。錯体内の 2 個のベンゼン環間の距離は、$R_{bz\text{-}bz}$ = 3.8 Å であり、2 個のベンゼン環がほぼ平行に並んでいる。一方、K^+と錯形成していない DB24C8 の最安定構造を量子化学計算で求めたところ、平面に近い構造をとり 2 個のベンゼン環は遠く離れていた（$R_{bz\text{-}bz}$ = 14 Å）。よって、ホスト分子である DB24C8 は元々 K^+を取り込みやすい構造を持っているのではなく、K^+と錯形成しながらその構造を変形させて安定化することがわかった。この構造変形の現象は、酵素反応において基質分子が認識される場合の誘導適合モデルと類似している。

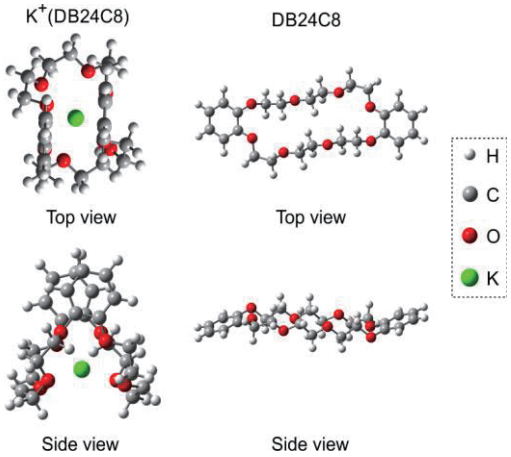


図 1. 量子化学計算で得られた K^+(DB24C8)と DB24C8 の最安定構造（計算レベル M05-2X/6-311++G(d,p)）.

4. 発表実績

★〇坂倉 広也、中島 優斗、大下 慶次郎、美齊津 文典、イオン移動度質量分析を用いた酸化ニッケルクラスターカチオンと CO 分子との反応、日本化学会第 103 春季年会、K204-4pm-07 (口頭)

★〇平井 創太、中島 優斗、坂倉 広也、戴 方聞、大下 慶次郎、美齊津 文典、イオン移動度質量分析による酸化ランタンクラスター正イオンの幾何構造研究、日本化学会第 103 春季年会、K204-4pm-06 (口頭)

★〇渡邉 颯彦、伊藤 亮佑、上野 裕、馬渕 拓哉、大下 慶次郎、美齊津 文典、[*n*]シクロパラフェニレン(*n* = 5-10)ラジカルカチオンのイオン移動度質量分析、日本化学会第 103 春季年会、K205-2pm-03 (口頭)

★大下 慶次郎、高崎 佑也、佐藤 良亮、〇美齊津 文典、低温イオン移動度質量分析を用いたプロトン付加アミノ安息香酸における分子内プロトン移動の研究、第 16 回分子科学討論会、2A15 (口頭)

★〇中島 優斗、永田 利明、大下 慶次郎、美齊津 文典、白金酸化物クラスター正イオンの一酸化窒素との反応のイオン移動度質量分析による観測、第 16 回分子科学討論会、1P054 (ポスター)

★〇He Xi、美齊津 文典、大下 慶次郎、Conformations of dibenzo-24-crown-8 complex with diverse metal ions studied by cryogenic ion mobility-mass spectrometry、第 16 回分子科学討論会、1P002 (ポスター)

★〇大下 慶次郎、佐藤 良亮、高崎 佑也、美齊津 文典、イオン移動度質量分析を用いたプロトン付加分子におけるプロトン移動反応の研究」、第 70 回質量分析総合討論会、3C-O2-1440（招待講演）

★〇伊藤 亮佑、He Xi、大下 慶次郎、美齊津 文典、温度可変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異性化の研究、第 10 回イオン移動度研究会、P8 (ポスター)

5. 出版実績

★Keijiro Ohshimo, Xi He, Ryosuke Ito, Kengo Tsunoda, Sota Tainaka, Fuminori Misaizu, "Cryogenic ion mobility-mass spectrometry for the study of conformations of host-guest complexes", *EPJ Techn. Instrum.*, **10**, 11 (2023).

★Yuto Nakajima, M. Abdul Latif, Toshiaki Nagata, Keijiro Ohshimo, Fuminori Misaizu, "Size-Dependent Geometrical Structures of Platinum Oxide Cluster Cations Studied by Ion Mobility-Mass Spectrometry", *J. Phys. Chem. A*, **127**(16), 3570-3576 (2023).

★Satoru Muramatsu, Keijiro Ohshimo, Yuan Shi, Motoki Kida, Rong Shang, Yohsuke Yamamoto, Fuminori Misaizu, Yoshiya Inokuchi, "Gas-Phase Characterization of Hypervalent Carbon Compounds Bearing 7-6-7-Ring Skeleton: Penta- versus Tetra-Coordinate Isomers", *Chemistry - A European Journal*, e202203163 (2023).

★Mitsuo Takayama, Masaaki Ubukata, Keijiro Ohshimo, Kenji Nagatomo, Fuminori Misaizu, "Identification of complementary McLafferty rearrangement ions at *m*/*z* 222 and 224 of methylstearate using high-resolution electron ionization time-of-flight mass spectrometer", *Int. J. Mass Spectrom.*, **484**, 116978 (2023).

★Yuri Ito, Yuji Nakashima, Kenichi Okutsu, Motoyoshi Nakano, Fuminori Misaizu, "Ultraviolet photodissociation of Mg^+-NO complex: Ion imaging of a reaction branching in the excited states", *J. Chem. Phys.*, **157**(12), 124304 (2022).

★Ryosuke Ito, Xi He, Keijiro Ohshimo, Fuminori Misaizu, "Large Conformational Change in the Isomerization of Flexible Crown Ether Observed at Low Temperature", *J. Phys. Chem. A*, **126**(27), 4359-4366 (2022).

★Yotaro Misao, Toshiaki Nagata, Motoyoshi Nakano, Keijiro Ohshimo, Fuminori Misaizu, "Structural assignments of yttrium oxide cluster cations studied by ion mobility mass spectrometry", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 11096-11103 (2022).

蛋白質の機能発現と構造に関する理論的研究

Theoretical study on the relation between the functional expression and the structure in protein

○リントゥルオト正美、中村美羽 (京都府立大学大学院生命環境科学研究科)

1　研究目的、内容

本研究課題ではタンパク質の構造変化と機能の変化について分子レベルで明らかにすることを目的として以下のテーマについて研究を進めている。

1-1. SOD1 の単量体化における静電ループの構造変化と電荷分布の影響

SOD（superoxide dismutase）の一つである SOD1 は細胞内に存在しており、家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS: Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis）などの神経疾患と関係している。本研究では基質であるスーパーオキサイドアニオンラジカルO_2^-の活性部位への接近に対する単量体化の影響について特に静電ループの構造変化や電荷分布の変化に着目してＭＤシミュレーションと QM 計算を用いた研究を行った。

1-2. 3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase（3α-HSD）の補因子結合による負の協同性と補因子特異性の解明

3αHSD は内因性神経ステロイドの合成に必要な酵素で細菌からヒトまで多くの生命体中で働いている。土壌より分離された *Pseudomonas* sp. B-0831 株由来の 3αHSD（Ps3aHSD）は，臨床診断用酵素として胆汁酸測定に用いられている。Ps3aHSD と相同性の高い Comamonas testosterone 由来の 3αHSD（Ct3aHSD）とは異なり、補因子結合による負の協同性を示し補因子 NADH のみならず NADPH にも活性を示す。これらの活性、補因子依存性の違いを明らかにすることを目指し Ps3aHSD と Ct3aHSD について研究を進めた結果、両者ともに 2 量体化や補因子結合によってそれぞれの基質結合部位の安定性が変化するが、安定化の方向性が異なることがわかった。今回は特に apo 体の基質結合ループの揺らぎに着目したモデル化を行いMD 計算による Ps3aHSD における補因子結合による負の協同性の考察を試みた。

1-3. セリンプロテアーゼの基質特異性と分子認識機構の解明に向けた研究

セリンプロテアーゼであるニューロプシンは、大脳辺縁系で発現され、このタンパク質の機能障害は精神疾患の原因となると考えられている。しかしながら、ニューロプシンの分子認識機構の詳細は明らかになっていない。これまで実験、計算共に切断部位の前方のアミノ酸残基のみについて基質特異性の決定因子との関連性を検討してきたが、今回は後方に拡張したモデルを用い基質特異性因子の決定を試みた。また、これらのアミノ酸残基の脳内における分布について、データベースと連結することで探索を試みた。

2　研究方法、計算方法

SOD1、3αHSD、neuropsin の初期構造にはＸ線結晶構造や NMR 構造を用いた。ニューロプシン-ペプチド複合体モデルの初期構造は sievgene を用いたドッキングによるモデル化を行った。MD 計算に Gromacs を用いた。

3　研究成果

3-1. SOD1 の単量体化における静電ループの構造変化と電荷分布の影響

SOD1 は Cu と Zn 原子が反応活性サイトの底に存在しており、その上部には短いαヘリックスを含む静

電ループと呼ばれる部位が存在し負電荷を有する基質をポケットの底にある Cu へと誘導する。今回は特に静電ループの unfolding を含む基質結合部位周辺の構造変化は基質結合ポケット周辺の電荷分布を変化させることを明らかにした。静電ループの構造変化と基質のポケットへの接近の遅延の関連性の詳細について検討中である。

3-2. 1-2. 3α-Hydroxysteroid Dehydrogenase（3α-HSD）の補因子結合による負の協同性と補因子特異性の解明

1 分子相当の基質の添加によって Ps3aHSD では CD スペクトルにおいて loop-helix 遷移が観察されていることから、holo 体において基質結合によって loop-helix 遷移が引き起こされると提案されている。また、熱力学的研究や結晶構造解析の結果より apo 体において基質結合ループのフレキシビリティーの増加が示唆されており、基質結合に対する 2 量体における負の協同性が提案されている。今回は apo 体のループ構造に着目し、steered MD を用いることで 3 つのモデルを生成し、基質結合によるループ構造とその揺らぎについて検討を行った。その結果、2 量体全体として基質結合ループにおける loop-helix 遷移が観察されたが、apo 体における基質結合ループのフレキシビリティーの増加は観察されなかった。現在、apo-holo2 量体モデルの非対称性と負の協同性に関する研究を進めている。

3-4. セリンプロテアーゼの基質特異性と分子認識機構の解明に向けた研究

セリンプロテアーゼでは基質の切断部位の前方にあるアミノ酸残基の重要性について議論されることが多い。切断部位の前方３つのアミノ酸残基からなる小さなペプチドモデルを用いて、シミュレーションを行い速度論的実験結果との比較を行った結果、結合親和性、触媒 3 残基の水素結合ネットワーク、オキシアニオンホールの形成、基質の配向性が基質特異性の決定因子であると結論づけた。これらの決定因子をパラメータとして、これまで考慮されなかった切断部位の後方のアミノ酸残基の配列についても検討を行った結果、特異的基質の一つである neuregulin-1 の切断部位の特異性について実験的に得られている結果を説明できることを明らかにした。また、脳内で発現しているタンパク質についてデータベースと連結することにより neuregulin-1 の切断部位の配列の特異性もまた明らかとなった。現在は金属や糖鎖修飾の基質結合特異性に与える影響について検討中である。

4　発表実績または予定

★ SOD1 への基質接近に対する静電ループと Arg143 の役割、中村美羽、福西快文、リントゥルオトユハ、リントゥルオト正美(2022:生物物理学会 2022 年会　函館)

★ MD シミュレーションを用いた３α－ヒドロキシステロイド脱水素酵素の構造変化、天川薫、鈴木大樹、リントゥルオトユハ、リントゥルオト正美(2022:生物物理学会 2022 年会　函館)

★ セリンプロテアーゼ Neuropsin の基質特異性の決定因子に関するＭＤ研究、リントゥルオト正美、堀岡洋太、阿部光将、福西快文、リントゥルオトユハ、田村英紀(2022:生物物理学会 2022 年会　函館)

5　出版実績または予定

★ Investigation on substrate specificity and catalytic activity of serine protease neuropsin, M. Lintuluoto, M. Abe, Y. Horioka, Y. Fukunishi, H. Tamura, J. M. Lintuluoto, *Biophysics and Physicobiology*,*19*, e190040 (2022).

★ Substrate specificity of neuropsin investigated by MD study combined with database of gene expression over brain, M. Lintuluoto, M. Abe, Y. Horioka, Y. Fukunishi, H. Tamura, J. M. Lintuluoto, 投稿準備中

分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発

Development of Functions of Liquid Crystals Utilizing Dynamic Intermolecular Interactions Based on Molecular Motion

○内田　幸明（大阪大学）

1　研究目的

近年、元素戦略・低毒性・柔軟性・自己組織的で多様な集合構造等の種々の観点から、p 電子スピンを持つ非金属元素をスピンソースとする有機強磁性体が注目され、実際に合成されてきた。物質の磁性を支配するのはスピン間の磁気相互作用であるが、有機磁性体におけるスピン間の磁気相互作用は、無機磁性体のそれとは比べものにならないほど弱い。実際、有機磁性体の強磁性転移は、極低温（< 17 K）のみで起こる。

一方、有機材料の中でも、異方性と流動性を併せ持つ液晶は、構成分子の集団運動によって自己組織的に配向構造を形成する。我々は、液晶性の常磁性体であるニトロキシドラジカル（NR）液晶について研究を行ってきた。前述のような既存の有機強磁性体とは異なり、NR 液晶は液晶相以上の温度領域（300~450 K 程度）で強磁性的な分子間相互作用（磁気液晶効果）を示すことを特徴とする。2013 年に金属元素をスピンソースとする強磁性液晶が報告されてから、その特異な性質が盛んに研究されているのに対して、現在のところ、強磁性転移を示す非含金属液晶は報告されていない。しかし、磁気液晶効果の起源が明らかになれば、強磁性転移を示す NR 液晶の合成指針が見つかる可能性がある。

本研究では、磁気液晶効果の起源を明らかにすることを最初の目標として掲げ、それを「分子間接触様式に依存する物性」と「ソフトマター中の動的構造」との関係に一般化することで、無機固体材料にないソフトマター特有の電気・磁気・光学特性を示す低分子有機材料を創製するために必要な分子設計法へと昇華することを視野に入れている。2020 年度までに、GROMACS による分子動力学（MD）シミュレーションによって分子配座・分子配置のアンサンブルを求め、その中の分子間相互作用の分布を Gaussian による密度汎関数理論（DFT）計算によって求める手法を確立した。これを元に、過去の静的なスピングラスの磁気特性を理解するために用いられた理論を動的な平均場近似へと拡張することで、磁気液晶効果が説明可能であることを見出した。2021 年度からは、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考察も行ってきた。官能基を様々に置換した液晶分子の配座解析を行い、実験系における液晶相転移温度等の物性と比較することで、各物性を発現するために必要な液晶分子の構造上の起源を探った。

2　研究方法、計算方法

分子配向場・分子形状分布・分子間相互作用のそれぞれについて、次の①-③の計算手法によりシミュレーションを行い、統合する。① MD シミュレーションにより液晶相の分子配向場を分子レベルで再現して、局所的な分子間接触の角度と距離の分布を求める。その際には、GROMACS を使用する。② MD シミュレーションによって求めた各原子の座標をもとに、分子形状のアンサンブルを求める。③ MD シミュレーションによって求めた各原子の座標をもとに、DFT 計算で NR 液晶分子のスピン密度分布を計算し、分子間相互作用を求める。その際、Gaussian によって DFT による一点計算を行い、交換相互作用を見積もり、実験によって見出された磁気相互作用の起源を探る。

3　研究成果

2019 年度から 2021 年度にかけて、MD シミュレーションによって、各状態における分子配座アンサンブルを求める手法を開発してきた。具体的には、最も一般的によく知られているネマチック液晶である 4-Cyano-4'-pentylbiphenyl（5CB）と *N*-(4-Methoxybenzylidene)-4-butylaniline（MBBA）について、MD シミュレーションを行い、液相と液晶相では、分子配座アンサンブルが異なることを見出した。液晶中では動的分子間相互作用により分子形状が相の対称性を反映するように変化すると考えられる。

磁気液晶効果の起源を探る研究（4-1,4-3,5-2,5-6）のほかに、磁気液晶効果を分子拡散と分子間相互作用の不均一性の指標として用いる研究を行った。まず、スピンラベルとしての NR 部位を有するサイボタクチックネマチック（N_{cyb}）液晶を合成した。N_{cyb} 相は、過渡的かつ局所的な層秩序を持つサイボタッククラスター構造を持つと言われている。相の同定と構造の考察に DFT 法による構造最適化を用いた。温度可変 EPR 分光法により、分子がサイボタッククラスターを出入りしており、サイボタクチッククラスターが過渡的で局所的な存在であることを磁気的に確かめた（4-2,5-1）。

4　発表実績または予定

★1. 28th International Liquid Crystal Conference, Yoshiaki Uchida, Yosuke Iwai, Takuya Akita, Norikazu Nishiyama, “Chemistry of Liquid Crystalline Microcapsules,” Lisbon, Portugal, 2022 年 7 月 25 日.

★2. 日本液晶学会討論会, 内田幸明, 秋田拓也, 花田和輝, 清原大知, 西山憲和, “スピンラベル法による液晶中の分子挙動の解明,” 口頭発表, Online (Zoom), 2022 年 9 月 14 日.

★3. Optics of Liquid Crystal 2021 Satellite Work Shop, Yoshiaki Uchida, “Control of Size, Position and Orientation of Photonic Liquid Crystalline Shells,” Okinawa, Japan, 2022 年 9 月 26 日.

4. 新学術領域研究「量子液晶の物性科学」令和 4 年度 領域研究会, 内田幸明, “Shape control of materials using liquid crystals as reaction fields,” 口頭発表, 名古屋大学, 2022 年 12 月 8 日.

5　出版実績または予定

★1. “Molecular Clustering Behaviour in Cybotactic Nematic Phase of Spin-labelled Liquid Crystal,” Y. Uchida, T. Akita, K. Hanada, D. Kiyohara, N. Nishiyama, *J. Mater. Chem. C*, **10**, 6621–6627 (2022).

2. “Magnetically Manipulable Ionic Liquid Crystal Incorporating Neutral Radical Moiety,” Y. Uchida, T. Sakaguchi, S. Oki, S. Shimono, J. Park, M. Sugiyama, S. Sato, E. Zaytseva, D. G. Mazhukin, R. Tamura, *ChemPlusChem*, **87**, e202100352 (2022).

3. “Mechanochemical Synthesis of Dispersible Platinum Nanosheets for Enhanced Catalysis in Microreactor,” K. Sasaki, K. Miyake, Y. Uchida, N. Nishiyama, *ACS Appl. Nano Mater.*, **5**, 4998-5005 (2022).

4. “A Nanosheet Molding Method to Estimate the Size of Bilayers Suspended in Liquid,” K. Sasaki, J. A. Hernandez Gaitan, Y. Tokuda, K. Miyake, Y. Uchida, N. Nishiyama, *J. Mater. Chem. C*, **10**, 15816-15821 (2022).

5. “Amorphous Aluminosilicate Nanosheets as Universal Precursors for the Synthesis of Diverse Zeolite Nanosheets for Polymer-Cracking Reactions,” K. Sasaki, J. A. H. Gaitan, T. Okue, S. Matoba, Y. Tokuda, K. Miyake, Y. Uchida, N. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202213773 (2022).

6. “Through-Space Magnetic Interaction of cis-Azobenzene Biradical,” Y. Uchida, K. Hino, T. Kato, R. Tamura, *Cryst, Growth Des.*, **23**, 1641-1647 (2023).

分子性導電・磁性材料に関する理論的研究

Theoretical study on molecular conducting and magnetic materials

○中野　義明、中井　暁量、矢野　亜実

（京都大学大学院理学研究科化学専攻、京都大学環境安全保健機構）

1　研究目的

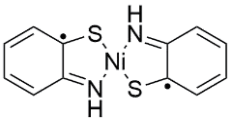
プロトン共役電子移動（Proton-coupled electron transfer (PCET)）は、特に生化学や触媒化学の分野で広く研究されている。これらの研究分野では、酸化還元活性な配位子を有する金属錯体が一翼を担っているが、π平面構造を持つ金属錯体は未開拓なままである。今回は、酸化還元活性な配位子を有するπ平面ニッケル錯体 $Ni(itsq)_2$ を実験と理論の両面から検討した。

2　研究方法、計算方法

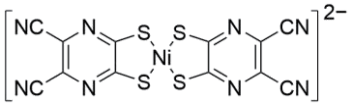
密度汎関数理論（DFT）、時間依存密度汎関数理論（TD-DFT）による理論的解析は、B3LYP 汎関数と、基底関数として、C、H、N、S に対して 6-31++G(d,p)、Ni について LanL2DZ を組み合わせて行った。全ての計算は、Gaussian 09 プログラムで実行した。

3　研究成果

酸化還元活性な配位子を有し、電子アクセプターである $Ni(itsq)_2$ について、B3LYP 法により理論的解析を行ったところ、$Ni(itsq)_2$ の LUMO は主に配位子上に分布していることが分かった。また、$Ni(itsq)_2$、$[Ni(itsq)(itsq+H)]^+$、$[Ni(itsq+H)_2]^{2+}$のようにプロトン化が起こると、LUMO のエネルギーが変化すると同時に、LUMO に対するベンゼン環の寄与が著しく減少することが分かった。したがって、$Ni(itsq)_2$ の還元に関連する PCET 挙動に興味が持たれる。



$Ni(itsq)_2$



$[Ni(dcpdt)_2]^{2-}$

$Ni(itsq)_2$ の磁化率の測定を行ったところ、室温での χT 値は、0.034 emu K mol^{-1} と、$S = 1$ のスピン、または、2 個の $S = 1/2$ スピンに対する理論値よりもはるかに小さな値を示した。B3LYP 法により分子内の磁気的相互作用の大きさを見積もったところ、$J = -0.17$ eV の反強磁性相互作用が働いていることが示唆された。

$Ni(itsq)_2$ は、アセトニトリル中で近赤外領域（808 nm）に強い吸収を示す。TD-DFT 計算による理論的解析を行ったところ、$Ni(itsq)_2$ では 801.3 nm に HOMO から LUMO への遷移に対応する強い吸収が存在し、2 つの配位子（$itsq^-$）の間の電荷移動（LLCT）に帰属されることが分かった。プロトン化が、$Ni(itsq)_2$ の電子状態に及ぼす影響を検討するため、$Ni(itsq)_2$ のアセトニトリル溶液にビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミン（HTf_2N）を添加したところ、HTf_2N の添加量が増えるに従い、808 nm の吸収帯の強度が小さくなり、1.54 当量以上では完全に消失することが確認された。このことは、TD-DFT 計算からも支持された。

HTf_2N を添加し、CV 法により酸化還元電位を測定したところ、$Ni(itsq)_2$ における第 1 還元電位のシフト量（63 mV）は、酸化還元不活性な配位子を有する$[Ni(dcpdt)_2]^{2-}$の第 1 酸化電位のシフト量（29 mV）の約 2 倍

であった。B3LYP 法による理論的解析では、プロトン化による $Ni(itsq)_2$ の LUMO の安定化エネルギー（4.2 eV）が、$[Ni(dcpdt)_2]^{2-}$の HOMO の安定化エネルギー（3.2 eV）よりも大きいことが示されており、実験結果を支持している。

以上の結果は、酸化還元活性な配位子を適切に設計することで、酸化還元特性だけでなく、ルイス酸性・塩基性特性も制御できることを示している。また、酸化還元活性な配位子を持つπ平面型金属錯体は、新規 PCET 型材料の開発につながることが期待される（出版実績[1]）。

4　発表実績または予定

★[1] "*N*-アルキル DABCO を対成分とする TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性", ○中井暁量, 小川凌平, 石川学, 大塚晃弘, 矢持秀起, 吉野治一, 中野義明, 第 32 回基礎有機化学討論会, 1P117

★[2] "*N*-アルキル DABCO を対成分とする F_4TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性", ○矢野亜実, 清水さら, 石川学, 大塚晃弘, 矢持秀起, 中野義明, 第 30 回有機結晶シンポジウム, P-58

★[3] "*N*-アルキル DABCO を対成分とする F_2TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性", ○増田怜旺, 石川学, 大塚晃弘, 中野義明, 第 30 回有機結晶シンポジウム, P-59

★[4] "*N*-アルキル化 DABCO を対成分とする F_2TCNQ 陰イオンラジカル塩の結晶構造と電気特性", ○増田怜旺, 石川学, 大塚晃弘, 中野義明, 第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 14

★[5] "*N*-アルキル化 DABCO と TCNQ から成る電荷移動錯体の構造と物性", ○立木実, 中井暁量, 石川学, 中野義明, 大塚晃弘, 第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 15

★[6] "*N*-アルキル化 DABCO と F_4TCNQ から成る分子性導体の結晶構造および物性", ○矢野亜実, ○石川優李, 石川学, 大塚晃弘, 中野義明, 第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 17

★[7] "*N*-アルキル化 DABCO を対成分とする TCNQ 部分電荷移動塩の構造と物性", ○中井暁量, 立木実, 石川学, 中野義明, 大塚晃弘, 日本化学会第 103 春季年会(2023), K204-2pm-02

★[8] "*N*-アルキル DABCO を対カチオンとする F_2TCNQ ラジカルアニオン塩の結晶構造と物性", ○増田怜旺, 石川学, 大塚晃弘, 中野義明, 日本化学会第 103 春季年会(2023), P1-3am-17

[9] "有機導体$(EDO\text{-}TTF\text{-}I)_2ClO_4$ の第一原理計算と秩序状態の解析", ○川村泰喜, 橋本顕一郎, 吉見一慶, 石川学, 中野義明, 大塚晃弘, 矢持秀起, 小林晃人, 日本物理学会 2023 年春季大会, 23aG1-12

★[10] "Thermoelectric property of molecular conductor based on 4,5-ethylenedioxy-4'-iodotetrathiafulvalene (EDO-TTF-I) showing electronic and structural phase transition", ○M. Ishikawa, Y. Nakano, Y. Takahashi, K. Ishida, R. Ogawa, H. Fukushima, H. Yamochi, A. Otsuka, H. Yoshino, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Kota Kinabalu 2022, PMC 02 **[Invited Lecture]**

★[11] "Development of TCNQ Conductors with N-Alkylated DABCO Cations toward Thermoelectric Application", ○Y. Nakano, M. Ishikawa, R. Ogawa, A. Nakai, K. Ishida, S. Shimizu, S. Okamoto, H. Yamochi, A. Otsuka, H. Yoshino, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) Kota Kinabalu 2022, IGS 65, oral, 2022/11/25, 2022/11/22-27, Magellan Sutera Resort, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia **[Invited Lecture]**

5　出版実績または予定

★[1] "Strong Proton-Electron Coupling in π-Planar Metal Complex with Redox-Active Ligands", P. Huang, Y. Yoshida, Y. Nakano, H. Yamochi, M. Hayashi, H. Kitagawa, ***Angew. Chem. Int. Ed.***, 61(26), e202204521 (2022)

ソフトマター系における遅いダイナミクスの理論・シミュレーション研究

Theoretical and Computational studies on slow dynamics of soft matter systems

○金　鋼、後藤　頌太、四方　志、矢野　健太郎（大阪大学大学院基礎工学研究科）

1　研究目的

ソフトマターと称される物質群は分子が強く凝縮することによって遅いダイナミクスを示す。そこで遅いダイナミクスの本質を理解することは基礎科学の問題としても材料設計の問題としても非常に重要な課題となり える。代表者は当該分野で主に分子動力学(MD)シミュレーションによる研究をおこない、主にガラス転移の問題に ついて知見統合を通した問題解決および原理解明を目指してきた。さらに、いわゆる単純液体を過冷却させた ガラス形成液体だけでなく、水・高分子・液晶・レアイベントをターゲットとして、遅いダイナミクスの分野横断的な分子動力学解析による研究を展開している。本年度は、(1) 高分子中に拘束された水分子の遅いダイナミクス、(2) 環状高分子の動的不均一性、(3) 深層学習による異性化反応の反応座標探索に関する研究を実施した。

2　研究方法、計算方法

2.1 高分子中に拘束された水分子の遅いダイナミクス

poly(2-methoxy ethyl acrylate) (PMEA) は血液適合性材料であり、人工血管等に用いられている。血液適合性の発現には血液と材料の接触時にタンパク質の吸着や変性を抑制する非血栓性が必要と考えられている。PMEA 表面と緩く相互作用した水分子の存在が非血栓性の由来とされているがその詳細は不明な点が多い。実験的に、PMEA 近傍の水分子構造や性質を明らかにするため、示差走査熱量計(DSC)での測定が行われている。そこで、0℃で凍結する水以外にも昇温過程において–40℃付近で低温結晶生成する水や、–110℃でも凍らない水が確認された。各状態を自由水、中間水、不凍水と定義され、中でも中間水は PMEA で見られる特異な性質を持つ水分子として知られる。一方で MD シミュレーションを用いた先行研究によれば水分子の状態は PMEA との水素結合本数で分類され、存在比率から不凍水、中間水、自由水に対応付けが可能であることが報告されている。しかしながら、高分子内における水分子のダイナミクスについての整理は不十分であり、そこで本研究では、PMEA 中の水分子の水素結合を結合相手となるアクセプター酸素に着目したダイナミクスの解析と水分子の動的性質の整理を行った。

重合度 50 の PMEA20 本に対して含水率が 3～90 wt%となる系を作成した､ポリマーの力場には OPLS-AA、水分子の力場には TIP4P/2005 モデルを利用した。温度 300 K、 NVT アンサンブルで最大 500 ns の Gromacs による MD シミュレーションを行った。得られた分子の軌道から、水の酸素原子とアクセプターとなる酸素原子(水および高分子の官能基)間の距離 r_{oo} と OH–O 角度 β に対する自由エネルギー曲面を計算し、水素結合を r_{oo}<0.35 nm, β<30°)によって定義した。時刻 0 での水素結合状態と同じ状態を時刻 t でも維持している条件付き確率を時間相関関数として計算した。水分子の水素結合アクセプター候補にはカルボニル酸素 O1、メトキシ酸素 O3、他の水分子の酸素 Ow の 3 通りが存在する。各アクセプター酸素原子との水素結合破断にかかる時定数を水素結合寿命時間 τ_{HB} として水素結合時間相関関数から定量化した。

2.2 環状高分子の動的不均一性

直鎖状高分子は絡み合いによってダイナミクスが理解される、環状高分子に対する理論モデルは未だ確立していない。近年になって、環状高分子溶融体においてランダムに複数の高分子鎖をピン留めすると拡散が完全に抑制されることから、ガラスの遅いダイナミクスとのアナロジーが示唆され注目を集めている。 我々はこれまでの研究で、ガラスの動的不均一性を定量化するのによく用いられているノンガウシアンパラメーター (NGP) を解析し、直鎖と環とで比較することで動的不均一性における形状の効果を調査し、高分子鎖間の相互作用が NGP によって特徴づけられることを明らかにした。今年度は、鎖の硬さ・系の数密度を変化させることで、環状鎖の慣性半径が NGP の振る舞いに大きく影響していることを示した。

高分子モデルとして結合角ポテンシャルを考慮した Kremer–Grest モデルを用いて、LAMMPS による MD シミュレーションを実行した。結合角ポテンシャルは、結合角 θ についての関数 $U_{\mathrm{bend}}(\theta)=\varepsilon_\theta[1-\cos(\theta-\theta_0)]$によって表される。ここで、$\theta_0$ は平衡結合角度であり、$\theta_0=180°$とした。鎖の拡がりをコントロールし、高分子鎖間相互作用を系統的に変化させるために、高分子の結合角ポテンシャルの係数 ε_θ=1.5, 5 とし、それぞれについて密度依存性を調べた。

2.3 深層学習による異性化反応の反応座標探索

タンパク質の構造変化や溶媒和などの複雑分子系において、多くの自由度から少数の変数を選び出し、安定状態をつなぐ遷移経路を特徴付けることは重要課題である。平均力ポテンシャル(PMF)は克服する手法のひとつであり、原子位置に関する高次元の配置座標から決まる変数 Q に関する確率分布関数 $P(Q)$をサンプリングし、その対数を取ることで自由エネルギー曲面 $F(Q)=-k_{\mathrm{B}}T\ln P(Q)$を獲得する。この PMF において安定状態が鞍点により区別され、さらに実際の遷移経路が鞍点を通過するとき、変数 Q は構造変化を特徴付ける適切な反応座標といえる。本研究ではアラニンジペプチドの立体配座が変化する異性化過程に着目した。真空中ではエネルギー的に安定な 2 状態である β-シート構造(状態 A)と左巻き α-ヘリックス構造(状態 B)が存在することが知られ、遷移状態を特徴付ける候補変数として主鎖二面角φとψが重要視されてきた。ここで二面角は物理的直観により反応座標として機能するものと選択されてきたが、それが適切かどうかは自明ではないことに注意が必要である。我々の研究では MD 計算と最尤推定を用いて、二面角の系統だった探索方法が提案したが、さらに深層学習を行うこと適切な反応座標探索が可能かを明らかにすることを目的とした。

真空中のアラニンジペプチドの異性化過程について MD 計算を行い、遷移状態近傍の分子構造 2000 点をサンプリングした。それぞれを初期状態とし 1 ps の MD 計算を 100 回実施し、状態 A に辿り着く前に状態 B に遷移する確率をコミッター p_B として定量化した。入力変数として初期状態の二面角 45 個を用い、コミッター p_Bを出力変数として、シグモイド関数$p_{\mathrm{B}}(q)=[1+\tanh(q)]/2$に回帰することで適切な反応座標 q の学習を行った。なお用いたニューラルネットワークは 5 つの隠れ層から構成され、奇数層、偶数層それぞれが 400 ノード、200 ノードを持っている。

3 研究成果

3.1 高分子中に拘束された水分子の遅いダイナミクス

PMEA における各種の水素結合寿命時間 τ_{HB} を調べたところ、水素結合はアクセプターを用いてダイナミクスを整理することが可能であることがわかった。τ_{HB} は含水率に強く依存し、高含水率では一定値に収束する。つまり高分子材料内における水-高分子間および水-水間の水素結合の動的性質には水素結合相手と水分

子の存在比率が大きく影響を与えることが見いだされた。各種の水素結合状態から破断に至るまでの中間状態の時間発展を解析した。水素結合時間相関関数からは PMEA のメトキシ酸素 O3 のうち約 15%は 10 fs 程度での水素結合破断が確認された。純水において水素結合破断時には OO 間距離 r_{oo} と OH–O 角度 β ともに増大するのに対し、PMEA メトキシ酸素 O3 での短時間領域の水素結合破断では OO 間距離 r_{oo} は水素結合長を維持して，OH–O 角度 β のみ増大することが確認された。言い換えると、水分子の並進運動に強い制限がされているが、回転の束縛する相互作用が弱くなっていると考えられる。以上の結果は PMEA に特異に見られる水素結合の性質は、緩い相互作用が働いていることを示唆するものである。

3.2 環状高分子の動的不均一性

環状高分子の重心変位の NGP $\alpha_2(t)$の密度依存性を調査した。以降、NGP のピークの値を α_{max} とあらわす。典型的には、過冷却液体はケージ効果の影響によって $\alpha_{max} > 1$ 程度の値を取ることが知られる。柔軟な環状鎖では、密度に依らず NGP は極めて小さな値を取る ($\alpha_{max} \lesssim 0.1$)。これは、高分子の重心の変位分布がガウス分布に従っていることを意味する。しかしながら、硬い環状鎖では密度の増加に伴って NGP も増大することが観測された。この NGP の密度依存性に対する鎖硬さの変化は、環状高分子の鎖間相互作用が本質的に変化していることを意味する。そこで、鎖の重心間距離に基づき分子間ダイナミクスを解析したところ、柔軟な環状鎖では分子間の接触は疎である一方で、硬い環状鎖になると密に接触ネットワークを形成していることがわかった。これは、鎖内部の反発力と隣接鎖からの反発力の競合に起因しており、鎖が硬くなると前者の影響が支配的となり動的不均一性を発現すると理解できることがわかった。

3.3 深層学習による異性化反応の反応座標探索

深層学習によるp_Bのシグモイド関数への回帰の結果、相関係数が 0.9 を超える値があり正しく学習できたことを確認した。ただし複数回の非線形結合が行われているので入力変数の反応座標 q への寄与を直接的に求めることは困難である。そこで深層学習に対して解釈性を与えることのできる「説明可能な AI」(XAI)を適用した。その結果、φの回転についてψよりもθが重要であることを明らかにした。この結果はコミッター解析を用いた先行研究と一致していることもわかった。さらに、φとθを集団変数として選んだ PMF 上において分割線が明確に引かれ、遷移状態を特徴付けることが可能でることも明らかにした。

4　発表実績または予定

- ★ 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子溶融体の動的不均一性に関する分子動力学解析”, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月
- ★ 矢野健太郎, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “ガラス形成液体における構造指標の深層学習による導出”, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月
- ★ 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “血液適合性高分子が影響を与える水分子の水素結合状態に対する MD 解析”, 化学工学会第 88 年会, 2023 年 3 月
- ★ 矢野健太郎, 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “深層学習による液体構造からの運動性予測”, 第 36 回分子シミュレーション討論会, 2022 年 12 月
- ★ 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子溶融体の拡散における動的不均一性”, 第 36 回分子シミュレーション討論会, 2022 年 12 月

★ 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “高分子官能基に影響を受けた水分子ダイナミクスに関する分類方法の提案”, 第 36 回分子シミュレーション討論会, 2022 年 12 月

★ 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子の協調運動に関する分子動力学シミュレーション解析”, 第 10 回ソフトマター研究会, 2022 年 11 月

★ 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “アクリレートポリマーにおける結合水の水素結合による分類方法の提案”, 第 44 回溶液化学シンポジウム, 2022 年 10 月

★ 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “アクリレートポリマーにおける結合水の水素結合による分類方法の提案”, 第 16 回分子科学討論会, 2022 年 9 月

★ 菊辻 卓真, 森 勇介, 岡崎 圭一, 森 俊文, 金 鋼, 松林 伸幸, “深層学習による異性化反応の反応座標探索と XAI による説明”, 日本物理学会 2022 年秋季大会, 2022 年 9 月

★ 金 鋼, “ソフトマターのダイナミクスを適切に記述する自由エネルギーと反応座標の探索”, 九州大学先導物質化学研究所講演会, 2022 年 6 月 【招待講演】

★ 四方 志, 菊辻 卓真, 八十島 宣宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “分子動力学シミュレーションによるアクリレートポリマー中の水分子挙動に関する解析”, 第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月

5 出版実績または予定

★ Takuma Kikutsuji, Yusuke Mori, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Explaining reaction coordinates of alanine dipeptide isomerization obtained from deep neural networks using Explainable Artificial Intelligence (XAI)”, Journal of Chemical Physics 156, 154108 (2022).

★ 金鋼, 「説明可能な AI」による複雑分子系の状態間遷移における遷移状態の解明, 「ケモインフォマティクスにおけるデータ解析の進め方と具体的応用法」第 4 章 9 節 (技術情報協会) 2023 年 4 月刊行予定

★ Kokoro Shikata, Takuma Kikutsuji, Nobuhiro Yasoshima, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis”, J arXiv:2303.01647 (2023).

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，齋藤　喜，北川　雅治（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、反応経路の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した研究を遂行している。2022 年度は、主に次の（1）（2）の光化学過程を対象とした研究を実施した。

（1）インディゴ系色素における光異性化

インディゴは、分子の中央に CC 二重結合を持つにもかかわらず、この結合のねじれによるシス - トランス光異性化を起こさない。一方、インディゴは NH 基と CO 基の間で分子内水素結合を形成しているが、この NH 基を他の原子または原子団で置き換えた分子では光異性化が起こることが分かっている。この反応性の違いには分子内水素結合の有無が影響すると考えられるものの、違いを生じさせる具体的な機構は分かっていない。本研究では、インディゴとその置換体のシス - トランス光異性化についてポテンシャルエネルギー計算を行い、その結果に基づいて反応性の違いを明らかにすることを目的とする。特に、NH 基を硫黄原子で置き換えたチオインディゴの光異性化についてポテンシャルエネルギー計算を行い、インディゴとの相違点を検討する。

（2）グルコースとその二量体における OH 結合の光解離

糖類は発色団を持たないために吸収・発光スペクトルの観測が困難であり、その光化学的挙動については殆ど分かっていない。本研究では、グルコース（β-グルコース）、並びに 2 個のグルコース分子が脱水縮合した二量体（二糖）であるセロビオースを計算対象に選び、光化学反応として起こると期待される OH 結合の解離について、ポテンシャルエネルギーの計算による反応機構の解明を目指す。特に、円錐交差を介した高速無輻射失活の有無について検討する。

2　研究方法、計算方法

研究目的で記した項目（1）（2）のそれぞれについて、下記の計算を実行した。

（1）インディゴ系色素における光異性化

インディゴおよびチオインディゴについて、励起状態におけるトランス体からシス体への異性化に関するポテンシャルエネルギーの量子化学計算を実施した。両端の六員環を省略したモデル分子を実際の計算対象とし、$^1\pi\pi^*$、$^1n\pi^*$、$^3\pi\pi^*$の三通りの励起状態について、光異性化の反応座標（CC 結合のねじれ角）を様々な値に固定した構造最適化を CASSCF 法で実行した。さらに、得られた最適化構造のそれぞれに対し、CASPT2 法を用いて基底状態および励起状態エネルギーの再計算を行った。CASSCF および CASPT2 計算の active 空間は、$\pi\pi^*$ 状態の計算では 14 電子を 12 個の π 軌道に配置させる (14,12)、$n\pi^*$ 状態の計算では 12 電子を 10 個の π 軌道および 1 個の非結合性軌道（n 軌道）に配置させる (12,11) とした。以上の計算に Molpro を使用した。

（2）グルコースとその二量体における OH 結合の光解離

はじめに、基底状態の安定構造におけるグルコースおよびセロビオースの励起エネルギーを TDDFT 法で計算した。OH 結合の光解離では、空間的に大きく広がった σ*軌道への励起が本質的な役割を果たすと予想される。そのため、基底関数に diffuse 関数を加えて計算を行った。また、σ*軌道への励起では電荷が大きく移動するため、DFT の交換-相関汎関数として、電荷移動状態を適切に計算できる長距離補正を施した汎関数である CAM-B3LYP を用いた。次に、励起エネルギーの計算で得られた S_1 状態について、OH 結合長に沿ったポテンシャルエネルギー曲線を TDDFT 法で計算した。グルコースでは 5 か所、セロビオースでは 8 か所ある OH 結合のそれぞれに対し、結合長を固定した構造最適化を S_1 状態に関して実行した。以上の計算に GAMESS を使用した。

3　研究成果

インディゴ系色素について：計算した三通りの励起状態（$^1\pi\pi^*$、$^1n\pi^*$、$^3\pi\pi^*$）のうち、$^1\pi\pi^*$状態ではインディゴとチオインディゴの両方について障壁の大きさが 1 eV を超え、基底状態との円錐交差も見られなかった。したがって、$^1\pi\pi^*$状態における異性化はいずれの分子でも非常に起こりにくいと考えられる。一方、$^1n\pi^*$状態と $^3\pi\pi^*$状態では CC 結合が 90°程度ねじれた構造で基底状態とのエネルギーが接近し、特に $^3\pi\pi^*$状態では基底状態とのエネルギー差がほぼ 0 となった。これらの結果は、三重項状態における異性化が一重項状態よりも起こりやすいことを示唆している。また、いずれの励起状態においても、異性化の反応障壁はチオインディゴの方がインディゴに比べて小さいことが分かった。

グルコースおよびその二量体について：励起エネルギー計算の結果、グルコースとセロビオースの両方において紫外領域の光吸収で遷移できる S_1 状態が存在し、酸素原子上の n 軌道から OH 結合の σ*軌道への遷移で特徴づけられる nσ*状態であることが確かめられた。また、光解離のポテンシャルエネルギー計算では、5 か所または 8 か所ある OH 結合のそれぞれについて、その解離に伴って S_1 状態（nσ*状態）と S_0 状態のエネルギーが大きく接近することが確認された。これらの結果は、紫外線による光励起後、どの OH 結合においても結合解離および円錐交差を介した無輻射失活が起こる可能性を示唆している。またセロビオースでは、1’位の OH 結合を解離させたときの S_1 状態のエネルギーが他の OH 結合よりも低く、光解離がより起こりやすいことを示唆する結果となった。これは、1’位の OH 結合の近くに他の原子が少なく、σ*軌道がより空間的に大きく広がっているためであると考えられる。

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

なし

シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明

Molecular Dynamics simulation studies on the dynamic-allosteric signal regulation mechanism of a huge protein complex

○米澤　康滋（近畿大学）

1　研究目的

Liver Kinase B1（LKB1、別名 STK11）はがん抑制因子であり特定部位のアミノ酸変異が発がんをもたらすことが報告されている．LKB1 はセリン/スレオニンリン酸化酵素で、細胞の代謝・増殖・極性に関わる重要な制御因子の一つであり、細胞のエネルギー生産調整に深く関わる AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性を制御する． LKB1 は MO25α と STRADα 及び LKB1 の 3 つのタンパク質因子で構成されるヘテロ複合体形成によって活性化することが報告されており、X 線結晶構造解析も成されている． LKB1 構造の活性化ループは LKB1 のリン酸化活性発現に深く関与する．さらに複合体中の LKB1 と STRADα 及び MO25α 間に働く動的なアロステリック効果は LKB1 の活性制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている．しかしこの複合体形成によって LKB1 を活性化する分子機構の動的側面はこれまで殆ど研究されていない．LKB1 の活性制御に関わるアロステリックな動的効果の研究は細胞内の分子制御機構の全容理解にとって重要な知見である．LKB1 と STRADα 及び MO25α から成るタンパク質複合体構造（2WTK）を図 1 に示す．

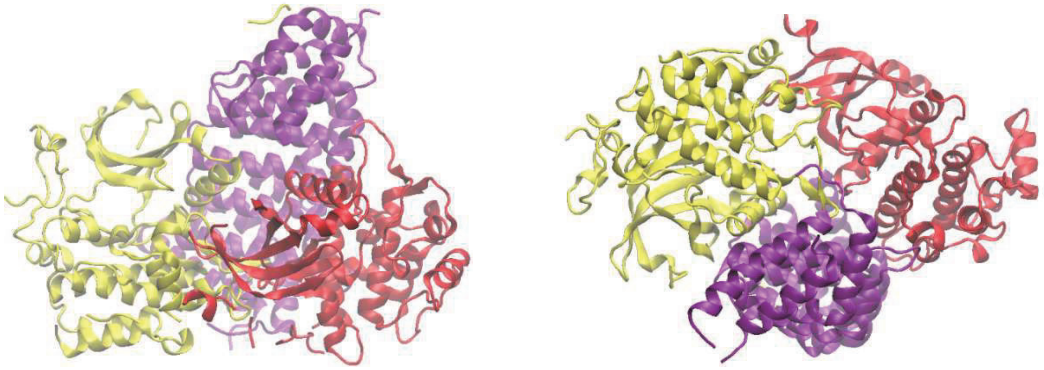


図 1　LKB1-STRADα-MO25α 複合体構造. 周りに配置した溶媒水分子やイオン原子等は省略している．紫色は MO25α を黄色は STRADα を、赤色は LKB1 をそれぞれ示している．

本研究は分子動力学シミュレーション（MD シミュレーション）計算と機械学習等を活用したデータ数理解析手法を駆使して、LKB1 の活性を制御する巨大複合体の動的なアロステリック分子機構を解明することを目的としている．

2　研究方法、計算方法

Protein Data Bank（PDB）に登録されている MO25α、STRADα、及び LKB1 の複合体構造情報（2WTK）からシミュレーションの系を構築した．MD シミュレーションには GROMACS プログラムを用いた． LKB1 の野生型複合体の MD シミュレーションに加えて、複合体形成の効果を検証する為に複合体中の 3 つのタンパク質をそれぞれ単量体に分離して別個に MD シミュレーション計算し、それぞれ解析に必要なトラジェクトリーデータを生成する．

これまでに複合体から分離した MO25α、STRADα 及び LKB1 各単量体タンパク質の MD シミュレーションのトラジェクトリーデータを収集した．現在は複合体の MD シミュレーションデータを収集中である．

3　研究成果

図 2 に複合体から単量体に分離して MD シミュレーションを実施して得られたデータの RMSD（Root mean square deviation）解析結果を示す． MO25α、STRADα、LKB1 の RMSD 値は安定しており各々の MD シミュレーションがほぼ平衡状態に達していることが判る．STRADα の RMSD 値には一部大きな構造変化が認められるが、これはフレキシブルな構造部分揺らぎの反映である．

図 3 に単分子に分離して MD シミュレーションを実施した 3 つのたんぱく質、MO25α、STRADα、LKB1 の RMSF（Root mean square fluctuation）値を示す．RMSF 解析からそれぞれのたんぱく質分子の単分子状態における主鎖構造揺らぎの傾向が確認された．

今後は、MD シミュレーションデータ解析に、機械学習で用いられる数理解析手法やディープラーニングを使って、タンパク質内部及びタンパク質間の動的関係を精密に数値化する効果的な解析・評価を実施し、動的アロステリック効果に関する新規かつ重要な知見の抽出を目指す．

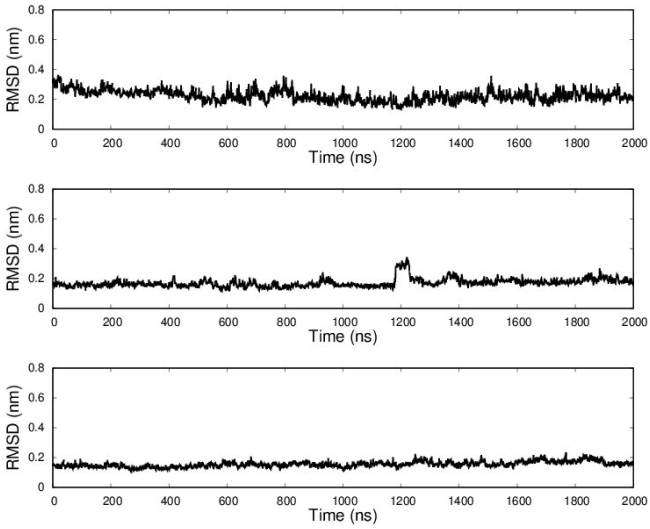


図 2 上から、MO25α、STRADα、LKB1 の RMSD 値の時間変化．

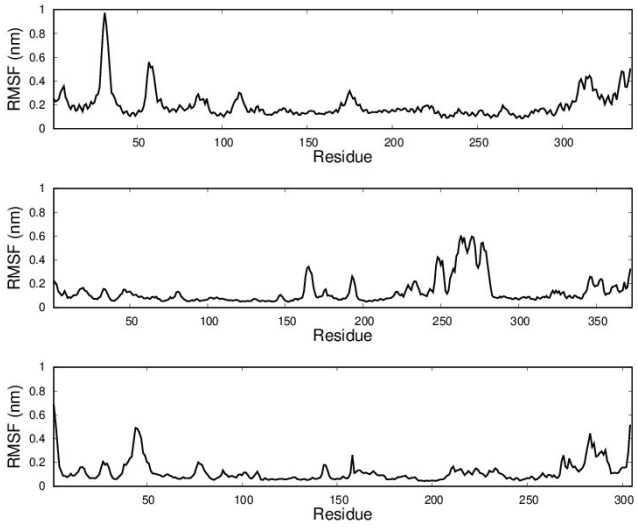


図 3　上から MO25α、STRADα、LKB1 の RMSF 値、縦軸の単位は nm で横軸はアミノ酸残基番号を示す．

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

なし

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[1,2]，髙野　慎二郎[1]，増田　晋也[1]，中村　勝之介[1]，伊藤　駿[1]，
Wang　Lewei[1]，岩本　将史[1]，今川　拓光[1]，藤原　有希[1]（[1]東大院理）

1　研究目的

数個から数百個の金属原子が有機配位子で被覆された配位子保護金属クラスターは，バルクの金属やナノ粒子には見られない特異的な幾何構造や離散的な電子構造をもち，それらに由来するユニークな物性を発現することが知られている。また，電子構造は金属コアに形成される超原子軌道（1S，1P…）によって記述され，これらの軌道の準位や酸化還元挙動には，金属コアのサイズ・形状だけでなく，配位子層の種類や極性も影響を及ぼすことが知られている。本研究では，正二十面体型の $Pt@Au_{12}$ 超原子をアルカンチオラート配位子 SC_nH_{2n+1}（SC*n*; $n = 4, 8, 12, 16$）による 6 個の $Au_2(SCn)_3$ ユニットが保護した，$[PtAu_{24}(SCn)_{18}]^{-q}$ の光電子スペクトルを測定し，DFT 計算を並用して誘電体層としての配位子層が電子構造に対して及ぼす効果を調べた。

2　研究方法、計算方法

DFT 計算は Gaussian16 パッケージによって実行した。汎関数として PBE を，基底関数として Au と Pt に対しては Lanl2dz を，C, H, S に対しては 6–31G(d)を適用した。対象クラスターでは SC*n* をメチルチオラート（SCH_3）で簡略化し，$[PtAu_{24}(SCH_3)_{18}]^{-q}$（$q$ = 0–2）の構造最適化を行って断熱電子親和力や垂直脱離エネルギーを見積もった。初期構造は既報のクラスター$[PtAu_{24}(SCH_3)_{18}]^0$ の最適化構造を参照し，振動数計算から虚数振動が含まれない局所安定構造であることを確認した。

3　研究成果

$[PtAu_{24}(SCn)_{18}]^q$（q = 1 および 2）の光電子スペクトルの測定から，$[PtAu_{24}(SCn)_{18}]^q$（q = 0 および 1）の断熱電子親和力（AEA）は 1 価の方が大きいこと，また AEA は鎖長 n とともに増加し，その増加幅は 1 価よりも 2 価負イオンの方が大きいことがわかった。そこで，メチルチオラート保護クラスターについて構造最適化して電子親和力を見積もったところ，中性の方が 1 価負イオンよりも AEA が小さく，いずれの価数の AEA も n = 4 より小さい値であり，実験結果が再現された。この鎖長依存性は，n の増加による誘電率の増加に起因して負電荷が安定化されることに起因すると考えらえる。また, 分子軌道のエネルギーを解析したところ，2 価負イオン（8 電子閉殻）では超原子 1P 軌道が 3 重縮退である一方，1 価負イオンや中性では縮退が解けていることがわかった。

4　発表・出版実績または予定

[1]　★S. Hasegawa, S. Masuda, S. Takano, K. Harano, T. Tsukuda、*ACS Catal.* **2022**, *12*, 6550–6558.

[2]　★T. Shigeta, S. Takano, T. Tsukuda、*Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113275.

[3]　★田坂 祐里子, 伊藤 駿, 陶山 めぐみ, ○小安 喜一郎, 佃達哉, 分子科学討論会, 2022 年 9 月 19 日, 慶應義塾大学（横浜）, 口頭発表

天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の高速脱励起機構に関する理論的研究

Theoretical study of the fast deexcitation mechanism of natural UV-screening compounds mycosporine-like amino acids

○畠山　允（山口東京理科大学）

1　研究目的

マイコスポリン様アミノ酸（Mycosporine-like Amino Acids、MAAs、図 1a）は海藻や海洋性微生物によって生合成されている非芳香族性化合物であり、紫外線を高効率かつ安定に吸収する天然の紫外線防御剤として海洋生物界で活用されている。その特性から MAAs は海洋生物の紫外線適応能を紐解く鍵として考えられており、また、いわゆる日焼け止めの新規素材としてヒューマンヘルスケアへの活用も近年注目を集めている。

筆者はこれまで、MAAs による紫外線防御の機構解明を目的とした分子科学研究に取り組み、その光電子励起状態が基底状態へとエネルギー交差点（円錐交差）を通じて容易に無輻射脱励起することを明らかにしてきた（図 1b）。そこで本研究では、MAAs が実際に無輻射脱励起する様子の時系列を非断熱分子動力学シミュレーションにより調査した。また、先述したエネルギー交差点の結果を成果発表するにあたり追加計算が別途必要になったため、その点でも RCCS を本年度利用した。

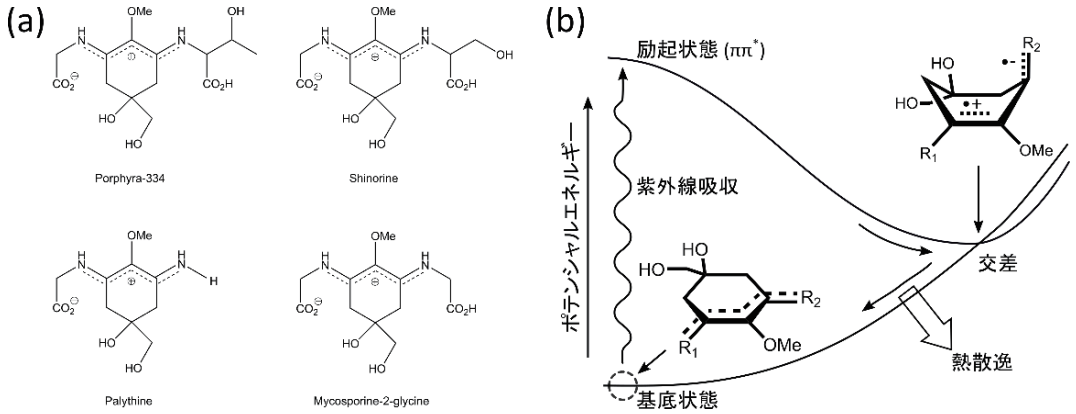


図 1.（a）代表的な 4 種の MAAs の構造模式図、（b）MAAs の励起前後のエネルギープロファイル模式図

2　研究方法、計算方法

量子化学計算パッケージの OpenMolcas v21.10 を利用して Tully の最小スイッチ表面ホッピング法を実施した。この手法は異なる電子状態間の確率的遷移を許容しつつ分子系の時間発展を追跡するシミュレーション法であり、MAAs の光電子励起状態から基底状態への無輻射脱励起を追跡可能にする。本研究では遷移確率を電子状態間の重なりに基づいて評価し（Hammes-Schiffer らによる近似法）、また、電子状態間の絡み合い（コヒーレンス）が過大評価される問題について Granucci らによる修正法を適用して取り組んだ。シミュレーションの時間発展は基底状態から光電子励起した直後の MAAs の挙動を 0.5fs 刻みで追跡した。シミュレーション初期状態である基底状態は熱平衡化させた MAAs を 200ps 毎にサンプリングして準備した。

3　研究成果

MAAs が紫外線吸収後の光電子励起状態（S_1）から基底状態（S_0）へと脱励起する様子を非断熱分子動力学シミュレーションから追跡出来た（図 2）。実際には、これまでに初期状態の準備（熱平衡化）が完了した 10 本のサンプルについてシミュレーションしただけの段階だが、10 本のサンプル全てにおいて紫外線吸収後 200-500fs で MAAs の主な占有率が S_1 から S_0 へ移り変わることを確認している（図 2a）。200-500fs という脱励起までの時間は、MAAs の光電子励起状態の寿命が 200-300fs であるという実験研究の報告（*J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, *12*, 3641-3646）と若干のずれがあるものの、定性的には概ね一致している。脱励起前後の分子構造に注目すると、分子内環構造とアミノ酸の連結部分が変形し、より具体的には、連結を担う CN 結合が環の面から起き上がるように動いていた。こうした動きは静的な量子化学計算から予想されていた励起 MAAs の変形と類似していたが（図 1b）、細部では予想と異なる点も見られた。具体的には、非断熱シミュレーションが示した実際の動きは、分子内環構造とアミノ酸の連結部分が局所的に変形しつつも分子全体ではそれほど目立って変形しないものであり（図 2b）、これは励起 MAAs は全身が変形するという量子化学計算の予想っとはやや異なるものであった。非断熱シミュレーションと静的な量子化学計算の違いが生じた理由については、シミュレーションのサンプルをより蓄積して統計的な解析から明らかにしたいと考えている。

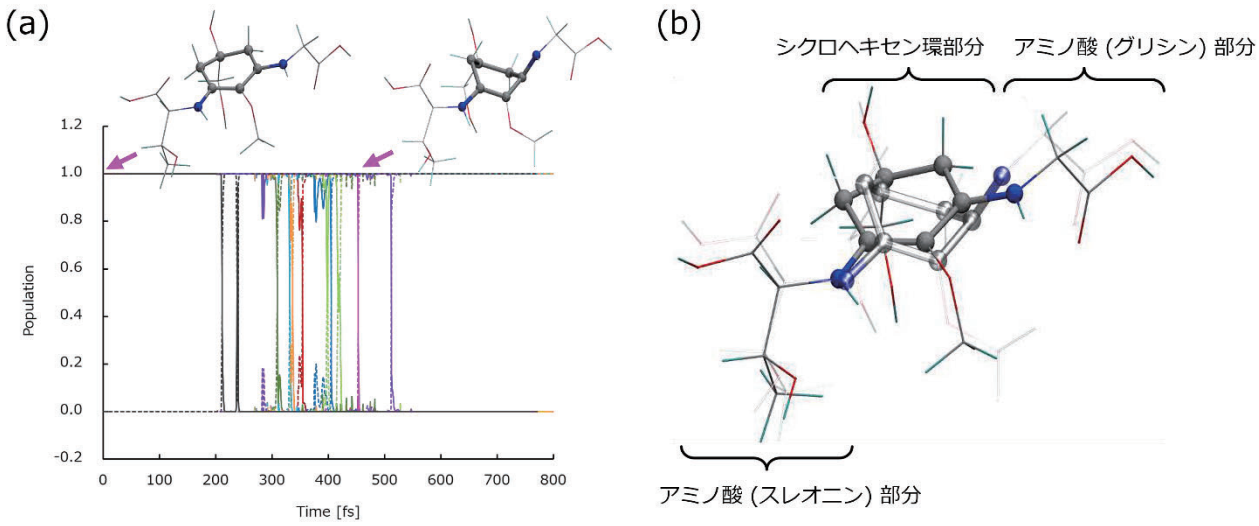


図 2.（a）紫外線吸収後の MAAs 非断熱状態における各電子状態の占有率の時間変化（光電子励起状態 S_1（実線）と基底状態 S_0（点線）の占有率の変化を初期状態サンプル毎に線色を変えて表示した）、(b) シミュレーション中の分子構造の代表例を重ねた模式図（不透明の棒球表示；紫外線吸収直後の構造；半透明の棒球表示；紫外線吸収後 200-500fs 時点での脱励起中の構造）

4　発表実績または予定

★ “海藻由来の紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸における脱励起過程の非断熱分子シミュレーション”, 畠山允, 第 36 回分子シミュレーション討論会

5　出版実績または予定

★ Makoto Hatakeyama, Shinichiro Nakamura, “Intrinsic Nature of the Ultrafast Deexcitation Pathway of Mycosporine-like Amino Acid Porporphyra-334”, *J. Phys. Chem. A*, **2022**, *126*, 7460-7467.

第一原理分子動力学シミュレーションによる

水の変角振動緩和ダイナミクスの理論研究

Theoretical Study of Bend Vibrational Relaxation Dynamics of Water Via Ab initio Molecular Dynamics Simulation

○石山　達也, 京田　奈津実, 廣瀬　真由, 中村　友香（富山大学学術研究部工学系）

1　研究目的、内容

水は溶媒として多くの化学反応において重要な役割を果たしている。水中での光化学反応など，その分子論的メカニズムを理解するためには，水の静的構造のみならず励起ダイナミクスを理解する必要がある。本研究は，これまでバルク水，あるいは空気/水界面のOH振動の緩和ダイナミクスを，第一原理分子動力学シミュレーションにより振動の自由度を一部拘束することで緩和経路を限定する方法により決定し成果をあげてきた[1-3]。今回は，水の変角振動モードを励起し，その振動緩和ダイナミクスを第一原理分子動力学シミュレーションにより明らかにすることを目的とする。水の変角振動緩和を議論する実験として，これまで赤外pump-probe分光法などが用いられてきた。これまでの研究では，変角振動の緩和経路としては，(1)分子内の回転(libration)運動との非調和カップリングにより緩和するケース，(2)HOH変角振動の倍音とOH振動がカップリングして(Fermi共鳴して)緩和するケース，(3)分子間の変角振動がカップルして緩和するケース，がこれまで主に議論されてきた。Carpenterら[5]は，上記の中でも主に(2)や(3)の効果の重要性を主張したのに対し，Yuら[6]は，(1)の効果が支配的であることを主張した。これまでの研究では，定性的にそれらの緩和経路の重要性がそれぞれ個別に議論されてきたが，励起された変角振動エネルギーがどの程度の割合で(1)～(3)の経路を通って緩和していくのかは議論されてこなかった。本研究では，以下の方法により，これら(1)～(3)の緩和エネルギーの割合を第一原理分子動力学シミュレーションにより定量的に評価し，その緩和メカニズムの解明を試みた。

2　研究方法、計算方法

変角振動緩和メカニズムの解明を行う上で，他の振動モードとのカップリングによる緩和経路をそれぞれ独立に特定する必要がある。計算方法としては，励起する変角振動に運動エネルギーを与え非平衡AIMDシミュレーションを行う事により緩和速度の時定数(T1時間)を算出した。上記(1)～(3)の緩和経路を個別に計算するために，注目する振動モード以外の振動運動に拘束をかけることにより，個々の振動緩和モードのみを可能にするシミュレーションを行った。これをH_2OとHDO in D_2O系に対して(拘束なしが1種類，拘束ありが３種類)合計$4 \times 2 = 8$パターンの振動経路の緩和速度を計算した。

計算にはCP2Kプログラムパッケージを用いた。DFT計算にはGrimme D3補正を用いBLYP汎関数を用いた。GTH擬ポテンシャル、TZV2P基底関数を用い、平面波カットオフ距離を280 Ryとした。128個の水分子に対して、上記の8パターンの拘束条件を課す。初期構造はPackmolパッケージにより古典シミュレーション

を用いて平衡化さることにより作成する。それをさらにAIMD計算で1 ps程度スラブあるいはバルクで平衡化させ、その後任意の変角振動モードを励起させ非平衡MD計算を行う事により振動緩和ダイナミクスを解析する。

3　研究成果

図１に，バルク水中の励起変角振動エネルギー緩和経路の模式図を示す。ここで，これまでの研究で主に考えられてきた変角振動の緩和経路は３つ存在する。第一に励起変角振動と回転振動(秤動運動)の２倍音との分子内カップリングによる経路(Intramolecular libration coupling)が考えられる(緩和経路①)。第二に励起変角振動と隣接する水分子の変角振動との分子間カップリング(Intermolecular bend coupling)による経路が考えられる(緩和経路②)。第三に励起変角振動と隣接分子の回転振動(秤動運動)の２倍音との分子間カップリングによる経路(Intermolecular libration coupling)が考えられる(緩和経路③)。これら３つの緩和経路がどれくらいの割合で励起変角振動エネルギーの緩和に効くのかを明らかにするのがここでの目的である。

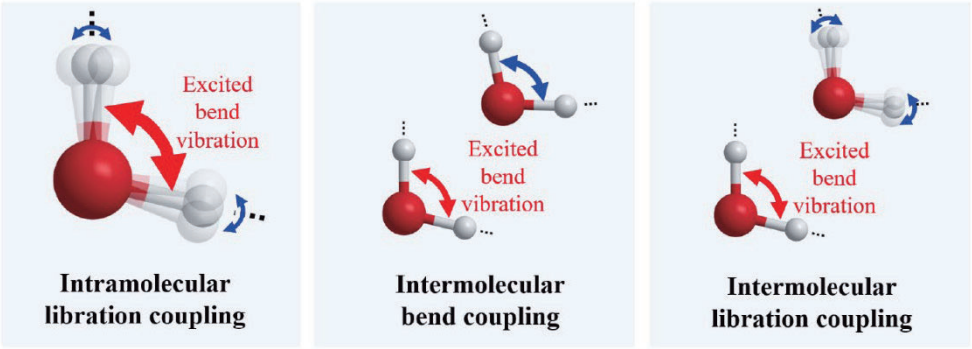


図１　バルク中の水の励起変角振動エネルギー緩和経路の模式図。

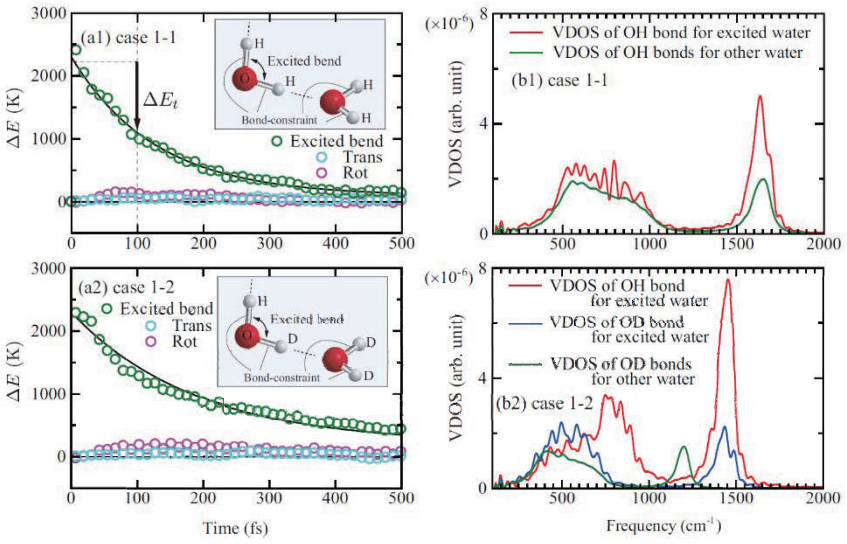


図２　H_2O in H_2O(case 1，上段)と HDO in D_2O(case2，下段)に対する (a)励起変角振動エネルギー緩和の時間発展ΔEと(b)振動状態密度(VDOS)。

はじめに，分子に全く拘束をかけることなく励起変角振動がどの程度の時定数で緩和するかを計算した(図2)。図2a1のgreen circleは，純水系[H_2O in H_2O(case 1)]における過剰エネルギーΔE [あるいは温度$\Delta T = T(t) - T^g, T^g = 300$ K]の時間発展を表している。実線は$\Delta E = K_1 \exp(-t / T_1 + K_0)$の式でfittingした結果を表しており，$T_1 = 127$ fsの結果が得られた。図2a2には，重水素置換された系[HDO in D_2O(case 2)]における結果を示しており，$T_1 = 140$ fsの結果が得られた。以前行ったバルク水における励起OH振動緩和の場合では，H_2O in H_2Oでは$T_1 = 110$ fs，HDO in D_2Oでは$T_1 = 740$ fsが得られており，重水素希釈の影響がかなり大きかったが，今回の変角振動緩和の場合にはほとんど重水素希釈の影響が見られないことが分かる。これは最近の実験結果[5]と一致しており，変角振動の場合は分子間のカップリングによるエネルギー緩和の影響[上記緩和経路②③]が小さい事を示唆している。これまでの実験では，pump-probe実験により変角振動

の緩和時間スケール(T_1)が170 fsから260 fsの範囲で報告されており，今回の計算結果($T_1 = 127$ fs)は実験による報告より若干小さな値であることが分かる。今回の計算では，シミュレーションセル中の１分子のみの変角振動を励起し(Local excitation)，その緩和ダイナミクスを追跡しているが(図3上)，実験では外場にさらされた全ての分子の変角振動が集団的に励起される(Collective excitation)。この集団励起の影響を調べるために，シミュレーションにおいて全ての水分子の変角振動を励起させた際の緩和時間を計算した(図3下)。計算結果として$T_1 = 174$ fsが得られ，実験結果に近づくことが分かった。Collective excitationにおいてT_1が増加するのは，大きくはないが無視できない分子間振動カップリングによるエネルギー緩和がCollective excitationによりinactiveになり，エネルギー緩和が遅延するためであると考えられる。

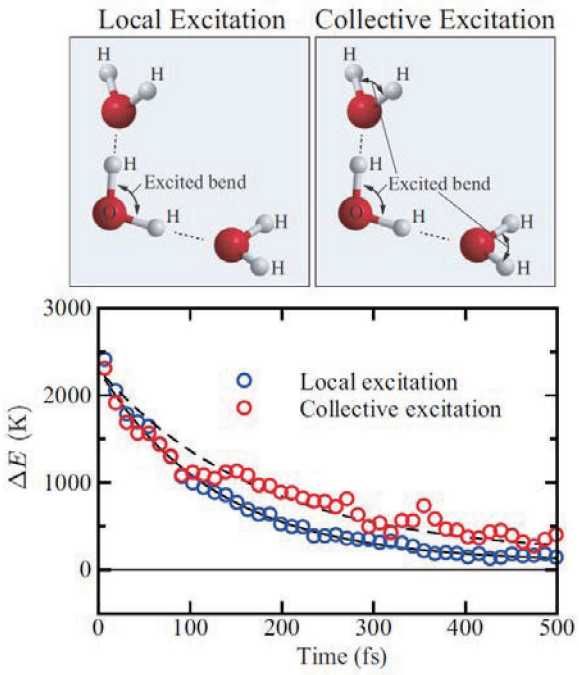


図 3　H_2O in H_2O における変角振動の局所励起(Local excitation)および集団励起(Collective excitation)に対するエネルギー緩和の時間発展 ΔE。

本研究ではいくつかの振動の自由度に拘束条件を課すことにより，考えられる振動緩和経路のエネルギー速度をAIMDシミュレーションで見積もることを可能にした。紙面の都合上，この拘束に関する結果の詳細は省略し，ここでは結果の概要のみを議論する。図２右図に拘束をかけていない場合の純水系(上図)と重水素希釈系(下図)における振動状態密度を示す。図２右上図より，純水系では変角振動が周囲分子の変角振動と分子間カップリング，および回転振動の２倍音と分子内カップルする可能性があることがわかる。一方，重水素希釈系の図２右下図をみると，分子間の変角振動のカップリングはほとんどないが，回転振動の２倍音との分子内カップリングは存在する。本研究で見積もられた励起変角振動の各経路への緩和率を表１に示す。純水系および重水素希釈系で回転振動の２倍音との分子内カップリングが主な緩和経路であることが分かり，これはT_1が同位体効果に鈍感であった結果とconsistentである。H_2O in H_2Oの系では，分子間の変角振動カップリングが11%存在するため，この緩和経路の有無が，上記のLocal excitation($T_1 = 127$ fs)とCollective excitation($T_1 = 174$ fs)の結果の違いを生む原因になると考えられる。

表１　AIMD シミュレーションによる励起変角エネルギーの振動緩和率

	H_2O bending in H_2O (%)	HOD bending in D_2O (%)
Intramolecular libration coupling	84 ± 2	96 ± 3
Intermolecular bend coupling	11 ± 2	3 ± 1
Intermolecular libration coupling	5 ± 3	1 ± 2

［参考文献］

[1] T. Ishiyama, J. Chem. Phys., 154, 104708 (2021)
[2] T. Ishiyama, J. Chem. Phys., 154, 2504502 (2021)
[3] T. Ishiyama, J. Chem. Phys., 155, 154703 (2021)
[4] W. Carpenter, J. Fournier, R. Biswas, G. Voth and A. Tokmakoff, J. Chem. Phys., 147, 084503 (2017)
[5] K. C. C. Yu, M. Okuno, T. Seki, T. Ohto, X. Yu, V. Korepanov, H. Hamaguchi, M. Bonn, J. Hunger and Y. Nagata, Nat. Commun., 25, 5977 (2020)

4　発表、出版実績または予定

★T. Ishiyama, T. Tahara, and A. Morita, Why the Photochemical Reaction of Phenol Becomes Ultrafast at the Air-Water Interface: the Effect of Surface Hydration, J. Am. Chem. Soc., **144**, 6321-6325 (2022)

★N. Yasoshima, T. Ishiyama, and N. Matubayasi, Adsorption Energetics of Amino Acid Analogs on Polymer/Water Interfaces Studied by All-Atom Molecular Dynamics Simulation and a Theory of Solutions, J. Phys. Chem. B, **126**, 4389-4400 (2022)

★Y. Miura, Y. Yamamoto, S. Karashima, N. Orimo, A. Hara, K. Fukuoka, T. Ishiyama, and T. Suzuki, Formation of Long-Lived Dark States during Electronic Relaxation of Pyrimidine Nucleobases Studied Using Extreme Ultraviolet Time-Resolved Photoelectron Spectroscop, J. Am. Chem. Soc., **145**, 3369-3381 (2023)

一般講演：分子科学討論会 3 件、分子シミュレーション討論会 3 件、高分子学会北陸支部講演会 2 件，日本化学会北陸支部講演会 3 件，招待講演 2 件

次世代再生可能エネルギーを目指した新規デバイスの分子論的解明

Molecular Theory of Novel Devices for Next Generation Renewable Energy

○村岡 梓、大森 鈴音、峰下 恵、馬場 唯花、藤原 成美、南 柚香（日本女院・理）

1　研究目的

1-1 太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

有機薄膜太陽電池は、素子に光を照射すると、ドナー(D)層とアクセプター(A)層の界面で生成したキャリア電子と正孔が「エキシトン」を形成し、電荷分離して電極に電流を流すことより、効率的な電流生成には、エキシトンの分解と自由電子キャリアが重要である。近年、非フラーレン型有機薄膜太陽電池の実用化に向けて、D/A 有機材料自体の高性能化や、合理的な D/A 界面の設計法が求められている。そこで、非フラーレン型有機薄膜太陽電池の D/A 界面の設計やメカニズムの解明にむけて、相界面におけるエキシトン生成と解離と自由電子の電極へのキャリアを促進するメカニズムに注目した。

1-2 光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

化石燃料の大量使用により新エネルギー分野の研究が加速している。特に人工光合成は光触媒と酸素発生反応することで燃料を生成するメカニズムを有するとして注目されている。本課題で着目する酸化コバルトも水の 4 電子酸化反応によって酸素を発生する。Zhang らは、時間分解 FTIR 法により、2 つ（1 サイト）ないしは 1 つの OH 基（1 サイト）で反応を進行すること、2 サイトで OO 結合が生成される反応速度が、1 サイトより 10 倍以上高速であると結論付けた。そこで、酸化コバルト光触媒の 1 サイトと 2 サイトの反応における反応経路や反応速度について考察する。

2　研究方法、計算方法

2-1 太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

Gaussian 16 を用いた。外部量子効率が大きく、広域な吸収特性を持つ非フラーレン型低分子アクセプターITIC と、高いキャリア移動度を示すポリマードナーPBDB-T による組み合わせの、PBDB-T/ITIC（D/A）複合体、ドナーとアクセプターを一部フッ素置換した PBDB-T-SF/ITIC（FD/A）複合体、PBDB-T/IT4F（D/FA）複合体に着目し、密度汎関数法を用いて、フッ素置換が OSCs へ与える影響について、基底状態と励起状態の構造最適化、binding energy、吸収スペクトルの観点より、考察する。計算レベルは ωB97XD/6-31G(d)である。

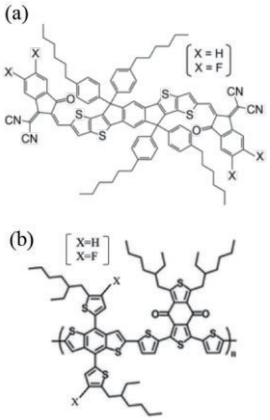


図 1.　化学式
(a)ITIC (b) PBDB-T

2-2　光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

Gaussian16 を用いた。。酸化コバルトの表面クラスタモデルについて、構造最適化と振動数計算を行った。この構造における反応が起きる OH 基を観察する。そのため反応に寄与しないと考えられる触媒の表面部分は固定し、反応する OH 基の部分は自由度をもたせて計算をした。使用した汎関数は B3LYP、基底関数は、水素には 6-31G(d,p)、酸素には 6-31G(d)、Co には LanL2DZ を用いた。

3　研究成果

3-1 太陽電池における電荷移動型メカニズムの解明

分子軌道より、D/A 複合体と D/FA 複合体は A 分子内遷移、FD/A 複合体は、D/A 電荷移動が確認できた。これは D の F 置換が D/A 間での電荷移動を促進すると考えられる。また、各複合体の電荷移動量・電荷移動距離を比較すると、D/A 複合体に比べて、FD/A、D/FA 複合体における電荷移動量と電荷移動距離が増加した。電荷移動距離は励起子の大きさを指している。従って、電荷移動距離の増加は、電子とホールをより引き離し、解離していることに相当する。以上より、D 分子の一部を F 置換するとクーロン力が弱められることで電子とホール間の距離が長くなり励起子の束縛状態が解かれて電荷分離しやすくなることがわかった。

3-2 光触媒太陽電池における水酸化過程の反応機構

図 2 は、2 サイトと 1 サイトの各ステップにおける Gibbs 自由エネルギーの変化である。いずれのサイトにおいても、4 電子反応により酸素が生成することが確認できた。2 サイトと 1 サイトの Gibbs 自由エネルギーの変化を比較すると、3rd で 1 サイトの自由エネルギーが-1.47eV と著しく低くなることがわかる。これは 1 サイトの 3rd で、表面にプロトンが吸着するために安定し、エネルギーが低くなっているとわかった。よって、1 サイトでは 3rd から 4th の反応に進むために、5.67 eV の大きなエネルギー障壁を超える必要があり、この障壁が反応速度を遅くしていると考えられる。

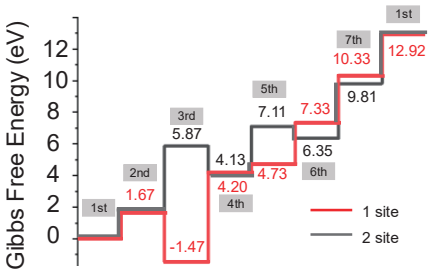


図 2 ギブズの自由エネルギーの変化

4　発表実績または予定

★ S. Omori, M. Kaneko, K. Yamasita, A. Muraoka, IPEROP23, Kobe, 2023.　★ S. Ikeyama, M. Mineshita, Y. Minami, A. Muraoka, IPVSEC33, Nagoya, 202.　★ A. Suzaki, A. Muraoka, K. Yamashita, APS MarchMeeting2022, Chicago(online), 2022.　★ A. Anzai, Y. Kurosaki, M. Saeki, A. Muraoka, APS MarchMeeting2022, Chicago(online), 2022.　★ S. Ikeyama, N. Ohta, R. Tachibana, K. Yamashita, A. Muraoka, APS MarchMeeting2022, Chicago(online), 2022.　★ 小暮, 大森, 金子, 山下, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会, 長野, 2022 年.　★ 山田, 安斎, 黒崎, 佐伯, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会, 長野, 2022 年.　★ 吉田, 立花, 峰下, 南, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会, 長野, 2022 年.　★ 馬場, 櫻井, 村岡, 第 16 回分子科学討論会 2022, 横浜, 2022 年.　★ 藤原, 山下, 村岡, 第 16 回分子科学討論会 2022, 横浜, 2022.　★ 南, 池山, 村岡, 第 16 回分子科学討論会 2022, 横浜, 2022 年.　★ 峰下, 村岡, 第 83 回応用物理学会秋季学術講演会, 仙台, 2022 年.　★ 馬場, 櫻井, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会, 大岡山, 2022 年.　★ 藤原, 山下, 村岡, 日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会, 大岡山, 2022 年（SCCJ Annual Meeting 2022 Spring Poster Award Article）.　★A. Muraoka, 103rd CSJ Annual Meeting (2023)アジア国際シンポジウム, 野田, 2023.

5　出版実績または予定

★ M. Kaneko, A. Suzaki, A. Muraoka, K. Gotoh, K. Yamashita, *J. Mater. Inf.*, **3**, *8* (2023).　★ Y. Baba, H. Sakurai, A. Muraoka, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21**, 55-47 (2022).　★ N. Fujiwara, K. Yamashita, A. Muraoka, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **21**, 45-47 (2022).　★ S. Jinnai, K. Murayama, K. Nagai, M. Mineshita, K. Kato, A. Muraoka, A. Yamakata, A. Saeki, Y. Kobori, Y. Ie, *J. Mater. Chem. A.*, **10**, 20035-20047 (2022)

振電相互作用に関する理論的研究

Theoretical Studies on Vibronic Couplings

○佐藤　徹（京都大学福井謙一記念研究センター）

1　研究目的、内容

励起状態と基底状態間や励起状態間の遷移は、それがフォトンまたはフォノンのどちらにより引き起こされるかに応じて、輻射遷移と無輻射遷移に分類される。分子における核の運動を扱う表現として Born-Oppenheimer (BO)表現と Crude Adiabatic (CA)表現がある。本研究では、CA 表現に基づき、多モードを考慮した内部転換速度定数の表式を導出し、9-フルオレノンを例として計算を行った。また、振電相互作用の密度形式である振電相互作用密度(VCD)および、振動双極子モーメントで重み付けした終振電状態の状態密度により、内部転換過程における振電相互作用とエネルギーギャップの役割について明らかにした。

2　研究方法、計算方法

基底状態計算は密度汎関数法(DFT)により行い、計算レベルは B3LYP/6-311G(d,p)とした。DFT 計算にはプログラムパッケージ Gaussian16 を用いた。

3　研究成果

9-フルオレノンの S_1-S_0 間の内部転換速度定数を計算した。その計算値は 8.8×10^7 s^{-1} であり、実験値(8.6×10^7 s^{-1})を再現した。また、振動モード α=34, 48 のフォノン放出を伴う内部転換速度定数が大きな値を持つことがわかった。振動モード α=34 の非対角 VCD 解析の結果、重なり密度は C1-C2 の伸縮振動により生じる α=34 のポテンシャル導関数と強くカップルし、この結合上に大きな非対角 VCD を与え、α=34 の非対角振電相互作用定数(VCC)は主に C1, C2 から生じることがわかった。また、電子励起エネルギーを受け取る Franck-Condon 包絡線はエネルギーに関して指数関数的に減衰し、その減衰の程度は対角 VCC と振動数に依存することがわかった。本研究の手法により、内部転換速度定数を振電相互作用とエネルギーギャップの寄与に分割して理解し、さらにその起源を特定することが可能となった。

4　発表実績または予定

★[1] 在間 嵩朗, 大田 航, 大北 英生, 佐藤 徹、有機薄膜太陽電池材料 ITIC の自発的対称性の破れによる電荷分離状態の生成、 京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム (2022).

★[2] 大西 駿也, 大田 航, 高倉 陸, 春田 直毅, 細川 三郎, 寺村 謙太郎, 田中 庸裕, 佐藤 徹、Sr-Ti 系複合酸化物担持 Pd 触媒の超周期構造と NO 吸着の領域選択性、 京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム (2022).

★[1] 佐藤 徹, 大田 航, 上島 基之 内部転換過程におけるプロモーティングモードとアクセプティングモード 日本化学会第 103 春季年会, 2023 年.

★[2] 大田 航, 上島 基之, 佐藤 徹 系間交差過程における振電相互作用とスピン軌道相互作用 日本化学会第 103 春季年会, 2023 年.

★[3] 在間 嵩朗, 大田 航, 佐藤 徹 Internal Conversion Processes from the S2 and S1 states in Azulene 第 18 回京都大学福井謙一記念研究センターシンポジウム, 2023 年.
★[4] 大田航, 上島 基之, 佐藤徹 内部転換過程における振電相互作用とエネルギーギャップ 2022 年光化学討論会, 2022 年.

5　出版実績または予定

[1] Yohei Hattori, Ryota Kitajima, Wataru Ota, Ryota Matsuoka, Tetsuro Kusamoto, Tohru Sato, and Kingo Uchida Chem. Sci., 13, 13418-13425 (2022).

不均一界面系における静的および動的物性の理論的研究

Theoretical studies on static and dynamic properties in heterogeneous interfacial systems

○畑中 美穂, 稲垣 泰一, 吉村 誠慶, 寺田 大介, 梅田 遼人, 後町 慈生, 山田 太朗, 揖斐 諒太, 宇津木 真之, 苅谷 晃輔, 中谷 駿介（慶應大 理工）

1 研究目的

我々は不均一な固液、固気界面系において化学現象が如何にして起こっているのかを理解し、それに基づいて新しい物質・材料を理論的に設計することを目指している。2022 年度は主に (1) 白金クラスターの構造間遷移と速度論 (2) 固体化学反応の分子論的反応過程のシミュレーション (3) 分光シミュレーションによる界面水の分子間振動の解析を行った。

1.1 白金クラスターの構造間遷移と速度論

高活性な金属クラスター触媒の重要な特徴は特異な電子状態と柔軟な構造揺らぎを持つことである。従って、触媒活性を本質的に理解するには電子状態の解明だけでなく、構造揺らぎにも注意を払う必要がある。しかしながら、触媒活性に関する多くの先行研究では安定構造の電子状態解析に留まっており、基質吸着前の金属クラスターのみの構造変化でさえ、その電子状態との関連は十分に理解されていない。そこで、本研究ではグラフェン基板上の白金 4 原子クラスター（Pt_4）を対象にして安定構造間の遷移の速度論とそれに伴う電子状態変化の解析を行った。

1.2 固体化学反応の分子論的反応過程のシミュレーション

機能性材料として用いられる物質は往々にして固体であり、固体表面および内部での化学反応は普遍的である。しかしながら、その複雑さから分子論的な理解が全く進んでいない。特に、固体表面が水蒸気などの外部分子により侵食され、固体構造自体が大きく変化する反応では原子の拡散過程が重要な反応律速過程と考えられているが、その分子機構は不明である。本研究では、化学蓄熱材の代表的反応である酸化マグネシウム（(MgO) の水和による水酸化マグネシウム（$Mg(OH)_2$）の生成を対象にし、MgO 表面での水分子の解離、水素原子の固体内部への拡散、$Mg(OH)_2$ の結晶核の生成に関する構造変化をシミュレートした。

1.3 分光シミュレーションによる界面水の分子間振動の解析

界面はバルクとは異なる不均一で異方的な環境である。特に界面で水素結合が断絶される水においてはバルク水とは異なる分子ダイナミクスを持つことが考えられる。このような物性を調べるには振動分光法が有効であり、実際、赤外・ラマン分光実験によって細孔に閉じ込められた水はバルク水に比べて分子間水素結合伸縮のピークが高波数側にシフトすることが観測されている。そこで、本研究では基礎的な知見を獲得するため、グラフェン基板上の２層薄膜水を対象としてラマン分光計算を行った。

2 研究方法、計算方法

テーマ(1)では VASP を利用した PBE 汎関数による遷移状態構造探索を含む電子状態計算を行った。テーマ(2)では LAMMPS を使用して反応性力場（ReaxFF）に基づくレアイベント分子シミュレーションを行った。テーマ(3)では LAMMPS により分子動力学計算を行い、そのトラジェクトリに基づいて分光計算を行った。

3　研究成果

3.1 白金クラスターの構造間遷移と速度論

Pt_4 の安定構造は気相中では 5 つであったのに対し、グラフェン基板上では 0.3 eV 以内に 16 個存在した。16 個の安定構造間の遷移を調べたところ、Pt_4 の構造変化がおよそピコ秒以上で起こる（高いバリアを有する）のに対し、吸着サイトの移動（Pt_4 の並進）による安定構造間の遷移はフェムト秒からピコ秒内で起こる（低いバリアを有する）ことがわかった。基板との相互作用の違いから、吸着サイトの移動のみでも d バンド中心の変化が確認されたことから、Pt_4 の電子状態は触媒反応や基質吸着速度に比べて圧倒的に速く変化することが明らかとなった。これは Pt_4 のような小さなクラスター触媒では、触媒反応とクラスター構造の変化の動的なカップリングは小さいということを示唆している。

3.2 固体化学反応の分子論的反応過程のシミュレーション

ポテンシャルスケーリングによりレアイベントを促進させる新規分子シミュレーション法によって、MgO の水和反応から $Mg(OH)_2$ の核生成が確認できた。その初期過程は水分子の解離であり、界面の約 20%が水酸基（水酸化物イオン）で覆われていた。その後、水酸基に隣接した Mg が界面水内へと表面層から脱離する過程が見られた。ここで、水酸基は Mg が抜けた穴を水素で部分的に埋める役割を果たしている。脱離した Mg は表面層酸素のブリッジサイトに吸着し、界面水中の水酸化物イオンを配位し連なることで $Mg(OH)_2$ の層となっていた。一方、固体内部への水素の侵入・拡散は確認できたものの、生成物へ繋がる大きな構造変化は見られなかった。よって、固体内部の構造を壊し生成物への大規模変化が起きるには、局所的な水素原子の拡散だけでは不十分であることが示唆された。

3.3 分光シミュレーションによる界面水の分子間振動の解析

薄膜水の分子間振動に関するラマンスペクトルの概形はバルク水と変わらず、500-900 cm^{-1} に秤動運動、250 cm^{-1} と 60 cm^{-1} にそれぞれ水素結合の伸縮、変角振動に対応するピークが確認された。しかし、詳細には薄膜水のスペクトルは 900 cm^{-1} のピークが弱く、250 cm^{-1} のピークが強くなっていた。解析の結果、これらのピーク強度の変化は、界面で水素結合が切れ配向変化の運動が緩くなったことが原因だとわかった。

4　発表実績または予定

★ 吉村誠慶 “人工力誘起反応法とグラフ理論を用いた反応機構に関する計算化学的研究” シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2022」, 横浜, 9 月 18 日 (2022).

★ 稲垣泰一 “ポテンシャルスケーリング・ハイブリッドモンテカルロ法の開発と今後の展望” 第 5 回ワークショップ：レア・イベント解析とデータサイエンス, 武蔵野, 12 月 4 日 (2022).

5　出版実績または予定

★ S. Gocho, H. Nakamura, S. Kanno, Q. Gao, T. Kobayashi, T. Inagaki, and M. Hatanaka “Excited state calculations using variational quantum eigensolver with spin-restricted ansätze and automatically-adjusted constraints” npj Comput. Mater. **9**, 13 (2023).

★ T. Inagaki, M. Hatanaka, and S. Saito “Anisotropic and Finite Effects on Intermolecular Vibration and Relaxation Dynamics: Low-frequency Raman Spectroscopy of Water Film and Droplet on Graphene by Molecular Dynamics Simulations” J. Phys. Chem. B (in revision)

水の輸送係数に対する構造規則性の寄与と相互作用モデルの関係
Relation between contribution of order regularity in liquid structure to transport properties of water and interaction potentials

○大鳥 範和、*信太 峻、*見川 佳澄、*相澤 圭佑、*渡辺 裕
（新潟大学理学部, *同大学院自然科学研究科）

1 研究目的

水は比熱を始めとして種々の特異的性質を有するが、その起源は液体構造に関係すると推測され、水素結合による酸素原子間の四面体的配列の規則性（オーダー・パラメーター q）と特異的性質との相関が議論されてきた。構造的規則性が高いほどより強固な 3 次元網目構造（水素結合ネットワーク）を形成しやすいと推測されるため、自己拡散係数などの輸送係数に大きな影響を及ぼすと考えられる。したがって、オーダー・パラメーターと輸送係数の関係を解明することは、水の特異的性質を理解する上で重要である。水を記述する相互作用モデルとして、非分極モデルの TIP4P/2005、SPC/E、ST2、mW や、分極モデルの Dan-Chang などが提案されているが、自己拡散係数の計算値はモデル依存性が大きいことが知られている。一方、自己拡散係数とオーダー・パラメーターの関係の予備的な計算によると、TIP4P/2005 と Dan-Chang モデルの比較では、オーダー・パラメーターが同じでも、自己拡散係数が倍程度も異なる場合があることが示された。このことは、構造規則性以外の寄与が輸送係数を記述する上で無視できないことを示している。本研究の目的は、種々のモデルを用いて、過冷却状態を含む液体の水の幅広い温度と密度（体積）領域で、輸送係数（自己拡散係数）およびオーダー・パラメーターの充填率と温度の依存性を調べて、これらの定量的関係を明らかにすることである。

2 研究方法、計算方法

水の主要なモデルとして、非分極モデルの TIP4P/2005 および SPCE モデル、また分極モデルの Dan-Chan モデルについて、300 K から 230 K の過冷却状態に至る温度領域における、輸送係数（自己拡散係数）およびオーダー・パラメーターの温度依存性と充填率依存性を、それぞれの次数として評価し比較した。なお、自己拡散係数の充填率依存性は、密度依存性（つまり体積依存性）から既知（自明）である数密度の依存性を補正することによって決定した。また、分子動力学（MD）計算のコードには、非分極モデルには Gromacs を、分極モデルには CP2K を用いた。以上の評価を行う熱力学的状態は、密度が 1.00 g/cm3 で、温度が 300 K, 270 K, 265 K, 240 K の各状態とした。系の粒子数は、非分極モデルでは 1000 個とし、分極モデルでは計算コストを考慮して 256 個とした。

3 研究成果

図 1 に、TIP4P/2005 モデルによるオーダー・パラメーターの空隙率（1-η）依存性の温度変化を示す。温度依存性の次数は温度に依らず一定であるが、空隙率依存性の次数は温度の低下とともに増大し、これらの傾向はモデルに依らず共通している。図 2 には、3 種類のモデルによる計算結果を、共通の温度と充填率依存性を仮定してプロットした。この図から、空隙率依存性の温度変化は全体の挙動に大きな影響を及ぼさず、ま

た、モデル間の差異も比較的小さい、つまり水のオーダー・パラメーターは、モデルや温度・密度領域に依らず、概ね統一的に記述できることがわかった。これに対して、自己拡散係数の温度と空隙率依存性は、モデルや温度・密度領域に大きく依存することが示された。

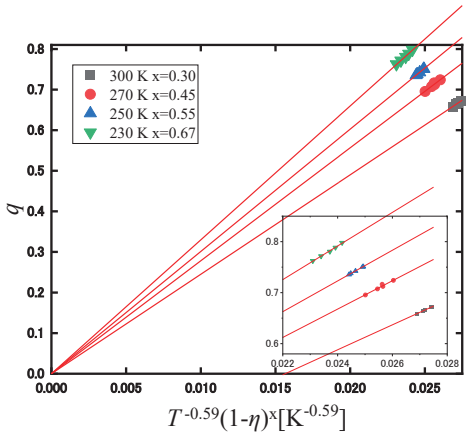


図 1.　TIP4P/2005 モデルにおける
オーダー・パラメーターの空隙率依存性

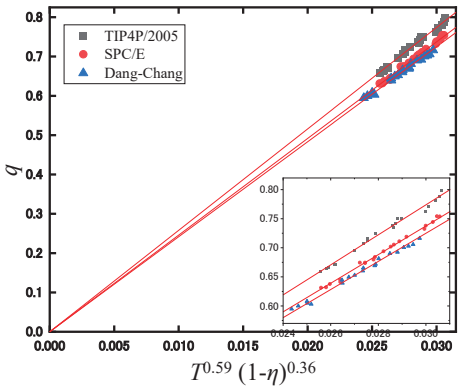


図 2.　3 種類のモデルにおける
オーダー・パラメーターの空隙率依存性

4　発表実績

★[1]　信太 峻，眞谷健汰，宮本祥平，石井良樹，大鳥範和，種々の水モデルによる過冷却状態での輸送係数の温度-充填率依存性（口頭），溶液化学若手の会 第 2 回冬季発表会，オンライン，2022 年 12 月

★[2]　見川佳澄，信田民生，石井良樹，大鳥範和，o-terphenyl 分子を模擬した三原子分子の液体およびその過冷却状態の並進および回転のダイナミクス（口頭），溶液化学若手の会 第 2 回冬季発表会，オンライン，2022 年 12 月

★[3]　相澤圭佑，阿部 俊太，石井 良樹，大鳥 範和，分子性液体の輸送係数の数密度・慣性モーメント依存性（口頭），溶液化学若手の会・第 2 回冬季発表会，オンライン，2022 年 12 月

★[4]　渡辺裕，石井良樹，大鳥範和，B2O3-RO(R=Zn,Ba)系のガラス構造に及ぼす金属イオンの効果(口頭)，第 54 回溶融塩化学討論会，オンライン，2022 年 9 月.

5　出版実績

★[1] Y. Ishii, T. Murakami, and N. Ohtori, 「Molecular size and shape effects: Tracer diffusion and the Stokes-Einstein relation,」, J. Mol. Liq., **346**, 118235(2022)..

★[2] N. Ohtori, Y. Kondo, and Y. Ishii, 「Molecular size and shape effects: Rotational diffusion and the Stokes-Einstein-Debye relation」, J. Mol. Liq., **314**, 113764(2020).

★[3] N. Ohtori, Y. Kondo, K. Shintani, T. Murakami, T. Nobuta, and Y. Ishii, 「The Stokes-Einstein relation for non-spherical molecular liquids」, Chem. Letters, **49**, 379(2020).

★[4] N. Ohtori, H. Uchiyama, and Y. Ishii, 「The Stokes-Einstein relation for simple fluids: From hard-sphere to Lennard-Jones via WCA potentials」, J. Chem. Phys. **149**, 214501 (2018).

★[5] Y. Ishii and N. Ohtori, 「Molecular insights into the boundary conditions in the Stokes-Einstein relation」, Phys. Rev. E **93**, 050104 (2016).

ボウル型共役化合物の物性調査、

および金属クラスター触媒の活性評価研究

Properties of Bowl-shaped aromatic compounds and studies on the catalytic activity of metal clusters

○櫻井　英博、燒山　佑美、中澤　廣宣、西本　真生、岩佐　克彰、Yingbu Liu、
柴垣　芙季、杉村　和磨(大阪大学)

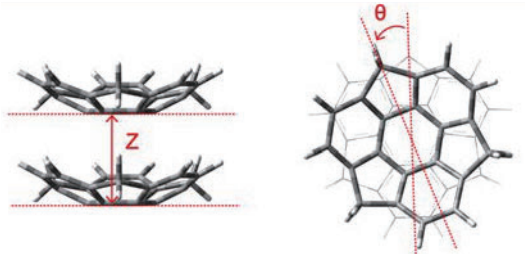
1　研究目的、内容

おわん型共役化合物「バッキーボウル」は、フラーレンやナノチューブのモデル化合物としてだけでなく、おわん構造に立脚した独自の挙動、物性を示す。近年、独自の合成法により種々の置換基を有する置換スマネンの合成が可能となり、おわん構造、ボウル反転運動、化学反応性等について、実験的に興味深い知見が得られてきている。しかし、これらの実験的知見に関して、実験的なアプローチのみでは十分な理論的説明を与えることが困難であり、計算化学的なアプローチによってその物性に理論的な説明を与える、あるいは予測することが必要とされている。

一方、ナノサイズの金クラスターは、バルク金では示さない独特な触媒活性を示す。特に高分子で保護された擬均一系ナノクラスターにおいては、室温付近での穏やかな条件下においても空気酸化反応などに著しい触媒活性が見られ、その理由の一つとして反応系中でクラスターの形状が柔軟に変化することが予測されている。近年のコンピューターの進歩により、金属クラスターを直接「分子」として扱い、反応系における構造変化もすべて考慮に入れた計算が可能となってきた。実際我々は既に、金２.０量体や合金クラスターの１３量体、２０量体を実際のクラスターサイズも考慮したモデルとして選び、様々な触媒反応の全プロセス解析に成功している。

以上に加え､今年度は新たにバッキーボウルの１つであるスマネン **(Sum)** のフッ素化体 **F2-Sum** に関して、そのスマネンとの共結晶中における分子間相互作用に関して計算研究を実施し、これら共結晶が示す誘電応答性との相間を解明したので報告する。

2　研究方法、計算方法



全ての計算は GAUSSIAN16 プログラムを用いて行った。計算方法は DFT 法を用い、汎関数として ωB3LYP、基底関数として 6-311+G(d,p)を用いた。積層ダイマー構造におけるエネルギーマッピング計算については､各単量体構造を汎関数としてωB3LYP、基底関数として 6-31G(d,p)を用いて最適化し、得られた最適化構造を回転角 θ、積層距離 Z としてそれぞれ 0°～120°、3.7 Å～4.0 Å の範囲で変化させることで行った (右図)。また、エネルギー分解分析 (EDA analysis) は、**F2-Sum:Sum** = 83:17 の $CHCl_3$ 混合溶液から得られた単結晶 (**F2-Sum** 含有率: 75%) の結晶構造から特定の二分子の座標を取り出し、Multiwfn (T. Lu and F. Chen, *J. Comput. Chem.*, **2012**, *33*, 580–592) を用いて EDA-FF 計算を行った。

3　研究成果

これまで我々は、**Sum** (Fig. 1a) を基本骨格とする種々の分子について、その反応および物理的機能に着目した研究を行ってきた。その中でも **Sum** のベンジル位炭素に 2 つフッ素を導入した **F2-Sum** が、結晶中で一次元カラム構造を形成するとともに、高温領域において振り子状の面内運動を示すとともに、外部電場に対して Debye 型の誘電応答を示すことを明らかにした (Fig. 1b, *Mater Chem. Front.* **2022**)。特筆すべきは、**F2-Sum** が **Sum** と同形結晶を与える点であり、このことは両者を共結晶へと導くことでその誘電応答挙動をコントロールすることだができることを表している (Fig. 1c)。そこでまず、よりフッ素含有量の多い既知の **F6-Sum** (B. M. Schmidt, B. Topolinski, S. Higashibayashi, T. Kojima, M. Kawano, D. Lentz, H. Sakurai, *Chem. Eur. J.*, 2013, **9**, 3282) について **Sum** と共結晶化を行ったが、目的とする共結晶は得ることができなかった。一方、**F2-Sum** と **Sum** の共結晶については、様々な含有比での合成に成功した (Table 1)。単結晶 X 線結晶構造解析の結果、格子定数や分子間距離と行った構造パラメータは、フッ素含有量が増えるにつれ大きくなっていくことが分かった。これは水素原子がより大きなフッ素原子に置き換わったことによるものと推測される。

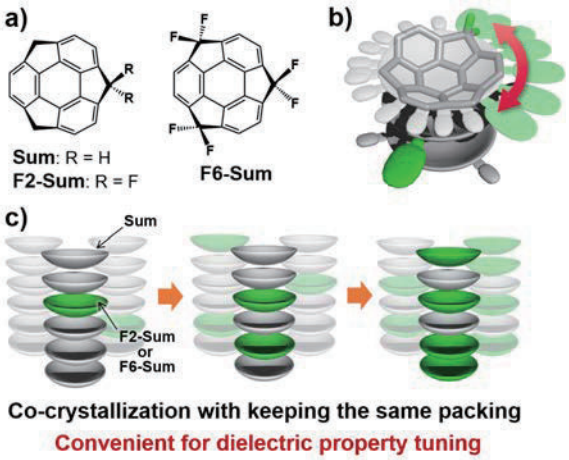


Figure 1. a) **Sum**, **F2-Sum**, **F6-Sum** の構造。b) **F2-Sum** が示す振り子状の面内運動。c) 共結晶化による物性チューニング。

Table 1. Sum と **F2-Sum** の共結晶化の結果。

Loading Ratio (F2-Sum:Sum)	X-ray Ratio	Bowl Depth (Å)	Bowl to bowl distance (Å)
100:0	100:0	1.16	3.95
87:13	76:24	1.16	3.94
50:50	42:58	1.14	3.88
35:65	10:90	1.12	3.83
0:100	0:100	1.11	3.79

Table 2. 積層カラム内における 2 分子間相互作用。

Dimer[a]	Vertical distance Z (Å)	Rotation angle θ (°)	*E* (kcal/mol)
Sum/Sum	3.8	60	−21.50
F2-Sum/F2-Sum	3.9	60	−18.84
F6-Sum/F6-Sum	4.1	60	−18.01
F2-Sum/Sum	3.9	60	−18.52
Sum/F2-Sum	3.8	60	−20.77
F6-Sum/Sum	4.1	60	−14.90
Sum/F6-Sum	3.9	60	−19.55

[a]"a/b"の場合、a が上側に来ている分子を表す。

この共結晶化の可否について、積層カラム内における二分子の安定化エネルギーを求めることで考察した (Table 2)。その結果、考慮したすべての２分子モデルについて、回転角 θ = 60°の際に最も安定となることが分かった。また、積層距離 Z を様々に変化させて、最も安定化の効果が得られる配向で比較した際、**F2-Sum/Sum** 間に働く相互作用 (−18.52, −20.77 kcal/mol) は **Sum/Sum** 間における相互作用 (−21.50 kcal/mol) と同程度である一方、**F6-Sum/Sum** 間における相互作用 (−14.90, −19.55 kcal/mol) はずっと小さいことが明らかとなった。このことは **F6-Sum** と **Sum** の共結晶が得られなかった一方、**F2-Sum** と **Sum** の共結晶については問題なく得られた事実と一致する。

さらに TGA、DSC ならびに温度可変 PXRD 測定の結果から、今回得られた **F2-Sum/Sum** 共結晶がこれまでに報告した **F2-Sum** 結晶と同様に積層カラム中で運動を行い、

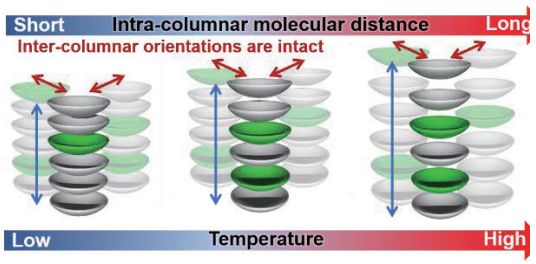


Figure 2. 加熱によるカラム内分子間距離の変化。

さらに加熱することによってカラム内における分子間距離が広がって行くことが強く示唆された (Fig. 2)。この結果を基に、三種類の異なる **F2-Sum/Sum** 比 (**F2-Sum/Sum** = 83:17、50:50、35:65 (すべて仕込み比)) で調整した粉末結晶サンプルを用いて誘電特性を確認した (Fig. 3)。その結果、すべてのサンプルについて Debye 型の誘電応答が観測され、**F2-Sum** の含有量が多い程、活性化エネルギーの値が小さくなることがわかった。

こうした共結晶の性質に対して **F2-Sum** がもたらす効果を明らかにすべく、EDA-FF 計算を一次元カラム内およびカラム間における最近接2分子について行った (Tables 3, 4)。

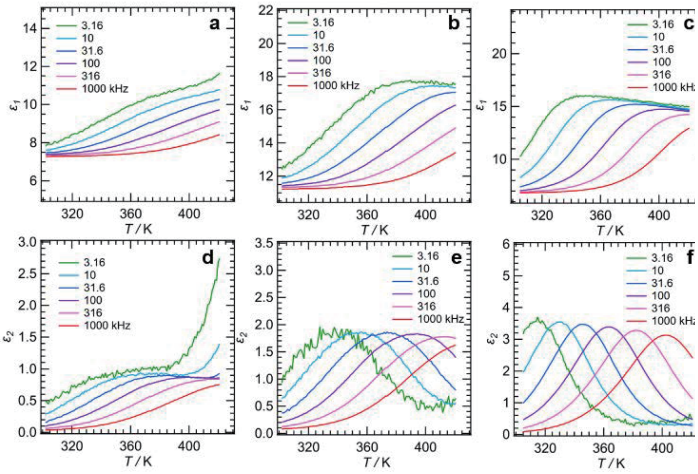
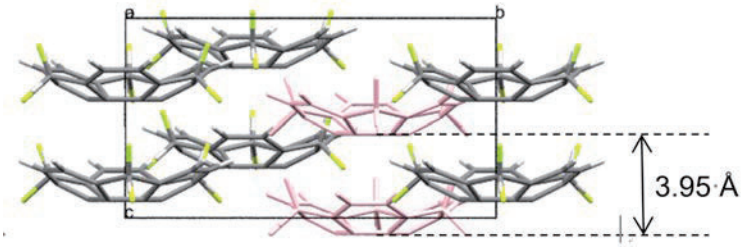


Figure 3. 異なる **F2-Sum/Sum** 比を持つ粉末共結晶サンプルの誘電応答性。a)~c)、d)~f) はそれぞれ複素誘電率の実部、虚部を表す。a), b): **F2-Sum/Sum** = 35:65、c), d): **F2-Sum/Sum** = 50:50、e), f): **F2-Sum/Sum** = 83:17.

Table 3. 積層カラム内における最近接 2 分子間に働くエネルギー。

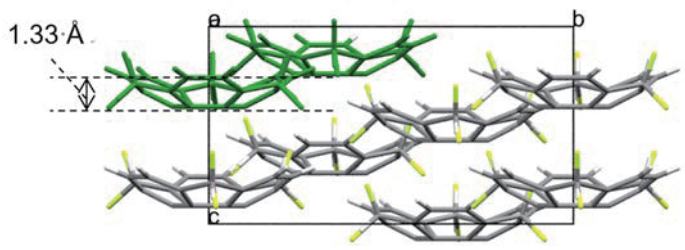
Molecular pair	Electrostatic (kJ/mol)	Repulsion (kJ/mol)	Dispersion (kJ/mol)	Total energy (kJ/mol)	D/R
***intra*-Sum/Sum**	−0.04	44.38	−116.75	−72.40	−2.63069
***intra*-F2-Sum/Sum**	2.4	56.99	−126.07	−66.67	−2.21214
***intra*-Sum/F2-Sum**	−1.34	49.34	−121.03	−73.03	−2.45298
***intra*-F2-Sum/F2-Sum (60°)**	0.45	61.97	−130.48	−68.05	−2.10553
***intra*-F2-Sum/F2-Sum (180°)**	0.44	61.95	−130.36	−67.97	−2.10428



※結晶構造から特定の分子の座標 (左図ピンク色部分) を切り取って計算。

Table 4. 積層カラム間における最近接 2 分子間に働くエネルギー。

Molecular pair	Electrostatic (kJ/mol)	Repulsion (kJ/mol)	Dispersion (kJ/mol)	Total energy (kJ/mol)	D/R
***inter*-Sum/Sum**	0.16	4.23	−13.62	−9.22	−3.21986
***inter*-Sum/F2-Sum-1**	1.24	8.25	−17.75	−8.26	−2.15152
***inter*-Sum/F2-Sum-2**	0.17	4.23	−13.63	−9.22	−3.22222
***inter*-Sum/F2-Sum-3**	0.13	4.23	−13.67	−9.31	−3.23168
***inter*-F2-Sum/Sum-1**	0.48	4.23	−13.68	−8.97	−3.23404
***inter*-F2-Sum/Sum-2**	0.43	12.92	−18.16	−4.81	−1.40557



※結晶構造から特定の分子の座標 (左図緑色部分) を切り取って計算。

その結果、カラム内における安定化効果を担っているのは主に分散力であり、その安定化にかかるエネルギーは **Sum**/**Sum** スタッキング中では−72.40 kcal/mol であるのに対し、**F2-Sum** が存在するとその値は−66.67、−73.03 kcal/mol と、トータルでは **Sum**/**Sum** スタッキング中よりも小さくなることが分かった。さらにカラム間での相互作用についても同様に考察を行った結果、**Sum**/**Sum** ペアでの相互作用は−9.22 kcal/mol であるのに対し、**Sum**/**F2-Sum** ペアの場合、フッ素置換部位の配向や分子の位置関係に応じて、−4.81~−9.31 kcal/mol の値を示した。Table 4 に示すとおり、1 つの配向で **Sum**/**Sum** ペアよりも安定な相互作用を形成することが分かったが、その他の配向ではどれもより小さな値を示すことから、結晶全体ではカラム内同様にカラム間についても、**F2-Sum** の存在が **Sum** のみからなる状態と比較してエネルギー的な不安定化をもたらすことが明らかとなった。また、カラム内における安定化エネルギーの値がカラム間に比べて少なくとも 8 倍程度の値となっていることは注目すべき点であり、このことは加熱によってカラム内における分子間距離の増大が、誘電率の増大に大きく寄与していることを明確に示している。

4　発表実績または予定

１）（一部★）“非平面ビルディングブロックからなる分子集合体”，燒山佑美、分子研研究会「錯体化学に基づく分子の構造変換設計と機能制御」、オンライン開催、2020 年 7 月.

２）（一部★）“ピリミジル基を導入したインダンジオン二量体の結晶構造と性質”，西村美生、燒山佑美、櫻井英博、日本結晶学会令和２年度年会、オンライン開催、2020 年 11 月.

３）（一部★）“非平面ビルディングブロックからなる分子集合体の構築と機能”，燒山佑美、若い世代の特別講演会、日本化学会第 101 春季年会、オンライン開催、2021 年 3 月.

5　出版実績または予定

１）（一部★）"Pyridine Ring Modification of Indane-1,3-dione Dimers for Control of their Crystal Structure" Y.Yakiyama, T. Fujinaka, M. Nishimura, R. Seki, H. Sakurai, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2690–2696.

２）（一部★）"Synthesis of C_{70} Fragment Buckybowl, Homosumanene and Heterahomosumanenes via Ring-Expansion Reactions from Sumanenone", M. Nishimoto, Y. Uetake, Y. Yakiyama, F. Ishiwari, A. Saeki, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2508-2519.

３）（一部★）"Dielectric Response of Difluorinated Sumanene Caused by the In-plane Motion", M. Li, J.-Y. Wu, K. Sambe, Y. Yakiyama, T. Akutagawa, T. Kajitani, T. Fukushima, K. Matsuda, H. Sakurai, *Mater. Chem. Front.* **2022**, in press (DOI: 10.1039/D2QM00134A).

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。これまでに伊藤、伊丹らは、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」の開発を行ない、様々な新規ナノグラフェン、ナノカーボン分子を合成してきた。本年度、新たに開発した APEX 反応やアニオン性メカノケミカル脱水素環化によって新規に合成した様々な多環芳香族化合物について DFT 計算による電子状態計算、電子軌道計算、吸収・円二色性スペクトル、IR・Raman スペクトルの予測計算や分子構造変化・ラセミ化障壁の計算、反応機構解明と活性化障壁の計算などを行った。ナノカーボンについて反応と構造の両側面から理解を深めると同時に、新たな反応開発とナノカーボン分子の設計に役立てることを目的として研究を行った。、

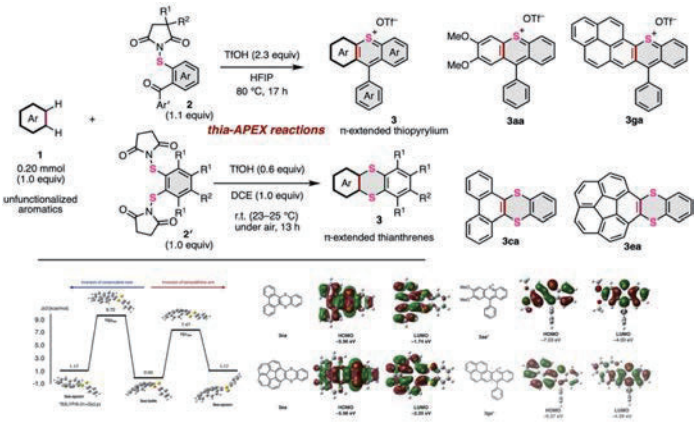
2　研究方法、計算方法

本研究では、ほぼ全ての計算を DFT 法を用いて Gaussian 16 プログラムを利用して行った。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と、ヘリセンのように湾曲した構造を合わせもっているものとがある。後者のように、分子内で広範囲にわたるπ－π相互作用が強く働く化合物に関しては、B3LYP/6-31G や PBE0/6-31G(d)などの基底関数の他に Grimme の分散力補正（GD3, GD3BJ）なども検討し、X 線結晶構造解析で得られた構造と比較しながら構造最適化に適した計算レベルを検討した。電子物性の計算予測として、TD-DFT 法による励起エネルギーの計算やキラル化合物の電子円二色スペクトルの予測、GIAO-DFT 法による NMR スペクトル計算や nucleus-independent chemical shift（NICS）計算による芳香族性の議論などを行った。また芳香環の環電流の可視化やπ–π相互作用のような弱い van der Waals 力の可視化には Anisotropy of the Induced Current Density (ACID)プロットや Non-Covalent Interaction (NCI)プロットを利用した。

3　研究成果

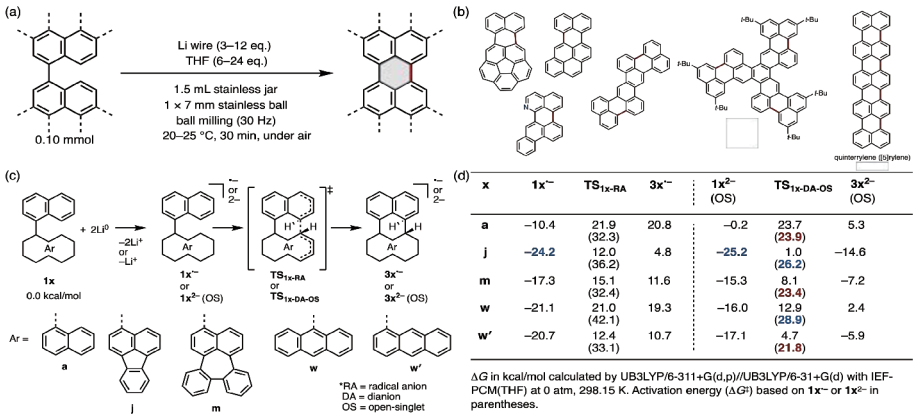
(1)　<u>含硫黄縮環π拡張反応によるπ拡張チオピリリウム・チアントレンの合成と電子状態計算</u>

最近、官能基化されていない単純芳香環や多環芳香族炭化水素に対し、求電子的な硫黄原子部位をもつ新規π拡張剤を用いて一段階で含硫黄π拡張骨格へと拡張させる反応「含硫黄縮環π拡張（thia-APEX）反応」を開発した（論文 1,2）。この中で合成したπ拡張チオピリリウム **3aa**, **3ga** やπ拡張チアントレン **3ca**, **3ea** などについて、吸収・蛍光スペクトル測定を行うとともに、DFT 計算によって求めた電子軌道順位や軌道分布、TD-DFT 計算による電子遷移、分子構造のフラッピングの活性化障壁などを求め、構造有機化学的な議論を行なった。



(2) 金属リチウムを用いたメカノケミカル脱水素環化反応

ボールミルを用い、リチウムワイヤーから切り出した金属リチウムとビナフチル誘導体を用いた新たな「メカノケミカル脱水素環化反応」を開発し、ペリレン誘導体、電子不足含窒素ナノグラフェン、無置換 quinterrylene を含む種々の未踏ナノグラフェンの効率的合成が可能となった（論文 5、図(a)(b)）。同時に、DFT 計算によって、本反応はビナフチル誘導体（**1x**）のアニオンラジカル体（$\mathbf{1x}^{\cdot-}$）あるいはジアニオン体（$\mathbf{1x}^{2-}$）から環化が進行することが予想され、ジアニオンからの環化がより進行しやすいことが明らかとなった（図(c)(d)）。また、芳香環の種類によって環化の収率が大きく異なる理由についても調査したところ、含五員環化合物（**1j**）の反応では始原系のシクロペンタジエニルアニオン様の安定化効果のため、また、9-ナフチルアントラセン（**1w**）では環化の遷移状態（$\mathbf{TS_{1w\text{-}DA\text{-}OS}}$）における大きな立体障害のため、それぞれ活性化エネルギーが 26.2, 289 kcal/mol と高く見積もられ、実際にみられた低反応性の結果と良い相関があることがわかった。また、DFT 計算によって合成したナノグラフェン、リレン類の電子物性・構造計算や NMR、IR, Raman 計算なども行い、合成化学的・構造有機化学的な理解を深めた。



x	$\mathbf{1x}^{\cdot-}$	$\mathbf{TS_{1x\text{-}RA}}$	$\mathbf{3x}^{\cdot-}$	$\mathbf{1x}^{2-}$ (OS)	$\mathbf{TS_{1x\text{-}DA\text{-}OS}}$	$\mathbf{3x}^{2-}$ (OS)
a	−10.4	21.9 (32.3)	20.8	−0.2	23.7 (23.9)	5.3
j	−24.2	12.0 (36.2)	4.8	−25.2	1.0 (26.2)	−14.6
m	−17.3	15.1 (32.4)	11.6	−15.3	8.1 (23.4)	−7.2
w	−21.1	21.0 (42.1)	19.3	−16.0	12.9 (28.9)	2.4
w′	−20.7	12.4 (33.1)	10.7	−17.1	4.7 (21.8)	−5.9

ΔG in kcal/mol calculated by UB3LYP/6-311+G(d,p)//UB3LYP/6-31+G(d) with IEF-PCM(THF) at 0 atm, 298.15 K. Activation energy ($\Delta G^{\ddagger}$) based on $\mathbf{1x}^{\cdot-}$ or $\mathbf{1x}^{2-}$ in parentheses.

その他の研究成果としては、前年度報告書にて報告した拡大[17]helicene の合成に関する研究が論文（論文 4）として採択されたほか、機能性材料として注目されているルブレンを原料に M 領域選択的 APEX 反応によって新しいπ拡張ルブレンの合成と物性・有機 EL の正孔輸送能の評価に関する論文が採択されており（論文 2)、いずれも本センターを利用した DFT 計算による光電子物性、非共有結合性相互作用、活性化障壁、芳香族性、円二色性などの解析が研究推進に必要不可欠であった。

3　発表実績または予定

★(1) 川原 巧, 伊藤 英人, 伊丹 健一郎、「ヘテロ原子を組み込む縮環 π 拡張反応の開発」、日本化学会第 103 春季年会, K703-2pm-02, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 23 日（口頭）、★(2) 藤代 栞奈、Lawrence Scott、伊藤 英人、伊丹 健一郎、「メカノケミカル脱水素環化反応による多環芳香族化合物の合成」、★(3) 日本化学会第 103 春季年会, K705-1vn-05, 東京理科大学 野田キャンパス, 2023 年 03 月 22 日（口頭）Kanna Fujishiro, Hideto Ito, Kenichiro Itami, Synthesis of Polycyclic Aromatics by Mechanochemical Cyclodehydrogenation Reaction, 第 32 回基礎有機化学討論会, 1P091, 京都国際パルスプラザ, 2022 年 09 月 20 日 (ポスター)

4　出版実績または予定

★1. Rapid access to polycyclic thiopyrylium compounds from unfunctionalized aromatics by thia-APEX reaction. Kou. P. Kawahara, Hideto Ito,* Kenichiro Itami.* *Chem. Commun.* **2023**, 59, 1157–1160.

★2. π-Extended Rubrenes via Dearomative Annulative π-Extension Reaction. Wataru Matsuoka, Kou P. Kawahara, Hideto Ito,* David Sarlah, Kenichiro Itami,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023***, 145,* 658-666.

★3. One-step synthesis to polycyclic thianthrenes from unfunctionalized aromatics by thia-APEX reaction. Kou. P. Kawahara, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *Org. Chem. Front.* **2023**, Advance Article. DOI: 10.1039/D2QO02058K.

★4. Expanded [2,1][*n*]Carbohelicenes with 15- and 17-Benzene Rings. Michihisa Toya, Takuya Omine, Fumitaka Ishiwari, Akinori Saeki, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, ASAP. DOI: 10.1021/jacs.3c00109.

★5. Lithium-mediated mechanochemical cyclodehyrogenation. Kanna Fujishiro, Yuta Morinaka, Yohei Ono, Tsuyoshi Tanaka, Lawrence T. Scott, Hideto Ito,* Kenichiro Itami,* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8163–8175.

Electronic trapping and surface protonation in TiO2 nanostructures – Usage Report

○Gergely Juhasz (Tokyo Institute of Technology)

1 Introduction

Transition metal oxide surfaces often play important roles in electrochemical and photoelectrochemical applications. Charge carriers that are responsible for these functions can form polarons in such semiconducting oxides, with various size and mobility. Understanding the polaronic effects help describe charge carrier dynamics and electrochemical reactions on the surface more accurately. In spite of their importance, the behavior of polarons are rarely studied in low dimensional structures like nanoparticles. In this study we focus on polaron formation in anatase-type TiO_2 nanoparticles, where surface absorption of protons, the localized orbital states can play important effect. Previous studies on bulk TiO_2 found that the formation of large polaron can be reasonably well simulate using hybrid-functionals like B3LYP. This proposal is a continuous effort based on the result of previous year's proposal.

2 Methods

2.1 Software: The calculations were performed using Density Functional-based Tight Binding (DFTB, software: DFTB+ ver 19.1) and DFT (software: TURBOMOLE, ver 7.4.1) methods. The DFTB calculations were performed using the mio+tiorg parameter sets. The DFT calculations were performed using def-SV(P) basis set, pure (PBE) and hybrid (PBE0, B3LYP) functionals. To consider potential dispersion effects, DFT-D3(BJ) dispersion model was applied. No solvent model was used. We used dense (m4) grid for better SCF convergence; otherwise default convergence criteria were applied.

2.2 Geometry optimization: The nanoparticle models were manually created and preoptimized using DFTB. Whenever it was possible, the model with highest possible symmetry were used. The models in closed-shell electronic state were optimized using pure DFT, which were followed by optimization of models with charge careers and using hybrid functionals. This was followed by the optimization of nanoparticle models with H+ doped surfaces, then finally added extra charge. The verification of the geometry stability using frequency calculation were not possible due to the large computational cost.

3 Results

Using previously optimized models and handmade models, we scheduled the geometry optimizations on several nanoparticles. The calculations raised several challenges:

- Many of the proposed polaronic structure has small bandgap (less than 0.4 eV) causing SCF instability.
- DFT calculations with hybrid functionals (PBE0, B3LYP) require more time and memory, than with the pure one (PBE). These requirements for open shell structures were even more severe, close to and sometimes exceeing available calculation time and memory size.
- Protons and H-radicals are highly mobile on the nanoparticle surface which made difficult to locate the optimal geometry in many cases.

Due to these difficulties plus the upgrade of the HPC nodes as well as unrelated scheduling conflicts, we have run out of time. Therefore we focused on the polaron on a single anatase model (Ti98) and different surface modification of it (see figure 1).

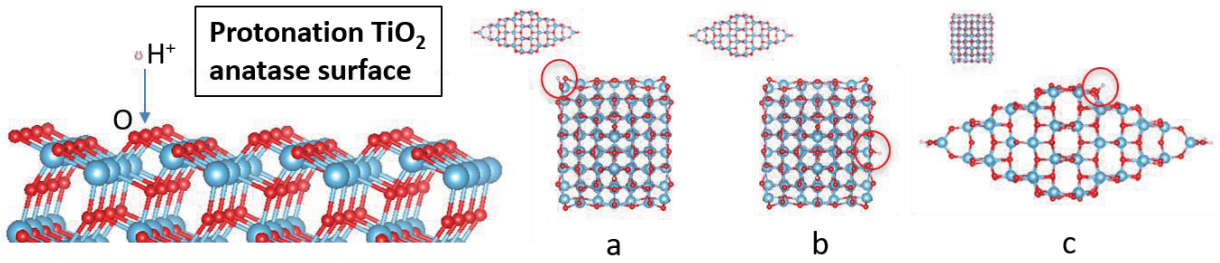


Figure 1. Protonation of the 101 surface of anatase (left) and there different positions (**a** – **c**) of H on the Ti98 model nanoparticle (position of H indicated by red circle)

Different H positions showed different stability, while all of the showed lattice distortion around the H and a bandgap between 0.2-0.3 eV. These distortions showed that the absorption of H strongly couples of the polaron formation process and help the localization of extra electrons. The mechanism of the couple is suspected to be the modification of local vibration modes, and the extra electron binding capability of the H attached to the surface.

The localization of charge and distortion of the lattice could be observed in calculation using pure and hybrid functionals as well, showing that at least part of polaron formation and electronic coupling can be estimated even using pure functionals. Thanks to the significantly more memory and faster CPU in the new RCCES nodes, we continue our calculations and hope to obtain more calculation point using PBE0 and B3LYP hybrid functionals this year. A detailed analysis of the lattice distortions and the corresponding energetics is in preparation.

4 Talks and Posters

[★] G. Juhasz, "Differences of molecular absorption on titanium-dioxide surface - a computational study", The 103rd CSJ Annual Meeting (2023)

5 Publications

[★, in preparation] G. Juhasz, "Investigation of polaron formation and charge trapping in anatase-type TiO_2 nanoparticles with DFT method using hybrid-functionals"

ラジカルカチオン性有機金属分子ワイヤーとスイッチの開発

Development of Radical Cationic Organometallic Molecular Wires and Switches

○田中　裕也（東京工業大学科学技術創成研究院）

1　研究目的

分子エレクトロニクスは電極間に分子を架橋した分子ジャンクションを電子素子とみなし、これを集積することで電子回路を構築する分野である。電子情報を伝える分子ワイヤー（分子導線）や分子スイッチは、最も基本的かつ重要な分子素子であり、近年その単分子機能が注目されている。我々はこれまでに電子豊富なルテニウム錯体を導入した分子ワイヤーが高い単分子電気伝導度を示すことを明らかとしてきた。昨年度、ルテニウムの酸化還元能に基づくラジカルカチオン性の二核有機金属分子ワイヤーならびにスイッチの合成とその機能を報告している。本研究では、新たに設計した多核分子ワイヤーに関して計算科学的に電極架橋モデルを構築し、伝導度について議論を行うことを目的とした。

2　研究方法、計算方法

Gaussian16 により構造最適化を行い、分子軌道とスピン密度分布を評価した。中性体およびモノカチオン体は(U)B3LYP35/Def2SVP,CPM(CH_2Cl_2)の計算レベルによりそれぞれ構造最適化を行った。

3　研究成果

これまで末端にチオメチル基を有する二核ルテニウム錯体の合成とその単分子電気伝導度計測を行ってきた。昨年度、ジエチニルフェニレンを架橋配位子に持つ二核錯体がフェニレン上の置換基により、伝導性を大きく変えることを見出した。またモノカチオン種が中性体よりも大きい伝導度を示した。今年度はジエチニルチオフェンを架橋配位子として有する二核から四核分子ワイヤーを合成し、その単分子電気伝導度を明らかにした。フェニレン架橋の分子ワイヤーとは異なり、中性体とモノカチオンの伝導度はほぼ同じ値を示した。この結果について知見を得るため、中性およびカチオン性錯体のホスフィン置換基のフェニル基をメチル基に変更したモデル錯体について構造最適化ならびにスピン密度計算を行った。

中性錯体では二核から四核になるにつれて HOMO が–2.895 eV から–2.732 eV まで増加した。HOMO 軌道は分子主鎖に広がっていることから、電子豊富な金属錯体の集積により金属―金属間相互作用が働いたものと考えている。

続いてモノカチオン種におけるスピン密度を計算した。二核錯体では金属から架橋配位子へスピンが非局在化していた。三核錯体では中心のルテニウムを中心にスピンが広がるが、末端のルテニウム錯体の寄与はほとんどなかった。四核錯体ではスピン分布が偏り三核錯体と似通ったスピン分布を示した。モノカチオン種で単分子電気伝導度が多く変化しないことを考えると、スピン密度の分布の局在化、非局在化は伝導度に大きく影響しないことが示唆された。今後、電極における伝導度の計算を密度汎関数法―非平衡グリーン関数法を用いて伝導度と分子軌道の相関を明らかにする。

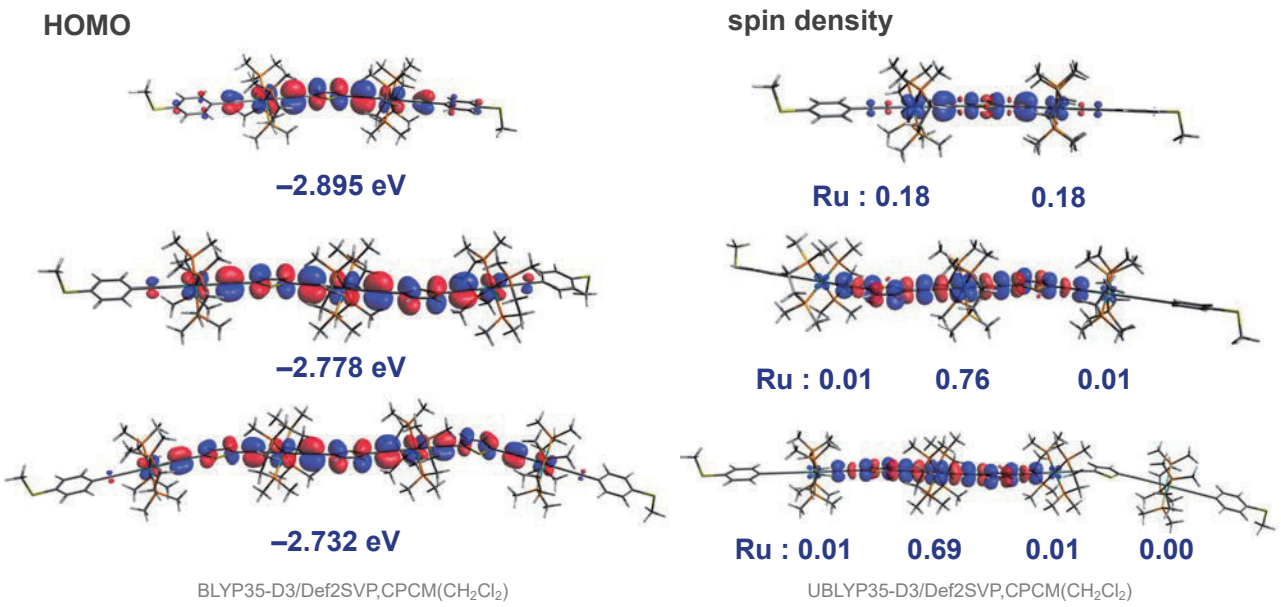


図. 二核有機金属分子ワイヤーの中性・モノカチオン状態での HOMO およびスピン密度分布

4 発表実績または予定

[1]★Y. Tanaka「Organometallic Molecular Junctions for Single-Molecule Devices」（招待講演）The 19th Korea-Japan Joint Symposium on Organometallic and Coordination Chemistry （Sheraton Grand Incheon Hotel, Korea）2022 年 11 月 23~26 日

[2]★Yuya Tanaka, Shiori Ogawa, Munetaka Akita 「Unusual Substituent Effects of Paddle-Wheel Organometallic Molecular Wires on Single-Molecule Conductance」8th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC8)（台湾/オンラインハイブリッド） 2022 年 8 月 7~11 日

[3]★田中裕也「高電子輸送能を持つ有機金属単分子素子の開拓」（招待講演）第 46 回有機電子移動化学討論会 （オンライン） 2022 年 6 月 17,18 日

[4]★**田中裕也**，両角尚樹，金子哲，内藤泰久，藤井慎太郎，西野智昭，穐田宗隆 「酸化還元応答性有機金属単分子スイッチの開発」ナノ学会 第 20 回大会 （オンライン） 2022 年 5 月 20~22 日

その他、国内・国外学会発表 9 件

5 出版実績または予定

[1]★**Y. Tanaka,*** Y. Bae, F. Ogasawara, K. Suzuki, S. Kobayashi, S. Kaneko,* S. Fujii, T. Nishino, M. Akita*, *Adv. Mater. Interfaces* **2023**, *10*, 2202464

[2]★S. Park, J. Jang, **Y. Tanaka**,* H. J. Yoon*, *Nano Lett.* **2022**, *22*, 9693-9699.

[3]★H. Wagata,* N. Shioiri, **Y. Tanaka**, R. Yokogawa, A. Ogura, *CrystEngComm* **2022**, *24*, 8294-8302.

[4]★**Y. Tanaka**,* A. Okamoto, S. Fujii, T. Nishino, M. Akita*, *Inorg. Chim. Acta*, **2022**, *544*, 121211.

[5]★N. Kishida, Y. **Y. Tanaka**, Yoshizawa*, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202202075.

[6]★**Y. Tanaka**,* R. Kawano, M. Akita*, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202201358.

[7]★**Y. Tanaka**,* H. Takahashi, M. Akita,* *ACS Org. Inorg. Au*, **2022**, *2*, 327-342.

多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究

Theoretical Studies on Structures and Reactivities of Metal Complexes with Multifunctional Ligands

○ 浅子壮美，イリエシュラウレアン（理化学研究所）

1　研究目的，内容

申請者らは、従来反応性制御が困難で有機合成にあまり用いられてこなかった普遍金属触媒を用いる新規物質変換反応を開発してきた。例えば、世界に先駆けて鉄、コバルト、クロム、マンガンなどの第一遷移金属触媒を用いる炭素−水素結合直接官能基化反応を開発し、金属元素ごとに特徴的な反応性を見出してきた。また、モリブデン触媒を用いる、カルボニル化合物やシクロプロパンといった安定な化合物からの触媒的カルベン発生法を開拓している。これらの反応はいずれも、配位子による金属活性種の反応性制御が鍵となっている。本研究では、量子化学計算による新規多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性の解明とそれに基づく精密合成反応の開発を目的とする。主として申請者らが最近開発した新規合成反応の機構解明とそれに基づく新反応の探索を中心に研究をおこなう。本年度は、イリジウム触媒を用いる炭素–水素結合ホウ素化反応におけるスピロビピリジン（SpiroBpy）配位子の加速効果について、実験および DFT 計算による反応機構研究を行なった（業績３－７）。また、モリブデン/キノン触媒を用いるカルボニル化合物の脱酸素を経るオレフィン合成（触媒的 Tyrlik–Mukaiyama–McMurry 反応）を開発した（業績１，７，８）。

2　研究方法，計算方法

計算は Gaussian 16 プログラムを用い、計算方法として B3LYP(-D3)または M06 法を用いて検討をおこなった。基底関数には SVP 基底もしくは、遷移金属元素について有効内核ポテンシャルを含む SDD 基底もしくは LANL2DZ 基底、その他の元素について 6-31G(d)またはそれに準ずる基底関数を用いた。

3　研究成果

[1] イリジウム/SpiroBpy 触媒による炭素–水素結合ホウ素化反応の加速効果（業績３－７）

申請者らは最近､平面的な構造を有する 2,2'-ビピリジンを 3 次元的に拡張したスピロビピリジン（SpiroBpy）に屋根を取り付けた配位子を設計し、前例のない単純アレーンのメタ位選択的 C–H ホウ素化反応が進行することを報告した（*Science* **2022**, *375*, 658）。本反応の基質適用範囲の検討を行う中で、スピロビリジン骨格自身に反応加速効果があることを見出した。Non-Covalent Interaction Plot 解析により、スピロビリジンとアレーン基質の間に働く C–H/π 相互作用が反応促進の要因の１つであるとの知見を得た。

[2] 触媒的カルボニル脱酸素反応（業績１，７，８）

モリブデン/キノンを用いる触媒的 Tyrlik–Mukaiyama–McMurry 反応を開発した。本反応には一般に化学量論量の低原子価チタンが用いられ、触媒反応の例はほとんどない。関連する脱酸素反応の知見をもとに（*JACS*

2019, *141*, 9832 等）、実験および理論的反応機構研究を検討中である。

4　発表，出版実績または予定

[1]★ S. Banerjee, T. Kobayashi, K. Takai, S. Asako, L. Ilies, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7242.

[2] P. B. De, L. Ilies, K. Takai, S. Asako, *Synlett* **2023**, doi: 10.1055/a-2047-8355.

[3]★ 浅子，金，ラマドス，イリエシュ，日本プロセス化学会サマーシンポジウム，2022 年 6 月（富山）.

[4]★ S. Asako，15th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-15)，2022 年 7 月（オンライン）.

[5]★ 浅子，金，ラマドス，イリエシュ，第 68 回有機金属化学討論会，2022 年 9 月（オンライン）.

[6]★ L. Ilies，The 11th Singapore International Chemistry Conference (SICC-11)，2022 年 12 月（シンガポール）.

[7]★ 浅子，日本化学会第 103 春季年会，2023 年 3 月（千葉）.

[8]★ S. Banerjee, T. Kobayashi, K. Takai, S. Asako, L. Ilies，第 68 回有機金属化学討論会，2022 年 9 月（オンライン）.

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

前年度の課題に引き続き、「計算分子分光学」の視点に立って、次の 3 点に関する研究を行った。1) 直線 3 原子分子（ポテンシャルエネルギー曲面が直線構造で極小になっている 3 原子分子）の振動・回転平均構造は、直線型であるが、これを観測すると「曲がって見える」という我々の主張を確立するための証拠固めの計算を行った。2) 昨年度の研究で、平面分子の典型とされてきたベンゼンの振動平均構造が planar but non-flat であることを明らかにしたが、さらに Path-Integral Molecular Dynamics（PIMD）計算によって、C_6 環を含めて、僅かではあるが平面からズレた凸凹した構造であることを明らかにした。3) 一般に O_2 による酸化反応で、基質からの 1 電子移行が起こると 3 重項酸素との反応でも、1 重項酸素との反応でも同じ生成物が得られる理由が分かった。

2. 研究方法、計算方法

計算分子分光学では、（実験）分子分光学と違って、最初に *ab initio* 分子軌道法計算によって Potential Energy Surface（PES）を決める。そして、その PES を用いて、振動・回転の Schrödinger 方程式を解き、求めた波動関数の期待値として“振動・回転を考慮した”平均構造(結合長、結合角)の算出を行う。PES の計算には MOLPRO を使い、振動・回転の Schrödinger 方程式は 2 次の摂動論、または Discreet Variabl Representation 法（DVR）で解いた。

表 1 直線 3 原子分子の $\langle\bar{\rho}\rangle_0$

分子	$\langle\bar{\rho}\rangle_0$ 期待値	B_0 の再解釈
$^1\Sigma$ CO_2	6.7°	8.8°
$^3\Sigma^-$ FeCO	7.4°	9.5°
$^2\Pi$ NCS	7.8°	7.8°
$^2\Pi$ $BrCN^+$	8°	
$^3\Phi$ CoCN	8°	
$^2\Sigma^+$ MgNC		9.1°
$^2\Delta$ NiCN	9°	
$^6\Delta$ FeCN	11°	
$^1\Sigma^+$ HCO^+	11.0°	12.5°
$^1\Sigma^+$ DCO^+	9.8°	9.8°
$^1\Sigma^+$ HCN	12.0°	14.3°
$^1\Sigma^+$ DCN	10.7°	11.6°
$^6\Delta$ FeNC	13°	
$^1\Sigma_g^+$ $[XeHXe]^+$	13.4°	
$^1\Sigma$ CsOH	17°	
$^1\Sigma^+$ C_3	19.7°	22.5°
$^2\Sigma^+$ MgOH	26.4°	

3. 研究成果

3.1 直線分子の振動回転平均構造は「曲がって見えている」

表1に、今年度末までの研究結果を纏めて示した。今年度の成果は、$^1\Sigma_g^+$ $[XeHXe]^+$ と、$^2\Sigma^+$ MgOH である。$\langle\bar{\rho}\rangle_0$ は直線構造からのズレの角度（= 結合角の補角）、B_0 は実験で求められた回転定数、添え字の“0”は、ゼロ点振動状態を表す。これで、実験的にも、理論的にも直線 3 原子分子は「まがって見えている」ことが分かったことになる。

3.2 ベンゼンの振動平均構造

今年度の研究を始めた段階で、Pauling 以来、平面構造をとっているとされていたベンゼンの振動平均構造が、実は planar but non-flat であることを証明したが、[1] 更に PIMD 法によって、C_6 環自体も僅かではあるが凸凹した構造であることを明らかにすることができた。[2]

3.3 FeNC、CoCN、NiCN における短すぎる C≡N 結合距離

今回、摂動論でなく、改めて Douglas-Kroll 法で相対論効果を取り込んだ計算を始めたが、CoCN で計算上のトラブルに見舞われた。Molpro を使った計算であるが、大量のメモリーを必要とする計算になるため MPI エラーが続出して、計算が途中で abort される羽目になった。NiCN、FeNC の計算は済んだが、3*s*3*p* 電子のダイナミックな電子相関が必要と分かった CoCN の計算は次年度に持ち越さざるを得なかった。

3.4 $[XeHXe]^+$の振動平均構造

直線分子の振動平均構造が「曲がって見えている」ことを立証するために、抗弁不能な分子として$[XeHXe]^+$を取り上げてみた。分光学精度の *ab initio* 分子軌道法計算から、直線からのズレの角の期待値 $\langle\bar{\rho}\rangle_0$ は 13.4°で、予想通り「曲がって見えている」ことが分かった(表1)。

3.5 反応における動的過程の解析: 3 重項酸素による酸化反応

電子供与性の高い分子と O_2 との反応では、反応の途中で電荷移動が起こるために、3 重項 O_2 でも、1 重項 O_2 でも O_2 部分の反結合性軌道に存在する不対スピンが 1 個消えて 1 重項 O_2 として反応していくことが分かってきた。計算は次年度に引き続いて行う。

4. 発表実績: 論文および学会発表

[論文]

1) ★ Ro-vibrationally averaged molecular structure of benzene: Why almost the same bond lengths are observed for the C−H and C−D bonds?, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Mol. Struct.*, **1243**, 130537/1–10 (2021).

2) ★ Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study, Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba, Umpei Nagashima, *J. Phys. Chem. A*, **127**, 894-901 (2023).

3) ★ Vibrationally unusual behaviors predicted for [XeHXe]+: A computational molecular spectroscopy study, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Chem. Phys.*, 投稿準備中.

[学会発表] (全 6報)

★ Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, "Vibrationally unusual behaviors predicted for $(XeHXe)^+$: Computational molecular spectroscopy study," Int. Sympo. Molecular Spectrosc. 2022, TL06, Illinois Univ., USA.

★ Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba, and Umpei Nagashima, "Direct elucidation of the reason for almost the same bond lengths for C–H and C–D bonds in C_6H_6 and C_6D_6: A path integral molecular dynamics study," International Symposium on Molecular Spectroscopy 2021, MJ07, Illinois Univ., USA.

★ 宇田川, 田中, 平野, 桑畑, 立川, 長嶋, 馬場, 「ベンゼンの振動平均構造： 計算分子分光学からの提言」、第16回分子科学討論会2022、4A04 (2022)、慶応矢上台、神奈川.

★ 宇田川, 田中, 平野, 桑畑, 立川, 長嶋, 馬場, 「ベンゼンおよびベンゼン-d_6で観測されるほぼ等しいC−H/C−D結合長に関する経路積分分子動力学法を用いた直接的な考察」、第24回理論化学討論会, 2P14 (2022)、金沢.

★ 平野、長嶋, 馬場「計算分子分光学： 観測という視点から見た振動平均構造」日本コンピュータ化学会秋季年会、2O17 (2022)、長野.

★ Hikaru Tanaka, Taro Udagawa, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba, Umpei Nagashima, "Theoretical Study on Benzene Using Path Integral Molecular Dynamics Method: Are the C−H and C−D Bond Lengths in C_6H_6 and C_6D_6 Almost the Same ?," The 6th Asian Workshop on Molecular Spectroscopy, O46 (2022), Sapporo.

5. 出版実績または予定

なし。

参考文献

[1] T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, *J. Mol. Struct.*, **1243**, 130537/1–10 (2021).
[2] T. Udagawa, H. Tanaka, T. Hirano, et. al, *J. Phys. Chem. A*, **127**, 894-901 (2023).

気相イオンの温度計測に関する研究

Measurement of Ion Temperature in Gas-Phase

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、特に代謝物など生体内の低分子化合物の分析において、エレクトロスプレー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。このエレクトロスプレーイオン化質量分析法で起こるイオンの分解は、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のためには、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」の開発が必要である。本研究では量子化学計算によって、イオンの内部エネルギーと分解速度の関係を明らかにした新しい温度計イオンの開発を行った。

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

エレクトロスプレー質量分析法による実験により、ベンジルアンモニウム類が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明らかとした。このベンジルアンモニウム類を温度計イオンとして使用するために、量子化学計算を用いベンジルアンモニウム類の分解により生成するベンジルカチオンの生成速度と温度の関係を詳細に検討した。本研究では、10 種のベンジルアンモニウム類を用いたが、ここでは代表的な 3 種の結果を図 1 に示す。基本構造である（2）ベンジルアンモニウムを基準にすると、（2）メトキシベンジルアンモニウムは、電子供与基であるメトキシ基とメチル基を有するため、（2）ベンジルアンモニウムに比べて分解が起こりやすくなる。これは、メトキシ基の存在によって分解生成物であるベンジルカチオンの正電荷が非局在化し、安定化するためである．一方、（3）ニトロベンジルアンモニウムは、電子吸引基であるニトロ基を有するため、（2）ベンジルアンモニウムに比べて分解が起こりにくい。これは、ニトロ基の存在によって分解生成物であるベンジルカチオンが不安定化するためである。

これら３種のベンジルアンモニウム類をエレクトロスプレー質量分析で計測すると図１に示すように、分解されないままのベンジルアンモニウム類と分解生成物であるベンジルカチ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。次に得られた温度計イオンの生存率を、量子化学計算で求めたベンジルアンモニウム類それぞれの分解エネルギーに対してプロットし、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メトキシベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ニトロベンジルアンモニウムに対応する。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。本研究で開発したベンジルアンモニウム類を「温度計イオン」として用いることで、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り、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。

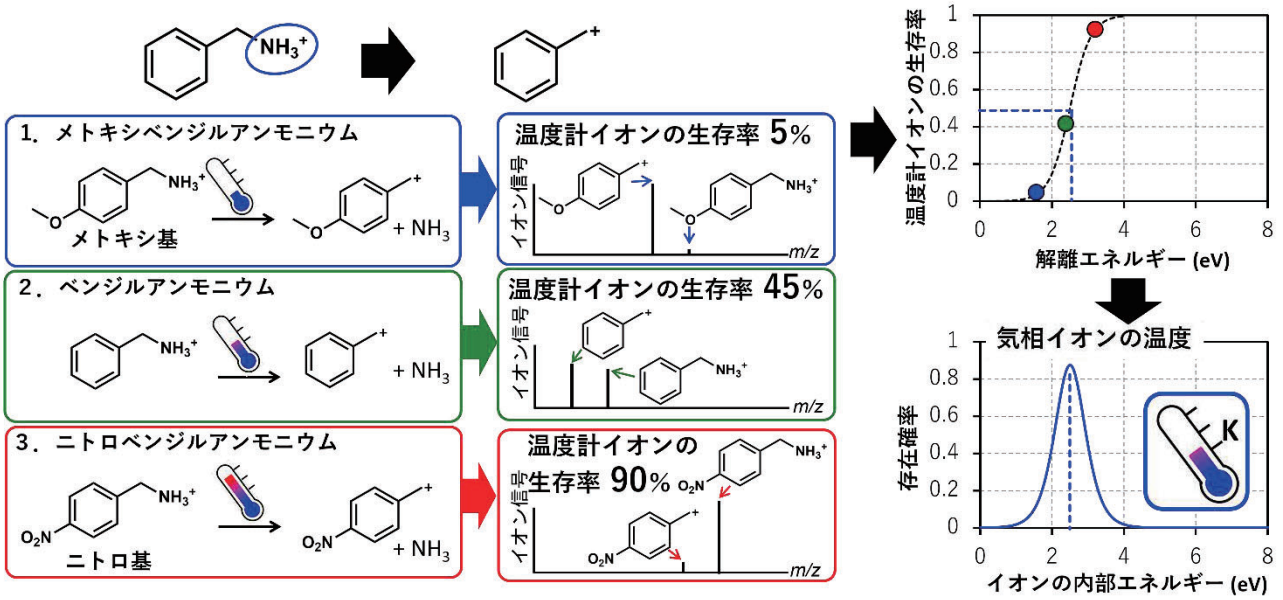


図 1.（左）ベンジルアンモニウムとベンジルカチオンの構造、ベンジルアンモニウム類の分解過程の模式図およびマススペクトルの測定例。例として、（1）メトキシベンジルアンモニウム、（2）ベンジルアンモニウム、（3）ニトロベンジルアンモニウムを示した。（右上）エレクトロスプレーイオン化質量分析法によって生成したベンジルアンモニウム類の生存率と、量子化学計算で求めた分解エネルギーの関係のプロット。青、緑、赤のプロットは、メトキシベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ニトロベンジルアンモニウムに対応する。破線はイオン分解の理論から予測される理論分解曲線によるフィッテング結果。（右下）フィッテングし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, K. Saikusa, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **33**, 1548-1554 (2022)

★2.　D. Asakawa, K. Todoroki, H. Mizuno, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **33**, 1716-1722 (2022)

★3.　D. Asakawa, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **34**, 435-440 (2023)

フラグメント分子軌道法による FIV プロテアーゼと HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の相互作用解析

Interaction analysis of FIV and HIV-1 protease inhibitor using the FMO method

大﨑　象平, 金丸　雄基, ○松井　亨（筑波大院・数物）

1　研究目的

猫免疫不全ウイルス（FIV）はヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）と同じくレトロウイルス科のレンチウイルス属に属するウイルスである．FIV はネコに特異的に感染し，HIV-1 と同様に発症すると免疫不全を引き起こす．これらのウイルスのプロテアーゼ（PR）は元となる生物種が異なり，アミノ酸配列の同一性は 23%で異なる基質特異性をもつが，その立体構造は非常に似ている[1]．HIV-1 は広く研究されている一方で，FIV に関する知見は少なく生物種やアミノ酸配列の違いを分子レベルで理解することが阻害剤の効能向上に必要である．本研究ではこれらの PR に着目し，アミノ酸残基の差異による特性の違いをリガンドとの相互作用という観点から浮き彫り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 FIV に対する阻害剤としての活性の報告[2]があった Atazanavir（ATV）を使用した．これらのリガンドと PR の複合体を AMBER20 による分子動力学シミュレーションで，310 K，1 atm の条件下で 10 ns で平衡化させた．初期構造は蛋白質構造データバンクに登録されている複合体の構造から PR を注目した PR（HIV-1：PDB ID　1MUI，FIV：PDB ID 1B11）に置換することで作成した．また，平衡化ののちに 100 ns のシミュレーションを実行した．平衡化した構造をクラスタリングして得られた各クラスターの代表構造を，GAMESS に実装されているフラグメント分子軌道（FMO）法で一点計算，ペア相互作用エネルギー分割分析（PIEDA）を実行し，その結果を加重平均した．計算レベルは FMO2-RI-MP2/6-31G(d)/PCM<1>で行った．フラグメントの分割は PR については 1 残基単位で分割し，リガンドについてはまとめて 1 つのフラグメントとした．

3　研究成果

分子動力学計算の結果を用いて, k-means 法によるクラスタリングを実行した結果, FIV では 6 種類の構造, HIV では 5 種類の構造がそれぞれ独立した安定構造として

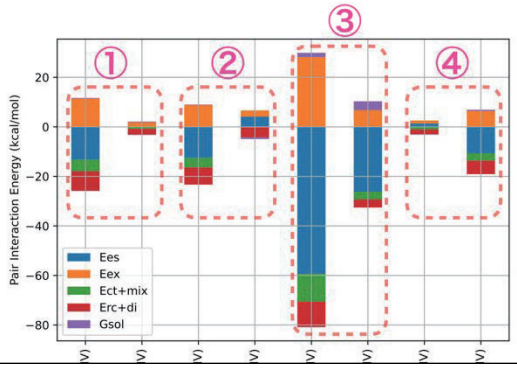


図 1: PIEDA の実行結果から，相互作用エネルギーの差が 10 kcal/mol 以上のペアの差を取り出した部分構造とその相互作用エネルギー成分の比較.

得られた.

また, FMO 計算の結果，各複合体におけるペア相互作用エネルギー（PIE）の合計は，表の様になった．FIV PR は，HIV-1 PR に比べて，これらのリガンドとより強く相互作用していた．対応するアミノ酸間で PIE の差が大きいものに注目すると，同一なアミノ酸間であっても PIE に大きな差を持つものが存在した．PIEDA の結果，その差の主要な寄与は静電相互作用からであった. ②から④については, CH/π結合の有無や，水素結合などによって，違いが生じていることが判明した.

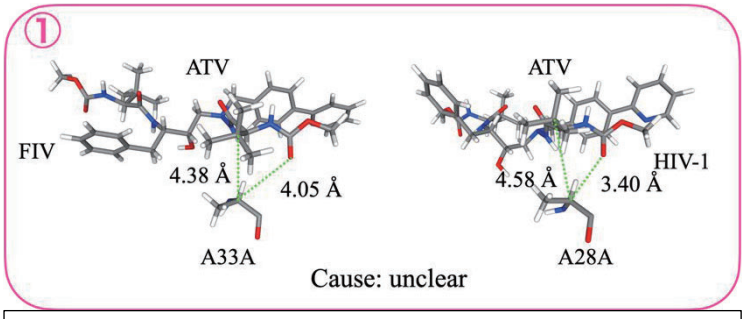


図 2: FIV-ATV 間と HIV-ATV 間でほぼ同じ構造を持つにも関わらず相互作用エネルギーの差が大きかった部分の構造の比較．結合距離などからは明確な差が得られなかった.

一方で図 1 中の①にある， ATV との複合体で共通して 10 kcal/mol 程度の大きな PIE の差を持った A 鎖の A33（FIV）と A 鎖の A28（HIV-1）の組については，周囲のアミノ酸が類似しているにも関わらず，相互作用エネルギーの大きさで明確な差が表れている．一方で，図 2 で示すように周辺構造を取り出しただけでは，大きな差異が生じている原因を特定することはできなかった.

(以降の酸解離定数の計算については，当該年度においては十分な計算時間が得られなかったため，今年度の継続的な課題として取り組む予定である)

4　発表実績または予定

★ S. Osaki, T. Matsui, “Interaction analysis of FIV and HIV-1 protease inhibitor using the FMO method”, The 10th Asian Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry, February 2023, Quy Nhon, Vietnam.

★ Y.Kanamaru, T. Matsui, “Machine Learning Assisted DFT Calculation Using Solvation Model”, The 10th Asian Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry, February 2023, Quy Nhon, Vietnam.

5　出版実績または予定

★ Y.Kanamaru, T. Matsui, “Factor analysis of error in oxidation potential calculation: A machine learning study”, *Journal of Computational Chemistry* **2022**, *43*, 1504-1512.

★ S. Onozawa, Y.Nishimura, T.Matsui, “A Theoretical Study on Rate Constants of Excited State Proton Transfer Reaction in Anthracene-Urea Derivatives”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2023**, *96*, 215-222.

S. Osaki, T. Matsui, “Interaction analysis of FIV and HIV-1 protease inhibitor using the FMO method”, *in preparation*.

液体の統計力学理論による生体分子の機能解析

Statistical mechanics analysis for biomolecular functions

○吉田　紀生（名古屋大学）

1　研究目的

本申請課題では、主に以下の２つの課題に取り組んだ。

①　　高度に溶媒和効果を考慮した生体内電子移動理論の構築

生体系における電子移動反応は最も重要な生命素過程のひとつであり、呼吸代謝や光合成といった生体機能において中心的な役割を果たしている。このような過程において、特に水分子の分布や配向の変化そして分極といった応答は電子移動の反応性を支配する重要な要因である。本研究では、液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論を基盤として、電子状態理論および溶媒和ダイナミクス理論を組み合わせることで、高度に溶媒の応答を考慮した溶液内および生体内電子移動反応理論を構築する。

②　　MD と 3D-RISM 理論による COVID-19 スパイクタンパク質と ACE2 タンパク質間相互作用におけるアロステリック効果の解明

新型コロナウイルスは、ウイルス表面のスパイク状のタンパク質を用いて、ホスト細胞の ACE2 タンパク質へ特異的に結合し侵入する。そのため、スパイクタンパク質と ACE2 タンパク質の結合メカニズムを知ることは、抗ウイルス薬開発の重要な知見となる。

本研究では、液体の統計力学理論である 3D-RISM 理論と分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、スパイク―ACE2 タンパク質結合におけるリガンド結合のアロステリック効果および、それに対する溶液の役割を明らかにすることを目的とする。

2　研究方法、計算方法

①の目的に対し、申請者らが開発した溶媒分極型 3D-RISM 理論と電子状態理論のハイブリッド法を用いた。3D-RISM プログラムは自作のもので、これを電子状態プログラムパッケージ GAMESS に組み込んだ。これは申請者らが開発中の統合プログラムパッケージ RISMiCal に含まれる。

②については、共同研究者である丸山豊博士（統数研）が開発したマルチ GPGPU 対応型 3D-RISM プログラムを元に申請者らが開発中の RISMiCal と連携させた用いた。

3　研究成果

① 本年度は、これまでに開発した溶媒分極を取り入れた 3D-RISM 理論と電子状態理論との連成手法を用いた応用に取り組んだ。この手法を色素分子の光誘起電子励起反応へ応用し、溶媒応答が及ぼす影響を解明した。また、この手法に加えて、溶質分子の電子状態における相対論効果を取り込んだ新規手法を提案した。この方法により、溶液内分子の電子状態をより高度に記述することが可能となった。

② ACE2 と RBD の結合過程を、分子動力学シミュレーションと 3D-RISM 理論を用いて検討した。その結果、タンパク質結合過程は、タンパク質間の接近ステップと、それに続く局所的な構造再配向ステップからなることが示唆された。接近ステップでは、タンパク質が接近するにつれてタンパク質間相互作用エネルギ

ーが減少し、一方、溶媒和自由エネルギーが増加することがわかった。タンパク質が接近すると、まず ACE2 の糖鎖が RBD と水素結合を形成した。その後、タンパク質間の水素結合の数は急速に増加した。溶媒和自由エネルギーが増加したのは、タンパク質がパートナーに接近する際に脱溶媒和したためである。溶媒の空間分布関数から、RBD-ACE2 界面には水分子によって橋渡しされた水素結合が存在することがわかった。最後に、主成分分析の結果、ACE2 は顕著な構造変化を示したが、RBD には大きな変化がなかった。

4　発表実績または予定

１．　★“Molecular Solvation Theory for Material Design”, 10th edition of the conference of the Asia Pacific Association of Theoretical and Computational Chemistry (APATCC-10), Quy Nhon, Veitnam, 2023 年 2 月 19 日, Norio Yoshida

２．　★“Molecular Solvation Theory for Material Design”, The 4th International Conference on Materials Research and Innovation (ICMARI), 2022 年 12 月 15 日, Bangkok, Thai, Norio Yoshida

３．　★“Development of a hybrid method of three-dimensional reference interaction- site model theory and quantum chemical electronic structure theory for biomolecules”, International Congress on Pure & Applied Chemistry, 2022 年 11 月 22 日, Kota Kinabalu, Sabah, Malaysi, Norio Yoshida

４．　★“Development of theory of solvation and fluctuation of biomolecule”, Joint Meeting of the 20th KIAS Conference on Protein Structure and Function and the 7th Korean-Polish Conference on "Protein Folding: Theoretical and Experimental Approaches", 2022 年 9 月 16 日, Seoul, Korea, Norio Yoshida

５．　★“Development of a solvent-polarizable three-dimensional reference interaction-site model theory,” WATOC 2020 12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, 2022 年 7 月 7 日, Vancouver, Canada, Norio Yoshida and Tsuyoshi Yamaguchi

６．　★“STATISTICAL MECHANICS THEORY OF BIOMOLECULAR SOLVATION,” The 25th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE25), 2022 年 6 月 10 日, Khon Kaen, Thai, Norio Yoshida

5　出版実績または予定

1.　★"Phase equilibrium of three-component liquid systems composed of water, alcohol and sodium chloride studied by the reference interaction-site model integral equation theory", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2023) 158, 084502 (DOI: 10.1063/5.0142256)

2.　★"Study of phase equilibria and thermodynamic properties of liquid mixtures using the integral equations theory: Application to water and alcohol mixtures", Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong, Norio Yoshida, J. Chem. Phys., (2022) 157, 234502 (DOI: 10.1063/5.0131475)

3.　★"Solvent effects in four-component relativistic electronic structure theory based on the reference interaction-site model", Kodai Kanemaru, Yoshihiro Watanabe, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, J. Comput. Chem., (2022) 44, 5-14 (DOI: doi.org/10.1002/jcc.27009)

4.　★"Computational Analysis of the SARS-CoV-2 RBD–ACE2-Binding Process Based on MD and the 3D-RISM Theory", Norio Yoshida, Yutaka Maruyama, Ayori Mitsutake, Akiyoshi Kuroda, Ryo Fujiki, Kodai Kanemaru, Daisuke Okamoto, Alexander E. Kobryn, Sergey Gusarov, Haruyuki Nakano, J. Chem. Info. Model. (2022) 62, 2889-2898 (DOI: doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00192)

荷電 π 電子系の設計・合成を基軸とした超分子集合体の創製

Design and synthesis of novel π-electronic ions which form functional assemblies

○前田 大光、羽毛田 洋平、山角和久、杉浦 慎哉、田中 宏樹、安孫子 太一、石川 壮、高木 優、中島 諒也、平石 直也、藤井 良多、藤田 雅輝、石 岩、岡田 歩偉、岡野 広暉、釘﨑 梨央、橋本 祐也、丸山 優斗、村上 優、森 未来、横山 未結（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、個々の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効果的な半導体特性の発現が期待される。我々のグループでは、さまざまな新規 π 電子系の合成を実現してきた。たとえば、アニオン応答性π電子系（レセプター）であるジピロリルジケトンホウ素錯体は、適切なアニオンとレセプター–アニオン会合体を形成することから、疑似的な「電荷を保持した π 電子系」とみなし、集合体の構成ユニットとして利用することが可能である。すなわち、レセプター・アニオン・カチオンの 3 種の組み合わせにより多様なπ電子系イオンペアの形成が実現し、イオン間相互作用を駆使したさまざまな集合体の構築が可能である。これをふまえ、溶液中でのイオンペア、結晶、超分子ゲル、液晶中間相などの形成に関して、その電子・光物性や集合体形態、半導体特性などの発現を見出してきた。しかし、その形成手法は端緒が拓かれたばかりであり、設計どおりの集合体を構築するのは容易ではない。本研究課題では、アニオン応答性π電子系をはじめとしたさまざまな新規 π 電子系の合成を行い、電子・光物性などを評価する。さらに荷電π電子系間にはたらく相互作用を含めた多様な分子間相互作用を利用した分子集合体の自在な構築をめざした。

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。[1–9] 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。

荷電π電子系の活性化によるイオンペアリング電子物性の変調[2]

+1 価のπ電子系カチオンであるポルフィリン Au^{III} 錯体と–1 価のπ電子系アニオンであるメゾヒドロキシポルフィリンの脱プロトン化体を構成ユニットとしたイオンペアを合成した。荷電ポルフィリンは周辺置換基の種類によって電子状態を制御でき、カチオンは電子供与性基の導入により安定化、電子求引性基により活性化し、アニオンはその逆の性質を示すことを見出した。そこで、適切なアニオンとカチオンの組み合わせからなるイオンペアを HSAB 則によるイオンペアメタセシスによって形成し、それらの集合化および物性評価を検討した。荷電ポルフィリンからなるイオンペアは、結晶中で規則配列構造を形成し、溶液中では活

性化カチオンと安定化アニオンが近接した積層イオンペアの形成を見出した。対照的に、活性化カチオンと活性化アニオンのイオンペア（Fig. 1a）は、非極性溶媒であるトルエン中でカチオンとアニオンそれぞれの吸収とは異なる紫外可視吸収スペクトルを示し、アニオンからカチオンへの電子移動によるラジカル種の形成を明らかにした（Fig. 1b）。このとき、2 種類のラジカルが高密度積層した 2 量体の形成（Fig. 1c）が電子スピン共鳴（ESR）から示唆され、さらに異種ラジカル間のスピン–スピン相互作用により、温度に依存した電子スピン分布のスイッチングが可能であることを明らかにした。

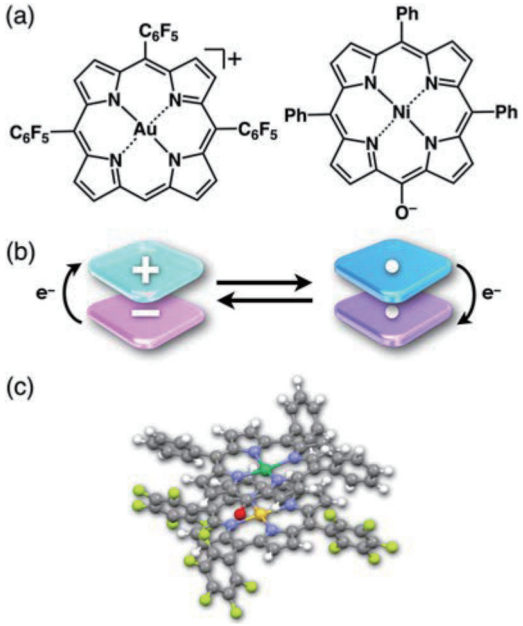


Fig. 1 (a) 荷電π電子系イオンペアにおけるアニオンからカチオンへの電子移動によるラジカルペアの形成; (b) 荷電ポルフィリンイオンペアの構造; (c) 荷電ポルフィリンラジカルペアの最適化構造（GD3BJ-UB3LYP/6-31G(d,p) for C,H,N,O, and F and GD3BJ-UB3LYP/LanL2DZ for Ni and Au）

脱プロトン化およびイオンペア形成によるジラジカル性の発現と変調[8]

ジピロリルジケトン BF_2 はアニオン応答性π電子系としてこれまでさまざまな骨格修飾による機能発現を明らかにしている。本研究では安定なジピロリルジケトン BF_2 錯体をπ拡張キノンのリンカー部分として組み込んだ新規π電子系の合成を行った。塩基による脱プロトン化によってπ電子系アニオンへと変換され、さらに HSAB 則に基づくイオンペアメタセシスによってπ電子系カチオンの導入に成功した。また、2 当量の塩基の添加によって近赤外吸収帯における光吸収を示すジアニオン体へと変換され（Fig. 2a）、ESR からジラジカル性を示すことを見出した。このとき、共存する対カチオンの種類に依存して電子状態や磁性の制御が可能であることが示唆された（Fig. 2b）。昇温によって ESR シグナルの強度の増大が観測されたことから、基底状態は一重項ジラジカルであり、熱励起によって三重項ジラジカルとなることが分かった。

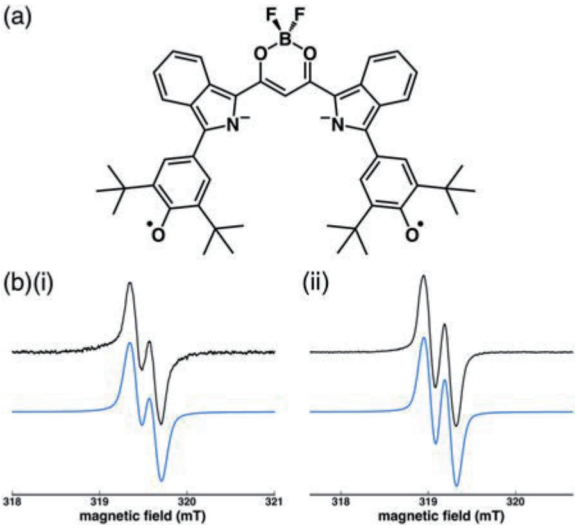


Fig. 2 (a) ジピロリルジケトン BF_2 錯体を基盤としたπ拡張キノンジアニオン体; (b) ジアニオン体の ESR シグナル（メシチレン（1 mM））: (i) 対カチオンが TBA^+, (ii) 対カチオンが $TATA^+$（黒線 : 実測, 青線 : シミュレーションパターン）

4　発表実績

○田中 宏樹・小林 洋一・古川 貢・前田 大光,「荷電π電子系の活性化によるイオンペアリング電子物性の変調」第 32 回基礎有機化学討論会, 1C09, 2022 年 9 月（本研究課題に関連する学会発表のうち 1 件を記載）

5　参考文献

★[1] Ion-pairing assemblies of heteroporphyrin-based π-electronic cation with various counteranions. Fujita, M.; Haketa, Y.; Tanaka, H.; Yasuda, N.; Maeda, H. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 9870–9873.

★[2] π-Stacked Ion Pairs: Tightly Associated Charged Porphyrins in Ordered Arrangement Enabling Radical-Pair Formation. Tanaka, H.; Kobayashi, Y.; Furukawa, K.; Okayasu, Y.; Akine, S.; Yasuda, N.; Maeda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 21710–21718.

★[3] Ion-pairing assemblies of self-associating pyrrole-based anion-responsive π-electronic molecules. Haketa, Y.; Nishiyama, K.; Maeda, H. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2023**, *27*, 73–81.

★[4] Ion-pairing assemblies comprising porphyrin–Au^{III} complexes and helical π-system–anion complexes. Tanaka, H.; Haketa, Y.; Maeda, H. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2023**, *27*, in press.

★[5] Charge-Segregated Stacking Structure with Anisotropic Electric Conductivity in NIR-Absorbing and Emitting Positively Charged π-Electronic Systems. Yamasumi, K.; Ueda, K.; Haketa, Y.; Hattori, Y.; Suda, M.; Seki, S.; Sakai, H.; Hasobe, T.; Ikemura, R.; Imai, Y.; Ishibashi, Y.: Asahi, T.; Nakamura, K.; Maeda, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202216013.

★[6] Substituent-Dependent Photoexcitation Processes of π-Stacked Ion Pairs. Tanaka, H.; Okayasu, Y.; Kobayashi, Y.; Maeda, H. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203957.

★[7] Anion-Responsive Boron-Spiro-Centered π-Electronic Systems That Form Ion-Pairing Assemblies. Koda, N.; Haketa, Y.; Yokoyama, M.; Yasuda, N.; Maeda, H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 1120–1125.

★[8] Deprotonation-Induced and Ion-Pairing-Modulated Diradical Properties of Partially Conjugated Pyrrole-Quinone Conjunction. Sugiura, S.; Kubo, T.; Haketa, Y.; Hori, Y.; Shigeta, Y.; Sakai, H.; Hasobe, T.; Maeda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8122–8129.

★[9] Ion-Pairing Assemblies of Dithienylnitrophenol-Based π-Electronic Anions Stabilized by Intramolecular Interactions. Yokoyama, M.; Okayasu, Y.; Kobayashi, Y.; Tanaka, H.; Haketa, Y.; Maeda, H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3676–3681.

学際的研究のための気相中原子・分子電子励起状態精密量子化学計算

Quantum chemistry calculations on excited electronic states of gas-phase atoms and molecules for interdisciplinary studies

○田代 基慶、鈴木 一翔、平田 将大（東洋大学）

1　研究目的

本研究では以下の異なる課題について研究を行った

課題 1：大型加速器と多価原子イオンを用いるガンマ線光渦の生成

軌道角運動量を持つ光は光渦と呼ばれ近年様々な分野で基礎・応用に関する研究が行われている。我々は大型加速器(CERN 等)で多価原子イオン(He-,Li-like 等を想定)を周回させ、そこに可視・紫外域のレーザーを入射することでガンマ線領域の光渦が生成できるのではないかとの着想で加速器実験研究者・素粒子理論研究者との共同研究を行っている。どの多価原子イオンを用い、どの波長のレーザーを用いれば良いのか、現在候補を調査中であり、そのためには多価原子イオンの励起状態のエネルギー準位及び準位間遷移の強度に関する精密な情報が必要となる。本課題では主に相対論原子計算プログラム GRASP2018 を用いた計算を行い、実験で用いるのに適切な多価原子イオン候補の選定を目指す。

課題 2：量子計算を用いた星間氷表面におけるラジカル反応及びエネルギー拡散

本課題では星間塵表面での化学反応をより深く理解するため、氷表面が CH_3 ラジカル分子同士の反応に及ぼす影響を調べる。気相反応と表面反応の反応物及び氷表面のエネルギー変化を比較し、表面反応の重要性を確認すると共に生成物の脱離確率も求める。

2　研究方法、計算方法

課題 1：He 様 Kr、He 様 Xe のエネルギー準位及び準位間の E1,E2,M1,M2 遷移速度の計算を行った。計算には 4 成分相対論的原子計算プログラム GRASP2018 を用いた。入射させる可視・紫外域レーザーは多価原子イオンを電子励起させるだけでなく、励起電子状態からの電離をも引き起こす可能性があるため、各エネルギー準位の電離断面積についても GRASP/RATIP プログラムを用いた計算も行った。

課題 2: 計算には量子化学計算プログラム CP2K を用い、内殻電子は Goedecker-Teter-Hutter 擬ポテンシャル、価電子は混合ガウス・平面波（GPW: Gaussian and plane-wave）で記述した。密度汎関数理論（DFT: density functional theory）Perdew-Burke-Ernzerhof（PBE）法を採用し、価電子には単一分極関数付きの 2 重ζ基底セット(DZVP)、周期境界条件(Periodic Boundary Condition : PBC)、平面波のカットオフは 280Ry で計算を行った。96 分子の H_2O クラスター、反応前(CH_3 ラジカル)、反応後(C_2H_6)を作成し、それぞれで構造最適化を行った後、クラスター表面に CH_3 ラジカル及び C_2H_6 を配置し、再び構造最適化を行った。次に NEB(Nudged Elastic Band)計算を反応過程 8 つに区切り計算を行い、8 つの反応過程の中で一番エネルギーが高い構造を用いて振動解析を行った。振動解析を同様の構造を使用し、NVE、タイムステップ 1 fs、初期温度 20 K で AIMD(An Initio Molecular Dynamics)計算を行った。それぞれの分子の速度を出力することで速度からエネルギーを導き出し、表面の反応が及ぼすクラスターへの影響を観察した。

3　研究成果

課題 1 についてはスペースが無いので省略するが、我々の計算結果を基にして現実的な加速器でのパラメータを用いたシミュレーション(光学 Bloch 方程式によるもの)を行い、イオン加速によってガンマ線光渦を生成するための条件を明らかにすることができた。

課題 2

AIMD 開始後、400 fs 付近で CH_3 ラジカル同士は結合し、C_2H_6 分子となった。図 1 より、反応後の過剰エネルギーは H_2O クラスターに拡散していることがわかる。また、反応前はクラスター表面と反応物の分子間距離は 0 fs 時は 2.40 Å、1000 fs 時は 5.84 Å はとなりクラスターから脱離していることがわかる。図 2 より、気相時はラジカル分子同士が 4 回衝突後結合したが、表面時は 3 回衝突後結合した。これらはクラスターが気相時より表面時の方が長い時間分子同士を衝突させたことが原因だと考える。反応後の吸着エネルギーは 0.212 eV であるため、Rice-Ramsperger-Kessel 理論に基づく式より脱離確率は 1.98 %となった。

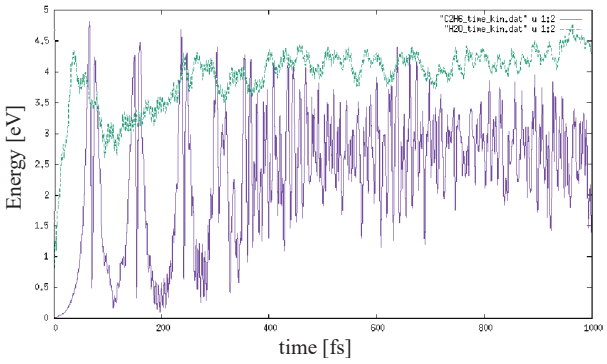


図 1　C_2H_6(実線)と H_2O クラスター(点線)の運動エネルギー変化

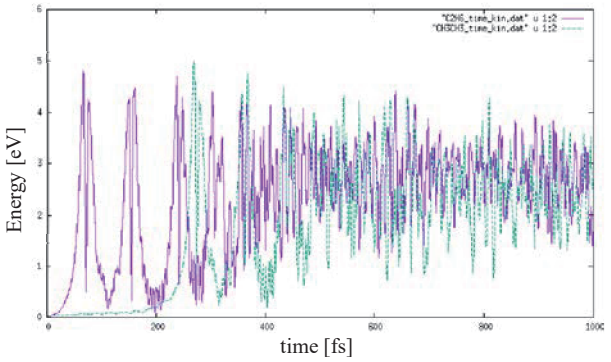


図 2　気相(点線)及び表面(実線)時の反応物の運動エネルギー変化

吸着エネルギーはクラスターの質によって大きく変わる。今回の研究ではクラスター表面に凹凸がなく、厚みも小さく、CO 分子などを含めたクラスターも同時に考慮しなければならない。これらはより正確な反応を考慮するために改善しなければならない。

4　発表実績または予定

- Emmaris Soto, J. Scott Evans, Robert Meier, Brendan M McLaughlin, Motomichi Tashiro, Md Nazmus Sakib, Erdal Yiğit, "Using High-Resolution Photoionization Cross Sections and Solar Irradiance to Resolve E-region Data/Model Discrepancies", American Geophysical Union Fall Meeting, 2022 年 12 月

5　出版実績または予定

- Motomichi Tashiro, Noboru Sasao, Minoru Tanaka, ” Generation of Twisted Gamma-Rays via Two-Photon Transition”, ANNALEN DER PHYSIK 2022, 534, 2200168. https://doi.org/10.1002/andp.202200168　2022 年 8 月

タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計

In silico design of synthetic oligoamides binding to proteins

○森本　淳平、細野　裕基、小野　高広、齋藤　雄太朗、白川　真純、劉　翰睿、横峰　真琳、谷田部　浩行、白鳥　陽太、秋葉　万理子、陳　萌、岡田　悠雅、彭　儀英、内田　聡、小林　弘佳、西井　菜緒（東京大学大学院工学系研究科）

1　研究目的

分子の３次元構造は、その分子の機能を規定する最重要な要素の１つである。そのため、分子の３次元構造を自在に設計する技術は、機能性分子創出の基盤として重要である。その中でも、水溶液中で特定の３次元構造を形成する分子を設計する技術は、タンパク質に結合するなど生体環境で機能を発揮する分子を実現する上で重要である。生体中のタンパク質は、そのアミノ酸配列によって多様な３次元構造を形成し、それによって、多様な機能を発揮する。タンパク質の主鎖を構成する結合は、回転自由度が大きく、各アミノ酸残基は様々な立体配座をとることが可能であるが、タンパク質中では、遠隔残基間で様々な相互作用が働いており、それによって主鎖回転自由度が抑制され、タンパク質全体が特定の３次元構造を安定に形成する。タンパク質は数百アミノ酸が連なって大きな３次元構造を形成するが、実際の機能に関わるのは、例えば抗体の CDR ループのように 10 アミノ酸前後の短いペプチド鎖であることが多い。しかしながら、こうした短鎖のペプチドをタンパク質から取り出してくると、タンパク質中での構造を安定に保つことができず、その機能は失われてしまう。20 アミノ酸以下の配列からなる小型のタンパク質を創出しようという試みも複数報告されており、わずか 10 アミノ酸で安定に特定の３次元構造を形成するタンパク質が報告されているが[1,2]、それよりも小さなタンパク質は報告されていない。

３次元構造がモノマー単位で決定されている剛直なアミノ酸残基を使うと、分子の３次元構造をボトムアップで構築することが可能であり、少ないアミノ酸残基数でナノ構造を構築することが可能である。また、遠隔の相互作用を考慮する必要がないため、単純な分子設計で望みの３次元構造を構築することが可能である。このような剛直なアミノ酸残基の最も有名な例として、プロリン残基が知られており、プロリンのオリゴマーは、一種のヘリックス構造を形成して、様々な機能性分子の骨格として利用されてきた[3,4]。また、我々は最近、N メチルアラニンが剛直に特定の３次元構造を形成するアミノ酸残基であることを見出し、これをオリゴマー化することでストランド型の剛直な分子骨格として利用できることを示してきた[5–7]。しかしながら、これらのいずれの分子も、一種類のアミノ酸残基を用いているために、オリゴマー構造も単調な３次元構造の繰り返ししか実現できないという課題が残っている。もし、３次元構造が異なる２種類以上の剛直なアミノ酸残基を組み合わせることができれば、多様な３次元構造をボトムアップ型で構築することが可能になると期待される。

本研究では、タンパク質に結合する分子をボトムアップ型で自在に設計することの実現を目指して、N メチル L アラニンと組み合わせられる剛直なアミノ酸ブロックの構造を複数研究し、ボトムアップ型で構築できる分子の３次元構造多様性の拡張に取り組んだ。具体的には、①N メチル D アラニン、②N 置換 β アミノ酸、の２つについて、その３次元構造を研究した。また、N メチル L アラニンと D アラニンの２つの分子について、その組み合わせによって実現される分子の３次元構造の多様性について研究した。

2　研究方法、計算方法

2.1.　N メチル D アラニンの安定立体配座と N メチル L/D アラニンの組み合わせによって実現される３次元構造の研究

N メチル D アラニンを含むモデル構造について、ϕ と ψ の２つの二面角を 15°ずつ回転させた立体配座 625 個を網羅的に生成し、これらのすべてについて、構造最適化とエネルギー計算を gaussian 16 を用いて、B3LYP/6-311G*を汎関数/基底関数とした DFT 計算により実施した。この際、水中での応用を考えて、implicit な形式で水を溶媒として取り扱う形で計算を行った。また、計算で得られた安定立体配座の妥当性を検証するために、X 線結晶構造解析と NMR に基づく溶液中での構造解析を行った。次に、こうして得られたモノマーの立体配座を N メチル L アラニンのモノマーと組み合わせることで、配列依存的に様々な３次元構造を合理的に設計できるかどうかを検証することとした。具体的には、まず、最小のオリゴマーであるダイマーについて、LL と DL の２つの配列の安定立体配座を、Amber 22 を用いたマルチカノニカルの分子動力学計算と上記の DFT 計算を組み合わせることによって求めた。さらに、上記のモデル構造と同様に、X 線結晶構造解析と NMR 解析といった実験によって計算の妥当性を検証した。続いて、より大きなオリゴマー構造として、ヘキサマーの構造解析に取り組んだ。まず、L と D のモノマーを６つつなげた配列について、29 通りの配列についてのモデル構造を上記の DFT 計算により算出した。これらのうち、２つの化合物について、より網羅的な配座探索を分子動力学計算と DFT 計算によって行い、得られた３次元構造について、NMR に基づく溶液中での実験的な構造情報をもとに妥当性の検証を行った。

2.2.　N 置換 β アミノ酸からなるオリゴマーの安定立体配座の研究

シクロペンタンを主鎖骨格にもつ N 置換 β アミノ酸のオリゴマーについて、これまでに DFT 計算と X 線結晶構造解析および NMR 構造解析によって得られてきた知見をもとに、溶液中での構造のダイナミクスを分子動力学計算により評価した。具体的には、以前に取得した結晶構造を初期配座とし、これを Amber 20 を用いて 1 マイクロ秒で 6 試行分の分子動力学計算を行った。この際、実験的に構造決定を行う際に溶媒として使用するクロロホルムを溶媒として用いて、計算を行った。また、構造の安定性評価のため、298, 348, 398 K の 3 種類の温度で計算を実施した。

3　研究成果

3.1.　N メチル D アラニンの安定立体配座と N メチル L/D アラニンの組み合わせによって実現される３次元構造の研究

まず、N メチル D アラニンのモデル構造については、特定の立体配座を安定にとることが計算と実験の両面から示された。また、N メチル L/D アラニンを組み合わせた２種類のダイマー（LL と DL）および２種類のヘキサマー（LLDDLL と LLLLDL）についても、同様に、計算と実験の両面から、特定の立体配座を安定にとることが計算から示された。これらのオリゴマーの安定立体配座は、モノマーの安定立体配座をつなげて構築される構造であるため、モノマーの３次元構造からオリゴマーの構造が予測可能であり、ボトムアップ的に様々な３次元構造を構築できることが示されたと言える。この成果は、プレプリントとしてウェブに公開し（5-[1]）、論文投稿中である。また、関連する研究内容について、その成果を、学会で発表してきた（4-[2], 4-[5], 4-[7], 4-[10]）。

3.2. N 置換βアミノ酸からなるオリゴマーの安定立体配座の研究

MD 計算の結果、温度が上昇するにつれて主鎖骨格のゆらぎが大きくなるものの、いずれの温度においても初期配座の構造が安定に保たれることがわかった。一方で、N 上の置換基については一定の構造自由度を有しており、高温にすると、特にこの部分の構造のゆらぎが大きくなることがわかった。以前までに得られていた結晶構造解析などの実験データとあわせて、本成果を論文投稿し、受理されている（5-[6]）。今後は、このβアミノ酸型の剛直なアミノ酸残基についても、N メチル L/D アミノ酸残基と組み合わせることで、さらに多様な分子の３次元構造がボトムアップ式に構築していけるようになると考えている。

4　発表実績または予定

[1] Takahiro Ono, Kazuhito V. Tabata, Yuki Goto, Hiroaki Suga, Hiroyuki Noji, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando “Construction of a lipid bilayer permeability assay for investigation on the structure-permeability relationship of cyclic peptides”, 第 59 回ペプチド討論会, 2022 年 10 月 28 日

★[2] 秋葉 万理子、森本 淳平、山東 信介, “主鎖アラニン型ペプトイドの受動的膜透過性の評価”, 日本薬学会 第 143 年会, 2023 年 3 月 26 日

[3] 森本 淳平、細野 裕基、新開 萌、内田 聡、杉田 昌岳、上田 卓見、Lee Hsiau-Wei、竹内 恒、秋山 泰、Lokey Scott、山東 信介, “アミド-エステル置換が 6 残基環状ペプチドの膜透過性と構造ダイナミクスに与える影響の評価”, 日本薬学会 第 143 年会, 2023 年 3 月 26 日

[4] 小林 弘佳、森本 淳平、山東 信介, “主鎖アラニン型ペプトイドの肝ミクロソーム中での代謝安定性の評価”, 日本薬学会 第 143 年会, 2023 年 3 月 28 日

★[5] 横峰真琳、森本淳平、福田泰啓、白鳥陽太、黒田大祐、上田卓見、竹内恒、津本浩平、山東信介, “主鎖剛直ペプトイドを用いたタンパク質リガンドの合理的デザイン”, 第１６回バイオ関連化学シンポジウム, 2022 年 9 月 10 日

★[6] Hanrui Liu, Ryosuke Ueki, Shinsuke Sando, “Design of an orthogonal DNA aptamer–receptor pair for the precise regulation of cell signaling”, XXIV International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2022 年 8 月 28–31 日

★[7] Marin Yokomine, Jumpei Morimoto, Yasuhiro Fukuda, Daisuke Kuroda, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, and Shinsuke Sando, “Design of MDM2-binding peptoids and evaluation of the binding mode”, 第 59 回ペプチド討論会, 2022 年 10 月 26 日

[8] Satoshi Uchida, Yuki Hosono, Kayoko Kanamitsu, Mayumi Ishii, Jumpei Morimoto, Scott R. Lokey, Shinsuke Sando, “Evaluation of the effect of an amide-to-ester substitution on membrane permeability of cyclic hexapeptides and larger cyclic peptides”, 第 59 回ペプチド討論会, 2022 年 10 月 26 日

[9] Moe Shinkai, Yuki Hosono, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando “Membrane permeability measurements of a large library of cyclic hexapeptides and conformational analysis of permeable cyclic hexapeptides by molecular dynamics simulations”, 第 59 回ペプチド討論会, 2022 年 10 月 26 日

★[10] 横峰真琳、森本淳平、黒田大祐、上田卓見、竹内恒、津本浩平、山東信介, “官能基密度の高いペプチド性足場分子としてのオリゴ N メチルアラニン”, 生体機能関連化学部会若手の会第 33 回サマースクール, 2022 年 7 月 13–14 日

5　出版実績または予定

★[1] J. Morimoto, Y. Shiratori, M. Yokomine, T. Ueda, T. Nakamuro, K. Takaba, S. Maki-Yonekura, K. Umezawa, K. Miyanishi, Y. Fukuda, T. Watanabe, W. Mizukami, K. Takeuchi, K. Yonekura, E. Nakamura, S. Sando, “Bottom-up design of peptide nanoshapes in water using oligomers of N-methyl-L/D-alanine” *ChemRxiv* **2023** DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-c4mw6. (This content is a preprint and has not been peer-reviewed.)

★[2] H. Liu, T. Baeumler, K. Nakamura, Y. Okada, S. Cho, A. Eguchi, D. Kuroda, K. Tsumoto, R. Ueki and S. Sando "An Engineered Synthetic Receptor–Aptamer Pair for an Artificial Signal Transduction System", *ACS Nano* **2023**, *17*, 9039–9048.

[3] Y. Hosono, S. Uchida, M. Shinkai, C. E. Townsend, C. N. Kelly, M. R. Naylor, H.-W. Lee, K. Kanamitsu, M. Ishii, R. Ueki, T. Ueda, K. Takeuchi, M. Sugita, Y. Akiyama, S. R. Lokey, J. Morimoto and S. Sando, "Amide-to-ester substitution as a stable alternative to N-methylation for increasing membrane permeability in cyclic peptides", *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1416.

[4] T. Ono, K. V. Tabata, H. Noji, J. Morimoto and S. Sando "Each side chain of cyclosporin A is not essential for high passive permeability across lipid bilayers", *RSC Adv.* **2023**, *13*, 8394–8397.

[5] T. Ono, K. V. Tabata, Y. Goto, Y. Saito, H. Suga, H. Noji, J. Morimoto and S. Sando "Label-free quantification of passive membrane permeability of cyclic peptides across lipid bilayers: Penetration speed of cyclosporin A across lipid bilayers" *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 345–349.

★[6] J. Kim, H. Kobayashi, M. Yokomine, Y. Shiratori, T. Ueda, K. Takeuchi, K. Umezawa, D. Kuroda, K. Tsumoto, J. Morimoto and S. Sando, "Residue-Based Program of a ß-Peptoid Twisted Strand Shape via a Cyclopentane Constraint" *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6994–7000.

参考文献

[1] S. Honda *et al. Structure* **2004**, *12*, 1507–1518.

[2] S. Honda *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15327–15331.

[3] P. Wilhelm, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15829–15832.

[4] S. Dobitz, *et al.* **2017**, *Acc. Chem. Res. 50*, 2420–2428.

[5] J. Morimoto, *et al.* **2019**, *J. Am. Chem. Soc. 141*, 14612–14623.

[6] Y. Fukuda, *et al.* **2021**, *Chem. Sci. 12*, 13292–13300.

[7] M. Yokomine, *et al.* **2022**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *61*, e202200119.

DFT 分子動力学計算を用いた溶融塩中の放射性廃棄物の溶解度評価

Evaluation of Solubility of Radioactive Waste in Molten Salts Using DFT Molecular Dynamics Simulation

○宍戸　博紀（東北大学大学院工学研究科）

1　研究目的

原子力発電所の運転に伴って生じる高レベル廃棄物に対し、処理処分方法を早期に確立することは原子力エネルギー利用における最重要課題の一つである。高レベル廃棄物にはマイナーアクチノイドや長寿命核分裂生成物が含まれており、これらは超長期の半減期かつ高い放射性毒性を有していることから、高レベル廃棄物を地層中に処分するにしても、あるいは別の処理方法を採用するにしても、超長期の安全確保を考えなくてはならない。これに対し、高レベル廃棄物核種へ中性子を照射することにより、短寿命核種または安定核種へと核変換することが提案されている[1]。従来、高レベル廃棄物を含む中性子被照射体（ターゲット）は常に固体と想定されてきた。しかし、ターゲットを液体とすることができれば、それを核変換システムの内外に流動させることで、ターゲットの定期的交換が不要になる、運転中に成分を調整することが可能になるなど、多くの工学的利点が生じると考えられる。

このような想定の下、溶融塩にこれら高レベル廃棄物を添加した新たな核変換ターゲットを提案する。原子力システムにおける溶融塩として、LiF と BeF_2 の混合溶融塩が用いられてきた実績があり、溶媒としての第一候補と考えられる。一方で、高レベル廃棄物中の特定元素とこれら溶融塩溶媒候補による混合系を扱った研究例はほとんど報告されていない。当該コンセプト成立性を検討するために、まず高レベル廃棄物元素が溶融塩溶媒中で安定して存在するような化学形態を見出す必要がある。

以上の背景から、本研究では液体核変換ターゲットの開発に向けて、高レベル廃棄物元素と溶融塩溶媒の間で発生すると考えられる電子移動反応を分析し、安定して存在する溶融塩ターゲットを見出すための数値解析評価を実施する。

2　研究方法、計算方法

申請当初は Widom の粒子挿入法を用いた化学ポテンシャル評価と、それに基づいた溶解度評価を実施する予定であったが、余剰化学ポテンシャルの計算が上手くいかないために断念した。そこで本研究においては、DFT-MD 計算によるエネルギー差から酸化還元電位を評価し、溶解のしやすさについて簡易的な指標を得ることが可能かを検討することとした。

実験値との比較評価を行うため、溶媒 LiF–BeF_2 (Flibe) における Cr の酸化還元電位 ($vs.\ F_2/F^-$) を評価する。例として、Cr(III)/Cr(II)の酸化還元反応は次式にて表される。

$$2\mathrm{CrF_3(d)} = 2\mathrm{CrF_2(d)} + \mathrm{F_2(g)} \tag{1}$$

上式に基づき、Cr(III)/Cr(II)の F_2/F^-に対する酸化還元電位は次式の通り表される[2, 3]。

$$V_{\mathrm{Cr(III)/Cr(II)}}(vs.\ \mathrm{F_2/F^-}) = -\frac{1}{2e}\{2\langle E(\mathrm{CrF_2 + Flibe})\rangle - 2\langle E(\mathrm{CrF_3 + Flibe})\rangle + G(\mathrm{F_2}) + C^S\} \tag{2}$$

ここで、e は電気素量、E(system)は系における全エネルギー、G(F_2)は F_2 ガスの自由エネルギーである。さら

に C^S はエントロピー補正項であり、

$$C^S = -\frac{1}{F}\left(TS_{\mathrm{CrF_3}} - TS_{\mathrm{CrF_2}}\right) \tag{3}$$

で表される。F はファラデー定数、T は温度、S_α は純物質 α のエントロピーである。

本研究における DFT-MD 計算には、PAW 型擬ポテンシャル法を用いた密度汎関数理論計算プログラムである VASP を使用した[4, 5]。DFT 計算では optB88-vdW 汎関数を用い、エネルギーカットオフは 600 eV、k 点メッシュは 1×1×1 とした。MD 計算においては、NVT アンサンブル、時間ステップを 1.0 fs とした。溶媒のシステムサイズは 63 個であり、溶質として Cr、CrF_2、CrF_3 の 1 組をそれぞれ導入することで、Cr^0、Cr^{2+}、Cr^{3+}それぞれの挙動を評価した。

3　研究成果

表 1 に Flibe 中の 973 K における Cr の酸化還元電位を示す。表 1 中の実験値については、先行研究[6]により報告されている Flibe 中の Ni(II)/Ni(0)電極かつ 773 K での酸化還元電位を、本研究の条件へ変換したものである。今回の計算結果と実験値との差は最大で約 20%であった。本研究では式(2)に示す通り、酸化還元電位をエンタルピーではなくエネルギーの値から算出している。よって、NpT アンサンブルを用いた溶質系の平衡体積における DFT-MD 計算の実施等により、計算精度は改善される可能性がある。

表 1.　LiF–BeF_2 中における酸化還元電位 (973 K)

Redox couples	Redox potentials (V *vs.* F_2/F^-)	
	Present study	Experimental value [6]
Cr(III)/Cr(II)	−2.44±0.73	−3.10
Cr(II)/Cr(0)	−3.51±0.68	−3.35

4　発表実績または予定

なし。

5　出版実績または予定

なし。

参考文献

[1] M. Steinberg, G. Wotzak, B. Manowitz, BNL-8558, Brookhaven National Laboratory (1958).

[2] M. Anderson et al., DOE/NEUP-10-905, (2015).

[3] V. L. Chevrier et al., Phys. Rev. B 82, 075122 (2010).

[4] G. Krasse et al., Comput. Mater. Sci. 6, 15-50 (1996).

[5] G. Krasse et al., Phys. Rev. B 54, 11169 (1996).

[6] H. W. Jenkins et al., J. Electrochem. Soc. 117, 183-185 (1970).

単層 CNT カイラリティ制御合成に向けた分子動力学シミュレーション

Molecular Dynamics Simulation for the Chirality Control of Single-Walled Carbon Nanotubes

○丸山 茂夫, 小幡 郁真, 森 国央, 吉川 亮 (東京大学), 久間 馨 (信州大学)

1　研究目的

単層カーボンナノチューブ(SWCNT)はグラフェンを円筒状に巻いた構造を持つ物質であり, 巻き方(カイラリティ)によって金属, 半導体両方の性質を示す. SWCNT はキャリア移動度を始めとした工学的応用に適した物性を有するが, カイラリティの作り分けが困難であることがデバイス応用に向けた障害となっている. 近年合金を触媒として用いた合成実験により, カイラリティ選択性の向上が報告されている[1]が, そのメカニズムは解明されていない. さらなるカイラリティ選択合成の高度化に向けては, SWCNT の成長メカニズムを解明し, それに基づき合成条件の検討を行う必要がある. そこで本研究では, SWCNT 成長を再現する機械学習ポテンシャルの開発および分子動力学法による SWCNT の成長シミュレーションを行い, SWCNT 成長メカニズムを分析する.

2　研究方法、計算方法

昨年度開発した機械学習ポテンシャルを用いて, SWCNT 成長過程を模した分子動力学シミュレーションを実施した. SWCNT は一般には 800～1200 ℃で 1 nm 程度の金属微粒子に炭素源ガスを供給することで合成される. 本シミュレーションではこの過程を模して, セル内に Fe 微粒子を配置し, 炭素原子を一定間隔で供給することで SWCNT を成長させる. ポテンシャルの開発には DeepMD-kit [3], MD シミュレーションには LAMMPS[4]を用いた.

3　研究成果

SWCNT 成長のふるまいを決定する物性値として, グラフェンの欠陥生成エネルギー, グラフェン端面エネルギーのカイラリティ依存性, 触媒微粒子の融点などが挙げられる. 本研究ではこれらの物性値に対して機械学習ポテンシャルの妥当性の検証を行い, 第一原理計算の結果および実験値と整合する結果が得られた.

さらに, 機械学習ポテンシャルを用いて SWCNT 成長シミュレーションを行った. Fig.1 に(8,7) SWCNT 成長のスナップショットを示す. 図に示した SWCNT はキャップ構造に含まれる 6 つの五員環を除いてすべて六員環のみで構成されている無欠陥 SWCNT であった. また無欠陥 SWCNT の成長には, Fig.2 に示すような, 五員環や七員環などの欠陥が炭素間結合の組み換えによって六員環に修復される機構が大きく寄与していることが判明した.

4　発表実績または予定

Ikuma Kohata, Ryo Yoshikawa, Kunio Mori, Kaoru Hisama, Keigo Otsuka, Shohei Chiashi, Shigeo Maruyama, 第 64 回フラーレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 名古屋, 2023 年 3 月

Ikuma Kohata, Ryo Yoshikawa, Kunio Mori, Kaoru Hisama, Keigo Otsuka, Shohei Chiashi, Shigeo Maruyama, NT23,

Bordeaux, France, 2023 年 6 月

5　出版実績または予定

Ikuma Kohata, Ryo Yoshikawa, Kaoru Hisama, Shigeo Maruyama, “Machine learning molecular dynamics simulation of single-walled carbon nanotube growth”, 2023, arXiv preprint arXiv:2302.09264, submitted.

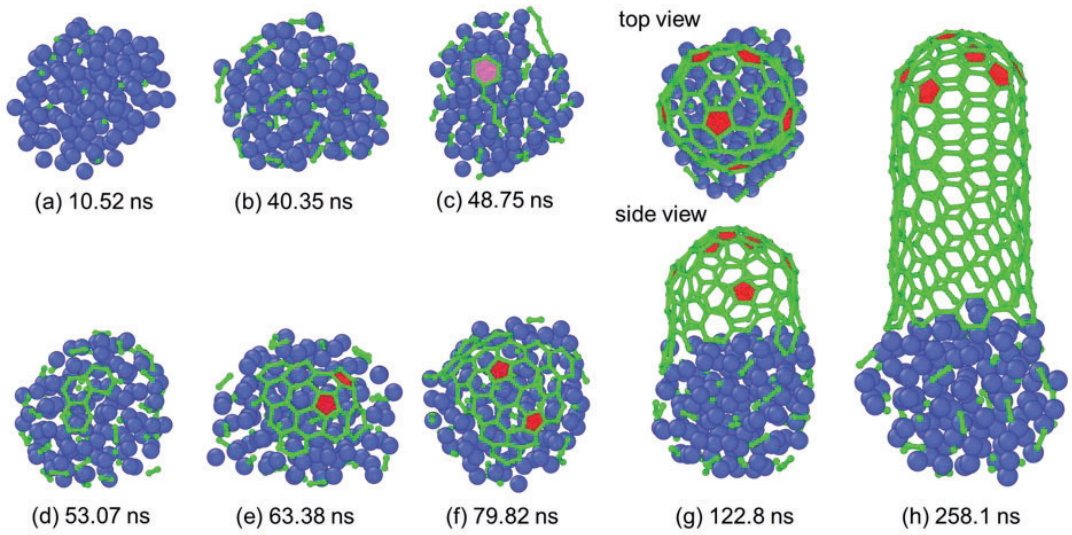


Fig.1 (8,7) SWCNT growth on Fe120 at 1500 K. The red-colored polygons denote the pentagons.

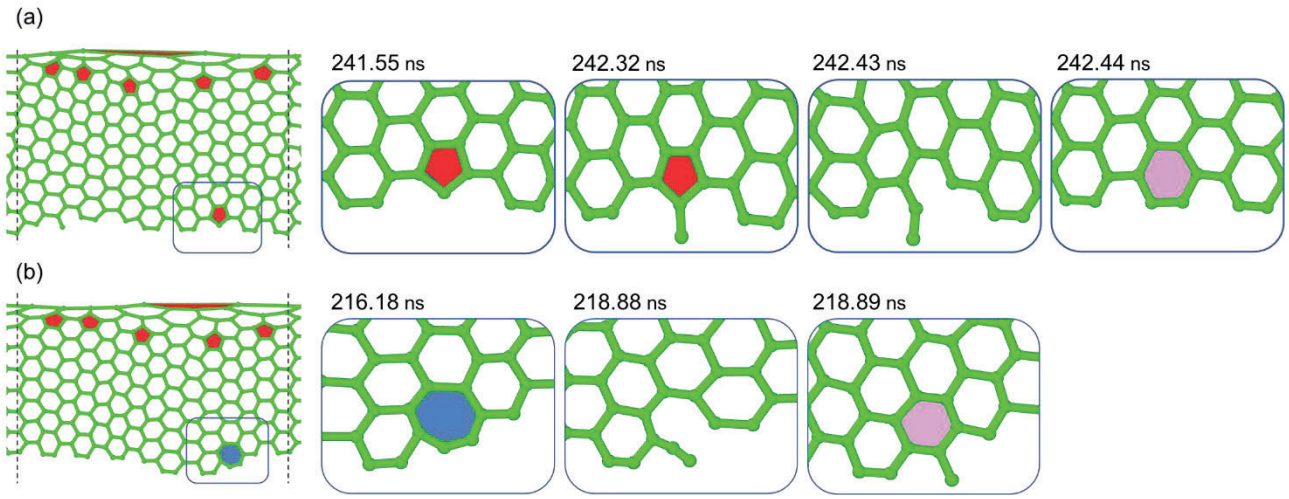


Fig.2 Edge healing processes on the developed view of the (8,7) SWCNT. (a) Reformation of a pentagon into a hexagon on the (8,7) SWCNT. (b) Reformation of a heptagon into a hexagon on the (8,7) SWCNT. The red and blue polygons denote the pentagon and heptagon, respectively.

参考文献: [1] Yang, F. *et. al*., *Nature.* 2014, 510, 522−524. [2] G. Kresse and J. Hafner, Phys. Rev. B 47, 558 (1993). [3] Han Wang, Computer Physics Communications 228 (2018): 178-184. [4] Thompson, H. *et. al*., Comp Phys Comm, 271 (2022) 10817.

ジグリコールアミド系有機配位子によるランタノイド／マイナーアクチノイドイオンの選択的抽出に関する理論的研究

Theoretical Investigation on Selective Separation of Lanthanide/Minor Actinide Complexes in Solvent Extraction

○井口佳哉，村松悟，入口時代，金沢紗矢，合田遼介，為国誠太，中東祐貴，町田栞，時實崇之，奥寺洸介（広島大学大学院先進理工系科学研究科）

1　研究目的

原子力発電所から排出される放射性廃棄物を処理する上で問題となるのが，ランタノイド（Ln）とマイナーアクチノイド（MA）の分離である。この分離は溶媒抽出法によって行われているが，なぜその選択的分離が達成されるのか，分子論的な起源はほとんど明らかになっていなかった。その様な状況において我々は，表面増強赤外分光により Ln 錯イオンの SEIRA (Surface-Enhanced Infrared Absorption) スペクトルの観測に成功し，2021 年には放射性 MA を用いた実験を実現している。本研究の目的は，量子化学計算により，Ln および MA と有機配位子との間で形成される錯イオンの立体構造を探索し，理論赤外スペクトルを得る。これを実験で得られた赤外スペクトルと比較することにより，錯イオンの立体構造と電子状態を決定する。立体構造・電子状態と，有機配位子が示す Ln/MA 選択性との間の相関を明らかにし，Ln/MA 選択性の分子論的な起源を明らかにすることである。

2　研究方法，計算方法

最初に CONFLEX 配座探索プログラムを用いて分子力場法により錯イオンの配座空間を探索し，複数の安定構造を得た。Ln として Eu^{3+}を，MA として Am^{3+}を選択し，有機配位子として diglycolamide (DGA)を用いた。2011 年に，これらの金属，有機配位子の間で形成される錯イオンの SEIRA スペクトルを得ている。配座探索によって得られた安定構造を初期構造として，量子化学計算により電子基底状態および電子励起状態において構造最適化と振動解析を行う。量子化学計算では Gaussian16 および ORCA を用いた。量子化学計算により得られた赤外スペクトルを，我々の実験で得た錯イオンの赤外スペクトルと比較することにより，錯イオンの構造とその電子状態を決定し，その選択性の分子論的な起源を明らかにすることを目指した。

3　研究成果

最初に，Eu^{3+}/DGA 錯イオンの化学量論について検討した。溶液中では，Eu^{3+}と DGA は 1:3 錯イオンを形成することが知られているが，SEIRA 分光環境下では DGA を S–Au 共有結合により表面に固定しているため，配位構造に制限がある。Eu^{3+}:DGA＝1:1，1:2，1:3 錯イオンの理論赤外スペクトルと実験で得られた SEIRA スペクトルを比較したところ，1:3 錯イオンとの一致が最も良好であった。このことから，SEIRA において Eu^{3+}と DGA は 1:3 錯イオンを形成していると決定した。次に，$Eu^{3+}(DGA)_3$と $Am^{3+}(DGA)_3$のスペクトルの比較を行った。図 1a に Eu^{3+}および Am^{3+}-DGA 錯イオンの SEIRA スペクトルを，図 1b に理論スペクトルを示す。SEIRA スペクトルでは，Eu^{3+}錯イオンが 1629cm^{-1}に C=O 伸縮振動によるバンドを示しているのに対し，Am^{3+}

はそれから 8 cm^{-1} レッドシフトした位置にバンドを示している。このレッドシフトの傾向は理論スペクトルでも再現されている。したがって，DGA との相互作用が Eu^{3+}イオンより Am^{3+}イオンの方が大きいものと結論した。以前の溶媒抽出の研究によると，DGA は Am^{3+}イオンより Eu^{3+}をより高効率に抽出することが示唆されている。これらのことから，DGA との相互作用が小さいイオンの方が高効率に溶媒抽出されるという，錯イオンの相互作用と溶媒抽出の効率の間に逆の相関があることが明らかになった。

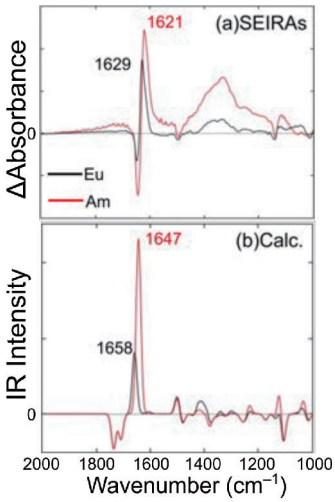


Fig. 1. Comparison of calculated IR spectra with the SEIRA spectra for Eu^{3+}/Am^{3+}–DGA complexes.

4　発表実績または予定

★ ベンゾクラウンエーテル-アンモニウムイオン錯体の光誘起反応（K204-4pm-02，口頭），○坂本知優，村松悟，久保麻友子，合田遼介，井口佳哉，日本化学会第 103 春季年会（2022.3.22-25，東京理科大学野田キャンパス）

★ Hypervalent Carbon and Iodine Compounds Investigated by Cryogenic Gas-Phase Spectroscopy (K205-4am-02, Oral),○Satoru Muramatsu, Akihito Matsuyama, Daiki Iwanaga, Keijiro Ohshimo, Motoki Kida, Yuan Shi, Rong Shang, Yohsuke Yamamoto, Fuminori Misaizu, Yoshiya Inokuchi，日本化学会第 103 春季年会（2022.3.22-25，東京理科大学野田キャンパス）

★芳香族分子–アンモニウムイオン錯体におけるアミノ化反応の検証，○井口 佳哉，学術変革領域研究(A)「次世代アストロケミストリー：素過程理解に基づく学理の再構築」全体集会（2023.3.7-9，東京大学本郷キャンパス）

★ Cold Gas-Phase Spectroscopy of Chemical Intermediates Formed in Solution: Development of Electrospray-Based Isolation Systems for Short-Lived Ions (Selected as Short Talk), Satoru Muramatsu, Yoshiya Inokuchi, Gordon Research Conference-Gaseous Ions: Structures, Energetics and Reactions（2023.2.19-24，アメリカ・ベンチュラ）

★ Carbocyanine Dyes Isolated under Cold Gas-Phase Conditions: Electronic Spectra and Photochemistry（1B4b，口頭）,○時實崇之，村松悟，井口佳哉，The 19th Nano Bio Info Chemistry Symposium（2022.12.16-17，広島大学）

★ Development of gas-phase isolation systems for short-lived chemical intermediates in solution and their gas-phase spectroscopy（1A2b，口頭），○金沢紗矢，町田栞，木田基，村松悟，井口佳哉，The 19th Nano Bio Info Chemistry Symposium（2022.12.16-17，広島大学）

★ A Theoretical Study on the Structure of Lanthanide/Minor Actinide Ion Complexes with Organic Ligands（1A4b，口頭），○爲国誠太，村松悟，井口佳哉，The 19th Nano Bio Info Chemistry Symposium（2022.12.16-17，広島大学）

★ Combinatorial Synthesis of Diglycolamide Ligands and Infrared Spectroscopy of their Lanthanide Complexes（1C2b，口頭），○奥寺洸介，村松悟，平尾岳大，灰野岳晴，井口佳哉，The 19th Nano Bio Info Chemistry Symposium（2022.12.16-17，広島大学）

また上記以外に 27 件の学会発表を行なった。

5　出版実績または予定

★“One-Dimensionally Conjugated Carbocyanine Dyes Isolated under Cold Gas-Phase Conditions: Electronic Spectra and Photochemistry”, S. Muramatsu, T. Tokizane, and Y. Inokuchi, J. Phys. Chem. A, 2022, 126, 8127–8135.

キノリン骨格ピンサー配位子を有する遷移金属錯体に関する理論的研究

Theoretical Studies on Transition Metal Complexes Bearing a Quinoline-based Pincer Ligand

○神谷　昌宏（北里大学　理学部化学科）

1　研究目的

申請者の研究グループでは、有機化合物の触媒的変換反応に活性を示す遷移金属錯体（有機合成用均一系触媒）に関する研究に取り組んできた。特に、2016 年度以降、本施設利用を通じて実験的手法では合成、単離の困難な反応中間体の推定や、新規性の高い特異な錯体構造に関して Gaussian を用いた DFT 計算による解析を進めている。2022 年度は、申請者が独自に開発したキノリン骨格ピンサー配位子を有する遷移金属錯体について、触媒前駆体 **1** の構造解析および同錯体を用いたアルケンのヒドロシリル化に関する反応経路の探索を行った。ヒドロシリル化反応はパラジウム、白金などの 4d、5d 遷移元素を用いた反応に関して既に多くの調査が行われており、Chalk-Harrod 機構ないしは Modified Chalk-Harrod 機構で反応が進行することが知られる。本申請では、上記の 4d, 5d 金属錯体に関する先行研究を参考としつつ、3d 遷移系列の遷移金属触媒の特有の反応機構について解析を進めた。

2　研究方法、計算方法

構造最適化に必要な初期構造およびスピン多重度は単結晶 X 線結晶構造解析ならびに Evans 法を用いた磁化率測定により得られる実験値をもとに設定した。触媒反応経路は、MEP、TS、IRC 計算により探索し、得られた各構造に対する振動計算も合わせて行った。構造最適化および触媒反応経路の妥当性については計算結果と実験結果を比較することで評価した。計算には Gaussian 09 および 16 を用い、構造最適化には B3LYP, B3PW91, M06, M06L、一点計算には B3LYP, B3PW91, M06, M06L, mPW1PW91, PBE, TPSS, PBE0 の汎関数を用いた。また、必要に応じて分散力補正（D3, D3BJ）を適用した。基底関数には、遷移金属（Fe）に対して LanL2DZ、SDD、または def2-SV(P)、その他の原子に対しては def2-SV(P), def2-TZVP, 6-311G(d,p) を用いて構造最適化およびエネルギー計算を行った。

3　研究成果

3.1 ピバル酸鉄錯体の溶液中における動的挙動

図 1 に示すピバレート錯体 1-3 はアルケンのヒドロシリル化および C-H ホウ素化反応に活性を示す触媒前駆体である。これら錯体の結晶構造において、二つのカルボキシラト配位子のうち、三つの酸素原子と鉄は一般的な共有結合半径の和の範囲内であるが（2.006–2.347 Å）、残り一つは顕著に長い（**1a**: 2.633(3) Å, **1b**: 2.762(3) Å, **2**: 2.686(3) Å, **3**: 2.965(2) Å）。これら四つの酸素原子と鉄との相互作用について明らかにするため、**1a** および

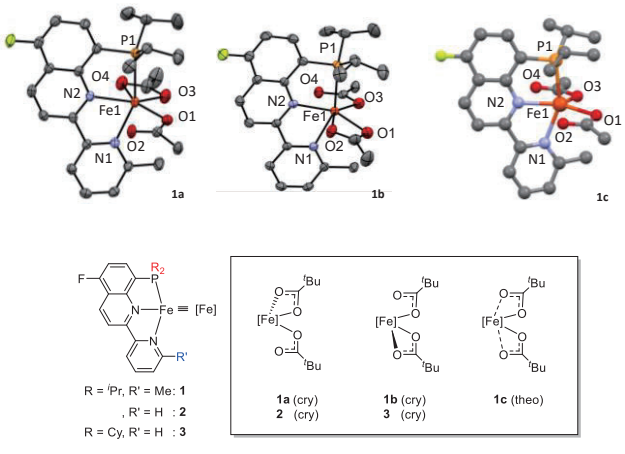


図 1. 鉄錯体の結晶構造および最適化構造

1b を初期構造として構造最適化を行ったところ、いずれも 1 つの構造に収束した（**1c**）。得られた最適化構造 **1c** 中の鉄－酸素間の距離は **1b** に近く、各元素間に対する Wiberg bond index（0.11～0.31）および Mayer bond order（0.12～0.42） は鉄と四つの酸素原子との相互作用の存在を示唆した。これらの結果については、現在論文に投稿し、査読を受けている（5-2）。

3.2 スピン禁制過程を含むアルケンのヒドロシリル化反応

3.1 の鉄錯体を用いたアルケンのヒドロシリル化では、実験結果および予備的な計算結果から、Modified Chalk-Harrod 機構に類似した反応機構で反応が進行していると推定している（*Organometallics* **2020**, *39*, 3535）。推定機構における各化学種 **A**－**C** について、一重項および三重項状態における反応経路探索を行ったところ、図 2 の結果が得られた。シランの酸化的付加（A→B）およびシリル基のアルケンへの転移（B→C）の二過程における二つのスピン状態の交点（MECP）についても解析を進めており、これらの結果についても論文投稿を予定している。

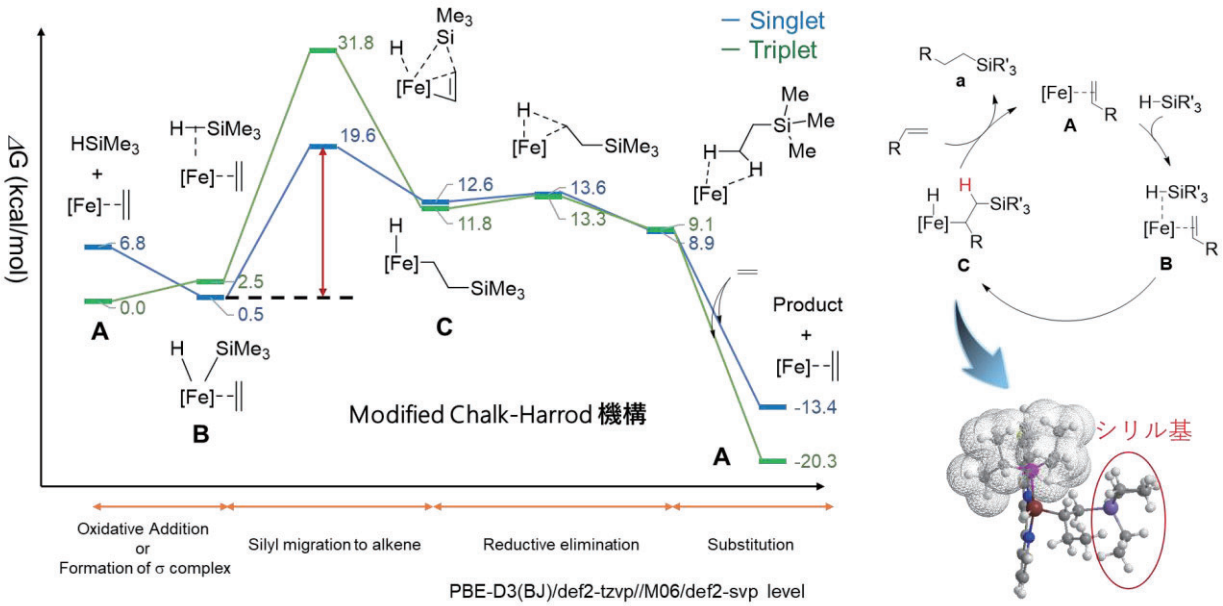


図 2. PNN 鉄錯体を用いたアルケンのヒドロシリル化のエネルギープロフィール

4　発表実績または予定

★4.1 金光和樹、神谷昌宏、弓削秀隆、第 26 回ケイ素化学協会シンポジウム

★4.2 神谷昌宏、弓削秀隆、第 12 回 AKPS シンポジウム

5　出版実績または予定

5-1. Kamitani, M. Earth Abundant 3d Transition Metals (Fe, Co, Ni) for Nondirected C-H Borylation. In Handbook of CH-Functionalization (Wiley-VCH), Chapter 088, 2022. DOI: 10.1002/9783527834242.chf0088.

★5-2. Kamitani, M.; Kanemitsu, K.; Yujiri, K.; Yuge, H. *Organometallics* **2023**, *submitted for publication*.

量子化学計算による光化学系Ⅱの構造・反応機構解析
Quantum chemical calculation study on the structure and reaction mechanism of photosystem II

○野口　巧、加藤　祐樹（名古屋大院・理）

1　研究目的、内容

光化学系Ⅱ（PSII）は、植物、藻類、シアノバクテリアのチラコイド膜に存在するタンパク質複合体であり、光エネルギーによる水分解を行い、有機物合成のための電子を獲得する役割を持つ。反応中心クロロフィルの一重項励起状態からの電荷分離によって電子移動が駆動され、PSII のルーメン側に結合する Mn_4CaO_5 クラスターにおいて水の分解による酸素発生が行われる。この水分解・酸素発生反応の分子機構の詳細は未だ明らかとされていない。また、電荷再結合によって生じるクロロフィル三重項状態の消光機構は、PSII の光保護機構として重要であるが、その分子機構も未だ不明である。本研究では、最近、我々のグループが見出した Mn_4CaO_5 クラスター配位子のアミノ酸変換現象が、翻訳後にタンパク質レベルで起こることを証明するため、D1-D170 配位子に ^{13}C 同位体を導入した際の赤外スペクトル変化を quantum mechanics/molecular mechanics（QM/MM）計算により再現した。また、クロロフィル三重項と基底一重項状態の赤外差スペクトルを解析するため、反応中心クロロフィルモデルに対して密度汎関数法（DFT）による基準振動計算を行った。

2　研究方法、計算方法

PSIIタンパク質のX線結晶構造（PDB ID: 4UB6）から、Mn_4CaO_5クラスターの周囲20 Å以内のアミノ酸残基および水分子を切り取り、初期構造とした。酸素発生系を構成するMn_4CaO_5クラスターおよびアミノ酸、水分子をQM領域とし、それ以外をMM領域に指定して、Gaussian09上のONIOM法によりQM/MM計算を行い、QM領域の構造最適化を行った。QM計算にはB3LYP関数系を使用し、基底系として、Ca及びMn原子にはLANL2DZを、その他の原子には6-31G(d) を用いた。D1-D170の特異的^{13}C置換の計算では、D170の４つの炭素を^{13}Cに置換したモデルを用いて計算を行った。

反応中心クロロフィルモデルの初期構造にはX線結晶構造（PDB ID: 3ARC）の座標を用いた。Chl_{D1}とP_{D2}よりなるモデルとChl_{D2}とP_{D1}よりなるモデルを用意し、D2-H197AおよびD1-H198A変異体のモデルでは、His配位子をAlaに置換し、３つの水分子を新たに挿入した。これらのモデルに対してDFT法（B3LYP/6-31G(d)）による構造最適化および基準振動計算を行った。

3　研究成果

（１）Mn_4CaO_5 クラスター配位子のアミノ酸変換

PSII の Mn_4CaO_5 クラスターおよび周辺タンパク質を含む酸素発生系のモデルに対して、QM/MM 法を用いて構造最適化および基準振動解析を行い、S_2 状態と S_1 状態の赤外

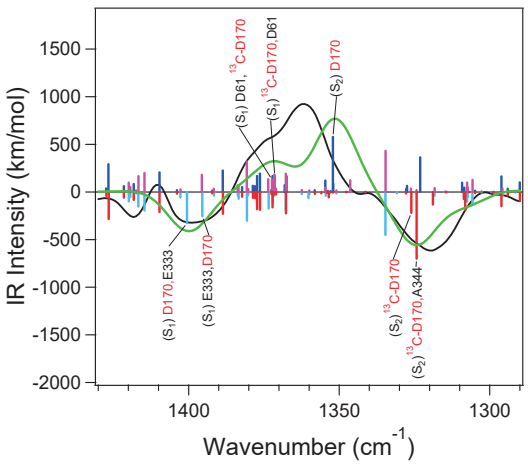


図 1.　^{13}C-D170 置換 PSII の S_2/S_1 赤外差スペクトル（対称 COO^-領域）の QM/MM シミュレーション

差スペクトルを計算した。Mn と Ca を架橋するアミノ酸配位子である D1-D170 を特異的に ^{13}C 置換したモデルについても同様に計算を行い、^{13}C 置換による COO^- 伸縮振動領域の赤外スペクトルの変化を調べた（図１）。実験によるバンドシフトが再現されたことから、^{13}C-His を導入した D1-D170H 変異体の His から Asp への変換が、翻訳後にタンパク質レベルで起こることが証明された（Shimada et al., *Nature Commun.*, 2022）。

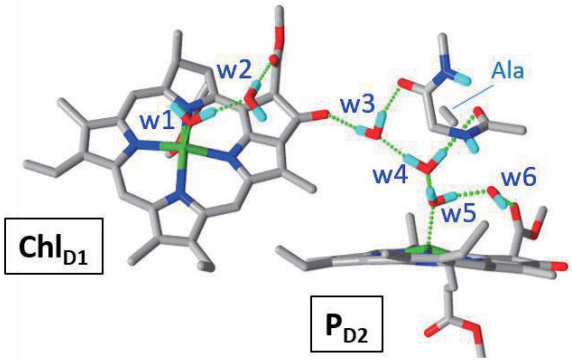


図 2. D2-H197A 変異体の ChlD1-PD2 モデルの DFT 最適化構造

（２）反応中心クロロフィルの水素結合構造

PSII のクロロフィル P_{D2} のヒスチジン配位子をアラニンに改変した D2-H197A 変異体の反応中心クロロフィルモデル（Chl_{D1}-P_{D2}）について、DFT 法による構造最適化および基準振動解析を行い（図２）、野生型モデルの計算結果と比較した。その結果、三重項/一重項赤外差スペクトルで実験的に得られていた Chl_{D1} のケト C=O 伸縮振動の高波数シフトが再現され、電荷再結合により生じた励起三重項状態が主に Chl_{D1} 上に存在することが示された（Hayase et al., *J. Phys. Chem. B*, 2023）。

4　発表実績または予定

★1. 野口巧、光合成酸素発生の起源と進化、日本光合成学会、オンライン、2022 年 5 月 20-21 日

★2. 野口巧、水分解酵素・光化学系 II の赤外分光研究、生体分子科学討論会、鳥取市とりぎん文化会館小ホール、2022 年 6 月 30 日－7 月 1 日

★3. Takumi Noguchi, Yuichiro Shimada, Takehiro Suzuki, Takumi Matsubara, Tomomi Kitajima-Ihara, Ryo Nagao, and Naoshi Dohmae, Post-translational amino acid conversion in the oxygen-evolving complex and its implication, Mechanisms of Water Oxidation, Satellite Meeting to 18th International Congress on Photosynthesis Research, University of Otago, Dunedin, New Zealand (and online), August 6-7, 2022

5　出版実績または予定

★1. Y. Shimada, T. Suzuki, T. Matsubara, T. Kitajima-Ihara, R. Nagao, N. Dohmae, and T. Noguchi, Post-translational amino acid conversion in photosystem II as a possible origin of photosynthetic oxygen evolution, ***Nat. Commun.*** 13, 4211 (2022)

★2. T. Hayase, Y. Shimada, T. Mitomi, R. Nagao, and T. Noguchi, Triplet delocalization over the reaction center chlorophylls in photosystem II, ***J. Phys. Chem. B***, 127, 1758–1770 (2023)

★3. 野口　巧、光化学系 II における翻訳後アミノ酸変換と光合成酸素発生の起源、***光合成研究***、32(3), 151-161（2022）

有機イリジウムポルフィリン錯体による赤色光アンケージング反応の開発

Development of Red-Light Uncaging Reactions of Organoiridium Porphyrin Complexes

○村田　慧、石井　和之（東京大学生産技術研究所）

1　研究目的

有機金属ポルフィリンの一種であるコバラミンは、可視光励起によってアルキルラジカルを放出することが知られており、この反応は「光アンケージング」として生体内の薬物分子放出に応用されている。一般に光増感剤としてポルフィリンを用いる場合、反応の誘起には基底一重項状態 (S_0) から励起一重項状態 (S_n) への遷移エネルギーに対応する青色光や緑色光が必要とされる。一方、生体への応用に当たっては、生体組織透過性の高い赤色光の利用が望まれる。そこで本研究では、有機イリジウムポルフィリン錯体の S_0 から最低励起三重項状態 (T_1) への直接遷移を利用した赤色光アンケージング法の開発を目指した。

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能の調査では、錯体の重ベンゼン溶液に対し、酸素雰囲気下または空気下で赤色光を照射することにより得られた反応液を、NMR スペクトル測定で追跡した。これらと並行して、DFT / TD-DFT 法により、錯体の基底／励起状態における電子状態解析をそれぞれ実施した。理論計算による光反応解析には、Gaussian16 パッケージを用い、B3LYP 汎関数および Def2TZVPP 基底関数系を適用した。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

まず、軸位にベンジル配位子を有するイリジウム (III) ポルフィリン錯体（**1**）について、高濃度溶液の電子吸収スペクトルを測定すると、赤色光領域に弱い S_0-T_1 吸収帯が観測された。これはイリジウム重原子の大きなスピン－軌道相互作用により、スピン禁制である S_0-T_1 遷移確率が増大したことで説明される。次に、錯体 **1** 溶液に対し、酸素共存下で S_0-T_1 遷移に対応する赤色光を照射したところ、青色／緑色光を照射した場合と同様、ベンズアルデヒドが良好な収率で得られた。この結果より、錯体 **1** の S_0-T_1 励起は金属－炭素結合の均等開裂によるベンジルラジカルのアンケージングを誘起することが明らかとなった。さらに、理論計算に基づく励起状態解析より、本反応は T_1 および高位励起三重項状態を経由して進行することが示唆された。

4　発表実績または予定

★Kei Murata, Yuki Saibe, Ryuji Misawa, Yoshiho Ikeuchi, Kazuyuki Ishii, IUMRS-ICYRAM 2022 (Kyushu Univ.), 2022

★青野瑞生、村田慧、石井和之、錯体化学会第 72 回討論会（九州大学）、2022　　他 5 件

5　出版実績または予定

★Kei Murata, Yuki Saibe, Yoshiho Ikeuchi, Kazuyuki Ishii *et al*., *Chem. Commun.*, **2022**, *58*,11280.

★Mengfei Wang, Kei Murata, Kazuyuki Ishii *et al*., *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28, e202202281.

理論計算を利用した有機半導体材料の開発

Development of organic semiconductors using theoretical calculation

○花村　仁嗣（相模中央化学研究所）

1　研究目的

本研究では新規有機半導体材料の分子軌道計算、古典分子動力学計算ならびに・第一原理分子動力学計算を行うことで、それらのメカニズムを理論的に解明することを目的としています。今年度は量子化学計算と機械学習を通じて高分子半導体のキャリア移動度などの物性推算を行いました。

2　研究方法、計算方法

高分子半導体の量子化学計算は Gaussian16 を用いて行った。ポリマーのモデル化合物の構造最適化と振動計算は B3LYP 汎関数と 6-31G(d,p)を用いた DFT 法にて行った。これらの計算では、アルキル側鎖をメチル基に置き換えた。

機械学習言語として R (4.2.2)を使用した。機械学習ライブラリとして glmnet を用いて Ridge 回帰と Lasso 回帰を、Caret を用いてランダムフォレストとニューラルネットワークを行った。

3　研究成果

本研究では DFT 計算と機械学習を利用することで高分子半導体の正孔移動度に及ぼす因子に関する情報を整理し、新たな知見を得ることを目的とした。既知の高分子半導体のモデル化合物としてテトラマーの DFT 計算を行った。正孔移動度（μ）を目的変数、電子的な効果（LUMO, HOMO…）と立体的な効果（Dihedral, Dipole moment）を説明変数とした機械学習を通じて、どのような記述子が影響を及ぼすか調査した。

まず、目的変数に対する説明変数の相関関係を解析した（Figure 1）。その結果、正孔移動度と HOMO や Dihedral は優位に相関があることが分かった。

次に、これらの説明変数と目的変数に対して Ridge 回帰、Lasso 回帰、ランダムフォレスト、ニューラルネットワークを行った（Figure 2）。その結果、正孔移動度の予測に、ランダムフォレストを用いることが有効であることが示唆された（Figure 2c）。

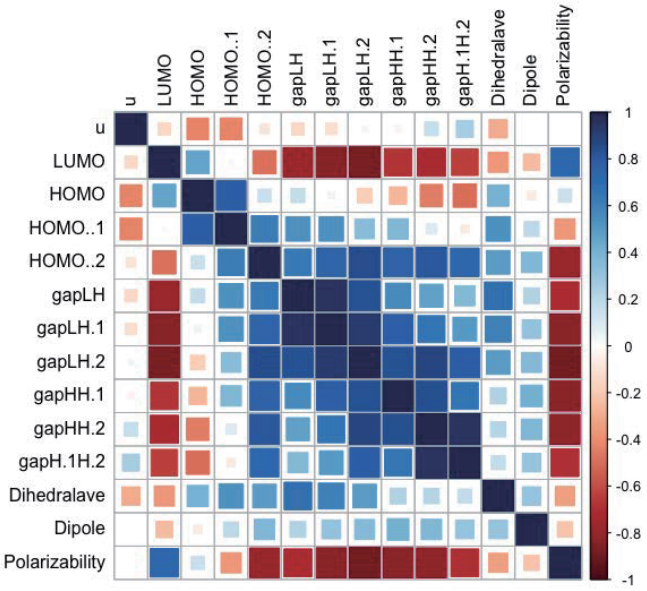


Figure 1　相関関係

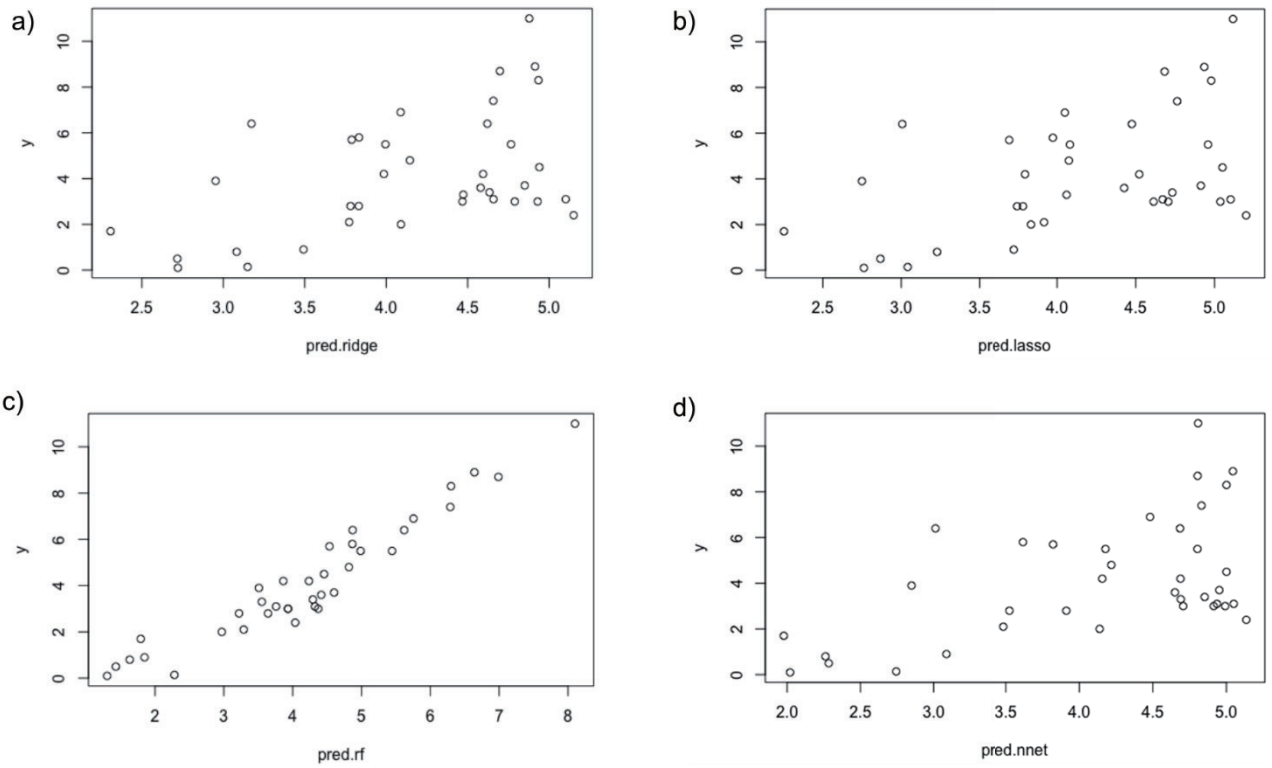


Figure 2 学習結果

4 発表実績または予定

本成果については、学会などで発表予定である。

5 出版実績または予定

本成果については、論文を執筆予定である。

計算化学を用いた触媒の理論設計および有機材料の発光物性と分子運動の解析
Computational catalyst design and analysis of luminescence properties & molecular dynamics of organic materials

○伊藤 肇、久保田 浩司、陳 旻究、馮 馳、竹内 拓未
（北海道大学大学院工学研究院）

1　研究目的、内容

遷移金属触媒を用いた官能基化反応における選択性の発現機構解明は、官能基の導入位置をコントロールするために重要である。特に、近年の高精度な量子化学計算を用いることで、遷移状態解析により触媒系の合理的な選択・設計が可能となっている。本研究では、当研究室が最近開発した銅(I)触媒による末端アレン類のシリルホウ素化反応における位置・立体選択性の発現機構を解明することを目的とする。

2　研究方法、計算方法

量子化学計算用のソフトウェアとして以下のプログラムを用いた。 (1) センター提供のプログラムパッケージ: Gaussian 16 (rev. C.01)、 (2) ユーザーインストール: GRRM (developer's version)、PSI4 (ver. 1.3.2)、Orca (ver. 4.2.1)。まず、推定反応機構から予想される立体選択性の決定する素過程の計算モデルを作成し、量子化学計算を用いて遷移状態探索を行った。続いて、計算から得られる理論的な選択性と実験の選択性を比較することで計算の妥当性を評価し、妥当であると考えられる遷移状態に対して構造と電子状態の解析を行った。

3　研究成果

末端アレン類のシリルボリル化反応は、調製容易な原料に対して一段階でシリル基とホウ素基を導入可能であり、官能基化オレフィンが効率的に得られる有用な反応である。最近、当研究室は初めて銅(I)触媒を用いた末端アレン類のシリルボリル化反応を開発した。本反応では、複数の位置・立体異性体が生じる可能性がある中で、*E* 体のアリルホウ素化合物が高い選択性で得られた。そこで、このような高い選択性が発現した機構を調べるために DFT 計算を用いた遷移状態解析を実施した。その結果、立体異性体（*Z* 体）を与える遷移状態は基質とシリル基の立体反発により抑制され、位置異性体（アルケニルホウ素化合物）を与える遷移状態は基質とシリル基の静電反発により抑制されることが分かった。一方で、目的の異性体を与えるメジャー遷移状態では、そのような構造を不安定化する相互作用は見られず、これが原因で高い選択性が発現したと考えられる。このような、立体的因子と静電相互作用の関与する複雑な選択性の発現機構に関する知見は、今後の触媒設計において重要である。

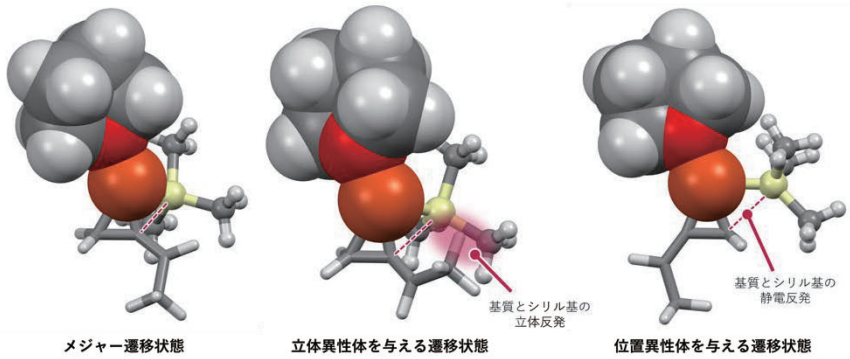


図1. 末端アレン類に対するシリル銅(I)種の挿入反応における選択性の発現機構解析

4　発表実績または予定

(センター利用の研究に限る)

1. ★郡山 久生、小澤 友、白鳥 友万、遠藤 康平、岩本 紘明、伊藤 肇 “末端アレン類に対する分子間アルキルホウ素化反応の開発” 第 67 回有機金属化学討論会, 2021.9.10. オンライン.

5　出版実績または予定

1. Kubota, K.; Kondo, K.; Seo, T.; Ito, H. “Insight into the Reactivity Profile of Solid-State Aryl Bromides in Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Using Ball Milling” *Synlett* **2022**, *33*, 898.
2. ★Iwamoto, H.; Ozawa, Y.; Hayashi, Y.; Imamoto, T.; Ito, H. “Conformationally Fixed Chiral Bisphosphine Ligands by Steric Modulators on the Ligand Backbone: Selective Synthesis of Strained 1,2-Disubstituted Chiral *cis*-Cyclopropanes” *J. Am. Chem. Soc.* **2022**,*144*, .10483.
3. Kubota, K.; Baba, E.; Seo, T.; Ishiyama, T.; Ito, H. “Palladium-catalyzed solid-state borylation of aryl halides using mechanochemistry” *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 855.
4. Gao, P.; Jiang, J.; Maeda, S.; Kubota, K.; Ito, H “Mechanochemically Generated Calcium-Based Heavy Grignard Reagents and Their Application to Carbon−Carbon Bond-Forming Reactions”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207118.
5. Oyama, N.; Akiyama, S.; Kubota, K.; Imamoto, T.; Ito, H. “Cu(I)-Catalyzed Enantioselective γ-Boryl Substitution of Trifluoromethyl- and Silyl-substituted Alkenes” *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200664.
6. Feng, C.; Seki, T.; Sakamoto, S.; Sasaki, T.; Takamizawa, S.; Ito, H. “Mechanical deformation and multiple thermal restoration of organic crystals: reversible multi-stage shape-changing effect with luminescence-color changes” *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 9544.
7. Takahashi, R.; Gao, P.; Kubota, K.; Ito, H. “Mechanochemical Protocol Facilitates the Generation of Arylmanganese Nucleophiles from Unactivated Manganese Metal” *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 499.
8. Kubota, K.; Seo, T.; Ito, H. “Solid-state cross-coupling reactions of insoluble aryl halides under polymer-assisted grinding conditions” *Faraday Discuss.* **2023**, *241*, 104.
9. ★Ozawa, Y.; Koriyama, H.; Shiratori, Y.; Ito, H. “Copper(I)-Catalyzed Regio- and Stereoselective Silaboration of Terminal Allenes” *ACS Org. Inorg. Au* **2023**, *3*, 104.
10. Isshiki, R.; Kubota, K.; Ito, H. “Solid-state Silver-catalyzed Ring-opening Fluorination of Cyclobutanols Using Mechanochemistry” *Synlett* **2023**, *34*, 1419.
11. Jin, M.; Matsuura, S.; Yamamoto, H.; Mizuno, M.; Ito, H. “Multidynamic Crystalline Molecular Rotors Comprising an N-Heterocyclic Carbene Binuclear Au(I) Complex Bearing Multiple Rotators” *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201468.
12. Seo, T.; Kubota, K.; Ito, H. “Mechanochemistry-Directed Ligand Design: Development of a High-Performance Phosphine Ligand for Palladium-Catalyzed Mechanochemical Organoboron Cross-Coupling” *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6823.
13. Zheng, Y.; Jiang, J.; Jin, M.; Miura, D.; Lu, F. X.; Kubota, K.; Nakajima, T.; Maeda, S.; Ito, H.; Gong, J. P. “In Situ and Real-Time Visualization of Mechanochemical Damage in Double-Network Hydrogels by Prefluorescent Probe via Oxygen-Relayed Radical Trapping” *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7376.
14. Gao, Y.; Kubota, K.; Ito, H. “Mechanochemical Approach for Air-Tolerant and Extremely Fast Lithium-Based Birch Reductions in Minutes” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217723.

分子動力学による高分子の振動分光スペクトルの高速シミュレーション

Rapid simulation of vibration spectra of polymers by molecular dynamics

○島田敏宏（北海道大学）

1　研究目的

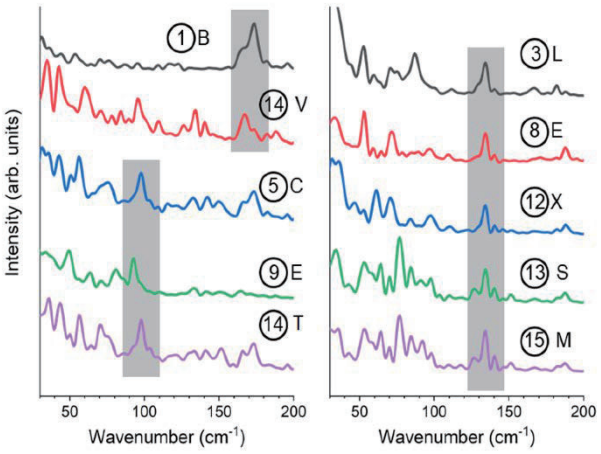
高分子と炭素繊維等の無機物質との複合材料は軽量高強度かつ熱可塑性などの優れた性質を持つため構造材料として有用である。その強度は高分子の結晶化度に依存するため、無機物質との界面における結晶性を調べる方法が探索されている。ラマン分光法はその中でも実験室レベルで 1 μ m 程度の分解能を出せる方法だが、スペクトルと結晶性の関係を解釈するには振動モードの同定が必要であり、高分子複合材料のような複雑な系では容易ではなかった。そこで、短時間で大きな系を扱える分子動力学シミュレーションの結果をフーリエ変換して振動スペクトルを求める手法を開発した。

2　研究方法、計算方法

岡崎計算科学研究センターにインストールされている分子動力学パッケージ LAMMPS を使用して分子動力学シミュレーションを行い、その結果得られる各原子座標のスナップショットから、空間での各位置 $\boldsymbol{r}$ = (x,y,z)における時間 t の関数としての電子密度 ρ (x,y,z; t)を時間についてフーリエ変換することを考えた。ρ の周波数成分は振動スペクトルに関連するはずである。電子密度 ρ は、原子半径 Ri と価電子数 Ni を用いて $\rho(r)=\sum_i N_i exp(-|r-r_i|R_i)$ と表せると近似した。この近似は、製薬分野で機械学習を使う際に"micro chemical environment"としてタンパク質表面の電荷分布を与えるときに用いられるものに類似している。フーリエ変換は自作の python プログラムで行った。

3　研究成果

右図は上記手法で得られたエンジニアリングポリマー PEEK 単結晶の振動スペクトルである。灰色に網掛けしたところが実測されたスペクトルと一致しているものであり、ある程度再現できていることがわかる。また、○数字とアルファベットは単位胞中の位置を表しており、95cm-1 のピークは分子鎖の間の空間で強くなることから、分子間の振動モードであることが示唆される。これも結晶性との関連を調べた実験結果と整合している。このように、本手法の有用性が確認された。第一原理計算にくらべ大規模な系も容易に扱うことができる。



4　発表実績または予定

★Yang, Shimada et al. 2022 年度日本表面真空学会東北北海道支部講演会 (online)

5　出版実績または予定

★ **X. Yang et al., "Molecular Dynamics Simulation of Poly(Ether Ether Ketone) (PEEK) Polymer to Analyze Intermolecular Ordering by Low Wavenumber Raman Spectroscopy and X-ray Diffraction", Polymers 14, 5406 (2022).**

分子動力学シミュレーションを用いた膜タンパク質の構造、機能、ダイナミクス解析

Analysis of functions, intermolecular interactions and dynamics of membrane protein systems using Molecular Dynamics simulations

○篠田　恵子、川崎　寿（東大院　農生命）

1　研究目的

2022 年度は（1）アンチポーターNhaA-大腸菌モデル膜と（2）多剤排出トランスポーター複合体-大腸菌モデル膜について分子動力学計算をさせていただいたが、この報告書では NhaA-大腸菌膜の研究内容について報告する。

生物の細胞膜の脂質は環境に応答して脂質組成が変化する。しかしその変化が具体的に何にどのように影響を及ぼすのかよくわかっていない。我々の実験グループでは大腸菌膜の脂肪酸組成の差が H+/Na アンチポーターである NhaA (図 1) の輸送活性の差に現れ、シクロプロパン環を持たない脂肪酸組成の膜(ΔCFA 株膜)では、野生型(W3110S 株膜)の膜に比べて NhaA の Na 排出活性が高いことを見出した。しかし、そのメカニズムは不明である。そこで本研究では、実験で得られた脂肪酸組成に基づいて作成した実在膜モデルに NhaA を埋め込んだ系の分子動力学（Molecular Dynamics; MD）シミュレーションを行い、膜の違いがどのように NhaA の輸送活性に影響を及ぼすのか明らかにすることを目的とした。

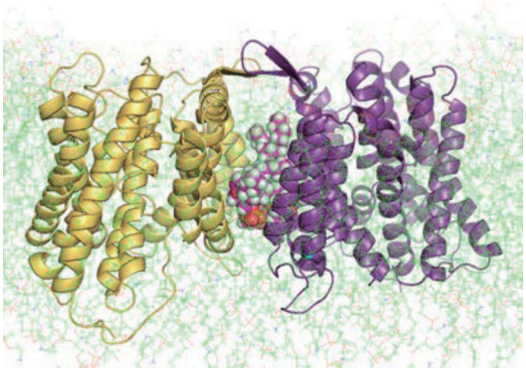


図 1 NhaA ダイマー。ダイマー界面にはカルジオリピン 1 分子（sphere 表示）が存在している。

2　研究方法、計算方法

予備計算で NhaA と多成分膜である大腸菌モデル膜との相互作用が膜の初期構造にかなり依存することがわかったため、本研究では ΔCFA 株膜や W3110S 株膜の構造として、1 μs の MD シミュレーション後の 2 構造をそれぞれ用いて NhaA を埋め込んだシステムを構築した。膜の構築には Memgen プログラムを用い、NhaA の膜への埋め込みには lambada プログラムを用いた。また NhaA は二量体であるが、その二量体界面にはカルジオリピンが存在することが知られているため、二量体界面に位置する空間領域にカルジオリピン 1 分子を Discovery Studio2020 の CDOKER を用いて配置させた。脂質分子とタンパク質の力場は fuji 力場、水は TIP3P モデルを用いた。温度は 298K、気圧は 1 気圧である。MD シミュレーションには GROMACS2020.6 を用いた。静電相互作用の計算には Particle Mesh Ewald (PME) 法、Lennard-Jones(LJ)相互作用の計算には、膜の不均一かつ異方性の性質によって無視できなくなったファンデルワールス力を精度よく求めるため LJ-PME 法を用いた。分割した領域は MPI 並列、各領域内の粒子間を OpenMP 並列にしたハイブリット法により計算を実行した。各系とも初期構造に対して運動量を変えて 2 本、合計 4 本（1 システム 2 構造×2）の 400 ns の MD シミュレーションを行なった。

3　研究成果

NhaA と膜との相互作用エネルギーの差を調べた結果、NhaA と W3110S 株膜の相互作用エネルギーは-3620 ± 120 kJ/mol であるのに対し NhaA と ΔCFA 株膜との相互作用エネルギーは-3820 ± 60 kJ/mol となり、NhaA は W3110S 株膜よりも ΔCFA 膜との相互作用の方が大きいことがわかった。この差がどの残基からの寄与によるものかを調べるために、NhaA の各残基と膜全体との相互作用エネルギーを計算した。その結果、差が見られるアミノ酸の多くは、膜-溶媒界面の位置に存在しており、特に活性中心が存在している膜貫通領域の 5 番目のヘリックス（TM5）の両端のループに多いことがわかった（図２）。NhaA は、外向き構造から内向き構造へのコンフォメーション変化を伴ってプロトン２つに対して Na イオンを輸送するが、この TM5 は先行研究により活性中心を中心として曲がるコンフォーション変化を起こすヘリックスと考えられている。そこでこの TM5 の曲がり角度や活性中心を含む cytoplasmic gate と呼ばれる水やイオンの細胞側からの通り道のゲートの慣性半径を計算し比較した。その結果 ΔCFA 株膜系と W3110S 株膜系では、ΔCFA 株膜系の方が僅かに曲がりの角度が大きく（図3）、cytoplasmic gate の慣性半径も W3110S 株膜系の 4.2±0.2Åに対し 4.7±0.2Åと僅かに大きくなっていることがわかった。これらのことは、TM5 両端のループと膜との相互作用の差が、TM5 のコンフォメーション変化の差に現れたことを示している。また、ΔCFA 株膜の Area per lipid は W3110S 株膜の 42.7 ± 0.8 Å^2 に対して 41.0 ± 0.5 Å^2 と小さく、NhaA の周りの領域のパッキングがタイトであることもわかった。このパッキングの差が膜の違いによる NhaA との相互作用の差として現れたと考えられる。

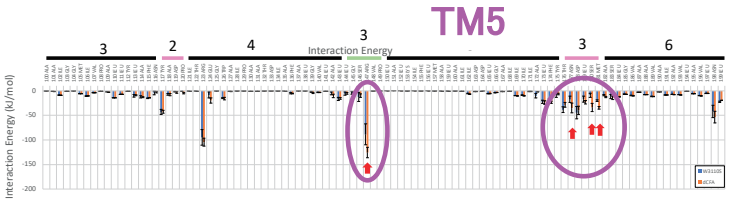


図２　NhaA の各アミノ酸と膜との相互作用エネルギー。横軸が各アミノ酸、縦軸は相互作用エネルギー（kJ/mol）である。全長 388 残基のうち 119~199 番目のアミノ酸に対して表示している。丸で囲まれているループ領域の赤矢印の指すアミノ酸では膜の違いによる相互作用エネルギーの差が見られた。

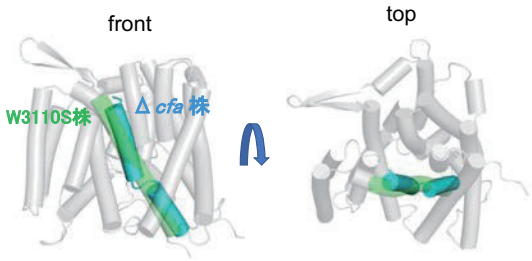


図３　TM5 の曲がり

4　発表実績または予定

★ Keiko Shinoda “Molecular dynamics study of multidrug efflux transporter complex embedded in lipid bilayer: Role of membrane lipids in the transporter” 第 60 回日本生物物理学会

★ 黄瀬啓太、小西智之、篠田恵子、川崎寿 「Corynebacterium stationis の変異型 MFS トランスポーターによる IMP の分泌型発酵生産」日本農芸化学会 2023 年度大会

5　出版実績または予定

★ Keita Kinose, Keiko Shinoda, Tomoyuki Konishi, and Hisashi Kawasaki, “Novel insights into MFS transporter conformation changes upon substrate binding”（投稿中）

★ 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” （投稿予定）-

曲げ変形に関する液晶安定性の分子動力学による研究

Molecular Dynamics Study for the Deformation and Instability in Liquid Crystal

○坂本　道昭（東京農工大学）

1　研究目的，内容

スメクティック液晶は層構成を取るため，機械的変形により層の曲率が臨界値に達すると，層構造はトポロジー欠陥の発生と共に崩壊する．したがって，変形に対する層秩序の安定性の確立および欠陥の抑制は，これらの分野に応用するにあたり大きな課題である．本研究では，液晶の曲げ変形に伴うこれらの秩序構造への影響について，メゾスケールでの分子動力学の視点から扱うことにより，曲げに対する液晶配向秩序の安定化を理論的に検討する．

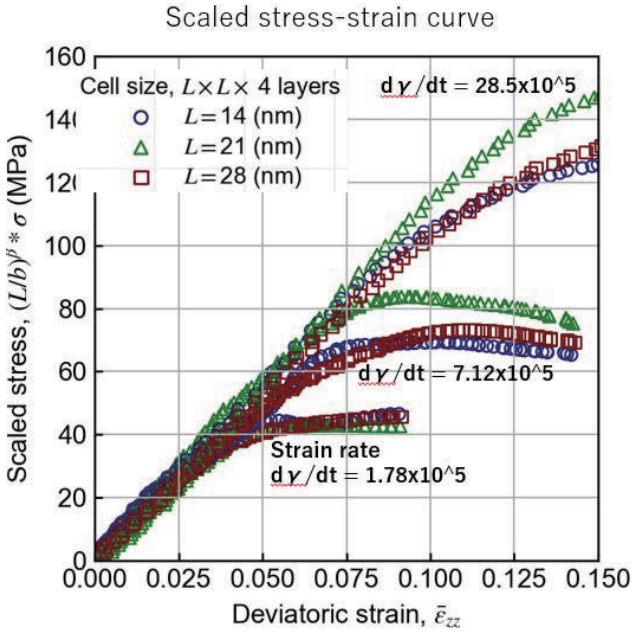
2018 年度は，分子長の異なる液晶分子の粗視化モデルを用いてラメラ構造を生成し，分子動力学プログラムである gromacs を用いて曲げ変形の計算を行い，ラメラ層が崩壊しトポロジカル欠陥を生成するまでの過程を調べた．本成果は 31st International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2018)にて口頭発表を行った．これらの成果に関して 2019 年度に論文投稿を行い，以下に示す通り，出版された [1] ．

また，2020 年度に実施した smectic 液晶の CGMD 力場に関する多目的最適化による抽出手法に関し 2021 年度に PRE (Physical Review E)に投稿を行い，以下に示す通り，出版された [2].

2021 年度は得られた Smectic 液晶に関する粗視化モデルを大規模な系に適用し，層と平行方向に圧縮を加えたときに層が座屈する臨界応力や圧縮弾性率を計算した．その結果，臨界応力や弾性率が，フローによる歪速度や境界条件に強く影響するという粘弾性的な特徴をもつがわかった．主な結果を以下の研究成果に記す．現在，これらの結果をまとめ，投稿準備中である．

2　研究成果

系サイズ $L = 14, 21, 28$ nm とし，層数 $N = 4, 8, 12$ それぞれの Smectic 液晶を構成し，層に平行な x 軸方向に圧縮する．歪み速度 $\mathrm{d}s/\mathrm{d}t = 1.78 \times 10^5, 7.12 \times 10^5, 28.5 \times 10^5\ \mathrm{s}^{-1}$ を検討した．得られた CGMD により計算した応力―歪み関係に関する有限サイズスケーリングを用いたプロットを Fig.1 に示す．このグラフから，結合定数である 圧縮弾性率 B と，臨界応力 σ c をスケーリング関数の形で抽出した．これにより 10nm，1 μ s オーダーの時空間サイズの CGMD の計算結果から 1 μ m, 1 μ s-1ms の時空間サイズでの Smectic 液晶の粘弾性特性を見積もることが可能となる．また，これらの物理量は系のスケールだけでなく，歪み速度にも依存する．これは従来の座屈理論では考慮されていない現象であり，Smectic 液晶の層内の流動性のため，層内フローをモデルに取り込む必要があることを示す．座屈現象を臨界現象ととらえ，歪み速度依存性を自由エネルギー（有効作用）に取り込むことで，これらの歪み速度依存性を説明できるモデルを現在構築中である．



【Fig.1】CGMD により計算した応力―歪み関係に関する有限サイズスケーリングを用いたプロット

3　出版実績または予定

2021 年度は，上述の通り，得られた CGMD 力場を用いてソフトマターである Smectic 液晶の座屈を引き起こす臨界応力を計算し，これらに関するメカニズムを説明する理論を構築したが，それに関し，出版準備中である．

(1) Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki ,"Buckling instability of smectic lamellar phase affected by the constituent molecular shape", Japanese Journal of Applied Physics, Volume 58, Number SD (2019)

(2) Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki ,"Deviation of coarse-grained force fields for buckling-induced topological defects of smectic liquid crystalline layers", Physical Review E, 104, 024704 (2021)

シミュレーションに基づく分子モダリティの理解・制御・設計

Computational study on drug modalities

○黒田 大祐

(国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター)

1 研究目的、内容

新興感染症に対する迅速かつ効果的な治療薬・診断薬の開発が強く望まれている。創薬研究の対象には、低分子化合物からペプチド、抗体、細胞療法に至るまで、さまざまな剤形が存在し、こうした創薬分類をモダリティと呼んでいる。その中でも、特に抗体は、その高い親和性と特異性から中核的な位置付けにある。しかし、その抗原認識部位の多くはフラットな構造を持つため、同じくフラットな形状を持つ抗原エピトープが標的として適しており、窪んだ構造に対しては作用することが難しくなっている。また高額な製造コストの面においても、抗体は世界規模で汎用的に用いる薬剤としては不向きである。分子量が小さく、かつ低コストな有機合成で生産可能な低分子化合物はこの抗体の課題を克服できそうであるが、一方で親和性や特異性に課題を残している。このような問題を解決するために近年注目されているのが、抗体と低分子化合物の各メリットを有するペプチドなどの中分子薬剤である。

物質を分子レベルで自在に設計・制御する技術は、多くの研究者にとって**「夢の技術」**である。そこで本研究では、「抗体」「ペプチド」「核酸」を題材とし、その立体構造構築原理や分子認識機構を原子レベルで解明し、そうした知見を各種モダリティの分子設計に応用することを目的としている。2022 年度は以下の 3 項目に取り組んだ。

① 分子シミュレーションによる抗体−抗原複合体の相互作用解析と設計

- 前年度に引き続き、「抗体単独」および「抗体-抗原複合体」の解析を行なった。「抗体設計」を志向し、シミュレーションによりデザインした抗体に対して、実験測定による検証も実施した。着目する抗体の物性・機能としては、これまでに取り組んできた「熱安定性」「親和性」「凝集性」に加え、ウイルスに対する「中和能」も考慮した。

② 分子シミュレーションによるペプチドのダイナミクスに関する研究

- 本項目では新たな分子モダリティとして、「ペプチド」に対するシミュレーションを実施した。標的としてはウイルスの抗原タンパク質を認識する抗体の抗原認識部位である CDR-H3 を切り出した直鎖ペプチド配列を用いた。また、環状化することで、そのダイナミクスがどう変化するかの解析を目指した。直鎖ペプチドおよび環状化ペプチド共に、抗原への結合能に関しては実験での評価も行なった。また、標的タンパク質に対するペプチド分子のドッキング計算も実施した。

③ 分子シミュレーションによる核酸アプタマーのダイナミクスに関する研究

- DNA アプタマーのサイズの違いで、受容体活性化の程度が変化することが知られていた。そこで本項目では、100 塩基および 92 塩基の DNA アプタマーを用いて、そのサイズが立体構造および機能に与える影響をシミュレーションにより評価した。さらに、前年度に引き続き、CHARMM、AMBER といった分子力場を用いて、核酸に対する予測精度を、立体構造の観点から評価した。分子動力学計

算を用いた DNA アプタマーの立体構造予測・評価を目指した。標的タンパク質に対する相互作用様式の評価も実施した。

2　研究方法、計算方法

■ 分子シミュレーションによる解析

- Gromacs（バージョン 2018 および 2022）を使用して、標的分子に対して、NPT アンサンブルにおける周期境界条件下で分子動力学計算を実行した。タンパク質に対する力場は CHARMM36m、水分子は TIP3P、イオン濃度は 0.14M NaCl を用いた。非天然分子の力場は CGenFF により導出し、部分電荷は Gaussian を用いて最適化を行った。また、核酸力場のベンチマークでは、CHARMM36m に加え、CHARMM27、AMBER-OL15、AMBER-BSC1 の 4 つを用いた。抗体-抗原相互作用の量子化学計算には PAICS によるフラグメント分子起動法を用いた。
- Rosetta を使用して、抗体分子の分子デザイン計算を実施した。熱安定性の向上及び親和性向上のためのデザイン計算の両方で、タンパク質の主鎖の柔軟性を考慮した計算を行った。単変異デザイン計算に加え、同時に複数の変異を導入する計算も実施した。
- 計算結果の解析に関しては、Prody、MDTraj、MD-TASK、MDAnalysis、Pyrosetta、Matplotlib などの Python ライブラリや in-house で開発している解析ツール群を利用した。

■ 実験測定による解析および物性・機能評価

- 実験によるタンパク質の物性機能評価には、示差走査熱量測定（DSC）、等温滴定型熱量測定（ITC）、表面プラズモン共鳴（SPR）および ELISA を用いた。DSC では、タンパク質の熱安定性の指標として、変性温度を得ることができる。ITC では、結合定数に加え、結合に伴うエンタルピーやエントロピーの変化などの熱力学的パラメータを取得できる。SPR では、k_{on}/k_{off} などの速度論パラメータを得ることができる。これらの各種パラメータと、計算により得られるパラメータを比較することで、タンパク質設計のための指針を得ることが期待できる。デザイン抗体に対する中和能の測定は、シュードウイルスや生ウイルスを用いた評価系で実施した。

3　研究成果

① 分子シミュレーションによる抗体−抗原複合体の相互作用解析と設計

- 前年度に引き続き、リン酸化抗原を nM レベルの強い結合親和性で認識する抗体に対して分子動力学計算を行なったところ、μM レベルの比較的弱い結合親和性を持つタンパク質と比較して、分子認識の仕方が異なる可能性があることが明らかとなった。さらに、リン酸化の有無での抗原への結合選択性の違いとシミュレーション中での分子の挙動の違いも明らかになっている。タンパク質のリン酸化は生体内で普遍的に観察される現象である。リン酸化の異常は疾患とも関連しているため、リン酸化の有無を組織特異的に特定できる分子の需要は高く、抗リン酸化抗原抗体はそのための重要なツールとなりうる。本研究の成果は、リン酸化タンパク質を認識する抗体をデノボ設計する上で有用な知見になると考えている。

- デザイン計算により抗体Aの熱安定性や凝集性を改善することに成功した。DSCにより熱安定性を、DLSにより凝集性を実験的に評価した。抗原に対する結合能もELISAを用いて評価し、結合能が維持されていることを確認した。さらに、デザイン抗体に対して分子動力学計算を実施することで、野生型に比べ、デザインした抗体は分子の動的挙動が異なることが明らかとなった。
- 新型コロナウイルスに対する中和抗体と抗原タンパク質の分子動力学計算を実施した。新型コロナウイルスの抗原タンパク質（スパイクタンパク質/レセプター結合ドメイン（RBD））やその受容体であるACE2タンパク質には複数の糖鎖修飾部位が存在する。そこで本研究では、糖鎖まであらわに考慮したシミュレーションを実施した。RBD/ACE2間の分子認識における互いの糖鎖同士の相互作用を糖鎖修飾部位ごとに定量的に評価することで、糖鎖修飾部位ごとに分子認識における役割が異なることを明らかにした。また、中和抗体のシミュレーションでは抗体ごとのウイルス変異耐性の違いに関して合理的な裏付けを与えることができた。
- 新型コロナウイルスに対する中和抗体のデザイン計算を実施した。もととなる野生型の抗体は限られた変異体にしか中和能を示さないため、その特異性を拡張することを目指した。単変異ではなく、複数の変異を同時に導入し、ドッキング計算とその後の抗原タンパク質との相互作用面の評価に基づき、デザイン抗体を選抜した。現在、実験によるデザイン抗体の中和能の評価を行なっている。

② 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

- 前年度に引き続き、抗体の抗原認識部位であるCDRを切り出した直鎖ペプチドと、それを環状化したペプチドの比較解析を行った。CDR の立体構造を維持できれば、抗原認識能もある程度保存されると考えられる。新型コロナウイルスに対する3種類の中和抗体に対して、SPRを用いて、直鎖ペプチドと環状化ペプチドの抗原への結合能を実験的に評価した。その結果、CDR 切り出しにより、結合親和性を完全に失うか、かろうじて結合しても、K_D はかなりの減弱することが明らかとなった。N/C末の環状化により、野生型抗体と比べると弱いながらも、結合能の回復が見られた。さらに、環状化の方法によりその結合能が変化することが明らかとなった。また、直鎖ペプチドおよび環状化ペプチドに対して分子動力学計算を実施し、分子の溶液中での構造変化と抗原タンパク質への結合能の相関関係を解析している。

③ 分子シミュレーションによる核酸アプタマーのダイナミクスに関する研究

- 分子動力学計算によってDNAアプタマーの溶液中でのダイナミクスを解析し、受容体結合領域の距離・配向性が人為的に制御可能であることを確認した。共同研究者の実験結果と合わせ、本成果により、本研究で用いたDNAアプタマーは受容体二量化を誘起する二つの受容体結合ドメイン間に位置するDNAリンカーの配列によって受容体間の距離・配向を制御可能であり、受容体活性の人為的な精密制御が可能であることが示された。さらに、前年度に引き続き、立体構造が既知の38種のDNAアプタマーを用いて、核酸の分子力場の評価も実施した。一部の力場では、核酸の主鎖構造が柔軟に評価されやすい傾向が明らかとなった。

4 発表実績または予定

(1) ★黒田大祐, “AlphaFold時代の抗体分子設計”，日本化学会春季年会，千葉, 2023年3月

(2) ★**黒田大祐**, “情報技術を用いた抗体の進化と分子設計に関する研究”, 京都大学医生物学研究所 ウイルス学の潮流セミナー, 京都, 2022 年 12 月

(3) ★**黒田大祐**, “抗体創薬における計算・情報科学”, 第 5 回 大阪公立大学アカデミア創薬シンポジウム, 大阪, 2022 年 9 月

(4) ★**黒田大祐**, “計算・情報技術を用いた抗体設計”, 第 22 回 日本蛋白質科学会 年会, 茨城, 2022 年 6 月

(5) ★**黒田大祐**, “抗体設計に関する分子シミュレーション研究”, スーパーコンピュータワークショップ 2021「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」, 東京, 2022 年 1 月

(6) ★**黒田大祐**, 津本浩平, “Computational analysis of antibodies and antibody-antigen interactions”, 第 19 回あわじ感染と免疫国際フォーラム 2021 年 9 月 28 日

(7) ★**黒田大祐**, “コンピュータ技術による生体分子の解析と設計”, 東京大学大学院工学系研究科 次世代医療技術研究会 2021 年 10 月 5 日

(8) ★**黒田大祐**, “Exploring designability of antibodies through computational design”, 大阪大学・蛋白研セミナー (Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery) 2021 年 8 月 31 日

5 出版実績または予定

学術論文・著書 (発表済み計 11 件) 下線太字は利用申請者 ★分子研のスパコンを使用

(1) Tsumoto K, **Kuroda D** (編集), “Computer-aided Antibody Design (A series of ***Methods in Molecular Biology***)”, **Springer Nature** (2023)

(2) **Kuroda D**, Tsumoto K,“*Structural Classification of CDR-H3 in Single-Domain V_HH Antibodies*”, ***Methods in Molecular Biology***, 2552:61-79 (2023)

(3) ★Isobe A, Arai Y, **Kuroda D**, Okumura N, Ono T, Ushiba S, Nakakita SI, Daidoji T, Suzuki Y, Nakaya T, Matsumoto K, Watanabe Y. “*ACE2 N-glycosylation modulates interactions with SARS-CoV-2 spike protein in a site-specific manner*”, ***Communications Biology***, 5(1):1186 (2022)

(4) Kinoshita S, Nakakido M, Mori C, **Kuroda D**, Caaveiro JMM, Tsumoto K. “*Molecular basis for thermal stability and affinity in a VHH: Contribution of the framework region and its influence in the conformation of the CDR3*”, **Protein Science**, 31(11):e4450 (2022)

(5) Khetan R, Curtis R, Deane CM, Hadsund JT, Kar U, Krawczyk K, **Kuroda D**, Robinson SA, Sormanni P, Tsumoto K, Warwicker J, Martin ACR. “*Current advances in biopharmaceutical informatics: guidelines, impact and challenges in the computational developability assessment of antibody therapeutics*”, ***MAbs***., 14(1): 2020082 (2022)

(6) ★Yokomine M, Morimoto J, Fukuda Y, Shiratori Y, **Kuroda D**, Ueda T, Takeuchi K, Tsumoto K, Sando S. “*Oligo(N-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites*”, ***Angew Chem Int Ed Engl.,*** 61(14):e2002200119 (2022)

(7) ★Ikeuchi E†, **Kuroda D** †, Nakakido M, Murakami A, Tsumoto K. “*Delicate balance among thermal stability,*

binding affinity, and conformational space explored by single-domain V_HH antibodies", ***Scientific Reports***, 11(1):20624 (2021)

(8) ★**Kuroda D**, and Tsumoto K. "*Microsecond molecular dynamics suggest that a non-synonymous mutation, frequently observed in patients with mild symptoms in Tokyo, alters dynamics of the SARS-CoV-2 main protease*", ***Biophysics and Physicobiology***, 18:251-222 (2021)

(9) Ishii M, Nakakido M, Caaveiro JMM, **Kuroda D**, Okumura CJ, Maruyama T, Entzminger K, Tsumoto K., "*Structural basis for antigen recognition by methylated lysine-specific antibodies*", ***J Biol Chem***., 296:100176 (2021)

(10)★Fukuda Y, Yokomine M, **Kuroda D**, Tsumoto K, Morimoto J, and Sando, "*Peptoid-Based Reprogrammable Template for Cell-Permeable Inhibitors of Protein–Protein Interactions*", ***Chemical Science***, 12(40):13292-13300 (2021)

(11)★Kasahara K, **Kuroda D**, Tanabe A, Kawade R, Nagatoishi S, Tsumoto K. "*Anion solvation enhanced by positive supercharging mutations preserves thermal stability of an antibody in a wide pH range*", ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, 563, 54-59 (2021)

(12)★Moriyama et al. 論文投稿中**.**

(13)★Ueki et al. 論文投稿中**.**

反応経路自動探索法の開発と応用

Development and Application of Automated Reaction Path Search Methods

○前田理，原渕祐，市野智也，長谷川太祐，鈴木机倫，岡田拓明，名畑壱志， 六辻晶大，
近藤翔哉，赤羽一平，（北海道大学）

1. 研究方法，計算方法

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(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(RCMC)法を開発し，RCMC 法と AFIR 法を組み合わせた速度論ナビゲーション付き反応経路自動探索も可能である．現在，生体系などへの更なる汎用化を目指して開発研究を進めている．また，実験グループとの共同研究により，手法の応用も精力的に展開している．計算科学研究センターの計算資源を利用して，有機反応，光反応，酵素反応，表面反応，結晶構造相転移への応用研究を加速したいと考えている．有機反応や光反応など，すでに応用実績のある反応系については，実験グループとの共同研究を推進するとともに，実験に先立った予測を実現していくことを目指す．また，結晶相転移や酵素反応といった複雑系については，実験データの解析を通じてその適用性を検証する．

昨年度は，以下の 5 つの課題について主に検討した．

1-1. 電子移動反応の簡易計算法の開発と反応解析への応用

電子移動(ET)反応は化学反応の重要な基礎的過程である．マーカス理論では 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 PES の非調和性の考慮や分子構造変化の詳細な解析では PES 交差領域の計算が必要となる．しかしながら，PES 交差領域を AFIR 法によって自動探索する際には，ET 前後 2 状態を如何に自動選択するかが課題となる．本研究では課題解決のため，ONIOM 法の分割外挿計算に着目した．分割系ごとに電子状態を指定して計算したエネルギーを外挿することで ET 前後 2 状態を選択的に計算する手法を開発し，開発手法を用いた PES 交差領域の計算から ET を詳細に解析することを目的とした．

1-2. アナターゼ型 TiO_2(101)面上におけるギ酸分解反応機構の理論解析

酸化物表面は最も広く利用されている工業触媒であり，酸化物表面上における反応解析手法の確立は学術的にも産業的にも有用である．そこで，AFIR 法による自動探索を用い，熱力学的に安定なアナターゼ型 TiO_2(101)面上におけるギ酸の熱分解反応機構を解明することを目的とした．

1-3. 熱的 Huisgen 反応生成物の位置選択性制御に関する研究

熱的 Huisgen 反応はアジドとアルキンが反応してトリアゾール環を生成する反応であり，無触媒条件下において生成物である 1,4-置換体と 1,5-置換体の位置選択性が低いことが知られている．本研究では，アジドと

アルキンの置換基の組み合わせを最適化し，1,5-置換体の位置選択性最大化すること目的とした．

1-4. 化学反応の水クラスター内における活性位置に関する理論的研究

近年，薄層や微小液滴といった系における有機合成が盛んに行われている．そのような系ではバルク中と比較して，反応速度の桁違いの上昇や，通常進行しない反応の進行等が報告されているが，その微視的な理解は未だなされていない．そこで，本研究においては反応経路の系統的な自動探索によって，溶媒表面の存在が有機反応に与える影響を理解することを目的とした．

1-5. 分子性結晶系における相転移経路探索法の開発と応用

分子性結晶の熱的，電気的，光学的特性は，組成や結晶構造に大きく依存していることが知られている．しかしながら，超低圧相や超高圧相における安定構造や様々な準安定結晶構造を理論的に算出するには膨大な計算資源を必要とする．本研究では AFIR 法を分子性結晶系に拡張し，分子性結晶系における相転移経路の簡便な探索法を開発することを目的とした．

2. 研究方法，計算方法

2-1. 電子移動反応の簡易計算法の開発と反応解析への応用

開発手法では ET 前後 2 状態の透熱エネルギーV_{11}とV_{22}を以下の式で外挿する．Eは断熱状態の電子エネルギーであり，添え字 C, D および A はドナーとアクセプターからなる錯体(Complex), Donor および Acceptor を表す．m と n はドナーとアクセプターの電子数を表す．PES の勾配とヘシアンも同様に計算する．

$$V_{11} = E^{\mathrm{C}}_{m+n} - E^{\mathrm{D}}_{m} + E^{\mathrm{D}}_{m+1}$$
$$V_{22} = E^{\mathrm{C}}_{m+n} - E^{\mathrm{A}}_{n} + E^{\mathrm{A}}_{n+1}$$

開発手法を金属錯体$[\mathrm{M(L)_n}]^{3+/2+}$間の自己電子交換反応に適用し，手法の性能を評価した．また，錯体二量体に開発手法を適用して ET 前後 2 状態を計算し，我々の GRRM プログラムにより PES 交差領域内構造(Seam of Crossing, SX)を最適化し，マーカス理論の速度式から k_{ET} を計算した．電子状態計算には Gaussian16 の DFT 計算を用い，汎関数と基底関数は UB3LYP/Def2-SV(P)および溶媒の考慮には C-PCM(Water)を用いた．また，一点計算には UB3LYP/Def2-TZVP を用いた．いずれの計算でも Grimme による分散力補正 GD3 を用いており，二量体の自由エネルギーには経験的エントロピー補正(−4.3 kcal/mol)を加えている．

2-2. アナターゼ型 TiO_2(101)面上におけるギ酸分解反応機構の理論解析

本研究では TiO_2(101)面上におけるギ酸分解反応に着目し，AFIR 法による反応経路探索を行った．電子状態計算は SIESTA プログラムを用い，PBE-D2/DZP レベルで行った．探索に用いた表面構造は 2×2×2 層のスラブモデルとし，15 Å の真空層を確保した．表面モデルとして清浄表面，プロトン化表面，酸素欠陥表面の 3 種類の表面モデルを作成して反応経路探索を実施した．各探索により得られた反応経路ネットワークから主要な律速過程を抽出し，さらなる構造最適化を行うことでギ酸熱分解反応のエネルギープロファイルを得た．これにより速度論的に最も有利な反応経路を特定し，反応機構を決定した．

2-3. 熱的 Huisgen 反応生成物の位置選択性制御に関する理論的研究

アジドとアルキンの置換基の候補を 16 種類ずつ用意し，$16^2 = 256$ 通りの中から 1,5-位選択性を最大化する置換基組み合わせを探索した．構造探索は AFIR 法を用いて B3LYP-D3/def2SVP//B3LYP-D3/def2TZVPP レベルで行い，SMD 法で DMF の溶媒効果を考慮した．電子状態計算には Gaussian16 プログラムを使用した．ガウス過程回帰の実装には GPyTorch を用い，特徴量には各基質およびトリアゾール環から抽出された電子的・立体的因子を使用した．カーネル関数およびハイパーパラメータは，交差検証のスコアが最大となる組み合わせをグリッドサーチして決定した．獲得関数には Upper confident bound 関数を用い，Kriging believer ア

ルゴリズムを利用して 1 度に 4 個づつ置換基組み合わせを提案した．並行して，予測のロボット合成装置による実験実証も進めたが，その詳細はここでは割愛する．

2-4. 化学反応の水クラスター内における活性位置に関する理論的研究

水 100 分子からなる水クラスターに反応物であるアセトンおよびアンモニアを配置した．構造のサンプリング，および反応経路の探索を行うために，当研究室で開発が進められている AFIR 法および GRRM プログラムの開発者版を用いた[3]．分子構造のエネルギー，および勾配計算のために，ORCA4.2.1[4]および xTB 6.2.2[5]を用いた．その後，得られた安定構造と反応経路を DFT で緩和した．計算レベルは PBE 汎関数を，基底関数に 6-31+G(d)を用い，分散力の評価に Becke-Johnson ダンピングによる D3 補正 D3BJ を用いた．

2-5. 分子性結晶系における相転移経路探索法の開発と応用

ベンゼン結晶の相転移経路自動探索を行った．探索は，AFIR 法と AMBER 力場を組み合わせて実施した．その際．ユニットセルには，ベンゼン(I)の最小単位である 4 分子を配置した．

3. 研究成果

3-1. 電子移動反応の簡易計算法の開発と反応解析への応用

図 1 に示す通り k_{calc} は実験値 k_{expt} [1, 6-8]の傾向を再現した（図中の赤い点線は拡散律速の速度定数）．図 2(a)で錯体間相互作用$\Delta E^{\ddagger}_{Interaction(6+)}$が負の値を示す系は，錯体間の水素結合や π-π 相互作用によって安定化しているとわかる．一方，アンモニアやエチレンジアミンを配位子とする錯体間では静電反発が生じている．また，エネルギー分割解析の結果から，中心金属と配位子の種類，平均配位結合長変化と錯体内部の構造変化による不安定化の相関があることがわかった．すなわち，中心金属と配位子の種類による配位結合長変化と錯体内部の不安定化の程度が電子移動速度を支配するといえる．

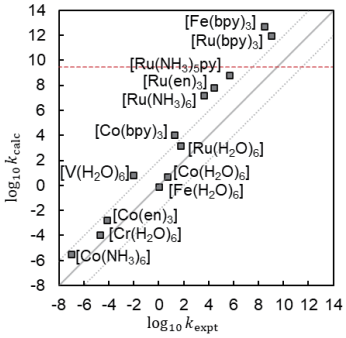


Fig. 1. Correlation between our computed and previous experimental rate constants.

3-2. アナターゼ型 TiO_2(101)面上におけるギ酸分解反応機構の理論解析

計算により得られた清浄表面の反応経路ネットワークから，低温域ではギ酸が迅速に解離吸着し，プロトン化された表面酸素が H_2O として脱離することが明らかになった．このとき同時に生成する中間体は高温域で CO または CH_2O に分解することが，プロトン化表面モデルおよび酸素欠陥表面モデルの各種反応経路探索の結果から確かめられた．反応経路の全体像（Fig. 2）を明らかにしたことで，脱離生成物の温度依存性を第一原理的に説明することができた．

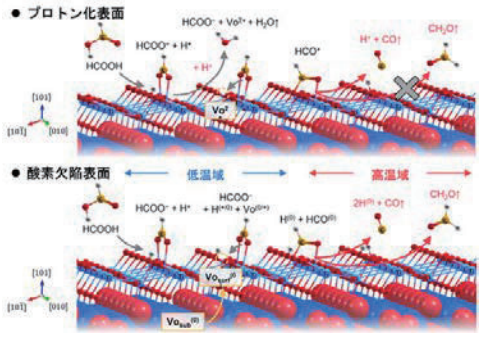


Fig. 2. Schematic illustration of the whole reaction mechanism revealed by the present investigation.

3-3. 熱的 Huisgen 反応生成物の位置選択性制御に関する研究

計算により，256 通りの置換基組み合わせにおける熱的 Huisgen 反応の TS と生成物の構造を得た．得られた計算結果および実験結果を元にベイズ最適化を行ったところ，74.7%の選択性で 1,5-置換体を生成する置換基組み合わせを実験的に発見できた（Fig. 3）．最適化に要した実験データ数および計算データ数はそれぞれ 24 個と 20 個であり，少ない実験・計算コストで迅速に置換基組み合わせを最適化できた．その一方で，計算で予測された位置選択性と実験値の間には大きな隔たりがあり，計算誤差が非常に大きいことがわかった．また，計算が位置選択性を過大評価する傾向が確認された．今後，この計算誤差の要因について，さら

なる解析を行う予定である.

3-4. 化学反応の水クラスター内における活性位置に関する理論的研究

水クラスター中心部からの距離に応じて反応性を比較したところ，ストレッカー反応のイミン形成段階では中心部に比べて表面近傍の方が反応は進行しやすいことがわかった．一方，アミノニトリル形成では水クラスター内部でも反応が進行しやすいことがわかった.

3-5. 分子性結晶系における相転移経路探索法の開発と応用

自動探索により，安定構造 207 個と近似遷移状態構造 1145 個が得られた．得られた構造を分類したところ，実験的に観測されている高圧相 benzene III をはじめ，超高圧相の benzene III'の探索にも成功したことが確認された．また，benzene III から benzene I への構造転移が，準安定構造を経由することも新たにわかった.

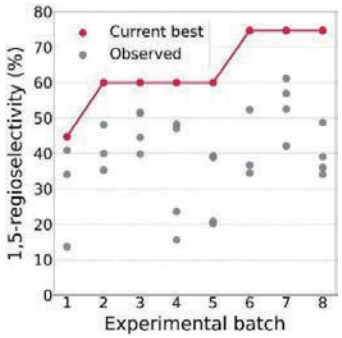


Fig. 3. Progress of the substrate optimization of the thermal Huisgen reaction, based on Bayesian optimization utilizing both theoretical and experimental selectivity data.

4. 発表実績または予定

[1]★〇Akihiro Mutsuji, Kenichiro Saita, Satoshi Maeda, A theoretical study on electron self-exchange reactions of transition metal complexes, 1P08, 第 37 回化学反応討論会・2022/06/01~03・オンライン. [2]★〇Akihiro Mutsuji, Kenichiro Saita, Satoshi Maeda, Evaluating rate constants of electron self-exchange reactions of transition metal complexes by an energy extrapolation approach, 295, WATOC 2020 12th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists・2022/07/03~08・Canada Vancouver. [3]★〇名畑壱志, 前田理, 「TiO_2 表面上におけるギ酸分解反応経路の探索」, 1P31, 第 24 回理論化学討論会, 金沢, オンライン, ポスター発表, 2022 年 5 月[4]★〇Hitoshi Nabata, Satoshi Maeda, "Systematic search for decomposition pathways of formic acid on the TiO_2 (101) surface", 1P10, 37th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics (第 37 回化学反応討論会), online, Sendai, Japan, 2022 年 6 月 [5]★〇名畑壱志, 前田理, 「アナターゼ TiO_2（101）面上におけるギ酸分解反応の理論的研究」, P01, 化学反応経路探索のニューフロンティア 2022, 横浜, ポスター発表, 2022 年 9 月 [6]★〇岡田拓明, 前田理, 「ベイズ最適化と反応障壁計算を組み合わせた合成実験数削減法の開発:クライゼン転位を対象とした数値検証」, 3P069, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22 [7]★〇近藤翔哉, 長谷川太祐, 前田理, 「AFIR 法による分子性結晶系の相転移経路ネットワークの構築:ベンゼン結晶への応用」, 3P083, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22 [8]★〇赤羽一平, 前田理, 「水ナノクラスターを反応場とするストレッカー合成：反応性のクラスター内位置依存性に関する理論的研究」, 4P076, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22 [9] 佐藤諒太, 長谷川太祐, 前田理, 「3D-RISM-SCF 法と SC-AFIR 法による ZIF-8 触媒の外表面における Knoevenagel 反応の反応機構解析」, 4P085, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22 [10] 林雄太, 長谷川太祐, 上原健輔, 林皓鷺, 井上寛隆, 鈴木弘朗, 西川亘, 羽田真毅, 林靖彦, 前田理, 「反応経路自動探索法による加圧アニーリングした CNT ヤーン内部における CNT とアモルファスカーボンの原子構造変化の理論解析」, 4P090, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22 [11] 市野智也, 前田理, 「金属６量体クラスターを触媒とするプロピレン酸化：合金の反応性に関する系統的理論研究」, 4P074, 第 16 回分子科学討論会, 慶應大学矢上キャンパス 横浜, ポスター発表, 2022/9/20-22

5. 出版実績または予定

[1]★〇 A. Mutsuji, K. Saita, S. Maeda, An energy decomposition and extrapolation scheme for evaluating electron transfer rate constants: A case study on electron self-exchange reactions of transition metal complexes., *Submitted*, Preprint is available at *ChemRxiv*. [2]★〇 H. Nabata, S. Maeda, Systematic search for thermal decomposition pathways of formic acid on anatase TiO_2 (101) surface., *Submitted*, Preprint Available at *ChemRxiv*. [3]★〇 H. Okada, S. Maeda, On accelerating reaction optimization using computational Gibbs energy barriers: A numerical consideration utilizing a computational dataset., *Submitted*, Preprint Available at *ChemRxiv*. [4] H.Takano, H.Katsuyama, H. Hayashi, W. Kanna, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, A theory-driven synthesis of symmetric and unsymmetric 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane analogues via radical difunctionalization of ethylene., *Nat. Commun.*, **2022**, *13*, 7034. [5] Y. Harabuchi, H. Hayashi, H.Takano, T. Mita, S. Maeda, Theoretical Investigation of Knowles Hydroamination Based on Systematic Exploration of Oxidation/Reduction Pathways for Photoredox-Catalyzed Radical Process., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2023**, *62*, e202211936. [6] B. B. Skjelstad, T. Helgaker, S. Maeda, D. Balcells, Oxyl Character and Methane Hydroxylation Mechanism in Heterometallic $M(O)Co_3O_4$ Cubanes (M = Cr, Mn, Fe, Mo, Tc, Ru, and Rh)., *ACS Catal.*, **2022**, *12*, 12326. [7] N. Aizawa, Y.-J. Pu, Y. Harabuchi, A. Nihonyanagi, R. Ibuka, H. Inuzuka, B. Dhara, Y. Koyama, K. Nakayama, S. Maeda, F. Araoka, D. Miyajima, Delayed fluorescence from inverted singlet and triplet excited states., *Nature*, **2022**, *609*, 502. [8] H. Hayashi, H. Katsuyama, H. Takano, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, In silico reaction screening with difluorocarbene for N-difluoroalkylative dearomatization of pyridines., *Nat. Synth.*, **2022**, *1*, 804. [9] P. Gao, J. Jiang, S. Maeda, K. Kubota, H. Ito, Mechanochemically Generated Calcium-Based Heavy Grignard Reagents and Their Application to Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2022**, *61*, e202207118. [10]★〇 K. Suzuki, S. Maeda, Multistructural microiteration combined with QM/MM-ONIOM electrostatic embedding., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2022**, *24*, 16762.

3d 遷移金属からなる均一系及び不均一系触媒による CO_2還元反応機構の調査

Investigation of reaction mechanism of CO_2 reduction by homogeneous and heterogeneous catalysts composed of 3d transition metals

○伊勢川 美穂（九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー 国際研究所）

1. 研究目的、内容

1.1 銅光増感剤と鉄スピンクロスオーバー錯体による光触媒的還元反応機構

光化学的に CO_2を還元する触媒は数多く開発されてきたが、開発された触媒の中で、長期安定性、高効率、高い生成物選択性、持続可能性という産業応用に不可欠な要件を満たす触媒はまだ開発途上にある。理想的な触媒を設計するためには、触媒反応中に生じる重要な中間体や遷移状態（TS）構造を明らかにし、全触媒サイクルの反応機構を理解することが不可欠である。均一系光触媒は、光増感剤（PS）、触媒、犠牲電子剤から構成されているため、その触媒作用には、電子励起、電子移動、プロトン移動など様々な物理・化学的過程が含まれる。したがって光触媒システムの最適化には、これらのプロセスの全容を解明し、どのプロセスが原因で触媒作用が非効率になるかを特定することが必要である。均一系光触媒による還元の理想的なシステムの 1 つが、石谷らにより報告された。この触媒系では、光増感剤として銅錯体、触媒として鉄錯体、犠牲還元剤として 1,3-ジメチル-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ［d］イミダゾール（BIH）、溶媒としてアセトニトリルとトリエタノールアミン（TEOA）の混合物が使用されている。生成物は CO と H_2であり、収率はそれぞれ 1.1%と 0.6%であることが報告されている。この収率は、環状の Re(I)三核錯体を PS として、Re 錯体を触媒として用いた CO_2還元 (回転数 600 以上で 80%以上の収率)と比べるとかなり低い。

本研究では、銅光増感剤 と鉄触媒から構成される光触媒系での CO_2の還元反応経路を、DFT を用いて解明し改善策を提案することを試みた。銅光増感剤の紫外可視光吸収スペクトルのピークを同定し、さらに銅光増感剤の電子還元過程で重要と考えられる電子励起状態の幾何学構造および電子構造を 解析した。また、鉄触媒の基底状態の電子配置を明らかにし、計算された還元電位と熱力学的・動力学的データに基づいて、鉄触媒による CO_2還元 のメカニズムを調査した。

1.2 CO_2回収材料ジメチルポリシロキサンの化学修飾による CO_2結合エンタル ピーの向上

ポリジメチルシロキサン（PDMS）は、高いガス透過性、低コスト、膜の柔軟性、化学的に不活性であることから、CO_2捕獲のために使われる膜材料の 1 つである。しかし、PDMS 膜は他のガスに対する選択性に関して、まだ発展途上の段階にある。最近、PDMS/ZrO_2または/TiO_2複合膜については、膜マトリックスに対する CO_2分子の結合エネルギーを改善し、選択性に改善が見られたことが報告されている。膜の透過性は、ガス分離において最も重要な機能である。この重要な性能は、膜材料と低分子の原子レベルの相互作用 によって支配されているはずであり、ガス分離用膜材料の開発には、CO_2の膜材料への結合エネルギーの正確な推定が不可欠である。

本研究では、DFT 計算を用いて、結合エンタルピーを増加させるために PDMS にどのような化学修飾が効果的であるか調査した。まず、MC-AFIR（multi-component version of the artificial force induced reaction）法を

用いて、PDMS 三量体- CO_2 複合体系における異なる PDMS 三量体のコンフォメーションに対して CO_2結合サイトを探索し、得られた構造をそれぞれ DFT 計算で最適化した。さらに、各構造に化学修飾を施し、CO_2 結合エンタルピーを算出した。化学修飾では Si-O 骨格、メチル基、またはその両方が他の元素や化学基で置換された。13-17 族元素からなる化学基のほか、アルカリ土類金属や 3d 遷移金属も適用した。Mg や Ti を導入した系では複数 の結合様式を同定し、各結合様式について結合エンタルピーの大きさを見積もった。

2. 研究方法, 計算方法

2.1 銅光増感剤と鉄スピンクロスオーバー錯体による光触媒的還元反応機構

すべての構造は、M06 関数 を使用して、制約なしに完全に最適化した。M06 関数は、ドメインベース局所自然軌道結合クラスター（DLPNO-CCSD（T））レベルで計算した Fe 錯体 の異なるスピン状態間のエネルギー差をよく再現するために採用した。 Cu と Fe には Stuttgart/Dresden（SDD）基底関数とそれに関連する有効コアポテンシャルを用い、それ以外の原子には 6-311G を使用した。アセトニトリルと TEOA の混合溶媒（5:1 v）の溶媒和効果を考慮し、 SMD 暗黙溶媒和モデルを適用した。混合溶媒の誘電率を推定するために、複数の形式が提案されてきたが、本研究では、両者の誘電率の違 いが反応機構を変えるような大きな影響を与えないとして、純アセトニトリ ルの誘電率を適用した。アセトニトリルの誘電率は、Gaussian プログラム パッケージに組み込まれている値（ε ＝35.688）を採用した。積分は、99 個の半径方向シェルとシェルあたり 590 個の角度点からなる剪定グ リッドを使用して評価した。波動関数の安定性は、すべての金属錯体について確認した。

2.2 CO_2 回収材料ジメチルポリシロキサンの化学修飾による CO_2結合エンタル ピーの向上

PDMS のこれまでの分子動力学シミュレーションの研究から、Si-O 骨格は非常に柔軟でランダムに配向しており、その構造 は結晶が持つような規則性を持っていないことが分かっている。そこで、本研究では PDMS ポリマーを断片化し、その断片と CO_2の相互作用を調査した。 ゼオライトや MOF は、その細孔に閉じ込めることが知られており、PDMS においても、その閉じた空間との間に特異な相互作用が生じる可能性がある。モデルの構築にあたっては、緩やかな閉空間（リング構造）を 形成しうる 3 量体（n= 3）を採用した。

本研究で行った化学修飾は、3 つに分類される。第 1 に、主鎖の原子部位を他の 13-17 族元素で置換すること、またはメチル基を 13-17 族元素からなる化学基で置換すること、第 2 に、ケイ素をアルカリ土類金属で置換すること、第 3 に、ケイ素 を遷移金属で置換すること、である。具体的に Si-O 主鎖のケイ素を炭素に、主鎖の酸素 を硫黄に、側鎖のメチル基を-CN、-OH、-Ph（フェニル基）等に置き換えた。CH_2F 基は、フッ素が最も電気陰性度の高い成分であり、電子状態を大きく変化させると期待され導入された。OH 基は CH_3 基よりも極性が高いため、CN 基は CH_3 基と対照的に電子吸引力の強い官能基であるため、Ph 基は非局在電子が多く、π 電子と間に特異な相互作用を起こすと予想されるため導入した。アルカリ土類金属の Mg は、Mn 錯体による還元反応において Mg と親和的に相互作用することが報告されているため導入した。3d 遷移金属は CO_2が TiO_2の表面 Ti と酸素原子の両方に吸着することが報告されているため導入した。

構造最適化するために、Grimme の分散補正（D3）を用いた M06-2X 関数を使用した。これまでの研究で、M06-2X がケイ素含有錯体クラスターの構造エネルギーを記述できることが示されている。また、CO_2とシリカ材料との相互作用に関する最近の研究でも、核磁気共鳴 (NMR)シフトと構造の良好な再現性が報告され

ている。また、我々はこれまでに、M06-2X が有機分子のイオン化ポテンシャル有機色素の電子励起エネルギーを正確に予測することを実証した。これらの結果は、M06-2X が様々な化学特性に対する汎用性のある汎関数であることを支持する。 多くの密度汎関数の欠点として、分散相互作用を精度よく記述できないことはよく知られている。しかし、M06-2X 関数の定式化では、実験データやクラスタ結合法のような高精度な手法から得られる物性を再現するように内部パラメータが決定されているため、これらの相互作用がある程度記述できることが知られている。 しかし、M06-2X は「中距離」（＜5Å）の電子相関は捉えているが、「長距離」の電子相関は考慮していないことが指摘されており、長距離の分散相互作用を記述する明確な項を追加する必要性が示唆されている。本研究で扱う PDMS モデルおよび CO_2の複合体では長距離の相互作用を含むため、経験的分散項を持つ M06-2X-D3 を適用した。 すべての幾何学的構造最適化において，Ti には Stuttgart/Dresden (SDD) 基底関数とそれに関連する有効コアポテンシャルを使用し，他の原子には 6-31G* 基底関数を使用した.

3. 研究成果

3.1 銅光増感剤と鉄スピンクロスオーバー錯体による光触媒的還元反応機構

Cu PS と Fe 触媒からなる均一系光触媒による CO_2還元メカニズムを、DFT および TD-DFT 計算により確立した。 TD-DFT 計算により、Cu PS の紫外-可視吸収スペクトルは 267 nm と 382 nm に 2 つのピークを持つことがわかった。267 nm に対応する電子遷移は MLCT と LLCT の両方の電子遷移に起因し、382 nm の電子遷移は MLCT によって特徴づけられることがわかった。 Cu PS の励起状態の還元電位については、最低一重項励起状態が 三重項励起状態よりも犠牲電子剤に対する酸化力が高いことが示された。還元電位を計算したところ、一重項励起状態は TEOA と BIH の両方を酸化でき、三重項励起状態は BIH を酸化できるが TEOA を酸化できないことが示された。実験では、アセトニトリルと TEOA の混合溶液では反応が起こらず、BIH を添加する必要があった。これらの実験結果および計算結果から、電子の還元は三重項励起状態で行われると考えるのが妥当である。 触媒サイクルの自由エネルギープロファイルを計算すると、CO への変換では、Fe 中心に結合することが律速段階であり、H_2の生成では、ブレンステッド酸から Fe 中心へのプロトン移動が律速段階であることが明らかになった。CO_2還元反応、H_2生成反応ともに、低スピン状態は反応に関与せず、中間・高スピン状態のみが反応に関与している。 CO_2還元には 2 電子還元種の形成が必須であり、Cu PS から Fe 錯体への第 2 の電子移動が熱力学的に非効率であることが示された。これは、実験で観測された収率が小さい理由の一つであると考えられる。したがって、触媒効率を向上させるためには、Cu PS の 1 電子還元種の還元力を高める必要がある。また、計算の結果 Fe 中心への結合が 著しく弱いことわかり、これも還元の効率を低下させる問題であると考えられた。CO_2は Fe 錯体に求電子的に結合するため、Fe 錯体の最高被占分子軌道がより安定化するような配位子設計が必要であると予測される。 CO_2還元をより選択的に行うためには、H_2生成の律速段階であるプロトン供与体から Fe 中心へのプロトン移動反応の障壁が、還元の律速段階である CO_2の Fe への結合の障壁よりも大幅に高い必要がある。有機金属反応では、有機金属錯体への嵩高い配位子の導入が、生成物の選択性に大きな影響を与えることが分かっている。H_2生成反応におけるプロトン供与体 ($TEOAH^+$) から Fe 中心へのプロトン供与は、CO_2還元反応における Fe に結合した CO_2酸素へのプロトン供与に比べて、$TEOAH^+$と Fe 錯体がより近接している必要がある。したがって、配位子と $TEOAH^+$

の間に 立体反発を生じさせるような嵩高い配位子を導入することで、プロトン還元の反応障壁が高くなることが考えられ、選択性を向上させることが可能であるかもしれない。

3.2 CO_2 回収材料ジメチルポリシロキサンの化学修飾による CO_2結合エンタルピーの向上

計算の結果、以下のことが明らかになった。 PDMS を 13-17 族元素または 13-17 元素を含む化学基で置換した系の CO_2結合エンタルピーは、PDMS と同程度であった。PDMS との差は 1 kcal /mol 以下であり、実質的な変化はないことがわかった。ただし、CO_2結合エンタルピー値がわずかに上昇した PDMS に OH 基や Ph 基を導入した系では、CO_2とそれらの化学基との特異な相互作用が予測された。このことから、CO_2と水素結合を形成する化学基や、CO_2と分散的な相互作用を起こす芳香属環を持つ化学基を導入することが、CO_2との相互作用を高めるのに有効である可能性が示唆された。 Mg をドープした場合、Mg との間に化学結合が形成され、PDMS に比べて結合エンタルピーが著しく大きくなる。Mg をドープした系を詳細に調べたところ、CO_2は低いエンタルピー障壁で主鎖に取り込まれ、化学的に炭酸塩に変換されることがわかった。Mg に OH 基が結合している場合、CO_2は OH 基と反応して炭酸水素を生成する。一方、3d 遷移金属である Ti を導入しても、CO_2の結合エンタルピーは増加しない。これは、Ti の強い配位環境により相互作用が制限されることと、Mg を導入した場合よりも主鎖の電子分極が小さく、炭素との相互作用にあまり有利でないためと考えられている。 全体として、PDMS にアルカリ土類金属を添加すると、結合エンタルピーが最も増加することが判明した。ただし、アルカリ土類金属の PDMS への導入は、PDMS の劣化を促進する可能性がある。この点については、実験的・理論的に慎重に検討する必要がある。また、PDMS の 「分子ふるい」としての性能を向上させるためには、空気中に存在する O_2や N_2との他の相互作用についても調査する必要がある。

4. 出版実績または予定

★(1) M. Isegawa,* Chemical Modification of Dimethylpolysiloxane for Enhancement of CO_2 Binding Enthalpy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2023. (Accepted)

★(2) M. Isegawa,* Group 6 (Cr, Mo, W) and Group 7 (Mn, Re) bipyridyl tetracarbonyl complex for electrochemical CO_2 conversion: DFT and DLPNO-CCSD(T) study for effects of the central metal on redox potential, thermodynamics, and kinetics, *Chem. Phys.* 2023, **565**, 111758.

★(3) M. Isegawa,* Mechanism of Photocatalytic CO_2 Reduction by Iron Spin-Crossover Complex with Copper Photosensitizer, *Organometallics* 2022, **41**, 3568-3580.

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（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、片岸　大紀、公平　実希（慶応大院薬）

1　研究目的

本研究では強力かつ選択的な結合形成反応を実現するための新たな分子活性化法の確立を目指す。実験化学と理論計算の協奏により、多様な元素の特性を活用した詳細な分子メカニズムを明らかにする。

2　研究方法、計算方法

本研究における DFT 計算は、Gaussian 16 および GRRM 17、Reaction Plus などを使用して行なった。計算方法としては、主にωB97X-D, M06-2X 系、B3LYP などの汎関数を使用した。遷移状態および IRC 計算によって得られた原系と生成系などの各構造について、構造最適化および振動解析を行った。

3　研究成果

3.1 カリウム塩基を用いる 1-ナフチルメチルアミン類の脱水素ならびに脱芳香族化を伴う分子変換

Nanyang Technological University 千葉俊介 教授グループとの共同研究にて、金属ヒドリド種の化学について検討していた。1-ナフチルメチルアミンに対して KH もしくは *n*-BuLi–*t*-BuOK を塩基として用い、酢酸でプロトン化したところ、1,4-ジヒドロナフタレン-1-カルボニトリルが生成した。これは脱芳香族化が進行するとともにアミノメチル基がシアノ基へと酸化されている。いくつかの実験的な検討から、1) 塩基としてカリウムカチオンが必須であること、2) ベンジル位を重水素化した基質を用いると主に C4 位に重水素が導入されること（81%）、3) ^{1}H DOSY NMR から KH と 1-ナフチルメチルアミンから生じるカリウムアミド錯体はダイマー構造をしていること、などが明らかとなった。これらの結果を

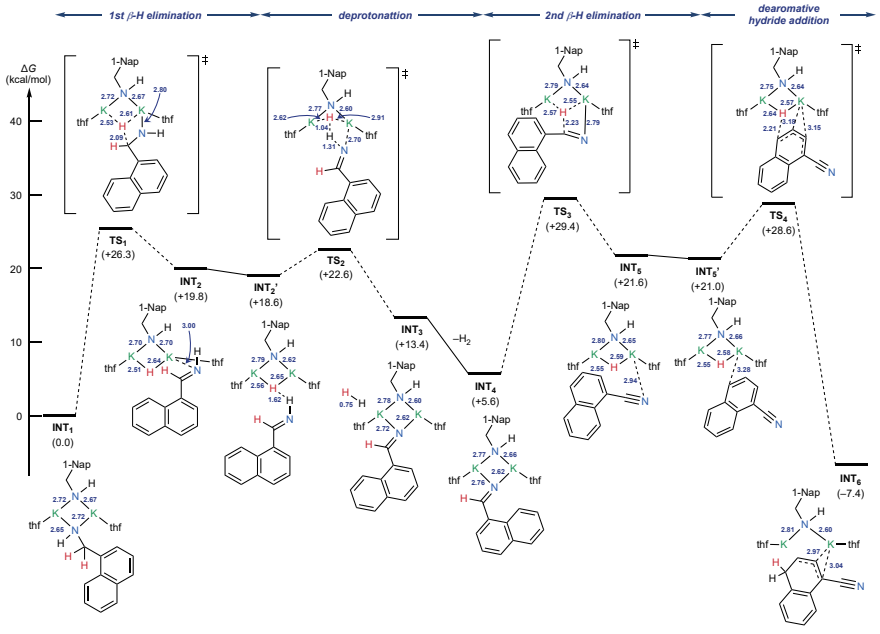


図 1 KH を用いた 1-ナフチルメチルアミンの反応経路

もとに DFT 計算 (@M06-2X/6-311++G**/SMD(THF)//M06-2X/6-31+G*) を用いて反応経路を検討した。その結果、フレキシブルなダイマー構造を鍵として第一の β-ヒドリド脱離が起きること、脱水素を経て生じたイミド錯体からの β-ヒドリド脱離も 2 つのカリウムカチオンの協働によって進行し 1-ナフトニトリルを与えること、その後生じたヒドリド錯体による脱芳香族化を伴う C4 位への付加が不可逆的に進行すること、などを見出した。1-ナフトニトリルを市販の KH で処理しても同様の付加は低収率であることから、系中で生じる小さなヒドリド錯体の求核性が重要である。

3.2 TEtraQuinoline（TEQ）の生成機構とホモキラリティーの維持

TEtraQuinoline（TEQ）はキノリン 4 分子が 2,8 位で逐次環状連結した大環状分子である。クロスカップリング反応によるキノリン 4 量化を試みたが、TEQ の合成には至らなかった。2 位にアニリンユニット、8 位にエステル基を有するキノリン誘導体をアミド形成により 2 量化し、得られたジアミド体の環化付加反応によるキノリン環構築を試みた。アミドにピリジン塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物作用させて得られるイミノトリフラート中間体に対し、アルキンを付加させることでキノリン環を形成し、TEQ が得られることを見出した。本反応ではピリジンの電子密度が収率に大きく影響し、電子不足ピリジンを用いるとアルキンとの環化付加前に中間体が自己環化することが DFT （ B3LYP-D3/6-311++G(d,p)/SMD(dichloroethane)//6-31G(d,p)）計算により示された。また、得られた TEQ は剛直性が高く、立体反転の活性化障壁は同計算により 53.8 kcal•mol^{-1} と算出され（図 2）、光学分割した TEQ はジフェニルエーテル中 240 °C で 24 時間経過後もラセミ化しない実験結果を支持した [2]。

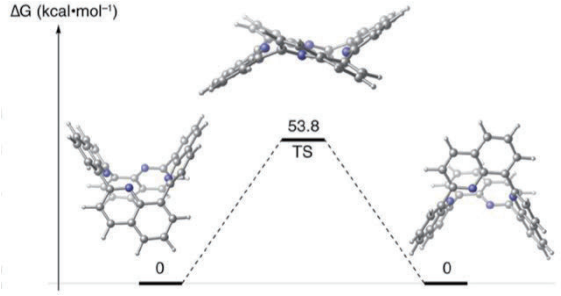


図 2 TEQ の立体反転エネルギー障壁

3.3 長鎖脂肪酸類の選択的重水素化における反応系設計支援

長鎖脂肪酸類の数および位置選択的な重水素化プロセスを構築した。LC-MS/MS 解析における内部標準物質として 4 つの重水素を選択的に導入することが重要である。その検討の中で、8-キノリンアミド誘導体を用いて条件を精査することで、$Pd(OAc)_2$ 触媒存在下 β 位選択的に重水素化が進行することを見出した。一方、α 位については DFT 計算 (@ωB97X-D/SDD&6-311+G**/SMD(toluene)//ωB97X-D/LanL2DZ&6-31+G*) より、活性化エネルギーが高く、かつ生じるパラダサイクルが不安定なため、パラジウム触媒による促進は困難と予想された。代わりに安価な K_2CO_3 を塩基として用いることで効率的に α 位重水素化が進行することを見出した。

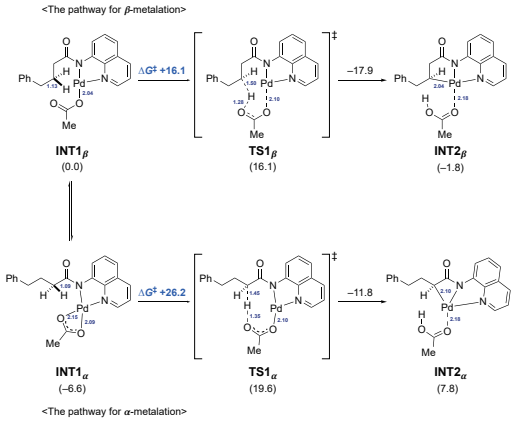


図 3 α, β 位選択的メタル化反応の経路

4　発表実績または予定

[1] ★ Sekiguchi, Y.;Pang, J. H.; Ng, J. S.; Chen, J.; Watanabe,K.; Takita,R.; Chiba, S. *JACS Au* **2022**, *2*, 2758.

[2] ★ Xu, W.; Nagata, Y.; Kumagai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 2609.

[3] ★ Watanabe, A. ‡; Hama, K.‡; Watanabe, K.; Fujiwara, Y.;Yokoyama,K.; Murata, S.; Takita, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202779. (‡ co-first authors)

光回復酵素による光応答機構の解明

Investigation of photoreaction mechanisms of photolyases

○山元　淳平、細川　雄平（大阪大学）

1　研究目的

DNA は紫外線を照射することに損傷することが知られている．DNA の紫外線の損傷には隣り合うピリミジン塩基に[2+2]環化付加反応が生じたシクロブタンピリミジン二量体（CPDs）と一方のピリミジン塩基（ピリミジン A）の C6 炭素ともう一方のピリミジン塩基（ピリミジン B）の C4 炭素に共有結合が形成されかつ同時にピリミジン B の C4 炭素に結合していた酸素原子がピリミジン A の C5 炭素に移動した，(6-4)光産物（(6-4)PPs）に大別される．これらの損傷が修復されずにいると皮膚がんを誘発する．そこで生物はこれらの損傷を修復する機構を進化の過程で獲得してきた．バクテリアから高等植物はこれらの損傷を修復する機能を有する光回復酵素（PLs）を発現する．一方で，ヒトなどの脊椎動物では PLs は発現していない．PLs はフラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）を保有しており，FAD からの光誘起電子移動反応を利用して CPD と(6-4)PPs を修復する．CPDs は(6-4)PPs に比べて簡易な構造をしており，その修復機構もほぼ解明されている一方で，(6-4)PPs は複雑な構造をしているがうえにその修復機構は未解明である．さらに(6-4)PPs は皮膚がんを誘発する突然変異誘発能が CPD に比べて高い．

他方，上述したように PLs はヒトには存在しないタンパク質であり，ヒトは PLs と異なるタンパク質によって紫外線損傷 DNA を修復している．しかし，先天的にこの修復機能が発現しない疾患として色素性乾皮症（XP）が知られている．XP は遺伝子疾患であることから根治には遺伝子治療が有効と考えられるが，ヒトの遺伝子治療は様々な障害があり簡単には実施することができない．したがって，遺伝子治療と異なる方法での治療法の開発が待たれる．

本研究では，XP の根治に向けて有効な薬となりうるバイオ医薬品の開発を目指し，その一歩として未だ明らかになっていない(6-4)PPs の修復機構を計算科学的手法によって解明することを試みた．

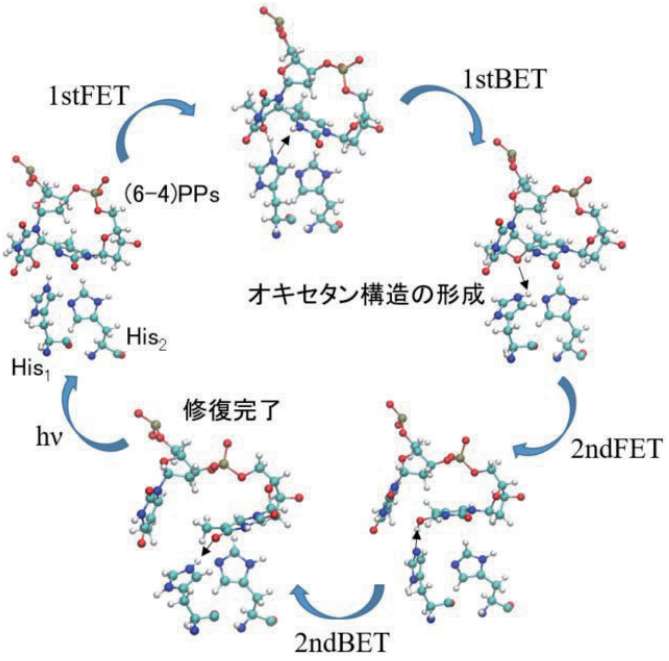
2　研究方法、計算方法

ショウジョウバエの PLs と(6-4)PPs の共結晶構造は protein data bank に登録されており（PDB ID: 3CVU），その結晶構造を初期構造とした．PLs による(6-4)PPs の修復機構にはふたつのヒスチジン（His_1 と His_2）が密接に関わっていることがこれまでの研究から明らかになっている．しかしながらそれらのプロトン化状態は未確定であるため，はじめに我々はそれらのプロトン化状態のすべての組み合わせ（δN のみプロトン化；HID（D）, εN のみプロトン化；HIE（E）および両 N がプロトン化；HIP（P））を考慮したモデル構造を作成した．それぞれの状態に対して，(6-4)PPs，His_1，His_2 および FAD のイソアロキサジン環を除いた部分を QM 領域とし，それ以外を MM 領域とした ONIOM 法による構造最適化（UM06-2X/6-31G(d,p)/AMBER14SB）を実施した. 続いて, イソアロキジン環部分のみ構造最適化中に動かす 3 layer の ONIOM 法で構造最適化（RM06-2X/6-31G(d,p)/UM06-2X/6-31G(d,p)/AMBER14SB）を実施した．この構造最適化を実施したのち，QMMM MD 計算を用いて修復反応を観測した．このとき His_1 と His_2 のそれぞれの側鎖と(6-4)PPs のピリミジン塩基部分のみを QM 領域とし，計算レベルは(U)B3LYP/6-31G(d)で計算した．

本研究では，QMMM MD 計算に GROMACS-4.5.5 と ORCA-4.0.1.2 および構造最適化に GAUSSIAN 16 revision C.01 を使用した．

3　研究成果

His_1 と His_2 のプロトン化状態を考慮した 9 つのモデル（DD, DE, DP, ED, EE, EP, PD, PE および PP）に対する ONIOM 法に構造最適化の結果，His_1 または His_2 から(6-4)PPs へのプロトン移動は観測されなかった．続いて，PD について QMMM MD 計算を実施した．FAD から(6-4)PPs への電子移動後の状態（1stFET）を考慮した場合に His_1 の εN から(6-4)PPs のピリミジン B の N3 へのプロトン移動が観測された．しかしながら，10 ps のシミュレーションの間ではそれ以外の反応は観測されなかった．続いて，電子が(6-4)PPs から FAD へ戻る逆電子移動反応を考慮した場合（1stBET）には，ピリミジン A のヒドロキシ基から His_1 の ε N へのプロトン移動が観測され，それと同時にピリミジン A の-CO^-の酸素とピリミジン B の C4 間に共有結合が生成されオキセタン構造を形成した．この場合も 10 ps のシミュレーションの間ではそれらの反応以外は観測されなかったため，再び FAD から(6-4)PPs への電子移動（2ndFET）を考慮した計算をした結果，His_1 の ε N からオキセタンの酸素原子にプロトン移動が生じ，ヒドロキシ基がピリミジン A からピリミジン B へ移動する結果を誘起した．最後に(6-4)PPs から FAD へ二度目の逆電子移動（2ndBET）を考慮した計算をした結果，ピリミジン B のヒドロキシ基から His_1 の ε N へのプロトン移動が起き，ピリミジン A の C6 とピリミジン B の C4 が開裂し最終的に元のふたつのピリミジン塩基へと修復される反応が観測された．この修復機構は先行研究として Sadeghian ら（J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 16285-16295）と Yamamoto ら（Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 7432-7436）が提唱した 2 光子 DNA 修復に当たる．本研究は，Sadeghian らやそのほかの計算科学的手法を用いた先行研究と異なり，反応座標を設定せず熱揺らぎの効果のみで(6-4)PPs が自然に修復されることを確認しただけでなく，さらに(6-4)PPs が 2 光子 DNA 修復機構によって修復される可能性が高いことを示唆する重要な成果である．



4　発表実績または予定

★細川雄平、Pavel Müller、鬼頭（西岡）宏任、岩井成憲、山元淳平、「植物由来(6–4)光回復酵素内で生成する光誘起電荷分離状態の安定化に局所的水和環境が与える影響の評価」、第 48 回生体分子科学討論会、2022 年 6 月 30 日-7 月 1 日、鳥取

・山元淳平、Klaus Brettel, Pavel Müller、「(6-4)光回復酵素による逐次 2 光子 DNA 修復反応の時間領域の決定」、第 48 回生体分子科学討論会、2022 年 6 月 30 日-7 月 1 日、鳥取

・細川雄平、盛田宏義、中村麻愛、岩井成憲、山元淳平、「Thermodynamic and kinetic factors affecting the redox chemistry of a flavin cofactor in photolyases」、第 60 回日本生物物理学会年会、2022 年 9 月 28 日-30 日、函館

5　出版実績または予定

★Yuka Kawakami, Ren Katsumata, Hiromu Miyamoto, Yuhei Hosokawa, Yuma Terai, Shigenori Iwai, and Junpei Yamamoto*. Enhanced DNA repair by DNA photolyase bearing coumarin derivatives via site-specific conjugation. In preparation.

・Yuhei Hosokawa, Hiroyoshi Morita, Mai Nakamura, and Junpei Yamamoto. A deazariboflavin chromophore kinetically stabilizes reduced FAD state in a bifunctional cryptochrome. Submitted.

新規高機能性の不斉触媒研究とベイズ最適化･機械学習への適用

Development of Novel High Functional Asymmetric Catalysts and Application to Bayesian Optimization/Machine Learning

○中村　修一、安川　直樹、小倉　和樹（名古屋工業大学）

1　研究目的、内容

新しい不斉有機分子触媒および遷移金属錯体触媒の創製研究は、近年の有機合成化学において重要な研究課題となっている。そこで、本計算機を利用することにより、新しい不斉触媒の設計を目指すとともに、新反応の開発、設計した触媒構造の解明、およびその機能解明を目指す。また、機械学習による新たな不斉触媒設計にも取り組むことで、統計学的な触媒設計を行う。

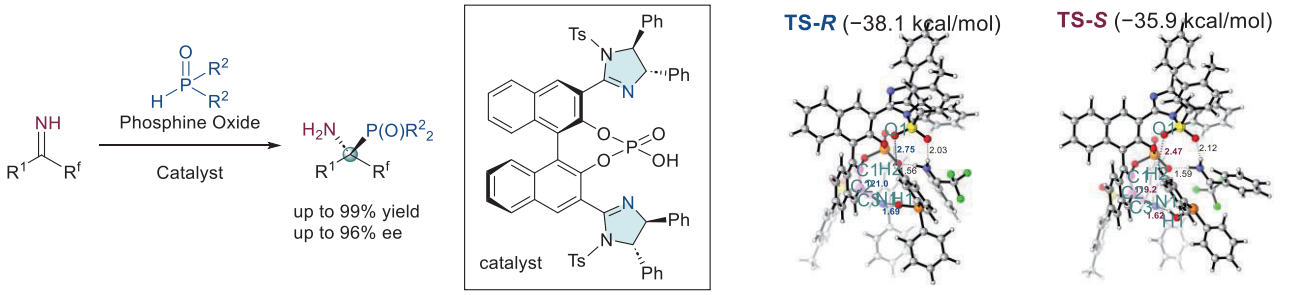
2　研究方法、計算方法

新しく設計・合成した不斉触媒に関して構造の最適化を行い、触媒活性との関連性を調査するとともに、得られた立体選択性の発現機構の解明に役立てた。量子化学計算では、Gaussian 09 および 16 プログラムを使用して計算を行った。具体的には、DFT 計算（B3YLP、M06-2x などを 6-311+G**、 LANL2DZ レベルでの計算し、溶媒和モデル（SMD 等）等を用い構造解明を行った。さらに、機械学習による触媒設計にも取り組み、経験的には発見しにくい触媒設計を検討した。

3　研究成果

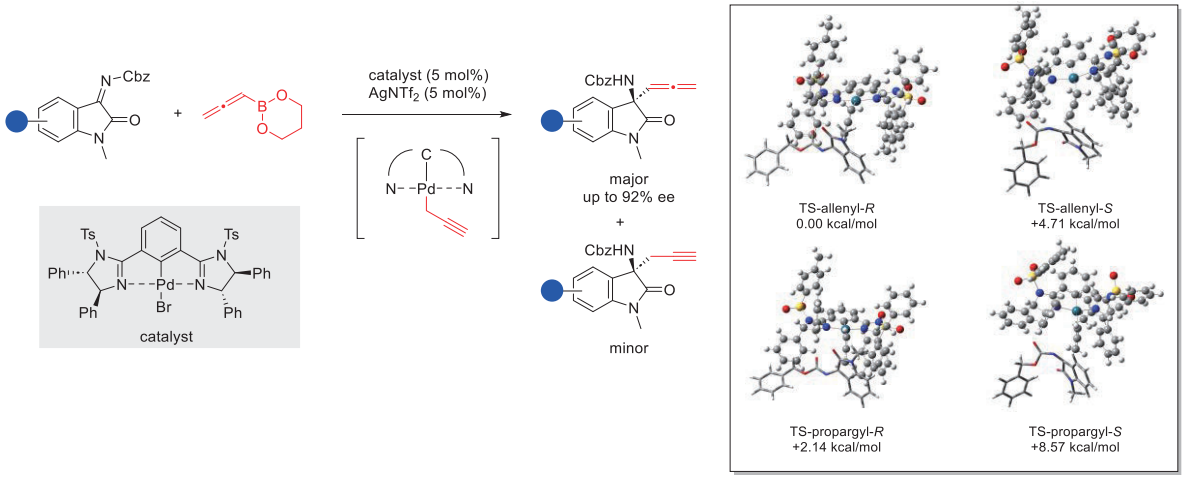
いくつかの計算研究成果が得られたため、二つの研究内容について記載する。

当研究室で開発を行っているイミダゾリン-リン酸触媒を用い、これまでに検討例のない無保護ケチミン類へのホスフィンオキシド類の不斉求核付加反応の開発を行った。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、リン酸触媒の酸性水素とイミダゾリン上のスルホニル酸素の塩基性の共同作業によって効果的に反応が進行していることが明らかとなった。さらに、Distortion-Interaction 解析（下図右）を行うことで、立体選択性には触媒構造の歪みの効果が大きい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。



さらに、これまでに全く不斉合成反応が検討されていない環状ケチミンへのアレニル化反応を検討したところ、これまで研究室で開発してきたビスイミダゾリン-パラジウムぴんさー触媒を用いることで高立体選択

的に反応が進行することが明らかとなった。この反応では、アレニルパラジウムおよびプロパルギルパラジウム種の反応中間体間の平衡が重要であり、不安定な中間体錯体から安定な遷移状態を経由し（下図右）、高立体選択的にアレニル化生成物を与えることが明らかとなった。



4　発表実績または予定

★第１５回有機触媒シンポジウム、イミダゾリン含有リン酸触媒を用いた無保護ケチミンへの不斉ヒドロホスホリル化反応の開発

○小倉和樹・五十住一樹・中村修一

★第４８回反応と合成の進歩シンポジウム、ホスフィンオキシドによる無保護ケチミンへの不斉ヒドロホスホニル化反応の開発

○小倉和樹，五十住一樹，中村修一

他２０件の学会発表

5　出版実績または予定

★[1] Enantioselective allenylation of ketimines derived from isatins using chiral bis(imidazoline)-palladium catalysts, Yusuke Oyamada, Shintaro Yamasaki, Mika Tsuzuki, Takumi Kitagawa, Masaru Kondo, Takahiro Sasamori, Shuichi Nakamura*, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, *364*(24), 4255-4259

★[2] Enantioselective Reaction of N-Unprotected Activated Ketimines with Phosphine Oxides Catalyzed by Chiral Imidazoline-Phosphoric Acids, Kazuki Ogura, Itsuki Isozumi, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura*, *Organic Letters* **2022**, *24*(43), 8088-8092.

★[3] Enantioselective Pictet–Spengler Reaction of Acyclic α-Ketoesters Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts, Shuichi Nakamura,* Yoichiro Matsuda, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, *Organic Letters* **2022**, *24*(4), 1072-1076.

★[4] Enantioselective Reaction of N-Cyano Imines: Decarboxylative Mannich-type Reaction with Malonic Acid Half Thioesters, Yusuke Oyamada, Kazuto Inaba, Takahiro Sasamori, Shuichi Nakamura*, *Chemical Communications* **2022**, *58*(13), 2172-2175

[5] Enantioselective Synthesis of Benzothiazolines from Fluoroalkyl Ketones Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts, Yuka Iizuka, Tatsumi Wada, Kazuki Ogura, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, *364*(24), 4271-4274

酸化物結晶および融体における構造緩和を駆動力とした不規則錯体構造の自発的形成過程の解析
Evaluating formation mechanism of complex ionic structure induced by structural relaxation in oxide crystal or melt

○鈴木　賢紀（大阪大学）

1　研究目的

ケイ酸 (SiO_2)を主成分とする酸化物は，陽イオンと酸素イオンの間に共有結合性の強い結合を形成し，イオン同士の配置関係)に大きな制約を伴う．結晶や溶融体においては通常，単位格子や中距離構造の範囲内で結合の均衡が保たれるが，局所的な結合の不均衡が導入されると他の物質系よりも大きな過剰エネルギーが発生し，これを緩和しようとしてイオン配位構造の変化が顕著に生じる．本課題では，以上のような構造緩和に起因した酸化物結晶および溶融体における特異な分子配列構造の形成過程の解明を目的とする．

本課題では特に，酸化物融体の表面構造緩和の機構解明に対する研究を行った．酸化物融体の表面では内部と比べて満たされない結合の存在ゆえに過剰エネルギーが生じ，表面近傍のイオン配位形態が自発的に変化する(表面構造緩和)．表面構造緩和は融体の表面張力を決定づける要素であるが，表面構造緩和の実態が不明なため表面張力の予測は非常に難しい．溶融酸化物の表面張力は，金属製錬やガラス製造における界面現象を支配する重要な物性であり，温度や組成に対する依存性を正確に予測する体系の確立が求められる．

著者はこれまで，大型放射光施設を用いたガラス試料に対する軟 X 線吸収分光分析と表面を含む融体モデルに対する分子動力学（MD）計算の複合研究によって，溶融酸化物の表面緩和機構および表面緩和が生じた後のイオン配位構造を明らかにしてきた．Al_2O_3-CaO 系融体について表面張力が中間の組成で極小値を示す傾向[(1)]に注目し，Al_2O_3 と CaO の組成比が種々異なる組成について表面緩和後のイオン配位形態を解析した結果，Al_2O_3 濃度が 25～50mol%の範囲では表面領域では架橋酸素（Al-O-Al）が非架橋酸素（Al-O-Ca）よりも存在率が相対的に高いことを見出した．すなわち，同融体の表面では Al^{3+}イオンが Ca^{2+}を電荷補償イオンとして伴い AlO_4 配位構造を形成し，それらが連結して架橋酸素を形成し易い．したがって，溶融酸化物においては共有結合性の強い結合を伴った架橋酸素の優先的形成が，表面構造緩和の支配的な機構と考えられる．

上記の可能性を検証するために，本研究では表面活性成分であり[(2)]，単独で架橋酸素を形成する SiO_2 の添加が表面イオン構造に与える影響に注目した．Al_2O_3/CaO 組成比を固定して SiO_2 を添加した組成について，イオン間の分極作用を考慮した Polarizable ion model[(3)]を用いて MD 計算によって気液界面を含む融体の構造シミュレーションを実施し，軟 X 線分光分析の実験結果と合わせて，表面イオン配位構造の解析を行った．

2　研究方法、計算方法

Polarizable ion model（PIM）は各種イオン間に働く分極モーメント $\boldsymbol{\mu}$ を分極率パラメータ α と電場 $\boldsymbol{E}$ の積によって表したものである．相互作用エネルギーは以下の関数を用いて評価した．

$$\phi(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{q_i \boldsymbol{r}_{ij}\cdot\boldsymbol{\mu}_j}{r_{ij}^3} f_4^{ij} - \frac{\boldsymbol{\mu}_i\cdot q_j \boldsymbol{r}_{ij}}{r_{ij}^3} f_4^{ij} + \frac{\boldsymbol{\mu}_i\cdot\boldsymbol{\mu}_j}{r_{ij}^3} - \frac{3(\boldsymbol{r}_{ij}\cdot\boldsymbol{\mu}_i)\cdot(\boldsymbol{r}_{ij}\cdot\boldsymbol{\mu}_j)}{r_{ij}^5} + \phi^{disp}(r_{ij}) \quad (1)$$

$\boldsymbol{r}_{ij}$ は粒子 i,j 間の距離、$q_i, \boldsymbol{\mu}_i$ は粒子 i の電荷と双極子モーメントを表す．第 1 項から第 5 項までの相互作用パラメータは第一原理 MD 計算から得られる各イオンの双極子モーメントと力を再現するよう決定されたものである．本研究では文献(3)に記載のパラメータセットを利用して計算を行った．

計算手順については，まず 3000 個程度の原子をランダム配置した立方体セルについて分極を考慮しない力場（Rigid Ion Model, RIM），その後 PIM による MD 計算を実行し，一定温度で平衡化させた．次にセルサイズを一軸方向に 6 倍拡張して同様の手順で平衡化させた後，軸方向の両端に真空相を配置することによって気液界面を導入し，再度平衡化させた．以上では PIM 開発者である石井良樹氏（兵庫県立大学）が開発した計算コードを使用し，NVT アンサンブルにて計算を実行した．セル内の全エネルギー（ハミルトニアン）がほぼ一定値に収束後，気液界面近傍および内部における O-Al-O，O-Si-O の結合角分布を統計解析し，オーダーパラメータ q を用いた解析[4]によって AlO_x，SiO_x（x = 4, 5, 6）配位構造の存在率分布の評価を行った．

3　研究成果

Al_2O_3/CaO モル組成比を 37/63 に固定し、SiO_2 を 5～20 mol%添加した 3 元系融体について，表面を含む構造モデルのシミュレーションを行った．2073K で平衡化させた構造モデルの一例を図 1 に示す．本計算条件において，上記の SiO_2 濃度の範囲では，Si 原子が表面近傍に偏析する傾向は特段見られなかった．しかし，SiO_x および AlO_x 配位構造の分布については表面近傍と内部の比較において明瞭な違いが見られた．図 2(a)に示す SiO_x 配位構造の存在率分布において，SiO_2 濃度が 5%の場合は様々な配位数の SiO_x 多面体が存在するが，表面近傍では内部に比べて SiO_4 の存在率が僅かに高い．一方，図 2(b)に示す AlO_x 配位構造の存在率分布について，SiO_2 濃度の増加に伴い表面、内部ともに AlO_4 に比べ AlO_5, AlO_6 の存在率が増加するが、表面では内部に比べて AlO_4 の存在率が相対的に高い傾向が示された．さらに，Si-O-Si, Al-O-Al, Al-O-Si の結合角分布を統計解析した結果，いずれも表面では内部に比べて四面体同士の頂点共有を表す $\theta = 120°$ 付近の結合角の存在率が高いことが示された．以上の結果から，Al_2O_3-CaO 系融体に SiO_2 を添加すると表面では SiO_4 または AlO_4 配位構造が優先的に形成され，それらが互いに連結して架橋酸素を形成するという表面緩和機構が新たに見出された．以上の傾向は，放射光施設における軟 X 線分光分析（計算で扱ったのと同じ組成の融体を急冷し，表面緩和の熱処理を施したガラス試料に対する表面構造解析）の実験結果とも整合した．

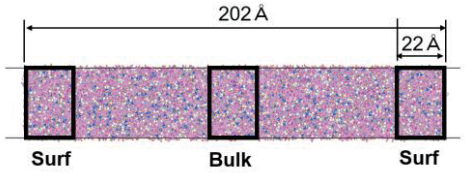


図 1.　Al_2O_3-CaO-SiO_2 系融体の表面を含む構造モデル（17580 原子、青多面体:SiO_x，赤多面体:AlO_x，白丸:Ca を表す）

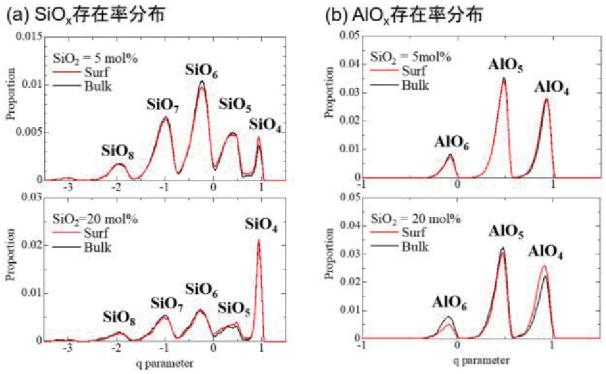


図 2.　(a) SiO_x 配位構造，(b) AlO_x 配位構造の存在率分布（赤線：表面(Surf)，黒線：内部(Bulk)）

4　発表，出版実績または予定

[1]　鈴木賢紀、梅咲則正、石井良樹：xAl_2O_3-(1-x)CaO (x = 0.25 - 0.50) 融体の表面緩和機構に対する分子動力学計算、日本金属学会第 171 回秋季講演大会、福岡工業大学、2022 年 9 月 23 日．

参考文献

(1) V. P. Elyutin, B. S. Mitin, Y. S. Anisimov：Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Ser. Tsvetn. Metallurg., No. 4, p.42 (1974).

(2) 向井楠宏，石川有美：日本金属学会誌，Vol. 45, p.147 (1981).

(3) Y. Ishii, M. Salanne, T. Charpentier, K. Shiraki, K. Kasahara, N. Ohtori: Phys. Chem. C, Vol. 120, p.24370 (2016).

(4) J. R. Errington, P. G. Debenedetti: Nature (London), Vol. 409, p.318 (2001).

分子動力学計算による高接着蛋白質の水中接着メカニズムの解明

Elucidation of adhesion mechanism of highly adhesive protein in water by molecular dynamics simulation

○鈴木　淳巨、笹原　純、堀　克敏（名古屋大学大学院工学研究科）

1　研究目的、内容

細菌 *Acinetobacter Sp.* Tol5 は、AtaA と呼ばれる全長約 250nm の巨大繊維状タンパク質(3630 残基のポリペプチド鎖の 3 量体、分子量 1080kDa)を細胞表層に持っており、AtaA を介してプラスチック、金属、ガラス等の様々な物質の表面に強く接着する。AtaA の接着性は、主に、その先端にある Nhead と呼ばれるドメイン(分子量 78kDa)が担っており、Nhead 単独で疎水性から親水性に至る様々な材料面に対して水中で強い接着性を示す（図１）。接着機構解明のために、これまでに結晶解析(Koiwai K, *et al.*, J Biol Chem. 291(8), 3705-24(2016).)、熱変性実験(Yoshimoto S, *et al.*, Sci Rep. 6:28020 (2016))、AFM による接着力の直接観察(Ishii S, *et al.*, J Colloid Interface Sci. 606, 628-634 (2022))、QCM-D による接着時の膜厚測定(投稿準備中)を行った。また、貴センターのスパコンを使った分子動力学計算（MD 計算）により、接着に関与するアミノ酸残基の同定、接着自由エネルギーの計算、接着によりタンパク質に起こるコンフォメーション変化の解析を行ってきた。令和 3 年度の施設利用（B）では、接着過程の MD シミュレーションにから、Nhead は、その分子表面から飛び出している３つのループ L1、L2、L3 を使って材料表面に接着することが示唆され、特に、これらのループにある 17 個のアミノ酸が接着に関与することが示唆されたため、これらの変異実験を行い、変異により Nead が材料への接着性を失うことを確認した。また、これら３つのループは、熱運動性が高く、材料表面の凹凸にフィットする柔軟性を備えていることが示唆されていた。そこで、令和 4 年度は、これらのループにプロリンや S-S 結合を導入して柔軟性を低下させたときに接着機能にどのような影響が及ぶかを解析するとともに、これらのループを他のタンパク質に移植することにより他のタンパク質にも接着性を付与できるかどうかを MD 計算により明らかにすることを目指した。

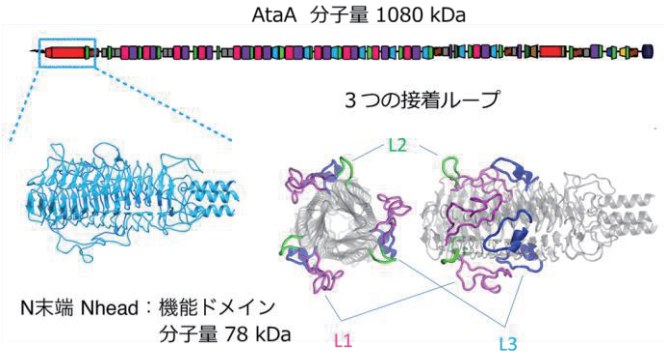


図１　Nhead と３つの接着ループ

2　研究方法、計算方法

Nhead の３つのループの構造を詳細に検討して、プロリンへの置換や S-S 結合の導入により構造を歪ませることなくループの運動性を低下させると考えられる部位を複数選び、ループにこれらの残基を導入した変異体の構造モデルを作成した。この変異体を、ポリスチレン（PS）基盤から 10Åの距離に配置し、301K、1atm において 50ns の MD 計算を行うことにより、変異体の基盤への接着をシミュレートした。また、Nhead の接着に関わるループをグルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質（MBP）、ウシ血清アルブミン（BSA）に移植し、同様の MD 計算により、PS 基盤への接着シミュレーションを行った。タ

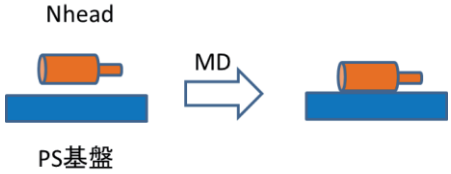


図２　Nhead の接着シミュレーション

ンパク質と基盤と Nhead 間の平均力（PMF）の算出は、両者の間の距離を－1 nm から 10 nm まで 0.05 nm 間隔で変えて、それぞれの距離において 10 ns の NPT アンサンブルでの MD 計算行い、2ps 毎に Nhead にかかる力をサンプリングして、これを平均することにより行った。自由エネルギーの計算は、PMF を Nhead－PS 基盤間の距離に沿って積分するいわゆる熱力学積分法により行った。計算は、全てプログラム GROMACS 2021.6 を用いて単精度で行った。力場には、CHARMM36m を用いた。

3　研究成果

３つの接着ループの運動性を、MD 計算の軌跡における原子座標の揺らぎとして定量化したところ、熱揺らぎの大きさは、L1>L3>L2 であった。一方で、材料表面との相互作用の頻度は、L3＞L2>L1 であり、ほどほどの熱揺らぎが材料との接着に適していることがわかった。また、プロリンへの置換や S-S 結合の導入などのループの揺らぎを抑える変異の導入により、接着機能は失われないが、接着自由エネルギーが減少することがわかった(図３)。これは、ループの柔軟性が失われたことにより、ループが基盤の形状に合わせた変形ができなくなり、この結果、Nhead と基盤の接触面積が減少したためと考えられる。一方、Nhead の接着ループを別のタンパク質に移植して接着性を付与する試みでは、移植したループが基盤への接着に寄与することを示唆する結果が得られた（図４）。MD 計算で用いたこれらの変異体については、大腸菌を使った発現系の構築が進んでおり、精製タンパク質が得られ次第、QCM-D による接着エネルギーの測定を行い、MD 計算の結果と比較する予定である。

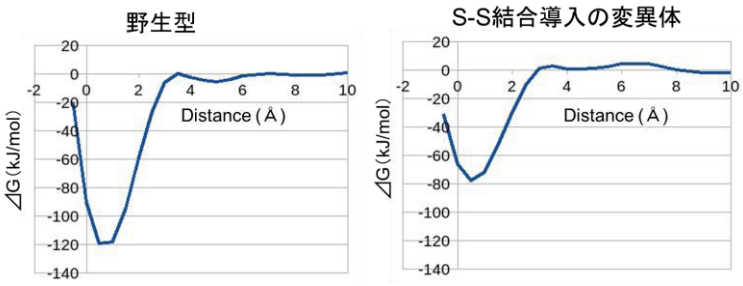


図３　S-S 結合導入による接着エネルギーの減少

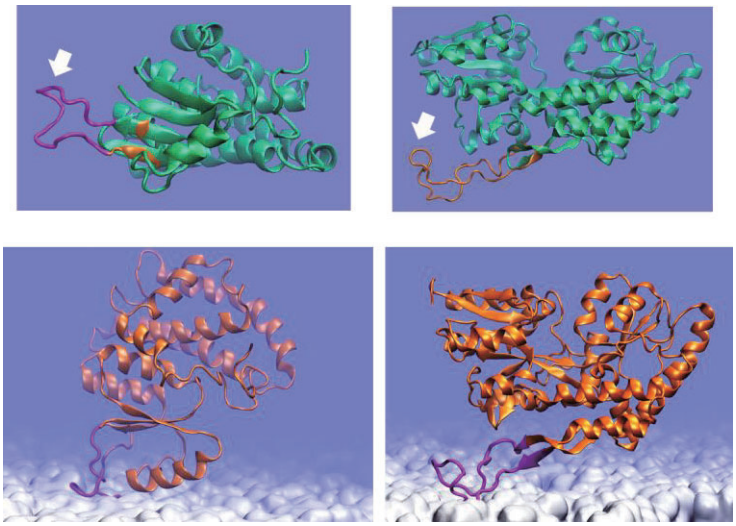


図４　接着ループを移植したタンパク質の接着 MD の結果
左　GST　右　MBP　矢印の紫色の部分が移植したループである

4　発表実績または予定

★1. 笹原 純, 橋本貴幸, 藤本和士, 吉本将悟, 堀 克敏、「分子動力学シミュレーションによる細胞表層タンパク質 AtaA_Chead の力学応答解析」第 16 回バイオ関連化学シンポジウム（2022.9.12）

★2. 笹原 純, 橋本貴幸, 藤本和士, 吉本将悟, 堀 克敏「MD 計算を用いた細胞表層タンパク質 AtaA_Chead の力学応答解析」2022 年度日本生物工学会中部支部例会　（2022.9.22）

共同研究者の笹原氏は、2022 年度に博士課程 2 年にであり、ウェットの実験と併せて本研究の成果を 2023 年中に論文投稿し、博士論文にまとめる予定である。

5　出版実績または予定

なし

Computational Investigation of Colossal Dielectric Permittivity Materials and Chemical Bonding Features of Transition Metal Dioxides (Usage Report)

○ Pradeep R. Varadwaj and Ryoji Asahi

(Institutes of Innovation for the Future Society, Nagoya University, Aichi 464-8601, Japan)

1 Introduction

Development of high-performance dielectric materials is necessary for device miniaturization and high-energy density storage applications. The relative dielectric permittivity (ε_{rel}) of dopped material has shown to increase appreciably (about 2-3 orders of magnitude higher compared to that of the parent system), especially when rutile TiO_2 (R-TiO_2) is appropriately co-doped with an appropriate main-group element and/or transition metal (viz. Nb/In). The mechanisms underlying the phenomenological enhancement have not been clarified both for the parent and dopped materials. There is already a longstanding controversy on the inconsistency between the experimental values of the ionic dielectric constant of many transition metal dioxides, including TiO_2. For example, some early works reported of the last century claimed colossal dielectric constant for the rutile phase of TiO_2, with ε_{rel} values in the range, $10^2 - 10^4$. Others have rejected such experimentally observed claims since their experimental findings (ε_{rel} values between 85 and 211 at different temperature scales) cannot reproduce such large ε_{rel} values reported in previous studies. Clearly, the research topic is of significant interest, and the chemical physics and physical chemistry of parent and dopped TiO_2 systems, as well as other transition metal dioxide materials with and without co-doping, are yet to be examined both theoretically and experimentally. Therefore, this study was initiated with the aim to clarify the importance of factors (physical properties) responsible for the enhancement of the parent TiO_2 systems in various phases, as well as to propose dopped transition metal oxide-based materials that feature large dielectric permittivity.

2 Methods

Density functional theory (DFT) calculations were performed using the Vienna Ab initio Simulation Package (VASP), which was accessible from the user's account. As planned, several polymorphs of the crystal lattice of TiO_2 was investigated using DFT, employing periodic boundary conditions. The DFT functionals included the PBE, PBE+U (U = 3.5 eV), PBEsol, PBEsol + U, SCAN and SCAN-*r*VV10. The results obtained from these calculations were benchmarked against high-level of theory employed, HSEsol, and HSE06. Since one of the interests was to examine the effect of PAW potentials and DFT functionals on the physical properties of the parent systems, three different PAW potentials (Ti, Ti_pv, and Ti_sv) were employed. The polymorphs of TiO_2 include rutile, brookite (B), anatase (A), pyrite (P), and fluorite (F) phases, which have been known at different temperature ranges in the crystalline phase.

The physical properties investigated were lattice constants, lattice density, lattice volume, energy stability, band structure, density of states, charge density features, and mechanical properties. The latter property was evaluated to

demonstrate the mechanical stability of the studied materials, including the evaluation of various elastic moduli (viz. Bulk, Young moduli and Poisson's ratio, *etc*). The different levels of theory stated above, in conjunction with the three different PAW potentials (Ti, Ti_pv, and Ti_sv), were utilized. Various k-meshes to sample the Brillouin zone and cut-off energies for plane-wave and electronic loops for geometry convergence were invoked depending on the system size investigated.

Normal mode vibrations associated with the phonon modes were also calculated at different levels of theory, in conjunction with the three different PAW potentials (Ti, Ti_pv, and Ti_sv), to demonstrate the dynamical stability of the polymorphs of TiO_2, and several dopped TiO_2 materials. Density functional perturbation theory (DFPT) and Frozen Phonon Finite Difference method (FPFDM) were used. The FPFDM calculates the force constant matrix by displacing each atom in the crystal lattice and calculating the resulting forces on every other atom. For these calculations, 2×2 and 3×3 supercells were used depending on the system size. The phonopy code was used. Gaussian 16 and other codes (ASE) were used whenever essential and to explore the chemical bonding scenarios at molecular levels.

3 Results

As mentioned above, the polymorphs of TiO_2 investigated include the rutile, brookite, anatase, pyrite, and fluorite phases, which are present in different temperature ranges of the crystalline phases. Since the dielectric properties, especially ionic permittivity, are highly dependent on cutoff energy and k-mesh grid size, we tested the convergence of cutoff energy and k-mesh. In particular, for each of the cutoff energies of 520, 600, 650, 700, and 750 eV, the k-meshes of 4×4×4 through 5×5×5 to 6×6×6, 7×7×7, 8×8×8, 9×9×9 to 10×10×10 were invoked. Each of these calculations, especially those involved, high k-mesh and cut-off energies were not only computationally expensive but also invoked a greater number of CPU cores. The results of the combined use of the PBEsol functional in conjunction with the standard PAW potential centered on Ti indicated that the ionic permittivity of TiO_2 polymorphs may be comparable to that reported in inelastic scattering experiments. The use of high-level theory (HSEsol and HSE06) in combination with standard potentials was very computationally expensive, but the results of dielectric permittivity obtained from this level of theory were relatively more accurate in reproducing experimental dielectric constants. The density functional perturbation theory, as well as frozen phonon approximation, was invoked. Table 1 shows, for example, a comparison of ionic (low-frequency) and electronic (high-frequency) components ($\varepsilon_{ij}^{(0)}$ and $\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$, respectively) of the relative dielectric permittivity tensor ε_r of R-, A- and B-TiO_2, obtained using three cutoff energies (520, 600 and 750) in combination with the PBEsol and three PAW potentials Ti_std, Ti_pv and Ti_sv. Both low- and room-temperature experimental values of ε_r reported by various authors are included. Table 2, for example, lists the ionic (low-frequency), electronic (high-frequency) components ($\varepsilon_{ij}^{(0)}$ and $\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$, respectively) of the dielectric permittivity tensor ε_r of R-TiO_2, obtained using high-level HSEsol and HSE06 calculations in combination with the three PAW potentials Ti_std. A cut-off energy of 700 eV was used.

In order to understand the wide variation of the static dielectric constant, we have attempted to examine the dependance of the charge density profile on the DFT functionals PBE, PBE+U (U = 3.5 eV), PBEsol, PBEsol + U, SCAN, SCAN-*r*VV10, HSEsol, and HSE06, all in conjunction with the three PAW potentials Ti_std, Ti_pv and Ti_sv. The results allowed us to demonstrate the reproducibility of the experimental ionic dielectric constant with the hard PAW potential centered on Ti, and to clarify the origin of the spurious (soft) nature of the phonon modes predicted by the two soft potentials Ti_pv and Ti_sv.

Table 1: Comparison of ionic (low-frequency) and electronic (high-frequency) components ($\varepsilon_{ij}^{(0)}$ and $\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$, respectively) of the relative dielectric permittivity tensor ε_r of R-, A- and B-TiO_2, obtained using three cutoff energies in combination with the PBEsol and three PAW potentials Ti_std, Ti_pv and Ti_sv. Both low- and room-temperature experimental values of ε_r reported by various authors are included.

PAW Potential	Cutoff Energy/eV	$\varepsilon_{ij}^{(0)}$				$\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$				ε_r
		$\varepsilon_{xx}^{(0)}$	$\varepsilon_{yy}^{(0)}$	$\varepsilon_{zz}^{(0)}$	$\varepsilon_r^{(0)}$	$\varepsilon_{xx}^{(\infty)}$	$\varepsilon_{yy}^{(\infty)}$	$\varepsilon_{zz}^{(\infty)}$	$\varepsilon_r^{(\infty)}$	$\varepsilon_r^{(0)} + \varepsilon_r^{(\infty)}$
				R-TiO_2						
	520.0	124.0	124.0	163.0	137.0	8.0	8.0	9.6	8.5	145.5
Ti_std	600.0	123.4	123.4	162.3	136.4	8.0	8.0	9.6	8.5	144.9
	700.0	122.9	122.9	161.3	135.7	8.0	8.0	9.6	8.5	144.2
	520.0	354.1	354.1	1135.2	614.5	7.6	7.6	9.1	8.1	622.6
Ti_pv	600.0	366.0	366.0	1257.8	663.3	7.6	7.6	9.1	8.1	671.3
	700.0	370.3	370.3	1327.0	689.2	7.6	7.6	9.1	8.1	697.3
	520.0	296.2	296.2	732.9	441.8	7.5	7.5	8.9	8.0	449.9
Ti_sv	600.0	309.1	309.1	799.3	472.5	7.5	7.5	8.9	8.0	480.5
	700.0	327.1	327.1	966.8	540.3	7.5	7.5	8.9	7.9	548.2
Expt.		111	111	257	159.7	---	---	---	---	---
Expt		84.69	84.69	152.97	107.45	5.96	5.96	7.16	6.36	113.81
Expt		84.02	84.02	153.83	107.29	5.91	5.91	7.19	6.34	113.63
Expt		81.8	81.8	167.1	110.23	6.00	6.00	7.80	6.60	116.83
Expt		87.0	87.0	163.0	112.33	6.12	6.12	7.63	6.62	118.96
Expt		89.8	89.8	166.7	115.43	6.32	6.32	7.80	6.81	122.25
Expt		86	86	170	114.00	6.84	6.84	8.43	7.37	121.37
				A-TiO_2						
Ti_std	700	44.1	44.1	21.2	36.4	7.4	7.4	6.7	7.1	43.6
Ti_pv	700	54.6	54.6	23.6	44.3	7.0	7.0	6.4	6.8	51.1
Ti_sv	700	52.4	52.4	23.3	42.7	6.9	6.9	6.3	6.7	49.4
Expt		45.1	45.1	22.7	37.6	5.8	5.8	5.4	5.7	43.3
				B-TiO_2						
Ti_std	700	48.2	50.7	45.0	49.4	7.6	8.0	7.4	7.7	57.2
Ti_pv	700	52.8	70.1	47.3	56.7	7.0	7.7	7.0	7.2	64.0
Ti_sv	700	52.4	68.6	47.9	56.3	6.9	7.6	6.9	7.1	63.4
Ref.		64.1	86.7	55.2	68.7	6.8	7.5	6.8	7.0	75.7
Ref.		50.2	58.2	50.0	52.8	7.0	7.5	6.9	7.1	59.9
Expt.		---	---	---	93	---	---	---	---	78

[a] Reported at the LDA and GGA levels, using Quantum Expresso software.

[b] Low-temperature data refer T = 1.6 K.

The results obtained for the elastic properties using various DFT functionals noted above, together with the three PAW potentials employed, enabled us to demonstrate that all the polymorphs examined were mechanically stable. Table 3, for example, compares the PBEsol (frozen phonon finite difference method) computed elastic properties of brookite TiO_2, obtained using three different PAW potentials on their corresponding relaxed lattice geometries. The nature of elastic anisotropy in the crystal lattice was also revealed.

In addition, the most crucial issue was how the subtle change of the crystal lattice of TiO_2 influences and introduces ferroelectric features. Our calculations using three different PAW potentials and computational methods have enabled us to reveal how strongly can the induction of the ferroelectric modes enhances the ionic dielectric permittivity, especially for the low-lying IR (and Raman) active vibrational modes. Calculations of phonon band structures and density of states allowed us to

Table 2: The ionic (low-frequency), electronic (high-frequency) components ($\varepsilon_{ij}^{(0)}$ and $\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$, respectively) of the dielectric permittivity tensor ε_r of R-TiO_2, obtained using HSEsol and HSE06 in combination with the three PAW potentials Ti_std. A cut-off energy of 700 eV was used.

PAW potential	$\varepsilon_{ij}^{(0)}$				$\varepsilon_{ij}^{(\infty)}$				ε_r
	$\varepsilon_{xx}^{(0)}$	$\varepsilon_{yy}^{(0)}$	$\varepsilon_{zz}^{(0)}$	$\varepsilon_r^{(0)}$	$\varepsilon_{xx}^{(\infty)}$	$\varepsilon_{yy}^{(\infty)}$	$\varepsilon_{zz}^{(\infty)}$	$\varepsilon_r^{(\infty)}$	$\varepsilon_r^{(0)} + \varepsilon_r^{(\infty)}$
			HSEsol results on HSEsol lattice						
Ti_std	100.7	100.7	121.5	107.6	6.1	6.1	7.3	6.5	114.2
			HSE06 results on HSEsol lattice						
Ti_std	104.3	104.3	119.2	109.2	6.1	6.1	7.3	6.5	115.7
			HSE06 results on HSE06 lattice						
Ti_std	166.5	166.5	194.9	176.0	6.1	6.1	7.4	6.5	182.5

Table 3: Comparison of PBEsol (frozen phonon finite difference method) computed elastic properties of B-TiO_2, obtained using three different PAW potentials on their corresponding relaxed lattice geometries.[a,b]

Properties	PAW_Ti			PAW_Ti_pv			PAW_Ti_sv		
	Voigt	Reuss	Average	Voigt	Reuss	Average	Voigt	Reuss	Average
B/GPa	290.11	290.11	290.11	278.95	278.95	278.95	276.67	276.67	276.67
S/GPa	124.99	53.74	89.36	128.71	53.24	90.97	129.95	53.44	91.70
Y/GPa	327.87	151.83	239.85	334.65	150.17	242.41	337.08	150.62	243.85
σ	0.31	0.41	0.36	0.30	0.41	0.36	0.30	0.41	0.35
P/GPa	456.75	361.75	409.25	450.56	349.94	400.25	449.94	347.92	398.93
B/S	2.32	5.40	3.25	2.17	5.24	3.07	2.13	5.18	3.02
v_l (m/s)			9206.24			9094.43			9069.47
v_t (m/s)			4301.90			4335.81			4348.20
v_m (m/s)			4843.44			4876.73			4889.25
Θ_D (in K)			689.26			694.51			696.80
Zener anisotropy (A)			0.135			0.129			0.128
Universal anisotropy index (A^U)			6.630			7.087			7.159
Log-Euclidean anisotropy (A^L)			4.347			4.546			4.576

[a] Properties include the Bulk modulus B, Shear modulus S, Young's modulus Y, Poison's ratio σ, Pressure-wave modulus P, the Bulk modulus/Shear modulus ratio B/S, longitudinal velocity v_l, transverse velocity v_t, average velocity v_m, Debye temperature Θ_D, Zener anisotropy A, Universal anisotropy index A^u and Log-Euclidean anisotropy A^L.

understand the dynamical stability of the polymorphs of TiO_2. Figure 2, for example, shows the phonon band structures of the F- and P-phases that indicate the possibility of any dynamically unstable lattice, even though the R-, A- and B-TiO_2 lattice were found to be dynamically stable (not shown), in agreement with experiment. The only feature that manifests with the combination between the Hubbard term and DFT is the disappearance of all soft (low frequency IR active) phonon modes, meaning that the combination does not predict the dynamic instability of the R-TiO_2 lattice predicted by Ti_pv and Ti_sv in combination with PBE.

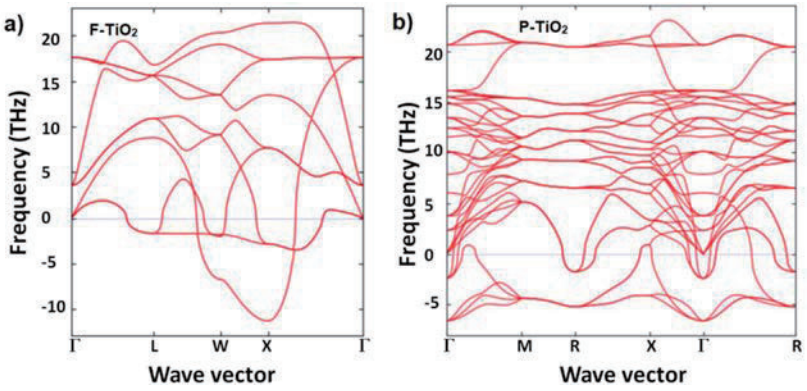


Figure 2: Illustration of phonon dispersion of F- and P-TiO_2, respectively, obtained using density functional perturbation theory at the [PBEsol/Ti_std] level. The 4×4×4 (192 atoms) and 2×2×2 (96 atoms) supercells were utilized for the phonon calculations for F- and P-TiO_2, respectively. Phonon frequencies in the vertical axis are in THz (1 THz = 33.3564 cm^{-1}).

We have examined the isotropic pressure dependence of the geometry, zone-center phonon modes and relative dielectric constant of R-, A- and B-TiO_2. Figure 3, for example, shows such a dependence of the lowest five Γ-center phonon modes on the applied pressure of R-TiO_2. When the applied pressure increases, it causes the expansion of the rutile lattice, as well as the lattices of the other polymorphs. These calculations led us to a rationalization that the ferroelectric instability can be induced in the TiO_2 lattice by applying negative hydrostatic pressure. At least three low-lying phonon modes (A_{2u}, B_{1u} and E_u) of R-TiO_2 are observed to be sensitive not only to the onset of ferroelectric phase transitions, but also to the hard and soft nature of the three PAW potentials.

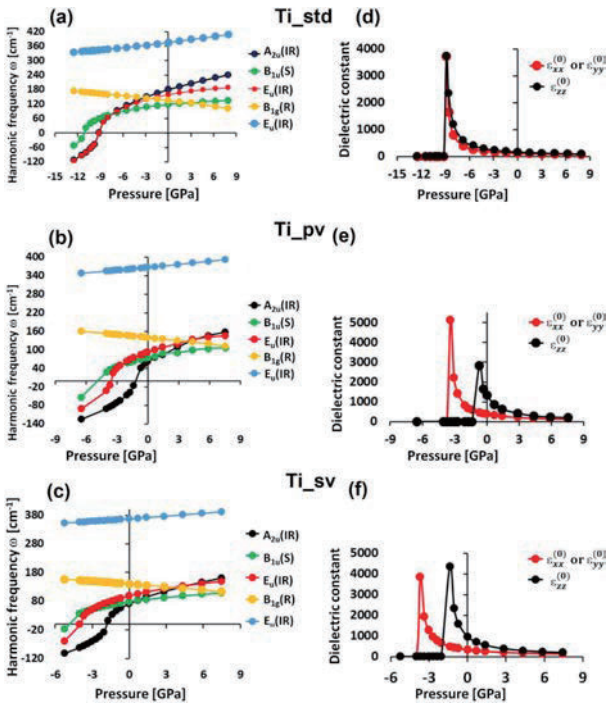


Figure 3: (Left) PBEsol level external (hydrostatic) pressure dependence of the lowest five Γ-centered phonon modes of R-TiO_2, obtained with PAW potentials: (a) Ti_std; (b) Ti_pv; (c) Ti_sv. (Right) The dependence of dielectric permittivity (ionic) on applied pressure, obtained PAW potentials: (d) Ti_std; (e) Ti_pv; (f) Ti_sv.

The effect of double doping on the rutile lattice of TiO_2 was also examined using DFT. The crystal lattices of various bulk and supercell metal dioxide host species (viz. VO_2, MnO_2, ZnO_2, ReO_2, IrO_2, MoO_2, SiO_2, and SnO_2, *etc*) were geometrically relaxed using very tight convergence criteria, in conjunction with affordable high k-mesh grids. Our computational investigation included the 2×2×3 and 3×3×3 supercell structures of rutile TiO_2 and Nb_2O_5. We have done so as to examine the effect of wt% dopants on the physical properties of the resulting systems discussed already above. Double dopants (viz. N and In replaces two different Ti sites in R-TiO_2 supercell lattice) were mainly considered. The dopped systems examined, for example, include VCe, VEr, VEu, VGd VHo, VLa, VLu, VNd, VPm, VPr, VSc, VSm, VTm, VW, VY, and VYb, as well as NbAs, NbBi, NbN, NbP, NbSb, AsN, HfN, SbN, TaN, ZrN, VAl, VAs, VB, VBi, VGa, VIn, VN, VP, and VSb, etc. Analysis of the computed results of lattice and dielectric properties of these dropped systems is underway, yet further computation of several of these dopped systems is necessary to arrive at publication quality results since convergence of Born effective charges is identified to be one of the main issues in generating reasonable quality relative permittivity.

4 Talks and Posters

[1]. P.R. Varadwaj, Y. Shimano, R. Asahi, Titanium Dioxide (TiO_2) and Its polymorphs: An assessment of the variants of projector augmented wave (PAW) potential of Ti on its geometric, electronic, mechanical, dynamical and optical properties, The 11th International Conference on Nanostructures, Nanomaterials and Nanoengineering 2022 (ICNNN 2022), November 26-28, 2022, Tokyo, Japan.

[2]. P. R. Varadwaj, R. Asahi, On the polymorphic stability, and bandgap features of Polymorphs of titanium dioxide (TiO_2): The nature of dependence of properties on the quality of the density functional and projector augmented wave (PAW) potential (Ms under preparation).

5 Publications

[1] P. R. Varadwaj, Van An Dinh, Yoshitada Morikawa, Asahi, Polymorphsrphs of Titanium Dioxide: An Assessment of the Variants of Projector Augmented Wave Potential of Titanium on Their Geometric and Dielectric Properties, ACS Omega 2023, https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02038

五核鉄クラスターの電子状態と反応性の理論解析

Study of electronic structures and reactivity of pentanuclear iron complex

○柳井毅（名古屋大学）

1　研究目的

型π共役分子は、通常、2 つの最小椀構造の間の反応座標に沿った最高エネルギー状態である平面化遷移状態（TS）を経由して椀型反転運動を行うことができる。このような平坦化状態の単離は困難であった。今回、我々は反芳香族ポルフィリンであるノルコロールの白金(II)錯体が、溶液中ではボウル型構造をとり、固体中では平面化することを報告した。

2　研究方法、計算方法

B3LYP 関数を用いて構造を最適化した。関数とベッケジョンソン減衰を用いた D3 分散補正、および def2-SVP 基底セットを用いた。その後、ポテンシャルエネルギー面上の構造の性質を確認するために周波数計算を行った。ポテンシャルエネルギー面上の構造を確認し、ゼロ点エネルギーと熱エネルギーの補正を得るために、周波数計算を行った。Gibbs 自由エネルギーに対するゼロ点エネルギーと熱エネルギーの補正(298.15K)を得るために行った。次に、より大きな基底セット(def2-TZVP)を用いて構造を精密化した。基底セット(def2-TZVP）を用いて精緻化しった。場合によっては、溶媒を考慮するために、COSMO モデルとの組み合わせで一点計算を行った。モデルと組み合わせた一点計算を行い、トルエンの溶媒効果を考慮しました。計算はすべて Turbomole プログラムパッケージで行った。

3　研究成果

椀結晶状態では、ノルコロール白金(II)錯体は、平面化したノルコロールが 2 つのお椀型ノルコロールの間に安定に挟まれた 3 段積層構造を形成していることがわかった。この平面構造は、椀型分子の動的な椀から椀への反転運動における TS 構造に相当する。詳細な理論的研究により、本質的に不安定な平面構造は、置換基間の分散力と、反芳香族大環状配位子によって生じる白金-白金相互作用の増強によって安定化されていることが明らかになった。

4　発表実績または予定

- ★T. Yanai, July 07, 2022, “Use of Boltzmann machine quantum state ansatz for molecular wave function solver” 12th World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC), Vancouver, Vancouver convention center, Canada..
- ★スーパーコンピュータワークショップ 2022「複雑電子系の理論・計算科学」2023 年 1 月 17 日（火）ニューラルネットワーク符号化波動関数計算の量子アルゴリズムの開発 分子研、ハイブリッド

5　出版実績または予定

- ★H. Kawashima, N. Fukui, Q. M. Phung, T. Yanai, and H. Shinokubo, “Planarization of a bowl-

shaped molecule by triple-decker stacking," Cell Reports Physical Science **3**, 101045, (2022) (DOI: 10.1016/j.xcrp.2022.101045)

- Shin-ichiro Kawano, Masato Nakaya, Masaaki Saitow, Atsuki Ishiguro, Takeshi Yanai, Jun Onoe, and Kentaro Tanaka, "Thermally-Stable Array of Discrete C60s on Two-Dimensional Crys-talline Adlayer of Macrocycles both in Vacuo and under Ambient Pressure," J. Am. Chem. Soc. **144**, 15, 6749-6758 (2022).
- M. Ito, S. Shirai, Y. Xie, T. Kushida, N. Ando, H. Soutome, K. J. Fujimoto, T. Yanai, K. Tabata, Y. Miyata, H. Kita, and S. Yamaguchi, "Fluorescent Organic p-Radicals Stabilized with Boron: Featuring a SOMO-LUMO Electronic Transition," Angew. Chem. Int. Ed. **61**, e202201965 (2022).
- Asahi Takiguchi, Naoto Inai, Seongsoo Kang, Masaya Hagai, Seokwon Lee, Takeshi Yanai, Dongho Kim and Hiroshi Shinokubo, "5-Thiaporphyrinium Cation: Effect of Sulfur Incorporation into Por-phyrin Skeleton," Chem. Comm. **58**, 5956-5959 (2022).
- J. César Cruz, Jorge Garza, Takeshi Yana, and So Hirata, "Stochastic evaluation of four-component relativistic second-order many-body perturbation energies: A potentially quadratic-scaling correlation method," J. Chem. Phys. **156**, 224102 (2022). DOI: 10.1063/5.0091973
- Masakazu Nambo, Koushik Ghosh, Jacky C.-H. Yim, Yasuyo Tahara, Naoto Inai, Takeshi Yanai, and Cathleen M. Crudden, "Desulfonylative Coupling of Alkylsulfones with gem-Difluoroalkenes by Visible-light Photoredox Catalysis," ACS Catalysis **12**, 15, 9526-9532(2022).
- Masaaki Saitow, Kazuma Uemura, and Takeshi Yanai "A Local Pair-Natural Orbital-based Complete-Active Space Perturbation Theory Using Orthogonal Localized Virtual Molecular Orbitals," J. Chem. Phys. **157**, 084101 (2022).
- Kazuhiro J. Fujimoto, Shota Minami, and Takeshi Yanai, "Machine Learning and Knowledge-Based Scoring Functions Incorporating Ligand and Protein Fingerprints," ACS Omega 2022, **7** (22), 19030-19039
- Kazuhiro J. Fujimoto, Tomoya Miyashita, Takehisa Dewa, Takeshi Yanai, "Determination of FRET Orientation Factor between Artificial Fluorophore and Photosynthetic Light-Harvesting Complex II," Sci. Rep. 12, 15091 (2022) DOI: 10.1038/s41598-022-19375-2
- N. Fukaya, S. Ogi, H. Sotome, K. J. Fujimoto, T. Yanai, N. Bäumer, G. Fernández, H. Miyasaka, and S. Yamaguchi, "Impact of Hydrophobic/Hydrophilic Balance on Aggregation Pathways, Morphologies, and Excited-State Dynamics of Amphiphilic Diketopyrrolopyrrole Dyes in Aqueous Media," J. Am. Chem. Soc. 2022, **144** (49), 22479-22492
- T. Iino, T Shiozaki, and T. Yanai, "Algorithm for analytic nuclear energy gradients of state averaged DMRG-CASSCF theory with newly derived coupled-perturbed equations," J. Chem. Phys. 158, 054107 (2023)
- N. Noto, A.Yada, T. Yanai, S. Saito, "Machine-Learning Classification for the Prediction of Catalytic Activity of Organic Photosensitizers in the Nickel(II)-Salt-Induced Synthesis of Phenols," Angew. Chem.Int. Ed. 2023, 62, e202219107.

粘度の基本セルサイズ効果をも踏まえた分子動力学シミュレーションによる巨大分子の流体力学半径と水和の関係

Molecular dynamics study of the hydrodynamic size of macromolecules and the hydration structure taking account of the basic cell size dependence of solvent viscosity

○秋山　良、岩下智哉、松尾美香、竹田宙加（九大院理　化学）

1　研究目的

アインシュタインのブラウン運動に関する 1905 年の論文以来、巨大分子のサイズ決定法の方法の一つとして、拡散係数の測定が行われてきた。しかし、2000 年代になって寺嶋らの実験で、わずかな構造変化でタンパク質の拡散係数が大きく変化することが示された。その拡散係数の変化は単量体と２量体の区別ができないほど大きく、従来の分子サイズ決定法を問い直すものである。計算科学でこの現象を説明したい。本課題では、分子動力学法シミュレーション（MD）の有限サイズ効果を、巨大分子、特にタンパク質のケース、更にアクティヴ粒子系について確認し、無限系における見積もりを行い、さらに拡散係数の大きな変化の解明へのアプローチを行う。

2　研究方法、計算方法

この課題に対する MD 計算はそれほど簡単ではない。長距離性の流体力学効果を原因とした基本セルサイズ依存性があるからである。これは、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、Fushiki の方法や Yeh-Hummer の方法に基づいて検討を行った。単純系については我々自身のプログラムを用いて、タンパク質の計算は高速 MD コードである GROMACS を用いて検討した。

3　研究成果

タンパク質水溶液系で無限希釈のシステムの場合、多くの場合に用いてきた『単純化された Yeh-Hummer の方法』では不十分で、『単純化前の Yeh-Hummer の方法』を用いる事が重要であることがわかった。論文の審査員に対する対応が容易ではなく、その対応が今年度の最初の大きな課題となった。議論の結果、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り、最終的に出版することが出来た[2]。さらに、巨大分子の各分子から拡散係数への寄与を分割する方法を提案し、計算を継続している。また、単純化した系で計算を行った結果、分子サイズ、分子重量依存性などについても新たに異常性が見出されつつある。これらについても論文化を検討中である。

4　発表実績または予定

★1：秋山良　”エントロピー駆動の実効相互作用：膜と分離”　電気化学会第８９回大会, リモート（招待講演）　2022/3/17

★2: 秋山良　”排除体積効果による溶液の分離”　物性研短期研究会 2022「理論タンパク質物性科学の最前線：理論と実験の密な協働, 物性研究所(招待講演)　2022/7/26-27

★3: Ryo Akiyama*, “Theoretical Study of Effective Attraction between Like-Charged Particles and the Reentrant Condensation Behavior” The 4th International Conference on Material Research and Innovation (ICMARI 2022), Bangkok, Thailand　2022/12/15-16 (Invited Talk)

5　出版実績または予定

★1: 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.

★2: Tomoya Iwashita, Masaaki Nagao, Akira Yoshimori, Masahide Terazima, Ryo Akiyama
Usefulness of Higher Order of System-Size Correction for Diffusion Coefficients of Macromolecules: A Molecular Dynamics Study, Chem. Phys. Lett., 807 (2022) 140096-1-7,
https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.140096.

★3: Michika Takeda, Kotetsu Maruyama, Ryo Akiyama, Tatsuhiko Miyata,
Integral equation study of effective attraction between like-charged particles mediated by cations: Comparison between IPY2 and HNC closures, EPL(Europhys. Letters),140 (2022) 17001-1-7,
https://iopscience.iop.org/article/10.1209/0295-5075/ac94f5/meta.

4: Tetsuya Hiraiwa, Ryo Akiyama, Daisuke Inoue, Arif Md. Rashedul Kabir, and Akira Kakugo,
Collision-induced torque mediates the transition of chiral dynamic patterns formed by active particles,
Phys. Chem. Chem. Phys., 47, 28782-28787(2022), https://doi.org/10.1039/D2CP03879J.

★5: 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
arXiv:2212.03606 [cond-mat.soft] (学術誌に投稿中)

★6: 秋山良
エントロピー駆動実効引力相互作用に関する研究
溶液化学研究会誌, Vol.1, No.1, 8-16(2022).

7: 秋山良
「今の場所を離れる理由は，居心地が良いから」同級生はこう言った.
日本物理学会誌, Vol.78, No.5, 281-282(2023).

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 族金属と 14 族元素間多重結合化学種の反応性の解明に関する研究を行った。

2　研究方法、計算方法

初期構造の構築は結晶構造を基に行い構造最適化した。密度汎 関数法(DFT)を用いて基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、励起状態を計算した。また、電荷計算や二次的な相互作用を見積もるのに 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。それぞれの計算に用いた汎関数等は以下の通りです。構造最適化:B3LYP/Lanl2DZ, Def2SVP (金属)、B3LYP/6-31G(d,p) (その他の元素)、エネルギー計算: B3LYP/SDD(金属)、B3LYP/6-311+G(d,p) (その他の元素)、TD-DFT 計算：連続誘電体モデル（PCM）を用いた。

3　研究成果

A) オキソバナジウム錯体の電子的性質をオキソバナジウム金属イオンに対しアキラルな非対称配位子を作用させることにより、金属中心不斉を有する置換活性な四面体型錯体の合成を行った。合成したオキソバナジウム錯体 **1**, **2** の構造や電子的な性質を明らかにするために理論計算で見積もることで、構造最適化、振動計算、励起状態（紫外可視吸収スペクトル）の計算を行い、配位子から金属への遷移（LMCT）と分子内電子移動（π→π*）であることを見出した。さらに、環歪みによる多数の構造異性体の存在を理論計算と実験結果により明らかにした（*Dalton Trans.*, **2023**, *52*, 3295–3299.）。

B) 炭素原子の周りに 6 つの金原子を配列した八面体型金クラスター分子の発光特性の解明（*Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4288.）。

C) クロムとゲルマニウムの間に三重結合を有するクロムゲルミレン錯体 **1** [Cp*(OC)$_2$Cr≡GeTsi] を、原料の Cp*Cr(CO)$_3$Me と TsiGeH$_3$ の混合溶液から光照射することで中間体 [Cp*(OC)$_2$(H)Cr=Ge(H)Tsi] を経由してワンポットで合成できることを初めて見出し、理論計算からこれら生成物の電子的性質の解明と、その反応メカニズムを明らかにした。

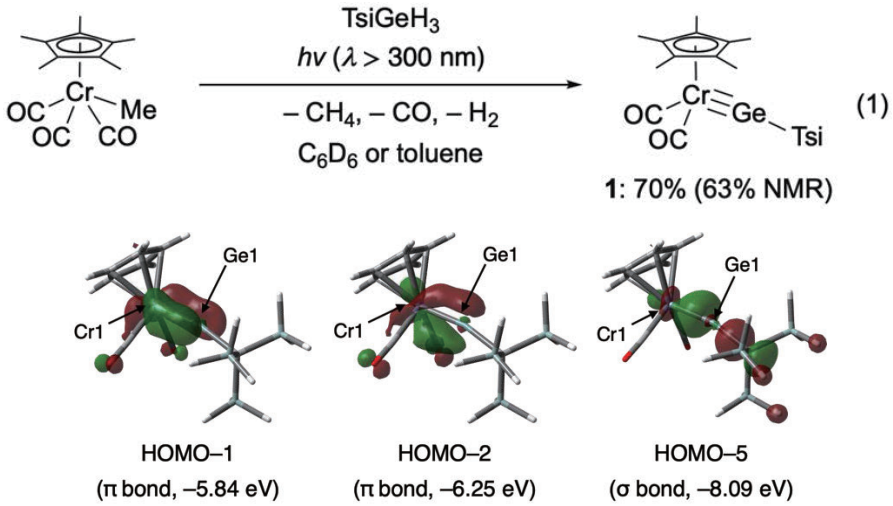


Figure 1. Photoinduced one-pot-synthesis of a chrominum germylyne **1** (upper) and Important Kohn–Sham orbitals of **1'** (lower), calculated at the B3PW91/SDD[Cr]: 6-311+G(2d,p)[H,C,O,Ge,Si] level of theory.

4　発表実績または予定

1) ★Koichi Nagata,『Synthesis and Properties of a Tetrahedral Fe Complex with Metal-Centered Chirality』 Scholars Frontiers in Chemistry Forum (Berlin, Germany), June 20th-21st, 2022.

2) ★Masahiro Matsuoka, Koichi Nagata, Ryoma Ohno, Tsukasa Matsuo, Hiromi Tobita, Hisako Hashimoto,『Synthesis and properties of a neutral chromium complex with a Cr≡Si triple bond』, ACCC-8 (Taipei, Taiwan), Sep. 16th-21st, 2022.

3) ★Christof Fontanilla, Koichi Nagata, Yuto Shimizu, , Seiji Mori, Hisako Hashimoto, 『Molybdenum-Germylyne Complex as a Catalyst for Hydroboration of Carbonyl Compounds』日本化学会第 102 春季年会, K503-1pm-01 (東京理科大) 2022 年 3 月.

4) ★Ayako Hino, **Koichi Nagata**, Hitoshi Ube, Mitsuhiko Shionoya, 『Precise control of metal-centered chirality of pentacoordinate chiral-at-vanadium(V) complexes using chiral auxiliaries』日本化学会第 102 春季年会, K505-1pm-07 (東京理科大) 2022 年 3 月.

他 11 件

5　出版実績または予定

1) ★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.

2) ★Koichi Nagata, Ayako Hino, Hitoshi Ube, Hiroyasu Sato, and Mitsuhiko Shionoya* 『Synthesis and Molecular Structural Studies of Racemic Chiral-at-Vanadium(V) Complexes Using an Unsymmetric Achiral Phenolic Bidentate Ligand』 *Dalton Trans.*, **2023**, *52*, 3295–3299.

3) ★Lei Zhen‡, Mizuki Endo‡, Hitoshi Ube, Takafumi Shiraogawa, Pei Zhao, **Koichi Nagata**, Xiao-Li Pei, Tomiya Eguchi, Toshiaki Kamachi, Masahiro Ehara, Takeaki Ozawa, and Mitsuhiko Shionoya* 『*N*-heterocyclic carbene-based carbon-centered gold-silver clusters with high phosphorescence efficiency and their intracellular structure-*specific translocation pathways*』*Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4288.

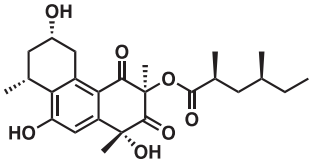
4) Xiao-Li Pei, Pei Zhao, Hitoshi Ube, Zhen Lei, Koichi Nagata, Masahiro Ehara, and Mitsuhiko Shionoya* 『Ultrastable chiral C-centered octahedral gold(I) clusters asymmetrically twisted and stabilized by chiral *N*-heterocyclic carbene ligation』 *J. Am. Chem. Soc.,* **2022***, 144,* 2156-2163.

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

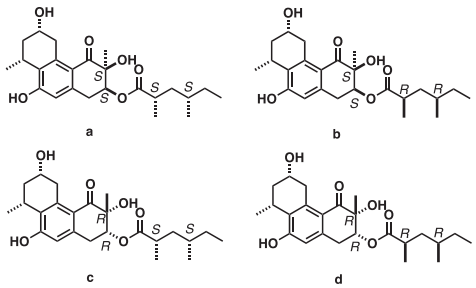


Vanitaracin A

Vanitaracin A は *Talaromyces* sp. から単離された抗 B 型肝炎ウイルス活性を示す三環性ポリケチドで、2015 年に菅原らによって相対立体配置の決定、2022 年に紙透らによって絶対立体配置の決定が報告された。最近同じ産生菌より新たに Vanitaracin C が発見され、各種分光学的手法と実験化学的手法により、相対立体配置は決定できたものの、三環式骨格と側鎖のコンフォメーションについては未解明であったため、本研究では計算化学的手法により、構造決定を行うことにした。

2　研究方法、計算方法

4 つのジアステレオマーについて DP4 解析プログラムにより検討を行なった。最初に全てのジアステレオマーについて MMFF94s を用いた配座探索を行い、その後相対差 5 kcal/mol 以内の全てのコンフォマーについて分子研サーバー内 Gaussian 16 を使用し計算を行なった。計算方法は DFT 法を用い、B3LYP の汎関数を使用し、基底関数は 6-31G(d,p) を用いた。構造最適化したコンフォマーに対し、GIAO 法で mPW1PW91/6-31(d,p)レベルで再計算し、得られた NMR スペクトルを DP4+プログラムで解析した。



	a	b	c	d
^{1}H	77.70%	22.30%	0.00%	0.00%
^{13}C	99.16%	0.83%	0.00%	0.01%
All	99.76%	0.24%	0.00%	0.00%

3　研究成果

全てのジアステレオマーについて DP4 プログラムにより統計解析を行なったところ、化合物 **a** と良い一致したことから、Vanitaracin C は **a** もしくはそのエナンチオマーであると推定した。さらに各ジアスレテオマーの CD スペクトルを cam-B3LYP/6-311++G(2d,p) レベルの TD-DFT を用いて計算した。計算された化合物 **a** の ECD スペクトルは実験データとよく一致し、Vanitaracin C の絶対的および相対的な立体配置は **a** として決定された。

4　出版実績または予定

★ Isolation, structural determination, and antiviral activities of metabolites from vanitaracin A-producing *Talaromyces* sp.

Kamisuki, S.; Shibasaki, H.; Murakami, H.; Fujino, K.; Tsukuda, S.; Kojima, I.; Ashikawa, K.; Kanno, K.; Ishikawa, T.; Saito, T.; Sugawara, F.; Watashi, K.; Kuramochi, K.

J. Antibiot. **76**, 75-82 (2023). doi:10.1038/s41429-022-00585-9

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，米原丈博
城野亮太，山田達矢，山田篤志（高度情報科学技術研究機構）

1　研究目的

当機構は JST COI プログラム信州大学アクア・イノベーション拠点に参画し，ナノカーボン材料技術を駆使することで地球上の多様な水源から安全な水を供給するシステムの構築を目指した研究を進めている．そこでの中心的研究課題は高機能な水処理膜に有効な炭素材料の開発であり，これまで水処理膜の機能解明を目的に主に透水・脱塩・防汚の観点から研究を行ってきた．当機構が分担している分子シミュレーションによる結果は直ちに実験研究へとフィードバックし，新しく計画された実験で生じた科学的疑問点に再び分子シミュレーションで取り組むといったサイクルによって高性能な素材の開発を目指している．

今年度の研究では，開発が進められているカーボンナノチューブ(CNT)とともにセルロースナノファイバー(CNF)を複合したポリアミド(PA)高分子を用いた逆浸透(RO)水処理膜(CNT+CNF/PA)について，昨年度に引き続き各種条件を変えた分子シミュレーションにより透水性と防汚性の機能評価を行った．また，C60 などの炭素材料を有機溶媒に分散させることは炭素材料の工業利用において必須の過程であるが，一般に炭素材料は溶媒に対して難溶でありその易溶化が課題である．我々の実験グループではある種の有機溶媒が C60 に対して特異的な溶媒和構造を形成している可能性があることを見出してきた．本研究ではトルエンを始めとする有機溶媒中の C60 について溶媒和エネルギー計算・C60 解離自由エネルギー評価を行った．

2　研究方法、計算方法

【水処理膜の機能評価】

共同研究先の信州大学グループによって検討されている CNT と CNF を複合した水処理膜(CNT+CNF/PA)について，令和 3 年度に行った透水性，防汚性評価の補強として，実験グループから要望があった，異なる圧力での透水性，異なる速度の水流でのウシ血清アルブミン(Bovine serum albumin; BSA)に対する防汚性について全原子古典分子動力学シミュレーションによる解析を行った．比較のため従来型の PA のみの膜，CNT のみを複合した CNT/PA 複合膜，CNF のみを複合した CNF/PA 膜，CNT と CNF をどちらも複合した CNT/CNF/PA 複合膜を作成した．計算ソフトウェアは LAMMPS，分子力場として水処理膜には GAFF を，BSA には CHARMM を，水分子には TIP3P を用いた．透水性の解析のため，作成した 4 種の水処理膜を水とグラフェンの壁で挟み，上下のグラフェン壁を 1 気圧で押した状態で安定化させた後，上部のグラフェン壁に従来型の水処理膜でよく処理時に用いられる 5 MPa の圧力を印加し透水シミュレーションを行った．防汚性の解析では，水和させた膜上に BSA を配置し，一部の水分子に膜表面に平行な力を加えることで，実際の水処理時に生じるクロスフローろ過方式による平行な水流を模擬的に導入したシミュレーションを行い，得られたトラジェクトリの解析を行った．

【有機溶媒中の C60 の溶媒和構造】

トルエン，デカン，1-フェニルナフタレンの有機溶媒について C60 の溶媒和エネルギーを熱力学的積分法によって評価した．(6 nm)^3 の格子に 1 分子の C60 と 1000 分子から 1500 分子の有機溶媒を適当な密度になるように配置した系について実施した．すなわちトルエン 1500 分子，デカン 1000 分子，1-フェニルナフタレン 1000 分子である．計算プログラムには LAMMPS を用い，力場は OPLS-AA を用いた．熱力学的積分法では一つの系につき 6 点のパラメタ点での計算をそれぞれ 10 ns 実行し，別に計算した C60 の昇華エネルギーとの差から溶媒和エネルギーを算出した． また，トルエン溶媒中の C60 の解離自由エネルギーについてメタダイナミクス法を用いて評価した．(5 nm)^3 の格子に 2 分子の C60 と 650 分子のトルエンを配置した系について 300 ns（100 ns のポテンシャル構築と 200ns のプロダクションラン）のシミュレーションを実施した．

3　研究成果

【水処理膜の機能評価】

透水シミュレーションの結果を図 1 に示す．加えた圧力が異なっても，CNT 近傍では高速な透水パスができ，CNF 近傍では水の分布が大きくなるという傾向は昨年度と同様であった．しかし，膜領域の水の拡散係数を比較すると，高圧下では CNT/PA 複合膜，PA のみの膜ではわずかに上昇したものの，CNT/CNF/PA 複合膜，CNF/PA 複合膜では小さくなるという結果となった．また，図 1 中のカラーマップの繋がりが，圧力が高い場合では切れる，薄くなるといった様子が見られた．従来型の水処理膜で必要な 5 MPa という高圧下では，膜が押しつぶされて透水パスが少なくなる一方，CNT や CNF を複合した，より低圧での水処理が可能な膜では，膜がつぶれることなく高い拡散係数で透水することが予想される．

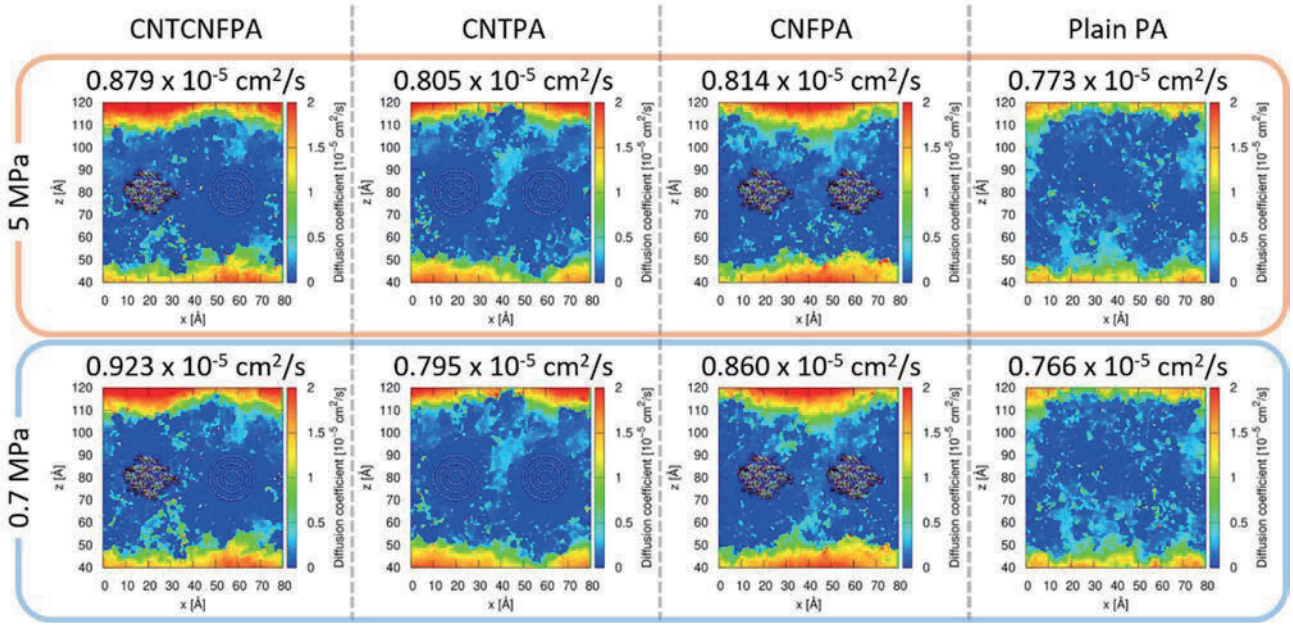


図 1. 透水シミュレーションでの膜領域の水の拡散係数.

水処理膜上の BSA のクロスフローシミュレーションの結果を図 2 に示す．水分子に印加する力の大きさを変え，昨年度よりも遅い水流でのシミュレーションの結果，やはり CNT/CNF/PA 複合膜は BSA に対する高い防汚性を示した．その他の膜に関しては昨年度の速い水流では BSA が膜上を転がる様子が確認できたのに対し，今年度の遅い水流では水素結合が引きはがされることは少なく，BSA は水流によって膜上に押し付けられるような動きをした．一方で，水流が速い時ほど激しい動きにはならないためか，水素結合数は平均とし

て水流が遅い方が少なくなっている．昨年度同様，CNT/PA 複合膜，CNF/PA 複合膜では表面の凸部に BSA の一部が付着してしまったが，CNT/CNF/PA 複合膜のように十分な防汚性があれば，クロスフローろ過方式での膜に平行方向の流れが少なくとも BSA の付着が抑制でき，より省エネルギーでの動作が期待できる．

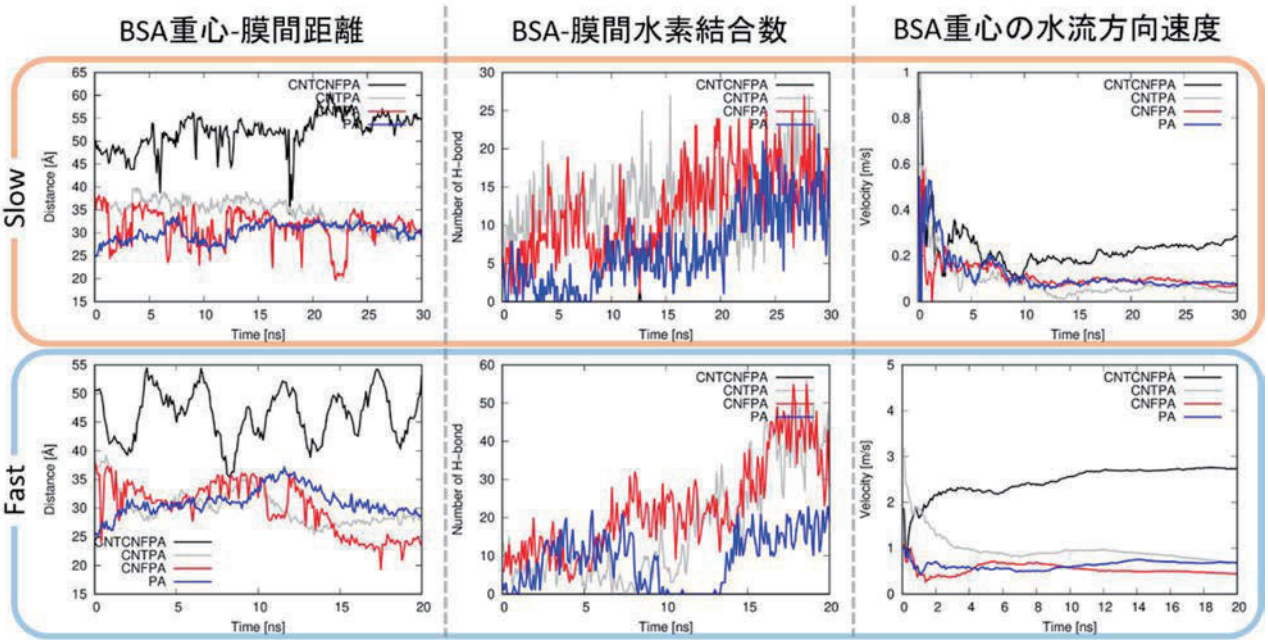


図 2. BSA ファウリングシミュレーション結果.

【有機溶媒中の C60 の溶媒和構造】

熱力学的積分法による有機溶媒中 C60 の溶媒和エネルギーの値を表 1 に示す． C60 の昇華エネルギーを C60 “溶媒”への C60 “溶質”の溶媒和エネルギーと捉え，有機溶媒への溶媒和エネルギーと同様に計算した．トルエン，デカン，1-フェニルナフタレンのいずれもが C60 の昇華エネルギーを基準として正の値であり，C60 の難溶性を示していると考えられる．

表 1. C60 の溶媒和エネルギーの値

	TI 積分値	溶媒和エネルギー
C60 昇華 E	-40.76 kcal mol^{-1}	(基準)
トルエン	-29.58 kcal mol^{-1}	11.19 kcal mol^{-1}
デカン	-27.60 kcal mol^{-1}	13.17 kcal mol^{-1}
1-フェニルナフタレン	-36.76 kcal mol^{-1}	4.01 kcal mol^{-1}

図３はメタダイナミクス法によるトルエン溶媒中の C60 ダイマーの解離自由エネルギーである．C60 同士が直接接触する重心間距離が 1 nm となるときが最安定で，そこから解離するのにおよそ 3 kcal mol^{-1} ものエネルギー障壁を必要としているが，一方で，解離状態からダイマーを構成する際にも 1.5 kcal mol^{-1} 程度のエネルギー障壁があることがわかった. このことはトルエンによる C60 の溶媒和構造があることを示しており，この溶媒和構造を安定化するような分子設計によって C60 の有機溶媒への易溶化に寄与できると考えられる．

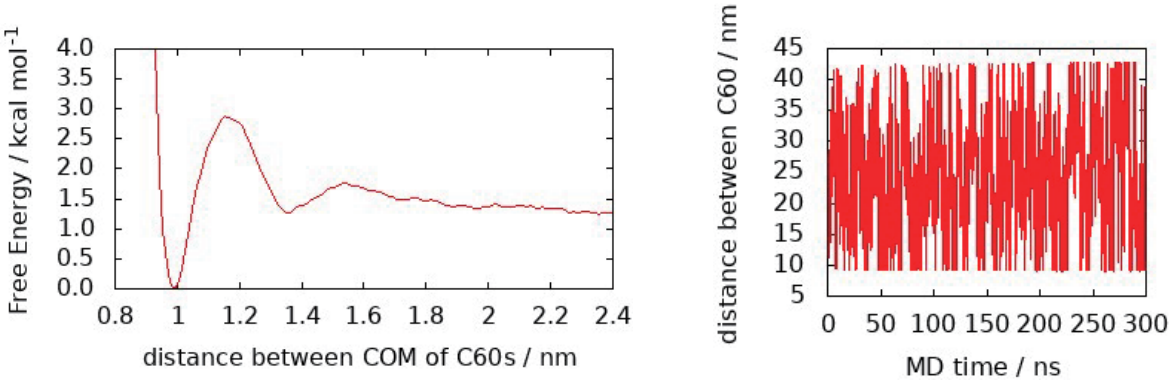


図 3　トルエン中の C60 ダイマー解離自由エネルギーと計算に用いた C60 重心間距離のサンプリング過程

図 4 は C60 周りの動径分布関数である．C60 表面から 0.37 nm 付近にあるピークから，C60 に対してトルエン芳香環が向き合って相互作用していることがわかった．

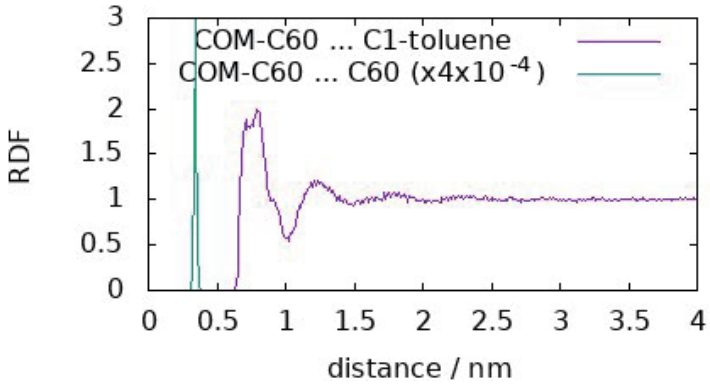


図 4　C60 重心周りの動径分布関数（緑：C60 構成炭素，紫：トルエンα炭素）

4　発表実績または予定

なし

5　出版実績または予定

[1] J.L. Fajardo-Diaz, A. Morelos-Gomez, R. Cruz-Silva, K. Ishii, T. Yasuike, T. Kawakatsu, A. Yamanaka, S. Tejima, K. Izu, S. Saito, J. Maeda, K. Takeuchi, M. Endo, “Low-pressure reverse osmosis membrane made of cellulose nanofiber and carbon nanotube polyamide nano-nanocomposite for high purity water production” Chemical Engineering Journal, 448, 2022, 137359,

含ヘテロ非平面多環芳香族炭化水素の構造および性質

Structures and Properties of Non-planar Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Containing Heteroatom

○加藤 健太、武藤 慶、太田 英介、星 貴之、加藤 弘基、会田 和広、平尾 まりな、瀧本 春樹、日比野 充貴（早稲田大学）

1　研究目的

非平面芳香族化合物の合成経路探索や基礎物性の解明を目指す。多環芳香族炭化水素(PAH)は、そのπ共役骨格に基づいた得意な電子的、光学的および磁気的特性をもつ。これらの特性を巧みに利用する有機エレクトロニクスの開発が盛んに行われている。PAH のπ共役骨格の改変方法として、非 6 員環の組み込みやヘテロ原 子との置換が知られる。非 6 員環を組み込むと PAH は非平面構造をとり、その構造に起因して得意な動的挙動やパッキング構造を示すようになる。また、構成炭素原子をヘテロ原子へと置換することで電子構造の劇的な改変とルイス酸・塩基性の獲得が可能である。これら二つの改変方法を組み合わせた非平面かつヘテロ原子を有する新奇 PAH はどのような基礎物性を有するのかに興味がもたれる。しかし、非 6 員環の組み込みには歪みエネルギーの克服のため厳しい反応条件が必要となる一方でヘテロ原子はその厳しい条件で壊れてしまうことが予想される。そこで、本研究課題では、生成物の熱力学的安定性や遷移状態を量子化学計算によって見積もり、妥当な合成経路を算出する。また、合成に成功した分子に関しては構造最適化と続く基礎物性 の理論予測を行う。非平面構造の含ヘテロ原子多環芳香族炭化水素の計算において、いくつかの合成ター ゲット分子の構造安定化と基礎物性の予測が完了している。加えて、パラジウム触媒によるエナンチオ選択的脱芳香族的官能基化反応における不斉配位子設計においては一定の成果が得られたため、今年度中の論文化を目指している。

2　研究方法、計算方法

典型元素を含む非平面多環芳香族炭化水素の構造と物性においては一定の成果が得られている。今後は、新たな合成ターゲットの安定構造の計算と同じ計算レベルでの基礎物性の予測をおこなう。原子数が最大 300 個となる系に関して熱力学定パラメーターの計算による動的挙動の解明と時間依存密度汎関数(TD-DFT)をもちいた計算により、光学特性の解明を目指す。ソフトウェアは Gaussian16 を使用する。分子構造の最適化は B3LYP/6-31G(d)から順次計算レベルを上げて行う。特にラジカル種やアニオン種の計算では diffuse 関数を用いる。また、ヘテロ原子を介した他分子との複合体形成が見込まれるため、複合体の熱力学的パラメーターも算出する予定である。また、今年度中に大型計算機で行ってきた研究課題、脱芳香族的官能基化反応のエナンチオ選択性の発現を目指した不斉配位子設計に関しては、重要中間体構造の分子場解析をもとに、機械学習を用いて最適配位子を導出する。現在、本手法を遷移状態の分子場解析へ展開し、最適化の精度を高めている。実験値と比較することで最適な配位子設計をし、エナンチオ過剰率の向上を目指す。

3　研究成果

典型元素としてカルボカチオンと等電子構造であるホウ素を、非 6 員環構造としてサドル型構造を誘起す

る７員環構造をそれぞれ選定した。理論計算により、目的化合物の構造および光・電子物性を予測した。結果として、目的化合物が三次元的に広がり、かつ、電子受容の高いπ共役系を有することを明らかにした。これまでの研究で、鍵中間体では目的とする、ホウ素がドープされた湾曲ナノグラフェンの合成が困難であることが明らかとなった。そのため、本年度は縮環構造を増やした、縮環前駆体を用いるホウ素ドープ湾曲ナノグラフェンの合成を試みた。新しい鍵前駆体の合成を３通りの合成経路で試みたが、いずれも、望みの分子変換を進行させることができなかった。現在、さらに新たな逆合成解析に基づく合成経路にて、新しい鍵前駆体の合成に取り組んでいる。新たな合成経路は、不安定な中間体を経由しないため、目的化合物の安定した量的供給が可能になることが期待できる。

4　発表実績または予定

「ベンジルパラジウム種を活かした触媒的な脱芳香族的官能基化」（招待講演） ○武藤 慶 東京農工大学招待講演、東京農工大学小金井キャンパス 東京、12 月 16 日

★「σ -Bond Cleavage by Photoredox/Zirconocene Catalysis」（招待講演） ○Eisuke Ota, Kazuhiro Aida, Toshimasa Okita, Haruki Takimoto, Marina Hirao, Keisuke Tanaka, Aiko Funabashi, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference, Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日

「Synthesis and Reaction of Chloromethylboryl-N-tosylhydrazone as a Multiply Convertible Building Block 」（ポスター）○Ryuya Miyazaki, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-26), Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日‐12 月 14 日

「Synthesis of Multiply Arylated Alkanes by Catalytic Deoxygenative Transformation of Diarylketones 」（ポスター） ○Miki B. Kurosawa, Kenta Kato, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-25), Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日‐12 月 14 日

「Pd-Catalyzed Intramolecular Denitrative Mizoroki‐Heck Reaction」（ポスター） ○Kitty, K. Asahara, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-24), Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日‐12 月 14 日

「Denitrative Cyanation of Nitroarenes and Organocyanides by a Palladium Catalyst」（ポスター）○Keiichiro Iizumi, Kenta Kato, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-23), Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日‐12 月 14 日

★「Pd-Catalyzed Dearomative Alkylation of Bromoarenes: Development of Reaction and Chiral Ligands through Molecular Field Analysis」（ポスター）○Hiroki Kato, Kei Muto, Shigeru Yamaguchi, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-20)、Innovis Building, Singapore、12 月 13 日‐12 月 14 日

「A Functional Group Metathesis between Ketones and Esters via sequential Claisen/retro-Claisen Condensation」（ポスター）○Hikaru Nakahara, Ryota Isshiki, Keiichiro Iizumi, Masayuki Kubo, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi 11th Singapore International Chemistry Conference (PO-19), Innovis Building, Singapore、 12 月 13 日‐12 月 14 日

「可視光を利用したσ結合開裂反応の開発」（招待講演） ○太田英介 第 13 回 南方研若手研究者セミナー、大阪大学吹田キャンパス 大阪、11 月 12 日

「パラジウム触媒によるジアリールケトンの還元的官能基化反応」（ポスター） ○崎原盛敬・黒澤美樹・渡邉瑞歩・山口潤一郎 第 121 回有機合成シンポジウム（P-08）、早稲田大学国際会議場、11 月 8 日

「ジルコノセン－可視光レドックス協働触媒系を利用したアルキルフルオリドの C‐F 結合開裂反応」（口頭発表・ポスター） ○瀧本春樹・会田和広・大北俊将・田中啓介・太田英介・山口潤一郎 第 121 回有機合

成シンポジウム（O-01）、早稲田大学国際会議場、11 月 8 日

「パラジウム触媒によるジアリールケトンの還元的官能基化反応」（ポスター） ○崎原盛敬・黒澤美樹・渡邉瑞歩・山口潤一郎 第 13 回サブウェイセミナー（P-12）、東京大学駒場リサーチキャンパス　東京、10 月 22 日

「ニッケル触媒によるエノール誘導体とベンゾオキサゾール類とのエノラートダンス/カップリング反応」（ポスター） ○守屋瑛人・武藤慶・山口潤一郎 第 13 回サブウェイセミナー（P-14）、東京大学駒場リサーチキャンパス　東京、10 月 22 日

「多様な分子創出を志向したクロロメチルボリル-N-トシルヒドラゾンの合成と反応」（ポスター） ○宮﨑龍也・武藤慶・山口潤一郎 第 13 回サブウェイセミナー（P-13）、東京大学駒場リサーチキャンパス　東京、10 月 22 日「光親和性標識法を利用した植物時計タンパク質の同定」（ポスター） ○坂井祐衣 ・齊藤杏実 ・太田英介 ・中道範人・山口潤一郎 第 12 回 CSJ フェスタ 2022（P9-058)、タワーホール船堀 東京、10 月 20 日

「環状アルコールの環開裂を鍵としたセコトリテルペノイド類の合成」（ポスター）○彦坂拓・星貴之・太田英介・山口潤一郎 第 12 回 CSJ フェスタ 2022（P4-065）、タワーホール船堀 東京、10 月 19 日

「多様な分子創出を志向したクロロメチルボリル-N-トシルヒドラゾンの合成と反応」（ポスター） ○宮﨑龍也・武藤慶・山口潤一郎 第 12 回 CSJ フェスタ 2022（P3-041）、タワーホール船堀 東京、10 月 18 日

「ジアリールケトンの触媒的脱酸素型変換反応によるマルチアリールアルカンの合成 」（ポスター） ○黒澤美樹・加藤健太・武藤慶・山口潤一郎 第 38 回有機合成化学セミナー（P-5）、アクティブリゾーツ福岡八幡 福岡、9 月 29 日

「ニッケル触媒によるエノール誘導体とベンゾオキサゾール類とのエノラートダンス/カップリング反応」（ポスター） ○守屋瑛人・武藤慶・山口潤一郎 第 38 回有機合成化学セミナー（P-33）、アクティブリゾーツ福岡八幡　福岡、9 月 29 日

「可視光を利用した結合開裂反応の開発」（招待講演） ○太田英介 第 3 回有機化学・創薬化学セミナー、筑波大学 茨城、9 月 22 日

「ルイス酸/可視光レドックス触媒系を利用した N-ベンゾイルピロリジンの開環反応」（口頭） ○平尾まりな・会田和広・太田英介・山口潤一郎 第 51 回複素環化学討論会（2O-18）、阪学コンベンションセンター、9 月 16 日

「ジルコノセン/可視光レドックス触媒を用いたσ結合開裂反応の開発」（ポスター） ○太田英介・会田和広・大北俊将・平尾まりな・田中啓介・船橋藍子・山口潤一郎 第 64 回天然有機化合物討論会（P1-16）、静岡市清水文化会館マリナート 静岡、9 月 7 日

「ピラゾロアジン類の開環型ジフルオロ化反応」（ポスター） ○大木風豪・小松田雅晃・近藤裕貴・山口潤一郎 第 11 回フッ素化学若手の会（P-07）、オンライン、9 月 2 日

「ジルコノセン－可視光レドックス協働触媒系を利用したアルキルフルオリドの C-F 結合開裂反応」（ポスター） ○瀧本春樹・会田和広・太田英介・山口潤一郎 第 11 回フッ素化学若手の会（P-02）、オンライン、9 月 2 日

「ルイス酸/可視光レドックス触媒系を利用した N-アシルピロリジンの開環反応」（口頭） ○平尾まりな・会田和広・太田英介・山口潤一郎 第 56 回有機反応若手の会（O04）、オンライン、8 月 4 日

5　出版実績または予定

“Aryl Dance Reaction of Arybenzolheteroles” Nakahara, H; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022***, 24*, 8083–8087.

“Structure-Function Study of a Novel Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase C in Arabidopsis” Saito, A. N.; Maeda, A. E.; Takahara, T. T.; Matsuo, H.; Nishina, M.; Ono, A.; Shiratake, K.; Notaguchi, M.; Yanai, T.; Kinoshita, T.; Ota, E.; Fujimoto, K. J.; Yamaguchi, J.; Nakamichi, N. *Plant Cell Physiol.* **2022***, 63,* 1720–1728.

“ Synthesis and Properties of Pyridine-Fused Triazolylidene–Palladium: Catalyst for Cross-Coupling Using Chloroarenes and Nitroarenes” Iizumi, K.; Nakayama, K. P.; Kato, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Org. Chem.* **2022***, 87,* 11909–11918.

“Unified Synthesis of Multiply Arylated Alkanes by Catalytic Deoxygenative Transformation of Diarylketones” Kurosawa, M. B.; Kato, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022***, 13,* 10743–10751.

“Identification of α-Synuclein Proaggregator: Rapid Synthesis and Streamlining RT-QuIC Assays in Parkinson’s Disease” Takada, F.; Kasahara, T.; Otake, K.; Maru, T.; Miwa, M.; Muto, K.; Sasaki, M.; Hirozane, Y.; Yoshikawa, M.; and Yamaguchi, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022***, 13,* 1421–1426.

“Chemical biology to dissect molecular mechanisms underlying plant circadian clocks” Nakamichi, N.; Yamaguchi, J.; Sato, A.; Fujimoto, K. J. Ota, E. *New Phytologist* **2022***, 235*, 1336–1343.

“Pd-Catalyzed 1,4-Carboamination of Bromoarenes with Diazo Compounds and Amines” Wu, Q.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022***, 24*, 4129–4134.

★ “Palladium-Catalyzed Tandem Ester Dance/Decarbonylative Coupling Reactions” Kubo, M.; Inayama, N.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022***, 24,* 3855–3860.

“Decarbonylative Reductive Coupling of Aromatic Esters by Nickel and Palladium Catalyst” Peng, Y.; Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2022***, 51,* 749–753.

★ “Catalytic reductive ring opening of epoxides enabled by zirconocene and photoredox catalysis” Aida, K.; Hirao, M.; Funabashi, A.; Sugimura, N.; Ota, E.; Yamaguchi, J. *Chem* **2022***, 8,* 1762–1774.

“Ring-Opening Fluorination of Isoxazoles” Komatsuda, M.; Ohki, H.; Kondo Jr., H.; Suto, A.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2022***, 24,* 3270–3274

“Formal Syntheses of Dictyodendrins B, C, and E by a Multi-substituted Indole Synthesis” Kabuki, A; Yamaguchi, J. *Synthesis* **2022***, 54*, 4963–4970.

“ Pd-Catalyzed Asymmetric Dearomative Arylation of Indoles via a Desymmetrization Strategy” Nie, Y.-H.; Komatsuda, M.; Yang, P.; Zheng, C.; Yamaguchi, J.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2022**. *24,* 1481–1485.

“Phosphorylation of RNA Polymerase II by CDKC;2 Maintains the Arabidopsis Circadian Clock Period” Uehara, T. N.; Nonoyama, T.; Taki, K.; Kuwata, K.; Sato, A.; Fujimoto, K.J.; Hirota, T.; Matsuo, H.; Ono, A.; Takahara, T. T.; Tsutsui, H.; Suzuki, T.; Higashiyama, T.; Yanai, T.; Kay, S. A., Itami, K.; Kinoshita, T.; Yamaguchi, J.; Nakamichi, N. *Plant Cell Physiol,* **2022***, 63*, 450–462.

“Ring-Opening Fluorination of Bicyclic Azaarenes” Komatsuda, M.; Suto, A.; Kondo Jr. H.; Takada, H.; Kato, K.; Saito, M.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2022***, 13,* 665–670.

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, 新海　孝洋, 平野　裕太郎, 岩瀬　怜,

加藤　建, 上野　宗真

（東北大学大学院理学研究科化学専攻）

1　研究目的、内容

気相クラスターは、分子間相互作用研究において凝集系を単純化した理想なモデルである。我々は、分子間構造や分子間相互作用、化学反応における溶媒和の効果の微視的理解に向けて、気相クラスターを対象としてレーザー分光および量子化学計算による研究を行っている。また近年分子やクラスターのイオン化によって誘起される異性化反応や解離反応について、レーザー分光および量子化学計算に基づく反応経路探索による研究を展開し、クラスターのイオン化誘起反応ダイナミクスの理解を目指している。分子、クラスターのイオン化誘起反応の理解は、質量分析や放射化学分野で起こるイオン化過程における異性化や解離の微視的理解につながる。それらの研究において、これまで自然科学研究機構岡崎共通研究施設計算機を利用して、量子化学計算による構造最適化、調和および非調和振動計算、global reaction route mapping (GRRM)法による反応経路探索計算を行ってきた。

中性のアミン類の赤外分光、1-ヘプテンやメチルアミンの水和クラスターのイオン化誘起異性化反応についての研究を進めてきている。

2　研究方法、計算方法

中性および正イオンのクラスターの振動分光には、真空紫外光イオン化検出赤外解離分光法[1]やタンデム型四重極質量分析計を用いた赤外解離分光を用いた。Gaussian 16 プログラムを利用して、構造最適化、振動計算、NBO 計算、Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) 計算を行った。反応経路探索には、GRRM 法[2]を用いて探索を行った。イオン化誘起反応の探索では、まず垂直イオン化構造について IRC 計算を行い。IRC 計算で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た。FMO-PIEDA による相互作用エネルギーの解析には、GAMESS-2018Sep30R3 プログラムを用いた。

3　研究成果

1)　メチルアミン(MA)-H_2O クラスターの光イオン化誘起異性化反応について、赤外分光と量子化学計算を行った。図 1 に、GRRM 法によって探索された MA-H_2O クラスターのイオン化誘起異性化反応経路を、

MP2/aug-cc-pVDZ レベルで最適化したエネルギーダイアグラムである。赤外分光により、イオン化誘起反応の前駆体である中性クラスターは、水分子の OH 基がプロトン供与基として MA の窒素原子と水素結合した構造を形成する。118 nm 光イオン化によって生成された MA-H_2O 正イオンは、最安定である図中の $CH_2NH_3^+$-H_2O の構造を形成することが赤外分光と量子化学計算に基づく基準振動計算の比較により決定される。この構造の形成には、MA のメチル基から窒素原子へのプロトン移動が必要である。量子化学計算によって求められた反応経路において、2 種のプロトン移動反応の経路が求められた。Path I はメチル基から窒素原子へプロトンが直接移動する経路であり、Path II は水分子がプロトンを引き抜いてプロトンを窒素原子へ輸送する経路である。118 nm 光イオン化では、どちらの経路のプロトン移動反応も起こることが可能である。このように赤外分光と量子化学計算に基づく反応経路探索により MA-H_2O が $CH_2NH_3^+$-H_2O へ異性化することを示された。

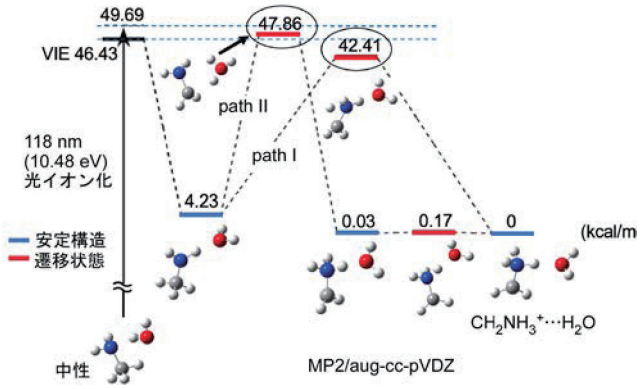


図 1　メチルアミン-H_2O クラスターのイオン化誘起異性化反応経路

2)　その他の研究

その他、1-ヘプテンやプロパンジオールのイオン化誘起反応について、赤外分光や量子化学計算が進行中である。また中性のアルカンの水和クラスターについて、赤外分光や量子化学計算による構造解析を進めている。

参考文献　[1]　Y. Matsuda, A. Fujii, N. Mikami, Phys. Chem. Chem. Phys. 11, 1279 (2009).　[2] K. Ohno and S. Maeda, Chem. Phys. Lett. 384, 277, 2004. K. Ohno and S. Maeda, J. Phys. Chem. A, 110, 8933, 2006. S. Maeda and K. Ohno, J. Phys. Chem. A, 109, 5742, 2005.

発表実績または予定

★1)　Nonane-$(H_2O)_n$(n>1)クラスターの赤外分光研究：O-H…C 型水素結合の形成とサイズ依存性、上野宗真、松田欣之、藤井朱鳥、弟 16 回分子科学討論会、横浜、2022 年 9 月

出版実績または予定

★1)　How many methanol molecules effectively solvate an excess proton in the gas phase? Infrared spectroscopy of H^+(methanol)$_n$-benzne clusters, Takeru Kato, Asuka Fuji, Phys. Chem. Chem. Phys. 24, 163-171 (2022).

2)　Understanding Fermi resonances behind the complex vibrational spectra of the methyl groups in simple alcohol, thiol, and their ethers, Qian-Rui Huang, Yoshiyuki Matsuda, Riku Eguchi, Asuka Fujii, Jer-Lai Kuo, J. Chin. Chem. Soc. 69, 42-50 (2022).

3)　Infrared spectroscopy and theoretical structure analyses of protonated fluoroalcohol clusters: the impact of fluorination on the hydrogen bond networks, Takahiro Shinkai, Po-Jen Hsu, Asuka Fujii, Jer-Lai Kuo, Phys. Chem. Chem. Phys. 24, 12631 (2022).

工業原料を利用した精密化学変換反応の開発

Development of high-selective organic transformation using feedstock chemicals

○星本 陽一、生越 専介、土井 良平、山内 泰宏、橋本 大輝、長井 駿（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。

本稿では、トリアリールホウ素触媒を用いた、夾雑物を含有する水素（粗水素）の有機ハイドライド法による貯蔵および精製に関する研究について行った計算結果を報告する。

2　研究方法、計算方法

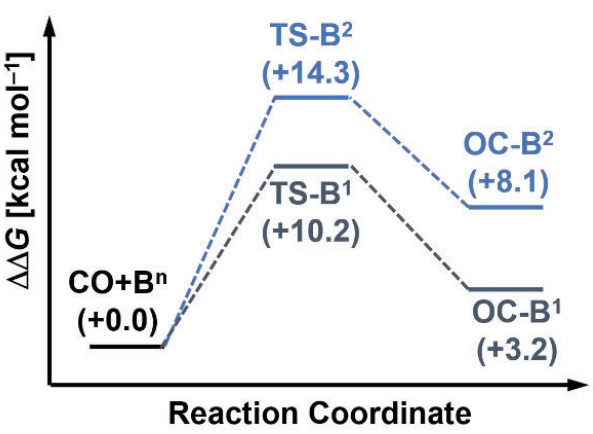
量子化学計算用パッケージとして Gaussian 16(rev. C.01)を使用し、ニッケル(0)錯体上における一酸化炭素の化学吸着、脱着過程における分子構造と自由エネルギーを密度凡関数理論（DFT）計算により求めた。また、NBO を用いて遷移状態における軌道間相互作用を定量し、活性化エネルギーと配位子構造の違いの間に潜む詳細を調査した。

3　研究成果

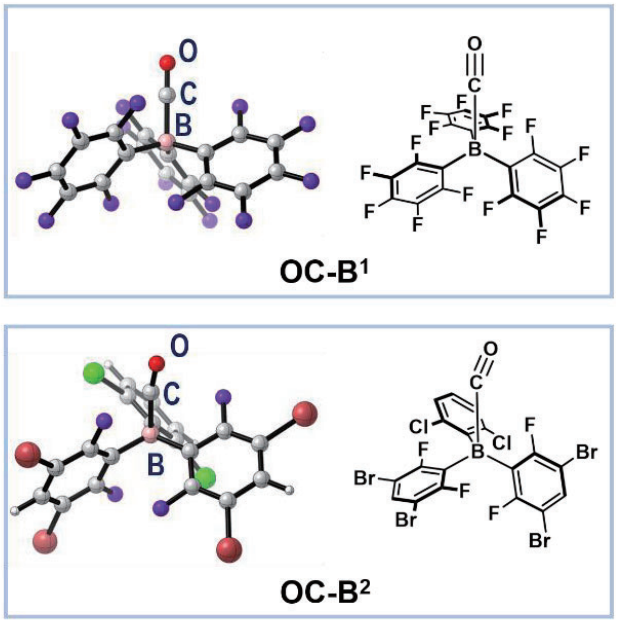
トリアリールホウ素化合物 (**B**^{1}、**B**^{2}) と一酸化炭素 (CO) との付加体形成過程における Gibbs 自由エネルギー変化、および活性化エネルギーを DFT 計算によって算出した (次頁図)。

本過程が吸エルゴン的 (**B**^{1}: $\Delta G = +3.2$ kcal mol^{-1}、**B**^{2}: $\Delta G = +8.1$ kcal mol^{-1}) であることが示唆された。この結果は **B**^{1} を触媒に用いた水素化反応系において CO が反応を速度論的に阻害する、という実験に一致する。また、**B**^{2} を触媒に用いた水素化反応系において CO はほとんど阻害効果を示さない、という実験事実にも矛盾しない。DFT 計算によって得られた付加体の最適構造の結合角から τ を計算することで四面体構造からの歪み具合を比較したところ、**B**^{2} と CO との付加体がより理想的な四面体構造から歪んだ構造を取ることが示唆された。理想的な四面体構造からの歪みが大きいと付加体が不安定であると考えられるため、これらの結果も **B**^{2} が CO による阻害効果を受けにくい、という実験事実と矛盾しない。

これまで、CO を含む粗水素条件下でのトリアリールホウ素触媒を用いた水素化反応を実現し、CO などの夾雑物による反応系への影響を詳細に議論した例はない。本結果は粗水素を直接利用した不飽和化合物の水素化反応を鍵とする新たな水素精製プロセスの構築への重要な知見になると考えている。



	OC-B¹	OC-B²
B–CO (Å)	1.64	1.64
B-C-O (°)	179.6	169.9
τ(B) (°)	0.92	0.88



calculated at the ωB97X-D/6-311+G(d,p)//ωB97X-D/6-31G(d,p)//gas phase level of theory.

4　発表実績または予定

1. ★Y. Hoshimoto, M. Sakuraba, T. Kinoshita, M. Ohbo, M. Ratanasak, J. Hasegawa, S. Ogoshi *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 137.
2. ★Y. Yamauchi, Y. Hoshimoto, T. Kawakita, T. Kinoshita, Y. Uetake, H. Sakurai, S. Ogoshi *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8818.
3. ★T. Hashimoto, T. Asada, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eade0189.
4. ★Y. Hoshimoto, Y. Yamauchi, T. Terada, S. Ogoshi *Can. J. Chem. in press.*
5. ★S. Nagai, T. Hinogami, S. Ogoshi, Y. Hoshimoto *ChemRxiv preprint* (DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-qv422-v2).
6. R. Doi, M. Yasuda, N. Kajita, K. Koh, S. Ogoshi *J. Am. Chem. Soc. In press.*

5　出版実績または予定

1　橋本大輝，星本陽一，典型元素化合物を用いた粗水素条件下における触媒的水素化反応ー有機ハイドライドを水素精製へ活用する基盤技術ー，「水素の製造とその輸送，貯蔵，利用技術」，技術情報協会

2　橋本大輝，星本陽一，粗水素から水素を抜き出す世界初の分子技術，クリーンエネルギー,2023, 4, 54-62.

生体分子自己集合系の分子シミュレーション

Molecular Simulation of Self-Assembly of Biomolecules

○篠田 渉[1,2]、宮﨑 裕介[1]、浦野 諒[1]、池田 周平[2]、柴田 果奈[2]、川端 一正[2]、
山田 哲平[3]
（岡山大基礎研[1]、名大院工[2]、岡山大院自然科学[3]）

1 研究目的

生体分子の自己集合系の機能および構造解析のため、階層的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なっている。以下では、2022 年度実施した課題の中で代表的な課題 2 点について報告する。

(1) 脂質ナノ粒子を用いた核酸エンドソーム脱出過程の解析

脂質ナノ粒子 (LNP) は核酸と脂質の複合体コロイド粒子であり、核酸医薬を細胞内に送達する非ウイルス性キャリアとして有望視されている。体内に投与された LNP はエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、一旦、エンドソームに内包される。エンドソーム内はプロトンポンプの働きにより pH が徐々に低下するため、これに伴う pH 応答性脂質の荷電状態の変化に起因する分子間相互作用の変化を利用して、核酸をエンドソームから細胞質へ脱出させる分子設計が行われている。核酸のエンドソーム脱出がトランスフェクションのボトルネックであり、脱出効率の増大が望まれている。本研究では、この分子機構を解明することで核酸放出効率の高い LNP 設計の指針を得ることを目的とした。

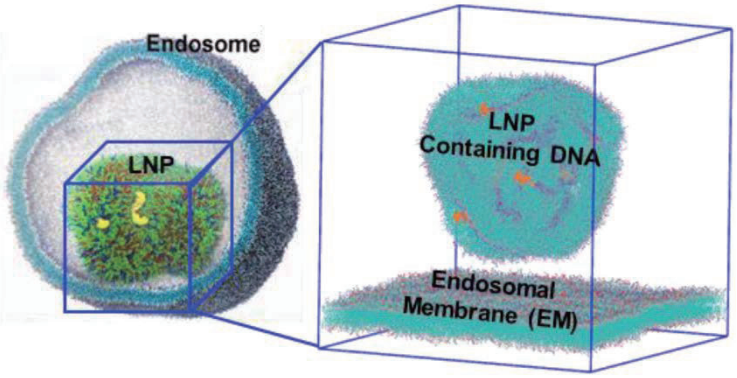


図 1：LNP 内包エンドソームの断面図(左)と実際に計算で扱う LNP と平面エンドソーム膜で構成される系(右).

(2) 抗菌ペプチドがもつ膜選択性の分子論的研究

抗菌ペプチド(AMP)は細菌膜に吸着し、その膜に細孔を開け内容物を流出することで細菌を死滅させる。AMP はヒトを含む哺乳類の細胞膜には殆ど作用せず、細菌の細胞膜に選択的に作用する。これは哺乳類と細菌とではその細胞膜を構成する脂質が異なることに起因している。この膜選択性から AMP は新たな抗生物質として期待されている。ただし、AMP の安全な利用にはヒトに害を与えない完全な選択性の制御が必要であり、AMP がもつ膜選択性の詳細な解明が不可欠である。しかし、実験では AMP によって一過的に形成される細孔を観測できないため、選択性の議論が十分に行われていない。加えて細孔形成は時間を要するため、全原子シミュレーションでは計算コストの面から取り扱いが困難である。そのため、粗視化モデルを用いた計算がしばしば行われるが、既存の粗視化モデルは現象論的なモデルであり、AMP の膜選択性についての定

量的な議論が行われていなかった。そこで、本研究では細孔形成の定量的な議論が可能な粗視化力場を用いて膜選択性の分子論的解明を行うことを目的とした。

2　研究方法、計算方法

(1) 脂質ナノ粒子を用いた核酸エンドソーム脱出過程の解析

核酸のエンドソーム脱出には、LNP とエンドソーム膜 (EM) の膜融合が必要とされている。そこで、LNP と EM の相互作用を見るべく、図 1 右に示すようなエンドソームを切り出した系を初期配置として作成した。脂質組成について, LNP は 2019 年に世界で初めて承認された核酸医薬品である Onpatro の脂質組成 (DLin-MC3-DMA (dilinoleylmethyl-4-dimethylaminobutyrate) / DSPC (distearoyl phosphatidylcholine) / Cholesterol = 50 / 10 / 40)、EM は現実系の組成を模倣した (POPC (palmitoyloleoyl phosphatidylcholine) / Cholesterol / POPE (palmitoyloleoyl phosphatidylethanolamine) / POPI (palmitoyloleoyl phosphatidylinositol) / POPS (palmitoyloleoyl phosphatidylserine) = 45 / 30 / 11 / 7 / 7) を基に作成した。DLin-MC3-DMA (以下 MC3) にはカチオン性モデルを使用し、エンドソーム内が酸性である状況を想定している。シミュレーションソフトは GROMACS、力場は粗視化モデルである SPICA を用いた。シミュレーションの時間刻みは $\Delta t = 10$ fs とし、$T = 310$ K、$P = 1$ atm の条件下で、20 μs を超える MD 計算を行った。

(2) 抗菌ペプチドがもつ膜選択性の分子論的研究

計算で扱う AMP には、膜選択性を有する代表的な AMP である Magainin-2 (Mag-2) を用いた。膜選択性の議論のため、哺乳類膜と細菌膜をそれぞれ模倣した合計 1000 分子の脂質で構成される脂質膜を用意した。哺乳類膜の組成は POPC : Choresterol = 3 : 2、細菌膜の組成は POPE : POPG (palmitoyloleoyl phosphatidylglycerol) = 3 : 1 であり、ペプチドを膜表面に吸着させた構造を作成し、これを初期配置として計算を行った。力場には粗視化モデルである pSPICA を用いており、その他のシミュレーション設定は課題(1)と同様である。MD 計算のシミュレーション時間は哺乳類膜では 1 μs、細菌膜では 4 μs とした。

3　研究成果

(1) 脂質ナノ粒子を用いた核酸エンドソーム脱出過程の解析

MD 計算により得られた系のスナップショットを図 2 に示す。MD 計算開始後、LNP は静電相互作用により EM へ接近し、約 100 ns 後に互いに接触した。LNP と EM の外膜同士が結合したストーク中間体が形成されると、 LNP の脂質が EM に移動して膜融合が徐々に進行することが分かった。12 μs 後には、別の箇所で新たなストーク中間体が形成され、そこで膜融合細孔形成が起こった。二つの融合部の脂質組成の解析により、細孔形成が起こった融合部には負の曲率を持つコーン型脂質が集積 (脂質ソーティング) していたことが判明した。この結果は、脂質ソーティングがストークから融合細孔形成への自由エネルギーを下げたことを示唆している。

細孔形成により LNP と EM の内膜同士が結合し、LNP 内部と EM 下部が繋がると LNP 内部は細胞質と同じ pH = 7 に変化する。これを反映するため MC3 の荷電状態を調整すると、周辺分子との相互作用が変化し、その結果、膜融合と DNA の輸送が著しく促進された。これにより LNP に内包されていた多くの DNA が EM 下部 (エンドソーム外) に放出された。この一連の MD 計算により、ほとんどの DNA のエンドソーム脱出を観測することができた。LNP の最外層は基本的に二重層膜で構成されており、放出された DNA は放出され

る直前にこの最外膜の直下に連なって並んでいることが観測から分かった。一方、放出されなかった DNA は LNP 表面に露出しているものとそれに連なるもので構成されていた。これらの結果から、放出効率の高い LNP 構造は、DNA が LNP の表面から露出しないよう内包されており、更に最外膜直下に位置しているものと示唆された。

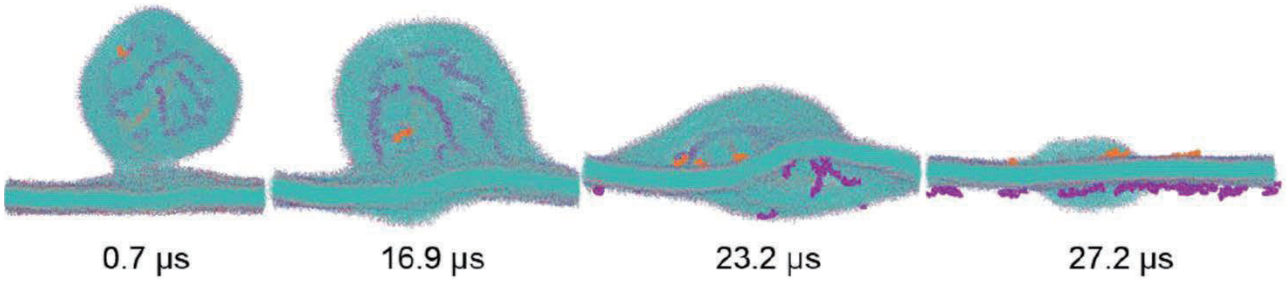


図 2： LNP/エンドソーム膜系のスナップショット. 緑は脂質分子を表し、橙は LNP が吸着した膜面に留まった DNA、紫は LNP が吸着した膜面とは反対側へ放出された DNA を表す.

(2) 抗菌ペプチドがもつ膜選択性の分子論的研究

MD 計算の結果、哺乳類膜では 1 μs 経過後も細孔形成は観測されなかった(図 3 左)。しかし、Mag-2 が細菌膜と比べて約 1.5 Å 深く膜中に挿入されることが分かった。さらに解析の結果、Mag-2 吸着側の膜に含まれるコレステロールの内 46%が反対側の膜へとフリップフロップすることが分かった。コレステロールの脂質頭部領域の密度が低いためにペプチドが深く挿入され、さらに Mag-2 によってコレステロールが膜中心に押し込まれることでフリップフロップが促進されたと考えられる。AMP による細孔形成の駆動力の一つは、AMP が膜に吸着することで生まれる膜面積の非対称性である。しかし、上述の機構によってコレステロールが転位することで非対称性が解消され、すなわち膜ストレスが軽減されるため、細孔形成が阻害されると考えられる。

一方で、細菌膜では 300 ns 後に細孔が形成された(図 3 右)。形成された細孔は他の AMP で見られるトロイダル状の細孔とは異なり、Mag-2 が大きく乱れた構造をとっていた(図 4)。加えて一部の Mag-2 同士は末端間で接着し、細孔外の膜に平行な Mag-2 と細孔内で膜に垂直に配置する Mag-2 が二量体の形で細孔を形成する様子も観測された。これは Mag-2 を構成するアミノ酸の内、塩基性アミノ酸が N 末端側に、酸性アミノ酸が C 末端側に集中してい

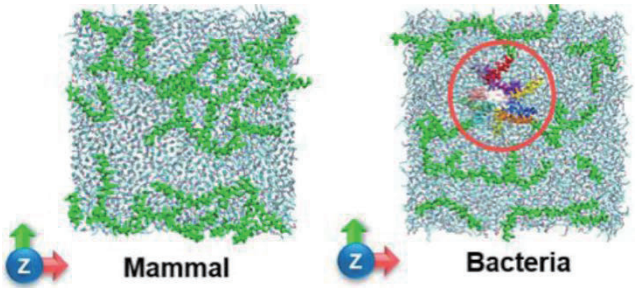


図 3： 1 μs 後の哺乳類膜系のスナップショット(左)と 300 ns 後の細菌膜系のスナップショット(右).

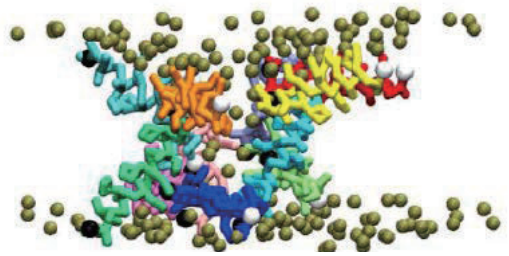


図 4： 細菌膜系で観測された大きく乱れた構造の細孔構造のスナップショット.

表 1： 各脂質膜の線張力の計算値.

Membrane	Line tension (pN)
Mammal	62 ± 12
Bacteria	49 ± 6
Pure POPG	25 ± 8

るためと考えられる。二量体構造の細孔外の Mag-2 を消去した計算では細孔の寿命が半分以下となったことから、二量体は細孔の安定性を高めることが示唆された。

さらに Mag-2 が細孔を形成する際には、Mag-2 の周囲に細菌膜に含まれるアニオン性脂質をソーティングして凝集させることが二次元数密度マップの解析から明らかになった。これは Mag-2 が一般的な AMP と同様にカチオン性のペプチドであることに由来する。さらに細孔内の脂質に対して行った膜法線方向の確率密度の解析から、細孔中心にも POPG が多量に存在することが分かった。したがって POPG は Mag-2 によってソーティングされるだけでなく、実際に細孔形成に寄与することが推測された。そこで Mag-2 による POPG 脂質のソーティングが細孔形成にどのような影響を与えるかを調べるために、細孔形成能の指標として膜線張力の測定を行った(表 1)。その結果、ソーティングを仮定したアニオン性脂質膜の線張力は通常の細菌膜や哺乳類膜に比べて小さく、細孔が形成されやすくなることが分かった。したがって AMP は細菌膜においてアニオン性脂質をソーティングし、細孔形成に有利な環境を作り出すことで細孔を形成することが示された。

4　発表実績

★[1]「生体高分子自己集合系の分子シミュレーション」:篠田　渉(スーパーコンピュータワークショップ 2021「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」、2022 年 1 月)

★[2]「生体膜・脂質膜の分子シミュレーション」: 篠田　渉（高分子計算機科学研究会、2022 年 1 月）

★[3]「マルチスケール分子シミュレーションによる電解質系の物性解析：高分子電解質の物性解析とリチウムイオン電池系のイオン伝導機構」: 篠田 渉（第 410 回電池技術委員会講演会、2022 年 2 月）

★[4]「2H-13C 二重標識体を用いた固体 NMR による飽和リン脂質 sn-1、sn-2 アシル鎖の配座配向解析」: 齋藤 宣樹、梅川 雄、篠田 渉、村田 道雄（日本化学会 第 102 春季年会、2022 年 3 月）

★[5]「固体 NMR による脂質二重膜におけるリン脂質不飽和脂肪鎖の配座・配向解析」: 安田 貴也、梅川 雄・篠田 渉、村田 道雄（日本化学会 第 102 春季年会、2022 年 3 月）

★[6]「アンフォテリシン B 会合体と構造化したリン脂質の相互作用の解明」: 片山 綾人、梅川 雄、篠田 渉、村田 道雄（日本化学会 第 102 春季年会、2022 年 3 月）

★[7]「粗視化分子モデルとその応用」: 篠田 渉（第 16 回分子シミュレーションスクール、2022 年 9 月）

★[8]「アンフォテリシン B が脂質膜中で形成するイオンチャネル複合体の構造と活性発現機構」: 梅川雄一、山本智也、Mayank Dixit、中川泰男、土川博史、花島慎弥、松森信明、篠田　渉、村田道雄（第 64 回天然有機化合物討論会、2022 年 9 月)

★[9]「ドナー性の異なる溶媒を用いた高濃度 Li 塩溶液における溶液構造と Li イオン輸送の関係性」: 重信 圭佑、都築 誠二、篠田 渉、獨古 薫、渡邉 正義、上野 和英（2022 年電気化学秋季大会、2022 年 9 月）

★[10]「粗視化分子力場 SPICA のタンパク質系への拡張と応用」: 宮崎 裕介、篠田 渉（第 16 回分子科学会、2022 年 9 月）

★[11]「ウイルス粒子の粗視化分子動力学シミュレーション：B 型肝炎ウイルス粒子構造」: 浦野諒、篠田 渉（第 16 回分子科学会、2022 年 9 月）

★[12]「環境依存の構造変化を取り入れた粗視化タンパク質モデルの開発」: 山田 哲平、篠田 渉（第 16 回分子科学会、2022 年 9 月）

★[13]「分子動力学法を用いた脂質ナノ粒子のエンドソーム脱出機構の解明」: 柴田 果奈、Pratap Singh Akhil、宮崎 裕介、篠田 渉（第 73 回コロイドおよび界面化学討論会、2022 年 9 月）

★[14]「抗菌ペプチドによる膜細孔形成の分子シミュレーション研究」: 川端一正、宮﨑裕介、篠田渉（第 60

回生物物理学会年会、2022 年 9 月）

★[15]「分子動力学シミュレーションによるエンドソーム脱出分子機構の解明」: 柴田果奈、Akhil Pratap Singh、篠田渉（第 60 回生物物理学会年会、2022 年 9 月）

★[16]「環境変化によるタンパク質の構造変化を取り込んだ粗視化タンパク質モデル」: 山田 哲平、篠田 渉（第 60 回生物物理学会年会、2022 年 9 月）

★[17]「分子動力学シミュレーションを用いた脂質膜におけるメリチンの抗菌作用の研究」: 宮崎 裕介、篠田渉（第 60 回生物物理学会年会、2022 年 9 月）

★[18]「エンベロープ型ウイルス粒子の粗視化シミュレーション: B 型肝炎ウイルス」: 浦野 諒、篠田 渉（第 60 回生物物理学会年会、2022 年 9 月）

★[19]「補助溶媒希釈スルホラン系濃厚 Li 塩電解液における Li イオン拡散機構の解析」: 池田周平、都築誠二、上野和英、渡邉正義、篠田 渉（第 44 回溶液化学シンポジウム、2022 年 10 月）

★[20]「分子動力学計算による抗菌ペプチドの膜選択性解析」: 川端一正、宮崎裕介、篠田　渉（第 44 回溶液化学シンポジウム、2022 年 10 月）

★[21]「脂質ナノ粒子を用いた核酸エンドソーム脱出の分子動力学」: 柴田果奈、Akhil Pratap Singh、宮崎裕介、篠田 渉（第 44 回溶液化学シンポジウム、2022 年 10 月）

★[22]「Coarse-grained molecular dynamics of lipid self-assembly」: 篠田 渉（CECAM workshop:Ions, membrane and channels: Multiscale simulations from quantum to coarse-grain. A symposium in honor of Mike Klein.、2022 年 10 月）

★[23]「鎖状エーテル系電解液の基礎物性とリチウム硫黄電池への適用」: 石川 遼、重信 圭佑、須藤 拓、都築 誠二、篠田 渉、獨古 薫、渡邉 正義、上野 和英（第 63 回 電池討論会、2022 年 11 月）

★[24]「分極力場を用いたスルホラン系濃厚電解液の輸送物性の解析」: 都築 誠二、篠田 渉、池田 周平、重信 圭佑、関 志朗、上野 和英、獨古 薫、渡邉 正義（第 63 回 電池討論会、2022 年 11 月）

★[25]「高濃度 Li 塩溶液に用いる溶媒のドナー性と溶液構造・Li イオン輸送の関係」: 重信 圭佑、都築 誠二、篠田 渉、獨古 薫、渡邉 正義、上野 和英（第 63 回 電池討論会、2022 年 11 月）

★[26]「生体膜・脂質膜の分子シミュレーション」: 篠田 渉（「計算生命科学の基礎 9」、2022 年 11 月）

★[27]「スルホラン系濃厚電解液における Li イオン伝導における溶媒効果」: 池田周平、都築誠二、上野和英、渡邉正義、篠田渉（第 36 回分子シミュレーション討論会、2022 年 12 月）

★[28]「分子動力学計算による脂質ナノ粒子を用いた核酸エンドソーム脱出機構の解明」: 柴田果奈、Akhil Pratap Singh、宮崎裕介、篠田渉（第 36 回分子シミュレーション討論会、2022 年 12 月）

★[29]「環境依存の構造変化を取り込んだ粗視化タンパク質モデルの開発と脂質膜吸着現象への応用」: 山田哲平、篠田 渉（第 36 回分子シミュレーション討論会、2022 年 12 月）

★[30]「抗菌ペプチドがもつ膜選択性の分子論的研究」: 川端一正、宮崎裕介、山田哲平、篠田渉（第 36 回分子シミュレーション討論会、2022 年 12 月）

★[31]「エンベロープ型ウイルス粒子の粗視化シミュレーション:B 型肝炎ウイルスのビリオン構造とエンベロープ膜」: 浦野諒、篠田渉（第 36 回分子シミュレーション討論会、2022 年 12 月）

5　出版実績

★[1] 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).

★[2] Adsorption characteristics of peptides on ω-functionalized self-assembled monolayers: a molecular dynamics study. H. O. S. Yadav, A. Kuo, S. Urata, K. Funahashi, Y. Imamura, and W. Shinoda, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 14805-14815 (2022).

★[3] Amphotericin B assembles into seven-molecule ion channels: An NMR and molecular dynamics study, Y. Umegawa, T. Yamamoto, M. Dixit, K. Funahashi, S. Seo, Y. Nakagawa, T. Suzuki, S. Matsuoka, H. Tsuchikawa, S. Hanashima, T. Oishi, N. Matsumori, W. Shinoda, and M. Murata, *Sci. Adv.* **8**, eabo2658 (2022).

[4] 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, and A. Ikeda, *Chem. Eur. J.* **29**, e202203071 (2023).

★[5] SPICA Force Field for Proteins and Peptides, S. Kawamoto, H. Liu, Y. Miyazaki, S. Seo, M. Dixit, R. DeVane, C. MacDarmaid, G. Fiorin, M. L. Klein, and W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.* **18**, 3204-3217 (2022).

★[6] Cooperative antimicrobial action of melittin on lipid membranes: A coarse-grained molecular dynamics study, Y. Miyazaki and W. Shinoda, *BBA-Biomembranes*, **1864**, 183955 (2022).

★[7] Analyzing the Role of Surfactants in the Colloidal Stability of Nanoparticles in Oil through Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations, M. Griffiths and W. Shinoda, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 6315-6321 (2021).

★[8] Hemimicelle Formation of Semi-fluorocarbon Chains at Air–Water Interface: Coarse-Grained Molecular Dynamics Study with an Extension of the SPICA Force Field, H. O. S. Yadav, S. Harada, A. -T. Kuo, S. Urata, and W. Shinoda, *Mol. Phys.* **119**, e1910355 (2021).

[9] Properties and Dynamics by Computer Simulation, S. Tsuzuki, and W. Shinoda, in "Next Generation Batteries: Realization of High Energy Density Rechargeable Batteries" K. Kanamura ed. Springer Nature Singapore, 2021; pp. 301-310.

★[10] All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution, K. Fujimoto, Y. Yamaguchi, R. Urano, W. Shinoda, T. Ishikawa, K. Omagari, Y. Tanaka, A. Nakagawa, and S. Okazaki, *J. Chem. Phys.* **155**, 145101 (2021).

[11] Effects of Li ion-solvent interaction on ionic transport and electrochemical properties in highly concentrated cyclic carbonate electrolytes, K. Shigenobu, T. Sudoh, M. Tabuchi, S. Tsuzuki, W. Shinoda, K. Dokko, M. Watanabe, and K. Ueno, *J. Non-Cryst. Solids: X*, **11-12**, 100071 (2021).

[12] Thermodynamic aspect of sulfur, polysulfide anion and lithium polysulfide: Plausible reaction path during discharge of lithium-sulfur battery, S. Tsuzuki, T. Kaneko, K. Sodeyama, Y. Umebayashi, W. Shinoda, S. Seki, K. Ueno, K. Dokko, M. Watanabe, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 6832-6840 (2021).

★[13] Position-Dependent Diffusion Constant of Molecules in Heterogeneous Systems as Evaluated by the Local Mean Squared Displacement, T. Nagai, S. Tsurumaki, R. Urano, K. Fujimoto, W. Shinoda, S. Okazaki, *J. Chem. Theory Comput.* **16**, 7239-7254 (2020).

★[14] Free energy profile of permeation of Entecavir through Hepatitis B virus capsid studied by molecular dynamics calculation, K. Fujimoto, M. Fukai, R. Urano, W. Shinoda, T. Ishikawa, K. Omagari, Y. Tanaka, A. Nakagawa, S. Okazaki, *Pure Appl. Chem.* **92**, 1585-1594 (2020).

★[15] Conformation and Orientation of Branched Acyl Chains Responsible for the Physical Stability of Diphytanoylphosphatidylcholine, H. Tsuchikawa, T. Ono, M. Yamagami, Y. Umegawa, W. Shinoda, M. Murata, *Biochemitry*, **59**, 3929-3938 (2020).

★[16] Exact long-range Coulombic energy calculation for net charged systems neutralized by uniformly distributed background charge using fast multipole method and its application to efficient free energy calculation, R. Urano, W. Shinoda, N. Yoshii, S. Okazaki, *J. Chem. Phys.* **152**, 244115 (2020).

★[17] Pivotal Role of Interdigitation in Interleaflet Interactions: Implications from Molecular Dynamics Simulations, S. Seo, M. Murata, W. Shinoda, *J. Phys. Chem. Lett.* **11**, 5171-5176 (2020).

★[18] Effect of the Packing Density on the Surface Hydrophobicity of ω-Functionalized (−CF_3, −CH_3, −OCH_3, and −OH) Self-Assembled Monolayers: A Molecular Dynamics Study, H. O. S. Yadav, A. Kuo, S. Urata, W. Shinoda, *J. Phys. Chem. C*, **124**, 14237-14244 (2020).

★[19] pSPICA: A Coarse-Grained Force Field for Lipid Membranes Based on a Polar Water Model, Y. Miyazaki, S. Okazaki, W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.* **16**, 782-793 (2020).

機能性分子集合体の分子動力学研究：

親水性界面における水分子の機能解析

Molecular Dynamics Study on Functional Self-Assembled Soft Materials: Analyses of Properties of Water Molecules in the Hydrophilic Interfaces

○石井 良樹，岡本 隆一，長谷川 智也，鳥本 航史朗，田中 雄大，

金城 知広，清水 陽平，鷲津 仁志（兵庫県立大学情報科学研究科）

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を協奏的に引き起こす材料であり，分子種を変えることでその材料特性も制御できる。たとえばイオン液体は二次電池の電解質として長らく注目されているが，疎水基が長くなるとアルキル鎖とイオン性官能基がそれぞれ自己組織化した液晶相を形成する[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知られており，水処理膜への応用が提案されてきた。そこで申請者らのグループでは，その自己組織化イオン液晶に対して，周期境界条件を課した密度汎関数理論（DFT）に基づく第一原理計算による高精度分子モデリング法[2]を応用することで，ジャイロイドやカラムナー液晶を示す自己組織化構造とイオン性の官能基によるナノチャネルを分子動力学（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てきた[3]。さらに生体適合性高分子では，高分子界面における水分子の挙動が分子吸着の重要な鍵を握ることが提案されており[4]，赤外（IR）分光スペクトルや分子動力学（MD）計算を用いた分子論的研究が進められてきた[5,6]。ここで水分子の IR スペクトルは、双極子モーメントの相関関数のフーリエ変換としてよく評価されているが，一方で近年，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[7]，高分子などの不均一系における水分子由来の IR バンドの計算科学的予測への応用が期待されている。そこで 2022 年度課題では，自己組織化イオン液晶や生体適合性高分子などの様々な分子集合体に吸着した水分子の構造を大規模 MD 計算からサンプリングしつつ，水分子の OH 伸縮振動モードの IR バンドを静電相互作用と振動数の理論的関係から解析した。さらに OH 伸縮振動モードの IR バンドの空間分割解析を考案し，高分子近傍における水分子の構造とエネルギー的性質を調べた。

2　研究方法、計算方法

生体適合性高分子として，先行研究（5.出版実績[5]）と同じく重合度 292，分子量 38,146 の poly-2-methoxyethylacrylate（PMEA）を対象とし，MD セル中の分子数は 8 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 GAFF のモデルとし，その電荷分布は IR スペクトルの再現性を検証した MD 計算の先行研究[6]から引用した。このモデルを用いて 0.3-10.6 wt%の膨潤率条件における PMEA の MD 計算を行った。時間ステップは 2 fs とし，MD 計算は Gromacs 2018.8 を用いて実行した。高分子構造は *NPT* 条件下で平衡化した後，高分子近傍に水分子を挿入して室温まで冷却した。その構造から水分子の OH 伸縮モードの 振動数 ω_{OH} と双極子微分 $\partial\mu/\partial Q_{OH}$ を，静電相互作用に基づく表式[7]

$$\omega_{\mathrm{OH}} = -20.362x^2 - 8.534x + 3715.03 \qquad (1)$$
$$\partial\mu/\partial Q_{\mathrm{OH}} = 0.8355x + 0.6313 \qquad (2)$$

を用いてサンプリングした。ここで x は無次元量 $E_{\mathrm{H}}^{\mathrm{OH}}$ / 10^{-2} E_h $e^{-1}a_0^{-1}$ であり，$E_{\mathrm{H}}^{\mathrm{OH}}$ は水分子の水素原子に働く静電場の OH 結合方向成分，E_h は Hartree エネルギー，e は電気素量，a_0 は Bohr 半径をそれぞれ表す。この振動数 ω_{OH} と双極子微分 $\partial\mu/\partial Q_{\mathrm{OH}}$ から，振動数成分で分割した表式

$$\rho(\mathbf{r}, \omega_{\mathrm{OH}}) = \sum_l \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_l)\delta(\omega_{\mathrm{OH}} - \omega_{\mathrm{OH}}(\mathbf{r}_l))|\partial\mu/\partial Q_{\mathrm{OH}}|^2 \qquad (3)$$

$$I(\omega_{\mathrm{OH}}) = \int d\mathbf{r}\rho(\mathbf{r}, \omega_{\mathrm{OH}}) \qquad (4)$$

を定義し，OH 伸縮振動モードの IR バンド $I(\omega_{\mathrm{OH}})$を評価した。$\boldsymbol{r}_l$ は MD セルに含まれる水分子の l 番目の水素原子の位置を表し，また(3)式の双極子微分項$|\partial\mu/\partial Q_{\mathrm{OH}}|^2$ は赤外強度に対応する。本研究ではさらに(3,4)式を水分子のエネルギー状態で分割してサンプリングし，水分子の振動数ω_{OH} と高分子 PMEA と水分子のポテンシャルエネルギーu_{p} の 2 変数による 2 次元 IR スペクトル $I(\omega_{\mathrm{OH}}, u_{\mathrm{p}})$の解析を行った。

3　研究成果

図 1(a)は PMEA 中の水分子の OH 伸縮振動モードの IR バンドを示す。膨潤率が増加するにつれてピーク振動数が 3608 cm^{-1} から 3407 cm^{-1} へと減少し，この傾向は実験から得られた傾向と良く一致する。図 1(b)は高分子と水分子の間の相互作用エネルギーu_{p} の確率密度を示し， PMEA と水分子の水素結合数 $N_{\mathrm{HB}}^{\mathrm{P}}$ に応じて相互作用エネルギーが異なることがわかる。この水分子の状態と図 1(a)の IR バンドの対応関係を調べるため，2 次元 IR スペクトル $I(\omega_{\mathrm{OH}}, u_{\mathrm{p}})$の結果を図 1(c)に示す。この解析から OH 伸縮振動モードのピーク振動数の推移と高分子-水分子間の分子間力の強さの対応関係を解明し, 水分子の IR バンドの考察に有効な理論手法を確立させることができた。

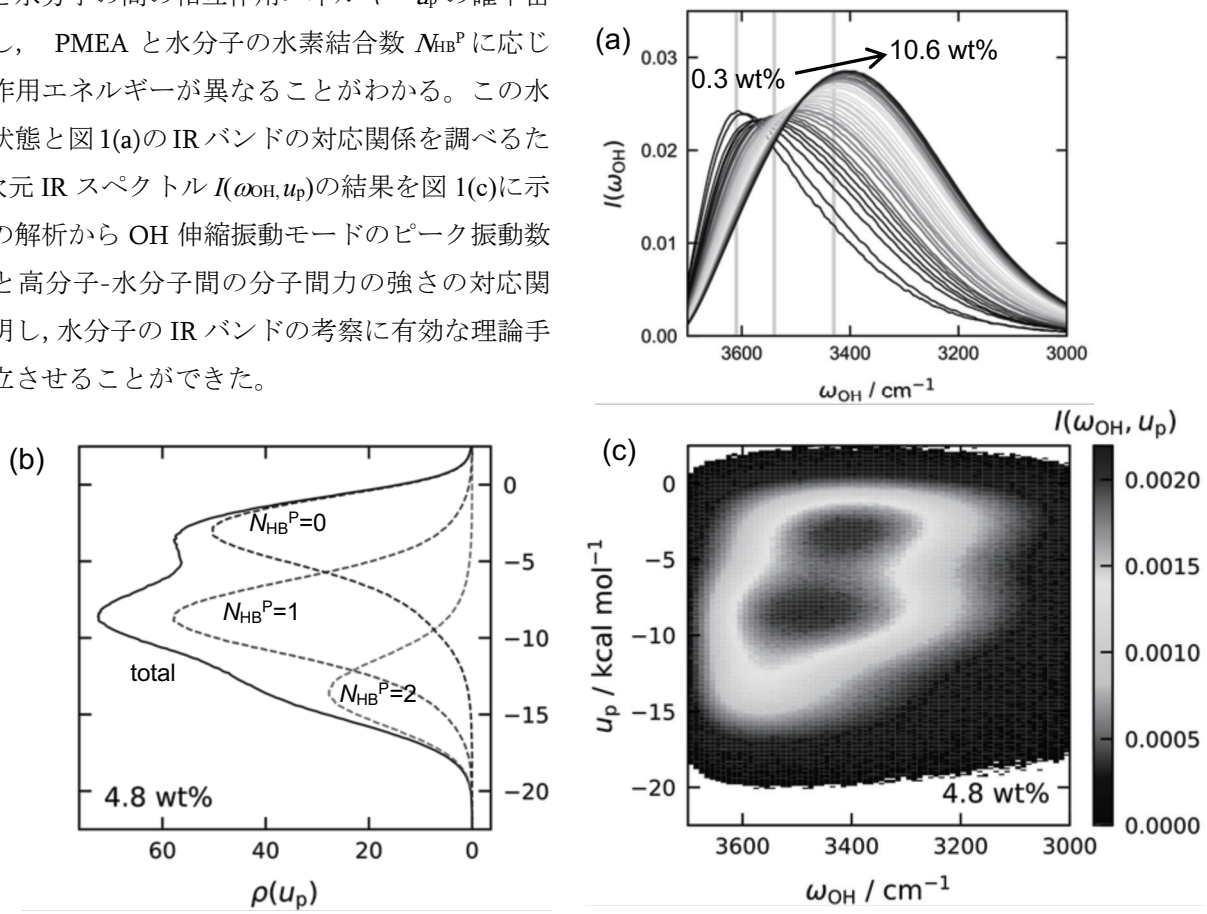


図 1　(a) 0.3-10.6 wt%の膨潤率条件で得られた生体適合性高分子 PMEA 中の水分子の OH 伸縮振動モードの IR バンドと(b)水分子と高分子の間のポテンシャルエネルギーu_{p} に関する確率密度$\rho(u_{\mathrm{p}})$，および(c)振動数ω_{OH} とポテンシャルエネルギーu_{p} で得られた膨潤率 4.8 wt%の 2 次元 IR スペクトル $I(\omega_{\mathrm{OH}}, u_{\mathrm{p}})$。

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).

[3] Y. Ishii, N. Matubayasi, G. Watanabe, T. Kato, H. Washizu, *Sci. Adv.* **7**, eabf0669 (2021).

[4] M. Tanaka, T. Hayashi, and S. Morita, *Polym. J.* **45**, 701 (2013); M. Tanaka, S. Kobayashi, D. Murakami, F. Aratsu, A. Kashiwazaki, T. Hoshiba, and K. Fukushima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **92**, 2043 (2019).

[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, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷲津仁志, 「高分子と水のナノ界面における水分子の相互作用と OH 伸縮振動モードの空間分割解析」, 日本化学会 第 103 春季年会, 千葉, 2023 年 3 月 22-25 日.

[2]★) 長谷川智也, 小林健洋, 杉村奈都子, 鷲津仁志, 「散逸粒子動力学によるせん断下におけるセッケン系グリースの繊維構造の解析」, ソフトマテリアル工学シミュレーション研究会, 神戸, 2023 年 3 月 9 日.

[3]★) 鳥本航史朗, 秋山博俊, 岡本隆一, 村島基之, 鷲津仁志, 「Physicochemical study of potential of mean force for carbon-additive bonding with number of chemical bonds on DLC surfaces」, ソフトマテリアル工学シミュレーション研究会, 神戸, 2023 年 3 月 9 日.

[4]★) 田中雄大, 秋山博俊, 岡本隆一, 鷲津仁志, 「Detailed analysis of chemical reactions on the friction between hydrogen-free DLC film and ZrO2」, ソフトマテリアル工学シミュレーション研究会, 神戸, 2023 年 3 月 9 日.

[5]★) 石井良樹, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷲津仁志, 「高分子中に不均一分布した水分子に対する OH 伸縮振動モードの空間分割解析」, 第 36 回分子シミュレーション討論会, 東京, 2022 年 12 月 5-7 日.

[6]★) 田中雄大, 秋山博俊, 岡本隆一, 鷲津仁志, 「水素フリーDLC 膜-ZrO2 間の摩擦特性における化学反応の効果」, トライボロジー会議秋福井 2022, 福井, 2022 年 11 月 9-11 日.

[7]★) 金城知広, 山本挙, 三枝俊亮, 鷲津仁志, 「全原子の分子動力学シミュレーションによる高分子の摩擦性評価"」 トライボロジー会議秋福井 2022, 福井, 2022 年 11 月 9-11 日.

[8]★) 長谷川智也, 杉村奈都子, 鷲津仁志, 「散逸粒子動力学を用いたセッケングリースの増ちょう剤による繊維構造の解析」, トライボロジー会議秋福井 2022, 福井, 2022 年 11 月 9-11 日

[9]★) 鳥本航史朗, 秋山博俊, 岡本隆一, 村島基之, 鷲津仁志, 「DLC 膜表面における炭素-添加剤結合の物理化学的研究」, トライボロジー会議秋福井 2022, 福井, 2022 年 11 月 9-11 日.

[10]★) 石井良樹, 鳥居 肇, 池本夕佳, 鷲津仁志, 「高分子中の水分子集団が示す OH 伸縮振動モードの空間分割 IR バンド解析」, 第 44 回溶液化学シンポジウム, 鹿児島, 2022 年 10 月 27-29 日.

[11]★) 石井良樹, 鳥居 肇, 池本夕佳, 原 光生, 渡辺 豪, 加藤隆史, 鷲津仁志, 「高分子・液晶中の水分子集団の振動現象に関する実験・計算の複合的アプローチ（**招待講演**)」, 第 71 回高分子討論会, 札幌, 2022 年 9 月 5-7 日.

[12]★) 長谷川智也, 杉村奈都子, 鷲津仁志,「散逸粒子動力学を用いた油中のせん断下におけるひも状逆ミセルの挙動解析」, 第 71 回高分子討論会, 札幌, 2022 年 9 月 5-7 日.

[13]★) 長谷川智也, 杉村奈都子, 鷲津仁志,「散逸粒子動力学を用いたひも状逆ミセルのせん断挙動解析」, 関西潤滑懇談会 7 月例会ポスター発表会, オンライン, 2022 年 9 月 2 日.

[14]★) T. Hasegawa, N. Sugimura, H. Washizu, 「Coarse graining simulation for behavior analysis of micelles under shear flow」, MIPE 2022, Nagoya, 2022/8/28-31.

[15]★) Le Nhu Minh Tue, Le Van Sang, H. Washizu, 「Structural Order of Water Molecules around the Polyrotaxane onto Gold surface by Molecular Dynamics Simulation」, MIPE 2022, Nagoya, 2022/8/28-31.

[16]★) Y. Ishii, K. Kawakita, H. Koshima, H. Washizu, 「On the aggregation and thermodynamic properties of organophosphate-based additives in a base oil observed by molecular dynamics simulation」, MIPE 2022, Nagoya, 2022/8/28-31.

[17]★) 鷲津仁志, 「水を中心とする高分子の溶媒効果（**招待講演**)」, 第 26 回高分子計算機科学研究会講座, 2022 年 7 月 29 日.

[18]★) H. Washizu, 「Multi-physics and chemical understanding of boundary lubrication using molecular based simulations」, 7th World Tribology Congress (WTC2022), Lyon, 2022/7/10-15.

[19]★) 長谷川智也, 杉村奈都子, 鷲津仁志, 「散逸粒子動力学によるせん断下におけるミセルの挙動解析」, トライボロジー会議 2022 春 東京, 2022 年 5 月 25 日.

[20]★) H. Washizu, R. Matsuoka, Y. Ishii, 「Mechanism of Low Friction of Multi-Layer Graphene in Ambient Air Condition」, 2022 STLE Annual Meeting & Exhibition, Orlando 2022/5/18.

5 出版実績または予定

[1]★) Y. Ishii, H. Torii, Y. Ikemoto, Y. Harada, H. Washizu, et al., *in preparation* (2023).

[2]★) 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

[3]★) 石井良樹, "自己組織化イオン液晶が形成するナノ界面のモデリングと水分子のダイナミクス", アンサンブル（査読あり）, **24**, pp.152-159 (2022).

[4]★) 石井良樹, 第 1 編第 5 章 3 "イオン液体の分子モデリングと大規模シミュレーションへの展開", pp.62-68, 監修:大内幸雄「イオン液体の実用展開に向けた最新動向」, シーエムシー出版 (2022 年 8 月 26 日発行). ISBN: 978-4-7813-1674-1

[5] Y. Ikemoto, Y. Harada, M. Tanaka, S. Nishimura, D. Murakami, N. Kurahashi, T. Moriwaki, K. Yamazoe, H. Washizu, Y. Ishii, H. Torii, "Infrared Spectra and Hydrogen-Bond Configurations of Water Molecules at the Interface of Water-Insoluble Polymers under Humidified Conditions", *J. Phys. Chem. B* **126**, pp.4143-4151 (2022). DOI: 10.1021/acs.jpcb.2c01702

[6] K. Hamaguchi, H. Lu, S. Okamura, S. Kajiyama, J. Uchida, S. Sato, G. Watanabe, Y. Ishii, H. Washizu, G. Ungar, T. Kato, "Reentrant 2D Nanostructured Liquid Crystals by Competition between Molecular Packing and Conformation: Potential Design for Multistep Switching of Ionic Conductivity", *ChemPhysChem*, **24**, e202200927-pp.1-10 (2023). DOI: 10.1002/cphc.202200927

[7] T. M. N. Le, H. Washizu, "The effect of electric field on the structural order of water molecules around chitosan between nano gold plates by molecular dynamics simulations", *Phys. Chem. Chem. Phys*., **24**, pp.30035-30043 (2022). DOI: 10.1039/D2CP03916H

[8] R. Katsukawa, L. V. Sang, E. Tomiyama, H. Washizu, "High-Pressure Lubrication of Polyethylethylene by Molecular Dynamics Approach", *Trib. Lett.*, **70**, 101-pp.1-9 (2022). DOI: 10.1007/s11249-022-01638-8

イオン(分子)認識における微視的水和効果と温度効果の解明

Elucidating microhydration and temperature effects on ion (molecular) recognition

○平田　圭祐、Kien Vo（東工大理学院）

1　研究目的

分子がある特定のイオンや分子と特異的に結合する現象は分子認識と呼ばれ、化学・物理学・生命科学の分野で重要である。一般に、分子認識では認識する分子（ホスト）と認識される分子（ゲスト）間での非共有結合的相互作用（水素結合、分散力、疎水性相互作用等）が鍵を握っている。これらの結合は化学結合に比べて弱く、溶媒効果の影響を顕著に受ける可能性が高い。しかし、これまでミクロな視点で溶媒１分子が分子認識にどのような役割を果たすのか明らかにすることは難しかった。申請者のグループは冷却イオントラップ赤外分光法という先駆的なレーザー分光法を用いて分子認識能を持つ分子が水和によりどのような変調を受けるのか水１分子レベルの精度で研究してきた。本研究では、量子化学計算による理論赤外スペクトルと実測の赤外スペクトルの比較から、水和構造を決定し、分子認識における微視的溶媒効果を明らかにすることを目指す。(1) 天然環状ペプチド水和クラスターの構造解析、(2) K^+チャネル部分ペプチドー金属（GYG-M^+）錯体水和クラスターの構造解析と異性化経路探索、(3)芳香環カプセルとホルモン分子の錯体およびその水和クラスターの構造解析を行った。ここでは紙面の都合上(1)について述べる。

2　研究方法、計算方法

バリノマイシン（VM）は K^+と選択的に結合し、細胞膜中を透過する天然の環状ペプチドである。エレクトロスプレーイオン化法により VM－金属錯体を生成し、四重極質量分析計（QMS）で特定のイオンのみを選別し、70 K まで冷却したイオントラップに導入した。ここに水分子を導入し、水和クラスターを生成した。二台目の QMS で目的の水和クラスターを選別し、4 K まで冷却したイオントラップ内にイオンを捕捉した。ここに波長可変赤外レーザーを導入し、赤外吸収により得られた解離物のイオン量を後段の質量分析計で測定することで赤外吸収スペクトルに相当する赤外光解離（IRPD）スペクトルを測定した。

水和クラスターの取りうる局所安定構造を DFT 計算により求め、IRPD スペクトルとの比較から分子構造を帰属した。汎関数として B3LYP-D3BJ、基底関数として 6-31G(d,p)を用い、Gaussian 16 で DFT 計算を行った。

3　研究成果

VM－Na^+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測定した。DFT 計算により得られた理論赤外スペクトルとの比較（図 1）から、K^+錯体では水が錯体の外側に付加しているのに対し、Na^+錯体では水が VM の空孔内部へ侵入し Na^+と直接結合することが分かった。さらに、水が空孔へ入り込むことで、VM

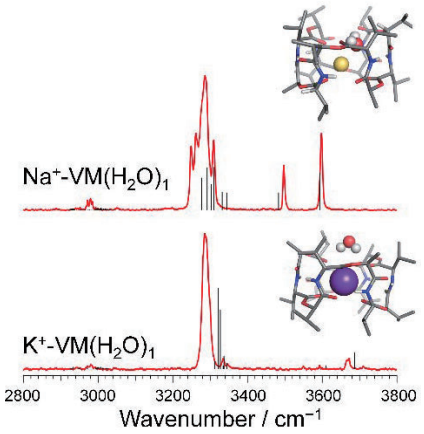


図 1. VM-$Na^+(H_2O)_1$ と VM-$Na^+(H_2O)_1$ の IRPD スペクトル（赤線）．黒線は計算のスペクトルを表す．

のケージの構造歪みが誘起されることが分かった。この結果は水分子を一つ付加しただけで VM－Na^+錯体の構造変化が誘起され、VM の Na^+への結合能が低下することを示唆している。

4　発表実績または予定

★ 赤阪 恭汰，佐野 晃，石川 春樹，平田 圭祐，石内 俊一，藤井 正明，“プロトン化ベンゾカインの冷却イオントラップ赤外分光 ―プロトマースイッチングの溶媒依存性―” 第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ K. Vo，K. Hirata，J. M. Lisy，S. Ishiuchi，M. Fujii，“Ion Selectivity of Beauvericin and its Mechanism Studied by Mass-coupled Cold Ion Trap Infrared Spectroscopy and Computational Study”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ 田邊 悟，平田 圭祐，J. M. Lisy，石内 俊一，築山 光一，藤井 正明，“K^+チャネル選択フィルター部分ペプチド(GYG)-タリウム錯体の冷却イオントラップ赤外分光”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ 平田 圭祐，鈴木 雪菜，James M. Lisy，石内 俊一，藤井 正明，“K^+チャネル選択フィルター部分ペプチドーアルカリ金属錯体の冷却イオントラップ赤外分光－K^+選択性に対する温度効果－”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ 大倉 由楓，平田 圭祐，石内 俊一，築山 光一，藤井 正明，“プロトン化ニコチン類似体の冷却イオントラップ赤外分光”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ 早川 優里花，平田 圭祐，藤井 正明，石内 俊一，“カルシウムイオンチャネル選択フィルター部分ペプチド-金属イオン錯体の冷却イオントラップ赤外分光”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

★ 王 君成，田邊 悟，平田 圭祐，石内 俊一，藤井 正明，“IR-IR dip２重共鳴分光のためのリフレクトロン型タンデム飛行時間型質量分析器の開発”第 16 回分子科学討論会、2022 年 9 月.

上記の他に５件の学会発表を行った。

5　出版実績または予定

★ K. Hirata, E. Sato, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Phys. Chem. Lett. submitted*.

★ V. Kien, H. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, M. Fujii, *J. Phys. Chem. B submitted*.

★ K. Yoshizawa, K. Hirata, S. Ishiuchi, M. Fujii, and A. Zehnacker, *J. Phys. Chem. A submitted*.

★ H. Takayanagi, J.-X. Bardaud, K. Hirata, V. Brenner, E. Gloaguen, S. Ishichi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys. submitted*.

★ S. Tanabe, K. Hirata, K. Tsukiyama, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Phys. Chem. Lett*. **14(11)**, 2886-2890 (2023).

★ Y. Suzuki, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **96(3)**, 310-317 (2023).

★ K. Akasaka, K. Hirata, F. Haddad, O. Dopfer, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys*. **25(6)**, 4481-4488 (2023) (Inside front cover).

★ K. Hirata, E. Sato, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys*. **25(2)**, 1075-1080 (2023).

★ K. X. Vo, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Phys. Chem. Lett*. **13(48)**, 11330-11334 (2022) (Supplementary cover image).

★ F. Molina, J. Dezalay, J. Tabata, S. Soorkia, M. Broquier, K. Hirata, S. Ishiuchi, M. Fujii, and G. Grégoire, *ChemPhysChem* **24(2)**, e202200561 (2022).

★ K. Yoshizawa, K. Hirata, S. Ishiuchi, M. Fujii, and A. Zehnacker, *J. Phys. Chem. A* **126(37)**, 6387-6394 (2022) (Supplementary cover image).

★ G. D. Santis, N. Takeda, K. Hirata, K. Tsuruta, S. Ishiuchi, S. S. Xantheas, and M. Fujii, *J. Am. Chem. Soc*. **144(37)**, 16698-16702 (2022) (Supplementary cover image).

★ Y. Suzuki, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys*. **24(35)**, 20803-20812 (2022).

★ K. Hirata, K. Kasai, K. Yoshizawa, G. Grégoire, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys*. **24(18)**, 10737-10744 (2022) (Back Cover).

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、久保田 拓斗、黒柳 宗太、佐藤 直人、澄田 理子、三上 翔吾、森井 一樹、山本 美紅、菊地 秀、村山 侑平、三浦 寛人、佐藤 航太郎、渡辺 果歩、本山 瑞基（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。

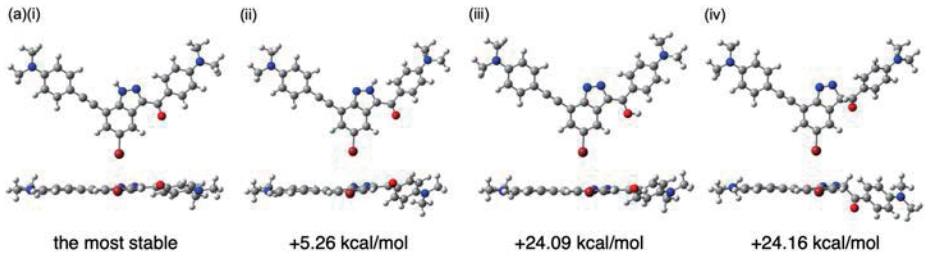


Fig. 1 Optimized structures of (i) 1*H*-form, (ii) 2*H*-form, (iii) enol-form of 3*H*-form, and (iv) keto-form of 3*H*-form of 3-(phenylcarbonyl)-indazole at B3LYP/6-31+G(d) level.

最近我々のグループでは、温和な条件下において新規ケトインダゾール誘導体の合成に成功した。得られたケトインダゾール誘導体の安定性について、DFT 計算を用いて 1*H*、2*H*、3*H*（エノール）、3*H*（ケト）の 4 つの互変異性体を比較したところ、1*H* 型が最も安定であることを明らかにした。さらに電子状態を理解するために S_0, S_1, T 状態での TD-DFT 計算を行い、励起状態での構造変化及び分子内電荷移動を明らかにした。（*Asian J. Org. Chem.*, **11**, e202200423 (2022)）

4　発表実績または予定

★○R. Yamakado, S. Kuroyanagi, S. Kikuchi and S. Okada「Synthesis and Optical Properties of Multi-Substituted Keto-Indazole Derivative」MNC2022, Tokushima, 2022.11.8-11　（本課題に関連する発表 7 件のうち 1 件を記載）

5　出版実績または予定

★・S. Kuroyanagi, S. Kikuchi, S. Sumikoshi, M. Uwano, T. Chiba, R. Yamakado, S. Okada, *Asian J. Org. Chem.*, **11**, e202200423 (2022)

★・K. Uno, R. Yamakado, S. Okada, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, in press (2022)

分子動力学シミュレーションによる高分子液晶および配向樹脂材料の熱伝導特性解析

Analysis of thermal conductivity for liquid crystal polymers and oriented resin materials using molecular dynamic simulation

○古屋　秀峰、小野澤　優太、浅野　克仁、深澤　亮輔

（東京工業大学物質理工学院）

1　研究目的

本研究の目的は、全原子分子動力学（MD）シミュレーションによる高分子液晶および配向樹脂材料の熱伝導特性の検討である。近年、エレクトロニクスデバイスの開発において放熱性の向上が求められていて、成形性に優れ分子設計や複合化が容易な高分子材料の高熱伝導化の研究に注目が集まっている。

高分子材料の熱伝導率を向上させるための分子設計として、液晶形成能を有する構造単位（メソゲン）を高分子鎖の繰り返し単位に組み込むことや、高分子集合構造の配向制御を利用することが考えられる。フォノンのパーコレーションパスの形成が熱伝導の要因であるという仮定に基づき、熱伝導率向上には異方的な配向集合構造の形成が重要であると考えられている。我々は、自己集合配向状態における熱伝導機構の解明と高熱伝導材料の分子設計の確立を目指し、高分子液晶や配向した樹脂材料の構造と分子運動性の熱伝導率に関わる寄与の検討を行う。

我々は、主鎖型高分子液晶の相転移挙動とコンホメーション特性について、重水素 NMR 測定と回転異性状態近似解析を組み合わせ、アルキルスペーサーに特有のネマチック・コンホメーションの定量的解析を行い、熱力学量の偶奇効果の原因を明らかにしてきた[1]。明らかにしたネマチック相のコンホメーションを用いて、双極子モーメント、磁化率の異方性、光学異方性の実験値を検証した。さらに、液晶の異方相－等方相転移における物性変化を分子配向や分子コンホメーションなどの分子レベルの情報と関連付けて、配向異方性場における分子の果たす役割を定量的に明らかにするために実験的手法に合わせて分子シミュレーションを行う必要がある。

代表的なサーモトロピック単量体液晶である 4-cyano-4’-alkylbiphenyl については、適した力場修正が行われている。修正 Amber 型力場を用いた MD シミュレーションでは、等方相からネマチック相（N 相）への自発的転移を再現し、密度の温度依存性や相転移温度などの実験結果をよく再現したことが知られている[2,3]。本研究では液晶の理想的なモデル分子である単量体液晶、

4-Cyano-4’-pentyloxybiphenyl(5OCB) (Figure 1)について、MD シミュレーションを適用して液晶-等方相転移挙動と熱伝導機構を検討する。さらに、ミクロ構造とマクロ物性の相関性や平均二乗変位(MSD)などの動的な特性を調べる。

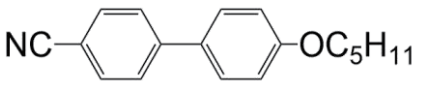


Figure 1. Chemical structure of 5OCB.

さらに、逆非平衡分子動力学法(RNEMD)により 5OCB の熱伝導率を計算し、実験値と比較検討を行い、熱伝導率の成分分割解析とフォノンの状態密度 PDoS を評価して、熱伝導機構について検討した。

2　研究方法、計算方法

MD 計算は LAMMPS プログラム 3Mar20 バージョンを用いて行った。また、量子化学計算は Gaussian16 を用いて行った。シミュレーションの対象とした分子は 5OCB である。256 分子で系を構成し，境界条件には周期境界条件を用いた．力場は高橋ら[2]が作成したシアノビフェニル用修正力場に、さらに二面角項を追加修正した力場を使用した。電荷は CHELPG 法を用いて MP2/6-31G+(d) で計算した電荷を用いた。

計算の時間刻みは 1 fs でシミュレーションを行った。実験値より低密度の 0.8 g/cm^3 で立方体セルに分子配置をランダムに発生させ、等方相の温度で、NPT 条件下で緩和させて等方相を作成した。これを初期構造として、NPT アンサンブルでネマチック－等方相転移点近傍の温度数点で 5 ns 間の計算を行い、さらに 100 ns の平衡化を行った。NPT 計算では、Nose-Hoover サーモスタットと Parrinello-Rahman バロスタットを用い、1 bar の圧力下で実行した。

系の配向については、配向秩序度 P_2 を計算して評価した。配向秩序度 P_2 はオーダーパラメータテンソル Q（式１）の最大固有値として得た。

$$Q_{\alpha\beta} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{2}\left(3\mu_{i\alpha}\mu_{i\beta} - \delta_{\alpha\beta}\right) \qquad (1)$$

ここで、$\mu_{i\alpha}$ (α=x, y, z)は分子 i の分子軸ベクトル成分、$\delta_{\alpha\beta}$ はクロネッカーのデルタ、N は分子数である。分子軸ベクトルは分子の慣性テンソルの最小固有値を与える固有ベクトルから求めた。

配向した 335 K のネマチック配向相 40 ns の座標のトラジェクトリから MSD と自己相関に関する中間散乱関数を算出した。

熱伝導率は、逆非平衡分子動力学法[4]により算出した。逆非平衡分子動力学法では、セルを観測軸方向に 20 分割し，体積エネルギー一定条件下で，高温スラブと低温スラブとの間で 10 ns 間速度交換を行い、熱流束と温度勾配を発生させ Fourier の法則から熱伝導率を得た。熱伝導率の成分分解解析は、全体のエネルギー流速を対流項、分子間、および分子内の相互作用に分解し、それぞれの寄与から求めた。

3　研究成果

Figure 2 に各温度の MD 計算の 85～90 ns の 5 ns 間における密度の平均値の温度依存性を示した。MD 計算から得られた値は実験値とほぼ同様な傾向が得られた。また、343 K 付近において密度の不連続性が観測され，等方相-ネマチック相の相転移も計算では再現されていることが分かった。各温度における系の配向秩序度 P2 の時間発展の結果から、335～343K における P2 が 0.4~0.6 となり、ネマチック配向相が発現していることを確認した。Figure 3 に 335K のネマチック相における MSD の時間発展を示した。ネマチック相での MSD の場合、分子配向平行方向 x 軸の長時間における変位が、

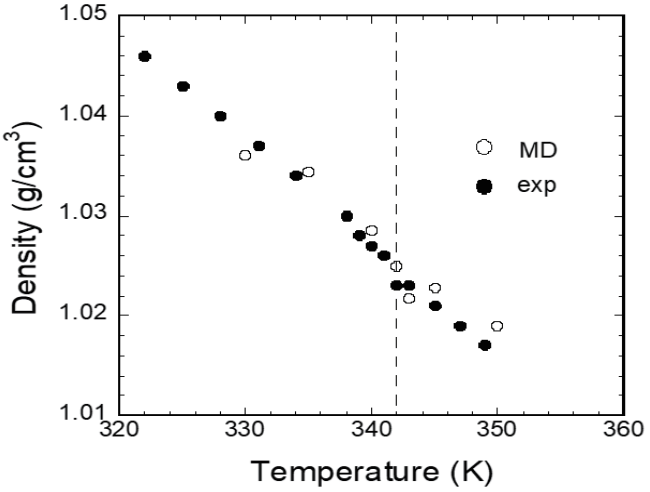


Figure 2. Temperature dependence of densities obtained by MD simulations and observed densities.

垂直方向の y および z 軸の MSD 値よりも大きくなっていることが分かった。短時間での変位では、その逆の傾向の垂直方向が平行方向よりも大きいことが分かった。自己相関に関する中間散乱関数の結果からは、1 ps 以下の短時間領域と 100 ps 以降の長時間領域で特徴的な緩和が見られた。各原子ごとで評価した自己相関中間散乱関数から、2 つの緩和挙動が観測され、アルキル鎖の局所的な運動と配向方向の自己拡散が短時間と長時間領域のそれぞれに寄与していることが明らかになった。

ネマチック相の 335K における 5OCB の熱伝導率とその成分分解の結果を Figure 4 に示した。分子配向 x 軸方向の計算値 0.20 W m^{-1} K^{-1} は、実験値 0.22 W m^{-1} K^{-1} を良好に再現していることがわかった。また、配向平行方向 x 軸の熱伝導率が垂直方向 y と z 軸の熱伝導率よりも大きく、熱伝導率の異方性も確認することができた。成分分解の結果、分子配向平行方向における熱伝導率 K_x では、分子内相互作用の項（結合伸縮、結合変角、二面角、および分子内非結合相互作用）と対流項の割合が垂直方向に比べて大きくなっていることが明らかになった。分子運動性と熱伝導率の対流項とは相関性があり、ネマチック相では、分子配向平行方向の運動が熱伝導率に大きく影響を及ぼしていることが明らかになった。

5OCB のネマチック配向相における熱伝導率の異方性の原因を解明するために，フォノンの状態密度 PDoS を x、y、および z 軸方向に分けて評価した。PDoS は、速度の自己相関関数をフーリエ変換することにより算出した。得られた PDoS を Figure 5 に示した。2100 cm^{-1} 付近のピークは液晶メソゲンのシアノ基の伸縮振動に由来し、分子配向 x 軸方向のピークの強度が y と z 軸のピークより大きい。CN 結合は分子配向平行方向に並びやすく、配向方向にフォノンの状態密度が大きいため、結合方向由来の熱伝導率は配向平行方向に高くなっていることが明らかになった。

5OCB のネマチック相における分子運動の異方性と熱伝導率の相関が明らかになり、配向構造の熱伝導率向上の分子設計に寄与する成果が得られた。

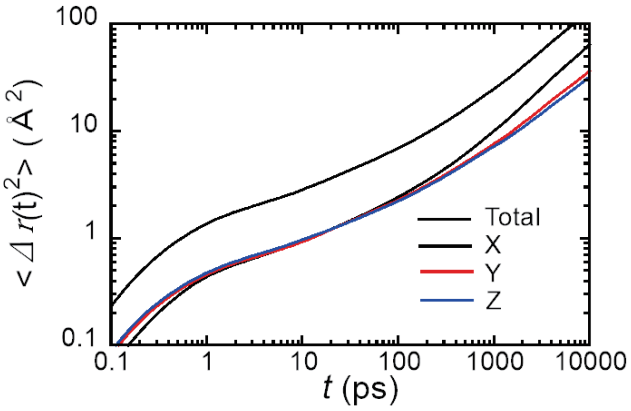


Figure 3. Time evolution of mean square displacements for total molecular motion and the directions of x, y, and z axes.

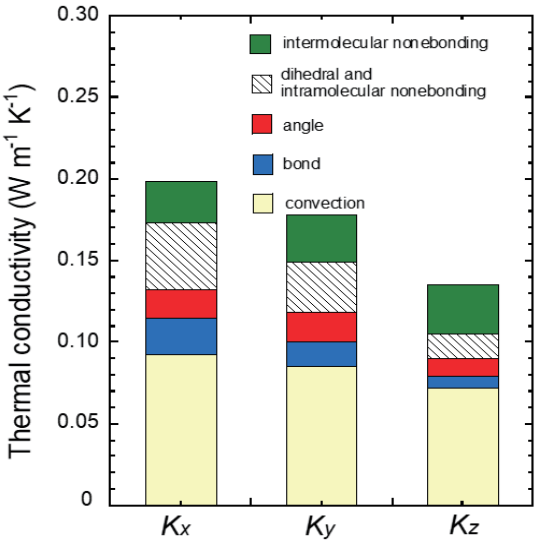


Figure 4. Contributions of convection and each type of interaction to the thermal conductivities (κ_x, κ_y, κ_z) in the nematic phase.

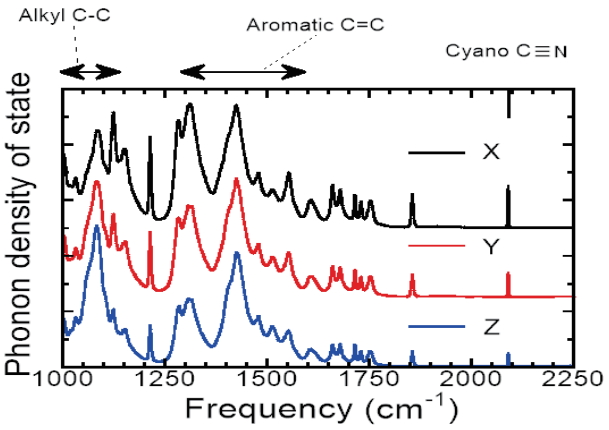


Figure 5. Phonon density of states (PDoS) calculated for each direction (x, y, and z axis) in the nematic phase.

「参考文献」

[1] Abe, A., Furuya, H., Zhou, Z., Hiejima, T., and Kobayashi, Y., Adv. Polym. Sci., 181, 121-152 (2005).

[2] Takahashi, Y., Ishikawa, R., and Kawauchi, S., J. Comput. Chem. Jpn., 14, 211-212 (2016).

[3] Sasaki, R., Takahashi, Y., Hayashi, Y., and Kawauchi, S., J. Phys. Chem. B 124, 881‑889 (2020).

[4] Müller-Plathe, F., J. Chem. Phys., 106, 6082–6085(1997).

4　発表実績または予定

★1. 浅野 克仁、古屋 秀峰、分子動力学シミュレーションによる液晶モデル分子の熱伝導機構の解明、日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会（2022 年）。

★2. 古屋 秀峰、赤塚　啓紀、分子動力学シミュレーションによる主鎖型高分子液晶モデル分子の熱伝導特性解析、第 71 回高分子学会高分子討論会（2022 年）。

3. 小野澤 優太、梁 暁斌、古屋 秀峰、中嶋 健、原子間力顕微鏡を用いたα-ヘリックスを形成するポリペプチド一本鎖の力学物性評価、第 71 回高分子学会高分子討論会（2022 年）。

★4. 浅野 克仁, 古屋 秀峰、分子動力学シミュレーションによる液晶モデル分子の動的特性及び熱伝導機構の解明、日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会（2022 年）。

5. 川瀬 陽司, 古屋 秀峰, 久保 智弘, 石毛 亮平, 斎藤 礼子、全原子分子動力学シミュレーションによる新規バイオベース高分子材料の特性解析、日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会（2022 年）。

6. 伊藤 隼哉, 古屋 秀峰、ポリアスパルテート分子におけるコンホメーション特性の分子動力学シミュレーション、日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会（2022 年）。

7. 光武 拓馬, 古屋 秀峰、高分子材料の熱伝導率における延伸倍率依存性の解明、日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会（2022 年）。

5　出版実績または予定

1. Susumu Kawauchi, Akinori Akatsuka, Yoshihiro Hayashi, Hidemine Furuya, Toshikazu Takata, Determining the Q–e values of polymer radicals and monomers separately through the derivation of an intrinsic Q–e scheme for radical copolymerization, Polymer Chemistry, 13, 1116-1129 (2022): https://doi.org/10.1039/D1PY01190A.

2. Hidemine Furuya, Toshinari Yanagihara, Yuki Orito, Hiroyasu Masunaga, Direct determination of the π-helix structure and helix transition behavior of poly β-phenethyl L-aspartate) via synchrotron X‑ray diffraction, J. Pept. Sci., 29, e3459 (2023): https://doi.org/10.1002/psc.3459.

２次元と３次元シミュレーションから明らかにするタンパク質の凝集

Aggregation of Proteins investigated by simulations of 2 and 3 dimensions

○末松　安由美(西日本工業大学)、須田　慶樹（九州大学）

1　研究方法、計算方法

本研究では、２次元系および３次元系における剛体円盤および球を用いた凝集メカニズムの研究を行った。２次元系ではモンテカルロシミュレーションを行い、大円盤-小円盤２成分系において小円盤の充填率を変化させて相図を作成した。３次元系では、ナノシートの特殊な凝集メカニズムについて、荷電剛体球を用いたモデル系でモンテカルロシミュレーションを行った。この結果から、現在のモデルでは実験を説明できないことが予測され、積分方程式理論の HNC-OZ 方程式を解くプログラムを用いた計算を年度途中より行った。

2　研究成果

２次元系ではシミュレーションの結果、脂質充填率が 0.1, 0.2, 0.3 の場合にファンデルワールスループが得られ、そこから相図を求めることができた。流体相-固相の転移は理論計算による結果と定性的に一致した。一方で、理論では予測できなかった固相-固相転移が小円盤充填率 0.3 の場合に現れ、この充填率付近での固相-固相転移は臨界点近傍であることが示唆された。今後、この点についてさらに詳細な解析を予定している。また、細胞膜に近い脂質充填率、0.4, 0.5 の場合についても相図を計算する予定である。一方３次元系では、ナノシートのモデルを年度途中で変更した。これによりモデル粒子同士の相互作用について、ナノシートが特殊な凝集を起こすメカニズムを再現することを示唆する結果に近づいており、現在も解析中である。

3　発表実績または予定

★The 15th Mini-Symposium on Liquids 2022　「HNC-OZ 理論を用いたイオンサイズ比と溶解度の検討」ポスター発表 末松 安由美、秋山 良, 2022. 7 .9 九州大学

★日本物理学会 2022 年秋季大会 「イオンサイズ比が与えるイオン間実効相互作用への影響;HNC-OZ 理論による解析」ポスター発表 末松 安由美、秋山 良, 2022.9.14 東京工業大学

★Workshop on Computational Biophysics of Atomic Force Microscopy 「Two dimensional ordering of bacteriorhodopsin driven by lateral depletion force of lipid molecules」ポスター発表 須田 慶樹、末松 安由美、秋山 良, 2022.9.19 金沢大学

4　出版実績または予定

★Two-Dimensional Ordering of Bacteriorhodopsins in a Lipid Bilayer and Effects Caused by Repulsive Core between Lipid Molecules on Lateral Depletion Interaction: A Study based on a Thermodynamic Perturbation Theory
K. Suda, A. Suematsu, and R. Akiyama, arXiv:2212.03606 (2022)
(同論文は査読付き雑誌に現在投稿中)

染色体の新規モデル開発と種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算

Developing a Novel Model of Chromosome and Computations of Atomic Force Microscopy Images of Several Molecules

○炭竈　享司（JST さきがけ、金沢大学）、Newaz Md Fahim（金沢大学）

1　研究目的

染色体は大雑把に言えば高分子の非常に長い紐であり、高分子モデルによる様々なモデル開発が行われて来ている[1-5]。これらのモデルでは、染色体の構造を決める因子であるコンデンシン[1]やヘテロクロマチン[2]、コヒーシンや CTCF[4]がモデル化されている。しかし、現実の染色体ではそれら複数の因子が同時に含まれているにも関わらず、そのようなモデルは開発されていない。そこで、本研究では、染色体構造を決める複数の因子を同時に含むモデルの開発を目指している。また、開発したモデルを、染色体の構造情報を持つ Hi-C 実験や、私の属する金沢大学ナノ生命科学研究所で進展している 3 次元版の原子間力顕微鏡（3D-AFM）計測等との比較により検証することを計画している。

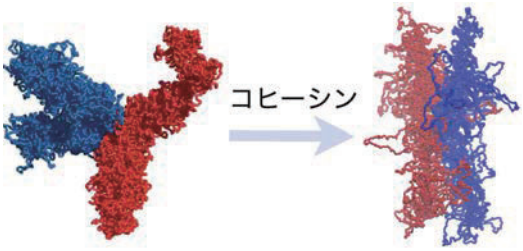


図 1：染色体の高分子モデル。左は Goloborokdko らの求めたモデル[1]であり、右は本研究で得られたコヒーシンを含むモデルである。姉妹染色体を赤と青で色分けしている。

コンデンシンとトポイソメラーゼ II, セントロメアのモデルを含んだ先行研究[1]を基に、それらに加えコヒーシンを含んだモデルを開発した（図 1）。その結果、姉妹染色体が横に並ぶようになり、一層現実の染色体構造に近いモデルが得られるようになった。しかし、1. 飛び出た大きなループ構造がある、2. 進行している染色体の 3D-AFM 計測からはもっと詰まった染色体構造が予測される、という問題がある。これらは、染色体の凝集した領域であるヘテロクロマチンをモデルに含んでいないことに起因すると考えられため、現実的な染色体のモデル開発には、ヘテロクロマチンのモデル化が急務である。

ヘテロクロマチンをモデルに組み込むためには、高分子を構成するビーズのどれをヘテロクロマチンとするかを決める必要がある。これを決めるには、Hi-C 実験からヘテロクロマチン領域と染色体の凝集していないユークロマチン領域を区別できることが報告されているため[6]、Hi-C 実験のデータを用いることにした。しかし、従来の識別法は、そもそも方法自体が明快ではなく、「識別できる」以上の情報は得られない。そこで、理論的に明快な定義により識別する手法を開発することを目的とした。また、それによって染色体構造の新たな知見が得られたため、それも報告する。

また、AFM 像とシミュレーションとの比較ついて、論文に受理された研究は以下の通りである。1. 高速 AFM 動画による TRPV1 チャネルの構造揺らぎの観測と理論的解析、2. 高速 AFM 動画による CaMKII の分子運動の観測と理論的解析。プレプリントに登録し、現在論文を投稿中の研究は以下の通りである。3. 高速 AFM 動画による Na^+チャネルの電位センサーの分子運動の観測と理論的解析、MD 計算との比較。さらに、論文を執筆中の研究は以下の通りである。4. 染色体の 3D-AFM 像との比較、5. カーボンナノチューブ繊維の 3D-AFM 計測と理論予測との比較、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、7. ヘビ毒ホスホリパーゼ A2 の細胞膜との結合解離過程の高速 AFM 動画による観測と MD 計算による詳細な機構の解明、8. マイカ基盤上でのピラーアレーン分子の凝集構造の AFM による観察と MD 計算による詳細な構造の解明、9. ピラーアレーンとゲスト分子の相互作用についての AFM との共同研究、10. AMPA 受容体の高速 AFM 動画と MD 計算の共同研究。紙面の都合上、本レポートではこれらは述べない。

2　研究方法、計算方法

まず、ヒトの 14 番染色体の Hi-C データを図 2 上に示す。Hi-C は染色体の部位 i と j の間のコンタクト数をかぞえる実験法であるため、Hi-C のデータは行列（m_{ij}）となる。コンタクトが多いほど赤くなるよう表示されており、行列の対角の近傍で i と j が近い場合、予想されるようにコンタクトは多く、濃い赤になっている。従来の方法では、1. この行列をその期待値で規格化する、2. 規格化された行列のピアソン相関行列を計算する、3. ピアソン相関行列を主成分分析する[6]。この 3 ステップで得られた第一主成分（時に第二主成分）の固有ベクトル（図 2 中）が正になる領域がユークロマチン、負になる領域がヘテロクロマチンとされる。それぞれのステップは難しいものではないが、それらが組み合わされた後に得られる固有ベクトルの意味は単純ではなく、固有ベクトルの正負が何を意味するのかは明快ではない。ヒトの一番長い染色体の場合、全長が約 250 Mbp であるため、1 kbp の解像度の Hi-C データの場合、25 万 × 25 万行列の対角化を行う必要があり、通常スーパーコンピュータを用いて分析される。

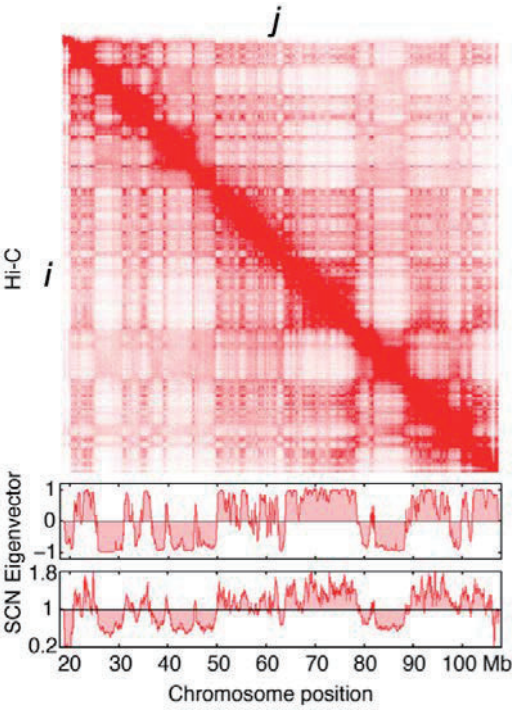


図 2：Hi-C データとヘテロクロマチン、ユークロマチンの分類。

我々はある部位 i での行（または列）での和（$v_i = \sum_j m_{ij}$）はその部位でのコンタクトの合計であることに着目し、この和を規格化したものスケールされたコンタクト数（scaled contact number; SCN）と名付けた。すなわち、$\mathrm{SCN}(i) = v_i/\langle v \rangle$であり、$\langle\ \ \rangle$は平均である。したがって、ある部位でのコンタクトの数が平均以上であれば SCN > 1 であり、平均以下であれば SCN < 1 である。Hi-C データを読むプログラムや SCN を計算するプログラムは自作である。

3　研究成果

計算された SCN を図 2 下に示す。SCN は従来の手法で得られた固有ベクトルとよく似ており、ピアソンの相関係数は 0.87 であった。他の 22 本の染色体についても同様に調べると、23 本全部の染色体でのピアソンの相関係数の平均は 0.77 であり、SCN は従来の手法とかなり良い相関を持っている。つまり、SCN によって、従来の方法と遜色なくヘテロクロマチンとユークロマチン領域が識別できることが分かった。

従来の手法では、ヘテロクロマチンとユークロマチンの識別は固有ベクトルの正負によっている（厳密には固有ベクトルの正負は決まらないが、この問題については述べない）。そこで、固有ベクトルがゼロになる SCN を調べると全ての染色体で約 1 であり、SCN > 1 がユークロマチン、SCN < 1 がヘテロクロマチンであ

ることが分かった。重要なことは、前述のように、ある部位でのコンタクトの数が平均以上であれば SCN > 1、平均以下であれば SCN < 1 であるため、「ユークロマチンは平均以上のコンタクトを持ち、ヘテロクロマチンは平均以下である」と結論できることである。つまり、SCN からは、従来の方法では得られていなかった、ヘテロクロマチンとユークロマチンのコンタクトの違いに関する情報が得られる。

ところで、ヘテロクロマチンは染色体の凝集している部位、ユークロマチンは凝集してない部位とされている。一見、上記の結論はヘテロクロマチン・ユークロマチンの定義に矛盾するようだが、次のように考えれば解消される。ヘテロクロマチンは凝集しているため、凝集体内でのコンタクトはあるが、その他の部位との相互作用が少ない。実際、ヘテロクロマチンは遺伝子がなく発現されない領域（凝集して遺伝子発現を抑制している領域）であり、RNA ポリメラーゼ等の転写因子が結合しないように凝集していることを考えると、染色体の他の部位との相互作用が少ないのは妥当と考えられる。一方、ユークロマチンは凝集しておらず固まっていないため、他の様々な染色体部位が時々刻々に動いてアクセスすることで相互作用でき、その結果、コンタクト数が多くなる。このように、SCN には染色体の運動に関する情報も反映されているように考えられる。

さらに、従来の方法からは識別の原理に関して何の知見も得られていないため、解析するまでヘテロクロマチンとユークロマチンの識別はできなかったが、以上の結果を踏まえると、Hi-C データを見るだけで大雑把に識別できる。ユークロマチンは平均以上のコンタクトを持つ領域のため、Hi-C データの列（行）の濃い領域、ヘテロクロマチンは薄い領域である。

以上のように、SCN は、従来の識別法とは違い、理論的に明快なヘテロクロマチンとユークロマチンの定義を与える。また、識別の原理が得られたため、Hi-C データを目で見るだけで大雑把に識別することも可能となった。つまり、Hi-C の構成原理が理解できるようになった。これらの成果は bioRxiv に登録され、論文投稿中である。また、多数の学会・研究会で報告している。

4　発表実績または予定

★炭竈享司（2022）“Computational prediction of 3D-AFM image of biopolymers.”学術変革領域（クロススケール新生物学）第２回領域会議

★T. Sumikama (2022) “Computation of three-dimensional atomic force microscopy images.” Computational Biophysics of Atomic Force Microscopy – A Lecture-based Workshop. (Invited talk)

★炭竈享司、福間剛士（2022）「Hi-C データからの直感的なヘテロクロマチンとユークロマチンの識別法」日本生物物理学会

★T. Sumikama (2022) “Simulations vs. experiments – three case studies.” Sci-Mix in Kanazawa 2022: Change the World by Green Innovation and Science. (Invited talk)

★炭竈享司（2022）「Hi-C データからのヘテロクロマチンとユークロマチンの高速識別法」6th NanoLSI Symposium

★炭竈享司、福間剛士（2022）「Hi-C データからのヘテロクロマチンとユークロマチンの新規識別法によるヘテロクロマチンとユークロマチンの解釈」日本分子生物学会

★炭竈享司、福間剛士（2023）「Hi-C データからのヘテロクロマチンとユークロマチンの新規高速識別法とヘテロクロマ チンとユークロマチンの直感的解釈」生物物理学会中部支部会

★炭竈享司（2023）“A development of rapid classification method of A/B compartments based on Hi-C and an insight

into structural dynamics of A/B compartments” 第 3 回 Hi-C 研究会

5　出版実績または予定

★K. Mita, T. Sumikama (equal contributor), M. Iwamoto, Y. Matsuki, K. Shigemi, and S. Oiki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118, e2017168118 (2021).

★M. Kalathingal, T. Sumikama, S. Oiki, and S. Saito, *Biophys. J.* 120, 4786-4797 (2021).

★T. Sumikama (corresponding), F. F. Canova, D. Z. Gao, M. Penedo, K. Miyazawa, A. S. Foster, and T. Fukuma, *J. Phys. Chem. Lett.* 13, 5365-5371 (2022).

★T. Sumikama (corresponding) and T. Fukuma, “Intuitive interpretation of heterochromatin and euchromatin through rapid Hi-C analysis.” *bioRxiv* (2022).

★A. Sumino, Y. Zhao, D. Mukai, T. Sumikama, L. Puppulin, M. Hattori, and M. Shibata, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120, e2301013120 (2023).

★S. Tsujioka, A. Sumino, Y. Nagasawa, T. Sumikama, H. Flechsig, L. Puppulin, T. Tomita, Y. Baba, T. Kakuta, T. Ogoshi, K. Umeda, N. Kodera, H. Murakoshi, and M. Shibata, *Sci. Adv.* (2023). (accepted)

★K. Irie, Y. Oda, T. Sumikama, A. Oshima, and Y. Fujiyoshi, “The structural basis of the divalent cation blocking on tetrameric cation channel.” *Research Square* (2023).

★A. Sumino, T. Sumikama (corresponding), M. Shibata, and K. Irie, “Interchannel dimerization of the dissociated voltage-sensor domains of voltage-gated Na+ channels in the resting state.” *Research Square* (2023).

参考文献

[1] A. Goloborodko et al., *eLife* **5**, e14864 (2016).

[2] M. Falk, Y. Feodorova, N. Naumova et al., *Nature* **570**, 395-399 (2019).

[3] S. Fujishiro and M. Sasai, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **119**, e2109838119 (2022).

[4] E. J. Banigan, W. Tang, A. A. v. d. Berg et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **120**, e2210480120 (2023).

[5] A. Goychuk, D. Kannan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **120**, e2221726120 (2023).

[6] E. Lieberman-Aiden et al., *Science* **326**, 289-293 (2009).

キラルナフタレン四量体色素の励起状態構造

Excited state structures of chiral quaternaphthyl dyes

○高石　和人（岡山大学大学院自然科学研究科）

1　研究目的

近年、円偏光発光 (CPL) を示す有機色素の開発研究が活発である。CPL 色素は次世代の素材として期待されているが、一般に有機色素の異方性因子 (g_{lum}) は 10^{-3} 程度と小さいものが多く、より大きな g_{lum} を示す色素の開発が望まれている。我々はナフタレン環 4 個 (ビナフチル 2 個) とピレンまたはペリレン 2 個ずつから成る環状化合物において、ピレンまたはペリレンが一方向にずれて固定されることにより、キラルなエキシマー由来の優れた CPL が発現しうると考えた。本研究ではこれらを合成し、CPL と励起状態構造の相関を明らかにすることで、新たな CPL 色素の分子設計指針を確立することを目的とした。

2　研究方法、計算方法

密度汎関数法 (B3LYP/6-31G(d,p) または CAM-B3LYP/6-31G(d,p)) により、基底状態および励起状態の構造最適化計算、振動数解析計算、分子軌道計算、TD 計算を行った。計算ソフトは Gaussian16 を使用した。

3　研究成果

エキシマーを形成しうる蛍光団としてピレンとペリレンを選択し、ビナフチルと環状かつ交互に連結した化合物 (*R*,*R*)-**1**–**5** を設計し合成した (図 1)。これらは結合位置、蛍光団、リンカーが異なっている。

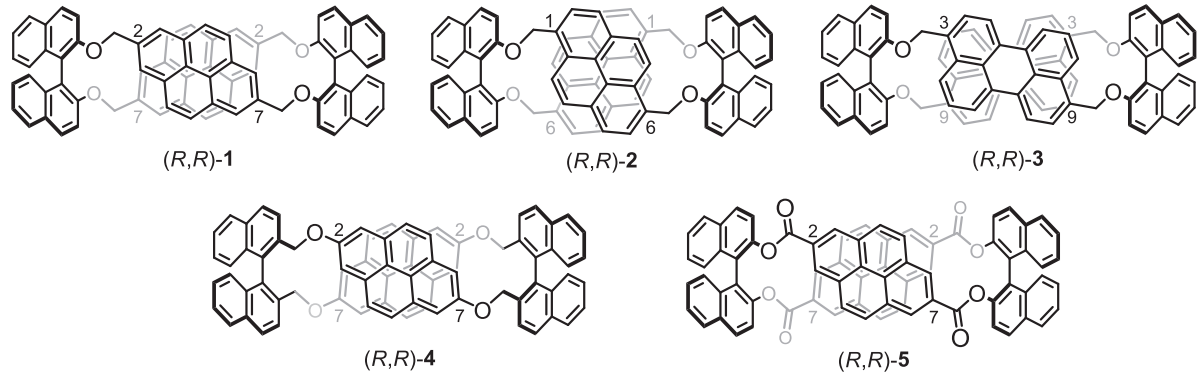


図 1. ビナフチル–ピレン環状体とビナフチル–ペリレン環状体

1–**5** の蛍光と CPL スペクトルを測定したところ、蛍光スペクトルでは (*R*,*R*)-**1**–**3** はピレンまたはペリレンのエキシマー発光のみが観測された。一方で、(*R*,*R*)-**4** と (*R*,*R*)-**5** はピレンのモノマー発光が主体であった。これは、(*R*,*R*)-**4** ではメチレン部位の立体障害、(*R*,*R*)-**5** ではエステル部位の剛直性によって、ピレン環同士が近付きにくいためであると考えている。CPL スペクトルでは (*R*,*R*)-**2** では正、(*R*,*R*)-**1** と (*R*,*R*)-**3**–**5** では負のシグナルが観測され、$|g_{lum}|$ 値は (*R*,*R*)-**1** の 5.3×10^{-2} から (*R*,*R*)-**3** の 2.2×10^{-3} の範囲であった。蛍光スペクトルにおいてモノマー発光が主体であった (*R*,*R*)-**4** と (*R*,*R*)-**5** の $|g_{lum}|$ 値が小さいのは、CPL はエキシ

マー発光のみに由来しているためだと考えている。**1**–**3** の比較から、この手法における蛍光団としてはピレンの方が適していることが明らかになり、ピレン側の結合位置は 2,7-位が適していることが明らかになった。また、**1** と **4**, **5** の比較からリンカーはビナフチル側に酸素原子を有するエーテル結合が適していることが明らかになった。最も大きな $|g_{lum}|$ 値を示した (*R*,*R*)-**1** の CPL の溶媒依存性と温度依存性を調査したところ、依存性は見られなかった。このことから、**1** は剛直なエキシマーを形成しており、外部環境の影響をあまり受けないことが示された。

立体構造と CPL 特性の関係を明らかにするために (TD) DFT 計算を行った。一例として (*R*,*R*)-**1** と (*R*,*R*)-**2** の励起状態の最安定構造を示す (図 2)。ピレン部位は (*R*,*R*)-**1** では左回り、(*R*,*R*)-**2** では右回りにねじれたエキシマーを形成しており、このことはエキシマー・キラリティー則 (*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1774–1779.) と矛盾がなかった。また計算によって求めた CPL 符号は、実測と一致した。

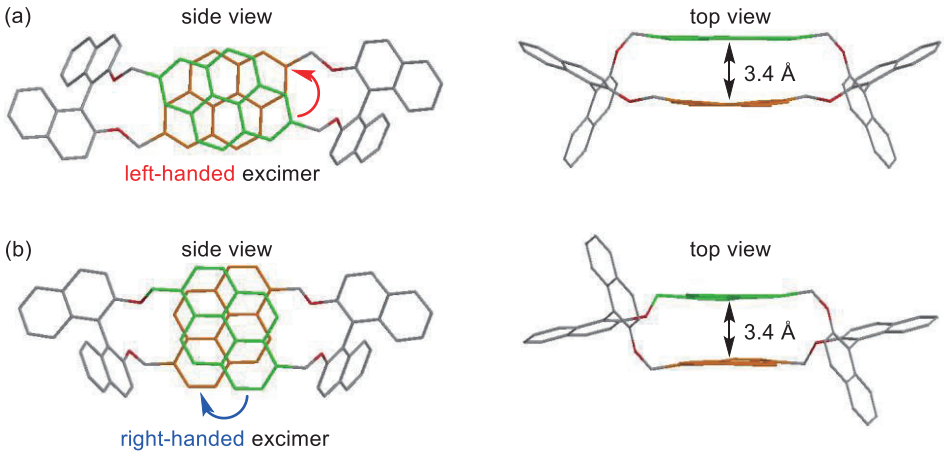


図 2. (a) (*R*,*R*)-**1** および (b) (*R*,*R*)-**2** の励起状態安定構造

4　発表実績

★高石和人, 由浪史也, 村上 翔, 前田千尋, 依馬 正, 第 32 回基礎有機化学討論会, ピレンエキシマーのキラリティー制御と円偏光発光性の溶媒依存的な符号反転, 2022 年 9 月 20 日.

★高石和人, 宮下 翔, 薮下 蛍, 前田千尋, 依馬 正, 第 15 回有機π電子系シンポジウム, 1,1'-ビナフチルの6,6'-連結環状多量体の合成と置換基によるキラル光学特性の変化, 2022 年 12 月 16 日.

★高石和人, 由浪史也, 村上 翔, 前田千尋, 依馬 正, 第 15 回有機π電子系シンポジウム,ビナフチル架橋ピレノファンの合成とエキシマーの立体制御による円偏光発光性, 2022 年 12 月 16 日.

★Kazuto Takaishi, International CPL and CPEL Conference 2023 (ICCC-2023), Circularly polarized luminescence liquids based on siloxybinaphthyls, 2023 年 3 月 7 日.

5　出版実績

★ Kazuto Takaishi, Sho Murakami, Fumiya Yoshinami, Tadashi Ema. Binaphthyl-bridged pyrenophanes: Intense circularly polarized luminescence based on a D_2 symmetry strategy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204609.

★Kazuto Takaishi, Ritsuki Nishimura, Yuha Toda, Hajime Morishita, Tadashi Ema. One-pot synthesis of dihydropyrans via CO_2 reduction and domino Knoevenagel/oxa-Diels−Alder Reactions. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 1370–1374.

TCR binding to a peptide-MHC complex raises a drawbridge for CD3 cross-membrane signaling

○Floris J. van Eerden (Osaka University)

1 Introduction

Peptide antigens presented by major histocompatibility complex (MHC) molecules are specifically recognized by T cell receptors (TCRs). The TCR consists of two α and two β chains forming a complex with three CD3 dimers (CD3γε, CD3δε, and CD3ζζ). Upon binding to agonistic peptide-MHC (pMHC) complexes, but not antagonistic ones, the TCR undergoes Lck-mediated phosphorylation of immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs), located on the cytoplasmic tails of the CD3s [1]. Activation of T cells requires phosphorylation of these ITAMs, which are initially hidden in the membrane but become exposed to the cytoplasmic kinase Lck upon pMHC binding [2,3]. The activated T cells carry out various functions, including eliminating infected cells, inhibiting immune responses, and forming memory of specific peptide antigens. Despite extensive research on TCRs over the years, the precise mechanisms linking pMHC engagement to TCR triggering are still not fully understood.

In the past decade, multiple models of TCR triggering and T cell activation have been proposed, each focusing on different aspects of the process. The mechanosensor model describes the relationship between initial pMHC engagement and cytoplasmic signaling, suggesting that TCRs distinguish agonistic from antagonistic pMHCs through catch bond formation [4] [5] [6] [7]. According to this model, force generated at the pMHC-TCR interface is transmitted to the TCR-CD3 interface via the TCRβ-FG loop [8,9]. The kinetic proofreading model proposes that the binding duration of the pMHC-TCR complex allows differentiation between agonistic and antagonistic pMHCs [10]. In the TCR bending mechanosignal model, TCR-pMHC engagement induces changes in membrane curvature, leading to conformational alterations in the receptors and subsequent TCR triggering [11]. On the other hand, the allosteric relaxation model suggests that TCR-pMHC binding disrupts TCR and CD3ζ interactions [12–14]. Notably, all these models involve an unknown coupling between the TCR and CD3, which is crucial for transmitting signals to the cytoplasm. The CD3 chains, rather than TCRαβ, contain the ITAMs.

In 2019, the structure of the complete TCR-CD3 complex was successfully determined using single particle cryo-EM [15]. Notably, the extracellular domain (EC) of the TCR exhibited a bent conformation relative to the membrane. Subsequent molecular dynamics simulations of the TCR further revealed that the angle between the EC and transmembrane domain (TM) is dynamic, allowing the EC to adopt various conformations [16,17]. In 2022, the structure of a TCR-CD3 complex bound to a soluble pMHC demonstrated that the TCR itself remained unchanged upon pMHC binding [18]. Given that the static structures of pMHC-bound and unbound TCRs do not provide clear insights into the triggering mechanism, we hypothesized that the dynamics of the complex might hold the key. Thus, we conducted extensive multi-scale molecular dynamics simulations to investigate the interactions among the TCR, CD3, and pMHC. Our findings highlight the central role of CD3 dynamics in distinguishing between bound and

unbound TCRs, shedding light on the underlying mechanism of TCR activation.

2 Methods

To investigate the dynamic behavior of the TCR in both resting and pMHC-engaged states, we constructed two simulation setups: the TCR-CD3 system and the TCR-CD3-pMHC system. In the TCR-CD3 system, a single TCR-CD3 complex was embedded within a POPC bilayer (depicted in Figure 1A). On the other hand, the TCR-CD3-pMHC system consisted of two opposing POPC bilayer slabs. The lower slab contained the TCR-CD3 complex, while the upper slab contained a pMHC molecule (shown in Figure 1B). These simulations were conducted prior to the publication of the recently reported TCR-CD3-pMHC structure by Sušac et al. [18]. To model the complex, we generated a chimeric TCR by combining the TCR transmembrane (TM) region from the De Dong structure (PDB: 6jxr) [15] with the pMHC-TCR complex structure by Newell (PDB: 3qiu) [19]. Harmonic potentials were employed to tether the TCR to the pMHC, using the crystal structure as the reference. These potentials were gradually applied during 1.5 μs of preparatory simulations to facilitate incremental adjustments within the system. In order to allow natural fluctuation of the distance between the two membranes, a pore was introduced in the pMHC-bound membrane to enable solvent flow between the compartments. Each system underwent one hundred 10 μs production runs, resulting in a cumulative simulation time of 1 ms per system.

The simulations were conducted using the Martini 3 force field, specifically version v.3.0.4.26 [20], in conjunction with a Gō-like model [21] [22]. Coarse-grained topologies were generated using Martinize2 [23]. The simulations were performed using Gromacs software, ranging from versions 2018-2022 [24], with a timestep of 20 fs.

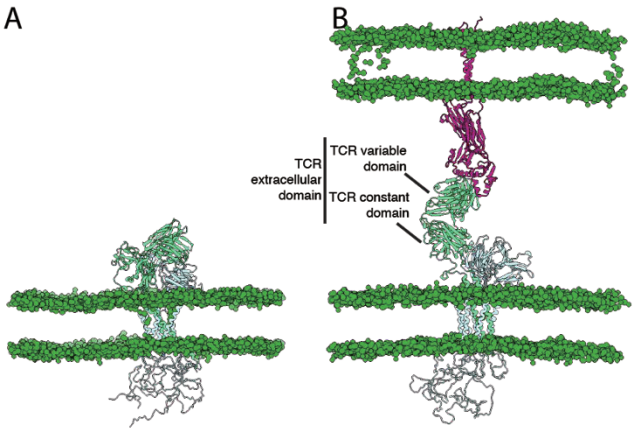


Figure 1: The TCR only and TCR-pMHC simulations systems. Snapshots of the TCR-only (A) and TCR-pMHC (B) simulation systems. The TCR is in lime, CD3 co-receptors in cyan, pMHC in purple and lipid headgroups in green.

3 Results

CD3ε chains exhibit a broader range of motion in the TCR-CD3-pMHC complex compared to the TCR-CD3 system. We calculated iso-occupancy surfaces to examine the distribution of CD3ε chains in both systems. In the TCR-CD3-pMHC simulations, the CD3ε chains explored a larger area surrounding the TCR compared to the TCR-CD3 simulations (Figure 2). The iso-occupancy surface of CD3ε chains in the TCR-CD3 simulations displayed a distinct minimum near the position of CD3ζ chains (Figure 2A). However, in the TCR-CD3-pMHC simulations, the CD3ε chains fully explored the region surrounding the TCR (Figure 2B). Interestingly, the iso-occupancy surface in the TCR-CD3 simulations was asymmetric, with lower occupancy around the CD3ζ chain adjacent to CD3γ (CD3ζγ). This discrepancy was also evident when expressing the CD3ε chain position in polar coordinates and plotting the density in a membrane-parallel plane. The TCR-CD3 simulations revealed an excluded region from 225-315°, while this region was occupied in the TCR-CD3-pMHC simulations. Collectively, these findings suggest that TCR-pMHC binding leads to increased CD3ε motion.

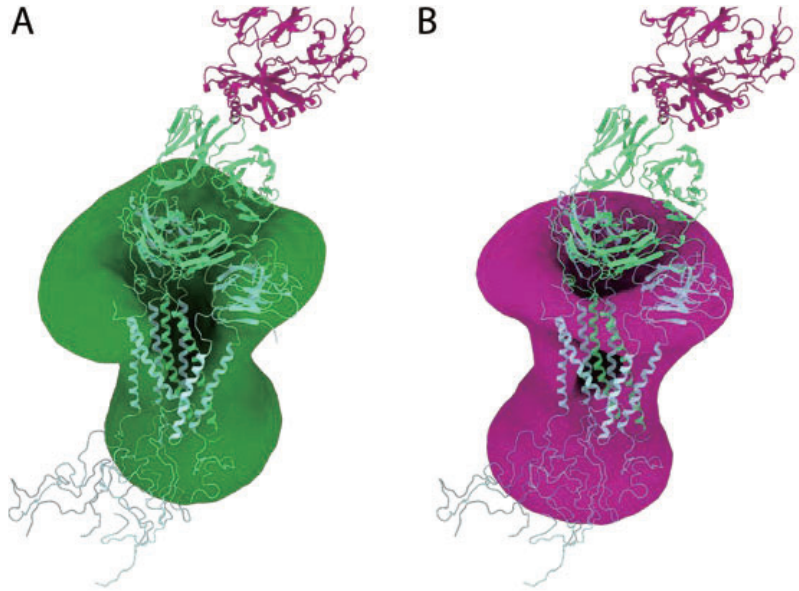


Figure 2: Iso-occupancies of CD3$\varepsilon^{\gamma}\varepsilon^{\delta}$ around the TCR αβ chains. Iso-occupancy of CD3$\varepsilon^{\gamma}\varepsilon^{\delta}$ in the TCR-only simulation is shown in green (panel A), and in purple for the TCR-pMHC simulation (panel B). The TCR is colored in lime, CD3 co-receptors in cyan (mostly obscured by the iso-surfaces) and pMHC in purple.

TCR-pMHC engagement results in reduced contacts between CD3 and the TCRβ variable domain. To further investigate the differences in CD3 spatial distributions between the two simulations, we analyzed contacts between CD3 and TCRα/β chains. In the TCR-CD3 simulations, the TCRβ variable domain consistently interacted with the CD3γε dimer, but these interactions were largely diminished in the TCR-CD3-pMHC simulations. Specifically, the TCRβ variable domain formed an average of 7445 contacts (stdev 7215) per simulation with CD3εγ and 1581 contacts (stdev 2848) per simulation with CD3γ in the TCR-CD3 systems. In contrast, the number of contacts reduced to 195 (stdev 625) and 3 (stdev 14) for CD3εγ-TCRβ and CD3γ-TCRβ variable domain contacts, respectively, in the TCR-

CD3-pMHC simulations . These observations align with a model where TCR-CD3 contacts constrain CD3 movement.

The TCR exhibits a more extended conformation in the TCR-CD3-pMHC complex. To elucidate the structural basis underlying the loss of CD3-TCR contacts and increased CD3 dynamics upon pMHC binding, we examined the conformation of the TCR in both simulations. The TCR displayed a distinct orientation relative to the membrane, as measured by the tilt angle between the TCRβ transmembrane domain (TM) and the extracellular domain (EC). In the TCR-CD3 system, the TCR EC folded over the CD3 proteins, adopting predominantly bent conformations (smaller tilt angles) with a peak in the angular distribution around 104°. Conversely, in the TCR-CD3-pMHC system, the TCR exhibited more extended and open conformations (larger tilt angles) with a peak in the angular distribution around 150°. Thus, pMHC binding caused the TCR EC to tilt away from the CD3 proteins. Additionally, the angular distributions in the TCR-CD3-pMHC simulations were narrower, with a full-width at half-maximum (FWHM) of approximately 30°, compared to the TCR-CD3 simulations (FWHM 40°). These observations align with the decrease in contacts and the increase in dynamics observed in the TCR-CD3-pMHC systems compared to the TCR-CD3 simulations.

The TCR-pMHC complex functions as a "drawbridge" for the CD3 proteins. These findings suggest that the binding state of the TCR influences its conformation, which, in turn, affects CD3ε movement. Upon pMHC binding, the TCR adopts a more extended conformation, breaking contacts between the TCR variable region and the CD3 proteins, thereby allowing the CD3ε chains to diffuse around the TCR. In this manner, the TCR-pMHC complex acts like a "drawbridge," releasing the CD3 proteins and leading to increased movement (Figure 3). It is plausible to hypothesize that this increased dynamics, resulting from drawbridge formation, eventually transmits to the ITAMs, leading to their phosphorylation.

The mechanism by which TCR triggering occurs, involving the transmission of signals across the plasma membrane upon TCR-pMHC binding and subsequent phosphorylation of ITAMs on cytoplasmic CD3 tails, remains incompletely understood. One of the challenges has been to comprehend how TCR-pMHC binding leads to ITAM phosphorylation, given that the TCRαβ chains lack a suitable cytoplasmic domain, and the CD3 proteins are too short to directly interact with the pMHC. In this study, we aimed to shed light on the behavior of the TCR-CD3-pMHC complex through extensive multi-scale simulations. Our findings have led to the development of a model that proposes dynamic movement of the CD3 proteins as a result of TCR-pMHC binding. This model provides valuable insights into the intricate process of TCR triggering.

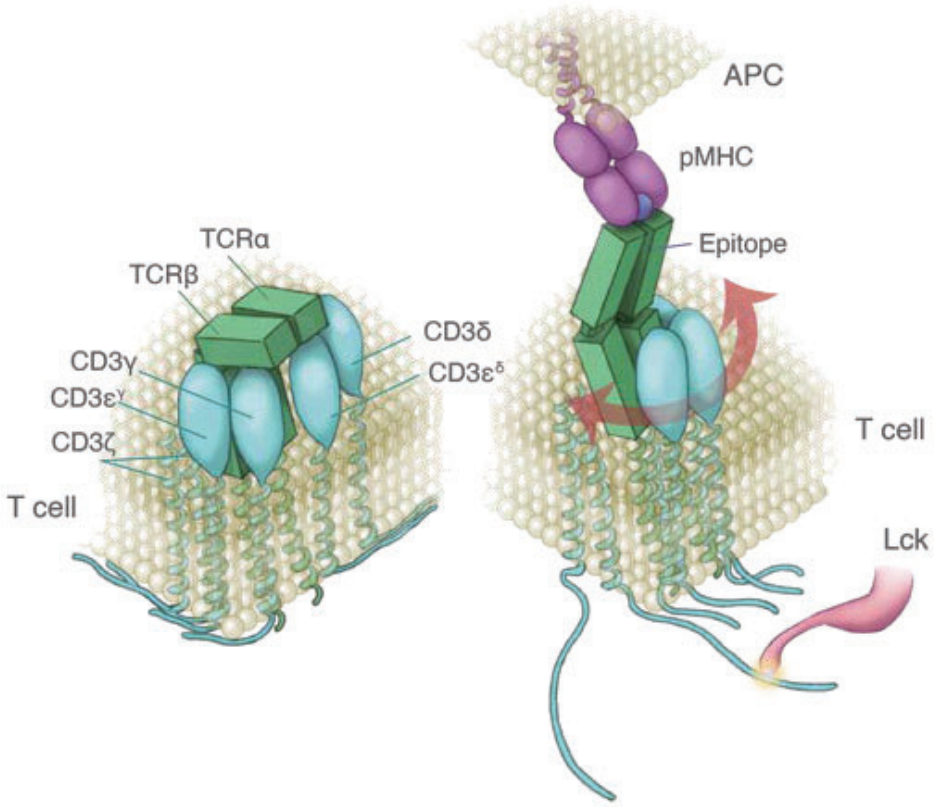


Figure 3 TCR-pMHC binding acts as a drawbridge for the CD3 co-receptors. In the left panel the unengaged TCR is bent over the CD3 co-receptors, preventing their diffusion. Upon pMHC binding (right panel), the TCR straightens, resulting in release of the CD3 co-receptors, allowing their diffusion around the TCR. This freedom facilitates exposure of cytoplasmic tails from the membrane, licensing phosphorylation of the ITAMs.

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

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. TCR-pMHC complex formation triggers CD3 dynamics. bioRxiv 2022.07.27.501668

References

[1] van der Merwe, P. A. & Dushek, O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat Rev Immunol* **11**, 47-55 (2011).

[2] Xu, C. et al. Regulation of T cell receptor activation by dynamic membrane binding of the CD3ε cytoplasmic tyrosine-based motif. *Cell* **135**, 702-713 (2008).

[3] Aivazian, D. & Stern, L. J. Phosphorylation of T cell receptor zeta is regulated by a lipid dependent folding transition. *Nat Struct Biol* **7**, 1023-1026 (2000).

[4] Sokurenko, E. V., Vogel, V. & Thomas, W. E. Catch-bond mechanism of force-enhanced adhesion: counterintuitive, elusive, but. widespread. *Cell Host Microbe* **4**, 314-323 (2008).

[5] Zhu, C., Chen, W., Lou, J., Rittase, W. & Li, K. Mechanosensing through immunoreceptors. *Nature Publishing Group* 1-10 (2019).

[6] Feng, Y., Reinherz, E. L. & Lang, M. J. αβ T Cell Receptor Mechanosensing Forces out Serial Engagement. *Trends Immunol* **39**, 596-609 (2018).

[7] Hwang, W., Mallis, R. J., Lang, M. J. & Reinherz, E. L. The αβTCR mechanosensor exploits dynamic ectodomain allostery to optimize its ligand recognition site. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 21336-21345 (2020).

[8] Das, D. K. et al. Force-dependent transition in the T-cell receptor β-subunit allosterically regulates peptide discrimination and pMHC bond lifetime. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 1517-1522 (2015).

[9] Kim, S. T. et al. The alphabeta T cell receptor is an anisotropic mechanosensor. *J Biol Chem* **284**, 31028-31037 (2009).

[10] Lo, W. L. et al. Slow phosphorylation of a tyrosine residue in LAT optimizes T cell ligand discrimination. *Nat Immunol* **20**, 1481-1493 (2019).

[11] Al-Aghbar, M. A., Jainarayanan, A. K., Dustin, M. L. & Roffler, S. R. The interplay between membrane topology and mechanical forces in regulating T cell receptor activity. *Commun Biol* **5**, 40 (2022).

[12] Rangarajan, S. et al. Peptide-MHC (pMHC) binding to a human antiviral T cell receptor induces long-range allosteric communication between pMHC- and CD3-binding sites. *The Journal of biological chemistry* **293**, 15991-16005 (2018).

[13] Brazin, K. N. et al. The T Cell Antigen Receptor α Transmembrane Domain Coordinates Triggering through Regulation of Bilayer Immersion and CD3 Subunit Associations. *Immunity* **49**, 829-841.e6 (2018).

[14] Lanz, A. L. et al. Allosteric activation of T cell antigen receptor signaling by quaternary structure relaxation.

Cell Rep **36**, 109375 (2021).

[15] Dong, D. et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor–CD3 complex. *Nature* 1-21 (2019).

[16] Prakaash, D., Cook, G. P., Acuto, O. & Kalli, A. C. Multi-scale simulations of the T cell receptor reveal its lipid interactions, dynamics and the arrangement of its cytoplasmic region. *PLoS Comput Biol* **17**, e1009232 (2021).

[17] Pandey, P. R., Rozycki, B., Lipowsky, R. & Weikl, T. R. Structural variability and concerted motions of the T cell receptor-CD3 complex. *eLife* **10**, (2021).

[18] Sušac, L. et al. Structure of a fully assembled tumor-specific T cell receptor ligated by pMHC. *Cell* **185**, 3201-3213.e19 (2022).

[19] Newell, E. W. et al. Structural Basis of Specificity and Cross-Reactivity in T Cell Receptors Specific for Cytochrome c–I-Ek. *J Immunol* **186**, 5823-5832 (2011).

[20] Souza, P. C. T. et al. Martini 3: a general purpose force field for coarse-grained molecular dynamics. *Nat Methods* 1-7 (2021).

[21] Thallmair, S., Vainikka, P. A. & Marrink, S. J. Lipid Fingerprints and Cofactor Dynamics of Light-Harvesting Complex II in Different Membranes. *Biophysical journal* **116**, 1446-1455 (2019).

[22] Poma, A. B., Cieplak, M. & Theodorakis, P. E. Combining the MARTINI and Structure-Based Coarse-Grained Approaches for the Molecular Dynamics Studies of Conformational Transitions in Proteins. *Journal of Chemical Theory and Computation* **13**, 1366-1374 (2017).

[23] Kroon, P. C. Automate, aggregate, assemble. (2020).

[24] Abraham, M. J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX* **1**, 19-25 (2015).

放射性壊変や電磁波相互作用による生体分子の構造変化

Structural transformation in biomolecules due to radioactive-decay and electromagnetic interaction

○中村　浩章（核融合科学研究所、名古屋大学)、藤原　進（京都工芸繊維大学)、
小林政弘（核融合科学研究所)、斎藤　誠紀（山形大学)、石黒健人（名古屋大学)、
李浩論・川波竜太・波木睦・孫中飛・寺川和志（京都工繊大）

研究目的

トリチウム(^{3}H)は核融合発電の燃料であり、内部被曝により人体、例えば生命の設計図である DNA を傷つける放射性物質である。DNA の最も深刻な損傷に、両鎖で切断が起こる二重鎖切断(DSBs)がある。DSBs は修復困難で、細胞の癌化する確率を高めるため、^{3}H の人体への影響解明を目指す研究が喫緊の課題として進められている。^{3}H の人体への影響は直接効果、間接効果、壊変効果と 3 種存在する。中でも壊変効果は人体に入った ^{3}H が生体高分子内の ^{1}H と置換後に β 壊変して起きる効果だが、他 2 つの影響との区別が実験系では困難なため、この効果単独の人体への影響の研究報告は殆どない。本研究では反応力場の ReaxFF(C. T. Adri et al., J. Phys. Chem. A (2001) 9396: S. Monti et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 2013,15, 15062.)による MD 計算を用いて、^{3}H 壊変効果で損傷したヒトテロメア DNA が DSBs を起こす様子を再現し、損傷 DNA の共有結合強度を定量的に評価する。

課題　生体分子の壊変効果の影響：

本申請の中心であり、2020&2021 年度から取り組んできた課題である。研究背景は、核融合発電においても燃料としてトリチウムの内部被曝の評価のための生体分子レベルで再現性のある客観的なデータ収集である。生体分子として DNA テロメア構造を想定し、DNA 内の軽水素と置換したトリチウムがヘリウム 3 への壊変による DNA テロメアの構造変化を分子動力学(MD)計算で評価することを目指してきた。この課題の中間報告としては、2020 年度には、DNA テロメア構造を扱えるある ReaxFF と呼ばれるポテンシャル（力場と言われる）を用いて 310K での安定構造の再現から開始した。ところが、時間が経つにつれテロメア構造が膨張する結果になった。調査の結果、採用した ReaxFF に原因がある可能性が浮かび上がり、別の 4 種類の ReaxFF を使って構造計算を行い、ある計算ステップ内では安定状態を保つことができる ReaxFF を見つけることができたと思っていた。しかし、2021 年度に、引き続き ReaxFF を用いてさらに時間発展させると、不安定になってしまった。この問題克服に 2021 年度は膨大な時間を費やしている。例えば、溶媒中のナトリウムイオン・塩素イオン分布の適正化をした。本系では、初期状態として生体細胞内に相当する濃度のナトリウムイオン・塩素イオンを水の中にランダムに分布する。この初期分布が、ある時間がたてば、DNA の負電荷を遮蔽するような安定分布になる。当初のシミュレーション時間がこの緩和時間より短かったため、時間を延ばすなどの改良を行った。さらには、LAMMPS という汎用 MD コードを用いているが、OpenMP での並列化ルーチンで、同じ計算をしても、都度結果が変わってしまうという部分も見つけた。2022 年度には、問題を克服し DNA テロメアの安定化状態の獲得を行った。その後、DNA テロメア構造のベータ崩壊による傷の効果

を MD で調べた。

研究方法、計算方法

使用するテロメア構造は，プロテインデータバンク (PDB : Protein Data Bank) 内の 3sjm.pdb である．ヒトのテロメア DNA 構造の中で塩基配列が反復する部分を切り取り，末端を OH 基で処理したものに，タンパク質が付加した生体高分子である．本研究では DNA のみを用いる．また,PDB 内の構造は付加されていない水素が付け加えられている．テロメア DNA のスナップショットを図 1 に示す．次に，テロメア DNA の模式図を図 2 に示す。

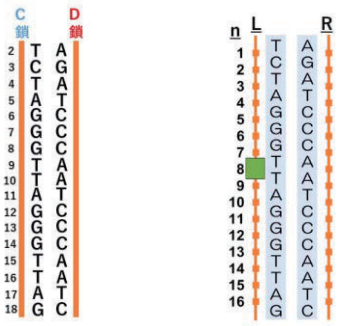


図１．テロメア構造の塩基配列の模式図(左図)、L8 のH5′，H5”を取り除いた傷モデルの模式(右図)。

T,C,A,G で表記される部分は塩基を表し，それぞれチミン，シトシン，アデニン，グアニンと対応している．また，二本の鎖を区別するため，塩基配列{TCTAGGGTTAGGGTTAG} の側を L 鎖，{AGATCCCAATCCCAATC}の側を R 鎖と表記する．加えて，オレンジ色の四角はヌクレオチド中のリン原子を示しており，鎖 1 本につき 16 個存在する．本論文の中で特定の位置のリン原子(あるいはリン原子を中心としたヌクレオチド) を示す際は L8,R12 といった表記を用いる．

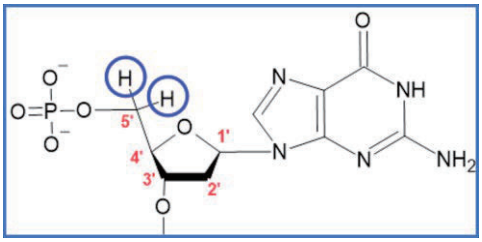


図２．ヌクレオチドの構造式.

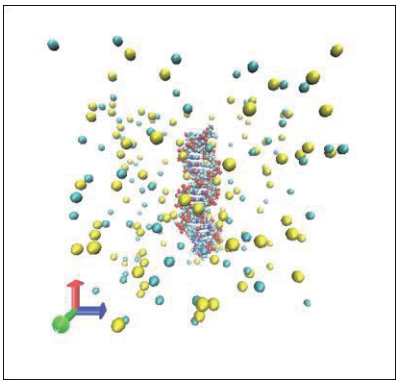


図３．イオンと DNA

生体内や実験系におけるタンパク質は，多くの場合真空中ではなく水や有機溶媒といった溶媒に囲まれた状態で存在する．真空中に置いたタンパク質をそのまま MD シミュレーションしようとすると，構造が不安定になり崩壊するなどの悪影響を及ぼす．そのため，周辺に溶媒の効果を取り入れる必要がある． 溶媒効果の取り入れ方には大別して 2 種類あり，仮想の溶媒の影響を誘電体として含む方法と，溶媒分子をあらわに加える方法があるが，本研究では後者を採用した．ターゲットとなるテロメア DNA は生体内にあるため,Na+, Cl− などのイオンを含む水に囲まれていると考えられる．溶媒分子の敷き詰め方にはいくつか種類が存在するが，周期境界条件を xyz 方向に掛けることを想定し，直方体(立方体) になるよう配置した.DNA を中心とした 100˚A 立方のボックス内に計 30, 773 個の水分子を敷き詰めた．

溶媒のほかに,2 種類のイオンを加える．これは，対イオンによる DNA の負の電荷の中和と，生体に近いアニオン，カチオン濃度にすることが目的である．まず，対イオンには Na+ を選び,DNA 全体の負の電荷と釣り合う 32 個加えた．カチオンは Na+，アニオンには Cl− を選択し，その濃度は 0.15mol/L(生体内の濃度)とした．図 3 にイオンと DNA を示す．ただし，水分子は非表示である．今回は Na+ が 120 個,Cl− が 88 個無作為に配置された。

熱浴の参照温度，および力場と時刻の対応は図 4 の通りである．その他の共通でない部分は計算の段階ご

とに条件を記載する．まず,PDB からとってきたDNA に水とイオンを加えた構造に対しエネルギー最小化を行う．系のポテンシャルエネルギーがより低い値となるよう，少しずつ原子座標をずらす工程である．エネルギー最小化を行った構造は初期速度がゼロ、つまり 0K の状態である．ここで,系に与える初期速度をいきなり高い値に設定してしまうと，時間積分が発散したり，急激かつ不安定な運動によって高分子の構造が崩れてしまうことが懸念される．そこで，本研究では熱浴の参照温度を極低温から時間をかけて上昇させる方法をとる.36 DNA の座標と速度を初期値で固定し,0.5ns かけて系の温度を 0.1K から 310K まで上昇させた．計算は NVT アンサンブルで行った．熱浴の参照温度は 310K とした．

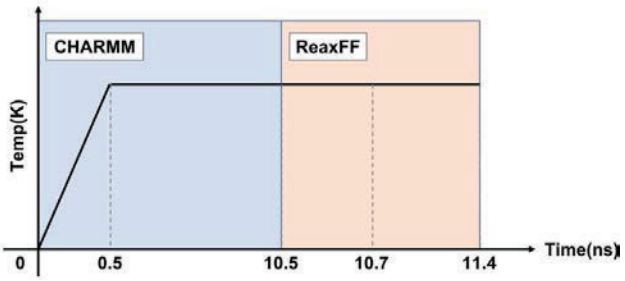


図４．熱浴の参照温度，および力場と時刻との対応．

人体条件下で安定な DNA を作成するため,CHARMM 力場を用いて計算を行った．ここからは力場を ReaxFF に切り替えて，安定な DNA 構造を維持するシミュレーションを行う．対イオンによる電荷遮蔽を行った構造に対し, Aniruddh らによって開発されたポリマーの架橋反応向けの ReaxFF パラメータ 39 を用いて 0.90ns 計算を行った．計算は NPT アンサンブルで行った.熱浴の参照温度は 310K で，参照圧力は 1.0bar とした．さらに、DNA の OH 末端 4 箇所を固定した．これは,DNA がエビぞりになることによる末端からの構造崩壊を防ぎ， ReaxFF で構造不安定な DNA を長時間維持させる目的がある． 図５に固定した箇所を赤丸で強調したスナップショットを示す。

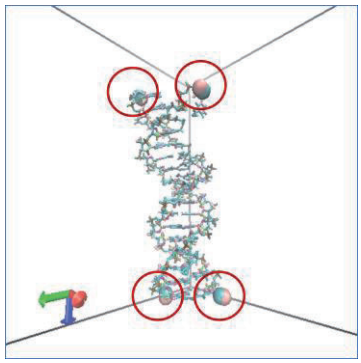


図 5. DNA 末端をピン止めした場合のスナップショット．

DNA 内の水素のうち，どこを取り除くかは DNAの溶媒接触表面積に関する研究結果を参考にした．トリチウムとヌクレオチド中の水素が置換する際には必ず，トリチウムを含む水分子とヌクレオチドの水素が接触していると考えられる．ここで, DNA 中の水素と溶媒の間の接触表面積が重要となる．アデニンの溶媒接触表面積の模式図を図６に示す．この図では, 原子のファンデルワールス表面を黒塗の円，プローブ球を白塗の円，原子のファンデルワールス表面に沿ってプローブ球を転がしたとき，プローブ球の中心がつくる面（接触表面）を点線で示す．接触表面の面積が溶媒接触表面積である．トリチウム置換した水分子が DNA に接触することでトリチウム置換が生じると考えられるため，水分子のファンデルワールス半径であ

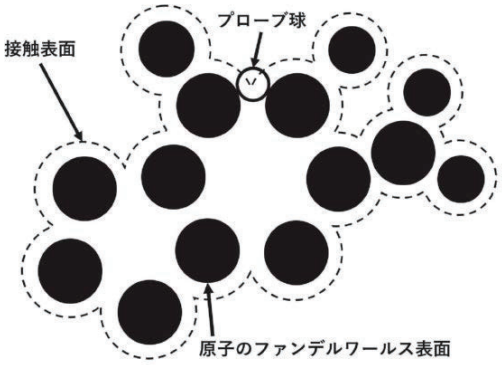


図 6. アデニンにおける溶媒接触表面積の模式図

る。1.4˚A をプローブ半径とした．図2にヌクレオチドの構造式を示す．5’ 炭素と結合をもつ,2 つの水素を青い丸枠で強調してある．五炭糖がもつ水素の中で，糖残基-リン酸基間の共有結合をもつ炭素(5’)に結合している水素2つがもっとも溶媒と接触しやすい，つまり置換されやすい水素であることが研究結果ら示されている．

図1（右図）では、L8 のヌクレオチド中のH5’ 2つを取り除いている。このような除去を傷となずける。この傷モデルの作成手順を次に示す．以降，壊変効果の傷を緑の四角で表すとする．

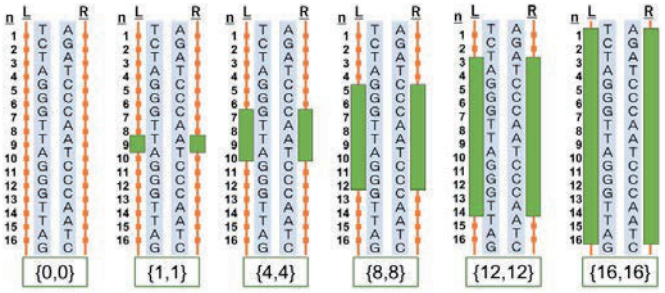


図７．傷ペアの個数を変更したモデルの模式図.

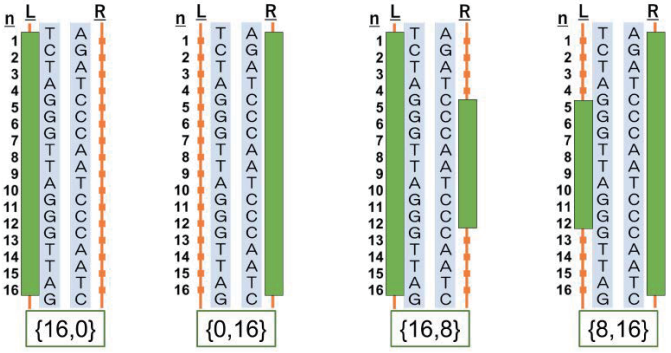


図８．傷の配置を偏らせたモデルの模式図.

1. 傷モデルのもととなる，粒子座標と粒子速度が記述されたファイル(以下data ファイルと呼ぶ）を用意する．
2. data ファイル中のL8 とL7 のヌクレオチドの電荷を,DFT 計算の結果に書き換える．
3. data ファイルから,L8 のヌクレオチド中のC5’ に結合している水素(H5’ , H5”)の情報を削除する．
4. data ファイルには粒子の総数を記述した行があるため，取り除いた水素の数だけ粒子の総数を減らす．
5. 最後に，削除した粒子の数だけ数字をずらすことで，総数に粒子番号を合わせる．

このようにして作成したモデルに関して,傷の個数の依存性・傷を入れる場所の依存性を確かめる．

（１）個数依存性

向かい合う傷を1 ペアとし， ペアの個数を変化させることで， 二重鎖切断がどの程度の傷のペア数で発生するかを確かめる．DNA の塩基配列の中央部(L9,R9) から末端に傷の数を増やしていき，{1, 1}，{4, 4}，{8, 8}，{12, 12}，{16, 16} の5 ケースを用意した． 傷の無いモデル{0, 0} を含む6 ケースの模式図を図８ に示す． (2) 場所依存性

個数依存性の項目では向かい合うペアに均等に傷を加えたが場所依存性では両者の傷の配分を偏らせる．極端に偏った例として， 一方の鎖に16 箇所傷をつけ， もう一方は全く傷をつけないモデル({16, 0}，{0, 16}) を用意した． 加えて， 後述する結果で12 ペア以上で二重鎖切断が発生するため， 一方の鎖が8 個，もう一方の鎖を16 個とし{16, 8}{8, 16} も用意した．4 ケースの模式図を図８に示す。

研究成果：

10 ケースの傷モデルについて計算を行い， 傷の個数依存性および場所依存性を確かめた． 鎖切断は一時的

に生じてもすぐ再結合することもあるため，鎖切断が0.01ns以上持続する現象をギャップ，片方の鎖のみでギャップが生じることをSSB(Single StrandBreak)，両側の鎖でギャップが生じることをDSBs とよばれる。DNA の維持限界までに，合計24 個以上の傷をつけた4 つのケース({12,12},{16,16},{16,8},{8,16})ではDSBs が発生し，合計9 個以上16 個以下の傷をつけた3 つのケース({8,8},{16,0},{0,16})ではSSBが発生した．{1,1},{4,4} の傷をつけた際には維持限界までにギャップが発生しなかった．加えて，{16,0},{0,16} では傷をつけた側の鎖のみでギャップが発生した．

以下、個別の場合についてまとめた。

(i) {16,16} のt=11.4ns におけるDNA のスナップショット，およびギャップの発生箇所を図9 に，{12,12} のt=11.4ns におけるDNA のスナップショット，およびギャップの発生箇所を図10 に示す．

(ii) {16,8} のt=11.4ns におけるDNA のスナップショット，およびギャップの発生箇所を図11に，{8,16}のt=11.4ns におけるDNA のスナップショット，およびギャップの発生箇所を図12に示す．

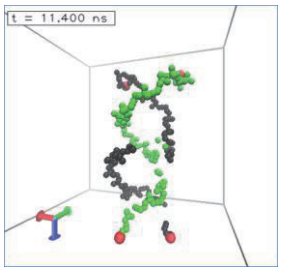


図９．t=11.4ns における{16,16} のスナップショット．

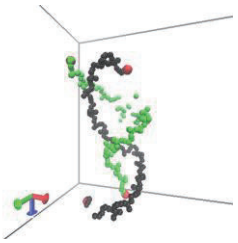


図11．t=11.4ns における{16,8} のスナップショット．

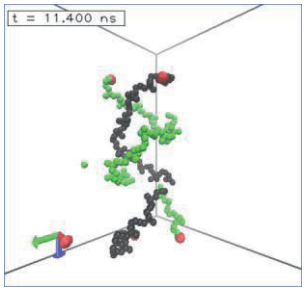


図10．t=11.4ns における{12,12} のスナップショット．

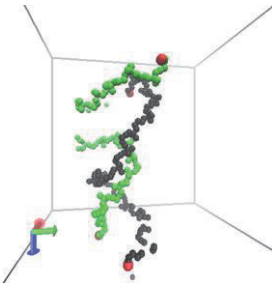


図12．t=11.4ns における{8,16} のスナップショット．

考察：

得られた計算結果から，傷の個数依存性，傷の場所依存性，およびギャップの発生しやすい箇所を考察する．各モデルでのギャップ最初に発生した時刻,DSBs が最初に発生した時刻，両鎖を合わせたギャップの数をまとめたものが表1 である．

傷の個数依存性

傷の個数が24 個以上の計算({16,16},{12,12},{16,8},{8,16}) でのみ,DSBs の発生を観測することができた．傷の個数が16 個の計算({8,8},{16,0},{0,16}) ではSSB が発生し，それ未満の傷では維持限界以内にギャップ

は生じないという，傷の個数と切断しやすさとの間に有意な相関がみられた．また,ギャップの個数は{16,16}が8個に対し,{16,16} が4 個と,{16,16} の方が多くなっている．さらに, {8,8} のSSB はDNA の維持限界に対し0.4ns 程度早く発生する．これはDNA の維持限界の半分以上の時間であり, DNA が脆くなったためにギャップが早まったと考えられる．以上の点から，傷の個数を増やすことで,DNA バックボーンが脆くなっていくといえる．一方,DSBs が発生するまでの時刻は{16,16} が最も遅くて{8,16} が最も早く，その差は約0.2nsである．一定箇所数以上での壊変効果によるDNA の耐久性の低下は見られたものの, DNA のギャップが発生する決定打はあくまで溶媒やイオンといった周辺の効果であり，発生までの時間も周辺の原子分子がもたらすランダム性が強いと考えられる．

モデル名	ギャップ発生時刻 (ns)	DSBs 発生時刻 (ns)	t=11.4ns でのギャップ数
$\{0,0\}$	11.357	-	2
$\{1,1\}$	-	-	0
$\{4,4\}$	-	-	0
$\{8,8\}$	10.945	-	1
$\{12,12\}$	10.884	11.160	4
$\{16,16\}$	10.774	11.242	8
$\{16,0\}$	10.904	-	9
$\{0,16\}$	10.993	-	3
$\{16,8\}$	10.904	11.105	6
$\{8,16\}$	11.039	11.041	7

表 1　シミュレーション結果:ギャップの発生時刻と回数

場所依存性

{16,0},{0,16} では傷をつけた側の鎖内でギャップが発生し，もう一方の鎖には壊変の影響が波及しなかった．加えて, {16,0} の最終的なギャップは9個,{0,16} は3 個と，同じ一本鎖のみの傷でもギャップの数(千切れ具合) に大きな差が生じている．一方,{16,8} モデルと{8,16} モデルではDSBs が発生するものの,{16,8} モデルでは少ない傷をつけた方の鎖の方がギャップの数が多くなっている．また， {8,16} では傷をつけていないL15,L16 で切断が発生しており，傷の位置と切断位置の関連性は大きくないと考えられる．

まとめ

本研究ではトリチウムの壊変効果で損傷したヒトテロメアDNA がDSBs を起こす様子を再現し，損傷DNAの共有結合強度を定量的に評価するため，壊変効果による傷の個数や配置の偏り方を変えたモデルを用意し，分子動力学法を用いたシミュレーションを行った．シミュレーションを正しく行うためには, DNA を生体と同等の環境下に置き，傷の影響がわかる程度の長時間スケールで構造を保つ必要がある．加えて，本研究に用いるReaxFF 力場はDNA に最適化されていないため, CHARMM やAmber 以上にDNA の安定性を保つ工夫を求められる．新たにDNA 周辺のイオン雰囲気を緩和したり, DNA 四隅を固定して末端からの崩壊を防いだりといった工夫を取り入れることで過去の研究の中で考慮出来ていなかった事項を補い， DNA 構造を約0.7ns の期間安定して維持できた．その安定時間における最初の時点のDNA構造に対し，水素を取り除いて電荷分布の変化を取り入れた「傷モデル」のケースを10 つ作成した．ケースを大別するとDNA の塩基配

列の中央から傷の個数を均等に増やしていく個数依存性と，同じ個数で傷の配置を偏らせ，鎖切断の発生状況の変化を見る場所依存性となる． 結果，個数依存性ケースでは，16 塩基対(32 ヌクレオチド) のDNA に対して，壊変効果による傷を持つヌクレオチドが24 個以上となる構造では二重鎖切断を観測することができた．また,16 個の場合では一重鎖切断にとどまった．場所依存性ケースでは，片方の鎖に16 個の傷が集中した場合と，両方の鎖に16:8 の割合で偏って傷がついた場合について確かめた．その結果片方の鎖に傷が集中した場合，傷のある鎖でのみ鎖切断が発生し，二重鎖切断には至らなかった．一方,16:8 の割合で傷をつけたものでは二重鎖切断が発生し，傷の少ない方の鎖で切断が顕著であった．これらの結果を踏まえ，二重鎖切断の発生のためには

1. 両側の鎖で壊変効果が発生すること
2. 近い位置で24 個以上の多数の傷が生じること

が必要となると考えられる．

発表実績または予定

- K. Ishiguro, Hiroaki Nakamura, Shunsuke Usami, Susumu Fujiwara, Seiki Saito, “Evaluation tolerance of DNA damaged by tritium beta decay using MD simulation”, The 41th JSST Annual International Conference on Simulation Technology, Online, 2022.8.31-9.3. (JSST2022 Student Presentation Award を受賞)
- K. Ishiguro, Hiroaki Nakamura, Shunsuke Usami, Susumu Fujiwara, Yuji Hatano, “Evaluation of the effect of tritium decay on the tolerance of DNA structure by MD simulation”, The 31st International Toki Conference on Plasma and Fusion Research (ITC31) Poster Session 1, Online, 2022.11.8

Ag 置換ゼオライト X 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 X-type zeolite

○田中 秀樹，緒方 智希（信州大学先鋭材料研究所）

1 研究目的

現在，全世界のエネルギー消費量の 10−15 %は化学工業において生産される物質の分離蒸留によって占められており，中でもナフサの熱分解によって得られるプロパン・プロピレンの分離蒸留塔は数 100 段にも達し，極めてエネルギーコストの大きなプロセスとなっている。このため，その分離蒸留プロセスの効率化や，蒸留に代わる新規分離手法の開発が求められているが，最近になって，Ag-X ゼオライト膜（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。この Ag-X 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，Ag-X ゼオライトに吸着したプロピレンについての *ab initio* MD シミュレーションを行うことにより，その吸着メカニズムを理解することを目的とした。

2 研究方法、計算方法

Ag-X ゼオライトの primitive cell にプロピレン分子を挿入した系を構築し，NVT アンサンブル（313 K）による *ab initio* MD シミュレーションを 250 ps 実施した後，NVE アンサンブルに切り替え，さらに 500 ps 以上のシミュレーションを実施した。計算に用いたモデルは（図 1），① プロピレンの吸着していない Ag-X ゼオライト，② 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 個ずつ配位したモデル，③ 7 個の Ag^+カチオンにプロピレン分子が 1 個ずつ配位したモデル，④ ③のモデルに 3 個のプロピレン分子を追加したモデルである。ここで，モデル④におけるプロピレンの吸着量は，実際の膜分離において定常状態となっている時のプロピレン吸着量に等しい。*ab initio* MD シミュレーションの詳細は以下の通り。ソフトウェア : CP2K, 汎関数 : PBE, 基底関数 : DZVP-MOLOPT-SR-GTH, Cutoff : 500 Ry，Rel Cutoff : 30 Ry，時間ステップ : 0.5 fs

3 研究成果

Ab initio MD シミュレーションによって明らかとなった Ag^+カチオンと吸着プロピレン分子のダイナミクスは以下の通りである。① site 4 に存在する Ag^+カチオンはゼオライトの S6R 環を出入りする特異な秤動運動を示す。一方，site 5〜site 61 の Ag^+カチオンは極めて微小な振動運動を示す（site 4，site 5，site 6，site 61 の 4 種の site に位置する Ag^+カチオンにプロピレン分子が配位する）。② 計算時間内にプロピレン分子の Ag^+カ

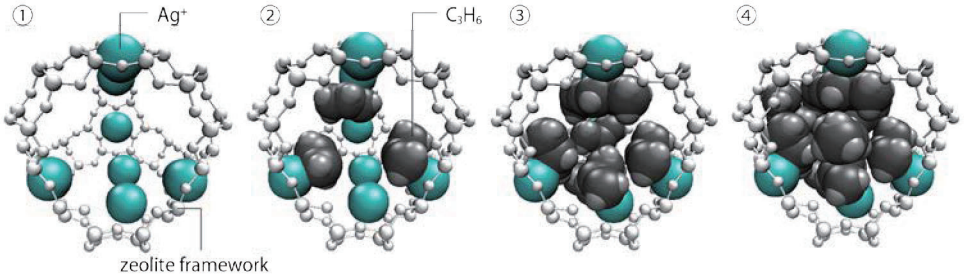


図 1. *ab initio* MD シミュレーションに用いた構造モデル：① プロピレンの吸着していない Ag-X ゼオライト，② Ag-X ゼオライトのスーパーケージ中に存在する 7 個の Ag^+ カチオンの内，3 個の Ag^+カチオンにプロピレン分子が 1 個ずつ配位したモデル，③ 7 個の Ag^+カチオンにプロピレン分子が 1 個ずつ配位したモデル，④ ③のモデルに 3 個のプロピレン分子を追加したモデル

チオンからの脱離は観測されない。③ Ag^+カチオンに 1 個ずつ配位したプロピレン分子がそれぞれ近接しているために，分子間の衝突が生じ，これによってプロピレン分子が脱離する。また，脱離したプロピレン分子は別の Ag^+カチオンに配位し，さらに，この 2 配位構造から 1 個のプロピレン分子が脱離する現象が見られる。この現象については，プロピレン分子の自由エネルギー変化を計算し，Ag^+カチオンに 1 個配位したプロピレン分子が脱離するためのエネルギー障壁は極めて大きく，自身の運動エネルギーのみでは脱離が困難であること，一方，Ag^+カチオンに 2 個配位したプロピレン分子の内，1 個のプロピレン分子が脱離する場合は，エネルギー障壁が分子運動並みに小さく，脱離が容易であることを確認した。④ Ag^+カチオンへの 2 配位構造に加え，3 配位構造も観測される。

以上の計算結果より考えられる Ag-X ゼオライト膜中でのプロピレンの拡散メカニズムは，定常状態に達する前の③の状態において，Ag-X ゼオライトのスーパーケージがプロピレン分子によって閉塞され，プロパン分子が吸着できなくなる。そして，定常状態④となると，プロピレン分子間の衝突によって，2 配位構造，3 配位構造の形成・崩壊が容易に生じようになり，Ag^+カチオン間をプロピレン分子が活発にホッピングしていくことによって，選択的なプロピレン分子の膜透過が起こるというものである。このように，プロピレンの特異な拡散メカニズムが明らかとなりつつあるが，本研究を完結させるために，さらに必要となるのは，定常状態④において真にプロパン分子が透過出来ないことを示すことである。よって，2023 年度では，温度依存性についての検討を進める他，メタダイナミクスによってプロパンの透過挙動を計算する，あるいは，単純なプロピレン透過経路における自由エネルギー変化を計算することで，プロパンの透過が困難であることを明らかとすることを予定している。

4　発表実績または予定

★ 緒方 智希，酒井 求，松方 正彦，手嶋 勝弥，田中 秀樹，Ag 置換ゼオライト X 膜のプロピレン吸着メカニズムの解明，第 73 回コロイドおよび界面化学討論会，ポスター，Web，2023 年 9 月 21 日

★ 緒方 智希，酒井 求，松方 正彦，手嶋 勝弥，田中 秀樹，Ag 置換ゼオライト X 膜におけるプロピレン吸着メカニズムの計算科学的検討，第 35 回日本吸着学会研究発表会，ポスター，長野市，2023 年 11 月 10 日

5　出版実績または予定

論文として投稿することを予定。

金属酸化物クラスターを利用した分子状複合体の設計と機能開拓

Design and functional development of molecular hybrids using metal oxide nanoclusters

○鈴木康介，米里健太郎，山口和也（東大院工）

1　研究目的

金属ナノクラスターは、単核の金属や金属ナノ粒子とは異なる性質を示すことに加え、構造や機能を原子精度で制御が可能であることから、近年注目を集めている。特に、金属ナノクラスターと金属酸化物からなる複合材料は、各要素が協奏的に働くことによる新たな物性や触媒作用が発現することが期待される。我々の研究グループでは、分子状金属酸化物を無機多座配位子として利用することで、金属数、原子配列、電子状態を制御した銀ナノクラスターを合成できることを見出してきた。また、最近では、環状の金属酸化物が有するナノ空隙を利用することで、露出した表面を有する銀ナノクラスター (**Ag30**, 図 1) を合成し、この分子状複合体が高い安定性と触媒活性を両立することを明らかにした。本研究では、これらの複合材料の機能や反応性について、量子化学計算と実験の両面から明らかにすることを目的とした。

2　研究方法、計算方法

本研究では、全ての計算を Gaussian 16 プログラムを用いて行った。汎関数は CAM-B3LYP を用いた。基底関数は P、O には 6-31G*、Ag と W には LanL2DZ ECP を用いた。

3　研究成果

有機溶媒中で、1 nm の空隙を有する環状金属酸化物と銀イオン (酢酸銀) を反応させることにより、環状金属酸化物の内部に銀 16 個の銀イオンを導入した。この化合物を有機溶媒に溶かし、銀イオンと還元剤を反応させることにより、銀 30 個からなる銀クラスター (**Ag30**; 図 1) を合成した。**Ag30** は金属酸化物と銀クラスターからなる分子状複合体であり、その構造は単結晶

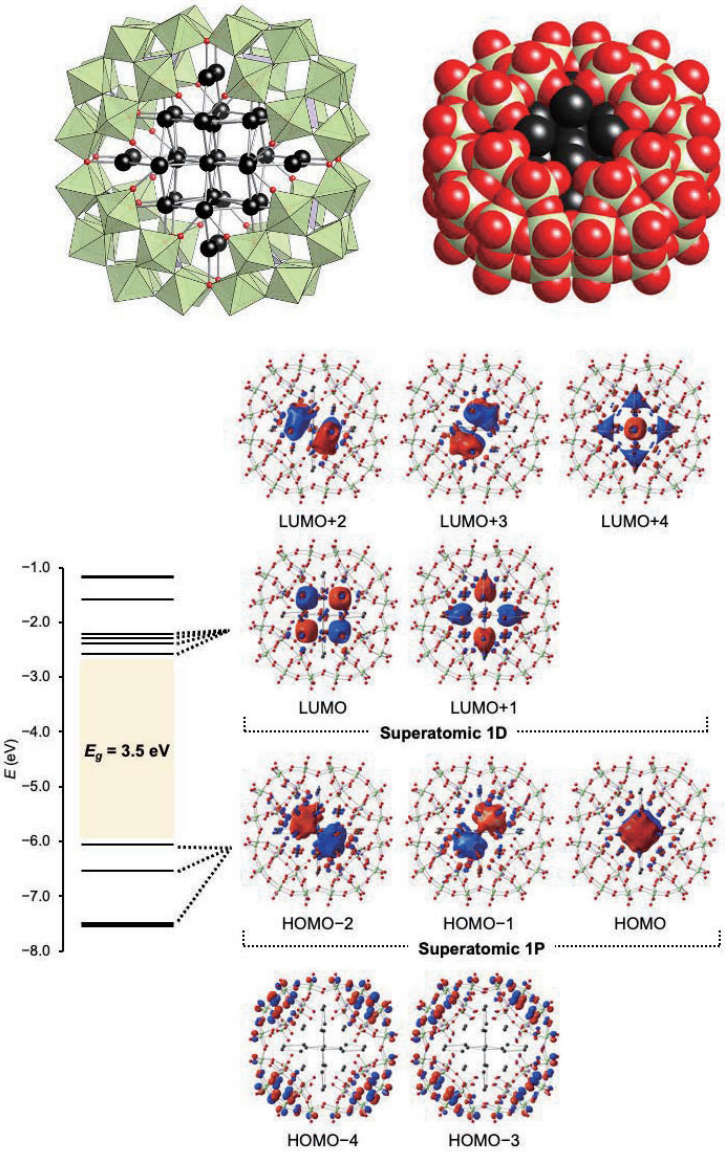


図 1. 分子状複合体 **Ag30** の構造と分子軌道.

X 線構造解析から決定し、電子状態は X 線吸収微細構造 (XAFS)や元素分析などから決定した。その結果、環状金属酸化物の内部に 30 個の銀原子が bcc 型に配列した$\{Ag_{30}\}^{22+}$クラスターが生成したことを明らかにした。また、**Ag30** と還元剤を反応させると、$\{Ag_{30}\}$クラスターがさらに還元されることを見出した。

そこで、**Ag30** の電子状態を量子化学計算により調べた (図 1)。**Ag30** の HOMO、HOMO−1、HOMO−2 は Ag_{30} クラスターに存在し、p 軌道と同様の対称性を持つ分子軌道であった。一方、LUMO～LUMO+4 は Ag_{30} クラスターに存在し、d 軌道と同様の対称性を持つ分子軌道であった。また、HOMO-LUMO エネルギーギャップは 3.5 eV であった。**Ag30** の LUMO～LUMO+4 が金属酸化物骨格ではなく Ag_{30} クラスターに存在することは、**Ag30** と還元剤を反応させることにより、Ag_{30} クラスターがさらに還元される実験結果を支持していた。すなわち、金属酸化物と Ag クラスターからなる **Ag30** が一般的な Ag(0)ナノ粒子とは異なる酸化還元特性を持つことを明らかにした。今後、本研究で得た分子状複合体の構造、電子状態、反応性に関する知見を生かし、構造や電子状態を制御した触媒の精密設計や、それを利用した触媒反応への応用が期待される。

4　発表実績または予定

★[1] 屋内 大輝, 米里 健太郎, 山添 誠司, 横川 大輔, 菊池 貴, 鈴木 康介, 山口 和也, “環状ポリオキソメタレートに内包された露出した銀表面を有する銀ナノクラスターの触媒特性”, 日本化学会第 103 春季年会, 東京理科大学野田キャンパス, 千葉, 2023 年 3 月 22 日

★[2] Kosuke Suzuki, “Synthesis and properties of atomically precise silver nanoclusters with polyoxometalates”, 8th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC8), Taiwan, Taipei, 2022 年 8 月 10 日

5　出版実績または予定

★[1] “Surface-exposed silver nanoclusters inside molecular metal oxide cavities”
K. Yonesato, D. Yanai, S. Yamazoe, D. Yokogawa, T. Kikuchi, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Nat. Chem. **2023**, in press (DOI: 10.1038/s41557-023-01234-w)

[2] “Ligand-Protecting Strategy for Controlled Construction of Multinuclear Copper Cores within Ring-Shaped Polyoxometalate”
Y. Koizumi, K. Yonesato, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Inorg. Chem. **2022**, *61*, 9841–9848.

[3] “Supported Anionic Gold Nanoparticle Catalysts Modified Using Highly Negatively Charged Multivacant Polyoxometalates”
K. Xia, T. Yatabe, K. Yonesato, T. Yabe, S. Kikkawa, S. Yamazoe, A. Nakata, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Angew. Chem. Int. Ed. **2022**, *61*, e202205873.

[4] “Recent Advances in Hybrid Materials of Metal Nanoparticles and Polyoxometalates”
K. Xia, K. Yamaguchi, K. Suzuki,
Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, *62*, e202214506.

[5] ““Template synthesis” of discrete metal clusters with two- or three-dimensional architectures”
Y. Sunada, K. Yamaguchi, K. Suzuki, *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *469*, 214673.

SH2 ドメインとリン酸化ペプチドの結合自由エネルギー解析

Binding free energy calculations of a phosphopeptide with SH2 domain

○李　秀栄（医薬基盤・健康・栄養研究所）

1　研究目的

タンパク質―ペプチド結合は、細胞内シグナル伝達を制御する重要な素過程である。タンパク質間相互作用の阻害剤開発とも関係し、タンパク質がどのようにしてペプチド配列を識別し結合するか、その分子機序の解明が待たれる。タンパク質―ペプチド結合は、従来のタンパク質―低分子結合とは異なる特徴をもつ。低分子リガンドがタンパク質内部に埋もれたポケットに結合するのに対して、ペプチドはタンパク質表面の窪みに結合する。そのため、相互作用領域も広い。さらに、ペプチドの構造は低分子に比べて際立って柔軟であり、結合に伴い大きく変化しえる。これらの違いにより、タンパク質―ペプチド結合はタンパク質―低分子結合に比べて弱くより動的な過程であると考えられる。

X 線結晶構造解析や NMR 実験により、タンパク質―ペプチド結合の複合体構造に基づき結合様式の詳細が調べられ、これらと熱力学測定の結果から特異的なペプチド配列を識別する仕組みが明らかになってきている [1]。さらに、分子動力学（Molecular Dynamics: MD）シミュレーションにより、タンパク質―ペプチド結合の動的な構造解析も進んでいる。従来、実験構造に基づきタンパク質―ペプチド複合体の MD 計算を行い、MM/GBSA を用いて結合自由エネルギーを求めるといったアプローチがとられてきた。しかし、この方法ではペプチドの構造柔軟性や水分子の影響が十分に取り込まれず、タンパク質―ペプチド結合の本質を理解するには限界がある。最近では構造探索を加速する手法を用いた MD 計算による解析が始まっている [2]。本課題では、実験データが豊富に得られている SH2（Src homology 2）ドメインとリン酸化ペプチド（リン酸化チロシン：pY）の結合を対象に、効率的な構造探索法を用いた MD 計算によりタンパク質―ペプチドの動的な結合メカニズムに迫る。

2　研究方法、計算方法

SH2 ドメインについては、X 線結晶構造解析により 300 を超える立体構造が Protein Data Bank（PDB）に登録されており [3]、豊富な構造情報と基質結合の熱力学測定により、様々なペプチド配列に対し結合親和性や結合様式が知られている。しかし、静的な構造情報だけでペプチド認識の仕組みを十分に説明できる例は少ない。本課題では、結合構造が似ているにも関わらず結合親和性の異なる例を取り上げ、ペプチド認識に関わる動的な構造因子の特定を目指した。具体的には、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（PI3K）の SH2 ドメインに注目した。PI3K は、SH2 ドメインで CD28 の pYMNM 配列に結合し、T 細胞を活性化するシグナル伝達過程を誘導する。逆に、CTLA-4 の pYVKM 配列に結合すると、T 細胞の活性化を抑制することが知られている。熱力学測定は CD28 が CTLA-4 に比べて強く結合することを示す一方で、両者の結晶構造データ（cSH2-CD28：PDBID 5AUL、cSH2-CTLA-4：PDBID 7CIO）に顕著な違いは見られない [4, 5]。

本課題では、SH2 ドメインと CD28/CTLA-4 ペプチドの結合を取り上げ、拡張アンサンブル法を用いた分子動力学計算を実施した。初期構造は結晶構造（cSH2-CD28：PDBID 5AUL、cSH2-CTLA-4：PDBID 7CIO）

に基づき作成した [4, 5]。シミュレーションボックスには、タンパク質、基質ペプチドに加え、水分子及び 150 mM 相当の KCl イオンを含め、全体で 5 万 7 千原子程度（SH2 ドメイン原子数：２千原子、イオン・水分子数：2 万程度）の計算システムとした。はじめに、アンブレラサンプリング法を用いて予備計算を行った（**図 1**）。結晶構造に基づき、ペプチド結合サイトの 3 残基（Arg21、Arg39、Ala48）の質量中心とリン酸化チロシンの質量中心との距離を反応座標として、42 ウィンドウ（ウィンドウあたり 1 ns）を用いて、ペプチドの脱離過程を調べた。次に、レプリカ交換分子動力学法の一つである generalized Replica Exchange with Solute Tempering （gREST）法 [6] を用いた（**図 1**）。この手法では、限られた自由度の温度のみを交換することで計算コストを抑えられる。温度交換する自由度（「溶質、solute」部分）は、SH2 ドメインタンパク質のペプチド結合サイトおよび基質ペプチドの二面角エネルギー項と非結合相互作用項とした。CD28 及び CTLA-4 との複合体に対して、レプリカ数は 16、溶質温度は 300.0〜847.29 K として、各レプリカあたり 250 ns（合計 4μs）の計算を実施した。全ての計算は、分子動力学計算ソフトウェア GENESIS [7] を用いて行った。

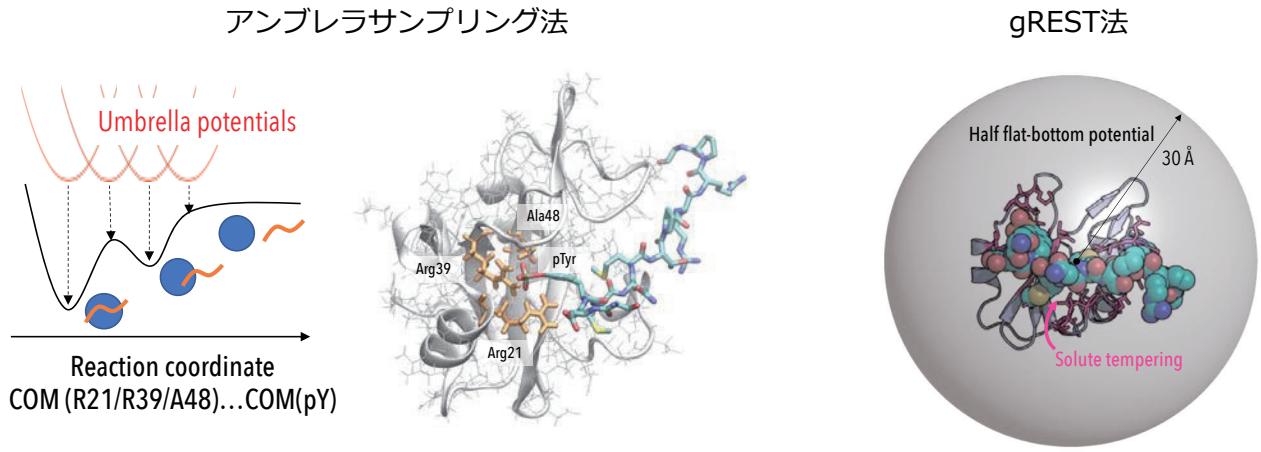


図 1. アンブレラサンプリング法と gREST 法を用いた結合計算のスキーム

3　研究成果

アンブレラサンプリング法を用いた予備計算の結果、同手法でリン酸化ペプチドの脱離過程を調べるのは容易でないことがわかった。**図 2** に反応座標の距離（ペプチド結合サイトの 3 残基の質量中心とリン酸化チロシンの質量中心との距離）を 15 Å まで伸ばした際のスナップショットを示す。基質ペプチドのリン酸化チロシンは依然 SH2 ドメインの Arg21 と水素結合を形成しており脱離に至らない。リン酸基とタンパク質との強い相互作用のために、タンパク質—ペプチド距離を拘束して求めた中間構造の妥当性には疑問符が付く。ウィンドウの数を増やすだけでなく、直感的なタンパク質—リガンド距離ではなく、ペプチドの特性（サイズや構造柔軟性）を考慮した反応座標の定義が必要不可欠と考える。

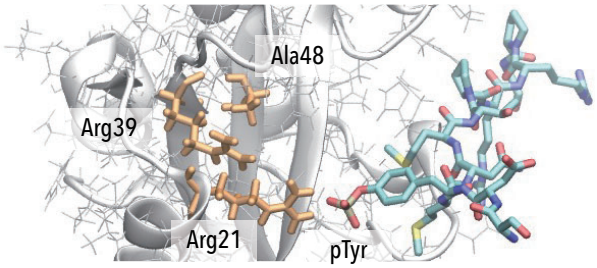


図 2. アンブレラサンプリング法を用いた計算から得た脱離過程のスナップショット

次に、gREST 法を用いた計算結果を示す。この手法では、反応座標を定義することなく、溶質部分（タンパク質の結合サイトと基質ペプチド）での温度交換によりタンパク質—ペプチド相互作用を効果的に弱めて

ペプチドの結合・脱離を促進する。実際、任意のレプリカに対してタンパク質—ペプチド距離の変化をプロットすると、結合状態からスタートした計算が、非結合状態を経て再度結合状態に戻っていることがわかる（**図 3a**）。今回の計算では、16 レプリカのうち 9 レプリカで同様の結合・脱離過程が見られた。gREST 法を用いることでリン酸化ペプチドの結合･脱離過程が効率よく探索できていることを示す。そこで、SH2 と CD28 および CTLA-4 の結合に対して、gREST 計算で得た 300 K の奇跡データを用いて、k-means クラスター解析により結合構造の分布を求めた（**図 3b**）。その結果、CD28 と CTLA4 ペプチドの結合では、リン酸化チロシンの結合ポケットに加え、可変性の高いポケットでの結合様式に違いが見られた。後者は結晶構造で見ることができず、CD28 と CTLA-4 の結合親和性の違いに関係すると考えられる。さらに、CTLA-4 の結合構造とは対照的に、CD28 ペプチドは複数の配向で動的に結合し親和性を獲得していることも示唆された。別途行った計算から、リン酸化ペプチドの結合が SH2 ドメインの遠隔ループ構造に影響することもわかってきており [8]、CD28 と CTLA-4 の動的な結合状態の違いがアロステリックな機能発現とも関係している可能性が示唆された。

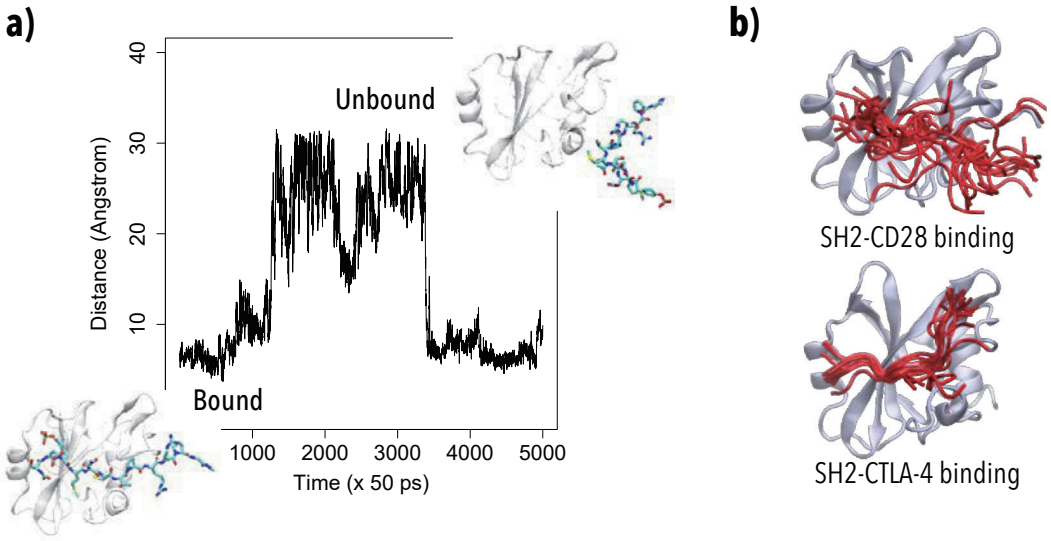


図 3. gREST 法を用いた結合計算。任意のレプリカにおけるタンパク質—ペプチド距離の変化（a）と CD28 と CTLA-4 の結合構造（b）。

まとめと課題

本研究では、PI3K の SH2 ドメインと CD28 及び CTLA4 ペプチドの結合について、gREST 法を用いた分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質—ペプチドの動的な結合メカニズムを検討した。gREST 法を用いることで、アンブレラサンプリング法では難しかったリン酸化ペプチドの結合・脱離過程の探索が可能になり、CD28 と CTLA4 ペプチドの動的な結合状態に違いがあることを明らかにした。今後の課題として、結合自由エネルギーを定量的に見積もり、実験データとの比較検証のもとで計算結果の妥当性を評価する。

4　発表実績または予定

1）李秀栄, 水口賢司, SH2 ドメインによるリン酸化ペプチドの動的認識, 日本化学会第 103 春季年会, 2023 年 3 月 25 日（千葉）

２）Suyong Re, Kenji Mizuguchi, Binding specificity of phosphopeptide recognition domain analyzed by gREST simulation, CBI 学会 2022 年大会, 2022 年 10 月 25 日（船堀）

３）李秀栄, SH2 ドメインの構造柔軟性とペプチド結合のクロストーク, バイオインタラクション研究会 第 13 回ワークショップ, 2022 年 6 月 29 日（京都）

5　出版実績または予定

１）Hosoe, Yuhi, Yohei Miyanoiri, Suyong Re, Saki Ochi, Yuya Asahina, Toru Kawakami, Masataka Kuroda, Kenji Mizuguchi, and Masayuki Oda. FEBS J, 290, 2366-2378 (2023).

その他、さらに解析を進め論文として投稿予定である。

「参考文献」

[1] Sanches, K. et al. Sci. Rep. (2020) doi: 10.1038/s41598-020-70034-w.

[2] Wang, J.; et al. Front. Mol. Biosci. 6, 112 (2019).

[3] Machida, K and Liu, B. A. SH2 Domains, Humana Press

[4] Satomi Inaba, Nobutaka Numoto, Shuhei Ogawa, Hisayuki Morii, Teikichi Ikura, Ryo Abe, Nobutoshi Ito, and Masayuki Oda. J. Biol. Chem. 292, 1052–60 (2017).

[5] Momoka Iiyama, Nobutaka Numoto, Shuhei Ogawa, Masataka Kuroda, Hisayuki Morii, Ryo Abe, Nobutoshi Ito, and Masayuki Oda. Mol. Immunol. 131, 51–59 (2021).

[6] Motoshi Kamiya and Yuji Sugita. J. Chem. Phys. 149, 072304 (2018).

[7] Jaewoon Jung, Takaharu Mori, Chigusa Kobayashi, Yasuhiro Matsunaga, Takao Yoda, Michael Feig, and Yuji Sugita. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science 5, 310–23 (2015), Chigusa Kobayashi, Jaewoon Jung, Yasuhiro Matsunaga, Takaharu Mori, Tadashi Ando, Koichi Tamura, Motoshi Kamiya, and Yuji Sugita. J. Comput. Chem. 38, 2193–2206 (2017).

[8] Yuhi Hosoe, Yohei Miyanoiri, Suyong Re, Saki Ochi, Yuya Asahina, Toru Kawakami, Masataka Kuroda, Kenji Mizuguchi, and Masayuki Oda. FEBS J, 290, 2366-2378 (2023).

低分子を認識・活性化する新規錯体に関する研究

Study on molecule recognition and activation of novel metal complexes

○山本　哲也、清水　未紀、宮坂　誠（東京電機大学）

1　研究目的

申請者らは、ホスフィンや NHC を支持配位子とするシクロメタル化パラジウム錯体は有機ホウ素化合物のカルボニル化合物への 1,2-付加反応や 1,4-付加反応の優れた触媒能を有することを見出しており、ホスフィンを支持配位子とするシクロメタル化パラジウム錯体は 1,4-付加反応と 1,2-付加反応のどちらの反応に対しても触媒活性を示すのに対し、イミダゾリン型 NHC を支持配位子とするシクロメタル化パラジウム錯体は 1,2-付加反応のみ触媒する。この触媒活性の違いを理論化学的に明らかにすることを目的とした。

2　研究方法、計算方法

量子化学計算はすべて Gaussian 16 を用いて行った。汎関数として B3LYP を用い、基底関数としては、H、C、B、N、O、S、P に関しては 6-31G(d)を、Pd に LanL2DZ を用いた。遷移状態の構造は IRC 計算で確認した。今期は低分子モデルの計算にとどめたため計算科学研究センターの計算リソースを使用しなかった。

3　研究成果

イミダゾリン型 NHC をトリアゾール型 NHC にかえたシクロメタル化パラジウム錯体はアリールボロン酸エステルのアルデヒドへの 1,2-付加反応だけでなく、エノンへの 1,4-付加反応に対しても良好な触媒活性を示すことが分かった。

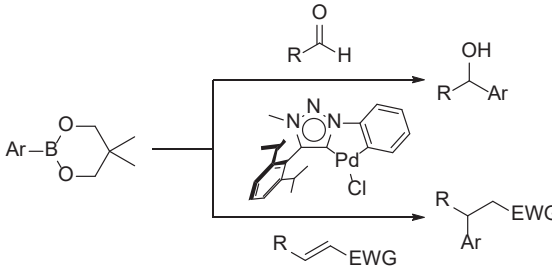


図 1.

4　発表実績または予定

○Minori Shimizu, Yudai Kitahara, Shogo Namiki, Tetsuya Yamamoto、“Synthesis and Catalysis of Pyridine-based C^P-type Palladacycle Complex” XXII International Symposium on Homogeneous Catalysis、2022 年 7 月 28 日、ポルトガル

○Naoki Arai, Yuto Kuzirai, Tetsuya Yamamoto、“MIC-coordinated palladium complex catalyzed 1,2addition of arylboronates to aldehydes” TOCAT9、2022 年 7 月 26 日、オンライン開催

5　出版実績または予定

Naoki Arai, Yuga Shibuya, Shinichi Koguchi and Tetsuya Yamamoto, ” Halogen-Substituted Mesoionic-Carbene/Palladium Complexes for Catalytic Arylation of Aldehydes”, *Asian J. Org. Chem.*, **2023**, e202300076. *doi.org/10.1002/ajoc.202300076*.

高電位鉄硫黄タンパク質の活性中心の構造と電子状態についての理論的解析

Theoretical analysis for the geometrical and electronic structures of the active center of high-potential iron-sulfur protein

○堀　優太、佐藤　綾香、俵屋　壮大郎、渡辺　七都稀（筑波大学）

1　研究目的

高電位鉄硫黄タンパク質（HiPIP）は、光合成電子伝達系ではたらく電子運搬タンパク質である。HiPIP は、活性中心に[4Fe4S]のキュバン型の鉄硫黄クラスターを持つが、同様の骨格を持つフェレドキシンに比べて極めて酸化還元電位が高い。この原因として、鉄硫黄クラスター周りの構造が要因であると考えられている。本研究では、HiPIP の鉄硫黄クラスター周りの構造環境に注目し、周辺のアミノ酸からの影響を考慮したクラスターモデルの電子状態を量子化学計算により計算し、安定構造と電子状態について考察する。

2　研究方法、計算方法

HiPIP の還元型(2Fe(II)2Fe(II))について取り上げる。X 線結晶構造解析により得られた[4Fe4S]クラスターの構造をもとに、取り得るスピン配置について電子状態解析を行った。計算には、Gaussian 16 を用いた。

3　研究成果

12 通りの初期スピン配置に対して構造最適化を行ったところ、4 通りの初期スピン配置に対して行った計算がエネルギー的に安定な構造・電子状態に収束した。得られた構造に対して、NBO 解析を行ったところ、2 つの Fe 間で形成される面上でスピンの非局在化が観測された。また、軌道エネルギーの解析から HiPIP の酸化還元反応はその面上で起こる可能性があることがわかった。種々のモデルに対する計算の結果、HiPIP ではその周辺のアミノ酸が[4Fe-4S]クラスターの幾何学的・電子的構造を安定化していることが示された。

4　発表実績または予定

★ 1. Y. Hori,「Computational Chemical Approaches to the Microscopic Mechanism of Anhydrous Proton Conduction Materials」、『Asia Pacific Conference of Theoretical and Computational Chemistry APATCC-10』、Quy Nhon (Vietnam)、(February 22, 2023). (Oral) (***invited***)

その他、10 件の口頭発表、10 件のポスター発表を行った。

5　出版実績または予定

★ (1) Y. Hori, H. Nakamura, T. Sakawa, N. Watanabe, M. Kayanuma, M. Shoji, M. Umemura, Y. Shigeta, *Astrobiology*, **22**(11), 1330–1336 (2022).

★ (2) A. Sato, Y. Hori, Y. Shigeta, *Inorg. Chem*., **62**(5), 2040–2048 (2023).

★ (3) Y. Hori, A. Sato, Y. Shigeta, *J. Comp. Chem., Jpn*., **21**(4) 77–79 (2022).

★ (4) S. Sugiura, T. Kubo, Y. Haketa, Y. Hori, Y. Shigeta, H. Sakai, T. Hasobe, H. Maeda, *J. Am. Chem. Soc*., ***in press*** (2023). DOI: 10.1021/jacs.3c01025

その他、2 報の論文を出版、5 報の論文を投稿中。

新しい治療法の確立を目指した新規触媒の開発

Development of Novel Catalysts for the Establishment of New Therapeutic Methods

○三ツ沼　治信、金井　求、上村　祐伍、古田　将大、山次　健三、野崎　多実子、巽　俊文、山根　三奈、藤吉　浩平、山梨　祐揮、田辺　駿、高橋　和希、中尾　裕康、陳　虹宇、片山　友里、福田　智之、岩井　篤志、宮内　公大、東屋　勇都、幅崎　美涼、入江　優（東大院薬）

1　研究目的

本研究の目的は、新しい治療法の開発につながる革新的な触媒の開発を行う。本研究は新規ケミカルスペースに向けた複雑構造分子合成を加速する革新的触媒創生、と人工触媒の化学介入による触媒医療の治療応用から成る。

2　研究方法、計算方法

具体的には①触媒的 sp3C-H 結合活性化による sp3 炭素リッチ構造の効率的な骨格形成反応の開発、②ヒストンのアセチル化触媒の開発による人工転写制御、③アミロイドタンパク質の酸素化触媒の開発を目指す。いずれの研究においても Gaussian 16, GRRM 14, 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。

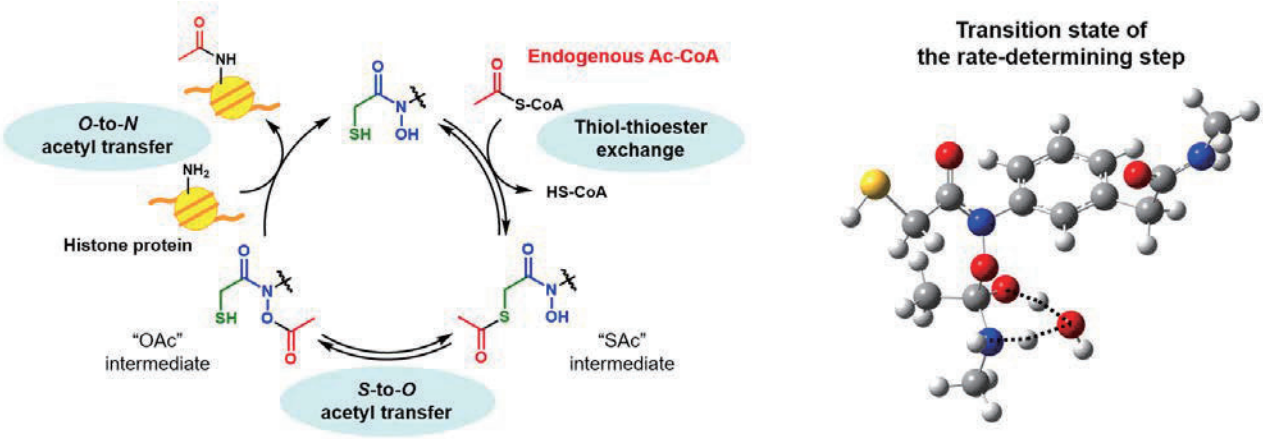
3　研究成果

細胞内アシル CoA を活性化するヒストンアシル化触媒の開発

リジン残基のアセチル化に代表されるヒストンタンパク質の翻訳後修飾は、エピゲノムを構成することで動的な遺伝子発現の制御にかかわっている。したがって、細胞内でヒストン翻訳後修飾を化学的に導入する手法の開発は、エピジェネティック修飾の機能解明や制御に繋がることが期待される。生体内では、ヒストンアセチル化酵素がアセチル CoA を唯一のアセチルドナーとしてヒストンのアセチル化を行っている。しかし、これを実現することのできる化学触媒は報告がなかった。最近我々は、細胞内に低濃度でのみ存在するアセチル CoA を活性化し、ヒストンリジン残基をアセチル化できる初めての化学触媒として *m*BnA を開発した（下図左）。本触媒は、チオエステル型のアセチル CoA からアセチル基を触媒上へと取り込むためのチオール基と、アセチル基を活性化するためのヒドロキサム酸型の求核触媒骨格を有するデザインとなっている(下図右)。本研究では、*m*BnA 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に関する解析を、DFT 計算を用いて行った。

まず、触媒のチオール基に取り込まれたアセチル基がリジン残基のアミノ基へと転移する反応経路の探索を行った結果、当初の想定反応機構の通り、ヒドロキサム酸部位の分子内チオエステル基への求核攻撃によるアセチルヒドロキサメート種（”OAc” intermediate）を中間体とする経路が最も安定な遷移状態を与える反応経路であることが明らかとなった（下図左）。しかし、予想に反して、律速段階はリジン残基がアセチルヒ

ドロキサメート中間体を攻撃して生じた四面体中間体における、窒素原子上からアニオン性を帯びたカルボニル酸素原子上へのプロトン移動過程にあることが示唆された（下図右）。本解析によって明らかとなった反応経路および律速段階は、実験的に得られているリジン残基アセチル化触媒の構造活性相関を支持するものであり、さらなる触媒活性の向上に繋がる重要な知見となった。現在、本研究により得られた知見をもとに、触媒の構造改変によるさらなる活性改善に取り組んでいる。



4　発表実績または予定

[1] ★ 日本薬学会第 143 年会 「細胞内アシル CoA を活性化するヒストンアセチル化触媒の開発」幅崎 美涼、渡邉 康平、滝田 良、水本 真介、梶野 英俊、川島 茂裕、山次 健三、金井 求

5　出版実績または予定

[1] ★ Habazaki, M.; Mizumoto, S.; Kajino, H.; Kujirai, T.; Kurumizaka, H.; Kawashima, S.; Yamatsugu, K.; Kanai, M. *ChemRxiv* **2022**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-zxn90

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

Theoretical studies of chemical reactions and conformational dynamics in solution and biomolecules

○森　俊文、川島　恭平、佐藤　拓海（九州大学先導物質化学研究所）

1　研究目的

溶液内や生体分子などの凝縮系で起こる化学反応や機能に関わる状態遷移では非常に多くの自由度が関与するため、少数の反応座標に着目し、それ以外に関する統計平均をとった自由エネルギー面上での反応機構の議論が多く行われてきた。ところが、実際には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重要な役割を果たしていることが近年実験から明らかになりつつある。そのため、反応そのものに加え、反応に関わるダイナミクスを理解することが求められている。我々は、分子動力学シミュレーションと量子化学計算を用いることで、化学反応や生体分子の機能発現過程に関する静的および動的機構を明らかにすることを目指しており、本年度は特に以下の項目に取り組んだ。

1.1 高濃度 ATP 状態における ATP –タンパク質相互作用の分子論的解析

ATP は生体内でエネルギー通貨として多様な生命現象に関わる重要な役割を果たすが、実際の ATP 濃度は一般的な酵素が必要とするものよりはるかに高い。近年、このような高濃度の ATP が、タンパク質の凝集を抑制したり、凝集体を分解したりする働きがあることが分かってきた。ところが、ATP がこのようにタンパク質に作用する分子機構はまだ理解されていない。このような高濃度 ATP とタンパク質の相互作用を分子レベルで明らかにするために、分子シミュレーションは有効なアプローチであると考えられるが、従来のシミュレーション条件では、ATP 自体が過剰に凝集してしまうなどの問題があった。この問題に対して、これまで ATP の電荷パラメータを修正することで過剰な凝集を抑制することが試みられていたが、このアプローチでは ATP –タンパク質相互作用も改変してしまうという課題が残る。さらに、タンパク質の凝集の前段階であるアンフォールド状態ではタンパク質が多様な構造をとるため、ATP が作用できる点が増え、ATP の過剰な凝集がより問題になると想定される。そのため、ATP とアンフォールド状態のタンパク質の相互作用に関する分子動力学シミュレーションは、従来のアプローチでは十分に扱うことができていなかった。

1.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

トリフルオロメチル基(CF_3-)は医薬品、農薬、有機材料に含まれる非常に有用な官能基である。そのため、様々な CF_3 基の導入方法が研究されてきた。その中でも、直接 C-H を官能基化する反応は魅力的であるが、反応点を制御することが困難であった。数少ない報告例によると、パラジウム触媒下、基質に配向基を導入することで位置選択的なトリフルオロメチル化が達成されている。しかし、その場合配向基を取り除くことが困難であるという問題があった。最近になってシクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応によりこれらの課題を解決できることが示された。この反応では Fe 触媒として $FeCl_3$、Langlois 試薬（CF_3SO_2Na）、そして TBHP(^{t}BuOOH)を用いることでラジカル的にトリフルオロメチル化が進行する。ここで、シクロデキストリンは 6 から 8 分子のα-グルコースから形成される環状オリゴ糖であり、環の外側が親水性、内側が疎水性というユニークな特徴を有している。これを利用して、空洞の大きさに依存した疎水性分子を包接することができるため、溶解性の向上、分子認識、薬物担体にも用いられている。^{1}H NMR の測

定により、上記の反応では、基質がシクロデキストリンに内包されてから反応が進行しているという結果が得られている。しかし、トリフルオロメチル化の反応機構やどのようにシクロデキストリンが作用しているかはこれまで明らかになっていなかった。

1.3 光誘起による第一級芳香族アミンの脱アミノボリル化および脱アミノ水素化

芳香族 C-N 結合の開裂を伴う変換は、芳香族アミン部位が合成中間体、天然物、および医薬品に含まれるため、応用が期待されている。第一級芳香族アミン(Ar-NH_2)は対応するニトロアレン類を還元することにより容易に得ることができるが、C-N の結合解離エネルギーの高さ、NH_2 基の脱離能の低さ、N-H の反応性の高さの点で、C-N 結合の開裂を伴う変換反応には適用が難しいという問題があった。これに対して近年、第一級芳香族アミンとビス（ピナコール）ジボロン（B_2pin_2）を光照射下で反応させることにより、アミンが脱離してボリル化または水素化することが見出された（図 1）。また、酸素雰囲気下ではボリル化、窒素雰囲気下かつエーテル溶媒では水素化と反応条件を変えることで制御が可能である。しかし、この反応は光反応で複雑であることに加え、新規に見出されたものであるため、これまで反応機構が不明であった。

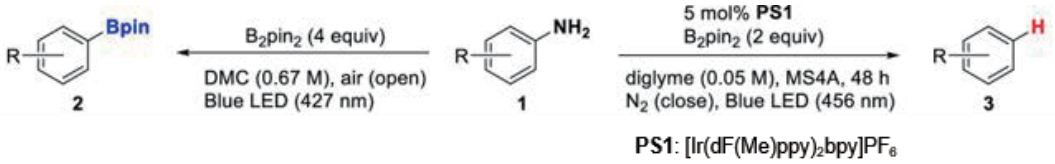


図 1. 光誘起による第一級芳香族アミンの脱アミノボリル化および脱アミノ水素化

2　研究方法、計算方法

2.1 高濃度 ATP 状態における ATP−タンパク質相互作用の分子論的解析

ATP が過剰に凝集する問題を避ける方法として、ATP の電荷を調節する代わりに、溶媒である水分子の分子モデルを変更することを検討した。具体的には、従来広く使われてきた TIP3P モデルは様々な問題を含んでいることが知られており、特にタンパク質のアンフォールド状態の振る舞いを改善するために開発された OPC や TIP4P-D モデルを利用した。ここでは、これら 3 つの水分子モデルを用いて、15mM の濃度に設定した ATP の凝集が、水モデルに依存してどのように変わるかの比較を行った。さらに、ATP とアンフォールド状態のタンパク質との相互作用が水モデルにどの程度依存するかを調べるため、天然変性タンパク質の一つであるα-Synuclein を用いた計算も行った。これらの系について、Amber20 を用いた 1 マイクロ秒の分子動力学シミュレーションをそれぞれ複数回行い、ATP-ATP および ATP-タンパク質の相互作用の解析を行った。

2.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

Gaussian 16 Rev. C.01 を用いた量子化学計算により反応機構の計算を行った。また、初期構造の探索には crest v. 2.0.0 および xTB v. 6.4.0 を用いた。基質には 3,5-ジメトキシ安息香酸メチル、添加剤としてβ-シクロデキストリンを用いた。

2.3 光誘起による第一級芳香族アミンの脱アミノボリル化および脱アミノ水素化

Gaussian16 Rev. C.01 を用いた量子化学計算を行った。基質には 4-ビフェニルアミン、エーテル溶媒には THF をそれぞれ用いた。また、これらの計算結果を共同研究先である実験グループで得られた実験結果と比較することで、詳細な反応機構を検討した。

3　研究成果

3.1 高濃度 ATP 状態における ATP –タンパク質相互作用の分子論的解析

タンパク質を含まない高濃度 ATP 状態の系を調べたところ、ATP の凝集は水モデルに依存して大きく変わることが分かった。特に、TIP4P-D および OPC モデル中では、ATP はオリゴマー形成と分解を繰り返しているのに対して、TIP3P 中では初めの 200 ナノ秒の間に一つの大きな凝集体を形成し、それが分解されず維持されていた。この結果は、従来見られた ATP の過剰な凝集は、水モデルを TIP3P から変更することである程度解消されるということを示している。TIP4P-D および OPC モデルは、タンパク質のアンフォールド状態の記述を改善するため、これらの水モデル中でタンパク質と ATP の相互作用がどのようになっているかを調べることが可能であると期待される。

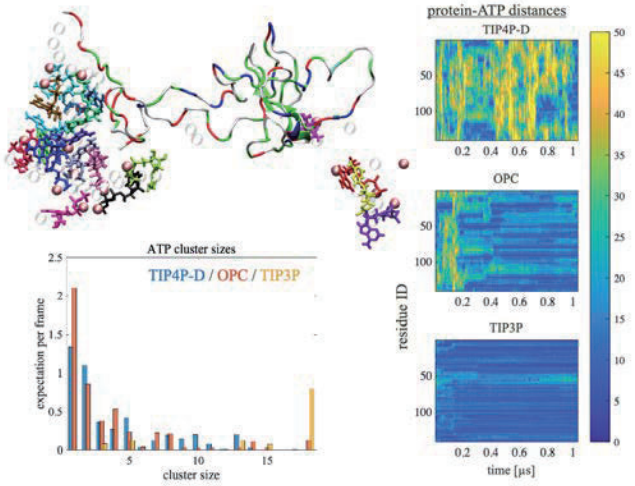


図 2. α-Synuclein に結合する ATP（左上）、ATP クラスターの水モデル依存性（左下）、およびα-Synuclein の各残基から最近接の ATP までの距離の経時変化（右）

そこで、次に ATP がα-Synuclein とどのように相互作用するかを調べた。その結果、OPC と比べ、TIP4P-D では ATP のタンパク質への結合は頻繁に解消されることが分かった。NMR 実験から ATP がα-Synuclein に非特異的に結合することが示唆されているため、TIP4P-D モデルは、ATP の自己凝縮を抑制するだけでなく、ATP のタンパク質への結合も阻害してしまっていることが明らかになった。

3.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

シクロデキストリンがない場合について反応機構の検討を行った結果、Fe 触媒は TBHP の分解にのみ関与し、CF_3 ラジカルの発生および基質への付加、脱プロトン化の過程には関与しないことが示唆された。また、律速段階が CF_3 ラジカル付加の段階であり、生成物の選択性は見られなかった。次に、シクロデキストリンがある場合、まずシクロデキストリンと基質は複合体を形成する。シクロデキストリンの結晶構造、基質、および CF_3 ラジカルからモデリングした遷移状態について詳しくコンフォメーションサーチをすることで、位置選択性は遷移状態で決まらないことが分かった。しかし、IRC 計算から得られた CF_3 が付加した中間体では付加する位置によって安定性が大きく異なることがわかった。安定性の違いはシクロデキストリンと中間体の複合体の安定化エネルギーが最も寄与が大きく、これが選択性の発現に起因していると考えられる。

3.3 光誘起による第一級芳香族アミンの脱アミノボリル化および脱アミノ水素化

実験および計算から提唱された反応機構を図 3 に示す。まず、ボリル化と水素化に共通する反応機構として、基質のラジカルカチオンに対して B_2pin_2 が付加する段階がある。ここでは、N-B 結合生成、B-B 結合開裂、C-B 結合の生成が段階的に起こることが分かった。ボリル化の反応機構は、一重項酸素と基質の一電子移動や、アミンに対するスーパーオキシドアニオンによるプロトンの授受を含んでおり、プロトン化された後に分解することでボリル化生成物が得られる。一方、水素化は窒素雰囲気下で進行し、酸素を使ったプロトンの授受ができない。しかし、B_2pin_2 が付加した後に分子内で転移し分解することによって芳香族ラジカルが生成し、これがエーテルの水素を引き抜くことで水素化が進行することが分かった。これらの結果から、

二つの反応は酸素の有無およびプロトン性極性溶媒かどうかによって決まることが明らかとなった。

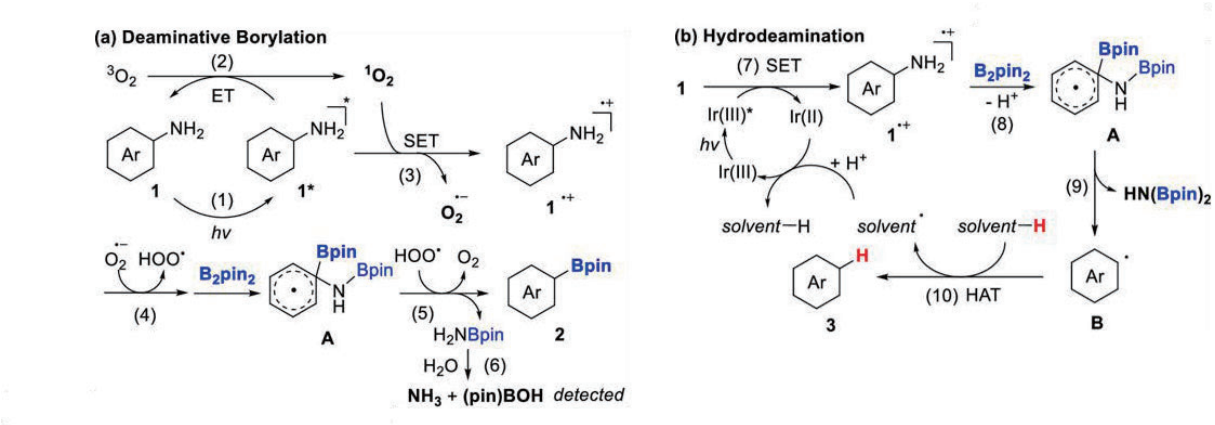


図 3. 実験および計算から提唱された反応機構

4　発表実績または予定

★ 森 俊文, “タンパク質の変性状態に対する溶媒環境の影響の理論的解析”, 「凝縮系の理論化学」研究会, 2023 年 3 月 9-11 日, 沖縄, 口頭（招待）

★ 森 俊文, “酵素反応における反応ダイナミクスと反応座標の解明”, 第 36 回分子シミュレーション討論会, 2022 年 12 月 5-7 日, 東京, 口頭

★ Toshifumi Mori, “Elucidating the Role of Dynamics During Enzyme Catalysis using Molecular Simulations”, 7th International Symposium of Quantum Beam Science at Ibaraki University, 2022 年 12 月 1-3 日, 茨城（ハイブリッド）, 口頭（招待）

★ 森 俊文, “タンパク質の変性状態における構造ダイナミクスと溶媒環境依存性の理論的解析”, 第 60 回日本生物物理学会年会「動的溶液環境が駆動するタンパク質凝集」シンポジウム, 2022 年 9 月 28-30 日, 北海道, 口頭（招待）

★ 森 俊文, “凝縮系反応の動的機構と反応座標の理論的解明”, 「化学反応経路探索のニューフロンティア 2022」シンポジウム, 2022 年 9 月 18 日, 神奈川, 口頭（招待）

★ 川島 恭平, 國信 洋一郎, 森 俊文, “シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明”, 第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月 17-20 日, 石川, 口頭

5　出版実績または予定

★ S. Sittiwanichai, J. Deanpen, T. Mori, P. Pongprayoon, “Structural and Dynamics Alteration of Glycated Human Serum Albumin in Schiffe Base and Amadori Adducts: A Molecular Simulation Study”, (*submitted*)

★ D. Wu, A. Shiozuka, K. Kawashima, T. Mori, K. Sekine, Y. Kuninobu “Bifunctional 1-Hydroxypyrene-Photocatalyst for Hydrodesulfurization via Reductive C(aryl)–S Bond Cleavage”, *Org. Lett.* **25**, 3293-3297 (2023)

★ T. Mori, K. Sekine, K. Kawashima, T. Mori, Y. Kuninobu “Near-Infrared and Dual Emissions of Diphenylamino Group-substituted Malachite Green Derivatives” *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200873 (2022)

★ T. Mori, S. Saito, “Molecular Insights into the Intrinsic Dynamics and their Roles During Catalysis in Pin1 Peptidyl-prolyl Isomerase”, *J. Phys. Chem. B* **126**, 5185-5193 (2022)

★ A. Shiozuka, K. Sekine, T. Toki, K. Kawashima, T. Mori, Y. Kuninobu “Photoinduced Divergent Deaminative Borylation and Hydrodeamination of Primary Aromatic Amines”, *Org. Lett.* **24**, 4281-4285 (2022)

界面活性剤凝集挙動の理論モデリング

Theoretical Modeling of Surfactant Aggregation

○甲賀研一郎，甲藤寛之，内藤秀文，平良碧生，松原稜（岡山大学）

1　研究目的

本研究目的は界面活性剤分子等の両親媒性分子種を含む水溶液が示すミセル形成・ミクロ相分離などの多彩な構造・相挙動を分子論的観点から理解することにある．具体的には，水溶液構造および相挙動の分子種依存性，温度・圧力依存性，及び第３成分（イオン等）添加効果を微視的観点から明らかにすることを目的とする．本年度は，３つの課題に焦点を絞って研究を行った．第一に，疎水性相互作用に対するイオン添加効果の基礎的知見を得ること，第二に，溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性をモデル溶質に関して明らかにすること，第三に，両親媒性溶質の水溶液におけるミセル形成自由エネルギーを評価することである．

2　研究方法、計算方法

溶質溶解度に対する塩添加効果の大きさはセチェノフ係数 K_s によって測定できる．水および塩水溶液に対する溶質のオストワルド吸収係数（溶解度）を λ_0 および λ，塩濃度を ρ とすると，$\frac{\lambda}{\lambda_0} = e^{-K_S \rho}$ が成立する．K_s が大きいほど塩析効果が大きい．以前我々は，K_s と溶質分子間有効相互作用の強さの尺度である浸透第２ビリアル係数 B の塩濃度依存性 C_I との間に関係式 $C_I = C_I^{(1)} + \frac{1}{4}K_s^2$ が成立することを示した．今年度は分子シミュレーションにより様々な塩水溶液について K_s と B を計算し，上述の関係式の妥当性を検証する．第二に，様々なサイズの溶質について，２体有効相互作用を分子シミュレーションにより精密に計算し，平均力ポテンシャルおよび浸透第２ビリアル係数 B の溶質分子直径依存性を数値的に得る．第三に，ヘキサンジオール水溶液の大規模分子シミュレーションを実行し，凝集数分布を正確に求め，さらに一つのミセルにおけるアルコール分子間およびアルコール-水分子間の相互作用を静電相互作用とファン・デル・ワールス相互作用に分解し，理論モデリングに必要な知見を得る．

3　研究成果

第一の課題については，セチェノフ係数 K_s と浸透第２ビリアル係数 B のイオン濃度微分係数 C_I の相関関係を数値的に確かめることができた．調べたイオン種は HCl, LiCl, NaCl, CsCl, $MgCl_2$, LiF, NaF, CsF, LiI, NaI, CsI, NaOH, アルコール種はメタノール，エタノール，プロパノールである．シミュレーションの結果，K_s と C_I の相関関係は理論式にほぼ一致することがわかった．この成果は 2023 年度中にまとめ，投稿する．

第二の課題については，水中のメタン型分子間に働く疎水性相互作用および単純液体中のメタン型分子間に働く有効相互作用を，平均力ポテンシャル $w(r)$および浸透第２ビリアル係数 B として評価することができた．その結果，水溶液中では B が負の値をとり，その絶対値が溶質分子直径 σ の６乗に比例して大きくなることを見出した（図 1）．気体の B は σ の３乗に比例する．一定の熱力学条件下の単純液体中で B が正の値をとり，その絶対値は，水中と同じく溶質分子直径 σ の６乗に比例することがわかった．これらの成果を論文

にまとめ，J. Chem. Phys. (Communications)にて発表した．

第三の課題については，ミセルの凝集数分布およびミセル形成駆動力の構成要素の計算を実施し，一定の成果が得られた．また，一つのミセルにおけるアルコール分子間およびアルコール-水分子間の相互作用を静電相互作用とファン・デル・ワールス相互作用に分解し，それぞれのポテンシャルエネルギーへの寄与をミセル凝集数 n の関数として得ることができた．今後はこれらの知見に基づき，ミセル形成自由エネルギーを与える理論モデルの構築を行う．

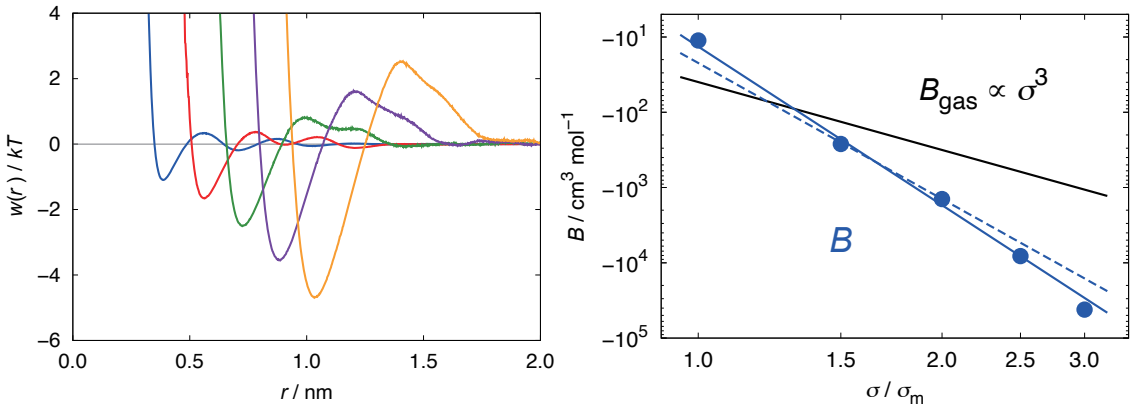


図 1　水中における疎水性分子間の平均力ポテンシャル（左）および浸透第 2 ビリアル係数の溶質分子直径依存性．

4　発表実績または予定

★1. 甲藤寛之，岡本隆一，墨智成，甲賀研一郎，「疎水性溶質の水和自由エネルギーおよび疎水性相互作用に対する塩添加効果」，日本物理学会 2022 年秋季大会，東京工業大学+オンライン，2022 年 9 月 12 日-15 日．

★2. 内藤秀文，岡本隆一，墨智成，甲賀研一郎，「浸透第二ビリアル係数の溶質サイズ依存性：6 乗則の存在とその普遍性」，日本物理学会 2022 年秋季大会，東京工業大学+オンライン，2022 年 9 月 12 日-15 日．

★3. Kenichiro Koga, “Two Aspects of the Osmotic Second Virial Coefficient”, European/Japanese Molecular Liquid Group (EMLG/JMLG) Annual Meeting: Molecular Liquids at Interfaces, Barcelona (Spain), September 12-16, 2022.

★4. 甲藤寛之，岡本隆一，墨智成，甲賀研一郎，「疎水性相互作用と溶解度に対する 2 つの塩添加効果の関係について」，第 36 回分子シミュレーション討論会，東京工業大学+オンライン，2022 年 12 月 5 日-7 日．

★5. 内藤秀文，墨智成，甲賀研一郎，「1-プロパノール水溶液における疎水性相互作用によるクラスター形成とその特異性」，第 36 回分子シミュレーション討論会，東京工業大学+オンライン，2022 年 12 月 5 日-7 日．

★6. 平良碧生，墨智成，甲賀研一郎，「両親媒性分子の凝集体形成駆動力の分子シミュレーション解析」，第 36 回分子シミュレーション討論会，東京工業大学+オンライン，2022 年 12 月 5 日-7 日．

5　出版実績または予定

1. Hidefumi Naito, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Osmotic second virial coefficients for hydrophobic interactions as a function of solute size”, *J. Chem. Phys.* **156**, 221104 (2022).
2. Joseph O. Indekeu and Kenichiro Koga, “Wetting and nonwetting near a tricritical point”, *Phys. Rev. Lett.* **129**, 224501 (2022).

高分子インフォマティクスのための分子動力学シミュレーションによる高分子物性データベースの構築と高機能性高分子の探索

Construction of Polymer Property Database by Molecular Dynamics Calculation for Polymer Informatics and Exploration of Polymers with High Functionality

○林 慶浩，吉田 亮，Wu Stephen，劉 暢，青木 祐太，髙橋 愛子，山田寛尚，野口 瑶，草場 穫，南 俊匠，岩山 めぐみ，丸山 豊（統計数理研究所　ものづくりデータ科学研究センター），川内 進（東京工業大学　物質・情報卓越教育院）

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．

2　研究方法、計算方法

本研究では，我々のグループが開発した高分子物性の自動計算システム RadonPy（https://github.com/RadonPy/RadonPy）を用いて，自然科学研究機構計算科学研究センターのスーパーコンピューターでは主に量子化学計算を実行し，そのデータを理化学研究所のスーパーコンピューター『富岳』上へコピーし MD 計算を実行した．本報告書では主に量子化学計算の部分について記載する．

RadonPy では，量子化学計算のエンジンとして Psi4（https://psicode.org/）を用いている．MD 計算の実行に必要な計算として，モノマーユニットの配座探索，構造最適化及び RESP 電荷の計算を行った．配座探索では，まず ETKDG 法[2]により，最大 1000 配座の立体構造を生成する．その後，GAFF2 力場を用いて構造最適化を行い，エネルギー的に安定な配座を 4 つ選択する．この 4 配座に対してさらにωB97M-D3BJ/6-31G(d,p)レベルで構造最適化計算を行い，最も安定な配座を決定した．この最安定構造に対して，GAFF2 力場を使用する際の RESP 電荷計算法として推奨される HF/6-31G(d)により RESP 電荷計算を行った．

次に，屈折率の算出に必要な分極率計算を行った．分極率の計算には有限電場を印可する Finite-field（FF）法を用いた．分極率計算では，電子分布の歪みを記述するための十分な分極関数を加えた基底関数を使うことが高い計算精度を得るために必須である[3]ため，基底関数には 6-311+G(2d,p)を用いた．最終的な屈折率は，DFT 計算で求めた分極率と MD 計算で求めた密度から Lorentz–Lorenz の式を用いて算出した．

屈折率の波長依存性の指標であるアッベ数νは，一般的に 486 nm，589 nm，656 nm の波長における屈折率（n_{486}，n_{589}，n_{656}）から以下の式で計算した．

$$\nu = \frac{n_{589} - 1}{n_{486} - n_{656}}$$

この波長依存の屈折率は，波長依存の分極率と密度から Lorentz-Lorenz の式を用いて算出した．Psi4 では CPHF 法を用いた波長依存の分極率計算は DFT に対応していないため，Time-dependent perturbation theory に基づく sum-over-states (SOS) approach [4] を用いた波長依存分極率の計算を TD-DFT 法により行った．この方法では，以下の式により，周波数 ω における分極率テンソル $\alpha_{ij}(\omega)$を計算する．

$$\alpha_{ij}(\omega) = 2\sum_{n=1}^{N}\left(\frac{\mu_i^{gn}\mu_j^{ng}}{\hbar\omega_{gn} - (\hbar\omega^2)/\omega_{gn}}\right)$$

μ_i^{gn} は基底状態から n 番目の励起状態への遷移双極子モーメント（i 軸）で，$\hbar\omega_{gn}$は基底状態から n 番目の励起状態への励起エネルギーである．TD-DFT 法を用いた波長依存の分極率計算では，光学材料を設計する上で必要な吸収波長の計算値も同時に得られる．Psi4 では TD-DFT 計算が meta-GGA に未対応であったため，長距離補正を含む GGA 汎関数である CAM-B3LYP を用い，基底関数には 6-311+G(2d,p)を使用した．

3　研究成果

3.1 「高分子物性自動計算アルゴリズム・ソフトウェアの開発」

アモルファスポリマーの 17 物性の自動計算を実装し，論文の公開 [1] と RadonPy の正式リリースを行った．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．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）．いくつかの物性と高分子物性データベース PoLyInfo から抽出した実験値との一致を総合的に検証した．その結果，屈折率，密度，熱伝導率は実験値を定量的に再現することに成功した．C_P についても，古典的な MD 計算では量子効果を表現できないために系統的なバイアスがあるものの，計算値は実験値と高い相関を示した．線膨張係数と体積膨張係数については，計算と実験の両方で大きなばらつきと不確かさがあるため，計算値と実験値の相関は弱かった．

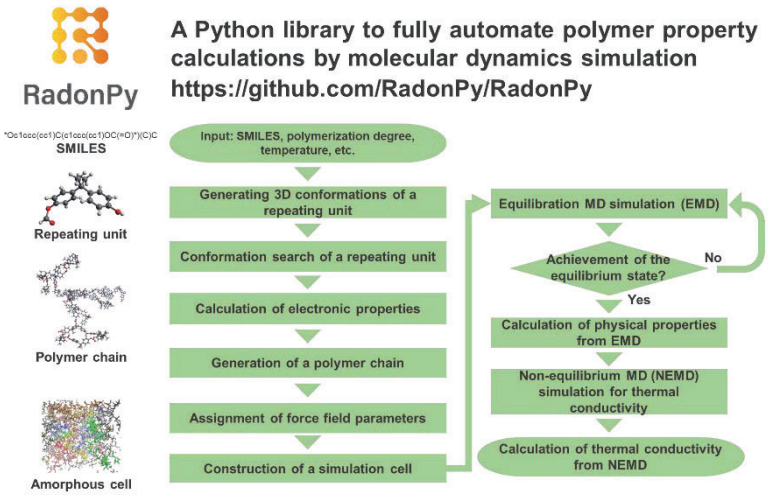


図 1. RadonPy の高分子物性計算のワークフロー

3.2 「高分子物性データベースの開発」

全原子分子動力学（MD）シミュレーションによる高分子物性計算を全自動化する Python ライブラリ RadonPy を用いて，世界初となる包括的な高分子物性データベースを創出する．2022 年 1 月の本格始動から 2023 年 3 月までに，計 47,000 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．熱伝導率の計算では，パレート境界を超えるような特異的な分子骨格が同定された．

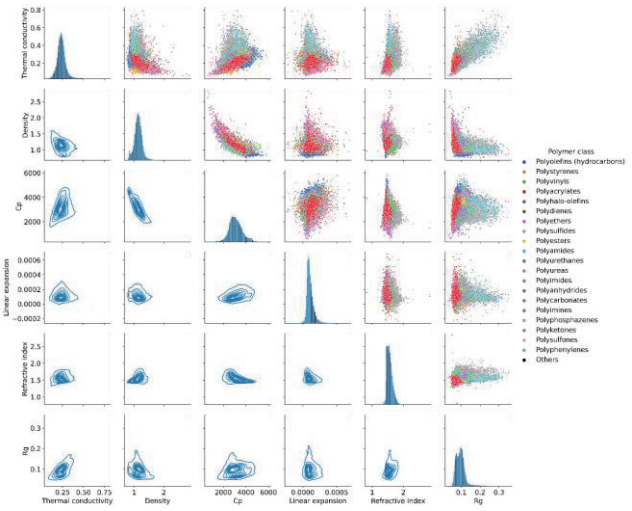


図 2. 47,000 ポリマーにおける複数物性の同時分布の観測とパレート境界の同定

3.3 「転移学習を用いた計算値と実験値間のキャリブレーション」

いくつかの物性は，実験値と MD 計算値の間に系統的なバイアスを含む不一致が見られた．加えて，MD シミュレーションの初期構造依存性により，計算された物性値，特に線膨張係数と体積膨張係数に大きな標準偏差が見られた．そこで我々は，機械学習を適用することで，これらのバイアスや標準偏差の低減に貢献できると考え，転移学習を用いて MD 計算値の不一致を補正した．

転移学習は，関連する元ドメインの学習モデルやデータを目標ドメインに利活用するための方法論である．データ量の少ない実験値では学習が難しい場合，データ量の多い計算値の学習モデルやデータを利用することで，データ量の不足を補うことができる．今回のケースでは，元ドメインとして，MD 計算値のデータを用いて学習モデルを作成し，この学習モデルを用いて PoLyInfo の実験値を目標ドメインとし，機械学習モデルを構築した．図 3 に転移学習による物性値の推定結果を示した．MD 計算では，量子効果の有無に起因する C_P の過大評価が見られたが，この系統バイアスは転移学習により補正することができた．さらに，MD 計算値では実験値との相関性が弱く，標準偏差も大きい線膨張係数と体積膨張係数でも，推定精度の大きな向上が見られた．高分子系に普遍的に適用できる計算条件が存在しないことや計算資源による制約のため，全自動 MD シミュレーションから大量生産されるデータセットには，様々な種類の偏りやばらつきがあることは避けられない．今回得られた結果は，機械学習が，現実系と不完全な計算モデルとの間のギャップを埋める大きな可能性を持っていることを示している．

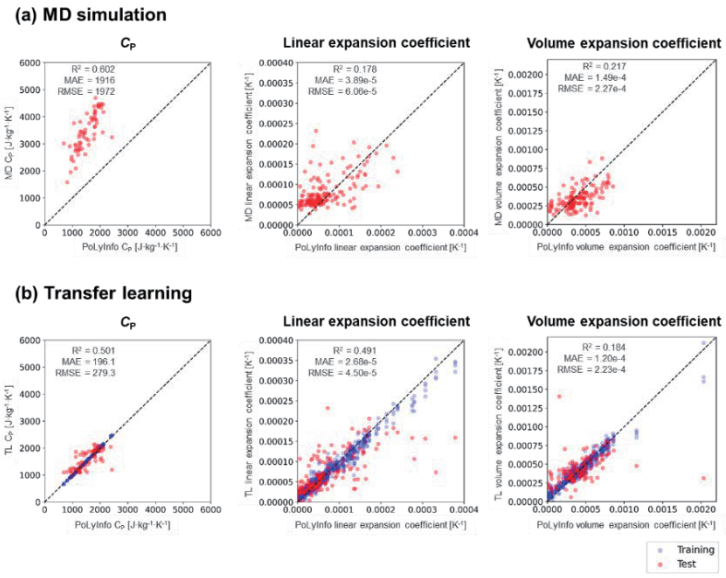


図 3. (a) MD 計算と (b) 転移学習（青：学習データ，赤：テストデータ）による物性値の推定結果．文献[1]より引用

3.4 「RadonPy による物性自動計算とベイズ最適化を融合した自動分子設計アルゴリズムの開発と実証」

RadonPy により創出されたデータベースを初期データとして用い，多目的ベイズ最適化と物性自動計算に

より能動的にデータを外挿領域に追加していくことで，革新的な特性を有する新規高分子材料の分子設計を行う．メインターゲットとした物性値は，屈折率とその波長依存性の指標となるアッベ数，さらに吸収波長である．この要求特性は，レンズなどの光学材料に要求されるもので，高屈折率，高アッベ数（屈折率の波長依存性が低い），可視光領域に吸収を持たない（透明である）ものが理想である．しかしながら，有機物では無機ガラスに匹敵する高屈折率と高アッベ数を両立する材料はこれまでに見つかっていない[5]．本研究では高屈折率と高アッベ数を両立する革新的特性を有する高分子材料をデータ駆動により設計することを目指している．現時点では，まだ探索の途中であるが，図 4 に示したように初期データにおける屈折率とアッベ数の限界線（パレート境界）が探索を重ねるごとに押し上げられていく様子が観測されている．

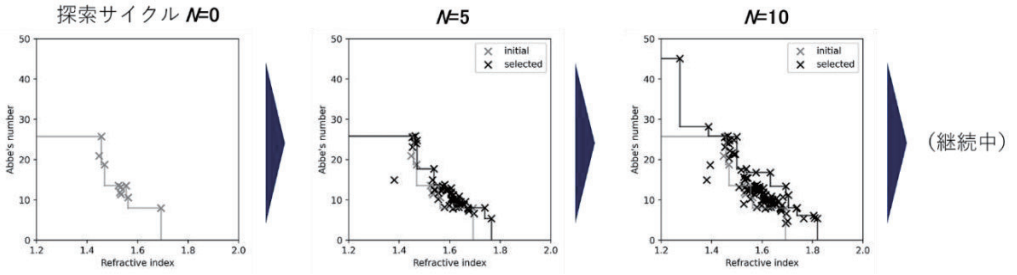


図 4. 高屈折率・高アッベ数を両立する革新的高分子材料の自動探索

参考文献

[1] Y. Hayashi, J. Shiomi, J. Morikawa, R. Yoshida, *npj Computational Materials*, **8**, 222 (2022).

[2] S. Riniker, G. A. Landrum, *J. Chem. Inf. Model.* **55**, 2562‑2574 (2015).

[3] S. Ando, Chem. Lett. 47, 1494‑1497 (2018).

[4] J. E. Rice, N. C. J. Handy, Chem. Phys. 94, 4959 (1991).

[5] S. Ando, Kougaku, 44, 298, (2015).

4　発表実績または予定

★林慶浩，第 26 回高分子計算機科学研究会講座（依頼講演）

★林慶浩，ウ ステファン，野口瑶，髙橋愛子，吉田 ，第 71 回高分子討論会（口頭発表）

★Y. Hayashi, The 23rd Asian Workshop on First-Principles Electronic Structure Calculations（依頼講演）

★Y. Hayashi, Y. Noguchi, A. Takahashi, S. Wu, R. Yoshida, The 17th Pacific Polymer Conference（口頭発表）

★林 慶浩，第２回「富岳」成果創出加速プログラム　研究交流会（ポスター）

★林 慶浩，日本化学会第 103 春季年会（2023）（依頼講演）

★林 慶浩，ウ ステファン，野口 瑶，髙橋 愛子，吉田 亮，第 72 回高分子学会年次大会（口頭発表）

5　出版実績または予定

★Y. Hayashi, J. Shiomi, J. Morikawa, R. Yoshida, “RadonPy: automated physical property calculation using all-atom classical molecular dynamics simulations for polymer informatics”, *npj Computational Materials*, **8**, 222 (2022)

★Y. Aoki, S. Wu, T. Tsurimoto, Y. Hayashi, S. Minami, O. Tadamichi, K. Shiratori, R. Yoshida, “Multitask machine learning to predict polymer-solvent miscibility using Flory-Huggins interaction parameters”, *submitted*

★M. Kusaba, Y. Hayashi, C. Liu, A. Wakiuchi, R. Yoshida, ”Representation of materials by kernel mean embedding”, *in preparation*

★Y. Hayashi, RadonPy version 0.2.7, https://github.com/RadonPy/RadonPy（ソフトウェア公開）

マルチドメインタンパク質の分子シミュレーションによる機能解析

Functional analysis of multi-domain protein by molecular simulation

○田口 真彦（量子科学技術研究開発機構）

1　研究目的

シアノバクテリア由来の PAC (Photoactivated Adenylyl Cyclase) である OaPAC は, 光受容と酵素反応の機能を有するマルチドメインタンパク質であり, 新規な光遺伝学ツールとして高いポテンシャルを持つ. 最近, X 線構造解析により分子構造が明らかにされ, その光活性化機構の理解が進んでいる. 一方で, 解像度は光受容ドメインにおける光異性化過程を決定するには至っておらず, また実験による静的な描像では光受容ドメインが酵素ドメインをどのような構造変化の伝搬により制御しているか捉えられていない. さらに近年, 赤外分光の実験から光化学反応において, Gln 残基のエノール化された状態が関わることが示唆されており, 古典的分子シミュレーションによる取り扱いが困難となっている. そこで本研究では, Quantum Mechanical/Molecular Mechanical (QM/MM) ハイブリッド自由エネルギー法を用いて, まず光化学反応機構を決定する. さらに光受容ドメイン BLUF が酵素ドメイン AC をどのような構造伝搬により制御しているかを明らかにし, OaPAC の機能発現機構の解明ならびに機能改変に関する知見の取得を目指す. 本年度は, BLUF ドメインの光化学反応機構の研究を引き続き行う。

2　研究方法、計算方法

BLUF ドメインの発色団 FMN に水素結合している光活性化に特に重要な Tyr6 と Gln48 のコンフォメーションは, 実験 / 理論の両面から精力的に調べられているが, まだ決定的ではない (Losi et al., 2018). 本研究では, 考えうるモデルを網羅的に自由エネルギー摂動法で調べることにより, どのモデルが熱化学的に安定であるかを定量的に決定し, BLUF の光化学反応に関するエネルギーダイアグラムを完成させる. 特に明状態において, Tyr6 と Gln48 の間に特異的に強い水素結合が形成されるという赤外分光の実験結果 (Iwata et al., 2018) があることから, 暗 / 明状態における水素結合距離の変化を調べる。また、得られた自由エネルギー最適化された暗状態と明状態の構造に対して、吸収波長の評価を行い、モデルの妥当性の検討を行う。さらに、自由エネルギー最適化された暗状態と明状態の構造に対して、長時間の MD シミュレーションを行い、タンパク質動態解析を行う。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

QM/MM 自由エネルギー最適化した 2 つの明状態間の自由エネルギー差を評価することにより, BLUF ドメインの光異性化を決定した. さらに, 暗状態と明状態の自由エネルギー差の大部分が QM/MM, MM 相互作用に起因していることを明らかにした. この結果を Gln 残基単体のケト型とエノール型の QM 計算と比較することにより, BLUF ドメインにおける明状態における Gln48 の不安定なエノール型が, Gln48 が水素結合している Tyr6 と FMN で安定化されて維持されることを明らかにした. また、得られた自由エネルギー最適化された暗状態と明状態の構造に対して、吸収波長の評価を行い、モデルの妥当性を示すことができた。

さらに、自由エネルギー最適化された構造に対して、長時間の MD シミュレーションを行うことにより、暗状態と明状態に対して、タンパク質動態の違いを明らかにすることができた。これらの成果を下記に示した第 60 回日本生物物理学会年会で報告を行った．現在，論文にまとめている．

4　発表実績または予定

① ★ M. Taguchi, S. Sakuraba, J. Chan, H. Kono, Molecular insight into photoactivation mechanism of BLUF protein by QM/MM free energy simulation**,** The 5th International Forum on Quantum Metrology and Sensing, ハイブリッド（東京、オンライン）, 2022 年 11 月（ショートトーク）.

② ★ M. Taguchi, S. Sakuraba, J. Chan, H. Kono, Study on photoactivated enzyme OaPAC by QM/MM molecular simulation, 第 60 回日本生物物理学会年会，北海道, 2022 年 9 月（ポスター）.

③ ★ 田口真彦, 櫻庭俊, Justin Chan, 河野秀俊, QM/MM 分子シミュレーションによる光活性化酵素 PAC の機能解析，量子生命科学会第 4 回大会，兵庫, 2022 年 5 月（ポスター）.

5　出版実績または予定

OaPAC の BLUF 部分に関する成果について、現在論文執筆中である。

グルタミド超分子ナノ構造体の機能発現における官能基配向構造の解析

Study for molecular orientation of functional groups correlated with function expression in supramolecular nano-structures of glutamide derivatives

○桑原　穣（熊本大学）

1　研究目的

グルタミド（***G***）誘導体は、グルタミン酸骨格からなる人工脂質型分子である。これまで、特徴的な自己組織化による機能性官能基の一次元的かつキラルな配向・集積に伴う、円二色性および円偏光発光性、キラル光学特性スイッチ挙動などの発現について、報告してきた。本研究では、機能基が修飾した ***G*** 分子とその超分子組織体を対象として量子化学計算を行い、***G*** 部位の組織化構造とそれに誘起された置換機能基の配向構造を探索・提案するとともに、これまでに報告した機能発現との相関を明らかにする。

2　研究方法、計算方法

G 骨格部位と機能性基部位とのそれぞれについて、Gaussian 16 プログラムを用いた最安定構造と発色機能の算出を行った。単一分子における安定化構造をもとに、２次キラリティ機能を発現する配向構造の提案を目指した。二分子をはじめ、複数分子を三次元的に配置し、配向集積可能な組織化構造を探索した。また、2021 年に見出した、ビピリジル置換誘導体の特異的な発色挙動とキラル光学特性についても調査を進めた。主に密度汎関数法により、分子構造最適化だけではなく、励起状態計算も行い、機能基の紫外可視吸収スペクトルなどの特性についての計算結果を実験結果と比較して、配向構造と発現機能との相関を比較検討した。

3　研究成果

安定分子構造と分子間相互作用についての検討を行なったが、機能発現を説明できる分子配向構造は見出せなかった。一方、ビピリジル置換 ***G*** 誘導体について、実験結果と対応した計算結果が得られた。提案している CT 錯体による発色性を裏付けるとともに、系統的な多色化を期待できる結果を得ることができた。

4　発表実績または予定

★1. 伊東美音, 桑原穣, 伊原博隆, 高藤誠, 龍直哉, 萬井知康, ビオローゲン誘導体の超分子組織化による円偏光機能の発現とその酸化還元応答性, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 福岡, 2022 年 7 月

★2. Y. Kuwahara, M. Ito, Y. Fujimoto, T. Iwamoto, H. Ihara, M. Takafuji, N. Ryu, T. Mani, Chiroptical supramolecular gel induced by cationic glutamide derivatives and their binary systems, 14th International IUPAC conference on Polymer-solvent Complexes and Intercalates (POLYSOLVAT-14), Strasbourg, France, 2022 年 9 月

★3. M. Ito, Y. Kuwahara, H. Ihara, M. Takafuji, N. Ryu, T. Mani, Supramolecular chiral organization of viologen-modified glutamide derivatives and their redox responsiveness, The 17th Pacific Polymer Conference (PPC 17), Brisbane, Australia, 2022 年 12 月

★4. Y. Kuwahara *et al.*, MRM2023/IUMRS-ICA2023, Kyoto, Japan, 2023 年 12 月（予定）

5　出版実績または予定

投稿予定 1 件

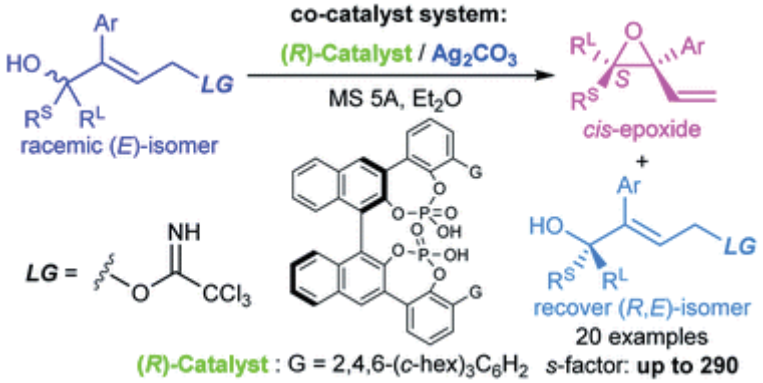
量子化学計算による有機分子触媒の精密設計

Precise Design of Organocatalysts by Quantum Chemical Calculation

○寺田　眞浩（東北大学）

1　研究目的

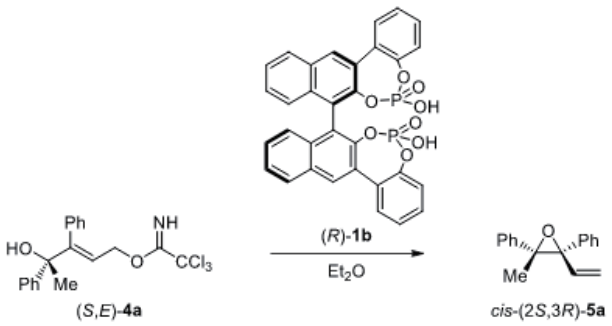
キラルビスリン酸／銀塩共同触媒系を用いた S_N2' 反応によるラセミ３級アリルアルコールの速度論的光学分割：３級アルコールおよびその誘導体は、幅広い天然物や生理活性物質に含まれており、キラル３級アルコールを効率的に合成する手法の開発は未だ挑戦的である。我々は、キラルビスリン酸と炭酸銀からなる共同触媒系を用いた分子内アリル位置換反応により、ラセミ体の３級アルコールの高効率的速度論的光学分割法を開発した (Scheme 1)。この反応により、高い光学純度を有するジエンモノエポキシドが得られ、また３級アリルアリルアルコールも高いエナンチオ選択性で回収され、ほとんどの場合において非常に高い S 値を実現した。本研究ではこの速度論的光学分割過程の理解のために反応経路の DFT 計算を実施した。



Scheme 1. Kinetic Resolution of tert-alcohols through SN2' Reaction Catalyzed by Chiral Bisphophoric Acid/Silver(I) Salt-Combined System

2　研究方法、計算方法

分子軌道計算（Gaussian 16 プログラム）を用い、本反応の中間体および遷移状態及びエネルギー計算を行った。キラルビスリン酸(*R*)-**1b** および基質(*S,E*)-**4a** または (*R,E*)-**4a** をモデル基質とし、B97D/6-31G(d)レベルでの計算において構造最適化を行った (Scheme 2)。溶液中におけるギブス自由エネルギーは、同一の計算レベルにおいて CPCM 法によるエネルギー一点計算より求めた。



Scheme 2. Model reaction for DFT calucations

3　研究成果

この S_N2'反応は同期的な協奏機構ではなく、段階的に進行し、C-O 結合開裂より閉環過程のほうがエネルギー的に低い。触媒の２つのリン酸基は水素結合を介して相互作用し、この置換過程において不可欠な役割を果たす(Figure 1)。すなわち、一方のリン酸基はホスホリル酸素(P=O)と３級アルコールの水酸基のプロトンと水素結合を形成し、アルコール酸素の求核攻撃を促進する。もう一方のリン酸基の水酸基はトリクロロイミデート基をプロトン化しその脱離を促進する。さらにこのリン酸基はホスホリル酸素がイミデート基窒素上の水素原子とも相互作用し二重水素結合を形成する。この多重水素結合は遷移状態を安定化し、触媒と基質の幾何配置を決定する。しかしながら、*cis*-(*2S,3R*)-**5** が優位となった実験結果と異なり、このモデル系の計算ではエネルギー差はわずかであるが *trans*-(*2R,3R*)-**5a** の生成がエネルギーに優位であるという結果が得られた。この計算結果をもとに実際の触媒系を検討すると、**TS-R**$_{model}$ においては赤丸で示したフェニル環のオルト位に嵩高い置換基が位置するためその置換基と不斉中心に結合したフェニル基と大きな立体反発が生じると予測される (Figure 1a)。一方の遷移状態 **TS-S**$_{model}$ においては立体障害の小さいメチル基がオルト位置換基側に向いているため、立体障害がなく遷移状態構造が維持されると予測される。このため、*cis*-(*2S,3R*)-**5** が独占的に生成したと説明することができる。

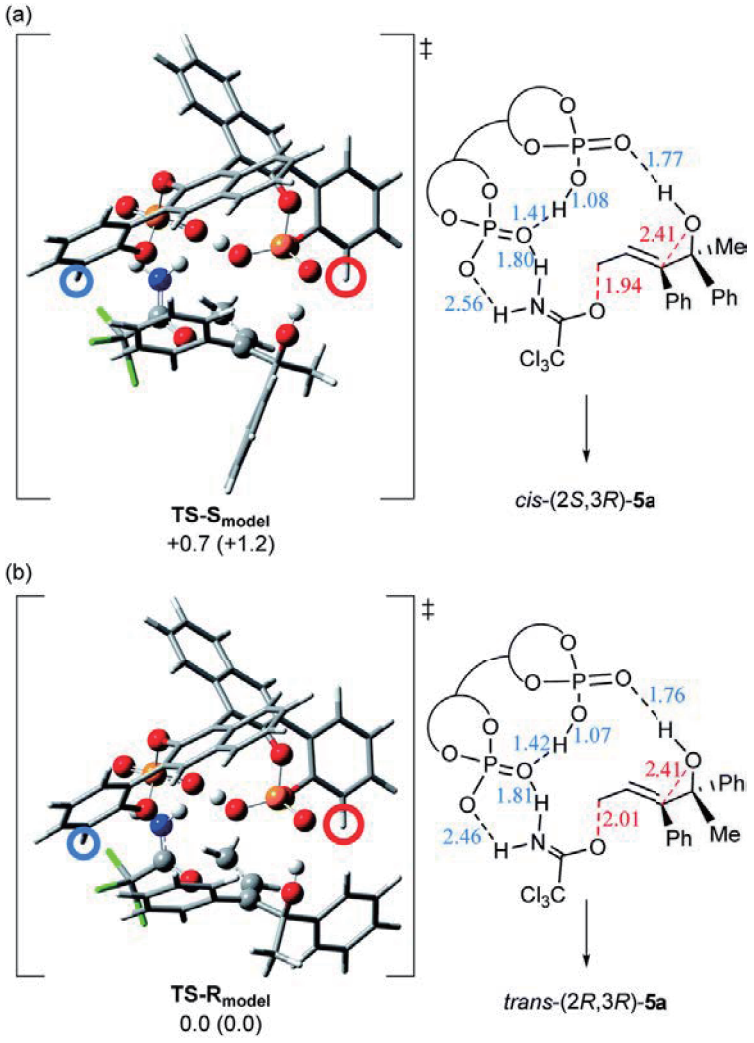


Figure 1. 3D structures and schematic representation models of the most energetically favourable transition states for the C–O bond cleavage step, **TS-S**$_{model}$ and **TS-R**$_{model}$.

4　発表実績または予定

S. Kayal, J. Kikuchi, N. Shinagawa, S. Umemiya, M. Terada, Kinetic resolution of racemic tertiary allylic alcohols through SN2′ reaction using a chiral bisphosphoric acid/silver(I) salt co-catalyst system, *Chem. Sci.,* **2022**, *13*, 9607-9613.

5　出版実績または予定

1. ★T. Asoh, H. Tashiro, M. Terada, I. Nakamura, Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Insertion into the N–S Bond in Sulfenamides, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9264–9268.
2. S. Kayal, J. Kikuchi, N. Shinagawa, S. Umemiya, M. Terada, Kinetic resolution of racemic tertiary allylic alcohols through S_N2' reaction using a chiral bisphosphoric acid/silver(I) salt co-catalyst system, *Chem. Soc.* **2022**, *13*, 9607-9613.
3. I. Nakamura, M. Terada, Gold-Catalyzed Skeletal Rearrangement Reactions of O-Propargylic and O-Homopropargylic Oximes, *Heterocycles*, **2022**, *104*, 1535-1558.
4. A. Kondoh, M. Terada, Chiral Organosuperbase Catalysts as Useful Tools for Developing Enantioselective Reactions, *Aldrichimica Acta,* **2022**, *55*, 9.
5. A. Kondoh, M. Terada, Synthesis of 2,2-Disubstituted 2H-Chromenes through Carbon-Carbon Bond Formation Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement under Brønsted Base Catalysis, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201198.
6. A. Kondoh, T. Hirozane, M. Terada, Formal Umpolung Addition of Phosphites to 2-Azaaryl Ketones under Chiral Brønsted Base Catalysis: Enantioselective Protonation Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201240.
7. A. Kondoh, S. Yamaguchi, Y. Watanabe, M. Terada,Brønsted Base-Catalyzed Conjugate Addition of β-Acylvinyl Anion Equivalents to α,β-Unsaturated Ketones, *Synlett,* **2022**, *33*, 1853-1857.
8. A. Kondoh, M. Terada, Brønsted base-catalyzed 1,2-addition/[1,2]-phospha-Brook rearrangement sequence providing functionalized phosphonates, *Org. Biomol. Chem.,* **2022**, *20*, 2863-2866.
9. S. Umemiya, K. Lingqi, Y. Eto, M. Terada, Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioconvergent Synthesis of Chiral Tetrahydrocarbazoles with Allenylsilanes from Racemic Indolylmethanols, *Chem. Lett,* **2022**, *51*, 391-394.

理論計算を利用したラジカルメカノフォアの解析および新規分子骨格の開発

Analysis of radical mechanophores using theoretical calculation and development of new molecular skeleton

○杉田　一, 渡部　拓馬, Lu Yi, 山本　拓実, 阿部　拓海, 内田　優斗

(東京工業大学　物質理工学院　応用化学系)

1　研究目的、内容

力学刺激や熱によって C–C 単結合のラジカル開裂を引き起こし、安定ラジカルを生成する分子はラジカルメカノフォア (RMs) と呼ばれ、自己修復性や応力検知、強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やラジカル種の耐酸素性、着色、蛍光性といった様々な性質差が存在し、それらを実験化学的に系統的かつ網羅的に調べ上げるのは非常に困難である。本研究では RM の本質を計算化学により理解し、それら性質を自在に制御することができるラジカルメカノフォアの設計指針を確立することを目的としている。本年度では開発したフルオレン骨格の詳細な物性予測及び計算レベルの詳細検討を行った。

2　研究方法、計算方法

量子化学計算は Gaussian 16 による構造最適化及び振動計算を行なった。

3　研究成果

3.1.　各フルオレン骨格 RMs の力学応答性に関する予測

フルオレン骨格を有する各 RMs、bisphenylfluorene (BPF)、9,9’-bis(5-methyl-2-pyridyl)-9,9’-bifluorene (BPyF)、9,9’-bis(4,6-diphenyl-2-triazyl)-9,9’-bifluorene (BTAF)、difluorenylsuccinonitrile (DFSN) の力学応答性を constrained geometries simulate external force (CoGEF) 法により見積もった (**Figure 1**)。その結果、フルオレン骨格に導入された官能基によって F_{max} は明確な違いを示し、電子吸引性基はメカノケミカル反応に必要な力学刺激を上昇させることが示唆された。

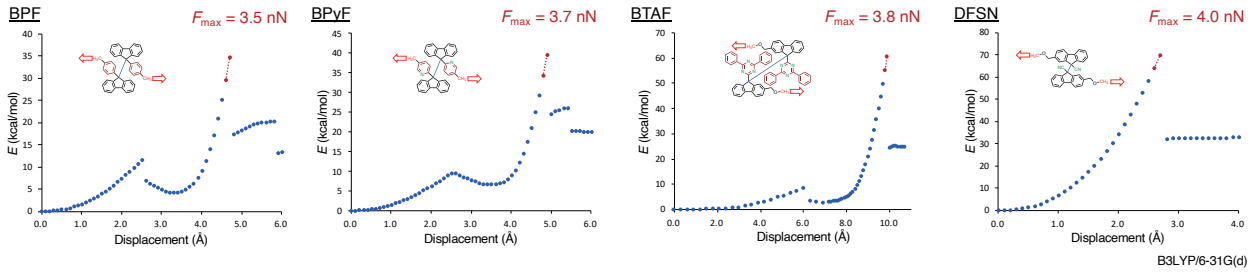


Figure 1.

3.2.　各フルオレン骨格 RMs の熱解離割合に関する調査

フルオレン骨格を有する各 RMs、BPF、BPyF、BTAF、DFSN の熱力学的安定性を見積もった。実験化学的に、これら RMs の熱解離割合の序列は DFSN : 2.7×10^{-4}% > BTAF: 8.59×10^{-3}% > BPyF: 2.55×10^{-2}% (BFP

は過酸化物として単離) であることが実験化学的に明らかになっている。

UB3LYP/6-31G(d,p) レベルで各 RMs 及びラジカル分子の構造最適化を行い 6-31++G(d,p) を基底系として、UB3LYP、UmPW1PW91、UPBE0、UB3LYP-D3、UwB97XD 及び UM06-2X で一点計算を行った (Figure 2)。その結果、ラジカル分子を含んだ反応系であるのにも関わらず、 UB3LYP、UmPW1PW91、PBE0 が実験化学的に求めた熱解離割合の序列とよく一致した。一方、分散力や長距離、半経験的パラメーターによる補正がなされている UB3LYP-D3、UωB97XD 及び UM06-2X では、最も解離割合が低い DFSN が BTAF に次ぐ耐熱性であることを示し、実験事実とは異なる傾向を示した。従って、ラジカル種を含む反応系であってもこれらの補正が適切ではない場合が存在することが示唆された。

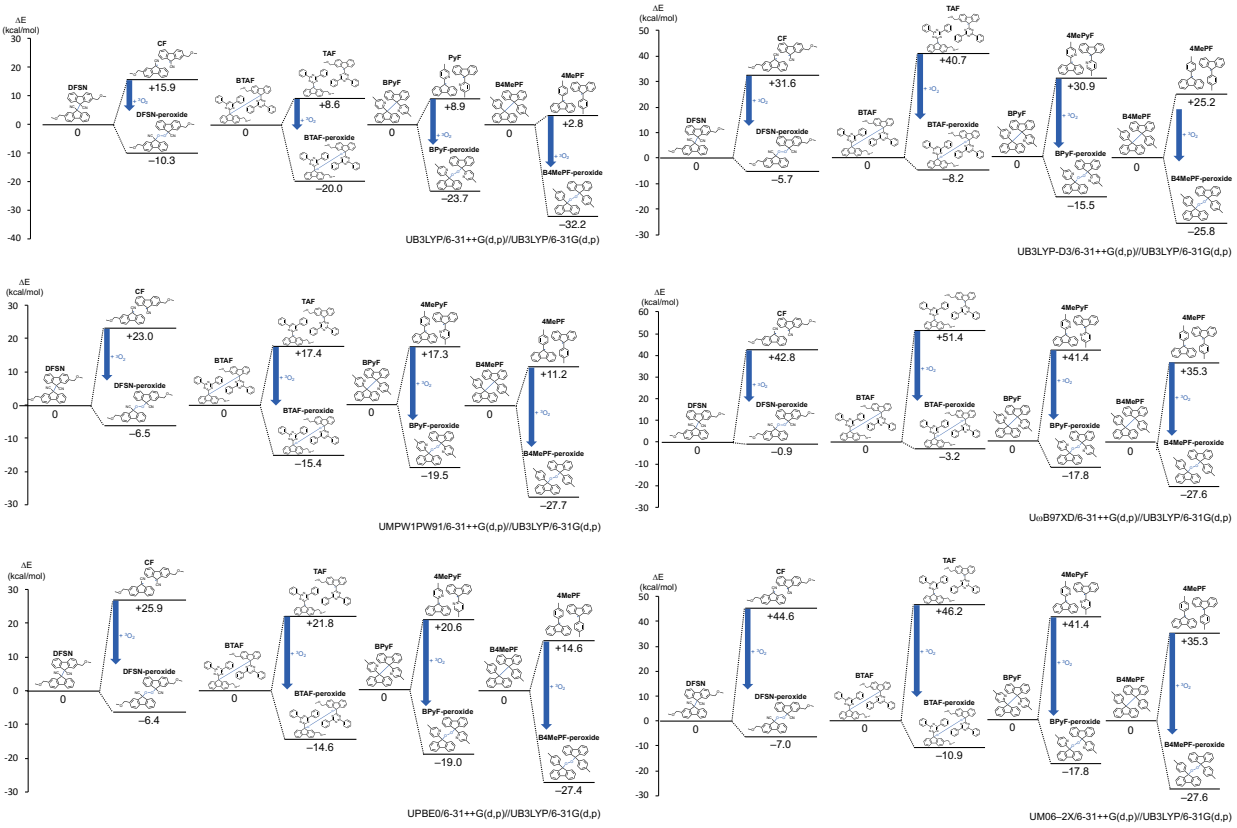


Figure 2.

4　発表実績または予定

★ビスアリールフルオレン骨格を有するラジカル系メカノフォアの合成、反応、および計算化学的評価, Hajime SUGITA, Yi LU, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, HIDEYUKI OTSUKA, 第 71 回高分子討論会, 2022 年 9 月 5 日(月)〜7 日(水).

5　出版実績または予定

★ HajimeSugita, Yi Lu, DaisukeAoki, HideyukiOtsuka*, and KoichiroMikam*, "Theoreticaland ExperimentalInvestigationsof StableArylfluorene-BasedRadical-TypeMechanophores", *Chem. Eur. J.*, **2023**,*29*, e2022032. (Selected as a front cover)

ラジカル解離型フォトクロミック分子を配位子とした新規フォトクロミック金属錯体の創製と光機能探索

Development of novel photochromic metal complexes with radical-dissociation-type photochromic molecules as ligands and investigation of their photofunctions

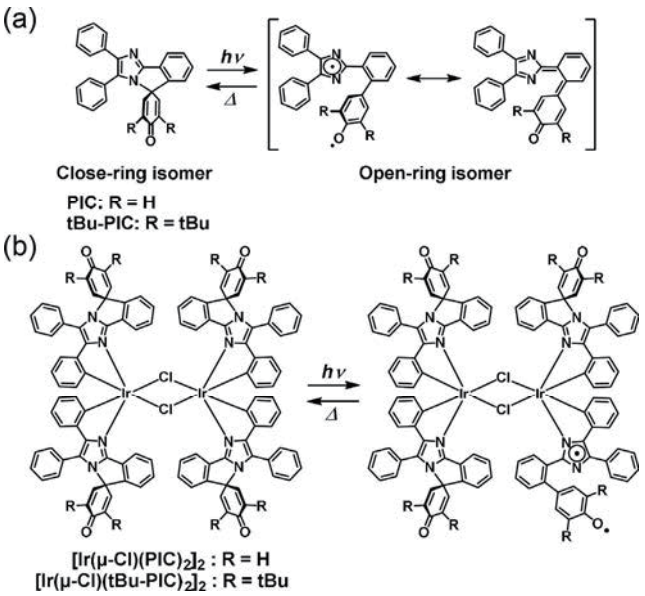
○小林　洋一、永井 邑樹、岡安　祥徳、吉岡　大祐、瀬理　智哉、豊田　悠斗

（立命館大学）

1　研究目的

本研究では、光照射によって分子内にヘテロラジカル種を可逆的に生成するフォトクロミック分子を配位子として用いた新規フォトクロミック金属錯体を設計し、量子化学計算によりその基礎物性および反応特性を評価することを目的とする（Scheme 1）。2022 年度は新規フォトクロミックラジカル複合体としてカルバゾールを組み込んだ新規フォトクロミック分子を創成したとともに（Chem. Commun.2022, 58, 4997-5000.）、イリジウムを中心金属としたフォトクロミック金属錯体の金属錯体を創成し、それらの量子科学計算結果と時間分解可視、赤外分光測定結果とを比較することにより、分子・電子状態を明らかにした（論文投稿中）。

Scheme 1 Photochromic reaction schemes of (a) **PIC** and (b) **PIC**-coordinated iridium (III) complex derivatives.



2　研究方法、計算方法

1）フォトクロミック金属錯体の合成、およびフォトクロミック特性評価（ピコ秒からミリ秒の幅広い時間スケールの時間分解分光測定）

2）閉環体、一つのフォトクロミック部位が反応した開環体の最安定構造の計算（Gaussian, Opt Freq, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]）

3）閉環体、一つのフォトクロミック部位が反応した開環体の吸収スペクトルの計算（Gaussian, TD, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]//(U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]）

4）複数のフォトクロミック部位が反応した開環体の熱力学的な安定性と吸収スペクトルの計算（Gaussian, TD, (U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]//(U)B3LYP/6-31G [C H N O Cl]/LANL2DZ [Ir]）

3　研究成果

PIC 単体は 360 nm 以下にしか吸収がない一方、$[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ の吸収は 500 nm 以上まで長波長シフトした（Fig. 1）。この分子の量子科学計算を行ったところ、可視領域の吸収バンドはイリジウム元素付近から PIC 部位への金属－配位子電荷移動遷移（MLCT）であることが明らかになった。

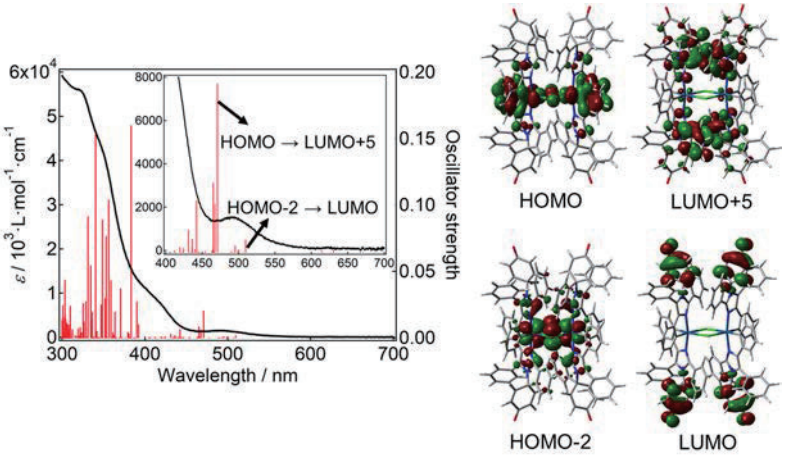


Fig. 1 (left) Steady-state absorption spectrum and (right) molecular orbitals of $[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ in DCM.

紫外光照射によって生成する PIC の開環体は、室温ベンゼン溶液中において半減期 250 ns で元の閉環体へと戻る。一方、$[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ は 355 nm の励起光により光結合解離反応が進行し、開環体由来の成分は PIC 単体に比べて 2000 倍以上となるミリ秒スケールで一次指数関数的にもとの状態へと戻ることが明らかとなった（Fig. 1b）。

また、$[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ は 1 分子に 4 つもの PIC 部位を有しているにもかかわらず、励起光強度を変えてもスペクトル形状やダイナミクスに一切変化がなかった。複数のフォトクロミック反応が進行した分子（OF1~OF6）の最適化構造の熱力学的安定性と吸収スペクトルを計算したところ、吸収スペクトルはどれも類似したスペクトル形状が予測される一方、熱力学的な安定性には明確な違いがあることが明らかになった。つまり、もし一分子内で複数のフォトクロミック反応が進行しているのであれば、励起光強度によって熱戻り反応速度が変化するはずである。これらの計算から、$[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ は一つの PIC 部位でのみフォトクロミック反応が進行していることが示唆された。

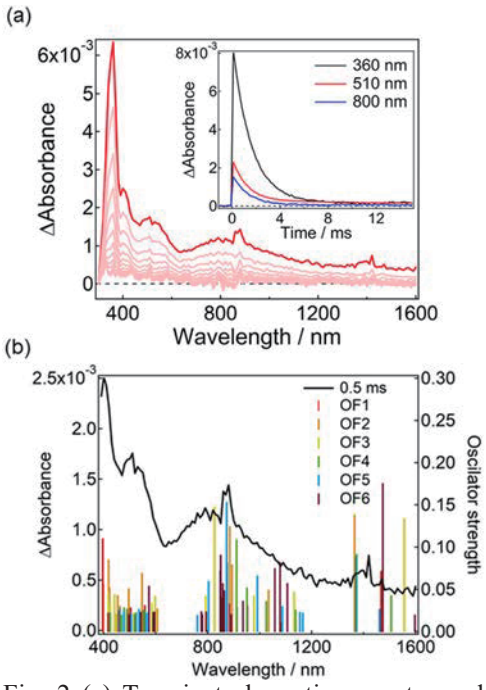


Fig. 2 (a) Transient absorption spectra and dynamics of $[Ir(\mu\text{-}Cl)(PIC)_2]_2$ in DCM (2.4×10^{-5} M) excited with a 355-nm nanosecond laser pulse and (b) simulated absorption spectra of the ring-opening forms.

4　発表実績または予定

1. ★ 宮原拓也、岡安祥徳、永井邑樹、阿部二朗、小林洋一、「フェノキシルイミダゾリルラジカル複合体を配位子としたフォトクロミックイリジウム錯体の創製」日本化学会第 103 春季年会(2023)、千葉県、2023 年 3 月

5　出版実績または予定

1. ★Y. Okayasu, T. Miyahara, T. Shimada, Y. Nagai, A. Sakamoto, J. Abe, Y. Kobayashi, “Photochromic dinuclear iridium(III) complexes having phenoxyl-imidazolyl radical complex derivatives” Chem. Commun. *Under revision*

遷移金属触媒および有機触媒を用いた不飽和結合への付加反応における位置および立体選択性の解明

Regio- and Stereoselectivity in Organocatalytic and Transition Metal Catalyzed Addition Reactions to Unsaturated Bonds

○兒玉　拓也、藤本　隼斗、稲垣　徹哉（大阪大学）

1　研究目的

パラジウム触媒によるアシルシランのアルケンへのシクロプロパン化反応[1]は、C–Si 結合へのパラジウムへの酸化的付加と、続くケイ素の転位によるカルベン錯体の生成という反応機構上新しい過程を経る。本過程を考察するために、DFT 計算を用いて配位子効果を検討した。また、われわれが近年報告した化合物に対して炭素原子のみを挿入する single-carbon atom doping（SCAD）反応[2]の遷移状態を探索と反応経路解明を目的とした。

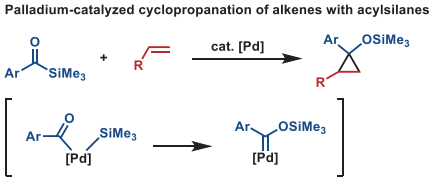


図 1.　シクロプロパン化反応

2　研究方法、計算方法

各反応の中間体および遷移状態を Gaussian 09 用いた DFT 計算により評価した。計算は ωB97XD/SDD-6-311+G(d)//ωB97XD/LANL2DZ-6-31G(d)および M062X/6-31G(d)レベルで実施した。

3　研究成果

Pd-IPr,、Pd-IPr*のカルベン異性化に関して、IPr に比べて IPr*の方がアシルシランの C–Si 結合に対する酸化的付加の活性化エネルギーが上昇したのに対し、カルベン錯体への異性化に関しては減少する結果が得られた。また、カルベン錯体の熱力学的な安定性に関しても、Pd-IPr よりも Pd-IPr*の方が熱力学的に安定であるという結果が得られた。SCAD 反応に関しては、複数の遷移状態の探索に成功し、アミン上の脱プロトン化によって炭素原子挿入が大幅に促進されることを明らかにした。

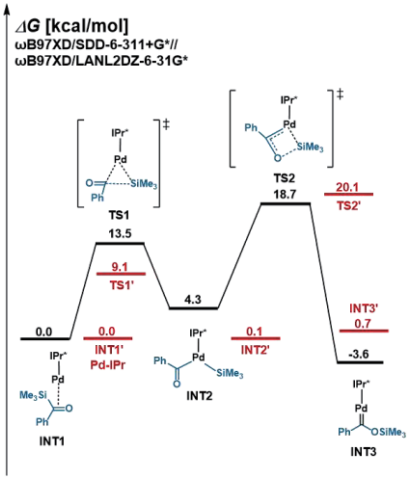


図 2.　カルベン異性化反応のエネルギーダイアグラム

発表実績または予定

1. 稲垣、兒玉、鳶巣、日本化学会第 103 春季年会、2023　千葉
2. 仲保、藤本、鳶巣、日本化学会第 103 春季年会、2023　千葉

4　出版実績または予定

国際誌に投稿予定

---

[1] Sakurai, S.; Inagaki, T.; Kodama, T; Yamanaka, M.; Tobisu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1099.
[2] Kamitani, M.; Nakayasu, B.; Fujimoto, H.; Yasui, K.;Kodama, T.; Tobisu, M. *Science.* **2023**, *379*, 484.

人工力誘起反応法を活用したヘテロ元素含有新反応剤と新規円偏光発光材料の開発

Development of New Reagents and Circularly Polarized Luminescent Materials Containing Hetero Elements by Using Artificial Force Induced Reaction Method

○長田　裕也、秋山　世治、Amrutha Ammathnadu Sudhakar、辻　信弥
（北海道大学 化学反応創成研究拠点）

1　研究目的

本研究課題では、主として反応経路自動探索法を利用し、新反応の開発及びその機構解析と新材料の開発に向けて検討を行った。前田らによって開発された反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応 (AFIR) 法は、反応サイト同士を押し付ける、または引き離すという単純な操作によって反応経路を求めることができ、比較的単純なアルゴリズムを用いるために複雑な反応への適用性が高く、これまでに広範な化学反応に適用されてきた。本研究課題では、主にジエン類の異性化反応に AFIR 法を適用し、有用な分子変換法と新規化合物の創出を目指した。さらに量子化学計算による網羅的なスクリーニングを利用したキラルビナフチル構造を基本骨格として用いた円偏光材料の開発についても検討を進め、高い非対称性因子を有する新材料の創出を目指した。

2　研究方法、計算方法

2.1　1,4-シクロヘキサジエン類の異性化反応に関する理論的検討

1,3-シクロヘキサジエン類は Diels-Alder 反応の基質として広く利用されており、複雑化合物合成の出発物質として極めて有用である。一般に 1,3-シクロヘキサジエン類は、対応するベンゼン類の Birch 還元によって 1,4-シクロヘキサジエン類を合成したのち、種々の反応剤を用いて異性化を行うことで合成されてきた。本研究の初期段階では種々のヘテロ元素含有試薬について理論的検討進めてきたが、実験的検討の結果、1,4-シクロヘキサジエン類の溶液に触媒量の四臭化炭素を加えたのち短波長の光を照射することで効率的に反応が進むことが明らかになった。本研究ではその反応機構及び基質選択性について、GRRM プログラム及び Gaussian 16 を用いて理論的検討を行った。本研究は、北海道大学総合化学院 修士課程学生 島田実歩 氏、北海道大学 前田理 教授と協力して遂行した。

2.2　キラルビナフチル構造を基本骨格として用いた円偏光材料の開発に関する理論的検討

新規円偏光発光材料の開発を目的として母骨格としてキラルビナフチル構造に着目し、種々の置換基を導入した類縁体の円偏光発光特性について検討を行なった。まず計算方法について十分に検討したのち、BIOVIA Materials Studio Visualizer, Build Analogs Tool を用いてキラルビナフチル構造に対して種々の置換基を導入した構造を生成し、さらに、Gaussian 16 (ωB97X-D/6-31G(d) level) にて 時間依存密度汎関数法 (Time-dependent density-functional theory, TDDFT 法) を用いて S_1 励起状態の構造最適化を行い、電気遷移双極子モーメントと磁気遷移双極子モーメントを求めることで、円偏光発光における非対称性因子(g_{lum})を推定した。

さらに、得られた結果を非対称性因子に従って生成したキラルビナフチル誘導体をソートすることで、合成実験に向けた優先順位付けを行なった。本研究は、北海道大学総合化学院 修士課程学生 水野満里奈 氏、北海道大学 原渕祐 博士、前田理 教授と協力して遂行した。

3 研究成果

3.1 1,4-シクロヘキサジエン類の異性化反応に関する理論的検討

実験のよる予備的検討において、触媒量の四臭化炭素と(1 mol%)と光照射によって 1-メトキシ-1,3-シクロヘキサジエン (**1a**) の異性化反応が効率的に進むことが明らかになったものの（図 1，上式)、同様の反応条件に付した場合でも 1-メチル-1,3-シクロヘキサジエン (**1b**) は全く反応しないことが分かった（図 1, 下式)。この基質選択性について GRRM プログラム及び Gaussian 16 (ωB97X-D/Def2-SVP, PCM; benzene) を用いて検討を行ったところ、図 2 に示すエネルギーダイヤグラムを得た。すなわちメチル置換体では、反応の最初の 1,2-付加反応および、*E*2 脱離反応ともに活性化エネルギーはそれぞれ 114.8, 144.3 kJ/mol であるのに対して、メトキシ置換体では 62.1, 78.8 kJ/mol と、50 kJ 程度活性化エネルギーが低下していることがわかった。これは、メトキシ置換体の遷移状態の構造において、酸素-炭素間の結合長が通常よりも短くなっているとから、メトキシ基の酸素原子がカルボカチオン性の遷移状態を安定化したためだと考えられ、基質上の酸素原子の有無が高い基質選択性の原因となっていることが強く示唆された。

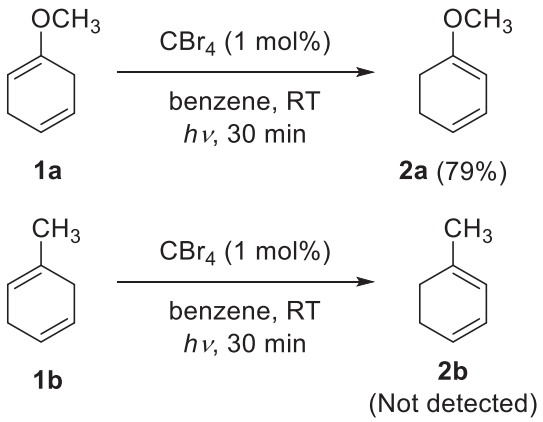


図 1. 触媒量の四臭化炭素と光照射による 1-メトキシ-1,3-シクロヘキサジエン (**1a**) の異性化反応（上式)。一方で、1-メチル-1,3-シクロヘキサジエン (**1b**) は全く反応しない（下式)。

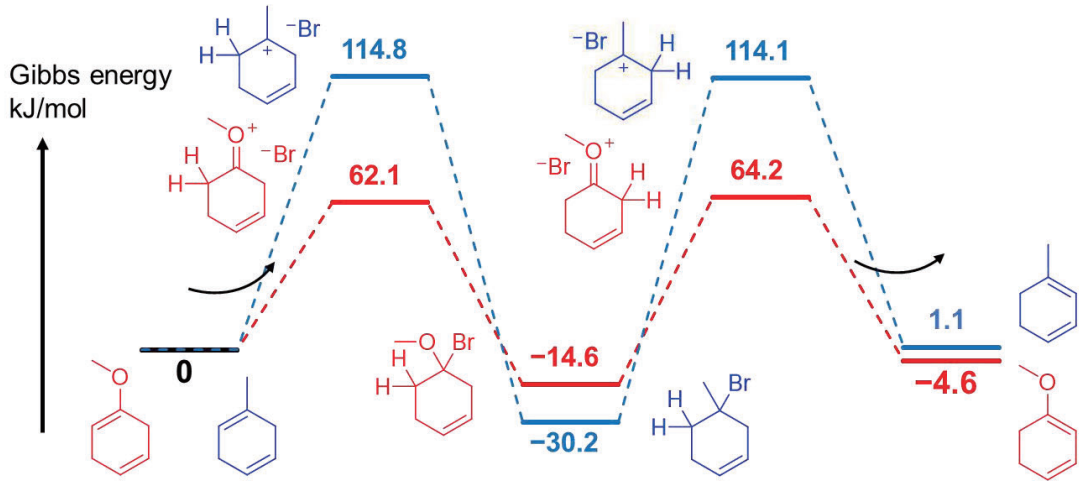


図 2. 四臭化炭素への光照射によって生じた臭化水素 (HBr) を触媒とした 1,4-シクロヘキサジエン類の 1,3-シクロヘキサジエン類への異性化反応経路 (ωB97X-D/Def2-SVP, PCM; benzene)

3.2　キラルビナフチル構造を基本骨格として用いた円偏光材料の開発に関する理論的検討

円偏光発光特性の特性検討における初期検討として、励起状態計算における汎関数及び基底関数について検討を行った。多くの化合物について網羅的なスクリーニングを行うことを目的として、精度の高さと高速性の両立を目指して検討を進めた。まず、既に g_{lum} 値が報告されている 6 種類の円偏光発光材料（図 3）について、種々の条件で計算を進めた。検討結果は図 4 としてまとめた。

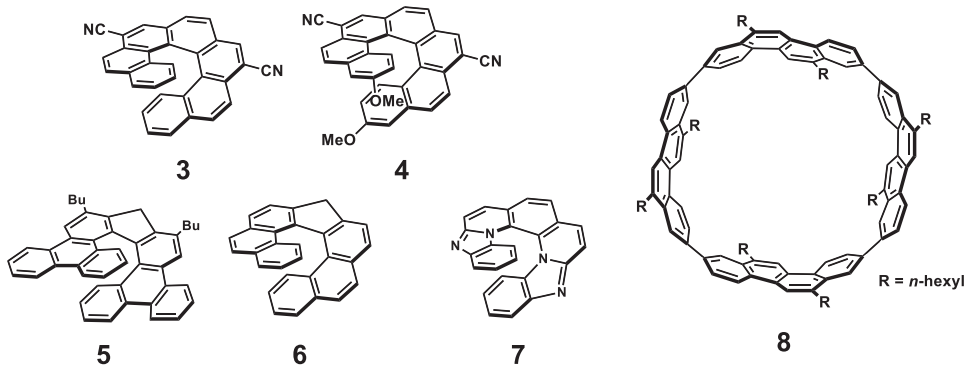


図 3. 計算条件の検討のために用いた既知の円偏光発光材料の構造（**3**-**8**）。単純化のため、**5** と **8** のアルキル基はメチル基に置き換えて計算した。(*cf.* Kubo, H.; Hirose, T.; Nakashima, T.; Kawai, T.; Hasegawa, J.; Matsuda, K. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 686−695. See also the SI.)

計算手法	1	2	3	4	5	6	7	8
汎関数	B3LYP	B3LYP	B3LYP	B3LYP-GD3BJ	B3LYP-GD3BJ	B3LYP-GD3BJ	CAM-B3LYP	CAM-B3LYP
基底関数	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-311G(2d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-311G(2d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)

計算手法	9	10	11	12	13	14	15
汎関数	CAM-B3LYP	M06-2X	M062-X	M06-2X	ωB97X-D	ωB97X-D	ωB97X-D
基底関数	6-311G(2d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-311G(2d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-311G(2d,p)

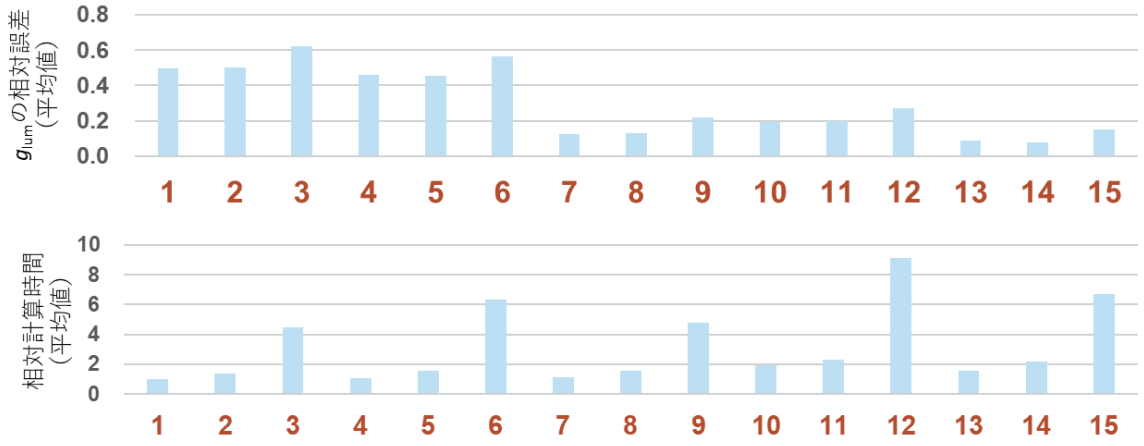


図 4. 種々の計算手法と glum 値の相対誤差の平均値及び相対計算時間の平均値

g_{lum} 値を推定するにあたって、汎関数として B3LYP を用いた場合は誤差が大きく、さらに大きな基底関数を用いても誤差は縮小しない。この傾向は分散力補正を加えても改善しないことが分かった。汎関数として CAM-B3LYP または ωB97X-D を用いた場合に誤差が小さくすることができた。一方、これらの場合においても汎関数を大きくしても精度はあまり改善しないことが分かった。計算コストとのバランスを考えると、汎関数として ωB97X-D、基底関数として 6-31G(d)を用いるのが良いと考えられる。

続いて、メチレン架橋 (*S*)-ビナフトール構造を基本骨格として、5 種類の置換基を導入した構造を BIOVIA Materials Studio Visualizer, Build Analogs Tool を用いて生成し、さらに、Gaussian 16 (*ω*B97X-D/6-31G(d) level) にて 時間依存密度汎関数法 (Time-dependent density-functional theory, TDDFT 法) を用いて S_1 励起状態の構造最適化を行い、電気遷移双極子モーメントと磁気遷移双極子モーメントを求めることで、円偏光発光における非対称性因子(g_{lum})を推定した。興味深いことに、同一のキラル母骨格を用いているにも関わらず、導入した置換基に応じて円偏光発光のキラリティは正負両方の値を取ることが示唆されており、円偏光発光材料開発における新たな指針となる可能性がある。

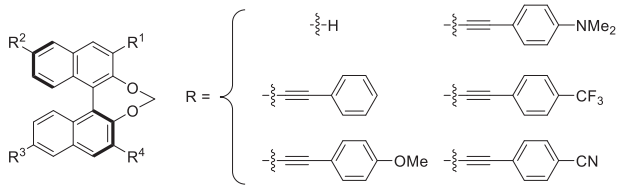


図 5. メチレン架橋 (*S*)-ビナフトール構造を基本骨格として、5 種類の置換基を導入した構造の生成（666 種類）

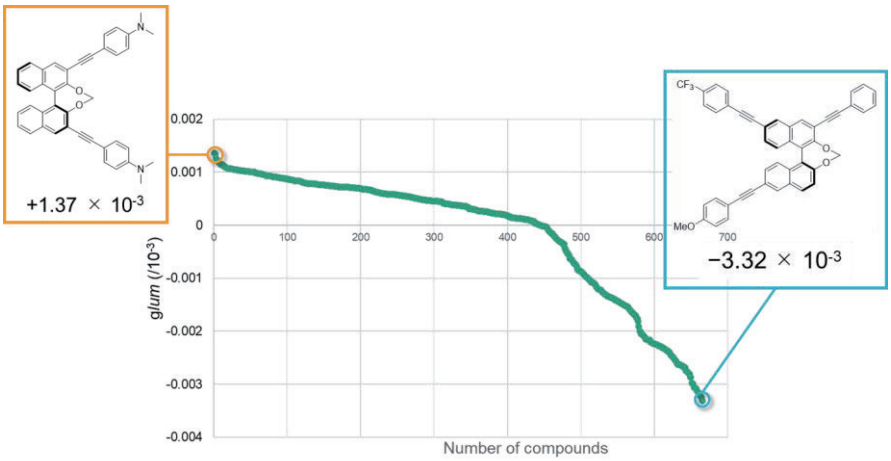


図 5. TDDFT 計算 (Gaussian 16, *ω*B97X-D/6-31G(d) level) から推定したメチレン架橋 (*S*)-ビナフトール誘導体（666 種類）の g_{lum} 値。

4　発表実績または予定

★四臭化炭素を光触媒として用いる 1，4-シクロヘキサジエン類の異性化反応の開発 ，〇島田実歩， 秋山世治， 前田理， 長田裕也，第 32 回 基礎有機化学討論会, 2P094, 2022/09/21，京都パルスプラザ

★理論計算に基づいた軸不斉ビナフチル構造を主骨格とする新規円偏光発光材料の開発，〇水野満里奈， 原渕 祐， 前田 理， 長田 裕也，第 32 回基礎有機化学討論会, 2P114, 2022/09/21，京都パルスプラザ

★四臭化炭素の光分解による臭化水素発生の利用 : 1，4-シクロヘキサジエン類から 1，3-シクロヘキサジエン類への異性化反応の開発，〇秋山世治， 島田実歩， 前田理， 長田裕也，日本化学会第 103 春季年会（2023），K701-1pm, 2023/03/22，東京理科大学 野田キャンパス

5　出版実績または予定

（投稿準備中）★Utilization of photolysis of carbon tetrabromide to generate hydrogen bromide: Development of isomerization reaction from 1,4-cyclohexadienes to 1,3-cyclohexadienes (tentative title), Shimada, M; Akiyama, S.; Maeda, S.; Nagata, Y.

（投稿準備中）★Development of novel circularly polarized luminescent materials with the axially chiral binaphthyl structure based on theoretical calculations (tentative title), Mizuno, M; Harabuchi, Y.; Maeda, S.; Nagata, Y.

電気化学的に発生させた活性種の反応における反応機構と反応選択性の理論化学的考察

Theoretical Studies of Reaction Mechanism and Selectivities in the Reactions of Electrochemically Generated Active Species

○光藤　耕一（岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域）

1　研究目的

最近我々は、電気化学的に発生させた様々な活性種の特異な反応性を利用した分子変換反応の開発に取り組んでいる。本研究の目的は計算科学を駆使して、これら反応の反応機構を解明することと、反応の選択性発現の理由を明確とすることである。以下に詳細を述べる。

2　研究方法、計算方法

炭素–硫黄結合、炭素–酸素結合、それぞれの形成反応について、初期構造、生成物ならびに考えられる中間体の構造について Gaussian16 を用いて構造探索をおこなった。得られた構造を用いて Reaction Plus Pro による遷移状態(TS)探索をおこない、初期的な TS 構造を算出した。得られた TS 構造を初期構造として、Gaussian16 による TS 探索、IRC 計算、構造最適化をおこない、想定している反応機構の検証をおこなった。

3　研究成果

我々は最近、電気化学的な炭素–硫黄結合形成反応によるジベンゾチオフェン合成法を見出した。本反応において、(i)ハロゲンメディエータとして臭化テトラブチルアンモニウムを加えること、(ii)支持電解質としてリチウム塩を用いること、の二点が反応進行のための鍵となる。そこで計算科学的に反応経路の検証を行ったところ、反応系中で臭化物イオン(Br^-)が酸化されて発生する Br_3^-が Li^+イオンが存在すると、Br_2 と LiBr となる平衡があることが示唆された。また、この系中で微量に発生した Br_2 がジスルフィドと反応することで発生する中間体が分子内環化して目的物を与える反応経路を計算科学的に見いだした。

4　発表実績または予定

★[1] The 15th International Symposium on Organic Reactions (ISOR15), Taichung (ハイブリッド), Taiwan, 2022.11.3-5. Electrochemical Dehydrogenative Coupling Leading to Thienoacenes and Dibenzophosphole Oxides（招待講演）Koichi Mistudo

5　出版実績または予定

★ [1] Mitsudo, K.; Tachibana, Y.; Sato, E.; Suga, S. Electrochemical Synthesis of Dibenzothiophenes via Intramolecular C–S Cyclization with a Halogen Mediator. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8547–8552.

★[2] Mitsudo, K.; Okumura, Y.; Yohena, K.; Kurimoto, Y.; Sato, E.; Suga, S. Electrochemical Synthesis of Sultone Derivatives via Dehydrogenative C–O Bond Formation. *Org. Lett.* **2023**, *25*, ASAP (DOI: 10.1021/acs.orglett.3c01062).

分子の構造、ESR スペクトルの計算

Calculations of geometrical structures and ESR spectrum of molecules

○奥津　賢一[1]、山下　琢磨[1]、木野　康志[1]、光安　優典[1]、鈴木　正敏[2]、
中島　良太[1]、神谷　直紀[1]、佐野　大志[1]（1 東北大理・2 東北大災害研）

1　研究目的

本研究では動物の歯を使って低線量被ばくによる影響について量子化学計算により、歯のエナメル質の主成分であるヒドロキシアパタイト(HAp)は放射線照射により炭酸ラジカルを生成することが知られており、この炭酸ラジカルは歯の中で長期にわたり安定であることからエナメル質中の炭酸ラジカル強度を電子スピン共鳴(ESR)法により測定することで歯の所有者の累積の被ばく線量を推定することができる。

一方で、HAp 中の炭酸ラジカル強度が極めて微弱であり、不純物由来と考えられるシグナルがノイズとして観測されており、これらを除去するサンプル処理法の開発や ESR スペクトル解析の最適化が求められる。本研究の最終目的は計算により HAp 中に不純物を含んだ ERS スペクトルを求め、不純物について「当たり」をつけることであるが、まず計算による ESR スペクトルと実際の測定結果と比較する。

2　研究方法、計算方法

ESR スペクトルを計算により求める方法として、MATLAB をベースにした「EasySpin」プログラムを使用して求める方法がある。この EasySpin では ORCA パッケージを使用した計算結果ファイルを使用することから、本研究では Gaussian パッケージを用いて幾何構造を求めた後に ORCA を用いて再度計算を行い、その結果から EasySpin により ESR スペクトルを求める。

ESR の校正用試料として用いられる TEMPONE 分子($C_9H_{16}NO_2$)の ESR スペクトルを求め、実験結果と比較を行う。

3　研究成果

図 1 に TEMPOL 分子($C_9H_{16}NO_2$)の安定構造と実験における ESR スペクトル、TEMPONE 分子の計算した ESR スペクトルを示す。溶媒の有無などにより若干の差異は見られるが、中央の g 値はよい一致を示しており、今後 HAp での計算を実施していく。

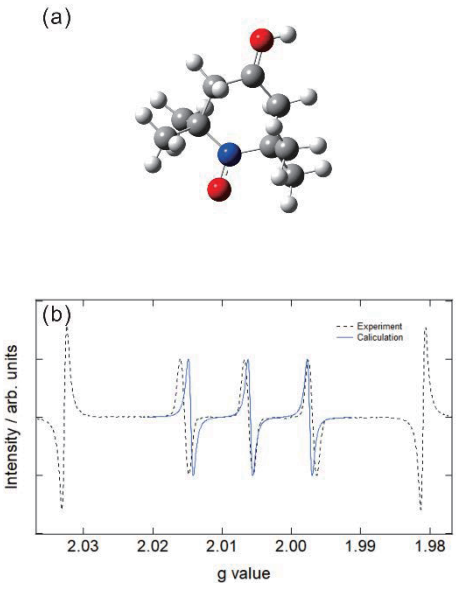


図 1. (a)TEMPOL 分子の安定構造、(b)TEMPOL(実験)、TEMPONE(計算)の ESR スペクトル

4　発表実績または予定

「イメージングプレートを用いた試料中放射性核種推定法の開発」尾田他、第 24 回「環境放射能」研究会

5　出版実績または予定

”Estimation of external does for wild Japanese Macaques captured in Fukushima prefecture: Decomposition of electron spin resonance spectrum” Y. Mitsuyasu et al., *Radiation Protection Dosimetry*, in Press (2023).

両親媒性分子集合体への物質輸送機構の解明

Mechanism of material transport into amphiphilic molecular assemblies

○水口 朋子、上野 綾大、小野 悠李、松本 芳樹、今村 隼大（京都工芸繊維大学）

1　研究目的

分子動力学（MD）シミュレーションを用いて、両親媒性分子集合体への物質の分配や輸送に関する研究を実施した。今年度は、界面活性剤逆ミセル中の水素結合に関する研究について報告する。

界面活性剤の 1 種である Span80 は自然乳化をすることが知られており、エマルション生成の際に、逆ミセル内部の水が多いほど水層からの水の流入速度が大きくなるという現象が確認されている。本研究では、このメカニズムを解明するため、水分子数の異なる Span80 逆ミセルに対して、水の流入における水素結合の働きを調べる。

2　研究方法、計算方法

内部に水分子を含んだ Span80 逆ミセルを Packmol を用いて作成し、Gromacs を使用して、オクタンおよびヘキサデカン溶媒中に配置した。界面活性剤および有機溶媒には United Atom モデルを採用し、分子力場は GROMOS を使用した。水分子には SPC モデルを採用した。ミセル内部の水分子数は 70 および 140 とし、Span80 の分子数は 70 とした。ミセルの直径は数 nm 程度である。エネルギー最小化の後、20 ns の平衡化を実行し、続く 190 ns のシミュレーションで水素結合ライフタイムを計算した。温度は 298 K, 圧力は 1 bar に設定した。MD および解析には Gromacs を使用した。

水素結合のライフタイムを計算するため、水素結合が形成されているときに 1 の値を取り、形成されていないときは 0 の値を取る関数 $h(t)$を定義し、その自己相関関数 $C(t)$を計算した。水素結合ライフタイムは、相関関数 $C(t)$から Reactive flux method [Spoel *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **110**, 4393 (2006)]を使用して計算した。

3　研究成果

表 1 に、計算した水素結合ライフタイムを示す。水 70 分子と 140 分子を含む逆ミセルを、それぞれオクタン溶媒とヘキサデカン溶媒中に配置した、計 4 種類の系について解析を実行した。ライフタイムは、水-水間、水-Span80 の親水基間、Span80 親水基-親水基間の 3 種類のペアについて計算した。まず、オクタン溶媒に比べるとヘキサデカン溶媒中の方が、全てのペアにおいて水素結合ライフタイムが長くなっている。これは、ヘキサデカンの方が分子間相互作用が強く、流動性が低いためと考えられ、結果としてミセルの構造が安定化することを示した。また、どちらの溶媒においても、内部の水分子数が少ない方が水素結合のライフタイムは長くなった。すなわち、水分子数が少ない方が水素結合ネットワークが強固であると言える。これは、水-水間水素結合の切り替え相手が少ないことに起因すると考えている。今後は、水分子の流入における自由エネルギープロファイルを計算し、内部構造と関連づけて議論する。水-水間の水素結合のライフタイムは、短くても 20 ps を超えており、バルク水におけるライフタイムが数 ps 程度であることを考えると、かなり長い。数 nm サイズの逆ミセル中の水環境は、バルクとは大きく異なることが分かる。

表１．オクタンおよびヘキサデカン溶媒中における逆ミセル内部の水素結合ライフタイム

	τ (ps)			
	s70/w70		s70/w140	
	octane	hexadecane	octane	hexadecane
water-water	162	178	20.4	22.2
water-Span80	532	551	125	127
Span80-Span80	3242	4872	1634	2269

4　発表実績または予定

★小野 悠李, 水口 朋子, 福山 真央「分子動力学法を用いた逆ミセル内部における水素結合の解析」第 71 回高分子学会年次大会， 2022/5，オンライン

★Yuri Ono, Tomoko Mizuguchi, Mao Fukuyama, “Analysis of Hydrogen Bonds inside Reverse Micelles by Molecular Dynamics Simulations”, The 41st JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2022/9, online

★Ayata Ueno, Tomoko Mizuguchi, “Configurational Entropy of a Monatomic Glassy System”, The 41st JSST Annual International Conference on Simulation Technology, 2022/9, online

★Tomoko Mizuguchi, Takashi Odagaki, “Determination of cooperatively rearranging regions in binary glass former”, The 18th International Conference on Liquid and Amorphous Metals, 2022/9, Hiroshima, Japan

★Ayata Ueno, Tomoko Mizuguchi, “Configurational entropy of an isotropic monatomic glass”, The 18th International Conference on Liquid and Amorphous Metals, 2022/9, Hiroshima, Japan

★上野綾大, 水口朋子「等方的に相互作用する単原子ガラスの配置エントロピー計算」日本物理学会 2022 年秋季大会，2022/9，東京

★水口朋子, 小野悠李, 福山真央「分子動力学法による逆ミセル中の水の水素結合に関する研究」日本物理学会 2022 年秋季大会，2022/9，東京

★Tomoko Mizuguchi, Yuya Fujinaga, Susumu Fujiwara, “Effect of polymer tacticity on water dynamics at polymer brush interface”, Interdisciplinary Science Conference in Okinawa (ISCO 2023) − Physics and Mathematics meet Medical Science − 2023/2, Okinawa, Japan

5　出版実績または予定

★T. Mizuguchi and T. Odagaki, “Determination of cooperatively rearranging regions in a binary glass former”, *J. Phys.: Condens. Matter* **35**, 334003 (2023).

★小野悠李，水口朋子，福山真央「分子動力学シミュレーションによる Span80 逆ミセル中の水素結合解析」日本シミュレーション学会和文論文誌，採録決定（2023）

高分子破壊に関する分子シミュレーション

Molecular Simulation of Polymer Fracture

藤本和士（関西大学）

1　研究目的

環境負荷の小さな高分子材料が現在必要とされており、多くの研究者がその材料の開発に取り組んでいる。「環境負荷が小さい材料」とは使用中は破壊されずに利用でき、分解時に常温や水溶液系など緩やかな条件で分解し回収できる高分子材料である。分解・回収が簡便な高分子微粒子材料は環境負荷が小さい材料の候補物質の一つである。しかしながら、高分子微粒子のフィルム材料は、内部に多くの界面が存在することから強靭性が低いという欠点を持っていた。共同研究者の鈴木らは、強靭な微粒子フィルムの開発に成功したことで、高分子微粒子材料は弱いという通説が覆った。しかしながら、微粒子フィルムの強靭性メカニズムが不明であるために、汎用化された材料開発には至っていない。また、高分子微粒子材料は、フィルム材料としてではなく、微粒子単体でも利用されることが多いため、微粒子単体の力学挙動の解明も重要な課題である。そこで、我々は高分子微粒子材料の力学挙動全容解明に向け、力学挙動を①微粒子単体の挙動、②微粒子フィルムの挙動の二つにわけ、全原子分子動力学(aa-MD)計算により解明を目指す。

高分子微粒子単体の強靭化に関しては、原子間力顕微鏡（AFM）による物性報告がなされている。一方、フィルム化された材料は、高分子微粒子がお互いに相互貫入している。この相互貫入による界面の存在が材料を弱くしていると考えられている。しかし、X 線小角散乱[1]により、微粒子を構成する高分子の種類により相互貫入距離が変換し、その距離によって強靭性が変わることが報告されている。しかしながら、分子種々毎の高分子微粒子単体の硬さや相互貫入距離のメカニズムは解明されておらず、分子レベルからの理解が必要とされている。これらの物性を明らかにするために、我々はガラス転移温度が異なるメタクリレート系ポリマー（以下、微粒子 A）とアクリレート系ポリマー（以下、微粒子 B）の高分子微粒子単体の aa-MD 計算を行った。aa-MD 計算から、相互貫入に関する知見を得るために、これら微粒子に対する短い高分子が侵入する際の自由エネルギーを計算した。

2　研究方法、計算方法

系の作成

高分子鎖長が 580 mer のメタクリレート系ポリマーとアクリレート系ポリマーそれぞれ 30 本で構成される２種類の微粒子を作成した。微粒子 A のガラス転移温度（T_g）は室温より高く、微粒子 B は T_g が室温より低い高分子である。作成された微粒子をそれぞれ微粒子 A、微粒子 B と呼ぶことにする。微粒子 A と微粒子 B のからみ合い点間分子量、高分子鎖長はバルク高分子と同じになるように調整した。さらに、微粒子径は内部の密度がバルク高分子の密度と一致するように決定した。実際の微粒子フィルム形成時における温度条件において 100 ns のシミュレーションを行った。その後、20 K / 20 ns の速度で冷却を行った。作成した微粒子を Fig.1 に示す。

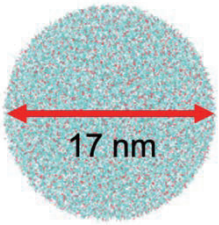


Fig.1 Initial configuration of polymer particle

分子動力学計算

aa-MD 計算には GROMACS を用いた。力場には OPLS-AA を用いた。NVT アンサンブルで 150 nsec の計算を行った。温度制御には velocity rescaling 法を用いた。本研究では真空中の一粒子を考えているため、長距離力計算には Ewald 法を用い中った。Lennard-Jones 相互作用、Coulomb 相互作用のカットオフ半径は 2.0 nm に設定した。

粒子数揺らぎ

高分子微粒子の重心から半径 r から $r + Dr$ の領域を考える。この領域に存在する原子の数を$N(r)$ とする。この時、距離 r における密度揺らぎ$\langle\kappa(r)\rangle$は

$$\kappa(r) = \frac{\langle N(r)^2\rangle - \langle N(r)\rangle^2}{V(r)} \frac{1}{\rho^2(r)\, k_B T} \tag{1}$$

と定義される。ここで、k_B はボルツマン定数、T は系の温度である。$V(r)$は球殻の体積で、$4\pi r^2 \Delta r$から計算する。また、$\rho(r)$ は r における数密度である。

等方均質弾性体と仮定すると、ヤング率 E は体積弾性率 K とポアソン比 n より、

$$E = 3K(1 - 2\nu) \tag{2}$$

より計算できる。K と$\kappa(r)$ は逆数の関係にあるので式(1)で求めた$\kappa(r)$ を用いて、ヤング率を計算することができる。

しかしながら、高分子はモノマーがつながった鎖であるため式(1)から正確な圧縮率を計算することはできない。そのため、本研究では体積で規格化された粒子数揺らぎ

$$\langle \Delta N^2(r)\rangle = \frac{\langle N(r)^2\rangle - \langle N(r)\rangle^2}{V(r)} \tag{3}$$

で議論する。

3　研究成果

微粒子 A と微粒子 B の密度プロフィールと式(3)より計算した密度揺らぎを Fig. 2 に示す。$r < 7$ nm 以下の微粒子内部では、微粒子 A も B も 1 .2 g/cm^3 で密度が一定になっている。微粒子 A は r = 8.2 nm から 8.7 nm にかけて密度が下がり 0 になっている。この領域を界面と定義すると、界面の厚みは約 0.5 nm であった。なお、微粒子 A の $r = 8 \sim 8.5$ nm において、密度が高くなっている領域が存在するが、初期座標作成時のヒステリシスが残ったと思われる。一方、微粒 B は r = 7.5 nm から 8.5 nm にかけて密度が下がり 0 になっており、界面厚みは 1.0 nm であった。T_g が室温以上の微粒子 A の方が、T_g が室温以下の微粒子 B に比べて界面厚みが小さいことがわかった。

微粒子 A と B は同じほぼ密度密度に関わらず、密度揺らぎは B の方が大きいことがわかった。つまり、式(1)、(2)より微粒子 B の方が圧縮率が大きく、ヤング率が小さいことが定性的にわかる。T_g が室温より低い微粒子 B の方が、室温より高い微粒子 A より柔らかいことを示している。微粒子 A の密度揺らぎは $r = 7$ nm か

ら上昇している。誤差が大きいが、微粒 B は r = 6.5 nm から密度揺らぎが上昇している。興味深いことに、密度揺らぎが変化し始める位置は、密度が変化し始める位置より 1 nm ほど内側であった。つまり、高分子微粒子には揺らぎが異なる、界面領域、1 nm ほどの中間領域、内側のバルク領域の 3 つの領域が存在することが明らかとなった。界面領域は密度が低いため密度揺らぎ大きくなったと考えられる。この密度揺らぎが大きな界面領域の影響により、中間領域でも密度揺らぎがバルク領域より大きくなったと思われる。

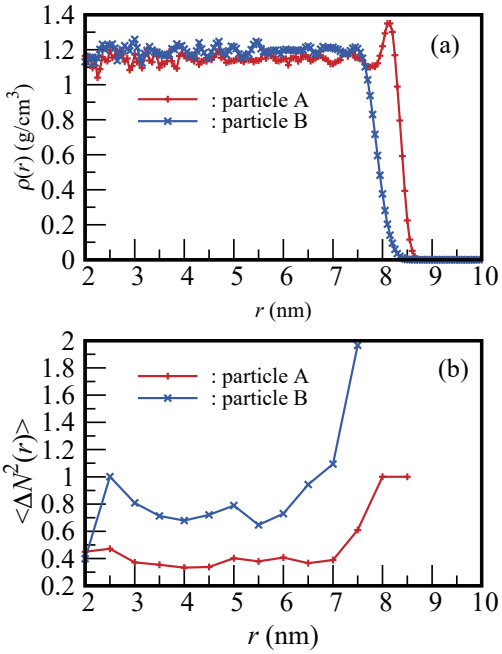


Fig. 2 (a) The Density profiles and (b) the particle number fluctuations as a function of the distance from the center of mass of the polymer particles.

4　発表実績または予定

[1]　藤本和士　全原子分子動力学計算による高分子の力学強度の分子論　"第 2 回マルチスケールマテリアルモデリングシンポジウム（第 7 回マルチスケール材料力学シンポジウム）2022/5/31

[2]　吉田昌太郎　○藤本和士　分子動力学法による高分子微粒子の物性評価 1　第 71 回高分子討論会　北海道大学(札幌)　2022/9/7

[3]　○吉田昌太郎 1　藤本和士 1　大槻主税　分子動力学法による高分子微粒子の物性評価 2　第 72 回高分子討論会　北海道大学(札幌)　2022/9/7

[4]　○尾野将也　鈴木駿道　湊遥香　鈴木 大介　大槻 主税　藤本 和士　アクリレート/メタクリレート系ポリマー微粒子とその副産物の細胞毒性評価　ポスター　第 71 回高分子討論会北海道大学(札幌)　2022/9/5

5　出版実績または予定

[1]　★Y. Andoh, S.-i. Ichikawa, T. Sakashita, K. Fujimoto, N. Yoshii, T. Nagai, Z. Tang, S. Okazaki, An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS, The Journal of Chemical Physics 158(19) (2023)

[2] ★Kazushi Fujimoto, Youhei Yamaguchi, Ryo Urano, Wataru Shinoda, Tetsuya Ishikawa, Katsumi Omagari, Yasuhito Tanaka, Atsushi Nakagawa, and Susumu Okazaki, “All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution”, J. Chem. Phys., 155, 145101 (2021).

[3] ★Kazushi Fujimoto, Tetsuro Nagai, Tsuyoshi Yamaguchi, “Momentum removal to obtain the position-dependent diffusion constant in constrained molecular dynamics simulation”, J. Comput. Chem., 42 (30), 2136-2144 (2021).

[4] ★Zhiye Tang, Kazushi Fujimoto, Susumu Okazaki, “A comparison of the brittle PMMA with the ductile PC on the elasticity and yielding from a molecular dynamics perspective”, Polymer 226 123809 (2021).

[5] ★Tetsuro Nagai, Syuhei Tsurumaki, Ryo Urano, Kazushi Fujimoto, Wataru Shinoda, Susumu Okazaki, S. “Position-Dependent Diffusion Constant of Molecules in Heterogeneous Systems as Evaluated by the Local Mean Squared Displacement.” J Chem Theory Comput, 16 (12), 7239–7254 (2020).

[6] Zhiye Tang, Kazushi Fujimoto, Susumu Okazaki, “All-atom molecular dynamics study of impact fracture of glassy polymers. II: Microscopic origins of stresses in elasticity, yielding, and strain hardening”, Polymer, 207 (20), 12298 (2020).

[7] ★Kazushi Fujimoto, Motohiro Fukai, Ryo Urano, Wataru Shinoda, Tetsuya Ishikawa, Katsumi Omagari, Yasuhito Tanaka, Atsushi Nakagawa, Susumu Okazaki, “Free energy profile of permeation of Entecavir through Hepatitis B virus capsid studied by molecular dynamics calculation”, Pure. Appl. Chem., 92 (10), 1585-1594 (2020).

[8] ★Kosuke Takeda, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii, Susumu Okazaki, “Molecular dynamics study of solubilization of cyclohexane, benzene, and phenol into mixed micelles composed of sodium dodecyl sulfate and octaethylene glycol monododecyl ether”, J. Comput. Chem., 40, 2722-2729 (2019)

[9] Kazushi Fujimoto, Rajdeep Singh Payal, Tomonori Hattori, Wataru Shinoda, Masayuki Nakagaki, Sigeyoshi Sakaki, Susumu Okazaki, “Development of dissociative force field for all-atomistic molecular dynamics calculation of fracture of polymers”, J. Comput. Chem. 40, 2571–2576 (2019).

[10] Kazushi Fujimoto, Zhiye Tang, Wataru Shinoda, Susumu Okazaki, “All-atom molecular dynamics study of impact fracture of glassy polymers. I: Molecular mechanism of brittleness of PMMA and ductility of PC”, Polymer, 178 (12), 121570 (2019).

[11] Yusuke Yasuda, Yuta Hidaka, Koichi Mayumi, Takeshi Yamada, Kazushi Fujimoto, Susumu Okazaki, Hideaki Yokoyama, Kohzo Ito, “Molecular Dynamics of Polyrotaxane in Solution Investigated by Quasi-Elastic Neutron Scattering and Molecular Dynamics Simulation: Sliding Motion of Rings on Polymer”, J. Am. Chem. Soc. 141, 9655−9663 (2019).

[12] ★Rajdeep Singh Payal, Kazushi Fujimoto, Changwoon Jang, Wataru Shinoda, Yuki Takei, Hiroshi Shima, Katsuhiko Tsunoda, Susumu Okazaki, “Molecular mechanism of material deformation and failure in butadiene rubber: Insight from all-atom molecular dynamics simulation using a bond breaking potential model”, Polymer, 170, 113-119 (2019).

CNT へのアルカン混合溶媒からの長鎖選択的吸蔵とその理解

Selective absorption of long chains from alkane mixtures into CNTs

○千葉　文野、伊藤　大基（慶大理工）

1　研究目的

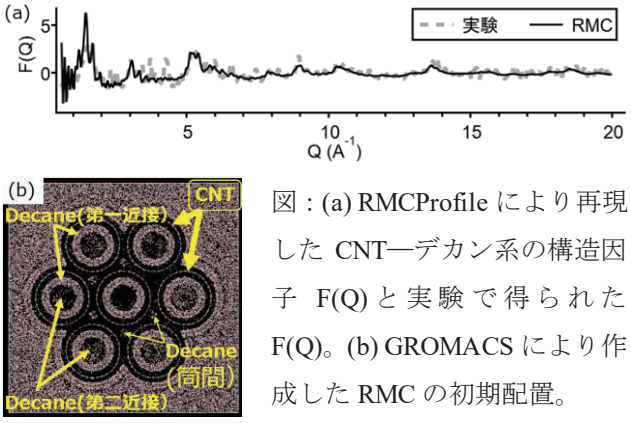
カーボンナノチューブ(CNT)をヘキサンなどアルカン溶媒に浸漬した状態の構造を分子シミュレーションによって調べることを目的とする。具体的には、長短のアルカン混合溶媒からのアルカンの選択的吸蔵の有無や、CNT 内部でのアルカン分子の配置について解析する。なお、現時点ではリバースモンテカルロ法に入力する初期状態を分子シミュレーションにより求めることを目的としている。

2　研究方法、計算方法

GROMACS を用い、最初に 7 nm x 7 nm x 15 nm の z 軸方向に長いヘキサン純溶媒の系を作成した。具体的には、NVT アンサンブルで 200ps 緩和させ、その後 NPT アンサンブルで 200ps の計算を行った。その系内に、CNT の軸が z 軸方向に向くように配置し、CNT―ヘキサン混合系を構成した。同様の方針で CNT―デカン系や、CNT―ヘキサン・デカン混合系を作成した。得られた構造をプログラム RMCProfile に読み込ませ実験で得られた構造因子 S(Q)に合うようリバースモンテカルロ(RMC)による構造の最適化を行った。

3　研究成果

右図(a)に、CNT - デカン混合系の構造因子 F(Q)の予備的な実験データと RMC によって最適化された F(Q)を示す。(b)に、RMC の初期配置として用いた GROMACS により作成した原子配置を示す。図は CNT の軸に垂直な断面を示している。(a)の実験データについては測定時間の不足によりノイズが顕著であるので、2023 年 6 月に SPring-8 の BL04B2 における長時間測定を予定している。まずはこのように CNTーデカン系の構造を調べ、その後のステップとして CNTーヘキサン・デカン混合系の構造を調べる予定である。



図：(a) RMCProfile により再現した CNT―デカン系の構造因子 F(Q)と実験で得られた F(Q)。(b) GROMACS により作成した RMC の初期配置。

4　発表実績または予定

得られた予備的な結果は、科研費変革領域（A）「超秩序構造科学」成果報告会にて 2023 年 3 月に口頭発表した。

5　出版実績または予定

2023 年度までに、CNT と純溶媒系についての結果を論文として発表する予定である。2024 年度以降に CNT と混合溶媒系について結果をまとめる予定である。

Antibody-Antigen complex prediction optimized by AlphaFold (22-IMS−C136)

○Zichang Xu (BIKEN, Osaka University)

1 Introduction

The adaptive immune system's ability to recognize non-self molecules through specific antibody-antigen interactions has been utilized to create antibodies for uses such as lab tests and targeted protein treatments. However, pinpointing the complex structures or interactive residues of these antibody-antigen pairs remains a daunting task. Although numerous computational methods have been designed for this purpose, integrating them for a strong, cohesive solution remains difficult. With advancements in protein structural modeling using Deep Learning, we've reassessed this issue to understand the effect of modern protein modeling on antibody-antigen binding and docking. AbAdapt merges antibody and antigen modeling with docking and scoring to identify specific features for epitope prediction. Its accuracy is closely tied to the quality of input models. It uses Repertoire Builder for antibody modeling by default, but can also accept structures. We've evaluated the performance of AlphaFold2 antibody models within AbAdapt using extensive benchmarks, including a cross-validation and a diverse holdout set.

2 Methods

AbAdapt and AbAdapt-AF pipelines: AbAdapt was run using default parameters, as described previously. In brief, antibodies were modeled using Repertoire Builder16 and antigens were modeled using Spanner. Here, any templates with bound antibodies overlapping with the true epitope were excluded. Two docking engines (Hex and Piper) were used to sample rigid docking degrees of freedom. Machine learning models were used to predict initial epitope and paratopes, score Hex poses, score Piper poses, score clusters of Hex and Piper poses, and predict antibody-specific epitope residues. For LOOCV calculations, each time an antibody-antigen pair was used as a query, each ML model was re-trained. For the Holdout datasets, training was performed on the entire LOOCV dataset. For the AbAdapt-AF pipeline, the only procedural difference was that AlphaFold2 was used for antibody prediction instead of the default Repertoire Builder method. Naturally, all ML models were re-trained specifically for this use case.

3 Results

We took advantage of AlphaFold2, a state-of-the-art protein modelling tool provided on the RCCS server, integrating it within the AbAdapt pipeline. The fundamental expectation from this integration was to achieve superior accuracy in modelling antibodies, subsequently translating to better paratope predictions, docking results, and epitope identification specific to the antibody. Our hypothesis was validated as we witnessed substantial improvement in multiple areas of our pipeline. The incorporation of more accurate antibody models derived from AlphaFold2 contributed to our pipeline's effectiveness. This integration was particularly evident when we applied AbAdapt-AF to an anti-receptor binding domain (RBD) antibody complex benchmark. We observed that AbAdapt-AF exceeded the performance of three alternative docking methods and displayed superior epitope prediction accuracy compared to other epitope prediction tools tested on the same benchmark (Fig. 1).

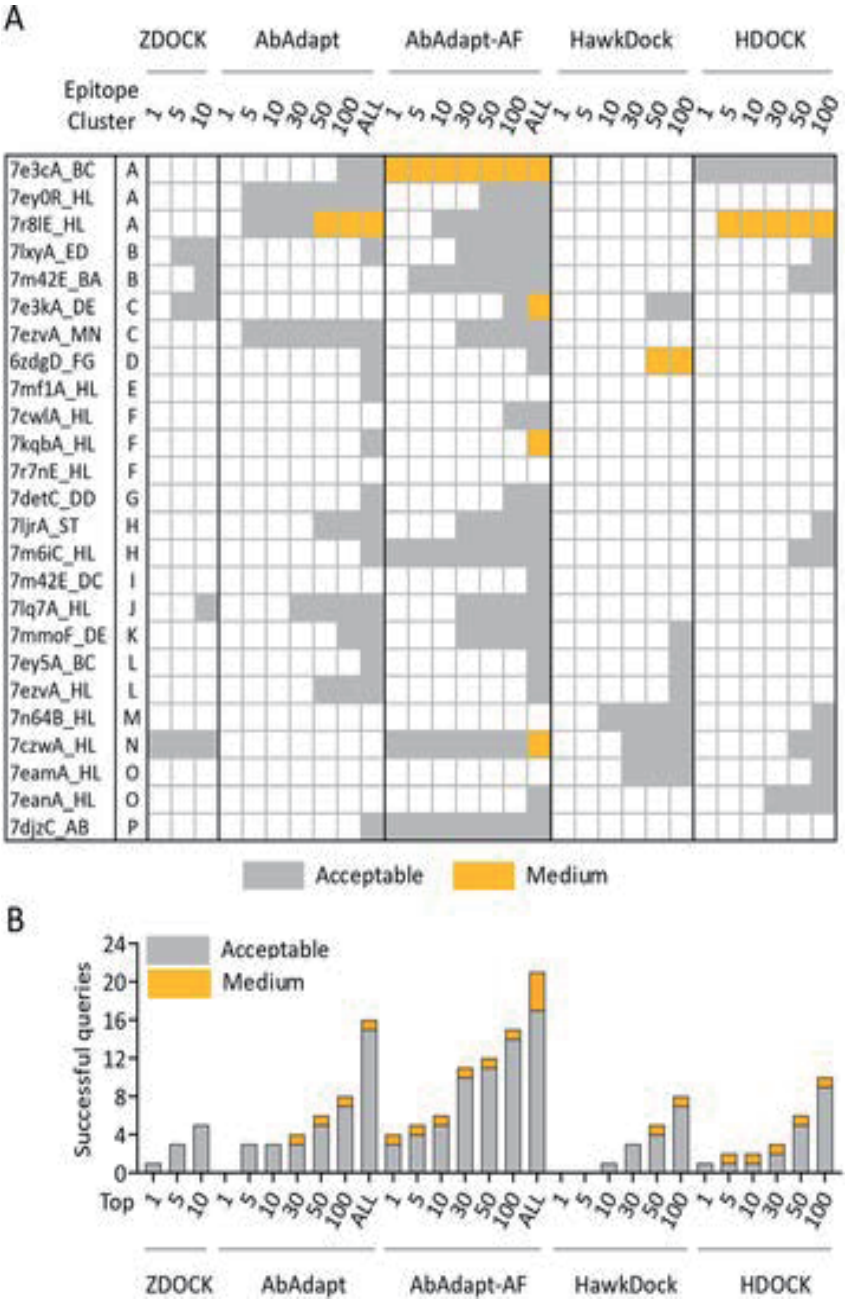


Fig. 1. Docking performance of 25 anti-RBD antibody complexes. (A) The CAPRI quality of the best model from top 1/5/10 ranked models by ZDOCK, top 1/5/10/30/50/100/all ranked models by AbAdapt and AbAdapt-AF, and top 1/5/10/30/50/100 by HawkDock and HDOCK. The color of each cell was their corresponding CAPRI quality showed as acceptable (grey) and medium (orange). (B) The number of successful queries by ZDOCK, AbAdapt, AbAdapt-AF, HawkDocK, HDOCK.

Moreover, our study also demonstrated that while the integration of AlphaFold2 with AbAdapt represents a robust and incremental way of improving antibody-specific epitope predictions, there remains considerable scope for enhancement. False-positive epitope predictions were still prominent, indicating the need for a broader benchmark comprising various antigens for a fair and systematic performance comparison of AbAdapt-AF and other tools (Fig. 2).

A

	EpiDope	BepiPred2	AbAdapt	AbAdapt-AF
ROC AUC	0.680	0.619	0.741	**0.793**
PR AUC	0.211	0.178	0.295	**0.411**

B

	DiscoTope2	EpiDope	BepiPred2	EpiPred	AbAdapt	AbAdapt-AF
Precision	0.188	0.180	0.140	0.296	0.254	**0.324**
Recall	0.240	0.334	**0.781**	0.470	0.497	0.587
F1 score	0.207	0.230	0.236	0.358	0.305	**0.378**
MCC	0.105	0.115	0.127	0.274	0.235	**0.325**

C

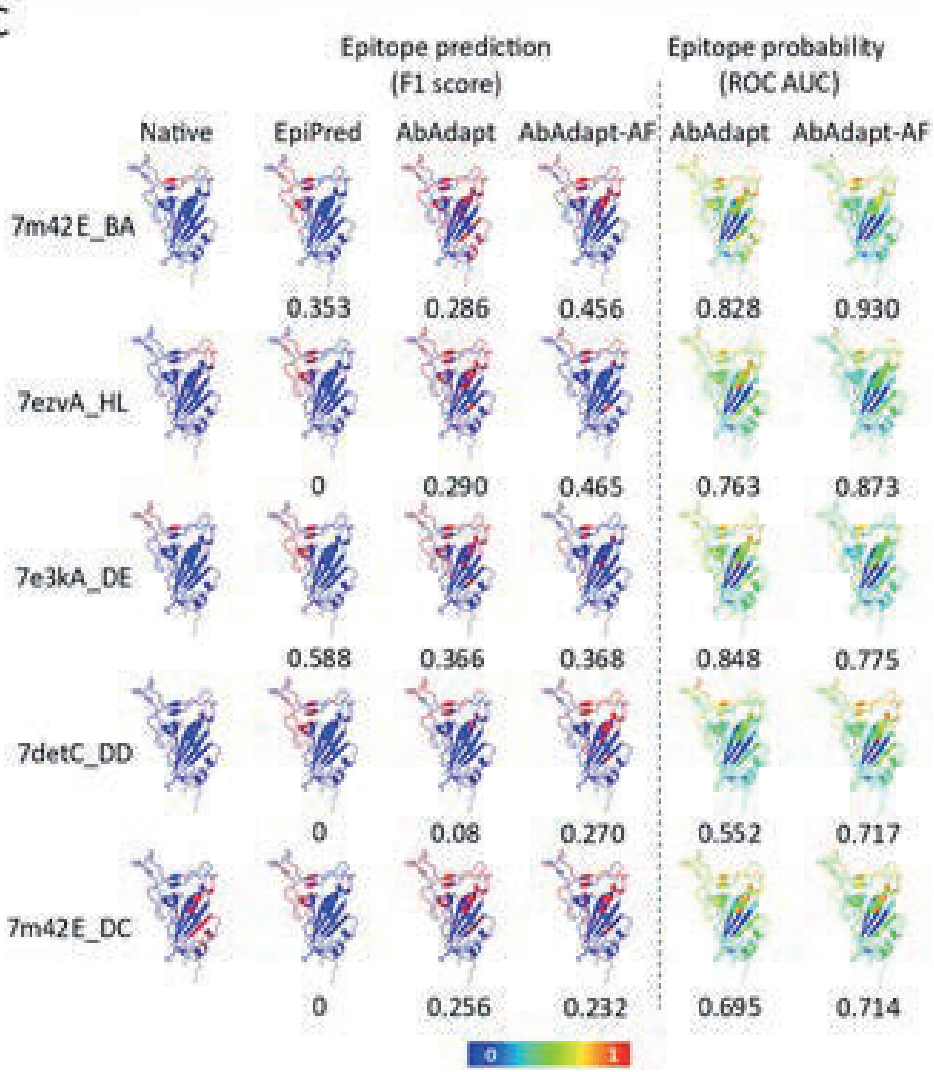


Fig. 2. Epitope prediction of 25 anti-RBD antibody complexes. The comparison of epitope prediction performance using probability (A) and a threshold for epitope classification (B). The performance indices are calculated in evaluation metrics and averaged. Bold character indicated the highest value of each item. (C) Epitope map visualization of representative queries. The native epitope (column 1) and predicted epitope by EpiPred (column 2), AbAdapt (column 3), and AbAdapt-AF (column 4) are colored red on the RBD surface. The probability of prediction by AbAdapt and AbAdapt-AF are shown in columns 5 and 6. The value below each prediction is indicated as F1 score (left) and ROC AUC (right).

4 Publications

Xu, Z., Davila, A., Wilamowski, J., Teraguchi, S., & Standley, D. M. (2022). Improved Antibody‐Specific Epitope Prediction Using AlphaFold and AbAdapt. ChemBioChem, 23(18), e202200303. https://doi.org/10.1002/cbic.202200303

Acknowledgment text:

The computation was performed using Research Center for Computational Science, Okazaki, Japan (Project: 21-IMS−C116 and 22-IMS−C136).

計算化学による有機触媒及び有機金属触媒を用いた新規反応の機構解明

Computational Mechanistic Studies of Novel Organic and Organometallic Reactions

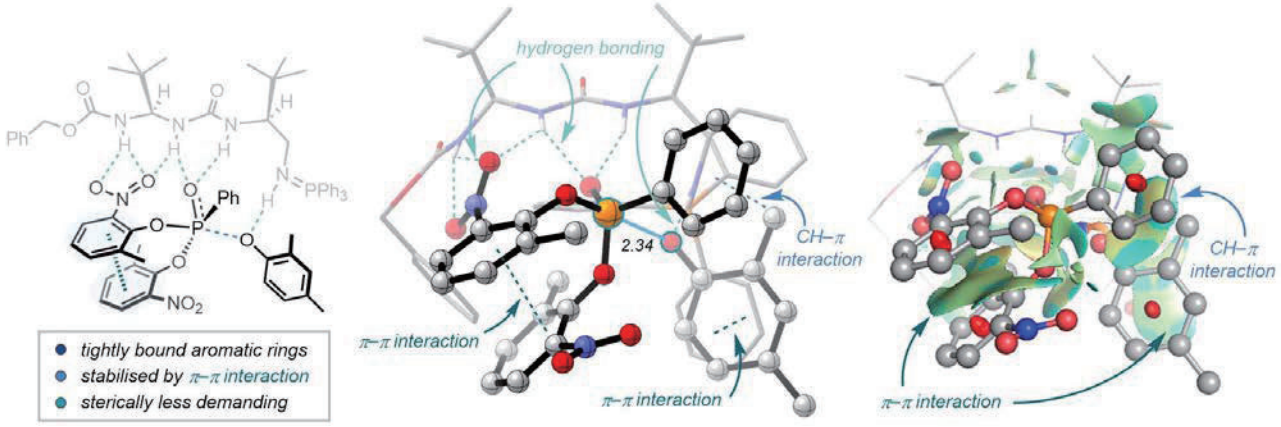
○山崎　賢（岡山大学学術研究院自然科学研究科）

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よく分かっていない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することを目的としている。

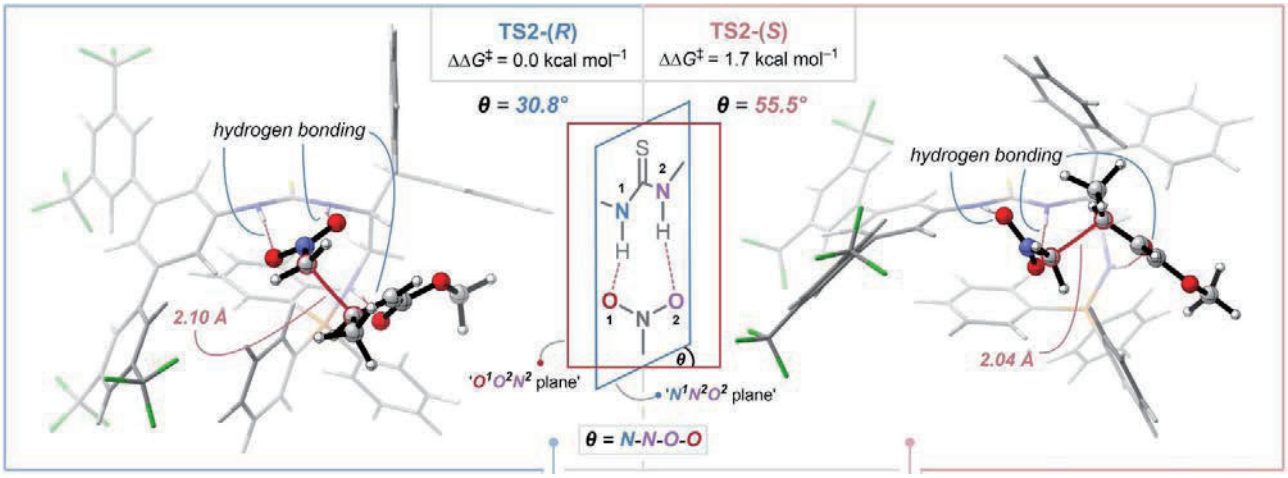
2　研究方法、計算方法

全ての計算は Gaussian 09 （G09）または Gaussian 16 （G16）プログラムを用いて行った。安定状態および遷移状態の構造最適化はメタ混成 GGA 汎関数（M06-2X）もしくは混成汎関数（B3LYP）を用いた。B3LYP での計算の場合、Grimme の D3 分散力補正もしくは D3BJ 分散力補正を導入した。基底関数は、H、C、N、O、P、F 原子に対しては def2SVP もしくは 6-31G(d)を、Ni 原子に対しては Lanl2dz 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、メタ混成 GGA 汎関数（M06-2X、M06）を用いて一点計算を行った。基底関数は、H、C、N、O、P、F 原子に対しては def2TZVP もしくは 6-311+G(d,p)を、Ni 原子に対しては SDD を用いた。分子の可視化には CYLView20 および PyMOL を、非共有相互作用の可視化には NCIPLOT4 を用いた。



3　研究成果

本研究では、オックスフォード大学の Dixon らが開発した二官能基性イミノホスホラン有機触媒（Bifunctional Iminophosphorane, BIMP）を中心に、様々な触媒反応の機構解明を行った。まず初めにリン酸エステルの不均化反応を取り上げ、その触媒サイクルを計算した。柔軟な触媒構造から生じる複数の配座や、触媒と基質との間に存在する複数の水素結合を考慮することによって、二つのエナンチオマーが生成する経路の中で最もエネルギー的に有利なものを同定した。律速段階であるリン中心での求核攻撃の遷移状態のエネルギーを比較すると、不斉収率の理論値が実測値と高い精度で一致することを見出した。さらに、π-π 相互作用によって不斉反応が効率的に進行することを、NCI の可視化によって明らかにした。その他にも、*α,β*-不飽和エステルへのニトロアルカンの不斉付加反応に関しても機構解明を行った。鍵となる炭素－炭素結合が形成する律速段階において、基質と不斉触媒との立体障害に起因する水素結合のねじれがエネルギー差を生じさせ、高い不斉収率を引き起こすことが見出された。



4　発表実績または予定

“Ligand-Controlled Regiodivergence in Nickel-Catalyzed Vinylcyclopropane Rearrangement”, Irifune, K.; Yamazaki, K.; Nakamuro, T.; Murakami, M.; Miura, T., 7th UK-Japan Catalysis Meeting, Department of Chemistry, University of Oxford, 17-18th April 2023. Poster Presentation.

5　出版実績または予定

★ Formica, M.; Rogova, T.; Shi, H.; Sahara, N.; Ferko, B.; Farley, A. J. M.; Christensen, K. E.; Duarte, F.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. Catalytic Enantioselective Nucleophilic Desymmetrisation of Phosphonate Esters. *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 714-721.

★ Rozsar, D.; Farley, A. J. M.; McLauchlan, I.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. Bifunctional Iminophosphorane-Catalyzed Enantioselective Nitroalkane Addition to Unactivated α,β-Unsaturated Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e2023033.

★ Irifune, K.; Yamazaki, K.; Nakamuro, T.; Murakami, M.; Miura, T. Ligand-Controlled Regiodivergence in Nickel-Catalyzed Vinylcyclopropane Rearrangement. *in preparation.*

炭素－ヘテロ原子結合の切断および形成を伴う骨格転位反応の計算化学による機構解明

Computational study of skeletal rearrangement reactions via carbon–hetero atom bond cleavage/formation

鹿又　喬平（大阪大学大学院薬学研究科）

1　研究目的

有機合成化学において、炭素－ヘテロ原子（N, O, P など）結合の結合と切断を伴う骨格転位反応は、他の手法では合成困難な分子骨格を効率的に構築できる優れた手法であり、種々の触媒的および非触媒的反応が活発に研究されている。しかしながら、転位原子の結合がどのように活性化され、どのような反応経路で生成物へと至るのか、古典的な合成反応と異なり未解明な部分も多い。

最近我々は、トリアリールホスフィン **1** とプロピオール酸エステル **2** との反応において、量論量の水が存在すると、Michael 付加に続いて、リン原子上のアリール基が C–P 結合の切断を伴って 1,2-転位し、、β-ケトホスフィンオキシド **3** が生成することを見出した（図１）。本反応は基質一般性が広く、β-ケトホスフィンオキシドを合成する優れた手法であったため、、量子化学（DFT）計算により反応機構や律速段階を詳細に解析することとした。

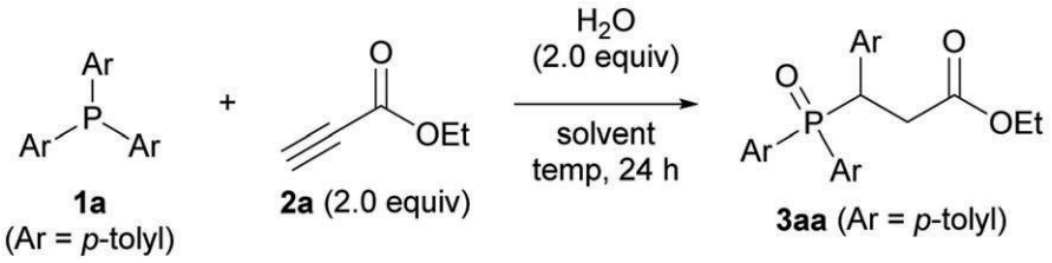


図 1.　ホスフィンとプロピオール酸エステルとのタンデム型 Michael 付加／アリール転位反応

2　研究方法、計算方法

Gaussian09 を用いて密度汎関数（DFT）法により遷移状態の構造を最適化した。汎関数には B3LYP、基底関数には 6-31G(d)を用いた。振動解析により遷移状態を確認し、得られた構造に対して固有反応座標（IRC）計算を実施して反応経路を解析した。計算は自然科学研究機構　計算科学研究センターを利用した。

3　研究成果

トリフェニルホスフィン **1** のプロピオール酸エチルへ **2** の付加／転位をモデルとして、反応の各遷移状

態と中間体を解析した（図２）。トリフェニルホスフィンがプロピオール酸エチルに共役付加して **IntA** を形成した後、水分子と錯形成して **IntB** を形成した。その後、**TS1** を介してα-炭素をプロトン化した後、直ちにホスホニウム部位にヒドロキシ基が付加して **IntC** を形成した。最後に、**TS2** を経て C–P 結合の切断を伴うフェニル基の 1,2-転位が起こり、その後のホスホリル酸素からα-炭素への分子内プロトン移動により、**3** が生成した。

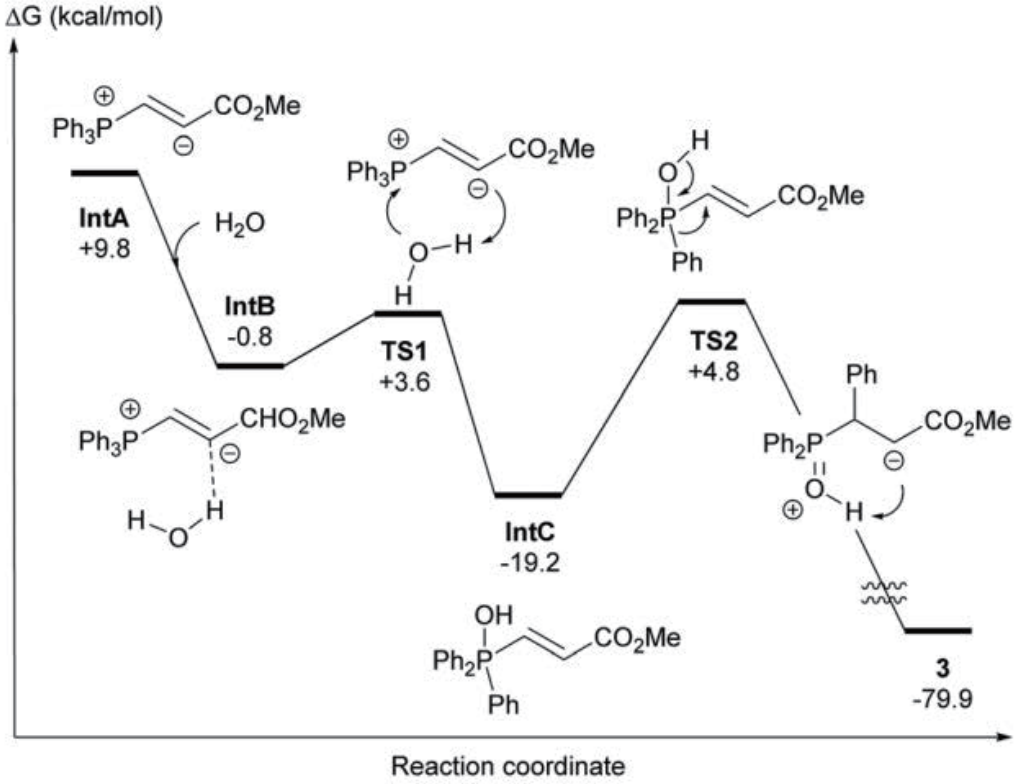


図 2.　反応のエネルギー図（B3LYP/6-31G*）

4　発表実績または予定

1) ★ N. Dhiman, G.A.I. Moustafa, K. Kasama, K. Kanomata, S. Akai, *manuscript in preparation*.
2) ★ T. Z. Aye, M. Kondo, K. Kanomata, H. Sasai, S. Takizawa, *manuscript in preparation*.
3) S. Horino, T. Nishio, S. Kawanishi, S. Oki, K. Nishihara, T. Ikawa, K. Kanomata, K. Wagner, H. Gröger, S. Akai, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202203161.
4) ★ M. Sako, K. Kanomata, M. S. H. Salem, T. Furukawa, H. Sasai, S. Takizawa, *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 2187–2192.

5　出版実績または予定

なし

新規キラル分子のキロプティカル特性の理論計算

○石割　文崇、大峰　拓也、松田　颯太（大阪大学）

1　研究目的

左右のいずれかに偏った円偏光を発する発光分子や発光素子は、次世代のセキュリティー材料や 3D ディスプレイに応用可能なことから注目を集めている。材料の CPL 特性は主に、左右の円偏光発光強度の比である異方性因子(g_{lum})によって評価され、その値は $g_{lum} \fallingdotseq 4(|m|/|\mu|)\cdot\cos\theta$ で表される。ここで、μ は電気遷移双極子モーメント、m は磁気遷移双極子モーメント、θ は μ と m の間の角度である。高い g_{lum} を示す化合物としては、ランタノイド錯体が広く知られている。これは発光に関与する f-f 遷移が、軌道対称性の観点から禁制遷移であり、|μ|が非常に小さくなることが一因である。一方で、OLED などに用いられる発光性π共役有機分子では、一般に|μ|が大きく、g_{lum} は 10^{-4}~10^{-3} 程度の小さな値であることが多い。今回我々は、π共役有機分子の g_{lum} 向上の戦略として、分子対称性基づく対称禁制遷移の利用を考え、5,10,15 位に *syn* の立体配置で置換基を有する、C_3 キラルなトルキセン類に注目した。トルキセン類は過去に多くの合成例が報告されており、簡便な合成方法が確立されている。しかし意外にも、その不斉に関しては一切注目されておらず、光学分割の例もなかった。本研究では、光学活性なトルキセン類の単離に初めて成功し、優れた CPL 特性を示すことを明らかにした。

2　研究方法、計算方法

既報に従い、5,10,15 位に *syn* の立体配置で 3 つのメチル基を有する **1** をラセミ体として合成し、キラルカラムを用いて光学純度 99%ee 以上の光学活性体を単離した。図 1 には光学的に純粋な **1** の吸収と CD スペクトルを示す。吸収スペクトルの 340 nm 付近にはモル吸光係数 ε が 1400 $M^{-1}cm^{-1}$ 程度の非常に弱い吸収が観測された。この吸収は $S_0 \rightarrow S_1$ の禁制遷移に由来し、この吸収領域で $g_{abs} = 0.016$ の強い CD を示した。また、この逆過程の $S_1 \rightarrow S_0$ 遷移に由来する蛍光では、$g_{lum} = 0.016$ の強い CPL を示した。このようなシンプルな点不斉化合物が優れた CPL 特性を示したことは興味深い結果である。続いて、理論計算によって (*S,S,S*)-**1** の光学特性を調査した。計算には TURBOMOLE ソフトウエアを用い、RI-CC2-D3/def2-TZVP の計算レベルを用いた。算出された遷移双極子モーメントは、$\boldsymbol{\mu} = 20 \times 10^{-20}$ esu·cm、$\boldsymbol{m} = 0.68 \times 10^{-20}$ erg·G^{-1}、$\theta = 0°$であり、分子の C_3 対称性に基づく対称禁制による小さな $\boldsymbol{\mu}$ と、cosθ が最大となる理想的な θ をとることが予測された。しかし、これらの値を用いて計算される $g_{lum,calcd}$ は 0.136 であり、実験値よりも 10 倍程度大きな値である。この原因として、実験では分子振動によってトルキセン類の C_3 対称性が崩れ、遷移が部分的に許容になっていることが考えられる。実際に、$S_0 \rightarrow S_1$ 遷移における ε の理論計算値 57 $M^{-1}cm^{-1}$ は実験値 (*ca.* 1400 $M^{-1}cm^{-1}$) に比べて非常に小さく、これは実験条件下では禁制が一部解けていることを示唆している。

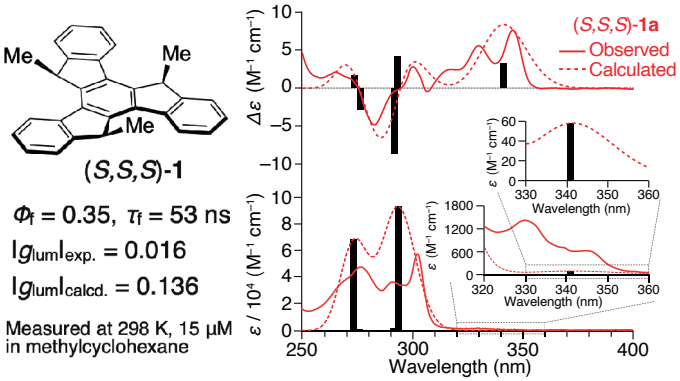


Fig.1. (*S,S,S*)-**1** の分子構造と CD スペクトルの計算結果.

分子振動が CPL 特性に及ぼす影響を実験的に確かめるため、低温下での温度可変(VT-)CPL 測定を行なった。いずれの化合物においても、温度の低下に伴い g_{lum} の顕著な上昇が確認され、83 K において $g_{lum} = 0.036$

となった。この結果は、低温下では分子振動が抑制されるため、トルキセンの分子対称性及び禁制遷移が維持されるために g_{lum} が向上したと考えられ、室温では分子振動により g_{lum} が低下するという仮説を支持している。分子振動が g_{lum} に与える影響を考察するために、振電相互作用に注目した。振電相互作用は、分子振動が電子遷移へ与える影響であり、TADF 分子の物性再現にも重要とされているが、単純な TD-DFT 計算などの一般的な量子化学計算においては考慮されていない。振電相互作用の主要な因子として、Franck-Condon(FC)効果と Herzberg-Teller(HT)効果が知られている。

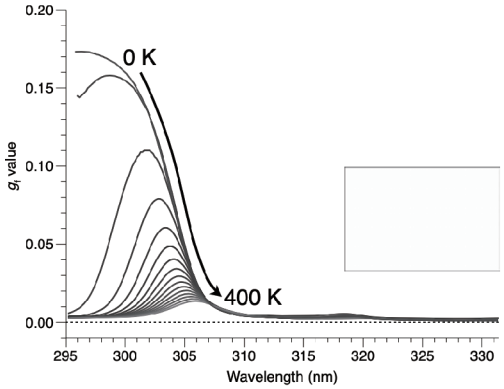


図 2. FCclasses3 を用いて計算した(*S*,*S*,*S*)-**1** の g_{lum} 値の温度依存スペクトル.

これらはそれぞれ、基準座標を Q として、$\boldsymbol{\mu}(Q)$を核の平衡位置 Q_0 付近で Taylor 展開した第一項(FC 項)と第二項(HT 項)に対応している。磁気遷移双極子モーメント $\boldsymbol{m}(Q)$に対しても FC および HT 項も考慮し、CD・CPL 特性の温度・波長依存性を計算可能なプログラムとして、FCclasses3 が最近公表された（J. Cerezo, F. Santoro, J. Comput. Chem. 2023, **44**, 626）。この FCclasses3 では、任意の温度で、振電相互作用を考慮した波長依存性を持った CPL スペクトルの計算が可能である。Gaussian ソフトウエアを用いて CAM-B3LYP/6-31+G(d,p)のレベルで計算した TD-DFT 計算結果を用いて、FCclasses3 で 0 K~400 K における **1** の CPL スペクトルを計算したところ、実験結果とよく一致する温度可変スペクトルが得られた（図 2）。これらの結果は、CPL 特性を示す分子の設計において、振電相互作用の重要性を強く示している。

3　研究成果

以上、本研究を通じ、TD-DFT 計算と、FCclasses3 を用い、新規キラル分子である(*S*,*S*,*S*)-**1** の優れた CPL 特性を解析することに成功した。その結果優れた CPL 特性を有する分子の設計には、振電相互作用を考慮することが重要であることが明らかとなった。

4　発表実績または予定

★1. 第 70 回 応用物理学会春季学術講演会 (2023 年 3 月 15~18 日), 上智大学 四谷キャンパス. "優れた円偏光発光特性を示す C_3 キラルトルキセン類の開発とデバイス応用" (15p-E402-17)
○石割 文崇・大峰拓也・廣瀬 崇至・森 直・相澤 直矢・佐伯 昭紀

★2. 基礎有機化学会 若手オンラインシンポジウム (第 2 回) (2022.11.18). "アントラセン含有ジアザシクロオクタン誘導体における対称性の破れを伴う不斉結 晶化挙動と光学活性化合物調製への応用 ", **優秀講演賞 (審査員特別賞) 受賞**
○ 松田 颯太・石割 文崇・佐伯 昭紀(阪大院工)

★3. 19th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (3–8 July 2022) University of Warsaw, Poland "C_3-Chiral syn-5,10,15-Trisubstituted Truxenes Exhibit a Large Dissymmetry Factor of Circularly Polarized Luminescence"
◯ Takuya Omine, Fumitaka Ishiwari, Takashi Hirose, Akinori Saeki

★4. 第 19 回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム (2022.6.4-5) 岡山大学 津島キャンパス 創立五十周年記念館, "*C*3 キラルな二面性トルキセン類が示す優れた円偏光発光異方性とその解釈"
◯ 大峰 拓也・石割 文崇・廣瀬 崇至・佐伯 昭紀, **RSC, Organic Biological Chemistry 賞受賞**（他 4 件）

5　出版実績または予定

上記の成果に関する論文 3 報を出版予定.

Exploiting weak interactions in apolar ices. Phase I. Benchmark study, H on CO, and CO_2

User List

1. (○) Aikawa, Yuri
2. Takayanagi, Toshiyuki
3. Furuya, Kenji
4. Molpeceres, German

(The University of Tokyo, Saitama University, National Observatory of Japan, The University of Tokyo)

1 Introduction

Interstellar molecular clouds are regions of space characterized by very low temperatures (10 K) and density of particles (10^4 particles cm^{-3}). Because of the low temperature conditions, abundant molecules accrete on top of micrometer sized dust grains, forming interstellar ices. Despite the harsh conditions, these ices sport a rich chemistry, that are thought to be dominated by hydrogenation reactions by the H atom, owing to the high mobility and the possibility of said atom to tunnel through potential energy barriers.

Interstellar ices chemical composition is varied and depends on many environmental factors, such as dust temperature, local particle density or visual extinction. Remarkably, polar ices like H_2O and NH_3 dominate at earlier stages in a molecular cloud, because they are efficiently formed from the hydrogenation of atoms on bare interstellar dust, creating an ice mantle through reactions of the type: O + 2 H $\longrightarrow$ H_2O, or N + 3 H $\longrightarrow$ NH_3. At later stages, other molecules are either synthesized on the newly formed ice surface (i.e. CO_2) or in the gas-phase (i.e CO, N_2).

With the formation of apolar molecules like CO, N_2 or CO_2, the interstellar ice surface starts to be populated with molecules whose intermolecular interactions are radically different than H_2O or NH_3. This means that the molecules formed or depleted on ices whose major composition is for example CO, will be less strongly bound to the surface, enabling diffusive chemistry otherwise inhibited.

In this project spanning two fiscal years, we study the differences in the chemistry of polar ices (H_2O) and apolar ones (CO, CO_2). We mainly focus on three distinct topics:

- Gas-phase reactions enriching polar and apolar ices.
- Chemistry on polar and apolar ices.
- Differences in physical processes on polar and apolar ices.

In the first part of the project, we have studied the binding properties of a series of adsorbates on CO ice and compared with the binding on H_2O, complementing our results with astrochemical models. We have also undertaken the creation of a reactive potential for the dynamical study of the hydrogenation of CO ice. Additionally we studied the formation mechanism of CO_2 ice and how this mechanism changes on H_2O and CO ices. Finally, we have complemented our solid phase studies with auxiliary calculations on gas-phase processes relevant for interstellar chemistry.

2 Methods

Our methodology is eminently computational, with an interplay of electronic structure calculations (density functional and wave function theory based), molecular dynamics (using neural network interatomic potentials), rate equation theories (transition state theory, RRKM theory, instanton theory) and astrochemical modelling. In particular, the RCCS resources are mostly allocated for the expensive sampling calculations using DFT. For this fiscal year, most of the calculations involved DFT evaluation of the binding energies of a series of adsorbates on CO and H_2O clusters.

For FY2023 our methodology also is planned to include automatic reaction discovery searches through the GRRM code (ADDf and AFIR calculations).

3 Results

We made the most of the computer time that we were granted, even though we could not employ it during the whole second term of the 2022 fiscal year due to RCCS renovations. Thus the results covered here include the calculations performed between February–April 2023. Specifically, we carried out calculations that are currently included in three papers close to submission on in revision, along with an ancillary project on reaction discovery whose calculations are finished and for which the manuscript preparation will begin shortly. The finished projects are:

1. Floating in Space: How to Treat the Weak Interaction between CO Molecules in Interstellar Ices.
2. Enhanced complex organic molecules formation on CO ice.
3. Cracking the Puzzle of CO_2 Formation on Interstellar Ices.

Project (1) is part of a collaboration with Leiden University to characterize the nature of the weak interaction on CO ice by means of accurate pair potentials fitted to CCSD(T)/AVTZ data, and use the highly accurate resulting force-field to benchmark DFT to accurately and affordably study reactions contemplated in project (2). We found that the ωB97M-V/ma-def2-TZVP method is able to capture the physics of CO ice quantitatively. The publication supporting this results is undergoing peer review. In project (2) we revealed that CO ice is an excellent promoter of complex chemistry at very low temperatures in comparison with H_2O, this is mainly due to the weak intermolecular interaction of certain molecules, most notably CH_3, HCO or H_3CO with CO, that in turn promotes radical-radical reactions on its surface, forming efficiently complex (and prebiotic) molecules like CH_3CHO, CH_3OCH_3 or NH_2CHO. The publication summarizing these results is undergoing peer review. Finally, in project (3) we undertook a theoretical effort to characterize the CO + OH $\longrightarrow$ CO_2 + H reaction on H_2O and CO ices. We found that the reaction is rather inefficient and does not proceed at low temperatures, stopping at the stable HOCO radical. Moreover, we confirmed that, thanks to the surface stabilization promoted by the H_2O ice, the formation of HOCO is favoured on these ices, and that on CO such a reaction requires further energy input from the media. Our results are reconciled with the literature relying on a second reaction step HOCO + H $\longrightarrow$ CO_2 + H_2. The publication supporting this results is finished and will be submitted shortly. The RCCS resources were employed during February and March 2023 to carry out expensive calculations for these projects. Some calculations needed to be finished with the FY2023 budget. In addition to the above described calculations, some RCCS resources were also allocated to study reactivity in the gas and surface phase, utilizing the GRRM code in tandem with electronic structure solvers to deepen in the chemical reactivity of important prebiotic precursors and also to find elusive transition states on CO and H_2O clusters. Finally, we are in the final stages of the construction of a neural-network based reactive potential to study the CO + H $\longrightarrow$ HCO reaction on CO ices.

4 Talks and Posters

- Physical Processes on Apolar Ices. Invited talk Next Astrochemistry International Meeting (December 2022).
- Reaction dynamics on amorphous solid water surfaces using interatomic machine learned potentials. Contributed talk. Next Astrochemistry Local Meeting (March 2023).
- Atomistic Insights on the Chemistry of the Interstellar Medium. Invited seminar at the University of Tokyo (April 2023)

5 Publications

The following publications are the ones that employ computational resources from RCCS.

- Ferrari. B., Molpeceres, G., Kästner, J.,Aikawa, Y., van Hemert, M., Meyer, J. and Lamberts, T. Floating in Space: How to Treat the Weak Interaction between CO Molecules in Interstellar Ices. *ACS Earth Sp. Chemistry*, *Submitted* $\star$
- Molpeceres, G., Furuya, K. and Aikawa, Y. Enhanced formation of interstellar complex organic molecules on carbon monoxide ice. *Astrophys. J.*, *Submitted*. $\star$
- Molpeceres, G., Enrique-Romero, J. and Aikawa, Y. Cracking the Puzzle of CO_2 Formation on Interstellar Ices. *In preparation*. $\star$

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（早稲田大学）

1　研究目的

1-1 アプタマーRNA の立体構造予測

アプタマーRNA は特定のタンパク質に強く結合しうる、20 残基程度の RNA 分子の総称である。化学合成で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できれば、疾患治療戦略の拡大が可能になる。

そのためには、候補となるアプタマーに対する結合強度の評価が必要となるが、数多くのアプタマーに対して網羅的に結合強度の評価を行うことは実験設備による物理的制約や実験試薬購入という予算的制約が生じるため、研究を実施できる環境は限られる。例えば、コロナ禍などのパンデミックに直面した際には迅速かつ大規模なアプタマー開発が重要となるが、これまで以上に迅速な対応を実現するためには、アプタマーとして作用する RNA 配列の改良研究への参入障壁を下げることが不可欠である。

そこで、分子シミュレーションで実験作業の一部を代替し、アプタマーRNA の改良を効率化することが期待される。実際には、①未知の RNA アプタマーに対して立体構造を予測し、②計算機ドッキングにより標的タンパク質との結合ポーズを決定、③分子シミュレーションによる結合強度の理論的推定を行うことになる。その際、工程①および②に用いる技術は発展途上であるため、この二工程の精度を改善することで、③の信頼度を向上できると考えられる。これを踏まえ本課題では①について構造予測の改善に取り組む。

1-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

スプライソソームは、中核となる 100 種類以上のタンパク質と 5 つの small nuclear RNA（snRNA)、スプライシング因子からなる分子機械である。スプライシング因子の離合集散を経て進行する mRNA の編集（イントロン配列の除去）は、スプライシング因子を構成要素にもつ複合体の安定形成とその効率的な解離・解体という、一見相反する化学過程の切り替えにより実現している。そこで、この相反する両者の切り替えのメカニズムは 3 分子以上のスプライシング因子に働く協同的な相互作用に由来すると予想し、その仮説の検証に取り組む。混合モンテカルロ/分子動力学解離法を用いることで、実験観測と同程度の信頼性で、多量体の解離過程をシミュレートする。各解離過程における自由エネルギー地形を計算・解析することでスプライシング因子の多量体複合体形成における協同効果を検証する。これにより分子機械の動作原理を物理化学的に理解できるようになり、生体系の設計原理の一端を明らかにできると期待する。

2　研究方法、計算方法

2-1 アプタマーRNA の立体構造予測

U1A タンパク質-RNA 複合体に注目し、U1A に結合する RNA の構造予測を試みた。RNA の構造はフラグメントアセンブリ法に基づく RNA 構造予測プログラム FebRNA［1］を用いて用意した。得られた RNA 構造

に対して、Amber22 を用いた分子動力学シミュレーションを実行し、構造探索を行った。RNA の力場は Amber RNA LJbb を用いた。分子動力学シミュレーションとは独立に、FebRNA で生成した構造を入力として、分子構造生成をする機械学習器 Molearn［2］の学習を行った。X 線結晶回折で解かれた構造に対して平均二乗変位（RMSd: Root Mean Square deviation）を計算、分子シミュレーションおよび Molearn で生成した構造の正確さを評価した。

2-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

今年度は、配分していただいた計算時間を課題 2-1 の遂行で使い切った。こちらの課題には着手しなかったため、来年度以降に改めて取り組む予定である。

3　研究成果

3-1 アプタマーRNA の立体構造予測

FebRNA により生成した RNA 構造のうち、上位 100 構造に対して、X 線結晶構造（以下、正解構造）に対する RMSd を解析した。正解構造に対して、これらの構造は RMSd で 6Åから 7Å離れていることが分かった。100 構造のうち、1 位から 10 位間隔で 10 構造を取り出し、それぞれに対して 100 ナノ秒の分子動力学シミュレーションを実行、得られたトラジェクトリーを用いて RMSd の分布を計算した。RMSd の最小値が 4.5 Åとなり生成構造よりも正解に近づいた一方、最大値は 11.6Åとなり、正解から遠ざかる場合もあることが分かった。

次に上記の 100 構造を Molearn の学習に用いた。100 構造を用いて生成した構造ペア、45 組のうち RMSd 最大のものを用いて、学習機による構造生成を行った。これらの構造に対する RMSd の値は、4.2Åから 7.1 Åであった。MD シミュレーションと機械学習器 Molearn のいずれでも、生成構造を正解構造に近づけることができる。ただし、前者では、正解から遠ざかる構造も現れる。一方、Molearn では RMSd の最大値はほぼ変化しない。Molearn では正解から遠ざからないように RNA 構造を探索できる可能性が示唆された。

Molearn については、バッチサイズやパラーメタの学習条件を多数用意し、構造生成への影響を検証した。今回配分いただいた利用点数 180,000 の大部分はこの作業で消費した。

3-2 スプライシング因子の協同的安定化機構

今年度は配分していただいた計算時間を課題 2-1 の遂行で使い切ってしまった。こちらの課題には着手しなかったため、具体的な研究成果は無い。

4　発表実績または予定

なし。

5　出版実績または予定

なし。

「参考文献」

[1] Zhou et al., Biophys. J., 121, 3381-3392 (2022). [2] Venkata *et al*. (2021), Phys. Rev. X 11; 011052.

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、石田、干城、小泉 愛、ZHU Zhe
（分子科学研究所）

1　研究目的、内容

本年度は、1. 時計タンパク KaiC の概日リズムの機構、2. 高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)励起エネルギー移動機構、3. 過冷却液体及び生体分子系におけるダイナミクスに現れる動的揺らぎ、4. イオン液体の研究に関する研究を行った。

1.1　KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA, SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

シシアノバクテリアの概日リズムは 3 種のタンパク質(KaiA, KaiB, KaiC)の相互作用によって生じる。この概日リズムは KaiC 六量体の中で生じるリン酸化反応が KaiA および KaiB によって促進や抑制されることで生じる。近年では KaiABC 振動子の出力系にも研究対象が拡大されつつある。出力系とは、振動子が自律的に刻む時間情報を生体全体に伝達させる仕組みであり、中枢の振動子と同等に重要な系である。シアノバクテリアの出力系では SasA と KaiC が結合することで時間情報を外部に伝達する。KaiC-SasA の結合サイトは KaiC-KaiB のそれと共通しており、この 2 種の複合体形成は競合する。しかし、実際は何らかのメカニズムによりこれらは巧妙にスケジュリングされており、順序だって複合体が形成される。本研究はそのメカニズムを明らかにすることを目指す。KaiC は環状の六量体であり KaiB および SasA も KaiC 上に環状に結合する。この際、KaiB 間および SasA 間の相互作用が何らかの役割を果たしていると考えられるので、これを詳しく調べる。

1.2　高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

光合成細菌や緑色植物の光合成における最初のステップは、光捕集アンテナと呼ばれるタンパク質による光エネルギーの吸収および反応中心への伝達である。その初期過程である励起エネルギー移動（EET）は非常に高効率であることが知られている。EET の理解には、光捕集アンテナタンパク質中の色素の励起エネルギーとその揺らぎが不可欠であるが、実験だけからこれらの情報を抽出することは非常に困難であり、理論計算が求められる。これまでに、我々は、Chl 分子の溶媒や局所環境による励起エネルギーの変化を適切に記述する(TD)DFT 計算に用いるパラメータの決定を行った。励起エネルギー揺らぎを適切に記述するためには分子動力学（MD）計算も必要となるが、MD 計算に用いる力場は色素分子を適切に記述することができない。そこで、Chl 分子の励起エネルギーを適切に記述することが可能な MD 計算に用いるパラメータの決定を行った。

1.3　過冷却液体及び生体分子系におけるダイナミクスに現れる動的乱れに関する研究

遷移状態理論などでは、エネルギー障壁が高く反応は系内の他の運動の時間スケールに比べ非常に遅く、反応過程はポアソン統計に従うと暗黙に仮定されている。すなわち、反応イベント間隔の分布は反応速度定で与えられる数指数関数で表される。しかし、液体や生体分子などの系では、幅広い時空間スケールの構造揺らぎや変化が見られる。とくに、反応とその他の運動の時間スケールが近くなると、ポアソン統計からず

れ、反応速度は時間とともに揺らぎ、これは動的乱れと呼ばれる。動的乱れの実験・理論研究が行われ 30 年以上経った現在でも、動的乱れがどのような分子の運動により、どのように引き起こされるのかについては未だに明らかにされていない。本研究では、水やモデル（Kob-Andersen（KA）モデル、Wahnström（WAHN）モデルとネットワーク形成(NTW)モデル）の過冷却液体から生体分子の系を研究対象に、一連の解析手法を確立するとともに、分子動力学（MD）シミュレーションを用いて動的乱れの分子機構の解明を目的とする。

1.4　イオン液体によるバイオマス資源の溶解・分解過程に関する研究

イオン液体は陽・陰イオンの組み合わせを変えることで性質が異なる種類のイオン液体が合成可能であり、セルロース高分子の溶解度の向上を目指した研究が進められている。ここでは、セルロースの溶解・分離に適した陽・陰イオンの組み合わせを明らかにすることを目指す。

2　研究方法、計算方法

2.1　KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA,　SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

本年度は KaiC と KaiB の複合体形成を詳細に調べることにした。KaiB は 2 種の異なる安定した折りたたみ構造を持つ特殊なタンパク質であり、この構造変化に着目した。この構造変化の過程を調べるためには、まず構造変化の経路の初期推定が必要となるが、KaiB のような著しく異なる二つの構造をつなぐ経路を用意することは容易ではない。本研究では遷移状態と二つの安定状態をつなぐ最小エネルギー経路を求める強力なアルゴリズムを開発した上で、立体障害を巧妙に避けるための疑似的なポテンシャルエネルギーを考案することを目指し、その実用化を進める。

2.2　高等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。LHCII 系の QM/MM-MD シミュレーションにより Chl a および Chl b の励起エネルギーおよび時系列に沿って揺らぎを計算することは不可能である。そこで、我々のグループで開発した効率かつ精確な分子力場シェパード補間補正（MMSIC）法に基づき、LHCII における Chl a および Chl b の励起エネルギーとそのゆらぎを評価する。LHCII モノマー中の 14 個の Chl a および Chl b に対するエネルギーとそのゆらぎの解析を MMSIC 法のパラメータの開発を進めた。Chl a および Chl b に対するタンパク環境からの水素結合補正とリガンドの配位補正を QM/MM 法で求める。また、Chl 分子間の電子カップリングについては、我々のグループにおいて Charge response kernel（CRK）法を応用し、揺らぎを適切に記述可能な TrCRK 法も開発した。MMSIC 法の電荷関するパラメータが決定し、TrCRK 法に基づく Chl 分子間の電子カップリングの計算に取り組む。

2.3　過冷却液体及び生体分子系におけるダイナミクスに現れる動的乱れに関する研究

本研究は MD シミュレーションを用いて過冷却液体や生体分子系における反応で現れる動的乱れの解析を行う。今年度は、過冷却やガラスの研究に用いられる KA モデルとカリウムイオンチャンネル Kv1.2 のシミュレーションと解析を実施した。KA モデルでは、Reduced Unit で記述する高温の 1.00 から過冷却領域の 0.45 までの 7 つの温度で完全な平衡化に達してからプロダクションランを行った。中間散乱関数の自己部分や平均二乗変位などの解析で従来の研究と同様な挙動を示すことを確認し、粒子の変位により反応座標を定義し、構造の違いより過渡的状態と基底状態の粒子を区別した。さらに、動的乱れの起源と思われる一次元に要約

できない多次元のカップリングを探るために解析を行った。また、イオンチャンネル Kv1.2 では、電気生理学実験の濃度の 0.15 mol/L と 500mV の電位で 150 マイクロ秒程度のシミュレーションを行い、イオン透過に関する解析を行った。

2.4　イオン液体によるバイオマス資源の溶解・分解過程に関する研究

分子動力学（MD）計算によりイオン液体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。イオン液体には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 MD 計算を行った。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。また、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。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

3.1　KaiC 上の KaiB-KaiB, KaiB-SasA,　SasA-SasA 相互作用の大きさの見積もり

まず、最小エネルギー経路を求めるアルゴリズムを開発した。これは、経路探索をある等価な最小化問題に書き換え、それを汎用の非線形最小化問題ソルバ (IPOPT) を用いて解くアルゴリズムとなっている。なお、この経路探索アルゴリズムはタンパク質構造変化だけでなく、あらゆる遷移状態探索に用いることができる。そこで量子化学計算との併用を念頭に置き、Atomic Simulation Environment (ASE) をインポートすることで容易に遷移状態探索が行えるアプリケーション開発も行った。一方、立体障害を巧妙に避ける疑似的なポテンシャルエネルギーも考案し、上記の経路探索アルゴリズムを用いることで、過度の立体障害がない経路を作ることができるようになった。現段階では数十原子程度の分子までうまく求まることが確認できているので、今後タンパク質などの大きな分子にも適用範囲を広げていく予定である。

3.2　高等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

この最適化された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。その結果、このように決定した 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 励起エネルギーを正確に再現することが可能になった。

3.3　過冷却液体及び生体分子系におけるダイナミクスに現れる動的乱れに関する研究

KA モデル系では、我々は粒子の変位に注目して解析を行った。温度が低下するにつれ、中間散乱関数のセ

ルフ項が示すダイナミクスの緩和時間は長くなるとともに、構造変化のイベント間の時間間隔の分布が指数関数からズレ、ポワソン統計から変化していく様子が見られる。解析を行っている温度の中で一番低い温度の 0.45 においても、A 粒子の確率過程のポワソン過程からのずれは非常に大きくはないが、B 粒子に関してはポワソン統計から大きくズレていることが明らかになった我々が定義した反応座標に沿って構造変化の様相を調べるとともに、動的乱れがどのように発生しているのか、その分子起源の解析を進めている。また、イオンチャンネル Kv1.2 の解析を進め、電気生理学実験の濃度の 0.15 mol/L と 500mV の条件で Kv1.2 のイオン透過反応はポアソン過程から大きくズレていないことを明らかにした。今後、さらに他の条件での計算を実施し、イオンチャンネルのイオン透過反応のダイナミクスを調べる予定である。

3.4　イオン液体によるバイオマス資源の溶解・分解過程に関する研究

MD 計算の結果から、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。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。また、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。

4　発表実績または予定

★ 甲田信一，斉藤真司，”非線形計画問題汎用ソルバを用いた最小エネルギー経路探索”， 第 24 回理論化学討論会，金沢, Mar. 18 (2022).

★甲田信一，斉藤真司，”詳細な反応モデリングとベイズ推定に基づく時計タンパク質 KaiC の構造機能相関の解明”，第 16 回分子科学討論会，横浜, Sept. 20 (2022).

★甲田信一，斉藤真司，”Functional roles of the multimeric structure of KaiC revealed by detailed kinetic modeling and Bayesian parameter inference”，第 60 回生物物理学会年会，函館, Sept. 28 (2022).

★ S. Saito, "Conformational Dynamics of Proteins and Liquids", Department Seminar, IIT Kanpur, Kanpur, India, March 10 (2023).

5　出版実績または予定

★ T. Mori and S. Saito, “Molecular insights into the intrinsic dynamics and their roles during catalysis in Pin1 peptidyl-prolyl isomerase”, J. Phys. Chem. B 126, 5185-5193 (2022).

★ T. Inagaki, M. Hatanaka, and S. Saito, “Anisotropic and finite effects on intermolecular vibration and relaxation dynamics: Low-frequency Raman spectroscopy of water film and droplet on graphene by molecular dynamics simulations”, J. Phys. Chem. B (in revision).

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、Pei Zhao、稲井直人
（計算科学研究センター、分子科学研究所）

1　研究目的、内容

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研究を行っている。本年度は、1) 量子逆設計理論による分子ー金属ナノ粒子系の光物性の最適化、2) 細胞内でリン光発光する CAu_6Ag_2 クラスター：発光のメカニズムと量子収率の理論解析、3) 凝縮相銀ナノクラスターのゲスト分子によるキラリティ反転制御の機構、4) 修飾単層カーボンナノチューブの置換基による発光波長制御、5) 白金族担持微粒子触媒による NO 活性化の担体効果に関する系統的な理論解析、6) 薄膜太陽電池の界面の安定化による光電変換効率の向上に関する理論解析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。3.1.の量子逆設計理論の研究では、独自に開発したプログラムを用いた。

3　研究目的、内容

3.1. 量子逆設計理論による分子ー金属ナノ粒子系の光物性の最適化

分子の光物性は金属ナノ粒子近傍で大きく増幅され，分子–金属ナノ粒子系は多様な光機能をもつ。分子-金属ナノ粒子系の機能のポテンシャルを引き出すには，適切な設計指針が必要である。本研究では，量子逆設計理論および量子最適制御理論を開発・実装し，所望の光物性を発現する最適な分子–金属ナノ粒子系と入射電場の設計を行った。逆設計理論では，「機能空間」の勾配に基づく最適化と探索を行い，「化学空間」の設計を行う。本研究では，分子を時間依存配置間相互作用法で記述し，金属ナノ粒子を誘電体モデルに基づく境界要素法で記述して分子–金属ナノ粒子系を表現し，各要素の最適化問題に帰着した。また，入射電場は量子最適制御理論で最適化した。これらの理論により，分子種・空間配置，金属ナノ粒子の金属種・形状，入射電場の最適化に成功した。本手法は，分子–金属ナノ粒子系と入射電場の設計方法として有望であり，分子プラズモニクスシステムへの適用が期待される。

3.2. 細胞内でリン光発光する CAu_6Ag_2 クラスター：発光のメカニズムと量子収率の理論解析

発光性金属ナノクラスターは，配位子構造や金属の種類・核数や配列により，クラスター構造に特異な物性が発現することが期待される。本研究では，含窒素複素環状カルベン（NHC）配位子を用いた炭素中心金銀（CAu_6Ag_2）クラスターを設計・合成し，このクラスターが溶液中で強いリン光を発光することを見出し，NHC 配位子がリン光発光に寄与することを理論計算により明らかにした。また，スピン軌道相互作用を含む解析によって発光速度定数を算出し，最小エネルギー交差点へのエネルギー障壁で量子収率を議論した。さ

らに，この発光寿命の長いリン光性金銀クラスターを細胞イメージングに用いたところ，細胞への取込みの経路や特定の小器官に選択的に局在することが明らかになり，従来のホスフィン配位子の非選択的な取込みとは異なる優れた機能が確認された。これらの結果から，高設計性の配位子と金属イオンから成る多核金属イオンクラスターが，強リン光性の新物質群として，光バイオ分析の発展に貢献しうることを示した。

3.3. 凝縮相銀ナノクラスターのゲスト分子によるキラリティ反転制御の機構

金属クラスターは，キラリティを導入することで機能や応答性を付与することができる。本研究では，ゲスト分子の導入によって銀ナノクラスターのキラリティ制御を行った。銀ナノクラスターの合成にエナンチオマー配位子である α-ジヒドロリポ酸（DHLA）を用いると，銀-ジチオレート骨格からなる片手キラルな $Ag_{29}(DHLA)_{12}$ クラスターを生成することができる。さらに，ピリジン等の小さなルイス塩基分子をゲスト分子として導入し，右手系と左手系のナノクラスターの相対的安定性を速度論的に逆転させ，キラリティが逆転したナノクラスターを生成することに成功した[4]。理論計算を用いて，ゲスト分子によってキラリティが逆転するメカニズムを明らかにした。このメカニズムは，ナノクラスター間の相互作用によるキラリティの自己制御や自己複製へと拡張される。

3.4. 修飾単層カーボンナノチューブの置換基による発光波長制御

単層カーボンナノチューブ（SWNT）に置換基を導入することによって，発光ピークは赤色シフトし，発光強度が向上する。しかし，化学修飾と発光波長の精密制御は依然として課題である。本研究では，SWNT を段階的に化学修飾することで，部位特異的な機能化がなされ，発光強度・波長を制御できることを実験および理論計算によって示した。数種類のキラル角をもつ SWNT について，^{n}Bu-SWNTs-^{n}Bu および ^{n}Bu-SWNTs-H 付加体を合成し，それぞれ E11**発光および E11*発光が主に得られることを実証した[10]. DFT/TD-DFT 法により，SWNT の 1,2-および 1,4-付加体の熱力学的安定性と遷移エネルギーに基づいて発光を系統的に帰属した。その結果，付加基の立体障害と R 値((n,m)-ナノチューブの R=mod(n-m,3))が，付加位置と局所バンドギャップの大きさを制御する重要な因子であることを示した。

3.5. 白金族担持微粒子触媒による NO 活性化の担体効果に関する系統的な理論解析

白金族金属は，自動車から排出される有害物質を低減するための三元触媒として広く利用されている。担持微粒子触媒では，金属微粒子と金属酸化物の界面が重要な役割を持つ。本研究では，NO 結合活性化について，$Sr_3Ti_2O_7$，$Sr_3Fe_2O_7$，CeO_2，TiO_2，ZrO_2，γ-Al_2O_3 担体と白金族金属クラスター（Pd，Pt，Rh）の組み合わせによる金属／酸化物界面について Slab model DFT 計算により系統的に研究した[2]。金属クラスターに近い酸素空孔を一つ構築し，Mars van Krevelen 機構による，NO の活性化を評価した。NO の O 原子は NO の解離後に金属酸化物の酸素欠陥を埋め，N 原子は金属クラスター上に残される。酸素欠陥がある場合，NO の活性化では発熱過程が確認され，金属クラスターと酸素欠陥の相互作用が重要であることが示された。

3.6. 薄膜太陽電池の界面の安定化による光電変換効率の向上に関する理論解析

薄膜太陽電池の界面は、デバイスの効率と耐久性を決定する上で極めて重要な役割を担っている。本研究では、実験的にペロブスカイト表面をピペラジン（PP）で処理すると電荷抽出が促進され、C60 ピロリジントリスアシッド（CPTA）で処理するとヒステリシスが減少して、光電変換効率が最大 22.7%に増強されることを見出した。さらに、DFT 計算によってペロブスカイト表面の A サイト空孔は PP^{2+}カチオンによって安定化され、CPTA は表面のヨウ化物空孔に吸着することを示した。また、Pb^{2+}よりも Sn^{2+}の方が欠陥形成エネルギーが低いため、CPTA は膜表面の Sn^{2+}サイトに優先的に結合することも示した[11]。

4　発表実績

1) Theoretical Design of Photofunctional Molecular Aggregates and Molecule-Nanocluster Systems for Optical Properties with Inverse Design Approach
M. Ehara and T. Shiraogawa
The 10th Asian Pacific Conference of Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC), Vietnam, February 19-23, 2023 (Invited Talk).

2)Theoretical Studies of Photofunctional Systems and Heterogeneous Catalysts
M. Ehara
CMDR workshop, On-line (Zoom), September 9, 2022 (Invited Talk).

3)Inverse Design Approach of Photofunctional Molecular Aggregates and Molecule-Nanocluster Systems (English)
Masahiro Ehara
Workshop 2022 on Multiscale Simulation of Complex Reacting Systems (StudyCamp2022), 滋賀, 3 月 6-7 日, 2023.

4)分子集合系と金属クラスターの光物性に関する理論研究
江原正博
ワークショップ「キラルな光とキラルな物質」, 大阪(ハイブリッド), 3 月 1 日, 2023.

5)多孔性分子結晶 PdII-MMF による光照射オレフィン移動反応の反応機構
江原正博
IQCE 量子科学探索講演会 2022「量子化学で探る化学の最先端」, オンライン, 1 月 21 日, 2023.

6)励起子結合法と量子逆設計理論の光物性への応用
江原正博
キラル光物質科学第 1 回トレーニング工房, オンライン, 12 月 21 日, 2022.

7)DFT・TDDFT 法の基礎：分子系・金属クラスター系のキラル光物性の理論計算
江原正博
キラル光物質科学第 1 回トレーニング工房, オンライン, 12 月 14 日, 2022

8)不均一系触媒・クラスター触媒の理論・計算科学
江原正博
触媒学会 界面分子変換研究会ワークショップ「固体触媒の活性構造を知る」, オンライン, 11 月 28 日, 2022.

9)分子集合体・金属クラスターのキラル光物性に関する理論的研究
江原正博
計算アストロバイオロジー2022, 筑波, 11 月 10-11 日, 2022.

10)Theoretical Studies on Photofunctional Systems and Heterogeneous Catalysts (English)
Masahiro Ehara
第 41 回 CMD3 ワークショップ（先端事例講義）大阪大学エマージングサイエンスデザイン R3 センター, オンライン, 9 月 9 日, 2022.

出版実績

1)★Y. Konno, R. Morooka, T. Morishita, P. Zhao, N. Miyasaka, K. Ono, A. Noda, D. Uchida, R. Iwasaki, M. Yamada, M. Ehara, Y. Maeda, ”Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes Influenced by the Tether Length of Reagents with Two Reactive Sites”, *Chem. Eur. J* in press (2023).

2)★ P. Zhao, M. Ehara, ”Theoretical Insights into the Support Effect on the NO Activation over Platinum-Group Metal Catalysts”, *J. Chem. Phys*. 158, 134701 (2023).

3)★Y. Maeda, R. Morooka, P. Zhao, D. Uchida, Y. Konno, M. Yamada, M. Ehara, ”Controlling Near-Infrared Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes by Substituent Effect in the Stepwise Chemical Functionalization”, *J. Phys. Chem. C*. 127, 2360–2370 (2023).

4)★S. Hu, P. Zhao, K. Nakano, R. D. J. Oliver, J. Pascual, J. A. Smith, T. Yamada, M. A. Truong, R. Murdey, N. Shioya, T. Hasegawa, M. Ehara, M. B. Johnston, K. Tajima, Y. Kanemitsu, H. J. Snaith, A. Wakamiya, ”Synergetic Surface Modification of Tin-Lead Perovskite Solar Cells”, *Advanced Materials*, 35, 2208320 (2023).

5) Y. Shui, G. Pei, P. Zhao, M. Xiong, S. Li, M. Ehara, T. Yang, ”Understanding Electronic Structures, Chemical Bonding, and Fluxional Behavior of Lu2@C2n (2n = 76 - 88) by a Theoretical Study”, *J. Chem. Phys*. 157, 184306 (2022).

6)★T. Shiraogawa, G. Dall’Osto, R. Cammi, M. Ehara, S. Corni, ”Inverse Design of Molecule-Metal Nanoparticle Systems Interacting with light for the Desired Photophysical Properties”, *Phys. Chem. Chem. Phys*. 24, 22768 - 22777 (2022).

7) P. Zhao, K. Ueda, R. Sakai, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, ”Surface Modification of MCr2O4 (M = Mg and Zn) by Cu-Doping: Theoretical Prediction and Experimental Observation of Enhanced Catalysis for CO Oxidation”, *Appl. Sur. Sci*. 605, 154681 (2022).

8)★Z. Lei, M. Endo, H. Ube, T. Shiraogawa, P. Zhao, K. Nagata, X.-L. Pei, T. Eguchi, T. Kamachi, M. Ehara, T. Ogawa, M. Shionoya, ”N-Heterocyclic Carbene-based C-centered Au(I)-Ag(I) Clusters with Intense Phosphorescence and the Organelle-selective Translocation in Cells”, *Nature Commun*. 13, 4288-1-9 (2022). (Press Release)

9) M. Han, S. Tashiro, T. Shiraogawa, M. Ehara, M. Shionoya, ”Substrate-Specific Activation and Long-range Olefin Migration Catalysis at the Pd Centers in a Porous Metal-Macrocycle Framework”, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. 95, 1303-1307 (2022).

10)★S. Hu, P. Zhao, B. Li, P. Yu, L. Yang, M. Ehara, P. Jin, T. Akasaka, X. Lu, ”Cluster-Geometry-Associated Metal-Metal Bonding in Trimetallic Carbide Clusterfullerenes”, *Inorg. Chem.* 61, 11277–11283 (2022).

11)T. Nakashima, R. Tanibe, H. Yoshida, M. Ehara, M. Kuzuhara, T. Kawai, ”Self-regulated Pathway-dependent Chirality Control of Silver Nanoclusters”, *Angew. Chem. Int. Ed*. 61, e202208273-1-8 (2022).

分子動力学シミュレーションによるタンパク質の凝集と凝集阻害

Protein aggregation and its inhibition observed by molecular dynamics simulations

○奥村久士，伊藤暁，谷本勝一，福原大輝，大多和克紀（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（Aβ）ペプチドの凝集体が原因であるし、ポリアラニン（polyA）の凝集体はポリアラニン病を引き起こす。タンパク質やペプチドの凝集体がこれらの疾患を引き起こす機構を解明するため、我々はこれまでにタンパク質やペプチドの凝集体に関するシミュレーションを行ってきた。今年度はタンパク質やペプチドの凝集体の構造を効率よくサンプルできる独自の分子動力学シミュレーション手法である「ハミルトニアンレプリカ置換法」を用いて Aβ ペプチドの凝集に際して重要なアミノ酸残基を特定した。さらにレプリカ置換法を大きな系にも適用できるように昨年度開発した「レプリカ置換ソリュートテンパリング法」の温度置換効率を向上させるための改良も行った。また、凝集阻害に関する研究として、ポリアラニン凝集体を赤外線レーザで破壊する過程の分子動力学シミュレーションも行った。

2　アミロイドβペプチドのレプリカ置換分子動力学シミュレーション

Aβペプチドには Aβ42 と Aβ40 という 2 つのアイソフォームがある。Aβ42 は 42 アミノ酸残基からなり、Aβ40 は 40 アミノ酸残基からなる。Aβ42 と Aβ40 の違いは Aβ42 では C 末端にアミノ酸残基が 2 つ追加されていることだけであるが、Aβ42 は Aβ40 よりはるかに速く凝集する。Aβ42 は Aβ40 よりも毒性が高いため、そのオリゴマー化過程を明らかにすることは重要である。しかし、Aβ42 の C 末端の 2 残基が凝集においてどのような役割を果たすかは不明であった。また、Aβ40 と Aβ42 のオリゴマー化過程の違いを明らかにすることは、オリゴマー化のカギとなるアミノ酸残基を特定するためにも不可欠である。そこで、オリゴマー化の初期過程である二量体化過程を調べるため、Aβ40 と Aβ42 についてハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションを行った。その結果、Aβ42 の C 末端にある 2 つの残基は、C 末端が静電引力により Arg5 とコンタクトしやすくし、このコンタクトにより β-ヘアピンが安定化することを発見した。この β ヘアピンは分子間の β ブリッジを形成して二量体形成を促進することも分かった。この発見から Aβ42 の二量体化の鍵となる残基が 5 番目のアミノ酸残基であるアルギニン Arg5 であることを理論的に予言した。また、Arg5 を他のアミノ酸残基に置換すると β ヘアピンが形成されにくくなり凝集が抑制されるのではないかと予想した。この予想を確かめるため、野生型の Aβ、Arg5 をグルタミン酸に変異させた R5E、Arg5 をグリシンに変異させた R5G の 3 種類についてカノニカル分子動力学シミュレーションを行ったところ、野生型では β ヘアピンが形成されやすいのに対し、R5E や R5G 変異体では β ヘアピンが形成されにくいことが分かった。さらに、生命創成探究センターの加藤晃一教授らにお願いして野生型、R5E、R5G についてチオフラビン T 蛍光実験を

行ってもらったところ、我々の予言通り野生型の Aβ42 はアミロイド線維を形成したのに対し、R5E および R5G 変異体ではアミロイド線維はほとんど形成されず凝集が顕著に抑制されることが確認された。このことから我々の理論的予言通り Arg5 が凝集のカギとなる残基であることが分かった（図 1）。さらに Arg5 の変異は Aβ40 の凝集も抑制した。シミュレーションの結果、Arg5 は Aβ40 が分子間接触を形成するために重要であることも分かった。このように、Arg5 のオリゴマー化過程における役割は、C 末端の 2 つの残基によって異なることが明らかになった。

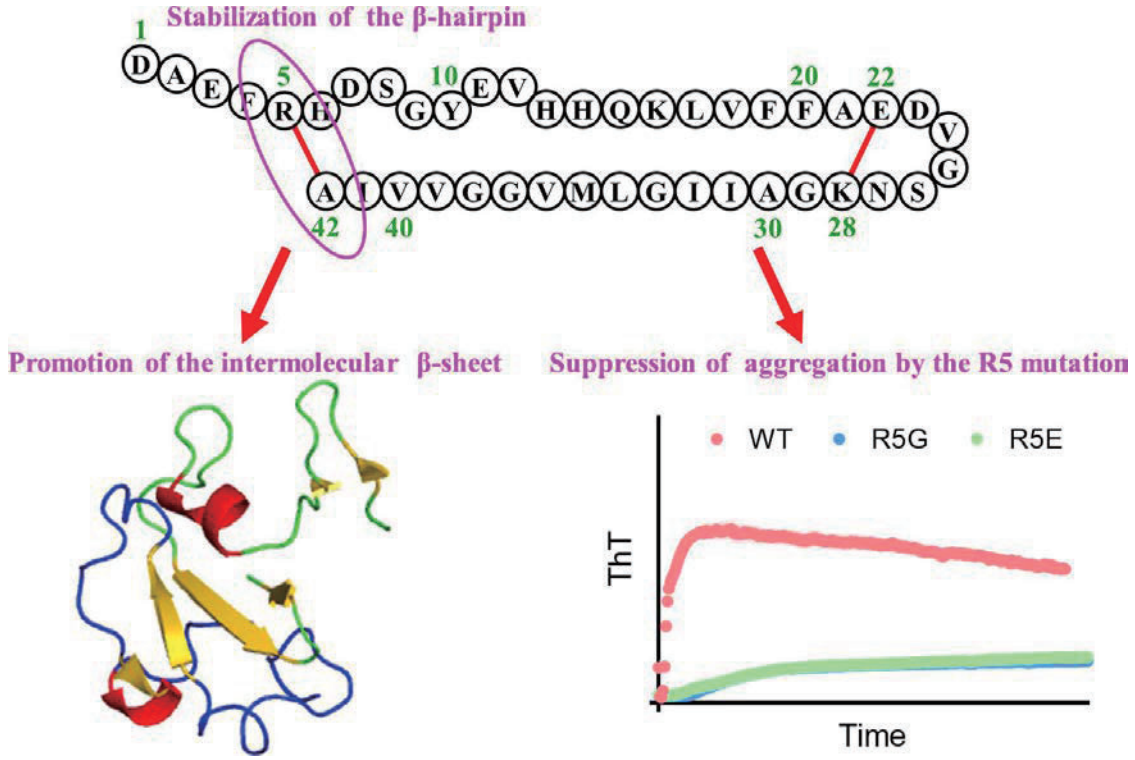


図 1 （上）Aβ42 では Arg5 が C 末の近くに来て静電相互作用で引き合うため、β ヘアピンが安定化される。（左下）分子内で β ヘアピンを形成した箇所で分子間の β シートが形成される。（右下）野生型（WT）ではアミロイド線維が形成されるのに対し、Arg5 をグリシンに置換した変異体（R5G）およびグルタミン酸に置換した変異体（R5E）ではアミロイド線維形成が抑制される。

3　レプリカ置換ソルートテンパリング法の改良

生体分子など複雑な自由エネルギー地形を持つ系の構造サンプリングを効率的に行うため、レプリカ交換法などの拡張アンサンブル分子動力学法がよく用いられている。我々はレプリカ交換法よりも効率の良い手法であるレプリカ置換法を最近開発した。この方法では複数の系のコピー（レプリカ）を用意し、それぞれのレプリカに異なる温度を割り当て、シミュレーション途中に 3 つ以上のレプリカの間で温度を置換する。こうすることで各レプリカの温度を上下させ、自由エネルギー極小状態から各系を脱出させる。この方法は 2 つのレプリカの間で温度を交換するレプリカ交換法よりも強力な方法である。この手法を元に我々は昨年度、系全体の温度ではなく溶質の温度だけに注目してその温度を置換する方法「レプリカ置換ソリュートテンパリング（RPST）法」を開発した。この方法ではレプリカと温度の組合せを対応させるリストをあらかじめ作成する。今年度はこのリストの作り方によって溶質温度の遷移確率が変化することを報告した。もともとはレプリカと温度の組合せリストを状態ラベルに順番に割り当てていたが、その場合、レプリカ番号が大

きい場合に遷移確率が低下することが分かった。しかし、状態ラベルをランダムに並べることでこの問題を解決できることを示した。具体的には修正したリストを用いた場合と従来のリストを用いた場合を比較するため、アミロイド β(16-22)ペプチドのレプリカ置換ソリュートテンパリング分子動力学シミュレーションを行った。その結果、ランダムに状態を並べた場合には遷移確率の低下が解消され、サンプリング効率が向上したが、従来の並べ方ではサンプリング効率が向上しないことが分かった。

4　赤外線レーザ照射によるポリアラニン凝集体の破壊シミュレーション

アラニンが連続している polyA タンパク質は凝集し、ポリアラニン病を引き起こす。polyA 病の治療法はまだ確立されていないが、polyA 凝集体を解離させることで polyA の細胞毒性を低下できる可能性が高いと考えられている。中赤外線自由電子レーザはこれまでいくつかのタンパク質凝集体の解離に成功している。我々はこれまでに自由電子レーザが Aβ アミロイド線維を破壊する過程を最近明らかにした。今年度は自由電子レーザが polyA 凝集体を解離させる過程を分子動力学シミュレーションで調べた。ここでは 13 個のアラニン残基からなる polyA ペプチド凝集に自由電子レーザを照射した場合の分子動力学シミュレーションを実行し、その解離過程を明らかにした（図 2)。その結果、レーザ照射により、polyA 凝集体の分子間 β シートが解離し、ヘリックス構造を持つモノマーに分離する様子を観察することに成功した。Aβ アミロイド線維の時と同じようにレーザ照射により polyA ペプチド業種体が一度解離した後、polyA ペプチド間に水分子が入り込み、polyA が再び凝集する過程を阻害することが分かった。このように、ポリアラニン病とアルツハイマー病という異なる病気の原因となるタンパク質凝集体の解離には、共通のメカニズムが存在することが分かった。しかし、polyA 凝集体は Aβ 凝集体よりも解離しにくく、より長い時間レーザを照射する必要があることも分かった。この理由は polyA が疎水性アミノ酸残基のみで構成されているためであると説明できた。

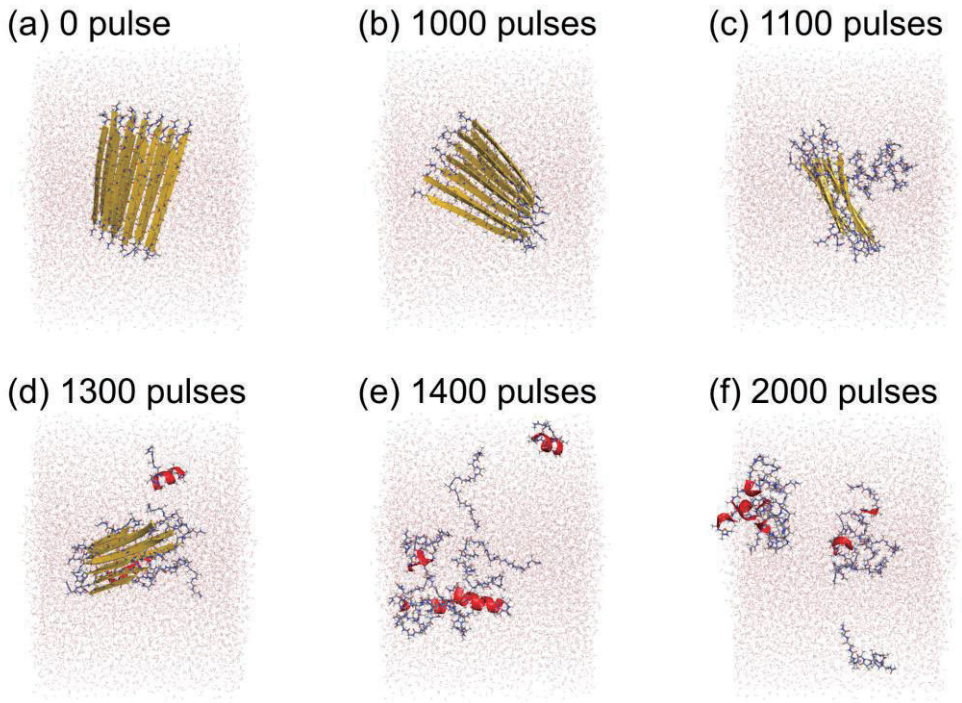


図 2 赤外線レーザ照射によるポリアラニン凝集体破壊過程。(a) レーザ照射前。(b) レーザパルス 1000 発照射後。(c) 1100 発照射後。(d) 1300 発照射後。(e) 1400 発照射後。(f) 2000 発照射後。

5　発表，出版実績

★D. Fukuhara, M. Yamauchi, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Ingenuity in performing replica permutation: how to order the state labels for improving sampling efficiency”, J. Comput. Chem. **44** (2023) 534–545.

★S. G. Itoh, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, and H. Okumura: “Key residue for aggregation of amyloid-β peptides”, ACS Chem. Neurosci. **13** (2022) 3139–3151.

★D. Fukuhara, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Replica permutation with solute tempering for molecular dynamics simulation and its application to the dimerization of amyloid-β fragments”, J. Chem. Phys. **156** (2022) 084109 (12 pages).

★H. Okumura, and, S. G. Itoh: “Molecular dynamics simulation studies on the aggregation of amyloid-β peptides and their disaggregation by ultrasonic wave and infrared laser irradiation”, Molecules **27** (2022) 2483 (29 pages).

★S. Tanimoto, S. G. Itoh, and H. Okumura: “State of the art molecular dynamics simulation studies of RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2”, Int. J. Mol. Sci. **23** (2022) 1859 (19 pages).

★Y. Tachi, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Molecular dynamics simulations of amyloid-β peptides in heterogeneous environments”, Biophys. Physicobiol. **19** (2022) e190010 (18 pages).

★谷本勝一，伊藤暁，奥村久士：「新型コロナウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるリガンド認識の分子動力学シミュレーション」シミュレーション **41** (2022) 83‐94.

・M. Jindo, K. Nakamura, H. Okumura, K. Tsukiyama, and T. Kawasaki: “Application study of infrared free electron laser towards development of amyloidosis therapy: conformational analysis of β2-microglobulin peptide fibril by infrared microspectroscopy and molecular dynamics simulation”, J. Synchrotron Radiat. **29** (2022) 1133–1140.

・M. X. Mori, R. Okada, R. Sakaguchi, H. Hase, Y. Imai, O. K. Polat, S. G. Itoh, H. Okumura, Y. Mori, Y. Okamura, R. Inoue: “Critical role of pre-S1 shoulder and proximal TRP box for phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate regulation in the diacylglycerol-activated TRPC channels”, Sci. Rep. **12** (2022) 10766 (13 pages).

・H. Okumura, T. Kawasaki, and K. Nakamura: “Probing protein misfolding and dissociation with an infrared free-electron laser”, in Methods in Enzymology, Ed. Arun K. Shukla (Academic Press, Cambridge, U.S.A., 2023), Volume 679 “Integrated Methods in Protein Biochemistry: Part B”, Chap. 3, Pages 65–96.

・奥村久士：「赤外自由電子レーザによるアミロイド線維破壊の分子動力学シミュレーション」レーザ加工学会誌 **29** (2022) 160‐165.

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）

1　研究目的

我々は分子研 UVSOR-III の軟 X 線ビームライン BL3U において、様々な液体試料の軟 X 線吸収分光(XAS)測定を行ってきた。XAS スペクトルのエネルギーシフトは、その分子間相互作用に由来する。そのため、液体の分子動力学(MD)計算と量子化学に基づく内殻励起計算を行い、実験と比較することで、液体の構造解析が行える。本年度は、液体の構造ゆらぎを考慮した構造解析方法を考案して、液体エタノール(EtOH)の炭素 K 吸収端 XAS スペクトルの再現を目指した[3]。

2　研究方法、計算方法

液体 EtOH の MD 計算には、GROMACS を用いた。計算には 1000 個の EtOH 分子を用いて、25 °C で 1 atm の条件で液体の平衡構造を得た。内殻励起計算には小杉信博教授の開発した GSCF3 を用いた。図 1 に示すように、内殻励起する中心の EtOH 分子と CH_2-CH_2 距離が 6 Å 以内の周りの EtOH 分子を含む小さなクラスター構造を 1000 個抽出して、その内殻励起スペクトルの平均を求めることで、構造ゆらぎを含む液体 EtOH の炭素 K 吸収端の内殻励起スペクトルを計算した。

3　研究成果

図 1(a)と(b)に実験と内殻励起計算で得られた、気体と液体状態の EtOH の炭素 K 吸収端 XAS スペクトルをそれぞれ示す。スペクトルには 4 つのピークが確認できて、それぞれ CH_3 基の C 1s 電子が 3s, 3p 軌道に励起したもののと(CH_3 3s, CH_3 3p1, CH_3 3p2)、CH_2 基の C 1s 電子が 3s 軌道に励起したもの(CH_2 3s)に対応する。

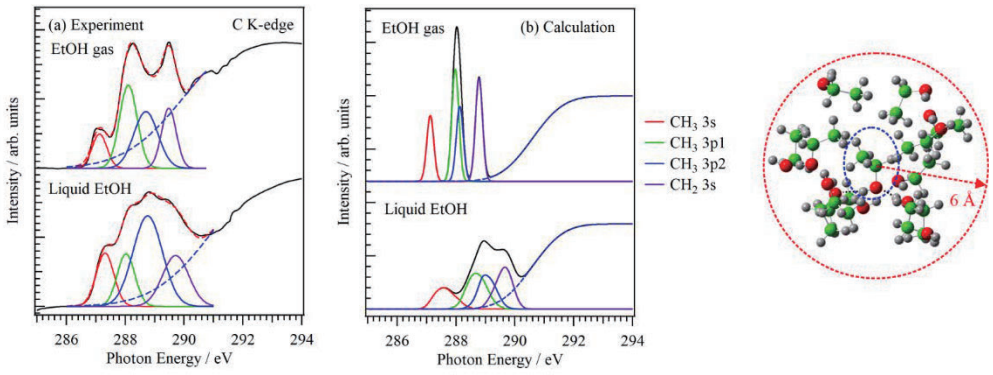


図 1.　(a) 実験で得られたエタノールの気体と液体状態の炭素 K 吸収端 XAS スペクトル。(b) 計算で得られたエタノールの気体と液体状態の内殻励起スペクトル。液体状態では CH_2-CH_2 距離が 6 Å 以内のエタノールの小さなクラスター構造の内殻励起計算を多数行った。

図 1(a)に示すように、XAS 実験では EtOH が気体から液体になると、最も低エネルギーにある CH_3 3s ピークが高エネルギーシフトする。また、気体では CH_3 3p1 ピークと CH_3 3p2 ピークのエネルギー位置は近いため、1 つのブロードなピークになるが、液体になると、CH_3 3p2 ピークが高エネルギーシフトするため、2 つのピークに分割される。

図 1(b)に計算で得られた気体と液体状態の EtOH の内殻励起スペクトルを示す。実験同様に 4 つのピークが得られると共に、気体状態において、CH_3 3p1 ピークと CH_3 3p2 ピークのエネルギー位置が近いため、1 つのブロードなピークとなることが再現できた。そして、気体から液体状態になると、実験結果と同様に、CH_3 3s ピークは高エネルギーシフトする。また、CH_3 3p2 ピークが、CH_3 3p1 ピークより大きな高エネルギーシフトを示すため、気体では 1 つのブロードなピークであったのに対して、液体では 2 つのピークとして分割される。これは実験で得られた気体から液体状態の変化による、XAS スペクトルの形状変化を良く再現する。

以上のように、ゆらぎを考慮した液体 EtOH の内殻励起計算により、実験で得られた EtOH の炭素 K 吸収端 XAS スペクトルの形状変化を良く再現できることが分かった。一方、現在の内殻励起計算では、比較的長距離力である誘起分極の効果を完全に取り入れていないため、液体の内殻励起スペクトルは実験よりも高エネルギーシフトする傾向にある。長距離力の内殻励起計算への反映については、今後の課題であるといえる。

4　発表実績または予定

[1] ★ “Development of Time-Resolved Soft X-ray Absorption Spectroscopy for Observing Photochemical Reaction in Solution”, M. Nagasaka, Conference on Laser and Synchrotron Radiation Combination Experiment 2022 (LSC 2022), OPTICS & PHOTONICS International Congress 2022, Yokohama (Japan), 2022/4/21. (招待講演)

[2] ★ “Hydrogen bond network in aqueous dimethyl sulfoxide solutions observed by oxygen K-edge X-ray absorption spectroscopy”, M. Nagasaka, The 18th International Conference on X-Ray Absorption and Fine Structure (XAFS 2022), Online Conference, 2022/7/11.

[3] ★ “軟 X 線吸収分光法によるジメチルスルホキシド水溶液の水素結合ネットワークの解明”, 長坂将成, 第 25 回 XAFS 討論会, オンライン講演会, 2022/8/3.

[4] ★ “軟 X 線吸収分光法によるジメチルスルホキシド水溶液の水素結合ネットワークの解明”, 長坂将成, 第 16 回分子科学討論会, 慶應義塾大学矢上キャンパス, 2022/9/19.

[5] ★ “軟 X 線吸収分光法による溶液の化学現象の解明”, 長坂将成, 第 130 回触媒討論会, 富山大学五福キャンパス (富山), 2022/9/20. (招待講演)

[6] ★ “軟 X 線吸収分光法による溶液反応のオペランド観測”, 長坂将成, 第 12 回岩澤コンファレンス「サステナブル社会のための触媒化学・表面科学の最前線」, 工学院大学新宿キャンパス (東京), 2023/3/29. (招待講演)

5　出版実績または予定

[1] ★ M. Nagasaka, M. Bouvier, H. Yuzawa, and N. Kosugi, “Hydrophobic Cluster Formation in Aqueous Ethanol Solutions Probed by Soft X-ray Absorption Spectroscopy”, *J. Phys. Chem. B* **126,** 4948-4955 (2022).

[2] ★ M. Nagasaka, “Site selective analysis of water in hydrogen bond network of aqueous dimethyl sulfoxide solutions by oxygen K-edge X-ray absorption spectroscopy”, *J. Mol. Liq.* **366,** 120310 (7 pages) (2022).

[3] ★ M. Nagasaka, “Carbon K-edge X-ray absorption spectra of liquid alcohols from quantum chemical calculations of liquid structures obtained by molecular dynamics simulations”, *J. Chem. Phys.* **158,** 024501 (7 pages) (2023).

計算機および生化学実験によるタンパク質分子デザイン

Protein design with computation and biochemical experiments

○古賀　信康、小杉　貴洋、古賀　理恵、南　慎太朗、近藤　未菜子
（分子科学研究所）

1　研究目的、内容

生命はタンパク質分子を生命システムにおけるパーツとして巧みに利用し様々な生命現象を生み出している。タンパク質分子はアミノ酸配列に従い、ほどけた紐のような状態から自発的に折りたた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システマティックに計算機上でデザインし，それらが実際にどのように動作するのか実験により調べるというアプローチにより研究を実施する。これまでの研究において、機能をひとまず考慮せず、折りたたみのみに最適化した立体構造を主鎖から完全にゼロからデザインすることにより、望みの立体構造をデザインするための理論と技術の開発を行った。その結果、整合する局所および非局所相互作用に関するいくつかのルールを発見し、それらのルールを用いることでαヘリックスおよびβストランド両方からなる様々なトポロジーを持つタンパク質構造について、原子レベルの精度でデザインすることに成功した。本研究では、本技術を発展させ望みの機能を持ったタンパク質を創ることを目指す。

本研究では、図１に示すように 2 つの安定なドメイン構造を持つ人工タンパク質をヘリカルバンドルで繋げた２ドメイン構造で、ドメイン間に空洞を持つ主鎖構造を設計する。さらに、その空洞内に、ターゲットとなる基質に対する結合部位を設計し、低分子に結合する機能を持ったタンパク質の創出に挑戦する。ここでは結合する基質としてヘムを例として用いて研究を行った。

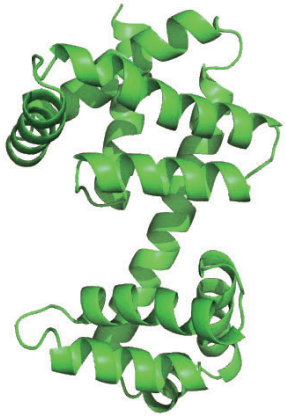


図 1. ２ドメイン構造の設計

2　研究方法、計算方法

図２のように多量体化するヘリカルバンドルをリンカーとして用い 2 つのドメインを繋げることで、タンパク質を多量体化する。ヘリカルバンドルをリンカーとして用いることで、２つのドメインをループで連結するよりも安定な空洞を創り出すことができると考えた。以下の計算は、すべて計算機センターを利用して実施した。

(1) まず、これまでに設計した様々な人工設計タンパク質をヘリカルバンドルリンカーで繋いだ。ここで、リ

ンカーとドメインをつなげた際に、クラッシュがなく、結合サイトとなるヒスチジンとヘムのポルフィリン環が図３の結合条件（図３）を満たし、ポルフィリン環が十分にポケット内に収まっている構造を選別するスクリプトを開発し、これを用いて、リンカーとドメインの連結位置を網羅的に変えながら２ドメイン構造を発生させ、空洞を持つ構造を選別した。

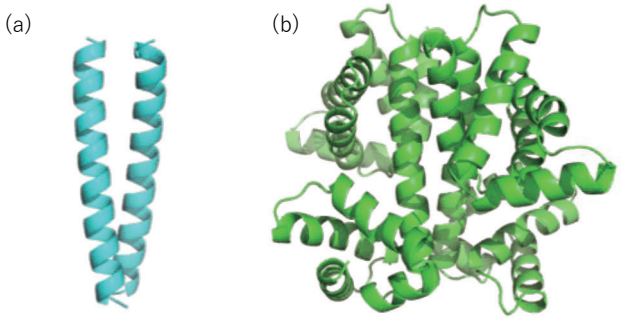


図 2 (a)リンカーと(b)２ドメインタンパク質の多量体構造

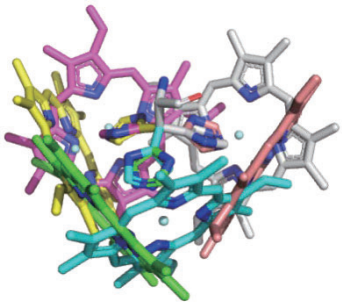


図３His-ポルフィリン環結合条件

(2) 次に、選別した構造に対して Rosetta Mach と呼ばれる手法を用いて、より詳細にヘムのコンフォメーションやヘムとヒスチジンの相対的な位置を変えながら、ヘムの結合する向きや配位結合するヒスチジンの位置を探した。ここで、Rosetta Mach により出力されたヘムのついた構造の中から、(a)しっかり空間の中にヘムが入っているか、(b)ヘムの疎水性部分がタンパク質内にあり、親水性部分は外に出ているか、(c)ヒスチジンの角度が自然なものになっているかなど様々な指標に基づいて妥当なものを選別した。

(3) 選ばれた構造に対して、タンパク質デザインソフトウェア Rosetta を用いて、ドメインを繋げた時に接する部分、多量体を形成した場合に新たに生じる多量体界面、そしてヘム周辺の側鎖設計を行った。最終的に、設計された配列の中から、アミノ酸配列の設計前後で主鎖構造が大きく変わらないもの、ヘムの疎水性領域がしっかり埋まっているものを選んだ。

(4) 最後に、Rosetta Score により設計構造が安定と予測される、いくつかの設計タンパク質を選び、タンパク質を実際に発現・精製し、生化学実験により活性を測定した。

3　研究成果

3.1　設計されたヘム結合タンパク質の構造

上記計算方法(1)で、ドメインとして、末端がαヘリックス構造でありリンカーとの連結が可能な人工タンパク質８種類（Chantal, Elsa, Mussoc, Gogy, Rei, nf01, nfG03, nfI04）を用いて探索を行った。その結果、異なる人工設計タンパク質からなり、連結位置の異なる２ドメイン構造５種類（結合サイトのヒスチジン残基位置の異なる場合も含めると９種類）を得た。計算方法(2)において、Rosetta Match を行い、結合条件の選別を行った結果を図 4 に示した。これらの構造ではタンパク質内部でしっかりとヘムを結合している。さらに、計算方法(3)で、ヘムの入った構造に対し Rosetta を用いた側鎖の設計を行い、設計前後で構造が維持され、加えてヘムの疎水性領域の埋もれ面積が大きいものを選んだ。最終的に選んだ構造のひとつを図５に示す。

設計された 5 種類のタンパク質の遺伝子を購入し、大腸菌により発現・精製した。pET15b vector に TEV-

Protease 認識配列と目的となるアミノ酸配列を入れた plasmid を大腸菌 BL21*(DE3)に形質転換し、IPTG を用いて目的タンパク質を発現させた。大腸菌を BugBuster により破砕後、Ni-NTA Column を用いて目的タンパク質の精製を行った。次に、TEV Protease を用いて目的タンパク質についている His-tag を切った。TEV protease で処理したサンプルをもう一度、Ni-NTA column に通すことで His-tag が切れたものだけを集め、それを Gel 濾過して精製した。

図 4. フィルターを満たす Rosetta Mach の構造

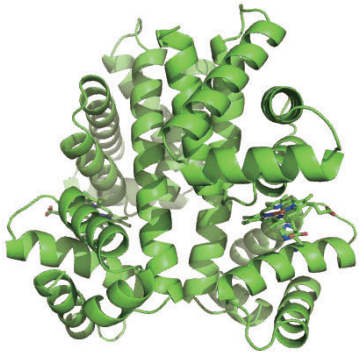


図 5. 側鎖設計後の構造例

3.2　デザイン構造の実験結果

精製したタンパク質を用いヘムの結合能の確認を行う予定である。精製タンパク質に過剰のヘムを加えた後に、陰イオン交換カラムを通して溶液中のヘムや非特異的に結合しているヘムを除いた後に、そのサンプルの吸収スペクトルを測定することでヘムの配位に関する情報を得ることができる。また、精製タンパク質に少しずつヘムを加え吸光を測定することで、ヘムとタンパク質が 1 対 1 で結合しているかの確認を行う予定である。さらに、サイズ排除クロマトグラフィー/多角度光散乱（SEC-MALS）法によりタンパク質の多量体に関する情報を測定する予定である。最終的にヘム結合能を有し、多量体構造を形成する人工設計タンパク質について、設計したとおりの構造を形成しているのかどうか結晶構造解析により検証する。

4　発表、出版実績または予定

4.1　出版実績

★[1] *T. Kosugi, T. Iida, M. Tanabe, R. Iino, and *N.Koga, De novo design of allosteric control into rotary motor V1-ATPase by restoring lost function, ***Nature Chemistry*** (2023) (accepted).

★[2] #S. Minami, #N. Kobayashi, T. Sugiki, T. Nagashima, T. Fujiwara, R. Koga, G. Chikenji, *N. Koga, Exploration of novel αβ-protein folds through de novo design, ***Nature Structural & Molecular Biology*** (2023) (accepted).

4.2　発表実績

★[1] 古賀信康 「Design principles for proteins and exploration of novel ones」, IPR x RIKEN(BDR) Symposium 2023 「Dive into Data of Life」, 2023 年 2 月

★[2] Nobuyasu Koga “De novo design of protein structures”, iNANO-IMS-ExCELLS Interdisciplinary Nanoscience Joint Meeting, Japan 2022 年 12 月

★[3] 近藤未菜子「Design of Heme-binding proteins using coiled-coil-bridged de novo design structures」，第 5 回 ExCELLS シンポジウム, ,自然科学研究機構生命創成探究センター山手地区, 2022 年 12 月 12 日

★[4] 小杉貴洋「タンパク質設計技術を用いて生体内化学反応を理解・制御する」，化学反応のポテンシャル曲面とダイナミックス，京都，2022 年 12 月

★[5] 古賀信康「新規タンパク質配列空間の探索」，第 25 回高速分子動画オンラインセミナー，オンライン，2022 年 10 月

★[6] 古賀信康「新規タンパク質構造の設計」，WINGS-LST/SPRING-GX コロキウム 2022，大磯プリンスホテル，2022 年 10 月

★[7] 古賀信康「新規タンパク質構造の創出 （2SCP 生体分子の人工設計:タンパク質、RNA、DNA）」，第 60 回日本生物物理学会年会，函館，2022 年 09 月

★[8] 小杉貴洋「高次構造体の協奏的機能を合理的に制御することを目指して」，第 60 回日本生物物理学会年会　JST さきがけ「細胞の動的高次構造体」共催シンポジウム　高次構造体を自在に操る，函館，2022 年 09 月.

★[9] Takahiro Kosugi "Allosteric control of rotary molecular motor by redesigning non-catalytic interface", Sendai2022 Workshop, Sendai (Aug. 2022).

★[10] 古賀信康「タンパク質の合理設計手法の開発：酵素の耐熱化とゼロからの設計」，キリンホールディングス株式会社 R&D 本部 キリン中央研究所，湘南 iPARK，2022 年 08 月

★[11] 古賀 信康「タンパク質の合理設計：自然界のタンパク質の改造、新規創成 (WS2 発動分子エンジニアリング: タンパク質分子機械をいじり倒して実現する新機能)」，第 22 回日本蛋白質科学会年会 つくば国際会議場，つくば市，2022 年 06 月

★[12] 小杉貴洋「機能を持った“新しい”蛋白質の設計」，第 22 回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「AlphaFold の時代の分子シミュレーション」，つくば，2022 年 06 月.

★[13] 小杉貴洋「蛋白質（計算）科学から始まる生物学を目指して」，第 22 回日本蛋白質科学会年会 シンポジウム「未来の話をしよう！」，つくば，2022 年 06 月.

★[14] 小杉貴洋「人生の選択 : その時私が考えたこと」，蛋白質科学会若手の会 第二回研究交流会，つくば，2022 年 06 月.

★[15] 小杉貴洋「アロステリック部位を設計して回転分子モーターを制御する」，第 6 回 学術変革(B) SPEED journal club，2022 年 05 月.

★[16] Nobuyasu Koga "De novo design of novel protein structures", ADVANCES IN PROTEIN FOLDING, EVOLUTION, AND DESIGN 2022, Bayreuth, Germany (Apr. 2022).

分子動力学計算による抗体の分子内ネットワークの探査

Exploration of intramolecular networks of antibodies by molecular dynamics simulation

○谷中　冴子（生命創成探究センター/分子科学研究所）

1　研究目的

抗体の機能は、生体内に細菌やウイルスなどの異物が侵入した際に、それらを排除するように免疫システムを活性化させることである。抗体による免疫機能が発動される際には、抗原およびエフェクター分子との相互作用が必要不可欠であり、抗原を認識したという情報がエフェクター分子と結合する領域の状態に反映されているものと考えられる。しかしながら、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。抗体は抗原やエフェクター分子との相互作用に伴って、ドメインの相対配置が変化することが知られているが、結晶構造から得られた断片的な知見にとどまっている。そのため、抗原結合が、抗体分子の柔構造の中に隠された分子経絡を通じて、遠位に位置する他分子との相互作用部位のコンフォメーションにアロステリックに変化をもたらす効果について、体系的に理解されていないのが現状である。

分子動力学シミュレーションにより、抗体全長の動的構造アンサンブルを得て、その分子内ネットワークを解読することで、抗体の分子内ネットワークに着目した改変による高機能性抗体の設計が可能となれば、抗体工学の可能性は大きく広がることが期待される。

2　研究方法、計算方法

これまで我々は免疫系において主要な役割を担い、結晶構造情報が豊富にある抗体の Fc 領域に着目し、その動的な立体構造について分子シミュレーションと核磁気共鳴（NMR）法および X 線小角散乱（SAXS）法を用いた構造解析手法を確立してきてきた。この手法を様々な糖鎖構造を持つ抗体の Fc 領域や抗体全長に応用し、糖タンパク質の動的構造変化が機能の発動に結びつく分子メカニズムを解明することに取り組んだ。抗体の分子シミュレーションには AMBER プログラムパッケージおよび GLYCAM06 力場を利用した。抗体の Fc 領域を分子生物学手法によって調製し、分子科学研究所の高磁場 NMR 装置を利用した多次元計測によって、その立体構造情報も取得した。このようにして得られた実験値と理論値を比較し、構造サンプリングの適切さを評価し、抗体の糖鎖部分とタンパク質部分双方の立体構造を溶液中でのダイナミクスを含めて明らかにすることを試みた。さらに抗体の分子内相互作用ネットワークを解析し、ミクロな相互作用ネットワークとマクロな四次構造変化との相関を明らかにすることに取り組んだ。

3　研究成果

種々の異なるグライコフォームの Fc フラグメントについて取得した動的構造アンサンブルを対象に分子内に張り巡らされたネットワークの解析を実施した。ここで用いた動的構造アンサンブルは量子ビーム溶液散乱法などによる実験データによる検証評価に基づいてプロトコルを最適化した MD シミュレーションによって得られたものである。分子内ネットワークを抽出するために、動的構造アンサンブルに対して情報科学的・統計学的解析を応用し、種々の原子間の距離の情報を 25,600 個の Fc のコンフォマー間で比較し、原子間距離の相関関係を明らかにした。特に、Fc を修飾する N 型糖鎖の脱ガラクトシル化に伴う分子内ネットワ

ークの変化に着目した解析を行った。その結果、糖鎖とポリペプチド鎖の間の相互作用が断ち切られることで、それがエフェクター分子との相互作用部位を含む分子の 4 次構造変化へと展開する仕組みを、Fc に張り巡らされた分子ネットワークの変化として捉えることができた。

こうした成果を踏まえて、IgG 全長の動的構造解析を行う基盤整備に着手した。IgG は Fc の約３倍の分子量を持つことに鑑みて、まずは粗視化シミュレーションを導入することで効率よくコンフォメーション空間を探査することを検討した。その際、糖鎖を含めた粗視化シミュレーションのプロトコルの確立が必要不可欠であることから、Fc をモデル系としてこの問題に取り組んだ。

4　発表実績または予定

（★）S. Yanaka, R. Yogo, H. Yagi, K. Kato, “Multifaceted observation of conformational dynamics and interactions of antibodies”, ABA-APPA-TBS Joint Congress in Taiwan（招待講演）

（★）S. Yanaka, K. Kato, “Integrative approach for the observation of conformational dynamics and interactions of antibodies”, The 7th International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR（招待講演）

（★）S. Yanaka, K. Kato, “Investigation of conformational dynamics and interactions of antibodies towards their functional improvement”, 日本薬学会第 143 年会 次世代薬学アジアシンポジウム 2（招待講演）

（★）S. Yanaka, R. Yogo, H. Yagi, K. Kato, “IExploring the Structural Dynamics and Interactions of Antibodies: A Multidisciplinary Approach”, Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences（招待講演）

5　出版実績または予定

（★）Kato Koichi、Yagi Hirokazu、Yanaka Saeko, “Four-dimensional Structures and Molecular Designs of Glycans”, ***Trends in Glycoscience and Glycotechnology***, 34, 2022

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、小林 稜平

（分子科学研究所 計算科学研究センター）

1　研究目的

細胞で働く生体分子マシンは、機能発現の際に構造をダイナミックに変化させる。例えば、モータータンパク質は、化学エネルギーを用いて、レールの上を歩いたり、固定子に対して回転したりする。トランスポータータンパク質は、細胞膜に対して内側に開いた構造と外側に開いた構造間で構造変化することで基質分子を輸送する。また、細胞膜リモデリングタンパク質は、細胞膜上で集合体を作って細胞膜を変形させる。このような構造ダイナミクスは、時間スケールでピコ秒から秒のオーダー、空間スケールでサブナノメートルからマイクロメートルのオーダーに及ぶ多階層(マルチスケール)なプロセスである。このようなマルチスケールなダイナミクスをシミュレートするには、サンプリング手法やマルチスケールモデルを駆使する必要がある。まず、トランスポーターの動作メカニズムを原子レベルで解明するために全原子 MD シミュレーションと AlphaFold2 による構造予測を行う。また、細胞膜切断に関わるダイナミンの動作メカニズムを解明するために、細胞膜とダイナミン多量体からなる大規模系の粗視化 MD シミュレーションを行う。さらに、回転モーターにおける一方向性阻害メカニズムを解明するために、回転子にトルクを加えた全原子分子動力学（MD）シミュレーションを行う。

2　研究方法、計算方法

シュウ酸トランスポーター（OxlT）については、X 線結晶構造解析により得られた外向き開構造と閉塞構造をもとに CHARMM-GUI を用いてトランスポータータンパク質を POPE 脂質膜に埋め込み、Amber ff14SB と Lipid14 力場を用いた全原子モデルを構築後、AMBER により MD シミュレーションを行った。また、AlphaFold2 を用いて、野生・改変型 OxlT 配列で構造予測を行った。

ダイナミンについては、ダイナミン多量体構造をクライオ電子顕微鏡法による密度マップからモデリングした後、LipidWrapper により用意したチューブ状 DOPS 脂質膜上に配置し、粗視化 MARTINI3 モデルによる系を構築して、GROMACS により MD シミュレーションを行った。

回転分子モーター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。

3　研究成果

Oxalobacter formigenes という腸細菌が持つシュウ酸トランスポーターOxlT は、我々の体内シュウ酸レベルの調節に重要なタンパク質である。一般的に、トランスポーターは、外向き構造、閉塞構造、内向き構造と構造を変化させて基質結合部位を膜の外側・内側に交互に露出させることで基質を輸送する交互アクセスモデルが知られている。OxlT については、X 線結晶構造解析により外向き構造と閉塞構造が得られたが、内向き構造は実験的には得られていない。我々は、以前同定した OxlT の内側ゲート付近の相互作用をブーストする Gaussian accelerated MD により内向き構造を得ることに成功した。さらに、ドメイン界面コンタクトの解析から内向き構造を安定化するアミノ酸変異を予想して、AlphaFold2 で予測したところ、野生型では外向き構造になるのに対して、部分的に内向き構造が出ることが分かり、予想が裏付けられた。

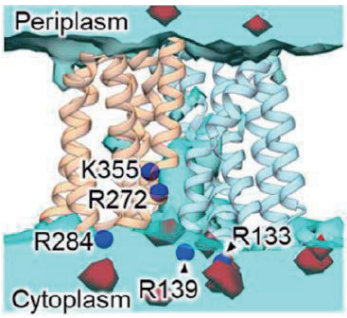


図 1．得られた内向き構造

ダイナミンはチューブ状細胞膜上に集合して多量体構造を形成して、GTP 加水分解エネルギーを使って構造変化することで細胞膜を収縮させて切断するが、詳細な分子メカニズムは分かっていない。我々は、粗視化 MARTINI モデルを用いて、チューブ状脂質膜とダイナミン多量体からなる系を構築して全ビーズ数 50 万個以上の大規模 MD シミュレーションを行い、GTP 状態の安定構造を得ることができた。

回転分子モーターF_1-ATPase の阻害因子 IF_1 は、中心軸の回転方向依存的な阻害をする。つまり、ATP 合成方向へ回転させると阻害が解除されるが、ATP 加水分解方向では解除されない。この分子メカニズムを解明するため、中心軸に外力をかけて回転させるシミュレーションを行い、IF_1 により触媒サブユニットの構造変化が抑制されることを見出した。

4　発表実績または予定

★ Kei-ichi Okazaki, “Coarse-grained simulations of curvature induction and sensing of the F-BAR protein Pacsin1 on lipid membranes”, The 6th Telluride Workshop on Coarse-Grained Modeling of Structure and Dynamics of Biomacromolecules, Online, 2022/7/26

★ Kei-ichi Okazaki, “Molecular Simulation and Statistical Inference of Functional Motions of Biomolecular Machines”, The 5th R-CCS International Symposium: Fugaku and Beyond, RIKEN Center for Computational Science, 2023/2/7

5　出版実績または予定

★ Ryohei Kobayashi, Hiroshi Ueno, Kei-ichi Okazaki & Hiroyuki Noji “Molecular mechanism on forcible ejection of ATPase inhibitory factor 1 from mitochondrial ATP synthase”, *Nat. Commun.* 14, 1682 (2023) https://doi.org/10.1038/s41467-023-37182-9

★ Titouan Jaunet-Lahary, Tatsuro Shimamura, Masahiro Hayashi, Norimichi Nomura, Kouta Hirasawa, Tetsuya Shimizu, Masao Yamashita, Naotaka Tsutsumi, Yuta Suehiro, Keiichi Kojima, Yuki Sudo, Takashi Tamura, Hiroko Iwanari, Takao Hamakubo, So Iwata, Kei-ichi Okazaki, Teruhisa Hirai, Atsuko Yamashita "Structure and mechanism of oxalate transporter OxlT in an oxalate-degrading bacterium in the gut microbiota", *Nat. Commun.* 14, 1730 (2023) https://doi.org/10.1038/s41467-023-36883-5

分子系・凝縮系における磁性およびフォノン物性の第一原理計算

Ab-initio calculation of magnetism and phonon properties in molecular systems and condensed matter

○南谷　英美（分子科学研究所・大阪大学），下出敦夫（分子科学研究所・大阪大学），

大野　雅央（東京大学），飛田　倫太朗（東京大学）

下川　統久朗　（沖縄科学技術大学院大学），塚原　規志（群馬工業高等専門学校），—

1　研究目的

表面吸着分子の電子およびフォノン物性は、電子デバイスから表面での化学反応に至るまで、科学の広い範囲に置いて重要である。特に本グループでは表面吸着分子における磁性、分子系材料における電子フォノン相互作用・熱物性に注目している。

有機分子における磁性は、分子デバイスとスピントロニクスの双方の利点を有したデバイスの応用へと展開することが期待されている物性の一つである。有機分子磁性に関する研究はこれまで、バルク結晶に対するものが主として行われてきた。しかし、何らかのデバイス応用を行うためには金属電極との接触が必要となる。金属と分子の接触は、分子の持つ磁性を大きく変えることが知られている。また、分子側だけではなく金属電極側の磁性が分子吸着によって変調する例も報告されている。このような分子-金属界面における物性変調を中心課題として研究を進めた。

また、フォノンが関係する応用に直結した物性として、電子フォノン相互作用及び熱伝導率と熱電性能に注目している。熱伝導率については計算の高速化につながる手法として、機械学習ポテンシャルの応用やトポロジカルデータ解析を応用した構造と物性の相関解明の研究を進めている。

このような研究テーマのうち、本年度はトポロジカルデータ解析を応用したアモルファス Si の熱伝導率予測と、Pb(111)表面上の Tb 錯体分子における Yu-Shiba-Rusinov 束縛状態の解析を進めた。

2　研究方法、計算方法

アモルファス Si の構造モデルの作成は、Stillinger-Weber ポテンシャルを用いた古典分子動力学法を用いて作成した。計算パッケージは LAMMPS を使用した melt-quench シミュレーションを行った。1728 原子を含む $32.76 \times 32.76 \times 32.76 Å^3$ のセルを利用した。時間刻みはすべて 1fs で行い、アンサンブルは NVT を設定している。300K から 3300K まで 3.0×10^{12}K/s の速度で温度を上昇させ、まず初期結晶構造を融解させた。500ps の平衡化ステップの後、1.0×10^{14} から 1.0×10^{11}K/s の範囲で異なる冷却速度で系を 300K まで冷却した。系を 300K で 500ps 維持し安定化させた後、平衡 MD ステップの軌跡からアモルファスモデル構造をサンプリングした。19 種類の冷却速度で 30 個の構造をサンプリングした。アモルファス構造の原子座標は、VESTA を用いて可視化した。熱伝導率は Allen-Feldman 理論に基づき、格子振動解析結果から得られた固有ベクトルを用いて計算した。Allen-

Feldman 理論による熱伝導率計算は、GULP により行った。また、アモルファスの構造特性を捉える新しい方法として、パーシステントホモロジーの解析を行った。パーシステントホモロジーの計算は HomCloud パッケージを利用した。

Tb 錯体分子の DFT 計算は Vienna ab-initio simulation (VASP) package を用いて、PAW (projected augmented wave) 法で実施した。DOS 計算データの解析には、VASPKIT パッケージを使用した。分子構造、電荷密度、スピン分布は VESTA で可視化されている。Pb 基板は 4 層厚のスラブでモデル化し、スーパーセルサイズは（8×8）である。リガンドスピンを安定化させるために、N 原子と C 原子の p 軌道に U = 4.5 eV と J = 1.0 eV を採用した。フタロシアニン錯体の配位子電子状態を評価するための標準的な方法である、f 電子状態を固定した VASP 中の Tb（III）イオンの擬ポテンシャルを使用した。

3　研究成果

・トポロジカルデータ解析を応用したアモルファス Si の熱伝導率予測

まず、アモルファス Si での結果を紹介する。冷却速度を 1.0×10^{14} から 1.0×10^{11}K/s の範囲で変えて作成したアモルファス構造における熱伝導率の計算結果を図(a)に示す。冷却速度が早くなればなるほど熱伝導率が低下することが見て取れる。しかし、熱伝導率が低い構造と高い構造の違いは、構造モデルを目視してもわからない。

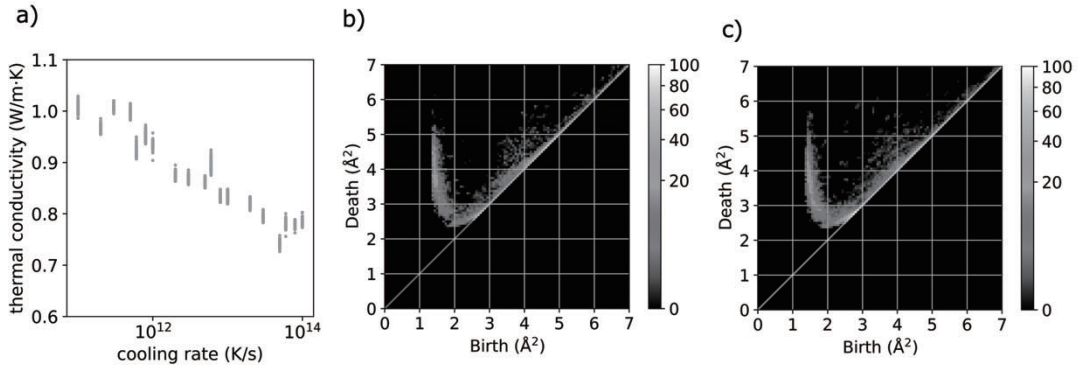


図1　a) アモルファス Si における熱伝導率の冷却レート依存性　b) 10^{11}K/s で作成したアモルファス構造におけるパーシステント図　c) 10^{14}K/s で作成したアモルファス構造におけるパーシステント図

結晶では、熱はフォノンによって運ばれる。一方、アモルファス構造のように、そこら中に乱れが存在すると、周期をもった集団振動を形成することが困難になり、フォノンによる熱の伝導という説明が成り立たなくなる。その代わりに、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間の相互作用により熱が運ばれるというホッピング描像が受け入れられている。このような振動モードは、ディフューゾンと呼ばれる。ディフューゾンの非局在性を考えると、アモルファス構造がもつ中距離秩序はディフューゾンによる熱伝導に影響するであろう

と予測される。この中距離秩序の影響を解明するために、パーシステントホモロジーを応用した。

図 1 b),c)に示すように、熱伝導率が低い構造と高い構造のパーシステント図には違いが現れる。10^{11} K/s で作成された構造の場合には、くっきりした垂直方向に伸びるラインが、$[1.4,1.5]_{生成} \times [3.5, 5.0]_{消滅}$の部分に現れている。$10^{14}$ K/s の場合にも垂直方向に伸びるラインは存在するが、全体的により大きい生成時刻側にシフトしており、また形状も全体的にぼんやりしている。

このようなパーシステント図の違いを定量的に扱うために、persistence image 法を用いてパーシステント図の情報をベクトルの形に変形することを行った。作成したベクトルデータから、実際に熱伝導率を予測することを行った。まず 570 個の構造と熱伝導率のデータのうち、8 割を学習データとしてリッジ回帰モデルのフィッティングを行った。残り 2 割の学習には含まれていないテストデータに対して、得られたモデルがパーシステント図から熱伝導率をどれだけ正確に予測できるかを検証した結果が図 5(c)である。予測の二乗平均平方根誤差は 0.007 W/(m・K)であり、精度は高い。

さらに、熱伝導率が低い構造と高い構造を特徴づけているパーシステンス図上の点を主成分分析で決定し、その点に対応する局所構造を volume-optimal cycle 法を用いて同定した。その結果、中距離秩序の最小単位に対応する 5 頂点の環状構造と、その中距離秩序が壊れて生じている 4 頂点の構造が重要であることが判明した。

・Tb 錯体分子における Yu-Shiba-Rusinov 束縛状態

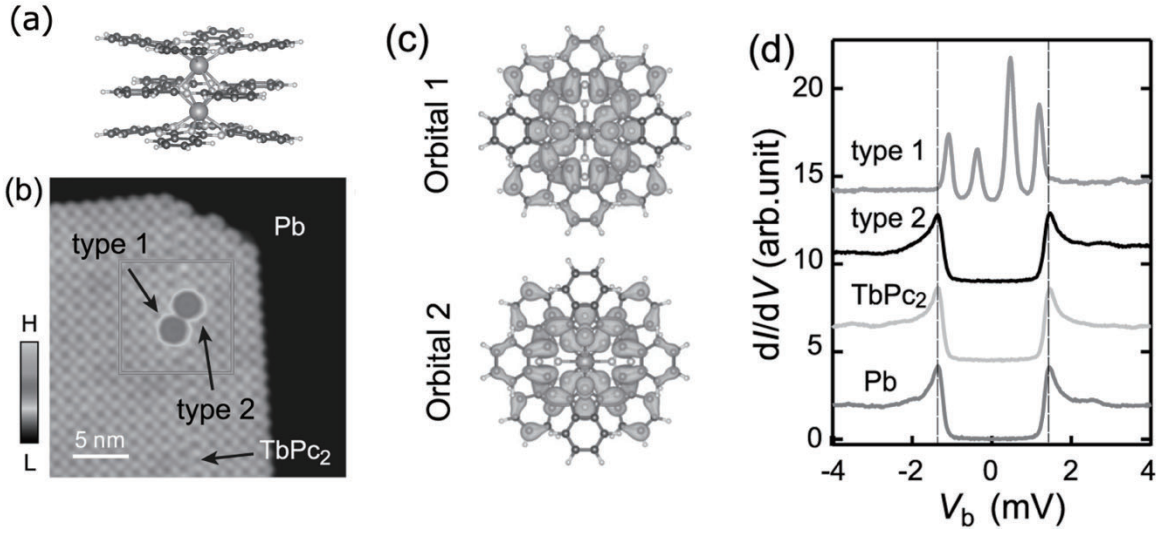
超伝導体と磁性は共存が難しい物性であり、超伝導体中の磁性不純物がどのような効果をもたらすかについては、長らく研究が行われてきた。一般的には、磁性不純物が存在すると、超伝導ギャップ中に新たな準位が現れることが知られている。これは、超伝導体中のクーパー対形成と、伝導電子と磁性不純物間の近藤効果の拮抗によって現れる束縛状態の形成に対応しており、Yu-Shiba-Rusinov（YSR）束縛状態と呼ばれる。YSR 束縛状態は、クーパー対形成と近藤効果のどちらが優勢かで、スピン 2 重項または 1 重項の基底状態が入れ替わるため量子臨界現象とも関連すること、また、YSR 束縛状態を並べて作った鎖の端にマヨラナ粒子状態が発現することから、理論・実験の双方で精力的に研究が進められている。とくに、ナノスケール系において、YSR 束縛状態が発現するか、またそれを人為的に操作できるかが議論されている。

この文脈で注目されている対象が、超伝導体表面に吸着した分子である。このような表面ナノ構造で発現する YSR 束縛状態は、走査トンネル顕微鏡による微分コンダクタンスの計測によって検出することができる。これまでに Pb(111)面上に吸着したマンガンフタロシアニンなどで、YSR 束縛状態の観察や、その吸着構造依存性が報告されている。

今回、我々は実験グループと共同で、超伝導体である Pb(111)表面上の Tb 錯体分子における特異な YSR 束縛状態の研究を行った。ターゲットとした錯体分子は、２つの Tb 原子がフタロシアニン骨格 3 つに挟まれたトリプルデッカー構造を取る Tb_2Pc_3 である。この分子は、単体では Tb の f 軌道以外のスピンを持たないが、Pb(111)表面上では電荷移動にともない、フタロシアニンリガンド部位に不対電子が生じることが判明した。さらに、この不対電子が持つスピンが Pb(111)中の電子

と相互作用することによって YSR 束縛状態を生じていることが判明した。

先行研究では、微分コンダクタンスの測定結果には、不対電子が 1 つであれば、YSR 束縛状態の形成によってギャップ内にピークのペアが 1 つ現れることが報告されている。しかし Pb(111)表面上の Tb_2Pc_3 では、不対電子が 1 つであるにも関わらず、ピークのペアが 2 つ現れた。そこで、電子状態を第一原理計算によって詳細に解明した結果、不対電子が入る軌道の２重縮退が表面吸着の際のひずみによって僅かに解けることで、1 つの軌道が価数揺動状態になり、その結果低エネルギー励起で遷移できる状態が増えたことによって追加のピークが現れていることが判明した。軌道自由度とスピン自由度の結合が、YSR 束縛状態にも変調を与える例である。



(a) Tb_2Pc_3 の構造　(b)Pb(111)表面上の Tb_2Pc_3 の走査トンネル顕微鏡像　(c)２重縮退した分子軌道の電荷分布 (d) YSR 束縛状態の実験観測結果

4　発表実績または予定

★1. Emi Minamitani, The 26th SANKEN International Symposium　“Relationship between structural characteristics and thermal conductivity in covalent amorphous solids, Jan. 12, 2023 (Invited)

★2. Emi Minamitani, 14th International Symposium on Atomic Level　Characterizations for New Materials and Devices ‘22 “Topological descriptor of thermal conductivity in covalent amorphous solids”, Oct. 16, 2022 (Invited)

★3. 南谷英美「機械学習力場（ポテンシャル）とその応用 」、ポスト「富岳」世代の計算物質科学の展望勉強会 ～プログラム高度化最前線と今後の課題共有～ 2022 年 9 月 16 日、オンライン開催

★4. Emi Minamitani‘Relationship between local coordinates and thermal conductivity in covalent amorphous solids’, THE 22ND INTERNATIONAL VACUUM CONGRESS IVC-22,Sep. 2022, Sapporo

★5. 南谷英美,「パーシステントホモロジーと機械学習によるアモルファス物性予測」 TDA-MI Workshop 2022, 岡山大学, 2022 年 12 月 9 日

5　出版実績または予定

★1．E. Minamitani, T. Shiga, M. Kashiwagi, I. Obayashi, “Topological descriptor of thermal conductivity in amorphous Si ”, The Journal of Chemical Physics, 156, 244502 (2022)

★2．Hui-Nan Xia, Emi Minamitani, Rok Žitko, Zhen-Yu Liu, Xin Liao, Min Cai, Zi-Heng Ling, Wen-Hao Zhang, Svetlana Klyatskaya, Mario Ruben, Ying-Shuang Fu, “Spin-orbital Yu-Shiba-Rusinov states in single Kondo molecular magnet”, Nat. Commun. 13, 6388 (2022)

3次元π共役構造体の創成

Creation of the assembled structures bearing 3D conjugation

○瀬川　泰知（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「3次元π共役構造体」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。今回我々は、ひずんだ環状芳香族炭化水素「シクロパラフェニレン」の全ての水素がフッ素に置き換わった分子「ペルフルオロシクロパラフェニレン」の合成を行った。合成に先立ってDFT計算を用いたひずみエネルギー解析を行うとともに、合成したペルフルオロシクロパラフェニレンの光物性におけるサイズ依存性の予測を行った。また、筒状芳香族化合物「カーボンナノベルト」の類縁体として、窒素原子が周期的に挿入された「含窒素芳香族ベルト」を合成ターゲットとして、構造、ひずみエネルギー、電子的性質の予測をDFT計算によって行った。

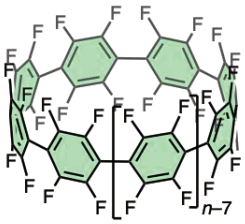
2　研究方法、計算方法

計算は全てGaussian 16を使用して行なった。B3LYP/6-31G(d)を用いて構造最適化を行い、得られた構造について振動数計算を行うことで最安定構造を決定した。

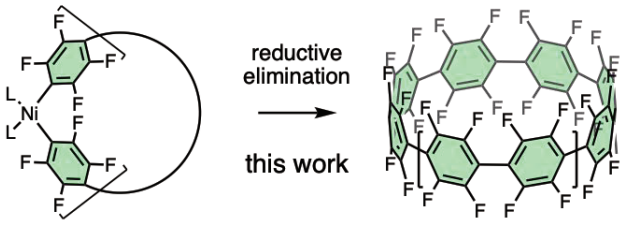
3　研究成果

3-1. ペルフルオロシクロパラフェニレン

全フッ素化芳香族化合物（ペルフルオロアレーン）は、その高い電子親和力と特徴的な分子間相互作用により、材料科学で広く使用されている。一方、高度にひずんだ非平面ペルフルオロアレーンを合成する方法は限られており、新たな合成手法の開発が望まれている。今回我々は、リング状のペルフルオロアレーンであるペルフルオロシクロパラフェニレン（PFCPPs）の合成・単離・性質解明に成功した。大環状ニッケル錯体を経由することで、貴金属を使用せずにPF[*n*]CPP（*n* = 10、12、14、16）を市販の化合物からワンポットで合成した。

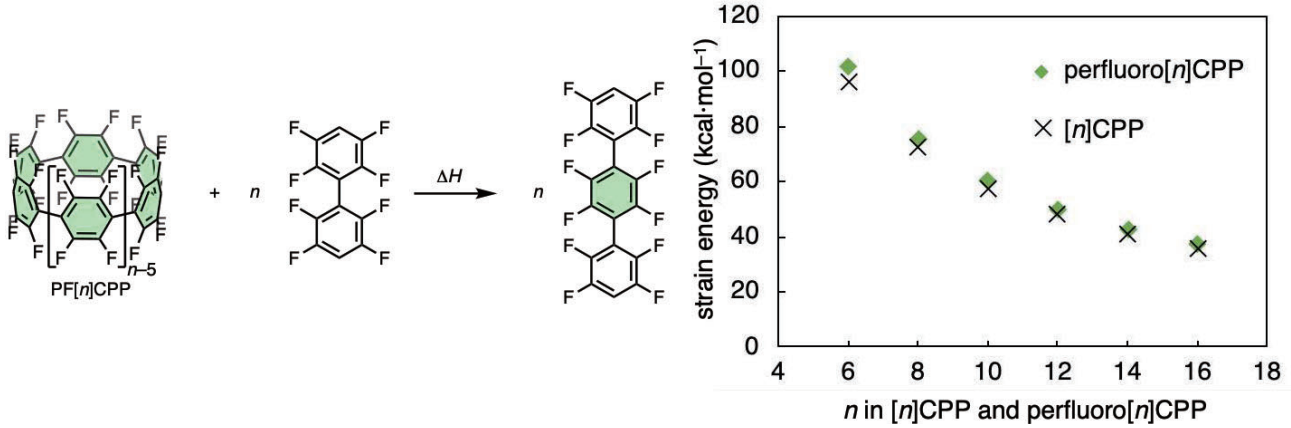


perfluoro[*n*]cycloparaphenylenes (PF[*n*]CPP)
$C_{6n}F_{4n}$

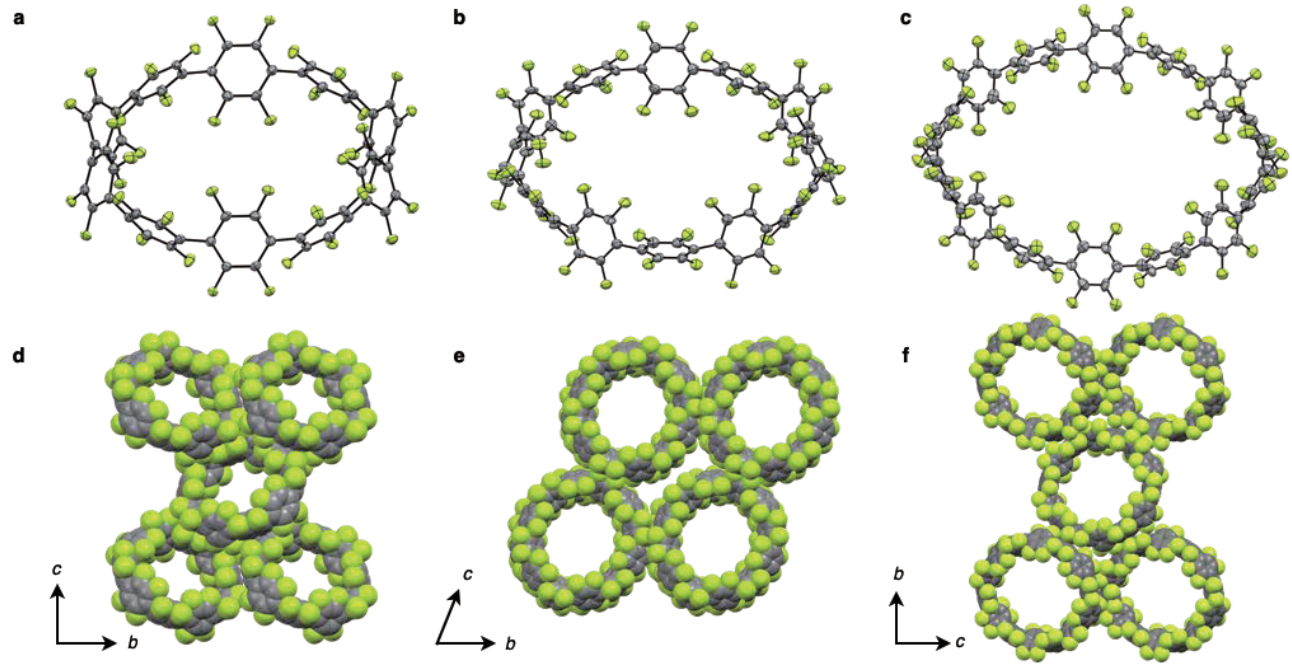


まずDFT計算によって、PFCPPのひずみエネルギーの算出を行った。ひずみエネルギーの算出には、ひずみのない基準分子を選定して構造最適化を行い、仮想的なホモデスモチック反応における反応熱（Δ*H*）から算出することができる。PFCPPについては、ペルフルオロビフェニル、およびペ

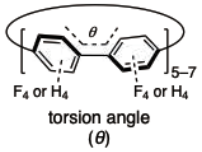
ルフルオロターフェニルを基準分子としてひずみを算出した。図にあるように、サイズが大きくなるほどひずみが小さくなり、[6]PFCPPで100 kcal/mol程度、[16]CPPで40 kcal/mol程度であった。比較としてシクロパラフェニレン（CPP）のひずみエネルギーをプロットしたところ、同サイズのCPPとPFCPPはほぼ同じひずみエネルギーをもつことが分かった。ひずみエネルギーは、化合物の反応性や合成しやすさを推測する上で非常に重要であり、これらをもとに合成経路の策定を行った。



X線結晶構造解析で得られたPF[*n*]CPP（*n* = 10、12、14）の構造と、DFT計算で最適化した構造の比較を行い、構造のサイズ依存性を調べた。図に示す通り、隣り合うベンゼン環同士の二面角が、サイズが大きくなるほど大きくなる傾向が見られ、計算結果とよく一致した。CPPと比較してPFCPPの二面角が全て大きいのは、フッ素原子同士の立体反発の影響である。

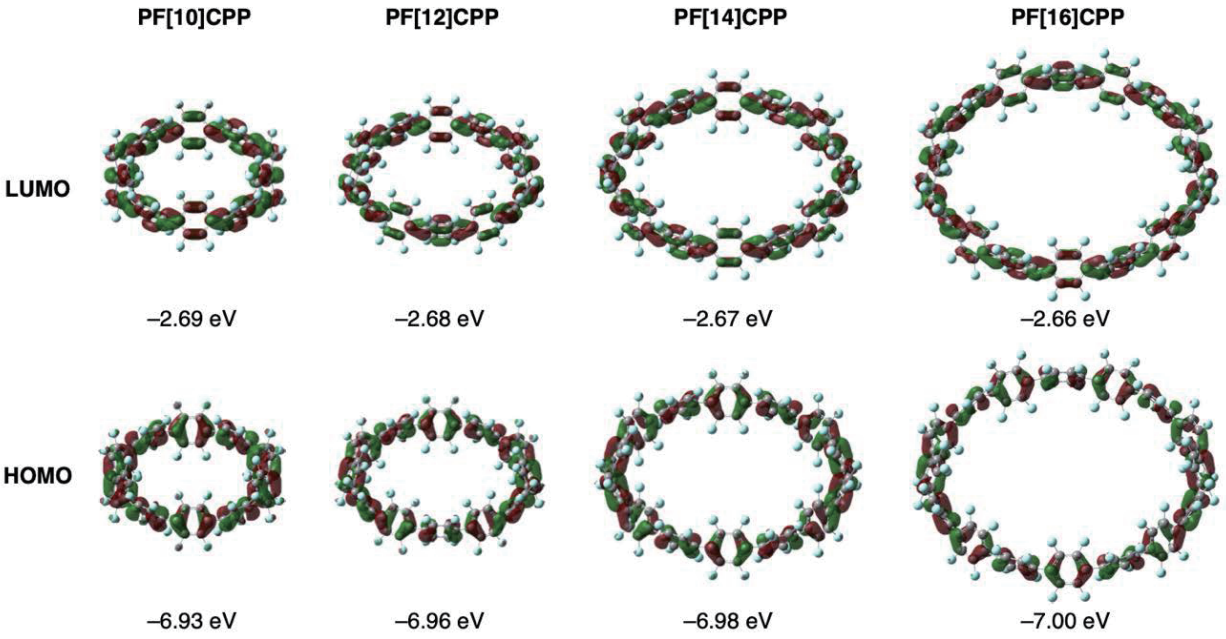


g



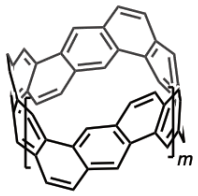
	PF[10]CPP	PF[12]CPP	PF[14]CPP	[10]CPP	[12]CPP	[14]CPP
calculated	50.4°	51.3°	51.8°	32.7°	33.4°	34.4°
observed	54.7°	55.7°	55.6°	27.3°	23.3°	–

次に(TD)DFT計算によって、PFCPPのフロンティア軌道準位と分布、励起エネルギーの算出を行った。PFCPPはCPPよりも短波長の吸収をもつ分子群であり、計算結果よりCPPと比較して大きなHOMO-LUMOギャップをもつことが示された。軌道分布および対称性はCPPのフロンティア軌道と同じであるため、フッ素原子の電子求引効果によるHOMOの低下が主な影響であることが分かった。

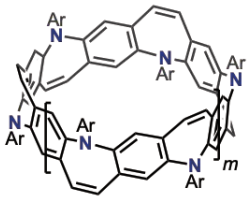


3-2. 含窒素芳香族ベルト

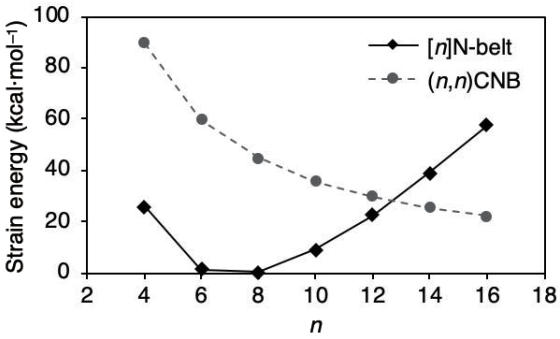
窒素をドープしたナノカーボン材料は現在材料科学で大きな注目を集めており、分子レベルで正確に設計・合成する手法が求められている。今回我々は、窒素を挿入した芳香族ベルト分子の合成、構造、および酸化反応を行った。パラジウム触媒による6回のダブルNアリール化により、(6,6)カーボンナノベルトの前駆体であるシクロ[6]パラフェニレン-Z-エテニレンから1段階で6つの窒素原子を有する芳香族ベルトを得た。



(*n*,*n*)carbon nanobelt
(*n*,*n*)CNB



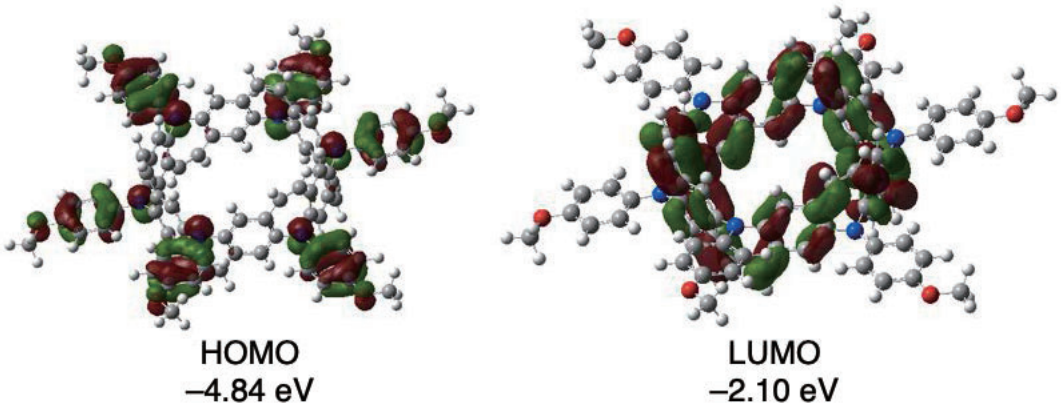
[*n*]N-doped aromatic belt
[*n*]N-belt



合成に先立って、DFT計算によってひずみエネルギーの算出を行った。基準となるフラグメント分子を選定し仮想ホモデスモチック反応によって反応熱を算出したところ、興味深いことに、ひずみエネルギーのサイズ依存性がCPPやカーボンナノベルト（CNB）と大きく異なることがわかった。図に示すように、CNBはサイズが大きくなるほどひずみが減少し、ひずみエネルギーはn^{-2}に比例することがわかっている。一方で含窒素ベルト（N-belt）は、n = 6, 8でほぼゼロの極小の値をとり、小さい場合（n = 4）も大きい場合（n = 12, 14, 16）もひずみが大きくなることがわかった。これは、含窒素7員環がひずみのない状態で非平面折れ曲がり構造のため、折れ曲がり角度とベルトの曲がり角が近い

場合にひずみが極小になるためである。このように、分子設計において折れ曲がった芳香環を適切に導入することでひずみを緩和する戦略が可能であることを示した。

次に[6]N-beltのフロンティア軌道準位および分布をDFT計算によって算出した。下図に示すように、HOMOがメトキシアニリン部位、LUMOがベルト内部に局在化しており、酸化反応によって生成するカチオンラジカルはメトキシアニリン部位に主に存在することが分かった。



4　発表、出版実績または予定

(1) ★ N-doped Nonalternant Aromatic Belt via a Six-fold Annulative Double N-Arylation
Hiroki Sato, Rie Suizu, Tomoki Kato, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa,* Kunio Awaga, Kenichiro Itami*
Chem. Sci. **2022**, *13*, 9947-9951. DOI: 10.1039/D2SC02647C

(2) ★ Perfluorocycloparaphenylenes: Fully fluorinated carbon nanorings by Ni-mediated one-pot synthesis
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Masafumi Shimasaki, Taishi Nishihara, Youhei Takeda, Takuya Kuwabara, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa* and Kenichiro Itami*
Nature Commun. **2022**, 13: 3713. DOI: 10.1038/s41467-022-31530-x

(3) ★ Synthesis of a Möbius carbon nanobelt
Yasutomo Segawa,* Tsugunori Watanabe, Kotono Yamanoue, Motonobu Kuwayama, Kosuke Watanabe, Kenichiro Itami*
Nature Synth. **2022**, *1*, 535–541. DOI: 10.1038/s44160-022-00075-8

(4) Half-substituted fluorocycloparaphenylenes with high symmetry: Synthesis, properties and derivatization to densely substituted carbon nanorings
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Yasutomo Segawa, Akiko Yagi, Kenichiro Itami*
ChemRxiv **2023**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-zsvnt

(5) An Electron-Deficient CpE Iridium(III) Catalyst: Synthesis, Characterization, and Application to Ether-Directed C–H Amidation
Eiki Tomita, Masahiro Kojima, Yuki Nagashima, Ken Tanaka, Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa, Atsushi Furukawa, Katsumi Maenaka, Satoshi Maeda, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga*
Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, DOI: 10.1002/anie.202301259

(6) Polarized Raman spectroscopy on topological semimetal Co3Sn2S2
Kenya Tanaka, Taishi Nishihara, Akira Takakura, Yasutomo Segawa, Kazunari Matsuda, Yuhei Miyauchi*
J. Raman Spectrosc. **2022**, *54*, 93–100. DOI: 10.1002/jrs.6459

遷移金属錯体触媒を用いる有機反応の反応機構研究

―ハロゲン-σ結合を利用した分子認識機構の解明―

Theoretical Study on Transition-Metal-Catalyzed Organic Reactions

-Investigation of Halogen σ-Bonding Interactions toward Effective Molecular Recognition-

○高谷 光（分子科学研究所・帝京科学大学），久保 拓也（京都大学大学院工学研究科），
金尾 英佑（京都大学大学院薬学研究科）

1．研究目的

ハロゲン結合は非常に指向性の高い相互作用であり、自己組織化による機能性材料設計の強力なツールとして期待されている。ハロゲン結合を利用した分子認識部位を持つ分子性インプリント高分子（MIP）を合成する新しい戦略を開拓した。MIP 調製時の 2 つの異なる超分子手法により、ハロゲン結合を介して芳香族環上のハロゲン置換基の位置を選択的に認識することができた。第一の方法は、鋳型分子の芳香族フッ素置換によってσホールのサイズと正の静電ポテンシャルを大きくし、超分子中のハロゲン結合を強化するものであった。第二の方法は、鋳型分子の水素原子を、隣接する 2 つの芳香族炭素に結合したヨード置換基の間に挟む方法である。ヨード置換基は、塩基性官能基モノマーの水素原子へのアクセス性を大幅に低下させ、ハロゲン結合と競合する水素結合を抑制すると考えられる。^{1}H/^{13}C NMR および X 線吸収分光（XASF）を利用して機能性モノマーとテンプレートの相互作用様式の同定と定量を行い，得られた超分子構造と安定化を高精度エネルギー計算によって検証した。

2．計算方法と研究結果

MIP を基材とした HPLC カラムを用いて，様々なハロゲン置換芳香族（シクロヘキサン溶液）の保持時間と分離挙動を確認したところ，ヨウ素置換ベンゼンおよびヨウ素―フッ素置換ベンゼンが最も高い認識能を示した。これらの置換ベンゼンの分子インプリント能と位置異性体認識能を解明するため，密度汎関数理論（DFT）計算（M06-2X レベル）を行い，ヨウ素/フッ素置換テンプレート分子の静電特性，テンプレート分子と超分子構造を持つビニルイミダゾール（VI）機能性モノマー間の安定化エネルギー（$E_{binding}$）を評価した。M06-2x/6-31G（d,p）レベルの密度汎関数理論（DFT）計算から得られた静電ポテンシャルを等密度面に色分けしてマッピングを行った（図 1）。DFT 計算を行う際の会合体の初期構造は，焼きなまし法（SA）によって探索を行い，最安定エネルギーを有する分子構造について DFT 計算（M06-2x/6-31G(d,p)）よる構造最適化を行った。最適化後に得られた会合構造について M06-2x/cc-pVDZ（aug-cc-pVDZ for fluorine, aug-cc-pVDZ-pp for iodine）レベルの DFT 計算を行い，基底セットの重ね合わせ誤差を除去することによって，イミダゾール部位－ハロゲン結合の形成による安定化エネルギー$E_{binding}$を算出した。

3．研究成果

上記計算の結果，*m*-DIB では、4-,5-,6 位の水素原子に大きな正電荷領域が観察された。この領域への電子供与体（イミダゾール *N* 原子）との結合を観察すると，2 位水素原子上の狭い正電荷領域とイミダゾール *N* 原子との結合よりも結合距離が短い。さらに *m*-DIB と 2 個のイミダゾール環と複合体 3 種類について $E_{binding}$ の値を比較した。1 つはヨウ素ともう 1 つは *m*-DIB の水素原子のいずれか 1 つと相互作用する（図 2）。その結果、2 水素原子が関与する複合体 **1** が最も低い $E_{binding}$ を示した。これらの結果は，隣接する 2 つの芳香族炭素に結合したヨード置換基の間に挟まれたプロトンに対する塩基性機能モノマーのアクセス性が低いこと

を強く支持している。また，全ての鋳型分子で正の σ-hole が観測され、ハロゲン結合により安定な錯体を構築することができた。特に *m*-TFDIB の σ ホールは、芳香族フッ素置換により大きくなっており，他のテンプレート分子よりもハロゲン結合に有利な構造になっていた。溶液相放射光 XAS によりシクロヘキサン中のヨウ素原子の電荷状態を評価したところ，*m*-DIB および TIB 中のヨウ素原子の XANES および EXAFS スペクトルは，計算結果から得られた電子状態/会合プロファイルとよく一致ししており，シクロヘキサン中のハロゲン結合アクセプターとして同様の働きをすることが確認された。一方，*m*-TFDIB の XANES の I-K 端は *m*-DIB や TIB と比べて低いエネルギーで観測され，*m*-TFDIB のヨウ素原子が他と比べて潜在的に電子不足であることが指示された。実際，m-TFDIB はハロゲン結合により VI 官能性モノマーと高安定な超分子を構築することが可能であり，DFT 計算結果からも最も高い $E_{binding}$ を示すことが明らかとなり，計算結果と HPLC 実験によって算出された会合定数の大小関係の高い一致が確認された。

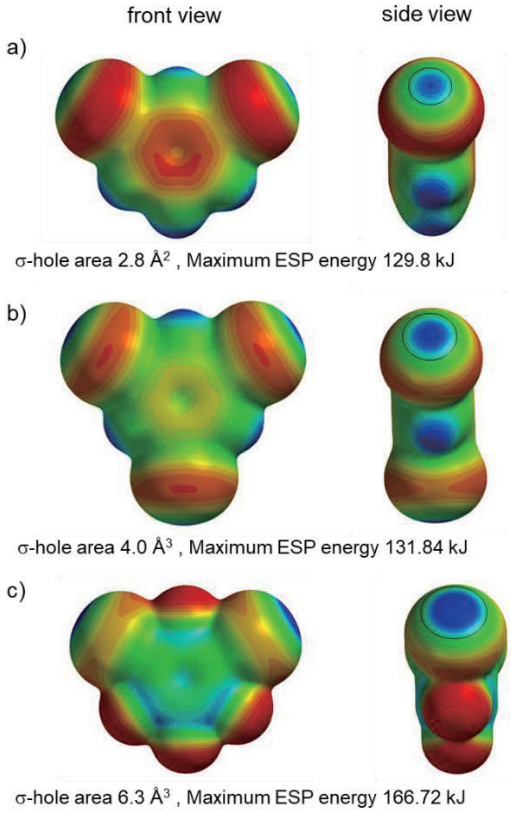


図 1. *m*-DIB, TIB, *m*-TFDIB の ESP マップ

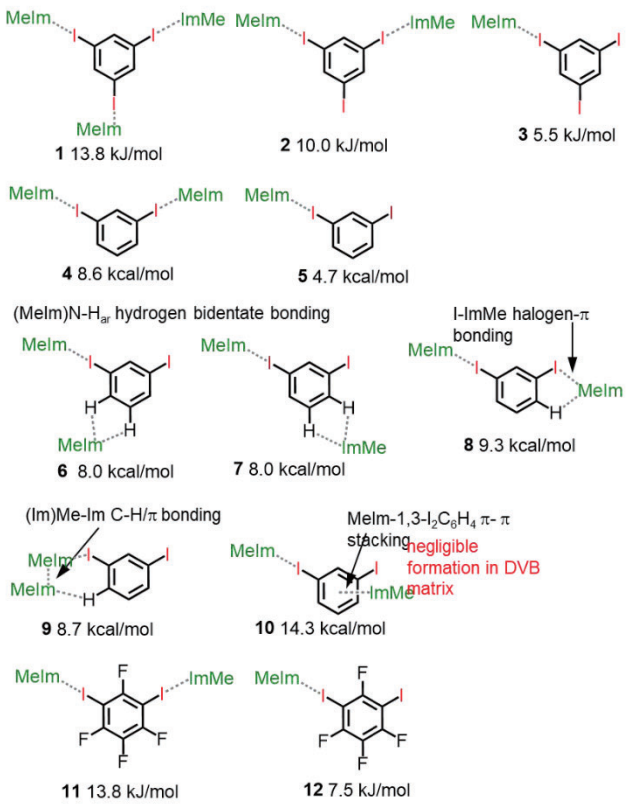


図 2. *m*-DIB/TIB/*m*-TFDIB-MeIM の $E_{binding}$

４．発表実績

無し

５．出版実績または予定

Anal. Chem. 誌に掲載受理された

Search for saddlepoints in the syn-/antiperiplanar isomerism of 5,10,15-triaryl-19-aroylbilatrien-abc-onato nickel (II)

◯Adrian J. Urban, Hiroshi M. Yamamoto

1 Introduction

When electrons leave a chiral molecule, their spin obtains a preferential orientation (spin-velocity locking) and the current is said to obtain a spin polarization. This effect, called the "chirality-induced spin selectivity effect", or "CISS effect" in short, has been known since 1999, but a comprehensive theoretical framework for this effect is still missing almost a quarter of a century later. Our goal is to find so-called "benchmark" molecules that allow for measuring the strength of the CISS effect while varying a veriety of molecular characteristics such as electron density or geometrical structure. Open-chain tetrapyrroles are promising because of their well-defined helical structure and their ease of synthesis. However, their properties are severely underreported. Hence, it was necessary to investigate how and if their several structural isomers are interchangeable. Moreover, as the CISS effect only occurs in enantiopure substances (or at least with a sufficient enantiomeric excess), their separability on chiral high performance liquid chromatograph (HPLC) is important. However, as the enantiopure substances could not be crystallized, the electronic circular dichroism (ECD) spectra of the obtained fractions had to be compared with theoretical ones, predicted via time-dependent density functional theory (TD-DFT). Molecules investigated in this project were Ni(TPBT) and Ni(OEFB).

2 Methods

Potential energy surface (PES) scan of a single Ni(TPBT), by twisting the 20-phenyl group, represented by the dihedral angle spanned by C(18-20) and the ipso carbon for R = Ph. This angle was varied in steps of 10°, starting at the value observed in the crystal structure (142.1°) and ending at an angle of –37.9°, i.e. a 180° rotation. The geometries obtained by these incremental rotations were then optimized further, keeping only the above twisting angle fixed ("relaxed PES scan"). This method was repeated for the protonated ligand (i.e. H_2TPBT), taking into account only the 21,23*H* and the 22,24*H* protonation pattern.

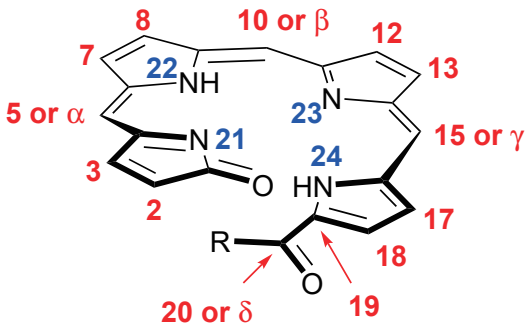


Figure 1: Numbering scheme of the bilatrienone helix. Here, the residue R faces alongside the molecular helix, i.e. syn-periplanar (sp). The residue facing outside the helix yields the anti-periplanar (ap) isomer.

For the simulation of isolated molecules in the gas phase, Orca 5.0 was used. Convergence criteria for the self-consistent field were an energy change of $\Delta E \leq 10^{-8}$ Eh, as per the TightSCF keyword.
Potential energy surface (PES) scans used various density functionals including B3LYP (mixing 20% HF exchange into the exchange-correlation potential), ωB97X (22% at short range and 100% at long range) and CAM-B3LYP (19% short range, 35% long range). In these cases, 6-311G, def2-TZVP and pc-2 were used as basis sets. Where merited, metal-ligand interactions and intramolecular hydrogen bonding were modelled by augmenting the basis to 6-311+G*, def2-TZVPD or aug-pc-2 on the nitrogen and hydrogen atoms of the pyrrole rings, as well as the nickel atom. When the Pople basis was used, however, nickel was augmented as 6-311-G(3df). PES scans were performed with and without Grimme's D3 dispersion correction with a zero-damping scheme, adding a dispersion correction term to the overall DFT energy. In the case of ωB97X, Lin's D3-corrected fit was used instead of Orca's default settings. This overall approach resulted in comprehensive study of 3×3×2=18 separate PES scans for a single molecule.
Due to instabilities of the CISD module with the most recent OpenMPI 4.1.4 interface in Orca 5.0.x, ECD spectra were instead simulated in Orca 4.2.1 with the B2PLYP functional. Here, the exchange-correlation energy consists of 73% exchange from the Lee-Yang-Parr functional (LYP) and 27% exchange via second-order Moller-Plesset perturbation theory. To simplify the 4-center-2-electron integrals, the "resolution of the identity" approximation was used for both the Coulomb and the exchange integrals ("RIJCOSX"). The auxiliary basis was chosen automatically via the AutoAux keyword in Orca. Furthermore, the cc-pVTZ basis set was used while augmenting nickel and nitrogen atoms as aug-cc-

pVTZ. The innermost ten electrons of nickel were replaced by a Stuttgart-Dresden type effective core potential. Solvent effects were modelled using the CPCM method for CH_2Cl_2 as a solvent.
All molecular orbitals were rendered in Avogadro 1.2.0 or VMD 1.9.3.

3 Results

3.1 PES Scans

Figure XXX shows the result of two separate PES scans performed with B3LYP/6-311G, with data points for dispersion correction in shaded dots and with dispersion-less data points hollowed out. As can clearly be seen, applying the dispersion correction during the PES scan stabilizes the *sp* over the *ap* isomer; in this case, by ca. 5 kJ/mol with an activation barrier of 15 kJ/mol (*sp* → *ap*) or 21 kJ/mol (*ap* → *sp*). Of all nine D3-corrected PES scans, only the range-separated functionals correctly predict the *sp*-conformation to be energetically favored over the *ap*-conformation. Interestingly, B3LYP/6-311G and B3LYP/def2-TZVP predict the wrong conformation to be stable with D3 correction, whereas the right one was predicted without. This rather peculiar behavior of B3LYP integrates into a series of other shortcomings of the functional, especially when used in combination with basis sets of the Pople family. Considering only the most accurate combinations of CAM-B3LYP and ωB97X-D3 with the three basis sets, the twisting angle for the hypothetical *ap* isomer is –10° ± 0° which is energetically disfavored by 11.9 ± 6.3 kJ/mol over *sp*. The activation energy for conversion from *ap* to *sp*-isomer (142.1°) is 14.8 ± 2.0 kJ/mol and 26.7 ± 7.7 kJ/mol for *sp* → *ap*. For comparison, the chair conformation in cyclohexane is more stable than its boat conformation by 21 kJ/mol with an activation energy of 43 kJ/mol (chair → half-chair) conformation. These results obtained by the range-separated functionals clearly show that attractive dispersion interactions between the 20-phenyl group and the rest of the conjugated helical TPBT molecule stabilize the formation of a well-defined helix.

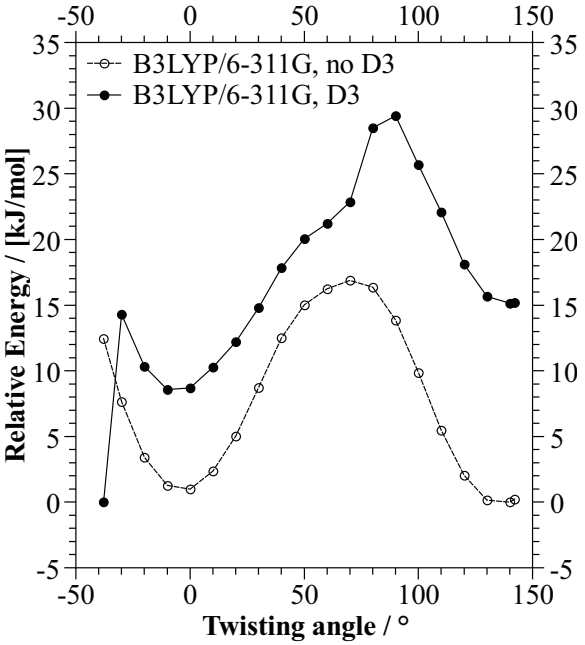


Figure 2: Results of PES scans of a Ni(TPBT) molecule using the B3LYP functional with the 6-311G basis set with without Grimme's D3 dispersion correction. Basis set augmentations for nickel and nitrogen were made according to the main text.

The information about the precision of the above-mentioned functionals also aid as a starting point for the same PES scans conducted on the free-base H_2TPBT whose crystal structure could not be obtained. Taking the two different protonation patterns in the free-base into consideration, the *ap*-22,24*H* isomer (see Figure 4.4) was found to be the most stable and separated from its 22,24H isomer by a minute 3.7 kJ/mol. The 21,23*H* protonation pattern is considerably higher in energy, by 191.6 kJ/mol. Here, the ap/sp isomers are even closer in energy and separated by less than 1 kJ/mol. Because in both protonation patterns, the energy differences for *ap*/*sp* are less than 4 kJ/mol – a value considered considered as "chemical accuracy", i.e the accuracy needed to make accurate chemical predictions – and the accuracy of modern DFT functionals falls into the range of 8–13 kJ/mol, it should become clear that based on these results, rapid ap/sp-interconversion can be expected in H_2TPBT at room temperature. Moreover, it is not outright clear whether the distinction between the protonation patterns can be made quite clearly, as the four pyrrole rings are in close proximity to each other in the molecule and are thus expected to exchange their two protons rapidly.

Thus, it became quite evident that metal-free H_2TPBT is not suitable for the use in spintronics and further work with this molecule was not pursued.

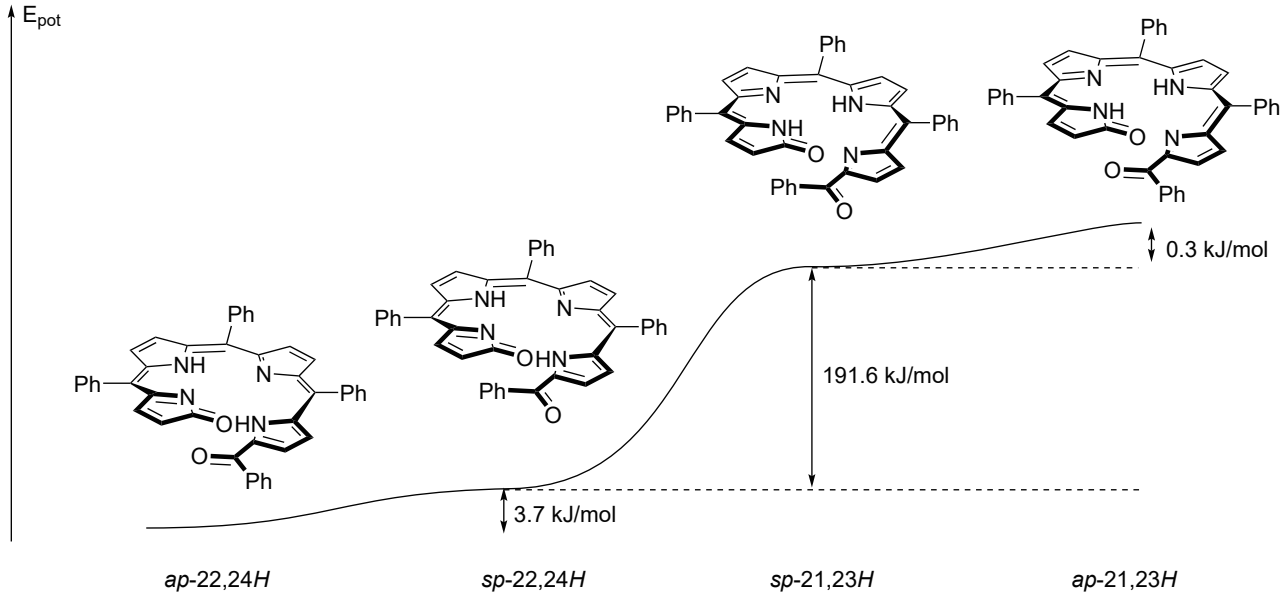


Figure 3: Comparison between the potential energies of H2TPBT isomers. The solid line serves as a guide to the eye.

3.2 ECD Simulations

For the simulated ECD spectra of M-Ni(TPBT), the three phenyl groups in 5,10,15-position were cleaved from the structure and substituted by hydrogen. These hydrogen atoms were relaxed to the ωB97X-D3/def2-TZVP level before the actual TD-DFT runs. A similar approach was taken for the ethyl groups in M-Ni(OEFB).

Figure 4 shows the simulated and experimental ECD spectra of M-Ni(TPBT) on the left, next to the first and second transition magnetic dipole moments. The same layout applies to Figure 5 for M-Ni(OEFB). From these results, it could be concluded that the M-isomer leaves the column first.

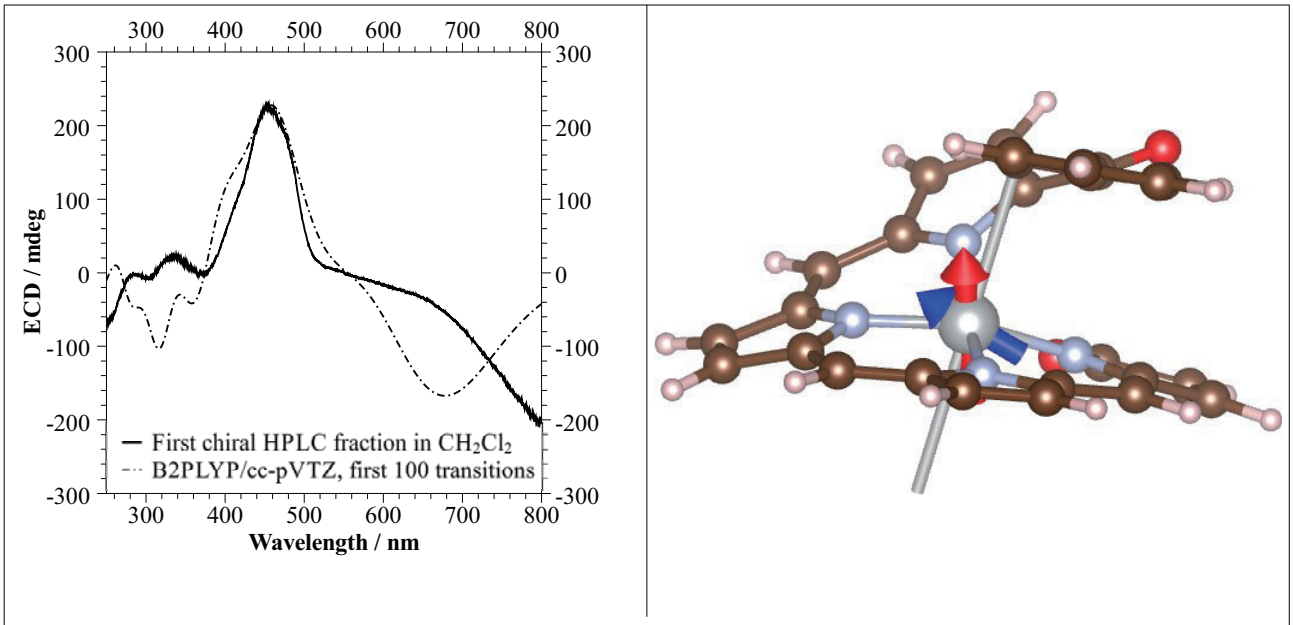
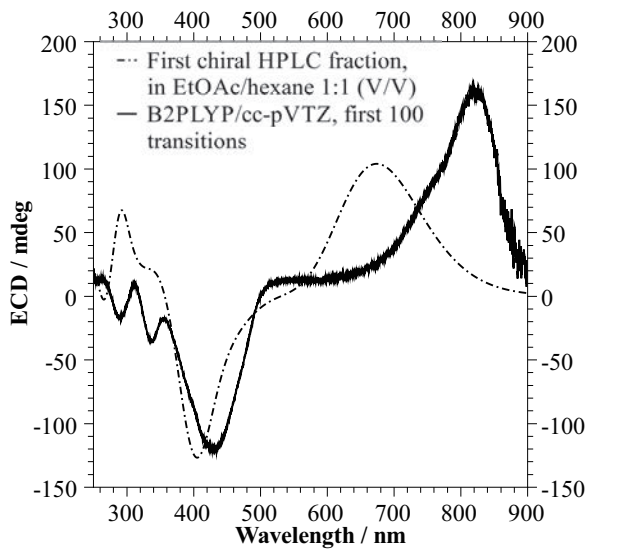


Figure 4: Left: Experimental ECD spectrum for (M)-Ni(TPBT) (solid line) and the predicted spectrum for the same molecule with 5-, 10- and 15-phenyl groups substituted by hydrogen atoms, using the cc-pVTZ basis set and the B2PLYP functional (dashed black line). Calculated spectrum is normalized with respect to the experimental one. Right: Structure of the Ni(TPBT) molecule used for the B2PLYP TD-DFT calculations. Given as a grey line is the normal vector of the plane spanned by the bottom three nitrogen atoms. Arrows represent the magnetic transition dipole moment of the ECD-active HOMO-LUMO transition (red) and the predicted transition at 467 nm (blue, scaled by a factor of two). The angle spanned by the red vector and the helical axis is ca. 19.7°.



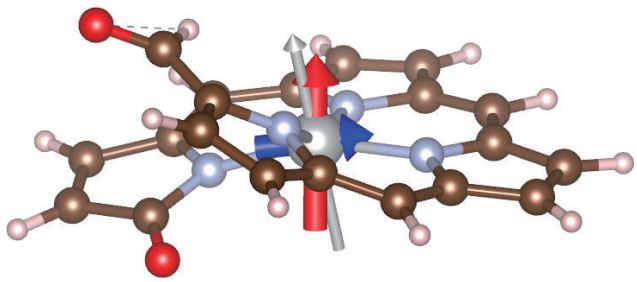


Figure 5: Left: Experimental ECD spectrum for (M)-Ni(OEFB) (solid line) and the predicted spectrum for the same molecule with all ethyl groups substituted by hydrogen atoms, using the cc-pVTZ basis set and the B2PLYP functional (dashed black line). Calculated spectrum is normalized with respect to the experimental one. Right: Structure of the Ni(TPBT) molecule used for the B2PLYP TD-DFT calculations. Given as a grey line is the normal vector of the plane spanned by the bottom three nitrogen atoms. Arrows represent the magnetic transition dipole moment of the ECD-active HOMO-LUMO transition (red) and the predicted transition at 402 nm (blue, scaled by a factor of five). The angle spanned by the red vector and the helical axis is ca. 16.9°.

Talks and Posters

2022-12: A. Urban, H. M. Yamamoto “Metalloporphyrins open up towards enantioseparable and fully sp2-hybridized helical complexes” 775th Wilhelm and Else Heraeus Seminar of the German Physical Society. Bad Honnef, Germany.

Publications

2023-05: A. Urban, H. M. Yamamoto “Strong and Tunable Near-Infrared Circular Dichroism in Helical Tetrapyrrole Complexes” Chem. Eur. J., Accepted

α チューブリン C 末端領域の翻訳後修飾が微小管構造集団に与える影響の分子ダイナミクス解析

Conformational ensemble change of human microtubule induced by post-translational modifications on alpha-tubulin C-terminal tail

○梅澤　公二、松下　瑞季（信州大学総合理工学研究科）

1　研究目的

本研究は、αチューブリン末端における翻訳後修飾がもたらす構造変化を全原子分子動力学シミュレーションによって解明することである。αチューブリンおよびβチューブリンは微小管を構成するタンパク質であり、生命にとって必須の細胞骨格を形成している。αチューブリンの C 末端（αCTT）領域は脱チロシン化やポリグルタミン酸化などの翻訳後修飾を受け、微小管の生理活性の調整に関与している。しかしながら、αCTT 領域は天然変性領域であり、立体構造の揺らぎが大きく、微小管の生理活性調節に関わる翻訳後修飾による分子構造の動的特徴が明らかになっていない。そこで、αCTT の脱チロシン化/チロシン化による翻訳後修飾に着目し、分子動力学シミュレーションを適用することで、脱チロシン化/チロシン化による分子認識機構を解析した。

2　研究方法、計算方法

分子動力学シミュレーションのソフトウェアには、Amber20 および Amber22 を用いた。タンパク質の力場に Amber ff14SB を、水分子の力場には TIP3P を用いた。また、イオン濃度は KCl 100mM 相当になるように K+および Cl-イオンを加えた。計算系ごとに、エネルギー極小化の後、昇温および平衡化を経て、310K における 1 マイクロ秒のトラジェクトリを 10 本算出した。100 ピコ秒おきにデータを保存し、解析に用いた。

計算系は、使用メモリ上限の制約から、αCTT 領域の断片（437-451 アミノ酸残基）を用いた。αCTT の C 末端 Y451 は酵素 VASH-SVBP によって脱チロシン化される。脱チロシン化αCTT 断片（ΔY-CTT）およびチロシン化αCTT 断片（Y-CTT）について、それらを分子認識するタンパク質との相互作用を計算対象とした。

具体的な計算系として次の 5 つ（Y-CTT、ΔY-CTT および複合体 3 つ）を設定した（図 1）。複合体には、TTL（Tubulin Tyrosine Ligase）とΔY-CTT、VASH（Vasohibin）-SVBP（Small Vasohibin Binding Protein）と Y-CTT、CAP-Gly（Cytoskeleton-Associated Protein Glycine rich）domain と Y-CTT を対象とした。これらの遊離状態および結合状態における CTT の構造集団を解析することで、脱チロシン化/チロシン化の影響を解析した。

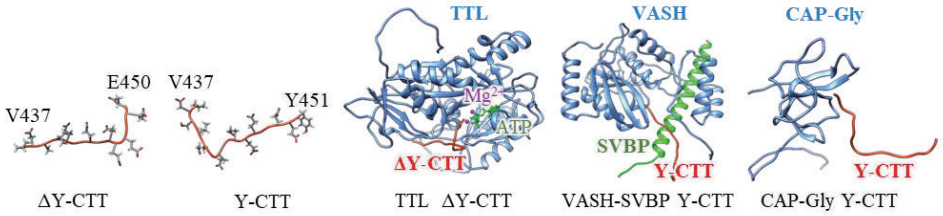
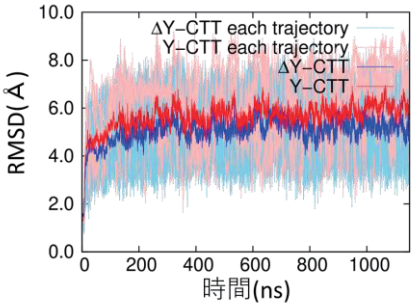


図 1. 計算対象の系 5 つ

3　研究成果

5 つの計算系について分子動力学シミュレーションを実施し、CTT 領域の遊離状態および結合状態における構造ゆらぎを解析した。遊離状態における構造変化として、初期構造からの RMSD（Root-Mean-Square Deviation）を求めた（図 2）。本計算データから 1 マイクロ秒の時間内で Y-CTT および Δ Y-CTT が大きく構造変化していることがわかる。C 末端チロシン残基の有無は遊離状態の構造集団に大きな影響を与えていないと考えられる。

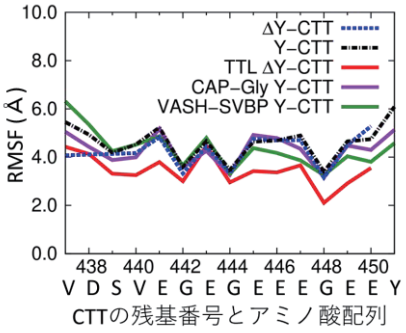
図 2. Y-CTT および Δ Y-CTT の RMSD 変化



続いて、構造ゆらぎとして RMSF（Root-Mean-Square Fluctuation）を算出した（図 3）。遊離状態の RMSF 値（図 3 中の点線）に大差は見られず、C 末端チロシン残基の有無は CTT 断片の構造ゆらぎに影響を与えないことが示された。

結合状態における CTT 断片の構造ゆらぎは、TTL との複合体において RMSF 値が低下していた。特に、Δ Y-CTT の C 末端側において遊離状態よりも RMSF 値が低下していた。TTL との相互作用によって、Δ Y-CTT の構造が安定化され、構造ゆらぎが抑えられたと考えられる。VASH-SVBP との結合状態において、C 末端チロシン残基 Y451 のゆらぎが抑えられていた。CAP-Gly との複合体においては Y-CTT の構造ゆらぎに大きな差は見られなかった。

図 3. 遊離状態および結合状態における構造ゆらぎ



TTL は脱チロシン化 CTT を認識して、C 末端にチロシン残基を付加する酵素である。TTL との結合状態において Δ Y-CTT の構造ゆらぎが抑えられおり、円滑な酵素反応を進めるために基質を固定する効果が示唆される。一方、VASH-SVBP はチロシン化 CTT を認識して、脱チロシン反応に働く。VASH-SVBP 結合状態において Y-CTT の C 末端チロシン残基 Y451 のゆらぎが抑えられており、ペプチド結合の分解に寄与する可能性が考えられる。興味深いことに、Y451 と E450 以外の残基では VASH-SVBP との結合状態において構造ゆらぎは遊離状態と大差なかった。C 末端のみ固定することで、結合に伴う配座エントロピーの損失を抑え、酵素反応に関わる自由エネルギー障壁を下げているのかもしれない。今後は、CTT 断片との相互作用エネルギーを残基ごとに解析することで、TTL や VASH-SVBP の相互作用部位や基質の構造安定化機構を明らかにしていきたい。

4　発表実績または予定

本研究成果の一部は、信州大学農学部農学生命科学科の専攻研究論文（論文題目：「α チューブリン C 末端チロシン残基の翻訳後修飾に関する分子間相互作用の解明」　氏名：前田大夢）としてまとめることができた。今後、本研究データの解析を継続して、研究成果を第 61 回日本生物物理学会にて発表する予定である。

5　出版実績または予定

これまでの成果とともに専門誌に投稿する予定である。

イオンチャネルのイオン選択性機構の解析のための分子動力学シミュレーション

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。申請者は原核生物のナトリウムチャネルにおいて二価カチオンによる活性阻害を受ける変異体を電気生理実験から同定しており、これら変異体の結晶構造解析を完了している。そこで、この阻害機構の詳細を知るために分子動力学シミュレーションを行い、選択性の変化と二価カチオンによる阻害が生じる機構の解明を目指す。

2　研究方法、計算方法

研究対象はナトリウムチャネルである。このナトリウムチャネルの二価カチオンによる阻害を受ける変異体のイオン透過を行う領域であるポアドメインを切り出し、チャネル分子を一分子含み、脂質、水、イオンを含んだ状態で 55000 個の分子が含まれている系での計算を行う。阻害を受ける変異体は四種類ありこれら変異体と野生型でのカルシウムイオン存在下での膜電位を-300mV 発生させた状態での非平衡状態でのイオンの透過を計算する。比較のために、ナトリウムイオンのみを含む条件の計算も行う。各変異体は初期座標をそれぞれ４つ用意し、各座標について独立に 300nsec 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. イオンには electronic continuum correction 法（ECC 法）を適用した。

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し、本来 Ca^{2+} による阻害を受けない野生型の NavAb でも Na^{+}の透過が阻害されてしまう。この問題の解決のために、ECC 法(Electronic continuum correction method)（Melcr *et al*. J Phys. Chem. 2018）と呼ばれる、溶液中のイオンの荷電

状態を正確に見積もる手法の適用を検討した。これにより Ca^{2+}存在下での野生型での Na^{+}の透過を再現することができた。さらに、この条件で阻害を受ける変異体での計算を行ったところ、Ca^{2+}存在下での Na^{+}の透過の阻害が観察された(図 1)。**また、計算結果から算出した、チャネル当たりの発生電流値が電気生理実験で得られたシングルチャネル電流とよく一致しており、実際の状況をよく反映した計算結果だと判断した。**

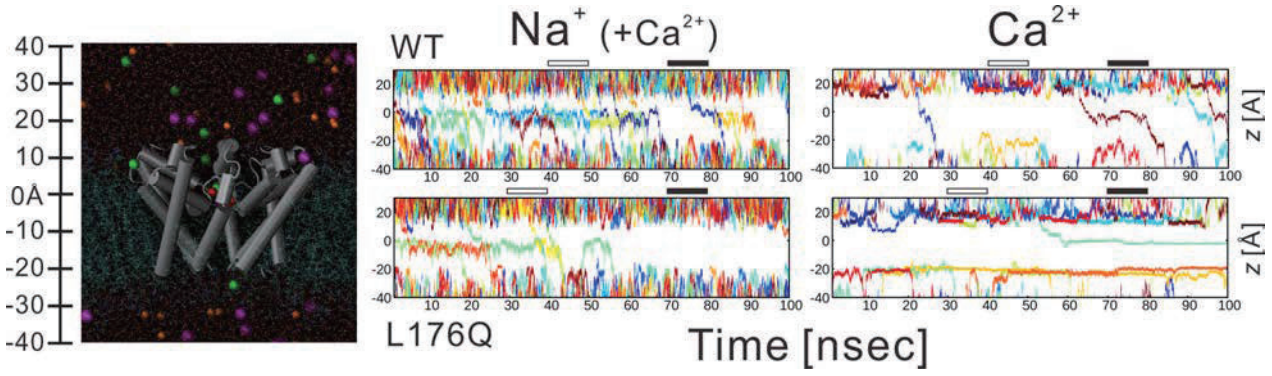


図 1．カルシウムイオン存在下における Na^{+}透過を再現した分子動力学計算の結果。
白線は Na^{+}の透過が生じている代表的な時間帯、黒線はポア領域内に Ca^{2+}が滞留する時間帯をしめす。野生型では Ca^{2+}の滞留は一時的だが、Ca^{2+}による阻害をうける L176Q 変異体では Ca^{2+}の滞留が長時間継続する。

この条件下で、阻害を受ける変異体についても同様に Na^{+}のみを含む条件とさらに Ca^{2+}存在下を含むという二つの条件での計算を行った。その結果、Ca^{2+}による阻害を受ける変異体ではポア内腔に Ca^{2+}が長時間**滞留することが明らかになった。この滞留が電流阻害の原因となると考えられた。**

現在この結果についてまとめた論文を Nature Communications 誌に投稿し、査読を受けリバイス原稿を返送したところである。

4　発表実績または予定

★結晶構造と分子動力学計算による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

入江克雅

日本薬学会 第１４３年会 2023 年 3 月 27 日

★原核生物由来ナトリウムチャネルに創出された二価カチオ ンによる電流阻害の分子機構

入江 克雅

日本生理学会第 100 回記念大会 2023 年 3 月 16 日

★四量体型イオンチャネルにおける 二価カチオンによる阻害機構の 構造基盤の解析

入江 克雅

生理研研究会 ”構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて” 2022 年 9 月 6 日

5　出版実績または予定

★The structural basis of the divalent cation blocking on tetrameric cation channel

Katsumasa Irie, Yoshinori Oda, Takashi Sumikama, Atsunori Oshima, Yoshinori Fujiyoshi

Research Square 2023 年 1 月 11 日

上記プレプリントを Nature Communications 誌にリバイス投稿中

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した。2022 年度は、上記、定量的脳計測および脳機能画像を用いた活動検出を実施し、モデルの最適化を実施すると共に、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を更新するとともに、これらのデータを元に補助診断法として応用を視野に検討を進めた。

2　研究方法、計算方法

3 次元 MRI 画像から、基底核など皮質下構造の体積、大脳皮質厚、大脳表面積、脳回・脳溝表面の曲率など定量的脳構造情報の抽出には最新版の FreeSurfer v7.2 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/)を、４次元拡散強調 MRI 画像から白質線維束の定量的拡散パラメータの抽出には FSL v5.0.11 (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk /fsl/fslwiki/) を用いて抽出し、クラスターシステムによる並列化により効率化を図った。また、構造的ネットワーク解析プログラム TBSS および BedpostX、 ProbTrackX のクラスタシステムへの実装、機能的ネットワーク解析プログラム MELODIC/FIX および HCPpipeline, fMRIprep, BIDS の実装をすすめた。3 次元的 MRI 構造画像解析は、大阪大学ほか国内 13 施設で収集された 8000 名をこえる健常者、統合失調症、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、うつ病性障害、その他の疾患を対象とした。従来の皮質、皮質下脳領域に加え、脳幹、扁桃体、海馬の亜領域に対する領域体積、皮質厚、皮質表面積等を算出した。いずれの解析も、国際的脳画像遺伝学プロジェクトである ENIGMA（Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis：世界で 100 を超えるグループが参加する、大規模データ収集型の脳画像-遺伝子関連解析研究のコンソーシアム：http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-schizophrenia-working-group/）のプロトコールに準拠し実施した。

3　研究成果

定量的脳画像解析は、計算科学研究センターにおいて実施し、全被験者の定量的データ（皮質下基底核および脳幹、扁桃体、海馬の亜領域の体積、皮質構造の体積、皮質厚および拡散パラメーター）の算出を行い、これらをもとに精神疾患特異的、疾患共通の脳構造変化を同定し、論文、学術学会で報告した。

4　発表実績または予定

★ 伊藤颯姫, 三浦健一郎, 宮山未来乃, 松本純弥, 福永雅喜, 石丸径一郎, 藤本美智子, 安田由華, 渡邉嘉之, 橋本亮太　統合失調症における淡蒼球の肥大化と陽性症状の重症度の関連（2022.11.4-6）生物学的精神医学会、臨床精神神経薬理学会、神経精神薬理学会、精神薬学会合同年会 (BPCNPNPPP)

★ 宮山未来乃, 三浦健一郎, 伊藤颯姫, 松本純弥, 福永雅喜, 石丸径一郎, 藤本美智子, 安田由華,　山森英長, 渡邉嘉之, 橋本亮太　統合失調症における労働時間と脳構造の関連及び認知機能障害の媒介効果の検討（2022.11.4-6）生物学的精神医学会、臨床精神神経薬理学会、神経精神薬理学会、精神薬学会合同年会 (BPCNPNPPP)

★ 松本純弥、福永雅喜、三浦健一郎、根本清貴、岡田直大、橋本直樹、森田健太郎、越山太輔、大井一高、高橋努、肥田道彦、山森英長、藤本美智子、安田由華、長谷川尚美、伊藤颯姫、成田尚、横山仁史、三嶋亮、河島孝彦、小林祐子、笹林大樹、原田健一郎、山本真江里、平野羊嗣、板橋貴史、中瀧理仁、橋本龍一郎、タキンキン、小池進介、松原敏郎、岡田剛、吉村玲児、阿部修、鬼塚俊明、渡邊嘉之、松尾幸治、山末英典、岡本泰昌、鈴木道雄、尾崎紀夫、笠井清登、橋本亮太　統合失調症・双極性障害・うつ病・自閉スペクトラム症の多施設大規模データによる疾患横断的な大脳皮質構造の類似度の解析（2022.11.4-6）生物学的精神医学会、臨床精神神経薬理学会、神経精神薬理学会、精神薬学会合同年会 (BPCNPNPPP)

★ 山﨑龍一 , 松本純弥, 根本清貴, 福永雅喜, 橋本直樹, 小高文聰, 髙野晴成, 伊藤颯姫, 長谷川尚美, 安田由華, 藤本美智子, 山森英長, 渡邉嘉之, 三浦健一郎, 橋本亮太　統合失調症に特徴的な脳体積減少パターンの経時変化（2022.11.4-6）生物学的精神医学会、臨床精神神経薬理学会、神経精神薬理学会、精神薬学会合同年会 (BPCNPNPPP)

5　出版実績または予定

★ Sønderby IE, van der Meer D, Moreau C, Kaufmann T, Walters GB, Ellegaard M,Abdellaoui A, Ames D, Amunts K, Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, BlackburnNB, Blangero J, Boomsma DI, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Bøen R, Cahn W,Calhoun VD, Caspers S, Ching CRK, Cichon S, Ciufolini S, Crespo-Facorro B,Curran JE, Dale AM, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de ZwarteSMC, Desrivieres S, Doherty JL, Donohoe G, Draganski B, Ehrlich S, Eising E,Espeseth T, Fejgin K, set al; ENIGMA-CNVworking group. 1q21.1 distal copy number variants are associated with cerebraland cognitive alterations in humans. Transl Psychiatry. 11:182 2021 doi: 10.1038/s41398-021-01213-0.

★ Schijven D, Postema MC, Fukunaga M, Matsumoto J, Miura K, de Zwarte SMC, van Haren NEM, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ayesa-Arriola R, Ortiz-García de la Foz V, Tordesillas-Gutierrez D, Vázquez-Bourgon J, Crespo-Facorro B, Alnæs D, Dahl A, Westlye LT, Agartz I, Andreassen OA, Jönsson EG, Kochunov P, Bruggemann JM, Catts SV, Michie PT, Mowry BJ, Quidé Y, Rasser PE, Schall U, Scott RJ, Carr VJ, Green MJ, Henskens FA, Loughland CM, Pantelis C, Weickert CS, Weickert TW, de Haan L, Brosch K, Pfarr JK, Ringwald KG, Stein F, Jansen A, Kircher TTJ, Nenadić I, Krämer B, Gruber O, Satterthwaite TD, Bustillo J, Mathalon DH, Preda A, Calhoun VD, Ford JM, Potkin SG, Chen J, Tan Y, Wang Z, Xiang H, Fan F, Bernardoni F, Ehrlich S , et al. Large-scale analysis of structural brain asymmetries in schizophrenia via the ENIGMA consortium. Proc Natl Acad Sci U S A. 120:e2213880120. 2023 doi:10.1073/pnas.2213880120.

機械学習を用いた脳機能画像解析

Neuroimaging data analysis with machine learning

○近添 淳一、Trung Quang Pham（生理学研究所）

1　研究目的

計算科学研究センターの強力な計算資源を利用して、脳機能画像データに対して、機械学習的解析を適用する。特に、深層学習における計算資源に関して、当センターは圧倒的であるため、これを利用することにより、単一の研究室レベルでは不可能な、大規模な計算が可能となる。

2　研究方法、計算方法

解析においては、matlab runtime を使用している。Matlab compiler を用いて、matlab code をコンパイルし、stand alone 環境で（matlab ライセンスを使用せず）、matlab code を走らせられるようにした。また、現在、全く新しいコンセプトに基づく、脳機能画像データ解析法の開発を試みている。通常の機能的 MRI 論文においては、時間 x 空間の脳機能画像データにおいて、単一画素の時系列を被説明変数、刺激提示のタイミングあるいは被験者の反応情報を説明変数とした回帰分析によって、その画素における認知機能の寄与度を推定する。本研究においては、この問題を転置し、単一時点の脳活動マップを、認知機能マップによって回帰する新規解析手法を開発した（図 1 、Koyama et al., 論文投稿予定）。この手法においては、オンライン上でメタアナリシスを行う Neurosynth を利用して、認知機能マップを作成する。単一時点の脳活動マップをこれらのマップで回帰すると、認知機能の活動レベルに関する時系列情報を取得することが可能となる。この方法で取得した時系列情報は、刺激提示のタイミングや被験者の反応情報と矛盾ないパターンであった上に、個人の認知能力を反映したものとなっていることが示された。

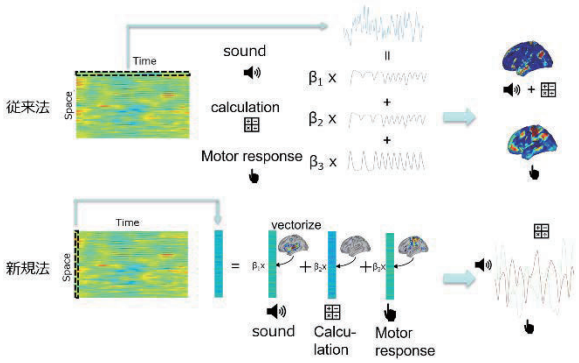


図 1 ：従来法は、単一画素の活動を回帰し、これを全ての画素で繰り返すことにより、脳機能マップを得る。新規法では、単一時点の活動を回帰し、これを全ての時点で繰り返すことにより、認知機能の活動レベルの時系列を得ることができる。

さらに、この手法を発展させ、自己符号化器を用いて、認知機能マップの個人最適化と、脳活動の時系列情報の推定を同時に行う解析法の開発を行っている。こちらは、ハイパーパラメータが非常に多く、かつハイパーパラメータ間の相互依存性が高いため、grid search などのハイパーパラメータ探索法が使えなかった。そこで、ハイパーパラメータ探索にベイズ最適化を導入したところ、数百エポックで、結果の収束がみられ、上述の回帰を主体にした解析法よりも高い goodness of fit を得ることができた。この結果も論文にまとめて発表する（2023 年 6 月には biorxiv にて公開）。

3　研究成果

本年度は引き続きデータ解析を進めた。

AMED のプロジェクトの一部として、脳領域間の機能的結合性の評価を行う新規手法を開発した。従来の解析法では、脳領域を数十〜数百の小領域に分割し、脳領域内の脳活動の平均を計算した後、それらの time course を作成し、この time course 間の相関を全て脳領域の組み合わせで計算する手法が一般的であった。しかし、この手法では、脳領域の活動の微細な空間的パターンの情報が平均化によって失われる。微細な空間的パターンの情報は、基本味覚の識別（Chikazoe et al., 2019, Nature Communications）や視覚情報の識別（Kamitani and Tong, 2005, Nature Neuroscience）を可能にする、非常に rich な情報を持つことが示唆されており、これを有効に活用する解析手法の開発が待たれる。そこで、我々のグループでは、ある脳領域の活動の空間的パターンから、別の脳領域の活動の空間的パターンを推定するモデルを作成し、この推定成績に基づく機能的結合の評価法を開発した。

この情報を用いると、性別、年齢、疾患の有無に加えて、working memory 課題の成績などの個人特性の推定が有意に改善されることを明らかになった。現在は、この結果を論文にまとめて発表準備中である。

4　発表実績または予定

発表実績

★近添淳一「Autoencoder による fMRI データからの認知機能の時系列情報の解読」、生理研研究会「第 2 回人工知能技術と科学の協調と展開」岡崎、2022 年 7 月 14 日、15 日

★Junichi Chikazoe 「個人の嗜好を模倣する機械」、Neuro2022、シンポジウム「情動情報解読による人文系学問の再構築」沖縄、2022 年 6 月 30 日〜7 月 3 日

5　出版実績または予定

出版予定

★Yutaro Koyama, Tetsuya Yamamoto, Jun-ichiro Hirayama, Koji Jimura, Norihiro Sadato, and Junichi Chikazoe, Cognitive Dynamics Estimation: A whole-brain spatial regression paradigm for extracting the temporal dynamics of cognitive processes

2. 2022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、2022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	研究担当者名(メンバー数)	所属	点数(実績／割当)	利用報告書(掲載ページ)
vc2	次世代二次電池・燃料電池開発によるET革命に向けた計算・データ材料科学	館山佳尚	館山佳尚 (9)	物質・材料研究機構	0 ／ 2,000,000	(482)
ve0			杉野　修 (6)	東大物性研究所	419,550 ／ 3,000,000	
va1			岡崎　進 (8)	東大院新領域創成科学	556,536 ／ 2,000,000	
vc6			長岡正隆 (5)	名大院情報	0 ／ 60,000	
ve8			森川良忠 (8)	阪大院工	801,943 ／ 3,000,000	
ve1	革新的光触媒材料の第一原理設計	中嶋隆人	天能精一郎 (9)	神戸大システム情報学	621,764 ／ 1,800,000	(490)
vb7	省エネルギー次世代半導体デバイス開発のための量子論マルチシミュレーション	押山　淳	押山　淳 (6)	名大未来材料・システム研究所	945,187 ／ 10,000,000	(494)
vc5	バイオ分子におけるX線誘起非断熱反応動力学の実時間イメージング理論	山崎　馨	山崎　馨 (1)	理化学研究所	41,406 ／ 2,700,000	(498)
vc4	大規模電子状態計算ベースとした有機光デバイス材料の励起子ダイナミクス解析	藤田貴敏	藤田貴敏 (1)	量子科学技術研究開発機構	284,673 ／ 900,000	(502)

次世代二次電池・燃料電池開発による ET 革命に向けた計算・データ材料科学研究（「富岳」電池課題）

Computational and Data Science Study for ET Revolution by Development of Next-Generation Battery and Fuel Cell (Fugaku BFC)

○館山佳尚、JALEM Randy、佐々木遼馬、石川敦之、GAO Bo、小泉健一、ZHOU Wenchong、LUON Huu Duc、JANG Seong-Hoon（物材機構）、杉野修、春山潤、片岡佑太、ARGUELLES Elvis Flaviano、MUHAMMADY Shibghatullah、中西章尊（東大物性研）、岡崎進、嶺澤範行、金子敏宏、三嶋浩和（東大院新領域）、長岡正隆、田中佑一（名古屋大院情報）、竹中規雄（東大院工）、稲垣泰一（慶應大理工）、北村勇吉（静岡大工）、森川良忠、濱田幾太郎、稲垣耕司、濱本雄治、Thanh Ngoc PHAM、Beatriz Andrea Choi TAN、Harry Handoko HALIM、Yuelin WANG（阪大院工）

1　研究目的

「富岳」電池課題は、アプリケーションを「富岳」および HPCI において利活用することで、二次電池および燃料電池の微視的反応機構を理解・解明し、かつ次世代電池開発に向けたシミュレーション・データ材料科学技術の社会実装を強力に推進することにより、熾烈な国際競争の中での我が国の新規電池材料開発・実用化に貢献することを目的としている。

2　研究方法、計算方法

全固体電池の新規固体電解質の材料及び界面指針の提案では、固体系であることと遷移金属を含むことから主に VASP を用いた計算実行を行った。粒界計算については数百原子レベルのスーパセルと多数の異なる初期構造を用いた第一原理分子動力学(MD)サンプリングが必要なことから、VASP の並列計算効率化を進めた。さらに第一原理 MD サンプリングを用いたイオン伝導度計算のハイスループット化においては各サンプリングにおける並列化に加えて多数ノード特性を十分考慮した並列計算を実行した。

燃料電池白金代替電極触媒 ZrO_2 の酸素還元活性の予測研究では、欠陥を含む ZrO_2 スラブ（100-200 原子）を用いた第一原理計算用セルのモデルを用いてシミュレーションを実施した。この計算では abICS を用いた第一原理計算モンテカルロ計算を行った。

燃料電池電解質膜分子設計指針の提案のため、高分子電解質膜バルク中の水素分子に対し、電解質膜の不均一性よりも大きな空間スケールでの長時間の動的モンテカルロ計算を実施し、そこで得られた 10^4 本を越える軌跡を解析することにより輸送ダイナミクスのミクロ機構の解析を行った。

電解液系二次電池の定電位計算による充放電時の大域的界面構造の解明のため、独自開発した LAMMPS ベースの RedMoon を用いた。Red Moon(RM)シミュレーションにより、ナトリウムイオン電池(SIB)における固体電解液相間(SEI)膜の力学的特性の炭酸フルオロエチレン(FEC)添加剤濃度依存性と、リチウムイオン電池(LIB)における SEI 膜の力学的特性の充電電位依存性について解析を行った。

燃料電池単原子触媒の酸素還元・CO 酸化反応の機構解明のため、炭素原子、酸素原子、および、水素原子

300 原子程度からなる固液界面電極系をシミュレーションした。アプリケーションとしては、大阪大学で開発している第一原理分子動力学法プログラム Simulation Tool for Atom TEchnology (STATE) を使用した。

3　研究成果

3.1　全固体電池の新規固体電解質の材料及び界面指針の提案

固体電解質に関するこれまでにはない大規模な第一原理 MD 計算解析を実行した。さらにその中で浮かび上がってきた課題をもとに、新規イオン伝導度計算手法開発を試みた。

まず固体電解質に不可避となる粒界におけるイオン伝導機構の学理を構築するために、最有力酸化物固体電解質である $Li_7La_3Zr_2O_{12}$ 系の粒界イオン伝導解析とそのドーピング(Al,Ga,Nb,Ta)効果について調べた。ドーパントの安定性から安定粒界付近に偏析しうることがエネルギー的に示され、その安定配置に対して第一原理 MD を実行し平均二乗変位から拡散係数を求めた。その結果 Nb,Ta 系では粒界イオン伝導を加速する効果を持つ可能性があり、それは Li イオン伝導経路の連結性と関連することが示された（図 1)。またデンドライト形成については抑制効果があることが示唆された[1]。

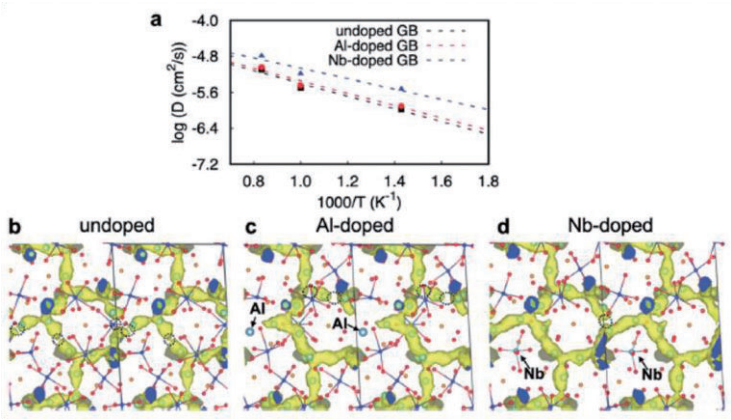


図 1.　(a) 固体電解質 $Li_7La_3Zr_2O_{12}$ の Σ3 (112)粒界付近のドープなし、Al ドープ、Nb ドープ系に対する自己拡散係数の計算値。Nb ドープにより自己拡散係数が向上することが示唆された。

(b-d) ドープなし、Al ドープ、Nb ドープ系の Li イオン分布。Al ドープ系では Li 伝導パスが切断されている。

また高イオン伝導度固体電解質材料そのものの探索もいまだに限られた材料パラメータ空間で行われている課題があった。これに対して、異なる結晶構造間のイオン伝導度比較を同一基準で行うこと、第一原理計算レベルで見積もりすることを目標として、ハイスループット第一原理 MD サンプリングフローの構築を行なった。これにより数千万の原子配置の中から数十の有望な配置を効率的に求められることを実証した。その結果幾つかの有望な Na イオン硫化物電解質の提案に至った。さらに多数の計算データを機械学習にかけることにより、高イオン伝導度のために重要な記述子の抽出も行なった（図 2)。得られた記述子は、近年提案されている様々な概念とも整合するものとなっており、時間のかかる第一原理 MD を代替できる可能性を秘めている[2]。

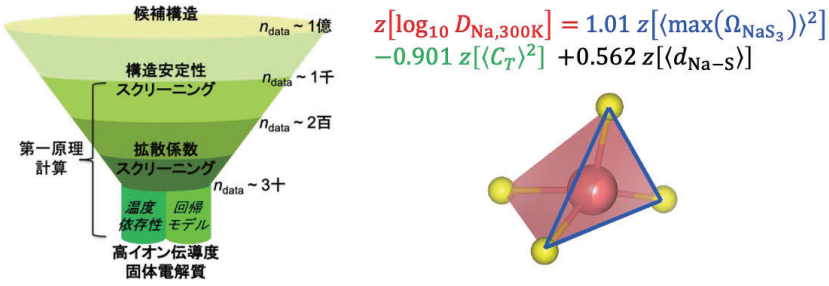


図 2.（左）高イオン伝導度固体電解質探索のためのハイスループットスクリーニングの概略図。
（右）計算データをもとに得られた Na イオン室温自己拡散係数の回帰式。３つの主要記述子は現象をうまく説明している。

このようなハイスループットイオン伝導度計算が第一原理計算レベルで可能になったが、さらにイオン伝導計算の効率化を図るために我々は非平衡 MD 法のフレームワークの拡張を試みた。電荷としてイオンの実電荷を考慮した設定を行う Chemical Color Diffusion 法を新たに開発し、既存の硫化物固体電解質に適用して妥当性を検証したところ、精度をキープしながら約１０倍の計算速度向上が図られることが実証された（図3)。本手法はイオン同士の相関をより高精度に扱えることから、最先端イオニクス計算を可能にするものとなっている[3]。

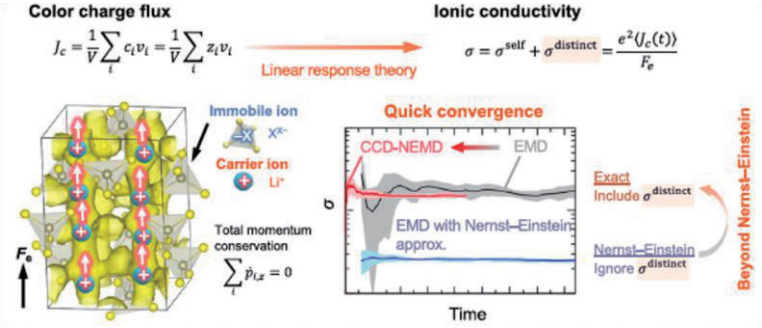


図 3.（左）$Li_{10}GeP_2S_{12}$ モデル系における Li イオン、アニオンユニットの電荷およびカラー電荷フラックスの定義。
（右）自己相関およびイオン―イオン相関を考慮したイオン伝導度の定義。CCD-NEMD によりイオン相関を考慮したイオン伝導度の MD 計算の統計収束性が従来の約１０倍速くなった。本手法はイオン伝導度解析を促進するものである。

3.2　燃料電池白金代替電極触媒 ZrO_2 の酸素還元活性の予測

白金代替電極触媒 ZrO_2 上で異元素ドープによる酸素還元反応の活性化機構解明のために、ドーパント分布や担体、水溶液の影響を考慮した計算（計算機実験）を行った。ドーパント分布を得るために第一原理計算モンテカルロ計算を行ったが、途中経過を機械学習して力場ポテンシャルが構築できるので、計算時間を短縮することができる。計算結果に基づき、酸素空孔は広く分布するが、窒素不純物は界面付近から離れて分

布することなど構造に関する特徴を明らかにすることができた。得られた構造を用いて、酸素還元反応機構の計算、水溶液界面の計算をそれぞれ行った。前者の計算のために、まず表面構造の中から重要であると想定される欠陥の分布や反応サイトを全て用い、反応経路の計算を行った（図 4）。欠陥ありの模型と欠陥なしの模型で最も活性なサイトを比べると、ほとんど違いが現れないことが分かった。この結果は、電極触媒を電子供給能と活性能に分解して考えた時、前者が最も重要な因子であることを示唆するものであり、触媒設計にとって重要な知見となった[4]。

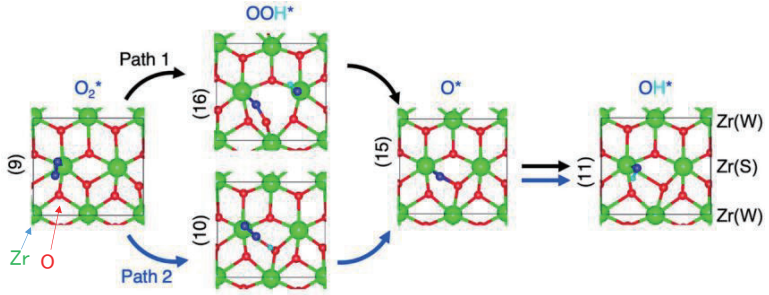


図 4. t-ZrO_2(101)上での酸素還元反応経路。
多数の酸素空孔と窒素不純物、反応中間体の組み合わせから重要なもの数百通りを網羅的に考慮して反応経路を求めた。多様な結合形態を取る事が活性化に大きな影響を及ぼしている様子が明らかになった。

後者の固液界面の構造の計算のためには、水の初期構造を想定して基づき第一原理分子動力学計算をまず行い、その結果に基づき機械学習力場ポテンシャルの構築を行った[5]。さらに力場を用いた 10 ns 規模の分子動力学計算を 1000 通り行い、統計サンプリングを行った。さらに、想定された構造と力場計算から得られた構造が一致するまで自己無撞着計算を行った。このようにして得られた構造から、水分子が部分的に乖離吸着して酸素還元反応をブロックする様子が明らかになった（図 5）。

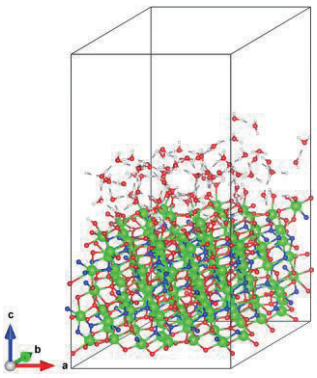


図 5. t-ZrO_2(101)上での水の構造。
固体側の欠陥分布をあらかじめ第一原理計算モンテカルロ計算等で求めた上で表面を水分子で覆い、第一原理分子動力学計算を 1000 通り実施して界面構造を決定した。界面で水が乖離吸着して電気二重層を形成し、酸素還元反応に影響を及ぼす様子が明らかになった。

3.3　燃料電池電解質膜分子設計指針の提案

燃料電池電極界面構造の合理的設計のための界面設計指針の獲得に向けて、令和３年度までに開発した新規動的モンテカルロ法に基づいて、通常の分子動力学計算では不可能な、高分子電解質膜中での水素分子の長時間にわたる軌跡を１万本以上生成し、得られた水素の大量の軌跡から拡散経路の特徴を抽出し、自由エネルギー障壁や分子が頻繁に通る経路上の場所などを解明した（図 6）。これらの解析から、電解質膜と溶媒である水の局所的な密度が水素分子の輸送を決定する大きな因子であることを明らかにし、電解質膜設計のひとつの指針を得た[6]。

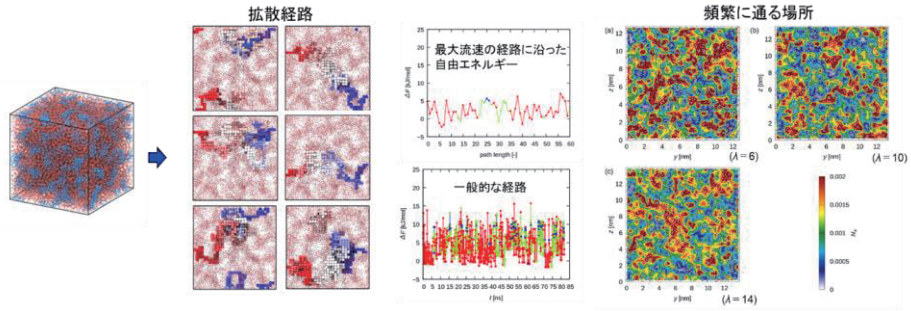


図 6.　新規動的モンテカルロ法により生成した水素分子の高分子電解質膜中の大域的な軌跡と、軌跡から抽出した拡散経路の特徴。

この技術に対しては、企業との共同研究や、ムーンショットプロジェクトなど他の国家プロジェクトへの展開等を通して社会実装を行った。

3.4　電解液系二次電池の定電位計算による充放電時の大域的界面構造の解明

①ナトリウムイオン電池における SEI 膜の力学的特性の FEC 添加剤濃度依存性[7]

SEI 膜の充放電サイクル中の安定性は、その微視的弾性率と密接に関係している。そこで、FEC が添加されたヘキサフルオロリン酸ナトリウム($NaPF_6$)/炭酸プロピレン(PC)系 SIB における RM シミュレーションによって得られた SEI 膜に対して力学的特性計算を行った。その結果、FEC 添加剤濃度が 1.0 vol%のときに弾性係数の各成分が最大となることが初めて理論的に明らかとなった。弾性係数の FEC 添加剤濃度依存性の解析から、FEC 添加剤低濃度で形成された SEI 膜は引張変形やせん断変形に対してより耐性があることが示された。最適な硬度は FEC 添加剤濃度が増加するにつれて単調に減少するが、低い FEC 添加剤濃度では敏感であることがわかった（表 1）。これは、低濃度では小さな空洞を持つ高密度な SEI 構造が形成されるためであ

表 1. ナトリウムイオン電池における SEI 膜の力学的特性の FEC 添加剤濃度依存性。

Voigt Moduli (GPa)	**FEC Concentration** (vol %)				
	0.0	1.0	3.0	5.0	10.0
Bulk modulus *B*	9.09±0.87	13.34±0.73	12.07±0.28	11.28±0.78	9.98±0.67
Shear modulus *G*	3.58±0.29	4.79±0.31	4.44±0.25	4.25±0.29	3.70±0.17
Young's modulus *E*	9.49±0.88	12.83±0.94	11.88±0.85	11.32±0.83	9.88±0.78

る。この結果は実験結果と非常によく一致しており、RM シミュレーションによって調製された SEI 膜が、現実の SEI 膜の力学的安定性と、その FEC 添加効果を微視的によくモデル化できていることを示している。

②リチウムイオン電池における SEI 膜の力学的特性の充電電位依存性(1)

①と同様に、ヘキサフルオロリン酸リチウム($LiPF_6$)/炭酸エチレン(EC)系 LIB における定電位 RM シミュレーションによって得られた SEI 膜に対して力学的特性計算を行った。その結果、C_{66} を除く弾性係数の各成分が、電極電位の増加に伴い増加する傾向が示された（表 2)。これらの弾性係数の各成分の増加は、電極電位の増加により硬い無機成分(Li_2CO_3)が増加したことが要因であると考えられる。この硬い無機成分は電解液の溶媒分子の 2 電子還元生成物である。電極電位の増加により負極の負電荷が増加したことで、電解液の還元が促進されたために無機成分が増加したと考えられる。また、物質の延性を表す Pugh 比の値は電極電位の増加に伴い増加傾向を示した。つまり、高電位で形成された SEI 膜はより延性に優れる耐久性のある膜であると言える。

表 2. リチウムイオン電池における SEI 膜の力学的特性の充電電位依存性。

	potential difference (V)			
	1.0 V	2.0 V	3.0 V	4.0 V
B	26.9±1.1	29.1±1.7	31.9±1.7	32.5±1.3
G	11.6±0.5	11.4±0.6	11.6±0.5	11.5±0.5
E	30.5±1.3	30.3±1.5	30.9±1.4	30.9±1.3
B/G	2.3±0.1	2.5±0.1	2.8±0.1	2.8±0.2

3.5　燃料電池単原子触媒の酸素還元・CO 酸化反応の機構解明

固体高分子形燃料電池では、Pt を主とする合金が電極触媒として用いられている。しかしながら、アノード極では CO 被毒、カソード極は高い過電圧の問題がある。燃料電池を普及させるために、高価な Pt の使用量をできる限り減らし、かつ、高い活性を持つ触媒の開発が望まれている。通常、Pt 粒子はカーボンブラックと呼ばれる炭素電極に担持したものが用いられる。担持する材料をグラフェンにしたところ、CO 耐性が高い事が示された。さらに、単原子の Pt をグラフェンに担持した触媒も CO 耐性や酸素還元反応に対して高い活性を持つ事が示され、省白金かつ高活性な触媒になり得ると期待されている。しかしながら、その微視的な活性機構は、担持構造を含めてまだ不明な点が多い。そこで、本研究では第一原理電子状態計算手法と機械学習法を組み合わせることにより、Pt がグラフェンに担持されている構造を求め、さらにその構造と反応性の関係を明らかにすることを目指した。本研究により、Pt がグラフェンエッジに担持された構造を、潤安定なものまで含めて多数求めることに成功した。さらに、それらの Pt 上での CO 耐性、および、酸素還元反応の反応性について明らかにした（図 7)。さらに、N をドープしたグラフェンに担持した Pt の構造についても探索し、その反応性についても調べている。

さらに、グラフェン類似の二次元物質、特に N ドープ Graphdiyne の酸素還元反応性に関しても研究を進めた。この系も、新しい炭素の二次元材料で、酸素還元反応に関して高活性を示す新触媒として注目されている。特に N ドープによって活性が上がることが報告されている。本研究では N がドープされる構造について、さまざまな場合を調べ、その反応性を調べた[8]。最近、別のグループによって、同じ系の研究結果が発

表されたが、その結果によると、酸素吸着サイトとして準安定な構造を仮定していた。しかし、本来、最も安定な構造をとるはずであり、その結果には疑問がある。そのため、さらに広範に反応性を調べた。その結果、反応性が高くなる条件を明らかにする事ができた。本研究の結果は新たな触媒を設計する上で重要な設計の指針を与えると考えられる。

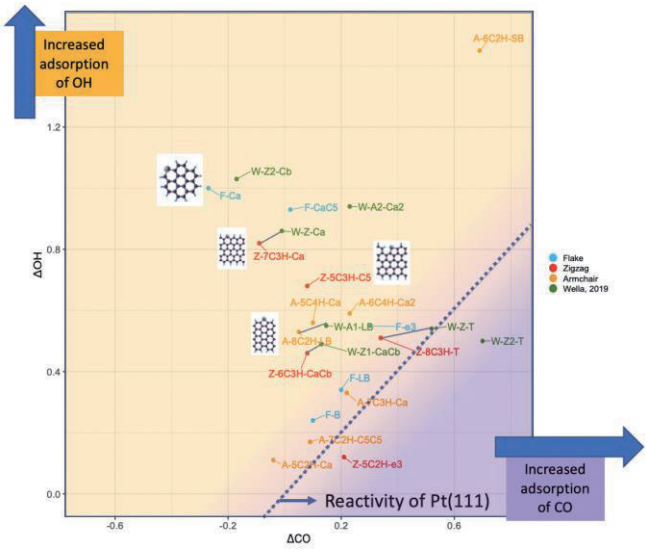


図 7. グラフェンに担持された単原子 Pt のさまざまな結合構造における CO と OH の吸着エネルギー。
図の左上に行くほど CO 耐性の高い触媒となることを予測。

4 発表実績または予定

(1) 近藤宙暉、川瀬智元、Sakaki Nisrine、田中佑一、長岡正隆、 第 36 回分子シミュレーション討論会、オンライン、東京工業大学、2022 年 12 月

(2) 館山 佳尚, 「第一原理 MD を用いた蓄電池のイオン伝導計算手法の開発と応用」, 「富岳」電池課題第 3 回公開シンポジウム（成果報告会）, NIMS 並木 WPI-MANA オーディトリウム＋オンライン開催, 2023 年 1 月

(3) 杉野 修, 「非白金電極材料の計算予測」, 「富岳」電池課題第 3 回公開シンポジウム（成果報告会）, NIMS 並木 WPI-MANA オーディトリウム＋オンライン開催, 2023 年 1 月

(4) 岡崎 進, 「全原子分子動力学シミュレーションソフト MODYLAS の開発ならびにそれを用いた MD 計算と動的 MC 計算の組み合わせによる燃料電池高分子電解質膜中の物質輸送の研究」, 「富岳」電池課題第 3 回公開シンポジウム（成果報告会）, NIMS 並木 WPI-MANA オーディトリウム＋オンライン開催, 2023 年 1 月

(5) 長岡 正隆, 「二次電池電極界面構造の充電電位依存性と力学特性の研究」, 「富岳」電池課題第 3 回公開シンポジウム（成果報告会）, NIMS 並木 WPI-MANA オーディトリウム＋オンライン開催, 2023 年 1 月

(6) 森川 良忠, 「ドープされた炭素系電極触媒の構造と燃料電池電極界面反応」, 「富岳」電池課題第 3 回公開シンポジウム（成果報告会）, NIMS 並木 WPI-MANA オーディトリウム＋オンライン開催, 2023 年 1 月

5　出版実績または予定

[1] Bo Gao, Randy Jalem, and Yoshitaka Tateyama, “Atomistic insight into the dopant impacts at the garnet $Li_7La_3Zr_2O_{12}$ solid electrolyte grain boundaries”, J. Mater. Chem. A, **10**, 10083-10091 (2022).

[2] Seong-Hoon Jang, Yoshitaka Tateyama, and Randy Jalem, “High-Throughput Data-Driven Prediction of Stable High-Performance Na-Ion Sulfide Solid Electrolytes”, Adv. Funct. Mater. **32**, 2206036 (2022).

[3] Ryoma Sasaki, Bo Gao, Taro Hitosugi, and Yoshitaka Tateyama, “Nonequilibrium molecular dynamics for accelerated computation of ion–ion correlated conductivity beyond Nernst–Einstein limitation”, npj Comput. Mater. **9**, 48 (2023).

[4] Shibghatullah Muhammady, Jun Haruyama, Shusuke Kasamatsu, and Osamu Sugino, “Effect of Nitrogen Doping and Oxygen Vacancy on the Oxygen Reduction Reaction on the Tetragonal Zirconia(101) Surface”, J. Phys. Chem. C, **126**, 15662–15670 (2022).

[5] Ryo Nagai, Ryosuke Akashi, and Osamu Sugino, “Machine-learning-based exchange correlation functional with physical asymptotic constraints”, Phys. rev. res. **4**, 013160 (2022).

★[6] Tetsuro Nagai, and Susumu Okazaki, “Global diffusion of hydrogen molecules in the heterogeneous structure of polymer electrolytes for fuel cells: Dynamic Monte Carlo combined with molecular dynamics calculations”, J. Chem. Phys. **157**, 054502 (2022).

★[7] Amine Bouibes, Nisrine Sakaki, and Masataka Nagaoka, “ Microscopic Analysis of Mechanical Stability of SEI Layer Structure Depending on FEC Additive Concentration in Na-ion Batteries: Maximum Appearance in Vickers Hardness at the Lower FEC Concentrations”, ACS Omega **8**, 16570-16578 (2023).

★[8] Yuelin Wang, Thanh Ngoc Pham, Likai Yan, and Yoshitada Morikawa, “Activity and selectivity of N_2 fixation on B doped g-C_9N_{10}: A density functional theory study”, J. Mater. Chem. C, **10**, 11791-11800 (2022).

革新的光触媒の第一原理設計

Design of innovative photo-catalysis from first principles

○天能 精一郎、土持 崇嗣、西口　和孝、杞山　佑人、水野　良哉
（神戸大学 科学技術イノベーション研究科・システム情報学研究科）

1. 研究目的

我が国は、2050 年までに再生可能エネルギーを総発電の主力とするとしており、中でも太陽光で水を安価な水素に直接変換する人工光合成は未来を担う夢の技術である。水の酸化により電子を供給する酸素発生系と、電子を受け取り水の還元で水素を生成する水素発生系の半導体では、高効率な量子収率と可視光応答による高い変換効率が要求される。半導体材料自体には適切なバンドギャップ・バンド端位置と酸化還元電位の条件があり、水酸の酸化では酸素、過酸化水素発生、OH ラジカル発生が複雑なスピン状態を取る触媒・助触媒上で競合的に起こり、その理論設計は学術的にも社会的にも重要な意義を有する課題である。本研究では、革新的な水素製造光触媒による高効率な可視光人工光合成の実現を目指して、半導体光触媒（候補材料：$SrTiO_3$:Al，Ta_3N_5，$Y_2Ti_2O_5S_2$ など）の第一原理計算を行う。候補材料の触媒プロセス、即ち、可視光応答性や反応性（バンドアライメント）、性能向上のためのドーパントや助触媒の効果を理論的に明らかにし、合成プロセスの提案や、より高性能な光触媒の物質設計を行う。これにより、大量の水素を安価に製造する光触媒を利用した水素社会の実現や、将来のエネルギー問題と温暖化などの環境問題の解決にも貢献することが期待される。

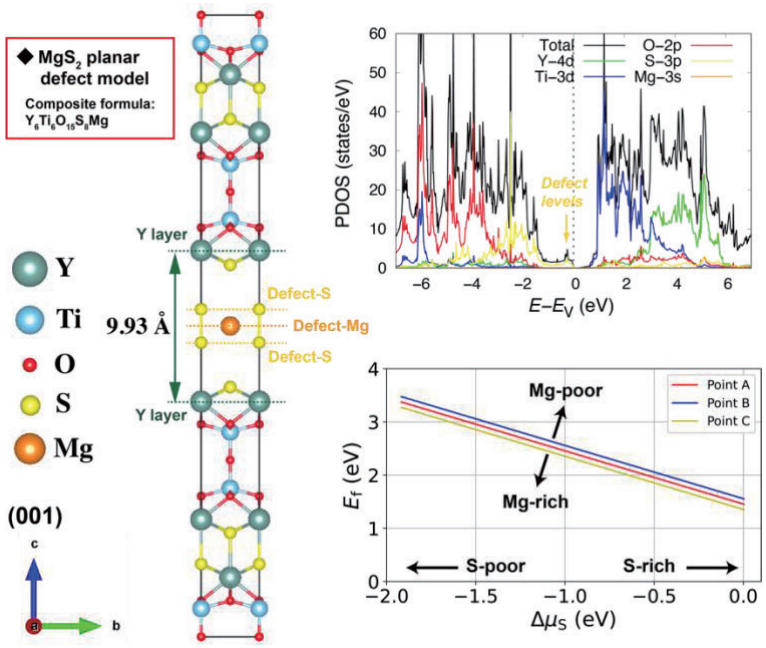


図 1. (左) 欠陥構造. (右上) 射影状態密度. (右下) 形成エネルギー.

2. 研究方法、計算方法

本報告書では、実施した研究の内、以下について重点的に報告する。

⑴ 層状ペロブスカイト半導体光触媒 $Y_2Ti_2O_5S_2$ の面欠陥の解析

⑵ バナジン酸ビスマスのは水酸化反応の解析

3. 研究成果

(1) 層状ペロブスカイト半導体光触媒 $Y_2Ti_2O_5S_2$（YTOS）に生じる特徴的な面欠陥の数値解析を行なった。堂

免（東大）・久富（信州大）グループがフラックス法によって合成した YTOS には Mg と S から構成される二次元的な欠陥の形成が透過電子顕微鏡と元素分析によって確認されており、第一原理計算を用いてこの面欠陥構造の同定と電子物性の解析、面欠陥の形成エネルギーの評価を行なった。数値シミュレーションには The Vienna Ab Initio Simulation Package (VASP)を使用し、交換相関汎関数には Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)+U を用いた。ここで Hubbard U はバンドギャップの実験値（約 1.95 eV）を再現するように Ti-3d 軌道に付与した。MgS_2 面欠陥を含むスーパーセル模型の構造最適化の結果、ミクロな面欠陥構造として Mg が ab 正方格子の中心に配置された Mg 中心構造が安定化されることを示した。これは実験で得られた面欠陥構造をよく再現する（図 1 左）。また、この構造における電子状態を解析した結果、バンドギャップの間に MgS_2 面欠陥由来の欠陥準位が形成されることを示した（図 1 右上）。このような欠陥準位は光励起された電子・正孔キャリアの再結合中心として作用する可能性があるため、触媒活性を低下させる要因として抑制されるべきであると考えられる。更に、欠陥の形成エネルギーを評価することによって Mg-poor や S-poor の条件下で MgS_2 面欠陥が抑制されることを示した（図 1 右下）。本研究は堂免（東大）・久富（信州大）グループとの共同研究として 2023 年 4 月 14 日付で The Journal of Physical Chemistry C 誌に掲載された。

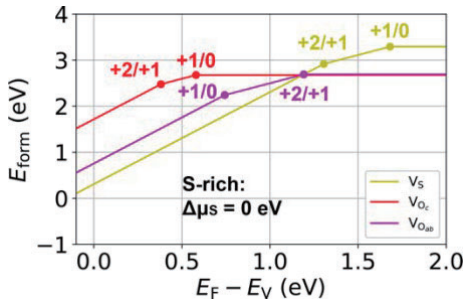


図 2. フェルミレベル vs 形成エネルギー.

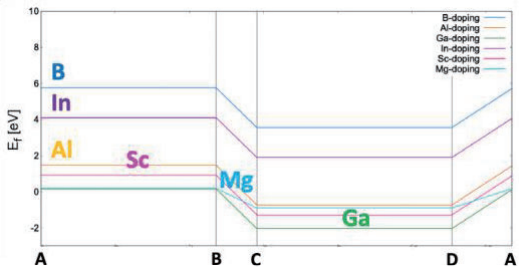


図 3. 化学ポテンシャル相図の領域 vs 形成エネルギー.

次に、YTOS に生じる点欠陥とその電子物性への影響を調べた。第一原理解析では VASP を使用し交換相関汎関数には PBE+U を用いた。ここで Hubbard U の値は線形応答によって決定し Ti-3d と Y-4d 軌道に付与した。また点欠陥を表現するためにスーパーセル模型を用い、異なるサイズのスーパーセル計算を行うことによって有限サイズ効果も考慮した。格子欠陥の形成エネルギーを評価した結果、電荷中性下においてはカチオン欠陥よりもアニオン欠陥が形成されやすく、S-rich の条件下ではアニオン欠陥が抑制されることが示された。また、荷電状態を考慮した数値計算によってフェルミレベルが価電子帯（伝導帯）の付近にある場合に S（O）欠陥が形成されやすいことが分かった（図 2）。更に、これらアニオン欠陥はバンドギャップの間に不純物準位を誘起することが示され、電子・正孔キャリアの再結合中心として作用する可能性が示唆された。以上の結果を踏まえて触媒性能向上のための効果的なドーパントの探索を引き続き進めている。

最後に、ペロブスカイト半導体光触媒 $SrTiO_3$（STO）の Al ドーピング（STO:Al）の電子物性の数値解析を行うとともに、STO におけるより効果的なドーパントの探索を行なった。解析では VASP を使用した第一原理計算を行い、交換相関汎関数には PBE+U を用いた。また、点欠陥やドーピングを表現するためにスーパーセル模型を用いて有限サイズ効果も考慮した。Al ドーピングはイオン半径の観点から Ti サイトの置換と見なされ、STO 合成時に生じる内在的な O 欠陥由来の不純物準位を打ち消す作用を持つ。このことは O 欠陥周辺の 2 箇所の Ti を Al で置換したスーパーセル模型の計算でも確認された。そこで、同様の効果が期待できるドーパントとして B, Ga, In, Sc, Mg を考えた。これらドーパントは、形式電荷の価数が Ti のそれより小さく p 型ドーピングとして働くことが期待され、イオン半径が Ti のそれと近い元素である。電子状態の解析の結果、これらのドーパントは全て Al ドーピングと同様に O 欠陥由来の不純物準位を打ち消す作用を持つこ

とを示した。更に、ドーパントの形成エネルギーの評価から Ga, Sc, Mg はドーピングに関して Al より有利であることが示された（図 3)。以上の結果を踏まえて更に効果的なドーパントの探索を引き続き進めている。

(2) バナジン酸ビスマス ($BiVO_4$) は可視光応答性を持ち、酸素発生反応を引き起こす光触媒として知られてきたが、近年競合する過酸化水素発生反応が優位に起こることが指摘されている。しかしながら、こうした議論は、Nørskov らによって提案された特定の吸着状態のエネルギーのみを用いた非常に簡素化されたモデルで行われているため、本来複雑な水酸化反応に現れる様々な反応進行経路の可能性を排除してしまってお

（酸素発生反応）			（過酸化水素発生反応）	
$* + H_2O \rightarrow * OH + H^+ + e^-$	(1)		$* + H_2O \rightarrow * OH + H^+ + e^-$	(1')
$* OH \rightarrow * O + H^+ + e^-$	(2)		$* OH \rightarrow * HOOH + H^+ + e^-$	(2')
$* O + H_2O \rightarrow * HOOH$	(3)		$* HOOH \rightarrow * + H_2O_2$	(3')
$* HOOH \rightarrow * OOH + H^+ + e^-$	(4)			
$* OOH \rightarrow * OO + H^+ + e^-$	(5)			
$* OO \rightarrow * + O_2$	(6)			

り、異なる主生成物に対する触媒条件を明らかにするためにはより踏み込んだ反応メカニズム解析が必要であった。本研究では実際の反応メカニズムを詳細に追うことを目的とし、第一原理計算における最安定表面構造の決定とそれを用いた水分解反応の熱力学な立場から検討を行った。

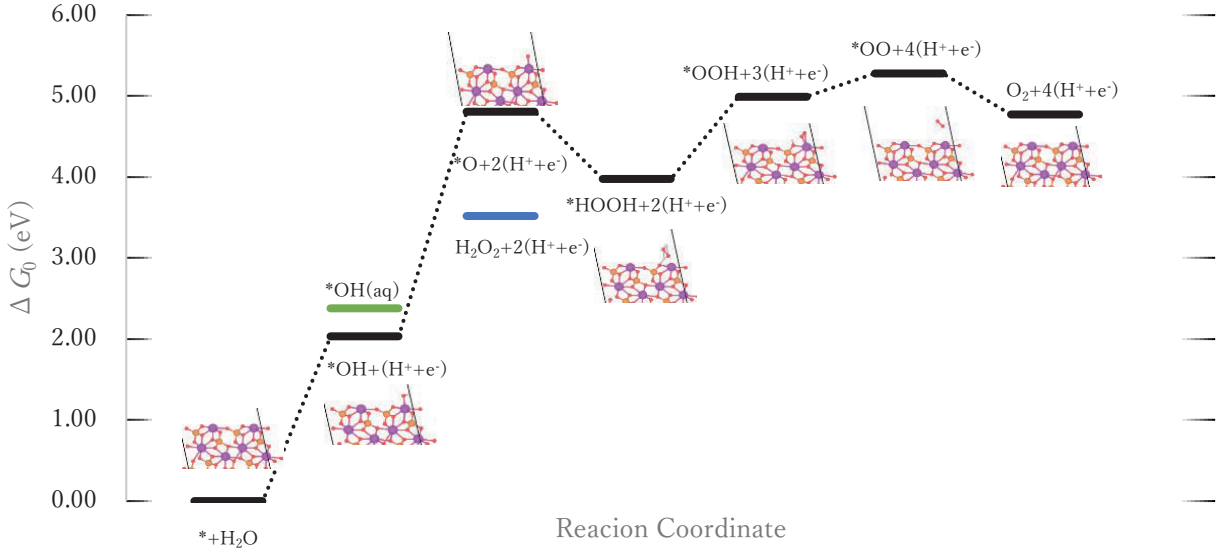


図4. 酸素発生反応メカニズム.

表面構造の安定性を議論するために、(110)方向に様々に切り出した $BiVO_4$ 表面をモデル化した厚さ 15 オングストローム程度、2x1 スーパーセルのスラブモデルを作成し、これらについて密度汎関数による構造最適化およびエネルギーの見積もりを行い、熱力学的凸包による解析を行った。凸包を作る BiO_2、Bi_4O、Bi_2O_3、$V_3(Bi_3O_8)_2$、V_2O_5、VO_2、V_3O、V_2O_3 が析出せず $BiVO_4$ が形成される化学ポテンシャル領域において、O の化学ポテンシャルを変数に取り表面エネルギーを比較することによって、化学量論比を正しく満たし VO_4 の構造を保つような Bi 露出型構造が、O の化学ポテンシャルの値 (O-rich か O-poor か) によらず最も安定であることを定量的に明らかにした。

こうして得られた構造を用いて、表面で起こる反応を追跡した。具体的には表のような素反応過程について酸素発生反応と過酸化水素発生反応を検討した。

ただしe^-のエネルギーを計算するのは困難であるため、プロトンと電子が同時に離脱する Proton Coupled Electron Transfer を仮定し、計算標準水素電極を用いて $\frac{1}{2}\mathrm{H_2} \rightleftharpoons H^+ + e^-$ の電極電位をゼロと定義することによって$\frac{1}{2}\mathrm{H_2}$の自由エネルギーを代替して用いた。酸素発生反応については図 4 に示すとおり、全体のリミティングステップは反応(2)であるように見える。しかしながら、反応(3)において得られる*HOOH構造は$\mathrm{H_2O_2}$が表面吸着している構造であり、高エネルギーな*O を介さずに過酸化水素反応のように*OHから直接反応(2')が起こることが考えられる。この場合、過酸化水素が自然と発生することがわかった。一方で、反応(4)及び(5)が起こるためにホールが持つべき必要な自由エネルギーは、反応(1)の*OH 生成エネルギーよりも小さいため、酸素発生も同時に起こることが示唆される (図 5)。$BiVO_4$ の(110)面においては両反応が競合して起こっているものの、全体としては過酸化水素発生反応の方が有利である事が示された。このように、過酸化水素発生のみが起こると予測される Nørskov らのモデルを超えた結論を導き出すことに成功した。

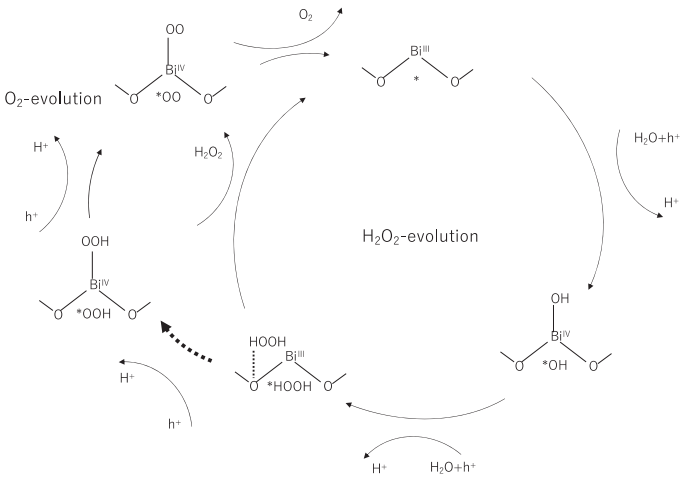


図 5.水の酸化反応メカニズム.

4. 発表実績

- 西口和孝、中林麻美子、梁希壮、久富隆史、土持崇嗣、柴田直哉、堂免一成、天能精一郎、層状ペロブスカイト光触媒 $Y_2Ti_2O_5S_2$ における面欠陥の理論的研究、分子科学討論会、2022 年 9 月 21 日
- 張 主軍、土持 崇嗣、伊奈 稔哲、隈部 佳孝、武藤 俊介、尾原 幸治、山田 大貴、天能 精一郎、立川 貴士、ヘマタイトメソ結晶光電極を用いた高効率・高選択的過酸化水素生成、2022 年光化学討論会、2022 年 9 月 15 日

5. 出版実績

"Characterization of planar defect in layered perovskite photocatalyst $Y_2Ti_2O_5S_2$ by electron microscopy and first-principles calculations", M. Nakabayashi, K. Nishiguchi, X. Liang, T. Hisatomi, T. Takata, T. Tsuchimochi, N. Shibata, K. Domen, and S. L. Ten-no, *J. Phys. Chem.* C, **127** (16) 7887-7893 (2023).

省エネルギー次世代半導体デバイス開発のための
量子論マルチシミュレーション

Quantum-theory-based multiscale simulation for the development of the next-generation power devices

○押山淳[1]、ブイ シキエウ ミ[1]、寒川義裕[2]、草場彰[2]、制野かおり[1]、松下雄一郎[3]

[1]名古屋大学 未来材料・システム研究所、[2]九州大学応用力学研究所、[3]東京工業大学物質情報卓越研究院

1 研究目的

量子論第一原理計算により、半導体薄膜成長の微視的機構を明らかにし、またアモルファスゲート絶縁膜／半導体に代表されるデバイス界面の特性を解明し、さらに第一原理計算アプリケーションと半導体デバイスシミュレータおよびエピタキシャル成長プロセスシミュレータとを統合した新たなシミュレーション技術を確立する。シミュレーション結果と実験結果の検証により、次世代省エネルギー半導体デバイスにおける科学と製造技術の発展に資する。

2 研究方法、計算方法

量子論第一原理計算における主たる手法は、密度汎関数理論（DFT: Density Functional Theory）に基づく Kohn-Sham 方程式を実空間のメッシュ上で解く実空間密度汎関数法（コード名＝RSDFT、Real-Space Density-Functional Theory）およびラグランジェ形式の時間依存方程式を解く実空間 Car-Parrinello 分子動力学法（コード名＝RS-CPMD、Real-Space Car-Parrinello Molecular Dynamics）である。デバイスシミュレーションは、非平衡グリーン関数（NEGF: Non-Equilibrium Green's Function）法によって実行された。NEGF コードは RSDFT コードと統合されている。いずれのコードも本グループにおける独自開発のものである。また昨年度以降、ニューラルネットワークを活用したオーダーN・orbital-free DFT コードも開発された。

3 研究成果

本年度の成果としては、i) SiC および GaN 等のワイドギャップ半導体、およびグラフェンのエピタキシャル成長機構と不純物混入の機構解明[出版実績リスト 1-4,9,10]、 ii) SiC/SiO_2、$GaN/GeO_x/SiO_2$ でのキャリヤートラップの同定と高品質界面作成の処方箋の提示[リスト 5]、iii) 省エネルギー不揮発性フラッシュメモリーのメモリー機能解明[リスト 6,7]、iv)量子コンピューティングアルゴリズムの開発[リスト 8]、等の結果が得られている。以下では i)、iii)の成果の一部を説明する。

<u>SiC エピタキシャル成長における窒素ドナーの取り込み機構解明</u>

SiC のエピタキシャル成長は SiH_4、C_3H_8 をソースガスとして用いる CVD 法で行われる。さらに膜質向上と成長速度増進のために HCl を加えた HCVD 法もしばしば使われる。成長には微傾斜面が用いられるので、表面はテラスと原子ステップから構成され、反応性の高い原子ステップから、気相反応の結果から生じた $SiCl_2$ と C_2H_2 が取り込まれ、ステップフローのエピ成長が生じると考えられている。また、ドナー、アクセプ

ター原子の注入も、多くの場合エピ成長中に行われ、とくにドナーである窒素原子の注入は窒素分子のステップ端での乖離取り込みにより達成されると認識されているが、その取り込反応の微視的機構はわかっていない。SiC(0001)面には、5 種類のステップ端 SC, S2, S3, C1, C2 が存在し得る。（ステップ端に出現する原子が Si の場合を S、C の場合を C、あらに構造緩和前の dangling bond の数で名称をラベルした ）。それぞれのステップ構造と水素吸着エネルギーを網羅的に計算で調べ（約 30 通りの可能性）、それぞれの構造の水素被覆率を求めた。その結果、CVD 成長温度では、Si3 ステップの水素被覆率が顕著に低いことが判明した。それに続くのが SC ステップ、Si2 ステップである。水素被覆率が低い場所が取り込反応のホットスポットになると考えられるので、今回、Si3, Si2, SC ステップ端での N_2 の吸着乖離を調べた。図 1 は安定な窒素の吸着構造である。乖離吸着することがエネルギー的に得であることが判明した。N_2 分子当たりの吸着エネルギーは、Si2 ステップの場合、2.51 eV (Si2-A)、2.68 eV (Si2-B)、Si3 ステップの場合、3.46 eV (Si3-A)、4.16 eV(Si3-B)と計算された。さらに N_2 分子が気相から飛来して、この乖離吸着形態をとるまでの原子反応経路を探索した。その結果、反応エネルギー障壁が、水素リッチ／プアな環境に依存して、1.16 eV - 1.40 eV である経路が見つかった。1600℃の CVD 成長温度では、十分頻度の高いプロセスである。

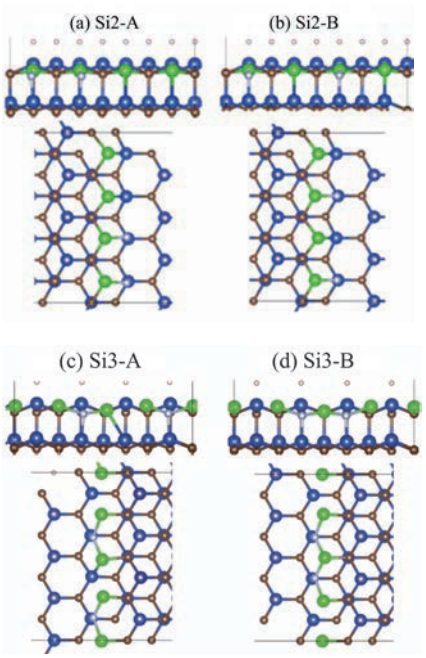


図 1: N_2 の Si2 ステップ(a,b)、および Si3 ステップ(c,d)での乖離吸着構造。青 : Si、茶 : C、緑 : エッジの Si、灰 : N。

フラッシュメモリー記憶要素である SiN 中の floating state の発見とその機能

半導体あるいは絶縁体中の点欠陥は、ブロッホ状態等の広がった電子状態とは異なる局在電子状態を生みだし、それらの局在状態はスペクトルとしては、エネルギーギャップ中にしばしば新たな準位を引き起こす。それらは電子デバイスにおけるキャリヤー・トラップとして、また光学遷移の捕獲中心として、電子的光学的現象に大きな影響を及ぼす。テクノロジー的には多くは負の影響であるとされているが、局在状態に電荷を捕獲させる、あるいはそこから電荷を取り出すということは、メモリーへの情報の書き込み・読み出しに他ならない。すなわち点欠陥等による局在電子状態は究極のメモリーユニットに成り得る。そのような例は、過去のエレクトロニクス産業では稀であったが、現在のデータ社会を支えているフラッシュメモリーでは、まさにそのようなことが起きていることが、今年度の我々の計算で明らかになってきた。

現在の 3D-NAND フラッシュメモリーは Si-MOS 構造界面に積層させたアモルファス SiN をメモリーユニットとして用いているが、そのメモリー機能発現のミクロ機構はわかっていない。実験的にわかっているのは、アモルファス SiN は Si リッチ（N プア）であること、 10^{20} cm^{-3} 個以上の水素原子が含まれていること、の 2 点である。そこで今年度は、SiN の結晶型である β-Si_3N_4 を例にとり、そこでの窒素原子空孔（V_N）構造と電子状態を DFT のハイブリッド近似によって調べた。最初の大きな発見は、ホストの SiN の

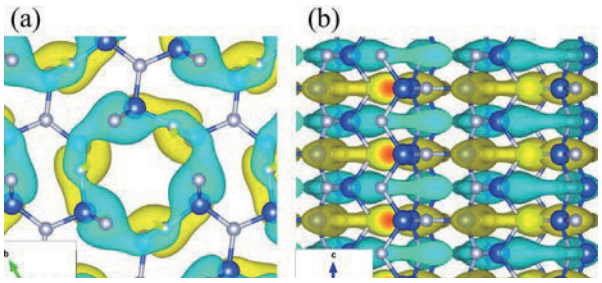


図 2: β-Si_3N_4 の伝導帯下端の電子軌道。(a) c 軸方向と(b)それに垂直な方向からの軌道の等値面（青 +、黄—）。青と白の球はそれぞれ Si、N 原子。

伝導帯の性質である。図 2 はβ-Si_3N_4 の伝導帯下端の電子軌道（KS 軌道）である。軌道は構成原子の軌道から構成されているわけではなく、格子間に広がった floating 状態であることがわかった。これは疎な物質群、例をあげれば典型的半導体（充填率 0.34）、炭素ナノ物質等に表れる状態であり、パワー半導体 SiC ではデバイス界面特性の鍵を握る状態であった。SiN の充填率は 0.28 であり、floating 状態が出現するのは当然とも云える。

SiN 中 N 原子は周囲の 3 つの Si 原子とボンドを形成している。したがって、V_N が生じると最近接の 3 つの Si 原子からのダングリングボンド（db）が出現し、中性状態ではそこに 3 電子が局在する。3 つの db 状態は、原子構造の対称性から、全対称の状態ひとつと 3Si 原子間に節をもつ 2 つの状態に分裂し、前者は価電子帯中に、また後者はギャップ中に存在する（図 3）。したがって中性状態での 3 個の電子は全対称状態に 2 個、ギャップ中状態に 1 個の電子を収容する。ギャップ中のフェルミ準位の位置に依存して、これらのギャップ中状態は 0 個から 4 個までの電子を収容し、V_N は+1 から-3 までの荷電状態を取る。

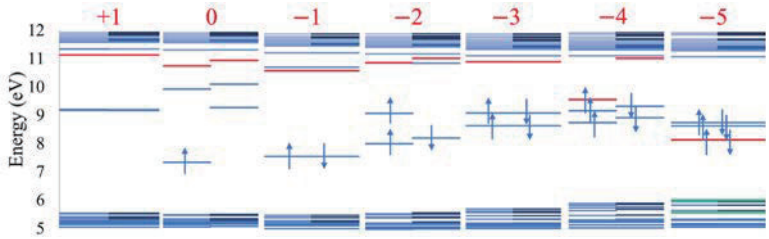


図 3: V_N によって誘起されたギャップ付近の電子状態。V_N は+1 から-5 までの荷電状態を取り得る。6eV 以下、11 eV 以上の青線は、価電子帯、伝導帯に対応、他の青線は db 状態。赤線が新たに発見された局在 floating 状態。

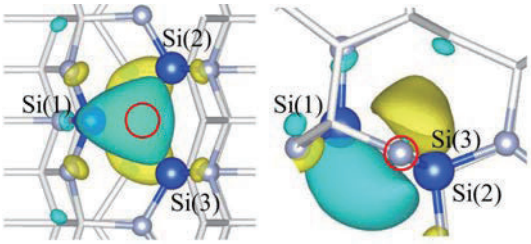


図 4: 局在 floating 状態の電子軌道。VN 近接の 3Si 原子の成す平面に垂直方向(a)および平行方向(b)からの軌道の等値面（青+、黄—）。青と白の球はそれぞれ Si、N 原子。

こうした荷電状態とは本質的に異なる状態が存在することが計算で判明した。それは局在 floating 状態というべきもので、図 4 にその軌道状態を示す。V_N 最近接の 3Si 原子周囲の空間に浮かんでいるような状態である。db 軌道の成分はすでに別のギャップ中の電子状態となっているので、これはホスト中に存在した floating 状態(図 2)の内のひとつが、窒素空孔付近の引力ポテンシャル（SiN 中の N は負に帯電しているので、その欠損は引力ポテンシャルを生む）を感じて局在したものである。電子準位のエネルギー位置としては、図 3 の赤線で示すように、電子捕獲により大きく下方シフトし、ギャップ中に出現する。これらの局在 floating 状態は、db 状態とは大きく異なり、電子の捕獲・放出に対して原子構造、ボンド配置の再構成が見られない。言い換えれば、捕獲・放出が可逆的であることを示しており、メモリー機能の発現には有利であることが示唆される。さらに、実際のサンプルには水素原子が多量に含まれている。そこで、V_N と水素の複合体の構造と電子状態を DFT－ハイブリッド近似で調べた。その結果、H 原子は V_N と複合体を形成し、最安定な複合体では、+2、中性、-2 の荷電状態を取ることが判明した。

4　発表実績または予定

招待講演（一部）

(1) ★A. Oshiyama, “Clarification of Microscopic Mechanisms of GaN Epitaxial Growth and Interface Formation by Density-Functional Calculations” The 20th International Conference on Metal-organic Vapor Phase Epitaxy (ICMOVPE XX) (Fellbach, Germany, July 10-15, 2022)

(2) ★A. Oshiyama, “Computics approach to development of the next-generation semiconductor science” The 30th Anniversary Symposium of the Center for Computational Sciences at the University of Tsukuba (Tsukuba, Japan, October 13-14, 2022).

(3) 松下雄一郎、岩田潤一、小杉太一、トランバフン、西谷侑将、西紘史, “材料計算：古典コンピュータでできること、量子コンピュータでしかできないこと～材料計算プラットフォーム Quloud-RSDFT を例に”, シリコン材料・デバイス研究会（SDM）, 2022 年 11 月, オンライン.

(4) ★寒川義裕, “GaN MOCVD におけるプロセスインフォマティクスの進展”, 化学工学会 CVD 反応分科会第 37 回シンポジウム「CVD と薄膜の計算科学」, (東京 / Online、2023.3.13).

(5) ★(基調講演) 寒川義裕, “窒化物半導体プロセスインフォマティクスの開拓”, 日本材料学会 ナノ材料部門委員会・ 半導体エレクトロニクス部門委員会 合同研究会, (京都大学、2022.11.19).

(6) (Tutorial) 寒川義裕, “半導体材料開発の新機軸?プロセス・インフォマティクス?”, ワイドギャップ半導体学会第 10 回研究会（チュートリアル講演会）, (ウインク愛知 / Online、2022.10.06-07).

5 出版実績または予定

(1) ★M. Boero, K. M. Bui, K. Shiraishi, K. Ishisone, Y. Kangawaa, and A. Oshiyama, “An atomistic insight into reactions and free-energy profiles of NH_3 and Ga on GaN surfaces during the epitaxial growth” Appl. Surf. Sci. **599**, 153935 (2022).

(2) ★T. Kimura, K. Chokawa, K. Shiraishi, and A. Oshiyama, “Microscopic identification of stepped SiC (0001) and the reaction site of hydrogen-rich epitaxial growth” Phys. Rev. B **106**, 035309 (2022).

(3) ★M. Boero, F. Imoto and A. Oshiyama, “Atomistic insight into initial stage of graphene formation on SiC (0001) surfaces” Phys. Rev. Materials **6**, 093403 (2022).

(4) ★K. M. Bui, K. Shiraishi and A. Oshiyama, “Insight into the Step Flow Growth of Gallium Nitride based on Density Functional Theory" Appl. Surf. Sci. **613**, 155840 (2023).

(5) ★K. Chokawa, K. Shiraishi and A. Oshiyama, “Atomic and electronic structures of interfaces between amorphous $(Al_2O_3)_{1-x}(SiO_2)_x$ and GaN polar surfaces revealed by first-principles simulated annealing technique” J. Appl. Phys **133**, 065301 (2023).

(6) ★F. Nanataki, K. Shiraishi, J.-I. Iwata, Y.-i. Matsushita, and A. Oshiyama, “Atomic and electronic structures of nitrogen vacancies in silicon nitride: Emergence of floating gap states” Phys. Rev. B **106**, 155201 (2022).

(7) ★F. Nanataki, J.-i. Iwata, K. Chokawa, M. Araidai, A. Oshiyama and K. Shiraishi, “Microscopic physical origin of charge traps in 3D NAND flash memories” Jpn. J. Appl. Phys. **62**, SC1038 (2023).

(8) T. Kosugi, Y. Nishiya, H. Nishi and Y.-i. Matsushita, “Imaginary-time evolution using forward and backward real-time evolution with a single ancilla: First-quantized eigensolver algorithm for quantum chemistry” Physical Review Research **4**, 033121/1-13 (2022).

(9) 押山淳、白石賢二, “GaN 薄膜成長機構解明への量子論計算科学のアプローチ” 日本結晶成長学会誌 **50**, 50-1-03 (2023).

(10) 草場彰, 寒川義裕, 久保山哲二, 新田州吾, 白石賢二, 押山淳, “GaN 有機金属気相成長におけるデジタルツイン開発の現状” 日本結晶成長学会誌 **50**, 50-1-05 (2023).

バイオ分子におけるＸ線誘起非断熱反応動力学の実時間イメージング理論

Realtime imaging theory for the x-ray induced nonadiabatic reaction dynamics in biomolecules

○山崎 馨（理化学研究所）

1　研究目的

近年の長短 X 線光源の発達により，有機分子におけるフェムト秒X線光化学反応過程の実時間追跡が実現しつつある[a]．本手法と適切な理論計算を X 線有機シンチレータやがん治療用 X 線増感剤などの X 線機能性分子[b]の X 線光化学反応機構解明に適用すれば，X 線機能性分子の性能向上に繋がると期待される．X 線機能性分子の骨格をなす芳香族分子（10 原子以上）の X 線光化学反応では，内殻イオン化と Auger 緩和からなるイオン化過程で 10^2-10^3 の電子励起 dication 状態が生成し，非断熱遷移が関与する化学反応が　速やかに起きる．この非断熱遷移過程を追跡するためには 1・2 か月程度の非断熱動力学計算が必要なため，その結果を簡便に見積もり，検証できる理論手法の開発が望まれる．そこで本研究では，芳香族分子への X 線照射で生ずる擬縮退高電子励起二価カチオン状態の非断熱遷移の時定数 τ_{NAT} に関する解析式を導出した[8-10,15].

2　研究方法、計算方法

2.1 芳香族分子におけるＸ線誘起非断熱遷移の時定数に対する分子サイズ依存性

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[a]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 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,

$$\tau_{NAT}(N_v) = \tau_0 \ln (N_v / N_{QD}) \qquad (1)$$

というスケーリング則を得ることができた[8-10,15]．ここで τ_0 は参照となる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 = 26)の実験値 ($\tau_{NAT} = \tau_0$ =158 ± 12 fs) [d]から求め，tropone (N_v = 40), uracil (N_v = 42), guanine (N_v = 56)に適用した．なお，tropone については，2 空孔状態をすべて考慮した状態平均 CASSCF 法で計算した linear vibronic coupling モデルハミルトニアンを用いた Surface-hopping 型非断熱反応動力学計算[16]から算出した時定数 τ_{MD} とも比較した.

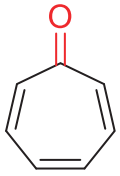
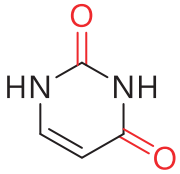
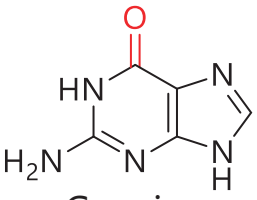
3　研究成果

(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表 1 に示す[8-10,15]. tropone 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 τ_{MD} =234 ± 1 fs 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 と見積もられており，τ_{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[8-10,15].

以上のように，(1)式を用いることで，高計算コストの非断熱反応動力学計算を用いずに，X 線照射によって生じる芳香族分子の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時定数 τ_{NAT} を半定量定期な精度で見積もることが可能になった．(1) 式を用いることで，2 色フェムト秒 X 線時間分解分光法において最低限必要な時間分解能を簡便に見積もれるため，実験の計画立案や結果検証がより容易になると期待される．

表 1　Thiophene, tropone, guanine の分子構造式・(1)式を用いて計算された $\tau_{NAT.}$ Tropone における非断熱動力学計算[16]から算出した時定数 τ_{MD}

	Thiophene[d] (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

参考文献

[a] C. Liekhus-Schmaltz *et al. Nat. Commun.* **6**, 8199(2015)

[b] X. Wang *et al.*, *Nat. Photo.* **15**, 187, (2021)

[c] M. Hervé *et al.*, *Nat. Phys.* **17**, 327 (2021)

[d] 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** 「X 線光化学反応追跡のための X 線過渡吸収分光法」Q-LEAP 第 21 回アト秒懇談会, 2022 年 9 月 28 日，東京大学本郷キャンパス，東京都文京区.

[2] ★○**山崎 馨** 「X 線光化学反応の X 線過渡吸収分光理論」第 6 回 RIKEN RAP-QST KPSI 合同セミナー，2023 年 2 月 8・9 日，QST 関西光科学研究所，京都府木津川市.

(2) 国際学会ポスター発表(査読あり)

[3] ★ ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa "Carbon *KLL* normal Auger induced femtosecond nonradiative decay cascade in tropone dication ($C_7H_6O^{2+}$)" ATTO VIII (T14), 2022 年 7 月 11－15 日, University of Central Florida, Orlando, USA.

[4] ★ ○F. Ota, **K. Yamazaki,** D. Sébilleau, K. Ueda, K. Hatada, "Young's type formula for *p*-*s* wave interference of core-level PA-MFPADs of hetero-diatomic molecules based on multiple scattering theory" ATTO VIII (T17), 2022 年 7 月 11－15 日, University of Central Florida, Orlando, USA

[5] ★ ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa "Carbon 1*s* edge induced femtosecond nonradiative decay cascade in tropone dication ($C_7H_6O^{2+}$)" International Conference on Ultrafast Phenomena (W4A.8) 2022 年 7 月 17－22 日, Hotel Bonaventure Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

[6] ★ ○F. Ota, **K. Yamazaki,** D. Sébilleau, K. Ueda, K. Hatada, "Young's Type Formula for *p*-*s* Wave Interference to Determine Bond Length for Hetero-Diatomic Molecules From PA-MFPADs Measurements" International Conference on Ultrafast Phenomenna (Th4A.17) 2022 年 7 月 17－22 日, Hotel Bonaventure Montreal, Montreal, Quebec, Canada

[7] ★ ◯**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, "Capturing x-ray induced nonradiative decay dynamics by femtosecond X-ray transient absorption spectroscopy", IWP-RIXS-2022 (P-6) 2022 年 11 月 15-19 日，アクティブリゾーツ宮城蔵王，宮城県刈田郡蔵王町.

[8] ★ ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa "Molecular Size Effect on the X-ray Induced Nonadiabatic Transition in Aromatic Molecules" ATTO IX, 2023 年 7 月 9－14 日, Booyoung Hotel & Resort, Jeju, Korea, accepted.

[9] ★ ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa "Molecular Size Effect on the X-ray Induced Nonadiabatic Dynamics in Aromatic Molecules" ISWAMP 2023, 2023 年 7 月 21-23 日, Manoir Saint-Sauveur, Saint-Sauveur, Canada, submitted.

[10] ★ ○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa "Scaling law on the x-ray induced nonadiabatic transition in aromatic molecules" ICPEAC 2023, 2023 年 7 月 25 日―8 月 1 日, Shaw Centre, Ottawa, Canada, accepted.

(3) 国際学会口頭発表（査読なし）

[11] ★○**K. Yamazaki**, K. Midorikawa, "Carbon *KLL* normal Auger induced femtosecond nonadiabatic reaction dynamics in tropone dication ($C_7H_6O^{2+}$)" 第 37 回化学反応討論会 (1A2), 2022 年 6 月 1－3 日，東北大学片平キャンパス，宮城県仙台市青葉区.

(4) 国内学会口頭発表

[12] ★○**山崎 馨**，緑川 克美 「フェムト秒X線誘起非断熱反応過程追跡のための X線 2 色ポンプ・プローブ分光法」第 16 回分子科学討論会（4A07，2022 年 9 月 19－22 日，慶応義塾大学矢上キャンパス，神奈川県横浜市.

[13] ★○**山崎 馨** 「光化学反応イメージングと材料設計：可視・紫外からX線領域」，第 16 回さきがけ研究者交流会，2022 年 11 月 9 日，オンライン開催

[14] ★○**山崎 馨**「X線過渡吸収分光法によるX線光化学反応の実時間追跡を目指して」計算物質科学人材育成コンソーシアム（PCoMS）シンポジウム＆計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2022，口頭発表，2023 年 2 月 13-14 日，オンライン開催.

[15] ★○**山崎 馨**，緑川 克美 「芳香族分子におけるX線誘起非断熱遷移の時定数に対する分子サイズ依存性」第 17 回分子科学討論会，2023 年 9 月 12－15 日，大阪大学豊中キャンパス，大阪府豊中市，投稿中.

5 出版実績または予定

[16] ★**K. Yamazaki** & K. Midorikawa “Population Trap in X-ray-induced Ultrafast Nonadiabatic Dynamics of Tropone Probed at the O(1*s*) pre-edge” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, under revision, arXiv:2209.02874 (2022).

[17] ★**山崎 馨** 「芳香族分子におけるX線誘起無輻射失活過程の動力学」分子シミュレーション学会誌「アンサンブル」，**25**, (1), 28-33 (2023) 招待解説論文.

大規模電子状態計算ベースとした有機光デバイス材料の

励起子ダイナミクス解析

Computational Investigations of Exciton Dynamics in Organic Optoelectronic Materials Based on Large-Scale Electronic Structure Calculations

○藤田　貴敏　（量子科学技術研究開発機構）

1　研究目的

Internet-of-Thing 時代のフレキシブルデバイスとして有機半導体材料が注目を集めている。有機半導体材料は乱れた分子集合体であり、その光電子物性は有機分子の性質・分子間のパッキング構造・構造乱れなどの様々な因子に依存する。電界効果トランジスタの電荷輸送や有機薄膜太陽電池の電荷分離など、デバイス特性を決めている素過程は界面で起きる。つまり、デバイス特性予測のためには界面近傍での電子物性を解析する必要がある。本研究では大規模電子状態理論や量子動力学理論を駆使して、乱れた有機/有機界面系における電子状態・光物性・電荷分離・電荷再結合を解析し、デバイス性能との関係を明らかにする。さらに、これまで開発を行ってきたフラグメント分子軌道(FMO)法をベースとして、励起子の実時間ダイナミクスや分光シグナルを計算するための理論・計算基盤を確立する。

2　研究方法、計算方法

プログラムは GAUSSIAN, ABINIT-MP, さらに自作の量子ダイナミクス・分光シグナル計算用のプログラムを用いた。Gaussian では孤立一分子の構造最適化・励起状態計算を行う。ABINIT-MP は当グループで開発を進めているプログラムであり、FMO 法による大規模電子状態計算を行う。界面構造作成などは TINKER を使って準備する。

3　研究成果

A.　P3HT/PCBM の電荷分離ダイナミクスと過渡吸収スペクトル

ポンプ-プローブ分光法や 2 次元電子分光法など種々の時間分解分光法は光励起後のダイナミクスを解析するための実験手法であり、有機薄膜太陽電池の電荷分離の解析に用いられてきた。しかし、有機薄膜太陽電池のミクロな構造を得るのが難しく、スペクトルの帰属についても曖昧さが残るため、励起子やキャリアのダイナミクスと分光シグナルとの対応は十分に明らかになっているとは言い難い。

そこで本研究では P3HT と PCBM からなるアモルファス構造を MD 法で作成した。得られた構造からおよそ 30 分子を切り出した構造を P3HT/PCBM 界面のモデルとして(図(a))、電子状態・励起子ダイナミクス・分光シグナル（吸収スペクトルと過渡吸収スペクトル）を計算した。

電子状態計算より得られたエネルギーダイアグラム（電子-正孔距離 vs 励起エネルギー）を図(b)に示す。

赤点が P3HT の励起子状態、緑点が CT 状態、青点が正孔励起した CT 状態である。図(c)が吸収スペクトルであり P3HT の励起子状態が主に寄与する。本研究の励起状態のモデルでは、ポンプ光で P3HT のエキシトン状態が生成され(図(b)：赤点)、電荷移動(図(赤点→緑点)後の CT 状態がプローブ光を吸収して正孔励起する(緑点→青点)。さらに、電荷分離ダイナミクスと過渡吸収分光シグナルを詳細に比較したところ、ポンプ-プローブの ESA の異方性のダイナミクスが、電荷分離の時定数とよく相関していることを示した。

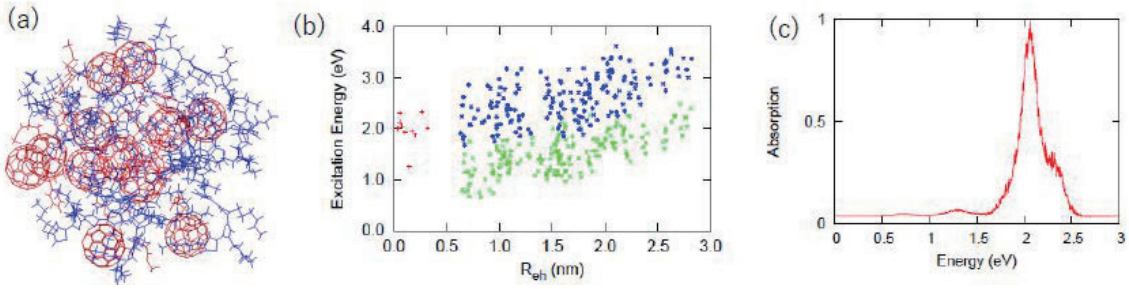


図:(a)P3HT(赤)/PCBM(青)のアモルファス構造。(b)電子-正孔距離(横軸)-励起エネルギー(縦軸)のエネルギーダイアグラム。(c)吸収スペクトル

4　発表実績または予定

★藤田 貴敏, ” フラグメント分割型 GW/BSE 法の開発と応用”, 計算物質科学人材育成コンソーシアム（PCoMS）シンポジウム＆計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2020, オンライン, 2021 年 2 月 15 日

★藤田 貴敏, “光電変換過程の量子ダイナミクスと時間分解分光”, 計算物質科学人材育成コンソーシアム（PCoMS）シンポジウム ＆計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2022 2023 年 2 月 13 日

★藤田 貴敏, “P3HT/PCBM における電荷分離ダイナミクスと分光シグナルの理論解析”, 第 70 回応用物理学会 春季学術講演会 2023 年 3 月 16 日

★藤田 貴敏, “大規模電子状態計算を用いた有機半導体材料の光電子物性”, スーパーコンピュータワークショップ 2022「 複雑電子状態の理論・計算科学」 2023 年 1 月 17 日

★藤田 貴敏, “電子状態計算と時間分解分光による P3HT/PCBM の電荷分離の解析”, 第 83 回応用物理学会秋季学術講演会 2022 年 9 月 21 日

5　出版実績または予定

Masaaki Tsubouchi, Nobuhisa Ishii, Yuji Kagotani, Rumi Shimizu, Takatoshi Fujita, Motoyasu Adachi, Ryuji Itakura, “Beat-frequency-resolved two-dimensional electronic spectroscopy: disentangling vibrational coherences in artificial fluorescent proteins with sub-10-fs visible laser pulses”, Optics Express, vol. 31, pp. 6890-6906. (2023).

★Takatoshi Fujita, Takeo Hoshi, “Ab Initio Study of Charge Separation Dynamics and Pump–Probe Spectroscopy in the P3HT/PCBM Blend”, submitted, DOI: https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-773xs.

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 2022 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 313 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. "Key Residue for Aggregation of Amyloid-β Peptides"
   Satoru G. Itoh, Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato and Hisashi Okumura
   ACS Chem. Neurosci., 13(22), 3139-3151 (2022)
2. "Systematic elucidation of the second coordination sphere effect on the structure and properties of a blue copper protein, pseudoazurin"
   Takahide Yamaguchi, Attila Taborosi, Chihiro Sakai, Kohei Akao, Seiji Mori and Takamitsu Kohzuma
   Journal of Inorganic Biochemistry, 246(), 112292 (2023)
3. "Boron complexes of π-extended nitroxide ligands exhibiting three-state redox processes and near-infrared-II (NIR-II) absorption properties"
   Marika Nakamura, Risa Hyakutake, Shogo Morisako, Takahiro Sasamori, Yoshiyuki Mizuhata, Norihiro Tokitoh, Kouichi Nakashima, Hiroki Fukumoto and Tomohiro Agou
   Dalton Trans., 51(36), 13675-13680 (2022)
4. "Synthesis, physical properties, and OFET characteristics of a propeller-shaped molecule with a dithiarubicene blade"
   Kenji Tsukamoto, Koji Takagi, Seihou Jinnai, Yutaka Ie, Mitsuo Hara and Takanori Fukushima
   Mol. Syst. Des. Eng., 7(12), 1639-1649 (2022)
5. "Effect of Substituents in Functional Bipyridonate Ligands on Ruthenium-Catalyzed Dehydrogenative Oxidation of Alcohols: An Experimental and Computational Study"
   Takuya Shimbayashi, Hajime Ito, Mineyuki Shimizu, Hayato Sano, Shigeyoshi Sakaki and Ken-ichi Fujita
   ChemCatChem (2022), https://doi.org/10.1002/cctc.202200280
6. "Hydrophobic Cluster Formation in Aqueous Ethanol Solutions Probed by Soft X-ray Absorption Spectroscopy"

Masanari Nagasaka, Mathilde Bouvier, Hayato Yuzawa and Nobuhiro Kosugi
J. Phys. Chem. B, 126(26), 4948-4955 (2022)

7. "Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex"
Taiichiro Shirai, Akiko Nakai, Emiko Ando, Jun Fujimoto, Sarah Leach, Takao Arimori, Daisuke Higo, Floris J. van Eerden, Janyerkye Tulyeu, Yu-Chen Liu, Daisuke Okuzaki, Masanori A. Murayama, Haruhiko Miyata, Kazuto Nunomura, Bangzhong Lin, Akiyoshi Tani, Atsushi Kumanogoh, Masahito Ikawa, James B. Wing, Daron M. Standley, Junichi Takagi and Kazuhiro Suzuki
Sci. Immunol. (2023), https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adc9324
8. "Exploration of LPS2 agonist binding modes using the combination of a new hydrophobic scaffold and homology modeling"
Luying Chen, Akiharu Uwamizu, Misa Sayama, Kuniyuki Kano, Yuko Otani, Sho Kondo, Asuka Inoue, Junken Aoki and Tomohiko Ohwada
European Journal of Medicinal Chemistry, 252(), 115271 (2023)
9. "Neighboring Group Participation of Nitrogen Cation to Form an Unusual Six-Membered Ring Intermediate During Oxime Rearrangement"
Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi and Tomohiko Ohwada
J. Org. Chem., 87(19), 12653-12672 (2022)
10. "Synthesis and molecular structural studies of racemic chiral-at-vanadium(v) complexes using an unsymmetric achiral phenolic bidentate ligand"
Koichi Nagata, Ayako Hino, Hitoshi Ube, Hiroyasu Sato and Mitsuhiko Shionoya
Dalton Trans., 52(11), 3295-3299 (2023)
11. "N-Heterocyclic carbene-based C-centered Au(I)-Ag(I) clusters with intense phosphorescence and organelle-selective translocation in cells"
Zhen Lei, Mizuki Endo, Hitoshi Ube, Takafumi Shiraogawa, Pei Zhao, Koichi Nagata, Xiao-Li Pei, Tomoya Eguchi, Toshiaki Kamachi, Masahiro Ehara, Takeaki Ozawa and Mitsuhiko Shionoya
Nat Commun, 13(1), 4288 (2022)
12. "Adsorption characteristics of peptides on ω-functionalized self-assembled monolayers: a molecular dynamics study"
Hari O. S. Yadav, An-Tsung Kuo, Shingo Urata, Kosuke Funahashi, Yutaka Imamura and Wataru Shinoda
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(24), 14805-14815 (2022)
13. "Extended Ensemble Molecular Dynamics Study of Ammonia–Cellulose I Complex Crystal Models: Free-Energy Landscape and Atomistic Pictures of Ammonia Diffusion in the Crystalline Phase"
Toshifumi Yui, Takuya Uto and Kotaro Noda
J. Chem. Inf. Model., 63(13), 4088-4099 (2023)

14. "Evaluation of an Appropriate Standard Hydrogen Electrode Potential for Computing Redox Potentials of Catechins with Density Functional Theory"
    Lian Duan, Yu Takano and Yasuteru Shigeta
    Chem. Lett., 51(7), 673-677 (2022)
15. "Theoretical analysis of the coordination-state dependency of the excited-state properties and ultrafast relaxation dynamics of bacteriochlorophyll a"
    Yuji Takabayashi, Hirofumi Sato and Masahiro Higashi
    Chemical Physics Letters, 826, 140669 (2023)
16. "Ingenuity in performing replica permutation: How to order the state labels for improving sampling efficiency"
    Daiki Fukuhara, Masataka Yamauchi, Satoru G. Itoh and Hisashi Okumura
    J Comput Chem, 44(4), 534-545 (2023)
17. "Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support"
    Shusei Fujiki, Kazuma Amaike, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
    Nat Commun, 13(1), 5358 (2022)
18. "Structurally well-defined conjugated *meso*-aminoporphyrin oligomers analogous to polyanilines"
    Ken-ichi Yamashita, Shouichi Takeuchi and Ken-ichi Sugiura
    Chem. Sci., 14(10), 2735-2744 (2023)
19. "20π Antiaromatic Isophlorins without Metallation or Core Modification**"
    Haruna Sugimura, Kana Nakajima, Ken-ichi Yamashita and Takuji Ogawa
    Eur J Org Chem (2022), https://doi.org/10.1002/ejoc.202200747
20. "Reversible and Stepwise Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation of a Platinum(II) Complex with Vapochromic Luminescence"
    Daisuke Saito, Tomasz Galica, Eiji Nishibori, Masaki Yoshida, Atsushi Kobayashi and Masako Kato
    Chemistry A European J (2022), https://doi.org/10.1002/chem.202200703
21. "Molecule-Electrode Interfaces Controlled by Bulky Long-Legged Ligands in Organometallic Molecular Wires"
    Yuya Tanaka, Yeana Bae, Fumiya Ogasawara, Keita Suzuki, Shuji Kobayashi, Satoshi Kaneko, Shintaro Fujii, Tomoaki Nishino and Munetaka Akita
    Adv Materials Inter (2023), https://doi.org/10.1002/admi.202202464
22. "A metal alkynyl molecular wire with PN ligands: Synthesis, isomerization, physical properties and single-molecule conductance"
    Yuya Tanaka, Aki Okamoto, Shintaro Fujii, Tomoaki Nishino and Munetaka Akita
    Inorganica Chimica Acta, 544, 121211 (2023)
23. "Acene Size-Dependent Transition of The Radical Centers From the Metal to The Acene Parts In Monocationic Dinuclear (Diethynylacene)diyl Complexes"

Yuya Tanaka, Reo Kawano and Munetaka Akita
Chemistry A European J (2022), https://doi.org/10.1002/chem.202201358

24. "Significant role of counterion for lead(II) ion adsorption on carbon pore surface"
Toshihide Horikawa, Miku Okamoto, Ayaka Kuroki-Matsumoto and Ken YOSHIDA
Carbon, 196(), 575-588 (2022)
25. "Experimental Identification of Atomic Orbital Contributions to SnS Valence Band using Polarization-Dependent Angle-Resolved Photoemission Spectroscopy"
Issei Suzuki, Sakiko Kawanishi, Kiyohisa Tanaka, Takahisa Omata and Shin-ichiro Tanaka
Physica Status Solidi (b) (2023), https://doi.org/10.1002/pssb.202200408
26. "Site selective analysis of water in hydrogen bond network of aqueous dimethyl sulfoxide solutions by oxygen K-edge X-ray absorption spectroscopy"
Masanari Nagasaka
Journal of Molecular Liquids, 366(), 120310 (2022)
27. "Zooming in on the initial steps of catalytic NO reduction using metal clusters"
Joost M. Bakker and Fumitaka Mafuné
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(13), 7595-7610 (2022)
28. "Fragment imaging in the infrared photodissociation of the Ar-tagged protonated water clusters H_3O^+–Ar and $H^+(H_2O)_2$–Ar"
Yuri Ito, Mizuhiro Kominato, Yuji Nakashima, Keijiro Ohshimo and Fuminori Misaizu
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(13), 9404-9412 (2023)
29. "Experimental and theoretical studies of the rhodium(i)-catalysed C–H oxidative alkenylation/cyclization of *N*-(2-(methylthio)phenyl)benzamides with maleimides"
Aymen Skhiri, Attila Taborosi, Nozomi Ohara, Yusuke Ano, Seiji Mori and Naoto Chatani
Org. Chem. Front., 10(7), 1617-1625 (2023)
30. "Iridium(III)-Catalyzed Asymmetric Site-Selective Carbene C–H Insertion during Late-Stage Transformation"
Yuki Yamakawa, Takashi Ikuta, Hiroki Hayashi, Keigo Hashimoto, Ryoma Fujii, Kyohei Kawashima, Seiji Mori, Tatsuya Uchida and Tsutomu Katsuki
J. Org. Chem., 87(10), 6769-6780 (2022)
31. "Synthesis of Polysubstituted Enamides by Hydrogen Atom Transfer Alkene Isomerization Using Dual Cobalt/Photoredox Catalysis"
Yusuke Seino, Yuto Yamaguchi, Akihiko Suzuki, Masaaki Yamashita, Yuji Kamei, Futa Kamiyama, Tatsuhiko Yoshino, Masahiro Kojima and Shigeki Matsunaga
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202300804
32. "Photocatalytic Deuterium Atom Transfer Deuteration of Electron-Deficient Alkenes with High Functional Group Tolerance"
Akihiko Suzuki, Yuji Kamei, Masaaki Yamashita, Yusuke Seino, Yuto Yamaguchi, Tatsuhiko Yoshino, Masahiro Kojima and Shigeki Matsunaga
Angew Chem Int Ed (2023), https://doi.org/10.1002/anie.202214433

33. "Synthesis, Structures, and Properties of Tropone-Fused Coumarin Dyes"
Sae Amishiro, Masafumi Ueda and Yasuhiro Mazaki
BCSJ, 95(12), 1723-1729 (2022)
34. "Strong Proton-Electron Coupling in π-Planar Metal Complex with Redox-Active Ligands"
Pingping Huang, Yukihiro Yoshida, Yoshiaki Nakano, Hideki Yamochi, Mikihiro Hayashi and Hiroshi Kitagawa
Angew Chem Int Ed (2022), https://doi.org/10.1002/anie.202204521
35. "Near-Infrared and Dual Emissions of Diphenylamino Group-Substituted Malachite Green Derivatives"
Toshiaki Mori, Kohei Sekine, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori and Yoichiro Kuninobu
European J Organic Chem (2022), https://doi.org/10.1002/ejoc.202200873
36. "Molecular Insights into the Intrinsic Dynamics and Their Roles During Catalysis in Pin1 Peptidyl-prolyl Isomerase"
Toshifumi Mori and Shinji Saito
J. Phys. Chem. B, 126(28), 5185-5193 (2022)
37. "Ion Recognition beyond Size Matching: Cooperative Hydration Effect on the K^+ Selectivity of Valinomycin over Na^+ Revealed by Cryogenic Double Ion Trap Infrared Spectroscopy"
Keisuke Hirata, Eiko Sato, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
J. Phys. Chem. Lett., 14(24), 5567-5572 (2023)
38. "Can Ag^+ Permeate through a Potassium Ion Channel? A Bottom-Up Approach by Infrared Spectroscopy of the Ag^+ Complex with the Partial Peptide of a Selectivity Filter"
Satoru Tanabe, Keisuke Hirata, Koichi Tsukiyama, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
J. Phys. Chem. Lett., 14(11), 2886-2890 (2023)
39. "Thermodynamics and Kinetics of a Partial Peptide of K^+ Channels: DFT Transition State Calculations Coupled with Temperature-Controlled Gas Phase Laser Spectroscopy"
Yukina Suzuki, Keisuke Hirata, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
BCSJ, 96(3), 310-317 (2023)
40. "Cation-responsive cavity expansion of valinomycin revealed by cryogenic ion trap infrared spectroscopy"
Keisuke Hirata, Eiko Sato, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(2), 1075-1080 (2022)
41. "Ultraviolet and infrared spectra of mono-, di- and tri-hydrated clusters of protonated noradrenaline – Solvation and conformational variations"
Keisuke Yamaguchi, Keisuke Hirata, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
Chemical Physics Letters, 806, 140014 (2022)
42. "A bottom-up approach to the ion recognition mechanism of K^+ channels from laser spectroscopy of hydrated partial peptide–alkali metal ion complexes"

Yukina Suzuki, Keisuke Hirata, James M. Lisy, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(35), 20803-20812 (2022)

43. "Excited state dynamics of protonated dopamine: hydration and conformation effects"
Keisuke Hirata, Ken-ichi Kasai, Koki Yoshizawa, Gilles Grégoire, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(18), 10737-10744 (2022)
44. "Revealing the hidden dynamics of confined water in acrylate polymers: Insights from hydrogen-bond lifetime analysis"
Kokoro Shikata, Takuma Kikutsuji, Nobuhiro Yasoshima, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0148753
45. "Stacked antiaromaticity in the π-congested space between the aromatic rings in the anthracene dimer"
Tomohiko Nishiuchi, Yuta Makihara, Ryohei Kishi, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo
J of Physical Organic Chem (2023), https://doi.org/10.1002/poc.4451
46. "Dielectric response of 1,1-difluorosumanene caused by an in-plane motion"
Minghong Li, JianYun Wu, Kohei Sambe, Yumi Yakiyama, Tomoyuki Akutagawa, Takashi Kajitani, Takanori Fukushima, Kazunari Matsuda and Hidehiro Sakurai
Mater. Chem. Front., 6(13), 1752-1758 (2022)
47. "Hydroxide Ion Mechanism for Long-Range Proton Pumping in the Third Proton Transfer of Bacteriorhodopsin"
Junichi Ono, Chika Okada and Hiromi Nakai
ChemPhysChem (2022), https://doi.org/10.1002/cphc.202200109
48. "Reference interaction site model self-consistent field with constrained spatial electron density approach for nuclear magnetic shielding in solution"
Kosuke Imamura, Daisuke Yokogawa, Masahiro Higashi and Hirofumi Sato
J. Chem. Phys., 157(20), 204105 (2022)
49. "Free Energy and Solvation Structure Analysis for Adsorption of Aromatic Molecules at Pt(111)/Water Interface by 3D-RISM Theory"
Akihiko Takamatsu, Masahiro Higashi and Hirofumi Sato
Chem. Lett., 51(7), 791-795 (2022)
50. "All-atomistic molecular dynamics study of the glass transition of amorphous polymers"
Zhiye Tang and Susumu Okazaki
Polymer, 254(), 125044 (2022)
51. "Factor analysis of error in oxidation potential calculation: A machine learning study"
Yuki Kanamaru and Toru Matsui
J Comput Chem, 43(22), 1504-1512 (2022)
52. "Characterization of resonance structures in aromatic rings of benzene and its heavier-element analogues"

Tomohiro Sugahara, Daisuke Hashizume, Norihiro Tokitoh, Hiroshi Matsui, Ryohei Kishi, Masayoshi Nakano and Takahiro Sasamori
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(37), 22557-22561 (2022)

53. "Electronic absorption spectral analysis of chlorin-based dyad sensitizers by TD-DFT calculations"
Takashi Nakamura, Shin-ichi Sasaki, Xiao-Feng Wang and Osamu Kitao
J. Phys. D: Appl. Phys., 55(50), 504001 (2022)
54. "自己組織化イオン液晶が形成するナノ界面のモデリングと水分子のダイナミクス"
石井良樹
アンサンブル, 24(3), 152-159 (2022)
55. "Nano-clustering mediates phase transitions in a diastereomerically-stabilized ferroelectric nematic system"
Hiroya Nishikawa, Koki Sano, Saburo Kurihara, Go Watanabe, Atsuko Nihonyanagi, Barun Dhara and Fumito Araoka
Commun Mater, 3(1), 89 (2022)
56. "Tuning the mechanoresponsive luminescence of rotaxane mechanophores by varying the stopper size"
Keiko Hiratsuka, Tatsuya Muramatsu, Takuya Seki, Christoph Weder, Go Watanabe and Yoshimitsu Sagara
J. Mater. Chem. C, 11(12), 3949-3955 (2023)
57. "Reentrant 2D Nanostructured Liquid Crystals by Competition between Molecular Packing and Conformation: Potential Design for Multistep Switching of Ionic Conductivity"
Kazuma Hamaguchi, Huanjun Lu, Shota Okamura, Satoshi Kajiyama, Junya Uchida, Shunsuke Sato, Go Watanabe, Yoshiki Ishii, Hitoshi Washizu, Goran Ungar and Takashi Kato
ChemPhysChem (2023), https://doi.org/10.1002/cphc.202200927
58. "Singlet fission as a polarized spin generator for dynamic nuclear polarization"
Yusuke Kawashima, Tomoyuki Hamachi, Akio Yamauchi, Koki Nishimura, Yuma Nakashima, Saiya Fujiwara, Nobuo Kimizuka, Tomohiro Ryu, Tetsu Tamura, Masaki Saigo, Ken Onda, Shunsuke Sato, Yasuhiro Kobori, Kenichiro Tateishi, Tomohiro Uesaka, Go Watanabe, Kiyoshi Miyata and Nobuhiro Yanai
Nat Commun, 14(1), 1056 (2023)
59. "Li-Ion Transport and Solution Structure in Sulfolane-Based Localized High-Concentration Electrolytes"
Taku Sudoh, Shuhei Ikeda, Keisuke Shigenobu, Seiji Tsuzuki, Kaoru Dokko, Masayoshi Watanabe, Wataru Shinoda and Kazuhide Ueno
J. Phys. Chem. C, 127(25), 12295-12303 (2023)
60. "Elucidation of a multiple S3 intermediates model for water oxidation in the oxygen evolving complex of photosystem II. Calcium-assisted concerted O O bond formation"

Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe and Takashi Kawakami
Chemical Physics Letters, 806(), 140042 (2022)

61. "Lithium-Mediated Mechanochemical Cyclodehydrogenation"
Kanna Fujishiro, Yuta Morinaka, Yohei Ono, Tsuyoshi Tanaka, Lawrence T. Scott, Hideto Ito and Kenichiro Itami
J. Am. Chem. Soc., 145(14), 8163-8175 (2023)

62. "One-step synthesis of polycyclic thianthrenes from unfunctionalized aromatics by thia-APEX reactions"
Kou P. Kawahara, Hideto Ito and Kenichiro Itami
Org. Chem. Front., 10(8), 1880-1889 (2023)

63. "π-Extended Rubrenes via Dearomative Annulative π-Extension Reaction"
Wataru Matsuoka, Kou P. Kawahara, Hideto Ito, David Sarlah and Kenichiro Itami
J. Am. Chem. Soc., 145(1), 658-666 (2023)

64. "Deprotonation-Induced and Ion-Pairing-Modulated Diradical Properties of Partially Conjugated Pyrrole–Quinone Conjunction"
Shinya Sugiura, Takashi Kubo, Yohei Haketa, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Hayato Sakai, Taku Hasobe and Hiromitsu Maeda
J. Am. Chem. Soc., 145(14), 8122-8129 (2023)

65. "A simplified analog of debromoaplysiatoxin lacking the B-ring of spiroketal moiety retains protein kinase C-binding and antiproliferative activities"
Tomoki Sekido, Kosuke Yamamoto, Ryo C. Yanagita, Yasuhiro Kawamani, Yusuke Hanaki and Kazuhiro Irie
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 73(), 116988 (2022)

66. "Syntheses, Characterizations, Crystal Structures, and Protonation Reactions of Dinitrogen Chromium Complexes Supported with Triamidoamine Ligands"
Yoshiaki Kokubo, Kazuki Tsuzuki, Hikari Sugiura, Shunsuke Yomura, Yuko Wasada-Tsutsui, Tomohiro Ozawa, Sachiko Yanagisawa, Minoru Kubo, Tomoyuki Takeyama, Takahide Yamaguchi, Yuichi Shimazaki, Shinichi Kugimiya, Hideki Masuda and Yuji Kajita
Inorg. Chem., 62(14), 5320-5333 (2023)

67. "Tetranuclear Pd_4, Pt_nPd_{4-n} (n =1–3), and Pt_4 Chains Supported by *rac* - and *meso* -$Ph_2PCH_2P(Ph)N(Ar)P(Ph)CH_2PPh_2$ Tuned by Changing *N* -Substituents, *P* -Configuration, and Terminal Ligands"
Tomoaki Tanase, Yoshimi Fujisawa, Yuka Morita, Yasuyuki Ura and Takayuki Nakajima
Euro J of Inorganic Chem (2022), https://doi.org/10.1002/ejic.202200248

68. "Catalytic reductive ring opening of epoxides enabled by zirconocene and photoredox catalysis"
Kazuhiro Aida, Marina Hirao, Aiko Funabashi, Natsuhiko Sugimura, Eisuke Ota and Junichiro Yamaguchi
Chem, 8(6), 1762-1774 (2022)

69. "Critical contributions of pre-S1 shoulder and distal TRP box in DAG-activated TRPC6 channel by PIP2 regulation"
Masayuki X. Mori, Ryo Okada, Reiko Sakaguchi, Hideharu Hase, Yuko Imai, Onur K. Polat, Satoru G. Itoh, Hisashi Okumura, Yasuo Mori, Yasushi Okamura and Ryuji Inoue
Sci Rep, 12(1), 10766 (2022)
70. "Low-Temperature Dehydrogenation of Cyclooctane by Using Pincer Iridium Complexes Bearing an *N,N'*-Diarylated PNCNP Ligand"
Naoto Uno, Ryo Nakano and Makoto Yamashita
ACS Catal., 13(10), 6956-6965 (2023)
71. "Lipophilic *N*-Hydroxyimide Derivatives: Design, Synthesis, and Application to Aerobic Alkane Oxidation Under Neat Conditions"
Takaya Kaneiwa, Kaito Yamada, Ryo Nakano and Makoto Yamashita
ChemPlusChem (2023), https://doi.org/10.1002/cplu.202200380
72. "Base-Stabilized Neutral Oxoborane and Thioxoborane Supported by a Bis(oxazolinyl)(phenyl)methanide Ligand"
Ryo Nakano, Ryotaro Yamanashi and Makoto Yamashita
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202203280
73. "Rhodium-Catalyzed Acrylate Synthesis from Carbon Dioxide and Ethylene by using a Guanidine-Based Pincer Ligand: Perturbing Occupied d-Orbitals by pπ-dπ Repulsion Makes a Difference"
Shinnosuke Takegasa, Ming Min Lee, Kei Tokuhiro, Ryo Nakano and Makoto Yamashita
Chemistry A European J (2022), https://doi.org/10.1002/chem.202201870
74. "Single-Molecule Magnetoluminescence from a Spatially Confined Persistent Diradical Emitter"
Ryota Matsuoka, Shojiro Kimura, Tomoaki Miura, Tadaaki Ikoma and Tetsuro Kusamoto
J. Am. Chem. Soc., 145(25), 13615-13622 (2023)
75. "Electronic excitation spectra of jet-cooled phenyl isocyanate, *m*-tolyl isocyanate, and *p*-phenylene diisocyanate: Assignment of the *cis* and *trans* rotational isomers"
Kohei Chiba, Yuto Naganuma, Daisuke Ishibashi and Katsuhiko Okuyama
J. Chem. Phys., 157(18), 184305 (2022)
76. "Amino-Ene Click Reaction of Electron-Deficient π-Conjugated Molecules with Negative Activation Enthalpies"
Haruki Sanematsu, Yuuya Nagata, Masayuki Takeuchi and Atsuro Takai
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202301019
77. "Glycan Cluster Shielding and Antibody Epitopes on Lassa Virus Envelop Protein"
Suyong Re and Kenji Mizuguchi
J. Phys. Chem. B, 125(8), 2089-2097 (2021)
78. "Direct Suzuki-Miyaura Coupling of Naphthalene-1,8-diaminato (dan)-Substituted Cyclopropylboron Compounds"

Mikinao Koishi, Kazuki Tomota, Masaaki Nakamoto and Hiroto Yoshida
Adv Synth Catal, 365(5), 682-686 (2023)

79. "Computed ammonia affinity for evaluating Lewis acidity of organoboronates and organoboronamides"
Hideya Tanaka, Masaaki Nakamoto and Hiroto Yoshida
RSC Adv., 13(4), 2451-2457 (2023)
80. "Coordination-Induced Trigger for Activity: N-Heterocyclic Carbene-Decorated Ceria Catalysts Incorporating Cr and Rh with Activity Induction by Surface Adsorption Site Control"
Satoru Ikemoto, Satoshi Muratsugu, Takanori Koitaya, Yuta Tsuji, Mowpriya Das, Kazunari Yoshizawa, Frank Glorius and Mizuki Tada
J. Am. Chem. Soc., 145(3), 1497-1504 (2023)
81. "Enantiodivergent Reaction of Ketimines with Malononitriles Using Single Cinchona Alkaloid Sulfonamide Catalysts"
Shuichi Nakamura, Natsuki Matsumoto, Masato Kibe, Kazuki Abe, Tsunayoshi Takehara and Takeyuki Suzuki
Adv Synth Catal, 364(4), 781-786 (2022)
82. "Enantioselective Synthesis of Benzothiazolines from Fluoroalkyl Ketones Using Chiral Imidazoline−Phosphoric Acid Catalysts"
Yuka Iizuka, Tatsumi Wada, Kazuki Ogura, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki and Shuichi Nakamura
Adv Synth Catal, 364(24), 4271-4274 (2022)
83. "Enantioselective Allenylation of Ketimines Derived from Isatins Using Chiral Bis(imidazoline)-Palladium Catalysts"
Yusuke Oyamada, Shintaro Yamasaki, Mika Tsuzuki, Takumi Kitagawa, Masaru Kondo, Takahiro Sasamori and Shuichi Nakamura
Adv Synth Catal, 364(24), 4255-4259 (2022)
84. "Enantioselective Reaction of N-Unprotected Activated Ketimines with Phosphine Oxides Catalyzed by Chiral Imidazoline-Phosphoric Acids"
Kazuki Ogura, Itsuki Isozumi, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki and Shuichi Nakamura
Org. Lett., 24(43), 8088-8092 (2022)
85. "Enantioselective Pictet–Spengler Reaction of Acyclic α-Ketoesters Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts"
Shuichi Nakamura, Yoichiro Matsuda, Tsunayoshi Takehara and Takeyuki Suzuki
Org. Lett., 24(4), 1072-1076 (2022)
86. "Enantioselective reaction of *N*-cyano imines: decarboxylative Mannich-type reaction with malonic acid half thioesters"
Yusuke Oyamada, Kazuto Inaba, Takahiro Sasamori and Shuichi Nakamura
Chem. Commun., 58(13), 2172-2175 (2022)

87. "Asymmetric synthesis of tetrasubstituted cyclic amines *via* aza-Henry reaction using cinchona alkaloid sulfonamide/zinc(ii) catalysts"
Naoki Yasukawa, Ami Yamanoue, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki and Shuichi Nakamura
Chem. Commun., 58(9), 1318-1321 (2021)
88. "Binaphthyl-Bridged Pyrenophanes: Intense Circularly Polarized Luminescence Based on a D_2 Symmetry Strategy"
Kazuto Takaishi, Sho Murakami, Fumiya Yoshinami and Tadashi Ema
Angew Chem Int Ed (2022), https://doi.org/10.1002/anie.202204609
89. "One-Pot Synthesis of Dihydropyrans via CO_2 Reduction and Domino Knoevenagel/oxa-Diels–Alder Reactions"
Kazuto Takaishi, Ritsuki Nishimura, Yuha Toda, Hajime Morishita and Tadashi Ema
Org. Lett., 25(9), 1370-1374 (2023)
90. "Insights into the carbonate effect on water oxidation over metal oxide photocatalysts/photoanodes"
Hitoshi Kusama, Masanori Kodera, Koichi Yamashita and Kazuhiro Sayama
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(10), 5894-5902 (2022)
91. "Selective Oxidation of Sulfuric Acid to Peroxydisulfuric Acid on a Tungsten Trioxide Anode"
Hitoshi Kusama, Masanori Kodera and Kazuhiro Sayama
ChemistrySelect (2023), https://doi.org/10.1002/slct.202300114
92. "Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy toward Intercalation Compounds of Sodium Montmorillonite: Evidences for Molecular Packing of Enantiopure Monovalent Ir(III) Complexes within Interlayer Spaces"
Hisako Sato, Kazuyoshi Takimoto, Akihiko Yamagishi, Jun Yoshida and Mitsuo Hara
Applied Clay Science, 228, 106621 (2022)
93. "Base-Induced Dehydrogenative and Dearomative Transformation of 1-Naphthylmethylamines to 1,4-Dihydronaphthalene-1-carbonitriles"
Yoshiya Sekiguchi, Jia Hao Pang, Jia Sheng Ng, Jiahua Chen, Kohei Watanabe, Ryo Takita and Shunsuke Chiba
JACS Au, 2(12), 2758-2764 (2022)
94. "TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles"
Wei Xu, Yuuya Nagata and Naoya Kumagai
J. Am. Chem. Soc., 145(4), 2609-2618 (2023)
95. "Asymmetric *Syn*-Selective Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones via Al-Li-BINOL Catalysis"
Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe and Masakatsu Shibasaki
J. Org. Chem., 88(2), 1177-1184 (2023)
96. "A Missing Link in Multisubstituted Pyrrolidines: Remote Stereocontrol Forged by Rhodium-Alkyl Nitrene"

Xinxin Tang, Raj K. Tak, Hidetoshi Noda and Masakatsu Shibasaki
Angew Chem Int Ed (2022), https://doi.org/10.1002/anie.202212421

97. "Structural and Dynamic Alteration of Glycated Human Serum Albumin in Schiff Base and Amadori Adducts: A Molecular Simulation Study"
Sirin Sittiwanichai, Deanpen Japrung, Toshifumi Mori and Prapasiri Pongprayoon
J. Phys. Chem. B, 127(23), 5230-5240 (2023)
98. "Bifunctional 1-Hydroxypyrene Photocatalyst for Hydrodesulfurization via Reductive C(Aryl)–S Bond Cleavage"
Di Wu, Akira Shiozuka, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori, Kohei Sekine and Yoichiro Kuninobu
Org. Lett., 25(18), 3293-3297 (2023)
99. "Tuning the ATP–ATP and ATP–disordered protein interactions in high ATP concentration by altering water models"
Toshifumi Mori and Norio Yoshida
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0158046
100. "Carbon K-edge x-ray absorption spectra of liquid alcohols from quantum chemical calculations of liquid structures obtained by molecular dynamics simulations"
Masanari Nagasaka
J. Chem. Phys., 158(2), 024501 (2023)
101. "Theoretical Investigation into a Possibility of Formation of Propylene Oxide Homochirality in Space"
Yuta Hori, Honami Nakamura, Takahide Sakawa, Natsuki Watanabe, Megumi Kayanuma, Mitsuo Shoji, Masayuki Umemura and Yasuteru Shigeta
Astrobiology, 22(11), 1330-1336 (2022)
102. "Characterization of the Geometrical and Electronic Structures of the Active Site and Its Effects on the Surrounding Environment in Reduced High-Potential Iron–Sulfur Proteins Investigated by the Density Functional Theory Approach"
Ayaka Sato, Yuta Hori and Yasuteru Shigeta
Inorg. Chem., 62(5), 2040-2048 (2023)
103. "Theoretical Characterization of the Electronic and Spin Structures for Iron–Sulfur Cubane in Reduced High-Potential Iron–Sulfur Proteins Using Density Functional Theory"
Yuta Hori, Ayaka Sato and Yasuteru Shigeta
J. Comput. Chem. Jpn., 21(4), 77-79 (2022)
104. "Deprotonation-Induced and Ion-Pairing-Modulated Diradical Properties of Partially Conjugated Pyrrole–Quinone Conjunction"
Shinya Sugiura, Takashi Kubo, Yohei Haketa, Yuta Hori, Yasuteru Shigeta, Hayato Sakai, Taku Hasobe and Hiromitsu Maeda
J. Am. Chem. Soc., 145(14), 8122-8129 (2023)

105. "1T/1H-SnS_2 Sheets for Electrochemical CO_2 Reduction to Formate"
Yusuke Kawabe, Yoshikazu Ito, Yuta Hori, Suresh Kukunuri, Fumiya Shiokawa, Tomohiko Nishiuchi, Samuel Jeong, Kosuke Katagiri, Zeyu Xi, Zhikai Li, Yasuteru Shigeta and Yasufumi Takahashi
ACS Nano, 17(12), 11318-11326 (2023)
106. "Simultaneous synthesis and characterization of in/out-isomers of disilabicyclo[14.14.14]alkanes"
Yuto Ikeda, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka
Chem. Commun., 57(63), 7838-7841 (2021)
107. "Synthesis and rotational dynamics of diazamacrocycles having bridged 1,4-naphthylene as framed molecular rotors"
Taichi Kurimoto, Yusuke Inagaki, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi and Wataru Setaka
Org. Biomol. Chem., 20(43), 8465-8470 (2022)
108. "Synthesis and Characterization of Silyl[*n*]acediynes (Linearly Fused Benzodehydro[12]annulenes): Utilizing Bulkiness of Silyl Groups to Improve Selectivity"
Kazuki Komatsubara, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka
J. Org. Chem., 87(19), 12783-12790 (2022)
109. "Design of rotational potential in a phenyltriptycene molecular rotor by exploiting CH/π-interaction between tripticil hydrogen and phenyl"
Hazuki Inami, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka
Org. Biomol. Chem., 20(35), 7092-7098 (2022)
110. "Structures and Oxidation Properties of Phenylene-Bridged Diazacycloalkanes: Ring Size Effects on Structures and Properties"
Wataru Setaka, Kazuki Kajiyama and Yusuke Inagaki
J. Org. Chem., 87(16), 10869-10875 (2022)
111. "Electrochemical Synthesis of Dibenzothiophenes via Intramolecular C–S Cyclization with a Halogen Mediator"
Koichi Mitsudo, Yuri Tachibana, Eisuke Sato and Seiji Suga
Org. Lett., 24(46), 8547-8552 (2022)
112. "Electrochemical Synthesis of Sultone Derivatives via Dehydrogenative C–O Bond Formation"
Koichi Mitsudo, Yasuyuki Okumura, Kotaro Yohena, Yuji Kurimoto, Eisuke Sato and Seiji Suga
Org. Lett., 25(19), 3476-3481 (2023)
113. "Near-white light emission from single crystals of cationic dinuclear gold(i) complexes with bridged diphosphine ligands"
Masahisa Osawa, Sakie Soma, Hiroyuki Kobayashi, Yuya Tanaka and Mikio Hoshino
Dalton Trans., 52(10), 2956-2965 (2022)
114. "Isolation, structural determination, and antiviral activities of metabolites from vanitaracin A-producing Talaromyces sp."

Shinji Kamisuki, Hisanobu Shibasaki, Hironobu Murakami, Kan Fujino, Senko Tsukuda, Ikumi Kojima, Koudai Ashikawa, Kazuki Kanno, Tomohiro Ishikawa, Tatsuo Saito, Fumio Sugawara, Koichi Watashi and Kouji Kuramochi
J Antibiot, 76(2), 75-82 (2023)

115. "Antithetic effects of agonists and antagonists on the structural fluctuations of TRPV1 channel"
Ayumi Sumino, Yimeng Zhao, Daichi Mukai, Takashi Sumikama, Leonardo Puppulin, Motoyuki Hattori and Mikihiro Shibata
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2023), https://doi.org/10.1073/pnas.2301013120
116. "Interchannel dimerization of the dissociated voltage-sensor domains of voltage-gated Na+ channels in the resting state"
Ayumi Sumino, Takashi Sumikama, Mikihiro Shibata and Katsumasa Irie
Research Square (2023), https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2817693/v1
117. "The structural basis of the divalent cation blocking on tetrameric cation channel"
Katsumasa Irie, Yoshinori Oda, Takashi Sumikama, Atsunori Oshima and Yoshinori Fujiyoshi
Research Square (2023), https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2252854/v1
118. "Intuitive interpretation of heterochromatin and euchromatin through rapid Hi-C analysis"
Takashi Sumikama and Takeshi Fukuma
bioRxiv (2022), https://doi.org/10.1101/2022.10.27.513973
119. "Imaging single CaMKII holoenzymes at work by high-speed atomic force microscopy"
Shotaro Tsujioka, Ayumi Sumino, Yutaro Nagasawa, Takashi Sumikama, Holger Flechsig, Leonardo Puppulin, Takuya Tomita, Yudai Baba, Takahiro Kakuta, Tomoki Ogoshi, Kenichi Umeda, Noriyuki Kodera, Hideji Murakoshi and Mikihiro Shibata
Sci. Adv. (2023), https://doi.org/10.1126/sciadv.adh1069
120. "The structural basis of divalent cation block in a tetrameric prokaryotic sodium channel"
Katsumasa Irie, Yoshinori Oda, Takashi Sumikama, Atsunori Oshima and Yoshinori Fujiyoshi
Nat Commun, 14(1), 4236 (2023)
121. "Triplet Delocalization over the Reaction Center Chlorophylls in Photosystem II"
Taichi Hayase, Yuichiro Shimada, Tatsuya Mitomi, Ryo Nagao and Takumi Noguchi
J. Phys. Chem. B, 127(8), 1758-1770 (2023)
122. "Evaluation tolerance of DNA damaged by tritium beta decay using MD simulation"
Kento Ishiguro, Hiroaki Nakamura, Shunsuke Usami, Susumu Fujiwara and Seiki Saito
Conference Proceedings of the 41st JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST 2022) (2022)
123. "Structures and stability of GaN/Ga_2O_3 interfaces: a first-principles study"
Fumiaki Hishiki, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura and Tomonori Ito
Jpn. J. Appl. Phys., 61(6), 065501 (2022)
124. "Effect of lattice constraint on structural stability and miscibility of $(Al_x Ga_{1-x})_2O_3$ films: a first-principles study"

Shuri Fujita, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura and Tomonori Ito
Jpn. J. Appl. Phys., 62(SC), SC1031 (2023)

125. "First-principles study for self-limiting growth of GaN layers on AlN(0001) surface"
Haruka Sokudo, Toru Akiyama and Tomonori Ito
Jpn. J. Appl. Phys., 62(SC), SC1014 (2023)
126. "Role of charged oxygen vacancies and substrate lattice constraint on structural stability of Ga_2O_3 polymorphs"
Toru Akiyama, Takahiro Kawamura and Tomonori Ito
Appl. Phys. Express, 16(1), 015508 (2023)
127. "Epitaxial Junction of Inversion Symmetry Breaking AlN and Centrosymmetric NbN: A Polarity Control of Wide-Bandgap AlN"
Atsushi Kobayashi, Shunya Kihira, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Takuya Maeda, Kohei Ueno and Hiroshi Fujioka
ACS Appl. Electron. Mater., 5(1), 240-246 (2023)
128. "Influence of oxygen-related defects on the electronic structure of GaN"
Satoshi Ohata, Takahiro Kawamura, Toru Akiyama, Shigeyoshi Usami, Masayuki Imanishi, Masashi Yoshimura, Yusuke Mori, Tomoaki Sumi and Junichi Takino
Jpn. J. Appl. Phys., 61(6), 061004 (2022)
129. "Molecular Mechanisms of Functional Modulation of Transcriptional Coactivator PC4 via Phosphorylation on Its Intrinsically Disordered Region"
Qilin Xie, Kota Kasahara, Junichi Higo and Takuya Takahashi
ACS Omega, 8(16), 14572-14582 (2023)
130. "Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes Influenced by the Tether Length of Reagents with Two Reactive Sites"
Yui Konno, Rina Morooka, Tatsunari Morishita, Pei Zhao, Naoto Miyasaka, Kazuki Ono, Akira Noda, Daiki Uchida, Ren Iwasaki, Michio Yamada, Masahiro Ehara and Yutaka Maeda
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202300766
131. "Theoretical insights into the support effect on the NO activation over platinum-group metal catalysts"
Pei Zhao and Masahiro Ehara
J. Chem. Phys., 158(13), 134701 (2023)
132. "Controlling Near-Infrared Photoluminescence Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes by Substituent Effect in Stepwise Chemical Functionalization"
Yutaka Maeda, Rina Morooka, Pei Zhao, Daiki Uchida, Yui Konno, Michio Yamada and Masahiro Ehara
J. Phys. Chem. C, 127(5), 2360-2370 (2023)
133. "Synergistic Surface Modification of Tin–Lead Perovskite Solar Cells"
Shuaifeng Hu, Pei Zhao, KYOHEI NAKANO, Robert D. J. Oliver, Jorge Pascual, Joel A. Smith, Takumi Yamada, Minh Anh Truong, Richard Murdey, Nobutaka Shioya, Takeshi Hasegawa,

Masahiro Ehara, Michael B. Johnston, Keisuke Tajima, Yoshihiko Kanemitsu, Henry J. Snaith and Atsushi Wakamiya
Advanced Materials, 35(9), 2208320 (2023)

134. "Inverse design of molecule–metal nanoparticle systems interacting with light for desired photophysical properties"
Takafumi Shiraogawa, Giulia Dall'Osto, Roberto Cammi, Masahiro Ehara and Stefano Corni
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(37), 22768-22777 (2022)

135. "N-Heterocyclic carbene-based C-centered Au(I)-Ag(I) clusters with intense phosphorescence and organelle-selective translocation in cells"
Zhen Lei, Mizuki Endo, Hitoshi Ube, Takafumi Shiraogawa, Pei Zhao, Koichi Nagata, Xiao-Li Pei, Tomoya Eguchi, Toshiaki Kamachi, Masahiro Ehara, Takeaki Ozawa and Mitsuhiko Shionoya
Nat Commun, 13(1), 4288 (2022)

136. "Cluster-Geometry-Associated Metal–Metal Bonding in Trimetallic Carbide Clusterfullerenes"
Shuaifeng Hu, Pei Zhao, Bo Li, Pengwei Yu, Le Yang, Masahiro Ehara, Peng Jin, Takeshi Akasaka and Xing Lu
Inorg. Chem., 61(29), 11277-11283 (2022)

137. "First-principles study on unidirectional proton transfer on anatase TiO_2 (101) surface induced by external electric fields"
Takahiro Chiba, Kenji Iida, Shinya Furukawa and Jun-ya Hasegawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(13), 9454-9460 (2023)

138. "Bulky magnesium(ii) and sodium(i) bisphenoxide catalysts for chemoselective transesterification of methyl (meth)acrylates"
Xue Zhao, Manussada Ratanasak, Kazumasa Kon, Jun-ya Hasegawa and Kazuaki Ishihara
Chem. Sci., 14(3), 566-572 (2022)

139. "Substrate-Assisted Reductive Elimination Determining the Catalytic Cycle: A Theoretical Study on the Ni-Catalyzed 2,3-Disubstituted Benzofuran Synthesis via C–O Bond Activation"
Ray Miyazaki, Kenji Iida, Shohei Ohno, Tsuyoshi Matsuzaki, Takeyuki Suzuki, Mitsuhiro Arisawa and Jun-ya Hasegawa
Organometallics, 41(23), 3581-3588 (2022)

140. "Iron/Photosensitizer Hybrid System Enables the Synthesis of Polyaryl-Substituted Azafluoranthenes"
Yoshimi Kato, Tatsuhiko Yoshino, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Masahiro Kojima and Shigeki Matsunaga
J. Am. Chem. Soc., 144(40), 18450-18458 (2022)

141. "Asymmetric Dehydrative Cyclization of Allyl Alcohol to Cyclic Ether Using Chiral Brønsted Acid/CpRu(II) Hybrid Catalysts: A DFT Study of the Origin of Enantioselectivity"
Manussada Ratanasak, Shinji Tanaka, Masato Kitamura and Jun-ya Hasegawa
J. Org. Chem., 87(19), 13062-13072 (2022)

142. "Exploration of Chemical Space for Designing Functional Molecules Accounting for Geometric Stability"
Takafumi Shiraogawa and Jun-ya Hasegawa
J. Phys. Chem. Lett., 13(36), 8620-8627 (2022)

143. "Reaction Mechanism of Deoxydehydration by Ceria-Supported Monomeric Rhenium Catalysts: A Computational Study"
Ryu Hosaka, Daiki Asada, Ji Cao, Masazumi Tamura, Yoshinao Nakagawa, Keiichi Tomishige, Jun-ya Hasegawa and Akira Nakayama
J. Phys. Chem. C, 126(28), 11566-11573 (2022)

144. "Identifying Substrate-Dependent Chemical Bonding Nature at Molecule/Metal Interfaces Using Vibrational Sum Frequency Generation Spectroscopy and Theoretical Calculations"
Ben Wang, Mikio Ito, Min Gao, Hidenori Noguchi, Kohei Uosaki and Tetsuya Taketsugu
J. Phys. Chem. C, 126(27), 11298-11309 (2022)

145. "Atomic-Scale Picture of the Electric Double Layer around a Heterogeneous Solid–Liquid Interface Based on 3D-RISM-SCF Theory"
Kenji Iida
J. Phys. Chem. C, 126(22), 9466-9474 (2022)

146. "Revisiting Activity Tuning Using Lattice Strain: CO Decomposition in Terrace Ru(0001) and Stepped Ru(1015) Surfaces"
Danjo De Chavez and Jun-ya Hasegawa
J. Phys. Chem. C, 126(22), 9324-9333 (2022)

147. "Unraveling the promotional effects of NiCo catalysts over defective boron nitride nanosheets in dry reforming of methane"
Sanchai Kuboon, Jiang Deng, Min Gao, Kajornsak Faungnawakij, Jun-ya Hasegawa, Xiaoyu Zhang, Liyi Shi and Dengsong Zhang
Catalysis Today, 402(), 283-291 (2022)

148. "Role of Hydration in Photoexcited Electron Transfer between a Gold Nanocluster and a Water Molecule"
Kenji Iida
J. Phys. Chem. C, 126(17), 7492-7499 (2022)

149. "Optimization of General Molecular Properties in the Equilibrium Geometry Using Quantum Alchemy: An Inverse Molecular Design Approach"
Takafumi Shiraogawa and Jun-ya Hasegawa
J. Phys. Chem. A, 127(19), 4345-4353 (2023)

150. "Residue-based program of a β-peptoid twisted strand shape *via* a cyclopentane constraint"
Jungyeon Kim, Hiroka Kobayashi, Marin Yokomine, Yota Shiratori, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Jumpei Morimoto and Shinsuke Sando
Org. Biomol. Chem., 20(35), 6994-7000 (2022)

151. "Oligo(*N* -methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites"
Marin Yokomine, Jumpei Morimoto, Yasuhiro Fukuda, Yota Shiratori, Daisuke Kuroda, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Kouhei Tsumoto and Shinsuke Sando
Angew Chem Int Ed (2022), https://doi.org/10.1002/anie.202200119
152. "An Engineered Synthetic Receptor–Aptamer Pair for an Artificial Signal Transduction System"
Hanrui Liu, Toni A. Baeumler, Kai Nakamura, Yuga Okada, Seojung Cho, Akihiro Eguchi, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Ryosuke Ueki and Shinsuke Sando
ACS Nano, 17(10), 9039-9048 (2023)
153. "CH-π Multi-Interaction-Driven Recognition and Isolation of Planar Compounds in a Spheroidal Polyaromatic Cavity"
Natsuki Kishida, Yuya Tanaka and Michito Yoshizawa
Chemistry A European J (2022), https://doi.org/10.1002/chem.202202075
154. "Structure of Heme-binding Pocket in Heme Protein is Generally Rigid and can be Predicted by AlphaFold2"
Hiroko X. Kondo, Yusuke Kanematsu and Yu Takano
Chem. Lett., 51(7), 704-708 (2022)
155. "Depolarizing Effects in Hydrogen Bond Energy in 310-Helices Revealed by Quantum Chemical Analysis"
Hiroko X. Kondo, Haruki Nakamura and Yu Takano
IJMS, 23(16), 9032 (2022)
156. "Elucidation of the Correlation between Heme Distortion and Tertiary Structure of the Heme-Binding Pocket Using a Convolutional Neural Network"
Hiroko X. Kondo, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu and Yu Takano
Biomolecules, 12(9), 1172 (2022)
157. "Conformational Preference of Flavonols and Its Effect on the Chemical Properties Involved in Radical Scavenging Activity"
Hiroko X. Kondo and Yu Takano
Chemistry, 4(4), 1123-1135 (2022)
158. "Structures and mechanisms of actin ATP hydrolysis"
Yusuke Kanematsu, Akihiro Narita, Toshiro Oda, Ryotaro Koike, Motonori Ota, Yu Takano, Kei Moritsugu, Ikuko Fujiwara, Kotaro Tanaka, Hideyuki Komatsu, Takayuki Nagae, Nobuhisa Watanabe, Mitsusada Iwasa, Yuichiro Maéda and Shuichi Takeda
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2022), https://doi.org/10.1073/pnas.2122641119
159. "Effects of Active-Center Reduction of Plant-Type Ferredoxin on Its Structure and Dynamics: Computational Analysis Using Molecular Dynamics Simulations"
Tomoki Nakayoshi, Yusuke Ohnishi, Hideaki Tanaka, Genji Kurisu, Hiroko X. Kondo and Yu

Takano
IJMS, 23(24), 15913 (2022)

160. "Prediction of Protein Function from Tertiary Structure of the Active Site in Heme Proteins by Convolutional Neural Network"
Hiroko X. Kondo, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu and Yu Takano
Biomolecules, 13(1), 137 (2023)
161. "Quantum chemical studies on hydrogen bonds in helical secondary structures"
Yu Takano, Hiroko X. Kondo and Haruki Nakamura
Biophys Rev, 14(6), 1369-1378 (2022)
162. "Negative fragmentation approach for investigating the depolarization effect of neighboring residues on hydrogen bonds in π-helix"
Hiroko X. Kondo, Haruki Nakamura and Yu Takano
Chemical Physics Letters, 815, 140361 (2023)
163. "Intramolecular cyclization reactions of arylpropargyl amides of electron-deficient α,β-alkenyl carboxylates and related compounds"
Zhichao Wang, Shoko Yamazaki, Tsumoru Morimoto, Hiroshi Takashima, Ayane Nakaoku, Makoto Shimizu and Akiya Ogawa
Org. Biomol. Chem., 21(10), 2172-2187 (2023)
164. "Catalytic aerobic photooxidation of triarylphosphines using dibenzo-fused 1,4-azaborines"
Masaru Kondo and Tomohiro Agou
Chem. Commun., 58(32), 5001-5004 (2022)
165. "Iridium-Catalyzed Branch-Selective Hydroalkylation of Simple Alkenes with Malonic Amides and Malonic Esters"
Takahiro Sawano, Masaki Ono, Ami Iwasa, Masaya Hayase, Juri Funatsuki, Ayumu Sugiyama, Eri Ishikawa, Takeshi Yoshikawa, Ken Sakata and Ryo Takeuchi
J. Org. Chem., 88(3), 1545-1559 (2023)
166. "Effect of Propargylic Substituents on Enantioselectivity and Reactivity in Ruthenium-Catalyzed Propargylic Substitution Reactions: A DFT Study"
Ken Sakata, Yuuri Uehara, Shiona Kohara, Takeshi Yoshikawa and Yoshiaki Nishibayashi
ACS Omega, 7(41), 36634-36642 (2022)
167. "Synthesis of 3-(Phenylcarbonyl)-1 *H* -indazole Derivatives through Intramolecular Cyclization under Mild Conditions"
Sota Kuroyanagi, Shumpei Kikuchi, Shunsuke Sumikoshi, Mizuho Uwano, Takayuki Chiba, Ryohei Yamakado and Shuji Okada
Asian J Org Chem (2022), https://doi.org/10.1002/ajoc.202200423
168. "Synthesis of multicomponent crystals composed of 4-amino-1-methylpyridinium *p*-toluenesulfonate and phenol derivatives"

Koya Uno, Ryohei Yamakado and Shuji Okada
Molecular Crystals and Liquid Crystals, 742(1), 111-118 (2022)

169. "Theoretical Study on Thermal Structural Fluctuation Effects of Intermolecular Configurations on Singlet Fission in Pentacene Crystal Models"
Takayoshi Tonami, Hajime Miyamoto, Masayoshi Nakano, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
J. Phys. Chem. A, 127(8), 1883-1893 (2023)
170. "Effects of introducing nitrogen atoms into oligoacene skeleton on vibronic coupling and singlet fission dynamics"
Takayoshi Tonami, Masayoshi Nakano, Ryohei Kishi and Yasutaka Kitagawa
Chemical Physics Letters, 813, 140311 (2023)
171. "Stacked antiaromaticity in the π-congested space between the aromatic rings in the anthracene dimer"
Tomohiko Nishiuchi, Yuta Makihara, Ryohei Kishi, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo
J of Physical Organic Chem (2023), https://doi.org/10.1002/poc.4451
172. "Theoretical study on the structures, electronic properties, and aromaticity of thia[4]circulenes"
Shingo Hashimoto, Ryohei Kishi and Kazukuni Tahara
New J. Chem., 46(47), 22703-22714 (2022)
173. "Investigation of Multi-ionization Processes of Kr and Xe Using Short-pulse X-rays and Time-of-flight Apparatus"
Tatsuo Gejo, Yuka Tanaka, Takuya Sakano, Satoshi Takeuchi, Osamu Takahashi, Hitoshi Osawa, Kunihisa Sugimoto, Kenji Tamasaku and Masaki Oura
J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys., 56(6), 065002 (2023)
174. "A Theoretical Study on Rate Constants of Excited State Proton Transfer Reaction in Anthracene-Urea Derivatives"
Shu Onozawa, Yoshinobu Nishimura and Toru Matsui
BCSJ, 96(3), 215-222 (2023)
175. "Analytical model of critical buckling transition for smectic liquid crystal based on the viscoelastic scaling of coarse-grained molecular dynamics"
Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki
Phys. Rev. E, 107(1), 014703 (2023)
176. "Complex formation of Zinc(II) ion with acetonitrile in ionic liquid [C2mim][TFSA] studied by 15N NMR spectroscopy and DFT calculation"
Mikio Maseda and Toshiyuki Takamuku
Journal of Molecular Liquids, 384(), 122252 (2023)
177. "Stability and bonding nature of positronic lithium molecular dianion"
Shumpei Ito, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0150246

178. "Molecular Dynamics Study on the Structure–Property Relationship of Self-Assembled Gear-Shaped Amphiphile Molecules with/without Methyl Groups"
Moe Murata, Takuya Koide, Osamu Kobayashi, Shuichi HIRAOKA, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa
J. Phys. Chem. B, 127(1), 328-334 (2023)

179. "Theoretical investigations of positron affinities and their structure-dependent properties of carbon dioxide clusters $(CO_2)_n$ (n = 1–5)"
Miku Furushima, Makito Takagi, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(1), 625-632 (2022)

180. "A comprehensive theoretical study of positron binding and annihilation properties of hydrogen bonded binary molecular clusters"
Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(43), 26898-26907 (2022)

181. "The structural basis of divalent cation block in a tetrameric prokaryotic sodium channel"
Katsumasa Irie, Yoshinori Oda, Takashi Sumikama, Atsunori Oshima and Yoshinori Fujiyoshi
Nat Commun, 14(1), 4236 (2023)

182. "Copper-catalyzed [1,3]-nitrogen rearrangement of *O*-aryl ketoximes *via* oxidative addition of N–O bond in inverse electron flow"
Mao Suzuki, Masahiro Terada and Itaru Nakamura
Chem. Sci., 14(21), 5705-5711 (2023)

183. "Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Insertion into the N–S Bond in Sulfenamides"
Takato Asoh, Hiroki Tashiro, Masahiro Terada and Itaru Nakamura
Org. Lett., 24(50), 9264-9268 (2022)

184. "Non-innocent redox behavior of Cu^{II}–*p*-dimethylaminophenolate complexes: formation and characterization of the Cu^{I}–phenoxyl radical species"
Yuto Shima, Takashi Suzuki, Hitoshi Abe, Tatsuo Yajima, Seiji Mori and Yuichi Shimazaki
Chem. Commun., 58(44), 6401-6404 (2022)

185. "Lanostane triterpenoids from cultivated fruiting bodies of basidiomycete Ganoderma mbrekobenum"
Arunrat Yangchum, Ryoma Fujii, Wilunda Choowong, Pranee Rachtawee, Maneerat Pobkwamsuk, Thitiya Boonpratuang, Seiji Mori and Masahiko Isaka
Phytochemistry, 196, 113075 (2022)

186. "Incorporation of a bromine atom into DNA-related molecules changes their electronic properties"
Misaki Hirato, Akinari Yokoya, Yuji Baba, Seiji Mori, Kentaro Fujii, Shin-ichi Wada, Yudai Izumi and Yoshinori Haga
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(21), 14836-14847 (2023)

187. "Synthesis and Isolation of a Kekulé Hydrocarbon with a Triplet Ground State"
Akihiro Shimizu, Tetsuya Morikoshi, Kenji Sugisaki, Daisuke Shiomi, Kazunobu Sato, Takeji Takui and Ryo Shintani
Angew Chem Int Ed (2022), https://doi.org/10.1002/anie.202205729

188. "Janus-Type AIE Fluorophores: Synthesis and Properties of π-Extended Coumarin-Bearing Triskelions"
Masafumi Ueda, Mirai Kokubun, Nao Yanagi, Norifumi Yamamoto and Yasuhiro Mazaki
Molecules, 27(21), 7450 (2022)

189. "Multiply Twisted Chiral Macrocycles Clamped by Tethered Binaphthyls Exhibiting High Circularly Polarized Luminescence Brightness"
Masashi Hasegawa, Chika Hasegawa, Yuki Nagaya, Kazunori Tsubaki and Yasuhiro Mazaki
Chemistry A European J (2022), https://doi.org/10.1002/chem.202202218

190. "Electron-phonon interaction and structural changes in the electronically excited state of WO3 photocatalyst"
Masanori Kaneko, Shunsuke Nozawa and Koichi Yamashita
Front. Energy Res. (2022), https://doi.org/10.3389/fenrg.2022.933044

191. "Photochemical Reaction of Ketoprofen with Proteinogenic Amino Acids"
Wataru Kashihara, Mio Shinoda, Kiyoka Tsuchiya, Tasuku Isozaki, Batsaikhan Mijiddorj, Kazuyoshi Ueda and Tadashi Suzuki
J. Phys. Chem. B, 126(10), 2098-2107 (2022)

192. "Site-selective heat current analysis of α-helical protein with linear-homopolymer-like model"
Tingting Wang, Takahisa Yamato and Wataru Sugiura
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0149362

193. "Nanoscale and Real-Time Nuclear–Electronic Dynamics Simulation Study of Charge Transfer at the Donor–Acceptor Interface in Organic Photovoltaics"
Hiroki Uratani and Hiromi Nakai
J. Phys. Chem. Lett., 14(9), 2292-2300 (2023)

194. "Anisotropic and Finite Effects on Intermolecular Vibration and Relaxation Dynamics: Low-Frequency Raman Spectroscopy of Water Film and Droplet on Graphene by Molecular Dynamics Simulations"
Taichi Inagaki, Miho Hatanaka and Shinji Saito
J. Phys. Chem. B, 127(26), 5869-5880 (2023)

195. "ACE2 N-glycosylation modulates interactions with SARS-CoV-2 spike protein in a site-specific manner"
Ayana Isobe, Yasuha Arai, Daisuke Kuroda, Nobuaki Okumura, Takao Ono, Shota Ushiba, Shin-ichi Nakakita, Tomo Daidoji, Yasuo Suzuki, Takaaki Nakaya, Kazuhiko Matsumoto and Yohei Watanabe
Commun Biol, 5(1), 1188 (2022)

196. "Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies against Omicron subvariants"
Saya Moriyama, Yuki Anraku, Shunta Taminishi, Yu Adachi, Daisuke Kuroda, Shunsuke Kita, Yusuke Higuchi, Yuhei Kirita, Ryutaro Kotaki, Keisuke Tonouchi, Kohei Yumoto, Tateki Suzuki, Taiyou Someya, Hideo Fukuhara, Yudai Kuroda, Tsukasa Yamamoto, Taishi Onodera, Shuetsu Fukushi, Ken Maeda, Fukumi Nakamura-Uchiyama, Takao Hashiguchi, Atsushi Hoshino, Katsumi MAENAKA and Yoshimasa Takahashi
Nat Commun, 14(1), 4198 (2023)

197. "Structure of MotA, a flagellar stator protein, from hyperthermophile"
Tatsuro Nishikino, Norihiro Takekawa, Duy Phuoc Tran, Jun-ichi Kishikawa, Mika Hirose, Sakura Onoe, Seiji Kojima, Michio Homma, Akio Kitao, Takayuki Kato and Katsumi Imada
Biochemical and Biophysical Research Communications, 631(), 78-85 (2022)

198. "Conserved GYXLI Motif of FlhA Is Involved in Dynamic Domain Motions of FlhA Required for Flagellar Protein Export"
Tohru Minamino, Miki Kinoshita, Yumi Inoue, Akio Kitao and Keiichi Namba
Microbiol Spectr (2022), https://doi.org/10.1128/spectrum.01110-22

199. "Inhibition of the hexamerization of SARS-CoV-2 endoribonuclease and modeling of RNA structures bound to the hexamer"
Duy Phuoc Tran, Yuta Taira, Takumi Ogawa, Ryoga Misu, Yoshiki Miyazawa and Akio Kitao
Sci Rep, 12(1), 3860 (2022)

200. "Dependence of Vibrational Energy Transfer on Distance in a Four-Helix Bundle Protein: Equidistant Increments with the Periodicity of α Helices"
Satoshi Yamashita, Misao Mizuno, Kazuhiro Takemura, Akio Kitao and Yasuhisa Mizutani
J. Phys. Chem. B, 126(17), 3283-3290 (2022)

201. "Dissociation Pathways of the p53 DNA Binding Domain from DNA and Critical Roles of Key Residues Elucidated by dPaCS-MD/MSM"
Mohamed Marzouk Sobeh and Akio Kitao
J. Chem. Inf. Model., 62(5), 1294-1307 (2022)

202. "An exa-scale high-performance molecular dynamics simulation program: MODYLAS"
Yoshimichi Andoh, Shin-ichi Ichikawa, Tatsuya Sakashita, Kazushi Fujimoto, Noriyuki Yoshii, Tetsuro Nagai, Zhiye Tang and Susumu Okazaki
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0144361

203. "Chemoselectivity change in catalytic hydrogenolysis enabling urea-reduction to formamide/amine over more reactive carbonyl compounds"
Takanori Iwasaki, Kazuki Tsuge, Naoki Naito and Kyoko Nozaki
Nat Commun, 14(1), 3279 (2023)

204. "Panchromatic Pt/TiO2-Based Photocatalysts Sensitized with Carboxylated Chlorin Dyads for Water Splitting Hydrogen Evolution"
Tianfang Zheng, Yanxiang Liu, Yuanlin Li, Lin Yang, Hangchen Ren, Xiao-Feng Wang,

Ritsuko Fujii, Osamu Kitao, Takashi Nakamura and Shin-ichi Sasaki
Applied Surface Science, 619(), 156570 (2023)

205. "Intrinsic Nature of the Ultrafast Deexcitation Pathway of Mycosporine-like Amino Acid Porphyra-334"
Makoto Hatakeyama and Shinichiro Nakamura
J. Phys. Chem. A, 126(41), 7460-7467 (2022)

206. "Real-time observation of the Woodward–Hoffmann rule for 1,3-cyclohexadiene by femtosecond soft X-ray transient absorption"
Taro Sekikawa, Nariyuki Saito, Yutaro Kurimoto, Nobuhisa Ishii, Tomoya Mizuno, Teruto Kanai, Jiro Itatani, Kenichiro Saita and Tetsuya Taketsugu
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(12), 8497-8506 (2023)

207. "Theoretical study of carbon isotope effects in the nonclassical carbonyl cation CO/[M(CO)]+ (M = Cu, Ag, Au; n = 1–4)"
Yuriko Ono, Takuro Tsutsumi, Yu Harabuchi, Tetsuya Taketsugu and Yasuhiko Fujii
Chemical Physics Letters, 806, 140008 (2022)

208. "Role of Vibronic Couplings and Energy Gap in the Internal Conversion Process of a Molecule"
Wataru OTA, Motoyuki Uejima and Tohru Sato
BCSJ, 96(6), 582-590 (2023)

209. "Origin of Stereoselectivity in a Mechanochemical Reaction of Diphenylfulvene and Maleimide"
Wakana Sakai, Lori Gonnet, Naoki Haruta, Tohru Sato and Michel Baron
J. Phys. Chem. A, 127(28), 5790-5794 (2023)

210. "The simplest structure of a stable radical showing high fluorescence efficiency in solution: benzene donors with triarylmethyl radicals"
Yohei Hattori, Ryota Kitajima, Wataru OTA, Ryota Matsuoka, Tetsuro Kusamoto, Tohru Sato and Kingo Uchida
Chem. Sci., 13(45), 13418-13425 (2022)

211. "Photoinduced One-Pot Synthesis of a Chromium Germylyne Complex and Its Formation Mechanism"
Koichi Nagata, Hirotaka Omura, Masahiro Matsuoka, Hiromi Tobita and Hisako Hashimoto
Organometallics, 42(11), 1131-1138 (2023)

212. "Self-Assembly of Glycerol-Amphiphilic Janus Dendrimers Amplifies and Indicates Principles for the Selection of Stereochemistry by Biological Membranes"
Dapeng Zhang, Qi Xiao, Mehrnoush Rahimzadeh, Matthew Liu, Cesar Rodriguez-Emmenegger, Yusuke Miyazaki, Wataru Shinoda and Virgil Percec
J. Am. Chem. Soc., 145(7), 4311-4323 (2023)

213. "Amphotericin B assembles into seven-molecule ion channels: An NMR and molecular dynamics study"
Yuichi Umegawa, Tomoya Yamamoto, Mayank Dixit, Kosuke Funahashi, Sangjae Seo, Yasuo Nakagawa, Taiga Suzuki, Shigeru Matsuoka, Hiroshi Tsuchikawa, Shinya Hanashima, Tohru

Oishi, Nobuaki Matsumori, Wataru Shinoda and Michio Murata
Sci. Adv. (2022), https://doi.org/10.1126/sciadv.abo2658

214. "Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study"
Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba and Umpei Nagashima
J. Phys. Chem. A, 127(4), 894-901 (2023)

215. "Surface-exposed silver nanoclusters inside molecular metal oxide cavities"
Kentaro Yonesato, Daiki Yanai, Seiji Yamazoe, Daisuke Yokogawa, Takashi Kikuchi, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki
Nat. Chem., 15(7), 940-947 (2023)

216. "Influence of Glycan Agents on Protein Crystallization with Ammonium Sulfate"
Yan Guo and Tyuji Hoshino
Crystal Growth & Design, 22(11), 6751-6765 (2022)

217. "Computational and Crystallographic Analysis of Binding Structures of Inhibitory Compounds for HIV-1 RNase H Activity"
Huiyan Lu, Yuji Komukai, Koto Usami, Yan Guo, Xinyue Qiao, Michiyoshi Nukaga and Tyuji Hoshino
J. Chem. Inf. Model., 62(24), 6762-6774 (2022)

218. "Computational Screening of Inhibitory Compounds for SARS-Cov-2 3CL Protease with a Database Consisting of Approved and Investigational Chemicals"
Kazunori Miwa, Yan Guo, Masayuki Hata, Norio Yamamoto and Tyuji Hoshino
CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 71(5), 360-367 (2023)

219. "Synthesis, properties, and material hybridization of bare aromatic polymers enabled by dendrimer support"
Shusei Fujiki, Kazuma Amaike, Akiko Yagi and Kenichiro Itami
Nat Commun, 13(1), 5358 (2022)

220. "Theoretical Insight into Catalysis of the Aluminabenzene–Iridium Complex for C(sp^3)–H Borylation of NEt_3: How to Control α- and β-Regioselectivities?"
Rong-Lin Zhong, Katsunori Suzuki, Makoto Yamashita and Shigeyoshi Sakaki
ACS Catal., 12(9), 4880-4897 (2022)

221. "Surface modification of MCr2O4 (M = Mg and Zn) by Cu-Doping: Theoretical prediction and experimental observation of enhanced catalysis for CO oxidation"
Peng Zhao, Kakuya Ueda, Ryosuke Sakai, Masahiro Ehara, Atsushi Satsuma and Shigeyoshi Sakaki
Applied Surface Science, 605(), 154681 (2022)

222. "Theoretical Study of N–H σ-Bond Activation by Nickel(0) Complex: Reaction Mechanism, Electronic Processes, and Prediction of Better Ligand"

Qingxi Meng, Bo Zhu and Shigeyoshi Sakaki
Inorg. Chem., 61(23), 8715-8728 (2022)

223. "Single atom alloys *vs.* phase separated alloys in Cu, Ag, and Au atoms with Ni(111) and Ni, Pd, and Pt atoms with Cu(111): a theoretical exploration"
Junqing Yin, Masahiro Ehara and Shigeyoshi Sakaki
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(17), 10420-10438 (2022)
224. "Anisotropic and Finite Effects on Intermolecular Vibration and Relaxation Dynamics: Low-Frequency Raman Spectroscopy of Water Film and Droplet on Graphene by Molecular Dynamics Simulations"
Taichi Inagaki, Miho Hatanaka and Shinji Saito
J. Phys. Chem. B, 127(26), 5869-5880 (2023)
225. "Geometric, electronic and spin structures of the CaMn4O5 catalyst for water oxidation in oxygen-evolving photosystem II. Interplay between experiments and theoretical computations"
Kizashi Yamaguchi, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, Koichi Miyagawa, Michihiro Suga, Fusamichi Akita and Jian-Ren Shen
Coordination Chemistry Reviews, 471, 214742 (2022)
226. "Roles of the Flexible Primary Coordination Sphere of the Mn_4CaO_x Cluster: What Are the Immediate Decay Products of the S_3 State?"
Hiroshi Isobe, Mitsuo Shoji, Takayoshi Suzuki, Jian-Ren Shen and Kizashi Yamaguchi
J. Phys. Chem. B, 126(38), 7212-7228 (2022)
227. "Structure and mechanism of oxalate transporter OxlT in an oxalate-degrading bacterium in the gut microbiota"
Titouan Jaunet-Lahary, Tatsuro Shimamura, Masahiro Hayashi, Norimichi Nomura, Kouta Hirasawa, Tetsuya Shimizu, Masao Yamashita, Naotaka Tsutsumi, Yuta Suehiro, Keiichi Kojima, Yuki Sudo, Takashi Tamura, Hiroko Iwanari, Takao Hamakubo, So Iwata, Kei-ichi Okazaki, Teruhisa Hirai and Atsuko Yamashita
Nat Commun, 14(1), 1730 (2023)
228. "Molecular mechanism on forcible ejection of ATPase inhibitory factor 1 from mitochondrial ATP synthase"
Ryohei Kobayashi, Hiroshi Ueno, Kei-ichi Okazaki and Hiroyuki Noji
Nat Commun, 14(1), 1682 (2023)
229. "Improved Antibody-Specific Epitope Prediction Using AlphaFold and AbAdapt**"
Zichang Xu, Ana Davila, Jan Wilamowski, Shunsuke Teraguchi and Daron M. Standley
ChemBioChem (2022), https://doi.org/10.1002/cbic.202200303
230. "Perfluorocycloparaphenylenes"
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Masafumi Shimasaki, Taishi Nishihara, Youhei Takeda, Nobuhiko Mitoma, Takuya Kuwabara, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa and Kenichiro Itami
Nat Commun, 13(1), 3713 (2022)

231. "N-doped nonalternant aromatic belt *via* a six-fold annulative double N-arylation"
Hiroki Sato, Rie Suizu, Tomoki Kato, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa, Kunio Awaga and Kenichiro Itami
Chem. Sci., 13(34), 9947-9951 (2022)

232. "COSMO-RS Exploration of Highly CO_2-Selective Hydrogen-Bonded Binary Liquid Absorbents under Humid Conditions: Role of Trace Ionic Species"
Shiori Watabe, Nahoko Kuroki and Hirotoshi Mori
ACS Omega, 8(16), 14478-14483 (2023)

233. "Machine Learning-Boosted Design of Ionic Liquids for CO_2 Absorption and Experimental Verification"
Nahoko Kuroki, Yuki Suzuki, Daisuke Kodama, Firoz Alam Chowdhury, Hidetaka Yamada and Hirotoshi Mori
J. Phys. Chem. B, 127(9), 2022-2027 (2023)

234. "On donor–acceptor-bridging intramolecular hydrogen bonds in NIR-TADF molecules"
Fabian Weber and Hirotoshi Mori
RSC Adv., 13(6), 3942-3946 (2023)

235. "GIAO NMR Calculation-Driven Stereochemical Assignment of Marine Macrolide Natural Products: Assessment of the Performance of DP4 and DP4+ Analyses and Assignment of the Relative Configuration of Leptolyngbyalide A–C/Oscillariolide Macrolactone"
Keisuke Murata, Hirotoshi Mori and Haruhiko Fuwa
BCSJ, 95(12), 1775-1785 (2022)

236. "Electronic fluctuation difference between trimethylamine N-oxide and tert-butyl alcohol in water"
Nahoko Kuroki, Yukina Uchino, Tamon Funakura and Hirotoshi Mori
Sci Rep, 12(1), 19417 (2022)

237. "RadonPy: automated physical property calculation using all-atom classical molecular dynamics simulations for polymer informatics"
Yoshihiro Hayashi, Junichiro Shiomi, Junko Morikawa and Ryo Yoshida
npj Comput Mater, 8(1), 222 (2022)

238. "Efficient Transformation of Polymer Main Chain Catalyzed by Macrocycle Metal Complexes via Pseudorotaxane Intermediate"
Toshikazu Takata, Koji Yamamoto, Kazuki Higuchi, Masahiro Ogawa, Ayumi Kawasaki, Shunya Mizuno, Hikaru Iwasaki, Masaki Nagashima, Yoshihiro Hayashi, Susumu Kawauchi, Kazuko Nakazono and Yasuhito Koyama
Angew Chem Int Ed (2023), https://doi.org/10.1002/anie.202303494

239. "Polymorphs of Titanium Dioxide: An Assessment of the Variants of Projector Augmented Wave Potential of Titanium on Their Geometric and Dielectric Properties"
Pradeep R. Varadwaj, Van An Dinh, Yoshitada Morikawa and Ryoji Asahi
ACS Omega, 8(24), 22003-22017 (2023)

240. "Unique solvent effect of water in radical cyclization reaction"
Sara Suzuki, Soni Aman Govind, Kosuke Imamura, Hideki Yorimitsu, Hiroshi Shinokubo, Masahiro Higashi and Hirofumi Sato
Chemical Physics Letters, 826, 140641 (2023)

241. "Theoretical study on counter anion- and solvent-dependent fluorescence quenching mechanism of 2-phenylbenzo[b]phospholium salts"
Sara Suzuki, Kosuke Imamura, Kaori Fujii, Yoshifumi Kimura, Yoshihiro Matano, Masahiro Higashi and Hirofumi Sato
Journal of Molecular Liquids, 382(), 121934 (2023)

242. "Raman Spectroscopic and DFT Study of COA-Cl and Its Analogues"
Takayuki Umakoshi, Takumi Urakami, Haruki Kidoguchi, Keishi Yang, Prabhat Verma, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi and Ikuko Tsukamoto
J. Phys. Chem. A, 127(8), 1849-1856 (2023)

243. "Extended ensemble molecular dynamics study of cellulose I–ethylenediamine complex crystal models: atomistic picture of desorption behaviors of ethylenediamine"
Toshifumi Yui and Takuya Uto
Cellulose, 29(5), 2855-2867 (2022)

244. "Molecular Dynamics Simulation Study of Chitosan−Zinc Chloride Complex Model"
Kotaro Noda, Takuya Uto and Toshifumi Yui
JFST, 79(2), 24-31 (2023)

245. "Theoretical study on dissolution mechanism of chitin crystal in ionic liquids"
T. Uto
Chitin and Chitosan Research ISSN: 2758-0261, 28(1), 16-21 (2022)

246. "Tunability of the thermal diffusivity of cellulose nanofibril films by addition of multivalent metal ions"
Kojiro Uetani, Keitaro Kasuya, Soh Yoshikawa and Takuya Uto
Carbohydrate Polymers, 297, 120010 (2022)

247. "Finite temperature effects on the structural stability of Si-doped HfO2 using first-principles calculations"
Y. Harashima, H. Koga, Z. Ni, T. Yonehara, M. Katouda, A. Notake, H. Matsui, T. Moriya, M. K. Si, R. Hasunuma, A. Uedono and Y. Shigeta
Appl. Phys. Lett. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0153188

248. "Explicit analysis of functional group orientation in amorphous organic semiconductor films by using deuterated materials"
Yoshihito Sukegawa, Yuro Yagi, Hideyoshi Kitahara, Shunji Mochizuki and Daisuke Yokoyama
J. Mater. Chem. C, 10(44), 16761-16772 (2022)

249. "Ion-pairing assemblies of self-associating pyrrole-based anion-responsive π-electronic molecules"

Yohei Haketa, Kenta Nishiyama and Hiromitsu Maeda
J. Porphyrins Phthalocyanines, 27(01n04), 73-81 (2023)

250. "Reaction Mechanism of Deoxydehydration by Ceria-Supported Monomeric Rhenium Catalysts: A Computational Study"
Ryu Hosaka, Daiki Asada, Ji Cao, Masazumi Tamura, Yoshinao Nakagawa, Keiichi Tomishige, Jun-ya Hasegawa and Akira Nakayama
J. Phys. Chem. C, 126(28), 11566-11573 (2022)

251. "A method for protein structure sampling under three-dimensional reference interaction site model solvation based on hybrid Monte Carlo framework"
Norio Yoshida and Tsuyoshi Yamaguchi
Journal of Molecular Liquids, 385(), 122418 (2023)

252. "Theoretical Analysis of the Role of Water in Ligand Binding to Cucurbit[*n*]uril of Different Sizes"
Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug and Norio Yoshida
J. Phys. Chem. B, 127(16), 3651-3662 (2023)

253. "Phase equilibrium of three-component liquid systems composed of water, alcohol, and sodium chloride studied by the reference interaction-site model integral equation theory"
Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong and Norio Yoshida
J. Chem. Phys., 158(8), 084502 (2023)

254. "Solvent effects in four-component relativistic electronic structure theory based on the reference interaction-site model"
Kodai Kanemaru, Yoshihiro Watanabe, Norio Yoshida and Haruyuki Nakano
J Comput Chem, 44(1), 5-14 (2023)

255. "Study of phase equilibria and thermodynamic properties of liquid mixtures using the integral equation theory: Application to water and alcohol mixtures"
Tsuyoshi Yamaguchi, Song-Ho Chong and Norio Yoshida
J. Chem. Phys., 157(23), 234502 (2022)

256. "Selective molecular recognition of amino acids and their derivatives by cucurbiturils in aqueous solution: An MD/3D-RISM study"
Natthiti Chiangraeng, Haruyuki Nakano, Piyarat Nimmanpipug and Norio Yoshida
Journal of Molecular Liquids, 386(), 122503 (2023)

257. "Tuning the ATP–ATP and ATP–disordered protein interactions in high ATP concentration by altering water models"
Toshifumi Mori and Norio Yoshida
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0158046

258. "Structural dynamics of the N-terminal SH2 domain of PI3K in its free and CD28-bound states"
Yuhi Hosoe, Yohei Miyanoiri, Suyong Re, Saki Ochi, Yuya Asahina, Toru Kawakami, Masataka Kuroda, Kenji Mizuguchi and Masayuki Oda
The FEBS Journal, 290(9), 2366-2378 (2023)

259. "Alkyl chain length-dependent protein nonadsorption and adsorption properties of crystalline alkyl β-celluloside assemblies"
Takeshi Serizawa, Saeko Yamaguchi, Moe Amitani, Sawa Ishii, Hiromi Tsuyuki, Yukiko Tanaka, Toshiki Sawada, Izuru Kawamura, Go Watanabe and Masaru Tanaka
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 220, 112898 (2022)

260. "Photoinduced crystal melting with luminescence evolution based on conformational isomerisation"
Mao Komura, Hikaru Sotome, Hiroshi Miyasaka, Takuji Ogawa and Yosuke Tani
Chem. Sci., 14(20), 5302-5308 (2023)

261. "Application of Monoferrocenylsumanenes Derived from Sonogashira Cross-Coupling or *Click Chemistry* Reactions in Highly Sensitive and Selective Cesium Cation Electrochemical Sensors"
Artur Kasprzak, Aleksandra Gajda-Walczak, Agata Kowalczyk, Barbara Wagner, Anna M. Nowicka, Mikey Nishimoto, Mariola Koszytkowska-Stawińska and Hidehiro Sakurai
J. Org. Chem., 88(7), 4199-4208 (2023)

262. "Pentagon-Fused Sumanenes on the Aromatic Peripheries en Route to the Bottom-Up Synthesis of Fullerenes"
Hidehiro Sakurai, Hironobu Nakazawa, Yuta Uetake and Yumi Yakiyama
Synlett, 34(04), 374-378 (2023)

263. "Synthesis of Fully Substituted Sumanenes at the Aromatic Periphery through Hexabromomethylation"
Hironobu Nakazawa, Yuta Uetake, Yumi Yakiyama and Hidehiro Sakurai
Asian J Org Chem (2023), https://doi.org/10.1002/ajoc.202200585

264. "Sumanene-functionalised bis(terpyridine)–ruthenium(ii) complexes showing photoinduced structural change and cation sensing"
Junyi Han, Yumi Yakiyama, Youhei Takeda and Hidehiro Sakurai
Inorg. Chem. Front., 10(1), 211-217 (2022)

265. "Synthesis of Sumanene-fused Acenes"
Hironobu Nakazawa, Akinobu Ohya, Yuto Morimoto, Yuta Uetake, Naohiko Ikuma, Kenji Okada, Masayoshi Nakano, Yumi Yakiyama and Hidehiro Sakurai
Asian J Org Chem (2022), https://doi.org/10.1002/ajoc.202200471

266. "Dissociative Adsorption of Water on $CaMn_4O_5$ Cationic Clusters"
Tianyue Zhou, Manami Abe, Yufei Zhang, Satoshi Kudoh and Fumitaka Mafuné
J. Phys. Chem. A, 126(44), 8218-8224 (2022)

267. "NO Bond Cleavage on Gas-Phase Ir_n^+ Clusters Investigated by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy"
Masato Yamaguchi, Yufei Zhang, Olga V. Lushchikova, Joost M. Bakker and Fumitaka Mafuné
J. Phys. Chem. A, 126(38), 6668-6677 (2022)

268. "Electronic Interaction between Aromatic Chromophores in Dibenzo-Crown Ether Complexes with Alkali Metal Ions Investigated via Cold Gas-Phase Spectroscopy"

Motoki Kida, Tomoyuki Ujihira, Mayuko Kubo, Satoru Muramatsu, Takayuki Ebata and Yoshiya Inokuchi
J. Phys. Chem. A, 127(14), 3210-3220 (2023)

269. "Dipole Cooperativity and Polarization Frustration Determine the Secondary Structure Distribution of Short Alanine Peptides in Water"
Ying Yuan and Feng Wang
J. Phys. Chem. B, 127(14), 3126-3138 (2023)

270. "Structure and Heterogeneity of Retinal Chromophore in Chloride Pump Rhodopsins Revealed by Raman Optical Activity"
Masaiku Ohya, Takashi Kikukawa, Junpei Matsuo, Takashi Tsukamoto, Ryota Nagaura, Tomotsumi Fujisawa and Masashi Unno
J. Phys. Chem. B, 127(21), 4775-4782 (2023)

271. "Bifunctional Iminophosphorane-Catalyzed Enantioselective Nitroalkane Addition to Unactivated α,β-Unsaturated Esters**"
Daniel Rozsar, Alistair J. M. Farley, Iain McLauchlan, Benjamin D. A. Shennan, Ken Yamazaki and Darren J. Dixon
Angew Chem Int Ed (2023), https://doi.org/10.1002/anie.202303391

272. "Catalytic enantioselective nucleophilic desymmetrization of phosphonate esters"
Michele Formica, Tatiana Rogova, Heyao Shi, Naoto Sahara, Branislav Ferko, Alistair J. M. Farley, Kirsten E. Christensen, Fernanda Duarte, Ken Yamazaki and Darren J. Dixon
Nat. Chem., 15(5), 714-721 (2023)

273. "Observation and Stereochemistry of Betaine Intermediates in the Reaction of Phosphonium Ylide Containing a Phosphaboratatriptycene Skeleton with Benzaldehyde"
Yosuke Uchiyama, Shotaro Yamagishi and Takuya Yasukawa
J. Org. Chem., 87(23), 15899-15913 (2022)

274. "Sigma enlarging bridge correction of three dimensional Ornstein–Zernike theory for solvation free energy of polyatomic solutes immersed in Lennard-Jones monatomic solvent"
Tatsuhiko Miyata and Yusuke Hikasa
AIP Advances, 12(8), 085206 (2022)

275. "Integral equation study of effective attraction between like-charged particles mediated by cations: Comparison between IPY2 and HNC closures"
M. Takeda, K. Maruyama, R. Akiyama and T. Miyata
EPL, 140(1), 17001 (2022)

276. "Synthesis, Properties, and Intermolecular Interactions in the Solid States of π-Congested X-Shaped 1,2,4,5-Tetra(9-anthryl)benzenes"
Tomohiko Nishiuchi, Shino Takeuchi, Yuta Makihara, Ryo Kimura, Shohei Saito, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo
BCSJ, 95(11), 1591-1599 (2022)

277. "Synthesis and Properties of a Through-Space Interacting Diradicaloid"
Takuya Kodama, Yasukazu Hirao and Takashi Kubo
Precision Chemistry, 1(3), 183-191 (2023)

278. "One-Electron Injection-triggered Radical Reaction of Alkyl Benzoates Promoted by 1,4-Bis(diphenylamino)benzene Photocatalysis"
Takashi Koike, Ryo Okumura, Tomoki Kato, Manabu Abe and Munetaka Akita
ChemCatChem (2023), https://doi.org/10.1002/cctc.202201311

279. "Molecular Orientations of Myristic Acid Derivatives with Different Perfluoroalkyl Chain Lengths at the Air/Water Interface Evaluated by Heterodyne-Detected Sum Frequency Generation Spectroscopy"
Yuki Nojima, Takafumi Shimoaka, Takeshi Hasegawa and Taka-aki Ishibashi
J. Phys. Chem. C, 127(25), 12349-12356 (2023)

280. "Fine tunable metal assemblies constrained by multidentate phosphine ligands"
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Yasuyuki Ura and Takayuki Nakajima
Coordination Chemistry Reviews, 466, 214581 (2022)

281. "Aiming for dynamic behaviours of molecular metal chains"
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Yasuyuki Ura and Takayuki Nakajima
Dalton Trans., 52(5), 1147-1158 (2022)

282. "1-Fluoro-1-sulfonyloxylation of Alkenes by Sterically and Electronically Tuned Hypervalent Iodine: Regression Analysis toward 1,1-Heterodifunctionalization"
Masaki Fujie, Kyohei Mizufune, Yoshihiro Nishimoto and Makoto Yasuda
Org. Lett., 25(5), 766-770 (2023)

283. "Nuclear quantum effect and H/D isotope effect in excited state intramolecular proton transfer and electron-induced intramolecular proton transfer reactions in 8-hydroxyquinoline"
Taro Udagawa, Ikumi Hattori, Yusuke Kanematsu, Takayoshi Ishimoto and Masanori Tachikawa
Int J of Quantum Chemistry (2022), https://doi.org/10.1002/qua.26962

284. "A path integral molecular dynamics study on the NH_4^+ rotation in $NH_4^+\cdots XH_2$ (X = Be or Mg) dihydrogen bond systems"
Taro Udagawa, Amane Kinoshita, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(28), 17295-17302 (2022)

285. "Direct Elucidation of the Vibrationally Averaged Structure of Benzene: A Path Integral Molecular Dynamics Study"
Taro Udagawa, Hikaru Tanaka, Tsuneo Hirano, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, Masaaki Baba and Umpei Nagashima
J. Phys. Chem. A, 127(4), 894-901 (2023)

286. "Repulsive segregation of fluoroalkyl side chains turns a cohesive polymer into a mechanically tough, ultrafast self-healable, nonsticky elastomer"

Yohei Miwa, Taro Udagawa and Shoichi Kutsumizu
Sci Rep, 12(1), 12009 (2022)

287. "Effect of alkali metal cations on network rearrangement in polyisoprene ionomers"
Yohei Miwa, Koki Hasegawa, Taro Udagawa, Yu Shinke and Shoichi Kutsumizu
Phys. Chem. Chem. Phys., 24(28), 17042-17049 (2022)
288. "Nuclear quantum and H/D isotope effects on intramolecular hydrogen bond in curcumin"
Taro Udagawa, Hinata Yabushita, Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa
Phys. Chem. Chem. Phys., 25(23), 15798-15806 (2023)
289. "Copper-Catalyzed Stereoselective Borylation and Palladium-Catalyzed Stereospecific Cross-Coupling to Give Aryl *C* -Glycosides"
Kazuki Kurahayashi, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Go Hirai and Shuhei Higashibayashi
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202203376
290. "Theoretical and Experimental Investigations of Stable Arylfluorene-Based Radical-Type Mechanophores"
Hajime Sugita, Yi Lu, Daisuke Aoki, Hideyuki Otsuka and Koichiro Mikami
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202203249
291. "Theoretical Study on Origin of CVD Growth Direction Difference in Graphene/hBN Heterostructures"
Hiroyuki Kageshima, Shengnan Wang and Hiroki Hibino
e-J. Surf. Sci. Nanotechnol., , 2023-031 (2023)
292. "Phenothiazine-, Dihydroacridine-, and Acridone-Based Boron Difluoride Complexes: Synthesis and Structure–Property Relationships"
Koji Yamamoto, Wakana Imai, Satoki Kanamori, Koji Yamamoto and Yosuke Nakamura
J. Org. Chem., 88(6), 4003-4007 (2023)
293. "A series of boron difluoride complexes of azinylcarbazoles: synthesis and structure–property relationships"
Koji Yamamoto, Shun Matsui, Shin-ichiro Kato and Yosuke Nakamura
Org. Biomol. Chem., 21(26), 5398-5405 (2023)
294. "Iridium Complexes with a Naphthyridine-Based *Si*,*N*-Ligand: Synthesis and Catalytic Activity toward Olefin Hydrogenation"
Keita Sato, Takashi Komuro, Tomohiro Osawa, Hisako Hashimoto and Hiromi Tobita
Organometallics, 41(18), 2612-2621 (2022)
295. "3,11-Diaminodibenzo[*a,j*]phenazine: Synthesis, Properties, and Applications to Tröger's Base-Forming Ladder Polymerization"
Saika Izumi, Keiki Inoue, Yuya Nitta, Tomoya Enjou, Takahiro Ami, Kouki Oka, Norimitsu Tohnai, Satoshi Minakata, Takanori Fukushima, Fumitaka Ishiwari and Youhei Takeda
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202202702
296. "3,11-Diaminodibenzo[*a,j*]phenazine: Synthesis, Properties, and Applications to Tröger's Base-Forming Ladder Polymerization"

Saika Izumi, Keiki Inoue, Yuya Nitta, Tomoya Enjou, Takahiro Ami, Kouki Oka, Norimitsu Tohnai, Satoshi Minakata, Takanori Fukushima, Fumitaka Ishiwari and Youhei Takeda
Chemistry A European J (2023), https://doi.org/10.1002/chem.202202702

297. "Floating in Space: How to Treat the Weak Interaction between CO Molecules in Interstellar Ices"
Brian C. Ferrari, Germán Molpeceres, Johannes Kästner, Yuri Aikawa, Marc van Hemert, Jörg Meyer and Thanja Lamberts
ACS Earth Space Chem., 7(7), 1423-1432 (2023)

298. "Electrochemical synthesis of heterodehydro[7]helicenes"
Md. Imrul Khalid, Mohamed S. H. Salem, Makoto Sako, Masaru Kondo, Hiroaki Sasai and Shinobu Takizawa
Commun Chem, 5(1), 166 (2022)

299. "Electrochemical Synthesis of Hetero[7]helicenes Containing Pyrrole and Furan Rings *via* an Oxidative Heterocoupling and Dehydrative Cyclization Sequence"
Mohamed S. H. Salem, Md. Imrul Khalid, Makoto Sako, Keigo Higashida, Charlie Lacroix, Masaru Kondo, Ryo Takishima, Taisei Taniguchi, Masahiro Miura, Giang Vo-Thanh, Hiroaki Sasai and Shinobu Takizawa
Adv Synth Catal, 365(3), 373-380 (2023)

300. "Coiled-coil chains with Cis-conformations of Poly(7,7,8,8-tetrakis(ethoxycarbonyl)-p-quinodimethane) in solution on the basis of 1D monomer assemblies"
Takahito Itoh, Takahiro Uno, Masataka Kubo, Norimitsu Tohnai, Fumio Sanda and Mikiji Miyata
European Polymer Journal, 190, 112020 (2023)

301. "Chirality induction in platinum-containing polyaryleneethynylenes by exchange from achiral phosphine ligands to P-chiral phosphine ligands"
Ryo Aoki, Takashi Horiuchi, Soya Makino, Natsuhiro Sano, Yoshitane Imai, Hiromitsu Sogawa and Fumio Sanda
Polymer, 265(), 125576 (2023)

302. "Synthesis and fluorescence properties of 9,9-dimethylfluorene-diyl bridged molecular gyrotops: effects of slight fluorophore motion on fluorescence efficiency in the solid state"
Reina Yoshizawa, Yusuke Inagaki, Hiroyuki Momma, Eunsang Kwon, Kazuaki Ohara, Kentaro Yamaguchi and Wataru Setaka
New J. Chem., 47(12), 5946-5952 (2023)

303. "Synthesis and structure of stannane-based molecular bevel gears having substituents on a tin linker"
Satoshi Hosono, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka
Org. Biomol. Chem., 21(23), 4781-4787 (2023)

304. "On the phase behaviors of CH4–CO2 binary clathrate hydrates: Two-phase and three-phase coexistences"

Hideki Tanaka, Masakazu Matsumoto and Takuma Yagasaki
J. Chem. Phys. (2023), https://doi.org/10.1063/5.0155143

305. "Synthesis and structural evaluation of closed-shell folded and open-shell twisted hexabenzo[5.6.7]quinarene"
Tomohiko Nishiuchi, Kazuyuki Uchida and Takashi Kubo
Chem. Commun., 59(48), 7379-7382 (2023)
306. "Atomistic insight into the dopant impacts at the garnet $Li_7La_3Zr_2O_{12}$ solid electrolyte grain boundaries"
Bo Gao, Randy Jalem and Yoshitaka Tateyama
J. Mater. Chem. A, 10(18), 10083-10091 (2022)
307. "High-Throughput Data-Driven Prediction of Stable High-Performance Na-Ion Sulfide Solid Electrolytes"
Seong-Hoon Jang, Yoshitaka Tateyama and Randy Jalem
Adv Funct Materials, 32(48), 2206036 (2022)
308. "Nonequilibrium molecular dynamics for accelerated computation of ion–ion correlated conductivity beyond Nernst–Einstein limitation"
Ryoma Sasaki, Bo Gao, Taro Hitosugi and Yoshitaka Tateyama
npj Comput Mater, 9(1), 48 (2023)
309. "Effect of Nitrogen Doping and Oxygen Vacancy on the Oxygen Reduction Reaction on the Tetragonal Zirconia(101) Surface"
Shibghatullah Muhammady, Jun Haruyama, Shusuke Kasamatsu and Osamu Sugino
J. Phys. Chem. C, 126(37), 15662-15670 (2022)
310. "Machine-learning-based exchange correlation functional with physical asymptotic constraints"
Ryo Nagai, Ryosuke Akashi and Osamu Sugino
Phys. Rev. Research, 4(1), 013106 (2022)
311. "Global diffusion of hydrogen molecules in the heterogeneous structure of polymer electrolytes for fuel cells: Dynamic Monte Carlo combined with molecular dynamics calculations"
Tetsuro Nagai and Susumu Okazaki
J. Chem. Phys., 157(5), 054502 (2022)
312. "Microscopic Analysis of the Mechanical Stability of an SEI Layer Structure Depending on the FEC Additive Concentration in Na-Ion Batteries: Maximum Appearance in Vickers Hardness at Lower FEC Concentrations"
Amine Bouibes, Nisrine Sakaki and Masataka Nagaoka
ACS Omega, 8(19), 16570-16578 (2023)
313. "Activity and selectivity of N_2 fixation on B doped g-C_9N_{10}: a density functional theory study"
Yuelin Wang, Thanh Ngoc Pham, Likai Yan and Yoshitada Morikawa
J. Mater. Chem. C, 10(32), 11791-11800 (2022)

3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況(2023年7月31日現在)

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
aa9	斉藤　真司	7	1	194
ad1	江原　正博	5	7	130-136
ad2	奥村　久士	5	2	1,16
af3	長坂　将成	1	3	6,26,100
af6	古賀　信康	4		
af9	谷中　冴子	1		
ag0	岡崎　圭一	4	2	227,228
ag8	南谷　英美	6		
ah1	草本　哲郎	5	1	74
ah6	瀬川　泰知	7	2	230,231
ah7	高谷　光	4		
ah8	倉持　光	2		
ah9	奥村　慎太郎	1		
ai0	Adrian J. Urban	1		
ai1	山本　浩史	6		
ca6	海野　雅司	2	1	270
cb1	田仲　二朗	1		
cc1	星野　忠次	7	3	216-218
cc2	長谷川　淳也	14	13	137-149
cc8	岡本　祐幸	1		
cd2	榊　茂好	7	4	220-223
cd3	北河　康隆	20	5	52,169-172
ce7	岩野　薫	1		
cf0	瀬波　大土	5		
cf1	山下　誠	3	4	70-73
cg2	鷹野　優	5	10	14,154-162
cg4	関山　秀雄	1		
cg6	石川　春樹	1		
cg9	赤瀬　大	4		
ch1	立川　仁典	8	4	177-180
ci7	数納　広哉	1		
ci8	富永　圭介	5		
ck4	中村　卓	1	2	53,204
ck5	中辻　博	3		
cl3	草間　仁	1	2	90,91
cl5	海老原　昌弘	1		
cm0	田中　成典	6		
cm7	水瀬　賢太	1		
cm9	森　寛敏	9	5	232-236
cn2	森田　明弘	10		
cn9	野崎　京子	6	1	203
co1	池田　浩人	2		
co8	宮崎　充彦	2		
cp1	横山　大輔	2	1	248
cr5	武次　徹也	27	2	206,207
cs4	Raebiger Hannes	2		
ct9	上田　一義	1	1	191

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
cv7	佐藤　啓文	15	6	15, 48, 49, 240-242
cv8	金野　大助	2		
cw1	齋藤　大明	1		
cw2	湯井　敏文	5	5	13, 243-246
cw9	岡崎　進	7	1	50
cx7	吉田　健	13	1	24
cy1	岩本　啓	1		
cy5	秋津　貴城	2		
cy9	宮田　竜彦	1	2	274, 275
cz1	山口　兆	8	3	60, 225, 226
da3	長谷川　真士	4	3	33, 188, 189
db5	久新　荘一郎	12		
db7	津留崎　陽大	1		
dc0	山北　佳宏	3		
dc3	伊藤　喜光	2		
dc9	崔　隆基	1		
df3	山本 典史	15		
dg3	三井　正明	1		
dg4	寺田　智樹	2		
dh4	林　重彦	15		
dh8	入佐　正幸	3		
di5	松本　正和	3	1	304
dj0	中嶋　隆人	6		
dj6	栢沼　愛	1		
dk5	森次　圭	1		
dq9	加藤　昌子	5	1	20
ds3	能登　香	3		
du5	中村　栄一	7		
du7	高橋　修	2	1	173
dw5	山下　晃一	2	1	190
dx8	大和田　智彦	20	2	8, 9
eb3	佐々木　岳彦	2		
ee2	倭　剛久	9	1	192
eh3	市橋　正彦	1		
eh7	和佐田　裕昭	3	1	66
ek3	土田　敦子	2		
ek5	本多　一彦	1		
em1	鳥居　肇	6		
em7	渡辺　豪	10	5	55-58, 259
ep1	中井　浩巳	15	2	47, 193
eq6	中野　幸司	1		
eq7	川口　一朋	5		
eq8	稲葉　知士	1		
es4	森　聖治	12	6	2, 29, 30, 184-186
et4	伊藤　彰浩	7		
eu3	小野　克彦	1		
ev6	工藤　聡	3	3	27, 266, 267
ew6	波田　雅彦	25		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
ex3	白石　賢二	8		
ey1	黒崎　譲	2		
ez2	北尾　彰朗	14	5	197-201
ez3	秋山　亨	5	6	123-128
fa2	髙橋　　卓也	3	1	129
fa5	坂田　健	2	2	165, 166
fb5	太田　雄大	2		
fb6	邨次　智	4	1	80
fb7	大下　慶次郎	10	1	28
fc2	リントゥルオト　正美	2		
fc3	内田　幸明	1		
fc4	中野　義明	3	1	34
fc6	金　鋼	4	1	44
fd0	山崎　祥平	3		
fd1	田中　亮	1		
fd3	宇田川　太郎	1	6	283-288
fd4	米澤　康滋	1		
fd6	小安　喜一郎	9		
fd8	影島　博之	1	1	291
fe6	畠山　允	1	1	205
fe7	田中　大輔	1		
ff1	三田　文雄	2	2	300, 301
fg1	石山　達也	4		
fg3	村岡　梓	6		
fg4	佐藤　徹	11	3	208-210
fg8	畑中　美穂	11	1	224
fg9	大鳥　範和	3		
fh0	櫻井　英博	7	6	46, 261-265
fh1	伊藤　英人	7	4	17, 61-63
fh3	Gergely Juhasz	1		
fh7	関　修平	1		
fh8	吉田　純	1		
fh9	柳田　亮		1	65
fi0	田中　裕也	3	4	21-23, 153
fi4	浅子　壮美	2		
fi6	平野　恒夫	4	1	214
fj0	浅川　大樹	1		
fj4	松井　亨	3	2	51, 174
fk3	吉田　紀生	1	7	251-257
fk4	前田　大光	22	2	64, 249
fl1	浦　康之	3	3	67, 280, 281
fl5	田代　基慶	3		
fl6	新堀　佳紀	1		
fm3	山下　健一	4	2	18, 19
fm4	森本　淳平	16	3	150-152
fm7	宍戸　博紀	1		
fm9	西内　智彦	3	4	45, 276, 277, 305
fn1	丸山　茂夫	5		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fn2	井口　佳哉	11	2	268,269
fn5	神谷　昌宏	1		
fn8	野口　巧	2	1	121
fo0	村田　慧	2		
fo3	佐藤　久子	1	1	92
fo5	東林　修平	11	1	289
fo6	花村　仁嗣	3		
fo7	大澤　正久	1	1	113
fo9	大野　真也	1		
fp1	岡　真悠子	1		
fp5	渡邊　総一郎	1		
fp8	飯森　俊文	1		
fq0	狩野　直和	16		
fq1	井手　智仁	1		
fq2	清水　章弘	13	1	187
fq3	三宅　亮介	3		
fq7	伊藤　肇	4		
fq9	島田　敏宏	6		
fr0	篠田　恵子	4		
fr1	坂本　道昭	1	1	175
fr2	黒田　大祐	1	2	195,196
fr3	前田　理	25		
fr4	伊勢川　美穂	1		
fr5	宮崎　秀俊	4		
fr6	酒巻　大輔	1		
fr7	林　聡子	3		
fs0	滝田　良	8	4	93-96
fs1	山元　淳平	3		
fs2	影山　莉沙	2		
fs4	小汲　佳祐	3		
fs5	瀬高　渉	1	7	106-110,302,303
fs9	中村　修一	3	8	69,81-87
ft0	鈴木　賢紀	1		
ft7	鈴木　淳巨	3		
ft8	Pradeep Risikrishna Varadwaj	1	1	239
fu1	柳井　毅	6		
fu2	秋山　良	4		
fu5	田中　慎一郎	1	1	25
fu9	長田　浩一	1	3	10,11,211
fv2	斉藤　竜男	5	1	114
fv3	村井　征史	1		
fv7	黒木　尭	1		
fv8	正井　宏	1		
fw0	手島　正吾	10	1	247
fw1	石橋　孝章	8	1	279
fw2	小室　貴士	3	1	294
fw4	植田　一正	1		
fw5	西長　亨	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fw6	小杉　健斗	5		
fw7	加藤　健太	9	1	68
fx0	松田　欣之	6		
fx3	吾郷　友宏	3	2	3,164
fx5	山崎　祥子	1	1	163
fx6	星本　陽一	9		
fx8	奥山　克彦	1	1	75
fy3	中山　哲	8	1	250
fy4	篠田　渉	7	4	12,59,212,213
fy5	石井　良樹	8	1	54
fy7	平田　圭祐	2	7	37-43
fy8	山門　陵平	18	2	167,168
fy9	古屋　秀峰	4		
fz1	末松　安由美	2		
fz2	炭竈　享司	2	6	115-120
fz3	高石　和人	1	2	88,89
fz5	船曳　一正	1		
fz7	Floris van Eerden	1	1	7
fz8	中村　浩章	11	1	122
fz9	田中　秀樹	2		
ga1	鈴木　康介	4	1	215
ga2	内山　洋介	1	1	273
ga4	松本　剛昭	1		
ga6	高木　幸治	1	1	4
ga8	李　秀栄	1	2	77,258
ga9	山本　哲也	3		
gb0	恒川　英介	3		
gb1	信田　尚毅	3		
gb3	新林　卓也	1	1	5
gb4	沼田　宗典	6		
gb5	Nguyen Thanh Phuc	1		
gb6	西本　能弘	1	1	282
gc3	小島正寛	5	2	31,32
gc5	五十嵐　明則	1		
gc6	堀　優太	5	5	101-105
gc7	三ツ沼　治信	25		
gc8	森　俊文	3	5	35,36,97-99
gc9	甲賀　研一郎	5		
gd0	林　慶浩	14	2	237,238
gd1	田口　真彦	1		
gd2	桑原　穣	1		
gd3	雨夜　徹	1		
gd4	田代　省平	3		
gd6	寺田　眞浩	6	2	182,183
gd7	植村　一広	2		
gd8	杉田　一	6	1	290
gd9	吉田　悠一郎	1		
ge0	平井　剛	5		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
ge3	近藤　健	1		
ge4	清野　淳司	4		
ge5	吉田　拡人	4	2	78,79
ge6	高椋　利幸	2	1	176
ge8	小林　洋一	6		
ge9	兒玉　拓也	3		
gf1	長田　裕也	4	1	76
gf5	光藤　耕一	2	2	111,112
gf6	奥津　賢一	8		
gf7	水口　朋子	5		
gf8	藤本　和士	6	1	202
gf9	千葉　文野	2		
gg0	徐　子暢	1	1	229
gg1	谷　洋介	5	1	260
gg2	河野　翔也	1		
gg3	八木　亜樹子	5	1	219
gg4	佐久間　航也	1		
gg5	宮﨑　康典	1		
gg6	寺本　高啓	1		
gg7	山崎　賢	1	2	271,272
gg8	鹿又　喬平	1		
gg9	相澤　直矢	1		
gh0	小池　隆司	1	1	278
gh1	石割　文崇	3	1	296
gh2	長谷川　慎吾	3		
gh3	大久保　敬	2		
gh4	平子　直洋	2		
gh5	山本　浩司	1	2	292,293
gh6	中村　雅明	2		
gh7	相賀　則宏	2		
gh8	岡本　一央	1		
gh9	武田　洋平	1	1	295
gi0	中村　顕斗	1		
gi1	藤本　准子	1		
gi2	吉井　究	1		
gi3	佐古　真	1	2	298,299
gi4	滝澤　忍	1		
gi5	QIANG　YUE	1		
gi6	倉持　悠輔	2		
gi7	関川　卓也	1		
gi8	江口　大地	1		
gi9	相川　祐理	4	1	297
gj0	浜田　道昭	3		
gj1	山崎　雅人	1		
gj2	岡本　和紘	1		
gj3	大橋　和彦	1		
ia0	福永　雅喜	1		
ia3	近添　淳一	2		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
ka5	入江　克雅	1	1	181
qc0	梅澤　公二	2		
qc1	額賀　路嘉	1		
qc2	幡川　祐資	1		
va1	岡崎　進	8	1	311
vb7	押山　淳	6		
vc2	館山　佳尚	9	3	306-308
vc4	藤田　貴敏	1		
vc5	山崎　馨	1		
vc6	長岡　正隆	5	1	312
ve0	杉野　修	6	2	309, 310
ve1	天能　精一郎	9		
ve8	森川　良忠	8	1	313

センターレポート **23**

2023 年 9 月発行
(2022 年 4 月～2023 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。