

# 溶媒和概念の普遍化に基づく ソフト分子集合系の物質分配機能の全原子解析



研究ノート

松林伸幸\*

All-Atom Analysis of Partitioning Functions of Molecular Aggregates  
through Development of a Statistical-Mechanical Theory of Solutions

Key Words : Solvation, Free energy, Partitioning, Solution theory, Statistical thermodynamics

## はじめに

溶液（超臨界流体やイオン液体を含む）、ミセル、脂質膜、ポリマーなどは分子スケールから $\mu\text{m}$ におよぶ秩序とゆらぎを併せ持つソフトな分子集合系であり、物質混合比・温度・圧力のような外部変数の設定に応じて溶解・吸着・分離などの物質分配機能を発現する。ソフト分子集合系における分子間相互作用は熱ゆらぎ程度の強さであり、その組み合わせによって発現する物質分配機能を理解しデザインするためには、個別の分子構造・相互作用と集合機能をボトムアップ的に結ぶ理論的枠組みが必要である。我々の研究グループでは、新規な溶液理論（エネルギー表示溶液理論）を構築し分子シミュレーションと融合することで、ソフト分子集合系の機能発現を導く統一的原理を解明し、個々の分子の特性に立脚して集合系全体の機能を設計するための指針の構築を目指している。

## 溶媒和理論の開発と応用

溶液中の少数成分である溶質が、主要成分である溶媒に囲まれることが溶媒和であり、溶質-溶媒相互作用を通して溶媒中での溶質の安定性が規定される。周囲の分子集団との相互作用による安定性変化という観点で似たような現象は無数にある。例えば、ミセルの可溶化では、ミセルに取り込まれる分子は

界面活性剤に囲まれる。界面活性剤などとの相互作用を通して、ミセルへの取り込みのしやすさが決定される。

似たような現象は、共通の概念・理論形式で取り扱うべきである。本研究の目的は、ソフト分子集合系に対する異種分子の分配を溶媒和として統一的に理解することである。そのために、溶質・溶媒の概念を普遍化し、対象系における混合過程の前後に変わらず存在する成分を溶媒と呼び、混合後のみに系にある成分を溶質と呼ぶことにする。ミセルへの分子の取り込みの場合、取り込まれるものが溶質、界面活性剤と水が溶媒である。ここでの溶媒は混合溶媒であり、また、ナノレベルで見ると不均一である。通常の溶液で使う溶質・溶媒は、上記の意味においても変わらない。溶質・溶媒の意味を普遍化したことになり、ミセルへの異種分子の取り込みをナノレベルで不均一な混合溶媒における溶媒和と見なすことになる。

一般に、分子の分配（結合や取り込み）を考えると、重要な3つの問題は、どれだけ多く分配されるか（強度）、どこに分配されるか（サイト）、どれだけ時間分配されているか（寿命）である。例えば、溶液系における溶解度は強度の問題になる。サイトの問題は、強度の問題の変形であり、溶質挿入をある特定のサイトに限定するという条件付きの強度を考えることでアプローチできる。寿命の議論にはダイナミクスも関係するが、強度とサイトの情報が重要な役割を果たす。分子の結合や取り込みの強度を決定するのは、対応する自由エネルギー変化である。ここでは、分子の分配を溶媒和と見なしているため、最重要課題は溶媒和に伴う自由エネルギー変化（溶媒和自由エネルギー）の評価ということになる。

我々は、上に述べた普遍化した意味での溶媒和自



\* Nobuyuki MATUBAYASI

1968年3月生まれ  
ラトガース大学 文理大学院 化学専攻  
博士後期課程 (1995年)  
現在、大阪大学大学院 基礎工学研究科  
化学工学領域 教授 Ph.D.  
専門/物理化学  
TEL : 06-6850-6565  
FAX : 06-6850-6343  
E-mail : nobuyuki@cheng.es.osaka-u.ac.jp

由エネルギーを対象とする理論計算手法（エネルギー表示溶液理論）を開発している<sup>1)</sup>。研究対象を（普通の意味での）溶液からミセル、脂質膜、高分子、界面にまで拡げ、多様なソフト分子集合系における分子の分配を統一的に取り扱うことのできる溶液統計力学理論の構築を目的としている。この目的のために、溶質-溶媒間の2体相互作用の分布関数によって溶媒和自由エネルギーの汎関数を構成するエネルギー表示溶液理論を提案した。この理論の定式化により、界面活性剤・脂質・高分子・イオン液体のような分子構造が柔軟な分子、および、界面などの不均一系を統一的な理論的枠組みの中で取り扱うことが可能になった。計算手法のソフトウェア化も進んでいる<sup>1)</sup>。

### ポリマーの分離機能

ポリマー材料は、原子レベルの相互作用およびメゾレベルの集合様態の両方に依存して、多様な物質分離機能を発現し、脱塩処理・水質浄化・ガス精製など環境・医療・省エネなどに直結する幅広い応用分野を持つ。ポリマー材料の分離機能を特徴付ける物理量は、分離される物質種の透過係数である。透過係数は、分配係数と拡散係数によって決定されるが、機能性分子の透過の場合には前者の影響が強いことが多いため、分配係数の計算法の確立がポリマー材料の合理的設計に向けた課題となっている。本研究では、全原子ポテンシャルを用いた分子動力学(MD)シミュレーションとエネルギー表示溶液理論の融合手法によって、ポリマー系への小分子の溶解の自由エネルギー解析を行っている。ポリマーを溶媒、溶解する分子を溶質とみなすことで、エネルギー表示溶液理論が適用可能になる。

ポリマーとして、繊維や樹脂によく用いられるPE、PP、PPS、PC、PMMA、PVAC、PET、PES、Nylon6の9種を対象とし、それらの非晶凝集系への水の溶媒和の計算を無限希釈条件で行った<sup>2)</sup>。図1に、溶液理論で算出した溶解自由エネルギーと実験値との比較を例示する。ポリマーの親水性・疎水性の程度に関わらず化学精度が達成されているため、実用上有用な結果である。

ポリマーの物質分離機能は、結晶化度や多孔性のようなメゾレベルの凝集構造に強く依存する。解析対象をガスおよび機能性分子に拡げ、共重合トポロ

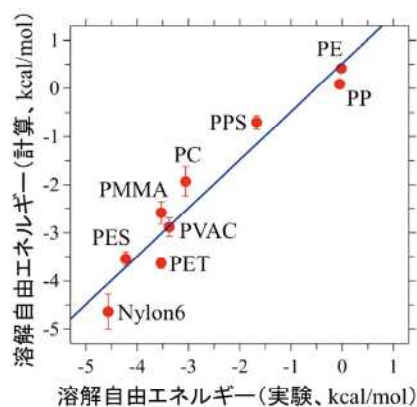


図1. ポリマー非晶への水の溶解自由エネルギー。計算と実験の平均誤差は0.5 kcal/mol、相関係数は0.97。

ジーやメゾレベル構造の効果を明らかにしたいと考えており、現在、「富岳」スパコンプロジェクトの成果創出加速プログラム「環境適合型機能性化学品」にて、ポリマー系の全原子理論計算解析を進めている。

### 固液界面における吸着とその結晶面依存性

結晶成長の駆動力は自由エネルギー差であり、結晶面ごとの吸着安定性の違いが結晶形態の決定に大きな影響を与える。本研究では分子結晶を対象とし、結晶成長の重要な過程である固液界面への物理吸着を取り上げ、吸着安定性の結晶面依存性を解析している。吸着とは、液体バルクから固液界面への分子の移行である。吸着分子を溶質とみなし、固体・液体を構成する分子を溶媒とすることで、溶質位置を固液界面に制限した条件での溶媒和を解析した。ここでの溶媒和は、真空から界面への移行を意味するものであり吸着とは参照状態が異なるが、真空からバルク液体への過程を考えることで容易に参照状態を変換し吸着自由エネルギーを得ることができるため、溶媒和自由エネルギーの制限位置に対する依存性を解析することで吸着における結晶面依存性の取り扱いが可能になる。

分子結晶のプロトタイプとして尿素結晶を対象とし、「溶質」尿素の結晶尿素界面への「溶媒和」をエネルギー表示溶液理論によって解析した。図2に示す(001)面および(110)面の2つの界面に関する検討から(001)面の吸着安定性と水素結合の関係を明らかにするとともに、ポリマー系の場合と同様に、化学精度での吸着自由エネルギーの全原

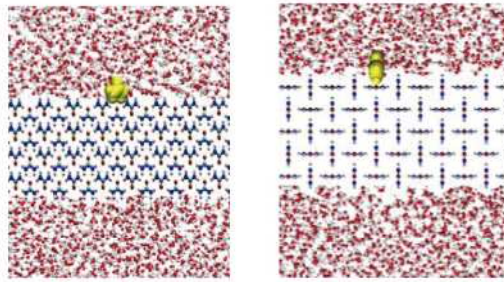


図2. (001) 面 (左) および (110) 面 (右) への溶質尿素 (黄色) の吸着。結晶の上下には水が配置されている。

子計算が可能であることが分かった。ステップなどの微細構造が吸着能に及ぼす影響を定量化することもなされている<sup>3)</sup>。

晶析における結晶形態の制御は、現在でも経験的な試行錯誤に依存している。結晶面の個性を捉えるには全原子解析が有用であり、溶液統計力学による理論計算手法の開発によって食品や医薬の分野で重要な役割を果たす晶析プロセスの非経験的制御に寄与したいと考えている。

### タンパク質構造に対する共溶媒効果

タンパク質の構造は、溶媒との相互作用の下で決定され、そのため、溶媒環境に応じて変化する。溶媒環境の変調によるタンパク質構造変化の端的な例が変性である。本研究は、尿素による変性を対象とし、分子間相互作用の立場から、その機構を明らかにすることを目的とした。

機構解明の鍵を握る量が、移行自由エネルギーである。これは、溶質が純水溶媒から尿素-水混合溶媒へ移行する過程に伴う自由エネルギー変化であり、両溶媒間での溶媒和自由エネルギーの差で与えられる。タンパク質の各固定構造に対する移行自由エネルギーを調べることで、どのような構造が尿素添加によって安定化/不安定化するかを決定することができる。cytochrome *c* を取り上げ、MD とエネルギー表示溶液理論によって移行自由エネルギーを全原子レベルで解析した<sup>4)</sup>。変性をもたらす分子間相互作用を明らかにするために、移行自由エネルギーと移行に伴う溶質-溶媒相互作用成分の変化の相関を解析した。図3に結果を示す。これによると、タンパク質構造の安定化/不安定化を支配する移行自由エネルギーは、溶質-溶媒間の van der Waals 相互作用成分の変化と相関し、静電相互作用成分や排除

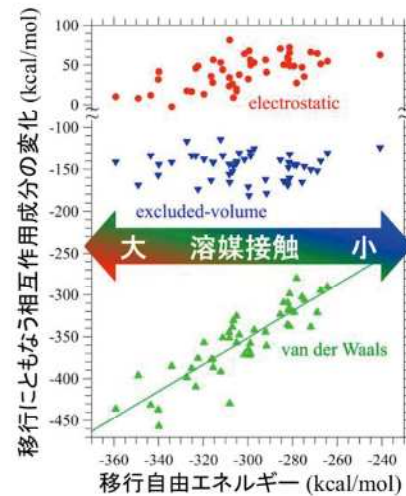


図3. 移行自由エネルギーと移行に伴う静電相互作用成分、van der Waals 相互作用成分、排除体積成分の変化との相関図。図内の各点がタンパク質の固定構造に対応。

体積成分との相関は無い。変性は尿素添加に伴う van der Waals 相互作用の増大によってもたらされることが分かった。同様の解析をペプチド凝集に対しても行った<sup>5)</sup>。疾患をもたらすタンパク質の凝集を抑制する相互作用成分の同定に至っている。

共溶媒添加によって、溶液内の分子間相互作用を連続的に変えることができる。種々の共溶媒を用いた相関解析によって、タンパク質の構造形成原理の理解を深め、タンパク質機能に対して、共溶媒濃度という連続変数を用いた微細制御の観点を導入したいと考えている。

### おわりに

現在の研究テーマのいくつかについて紹介した。他にも、ナノ液滴の吸着挙動、ミセルや逆ミセルへの物質分配、タンパク質-脂質膜の相互作用、液晶の構造形成と物質輸送などのテーマも手がけている。全てのテーマに共通するのは、秩序とゆらぎを併せ持つソフト分子集合系の機能を分子間相互作用の知見に立脚して理解し制御することを目指す点である。分子シミュレーションと溶液統計力学理論の主目的は、分子の集合効果を明らかにすることである。物理化学・分析化学・界面科学・高分子科学・生物物理学・分離工学・ソフトマター・移動現象論など広範な研究分野の基盤をなすとともに、本稿で述べた溶媒和概念の普遍化に例を見るように、諸分野融合の核ともなりうると期待される。

参考文献

- 1) S. Sakuraba and N. Matubayasi, *J. Comput. Chem.*, **35**, 1592-1608 (2014).
- 2) T. Kawakami, I. Shigemoto, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **137**, 234903 (9 pages) (2012).
- 3) N. Yamamoto, I. Nakakuki, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **149**, 014504 (10 pages) (2018).
- 4) Y. Yamamori, R. Ishizuka, Y. Karino, S. Sakuraba, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **144**, 085102 (14 pages) (2016).
- 5) K. Masutani, Y. Yamamori, K. Kim, and N. Matubayasi, *J. Chem. Phys.*, **150**, 145101 (14 pages) (2019).

