

**立教大学学術推進特別重点資金（立教 S F R）**  
**プロジェクト研究（共同プロジェクト研究）**  
**2013年度研究【経過・成果】報告書**

研究代表者	所属・職名	氏名		
	理学部・教授	望月 祐志 印		
研究課題	固体表面と分子との相互作用に関する計算化学と分析化学の連携研究			
研究組織	所属機関・部局・職名	氏名		
	立教大学・理学部・教授 みずほ情報総研(株)・マネージャー	宮部 寛志 福澤 薫		
研究期間	2013年度 ～ 2014年度			
研究経費	2013年度	2014年度	年度	総計
(上段：支出金額)	2823千円	千円	千円	6000千円
(下段：採択金額)	3000千円	3000千円	千円	6000千円

**研究の概要** (200～300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本プロジェクトは量子論に基礎を置く分子軌道(MO)法を主軸とする量子化学、それに広く古典力学による分子動力学(MD)までを含む計算化学に対し、逆相液体クロマトグラフィー(以下、液クロと略記)など固体・液体界面での種々の分子種の吸着・脱着に基礎を置く分析化学のインタープレイを目指しています。

2013年度は、主に二つの成果を得ました。一つは、液クロ実験で測定されたDNA塩基分子(シトシン、チミン、ウラシル)とシリカゲルカラム表面にあるアルキル鎖との相互作用エネルギーをMO計算でほぼ完全に再現したことです。もう一つは、液クロの分離素過程についてシリカゲルクラスターを含むモデル系のMDシミュレーションのプロトコルをフェノール/水・メタノールを例に確立し、さらにそれから得られる構造サンプル群にフラグメントMO計算を行って統計的に相互作用を評価したことです。なお、これらの結果については応用物理学会の2014年春季年会で口頭発表しています。

**キーワード** (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[ 液体クロマトグラフィー ] [ 分子軌道計算 ] [ 分子軌道力学 ]

**研究【経過・成果】の概要** (図・グラフ等は使用しないこと。)

2013 年度の主要成果は既述のように、(I) DNA 塩基分子とシリカゲルカラム表面にあるアルキル鎖との相互作用エネルギーの液クロ実験値と MO 計算値との一致 (実験と計算とのインタープレイ)、(II) 液クロ分離の素過程を MD シミュレーションで扱う基本プロトコルの確立、の二つが挙げられます。以下では先ずこれらを詳述し、その後で実験と理論の個別の進展についてまとめたいと思います。

**(I) DNA 塩基分子とシリカゲルカラム表面にあるアルキル鎖との相互作用エネルギー (宮部、望月)**

この研究は、液クロにおける固定相表面修飾アルキル基と試料分子間の相互作用エネルギーを宮部のモーメント解析に基づく実験によって求め、それをモデル系に対する信頼性の高い MO 計算による数値結果と比較し、計算化学的アプローチの有効性を検証することを実験・理論のインタープレイの上から意図したものです。研究準備の段階で、相互作用エネルギーの MO 計算の第一人者である都築誠二 博士 (産業技術総合研究所 首席主任研究員) と議論する機会があり、共同研究として進めることが出来たのは幸いでした。

液クロの実験では表面にアルキル鎖を修飾したシリカゲルビーズを充填したカラムを用いますが、鎖長としては C18 (オクタデシル) が標準的です。分離対象となる溶質分子はアルキル鎖全体というより、シリカゲルからは離れて可動領域の広い先端付近と主に相互作用すると考えるのは妥当と思われるので、今回はモデル系として 1/3 ほどの長さ、すなわち C6 のヘキサンを設定しました。

実験としては C18 修飾のシリカゲルを水を溶媒として使い、分離対象の溶質分子としては生命化学的な興味からピリミジン系の 3 種の DNA 塩基分子 (シトシン、チミン、ウラシル) を選んでパルス応答の液クロ実験を行い、各試料の保持平衡定数を求めました。次に、宮部のモーメント理論 [K. Miyabe, Anal. Sci. 25 (2009) 219] に従って温度依存性を van' t Hoff 式を用いて解析し、吸着熱 (保持に伴うエンタルピー変化: 安定化エネルギー) を算定しました。その値はシトシンで -4.7 kcal/mol、チミンで -4.8 kcal/mol、ウラシルで -4.4 kcal/mol となりました。

一方、MO 計算ではヘキサンと 3 種の塩基分子の構造最適化を GAUSSIAN09 プログラム (Windows パソコン版) を使って行いました。計算のレベルは、都築氏の独自のベンチマーク評価に基づいたアドバイスに従い、分散力 (あるいはファンデルワールス力) を考慮出来る新しい密度汎関数法の中でも信頼性が高い B97D [S. Grimme, J. Comp. Chem. 27 (2006) 1787] としました。基底関数は 6-31G\* で、最適化構造で振動計算を行って停留性を確認した上で、さらに基底関数重ね合わせ誤差 (BSSE) の補正と連続体溶媒和 (SCRF) の補正を加えました。計算結果は、シトシンが -4.7 kcal/mol、チミンが -5.4 kcal/mol、ウラシルが -4.7 kcal/mol となり、実験値との良い一致が得られました。基底関数を 6-311G\*\* とした追加計算でも、ほぼ同様の値となりました。安定化の成因としては、塩基分子の電荷の偏りによってアルキル側に生じる誘起分極、ならびに分散力が効いていると考えられます。

これらの結果から、アルキル鎖と溶質分子との相互作用における“局所性”の仮定は合理的であること、また注意深く設定した計算化学手法を用いれば実験値と直截に比較し得る算定値が求められることが示されたと言えます。同時に、計算化学で事前に“推定値”を得ておけば実験の手数・時間を節約出来たり、実験結果の解釈を容易にすることも可能であると言え換えられます。いずれにしましても、インタープレイの相乗効果の好事例となりました。

**(II) モデル系の MD シミュレーションとサンプル構造の相互作用エネルギー評価 (望月)**

MD 法は量子化学に基づく MO 計算とは異なり、古典力学的に対象系のエネルギー・力を記述した上で、時間発展を追跡するものです。より具体的には、原子間の結合や分散力的な相互作用を予め調整された一連のパラメータセットを含むポテンシャル関数の組 (力場という) で表現し、所定の温度においてニュートンの運動方程式を数値的に積分することで、系の動的な振る舞いをシミュレートし、必要に応じて統計的な量を求めるのが MD 計算と言えますが、重要なポイントは“妥当な力場”を設定するところです。液クロ系はシリカを含むために、ケイ素原子との相互作用に対する力場を準備しなくてははいけません。幸い大泊らが MO 計算によって求めていた一連の組 [H. Yamamoto et al., J. Chem. Phys. 128 (2008) 164710] を用いることが出来ました。この辺りのセットアップは、沖山佳生 博士 (東京大学生産技術研究所 博士研究員: 現 理化学研究所) の協力があってこそであったことを明記します。

**研究【経過・成果】の概要 つづき**

液クロの分離過程を分子レベルで解析するモデル系は、ケイ素原子を 22 個含むシリカ結晶（末端は水素終端化）の表面にオクタン鎖 (C8) を 2 本付与したものに溶質としてフェノールを加え、溶媒としては水 100% の場合とメタノール 100% の場合の二通りとしました。溶媒・溶質やアルキル鎖などの MD の他の力場パラメータは、MD シミュレーションに用いた AMBER プログラム [<http://ambermd.org/tutorials/advanced/tutorial9/phen.lib>] の内蔵のものを使用しました（非並列でサーバ上で実行）。MD 条件としては本来は周期条件を課したいところですが、計算コストの問題と条件設定の煩雑さから、今回の計算では半径 25 Å の液滴モデル（外周は調和力で拘束）を使っています。温度は 300K とし、1 ステップを 1fs としてアニーリングした後、100 万ステップ分を積算しました（1ns 分）。

水の場合、フェノールは最初の 50ps くらいまではオクタン鎖と相互作用をしましたが、それ以降しだいにアルキル鎖から離れる傾向が見られ、最終的には中心付近から液滴境界付近まで押しだされる結果となりました（図や動画でお見せ出来ないのが残念）。一方のメタノールの場合、フェノールは 100ps あたりまではアルキル側と水の場合よりも近くで相互作用する様子でしたが、やはり最終的には外縁へ向かって移動しました。これは、液滴モデルの限界とも言えますが、溶媒存在条件で液クロの分離過程の動的な描像が得られたことは重要で、ここで確立されたプロトコルをさらに大型のモデル系（ケイ素原子は 240 個）に用いることも試験的に行っています。

水とメタノールの各 MD 軌跡の中から、スナップショット構造を五つ抜き出し、フラグメント MO (FMO) 計算によって相互作用エネルギーの評価を行いました。FMO のプログラムは自主開発している ABINIT-MP [Y. Mochizuki et al., Chem. Phys. Lett. 493 (2010) 346] で、並列計算サーバで実行しました。FMO 計算の対象としては (I) と同様にシリカゲル部分を無視し、二つのオクタンとフェノール、それに溶媒分子を取りました。計算のレベルは分散力を記述出来る 2 次摂動 (MP2) で、基底関数が 6-31G\* で水の場合、オクタン 1、オクタン 2 とフェノールとの相互作用エネルギーの各平均値は 6-31G\* 基底で -0.80 kcal/mol と -0.64 kcal/mol となりました。一方、メタノールの場合には -1.39 kcal/mol と -0.95 kcal/mol で水の場合より大きくなっており、MD の結果と符合しています。

2014 年度での課題としては、未だ試行段階にとどまっている周期境界条件での MD 実行を進めることが第一に挙げられます。また、FMO 計算にかけるべき MD 軌跡からのサンプリング数を増やすことも有意なことです。

**(III) 光学異性体に関する液クロ実験 (宮部)**

光学異性体の液クロでの分離挙動は、相互作用エネルギーの僅かな差異に基づくために熱力学的なパラメータを実験的に求めるには精度が重要ですが、高い定量性を持つモーメント理論ではこれが可能です。2013 年度は、光学異性体クロマト分離系（固定相：β-臭素化シクロデキストリン修飾シリカゲル、移動相：水相 (NaCl 0.2 M + 酢酸 1.1%) /アセトニトリル = 90/10) における 2-フェノキシプロピオン酸のクロマトグラフィー挙動を解析し、有効性を確認しました。2014 年度は、(I) で行ったように MO 計算による計算化学的な算定も計画しています。

**(IV) ABINIT-MP プログラムの整備 (望月、福澤)**

2013 年度は、独自開発してきている FMO 計算のための ABINIT-MP システムの整備も進めました。一つの軸は、神戸市にある日本の誇る超並列コンピュータである京に対する対応です。京は富士通独自のアーキテクチャとコンパイラ・ライブラリを持つために、これまで ABINIT-MP を実行してきたインテル系サーバや NEC 製の地球シミュレータとは異なる使いこなし、それにチューニング（最適条件出し）が必要となりました。幸い、MP2 計算では 200 残基程度のタンパク質で 1000 ノード（8000 並列）程度では 15% を超える演算実行効率が確保されましたので、2013 年度末に京のライブラリプログラムとして、テスト計算事例とドキュメントと共に公式に提供しました。もう一つの軸は、ABINIT-MP のオープンソース化に向けての下準備を始めたことです。現状の ABINIT-MP のソースコードは、“作業の跡” や “過剰なコメント” が残っている他、コーディングのスタイルもまちまちなため、そのまま公開に供するのは困難です。そこで、スクリプトによって（準）自動的に整形出来るようにツール群を整備しています（2014 年度も継続予定）。公開準備の作業は“地味”ではありますが、液クロ系の大規模でかつより精確なモデル計算などを、近い将来に他の研究グループとも連携して本格的に行うための“地均し”として重要であると考えます。

※ この（様式 2）に記入の【経過・成果】の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書（A 4 縦型横書き 1 枚・自由様式）を添付すること。

**研究発表** (研究によって得られた研究経過・成果を発表した①～④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。)

- ①雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書 (著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催 (会名、開催日、開催場所)
- ④その他 (学会発表、研究報告書の印刷等)

**① 計 4**

1. "Accuracy of the fragment molecular orbital (FMO) calculations for DNA: Total energy, molecular orbital, and inter-fragment interaction energy", K. Fukuzawa\*, C. Watanabe, I. Kurisaki, N. Taguchi, Y. Mochizuki, T. Nakano, S. Tanaka, Y. Komeiji, Comp. Theor. Chem. 1034 (2014) 7-16.
2. "Electron-correlated fragment-molecular-orbital calculations for biomolecular and nano systems", S. Tanaka\*, Y. Mochizuki\*, Y. Komeiji, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, Phys. Chem. Chem. Phys., in press, DOI: 10.1039/C4CP00316K.
3. "Measurement of Pore Diffusivity in Separation Media for High Performance Liquid Chromatography", K. Miyabe\*, Y. Matsumoto, N. Ando, Y. Teratani, Ana. Sci. 29 (2013) 315-323.
4. "Estimation of Molecular Diffusivity in Liquid Phase Systems on the Basis of the Absolute Rate Theory", K. Miyabe\*, R. Isogai, Ana. Sci. 29 (2013) 467-472.

**② 計 1 (分担執筆)**

1. "将来の HPCI システムのあり方の調査研究 - アプリケーション分野", 「計算科学ロードマップ (平成 26 年 3 月)」 <[http://hpci-aplfs.aics.riken.jp/roadmap\\_201403.html](http://hpci-aplfs.aics.riken.jp/roadmap_201403.html)>, 理研 AIGS がとりまとめ, 望月は FMO 計算関係やナノバイオ関係などを記述.

**③ なし**

**④ 計 12 件 (以下は抜粋)**

1. "フラグメント分子軌道計算の現状と今後" (依頼講演) 望月祐志, 蛋白質科学会年会, 鳥取, 2013 年 6 月 12 日.
2. "Modeling of silica-peptide interaction based on the fragment molecular orbital (FMO) calculations" (Oral) Y. Mochizuki\*, K. Fukuzawa, Y. Okiyama, C. Watanabe, ISAM 4 Conference, Tokyo, 2013/7/22.
3. "ABINIT-MP プログラムの現状の機能紹介と今後の展開" (依頼講演) 望月祐志, スーパーコンピューティング技術産業応用協議会-セミナー, 東京, 2013 年 9 月 12 日.
4. "フラグメント分子軌道計算に基づくペプチド-シリカの相互作用解析" (口頭発表) 望月祐志\*, 沖山佳生, 渡邊千鶴, 塚本貴志, 福澤薫, 田中成典, 応用物理学会秋季年会 2013, 京田辺, 2013 年 9 月 17 日.
5. "FMO calculations for nano-biotechnology" (Poster) Y. Mochizuki\*, Y. Okiyama, K. Fukuzawa, C. Watanabe, K. Kato, T. Tsukamoto, T. Nakano, S. Tanaka, CBI conference, Tokyo, 2013/10/28.
6. "FMO calculations with ABINIT-MP on K-computer" (Poster) Y. Okiyama, C. Watanabe, K. Fukuzawa, S. Tanaka, Y. Mochizuki, CBI conference, Tokyo, 2013/10/28.
7. "逆相液体クロマトグラフィー系の分離挙動に関する計算化学的研究" (口頭発表) 永田大樹, 豊島輝, 沖山佳生, 都築誠二, 宮部寛志, 望月祐志\*, 応用物理学会春季年会 2014, 相模原, 2014 年 3 月 19 日.
8. "ABINIT-MP による京でのフラグメント分子軌道計算" (口頭発表) 沖山佳生, 渡邊千鶴, 望月祐志\*, 坂倉耕太, 山本純一, 野口孝明, 小久保達信, 新宮哲, 古明地勇人, 福澤薫, 中野達也, 田中成典, 日本化学会 2014 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 27 日.