

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目
Theoretical Study on Microscopic Solvation Effects in Glycine Aqueous Solution
(グリシン水溶液中における微視的溶媒効果に関する理論的研究)

氏名
北村 勇吉

論文内容の要旨

本学位論文において、申請者は、溶媒分子が溶質分子の安定性や分光学的特性へ及ぼす影響を理論的に解明することに主眼をおいて研究を展開している。この目的を達成するために、量子化学計算および分子シミュレーション手法を併用した計算化学的アプローチを用いた。申請者は、得られた計算結果を連続誘電体モデルから得られるものと比較することで、微視的溶媒和効果の寄与を明らかにした。また、これらの起源について構造変化、溶媒構造および電子密度解析から考察を行った。さらに、溶液中の振動スペクトルを解析するための新たな手法（“Dual Vibrational Frequency Analysis: Dual VFA”、双振動解析法）も提案し、その有用性を示した。

まず本論文第一章で、本研究の背景となる理論的手法について述べた。まず、量子系に溶媒効果を考慮する手法として、連続誘電体モデルと量子力学/分子力学 (QM/MM) 法について概略を示し、それぞれどのような近似が導入されているのかといった観点から述べている。つぎに、分子シミュレーション手法から得られるトラジェクトリから自由エネルギーを求める統計力学的手法について述べたのちに、自由エネルギー面に基づく理論的手法である自由エネルギー勾配法について概略を示した。最後に、自由エネルギー勾配法で用いるプロトコルについて説明し、それを振動スペクトルの解析のために拡張した双振動数解析手法の基本概念について述べている。

第二章では、生体高分子（タンパク質、DNAなど）の多彩な立体構造の安定性に対して、それらの周囲を覆っている溶媒水分子が与える影響について議論している。最も簡単な α -アミノ酸であるグリシンの異性化過程を対象として、QM/MM法を用いて自由エネルギー的安定性や溶媒構造解析を行った。中性型グリシン配座異性体間の気相中および水溶液中での安定性を比較したところ、水溶液中での相対的自由エネルギー差は、気相中でのポテンシャルエネルギー差に比べて小さくなることが分かった。また、気相中のポテンシャルエネルギーにおいて不安定な異性体ほど、溶質-溶媒間相互作用による安定化が大きくなる傾向が見られた。このことから溶質-溶媒間相互作用が相対的自由エネルギー差を小さくするように働くことが分かった。

さらに、溶質-溶媒間相互作用を静電・非静電相互作用に分割して比較すると、分子内水素結合を有する II 型グリシンを除いて、静電相互作用によって安定化した。これは、気相中で不安定な異性体ほど双極子モーメントが大きくなるためであることが判った。一方、II 型グリシン分子では、最も大きな双極子モーメントを有するにも関わらず、非静電相互作用によって安定化した。以上のような相互作用の違いを明らかにするために、溶媒構造を比較した。その結果、II 型グリシンでは、分子内水素結合を形成することで、部分電荷が小さくなり、水和数が減少することが判った。

これらから、立体配座と溶媒効果に関して、以下のような一般的な法則が示唆された。

(1) 電子の非局在化や立体効果によって不安定な異性体ほど、溶質-溶媒間相互作用は大きくなる。逆に、分子内で安定化する場合は溶質-溶媒間相互作用は弱くなる。

(2) (1) のような分子内不安定化の補償メカニズムによって、水溶液中での自由エネルギー地形は平坦化する。

また、QM/MM 法と連続誘電体モデルで得られる結果を比較すると、連続誘電体モデルでは相対的な自由エネルギー差は過大評価されることが判った。これは、連続誘電体モデルは、微視的な溶媒配置を無視するために水和数などの違いを適切に評価できないためであることが示唆された。

第三章では、振動スペクトルに対する微視的な溶媒分子による影響について議論している。溶液中での微視的な溶媒効果を考慮した基準振動数および振動スペクトルを見積もるために、QM/MM 法を用いる効率的な双振動数解析手法の開発を行った。ここではテスト系として、水溶液中での中性型グリシン配座異性体に対して、本手法および連続誘電体モデルから得られる振動数シフトを比較することにより、その微視的な溶媒効果について考察した。

はじめに、本手法の計算コストの優位性を検証した。従来の数値微分による方法では、解析微分と同程度の精度でヘシアン行列を算出するためには、サンプリング 1 回の計算時間の 180 倍の計算時間が必要となる。一方、今回のテスト系では、本手法は従来法に比べて約 16 倍の高速化を達成できた。

次に、中性型グリシンの 1 つの配座異性体 (最安定構造) に対する本手法による基準振動数シフトと、連続誘電体モデルによるシフトの値を比較した。気相から水溶液中への変化に伴って、水酸基およびアミノ基の伸縮振動モードはレッドシフトした ($\nu(\text{OH}): 3570 [\text{cm}^{-1}] \rightarrow 3077 [\text{cm}^{-1}]$ 、 $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2): 3476 [\text{cm}^{-1}] \rightarrow 3416 [\text{cm}^{-1}]$)。一方、 $1500 [\text{cm}^{-1}]$ 以下の指紋領域での振動数は全体的にブルーシフトする傾向が見られた。これらの傾向は、これまでの実験的な報告とも一致している。平衡構造の変化および溶媒和構造の解析から、①水溶液中では分子間水素結合を形成し、結合距離が伸長することで伸縮振動モードはソフト化する一方、②溶質に配位している水分子によって変角運動は阻害され、変角振動モードにおいてはハード化することが判った。

さらに、グリシンのカルボニル基および水酸基について最近接水分子との距離 d^{HB} と振動数 ω との相関を調査した。その結果、水酸基は d^{HB} に比例して結合性軌道の電子密度が減少することでレッドシフトした。一方、カルボニル基は逆にブルーシフトし、自然結合軌道 (NBO) 解析から超共役相互作用の増加が原因であることが示唆された。

これまで、水溶液中の中性型グリシン配座異性体の自由エネルギー差や溶媒和構造を QM/MM 法で網羅的に解析した研究は皆無であり、上に挙げた知見は、本論文によって初

めて得られた特色あるものと言える。水溶液中の中性型グリシンにおいて、溶質による不安定化と溶質-溶媒間相互作用による安定化が打ち消しあうことによって、自由エネルギー地形が平坦化するという着眼は申請者の独創である。また、これは、グリシン分子に固有の性質ではなく、水溶液中の他のアミノ酸において一般的に成り立つと考えられる。また、本研究は、QM/MM法と連続誘電体モデルとの比較から、分子内水素結合の有無による水和数変化や、水素結合やエントロピー変化を微視的に扱う点において特色があり、自由エネルギー地形を正しく理解するには、溶媒分子のあらゆる取り扱いが必須であることを明確にした点でも価値がある。

双振動数解析手法は、自由エネルギー面の座標に対する二次勾配である自由エネルギーヘシアン H^{FE} と瞬間的振動モード (Instantaneous Normal Mode: INM) に対応するヘシアン H^{INM} を相補的に用いることで、有限温度下での振動スペクトルについて振動モードの同定を初めとして、さらなる詳細な解析を可能とするものである。本手法は、(1) 低コストで振動数解析を行うことができ、(2) スペクトルの広がりについて各々の振動モードへ分割しながら、瞬間的な溶媒構造による振動シフトを解析することが可能である点で独創的である。

凝集分子系における溶質の妥当な平衡構造や振動スペクトルを理論的手法を用いて求めることは、実験結果と比較・議論するうえで必須であるだけでなく、それらの分子論的な解釈を行うためにも重要である。モデル系として用いたグリシン分子における微視的な溶媒効果を明らかにすることで、一般のアミノ酸についての分光的特性を理解することができ、分析化学や生化学分野などへの応用が期待できる。

今後、本研究で得られた方法論を、凝集系のさまざまな対象系に適用することによって、一般の凝集系を微視的に理解するための汎用的な理論的解析手法を一層深化・発展させていくことが可能となると言える。

