

研究終了報告書

「時空精細化 AI で挑む化学反応場の量子化学」

研究期間：2020年12月～2024年3月

研究者：黒木 菜保子

1. 研究のねらい

化学は、物質の性質や変化を調査する学問であり、その自在な制御は化学者の夢である。我々が興味を持つ化学現象、すなわち、化学反応の多くは溶媒中で行われる。反応するターゲット分子(溶質)周辺に配位(溶媒和)する溶媒分子は、分子間相互作用を通じて溶質の反応性を支配する。したがって、新規な化学反応場の自在な理論設計を可能にするには、①溶媒中で働く分子間相互作用に関する物理化学的知見を得ることに加え、②溶媒和が溶質の電子状態に与える影響を、原子・分子レベルで解明せねばならない。

溶媒の機能開拓を狙った自在な分子設計をするために、これまで理論物理化学分野では、古典力学に基づく分子シミュレーション法が用いられてきた。だが、当該手法は、特定の性質を再現するようにあらかじめ最適化されたパラメータを用いるため、未知の化学現象に対する予測能力を持たない。第一原理に基づくシミュレーション法も提案されてきたが、設計指針が不明瞭な新規化学反応場の開発に適用するには、計算負荷が高すぎる。機能性溶媒設計において、実験を先導できる精度と効率を兼ね備えた分子シミュレーション法はなかった。

本研究の目的は、分子動力学・量子化学と AI 技術の融合により、溶媒分子が化学現象に与えるミクロな電子状態変化を、高精度かつ迅速に追跡する新技術を提案することである。

2. 研究成果

(1) 概要

ACT-X 研究期間では、「凝集系の物性は、系を構成する要素の性質に支配される」という事実に着目し、以下の研究開発を推進した。

(A) 凝集系の物性を構成分子の波動関数に分割して評価

フラグメント理論に基づく分子シミュレーション法を開発し、生命分子科学および環境化学工学を志向した混合溶液系へと応用した。系中の分子間相互作用・電子状態変化の迅速な追跡に成功した(論文 1,2)。

(B) 分子の物性を構成原子のエネルギー特性に分割して評価

量子化学計算の結果得られる密度行列から、各原子のエネルギー密度を分割解析した。結果を機械学習技術と融合し、放射性元素分離回収のための電子状態インフォマティクスおよび低副作用創薬を志向したハロゲン結合相互作用の原子パラメータ開発等に応用した(論文 3・受賞 1)。

(C) 構成原子のエネルギーから凝集系の動力学を予測

上記の分割評価を踏まえて、高精度量子化学計算結果に対応するポテンシャルを構築し、凝集系の動力学を迅速に第一原理で追跡するスキームを開発した。当該技術の応用により、物質三状態の統一的な第一原理分子シミュレーションの実現可能性を拓いた。

(2) 詳細

本研究では、分子動力学・量子化学と AI 技術の融合により、溶媒分子が化学現象に与えるミクロな電子状態変化を、高精度かつ迅速に追跡することを目的とした。これまでに得られた成果は以下の六点にまとめられる。

(A) 凝集系の物性を構成分子の波動関数に分割して評価

(A-1) 分子フラグメント理論に基づく分子動力学: 生命分子科学への応用

分極性化合物トリメチルアミン-*N*-オキシド (TMAO) は、生体内の浸透圧を調整する役割を担っている。本研究では、TMAO および類似構造を持つ非分極性化合物 *tert*-ブチルアルコール (TBA) 水溶液について、フラグメント化の手法に基づく第一原理分子動力学計算 EFP-MD を実施し、溶質溶媒分子間に働く相互作用を可視化した。

TMAO/TBA 水溶液中の双極子モーメントを時間発展解析することで、水和動力学の違いを溶媒分子の電子状態変化の観点から捉えることができた (図 1)。また、アンサンブル平均から、溶質が水に与える影響は、4.5 Å 程度で収束していく事も分かった (論文 1・学会発表 5)。

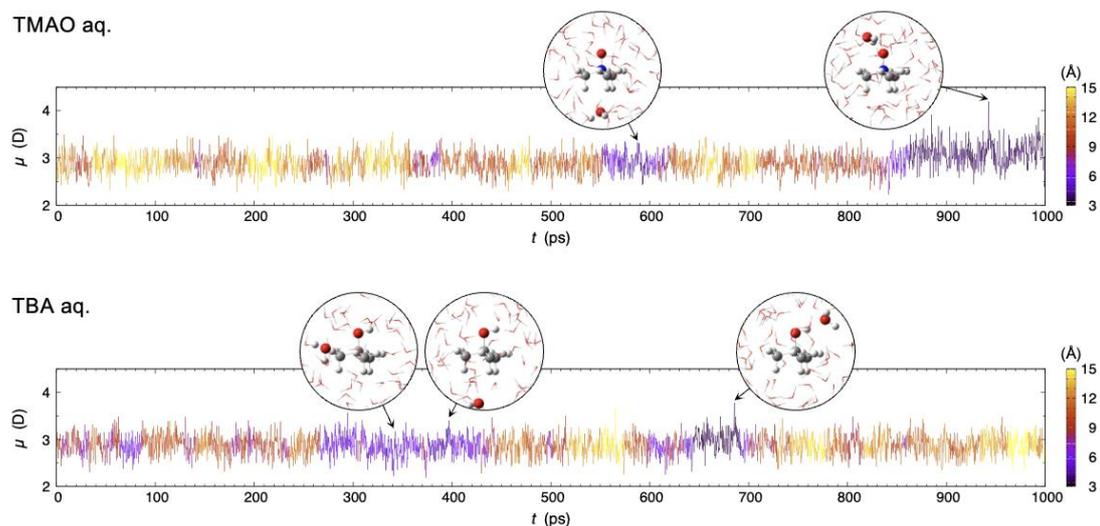


図 1 TMAO/TBA 水溶液中における水分子の双極子モーメント時間発展挙動の例

(A-2) 分子フラグメント理論に基づく統計熱力学: 環境化学工学への応用

分子フラグメント情報を統計熱力学計算と組み合わせ、深共融溶媒 (水素結合供与体・受容体の混合物) の CO_2 吸収能を網羅的に探索した。深共融溶媒は、低環境負荷かつ安価な CO_2 物理回収液として期待されているが、膨大な純物質の化学空間から任意の組成で構成される混合物の物性を、目的に応じて最適化する (機能性材料の設計指針を得る) ことは難しい。

本研究では、混合溶液を構成する分子の幾何・電子構造から、溶液の CO_2 吸収性を迅速予測することに成功した。水素結合供与体として働くイオン性化合物を少量含む深共融溶媒 (図 2(a) 青点) が、 CO_2 分離吸収能に優れることを見出した。この時、混合物の CO_2 吸収性は、中性化合物と CO_2 の間の相互作用エネルギーに比例することが確認された (図 2(b))。混合溶媒中に吸収された CO_2 は、中性化合物と van der Waals 相互作用を形成したと考えられる。本成果は ACS Omega 誌の中表紙に選出された (論文 2・学会発表 4)。

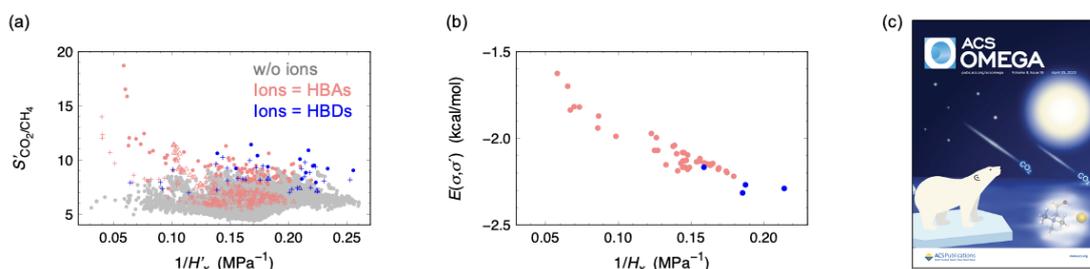


図 2 第一原理統計熱力学による水素結合性溶媒の CO₂ 分離吸収能探索

- (a) 乾燥状態における CO₂ 溶解度と選択性 (1,533,528 候補溶媒),
 (b) 湿潤状態における CO₂ 溶解度と分子間相互作用 (スクリーニングされた 48 候補溶媒),
 (c) ACS Omega 誌の中表紙

(B) 分子の物性を構成原子のエネルギー特性に分割して評価

(B-1) 放射性元素分離回収のための電子状態インフォマティクス

ランタニド元素とマイナーアクチニド元素が持つ錯形成能の違いを利用した分離抽出技術の効率化が求められている。だが、これらの原子の性質は似通っており、化学構造に依拠した従来の分子設計では、錯形成能を正しく評価できなかった。

本研究では、放射性元素分離回収のための効果的な配位子設計指針を見出すことを目標とした。まず、網羅的な量子化学計算により候補配位子の電子状態を求め、配位原子周辺の特徴を抽出した。続いて、局所的電子状態を特徴量とした機械学習モデルにより、錯形成時の自由エネルギー変化を予測した。重要度解析を行った結果、配位原子の電子供与性により、錯形成能が支配されていることが明らかになった (学会発表 2)。

(B-2) 低副作用創薬を志向したハロゲン結合相互作用精密評価のための原子パラメータ開発

分子間相互作用は、分子の立体配座を制御し生体機能の発現を支配する。その一つであるハロゲン結合は、ハロゲン原子上の局所正電荷 (σ ホール) とルイス塩基間の静電力に由来した結合強度、および、軌道間に生じる交換反発に由来した結合異方性を持つ。

本研究では、ハロゲン結合が持つ高い空間認識能を低副作用創薬に応用することを目指して、ハロゲン原子が関与する各分子間相互作用成分を迅速に評価するための、半経験的分子軌道パラメータ開発に挑んだ。着目原子の軌道エネルギーに基づき開発したパラメータは、タンパク質に結合したリード化合物の迅速な分子間相互作用解析を実現した (受賞 1)。

(B-3) ロケット燃料開発のためのハイパーゴリック性イオン液体の反応機構解析

2 液系ロケット燃料には、燃料と酸化剤の接触により自己着火するハイパーゴリック推進剤が使われている。従来用いられてきた高毒性なヒドラジンに代わる、安全性の高い新たな燃料として、揮発性のないデザイナー液体「イオン液体」が注目されている。だが、実験的に、化学反応過程を追跡することは難しい。

本研究では、量子化学に基づく網羅的な反応経路探索およびエネルギー密度解析により、自己着火反応の初期過程を支配する要因を探索した。僅かな分子構造の違いが化学反応機構を大きく変えることを見出した (学会発表 1,3)。

(C) 構成原子のエネルギーから凝集系の動力学を予測

ここまでで、凝集系の物性を構成分子・原子の物性に遡って理解することができた。最後に、構成原子のエネルギーから、凝集系の動力学を迅速に第一原理で追跡するための、分子動力学スキームを開発した。高精度量子化学計算結果に対応するポテンシャルを構築し、分子の時間発展を追うことに成功した。当該技術の応用により、物質三状態の統一的な第一原理分子シミュレーションの実現可能性を拓いた。

3. 今後の展開

本 ACT-X 研究で、構成原子のエネルギーから凝集系の動力学を予測するスキームを構築することができた。だが、分子論に基づく新規機能性溶媒(化学反応場)の理論設計には手が届かなかった。化学現象を支える機能性溶媒は、大別して 2 種類ある。すなわち、「溶質の化学反応に関与しない溶媒」と「自身が化学反応し触媒となる溶媒」である。真に新たな技術として提案手法を確立することを目指して、上記 2 種類の溶媒デザイン・分子論開拓を目指す。

一方、本研究で理論予測した結果を基とした、実験研究者との共同研究が開始されている。理論物理学の立場から、マテリアルズインフォマティクスを基として、溶液分子科学ひいては環境化学工学分野に広くインパクトを与えたい。

4. 自己評価

本 ACT-X 研究の目的は、分子動力学・量子化学と AI 技術の融合により、溶媒分子が化学現象に与えるミクロな電子状態変化を、高精度かつ迅速に追跡する新技術を提案することであった。これまでの研究で、専門である物理学と情報科学技術を融合し、凝集系の物理化学的性質を、構成分子・原子の物性から迅速予測するスキームを提案することができた。本研究で開発した手法は、従来の量子化学・分子動力学とは一線を画する手法であり、奨励賞を受賞した。また、(A-2)についてまとめた論文は、ACS Omega 誌の中表紙に選出された。これらの成果は、本研究が、物理学を基盤とし、環境化学工学分野に波及効果を及ぼしつつあることを示すものだと考えている。本研究期間で、統計量の予測のみならず、動力学の追跡まで実現することができたが、新規機能性溶媒の理論設計(化学反応の自在設計)には、計算コストの面で課題が残った。

ライフイベントによる研究の中断や、コロナ禍による領域会議・サイトビジット等のオンライン化があったが、領域内外のイベント等を通じて領域研究者と密にディスカッションさせていただき、常に刺激をもらいながら研究を進めることができた。研究実施体制および研究費執行状況も適切であったと判断する。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 7件

1. [Kuroki N.*](#), Uchino Y., Funakura T., Mori H.*, Electronic Fluctuation Difference Between Trimethylamine *N*-oxide and *tert*-butyl Alcohol in Water, *Sci. Rep.* **12**, 19417 (2022).

細胞内有機小分子は、タンパク質の電子状態ゆらぎに摂動を与え、その機能に影響を及ぼす。本研究では、浸透圧制御機能をもつトリメチルアミン *N*-オキシドと、類似構造を持つがその機能を持たない *tert*-ブチルアルコールの希薄水溶液を対象に、溶液内分子間相互作用の時間発展を追跡可能にするフラグメント分子動力学 EFP-MD を開発応用した。浸透圧制御物質がもつ親水基が、近傍の水分子と形成する安定な分極・電荷移動相互作用は、疎水基近傍の水分子の捕捉につながることを明らかにした。

2. Watabe S., Kuroki N.*, Mori H.*, COSMO-RS Exploration of Highly CO₂-Selective Hydrogen-Bonded Binary Liquid Absorbents under Humid Conditions: Role of Trace Ionic Species, *ACS Omega* **8**(16), 14478–14483 (2023).

地球温暖化問題解決に向けて、低コスト・高効率な CO₂ 回収剤の提案が欠かせない。本研究では、1,533,528 種類の水素結合性溶媒(広義の深共融溶媒)の CO₂ 吸収能を評価した。溶液構成分子の波動関数を基に第一原理統計熱力学計算を実行し、イオン性化合物を少量含む深共融溶媒(96 種類)が、CO₂ 分離吸収能に優れることを見出した。また、水素結合相互作用の定量評価により、CO₂ 回収剤の設計指針「イオン性化合物を水素結合ドナーとすること」を提唱した。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0 件 (特許公開前のものは件数にのみ含む)

(3) その他の成果 (主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

- 野上田 光織, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 量子化学計算によるハイパーゴリック性イオン液体の反応機構解析, *日本化学会秋季事業 第 13 回 CSJ 化学フェスタ P1-009*, タワーホール船堀, 東京 (2023.10.17-19). 【優秀ポスター発表賞】
- 住吉 剛, 黒木 菜保子, 森 寛敏, マイナーアクチニド抽出配位子の迅速設計に向けた電子状態データベースの構築, *日本放射化学会 第 67 回討論会 3A05*, 広島大学東広島キャンパス, 広島 (2023.9.21-23). 【若手優秀発表賞】
- 黒木 菜保子, 信岡 春香, 森 寛敏, 非水アミン溶液への CO₂ 吸収反応に関する量子化学的考察, *化学工学会 第 54 回秋季大会 Y119*, 福岡大学七隈キャンパス, 福岡 (2023.9.11-13). 【注目講演】
- 黒木 菜保子, フラグメント理論に基づく機能性液体の物性予測: 生命科学・環境化学への応用, *次世代若手研究者による応用計算・理論化学研究会 2023* 筑波大学, つくば (2023.7.25-26). 【招待講演】
- 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, *レア・イベントの計算科学 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」* 日本医科大学武蔵境校舎, 東京 (2022.12.4). 【招待講演】

受賞

- 黒木 菜保子, 新化学技術推進協会・第 12 回新化学技術研究奨励賞