

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 複雑分子系の複合分子理論シミュレーション
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

諸熊 奎治（京都大学福井謙一記念研究センター リサーチリーダー）

主たる共同研究者

Stephan IRLE（名古屋大学大学院理学研究科 教授）

### 3. 研究実施概要

本研究の目的は、既に研究代表者、共同研究者たちによって開発された多層ハイブリッド理論、RISM-SCF 理論、その他の複合分子理論をさらに大きく発展させ、またこれらを用いてナノシステム、生命分子系、並びに溶液系など複雑分子系の構造、反応、ダイナミクスなどのシミュレーションを行うことが可能であることを示すとともに、これらの分野でのいくつかの重要な問題の解明をはかることである。

先ず方法論については、多層 ONIOM (QM:QM:MM) 法の開発、ONIOM 法の励起状態への応用、動力学理論の高速化、ポテンシャル面自動探索理論に目覚ましい成果が上がった。特に、ポテンシャル面自動探索理論に関しては、従来 1 枚のポテンシャル面上のすべての平衡点、鞍点（遷移状態）を自動的に求めるために開発されていた Global Reaction Route Lapping (GRRM) を、2 枚のポテンシャル面の最低交差点を自動的に求めるよう拡張した。これによって、比較的簡単な分子で今まで知られていなかった交差点が容易に求まるようになった。その結果、フォルムアルデヒド、アルキルアルデヒド、アルキルケトン類の光化学反応の新しい反応経路を見出したのに加え、NO<sub>3</sub> の光解離では、励起電子状態における”roaming” 遷移状態のはじめての例を見出すなど、光化学の進歩に貢献した。また、A + B → X 合成型反応の生成物と遷移状態を自動的に決定できる artificial force-induced reaction ((AFIR)法を開発し、実用に供した。この方法で、種々の有機合成反応の機構について、今まで信じられていた経路はエネルギー的に不可能で、これらと違った新しい反応経路を通じて反応は進行することを提案した。今後、この方法の応用によって、複雑な化学反応の機構を系統的にほぼ自動的に明らかにすることができるようになったので、反応設計、触媒設計などにおいて、新しい戦術が展開できると期待できる。

ナノ物質のシミュレーションに関しては、遷移金属クラスター上で単層カーボンナノチューブ (SWCNT) の生成過程の量子化学/分子動力学 (QM/MD) による研究によって、SWCNT の生成が、nucleation (核生成)、growth (生長)、healing (欠陥修復) のステージを経て進行することを初めて明らかにした。種々の条件下でシミュレーションを実施して、これらから得られる情報を総合して、ナノチューブ生成過程の全貌を明らかにしつつある。さらに、触媒なしで Si、SiC、SiO<sub>2</sub> 等の上で SWCNT が生成する過程のシミュレーションに関しても、QM/MD 計算により、金属触媒上とは異なった vapor-solid-solid (VSS) 機構で nucleation が起ることをはじめて見出した。またナノバイオ系の理論計算について、タンパク場における均一触媒反応および生物分子光モーターモデルの光異性化反応機構等、今までマルチレベルシミュレーションの手が届かなかったチャレンジングな問題に関しても大きな進歩を遂げた。

蛋白内における反応のマルチレベルシミュレーションについては、いろいろな新しい方法論の開発と実用化を試みた他、いくつかの酵素反応の機構を明らかにした。さらに生体分子の光過程について ONIOM/MD 法による大規模計算を行い、光活性タンパクの発光機構、反応機構の動力学の解明に重要な寄与をした。たとえば、方法論では、分子機能発現に伴う生体分子の遅く大きな構造変化に共役する酵素化学反応の計算のために、新規な QM/MM 自由エネルギー法 (QM/MM-RWFE-SCF 法) を開発

した。QM/MM 自由エネルギー法では、MD シミュレーションによりサンプルされた MM 部分の構造分布により定義される自由エネルギー曲面上で、QM 法によって取り扱われる活性部位分子の最適自由エネルギー構造が決定される。そこで、QM 法において平均場近似と統計的 reweighting の手法を組み合わせ、さらに QM-MM 間の長距離クーロン相互作用を Ewald 法により適切に考慮することにより、QM/MM 自由エネルギー法を非常に精度の高い効率的な手法とすることができた。また、いくつかの重要な金属タンパクの反応機構を、タンパク場をあらわに考慮した QM/MM 計算によって明らかにした。さらに、生体分子の光過程について、光励起直後の発光、異性化などの動力学を直接 QM/MM MD 法によって追跡し、その挙動がタンパクの mutation や溶媒によって大きく変わることを見出すなど、この問題の解明に大きな貢献をした。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果（論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む）

本研究は、研究代表者が開発した多層 ONIOM 法をベースに、その手法の発展や、複合分子論に基づく動力的シミュレーション手法の開発など、マルチスケールシミュレーションの手法の展開に加え、カーボンナノチューブ (CNT)、タンパク質機能の解明、金属酵素系反応の解明など、ナノ分野における広範囲の重要な課題を研究テーマとしている。手法の展開やその応用分野のいずれにおいても、当初目標を大いに達成しており、重要な成果も得られている。

本研究チームは、CREST として研究を開始する前から研究基盤となるコード開発において長じており、かつこの分野で世界を先導するリーダーに率いられていた。そのうえで、多額の資金が 5 年に渡って提供されることになっていたため、当初から、期待どおりの成果が得られるものと予想されていた。そして、研究成果はその予想に違わないものであった。

当初計画では想定されていなかった新たな展開としては、「生体物質の反応機構の解明」のテーマを追加し、生体色素の発光機構の解明等を実施したことが挙げられる。成果も上がっており、極めて望ましい展開といえる。また、当初計画の CNT 関係の研究項目において、その生長メカニズムに関する新しい知見を得て、グラフェンの生長についても新しい展開を得た上で、それをより一般的に発展させ、CNT のナノバイオロジー系への応用を拡張して、研究領域を拡大した。その具体的な成果として、タンパク場での触媒反応や分子モーター系のナノバイオロジーシミュレーションに新しい展開が得られている。これも極めて望ましい展開といえる。

外部発表に関しては、発表された論文の数（欧文：116 件）、発表した雑誌のレベルの高さ、レポートやニュースなどへの引用、招待講演の数（国際会議：82 件、国内会議：50 件）、招待講演した学会のレベルの高さ、ONIOM 法への引用の多さなど、いずれにおいても十分である。特に論文発表はすべてが国際誌であり、また、海外からの招待講演も極めて多いことは、本研究の国際的な評価が非常に高いことを示している。

研究の進め方については、研究代表者は研究体制を短期間にゼロから構築し、かつ国際的なチーム体制を十分統括しており、リーダーシップは非常に優れていたと評価できる。具体的には、国際的な共同研究を、毎週ミーティングを開きつつ進めるなど、研究の推進において強いリーダーシップを示した。設備ゼロから、十分な設備を設置し、体制も短期間に構築したという点では、研究費を効率的・効果的に使ったといえる。このように、本研究は、福井門下のこれまでの長年にわたる世界的な業績を基に、その門下生の代表である諸熊氏の見事なリーダーシップによって進められたものであり、その研究の進め方は、得られた成果と共に大いに評価できる。

##### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本研究領域は、マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーション現象の高精度かつ高分解能の解を求めることを研究の対象としている。本研究で開発したシミュレーション技術のレベルは、世界的

にも極めて高いものがあるが、手法自体は、研究代表者等によって既に開発されていたものをベースにして、それを展開・発展させたものである。このことから、研究の主たる活動は、手法の開発・展開よりも、それらを駆使した応用にあったと考えられる。その点からすると、応用面では、その成果はレベルが極めて高く、重要度も高いものがあり、非常に優れていると評価できる。

このように、世界的に見て、分子シミュレーション分野での科学的・技術的インパクトは大きく、世界のトップレベルといえよう。また、JACS等化学の広域雑誌への掲載論文の多さ、他分野の研究者との共同研究の質と量から判断して、有機化学、無機化学、生物化学、ナノ化学など、理論計算化学以外の分野への貢献も大きいと思われる。さらに、ナノバイオシミュレーション研究のための新しい方法論の開発、およびこれまで研究者の挑戦を退けてきた艱難な個別課題の解明にも多大な貢献がなされており、その科学的・技術的インパクトは極めて大きいと判断できる。

今後、研究成果のさらなる展開が期待できるかについては、本研究で開発・展開されたシミュレーション技術は、基礎科学からその応用まで広い範囲に亘って適用されていくものと予想され、今後の展開が大いに期待できる。困難と考えられている課題の解明に向けたシミュレーション技法の開発とその具体的課題解明において、すぐれた研究成果が多く得られているので、今後のさらなるブレークスルーに大いに期待したい。また、若い世代の人材育成が十分にできているので、後を引き継いでくれる若手研究者の活躍にも期待したい。

戦略目標に向けての貢献、成果の社会的なインパクトの見通しとしては、既に述べたように、本研究は新たな手法の開発というよりは、既存の手法の改良・展開が主たるものである。しかし、その手法を適用したテーマにおいては、新たな知見が得られており、将来的にはこのシミュレーションの産業応用も期待できることから、その成果には社会的なインパクトが大いに期待できる。具体的には、複雑系のシミュレーションを実現する効率的な計算手順の確立、それによる化学反応の理解の飛躍的な深化、新物質の開発等への貢献が期待される。また、量子力学的分子動力学法のカーボンナノ構造への適用によって、その生成反応過程の解明が進むものと思われる。さらに ONIOM 法による生体分子反応や光過程の解明が進むものと思われる。

#### 4-3. 総合的評価

マルチスケール・マルチフィジックスという研究分野では、シミュレーションの応用も含めると極めて優れた成果を上げたと評価できる。AFIR法およびLVNMD法など、反応過程および分子機能設計への指導原理を提供している。個々の科学的な研究成果も世界的に高く評価されている。ナノバイオ、分子モーターにからんで、励起状態が関与した生体化学反応に知見が得られた。理論化学が小分子を主に扱っていたのに対し、フラーレン、CNT、タンパク質など、大分子のシミュレーションまで拡張し、理論化学の適用範囲を広げた。また、実験者に示唆を与えるような計算結果を多く得た。これらはどれも素晴らしい成果である。

特に、二つの要素の反応系において、外部から圧縮力をかけることで人為的にポテンシャルの極小値を求める手法は他の分野でも見られるが、本手法のようにポテンシャル面に人工的な相互引力を加えることで、人為的にポテンシャルの極小値を求める方法は初めてであり、生体ナノ分子系において導入したことは大きな進展である。このように、新しい計算技法であるAFIR法は、複雑な化学反応路を自動的に系統的に明らかにすることを可能にするものであり、それを開発したことには大きな魅力を感じた。