

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

複雑分子系の複合分子理論シミュレーション

1. 研究実施の概要

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。ナノ物質のシミュレーションに関しては、炭素ナノ構造の生成に関する密度汎関数密結合 (DFTB) 法を用いた量子化学/分子動力学 (QM/MD) 計算化学研究をさらに発展させ、遷移金属クラスター上でカーボンナノチューブ (CNT) の生長のシミュレーションに世界で初めて成功したほか、ベンゼンの燃焼によるフラレーンおよび煤の生成のシミュレーションにも成功した。溶液中の反応シミュレーションに関しては (1) RISM-SCF 法についての新しい方法の開発、(2) 溶液内化学反応の機構とダイナミクス、(3) QM/MM 法を用いた複雑分子系の自由エネルギー面上での反応経路の決定法の開発と酵素反応への応用の研究をさらに発展させるとともに、(4) charge response kernel (CRK) 法を用いた分極可能能力場モデルの開発と分子シミュレーションについて研究を推進した。酵素反応のマルチレベルシミュレーションについては、isopenicillin N synthase (IPNS)、indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO)、B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase (MMCM)、源氏蛍 luciferase の反応機構において、活性部位モデル、ONIOM(QM:MM) 最適化法による蛋白モデル、さらに MD 法による蛋白の統計平均を考慮した自由エネルギー計算による研究が成果を上げ始めている。さらに多層 ONIOM(QM:QM:MM) 法の開発にも成果が上がりつつある。

2. 研究実施内容 (文中にある参照番号は 4.(1) に対応する)

「京大グループ」および「名大グループ」

京大グループと名大グループは、クレストの本課題の研究に関し、互いに関連した研究テーマについて密結合で研究を共同で行っている他、毎週合同セミナーを開催するなど一つの研究チームとして活動しているので、まとめて記述する方が現実にはマッチしていると思われる。

①研究のねらい

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。

②研究実施方法および③当初の研究計画(全体研究計画書)に対する現在の研究進捗状況(§2.と関連します)

以下全体研究計画書の研究テーマ毎に、特に成果のあがったものについては、そのハイライトを含め、詳細に報告する

A 多層ハイブリッド理論: ONIOM法の新展開

A-1 多層 ONIOM 法のための近似的量子理論の開発

近似量子理論として有用と考えられる DFTB 法を遷移金属を含む系に拡張するため、第一遷移金属のためのパラメーターをすでに決定した。これらのパラメーターは、本研究のテーマ D-1を含む複数のテーマで使用されている。^{5,9,10,11,14,20} また、パラメーターをさらにいくつかの元素対に拡張する研究も進行中である。

また、DFT 法のプログラムを Gaussian に導入する作業が本研究と平行して行われており、そのテストに協力するとともに、ONIOM(QM:QM)において、低位の量子化学法としての DFTB 法の信頼性の検討も行った。¹⁰

分子のポテンシャル面の特性点、例えば平衡構造や遷移状態は推定構造から最適化することが一般的だが、この方法では見落としが起る可能性がある。最近前田らは anharmonic downward distortion following (ADDF)を用いて見落としなくこれら特性点を見つける Global Reaction Route Mapping (GRRM)法を開発した。本年度前田が本チームに加わったのを期に、この方法を二つのポテンシャル面の間の交差点の最低エネルギー点(MSX; 円錐交差点(conical intersection)を含む)を求めるように拡張し、H₂COなどいくつかの例に応用した。^{7,12} 現在、ADDF-MRRM法が複雑分子にも使えるように、ONIOM 法における最適化に使われる micro-iteration と組み合わせる方法を開発中である。

A-2 多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入

多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入の第一歩として、周期性境界条件量子化学計算が可能な DFTB ならびに VASP と ONIOM 計算の可能な Gaussian を組み合わせて使う試みを開始し、ONIOM(QM:QM)結合プログラムは正しく作動するようになった。現在テスト計算を実施中である。また ONIOM(QM:MM)を用いて蛋白質等の大規模系溶液効果をあらわに含めるために、MM 部分に周期境界条件の適用する準備を進めている。

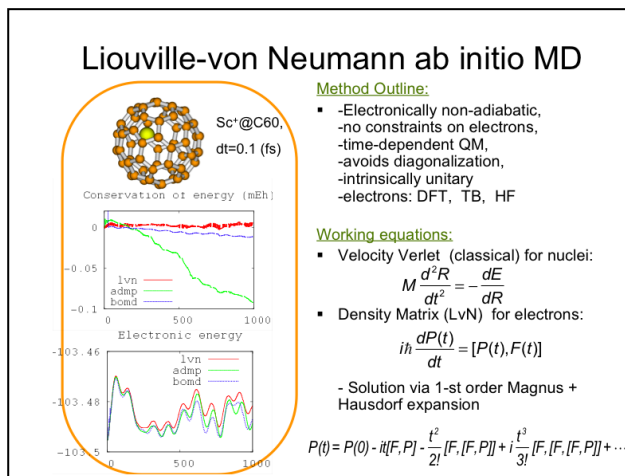
A-3 多層 ONIOM 法の信頼性の検証

ONIOM(QM:MM)法においては、普通 MM 部分は分極しないので QM 部分の分極が過大評価される可能性がある。巨大分子の分極の記述を容易にするため、MM 部分の一部を近似的量子化学計算で取り扱う3層 ONIOM(QM:QM:MM)がある。この方法の信頼性を系統的に比較検証し、低位の量子化学法を用いた中間層が巨大分子の分極を有効に記述することを確認した。^{6,10}

B 複合分子理論に基づく動力学的シミュレーション手法の開発

B-1 多時間スケールシミュレーション法の開発

直接量子化学計算に基づく分子動力学シミュレーションは分子力場法に基づく分子動力学シミュレーションに比べ DFTB で 10^3 、DFT で 10^6 倍余分に時間がかかるため、複雑分子系への適用に困難が伴う。我々は多時間スケールシミュレーションを実行する前提として、直接量子化学計算分子動力学シミュレーション計算を高速化することが必要であると考え、新しい方法論の開発をエモリー大学のグループと協力して進めている。新方法は右に示すように Liouville-von Neumann (LvN) 法に基づいて電子密度行列を時間発展させるものである。Born-Oppenheimer Molecular Dynamics (BOMD) では、各ステップでフォック(あるいは、コーンシャム)行列を SCF になるまで繰り返し対角化する必要が有るが、LvN 法では対角化は全く必要ない。この点、Car-Parrinello Molecular Dynamics (BOMD) あるいは ab initio Molecular Dynamics (AIMD) と類似しているが、これらの方法と違い、仮想的な電子の運動を考慮しないので、トラジェクトリーは BOMD 法と同じく核の古典動力学を再現する。最近、この方法に基づいたプログラムが Gaussian で正常に動作するようになったので、現在コードの最適化、開殻系を記述するのに必要な電子温度の設定等を進めている。⁴ このコードが完成すれば、D-1 のテーマで実行している、極めて計算デマンドの大きい、ナノ構造の生成機構の解明の DFTB シミュレーションに応用する予定である。さらに、この方法を多時間スケールシミュレーションのコアとして使用することを検討中である。



B-2 多層 ONIOM 法にもとづく動力学的シミュレーション手法の開発

ONIOM(QM:MM)において、MM 部分の速い原子運動を平均化し QM 部分の構造を自由エネルギー上で最適化するために、自由エネルギー摂動法を適用する方法のプログラムを開発して、テーマ E-3 の研究に利用した。

B-3 溶液内・生体内反応解明のための量子ダイナミクス法の開発

溶液内や生体内反応を記述するためには、自由エネルギー面上でのダイナミクスを取り扱う必要がある。ここでは、溶媒やタンパク場の影響を静電場で表現し、線形応答自由エネルギーを定義し、その上での量子ダイナミクスと状態間遷移を取り扱う方法の開発を行い、溶液内でのプロトン移動とカップルした電子移動反応に適用した。

C RISM-SCF 法、分極力場の新展開

C-1 RISM-SCF 法の精密化:3 次元 RISM-SCF 法の新しい計算手法の開発

3 次元 RISM-SCF 法に対し、溶質・溶媒間静電相互作用行列要素の計算法などに幾つかの新しいアルゴリズムを導入し、従来の方法より計算コストを100分の1程度に軽減することにより、小さな溶質分子に限られてきた適用範囲を大幅に拡大する方法論の開発を行った。次に、有機金属化

合物など動的電子相関が重要な役割を果たす化学反応を取り扱うため RISM-SCF/MP2 法の自由エネルギー勾配を解析的に求める方法を開発し、エーテル中での Grignard 試薬の化学平衡の問題に適用した。

C-2 RISM-SCF 法と ONIOM 法との融合

1次元 RISM-SCF 法と ONIOM 法の融合は、順調に進んでいる。現在、3次元 RISM-SCF 法との融合に必要な静電ポテンシャルの実用的な計算法の開発を行っている。

C-3 MOZ-SCF 法の拡張

MOZ-SCF 法と3次元 RISM-SCF 法を比較し、双方の特徴を生かした方法の開発を検討している。

C-4 分極力場法の開発

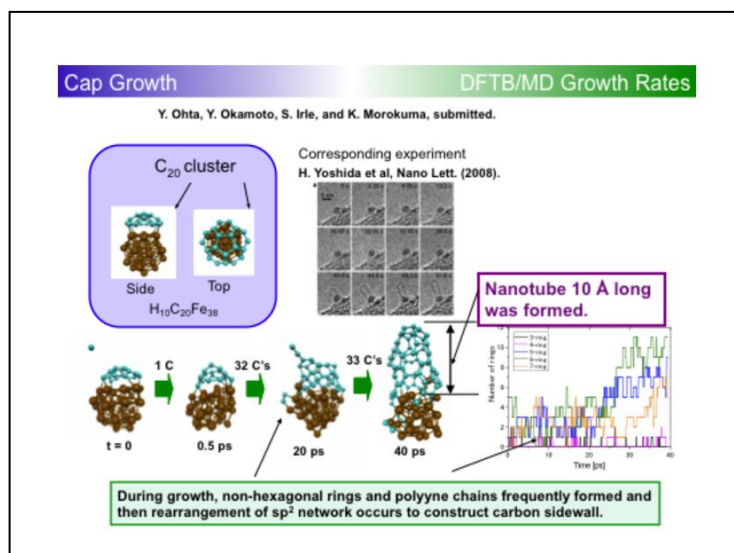
MP2 法に基づく charge response kernel (CRK) モデルを構築する方法を開発し、アセトニトリル、メチレンクロライド、アセトン液体の低周波数領域での赤外とラマンスペクトルを分子動力学法により計算し、スペクトルの形状を決める上での電子分極の役割について論じた。更に、同様の方法を用いてタンパク質に対する分極力場の開発を行い、ポリペプチドのコンフォーメーション変化についてのシミュレーションに適用し、新しい力場の信頼度を調べている。

D 複合分子理論によるナノシステムのシミュレーション

炭素ナノ構造の生成に関する密度汎関数密結合 (DFTB) 法を用いた量子化学/分子動力学 (QM/MD) 計算化学研究をさらに発展させたほか、量子化学研究によってその構造、分光学的性質、反応性の予測する研究を推進した。

D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレンの生成のダイナミックスシミュレーション

(1) 遷移金属クラスター上でカーボンナノチューブ(CNT)の生長: DFTB QM/MD 法を用いて、 Fe_{38} クラスターに付着させた(5,5)SWCNT のチューブ-金属界面付近に炭素原子を衝突させることにより、SWCNT が効率よく生長することを昨年度見いだした。生長には、遷移金属 d 軌道の多重縮退に基づく系の開殻性をあらわに考慮することが必要条件で、我々は電子温度の導入により、世界で始め



てこれを実現した。現在さらに、炭素原子が金属クラスターに衝突吸着した場合に、生長がどのようにどのような効率で起るか、金属の種類による違いはどうか、C₂をフィードに使ったらどうなるか、生長に際し SWCNT の螺旋構造が保持されるか、等多くの問題に DFTB QM/MD 法によるシミュレーションを行っている。上図は Fe₃₈ 上の C₂₀ フラグメントに炭素原子を連続的に供給することによって、SWCNT が生長することを見いだした例である。また、金属クラスター上でのカーバイトの生

成機構のシミュレーションも行っている。^{5,11,14,,20}

(2) ベンゼンの燃焼によるフラレン並びに煤の生成: DFTB/MD 法によりベンゼンの燃焼の際の巨大フラレンおよび煤の生成のシミュレーションに成功した。この際 O_2 分子によるベンゼンの水素引き抜き反応は極めて遅いので、水素原子を人工的に系から除くことで近似した。興味深いことに、系の中に水素原子が残存している間は主として sp^2 炭素の不定形のクラスターである煤が出来るのに対し、水素原子が無くなると数十 ps の間に巨大フラレンが生成する。³

(3) ナノダイヤモンドからナノオニオンの生成: ナノダイヤモンドがナノスピロイドを経由してナノオニオンに転換する状況を DFTB/MD 法によりシミュレートした。

(4) 金属内蔵フラレンの生成機構の DFTB/MD シミュレーション

(5) SiC 表面からのカーボンナノチューブの成長機構の DFTB/MD シミュレーション

D-2 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラレン、金属フラレンなどの反応、吸着などのダイナミックスシミュレーション

(1) chiral (2n,n)SWNT の内部および外部側壁への $CH_2/NH/O$ の付加の反応エネルギーのチューブ直径依存性を DFT 計算により求め、その起源を明らかにした。^{18,19}

(2) 名大篠原グループにより実験的に深く研究されている $Er_2@C_{82}$ ならびに $Er_2C_2@C_{82}$ の平衡構造を DFT 法で決定した。さらに、垂直励起エネルギーを TDDFT 法で求め、また励起状態の構造を最適化する計算が進行中である。

(3) 核融合反応器内ではグラファイト表面の水素、重水素による腐食が重要問題となっている。我々は、核融合研の中村浩章准教授等と共同で、グラファイト-水素相互作用の量子化学計算、分子動力学計算を実施している。⁹

D-3 カーボンナノチューブのナノバイオロジーへの応用のダイナミックスシミュレーション

D-1および D-2のテーマが予想以上に発展し、このテーマのための時間と人手が不足しているので、H21よりに変更したい。

E 複合分子理論による生命分子系のシミュレーション

E-1 酵素反応の遷移状態理論と速度論の構築

これまで RISM-SCF 法に対して定式化されてきた線形応答自由エネルギー法をタンパク質場など不均一な場での反応を取り扱うため一般の QM/MM 法に拡張を行った。先ず、MD 法により自由エネルギー関数を求める方法を確立すると共に、水溶液でのメンシュトキン反応とクライゼン反応に適用し、この新しい方法の信頼性を試した。結果、新たに定式化した修正版線形応答自由エネルギー関数が極めて信頼出来る自由エネルギー面を与えることが分かった。次に、酵素 chorismate mutase による chorismate-prephenate クライゼン転位反応の遷移状態の構造最適化を行った。更に、水溶液での反応と比較することにより、酵素反応の活性化エネルギーの低下の起源および速度同位体効果について論じた。

E-2 タンパク質機能のダイナミックスのシミュレーション

(1) Isopenicillin N synthase (IPNS)の構造と反応に対するタンパク内における反応の自由エネルギーを B-2で開発した方法を用いて ONIOM(QM:MM)で計算した。¹³

(2) 視物質ロドプシン光受容体の初期光化学反応における反応ダイナミックスと酵素活性機構を、非経験的 QM/MM 分子動力学計算により明らかにした。²¹

(3) ミオグロビン中におけるリガンド CO 分子の拡散経路及びその自由エネルギープロファイルを、メタダイナミクス分子動力学法を用いて決定した。さらに、CO 分子拡散過程においてタンパク質の大域的構造揺らぎが重要な役割を果たしていることを見出した。²²

E-3 金属酵素反応機構の反応機構の解明

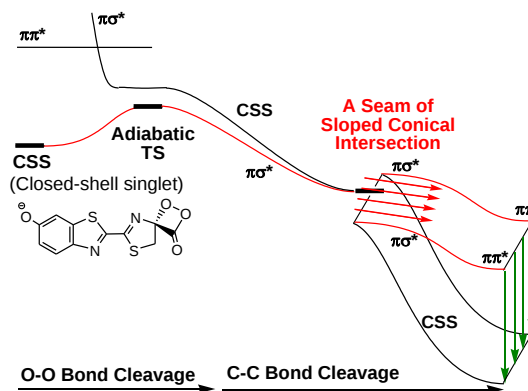
(1) Isopenicillin N Synthase (IPNS)の構造と反応に対するタンパク質の効果:金属酵素の反応におけるタンパク質の効果の解明に向け、本酵素の一連の素反応への酵素の影響を活性部位モデルと ONIOM(QM:MM)モデルとを比較した。その結果、酸素分子結合過程のエネルギーが蛋白により大きく(8-15 kcal/mol)変化することを明らかにした。¹³

(2) Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO)の反応機構:これら酵素に対し最近提案された反応機構は、我々の量子化学を用いた活性化部位モデル DFT 計算の結果と矛盾する。これらの計算に基づき、ヘムにおける酸素分子の活性化の機構として、電子密度の高いインドールへの酸素分子の直接親電的あるいはラジカル的付加を含む新機構を提案したが、¹⁷ 酵素の影響を考慮に入れた ONIOM(QM:MM)計算を実施中である。

(3) B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase (MMCM) の反応機構へのタンパク質の効果: ONIOM 法により、本酵素の Co-C 結合解離過程を詳細に検討し、タンパク質は主として静電、ファンデアヴァールス、ねじれ相互作用によって Co-C 結合エネルギーを減少させていることを明らかにした。また、蛋白中では活性部位モデルで提案されている協奏反応は起らず、段階反応で進むことも示した。⁸

E-4 励起状態の関与した生体物質の反応機構の解明

(1) 源氏蛍の高能率生化学発光機構:従来分子レベルで解明されていなかった源氏蛍ルシフェラーゼジオキセタンから一重項励起状態最終生成物が効率よく生成する反応のポテンシャル面をクロモフォアのみを考慮した CASSCF、SASPT2 計算で求めた。O-O 切断の遷移状態を過ぎ、C-C 切断過程で傾斜型(sloped)最低エネルギー円錐交差点を通して一重項励起状態が生成する経路(右図)を始めて明らかにした。¹⁶ 現在、蛋白の効果を取り入れた計算を実施中である。



(2) 可逆的光スイッチ蛍光性蛋白 Dronpa の反応発光機構:天然物から蛋白工学的に作られた緑色蛍光蛋白(GFP)類似蛋白 Dronpa は、光により明状態と暗状態の間を可逆的に変換する。この反応に拘る中間体の構造とエネルギーを明らかにするため、クロモフォアの種々の可能な異性体を構造と吸収、発光スペクトルを高精度 *ab initio* 計算と ONIOM 法で求め、明状態と暗状態の構造を同定した。¹ さらに、反応機構を明らかにするため、遷移状態、円錐交差点などの構造を現在決定中である。

(3) 生体色素ロドプシンのスペクトル調節機構の解明:生体色素ロドプシンは昆虫から人間まで多くの動物の視覚に関与する蛋白であり、同一の発色団レチナールが動物の種類によるタンパク質の違いにより赤から青まで異なる周波数領域に吸収帯を持つ。このスペクトル調整機構を明らかにするため、牛、人間、ネズミのロドプシンおよびその変異種について、ONIOM 計算を行い、

レチナールがプロトン化されているか否かが最も重要な因子であることなど、その起源を明らかにした。^{2,15} 現在、他の動物のロドプシンについて同様な計算を行っており、スペクトル調節機構の統一的な理論付けを目指している。

F 複合分子理論による溶液系ダイナミックスのシミュレーション

F-1 溶液内動的過程の半古典動力学シミュレーション

溶液内での proton-coupled electron transfer 反応の機構とダイナミックスを取り扱うため、反応の自由エネルギー面を溶媒からの外部ポテンシャルを用いて表現する方法の提案を行い、反応速度を量子動力学法により評価する方法の定式化を行った。この方法をアセトニトリル中での ubiquinol と phenoxyl radical 間の反応に適用し、異常な速度同位体効果を示す理由について考察を行った。

F-2 溶液内自由エネルギー交差の探索とダイナミックスの解明

光安定性を示す代表的な分子である 9H-アデニンについて、無輻射遷移速度の溶媒効果を調べるため、電子基底状態、 $n\pi^*$ 、 $\pi\pi^*$ (La と Lb)、 $\pi\sigma^*$ 励起状態間の最低自由エネルギー円錐交差点の構造とエネルギーを先に開発した RISM-SCF 線形応答自由エネルギー法により求めた。結果、水溶液中では、光励起により生成される La 状態が安定化され、Lb 状態と強い非断熱相互作用をし、この状態から基底状態との円錐交差点を通る反応経路が開けていること、他方、 $n\pi^*$ 状態は不安定化され気相では主要な緩和経路である La- $n\pi^*$ 非断熱遷移が水溶液中では大幅に抑制されることなどが明らかになった。今回の計算結果に基づいて、実験的に知られている励起状態の緩和速度に対する溶媒効果を説明するモデルを提案した。

F-3 多核金属錯体のポテンシャル関数の構築法の開発と溶媒和ダイナミックスシミュレーション

MP2 法に基づく charge response kernel 法を用いた分極可能場モデル(CRK モデル)を構築する方法を開発し、アセトニトリル、メチレンクロライド、アセトン液体の低周波数領域での赤外とラマンスペクトルを分子動力学法により計算し、スペクトルの形状を決める上での電子分極の役割について論じた。この方法を多核金属錯体に適用するため、代表的な有機金属錯体である Grignard 試薬についての RISM-MP2 法による2量化の化学平衡とアセトンとの反応の計算を行った。

④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば)

1. 研究項目 D-1および D-2が、カーボンナノチューブの生長のシミュレーションに成功するなどによって予想以上に発展し人手を多く必要としている。このため時間と人手が不足しているので、研究項目 D-3カーボンナノチューブのナノバイオロジーへの応用のダイナミックスシミュレーションのテーマは H21よりに変更したい。

2. 複合分子理論による生命分子系のシミュレーションに関し、E-4 励起状態の関与した生体物質の反応機構の解明を新しい研究項目として H20より追加したい。この分野では、実験的にも高分解度結晶構造が発表されるなど進歩が著しく、複合理論の発展等もあって、本研究の対照としてインパクトも大きく、極めて重要であると考えられる。

3. 研究実施体制

(1) 京大グループ

① 研究分担グループ長: 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)

② 研究項目

- A-1 多層 ONIOM 法のための近似的量子理論の開発
- A-2 多層 ONIOM 法への周期性境界条件の導入
- A-3 多層 ONIOM 法の信頼性の検証
- A-4 多層 ONIOM 法とコースグレイン法との統合
- B-1 多時間スケールシミュレーション法の開発
- B-2 多層 ONIOM 法にもとづく動力的シミュレーション手法の開発
- B-3 溶液内・生体内反応解明のための量子ダイナミクス法の開発
- C-1 RISM-SCF 法の精密化: 3 次元 RISM-SCF 法の新しい計算手法の開発
- C-2 RISM-SCF 法と ONIOM 法との融合
- C-3 MOZ-SCF 法の拡張
- C-4 分極力場法の開発
- D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレンの生成のダイナミクスシミュレーション
- D-2 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレン、金属フラーレンなどの反応、吸着などのダイナミクスシミュレーション
- E-1 酵素反応の遷移状態理論と速度論の構築
- E-2 タンパク質機能のダイナミクスのシミュレーション
- E-3 金属酵素反応機構の反応機構の解明
- E-4 励起状態の関与した生体物質の反応機構の解明
- F-1 溶液内動的過程の半古典動力学シミュレーション
- F-2 溶液内自由エネルギー交差の探索とダイナミクスの解明
- F-3 多核金属錯体のポテンシャル関数の構築法の開発と溶媒和ダイナミクスシミュレーション

(2) 名大グループ

① 研究分担グループ長: Stephan Irle (名古屋大学高等研究院、特任准教授)

② 研究項目

- D-1 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレンの生成のダイナミクスシミュレーション
- D-2 カーボンナノチューブ、ナノピーポッド、フラーレン、金属フラーレンなどの反応、吸着などのダイナミクスシミュレーション

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

1. X. Li, L. W. Chung, H. Mizuno, A. Miyawaki and K. Morokuma, A Theoretical Study on

- the Natures of the On- and Off-States of Reversibly Photoswitching Fluorescent Protein Dronpa: Absorption, Emission, Protonation and Raman, submitted.
2. A. Altun, S. Yokoyama and Keiji Morokuma, Color Tuning in Short Wavelength-Sensitive Human and Mouse Visual Pigments: Ab initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Studies, submitted
 3. B. Saha, S. Irle and K. Morokuma, Fullerene self-assembly from benzene: Density functional tight binding molecular dynamics simulations, submitted
 4. J. Jakowski and K. Morokuma, Liouville-von Neumann Molecular Dynamics, J. Chem. Phys. submitted
 5. Y. Ohta, Y. Okamoto, S. Irle, and K. Morokuma, Growth of a single walled carbon nanotube from a carbon fragment on an iron cluster: density functional tight-binding molecular dynamics simulations, Phys. Rev. B, in press
 6. S. M. Larkin, T. Vreven, M. J. Bearpark, and K. Morokum, The Application of the ONIOM Hybrid Method to the Cycloaddition Reactions of Bromo Substituted 2(*H*)-Pyran-2-ones. Can. J. Chem. in press.
 7. P. Zhang, S. Maeda, K. Morokuma and B. J. Braams, Photochemical reactions of the low-lying excited states of formaldehyde: T_1/S_0 intersystem crossings, characteristics of the S_1 and T_1 potential energy surfaces, and a global T_1 potential energy surface, J. Chem. Phys. 130, 114304/1-10 (2009).
 8. X. Li, L. W. Chung, P. Paneth and K. Morokuma, DFT and ONIOM(DFT:MM) Studies on the Co-C Bond Cleavage and the Hydrogen Transfer in B_{12} -Dependent Methylmalonyl-CoA Mutase. A Stepwise or Concerted Mechanism? J. Am. Chem. Soc. 131, 5115-5125 (2009).
 9. A. Ito, Y. Wang, S. Irle, K. Morokuma and H. Nakamura, Molecular dynamics simulation of hydrogen atom sputtering on the surface of graphite with defect and edge, J. Nucl. Mater. in press.
 10. G. Zheng, M. Lundberg, T. Vreven, M. J. Frisch, K. Morokuma, Implementation and benchmark tests of the DFTB method and its application in the ONIOM method, Int. J. Quant. Chem. 109, 1841-1854 (2009).
 11. Y. Ohta, Y. Okamoto, S. Irle, and K. Morokuma, Density-functional tight-binding molecular dynamics simulations of SWCNT growth by surface carbon diffusion on an iron cluster, Carbon, 47, 1270-1275 (2009).
 12. S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, Automated Global Mapping of Minimal Energy Points on Seams of Crossing by the Anharmonic Downward Distortion Following Method: A Case Study on H_2CO , J. Phys. Chem. A, 113, 1704-1710 (2009).
 13. M. Lundberg, T. Kawatsu, T. Vreven, M. J. Frisch and K. Morokuma, Transition States in the Protein Environment in Isopenicillin N Biosynthesis from ONIOM QM:MM Modeling, J. Chem. Theo. Comp. 15, 222-234 (2009).

14. Y. Ohta, Y. Okamoto, S. Irle, and K. Morokuma, Temperature dependence of SWNT growth process on an iron cluster: density functional tight-binding molecular dynamics, *J. Phys. Chem. C*, 113, 159-169, (2009).
15. A. Altun, S. Yokoyama, K. Morokuma, Mechanism of Spectral Tuning Going from Retinal in Vacuo to Bovine Rhodopsin and its Mutants: Multireference Ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Studies, *J. Phys. Chem. B* 112, 16883–16890 (2008).
16. L. W. Chung, S. Hayashi, M. Lundberg, T. Nakatsu, H. Kato and K. Morokuma, Mechanism of Efficient Firefly Bioluminescence via Adiabatic Transition State and Seam of Sloped Conical Intersection, *J. Am. Chem. Soc.* 130, 12880-12881 (2008).
17. L. W. Chung, X. Li, H. Sugimoto, Y. Shiro, and K. Morokuma, A DFT Study on a Missing Piece in Understanding of Heme Chemistry: The Reaction Mechanism for Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) and Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO), *J. Am. Chem. Soc.* 130, 12299-12309 (2008).
18. Z. Wang, S. Irle, G. Zheng, and K. Morokuma, Analysis of the Relationship between Reaction Energies of Electrophilic SWNT Additions and Sidewall Curvature: Chiral Nanotubes, *J. Phys. Chem. C* 112, 12697-12705 (2008).
19. D. Kazachkin, Y. Nishimura, S. Irle, K. Morokuma, R. Vidic and E. Borguet, Interaction of acetone with single wall carbon nanotubes at cryogenic temperatures: A combined temperature programmed desorption and theoretical study, *Langmuir*, 24, 7848-7856 (2008).
20. Y. Ohta, Y. Okamoto, S. Irle, and K. Morokuma, Rapid growth of a single-walled carbon nanotube on an iron cluster: Density-functional tight-binding molecular dynamics simulations, *ACS nano* 2, 1437-1444 (2008).
21. Shigehiko Hayashi, Emad Tajkhosid, and Klaus Schulten, Photochemical reaction dynamics of the primary event of vision studied by a hybrid molecular simulation. *Biophysical J.*, 96, 403-416 (2009).
22. Yasutaka Nishihara, Shigehiko Hayashi, and Shigeki Kato, A search for ligand diffusion pathway in myoglobin using a metadynamics simulation. *Chem. Phys. Lett.*, 464, 220-225 (2008).

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数 : 0 件 (CREST 研究期間累積件数 : 0 件)