

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（理学）	氏名	土居 英男
学位授与の要件	学位規則第4条第①・②項該当		
論文題目			
Theoretical Study on the Hydration Effect of Organic Molecule in Aqueous Solution (水溶液中の有機分子の水和効果についての理論的研究)			
論文審査担当者			
主査 教授 相田 美砂子			
審査委員 教授 江幡 孝之			
審査委員 教授 山崎 勝義			
〔論文審査の要旨〕			
<p>計算機の進歩にともない、計算機シミュレーションの重要性はますます増している。とくに実験の困難な対象に対しては、実験をすることなしに計算機シミュレーションによって、その性質を明らかにすることは、非常に有用である。化学の分野においても、実験によって明らかにすることが困難な性質に関しては、計算機を利用した分子シミュレーションが重要な役割を果たすようになってきている。</p> <p>疎水的な分子に関する水和の研究は、水に溶けにくいいため、実験的にはこれまであまり行われていない。本論文は、分子シミュレーションによって、疎水性分子の水和の様子を可視化している。その結果、疎水性分子は水和していないのではなく、親水性分子の水和とは異なる性質を有していることを明らかにした。さらに、温度に依存する物理量のシミュレーション方法を新たに開発し、実際の系に適用できることを示した。</p> <p>アダマンタンおよびそのハロゲン置換体のまわりの水の分布</p> <p>疎水的な分子として、アダマンタンに着目した。アダマンタンは、ダイヤモンド構造の最小構造である。アダマンタンは水に溶けにくいことが知られているが、創薬の過程において、非常に水に溶けにくい分子を水に溶けやすくし、薬剤とするための置換基として用いられることがある。</p> <p>水和構造を明らかにする対象分子として、アダマンタン、1-クロロアダマンタン、1-フルオロアダマンタン、アマンタジニウム、パーフルオロアダマンタンを選んだ。それぞれの系に関して、水分子 500 個を溶質分子の周囲に配置した。溶質分子と水分子 500 個の密度が 1 g/cm^3 になるように、水和の半径を約 15.4 \AA に設定した。温度を 300 K に設定し、シミュレーションを行った結果、以下の事が明らかとなった。1) 疎水的な分子であるアダマンタンの周囲にも、水分子の密度が高い領域、低い領域が存在する。また、アダマンタンとパーフルオロアダマンタンでは溶質分子の接線方向に水の密度が高い領域が存在しており、これは疎水的水和と呼ばれる現象の特徴と一致する。2) 1-フルオロアダマンタン、アマンタジニウムの場合、置換基の周囲に水分子の密度の高い領域が存在している。</p>			

これは、フッ素原子やアンモニウムが、水分子を強く引きつけるということを意味している。1-クロロアダマンタンでは、置換基である塩素原子の周囲では水分子の数密度が低下している。同じハロゲンに属するフッ素と塩素が、全く逆の特徴を有している。

温度依存の物理量のシミュレーションに適したシミュレーション方法の開発

カノニカルモンテカルロシミュレーションでは、ある温度でのカノニカルアンサンブルを発生させることにより、特定の温度のシミュレーションを行なうことに対応させている。マルチカノニカル法は、異なる温度のシミュレーションを1回のシミュレーションの実行により可能とする手法である。しかし、これまで用いられているマルチカノニカル法では、温度範囲を明示的に指定することができない。実際の系にマルチカノニカル法を適用することは困難であることが知られていた。そこで、本論文においては、発生するアンサンブルを温度範囲内に制限するための条件式を開発し、その条件を課した上でマルチカノニカル法を実行が可能であることを示した。これまで多くの研究者によって提案されている方法は、いずれもエネルギーやそれに類似する示量変数を指定する方法であったが、本論文では、温度という示強変数の範囲を指定する方法であり、非常に独創的であり、さまざまな他の手法と組み合わせて使うことができる可能性をもっている。

ここで開発した新しい方法を用いて、メタンとフッ素置換のメタン誘導体の間の、水和自由エネルギーの差の計算を行った。開発した方法とカノニカルモンテカルロ法の結果は、良く一致することを確認した。

本論文は、有機化合物の周囲の水和という現象を明らかにするために、分子シミュレーションが有用であることを示し、さらに、置換基による水和の構造の影響を可視化できることを示した。また、温度に依存する物理量を効率的に計算することを可能にする手法を開発し、水和の構造を反映した物理量として水和自由エネルギーの差の温度変化を計算によって求めた。

本論文は、溶媒効果や構造の温度変化等を定量的に見積もるために必要な手法を確立することにつながり、今後の生体系や凝集系の研究の進展に重要な寄与をすると考えられる。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

(1) Hydration of Adamantane Skeleton: Water Assembling around Amantadine and Halo-substituted Adamantanes,

Hideo Doi, Misako Aida,

Chemistry Letters, **42**(3), 292-294 (2013).

(2) A new variant of multicanonical Monte Carlo algorithm with specifying the temperature range and its application to the hydration free energy change of fluorinated methane derivatives,

Hideo Doi, Misako Aida,

Chemical Physics Letters, **595-596**, 55-60 (2014).