



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	分子動力学シミュレーションを用いた巨大分子の拡散係数における水和効果の評価法
Author(s)	岩下, 智哉; 植松, 祐輝; 寺嶋, 正秀 他
Citation	低温科学, 84, 75-84
Issue Date	2026-03-10
DOI	https://doi.org/10.14943/lowtemsci.84.75
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99019
Type	departmental bulletin paper
File Information	08_p075-084_LT84.pdf



分子動力学シミュレーションを用いた巨大分子の 拡散係数における水和効果の評価法

岩下 智哉¹⁾, 植松 祐輝²⁾, 寺嶋 正秀³⁾, 秋山 良^{1*)}

2025 年 10 月 15 日受付, 2025 年 11 月 5 日受理

分子動力学シミュレーションで巨大分子の拡散係数を求めた場合に得られる結果は値が一つだけである。しかし、その拡散係数の寄与を巨大分子の部分ごとに区切って分析することでその原因を分子論的に調べたいと考え、計算手法を開発した。その手法を、水中のフラレノール類 $C_{60}(OH)_n$ のモデル計算へ適用した結果、水素結合の拡散係数への影響を局所的な寄与へ分解可能であること、また、溶質の表面積の大きさといった溶質表面の粗さが溶質の拡散特性に大きく影響することを示すことができた。フラレノールの拡散係数は、OH基の増加とともに減少し、フラーレンと $C_{60}(OH)_{28}$ の拡散係数の比として約1.37倍が得られた。寺嶋らは、わずかなタンパク質の構造変化が大きな拡散係数変化をもたらすことを過渡回折格子法を用いて実験的に示している。上記の1.37倍という値はその実験で得られている変化の大きさと同程度である。

Methods for Evaluation Hydration Effects on the Diffusion Coefficients of Macromolecules using Molecular Dynamics Simulation

Tomoya Iwashita¹, Yuki Uematsu², Masahide Terazima³, Ryo Akiyama^{1*}

The diffusion coefficient of a macromolecule is given as a value. Each of the atoms in the macromolecules contributes to the coefficient. To investigate the contribution using molecular dynamics simulations, we developed a computational method that decomposes the friction coefficient into its contributions. We applied these methods to several fullerenols, $C_{60}(OH)_n$, in water. The analysis suggested that two factors are important: one is hydrogen bonding between the macromolecule and water molecules, and the other is the roughness of the solute surface. Due to both effects, the diffusion coefficient of the fullerenols decreased with an increasing number of hydroxyl groups, and the ratio of the diffusion coefficients of C_{60} to $C_{60}(OH)_{28}$ was found to be approximately 1.37. Terazima et al. demonstrate that even slight structural changes in proteins can result in a significant difference in diffusion coefficients. The calculated ratio 1.37 is the same as one of the ratios obtained experimentally by Terazima et al.

キーワード:

連絡先
秋山 良
九州大学大学院理学研究院化学部門
〒 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744
Tel: 092-802-4138
Email: rakiyama@chem.kyushu-univ.jp

- 九州大学大学院理学研究院化学部門
Department of Chemistry, Kyushu University, Fukuoka, Japan
- 九州工業大学大学院情報工学研究院
Department of Physics and Information Technology, Kyushu
Institute of Technology, Iizuka, Japan
- 京都大学大学院理学研究科化学専攻
Department of Chemistry, Kyoto University, Kyoto, Japan

1. ストークス・アインシュタイン(SE)則の現状と課題

アインシュタインは, ブラウン運動が拡散過程の一種であると捉えて, ブラウン粒子の半径 R と拡散係数 D の間に, 次の関係が成り立つことを理論的に示した¹⁾:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R} \quad (1)$$

ここで, k_B , T , η , は, それぞれボルツマン定数, 温度, 溶媒のせん断粘度を示す. このストークス・アインシュタイン (Stokes-Einstein, SE) 則は, 現在では主に動的光散乱実験などにおける拡散係数測定を通じた粒子半径の推定法に利用され続けている. しかし, 得られる粒子半径が「流体力学半径」と呼ばれることから分かるように, 流体力学のストークス則

$$\gamma = 6\pi\eta R \quad (2)$$

を仮定している. ここで, γ は, 流体力学から求められる半径 R の球に作用する溶媒-球表面間の摩擦抵抗係数である. 必ずしも巨視的とは言えないブラウン粒子に巨視的な流体力学の法則を仮定している点は大胆である. 特に問題となるのは, これらの法則が溶質-溶媒間の相互作用や, 溶質表面の粗さといった要因を明示的に考慮していない点である. また, 何よりも上で述べたように, ブラウン粒子は必ずしも巨視的とは言えない点も問題である. これらの問題の重要性は, 「わずかなタンパク質構造変化が大きな拡散係数変化をもたらす」という寺嶋らの過渡回折格子法を使った一連の実験によって再認識された^{2,3,4,5,6,7,8)}. 例えば, タンパク質LOV2-linkerでは, その拡散係数変化が約1.3倍にも達し, 体積変化に換算するとタンパク質の二量体化にも匹敵する³⁾. しかし, 他の実験手法により, 実際には二量体化や顕著な体積変化は起こっていないことが確認された. そこで, 残る可能性として, 水素結合数の変化などの溶媒和変化が考えられている. これは, 溶媒分子より十分大きな溶質では溶媒和の影響を無視できるとする, 従来の粒子サイズ推定法の前提を覆しうる結果である.

これまで溶媒和と巨大分子の拡散係数の関連については, 中村らにより理論的研究が行われている^{9,10,11,12,13)}. 彼らは, サイズの異なる剛体球混合モデルを用い, 溶質中心と溶媒分子間における動径分布関数と拡散係数の間に明示的な式関係が成立することを示した. したがって, 巨視的な溶媒和が拡散係数に影響を及ぼすという理論モデルと, その数値計算の結果は提示されている. しかし, 水素結合

などの局所的な相互作用が拡散係数にどのように影響するかという観点からは, まだ理論的にも十分に議論されていない. 特にタンパク質をはじめとする実際の溶質表面は, 疎水性領域と親水性領域が入り交じったモザイク状の表面を有している. したがって, 局所的な視点を取り入れて議論できるようになれば, 今後, 実験結果を詳細に議論する上で便利であろう.

そこで, 局所的な相互作用が拡散係数に及ぼす影響を, 溶質分子の表面部分からの寄与に分割し, 分子動力学 (Molecular Dynamics, MD) シミュレーションの結果を可視化できる手法の開発を試みた¹⁴⁾. その開発のために, 森の一般化ランジュバン方程式¹⁵⁾を用い, 溶質の摩擦抵抗係数を溶質表面の各サイトの局所的寄与に分割した. その結果, 溶質分子の各サイトの拡散特性への影響を定量的に評価できるようになった. 本稿では, この手法を摩擦抵抗係数分割法と呼ぶことにする. 摩擦抵抗係数と拡散係数は逆数関係にあるため, 摩擦抵抗係数分割法で得られた溶質表面上のサイトごとの摩擦抵抗係数への寄与は, そのまま拡散係数低下への寄与として解釈できる. 本手法を, フラーレン C_{60} にヒドロキシ基を付加したフラレノール類 $C_{60}(OH)_n$ に水和した状態で適用した結果, 水素結合が拡散係数に明確な影響を及ぼすこと, さらに溶質表面の粗さも拡散係数に大きく寄与することも示すことができた. 本稿では, 摩擦抵抗係数分割法の概略と, 水中のフラレノール類への適用によって得られた知見について解説する.

2. 摩擦抵抗係数分割法

摩擦抵抗係数や拡散係数は, MDシミュレーションから一次情報として得ることはできない. 計算された原子の速度, 位置, および原子に作用する力を用い, 数値解析によって求める必要がある. さらに, 溶質の摩擦抵抗係数を溶質表面の各サイトごとの局所的寄与に分割するには, この解析を拡張し, 対応する式を導出する必要がある. そこで, まず一般化ランジュバン方程式 (Generalized Langevin Equation: GLE) に基づき, この数値解析に必要な式を導出する. GLEは, 1965年に森によって射影演算子法を用いて導出された¹⁵⁾, 溶媒のダイナミクスを考慮した溶質のブラウン運動を記述する式である. 1次元における溶質のGLEは次のように表される:

$$F(t) = - \int_0^t d\tau \Gamma(\tau) v(t-\tau) + F_R(t) \quad (3)$$

ここで, $F(t)$ は溶質の重心に作用する全力, $v(t)$ は重心速度,

$F_R(t)$ はランダム力, $\Gamma(t)$ は摩擦核を表す. このとき, 摩擦抵抗係数 γ は摩擦核の積分として次式で定義される:

$$\gamma = \int_0^\infty d\tau \Gamma(\tau) \quad (4)$$

GLE の畳み込み積分項は, 過去の溶質速度, すなわち非マルコフ過程を考慮した摩擦抵抗力を表す. 一方, 過去の速度に依存しないマルコフ過程を仮定すると, 積分範囲は溶質の重心速度の変化に比べて十分短いため, 重心速度を定数として積分の外に括り出すことができる. その結果, 式(4)より次式が導かれる:

$$F(t) = -\gamma v(t) + F_R(t) \quad (5)$$

これはよく知られたランジュバン方程式である. GLEはニュートン方程式から近似を用いずに導かれているため, GLEから近似を伴わず得られる解析式も同様に, ニュートン方程式に基づくMDシミュレーションの情報を厳密に扱うことができる. 本研究では, 摩擦抵抗係数 γ の分割にあたり, 第二の揺動散逸定理に着目する¹⁶⁾:

$$\Gamma(\tau) = \frac{1}{k_B T} \langle F_R(0) \cdot F_R(\tau) \rangle \quad (6)$$

この定理と摩擦抵抗係数の定義式(4)を組み合わせることで, 摩擦抵抗係数は力の加法性に基づき, 次式のように N 個の成分に分解できる:

$$\gamma = \sum_{i=1}^N \int_0^\infty d\tau \frac{1}{k_B T} \langle f_R^i(0) \cdot F_R(\tau) \rangle \quad (7)$$

ここで $f_R^i(0)$ は, 溶質上のある i サイト (例: 原子, 官能基) に働くランダム力を表す. このとき, 次式を i サイトの摩擦核への寄与と定義する:

$$K^i(\tau) = \frac{1}{k_B T} \langle f_R^i(0) \cdot F_R(\tau) \rangle \quad (8)$$

したがって, i サイトの摩擦係数への寄与は次のように表される:

$$k^i = \int_0^\infty d\tau K^i(\tau) \quad (9)$$

本稿では, $K^i(\tau)$ および k^i をそれぞれ i サイトの「寄与核」および「寄与値」と呼ぶことにする. なお, 寄与核と同様の定義を用いた摩擦抵抗係数の分割は, 山口らによって単一粒子に対する反発力と引力成分の寄与の分離にも応用

されている^{17,18)}.

上記の結果をまとめると, GLEは次のように分解できる:

$$F(t) = \sum_{i=1}^N \left[- \int_0^t d\tau K^i(\tau) v(t-\tau) + f_R^i(t) + f_{IN}^i(\mathbf{q}(t)) \right] \quad (10)$$

この式から, i サイトに関する運動方程式が得られる:

$$f^i(t) = - \int_0^t d\tau K^i(\tau) v(t-\tau) + f_R^i(t) + f_{IN}^i(\mathbf{q}(t)). \quad (11)$$

ここで $f^i(t)$ は i サイトに働く全作用力, $f_{IN}^i(\mathbf{q}(t))$ は溶質構造 $\mathbf{q}(t)$ に依存する分子内力を表す (分子内力の総和はゼロとなるため, 式(3)では現れなかった). 分子内力は, 共有結合や分子内の静電相互作用, ファンデルワールス相互作用などによって生じる力であり, MDシミュレーションにおいてはバネ力場で表現されるものが一例である. ただし厄介なのは, 溶質が溶媒に囲まれている場合, MDシミュレーションでは暗黙のうちに考慮される遮蔽効果や表面張力といった平均力も, この分子内力に含まれてしまう点である. MDシミュレーションから直接得られるのは $f^i(t)$ と $v(t)$ だけであり, 未知数3に対し, 式(8)を含めても方程式は2つしか得られない. これは, 通常のMDシミュレーションだけでは, 多粒子系で, 溶質の摩擦抵抗係数を複数の局所的寄与に分割することは不可能であることを意味する.

そこで, 本研究では, 本シミュレーションとは別に, 本シミュレーションと溶質構造が同じで溶媒構造が異なる別のシミュレーションを実行する場合を考えた. 今回の目的では, その別のシミュレーションは, 溶質構造の自由度を本シミュレーションで得られた構造を元に完全に凍結し, 溶媒構造のみを動かすMDシミュレーションで代用可能である. そのようなシミュレーションは, Bellyダンスに似ていることから「Belly法」と呼ばれる¹⁹⁾.

Belly法で得られる溶質上のあるサイトにかかる作用力 $f_{\text{belly}}^i(t)$ には, 次の方程式が成り立つ:

$$f_{\text{belly}}^i(t) = f_{\text{belly,EX}}^i(\mathbf{q}(t)) + f_{IN}^i(\mathbf{q}(t)). \quad (12)$$

ここで, $f_{\text{belly,EX}}^i(\mathbf{q}(t))$ は摩擦抵抗力とランダム力の総和である分子外力を示す. Belly法では本シミュレーションと溶質構造を同じにしているため, 溶質構造に依存する分子内力 $f_{IN}^i(\mathbf{q}(t))$ は共通である. 一方, 溶媒構造は本シミュレー

ションとは相関しない別の構造を有していると仮定すると、本シミュレーションでの作用力や重心速度とBelly法の分子外力は無相関である。したがって、次式が成り立つ：

$$\begin{cases} \langle f^i(0) \cdot f_{\text{belly,EX}}^i(\mathbf{q}(t)) \rangle = 0 \\ \langle v^i(0) \cdot f_{\text{belly,EX}}^i(\mathbf{q}(t)) \rangle = 0 \end{cases} \quad (13)$$

これで、未知数 $K^i(t), f_{\text{R}}^i(t), f_{\text{belly,EX}}^i(\mathbf{q}(t)), f_{\text{IN}}^i(\mathbf{q}(t))$ の4個に対して、式 (8), (11), (12), (13) の4つの方程式が存在し、これらの方程式を解くことが可能となった。便宜上、GLE、つまり、式 (3) を考慮してこれらの方程式を解くと、次式が得られた：

$$K^i(t) = \frac{1}{k_B T} \left[\langle \{f^i(0) - f_{\text{belly}}^i(0)\} \cdot F(t) \rangle + \int_0^t d\tau \Gamma(\tau) \langle \{f^i(0) - f_{\text{belly}}^i(0)\} \cdot v(\tau - t) \rangle \right]. \quad (14)$$

導出やBelly法の詳細は、文献¹⁴⁾を参照。ここで、摩擦核 $\Gamma(t)$ は、先行研究によって導出法が存在する。本研究では、Kowalikらによって開発された方法を利用した²⁰⁾。これで、 $K^i(t)$ をMDシミュレーションから計算することが可能となり、式 (9) で示される通り、得られた寄与核を積分することで、ある i サイトの摩擦抵抗係数への寄与を計算することが可能となった。ここまでの、摩擦抵抗係数分割法の解説である。

3. MDシミュレーション

今回は、摩擦抵抗係数分割法を298.15 K, 10^5 Paを想定した水中のフラレノール類・ $\text{C}_{60}(\text{OH})_n$ ($n=2, 12, 28$)に対して適用した。フラレノールは、ヒドロキシ基が形成する水素結合による水和変化を期待して採用された。図1は、今回使用したフラレノール類のOH基を付加した場所をフラーレンの展開図を利用して示している。赤い丸で示された箇所にはOH基が付加された箇所を示している。サイトが識別できるように1から60の共通の番号を割り振った。水分子の力場はSPC/E²¹⁾、溶質の力場はgaff2を使用した。溶質の部分電荷は、AM1/BCC²²⁾電荷を使用した。解析に使用したシミュレーションは、NVT条件下で、合計1から3 μs の長さでGROMACS²³⁾を使用して実行された。

MDシミュレーションのボックスには周期境界条件を課している。周期境界条件を課すと、MDシミュレーションから得られる拡散係数 D_{MD} はシミュレーションボックスサイズ L の逆数に依存し、実験値と比較可能なボックスサイ

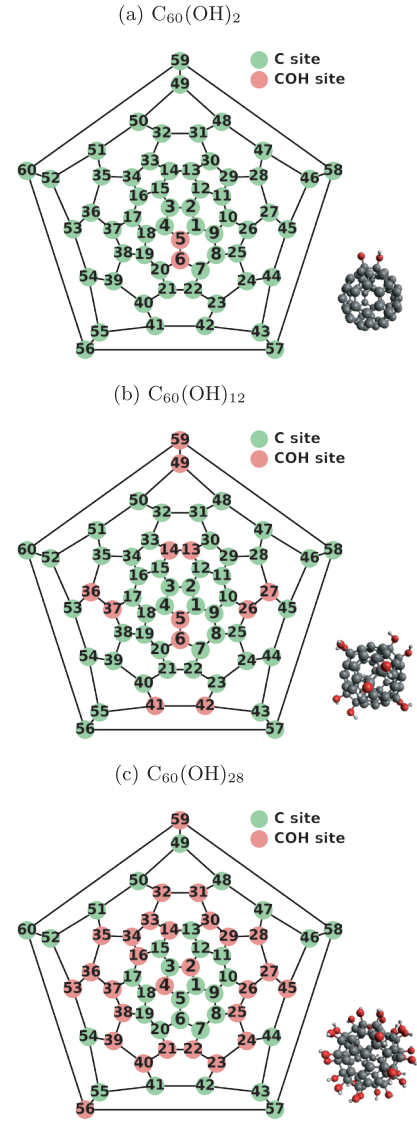


図1： Structures of fullererols. Red and green circles indicate COH sites with attached OH groups and C sites, respectively. From top to bottom, the structures of $\text{C}_{60}(\text{OH})_2$, $\text{C}_{60}(\text{OH})_{12}$, and $\text{C}_{60}(\text{OH})_{28}$ are shown. Reprinted with modification from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

ズが無限大サイズの場合の拡散係数 D_0 から逸脱してしまう。その依存性の補正式はYehとHummerらにより明示的に次式で与えられている²⁴⁾。

$$D_0 = D_{\text{MD}} + \frac{k_B T \xi}{6\pi\eta L} - \frac{2k_B T R^2}{9\eta L^3} \quad (15)$$

ここで、 $\xi=2.837297$ 。第3項は通常無視されることが多いが、今回のように一つの溶質に対して、小さなボックスを使用する場合、大きな影響を持つ場合がある²⁵⁾。そこで、本研究で示す全ての拡散特性は、式 (15) の第3項も含

めた補正を行なっている。式(14)から得られた寄与値 κ^i に関しても、以下の補正を行い、周期境界条件の影響を除去した寄与値 κ_0^i を得た。

$$\kappa_0^i = \frac{D_{\text{pbc}}}{D_0} \kappa^i \quad (16)$$

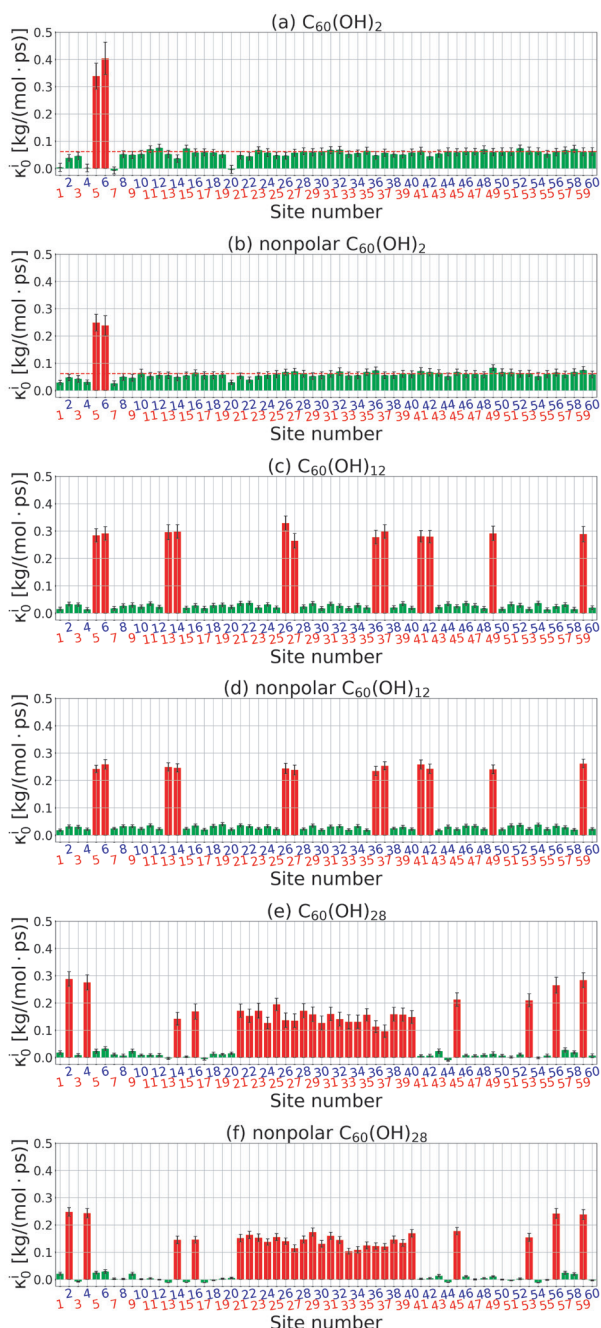


図2 : Results of applying the decomposition method¹⁴⁾. The vertical axis represents the magnitude of each site's contribution, and the horizontal axis (site numbers 1–60) corresponds to the numbering in the extended fullerene graph show in Fig. 1. Red and green bars represent COH sites and C sites, respectively. From top to bottom, the results for $C_{60}(\text{OH})_2$, $C_{60}(\text{OH})_{12}$, and $C_{60}(\text{OH})_{28}$ are shown, each with the polar model followed by the non-polar model. Reprinted with modification from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

4. 摩擦抵抗係数分割法のフラーレン、及び、フラーノールへの適用

4.1 摩擦抵抗係数分割法の適用結果

図2は、摩擦抵抗係数分割法を水中のフラーノール類 $C_{60}(\text{OH})_n$ ($n = 2, 12, 28$) に適用した結果である。各棒グラフはサイトごとの摩擦抵抗係数への寄与を示し、赤棒がCOHサイト (OH基付加部位)、緑棒がCサイトを表す。横軸はサイト番号であり、図1の展開図の番号に対応している。水素結合などの静電相互作用の影響を調べるため、溶質上の部分電荷をゼロにし、分極率を強制的にゼロに設定したモデルでも計算を行った。本稿ではこれを「無極性 (nonpolar)」溶質、通常のモデルを「極性あり」溶質と呼ぶ。

まず $C_{60}(\text{OH})_2$ の結果を見ると、COHサイトで寄与が大きいことがわかる。また、無極性モデルと比較すると、水素結合を形成できる極性ありのCOHサイトの方が寄与が大きい。これは、水素結合の形成が拡散係数を低下させる方向に働くことを示している。一方、COHサイト近傍のCサイト (サイト番号=1, 4, 7, 20) では、極性ありの方が寄与が小さい。これは、OH基が水素結合を形成することで周囲の水分子が奪われ、Cサイトの寄与が減少したためと考えられる。この「水分子の奪い合い」は $C_{60}(\text{OH})_{12}$ や $C_{60}(\text{OH})_{28}$ の結果では弱まり、極性あり・無極性間の差が小さくなることが確認できる。 $C_{60}(\text{OH})_{12}$ や $C_{60}(\text{OH})_{28}$ の結果の無極性・極性ありの場合の違いが分かりにくいので、CまたはCOHサイトの区分で寄与値を集計した結果を図3に示す。図3を見ると、COHサイトの寄与値が $C_{60}(\text{OH})_{12}$ や $C_{60}(\text{OH})_{28}$ のどちらの場合でも極性ありの方が大きくなっている。したがって、全てのフラーノール類においてOH基が水素結合を形成できる場合、そのOH基は摩擦係数を増大させ、拡散係数を減少させる方向に寄与している。

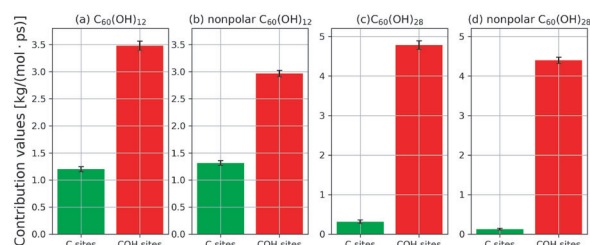


図3 : Results of applying the decomposition method for $C_{60}(\text{OH})_{12}$ and $C_{60}(\text{OH})_{28}$, summed over the C and COH site groups [14]. Green bars represent the total contributions from C sites, and red bars represent those from COH sites. From left to right, the results for $C_{60}(\text{OH})_{12}$ and $C_{60}(\text{OH})_{28}$ are shown, each with the polar model followed by the non-polar model. Reprinted with modification from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

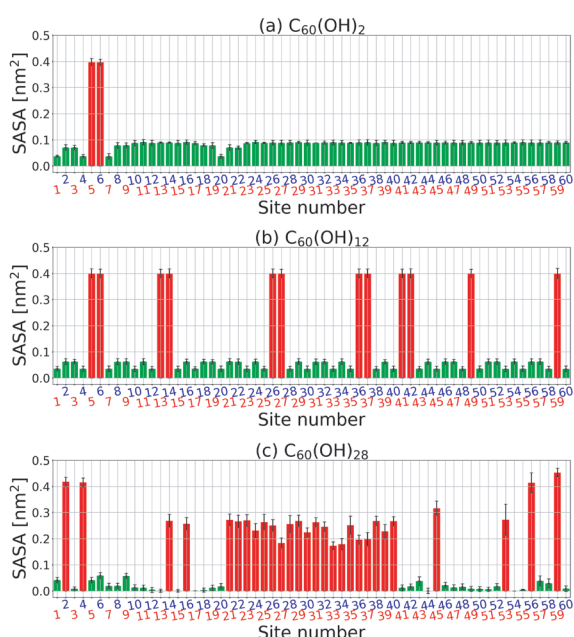


図4: Results of the solvent-accessible surface area (SASA) calculations [14]. The vertical axis represents the SASA value for each site, and the horizontal axis (site numbers 1–60) corresponds to the numbering in the extended fullerene graph shown in Fig. 1. Red bars indicate COH sites, and green bars represent C sites. From top to bottom, the results for $C_{60}(OH)_2$, $C_{60}(OH)_{12}$, and $C_{60}(OH)_{28}$ are shown. Reprinted from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

さらに注目すべきは、水素結合できない無極性モデルでのOH基でも大きな寄与を示す点である。その原因を調べるため、GROMACSのgmx sasaを用いて溶媒接触可能表面積 (Solvent-Accessible Surface Area, SASA) を計算した。結果は図4に示すとおりであり、縦軸が各サイトの表面積、横軸がサイト番号を表す。式(14)からわかるように、摩擦抵抗係数分割法は表面積を明示的には用いていない。しかし図2(d)–(f)と図4(a)–(b)のそれぞれの比較から、全てのフラレノール類の無極性モデルにおいて寄与値と表面積との間に強い相関があることがわかる。この結果は、表面積の大きさ、すなわち表面の粗さも拡散特性に強く影響することを示している。

4.2 フラーレン、及び、フラレノールの拡散特性の集計結果

図5は、フラレレンおよびフラレノールの拡散特性をまとめたものである。左から順に、拡散係数、摩擦抵抗係数、流体力学半径をOH基の数に対してプロットしている。拡散係数は、溶質の重心速度の自己相関関数から計算し、式(15)による補正を行うことで求めた。摩擦係数と流体

力学半径は、得られた拡散係数をもとに、アインシュタイン-スモルコフスキーの式およびSE則を用いてそれぞれ算出した。ここで、摩擦抵抗係数については、図2で示した寄与値の総和からも独立して算出し、両者が一致することを確認している。

拡散係数はOH基の数の増加に伴い小さくなっている。一方、摩擦抵抗係数および流体力学半径は、OH基の数が増えるにつれて増加している。フラレレンと $C_{60}(OH)_{28}$ の拡散係数を比較すると、その比は約1.37倍であり、寺嶋らによるLOV2-linkerタンパク質を用いた実験で観測された約1.3倍の拡散係数変化と良く対応する結果となっている³⁾。無極性モデルとの比較から、この変化のおよそ半分は静電相互作用に由来することがわかる。さらに摩擦抵抗係数分割法の結果からは、水素結合の形成に伴う局所的な溶質-溶媒間相互作用が寄与していることが明確に示されている。流体力学半径の結果において、×印で示したプロットは溶質構造から計算される慣性半径を表している。無極性モデルでは、流体力学半径と慣性半径の挙動が良く一致しており、フラレレンと $C_{60}(OH)_{28}$ の拡散係数の差の残り半分は溶質半径の効果と考えられる。しかし、摩擦抵抗係数分割法の結果からは、溶質の表面粗さが拡散特性と強く相関していることも示されている。そのため、より粗い表面をもつタンパク質などの系では、表面粗さの効果が単純な溶質半径の影響から逸脱する傾向が強いと考えられる。

摩擦抵抗係数や流体力学半径の結果を無極性モデルと極性ありモデルで比較すると、フラレレンの値との差から、OH基付加による増加分と静電相互作用による増加分がほぼ同程度であることがわかる。これは、OH基を付加した効果と、OH基と同程度のサイズをもつ水分子が水素結合を形成する効果とが、拡散特性に及ぼす影響においてほぼ等しいことを示唆している。さらに、水素結合の寄与が局所的な寄与として計算できることも踏まえると、「水素結合の形成により溶質に水分子がくっつくことにより拡散係数が低下する」という描像が成り立つ可能性がある。

それぞれのフラレノール類の水分子との水素結合数を計算した結果を表1の第2列に示す。ここで水素結合は、以下の条件を同時に満たすものと定義した。

1. ドナー酸素とアクセプター酸素間の距離が閾値：
 $R_{O-O}^c = 0.388\text{nm}$ よりも短い。
2. ドナー水素とアクセプター酸素間の距離が閾値：
 $R_{O-H}^c = 0.240\text{nm}$ よりも短い。
3. O-H $\cdots$ Oの角度が 30° よりも小さい。

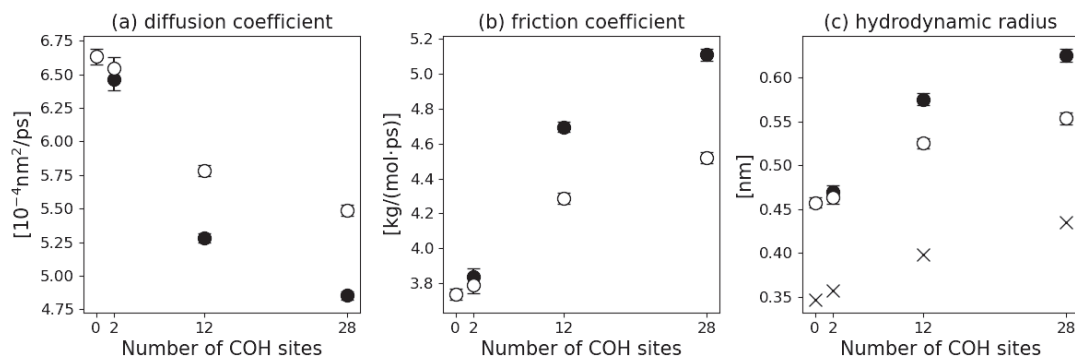


図5：Summary of the diffusion properties of fullerene and fullerenols¹⁴⁾. From left to right, the diffusion coefficient, friction coefficient, and hydrodynamic radius are plotted as functions of the number of hydroxyl groups. Closed circles represent the results of the polar model, while opened circles represent those of the non-polar model. The crosses in (c) indicate the gyration radius. Reprinted from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

同様の定義はFerrarioら²⁶⁾やKeshriら²⁷⁾によっても用いられている。表1の第3列には、無極性モデルと極性ありモデルの摩擦抵抗係数の差を、得られた水素結合数で割った結果、つまり、結合一個あたりの摩擦抵抗係数の増加量を示している。増加量のオーダーは、全てのフラレノールで大まかに一致している。しかし、 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{28}$ の結果だけ、他よりも大きな値を示している。図3を見ると、 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{28}$ のCサイトが無極性モデルよりも上昇していることがわかる。これは、OH基を多く付加したことで、土台となる炭素原子が強く分極し、炭素-水分子間の相互作用が引力的に強くなったためであると考えられる。そこで、この上昇分を差し引いて、再計算すると、 $0.021 \text{ kg}/(\text{mol} \cdot \text{ps})$ という他のフラレノールと同等な値が得られた。したがって、フラレノールの構造に関わらず、摩擦係数の増加分が水素結合数に比例している。

5. 摩擦抵抗係数分割法の人工フラーレンモデルへの適用

フラレノールを用いたモデル計算により、水素結合や溶質の表面粗さが拡散係数に大きな影響を及ぼすことが確認された。しかし、表面粗さの寄与が大きいため、 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{12}$ や $\text{C}_{60}(\text{OH})_{28}$ のような系では変化の判別が難しい場合もあった。そこで、表面粗さの影響を抑える目的で、OH基を付加せずにフラーレン上に直接電荷を配置した人工フラーレンモデルを作成し、計算を行った。このモデルでは、サイト番号5, 13, 26, 36, 43, 59に正電荷を、サイト番号6, 14, 27, 37, 42, 49に負電荷を配置し、両者が隣接するように設定した。電荷の絶対値には、SPC/E水モデルの

表1：Average number of hydrogen bonds between water and fullerenols: n_{HB} ¹⁴⁾, and the increase in the frictional resistance coefficient per hydrogen bond. Reprinted with modification from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

Solute	n_{HB}	Increase [$\text{kg}/(\text{mol} \cdot \text{ps})$]
$\text{C}_{60}(\text{OH})_2$	2.7	0.018
$\text{C}_{60}(\text{OH})_{12}$	16.2	0.025
$\text{C}_{60}(\text{OH})_{28}$	18.2	0.032

OHベクトルから得られる結合双極子モーメントに基づき0.3031を用いた。まず、大きな摩擦抵抗係数の変化にならないことについては、電荷を持った部分が溶媒である水に大きく露出していないことから予測可能であった。しかし、この計算の結果、当初の我々の予想に反して、人工フラーレンの摩擦抵抗係数は $3.57 \pm 0.03 \text{ kg}/(\text{mol} \cdot \text{ps})$ となり、フラーレンの摩擦抵抗係数である $3.74 \pm 0.03 \text{ kg}/(\text{mol} \cdot \text{ps})$ よりもわずかではあるが小さい値を示した。

図6に、人工フラーレンモデルに対して摩擦抵抗係数分割法を適用した結果を示す。緑棒が無電荷、赤棒が正電荷、青棒が負電荷のCサイトの寄与値を示す。正電荷を帯びたサイトは、摩擦抵抗係数を増加させ、拡散係数を低下させる方向に寄与している。しかし、負電荷を帯びたサイトでは、摩擦抵抗係数を減少させる方向に寄与していることがわかる。摩擦抵抗係数分割法の結果から、人工フラーレンモデルにおける摩擦抵抗係数の低下（すなわち拡散係数の上昇）は、負電荷に起因することが示された。一方で、その機構の詳細は明らかでない。そこでまず、無電荷・正電荷・負電荷のCサイト中心と水分子酸素原子中心との動径密度分布関数を評価した。結果は、図7に示した。全体の傾向はほとんど変わらない。しかし、図7の挿

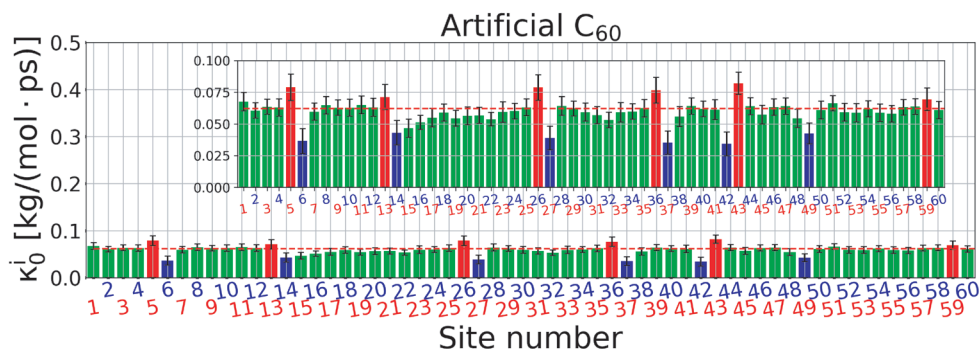


図6: Results of applying the frictional resistance coefficient decomposition method to the artificial fullerene model [14]. Red, blue, and green bars represent positively charged C sites, negatively charged C sites, and neutral C sites, respectively. The inset shows an enlarged view for the result. Reprinted from T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima and R. Akiyama, J. Chem. Phys. 161, 244907 (2024), with the permission of AIP Publishing.

入図で示すように、わずかではあるが正電荷および負電荷の双方の場合で第一ピークの増大が見られる。さらに、負電荷の方が僅かに高くなっている。この結果は、電荷サイトと水分子との相互作用が水素結合を形成するほどではないものの、弱く引力的に働いていることを示唆する。したがって、今回の摩擦抵抗係数低下の原因は、単に溶媒と溶質の接触の増減などの溶媒-溶質相互作用の変化では説明できない。

次に、周囲の水構造を評価するため、水の四面体性を表す指標の一つである四面体秩序パラメータ q_4 を解析した²⁸⁾。 q_4 は次のように書ける。

$$q_4 = 1 - \frac{3}{8} \sum_{j=1}^3 \sum_{k=j+1}^4 \left(\cos \psi_{ijk} + \frac{1}{3} \right)^2 \quad (17)$$

ここで、 i は注目する水分子、 j, k は最近接の4つの酸素原子の組み合わせ、 ψ_{ijk} は分子 i を頂点とするO-O-O角である。 $q_4 = 1$ は完全な四面体配置を、ランダム配置では $q_4 = 0$ に近い値をとる。図8には、無電荷・正電荷・負電荷の各Cサイト中心からの距離に対する q_4 の空間平均を示す。負電荷近傍では q_4 が低下する領域（ $r = 0.3$ nm周辺）が見られる。一方、正電荷近傍では同様な低下は見られず、無電荷の結果と同様な傾向を示す。したがって、負電荷の存在により周囲の水素結合ネットワーク構造の一部が乱れ、その結果として局所粘度が低下し、摩擦寄与の減少に結びついている可能性が示唆される。

6. まとめ

MD シミュレーションにおいて、溶質の摩擦抵抗係数を溶質表面の各サイトごとの局所的寄与に分割する手法: 摩

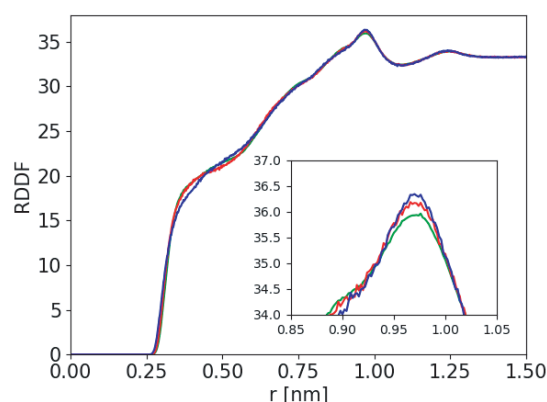


図7: Radial density distribution functions between the centers of neutral, positively charged, and negatively charged C sites and the oxygen atoms of water molecules. The green, red, and blue curves represent the results for neutral, positive, and negative sites, respectively. The inset shows an enlarged view around the first peak.

擦抵抗係数分割法を開発し、水中のフラレノール類のモデル計算に適用した。その結果、水素結合の拡散特性への寄与を局所的に評価できる。また、溶質表面積の解析との比較から、表面の粗さも拡散特性に大きく寄与することが示された。さらに、拡散特性を集計すると、フラレンと $C_{60}(OH)_{28}$ の拡散係数の比として約1.37倍が得られた。この値は、寺嶋らのタンパク質の小さな構造変化による拡散係数の比と同程度であり、溶質分子サイズが変化しなくとも水和変化によって拡散係数が大きく変化することを示している。寺嶋らの実験結果との比較・議論が可能な領域にあることが示唆された。今後、実験結果の詳細な検証のためには、タンパク質モデルを用いた計算が必要である。

一方、人工フラレンモデルの計算では、水と溶質の静電相互作用が摩擦抵抗係数の減少を引き起こすことがあるという当初の我々の予想とは逆の結果が得られた。

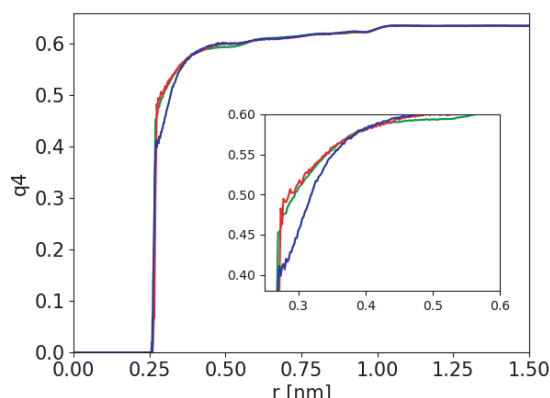


図8：Spatial average of q_4 as a function of the distance from the centers of neutral, positively charged, and negatively charged C sites. The green, red, and blue curves represent the results for neutral, positive, and negative sites, respectively. The inset shows an enlarged view around $r = 0.3$ nm

しかし摩擦抵抗係数分割法により，その原因となる箇所が特定され，さらなる解析で周囲の水素結合ネットワークの乱れが関与していることが示唆された．この機構が単なるアーティファクトであるのか，それとも現実に再現可能な現象であるのかについては，今後さらに検討する必要がある．

7. 謝辞

本研究は，日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (課題番号JP23K04523, JP22K03558, JP19H01863) および天野工業技術研究所からの研究助成を受けて実施されました．また，九州大学リーディング人材育成フェローシップ制度の支援に感謝いたします．計算は，それぞれ日本の岡崎・計算科学研究センター (課題番号24-IMS-C083) および九州大学情報基盤研究開発センターにおいて実施しました．

参考文献

- 1) A. Einstein. Zur theorie der brownischen bewegung. *Ann. Phys.*, 324(2):371–381, 1906.
- 2) N. Tomokazu and M. Terazima. A novel method for study of protein folding kinetics by monitoring diffusion coefficient in time domain. *Biophys. J.*, 85(3):1876–1881, 2003.
- 3) T. Eitoku, Y. Nakasone, D. Matsuoka, S. Tokutomi, and M. Terazima. Conformational dynamics of phototropin 2 lov2 domain with the linker upon photoexcitation. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(38):13238–13244, 2005. PMID: 16173753.

- 4) Y. Nakasone, T. Eitoku, D. Matsuoka, S. Tokutomi, and M. Terazima. Dynamics of conformational changes of arabidopsis phototropin 1 lov2 with the linker domain. *J. Mol. Biol.*, 367(2):432–442, 2007.
- 5) M. Terazima. Time-dependent intermolecular interaction during protein reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13:16928–16940, 2011.
- 6) K. Tanaka, Y. Nakasone, K. Okajima, M. Ikeuchi, S. Tokutomi, and M. Terazima. Time-resolved tracking of interprotein signal transduction: synechocystis pixd–pixe complex as a sensor of light intensity. *J. Am. Chem. Soc.*, 134(20):8336–8339, 2012. PMID: 22563901.
- 7) S. Choi, Y. Nakasone, K. J. Hellingwerf, and M. Terazima. Photochemical reactions of the lov and lov-linker domains of the blue light sensor protein ytva. *Biochemistry*, 55(22):3107–3115, 2016.
- 8) A. Takakado, Y. Nakasone, K. Okajima, S. Tokutomi, and M. Terazima. Light-induced conformational changes of lov2-kinase and the linker region in arabidopsis phototropin2. *J. Phys. Chem. B*, 121(17):4414–4421, 2017. PMID: 28387114.
- 9) Y. Nakamura, A. Yoshimori, and R. Akiyama. A perturbation theory for friction of a large particle immersed in a binary solvent. *J. Phys. Soc. Jpn.*, 81(Suppl.A):SA026, 2012.
- 10) Y. Nakamura, A. Yoshimori, and R. Akiyama. Effects of the solvation structure on diffusion of a large particle in a binary mixture studied by perturbation theory. *J. Mol. Liq.*, 200:85–88, 2014.
- 11) Y. Nakamura, A. Yoshimori, and R. Akiyama. Perturbation theory of large-particle diffusion in a binary solvent mixture. *J. Phys. Soc. Jpn.*, 83(6):064601, 2014.
- 12) Y. Nakamura, A. Yoshimori, R. Akiyama, and T. Yamaguchi. Stick boundary condition at large hard sphere arising from effective attraction in binary hard sphere mixtures. *J. Comput. Phys.*, 148(12):124502, 2018.
- 13) Y. Nakamura, A. Yoshimori, and R. Akiyama. Solvation effects on diffusion processes of a macromolecule: Accuracy required for radial distribution function to calculate diffusion coefficient. *J. Comput. Phys.*, 154(8):084501, 2021.
- 14) T. Iwashita, Y. Uematsu, M. Terazima, and R. Akiyama. Decomposition of friction coefficients to analyze hydration effects on a $C_{60}(OH)_n$. *J. Chem. Phys.*, 161(24):244907, 2024.
- 15) H. Mori. Transport, Collective Motion, and Brownian Motion. *Prog. Theor. Phys.*, 33(3):423–455, 03 1965.
- 16) R. Kubo. The fluctuation-dissipation theorem. *Rep. Prog.*

- Phys.*, 29(1):255, 1966.
- 17) T. Yamaguchi and Y. Kimura. Effects of solute-solvent and solvent-solvent attractive interactions on solute diffusion. *Mole. Phys.*, 98(19):1553–1563, 2000.
- 18) T. Yamaguchi, N. Matubayasi, and M. Nakahara. A mode-coupling approach to the attractive interaction effect on the solute diffusion in liquids. *J. Chem. Phys.*, 115(1):422–432, 07 2001.
- 19) L. X. Dang, K. M. Merz Jr. and P. A. Kollman. Free energy calculations on protein stability: Thr-157. fwdarw. val- 157 mutation of t4 lysozyme. *J. Am. Chem. Soc.*, 111(22):8505–8508, 1989.
- 20) B. Kowalik, J. O. Daldrop, J. Kappler, J. C. F. Schulz, A. Schlaich, and R. R. Netz. Memorykernel extraction for different molecular solutes in solvents of varying viscosity in confinement. *Phys. Rev. E*, 100:012126, 2019.
- 21) S. Chatterjee, P. G. Debenedetti, F. H. Stillinger, and R. M. Lynden-Bell. A computational investigation of thermodynamics, structure, dynamics and solvation behavior in modified water models. *J. Chem. Phys.*, 128(12):124511, 03 2008.
- 22) A. Jakalian, D. B. Jack, and C. I. Bayly. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. am1-bcc model: Ii. parameterization and validation. *J. Comput. Chem.*, 23(16):1623–1641, 2002.
- 23) M. Abraham, B. Hess, D. van der Spoel, and E. Lindahl. Gromacs – 2021.4. The GROMACS development teams at the Royal Institute of Technology and Uppsala University, Sweden. 2021.
- 24) I. -C. Yeh and G. Hummer. Systems size dependence of diffusion coefficients and viscosities from molecular dynamics simulations with periodic boundary conditions. *J. Phys. Chem. B*, 108(40):15873–15879, 2004.
- 25) T. Iwashita, M. Nagao, A. Yoshimori, M. Terazima and R. Akiyama. Usefulness of higher-order systems size correction for macromolecule diffusion coefficients: A molecular dynamics study. *Chem. Phys. Lett.*, 807:140096, 2022.
- 26) M. Ferrario, M. Haughney, I. R. McDonald, and M. L. Klein. Molecular-dynamics simulation of aqueous mixtures: Methanol, acetone, and ammonia. *J. Chem. Phys.*, 93(7):5156–5166, 10 1990.
- 27) S. Keshri and B. L. Tembe. Thermodynamics of hydration of fullerols [C60(OH)_n] and hydrogen bond dynamics in their hydration shells. *J. Chem. Phys.*, 146(7):074501, 02 2017.
- 28) J. R. Errington and P. G. Debenedetti. Relationship between structural order and the anomalies of liquid water. *Nature*, 409(6818):318–321, 2001.