



Title	Analysis of Chemical Reaction Mechanisms based on Mathematical Scientific Approaches : Applications to Organic and Bio-synthetic Reactions
Author(s)	曲, 立豪
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16861号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16861
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99706
Type	doctoral thesis
File Information	QU_Lihao_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 曲 立豪

学 位 論 文 題 名

Analysis of Chemical Reaction Mechanisms based on Mathematical Scientific Approaches:
Applications to Organic and Bio-synthetic Reactions
(数理科学的アプローチを基盤とした化学反応機構の解析：有機化学・生合成反応への応用)

化学反応は多段階の素反応過程から構成され、その進行はポテンシャルエネルギー曲面 (potential energy surface, PES) の形状に強く支配される。量子化学に基づく反応解析は、ボルン・オッペンハイマー近似のもとで発展し、電子状態計算により構築される PES と、その上で定義される反応経路の解析を基盤としてきた。代表的な手法として、遷移状態から反応物および生成物へと連なる最小エネルギー経路である固有反応座標 (intrinsic reaction coordinate, IRC) が広く用いられている。近年では、反応経路自動探索法 (global reaction route mapping, GRRM 法) の開発により、複雑な反応系に対して多数の反応経路を網羅的に同定し、反応経路地図を構築することが可能となった。しかし、IRC は静的な経路であり、分子が有する運動エネルギーに起因する動的分岐や非平衡効果を十分に記述することは困難である。一方、第一原理分子動力学 (ab initio molecular dynamics, AIMD) 法は、電子状態計算を逐次行いながら原子核の運動を時間発展として追跡する手法であり、反応過程における動的効果の評価に適している。AIMD から得られるトラジェクトリは、すべての自由度が時間発展する高次元データとして、PES 上を走る動的反応過程を直接反映している。しかし、このような高次元トラジェクトリデータから反応の本質的特徴を抽出することは容易ではない。本研究グループでは、次元縮約法を用いた「反応空間投影 (reaction space projector, ReSPer) 法」を開発してきたが、同種核置換反転 (nuclear permutation inversion, NPI) 異性体を考慮した構造間距離計算の高い計算コストが、実用上の課題となっていた。本研究では、数理科学的手法を導入することでこの計算コストの問題を解消し、有機反応および生合成反応における反応機構の動的理解を深化させることを目的とする。

本学位論文は全 6 章から構成される。第 1 章では General Introduction として本研究の背景および目的を述べる。第 2 章では、本研究で用いた計算手法の詳細について説明する。第 3 章では、新規手法である ReSPer-AO 法の開発とその有効性の検証を行う。第 4 章および第 5 章では、本手法を適用し、ミルチラジエン合成酵素における反応機構の解析ならびに選択性制御メカニズムの解明について詳述する。第 6 章では General Conclusion として、本研究全体を総括する。

第 2 章では、ReSPer 法の基本的なスキーム、構造間距離計算に内在する課題、およびそれに対する解決策について述べる。ReSPer 法は、高次元の分子構造データに対して古典的多次元尺度構成法 (classical multidimensional scaling, CMDs) を適用し、低次元の反応空間を構築する解析手法である。CMDs は、データ点間の距離関係を可能な限り保持するように、低次元空間における主座標を決定する代表的な次元縮約法である。ReSPer 法における構造間距離は、荷重デカルト座標空間における直線距離として定義されるが、その算出には分子全体の回転および並進の除去に加え、原子間の対応関係 (原子マッピング) の最適化が必要となる。特に、同一原子種の置換や分子全体の反転操作によって生じる同種核置換反転 (nuclear permutation inversion, NPI) 異性体を考慮した原子マッピングの最適化は、原子数 n に対して $n!$ 通りの組合せを含む組合せ最適化問題となり、計算コストが急激に増大する。この高い計算コストは、ReSPer 法をより複雑な反応系へ適用する際の大きな障壁となっていた。本研究では、この問題を解決するために、分子の回転と原子マッピングを二つの独立な変数として扱い、それらを交互に最適化する「交互最適化 (alternating optimization, AO) 法」を導入し、ReSPer-AO 法を確立した。具体的には、回転行列の算出には連続最適化アルゴリズムを、原子マッピングの最適化には線形割当問題アルゴリズムを適用し、両者を収束するまで反復することで、構造間距離計算の計算量を多項式時間へと削減することに成功した。

第 3 章では、ReSPer-AO 法の妥当性および計算性能を検証するため、金クラスターを対象とした数値実験ならびに有機反応系への適用例を示す。金クラスター構造を用いたベンチマーク計算では、原子マッピングに

$n!$ の計算量を要する従来法が、原子数の増加とともに計算コストが急激に増大するのに対し、AO 法は距離評価の精度を維持したまま、計算時間を大幅に削減できることを明らかにした。これにより、大規模な系においても短時間で構造間距離を算出可能であることを示し、本アルゴリズムの高い有効性を確認した。さらに、アリルビニルエーテルのクライゼン転位反応 (C_5H_8O 系) へ本手法を適用し、IRC ネットワークおよび AIMD トrajekトリを、物理的意味を保持した二次元反応空間上に可視化することに成功した。これらの結果から、ReSPer-AO 法が計算効率と解析能力の両面において有効な手法であることを検証した。

第 4 章では、ReSPer-AO 法を植物由来ジテルペンであるミルチラジエンの生合成反応機構解析に適用する。本反応は、連続的なプロトン移動およびメチル基転位を伴う複雑な多段階過程であるが、反応途中に生じる動的分岐と生成物選択性との関係については、これまで十分に解明されていなかった。本研究では、反応場の違いが選択性に与える影響を明らかにするため、(1) 真空中 (孤立系)、(2) 水相 (PCM モデル)、(3) 酵素モデル系 (ミルチラジエン合成酵素の活性部位周辺を考慮した ONIOM モデル) の三つの計算条件下で、反応経路探索および AIMD シミュレーションを実施した。解析の結果、目的生成物であるミルチラジエンの生成比は、孤立系で 71.4 %、水相で 82.9 % にとどまったのに対し、酵素モデル系では 100 % に達し、生体内反応における極めて高い選択性を定量的に再現することに成功した。ReSPer-AO 法による可視化解析から、孤立系および水相では、遷移状態通過後のトラjekトリがいわゆる「肩領域」から広く分散し、副生成物へ到達する経路が存在することが確認された。一方、酵素モデル系では、周辺アミノ酸残基による空間的制約により、この領域からの拡散が著しく抑制されていることが示された。さらに、反応物と周辺アミノ酸残基との距離解析から、特定の残基が反応物の運動自由度を制限していることが明らかとなった。これらの結果から、生体反応場においては、反応空間の形状制御によって副生成物に至る動的運動が抑制され、高い生成物選択性が実現されていることが示唆された。

第 5 章では、ReSPer-AO 法を用いて、ミルチラジエン生合成反応に内在する「固有の動的傾向」について解析した結果を述べる。同一反応物の異なるコンホメーションから出発した反応経路地図を、共通の反応空間上で比較したところ、初期の立体配置の違いにかかわらず、反応物が共通して有する不安定な運動モードが反応ダイナミクスを支配していることが明らかとなった。これにより、生成物選択性の起源として、外部環境による拘束効果に加え、反応物分子そのものに内在する動的特性が重要な役割を果たしていることが示された。

第 6 章の General Conclusion では、本研究の成果を総括する。本研究では、構造間距離を効率的に算出する交互最適化法を、反応解析手法である反応空間投影法に実装することで、適用範囲を大きく拡張した ReSPer-AO 法を確立した。本手法を有機反応および酵素反応へ適用した解析の結果、酵素が反応空間の形状を制御することにより、反応途中で生じる動的分岐を抑制し、高い生成物選択性を実現しているという新たな反応機構を提案した。本研究で示した解析枠組みは、今後の触媒設計や酵素反応の選択性制御において、数理科学と化学反応論を橋渡しする有効な指針となることが期待される。