

(続紙 2)

京都大学	博士 (工学)	氏名	北 岡 温
論文題目	Computational study on hydrogen-bonded structures of monohydroxy alcohols at liquid-solid and liquid-biomembrane interfaces (液-固界面および液-生体膜界面における一価アルコールの水素結合構造に関する計算研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、一価アルコール (MA) 分子が分子間水素結合 (HB) により形成するクラスターの構造について、液-固界面および液-生体膜界面におけるものを計算的手法によって調べた結果をまとめたものであって、序論、五章の本論、結論の全七章からなる。本論五章は三つに区分されており、それぞれ液-固界面を調べた第一部 (第一、二、三章)、液-生体膜界面を調べた第二部 (第四章)、Nelder-Mead (NM) 法に Direct Inversion in Iterative Subspace (DIIS) を実装した手法の開発を行った第三部 (第五章) である。</p> <p>序論では、バルク、液-固界面および液-生体膜界面における MA 分子間 HB およびクラスター構造、および MA-脂質分子間 HB に関する過去の研究を取り上げ、本論における研究の背景について解説している。</p> <p>第一章では液体エタノールと疎水性の固体の間の界面において、エタノール分子が形成する吸着層および HB クラスターの構造を分子動力学 (MD) シミュレーションによって調べている。固体との相互作用によって MA 分子は界面で層状構造を形成し、水酸基に富む層 (Enriched Layer: EL) では水酸基が他の水酸基を面内方向に見つけやすいために HB が面内方向に形成される一方、水酸基が乏しい層 (Poor Layer: PL) では逆の理由により面直方向の HB が好まれることを見出している。そして、EL における HB は主に同じ EL 内で面内方向に連なり、PL における HB は隣接する EL の分子との間に面直方向に形成されるが、その EL において面内方向に HB が連なっていくために、結果として界面で面直方向の HB を形成している分子であっても属するクラスター全体としては面内方向に大きく拡大していることを明らかにしている。また、固体と液体の間の van der Waals 相互作用のスケージングによって、この考え方が固体の個性に依存せず適用されうること、従って界面における MA クラスターは概して面内方向に拡大しやすいであろうことを示している。</p> <p>第二章では、疎水性表面上の MA クラスターの構造が MA の分子構造にどのように依存するかを、炭素数 5 以下の種々の MA について MD シミュレーションによって調べている。結果、分岐 MA および 1-プロパノールについて、EL にあたる水酸基の層が PL にあたるアルキル基の層に挟み込まれた酸素サンドイッチ (OS) 構造が多層にわたって形成されることを見出している。MA のアルキル基による HB 形成の障害は、液バルクにおいては水酸基を内側に閉じ込めた逆ミセル型の構造を誘起することが知られているが、界面においては OS 構造という二次元的な構造が誘起されることを見出している。また、直鎖 MA における 1-プロパノールに加え、分岐 MA においても <math>\gamma</math> 末端鎖を持つ MA 種が特に OS 構造を形成しやすいことを見出している。このような <math>\gamma</math> 末端鎖の特異性について、より長い炭素鎖と比較して <math>\gamma</math> 末端鎖は OCCO 二面角の gauche 配座をとりやすいことを見出し、この gauche 配座が</p>			

trans 配座や炭素数 2 以下の炭素鎖よりも HB 形成の障害となりやすいことで、界面において OS 構造が形成されやすくなるというメカニズムを提案している。また、同様のメカニズムが、直鎖一級 MA において、1-プロパノールで液バルク中における分子当たりの HB 数が最も少なくなるという「1-プロパノール特異性」の起源でもある可能性を提案している。

第三章では、エタノールとシクロヘキサンの混合液が固体表面上で形成するクラスター構造および液の微視的不均一性と、固体の親水性との関係を MD シミュレーションによって調べている。疎水性表面上で水酸基は層状に分布せず、水酸基の濃度が界面からバルクにかけて単調上昇するこの系においては、HB およびクラスターは面直方向に形成されること、水素結合を形成しないシクロヘキサン分子もエタノールが残した面直方向の空間に受動的に充填されクラスター化することを見出している。親水性表面に対してはエタノールが優先的に吸着し、結局、表面が疎水性の場合も親水性の場合も、界面におけるエタノール-シクロヘキサン混合液の面内方向の構造は、液バルクよりも微視的に均一になると結論している。

第四章では、生体膜（脂質二重膜）とエタノール水溶液の界面に焦点が当てられている。エタノール水溶液中に塩が共存する場合に、エタノール-脂質間相互作用とそれによる膜構造の攪乱が、塩の種類や濃度にどのように依存するかを、MD シミュレーションによって調べている。その結果、脂質の電子リッチサイト上でカチオンの吸着とエタノールの吸着（水素ドナーとしての HB）が競合することを見出している。塩化物塩の濃度が 100 mM 程度の低濃度においては、この吸着の競合により、塩を含まない同濃度のエタノール水溶液中と比べエタノール分子による膜構造の攪乱が低減されることを見出している。一方で塩濃度が高い（~600 mM）場合にはエタノール分子が膜へと塩析されることで、膜構造の攪乱が促進されることも明らかにしている。またアニオン種依存性について、アニオン半径が大きいヨウ化物塩では、よりアニオン半径の小さい塩化物塩の場合と比べ、カチオン吸着が促進され、同時に塩析が相対的に弱まることで、エタノール-脂質間相互作用と膜構造の攪乱が抑えられることを報告している。一方でカチオン種依存性については、その半径の増加が塩析と吸着サイトの競合の両方を弱めるために結果のアプリオリな予想が困難になることを報告している。

第五章では、バルクにおける液体構造の研究に用いられる回折実験の結果を逆解析する手法の開発に関連して、NM 法への DIIS の実装による、多変数関数最適化に際する NM 法の収束の高速化について調べている。標準的な NM 法における四種類の中間解更新手続きうち、特に多変数関数の最適化において反復回数が膨大化しやすい Reflection と、それに類似した手続きである Expansion の二つのみに対して DIIS を適用することで、目的関数が多変数になるほど計算時間が短縮されることを見出している。また、従来の NM 法において特に多変数最適化に際して見られた計算時間分布の長時間側の裾野が、DIIS の導入によって解消されることを報告している。

結論では、本論文中で得られた成果について要約している。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、溶液と固体あるいは脂質二分子膜との界面における一価アルコールの水素結合を伴う構造を、分子動力学法 (MD) を用いて詳細に調べた研究、および最適化計算手法の開発の成果をまとめたものであり、序論、本論 5 章、および結論で構成されている。

第1章では疎水性固体表面近傍のエタノールが形成するクラスター構造をMDシミュレーションによって調べている。エタノール分子間水素結合は水酸基が豊富な層内では面内方向に形成されるのに対して、水酸基が少ない層間領域では面直方向に形成され、層内に形成されたクラスターと結合するものの、クラスターは全体として面内方向に長い異方的な形状となることを明らかにしている。また、この構造は固体表面とエタノール分子の間にはたらく van der Waals 力をスケールリングしても一貫して現れることを見出している。

第2章では、炭素数5までの種々の一価アルコールについて、疎水性固体との界面近傍に形成するクラスター構造をMDシミュレーションによって調べている。分岐を持つアルコールと1-プロパノールは水酸基の層がアルキル基の層に挟まれた酸素サンドイッチ構造を複数層形成することを明らかにし、この傾向は酸素原子からもっとも遠い炭素原子が $\gamma$ 位であるアルコールについて特に顕著であることを明らかにしている。

第3章では、エタノールとシクロヘキサンの混合液の固体表面近傍での構造をMDシミュレーションによって調べている。疎水性表面では両化学種が面直方向に長いクラスターを形成するのに対して、親水性表面ではエタノールが優先的に固体に吸着する。いずれの場合も面内方向の微視的不均一性がバルクに比べて弱まることを明らかにしている。

第4章では、無機塩を溶解させたエタノール水溶液と脂質二分子膜との間の界面をMDシミュレーションによって調べている。塩濃度が低い場合、カチオンが脂質のルイス塩基性サイトに吸着することでエタノール脂質間の水素結合形成が阻害されるが、塩濃度が高い場合には塩析によりエタノールの吸着および透過が促進されることを明らかにしている。

第5章では、さまざまな実験データの解析に用いられる最適化法である従来の Nelder-Mead 法に対して、direct inversion in iterative subspace 法を組合せることを提案し、計算の収束を格段に速めることに成功している。

以上、本論文では、アルコールと固体あるいは脂質二分子膜との間の固液界面近傍において水素結合が形成する構造を分子レベルで明らかにし、構造形成に対する界面の効果の詳細に解明しており、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 6 年 2 月 16 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。