

分子の世界を見てみよう*

—天然高分子材料セルロースを例として—

田中文男**

1. はじめに

人類は様々な材料に取り囲まれ、それらを利用して生活している。これらの材料の特性を上手くコントロールすることができれば、望みどおりの性質を持った材料を設計することが可能となり、適材適所の有効利用を効率的に行うことが可能となる。そのためには材料の持つ特性がどのようにして発現されるのかを把握する必要がある。ところで、これらの材料は化学物質からできている。従って、材料の特性はその材料を構成する化学物質とその化学物質がどのように集まっているかにより発現されていると推察される。即ち、何らかの特性を持った化学物質が特定の構造を伴って集合することにより材料特性が発現されていると考えられる。それ故に材料特性発現の基本は構成化学物質の特性であると言える。では、化学物質の特性はどのようにして発現されるのであろうか。そのためには化学物質がどのようにして出来上がっているのかを知る必要がある。ドルトンの原子説以来、我々は化学物質が有限の原子から構成されていると教わってきた。では、その原子により構成された化学物質がなぜ様々な性質を発現できるのであろうか。原子は自身の電氣的性質で他の原子と凝集する。また、原子自身の周りの電子を仲立ちとして幾つかの原子と結びつく（結合する）ことにより様々な形の分子を形成する。従って、基本的には化学物質の周りの電氣的性質の分布が物質特性の基本になっていると考えられる。では、電氣的性質の分布とは何であらうか。それは化学物質における構成原子の核電荷の分布と化学物質の周りの電子の電荷の分布に他ならず、それは即ち分子の三次元的な形（構造）に対応している。つまり、化学物質の特性を支配するのは主としてその化学物質の三次元構造であるということになる。ここでは、この化学物質の三次元構造を見るための方法について考えてみる。

2. 小さな世界を見るための方法

2.1 数 mm (10^{-3} m) から数百 nm (10^{-7} m) までのスケールの世界

このスケールの世界はルーペあるいは光学顕微鏡により観察することができる。即ち光学レンズを用いて物体を拡大して見ることになる。この過程は、光（波長の短い電磁波と呼ばれる波）に対する回折理論により数学的に記述され、物体（或いは実像）と散乱した光による回折像との間の関係はフーリエ級数と呼ばれる無限級数で結びつけられる。これらの間の関係は物理光学的にはフーリエ変換、フーリエ合成と呼ばれ、それぞれ物体からその回折像、回折像からその実像へと結び付けられている。この手順により、ルーペや光学顕微鏡で物体を観察する過程を数学的に記述することができる。従って、数学的に物体の回折像を求め、さらにその回折像から実像を求めることが可能となるのである。しかしながら、この様な複雑な手法はこのスケールの世界においては理論的興味以外の何ものでもなく、わざわざこの様なことを行う意味はないのであるが、この手法の重要性は後で述べるように、実験的に回折像から直接実像を得ることができないときに明らかとなってくる。

2.2 数百 nm (10^{-7} m) から数 nm (10^{-9} m) までのスケールの世界

このスケールの世界は紫外線顕微鏡を用いることにより観察することができる。紫外線も光の一種であり、光学顕微鏡と全く同じであり、ただその波長域が違うだけである。ただし人間が肉眼で像

* 2009 年 10 月 24 日作成 本稿は第 6 回生存圏研究所公開講演会（2009 年 10 月 24 日開催）で発表したものである。

** 〒611-0011 宇治市五ヶ庄 京都大学生存圏研究所 生物機能材料分野, E-mail: ftanaka@rish.kyoto-u.ac.jp

を確認することはできず、また無理に肉眼で見ようとすると深刻なダメージを受けるので何らかの検出方法を考えなければならない。例えば、写真撮影、或いはイメージオルシコン等の撮像管などを用いる必要がある。実際には、ガラスはこの波長域の紫外線を透過することができないので、ガラス製のレンズを用いることはできない。蛍石でできたレンズを使えば 110 nm 程度までの紫外線ならば透過することができるので、このサイズまでの物体の像を紫外線顕微鏡で観察することが可能である。

2.3 数nm (10^{-9} m) から数十pm (10^{-11} m) のスケールの世界 (原子、分子のスケールの世界)

このスケールの世界は X 線の波長域と同じである。従って X 線顕微鏡があればそれを用いることにより観察することができるはずである。しかしながら現時点において、X 線に対しては可視光や紫外線の場合と違ってレンズに相当するものが無い。それ故に X 線顕微鏡は存在しない。(もっとも、X 線の全反射を使えば X 線を曲げることができるが、この方法を使って X 線顕微鏡を作ると鏡筒の長さは数 km 以上に達するため、高精度な条件下でその形状を維持することが技術的に困難である。従って現状では技術的に X 線顕微鏡の製作は困難である。しかしながら、宇宙の無重力空間ならば可能かも知れない。) 従って現時点では、X 線顕微鏡による直接的観察はできないが、X 線も電磁波であり、波動性を持った光の一種であるから、X 線顕微鏡による結像は先に述べた光に対する回折理論で扱うことができる。それ故に、X 線による回折像を得ることができれば、X 線顕微鏡で見えるはずの像を数学的に再現することが可能である。実際には、結晶に X 線を照射することにより結晶の回折像を得ることができる。従って、結晶中の分子の構造を数学的に再現することが可能となる。

ところで、ルイ・ド・ブロイにより電子線と呼ばれる粒子線も波動性を持つことが示されているので、この波長域の電子線を用いれば、このスケールの世界を観察できるはずである。さらに、荷電粒子線である電子線の場合には電子レンズと呼ばれる電磁場を制御できるデバイスにより電子の流れを思い通りに曲げることができるため、散乱した電子線の波を再び結像することが可能である。従って、電子線を用いれば光学顕微鏡の場合と同様に、物体の実像を直接観察することができるはずである。これが透過型電子顕微鏡の原理である。

しかしながら、このスケールの世界には大きな問題がある。それは原子・分子の熱振動の問題である。その振動の周期はヘムト秒 ($1 \text{ fs} = 10^{-15}$ 秒) 以下の極めて短いオーダーのタイムスケールであることから当然人間の目の感覚、さらにはカメラのシャッター速度範囲では追従できない。さらに、その振動の振幅は $0.01 \text{ nm} \sim 0.1 \text{ nm}$ 近くにまで及ぶことがある。それ故、もし原子・分子の世界を直接観察することができたとしても人間がその形状をそのまま認識することはできない。また、写真に撮れたとしても記録されるのは原子・分子が振動して動き回っている領域のぶれた画像に過ぎず、詳細な形状を確認することはできない。

原子・分子の形を論じる場合、この熱振動を考慮に入れた上で動的な構造変化の姿で捕らえるか、或いは平均的な構造を求めるかの何れかの方法をとる必要がある。そのためには数学的な取り扱いが必須とな

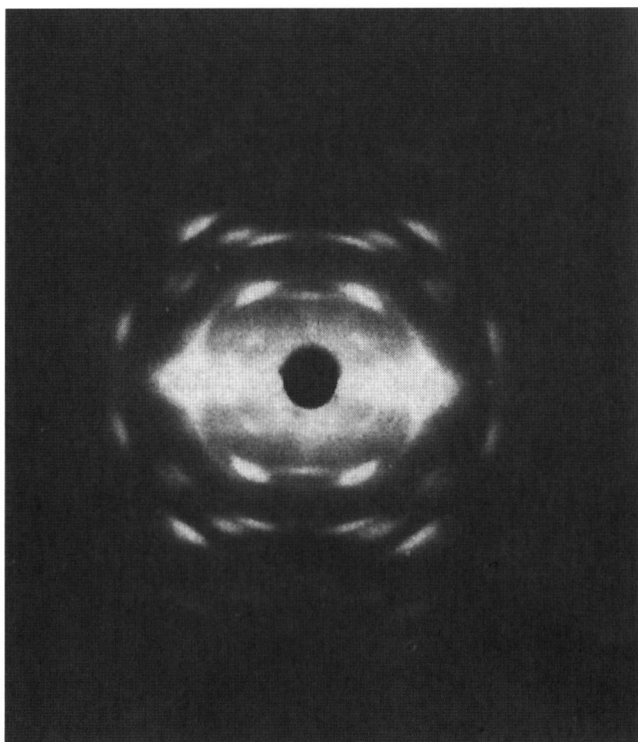


図 1. Cellulose I $_{\beta}$ の回折像¹⁾

ってくる。この問題については後に簡単に触れることにする。

3. 分子の構造

3.1 実験的手法による結晶中の分子の構造解析

先にも述べたように波動性を持つ光に対する回折理論を用いると、X線回折像から周期構造を持った集合のしかたをする分子の構造を再現することができる。このとき、求められる結果は周期構造を持った分子集合体の個々の分子の周りの電子の分布の周期的な集まりである。そこで、個々の分子の周りの電子の分布から分子内の原子の統計的な位置情報が得られる。その位置情報をもとに分子の平均構造を算出することができる。一方、これらの位置情報は電子密度の分布として表現されているから構造の揺らぎとして表現することも可能である。従って、構造変化の範囲として捉えることも可能である。図1に天然セルロース (cellulose I_β) のX線回折像を示す。さらに、図2はX線回折像を元に算出された天然セルロースの平均的な結晶構造（基本単位の構造）を示す。また、図3にはそれらの結果から明らかにされるセルロース分子の平均的な三次元構造の一部を示す。

ここで、X線を使って分子の三次元構造が求まる原理について簡単にのべておく。量子力学においては、「電子の運動の時間スケール内で原子核を固定しても、電子の状態に関する関数（波動関数）は原子核の運動には影響を受けないと仮定する」と言う、Born-Oppenheimer 近似と呼ばれる考え方がある。つまり簡単に言うと、「原子核とその周りの電子を別々に取り扱っても構わない」と言うことである。この考え方により、電子の分布状態を求めれば、原子核の位置も求めることができるということが保障される。そこで電子と相互作用を起こすX線を用いて電子の分布を計測することになる。古典電磁気学の範囲で説明すると、X線が電子に照射されるとき、電磁波であるX線の電磁場の変化に伴って、荷電粒子である電子は強制振動を受ける。このとき、加速度運動する荷電粒子である電子からは、四方八方に同じ波長の電磁波であるX線が照射されることになる。X線の発生源である個々の電子から放出されたX線はお互いに干渉を引き起こし、放出されたX線の位相の山と山、谷と谷が重なり合った方向ではX線は強められ、山と谷が重なった方向ではX線は弱められる。その強弱のパターンが回折像であり、そのパターンはX線の発生源である電子の集まりの三次元構造に依存している。それ故、このX線の回折像を解析すれば、元の電子の集まりの構造が分かり、Born-Oppenheimer 近似を根拠に、原子核の位置を明らかにすることができるのである。このとき、元の電子の集まりの構造と回折像との間には先に述べた光に対する回折理論

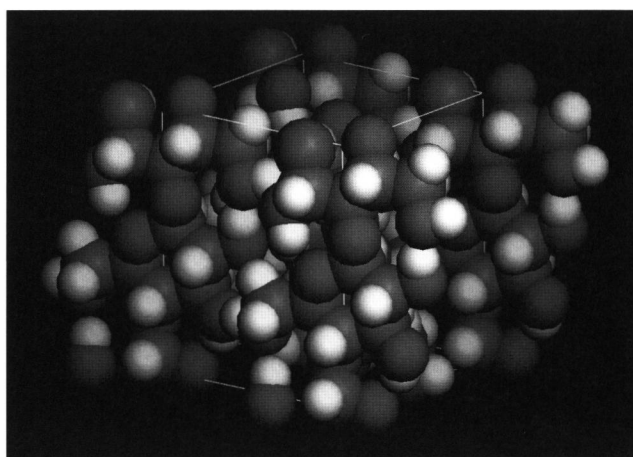


図2． Cellulose I_βの結晶構造

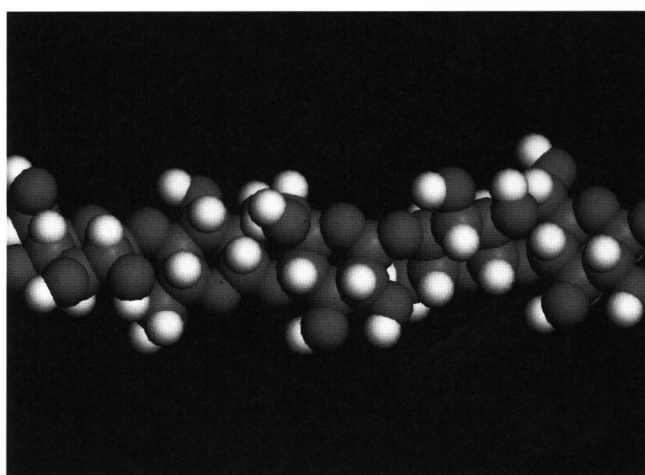


図3． Cellulose分子鎖の構造

が成り立っている。従って、得られた回折像からフーリエ合成により分子の結晶構造を明らかにすることができ、分子の三次元構造を求めることができるのである。

この解析にあたっては、X線回折像がシャープであり、現れる回折スポットの数が多ければ多いほど解析は容易になる。そのためには極めて大きな結晶を造る（周期構造の繰り返しを極めて多くする）か、あるいは線源であるX線の強度を強くすることが必要となる。しかしながら、大きな結晶を造るには限度があり、また大きな結晶を作りにくい分子もある。そこで近年、放射光と呼ばれる新たな強力なX線源が用いられるようになってきた。これは荷電粒子



図4 The European Synchrotron Radiation Facility.

が磁場で曲げられるとき、その進行方向に放射される電磁波のことであり、通常赤外線領域からX線領域までの広い範囲の強力な光（電磁波）を放射することができる。例えばX線領域では、通常のX線発生管から放射されるX線の1億倍以上の明るさのX線を得ることができる。現在稼動している世界的に有名な放射光の発生源としては、フランス、グルノーブル市にある、出力6 GeVの放射光を発生するThe European Synchrotron Radiation Facility (ESRF: 一周844 m、図4)、アメリカ、シカゴ市郊外のArgonneにあるアルゴンヌ国立研究所の出力7 GeVの放射光を発生するAdvanced Photon Source (APS: 一周1104 m)、ならびに我が国、兵庫県佐用町にある高輝度光科学研究センターの出力8 GeVの放射光を発生するSuper Photon Ring 8 (SPring-8、一周1436 m)の三つの施設がある。一方、高輝度光科学研究センターでは2010年完成予定で、さらに出力が大きくSPring-8の10億倍以上の明るさのX線を放射することのできるX線自由電子レーザー (XFEL) 施設が建設中である。この様な極めて高輝度のX線源を使うと結晶化の困難な分子の構造をも明らかにすることが可能となるであろう。

3.2 計算機シミュレーションによる分子構造の表示

次に現時点で、目に見えない分子の構造を人間の目で認識できるようにする方法、さらには周期構造を形成するのが困難な分子の三次元構造やエネルギー状態を明らかにすることのできる方法について述べる。このためには計算機シミュレーションの手法を用いる。分子の構造、エネルギー状態を計算により求める方法は計算化学 (Computational Chemistry) と呼ばれ、単にコンピューターを適用した化学である計算機化学 (Computer Chemistry) とは区別されている。この計算化学は以下の三つの手法に大別される。それらはそれぞれ、経験的手法、半経験的手法、非経験的手法と呼ばれている。前者はニュートン力学に基づいており、経験的な力の場に置かれた分子の構造とエネルギーをニュートン力学の手法に従って求める手法である。後者の二つは量子力学に基づいて同様の計算を行う手法である。ここでは、前者の経験的手法についてのみ解説する。

経験的手法は、D. H. Andrews²⁾により示された「いろいろな種類の化学結合は、それぞれ“自然”の長さ、角度を持っており、分子はすべての結合、結合角がそれぞれの自然値にできるだけ近い値を取るように自ずから形を整えようとする」という考え方を基本としている。この手法では、分子をBall-and-Stickモデルで考えるときバネの伸び縮みで表される原子間結合の伸縮、結合角の変化、一連の三つの結合で連なった原子団の真中の結合の周りの回転等を考え、三次元構造の変化を表現し、それに伴って変化するエネルギー状態の変化を考える。さらに、そのとき直接結合していない原子どうしの間の相互作用（非結合原子間相互作用）にも変化が現れる。これらすべての相互作用を合わせ

たトータルのエネルギーの総和が最小になるような分子の構造が最も安定な構造と考え、その構造がエネルギーを最適化された構造を考える。この様な構造をニュートン力学で表された経験的な力の場合に置かれた分子について求める手法が経験的手法である。静的な平均構造を扱う場合を分子力学 (Molecular Mechanics)、動的な構造変化の状態での分子の構造を扱う場合を分子動力学 (Molecular Dynamics) と呼ぶ。

ニュートン力学で表された経験的な力の場合には“力場”と呼ばれ、各相互作用をどのようなポテンシャル関数で表すか、またそのポテンシャル関数の係数をどうするかで様々な力場が提案されている。これらの力場は、経験的に決められる故に、一つの力場ですべての分子の最適化構造、エネルギー状態を再現することは困難である。極論を言えば、分子の数だけ力場があると言うことになる。しかしながら構造の似通った分子のグループでは近似的に同一の力場で分子の構造、エネルギー状態を表現できることがある。

以下に構造最適化の例を示す。用いた力場は第2世代に分類される CFF91 タイプの力場で、通称 COMPASS と呼ばれている力場である。この力場における、セロビオースの構造最適化の過程を示す。図5は適当に作ったセロビオースの三次元構造

であり、分子内では原子の重なり (short contact) が多く存在し、そのポテンシャルエネルギーは約 9 百万 kcal/mol と極めて高く、現実にはあり得ない状態の構造である。この構造に対し、分子力学シミュレーションによる構造最適化の処理を行うと、図6に示した構造に収斂し、そのエネルギー状態は約 75 kcal/mol へと低下し、安定な状態に落ち着いた。この構造は X 線回折測定から求められたセルロースの分子鎖中のセロビオース単位の構造に近い。従って、この構造最適化処理は、計算により実際の分子の構造を忠実に再現できることを示しており、この手法の有用性が示されている。

ところで、実際の分子は例え絶対零度の温度域においても基準振動を持っており、分子運動を行っている。その振動の周期は先に述べたように 1 fs (10^{-15} 秒) 以下である。この分子運動の状態を追跡し、解析するための手法が分子動力学シミュレーションと呼ばれ、力場においてニュートン力学で記述された分子の系の拘束状態での運動方程式を時系列で順次解いて行く事により分子運動の軌跡を追跡している。この手法を応用した例として、水分子存在下と水を完全に除去し乾燥した系でのセルロース分子鎖の動的挙動の違いをシミュレートした結果を図7に示す。図7から分かるように、セルロース分子鎖の周りを水分子が取り囲んでいる状態 (図7 (3))、即ち生体系でのセルロース分子鎖では、分子鎖どうしの間に水分子が存在し、分子鎖どうしの直接的な接触が妨げられている。このため分子運動の過程で分子鎖どうしの直接的な接触が起こりにくいため分子鎖は水の系に分散したままと

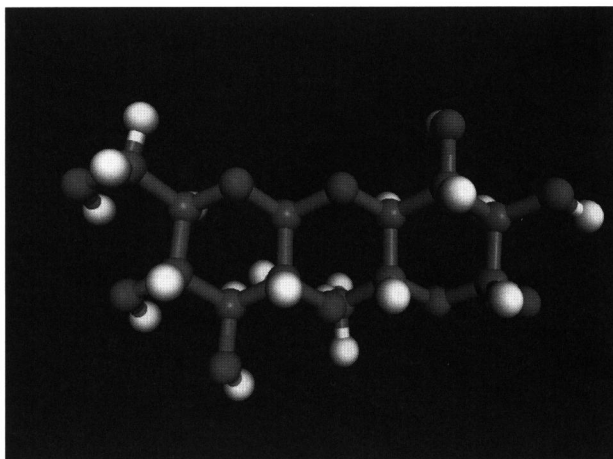


図5．構造最適化前のセロビオース分子の構造

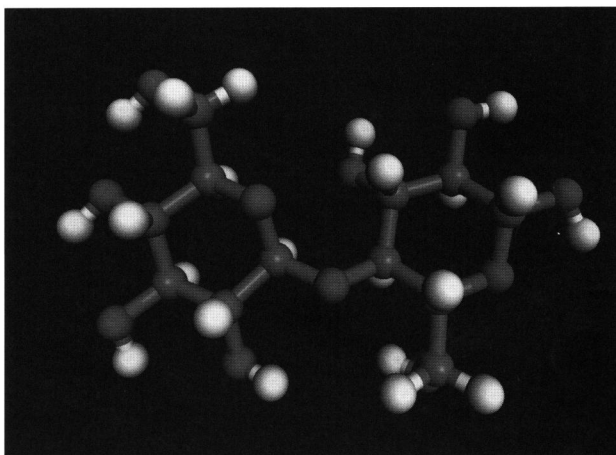


図6．構造最適化後のセロビオース分子の構造

なり、ミセルの形成が妨げられている（図7（4））、即ち生体系のセルロースは結晶性が低いはずであるということが示されている。しかしながら、セルロース分子鎖の系から水分子が取り除かれると（図7（1））、たちまちの内にセルロース分子鎖どうしの直接的接触が起こり、ミセルが形成されてしまい、二度と離れなくなってしまう（図7（2））、即ちセルロース分子は乾燥すると分子鎖どうしが直接接触し分子鎖間に水素結合と呼ばれる結合を形成してセルロース分子鎖の塊が形成されるのである。これは角質化とも呼ばれることがある。この塊の中で分子鎖の配列が規則的になっている部分がセルロースの結晶である。このような状態になると、セルロース分子鎖はグルコース残基あたり3個と多くの水酸基を持っているにもかかわらず、水に分散しない、即ち溶けなくなるのである。

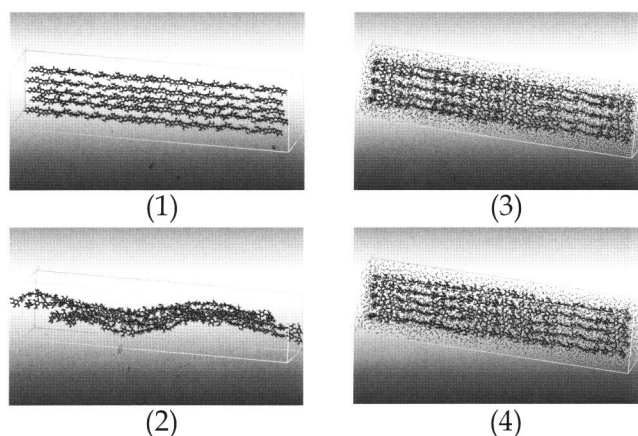


図7．セルロース分子鎖と水分子の相互作用³⁾

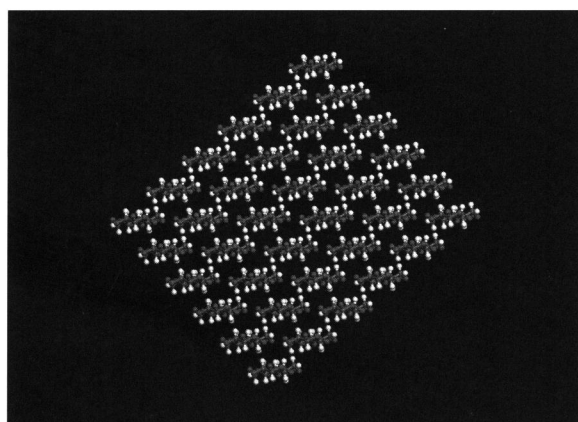


図8 Cellulose I_{α} crystallite (5×5単位格子)

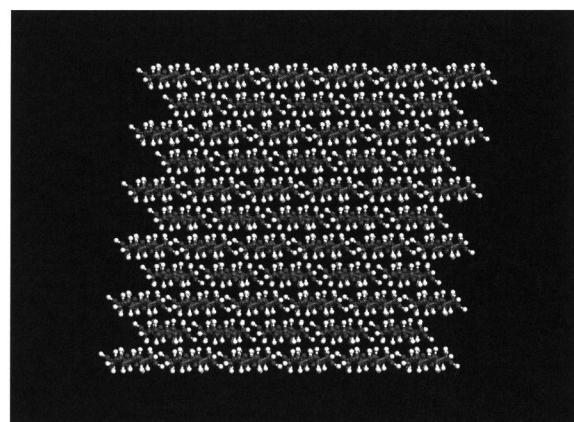


図9 Cellulose I_{β} crystallite (5×5単位格子)

4. 分子集合体の特性の解析

先の計算化学の手法を用いると、分子集合体の特性を数学的に算出することも可能となる。その一例として天然セルロースの結晶弾性率を算出する方法を紹介する。

天然セルロース（cellulose I）には配列度の良い構造として二つのサブ構造（cellulose I_{α} と cellulose I_{β} ）が確認されている。分子鎖軸に沿って見た（結晶の横断面の）5×5個の単位構造（単位格子）からなる結晶粒子（微結晶）の構造をそれぞれ図8と図9に示す。これらの構造からなる微結晶を図10のように引伸ばしたり（引張）、押し縮めたり（圧縮）することにより変形させる。このときの各変形状態において構造、エネルギー状態の最適化を行う。各変形状態の微結晶の

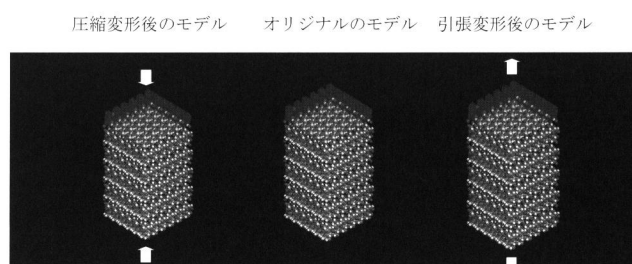


図10 セルロース I_{α} 微結晶 (5×5×5 単位格子 モデル) の圧縮、引張変形モデル

ポテンシャルエネルギーは分子力学シミュレーションにより算出できる。算出された各ポテンシャルエネルギーの値には、微結晶が変形することにより増減した歪のエネルギーが含まれている。この歪のエネルギーは微結晶を変形させるに要したエネルギーに等しいから、歪の無い構造におけるエネルギー値との差と変形量から微結晶の力学挙動を（例えば結晶弾性率の値として）解析することができる。

4.1 セルロース I_α の結晶弾性率⁴⁾

表1には分子力学シミュレーションにより算出したセルロース I_α の結晶弾性率の値を示す。分子鎖軸方向であるc-軸方向の結晶弾性率の値は 10^{11} Paのオーダーの値を示しており、それに直行するa-軸、ならびにb-軸方向の結晶弾性率の値はほぼ一桁小さな値を示している。セルロース I_α の結晶弾性率の実測値は未だ報告されていないのでこれら値が正しいかどうかは現在のところ確認できない。しかしながら、こ

これらの結果から、分子鎖の主軸方向では化学結合で原子が直接連なっているため結晶弾性率の値が大きくなっているが、原子が直接結合していない分子鎖の並んでいる横方向でもかなり大きな値を示している。これは分子鎖間の水素結合やファン・デル・ワールス力と言った弱い結合力でも沢山集まれば全体としてはかなり大きな値になることを示している。

4.2 セルロース I_β の結晶弾性率^{5),6)}

表2には分子力学シミュレーションにより算出したセルロース I_β の結晶弾性率の値を示す。セルロース I_α の結晶の場合と同様に分子鎖軸方向であるc-軸方向の結晶弾性率の値は 10^{11} Paのオーダーの値を示しており、それに直行するa-軸、ならびにb-軸方向の結晶弾性率の値はほぼ一桁小さな値を示している。セルロース I_β のc-軸方向の結晶弾性率の値については桜田ら⁷⁾、および西野ら⁸⁾によりそれぞれ137 GPa、

および138 GPaの値が報告されている。表2から分かるように算出されたc-軸方向の結晶弾性率の値は報告値と極めて近い値が算出されている。一方、c-軸に直行する方向の結晶弾性率の値は現時点では未だ報告されていない。しかしながら、セルロース I_α 結晶の場合と同様に原子が直接結合していない分子鎖の並んでいる横方向でもかなり大きな値を示していることがわかる。同様に個々の結合していない原子間の相互作用力（非結合原子間相互作用）は弱くとも沢山集まれば大きな相互作用力となることが示されている。ちなみに、分子鎖間の相互作用を全く考慮に入れず、分子鎖の力学的特性だけで結晶弾性率が決まると仮定して、分子鎖軸である結晶のc-軸方向の弾性率を計算すると、上記のc-軸方向の弾性率の値よりも一桁ないし二桁も小さな値が算出されてくる。このことから、結晶の力学的特性に分子鎖間の相互作用が大きく関与していることがわかる。

5. まとめ

以上に示したように、分子力学シミュレーションや分子動力学シミュレーションの様な計算化学

表1 セルロース I_α の結晶弾性率の計算値

方 向 力 場	[a] (GPa)	[b] (GPa)	[c] (GPa)
CFF91 v.2.0 param.:7/1/92	49.4	44.3	207.7
CFF91 v.3.1 param.:4/1/96 (PCFF)	59.3	38.9	214.3
CFF91 v.2.7 param.:7/28/06 (COMPASS)	108.8	68.0	192.2

表2 セルロース I_β の結晶弾性率の計算値

方 向 力 場	[a] (GPa)	[b] (GPa)	[c] (GPa)
CFF91 v.2.0 param.:7/1/92	29.5	100.3	137.1
CFF91 v.3.1 param.:4/1/96 (PCFF)	26.1	92.6	137.6
CFF91 v.2.7 param.:7/28/06 (COMPASS)	37.3	83.3	126.3

的な手法を用いると、分子ならびにその集合体の構造や特性を理論的に説明することができるようになる。さらに、これらの結果を集大成し、その成果を元に計算化学的手法を逆に適用すると、特定の性質を持った分子、材料を設計することが可能となるのである。それらの手法は、化学物質の開発に適用するときには分子設計 (Molecular Design)、特に製薬関連において新薬開発に適用するときには Drug Design、一方、材料開発に適用するときには材料設計 (Material Design) と呼ばれている。

謝 辞

ここに示した分子力学シミュレーションによる構造最適化、ならびに分子動力学シミュレーションによる分子運動の時系列変化の計算は、京都大学化学研究所スーパーコンピューターラボラトリーの計算機システム (超並列計算サーバ SGI Altix4700) を用いて行ったものである。同計算機システムの利用を快諾頂いた、同ラボラトリーに対し深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Sarko, A., Chen, C. -H., Hardy, B. J. and Tanaka, F., Department of Chemistry and Cellulose Research Institute, ESF, State University of New York, 1989.
- 2) Andrews, D. H., *Phys. Rev.*, 36, 544p, 1930.
- 3) Tanaka, F. and Fukui, N., The behavior of cellulose molecules in aqueous environments, *Cellulose*, 11, 33-38, 2004.
- 4) Tanaka, F., Estimation of the Moduli of Cellulose I α Crystal, *2009 Cellulose R & D* (Preprints of the 16th Annual Meeting of the Cellulose Society of Japan), 75p, 2009.
- 5) Tanaka, F. and Iwata, T., Estimation of the elastic modulus of cellulose crystal by molecular mechanics simulation, *Cellulose*, 13, 509-517, 2006.
- 6) Tanaka, F., The estimation of the elastic modulus of cellulose crystallite, *2008 Cellulose R & D* (Preprints of the 15th Annual Meeting of the Cellulose Society of Japan), 55-56, 2008.
- 7) Sakurada, I., Nukushina, Y. and Ito, T., Experimental determination of the elastic modulus of crystalline regions in oriented polymers, *J. Polym. Sci.*, 57, 651-660, 1962.
- 8) Nishino, T., Takano, K. and Nakamae, K., Elastic modulus of the crystalline regions of cellulose polymorphs, *J. Polym. Sci., Part B, Polym. Phys. Ed.*, 33, 1647-1651, 1995.