

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15228

研究課題名（和文）高速かつ高精度な電子状態理論の開発及び金属タンパク触媒機構への応用

研究課題名（英文）Development of efficient and accurate electronic structure theory and its application to enzymatic reactions mediated by metalloprotein

研究代表者

齋藤 雅明 (Saitow, Masaaki)

名古屋大学・物質科学国際研究センター(WPI)・助教

研究者番号：40832556

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：[NiFe]ヒドロゲナーゼなどの「強い量子揺らぎ」を内包する大規模複雑系を対象として、以下の成果を得た。(1) メスバウアー分光法は金属内包分子系の金属原子周辺の化学的環境に関して有用な知見を与える分光法である。鉄を含有する大規模分子系のメスバウアーパラメータの高精度計算を目的としてDLPNO-CCSD線形応答理論に基づく新規手法の開発を行った。(2) 溶媒中での溶質分子の高精度電子状態計算のための新規理論手法(PCM-DMRG-CASPT2法)の開発を行った。(3) 大規模分子系に対する新たな高精度波動関数理論(LVMO-PNO-CASPT2法)の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

[NiFe]ヒドロゲナーゼはプロトンからH₂を可逆的に生成するタンパクである。工業的なH₂生成とは異なり、ヒドロゲナーゼ触媒機構は、多くの生体高分子がそうであるように、非常に温和な条件で動作する。それ故、その分子機構の解明には学術的のみならず工学的にも価値がある。しかしながら、ヒドロゲナーゼは「強い量子揺らぎ」を内包する大規模複雑系であるがために、その電子状態計算は、密度汎関数法をはじめとした既存の理論手法では困難である。本研究で得られる新規な理論手法はヒドロゲナーゼのみならず、種々の金属タンパクの電子状態のかつてない高精度計算を可能とし、新規な学理構築の第一歩になると考える。

研究成果の概要（英文）：Towards performing a highly-accurate wave function computations on large, real-life systems involving the strong-electron correlation such as the model compounds of [NiFe] hydrogenase, we have obtained the following results: (1) Mössbauer spectroscopy gives a chemical insight on the environment surrounding transition metals such as ⁵⁷Fe and has been extensively used in the bio-inorganic chemistry. To accurately compute the Mössbauer parameters, we have developed a new computational scheme on the basis of the DLPNO-CCSD linear response approach. (2) For accurately compute the electronic wave function of the solute surrounded by the solvents or the protein environment, we developed a new electronic structure theory called PCM-DMRG-CASPT2. (3) To accurately model the electronic structure of large, multireference systems, we developed a new reduced-scaling multireference perturbation theory (LVMO-PNO-CASPT2).

研究分野：量子化学

キーワード：電子相関 波動関数理論 結合クラスター理論 多参照摂動理論 分子分光法 溶媒和効果 メスバウアー効果

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

[NiFe]ヒドロゲナーゼはH₂を可逆的に生成するタンパクであり[1]、近年、既存の白金電極を大きく上回る触媒活性を示すことが示された[2]。ヒドロゲナーゼの触媒機構の詳細な解明は、貴金属を一切用いない高効率な燃料電池の開発へ向けた必要な知見を与えると期待される。こういった観点から、ヒドロゲナーゼの電子状態の解析は非常に重要である。しかしながら、ヒドロゲナーゼの高精度電子状態計算は以下の2点で困難であった：

- (1) [NiFe]ヒドロゲナーゼは鉄とニッケルを含む反応中心 (H-クラスター) を持つ。H₂参加還元サイクルにおいて重要となる Ni-SI_a 中間状態においては、H-クラスターは反強磁性結合した電子対を有する低スピン開殻状態を取ることが知られる。こういった電子状態は、電子配置の擬縮退に起因する「強い量子揺らぎ」を内包する複雑系であり、密度汎関数理論 (DFT) を含む種々の「単配置理論」では記述できない。
- (2) H-クラスターから 10 Å 程度の距離に鉄と硫黄から成るキューバン状の活性中心 (鉄硫黄クラスター) が存在し、両活性中心間で起きる電子移動が H₂ 解裂反応において重要であることが実験的に示唆されている。しかしながら、両活性中心を含むモデル分子は、最低でも 600 原子以上から成る大規模系となり、DFT 以上の精度を有する高精度理論手法の適用が計算コスト的に不可能となる。

2. 研究の目的

[NiFe]ヒドロゲナーゼによる H₂ 開裂機構をかつてない高精度で解析する。また、そのための新規理論手法の開発を行う。1. (1) で述べた困難を克服するために、高精度波動関数理論を用い、DFT 法に基づく既存の理論研究を超えた精度での理論的解析を試みる。またその際に、1. (2) で述べたように H-クラスター及び鉄硫黄クラスターの両方を含むモデル分子を用い、かつてない大規模計算を行うことを目標とする。そのためには、大規模分子系に適用可能なスケラビリティを持つ高精度波動関数理論の開発が必要不可欠となる。

3. 研究の方法

[NiFe]ヒドロゲナーゼの電子状態を高精度に記述可能な理論手法として、結合クラスター (CC) 法や、多参照摂動理論 (MRPT) などの「波動関数理論」に着目した。こういった理論手法は、一般に広く使われている DFT 法と比較して高精度である一方で、演算コストが高く、これまでは約 50 原子程度からなる小～中分子系に対してしか適用できなかった。近年、電子間相互作用の短距離性を利用して、波動関数理論の計算コストを大幅に削減するアルゴリズム (局在化対自然軌道法: PNO 法) が開発された[3]。そこで本研究では、[NiFe]ヒドロゲナーゼに適用可能な高精度理論手法として、PNO 法に基づく高精度波動関数理論の開発を行うことを着想した。

4. 研究成果

本研究で得られた成果を以下に列挙する。

(1) DLPNO-CC 法に基づく Mössbauer パラメータの高精度計算：

[NiFe]ヒドロゲナーゼの H-クラスターを含む種々のタンパクは鉄を包含する活性中心を有する。タンパクの活性中心における鉄の酸化状態の決定は、それが置かれている化学的環境に関する重要な知見を与える。こういった背景から鉄異性体 (⁵⁷Fe) に対するメスバウアー分光は、その開発以来、生物無機化学分野を含む様々な分子科学分野で広く用いられてきた。メスバウアースペクトルは、3種の原子核-電子相互作用 (異性体シフト、四極子分裂および磁気超微細分裂) により特徴付けられる。これらの内、異性体シフト及び四極子分裂は、電子密度から決定できるため、これまでもタンパク

Table 1. 21種類の鉄化合物に対する⁵⁷Fe核四極子モーメントおよび各計算手法による相関係数 (R²)。

Method		Calculated ^d Q (⁵⁷ Fe) (in barn)	(R ²) ^b
DLPNO-CCSD			
NR ^c , analytic density	TightPNO, all e ^{-d}	0.153	0.986
	TightPNO, fc ^c	0.152	0.986
	NormalPNO, fc ^c	0.151	0.987
DKH2, analytic density	TightPNO, all e ^{-d}	0.150	0.984
	NormalPNO, all e ^{-d}	0.148	0.974
RI-MP2 ^f		0.144	0.977
DFT ^e			
RPBE		0.193	0.937
TPSS		0.195	0.945
B3LYP		0.163	0.972
B2PLYP		0.149	0.966

活性中心のメスバウアースペクトルの解析を目的とした種々の量子化学計算手法が開発されてきた。しかしながら、数百原子からなる大規模複雑系に対して適用可能な手法は、DFTあるいは半経験的分子軌道理論に基づく手法のみであり、高精度波動関数理論に基づく計算は、これまで不可能であった。こういった背景から、本研究では、「局在化対自然軌道 (PNO) 法」に基づく高精度 CC 波動関数 (DLPNO-CC) [4, 5]により、大規模な鉄包含タンパクのメスバウアーパラメータの高精度計算を可能とすることに成功した。また DKH ハミルトニアンを用いた、スカラー相対論効果を含む計算と、非相対論的な Born-Oppenheimer ハミルトニアンによる計算との比較から、⁵⁷Fe メスバウアーパラメータ計算においては、相対論効果は寄与しないことが分かった。Table 1 に DLPNO-CCSD 法及び種々の DFT 法で計算した 21 種類の鉄化合物に対する ⁵⁷Fe の四極子モーメントの計算値及び実験値にフィットして得られた相関係数を示す。DLPNO-CCSD 法は DFT よりも 1.0 に近い相関係数を示し、実験値との一致が有意に良いことが分かる。

(2) 溶媒及びタンパク場の効果を取り込んだ高精度 MRPT 法: PCM-DMRG-CASPT2 法

種々の化学反応は溶媒中で進行する。また S_N2 反応を始めとする強く分極した遷移状態や中間体が内在する反応の場合は、溶媒の極性が反応エネルギーに大きく影響する。こういった背景から、電子状態計算に溶媒効果を取り込むための種々の溶媒和計算手法が開発された。これらの計算手法の中で最も高精度なものは、活性中心部分を量子力学的 (QM) に、その周囲の環境を分子力学的 (MM) に取り扱う QM/MM 法であるが、計算コストが高いというデメリットを有する。最も簡便に溶媒和効果を取り込むアプローチとして、「連続誘電体モデル法」がある。このアプローチでは、溶質分子を QM で取り扱い周囲の溶媒をある誘電率 ϵ を持つ連続誘電体として取り扱う。またタンパク場をモデルするのも用いることができる。溶質-溶媒相互作用は、溶質分子周辺の境界値問題を解くことにより得られる。連続誘電体モデルには幾つかの定式化が存在するが、中でも導体様分極連続体モデル (C-PCM) 法は精度と計算コストのバランスの高さから、広く用いられている [6]。PCM 法は、溶媒を連続体として取り扱うために、水素結合やパッキングの効果といった相互作用の記述に適さないことが知られる。QM/MM 法と PCM 法との中間を埋めるようなアプローチとして、統計力学に基づく参照相互作用サイトモデル (RISM) 法がある [7]。

PCM 法や RISM 法にといった溶媒和モデルに基づく種々の電子状態計算手法がこれまでに開発されている。しかしながら、ヒドロゲナーゼ等の「強い量子揺らぎ」を内在する複雑系に適用可能な、アプ

Table 2. 5種類の有機分子に対する水和自由エネルギーの比較 (kca/mol)

		1,2,3-triazole	isonicotinic acid	cytosine	cytosine	6-chloro-2-pyridone
		1H → 2H	N → Z	C1 → C3	C1 → C8	K → E
gas phase	B3LYP	-3.73	29.76	7.29	0.70	-2.80
	CCSD(T)	-3.59	32.65	7.00	1.00	-3.92
	CASSCF	-4.22	52.48	9.29	-5.19	-2.79
	CASPT2	-4.22	31.39	7.53	-0.05	-5.36
	B3LYP	-0.28	0.72	4.51	5.65	1.30
C-PCM	CASSCF	-1.01	16.03	7.33	-0.15	-0.43
	CASPT2	-0.51	1.26	3.65	5.84	-1.82
	B3LYP	-0.41	-2.66	3.79	7.09	1.57
RISM	CCSD(T)	-0.30	-1.46	3.33	6.00	0.53
	CASSCF	0.10	9.43	7.39	4.08	0.16
	CASPT2	0.65	-4.58	2.92	10.10	-1.48
	exp	-0.38, -2.45	-2.44 to -2.59	3.60	5.50 to 6.90	0.46

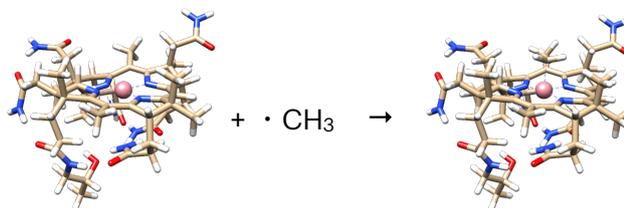
ローチは全て QM 部分の記述が平均場近似のレベルに留まっており、電子同士の短距離の散乱過程に起因する「動的電子相関」の寄与を欠く。そこで本研究では、高精度 MRPT 法である DMRG-CASPT2 法により溶質の電子状態を記述する新規計算手法 (PCM-DMRG-CASPT2 法) の開発を行なった。2019 年に清水らにより開発された RISM-CASPT2 法 [8] 及び DFT 法とのベンチマーク計算を行った (Table 2)。その結果、溶質-溶媒間に強い水素結合が存在する少数の系を除いて、PCM-CASPT2 法は実測値と比較して良好な反応エネルギーを与えることが分かった。また RISM-CASPT2 法は収束しない場合も多く、比較的計算量が多い。一方で、PCM-CASPT2 法は収束性に問題がなく、計算量についても真空中での計算と大差ないため、非常に有効な手法であることが示された。

(3) 大規模系に適用可能な多参照摂動理論: LVMO-PNO-CASPT2 法

[NiFe] ヒドロゲナーゼを含む「強い量子揺らぎ」を内包する大規模複雑系の電子状態計算には CASPT2 法などの MRPT 法で適している。しかしながら、CASPT2 法の演算量及び必要メモリー量は、それぞれ計算する系のサイズの 5 乗及び 4 乗に比例して増大する。それ故、CASPT2 法は高精度ながらも、最大でも 50 原子系に対してのみ適用可能であった。これは CC 法を含む高精度波動関数理論全てに当てはまる弱点であるが、これを解決することを目的として、Neese らは電子間反発相互作用の短距離性を利用することを可能とする「局在化対自然軌道 (PNO)」を導入した (LPNO-CCSD 法)。これにより CC 法の適用可能性が 100 原子程度にま

で増大した。その後、Neese らは電子間反発の短距離性に起因する波動関数の疎性を最大限に活用して演算量を削減するドメイン打ち切りに基づく新規手法の開発を行った (DLPNO-CCSD 法)。DLPNO-CCSD 法は CC 理論が本来持つ高いスケールリング特性を打ち破り、ワークステーション 1 台を用いて、600 原子以上から成るタンパクの全電子 CC 計算に成功した[4]。Menezes らは PNO 法のアイデアを CASPT2 法に導入し、数百原子からなる大規模複雑系に適用可能な PNO-CASPT2 法を開発した[9]。

PNO 法では、分子全体に広がった仮想分子軌道を、1 中心関数である原子軌道で展開する (PAO)。続いて PAO を圧縮することで、よりコンパクトな基底である PNO を構築する。しかしながら、PAO は線形従属かつ非直交な関数群であるために、PNO 構築の際には PAO の直交化・線型独立化の手続きが必須となり、このために、数百次元の対角化を膨大な回数行う必要がある。本研究では、PAO の使用がもたらす問題点を克服するために、PAO の代わりに局在化仮想分子軌道 (LVMO) を用いることを着想した。占有分子軌道の局在化法は既に確立された手続きである。一方で、仮想軌道の局在化は数学的に求解が困難な最適化問題へと帰着され、それ故に、これまで LVMO に基づく手法は広く用いられて来なかった。本研究ではこの問題を解決するために、Jansik らによる augmented Hessian アルゴリズムに基づく LVMO 構築法を採用した[10, 11]。結果として得られる LVMO に基づく PNO-CASPT2 法は、線形従属な基底関数を一才用いない。先行研究では LVMO ドメインは、PAO ドメインよりも巨大となり、計算コスト的に不利であることが指摘されていたが、本研究では微分重なり積分に基づく LVMO ドメイン構築法を新規に開発することで、この問題を解決することに成功した。Fig. 2 にビタミン B12 誘導体の Co-C 結合乖離エネルギーの計算値と実測値との比較を示す。LVMO-PNO-CASPT2 法は、PAO に基づくものよりも小さいドメインに基づくのにも関わらず、遜色ない精度であることが示された。



BDE (kcal/mol)	PNO-CASPT2			Other methods			Exp. (Gas-phase) [‡]
	FB-LVMO	PM-LVMO	PAO	RI-MP2 [§]	B3LYP	B3LYP [†]	
	49.1	49.1	48.7	50.2	34.5	33.5	48.7

Fig. 1. Vitamin B12誘導体のCo-C結合乖離エネルギー (BDE)

【参考文献】

1. W. Lubitz *et al.*, Chem. Rev. 2014, 114, 4081.
2. D. Shitler *et al.*, Chem. Rev. 2016, 116, 8693.
3. F. Neese *et al.*, J. Chem. Phys. 2009, 131, 064103.
4. C. Riplinger *et al.*, J. Chem. Phys. 2013, 138, 034106.
5. M. Saitow *et al.*, J. Chem. Phys. 2017, 146, 164105.
6. J. Tomas *et al.*, Chem. Rev. 2005, 105, 2999.
7. D. Yokogawa, Chem. Phys. Lett. 2013, 587, 113.
8. R. Y. Shimizu *et al.*, J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 5673.
9. F. Menezes *et al.*, J. Chem. Phys. 2016, 145, 124115.
10. B. Jansik *et al.*, J. Chem. Phys. 2011, 134, 194104.
11. I.-M. Høyvik *et al.*, J. Comput. Chem. 2013, 34, 1456.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Saitow Masaaki, Hori Keisuke, Yoshikawa Ayaka, Shimizu Ryosuke Y., Yokogawa Daisuke, Yanai Takeshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Multireference Perturbation Theory Combined with PCM and RISM Solvation Models: A Benchmark Study for Chemical Energetics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 8324 ~ 8336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.1c05944	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawano Shin-ichiro, Nakaya Masato, Saitow Masaaki, Ishiguro Atsuki, Yanai Takeshi, Onoe Jun, Tanaka Kentaro	4. 巻 144
2. 論文標題 Thermally Stable Array of Discrete C ₆₀ s on a Two-Dimensional Crystalline Adlayer of Macrocycles both in Vacuo and under Ambient Pressure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 6749 ~ 6758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c13610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Datta Dipayan, Saitow Masaaki, Sandhofer Barbara, Neese Frank	4. 巻 153
2. 論文標題 57Fe Mössbauer parameters from domain based local pair-natural orbital coupled-cluster theory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 204101 ~ 204101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0022215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田彩乃、齋藤雅明、柳井毅
2. 発表標題 局所恒等分解法に基づく高速な自己無撞着法の開発
3. 学会等名 分子科学会 オンライン討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石丸理貴、齋藤雅明、柳井毅
2. 発表標題 片方データ通信に基づく並列アルゴリズムを用いた多参照摂動計算の高速化
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 敬亮, 齋藤 雅明, 吉川 綾香, 清水 亮介, 横川 大介, 柳井 毅
2. 発表標題 溶媒和計算モデルを組み込んだ多参照摂動理論の開発
3. 学会等名 第15回 分子科学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植村 和真、柳井 毅、齋藤 雅明
2. 発表標題 局在化仮想分子軌道表現に基づく低スケーリングな多参照摂動理論: LVMO-PNO-CASPT2法
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野慎一郎、中谷真人、石黒敦己、齋藤雅明、柳井毅、尾上順、田中健太郎
2. 発表標題 マクロサイクル分子二次元結晶をテンプレートとしたC60孤立分散単分子膜の形成
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------