

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：82626

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22107004

研究課題名（和文）分子制御による融合マテリアル形成の計算科学シミュレーション

研究課題名（英文）Computer Simulation on Creative Development of Fusion Materials through Molecular Control

研究代表者

灘 浩樹 (Nada, Hiroki)

独立行政法人産業技術総合研究所・環境管理研究部門・主任研究員

研究者番号：90357682

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 43,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、生物の中で起こる鉱物結晶形成（バイオミネラリゼーション）がタンパク質・ペプチド・高分子などの添加物により巧みに制御されていることに注目し、バイオミネラリゼーションにおいて代表的な炭酸カルシウム結晶に対する幾つかの結晶形成制御のトピックスを取り上げ、添加物による結晶形成制御がどのように起こるかを計算機シミュレーション手法により分子レベルで明らかにした。特に、結晶表面の水が結晶形成制御に重要な役割を果たすことを初めて明らかにした。本研究で得られた知見を融合マテリアル領域内の制御分子デザインや材料合成の実験グループに提供するなどし、融合マテリアルの創成に貢献した。

研究成果の概要（英文）：In this study, attention was paid to the fact that the crystallization of minerals in organisms (biomineralization) is precisely controlled by additives, such as proteins, peptides and polymers. For several topics concerning the crystallization control of calcium carbonate, which is a representative mineral in biomineralization, we elucidated the mechanism of the crystallization control by additives using a computer simulation method at the molecular scale. An important conclusion derived from this study is that water at the crystal surface is crucial in the crystallization control. This study contributed to the creative development of fusion materials by providing fundamental knowledge obtained in this study for experimental groups concerning the design of functional molecules and materials synthesis in the fusion materials project.

研究分野：結晶成長学、計算科学

キーワード：ハイブリッド材料 機能性高分子 融合マテリアル 結晶成長 計算物理

1. 研究開始当初の背景

結晶などの構造材料や機能材料は、産業や我々の生活に欠かせない。しかし、良質な結晶材料の製造には希少資源や膨大なエネルギーを必要とするなど深刻な環境・エネルギー問題が背景にある。ありふれた原料を使ってエネルギーを使わずに良質な材料をつくる環境にやさしい技術が我々に求められている。

結晶は生物の生命活動においてもつくられていれる。その中でも生物が鉱物の結晶をつくることはよく知られ、バイオミネラリゼーションと呼ばれる。我々の骨や歯、貝殻やウニの棘などを構成する結晶の形成はバイオミネラリゼーションの代表例である。

バイオミネラリゼーションによってつくられる結晶の大きさや形は、タンパク質・ペプチド・高分子などの有機分子により巧みに制御されている。この研究領域が目指す融合マテリアル創成とは、そのような生物が持つ優れた結晶づくりの機能に倣って、希少資源や膨大なエネルギーを費やす必要のない環境にやさしい材料づくりの方法を築くことである。そのためには、基本となる有機分子による結晶形成制御のメカニズムを詳しく理解する必要がある。しかしながら、実験的手法によりそのメカニズムを明らかにするのは極めて困難であるのが大きな問題であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、バイオミネラリゼーションにおける結晶形成の制御メカニズムの基本的な特徴を、計算機シミュレーションにより原子や分子の大きさのレベルで明らかにすることである。そして、得られた知見を領域内で実施される材料合成研究に反映させる、またその材料合成のメカニズムをシミュレーションにより明らかにするなどし、融合マテリアル創成をサポートすることである。

バイオミネラリゼーションにおける結晶形成の制御メカニズム: 計算機シミュレーション

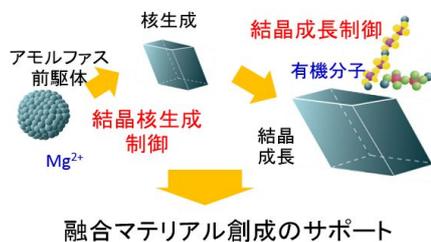


図 1: 本研究の目的

3. 研究の方法

本研究で主に用いたシミュレーション法は、結晶や液体中における各粒子（原子、分子、イオン）に働く力を計算して運動方程式を解くことにより粒子一つ一つの運動を計算していく分子動力学 (Molecular Dynamics, MD) シミュレーション法である。原子や分子

に働く力は、粒子間の相互作用ポテンシャルのモデルを用いて計算した。

本研究では、水分子、炭酸カルシウム、二酸化チタン、有機分子に働く力は既存の適切なポテンシャルモデルを用いて計算した。既存の適切なポテンシャルモデルがないマグネシウムイオンに対しては、本研究期間内に独自に作成したポテンシャルモデルを用いて計算した。

本研究では多数のシミュレーションを実施する必要があった。したがって、研究を効率よく進めるために、シミュレーションは本制度にて購入した複数の Linux 並列計算機器および大学の共同利用施設の大型スーパーコンピュータを併用して実施した。

4. 研究成果

本研究では、バイオミネラリゼーションにおいて代表的な炭酸カルシウムを主な研究対象とし、その結晶核生成（結晶の“芽”が誕生すること）および結晶成長（結晶がその構成粒子を取り込んで大きくなっていくこと）の制御の実験例をピックアップし、それらのメカニズムの基本的な特徴などを調べる MD シミュレーションを実施した。具体的な内容とその成果は以下の通りである。

(1) マグネシウムによる炭酸カルシウムの結晶核生成制御メカニズムの MD シミュレーション研究

炭酸カルシウムにはイオン・原子配列構造の異なる幾つかの結晶がある。その中で、構造が最も安定なものはカルサイトという結晶である。構造がやや安定（準安定といわれる）なものとして、アラゴナイト、パテライトという結晶がある。また、炭酸カルシウムには結晶と違ってイオン配列が不規則な構造をもつアモルファスというものもある。

炭酸カルシウムの結晶核生成において、最も安定なカルサイトよりも準安定なパテライトが出現しやすいことが知られている。また、マグネシウム存在下では準安定なアラゴナイトが出現することもある。このように核生成で出現する結晶が条件に依存して変わる理由はよくわかっていなかった。

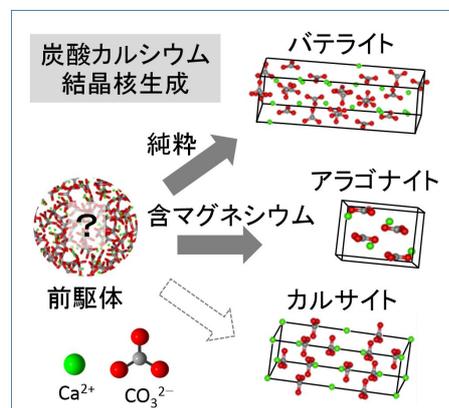


図 2: 炭酸カルシウム結晶の前駆体からの結晶核生成

本研究では、炭酸カルシウムの過飽和水溶液からの結晶核生成が前駆体微粒子（結晶核生成が起こる前に現れるイオン・原子の集合体）の形成を経て起こる実験事実注目した。その前駆体微粒子の構造とそこから核生成する結晶の種類が関係していると考え、前駆体微粒子がアモルファス構造を持つと仮定し、アモルファス炭酸カルシウム（Amorphous Calcium Carbonate, ACC）の構造とそのマグネシウム添加依存性を MD シミュレーションにより調べた。

シミュレーションの結果、ACC 中のイオン・原子は結晶のように無限に規則正しく配列してはいないものの、各イオンまたは原子から見てすぐ隣のイオン・原子の空間配列（以下では局所的配列と表現する）は結晶によく似ていることがわかった。純粋な ACC 中の局所的配列は、バテライトに類似していることがわかった。しかし、マグネシウムを ACC に添加すると、バテライトに類似した配列は形成されなくなることがわかった。これらの ACC 構造の特徴は、ACC 中に水が含まれていてもあまり変わらないことを確認した。

マグネシウム添加が何故 ACC 中のバテライトに類似した局所的配列の形成を抑制するのは、次のように考察された。純粋な ACC の密度はバテライトと同程度である。したがって、局所的配列が密度に依存して決まると仮定すると、ACC の局所的配列はバテライトに類似したものとなる。しかし、カルシウムよりサイズが小さく炭酸イオンと強く引き合うマグネシウムが添加されることにより ACC の密度が上がるため、バテライトに類似した局所的配列は形成されなくなる。

前駆体微粒子の局所的配列に近い構造を持つ結晶が核生成で出現しやすいと仮定すると、純粋な炭酸カルシウム水溶液からバテライトの核生成が起きやすいことは本研究結果により説明ができる。マグネシウムを添加した場合は、バテライトに類似した局所的配列ができなくなるためバテライトの核生成が抑制され、その結果としてもう一つの準安定結晶であるアラゴナイトが出現すると解釈できる。尚、マグネシウムを添加しても、ACC 中にアラゴナイトに類似した局所的配列は形成されなかった。

本研究は、領域内の A01 加藤グループとの共同研究として実施した。本研究結果は、加藤グループにて実施された高分子基盤上での炭酸カルシウム結晶薄膜形成のマグネシウム添加による制御の実験結果とよく一致し、その制御メカニズムの理解に貢献した。

(2) 有機分子による炭酸カルシウムカルサイト成長制御メカニズムの MD シミュレーション研究

炭酸カルシウムカルサイトの平坦な {104} 面ではステップと呼ばれる一段高くなったイオン層の先端の折れ曲がり部分（キンクと呼ばれる）に結晶イオンが取り込まれることにより成長していく（図 3）。その際 {104} 面

上には結晶構造を反映して二種類の異なるステップ（鋭角ステップと鈍角ステップ）が出現する。{104}面にアスパラギン酸（Asp）を添加すると、鋭角ステップ先端にだけ幾何学的にでこぼこした模様が現れ（ラフニングと呼ばれる）、そこでの成長が制御されることが知られている（Elhadj *et al.*, 2006）。そのメカニズムを明らかにすることにより、有機分子による結晶成長制御メカニズムの基本的な知見が得られると期待される。そこで本研究では、Asp が鋭角ステップ先端のみラフニングを生じさせる理由を明らかにするために、カルサイト {104} 面上における Asp 挙動の MD シミュレーションを実施した。

シミュレーションの結果、{104}面の平坦な部分や鈍角ステップ先端には Asp は直接吸着せず、表面上の水分子の層を隔てた間接的な吸着をすることがわかった。これは、表面上の水分子がまるで結晶のように規則正しく配列したまま安定になっており、Asp がそれ以上近づけないためであることがわかった。しかし、鋭角ステップ先端周辺では水分子の規則正しい配列が安定して形成されないため、そこには Asp が直接吸着することがわかった。ステップ先端のキンクには、その角に現れるイオンがカルシウムイオンの場合は、鋭角ステップ、鈍角ステップにかかわらず Asp は直接吸着することがわかった。シミュレーションが示した安定な Asp の直接吸着構造は、二つあるカルボキシル基のうちの片方の酸素原子一つが結晶表面のカルシウムイオンと結合したものであった。

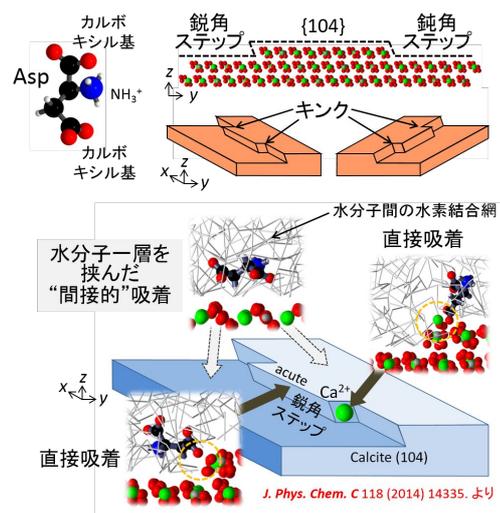


図 3：カルサイト(104)面への Asp 吸着の MD シミュレーション

実験で観察されるラフニングの原因が Asp のステップ先端吸着にあると仮定すると、本研究結果は実験結果とよく一致する。Asp のステップ吸着によりラフニングが生じるメカニズムとして、吸着 Asp がキンクへの結晶イオン流入を抑制することや、吸着 Asp の先端カルボキシル基に結晶イオンがトラップ

されることが考えられる。

本研究の最も特筆すべき結果は、Asp の鋭角ステップ先端への選択的吸着が、ステップによる吸着エネルギーの違いではなく水の構造の違いにより引き起こされるという点である。本研究は、水がカルサイト結晶の表面形態を支配するファクターであることを強く示唆するものである。同様に、アパタイトなど他の結晶の成長制御においても水が重要なファクターとなっている例が多くあると考えられる。

(3) 炭酸カルシウム結晶のアモルファスからの成長機構

本研究では、炭酸カルシウム結晶 - ACC 界面における成長のマグネシウム添加依存性および結晶面方位依存性を MD シミュレーションにより調べた。本研究におけるマグネシウム添加依存性は、ACC 中の局所的配列と結晶核生成との関係に関する研究の考察を実証するために実施した。また本研究における結晶面方位依存性は、炭酸カルシウム形成を制御するテンプレート構造の特徴を調べるために実施した。

炭酸カルシウムのカルサイト、アラゴナイト、パテライトに対して成長のシミュレーションを行った結果、ACC にマグネシウムを添加することにより結晶の成長、特にパテライトの成長が強く抑制されることが示された。マグネシウム添加による結晶構造形成速度への影響が結晶核生成と結晶成長で同じであると仮定すると、本研究結果はマグネシウム添加がパテライトの結晶核生成を強く抑制するという研究の考察を支持する。

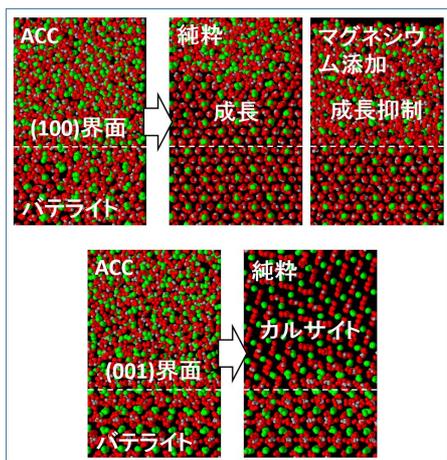


図4：パテライト結晶 - ACC 界面での結晶成長 MD シミュレーション

結晶面方位依存性はアラゴナイトとパテライトに対して調べた。アラゴナイトでは{001}と{100}面に対する、パテライトでは{001}、{110}、{001}面に対するシミュレーションを行った。その結果、アラゴナイトの{001}面上とパテライトの{001}面上のACCからはカルサイトが成長することが示された。他の面指数の結晶面上では、その結晶と同じ構造が成長した。

本シミュレーション系においてACCと界面を形成していた結晶は、ACCの結晶構造化を誘発するテンプレートとしての役割を果たしたと考えられる。したがって、本研究結果より、アラゴナイトやパテライトの形成を誘発するポリマーテンプレートなどを設計・デザインする場合、それらの{001}面以外の面に類似したテンプレート構造の設計・デザインが望ましいと考察される。この研究は、領域内のA01加藤グループとの共同研究として実施した。

また本研究において、比較のために、氷に類似した表面構造を持つ鉱物結晶表面をテンプレートとした氷結晶形成誘発のシミュレーションも実施した。その結果、鉱物結晶の種類と面方位に依存して、通常の六方晶氷ではなく、立方晶氷の形成が誘発されることがあることがわかった。このことは、炭酸カルシウムのアラゴナイト{001}面とパテライト{001}面上でカルサイト形成が誘発されたことと関係している可能性があり、結晶構造形成制御テンプレートの精密な設計デザインとも関係して、今後さらなる研究を行うことが重要と思われる。

(4) 生体分子による氷結晶成長制御の MD シミュレーション研究

有機分子による結晶成長制御メカニズムの理解をより深める目的で、バイオミネラリゼーションにおける結晶成長制御と類似した現象である生体分子による氷結晶成長制御を取り上げ、その制御メカニズムを MD シミュレーションにより調べ、炭酸カルシウム結晶に対する結果と比較した。本研究では、昆虫の不凍タンパク質 (Anti-Freeze Protein, AFP) など制御効果の高い生体分子による制御メカニズムを調べた。

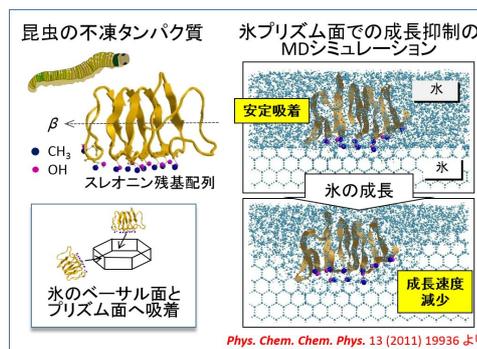


図5：昆虫不凍タンパク質による氷結晶成長制御の MD シミュレーション

ヘリックス構造を持つ昆虫 AFP による水プリズム面成長の MD シミュレーションの結果、AFP の氷界面への安定吸着が成長抑制を引き起こすこと、AFP のスレオニン配列面が氷に接触することにより安定吸着すること、その吸着の安定化には周辺の液体の水も寄与していることなどがわかった。また、AFP が安定吸着した界面において成長抑制に相

当する成長速度減少が見られた。解析の結果、その成長速度現象は吸着 AFP 周辺に成長する氷先端が凸の曲率を持つことに起因した局所的な融点降下（ギブス・トムソン効果あるいはケルビン効果と呼ばれる）により定性的に説明できることがわかった。

本研究の結果を炭酸カルシウムの場合と比較した。成長制御のメカニズムは異なるが、吸着構造とその安定性が水の影響を強く受けること、すなわち水が結晶成長制御を支配する重要なファクターであることは、氷の場合も炭酸カルシウムの場合も共通していることがわかった。今後、他の様々な結晶に対しても、水が結晶成長制御にどのように関わっているのかが調べられるべきである。

(5) 二酸化チタン結晶形態の有機分子制御の MD シミュレーション研究

本研究は、領域内の A01 垣花グループとの共同研究として実施した。垣花グループの二酸化チタンルチル結晶成長実験において、その多面体成長形態がグリコール酸存在下では $\langle 001 \rangle$ 方向に伸びて $\{110\}$ 面が広く出た針状形態へと劇的に変化することが示された。その形態変化は、グリコール酸吸着の結晶面方位依存性を反映した可能性がある。本研究では、そのことを検証するため、MD シミュレーションによりグリコール酸吸着の結晶面方位依存性を調べた。

シミュレーションの結果、グリコール酸はルチル結晶の $\{001\}$ 面よりも $\{110\}$ 面により高い頻度で吸着することがわかった。ルチル結晶の形態変化がグリコール酸吸着の結晶面方位依存性によるものと仮定すると、本研究結果は結晶形態が $\langle 001 \rangle$ 方向に伸びて $\{110\}$ 面が広く出た針状となることを説明する。また、吸着構造は $\{001\}$ 面と $\{110\}$ 面で全く異なることがわかった。すなわち、 $\{001\}$ 面上の吸着構造はグリコール酸のカルボキシル基が結晶表面と反対側（水の側）へ向くのに対し、 $\{110\}$ 面上ではカルボキシル基が結晶表面側に向くことがわかった。さらに本研究において、吸着頻度および吸着構造の結晶面方位依存性は、結晶表面上の水の構造の各面方位での違いにより生じることがわかった。

(6) 研究成果のまとめ

以上、本計画研究で対象とした結晶成長制御の現象の殆どにおいて、結晶表面上の水が結晶の成長速度や成長形態の制御に共通して重要な役割を果たしていると判明した。このことは特筆すべきである。すなわち今後、同様に添加物による結晶成長制御の研究を行う際、表面の水の構造を調べることが制御の度合いの予測や制御メカニズムの解明にとって重要と言える。

また、バイオミネラリゼーションにおける結晶形成制御のような複雑な現象のメカニズム解明に、本研究で用いたような原子・分子のシンプルな相互作用モデルに基づくシミュレーション方法でも大きく貢献できる

ことを示したことの意義が大きいと考える。今後のバイオミネラリゼーションのメカニズム研究や複雑な材料構造形成メカニズム研究などでも、同様なシミュレーションによるアプローチが有効なはずである。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. Hiroki Nada, “Importance of Water in the Control of Calcite Crystal Growth by Organic Molecules”, *Polym. J.*, **47**, 84-88 (2015). (doi: 10.1038/pj.2014.87) (査読有)
2. Hiroki Nada, “Difference in the Conformation and Dynamics of Aspartic Acid on the Flat Regions, Step Edges, and Kinks of a Calcite Surface: A Molecular Dynamics Study”, *J. Phys. Chem. C*, **118**, 14335-14345 (2014). (doi: 10.1021/jp502332c) (査読有)
3. 西村達也, 朱 方捷, 伴野秀和, 灘 浩樹, 加藤隆史, “バイオミネラリゼーションに学ぶ有機/無機複合体の設計と合成: 高分子およびマグネシウムイオンによる炭酸カルシウムのモルホロジー制御”, *オレオサイエンス*, **14**, 417-423 (2014). (査読無)
4. Hidekazu Tomono, Hiroki Nada, Fangjie Zhu, Takeshi Sakamoto, Tatsuya Nishimura and Takashi Kato, “Effects of Magnesium Ions and Water Molecules on the Structure of Amorphous Calcium Carbonate: A Molecular Dynamics Study”, *J. Phys. Chem. B*, **117**, 14849-14856 (2013). (doi: 10.1021/jp407721x) (査読有)
5. Fangjie Zhu, Tatsuya Nishimura, Takeshi Sakamoto, Hidekazu Tomono, Hiroki Nada, Yasushi Okumura, Hirotugu Kikuchi and Takashi Kato, “Tuning the Stability of CaCO₃ Crystals with Magnesium Ions for Formation of Aragonite Thin Films on Organic Polymer Templates”, *Chem. Asian J.*, **8**, 3002-3009 (2013). (doi: 10.1002/asia.201300745) (査読有)
6. 灘 浩樹, “不凍タンパク質の水界面吸着に関する分子動力学シミュレーション研究”, *低温科学*, **71**, 23-38 (2013). (査読有) (<http://hdl.handle.net/2115/52336>)
7. Hiroki Nada, Yoshinori Furukawa, “Antifreeze Proteins: Computer Simulation Studies on the Mechanism of Ice Growth Inhibition”, *Polym. J.*, **44**, 690-698 (2012). (doi: 10.1038/pj.2012.13) (査読有)
8. Hiroki Nada, Yoshinori Furukawa, “Growth Inhibition at the Ice Prismatic Plane Induced by a Spruce Budworm Antifreeze Protein: A Molecular Dynamics Simulation Study”,

- Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 19936-19942 (2011). (doi: 10.1019/c1cp21929d)(査読有)
9. Hiroki Nada, “Analysis of Ice Crystal Growth Shape under High Pressure Using Molecular Dynamics Simulation”, *Cryst. Growth & Des.*, **11**, 3130-3136 (2011). (doi: 10.1021/cg2003904) (査読有)
 10. Hiroki Nada, Yoshinori Furukawa, “Growth Mechanism of a Hexagonal Bipyramidal Ice Crystal in the presence of Winter Flounder Antifreeze Proteins”, *Physics and Chemistry of Ice 2010*, 429-436 (2011). (査読有)

[学会発表](計49件)

1. Hiroki Nada, “Computer Simulation Study of Ice Crystal Growth Inhibition by Antifreeze Protein”, *The 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015 (WCSM-2015)*, March 23, 2015, Busan (Korea)
2. 灘 浩樹, 西村達也, 坂本 健, 加藤隆史, “炭酸カルシウムアモルファスからの結晶成長シミュレーション: Mg 添加依存性”, 第44回結晶成長国内会議, 2014年11月7日, 学習院大学(東京都・豊島区)
3. Hiroki Nada, “Computer simulation study on the mechanism of calcium carbonate crystal growth in the presence of impurities”, *2nd Int. Symp. on Fusion Materials*, Nov. 3, 2014, 東京大学武田ホール(東京都・文京区)
4. 灘 浩樹, “炭酸カルシウム結晶表面における有機分子挙動シミュレーション”, 日本セラミックス協会 第26回秋季シンポジウム, 2013年9月4日, 信州大学長野キャンパス(長野県・長野市)
5. Hidekazu Tomono and Hiroki Nada, “Effect of magnesium ions on the local structure of amorphous calcium carbonate”, *17th Int. Conf. on Crystal Growth and Epitaxy (ICCGE-17)*, Aug. 12, 2013, Warsaw (Poland)
6. Hiroki Nada, “Structure of amorphous CaCO₃ precursor and its relationship to polymorphs: atomistic simulation study”, *The Collaborative Conference on Crystal Growth 2013*, June 10, 2013, Cancun (Mexico)
7. Hiroki Nada, “Growth Control of CaCO₃ Crystal by Impurities: A Molecular Dynamics Study”, *The Collaborative Conference on Crystal Growth 2012*, December 11, 2012, Orlando (USA)
8. Hiroki Nada, “Computer Simulation of Crystal Growth Control by Impurity Molecules”, *The 5th Japan-Netherlands Symposium on Crystal Growth*, July 23, 2012, ホテル佐勘(宮城県・仙台市)
9. Hidekazu Tomono, and Hiroki Nada, “Effect of Mg²⁺ on the structure of

- amorphous CaCO₃ - A molecular dynamics simulation”, APS March Meeting 2012, March 1, 2012, Boston (USA)
10. 灘 浩樹, 佐崎 元, “CaCO₃カルサイト結晶表面の分子動力学シミュレーション”, 第41回結晶成長国内会議, 2011年11月5日, つくば国際会議場(茨城県・つくば市)

[図書](計2件)

1. 灘 浩樹, 共立出版 現代表面科学シリーズ【6巻】問題と解説で学ぶ表面科学 “北極海の魚の体液はなぜ氷点下でも凍結しない?” “雪や氷の結晶成長はどこまでわかっているか?”, 2013, pp. 103-104.
2. Yoshinori Furukawa, Gen Sasaki and Hiroki Nada, Wiley-VCH, *Surface and Interface Science, Volume 3: Surfaces of Multi-component Solids (Alloy, Compound Semiconductors)*, “Surface of ice” 2013, pp. 305-348.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

灘 浩樹 (Hiroki Nada)

産業技術総合研究所・環境管理研究部門・主任研究員

研究者番号: 90357682

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

佐崎 元 (Gen Sasaki)

北海道大学・低温科学研究所・教授

研究者番号: 60261509