

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17857

研究課題名(和文)メタンハイドレートの生成阻害機構

研究課題名(英文)Inhibition mechanism of methane hydrate

研究代表者

矢ヶ崎 琢磨(Yagasaki, Takuma)

岡山大学・異分野基礎科学研究所・特別契約職員(講師)

研究者番号：40442529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、包接水和物の生成を抑制する速度論的阻害剤の機能解明を目的とする。分子動力学シミュレーションにより、吸着した阻害剤は直接的な相互作用ではなく、Gibbs-Thomson効果によって成長速度を下げていることが明らかとなった。速度論的阻害剤と似た機能を持つ不凍タンパク質と比較したところ、前者の吸着機構はより柔軟性に富んでいることが分かった。また、包接水和物だけでなく、超高压や負圧で安定な新奇な氷構造に関する研究も行った。

研究成果の概要(英文)：We investigated the mechanism of kinetic hydrate inhibitors (KHIs) using molecular dynamics simulations. It is found that crystal growth of clathrate hydrates is not caused by direct interactions between KHIs and water molecules on the hydrate surface but by the Gibbs-Thomson effect. We compared adsorption of KHIs on clathrate hydrates with that of antifreeze proteins on ice Ih, and found that the former is more versatile and flexible than the latter. We also examined novel ice structures that are stable under high pressure and negative pressure.

研究分野：分子動力学シミュレーション

キーワード：包接水和物 氷 結晶成長

## 1. 研究開始当初の背景

採掘された天然ガスの主要な輸送手段の一つがパイプラインである。このパイプラインに水が混入すると、0度以上でも“氷”ができて、パイプを詰まらせてしまうことがある。ここで生じる結晶は、通常の氷 Ih ではなく、メタンを主成分とする天然ガスの包接水和物である（燃える氷とも呼ばれる）。この包接水和物によるパイプの詰まりは、石油産業における大きな問題の一つであり、年間で数百億円もの対策費用が投じられている。

包接水和物の生成を防ぐ手段の一つが、速度論的阻害剤と呼ばれる一群の水溶性ポリマーである<sup>1</sup>。実験研究により、速度論的阻害剤は包接水和物の表面に強く吸着することが示されていた。速度論的阻害剤としての機能を持つポリマーのほとんどすべてが、アミド基を持つことが知られている。このことから、従来の研究では、このアミド基と包接水和物の間の水素結合のために強い吸着が実現されていると考えられていた。しかしながら、本課題の代表者を筆頭著者とする2015年の研究により、この機構が誤りであることが分かった<sup>2</sup>。速度論的阻害剤は、ある程度の大きさの疎水部を持っている。我々の分子動力学シミュレーションにより、その疎水部が包接水和物の表面にある籠型の隙間に入り込むことでエントロピー的に強く安定化し、これが吸着力の起源となっていることが明らかになった。

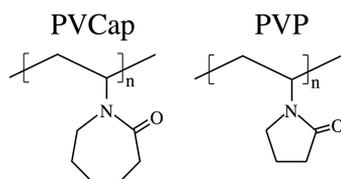


Figure 1. 包接水和物の速度論的阻害剤の例。

## 2. 研究の目的

(1) 吸着力の起源は明らかとなった。次に解決すべきは、「なぜ吸着により結晶成長が遅くなるか」、そして、「ポリマーは包接水和物のどの結晶面にどのように吸着するか」という問題である。前述の我々の論文を含め、速度論的阻害剤についての既存のシミュレーション研究のほとんどは阻害剤の単量体を扱っていた。また、包接水和物の表面が固定された静的な条件のシミュレーションが行われていた。この条件は熱力学的な解析には適しているが、結晶成長の様相はわからない。本研究では、複数の多量体の速度論的阻害剤が存在し、かつ包接水和物の結晶が融点以下で成長するという条件の分子動力学シミュレーションを行い、実際に成長している結晶の表面で何が起きているかを分子レベルで明らかにすることを目的とする。

添加物分子による結晶成長の阻害は、包接水和物に限定された話ではない。良く知られる例の一つが、不凍タンパク質による氷 Ih

の生成阻害である<sup>3,4</sup>。不凍タンパク質は、極地などの寒冷地に住む生物に見られるタンパク質であり、氷の表面に強く吸着して結晶成長を阻害することが知られている。氷と包接水和物は互いによく似た結晶であり、また、不凍タンパク質と速度論的阻害剤の機能も非常に似通っているように見受けられる。これらは、同じ機構で説明できる現象なのだろうか、それとも、それぞれの系に特徴的な現象なのだろうか。結晶成長阻害についての一般的、包括的な知見を得るために、この視点からも解析を行う。

(2) 多くの場合、包接水和物は高压下で生成される。純粋な水を高压にすると、氷 Ih とは異なる結晶が生成するようになる。これら高压氷の結晶成長についても研究を進める。

(3) ゲスト分子を除いた包接水和物の構造は隙間が多く、むしろ低压や負圧で安定な構造となる。実際に、Ne ハイドレートから Ne を取り除いた結晶が、負圧では安定相となる氷 XVI として知られている。このような低密度氷についての研究も行う。

## 3. 研究の方法

(1) 包接水和物と共存した水溶液中に、高性能な速度論的阻害剤として知られるポリビニルカプロラクタム(PVCap)が存在する系の分子動力学シミュレーションを行う。包接水和物のゲスト分子には、エチレンオキドを用いる。ほとんどのゲストと異なり、この分子は水に完全に溶けるといふ特徴がある。これにより、メタンなどの溶解度の低いゲストの場合に起こりうる様々な問題（気相から水相へのゲスト移動が遅いため結晶成長が遅くなってしまったり、阻害剤が包接水和物よりも気/液界面に吸着してしまうこと）を避けることができる。

水分子の力場モデルには TIP4P/Ice モデルを用いる。エチレンオキドの力場には、包接水和物の融点の実験値を再現するべく我々のグループが OPLS-UA モデルをもとに開発したモデルを用いる<sup>5</sup>。阻害剤の PVCap は OPLS-AA モデルで記述される。予備計算により、OPLS-AA モデルの電荷をそのまま用いると、水溶液中でポリマー同士が凝集してしまうことがわかった。これを改善するため、Gaussian09 により B3LYP/6-31G(d,p)レベルの ESP 電荷を計算した。この電荷を用いると、実験と同様に PVCap が水溶液に溶解することを確認した。

分子動力学シミュレーションには GROMACS 4.6 を用いる。長距離相互作用は Particle Mesh Ewald 法で扱う。初期構造はエチレンオキドハイドレートと、その水溶液の共存状態である。エチレンオキドハイドレートは CS-I 構造であり、水溶液にはその {110} 面が露出している。水溶液中に二つの PVCap の 12 量体を置く。水分子数の合計は約 3,500、ゲスト分子数は約 6,100 である。シミュレーションはエチレンオキドハイ

ドレートの融点よりも 3 K 低い条件で行われる。

(2) 超高压の氷の分子動力学シミュレーションを行う。モデルは TIP4P/2005 である。最近の研究により、このモデルでは現実には発見されていない新しい氷構造が存在することが示されている。これらは、現実系における準安定結晶の候補となりうる。新たな結晶構造の発見のために、既存の結晶と水の共存計算を行う。この時に、既存の結晶の安定条件に温度と圧力を設定すれば、それが成長するだけである。しかし、既存の結晶が不安定となる条件ならばどうだろうか。新しい別の結晶が表面から不均一核生成で生じるのではないだろうか。これを狙い、いくつかの条件で氷 VII と水の共存条件のシミュレーションを行った。

(3) 空の包接水和物は負圧で安定な氷の一つである。では他に負圧で安定となる氷はないだろうか。これを見つければ、それが新たな包接水和物の構造の候補ともなりうる。氷と同様に、4 配位のネットワークを作る結晶にゼオライトがある。ゼオライトの  $\text{SiO}_2$  を  $\text{H}_2\text{O}$  に置換して作った架空の氷は、負圧の安定相となりうるかもしれない。我々は 200 種類を超えるゼオライトの格子構造から架空の氷を作り、その安定性を網羅的に調査した。

#### 4. 研究成果

(1) 図 2 にシミュレーションのスナップショットの一つを示す。阻害剤である PVCap が吸着した後も包接水和物の結晶は成長し、図のように表面が曲がった状態になる。さらに結晶成長が進むと、最終的には、PVCap が包接水和物に埋め込まれた状態になる。

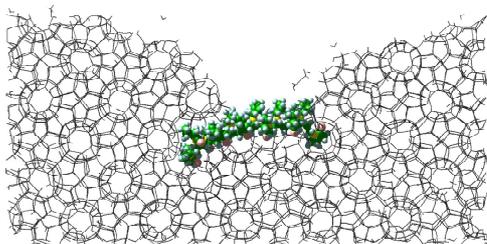


Figure 2. 速度論的阻害剤のシミュレーションのスナップショット. 包接水和物の水素結合ネットワークを黒い線で表している。共存する液相の分子は表示していない。

図 3 に包接水和物の表面の時間発展を示す。PVCap が無い場合、表面位置は時間に比例して移動する(点線)。PVCap がある場合の結果が実線で示されている。阻害剤が表面に接した時刻を  $t = 0$  としている。PVCap が吸着した最初の内は、成長速度に影響を与えていない。この時は、阻害剤は表面にあるが、表面の形状は平面のままである。結晶成長速度が

遅くなるのは、 $t > 90$  ns である。この領域では、表面は図 2 に示したように曲がっている。 $t \sim 340$  ns で、再び成長が速くなっている。この時、PVCap は完全に包接水和物に覆われ、表面は平らに戻っている。

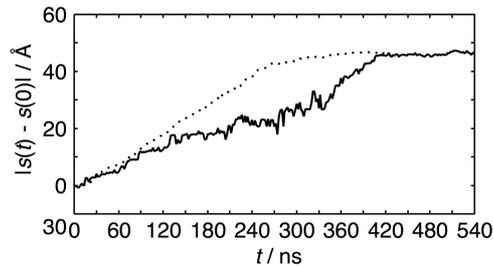


Figure 3. 包接水和物の表面位置の時間発展。阻害剤のない場合が点線、ある場合が実線。

阻害剤が包接水和物と接するだけでは成長は阻害されない。すなわち、直接の相互作用により結晶構造が壊されるわけではない。成長が遅くなるのは、表面が曲がっている時である。これは、表面の曲率が大きいほど融点が下がることを示す Gibbs-Thomson の機構が成長阻害の直接の原因であることを示している。この機構ならば、少数の添加物が結晶表面の広い領域に効果を与える。これは、速度論的阻害剤が 1 wt % 程度という非常に低い濃度で機能するという実験事実と対応している。

速度論的阻害剤の吸着状態について詳細な解析を行った。PVCap には疎水的なラクタム環があるが、12 量体のうちわずか 2 つのラクタム環が結晶表面の開いた籠構造に入り込むだけで 12 量体全体が不可逆的に吸着される。一度吸着されると、12 量体は結晶表面の上で並進運動も回転運動もしない。

特筆すべきは、吸着した 12 量体の向きである。シミュレーションの初期構造では、包接水和物の {110} 面が水溶液に露出している (この条件は、{110} 面の成長が最も遅いという実験事実をもとに決定された)。もし、PVCap がこの面を特異的に好むのであれば、吸着した 12 量体の向きは面と平行になるはずである。ところが、シミュレーション内では 16 個の内そのような配向になったのは数本であり、特に好ましいと言える配向は見られなかった。これは、PVCap が包接水和物の様々な面に吸着できるということを示唆している。PVCap のこの振る舞いは、不凍タンパク質のそれと大きく異なる。不凍タンパク質は何種類も知られているが、基本的にそれぞれのタンパク質は氷  $I_h$  の特定の面にしか吸着しない<sup>4</sup>。

吸着の主要な駆動力は、速度論的阻害剤でも不凍タンパク質でも、分子の疎水部が結晶表面にある隙間に入り込むことで得られるエントロピー的な安定性である。この二つの系で異なっているのは、疎水部が入り込める隙間の形状と大きさである。氷の場合は、溝上の隙間が表面に存在する。溝の間隔は面ご

とに異なっており、そのためにある不凍タンパク質はある特定の面にしか吸着できない。一方、包接水和物の表面にあるのは、籠状の隙間である。包接水和物をどのように切っても、その切断面には籠状の隙間が存在する。籠状の隙間は氷の溝よりも大きく、そのために、少数の疎水基が隙間に入り込むだけで、阻害剤全体が強く吸着される。したがって、氷表面上の不凍タンパク質のように、構造の周期性が重要とはならない。その結果として、シミュレーションで観察されたように、速度論的阻害剤は様々な面に吸着しうるのである。

実験研究により、様々な構造の高分子が速度論的阻害剤として機能することが知られている。我々の研究は、この構造的多様性が、吸着機構の柔軟性に由来していることを示唆している。

これまでに開発、発見されていた速度論的阻害剤は、おそらくすべて様々な面に柔軟に吸着する高分子であり、分子の構造的な周期性と結晶表面の周期性は一致していない。それでも、十分な成長阻害機能を持っているが、もし、実験的に結晶表面の周期性と一致する高分子を作ることができたなら、それはさらに高機能な阻害剤として機能する可能性がある。

(2) 氷 VII と液体の水の共存シミュレーションを行ったところ、300 K、6 GPa 付近で界面から VII ではない固体が生成する様子が観察された。この固体は既存の如何なる氷とも異なる正方晶の結晶であり、単位胞は水 72 分子で構成される。自由エネルギーの見積もりから、この結晶が TIP4P/2005 モデルでは安定相の一つであることが分かった。実験では準安定相だと思われるが、塩などを添加することでこの構造を再現できるかもしれない。

(3) TIP4P/2005 モデルを用いて 200 種を超えるゼオライト構造の架空氷の分子動力学シミュレーションを行った。これにより、FAU、RHO、ITT などの、いくつかのゼオライト構造を持った架空氷が深い負圧化で安定となることが分かった。特に、ITT 構造は既存の研究では全く見逃されていた構造である。

負圧では、結晶の密度が低ければ低いほど、自由エネルギーの PV 項のために安定化される。その構造が結晶であることの要件は、それが単位胞の繰り返し構造を持つことである。我々は、FAU などの一部のゼオライト構造を改変することにより、原理的には無限に密度の小さい結晶構造を作りうることを発見した。このような氷を *aeroice* と名付け、その安定性を評価した所、空気よりも低い密度にしても、十分な低温ならば機械的な安定性を保つことが明らかになった。絶対零度に近ければ、この *aeroice*こそが負圧における最安定準安定相である。温度揺らぎがあれば、*aeroice* は容易に分解するであろう。熱の効果

を考慮した自由エネルギー計算が今後の課題である。

#### < 引用文献 >

1. Kelland, M. A., History of the Development of Low Dosage Hydrate Inhibitors. *Energy Fuels* **2006**, *20*, 825-847.
2. Yagasaki, T.; Matsumoto, M.; Tanaka, H., Adsorption Mechanism of Inhibitor and Guest Molecules on the Surface of Gas Hydrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12079-12085.
3. Nada, H.; Furukawa, Y., Antifreeze Proteins: Computer Simulation Studies on the Mechanism of Ice Growth Inhibition. *Polym. J.* **2012**, *44*, 690-698.
4. Olijve, L. L. C.; Meister, K.; DeVries, A. L.; Duman, J. G.; Guo, S.; Bakker, H. J.; Voets, I. K., Blocking Rapid Ice Crystal Growth through Nonbasal Plane Adsorption of Antifreeze Proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2016**, *113*, 3740-3745.
5. Yagasaki, T.; Matsumoto, M.; Tanaka, H., Formation of Clathrate Hydrates of Water-Soluble Guest Molecules. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 21512-21521.

#### 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4件)

- (査読有) T. Yagasaki, M. Matsumoto, H. Tanaka, "Adsorption of Kinetic Hydrate Inhibitors on Growing Surfaces: A Molecular Dynamics Study.", *J. Phys. Chem. B* (in press). DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b10356
- (査読有) H. Tanaka, T. Yagasaki, M. Matsumoto, "On the Thermodynamic Stability of Clathrate Hydrates VI: Complete Phase Diagram", *J. Phys. Chem. B* **122**, 297-308 (2018). DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b10581
- (査読有) T. Matsui, M. Hirata, T. Yagasaki, M. Matsumoto, H. Tanaka, "Hypothetical ultralow-density ice polymorphs", *J. Chem. Phys.* **147**, 091101 1-5 (2017). DOI: 10.1063/1.4994757
- (査読有) M. Hirata, T. Yagasaki, M. Matsumoto, H. Tanaka, "Phase diagram of TIP4P/2005 water at high pressure", *Langmuir* **121**, 7336-7350 (2017). DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b01764

[学会発表](計4件)

矢ヶ崎琢磨, 松本正和, 田中秀樹, "高分子による包接水和物の成長遅延化と不凍タンパク質との比較", 重点課題5第4回公開シンポジウム, 神戸大学・先端融合研究環統合研究拠点コンベンションホール(兵庫県・神戸市), 2017年12月12日

矢ヶ崎琢磨, 松本正和, 田中秀樹, “速度論的阻害剤による包接水和物の結晶成長遅延化と不凍タンパク質との比較”, 第31回分子シミュレーション討論会, 金沢商工会議所(石川県・金沢市), 2017年11月29日

矢ヶ崎琢磨, 松本正和, 田中秀樹, “速度論的阻害剤の包接水和物への吸着と結晶成長阻害機構”, PCoMS シンポジウム&計算物質科学スパコン共用事業報告会, 東北大学(宮城県・仙台市), 2017年11月9日

矢ヶ崎琢磨 “クラスレートハイドレートの分子動力学シミュレーション”, 「自然科学における階層と全体」シンポジウム, 名古屋ルーセントタワー(愛知県・名古屋市), 2017年2月14日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

空気よりも軽い氷?! 極めて密度の低い氷「エアロアイス」を予測

[https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id489.html](https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id489.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢ヶ崎 琢磨 (YAGASAKI, TAKUMA)

岡山大学・異分野基礎科学研究所・特別契約職員(講師)

研究者番号: 40442529