

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15232

研究課題名（和文）計算化学とデータ科学の融合による構造多糖材料における界面メカニズムの解明

研究課題名（英文）Deep insight into the nano-interface of structural polysaccharide materials: A theoretical and computational study

研究代表者

宇都 卓也 (Uto, Takuya)

宮崎大学・工学部・准教授

研究者番号：60749084

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）：様々なイオン液体によるセルロース・キチン溶解機構を分子動力学（MD）計算によって解析し、溶解力のあるイオン液体において、カチオンとアニオンが協働的に作用することで溶解が進行する様子が観察された。セルロース・キチンの溶解挙動は結晶構造を壊す過程であったため、結晶構造に由来する分子間水素結合量と実際の溶解度を比較したところ、MD計算結果と実験値で強く相関した。溶解度予測に基づくセルロース溶媒探索のために、機械学習を組み合わせたスクリーニングを試みた。さらに、イオン液体の構造がキチン溶解度にどのように影響するかを検討すると、アニオンサイズやカチオン側鎖の柔軟性が重要な役割を果たすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

持続可能な循環型社会を形成するために、バイオマスの利活用に関する研究開発が必要不可欠である。木質細胞壁や甲殻類外骨格などに見出されるセルロースやキチンは構造多糖であり、高結晶性繊維のため、水や一般的な有機溶媒に難溶で加工性に乏しい問題がある。最近、構造多糖材料を良好に溶解するイオン液体に注目されている。そこで、イオン液体中におけるセルロース・キチン溶解機構を、分子シミュレーションによって明らかにした。さらに、データ駆動型解析の適用を検討することで、難溶性バイオマスの優れた溶媒探索を検討した。したがって、高分子繊維の溶媒探索におけるハイスループットスクリーニング技術の基盤形成に貢献した。

研究成果の概要（英文）：We have adopted a molecular dynamics (MD) approach to study the dissolution of chitin crystals in imidazolium-based ionic liquids. It was observed that cellulose and chitin chains were peeled from their crystal surface accompanied with cleavage of hydrogen bonds. The solubility vs. the number of intermolecular hydrogen bonds had relatively good correlation. A screening combined with machine learning was employed to search cellulose solvents based on solubility prediction. The analysis of MD trajectories showed that the chitin solubility was strongly dependent on the ionic radius of anion. Furthermore, quantum chemistry (QM) calculations were performed to evaluate the steric energy of imidazolium-based cations, indicating that the conformational flexibility of side chain affected the physical properties and ion configuration of ionic liquids, which determined chitin solubility.

研究分野：理論・計算化学

キーワード：セルロース キチン イオン液体 溶解機構 分子動力学計算

1. 研究開始当初の背景

セルロースおよびキチンは構造多糖であり、食料生産と競合しないバイオマス資源である。持続可能な開発目標 (SDGs) を達成するために、効率的なバイオマス利用に関する基盤技術の構築は必要不可欠である。しかし、セルロースのバイオプラスチック利用技術やバイオ燃料変換技術は未だ研究・実証段階であり、処理コストの削減やキラーアプリケーションの発掘が深刻な課題となっている。一方、キチンは医療材料などの用途が期待されているが、セルロースよりもさらに取扱いが難しいため、そのほとんどが未利用のまま廃棄されている現状である。

これらの材料は、複雑で強固な分子間相互作用 (水素結合やロンドン分散力など) によって何本もの分子鎖が集合した高結晶性繊維として生産されるため、水や一般的な有機溶媒に難溶で加工性に乏しいという問題点がある。また、バイオエタノール生産においても、高結晶性セルロースの酵素分解速度が非常に遅いため溶解あるいは膨潤を伴った前処理が必要とされている。これまで、構造多糖材料に対して優れた溶解性を示す溶媒分子は限られていることから、セルロースやキチンの溶解特性を支配する溶媒分子の構造要因と溶解機構を明らかにし、それに基づく新規可溶化溶媒の探索は可能かどうかを解明することが必要不可欠である。

2002年に、イオン液体 (100℃以下で液体として存在する溶融塩) がセルロースを良好に溶解することが報告されて以来、構造多糖を可溶化できるイオン液体が注目されている。しかし、可溶化に対する実用性を求めるには、セルロースやキチンの溶解性向上 (20wt%) や溶解時間の短縮化等、解決すべき課題が多いのが現状である。イオン液体はセルロースに対する溶解性があることから、バイオエタノール生産過程におけるセルロースの前処理過程でよく用いられる。しかしこの場合、用いたイオン液体が微生物 (酵母など) を死滅させ、酵素加水分解後の連続的な発酵を阻害することから、イオン液体の微生物毒性に関する問題が指摘されている。また、イオン液体を除去するために膨大な費用がかかることも問題である。

研究代表者はこれまでに、イミダゾリウム型イオン液体中におけるセルロースおよびキチン結晶の分子動力学 (MD) 計算を実施し、それらの溶解過程において、イオン液体のカチオンとアニオンが協働的に作用することを観察することに成功した (T. Uto, *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **122**, 258. (2018) / T. Uto, *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20**, 20669. (2018))。しかし、計算対象としたイミダゾリウム型イオン液体は数種類程度であり、分子構造が大きく異なるイオン液体での溶解メカニズムは不明のままである。さらに、溶解シミュレーションの結果に基づいて、セルロース・キチン溶解性を向上させることができるイオン液体の構造を予測するまでには至っていない。

2. 研究の目的

本研究課題では、分子シミュレーションを通して、様々な構造を持つイオン液体中でのセルロースおよびキチン結晶の溶解機構を分子レベルで体系化することを目的とする。セルロース・キチンの溶解性は、イオン液体のカチオンおよびアニオンの構造変化に大きく依存するため、両者の組合せを考慮すると、可溶化溶媒に適した膨大な数の候補を設定できることが考えられる。イオン液体の構造 (基本骨格および側鎖構造) の差がセルロースやキチンの溶解性に対して、どのような影響を及ぼすのかを分子論的観点から明らかにすることで、構造多糖の可溶化機構の解明のための足がかりを提供する。また、イオン液体の微生物毒性における微視的理解を深める。

3. 研究の方法

イオン液体単独系での物性評価シミュレーションとイオン液体中におけるセルロース・キチン溶解シミュレーションを実施した。この際、イオン液体の物性評価 (拡散係数など) では、サンプリング可能なシミュレーション規模 (2~5 万原子数程度) を採用した。また、セルロース・キチン溶解シミュレーションは、結晶繊維モデルの周囲にイオン液体を配置した系 (10~50 万原子数) を設定した。定温 (400 K)・定圧 (1 bar) 条件で、構築した分子システムを MD 計算に供した (100~2,500 ns 実施)。セルロース・キチンは GLYCAM06 力場で記述し、イオン液体は改良した汎用力場 (GAFF) を適用した。

微生物毒性を分子レベルで検討するために、細胞膜モデルとして、128 個のリン脂質分子で構成される二重膜 (DOPE/DOPG=3:1) を構築した。その周囲に、イオン液体 150 個と TIP3P 水分子 13,000 個を配置した水溶液 (0.4 M) を設定した。構築した系に定温 (37℃)・定圧 (1 bar) の MD 計算を 1 μs 実施した。脂質分子に Lipid17、イオン液体に汎用 GAFF を適用した。全ての MD 計算において、AMBER20 ソフトウェアの PMEMD.CUDA モジュールを使用した。

4. 研究成果

セルロース溶解シミュレーションでは、優れた溶解性を有する塩化 1-アリル-3-メチルイミダゾリウム (AMIMCl) および塩化 1-エチル-3-メチルイミダゾリウム (EMIMCl) 中においては、結晶の内部構造まで崩壊し、セルロース分子鎖が結晶表面から剥離して溶液中に分散した (図 1)。他のセルロース良溶媒では、若干の分子鎖剥離挙動を観察したが、カチオンが分子間に侵入しにくく、セルロースの分子間水素結合を部分的にしか切断しなかった。また、セルロースに対

する溶解性を示さないイオン液体は、結晶構造に由来する分子間水素結合をほとんど切断しなかった。

次に、イミダゾリウム型イオン液体中におけるキチン溶解過程を詳細に検討した。キチン結晶モデルのアセトアミド基に接近したアニオン配置に着目した。キチンを良好に溶解する臭化 1-アリル-3-メチルイミダゾリウム AMIMBr では、臭化物イオン (Br^-) が、キチンのアセトアミド基とヒドロキシ基に架橋 ($-\text{NH}\cdots\text{Br}\cdots\text{HO}-$) を形成した。この際、キチンのアセトアミド基が回転することで結晶構造に由来する主要な分子間水素結合 ($-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}-$) が切断された。また、キチンに対して溶解性を示す酢酸イミダゾリウム型イオン液体 (においても、酢酸イオン (AcO^-) がキチンとの間で水素結合ネットワーク ($-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{O}^- \cdots \text{HO}-$) を形成していた。

セルロース・キチンの溶解挙動は結晶構造を壊す過程であったため、結晶構造に残存している分子間水素結合量と実際の溶解度を比較したところ、MD 計算結果と実験値で強く相関 ($R^2 > 0.9$) することを見出した (図 2)。イオン液体によるセルロース・キチン溶解に水素結合切断が寄与することが裏付けられ、この指標による溶解度予測を着想した。1,500 種類を対象としたセルロース溶解シミュレーションを実施し、一定の時間経過後における分子間水素結合量を見積った。溶解度指標としての水素結合量を予測する機械学習モデルの構築を試みた。

さらに、イオン液体の構造がキチン溶解度にどのように影響するかを検討した。キチン溶解性を示さない塩化イミダゾリウム型イオン液体では、キチン分子鎖の剥離挙動が観察されなかった。塩化物イオン (Cl^-) がキチンの隣接するヒドロキシ基と相互作用するだけに留まり、アセトアミド基の配座変換を伴う水素結合切断が生じなかった。したがって、イオン液体中でのキチン溶解において、アニオン架橋による効率的な水素結合切断が重要な初期過程になることが明らかとなった。キチン結晶のアセトアミド基とヒドロキシ基を同時に相互作用するイオン液体の要件として、アニオンのサイズ効果が推定された。そこで、アニオンサイズの影響を検討するために、仮想的にハロゲンイオンの半径を連続的に変化させたイオン液体中におけるキチン溶解シミュレーションを実施した。イオン液体中におけるキチン溶解度の指標として、キチン結晶モデルのアセトアミド基が関与する分子間水素結合数を評価した。 Br^- の半径パラメータの場合、キチン結晶モデルにおける分子間水素結合数が最小となり、キチン分子鎖が溶液中に分散する過程が観察された。アニオン半径が Cl^- より小さくなるとキチン溶解性が若干向上する傾向となったが、キチン分子鎖の完全剥離が生じないために結晶構造に由来する分子鎖の積層構造を維持していた。このことから、適切なアニオンサイズの選択がキチン溶解性の向上に効果的であることが示された。3 種のイミダゾリウム型カチオンについて、側鎖回転に対する立体エネルギー変化を量子化学計算によって評価した。カチオン側鎖の $\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{C}$ 結合回転について、AMIM $^+$ は複数のエネルギー極小点 ($\pm 60^\circ$ と $\pm 150^\circ$) を持つことから、BMIM $^+$ や EMIM $^+$ と比較して、多様な立体配座を取ることが明らかとなった。また、隣接する $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 結合回転では、AMIM $^+$ はポテンシャルエネルギー障壁が比較的小さいために配座変換しやすいことが示された。このことから、AMIM $^+$ における配座柔軟性がイオン液体の高い輸送特性に寄与したことが明らかとなった。

最近、金沢大グループによって、セルロース溶解性で低毒性のカルボン酸系両性イオン液体 ($\text{OE}_{2\text{im}}\text{C}_3\text{C}$) が見出された (K. Kuroda, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 16052. (2017))。そこで、細胞毒性を分子レベルで検討するために、イオン液体の脂質二重膜に対する親和性を評価した。

代表的なイミダゾリウム型イオン液体である $[\text{C}_{4\text{im}}\text{C}_1^+][\text{OAc}^-]$ 水溶液中では、図 3 に示すように $\text{C}_{4\text{im}}\text{C}_1^+$ が脂質二重膜に侵入する様子が頻りに観察され、細胞膜構造を破壊することが示唆された。一方、 $\text{OE}_{2\text{im}}\text{C}_3\text{C}$ 水溶液中では、インターカレーションは観察されず、脂質膜表面で $\text{OE}_{2\text{im}}\text{C}_3\text{C}$ が相互作用していた。さらに、両性イオン液体の側鎖構造を変化させたところ、アルキル鎖やアニオン側鎖スペーサーが長くなると脂質二重膜の表面積が増大した。このことから、低毒性セルロース溶媒として、オリゴエーテルや短いアニオン側鎖の導入が望ましいことが示唆された。

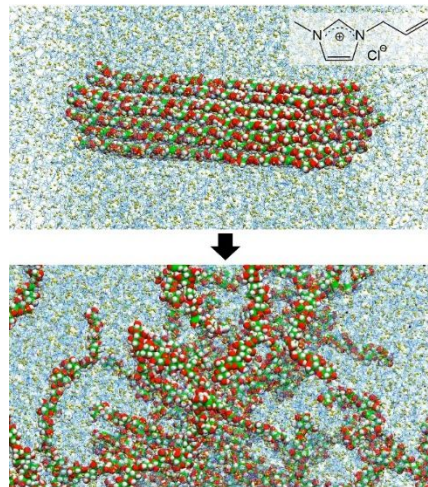


図 1. 塩化 1-アリル-3-メチルイミダゾリウム中におけるセルロース溶解シミュレーションの様子

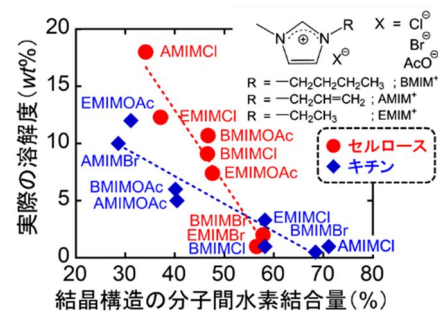


図 2. 計算結果 (分子間水素結合量) と実験データ (溶解度) の比較

重要な初期過程になることが明らかとなった。キチン結晶のアセトアミド基とヒドロキシ基を同時に相互作用するイオン液体の要件として、アニオンのサイズ効果が推定された。そこで、アニオンサイズの影響を検討するために、仮想的にハロゲンイオンの半径を連続的に変化させたイオン液体中におけるキチン溶解シミュレーションを実施した。イオン液体中におけるキチン溶解度の指標として、キチン結晶モデルのアセトアミド基が関与する分子間水素結合数を評価した。 Br^- の半径パラメータの場合、キチン結晶モデルにおける分子間水素結合数が最小となり、キチン分子鎖が溶液中に分散する過程が観察された。アニオン半径が Cl^- より小さくなるとキチン溶解性が若干向上する傾向となったが、キチン分子鎖の完全剥離が生じないために結晶構造に由来する分子鎖の積層構造を維持していた。このことから、適切なアニオンサイズの選択がキチン溶解性の向上に効果的であることが示された。3 種のイミダゾリウム型カチオンについて、側鎖回転に対する立体エネルギー変化を量子化学計算によって評価した。カチオン側鎖の $\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{C}$ 結合回転について、AMIM $^+$ は複数のエネルギー極小点 ($\pm 60^\circ$ と $\pm 150^\circ$) を持つことから、BMIM $^+$ や EMIM $^+$ と比較して、多様な立体配座を取ることが明らかとなった。また、隣接する $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 結合回転では、AMIM $^+$ はポテンシャルエネルギー障壁が比較的小さいために配座変換しやすいことが示された。このことから、AMIM $^+$ における配座柔軟性がイオン液体の高い輸送特性に寄与したことが明らかとなった。

最近、金沢大グループによって、セルロース溶解性で低毒性のカルボン酸系両性イオン液体 ($\text{OE}_{2\text{im}}\text{C}_3\text{C}$) が見出された (K. Kuroda, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 16052. (2017))。そこで、細胞毒性を分子レベルで検討するために、イオン液体の脂質二重膜に対する親和性を評価した。

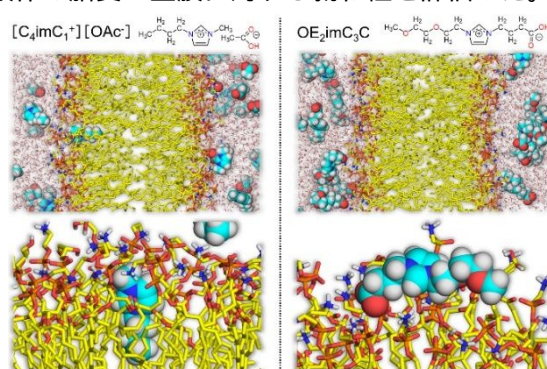


図 3. 脂質二重膜に対するイオン液体の親和性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Yoshii Kazuki, Uto Takuya, Onishi Takakazu, Kosuga Daichi, Tachikawa Naoki, Katayama Yasushi | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Ether-functionalized pyrrolidinium-based room temperature ionic liquids: Physicochemical properties, molecular dynamics, and the lithium ion coordination environment | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ChemPhysChem | 6. 最初と最後の頁 1584 ~ 1594 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cphc.202100380 | 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 Komori Tetsuo, Satria Heri, Miyamura Kyohei, Ito Ai, Kamiya Magoto, Sumino Ayumi, Onishi Takakazu, Ninomiya Kazuaki, Takahashi Kenji, Anderson Jared L., Uto Takuya, Kuroda Kosuke | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Essential requirements of biocompatible cellulose solvents | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Sustainable Chemistry & Engineering | 6. 最初と最後の頁 11825 ~ 11836 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssuschemeng.1c03438 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Kato Yui, Uto Takuya, Tanaka Daisuke, Ishibashi Kojiro, Kobayashi Akiko, Hazawa Masaharu, Wong Richard W., Ninomiya Kazuaki, Takahashi Kenji, Hirata Eishu, Kuroda Kosuke | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Synthetic zwitterions as efficient non-permeable cryoprotectants | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Communications Chemistry | 6. 最初と最後の頁 151 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-021-00588-x | 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 Uetani Kojiro, Uto Takuya | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Off-axis photoelasticity by anisotropic molecular deformation of uniaxially aligned cellulose nanofiber films | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Carbohydrate Polymer Technologies and Applications | 6. 最初と最後の頁 100166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carpta.2021.100166 | 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 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Uetani Kojiro, Kasuya Keitaro, Yoshikawa Soh, Uto Takuya | 4. 巻 297 |
| 2. 論文標題 Tunability of the thermal diffusivity of cellulose nanofibril films by addition of multivalent metal ions | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers | 6. 最初と最後の頁 120010 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2022.120010 | 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 Uto Takuya | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Theoretical study on dissolution mechanism of chitin crystal in ionic liquids | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chitin and Chitosan Research | 6. 最初と最後の頁 16 ~ 21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Noda Kotaro, Uto Takuya, Yui Toshifumi | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 Molecular dynamics simulation study of chitosan-zinc chloride complex model | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Fiber Science and Technology | 6. 最初と最後の頁 24 ~ 31 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2115/fiberst.2023-0004 | 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 - |

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 計算化学と人工知能(AI)を融合した多糖材料の分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 セルロース学会関西支部 第16回若手セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 キチン結晶繊維の膨潤・溶解機構に関する分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 第35回日本キチン・キトサン学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 構造多糖材料と糖質関連タンパク質 の分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 2021年度応用糖質科学会九州支部講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 多糖/イオン液体の計算化学研究におけるデータ駆動型解析の可能性 |
| 3. 学会等名 産総研接着・接合技術コンソーシアム 第2回データ駆動WG（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 セルロース学会 第18回若手セミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 イオン液体中における構造多糖材料の溶解機構に関する分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 化学工学会 第53回秋季大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 糖鎖高分子やイオン液体における構造機能相関の解明を目指した分子シミュレーション研究 |
| 3. 学会等名 先駆的科学研究に関するフォーラム2022（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 宇都 卓也 |
| 2. 発表標題 イオン液体の構造ダイナミクスに関する計算化学研究 |
| 3. 学会等名 イオン液体先端課題研究会 vol.2（招待講演） |
| 4. 発表年 2023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 |
|---------|---------|
|---------|---------|