

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 23 日現在

機関番号：12401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550005

研究課題名（和文）低エネルギー電子による生体分子損傷の第一原理シミュレーション法の開発

研究課題名（英文）Development of the first-principles simulation method for biomolecular damage by low-energy electrons

研究代表者

高柳 敏幸（TAKAYANAGI TOSHIYUKI）

埼玉大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：90354894

研究成果の概要（和文）：放射線照射によって生成する 2 次電子のエネルギーがイオン化エネルギーより低い場合でも生体損傷を起こすことが最近指摘されている。本研究課題では、低エネルギー電子による生体分子の損傷過程を分子レベルで解明するために、理論的な立場から研究を行った。水や極性分子による余剰電子の束縛機構を理論的に明らかにし、軽い原子の核量子効果の重要性を指摘した。また、低エネルギー電子による多原子分子の解離性電子付着過程の断面積を計算する計算コードを開発した。

研究成果の概要（英文）：We have performed systematic theoretical research in order to understand the molecular-level mechanism of radiation damage of biomolecules by low-energy electrons from a theoretical viewpoint. We have explored the binding mechanism of excess electrons in molecular clusters containing water and polar molecules. We found that nuclear quantum effects are playing an essential role in such cluster systems. In addition, we have developed a computer code to obtain cross sections for electron attachment to polyatomic molecules.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：電子衝突・放射線損傷・分子アニオン・アニオンクラスター

1. 研究開始当初の背景

高エネルギー粒子や放射線が生体に照射されると、電離（イオン化）によって数多くの 2 次電子が生成することは良く知られている事実である。これらの 2 次電子は、まわりの分子をさらにイオン化または電子励起し、ラジカル等の活性種を生成させ、様々な化学反応を経て損傷を引き起こすと考えら

れてきた。つまり、イオン化や電子励起を引き起こすことができる比較的高いエネルギーをもった 2 次電子のみが放射線損傷に重要であると考えられてきたのである。ところがカナダの Sanche グループは 2000 年に 20 eV 以下の低エネルギー電子をプラスミド DNA に照射する実験を試み、5 eV 以下のエネルギーでも損傷が起こること、さらに特定

のエネルギーで共鳴的に損傷が起こることを見出した。この研究がきっかけとなり、ここ数年、欧米の実験グループによって、化学結合の強さよりも小さな衝突エネルギーをもつ電子が、直接 DNA/RNA 関連分子の結合を壊すことが明らかにされている。例えばウラシルと電子の真空中での衝突実験によると、驚くべきことに 1 eV 以下のエネルギーでも共鳴的に N-H 結合が解離することが示されている。これらの最近の研究の結果、光照射に比べて電子照射のほうが高い損傷生成効率をもつと指摘され、現在実験的研究が盛んに行われつつある。また、今後の実験は真空中に孤立した分子でなく、クラスター等を利用した溶媒効果を理解する方向へと向かっている。

こうした精緻な実験研究を解釈するには理論研究が欠かせないことは言うまでもない。特に、実験で見出される共鳴エネルギーの物理的解釈は理論なしでは不可能である。しかしながら、低エネルギー電子と分子の衝突に関わる現象は従来の量子化学理論では記述できない本質的な問題を含んでいる。実際、初期に生成する負イオンは有限の寿命をもった準安定な電子の束縛状態、すなわち共鳴状態であり、電子のダイナミクスを理論にあらわに取り込まなくてはならない。電子ダイナミクスの方法論の開発は、理論化学分野でも急務な課題であり、こうした理論開発なしには低エネルギー電子による生体損傷の解明は不可能である。

2. 研究の目的

本申請課題の到達目標は、(1) 電子付着ダイナミクスの共鳴機構と解離過程の理論的解明、(2) 上記ダイナミクスにおける溶媒効果の理論的検討、(3) 生体分子損傷モデルの構築と第一原理シミュレーション方法の開発、である。(1) では、電子ダイナミクスの理論的方法論の開発を行い、低エネルギー電子付着における共鳴現象と分子の解離過程との関係を理論的に解明することを目的とする。(2) では、(1) で開発した理論をより現実の生体系へと適用するために、溶媒効果を取り入れることを目標とする。

(1) および (2) の段階を経ることによって、(3) の低エネルギー電子による生体分子損傷のモデルを構築し、最終的に損傷の初期過程の第一原理シミュレーション方法を開発する。これにより、シミュレーションから得られる損傷の動力学的描像を提示する。

3. 研究の方法

低エネルギー電子による生体分子損傷の初期過程の第一原理シミュレーションを行うためには 2 つの研究段階が必要になる。第 1 段階は、生体関連分子と電子の衝突にお

ける共鳴的電子付着機構と分子の結合解離の関係(解離性電子付着)についての理論的解明である。これを実現するために、原子核を固定した従来の量子電子散乱理論に核の運動を取り込んだ理論の組み立てと計算コードの開発を行う。これまで行われてきた電子衝突の実験との比較を行い、理論の問題点を明らかにすることも行う。第 2 段階は、第 1 段階における電子付着ダイナミクスの溶媒効果、特に水分子の影響を取り扱うための理論の組み立てと計算コードの開発である。最終的には、生体分子損傷の全体的なモデルを構築し、第一原理シミュレーションコードを開発する。

4. 研究成果

4-1. 水アニオンクラスターにおける核の量子効果の解明

水アニオンクラスター(H_2O_n^-)は、凝縮相中の水和電子のモデルとして、これまで盛んに研究されてきた。そこで、経路積分分子動力学理論を使って核の運動を量子力学的に取り扱い、クラスター構造における核の量子効果について検討した。

水アニオンクラスターの経路積分計算を行うには、ポテンシャルエネルギー曲面が必要になる。水-電子ポテンシャルおよび水-水ポテンシャルについては、半経験的関数を利用した。核の位置に応じて、一電子波動関数を離散的なグリッド法によって求め、ポテンシャルエネルギー曲面を得、水の 5 量体アニオンを対象として経路積分計算を行った。クラスターの構造変化を避けるため、温度は 50 K の低温で行い、約 200 個のビーズを用いて計算を行った。計算の結果、水素原子は、量子的なゼロ点振動効果および温度効果によって大きな振幅を持っていることを見出した。また、水素結合の強さによって水素原子の分布は大きく変化することがわかった。このことは、単にクラスターの構造最適化では理解できないことを示している。経路積分計算で得られた構造揺らぎを用いて電子脱離のスペクトルシミュレーションを行った。また、D 置換体についても計算を行い、H 原子を D 原子に置き換えると、スペクトルのピーク位置が若干シフトし、スペクトル幅も狭くなることを見出した。この結果は、電子脱離スペクトルが原子のゼロ点振動の振幅によって変化することを示している。

4-2. 2成分クラスターにおける余剰電子束縛機構についての電子状態計算

余剰電子、水および極性分子からなる 2 成分アニオンクラスターは、生体内における反応や水溶液中での電子移動反応など様々な現象と深い関わりがあり、極めて重要な研究対象である。我々は水に溶媒和された電子が

極性分子へと移動し、分子アニオンが生成する反応機構を理解するため、ニトロメタンと水分子からなる2成分アニオンクラスターについての研究を行った。この系は、最近永田グループによって光電子分光実験が行われた。彼らは、電子束縛エネルギーの異なる2種類の余剰電子の束縛形態が存在すること、電子束縛エネルギーの小さなクラスターについては、脱離エネルギーより小さいエネルギーをもつ光を照射すると、水分子が3つ蒸発したニトロメタン-水3量体のフラグメントアニオンが生じることも見出している。なお、ここで生じるアニオンは余剰電子が原子価軌道にトラップされたアニオンである。

そこで、 $[\text{CH}_3\text{NO}_2(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0-6$) クラスターについての非経験的分子軌道計算および長距離補正を取り入れた密度汎関数法計算を行い、余剰電子の特殊な束縛機構について考察した。詳細な構造最適化の結果、水クラスターとニトロメタンによって余剰電子が挟まれた $(\text{H}_2\text{O})_n\{e^-\}\text{CH}_3\text{NO}_2$ 型クラスターと、互いが双極子を同方向に向けている $\{e^-\}(\text{H}_2\text{O})_n \cdot \text{CH}_3\text{NO}_2$ 型クラスターの存在を見出した。エネルギー的には後者の方が安定であったが、前者の構造は溶媒和電子から分子アニオンが生成する過程の中間体とみなすことができ、極めて興味深い。また計算で得られたエネルギーダイアグラムから、光照射実験の結果を定性的に説明することができた。

4-3. 低エネルギー電子による多原子分子の解離についての理論開発

10 eV 以下という分子のイオン化エネルギーよりも低い運動エネルギーを有する電子が、解離性電子付着過程を経てDNA等の生体関連分子に損傷させることが実験的に見出されて以来、電子ビームと分子線を組み合わせた実験的研究が欧米を中心にこれまで盛んに行われてきた。しかしながら、解離の詳細なメカニズムは分子系が複雑であることもあり、理解されていると言いがたい。解離性電子付着過程を理解するには、一時的な寿命をもつアニオンの電子状態を記述できる散乱理論をベースにした、すべての解離過程を記述できる新しい理論が必要である。

そこで、多原子分子の解離性電子付着断面積を理論的に計算できる比較的簡便な方法論の開発を行った。一時的なアニオン状態を共鳴状態として取り扱う Local Complex Potential Model に基づいて、まず分子の全自由度を考慮したポテンシャルエネルギー曲面を作成する。分子の中性基底状態のポテンシャルエネルギー曲面上で量子論に基づく経路積分分子動力学計算を実行し、分子構造とそのときの運動量をサンプリングする。こ

れらを初期条件として、アニオンのポテンシャルエネルギー曲面上で古典的なトラジェクトリー計算を行い、同時に電子脱離確率を積算する。これによって、ある程度の量子効果を含んだ解離性電子付着断面積を計算できる。この方法を H_2O と CF_3Cl の解離性電子付着過程に適用した。 H_2O については厳密な量子論の結果と比較して良好な結果を得た。また、 CF_3Cl については実験と比較したところ、解離断面積の温度効果をうまく再現することができることを見出した。今後は、この方法を生体関連分子に適用していく必要がある。

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 10 件)

- (1) "Quantum tautomerization in porphycene and its isotopomers: Path-integral molecular dynamics simulations," T. Yoshikawa, S. Sugawara, T. Takayanagi, M. Shiga, and M. Tachikawa, *Chem. Phys.*, **394**, 46-51 (2012). 査読有
- (2) "Theoretical study on mechanisms of structural rearrangement and ionic dissociation in the $\text{HCl}(\text{H}_2\text{O})_4$ cluster with path-integral molecular dynamics simulations," S. Sugawara, T. Yoshikawa, T. Takayanagi, and M. Tachikawa, *Chem. Phys. Lett.*, **501**, 238-244 (2011). 査読有
- (3) "Quantum proton transfer in hydrated sulfuric acid clusters: A perspective from semiempirical path integral simulations," S. Sugawara, T. Yoshikawa, T. Takayanagi, M. Shiga, and M. Tachikawa, *J. Phys. Chem. A*, **115**, 11486-11494 (2011). 査読有
- (4) "Theoretical study on the mechanism of double proton transfer in porphycene by path-integral molecular dynamics simulations," T. Yoshikawa, S. Sugawara, T. Takayanagi, M. Shiga, M. Tachikawa, *Chem. Phys. Lett.*, **496**, 14-19 (2010). 査読有
- (5) "Theoretical study on the excess electron binding mechanism in the $[\text{CH}_3\text{NO}_2(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 1-6$) anion clusters," H. Motegi, T. Takayanagi, T. Tsuneda, K. Yagi, R. Nakanishi, and T. Nagata, *J. Phys. Chem. A*, **114**, 8939-8947 (2010). 査読有
- (6) "Path-integral molecular dynamics simulations of hydrated hydrogen chloride cluster $\text{HCl}(\text{H}_2\text{O})_4$ on a semiempirical potential energy surface," T. Takayanagi, K. Takahashi, A. Kakizaki, M. Shiga, and M. Tachikawa, *Chem. Phys.*, **358**, 196-202 (2009). 査読有
- (7) "Theoretical study on the mechanism of low-energy dissociative electron attachment for

uracil," T. Takayanagi, T. Asakura, and H. Motegi, *J. Phys. Chem. A*, **113**, 4795-4801 (2009). 査読有

(8) "Theoretical study on the transformation mechanism between dipole-bound and valence-bound anion states of small uracil-water clusters and their photoelectron spectra," H. Motegi and T. Takayanagi, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **907**, 85-92 (2009). 査読有

(9) "Path-integral molecular dynamics simulations of glycine-(H₂O)_n (n = 1-7) clusters on semiempirical PM6 potential energy surfaces," T. Yoshikawa, H. Motegi, A. Kakizaki, T. Takayanagi, M. Shiga, and M. Tachikawa, *Chem. Phys.*, **365**, 60-68 (2009). 査読有

(10) "Path-integral molecular dynamics simulations for water anion clusters (H₂O)₅⁻ and (D₂O)₅⁻," T. Takayanagi, T. Yoshikawa, H. Motegi, and M. Shiga, *Chem. Phys. Lett.*, **482**, 195-200 (2009). 査読有

[学会発表] (計 23 件)

(1) T. Takayanagi, T. Tanaka and T. Kobayashi "Quantum dynamics study on muonium chemical reactions," *XVIIIth Symposium on Atomic, Cluster and Surface Physics 2012*, 2012 年 1 月 22-27 日、Alpe d'Huez, France

(2) T. Yoshikawa and T. Takayanagi, "Quantum simulations for double proton transfer processes," *XVIIIth Symposium on Atomic, Cluster and Surface Physics 2012*, 2012 年 1 月 22-27 日、Alpe d'Huez, France

(3) 高柳敏幸 「低エネルギー電子付着による分子解離とアニオン生成」日本物理学会第 67 年次大会: 領域 1 シンポジウム (主題: 放射線が生体に与える影響 - 原子分子から生物まで -), 2012 年 3 月 24-27 日、関西学院大学(西宮) (招待講演)

(4) 上野啓二, 高柳敏幸 「星間におけるアミノ酸前駆体の合成経路の理論的研究」第 5 回分子科学討論会 2011 札幌, 2011 年 9 月 20-23 日、札幌コンベンションセンター (札幌)

(5) 杉本美生, 茂木春樹, 高柳敏幸, 永田敬、中西隆造 「水和された極性分子クラスター中の余剰電子の束縛機構」第 5 回分子科学討論会 2011 札幌, 2011 年 9 月 20-23 日、札幌コンベンションセンター (札幌)

(6) 田中友和, 高柳敏幸 「Mu + F₂, FMu + F 反応の理論研究」第 5 回分子科学討論会 2011 札幌, 2011 年 9 月 20-23 日、札幌コンベンションセンター (札幌)

(7) 高柳敏幸 「経路積分計算によるプロトン移動反応の量子描像」化学反応経路探索のニューフロンティア 2011, 2011 年 9 月 23-24 日、北海道大学 (札幌) (招待講演)

(8) 吉川武宏, 菅原修一, 高柳敏幸, 志賀基

之、立川仁典 "Quantum tautomerization in porphycene and its isotopomers: Pathintegral molecular dynamics simulations," *7th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics*, 2011 年 9 月 2-8 日、早稲田大学(東京)

(9) 菅原修一, 吉川武宏, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 "Quantum proton transfer in hydrated sulfuric acid clusters," *7th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics*, 2011 年 9 月 2-8 日、早稲田大学(東京)

(10) 田中友和, 高柳敏幸 "Quantum dynamics study of the MuFF reaction system," *7th Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics*, 2011 年 9 月 2-8 日、早稲田大学(東京)

(11) 高柳敏幸 「電子衝突と分子アニオン」原子衝突研究協会第 36 回年会, 2011 年 6 月 17-19 日、新潟大学(新潟) (招待講演)

(12) 吉川武宏, 菅原修一, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 "Theoretical study on the mechanism of double proton transfer and isotope effect in porphycene by pathintegral molecular dynamics simulations," 第 27 回化学反応討論会, 2011 年 6 月 8-10 日、東京工業大学(東京)

(13) 田中友和, 高柳敏幸 "Quantum dynamics calculations of FH + F and FMu + F reactions," 第 27 回化学反応討論会, 2011 年 6 月 8-10 日、東京工業大学(東京)

(14) 菅原修一, 吉川武宏, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 "Quantum proton transfer in hydrated sulfuric acid clusters from pathintegral molecular dynamics simulations," 第 27 回化学反応討論会, 2011 年 6 月 8-10 日、東京工業大学(東京)

(15) 吉川武宏, 菅原修一, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 「ポルフィセンの二重プロトン移動に関する理論的研究」第 4 回分子科学討論会 2010, 2010 年 9 月 14-17 日、大阪大学(吹田)

(16) 高柳敏幸 "Current status and perspective of chemical reaction dynamics," 第 26 回化学反応討論会, 2010 年 6 月 02-04 日、広島大学(東広島) (招待講演)

(17) 菅原修一, 吉川武宏, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 "Path-integral molecular dynamics simulations of hydrated hydrogen chloride cluster HCl(H₂O)₄," 第 26 回化学反応討論会, 2010 年 6 月 02-04 日、広島大学(東広島)

(18) 田中友和, 高柳敏幸 "Theoretical study of the H + F₂ and Mu + F₂ reactions," 第 26 回化学反応討論会, 2010 年 6 月 02-04 日、広島大学(東広島)

(19) 吉川武宏, 菅原修一, 高柳敏幸, 志賀基之、立川仁典 "Path-integral molecular dynamics

simulations of porphycene on semiempirical PM6 potential energy surfaces," 第26回化学反応討論会、2010年6月02-04日、広島大学(東広島)

(20) T. Takayanagi, "Quantum dynamics studies of molecules and clusters," *XVIIth Symposium on Atomic, Cluster and Surface Physics 2010*, 2010年1月24-29日、Obergurgl(Innsbruck), Austria (招待講演)

(21) T. Takayanagi, "Nuclear quantum effects in helium complex and uracil anion," *The 69th Okazaki Conference on "New Frontier in Quantum Chemical Dynamics"*, 2010年2月21-23日、IMS(Okazaki), Japan (招待講演)

(22) 茂木春樹、朝倉智子、高柳敏幸 "Theoretical study of uracil anion," 第25回化学反応討論会、2009年6月1-3日、大宮ソニックシティー(さいたま)

(23) 茂木春樹、柿崎陽、高柳敏幸、武次ゆり子、武次徹也、志賀基之 "Theoretical study of stable helium complex HeBeO," 第25回化学反応討論会、2009年6月1-3日、大宮ソニックシティー(さいたま)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高柳 敏幸 (TAKAYANAGI TOSHIYUKI)
埼玉大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：90354894

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし