

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25810103

研究課題名(和文)高精度O(N)計算法による人工核酸の超効率的機能設計

研究課題名(英文)Efficient functional design of artificial DNA using order-N elongation method

研究代表者

折本 裕一 (ORIMOTO, YUICHI)

九州大学・グリーンアジア国際リーダー教育センター・助教

研究者番号：00398108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：次世代材料・薬剤として期待される、化学修飾や金属錯体を導入した人工核酸について、電子状態の逐次伸長により巨大系を超高速・高精度に計算可能なElongation(ELG)法を基盤として、分子構造と物性の関係を定量的に把握しつつ機能設計を可能とする理論手法の構築を行った。ELG法の各伸長ステップで最適な付加ユニットを自動選択する特性最適化ELG法を完成させ、核酸の非線形光学特性に対する実証計算により、特性の最適化が高効率に行えることを確認した。さらに、修飾型人工核酸の置換基の種類・配置によるフロンティア軌道の変化、金属錯体型人工核酸の強磁性のピッチ角依存性等を調べ、機能付加に対する知見を得た。

研究成果の概要(英文)：We aim to develop a new theoretical method to design functions of artificial DNA (ADNA) using our developed linear-scaling elongation (ELG) method. In the ELG method, the electronic structure of a large system can be elongated sequentially with keeping high computational accuracy. For the purpose, a "property optimization ELG method" was developed and applied to the optimization of non-linear optical properties in DNA. It was found that the method can automatically choose appropriate base pair unit for each ELG step according to an optimization condition defined in advance. Then, its effectiveness was confirmed by test optimizations. Furthermore, we obtained useful knowledge for the functional design by investigating the change in frontier orbitals of various chemically-modified ADNAs, pitch angle dependence of magnetic property in metal-mediated ADNAs, and so on.

研究分野：量子化学

キーワード：機能性人工核酸 DNA 電子状態計算 O(N) Elongation法 スルースペース/ボンド相互作用解析法 導電性・半導体性 強磁性 非線形光学(NLO)特性

## 1. 研究開始当初の背景

近年、DNA 等の核酸に人為的な化学修飾を施すことで天然核酸にはない新たな機能を持たせ、さらに熱的安定性も向上させた人工核酸が、次世代材料・薬剤として材料や創薬の分野で注目されている。一方、所望の機能と高い安定性を併せ持つ人工核酸を実験のみで自在に得ることは容易ではなく、加えて様々な化学修飾の可能性が考えられるため膨大な探索時間とコストがかかる。そのため、電子論的立場から分子構造と物性の関係を非経験的量子化学計算で得ることができれば、材料・薬剤開発の高速化やコスト削減にとって有効なアプローチになりうる。しかし、従来の量子化学計算では、系のサイズ(N)の3~4乗に比例して計算コストがかかるため、そもそも巨大系を取り扱うことが出来ず、当該分野への貢献はごく限られているという現状がある。

このような状況下、巨大系の電子状態計算に向けて、系のサイズNに一次比例した時間で計算可能なO(N)法(オーダーN法)を目指した様々な手法が提案されてきた。中でも、世界に先駆けて当グループで開発されてきたElongation(ELG)法(文献)は、高分子の重合反応を計算機上で模倣するように逐次的に電子状態を伸長するという超効率的計算手法であり、伸長毎にかかる計算時間がほぼ一定となる理想的なO(N)法である。さらに、ELG法の $10^{-8} \sim 10^{-12}$  hartree/atom (1 hartree = 627.51 kcal/mol) オーダーという従来法との全エネルギー誤差(全系をダイレクトに解く従来法との比較)は、世界的に見ても他に類を見ない高い計算精度である。この誤差は数万原子を考慮しても全系誤差が1kcal/mol程度と化学的精度を保持しており、巨大系の機能設計に十分な精度といえる。近年、ELG法は非経験的レベルで1~3次元の系に適用可能となり、本課題で扱うDNAへの応用についてもELG計算に基いた局所状態密度解析によってその導電性や電子移動経路など物性抽出を行った例がある(文献)。

ELG法が実用段階に入ったため、本方法を基盤技術として、さらに当グループで別途開発している定量的軌道相互作用解析が可能なThrough-space/bond (TS/TB) 解析法(文献)も組み合わせることで、人工核酸の理論設計手法の開発を目指せるフェーズに入った。

## 2. 研究の目的

既述のように人工核酸の特性を制御するためには、電子論的立場からの分子構造と物性の関係把握が重要な第一歩となる。

本目的のため、超高精度を保ちつつ超高速O(N)を実現するELG法を基盤として従来法で取り扱えない巨大な人工核酸の電子状態計算とそれに基づく機能設計を行う。分子構造と物性(導電性・磁性・非線形光学特性など)の関係解明と機能設計を効率的に実施でき

るよう手法構築を行い、材料開発や創薬に広く役立つ理論設計手法の確立を目指す。これにより、人工核酸の特性・機能をミクロなレベルから高速かつ低コストで設計可能な“高信頼性”理論設計手法を確立させる。

具体的には、ELG法を基盤として注目する特性に最適な付加ユニットを各伸長ステップで自動選択することにより効率的に特性・機能を最適化する手法(特性最適化ELG法)およびELG法とTS/TB解析法との結合により巨大系の特定部位のみを解析することで軌道相互作用の観点から構造・特性関係の電子論的解明が行える局所相互作用解析法(ELG-TS/TB法)を開発する。さらに両手法を統合することで人工核酸の理論的機能設計法を構築するとともに、材料開発や創薬等に役立つ分子設計ツールとしての完成を目指す。

## 3. 研究の方法

## (1)特性(機能)最適化ELG法の開発

ELG法では、重合反応の反応末端に相当する伸長末端部分に局在化した領域局在化分子軌道(RLMO)をつくり、これと付加ユニットの相互作用のみ対角化問題に取り入れることで巨大系の高速計算を実現する(文献)。相互作用に取り込むべき軌道をActive RLMO、相互作用に含めなくても結果に影響しない付加ユニットから遠い側の軌道をFrozen RLMOと呼ぶが、伸長ステップ毎にActive RLMOは常にほぼ一定の大きさを保つため、理想的なO(N)計算が実現する。

本課題では、ELG法の逐次伸長の特徴を活かし、注目する特性・機能を最適化させつつ伸長を行うように手法構築およびプログラム開発を行う(特性最適化ELG法)。各伸長ステップにおいて、Active RLMOに付加するユニットを予め決めず、候補となる全てのユニットを一つずつ試験的に付加して特性値を算出する(テスト伸長)。テスト伸長の比較によって最適ユニットを決定するが、例えば導電性であれば、電子占有軌道と空軌道間のギャップが最も小さくなるものを最適ユニットとして決定し、実際に伸長に用いる。テスト伸長と実際の伸長を繰り返すことで特性の最適化を実現する。

## (2)ELG-TS/TB解析法の開発

TS/TB解析法は、分子内の調べたい軌道間相互作用について基底関数の人為的な軌道収縮により相互作用をカットし、カット前後の比較からその寄与を定量評価する分子内軌道相互作用解析手法である(文献)。ELG-TS/TB法の開発では、ELG法の過程で得られたRLMOをベースとしてTS/TB解析を行うものであり、反応末端のような全系の一部に対する局所的相互作用解析を実現するよう開発する。例えば強磁性を持つ人工核酸を設計する場合に、全系を扱わず一部分だけの効率的な解析によって、高スピン安定性を生み出す相互作用経路など機能発現メカニズ

ムの知見を得ることができ、機能最適化をさらに高精度化できる。

### (3)人工核酸の機能付加に関する量子化学計算

人工核酸への機能付加の知見を量子化学計算によって得ることで、(1)(2)の理論的機能設計手法をさらに効果的なものとする。各種計算手法を用いて核酸機能に関する基礎情報の獲得を行う。特に、分子構造（塩基配列、ピッチ角などのコンフォメーション、置換基等）とその特性（導電性・磁性・非線形光学特性等）の関係について調べる。

## 4. 研究成果

### (1)特性（機能）最適化 ELG 法の開発

手法構築に先立ち、ELG 法を様々な人工核酸モデル（化学修飾型、金属錯体型等）に適用し、安定的演算が可能か応用検証を行った。化学修飾型では、糖リン酸鎖へのドナー(NH<sub>2</sub>)置換、塩基対へのフッ素置換等を行い、計算コストがほぼ O(N)を保持していることに加え、ELG 法の計算精度が 10<sup>-8</sup> ~ 10<sup>-9</sup>hartree/atom で巨大系に対しても十分化学精度を保つことを確認した。金属錯体型では Cu を含む系で ELG 法の SCF 収束性が従来法よりも良いケースが見られ、本手法の優位性を確認できた。例えば、従来法では金属原子が入った途端に SCF が制限回数に達して未収束に終わるのに対して、ELG 法では比較的スムーズに SCF が収束に向かう。これは、系のサイズとともに軌道が密集して SCF が難しくなる従来法に比べ、ELG 法では扱う空間が限定的であるため、系が大きくなっても軌道が密集しないことに起因すると考えられる。

次に本 ELG 法を基盤に、各伸長ステップにおいて様々な付加ユニットをテストして所望の特性について最適なものを自動選択しつつ伸長させる「特性最適化 ELG 法」の開発を行い、エンジン部としての ELG 法を外部プログラムで制御することで本手法を完成させた。応用検証として天然核酸の非線形光学特性を最適化の対象として実証計算を行った。これにより、「超分極率の最大値を選択」など、指定した条件下で最適な塩基対ユニットを自動選択しつつ系が伸長されることが確かめられ、本手法の有効性を示すことができた。また、非線形光学特性は電場下のエネルギーを用いて Finite Field 法により得ているが、従来法に比べて ELG 法では SCF 収束性が格段に向上し、従来法では計算できない超分極率値も問題なく得られることが分かった。更に、数値微分を用いる Finite Field 法では、かなり高い精度の電場下のエネルギーが必要であるが、従来法で得られた値との比較において、ELG 法の超分極率との差は 1~3%程度という良い一致を見せた。注目している特性を電子論の立場から高効率に最適化できる本手法は材料設計の新たなアプローチとして期待できる。(当該内容は国際誌にて論文審査中)

### (2)ELG-TS/TB 解析法の開発

巨大系中の軌道間相互作用を定量解析するための ELG-TS/TB 解析法の手法設計と開発を進めた。その中で、TS/TB 法の相互作用カットの安定稼動について検証中、モデルや相互作用のカットの仕方によっては定量性に問題が発生することが判明し、その解決に時間を要した。これにより、両手法の結合作業については現在引き続き開発を行っている。計画の遅れに繋がってしまったが、基盤技術である TS/TB 法の改善によって、より定量的な軌道相互作用解析が可能となっており、結合後の本手法の信頼性をさらに高める重要なプロセスと考えている。

### (3)人工核酸の機能付加に関する量子化学計算

人工核酸への機能付加の知見を得るため、量子化学計算によって下記のような核酸機能に関する基礎情報の獲得を行った。

化学修飾型人工核酸の導電性・半導体性について～置換基との関係解析～

導電性・半導体性に着目し、化学修飾型人工核酸を調べた。これにより、ドナー(NH<sub>2</sub>)の置換位置について分子末端からの距離に応じて HOMO の軌道エネルギーが変化すること、またアクセプター(NO<sub>2</sub>)の置換位置に応じて LUMO の軌道エネルギーが変化することが分かった。さらに TS/TB 解析法によって、NO<sub>2</sub> が複数置換した塩基対において、LUMO 準位を変化させている NO<sub>2</sub> に関する軌道相互作用の特定に成功した。

金属錯体型人工核酸の強磁性について～コンフォメーションとの関係解析～

強磁性に注目して金属錯体型人工核酸を計算し、塩基対がスタックする際のピッチ角が多重項安定性にどのような影響を与えているのかを調べた。これにより、ピッチ角に依存して連続的に強磁性が変化し、さらに電子相関効果が重要な役割をしていることが分かった。加えて、フロンティア軌道の局在化の程度と強磁性の関係を解析した。(当該内容は国際誌にて論文審査中)

研究期間中に間に合わなかった ELG-TS/TB 解析法の開発や、特性最適化 ELG 法の人工核酸への応用について、引き続き方法論の完成を目指して研究を進めていく。

### <引用文献>

- (a) A. Imamura, Y. Aoki and K. Maekawa, "A Theoretical Synthesis of Polymers by Using Uniform Localization of Molecular Orbitals: Proposal of an Elongation Method", J. Chem. Phys., 95, 5419-5431 (1991); (b) Y. Aoki and F. L. Gu, "An elongation method for large systems toward bio-systems", Phys. Chem. Chem. Phys., 14, 7640-7668 (2012).  
Y. Orimoto, F. L. Gu, A. Imamura and Y. Aoki, "Efficient and accurate

calculations on the electronic structure of B-type poly(dG)-poly(dC) DNA by elongation method: First step toward the understanding of the biological properties of aperiodic DNA", J. Chem. Phys., 126, 215104 (2007).

A. Imamura, H. Sugiyama, Y. Orimoto, and Y. Aoki, "Ab Initio Through Space/Bond Interaction Analysis on the Stereoelectronic Effect by Modifying the Exponents of the Basis Set", Int. J. Quantum Chem., 74, 761-768 (1999).

## 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 2 件)

Yuuichi Orimoto, Kai Liu, and Yuriko Aoki, "Elongation method for electronic structure calculations of random DNA sequences", Journal of Computational Chemistry, 査読あり, 36 巻, pp.2103-2113 (2015) [DOI: 10.1002/jcc.24047].

Yuuichi Orimoto, Ryohei Yamamoto, Peng Xie, Kai Liu, Akira Imamura, and Yuriko Aoki, "Ab initio O(N) elongation-counterpoise method for BSSE-corrected interaction energy analyses in biosystems", The Journal of Chemical Physics, 査読あり, 142 巻, 104111 (2015) [DOI: 10.1063/1.4913931].

[学会発表](計 7 件)

Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki, "Computational functional design of artificial DNAs: application of elongation method and through-space/bond interaction analysis", The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2015), I-messae hall, Himeji, Japan, September 23, 2015.

折本 裕一、青木 百合子、"機能性人工核酸の理論的分子設計～導電性・強磁性・非線形光学特性～", 第 9 回分子科学討論会、東京工業大学(東京)、2015 年 9 月 19 日.

Yuuichi Orimoto and Yuriko Aoki, "Highly efficient electronic structure calculations of biomaterials for their functional design", 2015 International Symposium for Advanced Materials Research (ISAMR 2015), Sun Moon Lake (Taiwan), August 19, 2015.

折本 裕一、河村 祐希、Kai Liu、青木 百合子、"電子集積体としての天然・人工 DNA の超効率的 O(N)電子状態計算とその特性解析", 第 63 回高分子討論会、長崎大学(長崎)、2014 年 9 月 25 日.

折本 裕一、河村 祐希、Liu Kai、青木 百合子、"超効率的電子状態計算と軌道間相互作用解析による人工 DNA の理論的機能設計", 第 8 回分子科学討論会、広島大学(東広島)、2014 年 9 月 22 日.

Yuuichi Orimoto, Liu Kai, and Yuriko Aoki, "Functional design of natural and artificial nucleic acids via *ab initio* order-N elongation method: computational approaches", The 40th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (ISNAC2013), Kanagawa University, Kanagawa, JAPAN, November 13, 2013.

Yuuichi Orimoto, Liu Kai, and Yuriko Aoki, "Highly efficient O(N) calculations of natural and artificial DNAs by elongation method", 第 7 回分子科学討論会、京都テルサ(京都)、2013 年 9 月 27 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]

なし

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

折本 裕一 (ORIMOTO, Yuuichi)

九州大学・グリーンアジア国際リーダー教育センター・助教

研究者番号: 00398108

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし