

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26287099

研究課題名(和文) 多様な環境下における疎水効果の理論的研究

研究課題名(英文) Theoretical Study of the Hydrophobic Effect Under Varying Environments

研究代表者

甲賀 研一郎 (Koga, Kenichiro)

岡山大学・異分野基礎科学研究所・教授

研究者番号：10315020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：多様な環境下における疎水性溶質の溶媒和自由エネルギーおよび疎水性相互作用に関する理論研究を行った。小さな疎水性分子については溶媒和自由エネルギー μ および疎水性相互作用に対して平均場近似が極めて有効であることがわかった。それにより、温度・圧力・塩に対する溶解度および疎水性相互作用の依存性を説明することができた。さらに、メタン水溶液の温度・圧力・塩濃度変化について、 μ と疎水性相互作用の強さとの間に線形相関が存在することを見出した。平均場近似を不均一系に拡張し、気液界面における疎水性分子の μ の温度および局所密度依存性が統一的に理解できることを示した。モデル疎水性高分子の高温収縮機構を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：What we have learned from this project is summarized as follows. First, the mean-field approximation of liquids is capable to reproduce the solvation free energy, μ , and the hydrophobic interaction, $w(r)$, and one can understand mechanisms of the temperature T , pressure p , salt concentration c dependences of μ and $w(r)$. Second, in each mode of T , p , and c variations, there exist linear correlations between μ and $w(r)$ with rc the contact distance between hydrophobic solute molecules. Third, the mean-field approximation is extended to inhomogeneous fluid systems and temperature dependences of local $\mu(z)$ are now understood based on the mean-field approximation. Fourth, a model hydrophobic polymer, which we devised, undergoes upon heating a coil-to-globule conformation change in water near room temperature. The mechanism of the hydrophobic collapse is clarified.

研究分野：理論物理化学

キーワード：疎水効果 疎水性相互作用 気液界面 浸透第二ビリアル係数 水溶性高分子 共貧溶媒

1. 研究開始当初の背景

疎水性分子の水に対する溶解度は極めて低い。単に低いだけでなく、温度上昇と共にさらに低くなる。また多くの場合、水溶液中の塩濃度を増大させても疎水性溶質の溶解度は低くなる(塩析効果)。さらに水溶液に圧力を加えても溶解度が低下することが知られている。このような溶解度の温度・塩濃度・圧力依存性の機構は十分理解されているとは言い難い。一方、わずかであれ水に溶けて分散している疎水性分子間には強い引力相互作用が働くと思われる。この疎水性相互作用は水溶液中の疎水性分子だけでなく、水溶性分子の疎水部位間にも働き、それが界面活性剤分子のミセル形成や脂質分子の生体膜形成の主要な駆動力とみなされている。しかし、溶解度に比べ疎水性相互作用を定量化することは実験的に難しい。実際、メタンのような典型的疎水分子についてさえ信頼できる実験データはほとんどない。それは水溶液中の疎水性溶質の濃度が極端に低いため、溶質分子間の2体相関関数 $h(r)$ を実験により決定することほぼ不可能であり、浸透第2ビリアル係数 B でさえも測定することが困難だからである。このような状況のもと、理論研究が果たすべき役割は大きい。

本研究開始前に我々は浸透第2ビリアル係数 B を分子シミュレーションに基づき正確に計算する手法を提案し、その結果、典型的疎水分子について B の温度依存性を明らかにした。しかし、圧力および塩濃度依存性については未解明のままであった。さらに、疎水性相互作用の強さと溶解度は温度・圧力・塩濃度の関数として変化するが、両者の間にどのような相関関係が成立するのかは明らかにされていなかった。バルク水溶液の問題の他にも、気液界面を始めとする不均一水溶液における疎水効果については多くの点が未解明である。このような背景のもと、多様な環境下における疎水効果の統一的理解を目的とする理論研究を提案した。

2. 研究の目的

本研究は次の3点に焦点を絞り実施した。

(1) 疎水性相互作用の定量化：浸透第2ビリアル係数 B

疎水性分子の浸透第2ビリアル係数 B を温度・圧力・塩濃度の関数として精密に計算する。以前の研究では相関関数積分から B を評価する方法を開発し、典型的疎水分子メタンについて、過冷却領域で $B > 0$ (斥力支配)、 0 付近で $B = 0$ 、高温で $B < 0$ (引力支配)であることを示した。本課題ではさらに圧力・塩濃度を含む広い熱力学条件で種々の溶質分子の B を計算し、疎水性相互作用の全体像を明らかにする。 B は原理的に状態方程式

から導くことができる。溶質分子の密度と活量 z の比は $z/\rho = (1/\rho)(1+2B\rho + \dots)$ (溶媒の活量、温度固定)と展開でき、その展開係数に B が現れるからだ。 B は溶質濃度 $\rho = 0$ の極限における比 z/ρ である。 B は溶解度の尺度のひとつであり、気体の B はオストワルド吸収係数である。状態方程式のパラメータを適切に設定し、 B を評価し、相関関数積分から得られる結果と比較する。さらに、実験データを直接活用して B を決定する方法を提案する。溶解度の圧力依存性がヘンリー則から乖離する原因がまさに溶質分子間相互作用であるから、この情報から B を決定する。

(2) 溶解度と浸透第2ビリアル係数 B の相関関係はけっして自明ではない。 B は溶質1分子と溶媒の関係で決まり、 B は溶質2分子と溶媒の関係で決まる量だからだ。しかし、溶質の溶解度が低いほど溶媒中での溶質分子同士は強く引き合うという説明が普及し、実際タンパク質の溶解度と B の関係はそのことを例示している。本課題では、温度・圧力・塩濃度空間における B と B の関係から、その普遍性を探り、その背後にある原理の解明を試みる。

3. 研究の方法

この研究課題の鍵である B の計算方法は大きく二通りある。相関関数積分(Kirkwood-Buff積分)によるものと状態方程式・熱力学関係式によるものだ。両方法を用いて種々の溶質分子について B を計算する。

(1) 相関関数積分からの B の計算

最近われわれは、2体相関関数 $h(r)$ の積分を遠距離も含めて精密に評価する方法を提案し、典型的疎水性分子メタンの $B(T)$ を決定した。実測が困難な疎水性相互作用の基礎的知見を得るため、比較的単純な疎水性分子に関して、 B を温度、圧力、塩濃度の関数として計算する。まず、 B を $B(\text{short})+B(\text{long})$ と分割する。そして $B(\text{short})$ は大規模分子シミュレーションから高精度で計算する(その際、有限サイズ効果・有限濃度効果に注意する)。長距離からの寄与 $B(\text{long})$ は長距離極限における $h(r)$ の厳密な漸近式を積分することから得る。結果から温度・圧力・塩濃度空間における相関関数 $h(r)$ と B の関係を明らかにし、

$h(r)$ の特徴,例えば $h(r)$ の第一ピークの高さ,と B との間に普遍的相関関係が存在するか否かを調べる.

(2) 状態方程式・熱力学関係式からの B
原理的には状態方程式から,次の密度展開係数として B を得ることができる:

$$z/\rho = (1/\rho)(1+2B\rho + \dots)$$

注意すべきは,溶質分子種以外の化学ポテンシャル,温度を固定したときの展開係数が B になるということだ.しかし状態方程式あるいは実験値を用いる際には,圧力一定条件あるいは気液共存条件が便利の場合がある.そこでそれぞれの条件に対する展開係数を計算し,それらと B との関係を明らかにする.

(3) 気液界面,固液界面の溶液の密度は不均一であるため,疎水性溶質の溶解度も場所に依存する.分子シミュレーションにより,位置の関数としての $h(r)$ および各位置における $h(r)$ の温度・圧力・塩濃度依存性を計算する.さらに,平均場近似が界面近傍で成立する条件を明らかにする.バルク水溶液については,平均場近似が溶解度 c および平均力ポテンシャルの接触値について成立するか否かを検証する.

4. 研究成果

(1) 水溶液の気液界面近傍における疎水効果について次の成果を上げた.分子動力学シミュレーションにより水の気液界面の構造を生成し,テスト粒子挿入法によりメタン分子の局所溶解度を計算する方法を確立し,様々な温度における局所溶解度を計算した.水界面の特殊性,普遍性を調べるため,単純液体[Lennard-Jones (LJ) 液体]の気液界面における LJ 溶質の局所溶解度も計算した.これらの結果を解析し,以下の結論が導かれた.第一,界面からの距離を z とすると, z を固定した局所溶解度の温度依存性は z により質的に異なり,また溶媒によっても異なる.第二,溶媒の局所密度が所定の値となる $z(T)$ を選んだ場合,局所溶解度は常に温度とともに減少する.このことは溶媒が水であれ単純液体であれ成立する.第三,溶媒が水の場合,局所溶解度プロファイルに極小が存在し,それは等モル面の液相側に位置する.温度の低下とともに,その極小はより顕著になる.第四,温度の低下とともに水の界面に層状構造が現れる.局所溶解度の極小はこの層状構造を反映したものであると考えられる.

(2) 水溶液中のメタンの浸透第二ビリアル係数を圧力および NaCl 塩濃度の関数として計算し,以下のことを明らかにした.第一,室温付近においては圧力の上昇とともに浸透第二ビリアル係数は単調に減少し,より大きな負の値をとる.すなわち圧力上昇でメタン分子間の引力相互作用は強まる.第二,298 K

においては NaCl 塩濃度増加とともに浸透第二ビリアル係数は単調に減少し,より大きな負の値をとる.すなわち,疎水性分子間の引力相互作用は強まる.またメタン分子間の動径分布関数第一ピークも塩濃度増加とともに高くなる.第三,温度・圧力・塩濃度変化のいずれについても,浸透第二ビリアル係数はメタンの過剰化学ポテンシャルの増加とともにほぼ線形に減少する.これについては更に詳細な解析を行った.その結果については後に記す.

(3) バルク液体における平均場近似理論を拡張し,不均一系である気液界面における疎水性分子の溶媒和自由エネルギーの温度および局所密度依存性が統一的に理解できることを示した.

(4) カーボンナノチューブ内部の水が示す固液相転移に一次転移と連続転移の両方の可能性があるか,それに関連して臨界点が存在するか,を明確に示すため,大規模分子シミュレーションおよび有限サイズスケール解析を行った.結果は臨界点の存在を支持するものであった.広範な熱力学条件における温度-圧力面における相図を提示した.

(5) 上と同様の計算をナノチューブ内部のアルゴン液体・固体についても行い,水に限らず,単純液体においても固液臨界点が存在することを明確に示した.

(6) 浸透第二ビリアル係数 B は浸透圧または溶質活動度を溶質濃度で展開することから求めることができる.温度を固定し,溶媒化学ポテンシャルを固定すると,2次の項の係数として直接 B が得られる.われわれは溶媒化学ポテンシャルの代わりに,圧力を固定する場合,溶媒密度を固定する場合,および気液平衡を指定する場合についての展開を行い,その展開係数をそれぞれ B' , B'' , B_{coex} とし,これらと B の関係を示した.実験および状態方程式から B を決定する方法について議論した.

(7) PNIPAM 水溶液における圧力誘起凝集機構の解明に取り組んだ.圧力上昇に伴い, NiPPA 分子間の有効引力が強まり,その主要因は無極性相互作用の寄与であることを指摘した.クーロン力の寄与は逆に圧力増加とともに弱まることも見出した.水溶液中における圧力依存性と同様の現象は,無極性溶媒中の NiPPA 分子間においても観測されることを確かめた.

(8) 下部臨界点上の温度における NiPPA 水溶液の液液相分離の MD シミュレーションを行い,温度上昇に伴い強化される NiPPA 分子間の有効引力が相分離の主要因であることを指摘した.さらに, NiPPA 分子間の有効相互作用が強まる主要因は,無極性相互作用(疎水性相互作用)の増強によることを明らかに

した。

(9) 水 + エタノール混合溶液における疎水性分子の共貧溶媒性 (conosolvency) を調べるため MD シミュレーションを行い、その微視的起源を明らかにすることを試みた。モデル溶質は、メタン型モノマー、二量体、三量体、四量体である。それぞれの過剰化学ポテンシャル (μ^*) はエタノール濃度の増加とともに減少する (溶解度が増加する)。しかし、例えばメタン 2 分子間の平均力ポテンシャル (= 2 量体の μ^* -モノマーの μ^* の 2 倍) はメタノールの分率が 0.4 付近で極小となることがわかった。重要なことは、その挙動は対応する空孔間 (溶質-溶媒相互作用が斥力の場合) の平均力ポテンシャルにおいても見いだされるということだ。すなわち、少なくともこのモデル系で観測される共貧溶媒性の起源は、溶質-溶媒間相互作用によるものではなく、混合溶液内でのメタン型空孔形の濃度依存性にあることが明らかになった。

(10) 高分子水溶液中におけるコイル-グロビュール転移を再現する、モデル疎水性高分子を開発し、その MD シミュレーションを行うことにより、モデル疎水性高分子のコイルグロビュール転移の機構を明らかにし、その際の水の役割について検討した。それによると、モノマーの溶解度の温度依存性には水と無極性溶媒の差は見られず、モノマー間の平均力ポテンシャルの温度依存性において初めて水と無極性溶媒の差が現れることを明らかにした。

(11) 温度・圧力・塩濃度ともに変化する疎水性水和と疎水性相互作用のメカニズムの解明に取り組み、以下の点を明らかにした。

まず、メタンのような小さな疎水性溶質の溶解度 (あるいは溶媒和自由エネルギー) の温度依存性、圧力依存性、および塩濃度依存性 (NaCl 水溶液) は我々が採用した平均場近似法によって正確に記述されることがわかった。さらに、溶質分子間に働く有効相互作用 (メタン分子同士の接触距離における平均力ポテンシャル値) も平均場近似によりほぼ正確に与えられることが明らかになった。このような平均場近似の妥当性を踏まえ、溶解度および疎水性相互作用に対する温度、圧力、塩濃度それぞれの効果の物理的起源を明らかにした。

第二に、水溶液中のメタン分子間有効相互作用と溶媒和自由エネルギーとの相関について検討した。広範な熱力学条件について、温度・圧力・塩濃度のいずれの変化に対しても、有効相互作用 W^* と溶媒和自由エネルギー μ^* との間にほぼ線形相関が得られることが明らかになった。ただし、線形相関の傾き $dW^*/d\mu^*$ は、熱力学変化のモードに依存する。メタン水溶液については、1 atm におけ

る温度変化および 1 atm, 298 K での塩 (NaCl) 濃度変化について傾き $dW^*/d\mu^*$ の値はほぼ同じである。しかし、298 K における圧力変化についての傾き $dW^*/d\mu^*$ は他の二つの場合に比べ顕著に小さい。溶媒和過程の熱力学および統計力学的考察から、それぞれの熱力学変化のモードに対する傾き $dW^*/d\mu^*$ を溶媒和熱力学量および相関関数積分によって表すことができることを示した。

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 17 件)

以下全て査読あり

K. Koga, N. Yamamoto, "Hydrophobicity Varying with Temperature, Pressure, and Salt Concentration", *J. Phys. Chem. B*, **122**, 3655-3665 (2018).

DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b12193

T. Sumi, Y. Maruyama, A. Mitsutake, K. Mochizuki, K. Koga, "Application of reference modified density functional theory: Temperature and pressure dependences of solvation free energy", *J. Comput. Chem.*, **39**, 202-217 (2018).

DOI: 10.1002/jcc.25101

J. Koning, K. Koga, J.O. Indekeu, "Efficiency at maximum power for an isothermal chemical engine with particle exchange at varying chemical potential", *Eur. Phys. J. Special Topics*, **226**, 427-431 (2017).

DOI: 10.1140/epjst/e2016-60200-8

K. Mochizuki, T. Sumi, K. Koga, "Influence of co-non-solvency on hydrophobic molecules driven by excluded volume effect", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 23915-23918 (2017).

DOI: 10.1039/C7CP04152G

I. Hatano, K. Mochizuki, T. Sumi, K. Koga, "Hydrophobic Polymer Chain in Water That Undergoes a Coil-to-Globule Transition Near Room Temperature", *J. Phys. Chem. B*, **120**, 12127-12134 (2016).

DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b08347

T. Sumi, Y. Maruyama, A. Mitsutake, K. Koga, "A reference-modified density functional theory: An application to solvation free-energy calculations for a Lennard-Jones solution", *J. Chem. Phys.*, **144**, 224104 (15pp), (2016).

<http://dx.doi.org/10.1063/1.4953191>

K. Mochizuki, K. Koga, "Conosolvency behavior of hydrophobes in water + methanol mixtures", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18**,

16188-16195 (2016).
DOI: 10.1039/C6CP01496H

K. Koga, B. Widom, “Density functional models of the interfacial tensions near the critical endpoints and tricritical point of three-phase equilibria (invited)”, *J. Phys.: Condens. Matter*, **28**, 244016 (12pp), (2016).
DOI: 10.1088/0953-8984/28/24/244016

K. Mochizuki, T. Sumi, K. Koga, “Liquid-liquid phase separation of N-isopropylpropionamide aqueous solutions above the lower critical solution temperature”, *Sci. Rep.*, **6**, 24657-1-10 (2016).
DOI:10.1038/srep24657

K. Mochizuki, T. Sumi, K. Koga, “Driving forces for the pressure-induced aggregation of poly(N-isopropylacrylamide) in water”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **18**, 4697-4703 (2016).
DOI:10.1039/C5CP07674A

K. Abe, T. Sumi, K. Koga, “Mean-Field Approximation to the Hydrophobic Hydration in the Liquid-Vapor Interface of Water (invited)”, *J. Phys. Chem. B*, **120**, 2012-2019 (2016).
DOI:10.1021/acs.jpcc.5b10169

K. Koga, V. Holtén, B. Widom, “Deriving Second Osmotic Virial Coefficients from Equations of State and from Experiment”, *J. Phys. Chem. B*, **119**, 13391-13397 (2015).
DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b07685

K. Mochizuki, K. Koga, “Solid-liquid critical behavior of a cylindrically confined Lennard-Jones fluid”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 18437-18442 (2015).
DOI:10.1039/C5CP02568K

K. Mochizuki, K. Koga, “Solid-liquid critical behavior of water in nanopores,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 8221-8226 (2015).
DOI:10.1073/pnas.1422829112

K. Abe, T. Sumi, K. Koga, “Local solubility of nonpolar molecules in the liquid-vapor interfaces of water and simple liquids”, *J. Mol. Liq.*, **200**, 7-11 (2014).
DOI: 10.1016/j.molliq.2014.02.014

K. Abe, T. Sumi, K. Koga, “Temperature dependence of local solubility of hydrophobic molecules in the liquid-vapor interface of water (invited)”, *J. Chem. Phys.*, **141**, 18C516-1-8 (2014).
DOI: 10.1063/1.4896236

Y. He, G. Sun, K. Koga, L. Xu, “Electrostatic field-exposed water in nanotube at constant axial pressure”, *Sci. Rep.*, **4**, 6596-1-5 (2014).
DOI: 10.1038/srep06596

〔学会発表〕(計 14 件)

甲賀研一郎, 「疎水性相互作用の温度, 圧力, 塩濃度依存性」, 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 30 日

甲賀研一郎, 「疎水性相互作用における平均場近似の妥当性」, 日本物理学会 2017 年秋季大会, 岩手大学 (岩手県盛岡市), 2017 年 9 月 22 日

甲賀研一郎 (招待講演), 「多様な環境下における疎水効果」, 日本化学会第 97 回春季年会, 慶応大学 (東京都港区), 2017 年 3 月 19 日

甲賀研一郎, 「疎水性高分子鎖のコイル-クロービュール転移における水の役割」, 日本物理学会第 72 回年次大会, 大阪大学 (大阪府吹田市), 2017 年 3 月 18 日

K. Koga (Invited), “Coil-Globule Transformation of a Simple Polymer Chain in water”, The 4th International Conference on Molecular Simulation, Shanghai, China, 2016 年 10 月 25 日

甲賀研一郎, 「臨界終点および三重臨界点近傍における界面の密度汎関数モデル」, 日本物理学会第 71 回年次大会, 東北学院大学 (宮城県仙台市), 2016 年 3 月 21 日

K. Koga (Invited), “Solid-liquid critical behavior of water in hydrophobic nanotubes”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Honolulu, USA, 2015 年 12 月 20 日

K. Koga (Invited), “DFT models of interfaces near critical endpoints and tricritical points: some preliminary results”, Density Functional Days in Tübingen, Tübingen, Germany, 2015 年 9 月 28 日

甲賀研一郎 (招待講演), 「界面における疎水効果」, 第 66 回コロイドおよび界面化学討論会, 鹿児島大学 (鹿児島県鹿児島市), 2015 年 9 月 10 日

甲賀研一郎 (招待講演), 「均一および不均一溶液における疎水効果スーパーコンピュータワークショップ FY2015」, 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市), 2015 年 9 月 7 日.

甲賀研一郎, 「疎水性相互作用に対する温度, 圧力, 塩濃度効果の定量化」, 日本物理学会第 70 回年次春季大会, 早稲田大学 (東京都新宿区), 2015 年 3 月 24 日

K. Koga (Invited), “The osmotic second virial coefficient of hydrophobes in aqueous solutions”, EMLG/JMLG conference: Molecular liquids and soft matter: From fundamentals to applications, Rome, Italy, 2014 年 9 月 11 日

K. Koga (Invited), “Local solubility of nonpolar solutes in the liquid-vapor interface of water”, Telluride Workshop: Hydrophobicity: From Theory and Simulation, to Experiment, Telluride, CO, USA, 2014 年 6 月 27 日

K. Koga (Invited), “The hydrophobic effect in bulk and interfacial water”, International Conference on Water Sciences, Beijing, China, 2014 年 4 月 15 日

[その他]

ホームページ等

<http://phys.chem.okayama-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

甲賀 研一郎 (KOGA, Kenichiro)

岡山大学・異分野基礎科学研究所・教授

研究者番号 : 10315020