

社会にイノベーションをもたらす 大きな可能性を秘めた「重水素」に 独自の分子シミュレーションで挑む

SOLUTION
Report



広島大学

ppl.
CHEM
Applied Chemistry Program
Hiroshima University

広島大学大学院 先進理工系科学研究科

水素の同位体である「重水素」が、世界中の研究者の注目を集めている。理由は、物質の分子に含まれる水素を重水素に置き換えることで、その物質が新しい機能を発現することにある。「重水素化」によって開発された医薬品が新薬として承認されたニュースは、研究者はもとより産業界にも大きな衝撃を与えた。広島大学大学院 先進理工系科学研究科 教授の石元孝佳氏は、この先進領域「重水素学」に理論と計算で挑む気鋭の研究者である。これまで知られていなかった重水素のメカニズムの解明が、創薬やものづくりの分野に新たなイノベーションをもたらすことが期待されている。

Index

- POINT 01 ▶▶▶ ● 「同位体」ながら別の原子ほどの違い
- POINT 02 ▶▶▶ ● プロジェクトの合言葉は「Dで世界を変えよう」
- POINT 03 ▶▶▶ ● Gaussian16のソースコードを独自に改良
- POINT 04 ▶▶▶ ● 重水素の「速度論的同位体効果」を解明
- POINT 05 ▶▶▶ ● 重水素トンネリング効果の定説を覆す「新たな提案」
- POINT 06 ▶▶▶ ● 大学の基礎研究と企業の応用研究を結びつける



広島大学大学院 先進理工系科学研究科 教授 石元孝佳 氏

POINT 01 「同位体」ながら別の原子ほどの違い

水素(hydrogen)と重水素(deuterium)は同位体であり、ともに原子番号「1」が与えられている。水素原子(H)が陽子1つと電子1つで構成されているのに対し、重水素(D)は陽子1つ電子1つ中性子1つから成り、重水素は水素のおよそ2倍の質量を持っている。長年にわたり「水素と重水素の化学的性質はほぼ同じ」というのが定説だったが、近年の研究により「別の原子と言ってもいいほどの違い」が明らかになってきた。広島大学大学院 先進理工系科学研究科 教授の石元孝佳氏は次のように話す。

「新薬開発の成功で一躍注目を集めた重水素ですが、有機化学や物質科学などの分野でも応用研究が進められています。私たちは、独自に開発した分子シミュレーション手法により電子や原子核の挙動を計算し、重水素の物理的・化学的性質や、重水素ならではの化学反応のメカニズムを解明する研究に取り組んでいます」

水素を重水素で置き換えた「重水素化医薬品」は、医薬品としての性質を保ったまま代謝速度を低下させ、効能を持続させることが知られている。だが、その仕組みは十分に解明されているとは言い難い。

「水素を重水素に置き換えることで、C-D/O-Dなどの化学結合が強くなるのはなぜか、C-H/O-Hに比べ原子間の結合距離が短くなるのはなぜか、化学反応のスピードが変わるのはなぜか——電子や原子核のふるまいに着目してこれらのメカニズムを明らかにし、基盤的な理論を構築することが大きな目標です。これにより、実験結果の確かさを計算によって裏づけることが可能になります。将来的には、分子のどの部分に重水素を導入すれば期待する効果が得られるのかを予測できるようにしたいと考えています」と石元氏は決意を示す。

石元氏は、立教大学大学院理学研究科にて博士号(理学)を取得し、産業技術総合研究所 博士研究員、九州大学 特任助教、横浜市立大学 准教授などを経て、2020年に広島大学大学院 先進理工系科学研究科 教授として着任した。主宰する計算材料科学研究室では、分子シミュレーションを触媒化学、材料科学、生体関連科学など幅広い領域に応用する研究にも取り組んでいる。

「2020年10月より、科研費の学術変革領域研究(B)において『重水素学 学問創出プロジェクト』に参画しています。重水素の合成法、理論と計算、分析と機能、代謝速度、それぞれの研究者が連携することで、これまで以上に重水素を深く理解し、医薬品などの分野での効果的な活用法の提案を目指しています」(石元氏)

“私たちが開発した non-BO 型の『多成分量子論』は、原子核の量子性が重水素化物質の電子状態にどのような影響を与え、どのようなメカニズムで物性や反応性を変化させるのか明らかにできます”

— 広島大学大学院 先進理工系科学研究科 教授 石元孝佳 氏

POINT 02 プロジェクトの合言葉は「Dで世界を変えよう」

京都大学大学院 薬学研究科の中寛史准教授が代表を務める「重水素学 学問創出プロジェクト」が掲げる目標は、『重水素(D)で世界を変える』という野心的なものだ。同プロジェクトには異分野の研究者が一堂に会して、つくる(化学合成)、わかる(理論開発・理論計算)、はかる(分光測定・分子設計)、つかう(代謝解析)の4班を編成し、それぞれが連携しつつ領域横断的な研究に取り組んでいる。

「私が担当する『わかる班』のミッションは、重水素科学のための計算手法の開発、重水素化による機能発現機構の解明です。従来、この分野にはBorn-Oppenheimer(BO)近似に基づく電子状態計算が利用されてきましたが、私たちは『水素と重水素の同位体効果』を加味した独自開発の『多成分量子論』を適用しています。『量子論的な理解』を電子だけでなく重水素の原子核にまで拡大して、メカニズムのもっと深いところまで迫ろうというアイデアです」と石元氏は話す。



石元氏の研究チームは、「水素と重水素の同位体効果=原子核の量子性」を考慮した電子状態計算を行うために原子核の基底関数を自ら開発し、これを独創的な「多成分量子論」の構築に結びつけた。

「従来のBO近似に基づく計算では、重水素化物質に対する実験で観察されている速度論的同位体効果、幾何学的同位体効果、重水素置換による電子物性変化を統一的に解釈することは困難です。私たちが開発した non-BO 型の『多成分量子論』は、原子核の量子性が重水素化物質の電子状態にどのような影響を与え、どのようなメカニズムで物性や反応性を変化させるのか明らかにできます」と石元氏は自信を示す。

学術変革領域研究 (B)「重水素学：重水素が示す特性の理解と活用」

澤間 善成 (大阪大)

化学合成
重水素化された生体関連物質の
網羅的合成と機能評価

前川 京子 (同志社女子大)

代謝解析
重水素化医薬品の設計に向けた
P450分子種の特徴解明

つくる
A01

Metal/C
 D_2O , Δ

A02
わかる

理論開発・理論計算
重水素科学の
基礎理論構築

石元 孝佳 (広島大)

つかう
A04

A03
はかる

分光測定・分子設計
重水素化された分子の
機能開拓

中 寛史 (京都大)

POINT 03 Gaussian16のソースコードを独自に改良

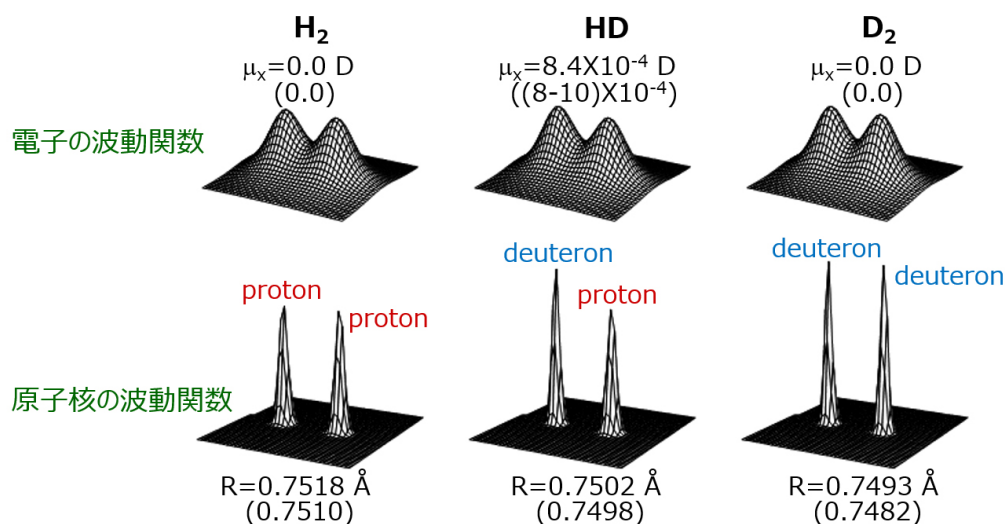
石元氏の研究チームは、量子化学計算プログラム Gaussian16で「多成分量子論」を利用するために独自の機能拡張も行っている。

「プログラム開発は Gaussian16のソースコードを改修して新しい機能を実装しています。Proton(水素の原子核)とDeuteron(重水素の原子核)を量子力学的に扱いつつ、Post-HF法、DFT計算、構造最適化、溶媒効果、励起状態、遷移状態、自由エネルギー計算など、Gaussian16が備える様々な計算手法を利用できるようにしています。また、タンパク質や医薬品をターゲットとした、より大きな系を効率良く扱うためのONIOM法も利用できます。開発当初は、分子軌道(MO)法をベースに横浜市立大学の立川仁典教授を

中心に基礎理論の構築に取り組んでいましたが、その後、私や本プロジェクト『わかる』班の岐阜大学の宇田川太郎助教、広島大学の兼松佑典助教からも開発に加わり、MOだけでなくDFTにも対応させています」(石元氏)

「多成分量子論」による解析の例を以下に示す。左からH₂(水素)、HD(水素と重水素)、D₂(重水素)に対して、上段は電子の量子力学的な空間的広がりを、下段は原子核の広がりを表している。

「BO近似計算ではProtonとDeuteronを『点』でしか表現できませんが、私たちの計算では『空間』として表現し、原子核間の距離、双極子モーメント共に高い精度で実験値を再現できます。原子核の波動関数の分布を数値化・可視化することで、これまで『ほぼ同じ』と言われてきた水素と重水素の電子状態や構造が大きく異なることを示しました」(石元氏)



Ishimoto et al., JCP, **128**, 164118 (2008).

POINT 04 重水素の「速度論的同位体効果」を説明

石元氏の理論と計算アプローチを使えば、重水素化した医薬品の効能のメカニズムを理解することができる。チームは、2017年に米国食品医薬局(FDA)より「新薬」として承認されたデューテトラベナジンの解析を行った。デューテトラベナジンは、既存の医薬品テトラベナジンに含まれる水素原子のうち6つを重水素に置き換えた「重水素化医薬品」である。

「医薬分子の代謝部位に反応速度の遅い重水素を組み込むことで、代謝酵素による分解を抑制することが知られています。これにより薬効が持続し、投薬の回数を減らすことができ、副作用が起りにくいといったメリットが得られます。私たちは独自の『多成分量子論』を適用して、重水素で代謝が遅くなる、化学反応が起りにくくなるメカニズムの解明に取り組みました」

理論的な枠組みが構築できれば、重水素化実験の試行錯誤を低減して医薬品設計を効率化できる。重水素の効果をコントロールするための道も拓けるだろう。石元氏ら研究チームが着目したのは、重水素の「速度論的同位体効果(KIE: Kinetic Isotope Effects)」だった。

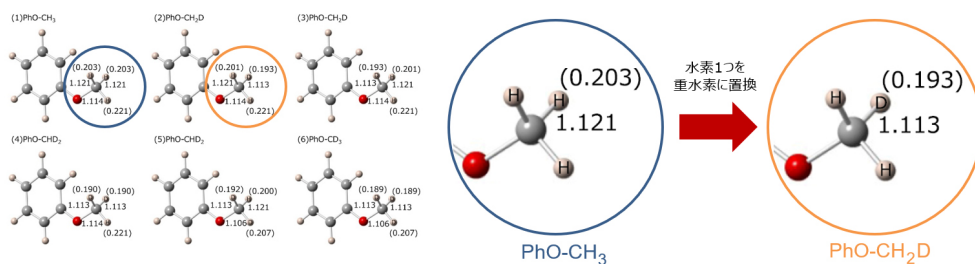
「複数のシナリオを用意して、重水素化で医薬分子の構造や電子状態がどのように変化するか、その変化がどのように『速度論的同位体効果(KIE)』に寄与するかを、機能拡張版 Gaussian16による『多成分量子論』で明らかにしました。ここで紹介するのは、デューテトラベナジンの活性部位と言われているメトキシを含んだ最もシンプルなモデルとして選んだアニソールを対象とした計算結果ですが、重水素化することで『電荷は小さく』『結合距離は短く』なることを明らかにしています」(石元氏)

たとえば、水素3つで構成される PhO-CH₃ は原子間の距離が 1.121 Å (オングストローム: 100億分の1m) であるのに対し、3つの水素のうち1つを重水素に置き換えた PhO-CH₂D では 1.113 Å に短くなっていることがわかる。同じく PhO-CH₃ の電荷が 0.203 であるのに対して、PhO-CH₂D では 0.193 とこれも低い値だ。水素を重水素に置き換える数を2つ3つと増やすことによって、さらに距離と電荷の値は小さくなっていく。



広島大学大学院
先進理工系科学研究科
助教 兼松佑典氏

重水素化により「電荷は小さく」「結合距離は短く」なる



「これらは、実験などで経験的に知られてきた事実と一致しますが、従来のBO近似計算では得られなかった数値です。このように『多成分量子論』は、分子構造や電子状態の違いを柔軟に記述することができます」(石元氏)

POINT 05

重水素トンネリング効果の定説を覆す「新たな提案」

「多成分量子論」により、重水素化で分子構造や電子状態がどのように変化するかがまず明らかにされた。さらに「速度論的同位体効果(KIE)」を求めるには、水素と重水素のエネルギー差を把握する必要がある。

「アニソール分子がメトキシと反応して、その過程で水素が引き抜かれていく遷移状態を観察しました。速度論的同位体効果は『反応障壁』から求められますが、それが水素と重水素でどう違うのかを計算したのが以下の図です。水素よりも重水素の方が明らかに『反応障壁が高い=必要なエネルギーが大きい』ことがわかります。これが、重水素の代謝が遅くなる理由です」(石元氏)

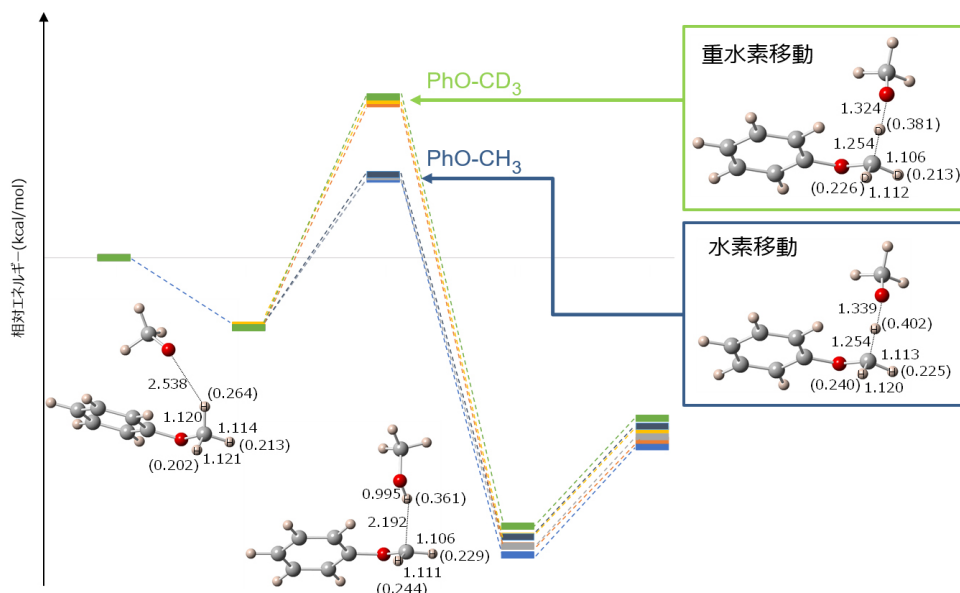
重水素が2つ3つと増えるほど反応障壁は高くなり、速度論的同位体効果(KIE)が大きくなっていく。原子核の量子効果を加味する「多成分量子論」であれば、実験で得られた数値に極めて近い、より正確なKIEが得られるという事実注目したい。石元氏は次のように強調する。

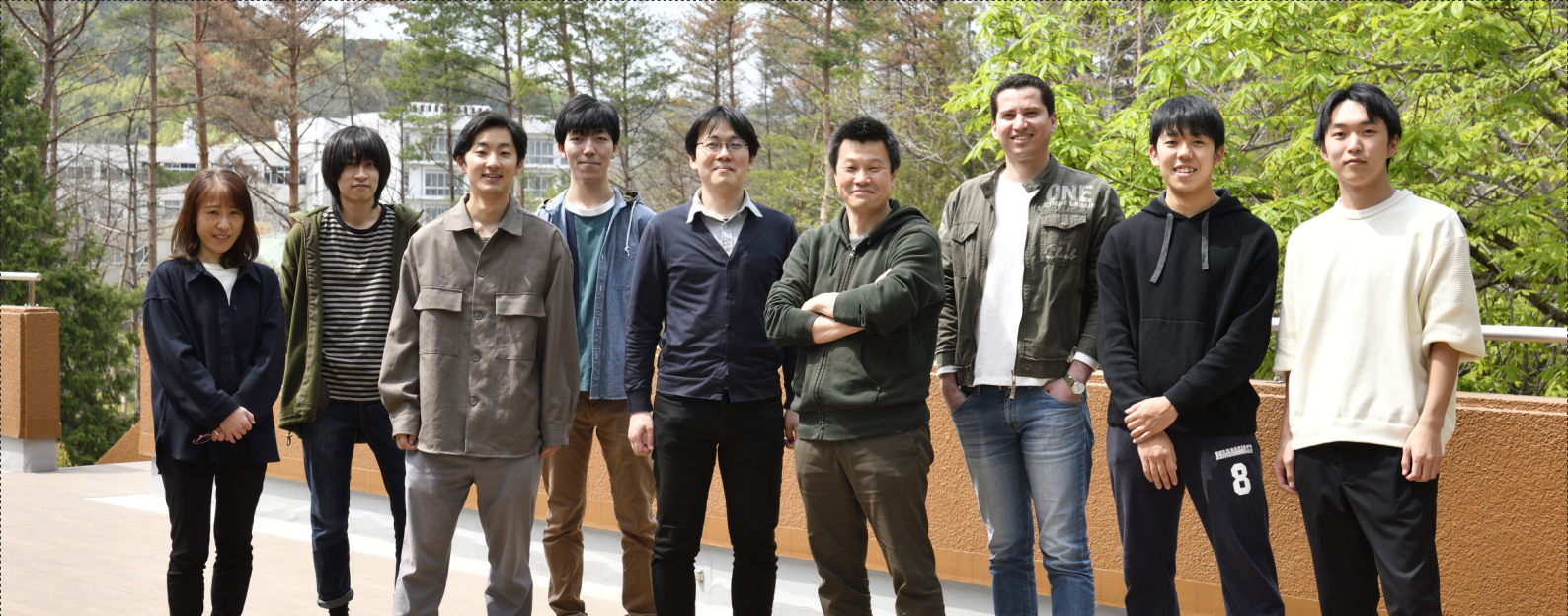
「重水素における速度論的な同位体効果は、しばしばトンネル効果(ここでは量子力学的な壁の通過しにくさ)で説明されてきましたが、電子と原子核を同時に扱うことで速度論的同位体効果(KIE)に対する新たな解釈、理論の提案ができるのではないかと考えています。実際に、私たちが開発した『多成分量子論』は、実験で観測されている構造変化や電子状態変化、エネルギーの違い、速度論的同位体効果までを統一的に理解できる可能性を示しています」



広島大学大学院
先進理工系科学研究科
特任助教 David Rivera 氏

遷移状態における水素と重水素のエネルギー差





「重水素学 学問創出プロジェクト」の主要メンバー

POINT 06

大学の基礎研究と企業の応用研究を結びつける

広島大学は、2019年に「デジタルものづくり教育研究センター」を開設した。広島大学と産業界が連携し、社会実装に向けた研究開発活動と高度産業人材を育成する戦略拠点である。自動車メーカーであるマツダが培ってきた設計・開発手法をもとに、製品ニーズからのバックキャストで素材研究から設計・開発、生産までのプロセス全体のイノベーションを目指していることが大きな特徴だ。石元氏は、「材料モデルベースリサーチ」プロジェクトのリーダーとして革新的な材料技術の創出にも取り組んでいる。

「本プロジェクトが掲げている『モデルベース』という考え方は非常に重要だと思っています。優れた研究者・開発者の知識をモデル化して共有し活用できれば、ものづくりのためのスタートラインを大きく前へ押し出すことができるでしょう。モデル化は、大学の基礎研究と企業における応用研究をより緊密に結びつけ、理論・計算や実験の成果を、実際のものづくりに役立てるための共通言語ともなるものです」(石元氏)

石元氏の「重水素学」への取り組みはさらに進む。重水素のメカニズム解明と並行して進められているのは、重水素を効率よく生成するための触媒の開発である。石元氏の研究室では、探究心旺盛な若手研究員が原動力となって様々な挑戦を前進させている。これを支えるのは、新たに16台導入されたHPE ProLiant DL360 Gen10サーバーである。石元氏は次のように結んだ。

「コストパフォーマンスの高い16台の計算機をフルに活用して、機能拡張版Gaussian16による電子状態計算を行っています。触媒の研究が進むと、水素と重水素に加え、反応場としての金属ナノ粒子の取り扱いも必要になります。私たちは、この両者を考慮しながら計算をしていく新しい計算手法を提案します。私たちの構築した理論的な枠組みが、ものづくりの基盤技術として確立されるよう、さらに研究を進めていきます。TD SYNnexには、引き続き私たちの研究を支える計算環境の技術支援を期待しています」



HPE ProLiant DL360 Gen10サーバー×16台

インテル® Xeon® Gold 6130 (2CPU/計32コア)
192GBメモリ

Ultrabook, Celeron, セレロン, Celeron Inside, Core Inside, Intel, インテル, Intel ロゴ, Intel Arc graphics, インテル Arc グラフィックス, Intel Atom, インテルアトム, Intel Atom Inside, Intel Core, インテルコア, Intel Inside, Intel Inside ロゴ, Intel vPro, インテルヴィープロ, Intel Evo, インテル Evo, Pentium, ペンティアム, Pentium Inside, vPro Inside, Xeon, ジーオン, Xeon Inside, Intel Agilex, インテル Agilex, Arria, Cyclone, Movidius, eASIC, Ethernet, Iris, Killer, MAX, Select Solutions, Select ソリューション, Si Photonics, Stratix, Tofino, Intel Optane, インテル Optane は、Intel Corporation またはその子会社の商標です。

●お問合せ・お見積りは下記までお願い致します。

Email : pr@synnex.co.jp



TD SYNnex 株式会社

※掲載されている社名又は製品名は、各社の商標又は登録商標です。
©2022 TD SYNnex K.K.