

ファンデルワールス力(van der Waals (vdW)力)は最も弱い化学結合（もしくは分子間相互作用）である。そのため、vdW 力があらゆる原子や分子間に働くにも関わらず、これまでその寄与は無視されることが多かった。しかしながら、近年、例えば、ヤモリの足の表面と壁との間に強い vdW 力が働いていることが明らかになり、自然界における vdW 力の重要性が認識され、化学の分野においても分子の安定性に vdW 力が大きく寄与している例が見出されてきた。vdW 相互作用はとても弱いために、その寄与を実験的に見積もることが難しく、理論計算によって評価されることが多い。しかし、比較的大きな分子系に対して、精度よく vdW 力を見積もることは計算コストの観点から容易ではない。そのため、生体分子や超分子系などの大きな分子系において、簡便に vdW 力の寄与を調べることができれば有用である。また、生命分子など水溶液中における分子間相互作用は、vdW 力に加え疎水効果の寄与も重要であるが、長らく疎水効果と vdW 力の寄与を分割することが難しいと言われてきた。これは、両効果が相互作用する分子の接触面積（もしくは脱水和面積）と相関があるためである。田中氏は本博士論文において、vdW 力の寄与を半定量的かつ簡便に評価する手法を開発し、これを様々な分子複合体や集合体に適用し、vdW 力を利用した物質デザインの指針を確立した。

本論文は全 5 章からなり、第 1 章 General Introduction では、これまでの分子間相互作用における vdW 力の精密な評価の困難さや、特に水中における疎水効果との区別に関する本質的な問題を掲げ、巨大分子系にも適用可能な vdW 力の寄与を半定量的に評価する手法の開発の重要性を述べている。

第 2 章 Development of Surface Analysis with Varying Probe Radius (SAVPR) Method では、疎水効果が約 2.8 Å の大きさの水分子を排除する脱水和面積に比例し、一方 vdW 相互作用が距離の 6 乗に反比例することに着目し、分子の接触面積の面間距離分布を解析することで、半定量的に両効果を分割できるという作業仮説のもと、分子のかみ合いを評価する新手法として開発された Surface Analysis with Varying Probe Radii (SAVPR)について詳述されている。SAVPR 法は、従来の溶媒和表面積(Solvation Surface Area (SAS))を求める計算手法と同様に、コンピュータ上でプローブ球を用いて、表面解析を行う手法である。通常、SAS を求める場合は、溶媒分子と同程度の大きさ（例えば水溶媒であれば直径 2.8 Å）のプローブ球が用いられる。一方、SAVPR 法では、プローブ球の直径(D)を可変し、プローブ球 D Å における $SAS(D\text{\AA})$ と $D + \Delta D\text{\AA}$ における $SAS(D + \Delta D\text{\AA})$ の差をとることで、面間距離 D にある接触面積を求める。具体的には、直径を 0 から 3 Å まで 0.02 Å 刻みで可変することで、複雑な分子複合体の間の接触面についてその面間距離分布を作成し、分子の噛み合いを半定量的に可視化する。SAVPR 法の最大の利点は、低い計算コストであり、人工超分子系やタンパク質などの生命分子系といった巨大分子に利用可能なことである。

第3章 Effect of Intersurface Distance Density on Association Affinity では、熱力学的パラメータと構造同定が行われている 31 種類の水中で形成される超分子複合体や集合体に、SAVPR 法を適用し、分子集合体の安定化と分子の噛み合いに関する相関を詳細に議論している。解析の結果、31 種類の構造体の中でもナノキューブと呼ばれる、6 つの歯車状両親媒性分子が噛み合って形成される 2 nm サイズの自己集合体について、水の沸点を超える高い分解温度を示すナノキューブが、いずれも 1 Å 以下の面間距離を持つ接触面が多く、分子の噛み合い、すなわち vdW 力の寄与が極めて大きいことを見出した。これまでに、小分子からタンパク質まで疎水効果に基づく安定化エネルギーは脱水和面積と良い直線関係があることが知られている。興味深いことに、水中で高い安定性を示すナノキューブは脱水和面積から期待される安定性を遥かに上回り、vdW 力の寄与が大きいことを示している。したがって、自然界に存在する殆どの分子集合体は vdW 力を最大限に利用しているわけではなく、1 Å 以下の面間距離の接触面を多く導入できれば（すなわち、オングストロームレベルで密に分子を噛み合わせることができれば）、極めて高い安定性を付与した分子集合体を開発できるという、物質合成における新しい設計指針を示した。

第4章 Effect of Small Structural Difference on Self-Assembly では、上記で取り扱ったナノキューブを構成する歯車状両親媒性分子にわずかな化学的な修飾を行い、分子の噛み合いの微妙な変化がもたらす安定性の違いを実験及び理論の両面から詳細に議論している。ナノキューブの形状は立方体であるが、その対称性は立方体に比べてかなり低く、点群 S_6 に属する。そのため、1 つの S_6 軸と反転中心を持つ。 S_6 軸を地軸に例えると、ナノキューブは 3 つの歯車状両親媒性分子から構成される南北 2 つの鏡像関係にある半球を組み合わせたメソ体である。特に、分子の噛み合いの観点から眺めると、極点周りの歯車状両親媒性分子の噛み合いと赤道部分の歯車状両親媒性分子の噛み合いに大別できる。1 つの置換基のみを欠落させた歯車状両親媒性分子を新規にデザイン合成し、これから形成されるナノキューブの熱力学的パラメータを等温滴定カロリーメトリー法で決定し、併せて、138 種類の全構造異性体の中から特徴的な異性体 6 種類を抽出し、分子力場計算により求められた最安定構造に対して SAVPR を実施し、異性体間における分子の噛み合いを評価した。その結果、ナノキューブの赤道付近の分子の噛み合いが特に安定性に影響し、極点周りの分子の噛み合いは低く、その寄与が小さいことを見出した。ナノキューブは、その内部に疎水性小分子を包接することが可能であるが、ナノキューブは 6 つの歯車状両親媒性分子が密に噛み合っているために、どのようにゲスト分子を取り込むのかという動的特性に興味を持たれていた。本研究の結果から、ゲスト分子が極点付近のかみ合いのゆるい部分を押し広げて内部入る可能性を示す結果が与えられた。

第5章では、本研究を総括し、SAVPR という新手法から広がる今後の研究の展望について述べている。これらの研究成果は共著として 2 つの国際誌に発表されており、いずれも田中氏が主体的に取り組んだものである。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。