

## 論文の内容の要旨

論文題目      分子動力学シミュレーションを用いたポリロタキサン・環動高分子材料の分子ダイナミクスの研究  
(Molecular Dynamics Simulations of Polyrotaxanes and Slide-ring Materials)

氏      名      保田   侑亮

### 1. 緒言

ロタキサン (rotaxane) とは、環状分子 1 分子を一本の軸分子が貫通した構造を持つ超分子であり、環と軸が直接化学結合を持たず空間的拘束により分子集合体を形成している。この特異な構造によりカテナンと並んで分子マシンなどへの応用が期待されている。高田らは主にクラウンエーテルを環状分子に用い、環と軸上のカチオン原子の錯形成能を利用して、環・軸ともに一分子のみから成るロタキサンを合成した<sup>1</sup>。原田らはこれに対し、環状分子として  $\alpha$ -cyclodextrin (CD)、軸高分子として poly(ethylene glycol) (PEG) を用いることで、複数の環状分子を一本の軸高分子が貫通した構造を持つ超分子ポリマーを合成した<sup>2</sup>。この超分子ポリマーはポリロタキサン (polyrotaxane, 以下 PR) と呼ばれる。PR 上の CD は軸上を回転、スライドすることができる。これらの内部運動モードの存在により PR は従来の高分子にない機能を示しうる。例えば CD の側鎖に薬剤を修飾することで、標的蛋白質と多点結合を形成するような高活性薬剤の創成が可能である<sup>3</sup>。

また、PR の環状分子同士を化学結合で架橋することで、架橋点が軸上を自由に滑ることができる超分子ゲル網目 (環動ゲル) を創成できる<sup>4</sup>。環動ゲルは従来のゲルにない柔軟性と高伸長性、耐破壊特性を示し、tetra-PEG gel, Double-Network Gel などと並んで近年盛んに開発されている高強度ゲルの一角を占める。環動ゲルの優れた力学物性は、環状分子 2 分子から成る 8 の字型の架橋点が軸上を滑る運動自由度から生み出されている。

このようにポリロタキサン並びに環動ゲルにおける環状分子のスライド運動は、その機能・物性を支配する重要なダイナミクスである反面、その直接観測はこれまで実現していない。これまでに PR の運動性評価は NMR 2D-DOSY 測定による分子全体の並進拡散観察<sup>5</sup>などにとどまり、CD, PEG 各々の分子の運動性評価については十分に明らかにされてこなかった。

本研究では分子動力学シミュレーションを用いてポリロタキサンのスライド運動を定量し、その支配因子の解明を試みた。加えて、粗視化分子動力学法により環動ゲルの伸長シミュレーションを行い、8 の字架橋点のスライドと力学物性との相関を調べた。

### 2. 全原子分子動力学法によるポリロタキサンのスライド運動の直接観測

本研究では、全原子分子動力学シミュレーションによって中性子準弾性散乱 (QENS) を用いて、PR 中の CD 及び PEG モノマーのダイナミクスを実測した結果から得られたこれらの拡散係数の再現、及びスライド運動の定量を試みた。

全原子 MD 計算において、分子モデルとして PEG 重合度を 80mer、CD の数を 3 分子にすることで包接率を 7% に調整したモデルを作製した。末端の水素原子の LJ 半径を十分

大きく設定することで、CD が PEG から脱出するのを防止した。計算においては、300K において 200ns NPT 計算を行い、PEG、CD 中の水素原子の平均二乗変位を取得した。また、比較用の系として、PEG のみ、CD3 分子のみの溶液の計算も行った。力場は CHARMM35r/36/36 (PEG/CD/DMSO) を用い、実際の計算には GROMACS 2016.5 を用いた。

MD 計算の結果、CD 溶液中の CD、PEG 溶液中の PEG モノマー、PR 溶液中の CD の拡散係数は、それぞれ  $12 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ 、 $27 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ 、 $8.6 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$  となり、実験値をおおむね再現した。また、PR 中の PEG モノマーの拡散係数の分布を解析したところ、包接位置の PEG は PR 中の CD と近い拡散係数を示し、包接位置から離れるにしたがって PEG 溶液中のモノマー拡散係数に近い値を取り、実験結果で見られた PEG モノマーモードの不均一性を再現した。

続いて MD 計算結果から PEG 軸上に沿った CD の平均二乗変位を取得し、スライド運動の評価を行った。その結果、スライド運動は拡散的で、その拡散係数の値は  $1.42 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$  となり、絶対座標上における CD の拡散係数 ( $8.6 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$ ) の 6 分の 1 程度と非常に遅いことが明らかになった。この速度低下の原因を調べるために、スライド拡散係数の温度依存性を調べたところ、PEG モノマー、CD 単体の並進拡散係数は Einstein-Stokes 式に従う通常拡散だったのに対し、PR 中のスライド拡散係数は、Arrhenius 的な温度依存性を示した。温度依存性から求めた活性化エネルギー  $E_a$  の値が PEG 軸上における CD の感じるポテンシャル障壁の値とほぼ一致したことから、PR 中のスライド運動の速さは、軸上のエネルギーポテンシャルによって決まることが明らかになった<sup>6</sup>(図 1)。

$$D_{\text{slide}} \propto \frac{k_B T}{\eta(T)} \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (1)$$

回転緩和の解析も行ったところ、包接状態においては環の回転は自由状態よりも抑制され、高包接率体の方がその傾向は顕著であることが明らかになった。また、包接によって回転の異方性が増幅されることも明らかになった。

### 3. クラウンエーテル系ロタキサンにおける環状分子の軸上におけるスライド運動

続いて軸・環の異なるロタキサンにおいても同様の議論が可能か確かめるために、CD/PEG 系ロタキサンと並んで応用されているロタキサンである、クラウンエーテル系ロタキサンを用いて、スライド運動の定量を試みた。この際エステル、エーテル、直鎖アルカンを軸とする 3 種類のロタキサンを用意した。その結果、エステル軸の場合のみ拡散挙動は極端に遅くなったことから、軸上のカルボニル基の存在がクラウンエーテル系ロタキサンにおける環の拡散を大きく妨げることが明らかになった。一方で、エーテル、直鎖アルカンにおいては比較的自由に軸上を拡散できることが明らかになった。

そこで、直鎖アルカンを軸の持つロタキサンを共同研究により実際に作製し、中性子準弾性散乱実験によりそのダイナミクスの観測を試みたところ、環、軸単体においては並進拡散のダイナミクスのみが観測されたのに対し、ロタキサン系においては並進拡散モードのほか、内部モードに起因すると思われるモードのブロードニングが存在することが確認された。

### 4. 粗視化分子動力学法による環動ゲルの力学物性発現メカニズムの解明

次に、PR の架橋体である環動ゲルの MD シミュレーション

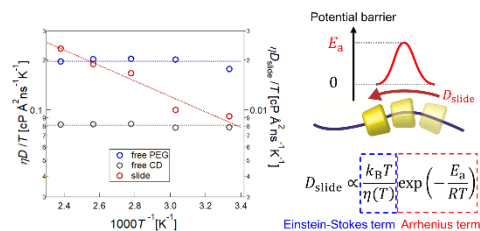


図 1. CD、PEG 単体、PR のスライド拡散係数の温度依存性と、軸上のポテンシャル障壁の模式図

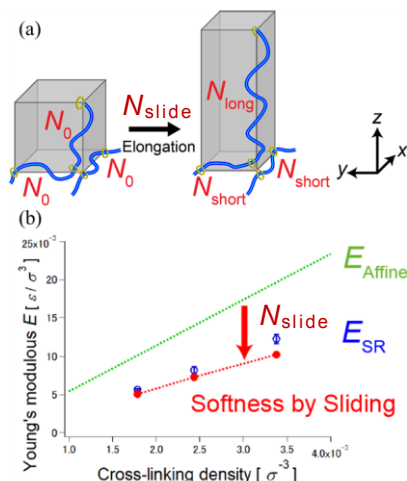


図 2. (a)構築した three-chain model の模式図、xy 方向の軸から z 方向に軸が引きずり出される。(b)(青丸)シミュレーションにより得られた環動ゲルのヤング率の架橋密度依存性(緑線)アフィンネットワークモデルによる予測値(赤線)式(2)による予測値

ョンを行った。全原子 MD シミュレーションによって、ポリロタキサンのスライド運動速度は室温で  $1.4 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$  程度となることが明らかになった。ゲル網目のサイズが 10nm 程度であることを考えると、環状分子がゲル網目を拡散するのに必要な時間は数  $\mu\text{s}$  程度となり、力学試験における伸長の時間スケールと比較して環状分子のスライド運動は十分速いことが分かった。そこで、まずはポリロタキサンの粗視化モデルの構築を試みたところ、7 員環以上の環を用いた場合環は軸上を比較的自由にスライドすることが明らかになった<sup>7</sup>。

その後、軸が十分速くスライド可能な 7 員環モデルを用いて、環動ゲルの粗視化モデルを作製し、一軸伸長計算を行い、環動ゲルの力学物性の分子的起源を考察した。

MD シミュレーションによって得られた環動ゲルの応力歪み曲線の形状は実験結果とよい一致を示した。伸長に伴う部分鎖長解析から、環動ゲルは伸長下において架橋点を經由して軸高分子が引きずり出されることが明らかになった。そこで伸長率 100%あたり引きずり出される軸セグメント数を  $N_{\text{slide}}$  と定義し、部分鎖の引きずり出しを考慮した Three-chain model を構築したところ(図 2(a))、以下の式(2)が得られ、この式による予測値は実際にシミュレーションによって得られた値を定量的に再現した<sup>8</sup> (図 2(b))。

$$E_{\text{SR}} = E_{\text{Affine}} \left( 1 - \frac{N_{\text{slide}}}{N_0} \right)^2 \quad (2)$$

$E_{\text{SR}}$  は環動ゲルのヤング率、 $E_{\text{Affine}}$  は古典ゴム弾性理論であるアフィンネットワークモデルによる理論値、 $N_0$  は伸長前の部分鎖長である。

続いて、環動ゲルの高伸長領域における伸び切り効果の抑制に関して議論する。同一架橋密度、架橋構造を持つ固定架橋、環動ゲルの応力-伸長比曲線から、固定架橋ゲルと比較して環動ゲルの応力の立ち上がりは緩やかであり、伸び切り歪みも大きくなることから、架橋点が軸上を滑ることで応力が大幅に緩和されることが明らかになった。

応力の起源は、分子配向によるエントロピー弾性と分子鎖に直接力がかかることによるエネルギー弾性に分けられる。前節で議論した three-chain model はエントロピー弾性を説明するものである。ここからは環動ゲルのエネルギー弾性を議論するために、軸高分子にかかる力  $F_{\text{bond}}$  の平均値を取得したところ。応力ひずみ曲線と同様に、環動ゲルにおける力の立ち上がりは固定架橋ゲルよりも高歪域にシフトすることが分かった。

エネルギー弾性が発現する  $\lambda=4$  (FCgel),  $\lambda=8$  (SR gel) において、軸分子モノマーの配向と力  $F_{\text{bond}}$  の散布図から、固定架橋ゲルにおいては、高分子鎖は伸長方向に強く配向せず、力のあまりかからない鎖が多く存在する一方、伸長方向に強く配向して大きな力がかかる応力集中鎖が存在することが分かる。一方、環動ゲルにおいては、分子配向の小さい鎖があまり存在せず、鎖全体が一様に配向し、応力集中鎖も存在しないことが明らかになった。

この応力集中鎖を可視化するために、 $70 \text{ } \varepsilon / \sigma$  を閾値として、それ以上の力がかかる鎖を赤く描画した(図 3(a)(b))。すると、固定架橋ゲルにおいては、この応力集中鎖は伸長方向にパーコレートすることが分かった。現実の材料ではこの応力集中鎖を起点として破壊が起こる。一方、環動ゲルにおいては、 $\lambda=8$  まで伸長してもこのような応力集中鎖が出現しないことが分かる。Fig. 3(c) に示すように、伸長とともに軸が引きずり出されて配向し、多数の引きずり出された軸で応力を支えることが明らかになった。

以上をまとめると、環動ゲルにおいては、伸長に伴って環動架橋点を通した軸の引きずり出しが起こり、伸び切り伸長時には多数の鎖で応力を支えることで、優れた高伸長性・強靱性を生み出していることが明らかになった。(図 3(d))

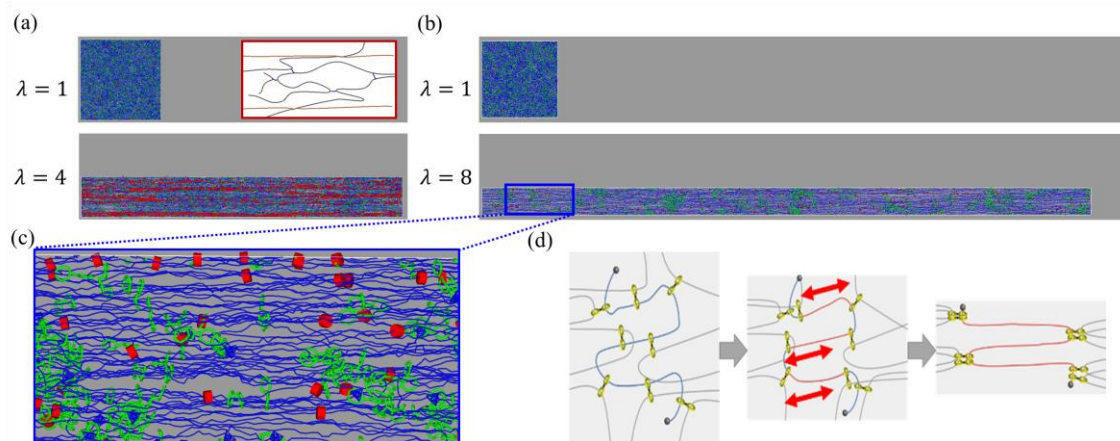


図 3 (a) 固定架橋ゲル (b) 環動ゲルにおける応力集中鎖の可視化、(c) 伸長時における環動ゲルの軸・環の分子配置 (d) 導き出された高伸長、強靱性発現メカニズム

### References

- (1) Takata, T. *Polym. J.*, **2006**, *38*(1), 1-20. (2) Harada, A. et al., *Nature* **1992**, *356*, 325-327. (3) Yui, N. et al., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6730-6737. (4) Okumura, Y. et al., *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 485-487. (5) Zhao, T. et al., *Macromolecules* **2003**, *36*, 9859. (6) Yasuda, Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9655-9663. (7) Yasuda, Y. et al., *Macromolecules* **2019**, *52* (10), 3787-3793. (8) Yasuda, Y. et al., *ACS Macro Lett.* *under review*.