

博士論文（要約）

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)

保田 侑亮

目次

1 章. 序論	4
1.1. 超分子とは	4
1.2. 高分子ロタキサン	5
1.3. 環動ゲル	8
1.4. 高分子のダイナミクス解析法としての分子シミュレーション	10
1.5. 本研究の目的	12
2 章. CD/PEG ポリロタキサンのダイナミクスの観測	13
2.1. 緒言	13
2.2. モデル・試行系	14
2.3. 解析方法	15
2.4. MD シミュレーションによる環、軸の並進ダイナミクス観測	19
2.5. スライド拡散運動	21
2.5.1 軸に沿った環のダイナミクス	21
2.5.2 スライドダイナミクスの温度依存性	23
2.5.3 スライド運動とポテンシャル障壁の相関	24
2.5.4 包接率・環の分子種依存性	26
2.6. 環の回転運動	28
2.7. 小括	33
3 章. 24-crown-8-ether 系ロタキサンにおける環のスライド挙動	34
3.1. 緒言	34
3.2. モデル・試行系	34
3.3. 軸の構造が環のスライド拡散挙動に与える影響	37
3.4. 中性子準弾性散乱実験	42
3.4.1. サンプル・実験系	42
3.4.2. 結果	44
3.5. 小括	47

4 章. 環動ゲルの構造-力学物性相関.....	48
4.1. 緒言	48
4.2. 粗視化モデル・試行系	48
4.2.1. ポリロタキサンの粗視化モデル	48
4.2.2. 環動ゲルの粗視化モデル	50
4.3. 解析方法.....	52
4.4. 結果	54
4.4.1. 環動ゲル・固定架橋ゲルの応力ひずみ曲線	54
4.4.2. 伸長下における環のスライド挙動・部分鎖長分布	55
4.4.3. 古典モデルへのスライド効果の導入	58
4.4.4. 理論・計算結果の比較	60
4.4.5. 環動ゲル・固定架橋ゲルの大変形挙動.....	61
4.4.6. 環動ゲルにおける強靱性	68
4.5. 小括	73
5 章. 結論	74
6 章. 謝辞	76
参考文献	78

第一章（p4-p12）は未発表データが含まれるため公開不可

2 章. CD/PEG ポリロタキサンのダイナミクスの観測

2.1. 緒言

第一章で述べたように、ロタキサンの応用先としては回転運動を利用した高活性薬剤やスライド運動を応用した分子マシン、強靱ゲルなどの応用が挙げられる。それぞれの材料はポリロタキサンのダイナミクスを機能として発現させており、これを分子論的に理解することは出来上がった分子マシンやゲルの機能を定める重要な因子である。例えば 1.1 節で紹介したロタキサンを用いた分子メモリ⁸の応答速度も環状分子のスライド運動の速さで決まるはずであり、この応答性を高めるためには速いスライド速度を示すロタキサンをデザインする必要がある。ポリロタキサンを架橋した環動ゲルは材料の力学物性にも、環状分子のスライド運動が大きく寄与する。実際、環動ゲルの動的粘弾性に対して環の大きさが寄与することも示されている。そのため、スライド運動の速さを制御すること、そのためにスライド運動のダイナミクスを解明する事は環動ゲルの力学・破壊物性を最大限引き出すことにもつながる。また、ポリロタキサンにおける回転運動は、1.2 節で説明したポリロタキサンを応用した薬剤¹⁶の活性を支配している。

ロタキサンの溶液中における分子運動は、主に α -CD/PEG 系のポリロタキサンを対象として様々な測定法によって調べられてきた。二次元 DOSY NMR 法によるポリロタキサン全体の重心拡散の観察³⁹、動的散乱法によるポリロタキサン溶液の協同拡散の計測²³などが報告されている。ポリロタキサン内部の局所運動モードを調べる試みとしては、中性子準弾性散乱法を用いた実験が行われている^{40,41}。重水素化 PEG を軸分子とするポリロタキサンを用いることで、ポリロタキサン溶液中における α -CD および PEG モノマーの拡散係数を計測することに成功している⁴¹。ただし、ポリロタキサン内部のスライド運動は、中性子準弾性散乱測定の世界領域よりも十分遅く、スライド運動の実測には至っていない。一方、NMR による緩和時間測定によってポリロタキサン溶液中における α -CD の回転緩和時間を算出したところ、 α -CD 単体に比べて、ポリロタキサン中の α -CD は軸分子である PEG の拘束により回転拡散が遅くなることが分かっている⁴¹。ただし、NMR での解析では、等方的な回転運動を仮定しており、軸分子を中心にした環状分子の異方的な回転運動は捉えられていない。

ロタキサンにおける環状分子の軸分子上におけるスライド運動、回転運動はロタキサンの機能に直結するにも関わらず、計測上の困難のため実験的手法では直接観測には実現していない。そこで、本研究では、全原子分子動力学シミュレーションを用いてロタキサン中における環状分子のスライド運動および回転運動の評価を行った。これまでのポリロタキサンの全原子分子シミュレーションでは、包接に伴う自由エネルギー利得に関する包接メカニズムを対象とした研究^{42,43}のみが行われており、分子ダイナミクスに関する研究は行

われてこなかった。本節では、CD/PEG 系のポリロタキサンのジメチルスルホキシド(DMSO) 溶液における環状分子のスライド・回転運動に関するシミュレーション結果を紹介する。まず、 α -CD/PEG 系のポリロタキサンにおいて、全原子モデルの妥当性を検証するために、ポリロタキサン中における環、軸モノマーの並進拡散係数を取得し、中性子準弾性散乱実験によって得られた値を再現することを確認した。さらに、 α -CD が PEG 上でスライドする運動モードを抽出し、スライド拡散係数を定量した。スライド運動に対して環状分子と PEG 分子との相互作用が重要であることに着目して、より大きな環状分子である β -CD/PEG、 γ -CD/PEG のポリロタキサンにおけるスライド運動についても解析を行った。最後に、 α -CD/PEG 系のポリロタキサンについて、環状分子の回転運動を解析し、NMR の測定結果⁴¹ と比較した結果を述べる。

2.2. モデル・試行系

CD、PEG、ポリロタキサンの全原子分子動力学シミュレーションには、GROMACS 2016.5⁴⁴ 並びに CHARMM 35 force field for ethers⁴⁵, CHARMM 36 force field for carbohydrates⁴⁶ を用いた(結合長は固定)。ポリロタキサンにおいては、環の軸からの脱包接を防ぐために、PEG 末端の水素原子のレナードジョーンズ半径を十分大きく設定した。ポリロタキサンの環状分子としては α -CD、 β -CD、 γ -CD の3種類を用い、軸高分子は PEG とした。PEG は 80 モノマーにより構成されるとし、PEG 上における環状分子の数によって包接率を制御した。

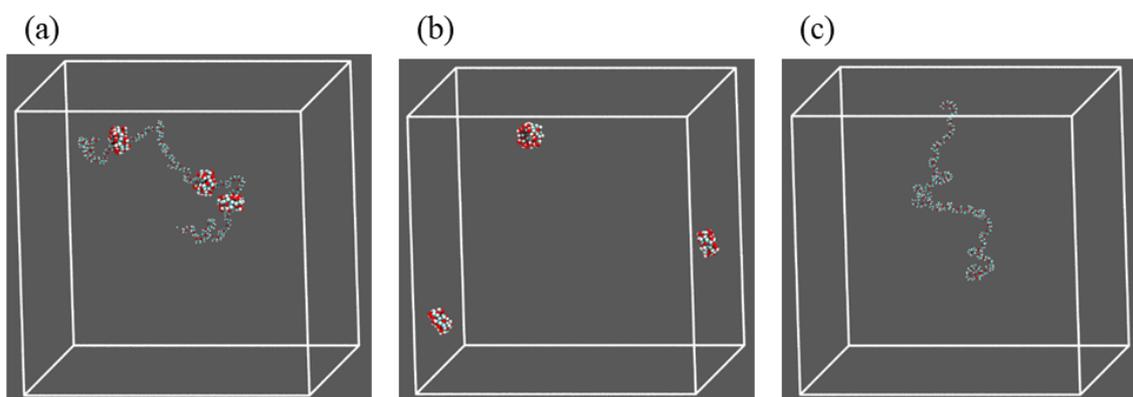


図 2.1. 各種溶液における全原子シミュレーションのスナップショット：(a) α -CD/PEG 系ポリロタキサン、(b) α -CD、(c) PEG

計算においては、一辺 15 nm のセルボックスを用い、その中にポリロタキサンを 1 分子配置した(図 2.1)。比較対象である CD および PEG の溶液では、ポリロタキサン溶液と CD、PEG の分子数が同一であるようにした(図 2.1 (b)、(c))。初期状態においてポリロタキサン

は一次元的に引き延ばされた状態で配置し、CD 同士は Head と Head、Tail-と Tail が向き合い、同じ向きの CD が交互に現れるように軸上に配置した。次に、最急勾配法を用いてエネルギー最小化計算を行い、その後 100 ps の NVT 緩和計算、200 ns の NPT 緩和計算を続けて行った。この際の圧力、温度制御法としてはそれぞれ、V-rescale 法⁴⁷と Parrinello-Rahman⁴⁸の方法を用いた。Van der Waals 相互作用と静電相互作用の近距離相互作用の取り扱いに関しては、1.0 Å未満はレナードジョーンズ相互作用、クーロン相互作用をそれぞれ用い、1.0~1.2 Åの間は 1.2 Åで 0 となる線形関数を用い、1.0 Åで 2 つの関数を接続した。長距離の静電相互作用の計算には Particle Mesh Ewald 法⁴⁹を用いた。計算の高速化のため、LINCS アルゴリズム⁵⁰を用いてすべての結合長を拘束した。200 ns NPT 緩和計算によって PR, PEG の回転半径 R_g が緩和したことを確認した後、200 ns の本計算を 300 K の元実行した。計算の時間刻みは 2 fs とし、原子位置は 1 ps ごとに出力した。温度は明記していない場合は 300 K に設定したが、後述する活性障壁の評価の際には、異なる温度におけるシミュレーションも行った (300 K - 420 K で 30 K 刻みの 5 点)。ただし、330 K, 360 K, 420 K は 100 ns, 450 K は 50 ns のみの計算となる。

2.3. 解析方法

並進運動

各 CD、PEG モノマーに対し、得られた 200ns に渡る水素原子のトラジェクトリーから、次の式に従って並進運動に対応する平均二乗変位(Mean squared displacement, MSD)を取得し、CD のみ (free CD)、PEG のみの系(free PEG)、PR 中の CD, PEG(CD in PR, PEG in PR)のダイナミクスを評価した。

$$\text{MSD}_H(t) = \langle (r_H(t + t_0) - r_H(t_0))^2 \rangle_{t_0}. \quad (2.1)$$

ここで $r_H(t)$ は時刻 t における水素原子の位置である。このようにして取得した各水素原子の MSD に対して、CD, PEG に分けてアンサンブル平均を取得することで、CD, PEG それぞれの並進拡散挙動を評価した。

$$\text{MSD}_x = \langle \text{MSD}_H \rangle_x \quad (x = \text{CD, PEG}). \quad (2.2)$$

得られた並進拡散に対応する MSD を得たのち、その時間に対する勾配を取得することで並進拡散係数 D_x ($x = \text{CD in PR, PEG in PR, free CD, free PEG}$) を評価し、中性子準弾性散乱試験の結果と比較した。この際勾配を取る範囲を中性子準弾性散乱試験と同じ 4.0 - 14.2 Å とした。

$$D_x = \frac{\Delta \text{MSD}}{6\Delta t} (\text{MSD} = 4.0 - 14.2 \text{ \AA}) \quad (2.3)$$

PEG in PR に関しては、対象の PEG モノマーを CD 包接位置からの距離によって分類した。この距離を CD 包接部位から数えたモノマー数 N_{mon} と定義し (図 2.2)、 N_{mon} に対する $D_{\text{PEG in PR}}$ の依存性を取得することで PEG の CD 包接位置からの距離とその運動性の相関を観測した。

スライド運動解析

我々は実験的に観測可能な並進拡散挙動をシミュレーションによって再現することを試みるだけでなく、シミュレーションによってしか見ることのできないダイナミクスの観測を試みた。即ち、ポリロタキサン中におけるスライド・回転運動などの内部運動モードである。

スライド運動モードに関しては、まず軸 PEG に沿った環の一次元座標を定義する必要がある。まず軸 PEG をモノマーごとに区切り、一方の末端からもう一方の末端に向かって番号を(index)を付与した(図 2.2)。その後 200 ns 本シミュレーションの各時間ステップにおいて、環状分子の重心位置を計算し、その後各環状分子の最近接モノマー $\text{index}(i(t))$ を取得し、時間に対して整理した。このようにして取得した各時間における CD の一次元座標情報を用いて、index を時間に対してプロットして環状分子の一次元トラジェクトリーを作成した。その後、以下の式を用いてスライド運動に対応する平均二乗変位 $\text{MSD}_{\text{slide}}$ を定義した。

$$\text{MSD}_{\text{slide}}(t) = \langle (i(t + t_0) - i(t_0))^2 \rangle_{t_0}. \quad (2.4)$$

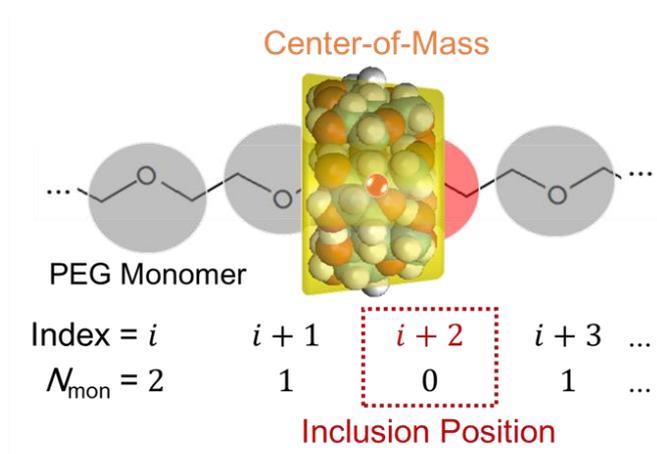


図 2.2. index, N_{mon} の定義

自由エネルギー解析

ポリロタキサンのダイナミクスを支配する重要な因子として、環と軸の相互作用が挙げられる。今回はスライド運動解析と同時に、熱力学的積分法を用いて、軸上における環の感じる自由エネルギーランドスケープの算出を試みた。PEG 軸高分子を構成する酸素原子-炭素原子-炭素原子-酸素原子間の結合をそれぞれ 10 等分して酸素原子-酸素原子間に 30 個の点を作製した。その後、それぞれの点に環状分子を拘束したうえで 2ns の計算を行い、その際に働く力の軸方向への射影成分の平均値を取得した (f_{CD} とする)。軸上の座標を λ として定義し、この力 f_{CD} を軸方向に向かって積分することでポテンシャルランドスケープを算出した。拘束方法は CD 骨格の重心と炭素・酸素原子の距離を LINCS アルゴリズム⁵⁰によって拘束した。このようにして得られた 30 点分の f_{CD} を使い、PEG 軸方向に向かって積分を行うことで、O-C-C-O 間の活性障壁を算出した。式の形で表現すると 2.5 式のようなになる。

$$\Delta G(\lambda) = \int -f_{CD} d\lambda \quad (2.5)$$

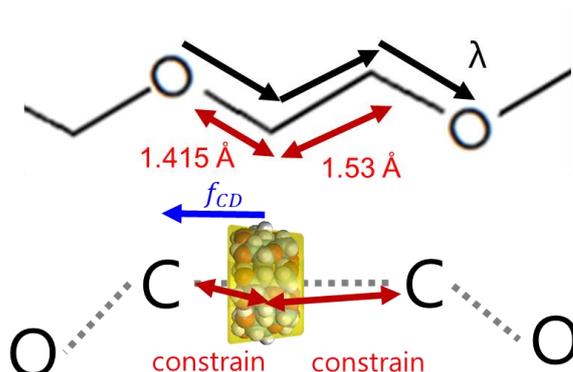


図 2.3 熱力学的積分法の模式図

回転運動解析

回転運動の解析に関して、環状分子を貫通並びに横断する方向に配向ベクトル ($\vec{u}(t)$) を取得し、その二次の時間相関を取ることで、回転相関緩和挙動を観測した。得られた回転相関関数 C_2 を取得することで回転運動を評価した。

$$C_2(t) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{3\langle \vec{u}(t) \cdot \vec{u}(0) \rangle - 1}{2} \quad (2.6)$$

配向ベクトルの取り方として、複数の候補が存在する。仮にこの C_2 の形状が配向ベクトルの取り方に依存する場合、それは環の回転が異方的であることを意味する。我々は、環を

貫通する方向 (axial vector)と環を横断する方向(cross vector)の二種の配向ベクトルを定義し、それぞれの3次元回転に対応する C_2 を取得し、評価した。すると、axial vector の自己相関に関しては環の対称軸が傾く運動モードに対応する緩和モードが観測されるはずである。このモードを *tilting mode* と名付ける (図 2.4)。その一方で、cross vector の自己相関に関しては *tilting mode* のほか、環が対称軸周りを回転する緩和モードが同時に観測されるはずである。このモードを *wheeling mode* と名付ける (図 2.4)。以上より、axial vector の緩和には *tilting mode* のみ、cross vector の緩和には *tilting* と *wheeling* が混じったモードが観測されるので、それぞれ対応する C_2 を $C_{2,tilt}$, $C_{2,mix}$ と名付けた。

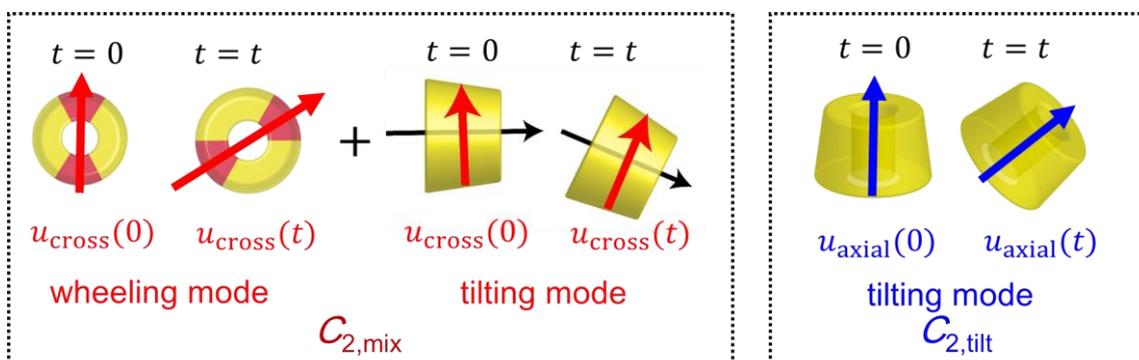


図 2.4 orientation vector と観測されるモードの相関

加えて、cross vector に関しては *wheeling mode* のみの抽出を試みた。手法としては、すべての環状分子、時間に対して axial vector を z 軸方向に並ぶように回転させ、その際の cross vector を取得し、その相関を取得した。この回転操作後の cross vector を $u_{cross,2D}$ と表記し、 $C_{2,tilt}$, $C_{2,mix}$ と同様に 2 次の時間相関を取得した。この $u_{cross,2D}$ の時間相関を $C_{2,wheel}$ とした。その際、2次元平面上での回転運動であり、長時間域で $\langle \vec{u}(t) \cdot \vec{u}(0) \rangle = 1/2$ となることを考慮し定義式は以下のようにした。

$$C_{2,wheel}(t) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{2 \langle \vec{u}_{cross,2D}(t) \cdot \vec{u}_{cross,2D}(0) \rangle - 1}{1} \quad (2.7)$$

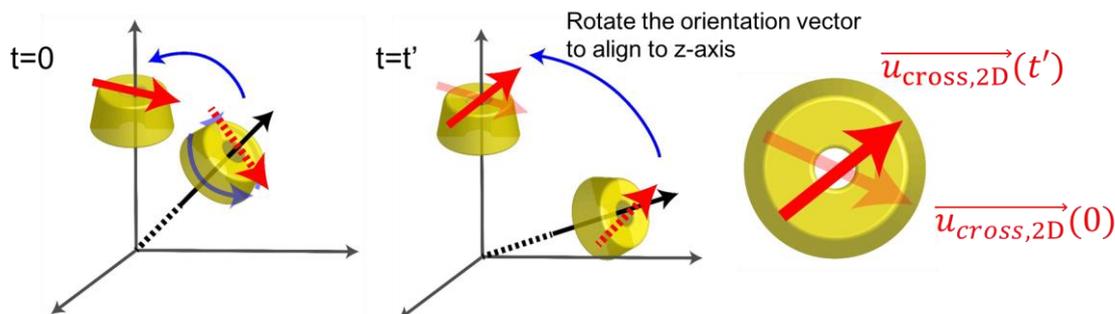


図 2.5 wheeling mode 抽出の模式図

2.4. MD シミュレーションによる環、軸の並進ダイナミクス観測

まず、 α -CD/PEG 系ポリロタキサン溶液の分子動力学シミュレーションにより、 α -CD、PEG モノマーの並進運動を評価し、中性子準弾性散乱の実験結果と比較した。シミュレーションでは 80 mer の PEG 上に α -CD 数が 3 個（包接率は 7%）存在するポリロタキサンを用い、中性子準弾性散乱実験で用いたポリロタキサンと同様にそろえた。シミュレーションによって得られた PEG 単体、 α -CD 単体、ポリロタキサン中の α -CD の平均二乗変位を図 2.6 に示す。PEG モノマーの拡散は α -CD よりも速いことが分かる。また、ポリロタキサン中の α -CD の拡散係数は α -CD のみの系と比較してわずかに遅いダイナミクスを示すことが明らかになった。この傾向は我々が先に行った中性子準弾性散乱実験の結果と一致している。さらに、中性子準弾性散乱実験の空間レンジに対応した MSD 域 ($4.0-14.2 \text{ \AA}$) において、MSD の時間に対する傾きから並進拡散係数 D を評価した。結果を表 2.1 に示す。中性子準弾性散乱実験およびシミュレーションから得られた並進拡散係数を比較すると（表 2.1）、両者はおおよそ良い一致を示し、シミュレーションの正当性が検証された。

さらに、ポリロタキサンにおける PEG の運動モードを解析した。中性子準弾性散乱測定の結果から、PR 中の PEG の運動にはモード分散が存在することが明らかになった。これは PEG in PR はこの $4.0-14.0 \text{ \AA}$ 時空間域において、単純な拡散モードではなく複数のモードのモードに分離し、それぞれの拡散係数はポリロタキサン中の環の並進拡散、PEG 単体の並進拡散の拡散定数に近い値を示すという結果が得られた⁴¹。この PEG in PR の運動モード分散に関して解析するために、PEG モノマーの拡散係数を求めた。ここで、シミュレーションの結果から、環からのモノマー距離（図 2.2 中の N_{mon} ）を変数として、モノマーの拡散係数をプロットすると、図 2.7(a)のような分布となった。このプロットから、PEG モノマーの拡散係数は環に最も近接している場合は環と同じで、環から離れるごとに速くなり、PEG 単体の拡散係数に漸近することが分かる。このことから、図 2.7(b)に示すように、環付近の PEG モノマーは環により強く拘束を受けるものの環から離れるにしたがって拘束が解けると推測される。

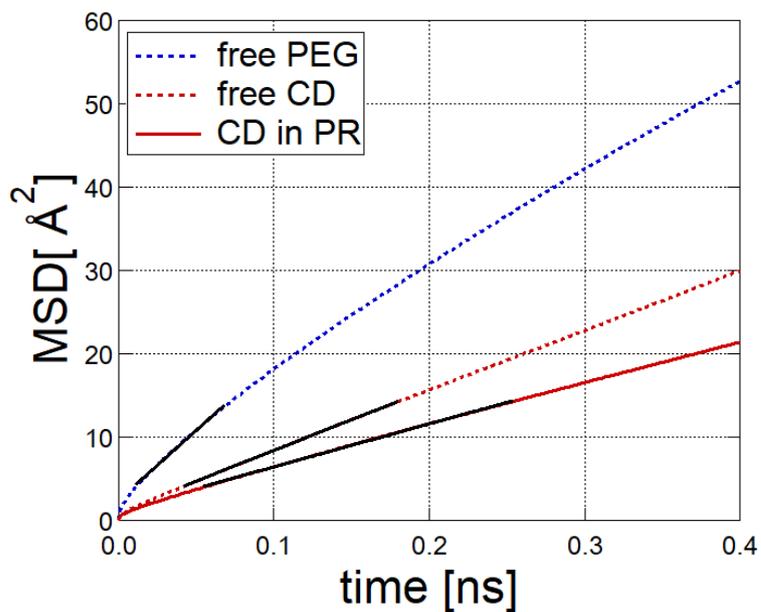
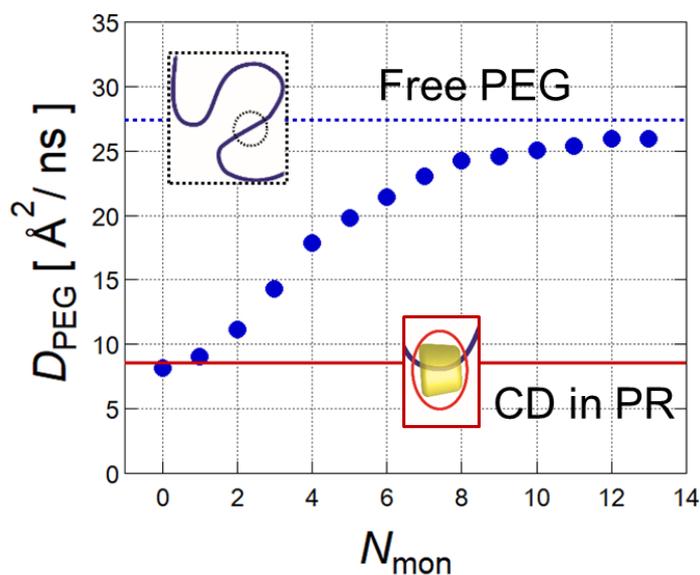


図 2.6. PEG 単体、 α -CD 単体、ポリロタキサン中の α -CD の MSD

表 2.1 QENS 測定⁴¹, MD シミュレーションによって算出した環・軸の拡散係数

Sample	Free PEG	Free CD	CD in PR
D (QENS) [10^{-7} cm ² /s]	40	13	11
D (MD) [10^{-7} cm ² /s]	27	12	8.6

(a)



(b)

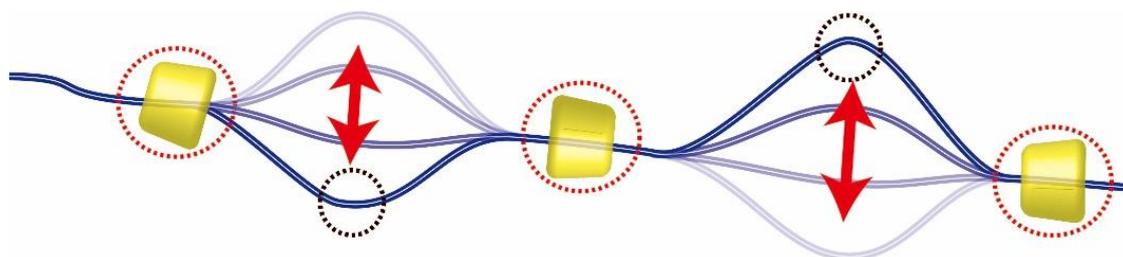


図 2.7. (a)環の拡散係数の N_{mon} 依存性、(b)(a)から予想される環と軸のダイナミクス

2.5. スライド拡散運動

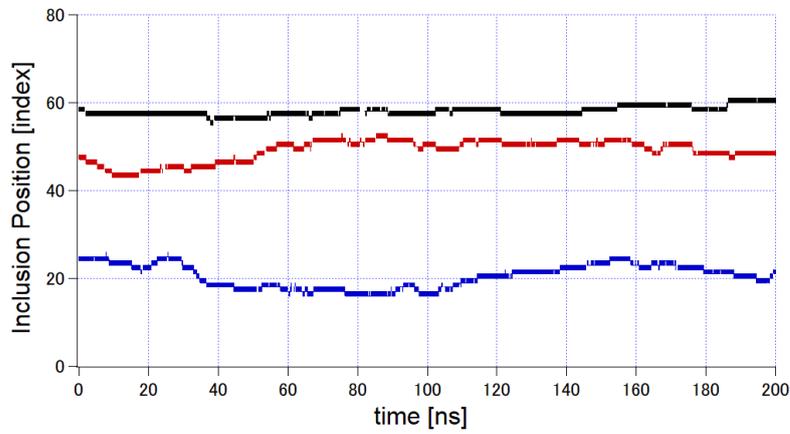
2.5.1 軸に沿った環のダイナミクス

MDの結果が実験を再現することが明らかになったので、ここからポリロタキサンにおける環状分子のスライドダイナミクスの抽出を試みた。ここでも、包接率7%の α -CD/PEGポリロタキサンを用いた。 α -CDと最近接の軸モノマーindexから算出した、軸上における環のトラジェクトリーを図2.8(a)に示す。このトラジェクトリーから式2.4を用いてMSDを算出すると、図2.8(b)のような時間依存性を示した。MSDは100 ps以内の短い時間域において急激に立ち上がり、その後時間に対して比例することが明らかになった。このことから、軸上における環の運動は100 ps以内で活性障壁の間を往復するジャンプ拡散運動になっていることが考えられる。遅い拡散モード域において、MSDの時間に対する傾きから拡散係数 D_{slide} を評価した。この際、拡散は1次元的であるため前係数を1/6から1/2に変更し、

$$D_{\text{slide}} = \frac{\Delta \text{MSD}_{\text{slide}}(t)}{2 \Delta t} \quad (2.8)$$

とした。力場の平衡長から PEG モノマーの値を 3.68 \AA として index と nm を換算したところ、 D_{slide} の値は $1.42 \text{ \AA}^2/\text{ns}$ 程度と見積もられ、環の並進拡散係数 ($8.6 \text{ \AA}^2/\text{ns}$) と比較して非常に遅いことが明らかになった。

(a)



(b)

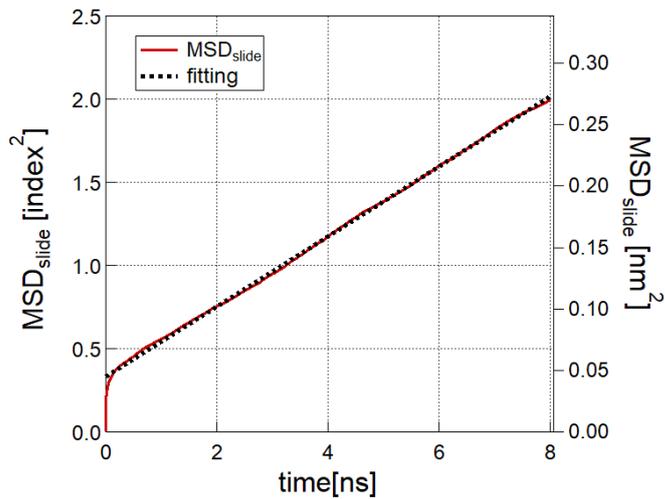


図 2.8 (a)軸に沿った環のトラジェクトリー(b)スライド運動に対応する環の MSD

2.5.2. スライドダイナミクスの温度依存性

スライドダイナミクスに関してより詳細に調べるため α -CD 単体の並進拡散、PEG 単体のモノマー拡散、ポリロタキサンのスライド拡散に対応する MSD の温度依存性を調べた。300 K~420 K の各温度に対して 300 K と同様に並進拡散、スライド拡散に対応する MSD を算出したところ、図 2.9 に示すような依存性を示した。 α -CD、PEG モノマーの並進拡散に関しては温度に比例して MSD が変化したのに対し、スライド拡散に関しては温度上昇に対して急激に MSD が上昇した。これを以下の Einstein-Stokes 式を用いて整理することを試みた。

$$D = \frac{k_B T}{6\pi R_h \eta(T)}. \quad (2.9)$$

溶媒粘度、温度を用いて拡散係数を $\eta D/T$ のように規格化した。溶媒粘度は実験値⁵¹と半経験式である Andrade の式⁵²から算出した。すると、 α -CD 単体、PEG 単体の拡散係数に関しては温度依存性が無くなったのに対し、ポリロタキサンのスライド運動に対応する拡散係数は図 2.9(d) に示すように、アレニウスの温度依存性が残ることが明らかになった。この結果から、スライド拡散係数においては Einstein-Stokes 項の他に、活性障壁項が残ることが明らかになった⁴⁸。この活性障壁の値を E_a とすると、 E_a は 8.92 kJ/mol となった。スライド運動がジャンプ拡散モードとなることを考えると、この値は軸上における環のポテンシャル障壁と相関すると考えられる。即ち、以下の式のように表される⁵³。

$$D_{\text{slide}} \propto \frac{k_B T}{\eta(T)} \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right). \quad (2.10)$$

ここで、 R は気体定数、 k_B はボルツマン定数である。

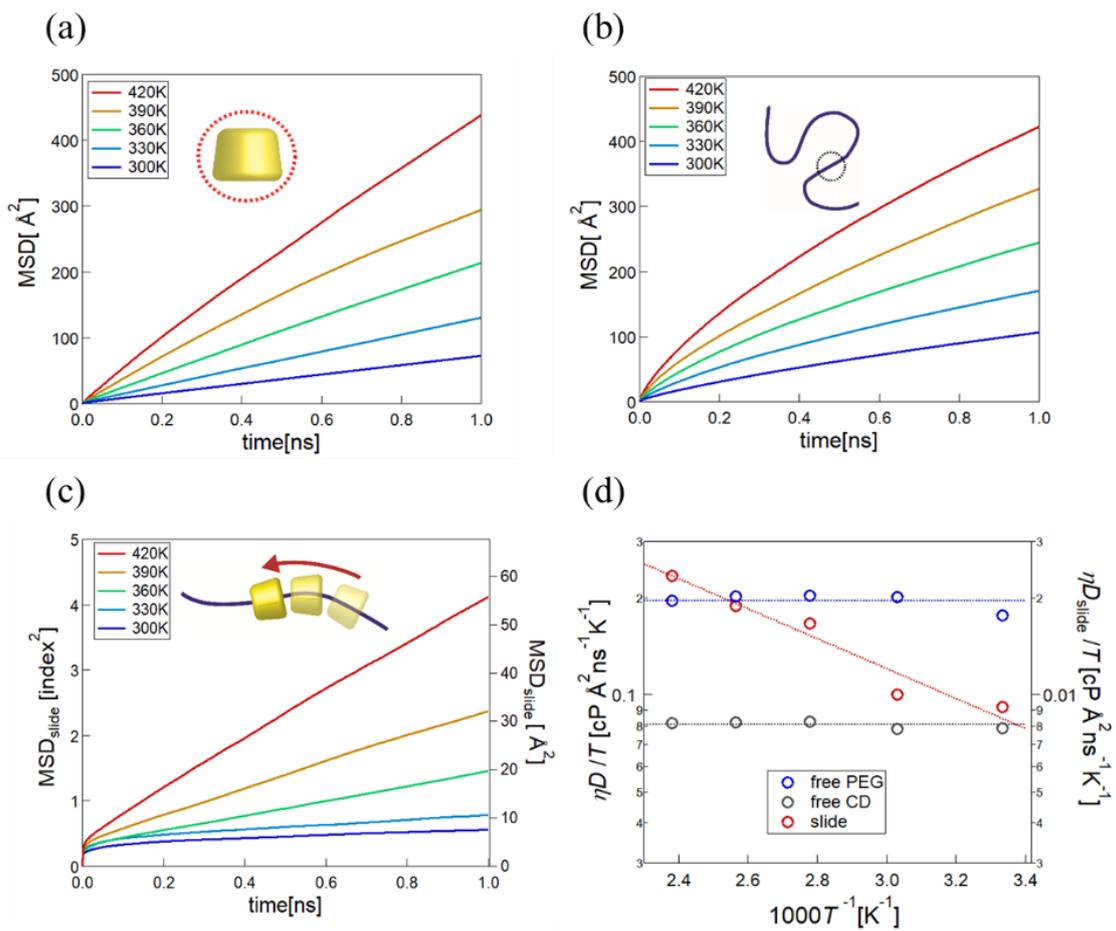


図 2.9 (a) α -CD 単体、(b) PEG 単体の並進拡散、(c) ポリロタキサンにおけるスライド拡散の平均二乗変位の温度依存性、(d) 規格化拡散係数の温度依存性

第二章 2.5.3 節～第四章(p24 - p73)は未発表データが含まれるため公開不可

第5章. 結論

本研究を通して、分子マシンや強靱な環動ゲルとしての応用が期待されているポリロタキサンにおけるスライド・回転運動モードの解明、並びにスライド運動が環動ゲルの力学物性に与える効果に関して全原子分子動力学法、粗視化分子動力学法を用いて解明を試みた。 α -CD/PEG系ポリロタキサンに対して全原子分子動力学法を用いて、環のスライド拡散係数を定量することに成功した。また、この拡散係数は軸上のポテンシャル障壁によって支配されることを明らかにし、スライド運動を定式化することに成功した ($D_{\text{slide}} \propto \frac{k_B T}{\eta} \exp\left(-\frac{E_a}{k_B T}\right)$)。また、環の種類が変わるとスライド拡散係数が変化する事を実際に確認した。この結果は、分子マシンや分子スイッチとして応用が進んでいるロタキサン材料の分子デザインを行う上で重要な成果であり、今後この式を用いて任意のスライド速度を持つロタキサンのデザインが可能になることが期待される。環の拡散係数がポテンシャル障壁と相関していることが明らかになった一方で、その前係数に関しては十分に理解が進んでいない。今後の展望としては他の軸と環の組み合わせに対してもポテンシャル障壁の検討を含めた解析を行うことで、得られた式の一般性を検討すると同時に、前係数の支配因子を解明することが重要である。これにより、スライドダイナミクスよりも定量的な理解が見込まれる。

また、CD/PEG系ポリロタキサンのみならず、クラウンエーテル系ロタキサンにおいてもスライド運動の解析を行った。その結果、クラウンエーテル系においてはカルボニル基の存在がスライド運動を妨げることが明らかになった。軸にカルボニル基の存在しないロタキサンをデザインし、実際に中性子準弾性散乱実験によりそのダイナミクスを観測したところ、環と軸の内部モードに起因すると思われる動的構造因子におけるダイナミクス分散が観測された。

もう一つの重要なポリロタキサンの分子ダイナミクスである環の回転運動に関しても、 α -CD/PEG系ポリロタキサンに対して全原子分子動力学シミュレーションを行った。シミュレーションによって得られた回転時間は NMR の測定結果とおおよそ一致していた。また、環の回転速度は回転方向によって異方性があることを見出した。また、この回転速度は環の包接率によっても異なることを明らかにした。本研究はポリロタキサンを用いた薬剤をデザインする際に有用であるが、回転速度を決める因子は明らかになっておらず、より定量的な理解のために環と軸の組み合わせを変えたより詳細な検討が必要である。

次いで、粗視化分子動力学法を用いて環動ゲルの粗視化モデルをデザインし、力学物性のシミュレーションを行った。その結果、環動ゲルの低いヤング率・強靱性といった特徴的な物性を再現することに成功した。さらに、それらの物性と伸長下での環のスライド距離 N_{slide}

を定量的に結び付けることに成功した($E_{SR} = E_{\text{affine}} \left(1 - \frac{N_{\text{slide}}}{N_0}\right)^2$)。また、環動ゲルの高伸長に関しては軸が 8 の字架橋点を介して伸長方向に引きずり出されることで発現すること、強靭性に関しては引きずり出された複数の軸が多数の鎖で応力を支えることで発現することがシミュレーションによって明らかになった。本研究は環動ゲルの柔軟・強靭化の分子論的メカニズムを解明した初めての研究であり、さらなる強靭環動ゲルのデザインにおいて非常に有用であり、今後はこの研究をもとに様々な新規環動ゲルがデザインされると期待される。しかしながら、この N_{slide} を決める因子は明らかになっておらず、包接率、軸長、高分子濃度等を変えて同様の検討を行うことで、より詳細な環動ゲルの構造 - 物性相関を解明することが必要である。また、今回試行した系は平衡に近い系であり、破断しない結合ポテンシャルを用いている。従って、応力緩和並びに破壊のダイナミクス、動的粘弾性に関しては未観測である。今後の展望として、環の拡散係数 D_{slide} や N_{slide} が環動ゲルの動的粘弾性にどのように影響するかを調べることで、自在な粘弾性、強靭性を持つ環動ゲルの分子デザインが可能となると期待される。

第6章 謝辞

本論文を書き上げるにあたり、様々な方々にお世話になりましたので、本章で感謝申し上げます。

伊藤耕三教授にはテーマの立ち上げ、研究指導、論文執筆のすべての面で非常にお世話になりました。特にもともと実験系の研究室である伊藤・横山研究室に入ってきて計算テーマをやりたいと申し上げた私の希望を聞き入れてくださり、名古屋大学、産総研との共同研究を設定してくださいました。学会、研究会にも参加させていただき、成長の機会を与えてくださいました。大変感謝いたします。

横山英明准教授には、特に報告会やディスカッションを通して主に物理化学的知見からのアドバイスを多くいただきました。常に鋭く的確な指摘を下さり、先生のおかげで研究を一步も二歩も前に進めることができた経験は多々思い出されます。大変失礼いたします。

産総研 機能材料コンピューテーショナルデザイン研究センター 森田裕史チーム長には共同研究を通して、粗視化分子動力学計算のいろはをご指導いただきました。特に解析計算の計算法、解釈に関しては常にご意見を頂戴しておりました。大変感謝いたします。

産総研 戸田昌利 元研究員には、森田先生と同様に粗視化分子動力学法のいろはを教えていただき、特に python コードの書き方や具体的な解析アルゴリズムに関しては常に先生の知見を頼らせていただいております。大変感謝いたします。

名古屋大学 (現東京大学) 岡崎進教授には、共同研究を通して大変お世話になりました。全原子 MD 計算のいろはを教えていただき、また結果に関して多くの議論をさせていただきました。先生のおかげで投稿論文を洗練されたものにすることができ、一流の化学専門紙である JACS のカバーを飾ることができたのだと考えております。大変感謝いたします。

名古屋大学 藤本和士助教には、共同研究を通して大変お世話になりました。岡崎先生と同様、全原子 MD 計算のいろはをご教示いただきました。また、藤本先生には学会などでお会いするために (たいてい眞弓講師と一緒に) お酒の席に招いていただき、先生のおかげで非常に楽しい研究生生活を過ごさせていただきました。研究者としての人生・進路指導に関しても多くの言葉を頂きました。大変感謝いたします。

CROSS の山田武研究員には全原子 MD 計算と比較する実験データの解釈に関して議論させていただき、クラウンエーテル系ロタキサンの中性子散乱実験を行った際も装置の操作、解析に関して非常に丁寧に教えていただきました。大変感謝いたします。

東京工業大学の高田十志和教授並びに高田グループの方々には、共同研究、並びに MD 計算によってデザインしたクラウンエーテル系ロタキサンの合成を実際に行っていただき、大変お世話になりました。

眞弓皓一講師には私の研究指導、論文執筆指導をしていただき、大変お世話になりました。先生自身は実験系のバックグラウンドにもかかわらず、ディスカッションはほぼ毎日行っ

ていただき、いただいた知見は数え切れません。論文や予稿などをご高覧頂く際も、土日や夕方に見ていただくことも多く、大変苦勞をかけたと思います。研究者として未熟な私を粘り強く指導して下さり、本当にありがとうございました。研究者としての人生・進路指導に関しても多くの言葉を頂き、今後研究者として生きてゆくうえで眞弓先生は目標となると思います。大変お世話になりました。

東京大学理学部物理学科 常行真司教授には、リーディング大学院 MERIT の副指導教員として、シミュレーション結果の解釈に関して多くの知見を頂戴しました。大変感謝いたします。

秘書の飯田さまには日頃の研生活を円滑に進めるうえで大変お世話になりました。学生が事務作業に触れることなく研究に集中できるのは飯田さまのおかげです。飯田さんがいなければ研究室生活そのものが成り立たなかったと思います。大変感謝いたします。

前田利菜 元助教には、報告会の際に助言を多く頂きました。特に計算系の私から出ない発想のものもあり、毎回非常に参考になりました。大変感謝いたします。

上沼駿太郎君、王于誠君は研究室の同期で、かつ両者とも非常に優秀でしたので常に切磋琢磨できる関係でした。飲みに行くことも多々あり、その際には今後の研究人生に関して熱く議論でき、二人のおかげで大変実りある研究室生活にすることができました。

卒業生の日高悠太君とはポリロタキサンの並進・回転ダイナミクスに関して私がシミュレーション、彼が実験を行うという体制で多くの実りある議論を行うことができ、共著で論文を書くことができました。

去年から発足した研究室の計算グループの青村幸典君、増本丈慶君、篠原悠君には自分の研究結果の解釈に関して議論させてもらいました。自分からは出ない発想や助言をもらうこともありました。それだけでなく、各人の研究成果を議論させてもらうことで自分の研究に生かすこともできました。大変感謝いたします。

普段より研究に関する議論や研究室行事を通して関わり、充実した研究室生活を送らせていただいた、伊藤・横山研究室の皆様には感謝を申し上げます。

最後に、私を育ててくれ、博士進学を許していただき常に応援してくれた両親に感謝の意を込めて、この博士論文の結びとさせていただきます。

保田侑亮

参考文献

1. Pedersen, C. J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (26), 7017–7036
2. Wasserman, E. The Preparation of Interlocking Rings: A Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (16), 4433–4434.
3. Harrison, I. T.; Harrison, S. The Synthesis of a Stable Complex of a Macrocyclic and a Threaded Chain. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5723–5724.
4. Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P. A Synthetic Molecular Trefoil Knot. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1989**, *28* (2), 189–192.
5. Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S. H.; Cave, G. W. V.; Atwood, J. L.; Stoddart, J. F. Molecular Borromean Rings. *Science* (80-.). **2004**, *304* (5675), 1308–1312.
6. Anelli, P. L.; Spencer, N.; Fraser Stoddart, J. A Molecular Shuttle. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (13), 5131–5133.
7. Badjic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. A Molecular Elevator. *Science*, 2004, *303*(5665), 1845 – 1849
8. Green, J. E.; Wook Choi, J.; Boukai, A.; Bunimovich, Y.; Johnston-Halperin, E.; Deionno, E.; Luo, Y.; Sheriff, B. A.; Xu, K.; Shik Shin, Y.; Tseng, H. R.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. A 160-Kilobit Molecular Electronic Memory Patterned at 1011 Bits per Square Centimetre. *Nature* **2007**, *445* (7126), 414–417
9. Lewis, J. E. M.; Winn, J.; Cera, L.; Goldup, S. M. Iterative Synthesis of Oligo[n]Rotaxanes in Excellent Yield. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (50), 16329–16336
10. Aoki, D.; Uchida, S.; Nakazono, K.; Koyama, Y.; Takata, T. Macromolecular [2]Rotaxanes: Effective Synthesis and Characterization. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2* (6), 461–465
11. Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. The Molecular Necklace: A Rotaxane Containing Many Threaded α -Cyclodextrins. *Nature* **1992**, *356* (6367), 325–327
12. Araki, J.; Ito, K. Recent Advances in the Preparation of Cyclodextrin-Based Polyrotaxanes and Their Applications to Soft Materials. *Soft Matter* **2007**, *3* (12), 1456–1473
13. Okumura, Y.; Ito, K. The Polyrotaxane Gel: A Topological Gel by Figure-of-Eight Cross-Links. *Adv. Mater.* **2002**, *13* (7), 485–487
14. Kato, K.; Okabe, Y.; Okazumi, Y.; Ito, K. A Significant Impact of Host-Guest Stoichiometry on the Extensibility of Polyrotaxane Gels. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (90), 16180–16183.
15. Jiang, L.; Liu, C.; Mayumi, K.; Kato, K.; Yokoyama, H.; Ito, K. Highly Stretchable and Instantly Recoverable Slide-Ring Gels Consisting of Enzymatically Synthesized Polyrotaxane with Low Host Coverage. *Chem. Mater.* **2018**, *30* (15), 5013–5019

16. Ooya, T.; Eguchi, M.; Yui, N. Supramolecular Design for Multivalent Interaction: Maltose Mobility along Polyrotaxane Enhanced Binding with Concanavalin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (43), 13016–13017.
17. Yui, N.; Ooya, T. Molecular Mobility of Interlocked Structures Exploiting New Functions of Advanced Biomaterials. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (26), 6730–6737.
18. Kato, K.; Ikeda, Y.; Ito, K. Direct Determination of Cross-Link Density and Its Correlation with the Elastic Modulus of a Gel with Slidable Cross-Links. *ACS Macro Lett.* **2019**, *8* (6), 700–704.
19. Ito, K. Novel Entropic Elasticity of Polymeric Materials: Why Is Slide-Ring Gel so Soft? *Polym. J.* **2012**, *44* (1), 38–41 DOI: 10.1038/pj.2011.85.
20. Ito, K. Novel Cross-Linking Concept of Polymer Network: Synthesis, Structure, and Properties of Slide-Ring Gels with Freely Movable Junctions. *Polym. J.* **2007**, *39* (6), 489–499.
21. Mayumi, K.; Tezuka, M.; Bando, A.; Ito, K. Mechanics of Slide-Ring Gels: Novel Entropic Elasticity of a Topological Network Formed by Ring and String. *Soft Matter* **2012**, *8* (31), 8179–8183.
22. Liu, C.; Kadono, H.; Mayumi, K.; Kato, K.; Yokoyama, H.; Ito, K. Unusual Fracture Behavior of Slide-Ring Gels with Movable Cross-Links. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6* (12), 1409–1413.
23. Zhao, C.; Domon, Y.; Okumura, Y.; Okabe, S.; Shibayama, M.; Ito, K. Sliding Mode of Cyclodextrin in Polyrotaxane and Slide-Ring Gel. *J. Phys. Condens. Matter* **2005**, *17* (31), S2841–S2846.
24. Katsuno, C.; Konda, A.; Urayama, K.; Takigawa, T.; Kidowaki, M.; Ito, K. Pressure-Responsive Polymer Membranes of Slide-Ring Gels with Movable Cross-Links. *Adv. Mater.* **2013**, *25* (33), 4636–4640.
25. 下澤秀春、東京大学大学院 修士論文 (2016)
26. Yasuda, Y.; Matsunobu, H.; Narita, T.; Yokoyama, H.; Mayumi, K.; Ito, K. Dynamic Light Scattering Study on Particle Diffusion in Slide-Ring Gels: Enhanced Fluctuation of Sliding Networks, *Ninon Reoroji Gakkaishi*, **2020**, *48*(3), 1-8.
27. Karino, T.; Okumura, Y.; Zhao, C.; Kataoka, T.; Ito, K.; Shibayama, M. SANS Studies on Deformation Mechanism of Slide-Ring Gel. *Macromolecules* **2005**, *38* (14), 6161–6167 .
28. Shinohara, Y.; Kayashima, K.; Okumura, Y.; Zhao, C.; Ito, K.; Amemiya, Y. Small-Angle X-Ray Scattering Study of the Pulley Effect of Slide-Ring Gels. *Macromolecules* **2006**, *39* (21), 7386–7391.
29. 岡崎進、コンピュータ・シミュレーションの基礎 化学同人
30. Allen, M. P., and Tildisley, D. J., *Computer Simulation of Liquids*, 2nd. Ed. Oxford University Press,
31. Tamai, Y.; Tanaka, H.; Nakanishi, K. Molecular Dynamics Study of Polymer–Water Interaction in Hydrogels. 1. Hydrogen-Bond Structure. **1996**, *9297* (95), 6750–6760.
32. Tamai, Y.; Tanaka, H.; Nakanishi, K. Molecular Dynamics Study of Polymer-Water Interaction in Hydrogels. 2. Hydrogen-Bond Dynamics. *Macromolecules* **1996**, *29* (21), 6761–6769.
33. M. Rubinstein and R. H. Colby, *Polymer Physics*, Oxford University Press, Oxford, UK, 2003

34. Kremer, K.; Grest, G. S. Dynamics of Entangled Linear Polymer Melts: A Molecular-Dynamics Simulation. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92* (8), 5057–5086.
35. Doi, M.; Edwards, S. F. *The Theory of Polymer Dynamics*; Clarendon Press: Oxford, 1986.
36. Duering, E. R.; Kremer, K.; Grest, G. S. Relaxation of Randomly Cross-Linked Polymer Melts. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *67* (25), 3531–3534.
37. Hagita, K.; Morita, H.; Doi, M.; Takano, H. Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Filled Polymer Nanocomposites under Uniaxial Elongation. *Macromolecules* **2016**, *49* (5), 1972–1983.
38. Higuchi, Y.; Saito, K.; Sakai, T.; Gong, J. P.; Kubo, M. Fracture Process of Double-Network Gels by Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation. *Macromolecules* **2018**, *51* (8), 3075–3087.
39. Zhao, T.; Beckham, H. W. Direct Synthesis of Cyclodextrin-Rotaxanated Poly(ethylene glycol)s and Their Self-Diffusion Behavior in Dilute Solution. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9859–9865.
40. Mayumi, K.; Nagao, M.; Endo, H.; Osaka, N.; Shibayama, M.; Ito, K. Dynamics of Polyrotaxane Investigated by Neutron Spin Echo. *Physica B* **2009**, *404*, 2600–2602.
41. 日高悠太 東京大学大学院 修士論文 (2019)
42. Bastos, M.; Afonso, M.; Caçote, M. H. M.; Ramos, M. J. Interactions in the Model System α -Cyclodextrin-Glycerol: Experimental and Theoretical Study. *J. Chem. Soc. - Faraday Trans.* **1997**, *93* (11), 2061–2067.
43. Liu, P.; Chipot, C.; Shao, X.; Cai, W. How Do α -Cyclodextrins Self-Organize on a Polymer Chain? *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116* (33), 17913–17918.
44. Berendsen, H. J. C.; van der Spoel, D.; van Drunen, R. GROMACS: A Message-Passing Parallel Molecular Dynamics Implementation. *Comp. Phys. Comm.* **1995**, *91*, 43–56
45. (a)Vorobyov, I.; Anisimov, V. M.; Greene, S.; Venable, R. M.; Moser, A.; Pastor, R. W.; MacKerell, A. D. Jr., Additive and Classical Drude Polarizable Force Fields for Linear and Cyclic Ethers. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 1120–1133. (b)Lee, H.; Venable, R. M.; MacLerell A. D., Jr.; Pastor, R. W. Molecular Dynamics Studies of Polyethylene Oxide and Polyethylene Glycol: Hydrodynamic Radius and Shape Anisotropy *Biophys. J.*, **2008**, *95*, 1590–1599.
46. (a)Guvench, O.; Greene, S. N.; Kamath, G.; Brady, J. W.; Venable, R. M.; Pastor, R. W.; MacKerell, A. D., Jr. Additive Empirical Force Field for Hexopyranose Monosaccharides *Journal of Computational Chemistry*, **2008**, *29*, 2543–2564. (b)Guvench, O.; Hatcher, E. R.; Venable, R. M.; Pastor, R. W.; MacKerell, A. D., Jr. Additive Empirical CHARMM Force Field for Glycosyl Linked Hexopyranoses, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2353–2370.
47. Bussi, G.; Donadio, D.; Parrinello, M., Canonical Sampling through Velocity Rescaling. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 014101
48. Parrinello, M.; Rahman, A. Polymorphic Transitions in Single Crystals: A New Molecular Dynamics Method. *J. Appl. Phys.* **1981**, *52*, 7182–7190.
49. Darden, T.; York, D.; Pedersen, L. Particle Mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ Method for Ewald Sums in

- Large Systems. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 10089–10092.
50. Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H. J. C.; Fraaije, J. G. E. M. LINCS: A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 1463–1472.
51. Bicknell, R. T. M.; Davies, D. B.; Lawrence, K. G. Density, Refractive Index, Viscosity and ^1H Nuclear Magnetic Resonance Measurements of Dimethyl Sulfoxide at 2° Intervals in the Range 20–60 $^\circ$. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* **1982**, *78*, 1595–1601.
52. (a) Andrade, E. N. da C. XLI. A Theory of the Viscosity of Liquids.—Part I. *Philos. Mag.* **1934**, *17*, 497–511. (b) Andrade, E. N. da C. LVIII. A Theory of the Viscosity of Liquids.—Part II. *Philos. Mag.* **1934**, *17*, 698–732.
53. Yasuda, Y.; Hidaka, Y.; Mayumi, K.; Yamada, T.; Fujimoto, K.; Okazaki, S.; Yokoyama, H.; Ito, K. Molecular Dynamics of Polyrotaxane in Solution Investigated by Quasi-Elastic Neutron Scattering and Molecular Dynamics Simulation: Sliding Motion of Rings on Polymer. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (24), 9655–9663.
54. Lifson, S.; Jackson, J. L. On the Self-Diffusion of Ions in a Polyelectrolyte Solution. *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 2410–2414.
55. Kawasaki Y; Watanabe H; Uneyama T. A Note for Kohlrausch-Williams-Watts Relaxation Function. *Nihon Reoroji Gakkaishi*, **2011**, *39*, 127-131.
56. Ohnishi M; Katashima T; Nakahata M; Urakawa O. Relationship between Diffusion and Viscoelasticity of Associative Polymer Networks. *Nihon Reoroji Gakkaishi*, **2019**, *47*, 133-142
57. Lipari, G.; Szabo, A. Model-free approach to the interpretation of nuclear magnetic resonance relaxation in macromolecules. 1. Theory and range of validity, **1982**, *107*, 4546–4559.
58. Sawada, J.; Aoki, D.; Uchida, S.; Otsuka, H.; Takata, T. Synthesis of Vinylic Macromolecular Rotaxane Cross-Linkers Endowing Network Polymers with Toughness. *ACS Macro Lett.* **2015**, *4* (5), 598–601.
59. Vanommeslaeghe, K. Hatcher, E. Acharya, C. Kundu, S. Zhong, S. Shim, J. E. Darian, E. Guvench, O. Lopes, P. Vorobyov, I. and MacKerell, Jr. A.D. CHARMM General Force Field (CGenFF): A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields, *J. Comput. Chem.*, **2010**, *31*: 671-690.
60. <https://wiki.anton-paar.com/en/chloroform/>
61. Koga, T.; Tanaka, F. Elastic Properties of Polymer Networks with Sliding Junctions. *Eur. Phys. J. E* **2005**, *17* (2), 225–229.
62. Gavrilov, A. A.; Potemkin, I. I. Adaptive Structure of Gels and Microgels with Sliding Cross-Links: Enhanced Softness, Stretchability and Permeability. *Soft Matter* **2018**, *14* (24), 5098–5105.
63. Yasuda, Y.; Toda, M.; Mayumi, K.; Yokoyama, H.; Morita, H.; Ito, K. Sliding Dynamics of Ring on Polymer in Rotaxane: A Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation Study. *Macromolecules* **2019**, *52* (10), 3787–3793

64. Aoyagi, T.; Sawa, F.; Shoji, T.; Fukunaga, H.; Takimoto, J. I.; Doi, M. A General-Purpose Coarse-Grained Molecular Dynamics Program. *Comput. Phys. Commun.* **2002**, *145* (2), 267–279.
65. Liu, C., Mayumi, K., Hayashi, K., Jiang, L., Yokoyama, H., & Ito, K. Direct Observation of Large Deformation and Fracture Behavior at the Crack Tip of Slide-Ring Gel. *J. Electrochem. Soc.*, **2019**, *166*(9), B3143-B3147
66. James, H. M.; Guth, E. Theory of the Elastic Properties of Rubber. *J. Chem. Phys.* **1943**, *11* (10), 455–481
67. Treloar, L. R. G., the Physics of Rubber Elasticity 2nd Ed., Oxford University Press.
68. Yasuda, Y.; Masumoto, T.; Mayumi, K.; Toda, M.; Yokoyama, H.; Morita, H.; Ito, K., Molecular Dynamics Simulation and Theoretical Model of Elasticity in Slide-Ring Gels. *ACS Macro Lett.*, *in press.*,
69. Edwards, S. F.; Vilgis, Th. The Effect of Entanglements in Rubber Elasticity. 1986, *27*, 483 – 492.
70. Kuhn, W.; Grün, F. Beziehungen Zwischen Elastischen Konstanten Und Dehnungsdoppelbrechung Hochelastischer Stoffe. *Kolloid-Zeitschrift* **1942**, *101* (3), 248–271
71. Treloar, L. R. G. The Photoelastic Properties of Short-Chain Molecular Networks. *Trans. Faraday Soc.* **1954**, *50*, 881–896