総説

高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用と生体分子への展開

玉井良則 福井大学大学院工学研究科物理工学専攻

Applications of molecular simulation in the field of polymer physical chemistry are presented in terms of crystallization, interaction to small molecules, and hydration. Full atomistic models are suitable for investigating these phenomena since atomistic interaction plays important roles. From a different point of view, these studies in the field of polymer science lead to fundamental understandings of various biophysical problems, such as physical chemistry of amyloid fibrils, which may cause neurodegenerative diseases.

polymer / crystal / membrane / hydration / hydrogel

1. はじめに

高分子科学¹⁾⁻³⁾は、その発展の歴史の中で、生体分子から多くのことを学んできた。生体を構成するタンパク質やDNAは精巧にデザインされた高分子化合物である。合成繊維の開発は羊毛や絹の複雑で精巧な高次構造にいかに向かおうかを目標としてきた。高分子材料の集合体構造をナノスケールで制御するために、生体膜などにみられる自己組織化機構に学ぶべき点が多い。一方、高分子科学の生物物理学への寄与も無視できないものがある。高分子はソフトマテリアルとして生体適合性材料に用いられる。単純な繰り返し構造をもつ高分子は、複雑な生体分子系を理解するためのモデル分子としての役割も担っている。高分子の溶液物性に関する基礎研究も生体系を理解するために重要である。本稿では、このような背景を踏まえ、両分野における計算機シミュレーションの活用について概観し、高分子研究における計算機シミュレーションの最近のトピックスを紹介する。

2. 計算機シミュレーションの方法

分子動力学 (MD) 法⁴⁾⁻⁶⁾は、原子間に働く相互作用を解析的なポテンシャル関数で近似し、運動方程式を解くことにより、原子の時々刻々の動きをシミュ

レーションする方法である。分子集合体の構造とダイナミックスを原子レベルで解析することが可能であり、統計力学の助けを借りることで、各種熱力学量を直接得ることもできる。生体分子の分野では、AMBER, CHARMM, GROMACSなどのプログラムが、それぞれ、汎用的な力場 (ポテンシャル関数とパラメーターのセット) とともに用いられている。高分子科学の分野においても、これらから発展した力場が用いられるが、合成高分子にはペプチドや核酸に含まれない原子や結合が存在するため、高分子の種類ごとに個別の力場が開発され用いられる場合も多い。

各原子を相互作用点として扱うモデルをアトミスティック (全原子) モデルという。このモデルでは数千-百万原子程度の系について、1-数十 ns 程度のシミュレーションを行うことができる。高分子は緩和時間がマイクロ秒から時間のオーダーにおよぶ場合もあるので、粘弾性挙動など、高分子鎖全体のダイナミックスが反映される現象を取り扱うためには、複数の原子をまとめて1つの相互作用点として扱う粗視化モデルが用いられる⁷⁾。一方、より詳細な分子構造を解析する場合や、化学反応や光物性などを扱うためには分子軌道法 (MO 法) などの量子化学計算が用いられる。分子軌道法は MD シミュレーションで用いるポテンシャルパラメーターを決定するためにも用いられる。全原子モデル、粗視化モデル、連続体モデルをシーム

Computer Simulation in Polymer Physical Chemistry and Its Application to Biomolecules

Yoshinori TAMAI

Department of Applied Physics, Graduate School of Engineering, University of Fukui

レスに接続し、原子レベルからの実用物性予測を目指す研究も試みられている⁸⁾。本稿では、特に、分子レベルの構造や相互作用がきわめて重要な役割を果たしている系を対象とし、全原子モデルを用いた研究を取り上げる。

3. 高分子の結晶化と構造転移

結晶化はタンパク質の構造決定のための重要なプロセスの1つであるが、合成高分子の分野では、それ以上に、結晶構造の制御が物性制御のためにきわめて重要な意味をもつ（高度なエンジニアリングプラスチックから身近なスーパーのレジ袋にいたるまで）。高分子の結晶は、複雑な高次構造をとる。たとえば、高分子鎖は折りたたまれて厚さ 10 nm 程度の板状の単結晶（ラメラ）を形成するが、これらはさらにある核を中心に放射状に成長し、球形の構造をとる（球晶）。また、高分子は緩和時間がきわめて長く、熔融状態からの冷却過程において、融点よりも高温で構造が凍結され、ガラス状態になる場合が多い。一般に結晶性高分子とよばれるものも、結晶とアモルファスの混合物である。タンパク質ではランダムコイルから天然構造への折りたたみ現象は、ランドスケープ理論⁹⁾により説明される。この理論にしたがえばタンパク質はエネルギー超曲面に多数存在するローカルミニマムの中から自由エネルギー最小の構造を巧妙に見いだすことができる。しかし、高分子の結晶化においては、ローカルミニマムの1つに構造がトラップされてしまう確率がきわめて高く、一種のミスフォールド構造になっていると考えられる。

高分子の結晶化は、工学的にも重要であり、古くから研究が行われてきたが、きわめて複雑な現象であり、分子論的な理解にはいたっていない。このために、高分子の結晶化をMDシミュレーションにより再現する試みが行われているが、タンパク質の折りたたみを計算機で再現するのと同様に、この問題はきわめて困難である。鎖のエントロピーが大きく減少する方向の変化をMDシミュレーションで扱うことは難しい。山本はポリエチレンの融液からの結晶化過程に関する一連の研究（総説論文¹⁰⁾参照）の中で、単純なばねビーズモデルに直線状構造をとりやすくするための結合角ポテンシャルを導入した。これを、単結晶面を模した2枚の壁の間に配置し、結晶成長のシミュレーションを行っている。このモデルでは、計算負荷が軽いこと、鎖が結晶構造のコホメーションを取りやすくしていること、および、壁面が安定な臨界核の

役割を果たすことにより、実用的な計算時間で結晶化過程を観察することが可能となった。しかし、このモデルを用いても、融液から完全な結晶を得ることはできない。

複雑な結晶多形を示すことも高分子結晶の特徴である。たとえば、シンジオタクチックポリスチレン (s-PS) を、熔融状態から結晶化させると、条件により α 型および β 型が得られる。これらの主鎖はトランス伸びきり鎖である。一方、トルエンなどの有機溶媒の存在下で結晶化させると、溶媒を取り込んだ包接結晶を形成する。これを δ 型とよび、主鎖は $s(2/1)_2$ ヘリックス構造をとっている。 δ 型から溶媒を除去すると、結晶中に空隙が残った準安定結晶 δ_c 型が得られる。この空隙を分子キャビティーとよんでおり、分離機能性材料としての応用が考えられている。 δ_c 型を加熱するとキャビティーが消失して γ 型に転移するが、実験的には γ 型の構造は決定されていない。われわれは、分離機能材料として δ_c 型結晶の安定性を MD シミュレーションにより調べていたが、この過程で偶然に γ 型への構造転移が生じた。Fig. 1 にそのようすを示す¹¹⁾。 γ 型結晶の構造は実験では決定されておらず、計算機シミュレーションによりはじめてその構造が同定された¹²⁾。完全な熔融状態から結晶化させて結晶構造を予測することは、おそらく不可能であるが、既知の結晶構造からシミュレーションを開始し、温度や外力により結晶構造転移を誘起させることは可能であり、未知の結晶構造決定の新たな手法となるだろう。

4. 高分子と低分子の相互作用

高分子材料は、純物質として用いられることはほとんどなく、さまざまな低分子化合物を添加剤として加

Fig. 1 Thermally induced structural transition of crystalline s-PS from the δ_c (left) to γ (right) forms, observed by MD simulation at 550 K¹¹⁾. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2002). Reproduced with permission. (本図は、冊子体ではモノクロ、電子ジャーナル<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/>ではカラーで掲載)

えて用いられる。また、機能性分離膜は、高分子と低分子の相互作用を積極的に活用して物質分離を行うものである。生体分子における酵素とリガンドの相互作用と同様に、高分子と低分子の相互作用の理解はきわめて重要である。ここでは、高分子結晶中のキャビティーを利用した物質分離の可能性について、計算機シミュレーションを用いて検討した事例をとり上げる¹³⁾⁻¹⁷⁾。

前述のように s-PS は複雑な結晶多形をとり、 δ_c 型結晶には結晶中に分子キャビティーが存在する。Fig. 2 は、s-PS の α 型および δ_c 型結晶について、それぞれ、MD シミュレーションを行い、結晶中の自由体積を可視化したものである¹³⁾。ここでいう自由体積は、ある半径 R の球形プローブをマトリックス分子（ここでは高分子鎖）と重なることなく挿入できる空間（accessible volume）のことであり、各原子を半径がファンデルワールス半径（ $=\sigma/2$ ）に等しい剛体球として計算した。図は、 α 型および δ_c 型結晶について、それぞれ特徴的なプローブ半径 R_c （自由体積クラスターが成長し、ほぼ系全体に浸透する半径）に対して計算した結果である。 δ_c 型には、予想通り、大きな独立したキャビティーが存在し、これらが細いチャネルによって 3 次元的に連結されている（Fig. 2b）。一方、 α 型においても c 軸方向に伸びた 1 次元の毛細管状のキャビティーが存在する（Fig. 2a）。このように、同じ分子でも、結晶形が異なれば自由体積の構造が大きく変化し、低分子の吸着・透過性に大きく影響を及ぼすことが予想される。以下に、もう少し詳しく両者の違いを調べてみよう。

Fig. 2 Projections of one of the continuous free-volume clusters in (a) α form and (b) δ_c form of s-PS, accessible for probes of radius 0.7 and 0.6 Å, respectively. Note that there are many other similar clusters in the unit cell¹³⁾. Copyright Elsevier (2003). Reproduced with permission. (本図は、冊子体ではモノクロ、電子ジャーナル<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/>ではカラーで掲載)

δ_c 型中に存在する個々のキャビティーは、ベンゼンや p -キシレンなどの有機溶媒 1 分子がちょうど入るサイズとなっている。また、キャビティーの形状は p -キシレンを包接しやすい形になっており、 m -キシレンや o -キシレンなど、メチル基の対称性の異なる分子を包接すると大きく変形し、不安定となることが示された¹⁴⁾。実際に、 p -キシレンと m -キシレンの混合溶媒から p -キシレンを優先的に吸着することが、実験により示されている¹⁸⁾。さらに、結晶に含有させるゲスト分子の種類によって自由体積の結合性も大きく変化し¹⁶⁾、ゲスト分子の回転運動性も大きく変化する¹⁷⁾。このように、 δ_c 型は吸着性の違いによって有機溶媒を効率的に分離する能力を備えており、さらに、温度や外力などによって結晶構造をわずかに変形させることにより、分離性をコントロールできる可能性もある。

これに対して、 α 型は 1 次元の拡散を利用した効率的な気体分離に適していると考えられる。結晶中における気体の拡散挙動を調べるために、種々の気体分子を挿入し、それぞれ 5 ns の MD シミュレーションを行った^{13), 15)}。キャビティー構造を反映し、 α 型では c 軸方向の効率的な 1 次元拡散が観測された。 δ_c 型では、気体分子はほとんどの時間各キャビティー中で振動しており、隣のキャビティーへのジャンプ運動の確率はかなり低く、 α 型とは対照的であった。気体の透過係数 P は、溶解・拡散モデルにしたがって、 $P = DS$ により得られる。ここで、 D は気体の拡散係数であり、平均二乗変位から計算される。また、 S は溶解度であり、粒子挿入法を用いて計算できる。 α 型結晶について 300 K において計算した結果を Table 1 に示す。実験では単結晶が得られないので直接比較はできないが、結晶化度 0.31 の α 型結晶における透過係数の実験値は $P_{O_2} = 4.6 \pm 0.2$ Barrer, $P_{CO_2} = 17 \pm 1$ Barrer であり¹⁹⁾、計算値と同程度のオーダーである。透過係数

Table 1

Diffusion coefficients D , solubilities S , and permeability P of gases in α form of crystalline s-PS calculated by MD simulation at 300 K

Gas	$D^{a)}$	$S^{b)}$	$P^{c)}$
O ₂	4.3	2.0	8.5
N ₂	3.0	0.4	1.1
CO ₂	4.4	15.8	69.7
CH ₄	0.7	0.8	0.6

^{a)} One dimensional along c axis, in a unit of 10^{-6} cm²/s.

^{b)} In a unit of 10^{-4} cm³ (STP)/cm³ cmHg. STP: Standard temperature and pressure.

^{c)} In a unit of Barrer ($= 10^{-10}$ cm³ (STP) cm/cm² s cmHg).

の比から気体の分離係数を求めることができる。たとえば、 $P_{O_2}/P_{N_2}=7.7$ となり、酸素富化膜として利用できる。また、 $P_{CO_2}/P_{CH_4}=116$ となり、メタンと二酸化炭素を効率よく分離できる。前述のように、高分子の単結晶を得ることは非常に難しいが、もし単結晶を作ることができれば、非常に高性能な分離膜となる可能性があり、磁場配向などにより配向単結晶を得る試みが進行している。

高分子膜中における低分子の透過係数は、膜中のキャビティーのサイズや形といった幾何学的な要因、高分子-低分子間の相互作用エネルギーに基づく要因、および、高分子鎖の運動性により決まる。現在、実用的に行われている膜分離では無定形高分子が用いられており、分離性能向上に限界があるが、結晶を用いることにより幾何学的な要因を精密にコントロールできるようになる。一方、生体膜中のイオンチャネルにおいては、特異的なサイトに働く相互作用によって、きわめて高い選択性が実現されている。より高性能な分離膜を設計するためには、このような生体膜の機能も取り込む必要がある。

5. 高分子の水和と体積相転移

親水性高分子と水からなるヒドロゲルは、ソフトな機能材料として注目されている。親水性高分子の水溶液には、低温では溶解するが、ある温度 T_c (下限臨界共溶温度, lower critical solution temperature, LCST) 以上で相分離を起こすものがある。これを共有結合や水素結合により架橋したものは温度応答性ゲルともよばれ、低温では膨潤、高温では収縮する。この現象を体積相転移²⁰⁾といい、ドラッグデリバリーや人工筋肉への応用が考えられている。また、ヒドロゲルはタンパク質の水和を理解するためのモデル分子の役割も担っており、物理化学的な観点から研究が進められている²¹⁾⁻²³⁾。

高分子溶液の相分離挙動を説明するために、伝統的に、格子モデルに基づくフローリー-ハギンス理論^{3), 24), 25)}が用いられてきた。溶媒と高分子が完全に分離した状態を始状態、ランダム混合した状態を終状態とすると、平均場近似により、混合の自由エネルギーは次のようにあらわされる。

$$\Delta F_{\text{mix}} = k_B T \{ N_0 \ln \phi_0 + N_1 \ln \phi_1 + \chi (N_0 + n N_1) \phi_0 \phi_1 \} \quad (1)$$

ここで、添字 $i=0$ および 1 は、それぞれ、溶媒および高分子を表し、 N_i は分子数、 ϕ_i は体積分率、 n は

高分子の重合度 (タンパク質の残基数に相当する) である。 $\chi \equiv z \Delta \varepsilon / k_B T$ は相互作用パラメーターとよばれ、 $i-j$ 種間の相互作用エネルギーを ε_{ij} とすると、 $\Delta \varepsilon = \varepsilon_{01} - (\varepsilon_{00} + \varepsilon_{11})/2$ であり、 z は格子モデルの隣接サイト数である。かつこ内第1, 第2項は混合エントロピーの寄与 (溶媒の構造化などの寄与は含まれない) を表し、第3項は混合エネルギーに相当する。有機溶媒系の高分子溶液では χ が正の値となり、 χ が大きくなると ΔF_{mix} の体積分率依存性に変曲点が現れ、共通接線で求められる2つの濃度の溶液に相分離する。性質がよく似た溶媒と高分子の組み合わせでは $\chi \approx 0$ となり溶解する。また、高温では χ が小さくなり、溶解しやすくなる。

水溶液の場合は、水の構造化に伴うエントロピー変化を考慮する必要がある。希ガスやメタンなどの疎水性分子が水に溶解すると、水分子が溶質を取り囲むようにかご状の水素結合ネットワークを形成し、水分子の配向エントロピーが減少する。これを水の“構造化”という。Fig. 3に示すように、2分子が水中に離れて存在するよりも、会合しているほうが、疎水分子の影響を受ける水分子数が減少する。したがって、会合体形成に伴う系全体の配向エントロピー (S_h) の変化は $\Delta S_h = S_{\text{agr}} - S_{\text{iso}} > 0$ である。ここで S_{iso} および S_{agr} は、それぞれ、疎水分子が水中で孤立しているとき、および、会合しているときの、系全体の水分子の配向エントロピーである。会合体形成に伴う系の

Fig. 3

Illustration of hydrophobic effect. The number of structured water molecules in the system decreases by aggregation of hydrophobic molecules; reorientational entropy of water molecules is released. (本図は、冊子体ではモノクロ、電子ジャーナル <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys/> ではカラーで掲載)

自由エネルギー変化は、ポテンシャルエネルギー変化を ΔU 、混合のエントロピー変化を ΔS_{mix} とすると、

$$\Delta F = \Delta U - T(\Delta S_{\text{mix}} + \Delta S_h) \quad (2)$$

と表わされる（この式では会合状態が終状態となっている）。会合体形成により一般に $\Delta S_{\text{mix}} < 0$ となるが、 $\Delta S_{\text{mix}} + \Delta S_h > 0$ であれば、仮にポテンシャルエネルギー変化 ΔU が正であっても、ある温度以上では $\Delta F < 0$ となり、会合体を形成する方が安定となる。これが疎水性相互作用²⁶⁾であり、タンパク質や高分子の水和においても重要な役割をはたしていると考えられる。

有機溶媒系の高分子溶液は低温で相分離し、高温で溶解する。タンパク質も高温では天然構造がほどけてランダムコイル状態となる。これらとは逆に、LCSTをもつ高分子水溶液は高温で相分離する。この理由として2つの考え方ができる。1つは、低温では親水基に水分子が結合し（結水）、高分子鎖が“水分子の衣を着た”状態となって相溶しているが、高温では水分子がはがれて鎖が疎水的となるために相分離が生ずるというものである。フローリー-ハギンス理論の枠内で考えるなら、 T_c を境として高温側で χ が急激に大きくなり、相分離すると解釈できる。もう1つの考え方は、疎水性相互作用に基づくものである。高分子の場合、鎖のコンホメーション変化に伴う配座エントロピー変化 ΔS_{conf} を含めて、

$$\Delta F = \Delta U - T(\Delta S_{\text{mix}} + \Delta S_h + \Delta S_{\text{conf}}) \quad (3)$$

と表され、 ΔU が正でも $(\Delta S_{\text{mix}} + \Delta S_h + \Delta S_{\text{conf}}) > 0$ であれば $\Delta F < 0$ となる可能性がある。LCSTをもつ高分子は、一般に、親水基とともに大きな疎水基をもっており、疎水性相互作用により $\Delta S_h > 0$ である。これにより T_c 以上では $\Delta F < 0$ となって分子鎖が会合し、相分離が生ずると考えることができる。前者の考え方は、溶媒-高分子間のポテンシャルエネルギーの温度変化によるものとして、後者は溶媒の構造化に伴うエントロピー変化に起因するものとして、温度依存性は、前者では χ の温度変化として、後者では(3)式の T で導入される。

では、上記の2つの考え方のどちらが正しい見方であろうか。タンパク質は、ランダムコイル状態から天然構造に自発的にフォールディングする。この過程において配座エントロピーが大きく減少し、 $\Delta S_{\text{conf}} \ll 0$ となるが、疎水ドメインが凝集することにより水分子の配向エントロピーが解放され、 $\Delta S_h \gg 0$ となる。結果

として $\Delta F < 0$ となるために、自発的なフォールディングが生ずるとする考え方が一般的である⁹⁾。疎水性相互作用が重要な役割を果たしているのである。この類推から、高分子がLCSTをもつ理由も、同様に、疎水性相互作用に基づくと考えられる。タンパク質の場合は、フォールディングにより α ヘリックスや β シートなどの安定な構造が形成されるため、 $\Delta U < 0$ であり、エントロピー項 $-T\Delta S$ は全体としては正になっている。温度に対する傾きは正であり、高温ではランダムコイルの方が安定となる。一方、LCSTをもつ高分子では、収縮状態で特別な構造をもたないため、 ΔU や ΔS_{conf} は ΔF に対して大きな寄与がなく、 $-T\Delta S_h$ の項（温度に対する傾きが負）が大きく効いて、高温で相分離（収縮）すると考えればよさそうである。しかし、高分子科学の分野では、前者の、温度による鎖の親水性の変化で説明される場合も多い。

Fig. 4は、体積相転移を生ずる代表的な高分子であるポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAM) の水溶液 (T_c の実験値は約310 K) について、高分子-水間の水素結合数の温度依存性を調べたものである^{21), 27)}。重合度20のPNIPAM鎖1本と水2000分子とからなる系について、各温度について1 nsのMDシミュレーションにより求めた。温度が上昇するにつれて水素結合数は減少するが、ある温度において急激に水素結合数が減少するようなことはない。分子間相互作用の観点から考えても、わずかな温度変化で水素結合の安定性が大きく変化することは考えにくい。したがって前者の考え方は妥当ではないように思われる。この矛盾を解決するために、協同性水和の考え方

Fig. 4 Temperature dependence of hydrogen-bond numbers between polymer and water, calculated for $>N-H$ and $>C=O$ groups of poly(*N*-isopropylacrylamide) by MD simulation. Solid lines are guides to the eye.

を導入し、 T_c 付近で連鎖的に水素結合の脱着が生ずることにより、一次転移的なシャープな転移が生ずるとする理論モデルも提案されている²⁸⁾。

一方、後者の、疎水性相互作用に基づく考え方が正しいとすると、疎水基の周囲で水分子の配向エントロピーが減少しているはずである。Fig. 5 は PNIPAM の疎水基の周囲、親水基の周囲、および、バルク領域における水分子の双極子ベクトルについて、MD シミュレーションにより計算した配向時間相関関数である^{22), 27)}。これが直接、配向エントロピーと対応するとは必ずしもいえないが、疎水基の周囲で水分子の再配向が抑制されていることは確かである。ただし、親水基の周囲においても、水分子の再配向が強く抑制されている。希ガスやメタンなどの球対称分子の水和と違って、複雑な分子構造をもった高分子の水和は単純に疎水性相互作用では説明できないようである。

水素結合が安定であるという場合に、平均結合数とともに、その寿命も重要な意味合いをもつ。MD シミュレーションの結果²²⁾によると、高分子-水間の水素結合は 1 ps 以下のきわめて短い時間で結合と解裂を繰り返している。ただし、同じ組み合わせの水素結合が何度も再生成されるため、実際に実験で観測される水素結合の寿命は、この同じ組の結合の相関がなくなる時間であると考えられる。MD シミュレーションでは、これは水素結合相関関数の緩和時間として求まる^{22), 23)}。300 K における緩和時間は数十 ps 程度であり、高分子鎖が“水分子の衣を着た”というには短すぎる。ただし、水素結合相関関数は単指数関数ではフィッティングできず、広いタイムスケールにわたる

緩和成分をもつ拡張指数型となる。これは、水素結合ネットワークの集団運動性を反映したものであると考えられ、一部に、非常に長寿命の水素結合が存在している。また、緩和時間は水溶液の濃度や温度によっても大きく変化する²³⁾。LCST をもつ理由として疎水性相互作用が重要な役割を果たしているといえるが、これに加えて、水分子と比べて何桁も長い緩和時間をもつ高分子鎖の存在、および、集団運動性をもつ水分子が、高分子鎖の網目によって区分化されることにより受ける影響も無視できないと考えられ²¹⁾⁻²³⁾、これらの定量的理解が望まれる。

6. おわりに

高分子物理化学における計算機シミュレーションの活用について、結晶化、低分子との相互作用、および、水和現象に焦点を当てて解説した。これらにおいては、分子レベルの構造や相互作用がきわめて重要な役割を果たしており、全原子モデルによる研究が適した系である。これら、高分子科学の分野で進められている研究は、視点を変えれば、生物物理学の分野におけるさまざまな問題を解明するための基礎となるものであり、高分子物理化学の立場から生命科学分野への貢献が期待される。その一例として、タンパク質凝集体の研究があげられる。

アミロイド線維²⁹⁾に代表されるタンパク質凝集体は、アルツハイマー病³⁰⁾や狂牛病³¹⁾など、神経変性疾患の原因となり、凝集体形成のメカニズムや凝集体が生理活性におよぼす影響を明らかにすることが急務となっている。最近、タンパク質凝集体を対象とした研究がさかんに行われ、多くの成果も発表されているが、メカニズム解明のためには、凝集体の核形成とその安定性、臨界核の成長、線維状凝集体が細胞内溶液におよぼす摂動の効果、および、これらに対する水分子の役割など、解決すべき問題が多数ある。これらは、生化学よりもむしろ物理化学の問題である。アミロイド線維の成長は、まさに、溶液中における高分子の結晶成長そのものであり、高分子鎖の結晶化や多形現象との関連性も興味深い。アミロイド線維が作る分子場が生体内の水におよぼす影響は、制限された空間における水の性質³²⁾と対比することにより、理解が進むであろう。

高分子科学と生物物理学はきわめて近い関係にありながら、これまで、研究者間の交流が少なかったように思う。今後、異分野間のコラボレーションにより研究が大きく進展し、生物物理の諸問題、たとえば、神

Fig. 5 Orientational autocorrelation functions (ACFs) of water molecules around hydrophilic and hydrophobic groups of poly(*N*-isopropylacrylamide) compared to that in bulk water, obtained by MD simulation at 300 K.

経変性疾患をはじめとする疾病のメカニズムなどの解明が進むことを期待する。

文 献

- 1) Flory, P. J. (1953) Principles of Polymer Chemistry, Cornell University Press, Ithaca.
- 2) de Gennes, P.-G. (1979) Scaling Concepts in Polymer Physics, Cornell University Press, Ithaca.
- 3) 伊勢典夫, 今西幸男, 川端季雄, 砂本順三, 東村敏延, 山川裕巳, 山本雅英 (1995) 新高分子化学序論, 化学同人, 京都.
- 4) Allen, M. P. and Tildesley, D. J. (1987) Computer Simulation of Liquids, Clarendon Press, Oxford.
- 5) 岡崎進 (2000) コンピュータ・シミュレーションの基礎, 化学同人, 京都.
- 6) Schlick, T. (2002) Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide, Springer-Verlag, New York.
- 7) Kotelyanskii, M. and Theodorou, D. N. eds. (2004) Simulation Method for Polymers, Marcel Dekker, New York.
- 8) Doi, M. (2002) The OCTA Project (<http://octa.jp/>).
- 9) Pain, R. H. (2000) Mechanisms of Protein Folding, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.
- 10) Yamamoto, T. (2005) Interphases and Mesophases in Polymer Crystallization III (Allegra, G., ed.) *Adv. Polym. Sci.* **191**, 37-85. Springer-Verlag, Berlin.
- 11) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2002) *Macromol. Rapid Commun.* **23**, 891-895.
- 12) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2004) 高分子加工 **53**, 230-235.
- 13) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2003) *Polymer* **44**, 3279-3289.
- 14) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2003) *Chem. Phys. Lett.* **371**, 620-625.
- 15) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2004) *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **29**, 3759-3762.
- 16) Tamai, Y. and Fukuda, M. (2004) *J. Chem. Phys.* **121**, 12085-12093.
- 17) Tamai, Y., Tsujita, Y. and Fukuda, M. (2005) *J. Mol. Struct.* **739**, 33-40.
- 18) Sivakumar, M., Yamamoto, Y., Amutharani, D., Tsujita, Y., Yoshimizu, H. and Kinoshita, T. (2002) *Macromol. Rapid Commun.* **23**, 77-79.
- 19) Hodge, K., Prodpran, T., Shenogina, N. B. and Nazarenko, S. (2001) *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **39**, 2519-2538.
- 20) Tanaka, T. (2002) ゲルと生命—田中豊一英文論文選集, 東京大学出版, 東京.
- 21) Tamai, Y., Tanaka, H. and Nakanishi, K. (1996) *Macromolecules* **29**, 6750-6760.
- 22) Tamai, Y., Tanaka, H. and Nakanishi, K. (1996) *Macromolecules* **29**, 6761-6769.
- 23) Tamai, Y. and Tanaka, H. (1999) *Phys. Rev. E* **59**, 5647-5654.
- 24) Flory, P. J. (1942) *J. Chem. Phys.* **10**, 51-61.
- 25) Huggins, M. L. (1942) *J. Phys. Chem.* **46**, 151-158.
- 26) Franks, F. ed. (1973) Water, A Comprehensive Treatise, Plenum Press, New York, **2**.
- 27) Tamai, Y., unpublished.
- 28) Okada, Y. and Tanaka, F. (2005) *Macromolecules* **38**, 4465-4471.
- 29) 後藤祐児 (2005) タンパク質科学—構造・物性・機能 (後藤, 桑島, 谷澤編), 301-312, 化学同人, 京都.
- 30) Lühns, T., Ritter, C., Adrian, M., Riek-Loher, D., Bohrmann, B., Döbeli, H., Schubert, D. and Riek, R. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 17342-17347.
- 31) Nelson, R., Sawaya, M. R., Balbirnie, M., Madsen, A. Ø., Riek, C., Grothe, R. and Eisenberg, D. (2005) *Nature* **435**, 773-778.
- 32) Tanaka, H. and Koga, K. (2006) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **79**, 1621-1644.

玉井良則

玉井良則 (たまい よしのり)

福井大学大学院工学研究科物理工学専攻准教授
1990 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了。
1990-94 年東ソー (株) 研究員, 96 年京都大学
大学院工学研究科博士課程修了, 博士研究員を経て
2000 年より福井大学助手, 03 年より同助教授,
07 年より現職。

研究内容: 高分子物理化学, 計算科学

連絡先: 〒 910-8507 福井県福井市文京 3-9-1

E-mail: tamai@polymer.apphy.fukui-u.ac.jp