

分子動力学を用いた熱応答性高分子に関する基礎研究

阿部 竜*・上林 一彦

Basic study of thermo-responsive polymer with molecular dynamics

Ryo ABE* and Kazuhiko UEBAYASHI

(平成24年12月11日受理)

We have performed molecular dynamics simulation for thermo-responsive polymer, poly *N*-isopropyl acrylamide (PNIPAAm), at low polymerization degree. Comparing the experimental result with our calculated radius of inertia, we verify the repeatability of thermal coil-globule transformation of PNIPAAm around lower critical solution temperature. This approach from low polymerization degree makes useful information on the early stages of material design.

Keywords: thermo-responsive polymer, molecular dynamics, poly *N*-isopropyl acrylamide (PNIPAAm)

1. はじめに

1.1 熱応答性高分子

高分子は、分子内にミクロな性質とマクロな性質を内在する。マクロな性質はミクロな性質によって引き起こされる現象と考えられる。このミクロな挙動を注目することは高分子材料の特性を知る手がかりになりえる。本研究で注目する高分子は、マイクロレベルでの応用が活発である熱応答性高分子のポリ*N*-イソプロピルアクリルアミド（以下PNIPAAm）である。PNIPAAmの巨視的挙動は、分子内における微視的挙動によるものであるとされる。

PNIPAAmはメタノールやアセトンなどの有機溶媒に溶解し、適度な低温では水にも溶解する高分子である。PNIPAAmの水溶液は下限臨界溶解温度（以下LCST）以上に加熱することにより、乳白色の懸濁液となる。単一分子内に疎水性のイソプロピル基と親水性のアミド結合のユニットをもつ。LCST以下ではアミド結合が水との相互作用によりランダムコイル状のコンフォメーションとなっているが、LCST以上になるとこの水素結合が不安定になり脱水和が起こる。これによりポリマー鎖が収縮しglobule状になる。更に、疎水性相互作用に

よりglobuleが会合し巨視的な相分離が起こるとされている。PNIPAAmのこの巨視的な現象は「coil-globule転移」と呼ばれている [1], [2].

1.2 分子動力学

分子動力学法（以下MD）は、コンピュータシミュレーションの一種であり、原子間の力から、式(1.1)の多粒子系のニュートンの運動方程式を解き、原子の位置と速度の時系列データを得る手法である。

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i(t) \quad (i=1, 2, \dots, N). \quad (1.1)$$

また、コンピュータ上に分子や原子の動きを擬似的に再現し、分子系の動的な構造変化や機能発現の仕組みなどを視覚化することも可能である。長時間計算をすることで平衡状態における力学量の時間平均を表現できる。さらには、対象系の時間変化を追跡することで非平衡状態の計算が可能となる。これにより、エネルギー伝搬や熱の緩和機構などを調査できる。

このMDシミュレーションを用い、刺激応答性高分子材料として注目されている熱応答性高分子について、その挙動を調べるのが目的である。

1.3 Amber

本研究では分子動力学シミュレーションソフ

* 秋田高専専攻科学生

ト「Amber 11」を用いる [3]. 分子力場として Amber 力場を使用する. Amber 力場は, 生体系や凝集系に対して用いられる力場である. 今回の計算は生体系ではないが, 高分子と水溶媒中という条件であるため, この力場を使用する. Amber 力場のポテンシャルを式(1.2) に示す [4].

$$\begin{aligned}
 V = & \sum_{bonds} K_{ij}^R (R_{ij} - R_{ij}^{eq})^2 + \sum_{angles} K_{ijk}^\theta (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^{eq})^2 \\
 & + \sum_{dihedrals} \frac{V_{ijkl}^n}{2} [1 + \cos(n\phi_{ijkl} - \gamma_{ijkl})] \\
 & + \sum_{j=1}^{atoms} \sum_{i>j}^{atoms} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right] \\
 & + \sum_{j=1}^{atoms} \sum_{i>j}^{atoms} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}. \tag{1.2}
 \end{aligned}$$

2. 計算

2.1 分子モデルの作成

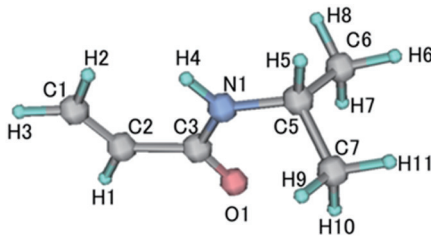


Figure 1 作成したNIPAAmの分子モデル

Figure 1 に NIPAAm モノマーの構造を示す. 今回は低重合度の高分子を対象としているため, 重合度 $n = 2, 4, 6, 8, 10$ の分子を作成し, 計算した. 作成した分子は Amber 付属の半経験的電子状態計算ソフトである MOPAC を用いて点電荷を与えた. この電荷は, 既存の研究と比較し傾向の一致を確認した (Table 1) [5]. 分子動力学計算を行う場合, 分子の初期構造が計算結果に与える影響は少なくない. このため, 分子の初期構造は最安定構造を取ることが望ましい. そこ

Table 1 電荷

NIPAAm	
atom	Charge
C1	-0.1800
C2	-0.2122
H1	0.1540
H2	0.1170
H3	0.1220
C3	0.6553
O1	-0.6051
N1	-0.5729
H4	0.3085
C5	0.1197
H5	0.0397
C6	-0.1181
H6	0.0397
H7	0.0667
H8	0.0327
C7	-0.1101
H9	0.0357
H10	0.0697
H11	0.0377

で, 分子間のポテンシャルのみを用いた分子力学法によるエネルギー最小化計算を行い, 高分子系のエネルギーが最安定な構造を初期状態とした.

2.2 計算環境の選択

今回の計算において, 溶媒は水である. 水は物理化学的に特殊な性質をもつ. 水は凝集系において特異のクラスターを構成し沸点・融点に影響を与える. このような影響を考慮した水のモデルを考慮しなければ, 正確な計算結果は得られない. 代表的な水の分子モデルの主流は 3 つあり, それぞれ TIP3P, TIP4P, TIP5P モデルと呼ばれている. 溶液のシミュレーションで気をつけなければならないことは, 使用する溶媒のモデルに妥当性があるかどうかである. それぞれのモデルの特徴は, Lennard-Jones 相互作用する点の数である. 今回は最も一般的なモデルである, 各原子の位置に点電荷が付与された 3 点モデル TIP3P を採用した [6].

水をはじめとする極性分子は凝集状態で誘起分極を生じ, 協同的に分子間相互作用を強め合う. TIP3P はこの効果を取り入れたモデルであり, 部分電荷が大きくなっている. 誘電率や拡散係数など液体物性も実験値によく合う. しかし, 氷の相図を再現できないため固相の計算には向かないが, 今回は液相のみの計算であり, 融点近くの温度域ではないため TIP3P が妥当であると判断した. それぞれの重合度に対する水分子数は Table 2 に示す.

Table 2 水の分子数

重合度	2	4	6	8	10
水分子数	1900	1872	1847	1836	1801

凝集系における計算は多くの原子・分子を必要とする. しかし, 我々の計算機は $10^2 \sim 10^4$ オーダーの分子数しか扱うことができないため, 実際の現象に必要な分子数のアボガドロ数個には到底及ばない. これを解決するために周期境界条件が存在する. 周期境界条件を用いることにより, 設定したセルが周期的に並んだ広い空間を取り扱うことができる. また, この周期境界条件を用いない場合, セル内部と外部である真空の界面の影響を受けるため, 凝集系において計算結果にも良くない影響がでる. これらの理由からこの水溶媒系に周期境界条件を適用した.

2.3 計算条件

水溶媒系に作成分子を入れた場合, 溶媒と作成分

子間に空隙ができ、密度を下げる。これを改善するため、粒子数・温度・体積一定のNVTアンサンブルを用いて目的温度まで加熱した。次に、温度・圧力一定のNPTアンサンブル計算を行い、密度を実際の系に近づけた。その後、温度の揺らぎが小さくなったことから熱平衡状態を確認した。NVTアンサンブル計算は100ps、NPTアンサンブル計算は900ps行った。また、熱平衡状態から3nsの計算を行いPNIPAAmの水に対する挙動を計算した。系の温度は実際のLCST付近の300Kと310Kに設定した。

3. 結果および解析

3.1 構造の安定性

最初にPNIPAAmが水溶媒中において安定に存在しているか確認しなければならない。熱平衡状態と仮定しているにもかかわらず構造が無秩序に変動している場合、安定に存在していると断言できない。観測する分子がある程度の秩序を持って運動し平衡状態であることが、実際の現象として望ましい。

この分子の秩序について調べるためには、初期構造から水溶媒中においての安定構造を確認することが簡潔である。安定構造を調査する方法として、根平均二乗偏差（以下Root Mean Square deviation, RMSd 式(3.1)）を計算する [4]。RMSdは、構造変化や構造のゆらぎをみる量であり、基準構造からの変位を表す。基準構造を初期構造にとることで時間変化における構造の類似性を示すことができる。また、RMSdが一定値近傍で揺らぐとき、構造の安定性をみる指標として使うことができる。

Figure 2 から、初期構造から時間経過により構造が変化していることが分かる。また、時間経過が進むにつれ各温度に対して異なる構造へ変化し、その後、それぞれの構造が安定化している。つまり、高温側・低温側のどちらの水溶媒中においても時間経過とともにPNIPAAmはある程度の秩序を持った構造をとっているといえる。

$$RMSd = \sqrt{\sum_i \frac{(r_i - r_0)^2}{N}} \quad (i = 1, 2, \dots, N). \quad (3.1)$$

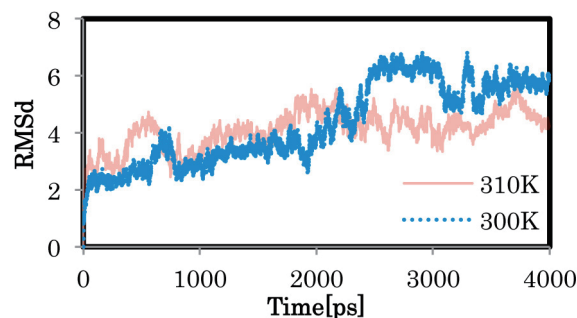


Figure 2 PNIPAAm $n=10$

3.2 水と構造

水溶媒中のPNIPAAmは水和構造をとっていることが考えられる。PNIPAAmの中で最も電荷の大きいカルボニル基の酸素について、水分子の水素と水素結合していると推察される。つまり、この水素結合距離がcoil-globule転移に関係している可能性がある。この水素結合距離を調べるために動径分布関数（以下Radial Distribution Function, RDF式(3.2)）を計算する必要がある [7]。RDFは注目する原子から距離 r のところにある厚さ dr の球殻中に存在する他の原子の時間平均の関数である。つまり、特定の原子間の距離の分布に相当する。今、注目する原子をカルボニル基の酸素とし、その他の原子を水分子の水素とする。

Figure 4 から水素結合距離が 2.465 \AA であり、一般的なカルボニル基の酸素との水素結合距離の $2.2 \sim 2.5 \text{ \AA}$ と一致する [8]。さらに、若干ではあるが高温側のPNIPAAmにおいて右側にシフトしている。つまり、水素結合距離が長くなっていることが分かる。

$$RDF; g(r) = \frac{1}{4\pi r^2 dr \rho \cdot MN} \sum_{m=0}^{M-1} \sum_{k=1}^N n_k(r, t_0 + m\Delta t). \quad (3.2)$$

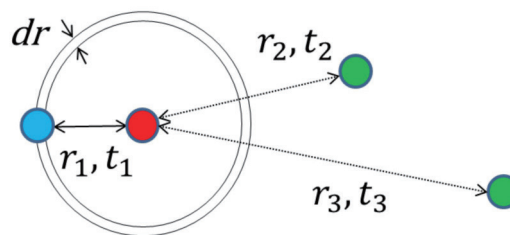


Figure 3 RDFのイメージ

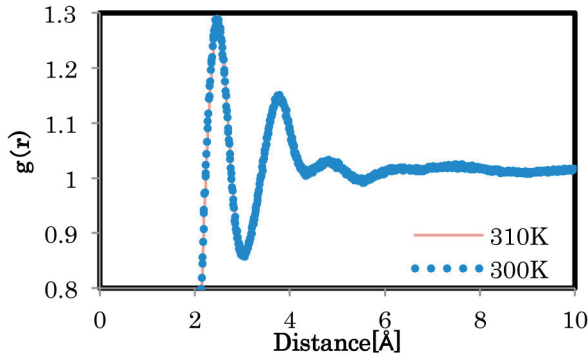


Figure 4 PNIPAAm $n=10$

3.3 構造の温度依存

高分子を球として見た場合、この球の大きさが coil-globule 転移の直接的な確認になるであろう。この確認方法として、高分子の慣性半径を計算する。構造は、熱平衡状態から 1ns (3~4ns) の時間平均の構造を使用した。そこから高分子の重心を式(3.3)にて計算し、式(3.4)にて重心からの各原子間距離の差をとる。式(3.5)にて重心からの各原子間距離の平均を計算する。その後、すべての原子で平均化し平方根をとることで球の半径 $\sqrt{\langle s^2 \rangle}$ を求めることができる [8]。

$$X_G \equiv (N+1)^{-1} \sum_i r_i, \quad (3.3)$$

$$s_i \equiv r_i - X_G, \quad (3.4)$$

$$\langle s^2 \rangle \equiv \frac{1}{N+1} \sum_i \langle s_i^2 \rangle. \quad (3.5)$$

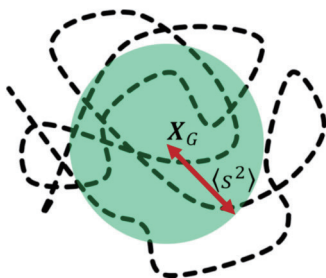


Figure 5 慣性半径のイメージ

重合度が大きくなると高分子鎖の長さも長くなるため、慣性半径も大きくなる傾向にある。最も注目すべき点は低温と高温のPNIPAAmでは、重合度 $n=4$ を除いて、低温のPNIPAAmの慣性半径が大

きいという結果が示された。これは、低温側で coil 状、高温側で globule 状という重合度 $n=50$ の先行研究と傾向が同じである [9]。低重合度の高分子でも coil-globule 転移の一端を、分子動力学法を用いて再現することが出来たといえる。Figure 7 は PNIPAAm 主鎖の距離を示している。これらからも高温・低温での大きさの違いが分かる。

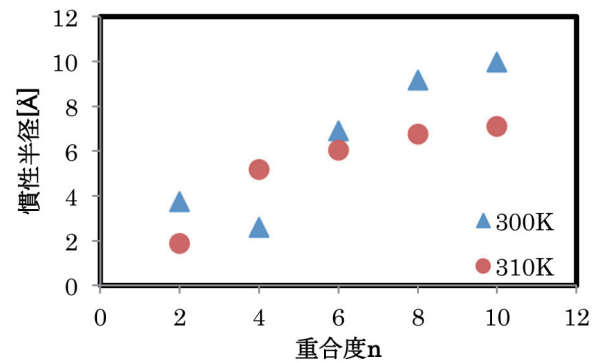


Figure 6 重合度と慣性半径の関係

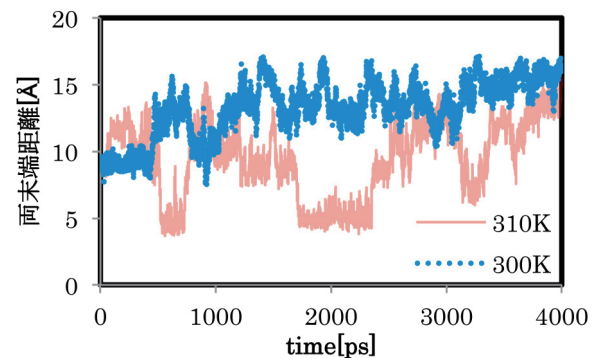


Figure 7 PNIPAAm $n=10$

4. 比較検討

分子動力学シミュレーションによる Figure 2 の RMSd の結果から、LCST の相転移時間がオリゴマーにおいてもある程度の時間が必要であることがわかった。

Figure 4 より、PNIPAAm の LCST より高温・低温における水和構造が確認された。しかし、低重合度の単分子において、このカルボニル基の酸素と水の距離の差が coil-globule 転移を引き起こしている可能性は低いと考えられる。また、重合度 $n=2, 4, 6, 8, 10$ の RMSd も Figure 4 とほぼ同じ結果が得られた。このことから低重合度の PNIPAAm は

自己の収縮の影響が強いと考えられる。計算で考慮した系の中は、PNIPAAmが1分子であるため、疎水性相互作用によるPNIPAAm分子同士の凝集挙動が発現しなかったと推察される。

Figure 6より、単分子におけるPNIPAAmの水溶液中における自己収縮が確認された。これは、温度を変化させることにより水分子の熱運動が活発となり、PNIPAAm分子がとりうるコンフィギュレーションの自由度が増加した為、高分子鎖が収縮したと考えられる。

慣性半径の計算結果より、温度が高分子鎖に与える影響は顕著になっていることがわかった。重合度が高くなるにつれ高温側の高分子の球は低温側よりも相対的に小さくなっていく。これを踏まえ、Figure 7の重合度 $n=10$ のcoil-globule転移が両末端距離に与える影響についても考える。両末端距離は、主鎖の炭素の両端の距離を時間と共に計算した。両末端距離と慣性半径の高温側と低温側の収縮の傾向が同じである。

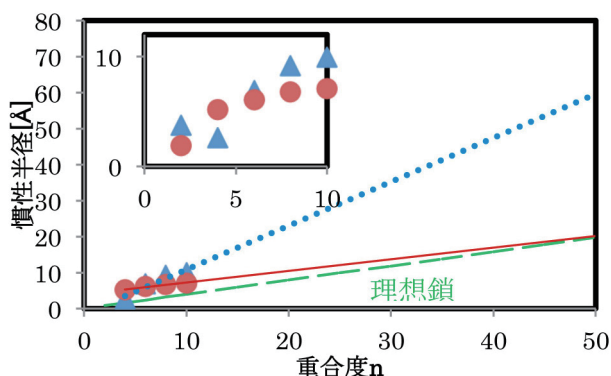


Figure 8 慣性半径の外挿値 (点線 : 300K, 実線 : 310K) と理想鎖 (破線) の関係

今回、実際に作成した高分子 (Mw = 5306g/mol) が、およそ重合度 $n=50$ に相当する。シミュレーション結果より重合度と慣性半径の値を一次関数により外挿した (Figure 8)。重合度 $n=2$ は、両末端距離の変位があまり見られなかったため、外挿から除外した。作成した高分子が自由連結鎖で短距離の相互作用のみを考えた理想鎖であるとした場合、慣性半径は式(4.1)にて求められる [8]。Nは重合度、 a は分子間の長さである。作成した重合度 $n=50$ の高分子の慣性半径が、計算値の外挿をしたglobuleの慣性半径とした場合、自然な慣性半径を持つ理想鎖の高分子の類似性が確認された。

$$\langle s^2 \rangle_0 = \frac{Na^2}{6}. \quad (4.1)$$

低温側から高温側への温度変化について重合度 $n=10$ に注目し計算を行った。LCSTまでは慣性半径が大きくなり、LCST以上になるとゆるやかに小さくなっている。今回の実験では100psごとに温度を上昇させている。温度上昇に対し、比較的短い時間間隔でシミュレーションを行ったため、構造的な変化の遅れがある可能性も示唆された。実際の透過率測定における、相転移までに時間を要することに関連すると考えられる。このことから、計算においても各温度においてそれぞれ長時間の平衡を考慮することで改善が見込まれる可能性がある。

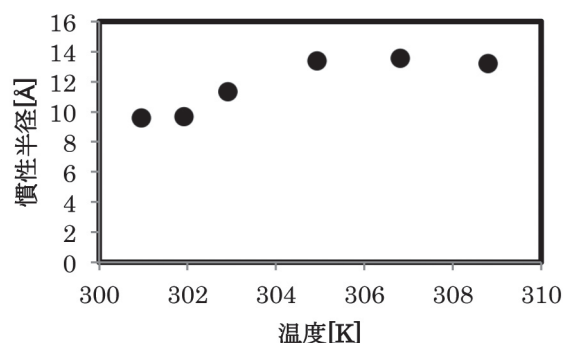


Figure 9 温度と慣性半径の関係

5. まとめ

DDSやクロマトグラフィーなどに応用される熱応答性高分子であるPNIPAAmの挙動を微視的に追跡することにより、水溶液中における高分子の熱的な材料特性を調査した。

先行研究では重合度 $n=26$ や $n=50$ の低重合度のオリゴマーについて議論されていた [5], [10]. 今

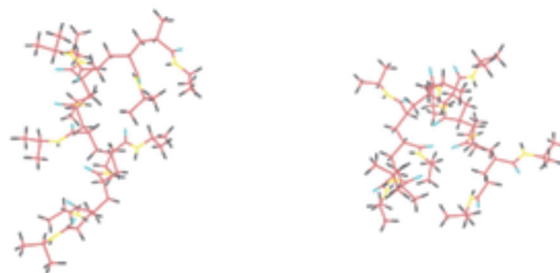


Figure 10 300K 重合度 $n=10$ (左), 310K 重合度 $n=10$ (右)

回は、更に重合度の低いオリゴマーに関してシミュレーションを行い、熱平衡状態から分子の大きさや時間経過について計算した。また、可視化を用い、時間経過における構造変化を調べた。Figure 10は、可視化により4 nsの時の重合度 $n=10$ のオリゴマーを示したものである。これらの結果を踏まえ、実験と比較し低重合度のオリゴマーから作成した高分子の測定結果と同じ傾向を得ることが出来た。

6. 今後の課題

今回はオリゴマーの挙動を追跡したが、より高い重合度における挙動と比較し分子動力学で再現することが、材料特性を深く理解することにつながる。そのためには、分子量の制御および粒径の測定が必要である。

材料へ応用する場合、熱に対する構造変化の平衡化時間を考慮する。もしくは、利用することが設計段階において、ひとつの要素になる。

7. 謝辞

本研究に進めるにあたり、MD計算について多くの御指導ならびに御教授してくださいました上林一彦講師、高分子合成に際して御指導いただきました榊秀次郎准教授、様々な視点から有益な御助言を頂いた成田章教授に深く感謝致します。本研究は、秋田高専学科横断プロジェクト「分子動力学シミュレーションによる工学材料の物性再現と評価」の助成を受けたものです。

参考文献

- [1] C. Wu, et al. "Globule-to-Coil Transition of a Single Homopolymer Chain in Solution". *Phys. Rev. Lett.* 80, 1998, 4092-4094.
- [2] G. Longhi, et al. "Molecular dynamics simulation of a model oligomer for poly(N-isopropylamide) in water". *Chem. Phys. Lett.* 386, 2004, 123-127.
- [3] D. A. Case, et al. "AMBER 11". University of California, San Francisco. 2010. [4] Amber研究会. 「Amberによる生体高分子シミュレーション入門」. サイエンスハウス, 2011.
- [5] F. Gangemi, et al. "Molecular Dynamics Simulation of Aqueous Solutions of 26-Unit Segments of p(NIPAAm) and of p(NIPAAm) "Doped" with Amino Acid Based Comonomers". *J. Phys. Chem.* 112, 2008, 11896-11906.
- [6] W. L. Jayaraman, et al. "comparison of simple potential functions for simulating liquid water". *J. Chem. Phys.* 79(2), 926.
- [7] 長岡正隆. 「すぐできる分子シミュレーション ビギナーズマニュアル」. 講談社. 2010.
- [8] 五十野善神ほか. 「高分子の分子量」. 共立出版, 1992.
- [9] X. Wang, et al. "Comparison of the Coil-to-Globule and the Globule-to-Coil Transitions of a Single Poly(N-isopropylacrylamide) Homopolymer Chain in Water". *Macromolecules.* 31, 1998, 2972-2976.
- [10] G. Longhi, et al. "Molecular dynamics simulation of a model oligomer for poly(N-isopropylamide) in water". *Chem. Phys. Lett.* 386, 2004, 123-127.