

# SARS-CoV-2 感染による炎症機構の解明と治療薬開発のための分子構造基盤

横浜市立大学大学院生命医科学研究科・助教  
小沼 剛

## (研究目的)

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の世界的な大流行により、今日（6/24 時点）までに世界中で感染者が 1 億 8000 万人、死亡者が 390 万人を超えた。SARS-CoV-2 の感染による気道感染症 COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) は重篤化すると急性呼吸不全をもたらす一方で、有効な治療薬はまだ無い。COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種が世界的に始まってはいるが、インフルエンザウイルスの様に、たとえ事前にワクチンを接種したとしても感染から発病することがある。COVID-19 治療薬があれば発病に対応可能となり、重篤化への防止、さらには重篤化からの回復も期待できる。現行のワクチンが効かない変異型ウイルスが今後流行する可能性もあり、COVID-19 に対する治療薬の開発は可及的速やかに行われる必要がある。また科学コミュニティにおいても SARS-CoV-2 の感染、発症における分子機構についての情報は乏しく、まだまだ基礎的研究が必要である。

そこで本研究では、COVID-19 炎症機構の解明および治療薬開発を目指し、SARS-CoV-2 の病原性に関わる E 蛋白質と転写制御因子 BRD4 ET ドメインの相互作用の機能構造解析と、COVID-19 モデル細胞を用いて ET ドメイン阻害剤の活性評価を行う。これらの結果から ET ドメイン阻害剤の構造基盤を構築し、COVID-19 治療薬開発を推進する。

## (研究方法)

### NMRサンプルの調整

ヒスチジンタグ (Hisタグ) が融合したBRD4のプロモドメイン1（残機番号：44-168）、プロモドメイン2（残機番号：347-460）そしてETドメイン（610-676）の遺伝子を含んだpNIC28-Bsa4ベクターをそれぞれ用いて、BL21 (DE3) 大腸菌の形質転換を行なった。安定同位体試薬である<sup>13</sup>Cグルコースを3 g/L、<sup>15</sup>NH<sub>4</sub>Clを1 g/L含んだM9培地を調整し、37°Cで大腸菌の大量培養を行なった。OD値が0.6に達した後、IPTG (isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside) を入れ、目的蛋白質の発現を誘導した。さらに15°Cで12時間の振とう培養を行なった後、大腸菌を凍結した。Lysisバッファーで懸濁した大腸菌を超音波で破碎後に遠心し、上清を回収した。目的蛋白質をNiアフィニティカラム、ゲルろ過カラム

ムで精製した。ここで融合したHisタグを除くため、TEVプロテアーゼを加え、4°Cで一晩インキュベートした。ゲルろ過カラムでさらに精製した後、濃縮してNMRサンプルとした。

### NMR実験

NMR測定は、クライオプローブを備えた、プロトン周波数で500.13 MHz BrukerBioSpin Avance III分光計を利用して行なった。ETドメインについて主鎖の連鎖帰属を行うために、三次元スペクトルのHNCACB、HN(CO)CACB、HNCA、HN(CO)CA、HNCO、HN(CA)COをそれぞれ測定した。これらは全てNon-uniform samplingで測定を行い、スペクトルプロセスはNMRPipe、解析にはNMRViewをそれぞれ利用した。

(結果・考察)

### SARS-CoV-2 E 蛋白質と BRD4 の相互作用

最近行われた SARS-CoV-2 蛋白質と宿主蛋白質との網羅的な相互作用解析から、E 蛋白質が転写制御因子 BRD4 と結合することが示唆された (Gordon, D. E. et al. *Nature* (2020))。しかしながら、この複合体の検出は質量分析法を利用しており、お互いの結合部位についての構造情報は全く得られていない。

BRD4 は 2 つのブロモドメイン (BD1、BD2) と ET ドメインという創薬標的となり

うる合計 3 つの構造ドメインを有している (図 1)。そこでまず申請者は、BD1、BD2、ET ドメインそれぞれを遺伝子組替え蛋白質として発現・精製を行った。次にそれぞれの蛋白質に対して E 蛋白質のペプチド断片 (E ペプチド) を滴定し、NMR 測定を行った。その結果、ET ドメインの  $^{15}\text{N}$  HSQC スペクトルにおいてのみシグナルの変化が観測された。これは ET ドメインが E 蛋白質と結合し、一方で BD1 と BD2 は結合しないことを意味する (図 2)。



図 1. BRD4 における BD (青色) と ET ドメイン (赤色) 領域

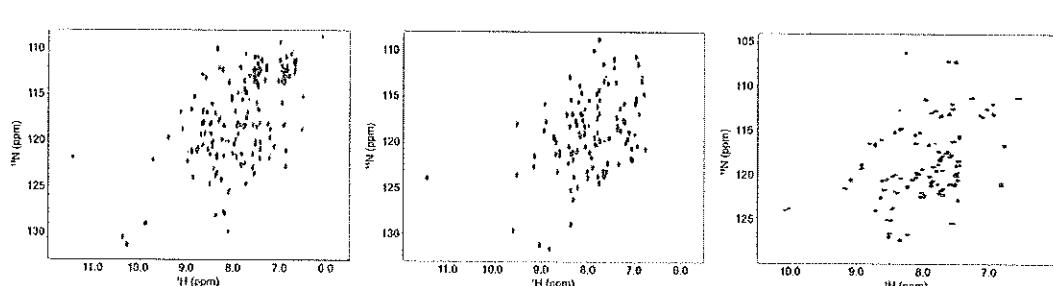


図 2. BRD4 の BD1、BD2、ET の  $^{15}\text{N}$  HSQC スペクトル。いずれも E ペプチド存在下 (赤色)、非存在下 (黒色) で測定を行なった。

### ET ドメインと E ペプチドの相互作用解析

続いて、ET ドメイン溶液に対して E ペプチドの滴定し、その都度、<sup>15</sup>N HSQC 測定を行なった。シグナルの化学シフト変化を定量解析することで、286 μM の解離定数で ET ドメインと E 蛋白質が相互作用することが分かった（図 3）。さらに、化学シフト変化の大きさから ET ドメインの長いループ領域が E ペプチドとの結合に関わっていることを明らかにした（図 4）。

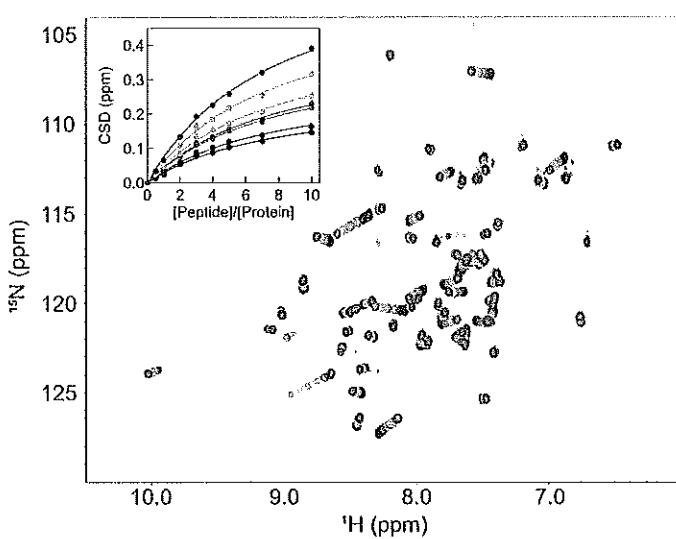


図 3. E ペプチド滴定による ET ドメインの <sup>15</sup>N HSQC スペクトル変化とシグナル変化に対する定量解析。

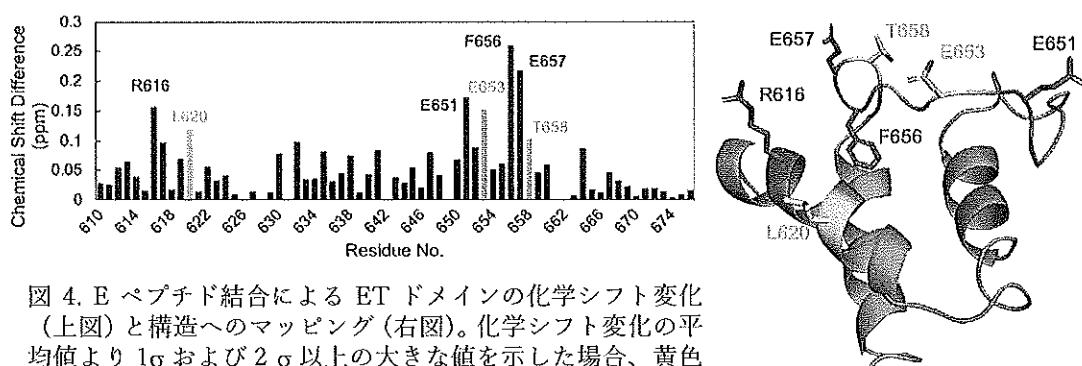


図 4. E ペプチド結合による ET ドメインの化学シフト変化（上図）と構造へのマッピング（右図）。化学シフト変化の平均値より  $1\sigma$  および  $2\sigma$  以上の大さな値を示した場合、黄色および赤色でそれぞれ表した。

さらに、図 4 で大きな化学シフト変化を示した R616、E651、E653、F656、E657 について E ペプチドとの相互作用における重要性を検証するために、それぞれアラニン置換した 5 つの変異体を発現および精製を行なった。これまでと同様に E ペプチド存在下、非存在下で <sup>15</sup>N HSQC 測定を行った（図 5）。その結果、R616A、E651A、E653A、E657A 変異体において、程度は小さくなったもののシグナルの変化が観測された。このことから複数のアミノ酸残基が E 蛋白質との相互作用に関わっていることが分かった。F656A 変異体については E ペプチド存在下、非存在下共にシグナルがほとんど観測されなかった。これはアミノ酸置換によって構造安定性が下がり、立体構造を形成しなかったと考えられる。

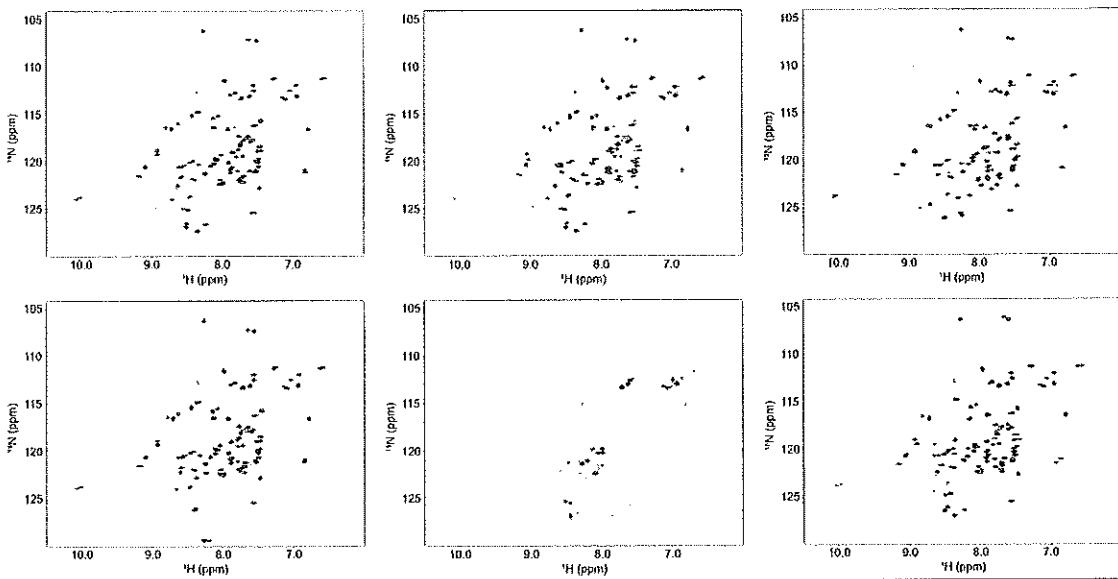


図5. ETドメイン変異体の $^{15}\text{N}$ HSQCスペクトル。いずれもEペプチド存在下(赤色)、非存在下(黒色)で測定を行なった。WT(左上)、R616A(中上)、E651A(右上)、E653A(左下)、F656A(中下)、E657A(右下)。

#### ETドメインを標的とした阻害剤の開発

続いて、ETドメインとE蛋白質との相互作用を阻害するために、ETドメインを標的とした低分子化合物を探索し、開発を行った。ここで、Eペプチドよりも100倍程度強くETドメインに結合する化合物についてNMRによる相互作用解析を行ったところ、その化合物が結合

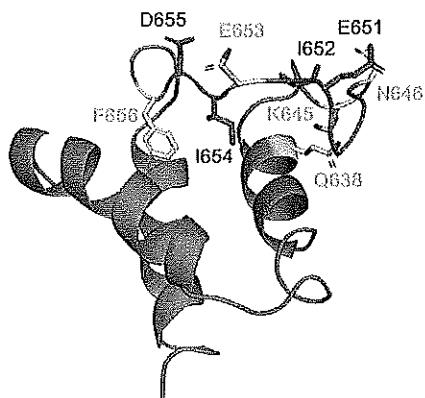


図6. 阻害剤結合による化学シフト変化のETドメイン構造へのマッピング。化学シフト変化の平均値より $1\sigma$ および $2\sigma$ 以上の大きな値を示したアミノ酸残基を黄色および赤色でそれぞれ表した。

する領域はEペプチドと同じループ領域であることが分かった(図6)。このことから開発した化合物は、E蛋白質のETドメインへの結合を競合的に阻害することが期待できる。

# 原子間力顕微鏡用の熱振動を応用した力検出法の確立

横浜市立大学 理学部 助教  
大江 弘晃

## (研究目的)

本研究では、動的原子間力顕微鏡 (Dynamic AFM) 用の新たな力検出法を検討する。Dynamic AFMとは、探針を取り付けた片持ち梁 (力センサー) を共振周波数で励振しながら観察試料に近づけ、探針と試料の間に力が働くと共振状態が変化する事を利用して、固体表面を力学的に観察する走査プローブ顕微鏡法である。Dynamic AFMは、変調する共振パラメータの種類によって、位相変調 (PM-) AFM・振幅変調 (AM-) AFM・周波数変調 (FM-) AFM等に区別され、それぞれ得意な計測条件が異なる。本研究の基盤になる計測手法は、FM-AFM法である。力センサーの共振範囲内の外力の変化率 (力勾配) に比例した共振周波数の変化 (周波数シフト) を検出するFM-AFM法は、到達空間分解能が高く、原子1つ1つを識別する原子分解能を達成できる点で他のAFM法より優れている。しかし、周波数シフトを検出するためには、力センサーを一定振幅で精密に共振させ続けるための励振器が不可欠である点や、複数の復調信号を同時処理が必要で装置構築コストや制御難度が高いという短所がある。実際、市販されているFM-AFMの価格は4千万円からと非常に高価で、FM-AFMの普及度は他のプローブ顕微鏡法と比較して低い。

FM-AFMの課題点である複雑な制御機器構成を簡略化できる新たなAFM法を開拓することが本研究の目的である。そのためのアプローチとして、AFM用力センサーの熱エネルギーによる共振をリアルタイムに計測し、その周波数成分の変化から力を検知する手法 (以後、熱振動AFMと呼ぶ) を検討する。本研究で提案する熱振動AFM法の信号処理ダイアグラムと従来型のFM-AFM法の信号処理ダイアグラムの比較を図1に示す。

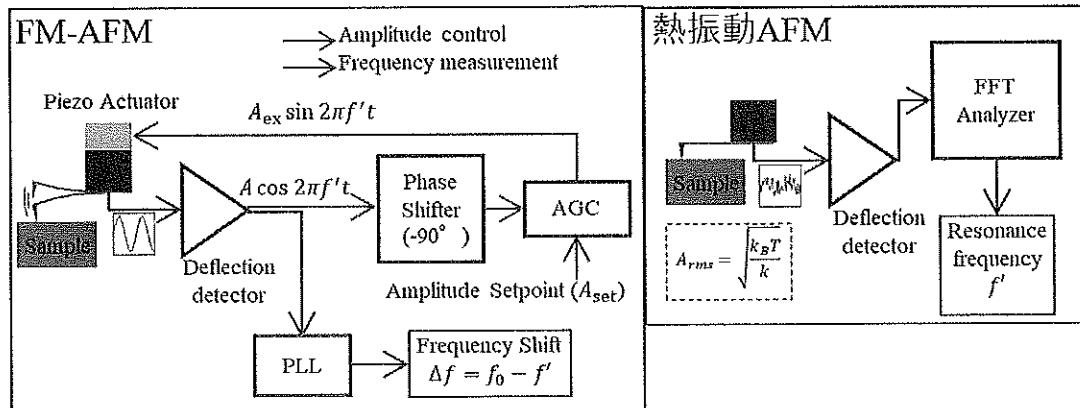


図1 従来型のFM-AFMと本研究で提案する熱振動AFMの信号処理ダイアグラム

## (研究方法)

AFM用力センサーの熱振動スペクトルと外力の関係を調べるために、次の3点に取り組む。

### ① きわめて微小な熱振動を高感度に計測する検出系の構築

本研究ではAFM用力センサーとして、2000年にF. J. Giessiblによって提案された音叉型水晶振動子製FM-AFM用力センサー（qPlusセンサー）を自作して利用する。qPlusセンサーは水晶の圧電性によって共振状態（センサーの変形）を電気的に出力するため、電流電圧変換器（トランジンピーダンスアンプ）さえあれば共振状態を検知できる。しかし、室温におけるqPlusセンサーの熱振動は振幅が約 $1\text{pm}$  ( $=10^{-12}\text{ m}$ ) と非常に小さく、電流換算でも $1\text{pA}$  ( $10^{-12}\text{ A}$ ) 以下と微弱である。市販されている電流電圧変換器では、検出感度が不十分なため、熱振動検出用の高速・高感度な電流検出回路を構築する。

### ② AFM法を用いない力センサーと観察試料の間の相対位置の精密制御

熱振動の計測する際は力センサーを励振できないため、AFM法以外の手法で探針試料間距離を精密に制御しなければならない。そこで本研究では、電位差のある導電性探針と導電性試料がナノメートル程度の距離に近接した際に生じる電子のトンネル現象（トンネル電流）を検出する走査トンネル顕微鏡法（STM）を利用する。そのために、qPlusセンサーを組み込めるSTMを設計・構築する。

### ③ 力と熱振動スペクトルの関係の解析

qPlusセンサーを利用可能なSTMを構築した後、トンネル電流で距離を一定に保ちながら探針試料間相互作用力を制御して、外力（特に探針試料間の引力）が生じている状態でのqPlusセンサーの熱振動スペクトルを収集する。収集した熱振動スペクトルの変化と、FM-AFM法の力解析理論を組み合わせて、熱振動AFM法の可能性を検討する。

## （結果）

### ① きわめて微小な熱振動を高感度に計測する検出系の構築

表面実装タイプの高速オペアンプを利用した高速・高ゲイン電流電圧変換器を作成し、卓上リアルタイムオシロスコープのFFT機能と組み合わせて、qPlusセンサーの熱振動スペクトルのリアルタイム計測に成功した。取得したqPlusセンサーの熱振動スペクトルを図2に示す。(a)はDC-50kHzの電流換算でのノイズスペクトル。周波数 $5\text{kHz}$ 以下（低周波領域）の $1/f$ 雑音と、 $10\text{kHz}$ 以上での平坦な周波数特性が得られており、安定動作が期待できる。

この計測で利用したqPlusセンサーを励振して取得した一次共振モードの固有振動数は $32.6\text{kHz}$ であったため、(a)中にマークした $30\text{kHz}$ 付近の高いピークが熱振動ピークと期待できる。それ以外のピークは電源系から混入したノイズである。(a)の熱振動ピーク付近を拡大し、変位換算に直したもののが(b)のスペクトルである。実際の計測値（赤丸）に重ねて、矩形片持ち梁の振動モデルから計算した伝達関数の理論値（黒実線）を描画してある。計測値と理論値がよく一致しており、精度よく熱振動を検出できた。

図2の熱振動スペクトルから熱振動共振の半値幅を求めると、BW~ $10\text{Hz}$ であった。熱振動ピークの周波数分解能（識別可能なピーク周波数の最小変化量）は、スペクトルの半値幅に比例する。熱振動ピークの周波数分解能を半値幅と同程度に設定した場合、FFTの周波数分解能が熱振動ピークの半値幅程度で良いため、最小の計測スパンを決定できる。今回のように半値幅 $10\text{Hz}$ の場合、計測スパンは  $\Delta t \sim 0.1$  ( $= 1/10\text{Hz}$ ) ということがわかる。

※ 0.1秒刻みでの熱振動計測は、かなりの高速計測である。本研究以前に、ロックインアンプの参照波を1秒刻みで掃引して振幅計測を行った際には、熱振動スペクトルの形状を取得するために3-10時間程度を要した。

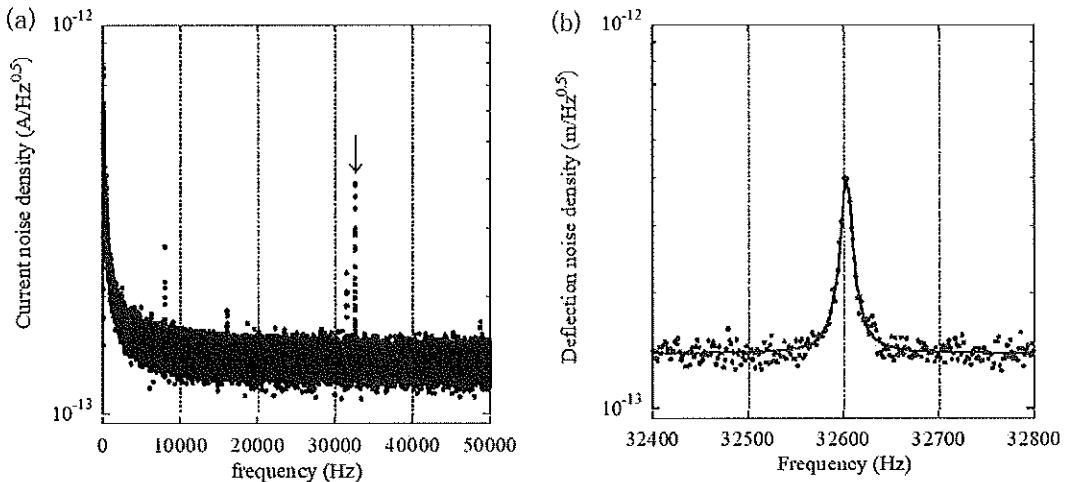


図2. qPlusセンサーが output したノイズスペクトル  
(a)電流換算スペクトルのDC-50kHz範囲 (b)自作したqPlusセンサーの熱振動ピーク

## ② AFM法を用いない力センサーと観察試料の間の相対位置の精密制御

大気環境で動作するSTMを設計・構築した。図3に設計したSTMの3Dモデルと、構築したSTMの写真を示す。構築したSTMの動作確認として、大気環境で酸化しないPtIrワイヤーを探針に使用し、Siウェハ上にスパッタ蒸着した金薄膜の大気中STM観察を行った。図4は得られたSTM観察像である。スパッタ蒸着された金は、数nmから数十nm程度のサイズで凝集して粒々した島を形成する。図4では、その金の粒子群を観察できているため、本研究で構築したSTMは、数nmよりも十分に高い空間分解能を有することが確認できた。現状は装置の防音や建物の振動に対する除振を行っていないため、空気ばね除振テーブルや防音（遮音・吸音）シールドを導入し、さらに安定な計測を実現する。

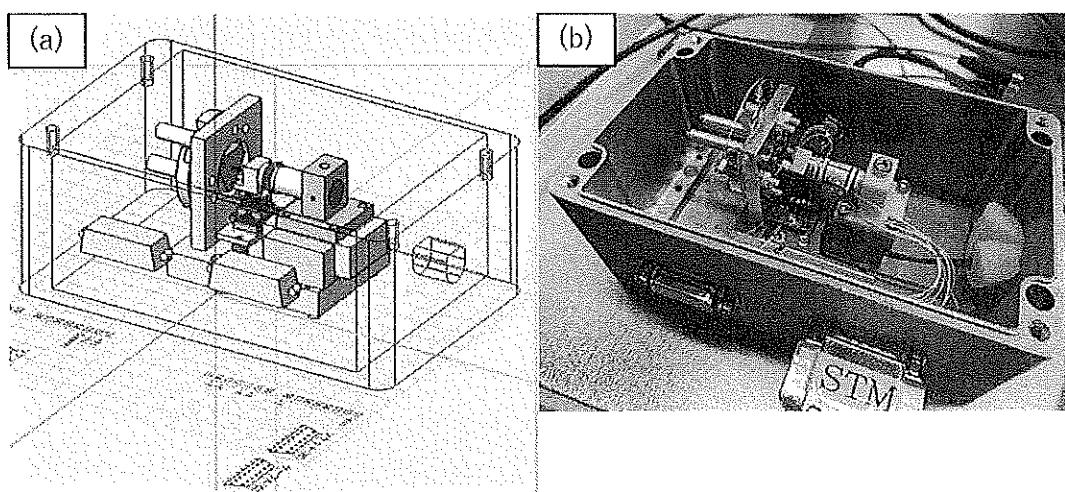


図3. (a)qPlusセンサーを組み入れる大気型STMの設計モデル  
(b)構築した大気型STMの写真

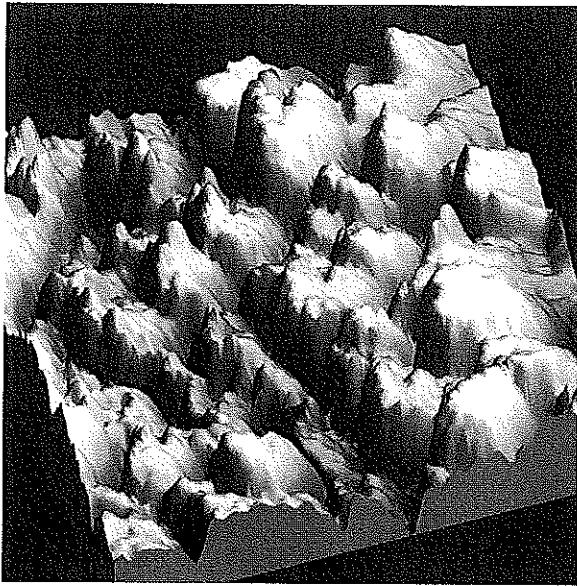


図4. 自作の大気型STMで取得したSiウェハ上  
にスパッタ蒸着した金薄膜の観察像。  
観察領域は100nm×100nm。

### ③ 力と熱振動スペクトルの関係の解析

熱振動検出回路と大気型STMの構築およびその動作確認は終えた。現在は、大気型STMの除振・制振に取り組んでおり、熱振動スペクトルと外力の関係の解析には至らなかった。除振・制振機構の導入が済んだ後、STM機能で探針試料間距離を制御しながら、静電気力とファンデルワールス力を組み合わせて、探針試料間相互作用力と熱振動スペクトルの関係の解析を始める予定である。

#### (成果・考察) 等

今年度は、「熱振動スペクトル検出回路の構築」「qPlusセンサーの熱振動のリアルタイム計測」「qPlusセンサーを組み込めるSTMの設計・構築」「大気環境でのSTMの動作確認」まで研究を進めることができた。時間の問題で「外力を受けた際の熱振動スペクトルの変化の収集」「外力と熱振動スペクトルの関係の解析」には至らなかった。しかし、「引力相互作用が働く状況での熱振動スペクトルの収集」を始める直前段階まで研究は進捗している。また、具体的成果として、低雑音回路とFFT解析の組み合わせによる短時間での熱振動スペクトル取得を実現できた。さらに、その計測における最小スパンを見積もることができた。

# スラストころ軸受の焼付き防止策の検討と評価

関東学院大学理 工学部・講師

堀田智哉

## (研究目的)

近年、CO<sub>2</sub>排出量削減を目的として機械の軽量化および省エネルギー化がすすめられている。転がり軸受は、さまざまな機械に使用される機械要素であるが、機械の軽量化および省エネルギー化をおこなうためには、この転がり軸受の小型化や使用される潤滑油の低粘度化および少量化することが不可欠である。しかし、これらは転がり軸受の負荷容量を低下させるために、軸受の早期損傷を招く恐れがある。とくに耐焼付き性能の低下が顕著となるため、軸受の耐焼付き性能は小型化、省エネルギー化の限界を大きく左右させるものである。したがって、軸受の耐焼付き性能を向上させることは、機械そのものの軽量化および省エネルギー化をおこなう上で強く要求されている事項である。

焼付きとは、金属しゅう動面が局所的に異常発熱することで表面が溶着し、回転不能となる現象を指す。この現象は軸受内部すきまの過小、潤滑剤の不適、不足あるいは過大荷重および他の軸受損傷からの進展などによって、油膜が形成されない状態、いわゆる油膜切れの状態となり、しゅう動面同士が強く摩擦することで発生する。したがって、焼付きを回避するためには、油膜が形成されやすい状態を創り出すか、油膜切れが発生しても金属同士の接触を回避すればよい。

すべり軸受では、ディンプルと呼ばれる凹状の構造をしゅう動面に付与することにより、潤滑油をしゅう動面により多く誘導することで、油膜切れを回避することが研究されている。たとえば、黒岩らの研究<sup>1)</sup>では、鉛フリー銅合金の耐焼付き性向上実験で、表面にレーザ表面テクスチャリング (LST) を施し、ディンプルの面積率の分布が耐焼付き性能向上におよぼす影響を調査した。その結果、ディンプル率の最大値が同程度のとき、しゅう動表面におけるディンプル率を等しく分布させることにより、耐焼付き性能は向上することがわかつた。

一方、転がり軸受においては、ディンプルを付与することで軸受の摩擦を下げる研究がおこなわれている。たとえば、堀田らの研究<sup>2)</sup>では、円すいころ軸受のころ大端面に円形の微小なディンプルを作成し、円すいころ軸受の低トルク化に対する有効性を検証した。その結果、どのディンプルの間隔がトルクの値を低くするか、また、回転数によっては、ディンプルを付与したほうが高いトルクになることなどが明らかとなっている。しかしながら、滑り軸受のように、ディンプルによって耐焼付き性向上させる研究はおこなわれていない。

そこで本研究では、スラスト軸受の軌道盤転走面に直径、深さ、および面積率の異なるディンプルを付与し、焼付きまでにかかる時間の差を明らかにする。これによって、耐焼付き性能を向上させるためのディンプルの最適な形状を明らかになる。

### (研究方法)

本研究では、試験軸受として AXK1112 を用いた。AXK1112 は、スラストころ軸受の一種で、材質は高炭素クロム軸受鋼である。また、高速回転や変動重荷重に適しており、工作機械や自動車の駆動機構に使われている。ディンプルは、面積率 4 条件、直径 3 条件および深さ 2 条件をそれぞれ表 1 に示すように組み合わせて、6 種類のディンプルを軌道盤 (AS1112) にそれぞれ付与した。面積率 20%・直径 140  $\mu\text{m}$ ・深さ 5  $\mu\text{m}$  のディンプルを付与した状態を図 2 に示す。本研究では、この 6 種類とディンプルを付与しない（面積率 0%・直径 0  $\mu\text{m}$ ・深さ 0  $\mu\text{m}$ ）の計 7 種類の試験をおこなった。

試験は表 2 に示す条件でおこなった。軌道盤転走面に潤滑油を滴下給油し、図 3 に示す状態で組付けた。軸受にアキシアル荷重を 2 kN 与え、500  $\text{min}^{-1}$  で回転させた。焼付きの判定は、温度が 100°C に達したときとし、それまでにかかる時間で比較をおこなう。ただし、最大 500 分経過時点で、温度が 100°C に満たなかったときは試験を打ち切った。本研究では、ディンプル毎に 3 回の試験をおこない、焼付きにいたるまでの時間の平均値を求めた。

表1 ディンプル形状

| 試験片番号 | 面積率 A (%) | 直径 V ( $\mu\text{m}$ ) | 深さ D ( $\mu\text{m}$ ) |
|-------|-----------|------------------------|------------------------|
| 1     | 5         | 140                    | 5                      |
| 2     |           |                        |                        |
| 3     |           |                        |                        |
| 4     | 10        | 200                    | 5                      |
| 5     |           |                        | 10                     |
| 6     | 20        | 280                    | 5                      |

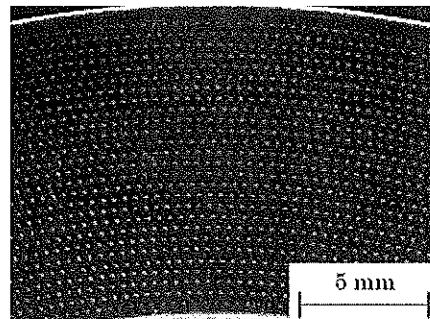
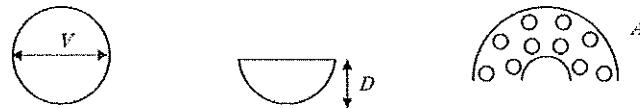


図2 付与したディンプルの例

表2 試験条件

| 試験軸受                      | AXK1112   |
|---------------------------|-----------|
| アキシアル荷重 (kN)              | 2.0       |
| 回転数 ( $\text{min}^{-1}$ ) | 500       |
| 潤滑油                       | VG32      |
| 給油法                       | 滴下給油 (2滴) |

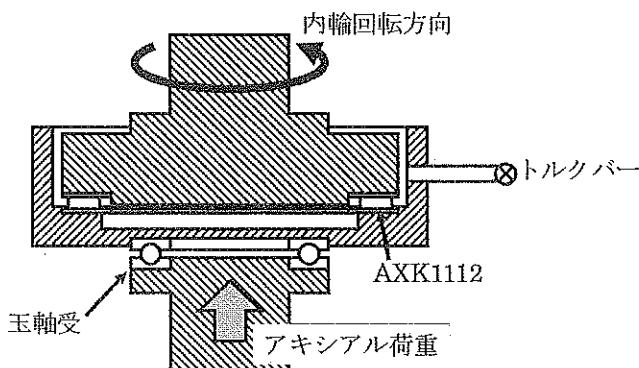


図3 試験概要

## (結 果)

### ・面積率

ディンプルの面積率と焼付きまでの時間の関係を図4に示す。本結果より、面積率5%と20%とでは耐焼付き性能の向上が確認できる。ディンプルなし(面積率0%)と比較して、面積率5%の場合では17 min、面積率20%の場合では、焼付きにいたるまでの時間が59 min延びている。したがって、ディンプルの面積率は20%がもっとも焼付きに有効である。

### ・直径

ディンプルの直径と焼付きまでの時間の関係を図5に示す。本結果より、ディンプルの直径が大きいほど、耐焼付き性能の向上しているのが確認できる。ディンプルなし(直径0 μm)と比較して、直径280 μmのディンプルを付与した軸受では、焼付きにいたるまでの時間が106 min延びている。したがって、ディンプルの深さは280 μmがもっとも焼付きに有効である。

### ・深さ

ディンプルの深さと焼付きまでの時間の関係を図6に示す。本結果より、ディンプルの深さが深いほど、耐焼付き性能の向上しているのが確認できる。ディンプルなし(深さ0 μm)と比較して、深さ10 μmのディンプルを付与した軸受では、焼付きにいたるまでの時間が143 min延びている。したがって、ディンプルの深さは10 μmがもっとも焼付きに有効である。

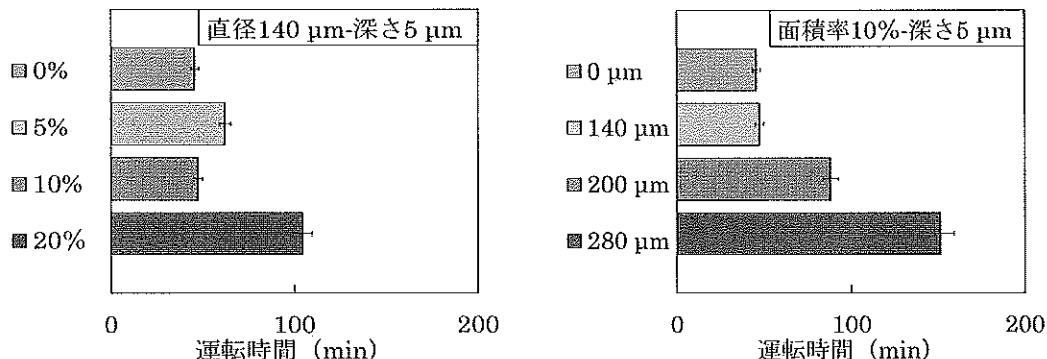


図4 面積率と焼付きまでの時間

図5 直径と焼付きまでの時間

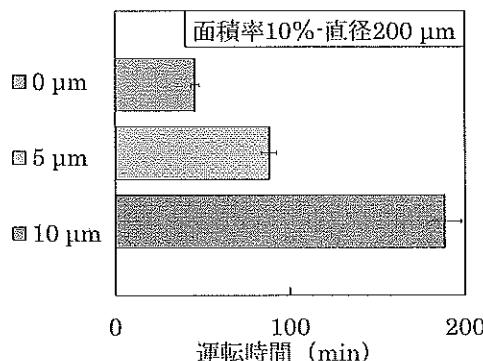


図6 深さと焼付きまでの時間

#### (成果・考察)

本試験では、面積率（0、5、10、20%）、直径（0、140、200、280 μm）、および深さ（0、5、10 μm）を変えたディンプルを軸受（AXK1112）の軌道盤転走面にそれぞれ付与し、焼付き試験をおこなった。その結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) ディンプルなしと比べディンプルを付与したほうが焼付きにいたるまでの時間が長い。
- 2) ディンプルの面積率は、20%が最も焼付きにいたるまでの時間が長い。
- 3) ディンプルの直径は、280 μm が最も焼付きにいたるまでの時間が長い。
- 4) ディンプルの深さは、10 μm が最も焼付きにいたるまでの時間が長い。

#### (今後の展望)

今後は、更なる焼付き耐性向上を目指して新たなパターンの試験と様々な運転条件での試験が必要である。また、転送面に穴を空けたことで局所的な面圧の増大による軸受疲労寿命へ影響を確認する必要がある。

#### (参考文献)

- 1) 黒岩侑紀、坪井涼、佐々木信也、加藤慎治：ディンプルテクスチャ付与による銅合金の耐焼付き性能向上、機械材料・材料加工技術講演会論文集、21巻、(2013)、pp.1-4.
- 2) 堀田智哉、野口昭治、矢追和之、下平英二：低トルク円すいころ軸受の開発（ころ大端面にマイクロディンプルを施した場合）、設計工学、54巻、5号、(2019)、p.324、p.330.

# Design of ultrafast hydride-ion conductor with neural networks

Yokohama City University, Department of Materials System Science  
Specially Appointed Assistant Professor Albert Iskandarov

---

## I Research Purpose

Hydrogen represents a key element for the next-generation energy conversion and storage devices. Therefore, materials with fast hydrogen transport are needed for further progress in the electrochemical and hydrogen-storage applications. The hydride materials are the recently discovered new class of materials, where hydrogen exists in the form of the H<sup>-</sup> anion. The hydride materials are attractive for electrochemical applications because they exhibit high H<sup>-</sup> conductivity at intermediate temperatures (200–400 °C). The highest H<sup>-</sup> conductivity was reported for H<sup>-</sup> ions in the oxygen-substituted lanthanum oxyhydride, LaH<sub>2.5</sub>O<sub>0.5</sub> (Fukui, et al., 2019). The ionic conductivity in sulfides can be higher than in oxides due to larger polarizability of S ions than that of O ions (Kamaya, et al., 2011) (Fukui, et al., 2019). Therefore, sulfur-substituted lanthanum oxyhydride LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub> may exhibit even higher H<sup>-</sup> conductivity than LaH<sub>2.5</sub>O<sub>0.25</sub>.

The purpose of this study is to theoretically (on atomic level) design sulfurhydride material LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub> and to check if its H<sup>-</sup> conductivity is higher than that of LaH<sub>2.5</sub>O<sub>0.25</sub>. If the conductivity in LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub> were higher, than it would be a proof that an experimental synthesis of LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub> is needed.

## II Methodology

As for the crystal structure of LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub>, the tetragonal phase of LaH<sub>2.5</sub>O<sub>0.5</sub> was adopted, in which all oxide ions were replaced with sulfur ions. For the reliable estimation of H<sup>-</sup> conductivity in LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub> from atomistic simulations, a long time-scale dynamics simulation (up to ns) is required for sufficiently large atomistic system (up to thousands of atoms). Therefore, the accurate density functional theory (DFT) simulation cannot be applied because of the high computational demands. In this study, neural-network potential (NNP) (Behler, 2015) was adopted for describing interatomic interactions between ions in LaH<sub>2.5</sub>S<sub>0.25</sub>. The NNP potential must be well trained to describe the interatomic interactions accurately. The training procedure of the NNP was based on reference data obtained from a relatively short (up to tens ps) ionic trajectories obtained

from DFT dynamics of a small (only 60 ions) simulation cell depicted in Fig. 1. The simulation cell represents 2x2x2 replication of the unit cell depicted by dashed lines.

Using the NNP, molecular dynamics (MD) simulation was carried out for the  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$  system with 2180 ions. The simulation time was 3 ns. The three different temperatures were considered: 250, 300, and 350°C. The  $\text{H}^-$  conductivity was estimated in the following way (Mehrer, 2007):

- 1) The mean-square displacement (MSD) of ions was calculated as  $\text{MSD}(t) = (\sum_{i=1}^N [\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(0)]^2)/N$  (1), where  $\mathbf{r}_i(t)$  is the position of the  $i$ -th ion at time  $t$ .
- 2) The  $\text{H}^-$  diffusivity,  $D$ , was calculated as  $D = \lim_{t \rightarrow \infty} [\text{MSD}(t)/6t]$  (2).
- 3) The  $\text{H}^-$  ionic conductivity,  $\sigma$ , was calculated from Einstein's relationship  $\sigma = Dnq^2/k_B T$  (3), where  $n$  and  $q$  are the concentration and charge of the  $\text{H}^-$  ions.

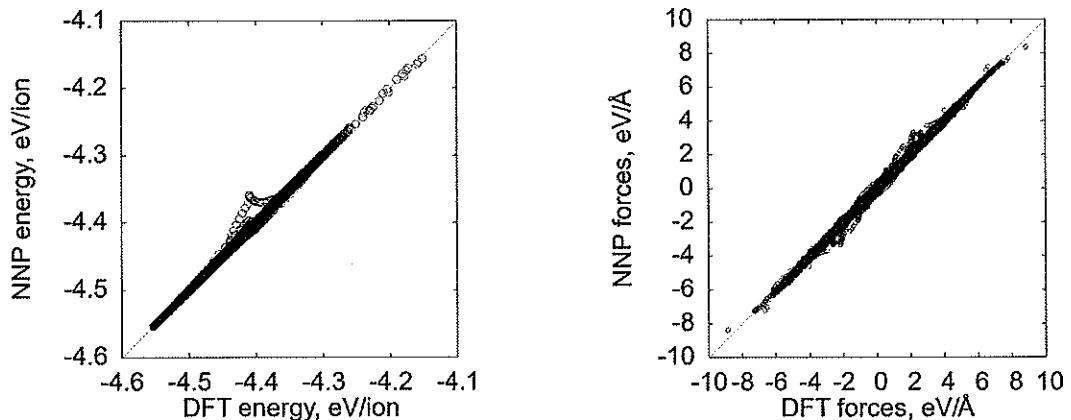
The activation energy,  $E_a$ , and prefactor,  $D_0$ , of  $\text{H}^-$  diffusion was estimated using the Arrhenius relationship  $D = D_0 \exp(-E_a/k_B T)$  (4).

### III Results

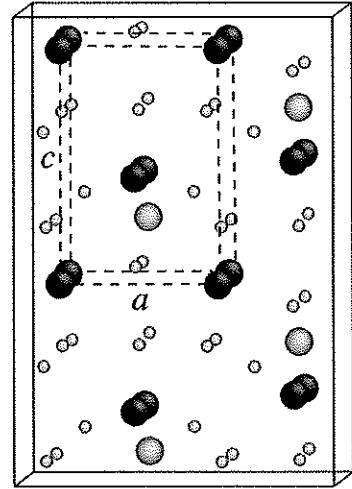
#### NNP validation

The high accuracy of the NNP developed in this work for  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$  can be confirmed in Fig. 2, where the DFT energies and forces from the training dataset can be compared with their counterparts estimated with NNP. The diagonal in each plot corresponds to a perfect match between DFT and NNP.

*Figure 2. Comparison of NNP energies and atomic forces with DFT reference data.*



*Figure 1. Tetragonal structure used for  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$ . Big dark spheres – La, big light – S, small light – H ions.*



The lattice parameters obtained for  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$  from MD simulation at 573K are summarized in Table 1.

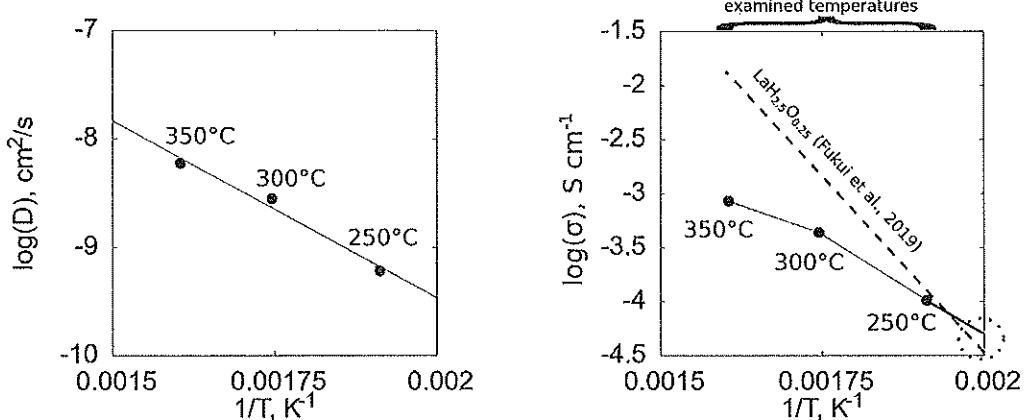
*Table 1. Lattice parameters of  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  at 350° C and  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  at 340° C.*

|                 | $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$ | $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$ (Fukui, et al., 2019) |
|-----------------|-----------------------------------|---|
| $a, \text{\AA}$ | 4.22                              | 4.03  |
| $c, \text{\AA}$ | 5.95                              | 5.70  |

### H<sup>-</sup> conductivity

The H<sup>-</sup> diffusivity,  $D$ , and conductivity,  $\sigma$ , calculated with eqs. (2) and (3), are presented in the left and right part of Fig. 3, respectively

*Figure 3. Temperature dependence of H<sup>-</sup> diffusivity and conductivity in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$ . Black dots show results of MD simulations. Dashed line in the conductivity plot is approximation of experimental H<sup>-</sup> conductivity in  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  (Fukui, et al., 2019). examined temperatures*



### IV Discussion

First, it should be noted that the developed NNP can describe the interatomic interactions with high accuracy, because the NNP can successfully reproduce DFT energies and forces, as shown in from Fig. 1. Also, validity of the NNP is confirmed by the lattice parameters in Table 1. Indeed, the lattice parameters are close to the experimentally measured (Fukui, et al., 2019) lattice parameters of  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.5}$ . The slightly larger lattice parameters of  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$  are reasonable due to larger ionic radius of S than that of O. Therefore, Fig. 1 and Table 1 allow to state that the developed NNP can be safely applied for reliable simulation of H<sup>-</sup> diffusion in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.5}$ .

Second, the diffusivity,  $D$ , in Figure 3 shows good Arrhenius type behavior according to eq. (4). This allowed to estimate activation energy (0.64 eV) of H<sup>-</sup> diffusion according to eq. (4). This activation energy is almost two times smaller than 1.3eV experimentally observed for  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  (Fukui, et al., 2019). Basically,

the smaller activation energy in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  should result in higher conductivity. However, according to the conductivity plot in Fig. 3, the  $\text{H}^-$  conductivity in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  is 1–2 orders of magnitude smaller than in  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  in the entire range of the examined temperatures. Therefore, unfortunately  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  cannot be considered as a promising hydride-conducting material at the examined temperatures. However, at smaller temperatures (i.e. at higher  $1/T$  values in Fig. 3) the conductivity in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  may get higher than in  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  as depicted in Fig. 3 by extrapolation of the MD conductivity to  $1/T=0.002\text{K}^{-1}$ , i.e. at  $T=227\text{ K}$  (see area in the dotted circle).

The small conductivity is observed in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  because besides the activation energy, the prefactor,  $A_0$ , from eq. (4) contributes to the conductivity. It was reported for  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  that the prefactor is extraordinarily large (Fukui, et al., 2019), which results in high  $\text{H}^-$  conductivity in  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$ . Significant differences between  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$  and  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$  in terms of the activation energy implies that completely different  $\text{H}^-$  diffusion mechanisms are operating in these two materials. In  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$ , the activation energy and the prefactor values are comparable to that in conventional ionic conductors. Therefore, simple diffusion mediated by random-walk of vacancies is expected in  $\text{LaH}_{2.5}\text{S}_{0.25}$ , while some interesting diffusion phenomena might be happening in  $\text{LaH}_{2.5}\text{O}_{0.25}$ . The latter, however, represents an interesting direction for a different study.

## References

- Behler, J. (2015). Constructing high-dimensional neural network potentials: A tutorial review. *Int. J. of Quantum Chem.*, *115*, 1032–1050.
- Fukui, K., Iimura, S., Tada, T., Fujitsu, S., Sasase, M., Tamatsukuri, H., Hosono, H. (2019). Characteristic fast  $\text{H}^-$  ion conduction in oxygen-substituted lanthanum hydride. *Nat. Commun.*, *10*, 2578.
- Kamaya, N., Homma, K., Yamakawa, Y., Hirayama, M., Kanno, R., Yonemura, M., Mitsui, A. (2011). A lithium superionic conductor. *Nat. Mater.*, *10*, 682–686.
- Mehrer, H. (2007). *Diffusion in Solids: Fundamentals, Methods, Materials, Diffusion-Controlled Processes*. Springer.

# 気体・固体混相流シミュレーションによる COVID-19 飛沫感染精密予測

横浜国立大学大学院工学研究院 准教授  
北村 圭一

## (研究背景・目的)

COVID-19 が世界的に猛威を奮っている(図1)。その感染リスクを抑えるため、ソーシャル・ディスタンスとして人と人の間隔を 2m 確保する事が求められているが、この数値の安全性・必要性の明確な裏付けは無い。感染予防も大切であるが、2m 間隔を遵守する事は飲食店・映画館等の深刻な収入低下につながり、経済への打撃が大きい。

Mittal ら(*J. Fluid Mech.* 2020)により概説されている通り、COVID-19 (SARS-CoV-2 ウィルス)の感染経路に関して流体力学的な説明が徐々になされてきている。それでも 2020 年前半には WHO が否定していた「空気感染」や「マスクの効果の薄さ」が後に覆されるなど、混乱が続いている。「COVID-19 は飛沫感染が主体」という報告もあるが、空気感染の可能性が除外されるわけではない(岡秀昭、中外医学社、2021)。更には、いわゆる「インド型」について指摘されている通り、空気感染する変異株が流行する可能性もある。このような中、関連研究は 2020~2021 年に世界で飛躍的に進んでおり、これまでに以下の事が分かってきている。

COVID-19 等を運ぶ微粒子のサイズは直径 1 ~ $10\mu\text{m}$  程度が中心である(Duguid, *Epi. Infect.* 2019; Bourouiba ら, *J. Fluid Mech.* 2014)。このサイズに基づいて整理すると、

- ・飛沫( $10\mu\text{m}$  以上)：重力により降下し、弾道的に空气中を舞う。「飛沫感染」。実験(Bandiera ら, *RSOS* 2020; Zhu ら, *Building and Environment* 2006; Chao ら, *Aerosol Sci.* 2009)によれば咳やくしゃみ( $20\text{m/s}$  程度)により 2m 程度の距離まで到達する(マスク無しの場合)。ただし実験そのものに対応する数値計算が無く、現象の詳細な理解・説明が不足している。また実験による検証の無い数値計算は存在するが、これまでの例では古典的な球の抵抗係数  $C_D=24/\text{Re}$  (ストークス近似、 $\text{Re}$  はレイノルズ数、 $\text{Re} \ll 1$ )を用い、飛沫の挙動を簡易的に表現している(坪倉、第 34 回数値流体力学シンポジウム「特別講演」、2020 など)。

- ・エアロゾル(飛沫核)( $5\mu\text{m}$  以下)：空气中を長期に滞留するため、その挙動は空気と同じとみなせる(Li ら, *Physics of Fluids*, 2020)。「空気感染」。この前提に基づき、歩行者の咳は後方の子供に当たりやすい事(Li ら)や、空調の効果(Bhagat ら, *JFM* 2020; 山川ら、朝日新聞デジタル、2020)が明らかにされている。ただし、これらのサイズの微粒子が真に空気に乗り、空気の流れ自体

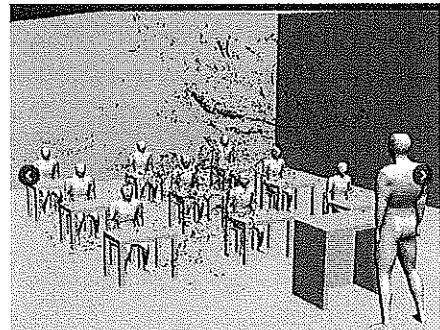


図 1 「空気感染しないコロナ、換気なぜ必要?漂う粒子を見ると」、朝日新聞デジタル、2020/03/29,  
<https://www.asahi.com/articles/photo/AS20200328002894.html>

へ影響を及ぼさないのか不明であり(Bandiera ら, RSOS 2020),これを定量的に評価した事例は見当たらない。

これらを踏まえて本研究では, 空気中を飛行する直径 5~10 $\mu\text{m}$ を中心とした微粒子を直接的に扱う事で, COVID-19 の飛沫の挙動を詳細に明らかにする。またこの時, 上述の実験との比較による十分な検証を行う。

代表者らはこれまでに流体計算法『SLAU2』などを提案している<sup>1)</sup>。この方法はその簡便さと精度の高さから既に米国スタンフォード大や JAXA などで世界的に使用されている(若手科学者賞など)。また気体(空気)・液体(水)の混在流れのシミュレーション方法『二流体モデル』を研究している。これは代表者が NASA に 1 年滞在した成果であり、水中の気泡や、その衝撃波との干渉、水滴の変形などを数値的に予測できる(図2)<sup>2)</sup>。本研究ではこの液体の部分を、状態方程式を変更し「固体」に置き換える(ただし研究実施中に、「液体」のまま扱うよう軌道修正した)。これにより、空気中を漂う飛沫(直径 5~10 $\mu\text{m}$ )の 2m(ソーシャル・ディスタンス)範囲内の挙動を精度良く予測する。

同様の研究として、欧州で砂塵の数値計算が行われているが、その精度は不明である。また国内では理研や京都工織大らの結果が報道されているが、彼らは固体微粒子からのフィードバックは考慮していない(モデル化している)、もしくは計算方法が不明である(図2)。そして台風の予測モデル(アメリカモデル、欧州モデルなど)のように、シミュレーション結果とは大きくばらつくものである(図3)。よって本研究では、まずは信頼性の高い空気・飛沫の計算方法を構築し、満員電車や講義室(狭い空間)など我が国特有の状況に即した数値シミュレーションを目指す。

#### (研究方法)

以上を踏まえた本研究の構想を図4にまとめた。精度や信頼性の高い流体計算方法『SLAU2』<sup>1)</sup>の二流体モデル版<sup>2)</sup>に対し、固体を記述するMie-Grucisen状態方程式を用いて気体・固体の混相流シミュレーションを行う(注:ただし研究実施中に、気体・液体へと軌道修正した)。ベンチマークを通して精度を実証後、緊急の社会問題である「空気中を漂う COVID-19 飛沫の挙動」を本シミュレーションにより予測する。

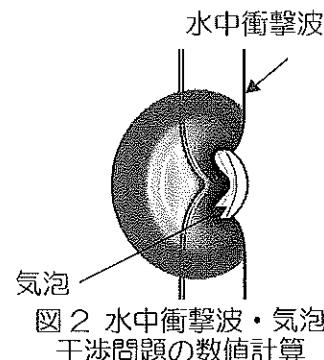


図2 水中衝撃波・気泡干渉問題の数値計算



図3 「ウェザーニューズ、迷走台風5号の新たな進路予想モデル発表。沖縄か四国直撃か」, 2017/08/02,  
<https://www.mdn.co.jp/di/newstopics/54378/>

## (結 果)

種々のベンチマークテストを行ない、良好な結果を得ている。未発表の内容を多く含むため、ここでは2例に絞って報告する。図5は「ダム崩壊問題」と呼ばれる有名な計算例であり、高さのある水柱（赤色領域）が突如、崩壊して空気（青色領域）へとなだれ込む様子を再現している。この計算結果は実験結果を良く捉えており、水と空気を扱える事はもちろん、水にかかる重力を適切に表現できる事を示している。

またこの計算方法を飛沫の挙動に適用した（図6）。興味深い事に、飛行に伴って飛沫が変形し崩壊している事が分かる。ただしこれは表面張力が無視できるという仮定に基づいた結果であるため、実際の飛沫の挙動とは異なる可能性がある。それでも現時点で、少なくとも表面張力が極めて小さい場合の計算結果として、飛沫が飛行中に崩壊する可能性がある事が分かった。

## （成果・考察）

・計算手法を構築し、その検証をほぼ完了した。特に従来の関連研究と異なり、実験との比較を通して手法を充分に検証している。次はいよいよ実際の様々な状況（パラメタ：距離、液滴径、飛行速度など）に対し流体計算を行ない、精密な飛沫感染予測を実施する段階である。ただし上述の通り表面張力の影響を十分考慮する必要性が分かってきたので、この点は更なる検討を要する。

・また上述の通り、最近ではインド型と呼ばれる空気感染する変異株が見つかっており、より小さな微粒子（エアロゾル）も計算対象に含める必要がある。

・更には本研究実施中にもCOVID-19関連の情報は随時更新され、医学的観点を中心に様々な事が分かりつつある（岡秀昭、中外医学社、2021）。これらに柔軟に対応しながら、今後も研究を継続し、近日中にまとめた形で対外発表したいと考えている。

・そして本研究申請当初はCOVID-19飛沫を「固体」として扱う事を考えていたが、これは従来の多くの関連研究を模した場合である。一方で、実際には「液体」の方が実態に近く適切と考えたため、このように軌道修正した。すなわち基礎技術としては、論文でしっかりと検証されている2014年の内容<sup>2)</sup>を採用した。そしてこの方法で実験結果や実現象を再現できる事を確認した。特に重力の影響や、界面の変形については本研究で充分考慮・検証した。

本報告書を執筆している間にも新しい計算結果が得られており、これらをまとめ、学会発表や論文発表する予定である。本研究を取り巻く世界情勢を鑑みると、本研究および関連研究は当面、継続する事が望ましいと考えられる。この一連の研究開始に当たり、貴財団より助成いただいた事に対して改めて感謝する。

- 1) Kitamura, K. and Shima, E. 「Towards shock-stable and accurate hypersonic heating computations: A new pressure flux for AUSM-family schemes」, 『Journal of Computational Physics』, 245巻, pp.62-83, 2013.
- 2) Kitamura, K., Liou, M.-S., and Chang, C.-H. 「Extension and Comparative Study of AUSM-Family Schemes for Compressible Multiphase Flow Simulations」, 『Communications in Computational Physics』, 16巻3号, pp.632-674, 2014.

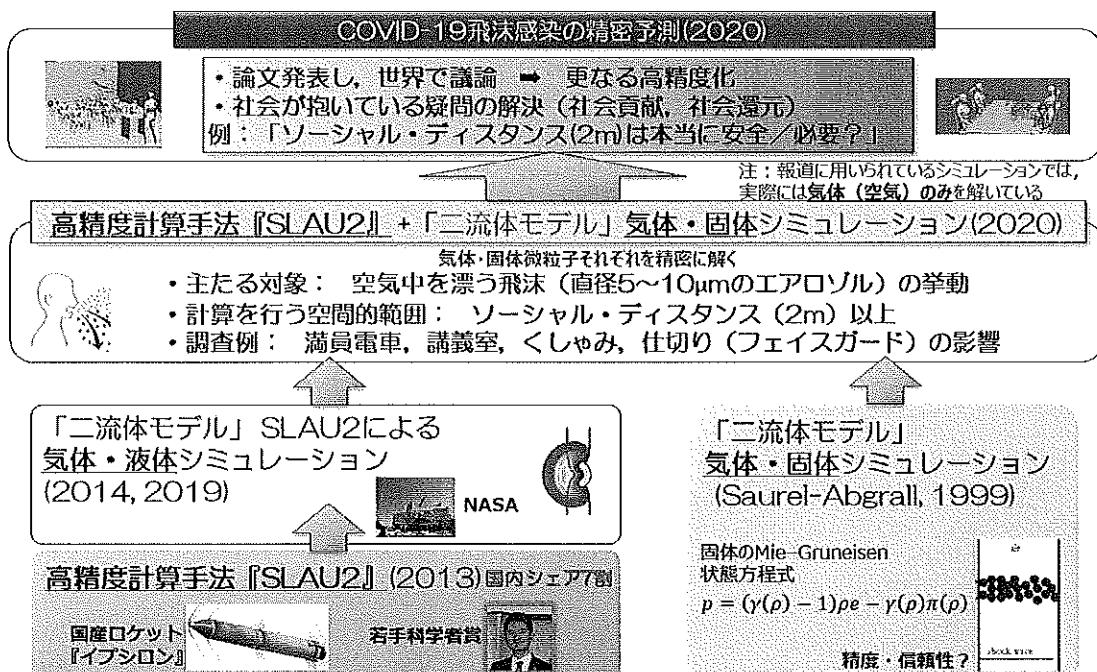


図 4 申請当初の研究構想

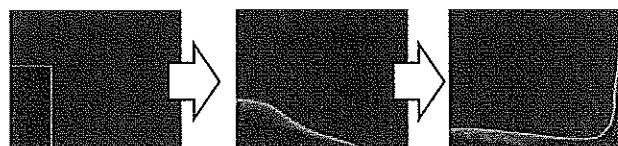


図 5 ダム崩壊問題の数値計算（発表予定）



図 6 咳(11.7m/s)により飛行する  
液滴(直径 6 μm)の挙動（発表予定）