計算化学の社会実装

研究代表者　中井　浩巳
（先進理工学部 化学・生命化学科　教授）

１．研究課題

計算化学は，量子化学計算，分子シミュレーション，さらに，ケモインフォマティクスなどの計算機を用いた化学研究技術の総称である．近年，計算化学の高精度化・高速化・汎用化が進み，大学における研究のみならず，企業における研究開発に活用できる段階に来ている．実際に，すでに計算化学を導入し，成果を収めている企業もあるが，導入の検討段階の企業も数多くあるように見受けられる．本プロジェクト研究では，そのような産業界のニーズに応えるべく，共同研究を通して実際の研究成果を挙げ，計算化学を企業に根付かせることを目的とする．また，我々の研究室で開発した独自の理論的手法や計算プログラムに関しても，広く普及させるための取り組みも進める．さらに，具体的な応用研究を実施することにより，今日の計算化学の問題点を明らかにし，計算化学のさらなる発展を目指す．官が進める本プロジェクト研究に関連した大型プロジェクトにも積極的に参加する．本プロジェクトを通して企業研究者や大学院生，若手研究者を育成し，次世代の「計算化学の社会実装」の担い手として社会に輩出する．

２．主な研究成果

本プロジェクト研究では，我々の研究室で開発した 2 成分相対論法に基づき重元素を含む大規模分子を高精度かつ高効率に取り扱い可能な RAQET プログラムおよび超並列計算を駆使した大規模量子分子動力学計算の実行に適する DCDFTBMD プログラムを産学官に広く普及させることを目標としている．その一環として，RAQET, DCDFTBMD プログラムの機能拡充を継続して実施した．また，DCDFTBMD プログラムについては自然科学研究機構岡崎共通研究施設計算科学研究センター（RCCS）での公開を 2022 年 3 月に開始した．さらに，DCDFTBMD プログラムの使用・評価・材料設計への展開に関する企業研究者への技術指導をオンライン形式で半年に 1 度のペースで継続した．RAQET, DCDFTBMD プログラムの機能拡充と DCDFTBMD プログラムの RCCS での公開に関する報告を以下に記す．

2.1 DCDFTBMD プログラムの機能拡充

DCDFTBMD プログラムを用いた応用計算では，自由エネルギー地形上を十分に探索するために，medadynamics 法と呼ばれるシミュレーション手法がしばしば用いられる．Medadynamics 法では，事前に設定した集団変数（CV）に基づくバイアスポテンシャルを逐次追加することで CV 空間上でのサンプリングを加速する．しかし，CV の次元数が大きい場合，計算の収束に必要となるシミュレーション時間の著しい増大や結果の解析・可視化手続きの煩雑さといった困難が生じる．本研究では，CV 空間上に自由エネルギー経路を事前設定し，経路に沿ったイベントの進行度合いと経路からの外れ度合いの情報を基に自由エネルギー経路を更新しながら medadynamics 法によるサンプリング加速も行う path-metadynamics 法の実装を行った．気相中のアラニンジペプチドの立体配座転

移に関する数値検証を行った結果を図 1 に示す．図 1 (a)は主鎖二面角 (ϕ, ψ) に対する 2 次元自由エネルギー曲面, nudged elastic band (NEB) 法に基づく反応経路計算によって得られた最小エネルギー経路, および path-metadynamics 法に基づくシミュレーション中の自由エネルギー経路の経時変化である．安定状態間の線形補間により事前設定された自由エネルギー経路が最小エネルギー経路の方向に更新されている様子が見て取れる．図 1(b)は自由エネルギー経路に沿った自由エネルギー変化である．グラフの横軸は立体配座転移の進行度合いを表し，0.0, 1.0 はそれぞれ始状態と終状態に対応する．4000 ps の結果を参照として平均二乗偏差（RMSD）を算出したところ，2000 ps における RMSD は約 0.1 kcal/mol となり，自由エネルギー経路は十分に収束していることが示唆された．そして，自由エネルギー経路から見積もった自由エネルギー障壁や安定状態間間の相対自由エネルギーは先行研究の結果とよく一致した．以上より，path-metadynamics 法の有効性が確認された．

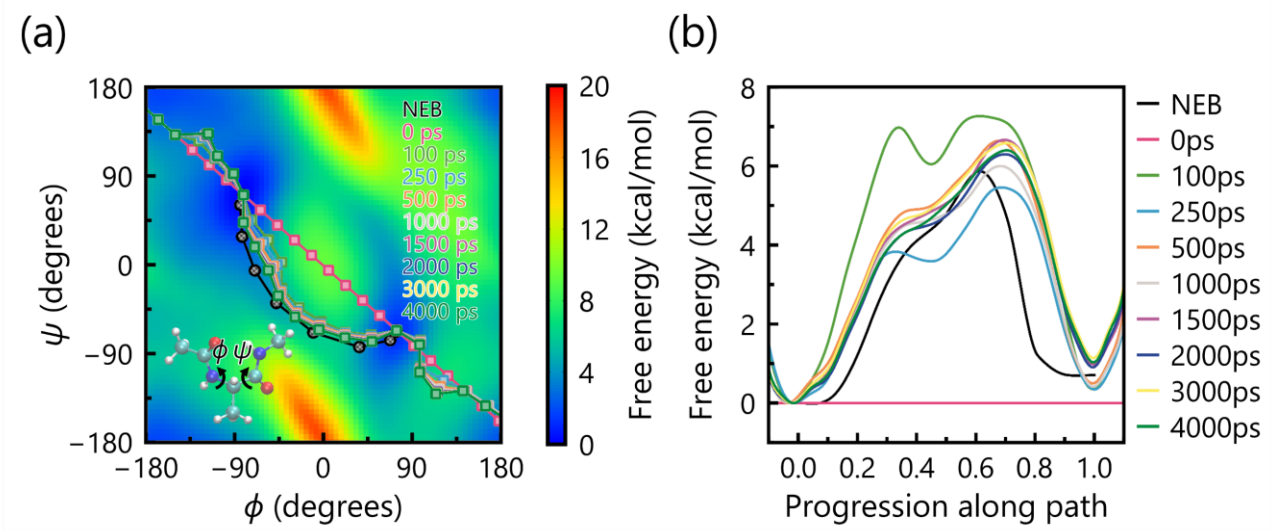

図 1. アラニンジペプチドの立体配座転移に関する path-metadynamics シミュレーション結果：(a) 主鎖二面角 (ϕ, ψ) に対する 2 次元自由エネルギー曲面および自由エネルギー経路の経時変化．(b) 自由エネルギー経路に沿った自由エネルギー変化. NEB は反応経路計算によって得られた最小エネルギー経路.

2.2 DCDFTBMD プログラムの RCCS での公開

RCCS は，国内約 150 グループの分子科学・生命科学分野の研究者に大規模計算処理のための環境を提供する共同利用研究施設である．RCCS の計算機システムに DCDFTBMD プログラムの公開版をインストールし，2022 年 3 月 1 日からすべてのユーザーに対し公開した（図 2）．OpenMP 並列のみと MPI/OpenMP ハイブリッド並列に対応する 2 種類のバイナリをコンパイルし，サンプル入出力やジョブ投入スクリプトの整備を RCCS 技術職員と共同で実施した．これまで公開版を利用するためには DCDFTBMD プログラムのホームページの登録フォームに必要事項を入手してプログラムを入手する必要があったが，RCCS のユーザーは特別な手続きなしで利用できることとした．今回の導入によりアカデミックでのユーザーの裾野が広がり，企業などにおける将来的なユーザーの獲得につながることが期待される．

図 2. DCDFTBMD プログラムの RCCS での公開アナウンスページ（https://ccportal.ims.ac.jp/node/3113）.

３． 共同研究者

西村　好史（理工学術院・理工学術院総合研究所・理工総研が募集する次席研究員）
小野　純一（理工学術院・理工学術院総合研究所・招聘研究員）
藤波　美起登（先進理工学部・化学・生命化学科・助教）
浦谷　浩輝（先進理工学部・化学・生命化学科・助教）
河東田　道夫（理工学術院・理工学術院総合研究所・客員主任研究員）

４． 研究業績

4.1 学術論文

(1) “Database-assisted local unitary transformation method for two-electron integrals in two-component relativistic calculations”, C. Takashima, J. Seino, H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.,* **777**, 138691-1-8 (2021). (DOI: 10.1016/j.cplett.2021.138691) **(Editor’s Choice)**

(2) “Assessing locally range-separated hybrid functionals from a gradient expansion of the exchange energy density”, T. Maier, Y. Ikabata, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **154** (21), 214101-1-16 (2021). (DOI: 10.1063/5.0047628)

(3) “Quantum chemical calculations for up to one hundred million atoms using DCDFTBMD code on supercomputer Fugaku”, Y. Nishimura, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **50** (8), 1546-1550 (2021). (DOI: 10.1246/cl.210263)

(4) “An element-substituted cyclobutadiene exhibiting high-energy blue phosphorescence”, Y. Shoji, Y. Ikabata, I. Rhyzhii, R. Ayub, O. El Bakouri, T. Sato, Q. Wang, T. Miura, B. S. B. Karunathilaka, Y. Tsuchiya, C. Adachi, H. Ottosson, H. Nakai, T. Ikoma, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.,* **60** (40), 21817-21823 (2021). (DOI: 10.1002/anie.202106490) **(Very Important Paper, Journal Cover)**

(5) “An air- and water-stable B_4N_4-heteropentalene serving as a host material for a phosphorescent OLED”, J. Kashida, Y. Shoji, Y. Ikabata, H. Taka, H. Sakai, T. Hasobe, H. Nakai; T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60** (44), 23812-23818 (2021). (DOI: 10.1002/anie.202110050)

(6) “Quantum-mechanical molecular dynamics simulations on secondary proton transfer in bacteriorhodopsin using realistic models”, H. Nakai, T. Takemura, J. Ono, Y. Nishimura, *J. Phys. Chem. B*, **125** (39), 10947-10963 (2021). (DOI: 10.1021/acs.jpcb.1c06231) **(Supplementary Journal Cover)**

(7) “Tetraaryldiborane(4) can emit dual fluorescence responding to the structural change around the B–B bond”, Y. Shoji, N. Tanaka, Y. Ikabata, H. Sakai, T. Hasobe, N. Koch, H. Nakai, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61** (1), e202113549-1-5 (2022). (DOI: 10.1002/anie.202113549) **(Very Important Paper, Journal Cover)**

(8) “Direct near infrared-light-activatable phthalocyanine catalysts”, Y. Katsurayama, Y. Ikabata, H. Maeda, M. Segi, H. Nakai, T. Furuyama, *Euro. Chem. J*, **28** (2), e202103223-1-8 (2022). (DOI: 10.1002/chem.202103223) **(Hot Paper, Journal Cover)**

(9) “Scalable Ehrenfest molecular dynamics exploiting the locality of density-functional tight-binding Hamiltonian”, H. Uratani, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.,* **17** (12), 7384-7396 (2021). (DOI: 10.1021/acs.jctc.1c00950)

(10) “Multiple protonation states in ligand-free SARS-CoV-2 main protease revealed by large-scale quantum molecular dynamics simulations”, J. Ono, U. Koshimizu, Y. Fukunishi, H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.,* **794**, 139489-1-8 (2022). (DOI: 10.1016/j.cplett.2022.139489) **(Journal Cover)**

(11) “Multiscale simulation of irregular shape evolution during the initial stage of Zn electrodeposition on a negative electrode surface”, Y. Onabuta, M. Kunimoto, S. Wang, Y. Fukunaka, H. Nakai, T. Homma, *J. Phys. Chem. C,* **126** (11), 5224-5232 (2021). (DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c09569)

(12) “Picture-change correction in relativistic density functional theory”, Y. Ikabata H. Nakai, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23** (29), 15458-15474 (2021). (DOI: 10.1039/D1CP01773J) **(Perspective)**

4.2 総説・著書

（著書）

(1) “第９章 合成経路，反応条件，プロセス設計への応用事例 ; 第４節 機械学習と電子状態情報を用いた反応予測”, 藤波 美起登, 中井 浩巳, 書籍 2117「*マテリアルズ・インフォマティクスのためのデータ作成とその解析、応用事例*」, PP. 446-451 (技術情報協会, 2021).

（総説）

(1) “Development of linear-scaling relativistic quantum chemistry covering the periodic table”, H. Nakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **94** (6), 1664-1681 (2021). (DOI: 10.1246/bcsj.20210091) **(Award Account, Inside Cover)**

(2) “日本コンピュータ化学会 20 周年に寄せて” (Commentary towards the 20th Anniversary of the Society of Computer Chemistry, Japan), 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **20** (2), A26-A40 (2021). (DOI: 10.2477/jccj.2021-0020) **(日本コンピュータ化学会 20 周年記念特集号)**

(3) “バクテリオロドプシンの分子動画に基づく大規模量子分子動力学法によるプロトン移動反応の解析”, 小野 純一, 今井 みの莉, 西村 好史, 中井 浩巳, *分子シミュレーション研究会会誌“アンサンブル”*, **23** (3), 171-175 (2021). **(特集「生体分子シミュレーション」)**

（抄録）

(1) “動的分極率による励起状態計算へ向けた量子アルゴリズム qUCC-LR 開発” (Development of quantum algorithm qUCC-LR for excited-state calculation using dynamic polarizability), 高梨 倫哉, 吉川 武司, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **20** (4), 140-145 (2021). (DOI: 10.2477/jccj.2022-0007) **(日本コンピュータ化学会 2021 秋季年会精選論文特集号)**

4.3 招待講演

（国際会議）

(1) “Grid-to-grid type machine-learned quantum chemistry”, H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, *‘Innovative Computational Chemistry Powered by Big Data and Machine Learning (#49)’*, Online, December 16-21, 2021.

(2) “Recent developments in DCDFTBMD program”, H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, *‘Theory and Computation for Complex Molecular Systems: (In Memory of late Prof. Keiji Morokuma) (#204)’*, Online, December 16-21, 2021.

(3) “Recent developments in divide-and-conquer density functional tight-binding method”, Y. Nishimura, T. Yoshikawa, H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, *‘Fusion of Classical- and Quantum-Mechanical Molecular Simulations (#206)’*, Online, December 16-21, 2021.

（国内学会）

(1) “DX 時代の理論化学” (基調講演), 中井 浩巳, *理論化学会第 1 回産学連携シンポジウム「研究開発の DX において理論化学・計算化学の果たすべき役割」*, オンライン, 2021 年 8 月 31 日.

(2) “研究開発の DX において理論化学・計算化学の果たすべき役割” (基調講演), 中井 浩巳, *さきがけ『電子やイオン等の能動的積魚と反応』領域オンライン公開シンポジウム「反応制御でエネルギーと環境の未来を拓く～さきがけ若手研究者たちの挑戦～」*, オンライン, 2022 年 1 月 8 日.

4.4 受賞・表彰

(1) 早稲田大学稲化会 2021 年度関根吉郎賞，高梨倫哉(M2)，“分割統治法に基づく基底・励起状態計算の量子アルゴリズム開発”.

(2) 早稲田大学先進理工学部化学・生命化学科 2021 年度卒業研究発表賞，小清水初花(B4)，“SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの共有結合阻害に向けたハイブリッド型 in-silico 創薬”.

4.5 学会および社会的活動

（外部資金）

(1) 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(S), 「光受容タンパク質の量子的分子動力学シミュレーションによる遍在プロトンの機能解明」（研究代表, 平成 30-令和 4 年度）.

(2) 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(S), 「孤立分子・孤立軌道の特異性に基づく蓄電材料機能の革新」（研究分担, 令和 2-5 年度）.

(3) 文部科学省 元素戦略プロジェクト 研究拠点形成型『京都大学 実験と理論計算科学のインターープレイによる触媒・電池の元素戦略研究拠点』「触媒及び電極の電子状態計算のための理論開発」（分担研究代表, 令和 3 年度）.

（学会）

(1) Internal Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP) Board Member
(2) World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC) Board Member
(3) Royal Society of Chemistry (RSC) Fellow of Royal Society of Chemistry (FRSC)
(4) China-Japan-Korea Tripartite Workshop of Theoretical and Computational Chemistry (CJK-WTCC) Chair
(5) Asia-Pacific Association of Theoretical & Computational Chemists (APATCC) Board Member
(6) 理論化学会会長（2021 年 9 月まで）
(7) 日本化学会理事
(8) The Journal of Physical Chemistry A (ACS Publications) Editorial Advisory Board

５． 研究活動の課題と展望

RAQET, DCDFTBMD プログラムの機能強化を継続的に実施し，我々の研究室で開発したシーズの社会への一層の定着を推進する．DCDFTBMD プログラムについては，公開版のバージョンアップに向けた調整作業が進行中であり，早期のリリースを目指す．プログラムを駆使した最先端の応用計算例の提示および実験研究者・企業研究者との共同研究・技術指導体制の維持拡大に努める．国内外のユーザーが容易にプログラムを利用可能となるようチュートリアル資料の充実や講習会の開催を検討する．