

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、計算化学を駆使した材料の合理的設計・探索・開発は、企業の研究開発におけるコストの削減に資する手段として期待が集まっている。また、計算機による仮想的な実験環境は場所や設備の制約に影響されにくく、with コロナ・post コロナ社会において研究開発力確保のための大きな原動力となり得る。本プロジェクト研究の2期目までに、研究代表者らが開発・提案・公開した現実系の計算化学解析に効果的な理論計算手法・化学概念・理論計算プログラムを広く普及させるための取り組みを進めるとともに、複数の企業と共同研究・技術指導を実施し成果を挙げてきた。3期目では、産業界との連携に加え、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積極的に参画し、応用事例を提示することで計算化学の社会実装の深化を図る。さらに、我々の研究室がもつ計算化学研究のノウハウに立脚した理論・プログラムの一層の発展を通して産学官における計算化学研究者の研究力強化を図り、次世代の計算化学の社会実装を担う人材を社会に輩出するための体制を確固たるものにする。

2. 主な研究成果

本プロジェクト研究では、我々の研究室で独自に開発した重元素を含む大規模分子を高精度かつ高効率に取り扱うための RAQET プログラムおよび並列計算によって大規模量子分子動力学計算の高速実行を実現する DCDFTBMD プログラムを中心とするシーズ技術を企業が導入・活用し定着させるための体制の構築を推進している。その一環として、DCDFTBMD プログラムにおける励起状態計算機能の統合作業を進めた。なお、同プログラムにおける分子動力学 (MD) 計算機能の拡充に関しては、理工学術院総合研究所奨励研究「大規模量子分子動力学計算技術の社会実装に関する研究」の年次報告を参照されたい。また、最近新しい分野として開拓が進んでいる説明可能人工知能 (XAI) 技術の情報収集と化学における需要動向調査のため、第2種行事として第9回電子状態理論シンポジウムを開催した。さらに、企業との共同研究・技術指導の継続に加え、海外の大学から外国人留学生を受け入れて計算化学研究者の育成に努めた。

2.1 DCDFTBMD プログラムにおける励起状態計算機能の集約

DCDFTBMD プログラムはエネルギー的に最安定な基底状態の計算のみならず励起状態の計算にも対応し、特定の励起状態での原子・分子の運動の追跡も可能である。一方、光化学反応などでしばしば起こるある状態から異なる状態への遷移をシミュレーションするためには、実装済みの MD 法に対して非断熱効果を取り込むための拡張が必須となる。我々の研究室では、代表的な非断熱 MD 法である fewest-switches surface hopping (FSSH) 法や Ehrenfest 法を大規模量子化学計算と組み合わせ

せて実行するためのアルゴリズムを提案してきた．一連の処理手続きを最新の DCDFTBMD プログラムに統合することで，ユーザーにとっての利便性向上が期待される．本研究では，FSSH 法に基づく非断熱 MD 計算の移植作業を行った．FSSH 法では，MD 法と同様の手順での原子核座標の時間発展と並行して時間依存 Schrödinger 方程式の数値積分による電子状態波動関数の時間発展を計算する．遷移前から遷移後の状態へ流れた確率振幅と遷移前の状態の確率振幅の比として非断熱遷移の確率を各 MD ステップで求め，遷移の有無と遷移先は乱数を用いて決定する．信頼できる結果の取得には十分な数のトラジェクトリの計算と統計処理を必要とするが，DCDFTBMD が備える高効率な大規模量子化学計算の強みを活かすことで従来困難とされてきた複雑系に対する計算の容易化が見込まれる．

また，状態間遷移の解釈を支援するため，分子軌道 (MO) ならびに自然遷移軌道 (NTO) の可視化に必要となるデータファイルの出力機能についても整備した．DCDFTBMD から得られる MO は系を構成する原子軌道の線形結合で表される．NTO は行列のユニタリ変換を用いて通常の軌道表現をよりコンパクトな形式に変換したものである．NTO を用いることで，電子励起における支配的な励起配置の定性的記述が可能となる．実装においては，NTO の計算手続きと分子を中心とした三次元空間に広がる軌道の値を可視化ソフトウェアがサポートする標準的なファイル形式で格納する処理を追加した．疎水性色素であるナイルレッドに対して最高被占軌道 (HOMO) と最低非占有軌道 (LUMO) 軌道を可視化した例を図 1 (a), (b) に示す．基底状態の平衡構造に対する励起状態計算の結果，2.5 eV の励起エネルギーを示す第 2 励起状態において HOMO → LUMO 遷移の寄与が最も大きいことが示唆された．第 2 励起状態に対して NTO による変換を行ったところ，HOMO と LUMO の形状に類似した一対の軌道が得られ (図 1 (c), (d))，分子内電荷移動の特徴がより明確化された．以上より，実装した NTO 解析の適切な動作が確認された．

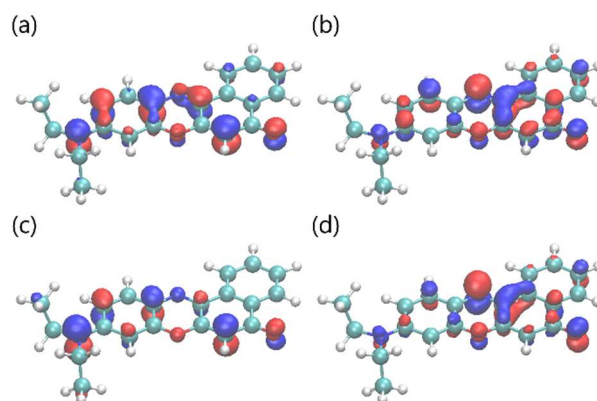


図 1. DCDFTBMD を用いて計算されたナイルレッドの(a) HOMO, (b) LUMO, (c) 第 2 励起状態に対する NTO 変換後の占有軌道, (d) 第 2 励起状態に対する NTO 変換後の非占有軌道．

2.2 第 9 回電子状態理論シンポジウムの開催

我々の研究室では，機械学習をはじめとする人工知能 (AI) 技術を化学研究に取り入れる試みやハイスループット計算から得られる巨大データを用いて所望の物性を示す材料を探索するアプローチの研究を理論・プログラム開発と計算化学の応用と並行して推進してきた．既存の AI 技術を適用した研究では，分析結果に対して具体的な予測根拠に乏しい，すなわち構築した AI モデルが複雑すぎて人間の理解が及ばないという場面にしばしば遭遇する．「なぜ?」を追求する科学的思考との間に存在するギャップを埋める可能性のある技術として，医療や金融の分野でニーズの高まりが著しい XAI がある．XAI 技術の化学研究への展開の見込みを掘り下げるべく第 9 回電子状態理論シンポジウムを企画し，2023 年 11 月に早稲田大学西早稲田



図 2. 第 9 回電子状態理論シンポジウムのプログラム．

キャンパスにて開催した。学内外から合計 50 名以上の参加者があり、招待講演 3 件を含む 5 件の講演がなされた (図 2)。オントロジーを用いたホワイトボックス化、決定木を用いた部分的に可読なモデル、分子シミュレーションデータに対する具体的な応用事例紹介、シンボリック回帰手法による化学反応速度・材料開発の自動解析といった幅広い内容について、最新の研究成果が発表された。本シンポジウムは、XAI 技術に関する新たな知見の獲得と XAI 技術を用いた化学研究のトップランナーとの研究交流を深める契機となった。

2.3 企業との共同研究・技術指導ならびに外国人留学生の受け入れ

企業との共同研究として、E 社が開発に携わった材料探索や現象解明を原子レベルで高速に実現するシミュレーション技術について、対象系の部分系への分割により計算コストを削減する手法と組み合わせた大規模計算の実現に向けて、分割により生じる誤差の数値検証を行った。共役系でなければ化学結合の切断を伴う分割であっても化学的精度を達成できることを確認するとともに、部分系のサイズやある距離以上の部分系間の相互作用を無視する近似の導入がもたらす計算精度と計算時間の結果から分割型計算手法の適用は有効であることを示した。また、企業への技術指導として、2022 年度より開始した C 社の専任研究者による第一原理計算を用いた触媒開発に関する計算・解析のサポートを 2023 年度も継続した。技術や研究の進め方だけではなく、金属クラスターの形状予測や strong metal-support interaction と呼ばれる担持金属の触媒能に関する効果など研究に関係し得る話題提供を行い、学術的知見の醸成を促した。さらに、2024 年 3 月より海外からの留学生 1 名 (滞在期間 2.5 ヶ月) を受け入れ、DCDFTBMD プログラムの使用方法和生体分子系への応用に関する研究指導を行っている。

2.4 先端研究から教育へのフィードバック

先端研究で得られた知識や経験を教育現場にフィードバックする取り組みも行った。今年度は、今日広く行われている量子化学計算の基礎を解説した教科書の第 II 巻を出版した。開殻系に対する量子化学計算手法の解説記事も発表した。藤波次席研究員は「Python で学ぶ機械学習」の連載記事 12 回を『現代化学』に発表した。

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・次席研究員)

藤波 美起登 (理工学術院・理工学術院総合研究所・次席研究員)

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)

SAKTI, Aditya Wibawa (理工学術院・国際理工学センター・准教授 (任期付))

4. 研究業績

4.1 学術論文

- (1) “Enabling large-scale quantum path-integral molecular dynamics simulations through the integration of DCDFTBMD and i-PI codes”, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **158** (16), 164101-1-8 (2023). (DOI: 10.1063/5.0147535) (**Special Topic on High Performance Computing in Chemical Physics**)
- (2) “Unveiling controlling factors of the S_0/S_1 minimum-energy conical intersection (3): Frozen orbital analysis based on the spin-flip theory”, T. Yoshikawa, Y. Ikabata, H. Nakai, K. Ogawa, K. Sakata, *J. Chem. Phys.*, **158** (20), 204116-1-14 (2023). (DOI: 10.1063/5.0151492)
- (3) “Matrix-decomposed two-electron integrals in the infinite-order two-component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.*, **828**, 140714-1-9 (2023). (DOI: 10.1016/j.cplett.2023.140714) (**Editor’s Choice**)
- (4) “Neutral-to-ionic photoinduced phase transition of tetrathiafulvalene-*p*-chloranil by electronic and vibrational excitation: A real-time nuclear–electronic dynamics simulation study”, T. Hanada, H. Uratani, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **159** (5), 054101-1-7 (2023). (DOI: 10.1063/5.0159424)
- (5) “Quantum mechanical assessment on the optical properties of capsanthin conformers”, P. A. Putro, A. W. Sakti, F. Ahmad, H. Nakai, H. Alatas, *J. Comput. Chem.*, **44** (30), 2319-2331 (2023). (DOI: 10.1002/jcc.27199)
- (6) “Born–Oppenheimer molecular dynamics study on collective protein dynamics invoked by ultrafast photoisomerization of retinal chromophore in bacteriorhodopsin”, H. Nakai, H. Uratani, T. Morioka, J. Ono, *Chem. Phys. Lett.*, **830**, 140818-1-5 (2023). (DOI: 10.1016/j.cplett.2023.140818)
- (7) “Fabrication of solid polymer electrolyte based on carboxymethyl cellulose complexed with lithium acetate salt as Lithium-ion battery separator”, D. A. Darmawan, E. Yulianti, Q. Sabrina, K. Ishida, A. W. Sakti, H. Nakai, E. Pramono, S. T. C. L. Ndruru, *Polym. Compos.*, **45** (3), 2032-2049 (2024). (DOI: 10.1002/pc.27902)
- (8) “Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by Zr(IV) tris(β -diketonates): Electronic character of complexes in initiation and propagation steps”, M. Yusuf, N. P. Indriyani, Arifin, A. W. Sakti, H. Nakai, I. M. Arcana, M. A. Martoprawiro, Y. Permana, *Inorg. Chim. Acta*, **561**, 121872-1-11 (2024). (DOI: 10.1016/j.ica.2023.121872)
- (9) “Range Separation Method for Density Functional Theory Based on Two-Electron Infinite-Order Two-Component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **20** (2), 738-751 (2024). (DOI: 10.1021/acs.jctc.3c01102)
- (10) “Evaluation of picture change effects on fractional occupation number states in noble gas atoms”, C. Takashima, H. Nakai, *Theor. Chem. Acc.*, **143**, 15-1-16 (2024). (DOI: 10.1007/s00214-023-03089-3)
- (11) “Comprehensive image dataset for enhancing object detection in chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Data Brief*, **52**, 110054-1-7 (2024). (DOI: 10.1016/j.dib.2024.110054)
- (12) “Density-functional tight-binding molecular dynamics study on fixation reaction of CO₂ to styrene oxide catalyzed by Mg-MOF-74 metal-organic framework”, C.-P. Chou, A. W. Sakti, Y. Tsuchiya, Y. Sekine, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **53** (1), upae004-1-5 (2024). (DOI: 10.1093/chemle/upae004)

4.2 総説・著書

(著書)

- (1) “手で解く量子化学 II～電子相関法・密度汎関数理論編”, 中井 浩巳, (丸善, 2024).

(総説)

- (1) “Advanced Quantum Chemical Methods for Open-Shell Systems”, H. Nakai, *Comprehensive Computational Chemistry*, **1**, 162–176 (2024). (DOI: 10.1016/B978-0-12-821978-2.00145-8)
- (2) “SARS-CoV-2 メインプロテアーゼの新規共有結合阻害剤の開発に向けたハイブリッド型 *in silico* 創薬”, 小清水初花, *アンサンブル*, **25**, 86-87 (2023).
- (3) “分子動力学シミュレーションによる生体分子中での化学反応機構と構造変化ダイナミクスの解明”, 小野純一, *フロンティア*, **5**, 62-72 (2023).
- (4) “Python で学ぶ機械学習(1) 機械学習とプログラミングへの招待”, 藤波美起登, *現代化学*, **625**, 29-32 (2023).
- (5) “Python で学ぶ機械学習(2) Python プログラミングの基礎 1”, 藤波美起登, *現代化学*, **626**, 59-63 (2023).
- (6) “Python で学ぶ機械学習(3) Python プログラミングの基礎 2”, 藤波美起登, *現代化学*, **627**, 34-39 (2023).
- (7) “Python で学ぶ機械学習(4) Python による機械学習の実装-回帰”, 藤波美起登, *現代化学*, **628**, 47-53 (2023).
- (8) “Python で学ぶ機械学習(5) Python による機械学習の実装-識別”, 藤波美起登, *現代化学*, **629**, 56-61 (2023).
- (9) “Python で学ぶ機械学習(6) Python による機械学習の実装-教師なし学習”, 藤波美起登, *現代化学*, **630**, 55-60 (2023).
- (10) “Python で学ぶ機械学習(7) 機械学習の動作原理”, 藤波美起登, *現代化学*, **631**, 34-39 (2023).
- (11) “Python で学ぶ機械学習(8) 学習の評価とチューニング”, 藤波美起登, *現代化学*, **632**, 45-50 (2023).
- (12) “Python で学ぶ機械学習(9) 分子の表現と記述子”, 藤波美起登, *現代化学*, **633**, 48-53 (2023).
- (13) “Python で学ぶ機械学習(10) 化学データベースの活用”, 藤波美起登, *現代化学*, **634**, 43-47 (2024).
- (14) “Python で学ぶ機械学習(11) 分子物性の予測”, 藤波美起登, *現代化学*, **635**, 22-27 (2024).
- (15) “Python で学ぶ機械学習(12) ベイズ最適化”, 藤波美起登, *現代化学*, **636**, 28-32 (2024).

(抄録)

- (1) “光活性イエロータンパク質の光反応サイクルにおける *trans-cis* 光異性化過程の量子的分子動力学シミュレーション解析” (Quantum Molecular Dynamics Simulation for *trans-cis* Photoisomerization Process in Photocycle of Photoactive Yellow Protein), 石田 賢亮, 西村 好史, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 9–11 (2023). (DOI: 10.2477/jccj.2023-0033) (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号)
- (2) “スピン反転凍結軌道解析を用いた円錐交差構造の支配因子に関する理論的研究” (Theoretical Study on Controlling Factors of Conical Intersections Using Spin-Flip Frozen Orbital Analysis), 五十幡 康弘, 吉川 武司, 中井 浩巳, 小川 賢太郎, 坂田 健, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **22** (2), 41–49 (2023). (DOI: 10.2477/jccj.2023-0021) (日本コンピュータ化学会 2023 春季年会精選論文特集号)

4.3 招待講演

(国際会議)

- (1) “Chemical Concept for Understanding the S_0/S_1 Minimum Energy Conical Intersection”, H. Nakai, *The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023)*, (Sapporo, Japan), September 4-9, 2023.
- (2) “Computational Studies of Nanomaterials using DCDFTBMD Program”, H. Nakai, *Nano Thailand 2023 ‘Nanotechnology for Sustainable World’*, (Pattaya, Thailand), November 29-December 1, 2023.

(国内学会)

- (1) “複雑系の量子化学：理論と応用”，中井 浩巳，第40回QCRIセミナー，量子化学研究協会（京都），2023年4月26日．
- (2) “超巨大化学空間を支配する化学概念の構築を目指して”，中井 浩巳，IQCE 量子化学探索講演会2023，東京大学（東京），2023年11月23日．
- (3) “Theoretical Chemistry for Complex Systems”，中井 浩巳，ワークショップ「複雑物質系の分子理論の発展」・長岡正隆教授 最終講義，名古屋大学（愛知），2024年3月14日．

4.4 受賞・表彰

- (1) 日本コンピュータ化学会 2023 年春季年会最優秀ポスター賞，石田賢亮 (M1)，“光活性イエロータンパク質の光反応サイクルにおける *trans-cis* 光異性化過程の量子的分子動力学シミュレーション解析”．
- (2) The 2023 Conference of Theory and Application of Computational Chemistry (TACC2023) Poster Prize by HPC Systems Inc., Chinami Takashima (D3), “Long-range corrected density functional theory calculation with the infinite-order two-component Hamiltonian”．
- (3) The 5th International Conference on Chemistry and Material Sciences 2023 (IC2MS) The First Winner of Poster Competition, Kensuke Ishida (M1), “Quantum Molecular Simulations for Lithium-Ion Transport in Solid Polymer Electrolyte of Layered Cellulose and Its Derivatives”．
- (4) 第 61 回日本生物物理学会年会学生発表賞, Uika Koshimizu (M2), “Discovery of potent covalent inhibitors against SARS-CoV-2 main protease by hybrid in silico drug study”．
- (5) Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC) 2024 Fukui Medal, Hiromi Nakai, “Innovative advancements in electronic structure theory for large complex systems”．
- (6) 早稲田大学稲化会 2023 年度関根吉郎賞, 佐々木良輔 (M2), “画像認識の化学実験への応用と電子実験ノート自動作成手法の開発”．

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), 「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 2-6 年度) ．
- (2) 環境省 地域資源循環を通じた脱炭素化に向けた革新的触媒技術の開発・実証事業, 「革新的多元素ナノ合金触媒・反応場活用による省エネ地域資源循環を実現する技術開発」(研究分担, 令和 4-11 年度) ．
- (3) 文部科学省 データ創出・活用型マテリアル研究開発プロジェクト, 「再生エネルギー最大導入に向けた電気化学材料研究拠点」(研究分担, 令和 4-13 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) The Journal of Physical Chemistry A (ACS Publications) Editorial Advisory Board
- (7) 分子科学会顕彰委員長
- (8) International Academy of Quantum Molecular Science Member

5. 研究活動の課題と展望

DCDFTBMD プログラムにおける励起状態計算機能の集約は途中段階である。本年度の統合作業により一重項状態が関与する非断熱ダイナミクスを解析可能となったが、一重項状態と三重項状態の間を遷移するシミュレーションのためには追加の拡張を必要とする。理論開発は概ね完了しているため、関連する機能の速やかな統合を目指す。第9回電子状態理論シンポジウムを通して得た知見をもとに XAI 技術、特に知識グラフやオントロジーを駆使して機械学習モデルを解釈し、分析結果として得られる相関関係から因果に迫るための研究分野を開拓する。企業との共同研究・技術指導ならびに外国人留学生の受け入れを継続的に実施し、我々の研究室がもつ計算化学の専門的な知見や技術を社会展開・国際展開につなげる。2024 年 4 月より海外からの留学生 1 名（滞在期間 3 ヶ月）を新たに受け入れることが既に決定している。