

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非平衡な構造変化を促す分子動力学 (MD) 計算手法の実装および無輻射失活過程に関わる分子構造計算の大規模化・高速化を実現す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その他の研究成果に関しては、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プログラム DCDFTBMD の機能強化と新規解析手法の開拓」の年次報告を参照されたい。また、光化学に対する理解を深めるとともにその化学原理に迫ることを目的として、第 10 回電子状態理論シンポジウムを開催した。さらに、企業との共同研究や海外の大学からの外国人留学生の受け入れ、教科書の出版を通して先端研究で得られた知識・経験を計算化学研究者へ能動的にフィードバックした。

2.1 DCDFTBMD プログラムにおける非平衡な構造変化を促す MD 計算手法の実装

DCDFTBMD プログラムに基づく大規模量子 MD 計算で到達可能な時間スケールは、計算コストや計算資源の制約によりサブナノ秒程度にとどまっている。この問題点を克服するために、我々は系を効率的にサンプリング可能な種々の分子シミュレーション手法を実装し、その一部についてアルゴリズムを発展させてきた。実装済みの拡張サンプリング手法は、ポテンシャル曲面の底上げによ

る活性化障壁の減少、高温条件下での熱運動効果の取り込み、反応空間の収縮による化学種の衝突頻度の上昇、のいずれかに立脚して系の様々な状態の出現を促している。本研究では、これらとは異なるアプローチとして、系の一部に外部から強制的な力を加えて非平衡的に構造変化を誘起する **steered MD** 法と呼ばれる機能を DCDFTBMD プログラムに追加した。外部から加える力は時間依存の調和ポテンシャルによって表現され、2, 3, 4 原子で定義される距離・角度・二面角を始状態から終状態まで線形に変化させるシミュレーションに対応している。さらに、非平衡過程で系になされた仕事の計算機能についても整備した。仕事についてアンサンブル平均をとり、非平衡統計力学の理論式のひとつである Jarzynski 等式を適用することで、不可逆な構造変化に伴う自由エネルギー変化を求めることが可能となる。

実装した **steered MD** 法の動作をアラニン 10 量体の伸長・収縮過程で検証した。計算で用いたアラニン 10 量体の安定構造を図 1 (a), (b)に示す。図 1 (a)の **helix** 構造と図 1(b)の **coil** 構造は、球で示した N, C 両末端に存在する窒素原子間距離を用いて 16.5 Å と 33.8 Å という値で明確に区別される。この末端原子間距離を 10^{-5} Å fs⁻¹ の一定速度で変化させるシミュレーションを温度 300 K で実行した。**Helix** 構造から **coil** 構造の構造変化を順過程、**coil** 構造から **helix** 構造の構造変化を逆過程とし、それぞれについて 10 本の独立したトラジェクトリを取得した。図 1 (c)は系になされた仕事を末端原子間距離に対してプロットしたものである。各過程のトラジェクトリは概ね同等の結果を与え、順過程は逆過程よりも大きな仕事を要した。これは、伸長において **helix** 構造の安定化に寄与する水素結合の開裂を伴うためであると考えられる。図 1 (d)は仕事のアンサンブル平均から自由エネルギー変化を算出した結果である。順過程と逆過程のプロットは Jarzynski 等式を 2 次のキュムラント展開で近似して求めた。また、順過程と逆過程両方の結果を最適に結びつけるアプローチ(両過程)の適用についても試みた。末端原子間距離に対する自由エネルギー変化の増加傾向は過程に依らず一致した。プロット間のずれはサンプリングの不十分さから生じたものであり、トラジェクトリを増加すればいずれの過程でも同じ自由エネルギー差が得られるという理想的な結果に近づくことが期待される。本実装の成果は、高分子の挙動や複合体の分子間相互作用の調査への DCDFTBMD の適用の糸口につながるが見込まれる。

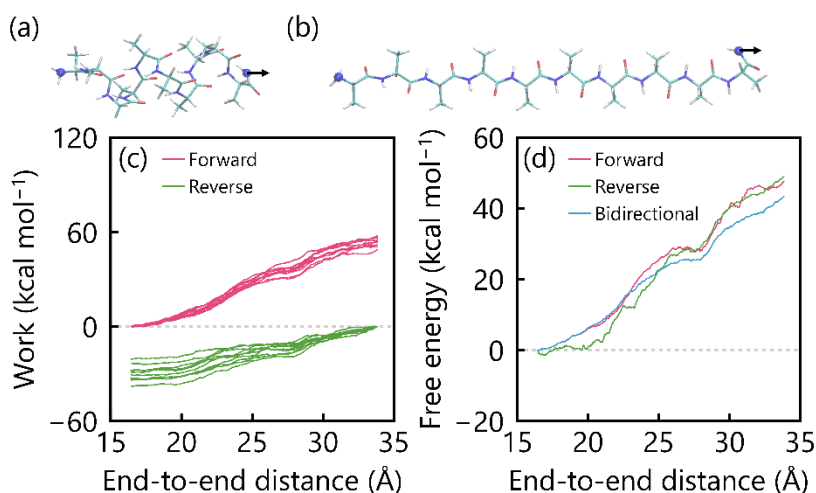


図 1. アラニン 10 量体に対する **steered MD** シミュレーションの結果：(a) **helix** および(b) **coil** 構造のモデル。末端原子間距離を定義する窒素原子と伸長の方向を球と黒矢印で表示。(c) 順過程(赤)と逆過程(緑)で系になされた仕事。(d) 順過程(赤)と逆過程(緑)および両過程(青)の仕事のアンサンブル平均から求めた **helix-coil** 状態間の自由エネルギー変化。

2.2 無輻射失活過程に関わる分子構造計算の大規模化・高速化を実現する励起状態計算機能の統合

無輻射失活過程は分子の励起状態と基底状態間の状態間遷移を伴う光化学過程の一種であり、スピン対称性が等しい状態間の交差が大きく関与することが知られている。しかし、DCDFTBMDプログラムに実装済みの励起状態計算手法では、励起状態と基底状態間のポテンシャル交差を正しく記述できないという問題点があった。そこで、我々の研究室では、二電子励起配置の寄与を取り込んだスピン反転型励起状態計算手法の理論を開発・発展させてきた。本研究では、スピン反転型励起状態計算手法のエネルギーとエネルギー勾配に関する機能を最新開発版に統合した。統合に際しては、既存コードの単なる移植ではなく演算量やメモリ使用量の削減に資する最適化を施した。また、元とする実装では検討されてこなかった原子軌道と分子軌道の間の基底の変換を用いたアルゴリズムでの計算にも対応した。

ポリエン系に対する励起エネルギーと励起エネルギー勾配の計算時間を図2に示す。参照とする三重項状態はスピン非制限計算で記述し、励起エネルギー計算ではDavidsonアルゴリズムに基づいた解法で10個の状態を求めた。計算時間はIntel Xeon Gold 6334 (3.60 GHz) 1コアを用いて測定した。コードの最適化により、黒線から赤線への大幅な計算の効率化に成功した。また、新しく実装したアルゴリズムは計算時間を緑線にまで削減し、特にエネルギー勾配計算で効果的に動作した。これにより、無輻射失活過程に関わる大規模分子の解析が容易化されると見込まれる。

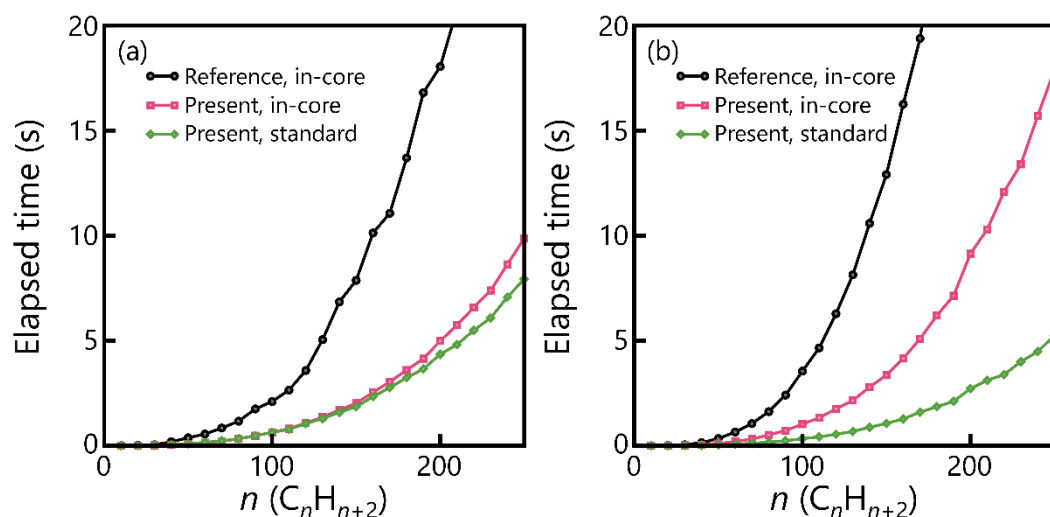


図 2. ポリエン系に対するスピン反転型励起状態計算手法の計算時間のサイズ依存性：(a) 励起エネルギー計算および(b) 励起エネルギー勾配計算。Reference と Present は移植元と最新開発版のコードを表す。in-core と standard は計算アルゴリズムの違い（原子軌道と分子軌道の間の基底の変換の適用なしとあり）を区別する。

2.3 第 10 回電子状態理論シンポジウムの開催

研究代表者は、量子化学計算の基盤となる理論・プログラム開発や理論化学と機械学習の融合研究を約 30 年牽引してきた。そして、量子化学計算の応用研究において研究者としての洞察力に基づき対象となる現象の理解を掘り下げ、その結果をいくつかの一般性の高い化学原理の提唱へと結びつけてきた。この成功体験を今日の理論・計算化学で高度な取り扱いが求められる大規模複雑系、特に励起状態が関与する系に対して積み重ねていくことは、多種多様な光機能の活用が注目を集めている現代社会において喫緊の課題といえる。光化学や励起状態をテーマとする最先端の研究成果に触れて知見・視野を広げることは、物質の光機能の陰に隠れる法則性の顕在化を見据えるにあたり重要なプロセスである。そこで「光機能に潜む化学原理の解明」を副題とする第 10 回電子状態理論シンポジウムを企画し、2024 年 11 月に早稲田大学西早稲田キャンパスにて開催した。学内外から合計 40 名の参加者があり、図 3 のプログラムに示す通り招待講演 3 件を含む 4 件の講演がなされた。人工光合成の高効率化に資する光触媒系の設計、有機分子と無機材料を融合した特異的な構造の合成や基礎物性の開拓、時間分解赤外分光計測技術を活用した化合物の励起状態の動的構造解析といった多方面にわたる内容について、基礎から応用まで詳細な説明があった。シンポジウム終了後に意見交換会を開催し、光化学や励起状態の研究を先導されてきた講演者と参加者の研究交流を図った。本シンポジウムは、光が関与する現象の理解の深化に量子化学計算や機械学習をどのように役立てていくかを考える上で大変有意義な機会となった。



図 3. 第 10 回電子状態理論シンポジウムのプログラム。

2.4 先端研究成果の企業共同研究・研究教育現場への還元

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の新展開に向けた包括的検討を継続した。分割型理論の適用により、計算可能原子数を数万原子規模から 100 万原子レベルに引き上げた。また、化学反応の自由エネルギー評価へ応用する際の課題の洗い出しを行った。C 社との第一原理計算を用いた触媒開発に関する技術指導では、反応速度論モデルに立脚して反応物の減少割合や生成物の収量などの触媒の性能を測る解析手法の応用手順を指南した。

研究教育活動に関して、2024 年 3～6 月の期間、韓国とタイより計 2 名外国人留学生を受け入れ、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た。そのうち 1 件で得られた研究成果については、現在論文投稿中である。また、研究代表者は 2022 年より量子化学計算プログラムで用いられる作業方程式の理論的背景を解説する教科書を定期的に刊行しているが、第二量子化とダイアグラムに関する内容を詳述した図 4 を表紙とする 3 冊目の著書を 2025 年 2 月に出版した。



図 4. 手で解く量子化学 III.

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）

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）

高島 千波（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）

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) “Factors governing the protonation of Keggin-type polyoxometalates: influence of the core structure in clusters”, H. Sampei, H. Akiyama, K. Saegusa, M. Yamaguchi, S. Ogo, H. Nakai, T. Ueda, Y. Sekine, *Dalton Trans.*, **53** (20), 8576-8583 (2024). (DOI: 10.1039/d4dt00799a)
- (2) “Excitation configuration analysis for divide-and-conquer excited-state calculation method using dynamical polarizability”, R. Nishimura, T. Yoshikawa, K. Sakata, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **160** (24), 244103-1-14 (2024). (DOI: 10.1063/5.0207935)
- (3) “Implementation of nonadiabatic molecular dynamics for intersystem crossing based on a time-dependent density-functional tight-binding method”, S. Ohno, H. Uratani, H. Nakai, *J. Phys. Chem. A*, **128** (29), 5999-6009 (2024). (DOI: 10.1021/acs.jpca.4c02422)
- (4) “Application of object detection and action recognition toward automated recognition of chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Digital Discovery*, **3** (12), 2458-2464 (2024). (DOI: 10.1039/d4dd00015c)
- (5) “Application and integration of computer vision technologies for automated recognition and recording of chemical experiments”, R. Sasaki, M. Fujinami, H. Nakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **97** (11), uoae110-1-7 (2024). (DOI: 10.1093/bulcsj/uoae110)
- (6) “Direct Givens rotation method based on error back-propagation algorithm for self-consistent field solution”, R. Oshima, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **162** (1), 014108-1-13 (2025). (DOI: 10.1063/5.0232518)
- (7) “Parallelization of two-electron integrals in spin-free infinite-order two-component Hamiltonian”, C. Takashima, H. Nakai, *J. Chem. Theory Comput.*, **21** (6), 2942-2951 (2025). (DOI: 10.1021/acs.jctc.4c01681)

4.2 総説・著書

（著書）

- (1) “手で解く量子化学 III～第二量子化・ダイアグラム編”, 中井 浩巳, 吉川 武司, (丸善, 2025).

（総説）

- (1) “ゆらぎの定理を利用した自由エネルギー計算に関する理論的背景と非平衡分子動力学シミュレーションへの応用”, 束村 晴, 菅波 祐介, 赤津 裕哉, 高橋 颯人, 西村 好史, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **24** (1), A3-A11 (2025). (DOI: 10.2477/jccj.2024-0033)

（抄録）

- (1) “遷移金属触媒を用いた 8-メチルキノリンの選択的 C-H 活性化の理論的研究” (Theoretical research on selective C-H activation of 8-methylquinoline with transition metal catalysts), 星野 秀杜,

- 高島 千波, 堀尾 優斗, 柴田 高範, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (1), 30-32 (2024). (DOI: 10.2477/jccj.2024-0008) (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号)
- (2) “Oxaza[7]dehydrohelicene 誘導体における円偏光二色性と円偏光発光に関する理論的研究” (Theoretical study on the relationship between circular dichroism and circularly polarized luminescence in oxaza[7]dehydrohelicene derivatives), 藤原 正也, 藤波 美起登, Mohamed S. H. Salem, 滝澤 忍, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (1), 37-39 (2024). (DOI: 10.2477/jccj.2024-0009) (日本コンピュータ化学会 2023 秋季年会精選論文特集号)
- (3) “動的分極率を用いた励起状態計算における励起配置解析” (Excitation configuration analysis for excited-state calculation method using dynamical polarizability), 西村 龍星, 吉川 武司, 坂田 健, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (3), 62-64 (2024). (DOI: 10.2477/jccj.2024-0027) (日本コンピュータ化学会 2024 春季年会精選論文特集号)
- (4) “Wulff の定理と第一原理計算を用いた金属クラスターの構造予測” (Structure prediction of metal nanoparticles using Wulff theorem and first principles calculation), 大西 未優, 大野 彰太, 中田 彩子, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **23** (3), 59-61 (2024). (DOI: 10.2477/jccj.2024-0023) (日本コンピュータ化学会 2024 春季年会精選論文特集号)

4.3 招待講演

(国際会議)

- (1) “Recent Advances in Divide-and-Conquer Non-local Excited-State Calculation Method using Dynamical Polarizability”, H. Nakai, *The 8th Japan-Czech-Slovakia (JCS) International Symposium on Theoretical Chemistry (JCS8)*, (Sapporo, Japan), June 17-21, 2024.
- (2) “Theoretical Chemistry for Large Complex Systems: Theory, Applications, and Concepts”, H. Nakai, *2024 Meeting of International Academy of Quantum Molecular Science (IAQMS2024)*, (Menton, France), June 29-30, 2024.

(国内学会)

- (1) “第二量子化による量子化学”, 中井 浩巳, マテリアルズ・インフォマティクス研究室セミナー, 奈良先端科学技術大学院大学 (奈良), 2025 年 1 月 30 日.

4.4 受賞・表彰

- (1) 第 26 回理論化学討論会最優秀ポスター賞 (PCCP 支援), 西村龍星 (M2), “分極率の極探索を用いた励起状態計算における励起配置解析手法”.
- (2) 日本コンピュータ化学会 2024 春季年会奨学賞, 大島玲生 (D1), “ギブズ回転と誤差逆伝播法を組み合わせた SCF 収束法の開発”.
- (3) JCS8 The Best Poster JSTC-JCS8 Prize, Rei Oshima (D1), “Development of SCF convergence method combining Givens rotation and error back propagation method”.
- (4) 日本コンピュータ化学会 2024 春季年会優秀ポスター賞, 西村龍星 (M2), “分極率を用いた分割統治型非局所励起状態計算における励起配置解析手法”.
- (5) 日本コンピュータ化学会 2024 春季年会最優秀ポスター賞, 大西未優 (M1), “Wulff の定理および Winterbottom による拡張と第一原理計算を組み合わせた金属および担持金属クラスターの形状予測とサイズ効果”.
- (6) 第 18 回分子科学討論会 (京都) 2024 分子科学会優秀講演賞, 高島千波 (助教), “元素に基づく

局所ユニタリー変換アルゴリズムと並列計算による 2 成分相対論の高速化”.

- (7) 早稲田大学稲化会 2024 年度関根吉郎賞, 西村龍星 (M2), “被局所励起状態に対する分割統治型構造最適化計算法の開発”.
- (8) 早稲田大学稲化会 2024 年度稲化会賞, 束村晴 (B4).

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」(技術開発・実証参画, 令和 4-11 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) Steering Committee (Founder, National Representative)
- (5) Asia-Pacific Association of Theoretical & Computational Chemists (APATCC) Board Member
- (6) The Journal of Physical Chemistry A (ACS Publications) Editorial Advisory Board
- (7) International Journal of Quantum Chemistry (Wiley) Editorial Board
- (8) International Academy of Quantum Molecular Science Member
- (9) 分子科学会会長 (第 10 期)

5. 研究活動の課題と展望

3 期 9 年にわたるプロジェクト研究の締めくくりとして, DCDFTBMD 新バージョンの公開を目標とする. 今年度実装した非平衡な構造変化を促す MD 計算手法については, 距離・角度・二面角以外の集団変数への展開を行うことでプログラムの守備範囲拡大につながると考えられる. スピン反転型励起状態計算手法に関しては, 交差構造を探索するシミュレーション手法との接続などの機能を早期に追加し動作検証を行う必要がある. 第 10 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, 量子化学計算と機械学習を最大限活用して物質の光機能に潜む明らかにするための取り組みを推進する. 企業との共同研究・技術指導を継続的に実施し, 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につなげる. 共同研究で得られた成果は, 企業との秘密保持などに配慮しつつ学会報告や論文発表を通して世界に発信する.