

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(MD)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化学反応サンプリング加速のための fluctuation-assisted MD (FMD) 法の開発・実装と重合反応系への事例的応用を行った。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、国内外で最先端の研究を実施している研究者の招待講演で構成される第11回電子状態理論シンポジウムを開催し、参加者が電子状態理論や計算化学に対する理解を深めるための機会を提供した。さらに、企業との共同研究や2024年度に受け入れた外国人留学生を筆頭著者とする DCDFTBMD の生体分子系への応用研究成果を共著論文として発表した。

2.1 DCDFTBMD プログラムにおける化学反応サンプリング加速のための FMD 法の開発・実装と重合反応系への事例的応用

大規模複雑系における化学プロセスでは、多数の原子・分子および複数の反応素過程が関係する。その詳細の微視的理解に向けて、原子・分子の運動を取り入れつつ未知の化学反応を効率よく提案可能な手法の充実が喫緊の課題である。我々はこれまでに反応空間の収縮により化学種間の衝突頻

度の上昇を促すナノリアクターMD (NMD) 法を DCDFTBMD プログラムに実装し、溶液系へ展開するためのアルゴリズム拡張を行ってきた。一方、NMD 法では収縮時に強制的な力を加える結果、系は平衡過程から著しく乖離するという懸念が研究の進展に伴い浮き彫りとなった。本研究では、より平衡に近い過程を経つつ状態遷移を加速する代替手法として FMD 法の開発・実装を行った。FMD 法は、反応空間を一定に保ったまま化学種を特定の領域に集めて濃度ゆらぎを周期的に生成する追加ポテンシャルを取り入れることで NMD 法の問題点を回避可能とする。また、収縮領域に存在する一部の原子のみが集中的に加速効果を受ける NMD 法とは異なり、FMD 法では系中のすべての原子が比較的一様に加速されるという特徴をもつ。

開発・実装した FMD 法の性能評価として、アセチレン重合反応に関するシミュレーションを温度 2000 K の条件で実行した。FMD 法と MD, NMD 法の比較を図 1 に示す。左上と左下のパネルはそれぞれ反応物であるアセチレン分子数と系中で生じた反応数の時系列データである。FMD 法の追加ポテンシャルを設定するパラメータを適切に選択することで、NMD 法と同程度に反応物を消費し反応数を増加できることを確認した。本シミュレーション条件において、FMD 法の追加ポテンシャルが原子に与える力の最大値は NMD 法の値の 1/4 未満と見積もられた。よって、FMD 法では NMD 法よりも熱ゆらぎの寄与が比較的大きく、この点が左上パネルのエラーバーで示したアセチレン分子数の分散の差異に反映されているものと考えられる。

図 1 右上と右下のパネルはそれぞれ代表トラジェクトリにおける温度と圧力の時系列データを示す。NMD 法では反応空間の収縮に伴い温度・圧力が顕著に上昇するのに対し、FMD 法では上昇量が大幅に抑制された。以上の結果から、FMD 法はより穏和な条件のもと NMD 法と同等の加速効果を与える手法であることが示唆された。より詳細な議論は最近報告した[学術論文(10)]を参照されたい。現在、FMD 法のアルゴリズム拡張と溶液系への事例的应用研究を進めている。

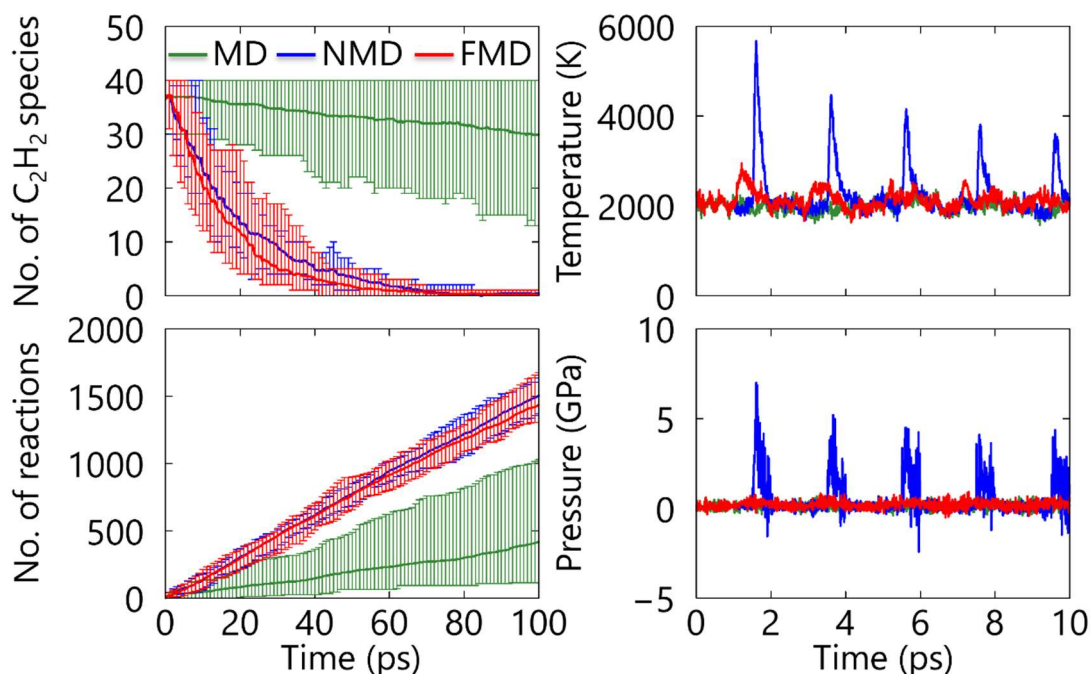


図 1. アセチレン重合反応に対する MD, NMD, FMD シミュレーションの結果：(左上) アセチレン分子数と (左下) 系中で生じた反応数の時系列データおよび代表トラジェクトリにおける (右上) 温度と (右下) 圧力の時系列データ。左のパネルについて、太線は 10 本のトラジェクトリの平均値、エラーバーは最小値と最大値を示す。

2.2 第 11 回電子状態理論シンポジウムの開催

研究代表者は、2014 年度より理論化学における最近の発展に関して、当該分野の研究者を招聘し発表・議論を行う場として電子状態理論シンポジウムを年に 1 度主催している。2025 年度は“Frontiers of Theoretical Chemistry and Global Perspective”を副題とし、我々の研究室を起点とした量子化学研究の広がりや今後の展望を共有するべく国内外から 4 名の研究者にご登壇いただいた。第 11 回電子状態理論シンポジウムのプログラムは図 2 に示す通りであり、学内外から合計 39 名の参加者があった。各講演者の発表内容は、密度汎関数理論における新規汎関数の設計と特性、分子接合におけるスピン偏極電子輸送の制御、アルツハイマー病治療に向けたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用に関する理論的研究、量子多体系に対する量子-古典ハイブリッドシミュレーション、と電子状態理論の中核から最先端の計算化学の応用まで幅広いものであった。シンポジウム終了後に意見交換会を開催し、かつて研究代表者ととも研究を推進した講演者との久しぶりの親交を楽しむと同時に、参加者間の国際研究交流を図った。本シンポジウムは、参加者が電子状態理論や計算化学に対する理解を深める上で大変有意義な機会となった。



図 2. 第 11 回電子状態理論シンポジウムのプログラム。

2.3 企業および国外の大学との共同研究による成果創出

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。前年度までに 100 万原子系の取り扱いを達成した分割型理論の適用による大規模系高速計算アルゴリズムについて、金属・イオン結晶・共有結合系・凝縮系に対する計算精度と計算速度の評価結果を[学術論文(4)]にまとめた。また、糖化合物の熱分解に関係する化学反応の熱力学量の予測性能を量子化学計算との比較により精緻に評価した論文を現在投稿中である。この他に、同シミュレーション技術を金属表面上の触媒反応に適用した際の結果に関する話題提供や機械学習を用いて潤滑剤の融点・粘度を予測する際に凝縮系の MD 計算から得られる情報を記述子として活用することの有効性の検証を進めた。

2024 年 3~5 月の期間、韓国より受け入れた外国人留学生が行った DCDFTBMD プログラムをアミロイド β (1-40) ペプチドのヒスチジン互変異性体におけるプロトン移動に応用した国際共著論文が Nature 姉妹誌に掲載された[学術論文(9)]。具体的には、図 3 上のパネルに示す 3000 原子規模の複雑モデルについてメタダイナミクス計算を用いた自由エネルギー解析を実行した。求めた自由エネルギー曲面を図 3 下のパネルに示す。グラフの横軸と縦軸はヒスチジン残基 H_{13} と H_{14} の窒素原子周りの水素原子（プロトン）の有効配位数に相当する。本研究では、いずれの残基も δ 位と ϵ 位の両方がプ

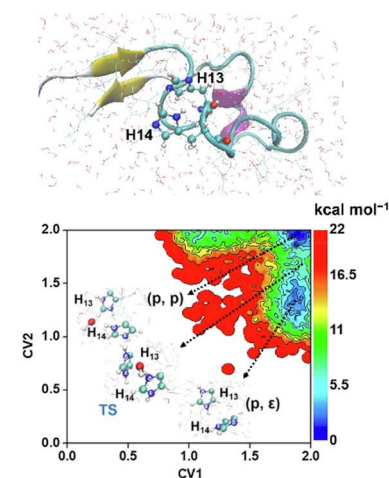


図 3. アミロイド β (1-40) ペプチドに対するメタダイナミクスシミュレーションの結果：(上) アミロイド β (1-40) ペプチドと水溶媒からなる複雑モデル。(下) ヒスチジン残基のプロトン化状態に関する 2次元自由エネルギー曲面とプロトン移動経路のスナップショット。

ロトン化された(p, p)型が再安定状態であり, H₁₄のδ位で溶媒水分子を介した脱プロトン化によって(p, ε)型へと変化する際の反応障壁が~3.5 kcal mol⁻¹と見積もられた. 本応用研究は, 我々の先端研究成果を研究教育現場へと還元した格好の事例といえる.

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)

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) “Role of picture change correction in relativistic density functional theory: An analogy with coupled cluster theory”, H. Nakai, C. Takashima, *Chem. Lett.*, **54** (4), upaf082-1-4 (2025). (DOI: 10.1093/chemle/upaf082)
- (2) “High-accuracy thermodynamic calculations for lignocellulosic biomass molecules using re-optimized composite methods”, M. Fujinami, H. Nakai, *Chem. Lett.*, **54** (4), upaf083-1-4 (2025). (DOI: 10.1093/chemle/upaf083)
- (3) “Extension of composite method and machine-learned electron correlation model to fourth-period elements”, R. Fujisawa, M. Fujinami, H. Nakai, *J. Comput. Chem.*, **46** (20), e70191-1-11 (2025). (DOI: 10.1002/jcc.70191) (**Special Issue to Celebrate Professor Shridhar R. Gadre’s 75th Birthday**)
- (4) “Large-scale calculations by integrating the fragmentation approach with neural network potentials”, R. Oshima, M. Fujinami, Y. Nakajima, H. Nakai, *J. Comput. Chem.*, **46** (20), e70193-1-9 (2025). (DOI: 10.1002/jcc.70193) (**Special Issue to Celebrate Professor Shridhar R. Gadre’s 75th Birthday**)
- (5) “Enhancing chemoselectivity *via* strong metal-support interaction: Selective hydrogenation of 4-chloronitrobenzene over Pd/TiO₂ catalysts”, H. Akiyama, K. Saegusa, H. Sampei, T. Higo, K. Maeda, T. Watanabe, S. Kado, H. Nakai, Y. Sekine, *Appl. Catal. A*, **708**, 120540-1-7 (2025). (DOI: 10.1016/j.apcata.2025.120540)
- (6) “Extension of quantum-chemistry-based accelerated molecular dynamics by decomposing total energy into constituent atoms: A case study for density functional tight-binding simulations of condensed phase systems”, Y. Nishimura, H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.*, **882**, 142474-1-9 (2026). (DOI: 10.1016/j.cplett.2025.142474) (**Editor’s choice**)
- (7) “Investigation of Li-ion hopping in ionic-liquid-incorporated methyl cellulose/carboxymethyl cellulose solid polymer electrolyte: A molecular simulation insight”, K. Ishida, A. W. Sakti, S. T. C. L. Ndruru, H. Nakai, *J. Phys. Chem. B*, **129** (44), 11522-11529 (2025). (DOI: 10.1021/acs.jpcc.5c04146)
- (8) “Efficient optimization of low-rank antisymmetric product of geminals wavefunction using the direct Givens rotation method”, A. Kawasaki, R. Oshima, N. Nakatani, H. Nakai, *J. Chem. Phys.*, **163** (19), 194110-1-8 (2025). (DOI: 10.1063/5.0296913)
- (9) “Insights into proton transfer dynamics in histidine tautomers of amyloid-β (1-40)”, Y. Tang[†], Y. Nishimura[†], N. Li, H. Li, A. Salimi, K. Ishida, A. W. Sakti, H. Nakai, R. Parida, J. Y. Lee, *Commun. Chem.*, **8**, 408-1-10 (2025). (DOI: 10.1038/s42004-025-01790-x) [†]These authors contributed equally.

- (10) “Development of fluctuation-assisted molecular dynamics method for efficient exploration of chemical reactions”, S. Tsukamura, Y. Nishimura, H. Nakai, *J. Phys. Chem. Lett.*, **17** (11), 3102–3107 (2026). (DOI: 10.1021/acs.jpcelett.6c00047)
- (11) “Density-functional tight-binding molecular dynamics simulation of graphene oxide-ionic liquid electrolyte interface in sodium-ion batteries”, M. F. Maahury, A. W. Sakti, H. Nakai, *J. Phys. Chem. C*, in press. (DOI: 10.1021/acs.jpcc.5c07064)

4.2 総説・著書

(著書)

- (1) “Chapter 9 - Ultraviolet–visible and ^1H or ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopic studies on the specific interaction between lithium and tropolonate ions in acetonitrile or other solvents”, M. Hojo, M. Kobayashi, H. Nakai, *Fundamental Coordination Ability of s-Block Metal Ions: New Aspects and Its Role in Solution Reactions*, M. Hojo (ed.), Elsevier, pp. 157–183 (2025). (DOI: 10.1016/B978-0-12-821980-5.00010-5)
- (2) “Chapter 10 – Interaction between protons or alkaline earth metal ions and the benzoate ion in acetonitrile studied by ultraviolet–visible and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopies”, M. Hojo, M. Kobayashi, H. Nakai, *Fundamental Coordination Ability of s-Block Metal Ions: New Aspects and Its Role in Solution Reactions*, M. Hojo (ed.), Elsevier, pp. 185–201 (2025). (DOI: 10.1016/B978-0-12-821980-5.00002-6)

(総説)

- (1) “円錐交差構造の支配因子に関する量子化学的検討” (Theoretical study on controlling factor of conical intersections), 吉川 武司, 五十幡 康弘, 中井 浩巳, 坂田 健, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **83** (9), 814–823 (2025). (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.83.814)

(抄録)

- (1) “Givens 回転と誤差逆伝播法を組み合わせた自己無撞着場計算の高効率収束法の開発” (Development of a highly efficient convergence method for self-consistent field calculations combining Givens rotation and error back-propagation algorithms), 大島 玲生, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **24** (1), 36–38 (2025). (DOI: 10.2477/jccj.2025-0003)
- (2) “知識グラフに対する力学シミュレーションによる oxaza[7]dehydrohelicene 誘導体の円偏光発光特性分析” (Analysis on circularly polarized luminescence properties of oxaza[7]dehydrohelicene derivatives using knowledge graph and mechanics simulations), 菅波 祐介, 藤波 美起登, Salem Mohamed S. H., 滝澤 忍, 中井 浩巳, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **24** (3), 92–94 (2025). (DOI: 10.2477/jccj.2025-0018) (SCCJ Annual Meeting 2025 Spring Best Poster Award Article)

4.3 招待講演

(国際会議)

- (1) “Recent Advances of Electronic Structure Theory for Large Complex Systems”, H. Nakai, *The 11th Conference of the Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC-11)*, (Kobe, Japan), April 21–25, 2025.
- (2) “Professor Hiroshi Nakatsuji: In Pursuit of Quantum Chemical Principles”, H. Nakai, *The 11th Molecular Quantum Mechanics Conference (MQM2025)*, (Kyoto, Japan), May 23–28, 2025.

- (3) “Breaking Barriers in Fragmentation Methods for Long-Range Interactions”, H. Nakai, *The 13th Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC 2025)*, (Oslo, Norway), June 22–27, 2025.
- (4) “Exploring Oxaza[7]dehydrohelicene Derivatives with Strong Circularly Polarized Luminescence Using Machine Learning and Time-Dependent Density Functional Theory”, H. Nakai, M. Fujinami, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025)*, (Honolulu, Hawaii), December 15–20, 2025.
- (5) “Overcoming Limitations of Fragmentation Methods for Non-Local Interactions”, H. Nakai, *The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025)*, (Honolulu, Hawaii), December 15–20, 2025.

(国内学会)

- (1) “先端計算化学手法の開発および大規模複雑系の理論研究”, 中井 浩巳, *日本化学会第106 春季年会(2026)*, 日本大学 (千葉), 2026年3月17–20日. (学会賞受賞講演)

4.4 受賞・表彰

- (1) APATCC 2024 Fukui Medal, H. Nakai.
- (2) APATCC-11 Digital Discovery Poster Prize, Rei Oshima (D2), “Direct minimization method for SCF solution using Givens rotation and error backpropagation”.
- (3) MQM2025 BCSJ Award for Poster Presentation, Chinami Takashima (Asst. Prof.), “Scalable Parallel Algorithms of Two-Electron Integrals in Two-Component Relativistic Theory”.
- (4) 日本コンピュータ化学会 2025 春季年会最優秀ポスター賞, 菅波 祐介 (M1), “知識グラフを用いた oxaza[7]dehydrohelicene 誘導体の吸収発光特性分析”.
- (5) 第78回日本化学会賞, 中井 浩巳, “先端計算化学手法の開発および大規模複雑系の理論研究”.
- (6) 2025年度早稲田大学リサーチアワード (独創的研究推進), 中井 浩巳.

4.5 学会および社会的活動

(外部資金)

- (1) 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

本プロジェクト研究では、計算化学を産業界に根付かせることを目的とする研究活動を3期9年にわたり推進してきた。企業との共同研究・技術指導を通じた研究成果の創出、我々の研究室で独自に開発した理論的手法や計算プログラムを広く普及させるための取り組み、具体的な応用研究の実施による現在の計算化学の問題点の明確化と発展的解決策の追求、の3点を主軸に据えた結果、計算化学を随分と産業界に浸透させるとともに企業研究者や大学院生、若手研究者の育成の場としても機能したと自負している。今後は、物質設計に対するより実践的な研究を後継のプロジェクト研究「計算化学に基づく物質設計」にて展開する予定である。