

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： グリッド技術を用いた大規模分子シミュレーションプログラムの開発

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者： 長嶋 雲兵((独)産業技術総合研究所計算科学研究部門 主幹研究員)

主たる共同研究者：

櫻井 鉄也(筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授)

立川 仁典(横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 教授) (平成19年4月～)

3. 研究内容及び成果

近年の分子シミュレーション技術の高度化により、新規物質設計・製造における開発時間の短縮等による収益率の向上が期待されている。また、生体分子や遺伝子分野においても、分子シミュレーションによる遺伝子治療の活性化や医薬品開発の低コスト化が期待されている。分子レベルの現象の高精度な解析のためには、分子シミュレーションの一つである量子力学に基づく分子軌道(MO)法が有用である。しかしながら従来のMO計算法では、生体分子のような大規模系への適用が困難であった。

そこで本研究では、大規模分子に対するMO計算に向けて大規模並列FMO-MO計算プログラムの開発、大規模行列に対する並列対角化手法(櫻井・杉浦法)の開発、超大規模計算に向けたプログラムのグリッド化、高精度計算手法の開発と応用を中心に研究を行ない、金属クラスターやタンパク質等の大規模分子系のために取り扱える系のサイズ拡大とパラメータの網羅的探索を可能とする分子シミュレーション環境の構築をめざし、グリッド技術を用いた大規模分子シミュレーションプログラムの開発を行った。本研究プロジェクトで開発したFMO-MO法は、北浦らのFMO法を利用することで従来法に比べ高速なMO計算が実現でき、生体系やナノサイズの系の現象の理解が格段にすすむばかりでなく、分子シミュレーションの可用性の拡大が加速され新規材料開発や創薬の効率を上げることが期待される。

(1) FMO-MO計算プログラムの開発とグリッド化 (産業技術総合研究所 長嶋グループ)

FMO計算が可能なプログラムとして既にABINIT-MP、GAMESS等が公開され広く利用されている。本研究ではこれらABINIT-MPやGAMESSの出力部分を修正し、FMO-MO計算に対応させた。

また大規模フォック行列の生成では、並列化による計算時間の削減、メモリ使用量の削減が重要となる。本研究では均一な負荷分散を実現する並列計算手法を新たに開発した。この並列化方法は広域ネットワークを利用するグリッド化を視野に入れた階層的な動的負荷分散手法である。環境に適したグリッド技術としてNinf-Gを採用し、Ninf-Gの持つGridRPC並列化とPCクラスタ内のMPI並列化を組み合わせたGridRPC/MPIハイブリッドモデルを利用する大規模並列計算を実現した。さらにScaLAPACKによる対角化に加え、後述する櫻井・杉浦法による対角化を実装した。

これまでは計算量やメモリ使用量から不可能であった大規模分子シミュレーションが上記のFMO-MOプログラムを用いることにより可能になった。本プロジェクトで実行した主な大規模FMO-MO計算としては①上皮成長因子受容体(EGFR)二量体(分子標的抗ガン剤の開発)、②Lysozyme(植物性細菌の細胞壁を壊し殺菌作用のある酵素)、③DNAの電子状態計算などがある。これらは、通常の計算機では数ヶ月の計算時間を要するが、本システムでは1日程度で可能である。また現在これらよりも大きな光合成系のFMO-MO計算も実行中である。

## (2) 射影法による一般化固有値問題の解法:櫻井・杉浦法の開発 (筑波大 櫻井グループ)

大規模一般化固有値問題のグリッド環境向きの並列分散処理技法の開発とその実装を行い、大規模系の非経験的分子軌道計算とそれを基づく分子動力学計算のための新規計算技法ならびにプログラムの開発を行った。本研究で開発した解法は、周回積分を用いて部分空間を直接生成するため高い並列性をもつ。このため、超並列計算環境や広域分散環境を前提とした新たな固有値解法の提案が可能となった。このような分散計算機環境で高い並列性をもつ固有値解法はこれまで提案されておらず、独創性が高い。

分子軌道計算で現れる行列は非零要素数が非常に多く、従来広く用いられてきた疎行列向きの解法が有効でない場合が多い。また、広域ネットワークを介した分散計算環境ではデータ転送が大きな問題となる。このような問題点をふまえ、分子軌道計算で高い性能を持つ技術を新たに提案・開発した。具体的には、部分空間への直交射影やブロックアルゴリズム、部分空間次元数の選択など櫻井・杉浦法の安定性向上のための技術、Fock行列で高い性能を発揮する新たな前処理法やオーダリングによる高速化のための技術、GridRPCとOpenMP/MPIのハイブリッド実装などの並列効率向上のための技術などが挙げられる。

さらに、実用性を高めるために、近似行列に対する代数的部分構造化法を用いた領域推定法や、シルベスタ一慣性則を用いた固有値番号の推定を可能とした。これは部分的に固有値を求めても最小固有値からの番号がわかり、分子軌道のような特定の軌道が重要な場合に有効である。

本研究は固有値解法という極めて一般性の高い課題を扱っているため、その理学・工学分野への波及効果は大きい。グリッド環境で性能を発揮するように設計された本方法は、次世代のペタフロップス級の計算機環境においても高いスケーラビリティが予想される。

## (3) ポテンシャル面探索分散処理システムの設計 (産業技術総合研究所 長嶋グループ)

未知分子の理論的予測、実験サイドへの相補的な示唆などのために、高精度な*ab initio* 分子軌道法による理論計算は重要である。本研究では分子のポテンシャルエネルギー面をグリッド技術を用いて効率よく探索し、分子定数の超精密計算を実現する環境を開発した。分子を構成する原子数をNとすると分子の構造パラメータが作るポテンシャルエネルギー面は $3N-6$ 次元の超平面となるが、ポテンシャルエネルギー面上の各点は独立であるのでパラメータによる並列性を利用することができる。そのためグリッド上で効率の良い分散処理が可能である。

本研究で開発したシステムを用いて電子相関を考慮した高精度な分子軌道法によるポテンシャル面探索を実行し、MgNC/MgCN、NCS、FeC、FeS、FeN、FeCO、FeCN/FeNC、CoCO、CoHなどについて、分光精度の予測を得ることができた。

## (4) プロトンの波動性を考慮した方法(MC\_MO法)のFMO法への導入 (横浜市大 立川グループ)

水素結合系やプロトン(水素)移動反応など、水素(H)と重水素(D)の違いが引き起こす同位体効果は、水素結合が重要な役割を担っているタンパク質などの生体内分子の機能解明に向けて、水素・重水素置換に伴う構造の安定性や反応性、溶媒(H<sub>2</sub>OやD<sub>2</sub>O)との相互作用に関する詳細な実験的な解析が盛んである。しかしながら、現在の計算科学的手法では、原子核の量子効果を直接考慮することは困難である。

本研究では一粒子波動関数の概念を電子だけでなく、質量の軽いプロトンやデュートロンなどの多成分系に拡張した多成分分子軌道(MC\_MO)法を開発した。また生体内分子における同位体効果の解析を実現するために、巨大分子系に対する同位体効果解析法確立に向けて、フラグメント分子軌道(FMO)法とMC\_MO法に基づいたFMO-MC\_MO法を開発した。さらにFMO-MC\_MO法による定量的な大規模生体分子の取り扱いを

見据えて、密度汎関数理論(DFT)により多体効果を評価したMC\_DFT法の開発を行った。そして実験と直接比較し得る解析手法の確立を目的に、核の波動的性質を頭に考慮した、分子の磁化率および磁気遮蔽定数の解析手法の開発を行った。

タンパク質のプロトタイプとして取り扱ったグリシンポリマーに対するFMO-MC\_MO計算では、MC\_MO法同様にH/D置換に伴う構造変化を再現することができた。また水素結合部分を含んだフラグメント間相互作用エネルギーはHよりもDのほうが小さく、重水素置換によって水素結合が弱くなっていることがわかった。次にMC\_DFT法においては、小分子に対して精密計算を再現することに成功した。さらに分子の磁気遮蔽定数を算出するルーチンを作成した。核の量子効果を含めることにより、通常のMO法に較べて磁気遮蔽定数が小さくなるのが解った。また重水素置換により、軽水素の磁気遮蔽定数よりも大きくなるという顕著なH/D同位体効果を得ることに成功した。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

研究論文の発表は数値解析、計算化学、計算機科学などの広範囲な分野の学術誌で行われ、特に国際誌に積極的な発表の場を得ている。特に櫻井・杉浦法という、複素関数理論を用いた固有値解析法を、計算化学における固有値問題に、しかもグリッド環境で適用できることを見出したことは代表者らの慧眼であり、高く評価できる。その結果ヘテロな環境で耐故障性の高い計算法が実現でき、大規模分子のシミュレーションに適用できるようになった。また、同時に陽子の波動性も考慮に入れる手法を開発し、水素結合が主要な役割を果たすタンパク質の構造変化などに適用し、陽子を古典質点とした場合との大きな違いを示した。いずれも顕著な成果である。

##### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究にて開発したFMO-MO計算プログラムは計算化学におけるグリッド技術を用いた唯一の応用プログラムであり、いくつかの大規模生体分子の分子軌道計算を通じて、グリッド技術を用いた大規模分子計算の現実的な時間での実行可能性を示した。本計算プログラムはグリッドの分散環境で高分子材料開発や創薬開発に活用することが期待でき今後の大規模分子計算の方向を示すものとして高く評価できる。

櫻井・杉浦法は超並列環境における大規模一般化固有値問題解法として設計されたもので、本研究成果により、櫻井・杉浦法のグリッド計算環境など超並列計算環境での有効性を示すことができた。また本方法が計算化学において特に有効であることが示された。櫻井・杉浦法を計算化学に適用したのは本プロジェクトが唯一であり、グリッド計算環境など超並列計算環境の広まりによってますますその重要度が増すものと期待している。

さらにタンパク質のフォールディングなどに欠かせない分子内水素結合などの相互作用を高精度に計算するプログラムを開発した。さらに分子動力学プログラムに発展させ、フォールディングプロセスにおける水素結合の組み替えプロセスの可視化などを行いその有効性を確かめた。水素結合系や水素移動反応など、多くの実験結果から原子核の量子力学的取り扱いの重要性が指摘されており今後の分子シミュレーションにおいて有効なものとなる。

以上のように従来、小規模の分子数にのみ適用できなかったシミュレーションに対して大規模計算の可能性を開拓した点はインパクトが大きい。また今後グリッド技術による計算法が計算化学、シミュレーション分野へどのように展開していくか基本的な方向づけが求められる。

##### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

各研究グループの役割が適切であり、また研究計画が妥当であったため、各研究グループが適度に独立性を維持しつつ研究を推進し、多くの基礎的で重要な研究成果を出している。研究費は主に人件費に充てているがこのタイプのプロジェクトでは適切である。また若手研究者の育成について積極的に行い、プロジェクトの研究協力者である学生が日本化学会において学生講演賞を、またハイパフォーマンスコンピューティングと計算科学HPCS2008、日本応用数理学会において最優秀論文賞を受賞している。

以上