

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 凝集反応系マルチスケールシミュレーションの研究開発
—大規模原子情報の疎視化・再構成技法・疎視的理論の開発—
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

長岡 正隆（名古屋大学大学院情報科学研究科 教授）

主たる研究参加者

古賀 伸明（名古屋大学大学院情報科学研究科複雑系科学専攻 教授）

石井 克哉（名古屋大学大学院情報科学研究科情報システム学専攻 教授）

麻田 俊雄（大阪府立大学大学院理学系研究科 准教授）

3. 研究実施概要

凝集反応系とは、たくさんの原子・分子群が集まった状態で化学反応を起こす分子集団を指し、溶液、表面、生体高分子などがその代表といえる。本研究課題では、凝集反応系の中で化学反応を実際に起こす基質分子集団と、その周りで間接的に基質に影響を及ぼす環境分子集団とが織りなす化学反応ダイナミクスを、非経験的コンピュータシミュレーションにより第一原理的に理解することを目指した。この目標は“計算化学者の夢”そのものである。とくに、次世代の計算化学のターゲットが、『非経験的分子動力学シミュレーションで得た、原子情報からボトムアップして初めて可能な疎視化・細視化データに基づいた化学反応理論の構築とマルチスケールシミュレーションの実現』であると捉えて、①分子動力学シミュレーションから得られる大規模原子情報を実験的測定値へと繋ぐ疎視化技術と疎視化発展方程式の構築と、②非定常状態の局所的有限情報を基礎にした最大エントロピー原理などによる再構成技法の開発とを目指した。その際、基礎データとして欠くことのできない現実系の大規模原子運動情報を手に入れるために、③非経験的分子軌道法プログラムと古典的分子動力学プログラムとを繋ぐ QM/MM インターフェイスを作成し、凝集化学反応系マルチスケールシミュレーション実行環境を整備して、①と②の達成に不可欠な膨大なトラジェクトリー数の算出を確保して統計的精度を実現した。最終的には、新しい疎視化パラメータが従う発展方程式を導出して、凝集化学反応系マルチスケールシミュレーション実用化基盤の確立することを目指した。

今日、実験技術の精緻化に伴って、簡単なモデルではもはや解釈や結論を出し得ない構造データや物性予測が、次々と見出されている。こうした状況を考えると、原子階層での化学反応シミュレーションとそれと調和した統計理論の必要性は、誰もが認めるところであろう。実際、近年の実験・理論両面からの革新的成果から、自然が、短時間スケールや微小空間領域において、巨視的世界から見ると“非常識”で不思議な振る舞いを示すことが、次々と明らかにされている。こうした時空スケールでは明らかに原子が主役なので、その集団ダイナミクスの新しい原理を理解することが急務となっている。つまり一つの初期条件でニュートン方程式を単に解くだけでは理解できず、ボルツマン方程式や流体力学方程式を直接当てはめるのにも無理があるような時空スケールの現象が、今や問題となっているのである。

このように、本研究課題では、凝集化学反応系シミュレーションの理論と基盤技術を開発してその有効性を検証することが大きな狙いであった。そのための方法をより具体的に述べると、非経験的 QM/MM-MD シミュレーション用 QM/MM-インターフェイス（QM/MM-IF）である、AMBER-GAUSSIAN インターフェイス（AG-IF）を開発して、自由エネルギー勾配（FEG）法の汎用化を進めた。その結果、自由エネルギー勾配法による凝集系の化学反応経路探索法が完成した。最終年度には、更なる成果として、新たに非経験的 QM プログラムとしてフラグメント MO（FMO）法プログラム PAICS を実装し、AMBER-PAICS インターフェイス（AP-IF）を開発して大規模分子系に備え

た。また凝集化学反応系シミュレーション研究のためのアンサンブル MD (EMD) 法を実現する並行コンピューティング技法のシステム化を進めて、*ab initio* QM/MM-FEG-NEB 法を完成した。さらに水溶液中水素移動反応、有機金属錯体反応、酵素反応に適用した。同時に AG-IF と AP-IF とを利用した並行コンピューティング技法によるアンサンブル分子動力学 (MD) 法の有効性を、タンパク質緩和過程などを通して示した。新しい疎視化理論に向けて、大規模原子運動情報から粗視化パラメータを取り出す疎視化変換法の開発と疎視化理論の構築を進め、現実系への応用とフィードバックを目指した研究から、新しい理論的取扱いを提案した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果 (論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

凝集反応系シミュレーション研究において、溶質分子の振る舞いに対する溶媒の影響を取り入れる取り組みは、マルチスケール・マルチフィジックスシミュレーションの大きな課題である。この課題に対し、(イ) 原子性と統計性をつなぐ QM/MM インターフェイスの開発、(ロ) 並列コンピューティング技法による統計処理法の開発、(ハ) 大規模原子情報を疎視化する技法を開発する研究、を進めたことは大いに評価してよいであろう。

本研究テーマの大きな二つの研究項目である凝集化学反応系シミュレーションの「基盤技術開発」および「並行コンピューティングによる実現」のそれぞれにおいて、世界レベル或いは国際的に評価の高い結果が得られている。しかしながら、研究の範囲を基盤技術開発および手法の開発に限定すれば、十分な成果が得られたといえるが、本研究全体については、それらの基盤技術や手法を使用することによる成果が得られて初めて評価することができる。本研究の成果として、「自由エネルギー勾配法による凝集系の化学反応経路探索法の完成」を挙げているが、それがこの分野 (化学反応) の実際の研究にどのくらいのインパクトを与えたのか、あるいは与えるのかは、現時点でははっきりしない。今後、「実際に使われるシミュレーション」へ向けてさらなる展開が望まれる。

当初計画では想定されていなかった新たな展開として、二つの大規模な並列処理技術への適用があった。一つは、AMBER-PAICS インターフェイスの作成である。フラグメント MO 法を用いることにより、今後大規模な並列計算による様々な応用が大いに期待できる。もう一つは、多並行 MD 計算結果解析システムである。大規模な MD 計算実行の解析を支援することを可能とするものであり、望ましい成果であった。

外部発表に関しては、国際誌への論文発表は 43 件と妥当であるが、口頭講演はやや物足りない。特に国際学会での講演が 9 件と少ない。比較的若い人が本研究に参加していると推測されるが、若い研究者にもっと国際的な場での研究発表の機会を設けるべきであったと思う。ポスター発表も同様である。

研究の進め方については、それほど大きなチームではないので、リーダーシップという面では評価しづらい面があるが、成果も上がっているので、優れているといえる。また、本研究領域の他の研究課題「バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング」(代表: 北尾彰朗) との共同研究を進めた点は評価できるが、より広い分野の研究者との連携が欲しかったように思われる。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本研究では、統計平均の重要性が広く認識されている。すなわち、近年になって提案されている理論・実験・計算に次ぐ第 4 のパラダイム“データセントリック科学”という考え方や親和性がある。むしろ、代表者は当初より“データセントリック科学”を先取りしていたのかもしれない。国際的な動向を踏まえ、自己の研究の位置付けが明確に認識された上で研究が遂行されている。凝集系化学反応分子動力学シミュレーションシステムに関する本研究の成果は、統計的な取り扱いの標準化をもたらすものであり、今後、実験の説明・解釈を進展させ、新しい現象の予言や実験の提案に繋がることを期待される。このように、狭義の社会的貢献度はそれほど大きいとはいえないであろうが、学術的な視野に立つとレベル

の高い成果と考えられる。

本研究は、今後計算資源が大規模並列化に向かって行く中で、それに向けた計算手法やシミュレーションシステムの基盤を開発し、一定の成果を上げている。この分野（化学反応）の今後のシミュレーション技術の方向性に適合した研究であり、その成果には将来性があり、科学的・技術的なインパクトは大きいと評価できる。

今後、研究成果のさらなる展開が期待できるかについては、本研究成果は、上述のように、統計的な取り扱いの標準化、実験の説明・解釈の進展などをもたらすことが期待され、将来に繋がるものであるといえる。また、自由エネルギー勾配法をリチウム電池の電解質や電解液の設計に適用しているが、実際の場合で適用できるよう改良と実証を進めて行けば、さらなる展開が期待できる。

戦略目標に向けての貢献、成果の社会的なインパクトの見通しとしては、分子動力学から統計的な測定値へとつなぐ疎視化技術、*ab initio* QM/MM インターフェイス開発、並行コンピューティングによる統計情報生成、アンサンブル MD 法などの成果は、マルチスケール・マルチフィジックスという分野における今後の大規模並列処理技術への適用が予想され、実際の凝集系化学反応分野のシミュレーション技術として、今後普及する可能性がある。従って、戦略目標に向けての貢献は大であり、その成果の社会的なインパクトが期待できる。

4-3. 総合的評価

本研究は、凝集系化学反応シミュレーションシステムの基盤開発および疎視化を含む手法の研究開発であるが、その内容は、将来のコンピュータ技術の方向であるさらなる超並列化を見据えたものであり、研究の方向性ということでは大いに評価できる。また、その研究成果も、マルチスケール・マルチフィジックスという領域から見ても、世界レベルのものであり、十分な成果が得られたと高く評価できる。

具体的には、分子系に関する、自由エネルギー勾配法とアンサンブルMD法の多くのソフトウェアが開発された。これにより、サンプル数で勝負する統計平均の重要性が認識されるようになったことは大きな成果である。また、非平衡MDを多数実行して、定量的に比較する手法の基礎を作ったことも高く評価できる。これらの成果は、今後、統計的な取り扱いに標準化をもたらし、実験の説明、解釈が進むものと期待される。

このように、本研究は国際的な研究動向をキャッチアップしつつ独自性を追求しており、我が国の計算科学技術の水準を高めることに貢献している。また、将来の大規模シミュレーション研究のための理論的基盤研究として位置づけられるものであり、将来の実用分野への発展性が期待できる。

応用テーマについて積極的に展開すればさらによかった。また、個々の具体的事例について研究展開すれば、論文成果はさらに増えるであろう。マルチスケール性を強調できればさらによかったと思われる。