

研究終了報告書

「離散的化学反応論のための量子計算技術」

研究期間:2020 年 11 月～2024 年 3 月

研究者:水野 雄太

1. 研究のねらい

原子・分子は粒子として振る舞う離散的な存在であり、化学反応は原子間の結合が組み換わる離散的な事象とみなせる。この離散性と組合せ爆発のために、(A)化学反応ネットワーク上の経路探索や(B)化学反応における原子マッピング、(C)化学反応システムの確率論的速度論解析など、従来計算技術では膨大な計算量を要する問題が化学反応論には存在する。本研究の目的は、量子計算および関連計算技術を用いて、これらの化学反応論の問題を効率的に解くための枠組みを開発することである。

化学反応ネットワーク上の経路探索は、標的化学種と原料化学種を結ぶ化学反応ネットワーク上の経路(=化学反応の組合せ)を求める NP 困難な組合せ最適化問題である。このような経路探索問題には、有機合成計画問題や代謝反応機構解析などの応用上重要な問題が含まれる。近年、D-Wave 社の量子アニーリングマシンをはじめとして、組合せ最適化問題に特化した次世代計算機であるイジング計算機が注目を集めている。本研究では、イジング計算機を用いて化学反応ネットワーク上の経路探索問題を解く枠組みを開発する。

化学反応における原子マッピングは、化学反応式が与えられたときに、反応物(左辺)と生成物(右辺)の原子間の対応関係を同定する NP 困難な組合せ最適化問題である。反応物と生成物の原子間の対応関係は化学的に重要な情報であり、機械学習による化学反応予測や細胞内の代謝経路の解析などに活用されているが、大規模分子の原子マッピングを厳密に求めることは従来計算技術では困難である。本研究では、イジング計算機を用いて原子マッピング問題を解く枠組みを開発する。

化学反応システムの確率論的速度論解析は、各化学種の個数に関する確率分布の時間発展を解析する問題である。細胞内の生化学反応のように各分子の個数が少ない状況では、分子の離散性と化学反応の確率性が無視できず、このような確率論的な解析が必要になる。確率論的速度論解析の基礎となるのは、確率分布の時間発展を記述する化学マスター方程式である。化学マスター方程式は線形微分方程式であるが、その次元数は化学種の数に対して指数関数的に増大する。量子コンピュータは、このような線形微分方程式を効率よく解けると期待されている。本研究では、量子コンピュータを用いて化学マスター方程式をシミュレートし、その結果を解析する枠組みを開発する。

2. 研究成果

(1) 概要

(A)化学反応ネットワーク上の経路探索をイジング計算機により実行するプログラムを開発した。本プログラムは、化学反応ネットワーク上の経路探索をイジングモデルの基底状態探索に数理的に変換し、イジング計算機によって近似最適解を求める。さらに、ベイズ最適化を用いて、

イジング模型に含まれる罰則項の強さを自動調節する機構を本プログラムは取り入れている。本プログラムの性能は、D-Wave Advantage とシミュレーテッド・アニーリング (SA) を用いた実験により評価した。性能評価の結果、本プログラムを用いて厳密な最適経路を求めることは困難であるが、コスト値の相対誤差を許容すれば、解の発見確率や、問題サイズに対する計算時間の増加率については改善することがわかった。さらに、イジング計算機が最適解を見つけれられない理由を詳細に解析し、今後の技術開発の方向性に関する指針を得た。[代表的論文 1]

(B) 化学反応における原子マッピングをイジング計算機により実行するプログラムを開発した。さらに、本プログラムの要素技術として、イジング計算機を用いて組合せ問題の制約充足解・最適解の全列挙をおこなうための汎用アルゴリズムも併せて開発した。SA を用いた提案アルゴリズムを原子マッピング問題と等価である最大クリーク列挙問題に適用し、既存アルゴリズムと性能を比較した。性能評価の結果、提案アルゴリズムは計算時間の問題サイズに対する増大が比較的緩やかであり、大きな問題サイズでは既存アルゴリズムより速く問題を解けることを確認した。[代表的論文 2]

(C) 化学反応システムの確率論的速度論解析を量子コンピュータにより実行する枠組みの要素技術として、量子コンピュータで計算した力学系のシミュレーション結果を効率的に解析する量子アルゴリズムを開発した。本アルゴリズムは、流体力学や疫学などの様々な分野で応用されている動的モード分解とよばれる時系列解析アルゴリズムの量子版である。本アルゴリズムは、行列の固有値分解を実行する量子サブルーチンとしても使用できる。ユニタリー行列またはエルミート行列に対象を限定された既存の量子位相推定アルゴリズムとは異なり、本アルゴリズムは複素固有値をもつより広いクラスの行列の固有値問題を扱える。本アルゴリズムは、 N 次元の問題に対して $O(\text{poly log } N)$ の計算時間で実行できる。これは、少なくとも $O(N)$ の計算時間を要する古典アルゴリズムに対して指数的な加速を達成している。[代表的論文 3]

(2) 詳細

研究テーマ A「化学反応ネットワーク上の経路探索のための量子計算技術」

化学反応ネットワーク上の経路探索問題は、標的化学種と原料化学種を結ぶ化学反応ネットワーク上の経路 (= 化学反応の組合せ) を求める NP 困難な組合せ最適化問題である (図 1 参照)。求めるべき経路は、それが表す化学プロセス中における各化学反応の生起回数 (重複度) により表される。さらに、物理的に実現可能な経路は、各化学

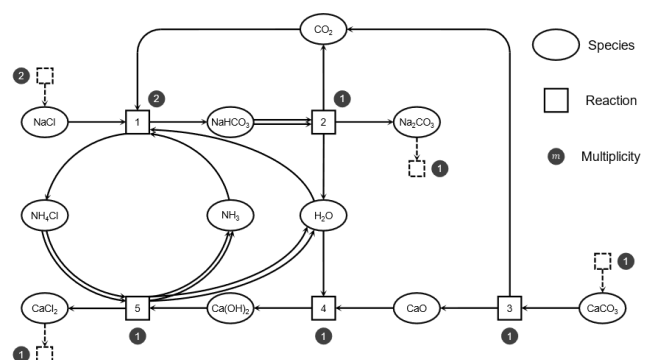


図 1 化学反応ネットワーク上の経路の例：Solvay 法

種に対する質量保存則から導出される物質収支条件を満たさなければならない。このように、化学反応ネットワーク上の経路探索問題は、各化学反応の生起回数を変数とし、物質収支条件を制約条件とする最適化問題として一般に定式化される。本研究では、有機合成計画問題を化学反応ネットワーク上の経路探索問題の具体例として取り上げた。

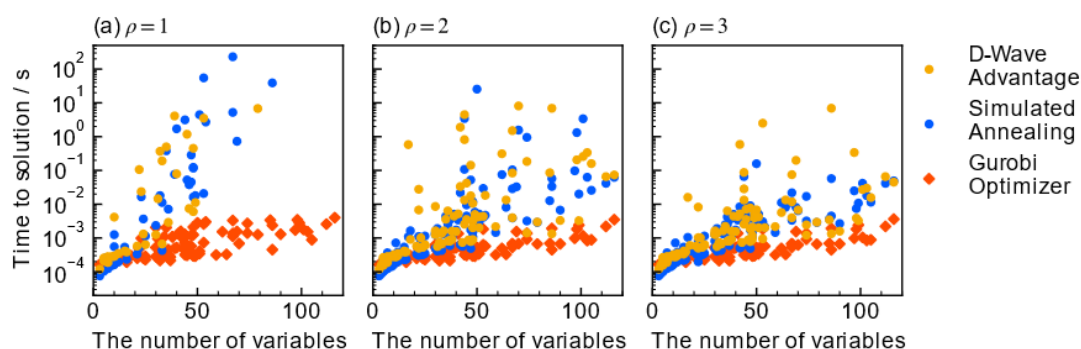


図 2 D-Wave Advantage/SA を用いた化学反応ネットワーク上の経路探索プログラムが (近似) 最適解を見つけるまでの計算時間. ρ は解のコスト値に対する許容相対誤差, すなわち最適解の ρ 倍のコスト値まで許容することを意味する. Gurobi Optimizer は比較用の商用数値最適化ソルバー.

本研究ではまず、有機合成計画問題をイジング模型の基底状態探索問題へと自動変換するプログラムを実装した。次に、イジング計算機がサンプリングした解の制約充足率や最適性を向上させるための後処理を開発・実装した。さらに、イジング模型に含まれる、制約条件違反に対する罰則項の強さを、ベイズ最適化によって自動調節するアルゴリズムを実装した。この自動調節においては、各々の制約の役割や特性が異なることを考えると、各々の制約に対する罰則項の強さを別々のパラメータとして最適化することが理想ではある。しかし、パラメータの数が増えるとベイズ最適化の性能が落ちてしまい、実用的な性能を得られない。そこで本研究では、制約の役割や特性に基づいて制約をグループ化し、グループ内での罰則項の強さを共通とすることで、パラメータ調整の性能向上を図った。

実装したプログラムは、D-Wave Advantage (量子アニーリングマシン実機) とシミュレーテッド・アニーリング (SA) を用いて性能を評価した。ベンチマーク問題は、USPTO データセットから生成した化学反応ネットワークを用いて、合成標的と原材料購入コスト、合成反応実行コストをランダムに割り当てて作成した。ベンチマークの結果、D-Wave Advantage や SA により厳密な最適経路を求めることは困難であるが、コスト値の相対誤差を許容すれば、解の発見確率や、問題サイズに対する計算時間の増加率は改善することがわかった (図 2 参照)。詳細な解析の結果、厳密解を求めるのが困難になる理由は、適切な罰則項の強さの最大値が問題サイズに対して線形に増大してしまうこと、D-Wave Advantage においては実機への埋め込みのオーバーヘッドやノイズもあること、などに起因すると考察された。

以上の成果については、下記の代表的論文 1 として出版済みである。また、罰則項の強さが問題サイズに対して線形に増大してしまうという課題に対する対応策として、領域内さきがけ研究者の渡部博士と共同で、制約量子アニーリングについての基礎研究を進めている。制約量子アニーリングでは、量子系の時間発展における保存則として制約条件を表現するため、罰則項を導入する必要がない。

研究テーマ B「化学反応における原子マッピングのための量子計算技術」

化学反応における原子マッピングは、化学反応式が与えられたときに、反応物(左辺)と生成物(右辺)の原子間の対応関係を同定する NP 困難な組合せ最適化問題である(図 3 参照)。原子マッピング問題は、数理的には最大クリーク問題に帰着されることが知られている。

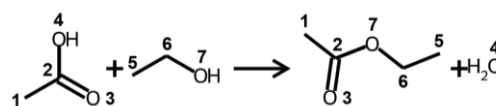


図 3 化学反応における原子マッピング。両辺で同じ数字の原子が同一原子。

最大クリーク問題は、イジング模型の基底状態探索問題として定式化することができる。数理的に定式化された原子マッピング問題においては、複数の最適解が存在することがある。その場合、すべての最適解を列挙し、その中から化学的に妥当なものを化学的知識や実験などによって選別する必要がある。つまり、単に最適解のどれかひとつを求めるだけでなく、最適解を全列挙するイジング計算アルゴリズムが必要である。

そこで本研究では、イジング計算機を用いて組合せ問題の制約充足解・最適解を全列挙するためのアルゴリズムを開発した。SA およびその変種に基づく各種の古典イジング計算機や Grover-mixer QAOA などの量子近似最適化アルゴリズムは、最適解が複数ある場合には、それらを等確率でサンプリングする。提案アルゴリズムは、この最適解のサンプリング確率の一様性に依拠して、全列挙の失敗確率を許容値 ϵ で抑えることができるサンプリング終了判定機構を備えている。この終了判定条件は、クーポンコレクター問題という古典的な確率論の問題に現れる確率論的不等式を独自に拡張したものに基づいている。

SAを用いた提案アルゴリズムを原子マッピング問題と等価である最大クリーク列挙問題に適用し、分枝限定法に基づく既存アルゴリズムと性能を比較した。その結果、提案アルゴリズムは問題サイズに対する計算時間の増大が比較的緩やかであり、大きな問題サイズでは既存アルゴリズムよりも問題を速く解けることを確認した(図 4 参照)。

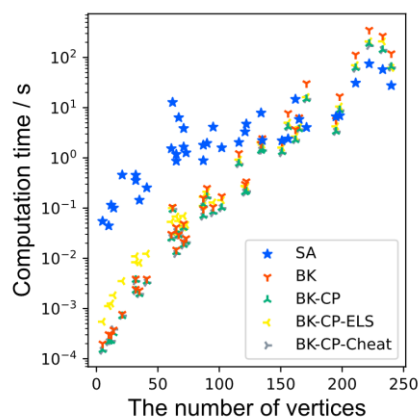


図 4 SA を用いた最大クリーク全列挙にかかる計算時間。提案アルゴリズムは 99%以上の確率で全列挙に成功した。名前が BK から始まるアルゴリズムは、分枝限定法に基づく既存アルゴリズム (Bron-Kerbosch 法) の変種である。

研究テーマ C「化学反応システムの確率論的速度論解析のための量子計算技術」

化学反応システムの確率論的速度論解析の基礎方程式は、化学マスター方程式である。化学マスター方程式は、疎な係数行列をもつ線形常微分方程式として表現できるが、その次元 N は化学種の数に対して指数関数的に増大する。一方で、このような疎な係数行列をもつ線形常微分方程式は、誤り耐性量子コンピュータを用いて $O(\text{poly log } N)$ の計算量で解けることが知ら

れている。したがって、化学反応システムの確率論的速度論解析は量子計算の有望な応用先といえる。

しかし、量子コンピュータを確率論的速度論解析に応用するには、現状いくつかの課題がある。その中でも重要な理論上の課題のひとつは、量子コンピュータによってシミュレートした結果をどのように効率的に解析するかという問題である。量子コンピュータによるシミュレーション結果は量子状態にエンコードされるので、その情報を全て読み出すとすると $O(N)$ の時間がかかり、大きい N に対しては実用的ではなくなってしまう。これは化学反応システムに限らず、流体力学などの他の力学系に量子コンピュータを適用する際の共通の課題である。

そこで本研究では、量子コンピュータによる力学系のシミュレーション結果を効率的に解析する量子アルゴリズムを開発した。この量子アルゴリズムは、流体力学や疫学などの様々な分野で応用されている動的モード分解という時系列解析法の量子版である。動的モード分解は、指数関数的減衰/成長や単一周波数での振動を示すいくつかのモードに、時系列データを分解する。速度論解析の例でいえば、定常状態への緩和時定数などの重要な速度論的情報を動的モード分解によって得られることになる。提案アルゴリズムは動的モード分解を $O(\text{poly log } N)$ の計算量で実行可能である。これは少なくとも $O(N)$ の計算量を要する古典計算機に対して指数加速を達成している。

本提案アルゴリズムは、行列の固有値分解のための量子サブルーチンとしても応用ができる。これは、与えられた行列 A を係数行列にもつ線形力学系の時系列データに対する動的モード分解は、時間発展演算子 $\exp(AtA)$ の固有値分解に一致するからである。ここで、行列 A は複素固有値を持っていてもよい。複素固有値をもつ行列の固有値分解を $O(\text{poly log } N)$ の計算量で実現する量子アルゴリズムは、我々が知る限りこれまで存在しなかった。微分方程式を解く量子アルゴリズムと本提案アルゴリズムを組み合わせた量子計算の枠組みは、ハミルトン系のシミュレーションと量子フーリエ変換を組み合わせるユニタリー行列・エルミート行列の固有値問題を解く量子位相推定アルゴリズムの一般化といえる。

以上の成果については、下記の代表的論文 3 として公表済みである。このほかにも、動的モード分解と分割演算子法を組み合わせた硬い速度方程式のための数値積分法の開発(九州大学の住谷博士、東京大学の姫岡博士との共同研究)、テンソルネットワークを用いた硬い速度方程式のための数値積分法の開発(領域内さきがけ研究者の品岡博士・水上博士との共同研究)などの派生研究も進めた。また、NISQ デバイスを用いて化学マスター方程式の定常状態を計算する変分量子アルゴリズムの検討をおこない、VQLS (Variational Quantum Linear Solver) や QAOA (Quantum Alternating Operator Ansatz) に基づく変分量子アルゴリズムを3種考案した。今後、国産量子コンピュータを用いた検証を計画している。

3. 今後の展開

化学反応ネットワーク上の経路探索に関しては、罰則項を用いたイジング模型の定式化に課題があることが分かった。これを打破するためには、制約量子アニーリングや Quantum Alternating Operator Ansatz (QAOA) などのように、量子系の時間発展における保存則として制約条件を表現する、罰則項フリーな量子アルゴリズムの適用が考えられる。これらのアルゴリズムの実装には、化学反応ネットワーク上の経路探索問題の制約条件を保存則として埋め込むためのハミルトニア

ンの効率的かつ系統的導出方法の開発などの基礎研究を積み重ね、化学的に有用な問題が解ける程度の量子ビット数(>数千)をもった量子コンピュータの実機の登場を待つ必要がある。

化学反応における原子マッピングに関しては、イジング計算機を用いた最大クリーク列挙により、既存のアルゴリズムよりも効率的に問題が解けることが分かった。これにより、大規模化学反応データベースに対して原子マッピングを効率的におこなえると期待される。とりわけ、現在盛んに研究開発がされている古典イジング計算機の実機を適用すれば、数年以内に、大規模化学反応データベースに対する原子マッピングを実行できるようになると期待している。このようにして得られた原子マッピングの情報に基づいた化学情報学的研究を通じて、本研究成果は化学と社会へと還元されるだろう。さらに、ここで開発したイジング計算機を用いた列挙アルゴリズムは、古典イジング計算機から Grover-mixer QAOA などの量子アルゴリズムまで、列挙すべき解を等確率でサンプリングできるものに対して汎用的に応用できる。原子マッピング問題以外の適用先を探索することも今後の展開として考えられる。

化学反応システムの確率論的速度論解析に関しては、線形常微分方程式を解く既存の量子アルゴリズムと動的モード分解をおこなう提案量子アルゴリズムを組み合わせることによって、指数関数的に大きい次元 N をもつ化学マスター方程式の解析を、 $O(\text{poly log } N)$ の計算量によって実行できることが分かった。しかし、これは理論上の話である。実用的な実装のためには、さらなるアルゴリズムの改良と量子ハードウェアに合わせた最適化、より短期に実現可能な近似的な量子アルゴリズムの提案など、多くの基礎研究が不可欠である。また、テンソルネットワークを用いたアルゴリズムの研究なども、化学反応システムの確率論的速度論解析の早期実現には必要であろう。

本研究で提案した量子動的モード分解アルゴリズムは、化学反応システムのみならず、流体力学なども含めた多様な力学系の解析に適用可能である。これは、動的モード分解が元来、一般の力学系を対象とする作用素論的力学系理論である Koopman 作用素理論と関係が深いためである。作用素論的力学系理論は Koopman 作用素や Perron-Frobenius 作用素などの無限次元の線形作用素の性質(スペクトル分解など)を通じて力学系を解析するものである。動的モード分解は Koopman 作用素の近似スペクトル分解を時系列データから求める方法であると解釈できる。作用素論的力学系理論は、対象が無限次元であるために数値計算は一般に困難である。一方で、量子コンピュータは指数関数的に高次元の線形力学系を扱えるので、作用素論的力学系理論の有限次元近似計算において威力を発揮する可能性がある。したがって、本研究成果を源泉として、「作用素論的力学系理論のための量子計算技術」という新たな研究分野が今後発展する可能性がある。

4. 自己評価

本研究プロジェクトの目的は、(A)化学反応ネットワーク上の経路探索、(B)化学反応における原子マッピング、および(C)化学反応システムの確率論的速度論解析など、従来計算技術では膨大な計算量を要する問題を、量子計算技術および関連計算技術を用いて効率的に解く枠組みを開発することであった。また、実機を用いたデモンストレーションも達成目標として掲げていた。上記の(A)-(C)のテーマについてそれぞれ開発を進めて成果を得ており、(A)に関しては量子アンニヒリングマシンの実機を用いたベンチマークもおこなった。以上のことから、当初の研究目的を概ね達成できたものと考えている。一方で、当初計画していた(C)に関する NISQ アルゴリズムの開

発とベンチマークが現在道半ばであるため、研究期間終了後も研究を継続していく予定である。

研究を進めるにあたり、開発したアルゴリズムのシミュレーション・性能評価のための計算機環境の整備や関連ソフトウェアを購入できたことで、研究を効率的に遂行できた。D-Wave 社の量子アニーリングマシンや Amazon Braket 経由での量子コンピュータのアクセスのための予算が十分にあったことで、特にテーマ(A)に関して実機を用いたベンチマークを十分に実施できた。研究補助者として大学院生1名を雇用し、特にテーマ(B)に関してアニーリングパラメータのチューニングやベンチマークなどの実施を効率化できた。

本研究プロジェクトの成果は、(量子化学計算以外の)化学反応論への量子計算技術の応用例のさきがけである。テーマ(A)については既存解法に優るアルゴリズムを開発することはできなかったものの、今後の量子計算技術・イジング計算技術の応用に必要な研究開発課題を見出すことができた。テーマ(B)については、既存解法に優るアルゴリズムの開発に成功し、今後の化学情報学の発展に資する成果を得た。テーマ(C)については、確率論的速度論解析を効率的に実行する量子計算の枠組みの理論提案ができ、今後の化学反応速度論やシステム生物学の解析の効率化につながりうる成果を得た。さらに、テーマ(B)で開発したイジング計算機を用いた列挙アルゴリズムと、テーマ(C)で開発した量子動的モード分解アルゴリズムは、化学反応論への応用にとどまらない汎用的な量子計算技術である。以上のように、本研究プロジェクトは「離散的化学反応論のための量子計算技術」という化学・生物学への波及効果をもつ新しい研究課題を開拓し、これからの量子情報処理技術の基盤となりうる汎用的な量子計算技術を創出できたと考えている。加えて、量子動的モード分解アルゴリズムは「作用素論的力学系理論のための量子計算技術」という新たな研究潮流を生み出しうるものと考えており、これについては今後も研究を継続していく所存である。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 3件

1. Yuta Mizuno and Tamiki Komatsuzaki, Finding optimal pathways in chemical reaction networks using Ising machines, *Phys. Rev. Research* **6**, 013115 (2024).

本論文では、化学反応ネットワーク上の経路探索をイジング計算機により実行する枠組みを提案した。制約条件違反に対する罰則項の強さはベイズ最適化で調節した。D-Wave Advantage とシミュレーテッド・アニーリングを用いた性能評価の結果、提案アルゴリズムで厳密な最適経路を求めることは困難であるが、コスト値の相対誤差を許容すれば、解の発見確率や計算時間のスケールは改善することがわかった。さらに、イジング計算機が最適解を見つけられない理由を詳細に解析し、今後の技術開発の方向性に関して議論した。

2. Yuta Mizuno and Tamiki Komatsuzaki, A Note on Enumeration by Fair Sampling, arXiv:2104.01941 [quant-ph] (2021).

本論文では、イジング計算機を用いて組合せ問題の解を全列挙するアルゴリズムを提案した。シミュレーテッド・アニーリングおよびその変種に基づく各種のイジング計算機や Grover-mixer QAOA などの量子近似最適化アルゴリズムは、最適解が複数ある場合には、それらを等確率

でサンプリングする。提案アルゴリズムは、このサンプリング確率の一様性に依拠して、全列挙の失敗確率を許容値 ε で抑えることができるサンプリング終了判定機構を備えている。

3. Yuta Mizuno and Tamiki Komatsuzaki, A Quantum Algorithm for Dynamic Mode Decomposition Integrated with a Quantum Differential Equation Solver, arXiv:2310.17783 [quant-ph] (2023).

本論文では、量子コンピュータ上でシミュレートされた力学系の時系列データを解析する効率的な量子アルゴリズムを提案した。提案アルゴリズムは、流体力学等に応用されている動的モード分解アルゴリズムの量子版である。また、提案アルゴリズムは複素固有値をもつ行列の固有値分解をおこなう量子サブルーチンとしても使える。提案アルゴリズムは、 N 次元の問題を $O(\text{poly log } N)$ の計算量で解け、古典アルゴリズムに対して指数加速を達成している。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数：0 件 (特許公開前のものは件数にのみ含む)

(3) その他の成果 (主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. (解説記事・招待記事) 水野雄太, 「化学反応ネットワーク解析と量子アニーリング」, 理論化学会誌フロンティア **4**, 201-2011 (2022).
2. (国際会議・招待講演) Yuta Mizuno, Chemical Reaction Pathway Analysis by Ising Computing, 2021 RIES-CEFMS on-line symposium (2021-12-22, online).
3. (国際会議・口頭発表) Yuta Mizuno, Yosuke Sumiya, and Yusuke Himeoka, Simulating fast and slow chemical kinetics with dynamic mode decomposition, 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics (2023-06-08, Fukuoka, Japan)
4. (国際会議・ポスター発表) Yuta Mizuno and Tamiki Komatsuzaki, Enumerating all optimal solutions in combinatorial optimization using Ising machines, Adiabatic Quantum Computing Conference 2023 (2023-06-22, Albuquerque, United States)