

機関番号：13904

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2011

課題番号：23655126

研究課題名（和文）

コンホメーション多形を含む結晶多形探索技術の開発

研究課題名（英文）

Development of search technique for crystal polymorphism with conformational polymorphs

研究代表者

後藤 仁志 (GOTO HITOSHI)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：60282042

研究成果の概要（和文）：結晶多形は医薬品の効能や機能性材料の性能を決める大きな要因であるが、分子の化学式などから予測することは困難である。本研究では、我々が開発した結晶構造計算と配座空間探索の技術を応用し、コンホメーション多形を含む結晶多形構造の効率的かつ網羅的な探索技術を開発する。CCDCが主催する結晶構造予測（CSP）テストにおいて、これまで36%だった正答率を、本研究の開発システムにより67%にまで到達した。

研究成果の概要（英文）：Although crystal polymorphism is one of the most important factors that determine an efficacy of medicine and physical property of functional materials, the prediction based only on chemical formula is still in outstanding problems yet. In this work, we have developed an efficient and exhaustive search technique for polymorphic crystal structures considering conformational polymorphism by combination of our original algorithms (conformational space search and crystal calculation). Blind test on the reproducibility of our method has been examined to a set of the known crystal structures, which are used in a competition of crystal structure prediction hosted by Cambridge Crystallographic Data Centre, and finally 67% of the target crystal structures can be reproduced correctly.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合科学・機能物質科学

キーワード：液晶・結晶・結晶多形

結晶工学、複合材料・物性、分子性固体、ハイパフォーマンスコンピュータ、フォトニック結晶

## 1. 研究開始当初の背景

同一の化学式で表される物質が形成する複数のユニークな結晶構造を結晶多形と呼ぶ。個々の結晶多形は、異なる物理化学的特性（融点、溶解度、溶解速度、結晶形態、晶癖、密度、色、味、伝導性、吸湿性、熱容量、自由エネルギーなど）を示すため、電子機能性材料や医薬品の開発において、期待される物性や効能を示す結晶構造を特定し、それだけを安定的に生産することは極めて重要であり、どのような結晶多形が

存在し、どの結晶構造が安定なのかを予測できるコンピュータ支援システムの開発は、幅広い産業分野で強く望まれている。ところが、分子の化学式や化学構造情報だけから結晶構造や結晶多形を予想することは、未解決問題とされている。実際、ケンブリッジ結晶学データセンター（CCDC）が主催した結晶構造予測ブラインドテスト（CSP2000/2002/2005/2007）の正答率が最高で36%（平均15%）に過ぎないことからその難しさが理解できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまで開発してきた結晶構造計算と配座空間探索システムを応用し、他の結晶計算手法では取り扱いが難しいとされているコンホメーション多形を含む結晶多形構造の効率的かつ網羅的探索技術を開発し、結晶多形を定量的に評価できる計算化学システムを開発する。また、CSP ブラインドテストで提示された結晶構造データに対して、正答率 50%を超えることを目標とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、単年度研究として、次の二つのテーマを集中的に実施する：

- (1) 結晶多形探索のための試行構造を生成するプログラムの開発
- (2) 最適化した結晶構造間の重複を取り除いて新たな多形構造を判断するための空間群決定プログラムの開発と並列化を検討する。

ここで (1) は、多形探索における試行構造の創出エンジン部に相当し、探索空間の網羅性を実現することが重要である。また、(2) は既存の多目的結晶学プログラム PLATON を積極的に活用し、研究開発の効率化を図る。最終的には一連の手順を自動化して結晶多形探索技術を確立する。

現在我々が実行試験を行っている「コンホメーション多形を含む結晶多形構造の探索技術の開発」の流れを図 1 に示した。ここで、既に開発済みの機能は①、②、⑥、⑧、⑨である。また、③については、今のところ既知の結晶構造を利用することで対処可能である。⑦については、オランダ Utrecht 大学 A. L. Spek 博士が開発した多目的結晶学プログラム PLATON を利用している。本研究では、これら一連の手順を自動化することによって多形スクリーニング法として確立し、さらに高度な並列化を導入して高速化を図る。そのためには、上記、(1) と (2) の研究を本課題で遂行し、特に (1) は多形探索における試行構造の創出エンジンに、また (2) は多形構造判定エンジンに相当する。

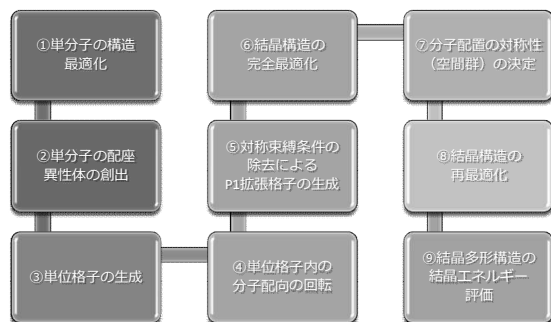


図 1 結晶多形構造の探索アルゴリズム

## 4. 研究成果

試行構造の生成アルゴリズムを検討し、種々のテストから、次の手順が比較的効率的であることを突き止めた：分子性結晶の 88% 以上を占める 5 種類の空間群 (表 1) について、十分に大きくとった三種類の格子軸 a, b, c の各方向に対して結晶内分子が接するまで各格子長を順次縮小する。この操作を、縮小する格子軸の順序を変えることで、様々な結晶構造を試行構造として生成する (図 2)。こうして生成した試行構造に完全結晶構造最適化を適用することで、既知の結晶構造だけでなく、比較的安定な新たな結晶構造を見つけることができる。

表 1 分子性結晶において存在比の高い空間群\*

order	Space Group	%
1	P21/c	37.9
2	P212121	16.8
3	P-1	9.0
4	P21	8.4
5	C2/c	6.2
6	Pbca	4.9
7	Pna21	2.4
8	Pnma	1.9
9	Pbcn	1.2

\*V. K. Belsky, P. M. Zorkii, Acta Cryst. 1977, A33, 1004-1006.

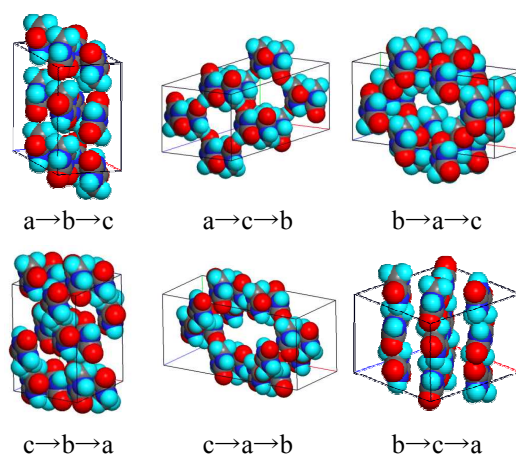


図 2 試行構造の生成

CCDC が主催する結晶構造予測 (CSP) ブラインドテストで採用された 15 種類のターゲット結晶構造について、仮想的なブラインドテストを実施し、本研究で開発した結晶多形予測システムの性能を評価する。評価に

先立ち、CSP テスト 15 種類の既知結晶構造について CONFLEX を用いて完全最適化を行い、我々が適用する結晶力場の性能評価したところ、15 種類全てについて 99% の精度で結晶構造を再現できることを確認した。

次に、15 種類の CSP 結晶構造について、30 種類の試行構造を生成し、完全構造最適化を行い、生成アルゴリズムの検査を行った。その結果、現時点では、CSP 結晶構造 I, II, IV-X の 9 種類について、少なくとも 6 種類の結晶多形構造が再現できることを確認し、正答率が 67% に達していることを確認した。また、これらの一部は、既知の結晶構造以外にも、エネルギー的に安定な多形構造が見つかり、今後、新たな発見につながることを期待される。

表2 結晶構造の比較例(X線,最適化後,探索的中)\*

Mol. <sup>s</sup>	SG	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
II expl.	P21/n	7.52	8.33	9.06	90	100.2	90
opt.	P21/n	7.81	8.35	9.61	90	104.8	90
acb	P21/c	7.27	8.31	10.76	90	111.3	90
V expl.	P212121	7.26	10.64	15.63	90	90	90
opt.	P212121	7.30	10.17	16.83	90	90	90
bca	P212121	7.30	10.17	16.83	90	90	90
VI exp.	P21/c	8.48	8.96	14.89	90	91.9	90
opt.	P21/c	8.48	9.60	15.34	90	90.3	90
abc	P21/c	8.48	9.60	15.34	90	90.3	90

\* X線結晶構造を最適化した後の構造と最も一致した探索構造。<sup>s</sup> acb, bca, abc: 格子長の最適化順序。

残り 6 種類については、適切な精度で結晶構造を予測するためには、結晶計算精度を制御する有効結晶半径 (図 3) を比較的大きくする必要があり、このため構造最適化の多くの計算時間がかかることが分かった。現在、並列計算機クラスターを用いて、検証計算を継続中であり、その結果がまとめ次第、論文としてまとめて公表する予定である。

テーマ (2) として、最適化した結晶構造間の重複を取り除いて新たな多形構造を判断するための空間群決定プログラムの開発と並列化を検討した、以前から利用してきた空間群決定プログラム PLATON を詳細に調査したところ、現時点ではこれを積極的に活用することの方が研究効率が高いと判断した。このため、より効率的な結晶多形構造探索に要求される図 1 に示した手順のシームレスな結合を実現するために、自動化に必要な軽微な改良を加えた。また、マルチコア

CPU に対応した高速化に必要な並列化を部分的に適用した。その結果、結晶多形探索に関係する手順はほぼ自動化され、様々な結晶関連の最先端研究において、利用可能になっている。

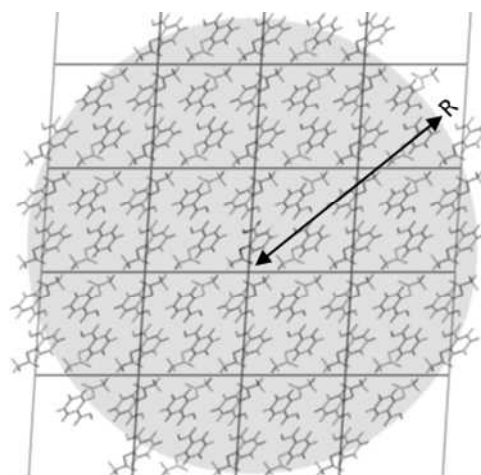


図 3 球状微結晶モデルと有効結晶半径 (R)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Shigeaki Obata, Hitoshi Goto, Potential energy profile of polymorphic transformation in aspirin crystal, ACS Spring 2012 National Meeting & Exposition, 平成 24 年 3 月 27 日, San Diego Convention Center (USA)
- ② 上林紺, 後藤仁志, 「結晶多形構造のスクリーニング技術の開発」, 日本コンピュータ化学会 2011 秋季年会, 平成 23 年 11 月 5 日, 福井商工会議所 (福井市)
- ③ 後藤仁志, 「計算化学による有機化合物の結晶多形構造の予測」, 第 6 回日本写真学会アンビエント技術研究会, 平成 23 年 10 月 14 日, 富士フイルム東京ミッドタウン本社 (東京都港区).
- ④ 後藤仁志, 「CONFLEX による立体配座解析と結晶パッキング解析」, 新日鐵化学セミナー, 平成 23 年 8 月 1 日, 新日鐵化学(株) 基盤技術センター (北九州市)
- ⑤ Hitoshi Goto, Improvement of four-body statistical pseudo-potential for native and mutated protein conformations, WATOC2011, 平成 23 年 7 月 22 日, The Auditorio de Galicia & The University of Santiago (Spain)

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

後藤 仁志 (GOTO HITOSHI)  
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・准  
教授  
研究者番号：60282042

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：