

令和元年6月13日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05677

研究課題名(和文) 溶液内化学反応やアモルファス材料のダイナミクスへ向けた大規模量子化学計算法の開発

研究課題名(英文) Large scale quantum-mechanical method development for amorphous materials and chemical reactions in solution

研究代表者

Fedorov Dmitri (Fedorov, Dmitri)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：60357879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、これまで我々のグループで開発してきたFMO-DFTB法と呼ぶ手法を基にして、溶液内化学反応計算とアモルファス材料の大規模量子化学計算を可能にした。これにより、溶液中のたんぱく質の構造最適化を実現し、創薬・生体分野への応用が可能となった。また、120万原子以上の無機材料の分子動力学シミュレーションを可能にした。さらに、巨大分子系内での相互作用解析手法を開発し、分子内・分子間結合を分かり易く記述できるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題により、大規模なたんぱく質や無機材料の量子化学計算・分子動力学シミュレーションが可能となった。従来の古典力学を基にしたシミュレーションよりも高い精度が期待できるため、創薬分野におけるたんぱく質と基質間の相互作用計算や、新規あるいは未知の材料の物性計算に応用可能であると考えている。また、本研究課題で得られた成果の多くはGAMESS-USという量子化学計算パッケージにて公開されており、一般の方でも無料で利用することが可能である。

研究成果の概要(英文)：The new development of the FMO-DFTB method can be used to do large-scale simulations of chemical reactions in solution and amorphous materials. Geometry optimization of proteins in solution can be useful for drug discovery and other biochemical applications. Also, molecular dynamics studies of inorganic materials containing 1.2 million atoms have become possible. The developed analysis of intra and intermolecular interactions provides a useful picture of molecular binding.

研究分野：化学

キーワード：電子状態

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コンピュータの進歩により、化学的問題に対する理論的考察は、ますます重要であると認識されてきている。例えば触媒反応に関して述べれば、多くの構造最適化計算を行うことで、精度良く反応機構を解明できる。しかし、分子集団の運動や溶液が関与する反応を考える場合、莫大な数の分子配置が考えられる。この場合、通常の構造最適化だけではなく、分子動力学(MD)シミュレーションを行なう必要が出てくる。MDシミュレーションを行うことで得られる情報は多く、熱揺らぎの影響を取り入れられる、自由エネルギー計算ができる等の利点もある。通常MDシミュレーションは、分子力場を用いて高速に行う(古典的なシミュレーション)のが基本であるが、共有結合の切断・生成が起こる場合には、一般的な分子力場を利用出来ない。分子力場は汎用性の面で使用範囲が限られているため、量子化学に基づいた、より汎用的な手法を用いるのが望ましい。このため、量子力学(QM)計算を用いたMDシミュレーション(QM/MD)を行うのが理想となるが、計算コストが非常に高い。例えば、水128分子の計算(FMO-B3LYP/6-31G(d))に16.9分かかる(PC一台16コア)。この場合、1ナノ秒(200万回の計算に対応)のシミュレーションを行うためには64年かかる計算になる。このため、大規模かつ長時間にわたるQM/MD計算は、計算コストの観点から非常に難しい。この問題を解決するため、申請者を含む研究グループでは、FMO法とDFTB法を統合することで、FMO-DFTB法と呼ぶ、超高速QM計算手法を開発してきた。

2. 研究の目的

溶液内化学反応やアモルファス材料などの理解に、分子動力学シミュレーションは不可欠である。しかし、100原子以上含めて量子化学計算を行う場合には、計算コストの観点から量子化学MDシミュレーション(QM/MD)を行うことは難しい。申請者を含むグループでは、フラグメント分子軌道(FMO)法と密度汎関数強束縛(DFTB)法を組み合わせた、FMO-DFTB法を開発した。本研究では、FMO-DFTB法の高速度を生かして、大規模・長時間QM/MDシミュレーションを可能にする。さらに、FMO-DFTB/MD法を用いて、動径分布関数や溶液内化学反応への応用計算を通じて、様々な系への応用に向けた土台を完成させる。FMO-DFTB法は、通常のDFTB法のエネルギーや電荷などの性質を再現しながら、非常に低い計算コストで計算を行うことを可能にしている。これまでに検証により、20,000原子程度の計算が従来に比べて約10,000分の1程度に計算コストを行うことに成功している。この高速度を生かして、74.4 nm × 74.4 nmのフラレンスラブ($(C_{60})_{17174}$; 1,030,440原子)の構造最適化を果たしており、FMO-DFTB法によりnmサイズのシミュレーションが現実的になっている。他にも、たんぱく質、DNA、セルロースと言った様々な系への応用も可能である。

3. 研究の方法

(1)完全に解析的な勾配の導出・実装(プログラミング)

FMO-DFTB法のみならず、FMO法では、一つの分子を小さなフラグメントへと分割する。この操作のために、計算速度を引き替えに、「静電場応答項」の計算をする必要が出てくる。これまでのFMO-DFTB法では、この項を正しく計算することができなかつたため、勾配が不正確となっていた。結果としてMDシミュレーション中に保存されるべきエネルギーが保存されない、という問題があり、現状FMO-DFTB法をMDシミュレーションへと応用することができなかった。この問題は、「静電場応答項」を解析的に計算すればよく、申請者を含むグループによって、self-consistent Z-vector (SCZV)方程式という複雑な方程式を計算することによって、解析的に計算が可能であることが示されている。また、これによりエネルギー保存の問題が解決できることも分かっている。そこで本研究でも、SCZV式をFMO-DFTB法のために導出・実装(プログラミング)することで、上記の問題を解決することを試みた。

(2)FMO-DFTB/MD法の応用

動径分布関数最初の応用例として、ハロゲン化水素(HF, HCl, HBr, HI)の動径分布関数を、FMO-DFTB/MDにより予測した。これまで、古典的な計算による動径分布関数の予測が行われてきているものの、ハロゲン化水素は古典的な計算では取り入れられない電子的な効果を持つため、実験と理論の間に大きな「ずれ」がある。このため、本研究で提案するFMO-DFTB/MD法を用いて2,000原子(GAMESSデフォルトの限界値)を用いた量子化学計算による分子動力学シミュレーションを100ピコ秒以上行うことで、実験との「ずれ」を解消することを検討した。

(3)蛋白質等の溶媒効果を考慮したFMO-DFTB法の開発

FMO-DFTB法を用いた計算では、蛋白質のような異なる符号の電荷が一つの系に含まれる場合、密度汎関数理論(DFT)より継承される自己相互作用の問題によって、計算により得られる電子状態が金属性(最高被占軌道と最低非占有軌道の差が小さくなる)を示す場合がある。その結果として、不適切な電荷移動が起こってしまい、正常に計算することができなくなってしまうという問題が知られている。そこで、分極連続体モデル(polarizable continuum model; PCM)を用いて溶媒効果を適切に取り入れることで、FMO-DFTB法を用いながら溶媒中での大規模量子化学計算を可能にすることを試みた。上記の問題を解決することができれば、酵素の化学反応や蛋白質の構造最適化が可能になる。

(4) 三体効果導入により精度向上

従来の二体効果までを取り入れた FMO2-DFTB 法は基本的に精度が高いが、幾つかの例外となる系がある。これまでの経験により、電荷が局在していない系を取り扱う場合に精度が落ちる事がわかっている。このような系でも適切に取り扱うことができるよう、フラグメントの三量体の計算を考慮することにより三体効果を取り入れ、精度の系統的な改良を目指した。

(5) 相互作用解析法の開発

巨大分子系の部分（フラグメント）間の相互作用は、例えば蛋白質・基質間の分子認識を制御しているため、創薬や材料設計等に重要な情報である。この相互作用を高速に計算するためには、FMO-DFTB 法用に相互作用解析法を開発し、静電相互作用、分散力、溶媒遮蔽効果等の相互作用成分を定義する必要がある。

(6) 材料計算に適した分割法の開発

従来の FMO-DFTB 法は、蛋白質や核酸等の生体分子へ用いることができたが、特に無機材料系を取り扱う場合には、フラグメントを作成する際に切断すべき結合が多数存在するため精度が落ちる場合がある。この問題を解決するために、適応固定分子軌道(AFO)法を組み合わせることで、切断すべき結合が多数存在する場合でも切断の影響が少なくなることを目指した。また、従来の FMO 法と AFO 法を組み合わせた際の勾配の精度が悪かった原因を明らかにし、FMO-DFTB/AFO 法での解析的勾配の開発も目指した。

4. 研究成果

(1) 完全に解析的な勾配の導出・実装・FMO-DFTB/MD 法の応用

第一に、self-consistent Z-vector 方程式を FMO-DFTB 法へ適用できる形に導出し、プログラムに実装した。これにより、完全に解析的な勾配を計算することに成功し、大規模分子動力学シミュレーションが可能になった。また、FMO-DFTB 法を用いてハロゲン化水素 2000 原子から成る分子集合体を生成し、FMO-DFTB/MD 法による量子化学計算を基にした分子動力学シミュレーションを 100 ピコ秒行い、計算により得られた動径分布関数を実験のものと比較した。用いる DFTB 法のレベルや分散項補正により結果が変わってしまうものの、おおむね実験と良い相関を示すことがわかり、今後の応用計算へ向けての土台が完成しつつあることが分かった。また、ここでの計算は通常の DFTB 法を用いた計算よりも約 1000 倍高速だった。

(2) 蛋白質等の溶媒効果を考慮した FMO-DFTB 法の開発・三体効果導入により精度向上

FMO-DFTB 法と PCM 法とを組み合わせた場合における解析的勾配に関しても導出・実装を行い、溶媒中における電子状態の計算が可能になった(図 1)。研究を進める上で、更なる精度の向上が必要であると判明したため、三体展開法(FMO3-DFTB 法)の開発を行い、従来の二体展開法より精度が高いことを実証した。ここで開発した FMO3-DFTB 法を用いて、ナトリウムカチオン周りの水分子の動径分布関数を理論的に予測し(図 2)、実験や他の理論的手法により予測された配位数との比較を行った。本研究で新しく開発した FMO3-DFTB 法が予測する配位数は、過去に実験や理論的に予測された値と良い一致を示しており、高い精度を得るために三体効果が重要であることを示していると言える。さらに、FMO-DFTB 法の解析的二次微分計算を可能にした。

(3) 相互作用解析法の開発

また、FMO-DFTB/MD 法を用いて、熱揺らぎの解析法を開発した。この解析法では、フラグメントエネルギーとその相互作用エネルギーの平均値と揺らぎを算出し、フラグメントの分極や溶媒エネルギーへの温度効果を取り込む事が出来る。動的な効果が重要な現象を解明するには、不可欠な解析法である。従来のハートリー・フォック法や二次の摂動論に基づいた相互作用エネルギー分割解析法(PIEDA)を密度汎関数理論と DFTB 法へ拡張し、DFTB 法によるフラグメン

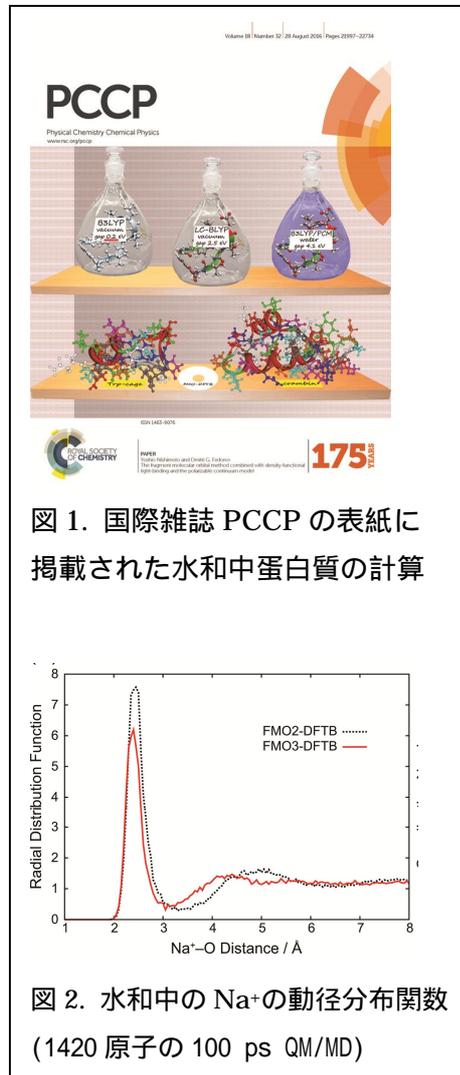


図 1. 国際雑誌 PCCP の表紙に掲載された水と中蛋白質の計算

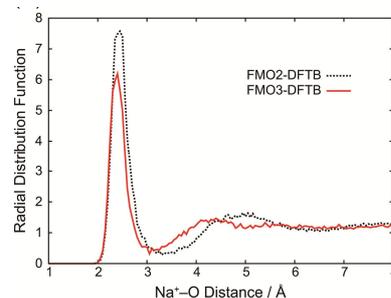


図 2. 水と中の Na⁺の動径分布関数 (1420 原子の 100 ps QM/MD)

ト間相互作用を、静電相互作用、非静電相互作用、電荷移動、分散力、溶媒遮蔽効果へと分割することを可能にし、将来の創薬等への応用の基礎を築いた。

(4) 材料計算に適した分割法の開発

さらに、FMO-DFTB 法の応用範囲を拡大することを目指し、ナノ材料系の分割に優れた適応固定軌道(AFO)法を FMO-DFTB 法と組み合わせ、環状窒化ホウ素やナノシリコンの計算へと応用した。構造最適化した分子構造を他の計算結果や実験とも比較し、FMO-DFTB 法を用いて得られる結果が良い一致を示すことが分かった。約 8000 原子の環状窒化ホウ素を用いて計算を行った結果、FMO-DFTB 法を用いることで通常の DFTB 法よりも約 400 倍高速に計算できることを実証した。FMO-DFTB/AFO 法の高速度を活かして、約 120 万原子系の分子動力学シミュレーションに成功した(図 3)。

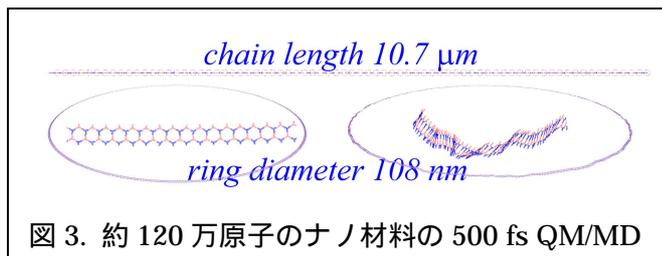


図 3. 約 120 万原子のナノ材料の 500 fs QM/MD

(5) 長距離補正を加えた FMO-DFTB 法の開発

DFTB 法は密度汎関数理論に基づいているため、その理論の大きな問題である自己相互作用誤差も引き継いでいる。この誤差の為、占有軌道と仮想軌道のエネルギーギャップが過小評価されてしまい、占有軌道から仮想軌道への電荷移動が不自然に起こる・正しくない電子状態が得られてしまうという問題がある。具体的には、電荷を持つ系、特にプラス電荷とマイナス電荷を離れた位置に有する系(いわゆる、両性イオン)は、ギャップがほぼ無くなり、金属的な振る舞いを示してしまう。この問題は、本研究課題の初期段階に溶媒効果を取り入れることで解決することができたが、しかしこれは対症療法的な解決であり、DFTB 法そのものの問題を解決するには至らなかった。一般的に、長距離補正を導入することでこの問題が解消され、両性イオン性を含む系の電子状態を正しく計算することができると知られている。そこで、この補正を入れた長距離補正密度汎関数強束縛法をフラグメント分子軌道法と組み合わせ、エネルギーとその解析的勾配を開発し、GAMESS へ実装した。系の規模に応じて計算量がどの程度増加していくかを検証し、二体・三体展開でも計算コストがほぼリニアに増加する事を実証し、巨大系の計算に適していることを明らかにした。密度汎関数理論と密度汎関数強束縛法を用いて陽イオンを三つ・陰イオンを二つ持つたんぱく質の計算を行い、長距離補正の導入によりギャップの問題が無くなる事を明らかにした。さらに、超高速な密度汎関数強束縛法は密度汎関数理論の電子構造をよく再現する事も実証した。また、たんぱく質の残基間の相互作用は、密度汎関数強束縛法と密度汎関数理論で得られた結果は高い相関を示しており、絶対値もよく再現する結果であると分かった。開発した手法を水和中たんぱく質の分子動力学シミュレーションに応用し、異性体の安定性を議論した。また、イオン液体の集合体の最安定構造を系統的に探索し、イオン液体の結合エネルギーを計算した。

以上、本研究課題を通して開発した計算手法は、世界的にも良く知られている GAMESS-US という量子化学プログラムへ提供しており、その一部として無償公開を行っている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

1. Y. Nishimoto, D. G. Fedorov. The fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding and the polarizable continuum model. Phys. Chem. Chem. Phys. 18 (2016) 22047-22061.
2. H. Nakata, Y. Nishimoto, D. G. Fedorov. Analytic second derivative of the energy for density-functional tight-binding combined with the fragment molecular orbital method. J. Chem. Phys. 145 (2016) 044113.
3. Y. Nishimoto, D. G. Fedorov. Three-body expansion of the fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding. J. Comp. Chem. 38 (2017) 406-418.
4. Y. Nishimoto. Analytic hyperpolarizability and polarizability derivative with fractional occupation numbers for large extended systems. J. Chem. Phys. 146 (2017) 84101.
5. D. G. Fedorov, K. Kitaura. Pair interaction energy decomposition analysis for density functional theory and density-functional tight-binding with an evaluation of energy fluctuations in molecular dynamics. J. Phys. Chem. A 122 (2018) 1781-1795.
6. Y. Nishimoto, D. G. Fedorov. Adaptive frozen orbital treatment for the fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding. J. Chem. Phys. 148 (2018) 064115.
7. V. Q. Vuong, Y. Nishimoto, D. G. Fedorov, B. G. Sumpter, T. A. Niehaus, S. Irle. The fragment molecular orbital method based on long-range corrected density-functional

tight-binding. J. Chem. Theory Comput. 15 (2019) 3008-3020.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. D. G. Fedorov. Analysis of interactions in complex systems. GAMESS7557, Lihue, 米国, 2016
2. 西本佳央、フェドロフドミトリ. FMO 法と DFTB 法と PCM 法の組み合わせ (FMO-DFTB/PCM). 第 10 回分子科学討論会, 神戸市, 2016.
3. 西本佳央、イレステファン. 小数軌道占有数を用いた二次微分計算. 日本化学会第 97 春季年会, 東京都, 2017.
4. D. G. Fedorov. Development of the fragment molecular orbital method combined with DFT and DFTB and applications to proteins. Interdisciplinary Symposium on Modern Density Functional Theory. Wako, 2017.
5. Y. Nishimoto. Analytic hyperpolarizability and polarizability derivative with fractional occupation numbers for large extended systems. WATOC, Munich, 独逸, 2017.
6. D. G. Fedorov. 分子内間相互作用解析. 分子科学討論会, 福岡, 2018.
7. 西本 佳央. ナノ材料への応用へ向けたフラグメント分子軌道法と密度汎関数強束縛法を用いた理論開発. 分子科学討論会, 福岡, 2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：西本佳央

ローマ字氏名：Yoshio Nishimoto

所属研究機関名：京都大学

部局名：福井謙一記念研究センター

職名：特定助教

研究者番号 (8 桁): 20756811

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。