

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02682

研究課題名(和文) 巨大単位胞を有する周期性的材料の量子化学計算法の開発と応用

研究課題名(英文) Development and applications of quantum-chemical methods to treat large cells for periodic materials

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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、密度汎関数強束縛法と周期的境界条件を組み合わせた量子化学計算手法を開発し、その手法を用いて応用計算を行った。本計算手法はフラグメント分割により高速化されており、分子のみならず、液体、溶液、固体に応用する事が可能になった。溶媒中タンパク質とリガンド(薬剤)の認識は創薬の設計で重要であり、リガンドの認識における相互作用を定量的に計算することが可能となった。結晶表面や内部で吸着する分子が起こす化学反応の解明が可能となり、触媒設計に有用となる。本研究により開発した解析手法は、官能基レベルでの詳細な相互作用の解析ができるようになるため、材料の効率を向上する設計に役立つことができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の量子化学計算手法を拡張し、液体、溶液、固体材料に対して、高速かつ高精度の計算ができるようになった。振動エネルギーや分子動力学シミュレーションを行うことで、有限温度の影響を取り入れた、より現実に近いシミュレーションを行うことができる。我々が開発した手法を用いたシミュレーションにより、エネルギーや構造を予測し、さらに相互作用解析を駆逐することで、触媒の性能向上、薬剤の設計、そして様々な材料の改善すべき部分を、原子レベルで特定が出来るようになると思われる。将来的には、種々の社会問題を解決ができるような新材料の設計に寄与できると期待する。

研究成果の概要(英文)：In this research project, a quantum mechanical method, density-functional tight-binding was combined with periodic boundary conditions. The method, accelerated by fragmentation, can be applied to not only molecules, but also liquids, solutions, and solid state. Analysis of protein-ligand interactions, as pertinent to drug discovery can be performed. Chemical reactions of molecules on the surface and inside of crystals can be elucidated for design of catalysts. The developed analyses can be applied to functional groups, enabling design of more efficient materials.

研究分野：化学

キーワード：電子状態

1. 研究開始当初の背景

コンピュータの進歩により、計算化学を通じた化学的・物理的性質の解析は非常に一般的な研究手法となっている。しかし、量子化学計算の大きな問題点は、その計算コストにある。現実的には100原子程度の分子を取り扱うのにも苦労する。計算コストは原子数に対して最低でも三乗に比例して増加し、原子数が10倍になると、計算時間は $10^3 = 1000$ 倍増える。周期系の計算では、単位胞(ユニットセル)が無限に並んでいるという仮定の下、周期的境界条件(PBC)を課して計算を行う。液体(溶液)には厳密な周期性が無いが、溶質の長距離静電相互作用を計算に取り込むため、一般的に大きな単位胞を定義し、PBCで計算する。同様に、結晶表面に不純物が吸着する場合も単位胞を大きくする必要がある。PBCの計算コストは、単位胞に含まれる原子数に依存し、周りの環境も考慮するため、計算負荷が更に大きい。分子の計算で苦労する量子化学計算は、周期系での計算コストは更に問題となる。また、大きい分子系の量子化学計算では、化学的直感と一致する相互作用などの描像が得られると望ましい。高速な計算手法で、化学的に意味のあるフラグメントに基づいた解析手法があれば、新しい現象の理解・発見につながる可能性が生まれるため、このような解析手法の開発は重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が提案してきた超高速量子化学計算手法とPBCを組み合わせ、巨大な(最低でも100原子以上の)単位胞を用いた量子化学計算を実現することである。これにより、従来の量子化学計算で問題となっている計算速度の問題を解決し、以下に挙げる三種類の系への応用計算を行うことで、本研究で提案する手法の高速性・有用性・予測性を実証する：

- (1) 液体・溶液
- (2) 巨大分子の結晶(蛋白質等)
- (3) 共有結合から成る結晶

このような巨大な単位胞を用いた量子化学計算は、通常の量子化学計算手法では実現できない。そこで、本研究では我々が提案してきたFMO-DFTB法を用いる。この手法は、次の二つのアプローチを組み合わせたものである。

1. フラグメント分子軌道(FMO)法

通常計算コストの増加は、原子数の増加に対して三乗に比例する。FMO法では、大きな分子を部分系(フラグメント)に分割して計算し、最後に元の系の全エネルギーや物性値を計算する。

2. 密度汎関数強束縛(DFTB)法

さらに計算効率を上げるために、より高速な手法をフラグメントの計算に用いる。DFTB法は半経験的量子化学計算手法の一つであり、これまでに様々な固体およびナノ物質や、生体分子などに応用されてきた。

分子動力学(MD)シミュレーションにより0.1ナノ秒間の熱揺らぎの計算に、100,000回のエネルギー計算が必要となる。その膨大な計算にはDFTB法に特有の計算速度が不可欠である。これまでの検証により、FMO-DFTB法は、エネルギーや電荷などの性質を再現しながらも、通常のDFTB法と比較して約20,000原子の場合、約1/10,000へと計算コストを削減できることが分かっている。この高速性を生かして、1,000,000原子以上の構造最適化とMDシミュレーションを行い、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きている。他にも、たんぱく質、DNA、セルロース、ゼオライト、シリコン・ナノワイヤーといった様々な系への応用も可能であるが、現状FMO-DFTB法を用いて周期系の計算はできない。本研究では、FMO-DFTB法の高速性を生かしながら、巨大単位胞を有する周期性材料の量子化学計算手法の開発と応用を行う。

3. 研究の方法

本研究は、FMO-DFTB法を周期的境界条件(PBC)への拡張を実現し、それを用いた解析手法の開発・応用計算を行うことが目的となる。具体的には、三次のDFTB法に分散力を組み合わせたDFTB3/D法を用いる。PBCを組み合わせた場合には、全てのフラグメントの静電場中でフラグメントの計算を行う必要があり、遠い静電場の寄与を正確に無限遠まで足し込むEwald法を用いる。これは分極の強い結晶や液体、特にイオン液体で非常に重要である。

共有結合結晶の場合でも、PBCを用いることにより有限サイズで生ずる端の影響を受けない計算を行うことができる。結晶の静電場によって全フラグメントの電子状態はお互いに依存するため、エネルギー E を解析的に微分するには、分子用に開発したself-consistent Z-vector(SCZV)法を用いて、解析的勾配の計算を行う。原子核座標の微分を単位胞内の原子の位置の最適化に使い、格子の長さ等の微分は格子自体を最適化するのに必要である。解析的勾配を用いてMDシミュレーションを行う。

そして、MDシミュレーション中、エネルギー成分の平均をとる解析手法とFMO-DFTB/PBC法を組み合わせ、熱揺らぎがどのように相互作用に影響を与えるかを理解する。そして、通常0 Kで

計算する量子化学計算に有限温度の影響を加え、結晶表面での吸着現象や液体中の結合エネルギーをフラグメントごとの寄与に分け、結合過程や化学反応の理解を深める。即ち、いかに反応や吸着が起こるかに加え、なぜ起こるかという疑問に答えたい。理論計算により、実験結果を再現したり予測したりするだけではなく、実験で見えない構造や相互作用の情報を提供するようにしたい。

FMOの計算で得られるフラグメント間相互作用は、様々な化学現象の解明に繋がられる重要な鍵である。FMOで得られる反応熱をフラグメントのペアに分けて相互作用-相互作用解析を行い、化学現象の解明を行う。例えば水の中化学反応で、遷移状態中心と溶媒分子の相互作用を解析し、溶媒分子がどれくらい反応障壁を減らすかという定量的な議論を行う。そのような寄与を計算する解析手法を開発する。

結晶の吸着過程と化学反応を解明する。分子結晶（氷等）と共有結合結晶に小分子を吸着させその構造とエネルギーを計算する事で、触媒材料の機能解明と効率改良を目指す。

4. 研究成果

FMO-DFTB/PBC 法を用いてエネルギー計算と解析的一次微分(勾配と応力テンソル)を開発した。一次微分の計算では前述の SCZV 方程式と呼ばれる方程式を解くことで、完全に解析的な計算を可能にした(図 1)。ここまでの研究により、FMO-DFTB/PBC 法を用いての構造最適化や MD シミュレーションが可能となった。DFTB 法は最高占有軌道 (HOMO) と最低非占有軌道 (LUMO) のギャップを過少評価する為、荷電系の計算は電子状態が決められない等の問題がある。この問題は長距離補正を導入することより解決が出来る。FMO-DFTB 法に長距離補正を加え、解析的勾配を完成させた。この方法は特に蛋白質結晶の計算に重要で、今後の FMO/PBC 法に不可欠な開発である。従来の水の中荷電系内相互作用で、溶媒による遮蔽効果の計算に全系の誘起電荷が使われてきた。しかし、逆符号のフラグメント間の寄与は相殺されてしまうため、溶媒による遮蔽効果が過少評価されてきた。フラグメント毎に誘起電荷を決め、溶媒の遮蔽効果を計算する手法を開発した。溶媒中蛋白質とリガンドの複合体の構造を計算で予測するには実空間での静電場の情報が役立つ。真空中の計算に、溶媒による静電場の遮蔽を加え、溶媒中の静電場の計算を実現した。本研究課題で得られた成果を広く発信する為、Springer の著書で二章発表した。

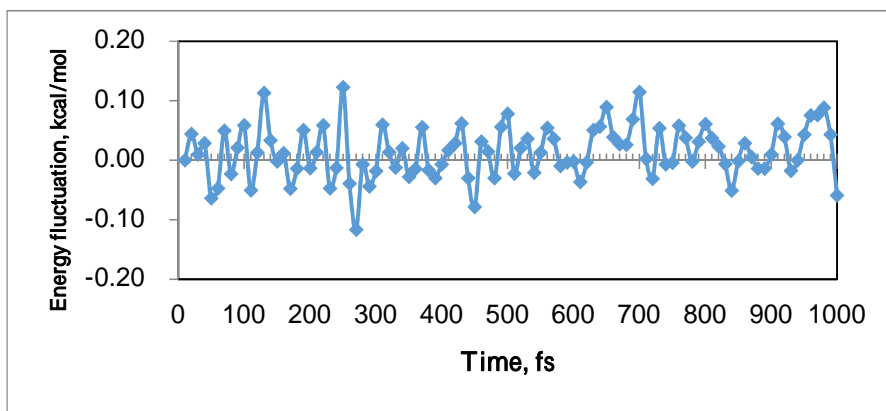


図 1. 実現した解析的勾配の精度を表す NVE MD シミュレーションでのエネルギー保存

開発した FMO-DFTB/PBC 法を用いて、フラグメント分割と非分割の比較を行い、エネルギーとその解析的勾配の精度を確認し、そして高速化ができてい実証した。水中での蛋白質とリガンド複合体を計算し、溶質の濃度がアミノ酸残基とリガンドの相互作用にどのような影響を及ぼすのかを明らかにした。本研究課題で用いる FMO には、二つの大きな問題が知られている。一つ目は、精度の都合上、蛋白質をフラグメントへ分割する際、フラグメント分割の定義がアミノ酸残基と CO 基だけずれてしまう点である。もう一つは、官能基単位での寄与を計算することができない点である。これら両方の問題を解決するべく、分配解析法を開発した。分配解析法では、FMO-DFTB 計算のフラグメントの結果を事後処理することによって、エネルギー等の物性を化学的な直感と一致する単位 (セグメント) に再計算する。残基とリガンドの官能基ごとの相互作用を計算し、in silico 薬剤設計にとって新世代の手法を開拓した(図 2)。この成果を発表した論文は国際雑誌の表紙に掲載された。

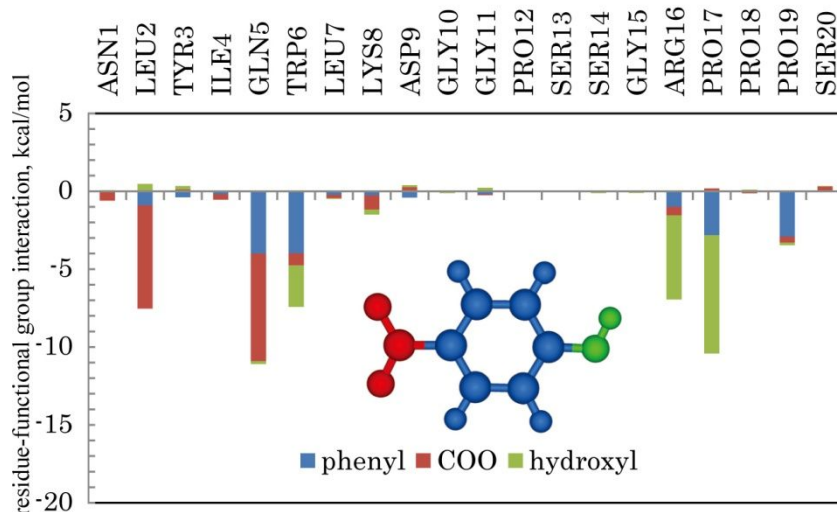


図 2. タンパク質とリガンドの官能基の相互作用

これまでの、自由エネルギーと温度の影響を扱うのが困難であった。そこで、振動エネルギーに対して、自由エネルギーを含む熱力学量を FMO で容易に計算する枠組みを開発した。さらに、その熱力学量を化学的な直感と一致する単位（セグメント）に分割する事で、アミノ酸残基や官能基ごとの寄与の計算に成功し、計算科学の予測力を高めた。この振動エネルギーの解析は、DFTB に限らず汎用的であるため、より高精度な量子化学計算法による振動エネルギーの解析も可能である。分子・液体・固体で FMO-DFTB 法の電子密度計算を実現した。さらに、分子相互作用による高次の電荷移動の振る舞いを明らかにした。開発した手法の有用性を明確にするため、約二万原子を含む蛋白質とリガンドの複合体の電子密度を計算し、どのような電荷移動が起こるかを明らかにした。

FMO-DFTB/PBC 法を用いて、応用計算を行った。蛋白質結晶の原子の位置と格子定数を最適化した。実験値のあった 5 個の蛋白質結晶を最適化して、全体的に実験と良い一致を得られた。しかし、実験の構造には幾つかの問題があり、水素原子が誤って含まれていたり、原子間距離が近過ぎたりしていたが、理論計算の結果から構造を改良することができた。さらに、蛋白質と結晶に含まれる溶媒の相互作用を解明した。地球の環境汚染問題にも繋がり、また宇宙の化学進化の鍵と考えられている氷表面と有機分子の吸着過程を解明した。吸着する分子の濃度が高いと協同効果が大きい為、氷と有機分子の認識のみならず、有機分子間の相互作用の影響が大きいことを示した(図 3)。種々の熱力学量を計算し、我々の手法が実験値をよく再現できることを実証した。この成果を発表した論文は国際雑誌の表紙に掲載された。溶液中で化学反応の実例として、水中有機分子の S_N2 反応の研究を行い、新しい解析手段として、自由エネルギー解析法を開発した。その解析で、FMO-DFTB/PBC 法による MD シミュレーションを行い、反応座標をアンブレラサンプリングで拘束し、頻度による熱力学法で自由エネルギーを得た。経路中のフラグメントの成分を平均し、有限温度でフラグメントの寄与を明確にした。反応過程における電荷の変化をふまえ、溶媒が遷移状態の反応障壁をどのように削減するかを明らかにした。固体触媒は化学企業に極めて重要である。本研究課題で開発した FMO-DFTB/PBC 法を有望な触媒であるゼオライトの結晶に用いて、多段階から成る *p*-xylene の生成反応の経路を特定した。この様な共有結晶のフラグメント分割は FMO で成功した初めての例なので、将来の応用に活躍できると期待できる。本研究課題で開発した分配解析法を適用し、電荷緩和による安定効果が反応障壁の支配に重要なことを明らかにした。

1-hexanol

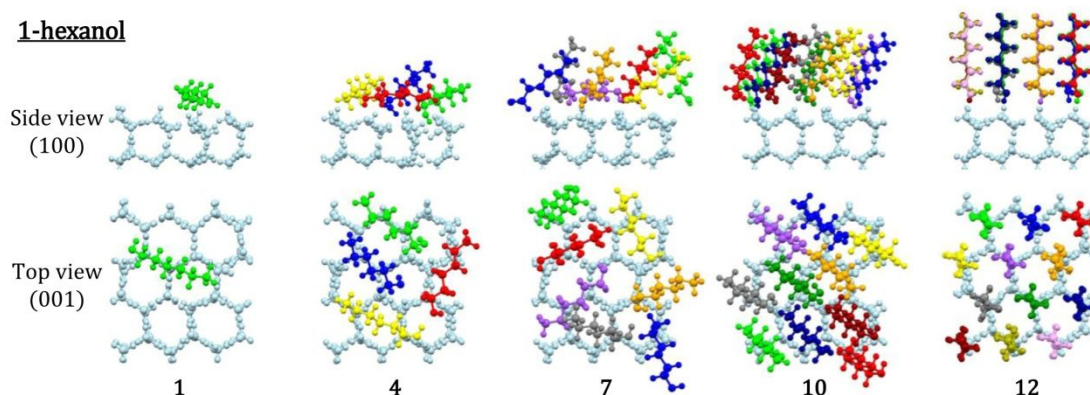


図 3. 氷結晶表面に吸着する有機分子(1-hexanol)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Taiji, Yokaichiya Tomoko, Fedorov Dmitri G.	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantum-Mechanical Structure Optimization of Protein Crystals and Analysis of Interactions in Periodic Systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 8757 ~ 8762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c02510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Taiji, Yokaichiya Tomoko, Fedorov Dmitri G.	4. 巻 126
2. 論文標題 Analysis of Guest Adsorption on Crystal Surfaces Based on the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 957 ~ 969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.1c10229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fedorov Dmitri G., Nakamura Taiji	4. 巻 13
2. 論文標題 Free Energy Decomposition Analysis Based on the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1596 ~ 1601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.2c00040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Taiji, Fedorov Dmitri G.	4. 巻 24
2. 論文標題 The catalytic activity and adsorption in faujasite and ZSM-5 zeolites: the role of differential stabilization and charge delocalization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 7739 ~ 7747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CP05851G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fedorov Dmitri G.	4. 巻 43
2. 論文標題 Polarization energies in the fragment molecular orbital method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Computational Chemistry	6. 最初と最後の頁 1094-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcc.26869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fedorov Dmitri G.	4. 巻 124
2. 論文標題 Partition Analysis for Density-Functional Tight-Binding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 10346 ~ 10358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.0c08204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto Yoshio, Fedorov Dmitri G.	4. 巻 154
2. 論文標題 The fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding and periodic boundary conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 111102 ~ 111102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0039520	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fedorov Dmitri G.	4. 巻 12
2. 論文標題 Partitioning of the Vibrational Free Energy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 6628 ~ 6633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.1c01823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fedorov Dmitri G.	4. 巻 780
2. 論文標題 Electron density from the fragment molecular orbital method combined with density-functional tight-binding	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 138900 ~ 138900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplett.2021.138900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 V. Q. Vuong, Y. Nishimoto, D. G. Fedorov, B. G. Sumpter, T. A. Niehaus, S. Irle	4. 巻 15
2. 論文標題 The Fragment Molecular Orbital Method Based on Long-Range Corrected Density-Functional Tight-Binding	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 3008 ~ 3020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.9b00108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Nishimoto	4. 巻 744
2. 論文標題 Locating conical intersections using the quasidegenerate partially and strongly contracted NEVPT2 methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 137219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplless.2020.137219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 D. G. Fedorov, A. Brekhov, V. Mironov, Y. Alexeev	4. 巻 123
2. 論文標題 Molecular Electrostatic Potential and Electron Density of Large Systems in Solution Computed with the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 6281 ~ 6290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.9b04936	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 D. G. Fedorov	4. 巻 15
2. 論文標題 Solvent Screening in Zwitterions Analyzed with the Fragment Molecular Orbital Method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Theory and Computation	6. 最初と最後の頁 5404 ~ 5416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.9b00715	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 D. G. Fedorov
2. 発表標題 フラグメント分子軌道法による巨大系の分子軌道と状態密度
3. 学会等名 第13回分子科学討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 D. G. Fedorov	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 24
3. 書名 Quantum Mechanics in Drug Discovery	

1. 著者名 I. Morao Inaki, A. Heifetz Alexander, D. G. Fedorov	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 6
3. 書名 Quantum Mechanics in Drug Discovery	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	西本 佳央 (Nishimoto Yoshio) (20756811)	京都大学・理学研究科・助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関