

立教大学学術推進特別重点資金（立教 S F R）  
共同プロジェクト研究  
2023 年度研究【経過・成果】報告書

研究代表者	所属部局・職名	氏名			
	理学部・教授	望月 祐志			
研究課題	FMO プログラム ABINIT-MP の研究開発と整備				
研究組織 (研究代表者・ 研究分担者) 2024 年 3 月現在	所属研究機関・部局・職名	氏名			
	立教大学・理学部・教授	望月 祐志			
	立教大学・理学部・助教	土居 英男			
	国立医薬品食品研究所・ 生化学部・室長(2024 年 1 月に定年退職)	中野 達也			
	産業技術総合研究所・生命 工学領域・主任研究員	古明地 勇人			
	名古屋大学・情報基盤セン ター・教授	片桐 孝洋			
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程 2 年	北原 駿				
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程 2 年	太刀野 雄介				
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程 2 年	松岡 壮太				
全研究期間	2022 年度 ～ 2024 年度				
研究経費※ (上段: 支出金額)	2022 年度	2023 年度	2024 年度	総計	
	1,998,960	1,996,500	0,000,000	3,995,460	円
(下段: 採択金額)	2,000,000	2,000,000	2,000,000	6,000,000	円

※1 円単位で記入

**研究の概要** (200~300 字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本プロジェクトでは、FMO プログラム ABINIT-MP の改良と関連ツールの整備、ならびに実証的な応用計算を行っています。2023 年度は、2022 年度に進めた高速化に加えて、計算機能を強化して Open Ver. 2 Rev. 8 として 8 月に纏め上げ、理研の「富岳」と名古屋大学の「不老」等の公開ライブラリとして納品しました。また、タンパク質の液滴モデルの扱いで完走率の悪化の原因となる対イオンを古典的に扱うためのスクリプトを新規開発し、この問題をクリアしました。応用計算では、Xa 因子による血液凝固を阻害する薬剤群の結合様態を詳細に検討した他、インフルエンザウイルス系タンパク質でデータ科学を駆使した解析を行いました。また、FMO 計算から散逸粒子動力学(DPD)シミュレーションのパラメータを算定を行うプロトコルに機械学習を導入し、計算コストを 1/4~1/2 に削減すると共に、タンパク質の畳み込みなどにも応用しました。

**キーワード** (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

〔フラグメント分子軌道計算〕 〔フラグメント間相互作用〕 〔タンパク質〕

**研究【経過・成果】の概要** (図・グラフ等は使用しないこと。)

本 SFR プロジェクトでは、活動の軸線を(I) : ABINIT-MP の改良、(II) : 関連ツールの整備、(III) : 応用計算に設定しています。各項目について成果をまとめた後、関連する項目を記します。

**項目 (I) : ABINIT-MP の改良**

22 年度から取り組んできた ABINIT-MP の高速化は、「富岳」や名古屋大学の「不老」Type I の A64FX では標準的な 2 次摂動(FMO-MP2)計算で、従前の Open Ver. 1 Rev. 22 に比べて 1.5~2 倍の高速化を達成し、Ver. 2 Rev. 8 として 23 年 8 月にリリースしました[①7]。機能強化については、静電相互作用の過大評価傾向に対する参考値算定[①6]を追加すると共に、励起エネルギーとイオン化エネルギーの注目領域での算定を可能としました。これらの一連の改良・整備では、片桐孝洋先生のアドバイスはもちろん、中野達也氏、それに役務発注でお願いした計算科学振興財団の坂倉耕太氏の貢献が本質的です。Rev. 8 のライブラリ登録としては、24 年 1 月に「富岳」で公開し、2 月には「不老」と京都大学の「Camphor」にパッケージを納品しました。その他、次の Rev. 12 に向けて開殻系用の ROHF 法の整備(中野氏)、有効内殻ポテンシャル(ECP)の導入(坂倉氏)も進みました。

GPU を搭載したパソコンが国内で普及しつつあることから、ABINIT-MP の FMO-MP2 計算の GPU 対応に取り掛かりました(担当: 坂倉氏)。改造の第一ターゲットは 2 電子積分の生成で、積分ルーチン群の再構成と OpenACC 指示詞の挿入などを進めました。テスト段階では、有意な加速が得られています。24 年度も GPU 化を推進していく予定です。

**項目 (II) : 関連ツールの整備**

ABINIT-MP の「富岳」での大規模な応用計算では、1 つの計算プロジェクトで数十 TB オーダーの結果データが生成されるため、人手による解析処理は困難となり、これまでも Python 系のスクリプト群が研究室で整備されてきました。特に、「情報圧縮」の観点からはデータ科学的なテンソル分解の一種である CP 分解が有用です。23 年度は、北原駿君がインフルエンザウイルスのヘマグルチニン 3 量体と Fab 抗体 2 つの複合体(PDB-ID=1KEN)の古典力場(MM)による分子動力学(MD)と FMO 計算の連携シミュレーション(MM/MD-FMO)の結果に対する 4 階テンソルの CP 分解のスクリプトを新規に開発してくれました。ここで、4 階となる理由ですが、例えば、抗原のヘマグルチニンの単量体と Fab 抗体 2 つで 3 体のタンパク質間相互作用のテンソルとなり、さらに MD による時間軸方向の展開が加わるため、この膨大な量の生データを人が把握するのは不可能です。この CP 分解の結果、抗体による抗原の認識における 3 体相互作用の寄与が見えてきました。

もう 1 つの記すべきツールは、土居英男氏によって開発された液滴構造データ(PDB 形式)に対する Python スクリプトです。上記のヘマグルチニンの計算も同様ですが、MM-MD シミュレーションによって生成された 100 ns 程の軌跡の構造データからタンパク質を「芯」に液滴状に整形して得た液滴モデルに対して FMO 計算を行います(スキームの詳細は[①8]を参照)。ここで問題となるのが Na(I)などの対イオンで、アミノ酸残基や水との距離が(MM 故に)近すぎる箇所が FMO 段階で計算の破綻(=軌道最適化の失敗)の原因となります。そこで、対イオンを古典的な点電荷として処理することにしました。この発想の元には、古明地勇人氏との情報交換があります。土居氏の新スクリプトによって対イオン関係のデータが別ファイルに抽出され、それを ABINIT-MP 本体が読み込んで古典近似で扱います(コード修正は中野氏が実施)。これにより、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に関する FMO 計算の完走の確度が格段に高まりました(「富岳」上でテスト)。

**項目 (III) : 応用計算**

**研究【経過・成果】の概要 (つづき)**

23 年度、ABINIT-MP を使った「富岳」でのタンパク質関係では、土居氏によって 3 系統の応用計算が実施され、結果の解析とまとめに卒研生 3 名が取り組みました。[I]は、血栓形成を防ぐ Xa 因子の阻害剤の系統的な検討で、第一三共が上市している Edoxaban など 4 種に関して MM/MD-FMO 連携計算を行いました。分子モデリングと MD シミュレーションは、慶應義塾大学の泰岡顕治先生のグループにお願いしました(他の 2 系も同じ)。解析の結果、4 種のリガンドとアミノ酸残基の相互作用パターンの類似性と相違性が明らかになりましたので、現在、創薬分野向けの論文としてまとめる準備をしています。[II]は、生活習慣病に関わる PPAR- $\gamma$  受容体にチアゾリジン系の Pioglitazone と Lobeglitazone が各々結合した系を MD-FMO 計算で相互作用解析した内容です。PPAR- $\gamma$  のファーマコフォアは複数のポケットから成りますが、水分子が侵入して結合に影響を与えることがわかりました。これは、MD による多構造サンプルを用いた解析ならではの知見です。最後の [III]は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼと Oseltamivir と Zanamivir の複合体で、相互作用エネルギーの解析に幾何学的なデータ科学手法であるパーシステントホモロジーと機械学習を組み合わせています(論文化を準備中)。

**その他：関連項目**

22 年度の報告書でも、散逸粒子動力学(DPD)シミュレーションの有効相互作用パラメータを FMO 計算によって算定するワークフローシステム FCEWS でのコスト削減のため、機械学習を援用して総計算数を削減できることを記していました。23 年度は、これを pre\_fcwss としてシステム化し、当該論文を[①1]として出版しました。担当は、土居氏と松岡壮太君になります。システムとしてはもう 1 つ、FCEWS による FMO 由来のパラメータを使用する DPD シミュレーション(FMO-DPD 法)で得られた粗視化構造を原子レベルに復元するリバースマッピング処理を DSRMS として整備しました[①5]。DSRMS の開発は、未来分子研究センター研究員の奥脇弘次氏(JSOL)と土居氏が担いました。

FMO-DPD の応用では、太刀野雄介君が土居氏の指導の下、アミノ酸残基間のパラメータを決め、10 残基の Chignolin[①4]、20 残基の Trp-Cage の畳み込みに成功しました。松岡君は、pre\_fcwss で Chignolin の FMO 計算データを再処理し、予測だけで 1/3 程度にまで総計算数を減らせることを確認して学会発表を行いました(ケモインフォマティクス討論会、応用物理学会)。別の FMO-DPD の計算テーマとして、ブリヂストンとの長年の共同研究で懸案になっていた「シリカ粒子内部への水の侵入」の問題に対してメチル修飾を行うことで改善できることを太刀野君が示しました(高分子学会で発表)。太刀野君の関係では論文[①3]もありました。付記しますと、FMO-DPD シミュレーション担当の卒研生が、太刀野君、土居氏、奥脇氏の手厚いサポートを受け、電圧を印加した条件で脂質膜に孔が形成される現象を再現することにも成功しました(論文化中)。

量子コンピュータ関係では、FMO 計算における電子相関部分をユニタリー結合クラスター展開によって行う量子シミュレーションを、望月、中野氏、それに慶應義塾大学の杉崎研司先生との共同研究により、GPU を搭載する「不老」Type II スパコンの上で実施しました。GPU による加速は 8 倍程でしたが、より重要な知見として量子化学的に要請される size-consistency と orbital-invariance が演算子の指数因子に対する Trotter 分解近似によって壊れえることが明らかになりました(世界初の検証事例)。arXiv プレプリントサーバ(K. Sugisaki et al., <https://arxiv.org/abs/2402.17993>)にて論文は公開済ですが、別途査読付き専門誌に投稿中です。なお、杉崎先生、片桐先生との連携による「不老」Type II を使った量子シミュレーションは、B 原子の等電子系のスピン軌道分裂エネルギーの評価[①2]でも実績があります(GPU 加速は 43 倍)。24 年度は、ABINIT-MP/FMO と量子シミュレーションの接続をさらに強化していく予定です。

※この(様式 2)に記入の【経過・成果】の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差控え期間等を記入した調書(A4 縦型横書き 1 枚・自由様式)を添付すること。

**研究発表** (研究によって得られた研究経過・成果を発表した①~④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。)

- ①雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書 (著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催 (会名、開催日、開催場所)
- ④その他 (学会発表、研究報告書の印刷等)

- ①
1. "Machine learning to improve efficiency of non-empirical interaction parameter for dissipative particle dynamics (DPD) simulation", H. Doi\*, S. Matsuoka, K. Okuwaki, R. Hatada, S. Minami, R. Suhara, Y. Mochizuki, Jpn. J. Appl. Phys., 62 (2023) 070901-1-6.
  2. "Bayesian phase difference estimation algorithm for direct calculation of fine structure splitting: accelerated simulation of relativistic and quantum many-body effects", K. Sugisaki\*, V. S. Prasanna, S. Ohshima, T. Katagiri, Y. Mochizuki, B. K. Sahoo, B. P. Das, Electr. Struct., 5 (2023) 035006-1-10.
  3. "Dissipative particle dynamics simulation for peptoid nanosheet with non-empirical parameter set", Y. Tachino, K. Okuwaki, H. Doi, K. Akisawa, Y. Mochizuki\*, Jpn. J. Appl. Phys., 62 (2023) 090902-1-6.
  4. "タンパク質に関する FMO-DPD シミュレーション用パラメータ算定と試行", 太刀野雄介, 土居英男, 奥脇弘次, 平野秀典, 望月祐志\*, J. Comp. Chem. Jpn., 22 (2023) 15-17.
  5. "Development of Reverse Mapping System Bridging Dissipative Particle Dynamics and Fragment Molecular Orbital Calculation", K. Okuwaki, H. Doi, T. Ozawa, Y. Mochizuki\*, Jpn. J. Appl. Phys., 62 (2023) 110902-1-4.
  6. "Enhancement of energy decomposition analysis in fragment molecular orbital calculations", S. Matsuoka, S. Sakakura, Y. Akinaga, K. Akisawa, K. Okuwaki, H. Doi, Y. Mochizuki\*, J. Comp. Chem., 45 (2024) 898-902.
  7. "FMO プログラム ABINIT-MP の整備状況 2023", 望月祐志\*, 中野達也, 坂倉耕太, 奥脇弘次, 土居英男, 加藤季広, 滝沢寛之, 成瀬彰, 大島聡史, 星野哲也, 片桐孝洋, J. Comp. Chem. Jpn., 23 (2024) 4-8.
  8. "Prediction of Binding Pose and Affinity of Nelfinavir, a SARS-CoV-2 Main Protease Repositioned Drug, by Combining Docking, Molecular Dynamics, and Fragment Molecular Orbital Calculations", Y. Handa, K. Okuwaki, Y. Kawashima, R. Hatada, Y. Mochizuki, Y. Komeiji, S. Tanaka, T. Furuishi, E. Yonemochi, T. Honma, K. Fukuzawa\*, J. Phys. Chem. B, 128 (2024) 2249-2265.

②と③  
該当なし

- ④
1. "「富岳」を利用した大規模なフラグメント分子軌道計算について" (口頭: キーノート依頼講演) 望月祐志\*, 坂倉耕太, 中野達也, 土居英男, 奥脇弘次, 秋澤和輝, 北原駿, 太刀野雄介, 松岡壮太, 小沢拓, 大島聡史, 片桐孝洋, 第 28 回計算工学講演会, つくば, 2023/5/31.
  2. "FMO-DPD 法の開発と応用" (口頭) 奥脇弘次, 土居英男, 小沢拓, 望月祐志\*, 分子科学討論会 2023, 大阪, 2023/9/14.
  3. "FMO プログラム ABINIT-MP の整備状況 2023" (オンライン口頭) 望月祐志\*, 中野達也, 坂倉耕太, 奥脇弘次, 土居英男, 加藤季広, 滝沢寛之, 大島聡史, 星野哲也, 片桐孝洋, 日本コンピュータ化学会 2023 年秋季年会, 高松, 2023/11/24.
  4. "フラグメント分子軌道(FMO)計算プログラム ABINIT-MP の現状と今後" (依頼講演) 望月祐志\*, スーパーコンピューティング・ジャパン 2024, 東京, 2024/3/12.