

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
2024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) 2025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	
	国立医薬品食品衛生研究所・(一財)高度情報科学技術研究機構・神戸センター 利用支援部・次長待遇		中野 達也	
	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1年		新井 大貴		
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程1年		芳根 僚平		
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	1,980,000	5,975,460
(下段: 採択金額)	2,000,000	2,000,000	2,000,000	6,000,000

※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。)

当該研究の研究目的を含むこと。

【以下、報告書全体について】他の研究分野の委員が評価することも想定し、わかりやすく記載すること。

本プロジェクトでは、3年間に渡って 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きました。最終の 2024 年度には、「富岳 NEXT」を意識しつつ Ver.2 Rev. 8 をベースに 2 電子積分の生成ルーチン周りを中心に GPU 対応を推進し、有意な加速を得ました。大規模系への対応では、Python スクリプト群の整備によって、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の巨大液滴モデルの FMO-MP2 計算を「富岳」上で容易に実行可能としました。機械学習系では、FMO の本計算を回避、ないし低コスト計算の値から相互作用エネルギーを予測する「サロゲートモデル」の開発を進めました。関連研究では、量子コンピュータのシミュレーションで確かな実績を残すことができました。2024 年度の査読付き論文報告の数は 9 で、全てオープンアクセスとしました。3 年間の活動の中、参画・コミットされた学生諸氏にとっても良い経験・実績となったと考えています。

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] [タンパク質] [スーパーコンピュータ「富岳」]

研究【経過】(成果)の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

以下の視点を含めて記載のこと。

- ・当該研究は何をどこまで明らかにできたのか(できなかったのか)。
- ・何をもちて研究成果(経過)を達成できた(できなかった)と考えられるのか。
自身が設定した研究目的・目標に照らして、その根拠がわかるよう記載のこと。
- ・どのような点において、当該研究分野の学術研究推進の高度化に寄与できたのか。

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) : 応用計算の三つに設定しています。最終年度となりますので、上記注意事項に即し、2022 年の申請時に挙げた各軸で挙げた項目を列挙しつつ箇条書き的にまとめていきますが、周辺状況の変化への対応からペンディングにした個別項目、新規設定した個別項目があることはご了承ください。

項目 (I) : ABINIT-MP の改良 / 担当 : 中野氏、片桐氏、望月

先ず、ABINIT-MP の高速化についてです。申請時、Ver. 1 Rev. 22 に対して「富岳」型の A64FX スーパーコンピュータ上で、標準的な 2 次摂動計算の FMO-MP2 ジョブで 3 倍の高速化を図る目標としました。そこで主に 2022 年度、コストを決する 2 電子積分ルーチン群に SIMD 化やループ分割などのチューニングを施し、Fock 行列構築から if 分岐などを除くなどの改造を行いました。その結果、2023 年 8 月にリリースした Ver. 2 Rev. 8 では多くのテスト系で、2021 年 9 月版の Ver. 2 Rev. 4 で 1.5 倍の加速だったのに対し、1.5~2 倍の高速化を達成しました(論文①-8)。さらに、モノマー処理の段階で 2 電子積分のメモリ内バッファリングをオプション指定すれば 2.5 倍に至りました。従って、目標は「ほぼ達成」されたこととなります。この高速化の改良は、役務発注でご協力いただいた計算科学振興財団の坂倉耕太氏の貢献が最も大きかったです。計算機科学の中で高性能計算を専門とする片桐氏の適切なアドバイスが奏効したことも特記できます。なお、ABINIT-MP は国内の主要スーパーコンピュータセンターにライブラリプログラムとして無償で提供しており(①-8)、特に「富岳」では理論創薬の関係でよく利用されています。

次に、大規模系への対応です。Ver. 2 Rev. 4 では 1.1 万フラグメントまでの計算が可能となっていました。申請時の目標はタンパク質の液滴モデルの扱いで 4 万フラグメントとしていました。項目(II)の関連ツールのところでも触れますが、タンパク質から遠方の水分子群をクラスタリングする Python スクリプトを 2023 年度に土居氏が開発しました。これにより、総数 2 万フラグメントの SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の液滴モデルの FMO-MP2/6-31G* ジョブが Ver. 2 Rev. 8 では「富岳」の 8 ラック(3072 ノード)で 1 構造あたり僅か 2 時間で処理できるようになりました。これは、2025 年春時点で「世界最大規模の実用 FMO 計算」になっています(①-5,8)。一方、中野氏は 2024 年度に Ver. 2 Rev. 8 ベースのローカル版でメモリ要求の大きいフラグメントの対の情報テーブルを圧縮して保持する改造を行いました(フラグメント数の自乗性依存を回避)。水分子のみのクラスターでのテストですが、3 万超フラグメントの FMO-MP2 計算の動作確認ができています。以上から、こちらも目標は「ほぼ達成」と言えると思います。

続けて、計算機能の追加の関係についてです。FMO で最も有用な計算値であるフラグメント間の相互作用エネルギー(IFIE)は成分分解(PIEDA)を行うと対象系の解析に特に好適です。この PIEDA での分解を改善して Ver. 2 Rev. 8 でリリースした報告は、2023 年度の報告書に記しています(出版論文は、S. Matsuoka et al., J. Comp. Chem., 45 (2024) 898-902)。また、分子動力学(MD)や構造最適化が必要となる MP エネルギー微分による力の計算が「富岳」の上で可能となりました(①-4 も関連)。これら二つは申請時の記載項目でしたが、他の優先事項から 2 次高調波発生(SHG)計算の実装は見送りました。その代わりに、GFP などの蛍光タンパク質の励起エネルギーを算定する機能を(ローカル版からの移植にて)追加し、イオン化エネルギーの計算も Ver. 2 Rev. 8 でサポートしました(①-8)。こうしたことから、目標は「実質的に達成」と判断しています。これらの一連の機能追加でも坂倉氏の働きが大きかったです。

GPU 対応は申請時には触れていなかった個別項目ですが、「富岳 NEXT」関係の「事前情報」やスーパーコンピュータセンターのサブシステムが GPU 搭載機となってきていることから、2024 年度から本格的に取り組みました。主な作業箇所は基底関数の 2 電子積分を計算するルーチン群で、冗長性を除く再構成をした上で演算ループの構造を変更しました(坂倉氏に委託)。2024 年度内に基本のハートリーフォック(HF)レベルの FMO-HF まで達成し、積分生成ではタイプに依存しますが 30-70 倍の加速となりました(①-8)。ただ、他所の計算を含めた FMO-HF ジョブとしての加速では 3-4 倍となりました。この際、CPU のコア数と GPU 数とのバランスが GPU 実行の要注意点であることに気付きました。2025 年度は MP2 も GPU 化する予定ですが、行列積型の処理のために直截と考えています。

研究【経過・成果】の概要 (つづき)

2024 年度、生体内のラジカルの挙動解析に向けて開殻電子系の扱い(ROHF)の実装が中野氏により進められた他、P450 などの金属含有酵素を扱いを睨んだ多参照系計算の実装の準備を主に望月が進めました(①-8 と④-1)。これらの個別項目も申請時には記載はありませんでしたが、ABINIT-MP の利用者からの要望から着手しました。

項目(II)：関連ツールの整備 / 担当：土居氏、望月

この項目は、Python の達人である土居氏の貢献が大きかったです。前出のスパイクタンパク質の液滴モデルの計算では、水分子をクラスタリングするスクリプトだけでなく、表面の糖鎖の切断を含めたフラグメント分割のスクリプト、膨大な計算結果のログファイルを処理して相互作用エネルギー情報を抽出して統計処理するスクリプトも使われています(①-5)。2025 年度はマニュアル類を整備し、「富岳」などの拠点でリクエストに応じて個別提供を始める予定です。その他、FMO 計算結果を収録した FMO DB(<https://drugdesign.riken.jp/FMODB/>)にアクセスして機械学習向けでデータを取得するスクリプトも 2023 年度修士生の松岡壮太氏を指導して開発しています(①-7)。また、機械学習によって IFIE/PIEDA の値を FMO 計算を回避、ないし低コストの基底関数での計算をベースに実用精度で予測する「サロゲートモデル」のスクリプト群も土居氏と芳根氏が開発してきています(2025 年 3 月末に論文を投稿予定)。以上より、2022 年の申請時の本項目は「達成」したと考えています。

項目(III)：応用計算 / 担当：土居氏、学生諸氏、望月

一連の応用計算では、「富岳」での分子動力学(MD)シミュレーションの軌跡から得た 100 個程の多構造の液滴モデルに対する FMO-MP2 ジョブの実行を土居氏が行ってきました。その膨大な計算結果ログをスクリプトで処理しつつ、学生諸氏が解析する形で様々な系が扱われました。2022 年度に実施した虫除け剤と蚊の嗅覚タンパク質との結合に関する計算は、「感染症対策に関する公益性」を考慮してオープンアクセス論文としてしています(①-6)。2023 年度、芳根氏が卒業研究として取り組んだ Xa 因子阻害剤(新世代の血液凝固防止剤)に関する論文は現在執筆中です(2025 年 6 月に投稿予定)。同じく 2023 年度に始まった新井氏のチアゾリジン系薬剤のリポジショニング目的の計算は、標的タンパク質を PPAR- γ に加えてモノアミン酸化酵素 B(MAO-B)も扱っており、IFIE/PIEDA 値のテンソル分解によるデータ科学解析を準備しているところです。2024 年度は他に、新井氏と芳根氏が卒業研究に(先輩として)コミットする形で、2024 年のノーベル化学賞を受賞した AlphaFold が生成するタンパク質構造の FMO レベルでの精度検証、過去計算例がなかった甲状腺ホルモン(チロキシン)の結合タンパク質の解析も進みました。解析途上の系でも、CRISPR-Cas9 と環境ホルモン関係があります。3 年間を通じての本項目は、査読付き論文の報告が途上ではありますが、学生諸氏が学会発表を多数行っていることから、「教育的に達成」できたと言えます。

その他：関連項目 / 担当：中野氏、土居氏、片桐氏、望月

この 3 年間、申請時には記載しなかった関連項目でも大きな成果が上がりました。まず、量子コンピュータ関係での量子シミュレーションでは、量子化学的要請から求められる「大きさ無矛盾性」が指数因子のトロッター分解によって影響を受けることを FMO のフレームワークの下、世界で始めて数値的に実証したことは特記できます(①-2)。このシミュレーションでは、名古屋大学のスーパーコンピュータの GPU による加速も報告しており、FMO の同時並行処理性を活用したフォロー論文でも生きています(④-2)。また、OB で未来分子研究センターの研究者でもある奥脇弘次氏が学生時代に当時 PD だった土居氏と共に創始した、FMO 計算から散逸粒子動力学(DPD)の有効相互作用パラメータを非経験的に算定する FMO-DPD 法のこれまでの発展を概説した論文(①-9)を出版した他、豊橋技術科学大学の手老龍吾先生との実験-計算の共同研究も報告しました(①-3)。DPD 用の算定手法を、タンパク質の格子モデルの畳み込みの量子アニーリングでのアミノ酸残基間のパラメータの評価に用いたシミュレーションも 2024 年度に行いました(論文化中)。これも FMO と量子コンピュータとの「接続」の例と位置づけられます。

長年の友人でもある津島悟氏(ドイツ HZDR 勤務)との共同研究は、当該雑誌の表紙を飾る論文となりました(①-1)。最後に、技術講義を依頼にて 2 件(④-3,4)したことも、2024 年度の実績として記して本報告を終わります。

※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(A 4 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 (全てオープンアクセスの査読付き論文です)

1. "Towards tailoring hydrophobic interaction with uranyl(VI) oxygen for C-H activation", S. Tsushima*, J. Kretzschmar, H. Doi, K. Okuwaki, M. Kaneko, Y. Mochizuki, K. Takao, Chem. Comm., 60 (2024) 4769-4772. 【裏表紙の選定グラフィックを獲得】
2. "Size-consistency and orbital-invariance issues revealed by VQE-UCCSD calculations with the FMO scheme", K. Sugisaki*, T. Nakano, Y. Mochizuki, J. Comp. Chem., 45 (2024) 2204-2213.
3. "DPD simulation to reproduce lipid membrane microdomains based on fragment molecular orbital calculations", H. Doi*, Y. Osada, Y. Tachino, K. Okuwaki, M. W. S. Goh, R. Tero, Y. Mochizuki, Appl. Phys. Express, 17 (2024) 055001-1-5.
4. "Acceleration of Environmental Electrostatic Potential Using Cholesky Decomposition with Adaptive Metric (CDAM) for Fragment Molecular Orbital-based Molecular Dynamics (FMO-MD) Simulation", T. Nakano, Y. Komeiji, Y. Okiyama, and Y. Mochizuki, J. Comp. Chem. Jpn. Intern. Ed., 10 (2024) Article ID: 2023-0038-1-8.
5. "Large-scale FMO-MP2 calculations of the spike protein droplet model", H. Doi, T. Nakano, K. Sakakura, K. Akisawa, K. Okuwaki, Y. Hirano, E. Yamamoto, K. Yasuoka, S. Ohshima, T. Katagiri, Y. Mochizuki*, J. Comp. Chem., 46 (2025) e70052-1-6.
6. "FMO-based interaction analysis on DEET/icaridin - AgamOBP1 complex", K. Akisawa, Y. Sakuma, A. Tsukamoto, H. Doi, K. Okuwaki, Y. Hirano, E. Yamamoto, K. Yasuoka, Y. Mochizuki*, Chem. Lett., 54 (2025) upaf030-1-5.
7. "FMODB からのデータ取得用 Python スクリプトの開発", 松岡壮太, 柿沼紗也果, 奥脇弘次, 土居英男, 望月祐志*, J. Comp. Chem. Jpn., 23 (2024) 45-49. 【優秀論文の候補】
8. "ABINIT-MP プログラムの現状と今後", 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 土居英男, 奥脇弘次, 加藤季広, 滝沢寛之, 大島聡史, 星野哲也, 片桐孝洋, J. Comp. Chem. Jpn., 23 (2024) 85-97.
9. "FMO 法の相互作用情報を用いた相分離シミュレーションとの連携", 奥脇弘次*, 土居英男, 小沢拓, 望月祐志, J. Comp. Chem. Jpn., 23 (2024) 105-114.

②と③

該当なし

④

1. "フラグメント分子軌道計算による開殻・多参照の量子系の扱い", 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 杉崎研司, 田中成典, 計算工学, 29 (2024) 4813-4817. 【依頼解説】
2. "Concurrent processing of VQE-UCCSD calculations with the FMO scheme", H. Doi, K. Sugisaki, T. Nakano, T. Katagiri, Y. Mochizuki*, <<https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/67c6875afa469535b9d8b7fa>>. 【プレプリントサーバ公開/査読付き論文へ投稿中】
3. "ABINIT-MP プログラムによるフラグメント分子軌道(FMO)計算 1,2" (オンライン依頼講義) 望月祐志*, 理研-配信講義 計算科学技術特論 B (2024), 2022/6/6&2022/6/13. <<https://www.r-ccs.riken.jp/outreach/schools/20240411-0725/>>.
4. "ABINIT-MP を使った非経験的フラグメント分子軌道(FMO)計算の現況と高分子科学への応用" (オンサイト依頼講義) 望月祐志*, 奥脇弘次, 土居英男, 小沢拓, 中野達也, 坂倉耕太, 大島聡史, 片桐孝洋, 第 28 回高分子計算機科学研究会講座, 2024/7/11, 東京.