

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生体系の高精度計算に適した階層的量子化学計算システムの構築

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)：

研究代表者

天能 精一郎 (神戸大学大学院システム情報学研究科 教授)

主たる共同研究者

中野 晴之 (九州大学大学院理学院 教授)

Henrik KOH (ノルウェgian理工科大 教授)(~平成 20 年 3 月)

波田 雅彦 (首都大学東京大学院理工学研究科 教授)

倭 剛久 (名古屋大学大学院理学院 准教授)

杉田 有治 ((独)理化学研究所和光研究所中央研究所 准主任研究員)

Cheol H. Choi (慶北大学化学科 准教授)

藤井 浩 (自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 准教授)

依田 隆夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部バイオサイエンス学科 講師)(平成 20 年 4 月~)

3. 研究実施概要

量子化学や分子シミュレーション、実験研究は多くの場合、個別の専門分野として独立の発展を遂げて来た。一方、光受容蛋白質や酵素反応のように、露わに電子状態を取り扱う必要のある動力学研究の本格的な理論解析は今後の発展が待たれる状況にある。今後これらの領域を統合した複合的学術領域が活発化され、それに伴うシミュレーション技術の革新が中心的な役割を果たしていくことが予想される。本研究の目的は、異なる分野の研究者が生体系をターゲットとして量子化学から分子動力学、物性研究までの横断的な研究を可能とする高精度な階層的シミュレーション技術とソフトウェアをボトムアップ的に構築する所にある。生体内での化学反応や励起状態の動力学や物性研究を高精度で行うための基礎研究とプログラム実装を行い、量子化学、生物物理、実験の分野横断的な研究を可能にすることを目指した。

高精度階層的シミュレーションについては、GELLAN 量子化学プログラムを発展させ、QM/MM と QM/QM 階層的分子軌道法と、分子動力学法、各種電子物性の計算手法の構築を行った。QM/MM 部分には、従来の非物理的なリンク原子を用いない、飽和炭素原子を境界に取る一般化混成軌道法 (GHO 法)を用いた開発を行った。

新規の補助軌道の占有数決定法や混成軌道への変換行列を開発し、GHO 法の適用範囲と精度を著しく向上させた。更に、RISM-SCF 法を GHO 法と融合し、溶媒効果を含む QM/MM/MM 階層を持つ計算の実行を可能にした。QM/QM 階層法には、原子中心に依存した摂動項を用いた二重摂動理論を用い、高精度と中精度の電子状態理論を大規模分子系に適用可能な計算手法の開発を行った。又、MCSCF 法と MC-QDPT 法の実装を行い、生体中の化学反応や励起エネルギーを高い信頼度で計算可能にした。さらに、相対論的手法の波動関数研究の理論開発を行った。更に、QM 階層で基底状態、励起状態、イオン化状態の精度を著しく向上する、CCSD(T)(F12)法、IP⁻、EE⁻、EA-EOM-CCSD(F12)法等の先駆的な電子相関理論の開発と実装を行った。



応用研究では、MC-QDPT 法を用いたハイブリッドポルフィリンの構造、電子状態、芳香族性の解明と 7-アミノクマリン誘導体の低励起状態の電子状態計算、ヘムタンパクの常磁性 ^{13}C -NMR シフトに対する水素結合や遠方アミノ酸の効果の解析を行った。ペルオキシダーゼのヘム近傍に存在するアミノ酸残基が酵素機能の制御についても実験と理論の両面から研究した。又、構造未知のロドプシンに対するホモロジーモデリング、分子動力学シミュレーションを駆使し、魚類ロドプシンの生物進化にともなう光吸収波長制御メカニズムの研究を行った。更に、GHO-MP2 エネルギー勾配法による QM/MM 分子動力学法を GHO-CC2 法の励起状態計算と組み合わせ、インシュリンの CD スペクトルの計算を行うことにより、3 つのジスルフィドブリッジのスペクトルに対する役割を理論的に明らかにした。カルシウムポンプの活性中心と殆ど同様の構造を持つ PSP については、リン酸化と脱リン酸化を含む加水分解反応サイクル全体の機構解析も行った。

GELLAN はバイナリーレベルでの一般公開を通じて、広い社会貢献を図った。更に、GHO-MP2 エネルギー勾配法や求積法を用いた二次摂動法等に関して、今後ペタスケール級のスーパーコンピュータでの計算実行を目指した並列計算開発を進めた。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究の目的は、生体系における量子化学から分子動力学、物性を含む横断的な研究のための高精度な階層的シミュレーション技術の開発とそれらのソフトウェアを構築することにある。この分野は、未だこれからの研究分野であり、手法を含めてシミュレーション技術の確立が待たれるところである。

生体系の本質的な階層構造解析のための国産量子化学計算コード群を、生体の活性化領域を記述する高精度計算、不活性ペプチド策を含む領域を記述する中精度計算、それを取り巻く膜たんぱく・溶媒を計算する分子力場計算の3領域に分け、それらを互いに階層的につなぐモジュール群(GELLAN)として開発した成果は大きく評価できる。

また、プログラムの整備のみならず、開発されたソフトウェアにより、光受容蛋白質の機能解析や酵素反応解析などの分野で、幾つかの新しい知見を得たことも、大きな成果である。インシュリンのCDスペクトルが計算的に得られたのは、特筆すべき成果である。

いわゆる量子-古典混成(QM/MM)法の最大の問題である「つなぎ」の部分に、恣意的な「原子」を挿入して行うのではなく、炭素原子の自然な SP^3 混成軌道で連結したアイデアは大いに評価できる。(他の原子への一般化ができるかどうかは今後に残るが)その意味で、「マルチフィジックス」という本領域の趣旨を良く満たしている。一方、本課題にある「生体系」の取り扱いでは、溶媒(特に、熱力学)をどう考慮するかが最大の問題である。この点では、伝統的な MD が中心であり、その点では新しい提案はなかった。

当初、あまり強調されていなかった次世代スパコン対応のプログラム並列化に進展があったと見られる。本研究の成果である一部のソフトウェアについては、京コンピュータの戦略プログラムとして活用される計画であり、それを利用した成果は今後のことであるが、本研究成果の活用と言うことでは、望ましい展開となった。

論文発表は、すべて国際誌であり、また発表数も 91 件と比較的多く、適切に行われている。また、国際会議招待講演が多く(国内会議 31 件、国際会議 51 件)、すばらしい。しかし、国際会議での口頭発表が少なく(19 件)、且つ国内講演が主体となっている。若い人を育てる観点からも、国際的な場での講演を増やし、海外の研究者との交流と意見交換による研究のレベルアップを積極的に行うべきであろう。

この種のコード開発は本来知的財産取得に向いているが、研究代表者の研究者としての判断で、できるだけ自由に活用していただくとの信念から、知的財産権に関する申請をしていない。この判断はそれなりに評価できるものとする。

多くのグループをまとめ、適切にプロジェクトを遂行したと評価する。階層的である量子化学計算の標準的なコード体系を開発するという目標を定め、それに向け、多くの研究者を統合化する研究代表者の能力は大きく評価できる。研究経過に応じて、戦略目標や実施体制の見直しを行い、予算の効率的使用に努めた姿勢がうかがわれた。しかし、一方では、全体で9グループとかなりの数のグループが参加しているので、研究テーマが

散漫になった面もあるように見受けられる。テーマを絞って研究したほうが、個々のテーマをより深く極められ、より大きな成果が得られたのではないと思われる。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

活性領域と不活性領域を結ぶための従来の連結原子を導入する方法ではなく、より現実的な一般化混成軌道法の導入は、古典力学(MM)と量子力学(QM)を、精度よくつなぐ意欲的で重要なアプローチであり、独自性があり、今後の発展の期待を膨らませる。研究活動の継続・発展による社会へのインパクトの増大を期待したい。

生体系を対象にした電子物性の分野は新しい分野であり、世界的に先駆的研究と言える。今後バイオ分野でのブレークスルーが期待される。また、本研究で得られた手法がソフトウェアパッケージ(GELLAN)として整備されたことは、成果として科学的に大きなインパクトを与えていると考えられる。今後 GELLAN の利用が広まり有効に活用されるならば、成果の社会に与えるインパクトが更に大きくなっていくことが期待できる。但し、ソフトウェアが広く使われていくためには、単にプログラムを公開するだけでなく、使うための継続的なサポートと、品質向上、機能強化などを行っていくことが極めて重要である。使わせることを第1ターゲットとした場合、メンテナンスのことマニュアルのことなど、触れられていないのは気になる点である。また、国際的に見たとき、まだまだ開発されたコードが多くの人たちによって使われるというまでには至っていない。政策的に何らかの支援推進策を講じてよいのではないかと考える。

戦略目標の具体的な達成目標は、「マルチスケール・マルチフィジックス(超大規模・複雑)なシミュレーションを実現する効率的な計算手順を確立し、最適化設計問題・連成解析などの先端シミュレーション技術を我が国の最先端のコンピューティング環境を駆使して開発することを目的とする。」ということである。この達成目標に照らし合わせれば、量子化学の各階層間を結ぶアルゴリズムの開発である本研究の戦略目標への貢献は顕著である。

具体的な貢献は、生体系を対象として、化学反応、励起状態、電子物性と動力学の相関研究を可能とする計算システム(GELLAN と呼ぶソフトウェア群)を作り、新しい科学技術領域と学際領域を創成したことにある。但し、本研究分野は基礎研究分野であるため、具体的に得られた成果が社会に与えるインパクトは、今後に期待したい。

4-3. 総合的評価

本研究の目的は、生体系における量子化学から分子動力学、物性を含む横断的な研究のための高精度な階層的シミュレーション技術の開発とそれらのソフトウェアを構築することであり、マルチスケール・マルチフィジックスという観点からは本事業に適したプロジェクトである。この分野は、未だこれからの研究分野であり、手法を含めてシミュレーション技術の確立が待たれるところである。

活性領域と不活性領域を結ぶための従来の連結原子を導入する方法ではなく、より現実的な一般化混成軌道法の導入は、古典力学(MM)と量子力学(QM)を、精度よくつなぐ意欲的で重要なアプローチであり、独自性があり、高く評価できる。

生体内の化学反応や物性研究を行うためのソフトウェア構築と言う当初の目標は、個々のソフトウェアについては未だ改良すべきところはあると思われるものの、GELLAN 量子化学プログラムとして、研究者が広く使える基盤として整備されたことは、大きな成果と評価できる。プログラムの整備のみならず、開発されたソフトウェアにより、光受容蛋白質の機能解析や酵素反応解析などの分野で、幾つかの新しい知見を得たことも、大きな成果と評価できる。

但し、ソフトウェアが広く使われていくためには、単にプログラムを公開するだけでなく、使うための継続的なサポートと、品質向上、機能強化などを行っていくことが極めて重要であり、そのための体制や制度等について、検討していくことが必要である。今後、日本発のソフトとして国際的に普及するよう戦略を立てて頂きたい。