

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「マルチスケール・マルチフィジックス現象
の統合シミュレーション」
研究課題「凝集反応系マルチスケールシミュレーシ
ョンの研究開発」

研究終了報告書

研究期間 平成18年10月～平成24年3月

研究代表者:長岡 正隆
(名古屋大学大学院情報科学研究科、教授)

§ 1. 研究実施の概要

(1) 実施概要

凝集反応系とは、たくさんの原子・分子群が集まった状態で化学反応を起こす分子集団を指し、溶液、表面、生体高分子などがその代表と言える。本研究課題では、凝集反応系の中で化学反応を実際に起こす基質分子集団と、その周りで間接的に基質に影響を及ぼす環境分子集団とが織りなす化学反応ダイナミクスを、非経験的コンピュータシミュレーションにより第一原理的に理解することを目指した。この目標は“計算化学者の夢”そのものである。とくに、次世代の計算化学のターゲットが、『非経験的分子動力学シミュレーションで得た原子情報からボトムアップして初めて可能な疎視化・細視化データに基づいた化学反応理論の構築とマルチスケールシミュレーションの実現』であると捉えて、①分子動力学シミュレーションから得られる大規模原子情報を実験的測定値へとつなぐ疎視化技術と疎視化発展方程式の構築と、②非定常状態の局所的有限情報を基礎にした最大エントロピー原理などによる再構成技法の開発とを目指した。その際、基礎データとして欠くことのできない現実系の大規模原子運動情報を手に入れるために、③非経験的分子軌道法プログラムと古典的分子動力学プログラムとを繋ぐQM/MM インターフェイスを作成し、凝集化学反応系マルチスケールシミュレーション実行環境を整備して、①と②の達成に不可欠な膨大なトラジェクトリー数の算出を確保して統計的精度を実現した。最終的には、新しい疎視化パラメータが従う発展方程式を導出して、凝集化学反応系マルチスケールシミュレーション実用化基盤の確立することを目指した。

今日、実験技術の精緻化に伴って、簡単なモデルでは、もはや解釈や結論を出し得ない構造データや物性予測が次々と見出されている。こうした状況を考えると、原子階層での化学反応シミュレーションとそれと調和した統計理論の必要性は誰もが認めるところであろう。実際、近年の実験・理論両面からの革新的成果から、自然が短時間スケールや微小空間領域において示す、巨視的世界から見ると“非常識”で不思議な振る舞いが次々と明らかにされている。こうした時空スケールでは明らかに原子が主役なので、その集団ダイナミクスの新しい原理を理解することが急務となっている。つまり一つの初期条件でニュートン方程式を単に解くだけでは理解できず、ボルツマン方程式や流体力学方程式を直接当てはめるのにも無理があるような時空スケールの現象が、今や問題となっているのである。

このように本研究課題では凝集化学反応系シミュレーションの理論と基盤技術を開発してその有効性を検証することが大きな狙いであった。そのための方法をより具体的に述べると、非経験的QM/MM-MD シミュレーション用QM/MM-インターフェイス(QM/MM-IF) AMBER-GAUSSIANインターフェイス(AG-IF)を開発して自由エネルギー勾配(FEG)法の汎用化を進めた。その結果、自由エネルギー勾配法による凝集系の化学反応経路探索法が完成した。最終年度には、更なる成果として新たに非経験的QMプログラムとしてフラグメントMO(FMO)法プログラムPAICSを実装しAMBER-PAICSインターフェイス(AP-IF)を開発して大規模分子系に備えた。また凝集化学反応系シミュレーション研究のためのアンサンブルMD(EMD)法を実現する並行コンピューティング技法のシステム化を進めて ab initio QM/MM-FEG-NEB法を完成した。さらに水溶液中水素移動反応、有機金属錯体反応、酵素反応に適用した。同時にAG-IFとAP-IFとを利用した並行コンピューティング技法によるアンサンブル分子動力学(MD)法の有効性を、タンパク質緩和過程などを通して示した。新しい疎視化理論に向けて、大規模原子運動情報から粗視化パラメータを取り出す疎視化変換法の開発と疎視化理論の構築を進め、現実系への応用とフィードバックを目指した研究から、新しい理論的取扱いを提案した。

(2) 顕著な成果

1. 自由エネルギー勾配法による凝集系の化学反応経路探索法の完成

概要: ab initio QM/MM-MD法を基礎とした自由エネルギー勾配(FEG)法にNEB法を実装して、凝集系自由エネルギー面上における化学反応経路探索法(FEG-NEB法)を完成した[38, 39, 41, 48]。

2. Ab initio QM/MM-MD 法の実行環境の確立とアンサンブルMD法の実証

概要:凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術として、AMBER-GAUSSIAN インターフェイスと AMBER-PAICS インターフェイスという二つのプログラムシステムを作成した。またそれらを利用した並行コンピューティング技法によるアンサンブルMD法の有効性を、タンパク質緩和過程などを通して示した[17, 29, 30, 34, 40, 48, 51]。

3. ミクロ離散とメソ連続の対応関係に関する疎視化技法とその数値的実証

概要:ミクロ運動方程式から得られる離散的トラジェクトリデータから、連続的時間空間分布を構成するための疎視化手法と、実際の分子集合系における疎視化レベルについて数値的実証例を示した。

§ 2 研究構想

(1) 当初の研究構想

今日、実験技術の精緻化に伴って、簡単なモデルでは、もはや解釈や結論を出し得ない構造データや物性予測が次々と提出されている。こうした状況を考えると、原子階層での化学反応シミュレーションとそれと調和した統計理論が必須である。実際、近年の実験・理論両面からの革新的成果から、短時間スケールや微小空間領域において自然がもつ不思議な振る舞いが次々と明らかにされている。そこでは原子・分子が主役であり、その集団ダイナミクスを理解することが我々科学者に求められている。

そこで、本研究課題の大きな狙いは、

- P I . 時空間で変化する統計量を算出できる凝集化学反応系シミュレーションの実行環境を実現すること
- P II . 分子系の動的集団現象を理解するための疎視化レベルと疎視化パラメータを探し出し、その疎視化パラメータを再構成する手法を構築すること

であった。こうして、溶液系、表面系、生体系で起こる化学反応に関与する原子数の桁違いの多さ(超多自由度性)を取り扱う、マルチスケールシミュレーション技法を整備し、原子・分子の微視的情報に基づく第一原理的なダイナミクス理論と統計的理論の確立を目指す。

本研究課題では、現在、我が国で精力的に推進されている他のグループの全電子計算プログラム(FMO 法など)研究開発プロジェクトの戦略目標到達後を睨んで、あくまでも原子性(atomistic)と統計性(statistics)をターゲットにした次世代凝集反応系マルチスケールシミュレーションの実現を目指して、PIとP II に対して、それぞれO I とO II、O IIIとO IVを研究目標に掲げて挑戦する。

- O I . 非経験的分子軌道(MO)法プログラムと古典的MD法プログラムを繋ぐQM/MMインターフェイスの開発
- O II . 並行コンピューティングによる凝集化学反応系シミュレーション基盤環境の実現
- O III . 分子動力学(MD)シミュレーションから得られる大規模原子情報を統計的な測定値(実験値)へとつなぐ疎視化技術と疎視的理論の構築
- O IV . 非定常状態の有限局所位相情報を基礎にした最大エントロピー法などによる再構成技法の開発

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

新たな研究計画と目標:

1. AMBER-PAICSインターフェイスを作成(AMBER-GAUSSIANインターフェイスの成功を受けて、タンパク質等の大規模系への展開のために、フラグメントMO法を用いたAMBER-PAICSインターフェイスを作成した)
2. 適応階層型QM/MM-MD法の開発(定量性確保のため)
3. 多並行MD計算結果解析システム(HDTRAJ)の開発(データインテンシブ科学へ向けて、HDTRAJを追加開発して、多並行MD計算実行支援システム(NESAS)と合わせて、大規

横並列MD実行解析システム(GAIANA)に統合)

修正を行った点：
特になし。

§3 研究実施体制

(1)「長岡」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
長岡 正隆	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	教授	H18.10～H24.3
古賀 伸明	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	教授	H18.10～H24.3
石井 克哉	名古屋大学 情報基盤センター 大規模計算支援環境研究部門	教授	H18.10～H24.3
麻田 俊雄	大阪府立大学大学院理学系研究科	准教授	H18.10～H24.3
優 乙石	青山学院大学理工学部化学・生命科学科	助教	H19.4～H.24.3
岡本 拓也	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
高柳 昌芳	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
Abdel-Rahman Abdel-Monem Dahy	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H20.10～H.21.9
山本 典史	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	特任助教	H.22.7～H.24.3
小谷野 哲之	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
竹中 規雄	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
栗崎 以久男	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H23.2～H24.3
太田 雄介	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
山田 健太	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	研究員	H18.10～H24.3
北村 勇吉	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	M2	H22.4～H24.3
鈴木 雄一	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	M2	H22.4～H24.3
平尾 昌吾	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻	M2	H22.4～H24.3
中川 幸紀	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻		H19.4～H20.3
岩橋 知令	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻		H19.4～H21.3
杉山 孝行	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻		H21.4～H23.3

大 概 進	名古屋大学大学院情報科学研究科 複雑系科学専攻		H21.4~H21.8
-------	----------------------------	--	-------------

② 研究項目

研究実施項目：(テーマⅠ)凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術の開発

1. QM/MM-MDシミュレーション用パラメータ調製ソフトウェアの開発
 - 半経験的MO法に基礎をおいたQM/MMハミルトニアン用パラメータ調製法(NDDO-SSRP法とNDDO-MAIS-SSRP法)
 - 分子数適応階層型QM/MM-MD法の研究開発
2. QM/MM-MDシミュレーションへの自由エネルギー勾配法の実装
 - 自由エネルギー勾配(FEG)法およびFEG-NEB法の開発
 - 自由エネルギーヘシアンによる基準振動解析法の開発
3. QM/MM-MDシミュレーション・インターフェイスの開発
 - AMBER-GUSSIANTインターフェイスの開発
 - AMBER-PAICSインターフェイスの開発
 - Ab Initio QM/MM-MD法におけるCHIEF電荷決定法とQM/MM-Ewald法の開発

研究実施項目：(テーマⅡ)並行コンピューティングによる凝集化学反応系シミュレーションの実現

1. 並行コンピューティングによる統計情報生成の技術開発と効率化
 - 並行コンピューティングによるアンサンブル分子動力学法の実現
 - 摂動アンサンブル分子動力学法の実装とタンパク質緩和初期過程の予測
 - 大規模並列MD実行解析システムGAIANAの開発
2. アンサンブルMD法による化学実験の非経験的実現
 - アンサンブルMD法の理論的検討とその化学的対象への展開
 - 溶液内金属触媒反応の分子機構の解明と自由エネルギー経路の探索

研究実施項目：(テーマⅢ)凝集化学反応系シミュレーションに基づいた疎視化理論の開発

1. MDシミュレーション・データの疎視化理論の開発
 - 大規模MDシミュレーションデータの疎視化理論の検討
 - 溶質分子エネルギー緩和過程にともなうモード特異的な溶媒系熱構造
2. 最大エントロピー法等による再構成技法の開発
 - 大規模MDデータから得られた密度分布再構成のための最大エントロピー法の検討
 - 水分子配置情報からのタンパク質部分モル体積の再構成手法の開発
3. 凝集化学反応系の疎視的理論の開発
 - 多原子分子系のクラマース-フォッカー-プランク方程式の検証

§4 研究実施内容及び成果

4.1 研究実施項目：(テーマⅠ)凝集化学反応系シミュレーションの基盤技術の開発

(1)研究実施内容及び成果

凝集化学反応系への適用を目指したパラメータ調製手法(NDDO-SSRP法あるいはNDDO-MAIS-SSRP法)を体系化すると共に、QM/MMハミルトニアン用パラメータ調製ツールを開発した。その成果を踏まえて、ab initio QM法との連携を進めた適応階層型QM/MM-MD法を新規に開発した。また、自由エネルギー勾配(FEG)法の構造最適化スキームを開発すると共に、それを継承してAMBER10へ実装(AMBER10版)して、凝集系化学反応の反応経路を一度に求めることを可能とする自由エネルギー勾配(FEG)法-Nudged Elastic Band(NEB)法(FEG-NEB法)を新規に開発した。また ab initio QM/MM-MDシミュレーションインターフェイス(ab initio QM/MM-MD-IF)との連携も図った。さらに ab initio QM/M

M-MD-IFの機能を拡張し、ユーザビリティを向上させた。

4. 1. 1 QM/MM-MDシミュレーション用パラメータ調整ソフトウェアの開発

■ 半経験的MO法に基礎をおいたQM/MMハミルトニアン用パラメータ調整法(NDDO-SSRP法とNDDO-MAIS-SSRP法)

QM計算に必要なコストを削減するために、AM1法、PM3法、PM6法などの半経験的MO法に基礎をおいたQM/MMハミルトニアン用のパラメータ調整(ツール)手法の研究開発を行った。実際、半経験的QMハミルトニアン用の経験的パラメータ調整ソフトウェアNollsPM3(対象系:孤立反応系)の汎用化を進めた。

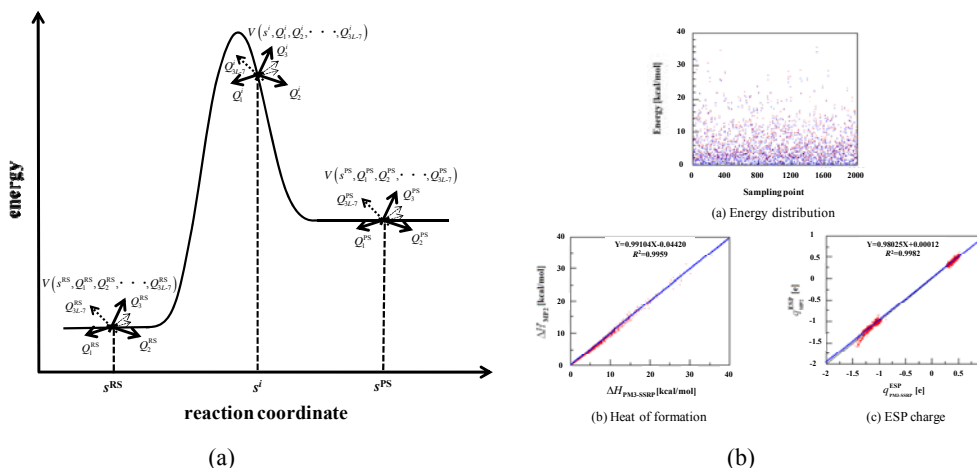


図1 凝集化学反応系における半経験的パラメータ調整手法 NDDO-SSRP 法。(a)反応経路に沿ったポテンシャルエネルギー面の概念図と、(b)最適化に用いたエネルギー分布(上)、生成熱(左下)、とESP 電荷(右下)の相関ダイアグラム(アンモニア分子の例)

同時に凝集化学反応系におけるパラメータ調整手法として、Neglect of Diatomic Differential Overlap Approximation with Solution Reaction Parameters (NDDO-SSRP)法(図1)と、MAIS (Method Adopted for Intermolecular Studies)法を組み合わせたNDDO-MAIS-SSRP法を確立して、凝集化学反応系のための最適戦略として体系化し、Journal of Computational Chemistry に発表した[23, 26]。このとき、ab initio MO 法によって求めた参照データに対して、次式で表される評価関数

$$F_{QM} = \sum_{i=0}^N \sum_{j=1}^M \frac{\{H_{ai}^i(j) - H_{se}^i(j)\}^2}{\sigma_H^2} + \sum_{i=0}^N \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^L \frac{\{Q_{ai}^i(j,k) - Q_{se}^i(j,k)\}^2}{\sigma_Q^2} \quad (4.1.1)$$

を最適化して、パラメータを決定した。ここで、 $H^i(j)$ は反応座標 s^i に直交するポテンシャルエネルギー面 $V(s^i, Q_1^i, Q_2^i, Q_3^i, \dots, Q_{L-1}^i)$ 上における j 番目の配置に対する生成熱を表し、 $Q^i(j, k)$ は、 j 番目の配置に対する分子あるいはイオンにおける k 番目の原子上の原子電荷を表す。 M と L は、それぞれ溶質分子に対する参照配置の総数と溶質分子の構成原子数を表す。また、 σ_H と σ_Q は、ab initio MO 法と半経験的 MO 法で計算した生成熱と原子電荷それぞれの標準偏差を表す。

元々の半経験的MO法における参照データとしては、生成熱の他には、原子電荷ではなく、双極子モーメントが採用されているが、凝集系における半経験的MO法のパラメータ最適化においては、参照データとして原子電荷を用いることが非常に重要であることが、本研究を通して判明した。それは、水のような極性溶媒に溶解している分子を計算科学的に取り扱う際には、双極子モーメントなどの個々の溶質分子固有の分子物性の再現性に比べて、溶媒分子との静

電相互作用の再現性をより定量的に達成することが最重要となるからである[23-26]。

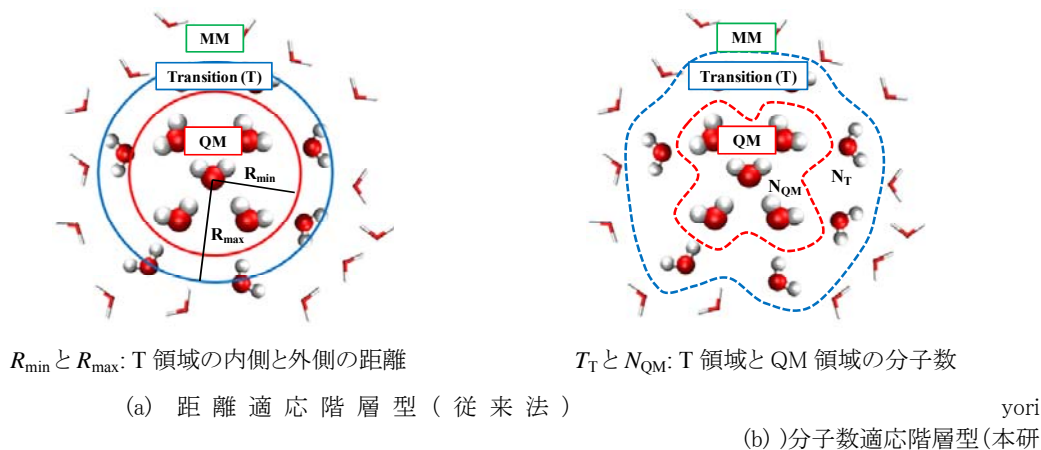
具体例として、**NDDO-SSRP法**を、溶質アンモニア-水分子対に対して適用した結果、溶液中での水素結合系の構造やそのプロトン移動が非常に正確に記述できることが示せた。実際、生成熱と原子電荷の決定係数は、アンモニア、アンモニウムイオン、水分子、水酸化物イオンそれぞれに対して、0.9908~0.9993 と非常に満足な値を与えることが分かった(図1(b)) [23]。また、水溶液中アンモニアイオン化反応を例に、半経験的 QM/MM-MD法とFEG法とを併用し、水溶液中アンモニアの中性安定状態とイオン化安定状態とを繋ぐ反応経路を探索した。この系に**NDDO-MAIS-SSRP法**を適用したところ、イオン化状態における微視的水和状態が正確に再現できることが分かった[25]。これらの手法の開発により、自由エネルギー解析のために必要とされる膨大なサンプリングを、**非経験的MO法と同程度の計算精度で高速**に実行することが可能となった。

実際、溶質分子対の構造的、エネルギー的特徴を再現するように、QM/MM非静電相互作用の**レナード・ジョーンズ (LJ) パラメータ**を最適化して適用した結果、活性化自由エネルギーと反応自由エネルギーはそれぞれ 18 kcal/mol と 9.8 kcal/mol と見積もられ、実験値 (9.57 kcal/mol と 6.48 kcal/mol) と良い対応を示した[24]。特に遠距離での静電相互作用を正確に再現するために**点電荷を最適化して求めることの一義的な重要性**を明らかにした。こうした報告を4編の学術論文としてまとめ、Journal of Computational Chemistry 等に発表した[23-26]。

■ 分子数適応階層型QM/MM-MD法の研究開発

さらに、本研究課題4. 1. 1では、新サブ課題として、ab initio QM法とMM法とをハイブリッド(混合)させることで、パラメータ調製の簡素化を目指した。従来から、ab initio QM/MM-MD法を凝集化学反応系へ適用する際には、**分極効果**が過小評価されることが知られている。その欠点を克服して、溶質-溶媒間相互作用を高精度に記述するために、分子数に応じて決定される**遷移領域**(純粋なQM領域とMM領域との間に定義される緩衝領域)を設けて、**分極効果**をより正確に取り入れる、新しいQM/MM理論として、**分子数適応階層型QM/MM-MD法**(図2)を提唱し、そのためのプログラムコードを新規に開発した。その後、本手法をより高速に実行するために、**フラグメントMO (FMO) 法**を用いた並列アルゴリズムを**多並行MD計算実行支援システムNESAS**(研究課題4. 2. 1において後述)に実装し、**適応階層型FMO-QM/MM-MD法**を完成した。本理論は、従来法である**距離適応階層型**に比べて、全系に対するエネルギー保存が著しく改善されることが実証された[48]。

これらの開発は、H22年度後半から最終年度に新たに追加して推進したもので、本 CREST 研究課題「**凝集反応系マルチスケールシミュレーションの研究開発**」を進めていく中から**自発的に生まれた大きな成果**であると言える[48]。



究)

4. 1. 2 QM/MM-MDシミュレーションへの自由エネルギー勾配法の実装

■ 自由エネルギー勾配(FEG)法およびFEG-NEB法の開発

本 CREST の研究代表者が提唱した自由エネルギー勾配(FEG)法を実装した、半経験的、及び ab initio QM/MM-MD版を、AMBER9とGAUSSINA03との組合せの上で達成した後、AMBER10とGAUSSIAN09との組合せにおいて拡張して実現し、自由エネルギー勾配(FEG)法-Nudged Elastic Band(NEB)法(FEG-NEB法)を実装した(図3)。こうして自由エネルギー面上の仮想的な運動をMD的に実現することで局所安定な経路へのトラップを回避し、最適反応経路を自己探索する最小自由エネルギー障壁計算法を開発した。さらに並行コンピューティングを適用して凝集反応系の活性化自由エネルギーを計算する自動化スキ

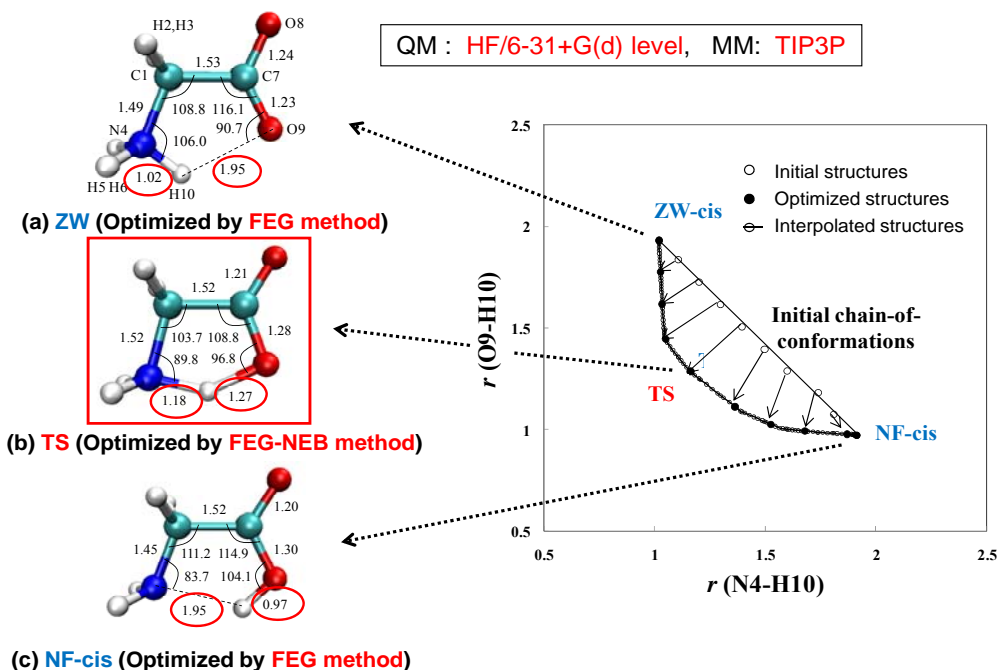


図3 FEG-NEB 法による水溶液中グリシンの異性化反応の解析

ームの研究開発を進めた。この手法の開発によって、自由エネルギー面上での反応経路を半自動的に最適化する手法が確立した[39]。

具体的な応用例として、水溶液中でのグリシン分子の双性イオン型(ZW)から中性型(NF)への分子内プロトン移動反応過程に適用して、図4のような、最小自由エネルギー経路(理論レベルにHF法を採用)に沿った水溶液中でのグリシン分子のZWからNFへの分子内プロトン移動反応過程の自由エネルギー変化を得た。図4には対応するポテンシャルエネルギー変化も示している。このとき、自由エネルギー摂動(FEP)法のQM計算にMP2法を採用した場合には、NFからZWへの活性化自由エネルギー ΔA^* は 1.8 kcal/mol と求め、CP-MD 法による計算値 1.5 kcal/mol と良く一致することが分かった。ただし、HF 法を用いた場合には大きく過大評価された。この結果は、化学反応経路の自由エネルギー解析においても、QM計算の電子相関の寄与が本質的に重要であることを示している。一方、ZWからNFへの活性化自由エネルギー ΔA は 13.9 kcal/mol となり、実験値 14.4 kcal/mol と良く一致した[39]。

このように ab initio QM/MM-MDシミュレーションに基づいた自由エネルギー勾配法(FEG法)の実現と汎用化によって、溶液内反応に関して、自由エネルギーに基づいた定量的な理論研究が現実のものとなった。この点は本 CREST によって達成された大きな成果であり、世界的に見ても最先端の基礎理論が実証され、溶液化学反応研究の基盤技術が確立したと言ってよい[39, 41]。

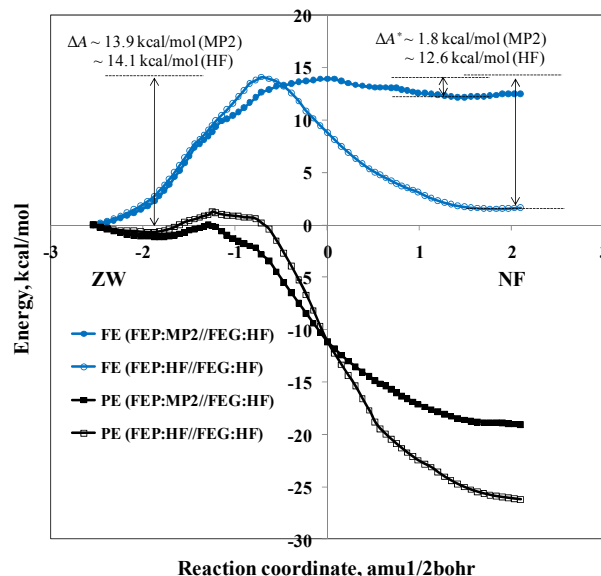


図4 水溶液中でのグリシン分子の ZW から NF への分子内プロトン移動反応過程の自由エネルギー (FE)変化とポテンシャルエネルギー(PE)変化

自由エネルギーヘシアンによる基準振動解析法の開発

こうして、連続誘電体モデルを超えて、溶媒を分子群として捉えることの重要性が ab initio QM/MM-MD法に基づいたFEG-NEB法による取扱いから、**マイクロ溶媒和エンタルピー**や**溶媒和エントロピー**の解析を通して明らかになった。一般に、電荷分布が大きく変わる**イオン化反応**のように、孤立系では不安定で得ることができない、イオン化状態に関する溶液中での知見を知りたいときには、溶媒効果を取り入れることが一義的に重要である。しかしながら、その際、当然、溶質分子周囲の溶媒分子群による溶媒和はマイクロな安定化に寄与する。その結果、極性溶媒中における極性分子の**自由エネルギー地形**は、連続誘電体モデルによる取扱いに比べて**平坦化**することが予想される[41]。この予想が水溶液中の中性型グリシン分子の異性体間の安定性の解析から例示された(図5)。こうした結果についての報告を2編の学術論文としてま

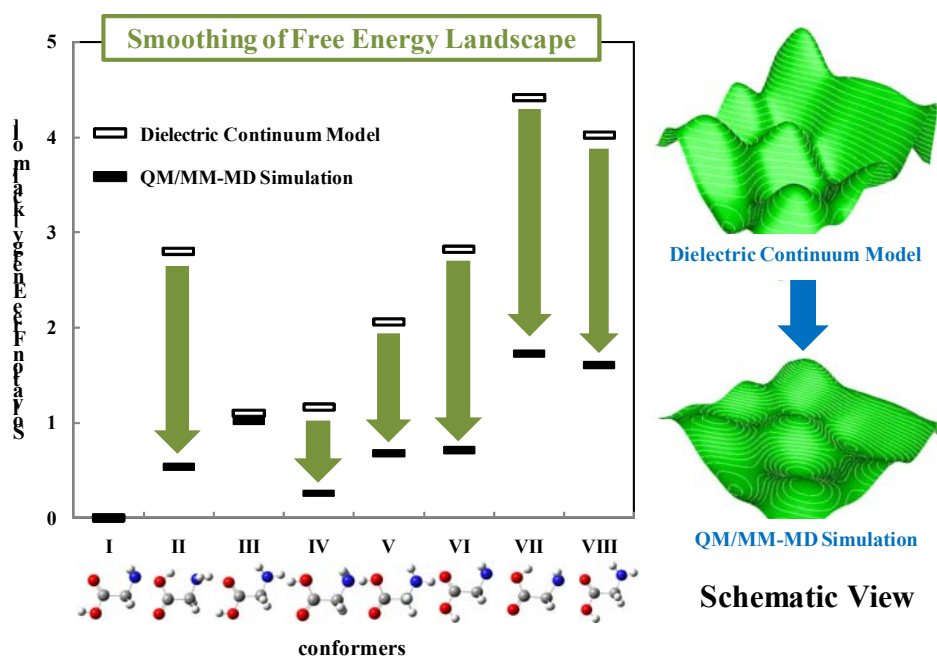


図5 水溶液中における中性型グリシン分子の配座異性体 (I ~ VIII型) の自由エネルギー地形の平坦化(黒: ab initio QM/MM-MD シミュレーション、白: 誘電体モデル)

とめ、Chemical Physics Letters 等に発表した[39, 41]。

さらに、凝集系における分子の最適化構造において、溶媒効果を取り入れた基準振動解析を実現するために、自由エネルギーヘシアン¹の対角化手法を実装し、反応系や生成系における平衡構造に限らず、遷移状態における基準振動解析を実現した。本手法の完成により、溶媒効果をミクロに反映した基準振動数と基準振動ベクトルを正確に求めることが可能となった。具体例として、水溶液中でのグリシン異性化反応に適用して、実験値を非常によく再現することを確認した(図6)。これらの結果についての報告を学術論文としてまとめ、Theoretical Chemistry Accounts に発表した[39]。

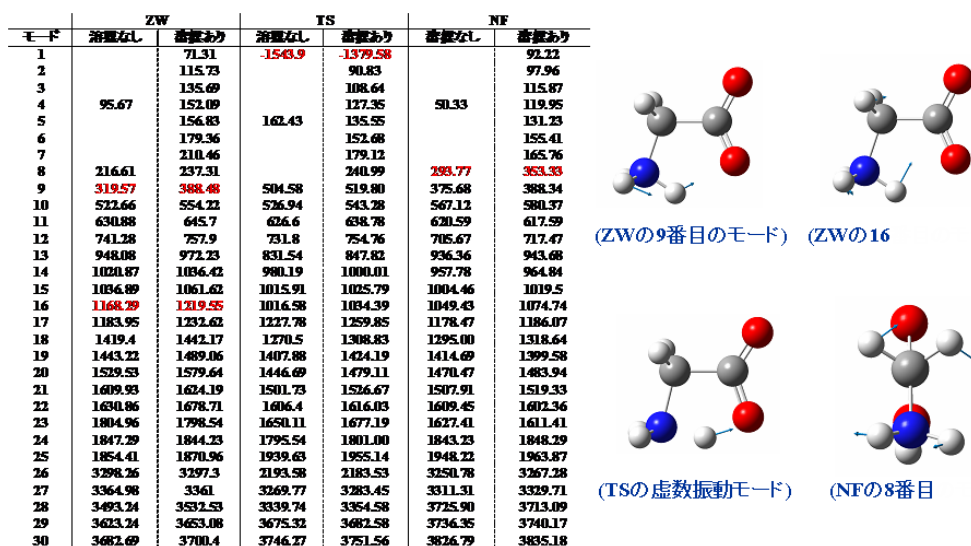


図6 水溶液中でのグリシン分子の基準振動解析

4. 1. 3 QM/MM-MDシミュレーション・インターフェイスの開発

■ AMBER-GAUSSIANインターフェイスの開発

研究開始当初より開発してきたab initio分子軌道(MO)法プログラムGAUSSIANと分子動力学(MD)法プログラムAMBERとのQM-MMインターフェイス(AMBER-GAUSSIAN-IF(コード名:AG-IF08))を基礎にして、AMBER9版のAG-IF(AG-IF09)を完成した(図7)[34]。現在、AMBER10版のAG-IF(AG-IF10)を開発中である。

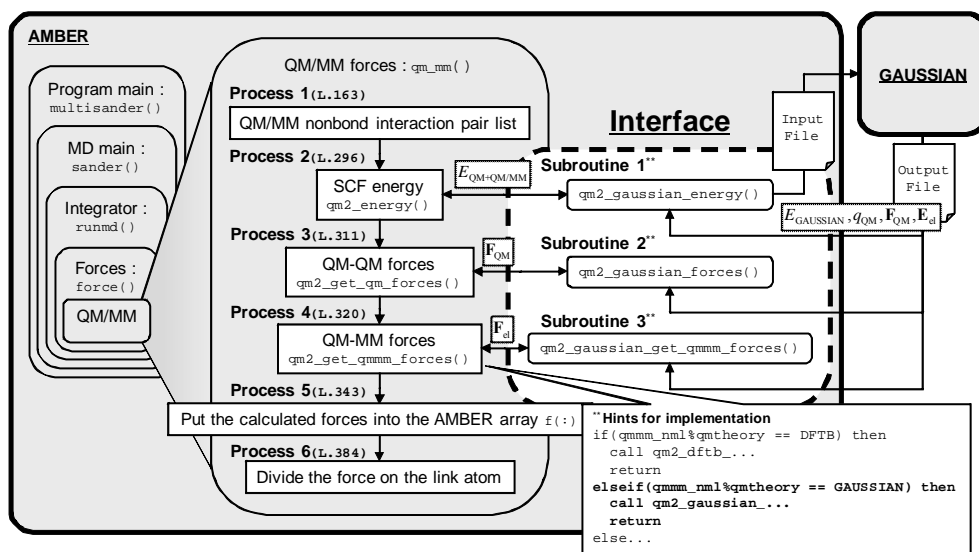


図7 AMBER-GAUSSIAN インターフェイスのアルゴリズム

■ AMBER-PAICSインターフェイスの開発

さらにAG-IFのアルゴリズムを参考にして、新たに非経験的QMプログラムとしてフラグメントMO (FMO) 法プログラムPAICSを採用した実装 (AMBER-PAICSインターフェイス (AP-IF)) を完成した (図8)。化学結合を切断して生まれるフラグメントにリンク原子を用いてQM-MM領域間化学結合を取り扱うFMO-QM/MM-MDプログラムは世界初であり、水クラスターやいくつかの生体高分子を例に適用して有効性を確認した。本開発は、本戦略的推進事業「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」の H19 年度採択研究課題「バイオ分子間相互作用形態の階層的モデリング」(研究代表者: 北尾彰朗) におけるプログラム開発との共同研究という性格をもっている。

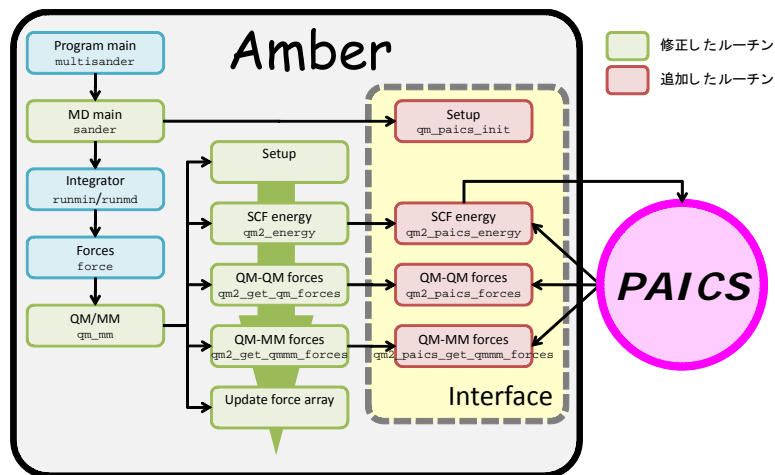


図8 AMBER-PAICS インターフェイスのアルゴリズム

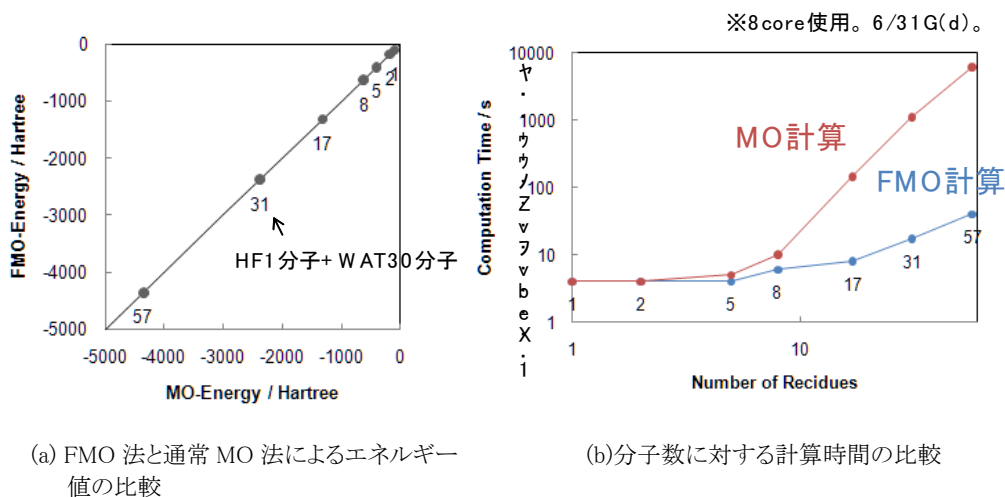


図9 AMBER-PAICS インターフェイスの性能評価

具体的なプログラムの性能評価として、フッ化水素分子 1 分子の周囲に(N-1)個の水分子を配置した、分子クラスターについて計算を行った。まず、(1)分子 1 分子をフラグメントとして設定した場合 (FMO) と (2)系全体を QM 領域として扱った場合 (MO) におけるエネルギー値とを比較すると、両者に大きな違いはなく、分子クラスターに関して FMO による近似は十分な精度を与えることが確認された (図9(a))。次に、それぞれの条件で、クラスターのサイズ (分子数) を変化させて計算をした。その結果、両方法とも計算時間は分子数のべき乗則に従うが、その指数は FMO 法の方が圧倒的に小さいことが分かった (図9(b))。近年、溶液反応における自由

エネルギーを計算する際に、溶媒和している分子を量子力学的に扱う必要があることが指摘されている[39]。そのような場合に適用する手法として、MO 計算の計算コストの観点から、FMO-QM/MM-MD 法が非常に有効であると言える。

■ Ab Initio QM/MM-MD法におけるCHIEF電荷決定法とQM/MM-Ewald法の開発

さらにMM原子にかかるQM領域由来の力、および、QM-MM領域間のクーロン相互作用エネルギーを再現するような、QM原子上の点電荷を決定する方法(有効電荷割当法(CHIEF法))を開発した[38]。この方法で求めた有効電荷(CHIEF電荷)は、周囲のMM分子が作る静電的な環境をよく反映(図10)しており、同時に、電子分布から求まるQM分子の双極子モーメントをよく再現している。さらにCHIEF法を拡張して、ab Initio QM/MM-MD計算における長距離静電相互作用の取り込み方法の開発と、CHIEF法での多分子系・大きな系を扱う場合の問題点を克服する改良を行った[38]。

これまで凝集系のMD計算では、対象となる系に周期境界条件を課し、Ewald法によって長距離相互作用であるクーロン相互作用を扱うことが多かった。ところが、量子古典混合法であるQM/MM法では、Ewald法の取り扱いが難しい。そのため、クーロン相互作用を直接考慮する領域を有限にとるカットオフ法が用いられてきた。このような状況において Nam らは、QM/MM-MD計算に際して、QM計算のFock演算子への補正という形で、Ewald法による長距離相互作用による寄与を効率的に取り込む手法を提案した。しかし、この手法はNDDO近似が成立する半経験的QM計算にしか適用できないという制約があった。ところが、現実には結合の生成切断や電子相関が重要になる系には、半経験的QM計算ではなくab Initio QM計算を適用が不可避である場合がある。

このように、本サブテーマで開発したab Initio QM/MM-MD法におけるQM-Ewald法が有効に働くことが実証されたので、今後、有機化学分野や錯体化学分野における応用研究[33, 34, 38]への展開が大いに期待できる。

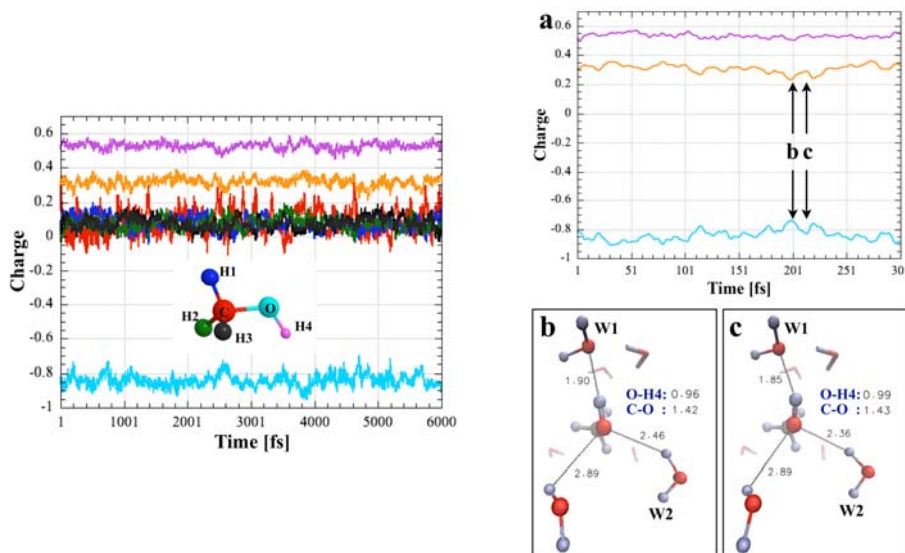


図10 Ab Initio QM/MM-MD 法における CHIEF 電荷決定法[38]。(左) 水溶液中メタノールの CHIEF 電荷の時間変化(C:赤、H1:青、H2:緑、H3:黒、H4:紫、O:水、Me:橙)と、(右) (a)左図の101~301fsにおけるCHIEF電荷変化の拡大図(H4:紫、O:水、Me:橙)、(b) 201fsにおけるスナップショット、(c) 211fsにおけるスナップショット。

(2)研究成果の今後期待される効果

今日、新材料・新薬創製において、溶媒やタンパク質などの環境効果を高精度で取り入れることが必要不可欠である。本研究実施項目4.1の成果には、研究開発を通して作成したアプリケーションプログラムがある。とりわけ、AMBER-GAUSSIANインターフェイス[34]とAMBER-PAICSインターフェイスの二つは、凝集系化学反応を取り扱うための必須ツールであり、新材料や新薬創製には即戦力となることが期待できる。実際、新物質創成戦略には、分子の電子状態と運動状態の正確な情報が必須である。

そのため、私どもは、先頃、科学技術振興機構の H23 年度研究成果最適展開支援事業(A-STEP)に課題名「新材料・新薬創製のための高精度計算化学の実現に向けた基盤構築」として応募し、これらの成果が実用化可能であるか、また技術移転が可能であるかを探索しようとしているところである。本課題では、2大プログラムAMBERとGAUSSIANが別々に提供してきた技術基盤に加えて経済性と汎用性を共に満たす統合的技術基盤の構築と汎用プログラムの流通を目指して、化学・製薬業界の広範なニーズに応え得る計算環境と技術展開に資する効果を狙っている。

4.2 研究実施項目:(テーマII)並行コンピューティングによる凝集化学反応系シミュレーションの実現

(1)研究実施内容及び成果

凝集化学反応系シミュレーションの実現を目的として、ある熱力学的状態に対応する一つの初期位相分布から組織的に選ばれた多数の初期条件群から開始した MD 計算を、複数の(multi-CORE)CPU(あるいは計算機ノード)からなる計算機サーバーで並行して実行させるアンサンブル分子動力学(EMD)法の理論的基盤を確立し、そのための並行コンピューティング技法を開発した。

4.2.1 並行コンピューティングによる統計情報生成の技術開発と効率化

■ 並行コンピューティングによるアンサンブル分子動力学法の実現

ある熱力学的状態に対応する一つの初期位相分布から組織的に選ばれた多数の初期条件群から開始したMD計算を、複数の(multi-CORE)CPU(あるいは計算機ノード)からなる計算機サーバーで並行して実行させるEMD法(図11)の自動化システムを開発した。さらに、タ

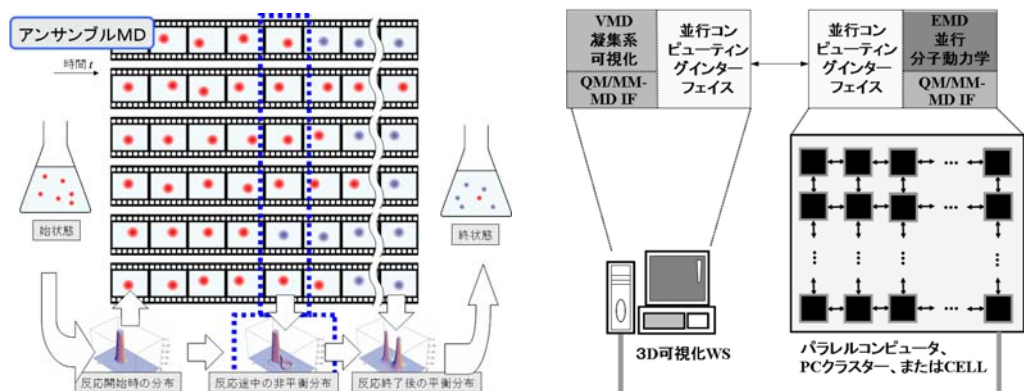


図11 (左) アンサンブルMD(EMD)法 の概念図。フラスコで象徴された“一つの分布”から選ばれた“一組の初期条件”に対して実行される“一本のMDトラジェクトリ”を“一本のフィルム”で表わしている。一斉に開始した複数のMDトラジェクトリ群は、並行コンピューティングの進行と共に同期した統計情報として再構築され、中途時刻での時空分布として取り出される(点線枠内)。(右) 並行コンピューティングの概念図。EMD構成要素の非同期通過程への分割。並行コンピューティング IF はC言語で呼び出し可能な関数の組で構成される。

ンパク質に代表される生体高分子の機能発現機構を理解するためには、非常に多数の分子の統計的な挙動を解析する手法を考案した。膨大な計算データを高速ネットワーク(あるいは高速バス)によって集約して統計情報(数密度分布など)の時間空間変化をリアルタイムで追跡(tracking)することを可能にする並行コンピューティング技法を開発した(図11)。

■ 摂動アンサンブル分子動力学法の開発とタンパク質緩和初期過程の予測

凝集系化学反応の統計的挙動を解析する新たな手法として、摂動アンサンブルMD (Perturbation Ensemble MD, PEMD) 法を考案した。この手法では緩和ダイナミクスを引き起こすトリガーを与える摂動MD(Perturbation MD, PMD)計算と、平衡状態を保ったまま行う非摂動MD(Unperturbation MD, UMD)計算の組を多数(数千~数万組以上)実行し、それらの差を統計平均することによって、熱揺らぎのノイズを取り除いたタンパク質などの本質的な非平衡ダイナミクスを高精度で解析することが可能となる。

このPEMD法の妥当性を示すために、多くの実験・理論研究が蓄積されている一酸化炭素結合型ミオグロビン(Mb)のリガンド光解離後の緩和過程の解析を行い、従来の結果と比較を行った[1, 29, 40]。

最初に 600 組の摂動、非摂動 MD 計算からミオグロビン全体の回転半径とその x, y, z 成分を算出することにより、ミオグロビンの非等方的膨張の解析を行った。600 組の MD 計算の平均により回転半径の熱揺らぎは相殺され、光解離後に生じる膨張を統計的に有意な精度で得ることができた。得られた非等方的膨張はヘム平面に垂直な方向に生じ、さらにその膨張は光解離後 0.6ピコ秒後にピークに達しており、過渡回折格子スペクトル測定結果と時間スケールも含めよく一致した。さらにスペクトル測定ではヘム平面方向に対して膨張、収縮のどちらが起きているのかを結論付けることは不可能であった一方、我々の解析結果ではヘム平面方向に対しては励起直後にわずかに膨張し、その後収縮していることを明らかにすることができた[1]。

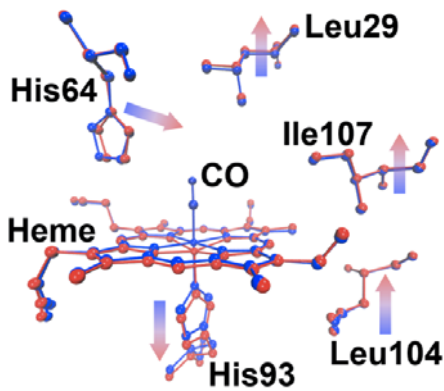


図12 ヘムおよびヘム近傍残基の光解離 20ピコ秒後に生じる変位。青色は非摂動 MD、赤色は摂動 MD の平均原子座標。

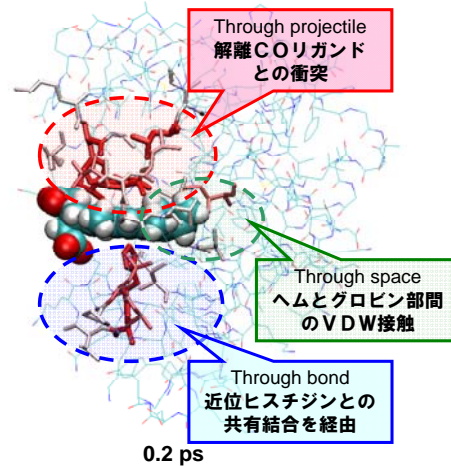


図13 ヘムから周囲残基へのエネルギー緩和経路の分類。励起後 0.2 ピコ秒時点で温度が大きく上昇している残基を強調表示している。励起直後には through projectileと through bond の2経路が主である。nD による運動反応過程の自由エネルギー

次に Mb 各原子の局所的構造変位を 2,000 組の MD 計算結果から算出した。±0.1 Å 程度の大きさを持つ熱揺らぎは 2,000 組トラジェクトリ平均によって十分に相殺されており、高い精度(0.04 Å)の各原子の変位を得た。得られた光解離 20 ピコ秒後のヘム近傍残基 (Leu29, His64, His93, Leu104, Ile107) の平均構造変位は、X 線結晶回折により直接観測されている光解離 100 ピコ秒後の構造変位と非常に良く一致し(図12)、また光解離によって EF ヘリックス部に生じるクラムシェル回転に対応する構造変形も再現することができた。さらに実験手法を上回る MD 計算の時間分解能により、クラムシェル回転が His64, Val68, His93 の 3 残基の変位から始まり、その後周囲の残基へと変位が伝播する構造緩和過程を明らかにした。

光解離後に生じるへムから周囲への余剰振動エネルギー緩和経路の調査を**摂動アンサンブルMD (Perturbation Ensemble MD, PEMD) 法**により平均残基温度を算出することで解析した。残基温度の熱揺らぎは±100K程度と極めて大きい一方、エネルギー緩和により生じる残基温度上昇は数Kとわずかであるため、この解析には20,000組という非常に多数のMD計算が必要となった。これほど多数のMD計算による緩和過程の統計解析は世界的に他に類をみないものである。この解析により、励起直後数百フェムト秒の間、**余剰エネルギー**は主にへム平面に垂直な方向に位置する残基へと緩和することが統計的に有意な精度で明らかとなった。また想定されている三つの緩和経路のうち、励起直後には二つに経路が主であることが判明した(図13)。同時に、その過程を通してグロビン中における残基温度の時間変化を追跡して可視化する(図14)と共に、タンパク質内での熱エネルギーの伝搬を補足するために必要なデータ量の具体的な**数値指標を初めて明らかにした**。これらの結果は現時点で実験的な測定方法が存在しない周辺アミノ酸残基への振動緩和過程を統計的に有意な精度で初めて明らかにした結果である。

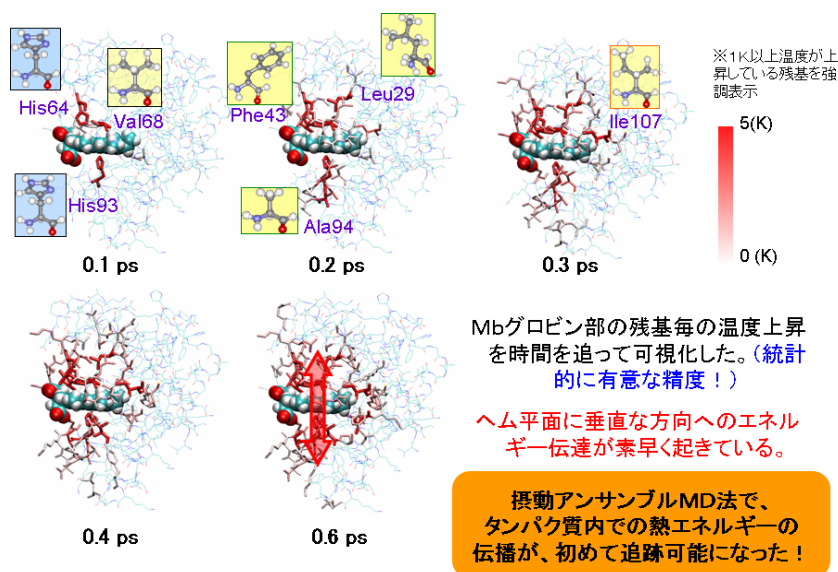


図14 グロビン中における残基運動温度の変化の分布(1.0K以上温度上昇した残基を白から赤へ色変化で強調表示した)

■ 大規模並列MD実行解析システムGAIANAの開発

さらに、次世代スーパーコンピュータへのスムーズな展開を目指してFUJITSU FX-1を初めとする名古屋大学情報基盤センターのスーパーコンピュータにおいて、H21年度に移植した**高解像度アルゴリズム**のプログラムを用いて、**並行化・並列化性能の評価**を行い、その高速化のための検討を重ねた。また、多CPUコアの**スレッド-プロセス・ハイブリッドシステム**であることを生かした、可視化を含めた計算結果の解析システム開発のための検討を行った。

4. 2. 2 アンサンブルMD法による化学実験の非経験的実現

■ アンサンブルMD法の理論的検討とその化学的対象への展開

アンサンブルMD(EMD)法の理論的検討(図15)を行うと共に並行コンピューティングによる**EMD法**の効率化と適応化学系の探索を進めた。また実施項目4. 3(テーマⅢ)で開発する**疎視化再構成技法**と組み合わせて、更なる統計性向上の実現を目指した[40]。

■ 溶液内金属触媒反応の分子機構の解明と自由エネルギー経路の探索

さらに、複雑な溶液内化学反応のひとつである有機金属反応の熱力学的性質を効率的に研究するための方法として、**Car-Parrinello第一原理MD計算**と**反応経路探索法(ストリング**

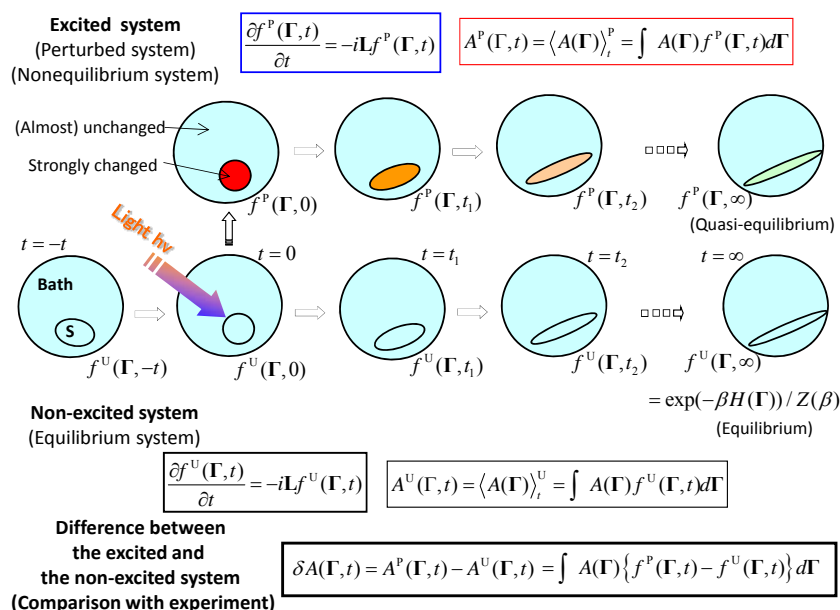


図15 摂動アンサンブルMD法 (PEMD) 法における一対の摂動MD (PMD) と非摂動MD (UMD) トラジェクトリの時間発展の概念図。全系は $t=0$ で摂動 $h\nu$ を受ける“系”と、それ以外の“熱浴”からなる。PMDとUMDシミュレーションは“系”を除いた同じ初期平衡位相スナップショットから開始される。UMDトラジェクトリでは、 $t \geq 0$ のすべての時間において熱平衡状態を維持している。他方、PMDトラジェクトリでは、摂動は“系”からその周囲の“熱浴”へと緩和し、最終的に、 $t = \infty$ において、熱平衡状態に至る。熱揺らぎの時間発展は、摂動を加えた直後の短時間では共通であるため、PMDとUMDとの比較は、熱揺らぎを有効に相殺して、高い精度で実行できる[1, 29, 40]。

法)を組み合わせたマルチスケールシミュレーション解析法を開発した。その適用例として、溶液内金属触媒反応の典型例である Fenton 反応の機構解明に取り組んだ。鉄イオンと過酸化水素の混合溶液である Fenton 試薬は、有機化合物の酸化的分解や芳香族炭化水素類のヒドロキシル化反応を触媒する作用をもつ。Fenton反応の機序として、過酸化水素の解離反応 $[\text{Fe}^{\text{II}} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{\text{IV}}(=\text{O}^{2-}) + \text{H}_2\text{O}]$ の結果、四価の高い酸化状態を持つ酸化鉄イオン(フェリルオキシイオン)を発生する機構が提案されている。水溶液中に遊離した鉄イオンは、二価及び三価の酸化状態でのみ安定に存在し得るため、四価の高い酸化状態を生成するに至る反応過程は興味深い。

溶液内Fenton反応のモデルとして、過酸化水素と二価鉄の複合体 $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O}_2)$ を水溶液 $(\text{H}_2\text{O})_{32}$ に溶解させた状態を始原系として準備した。ストリング法を用いて、この始原系と生成系 $\text{Fe}^{\text{IV}}(=\text{O}^{2-})+(\text{H}_2\text{O})_{32}$ を繋ぐ経路について、21個のレプリカによる離散化を行い、各レプリカを内部座標の組(計 20自由度)により定義した。レプリカ毎に Car-Parrinello 第一原理 MD 法によるサンプリングを行い、反応経路に沿った全自由エネルギーを最小化するようにレプリカを最適化することで、最小自由エネルギー経路を決定した(図16)。

その結果、フェリルオキシイオンを生成するに至るFenton反応の経路は、(1) 過酸化水素の

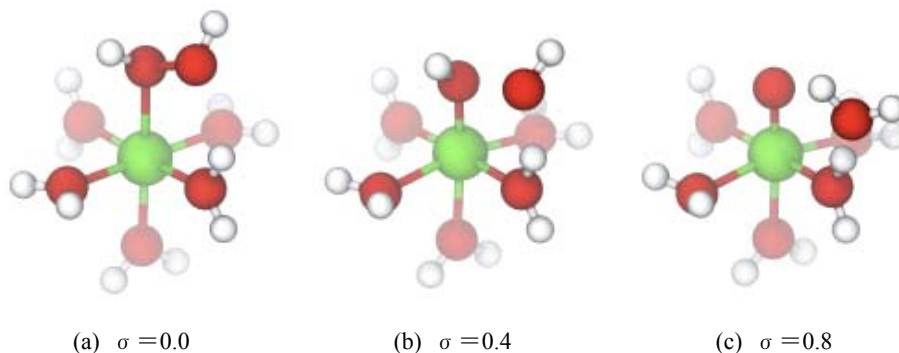


図16 溶液内 Fenton 反応における反応経路に沿った構造変化 (σ : 反応進行度)

O-O 結合解離、(2) 分子間水素結合形成、(3) 分子間プロトン移動、(4) 水分子脱離の各過程を段階的に辿ることが明らかになった。この場合、 H_2O_2 結合解離により生成する HO フラグメント上のスピン密度は、水素原子の移動が始まる直前に急減する(図17(a)-(b))。このことから、HO フラグメントへの電子移動が先導して起こり、その後、プロトンとしての移動が次のように起こると考えられる。

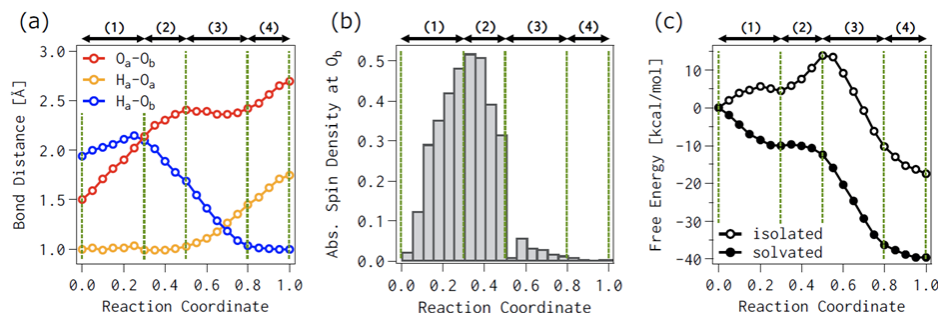


図17 溶液内 Fenton 反応における反応経路に沿った(a)内部座標変化、(b)スピン密度変化、(c)自由エネルギー変化

また、自由エネルギー変化を比較すると、溶液内反応では経路に沿い円滑に進行することが分かった(図17(c))。一方、孤立モデル系では、結合解離や水素原子の移動に伴う 5~15 kcal/mol 程度のエネルギー障壁が現れる。このようにFenton反応では、溶媒分子の相互作用が反応過程を左右する重要な役割を担うことが明らかになり、溶液内 Fenton 反応の振る舞いは、孤立モデル系 $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_5$ とは著しく異なることが分かった(投稿準備中)。

(2)研究成果の今後期待される効果

並行コンピューティング技法やハイブリッド型QM/MM-MDシミュレーションを駆使しても、対象とする凝集化学反応系の統計的情報(均一系古典ダイナミクスでは数十万原子程度の数百ns程度のシミュレーション)を得るためには、現状コンピュータ資源でもなお不足である。しかしながら、今回開発したマルチスケールシミュレーション解析法は、具体的な適用例を通して、基礎的な凝集系化学反応に対してのみならず、化学工学・生物工学の研究開発現場が直面する様々な実際の課題に対しても、問題解決の基礎的知見を提供し得ることが証明された。例えば、第一原理計算を基盤とする反応経路探索法を用いることで、活性化エネルギーや反応支配因子など、反応過程を議論する上で不可欠な定量的指標を提供できる。今後、更なるコンピューティング環境の成長と相俟って有機化学分野や錯体化学分野における応用研究への展開が大いに期待できる。

4. 3 研究実施項目:(テーマⅢ)凝集化学反応系シミュレーションに基づいた疎視化理論の開発

(1)研究実施内容及び成果

新しい疎視化理論の開発を目的として、ab initio QM/MM-MD シミュレーションを具体例(HF 水溶液、アンモニア水溶液、グリシン水溶液、ヘモグロビン水溶液など)に適用した[5, 6, 9]。同時に、大規模原子運動情報(個別原子の位置・運動量の時系列データ $\{r_i(t), p_i(t)\}$)から疎視化パラメータ(数密度分布や温度分布など)を取り出す疎視化変換技法を研究開発した。得られた時空数密度分布を入力初期分布として、最大エントロピー原理等(主成分解析や独立成分解析など)に基礎をおいた時空分布再構成技法の研究開発を継続して進めた。また振動励起フッ化水素水溶液における振動緩和に関するシミュレーションデータから判明した、各モード間のエネルギー移動の特徴に関する解析を進めた。さらに画像処理技術の現状を調査

すると共に、疎視化再構成理論の構築を進めた。

4. 3. 1 MDシミュレーション・データの疎視化理論の開発

■ 大規模MDシミュレーションデータの疎視化理論の検討

本 CREST 研究開発研究費で整えた計算環境設備のもとで、半経験的あるいは ab initio QM/MM-MD シミュレーションを現実系 (HF 水溶液、アンモニア水溶液、グリシン水溶液、ヘモグロビン水溶液など) に適用し、得られた知見を疎視化理論のプログラム開発のためにフィードバックした。とくにH21年度に見出した並進、回転、振動モード間のエネルギー移動の特徴をより詳細に解析して、再構成技法や疎視化理論の開発を目指した。またその解析結果を論文としてまとめた。

実施項目4.1で開発したQM/MM-MDシミュレーションを具体例に適用すると大規模原子運動情報(個別原子の位置・運動量の時系列データ $\{\mathbf{r}_i(t), \mathbf{p}_i(t)\}$)を得ることができる。さらに、時間空間両スケールで疎視化窓 $(d\mathbf{r}, dt)$ を最適評価して物理量 $I(\mathbf{x}, t)$ から疎視化パラメータ $A_{d\mathbf{r}dt}(\mathbf{r}, t)$ (数密度分布や温度分布など)を取り出す疎視化変換法

$$n(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=1}^N \int d\mathbf{x}'_i dt'_i h(\mathbf{x}'_i - \mathbf{x}, t'_i - t) f(\mathbf{x}'_i, \mathbf{v}'_i) \quad (4.3.1)$$

$$\frac{3}{2} n(\mathbf{x}, t) k_B T(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=1}^N \int d\mathbf{x}'_i dt'_i h(\mathbf{x}'_i - \mathbf{x}, t'_i - t) \left[\frac{1}{2} m_i \mathbf{v}'_i{}^2(t'_i) \right] f(\mathbf{x}'_i, \mathbf{v}'_i) \quad (4.3.2)$$

を検討した。 $h(\mathbf{x}, t)$ はカークウッドデルタ関数

$$h(\mathbf{x}, t) = \begin{cases} 1 & \text{位相}(\mathbf{x}, t) \text{が}(0,0) \text{を中心とする疎視化窓}(d\mathbf{r}, dt) \text{内にある場合} \\ 0 & \text{位相}(\mathbf{x}, t) \text{が}(0,0) \text{を中心とする疎視化窓}(d\mathbf{r}, dt) \text{外にある場合} \end{cases} \quad (4.3.3)$$

を表わす。

この方法によると、例えば、水溶液系について、その空間密度分布の解像度を 0.2\AA で得たいときに、“定性的に”空間密度分布を評価することの可能なサンプリング数は、少なくとも 10^6 本は必要である(図18)。これだけ多くの情報を計算機で扱うには非常に大きなストレージが必要になる上、その通信速度も逼迫するため、律速をできる限りCPU 処理速度に近づけるため、MDプログラムAMBER内で並行コンピューティングと統計処理を効率的に行う手法を考案して実装した。またそのプログラムを任意の空いているPCクラスターをすべて活用して効率的に計算を行うためのシステムを開発した。

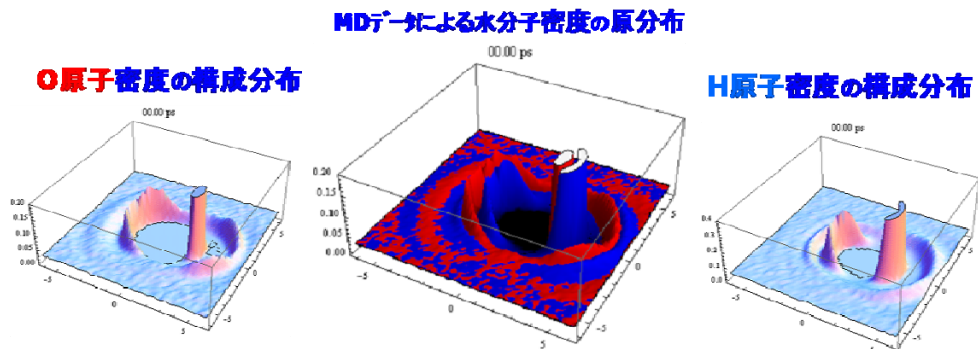


図18 (中央) 励起後経過時間 0.3ps におけるO原子(赤)とH原子(青)の元密度空間分布 ($L = 13.6\text{\AA}$ 、解析時空間窓 $(d\mathbf{x} \cdot dt = 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.1\text{ps})$ (励起後経過時間 $t = 0.3\text{ps}$)、 $32 \times 32 \times 32$ グリッド)。(右) 左図中O原子の元密度空間分布の3D表示。(左右図とも見易さのために、第一溶媒和層のO原子とH原子(共に第一ピークに対応)は省略してある。)

4. 3. 2 最大エントロピー法等による再構成技法の開発

実施項目4. 3. 1で研究した**疎視化変換技法**の基本的概念に基づいて、**疎視化パラメータ** (数密度分布や温度分布など)を取り出す研究開発を進めた。また、引き続き、画像処理における現状調査を進め、**最大エントロピー原理**等に加えて、他の再構成技法(**独立成分分析**や**主成分解析**の適用)の援用を含めて、体系的**時空分布再構成技法**(**細視化技法**)を研究開発した。

■ 大規模MDデータから得られた密度分布再構成のための最大エントロピー法の検討

真の確率分布がエントロピーを最大にするという特性を利用して、エントロピーを最大化するように確率分布を推定するのが**最大エントロピー (ME) 法**である。問題の設定として、MD計算によって得られた多数のトラジェクトリに関するアンサンブル平均によって計算された空間密度分布を入力データとする。すなわち空間分布 $n(\mathbf{x})$ に対する**配置エントロピー** $-\sum_j n_j \ln n_j$ を定義し、 M 個の有限な初期分布データ τ_k が分散 σ_k^2 の**ガウス型誤差**を含むと仮定した制限条件の下で、

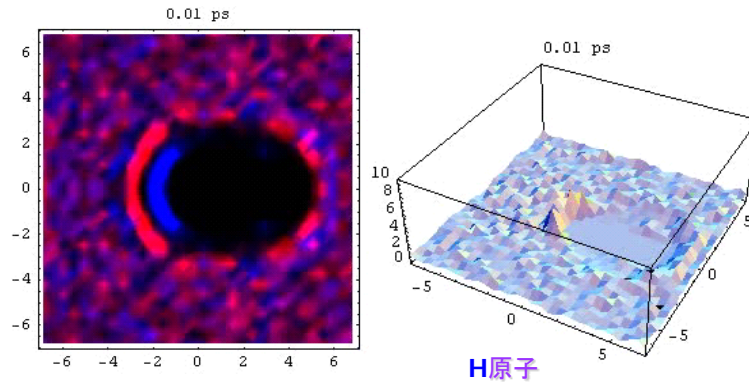
$$Q(\lambda) = -\sum_j n_j \ln n_j - \lambda_0 \sum_j n_j - \frac{\lambda_1}{2} \sum_k^N |\tau_k - g_k|^2 / \sigma_k^2, \quad g_k = \sum_j^N n_j B_{k-j} \quad (4.3.9)$$

を最大化する $n(\mathbf{x})$ を**反復的に決定するアルゴリズムとプログラム**を開発する(ラグランジュの未定乗数法)。ここで B_k は初期分布データ τ_k に対する**点拡がり関数**である。

具体例として、HF水溶液系におけるHF分子の数密度空間分布に対する試行した(図19)。こうしたMD計算による数値実験と実際の実験と異なるのは、実験が 10^{24} 本トラジェクトリのアンサンブル平均が**環境ノイズ**で汚染されているのに対し、MD計算では環境ノイズに汚染されていないものの高々 $10^3 \sim 10^6$ 本トラジェクトリのアンサンブル平均を扱っているため、測定されていない $10^{24} - (10^3 \sim 10^6)$ 本の情報を“ノイズ”としてとらえる点である。したがってノイズの性質が明らかに異なっている。また、空間密度分布は空間グリッドごとに独立した異なるトラジェクトリをサンプリングすることによって得られるため、その確率過程は事前に分かっていることになる。実際にこれらの条件をもとに空間密度分布を再構成したところ、“ノイズ”の軽減はほとんど見られなかった。もしもこの入力データを再構成可能であるならば、入力データのほかに事前情報が必要であることを意味している。そこで、事前情報としてトラジェクトリの生成から統計処理までの一連した操作を観測モデルとして表現し、個々の観測過程に対して対応するフィルターをそれぞれ考案した。しかし、これによる改善はほとんど見られなかった。

さらに別の視点から、「空間密度分布は滑らかである」といった経験則を考慮した推定法を実現する方法として、**主成分分析**を活用した**ノイズ分離法**について検討した。この手法は効果的に働き、ノイズを大幅に除去することができた。しかしながら、今のところ信号とノイズとを分離するための閾値を物理学的考察から理論的に定義できていないため、再構成結果の精確さを議論できるに至っていない。もっともらしい閾値の定義が可能な場合には、信頼性のある再構成手法となると言える。

数百本のMDデータによるH原子密度の元分布



H原子密度の再構成分布

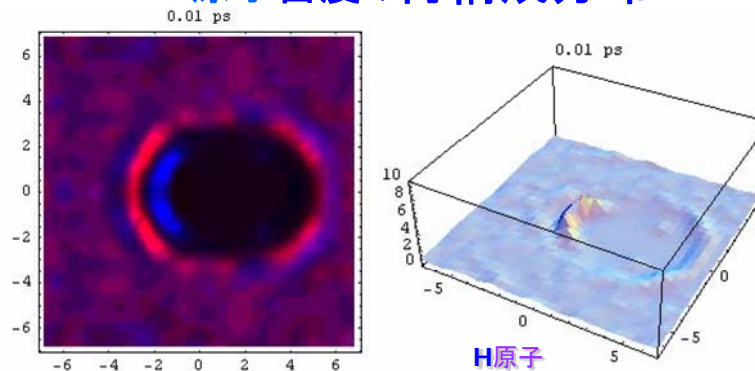


図19 (上左) 励起後経過時間 0.3ps におけるO原子(赤)とH原子(青)の元密度空間分布 ($L = 13.6\text{\AA}$ 、解析時空窓 ($\Delta x \cdot \Delta t = 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.1\text{ps}$) (励起後経過時間 $t = 0.3\text{ps}$)、 $32 \times 32 \times 32$ グリッド)。(上右) 左図中H原子の元密度空間分布の3D表示。(下左) MEMによるO原子(赤)とH原子(青)の再構成密度空間分布 ($L = 13.6\text{\AA}$ 、解析時空窓 ($\Delta x \cdot \Delta t = 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.42\text{\AA} \times 0.1\text{ps}$) (励起後経過時間 $t = 0.3\text{ps}$)、 $32 \times 32 \times 32$ グリッド、 $\sigma = 1$ 、 $\lambda_0 = 0.65$ 、 $\lambda_1 = 1.0$ 、 $g_{\text{sig}} = 0.8$ グリッド (PSF: 点拡がり関数半径))。(上右) 左図中H原子の元密度空間分布の3D表示。(左右図とも見易さのために、第一溶媒層のO原子とH原子(共に第一ピークに対応)は省略してある。)3000 スナップショット全てに対してME法を適用し、その後 10 スナップショット単位で平均し最終的に 300 個の画像としている。

■ 水分子配置情報からのタンパク質部分モル体積の再構成手法の開発

部分モル体積(Partial Molar Volume: PMV)は、タンパク質立体構造の圧力依存性を決定する重要な熱力学量である。PMVは、溶質分子そのものの分子体積(van der Waals 体積と空洞の体積)に加えて、静電相互作用による溶質周囲の溶媒分布変化(水和変化)が大きく影響するため、その理論的計算には多くの困難が伴う。本サブ課題においては、液体論で用いられる Kirkwood-Buff 理論を生体分子用に改良し、MDシミュレーションと併用することで、主にタンパク質のPMVのダイナミクスや、空間分布を調査した。さらにPMVが加圧によってどのように変化するかを分子レベルで調査した[17, 30, 51]。

① 表面カークウッド・バフ積分法によるタンパク質体積パラドクスの分子論的説明

タンパク質の立体構造変性は溶媒露出表面積の増加を伴うため、水和量が増加する。さらに、天然構造の内部に生じる空洞が消失することも考慮して、タンパク質の変性構造は、天然構造よりも遥かに小さな PMV を持つと考えられていた。しかし、近年の精密な測定によって、PMV の変化は、予想よりも遥かに小さく、タンパク質の種類や変性させる条件によっては、変性構造の PMV のほうが大きい場合もある事が明らかになった。この謎はタンパク質体積パラドクス

クス(Protein Volume Paradox, PVP)と呼ばれている。PVP の分子的な描像を得ることを目的に、MDシミュレーション法と、表面 Kirkwood-Buff 積分法(通常の Kirkwood-Buff 理論を生体分子に適用しやすい形式に改良したもの)を用い、タンパク質の PMV の空間分布を解析した[17, 30, 51]。

その結果、変性構造は、溶質表面近傍の水分子に対する排除体積の増加を、水和量の増加による体積減少で相殺していることが示された。また、より遠位の水和層において、水分子の密度揺らぎが、変性構造の体積を増加させている事を発見した。これらの結果は、PVP に分子レベルの直接的な描像を与えた[17]。その詳細は、The Journal of Physical Chemistry Bに発表した。

② 高静水圧が及ぼすアポミオグロビンの遠位水和体積変化(図20)

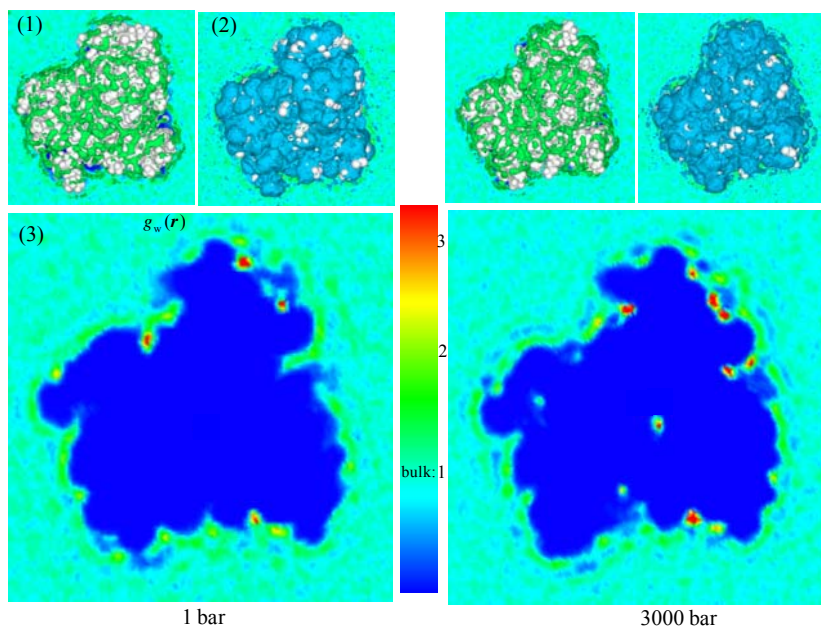


図20 水原子数密度の3次元分布。(a)大気圧(1 バール)、(a)大気圧(1 バール)条件下、(a)高気圧(3000 バール)条件下。配色はそれぞれの条件におけるバルク密度で規格化されている。時計回りに(1)PMVを減少させる水和サイト(緑)、(2)PMVを増加される水排除サイト(青)、(3)アポMbのファンデルワールス表現、(4)分布関数 $g_w(r)$ の断面表現。それぞれの条件下における平衡トラジェクトリから10000 スナップショットを抽出して解析に用いた。タンパク質配置を拘束することなしに水和構造像をはっきりと得るために、各々のスナップショットで、(水分子群の原子配置も含む)すべての原子位置を平行移動・回転移動させて、タンパク質配置の根平均二乗変位(RMSD)を最小化させた。

水和体積は、蛋白質が水分子を凝集、または排除することによる体積的寄与である。深海などの高静水圧条件下では、タンパク質の空洞に水分子が侵入することで水和体積が減少する事が推定されるが、より遠位の水和層における加圧の影響は不明な点が多い。我々は、アポミオグロビン(AMb)に 3000 bar の静水圧を負荷したMDシミュレーションを実行し、加圧による水和体積の変化を調査した。

Kirkwood-Buff 理論とMDシミュレーションを融合し、水分子の瞬間的な配置情報のみからタンパク質部分モル体積のダイナミクスや空間分布を再構成する手法を開発した。高水圧によって水分子がタンパク質内部に侵入する部位や、高圧下にもかかわらず、むしろ水和体積が増加する領域を明らかにした[30]。その詳細は、The Journal of Physical Chemistry Bに発表した。今後、実験的には時間平均量としてのみ観測可能であった体積量について、その微視的起源やダイナミクスの解明が期待できる[30, 51]。

4. 3. 3 凝集化学反応系の疎視的理論の開発

■ 多原子分子系のクラマース-フォッカー-プランク方程式の検証

4. 3. 2で開発した再構成技法を適用して求めた溶媒分子系の時空分布 $n(\mathbf{x}, t)$ を用いて、代表者がこれまでに導出した分子熱浴を考慮した多原子分子系のクラマース-フォッカー-プランク(KFP)方程式

$$\begin{aligned} & \frac{\partial f}{\partial t} + p \cdot \frac{\partial f}{\partial q} - \frac{\partial U(q)}{\partial q} \cdot \frac{\partial f}{\partial p} + F_{ex}(q) \cdot \frac{\partial f}{\partial p} \\ & = \frac{\partial}{\partial p} \cdot \left[\hat{\zeta} : \left\{ (p - p_{ex}(q)) f + T_{ex}(q) \frac{\partial f}{\partial p} \right\} + \hat{\eta} : \frac{1}{T_{ex}(q)} \frac{\partial T_{ex}(q)}{\partial q} f \right] \end{aligned} \quad (4.3.10)$$

に現れる熱浴パラメータ $F_{ex}(q)$ 、 $p_{ex}(q)$ 、 $T_{ex}(q)$ の数式表現との関係を検証した。時空分布再構成技法に関連した疎視化パラメータ発展方程式に関する文献調査を進めて理論開発の方向性を探った。

(2)研究成果の今後期待される効果

以上が、本 CREST 研究課題の5年間の研究実施内容及び成果の概要であるが、摂動アンサンブル MD 法の解析では、数百～数万を超える非常に多数の MD 計算を実行し、得られる膨大なトラジェクトリデータを保存、解析する必要がある。例えばエネルギー緩和のために実行した 20,000 組のトラジェクトリデータはテキスト形式で 10TB を超える記憶容量が必要となる。このような膨大な計算実行、保存、解析のために大規模並列 MD 計算実行解析システム GAIANA を開発した。GAIANA は多並行 MD 計算実行支援プログラム NESAS と、膨大な MD 計算結果を解析するプログラム HDTRAJ の二つのプログラムによって構成されている。NESAS は AVS の GUI 上に実装されており、多数 MD 計算の実行を GUI 上から指示することができる。HDTRAJ は分散並列処理フレームワーク Hadoop 上に実装されており、MapReduce アルゴリズムを適用することで多数 MD 計算結果を並列分散処理することを目的とするプログラムである。このようなシステムにより大規模 MD 計算データの並列分散処理を行い新たな科学的知見を得るアプローチは、近年になって提案されている理論・実験・計算に次ぐ第4のパラダイム「データセントリック科学」的なものであり、本 CREST 研究開発の成果は、今後の分子科学分野の発展の方向性を先取りしているものであると確信している。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 51 件)
(国際(欧文)誌)

1. M. Takayanagi, H. Okumura, M. Nagaoka, “Anisotropic Structural Relaxation and Its Correlation with the Excess Energy Diffusion in the Incipient Process of Photodissociated MbCO: High-Resolution Analysis via Ensemble Perturbation Method”, Journal of Physical Chemistry B, 111, 4, 864-869, Feb. 2007. DOI: 10.1021/jp066340+
2. C. H. Suresh, N. Koga, “Aromaticity Driven Rupture of CN and CC Multiple Bonds”, in Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Y. Kaneda, H. Kawamura, M. Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 137-142, Mar. 2007. DOI:10.1007/978-3-540-46375-7_16
3. K. Yamada, N. Koga, “Theoretical Analysis of Intramolecular Interaction”, in Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005, Y. Kaneda, H.

- Kawamura, M. Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 253-257, Mar. 2007. DOI:10.1007/978-3-540-46375-7_36
4. I. Yu, M. Nagaoka, "Elongation of Water Residence Time at the Protein Interior in Aqueous Solution with Ectoine", in *Frontiers of Computational Science. Proceedings of the International Symposium on Frontiers of Computational Science 2005*, Y. Kaneda, H. Kawamura, M. Sasai, Eds. (Springer Verlag; Berlin Heidelberg), 269-273, Mar. 2007. DOI:10.1007/978-3-540-46375-7_41
 5. K. V. Radhakrishnan, S. Anasa, E. Suresh, N. Koga, C. H. Suresh, "Molecular Recognition in an Organic Host-Guest Complex: CH \cdots O and CH \cdots p Interactions Completely Control the Crystal Packing and the Host-Guest Complexation", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 80, 484-490, Mar. 2007. DOI:10.1246/bcsj.80.484
 6. I. Yu, Y. Jindo, M. Nagaoka, "Microscopic Understanding of Preferential Exclusion of Compatible Solute Ectoine: Direct Interaction and Hydration Alteration", *Journal of Physical Chemistry B*, 111, 10231-10238, Aug. 2007. DOI:10.1021/jp068367z
 7. M. Tadokoro, T. Inoue, S. Tamaki, K. Fujii, K. Isogai, H. Nakazawa, S. Takeda, K. Isobe, N. Koga, A. Ichimura, K. Nakasuji, "Mixed-Valence States Stabilized by Proton Transfer in a Hydrogen-Bonded Biimidazolate Rhenium Dimer", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 46, 5938-5942, Aug. 2007. DOI: 10.1002/anie.200701277
 8. M. Nagaoka, Y. Ohta, H. Hitomi, "Theoretical Characterization of Coordination Space: Adsorption State and Behavior of Small Molecules in Nanochanneled Metal-Organic Frameworks via Electronic State Theory, Molecular Mechanical and Monte Carlo Simulation", *Coordination Chemistry Reviews*, 251, 21-24, 2522-2536, Nov. 2007. DOI:10.1016/j.ccr.2007.08.016
 9. K. Matsuoka, K. Ishii, "Combined Compact Difference Scheme for the Grid System in which the Boundary is located between Regular Grid Points", *Theoret. Applied Mech. Japan*, 56, 471-480, Dec. 2007.
 10. C. H. Suresh, A. M. Varghes, K. P. Vijayalakshmi, N. Koga, "Role of Structural Water Molecule in HIV Protease-Inhibitor Complexes: A QM/MM Study", *J. Comp. Chem*, 29, 11, 1840-1849, Mar. 2008. DOI:10.1002/jcc.20961
 11. T. Asada, S. Nagase, K. Nishimoto, S. Koseki, "Molecular Dynamics Simulation Study on Stabilities and Reactivities of NADH Cytochrome B5 Reductase", *J. Phys. Chem. B*, 112, 18, 5718-5727, April 2008. DOI: 10.1021/jp7101513
 12. T. Uemura, S. Horike, K. Kitagawa, M. Mizuno, K. Endo, S. Bracco, A. Comotti, P. Sozzani, M. Nagaoka, S. Kitagawa, "Conformation and Molecular Dynamics of Single Polystyrene Chain Confined in Coordination Nanospace", *Journal of the American Chemical Society*, 130, 6781-6788, May 2008. DOI:10.1021/ja800087s
 13. T. Asada, T. Takahashi, S. Koseki, "Theoretical Study of Environmental Effects for Proton Transfer Reaction through the Peptide Bond in a Model System", *Theoret. Chem. Acc.*, 120, 1-3, 263-271, May 2008.

DOI:10.1007/s00214-007-0301-y

14. T. Hisashima, T. Matsushita, T. Asada, S. Koseki, "Tetra-Hydrides of the Third-Row Transition Elements: Spin-Orbit Coupling Effects on Geometrical Deformation in WH_4 and OsH_4 ", *Theoret. Chem. Acc.*, 120, 1-3, 85-94, May 2008. DOI:10.1007/s00214-007-0302-x
15. H. Nakai, T. Nonaka, Y. Miyano, M. Mizuno, Y. Ozawa, K. Toriumi, N. Koga, T. Nishioka, M. Irie, K. Isobe, "Photochromism of an Organorhodium Dithionite Complex in Crystalline-State: Molecular Motion of Pentamethylcyclopentadienyl Ligands Coupled to Atom Rearrangement in a Dithionite Ligand", *J. Am. Chem. Soc.*, 130(52), 17836-17845. Dec. 2008. DOI:10.1021/ja807150a
16. J. Mathew, N. Koga, C. H. Suresh, "C-H Bond Activation through σ Bond Metathesis and Agostic Interactions: Deactivation Pathway of Grubbs Second Generation Catalyst", *Organometallics*, 27(18), 4666-4670, 2008. DOI:10.1021/om800508s
17. I. Yu, M. Takayanagi, M. Nagaoka, "Intrinsic Alteration in the Partial Molar Volume on the Protein Denaturation: Surficial Kirkwood-Buff Approach", *J. Phys. Chem. B.* 113(11), 3542-3547, Mar. 2009. DOI:10.1021/jp808575k
18. S. Koseki, T. Asada, T. Matsushita, "Theoretical Study on Phosphorescent Materials for Organic Electro-Luminescent Devices", *J. Comp. Theo. Nanoscience*, Vol.6, No.6, 1352-1360, June 2009. DOI:10.1166/jctn.2009.1184
19. T. Asada, S. Nagase, K. Nishimoto, S. Koseki, "Simulation Study of Interactions and Reactivities between NADH Cytochrome b5 Reductase and Cytochrome b5", *J. Mol. Liq.*, 147(1-2), 139-144, 2009, DOI:10.1016/j.molliq.2009.01.006
20. A. A. Dahy, N. Koga, "Theoretical Study on the Reaction Mechanism for the Formation of 2-Methylpyridine Co (I) Complex from Cobaltacyclopentadiene and Acetonitrile", *Organometallics*, 28(13), 3636-3649, May 2009. DOI: 10.1021/om900025m.
21. S. Koseki, N. Shimakura, Y. Fujimura, T. Asada, H. Kono, "Spin-orbit Coupling Effects in Dihydrides of Third-row Transition Elements. II. Interplay of Nonadiabatic Coupling in the Dissociation Path of Rhenium Dihydride", *Journal of Chemical Physics*, 131(4), 44122-44129, July 2009. DOI: 10.1063/1.3176510.
22. T. Asada, S. Hamamura, T. Matsushita, S. Koseki, "Theoretical Study on the Absorption Spectra of Fac-Ir(ppy)_3 in the Amorphous Phase of Organic Electro-Luminescent Devices", *Research on Chemical Intermediates*, 35, 8-9, Nov. 2009. DOI: 10.1007/s11164-009-0079-8.
23. N. Takenaka, Y. Koyano, Y. Nakagawa, M. Nagaoka, "An Optimum Strategy for Solution Chemistry Using Semiempirical Molecular Orbital Method: Importance of Description of Charge Distribution", *Journal of Computational Chemistry*, 31, 1287-1296, Oct. 2009. DOI: 10.1002/jcc.21416.
24. N. Takenaka, Y. Koyano, M. Nagaoka, "Microscopic Hydration Mechanism in the Ammonia Dissolution Process: Importance of the Solute QM Polarization", *Chemical Physics Letters*, 485(119), 119-123, Jun. 2010. DOI: 10.1016/j.cplett.2009.12.056.
25. Y. Koyano, N. Takenaka, Y. Nakagawa, M. Nagaoka, "On the Importance of

- Lennard–Jones Parameter Calibration in QM/MM Framework: Reaction Path Tracing via Free Energy Gradient Method for Ammonia Ionization Process in Aqueous Solution”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol.83, No.5, pp.486-494, April 2010. (DOI: 10.1246/bcsj.20090296)
26. Y. Koyano, N. Takenaka, Y. Nakagawa, M. Nagaoka, “An Optimum Strategy for Solution Chemistry Using Semiempirical Molecular Orbital Method II: Primary Importance of Reproducing Electrostatic Interaction in the QM/MM Framework”, *Journal of Computational Chemistry*, vol.31, No.14, pp.2628-2641, May 2010. (DOI: 10.1002/jcc.21558)
 27. K. Takano, N. Koga, T. Matsushita, K. Hashimoto, H. Hosoya, H. Matsuzawa, U. Nagashima, T. Nishikawa, H. Wasada, S. Yamabe, M. Tachikawa, M. Hada, “A Hybrid Data Base: Quantum Chemistry Literature Data Base II—New Concept and New Methodology—”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol.83, No.6, pp.660-666, June 2010. (DOI: 10.1246/bcsj.20100042)
 28. A. A. Dahy, N. Koga, “Theoretical Study of Formation of Pyridines By Interaction of A Cobaltacyclopentadiene with Model Nitriles (Hydrogen Cyanide or Trifluoroacetonitrile): Electronic Effects of Nitriles on The Reaction Mechanism”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol.83, No.6, pp.660-666, June 2010. (DOI: 10.1246/bcsj.20100042)
 29. M. Takayanagi, C. Iwahashi, M. Nagaoka, “Structural Dynamics of Clamshell Rotation during the Incipient Relaxation Process of Photodissociated Carbonmonoxy Myoglobin: Statistical Analysis by the Perturbation Ensemble Method”, *The Journal of Physical Chemistry*, vol.114, No.38, pp.12340-12348, September 2010. (DOI: 10.1021/jp9110635)
 30. I. Yu, T. Tasaki, K. Nakada, M. Nagaoka, “Influence of Hydrostatic Pressure on Dynamics and Spatial Distribution of Protein Partial Molar Volume: Time-Resolved Surficial Kirkwood-Buff Approach”, *The Journal of Physical Chemistry*, vol.114, No.38, pp.12392-12397, September 2010. (DOI: 10.1021/jp1043267)
 31. T. Uemura, N. Yanai, S. Watanabe, Hideki Tanaka, Ryohei Numaguchi, Minoru T. Miyahara, Yusuke Ohta, Masataka Nagaoka and Susumu Kitagawa, “Unveiling Thermal Transitions of Polymers in Subnanometre Pores”, *Nature Communications*, vol.1, Article No.83, October 2010. (DOI: 10.1038/ncomms1091)
 32. S. Koseki, T. Hisashima, T. Asada, A. Toyota, N. Matsunaga, “Tetra-hydrides of Third-Row Transition Elements: Spin-Orbit Coupling Effects on the Stability of Rhenium Tetra-hydride”, *The Journal of Chemical Physics*, vol.133, No.17, pp.174112-174120, November 2010. (DOI: 10.1063/1.3495680)
 33. N. Mohan, N. Koga, C. H. Suresh, “Comparison of Aromatic NH- π , OH- π , and CH- π Interactions of Alanine Using MP2, CCSD, and DFT Methods”, *Journal of Computational Chemistry*, vol.31, No.16, pp.2874-2882, December 2010. (DOI: 10.1002/jcc.21582)
 34. T. Okamoto, K. Yamada, Y. Koyano, T. Asada, N. Koga, M. Nagaoka, “A Minimal Implementation of the AMBER-GAUSSIAN Interface for Ab Initio QM/MM-MD Simulation”, *Journal of Computational Chemistry*, vol.32, No.5, pp.932-942, October 2010. (DOI: 10.1002/jcc.21678)
 35. T. Asada, M. Nagaoka, S. Koseki, “Ab Initio Electron Correlated Studies on the Intracuster Reaction of $\text{NO}+(\text{H}_2\text{O})_n \rightarrow \text{H}_3\text{O}+(\text{H}_2\text{O})_{n-2}$ (HONO) ($n=4$ and 5)”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol.13, pp.1590-1596, November 2010. (DOI: 10.1039/C0CP01077D)
 36. K. Ishii, S. Adachi, “Transition of Streamline Patterns in Three-Dimensional Cavity Flows”, *Theoretical and Applied Mechanics Japan*, vol.59, pp.203-210,

2011. DOI: 不明
37. M. Ishigaki, S. Adachi, K. Ishii, "Stability of Thermo-acoustic Oscillation in a Closed Tube by Numerical Simulation", *Fluid Dynamic Research*, vol.43, No.8, Aug.2011. DOI: 不明
 38. K. Yamada, Y. Koyano, T. Okamoto, T. Asada, N. Koga, M. Nagaoka, "Toward a New Approach for Determination of Solute's Charge Distribution to Analyze Interatomic Electrostatic Interactions in QM/MM Simulations", *Journal of Computational Chemistry*, vol.32, No.14, pp.3092-3104, November 2011. (DOI: 10.1002/jcc.21893)
 39. N. Takenaka, Y. Kitamura, Y. Koyano, T. Asada, M. Nagaoka, "Reaction Path Optimization and Vibrational Frequency Analysis via Ab Initio QM/MM Free Energy Gradient (FEG) Method: Application to Isomerization Process of Glycine in Aqueous Solution", *Theoretical Chemistry Accounts*, 130, 215-226, 2011. (DOI: 10.1007/s00214-011-0962-4)
 40. M. Takayanagi, M. Nagaoka, "Incipient Structural and Vibrational Relaxation Process of Photolyzed Carbonmonoxy Myoglobin: Statistical Analysis by Perturbation Ensemble Molecular Dynamics Method", *Theoretical Chemistry Accounts*, 130, 1115-1129, 2011. (DOI: 10.1007/s00214-011-0992-y)
 41. Y. Kitamura, N. Takenaka, Y. Koyano, M. Nagaoka, "On the Smoothing of Free Energy Landscape of Solute Molecules in Solution: A Demonstration of the Stability of Glycine Conformers via Ab Initio QM/MM Free Energy Calculation", *Chemical Physics Letters*, 514, 261-266, 2011. (DOI:10.1016/j.cplett.2011.08.061)
 42. T. Asada, K. Ohta, T. Matsushita, S. Koseki, "QM/MM Investigation of the Degradation Mechanism of the Electron-Transporting Layer", *Theoretical Chemistry Accounts*, 130, 439-448, 2011. (DOI: 10.1007/s00214-011-1020-y)
 43. K. Ishii, S. Adachi, "Dependence on the Aspect Ratio of Streamline Patterns in Three-Dimensional Cavity Flows", *Theoretical and Applied Mechanics Japan*, vol.60, 53-61, 2012. (DOI:不明)
 44. N. Sugimoto, K. Ishii, "Spontaneous Gravity Wave Radiation in a Shallow Water System on a Rotating Sphere", *Journal of the Meteorological Society of Japan*, vol.90, No.1, pp.101-125, 2012. (DOI:10.2151/jmsj.2012-106)
 45. M. Hiyama, N. Koga, "Theoretical Study of Electron Transfer in Rhodobacter Sphaeroides Reaction Center", *Photochemistry and Photobiology*, 87, 1297-1307, 2011. (DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.00997.x)
 46. K. Fukumoto, A. A. Dahy, T. Oya, K. Hayasaka, M. Itazaki, N. Koga, and H. Nakazawa, "O-CN Bond Cleavage of Cyanates by a Transition-Metal Complex", *Organometallics*, 31, 787-790, 2012. (DOI: 10.1021/om201257h)
 47. K. Yamada, Y. Koyano, T. Okamoto, T. Asada, N. Koga, M. Nagaoka, "Toward a new approach for determination of solute's charge distribution to analyze interatomic electrostatic interactions in quantum mechanical/molecular mechanical simulations", *J. Comp. Chem.*, 32, 3092-3104, 2011. (doi: 10.1002/jcc.21893.)
 48. N. Takenaka, Y. Kitamura, Y. Koyano, M. Nagaoka, "The Number-Adaptive Multiscale QM/MM Molecular Dynamics Simulation: Application to Liquid Water", *Chemical Physics Letters*, 524, 56-61, 2012. (doi.org/10.1016/j.cplett.2011.12.053)
 49. K. Yamada and N. Koga, "Variationally Determined Electronic States for the Theoretical Analysis of Intramolecular Interaction. I. Resonance Energy and Rotational Barrier of the C-N Bond in Formamide and its Analogues", *Theor. Chem. Acc.*, **in press**.
 50. M. Hiyama, H. Akiyama, K. Yamada, and N. Koga, "Theoretical study of

Absorption and Fluorescence Spectra of Firefly Luciferin in Aqueous Solutions”, Photochem. Photobiol., **in press**.

51. I. Yu, K. Nakada, M. Nagaoka, “Spatio-Temporal Characteristics of the Transfer Free Energy of Apomyoglobin into the Molecular Crowding Condition with Trimethylamine N-oxide: A Study with Three Types of the Kirkwood-Buff Integral.”, The Journal of Physical Chemistry B, **in press**.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 長岡正隆, 小谷野哲之, “自由エネルギー勾配法による溶液化学反応エルゴードグラフ”, 分子シミュレーション研究会誌“アンサンブル”, Vol.10, No.3, 12-17, 7月, 2008.
2. 長岡正隆, “凝集反応系のマルチスケールシミュレーション—溶液反応, 酵素反応, 表面反応を理論的に解明する”, 化学(化学同人), 9月号, 63, 9, 70-71, 8月, 2008.
3. 長岡正隆, “すぐできる分子シミュレーションビギナーズマニュアル”, (ISBN-10: 4061543563), 291 ページ, 12月, 2008, 講談社サイエンティフィク.
4. M. Nagaoka, I. Yu, M. Takayanagi, "Energy Flow Analysis in Proteins via Ensemble Molecular Dynamics Simulations: Time-Resolved Vibrational Analysis and Surface Kirkwood-Buff Theory", Proteins: Energy, Heat and Signal Flow, 169-196, Sep. 2009. ISBN 978-1-4200-8703-1.
5. 長岡正隆, “凝縮系化学反応とポテンシャル関数—反応性ポテンシャル局面を求めて—”, 分子シミュレーション研究会誌“アンサンブル”, Vol.11, No.3, 18-21, 7月, 2009.
6. 高柳昌芳, “水溶液中における生体高分子の緩和過程の理論的研究”, 分子シミュレーション研究会誌“アンサンブル”, Vol.12, No.2, 44-46, 4月, 2010.
7. 計算科学講座 第6巻 第2部 計算科学の展開 「分子システムの計算科学—電子と原子の織成す多体系のシミュレーション—」, 第3章 化学反応の計算科学, 長岡正隆 (分担執筆 96 ページ), 2010年, ISBN 978-4-320-12271-0.
8. 竹中則雄, “小分子の溶媒和と溶液反応の化学過程に関する理論的研究”, 分子シミュレーション研究会誌“アンサンブル”, Vol.13, No.2, 88-92, 4月, 2011.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 13件、国際会議 14件)

(国内会議)

1. 古賀伸明 (名大院情報科学), “有機遷移金属錯体の構造および反応機構と触媒作用に関する理論的研究”, 日本化学会第88春季年会, 東京, 2008年3月27日.
2. 長岡正隆 (名大院情報科学), “凝縮系化学反応とポテンシャル関数”, 第22回分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008年11月17日.
3. 長岡正隆 (名大院情報科学), “化学反応と分子シミュレーション”, 第2回分子シミュレーションスクール, 岡崎, 2008年12月24日.
4. 長岡正隆 (名大院情報科学), “凝集反応系マルチスケールシミュレーションの展望” 特定領域研究「実在系の分子理論」研究会「理論化学・分子科学の学術動向と今後」, 東京, 2009年3月3日.
5. 高柳昌芳, 長岡正隆 (名大院情報科学), “アンサンブル MD 法によるグロビンタンパク質緩和過程の統計的解析”, 分子科学を基盤とした生命活動への理論的アプローチ, 大阪大学, 2009年12月3日.
6. 麻田俊雄 (阪府大院理), “QM/MM 法を用いたタンパク質の触媒機構に関する研究”, 触媒学会の計算機利用の研究会, 大阪大学(豊中キャンパス), 2009年12月4日.
7. 麻田俊雄 (阪府大院理), “QM/MM-MD シミュレーションによる機能性物質の解析”, 近畿化学協会, 大阪科学技術センター, 2010年5月21日.
8. 長岡正隆 (名大院情報科学), “凝集系化学反応の理論的展開 —QM/MM 法と自由エネルギー勾配法—”, 第106回触媒討論会, 山梨大学甲府キャンパス, 2010年9月17

- 日.
9. 長岡正隆(名大院情報科学), “生体高分子の分子動力学シミュレーション —現状と展望—”, 岡山大・立命館大共催研究会力学と統計力学のはざま, 立命館大学, 2010年9月26日.
 10. 麻田俊雄(阪府大院理), “Ab initio QM/MM-MD シミュレーションを用いた自由エネルギー面上の反応経路最適化”, CACフォーラム—泊研修会リゾートピア熱海, 2011年10月6日-7日.
 11. 長岡正隆(名大院情報科学), “生体高分子の分子動力学シミュレーション —現状と展望—”, 蛋白研セミナー(分子科学を基盤とした生命活動への理論的アプローチ), 大阪大学蛋白質研究所, 2011年11月21-22日.
 12. 長岡正隆(名大院情報科学), “溶液化学反応”, 第5回分子シミュレーションスクール, 岡崎, 2011年12月12日.
 13. 長岡正隆(名大院情報科学), “分子凝集状態で起こる反応や緩和を、今「計算化学」はどう捉えるか”, 平塚シンポジウム, 神奈川大学湘南平塚キャンパス, 2012年3月9日.

(国際会議)

1. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “A Computational Chemical Approach for Dealing with Protein Functions - Turning Around Myoglobin”, Mini-Symposium on Theoretical Chemistry of Condensed Phase, Nagoya, March 14, 2007.
2. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Statistically Studying Condensed-State Chemistry with Molecular Dynamics Simulations”, International Symposium on “Molecular Theory for Real Systems”, Kyoto, Jul. 27-29, 2007.
3. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Toward Understanding Protein Functions: A Computational Chemical Approach”, Joint Symposium of 5th Japan-China Crossover Science Symposium (JCCSS5), Mito, Feb. 28-29, 2008.
4. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Toward Absolute Reaction Rate Theory In Solution Via Free Energy Gradient Method With Extensive Molecular Dynamics Simulations”, ANSCSE13 (Annual Symposium on Computational Science and Engineering), Bangkok (Thailand), Mar. 25-27, 2009.
5. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Toward Absolute Reaction Rate Theory in Solution via Free Energy Gradient Method with Extensive QM/MM Molecular Dynamics Simulations”, The 3rd Japan-Czech-Slovak symposium on Theoretical and Computational Chemistry, Bratislava/Slovak, Oct. 10, 2009.
6. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Computational Chemical Studies Toward Dealing with Protein Functions - Turning around Myoglobin -”, Pure and Applied Chemistry International Conference 2010 (PACCON 2010), Ubon Ratchathani/Thailand, Jun. 22, 2010.
7. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Ammonia Dissolution Process into Water: An Approach by the Free Energy Gradient Method.”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu/ Hawaii/ USA, December 16, 2010.
8. T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Theoretical Investigation of the Enzymatic Reaction by using QM/MM Calculations”, Jawaharlal Nehru University (India), Jan. 20, 2011.
9. T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Computational Approach for Enzymatic Reaction using QM/MM Method”, The 3rd International Conference

of the OCU Advanced Research Institute for Natural Science and Technology (OCARINA), 大阪市立大学, 2011 年 3 月 7 日.

10. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Free Energy Landscape of Glycine Isomerization in Aqueous Solution: Application of ab Initio QM/MM MD-Free Energy Gradient (FEG) Method”, Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011) (Santiago de Compostela/Spain), July 21, 2011.
11. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Ab Initio QM/MM-MD-Free Energy Gradient (FEG) Method: Free Energy Landscape of Glycine Isomerization”, 14th Asian Chemical Congress (14ACC) (Bangkok/Thailand), Sep. 6, 2011.
12. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Ab Initio QM/MM-MD-Free Energy Gradient (FEG) Method: Free Energy Landscape of Glycine Isomerization”, XVIth International Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics (Kanazawa/Japan), Sep. 16, 2011.
13. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Exploring Free Energy Landscapes in Solution Chemical Reactions and Enzymatic Reactions: Ab Initio QM/MM-MD-Free Energy Gradient (FEG) Method”, Applied Theory On Molecular Systems 2011 (ATOMS2011) (Hyderabad/India), Nov. 2-5, 2011.
14. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Exploring Free Energy Landscapes in Solution Chemical Reactions and Enzymatic Reactions: Ab Initio QM/MM-MD-Free Energy Gradient (FEG) Method”, Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON2012) (Chiang Mai/Thailand), Jan. 12, 2012.

② 口頭発表 (国内会議 33 件、国際会議 11 件)
(国内会議)

1. 高柳昌芳, 奥村博人, 長岡正隆(名大院情報科学), “アンサンブル摂動法によるMbC O光解離に伴う局所構造変形の解析”, 第 20 回分子シミュレーション討論会, 仙台国際センター, 2006 年 11 月 27 日.
2. 小谷野哲之, 竹中規雄, 中川幸紀, 長岡正隆(名大院情報科学), “アンモニアイオン化反応の遷移状態に及ぼす溶媒効果の研究”, 第 20 回分子シミュレーション討論会, 仙台国際センター, 2006 年 11 月 27 日.
3. 竹中規雄, 小谷野哲之, 中川幸紀, 長岡正隆(名大院情報科学), “アンモニア溶解過程の微視的水和機構に関する理論的研究”, 日本化学会第 87 春季年会, 関西大学千里山キャンパス, 2007 年 3 月 26 日.
4. 優乙石, 長岡正隆(名大院情報科学), “タンパク質表面における補償溶質エクトイン選択的排除の理論的考察”, 日本化学会第 87 春季年会, 関西大学千里山キャンパス, 2007 年 3 月 26 日.
5. 優乙石, 長岡正隆(名大院情報科学), “エクトイン水溶液中のタンパク質表面における選択的水和発現機構の分子論的考察”, 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 14 日-16 日.
6. 高柳昌芳, 岩橋知令, 長岡正隆(名大院情報科学), “CO リガンド光解離により誘起されるヘモグロビンサブユニット構造変形の理論的解析”, 第 1 回分子科学討論会, 仙台, 2007 年 9 月 17 日-20 日.
7. 太田雄介, 人見晴子, 岡本拓也, 長岡正隆, “有機溶媒中におけるメチルリチウムの会合状態に関する理論的研究”, 第 21 回分子シミュレーション討論会, 金沢, 2007 年 11 月 26 日-28 日.
8. 山田健太, 麻田俊雄, 長岡正隆, 古賀伸明(名大院情報科学、阪府大院理), “QM/MM-MD 計算の結果に基づいた、溶質分子の電荷分布の評価法とそのダイナミクス”, 第2回分子科学討論会福岡 2008, 福岡(福岡国際会議場), 2008 年 9 月 27 日.

9. 古賀伸明, 会田昭二郎, タルディフオリビエ, 若槻 康雄(名大院情報科学, 理研, 日大文理), “ブタジエン 1, 4-重合の新規反応機構: 希土類メタロセンカチオン/トリアルキルアルミ系についての DFT による検討”, 第 55 回有機金属化学討論会, 堺(阪府大), 2008 年 9 月 29 日
10. 優乙石(青学院化学生命), 長岡正隆(名大院情報科学), “表面 Kirkwood-Buff 積分法によるタンパク質部分モル体積不変性の微視的理解”, 第 12 回理論化学討論会, 東京大学, 2009 年 5 月 30 日.
11. 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), “MbCO 光解離直後に生じる非等方的緩和過程の高分解能解析”, 第 12 回理論化学討論会, 東京大学, 2009 年 5 月 30 日.
12. 優乙石(青学院化学生命), 長岡正隆(名大院情報科学), “部分モル体積の空間分布から見たタンパク質変性: カークウッド-バフ積分法による考察”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 23 日.
13. 高柳昌芳, 大槻進, 長岡正隆(名大院情報科学), “光解離 MbCO ヘム近傍領域への非等方的余剰エネルギー緩和過程の理論的研究”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 24 日.
14. 優乙石(青学院化学生命), 長岡正隆(名大院情報科学), “タンパク質体積パラドックスの分子描像: 表面カークウッド-バフ積分法による考察”, 第 47 回生物物理学会年会, 徳島, 2009 年 10/31-11/1.
15. 近藤慶長, 石井克哉(名古屋大学), “結合コンパクト差分スキームを用いたマルチグリッド法の収束性”, 日本応用数理学会 2010 年会, 明治大学, 2010 年 9 月 9 日.
16. 優乙石, 中田恭子, 長岡正隆(青学院化学生命, 名大院情報科学), “アポミオグロビン部分モル体積のダイナミクスおよび空間分布に及ぼす高静水圧の影響: 時間分解カークウッド-バフ積分法による考察”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 16 日.
17. 竹中規雄, 小谷野哲之, 北村勇吉, 麻田俊雄, 長岡正隆(名大院情報科学, 阪府大院理), “自由エネルギー面上での水溶液中グリシンの分子内プロトン移動の反応経路探索”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 17 日.
18. 小谷野哲之, 竹中規雄, 長岡正隆(名大院情報科学), “自由エネルギー勾配法による水溶液中アンモニウムイオン化過程の反応経路探索: 分極効果の重要性”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 17 日.
19. 優乙石, 中田恭子, 長岡正隆(青学院化学生命, 名大院情報科学), “補償溶質エクトインによる蛋白質構造安定化の分子機構: 分子動力学シミュレーション法による微視的理解”, 第 11 回極限環境生物学会年会, 京都大学, 2010 年 11 月 15 日.
20. 瀬古口智, 石井克哉, 松岡和哉(名古屋大学), “直交格子系中の円柱境界に対応した結合コンパクト差分法を用いた流れ”, 数値流体力学シンポジウム, 慶応大学, 2010 年 12 月.
21. 近藤慶長, 石井克哉(名古屋大学), “結合コンパクト差分スキームを使ったマルチグリッド法による非圧縮性流体解析”, 数値流体力学シンポジウム, 慶応大学, 2010 年 12 月.
22. 石井克哉, 安達静子(名古屋大学), “3 次元キャビティ流れの流線パターンのアスペクト比依存性”, 第 60 回理論応用力学講演会, 東京工業大学, 2011 年 3 月 8 日-10 日.
23. 樋山みやび, 古賀伸明(名大院情報科学), “紅色光合成細菌の反応中心における置換基効果の理論的研究”, 日本化学会第 91 春季年会, 神奈川大学, 2011 年 3 月 28 日.
24. 優乙石, 中田恭子, 長岡正隆(青学院化学生命, 名大院情報科学), “タンパク質部分モル体積のダイナミクス及び空間分布に及ぼす高静水圧の影響: 時間分解カークウッド-バフ法による考察”, 日本化学会第 91 春季年会, 神奈川大学, 2011 年 3 月 28 日.
25. 長岡正隆(名大院情報科学), “化学反応のマルチスケールシミュレーション”, 計算数理工学フォーラム, 愛知工業大学, 2011 年 3 月 30 日.
26. 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), “摂動アンサンブル MD 法による光解離 MbCO の初期緩和過程の高分解能解析”, 第 49 回生物物理学会年会, 兵庫県姫路市,

2011年9月16日.

27. 優乙石, 中田恭子, 長岡正隆(青学院化学生命, 名大院情報科学), “高压が誘起するタンパク質周囲の水和体積変化: 分子動力学シミュレーションと組み合わせたカークウッド-バフ法によるアプローチ”, 第49回生物物理学会年会, 兵庫県姫路市, 2011年9月17日
28. 栗崎以久男, 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), “計算機シミュレーションによるアロステリック相互作用伝達メカニズムの研究”, 第49回生物物理学会年会, 兵庫県姫路市, 2011年9月18日
29. 優乙石, 中田恭子(青山学院化学生命), 長岡正隆(名大院情報科学), “高静水圧が及ぼすアポミオグロビンの遠位水和体積変化: 分子動力学法と連携するカークウッド-バフ積分法による考察”, 第5回分子科学会 2011, 札幌(札幌コンベンションセンター), 2011年9月22日.
30. 北村勇吉, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), “水溶液中グリシン配座異性体の安定性 - Ab initio QM/MM-MD 法による自由エネルギー地形の平坦化 -”, 第5回分子科学討論会 2011, 札幌(札幌コンベンションセンター), 2011年9月23日.
31. 近藤祐介, 佐藤亮介, 石井克哉, “反復解法における三重対角行列反転のための並列解法”, 日本応用数理学会 2011 年度年会, 京都(同志社大学), 2011年9月.
32. 近藤祐介, 石井克哉, 安達静子, “ブロック三重対角行列の並列解法”, 数値流体力学シンポジウム, 大阪(大阪大学), 2011年12月.
33. 竹中規雄, 北村勇吉, 小谷野哲之, 長岡正隆, “分子数適応階層型 QM/MM-MD 法による水和構造の理論的研究”, 第25回分子シミュレーション討論会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2011年12月7日.

(国際会議)

1. K. Matsuoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), K. Ishii (Informa. Tech. Center, Nagoya Univ.), “Stable Combined Compact Difference Scheme with an Arbitrary Boundary Condition”, 6th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, Zürich, Jul. 16-20, 2007.
2. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Free Energy Gradient Method: Statistically Studying Condensed-State Chemistry with Molecular Dynamics Simulations”, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing (China), Sep. 22-26, 2007.
3. K. Matsuoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), K. Ishii (Informa. Tech. Center, Nagoya Univ.), “Boundary Conditions for Combined Compact Difference scheme with High Resolution”, 8th World Congress on Computational Mechanics, Venice (Italy), June 30-July 4, 2008.
4. M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Absolute Reaction Rates in Solution via Free Energy Gradient Method with Molecular Dynamics Simulations”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep. 18, 2008.
5. I. Yu, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Surficial Kirkwood-Buff Approach Combined with All-Atom Molecular Dynamics Simulation: Analysis of Solvent Structure around Biomolecules”, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2008, Nagoya, Nov. 27-29, 2008.
6. I. Yu (Dep. of Chem. and Biol. Sci., Aoyama Gakuin Univ.), M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Molecular Picture of Protein Volume Paradox: A Study by Surficial Kirkwood-Buff Integral Method”, The Fourth Asian Pacific Conference of Theoretical & Computational Chemistry (Port

- Dickson, Malaysia), Dec. 22, 2009.
7. K. Ishii (Informa. Tech. Center, Nagoya Univ.), S. Adachi, "Streamlines of Vortical Flows in 3D Lid-Driven Cavities", ECCOMAS CFD 2010, Lisbon/Portugal, June 17, 2010.
 8. K. Ishii (Informa. Tech. Center, Nagoya Univ.), S. Adachi, "Streamline patterns of Vortical Flows in 3D Lid-driven Cavities", Japan-Russia Workshop on Numerical Investigation of Hydrodynamic Instabilities and Turbulence with High-performance Computing, Okayama, 2010.10.6-7.
 9. K. Ishii (Informa. Tech. Center, Nagoya Univ.), S. Adachi (TIU), "Poincare Sections of Three-Dimensional Lid-Driven Cavity Flow", 7th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, Vancouver (CANADA), 2011.7.18-22.
 10. K. Ishii, C. Ota, S. Adach, "Torus Streamlines in the 3D Steady Lid-driven Cavity Flows", APS DFD meeting 2011, Baltimore, Nov. 21-23, 2011.
 11. S. Adachi, K. Ishii and C. Ota, "Chaotic Streamlines in Cavity Flows", IUTAM Symposium on 50 Years of Chaos, Kyoto, Nov. 29-12. 2, 2011.

③ ポスター発表 (国内会議 96 件、国際会議 32 件)
(国内会議)

1. 中川幸紀, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), "アンモニア水溶液における NH_4^+ - OH^- 対の水和構造の解析", 第 20 回分子シミュレーション討論会, 仙台国際センター, 2006 年 11 月 27 日.
2. 岩橋知令, 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), "アンサンブル摂動法による CO リガンド光解離に伴う単量体ヘモグロビンサブユニット構造変形の解析", 第 20 回分子シミュレーション討論会, 仙台国際センター, 2006 年 11 月 28 日.
3. 太田雄介, 人見晴子, 出村彰光, 岡本拓也, 長岡正隆(名大院情報科学), "結晶中および有機溶媒中にメチルリチウムの会合状態に関する理論的研究", 第 2 回計算科学フロンティアフォーラム, 東京ガーデンパレス, 2007 年 2 月 27 日.
4. 高柳昌芳, 奥村博人, 長岡正隆(名大院情報科学), "MbCO 光解離過程に伴う非等方的構造変化の高分解能解析", 第 2 回計算科学フロンティアフォーラム, 東京ガーデンパレス, 2007 年 2 月 27 日.
5. 高柳昌芳, 奥村博人, 長岡正隆(名大院情報科学), "リガンド光解離により生じる MbCO 構造変形の理論的解析", 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 15 日.
6. 人見晴子, 太田雄介, 長岡正隆(名大院情報科学), 松田亮太郎, 北川進(京都大学) "多孔性配位高分子結晶 CPL-1 に対する酸素分子吸蔵に関する理論的研究", 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 14 日.
7. 岡本拓也, 長岡正隆(名大院情報科学), "凝集反応系における分子熱浴の励起・緩和過程の取り扱い", 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 15 日.
8. 小谷野哲之, 竹中規雄, 中川幸紀, 長岡正隆(名大院情報科学), "アンモニアイオン化反応における水和構造変化とエネルギー的安定性の解析", 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 15 日.
9. 山田健太, 古賀伸明(名大院情報科学), "分子内相互作用の理論解析", 第10回理論化学討論会, 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 14 日-16 日.
10. 麻田俊雄, 臼井靖弘(阪府大院理), "Poisson-Boltzmann 誘電連続モデルを用いたイオン対の水和自由エネルギーの解析", 第10回理論化学討論会, 名古屋, 2007 年 5 月 14 日-16 日.
11. 優乙石, 長岡正隆(名大院情報科学), "エクトイン水溶液中のタンパク質および小ペプチド表面における選択的水和の微視的描像", 第 1 回分子科学討論会, 仙台, 2007 年 9 月 18 日.
12. 小谷野哲之, 竹中規雄, 中川幸紀, 長岡正隆(名大院情報科学), "自由エネルギー勾

- 配法による溶質分子の構造最適化:溶媒分子の動的効果”,第1回分子科学討論会,仙台,2007年9月20日.
13. 山田健太,古賀伸明(名大院情報科学),“分子内相互作用の理論研究3”,第1回分子科学討論会,仙台,2007年9月20日.
 14. 高橋迪禎,麻田俊雄,小関史朗(阪府大院理),“ペプチド結合を介したプロトン移動反応に対する α ヘリックスの影響の理論的解析”,第1回分子科学討論会,仙台,2007年9月17日.
 15. 臼井靖弘,麻田俊雄,小関史朗(阪府大院理),“イオン対における局所比誘電率を用いた誘電連続モデルの開発”,第1回分子科学討論会,仙台,2007年9月18日.
 16. 久島孝昭,麻田俊雄,小関史朗(阪府大院理),“ $\text{HfH}_4, \text{TaH}_4, \text{ReH}_4$ の構造変形に関する相対論的研究”,第1回分子科学討論会,仙台,2007年9月20日.
 17. 中川幸紀,小谷野哲之,竹中規夫,長岡正隆(名大院情報科学),“アンモニアイオン化反応の微視的機構に関する理論的研究”,第21回分子シミュレーション討論会,金沢,2007年11月26日.
 18. 岩橋知令,高柳昌芳,長岡正隆(名大院情報科学),“COリガンド光解離により誘起されるヘモグロビンサブユニット構造変形の理論的解析”,第21回分子シミュレーション討論会,金沢,2007年11月26日.
 19. 高柳昌芳,岩橋知令,長岡正隆(名大院情報科学),“光解離 MbCO におけるグロビン部内余剰振動エネルギー緩和経路の理論的研究”,第21回分子シミュレーション討論会,金沢,2007年11月26日. (ベストポスター賞)
 20. 優 乙石,長岡正隆(名大院情報科学),“表面 Kirkwood-Buff 法による補償溶質エクトイン選択的排除の分子論的理解”,日本化学会第88春季年会,東京,2008年3月29日.
 21. 竹中規雄,小谷野哲之,中川幸紀,長岡正隆(名大院情報科学),“アンモニア溶解過程の微視的水和機構:溶質 QM 分極とファンデルワールス相互作用のハイブリッド表現の重要性”,日本化学会第88春季年会,東京,2008年3月29日.
 22. 中川幸紀,小谷野哲之,竹中規夫,長岡正隆(名大院情報科学),“自由エネルギー勾配法による水溶液中アンモニアイオン化反応に関する理論的研究”,日本化学会第88春季年会,東京,2008年3月29日.
 23. 太田雄介,人見晴子,長岡正隆(名大院情報科学),“金属-有機マイクロ孔物質における分子吸着状態に関する計算科学的研究”,第3回計算科学フロンティアフォーラム,東京,2008年9月9日.
 24. 高柳昌芳,岩橋知令,長岡正隆(名大院情報科学),“MbCOリガンド光解離により生じる局所構造変化の理論的研究”,第3回計算科学フロンティアフォーラム,東京,2008年9月9日.
 25. 久島孝昭,麻田俊雄,豊田東雄,小関史朗(阪府大院理,山形大教),“Spin-Orbit Coupling Effects in Rhenium Tetra-Hydrides”,第2回分子科学討論会,福岡国際会議場,2008年9月25日.
 26. 松下武司,近藤正一,室本和美,麻田俊雄,小関史朗(チッソ,阪府大院理),“有機 EL 化合物の燐光および電荷移動度に関する理論的研究”,第2回分子科学討論会,福岡国際会議場,2008年9月25日.
 27. 麻田俊雄,西本吉助,小関史朗(阪府大院理,阪市大理),“電子転移酵素シトクロム b5 の活性に関する理論的研究”,第二回分子科学討論会,福岡国際会議場,2008年9月25日.
 28. 岩橋知令,高柳昌芳,長岡正隆(名大院情報科学),“COリガンド光解離後に生じるヘモグロビンサブユニット構造変形の理論的解析”,第2回分子科学討論会,福岡,2008年9月25日.
 29. 小谷野哲之,竹中規雄,長岡正隆(名大院情報科学),“アンモニアイオン化反応の水和構造変化に関する理論的研究”,第2回分子科学討論会,福岡,2008年9月25日.
 30. 小谷野哲之,竹中規雄,長岡正隆(名大院情報科学),“水溶液中アンモニアの微視的

- 反応機構に関する理論的研究”, 第 22 回分子シミュレーション討論会, 岡山, 2008 年 11 月 17 日.
31. 麻田俊雄, 小関史郎(阪府大院理), “NO+(H₂O)_n クラスター内反応に関する理論的研究”, 第 12 回理論化学討論会, 東京大学, 2009 年 5 月 28 日.
 32. 浜村秀平, 麻田俊雄, 小関史郎(阪府大院理), “有機 Electro-Luminescence(EL)分子の平衡構造および吸収波長に関する理論的研究”, 12 回分子科学討論会, 東京大学本郷キャンパス, 2009 年 5 月 28 日.
 33. 小関史郎, 麻田俊雄, 太田健一(阪府大院理), “QM/MM 計算を用いた Alq₃ と LiF 界面の構造と電子状態に関する理論的研究”, 12 回分子科学討論会, 東京大学本郷キャンパス, 2009 年 5 月 29 日.
 34. 小島幸弘, 古賀伸明(名大院情報科学), “ガドリニウム錯体触媒によるブタジエン重合の反応機構の理論的解析”, 第 12 回理論化学討論会, 東京(東大), 2009 年 5 月 29 日.
 35. A. A. Dahy, 古賀伸明(名大院情報科学), 中沢浩(阪市大理), “鉄シリン錯体によるシアナミドとジメチルシアナミドの N-CN 結合切断反応の理論的研究”, 第 56 回有機金属化学討論会, 京都(同志社), 2009 年 9 月 11 日.
 36. 竹中規雄, 麻田俊雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学, 阪府大院理), “FEG-NEB 法による水溶液中グリシン異性化反応に関する理論的研究”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 22 日.
 37. 小島幸弘, 古賀伸明(名大院情報科学), “ガドリニウム錯体触媒によるブタジエンの重合反応に関する理論的解析”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋, 2009 年 9 月 23 日.
 38. 太田健一, 麻田俊雄, 小関史郎(阪府大院理), “QM/MM シミュレーションを用いた電子輸送材料の理論的解析”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 23 日.
 39. 浜村秀平, 麻田俊雄, 小関史郎(阪府大院理), “CBP にドーピングされた Ir(ppy)₃ の平衡構造およびスペクトルに関する理論的研究”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 23 日.
 40. 麻田俊雄, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆, 小関史郎(名大院情報科学, 阪府大院理), “Trypsine-BPTI における自由エネルギー面上でのアシル化反応に関する理論的解析”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 24 日.
 41. 山田健太, 古賀伸明(名大院情報科学), “分子内相互作用の理論解析 4: 原子間距離および基底関数に対する依存性の検討”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋(名大), 2009 年 9 月 24 日.
 42. 小谷野哲之, 竹中規雄, 長岡正隆(名大院情報科学), “自由エネルギー勾配法によるアンモニアイオン化反応の理論的研究”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 24 日.
 43. 岡本拓也, 長岡正隆(名大院情報科学), “溶質分子エネルギー緩和過程における溶媒熱障壁について”, 第 3 回分子科学討論会, 名古屋大学, 2009 年 9 月 24 日.
 44. 小谷野哲之, 竹中規雄, 長岡正隆(名大院情報科学), “溶液化学反応のための半経験的分子軌道法の最適手法 II: QM/MM 間静電相互作用の再現性”, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 名古屋(名古屋市中小企業振興会館), 2009 年 11 月 30 日.
 45. 高柳昌芳, 大槻進, 長岡正隆(名大院情報科学), “グロビンタンパク質緩和過程の統計的解析: 大規模分散フレームワーク Hadoop による超多並列 MD 計算の実行とその応用”, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 名古屋(名古屋市中小企業振興会館), 2009 年 11 月 30 日.
 46. 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), “溶液化学反応のための半経験的分子軌道法の最適手法: ポテンシャル面と電荷分布”, 第 23 回分子シミュレーション討論会, 名古屋(名古屋市中小企業振興会館), 2009 年 11 月 30 日.
 47. 岡島利幸, 麻田俊雄, 小関史郎(阪府大院理), “氷表面上における HCl+ClONO₂→Cl₂+HNO₃ 反応の理論的研究”, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学, 2010 年 3 月 26 日.

48. 太田健一, 麻田俊雄, 小関史朗(阪府大院理), “QM/MM 分子動力学シミュレーションを用いた電子輸送特性の理論的解析”, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学, 2010 年 3 月 26 日.
49. 浜村秀平, 麻田俊雄, 小関史朗(阪府大院理), “Ir 錯体を用いた発光材料の理論的研究”, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学, 2010 年 3 月 26 日.
50. ダヒー アブデルラーマン, A(アシュート大), 古賀 伸明(名大院情報科学), “コバルタシクロペンタジエンとシアン化水素からのピリジン生成に関する理論的研究”, 第 13 回理論化学討論会, 北海道大学, 2010 年 5 月 23 日.
51. 鷹野景子, 古賀伸明, 松下叔夫, 橋本健朗, 細矢治夫, 松澤秀則, 長嶋雲平, 西川武志, 和佐田裕昭, 山辺信一, 立川仁典, 江原正博, 波田雅彦, “A hybrid-type Data Base: Quantum Chemistry Literature Data Base II - New Concept and New Methodology -”, 第 13 回理論化学討論会, 北海道大学, 2010 年 5 月 24 日.
52. 竹中規雄, 小谷野哲之, 北村勇吉, 麻田俊雄, 長岡正隆(名大院情報科学・阪府大院理), “水溶液中グリシンの分子内プロトン移動反応に関する理論的研究”, 第 13 回理論化学討論会, 北海道大学, 2010 年 5 月 24 日.
53. 小谷野哲之, 竹中規雄, 長岡正隆(名大院情報科学), “自由エネルギー勾配法による水溶液中アンモニアイオン化過程の反応経路探索”, 第 13 回理論化学討論会, 北海道大学, 2010 年 5 月 24 日.
54. 麻田俊雄, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆, 小関史朗(名大院情報科学・阪府大院理), “QM/MM 法を用いた Trypsin-BPTI における触媒反応経路最適化に関する理論的研究”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 14 日.
55. 岡島俊幸, 麻田俊雄, 小関史朗(阪府大院理), “南極成層圏雲表面における塩素分子生成の反応メカニズムの理論的解析”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 14 日.
56. 鎌田尚也, 小関史朗, 麻田俊雄(阪府大院理), “有機 EL に用いられているイリジウム錯体の燐光過程の理論的解析”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 14 日.
57. 太田健一, 麻田俊雄, 小関史朗(阪府大院理), “電子輸送材料に用いられる Alq3/LiF 層の構造および電子輸送効率の理論的研究”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 14 日.
58. 鎌田侑希, 小関史朗, 麻田俊雄(阪府大院理), “赤色系発光材料に用いられる白金錯体の発光メカニズムに関する理論的解析”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 16 日.
59. 浜村秀平, 麻田俊雄, 小関史朗(阪府大院理), “QM/MM 法による青色発光材料の開発を目的としたイリジウム錯体の平衡構造およびスペクトル解析に関する理論的研究”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 16 日.
60. 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), “摂動アンサンブル MD 法による一酸化炭素リガンド解離ミオグロビンに生じる clamshell rotation の高分解能解析”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 16 日.
61. 山田健太, 小谷野哲之, 岡本拓也, 麻田俊雄, 古賀伸明, 長岡正隆(名大院情報科学・阪府大院理), “QM/MM 法における QM 電子分布を再現する点電荷分布評価法”, 第 4 回分子科学討論会, 大阪大学, 2010 年 9 月 16 日.
62. 優乙石, 中田恭子, 長岡正隆(青山学院化学生命・名大院情報科学), “高静水圧によるタンパク質部分モル体積減少の分子動力学的描像: 時間分解カークウッド-バフ法による考察”, 第 48 回生物物理学会年会, 東北大学, 2010 年 9 月 21 日.
63. 高柳昌芳, 長岡正隆(名大院情報科学), “光解離 MbCO における clamshell rotation の高分解能解析”, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2010 年 11 月 24 日.
64. 鈴木雄一, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), “芳香族アミド膜の重合反応過程に関する理論的研究”, 第 24 回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール,

2010年11月24日.

65. 杉山孝行, 太田雄介, 長岡正隆(名大院情報科学), “テトラヒドロフラン(THF)溶媒中におけるメチルリチウム会合状態の自由エネルギー的安定性”, 第24回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2010年11月25日.
66. 北村勇吉, 竹中規雄, 長岡正隆(名大院情報科学), “Ab initio QM/MM-MD法による水溶液中グリシン配座異性体の自由エネルギー的安定性”, 第24回分子シミュレーション討論会, 福井県民ホール, 2010年11月25日.
67. 鎌田尚也(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “有機ELに用いられるイリジウム錯体の燐光過程の理論的解析”, 日本化学会第91春季年会(2011), 神奈川大学, 2011年3月27日.
68. 鎌田尚也(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “白金錯体を用いた赤色系発光材料の配位子および置換基効果の理論的解析”, 日本化学会第91春季年会(2011), 神奈川大学, 2011年3月27日.
69. 岡島利幸(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “QM/MM法を用いたClass C β -ラクタマーゼにおけるアシル化反応の理論的解析”, 日本化学会第91春季年会(2011), 神奈川大学, 2011年3月27日.
70. 鎌田尚也(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “イリジウム錯体の燐光過程における理論的研究”, 第14回理論化学討論会, 岡山大学, 2011年5月12日.
71. 櫻井耕司(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “リチウムイオン電池中における電解液分解反応の理論的研究”, 第14回理論化学討論会, 岡山大学, 2011年5月12日.
72. 鎌田尚也(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “白金錯体を用いた燐光発光材料の配位子および置換基効果の理論的解析”, 第14回理論化学討論会, 岡山大学, 2011年5月12日.
73. 岡島利幸(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “QM/MM法を用いたClass C β -ラクタマーゼにおけるアシル化反応の理論的解析”, 第14回理論化学討論会, 岡山大学, 2011年5月13日.
74. 北村勇吉, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), “Ab initio QM/MM-MD法による中性型グリシン配座異性体の自由エネルギー地形”, 第14回理論化学討論会, 岡山大学創立五十周年記念館, 2011年5月13日.
75. 樋山みやび・秋山英文・古賀伸明(名大院情科・東大物性研), “Theoretical Study of Absorption and Fluorescence Spectra of Firefly-Luciferin”, 第27回化学反応討論会, 東京, 2011年6月8日.
76. 樋山みやび・古賀伸明(名大院情科), “Theoretical Study of Electron Transfer in Rhodobacter sphaeroides reaction center”, 5th Asia and Oceania Conference for Photobiology, 奈良, 2011年7月31日.
77. 櫻井耕司(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 長岡正隆(名大院情), “リチウムイオン電池の電解質分解反応の自由エネルギー解析”, 計算分子科学研究拠点第二回研究会, 理化学研究所神戸, 2011年8月12日.
78. 樋山みやび, 秋山英文, 古賀伸明(名大院情科・東大物性研), “ホタルルシフェリンの発光スペクトルの理論的研究”, 原子衝突研究協会第36回年会, 新潟, 2011年8月17日.
79. 松浦洋次, 本間直人, 若槻康雄, 福島里佳, 吉澤孝弘, 佐藤弘一, 会田昭二郎, タルディフオリビエ, 古賀伸明(日大文理・ブリヂストン中研・名大院情科), “希土類(Gd, Sm)メタロセンカチオンを触媒とした、Al-C結合への挿入機構によるエチレンの重合”, 第58回有機金属化学討論会, 名古屋, 2011年9月9日.
80. 樋山みやび, 秋山英文, 古賀伸明(名大院情科・東大物性研), “ホタルルシフェリンの吸収・発光スペクトルの理論的研究”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月21日.

81. 鈴木雄一, 小谷野哲之, 長岡 正隆(名大院情報科学), “芳香族アミド膜のナノ構造に関する分子論的考察”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月21日.
82. 麻田俊雄, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆, 小関史朗(阪府大院理, 名大院情報科学), “Charge Response Kernel を用いた ab initio QM/MM MD 法による自由エネルギー最適化の理論的研究”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月22日.
83. 岡本拓也, 小谷野哲之, 石川岳志, 桑田一夫, 長岡正隆(名大院情報科学, 岐阜大人獣感染防御研究センター), “FMO-QM/MM 分子動力学シミュレーションに向けた AMBER-PAICS インターフェイスの開発”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月22日.
84. 山本典史, 古賀伸明, 長岡正隆(名大院情科), “水和鉄による過酸化水素の解離反応: 反応経路の自由エネルギー解析”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月23日.
85. 竹中規雄, 北村勇吉, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院情報科学), “分子数順応階層型 QM/MM-MD 法による凝集分子系の理論的研究”, 第5回分子科学討論会, 札幌コンベンションセンター, 2011年9月23日.
86. 櫻井耕司(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “QM/MM 法を用いたリチウムイオン電池の電解液分解反応に関する理論的研究”, 第5回分子科学討論会 2011, 札幌, 9月21日.
87. 鍵田侑希(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “白金錯体を用いた赤色燐光発光材料の理論設計”, 第5回分子科学討論会 2011, 札幌, 9月21日.
88. 鎌田尚也(阪府大), 麻田俊雄(阪府大), 小関史朗(阪府大), “青色燐光イリジウム錯体に関する理論的研究”, 第5回分子科学討論会 2011, 札幌, 9月22日.
89. 北村勇吉, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院・情報科学), “溶質分子の自由エネルギー地形平坦化—Ab initio QM/MM-MD 自由エネルギー計算によるグリシン配座異性体の安定性—”, 第34回溶液化学シンポジウム, 名古屋大学 ES ホール, 2011年11月15日.
90. 小谷野哲之, 竹中規雄, 北村勇吉, 長岡正隆(名大院・情報科学), “自由エネルギー勾配法によるアンモニアイオン化過程の反応経路探索: QM/MM-MD 計算における境界表現の重要性”, 第34回溶液化学シンポジウム, 名古屋大学 ES ホール, 2011年11月15日.
91. 高柳昌芳, 平尾昌吾, 長岡正隆(名大院・情報科学), “アンサンブル分子動力学計算による溶液中グロビンタンパク質緩和過程の理論的研究”, 第34回溶液化学シンポジウム, 名古屋大学 ES ホール, 2011年11月15日. (ベストポスター賞)
92. 山田健太, 麻田俊雄, 古賀伸明, 長岡正隆(名大院情科・阪府大院理), “第一原理 QM/MM 法における効率的な長距離静電相互作用計算のための仮想点電荷エワルド法”, 第25回分子シミュレーション討論会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 12月5日.
93. 北村勇吉, 竹中規雄, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院・情報科学), “溶液中グリシンの自由エネルギー地形解析—構造最適化と振動数解析—”, 第25回分子シミュレーション討論会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2011年12月6日.
94. 小谷野哲之, 竹中規雄, 北村勇吉, 長岡正隆(名大院・情報科学), “自由エネルギー勾配法によるアンモニアイオン化過程の反応経路探索: ab initio QM/MM-MD シミュレーションにおける境界表現の重要性”, 第25回分子シミュレーション討論会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2011年12月6日.
95. 鈴木雄一, 小谷野哲之, 長岡正隆(名大院・情報科学), “芳香族ポリアミド膜のナノ構造に関する分子論的研究 (217P)”, 第25回分子シミュレーション討論会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2011年12月6日.
96. 樋山みやび, 古賀伸明(名大院情科), “紅色光合成細菌の反応中心における電子移動

に対するポルフィリン環側鎖の電子的効果の理論的研究”, 日本物理学会第 67 回年次大会, 西宮, 3 月 26 日.

(国際会議)

1. H. Hitomi, Y. Ohta, M. Nagaoka, R. Matsuda, S. Kitagawa (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.・Kyoto Univ.), “Theoretical Study on Oxygen Adsorption in a Microporous Coordination Polymer”, Second International Symposium on Chemistry of Coordination Space, Fukuoka International Congress Center, December 15-16, 2006.
2. Y. Ohta, H. Hitomi, A. Demura, T. Okamoto, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Theoretical Study on Methyllithium Clusters in BCC Crystal and in Organic Solution”, Second International Symposium on Chemistry of Coordination Space, Fukuoka International Congress Center, December 15-16, 2006.
3. M. Takayanagi, H. Okumura, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Anisotropic Structural Expansion of Photodissociated MbCO: Analysis via Ensemble Perturbation Method”, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing (China), Sep. 22-26, 2007.
4. Y. Koyano, N. Takenaka, Y. Nakagawa, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Structural Optimization of Ammonia Ionization Process in Aqueous Solution via Free Energy Gradient Method”, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing (China), Sep. 22-26, 2007.
5. I. Yu, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Microscopic Understanding of Preferential Exclusion of Compatible Solute Ectoine: Surficial Kirkwood-Buff Approach”, The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry, Beijing (China), Sep. 22-26, 2007. **(The Best Poster Award 受賞)**
6. M. Takayanagi, C. Iwahashi, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Anisotropic Structural Expansion of Photodissociated MbCO: Theoretical Analysis via Ensemble Perturbation Method”, The 67th Okazaki Conference Molecular Science and Chemical Biology of Biomolecular Function, Okazaki, Nov. 10-12, 2007.
7. I. Yu, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Molecular Theoretical Understanding of the Stabilization Effect of Compatible Solute Ectoine on the Structure and Reactivity of Proteins”, The 67th Okazaki Conference Molecular Science and Chemical Biology of Biomolecular Function, Okazaki, Nov. 10-12, 2007.
8. T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), K.Nishimoto (Osaka City Univ.), S.Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Molecular Dynamics Simulation Study on Stabilities and Reactivities between NADH Cytochrome b5 Reductase and Cytochrome b5”, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka, Nov. 24, 2007.
9. Y. Ohta, H. Hitomi, M. Nagaoka, R. Matsuda, S. Kitagawa (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ. Kyoto Univ.), “Theoretical Study on Small Molecules Adsorption in Metal-Organic Frameworks I: An Electronic State Calculation”, Third International Symposium on Chemistry of Coordination Space -ISCCS 2007-, Awaji, Dec. 10-12, 2007.
10. H. Hitomi, Y. Ohta, M. Nagaoka, R. Matsuda, S. Kitagawa (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.・Kyoto Univ.), “Theoretical Study on Small Molecules Adsorption in Metal-Organic Frameworks II: A Molecular

- Mechanical and Monte Carlo Study”, Third International Symposium on Chemistry of Coordination Space -ISCCS 2007-, Awaji, Dec. 10-12, 2007.
11. T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), K. Nishimoto (Osaka City Univ.), S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Simulation study of the structure and biochemical activities of cytochrome b5 reductase”, The 2nd International Symposium on “Molecular Theory for Real Systems”, Okazaki, Aug. 4, 2008.
 12. K. Yamada, N. Koga (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “A New Approach for Theoretical Analysis of Intramolecular Interactions”, WATOC2008, Sydney (Australia), Sep. 14, 2008.
 13. N. Takenaka, Y. Koyano, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Microscopic Hydration Mechanism in the Ammonia Dissolution Process: Importance of the Solute QM Polarization”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep.15, 2008.
 14. T. Okamoto, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “On the Intermolecular Energy Transfer around Vibrationally Excited Hydrogen Fluoride in Aqueous Solution: A Molecular Dynamics Simulation Study”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep. 15, 2008.
 15. Y. Ohta, H. Hitomi, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Adsorption State and Behavior of Small Molecules in Nanochanneled Metal-Organic Frameworks: An Electronic State Calculation”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep. 15, 2008.
 16. T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), K. Nishimoto (Osaka City Univ.), S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Theoretical Study of the Electron Transferase Activity of Cytochrome b5 Reductase”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep. 15, 2008.
 17. S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), T. Hisashima (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Spin-Orbit Coupling Effects in Rhenium Tetra-Hydrides”, World Association of Theoretical and Computational Chemists 2008, Sydney (Australia), Sep. 16 2008.
 18. Y. Ohta, H. Hitomi, M. Nagaoka, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Adsorption State and Behavior of Small Molecules in Microporous Metal-Organic Frameworks via Electronic Structure Calculation”, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2008, Nagoya, Nov. 27-29, 2008.
 19. N. Takenaka, Y. Koyano, M. Nagaoka, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Microscopic Hydration Mechanism in the Ammonia Dissolution Process: Significance of the Solute QM Polarization”, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2008, Nagoya, Nov. 27-29, 2008.
 20. M. Takayanagi, C. Iwahashi, M. Nagaoka, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Local Structural Changes of Photodissociated MbCO: Analysis via Perturbation Ensemble Method”, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2008, Nagoya, Nov. 27-29, 2008.
 21. K. Yamada, N. Koga, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “A New Approach for Theoretical Analysis of Intramolecular Interactions”, International Symposium on Frontiers of Computational Science 2008, Nagoya, Nov. 27-29, 2008.

22. A. A. Dahy, N. Koga, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “DFT Study on the Formation of Pyridine from Cobaltacyclopentadiene and Hydrogen Cyanide”, The Horiba International Symposium on Simulations and Dynamics for Nanoscale and Biological Systems, Tokyo, March 4-6, 2009.
23. T. Asada, S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Theoretical Investigations of Proton Transfer Reaction in Hydrated Nitrosonium Ions” International Congress of Quantum Chemistry 2009, Helsinki (Finland), Jun. 25, 2009.
24. S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), N. Shimakura (Dep. Chem., Niigata Univ.), Y. Fujimura (Dep. Chem., Tohoku Univ.), T. Asada (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), H. Kono (Dep. Chem., Tohoku Univ.), “Spin-Orbit Coupling Effects in Dihydrides of Third-row Transition Elements II. Interplay of Nonadiabatic Coupling in Dissociation Path of Rhenium Dihydride” International Congress of Quantum Chemistry 2009, Helsinki (Finland), Jun. 25, 2009.
25. A. A. Dahy, N. Koga, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Reaction Mechanism for the Formation of Pyridine-2-one and Pyridine-2-thione from Cobaltacyclopentadiene with Isocyanate and Isothiocyanate. A Theoretical Study”, The CREST International Symposium on Theory and Simulations of Complex Molecular Systems and the International Symposium on Theory of Molecular Structure, Function and Reactivity, Celebrating Prof. Morokuma’s 75th Birthday, Kyoto (Fukui Institute for Fundamental Chemistry Kyoto University), July 20, 2009.
26. N. Takenaka, Y. Koyano, M. Nagaoka, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “An Optimum Strategy for Solution Chemistry Using Semiempirical Molecular Orbital Method: Importance of Reproducing Solute Charge Distribution”, The Fourth Asian Pacific Conference of Theoretical & Computational Chemistry, Port Dickson/Malaysia, Dec. 22, 2009.
27. M. Takayanagi, M. Nagaoka, (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Anisotropic Relaxation Pathway of Excess Energy of Photolyzed MbCO by Perturbation Ensemble Method”, The Fourth Asian Pacific Conference of Theoretical & Computational Chemistry, Port Dickson/Malaysia, Dec. 22, 2009.
28. T. Asada, S. Hamamura, K. Ohta, S. Koseki, (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), “Theoretical study on organic EL devices”, 2010 OCU International Symposium on the Foundation of Environmental Research, Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan, Mar. 8, 2010.
29. A. A. Dahy, N. Koga (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Theoretical study of the reaction of 1,6-heptadiyne and acetylene in the presence of the Wilkinson catalyst”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu/ Hawaii/ USA, December 17, 2010
30. T. Asada, N. Takenaka, S. Koseki (Grad. School Sci., Osaka Pref. Univ.), M. Nagaoka, “Theoretical investigation of inhibitor mechanism in trypsin-BPTI using ab initio QM/MM-MD simulation”, Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011), Santiago de compostela/ Spain, July 22, 2011.
31. M. Takayanagi, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “Incipient Structural Relaxation Process of Photolyzed Carbonmonoxy Myoglobin: Statistical Analysis by Perturbation Ensemble Method”, Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011), Santiago de Compostela, Spain, July 19, 2011. **(The Best Poster Award 受賞)**
32. M. Takayanagi, M. Nagaoka (Grad. School Informa. Sci., Nagoya Univ.), “High Precision Analysis of the Incipient Structural and Vibrational Relaxation

Process of Photolyzed Carbonmonoxy Myoglobin by Perturbation Ensemble Molecular Dynamics Method”, The 14th Asian Chemical Congress 2011 (14ACC), Bangkok/Thailand, September 5, 2011.

(4)知財出願

- ①国内出願 (0 件)
- ②海外出願 (0 件)
- ③その他の知的財産権
なし

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 受賞日: 2008年3月27日
受賞名: 日本化学会 第25回 学術賞「有機遷移金属錯体の構造および反応機構と触媒作用に関する理論的研究」
受賞者の所属・職名: 大学院情報科学研究科・教授
受賞者: 古賀伸明
2. 受賞日: 2007年9月26日
受賞名: The 3rd Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry
The Best Poster Award
受賞者の所属・職名: 大学院情報科学研究科・博士研究員
受賞者: 優乙石
備考(連名者を3名まで記載): 長岡正隆
3. 受賞日: 2007年11月28日
受賞名: 第21回分子シミュレーション討論会 ベストポスター賞
受賞者の所属・職名: 大学院情報科学研究科・D3
受賞者: 高柳昌芳
備考(連名者を3名まで記載): 岩橋知令、長岡正隆
4. 受賞日: 2011年7月22日
受賞名: Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011)
WATOC2011 ポスター賞 (poster prize)
受賞者の所属・職名: 大学院情報科学研究科・博士研究員
受賞者: 高柳昌芳
備考(連名者を3名まで記載): 長岡正隆

WATOC2011 poster prize, Ninth Triennial Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC2011), Santiago de Compostela, Spain, July 19
5. 受賞日: 2011年11月15日
受賞名: 第34回溶液化学シンポジウム ポスター賞
受賞者の所属・職名: 大学院情報科学研究科・研究員
受賞者: 高柳昌芳
備考(連名者を3名まで記載): 平尾昌吾, 長岡正隆

②マスコミ(新聞・TV等)報道

なし

③その他

なし

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

なし

②社会還元的な展開活動

なし

§ 6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2008年 6月7日	第28回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:野内哲也)(茨城大学)
2008年 6月26日	第29回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:島崎智実)(産業技術総合研究所)
2008年 7月18日	第30回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:三上益弘)(産業技術総合研究所)
2008年 12月15日	第31回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:Veeramol Vailikhit)(Faculty of Liberal Arts and Science, Kasetsart University)
2009年 6月25日	第32回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:Darinee Sae-Tang)(Department of Chemistry, Faculty of Science, Kasetsart University)
2009年 10月29日	第33回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:小西哲郎)(名古屋大学)
2009年 11月19日	第34回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:小林千草)(分子科学研究所)
2010年 3月31日	第35回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616室(6階)	12人	セミナー(講師:山本典史)(岐阜大学)
2010年 4月22日	第36回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科 616号室	14人	セミナー(講師:井内哲)(名古屋大学)
2010年 5月19日	第37回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(第1演習室)	15人	セミナー(講師:張賀東)(名古屋大学)
2010年 8月26日	第38回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	15人	セミナー(講師:石川岳志)(岐阜大学)
2010年 12月13日	第39回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:栗崎以久男)(立命館大学)
2011年 1月26日	第40回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:山崎祥平)(北海道大学)
2011年 1月28日	第41回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:鈴木昭也)(大同大学)

2011年 3月29日	第42回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	15人	セミナー(講師:齋藤徹)(大阪大学)
2011年 5月20日	第43回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:Nadtanet Nunthaboot (Faculty of Science, Mahasarakham University))
2011年 9月26日	第44回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:森俊文)(Stanford University)
2011年 10月18日	第45回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:山根章宏)(三重中京大学)
2012年 1月26日	第46回尾張コンプレックスセミナー	名古屋大学大学院情報科学研究科(4階演習室)	14人	セミナー(講師:G. Narahari Sastry) (Indian Institute of Chemical Technology)

§7 結び

今日、新材料・新薬創製において、溶媒やタンパク質などの環境効果を高精度で取り入れることが必要不可欠である。本 CREST 研究の成果には、研究開発を通して作成したアプリケーションプログラムがある。とりわけ、AMBER-GAUSSIAN インターフェイス(AG-IF)と AMBER-PAICS インターフェイス(AP-IF)の二つは、凝集系化学反応をより高精度で取り扱うための必須ツールであり、新材料や新薬創製に即戦力となることが期待できる。実際、新物質創成戦略には、分子の電子状態と運動状態の正確な情報が必須であるからである。それに関連して、我々は、これらの成果が実用化可能であるか、また技術移転が可能であるかを探索しようとしているところである。本件では、2大プログラム AMBER と GAUSSIAN が別々に提供してきた技術基盤に加えて経済性と汎用性を共に満たす統合的技術基盤の構築と汎用プログラムの流通を目指して、化学・製薬業界の広範なニーズに応え得る計算環境と技術展開に資する効果を狙っている。

また、並行コンピューティング技法やハイブリッド型 QM/MM-MD シミュレーションを駆使しても、対象とする凝集系化学反応系の統計的情報(均一系古典ダイナミクスでは数十万原子程度の数百 ns 程度のシミュレーション)を得るためには、現状のコンピュータ資源でもなお不足である。しかしながら、今回開発したマルチスケールシミュレーション解析法は、具体的な適用例を通して、基礎的な凝集系反応系に対してのみならず、化学工学・生物工学の研究開発現場が直面する様々な実際の課題に対しても、問題解決の基礎的知見を提供し得ることが示された。例えば、第一原理計算を基盤とする反応経路探索法を用いることで、活性化自由エネルギーや反応支配因子など、反応過程を議論する上で不可欠な定量的指標を提供できるようになった。今後、更なるコンピューティング環境の成長とあいまって有機化学分野や錯体化学分野における応用研究への展開が大いに期待できるであろう。

さらに本 CREST 研究の研究実施内容及び成果のうち、例えば、PEMD 法の解析では、数百～数万を超える非常に多数の MD 計算を実行し、得られる膨大なトラジェクトリデータを解析する必要があった。とくにエネルギー緩和の解析では 20,000 組のトラジェクトリデータ(TEXT 形式で 10TB 超えの容量)が必要であった。こうした膨大な計算実行、保存、解析のために大規模並列 MD 計算実行解析システム GAIANA が必要であった。GAIANA は多並行 MD 計算実行支援プログラム NESAS と、膨大な MD 計算結果を解析するプログラム HDTRAJ の二つのプログラムによって構成されている。NESAS は AVS の GUI 上に実装されており、多数 MD 計算の実行を GUI 上から指示することができる。HDTRAJ は分散並列処理フレームワーク Hadoop 上に実装されており、MapReduce アルゴリズムを適用することで多数 MD 計算結果の並列分散処理を目的とするプログラムである。

このようなシステムで大規模 MD 計算データの並列分散処理を行って新たな科学的知見を得る

アプローチは、本CREST研究を開始した5年前には、まだ珍しいものだったが、実は、近年注目されている理論・実験・計算に次ぐ第4のパラダイム「データセントリック科学」の指向性そのものである。その意味では、本CREST研究は、分子科学研究におけるマルチスケールシミュレーションの方向性を先取りしたものと言え、今後の更なる展開が期待できると考えている。

また、H24年5月10日-12日には、こうした研究成果を踏まえて、国際強化支援策の援助を受け、JST 国際会議『凝集反応系のマルチスケールシミュレーション』を名古屋大学において開催した(写真)。発表内容は大きく四つの分野からなる。第1は『凝集反応系の量子化学』で、本CRESTプロジェクトの研究分担者古賀を中心に、実験研究者も交えて、最先端量子化学による凝集反応系に関する研究の到達点を見極めた。第2は『凝集反応系のQM/MM計算』で、本CRESTプロジェクトを通して生まれた成果の一つである分子数適応マルチスケールQM/MM分子シミュレーションとその適応例を紹介すると共に、実用化が進んだ自由エネルギー計算や自由エネルギー勾配法の実在系への展開について、欧米における現状を交えて報告し討論した。第3の『酵素反応の計算科学』では、我が国において独自に開発されたQM手法であるフラグメント分子軌道法の成果や、その分子シミュレーションと結合したダイナミクスの研究や、ドラッグデザインなどについて報告される。第4の『タンパク質活性の計算科学』では、タンパク質の機能発現の分子的な起源の解明に向けて、熱変性・圧力変性を初め、アロステリック効果についてのマルチスケールシミュレーションについて研究報告された。



JST 国際会議「凝集反応系のマルチスケールシミュレーション」の開催 (H24年5月10日-12日, 名古屋大学)

最終日、シンポジウム最後には、会期中に設ける「ポスターセッション」での議論も含めて「全体討論」の場を設け、参加者全員の自由な意見交換を行い、本シンポジウムの総括とテーマ「凝集反応系におけるマルチスケールシミュレーション」についての将来展望を討論した。参加登録者総数83名、口頭講演22件(海外6件, 国内16件)、ポスター講演38件に上る盛況なものとなり成功裡に終了した。