

立教大学学術推進特別重点資金(立教SFR)
共同プロジェクト研究
2022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) 2023年3月現在	所属研究機関・部局・職名		氏名					
	立教大学・理学部・教授		望月 祐志					
	立教大学・理学部・助教		土居 英男					
	国立医薬品食品研究所・ 生化学部・室長		中野 達也					
	産業技術総合研究所・生命 工学領域・主任研究員		古明地 勇人					
	名古屋大学・情報基盤セン ター・教授		片桐 孝洋					
	立教大学・理学研究科・ 博士前期課程2年		秋澤 和輝					
	立教大学・理学研究科・ 博士前期課程1年		北原 駿					
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程1年		太刀野 雄介						
立教大学・理学研究科・ 博士前期課程1年		松岡 壮太						
全研究期間	2022年度 ~ 2024年度							
研究経費※ (上段:支出金額)	2022年度		2023年度		2024年度		総計	
	1,998,960	円	0,000,000	円	0,000,000	円	1,998,960	円
(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。)

本プロジェクトでは、FMOプログラム ABINIT-MP の改良と関連ツールの整備、ならびに実証的な応用計算を行っています。2022年度は、標準的な2次摂動論の計算ジョブでは、「富岳」型スーパーコンピュータで従前比で2倍の加速を達成しました。また、多構造サンプル計算による膨大な相互作用エネルギーのデータをテンソル分解し、本質的な結果をコンパクトに演繹するツールを作成しました。また、タンパク質の液滴モデルでの水分子群をクラスターリングする前処理スクリプトも開発し、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の超大規模計算も可能としました。応用計算では、新型コロナウイルス、インフルエンザウイルスの関連タンパク質での成果がまとまった他、蚊よけ剤の受容体結合の様態を明らかにできました。

キーワード (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[フラグメント分子軌道計算] [フラグメント間相互作用] [タンパク質]

研究【経過・成果】の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

本SFRプロジェクトでは、申請時に2022年度の活動の軸線を(I): ABINIT-MPの改良、(II): 関連ツールの整備、(III): 応用計算に設定していただきましたので、以下、各項目について成果をまとめた後、関連する項目を記すことにします。

項目(I): ABINIT-MPの改良

先ず、高速化について記します。標準的な2次摂動レベルのFMO-MP2エネルギーのジョブでは、2021年9月にリリースしたVer. 2 Rev. 4で、改良前の2020年6月版のVer. 1 Rev. 22に比べて「富岳」型のA64FXスーパーコンピュータで1.2~1.4倍の高速化となっていました。これは、主に2電子積分の生成ルーチン群のSIMD(Single Instruction Multiple Data)化によって得ました。2022年度は、積分ルーチン内のループの分割によってレジスタスピルを低減させる追加改良を行うと共に、モノマー計算時の積分のバッファリングによるインコア処理(演算数の削減に直結)も実装しました。また、Fock行列構築でのif分岐の回避、モノマー段階の自己無撞着電荷(SCC)条件の大反復でのAnderson外挿法も変更(当初は2023年度の予定)しました。これらの一連の改造を合わせて、Ver. 1 Rev. 22に比して1.5~2倍の加速を達成しました。

高速化では、FMO-MP2エネルギー微分(=力)の混成並列(OpenMP/MPI)を完了させる作業を行いました。これにより、FMOベースの分子動力学(MD)シミュレーション(FMO-MD)が、「富岳」の上で可能になりましたので、2023年度の応用計算に供する予定です。

大規模系への対応については、2022年度はABINIT-MP内の「不要配列」の調査・リストアップを実施するに留まりました。しかし、項目(II)で後述するフラグメント総数の実効的な低減を行うツールを開発することで、懸案であった新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の液滴モデルの扱いを可能としました。スパイクタンパク質の本体は3.3千残基・フラグメントで、古典力場による分子動力学(MM-MD)シミュレーションから得た液滴モデルでは1.5万個の水分子があるため、総数1.8万フラグメントでしたが、新ツールによる水のクラスタリング処理によって1万にまで削減されて「富岳」で計算できました。

機能追加では、FMO計算による相互作用解析時にしばしば問題となる静電エネルギー(ES)寄与の過大評価に対する「参考値」として、静電ポテンシャル再現型(RESP)の点電荷を使った古典的なクーロン和による算定オプションを追加しました。テスト計算では、素のFMOのESエネルギーに対してリーズナブルな減衰を確認できており、ABINIT-MPの相互作用解析の強化を報告する論文としてまとめる準備をしています。

本SFRプロジェクトでは、2024年度にCRISPR-Cas9システムを応用計算で扱う想定をしており、その準備として、これまでは自動フラグメント分割ができなかったRNAに対応する改造を2022年度に実施して所望の動作を得ました。2023年度は、難度の高いDNA、RNA、それにタンパク質が混在するPDB-ID=5F9Rも含めてCRISPR系でのテストを実施します。

SFRとは別のプロジェクトでの機能追加としては、2006年~2010年に望月が開発していた励起エネルギーとイオン化エネルギーの計算モジュールが、ローカル版からの移植作業を経て2022年度に利用できるようになりました。

2023年3月時点では、以上のような高速化と機能追加を反映した作業版のVer. 2 Rev. 7としてまとめ終わった段階です。公開用のVer. 2 Rev. 8は、これから本格的なテストと例題作成とドキュメント整備をして、2023年6月にリリースする目論見です。

項目(I)の高速化と機能追加では、分担者の中野達也氏と共に、SFR予算からの役務発注にて参画をお願いした計算科学振興財団(FOCUS)の坂倉耕太氏の貢献が本質的でした。また、

研究【経過・成果】の概要 (つづき)

分担者の片桐孝洋氏と古明地勇人氏は専門的なアドバイスや評価で貢献しました。

項目(II)：関連ツールの整備

FMO計算の入力データ関係の処理ツールとしては、タンパク質の液滴モデルのフラグメント分割のpythonスクリプトがあります。このスクリプトでは、ABINIT-MP本体では切断が難しかったアミノ酸残基と糖鎖の結合を切断できるだけでなく、タンパク質から指定距離だけ離れた水分子群をクラスターとしてまとめる機能(既述)があります。この前処理により、総フラグメント数を減らしつつ、糖鎖を纏ったスパイクタンパク質の水和状態でのFMO-MP2計算が初めて可能となりました。この事例は、現時点で世界最大規模です。

構造ゆらぎを考慮したMM-MD/FMOの連携計算は「富岳」によって実用的になりましたが、得られる計算結果のログデータはテラバイト(TB)の量になります。これらを人が直接扱って重要箇所を特定して解釈するのは困難であるため、後処理のpythonスクリプト群も整備しました。ログファイルからの主要データのCSVファイルへの抜き出し、情報圧縮度の高いCP分解(2023年度の予定項目)による解析までを準自動で行えるようになりました。

項目(II)のフラグメント分割の前処理スクリプトは土居英男氏が作成し、テストを兼ねたスパイクタンパク質の「富岳」での計算も担当しました。また、計算結果の後処理のスクリプトは土居氏の指導の下、大学院生の秋澤和輝君が開発しました。

項目(III)：応用計算

2022年度、応用計算としてまとめたテーマは3つあります。1つ目は、スパイクタンパク質の受容体結合領域(RBD)の変異種とヒト細胞の受容体(ACE2)の複合体のMM-MD/FMO連携計算による解析で、CP分解によって変異種RBDの特徴を明らかにしました(担当:秋澤君)。2つ目は、大学院生の北原駿君が進めるインフルエンザウイルスのヘマグルチニンとFab抗体の複合体の同様の解析ですが、系が複雑で大きいため2023年度も継続となります。3つ目は、蚊の嗅覚受容体に結合する虫よけ剤2種(DEETとIcaridin)のMM-MD/FMO計算で、各薬剤の結合の動的な様態が世界で初めて明らかになりました。この研究は秋澤君と北原君がリードして2022年度の卒研2名との混成チームで進めてくれました。なお、MM-MD計算は慶應義塾大学の泰岡顕治先生のグループに依ります(「富岳」関係の共同研究)。

その他：関連項目

FMO計算によって粗視化計算法の一種である散逸粒子動力学(DPD)シミュレーションの有効相互作用パラメータを算定するFMO-DPDは望月研究室のオリジナル手法であり、これまで多数の対象に成功裏に適用してきました。しかし、多成分系ではFMOジョブの計算コストが高くなる難点がありました。そこで、機械学習によって必要なジョブ数を削減するシステムを開発し、従来 $1/2 \sim 1/3$ 程度で済むようになりました。これは、大学院生の松岡壮太君と土居氏の仕事になります。既述の改良版ABINIT-MPを使うことで、さらにターンアラウンド時間を減らせます。FMO-DPD関係では、タンパク質の扱いを意図して全アミノ酸種の有効パラメータの算定を開始しており、担当は大学院生の太刀野雄介君です。

2021年度の卒研生がやってくれたタンパク質の畳み込みの量子コンピュータによるモデル計算を再考して論文化すると共に、量子コンピュータとFMO計算の「接続」を探る検討・準備を始めたことも記しておきたいと思えます。

※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(A4縦型横書き1枚・自由様式)を添付すること。

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

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

- ①
1. 齊藤瑠偉, 奥脇弘次, 望月祐志*, 永井隆太郎, 加藤拓己, 杉崎研司, 湊雄一郎, "量子コンピュータを利用したタンパク質の畳み込みモデル", J. Comp. Chem. Jpn., 21 (2022) 39-42.
 2. R. Saito, K. Okuwaki, Y. Mochizuki*, R. Nagai, T. Kato, K. Sugisaki, Y. Minato, "Lattice folding simulation of peptide by quantum computation", J. Comp. Chem. Jpn. Int. Ed., in press (DOI: 10.2477/jccjie.2022-0036).
 3. 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 渡邊啓正, 佐藤伸哉, 奥脇弘次, 秋澤和輝, 土居英男, 大島聡史, 片桐孝洋, "FMO プログラム ABINIT-MP の整備状況 2022", J. Comp. Chem. Jpn., in press.

②と③
該当なし

- ④
1. "FMO-DPD 法の現状と今後" (依頼講演) 奥脇弘次, 土居英男, 小沢拓, 望月祐志*, 第 71 回高分子討論会, 札幌, 2022/9/5.
 2. "FMO プログラム ABINIT-MP の「不老」Type I 向け改良について" (オンライン依頼講演) 望月祐志*, 第 3 回 スーパーコンピュータ「不老」ユーザ会, 2022/9/13.
 3. "A64FX スーパーコンピュータ上での ABINIT-MP の改良と大規模応用計算" (口頭) 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 渡邊啓正, 秋澤和輝, 北原駿, 奥脇弘次, 土居英男, 山本詠士, 平野秀典, 泰岡顕治, 森脇由隆, 大島聡史, 片桐孝洋, 分子科学討論会 2022, 横浜, 2022/9/21.
 4. "インフルエンザウイルス HA と Fab 抗体の複合体に関する MD-FMO 連携計算による解析 #2" (口頭) 北原駿, 秋澤和輝, 奥脇弘次, 土居英男, 山本詠士, 平野秀典, 泰岡顕治, 森義治, 田中成典, 望月祐志, 応用物理学会秋期年会 2022, 仙台, 2022/9/22.
 5. "FMO プログラム ABINIT-MP の整備状況 2022" (オンライン口頭) 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 渡邊啓正, 佐藤伸哉, 奥脇弘次, 秋澤和輝, 土居英男, 大島聡史, 片桐孝洋, 日本コンピュータ化学会 2022 年秋季年会, 松本, 2022/11/26.
 6. "FMO プログラム ABINIT-MP の現状と今後" (オンライン口頭: 依頼) 望月祐志*, 分子科学研究所計算科学研究センター スーパーコンピュータワークショップ 2022, 2023/1/16.
 7. "フラグメント分子軌道計算プログラム ABINIT-MP の高速化" (口頭) 望月祐志*, 中野達也, 坂倉耕太, 渡邊啓正, 佐藤伸哉, 奥脇弘次, 土居英男, 大島聡史, 片桐孝洋, 情報処理学会第 85 回全国大会, 東京, 2023/3/3.
 8. "機械学習による FMO-DPD シミュレーション向け有効パラメータの算定法の改良" (ポスター) 松岡壮太, 土居英男, 奥脇弘次, 畑田峻, 南聡次朗, 栖原涼輔, 望月祐志, 応用物理学会春期年会 2023, 東京 2023/3/16.
 9. "タンパク質の FMO-DPD シミュレーション向け有効パラメータの算定" (ポスター) 太刀野雄介, 土居英男, 奥脇弘次, 平野秀典, 望月祐志, 応用物理学会春期年会 2023, 東京 2023/3/16.
 10. "テンソル分解を用いた新型コロナウイルス変異株 RBD 複合体に関する MM-MD/FMO 連携シミュレーション結果の解析 (口頭) 秋澤和輝, 北原駿, 太刀野雄介, 土居英男, 辻本鷹介, 畑田峻, 奥脇弘次, 山本詠士, 平野秀典, 泰岡顕治, 田中成典, 望月祐志*, 応用物理学会春期年会 2023, 東京 2023/3/17.