

## 量子化学計算プログラム ADBS(Advance/BioStation)

長谷川 浩司\*

## Fragment Molecular Orbital Calculation Program (ADBS)

Koji Hasegawa\*

## 1. 緒言

巨大分子の振る舞いを正確にシミュレートすることは現在の計算化学研究の大きなテーマの1つである。対象としては、生体中の蛋白質のようなポリペプチド鎖や、ポリ塩化ビニル・ポリエチレンのような合成高分子材料など多岐にわたる。近年の計算機能力の著しい発達によって、このような巨大分子の計算が盛んに行われるようになった。しかしながら、このような大規模な分子構造や物性を解明する試みはまだ発展途上である。例えば、蛋白質の構造をアミノ酸配列だけの情報から完全に予想することは現在もまだ不可能で、既知の蛋白質構造の情報を利用したホモロジーモデリングが蛋白質立体構造予測の主流である。また、高分子材料や生体高分子系においては、AMBER・CHARMM等の経験的な分子力場関数による分子動力学計算を活用して分子構造物性や動的挙動の研究が行われているが、本格的な計算を行おうとすると計算コストは決して低くはない。さらに、高分子凝集体となれば分子の大きさがマイクロメートル以上のオーダー（メソ領域）となり、ここでの振る舞いを知ることが重要となる。このオーダーになると原子分子レベルの計算を実行することがほぼ不可能であり、さらなる簡素化（粗視化）が必要となる。このように巨大分子の現象を理論計算で解明することは現在もなお非常にチャレンジングな課題である。このような難題に取り組むことによって、これまで表面上のみに表れていた

巨大分子の物性の本質を知る手掛かりになり、新たな機能材料設計の指標に活用できると期待されている。

巨大分子の計算に使われる分子力場は電子の振る舞いを力場パラメータに閉じ込めているので、分子力場計算では電子が直接関与する現象（化学反応、電荷移動など）を正確に調べることは難しい。このような電子の挙動を調べるには、量子化学計算が必須である。しかしながら、量子化学計算は分子力場計算に比べると遙かに計算負荷が高いため、従来の量子化学計算手法をそのまま巨大分子系に適用することは難しく、大規模系に適した理論が必要である。フラグメント分子軌道(FMO, Fragment Molecular Orbital)法[1, 2]は巨大分子系の量子化学計算に対応した理論のひとつで、現在も基礎理論研究が精力的に進められている。当社ではFMO法計算が可能な量子化学計算プログラムADBS(Advance/BioStation)の販売・サポートを行っている[3]。本稿ではFMO法の概要とADBS新バージョンの機能および合成高分子のFMO法計算事例を紹介する。

## 2. フラグメント分子軌道(FMO)法の概要

FMO法は、分子系を小さな原子グループ（フラグメント）へ分割し、フラグメントに関する量子化学計算より、分子系全体のエネルギーを高精度に求める理論である[1,2]。この方法のポイントは分子系のフラグメントを量子化学計算が可能なレベルまで小さく分割することにある。

Hartree-Fock (HF) 近似による量子化学計算の

\*アドバンスソフト株式会社 技術第2部

2<sup>nd</sup> Technical Division, AdvanceSoft Corporation

計算負荷は単純に分子系の大きさ（厳密には各原子の軌道を表現する基底関数の総和）の4乗に比例する。従って、原子数が1万を軽く超える蛋白質のような巨大分子系の丸ごとの量子化学計算を行うことは、近年の計算機能力の著しい向上があっても、極めて困難である。そこで、PC クラスターのような比較的成本の低い計算機で容易く量子化学計算ができる程度の大きさ（数十原子規模）のフラグメントに分子系を分割し、個々のフラグメントの量子化学計算から精度の高いエネルギーを求めるのが FMO 法計算である。FMO 法に似た理論としては DC 法[4]・MELDA 法[5]などが知られており、巨大分子系向けの量子化学基礎理論は現在もなお発展段階にある。FMO 法に基づく、N 個のフラグメントで構成される分子系全体のエネルギー  $E$  は、各フラグメントのエネルギーの総和と多体間相互作用エネルギーの級数展開による補正項によって表現される：

$$E = \sum_{I=1}^N E'_I + \sum_{I=1}^N \sum_{J>I}^N \Delta E'_{IJ} + \sum_{I=1}^N \sum_{J>I}^N \sum_{K>J}^N \Delta E'_{IJK} + \sum_{I=1}^N \sum_{J>I}^N \sum_{K>J}^N \sum_{L>K}^N \Delta E'_{IJKL}$$

+ (higher order nbody interaction energies) (1)

ここで、 $E'_I$  は I 番目のフラグメントの環境静電ポテンシャルを考慮したエネルギーで、孤立したフラグメント I に対するエネルギー  $E_I$  と I 番目フラグメント周辺からの静電ポテンシャル  $V_I$ （環境静電ポテンシャル）[6]を用いて、

$$E'_I = E_I - V_I \quad (2)$$

と表現される。また、 $\Delta E'_{IJ}$ 、 $\Delta E'_{IJK}$ 、 $\Delta E'_{IJKL}$  はそれぞれ、I と J 番目フラグメントから構成されるダイマーフラグメントの2体間相互作用エネルギー、I・J・K 番目フラグメントから構成されるトライマーフラグメントの3体間相互作用エネルギー、I・J・K・L 番目フラグメントから構成されるテトラマーフラグメントの4体間相互作用エネルギーである。フラグメント I と J との2体間相互作用エネルギー  $\Delta E'_{IJ}$  は、

$$\Delta E'_{IJ} = E'_{IJ} - E'_I - E'_J + \text{Tr}(\Delta \mathbf{P}^{IJ} \mathbf{V}^{IJ}) \quad (3)$$

と表される。ここで、 $E'_{IJ}$  は I と J 番目フラグメントからなるダイマーフラグメントの環境静電ポテンシャルを考慮した電子エネルギーであり、

$\Delta \mathbf{P}^{IJ}$  と  $\mathbf{V}^{IJ}$  はそれぞれ IJ ダイマーフラグメントの電子密度差行列[1,2,6]と環境静電ポテンシャルである。3 体間相互作用エネルギー[7]や4 体間相互作用エネルギーは2 体間相互作用に比べてさらに複雑な表現となり、一般的に n 体間相互作用エネルギーを求めるには n 個のフラグメントから構成される分子系のエネルギーと n-1 体までの相互作用エネルギー情報で記述することができる。多体間相互作用エネルギーのレベルを高くすればするほど、分子系全体のエネルギー精度は向上する。

しかし、例えば3 体間相互作用を計算するには3 フラグメントからなるトライマーフラグメントのエネルギーを求める必要があるが、計算負荷は1 フラグメントに比べると、HF 計算で単純に  $3^4=81$  倍と飛躍的に増加する。計算するトライマーフラグメントの組み合わせの数は  ${}_NC_3 \propto N^3$  となり、2 体間相互作用の場合に比べると著しく計算すべき数が増加する。このようなことから、蛋白質・無機高分子のような数十～数千フラグメント規模からなる巨大高分子の場合、2 体間相互作用エネルギーまでを考慮した FMO 法計算(FMO2 と呼ばれる)が実用的である。当社の ADBS は FMO2 をサポートしており、FMO2 レベルの分子系全体のエネルギー  $E$  を

$$E = \sum_{I=1}^N E'_I + \sum_{I=1}^N \sum_{J>I}^N \Delta E'_{IJ} \quad (4)$$

で求める。2 体間相互作用エネルギー項は巨大分子系になるとダイマーの数が飛躍的に増加するため、2 体間相互作用エネルギーの計算が律速となる。そこで距離的にある程度離れたフラグメントのダイマーについては、ダイマーの電子密度行列  $\mathbf{P}^{IJ}$  がモノマーの電子密度  $\mathbf{P}^I$  と  $\mathbf{P}^J$  の直和表現

$$\mathbf{P}^{IJ} \approx \mathbf{P}^I \oplus \mathbf{P}^J \quad (5)$$

で近似できるものとし、ダイマー間をクーロン相

相互作用近似する (dimer-es 近似) [6]。この近似導入によりダイマー計算の負荷が大きく下がり、実用的な FMO 法計算が可能となる。

FMO 法計算では分子内の共有結合した  $sp^3$  炭素原子をフラグメント分割の基点 (BDA, Bond Detached Atom) に、分子内フラグメント分割できる [3]。BDA での炭素原子の混成軌道の 1 つと核電荷を隣のフラグメントへ割振る射影演算子を Hartree-Fock-Roothaan 方程式に導入すると、共有結合したフラグメント同士の分子軌道を個々に局在化できるので個々のフラグメントで量子化学計算が可能となる。BDA に利用する分子軌道としてはエタン分子の自然局在化軌道を用いる。この導入により、蛋白質のようなポリペプチド鎖を 1 アミノ酸残基単位で分割したり、合成高分子を細かくフラグメント分割することが可能となり、巨大分子丸ごとの FMO 法計算が実用となっている。

FMO 法計算の大きな強みは、式(1)・(4)に表れる 2 体間相互作用エネルギー  $\Delta E'_{IJ}$  である。これは、I と J フラグメント間の相互作用エネルギーの表現であるが、この式には分子系全体からの環境静電ポテンシャルの効果も含まれている。従って、この値は分子系に実際に存在する場合の I と J フラグメント間の相互作用エネルギー (IFIE, Inter-Fragment Interaction Energy) と解釈することができ、分子系の詳細な相互作用解析に活用できる。FMO 法計算の詳細な計算手順については文献 [8,9] を参照されたい。

### 3. ADBS Version 3.2 の新機能

当社は文部科学省・東京大学「革新的シミュレーションソフトウェアの研究開発 (2005 ~ 2008)」、「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発 (2009 ~)」へ参画し、フラグメント分子軌道法に基づく量子化学計算プログラム BioStation の開発にたずさわってきた。また、当社はプロジェクト成果物 BioStation の販売権を有しており、独自の機能改良やソフトウェアのサ

ポートを含めた ADBS (Advance/BioStation) という商品名でソフトウェアを販売している。現在の ADBS のバージョンは 3.2 で、前バージョンより新たに RI (Resolution of the Identity) 法による高速な MP2 計算と密度汎関数理論 (DFT) 計算機能を追加し、これらの FMO 法による計算も可能となっている。ここでは、これらの計算機能の理論概要について紹介する。

#### 3.1. RI 法による高速な MP2 計算

一般に、量子化学計算の中で最も計算時間がかかるのは電子反発積分 ( $pq|rs$ ) が関与する積分計算である [10,11] :

$$(pq|rs) =$$

$$\int \int \psi_p(\mathbf{r}_1) \psi_q(\mathbf{r}_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \psi_r(\mathbf{r}_2) \psi_s(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (6)$$

ここで、 $\psi_p(\mathbf{r}_1)$  は  $\mathbf{r}_1$  位置における  $p$  番目の電子の (空間) 軌道あるいは軌道を表現する基底関数である。一般に個々の軌道はそれぞれ中心座標が異なる。この積分には軌道が 4 つ含まれるので、4 中心に関する積分 (4 中心積分) である。このため HF 計算には 4 つインデックスを含む多重ループ計算が生じることになり、HF 計算時間が分子系の基底関数の総数  $N$  の 4 乗に比例すると言われる理由となっている。RI 法は、最も負荷がかかる 4 中心積分計算を 3 中心積分と 2 中心積分計算に近似的に分割し、4 中心積分の計算負荷を  $N^3$  へ落とす手法である [12]。"Resolution of the Identity" は明確な日本語訳がなく "Resolution of the Identity 法"・"RI 法" とそのまま呼ばれることが多いが、"identity operator" が単位演算子であることから数学的な意味を理解することは容易で、これは完全正規直交基底  $\{|i\rangle\}$  による単位演算子の表現 "closure"、 $1 = \sum_i |i\rangle \langle i|$  を意味する。RI 法の基本的な考え方を簡単に解説する。式(6)の 2 重積分における  $\mathbf{r}_1$  または  $\mathbf{r}_2$  座標の 2 つの軌道の積  $\psi_p(\mathbf{r}_1)\psi_q(\mathbf{r}_1)$  または  $\psi_r(\mathbf{r}_2)\psi_s(\mathbf{r}_2)$  が含まれているが、どちらか一方が 1 つのインデックスをもつ

補助基底関数の組 $\{\chi_\xi(\mathbf{r})\}$ で展開できれば、4 中心積分の 4 つのインデックスは 1 つ減った 3 つのインデックスとなり、多重ループ計算の負荷が大きく削減されることが期待できる：

$$\psi_p(\mathbf{r})\psi_q(\mathbf{r}) = |pq\rangle \approx \sum_{\xi} C_{\xi}^{pq} \chi_{\xi}(\mathbf{r}) \quad (7)$$

ここで問題になるのは係数 $C_{\xi}^{pq}$ の決め方である。もし補助基底関数 $\{\chi_{\xi}(\mathbf{r})\}$ が完全系をなしていれば、 $C_{\xi}^{pq}$ は厳密に一意に求まるはずである。しかしながら、有限個の補助基底関数で張られた空間（部分空間）に対しては $C_{\xi}^{pq}$ の取り方に任意性が生じる。そのためこの係数を決める方法がいくつか提案されている。最終目的は補助基底関数展開した $(pq|rs)$ をできるだけ真の $(pq|rs)$ に近づけることである。そこで、残差関数 $R_{pq}(\mathbf{r})$ を

$$R_{pq}(\mathbf{r}) = \psi_p(\mathbf{r})\psi_q(\mathbf{r}) - \sum_{\xi} C_{\xi}^{pq} \chi_{\xi}(\mathbf{r}) \quad (8)$$

と定義したとき、 $R_{pq}(\mathbf{r})$ 同士の 2 電子積分 $(R_{pq}|R_{pq})$ （自己クーロン積分）が最小（極小）となるように $C_{\xi}^{pq}$ を決めると、補助基底関数で展開した $(pq|rs)$ は真の $(pq|rs)$ に近づくことが期待できる。この考え方で $C_{\xi}^{pq}$ を求めると、

$$(R_{pq}|R_{pq}) = \iint R_{pq}(\mathbf{r}_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} R_{pq}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2,$$

$$\frac{\partial}{\partial C_{\xi}^{pq}} (R_{pq}|R_{pq}) = 0 \quad (9)$$

より、係数 $C_{\xi}^{pq}$ は

$$C_{\xi}^{pq} = \sum_k (pq|\chi_k) V_{\xi k}^{-1} \quad (10)$$

となる。ここで $(pq|\chi_k)$ は $\psi_p$ 軌道 $\psi_p \cdot \psi_q$ と補助基底関数 $\chi_k$ による 3 中心クーロン積分で、

$$(pq|\chi_k) = \iint \psi_p(\mathbf{r}_1) \psi_q(\mathbf{r}_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \chi_k(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (11)$$

$V_{kl}^{-1}$ は補助基底関数 $\chi_k \cdot \chi_l$ による 2 中心クーロン積分行列

$$V_{kl} = \iint \chi_k(\mathbf{r}_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \chi_l(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (12)$$

の逆行列である。この補助基底関数展開を $(pq|rs)$

に代入すると、

$$(pq|rs) \approx \sum_k \sum_l (pq|\chi_k) V_{kl}^{-1} (\chi_l|rs) \quad (13)$$

となり、4 中心積分が 3 中心積分と 2 中心クーロン積分の積和で近似される。完全系 $\{\chi_k\}$ を用いて単位演算子を

$$1 = \sum_k \sum_l \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} |\chi_k\rangle V_{kl}^{-1} \langle \chi_l| \quad (14)$$

と表現(RI)すれば、式(13)は、 $(pq|rs) = (pq1|rs)$ に式(14)を近似的に挿入した演算結果と同じである。これが RI 法と呼ばれる理由である。係数 $C_{\xi}^{pq}$ を決定する方法はこれだけではない。例えば、 $R_{pq}$ のノルム $\|R_{pq}\|$ が最小となるように $C_{\xi}^{pq}$ を求めることも、補助基底関数で $\psi_p\psi_q$ を精度高く表現できると期待される：

$$\frac{\partial}{\partial C_{\xi}^{pq}} \left( \int R_{pq}(\mathbf{r})^2 d\mathbf{r} \right) = 0 \quad (15)$$

この場合、 $C_{\xi}^{pq}$ は次のように求められる：

$$C_{\xi}^{pq} = \sum_k (pq|\chi_k) S_{k\xi}^{-1} \quad (16)$$

ここで $(pq|\chi_k)$ は 3 中心の重なり積分で、

$$(pq|\chi_k) = \iint \psi_p(\mathbf{r}_1) \psi_q(\mathbf{r}_1) \chi_k(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (17)$$

$S_{k\xi}^{-1}$ は補助基底関数 $\chi_k \cdot \chi_{\xi}$ による重なり積分行列

$$S_{k\xi} = \iint \chi_k(\mathbf{r}_1) \chi_{\xi}(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (18)$$

の逆行列である。3 中心重なり積分を $(pq|\chi_k)$ と記号表現しておくとなりに都合がよい。得られた補助基底関数展開を $(pq|rs)$ へ代入すると

$$(pq|rs) \approx \sum_k \sum_l (pq|\chi_k) S_{kl}^{-1} (\chi_l|rs) \quad (19)$$

となる。 $\{\chi_k\}$ が（非直交）完全系であれば、

$$1 = \sum_k \sum_l |\chi_k\rangle S_{kl}^{-1} \langle \chi_l| \quad (20)$$

と表現できる。従って、式(19)は、RI 表現・式(20)を $(pq|rs) = (pq1|rs)$ へ近似的に挿入した結果と同じである。式(19)の場合は 4 中心積分が 3 中心クーロン積分と 3 中心・2 中心の重なり積分で近似される。ただし、式(13)・(19)は異なる積分近似表現であり、 $R_{pq}$ の量をどう料理して $C_{\xi}^{pq}$ を如何

に決めるかに依存することに留意する必要がある。前者は RI 法において V 近似、後者は S 近似と呼ばれている( ADBS では V 近似を採用している )。RI 法には他にも SVS 近似等がある[12]。いずれの方法も 4 中心積分(pq|rs)をひとつ次数の低い 3 中心積分へ落としており、どれを利用するかは求めたいエネルギー精度による。また、補助基底関数は少ない数で効率的に  $\psi_p(\mathbf{r})\psi_q(\mathbf{r})$  に近い表現をすることが、RI 計算の高精度・高速化へつながる。そこで、ADBS では補助基底関数として、同じ原子の 2 つの原子軌道の積で展開する LCAD 法を採用している[13]。

RI 法を実際に HF 計算へ適用する場合、クーロン積分項への導入は容易である。しかしながら、クーロン積分項へ RI 法を導入しつつ、同時に交換積分項へも導入することは難しい。クーロン積分項のインデックスが(pq|rs)に対して、交換積分項では(pr|qs)と軌道の中心が変わるため計算精度が悪くなるためである。かといって、クーロン積分と交換積分項を独立に RI 法を適用することは、そのまま計算するよりもコストが高くなる。これは(pq|rs)のインデックスの対称性によって、クーロン積分と交換積分項のトータルで計算する(pq|rs)の数が元もと大幅に少ないためである。このように、RI 法でクーロン積分と交換積分項の精度を確保しつつ計算速度のパフォーマンスを上げることが難しく、さらなる工夫を必要とする。一方、Post HF 計算である、電子反発項の 2 次摂動エネルギー補正 Møller-Plesset (MP2) 計算においては、RI 法の導入により MP2 計算(RI-MP2 計算)の高速化が可能である[14]。閉殻系の場合、MP2 補正エネルギー  $E^{(2)}$  は次のように記述される：

$$E^{(2)} = \sum_{ijab} \frac{(ia|jb)[2(ia|jb) - (ib|ja)]}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (21)$$

ここで、 $\epsilon$  は分子軌道エネルギーで、 $i, j, a, b$  のインデックスは HF 計算で求めた分子軌道で、 $i \cdot j$  は占有軌道、 $a \cdot b$  は仮想軌道(非占有軌道)を示す。

(ia|jb) は基底関数のインデックスを  $\mu \cdot \nu \cdot \lambda \cdot \sigma$  として、

$$(ia|jb) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} C_{\mu i} C_{\nu a} C_{\lambda j} C_{\sigma b} (\mu\nu|\lambda\sigma) \quad (22)$$

と表される。 $C_{\mu i}$  等は分子軌道係数、 $(\mu\nu|\lambda\sigma)$  は 4 中心積分・式(6)である。式(21・22)は、MP2 補正エネルギーの計算コストが分子系の基底関数の総数  $N$  の 5 乗となる根拠になっている。式(21)は RI 法による式(14)を挿入した表現に変換できる：

$$E_{RI}^{(2)} = \sum_{ijab} \frac{(ia|jb)[2(ia|jb) - (ib|ja)]}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} = \sum_{klmn} \sum_{ijab} \frac{(ia|\chi_k) V_{kl}^{-1}(\chi_l|jb)[2(ia|\chi_m) V_{mn}^{-1}(\chi_n|jb) - (ib|\chi_m) V_{mn}^{-1}(\chi_n|ja)]}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (23)$$

式(23)では 4 中心積分が 3 中心積分に分解され、MP2 補正エネルギーの計算コストは基底関数の総数  $N$  の 4 乗へ下がる。RI-MP2 法計算では式(23)中の 3 種類の 3 中心積分  $(\mu\nu|\chi_k)$  を求める必要があるが、そのまま式(21)を計算するよりも飛躍的に計算コストは下がる。実際の RI-MP2 計算スピードは通常の MP2 に比べると数倍～10 倍程度の向上が見込まれる。格段に計算効率が上がるので RI-MP2 計算は特に FMO 法計算で有効である。 $(\mu\nu|\chi_k)$  は補助基底関数を求めた後に計算し、MP2 計算中はこれらの 3 中心積分を繰り返し利用するので、計算機のメモリー上へ積分をすべて確保することが高速化に重要である。ADBS はできるだけ 3 中心積分をメモリー上へ確保し、確保できない場合はディスクへ保存するアルゴリズムを採用している。

MP2 計算は、HF 計算では記述できない分散力の要因となる電子相関効果を調べるための第一次の補正計算である。蛋白質や合成高分子材料は、水素結合やファン・デル・ワールス力のような分散力が原因の相互作用が構造決定に重要な役割をもっており、MP2 計算はこのような分子系には必須の計算となっている。さらに、芳香環や炭化水素基をもつリガンドと蛋白質との結合において、

– 相互作用や CH- 相互作用と呼ばれる弱い

相互作用によって結合することが多くみられるが、このような相互作用も分散力によるものであり、MP2 計算によって結合状態を詳細に解析することができる。ADBS の RI 法による高速な MP2 計算は、FMO 法計算にも対応しており、巨大分子系の構造や機能の解明の大きな手助けになるものと思われる。

### 3.2. 密度汎関数理論(DFT)計算

近年の低分子系における実践的な量子化学計算では、密度汎関数理論 (Density Functional Theory, DFT) に基づいた計算がほぼデファクトスタンダードになっていると言っても過言ではない。量子化学計算で DFT がメジャーになったのは、HF 法では考慮できない電子相関効果を DFT で含めることができ、なおかつ、DFT の計算時間スケールは HF 計算とほぼ同等という点にある。実際、B3LYP のような DFT 計算で得られた分子物性・化学反応は実験データとよく合うことが数多く報告されている。ローコストでハイリターンな結果が得られる DFT 計算は特に実験研究者には喜ばれ、実験結果を解釈する重要なツールとなっている。また、金属を含む分子系では DFT 計算を行うメリットが大きい。3d 遷移金属では配位子場分裂エネルギーは、通常の HF 計算で得られる HOMO (最高占有分子軌道) と LUMO (最高非占有分子軌道) とのエネルギー差に比べると格段に小さい。MP2 計算では、式(21)から分かるように、HOMO と LUMO 間のエネルギーギャップが小さいとエネルギー分母が小さくなるので不安定な解に陥る場合がある。実際、3d 遷移金属を含む分子系で MP2 計算を実行するのは非常にチャレンジングな課題で、安定解を得るだけでも一苦労である。このような金属を含む分子系でも、DFT 計算では安定な解を得ることができるメリットがある。もうひとつの DFT 計算の大きなメリットは構造最適化計算である。構造最適化の計算コストは HF 計算とほぼ同程度でありながら、DFT 計算で得ら

れた数多くの分子の最適化構造は実験構造をよく満足する結果が得られる。これは DFT 計算の高精度性を示すものであるが、このような DFT 計算の絶大な信頼があるからこそ、実験構造データがなくても構造最適化計算した分子構造から様々な物性の議論を行うことを可能としている。DFT 計算で得られるような分子構造や物性の実験データとの一致は HF 計算で得ることが殆どできない (一部には HF 計算が良い結果を得る場合もある)。現在では、低分子系の量子化学計算は HF 計算よりも DFT 計算が第一次レベルの計算手法となっている。一方、MP2 計算は先に述べたように電子相関効果を含むので実験データとの一致が数多くみられる。MP2 エネルギー計算は RI 法を用いて高速化が可能であるが、MP2 レベルの構造最適化を行うには式(21)の核座標に関する微分が必要で、これには CPHF と呼ばれる非常に計算コストの高い線形応答方程式が生じる。これを解くには数十原子規模の比較的大きな分子となると計算時間が極めて増加し、MP2 の構造最適化計算は実用的には気楽に利用できるものではない。この点を考えると、巨大分子系における量子化学計算の構造最適化には DFT が最も有望である。現在 ADBS の DFT 構造最適化機能を開発しており、FMO 法計算への対応を含めてリリース予定である。

DFT の概要を簡単に紹介する。DFT は、基底状態の電子密度からあらゆる物性が求められることを立証した Hohenberg-Kohn (HK) 定理を基礎におく多電子系理論である。HK 定理の主張は次の 2 点である[15]：

(1) 多電子系の縮退しない基底状態に存在する外場ポテンシャル  $V$  は、ただ 1 つの電子密度関数  $\rho$  によって決まる。すなわち、 $\rho$  が決まれば  $V$  が決まり、 $V$  が決まれば波動関数理論によってエネルギー  $E$  など、すべての物性が求められる。つまり、基底状態の電子密度  $\rho$  から系のすべてが決まることを保証する定理である。

(2) 系のエネルギー  $E$  を最小値にする電子密

度 $\rho$ は基底状態の電子密度 $\rho_0$ そのものである。すなわち、変分原理で求めた電子密度は、基底状態の電子密度であることを保証する定理である。

DFT は HK 定理に基づいた理論であり、HF 法や MP2 法などの波動関数理論とは全く異なった理論体系である。しかしながら、実際の DFT の解法に使われる Kohn-Sham 法[16]は HF 法計算との類似点が多く、計算アルゴリズムの共有が可能である。Kohn-Sham 法は系の電子状態を、波動関数理論と類似して、1 電子軌道 $\varphi_i$ のスレーター行列式で表現し、分子系のエネルギー $E$ を電子密度関数 $\rho(\mathbf{r})$ の汎関数である運動エネルギー $T_s$ ・核引力エネルギー $H_s$ ・クーロン相互作用エネルギー $V_{ee}$ ・交換相関エネルギー項  $E_{xc}$ に展開する：

$$E = T_s[\rho(\mathbf{r})] + v_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (24)$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i |\varphi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (25)$$

このうち、運動・核引力・クーロン相互作用エネルギー項については HF 理論との類似より、電子密度による汎関数型が与えられる：

$$T_s[\rho(\mathbf{r})] = \sum_i \int \varphi_i(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \Delta_i\right) \varphi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (26)$$

$$v_s[\rho(\mathbf{r})] = \sum_A \int -\frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (27)$$

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \quad (28)$$

しかしながら、交換相関エネルギー項  $E_{xc}$  の厳密な汎関数型はまだ分かっていない。もし、交換相関エネルギーの汎関数が厳密に求まれば、HK 定理が保証するように、電子相関効果を含めた厳密な基底状態のエネルギーが求められるはずである。この点で、DFT 計算には HF 計算を越えるポテンシャルを有している。HF 理論は電子間のクーロン相互作用を平均場近似に置き換えるが、この近似では電子間相互作用を厳密に評価することができない。平均場近似を越えた電子間相互作用の影響は電子相関効果と呼ばれている。電子相関効果をまともに扱うには、MP2 などの多体摂動

論・配置間相互作用理論・結合クラスター理論などの極めて計算コストの高い理論計算が必要となる。一方、DFT 計算では式(24)から分かるように、電子相関効果は交換相関エネルギー項  $E_{xc}$  に含まれている。従って、電子相関効果が正しく含まれるような交換相関汎関数を用意すれば、HF 計算で含められない電子相関効果が加味された結果が得られるはずである。しかも計算コストは HF 計算とほぼ同等であるから、巨大分子系の量子化学計算において DFT 計算が有望と言われる理由が分かる。この点からも、交換相関汎関数の基礎研究は非常に魅力的で奥深い。さらに、B3LYP のような、HF 理論の交換エネルギーを交換相関エネルギーに混ぜるハイブリッド型も提案されている。このように、DFT 計算はある意味、分子物性値の実験データと辻褄が合うよう経験的に求めた交換相関汎関数を用いる点があるため、“非経験的 (ab initio) “にシュレディンガー方程式を解く純粋な波動関数理論とは趣が違う面がある。これが、一部の量子化学理論研究者から“DFT 計算は邪道”と冗談っぽいイチャモンをつけられる所以である。例えば多体摂動論計算では原理的に、摂動次数を上げれば上げるほど高精度なエネルギー計算結果が期待できるので、理論手法の展開が単純明快である。波動関数理論で物理現象をより深く洞察するモチベーションは、より高く近似レベルを上げて計算することとなり、研究目的も実にはっきりしている。しかし、DFT ではこのようなシステムティックに近似を良くする決まった手順がなく、単に交換相関汎関数自体を取り替えるしか選択肢がない。どちらの汎関数がよいかは対象とした系の実験事実を正しく説明するか否かしか判断材料がない。このため、波動関数理論のような純然とした計算に比べると DFT 計算にはなんとももどかしい気持ちが残る。しかし、実用的に DFT 計算を利用する研究者の立場で言えば、分子をモデリングすれば、あとは他になにも情報を入れなくとも、DFT 計算すれば少々大きな分子系でも容易く



構造物性が求まり、しかもそれが実験データをうまく説明できたり・予測できたりするのであるから、DFT は理論計算ツールとしてまさに正道にかなっている。このような立場では、DFT 計算で研究対象の理解をより深めることができれば結果オーライである。汎関数の由来とか本当の意味で“ab initio”かどうかは二の次話であることは、尤もな意見とも言える。純粋な基礎理論研究者と実際の分子計算を主とする理論計算研究者との間には DFT に対する思い入れに、ある種のギャップがあるのかもしれない。ここで一言述べておくと、万能とも思える DFT 計算であるが、B3LYP のような人気のある汎関数では多体摂動論計算の第一次近似である MP2 計算に比べても電子相関効果が十分考慮されていないことが知られている。従って、DFT 計算で実験データと辻褃の合わない結果となれば、MP2 レベルなどコストの高い計算を選択することが次の一手となる。

ADBS の DFT 計算は、B3LYP・B971・SVWN・PW91 など、Gaussian・GAMESS などメジャーな量子化学計算ソフトウェアで使われる主要な汎関数にほぼ対応している。FMO 法計算(FMO-DFT)へも対応し、さらにラジカルのような開殻分子系の FMO-DFT 計算(FMO-UKS)も計算可能である。FMO-DFT 計算は通常の DFT 計算と違い SCF 計算の収束性が悪いが、これは BHandH 汎関数を利用することでほぼ回避することができることが分かっている。また、相互作用エネルギー計算においても BHandH 汎関数は良好な結果が得られるため、FMO-DFT 計算を行う際は BHandH 汎関数を用いることを推奨している[9]。

交換相関エネルギー項は解析的に求めることができないため、数値積分で計算する必要がある。ADBS では数値積分計算に Mura-Knoles の動径グリッド[17]ならびに Lebedev の立体角グリッド[18]を採用している。

#### 4. 合成高分子材料の FMO 法計算

ADBS は生体高分子の FMO 法計算用に開発された BioStation をベースとしており、蛋白質のようなポリペプチド鎖・DNA・糖鎖については、立体構造データより判断して、自動的にフラグメント分割する機能をもつ。しかしながら、FMO 法計算は生体高分子に限った範囲に留まるものではない。ADBS は分子内共有結合した  $sp^3$  炭素原子を基点にフラグメント分割をすることが可能であるので、生体高分子だけでなく数多くの高分子へ FMO 法計算が適用可能である。当社は材料設計統合システム(Advance/Material Design System)を開発しており、分子モデリング、分子動力学・粗視化分子動力学・量子化学計算・第一原理バンド計算などを含む統合プラットフォームをリリースする予定である。ここでは、汎用合成ゴムとして知られるポリブタジエンをターゲットとして、合成高分子の FMO 法計算のエネルギー精度検証を紹介する。

ポリブタジエン(polybutadiene)は、1,3-ブタジエン( $CH_2=CHCH=CH_2$ )の重合によって得られる合成ゴムである。タイヤ・ボールなど数多くの工業製品に利用され、汎用性のある安価なゴムとして知られている。まず、ポリブタジエンに多く存在するトランス 1,4-ブタジエンの 6 量体(図 1)を計算した(表 1)

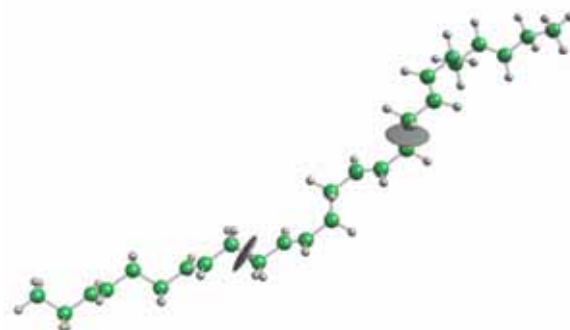


図 1 トランス 1,4-ポリブタジエン 6 量体構造

FMO 法計算との比較のため、通常の量子化学



計算も行った(表 1 の Conventional)。計算化学は、波動関数理論計算に HF と MP2 計算、DFT 計算の汎関数に B3LYP と BHandH を用いた。通常の量子化学計算では、MP2 計算は HF 計算よりも約 3 hartree 下がっており、MP2 補正でよりエネルギーが低くなっていた。これは電子相関効果が考慮された結果、エネルギー精度が上がったと考えることができる。一方、DFT 計算 B3LYP では-1015 hartree と MP2 計算に比べてエネルギーが低いが、BHandH では-1007 hartree と HF 計算よりも高くなった。DFT 計算のエネルギー値は交換相関汎関数に依存するので、エネルギー値は HF/MP2 と DFT では直接比較できないことを示している。トランス 1,4-ポリブタジエン 6 量体を通常の量子化学計算と FMO 法計算のエネルギー差は HF・MP2・DFT いずれも 0.1m hartree (0.1 kcal/mol 以下)とほとんど差がなく、FMO 法計算は非常に高精度なエネルギー値を与えることが分かった。

**表 1 トランス 1,4-ポリブタジエン 6 量体の通常の量子化学計算(a)と FMO 法計算(b)のエネルギー。c通常の量子化学計算と FMO 法計算のエネルギー差。基底関数は 6-31G を用いた。**

| トランス 1,4-ポリブタジエン 6 量体 |                           |                  |              |            |
|-----------------------|---------------------------|------------------|--------------|------------|
| 電子エネルギー / hartree     |                           |                  |              |            |
|                       | Conventional <sup>c</sup> | FMO <sup>b</sup> | $\Delta E^c$ | (kcal/mol) |
| HF                    | -1008.510419              | -1008.510348     | -0.000072    | (-0.045)   |
| MP2                   | -1010.848067              | -1010.848015     | -0.000052    | (-0.032)   |
| DFT(B3LYP)            | -1015.707276              | -1015.707164     | -0.000112    | (-0.071)   |
| DFT(BHandH)           | -1007.499185              | -1007.499056     | -0.000129    | (-0.081)   |

構造変化によるエネルギー変化の傾向を調べるため、この分子の 1 つのブタジエンを cis 型に構造変形し (trans 型 5 量体 + cis 型 1 量体) 同様の計算を行った (表 2)。トランス型のポリブタジエンをシス型にすると、通常の量子化学計算では、電子エネルギーが 4 ~ 8 mhartree (2.5 ~ 5.4

kcal/mol)増加し、トランス型よりもシス型のほうがエネルギー的に不安定な構造であることが分かった。これは HF・MP2・DFT いずれも再現しており、トランス型とシス型のエネルギー変化は電子相関効果による影響は小さいことを示している。これらのエネルギー変化の傾向は、FMO 法計算でも極めて高精度に再現しており、ポリブタジエンの構造変化による影響は FMO 法計算でも十分検証可能であることを示唆した。

ポリブタジエンの通常の量子化学計算と FMO 法計算とのエネルギー誤差の程度を、生体高分子の場合と比較することは興味深い。ストランド構造をもつグリシン 6 量体 (図 2) の計算結果を表 3 に示す。グリシン 6 量体の通常の量子化学計算と FMO 法計算のエネルギー差  $\Delta E$  は 1.2 ~ 4.3 kcal/mol となっており、ポリブタジエンの結果( $\Delta E < 0.1$  kcal/mol)と比べると、FMO 法計算のエネルギー精度は悪い。

**表 2 Trans5 + cis1 型ポリブタジエン 6 量体の通常の量子化学計算(a)と FMO 法計算(b)のエネルギー。c通常の量子化学計算と FMO 法計算のエネルギー差 E。基底関数は 6-31G を用いた。**

| Trans 型 5 量体+ cis 型 1 量体 |              |              |            |            |
|--------------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 電子エネルギー / hartree        |              |              |            |            |
|                          | Conventional | FMO          | $\Delta E$ | (kcal/mol) |
| HF                       | -1008.501867 | -1008.501810 | -0.000057  | (-0.036)   |
| MP2                      | -1010.841274 | -1010.841236 | -0.000038  | (-0.024)   |
| DFT(B3LYP)               | -1015.700090 | -1015.699990 | -0.000100  | (-0.063)   |
| DFT(BHandH)              | -1007.495079 | -1007.494969 | -0.000111  | (-0.069)   |

しかしながら、グリシン 6 量体のエネルギー誤差はたかだか数 kcal/mol 程度であるので、化学反応を扱うようなエネルギーの大きさに比べれば十分高精度であり、FMO 法計算による精度は十分実用的である。この結果はむしろポリブタジエンのようなシンプルな炭素結合をもつ高分子の FMO

法計算では、蛋白質のペプチド結合よりもさらに高精度なエネルギーを得られるということを示すものである。これらの結果から判断すると、ポリブタジエンの FMO 法計算は通常の量子化学計算とほぼ同様の物性が得られると期待されることが分かった。FMO 法計算は生体高分子だけでなく、合成無機高分子系の材料設計への応用展開が今後期待される。

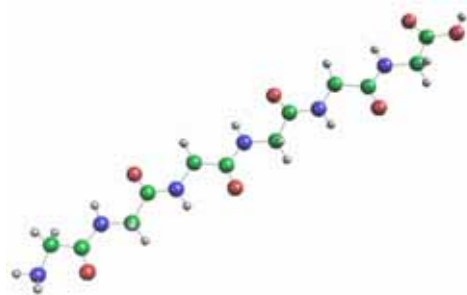


図 2 グリシン 6 量体の構造

表 3 グリシン 6 量体の通常の量子化学計算(a)と FMO 法計算(b)のエネルギー。c通常の量子化学計算と FMO 法計算のエネルギー差 E。基底関数は 6-31G を用いた。

|             | グリシン 6 量体         |              |            |            |
|-------------|-------------------|--------------|------------|------------|
|             | 電子エネルギー / hartree |              |            |            |
|             | Conventional      | FMO          | $\Delta E$ | (kcal/mol) |
| HF          | -1316.286284      | -1316.281455 | -0.004829  | (-3.030)   |
| MP2         | -1318.842187      | -1318.835319 | -0.006868  | (-4.310)   |
| DFT(B3LYP)  | -1324.042534      | -1324.044940 | +0.002406  | (+1.510)   |
| DFT(BHandH) | -1315.133200      | -1315.131316 | -0.001883  | (-1.182)   |

## 5. 謝辞

ADBS は文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発「戦略的基盤ソフトウェアの開発」「革新的シミュレーションソフトウェアの開発」「イノベーション基盤シミュレーションの研究開発」において開発された BioStation を改良したものです。BioStation 開発の関係各位に深謝いたします。

## 参考文献

- [1] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano and M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. 313, 701 (1999)
- [2] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, Y. Akiyama, M. Uebayasi and K. Kitaura, Chem. Phys. Lett. 318, 614 (2000)
- [3] [http://www.advancesoft.jp/product/advance\\_biostation](http://www.advancesoft.jp/product/advance_biostation)
- [4] W. Yang, Phys Rev. Lett. 66, 1438 (1991)
- [5] P. D. Walker, and P. G. Mezey, J. Am. Chem. Soc. 115, 12423 (1993).
- [6] T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sato, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi and K. Kitaura, Chem. Phys. Lett. 351, 475 (2002).
- [7] D. G. Fedorov and K. Kitaura, J. Chem. Phys. 120, 6832 (2004)
- [8] 中野達也, 谷森奏一郎, 加藤昭史, 小池上繁, 雨宮克樹, 福澤薫, フラグメント分子軌道法入門- ABNIT-MP によるタンパク質の非経験的量子化学計算-, アドバンスソフト (2004)
- [9] アドバンスシミュレーション No. 1, アドバンスソフト (2010)
- [10] A. Szabo and N. S. Ostlund, Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, Dover Publications (1996)
- [11] 日野理, 実践 量子化学計算プログラミング, アドバンスソフト (2010)
- [12] O. Vahtras, J. Almlöf and M. Feyereisen, Chem. Phys. Lett. 213, 514 (1993)
- [13] S. Ten-no and S. Iwata, J. Chem. Phys. 105, 3604 (1996)
- [14] D. E. Bernholdt and R. J. Harrison, Chem. Phys. Lett. 250, 477 (1996)
- [15] P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev. 136, B864 (1964).
- [16] W. Kohn and L. J. Sham, Phys. Rev. 140,

A1133 (1965)

[17] M E. Mura and P. J. Knowles, J. Chem.  
Phys. 104, 9848 (1996)

[18] V. I. Lebedev, Russian Acad. Sci. Dokl.  
Math. 45, 587 (1992)