

計算化学と機械学習を用いた生体関連 機能解析

Biology functional analysis using computational chemistry and machine learning

堀 優太

金沢大学融合研究域融合科学系

1. 研究目的

生命機能は多種多様な生体分子間の化学反応によって維持されているが、望ましくない化学反応が発生すると病気として生命に深刻な影響を及ぼすことがある。そのため、生体分子が関与する化学反応を分子レベルで正確に理解することは、生命科学や医学の発展において極めて重要である。近年、実験的および理論的アプローチに加え、機械学習をはじめとするデータ駆動型手法が計算化学においても注目されている。

本研究では、計算化学と機械学習を統合した新しいシミュレーション手法の開発を行い、生体分子のような複雑な分子系における構造変化や反応過程を効率的に解析することを目的とした。特に、量子化学計算の高精度と分子動力学シミュレーションの長時間スケールの両立を実現する計算手法の確立を目指した。

本研究で開発・検証する計算手法は、生体分子反応に限らず、極低温環境における分子反応や吸脱着過程など、従来の手法ではシミュレーションが困難な化学現象にも応用可能である。そのため、本研究では手法開発と並行して、極端環境下での分子ダイナミクスを対象としたモデル系への適用も試みた。

2. 研究成果の内容

電波望遠鏡による宇宙観測により、星間分子雲には多様な有機分子が存在することが明らかになっている。星間分子雲は極低温・低密度環境であり、気相反応は極めて遅く進行する。そのため、星間塵を覆うアモルファス状態の水 (Amorphous Solid Water; ASW) 表面上での反応や吸脱着過程が、分子の生成・分解速度を決定する主要な要因となる。

特に、ASW 表面からの有機分子の脱離は、生成された分子がガス相へと供給され、観測可能になるための重要なプロセスである。また、吸着状態にある分子は ASW 表面上でさらなる反応を経て複雑化する可能性があり、吸脱着平衡は星間分子雲の化学進化の方向性に直接影響を与える。さらに、脱離機構の理解は、望遠鏡観測によって得られる分子存在量の解釈精度を高める上でも重要である。

本研究では、機械学習ポテンシャル (MLP) による分子動力学計算 (MLP-MD) を用いることで、量子化学計算に匹敵する精度での力の推定を高速に行う手法を構築し

た。さらに、生体分子のシミュレーションにおいて効率的な構造遷移過程の探索に用いられる並列カスケード選択分子動力学 (Parallel Cascade Selection MD; PaCS-MD) を組み合わせることで、従来の方法では観測が困難な低温環境での分子吸脱着挙動の解析を可能とした。

具体的には、グリシン前駆体として知られるアミノアセトニトリルがアモルファス氷表面から脱離する過程を対象としてシミュレーションを行った。その結果、通常の MLP-MD では観測が困難な脱離イベントを効率的に取得することに成功した。さらに、異なる集団変数を用いて PaCS-MD を実行することで、複数の脱離様式が存在することを明らかにした。

これらの結果は、機械学習ポテンシャルと強化サンプリング手法を組み合わせることで、極低温環境における分子動態を高精度かつ効率的に解析できることを示している。

3. 学際共同利用プログラムが果たした役割と意義

本申請課題では、スーパーコンピュータを用いた大規模分子のシミュレーションを実行した。本計算により、実際に実験で取り扱うことができる空間スケールの計算を実行することができ、実験観測に向けた有用な事前情報を提供することができた。

4. 今後の展望

本研究で構築した MLP-MD と PaCS-MD を組み合わせた計算手法は、極低温環境における分子吸脱着や構造遷移といった、従来の分子動力学では観測が困難な現象の解析に有効であることが示された。今後は、本手法をさらに発展させ、より多様な分子系や環境条件へ適用することで、複雑分子の生成・進化過程の理解を深めていく予定である。また、生命関連分子を含むより複雑な分子系に対して本手法を適用し、極限環境下での化学反応や分子進化の理解を通じて、生命起源研究や生体分子反応機構の解明へと研究を展開していく予定である。

5. 成果発表

(1) 学術論文

1. N. Watanabe, J. Kästner, Y. Hori, Y. Shigeta, M. Shoji, R. Harada, “Desorption Dynamics of Interstellar Molecule on Amorphous Solid Water Investigated by Machine Learning Potential-based PaCS-MD Simulation”, *J. Chem. Phys.*, 164, 144310 (2026).
2. K. Nishioka, S. Dekura, T. Fujino, M. Mizuno, R. Kumai, B. Thomsen, M. Shiga, Y. Hori, Y. Shigeta, H. Mori, “Proton Tautomerism for Anhydrous Superprotonic Conduction in 1,2,3-Triazolium Dihydrogen Phosphate Crystal”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 65(11), e20785 (2026).
3. M. Ratanasak, Y. Hori, K. Sato, Y. Shigeta*, “DFT Study of Boric Acid-Promoted Thioester Hydrolysis via a Concerted Bond-Breaking Mechanism”, *J. Phys. Chem. A* 129(48), 11171–11178 (2025).

4. N. Watanabe, Y. Hori, K. Okazawa, Y. Shigeta, M. Shoji, “Nature of Adsorption of Amino Acids and Precursors on Interstellar Amorphous Solid Water” *Mon. Notices Royal Astron. Soc.* 544(4), 3173–3179 (2025).
5. K. Kadota, S. Matsui, A. Traverson, Y. Hori, K. Sotho, K. Morisato, Y. Aoyama, Y. Shigeta, Y. Nishiyama, S. Horike, “CO₂ Fixation and Release Mediated by Carbonate-Based Coordination Polymers”, *J. Am. Chem. Soc.*, 147(33), 30022–30029 (2025).
6. M. Ratanasak, Y. Hori, M. Shoji, Y. Shigeta, “Investigating the Photolysis Mechanism of Propylene Oxide Using DFT and TD-DFT”, *ACS Omega*, 10(17), 17777–17782 (2025).

(2) 学会発表

1. 堀優太、「密度汎関数法による金属タンパク質・錯体のスピン状態解析」、『第 1 回次世代分子スピン研究会』、2026 年 2 月 23 日、福岡大学
2. 堀優太、「理論化学計算によるプロトン移動解析と材料設計への展開」、『第 27 回理論化学討論会』、2025 年 7 月 23 日、九州大学西新プラザ
3. Y. Hori 「Analysis of catalytic reaction mechanisms for the development of catalysts for hydrogen and methane oxidation by quantum chemical calculations」、『11th Conference of the Asia-Pacific Association of Theoretical and Computational Chemists (APATCC11)』、Kobe、(April 25, 2025).

(3) その他

使用計算機	使用計算機に○	配分リソース※		
		当初配分	移行*	一般利用による追加
Pegasus	○	16000		
Miyabi-G	○	18000		
Miyabi-C	○	6400		
※配分リソースについてはノード時間積をご記入ください。 *バジェット移行を行った場合、「+2000」「-1000」のように記入				