

ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-1. シミュレーション
小項目	3-1-3. 溶液化学

<p>概要（200字以内）</p> <p>溶液系のシミュレーションは、小分子系のみならず、蛋白質・脂質膜・ミセルを含んだ自己組織化系を対象とできるようになった。自己組織化系の持つ機能を、分子間相互作用や相関関数のレベルで捉え、根本概念である自由エネルギーに即して定量的に解析することが可能になりつつある。右図に示すように、基盤をなす量子化学および複雑な「現実」を扱う粗視化法と結合し、階層的理解のスキームの構築への寄与が期待される。</p>	
<p style="text-align: center;">分子論に基づく自然の階層的理解</p>	
<p>現状と最前線</p> <p>分子シミュレーションの使命は、実験では直接決定することが難しいが、系の理解に役立つ量を計算することである。現在、小分子系のみならず、蛋白質・脂質膜・ミセルを含んだ自己組織化系を対象とできるようになっている。分子シミュレーションには、分子動力学法とモンテカルロ法がある。モンテカルロ法は、確率的なサンプリング手法の工夫に大きな自由度があるが、分子動力学法は、汎用プログラムの作成がより容易なため、シミュレーションの普及に伴って、溶液系のシミュレーションの主流となっている。</p> <p>分子シミュレーションは、統計力学の一手法であるので、アンサンブルの生成が第一の要件である。分子動力学法における温度・圧力の制御法は、能勢熱浴に代表されるように、少なくとも溶液系を対象とする限り、ほぼ完成の域に達していると言ってよい。グランドカノニカル集団の実現には、粒子数の増減が制御される必要があるが、これは、後述の自由エネルギー計算と関わる問題であり、未だ開発途上である。</p> <p>分子動力学法のコアは、運動方程式の数値積分である。分子系を対象とした場合の固有の問題は、剛体系・拘束系の数値解法である。剛体系の数値解法は、この10年で大きな進展があった。運動方程式のもつシンプレクティック性や時間可逆性を保存する解法が見出された。エネルギーや温度のドリフトのない、安定したトラジェクトリが得られるようになり、温度や圧力の制御が易しくなった。剛体回転の解法が、並進の場合と同レベルの成熟の域に達している。</p>	

拘束系の数値解法には大きな進展がない。SHAKE 法（とその改訂版）が現状の標準手法である。

コンピュータの性能向上に伴って、量子計算との結合が可能となりつつある。第一原理分子動力学法やカー・パリネロ法は、小さな系の短時間挙動への適用に未だとどまっているものの、QM/MM 法は、蛋白質を含む大きな系が対象となっている。前頁の図にあるように、分子集合の統計的理解を目的とする分子シミュレーションにとって、分子構造・分子間相互作用を対象とする量子化学は基盤階層である。量子計算の知見は、縮約されて統計集団の知見に反映する。QM/MM 法は、量子化学とシミュレーションという 2 つの階層を直接結合するものであり、その発展は、分子集合系の階層的記述・理解に大きな貢献をするものと期待される。

均一な溶液系は当然のこと、蛋白質・脂質膜・ミセルを含んだ自己組織化系の定量的理解と制御を目的とすると、自由エネルギー計算が必要である。標準手法は、自由エネルギー摂動法と熱力学積分法である。いずれも、2 つの状態間の自由エネルギー差を求めるために、多くの中間状態を設定する必要がある。このため、計算時間のかかる手法となっている。中間状態は「うまく」設定しないと、収束が遅い、または、系統誤差が生じる。排除体積項の取り扱いでは、斥力強度と排除領域の体積を同期させて変化させるソフトポテンシャルの使用が標準的になった。計算精度向上の観点からは、誤差論に基づいて定式化された acceptance ratio 法が注目を浴びており（提案されたのは 70 年代）、今後の進展が期待される。統計力学的記述のもつ階層性を前面に押し出す手法も進展している。前頁の図にあるように、分子間相互作用を直接自由エネルギーに結びつけるのではなく、分子間相互作用の知見を分布関数（相関関数）に縮約したのちに、分布関数を自由エネルギーに結びつける。自由エネルギー計算の中間状態は必要なくなるので、計算ははるかに早くなる。古くから溶液理論は、前頁の図の階層性に基づいており、現在の RISM 理論でも、動径分布関数をキーとすることで、分子集合系の高速度計算がなされている。また、新しい溶液理論として、分子間相互作用エネルギーの分布関数によって自由エネルギーを構成する、エネルギー表示法が提案されている。この方法は、分子シミュレーションと結合されて、超臨界流体や蛋白質・脂質膜・ミセルのようなナノスケール不均一系および QM/MM 系のような古典・量子混合系の自由エネルギー計算を可能としつつある。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

蛋白質・膜・ミセルへの物質結合の自由エネルギーとダイナミクスの解析および薬剤設計・ドラッグデリバリーへの応用。QM/MM 法と結合した精密手法の開発も望まれる。

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

分子シミュレーションの更に上の階層である、メソスコピック系（前頁の図参照）の粗視化モデルとの結合。コンピュータの性能向上の限界によってもたらされる、全原子型シミュレーションの限界を突破するために必要である。分子集合系の情報縮約法の確立がポイントである。

キーワード

分布関数・自由エネルギー・分子間相互作用・シンプレクティック解法・統計力学

（執筆者： 松林 伸幸 ）