

東京工業大学 TSUBAME 共同利用
令和5年度利用終了課題 利用成果報告書集

東京科学大学 情報基盤センター
共同利用支援室

<https://www.t4.cii.isct.ac.jp/tsubame-kyodo>

本報告書集および個別の報告書の PDF ファイルは、以下の URL にあります。

令和5年度採択実績および利用終了課題報告書

https://www.t4.cii.isct.ac.jp/sites/default/files/kyodo/R05_seika.pdf

■令和5年度学術利用 利用成果報告書別紙の提出免除課題 一覧
(利用成果を論文/学会等にて発表した要旨等の提出により提出免除)

申請課題名	所属機関／利用課題責任者
論文/学会等における発表済利用成果の情報	
並列アプリケーションにおけるプロファイルおよびトレース予測手法の評価	電気通信大学／三輪 忍
[1] 久保 優也, 吉田 幸平, 三輪 忍, 八巻 隼人, 本多 弘樹, LSTM によるジョブの実行時間予測および予測実行時間と要求実行時間を併用するジョブスケジューリング, 情報処理学会研究報告 2023-HPC-193, No.13, pp.1-8 (2024) https://ipsj.ixsq.nii.ac.jp/records/233155	
固体酸化物電解セルにおける電極表面反応の第一原理計算	立命館大学理工学部／渡部弘達
[1] Hirotatsu Watanabe, Seina Muto, Teppei Ogura ,Impact of dopant X in zirconia on carbon deposition at the Nickel/X-stabilized zirconia(XSZ) surface in dry CH ₄ and CH ₄ /H ₂ O environments: First-principles density functional theory calculation and experimental study, International Journal of Hydrogen Energy Vol. 50, pp. 1155-1166, 2024 DOI: 10.1016/j.ijhydene.2023.10.075	
分子動力学シミュレーションによる新興再興感染症に関する研究	国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター／横山 勝
[1] Matsuda M, Hirai-Yuki A, Kotani O, Kataoka M, Zheng X, Yamane D, et al. (2024) Loxapine inhibits replication of hepatitis A virus in vitro and in vivo by targeting viral protein 2C. PLoS Pathog 20(3): e1012091. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012091	
ナノ構造体を含むバルク材料のマルチスケール構造・熱輸送解析	産業技術総合研究所計量標準総合センター／志賀 拓磨
[1] Phonon transport characteristics of α , β , and γ crystalline phases of magnesium hydride from first-principles-based anharmonic lattice dynamics, Takuma Shiga, Hiroshi Fujihisa, Yuzo Shigesato, and Takashi Yagi, Materials Today Communications, 査読有, Vol. 38, p. 108192(1-9), (2024). DOI: 10.1016/j.mtcomm.2024.108192	
[2] Effect of bundling on phonon transport in single-walled carbon nanotubes, Takuma Shiga, Yukihiro Terada, Shohei Chiashi, and Takashi Kodama, Carbon, 査読有, Vol. 223, p. 119048(1-8), (2024), DOI: 10.1016/j.carbon.2024.119048	

量子化学計算による水を酸化可能な近赤外吸収分子の探索

アストロバイオロジーセンター／小松 勇

- [1] Can we detect Photosynthetic signals from Extrasolar Planets?, Yu Komatsu, Viva Origino 51(3), 4, 2023
DOI: [10.50968/vivaorigino.51_4](https://doi.org/10.50968/vivaorigino.51_4)

機能性メタレンズのマルチスケール解析

東京農工大学／岩見 健太郎

- [1] Mitsutoshi Hada, Hyo Adegawa, Katsuma Aoki, Satoshi Ikezawa, and Kentaro Iwami, "Polarization-separating Alvarez metalens", Optics Express, 32 (4) 6672-6683 (2024) 査読有
DOI: [10.1364/OE.516853](https://doi.org/10.1364/OE.516853)
- [2] Masakazu Yamaguchi, Hiroki Saito, Satoshi Ikezawa, and Kentaro Iwami, "Highly-efficient full-color holographic movie based on silicon nitride metasurface", Nanophotonics, accepted (2024). 査読有
DOI: [10.1515/nanoph-2023-0756](https://doi.org/10.1515/nanoph-2023-0756)

超多粒子焼結シミュレーションによるマイクロ組織変化の統計的データ解析

国立研究開発法人物質・材料研究機構／石井 秋光

- [1] 石井 秋光, 近藤 恭悠, 山中 晃徳, 山本 明保, 固相焼結の大規模フェーズフィールドシミュレーションによる鉄系超伝導材料 BaFe₂As₂ のマイクロ組織形成予測, 計算工学講演会 2024 年 6 月 11 日
<https://confit.atlas.jp/guide/event/jsces29/subject/D-08-01/date?cryptoId=>

継続的ベイズ推論の改善

理化学研究所革新知能統合研究センター／モハマド エムティヤーズ カーン

- [1] Yuesong Shen, Nico Daheim, Bai Cong, Peter Nickl, Gian Maria Marconi, Clement Bazan, Rio Yokota, Iryna Gurevych, Daniel Cremers, Mohammad Emtiyaz Khan, Thomas Möllenhoff, Variational Learning is Effective for Large Deep Networks, International Conference on Machine Learning (ICML)2024
<https://arxiv.org/abs/2402.17641>

■令和5年度学術利用 利用成果報告書 一覧

申請課題名	所属機関／利用課題責任者	頁
計算科学による Eudragit E PO の薬物可溶化メカニズムの評価	千葉大学大学院薬学研究院製剤工学研究室／東 顕二郎	1
粘性の温度依存性を考慮した乱流熱輸送現象のモデル化	大阪公立大学工学研究科／須賀 一彦	3
臨床情報統合データベースの機械学習解析	日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野／浅井 聡	7
GPCR とシグナル分子の相互作用機構の分子動力学シミュレーション	東北大学大学院薬学研究科／井上 飛鳥	11
超流動ヘリウムにおける量子乱流の数値的研究	大阪公立大学大学院理学研究科／湯井 悟志	15
MD シミュレーションと機械学習を用いた分子間相互作用の解析	東京大学先端科学技術研究センター／山下 雄史	19
フェーズフィールド法と分子動力学法の連携による多結晶組織形成解析	大阪公立大学大学院工学研究科／三好 英輔	21
計算化学を利用した有機薄膜材料の構造解析	東京理科大学理学部第一部化学科／吉越 裕介	25
低温電子顕微鏡 4 次元イメージング法の高度化	東北大学大学院工学研究科／吉留 崇	27
深層学習を用いた分子動力学シミュレーションの高速化	東京医科歯科大学難治疾患研究所／林 周斗	29
量子アニーリングにおける近似的断熱ショートカット	産業技術総合研究所／早坂 太志	31
時空間並列アルゴリズムを用いた物理シミュレーション	法政大学情報科学部／善甫 康成	33
深層生成モデルによる人工タンパク質設計	東京医科歯科大学難治疾患研究所／島村 徹平	37

申請課題名	所属機関／利用課題責任者	頁
MD シミュレーションと量子化学計算を用いた医薬品開発支援	星薬科大学薬品物理化学研究室／山下 雄史	39
溝付き超高速テイラー・クエット乱流の大規模数値解析	大阪公立大学大学院工学研究科／金田 昌之	41
集風レンズ付き風車の中型 200kw 機とそのマルチロータシステムの技術開発	九州大学応用力学研究所／胡 長洪	45
GPU クラスタを用いたミリ波帯大規模広帯域電波伝搬シミュレーション	国立研究開発法人情報通信研究機構／チャカロタイ ジェドヴィスノフ	47

■令和4年度学術利用 利用成果報告書（公開延期分）

申請課題名	所属機関／利用課題責任者	頁
機能性ペプチド提示エクソソームの創製	京都大学化学研究所／川口祥正	53

■令和5年度学術利用 利用成果報告書（公開延期）

申請課題名	所属機関／利用課題責任者	頁
機能性ペプチド提示エクソソームの創製	京都大学化学研究所／川口祥正	公開延期

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 TSUBAME 利用 成果報告書

利用課題名 計算科学による Eudragit E PO の薬物可溶化メカニズムの評価

英文: Evaluation of Drug Solubilization Mechanism of Eudragit E PO by Computational Chemistry

利用課題責任者 東 顕二郎

First name Surname Kenjiro Higashi

所属 千葉大学大学院薬学研究院製剤工学研究室

Affiliation Laboratory of Pharmaceutical Technology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Chiba UniversityURL <http://www.p.chiba-u.jp/lab/seizai/index.html>

邦文抄録(300 字程度)

難水溶性薬物の溶解性改善手法として、ポリマーをはじめとする可溶化剤が広く用いられている。近年我々は、アミノアルキルメタクリレートコポリマーである Eudragit® E PO(EUD-E)が、pH 依存的な薬物可溶化作用を示すことを見出した。そこで我々は、小角X線散乱や溶液 ^1H NMR などの分析手法により、EUD-E が示す薬物可溶化作用の pH 依存性について機構解明を試みているが、分解能によりその評価が制限されている。そこで本課題では、EUD-E が示す pH 依存的な薬物可溶化作用の機構解明を目的として、分子動力学シミュレーションを用いて、EUD-E の液中構造及び薬物と EUD-E の相互作用を評価した。

英文抄録(100 words 程度)

Pharmaceutical solubilizers, such as polymers, are widely used to enhance the solubility of poorly water-soluble drugs. Recently, we found that Eudragit E PO (EUD-E), an aminoalkyl methacrylate copolymer, shows pH-dependent drug solubilization. We have attempted to clarify the mechanism of pH-dependent drug solubilization of EUD-E using analytical methods such as small-angle X-ray scattering and solution-state ^1H NMR, but these evaluations have been limited by their resolution. In this study, we evaluated the morphology of EUD-E and the interaction between EUD-E and drugs using molecular dynamics simulations to clarify the mechanism of the pH-dependent drug solubilization showed by EUD-E.

Keywords: ポリマー、モルフォロジー、薬物可溶化作用、MD シミュレーション

背景と目的

難溶性薬物の溶解性及び経口吸収性改善手法として、ポリマー等の可溶化剤が広く用いられている。アミノアルキルメタクリレートコポリマー Eudragit® E PO(EUD-E)(Fig. 1a)は、強い薬物可溶化作用を示すことからその応用が検討されており、近年我々は、EUD-E が酸性条件下と比較して中性条件下においてより強力なカルバマゼピン(CBZ)(Fig. 1b)可溶化作用を発揮することを見出した(Fig. 2)。

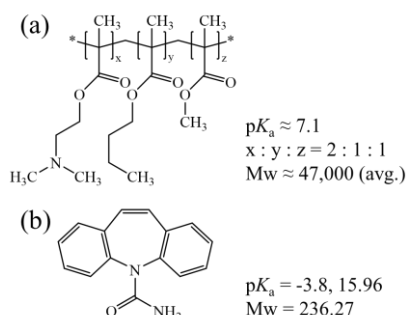
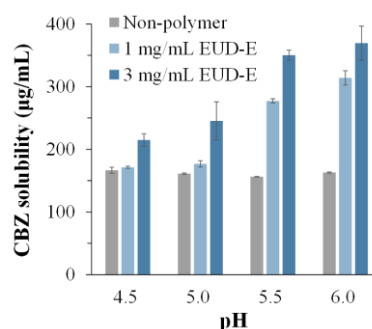


Fig. 1. Chemical structure of (a) EUD-E and (b) CBZ.

Fig. 2. CBZ equilibrium solubility at 25°C in EUD-E solution at different pH ($n = 3$, mean $\pm$ S.D.).

我々はこれまで、小角 X 線散乱や溶液 ^1H NMR などの各種分析手法を用いた EUD-E の薬物可溶化メカニズム解明を試みている。しかし、単分子 EUD-E が形成するナノ構造体は数 nm 程度であり、その評価は分解能の点において制限されている。

そこで本研究では分子動力学(MD)シミュレーションによる EUD-E が示す pH 依存的な CBZ 可溶化作用のメカニズム解明を試みた。

概要

1. EUD-E 鎖のモデリング

EUD-E は 3 種類の側鎖からなるランダムコポリマーであるため、MD 計算の実行に向け分子構造を規格化した(Fig. 3)。図中に赤く示した 2 つのアミノ基について、プロトン化の有無を調整して 3 種類の EUD-E 鎖(分子量:4,378)を作成し、異なる pH 環境下を表現した。

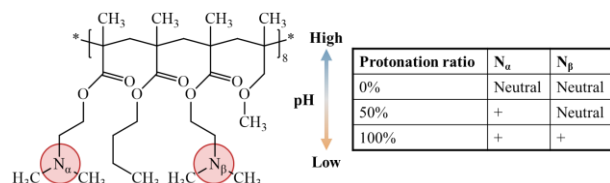


Fig. 3. Modeling scheme of EUD-E for MD simulation.

2. EUD-E の液中構造評価

1 分子の EUD-E を 1 辺約 112 Å の立方体セルの中央に配置し、水分子及び 40 mM に相当する Na^+ , Cl^- を加え、分子力学法を用いてエネルギー最小化したものを初期構造とした(Fig. 4a)。力場には OPLS-AA 及び TIP3P を用い、25°C (298 K) で 40 ns の平衡過程を設定し、NAMD プログラムにより MD 計算を実行した。

3. CBZ と EUD-E の相互作用評価

1 分子の EUD-E を 1 辺約 112 Å の立方体セルの中央に、15 分子の CBZ をセル中にランダムに配置し、水分子及び 40 mM に相当する Na^+ , Cl^- を加え、分子力学法を用いてエネルギー最小化したものを初期構造とした(Fig. 4b)。MD 計算条件は EUD-E 液中立体構造評価に用いた条件と同様とした。

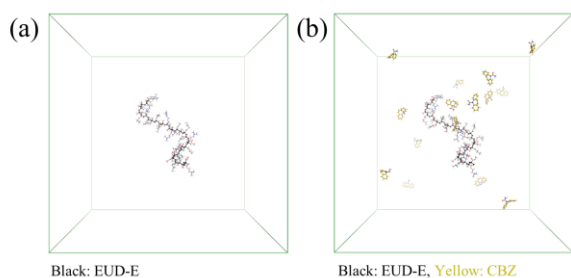


Fig. 4. Initial structures of (a) EUD-E solution and (b) CBZ/EUD-E solution. H_2O , Na^+ and Cl^- are hidden for the convenience of observation.

結果および考察

1. EUD-E 液中構造

EUD-E 単独溶液の MD 計算の結果について、液中構造の詳細な評価を目的として、0.1 ns ごとに EUD-E の溶媒露出面積(ASA)を算出した(Fig. 5)。プロトン化

100%では ASA はおよそ一定の値を保ち、ポリマー鎖が広がったランダムコイル構造を維持した。一方、50%及び 0%では時間経過に伴い ASA が減少し、より小さな値で ASA が平衡に達した。このことから、EUD-E が分子内凝集したユニマーミセルを形成したことが示された。これらの結果より、溶液中において EUD-E は pH 上昇に伴い coil-to-globule 転移を起こすことが明らかとなった。

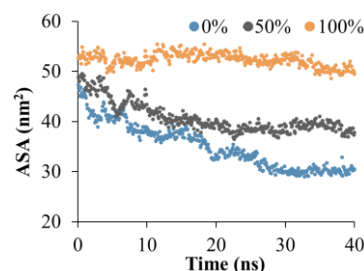


Fig. 5. Time evolution of accessible surface area (ASA) of EUD-E at different protonation ratio.

2. EUD-E の CBZ 可溶化作用

CBZ/EUD-E 混合溶液モデルの MD 計算の結果、EUD-E のプロトン化率が 100→50→0%へと減少するにつれて、最終構造において EUD-E 鎖周囲 4 Å に存在する CBZ 分子数が 2→5→9 分子と増加した。また、プロトン化率 0%の最終構造について拡張ヒュッケル法を用いた CBZ – EUD-E 間相互作用解析を行った結果、多くの CBZ は、分子中の芳香環を介して EUD-E のアルキル主鎖及び側鎖と CH- π 相互作用を形成したことが示された(Fig. 6)。

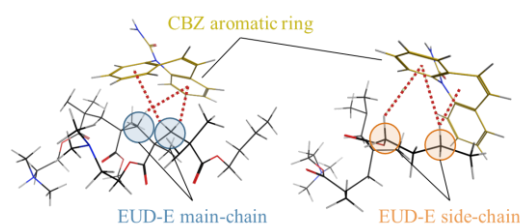


Fig. 6. Results of interaction analysis between CBZ and EUD-E by extended Hückel method.

まとめ

EUD-E は中性条件下においてユニマーミセルの形成に伴い疎水性の高い局所領域を形成した。そして、主に CH- π 相互作用を介し CBZ を保持することで、酸性条件と比較してより強い可溶化作用を発揮すると考察した。以上の結果より、MD 計算により EUD-E の薬物可溶化作用メカニズムを明らかとした。

TSUBAME 共同利用 令和5年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 粘性の温度依存性を考慮した乱流熱輸送現象のモデル化
 英文: On the modelling of turbulent heat transfer of turbulent flows
 with temperature-dependent viscosity

利用課題責任者
 須賀 一彦

所属
 大阪公立大学 工学研究科 機械系専攻
<https://www.omu.ac.jp/eng/htlab/>

流体の温度変化に伴う物性値の変化が乱流熱流動場に与える影響の理解とモデル化の為に、平行平板間乱流を対象として温度による物性値変化を考慮した直接数値解析を実施した。流体には水を想定し、チャネル壁の上壁は 293[K]、下壁は 353[K] の等温壁とし、流体の密度・熱拡散率は一定で粘性係数のみが温度によって変化する乱流熱流動場を解析した。解析は格子ボルツマン法を用いて行い、摩擦レイノルズ数 300, 650, 1000 の3条件で解析を行った。その結果、温度依存の粘性係数が乱流に与える影響は、壁面摩擦速度と局所の粘性係数を用いた半局所スケールリングによって整理できることが分かった。

To understand the effects of the temperature-dependent fluid properties on turbulent flows, we performed direct numerical simulations (DNSs) of turbulent channel flows with temperature-dependent fluid properties where isothermal conditions were specified for the top (293K) and bottom (353K) walls. We considered a water fluid with variable viscosity but constant fluid density and thermal diffusivity. The DNSs at the friction Reynolds number of 300, 650, and 1000 were performed by the lattice Boltzmann method. The results show that the semi-local scaling based on the local viscosity and the wall friction velocity reasonably scale the turbulence modification by the variable viscosity.

Keywords: Lattice Boltzmann method, Turbulent channel flows, Heat transfer, Variable-viscosity, Water flow

背景と目的

一般的な数値シミュレーションでは、温度はパッシブスカラーとして取り扱われ、温度が流動場に与える影響は無視されることが多い。しかし、燃焼など急激な温度変化を伴う熱流動場では、物性値が局所の流体温度に応じて変化するため、パッシブスカラーとして取り扱うことができない。しかし、このようなアクティブスカラーの乱流熱輸送に関する知見は少なく、対応する乱流モデルや壁モデルも少ない。本研究では、温度によって粘性係数が大きく変化する流体として水を対象とし、アクティブスカラーの直接数値解析を実施する。得られた結果より、粘性係数の変化が乱流場に与える影響について調査を行い、粘性係数が変化する乱流場を予測する為に工学的な壁面モデルの提案を行う。

概要

本研究は、上壁 $T_{top} = 293$ [K]、下壁 $T_{bot} = 293$ [K] の等温壁とした平行平板間乱流を対象とした直接

数値解析を行った。流体には水を想定し、粘性係数の温度依存性のみを考慮した。本研究では、粘性係数 $\mu(T)$ は流体温度 T [K] の関数としたモデル $\mu(T) = A \times 10^{\frac{B}{T-C}}$ を用い、それぞれのモデル係数は $A = 2.414 \times 10^{-5}$ [Pa s], $B = 247.8$ [K], $C = 140$ [K] を用いた⁽¹⁾。その他の物性値は参照温度 $T_{ref} = (T_{top} + T_{bot})/2$ における値を使用した。主流方向に圧力差を与えることで流体を駆動し、摩擦レイノルズ数 $Re_\tau = 300, 650, 1000$ の3条件で解析を行った。計算領域はチャネル間隔 H 、に対して、 $Re_\tau = 300$ のケースでは、主流方向に $6H$ 、スパン方向に $3H$ とし、 $Re_\tau = 650, 1000$ のケースでは主流方向に $3H$ 、スパン方向に $1.5H$ とした。直接数値解析は格子ボルツマン法を用いて行い、速度場は3次元27方向多緩和時間格子ボルツマン法⁽²⁾を用いて解析し、温度場には3次元19方向速度正規化格子ボルツマン法⁽³⁾を用いた。また、不均衡修正の局所細密格子法⁽⁴⁾を用いて、物理量が急激に変化する壁近傍領域に細かい計算格子を配置した。本研究では、壁面近傍では

内層スケールで無次元化された格子幅が $\Delta^+ = 1.5$ となるように設定しており、コロモゴロフスケール見積もられる温度場の最小渦スケール η の 1~2 倍程度の計算格子幅となっている。総格子点数は $Re_\tau = 300, 650, 1000$ のケースにおいて、それぞれ 4.5 億点、7.3 億点、22.5 億点となった。プログラムコードは CUDA Fortran によって記述されており、複数の GPU を用いた領域分割法によって並列化した。

結果および考察

図1に乱れ強度を比較した結果を示す。壁面からの距離 y_n は、壁面温度における動粘度 ν_w 、壁面摩擦速度 u_τ で無次元化しており、 $y_n^+ = y_n u_\tau / \nu_w$ で表される。また、主流・壁面垂直方向の乱れ強度は、それぞれの壁面の摩擦速度で無次元化した。図より、温度に依存する粘性係数の影響によって、高温側の乱れ強度は壁面のごく近傍で増加するが、壁から離れると低温側よりも小さくなる。また、この傾向はレイノルズ数に依らず一貫して見られることが分かった。

図2には局所の動粘度 ν 、壁面摩擦速度 u_τ で無次元化した距離 $y_n^* = y_n u_\tau / \nu$ を用いる半局所スケーリングによって乱流強度を整理した結果を示す。半局所スケーリングによって整理された乱れ強度は、壁面温度に依らないことが分かる。また、 $Re_\tau = 1000$ における結果は、粘性係数一定とした結果⁽⁵⁾と一致しており、半局所スケーリングによって粘性係数が乱流量に与える影響をスケーリング可能であることが分かる。

次に、渦粘性乱流モデルに必要な渦動粘度、渦熱拡散率に関して、半局所スケーリングの有効性を議論する。図3に、局所の動粘度によって無次元化された渦動粘度 ν_t/ν 、渦熱拡散率 α_t/ν を粘性係数一定とした直接数値解析の結果⁽⁴⁾と比較した結果を示す。壁面からの距離は、 $y_n^* = y_n u_\tau / \nu$ とした。図より、粘性係数が流体温度に応じて変化するケースにおける渦動粘度 ν_t/ν 、渦熱拡散率 α_t/ν ともに粘性係数一定の結果と一致することが確認できる。つまり、半局所スケーリングは運動量・熱輸送に関する渦拡散率のスケーリングにおいても有効であり、粘性係数一定条件下で開発された乱流モデルであっても半局所スケーリングを用いて修正することによって、粘性係数が変化する乱流場においても適用しうることが示唆された。

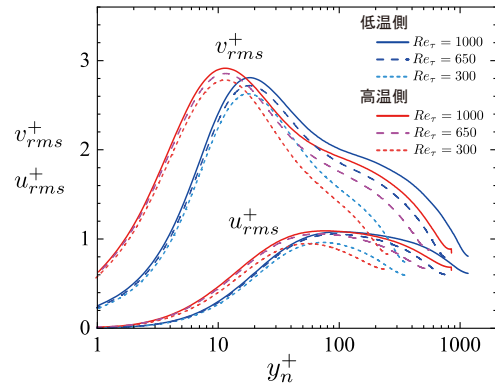


図1 主流・壁面垂直方向の乱流強度分布. 乱流強度 u_{rms} , v_{rms} は壁面の摩擦速度で無次元化しており、壁面からの距離は $y_n^+ = y_n u_\tau / \nu_w$ とした。

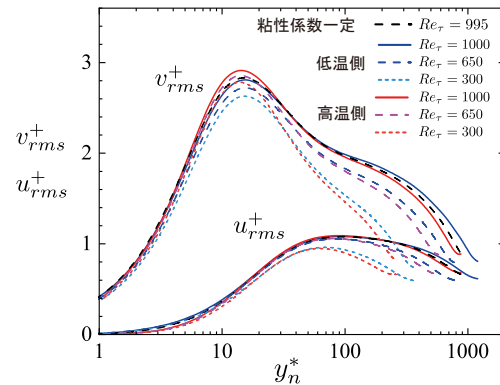


図2 乱流強度分布. 壁面からの距離 $y_n^* = y_n u_\tau / \nu$ とする半局所スケーリングを用いてプロットしており、粘性一定の結果⁽⁵⁾と比較を行った。

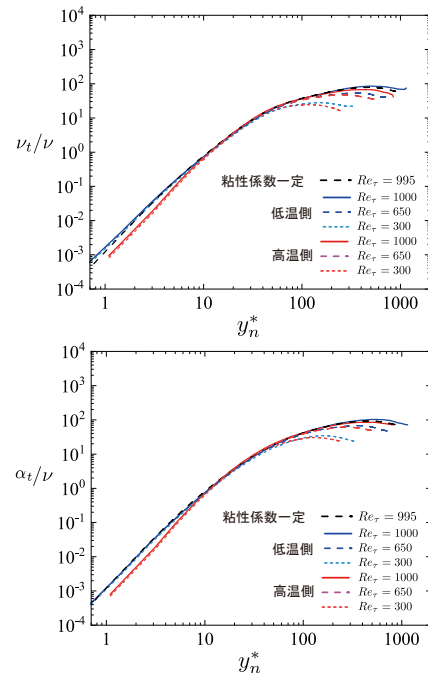


図3 渦動粘度 ν_t/ν (上図)、渦熱拡散率 α_t/ν (下図)の比較. 壁面からの距離 $y_n^* = y_n u_\tau / \nu$ とする半局所スケーリングを用いてプロットしており、粘性一定の結果⁽⁵⁾と比較を行った。

最後に半局所スケーリングを用いた壁モデルについて議論を行う。図3より、半局所スケーリングを用いることによって、粘性係数が変化する乱流場で得られた乱流統計量は、粘性係数一定の結果と一致することが確認された。そこで、半局所スケーリングを用いて既往の乱流モデルの拡張を行う。ここでは、一例として、混合長モデルを用いた壁モデルの拡張について説明する。既往の混合長モデルでは、運動量・熱輸送に関する渦拡散率は壁面からの距離 y_n^+ の関数としてモデル化される。そこで、粘性変化を伴う乱流場においては、局所の動粘度 ν で無次元化された運動量・熱輸送に関する渦拡散率が壁面からの距離 y_n^* の関数としてモデル化できると仮定する。なお、渦拡散率の表式は既往の混合長モデルと同じとして、 y_n^+ の代わりに、 y_n^* を用いてモデル化を行った。拡張を行った混合長モデルの妥当性を評価する為に、拡張混合長モデルによる壁面モデルを用いたラージ・エディ・シミュレーションを行った。支配方程式はフィルター化された非圧縮の運動量式・エネルギー式であり、支配方程式は有限差分法によって離散化を行った。壁面摩擦応力、壁面熱流束は拡張混合長モデルでモデル化を行った平衡境界層の運動量式・エネルギー式によって与えた。サブ・グリッド・スケール応力のモデル化にはスマゴリンスキーモデル⁽⁶⁾を用いた。摩擦レイノルズ数は1000とし、計算格子数は主流方向に60格子、スパン方向に60格子、壁面垂直方向に40格子の等間隔格子とし、その他の解析条件は直接数値解析と同様とした。

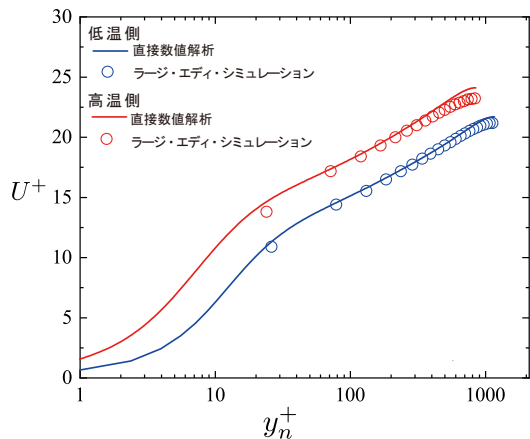


図4 摩擦速度で無次元化された主流平均速度 U^+ 分布の比較。実線は直接数値解析、シンボルは壁モデルを用いたラージ・エディ・シミュレーションの結果を示している。

図4に、壁面モデルを適用したラージ・エディ・シミュレーションにより得られた平均速度を直接数値解析と比較した結果を示す。図より、拡張を行った混合長モデルは、粘性変化による高温壁近傍の平均速度の増加、低温壁近傍の減少傾向を良好に再現していることが確認できる。よって、半局所スケーリングを用いることによって、既往の乱流モデルを粘性変化に対応したモデルに拡張できることが確認された。

まとめ、今後の課題

粘性係数の温度依存性が乱流熱流動に与える影響を議論した。粘性係数の変化に伴って、高温壁(低温壁)近傍で乱れ量が増大(減少)することが分かった。粘性係数が変化する乱流熱流動場は、壁面摩擦速度、局所の動粘度を用いた半局所スケーリングによってスケーリング可能であることが分かった。また、半局所スケーリングを用いることによって、粘性係数一定条件で開発された既往の乱流モデルを拡張し、粘性係数が変化する乱流場に適用しうることが示唆された。

参考文献

- [1] C.O. Popiel, J. Wojtkowiak, *Heat Transfer Engineering* **19** (3) (1998), 87–10.
- [2] K. Suga *et al.*, *Computers & Mathematics with Applications* **69** (6) (2015), 518–529.
- [3] K. Suga *et al.*, *International Journal of Heat and Fluid Flow* **68** (2017), 225–236.
- [4] Y. Kuwata, K. Suga, *Journal of Computational Physics* **311** (2016), 348–362.
- [5] S. Pirozzoli *et al.*, *J. Fluid Mech.* **788** (2016), 614–639.
- [6] J. Smagorinsky, *Monthly weather review* **91** (1963), 99–164.

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

臨床情報統合データベースの機械学習解析
Machine Learning for Integrated Database of Clinical Information浅井 聡
Satoshi Asai日本大学 医学部 生体機能医学系 薬理学分野
Department of Pharmacology, School of Medicine, Nihon University
<https://www.med.nihon-u.ac.jp/department/pharmacology/>

臨床情報統合データベースに含まれる薬物投与・過去の診断や検査結果の履歴に応じて疾患の発症・合併症進行リスクがどのように変動するのかといった効果推定を行うための複数のガウス過程を用いた階層ベイズモデルを構築し、前年度の結果に基づきそのためのモンテカルロアルゴリズムを開発した。また前年度開発した大規模時系列データのためのマルチカーネル法のプログラムコードを用いて、抗コリン薬の認知症リスクを見積もった。効率的な階層モデルにおけるベイズマルチカーネル法のアルゴリズムと、抗コリン薬とその他の薬理作用の交絡を示唆する所見を得た。

We developed a Monte-Carlo algorithm for hierarchical Bayesian model based on multiple Gaussian processes by extending the algorithm developed in the previous year, in order to estimate effects of drugs, past diseases and blood-test results on the risk of disease onset. We also applied previously developed efficient programs for risk estimation in a large clinical time-series dataset, in order to estimate the risk of dementia onset associated with use of anticholinergics. We succeeded to develop an efficient algorithm for hierarchical Bayesian multiple-kernel models and identified the risk associated with anticholinergics together with results indicating confounding with other factors.

Keywords: electronic medical records, pharmacoepidemiology, Bayesian analysis, multiple-kernel learning, Monte-Carlo method

背景と目的

本研究の背景及び目的は前年度・前々年度の我々の同名の課題と概ね同じであり、まずこれを以下に引用する。(引用開始)近年、電子カルテデータなどを含む大規模な医療データベースから薬剤の効果・疾患リスクなどの医学的知見を機械学習・人工知能技術を用いて抽出する試みが注目を集めている。実際に、世界各国の大学病院や地域中核病院の電子カルテデータを用いた解析が行われはじめており[1,2]、さらに適切な倫理的な枠組みのもと、電子カルテデータに患者から採取した遺伝・生化学的測定データを組み合わせ、これを患者個別医療に役立てようとする試みがはじまっている。

しかしながら、近年の機械学習・人工知能技術の発展にもかかわらず、上記のような大規模医療データから有益な医学的知見を抽出するためには解決すべき技術的課題が複数存在する。例えば、医療データベースの解析では薬剤投与・検査値推移・疾患発症など数

千以上の予測変数から疾患進行を予測しようとするが、実際に疾患進行に影響する変数は少数であり、変数選択を効率的に行う必要がある。また臨床医が判断する重症度のような潜在変数の情報をアルゴリズムによって推定することも必要だ。これらを変数間の非線形関係も考慮しながら行うことは、潜在変数付きノンパラメトリックベイズモデルでスパースな変数選択を行う問題に帰着される(次ページ図参照)。上記のような潜在変数付きのノンパラメトリックベイズの枠組みにおいて、医療データベースのような大規模データ上でスパースかつ効率的な推定に成功した研究はまだ存在しない。先行研究のほとんどで潜在変数のモデリングは巧妙に避けられている。実際、医療データに限らずノンパラメトリックベイズモデルにおける潜在変数の推定やスパース変数選択は、機械学習一般の問題として依然として困難な問題の一つであり、効率的な解法が模索されている[3]。申請者のグループは、下にも述べるように、この問題を解決しうる新奇なアルゴリズムを得たので、本課題

において TSUBAME を利用した大規模実装を行いこの手法の有用性を示そうとする。(引用終了)

本年度では上記の文脈において、(1) 前年度までに開発したベイズマルチカーネル法のアルゴリズムの有用性を基本的な応用例において示すこと、特に実世界の問題において必要とされる階層的モデリングに適用可能とすること、(2) 前年度までに開発した大規模臨床時系列データに適用可能な高効率マルチカーネルアルゴリズムを用いた抗コリン薬の認知症リスク推定を実行すること、を目的とした。

概要

隠れ状態を含む階層的な因果グラフにおいて、各因子の効果推定を複数のガウス過程を用いて行うアルゴ

リズムを開発した。前年度開発したアニールド重点サンプリング修正ヘッセ多様体ハミルトンモンテカルロ法を改変して実装したところ、既存のライブラリよりも計算量オーダーの少ない実装が得られ、効率的に推定を行うことに成功した。

また前々年度開発したマルチカーネル法の大規模実装を用いて、倫理審査を経て 20 年分の電子カルテデータから抗コリン薬に関連する認知症リスクの非線形推定を行なった。推定の結果、抗コリン薬そのものに対する関連は有意には見られず、抗コリン薬の適応となる疾患や抗コリン薬の持つ別の受容体作用に対して有意に関連する認知症リスクが推定された。

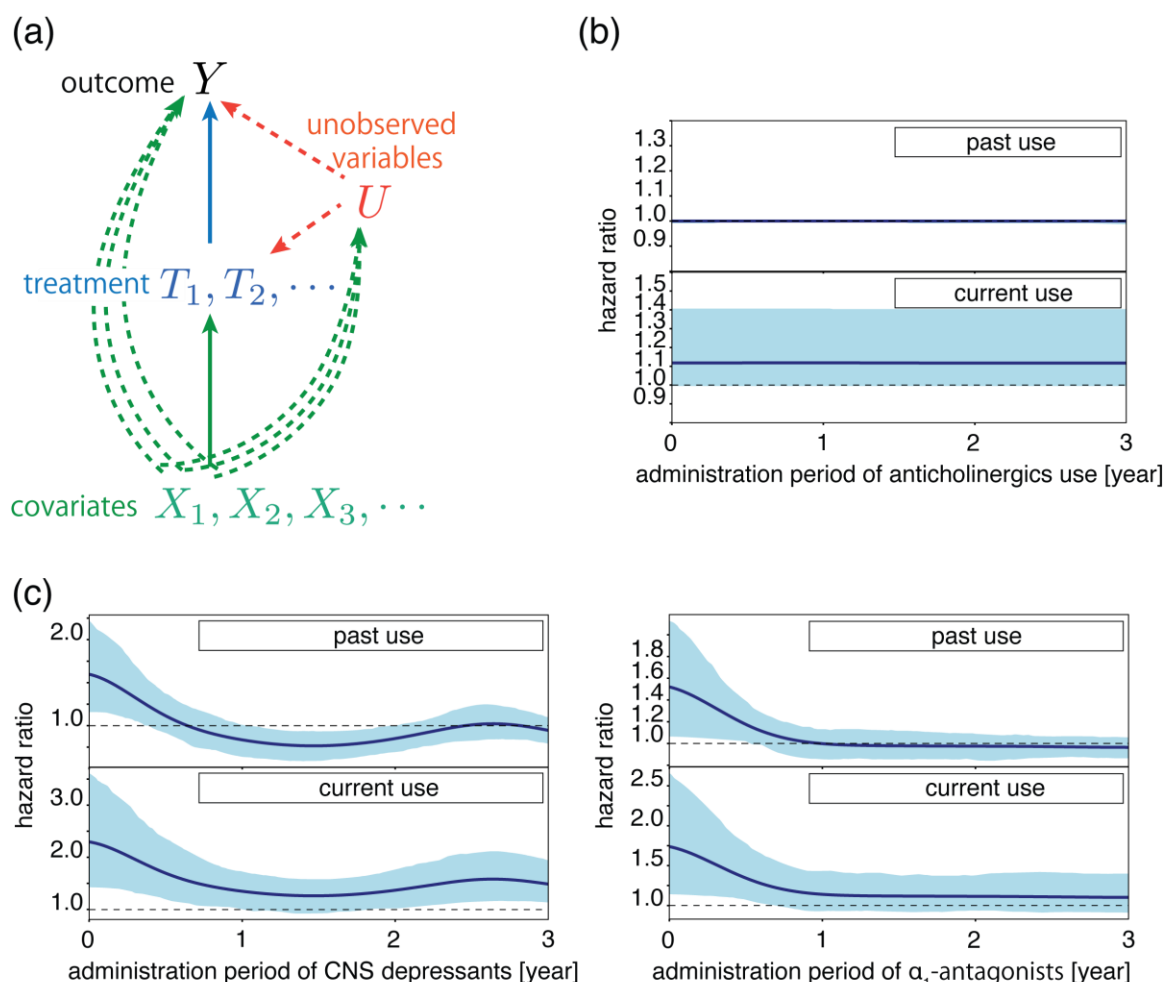


図 1 (a) 潜在変数を含む階層モデルを表す因果グラフ。各効果がガウス過程によってモデリングされる。(b) 推定された抗コリン薬の過去/現在の投与及びその投与期間と認知症発症リスクの関連。(c) 推定された中枢神経抑制薬と抗アドレナリン α_1 拮抗薬の過去/現在の投与及びその投与期間と認知症発症リスクの関連。

結果および考察

(1)階層モデルにおけるベイズマルチカーネル法とその医療統計への応用

前年度に開発したアニールド重点標本修正ヘッセ多様体ハミルトニアンモンテカルロ法の性能を実証するべく、図 1(a)の因果グラフによって示されるような階層モデルにおける問題設定に応用できるよう実装した。これは治療変数 T の結果変数 Y への効果を共変量 X と非観測変数 U の調整下に見積もるという、医療統計における典型的な問題設定となっている(例えば[4])。この伝統的な問題設定において依然として伝統的な医療統計の手法(線形推定に基づく傾向スコアとそれによる重み付けによる方法等)が用いられる理由は、機械学習アルゴリズムでは効果の有意性を議論できないことにある。すなわち共変量 $X=(X_1, X_2, \dots, X_d)$ のうちどの変数に対して調整をかけるべきか、あるいは治療変数 $T=(T_1, T_2, \dots, T_k)$ のうちどの変数に対する効果がありどの変数に対してないのか、という問題に答えるには、Bayesian Model Evidence に基づいて、変数選択の良し悪しを評価する必要があるが、このような評価は従来の機械学習研究では与えられていないことが多い(例えば[5])。この問題は因果探索と呼ばれる問題設定に該当し、線形推定の枠組みでは LiNGAM[6]と呼ばれる効率の良い推定方法が知られるが、非線形の場合は限定的な結果が知られるにとどまる[7]。前年度に実装したアルゴリズムを改変し、 L 階層のモデルにおいて因子間の因果効果を有限 M 次元で打ち切ったガウス過程を用いてモデリングし、 N 標本を用いて推定する問題において、1 モンテカルロステップあたり $O(LNM^2)$ の計算量のアルゴリズムを得た。これは、従来用いられてきた自動微分に基づくリーマン多様体上のハミルトンモンテカルロ法(例えば[8])が $O(LNM^3)$ の計算量を必要とすることと対照的である。実際、小規模な問題においてアルゴリズムを動作させることに成功し、Bayesian Model Evidence を見積もることに成功した。この結果をさらに発展させ、非線形因果探索を推し進めていくことができると考えられる。

(2)非ベイズマルチカーネル法を用いた抗コリン薬使用に関連する認知症リスク推定

抗コリン薬の使用は従来認知症発症リスクを上昇させ

ると考えられてきた[9,10]。しかしながら、抗コリン薬を使用する対象の疾患である 鼻アレルギー・うつ・不安障害・膀胱障害・パーキンソン病などの疾患自体が認知症発症のリスクでもあり、また抗コリン薬の多くがヒスタミン受容体・ドーパミン受容体・セロトニン受容体など他の受容体にも作用するため、抗コリン作用が認知症発症リスクを上昇させているのかどうか定かでない、という問題点もあった。そこで本研究では、抗コリン作用の適応のある疾患の有無や罹患期間、抗コリン薬の持つ他の受容体作用を持つ薬剤の内服の有無や投与機関といった複数の変数を用いて、前々年度に開発したマルチカーネル法のプログラムコード(詳細は[11]を参照)を用いて認知症リスクの非線形推定を行なった。その結果、図 1(b)の推定結果に示されるように、抗コリン薬の使用と罹患期間に対しては有意な認知症リスクの関連が見られず、むしろ図 1(c)に示されるようにドーパミン受容体・中枢神経抑制薬全般・などに対する関連が見られた。これらの結果をまとめて、論文発表を準備中である。

まとめ、今後の課題

本課題の結果により、隠れ状態を含む階層的なモデルのような特異モデルにおいても効果推定及び Bayesian Model Evidence に基づく推定結果のエビデンス評価が可能になった。現状では小規模なモデルに対してのみの結果であるが、今後より大規模なモデル・データセットへの適用範囲の拡大の余地があり、これを進めていく。特に、長い時系列に対する潜在変数の推定方法である祖先サンプリング付き粒子ギブス法との組み合わせのためのプログラムコードの開発を進めており、これを引き続き行なっていく。規模を拡大する際には計算量の側面からの制約も想定されるが、全体としてはアニールド重点サンプリングによる特異性の取り扱いを行いながらも部分的にラプラス近似ができる局面ではこれを用いて計算量を減らす工夫等を取り入れていけば解決できると考えている。

抗コリン薬の認知症リスクに関しては、抗コリン薬の適応疾患や抗コリン作用以外による交絡が疑われる結果が得られた。この結果に対してさらにベイズマ

ルチカーネル法による検証や伝統的な因果推論の手法(時間変化する因子と傾向スコアを用いた方法)を機械学習化した方法による検証などにより、さらに認知症発症の精密なリスク評価を行なっていく。

参考文献

- [1]S. Lee and H.-S. Kim J Lipid, Atheroscler. (2021) 10(3):282-290
- [2]M. Chowdhury et al., Front. Psychiatry (2021) 738466
- [3]M. Gönen, Proceedings of ICML (2012)
- [4]K. Imai and D.A. van Dyk, JASA (2004)
- [5]W. Shi and W. Xu, Proceedings of UAI (2023)
- [6]清水昌平「統計的因果探索」(2017) 講談社
- [7]K. Zhang and A. Hyvärinen, "Statistics and Causality: Methods for Applied Empirical Research", (2016), John Wiley & Sons, Inc.
- [8]A. Cobb, HamilTorch, (2023), Proceedings in CPS-IoT Week Workshops '23
- [9]S.L. Gray et al. (2015) JAMA Int. Med.
- [10]K. Richardson et al. (2018) BMJ
- [11]T. Hayakawa et al. (2023), Digital Health

TSUBAME 共同利用 令和5年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 GPCR とシグナル分子の相互作用機構の分子動力学シミュレーション

英文: Molecular dynamics simulations for the interaction mechanisms between GPCRs and signaling molecules

井上飛鳥
Auska Inoue

東北大学大学院薬学研究科
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp>

邦文抄録(300 字程度)

G タンパク質共役受容体 (GPCR) は細胞膜上に発現し、細胞外から細胞内へのシグナル伝達を担う。β アレスチンは GPCR によって活性化される細胞内シグナル分子のひとつであり、細胞膜に含まれるホスファチジルイノシトール 4,5 ビスリン酸 (PIP₂) と相互作用し、アロステリックに活性制御されることが報告されている。本課題研究において、PIP₂ が β アレスチンに与える影響を GPCR-β アレスチン複合体の分子動力学シミュレーションによって調べたところ、PIP₂ 分子が β アレスチンの既知 PIP₂ 結合部位と結合することが観察された。さらに、既知の結合部位とは別の部位に PIP₂ が結合する様子が観察され、この部位と PIP₂ の相互作用の滞留時間は既知 PIP₂ 結合部位よりも長いことがわかった。

英文抄録(100 words 程度)

G-protein-coupled receptors (GPCRs) are expressed in the plasma membrane and transmit signals from the extracellular side to the intracellular side. GPCRs activate many intracellular signaling molecules including β-arrestins, which interact with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) molecules contained in the plasma membrane. Here, we used molecular dynamics simulations to study the effects of PIP₂ on β-arrestin in a model GPCR-β-arrestin complex system. PIP₂ molecules were immediately bound to the known PIP₂-binding site of β-arrestin, and another PIP₂-binding site was observed with longer retention time than the known PIP₂-binding site.

Keywords: β アレスチン、PIP₂、GPCR、MD シミュレーション

背景と目的

G タンパク質共役受容体 (GPCR) は細胞膜上に発現する膜タンパク質であり、ヒトゲノム上に約 800 種類存在する最大のタンパク質ファミリーである。GPCR は光・匂い・ホルモンなどといった細胞外からの刺激を細胞内へ伝える役割をもっており、細胞内の様々なシグナル分子を活性化する。そのうちのひとつとして β アレスチンが知られており、G タンパク質シグナルの終結に関わるとともに β アレスチン依存的なシグナルの起点となる。GPCR-β アレスチンのシグナル経路は創薬上重要であり、GPCR を標的とした薬剤の効果が多大な影響を及ぼす。

リガンド結合により活性型となった GPCR は、細胞質に存在する β アレスチンを細胞膜へとリクルートする。β アレスチンの活性化にはリン酸化 GPCR との相互作用が重要であるが、近年、脂質二重膜と相互作用も β

アレスチンの活性化の制御因子であることが報告されている。ホスファチジルイノシトール 4,5 ビスリン酸 (PIP₂) はこのような膜脂質のひとつであり、細胞膜に近づいた β アレスチンと結合することで GPCR と結合していない β アレスチンを弱く活性化できることが本研究者の先行研究で明らかとなっている。

酸性脂質である PIP₂ による β アレスチンの活性化には β アレスチン表面上に存在する3つの塩基性アミノ酸から構成される結合部位が関わっている(図1)。一方で、この部位のアミノ酸残基を中性アミノ酸に置換して PIP₂ との結合能を失わせた β アレスチン変異体でも PIP₂ との結合は残存しており、β アレスチンには他の部位でも PIP₂ と結合しうることが示唆されていた。

本研究課題においては、β アレスチンと PIP₂ の相互作用様式を理解することを目的として分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、新規 PIP₂ 結合部位の同定を

試みた。

概要

本研究では β アレスチンと結合する GPCR としてバソプレシン V2 受容体 (V2R) をモデルとした。脂質二重膜の内葉に PIP_2 を 10%mol の割合で含む 1-パルミトイル-2-オレイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC) 二重膜を用意し、V2R- β アレスチン複合体を埋め込んだ (図2)。 β アレスチンが V2R と結合し、活性型構造を取る初期状態から分子動力学シミュレーションを開始し、その動態を観察した。その際、 PIP_2 の初期配置が及ぼす影響を取り除くため、 PIP_2 の初期配置をランダムにした脂質二重膜を作製し、計 3 回のシミュレーション結果を解析した。

結果および考察

シミュレーション中では PIP_2 と既知 PIP_2 結合部位との結合が見られた (図3)。これは界面活性剤ミセル中の実験構造 (図1) で見られたのと同様の部位であり、シミュレーション中における二重膜中でも同様に結合することがわかった。さらに、 β アレスチンは別の箇所でも PIP_2 と結合していることを見出した (図3)。この新規 PIP_2 結合箇所と既知 PIP_2 結合部位を構成する各残基が PIP_2 と相互作用距離にある時間の割合を調べたところ、この新規結合部位は既知結合部位よりも長い時間 PIP_2 と相互作用していることがわかった (図4)。4 残基からなる当該部位を新規の PIP_2 結合部位と位置付けた。

まとめ、今後の課題

本課題研究では β アレスチンの新規 PIP_2 結合部位を MD シミュレーションによって同定した。今後、不活性化状態の β アレスチンと PIP_2 の結合・解離過程をシミュレーションすることで、 PIP_2 によって β アレスチンが活性化状態へと至る全過程を捉えることができる可能性がある。また、本研究により見出した新規の PIP_2 結合部位について、変異体を用いた機能解析を計画しており、 β アレスチンの GPCR シグナル制御における PIP_2 の重要性の実験的実証が望まれる。

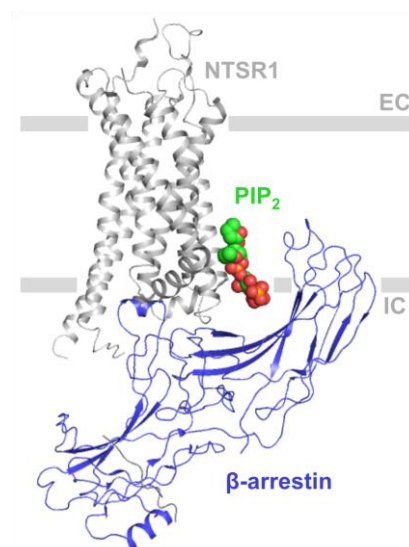


図1 活性型 β アレスチンと PIP_2 の結合

ニューロテンシン受容体1 (NTSR1)- β アレスチン 1 複合体のクライオ電子顕微鏡構造 (PDBID: 6UP7)。一分子の PIP_2 が β アレスチンと結合している。

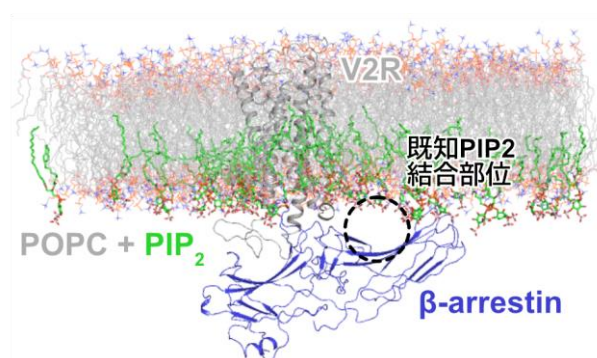


図2 PIP_2 と活性化 β アレスチンのシミュレーション系

MD シミュレーションにおける初期配置の一例。初期状態では既知 PIP_2 結合部位 (図1) と β アレスチンの相互作用は存在しない。

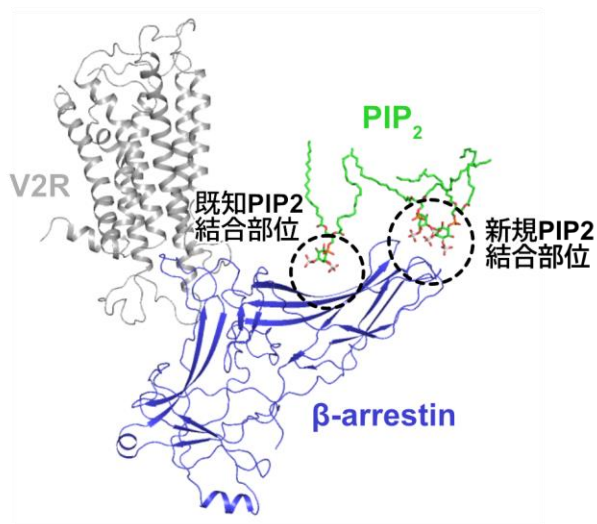


図3 シミュレーション中で β アレスチンに結合した PIP₂ 既知 PIP₂ 結合部位と比べて GPCR (V2R) からより離れた位置で PIP₂ と結合している。

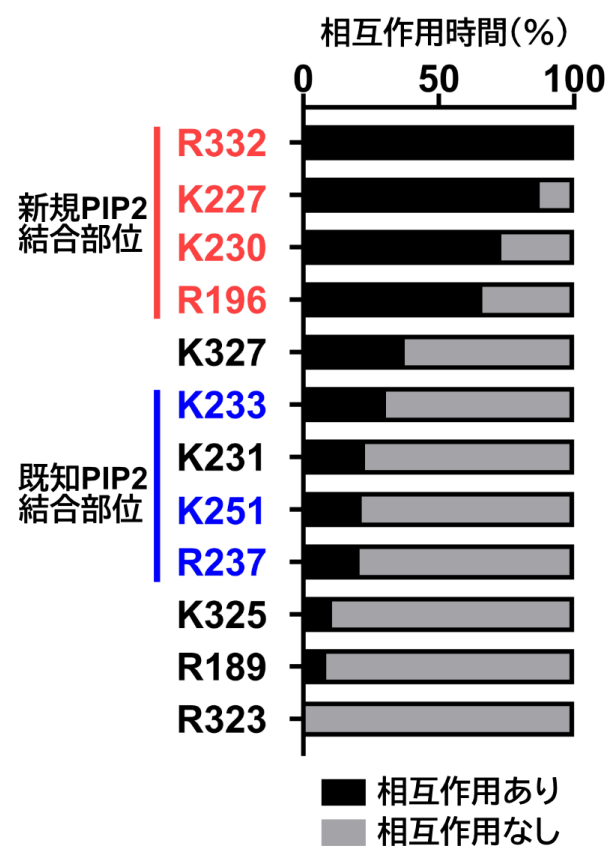


図4 β アレスチンの残基と PIP₂ と相互作用時間
 β アレスチン表面に存在する塩基性アミノ酸と PIP₂ の相互作用時間は新規 PIP₂ 結合部位が既知部位よりも長い。

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 超流動ヘリウムにおける量子乱流の数値的研究
Numerical study of quantum turbulence in superfluid helium

利用課題責任者 湯井 悟志
Satoshi Yui

大阪公立大学大学院理学研究科
Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University
<https://www.omu.ac.jp/sci/>

量子乱流には 2 つの形態があり, 1 つは統計的性質に古典乱流とのアナロジーをもつ(準古典乱流とよばれる). 準古典乱流の実現には, 量子乱流中の渦糸バンドル構造が重要であると信じられているが, 2 流体モデルの連立数値計算による研究はまだない. 我々は, 2 流体連立数値計算により, 量子乱流中の渦糸バンドル形成を調べた. 外力を加えることで, 常流体成分を乱流にする. 結果として, 常流体渦の影響により, 渦糸バンドルが出現することがわかった. そのときの量子乱流の統計的性質を調べると, 準古典乱流のものと整合することが明らかになった.

Quantum turbulence has two different forms, and one of them has analogies to classical turbulence in terms of statistical features (called quasi-classical turbulence). Although quasi-classical turbulence is thought to arise with a vortex-filament bundle structure, it has not yet been studied by using the coupled simulation of the two-fluid model. We have studied the bundle formation in quantum turbulence using the two-fluid coupled simulation. The normal-fluid component is made turbulent by external forces. It is found that the vortex-filament bundles can be formed by impacts from the normal-fluid vortices. Statistical features of the quantum turbulence are analyzed, and it is found that these features are consistent with those of quasi-classical turbulence.

Keywords: 量子流体力学, 超流動, 量子渦, 量子乱流, 2 流体モデル, 渦糸モデル

背景と目的

量子流体力学[1]における重要な問題が, 量子乱流(超流動の乱流)である. 超流動は, 流体の粘性が消失する現象であり, 極低温において Bose-Einstein 凝縮などを起こすことで実現する. 典型的には, 液体ヘリウム 4 が大気圧下の温度 2.17 K 以下で超流動に転移する. このような超流動には, 渦の量子化という際立った性質がある. 超流動ヘリウム 4 の量子渦は, 径 0.1 nm の渦芯をもち, その周りには量子化された速度循環 $\kappa = 1.0 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$ の流れができる. 量子乱流は, このような量子渦が絡みあった毛玉のような状態として実現する. 量子乱流の研究は, 半世紀以上にわたり膨大に積み重ねられ, 近年では他の様々な量子凝縮系(例えば, 超流動ヘリウム 3, 冷却原子気体, 中性子星)にも分野横断的に広がっている.

2 流体モデルによると, 超流動ヘリウム 4 は粘性をもつ常流体と非粘性の超流体の混合流体として理解される. 近年, 量子乱流の物理における 2 流体の連立ダイ

ナミクスの重要性が明らかになりつつある. 量子渦が存在すると, その渦芯により常流体の構成要素が散乱されるため, 2 流体の間に相互摩擦力が働くようになる. したがって, 量子乱流状態においては 2 流体が互いに影響を与えながら運動を行う. 近年になり, 可視化実験の大きな発展により 2 流体成分それぞれの運動を観測することが可能になった[2]. それら実験により, 単一成分の流体では見られない 2 流体系特有の現象(例えば常流体層流分布の変形[3])が報告された. しかし, それまでの数値的研究では常流体成分のダイナミクスを無視した計算がほとんどであったので[4], そのような 2 流体系特有の現象は理解できなかった.

2 流体連立ダイナミクスに注目が集まる一方で, その理論的/数値的研究はまだ不十分である. 2 流体の連立数値計算は, 単純だが先駆的研究として 2000 年に Kivotides らの渦輪の伝播の研究がある[5]. 最近ではいくつかのグループが研究を始め, 層流に近い常流体との連立数値計算[6,7]や新しい結合モデルの提案[8],

渦輪伝播の実験との比較[9]などがあった。しかし、それらは単純な状況に適用されるにとどまっている。

残された課題として重要なのが、2 流体が同時に乱流の状況である。量子乱流には 2 つの形態があり、1 つは統計的性質に古典乱流とのアナロジーをもつ(準古典乱流とよばれる[10])。準古典乱流の実現には、量子乱流中の渦糸バンドル構造が重要であると信じられている。2 流体同時乱流においては、常流体渦から相互摩擦を受けて渦糸がバンドルを形成するだろう。渦糸がバンドルを形成するなどにより、準古典乱流は平均渦糸間隔より大きなスケールの構造を持っていると信じられている。また、技術的な問題として、2 流体同時乱流の数値計算では渦糸モデルの計算が重くなることがある。

本研究課題のねらいは、主に 2 流体の連立数値計算により量子乱流の物理を解明することである。今年度は、とくに 2 流体の同時乱流状態を数値計算することにより、準古典乱流の研究を行った。超流体は渦糸モデル、常流体は Navier-Stokes 方程式で記述され、それらが相互摩擦力を介して連立する。常流体を外力により乱流状態にすると、相互摩擦力により超流体も乱流状態になる。このようにして 2 流体同時乱流状態を実現する。得られた量子乱流を解析し、渦糸がバンドルを形成することを確認する。また、エネルギー・スペクトルがコルモゴロフの $k^{-5/3}$ 則を示唆することを示す。さらに、量子乱流の減衰のべき則を解析し、準古典乱流のものと整合することを示す。計算コストの問題は、高速多重極法[11,12]を渦糸の Biot-Savart 積分に適用すること、また TSUBAME の性能を活用することで乗り越える。

概要

超流動とは非粘性の流れのことであり、量子凝縮系の物理学における重要な研究対象である。超流動の乱流は量子乱流ともよばれ、いまでも盛んに研究されている。量子乱流の長年の未解決問題として T1・T2 遷移などがあるが、そのような状況をシミュレーションするためには大規模な数値計算が必要だと考えられている。本研究課題では、TSUBAME の性能を活用してそのような大規模数値計算を行い、量子乱流の重要な物理

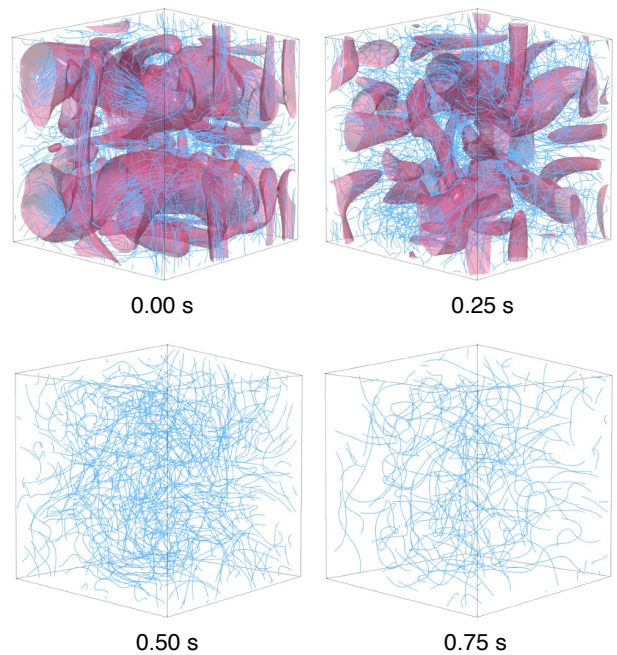


図 1: 減衰する量子乱流と常流体乱流。

の解明を主な目標とする。今年度は、2 流体同時乱流の数値実験を行い、準古典乱流の性質として知られる渦糸のバンドル形成などを調べた。

結果および考察

2 流体結合ダイナミクスは、超流体の渦糸モデルと常流体の Navier-Stokes 方程式の連立によって記述される[9]。まず、渦糸モデルとは量子渦の芯を太さのない糸で近似したモデルであり、渦糸のまわりには循環の量子 κ の流れが誘導される[4]。渦糸により誘導される超流動速度場 $\mathbf{v}_s$ は Biot-Savart 則により計算できる。有限温度では常流体との相互摩擦力を考慮する必要があり、その結果渦糸の速度 $d\mathbf{s}/dt$ は、次の式で決まる：

$$\frac{d\mathbf{s}}{dt} = \mathbf{v}_s(\mathbf{s}) + \alpha \mathbf{s}' \times (\mathbf{v}_n - \mathbf{v}_s) - \alpha' \mathbf{s}' \times (\mathbf{v}_n - \mathbf{v}_s)$$

右辺第 2,3 項は相互摩擦を表している。相互摩擦係数 α, α' は温度に依存するパラメータである。 $\mathbf{s}'$ は渦糸の単位接線ベクトルであり、相互摩擦項は 2 流体の相対速度 $\mathbf{v}_n - \mathbf{v}_s$ に依存する。つぎに、常流体は Navier-Stokes 方程式で記述され、外力として渦糸との相互摩擦力を受ける。本研究では、さらに常流体を乱流にするために大スケール渦を駆動する外力[13]を加える。この外力により、常流体には 4 つの反平行な渦管が駆動され、それらがカスケードすることで常流体が乱流にな

る。

数値計算は、温度 1.9 K のパラメータで行われた。数値計算領域の体積は、 $(1.0 \text{ mm})^3$ である。時間分解能は、 0.00005 s であり、渦糸の空間分解能は $0.006\text{--}0.018 \text{ mm}$ である。常流体は 64^3 の格子点で離散化した。渦糸の Biot-Savart 積分の計算は、高速多重極法 [11,12] により高速化した。

2 流体を連立して計算する前に、常流体のみの計算を行い、乱流になるかどうかを確認した。常流体の渦を解析するために、速度勾配テンソルの第二不変量の空間分布を計算した。大スケール渦を駆動する外力 [13] を加えて時間発展させると、4 つの反平行の常流体渦が成長していくことが確認できた。そして、それらの大きな渦管が不安定になりカスケードを繰り返すことを再現できた。

つぎに、常流体乱流とともに渦糸も時間発展させる。状況は、2 流体の平均相対速度がゼロの Coflow である。計算の結果、常流体から相互摩擦を受けることで渦糸の毛玉が成長していき、量子乱流が得られた。量子乱流の統計量として、渦糸長密度を用いる。渦糸長密度は、単位体積あたりの渦糸の長さである。渦糸長密度の時間発展を解析すると、初期から徐々に成長していき、途中から一定値のまわりをゆらぐようになった。これは、量子乱流が統計的定常状態に到達したことを意味する。

得られた常流体乱流と量子乱流の共存状態が、準古典乱流の性質を満たすかを解析する。準古典乱流で重要な性質が、渦糸のバンドル形成であった。渦糸の 3 次元構造を可視化した結果、渦糸がバンドルを形成していることが確認できた。バンドル形成を定量的に評価するために、平滑化渦度(smoothed vorticity) [14] を採用し、渦糸の向きが揃ってバンドルが形成されている座標で平滑化渦度が上昇することを確認した。さらに、準古典乱流であるならエネルギー・スペクトルはコルモゴロフ則に従うはずである。量子乱流のエネルギー・スペクトルを解析した結果、範囲は狭いがコルモゴロフ則に近いべき則が得られた。よって、この数値実験によって再現されたのは準古典乱流であると言えるだろう。

さらに、2 流体間の平均相対速度が存在する熱対向流の計算も行なった。この場合は、平均相対速度を印

加するために 2 流体の結合が阻害され、量子乱流が準古典乱流ではなく Vinen 乱流 [10] (Ultra-quantum turbulence とよばれる) の性質を示すことが期待される。計算の結果、量子乱流は統計的定常状態に到達した。統計的定常状態の渦糸の構造を調べると、渦糸バンドルは形成されない傾向を示した。これは、2 流体の相対速度により 2 流体の結合が阻害されるためだと理解できる。また、エネルギー・スペクトルを解析したところ、コルモゴロフ則からずれることがわかった。よって、熱対向流の状況で計算された 2 流体同時乱流は準古典乱流ではなく Vinen 乱流に属していると言えるだろう。

最後に、準古典乱流と Vinen 乱流の大きな違いとして、減衰のべき則を調べる。系へのエネルギー注入を切ると、渦糸長密度は時間とともに減少していく。このときの減衰のべき則として、準古典乱流は $t^{-3/2}$ 、Vinen 乱流は t^{-1} と知られている。そこで、上記の Coflow の 2 流体同時乱流の定常状態において突然外力をゼロにし、量子乱流の減衰を数値実験した。図 1 は、減衰する量子乱流と常流体乱流のスナップショットである。青線が渦糸、マゼンタ色の面が常流体速度勾配テンソルの第二不変量の正の等値面を示している。時刻 $t = 0.0 \text{ s}$ で外力をゼロとし、そこから常流体の大きな渦が崩壊していく。初期には渦糸のバンドルが存在するが、時間とともに渦糸の密度も減少して量子乱流が減衰していく。このように、2 流体の乱流がともに減衰する状況を数値的に再現した。準古典乱流に期待されたように $t^{-3/2}$ に近いべき則で渦糸長密度が減少していくことが確認できた。この結果は、今回の計算で得られたバンドルをもつ量子乱流が準古典乱流であるということを支持する。

まとめ、今後の課題

2 流体の連立数値計算により量子乱流と常流体乱流の結合ダイナミクスが再現され、未だ謎の残る準古典乱流との対応が研究された。計算した状況は Coflow と熱対向流である。Coflow の場合、常流体の渦管の位置に対応して、量子乱流の渦糸がバンドルを形成することがわかった。また、エネルギー・スペクトルを解析すると、コルモゴロフ則を示唆することがわかった。これらの性質は、準古典乱流のものと整合している。一方、

熱対向流の場合は、外的な相対速度のために渦糸のバンドルは形成されない傾向にあり、Vinen 乱流に分類されるだろう。最後に、定常状態に到達した後に外力をゼロにして 2 流体同時乱流を減衰させることで、渦糸長密度の減衰のべき則を解析した。バンドルを形成した Coflow の量子乱流は、減衰のべき則が準古典乱流のものと整合することがわかった。しかし、統計平均やパラメータ依存性の確認など、まだ詳細には調べられていない。今後、継続して計算を行なってデータを積み、成果を論文として発表する予定である。

参考文献

- [1] 坪田誠, 笠松健一, 小林未知数, 竹内宏光「量子流体力学」(丸善出版, 2018 年).
- [2] W. Guo et al., PNAS **111**, 4653 (2014).
- [3] A. Marakov et al., Phys. Rev. B **91**, 094503 (2015).
- [4] M. Tsubota et al., J. Low Temp. Phys. **188**, 119 (2017).
- [5] D. Kivotides et al., Science **290**, 777 (2000).
- [6] S. Yui et al., Phys. Rev. Lett. **120**, 155301 (2018).
- [7] S. Yui et al., Phys. Rev. Lett. **124**, 155301 (2020).
- [8] L. Galantucci et al., Eur. Phys. J. Plus **135**, 547 (2020).
- [9] Y. Tang et al., Nat. Commun. **14**, 2941 (2023).
- [10] P. M. Walmsley and A. I. Gorov, Phys. Rev. Lett. **100**, 245301 (2008).
- [11] R. Yokota et al., J. Comput. Phys. **226**, 1589 (2007).
- [12] R. Yokota et al., Comput. Phys. Commun. **180**, 2066 (2009).
- [13] S. Goto et al., Phys. Rev. Fluids **2**, 064603 (2017).
- [14] Bagaley et al., Phys. Rev. Lett. **109**, 205304 (2012).

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

MD シミュレーションと機械学習を用いた分子間相互作用の解析
Study on intermolecular interaction using MD simulation and machine learning

山下雄史

Takefumi Yamashita

東京大学 先端科学技術研究センター

Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo
<https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/index.html>

邦文抄録

本研究では、分子間相互作用を特徴付ける新しい手法を開発し、その医薬品開発や材料設計への応用を目指している。具体的には、分子動力学(MD)シミュレーションと機械学習を組み合わせることで、タンパク質や材料の分子間相互作用の詳細な特徴を明らかにし、それを基に疾患治療や新規材料開発への貢献を目指す。本年度の成果として、HCN 異性化反応への適用を例に、機械学習に基づく解析法が反応動力学の理解を深める有力なツールであることが示された。引き続き、手法の適用範囲の確認や手法の拡張をしていく。

英文抄録(100 words 程度)

In this study, we aim to develop a new method to characterize intermolecular interactions for its application in pharmaceutical development and material design. Specifically, by combining molecular dynamics (MD) simulations and machine learning, we aim to elucidate detailed characteristics of intermolecular interactions in proteins and materials. As an achievement this year, the application to the HCN isomerization reaction exemplifies that our machine learning-based analytical method is a potent tool for deepening the understanding of reaction dynamics. We continue to verify the applicability of the method and extend it further.

Keywords: molecular dynamics, machine learning, reaction dynamics, molecular interaction

背景と目的

分子間相互作用が医薬品開発や材料設計において重要な役割を果たしている。分子間相互作用は、タンパク質の機能や物質の性質を決定づける基本的な要素であり、これを詳細に理解することは、より効果的な薬剤の設計や新しい材料の開発に直結する。

本研究の目的は、従来の方法では捉えきれない分子間相互作用の複雑な性質を明らかにし、それを実際の応用に繋げる新しい手法を開発することである。具体的には、分子動力学シミュレーションと機械学習技術を組み合わせることで、これまで以上に精密かつ包括的な分子間相互作用の特徴付けを実現しようとしている。これにより、疾病治療に向けた新しい医薬品の開発や、特定の用途に適した新材料の設計に貢献することができると期待されている。本研究では、さまざまな系に対して、我々の開発した手法を適用させた。

概要

本研究は、分子間相互作用を新たな観点から解析し、その知見を医薬品開発や材料設計に応用することを目

的としている。研究の核となるのは、分子動力学(MD)シミュレーションと機械学習技術の組み合わせによる、分子間相互作用の詳細な特性の解明である。

この研究では、まず MD シミュレーションを用いて、タンパク質や他の材料系における分子間の動きや相互作用を計算し、シミュレーションから得られた大量のデータを分析の対象としている。いくつかのタンパク質複合体系に加え、テスト用に単純な HCN 異性化反応のデータ収集をおこなう。(この大量のデータ生成に Tsubame3.0 を活用した。) 次に、この膨大なデータを機械学習モデルに供給し、分子間相互作用の重要なパターンや特性を自動で識別させる。このプロセスにより、分子レベルでの相互作用の理解が深まり、これまでには見えなかった相互作用の側面が明らかになる。

結果および考察

研究の主な成果としては、HCN 異性化反応におけるアルゴンの影響を機械学習し、反応動力学における新しい知見を提供したことが挙げられる。この解析は、MD シミュレーションから得られるデータを基に、機械

学習モデルを用いて反応の可否を予測するもので、95%を超える高い予測精度を達成している。この手法により、反応動力学理論に先立つ知識なしに反応性の境界を正確に再現できることが示された。特に、アルゴン原子の位置によって反応の有利不利が変わることが明らかにされ、機械学習が反応動力学の理解を大きく進展させる有望なツールであることが示された。成果の一部は論文化されている。[T. Yamashita et al., J. Chem. Phys. 159, 124116 (2023)]

まとめ、今後の課題

今後の研究では、この手法のさらなる適用範囲の確認と、医薬品設計や材料設計における具体的な応用に向けた手法の拡張を進めていく。これにより、本研究は医薬品開発や新規材料設計における重要な基盤となり、実用的な貢献が期待されている。

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

フェーズフィールド法と分子動力学法の連携による多結晶組織形成解
Coupled phase-field and molecular dynamics analysis for polycrystalline microstructure formations

三好 英輔
Eisuke Miyoshi

大阪公立大学大学院工学研究科
Graduate School of Engineering, Osaka Metropolitan University

多結晶材料の高特性化のためには、製造工程における相変態、再結晶・粒成長などを通じた組織形成の高精度制御が鍵となる。本研究では、高効率な組織計算が可能な現象論的手法：フェーズフィールド (PF) 法と、物性値等の入力不要で組織発展を扱える原子論的手法：分子動力学 (MD) とをデータ科学により融合することで、原子レベルの物理を反映した大規模・定量的な多結晶組織予測の実現を図る。今年度は、純金属及び合金系を対象に、MD より得られた粒成長観測データをデータ同化により PF モデルに統合することで、組織発展の支配因子である粒界エネルギーの異方性 (粒界面方位依存性) を逆解析する手法を構築した。

The ability to control polycrystalline microstructure formation through phase transformation, recrystallization, and grain growth is a key to develop superior materials. In this study, we aim to realize a large-scale quantitative prediction of polycrystalline microstructures considering atomic-level physics by integrating the phase field (PF) and molecular dynamics (MD) methods through a data science-based technique. Specifically, we developed a method for incorporating grain growth observation data obtained from MD simulation into the PF model, which allowed for the inverse analysis of grain boundary energy anisotropy (boundary inclination dependence) for pure metal and alloy systems.

Keywords: Polycrystal, Microstructure, Phase-field model, Molecular dynamics, Data assimilation

背景と目的

高性能な金属材料の開発においては、固相変態や再結晶・粒成長などを通じた多結晶組織形成の適切な予測・制御が鍵となる。このためには、連続体ベースの数値モデルによる系統的な組織予測シミュレーションが有望である。とりわけフェーズフィールド (PF) 法は、粒界位置の追従不要で複雑な多結晶組織形成を再現できる有力な数値モデルとして主流となりつつある。

実材料中の粒界のエネルギーや易動度は異方性を有し、粒界の方位差・面方位に応じて多様な値を取る [1]。このような粒界物性の異方性は組織発展挙動に強く影響するため、高精度な組織予測の実現にあたり考慮すべき重要因子である。しかしながら、実験や原子計算に基づく従来の粒界物性測定法は特別な粒界形状を用いる必要があり、適用可能な粒界の種類が限定される。このため、特に面方位に依存した粒界物性の情報は著しく不足しており、PF 法などの数値モデルの高精度化においてボトルネックとなっている。

一方で、近年、シミュレーションの精度を向上させる有力なツールとしてデータ同化 [2] が注目を集めている。データ同化は、実験や原子計算などの観測データを、ベイズ推論に基づきシミュレーションに統合する手法である。この手法を用い、シミュレーション結果が観測データによく一致するよう数値モデル中の各種パラメータ (物性値等) を校正することで、測定困難な物性値の逆問題的算出が可能となるものと期待できる。

本研究では、分子動力学 (MD) より得られた粒成長観測データをデータ同化により PF モデルに統合することで、特別な実験や計算を行うことなく、通常の粒成長観察から粒界物性の面方位依存性を抽出できる新しい物性評価システムを構築した。

概要

PF モデル

粒界エネルギーの面方位依存性を考慮した PF 粒成長モデル [3] を用いる。本モデルは、ある粒内で 1、他の粒

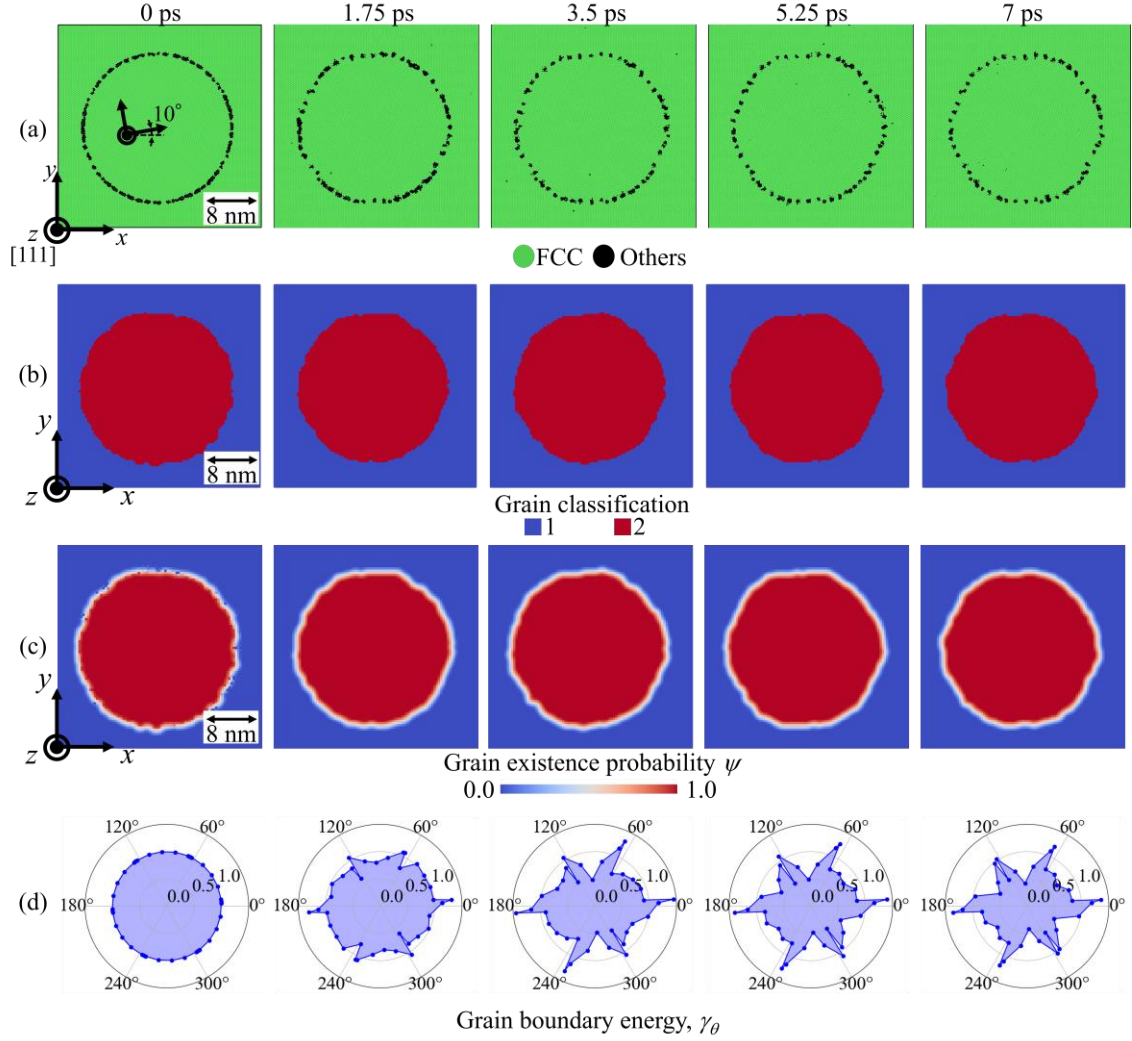


Fig. 1 (a–c) Temporal evolutions of a circular grain shape in a aluminum bicrystal system: (a) MD-simulated data, (b) PF variable distribution converted from (a), (c) PF variable distribution predicted by data assimilation. (d) Grain boundary energies for each inclination estimated by data assimilation.

内で 0, 粒界で $0 < \phi < 1$ の値をとる PF 変数 ϕ を定義し, その時間発展として粒界の移動を記述する. 粒界エネルギーのみを駆動力とした粒成長を考える場合, ϕ の時間発展方程式は次式で与えられる.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = M_\phi \left[-\nabla \cdot (a^2 \nabla \phi) - \frac{\partial}{\partial x} \left(a \frac{\partial a}{\partial \theta} \frac{\partial \phi}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(a \frac{\partial a}{\partial \theta} \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) \right] + 4W\phi(1-\phi)(\phi-0.5) \quad (1)$$

ここで, M_ϕ , W , a は, それぞれ粒界の PF 易動度, 障壁高さ, 勾配係数であり, 粒界幅 δ , 粒界エネルギー $\gamma(\theta)$, 粒界易動度 M と次のように関係付けられる: $M_\phi = bM/3\delta$, $W = 6b\gamma(\theta)/\delta$, $a = [3\delta\gamma(\theta)/b]^{1/2}$. なお, 粒界エネルギー γ は粒界面方位 θ の関数としている.

データ同化

データ同化手法として, 非線形現象への適用性に優れた ensemble Kalman filter (EnKF) [2] を用いる. ここでは, MD より得た粒成長観測データと PF 計算に基づきさまざまな面方位 θ での粒界エネルギー $\gamma(\theta)$ を推定することを想定し, EnKF によるデータ同化を定式化する.

ある時刻 t_n における PF シミュレーションの状態ベクトルを $\mathbf{x}(t_n) = (\phi_1 \cdots \phi_{N_g} \gamma(\theta_1) \cdots \gamma(\theta_{N_g}))^T$, 観測データベクトルを $\mathbf{y}_i(t_n) = (\phi_i^o \cdots \phi_{N_g}^o)^T$ と定義する. ここで, ϕ_i ($i = 1, 2, \dots, N_g$) は, i 番目の格子点における PF 変数の値, N_g は全格子点数であり, 上付きの添字 o は観測値を示

す。また、 $\gamma(\theta_1), \dots, \gamma(\theta_N)$ は、推定対象とする N 個の面方位における粒界のエネルギーである。

EnKF では、シミュレーション結果は必ず誤差を含むと考え、摂動を加えた個々のシミュレーション(アンサンブル)を並列実行することでその誤差を表現する。各アンサンブルの状態ベクトル $\mathbf{x}_t$ を観測値と比較し、 $\mathbf{x}_t$ の確率密度分布をベイズ推論に基づき補正するフィルタリングを行うことで、観測データがシミュレーションに統合される。アンサンブルの総数を N_{ens} 個とし、 m 番目のアンサンブルの状態ベクトルを $\mathbf{x}_m$ すると、EnKF によるフィルタリングは次式で与えられる。

$$\mathbf{x}_m^*(t_n) = \mathbf{x}_m(t_n) + \mathbf{K}(t_n)(\mathbf{y}(t_n) + \delta\omega_m(t_n) - \mathbf{H}\mathbf{x}_m(t_n)) \quad (2)$$

ここで、 $\mathbf{K}(t_n)$ はカルマンゲイン、 $\mathbf{H}$ は観測演算子行列、 $\mathbf{x}_m^*(t_n)$ は観測データに合わせて補正された状態ベクトル $\mathbf{x}_m(t_n)$ を表す。 $\delta\omega_m(t_n)$ は、観測データに含まれる観測ノイズ $\omega_m(t_n) \sim N(0, \mathbf{R}(t_n))$ ($\mathbf{R}(t_n)$: 観測誤差共分散行列) とそのアンサンブル平均 $\langle \omega_m(t_n) \rangle$ を用いて、 $\delta\omega_m(t_n) = \omega_m(t_n) - \langle \omega_m(t_n) \rangle$ と与えられる。データ同化においては、PF 法の時間発展式(1)を解いて $\mathbf{x}_m(t_n)$ を順次更新し、観測データが存在する時刻では式(2)により $\mathbf{x}_m(t_n)$ を補正する。この手順を繰り返すことで、状態および物性値が推定される。

結果および考察

MD 粒成長データ

ここでは例として、純アルミニウム (Al) 二結晶系に対する MD 計算結果を PF とのデータ同化に用いる。二結晶構造は、Fig. 1(a)左端のパネルに示すように、MD 計算セル中央の円形領域内の原子群を[111]軸回りに 10° 回転させることで作成する。MD 計算の各種計算条件は次のとおりである: 時間増分 0.005 ps, 温度 600 K, 圧力 0 Pa, 周期境界条件, NPT アンサンブル, EAM ポテンシャル[4]。計算を実行すると、Fig. 1(a)のように、円形結晶粒が徐々にファセット面を形成し、六角形で平衡状態となる。

データ同化による粒界エネルギー面方位依存性の推定

文献[5]の組織変換手法により、Fig. 1(a)の MD 計算結果を Fig. 1(b)の PF 変数 ϕ 分布に変換し、これを観測データとして PF モデル(式(1))とのデータ同化を実施し、

各面方位の粒界エネルギー $\gamma(\theta)$ を推定した。なお、面方位 θ は面法線と x 軸とのなす角として定義し、粒界のコーナー近傍では角度刻み 2° 、ファセット近傍では角度刻み 14° の離散値として扱った。PF 計算における時間増分 Δt および粒界モビリティ M はそれぞれ $\Delta t = 0.35$ ps および $M = 1.0 \times 10^{-12}$ m⁴/Js, データ同化のアンサンブル数 $N_{\text{ens}} = 256$ とした。256 個の計算を並列に実行する必要があるため、Cuda C により GPU 加速を実装することで計算を高速化した。

データ同化により推定された組織発展および粒界エネルギー $\gamma(\theta)$ を Fig. 1(c), (d) に示す。Fig. 1(c)より、データ同化における粒界形態は円形から六角形へと変化して平衡状態となっており、観測データである MD 計算結果を良好に再現していることがわかる。また、Fig. 1(d)より、推定された $\gamma(\theta)$ 値は粒界コーナー近傍で大きく、ファセット近傍で小さい。一般に、粒界は低エネルギー方位でファセットを形成して系のエネルギーを低下させるよう移動する。したがって、構築した手法による $\gamma(\theta)$ の推定結果は妥当と考えられる。

まとめ、今後の課題

本研究では、面方位に依存した粒界物性値を推定可能な MD-PF データ同化手法を提示し、Al 二結晶系への適用によりその妥当性を示した。今後は、実用上重要な合金系に対して同手法の適用を進めることが課題となる。これに向けて、現在、モンテカルロ法と MD のハイブリッド計算による合金元素の粒界偏析シミュレーション手法の開発まで完了している、次年度以降はこの計算にデータ同化を適用し、合金系の界面・粒界物性の評価を系統的に行う予定である。

参考文献

- [1] G. Gottstein, L. S. Shvindlerman, Grain Boundary Migration in Metals: Thermodynamics, Kinetics, Applications, CRC Press, Boca Raton, (1999).
- [2] T. Miyoshi, *TENKI* **52** (2005) 3.
- [3] R. Kobayashi, et al., *Physica D* **63** (1993) 410.
- [4] Y. Mishin, et al., *Phys. Rev. B* **59** (1999)

3393.

[5] E. Miyoshi, et al., Comput. Mater. Sci 152
(2018) 118.

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 計算化学を利用した有機薄膜材料の構造解析

英文: Structural analysis of organic thin-layered materials by theoretical calculations

利用課題責任者 吉越 裕介

First name Surname Yusuke Yoshigoe

所属 東京理科大学理学部第一部化学科

Affiliation Department of chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science

URL <https://www.rs.kagu.tus.ac.jp/chemist/>

邦文抄録(300 字程度)

高次元性の有機薄膜材料は不溶性の場合が多い。ゆえに、有機化学における一般的な溶液での構造解析は、困難である。従って、固体として測定したスペクトル情報と計算化学的なシミュレーションの組み合わせによって、構造解析をおこなう必要がある。本課題では、我々がこれまでに合成した薄膜材料について、固体でのスペクトル測定と計算化学を用いたスペクトルシミュレーションを組み合わせることで、その構造解析をおこなった。

英文抄録(100 words 程度)

Organic thin-layered film materials of high dimensional nature are often insoluble. Therefore, it is difficult to carry out the common structural analysis in a solution such as NMR, absorption, fluorescence, and IR/Raman spectra. Therefore, it is necessary to perform structural analysis by combining spectral information measured as in a solid with computational chemistry simulations. In this project, we have carried out spectral simulations using computational chemistry for the thin-layered film materials we have synthesized, and applied them to structural analysis by comparison of them with experimental data.

Keywords: Organic thin-layered film, Platinum-acetylide complex, Spectral simulation

背景と目的

固体材料は、溶液下での測定が困難な場合が、一般的な有機化学で用いられる構造解析(溶液下での NMR, IR/Raman, 吸光・発光分光など)が困難である。固体を“固体のまま”測定する必要がある。しかし、例えば固体 NMR は一般にブロードなシグナルで観測され、それゆえに溶液 NMR のそれよりも得られる情報(カップリング定数など)が少ない。これは構造解析に困難を与える。

本課題においては、我々が開発した固体薄膜材料について、計算化学的なスペクトルのシミュレーションと固体で実測したスペクトル(特に IR やラマンスペクトル)との比較を行い、その構造情報の精査を目的とした。

概要

本研究ではまず、我々の合成した白金-アセチリド含有ポリマーの薄膜材料 A に関して、その部分構造を切り出して(これを B とする)、Gaussian 16 による構造最適化をおこなった。算出された構造を用いて、振動数

計算をおこない、その IR および Raman スペクトルのシミュレーションをおこなった。これを A の実測のスペクトルと比較することで、A のミクロ構造が想定された構造と同一らしいことを帰属した。

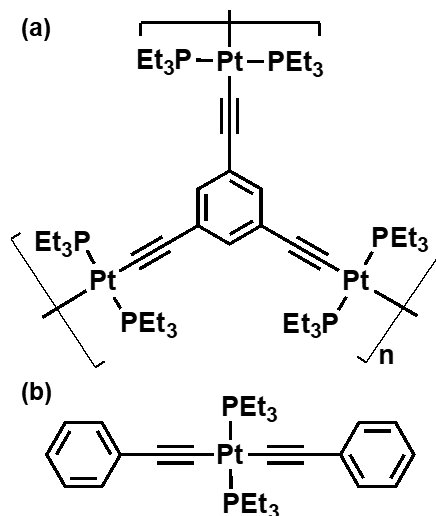


図1. (a) 白金-アセチリド含有ポリマーA; (b) 部分構造の切り出しB

結果および考察

実測した高分子薄膜 A の IR スペクトルから 2084 cm^{-1} ~ 2108 cm^{-1} , ラマンスペクトルから 2092 cm^{-1} ~ 2099 cm^{-1} にピークを観測した. 実測した部分構造 B の IR スペクトルからは 2102 cm^{-1} , ラマンスペクトルからは 2092 cm^{-1} に類似のピークを観測した. 部分構造 B の量子化学計算による IR あるいはラマンスペクトルのシミュレーションからは, B に含まれるアルキン部位に由来したシグナルが 2100 cm^{-1} 付近に中程度の強度で観測できることが分かった. これは実測のそれとよく一致しており, 高分子薄膜 A には白金—アセチリド型の錯体構造が含まれることが分かった.

まとめ、今後の課題

我々の合成した高分子薄膜 A には白金アセチリド構造が含まれることが分かった. これは, 量子化学計算に基づくスペクトルシミュレーションと実測のスペクトルとの比較によって明らかにしたものである.

今後は, A の周期構造の切り出しによる量子化学計算ならびにスペクトルシミュレーションにより, より詳細な構造解析をおこなう予定である.

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 低温電子顕微鏡 4 次元イメージング法の高度化

英文: Development of the four-dimensional imaging technique for cryo-electron microscopy experiment

吉留 崇

Takashi Yoshidome

東北大学 大学院工学研究科 応用物理学専攻

Department of Applied Physics, Graduate School of Engineering, Tohoku University

<https://web.tohoku.ac.jp/mathphys/>

我々が開発した低温電子顕微鏡実験 4 次元イメージング法を実際のデータに適用できるように実用化することを目指し、実際の実験データに含まれている水に起因するノイズが 4 次元イメージングにどのように影響するかを調べた。5 量体と 6 量体の 2 状態を取ることが知られている ExbBD 複合体を対象とし、計算機上で作成した 2 次元投影像をマニフォールド学習で 5 量体の投影像と 6 量体のものに分類できるかを研究した。その結果、ノイズ削減を行えば分類できることが明らかとなり、4 次元イメージング法を適用するには、マニフォールド学習で投影像が構造の違いに応じて分類できることが必要なので、この結果はノイズが含まれる実際の実験データに 4 次元イメージング法が適用できることを意味する。

To apply our four-dimensional imaging technique to experimental data, effect of noise arising from water in the sample on the four-dimensional imaging of a protein was investigated. Using the structures of ExbBD complex taking two states of pentamer and hexamer, a simulation for a cryo-electron microscopy experiment was conducted. It was found that classification using a manifold-learning technique was successful when Gaussian low-pass filter was applied to the two-dimensional electron density maps to reduce the noise arising from water. This result indicated that our four-dimensional imaging technique can be applied to experimental data.

Keywords: 低温電子顕微鏡実験、マニフォールド学習、分子シミュレーション、タンパク質、4 次元イメージング

背景と目的

低温電子顕微鏡実験では、X 線結晶構造解析のように粒子の結晶化を行わないので、試料の中には粒子の様々な立体構造が含まれている。このため、低温電子顕微鏡実験データから粒子の構造変化をイメージングする 4 次元イメージングが可能ではないかと考えられている。4 次元イメージングが可能になれば、粒子の作動原理の解明につながると期待される。最近、申請者は低温電子顕微鏡実験データ、分子シミュレーション、マニフォールド学習を用いた 4 次元イメージング法を提案し[1]、低温電子顕微鏡実験を想定したシミュレーションを通して、その妥当性を示した。

4 次元イメージングを実際の実験データに適用できるように実用化するためには、試料に含まれる水に起因するノイズへの対応が必要であり、また現状の 4 次元イメージング法は 1 投影方向からのイメージングに留まっているので、その改良も必要である。

本プロジェクトでは、まず前者の問題に取り組んだ。

実際の低温電子顕微鏡実験データが存在する ExbBD 複合体を用い、研究の第一段階としてこのタンパク質の 2 次元投影像を計算機上で作成し、これを分類できるかを確認後に実験データを用いることとした。研究の結果、ノイズ削減の処理を行えば、4 次元イメージング法が適用できることがわかった。

概要

低温電子顕微鏡実験で得られた ExbBD 複合体の立体構造[2]を用いて、低温電子顕微鏡実験を想定したシミュレーションを行った。シミュレーションは文献[3]と同じである。ExbBD 複合体は 5 量体と 6 量体の 2 状態を取ることが知られており、それぞれの立体構造に対して実験データ(2 次元投影像)を計算機上で作成した。作成した投影像には水に起因するノイズが含まれており、ExbBD 複合体の像がほとんど見えなかったのので、ガウシアンローパスフィルタを用いてノイズ削減を行い、マニフォールド学習の 1 つである Isomap 法を用

いて画像の分類を行った。

結果および考察

マニフォールドを 2 次元に射影したところ、2 つの領域に分かれており、5 量体と 6 量体の画像分類に成功した。4 次元イメージング法を適用するには、マニフォールド学習で投影像が構造の違いに応じて分類できることが必要なので、今回の結果は、ノイズ削減を行えば 4 次元イメージング法が適用できることを意味する。

まとめ、今後の課題

本プロジェクトでは、開発した 4 次元イメージング法の実用化を目指し、水に起因するノイズを考慮した場合でもマニフォールド学習による分類が可能かを調べた。その結果、ノイズ削減を行えば 4 次元イメージング法が適用できることがわかった。今後はこの研究を更に進め、ExbBD 複合体の低温電子顕微鏡実験データを用いた 4 次元イメージングを実現する。

[1] T. Yoshidome, J. Comput. Chem. in press (2024).

[2] S. Maki-Yonekura, R. Matsuoka, Y. Yamashita, H. Shimizu, M. Tanaka, F. Iwabuki, and K. Yonekura, eLife, **7**, e35419 (2018).

[3] N. Takano and T. Yoshidome, J. Phys. Soc. Jpn., **88**, 094801 (2019).

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

深層学習を用いた分子動力学シミュレーションの高速化
Acceleration of molecular dynamics simulation using deep learning林 周斗
Shuto Hayashi東京医科歯科大学 難治疾患研究所
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
<https://www.shimamlab.info/>

タンパク質が持つ機能を解析するため、分子動力学シミュレーションによりタンパク質立体構造のダイナミクスを解析する研究が広く行われている。しかしながら、分子動力学シミュレーションには大きな計算コストを必要とするという問題点があり、長時間・大規模なシミュレーションを行うにはスーパーコンピュータを用いても膨大な時間を要する。そこで本課題では、分子動力学シミュレーションを高速かつ高精度に模倣する深層ニューラルネットワークを開発した。前年度に開発したモデルの汎化性能を上げるため、16 生物種から得られた計 36,555 種類のタンパク質に対して分子動力学シミュレーションを実行し、学習データセットを構築した。

To analyze the functions of proteins, molecular dynamics simulations are widely used to study the dynamics of protein structures. However, molecular dynamics simulations have the drawback of requiring significant computational resources, and even with the use of supercomputers, conducting long and large-scale simulations can be time-consuming. In this project, we developed a deep neural network that can mimic molecular dynamics simulations with high speed and accuracy. To enhance the generalization performance of our model developed in the previous year, molecular dynamics simulations were performed on a total of 36,555 proteins from 16 species to build a training dataset.

Keywords: molecular dynamics simulation, deep learning, E(3)-equivariant neural network, graph neural network, protein structure

背景と目的

タンパク質が持つ機能はその立体構造によって決定づけられており、タンパク質の立体構造を精査することはその機能を知る上で重要な手がかりとなる。これまで X 線結晶構造解析、核磁気共鳴分光法、電子顕微鏡などの実験手法により、さまざまなタンパク質の立体構造情報が解析されてきた。しかしながら、これらの手法によって得られる立体構造は一時刻点における静止像であるため、タンパク質立体構造の動的変化を捉えることはできない。実際、薬学分野においては、薬・標的タンパク質間の相互作用を見極めるために立体構造の動的変化を解析することが重要視されている。

これまでタンパク質立体構造の動的変化を解析する研究が数多くなされてきたが、それらの中でも特に広く用いられているのが分子動力学シミュレーションである。しかしながら、分子動力学シミュレーションには大きな計算コストを必要とするという問題点があり、スーパーコンピュータを用いたとしても現実的な時間内で計算で

きるのは長くともマイクロ秒～ミリ秒スケールのシミュレーションまでである。

そこで本課題では深層学習をベースとしたデータ駆動型のアプローチを用いることで分子動力学シミュレーションを高速に行う手法を開発することを目的とする。

概要

本課題ではタンパク質の全原子座標、速度、力、原子種を入力として、一定時間後の全原子座標、速度、力を高速・高精度に予測する深層ニューラルネットワーク(LAMDA)を学習する。学習データセットとして、実際のタンパク質分子動力学シミュレーションデータを用いる。ネットワークの構築、および学習には PyTorch を用いる。

結果および考察

本年度は、前年度に開発したモデルの汎化性能を上げることを目指した。まず、AlphaFold Protein

Structure Database^[1,2]に登録された 16 生物種、計 326,172 種類のタンパク質配列に対して、MMseqs2^[3]を用いてクラスタリングを行った(表 1)。得られた 126,649 クラスターのうち、クラスターサイズが 1 のものは以降の解析から除外した。結果として残った 36,555 クラスターのそれぞれから代表タンパク質を 1 つずつ選び、GROMACS^[4]を用いた分子動力学シミュレーションを実行した。

表 1:MMseqs2 を用いたタンパク質フィルタリング

生物種	クラスタ リング前	クラスタ リング後	フィルタ リング後
Arabidopsis	27,434	7,722	3,050
Nematode worm	19,694	11,852	1,927
C. albicans	5,974	3,452	817
Zebrafish	24,664	8,054	3,524
Dictyostelium	12,622	8,743	1,120
Fruit fly	13,458	8,303	1,313
E. coli	4,363	3,299	543
Soybean	55,799	17,393	5,761
Human	23,391	4,155	2,726
M. jannaschii	1,773	1,491	195
Mouse	21,615	3,257	2,751
Asian rice	43,649	23,739	3,945
Rat	21,270	4,123	2,905
Budding yeast	6,039	3,259	831
Fission yeast	5,128	3,035	577
Maize	39,299	14,772	4,570
計	326,172	126,649	36,555

まとめ、今後の課題

LAMDA の汎化性能を向上させるため、計 36,555 種類のタンパク質に対して分子動力学シミュレーションを実行し、学習データセットを構築した。今後はこのデータを用いて LAMDA の学習を行い、速度と精度の検証を行う。

参考文献

- [1] Jumper J, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature. 2021;596(7873):583-589.
- [2] Varadi M, et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. Nucleic Acids Res. 2022;50(D1):D439-D444.
- [3] Steinegger M, Söding J. MMseqs2 enables sensitive protein sequence searching for the analysis of massive data sets. Nat Biotechnol. 2017;35(11):1026-1028.
- [4] Abraham MJ, et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX. 2015;1:19-25.

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 量子アニーリングにおける近似的断熱ショートカット
英文: Approximated shortcuts to adiabaticity in quantum annealing

利用課題責任者: 早坂 太志
Hiroshi Hayasaka

産業技術総合研究所
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
<https://www.aist.go.jp>

邦文抄録(300 字程度)

我々は磁化の平均場ダイナミクスを計算することで、平均場近似された CD 項を構築する手法を提案した。量子スピングラスに対して量子アニーリングを行ったところ、平均場近似された CD 項によって正解率のスケールリングが改善されることが分かった。

英文抄録(100 words 程度)

The counter diabatic (CD) driving has attracted much attention for suppressing non-adiabatic transition in quantum annealing (QA). However, it can be intractable to construct the CD driving in the actual experimental setup due to the non-locality of the CD driving Hamiltonian and necessity of exact diagonalization of the QA Hamiltonian in advance. Using our method, we clarify that a scaling of success probability is improved compared to the conventional QA without the CD driving.

Keywords: Quantum annealing, Counter diabatic driving, Spin glass, Mean field theory

背景と目的

量子アニーリング (QA) は、量子多体系の基底状態を求める手法として注目を集めている [1]. 一般に QA は、断熱条件を満たすように、ハミルトニアンによる状態変化をゆっくりと行う必要がある。一方、Counter-diabatic (CD) ドライブの方法は、非断熱遷移を抑制し、短時間で量子アニーリングを行うことを可能にすることが知られている [2, 3]. しかし CD 項の構成には厳密な固有状態を事前に用意する必要があるうえに、CD 項が非局所的な形で表されるため、実験的な実装には困難さを伴う。

この問題を解決する方法として、CD 項を平均場近似する手法が知られている [4]. 平均場理論において相互作用が一様な強磁性イジング模型の場合、解くべき平均場方程式 (自己無撞着方程式) は系を代表する一つの磁化の閉じた方程式となる。

しかし相互作用が非一様な場合、特にスピングラスのような相互作用がランダムな

問題では、各量子ビットのもつ磁化を区別する必要があるため、自己無撞着方程式は、システムのサイズを L としたとき、 L 本の非線形な連立方程式となる。平均場 CD 項の構成にはこの自己無撞着方程式を量子アニーリングの各時刻で解く必要があるため、計算時間の律速となる。

そこで我々は磁化の平均場ダイナミクスを計算することで、平均場近似された CD 項を得る手法を提案する。我々の方法では各時刻で自己無撞着方程式を解く必要はなく、初期配位のみを与えれば良い。平均場近似された CD 項付きのダイナミクスが自己無撞着解を再現するということを数値的に示す。この手法を用いて量子スピングラスに対して量子アニーリングを行い、正解率のスケールリングが平均場近似された CD 項によって改善することを示す。

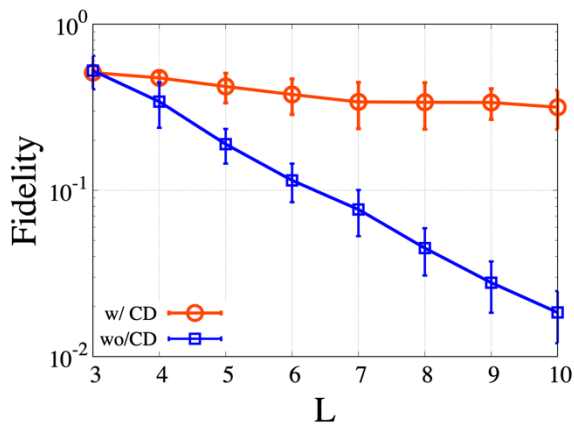
概要

非一様な相互作用をもつスピン系において、平均場近似された CD 項を構成する手

法を提案した．この手法を用いて量子スピニングラスに対して量子アニーリングを行ったところ，正解率のスケールアップが改善されることを示す．

結果および考察

(a)



(b)

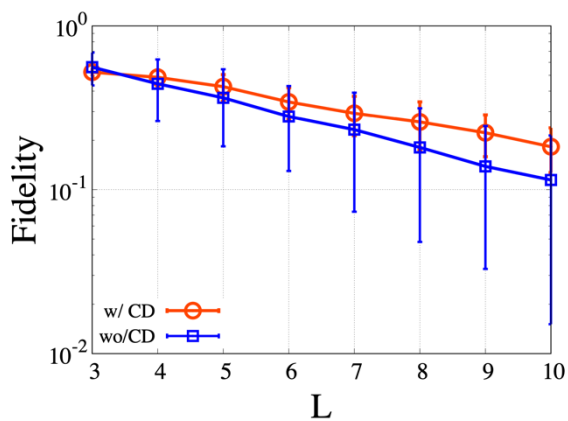


図 1. 正解率のスケールアップ． (a) 全結合横磁場スピニングラス模型． (b) 1 次元横磁場スピニングラス模型． アニーリング時間は $T=1$ とした．

平均場近似された CD 項を横磁場スピニングラス模型に対して適用し量子アニーリングを行った (図 1)．スピニングラス模型の相互作用は正規分布で与えられるものを選んだ．また全結合系 (図 1(a))，および 1 次元系 (図 1(b)) を扱った．相互作用のサンプル数 (インスタンス数) は 20 サンプルとした．また平均場ダイナミクスが準安定解に落ち込むのを回避するために一様ランダムな縦磁

場を導入した．縦磁場のサンプリングは 50 サンプル行った．インスタンス数と縦磁場のサンプル数の両方に関しての平均値を正解率としてプロットしてある．図 1(a), (b) より，平均場近似された CD 項を用いることで，平均場近似された CD 項を用いない場合よりも正解率のスケールアップが改善されることを明らかにした．また全結合系の方が 1 次元系よりも平均場近似された CD 項の効果がより顕著に現れている．一般に平均場近似は高次元系の方が良い近似となるため，1 次元よりも高い次元ではより平均場近似された CD 項の効果が現れると考えられる．

まとめ、今後の課題

我々は磁化の平均場ダイナミクスを計算することで，平均場近似された CD 項を構築する手法を提案した．量子スピニングラスに対して量子アニーリングを行ったところ，平均場近似された CD 項によって正解率のスケールアップが改善されることが分かった．

参考文献

- [1] T. Kadowaki, et al., Phys. Rev. E, **58**, 5355 (1998)
- [2] M. Demirplak, et al., J. Phys. Chem. A **107**, 9937 (2003)
- [3] M. V. Berry, J. Phys. A: Mathematical and Theoretical **42**, 365303 (2009)
- [4] T. Hatomura, J. Phys. Soc. Jpn. **86**, 094002 (2017)

TSUBAME 共同利用 令和5年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 時空間並列アルゴリズムを用いた物理シミュレーション
 英文: Simulation of Physical Processes using time-space parallelization

善甫 康成
 Yasunari Zempo

法政大学 情報科学部
 Computer and Information Sciences
<http://cis.k.hosei.ac.jp>

物理シミュレーションは大規模であり、多くの格子点が必要である。それに伴って並列化ではデータアクセス時間や通信コストの方が、問題を計算する時間より長くなる。この問題を解決するため我々は LRnLA アルゴリズムを開発してきた。空間積分と時間発展を部分的に同時に行うことで対応した。大規模計算の例として OLED の SPP 伝播と 3 次元地震波シミュレーションからのトモグラフィーの解析を行い、実用的なサイズの計算をと実用的な時間内に計算できることを実証した。今後は実時間 TDDFT について時空間並列化を検討し、光学材料の解析を進める予定である。

Physics simulations are generally large and require many grid points. Correspondingly, in parallelization, the data access time and communication cost are longer than the time required to compute the problem. To solve this problem, we developed the LRnLA algorithm. We have addressed this problem by performing spatial integration and time evolution partially simultaneously. As an example of large-scale computation, we analyzed surface plasmon polaron (SPP) propagation in OLEDs and tomography from 3D seismic simulations and demonstrated that the algorithm is able to compute the practical size of computation and in practical time. In the future, we plan to investigate the parallelization of real-time TDDFT in space and time, and analyze optical materials.

Keywords: LRnLA Algorithm, FDTD, OLED, OLED, synthetic seismogram

背景と目的

大規模な物理シミュレーション物理シミュレーションには様々な離出の課題がある。もちろん非常に多くの計算点(格子点)が必要となるので、大きな計算コストがかかる。解析領域のデータが大きくなるので、データアクセス時間が問題となり、並列化の際データ通信は計算より長い時間がかかる。この大きな課題に対して、我々は LRnLA (Locally Recursive non-Locally asynchronous) アルゴリズムを用いることで、空間積分と時間発展を部分的に同時に行うこと解決できる。我々はこれまでに FDTD (Finite Difference Time Domain) に関して、実施しパフォーマンスの評価を行いつつ、実用的な解析を行ってきた。特に、OLED (Organic Light Emitting Display) での SPP (Surface Plasmon Polariton) の伝播と、3 次元地震波シミュレーションからのトモグラフィーの解析の補正に関して報告する。

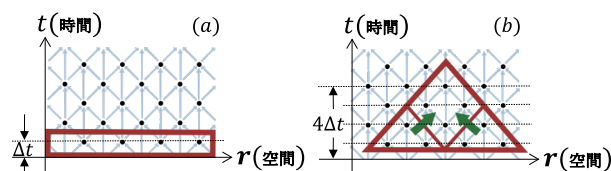


図 1. 従来の空間分割(a)と時空間分割(b)。実線で囲まれた領域が並列計算の分割単位、矢印が計算の順番を表す。同期は Δt 毎に取る必要がなく、ある一定時間 $n\Delta t$ 毎に取ればよい。

概要

LRnLA アルゴリズムの特徴は、空間分割だけではなく、時間・空間分割によって並列化を行うところにある。図 1 は我々の時間発展プログラムでの「時空間分割」の模式図である。通常空間分割 (a) では 1 ステップ毎に同期を取り、次のステップの計算を行う。時空間分割 (b) では、局所性があれば部分的に時間発展をさせ、これを繰り返す。これによりある長さのステップ毎に同期をとるが、基本的に時空間を合わせて分割して計算を進める。我々はこの種の一連の手法を LRnLA アルゴリズムと呼んでいる。このようにするとある決まった領域(ス

テンシル)のデータを参照しながら計算することになる。形状から DiamondTorre, DiamondCandy, DiamondSeism 等の名前が付けられている。このステンシル内ではデータ通信なしで並列処理が可能であり、非同期CUDA – blockで処理する。また分割しない軸に沿った格子点ではCUDA – block内のCUDA – threadで処理を行う。

結果および考察

(1) OLED でのSPP の伝播

OLED の解析に用いた形状と領域を図 2 に示すには大きな計算サイズが必要なことが端的にわかる。これだけのサイズが使えると、金属電極の凹凸の影響を示すことが可能となる。計算では凹凸の数は 40×40 であり、幅 $\Delta r = 5 \text{ nm}$ として $7680 \times 7680 \times 128$ 個のYeeセルを用いた。すべてのシミュレーションでは発光はモデルの中央に配置した垂直は双極子(E_z 成分のみ)から行われるとした。またこの双極子からの発光は 500 nm 狭いスペクトルであるとした。金属上で観測することとしシミュレーション領域の中心から距離 r 離れた点で電磁場の時間的に変化する E_x 成分を観測する。

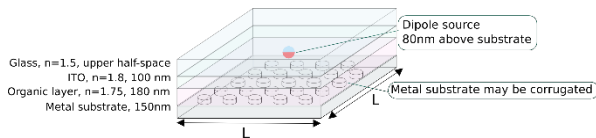


図 2. 計算に用いたOLEDの構造

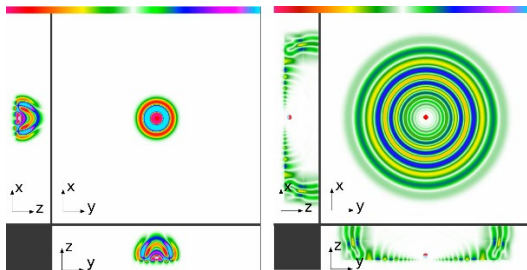


図 3. 2つの時間間隔での電磁場の分布の様子。計算は3Dで行われているが、2D断面での電磁場の様子を示したものである。

一般にSPP減衰長は非常に大きい($20 - 40 \mu\text{m}$)が、金属電極上の凹凸により顕著にその長さが減少することがわかった。このときのOLED面での電磁場の様子を図 3 に示す。SPPの伝播は金属表面では簡単に追跡することができる。平面形状でのプラズモン減衰長は

$24 \mu\text{m}$ であるが、凹凸のある表面形状では $1.7 \mu\text{m}$ と大幅に短くなる。

(2) 3次元地震波シミュレーションからのトモグラフィーの解析の補正

永久凍土(permafrost)がある地域での地震波トモグラフィーを用いる際に注意すべきことの一つに不凍土層(Talik)の存在の有無がある。不凍土層があると地震計の記録に干渉によるノイズが発生するからである。3次元シミュレーションから、推測した位置にある不凍土層を含む地震層モデルから理論的な地震波が得られるので、地震波トモグラフィーの解析について補正を行い、地震波を正確にとらえることが可能となる。(図 4)

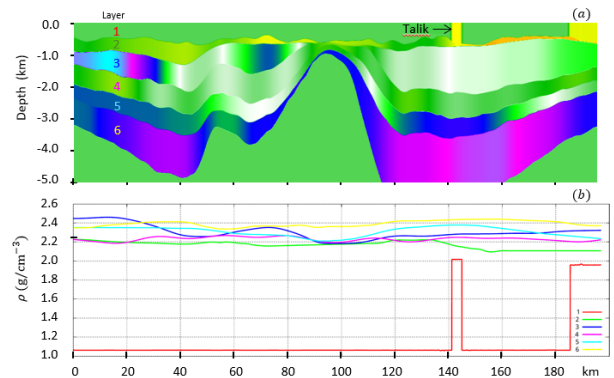


図 4. 地震層モデル。(a) Layer1 の141200m-144925mがTalík層である。地震源は134925mから151200mの空間にあるとした。(b) 密度の空間分布。

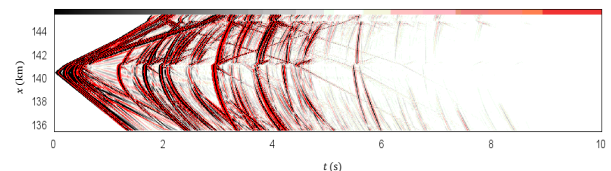


図 5. 理論的に求めた地震波。震源付近での変位の速度の大きさを表している。

震源の振動数は 30 Gz である。(図 5) モデルの 134925 m から 151200 m までの空間内で 50 m ごとに 325 個の地震波源がある。地震波センサーは地表に 25 m 毎に 650 個設置した。シミュレーション領域は地震計を設置した線に沿って長さ 10 km である。深さは 5 km である。空間のメッシュ数は $1500 \times 600 \times 256$ 個である。地震計の線の垂線の方で 128 メッシュ内にはPML層も含んでいるが、球形の波面を持つ地震波の伝播距離にからすると減衰は十分である。計算データは 13 GB

となるので、ノード内で 4 つの独立なシミュレーションを実施することが可能である。時間ステップは~0.667秒であるため、5秒の伝播を図るためには15000ステップ必要である。現在のパフォーマンスは 3.1×10^9 cell update per second であり一つの計算は 12 分程度で済んだ。これは実用的な解析を行うために十分な計算速度であり、我々の目的にかなったものである。

まとめ、今後の課題

実際のデバイスサイズでの光学過程のシミュレーションが可能なFDTDコードを用いて、今回、応用研究としてOLEDのSPPの伝播に関して、数値解析および3次元地震波シミュレーションからのトモグラフィーの解析の補正について解析を行った。いずれもデバイスサイズの解析である。これまでに開発したLRnLAアルゴリズムを使ったコードの有用性を実証することができた。

今後の課題として、光学材料等の解析が可能な実時間TDDFT(Time Dependent Density Functional Theory)について時空間並列化を検討する。通常のTDDFT計算と違い時間発展を伴うので、従来これまでFDTD技術で培ってきた時空間並列化の技術の展開が期待できるからである。

参考文献

- [1] A. Perepelkina, V. Levchenko, "DiamondTorre Algorithm for High-Performance Wave Modeling", Keldysh Institute preprints, 2015, #18
- [2] A. Zakirov, V. Levchenko, A. Perepelkina, Y. Zempo, "High performance FDTD algorithm for GPGPU supercomputers", 2016 J. Phys.: Conf. Ser. **759** 012100
- [3] A. Zakirov et al, "Using memory-efficient algorithm for large-scale time-domain modeling of surface plasmon polaritons propagation in organic light emitting diodes", submitted to J. Phys.: Conf. Ser. **905**, 012030
- [4] T. Levchenko, V. Rok, V. Levchenko, A. Perepelkina, Y. Zempo, "Computer modelling specifics of the geological structure with contrasting inhomogeneities under the permafrost conditions" GEO Eurasia-2019, Materials of the International geologic and geophysics conference and exhibition (Feb. 4-7, 2019, Moscow), pp. 814-817
<https://www.gece.moscow/>
<https://drive.google.com/file/d/1Z7o5H8ZQ6EYqgpa tcbBEGlaKiEMFiarh/view?usp=sharing>

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

深層生成モデルによる人工タンパク質設計
De novo protein design with deep generative models島村 徹平
Teppei Shimamura東京医科歯科大学 難治疾患研究所
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
<https://www.shimamlab.info/>

本研究では、深層生成モデルと分子動力学シミュレーションを用いて、特定の作用をもつタンパク質を *de novo* で設計する技術を開発する。特に、特定のタンパク質モジュールを阻害する人工タンパク質に焦点を当て、ロボット技術と実験検証を組み合わせることで、これらのタンパク質を自動で設計、構築、検証、学習するプラットフォームを開発する。最終的に、設計されたタンパク質を用いた新たながん治療法の開発を目指す。本年度は、プラットフォームのプロトタイプ開発、およびがんにおいて発現上昇が見られる代謝酵素である BCAT1 に対して阻害活性を有する候補タンパク質の設計を進めた。

In this study, we develop a technique for *de novo* design of proteins with specific functions using deep generative models and molecular dynamics simulations. Specifically, we focus on *de novo* proteins that inhibit specific protein modules and develop a platform which automatically designs, builds, tests, and learns these *de novo* proteins by combining robotics and experimental validation. Ultimately, we aim to develop new cancer treatments using the designed proteins. This fiscal year, we have made progress in developing a prototype of the platform and designing candidate proteins with inhibitory activity against BCAT1, a metabolic enzyme upregulated in cancer.

Keywords: タンパク質設計、深層生成モデル、分子動力学シミュレーション、ロボティクス、BCAT1

背景と目的

近年の急速な AI 技術の発展により、タンパク質の配列や構造を *de novo* 生成する深層学習モデルが注目を集めている。特に、与えられた条件にしたがってタンパク質を生成する構造ベースの生成モデルである RFdiffusion[1] や、アミノ酸配列を無条件に生成する配列ベースの生成モデルである EvoDiff[2] など、タンパク質生成における強力な生成モデルが数多く開発されている。しかしながら、このように生成されたタンパク質は機能や活性において既存のタンパク質に劣ることも多く、高機能・高活性なタンパク質を設計する技術の開発が急務である。

そこで本研究では、ロボット技術と実験検証を組み合わせることで、タンパク質を自動で設計、構築、検証、学習するプラットフォームを開発する。最終的に、設計されたタンパク質を用いた新たながん治療法の開発を目指す。

概要

本研究では、タンパク質を自動で設計 (Design)、構築 (Build)、検証 (Test)、学習 (Learn) する DBTL サイクルプラットフォームを開発する。個々の構成要素は以下からなる。

- ・設計: 深層生成モデルによるタンパク質生成
- ・構築: 大腸菌によるタンパク質合成
- ・検証: がん細胞株による細胞増殖抑制評価
- ・学習: ベイズ最適化を用いたフィードバック

設計・学習は AI が、構築・検証はロボットが行うことにより、DBTL サイクルを完全自動で回し、高機能・高活性なタンパク質を迅速に創出するための基盤技術を実装する。

さらに、実際にこの基盤技術を用いることで、がんにおいて発現上昇が見られる代謝酵素である BCAT1 に対して阻害活性を有する候補タンパク質の設計を行う。

結果および考察

設計: 標的タンパク質の PDB ファイルを入力として、RFDiffusion[1]による阻害タンパク質の構造生成、ProteinMPNN[3]による阻害タンパク質の配列生成、AlphaFold-Multimer[4]による標的タンパク質-阻害タンパク質複合体構造予測とフィルタリングを行うパイプラインを TSUBAME 上に実装した。また、フィルタリングされた阻害タンパク質配列を基に、コンビナトリアルアセンブリ法により大量の改変配列を生成する手法を実装した。

評価: *in vitro* 評価だけでなく *in silico* 評価も行えるように、GROMACS[5]を用いた分子動力学シミュレーション、および結合エネルギー計算を end-to-end で行えるパイプラインを実装した。

学習: 評価フェーズで得られた結果を設計にフィードバックするための多目的バッチベイズ最適化手法を BoTorch で実装した。代理モデルとして、阻害タンパク質配列を入力とし、評価値を推定する深層アンサンブルを PyTorch で実装した。

BCAT1 阻害タンパク質の設計: 生成 AI に対する概念実証として、BCAT1 に対する阻害タンパク質を生成 AI により設計し、*in vitro* 実験によりがん細胞増殖抑制能を確認した(図 1)。

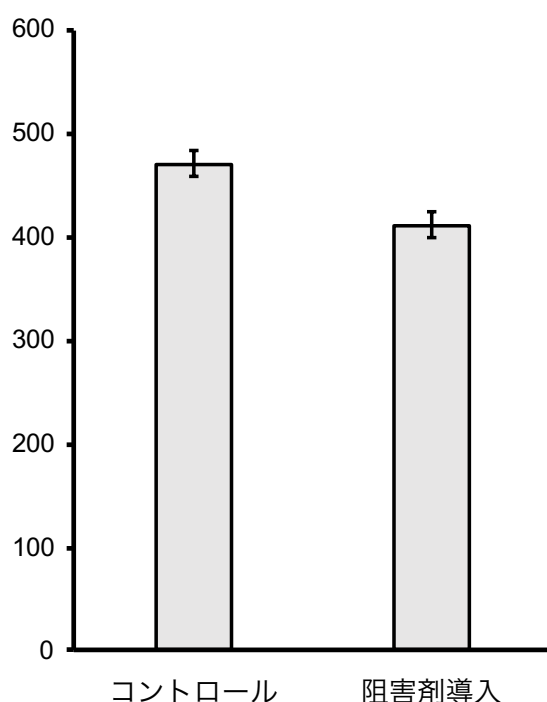


図 1: がん細胞抑制能の評価

まとめ、今後の課題

DBTL サイクルのうち、設計・*in silico* 評価・学習を TSUBAME 上に実装し、BCAT1 阻害タンパク質の設計を通して生成 AI に対する概念実証を行った。今後は DBTL サイクルを回すことにより BCAT1 阻害タンパク質の阻害活性を向上させるとともに、ロボットと AI のシームレスな接続を行うための基盤技術開発を目指す。

参考文献

- [1] Watson et al. De novo design of protein structure and function with RFDiffusion. Nature. 2023;620(7976):1089-1100.
- [2] Alamdari et al. Protein generation with evolutionary diffusion: sequence is all you need. bioRxiv. 2023:556673.
- [3] Dauparas et al. Robust deep learning-based protein sequence design using ProteinMPNN. Science. 2022;378(6615):49-56.
- [4] Evans et al. Protein complex prediction with AlphaFold-Multimer. bioRxiv. 2021:463034.
- [5] Abraham et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. SoftwareX. 2015;1:19-25.

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

MD シミュレーションと量子化学計算を用いた医薬品開発支援
MD and MO calculations for supporting drug development process山下 雄史
Takefumi Yamashita星薬科大学
Hoshi University
<https://www.hoshi.ac.jp/>

邦文抄録(300 字程度)

本研究は、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 の計算能力を活用し、MD シミュレーションと量子化学計算を組み合わせ、医薬品開発を支援する方法を探索することを目的とする。今年度は、医薬品として期待されるデュオカルマイシンの反応性に関する基礎的な知見を得ることを主たる目標とした。まずは、分子軌道法計算によって反応性を定性的に予測することが可能かを検証するため、デュオカルマイシン様分子の solvolysis に着目した。計算の結果、量子化学計算の結果はすでに報告のある実験結果の傾向とよく一致していたことが分かった。本研究で得られたデータは、MD 計算などに活用できる分子モデルを構築するのに必須である。

英文抄録(100 words 程度)

This study aims to explore methods to support drug development by utilizing the supercomputer TSUBAME3.0, combining MD simulations and quantum chemical calculations. In this year, the primary goal was to gain fundamental insights into the reactivity of duocarmycin, a promising pharmaceutical compound. Initially, we focused on the solvolysis of duocarmycin-like molecules to verify whether their reactivity could be qualitatively predicted using molecular orbital (MO) calculations. The results showed that the MO calculations closely matched the trends observed in previously reported experimental data. The obtained data will be important for constructing molecular models that can be utilized in MD calculations and further research.

Keywords: duocarmycin, molecular orbital, solvolysis, modeling, quantum chemistry

背景と目的

本研究の目的は、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 の高度な計算能力を活用し、MD シミュレーションと量子化学計算を統合することで医薬品開発のための新しい支援方法を探索することにあります。特に、新規薬剤候補として注目されるデュオカルマイシンの化学的反応性に関する基礎的な理解を深め、そのデータを医薬品設計に応用することを主たる目標として設定しました。

背景としては、デュオカルマイシンはその強力な薬効にも関わらず、副作用の懸念があり、その利用には限界がありました。このようなコンテキストの中で、デュオカルマイシンの詳細な化学的性質を理解し、その知見をもとに副作用を低減しつつ効果を維持、または強化できる新しい医薬品の設計につなげることが、研究の大きな動機となっています。以前の研究ではデュオカルマイシンを Antibody-mimetics-drug conjugate (AMDC) の形にし、がん特異的に輸送することで副作

用を軽減すること検討している(J. Sakata et al., *Protein Expr Purif*, **214**, 106375, (2024).)。実際に、マウス実験で腫瘍を消失させることが可能であることが確認されました。本研究では、デュオカルマイシン様分子の反応性に直接アプローチすることを考えます。高性能計算を利用して、デュオカルマイシン様分子の反応性や電子構造の詳細な評価を行い、これまでに得られていなかった新たな知見を医薬品開発プロセスに提供することを試みました。

概要

計算の概要に関して、本研究では MP2 法を用いた量子化学計算を実施しました。計算には 6-31G(d) 基底関数系を採用し、分極連続体モデル(PCM)を組み込んで溶媒効果を考慮しました。この計算手法を使用することで、デュオカルマイシン様分子の詳細な電子構造と反応性をより正確に予測することが可能になると考えられます。

本研究では、これらの計算手法を用いてデュオカルマイシン様分子の加溶媒分解反応をシミュレートし、その反応性を評価しました。得られた計算結果は実験データと照らし合わせて解析され、デュオカルマイシンの医薬品としての改良や開発に関する貴重な洞察を提供しました。

結果および考察

本研究では、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を用いた MP2/6-31G(d)/PCM 計算を通じて、デュオカルマイシン様分子の反応性と加溶媒分解の挙動を解析しました。計算から得られたデータは、これらの分子のエネルギー状態と反応経路を定量的に示し、デュオカルマイシン様分子の溶媒中での安定性と反応性に関する重要な洞察を提供しました。特に、反応経路とエネルギー障壁の詳細な分析は、分子の反応メカニズムを深く理解する上で貴重な情報となります。

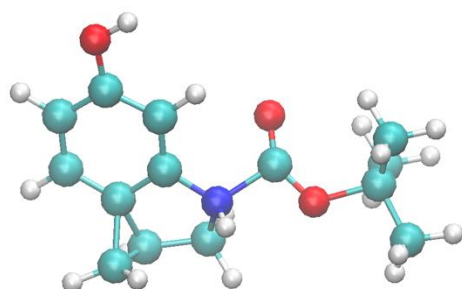


図:デュオカルマイシン様分子の例

得られた結果は、デュオカルマイシン様分子がどのような化学的性質を持ち、どのような反応経路をたどるのかについての詳細な理解を可能にしました。これらの知見は、医薬品としてのデュオカルマイシンの効果と安全性のバランスを最適化するための基盤となり得ます。また、計算結果が既存の実験結果と一致していることは、使用した計算手法の妥当性を示すものであり、量子化学計算が医薬品開発の有効なツールであることを裏付けます。

まとめ、今後の課題

本研究において、スーパーコンピュータ TSUBAME3.0 を活用した MP2/6-31G(d)/PCM 計算は、デュオカルマイシン様分子の反応性に関する貴重な洞察を提供しました。この計算手法により、デュオカ

ルマイシン様分子のエネルギー状態や反応経路、特に加溶媒分解反応に関する詳細なメカニズムが明らかになり、分子の溶媒中での挙動についての理解が深まりました。さらに、得られた結果が実験データと一致することから、理論計算が医薬品開発における有力なツールであることが確認されました。

今後の研究では、このアプローチをさらに多様なデュオカルマイシン様分子や他の薬剤候補分子に適用し、より広範なデータセットを構築することが重要です。これにより、反応性や安定性の理解をさらに進めることができます。また、理論計算で得られたデータと実験結果の統合分析を通じて、薬剤設計のためのより信頼性の高いガイドラインを確立することが求められます。

総じて、この研究は医薬品開発のための理論計算の有効性を示し、将来の研究でのさらなる探求に向けた道を示唆しています。理論と実験の融合により、新しい医薬品の発見と開発が加速し、より効果的かつ安全な治療オプションの提供に寄与することが期待されます。

TSUBAME 共同利用 令和5年度 学術利用 成果報告書

溝付き超高速テイラー・クエット乱流の大規模数値解析
Large-scale turbulence computation of grooved Taylor-Couette flow金田 昌之
Masayuki Kaneda大阪公立大学
Osaka Metropolitan University
<https://www.omu.ac.jp/eng/htlab/staff/kaneda.html>

電動自動車に用いられているモータにはロータ・ステータに溝構造を有する。そのためロータの回転の際にロータ・ステータ間に誘起される流動が回転トルク損失に影響を及ぼす影響がある。申請者らは格子ボルツマン法 (LBM) を用いて、ロータもしくはステータの一方に溝がある場合の直接解析 (DNS) コードを開発してきており、今年度は特に自動車メーカーが将来目指している高速回転領域でのトルク損失を解析した。ここで DNS 解析に加えて加えてラージ・エディ・シミュレーション (LES) を実装し、解析コストを下げつつさらなる高速回転数領域での解析をも実施した。その結果、現状で採用されている回転数領域ではロータ側、ステータ側の溝の影響はほとんど見られないことを確認した。しかしながら、ある閾値を境にして、回転トルクが増大し、それに応じてステータ側からロータ側への熱輸送も増大することが確認できた。

In the electric motors used in the electric vehicles, rotor face and stator face respectively have grooves. These grooves may increase the rotating torque and enhance the heat transfer. In this study, a large-scale parallel turbulence computation was conducted to clarify the effect of the grooves on them. The lattice Boltzmann method was employed for the computation, and the grooves on rotor or stator were respectively considered. It was found that the torque vs rotating speed relation changes from the threshold rotating speed. The heat transfer from the stator to rotor correspondingly increases.

Keywords: Taylor-Couette flow, Grooves, Rotating torque, Heat transfer, Lattice Boltzmann method

背景と目的

2016 年に発効したパリ協定にともない、わが国でも数値目標が定められている。それを達成するために運輸部門の取り組みとして燃費改善や次世代自動車の普及を掲げている。これらを達成するための一つの手段として電気自動車 (EV) やハイブリッド自動車 (HV) の普及があげられる。これらは駆動用のモータを有しており、モータには省スペース化として小型化、高効率化、高速回転化が求められている。小型・高速化はステータコイルの発熱密度上昇を招く。高速回転化に至っては、現行の最大回転数が 20,000rpm といわれており、これが将来的に 50,000rpm を求められている。

モータのロータ、ステータには電磁界最適化のため溝構造が設けられている。回転に伴いロータ、ステータ間には乱流が誘起され、またステータコイルからの熱がロータに輸送される。ロータに設置されている磁石は高温を嫌う。また発熱体であるステータコイルは非電気

伝導性の流体で直接冷却される。

将来的な小型高速回転化を目指すにあたり、以下の問題が顕在化すると考えられる。1.ロータの回転トルクは回転数に依存して大きくなる。ここでロータ、ステータの溝構造が回転トルクに影響を及ぼすことで、回転トルクが増大する (トルク損失)。2.ロータ・ステータ間の熱伝達が溝構造により促進され、ロータへの熱輸送が増大する。ロータ・ステータ間の流れは、壁面溝付きのテイラー・クエット流れに近似でき、学術的な意義も大きい。

しかしながら、現状の溝構造が及ぼす影響については議論されておらず、学術的な知見もない。実機の溝構造がメーカーによって異なり、また高速回転実験のコストも高いことから実機試験は限られた範囲でしか行えない。数値解析による学術的なアプローチは可能であるが、ロータ・ステータ間の狭隘流れを高精度に解析するには解析コスト (解析格子解像度、乱流統計量、解析メ

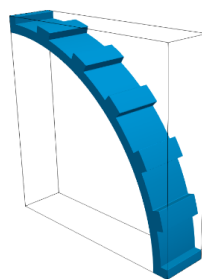
モリ, 解析時間)が大きくなる. また将来目指している高速回転領域ではさらにその計算コストが膨大となる.

そこで, 複雑構造内の大規模並列熱流動解析を可能にする格子ボルツマン法 (Lattice Boltzmann Method: LBM) を用い, 乱流熱流動を実施した. TSUBAME は高速な GPU を複数枚備えたスパコンであり, MPI により大規模解析領域を担保でき, 並列性に優れた LBM との相性が良い. 乱流解析には当初高精度だが計算コストの高い直接数値解析 (Direct Numerical Simulation: DNS) にてある程度の回転数までを解析した. 並行して, 将来的に志向されている高速回転領域の解析を実現するため, 解析コストが比較的低い Large Eddy Simulation (LES) を実装した. 解析精度は DNS と比較することで検証し, 高速回転領域の解析を実行することで, その領域における溝の影響を明らかにした.

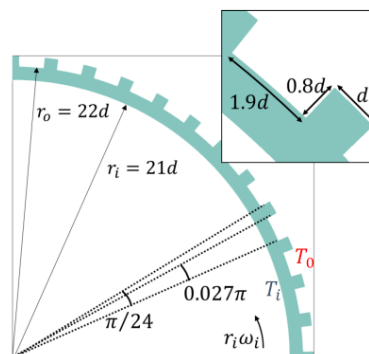
概要

LBM は一般に矩形格子に解析領域を設けるため, ロータ, ステータ間のような狭隘流れでは流体相に比して解析対象ではない固相領域が占める割合が大きくなる. これは解析コストの無駄になるので, 流体相のみを効率的に解析できるようにデータの一次元配列化を施している. 今年度のプロジェクトでは, 溝付きのテイラー・クエット流れを高精度に実施するために, ロータもしくはステータの片側にのみ溝を設けた構造を対象とした. これは両側に溝があるとどちらかは構造が解析格子を横切る, いわゆる移動境界問題となり, 現状では解析アルゴリズムや解析精度が懸念されたためである. ロータ側に溝を有する場合は, 移動境界問題を回避するため, 回転座標系に変換してコリオリ力を考慮した. なおこれらの溝構造は実機を参考にした.

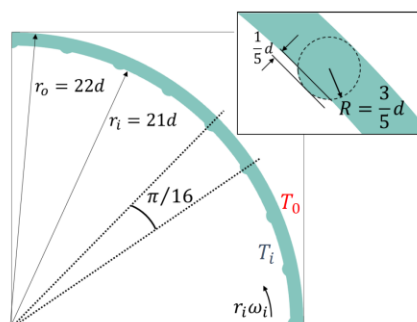
DNS ではこれら両方の構造を対象として現状の回転数およびそれより高い領域の解析を実施した. 解析は複数 GPU を MPI 接続して行った. LES は解析精度の検証からスタートし, ステータ側にのみ溝を有する構造を対象とした. DNS よりも高速な回転領域での解析に成功し, さらに溝の数の影響も議論した.



(i) 解析系全体イメージ



(ii) ステータ側に溝を有する場合



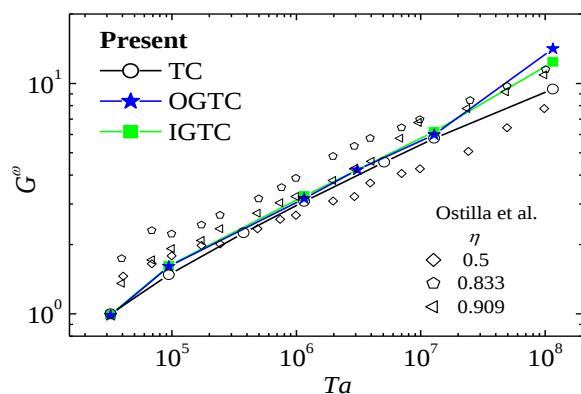
(iii) ロータ側に溝を有する場合

図 1: 溝付きテイラー・クエット流れ解析の概要

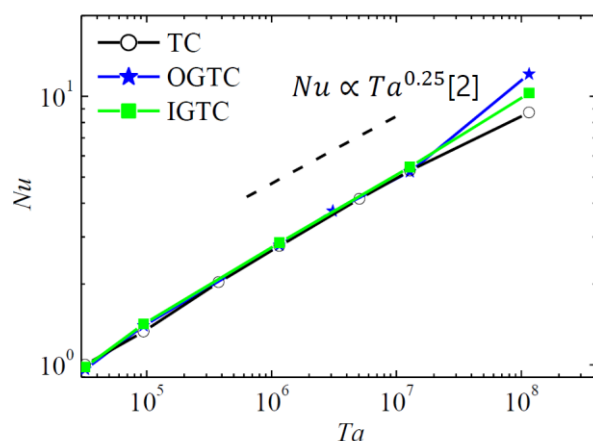
結果および考察

(結果と考察を記載してください. 図や表の利用を図って分かり易く記載して下さい.). 溝なしのテイラー・クエット流れ (TC), ステータ側にのみ溝を有する構造 (IGTC), ロータ側にのみ溝を有する構造 (OGTC) それぞれにおいて得られた, テイラー数 (回転数に相当する無次元数) と回転トルクおよびヌセルト数 (ステータ側からロータ側への伝熱量の無次元数) を図 2 に示す. 図より, ある程度のテイラー数までは 3 者のトルク特性並びに伝熱特性に大きな違いは見られない. しかしながら $Ta > 10^7$ あたりを閾値として溝付き構造でのトルク特性や伝熱特性が上昇していることが分かった. これは溝により乱流構造が変化し, レイノルズ応力ならびに

乱流熱流束が増大したことが主な原因と結論付けられた。これは将来目指している高速回転領域において回転トルクの損失が大きくなること、またロータ側への伝熱量が増大することからサーマルマネジメントの観点からも好ましくないことを意味する。さらに現状の構造ではステータ側の溝のほうがより大きなトルクを必要とすることから、今後の設計指針としてステータ側の構造を優先的に検討する必要があると示唆された。



(i) 回転トルク特性



(ii) 伝熱特性

図 2: 解析結果

の設計指針の一部となる結果であり、溝構造をなるべく減らすことが肝要といえる。

しかしながら、今回のプロジェクトでは片側にのみ溝を有する構造を対象としたため、実機のようなロータ、ステータ側両方に溝を有する構造での検討は行えなかった。そのためには移動境界を高精度に、かつ境界が高速に移動(解析格子を跨ぐ)しても精度が担保できる手法を開発し、検証する必要がある。LBM での移動境界問題は非物理的な圧力波を生じることが以前より知られており、これを緩和することが重要である。埋め込み境界法の実装などからスタートして進めていく予定である。

まとめ、今後の課題

今年度のプロジェクトでは溝付きテイラー・クエット流れを対象として、ロータ側、ステータ側の溝構造がモータの回転トルクならびに伝熱特性に及ぼす影響を調査した。その際、将来的に求められる高速回転領域まで高精度に解析することができた。その結果、現状の回転数では溝構造の影響は小さいものの、将来的な高速回転領域では溝によるトルク損失が増大し、ロータ側への伝熱量も増大することが示唆された。これはモータ

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 集風レンズ付き風車とそのマルチロータシステムの流体シミュレーション
 英文: CFD Simulations of Diffuser Augmented Wind Turbines and Multirotor Systems

胡 長洪
 Changhong Hu

九州大学 応用力学研究所
 Research Institute for Applied Mechanics, Kyushu University
 URL <https://www.riam.kyushu-u.ac.jp/>

邦文抄録(300 字程度)

高い発電性能を持つ風車として集風レンズ付き風車(レンズ風車)が注目されている。本研究グループは九大発ベンチャーである(株)リアムウインドの共同実施者として、環境省の地域競争・セクター横断型カーボンニュートラル技術開発・実証事のプロジェクトで定格出力 200kW の中型レンズ風車の技術開発を進めている。本利用課題では、流体シミュレーションにより 200kW の中型レンズ風車の開発で重要となる①台風などの強風時における風抵抗の評価と強風対策の検討、② 2 基マルチロータシステムの最適な風車隙間間隔の検討、③レンズ風車空力弾性解析に必要なディフューザー増速モデルなどの基礎データの取得を行った。

英文抄録(100 words 程度)

A wind lens turbine (WLT) has been attracting attention for its high-power output efficiency, and we are developing a medium-sized WLT with a rated output of 200 kW. In this project, the following three important issues for the development of a 200kW medium-sized WLT were investigated: (1) evaluation of wind resistance and countermeasures against strong winds such as typhoons, (2) investigation of the optimal gap between two WLTs for a multi-rotor system, and (3) obtaining basic data for blade tip loss models and diffuser induction factor for aeroelastic analysis of WLTs.

Keywords: Diffuser augmented wind turbine, Aero dynamics, Multi rotor system, Lattice Boltzmann method

背景と目的

高い発電性能を持つ風車として集風レンズ付き風車が注目されており、九州大学応用力学研究所では定格出力 200kW の中型レンズ風車、およびその 2 基マルチロータシステムの技術開発を進めている。本研究課題では、集風レンズ付き風車の研究開発の重要課題である以下 3 つの内容に関して、GPU を利用した大規模な数値流体シミュレーションにより取り組む。

- ① 強風時の風荷重の評価と強風対策を検討する。
- ② 2 基マルチロータシステムの最適な風車隙間間隔を検討する。
- ③ 空力弾性解析モデルの開発に必要なディフューザー増速係数やディフューザー空力特性を取得する。

概要

本研究課題の 3 つの研究目的に対し、以下の内容を

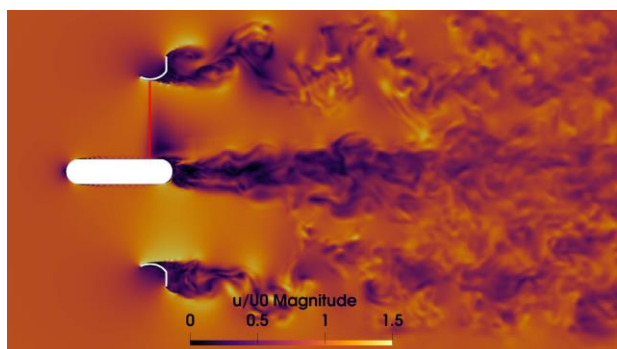
実施した。レンズ風車の流体計算には GPU と大規模計算に適した格子ボルツマン法を利用した。

- ① ディフューザーの一部(つば部分)を可動できるようにし、強風時はディフューザーを倒して投影面積を小さくする機構を検討した。この機構は風荷重を大幅に削減できることを確認し、200kW 中型レンズ風車に採用されることになった。
- ② 模型スケールと実機スケールの流体シミュレーションを実施した。200kW 中型レンズ風車に用いるディフューザー形状では、2 基マルチロータシステムの最適な風車隙間間隔はディフューザー直径の 15% ほどであることがわかった。
- ③ ブレードなどのモデルを除き、ディフューザー単体の空力解析を実施した。200kW 中型レンズ風車に用いるディフューザーの増速係数、ディフューザーの空力特性を取得した。

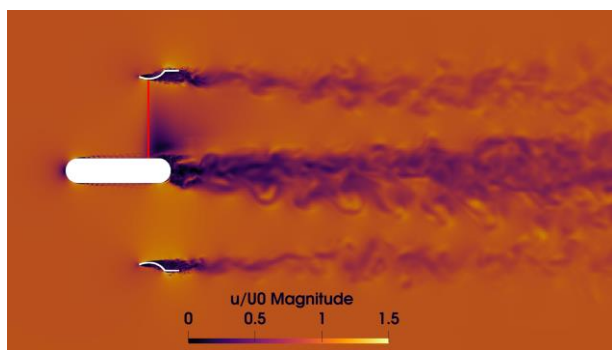
結果および考察

① 強風対策

ディフューザーのつば部分を倒す機構を採用した Ci タイプディフューザーを搭載した 200kW 中型レンズ風車に対して、強風時の運転停止状態での計算を実施した。CFD で得られた速度場の結果を図 1 に示す。運転停止時のレンズ風車の抗力係数は、つばを倒すことで 0.579 から 0.116 に低減され、つば可動は有効な強風対策で有ることが確認された。



(a) 従来のディフューザー



(b) つば可動ディフューザー

図 1 強風対策に関する CFD シミュレーション結果

② 2 基マルチロータシステム

2 基レンズ風車のすきま間隔が発電性能に与える影響を CFD により調査し、隣接する 2 つのレンズ風車が合計で最大出力を示す最適すきま間隔を求めた。結果を図 2 に示す。7.5% の集風体 (CiB7.5) を用いた 200kW レンズ風車では、風車間のすきまがディフューザー直径の 15% のとき最大の発電性能増加率 3% が得られた。

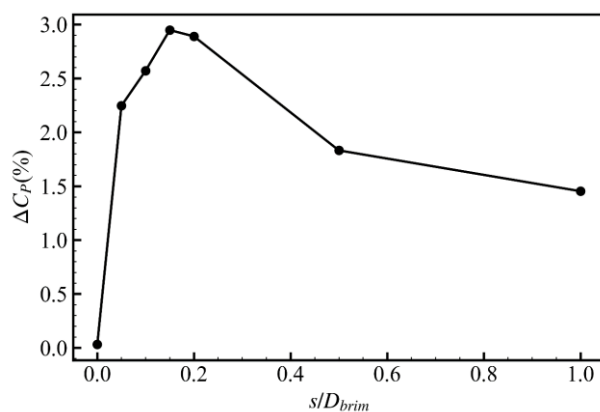


図 2 2 機構成マルチロータシステムの発電性能増加

③ 空力弾性解析モデル

風車ブレードを除いたディフューザー単体のシミュレーションを実施し、図 3 に示すディフューザー増速係数を取得した。増速係数に基づき風車空力弾性解析ソフトウェア FAST の流入風を修正することで、レンズ風車の空力弾性解析を行いブレードに作用する流体力を評価可能になった。

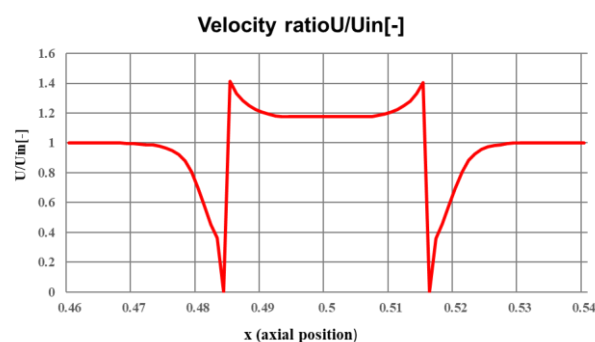


図 3 ディフューザーの増速係数

まとめ、今後の課題

本研究課題は、200kW 中型レンズ風車開発の重要課題である強風対策、2 基マルチロータの最適配置、空力弾性解析モデル開発のため TSUBAME3.0 を利用し数値流体シミュレーションを実施し、研究計画通りにシミュレーションによる検討やデータ取得を行うことが出来た。

構造強度や重量、コストの観点から 200kW レンズ風車用のディフューザー形状が変更となったため、新しいディフューザー形状に対して再評価が必要であり、今後取り組む予定である。

TSUBAME 共同利用 令和 5 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 GPU クラスタを用いたミリ波帯大規模広帯域電波伝搬シミュレーション

英文: Large-Scale Propagation Simulations of Ultra-Wideband Electromagnetic Fields in Millimeters and Terahertz Wave Frequencies Using GPU Cluster

チャカロタイ ジェドヴィスノブ
Jerdvisanop Chakarothai国立研究開発法人情報通信研究機構
National Institute of Information and Communications Technology
<https://www.nict.go.jp>

ミリ波帯・テラヘルツ帯における電波は他の周波数帯と比較して、電波の直進性が大きく、見通し伝搬の形態で利用されることが多い。しかし、ひとたび電波伝搬経路のフレネルゾーン内に吸収体・散乱体・反射体などの障害物が存在すると、受信電力の予測手法の複雑さが増大し、不確かさが大きくなる。特に屋内伝搬環境は、壁、天井、机、棚や椅子等の様々な障害物が存在し、伝搬状況を正しく予測することは困難である。また、ミリ波帯電波の波長は非常に短いため、物体の表面粗さが散乱特性に影響を与える可能性がある。そこで、本研究では、異なる表面粗さが散乱特性に与える影響を調べる。まず、本研究で用いる全電界／散乱界 FDTD 法の妥当性を確認するために、大きさ $30\lambda \times 30\lambda$ の完全導体板からの散乱特性を FDTD 法およびモーメント法によって解析し、両者を比較した。両者が完全に一致したため、本研究で開発した手法の妥当性を確認することができた。次に、異なる表面粗さを有する大きさ $30\lambda \times 30\lambda$ の表面のランダムな凹凸構造を 50 パターン生成してその散乱特性を統計的に処理し、評価した。その結果、表面粗さが約 $\lambda/4$ 以上となると、鏡面方向の散乱がほぼ拡散成分よりも小さくなり、拡散成分が主な散乱になることが分かった。最後に、異なる入射角度の場合の表面粗さが散乱特性に与える影響について調べた。今後は、解析モデルを拡大させ、より実物に近い構造を解析する予定である。

Electromagnetic (EM) waves in the millimeter-wave and terahertz bands are often used in a line-of-sight situation. However, once obstacles such as absorbers, scatterers, or reflectors exist within the Fresnel zone of the EM wave propagation path, the complexity of predicting received power and uncertainty of receiving power increases. Indoor environments, in particular, contain various obstacles such as walls, ceilings, desks, shelves, and chairs, making it difficult to accurately predict receiving power. Additionally, due to the very short wavelength of millimeter-wave EM waves, the surface roughness of objects may affect scattering characteristics. Therefore, in this study, to investigate the effects of different surface roughness on scattering characteristics, we first confirmed the validity of the total-field/scattered-field FDTD method used in this research. We analyzed the scattering characteristics from a $30\lambda \times 30\lambda$ perfect conductor plate using both the FDTD and the moment method. Then, we compared each other results and found that both results are in a good agreement, demonstrating the validity of the method. Next, we generated 50 patterns of random concave-convex structures on a $30\lambda \times 30\lambda$ surface with different surface roughness, and statistically processed their scattering characteristics. As a result, we found that when the surface roughness becomes about $\lambda/4$ or greater, the specular scattering becomes smaller than diffuse components, and only the diffuse components become the main scattering part. Finally, we investigated the effects of surface roughness on scattering characteristics for different incident angles.

Keywords: millimeter-wave, FDTD, surface roughness, random structure

背景と目的

5G 無線通信や Beyond 5G の次世代無線通信技術は主にミリ波帯電波が利用される。しかしながら、ミリ波帯電波の伝搬経路のフレネルゾーン内に吸収体・散乱体・反射体などの障害物が存在すると、受信電力の予測手法の複雑さが増大し、不確かさが大きくなる。また、波長が非常に短いため、物体の表面形状等による散乱が生じ、従来のレイトラッキング法や光学近似法による高精度な解析が困難である。特にオフィス等の屋

内電波環境においては、様々な障害物によって電波が散乱され、複雑な電波環境を形成するため、受信電力を正確に予測することが難しい。そこで、本研究では、様々な伝搬環境(特に室内環境)におけるミリ波帯電波の受信電力を高精度に予測するために、電磁界シミュレーション技術によって、物体の表面粗さが散乱特性に与える影響について調べることを目的としている。

概要

本研究では、ミリ波帯(特に 5G 無線通信に使われる 28 GHz 帯や次世代無線通信で使われる 300 GHz 帯)における電波の受信電力を高精度に予測するために、TSUBAME3.0 GPU クラスタを用いた大規模並列化電磁界シミュレーション技術を開発した。解析に用いた計算手法は、電磁界解析でよく使われている時間領域有限差分(Finite-difference time-domain, FDTD)法である[1]。これまで、既にオフィス等の屋内伝搬環境において物体形状を忠実に再現できるようにプログラムを改良した[2]-[5]。また、新たな機能的な構造物(リフレクトアレー)を解析空間に組み込むために、表面インピーダンスに対して、FDTD 法の定式化を行い、提案する手法の妥当性についても検討を行った[6], [7]。

一方で、ミリ波帯電波は非常に波長が短いため、物体表面構造が散乱特性に影響を与える可能性がある[8], [9]。よりミリ波帯電波伝搬解析を忠実に再現できるようにするために、表面粗さを考慮する必要があるが、表面粗さがどのように散乱特性に影響を与え、実際に電磁界解析の中に表面粗さをどのように等価的に考慮するかをこれまで検討が少ない。そこで、本研究では、表面粗さを变化させた凹凸の表面構造からの散乱断面積の統計的な値を求め、表面粗さが散乱特性に与える影響について定量的に評価を行った。その結果、表面粗さが約 $\lambda/4$ 以上になると、鏡面方向への散乱成分よりも拡散成分の方が強くなることが示された。

解析手法および解析モデル

本研究における表面構造の解析は、すべて全電界／散乱界を含む時間領域有限差分法 (FDTD 法) を用いて行った[10]。解析モデルの解像度は、0.5 mm で、8 層の完全整合層 (Perfectly matched layers)[11]を含めた解析領域は、 $641 \times 641 \times 91$ セルである。解析周波数は 30 GHz である。まず、解析手法の妥当性を確認するために、大きさ $30\lambda \times 30\lambda$ ($30 \times 30 \text{ cm}^2$) を有する非常に薄い完全導体(PEC)板からの散乱断面積の解析を行った。図 1 に開発した FDTD 法による解析結果とモーメント法による解析結果を示す。両者は非常によく一致しており、本手法の妥当性を確認することができた。

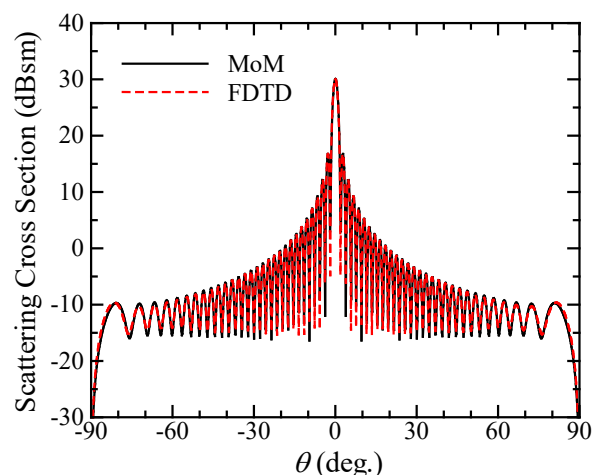


図 1 大きさ $30\lambda \times 30\lambda$ の完全導体板の散乱断面積 (FDTD 法: 赤点線, モーメント法: 黒実線)

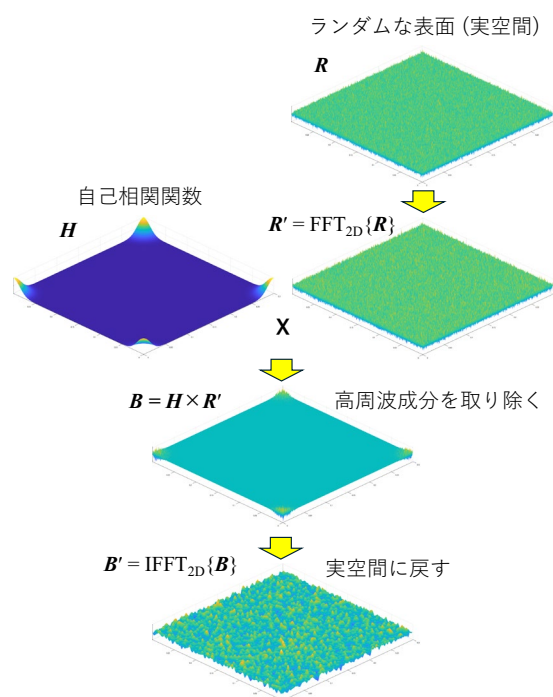


図 2 ある特定の表面粗さを有する表面構造の生成手順

次に、特定の表面粗さを有する凹凸の表面構造の生成法について述べる。図 2 に生成手順を示す。まず、(1) 実空間においてランダムな高さを有する凹凸の表面構造 R を作り、(2) 波数空間へ変換するために 2 次元フーリエ変換を適用して自己相関関数 F と掛け算を行う。自己相関関数 H は次式で表すことができる。

$$H(x, y) = \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2F^2}\right) \quad (1)$$

ここで、 x, y は平面上の座標を表し、 F は自己相関長である。本研究では、 $F = 15 \text{ mm}$ とした。(3) 次に、自己相関関数によって高周波成分を取り除き、2 次元逆フーリエ変換を行えば、ある自己相関長を有する表面構造を

生成することができる。最後に、(4) 高さ方向の平均値および分散を求め、分散が特定の表面粗さに等しくするように構造の高さを調整する。以上の手順によって指定した表面粗さを有する表面構造を作ることができる。

本研究において、 $F = 15 \text{ mm}$ として表面粗さ $\sigma = 0.5 \text{ mm}$, 1.5 mm および 2.5 mm の 3 つの条件でそれぞれ 50 パターンの表面構造を生成した。図 3, 4, 5 にそれぞれ $\sigma = 0.5 \text{ mm}$, 1.5 mm , 2.5 mm の表面構造の一例を示す。各図において断面の構造からわかるように、表面粗さが大きければ大きいほど、より凹凸の変化が大きくなる。なお、表面の厚さは平均して 12.5 cm 、大きさは PEC 板と同じく、 $30\lambda \times 30\lambda$ ($30 \times 30 \text{ cm}^2$) とし、材質は PEC とした。計算ステップ数は 2000 である。すべての計算は、TSUBAME3.0 上で行い、複数ノード(一度の計算で 16 ノードを使用)による並列化を行うことにより、非常に短時間で終わることができた。一つの解析モデルに対する計算時間は、各ノード(Intel Xeon E5-2680 v4, 14 core x 2, 2.4GHz)上で OpenMP による 22 コアの並列計算で、約 19 分 10 秒(1150 秒)で終わることができた。大規模な解析モデルに対する数値計算のみならず、本研究のように統計的な解を求めるときにも TSUBAME の計算環境は非常に有効であることが示された。

結果および考察

図 5 に開発した FDTD 法による垂直入射時($\theta_{\text{inc}} = 0^\circ$)の表面粗さ $\sigma = 1.5 \text{ mm}$ の表面構造からの散乱電界を示す。図内に示す白い破線の内側は全電界を表し、外側は散乱界のみを示している。図 5 に示すように、散乱電界は非常に複雑な分布を示しており、鏡面方向へ寄与する成分と様々な方向へ拡散する成分から成り立っている。これらの成分を電磁界分布から直接分離することが難しいが、散乱断面積を求めることによってそれぞれの成分の寄与度を推定することができる。

図 6 に垂直入射時の表面粗さを変化させたときのそれぞれの表面構造からの散乱断面積の平均値を示す。サンプル数は 50 個である。同図には、同じ大きさを有する PEC 板からの散乱断面積も示している(黒実線)。PEC 板の最大値は、 30.03 dBsm である。一方、図 6 からわかるように、表面粗さ σ が大きくなればなるほど、散乱断面積の最大値(鏡面方向への散乱)は小さくな

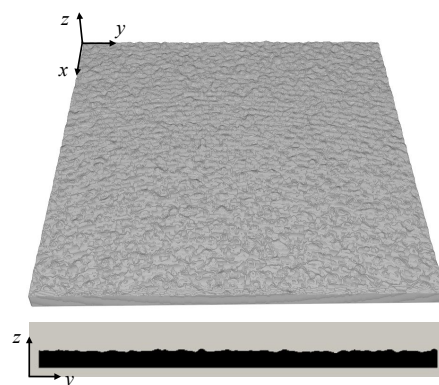


図 3 表面粗さ $\sigma = 0.5 \text{ mm}$ ($\lambda/20$) の表面構造の一例

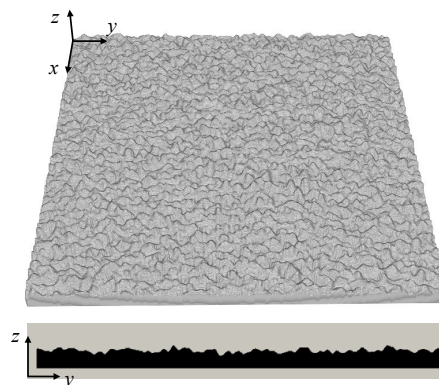


図 4 表面粗さ $\sigma = 1.5 \text{ mm}$ ($\lambda/6.67$) の表面構造の一例

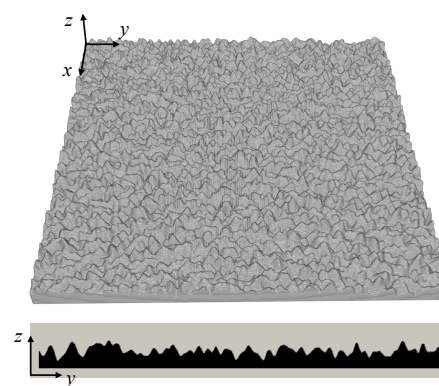
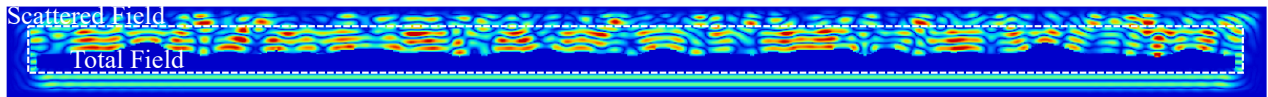


図 5 表面粗さ $\sigma = 2.5 \text{ mm}$ ($\lambda/4$) の表面構造の一例

っていく。 $\sigma = \lambda/20$, $\lambda/6.67$, $\lambda/4$ の散乱断面積の最大値は、それぞれ 28.49 dBsm , 15.17 dBsm , 2.29 dBsm である。一方、拡散成分は垂直入射時 $\theta = 0^\circ$ において約 -2.10 dBsm であると推定される。 $\sigma = \lambda/4$ のとき、鏡面方向散乱成分と拡散成分との差は 4.39 dB である。従って、表面粗さが $\lambda/4$ 以上となると、散乱特性への主要な寄与成分は拡散成分となることがわかる。加えて、図 6 からわかるように、拡散成分の平均値は、ほぼ PEC 板の拡散方向の散乱断面積と同程度であることがわかる。さらに、 $\sigma = \lambda/6.67$ のときと $\sigma = \lambda/4$ のときの拡散成分がほぼ一致していることから、表面粗さを大きくしても拡散成分を増やすことができないことが分かる。

一方、垂直入射時の表面粗さを変化させたときのそ

図 5 表面粗さ $\sigma = 1.5$ mm の表面構造からの散乱電界

それぞれの表面構造からの散乱断面積の最大値を求めて、図 7 に示す。鏡面方向への散乱断面積の最大値は $\sigma = \lambda/20, \lambda/6.67, \lambda/4$ のとき、それぞれ 28.54 dBsm, 16.13 dBsm, 5.92 dBsm と算出でき、散乱断面積の平均値とほぼ変化しない(特に表面粗さが小さいとき)が、拡散方向の散乱断面積は平均して、約 4.5 dB 上昇することが図 7 からわかる。実際に、ミリ波帯の電波伝搬解析において表面粗さを考慮するためには最大値か平均値のどちらを用いることによって解が変わるため、今後検討していく必要がある。

最後に、一例として入射角度 $\theta_{inc} = 45^\circ$ としたときの表面粗さ $\sigma = 2.5$ mm のときの散乱断面積の最大値および平均値を示す。鏡面方向での散乱断面積は最大値と平均値でそれぞれ 3.37 dBsm と -0.49 dBm である。垂直入射時の散乱断面積よりも値が小さくなるのがわかる。これは、入射角度が大きくなることによって、有効な開口面積が小さくなるからである。一方で、拡散成分の最大値および平均値の差は、約 5.7 dB であり、垂直方向時よりも高くなることが分かった。今後は、入射角度による依存性をより詳細に調べる予定である。

まとめ、今後の課題

本研究では、ミリ波帯において、物体の表面粗さが散乱特性に与える影響について FDTD 法を用いて解析を行った。表面粗さの異なる凹凸のある表面構造を 50 パターン生成し、散乱断面積を求めた。その結果、表面粗さが大きくなればなるほど、鏡面方向へ散乱(反射)する成分が小さくなる一方、拡散する成分が大きくなる。表面粗さが約 $\lambda/4$ 以上になると、鏡面方向への散乱成分よりも拡散成分の方が強くなることが示された。また最大値および平均値で比較した結果、両者には約 4~6 dB の差があり、実際に大規模電磁界解析に表面粗さを有する構造の散乱特性をどのように組み込むかを検討する必要がある。

今後の課題として、自己相関長、材質や表面構造の大きさなどを変化させて散乱特性にどのように影響を与えるかを詳しく調べる予定である。

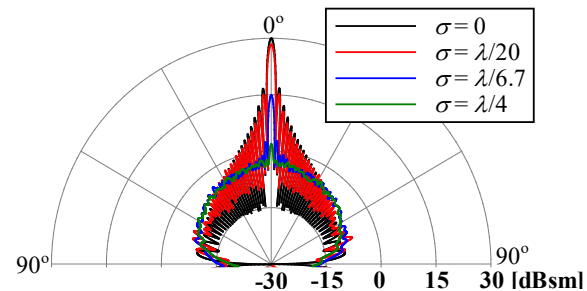


図 6 表面粗さを変化させたときの散乱特性の平均値 (サンプル数 = 50)

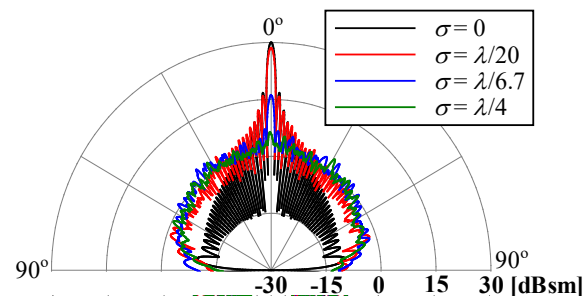
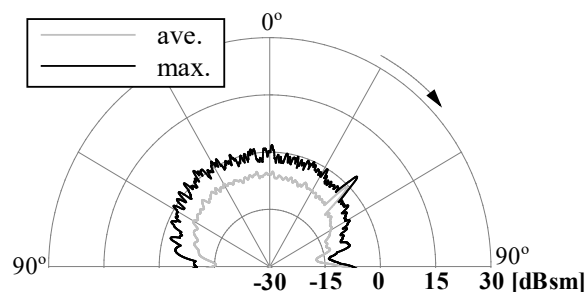


図 7 表面粗さを変化させたときの散乱特性の最大値 (サンプル数 = 50)

図 8 入射角度 $\theta_{inc} = 45^\circ$ のときの表面粗さ $\sigma = 2.5$ mm の表面構造からの散乱特性 (灰色: 平均値, 黒: 最大値)

参考文献

- [1] K. S. Yee, "Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media," *IEEE Trans. Antennas Propag.*, vol. AP-14, no. 3, pp. 302–307, May 1966.
- [2] J. Chakarothai, K. Wake, S. Watanabe, "Scalable GPU-parallelized FDTD method for analysis of large-scale electromagnetic dosimetry problems," *Applied Computational Electromagnetics (ACES) Journal*, vol. 31, no. 6, pp. 661–668, June 2016.
- [3] J. Chakarothai, "Novel FDTD scheme for analysis of frequency-dependent medium using fast inverse Laplace

transform and Prony's method," IEEE Trans. Antennas Propag., vol. 67, no. 9, pp. 6076-6089, Sep. 2019.

[4] J. Chakarothai, S. Watanabe, K. Wake, "Numerical dosimetry of electromagnetic pulse exposures using FDTD method," IEEE Trans. Antennas Propagat., vol. 66, no. 10, pp. 5397-5408, Oct. 2018.

[5] チャカロタイジェドヴィスノフ, "GPU クラスタを用いたミリ波帯屋内大規模電波伝搬シミュレーション," ワイヤレス電力伝送と 5G 通信の連携・融合に向けた干渉対策と今後の展望 第 19 章, CMC 出版, 2023 年 3 月 30 日.

[6] K. Takeya, J. Chakarothai, J. Shibayama, Y. Suzuki, and K. Fujii, "Novel surface impedance formulation via FILT and Prony method for FDTD analyses of lossy media," IEEE Antennas and Wireless Propagation Letters, vol. 23, no. 5, pp. 1593-1597, May 2024.

[7] J. Chakarothai, K. Takeya, J. Shibayama, Y. Suzuki, K. Fujii, "FDTD Analysis of Electromagnetic Scattering Sheet Using Surface Impedance Method," 2024 IEEE International Workshop on Antenna Technology (iWAT2024), April 15-18 2024 (Sendai, Japan).

[8] T. Kawanishi, et al, Scattering of an electromagnetic wave from a planar waveguide structure with a slightly 2D random surface, Waves in Random media vol.7, 35-64, 1997.

[9] R. Yoshino, Y. Asakura, K. Inagaki and T. Kawanishi, "300GHz Terahertz Wave Scattering Experiment and Simulation from Slightly Rough Surfaces on Dielectrics," in IEICE Communications Express, vol. 13, no. 2, pp. 43-47, February 2024.

[10] A. Taflove and S. C. Hagness, Computational electrodynamics: the finite-difference time-domain method, Artech house 2005.

[11] J.-P. Berenger, "A perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves," Journal of Computational Physics, vol. 114, no. 2, pp. 185-200, 1994.

TSUBAME 共同利用 令和 4 年度 学術利用 成果報告書

利用課題名 機能性ペプチド提示エクソソームの創製
 英文: Development of exosome with displaying functional peptides

利用課題責任者
 Yoshimasa Kawaguchi

所属
 Kyoto University, Institute for Chemical Research
 URL: <https://www.kuicr.kyoto-u.ac.jp/sites/>

邦文抄録(300 字程度)

近年、エクソソームは薬物送達キャリアとして注目を浴びている。一方で、その特異性や膜融合効率については課題が残されている。そこで、本研究では、エクソソームに提示されている CD63 において機能性ペプチドをグラフトすることで、細胞への取り込み促進や標的化することを目的に検討を行った。まず、機能性ペプチドをグラフトするのに適したループかどうか CD63 の細胞外ループにおいて揺らぎの計算を実施した。その結果、CD63 の細胞外ループは比較的揺らぎが小さいことがわかった。さらに、それらのループに機能性ペプチドをグラフトしたところ、野生型の CD63 と比較して大きく発現パターンや細胞局在が変化する領域があることが明らかとなった。今後は、グラフトがおよぼす発現への影響と揺らぎの関係を明らかにしていく予定である。

英文抄録(100 words 程度)

Exosomes have gained attention as a drug delivery carrier, but their specificity and membrane fusion efficiency are still challenging. This study aims to promote cell uptake and targeting by grafting functional peptides onto CD63, which is presented on exosomes. The extracellular loops of CD63 were found to have relatively low fluctuations and suitable for grafting. Grafting functional peptides onto these loops revealed significant changes in expression patterns and cellular localization. Further research will focus on the relationship of grafting on expression and fluctuations.

Keywords: 5つ程度

exosome, graft, peptide, CD63, fluctuation,

背景と目的

エクソソームは、細胞外小胞体であり、細胞から分泌され、異なる細胞間の情報伝達や、疾患の診断や治療のバイオマーカーとして注目されている。しかし、エクソソームを治療や診断に応用するには、標的細胞への送達や取り込みを促進させる必要がある。また、エクソソームに薬物等を内封して薬物送達に利用する場合、標的細胞に取り込まれた後に膜融合による薬物のサイトゾルへの放出が必要であり、効率的な膜融合の促進も課題の一つである。これらの問題を解決することで、エクソソームがより一層有用性の高い drug delivery system に発展させられると考えられる。そこで本プロジェクトでは、機能性ペプチドをエクソソームのマーカータンパク質である CD63 にグラフトし、標的細胞への送達や取り込み促進を達成することを目的とした。

概要

エクソソームは、細胞から放出される 50nm から

150nm の細胞外小胞の一種である。エクソソームは、マイクロ RNA やタンパク質などを内包しており、細胞間コミュニケーションツールとしての役割を果たしており、がん診断や薬物送達キャリアとしても注目されている。一方で、薬物キャリアとして活用するには、エクソソームを標的細胞に特異的に送達する必要がある。そこで、エクソソームの表面に機能性ペプチドを導入することで、新たな機能性エクソソームの創製を目指した。各種機能性ペプチドを CD63 の細胞外ループにグラフトすることで、標的化や取り込み促進が可能かどうか検討した。

結果および考察

CD63 の細胞外ループを 157-164、165-172、173-180 の 3 つの領域に分割して、それぞれの配列と機能性ペプチドのモデル配列として FLAG tag を入れ替え、AMBER によ

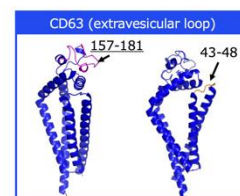


図 1. CD63 の細胞外ループ領域。

って構造の揺らぎ計算を実施した(図 1)。その結果、CD63 の細胞外ループ領域はどのペプチド配列でも揺らぎはほとんどないと算出された。次に、機能性ペプチドをグラフトした CD63 を細胞に発現させた。157-164 にグラフトした場合は、野生型の CD63 と比較して、ほとんど細胞内局在や糖鎖修飾において変化はなく、良好な発現パターンを示した(下図)。その一方で、FLAG 抗体による免疫染色では、弱い蛍光シグナルが検出された。計算された構造において、このループ領域は強固にヘアピン構造をとっていることから、抗体に認識されにくかったと示唆された。次に、165-172、173-180 に対して、FLAG 配列をグラフトした場合には、野生型 CD63 と比較して、細胞内局在が大きく変化し、ウェスタンブロットにおいても多量体のバンドが確認された(図 2)。特に、小胞体に多くが滞留してしまっていることから、

数多くあるものの、その細胞内局在や多量体化については検討されてこなかった。よって、今後、グラフトが与える細胞内局在の変化について詳細に検討することで、細胞内局在や多量体による凝集を回避し、ユニバーサルに機能性ペプチドを提示可能なループ領域の探索を実施する。

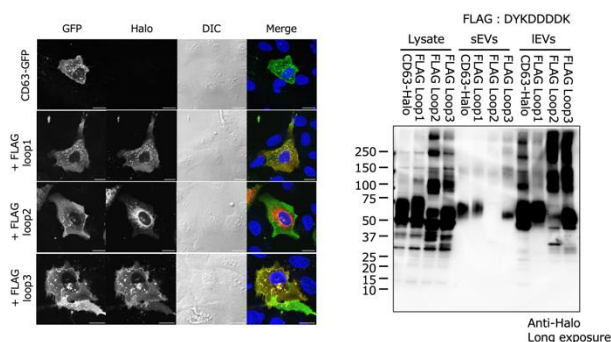


図 2. CD63-GFP と FLAG グラフトした CD63-Halo を発現させた細胞における免疫染色 (左). ウェスタンブロット (右)

これらの領域にグラフトすることで、多量体化または凝集し細胞内輸送に影響を与えていると考える。特に、165-172 には二つのシステインがあり、野生型ではジスルフィド結合を形成しており、グラフトすることによって、ループ中のジスルフィド結合を適切に形成できなくなって、チオールが剥き出しになったことで小胞体において多量体が形成され、輸送が正常に行われなかったことが原因ではないかと考えられた。

まとめ、今後の課題

CD63 に機能性ペプチドをグラフトし、構造の揺らぎを計算したところ変化はなかったことから、エントロピーロスなく機能性ペプチドを提示できる可能性が示唆された。一方で、グラフトするループによっては局在が変化したり、多量体化することが明らかとなった。これまで、CD63 に機能性分子を遺伝子工学的に導入した例は

東京工業大学 TSUBAME 共同利用 令和5年度利用終了課題 利用成果報告書集

発行：令和7年 7月

国立大学法人 東京科学大学 情報基盤センター 共同利用支援室

住所：〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1 E2-6

E-mail: tsubame-kyodo@cii.isct.ac.jp

URL: <https://www.t4.cii.isct.ac.jp/tsubame-kyodo>

本書に記載の記事・写真等の二次利用を禁じます。これらの情報は著作権法上認められた「私的利用」または「引用」の条件をみたした場合を除いて、著作権者に無断で転載、複製、放送、公衆送信、翻訳、販売、貸与等の利用を禁じます。