

化学反応経路自動探索プログラム *GRRM*で拓く化学の新世界

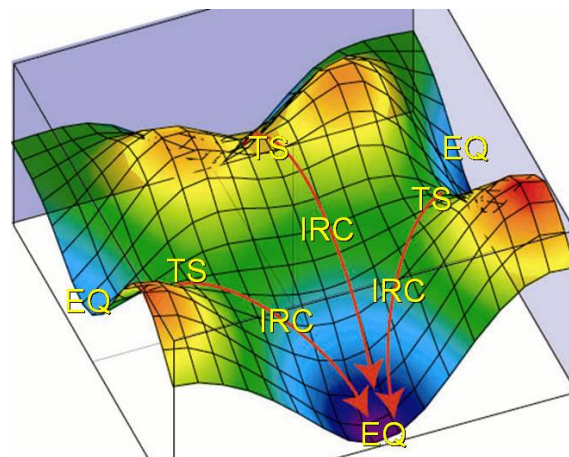
生命やハイテクの根源は、原子や分子の演ずる化学です。生命の神秘を解き明かしハイテクの開発を進め、より豊かで安全・安心な物質世界を実現するためには、物質科学の根幹である化学を究めることが不可欠です。このため、化学現象の解釈や予測を可能にするコンピュータケミストリーの発展が待望されています。コンピュータとアルゴリズムの驚異的な発展によって、「化学シミュレーター」が化学現象をコンピュータで確実に予言できるようになる日も、遠い夢ではなくなって来ました。

未知の化学は 理論的に予言可能か？

80年余り前に量子力学が誕生したことによって、化学の基礎は理論物理学の枠組に取り込まれ、化学を理論で予言する基礎が築かれました。シュレーディンガー方程式を解けばよいことがわかったのです。

個々の化学式、たとえば、 $\text{H}_5\text{C}_2\text{NO}_2$ という化学式で表される化合物には、どのようなものがあり、それはどのような形をし、どのように反応して他のものになるのかを明らかにすることは、化学の基本問題ですが、これは、 $H\Psi=E\Psi$ を何度も解いて、化学式で表される原子集団のエネルギー E が、個々の原子（原子核）の位置座標に対してどのように変化するかを求めれば解決することがわかりました。

原子の位置座標で決まる原子集団のエネルギーを、専門家はポテンシャルエネルギー曲面といいます。これは原子の個数の約3倍の座標をもつ超空間内の曲面で、その曲面上の極小点(EQ)が個々の化合物に相当し、極小点どうしの中の峠(鞍点)になっている場所が化合物間を結ぶ反応経路(IRC)上の遷移状態(活性化状態:TS)に相当します。つまり、 $H\Psi=E\Psi$ の解から得られるポテンシャルエネルギー曲面が、化学の基本問題を支配する化学反応空間なのです。



量子力学誕生直後は、 $H\Psi=E\Psi$ をわずか数個の原子からなる分子について解くことすら絶望的に困難でしたが、現在では、量子化学及びコンピュータの発展によって、かなり多数の原子を含む場合でも化学的に意味のある精度で $H\Psi=E\Psi$ を解くことができるようになりました。1998年ノーベル化学賞を受賞した J.A. Pople 博士や W. Kohn 博士らが開発した方法が、いまや世界中で使われています。ところが、 $H\Psi=E\Psi$ を解くことができるようになって、理論的に未知の化学をどんどん予言できるかということ、そうは行きません。

それはなぜかということ、 $H\Psi=E\Psi$ を解くには、まず、すべての原子の位置座標をそれぞれどこかに固定（仮定）しなくてはなりません。そして徐々に位置座標をずらして、極小点（化合物に相当）と鞍点（反応の遷移状態に相当）を探し出す必要があるのです。化学反応空間は一般に膨大な変数の超空間ですので、その中の超曲面の極小点と鞍点を探索する問題は、殆ど不可能なほど困難な問題であり、しばしば、海中や砂漠に落とした微小粒子を探し出すことにも例えられます。

化学反応空間は一般に無限大の空間なので、どこに極小や鞍点があるか、予備知識がなければ、探しようがないとさえいえますが、もしも場所が限定できれば、たとえば、化学的知識や直感などによって推定できれば、その近くに限って探索し、極小点や鞍点を見つけることはある程度可能です。このような「絞り込み」による「初期推定」を利用した探索法は、構造最適化法ともよばれ、市販の量子化学計算プログラムにいろいろなアルゴリズムが搭載され利用されています。しかし、このような方法では、まったく未知のものや予期せぬものまで見つけ出すことは期待できません。

直感や知識を利用せず、ランダムな初期推定をして、コンピュータで自動探索する試みもありますが、化学反応空間はあまりにも巨大であるため、こうした試行錯誤を膨大に行う方法では、宇宙の年齢をはるかに超える天文学的スケールの時間をかけたとしても、未知の化学の探索が完了するという保証はありません。

このように、膨大な化学反応空間に埋もれた未知の化合物（極小点）や遷移状態（鞍点）を理論の力によって有限な時間内に探り当てることは、不可能と思われてきました。これを初めて可能にしたのが、2004年に誕生した超球面アルゴリズム(K. Ohno, S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* **384**, 277, (2004))であり、それを搭載した**化学反応経路自動探索プログラム GRRM**なのです。**GRRM**は、2005年から学術研究を目的とするユーザにリリースされ利用されています。超球面アルゴリズムを応用する種々の実用的手法の開発によって、**GRRM**はさらに進化を続け、現在では数百原子以上の化合物の反応経路解析や構造探索にまで利用できるようになりました。また、多数のcpuを同時に使用できる計算環境に適合した独自の並列分散処理機能を備えたバージョンも開発され、大幅な計算時間の短縮がなされています。**GRRM**を使った研究発表例は、開発者のグループ以外ではまだ少ない状況ですが、この方法の比類ない利点は、計算化学の国際的テキスト、*Introduction to Computational Chemistry*, Frank Jensen 著, 第2版(2007, Wiley)に記載されています。**GRRM**は、これまで不可能であった化学反応経路の自動探索を初めて可能にする世界唯一のプログラムですので、グローバルスタンダード（世界標準）として、広く普及して行くことが見込まれています。

化学反応経路を暴きだす裏技満載の 超球面探索アルゴリズム

化学反応空間を表すポテンシャルエネルギーの超曲面上のどこにあるかわからない極小点や鞍点を探し出すことが、なぜ難しかったのでしょうか。それは、どちらに進めば未知の極小点や鞍点にたどりつくことができるかを教えてくれる「ナビゲーター」が存在しなかったからです。

化学反応空間の任意の1点から出発して、その近くの極小点にたどり着くことは簡単にできます。斜面の最も急な方向、すなわち最大傾斜線に沿って降りて行けば、必ず1つの極小点にたどり着きます。しかし、この方法では、1つの極小点を見つけることができるだけで、それ以外の極小点があるかどうかさえわかりません。探索を開始する出発点として別な点を選んで試せば、新しい極小点を見つける可能性はありますが、すでに見つけたものと同じ所に到達する可能性もあるため、どんなに多数の試行錯誤を重ねたとしても、化学反応空間を探索し尽くすことは不可能なのです。鞍点を見つけ出すことは、極小点の探索よりもはるかに困難です。鞍点の近傍から出発することができれば、その近くの鞍点にたどり着くことのできるアルゴリズムはいろいろ開発されていますが、そもそも、どのあたりに鞍点があるかが、あらかじめわかっていないと、この方法で新たに鞍点を見つけ出すことはできません。したがって、これまで知られていた方法では、コンピュータがどんなに高性能であっても、化学反応空間に存在する未知の極小点や鞍点を調べ尽くすことは不可能だったのです。

ここで目標とする未踏の課題が何であったかを、もう一度はつきりさせておきましょう。それは、特定の化学式（化学組成）で表される化合物とそれが演ずる反応の遷移状態を、 $H\Psi = E\Psi$ を解く量子化学計算に基づいてコンピュータで自動探索することです。

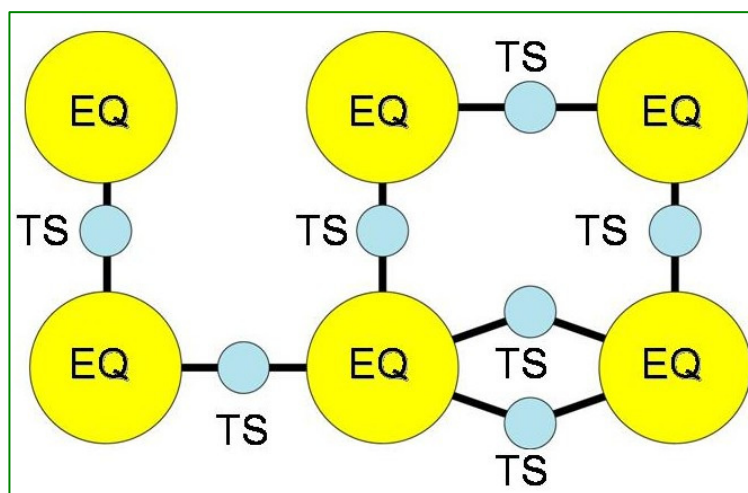
困難は何かというと、化合物に相当する極小点と遷移状態に相当する鞍点を、初期推定を繰り返して試行錯誤するやり方で探し尽くすことはできないということです。つまり、道に迷ったときに、無為に試行錯誤を繰り返しても、時間がかかるばかりで、一向に目的地にはたどりつけず、悲惨な状態に陥りかねないということです。

無間地獄から抜け出して、化学のパラダイスにたどり着く方策は無いものか。既存の方法では、すべて破綻します。ではどうしたらよいのでしょうか。無限大の手間を避け、有限の手続きで問題を解決するための「裏技」が必要なのです。

無間地獄を回避する裏技：芋づる式探索

ここで問題が仮に解けたとしましょう。反応の遷移状態がすべて既知なので、そこから最大傾斜線に沿って降りて行けば、遷移状態をはさんで存在する反応物及び生成物と、それらへの反応経路が、すべてわかります。つまり、化学反応空間に存在する化合物と遷移状態は、すべて化学反応経路で結ばれているのです。ということは、もしも化学反応経路

をたどることができれば、すべての化合物(EQ)と遷移状態(TS)は、完全に芋づる式に見つけ出すことができるはずですが、これは、所在不明なものを試行錯誤で探すのとは違って、反応経路に沿ってただただたどるだけです。無駄な迷走はまったくせず、反応経路を指し示すナビゲーターの案内にしたがって有限の空間を旅することで、問題としている化学式について「世界旅行」を完璧に成し遂げることができます。



化学反応空間の峠（鞍点）である遷移状態から、下方に降りていく反応経路は、最大傾斜線に沿って簡単にみつかります。それでは、各々の化合物に相当する極小点から、反応経路を見つけ出すことができるでしょうか。これは、化学反応空間のような超空間を扱う微分幾何学の天才でも、簡単にできることではありません。

鞍点から最大傾斜線に沿って1つの化合物にまで降りていく道筋はユニークに決まります。降りていく途中の点においては、必ず最大傾斜線が1つ決まるので、迷うことなくスムーズに極小点まで降りて行けるからです。ところが一旦極小点に到達すると、その周囲には、それより下に降りることのできる方向は存在しません。極小点では、どの方向を見てもすべて傾斜（1次微分）がゼロになっています。極小点での2次微分は、どの方向でも正になっていますが、その大きさで反応経路がわかるでしょうか。詳細は省きますが、答えは No! です。したがって、極小点からは、どちらに行けば反応経路なのか、皆目わからなくなってしまうのです。つまり、個々の化合物に相当する極小点から、化学反応経路に沿って登坂することができれば問題は解決するのですが、それがこれまで、まったく不可能だったのです。

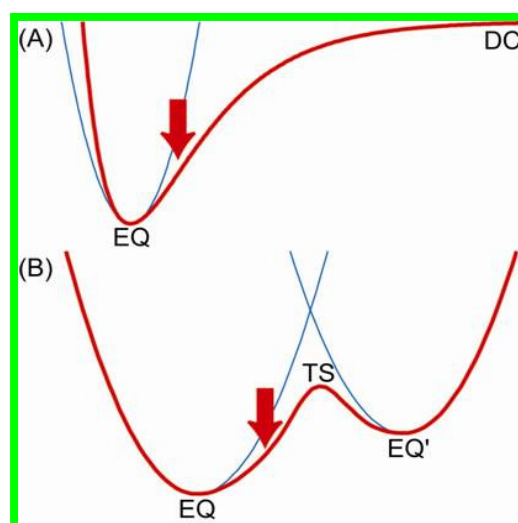
極小点から反応経路を探り出す裏技：非調和下方歪みの探索

極小点の周囲に存在する反応経路は、それぞれ、最大傾斜線に沿ってその極小点に達します。しかし、最大傾斜線に沿って同じ極小点に達する道筋は、反応経路の周囲に無数に存在するため、「最大傾斜線」という数学的条件だけで、極小点の周囲に存在する反応経路を見つけ出すことはできません。反応経路に沿った2次微分は、極小点ではすべて正ですが、その大きさは、反応経路によってまちまちで、大きいものもあれば小さいものもあるので、2次微分の大きさや方向も決め手にはなりません。

反応経路がもつ数学的特徴が見つかればしめたものです。そこで、反応経路の特徴を見つけ出すために、どこの大学でも使われているテキストに載っているような反応経路に沿うポテンシャル曲線を眺めてみることにしましょう。

図の(A)は、化合物(EQ)が解離(DC)を起こす場合の代表的なポテンシャル曲線です。また、図の(B)は、結合の組み換えが起こって、ある化合物(EQ)から別の化合物(EQ')へと遷移状態(TS)を経由して変化するときのポテンシャル曲線です。

これらの図を見ると、各化合物に相当する極小点(EQ, EQ')の近傍は、青い曲線で表されるように放物線(2次関数)の形(調和ポテンシャル)になっていますが、極小点からずれて解離(DC)や遷移状態(TS)へと移動するにつれ、反応経路に沿ったポテンシャル曲線は、必ず下方にずれています。つまり、反応が進むにつれて、実際のポテンシャル



は調和ポテンシャルから下方に歪み、**非調和下方歪み**が発生していることがわかります。したがって、極小点から反応経路を探り出すためには、非調和下方歪みに注目し、それを追いかければよいことがわかります。この非調和下方歪みこそが、化学反応空間における反応経路の方向を指し示すナビゲーターの役割をするものであり、これが未知の化学を探索する「化学の世界の船旅」に欠かせない「羅針盤」であることがわかりました。

ここで、化学反応空間は、原子の数の3倍程度の非常に高次元の超空間であることを思い出さなければなりません。このような高次元の空間で、非調和下方歪みをガイドラインにして反応経路を具体的には、どうやって見つけ出せばよいのでしょうか。これには、さらにもう一つの裏技が必要となります。

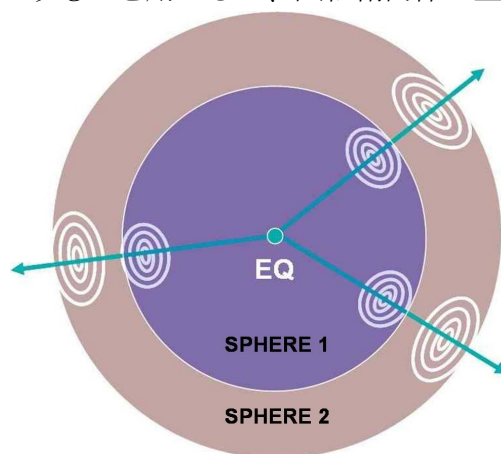
非調和下方歪みを効率的に検出する裏技：超球面探索

下に凸の2次関数(放物線)からポテンシャルが下の方にずれて来るのが非調和下方歪みです。そして、非調和下方歪みが極大になる方向が、反応経路を指し示すと予想されます。それでは、どうやって非調和下方歪みが極大になる方向を求めることができるのでしょうか。数学の得意な人なら、極小点でポテンシャルを展開し、3次以上の項の寄与のマイナスの程度が大きくなる方向を探すかもしれません。たとえ、3次の項だけに限定したとしても、3次の展開係数を全部求めるのは、かなりたいへんで、手間がかかります。

そこで、3次以上の項をまったく含まない、仮想的な調和ポテンシャルを想定し、それを基準にして、実際のエネルギーが、どれだけ低くなるかを調べることにしましょう。そのためには、調和ポテンシャルのエネルギーの値が一定になる曲面を考えると便利です。この曲面を「調和曲面」と呼ぶことにします。すると、このような調和曲面上で、実際のエネルギー値が極小となる場所が、調和ポテンシャルからの下方へのずれである非調和下方歪みが最大になる方向を示すこととなります。つまり、反応経路を指し示す方向の探索が、調和曲面上の実際のエネルギーの極小値を探す問題に帰着しました。このような調和曲面上の極小値は、1つとは限りません。その1つ1つが、いま問題としている化合物の構造の周囲に存在する化学反応経路に相当します。調和曲面は閉じた曲面ですので、中心

から外に向かう反応経路を、1つ残らず囲い込んでいるところも、この探索方法の優れた特色です。

では、調和曲面というのは、どんなものでしょうか。これは一般に高次元の回転楕円体になります。ここで、楕円は長円ともいうことからわかるように、長軸と短軸の関係を、適当に定数倍してスケールを調節すると、まん丸な円に変換することができます。これは定数倍するだけの単純な座標変換の問題です。次元が2次元より高くてもこれは簡単です。分子の振動運動を扱うときに使われる基準座標というものをを用いると、回転楕円体の主軸は基準座標の座標軸に一致します。また、基準座標に対応する振動の固有値というものをを用いると、回転楕円体をした調和曲面を、まん丸な形をした超球面に変換することができます。こうすると、このような超球面上での実際のエネルギー値の極小を、超球面の半径を少しずつ大きくしながら探索し追跡することで、化合物の構造の周りに存在する反応経路を見つけることができるのです。これが、化学反応経路の自動探索を初めて可能にした超球面探索法(SHS法)の核心となるアルゴリズムです。



重なって埋もれた反応経路をも効率的に暴き出す裏技：逐次消去探索

1つの化合物の構造の周囲にある反応経路が互いに離れていてそれぞれが超球面上で独立したエネルギー極小点を与えるなら話は簡単ですが、複数の反応経路に由来する非調和下方歪みが互いに重なると、極小にはならず肩のようなものになったり、非調和下方歪みの大きなものに小さなものが飲み込まれたりします。こうした場合には、スペクトルのピークが重なったときに個々の成分を暴き出すために使われるデコンボリューションの技法を応用することによって、それぞれの反応経路を効率的に見つけ出すことができます。

超球面上の極小近傍の形は、三角関数のコサインを用いて表すことができることに着目して、一度極小をみつけたらコサイン関数を使ってへこんだ部分を穴埋めしてしまうと、未発見の極小を構造最適化と同様の手続きで非常に迅速に見つけ出すことができます。しかも、この方法ならば、大きなものを穴埋めする操作によって、それに隠されていた小さなへこみが浮かび上がってくるので、反応経路の重なりで生じる問題も解決することができます。この逐次消去探索アルゴリズムによって、超球面上に存在する多数の反応経路を、たとえ互いに接近していて非調和下方歪みに重なりがあったとしても、効率的に見つけ出すことができるようになりました。

以上の一連の裏技を組み合わせたものが超球面探索アルゴリズムであり、それによって、化学反応経路を次々と芋づる式に暴きだし、所定の化学式で表される化学の世界地図(グローバルリアクションルートマップ GRRM)をコンピュータで自動探索することを初めて可能にする**化学反応経路自動探索プログラム GRRM**が作り出されました。

超球面探索法(SHS法)に基づく 超高速グローバルサーチへの挑戦

超球面探索法(SHS法)は、有限な手続きで効率的に化学反応経路を個々の化学式に対して全面的に自動探索することを、初めて可能にした画期的方法です。不可能を可能にした凄い方法といえますが、扱う系が非常に大きくなると計算量は当然増大して行きます。

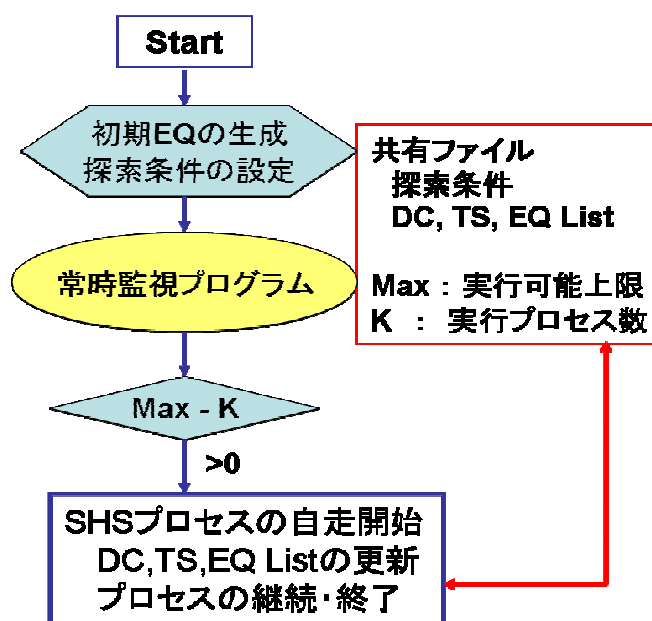
計算機の処理能力は、3年半ごとに1桁ずつ速くなっていますので、14年ほどで1万倍(4桁)、28年経つと1億倍(8桁)、42年後には、1兆倍(12桁)に速くなり、そうすると、現時点の計算機では1万年もかかる計算が、わずか0.3秒でできてしまいます。つまり、莫大な時間がかかってしまうためほとんど実現不可能な計算でも、計算機的能力が改善されるのを待っていれば、できるようになる可能性があります。

しかし、非常に差し迫った問題、緊急性の高い問題を処理するためには、待つばかりもいられません。なんらかの工夫をして、高速化することが望まれます。

超多重並列分散処理による超高速化が可能

超球面探索法(SHS法)では、任意の構造(化合物)から出発して芋づる式に全面探索することができます。どこから出発したとしても全面探索した結果は同じになるので、出発点となる構造は任意に選べます。ここで、もしもいくつかの構造から同時に探索を始めたらどうでしょうか。同じことをダブって行えば無駄になりますが、探索結果のファイルを共有し各構造の周囲についての超球面探索がダブらないようにデータを管理すれば、全体の探索を多数の構造から並行して進めることができ、1つの構造から出発するよりも遥かに短時間で探索を終えることができます。探索すべき構造(化合物)は、一般にきわめて多数ですので、その数の範囲内で並列分散処理による効率化が可能です。

現在、独立したコンピュータとして機能しうる演算装置を、数千個備えたスーパーコンピュータが出現し、数万、数十万という規模も不可能ではなくなってきました。そのような大規模なコンピュータシステムを利用するには、もちろん制約はありますが、人類が利用できる計算環境としては、自家用車と同程度以下の価格の個人レベルで使用されている



コンピュータと比べて十万倍（5桁）～百万倍（6桁）速い計算機は、現時点でも利用不可能ではなくなりつつあります。このような並列処理で、計算速度が6桁速くなれば、通常の研究室や個人レベルの計算環境では1ヶ月もかかるため敬遠される計算が、わずか2.6秒で終わるので頻繁に行えるようになります。

超球面探索法は、並列探索が容易にできるため、利用可能なコンピュータの範囲を飛躍的に拡大して、並列分散処理の恩恵を余すことなく受けることができます。

安定構造の優先的探索を効率的に行う超高速アルゴリズム

超球面探索法は、全面探索が可能であるとともに高速に行うことができるという、他の方法にはない著しい利点があります。ここで、もしも探索の範囲を制限することができるなら、超球面探索法を利用した探索時間は、全面探索を行う場合と比べて飛躍的に短縮することができます。

化学の世界では、通常、よりエネルギーの低い状態が安定で重要です。したがって、同じ化学式に可能な構造（化合物）の中でも最も安定なものを探すこと（グローバルサーチ）が、しばしば最優先で求められます。通常環境では、物質は熱エネルギーをもつため、その熱エネルギーで容易に変化する構造（化合物）も同様に重要な探索対象です。こうしたことから、最もエネルギー的に安定なもの及び比較的エネルギーの低いものの優先的探索（安定構造の優先的探索）を行うことが、非常に重要であるといえます。

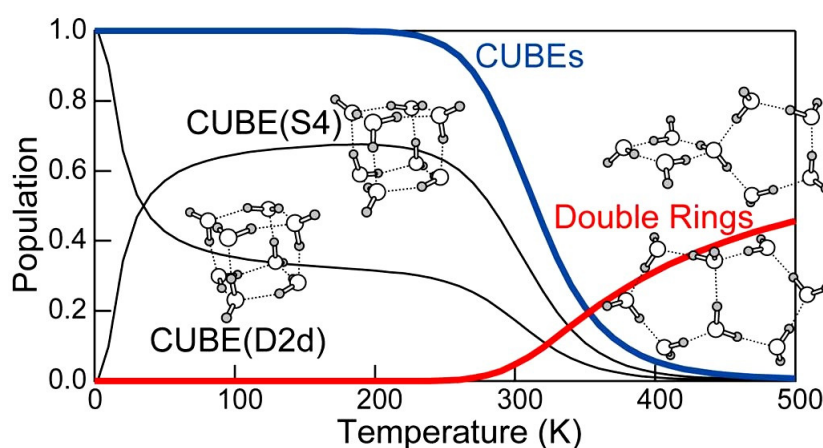
超球面探索法は、このような「安定構造の優先的探索」を非常に効率的に行うことにもその威力を発揮します。このような限定探索の指導原理として、ベル・エバンス・ポラニの原理（BEP原理、ポラニ・エバンス則ともいう）に注目しましょう。BEP原理によると、「より発熱的な反応ほど活性化エネルギーが低い」ので、安定な構造の探索には、低い遷移状態を優先させればよいことになります。このことを非調和下方歪みに着目する超球面探索に反映させるには、「大きな非調和下方歪みを優先させればよい」というわけです。また、そうして見つかる新たな構造のうち、より低エネルギーのものを優先して、それ以降の探索を進めることも重要です。このように、超球面探索において、大きな非調和下方歪みと低エネルギーの構造を優先させるオプションをつけることで、エネルギー的に高く不安定な構造の探索は大幅に省略され、エネルギー的に低く安定な構造の探索が飛躍的に効率化することができました。

ここで、ちょっとした工夫を追加する必要があります。少し考えればわかることですが、何らかの条件を意図的に加えた限定探索は、全面探索ではないため、その結果は、どの構造から始めたかで一般に違ってくる可能性があります。つまり、エネルギーの高い遷移状態が無視されれば、非常に高い遷移状態を超えることで初めてたどり着けるような領域が、大規模に無視されてしまう危険性があるのです。この危険性は、出発点を1点に限定せずに、多数の出発点から始めるやり方を併用することで、大幅に減らすことができます。いろいろな出発点の導入は、ストカスチックに行うので確率論的にはなりますが、限定探索の弱点の改善にはきわめてすぐれた方法です。

超球面探索法は、「大きな非調和下方歪みの優先とストカスチックサーチの併用」によっ

て、安定構造の優先的サーチの超高速化を実現しました。これまでほとんど不可能であったことを実現していますので、従来の方法との比較を正確に行うことはできませんが、これまでにかなり詳しく行われている数十原子からなる系の場合で、2~3桁の高速化が達成されています。もっと原子数が多くなると、その違いはさらに大きくなるはずです。

次の図は、水分子を8個含むクラスターの安定構造の探索に、応用した結果です。得られた構造を、キューブ型、二重リング型などに分類し、その分布が温度とともにどのように変わるかをシミュレーションしたものです。**GRRM**プログラムでは、自由エネルギーも求められますので、このような情報を計算結果から取り出すことができます。



計算レベルの組み合わせによる超高速化

化学結合の組み換えを正しく記述するには、高いレベルの計算が必要ですが、粒子同士が互いに相手を立体的に排除する効果や電荷分布の静電的な相互作用などは、計算の負荷の少ない簡便な計算法で置き換えることが可能です。フラグメントにわけたり、階層にわけたり、いろいろな取り扱いが試みられています。

超球面探索法の利点にマッチした方法として、**ONIOM**法を**GRRM**プログラムで使えるようにしました。これを利用すると、反応の中心部分は量子化学計算(QM)で取り扱い、立体反発などが支配的な部分は分子力学計算(MM)で扱うことができるため、複雑でかなり多数の原子を含む触媒反応への応用が可能になりました。

