

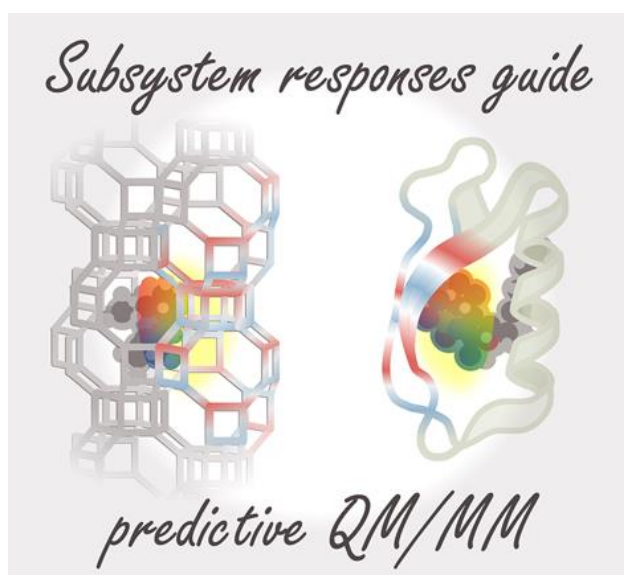
## 量子分子シミュレーションを「経験」から「予測科学」へ — 電子状態応答に基づく新しい QM/MM 設計原理を確立 —

学校法人 中央大学

国立大学法人 お茶の水女子大学

### 【成果のポイント】

- 「QM/MM(量子力学／分子力学)法」<sup>注1)</sup>は、巨大で複雑な分子系の機能を高精度かつ高効率に扱うための中核的な分子シミュレーション手法として広く用いられています。しかし、「巨大分子系のどこまでを量子力学で精密に扱うべきか」という QM 領域の設定は、研究者の経験に依存しており、予測性や再現性の観点から長年の課題となっていました。
- 本研究では、分子認識や化学反応に伴って生じる分子軌道や電荷分布の変化といった電子状態応答に着目し、これらが QM 領域を定めるための客観的かつ明確な物理指標となり得ることを示しました。この電子状態応答は、QM/MM 計算に先立って、ごく簡便な領域分割型の半経験(semi-empirical)<sup>注2)</sup>QM 計算を一度行うだけで、十分な精度で評価可能です。
- 提案手法は、ゼオライト-構造規定剤複合体や、ヒトカテプシン-阻害剤複合体といった、材料科学および生命科学の双方において重要な系を含む幅広いモデルで検証され、異なる QM 計算条件に対しても一貫して適用可能であることを確認しました。
- 今後、本手法は、創薬や高機能材料開発における予測的分子設計を支える、実用的な計算プラットフォームとしての展開が期待されます。



材料系(左:ゼオライトと構造規定剤の例)および生体分子系(右:酵素と阻害剤の例)では、分子間相互作用により電子状態が局所的に変化する。本研究では、長年にわたり QM/MM 計算が経験に依存せざるを得なかった原因である「重要領域の境界」を、電子状態応答を手がかりとして自動的に特定する新しい原理を示した。

## 【概 要】

中央大学理工学部応用化学科の森寛敏教授と、お茶の水女子大学の小澤二千夏(博士後期課程 1 年)・黒木菜保子助教らの研究グループは、分子シミュレーション手法「QM/MM 法(量子力学／分子力学法)」において量子力学的に扱う領域を、電子状態変化に基づき客観的かつ自動的に定義する新しい設計原理を提案しました。

QM/MM 法は、化学反応や分子認識に直接関与する重要領域のみを量子力学で扱い、それ以外の領域を分子力学で簡略化して記述することで、材料中での化学反応・分子認識の理解や、創薬・生命科学に関わる酵素反応の解析など、巨大分子系を現実的な計算コストで解析できる強力な手法です。一方で、QM 領域と MM 領域の境界設定が研究者の経験や直感に依存してきたため、予測的な適用や再現が難しいという課題がありました。

本研究では、化学反応や分子認識に伴って生じる電子状態応答(分子軌道エネルギーの変化や電荷の再分配)に着目することで、この課題に新たな解決策を与えました。すなわち、全体系に対して領域分割型の半経験 QM 計算を一度だけ行い、そこで得られる電子状態応答を解析すれば、どの領域を量子力学的に扱うべきかを物理的根拠に基づいて迅速に判断できることを示しました。

実際に本設計原理を、ゼオライト-構造規定剤複合体や、ヒカテプシン-阻害剤複合体といった、性質の異なる複数の系(無機材料や生体分子)に適用した結果、いずれの系においてもエネルギー評価は化学精度を維持し、QM/MM 計算が予測的に機能することが確認されました。本原理は特定の量子化学手法に依存しないため、密度汎関数法(DFT)<sup>注 3)</sup>や非経験(*ab initio*)法<sup>注 4)</sup>など、より高精度な計算手法への展開も可能です。

本成果は、QM/MM 法を「実験結果の説明手段」から、「分子機能や反応性を事前に予測・設計するための理論基盤」へと発展させるものです。今後は、本研究で確立した電子状態応答による設計原理を、機械学習や AI 技術と組み合わせ、さらには予測に基づく狙い撃ち実験へと応用することで、複雑な材料や反応系に対する予測科学の深化や設計自動化へとつながる可能性も期待されます。

本成果は、2025 年 12 月 23 日(日本時間)付けで、材料科学・生命科学・化学・物理学などの先端分野に関わる、分野横断的かつ概念的なブレークスルーを示す研究成果を掲載する国際的総合学術誌『*Advanced Science*』に Early View (オンライン先行版)として掲載されました。

## 【参考情報】

2025 年 12 月 23 日に、本成果概要を中央大学理工学部応用化学科 Web ページで公開しています。  
<https://www.chuo-u.ac.jp/academics/faculties/science/departments/chemistry/news/2025/12/83653/>

## 【研究者】

森 寛敏	中央大学 理工学部 教授(応用化学科)
小澤 二千夏	お茶の水女子大学 大学院人間文化創成科学研究科 博士後期課程 1 年(理学専攻 化学・生物化学領域)
黒木 菜保子	お茶の水女子大学 基幹研究院 助教(自然科学系)

## 【掲載誌】

Ozawa Nichika, Kuroki Nahoko & Mori Hirotoishi\*,  
Ligand-Induced Electronic Response Enables Predictive QM/MM Simulations  
*Adv. Sci.* 2025, published online (Early View).  
<https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202519137> (Open Access)

## 【研究内容】

### 1. 背景

大規模分子系の機能予測モデリングには、量子力学レベルの高い化学精度と巨大系を扱える計算効率を兼ね備えた手法が求められています。そのような背景のもと、量子力学／分子力学(QM/MM)法は、化学反応や分子認識に直接関与する重要な部分のみを量子力学(QM)で精密に扱い、それ以外の部分を分子力学(MM)で記述することで、巨大分子系を現実的な計算コストで解析できる強力な分子シミュレーション手法として広く用いられてきました。

これまで QM/MM 法は、酵素反応機構の解明や材料中での反応・分子認識の解析などにおいて、実験で観測・同定されている現象を分子レベルで説明・解釈するための解析手段として重要な役割を果たしてきました。一方で、どの領域を量子力学的に扱うべきかという QM 領域の設定は、実験的知見や先行研究に基づく計算者の経験や直感に依存せざるを得ず、十分な事前知識がない未知の分子系に対して、QM/MM 計算を予測的に適用することは困難でした。

このため、従来の QM/MM 法は、実験結果の再現や解釈には有効である一方で、実験に先立って分子機能や反応性を予測・設計するための理論手法としては本質的な制約を抱えていました。この「説明から予測への壁」をいかに乗り越えるかが、QM/MM 法における長年の重要課題となっていました。

### 2. 研究内容と成果

森グループでは、これまでに大規模系を「相互作用した小分子フラグメントの集まり」と捉えることで、電子状態揺らぎの大きな系に対して高速かつ高精度な量子分子シミュレーションを実現してきました。本研究は、電子状態揺らぎ研究の成果を逆視点から眺め直すことで着想に至ったものです。すなわち、本研究では、化学反応や分子認識に伴って生じる電子状態応答(分子軌道エネルギーの変化や電荷の再分配)に着目しました。電子状態応答は、分子間相互作用が生じた結果として現れる物理量であり、研究者の経験や主観に依存しない客観的な指標とみなせます。具体的には、「フラグメント分子軌道(FMO)法」<sup>注5)</sup>のような領域分割法を適用した半経験 QM 計算で全体系の電子状態応答を解析することにより、どの原子・分子領域で電子状態の変化が顕著に現れるかを定量的に評価し、その領域が反応や分子機能に本質的に関与していることを確認しました(図1)。この方法により、QM/MM 境界は恣意性なく定義され、異なる系や計算条件に対しても一貫した適用が可能となりました。

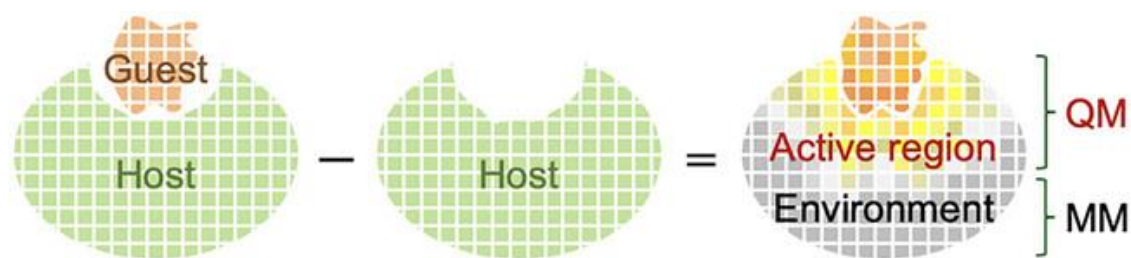


図1: 本研究の概念

巨大分子全体(ホスト-ゲスト複合系とホスト系)に領域分割法に基づく半経験 QM 計算を適用することで、電子状態応答を迅速に評価し QM/MM 境界を定量的に定義できる。

実際に本設計原理を、無機多孔性材料(ゼオライト)や生体関連分子(ヒトカテプシン阻害剤)を含む互いに性質の異なる複数の系に適用した結果、いずれの系においてもエネルギー評価は化学精度を維持し、QM/MM 計算が予測的に機能することが確認されました(図 2)。これらの系は、無機材料科学および生命科学における代表的な分子認識・反応モデルであり、QM/MM 法が最も広く用いられてきた典型的な対象です。また、本原理は特定の量子化学計算法に依存しないため、密度汎関数法(DFT)や非経験(*ab initio*)法など、より高精度な計算手法への展開も可能です。

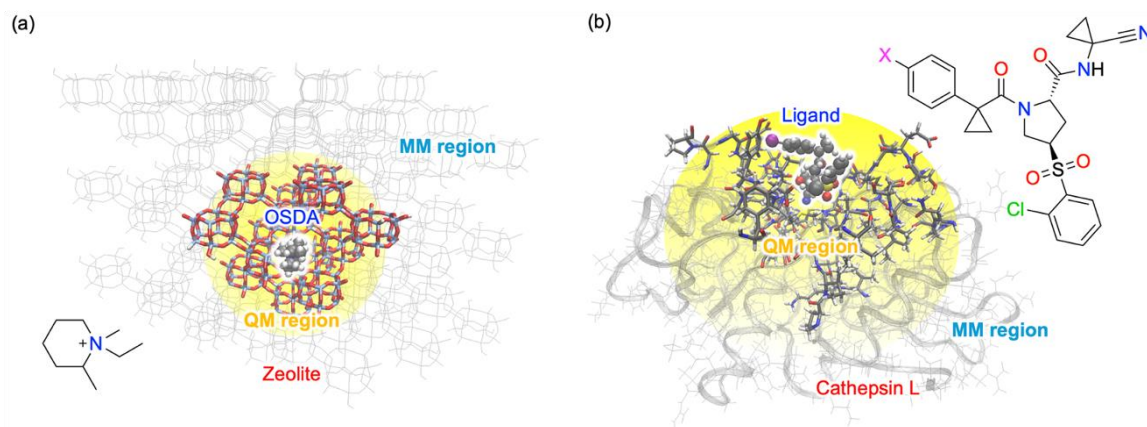


図 2: プロトコル検証系の例

- (a) 有機構造規定剤(1-ethyl-1,2-dimethylpiperidinium)と無機骨格との相互作用により、CHA型ゼオライト構造が形成・安定化される様子。
- (b) がんの進行や浸潤に関与する酵素ヒトカテプシン L に低分子阻害剤が結合する様子。

### 3. 今後の展開

本成果は、QM/MM 法を「実験結果の説明手段」から「分子機能や反応性を事前に予測・設計するための理論基盤」へと発展させるものです。今後は、本研究で確立した電子状態応答に基づく設計原理を、機械学習や AI 技術と組み合わせ、さらには予測に基づく狙い撃ち実験へと応用することで、複雑な材料や反応系に対する予測科学の深化や設計自動化へとつながる可能性も期待されます。

#### 【研究経費】

分子科学研究所 計算科学研究センター、24-IMS-C013、フラグメント電子状態理論を基とした大規模第一原理分子シミュレーションと電子状態インフォマティクスによる機能材料の熱力学・光物性の迅速設計、(代表) 森 寛敏

分子科学研究所 計算科学研究センター、25-IMS-C162、フラグメント分子軌道法を利用した活性領域高速自動特定法の開発と糖タンパク質間相互作用解析、(代表) 小澤 二千夏

科学研究費助成事業(日本学術振興会)、若手研究、23K13711、生体イオン濃度を再現した第一原理分子動力学計算:イオン水和の電子状態ゆらぎ解明、(代表) 黒木 菜保子



## 【お問い合わせ先】

- <研究に関すること> 森 寛敏 (モリ ヒロトシ)  
中央大学理工学部 教授 (応用化学科)  
TEL : 03-3817-1918  
E-mail: [qc-forest.19d@chuo-u.ac.jp](mailto:qc-forest.19d@chuo-u.ac.jp)
- <広報に関すること> 中央大学 研究支援室  
TEL : 03-3817-7423 または 1675 FAX : 03-3817-1677  
E-mail: [kkouhou-grp@g.chuo-u.ac.jp](mailto:kkouhou-grp@g.chuo-u.ac.jp)  
お茶の水女子大学 広報・ダイバーシティ推進課  
TEL : 03-5978-5105  
E-mail: [info@cc.ocha.ac.jp](mailto:info@cc.ocha.ac.jp)

## 【用語解説】

### 注1)QM/MM(量子力学／分子力学)法

酵素反応、薬剤とタンパク質の相互作用、材料中での化学反応など、巨大で複雑な分子系を扱う際に広く用いられている分子シミュレーション手法。量子力学(QM)と分子力学(MM)を組み合わせたハイブリッド型の計算手法である。分子の中で反応や結合に直接関与する重要な部分を QM で精密に計算し、それ以外の部分を古典的な MM で近似することで、計算精度と計算効率の両立を図る。一方で、どこまでを QM で扱い、どこから MM とするかという領域境界の決定は、従来は計算者の経験や専門的知識に基づいて慎重に定める必要があった。

### 注2)半経験(semi-empirical)法

量子力学に基づきつつ、実験データや高精度計算から得られた経験的パラメータを取り入れることで、計算を簡略化した電子状態計算手法。計算精度は用いるパラメータに依存するが、計算速度に優れており、大規模分子系や多数の構造を効率的に評価したい場合に適している。

### 注3)密度汎関数法(DFT)

分子や材料の性質を決定する電子の振る舞いを、電子密度に基づいて計算する量子化学手法。分子中のすべての電子の運動を厳密に追跡することは計算量の観点から困難であるが、DFT では電子の集まりとしての分布(電子密度)に着目することで、計算負担を抑えながら実用的な化学精度を得ることができる。そのため、分子構造の解析、反応エネルギー評価、材料の電子的性質の解析などに広く用いられており、現在の計算化学・材料科学における標準的な手法の一つである。

### 注4)非経験(*ab initio*)法

実験データや経験的なパラメータに依存せず、量子力学の基本原則のみに基づいて分子の電子状態を計算する方法。「*ab initio*」はラテン語で「最初から」を意味する。電子同士の相互作用(電子相関)をできるだけ厳密に取り扱うため、高い精度で分子の性質を予測できる一方、計算負担が大きくなる。小分子系や反応機構の詳細解析など、高精度な理論的理解が求められる場面で主に用いられる。

### 注5)フラグメント分子軌道(FMO)法

困難は分割せよの精神に従い、巨大分子の量子化学計算を可能にした手法。巨大系をその構成要素である「相互作用した小フラグメント」に分割して効率よく計算することで、巨大分子系に対しても現実的な計算負担で分子中の電子の状態に関する情報を取得できる。本研究では、半経験法と FMO 法を組み合わせることで、ホスト分子とゲスト分子の相互作用に伴う分子軌道エネルギーの変化や電荷再分配などの電子状態応答を迅速かつ高解像度に評価し、その応答が顕著に現れる領域を QM 領域として定義した。