

「富岳」を利用した大規模なフラグメント分子軌道計算 について

Large-scale fragment molecular orbital calculations on the supercomputer Fugaku

望月祐志^{1,2)}, 坂倉耕太³⁾, 中野達也⁴⁾, 土居英男⁵⁾, 奥脇弘次⁶⁾, 秋澤和輝⁷⁾, 北原駿⁷⁾, 太刀野雄介⁷⁾, 松岡壮太⁷⁾, 小沢拓⁸⁾, 大島聰史⁹⁾, 片桐孝洋¹⁰⁾

Yuji Mochizuki, Kota Sakakura, Tatsuya Nakano, Hideo Doi, Koji Okuwaki, Kazuki Aksawa, Shun Kitahara, Yusuke Tachino, Sota Matsuoka, Taku Ozawa, Satoshi Ohshima, and Takahiro Katagiri

1) 理博 立教大学理学部 教授 (〒171-8501 東京都豊島区西池袋3-34-1, E-mail : fullmoon@rikkyo.ac.jp)

2) 理博 東京大学生産技術研究所 リサーチフェロー (〒153-8503 東京都目黒区駒場4-6-1)

3) 博(工) 計算科学振興財団 担当課長 (〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-28 計算科学センタービル)

4) 博(理) 国立医薬品食品衛生研究所 室長 (〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26)

5) 博(理) 立教大学理学部 助教 (〒171-8501 東京都豊島区西池袋3-34-1)

6) 博(理) 立教大学理学部 研究員 (〒171-8501 東京都豊島区西池袋3-34-1)

7) 学(理) 立教大学理学部 大学院生 (〒171-8501 東京都豊島区西池袋3-34-1)

8) 博(工) (株)JSOL 部長 (〒102-0074 東京都千代田区九段南1-6-5 九段会館テラス)

9) 博(工) 九州大学情報基盤研究開発センター 准教授 (〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744)

10) 博(理) 名古屋大学情報基盤センター 教授 (〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町)

For the supercomputer Fugaku, we have improved ABINIT-MP (which is a program for fragment molecular orbital (FMO) calculations) to perform interaction analysis on proteins related to infectious diseases and to evaluate parameters for coarse-grained simulations of mesoscale systems. This document summarizes the current status of ABINIT-MP on Fugaku and various related applications.

Key Words : Fragment molecular orbital, FMO, ABINIT-MP, Fugaku

1. はじめに

理化学研究所の計算科学研究センター(R-CCS)に設置されたスーパーコンピュータ「富岳」は、2020年度の試行的運用を経て2021年度から正式運用され、計算科学の研究開発だけでなく産業界での利用も広がりつつあります。

「富岳」はTop500的には首位ではなくなりましたが、多様な分野で様々なプログラムを使うことができる点で実用性の高いスーパーコンピュータであると言えます。本稿では、私たちが自主開発しているフラグメント分子軌道(FMO)法[1,2]のプログラムABINIT-MP[3,4]を「富岳」の上で用いた研究活動についてご紹介させていただきます。

2. FMO計算とABINIT-MP

FMO計算のスキームとABINIT-MPプログラムの特徴については、2020年度の新型コロナウイルスの特別プロジェクトの成果と合わせて本学会の会誌「計算工学」の26号の解説[5]に書かせていただいたことがあります。そこで、ここではダイジェスト的な記載に留めます。

FMO法[1,2]では、対象系をフラグメントに分割します。タンパク質では、アミノ酸残基がフラグメントの単位になるのが普通です。ここで、個々のフラグメントをモノマ

ー、その2量体すなわち対をダイマーと呼びます。モノマー計算の段階では、与えられた基底関数の下、分子軌道法の基本近似であるハートリーフォック(HF)によって各モノマーの分子軌道・電子密度を互いに環境静電ポテンシャル(ESP)を自己無撞着的(SCC条件)に課しつつ決定する反復計算が必要となります。これにより、各モノマーに対して分極効果が導入されます。モノマーSCCの反復数は30~60回程度ですが、完了後に個々のモノマーに対して通常は2次の摂動論(MP2)で電子相関を取り入れ、HFでは記述されない分散力系の安定化を考慮します。ABINIT-MPのMP2モジュールは通信頻度が少なく、DGEMM処理で高速に実行できます[6]。ダイマー段階では、SCCで決まったESPの下でHF計算が行われ、電子の非局在化効果が取り入れられます。こうして得られたモノマーとダイマーのHFエネルギーのリストから対象系の全電子エネルギーが得られますが、実効的に多体効果が取り込まれていますので、フラグメント分割が妥当であれば精度は問題ありません。MP2計算は個々のダイマーに対しても行い、電子相関エネルギーを加成的に補正します。

FMOの特徴は、計算完了後にフラグメント間の相互作用エネルギー(IFIEないしPIEと呼ばれます)が得られるこ

とで、計算対象の相互作用解析に好適な数値指標となります。これ故に、FMO計算は生物物理や理論創薬の分野で重用されて多種多様な研究成果が上がっています[1,2]。

FMO法では、フラグメント分割に水素原子でのキャップを用いませんが、タンパク質の場合にはペプチド結合部でなく α 炭素とカルボニル炭素の間で切断される点には注意が必要です。また、ESP計算や離れたモノマーの対からなるダイマーの計算には近似を導入して高速化しています。並列化は、フラグメント内とフラグメントのリスト(モノマーとダイマー)の2階層で行われますので、スケーラブルな処理が可能です。

FMO計算が可能なプログラムはABINIT-MP[3,4]の他、GAMESS-US[7,8]、PAICS[9]がありますが、スーパーコンピュータでのルーチン的な実行が可能な点ではABINIT-MPにメリットがあります。ABINIT-MPの並列化はflat MPIとOpenMP/MPI混成の両方に対応しており、「富岳」では後者でFMO-MP2ジョブを流すことが通常です。また、3次の摂動計算(MP3)が可能な点も特徴です。FMO-MP3ジョブのFMO-MP2に対する相対コストは、MP3エネルギーに関するテンソル縮約計算がDGEMM主体[10]となっているため、ノード数を十分確保できれば約2倍で済みます。

3. 2020年度の新型コロナウイルスの特別プロジェクト

2020年になって新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の状況の厳しさが顕在化し、試行的な運用が始まる4月には「富岳」特別プロジェクト[11]に参画するお話をR-CCSからいただきました(HPCI課題番号g9330001)。ABINIT-MPの当時の最新版は、ポスト「京」プロジェクト-重点課題6で整備していたVer. 1 Rev. 20でした。いざテスト計算を始めてみると、フラグメント間相互作用エネルギーの成分分解の機能等でMPI通信周りの問題が顕在化し、半月程で修正してVer. 1 Rev. 22に更新し、本計算に供することになりました。このRev. 22は、2020年の6月にVer. 1系の最終版としてリリースされました。

前出の「計算工学」の解説[5]では、事例としてメインプロテアーゼと阻害剤N3の複合体(PDB-ID=6LU7)の多構造サンプルに対するFMO-MP2計算[12]、ならびにスパイクタンパク質の2種の構造(PDB-ID=6VXX&6VYB)のFMO-MP3計算[13]を紹介しました。前者では、古典力場の分子動力学(MM-MD)シミュレーションの軌跡から液滴モデルを千個切り出して計算し、N3とファーマコフォアのアミノ酸残基との相互作用エネルギーを統計的に評価し、単一のPDBの結晶構造での評価の「限界」を示しましたが、主成分解析(PCA)と特異値分解(SVD)を援用したデータ科学的な考察[14]も行いました。メインプロテアーゼのMP2計算は、スーパーコンピュータ利用のタイプとしてはcapacity computingに該当します。一方、後者のスパイクタンパク質のMP3計算は1点構造ですが、3.3千残基・フラグメントの大規模系で演算数の多い使い方ですので

capability computingに当たります。この計算では、受容体結合部位(RBD)が開いた構造では内部の安定化エネルギーが減じており、ヒトのアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)への結合により、それが(ある程度)補完されることが示されました。スパイクタンパク質の内部状態の解析の第二報[15]では、テンソル分解の一環であるCP分解を用いて3つのタンパク質鎖間の相互作用に重要な残基群をコンパクト特定することにも成功しています。

新型コロナウイルスのFMO計算のプロジェクトでは、MM-MDシミュレーションの軌跡からの液滴構造群への整形、一連のFMOジョブ投入、結果logファイルからの相互作用エネルギーリスト等の重要情報の抽出、さらにテンソル分解の実行など、一連の入力・出力データの扱いのために、Python系のスクリプトがいろいろ開発されました。これらは、2021年度以降に改良・汎用化され、FMO応用計算の実行の利便性を高めています。

4. Ver. 2系への移行/高速化と大規模系対応

2021年度から「学際大規模情報基盤共同利用・共同研究拠点」(JPHCN)[16]のプロジェクト課題「FMOプログラムABINIT-MPの高速化と超大規模系への対応」が始まり、2023年度も継続しています(jh210036-NAH→jh220010→jh230001)。この研究開発活動は、2020年度の「富岳」での新型コロナウイルスに関する応用計算で認識した2つの問題点に対する改善を図ることを主に意図したものです。問題点の1つ目は、百個～千個の多構造サンプルの扱いが常套となりつつあるため、ノード数が豊かな「富岳」を頂点とするA64FXスーパーコンピュータでの高速化の必要性です。2つ目は、数万フラグメントの大規模系への対応で、Ver. 1 Rev. 22では上記のスパイクタンパク質が結晶構造単体で水和条件無しで扱わざるを得なかったことに対する「忸怩たる思い」から来ています。高速化に関しては、計算化学の研究者だけでなく、学際的な視点から計算機科学の高性能計算(HPC)分野の方々と連携する体制を取りました。応じて、作業のプラットフォームを「富岳」と同系の名古屋大学の「不老」 Type Iとしました。

既述の新型コロナウイルスの応用事例で示されたように、これからFMO計算の方向性が多サンプルの統計的な相互作用解析、数千残基以上の大規模系のルーチン的な扱いとなってVer. 1系とは変わるために、Ver. 2系に開発・リリースの版体系を移行しました。最初のリリースは2021年9月のVer. 2 Rev. 4です[17]。

高速化についてですが、先ず小規模なベンチマーク系でのFMO-MP2ジョブのプロファイリングを取りました。その結果、基底関数添字の2電子積分の生成が全コストの約1/2、生成された積分からHF計算を行う処理が同約1/4を占めていることがわかりました(合わせると3/4)。MP2計算の実体は、2電子積分の4段での線形変換(基底関数添字→分子軌道添字)ですのでDGEMM処理が可能であり、積分生成は一度で済むことが多いので相対コストは小さく

なります。そこで、積分生成を高速化の第一対象としました。ABINIT-MPの積分ルーチン群は小原の漸化式アルゴリズムに基づき、4個の軌道タイプの組み合わせに応じて自動コーディングツールによって作成されています。A64FX系の高速化の基本レシピの一つはSIMD化ですので、OCL指示詞の挿入と一部作業配列のスカラ変数化を、コストが相対的に大きい(ss|ss)～(ss|sd)の15個のルーチンに対して手動で行い、コンパイルオプションも見直しました。その他、プリント量の削減や通信量の低減なども行いました。これらの細かな改良を反映したVer. 2 Rev. 4は、従前のVer. 1 Rev. 22に比べてFMO-MP2計算で1.2～1.4倍の加速をA64FXスーパーコンピュータ上で得ました。

次に大規模系の扱いです。ABINIT-MPのVer. 1系までは、可視化解析を重視して専用のGUIの利用を前提としてきましたが、データの受け渡しをファイル経由としており、対象系が大きくなると容量が増大するだけでなく、FMO計算の実行中に保持するためのメモリの要求も大きくなり、結果的に扱える系のサイズに制限がかかります。実のところ、Ver. 1 Rev. 22では「富岳」の上で5.5千フラグメントが限界となり、スパイクタンパク質の液滴モデルは計算不可でした。そこで、Ver. 2系では可視化解析を諦める決断をし、関連する配列群を削除しました。削除は未だ途上ではありますが、Ver. 2 Rev. 4では1.1万フラグメントのインフルエンザウイルスのヘマグルチニンとFab抗体2つの複合体の液滴モデルをFMO-MP3レベルで扱えるようになりました(フラグメント数で2倍の系)。

ABINIT-MPのVer. 2 Rev. 4の機能では、動的分極率の算定、多層FMO近似による重要領域のみのMP2/MP3計算がサポートされました。また、相互作用エネルギーの機械学習用の記述子データのダンプも対応しました。

Ver. 2 Rev. 4は、「富岳」を頂点とするHPCIの主要拠点にライブラリ(バイナリ)として整備しました。この際、可視化解析を重視する利用者のためにVer. 1 Rev. 22も併存させています。例えば、「富岳」ではSpack環境でどちらのバイナリも使うことが出来ます。

Ver. 2 Rev. 4のリリース後、高速化のための改良をさらに進めました[18]。2電子積分の生成ルーチンに関してはレジスタスピルを低減するためにループ分割も行い、HF計算でのFock行列の構築からif分岐を排除しました。また、モノマーSCCでの反復のAnderson外挿をFockベースから密度ベースに変えるオプションも追加して回数を減らすと共に、2電子積分のバッファリング機能(一度生成した積分をインコアで保持する)も実装しました。これらの改造を反映させた作業版のRev. 6では、A64FX上のFMO-MP2ジョブではVer. 1 Rev. 22比で1.5～2倍の加速となりました(最良のケースでは2.5倍に到達)。しかし、理論ピークFLOPS値に対する効率としては3%程度に留まっており、さらなる改善が必要です。

大規模系への対応については発想を変えたアプローチを取り、ABINIT-MP本体ではなく液滴モデルのPDB構造

データを前処理するPythonスクリプトを新規開発しました。このスクリプトには、タンパク質から離れて相互作用の少ない水分子群をクラスタリングし、総フラグメント数を減らす機能があります。また、表面糖鎖とGlnの結合の切断も行えます。この前処理により、スパイクタンパク質(PDB-ID=6XLU)の液滴モデルの総フラグメント数を1.8万から1万にまで実効的に削減でき、「富岳」でのFMO-MP2計算が可能となりました。

ABINIT-MPの次のリリース版はVer. 2 Rev. 8で、2023年6月の完成を予定しています。Rev. 4からの機能面での強化では、相互作用エネルギー解析での成分分解が詳細化され、多層FMO近似領域での励起エネルギーとイオン化エネルギーの算定も可としました。これらの機能はタンパク質やDNAなどの生体分子だけでなく、機能性有機分子の解析にも使えます。HPCI拠点のライブラリとしては、2023年度夏季以降にRev. 4を置き換える形でRev. 8を整備する形になりそうです。

5. Ver. 2系のABINIT-MPを使ったウイルスタンパク質の応用計算

Ver. 2系の改良はJHPCNのプロジェクトで主に進めてきましたが、連動する「富岳」の一般課題で感染症対策の一助を意図した応用計算を、改良されたABINIT-MPを使いながら2021年度から行ってきています(hp210026→hp220025→hp230017)。複数のテーマが流れていますが、ここではウイルス関係の2つの系列を紹介します。

新型コロナウイルスに関する関する計算では、野生株と3種の変異株(アルファ株、デルタ株、オミクロン株)のRBDとACE2の複合体(PDB-ID=6M0Jをベースにモデリング)に対するMM-MD/FMO連携の計算を行い、界面付近のRBD-ACE2残基間の相互作用エネルギーをサンプル構造方向にスタックした3階テンソルをCP分解して解析しました。結果logのデータ量は数TBとなるため、スクリプトを用いて準自動的に処理しましたが、特にオミクロン株におけるRBD-ACE2の相互作用様態が野生株に比べて大きく異なることが固有値・重みと固有ベクトルの成分からコンパクトに理解できました。一方、静的な解析では野生株との差が大きく見られたアルファ株[19]はオミクロン株に比べると野生株に近いことも分かりました。スパイクタンパク質(PDB-ID=6XLU&6XM0)については、糖鎖を含めた状態で液滴モデルでのMM-MD/FMOによる本計算を進めているところです(機動的課題(一般)のhp220352枠も利用)。

新型コロナウイルスのパンデミックが起きるまで、最も懸念されていたのは強毒性の(鳥)インフルエンザウイルスですが、現在でも潜在的な危険性は変わっていません。こうしたこともあり、十数年前に神戸大学の田中成典先生らと手掛けたヘマグルチニン(HA)とFab抗体の複合体[10,20-23]をMM-MD/FMO連携シミュレーションで再訪することにしました。具体的には、HA単量体とFabの系

(PDB-ID=1EO8), HA3 量体と 2 つの Fab の系 (PDB-ID=1KEN)を取り上げており、統計的な相互作用エネルギー解析に加えて CP 分解も使って解析しています。これらの抗原-抗体間の相互作用の特徴は「水分子の介入」で、RBD-ACE2の場合とはかなり異なっています(「濡れた界面」でのタンパク質間相互作用とも言えます)。以前の FMO 解析では、計算力の制約から PDB の単一構造の扱いが「事実上の限界」でしたが、「富岳」の大きな計算力によって MM-MD 由来の多構造での解析から「よりリアルな描像」が得られるようになりました。ただ、重要な残基対、あるいは変異可能性箇所の同定に関しては、静的構造-動的構造で定性的には一致する結果になっていることは書き添えます。HA-Fab と HA3-Fab2 の比較では、後者の方では 3 体のタンパク質間相互作用があるため、より複雑ですが CP 分解で理解できるものと考えています。

6. 粗視化シミュレーションとの接続

ここまで、FMO 計算をタンパク質の相互作用解析に応用する例を挙げてきましたが、方向を変えて粗視化シミュレーション手法の 1 つである散逸粒子力学(DPD)の粒子間の有効相互作用(χ)パラメータを FMO 計算によって決定[24,25]する FMO-DPD について記したいと思います。 χ パラメータの算定はワークフロー化された FCEWS(FMO-based Chi-parameter Evaluation Workflow System)としてまとめられており、Python ベースのスクリプトコマンドによって(準)自動的に行えます。ここで、計算コストを決しているのは粗視化セグメント対あたり 2 千配置分行われる FMO 計算です。2 成分系でも自身の対を含むために 6 千回のジョブが必要なので、多成分系では十万を超えることがあります。FMO-DPD シミュレーションは、これまで脂質膜/ベシクル[26-29]や電解質膜[30]、あるいはペプチド[31]に対して成功裏に適用されました。また、粗視化構造を原子レベルに復元するリバースマッピングのユーティリティ DSRMS(DPD-based Structure Reverse Mapping System)も整備しつつあります。さらに、(株)JSOL が提供している J-OCTA[32]に FCEWS がバンドルされていることもあり、産業界でも利用が広がり始めています。

こうした状況も意識した上で、「富岳」の capacity computing 力に期待して 2021 年度の「富岳」の機動的課題(一般)に産学連携のメンバ構成で申請して採択されました(11 月からの 1 年間のプロジェクト : hp210261)。産業界からは、(株)JSOL を幹事に(株)ブリヂストン、(株)東レ、日本触媒(株)、東洋紡(株)が参画し、月に一度の Zoom オンラインでの会合を行いつつ進めました。前半は「富岳」での FCEWS 利用への慣れの期間とし、後半は各社独自のテーマで実施しましたが、2022 年夏季からの「富岳」のノード数制限によるジョブ待ち行列の延伸は深刻で、残念ながら思うようには進められませんでした。ただ、活動を通じてコミュニティが形成されたこともあります、その発展も意図して 2023 年度の「富岳」の産業課題に申請して採択さ

れました(hp230016)。FCEWS の改良も進めており、機械学習による相互作用エネルギーの予測によって必要なジョブ数を削減する前処理システムを開発し、従来の 1/2 ~ 1/3 程度で済むようになりましたので、「富岳」での χ パラメータ算定に要する時間も減り、応用展開が加速するものと期待しています。

7. まとめと今後

本稿では、FMO プログラム ABINIT-MP に関する 2020 年度からの話題をスーパーコンピュータ「富岳」に関連してまとめてみました。ABINIT-MP 本体の改良と機能強化は今後も続けていく必要があります。ポスト「富岳」を睨めば GPU(などの演算加速器)への対応も不可避ですので、そのための「助走」を始めたところです。応用計算では、MM-MD/FMO 連携シミュレーションの常態化は自明ですので、ジョブの自動投入と回収、そしてデータ科学的な処理のためのスクリプトツールをさらに整備する予定です。また、水のクラスタリング処理後も数万フラグメントに達する膜タンパク質の液滴モデルの扱いも依然として課題です。FMO-DPD 系では、機械学習の導入と共に生体分子への適用を広げたいと考えています。

8. 謝辞

2020 年度からの ABINIT-MP の「富岳」での利用は、HPCI 課題{g9330001, hp210026, hp210261, hp220025, hp220352, hp230016, hp230017}にあります。また、高速化と大規模系対応に関連しては JHPCN 課題{jh210036-NAH, jh220010, jh230001}の枠で進めました。富士通 SS 研の「A64FX システムアプリ性能検討ワーキンググループ」の活動とも重なりました。資金面では、立教大学 SFR と企業様からの指定寄付や公益的共同研究からのサポートを得ています。

2020 年度の「富岳」の新型コロナウイルスの特別プロジェクトは、田中成典先生、大阪大学の福澤薰先生らとのコラボレーションで進めました。2021 年度からの「富岳」でのタンパク質の応用計算での MM-MD シミュレーションの実施は、慶應義塾大学の泰岡顕治先生、平野秀典先生、山本詠士先生にお願いしています。最後に、東京大学での数々のプログラム開発プロジェクトの中で ABINIT-MP を長年ご支援いただいた加藤千幸先生、吉村忍先生、中島研吾先生にもこの場を借りて深謝します。

参考文献

- [1] "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", ed. D.G. Fedorov and K. Kitaura, CRC Press (2009).
- [2] "Recent Advances of the Fragment Molecular Orbital Method - Enhanced Performance and Applicability", ed. Y. Mochizuki, S. Tanaka and K. Fukuzawa, Springer (2021).
- [3] S. Tanaka et al., "Electron-correlated fragment-molecular orbital calculations for biomolecular and nano systems",

- Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16** (2014) 10310-10344.
- [4] Y. Mochizuki et al., "The ABINIT-MP Program" in Ref. [2], pp. 53-67.
- [5] 望月祐志 他, "新型コロナウイルスのタンパク質に関するフラグメント分子軌道計算の事例", 計算工学, **26** (2021) 4204-4209.
- [6] Y. Mochizuki et al., "Large scale FMO-MP2 calculations on a massively parallel-vector computer", *Chem. Phys. Lett.*, **457** (2008) 396-403.
- [7] G. M. J. Barca et al., "Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system", *J. Chem. Phys.*, **152** (2020) 154102-1-26.
- [8] D. G. Fedorov, "The fragment molecular orbital method: theoretical development, implementation in GAMESS, and applications", *WIREs Comput. Mol. Sci.*, (2017) e1322-1-17.
- [9] T. Ishikawa et al., "Theoretical study of the prion protein based on the fragment molecular orbital method", *J. Comput. Chem.*, **30** (2009) 2594-2601.
- [10] Y. Mochizuki et al., "Large-scale FMO-MP3 calculations on the surface proteins of influenza virus, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA)", *Chem. Phys. Lett.*, **493** (2010) 346-352.
- [11] <https://www.r-ccs.riken.jp/outreach/topics/fugaku-coronavirus/>
- [12] R. Hatada et al., "Statistical interaction analyses between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor N3 by combining of molecular dynamics simulation and fragment molecular orbital calculation", *Appl. Phys. Express*, **14** (2021) 027003-1-5.
- [13] K. Akisawa et al., "Interaction analyses on SARS-CoV-2 spike protein based on fragment molecular orbital calculations", *RSC Adv.*, **11** (2021) 3272-3279.
- [14] S. Tanaka et al., "Dynamical Cooperativity of Ligand-Residue Interactions Evaluated with the Fragment Molecular Orbital Method", *J. Phys. Chem. B*, **125** (2021) 6501-6512.
- [15] K. Okuwaki et al., "Collective residue interactions in trimer complexes of SARS-CoV-2 spike proteins on the basis of fragment molecular orbital method", *Appl. Phys. Express*, **15** (2021) 017001-1-9.
- [16] <https://jhpcn-kyoten.itc.u-tokyo.ac.jp/ja/>
- [17] 望月祐志 他, "FMOプログラムABINIT-MPの整備状況2021", *J. Comput. Chem. Jpn.*, **20** (2021) 132-136.
- [18] 望月祐志 他, "FMOプログラムABINIT-MPの整備状況2022", *J. Comput. Chem. Jpn.*, in press.
- [19] K. Akisawa et al., "Fragment Molecular Orbital Based Interaction Analyses on Complexes Between SARS-CoV-2 RBD Variants and ACE2", *Jpn. J. Appl. Phys.*, **60** (2021) 090901-1-5.
- [20] T. Iwata et al., "Theoretical analysis of binding specificity of influenza viral hemagglutinin to avian and human receptors based on the fragment molecular orbital method", *Comput. Bio. Chem.*, **32** (2008) 198-211.
- [21] K. Takematsu et al., "Possibility of Mutation Prediction of Influenza Hemagglutinin by Combination of Hemadsorption Experiment and Quantum Chemical Calculation for Antibody Binding", *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 4991-4994.
- [22] A. Yoshioka et al., "Prediction of probable mutations in influenza virus hemagglutinin protein based on large-scale ab initio fragment molecular orbital calculations", *J. Mol. Graph. Mod.*, **30** (2011) 110-119.
- [23] A. Yoshioka et al., "Antigen-antibody interactions of influenza virus hemagglutinin revealed by the fragment molecular orbital calculation", *Theor. Chem. Acc.*, **130** (2011) 1197-1202.
- [24] K. Okuwaki et al., "Fragment Molecular Orbital-based Parameterization Procedure for Mesoscopic Structure Prediction of Polymeric Materials", *J. Phys. Chem. B*, **122** (2018) 338-347.
- [25] 奥脇弘次 他, "フラグメント分子軌道(FMO)法を用いた散逸粒子動力学シミュレーションのための有効相互作用パラメータ算出の自動化フレームワーク", *J. Comput. Chem. Jpn.*, **17** (2018) 102-109.
- [26] H. Doi et al., "Dissipative particle dynamics (DPD) simulations with fragment molecular orbital (FMO) based effective parameters for 1-Palmitoyl-2-oleoyl phosphatidyl choline (POPC) membrane", *Chem. Phys. Lett.*, **684** (2017) 427-432.
- [27] 土居英男 他, "散逸粒子動力学におけるシリカー脂質膜界面付近の水の取扱い", *J. Comput. Chem. Jpn.*, **16** (2017) 28-31.
- [28] 新庄永治 他, "X線小角散乱と散逸粒子動力学法を用いた脂質膜およびベシクル形成メカニズムの解明", *J. Comput. Chem. Jpn.*, **17** (2018) 172-179.
- [29] H. Tanaka et al., "Self-Degradable Lipid-Like Materials Based on "Hydrolysis accelerated by the intra-Particle Enrichment of Reactant (HyPER)" for Messenger RNA Delivery", *Adv. Funct. Mater.*, **30** (2020) 1910575-1-17.
- [30] K. Okuwaki et al., "Theoretical Analyses on Water Cluster Structures in Polymer Electrolyte Membrane by Using Dissipative Particle Dynamics Simulations with Fragment Molecular Orbital Based Effective Parameters", *RSC Adv.*, **8** (2018) 34582-34595.
- [31] K. Okuwaki et al., "Folding simulation of small proteins by dissipative particle dynamics (DPD) with non-empirical interaction parameters based on fragment molecular orbital calculations", *Appl. Phys. Express*, **13** (2020) 017002-1-4.
- [32] <https://www.jsol-cae.com/product/material/jocta/>