

# 既存のパラダイムを革新する 新材料・デバイス

## New Materials/Devices that Revolutionize the Existing Paradigm

● 宮島 豊生      ● 谷田 義明      ● 松浦 東      ● 大島 弘敬

### あらまし

これまで新材料の開発は、一般的に研究者の経験と知識に基づいて膨大な実験を繰り返して行われてきた。近年、計算機の処理能力の向上と情報科学技術の進展により、コンピュータ上で材料設計の指針を見出すマテリアルズ・インフォマティクス(MI)が注目されている。富士通研究所では、新材料・デバイスや新薬の創出を目指してMI技術の研究に取り組んでいる。MIにおいて基礎となるのはデータであり、いかに質の高いデータを網羅的に収集し活用するかが課題である。富士通研究所では、蓄積してきた膨大な材料やデバイスのデータをデータベース化し、AI(人工知能)技術で解析するというアプローチを進めている。一方で、得意とするシミュレーション技術を活用して、コンピュータ上で実験と同程度の精度でデータを生成し、そのデータとAIを活用したインフォマティクス型設計にも取り組んでいる。

本稿では、物理・化学に基づく分子シミュレーション技術を活用したIT創薬技術と、磁気シミュレーションとAI技術を融合した磁気デバイスの最適設計の実現や、新規材料開発を目指したインフォマティクス型設計技術について紹介する。また、材料探索だけでなく、プロセスまで含めたMI手法として、実験・分析・シミュレーションを活用したMIの取り組みおよび今後の展望について述べる。

### Abstract

So far, new materials have generally been developed through repetition of numerous experiments based on researchers' experience and knowledge. Recently, materials informatics (MI), which allows for the identification of guidelines for material design on computers, is attracting attention along with improvements in computer processing capacity and advances in information science and technology. Fujitsu Laboratories has been conducting research on this MI technology with the aim of creating new materials and devices and new drugs. MI is based in data, and the challenge is how to exhaustively gather and utilize good quality data. Fujitsu Laboratories is taking the approach of making the enormous amounts of accumulated material and device data into databases for analysis with artificial intelligence (AI) technology. Meanwhile, we are also studying informatics-based design using data and AI by applying simulation technology, at which we excel, to generate the data on computers with a degree of accuracy equivalent to that of experiments. This paper presents the realization of an IT-based drug discovery that makes use of molecular simulations based on physics and chemistry, as well as the optimum design of magnetic devices that combines magnetic simulations and AI technology. We also present informatics-based design technology aimed at new material development. The paper also describes the MI approach utilizing experiments, analyses, and simulations as an MI technique that includes the process as well as material search and presents future prospects.

## ま え が き

新材料の開発は、製品の性能を劇的に向上させ、新たな製品を生み出すイノベーションの源泉である。しかし、新材料の開発には莫大な時間とコストを要し、これまで研究者の経験と知識に基づいて、膨大な実験を繰り返すことで行われてきた。一般的に、革新的な材料・デバイスの開発には10～30年を要すると言われている。

例えば、材料科学で取り扱う80種類程度の元素の中から三つの元素A, B, Cを選択し、無機化合物 $A_xB_yC_z$ を考える。この場合、 $x+y+z=10$ とした整数比の組み合わせだけでも80万通りも存在し、所望の特性を実現する物質を見出すのは容易ではない。新物質を発見したとしても、その物質を用いたデバイスや機器を開発し製品化するまでには、試作による膨大な試行錯誤が必要となる。更に、新薬の開発を例にすると、疾病原因のタンパク質と医薬候補化合物の組み合わせは約 $10^{65}$ 通り<sup>(1)</sup>と膨大であり、そこから新薬となるこれまでにない化合物を創出することは容易ではない。

富士通研究所では、新材料・デバイスや新薬の創出を目指し、マテリアルズ・インフォマティクス(MI)技術の研究に取り組んでいる。MIは、ビッグデータ解析技術とAI(人工知能)技術、およびHPC(High Performance Computing)技術を活用した新たな材料開発手法である。

2011年に米国が国家プロジェクト「Materials Genome Initiative」<sup>(2)</sup>を発表したことを契機に、欧州、中国、韓国でも同様のプロジェクトが発足し、日本においても複数の国家プロジェクトが発足するなど、MIは世界的な潮流になっている。MIにおいて基礎となるのはデータであり、いかに質の高いデータを網羅的に収集し活用するかが課題である。

富士通研究所では、蓄積してきた膨大な材料やデバイスのデータをデータベース化し、AIで解析するアプローチを進めている。一方で、得意とするシミュレーション技術を活用して、コンピュータ上で実験と同程度の精度でデータを生成し、そのデータとAIを融合させた解析に取り組んでいる。

本稿では、まず物理・化学に基づく分子シミュレーション技術を活用し、独創的な医薬候補化合

物の創出を目指したIT創薬技術について紹介する。次に、富士通の独自技術である大規模マルチスケール磁界シミュレーター EXAMAGを用いて、磁気シミュレーション技術とAI技術を融合させた、磁性デバイスのインフォマティクス型設計技術について紹介する。最後に、今後の富士通研究所のMIへの取り組みと展望について述べる。

## IT創薬技術

創薬プロセスでは、疾病の原因となる標的タンパク質に対して、活性を有するヒット化合物を実在する化合物ライブラリの中から探索し、医薬品として適性がより高いリード化合物へと展開することが一般的である。一方、富士通の目指すIT創薬では、コンピュータ上で新規化合物を設計した上で、その化合物の標的タンパク質に対する結合強度を、大規模計算機シミュレーションで定量的に予測する。

IT創薬では、既存の化合物を用いた実験的な方法と異なり、化合物をコンピュータ上で自由に設計できる。このため、独創的で特許性の高い化合物の設計が可能である。このように、IT創薬では化合物の合成や結合強度の測定といった従来の実験を、ITを用いた分子シミュレーションで置き換え、かつユニークな医薬候補化合物を得ることを目標としている。一方で、従来の創薬手法をIT創薬に置き換えるためには、現実的な計算資源で実験と同等の予測精度を得ることが不可欠である。

富士通のIT創薬技術の概要を図-1に示す。標的タンパク質に活性を有する化合物を設計する技術であるOPMF(Optimum Packing of Molecular Fragments)と、標的タンパク質との結合強度を定量的に予測する技術であるMAPLECAFEE(MAssively ParalLEl Computation of Absolute binding Free Energy with well-Equilibrated system)が両輪であり、<sup>(3)</sup>これらを実現するための種々の要素技術が存在する。ここでは、MAPLECAFEEを中心に予測精度向上の鍵となる技術を紹介する。

MAPLECAFEEでは、大規模並列分子動力学シミュレーションによって標的タンパク質と化合物の結合強度を予測する。富士通研究所では、MAPLECAFEEの更なる改良を目指し、M<sup>2</sup>BAR

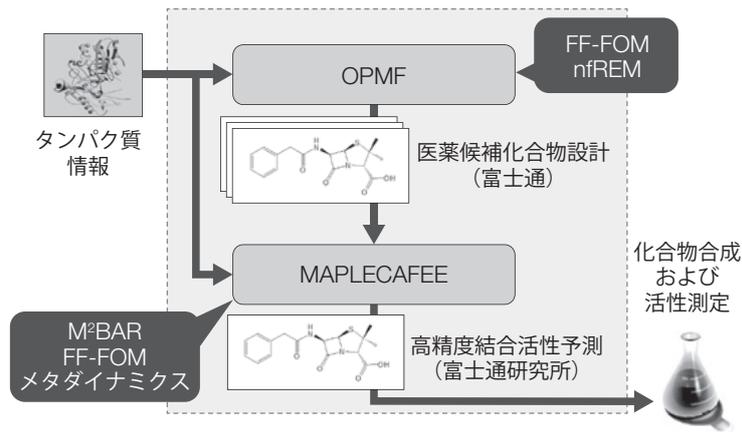


図-1 富士通のIT創薬技術

(Multiple trajectories Multistate Bennett Acceptance Ratio) 法を開発した。<sup>(4)</sup> この方法では、標的タンパク質と化合物をバネ定数 $k$ の調和ポテンシャルで拘束する。これにより、拘束された空間のみを効果的にサンプリングすることに成功し、高速かつ高精度な結合強度予測を実現した。本技術の開発により、結合強度の予測精度が実験と置き換え可能とされる $\pm 1$  kcal/molのレベルまで到達したことを確認している。<sup>(4)</sup>

一方、MAPLECAFEEでは、設計化合物と標的タンパク質との結合が時々刻々と変化する様子を分子動力学シミュレーションによって計算する。この際、原子間に働く力を力場と呼ばれる原子間のポテンシャル関数で計算する。このポテンシャル関数の精度は、関数系に使用されるパラメーターの値（力場パラメーター値）の精度で決まる。

富士通研究所は、結合強度の予測値に直結する結合部分のねじれ度合いを表すパラメーター（二面角パラメーター）について、ねじれが発生する結合部分だけでなく、その近傍の原子の影響まで考慮して生成する技術を開発した。<sup>(5)</sup> 本技術を、10年以上にわたり開発を進めている精緻な力場パラメーターを生成するソフトウェア（FF-FOM, Force Field Formulator for Organic Molecules）<sup>(3)</sup> に実装した。その性能を評価した結果、従来技術に比べてねじれ度合いの推定誤差が平均で10分の1以下であることが確認できた。

本技術により、化合物の動的な構造を高い精度で再現できるようになった。更に、タンパク質に

結合する化合物の動的形状予測が可能になるため、動的構造変化の大きい化合物における結合強度の予測精度が向上し、これまでにない医薬候補化合物の創出が期待できる。

このほかにも、化合物の設計から結合強度の予測までを一括評価できる以下の二つの技術の開発を進めている。

- (1) 力場パラメーターの異なる複数のレプリカを用意して、ランダムに交換させることによって標的タンパク質の結合部位を予測するnfREM (non-bonding potential functions replica-exchange method)。<sup>(6)</sup>
- (2) メタダイナミクスと呼ばれる拡張サンプリング法を用いた標的タンパク質と、化合物の結合構造予測手法。

今後も適用事例を増やししながら、従来の創薬プロセスでは得られない独創的な医薬候補化合物の創出を目指していく。

### 磁気シミュレーション技術

電源やモーターなど、磁性材料が主要部分に利用される機器の設計開発では、磁性体におけるエネルギー損失（磁気損失）を精度良く見積もることが求められる。昨今のIoT機器の普及やEV（電気自動車）モーターの高性能化への要求に伴い、その重要性は増すばかりである。しかし、磁気ヒステリシス（履歴現象）や磁区構造に起因する損失について、高精度なシミュレーションは容易ではない。したがって、現状はシミュレーション

と試作による試行錯誤が必須となっている。

富士通と富士通研究所では、磁性材料開発からモーター効率の計算に及ぶ幅広い領域への適用を目指して、大規模マルチスケール磁界シミュレーター EXAMAGを開発している。<sup>(7)</sup> 更に、解析技術とAI技術とを融合させたインフォマティクス型設計サービスの実現と、それによる材料設計の研究開発の革新を目指している。

EXAMAGは、磁性材料の内部の微細な磁化状態を解析する手法であるマイクロマグネティクスをコア技術とするシミュレーターである。EXAMAGにおける有限要素法との連成解析や大規模並列機能の実装は富士通の独自技術であり、2013年に一部機能を実装したシミュレーターの販売を開始している。現在、磁性体ヒステリシスモデルを取り入れてマクロスケールの解析を可能にした次世代シミュレーターを開発中である。<sup>(8)</sup>

EXAMAGを用いた磁束密度分布の計算例を図-2に示す。本シミュレーターの適用領域の一つとして、フェライトトロイダルコアの寸法共鳴現象の高精度解析がある。<sup>(9)</sup> 例えば、共鳴周波数近傍での振る舞いが試料サイズによって大きく変わる様子を、極めて精度良く再現できる。なお、そのような精度の検証には正確な高周波損失測定技術が必要であることから、高精度測定技術の開発にも併せて取り組んでいる。

磁気シミュレーションは計算量が多いことから、設計最適化の実現に向けた広域探索を効率的に行うためには、AIの活用が有効である。富士通研究

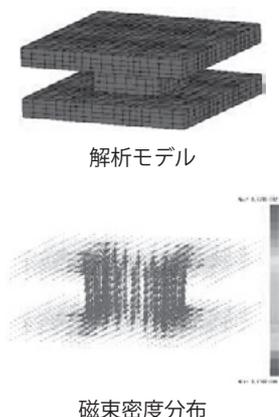


図-2 磁気シミュレーション

所は、AIを活用した自動設計技術の実現に向けて、遺伝的アルゴリズムを用いた多目的最適化システムの構築に取り組んでいる。<sup>(10)</sup> ヒステリシスモデルと有限要素法の連成解析は計算量が多く、通常長い時間がかかる。したがって、広域探索にかかる時間を削減するために、ニューラルネットワークを用いた高速化手法も併せて開発している。

EIコアと呼ばれるインダクタコアの多目的最適化を行った例を図-3に示す。<sup>(10)</sup> コアは図-3 (a) に示すE型およびI型と呼ばれるコアから成り、E型コア中央の柱にコイルが巻かれた構造となる。ここでは、インダクタコアの体積と損失の多目的最適化を行った。体積については、外形寸法 (図のA, E, H, D) を固定した上で、ほかの寸法パラメーター (B, C, D, F, G, J) を変数とした。ただし、コイルが通る穴 (巻棒) の大きさには下限を設け、コイルのスペースは確保している。

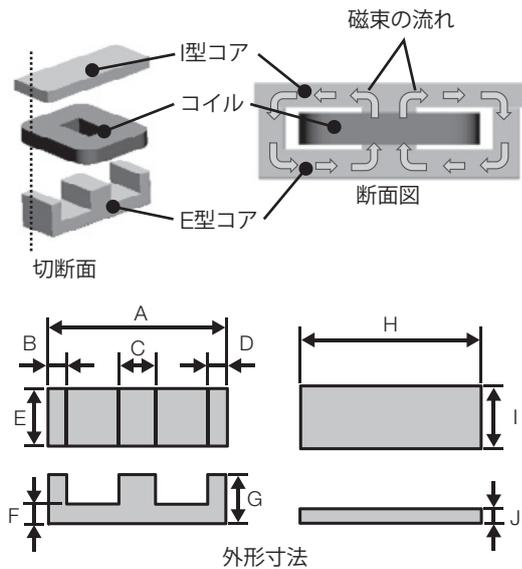
図-3 (b) のグラフは、インダクタンスの値 $L_{LC}$ を制約条件として得られたパレート最適フロントである。この場合、体積と損失はトレードオフの関係にあることが分かる。制約条件 $L_{LC}$ の値によって、対応するパレート最適フロントの取り得る幅も変化する。ここでの最適化計算は、高速化のためにニューラルネットワークによる代理モデルを用いている。

参考のため、磁気シミュレーションによって直接計算されたパレート最適フロントも併せて示す。両者の計算結果はよく一致している。また制約条件として、インダクタンスの値を49  $\mu\text{H}$ としたときのパレート最適解の一つを抽出して、実際にコアを試作して評価した。その結果、インダクタンス、損失ともに実測に対する誤差は10%以下となり、実用上問題のないレベルの一致を示したことも確認している。

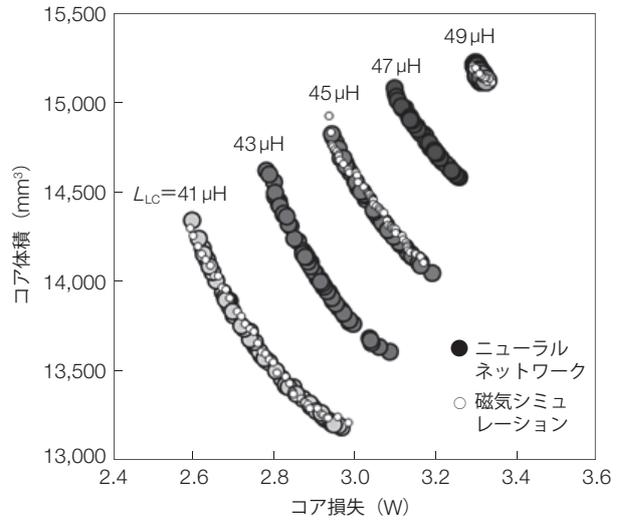
今後、任意形状の探索を可能とするトポロジー最適化技術の適用により、これまでの設計開発では想定していなかった様々な形状の探索も可能になる。将来的には、本技術による人の発想を超えた最適設計の実現や、新規材料開発へのフィードバックを目指す。

### 今後のMIへの取り組みと展望

ここまで、富士通研究所が得意とするシミュレ



(a) E型およびI型コア



(b) パレート最適フロント

図-3 フェライトEIコアと多目的最適化

ション技術を主体にして、従来の創薬プロセスでは得られない独創的な医薬候補化合物の創出を目指したIT創薬技術や、人の発想を超えた最適なデバイス設計の実現を目指した磁気シミュレーション技術について述べてきた。

富士通研究所には、高度なシミュレーション技術に加え、材料・デバイスを実際に作製して特性を評価したり、電子顕微鏡・放射光を利用したりする分析・解析を自社内で実施できる強みがある。膨大な元素の組み合わせの中から、所望の特性を有する材料の開発に成功した例として、リチウム二次電池の正極材料がある<sup>(11)</sup>

この正極材料は、従来、高価なレアメタルであるコバルトを使用したコバルト酸リチウム ( $\text{LiCoO}_2$ ) などではしか実現できなかったものを、安価な鉄系の材料で代替可能としたものである。開発に成功した材料の組成は、 $\text{Li}_{5.33}\text{Fe}_{5.33}(\text{P}_2\text{O}_7)_4$  という複雑なものである。この開発は、従来の研究者の知見と経験に基づく試行錯誤によって成功したものである。現在、開発した正極材料の更なる高電圧化や特性改善に向け、MIを活用した材料開発を進めている。

特に、先端材料開発に必要となる結晶構造と対応する特性がそろっているデータが、既存のデータベースには不足している。また、網羅的な実験

データが膨大に存在することは少ない。そこで、富士通研究所では実験データが不足した場合、量子力学の基本法則に立脚して電子状態を計算し、材料の諸物性を求める第一原理計算でデータを補填している。また、MIによって導き出した材料候補を実際に合成し、特性評価と分析によって効果を検証している。検証の結果、所望の特性が得られなかった場合は、その結果を新たなデータとしてMIのサイクルを繰り返すことで、材料設計の精度を高めている。

一方、MIによって候補材料が導き出されても、その合成が必ずしも成功するとは限らない。材料を合成するためには、原料の選択から始まり、混合条件、合成温度、圧力などの合成プロセスの開発も必要となるためである。材料開発の現場では、このようなプロセス条件は開発者の実験ノートに手書きで記録され、開発グループ内でも共有化されていないことも多い。

富士通研究所では、これらの課題を解決するために電子ノートを導入し、プロセスデータの電子化を試みている。プロセスデータは、論文などのオープンデータには詳細な記載が少なく、ノウハウの塊であるため、材料開発の根幹を支えるものである。したがって、材料探索のMIに加え、実際に所望の材料を合成するプロセス条件の最適化ま

でを含めたMI手法の確立を富士通研究所では目指している。

## む す び

本稿では、物理・化学に基づく分子シミュレーション技術を活用し、独創的な新医薬候補化合物の創出を目指したIT創薬技術、磁気シミュレーションとAI技術を融合させ、人の発想を超えた最適設計の実現や新規材料開発を目指したインフォマティクス型設計技術について紹介した。また、材料探索のMIに加え、プロセス条件の最適化まで含めたMI手法の確立に向けた取り組みと展望を紹介した。

今後は、デジタルアニーラ<sup>(12)</sup>やDeep Tensor<sup>(13)</sup>といった富士通の独自技術を活用して、富士通ならではのMI手法の確立を目指していく。

## 参考文献

- (1) Josep Arús-Pous et al. : Deep Learning Invades Drug Design and Synthesis. CHIMIA 72, 1/2(2018).
- (2) Materials Genome Initiative.  
<https://www.mgi.gov/>
- (3) 山下辰博ほか：次世代医療を支えるバイオITの取り組み. FUJITSU, Vol.66, No.2, p.73-79 (2015).  
<http://img.jp.fujitsu.com/downloads/jp/jmag/vol66-2/paper11.pdf>
- (4) 谷田義明：アルケミカル自由エネルギー計算とIT創薬. 分子シミュレーション研究会会誌“アンサンブル”, Vol.17, No.2, p.92-97 (2015).
- (5) 富士通：新薬候補を効果的に創出する分子シミュレーション技術を開発.  
<http://pr.fujitsu.com/jp/news/2018/05/7-1.html>
- (6) H. Sato et al. : Efficient approach for finding fragment-binding poses, 255th ACS National Meeting, New Orleans, LA, March 18-22, 2018.
- (7) 富士通：世界初！磁界シミュレータ「EXAMAG LLGシミュレータ V1」を販売開始.  
<http://pr.fujitsu.com/jp/news/2013/12/10.html>
- (8) A. Furuya et al. : Magnetic Field Analysis for Dimensional Resonance in Mn-Zn Ferrite Toroidal Core and Comparison with Permeability Measurement. IEEE Trans. Magn. 53, 7301004 (2017).
- (9) H. Kawano et al. : Systematic Experimental and Simulation Studies of Dimensional Resonance in Mn-Zn Ferrite Toroidal Cores. INTERMAG 2018, EQ-09, Singapore (Apr. 2018).
- (10) S. Shimokawa et al. : Fast Three-dimensional Optimization of Magnetic Cores for Loss and Volume Reduction. INTERMAG 2018, CH-10, Singapore (Apr. 2018).
- (11) 富士通：高い電圧を持つリン酸鉄系リチウム二次電池用正極材料を開発.  
<http://pr.fujitsu.com/jp/news/2017/05/29.html>
- (12) 塚本三六ほか：組み合わせ最適化問題向けハードウェアの高速化アーキテクチャー. FUJITSU, Vol.68, No.5, p.8-14 (2017).  
<http://www.fujitsu.com/jp/documents/about/resources/publications/magazine/backnumber/vol68-5/paper02.pdf>
- (13) 丸橋弘治：人やモノのつながりを表すグラフデータから新たな知見を導く新技術Deep Tensor. FUJITSU, Vol.68, No.5, p.29-35 (2017).  
<http://www.fujitsu.com/jp/documents/about/resources/publications/magazine/backnumber/vol68-5/paper05.pdf>

## 著者紹介



**宮島 豊生** (みやじま とよお)

(株) 富士通研究所  
デジタルアニーラプロジェクト  
デジタルアニーラに関わる研究開発に従事。



**谷田 義明** (たにだ よしあき)

(株) 富士通研究所  
デジタルアニーラプロジェクト  
デジタルアニーラに関わるIT創薬分野の研究開発に従事。



**松浦 東** (まつうら あずま)

(株) 富士通研究所  
デジタルアニーラプロジェクト  
デジタルアニーラに関わるIT創薬分野  
の研究開発に従事。



**大島 弘敬** (おおしま ひろたか)

(株) 富士通研究所  
デジタルアニーラプロジェクト  
デジタルアニーラに関わる電磁応用技  
術分野の研究開発に従事。