

機能性有機材料の探索のための機械学習とデジタルアニーラの活用事例

畠山 歆, 柏川 貴弘, 木村 浩一

機能性高分子の合成と計測を専門とする材料科学者の立場から、量子アニーリング技術を活用した研究に取り組んだ際の進捗や課題などについて紹介する。材料分野でのアニーリング技術の活用事例はまだ少ないが、機械学習の手法なども併用しながら実験現場の課題をイジングモデルとしてうまく定式化することで、理想的な材料構造の探索などに生かせることがわかってきた。一方、問題の定式化や探索システムの実装には制約も多く、シミュレーターの利用など現実的なアプローチの導入の必要性も明らかになった。具体的な対応策や将来展望などについても紹介する。

キーワード：材料科学, 量子アニーリング, 機械学習

1. はじめに

持続可能な社会に向け、蓄電池や太陽電池などのエネルギーデバイス類の性能を向上させる研究の重要性は高まるばかりである。その鍵となるのが材料開発であり、新規材料の創出なしには、カーボンニュートラルなどの達成は難しいだろう。これまで材料科学者は各々の経験と勘に基づいて新規材料を探索してきたが、情報化社会で蓄積されてきた膨大な材料情報を巧みに活用し、材料開発を促進しようという機運が高まってきた。このように、材料を情報・データ科学の視点から捉える学際分野「マテリアルズ・インフォマティクス」(MI) が勃興し、国内外で注目を集めている [1-6]。

MI の基本課題は材料情報の「分析」・「予測」・「提案」である。クラスタリング、相関（因果）分析、回帰、クラス分類のような情報科学の手法を活用しながら、材料構造・物性・製法間の関係性を解析する [1]。最近の機械学習技術の発展に伴い、材料科学の研究を実際に促進するための分析・予測ツールが整備されてきた印象である。

一方、真に革新的な機能を有する新規材料をコンピュータによつて的確に提示させるのは、現在の学問・

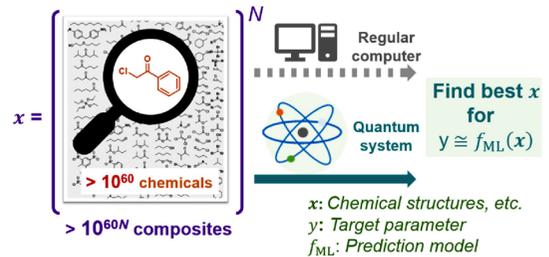


図 1 量子技術による材料探索への期待
 N 成分系での探索空間は 10^{60N} 程度。図は文献 [9] より転載。

技術水準では難しい（もし実現すれば、環境・エネルギー問題は抜本的に解決されるだろう）。主な課題は、材料構造の多様性である。たとえば、炭素、水素、窒素などから構成される有機材料（分子）を対象を絞っても、 10^{60} 以上の構造が存在しうることが知られている（図 1） [7-9]。天文学的に広い探索空間の中から理想解を抽出するタスクに本質的な難しさがあり、情報科学面でのプレイクスルーが求められている。GPU での並列計算を駆使した深層強化学習 [8, 10-12] による構造生成の取り組みもあるが、探索可能な範囲が限られるなど制約も多い。そこで、量子アニーリングのような次世代技術への注目が集まり始めている [13, 14]。

2. MI における量子アニーリングへの期待

新規材料を探索するタスクは一種の最適化問題である。自然法則 f に従えば、ある構造 X をもつ材料の物性 y は一意に定まる（式 (1)）。

$$y = f(X) \quad (1)$$

新規材料の探索研究は、物性 y （例：機械強度、太

はたけやま かん
早稲田大学先進理工学部応用化学科
〒 169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1 西早稲田キャンパス 65-303
satokan@toki.waseda.jp
かしかわ たかひろ, きむら こういち
富士通株式会社富士通研究所 量子研究所量子ソフトウェアプロジェクト
〒 211-8588 神奈川県川崎市中原区小田中 4-1-1
kashikawa@fujitsu.com
k.kimura@fujitsu.com

陽電池の発電効率、電池容量)を最大化する X_{ideal} を探す作業と見なせる (式 (2)).

$$X_{\text{ideal}} = \arg \max f(X) \quad (2)$$

材料研究の課題の一つは時間的な制約であり、新規材料の合成には数日~数ヶ月以上を要する事例がほとんどである [15]. ロボティクスによる自動化 [5] の試みもあるが、 10^{60} という膨大な探索空間の前では、焼け石に水である.

評価を高速化するアプローチとして、コンピュータ上での X の仮想生成と、シミュレーションや機械学習による自然法則 f の近似、すなわち材料の仮想探索が注目されている [8, 16]. 最近ではシミュレーションの精度も上がってきてはいるが、実世界の材料はナノからバルクスケールで複雑な階層構造・相互作用を発現するため、予測が難しい物性ばかりである. そこで、 y と X の統計的な関係性を教師あり機械学習モデル f_{ML} で近似する手法が提唱された (式 (3)) [1].

$$y \cong f_{\text{ML}}(X) \quad (3)$$

機械学習モデルでの予測には、1条件あたり 1 ms 程度の時間は要することから、依然として、 10^{60} もの候補構造を網羅的に探索することは難しい. 逆関数 f_{ML}^{-1} の直接的な定義も、 X と y が全単射の関係にないなどの理由により、難航している [8, 17].

超並列の特長をもつ量子技術を用い、膨大な探索空間を仮想探索し、理想に近い解 X'_{ideal} を見つけるタスクが、MI における量子アニーリングへの大きな期待である (式 (4)) [7, 13].

$$X'_{\text{ideal}} = \arg \max f_{\text{ML}}(X) \quad (4)$$

3. 材料探索のステップ

量子アニーラはイジングモデルとして知られる二次形式のポテンシャル E_{an} から、最小のエネルギー近傍の状態を示すバイナリ列を探索する. メタヒューリスティックなシステムである (式 (5)) [13, 14].

$$E_{\text{an}} = \sum_{i \neq j}^N J_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^N h_i x_i \quad (5)$$

(J_{ij} , h_i : 定数, N : バイナリ列の長さ, $x_i = 0$ or 1)

MI に限らず、量子アニーラで解探索を実施するにあたっては、1) 現実世界で最適化したい事象 X のバイナリ列 $\mathbf{x}_{\text{bin}} = (10101110 \dots)$ への変換、2) 探索ポテンシャル E_{an} の定義、3) アニーラによる解探索、4)

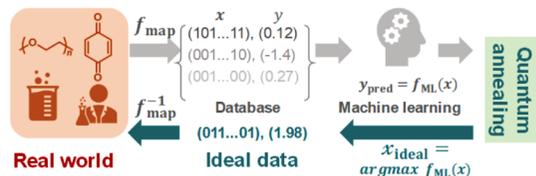


図2 現実世界で扱う情報のバイナリ情報への変換 ($f_{\text{map}}/f_{\text{map}}^{-1}$)と解探索
図は文献 [9] より転載.

得られたバイナリ列の X への変換の4ステップが必要になる. 本節では一連のステップについて、筆者らが最近検討した機能性高分子の探索タスクを例題に、その概要を説明する. 詳細については原著論文 [7] を参照されたい.

3.1 分子構造のバイナリ列への変換

優れた電気伝導度などの、特定の機能が優れた機能材料の設計を量子アニーリング技術によって探索する研究を推進した (図 2). ここで最適化したい対象は分子構造、つまり原子と原子の繋がり方である.

分子構造をバイナリ列として記述するための最も有名な手法は、Molecular Fingerprint (MFP, 分子指紋) と呼ばれるアルゴリズムである [7, 18]. MFP では、対象とする分子中の特定の化学構造の有無を約 500–2,000 次元のバイナリ列で表記する. 異なる分子間の類似度を比較する目的で開発されたアルゴリズムながら、最近では分子構造を簡便に数値として表現するツールとして、機械学習用途で広く活用されている [18]. MFP への変換時に分子内での位置情報類が失われ、分子構造への逆変換が難しいという欠点もあるが、ほかに有力な選択肢も少ないことから、筆者らは本手法を \mathbf{x}_{bin} の生成に利用した. 無機材料など、分子以外の化学構造を最適化したい場合は、個別にアルゴリズムを準備する必要がある.

3.2 探索ポテンシャルの定義

MFP によって生成されたバイナリ列としての分子構造 \mathbf{x}_{bin} と目的物性 y の関係性を二次式 (5) として近似することが次の作業になる. 材料物性は複雑な分子間相互作用のうえで発現することが多い (つまり複雑系である) ため、構造と物性の関係性を明示的な理論式として記述することはほぼ不可能である. そこで機械学習の手法によって、 \mathbf{x}_{bin} と y の統計的な関係性 $y \cong f_{\text{ML}}(\mathbf{x}_{\text{bin}})$ を二次 (または一次) の回帰式として近似する [7, 13]. 回帰モデルとしては、バイナリ列から二次式をそのまま生成可能な Factorization Machine [13] のほか、いわゆるスパースモデリングと

して有名な Lasso, Ridge 系のアルゴリズムなどが検討された [7].

複雑な自然現象を二次以下の回帰式, しかもバイナリ化された説明変数 \mathbf{x}_{bin} をもとに記述しようとする点に, 量子アニーリング法の本質的な制約があるかもしれない. しかし実際に回帰タスクを設定してみると, これらの回帰式が Random Forest のような有名な非線形系の機械学習モデルと同レベルの予測性能を示す場合もあることがわかってきた [7]. 回帰性能は対象とする分子種や物性の種類・学習データ数などにも大きく依存するが, 二次式程度の表現力で一部の材料現象を記述できることを示すポジティブな結果である.

MI 研究において, 実験結果を連続変数系の一次式で近似する事例 (スパースモデリング) は多い一方で, バイナリ系での回帰式の生成例は少ない. 今後も引き続き, アルゴリズムの検証・最適化作業が求められる.

3.3 アニーラによる解探索

回帰モデルによって予測されるパラメータ y を最大化するには, $E_{\text{an}} = -y$ として探索ポテンシャルを設定したうえで, その最小値を示す \mathbf{x}_{bin} をアニーラによって計算すればよい. 真性の量子アニーラとしては D-Wave 社が開発したシステムが商用化されている [19]. 無料枠も提供され, Python などのプログラミング言語を通して計算サーバーへ容易にアクセスできる (2022 年 1 月現在). ただし, 真性のアニーラは扱えるビット数や相互作用の数に強い制約がある. たとえば, 512 次元のバイナリ列から生成した二次の回帰式をそのまま D-Wave の探索ポテンシャルとして設定することはできなかった (システムが扱える二次の相互作用数を超えたため).

現状では, アニーラとしてデジタル回路で動作するシミュレーターを用いる方が便利である. 数十ビット程度のバイナリ列であれば, D-Wave などが提供している Simulated Annealing のモジュール (Python 上で動作) で問題なく最適化できる (計算時間の目安: 1~10 秒程度) [20].

探索空間は 2^N (N はビット数) であり, 指数関数的に大きくなるため, 100 ビットを超える程度のバイナリ列を扱う場合は専用システムを用いた方がベターである. 専用機としては, Amazon のクラウドサービスで試験公開中の東芝のシミュレーテッド分岐マシン (SBM) [21], D-Wave の量子・デジタルハイブリッドアニーラ, そして富士通デジタルアニーラ (DA) [22, 23] などが存在する. いずれも数千ビット以上のバイナリ列に対応しており, 筆者 (畠山) が試した範囲では, ど

のシステムもおおむね同程度の時間スケール (通信時間含め数秒~数十秒) で, 最小エネルギーの近傍と思われる解を示した.

量子アニーラとそのシミュレーターは, 最小 (グローバルミニマム) のエネルギーを示すバイナリ状態を高速で探索するように設計されている. 実際, 最小に近い解が提示されるが, 実際の材料研究で活用を進めるにあたっては, 少しエネルギーの高い局所解 (ローカルミニマム) も有益なことがわかってきた. 最小解では所望の物性 y の予測値が最大になるが, a) 機械学習ポテンシャルの場合, それはあくまで予測値 (目安) にすぎない, b) y が大きいからといって, それが総合的に有益な材料とは限らないことが理由である.

a) は記述のとおりで, 回帰でポテンシャルを設計した制約上, 実際はローカルミニマム類の方が高性能な材料である可能性を捨てきれない. また, b) 提示された \mathbf{x}_{bin} の y は確かに大きい, 抽出指標に含めなかった材料パラメータ (例: 合成難度) に問題がある可能性もある. そのため, サンプルされた複数の解をユーザーが選択する余地が残っている方が好都合なのである. アニール条件をチューニングすれば, 高いエネルギー状態の解も比較的容易にサンプリングできるはずだが, 筆者 (畠山) が調べた限り, D-Wave のハイブリッドアニーラ, SBM では該当する設定が見つからなかった (2021 年秋頃). 他方, DA は細かなチューニングが可能であるため, 今回の最小近傍のローカルミニマムを探す用途では, 共同研究環境の本装置を利用した. 是非とも, 量子アニーラ関連のデバイスを開発されている方々には, リッチなユーザー用オプションを残したうえでシステムを公開して頂きたい.

3.4 得られたバイナリ列の分子構造への逆変換

アニーリングによって得られたバイナリ解は, ユーザーにとって意味のある形式, たとえば今回は分子構造へ変換する必要がある. 分子構造は MFP と呼ばれるアルゴリズムによってバイナリ列に変換したが, 3.1 節に記載のとおり, 分子構造への逆変換は原則としてできない. そこで苦肉の策として, 辞書比較 [7] あるいは深層学習法 [24] を使い, バイナリ列から分子構造を生成した.

辞書比較法は極めてシンプルで, アニーラで得られた理想解 $\mathbf{x}_{\text{bin,ideal}}$ と, 既存の化合物データベース中のバイナリ列 (MFP) を比較し, 最も類似度の高い候補を抽出する手法である. 類似度を高速で比較するアルゴリズムやプログラムも各種公開されており, 実装難度も高くない. 10 億件程度の実在分子データベース

ス [25] などを用いれば、比較的多くの候補から、理想的な構造を見つけることができる。しかし、 10^{60} 種という本来の化合物空間からは、探索範囲が大きく絞られてしまっている点がネックである。

ブームとなった深層強化学習の手法を導入する手段も有用である。強化学習とは、目的のパラメータを最大化するための手段やデータ構造を最適化する枠組みである。深層学習との融合により、人間の能力を凌駕した囲碁・将棋・テレビゲームの AI 構築や、タンパク質の構造推定などが可能になったことは記憶に新しい。化学分野でも導入が進んでおり、今回は、「指定のバイナリ列 ($\mathbf{x}_{\text{bin,ideal}}$) と類似度の高い MFP をもつ化学構造の生成するタスク」を設定すれば、擬似的に MFP から分子構造への逆変換が可能となる。ただし、学習モデルのハイパーパラメータ (例: 事前学習させる化学構造の種類) によって生成される解が変わってしまう、構造生成に時間を要する (例: 一つのバイナリ列あたり数分程度) などの課題は残っている。

以上、アニーラによって得られたバイナリ列から化学構造を生成するための手法や課題について述べた。今のところ万能な手法は存在しないため、今後のプレイクスルーが重要である。

4. アニーラによる材料探索の実際

勘の鋭い読者は、3 節までを読む限り、材料探索で量子アニーリングを使う必然性が低いと考えるかもしれない。なぜなら、アニーラを使うよりも簡便かつバワフルなアプローチが存在しうからである。

たとえば 3.4 節の「辞書法」においては、理想バイナリ $\mathbf{x}_{\text{bin,ideal}}$ と既存分子データベースの MFP をわざわざ比較するのではなく、 $y \cong f_{\text{ML}}(\mathbf{x}_{\text{bin}})$ の回帰式を使い、最初からデータベース中の各分子の y を予測してしまう方がスマートかもしれない。「深層強化学習法」においても、 $\mathbf{x}_{\text{bin,ideal}}$ との類似度ではなく、 y そのものを最大化する分子構造を生成する学習モデルを作る方が効率的であり、世界的にはこちらが主流といえる。

量子アニーリング技術を使うメリットを模索した結果、a) 組成物の最適化 [7]、b) 多目的最適化のような用途で、その有効性を示し得るという着想に至った。実際の事例とともに、その概要を説明する。

4.1 組成物の最適化

社会実装される材料の大半は純物質ではなく、複数の化合物を混ぜ合わせたもの、つまり組成物である。たとえば買い物用のビニール袋はポリエチレンと呼ば

れるプラスチックが主成分だが、柔らかくしたり、着色するために各種添加剤を加えて成形加工する。このとき、 10^n 種の化合物から m 成分を選ぶ場合、探索空間は 10^{mn} 程度に激増し、組み合わせ爆発の問題が生じる。

われわれはリチウムイオン電池の電解液あるいは固体電解質として適用可能な化合物の組み合わせを仮想探索した。これらの材料は電解質塩と媒体分子の 2 成分系が基本だが、電気 (イオン) 伝導度を上げるため、さまざまな添加剤を加えて調製することも多い。今回は、1 万種の候補化合物の中から、最大 6 種類の成分を選択するタスクを設定した (図 3)。

探索ポテンシャルの定義にあたっては、先述の教師あり機械学習モデルを活用した。回帰に先立ち必要な作業は、学習用データの準備である。公知文献の情報をもとに、伝導体の構造とイオン伝導度を相関付けるデータベースを構築した [15]。文献ごとにデータの所在や形式がバラバラであったため、1 万点超の実測データを収集するために、数百マンアワー程度の労力を要した。データベースの整備は MI の懸案事項の一つである。

構築したデータベースに収録されている組成物の構造情報 \mathbf{x}_{bin} から伝導度 y を予測する二次的回帰式 (5) を構築した。 \mathbf{x}_{bin} には 6 成分の分子情報 (MFP) が含まれ、最大 $512 \times 6 \approx 3,000$ ビット程度のバイナリ列が生成された。この程度のサイズであれば容易にアニーラで解を探索できるが、回帰モデルを求める際の計算コストが大きくなりすぎたため、実際は 400 ビット程度まで圧縮した \mathbf{x}_{bin} で実装した。

アニーラにより得られたバイナリ解は辞書法によって分子構造へ逆変換した。その結果、電解質として有用と思われる構造が無事に抽出されていることがわかった。ベンチマークとして、一定以上の性能を示す解を得るために必要な時間をランダム探索またはベイズ最適化と比較すると、 10^4 – 10^8 倍程度の高速度が達成されていた。遺伝的アルゴリズムなど、ほかの最適化手法とも比較検証を進める必要はあるが、MI における量子アニーリング技術の効能を示唆する知見といえよう。

4.2 多目的最適化

コンピュータによる化学構造の自動提案 [11, 26] は、(情報系) 化学者の長年の夢ながら、なかなか実用水準のものが得られなかった。天文学的な探索空間の広さに加え、困難とされてきた課題の一つは、実験研究者の経験や勘にたとえられる、「暗黙知」の明示・定量化である。

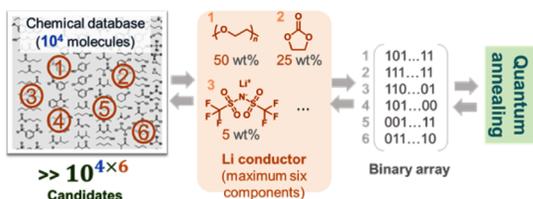


図 3 組成物の最適化タスク
 10^4 種の化合物候補から、6 種類の構造を選択する。原著論文では unary 法により、擬似的に組成比率 (wt%) の最適化も検討した。図は文献 [9] より転載。

材料を社会実装するためには、電気伝導度のような特定の物性が優れているのみでは不十分で、機械強度、化学・熱的安定性、合成難度、コストを始めとする多彩な項目を満たす必要がある [15]。これは評価項目としての y が複数存在する、多目的最適化問題である。

現実問題として、すべての材料パラメータ基準を定量化したうえで理想構造を探索することは今のところ不可能である。先述のとおり、一つの物性のデータベースを構築するだけでも数百マンアワー程度の労力を要するうえ、シミュレーションデータでは精度が不足するなどの課題があり、費用対効果が低いからである。

合成難度のような抽象的な指標は定量化そのものが難しい。簡易的なアルゴリズムは報告 [27] されているものの精度が不十分なので、実際の運用時は実験者が手作業で膨大な候補を選別しなければならない。

このように、材料探索の定義化そのものが難しいことは MI の共通課題であるが、筆者らは量子アニーリング技術によって部分的に回避することを試みた (詳細は現在査読中の論文に掲載予定)。

鍵となるアイデアは、教師なし機械学習である。明示的に指標 y を定義する代わりに、予め実験研究者に「好ましい」化学構造の例をいくつかピックアップしてもらう。ここで言う「好ましい」とは、化学的な安定性が高そう、合成が容易そうなどの抽象的な要素をひっくるめた「インスピレーション」であり、ヒューリスティックながら、実践的には有用な基準である。「好ましさ」を兼ね備えた候補であれば、実践レベルの化学構造として利用できる可能性が高い。

「好ましい」特徴をもった化学種をアニーリングによって優先的に抽出させるために、選択された化学構造のバイナリ列 \mathbf{x}_{bin} の特徴を、制限ボルツマンマシン (RBM) によって学習させた。RBM は代表的な教師なし・確率論的機械学習モデル [28] の一つであり、二次形式のエネルギーポテンシャルをもつことから、量子アニーリングと相性が良い。このように、RBM で構

造の特徴を学習させることで、選択された化合物群がエネルギー的に安定となる (≡ アニーラによって選択されやすい) 状態を構築できる。

RBM と回帰ポテンシャルの線形和をもとに量子アニーリングを実施することで、「目的物性 y が大きく、かつ実践面からも好ましい化学構造」を抽出することができる。仮想探索で提案された構造が、実世界でも有用な性能を示すことも、実験的に確認した。本タスクは遺伝的アルゴリズムや連続ベクトル系の既存ソルバーでは対応が難しいと考えられ、量子アニーリング技術と相性の良い課題と位置づけている。

5. さいごに

5.1 将来的に解決すべき (したい) 課題

材料科学者としての筆者 (島山) の主観的な立場から、MI・量子アニーリング分野で解決したい主な課題について述べる。

5.1.1 探索ポテンシャルの定義の自動化

量子アニーリングに限らず、データ科学ツールの普及にはユーザーインターフェイスの拡充が必須である。多くの実験系化学者はプログラミングを不得手としているので、研究現場の課題をいかにしてアニーラで扱える問題形式 (二次形式の探索ポテンシャル) に変換するかが鍵になってくる。材料現象をどのようにしてバイナリ情報へ変換するか、イジングモデルをいかに簡便な手順で定義するかが具体的な課題である。本稿で述べた機械学習を活用したポテンシャルの定義は汎用性に優れるが、回帰性能 (特に、 y が訓練データの範囲外にある外挿条件での予測) には多くの改善の余地がある。

5.1.2 イジングモデルからの超越

MI 研究者が欲するツールを端的に言えば、理想材料やその製法などを探索してくれる汎用性高いソルバーである。最適化したい対象はバイナリ配列ではなく、分子構造や製法のような抽象度の高い情報で、「量子コンピュータが直接、理想的な材料構造や製法を提示してくれるシステム」があればなお良い。一方で、分子構造の自動生成などには深層学習などの表現力の高いモデルが必要とされており、イジングモデルでの対応には質的な限界があるかもしれない。現在の量子アニーリングの枠組みを超えることは重々承知しているが、決定木やニューラルネットワークのようなモデルに対応したソルバーが欲しい。さらに、バイナリのみならず連続値も同時に最適化したい場面も多い。量子技術の詳細は筆者 (島山) にはわからないが、数十年

後にはゲート型マシンなども普及し、上記の技術が広く波及しているのではないかと密かに期待している。

5.2 結言

本稿では、材料科学者がどのように量子アニーリング技術を活用しようとしているかを概説した。材料探索を情報技術によって高速化しようとしている研究者にとって、超並列の特長をもつ量子アニーリングは魅力的なものである。技術的な課題は多いが、分野を跨いだ連携とブレイクスルーにより、量子技術が「次世代」ではなく「現在」の便利なツールとして、社会実装されることを願う。

参考文献

- [1] R. Ramprasad, R. Batra, G. Pilania, A. Mannodi-Kanakkithodi and C. Kim, "Machine learning in materials informatics: Recent applications and prospects," *npj Computational Materials*, **3**, Article number 54, 2017.
- [2] C. Kim, A. Chandrasekaran, T. D. Huan, D. Das and R. Ramprasad, "Polymer genome: A data-powered polymer informatics platform for property predictions," *The Journal of Physical Chemistry C*, **122**, pp. 17575–17585, 2018.
- [3] A. Mannodi-Kanakkithodi, A. Chandrasekaran, C. Kim, T. D. Huan, G. Pilania, V. Botu and R. Ramprasad, "Scoping the polymer genome: A roadmap for rational polymer dielectrics design and beyond," *Materials Today*, **21**, pp. 785–796, 2018.
- [4] N. E. Jackson, M. A. Webb and J. J. de Pablo, "Recent advances in machine learning towards multiscale soft materials design," *Current Opinion in Chemical Engineering*, **23**, pp. 106–114, 2019.
- [5] B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai, X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick and A. I. Cooper, "A mobile robotic chemist," *Nature*, **583**, pp. 237–241, 2020.
- [6] B. Sanchez-Lengeling and A. Aspuru-Guzik, "Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering," *Science*, **361**, pp. 360–365, 2018.
- [7] K. Hatakeyama-Sato, T. Kashikawa, K. Kimura and K. Oyaizu, "Tackling the challenge of a huge materials science search space with quantum-inspired annealing," *Advanced Intelligent Systems*, **3**, 2000209, 2021.
- [8] R. Gomez-Bombarelli, J. N. Wei, D. Duvenaud, J. M. Hernandez-Lobato, B. Sanchez-Lengeling, D. Sheberla, J. Aguilera-Iparraguirre, T. D. Hirzel, R. P. Adams and A. Aspuru-Guzik, "Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules," *ACS Central Science*, **4**, pp. 268–276, 2018.
- [9] K. Hatakeyama-Sato, T. Kashikawa, K. Kimura and K. Oyaizu, "Tackling the challenge of a huge materials science search space with quantum-inspired annealing," *arXiv*, arXiv:2008.03023, 2020.
- [10] T. Blaschke, J. Arus-Pous, H. Chen, C. Margreiter, C. Tyrchan, O. Engkvist, K. Papadopoulos and A. Patronov, "Reinvent 2.0: An AI tool for de novo drug design," *Journal of Chemical Information and Modeling*, **60**, pp. 5918–5922, 2020.
- [11] W. P. Walters and R. Barzilay, "Applications of deep learning in molecule generation and molecular property prediction," *Accounts of Chemical Research*, **54**, pp. 263–270, 2021.
- [12] K. Guo, Z. Yang, C.-H. Yu and M. J. Buehler, "Artificial intelligence and machine learning in design of mechanical materials," *Materials Horizons*, **8**, pp. 1153–1172, 2021.
- [13] K. Kitai, J. Guo, S. Ju, S. Tanaka, K. Tsuda, J. Shiomi and R. Tamura, "Designing metamaterials with quantum annealing and factorization machines," *Physical Review Research*, **2**, 013319, 2020.
- [14] M. W. Johnson, M. H. Amin, S. Gildert, T. Lanting, F. Hamze, N. Dickson, R. Harris, A. J. Berkley, J. Johansson, P. Bunyk, E. M. Chapple, C. Enderud, J. P. Hilton, K. Karimi, E. Ladizinsky, N. Ladizinsky, T. Oh, I. Perminov, C. Rich, M. C. Thom, E. Tolkaeva, C. J. Truncik, S. Uchaikin, J. Wang, B. Wilson and G. Rose, "Quantum annealing with manufactured spins," *Nature*, **473**, pp. 194–198, 2011.
- [15] K. Hatakeyama-Sato, T. Tezuka, M. Umeki and K. Oyaizu, "Ai-assisted exploration of superionic glass-type Li(+) conductors with aromatic structures," *Journal of the American Chemical Society*, **142**, pp. 3301–3305, 2020.
- [16] R. Gomez-Bombarelli, J. Aguilera-Iparraguirre, T. D. Hirzel, D. Duvenaud, D. Maclaurin, M. A. Blood-Forsythe, H. S. Chae, M. Einzinger, D. G. Ha, T. Wu, G. Markopoulos, S. Jeon, H. Kang, H. Miyazaki, M. Numata, S. Kim, W. Huang, S. I. Hong, M. Baldo, R. P. Adams and A. Aspuru-Guzik, "Design of efficient molecular organic light-emitting diodes by a high-throughput virtual screening and experimental approach," *Nature materials*, **15**, pp. 1120–1127, 2016.
- [17] K. Hatakeyama-Sato and K. Oyaizu, "Integrating multiple materials science projects in a single neural network," *Communications Materials*, **1**, Article number 49, 2020.
- [18] A. Capecchi, D. Probst and J. L. Reymond, "One molecular fingerprint to rule them all: Drugs, biomolecules, and the metabolome," *Journal of Cheminformatics*, Article number 43, 2020.
- [19] E. Gibney, "D-wave upgrade: How scientists are using the world's most controversial quantum computer," *Nature*, **541**, pp. 447–448, 2017.
- [20] Github, <https://github.com/dwavesystems/dwave-ocean-sdk> (2022年3月5日閲覧).
- [21] H. Goto, K. Tatsumura and A. R. Dixon, "Combinatorial optimization by simulating adiabatic bifurcations in nonlinear hamiltonian systems," *Science Advances*, **5**, eaav2372, 2019.
- [22] M. Aramon, G. Rosenberg, E. Valiante, T. Miyazawa, H. Tamura and H. G. Katzgraber, "Physics-inspired optimization for quadratic unconstrained problems using a digital annealer," *Frontiers in Physics*, **7**, article 48, 2019.
- [23] H. Nakayama, J. Koyama, N. Yoneoka and T. Miyazawa, "Description: Third generation digital annealer technology," <https://www.fujitsu.com/jp/>

group/labs/en/documents/about/resources/tech/techintro/3rd-g-da_en.pdf (2022年3月5日閲覧).

- [24] 本稿の執筆時点では論文査読中だが、プレプリントと解析コードは公開している。プレプリント: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-5nm8t> コード: https://github.com/KanHatakeyama/anneal_project2
- [25] Zinc, <https://zinc.docking.org/> (2022年3月5日閲覧).
- [26] D. C. Elton, Z. Boukouvalas, M. D. Fuge and P. W. Chung, "Deep learning for molecular design: A review of the state of the art," *Molecular Systems Design &*

Engineering, **4**, pp. 828–849, 2019.

- [27] P. Ertl and A. Schuffenhauer, "Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions," *Journal of Cheminformatics*, **1**, Article number 8, 2009.
- [28] G. Montúfar, "Restricted Boltzmann machines: Introduction and review," *Information Geometry and Its Applications IV*, N. Ay, P. Gibilisco and F. Matus (eds.), Springer, pp. 75–115, 2018