



技術解説

分子構造自動解析装置について

——実験者はただ結晶を回折計に装置するだけで、数日後には分子の立体構造を示して呉れる装置——

角 戸 正 夫*

1. はじめに

およそマテリアルサイエンスからライフサイエンスに至るまで、とに角“物”を作ったり、その性質を調べたりするあらゆる科学研究や工業技術において、すべての研究者達は、たとえ無意識の中にも必らず彼等が取り扱っている物質の中の原子構造や分子の立体構造を頭に書きながら仕事をしていることはいうまでもない。

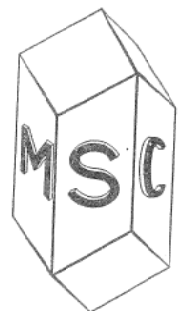
多くの有機化学者や合成化学の研究の中で、“この物の分子の立体的絶対構造さえ判れば、ここは解決するのだが……。”という場面がどんなにか多いことかと想像される。このように今日の化学の研究においては、たとえば金属、アルカリハライドや無機塩類、簡単な鉱物などは研究者はほとんど常識的にそれらの固体中における原子やイオンの立体的配置を頭に書き、またあるいは有機物分子のC, N, Oのまわりの結合や、環状化合物の結合状態などの立体的知識を常に考えながら仕事を進めているのである。

もちろん赤外、紫外分光、磁気共鳴など物理的構造分析の方法の進歩により、部分的に構造をチェックしながら分子全体の構造を知ること今日では比較的楽に行なえるようになってきた。しかしながら、ある一つの有機化学の研究の中で、“どうしてもこの分子全体の形が知りたい”ことが一度や二度は必ず生じ、そしてこの時いつも登場してくるのがX線回折による結晶構造、分子構造の解析である。

ところが、このX線解析という方法が他の物理的手段に比し、恐ろしくやっかいであり、と

ても自分で勉強してまではやれないこと、さらに自分の周辺に専門家が居ない、日本全体でも非常に少ないことなどから、その構造を知りたいという潜在的欲求を持ちながらその研究は大きい回り道をするか、そこで止まってしまうであろう。恐らくこのような有機化合物の分子構造知識の要求に答えた(図1)の広告(J・A・C・S, 4月号, 1975)はこんなことを十分予想していた私でさえ驚いたものである。

MOLECULAR
STRUCTURE
CORPORATION



Crystal Structure
Determination Service

Offering a complete single-crystal X-ray diffraction service:

- Crystal mounting.
- X-ray data collection.
- Solution of the crystal structure.
- Refinement of atomic positions.
- Construction of 3-dimensional scale model.
- Description of experimental procedures.
- Preparation of tables for publication.

さすがにアメリカさんである。例えばC, N, Oが約40個くらいの有機化合物の分子構造解析をこの会社に頼むと、その代金は約100万円也です。

日本の多くの潜在的要求のうちたとえ1年に100の構造解析を依頼するとしてもその費用はざっと1億円である。

ところでここで誤解のないように申し上げておくと、私共がここに述べるX線解析の自動化

* 角戸正夫 (Masao KAKUDO), 大阪大学, 蛋白質研究所所長・教授, 理博, X線結晶学

を考えたのは、この広告を見たからではなく、その何年も前のことである。今日のX線解析学は、電子計算機の進歩により、最もやっかいな実験の一つであるX線回折強度の測定を全く自動化し、その後の計算の速度も数百万倍となっている。現在は解析すべき“物質”によっては専門研究者は解析の各段階の計算の結果が帰ってくるたびに、その深い知識と経験から次の段階への指示さえすればほとんど自動的に分子の形が求められる時代となってきているのである。この時期においてすら、なお専門研究者がやらねばならないのであろうか？

一般の有機化学研究者でも気軽に分子の構造を、自らの手で解明出来ないものであろうか？

これがここ数年来われわれグループの者が考えた素朴な動機なのである。

以下にやや詳しくこの仕事の概要を述べておこう。

2. 結晶解析学の現状と将来

X線回折による結晶解析の方法は、その根本的な難問題として解析の計算中に必要な位相決定法の最終的解決がなされないままに、最近十年の自動回折計や電子計算機の普及によって、その実行速度だけは実験、計算共に急速に向上してきた。

かつて1962年頃 Robertson が「今や複雑な有機化合物（たとえばアルカロイド類）でも2～3ヶ月でその分子構造が解明される時代に入った」と述べたことが、世界中の化学系研究者特に有機化学者に大きい刺激を与え、事実その後有機化学研究者の中から多くの人々が新たにX線解析法を学び多くの業績を挙げている。

しかしながらその多くの人々はも早や有機化学者ではなく、結晶学者となってしまうのである。

結晶解析の中に、高度の知識と熟練さを持った結晶学者が判断すればなんとか解析出来るものと、その解析のための特殊な方法を開発しなければ解析が進まないものとに大別されるが、その判断には深い知識を必要とする。ところが比較的簡単に解析が可能な物質の解析を対象とする限り、結晶学者自身にとってはそれは研究というよりもむしろ単なる技術の行使であり、

全くサービスである。

今日結晶解析法がこのようにルーチン化したからといって、この結晶解析という仕事は、非専門者が気安く実行出来ない高い壁が今なお存在している。すなわち結晶解析の実行の内容の中で、結晶外形から主軸の直感的推定、軸立てから回折像の良否の判断、空間群の知識、回折強度の誤差の判断、各種位相決定法の選択、フーリエや E -map の極点の選択など、機器操作や単なる数値計算を除いた純粹の思考判断部分だけを考えても、ちょっとした簡単な勉強だけでは専門外研究者では到底踏み込めない聖域？として残っているからである。

すなわち結晶解析研究者にとって、現在結晶学が置かれているこの極めて特殊な学術的地位をよく自覚した上で、この分野が他の学術分野へ果たすべき貢献の方法を考え直す時期である。

3. 一貫自動解析プログラム開発の意義

以上述べたことから、最早自動解析の必要については十分理解されたと思う。“この分子の構造さえ判れば、この仕事は早く片付くのだが”という各方面の多くの研究者達がガスクロや赤外、紫外分光を測定するのと同じ気軽さでX線解析によって全構造を自ら解明できるとすれば、現在の化学研究の様相は一変するであろう。

莫大な潜在要求を持つ一般研究者に対して結晶学者が「あなた方が自分で解析をおやりなさい」といえるような方式を早く作り上げることが、一方においては結晶学者が**依頼による解析実験から解放されて**より高度な問題に専念できることにもなる。

結晶解析を囲碁にたとえてみよう。現在知られている重原子法とか確率法など多くの解析の“定法”を碁の“定石”とすれば、結晶学者とは、この“定石”を多く知った上で、その応用布石の直観力が優れている高段者のようなものである。自動解析とは、この定石と応用布石の直観的判断までも含めて、コンピューターアルゴリズムにシステム化したもので、全く碁を知らない人が高段者と同じ力で対戦出来ることである。

しかしながら、特にここで強調したいのは、囲碁の場合素人にとっては、“碁を打って楽しむ”ことに目的があるので、自分の知らない中に計算機で勝っても無意味であるが、一方結晶学の非専門者にとっては、解析すること自体には何んの楽しみもなく、ただ最終結果だけが欲しいのである。コンピュータで囲碁や将棋の常勝プログラムを作ることにもソフトウェアの開発の面での大きい意義があるが、この一貫自動解析プログラムシステムの開発には上述の学術面における実質的効果が莫大であるのに加えて、コンピュータの演算論理の高度利用という面でも重要な意義を持つものである。

私共グループの開発したプログラムの応用が可能な物質について現在まだ各種化学情報の分類や系統化はしていないが、われわれが過去に有機化学研究者から依頼された物質の多くの経験からみて、このシステムによる構造解析の可能性は、分子量が500程度までの物質では恐らく数10%に達するのではなからうかと思っている。また逆にこの方法で“不可能”という結果が出たときは、格子不整、擬対称その他なんらかの構造上の異常や特殊性が存在しているはずである。したがってこのとき始めて結晶学の専門家が介入すればよい。

とに角、潜在要求量のたとえ10%でも解析できれば画期的進歩である。これは決して結晶学、化学のS・Fではなく、今すぐできるものから、誰かがやらなくてはならない現実の要求であると信じている。

第5節には現在までのわれわれグループの開発結果を具体的に説明するが、その前にわれわれが称している“分子構造解析装置”の基本構想を次章に述べておく。

4. 分子構造解析装置

前節までに記した思想に沿って私共が考えたX線回折による分子構造解析法の当面の完全自動化へのすじ道を要約しておく。

この自動化の出発点の条件として次のことを目的とした。

- (1) 操作する人は結晶解析の非専門家である事。
- (2) 解析する物質についての化学的情報(元

素分析・固定核の存在など)がある。

- (3) 四軸型回折計(計算機制御式)を使用する。
- (4) 大型電子計算機が直結されるか、T・S・S—on-lineとする。

まず結晶のX線回折測定の部分では；

従来は結晶解析専門研究者が光学顕微鏡で選んだ結晶を用いて、結晶の良否の判定、晶系・格子型・可能な空間群の決定、強度データの測定を行なう。計算機で制御される自動回折計を用いる通常の実験では、まずX線写真を取り、おおよその格子定数、晶系・消滅則・空間群をきめたのち回折計に移し、その後は小型計算機と全く自動的な対話によって精密な格子定数・結晶の方位などをきめ、強度の連続測定を行なう。この中で写真をとる作業を省略し、また実験者の知識や経験の割り込みをなくして、すべてこの段階を自動的に行なおうとするものである。

これらの仕事を、あらゆる結晶について完全に行うことは本質的に困難な問題もある。ちょっと考えただけでも、その結晶に双晶や超周期構造があれば自動的に決まらないであろう。つまりここで取扱かうのは“通常の”結晶で、頻度の高い晶系・空間群である場合に解析できるシステムであれば充分実用になると考える。

このような立場から、理学電機製四軸型自動回折計を用いて予備的な実験を行なっている。回折計制御のソフトウェアは、理学のものをそのまま使っているが、写真がなくとも晶系・格子定数・可能な空間群を決定することができた。これらを自動化することを目的として必要なアルゴリズムを作成している。頻度の高い正方晶系以下の結晶では可能であると考えている。回折計の制御はミニコンピュータで行なわれており、プログラム言語としてはアセンブラーが用いられているが、このままでは、できないわけではないがソフトウェアの開発に負担がかかりすぎる。FORTRANレベルの言語で制御できることが望ましく、そうしたシステム構成を想定しながら、予備的な実験およびプログラムの開発を行なっている。

結晶解析の自動化は；

この部分だけについていえば、外国でもいくつかのグループでとりあげられており、報告もある (Woolfson ら, Koyama ら). われわれは、これらの成果をふまえて、一貫解析のプログラムシステムを開発しつつある。これは大型計算機が使えることができることであるから、阪大共同利用の計算機を用いて開発を行ない、すでにかかなりの成功例を得ている。これらについて、次節に述べる。

5. 阪大大型計算機, NEAC 2200-700 における自動解析システムの構想と現在までの成果

ここではやや専門的にわれわれのグループの現在開発しているプログラムの概要を紹介しておくが、読者や一般専門研究者はこらは全く御理解不要で、ただこのプログラムを使えば良いので、それでこそ完全自動化の意義がある。

(1) パターソン法の自動化

パターソン関数から構造を解く方法としては、① Buerger による最小値関数の利用, ② Nordman, Nakatsu らによる既知構造を使つてのベクトル・サーチ法, ③ Woolfson, German らによる縮退したベクトルの利用, などが考えられる。①についてはほぼ完成し, ②, ③については開発を進めている段階である。ここでは①について詳細を述べ, ②, ③については大まかな考え方を示す。

最小値関数法:

重原子の座標がわかったときに、フーリエ法を用いて構造を自動的に解く方法はすでに発表されているが、われわれはパターソン関数を利用して、重原子のある場合だけでなく、軽原子 (C, N, O など) のみから成る場合にも構造を解く目的でこのシステムを開発した。

初期入力データはできるだけ少なくしており、格子定数・空間群・ Z , $|F|$ データ, 各種の図の計算領域・化学式などである。ただしこれら入力データは前段階の回折測定から自動的に入れられるもので実験者はその物質の化学組成式, 実験式だけを知っておればよいのである。現在のところ、最終出力としては各原子の重み (原子番号に比例する量であるから、原子種がわかる) とそれら原子の中心の立体座標,

あるいはラインプリンターやドラフターで作図させたり、またブラウン管面上に表示された分子の立体図である。このシステムの JÖB の流れを図 2 に示す。

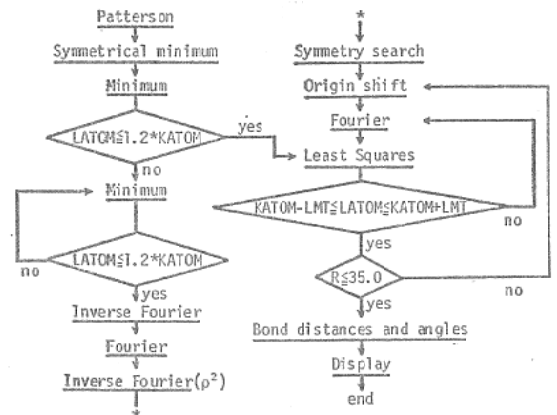


図 2

JÖB の流れは結晶学者に代ってプログラム自身の論理的判断によって行なわれる。たとえば、パターソンを先鋭化する程度をデータの量や重原子を含むかどうかで変化させること、構成原子から期待されるピークの高さを求めること、“重原子”と指定できるようなピークがあるかどうか判断すること、最小自乗法による収斂の判断など、構造解析の過程で通常行なわれる判断をプログラムに盛りこんで自動化の機能を高める努力をしている。

パターソン関数を deconvolute して構造を求める場合の問題点は、偽対称と non-Harker peak を求像ベクトルとして採用したさいのあいまいさであろう。偽対象については、最小値関数を続行する過程において、たとえばある線や面上に配置するようなピーク群を除去していく方法などによって解決している。

第 2 の問題は P2₁ などで、初期の求像ベクトルとして、non-Harker peak を採用したときに起こるような問題であり、軽原子ばかりから成る構造では正しい構造に至らない。この困難を克服するため最小値関数は空間群の対称性を利用せず、P1 として合成し、その後空間群を満足する座標を次の方法で探し、原点を移動することとした。われわれはこの操作を ‘Symmetry search’ と呼んでいる。

次に精密化の段階について述べる。このス

テムには、メッシュで計算された図をフーリエ変換して、各反射の位相を決めるプログラムがある。最終的に得られた最小値関数はこのプログラムによってフーリエ変換され、各反射の位相角が決定される。この結果を使って電子密度図を合成すると、通常のフーリエ法と同じように、より真に近い $\rho(x, y, z)$ が得られるが、この ρ の2乗のフーリエ変換で各反射の位相角の再決定を行なう。これは Sayre の squared crystal の考えをとり入れたものであり、直接法による精密化といえよう。このようにして得られた位相角は前述の Symmetry search の入力となり、原点移動量を決めるのであるが、このときに同価な反射の関係式 ($\alpha_1 = S_m + F_m \alpha_m$) を利用しておのおのの組の位相角を比較し、ずれの大きい反射を除くこととし、ずれの小さな反射の位相角を平均して用いる (原点移動による精密化)。このようにして得た位相角を用いてフーリエ合成を行ない、えられたピークの高さの比較より有意なピークを受け入れ次の最小自乗法の段階に達する。ここでは $f = \exp(-2.4 \sin \theta/h)$ なるユニタリ構造因子を用い、温度因子は固定とし、各ピークの占有率 (あるいは原子番号) と座標 (x, y, z) を対角近似で精密化する (最小自乗法による精密化)。最高4サイクル繰り返すようにしており、その間に占有率の低くなったピークは順次取り除いている。

このシステムを適用して分子構造を完全自動的に解析した例の一部を表1に示す。

既知構造を利用するベクトルサーチ法:

結晶が、リジッドな既知の原子団、たとえばベンゼン核など、を含む場合、これを利用してベクトルサーチするプログラムシステム-RICS-が開発された。このシステムを自動化する方向で手直しを行なっている。

現在の計画では異種の既知構造を2種類まで利用出来るようにし、全体として5個の既知構造が使えるようにする予定である。

縮退したベクトルの利用:

Germain と Woolfson は縮退したベクトルを利用してパターン関数を deconvolution する方法を発表している。現在、最終的なデバッグは完了していないが重原子を含まない場合の解析に有効であろう。

(2) 直接法

直接法のプログラムはいくつも作られており、各研究グループは、そこでの経験を折りこんで、いくぶん修正して使っているものようである。自動化をはっきり意識して開発しているグループも多い (Woolfson, Koyama)。その内特に MULTAN (Woolfson) が多くの成功例を生んできたので、これを基幹としてシステムを作成した。

以上現在整備されたプログラムの内容を簡単に説明したが、これら(1), (2)の各部分プログラ

表 1

化学式 ¹⁾	空間群	格子定数	最終の最小値関数		Symmetry Search でのピーク数	フーリエ最小乗法の回数	構造解析に要した時間 ³⁾	R 値 ⁴⁾ (%)
			重ね合せ回数	ピーク数 ²⁾				
MnCl ₂ ·C ₂ N ₂ O ₆	P2 ₁	a=9.92, b=8.56 c=6.84, β=106.8°	3	10	3	2	9	11.9
MnCl ₂ ·C ₂ NO ₄	P2 ₁ /a	a=16.78, b=5.61 c=8.40, β=90.2	4	44		1	7	22.4
C ₉ N ₃ O ₄ S	P2 ₁	a=7.17, b=6.13 c=15.0, β=90.8°	3	27	1	2	12	21.0
C ₁₂ N ₂ O ₅ S ₂	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	a=17.40, b=10.57 c=9.4	6	68	1	2	25	18.8
PdC ₂₄ N ₂ O ₆	C2/c	a=23.82, b=9.22 c=24.02, β=104.6°	9	87	2	3	30 ⁵⁾	14.2
C ₈ NO ₂	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	a=8.53, b=7.91 c=6.80	6	25	1	1	12	17.8

1) 水素原子は含まない

2) 単位格子内のピーク数

3) NEAC 2200-700 による

4) 解が得られたときのR値

5) 概算である

ムを総合してある結晶について最適解析法をプログラム自からが選出して実行する段階にまで進めることを目標としている。

6. おわりに

以上、分子構造自動解析装置およびそのソフトウェアの基本的構想とその実施例などについて述べたが、これらはやっとその緒について過ぎず、更に膨大でより完全なシステムにまで達成するには道はまだ遠い。

しかしながら現在の段階でも回折計と電子計算機の事情が許せば、MSC 社の事業に近い成

果は十分できるのではないかと考えている。

最後に本研究グループの全員を紹介しておく、阪大蛋白研：角戸正夫・田中信夫・松浦良樹。阪大工学部・石油教室：笠井暢民・安岡則武・甲斐泰。

また、本システム開発計画の初期に協力された名大・工・芦田玉一教授、研究開発使用を許可された阪大大型計算機センター、さらに研究奨励金を交付された日本情報開発協会らに対し感謝の意を表しておく。