# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

コンピュータを利用したドラッグデザイン 特集号

日本化学会情報化学部会

Volume 12, Number 1 January 1994

# 目 次

特集:コンピュータを利用したドラッグデザイン			
特集にあたって	編集幹	事	2
Where are we going to ? A view point of a CADD scientist	大田	雅照	3
リードジェネレーションを目的とする新しい計算機手法	西端	芳彦	7
PLS法とニューラルネットワーク法によるQSARモデリング		清	11
CoMFA法における統計学的基礎-PLSとその周辺技術		幸雄	15
C o M F A 法の実用性と問題点	西村	民樹	19
コンピュータによるドラッグ・デザイン:新しい課題は何か	神沼	二眞	23
部 会 行 事		•••••	27
第16回情報化学討論会 報告		ter to	
コンピュータ薬物設計についての1日講演会			
将来の産業基盤技術としてのコンピュータケミストリー -新化学発展協会での調査研究を通じて	<del>*</del> *#	由厶	20
		尿王	39
文 献 紹 介			46
新刊紹介:Neural Networks for Chemists (田辺 和俊)			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
コンテンツ・リスト:			i di. Lina
Journal of Chemical Education (Vol.70, No.10)			
Computer & Chemistry (Vol.17, №4)			
Journal of Chemical Information and Computer Sciences (Vol.33,	Nov./	Dec.)	
Journal of Molecular Graphics (Vol.11, No3~4)			
Journal of Computational Chemistry (Vol. 14, No.10~12)			
Quantitative Structure Activity Relationships (Vol.12, No.3)			
Perspectives in Drug Discovery and Design (Vol.1, No.1)		+ 1 +	

# 特集・コンピュータを利用したドラッグデザイン

# 特集にあたって

昨年一月号(Vol.11, No.1)に「コンピュータを利用したドラッグ・デザイン」の特集を企画したところ、一部の読者の方々より御好評を戴きましたので、再度本号に第2弾の特集を組んでみました。幸い、昨年、情報化学部会ワークショップ(平成5年9月7日)が開催されましたので、本特集では、その講演内容を、講師の方々に御執筆戴きました。あいにく参加されなかった会員の方々にも役立てて頂くことを願っております。また、国立衛試の神沼先生にも御無理申し上げて、この分野での新しい課題について御投稿戴きました。

御執筆頂きました皆様に心より感謝致します。

(編集幹事)

以下に、紙面を借りて、9月7日開催の情報化学部会ワークショップの開催状況を報告をさせて頂きます。

近年、化学企業に於ける研究開発にコンピュータ・ケミストリーを適用する試みが盛んである一方、実際に利用する研究者が、個々の手法の基礎的な理論背景を学ぶ機会が未だ少なく、『第一線若手研究者によるコンピュータケミストリー活用事例~ドラッグデザイン分野での有効活用例とその課題~』と題したワークショップを企画実施しました。

コンピュータ・ケミストリーの適用は、製薬企業で特に勢力的に実施されており、その活用歴も一般化学企業に比べて古いものです。そこで、今回の講師は、実際に製薬会社で薬物設計に利用している最先端の若手研究者の方々にお願いし、最近話題となっている手法を中心に、基礎から応用まで講演して頂きました。

開催当日は、企画した世話人側の当初の予想を大きく裏切り、企業研究者を中心に62名(募集定員50名)の方々が参加しました。会場の化学会館6階大会議室が狭いくらいで、後部席の聴講者にはOHPが十分見えなかったのでは、と世話人としては恐縮する程でした。

講演内容に関しては、本誌次頁以降に講師の方々に執筆して頂いたものを掲載しましたが、DE NOVO DESIGN・PLS 法・CoMFA 法 と言った、最近、話題の手法を取り上げました。参加者の数からも想像して頂けるように、会場は熱気に包まれ、解かりやすく迫力のある講演をされた講師の方々に対して、活発な聴講者からの質疑が交わされ、午前10時から午後5時までの開催時間が瞬く間に過ぎました。

引き続き、5時から開催した懇親会にも多くの方々が出席され、講師を囲んで大いに盛り上がっていました。

因みに、今回のワークショップを契機に情報化学部会部会への会員となられた方々 (10名以上)も多かったことを付け加えておきます。

最後に、本紙を借りて、お忙しい業務の合間を縫ってワークショップの講師を勤めて 下さった方々にお礼申し上げると共に、他にも御協力頂いた方々に感謝致します。

[世話人:三戸邦郎(三井東圧化学),藤原嚴(大日本製薬),宮下芳勝(豊橋技科大)]

# Where are we going to? A view point of a CADD scientist.

中外製薬 富士御殿場研究所 研究業務部 大田 雅照

#### はじめに

1960年台に提唱された QSAR 以来,コンピュータの飛躍的な発展とともに多くの理論的な構造活性 相関解析手法・立体構造に基づいた薬剤設計手法が発展してきた。 ここでは,これらの中でも最近出 現してきた de novo design 手法の簡単な使用経験について述べる。

#### CADD の現状

現時点において、Computer-Aided Drug Design (CADD) が創薬に対して貢献できる技術領域を Table 1 にまとめてみた。 これらは薬剤の標的となる receptor (酵素も含む) あるいは receptor と薬剤の複合体の立体構造が既知の場合と未知の場合に大きく分類することができる。 また、薬剤がどのような因子により活性を発現しているかを解析する解析手法と、どのような構造が活性候補化合物であるかを提示する示唆型の手法があるともいえる。

# Table 1. Contribution of CADD methods 3 dimensional structure of the target of the drug (receptor, enzyme, ...) is

unknown known

QSAR Computer-graphics
Active Analog Approach Docking Study
Free Energy Perturbation

3D Search 3D Search

de novo design de novo design

例えば、Free Energy Perturbation, CoMFA などはそれぞれ receptor 構造既知及び未知における解析手法であり、示唆型の手法としては 3D Search, de novo design などがある。 解析手法をもちいることによりその活性因子を明らかにし、そこから人間の考えにより新しい薬剤をデザインするという手法がこれまでの CADD の方法の主流であった。 例えば CoMFA 法は薬物の立体構造と生物活性を直接結び付けることができるので大変有用な手法であるが、CoMFA 法そのものが次に合成すべき化合物を指し示してくれるわけではない。 しかし、最近の新しい流れとしてコンピュータが活性候補化合物を提示するという手法が現われ始めてきた。

その一つの手法として3D Search (3 次元検索)がある。 この3D Search も receptor の立体構造が既知及び未知の場合に分類可能である。 例えば、receptor の立体構造が既知の場合に使用できるシステムとしては Dock <sup>1)</sup>, CAVEAT <sup>2)</sup>, CLIX <sup>3)</sup>, Foundation <sup>4)</sup> などがあげられる。

一方、receptor の立体構造が未知の場合に使用できる 3 次元検索システムとしては MOLPAT 5, ALADDIN 6, 3DSEARCH 7 などがあり、欧米の製薬企業を中心にして開発されてきた。 商業用の 3D Search システムとしては MACCS 3D50, CHEM-X 70, 3DB Unity 10, Catalyst 111 などがある。 これらの 3 次元構造検索システムは、薬物が target の活性部位で構造変化を起こす可能性があることを考えるならば、検索の際にその化合物が本来持っている立体構造的な柔軟性も考慮して検索条件 (pharmacophore)をみたす可能性のある化合物を同定できることが望ましい。 3DB unity 2 Catalyst はデータベース中に格納されている立体構造のほかにその化合物がとりうるコンフォメーションをも考慮して 3次元構造検索が可能であるということを特徴としている。 CHEM-X は真空中で予め化合物のコンフォメーション解析をしてエネルギーが低くなるような構造を複数個データベース中に格納しておくという方法をとっているようである。

#### de novo design

de novo design は、receptor の構造や pharmacophore の情報をもとにしてソフトウェアが新規構造を提示するという手法である。 構造の生成は原子を一原子づつつなぎ合わせていく atom-by-atom 型と fragment をつなぎ合わせていく fragment-by-fragment 型がある。 atom-by-atom 型としては、LEGEND <sup>12)</sup>、GenStar <sup>13)</sup> などが、fragment-by-fragment 型としては、LINKER <sup>14)</sup>、GroupBuild <sup>15)</sup>、SPROUT <sup>16)</sup>、GROW <sup>17)</sup>、MCSS/HOOK <sup>18)</sup> などの多くのシステムが報告されている。 今回 de novo de-

sign ソフトウェア Ludi 及び Leapfrog を使用してみたのでその経験を簡単にまとめてみた。 Ludi

Ludi は Böhm により開発されたシステムである。<sup>19)</sup> fragment を順次つなぎ合わせて化合物を造っていくタイプのソフトウェアで、receptor 構造が既知の場合も未知の場合にも対応している。 receptor 構造が既知の場合には、receptor の立体的・化学的な特徴に対して相補的な部位(Interaction Site)をもとめ、その相補的な部位にうまくあてはまるような fragment を活性部位中に位置づける。 そして、まだ満たされていない Interaction Site があればそれを満たすような fragment をさらにつなぎ合わせていく。 Interaction Site には水素結合のドナー・アクセプター、疎水的相互作用としての lipohilicaliphatic, lipophilic-aromatic の4種類がある。 Ludi は経験的な Score をもちいて fragment の善し悪しを判断する。 receptor 構造未知の場合には、活性化合物の重ね合わせを行い、化合物の原子位置をそのまま Interaction Site とし、 Score 計算にも各 fragment の重なり体積を考慮する。

#### Leapfrog

Leapfrog は Tripos 社の Cramer らが開発しているソフトウェアである。<sup>20)</sup> Leapfrog も fragment を順次つなぎ合わせて化合物を造っていくタイプのソフトウェアで、receptor 構造が既知の場合も未知 の場合にも対応しているが、Ludi が Interaction Site を満たしているかどうかということを基準にしているのに対し、Leapfrog は "Binding Energy" を計算し、その "Binding En-

ergy"が低いものを選択していくところが異なっている。 "binding energy"

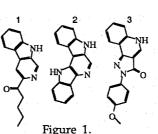
はいわゆる非結合エネルギーであり、経験式による solvation energy を含ませることも可能である。 receptor 構造が未知の場合には CoMFA により得られた Field の値をもとにその位置が立体的あるいは静電的に好ましいか反発的であるかを割り振り、それに基づいて "binding energy" を算出する。

#### 応用例

ここからは Ludi と Leapfrog を実際に 使ってみた感触について述べようと思う。

本来ならばこれらのソフトウェアにより出力された化合物について生物実験をおこないその結果を論じるのことが好ましいのであるが,ここではある条件のもとでこれらのソフトウェアがどのような出力をするかということしかおこなっていないことを指摘しておく。

Benzodiazepin Receptor Inverse Agonist: ここで示す例は,薬剤の target の 3 次元構造が未知の場合の de novo design の応用例である。 ここでは Ludi を適用した例について述べる。 文献 21) には大きく分けて 3 つの基本骨格を持つ化合物が存在する。 これらより各基本骨格ごとにより活性の高い化合物 1,2,3 を選び出した (Fig. 1)。 重ね合わせは Fig. 2 のようにおこ



3 Highly Active Compounds

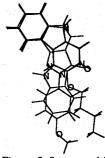


Figure 2. Superposition of the 3 highly active compounds

Figure 3. Compounds generated by Ludi

Figure 4. Transformations suggested by Ludi

なった。 これらの重ね合わせモデルより Ludi に活性 fragment を提示させると Fig. 3 のような化合物群が得られる。 この中には  $\beta$  carboline 骨格が含まれていた。

この中の indole を選び Ludi に 骨格変換を提示させると Fig. 4 の ような骨格変換が示唆される。 β carboline 骨格を選びさらに置換 基変換・構造変換をおこなわせる

Figure 5. Compounds generated by Ludi

と Fig. 5 のような結果となる。 この中には重ね合わせた 3 化合物とは異なる化合物で文献中で高活性であるという化合物が含まれていた。

Ristocetin: Ristocetin は vancomycin 系の glycopeptide である。 バクテリアの細胞壁のペプチドの C 末端の -L-X-D-Ala-D-Ala というシーケンスに結合することが知られており、そのモデルペプチド

の N-acetyl-D-Ala-D-Ala との相互作用が NMR により検討されている (Fig. 6)。 <sup>22)</sup> Ristocetin の糖を除いた構造 (Fig. 6) を vancomycinの X 線結晶解析結果 <sup>23)</sup> と分子 モデリングをもちいて作成し Ludi と Leapfrog を実行してみた。 Leapfrog の 結果を Fig. 7 に, Ludi の結果を Fig. 8 に 示す。

Figure 7. Compounds generated by Leapfrog

Figure 6. Model compound of Ristocetin and its interaction with peptide N-Acetyl-D-Ala-D-Ala

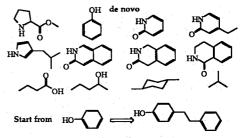
Figure 8. Compounds generated by Ludi

Transthretin: Transthyretin (TTR) は thyroid hormon の生体内輸送に関連する蛋白質で、その他にも penicillin, salicylates, steroids, flavonoids など多くの化合物と結合することが知られている。 TTR と 3,3'-diiode-L-Thyronine (3,3'-T<sub>2</sub>) との複合体の X 線結晶解析結果 <sup>24)</sup> をもちいて Ludi を適用してみた。 その結果を Fig. 9 に示す。

#### 結果及び de novo design ソフトウェアの展望

今回の応用例について簡単な評価を行なってみる。 まず、生成された化合物についてはエネルギー的になるべく低いもののほうが一般的には好ましいが、今回の出力例はエネルギー的にはそれほど高く

ないものが出力されていた。 生成された化合物の不斉中心については一般的に少ないほうが望ましいが、多くの不斉中心をもつような化合物は得られなかった。 今回の範囲内では化学的にみておかしな結合・化合物は出力されてこなかった。 一般的に分子量が小さいほうが望ましいことが多いが今回の範囲内では低分子量化合物が得られていた。 あまり複雑な環は出力されないほうが望ましいが、今回の範囲内ではあまり複雑な環は出力されてこなかった。 これらの適用例については本来な



Figire 9. Compounds generated by Ludi

らば生物学的実験を行なうことが好ましいが今回はこれを行なっていないので、これら出力された化合物が結合能をもっているかどうかについては明らかではない。 出力される化合物の新規性・特許性については、医薬品の場合構造それ自身が新規であるかということと同時に望みとする生物活性をもっているかどうかも重要になる。 したがって今回は生物学的実験を行なっていないのでこれについても判定できない。

以上の結果から以下のような感想を得た。 (1) 生成される化合物の新規性は fragment の組み合わせにより得られる。 (2) 現状では、合成の容易さ・化学的安定性・生体内動態・安全性など医薬品として備えるべき因子については、 fragment を選択し、つなぎ合わせていく過程で人間が判断することによりとりいれていくしかない。 (3) fragment として rigid なものを登録しておくことによりコンフォメーションを制限した化合物を生成できる可能性がある。 (4) de novo design ソフトウェアの「律速段階」は得られた化合物あるいは fragment の評価・選択である。 (5) (4) を的確に実行するためには薬剤と receptor との相互作用をいかに正確にかつ定量的に評価できるかにかかっている。

これらをふまえると de novo design ソフトウェアは、コンピュータが receptor や pharmacophore の構造情報に基づいて構造を生成可能になったという意味で、やっと第一段階に到達することができたと考えるのが適切であろう。 今後は「医薬品としての"Design Principle"」をいかにソフトウェアの中に内蔵させられるかが重要な課題であると考えられる。

#### 謝辞

Ludi を使わせてくださった狩野敦氏をはじめとする菱化システム(株)の皆様, Leapfrog の β version の使用を許していただいた米国 Tripos 社の Dr. Cramer に感謝の意を表します。 参考文献

1) Kuntz, I. D. et al., J. Mol. Biol., 161, 269-(1982) 2) Bartlett, P. A., et al., In Roberts, S. M. (Eds.) Molecular Recognition: Chemical and Biological Problems, Royal Society of London, 1989, pp 182-196 3) Lawrence, M. C., et al., PROTEINS: Struct. Funct. Genet., 12, 31- (1992) 4) Ho, C. M. W. et al., J. Comp.-Aided Molec. Des., 7, 3- (1993) 5) Gund, P., Progr. Mol. Subcell. biol., 5, 117-(1977) 6) Martin, Y. C. et al., Tetrahedron Comput. Methodol., 3, 15-25 (1990) 7) Sheridan, R. P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 8165- (1989) 8) Molecular Design Ltd., San Leandro, CA., U.S.A. Chemical Design Ltd., Oxford OX2 OJB, U.K. 10) Tripos Associates, St. Rouis, MO., U.S.A. corporation, Mountain View, CA., U.S.A. 12) Nishibata, Y. et al., Tetrahedron, 47, 8985-(1991) 13) Rotstein, S. H. et al., J. Comp.-Aided Molec. Des., 7, 23-(1993) 14) 井上ら、第 19 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集、pp316-319、1991、111 15) Rotstein, S. H. et al., J. Med. Chem., 36, 1700-(1993) 16) Gillet, V. et al., J. Comp.-Aided Molec. Des., 7, 127-(1993) 17) Moon, J. B. et al., PROTEINS: Struct. Funct. Genet., 11, 314-(1991) 18) a) Miranker, A. et al., PROTEINS: Struct. Funct. Genet., 11, 29- (1991). b) Eisen, M. B., et al., PROTEINS: Struct. Funct. Genet., (Submitted) 19) a)Böhm, H. J., J. Comp.-Aided Molec. Des., 6, 69- (1992). b) Böhm, H. J., J. Comp.-Aided Molec. Des., 6, 593- (1992) 20) Tripos Associates, St. Rouis, MO., U.S.A. 21) Allen, M. S., et al., J. Med. Chem., 33, 2343- (1990) 22) Waltho, J. P., et al., J. Am. Chem. Soc., 111, 2475- (1989) 23) Nagarajan, R., et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 7896- (1988) Wojtczak, A. et al., J. Biol. Chem., 267, 353- (1992)

#### リードジェネレーションを目的とする新しい計算機手法

- de novo generationを中心に -

田辺製薬(株) 西端 芳彦

【はじめに】 医薬品の開発は、目標とする薬理活性を有するリード化合物を見出すリードジェネレーションと、リード化合物に修飾を加えてよりよい化合物を得るリードオプティマイゼーションの 2 つの過程からなっている。新規性の高い医薬品を開発するためには新規なリード化合物を得ることが必須であるが、今までそのための論理的・合理的な方法論は存在せず、偶然の発見を期待して膨大な努力が費やされてきた。

近年、生化学の発展によって、薬理活性を発現する生体内プロセスは分子レベルで解明されるようになってきた。X線結晶学の進歩によって、薬物の標的となる受容体分子の立体構造が明らかになる場合も少なくない。こうした知見に基づいて分子を設計することによって、論理的なリードジェネレーションが可能になると期待されるところから、受容体の立体構造に基づく分子設計手法の研究は、ここ数年非常に盛んになりつつある。

X線結晶構造解析によるタンパクの構造決定自体は数十年の歴史を持っているが、得られたタンパク構造は今まではほとんど既知リガンドの類縁化合物の評価に活用されるだけであった。しかし近年、タンパクの構造に基づいて新規リガンドを設計するde novo designのための手法が提案され、急速に研究が進展している。De novo designの方法論としては、現在のところ3次元データベースを用いる手法と、計算機による化学構造の自動生成を行う手法との2種類が考えられる。3次元データベースを使用する手法とは、化合物の立体構造のデータベースに対して、受容体の結合部位の立体構造に対応する条件で検索を行うことにより、標的とする受容体と結合するような新規骨格を見出すというものである。一方、自動生成による手法とは、受容体の結合部位にフィットするような構造を計算機に組み立てさせるというもので、de novo generationとも呼ばれている。3次元データベースについては既によいレビューもあることからde0、ここではde0 novo generation手法について紹介する。

【De novo generationの手法】 薬物が標的とする受容体分子の立体構造が既知の場合には、その受容体分子と複合体を形成するようなリガンド分子を設計することで、リード化合物の候補となり得る化合物が設計可能であると考えられる。こうしたリガンド分子は、タンパクの薬物結合部位と形状的・静電的に相補的であるとともに、水素結合・疎水相互作用によって複合体を安定化しなければならない。このような複雑な条件を満たす新規構造を人間が考え出すことは困難であり、こうした化学構造の提案は計算機による網羅的な探索に適した問題といえる。

計算機による化学構造の自動生成には、組み合わせの爆発という問題が存在する。生成する化学構造の原子数をnとすると、構造生成のコストはおそらくO(n!)程度であると予想される。また原子数が増えると可能な化学構造の数が膨大になるだけではなく、その大部分は化学的に見て無意味な構造となる。従って実用的な速度で構造自動生成を行うには効率的な枝刈りの手法が不可欠である。

現在、表に示したように数々の手法が提案されている。これらの手法は大きく分けて、fragment法とatom by atom法に分類することができる。Fragment法は、あらかじめ用意した部分構造(fragment)を組み合わせることにより化学構造を生成する。構造生成の単位が大きいためatom by atom 法に比べて高速な構造生成が可能であり、またfragmentとして官能基や安定な環構造といった化学的にみて妥当な構造を組み合わせるため、化学的に無意味な構造の発生を抑制することができる。Fragment法で

生成される構造の多様性と計算速度は、用意されたfragmentの数や種類に大きく影響される。多様な構造を得るためには、多種多様なfragmentを用意する必要があるが、それに比例して計算時間も増大する。Atom by atom法では、原子を1個ずつ組み立てて構造を生成する。この方法では原理的には全ての可能な原子の組み合わせが生成されるので、fragment法に比べて多様な構造が得られる。実際には可能な全ての構造を網羅していたのでは、膨大な計算時間を要し、また得られた構造の大部分はリード化合物提案という目的からは無意味な構造となるため、さまざまな枝刈りのテクニックが使用される。

表1:各種のde novo generation手法

プログラム名	開発者	en en grande de grande	手法。
•	Lewis, Dean	U. Cambridge	Special
GROW	Moon, Howe	Upjohn	Fragment
MCSS	Caflisch, Miranker, Karplus	Harvard U.	Fragment
LUDI	Böhm	BASF	Fragment
GenStar	Rotstein, Murcko	Vertex Pharm.	Atom by atom
GroupBuild	Rotstein, Murcko	Vertex Pharm.	Fragment
SPROUT	Gillet et al.	U. Leeds	Fragment
LEAPFROG	Cramer III	Tripos	Fragment
LEGEND	Nishibata, Itai	U. Tokyo	Atom by atom
LINKER	Inoue, Itai	U. Tokyo	Special

以下に各手法について簡単に紹介する。既に商品化されているLUDI及びLEAPFROGについては、 別項に詳しく紹介されているため、ここでは割愛する。

Lewis、Deanらの手法 De novo generationによって化学構造を発生させる具体的な手法についての最初の報告はLewis、Deanによるものであった<sup>2,3,4)</sup>。彼等の戦略は、まず結合部位のキャビティに当てはまるような化学グラフを発生させ、次にグラフの頂点に適当な原子を割り当てるというものである。化学グラフを発生させる際に上述の組み合わせの爆発を避けるため、正六角形格子あるいはダイアモンド格子をキャビティに重ねて、格子上に化学グラフを発生させるという方法を取っている。この方法では極めて迅速に化学グラフが生成されるが、正六角形格子の場合には平面の化学グラフ、ダイアモンド格子の場合にはsp3だけからなる化学グラフしか生成できないという問題がある。

こうして得られた化学グラフにfragmentを対応させることによりグラフの各頂点に原子を割り当てる。ここで使用するfragmentは $3\sim 5$ 原子からなる鎖状のfragmentと縮合環を含む各種の環構造である。これらのfragmentはCambridge構造データベースから切り出され、またこのfragment毎に計算した原子電荷を用いることで分子全体の電荷分布が精度よく見積もれることが示されている。

このようにDeanらは彼等の戦略に基づく構造生成における各種の問題点について報告しているが、システム全体やそれによって実際に得られた構造についての報告はない。彼等は他の方法とは大きく異なった戦略を取っているので、その結果には大いに興味が持たれるところである。

GROW Moon らはfragmentを組み合わせて構造生成を行うプログラムGROWを開発した5,6)。彼等の

報告にある計算例では、fragmentとしてアミノ酸を使用して、ペプチド性リガンドの構造生成を行っている。fragmentとするアミノ酸はあらかじめ配座解析を行い、各アミノ酸毎に上位  $300\sim100$ 0のエネルギー極小配座を取り出しておく。1つめのアミノ酸は、複合体のX線解析で得られたアミノ酸の位置を使用するか、あるいはドッキングスタディによって安定位置を決定する。2つめ以後のアミノ酸は、用意したfragment(この場合には 20 種 $\times$  300 conformer)を現在のペプチドにつないで、各種相互作用エネルギーを評価し、上位 10 個についてさらに次のアミノ酸を検討する。こうして得られた $10^{10}$  個のリガンド構造から、結合エネルギーの評価によって安定な複合体を形成するリガンドを選択する。ポリペプチドを生成する手法としては興味深いものがあるが、このまま一般の有機化合物の構造生成に適用したのでは計算量が大きすぎると思われる。

Multiple Copy Simultaneous Search Karplusらはタンパクの結合部位付近でのfragmentの局所的な最安定位置を見出す手法Multiple Copy Simultaneous Search (MCSS)を開発し、この手法を利用してde novo generation を行う方法について報告している<sup>7,8</sup>)。MCSSでは、注目しているタンパク近傍の領域内にランダムに位置・方向を決定した多数のfragmentのコピーを配置し、それらのエネルギー最小化を行うことで多数の局所的な安定位置を同時に見出す。HIV-1 Aspartic Proteinase に対する適用例では、ペプチドの主鎖に相当するN-methylacetamideと、各アミノ酸の側鎖にそれぞれ対応するfragmentの安定位置を見出し、それらをつなぎ合わせることでペプチド性阻害剤の設計を行っている。

GenStarとGroupBuild Rotsteinらはatom by atom 法による構造生成プログラムGenStar  $^{9}$ )及びfragment 法によるGroupBuild  $^{10}$ )の 2 つの手法を提案している。GenStarはsp3原子を組み立てることによって化学グラフを生成し、次に静電ポテンシャルに基づいてそのグラフの頂点に原子を割り当てる。化学グラフの組み立てに際しては結合の伸縮や結合軸の回転を考慮している。GenStarはsp3からなる構造しか生成出来ないという問題点があるため、彼等はfragment法による構造生成プログラムGroupBuildを開発した。GroupBuildでは、ドッキングスタディやタンパク側の結合に関与する原子を指定した自動生成等の方法で最初のfragmentを用意し、構造中の水素をfragmentで置き換えることで構造を組み立てていく。fragmentを組み立てる際には結合軸を回転させてエネルギー評価を行い、安定な構造を選択している。

【LEGENDとその応用】 筆者らは、atom by atom 法に基づく構造生成プログラムLEGENDを開発した $^{11,12)}$ 。LEGENDは、タンパクの指定した水素結合部位と水素結合を形成するように最初の原子を決定し、そこに原子を1つずつ追加していくことにより構造を生成する。追加する原子の種類は乱数と原子位置の静電ポテンシャルで、ねじれ角は乱数で決定し、エネルギー評価による選択を行う。また出発構造を指定した計算や、水素結合の形成を優先した構造生成も可能である。

このプログラムを大腸菌由来ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)に対して適用し、リガンドの構造生成を行った。DHFRはmethotrexate、trimethoprimを始め数多くの阻害剤が知られているが、多くの阻害剤が共通構造として持つ2,4-diaminopyrimidineは、Asp27のカルボン酸やタンパク近傍の水と水素結合を形成し複合体形成に必須であると考えられる。そこでその2,4-diaminopyrimidineの一部(4原子)を初期構造として与えた構造生成を行い、図1の結果を得た。図のように生成構造は結合部位キャビティにフィットし複数の水素結合が形成されている。ここで得られた構造のいくつかは既知阻害剤に類似の骨格を有しており、この手法で実際にリガンドとなり得る構造が得られることがわかる。またその後、LEGENDから出力されたDHFR阻害剤としては新規な骨格を有する化合物について、実験的な確認も行われている13)。

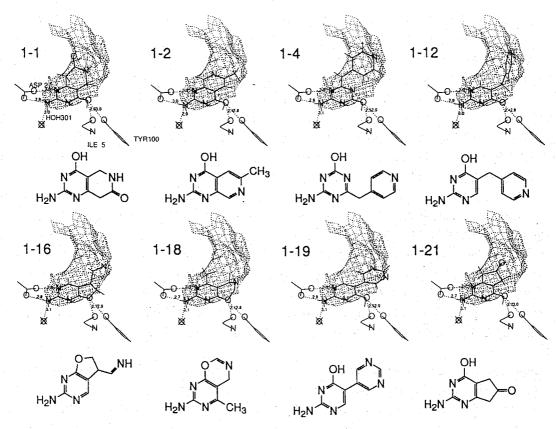


図1:大腸菌由来ジヒドロ葉酸還元酵素に対する適用例

【まとめ】 リードジェネレーションの手段として、タンパクの立体構造に基づいてリガンドを設計するde novo generationはさまざまな手法が提案されており、計算速度や結果の多様性などにそれぞれ特徴を持っている。今後の方法論の発展によってますます有力な手法となるものと期待される。

#### 【参考文献】

- 1) Martin, Y.C. J. Med. Chem. 1992, 35, 2145
- 2) Lewis, R. A. and Dean, P. M. Proc. R. Soc. Lond. 1989, B 236, 125
- 3) Lewis, R. A. J. Comput.-Aidied Mol. Design 1990, 4, 205
- 4) Chau, P.-L. and Dean, P. M. J. Comput.-Aidied Mol. Design 1992, 6, 385
- 5) Moon, J. B. and Howe, W. J. PROTEINS: Struct., Funct, and Genet. 1991, 11, 314
- 6) Moon, J. B. and Howe, W. J. Tetrahedron Comput. Method. 1990, 3, 697
- 7) Miranker, A. and Karplus, M. Proteins: Struct., Funct., and Genet. 1991, 34, 29
- 8) Caflisch, A., Miranker, A. and Karplus, M. J. Med. Chem. 1993, 36, 2142
- 9) Rotstein, S. H. and Murcko, M. A. J. Comput.-Aided Mol. Desin 1993, 7, 23
- 10) Rotstein, S. H. and Murcko, M. A. J. Med. Chem. 1993, 36, 1700
- 11) Nishibata, Y. and Itai, A. Tetrahedron 1991, 47, 8985
- 12) Nishibata, Y. and Itai, A. J. Med. Chem. 1993, 36, 2921
- 13) 斎藤,西端,板井 第21回構造活性シンポジウム講演要旨集 1993 徳島, 329

# PLS法とニューラルネットワーク法による QSARモデリング

興和株式会社 東京研究所 長谷川清

[はじめに] 新しい医薬品を開発する過程において、薬物設計は重要なステップとなっている。したがってより効率的・合理的な薬物設計が望まれている。

薬物設計には、現在のところ3つの異なるアプローチが考えられる。一つは、これまで有機合成化学者に蓄積されてきたBioisoster(生物学的同等体)などの経験に頼るConventional Design、一つは重回帰式やパターン認識などのQSAR(定量的構造活性相関)モデルによるModelling-Based Design、一つは高分解能NMR法やX線解析から得られる構造や相互作用の情報に基づくStructure-Based Designである。

本研究では、Modelling-Based Designで最近多く使われるパターン認識の手法のうちPLS(Partial Least Squares) 法とニューラルネットワーク法を紹介し、実際の応用例(エンドセリン拮抗剤と抗真菌剤のQSAR)でいかにそれが利用できるかを述べてみたい。

[エンドセリン拮抗剤のQSAR解析とPLS法] エンドセリン(ET)は21個のアミノ酸からなるペプチドで、非常に強い血管収縮活性を有する内皮細胞由来因子である。 ETの受容体には2種類あり(Aタイプ,Bタイプ)それらは7回膜貫通型でG蛋白質関連受容体スーパーファミリーに属している。われわれは、これまでET受容体Aタイプ・Bタイプ両方に特異的に作用する拮抗剤の開発をめざしてきた $^{1}$  。その一連の研究として、ETの20位のアミノ酸を種々のアミノ酸で置き換えたETアナログを合成して、ET受容体Bタイプに対する阻害活性( $IC_{50}$ 値)を測定し、そのQSAR解析を行った。 QSAR解析の構造記述子として、20位のアミノ酸残基の $\pi$ 値・MR(分子屈折)値・

IWAMURA のパラメータ(L、Wl、Wu、Wd:定義については図1参照)・ $\sigma^*$  の合計 7パラメータを選んだ。また活性値 y として $\log(1/IC_{50})$  値を用いた。(表1参照)サンプル化合物の数(16 サンプル)がパラメータ数(7 パラメータ)に対して比較的少さいので、従来の重回帰式では解くことが難しい。そこで、この問題にPLS法を適用した。

PLS法<sup>2)</sup>はパラメータXと活性値Yを、スコアtとuの相関が最大でかつモデルエラー EとFが最小となるように分解する主成分タイプの解析手法である。

$$X = \sum_{a}^{A} t_{a} p_{a} + E$$

$$Y = \sum_{a}^{A} u_{a} q_{a} + F$$

この方法により、パラメータXの共線性(Collinearity)やChance Correlationの問題を回避することができる。またクロスバリデーションによって成分数Aを決めるので、予測率の高いモデル式が得られる。

パラメータ X と阻害活性値 y をオートスケーリングした後、 P L S 解析を実施したところ成分数 A=4 で相関係数 r=0.946 Leave-one-out による予測的相関係数  $r_{pred}=0.930$ の良

好なモデルが得られた。得られたモデルからスコアt を用いて重回帰型モデル式に変換した。

 $log(1/IC50)=1.138 \pi -0.039MR -0.033L -0.068W1 +0.023Wu -0.169Wd -0.288 \sigma^* +8.972$ 

このモデル式の係数から、20位のアミノ酸に関して以下の事項が類推できる。

- 1. アミノ酸残基の疎水性πが大きくなれば、阻害活性は大きくなる。
- 2. L体の方がD体よりも阻害活性は大きい。
- 3. アミノ酸残基の電子共与性が大きいと阻害活性は大きくなる。

今後、ET受容体Aタイプについて同様な阻害活性を測定して、Bタイプとの共通点と相違点を検討していきたい。

[抗真菌剤のQSAR解析とニューラルネットワーク法] 真菌の感染による疾患(真菌症)はいろいろあるが、昔からよく知られているものとして、Trichophytonによる白癬菌症(水虫)がある。また臓器移植に伴う免疫抑制剤の投与などから近年増加しているのが、Candida albicansなどの弱毒菌による内臓真菌症である。

われわれは、Trichophyton・Candida 両方の真菌に有効でしかも経口投与可能な抗真菌剤の開発を進めてきた。偶然Streptomyces prasinopilosus の生産する抗生物質(Maniwamy cin A)が、広範囲の真菌に強いin vitro活性をもつことを発見した<sup>3)</sup>。そこで、この化合物の誘導体を種々合成して、Trichophytonに対する最小阻止濃度(MIC)を測定しあわせてそのQSAR解析を行った。

QSAR解析の構造記述子として、Clementi<sup>4</sup>) らにより定義された置換基の2スケール $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  を用いた。Zスケールは100個の芳香族置換基の9種類の物理化学的パラメータの主成分で、 $Z_1$ は立体・疎水的な性質を $Z_2$ は電子的な性質を $Z_3$ は疎水的な性質を主に表している。化合物には置換位置が $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ と3ヶ所あるので、解析のためのパラメータの数は合計9個である。また活性値yとして $\log(1/MIC)$ 値を用いた。(表2参照)

ETのQSAR解析の場合と同様に、このデータに対してPLS法を適用した。その結果、よいモデルが得られなかった。(A=7でr=0.895)成分数をこれだけ多くしても相関係数がよくならないことから、このデータ群は線形モデルで記述できないことがわかった。このような非線形の問題には、ニューラルネットワーク(NN)法が有用であることが最近わかってきている。

NN法51は図2に示したように入力層、中間層、出力層から成り立っている。入力層と中間層は結合係数Wで中間層と出力層は結合係数Vで結ばれており、中間層の出力 t はシグモイド関数、出力層の出力 y は線形関数となっている。NNの学習は、出力層の計算値が実測値になるべく近くなるように、結合係数WとVの値を変更して進行する。(バックプロパゲーション)本研究では、入力層には3種類の置換基を記述する9個のZスケールを、出力層にはlog(1/MIC)値を使った。

パラメータXと活性値yをそれぞれの平均値に対してmean center 処理した後、NNでQ

SARデータを学習させた。この時、中間層のニューロン数を1から6まで変えてそれぞれについて予測を調べたところ、ニューロン数が3の時一番予測が高かった。(図3参照)そこで中間層のニューロン数を3とし学習した結果、r=0.989,  $r_{pred}=0.802$ のモデルが得られた。さらに以下に示した式を学習アルゴリズムに加えて結合係数WとVを抑制すると、予測がさらに上がった。(r=0.984,  $r_{pred}=0.814$ )

$$W(t) = W(t-1) + \Delta W(t) - O \cdot W(t)$$

ここでW(t)、W(t-1) はそれぞれステップ t、 t-1 の時の結合係数である。  $\Delta$  W(t) はステップ t のときの修正量である。またO は抑制定数で本研究では、0.0001を用いた。

NNの結果を実際の薬物設計に利用するためには、数学的なモデル式が必要である。そこでシグモイド関数をマクローリン展開して、NNモデルを一般的な数学モデル式に変換した。表3は、解析で得られたNNモデル式の線形部分の係数だけを示したものである。

(なお参考のためにPLSモデル式で得られた係数もあわせて示した。)この表は、高い活性を持つ化合物の設計の指標として利用することができる。すなわち、置換基 $R_1$ として疎水性を、 $R_2$ として電子吸引性を、 $R_3$ として電子共与性を大きくすれば活性に有利である。ただし非線形項の存在があるので実際のモデル式に代入して計算値を出力する必要はある。

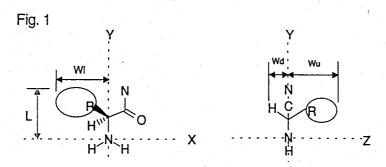


Table 1

No.	X	log(1/IC <sub>50</sub> )	No.	X	log(1/IC <sub>50</sub> )
1	lle(ET)	10.07	9	Trp	9.77
2	Phg	9.76	10	D-His	7.55
3	Chg	10.01	11	D-Phe	8.60
4	D-Val	9.05	12	D-Ala	7.96
5	Ala	9.40	13	D-Gln	5.59
6	D-NVal	10.00	14	D-Dea	9.78
7	D-Leu	9.94	15	D-lle	9.40
8	D-Phg	8.60	16	D-Chg	9.69
			•		

## Table2

$$\begin{array}{c|c} R_2 & O \\ \hline R_1 & N & CH_3 \\ \hline R_3 & O & CH_3 \\ \end{array}$$

No. R<sub>2</sub> log(1/MIC) 4,10 CH<sub>3</sub> 5.04 5.06 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 2 3 4 5 6 7 5.39 6.00 4.12 4.85 8 9 10 11 5.77 CH<sub>3</sub> 6.30 n-C5H11 4 54 4.91 SCH<sub>3</sub> 12 13 14 15 16 4-NO2-C6H4 5.20 5.51 (CH2)2C6H5 CH3 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> n-C4H9 4-CI-C6H4 17 СНз CH 18 4-OCH3-C6H4 4-C6H5-C6H4 19 5.87 5.47 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 2-Thieny C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 6.10 5.82 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 4-CI-C6H4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> SCH<sub>3</sub> 4.65 SCH3 3.67 4-CI-CAH4 СНЗ 6.15 4-CI-C6H4 n-C5H11 4-Cl-C6H4 CH3 4.73 n-C4Hg 5.89 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> CI

Fig. 2

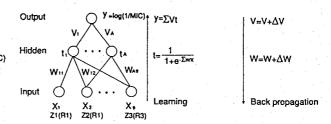


Table3

NN Model	PLS Model
0.785	0.346
1.479	1.122
1.111	0.742
-0.542	-0.419
-2.042	-1.447
0.385	1.015
0.231	0.204
0.799	0.485
0.707	0.623
	0.785 1.479 1.111 -0.542 -2.042 0.385 0.231 0.799

[おわりに] エンドセリン拮抗剤と抗真菌剤のQSAR問題を解くために、PLS法とNN法を適用した。本研究で、線形の問題にはPLS法が非線形の問題にはNN法が有用であると示唆できた。とくにNNに関しては、結合係数の抑制・数式モデルへの変換といった工夫をし、より現実的な薬物設計に近づけたと思う。またPLS法は、今後もQSARの問題に多く適用され新薬開発に多く貢献することが期待できる。

最後に、本研究をご指導下さった豊橋技術科学大学の宮下芳勝助教授とニューラルネット ワークのプログラムを開発した同研究室の八重樫治君に深く感謝します。

## [参考文献]

- 1) T. Koshi et al., Chem. Pharm. Bull., 39, 3061(1991).
- 2) H. Martens, T. Naes, Multivariate Calibration, John Wiely&Sons, Chichester, 1989.
- 3) T. Takahashi et al., J. Antibiotics, 42, 1541(1989).
- 4) B. Skagerberg et al., Quant. Struct. -Act. Relat., 8, 32(1989).
- 5) J. Zupan et al., Anal. Chim. Acta, 248, 1(1991).

# C o M F A 法における統計学的基礎- P L S とその周辺技術 -

# 大日本製薬 探索研究所 富永 幸雄

#### 1 序

1988 年に R.D.CramerIII<sup>1)</sup>が三次元 QSAR である Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) の考えを示し、具体的に構造活性相関に応用して以来 CoMFA 法はドラッグデザインの分野で非常に多くの研究者により幅広く利用されてきた。

しかしながら、CoMFA 法の背後にある新しい多変量解析の手法 Partial Least Squears (PLS) の基礎的側面を理解するのは難解であり、CoMFA 法における統計学的基礎について詳細に述べられたことはない、ここでは、PLS の統計学的基礎を様々な側面から述べる。

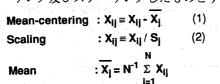
# 2 CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) 法

CoMFA 法では、分子の三次元的な性質を、分子とその周囲に配置したプローブ原子との相互作用でパラメータ化する。ここで、相互作用を表す関数として立体、電子、疎水それぞれのポテンシャル関数が考えられている。この様にして得られたパラメータは、各分子に対して膨大な数となり、従来 QSAR の分野で用いられてきた重回帰分析では解析出来ず、 $PLS^{2)-7)}$ を用いて解析が行われている。また、PLS 解析で得られた式を用いて、三次元空間での活性発現条件がヴィジュアルな形で表現できる。この一連の流れを概念的に図1に示した。

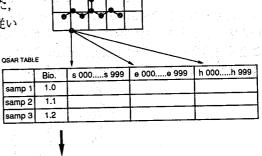
3D - LATTICE

### 3 PLS (Partial Least Squears)

PLS について触れるまでに重回帰分析 (MLR), 主成分分析 (PCA), 及び主成分回帰分析 (PCR) について述べ, これらの方法の類似点, 相違点を明確にしたい. また, 表現を容易にするため, 以下データは式 (1), (2) に従いセンターリング及びスケーリングしたものとする.



Variance :  $S_j^2 = N^{-1} \sum_{i=1}^{N} (X_{ij} - \overline{X_{ij}})^2$ 



O : probe atom

PLS (Partial Least Squares)

# 3.1 MLR (Multiple Linear Regression)

MLR では、目的変数 y と説明変数 X を式 (3) に示すごとく係数 b で結び付けその残差 e の絶対値を最小とする. ここで係数 b は式 (4) で求まる.

[The least squares solution]

 $\mathbf{b} = (\mathbf{X}^{\mathsf{T}}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^{\mathsf{T}}\mathbf{y} \qquad (4)$ 

EQUATION Bio. =  $a_1$  \* s 000 +  $a_2$  \* s 001 + ...... +  $a_n$  \* s 999 +  $b_1$  \* e 000 +  $b_2$  \* e 001 + ..... +  $b_n$  \* e 999 +  $c_1$  \* h 000 +  $c_2$  \* h 001 + ..... +  $c_n$  \* h 999

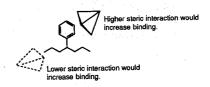


図1. CoMFA法の概念図

しかしながら、MLRでは説明変数の情報を一斉に用いてモデリングを行うために発生する問題点が多くある。つまり、以下の場合有効な解が得られない。

- 1) 説明変数がサンプル数より多い場合
- 2) 説明変数間に相関がある場合
- 3) outlier が存在する場合

## 3.2 PCA (Principal Component Analysis) & PCR (Principal Component Regression)

PCA とは、データを主要な変動に要約して特徴を把握するための統計的手法である。具体的に述べると、n 個のデータはそれぞれ m 変数相互に関連のある変動を示しているとみなせるから、それを説明する関数として、m 個の変数の一次結合で  $t=p_1x_1+p_2x_2+p_3x_3+\dots+p_mx_m$  を仮定し  $p_1,p_2,p_3,\dots$   $p_m$  を変えて p のノルム 1 の条件のもとで t の分散が最大になるような t (主成分) を見いだす方法である。つまり、PCA とは、ベクトル t の分散が大きくなる様に回転ベクトル w (各変数の重み) を選び、データから主要な変動 t を抽出することである。

また、PCR とは、説明変数 X から PCA で主成分 t を抽出し、この t と目的変数の関係を MLR で見いだす方法である。ここで、PCR は、MLR の持つ様々な数学的な欠点を克服している。しかしながら、PCR では、説明変数から、その主要な変動を抽出しているだけで、目的変数を説明するのに重要な要因を抽出しているとは限らない、つまり、PCR では、説明変数及び目的変数を完全に独立に扱うため良い相関が得られるとは限らない。特にノイズが多く含まれている系では、この方法は好ましくない。

## 3.3 PLS (Partial Least Squears)

PLS では、説明変数 X の中から潜在変数 t という形で情報の抽出を行うため MLR で出てくる欠点が解消できる。また、潜在変数 t は目的変数 y と相関が高く成るように選んでいるため、PCR の欠点も解消できる。

一般に、PLS は、目的変数が一つの場合と二つ以上の場合でその数学的取り扱いが異なるため、目的変数が一つの場合を PLS1、二つ以上の場合を PLS2 と分類して呼ばれている。

まず、PLS1 について述べたい。PLS1 では説明変数 X から情報 t を抽出する際に、PCR とは異なり、目的変数 y との相関が高くなり、かつその分散が大きくなるような情報 t つまりは潜在変数を見いだす。すなわち、目的変数を説明するのに重要な説明変数の寄与を大きくするため、図 2 に示すごとく各説明変数を目的変数との相関係数で重み付けし、この重み w で潜在変数 t を抽出する。このようにして得られた潜在変数 t は、目的変数との相関は高く、その分散は大きい。

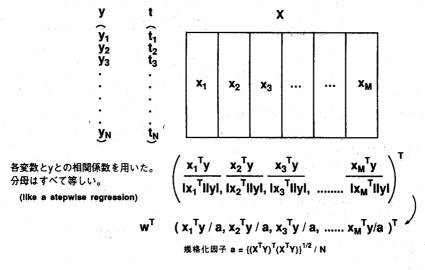


図 2. PLS1 (Partial Least Squares 1)

同様にして、PLS2 では、図 3 に示すごとく目的変数及び説明変数についてそれぞれ相関係数のマトリックスを作成し、PCA を用いて各目的変数及び説明変数の重み付けをし、潜在変数 u 及び t を抽出する。ここで、u と t は相関が高く、それぞれ分散が大きくなっている。このように見ると、PLS1 は PLS2 の特別な形であることが分かる。

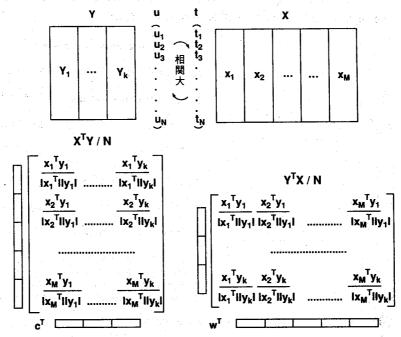


図3. PLS2 (Partial Least Squares 2)

次に、PLS が満たしている条件、つまり、潜在変数 u、t 及び重み c、w がそれぞれ相関が高く、分散が大きいという条件(u と t の内積が最大)を満たす潜在変数 u、t を数値的に求める方法についてみる。Lagrangeの未定乗数法を用いて、重み c、w のノルムが 1 の束縛条件のもと、u と t の内積が最大となるような条件式 (4) – (8) を作成し、これらを誘導することにより、式 (9) – (14) を得る。これらの式を満たす数値解を求めるアルゴリズムとして NIPLAS (Nonlinear Iterative Partial Least Squares) が考えられている。

$$s = \sum_{i} t_{i} u_{i} - \Theta_{1} \left( \sum_{j} w_{j}^{2} - 1 \right) - \Theta_{2} \left( \sum_{k} c_{k}^{2} - 1 \right)$$
 (4)
$$(\Theta_{1}, \Theta_{2} : 助変数 \quad constraint : |w^{T}| = 1, |c^{T}| = 1 )$$

$$\frac{ds}{dw_{j}} = \sum_{j} \sum_{k} x_{jk} \delta_{j'j} c_{k} - 2\Theta_{1} \sum_{j} w_{j} \delta_{j'j} = 0$$
 (5)
$$\frac{ds}{d\Theta_{1}} = \sum_{j} \sum_{k} x_{jk} w_{j} \delta_{k'k} - 2\Theta_{2} \sum_{k} c_{k} \delta_{k'k} = 0$$
 (7)
$$\frac{ds}{d\Theta_{2}} = \sum_{k} c_{k}^{2} - 1 = 0$$
 (8)

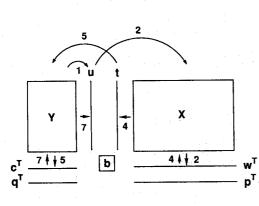
$$\sum_{j} w_{j}^{2} = 1 \quad (9) \qquad \sum_{k} c_{k}^{2} = 1 \quad (10) \qquad t_{i} = \sum_{j} X_{ij} w_{j} \quad (11) \qquad u_{i} = \sum_{k} Y_{ik} c_{k} \quad (12)$$

$$w_{j} = \sum_{i} u_{i} X_{ij} / \sum_{i} t_{i} u_{i} = b \sum_{i} u_{i} X_{ij} / \sum_{i} u_{i}^{2} \qquad (13)$$

$$c_{k} = \sum_{i} t_{i} Y_{ik} / \sum_{i} t_{i} u_{i} = (1 / b) \sum_{i} t_{i} Y_{ik} / \sum_{i} t_{i}^{2} \qquad (14)$$

## NIPLAS (Nonlinear Iterative Partial Least Squares) argorithm

図4に NIPLAS argorithm 及び対応する条件式を示した.このアルゴリズムに従って.収束した潜 在変数 u, t 及び重み c, w を得, これらを用いて X, Y の loading を求め, 更に目的変数及び説明変 数の残差を求める、これらの残差の値を用いて同様のプロセスを繰り返す、ここで、このプロセスを 一度行うことを 1 component と呼び N 回行えば N component と呼ぶ.



1. Start : set u to the first column of Y

2. 
$$w = X^T u / (u^T u)$$
  $w_j = b \sum_i u_i X_{ij} / \sum_i u_i^T$ 
3. Scale w to be of length one 
$$\sum_j w_j^2 = 1$$
4.  $t = X w$  
$$t_i = \sum_j X_{ij} w_j$$
5.  $c = Y^T t / (t^T t)$  
$$c_k = (1 / b) \sum_i t_i Y_{ik} / \sum_i t_i^T t_i^T$$
6. Scale c to be of length one 
$$\sum_k c_k^2 = 1$$
7.  $u = Y^T c$  
$$u_i = \sum_k Y_{ik} c_k$$
8. If convergence then 9 else 2

- 8. If convergence then 9 else 2
- 9. X-loadings :  $p = X^Tt / (t^Tt)$ 10. Y-loadings : q = Y<sup>T</sup>u / (u<sup>T</sup>u)
- 11. Regression (u upon t) :  $b = u^{T}t / (t^{T}t)$
- 12. Residual matrices :  $X \Rightarrow X-tp^T$  and  $Y \Rightarrow Y-btc^T$

図4. The PLS NIPALS Algorithm

一般に、いくつ component を取るかを判定するために cross-validation が用いられている. cross-validationとは、データセットから数個のデータを除き、残りのデータで式を構築し、除外した データについて、実際の値と計算値を比べるという操作を全データについて行なうことである. ここ で、しばしば計算値と実際の値の差の二乗の合計つまり PRESS (Predictive Residual Sum of Squares)を 比較することにより最適な component を見いだす. このように PLS では、予測性が重視されている.

PLS は Wold 父子により開発され、多くの研究者による様々な分野への応用が試みられ、その有効 性が確かめられてきた. CoMFA 法は、その一つの例である. このようなプラグマティスティックな 発展と共に、その理論的背景についても多くの研究者により明らかにされ、現在も PLS の拡張の試み が積極的になされている。このような試みが、いずれは CoMFA 法の発展につながるものと考えられ る.

# 参考文献

おわりに

4

- 1) R.D.CremerIII, D.E.Patterson, J.D.Bunce, J.Am.Chem.Soc., 110 (1988) 5959-5967.
- 2) S.Wold, A.Ruhe, H.Wold, W.J.DunnIII, SIAM J. Sci. ATAT. Comput., 5 (1984) 735-742.
- 3) P.Geladi, B.R.Kowaluski, Tutorial, Anal. Chim. Acta., 185 (1986) 1-17.
- 4) R.Manne, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2 (1987) 187-197.
- 5) A.Lorber, L.E. Wangen, B.R. Kowalski, Journal of Chemometrics, 1 (1987) 19-31.
- 6) A.Hoskuldsson, Journal of Chemometrics, 2 (1988) 211-228.
- 7) W.G.Glen, W.J.DunnIII, D.R.Scott, Tetrahedron Computer Methodology, 2 (1989) 349-376.

# CoMFA法の実用性と問題点

住友製薬総合研究所 西村 民樹

#### はじめに

近年、ドラッグデザインの研究に、コンピュータを利用する試みが盛んである。

我々がこのために利用できる方法は、定量的構造活性相関(QSAR)や化合物データベースを中心とした情報化学的なものから、分子力場計算(MM)、分子動力学計算(MD)、分子軌道法(MO)に代表される計算化学的なものまで多種多様である。さらに、3次元化合物データベース検索¹など、魅力的な新手法も開発されている。すでに各種市販されている分子設計用ソフトウエア²は、これらの計算手法を、コンピュータを専門としない人にとっても身近なものにした。そのうえ、コンピュータの高速化による作業時間の短縮、ソフトウエアの操作性向上に加え、若い世代の人であれば、入社以前からコンピュータの操作に慣れていることもあって、実験化学者自身が、コンピュータケミストリーを楽しめるようになった。今回は、合成研究者の間で人気のあるCoMFA法³について、文献例とモデル計算から、その実用性と問題点についてまとめてみた。

## CoMFA法(Comparative Molecular Field Analysis)4

COMFA法は、定量的構造活性相関(QSAR)の解析方法のひとつである。

一般に医薬品となる化合物は、その薬理作用において、構造特異的であることが普通である。薬物活性の問題は複雑で、薬物の受容体への輸送過程や結合などの多くの要因が関与しているのであるが、このなかで、薬物と受容体との非共有結合的な相互作用に着目し、薬物の立体構造や特定の官能基の位置関係が、活性発現に対して重要な要素であるとする報告は多い。しかしながら、従来のQSAR解析法は、3次元構造の表現が不得手で、こうした薬物の立体構造と生物活性との関係は、扱いづらかったのである。

COMFA法は、薬物分子の立体構造の周囲に多数のプローブを配置し、このプローブと薬物分子との立体的および静電的相互作用の強弱と、生物活性値の強弱との関係を、統計解析する方法である。換言すれば、薬物分子の立体構造および電荷の 3 次元的な分布状況と生物活性の間に相関を得ようというものである。この際、説明変数が多数におよぶため、解析方法にはPLS法。が用いられる。解析結果を評価する指標としては、モデルの再現性を重視する R2(conventional or fitted model),未知化合物を用いた活性予測による R2(predictive)、交互確認法(cross-validation)による R2(cross)等があるが、このうち R2(cross)は、予測性があるなど実用的で汎用される。 Woldは、R2(cross)>0.6の解析が望ましいとしている。 COMFAの解析結果は、グラフィックスとして表示できるのは魅力である。

CoMFA法をコンピュータ支援ドラッグデザイン(CADD)の立場から見れば、分子モデリングの作業に、分子の性質のひとつとして、「生物活性値」を導入する方法ともいえる。

#### CoMFA:解析の実際

スクリーニング研究で合成された化合物に対して、CoMFAを実施する場合、まず考慮すべきことは、解析化合物の構造上のバリエーションを揃えることである。つまり、入力化合

物間の構造変化の度合が、あまりに少ないのであれば、CoMFAによる解析をしなくても結果は明瞭であろう。逆に、構造変化の度合が甚だしく大きい化合物群を解析しても、予測性のある解析結果を得ることはできないのも当然のことである。

CoMFAの解析例は、Cramerらによる最初の報告(1988)<sup>8</sup> 以来 5 年間に、50例以上報告されている。当初から指摘されている問題点は、(1)入力する化合物のコンホメーション、重ねあわせ方法に工夫が必要であること、(2)CoMFAの解析結果は、統計解析であり、直接レセプターを描いたものではないこと、(3)疎水性相互作用などエントロピー項の寄与のある事柄を適切には表現できないこと等がある。また、(4)PLS解析において、モデル構築にあまり寄与していないプローブからの雑音が、解析全体を攪乱するとの指摘もあった。<sup>6</sup>

従って、実際に解析を行うには、これら問題点と、解析に用いる化合物の構造的特徴を 念頭において、何等かの最適化を行う必要があるのが常である。

#### 重ねあわせ方法の最適化

実際の研究にもちいられる化合物群の解析において、直面する最大の問題点は、入力構造のコンホメーション(conformation(s))と重ねあわせ(alignment)に関することである。

このうち、重ねあわせ方法として、文献例の多いものは、原子-原子を対応させて最小2乗フィッティングするものである。重ねあわせる原子は、活性発現に必須とされる官能基にもとめることが多いが、薬物受容体側の原子をダミー原子として想定し、これを利用することもある。これは、薬物-受容体結合の方向性を考慮するためである。また、コンホメーションの変化を伴うフレキシブルフィットを行う場合もある。これらは、分子構造を重ねあわせをする際に自然な方法と思われる。それは、コンピュータでの分子モデリングでは、分子の体積や静電ポテンシャルなど多くの値が、結局のところ、分子を構成する原子の位置に依存しているからである。

これとは別に、原子-原子の対応をはなれて、分子の立体的形状や電荷分布の相同性に着目する方法として、フィールドフィットが利用されることがある。7・8・12 この方法は、原理的には、CoMFAに適した方法であるが、計算時間を要すること、計算結果の再現性に問題があることなど難点もある。

#### <u>入力コンホメーションの最適化</u>

入力コンホメーションの決定方法は、その化合物の分子構造上の特徴に則して選択すべきである。特に、分子全体のコンホメーションの自由度が大きい化合物群では、工夫を要する問題である。このうち比較的手軽に行える方法は、その化合物のエネルギー的な安定構造を利用するものである。一方、活性発現に重要と考えられる置換基の位置関係に自由度がある場合には、その位置関係を揃えると有効である。Silipoらは、ムスカリン作用薬の解析で共通配座解析を行い、好結果を得ている。Martinらは、配座解析と重ねあわせが高速で行えるプログラムとしてDISCOを開発している。10

ところで、入力コンホメーションを、分子モデリング以外の立場から決める方法もある。 例えば、薬物=酵素複合体の X 線結晶構造解析のデータを利用するものである。<sup>11.12</sup>こ の方法によれば、非常にフレキシブルな構造の化合物群に対して CoMFA を行うことができ、 たいへん魅力的であるが、現時点では、 X 線解析のデータ収集が難点である。一方、一種 の逆転の発想であるが、CoMFAの結果が良くなるようにコンホメーションをつくる方法もある。Niclausらは、コンホメーションに自由度のあるチロシンキナーゼ阻害剤の解析を行っている。1<sup>3</sup>この方法は、手間を厭わなければ簡単に実施できるが、無意味な結果を与える可能性もある。担当者自身が、解析結果を十分に吟味する必要があるといえる。

## コンホメーション発生を伴うCoMFA解析

ところで、先のNicklausらの方法は、実際の研究では、しばしば有用である。

スクリーニング研究で扱われている化合物をモデリングする際、どのようなコンホメーションにしたらよいのかは、判然としない場合が多く、解析時に頭を悩ませることになる。このような場合の現実的な対応方法として、多くのコンホメーションと重ねあわせを発生させつつ、繰り返してCoMFAを実施してみるのである。

モデル計算として、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤18化合物に対して72通りの重ねあわせを用意して繰り返しCoMFAを行った。計算時間はIRISで約50時間であった。結果として、最も良好な解析としてR2(cross-validated)=0.58の結果を得ることができた。こうした方法によって得られた解析結果がが有意義であったかどうかは、それぞれの例について十分検討する必要がある。しかしながらスクリーニングに用いた化合物群とその生物活性値をもとにして、意外な構造活性相関を抽出できる可能性がある。さらに、3D-QSARを最もよく説明できる構造としての、「仮想的活性コンホメーション」が得られるのも実用上有益である。

## 解析面での最適化

CoMFA法は、様々な化学構造をもつ化合物群の解析に利用されている。しかしながら、その解析面でもいくつかの改良が提案されているので、代表的なものを紹介したい。

第1に、静電的相互作用に比して、立体的相互作用の方が強調されすぎる傾向があることである。 <sup>14</sup> Kimと Martinは、特に静電的要因の寄与が多い系の解析で、VDW 半径の小さい H<sup>+</sup>プローブを用いるなどの改善を行っている。<sup>15.16</sup> 立体的相互作用の評価には、LJポテンシャルが使用されているのであるが、これによると、プローブと分子がある程度より近接したとき、その相互作用を過大評価するとの指摘がある。<sup>17</sup> すなわち、現状では、薬物が非常に硬い受容体ポケットのなかに入るイメージで解析が行われているわけで、これが妥当かどうかは、議論のあるところである。分子に与える電荷の付与方法はもとより、エネルギー計算の関数形についても、さらに改良の余地があると思われる。

第2に、疎水性相互作用の表現に弱いことである。このため、GRIDと呼ばれる力場と H<sub>2</sub>Oプローブを用いた方法や<sup>18.18</sup>、HINTとよばれるパラメータの導入<sup>20</sup>も試みられている が、薬物の輸送過程の表現も含めて、外部変数としてlogP値を導入することが多い。

第3に、解析にあたって、モデル式構築に寄与の少ないプローブからの雑音が、解析全体を攪乱してしまうことが懸念される。改善策として、各プローブの、モデル式への寄与を数値化し、これに従ってプローブを整理する方法がある。最近Allenらは、CoMFA/GOLPEという手法で、プローブ設置範囲の最適化を行い、解析の洗練化をはかっている。<sup>21</sup>実際に、この種の最適化を実施した印象としては、多くの場合で、より良好な解析結果を与えるようである。しかし、偶然相関を助長する可能性があることや、プローブ数の減少による必然的結果として、解析結果のグラフィックスが解釈しづらくなることが欠点といえる。

#### CoMFAを利用したドラッグデザイン

定量的構造活性相関の解析方法としてのCoMFAは、これまでに述べてきたような問題点があるとはいえ、実用上は、非常に魅力的な方法である。特に、化合物の立体構造の差異と、生物活性値の強弱との関係を解析するのにきわめて有効といえる。また、同一の作用機序をもつ化合物群間では、構造活性相関の上での類似性がみられるときがある。CoMFAでは、このような解析ができることも利点である。

一方、CoMFAによるドラッグデザインの限界は、統計解析の必然的な限界である。それは、入力していない事柄は、決して出てこないことである。つまり、CoMFAの結果から直接ドラッグが出てくるのではなく、次に欲しい情報、つまり「次に合成すべき化合物は何か?」を明らかにすることこそが、CoMFAの目的と言える。

この意味で、CoMFAは、Experimental Designを効率化するためのツールとみることができる。また、将来的には、<math>3次元化合物データベース検索 $^1$ や $De Novo Drug Designの新しい手法<math>^{22-23}$ と併用することで、より有効な利用法が期待される。

#### <参考文献>

- 1) Martin, Y. C. J. Med. Chem. 1992, 35, 2145-2154
- 2) SYBYL(Tripos), DISCOVER/INSIGHT(BIOSYM), QUANTA/CHARMm(Molecular Simulations) Macromodel(Columbia Univ.)などのソフトウエアが利用される。
- 3) Comparative Molecular Field Analysis:SYBYL-QSAR Moduleとして市販されている。
- 4) Cramer, R. D. et. al. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5959-5967
- 5) Wold, S. et. al. J. Sci. Stat. Comput. 1984, 5, 735
- 6) Wold, S. Quant. Struct. Act. Relat. 1991, 10, 191-193
- 7) Robba, M. et. al. J. Comput. Aided Mol. Design, 1992, 6, 553-568
- 8) Wermuth and Langer, J. Comput. -Aided Mol. Design, 1993, 7, 253-262
- 9) Silipo, C. et. al. Quant. Struct. Act. Relat. 1991, 10, 289-299
- 10) Martin, Y. C. et. al. J. Comput. Aided Mol. Design, 1993, 7, 83-102
- 11) Diana et. al. J. Med. Chem. 1992, 35, 1002-1008
- 12) Klebe and Abraham J. Med. Chem. 1993, 36, 70-80
- 13) Nicklaus, M. C. et. al. J. Comput. Aid Mol. Design, 1992, 6, 487-504
- 14) Thibaut, U. et. al. In QSAR: Rational Approach to the Design of Bioactive Compounds; Silipo, C. and Vittoria, A., Ed.; Pharmaco Chemistry Library vol. 16; Elsevier: Amsterdam, 1991; pp431-434
- 15) Kim, K. H. and Martin, Y. C. J. Med. Chem. 1991, 34, 2056-2060
- 16) Kim, K. H. and Martin, Y. C. J. Org. Chem. 1991, 56, 2723-2729
- 17) Simon, Z. et. al. Quant. Struct. Act. Relat. 1993, 12, 21-26
- 18) Kim, K. H. Med. Chem. Res. 1991, 1, 259
- 19) KIm, K. H. J. Comput. Aided Mol. Design, 1993, 7, 71-82
- 20) Kellogg, G. E. et. al. J. Comput. Aided Mol. Design, 1991, 5, 545-552
- 21) Allen, M. S. et. al. J. Med. Chem. 1992, 35, 4001-4010
- 22) Rotstein, S. H.; Murcko, M. A. J. Med. Chem. 1993, 36, 1700-1710
- 23) Nishihata, Y.; Itai, A. J. Med. Chem. 1993, 36, 2921-2928

# コンピュータによるドラッグ・デザイン:新しい課題は何か 国立衛生試験所化学物質情報部 神沼二眞

#### 1. はじめに

この小論の目的は、いわゆるCADD (Computer-aided Drug Design) あるいはSBDD (Stru cuture-based Drug Design) などと呼ばれている研究分野のこれまでの進歩を検証して、新しい課題を展望することである。論ずべきことは多いが、紙幅の制限があるため、できるだけ要点だけを簡潔に記すことにする。

#### 2. 基盤となる方法論

CADDないしSBDDが意識されるようになったのは、1970年代の末から、80年代始めであったと言えよう。この方法論の特徴は、薬物の3次元構造データを出発点とし、理論化学に裏打ちされた分子モデリング技法とコンピュータ・グラフィックスを組み合わせ、薬物の立体的構造と作用を解析してゆくことにある。それまでの定量的構造活性相関が分子のトポロジカルな構造情報と統計学(あるいはデータ解析ないしパターン認識)的手法を組み合わせた2次元的アプローチであるのに対し、前者は3次元的アプローチである。初期の分子設計のトータルシステムとして知られるTribbleを開発した、デュポンのD.Pensakや筆者の立場で言えば、これは「紙の上で2次元的に考えていた化学者に、コンピュータ上で3次元的に考えてもらう、発想革命」ということになる。

ここで見落としてならないことは、3次元的アプローチは必然的に薬物とその受容体 (レセプター) の関係から、ドラッグ・デザインを考える道を開いたということである。さらに幸いだったことは、1970年代に台頭した遺伝子工学技術の発展により、受容体も含めた生体分子一般を、これもまたコンピュータ上に生き生きとしたイメージで表現し、またそれらを改変する、今日でいうタンパク質工学の可能性が、1980年の時点でははっきり見えてきたことである。

ドラッグ・デザインの立場から言えば、薬効のある、ないというような極めておおざっぱな評価しかなされていなかった生体側への作用効果を、分子レベルの相互作用として捉える可能性が開かれてきたことである。

要約すれば、CADDあるいはSBDDは、

- (1) 理論化学的な分子計算(分子のモデリング)手法
- (2) コンピュータによる計算やグラフィック技法
- (3)(遺伝子工学を含む)分子生物学による受容体の構造や機能の解明
- (4) X線などによる生体分子の構造解析 などの成熟にうながされて誕生したと言える。

# 3. どのような進歩があったか

1980年は、化学会で本情報化学部会の設置が論議されていた年であり、また、筆者らが CBI研究会(計算機と化学・生物学の会)を発足した年である。それからすでに14年目を迎えようとしている。この間、CADDやSBDDの分野にはどのような発展があったのだろうか。まず理論化学の分野で言えば、それまで知られていたab initio(非経験的)および半経

験的MO法、MM(分子力学)、MD(分子動子学)などの計算法に加えて、局所密度汎関数法 (LDFM)が市民権を得てきたことが挙げられる。

次にコンピュータ関連技術であるが、これらは猛烈に進歩した。この進歩はコンピュータの技術の世界の中で言えば質的な変化であるが、ユーザーの立場で言えば、極めて量的な進歩である。すなわち、これまで共同利用型の大型コンピュータセンターでしかできなかった分子計算やグラフィックスが、研究室の中、あるいは個人の研究者のデスクサイドでできるようになったことである。実際この分野の研究者は、すでに各種の非経験的MO法やMDを含む分子モデリングや3次元グラフィックス、分子構造入力ツール、リレーショナル・データベース型の分子データベースを持ち、Internetに接続された64ビット級のCPUをもつPCないしワークステーションをデスクトップに据えて仕事ができるようになってきている。しかもその総費用は100万円程度と驚くべき低価格になっている。

また計算力の進歩は、従来の2次元的QSARと分子モデリングがドッキングした、3次元QSARを普及せしめた。さらに従来から3次元構造が決定されている受容体に関しては、リードジェネレーションを含めてそれと相互作用する薬物分子のより精密なデザイン手法が研究されていたが、計算能力の向上で、こうした手法の実用性も増してきた。

コンピュータに劣らず分子生物学の分野も猛烈に進歩している。この結果、生体の制御にかかわる重要な分子や受容体が急ピッチで明らかにされつつある。こうした進歩を端的に物語るのは、80年代からの、細胞内の情報伝達系の主役であるタンパク質キナーゼの指数関数的増加や、80年代に突如注目され始めたAIDS研究であろう。

最後の構造解析では、NMRの登場や、シンクトロン軌道放射光の利用がニューフェースであり、膜タンパク質の電子顕微鏡による解析の歩みは期待より遅いと言える。

以上を総括すると、方法論自体の枠組みは1980年とさして変化がないが、内容が具体性を増してきたことと、こうした方法論が誰の手にも届くようになったことが進歩だということになろう。だが1980年と概念的に違う新しい理論や技術はあまりない。もっとも基礎、応用を問わず科学の進歩は地味な努力の積み重ねに支えられている。CADD、SBDDの分野も例外ではない。したがって、この14年間、啓蒙や量的進歩は見られたが革新的方法論が登場しなかったからといって、あまり悲観的になる必要はないかもしれない。

#### 4. 再びフロンティアをめざして

現在の路線の延長でも、パーソナルな分子計算環境がより充実してゆく、2D/3Dの構造活性相関が進歩する、受容体との相互作用に基づくドラッグ・デザインがより多くの研究者に普及する、というような状況は期待できる。

だが、ドラッグ・デザインという立場に立ったとき、果たしてそれだけでよいのだろうかという気がする。われわれが、従来の路線とは異なる方向として、意識的に努力しなければならないことはないのであろうか。

この点で参考となるのは、やはり米国の動向であろう。米国では、情報のスーパーハイウェイと呼ぶ高速な広域・コンピュータネットワーク (Internet) をさらに強化し、これに高性能のコンピュータを接続したインフラストラチャー整備を行い、こうしたリソースを存分に活用する研究課題をいくつかGrand Challenge Problemsとして掲げている。その中に"Design better drugs"や"Understand the structure of biological molecules"

という項目がある。以下は、私の考えるgrand challenge problemsである。

#### 計算専用ボードの開発

相互作用エネルギーの項の計算を専用チップ (ボード) に任せるような分子計算の高速化、分子の描画の専用のジオメトリック・エンジン、配列解析処理の専用ボードなどの開発。

#### 複数コンピュータのクラスター化による計算の高速化

高性能のパソコンあるいはワークステーションを、複数台ネットワークで並列に結合して、 大規模な分子計算をコスト・パフォーマンスよく実行するための、ソフトウェアとネット ワーキング技術。

#### より大きな原子系が扱える分子計算法

現在の分子計算の理論とコンピュータでは100原子から500原子程度のモデリングが限界と されている。この限界を突破するようなマシンと計算法を開発する。

#### ナノビジョン

分子間に働くナノスケールの相互作用の力を、人間の筋肉感覚にスケール変換し、これに仮想現実感の技術を組み合わせて、酵素と基質のような生体系の分子と生体制御分子との相互作用をシミュレートするような感覚シミュレータを開発する。

#### 分子の3次元構造の認識、解析、表現のための計算技法の開発

分子表示:原子の位置、種類、結合だけでなく、3次元の電荷分布、特徴的な部分構造(基、原子団)とその反応性など、その分子のさまざまな構造と機能の特徴を研究者の求めに応じて柔軟に表示する手法を開発する。

3次元の特徴認識:トポロジカルな構造を変数とするパラメータや (log P) のような物性値、薬効の有無など、多次元データの統計解析を基礎とする従来のQSAR (構造活性相関)に対し、3次元の構造と機能の特徴をそのまま定量的に捉える (パターン認識手法)を開発する。

#### 情報が爆発的に増大する(分子生物学の)研究分野の知識ベースの構築法

創薬研究と関連した分子生物学の基礎研究や医学研究は文字どおり日進月歩であり、研究者が把握すべき情報は爆発的な増大を続けている。一方でこれらの研究情報を有効に利用するためには、取捨選択、編集、結合、構造化が必要である。現在、情報の蓄積はファイルとかデータベース、知識ベースなどの形式で行われているが、このうち知識ベースをどう構築したらよいかは、まだ十分研究されていない。爆発的に増大するという創薬に関した研究情報の特性と、グローバルな成長を続けるコンピュータ・ネットワークの活用を十分考慮に入れた知識ベースの研究は、創薬研究支援の立場からも焦眉の課題である。

#### タンパク質の高次構造形成

シャペロニンのようなタンパク質のフォールディングに関する最新の知見を取り入れ、生

体内で起きている実際のフォールディングに近いメカニズムをモデル化することにより、 1次構造(アミノ酸配列)から2次構造、超2次構造、3次構造などタンパク質の高次構造を 予測するシミュレータを開発する。

生体外からの化合物と生体系分子との相互作用

医薬品や農薬、毒性物質など、生体によっては異物である化合物(xeno biotic chemicals)は、生体内において代謝を受けたり、特有の活性を示したりするが、この過程は、これらの化合物分子と生体系の高分子との相互作用に還元される。このような過程をシミュレートするためには、生体内に入ってきた化合物の代謝や活性に関する実験事実や、生体内の標的となる受容体(レセプター)と呼ばれる生体分子の構造と機能に関する実験事実が必須である。したがって、相互作用シミュレータ開発の準備段階では、このような知識ベースの開発も行う。

生体反応のシミュレーション (Bio Reactive Simulation) モデル

以上の研究開発をベースとして、生体外からの化合物が生体系に入ったときにどのような 作用を引き起こすかを、できるだけ高い精度で予測するような巨大かつ複雑なシミュレー タを開発する。このシミュレータは、高エネルギー物理学の加速器のように共同利用型の コンピュータ施設に置き、高速のネットワークを介して常時利用できるようにする。

上に述べたようなコンピュータを駆使した計算やシミュレーション手法も、たしかに強力である。しかし、それらに限界があるのは自明であり、この点、CADDあるいはSBDDと理論的手法と相補的な、バイオの進歩も常に視野に入れておかねばならない。こうした方面の技術としては、DNA・RNAアンチセンス技術、進化分子工学、進化微生物工学、トランスジェニック微小動物のデザイン、簡易生物材料と先端的なコンピュータ技術を組み合わせたスクリーニング系の開発などがある。

#### 5. おわりに

筆者は7年を仕事の区切りと考える癖がある。そういう観点から言えば、1980年から86年がCADD、SBDDの日本におおける発展期、87年から94年は階段の踊り場のような普及と調整期、95年から2001年を、これまでと違った形の発展期と捉えている。読者の方々はどう考えられるであろうか。

#### <参考文献>

- 1) 神沼二眞、分子設計とコンピュータケミストリー、ファルマシア、Vol.26、Na. 7、1990、pp.711-716
- 2) 平成4年度科学技術振興調整費、「薬理活性物質の分子設計と精密合成技術の開発に関する調査」報告書、科学技術庁研究開発局、1993年 5月
- 3) The FY 1994 U.S. Research and Development Program, High Performance Computing and Communications Toward a National Information Infrastructure.

# 

#### 第16回情報化学討論会報告

11月24日から11月26日までの3日間、徳島市の徳島大学蔵本キャンパスにおいて、第16回情報化学討論会が第21回構造活性相関シンポジウムと合同で開催された。情報化学討論会の口頭発表は歯学部の大講義室、ポスター発表は薬学部の講義室、記念講演は大塚講堂、構造活性相関シンポジウムは長井記念ホール、業者の機器展示は大塚講堂の1室と長井記念ホールのフロアーで行った。これらは互いに隣接しており、まとまった会場にすることが出来た。懇親会も同じ蔵本キャンパス内で行った。これらの会場の設営にあたっては、構造活性相関シンポジウムの世話人である徳島大学薬学部寺田弘教授はじめ同学部関係者の全面的なご協力を頂いた。

発表件数は一般講演は25件で昨年と同数、ポスターセッションは28件で昨年より9件増えた。一方、構造活性相関は28件で昨年度(30件)とほぼ同数であった。合同参加者数は約340名であった。昨年度360名の参加者数にまで減少して、地理的に不利な徳島で開催する今回は更に減少するのではないかと大変心配したが、昨年度並の規模で実施することが出来た。これは熱心な会員の多大な協力があったことによる。また懇親会も、当初の予想を越えて昨年並の約120名の参加者であった。これらのことは様々な不利な条件でもこれだけの規模では実施できる力があることを示している。講演は昨年と同様に講演時間18分、討論時間7分として十分討論が出来るようにした。一方、ポスターセッションはその間、両討論会ともに一般講演をなくしたので大盛況となったが、会場が狭すぎたことは反省すべき点である。

特別講演は第1日目に名古屋大学の吉川研一先生に「生命現象のシステムダイナミックス」と題して、第2日目にお茶の水女子大学の細谷治夫先生に「情報化学におけるグラフ理論の役割り」と題して行って頂いた。吉川先生は生命の高度な現象をそのまま解析するのではなく、モデルの系で解析することによって生命現象を解析することができることを示された。細谷先生はグラフ理論が化学構造式という表現において、(情報)化学とどのように関わってきたかを総括された。またこの理論の重要性を最近のフラーレン化学の事例で紹介された。両講演ともに多数の参加者を得て、実りが多いものであった。

この度、化学会の全面的なバックアップによって初めて電子メールによる講演申込みを採用した。主催者としては省力化出来て、且つ円滑に行うことが出来た。実質的な業務をして頂いた化学会事務局の評価を参考にして今後どのようにするべきか決める必要がある。

会終了後の観光を、業者委託で計画したところそこそこの参加者もあって大きな負担 になることなく実施できた。

次回の第17回情報化学討論会は第22回構造活性相関シンポジウムとともに東京大学薬学部板井昭子先生のお世話により東京で合同開催されることが決まった。なんとか持ちこたえたこの度の討論会を契機に次回から再び上昇することを期待する。

(徳島大学工学部 月原冨武)

2 4 I 0 1 タンパク質構造データベースを利用した迅速 X 線構造解析法の開発 (徳島大工) 藤原慶二, 薮内 剛, 佐藤孝雄, 森本幸生, 月原冨武

この講演は、構造未知のタンパク質の結晶構造を分子置換法で解析する際に、より系統的・効率的に実行するシステムを提案、テストしている。立体構造既知のタンパク質の系統関係のデータベースを利用し、その代表的な複数の構造を順に構造未知のタンパク質に対してXPLORの分子置換を行う。既存のソフトウェア、データベースを組み合せている。このシステムの感度、効率、自動化の程度をいかに向上させるかがキーポイントである。

(阪大蛋白研 楠木正巳)

24 I 02 クリスタログラフィックワークステーションの構築(姫路工大理, 徳島大工, 東海大開発工)安岡則武, 樋口芳樹, 岬真太郎, 森本幸生, 藤井 功

タンパク質結晶学のデータ処理は従来、汎用計算機で行われていたが、最近、安価で高速なUNIXワークステーションで行われるようになった。既存・新規のソフトウェアをワークステーションにインストールし、タンパク質結晶学の計算をワークステーションのネットワーク環境で行えるようにした。現在では、このようなコンピュータネットワーク環境はごく普通のことであるが、講演者らは日本のタンパク質結晶学の研究室では早い時期から新しいコンピュータ環境の整備を行ってきた。

(阪大蛋白研 楠木正巳)

24 I 03 オブジェクト指向によるタンパク質一次構造の特徴抽出システム(関西学院大)辻野 孝, 岡田 孝

この講演はタンパク質の二次構造の予測方法を改良する系統的なシステムを提案し、テストしている。システムの構築にはオブジェクト指向データベースを採用している。この方法では二次構造予測の仮設の数を発見的に増やし、よりよいものを採用していく。このプロセスにおいて、メモリー・計算量が膨大になるのを抑えるくふうがなされている。他の方法との関連や実用化の程度が不明である。

(阪大蛋白研 楠木正巳)

- 24 I 04 蛋白質分子モデル操作プログラムMOLMAP-P (阪大蛋白研)○楠木正巳
- 24 I 05 放射光施設巨大分子用ワイセンベルグカメラによる回折データの対話型画像処理システムの 開発

(東海大開発工・徳島大工・高エネ研・姫工大理) ○藤井 功,森本幸生,中川敦史,樋口芳樹,安岡則武

# 特別講演1 生命現象のシステムダイナミックス

(名古屋大・大学院人間情報学研究科) 吉川研一

DNAなどのミクロ分子が生命というマクロシステムとどのように関係しているかという 生体情報の基本問題について、吉川氏独自の分子に注目した非線形ダイナミックスとい う新しい視点での研究成果を解説され、その重要性を話された。そこには非生物である ミクロ分子による時空間の自己秩序形成、感覚受容、筋肉模倣化学モーターなど「生物 らしい機能」をもったマクロ情報システムが見事に構築されており、大変感銘を受けた。 (徳島大学・工・生物工学科・堀 均)

- 2 4 I 0 6 Phage T4 lysozymeのThr 157 部位の変異体の動的構造の分子動力学計算による解析 (分子)○藤田忠男
- 2 4 I 0 7 Potential-Scaled and Hot Solute MDによる溶液中における効率的な分子モデリング (鐘紡・北里大薬) 〇辻下英樹,広野修一,森口郁生
- 2 4 I 0 8 Ab initio 分子軌道計算における電子間反発積分計算のスーパーコンピューター用アルゴリズム (九工大情報工) 〇八尋秀一, 柏木 浩
- 2 4 I 0 9 Vitamin D3類のコンホメーション,電子状態と活性 (帝人) ○小谷野和郎,石塚誠一
- 2 4 I 1 0 創薬と安全性研究のための分子計算環境(国立衛試)神沼二眞、中野達也、 中田琴子、五十嵐貴子

創薬および化学物質の安全性についての研究を目的とした通信、データベースの利用を含め、分子計算のための環境整備についての報告であった。。UNIXマシンを基本マシンに用いてネットワーク化が進められている事に興味を覚えた。今後はハードウェア上のコンビネーションだけでなく、構造情報の取り扱いを含めたデータベース間の連携についても整備していく必要があろうと感じられた。

# 2 4 I 1 1 TOPOLOGICAL FRAGMENTスペクトルを用いた構造類似性評価のためのア プローチ(豊橋技科大)高橋由雅、石山雄一

化学構造式のトポロジカルな構造情報に注目し、その構造類似性を定量的に評価するための手法についての報告であった。化合物の部分構造を構造プロフィールの記述(トポロジカル フラグメント スペクトル)として定義し、スペクトルをパターンベクトルで表現することによって定量的手法の適用を可能としている。例として挙げられた化合物集合に対する評価実験は良好な結果であり、その点についての質疑も活発で、会場内の関心の深さが感じられた。今後の発展が期待される。

(大塚製薬 木戸 勝)

25112 化学名(体系的名称)から平面構造式を生成するシステムの構築 (その3) 医薬品データベースでの実例 (中外製薬) 松浦育敏

昨年の報告に引き続き、化学名から結合表を生成し平面構造式を作成するシステムについて、天然物関連の誘導体の命名に関わる機能がこれまでよりも強化されたことが報告された。命名は、IUPAC有機化学命名RULEのE(立体化学)、F(天然物一般)、CA Index Guide, IUPAC-IUB 生化学命名のアミノ酸、ペプチド、ステロイド、炭化水素をサポートし、さらに慣行的な表現も対応できる。命名の誤りの大部分はデータや番号の打ち間違い、脱落であった。

25113 構造活性相関のための発がん・変異原物質データベース (国立衛試、東海大、協和発酵、藤沢薬品、アドイン) 〇中野達也、五十嵐貴子、平山令明、出口隆志、中西功、上猶稔、向井礼子、神沼二真

Macintoshのリレーショナルデータベース4th-Dimensionを用いた発がん・変異原物質データベースが報告された。物理化学的データ、3次元座標、変異原性や発癌性の評価データを扱っている。これに対して、異なる手法で計算された3次元構造の特徴をユーザが理解できることが大切であることが指摘された。

(東京都臨床研 灘岡陽子)

25 I 1 4 細胞情報伝達系の知識ペースについて

(東京都臨床研・山之内製薬・アドイン・国立衛試)○灘岡陽子, 古谷利夫, 上猶 稔, 神沼二眞

25 I 15 情報化学システムCGSの開発: (I) 構造表現と照明関数・

(東工大資源化学研)○内野正弘

- 25 I 16 AWKを用いた国際化学物質安全性カードの日本語翻訳支援プログラム (国立衛試)○中野達也,山本 都,横手規子,神沼二眞
- 26 I 17 拡張結合表を用いた構造記述子の自動設定と抽出

(ゼリヤ新薬) 平野弘之 (北里大薬) 中込泉、広野修一、森口郁生

大量の化合物群から自動的に構造記述子を生成選択するプログラムを開発した。解析対象の構造式に特徴的な記述子を効率的に抽出するアルゴリズムが述べられた。手仕事で時間がかかるものであった記述子の入力が結合表から極めて短時間で出来、構造活性相関の解析に便利な手段が加わった。大量の構造データを処理する必要がある発癌性や安全性の予測など今後の応用成果が期待される。

(中外製薬 松浦育敏)

26 I 18 静電場解析に基づく分子の重ね合せ法の開発と応用。

(大正製薬) 小田晃司、角谷重幸、北村一泰

CADDで多くの関心を持たれているテーマである。最適な重ね合せをどのような方法で見出すかに苦心するところである。重ねあわせの初期値に依存しないようにし、計算時間を実用的な範囲におさえるように設計されている。今回は球面上の電荷の重ね合せがとられているが、中心点を電荷の中心に取るという設定とともに、どの程度の妥当性があるか今後の応用結果に注目したい。

(中外製薬 松浦育敏)

26 I 19 ニューラルネットワークの最適化とその定量的構造活性相関への応用 (阪大遺伝情報<sup>3</sup>・阪大薬) 高木達也<sup>3</sup>、小野澤学寿、直原高広、坂下和美、 中井宏紀、藤原英明

最近、生物活性の予測にニューラルネットワークの適用が試みられている。その際、予測の精度を向上させるには種々の検討が必要で、中間層エレメントの数の最適化もその1つである。演者らは、3層モデル(入力、中間、出力の各層)において、拡張シフト検定法(演者らのネーミング)を使って最適なエレメント数の決め方及び応用例を報告している。この方法の有効性については異なる分子骨格への適用など、さらに事例を増す必要があると思われる。

26 I 20 有機化学反応予測システムの開発 - 合成設計システム A I P H O S の知識 ベースの反応予測システムへの活用 -

(豊橋技科大)佐藤寛子、宮脇 治、船津公人、佐々木慎一

化学反応予測システムについての研究報告であった。ここで言う予測システムとは、演者らによると、考慮中の反応の起こりやすさや副反応が生じるか否かなどの"反応評価"を行うものとして位置づけてられている。今回はAIPHOSの知識ベースを活用したシステムを開発して、反応のカテゴリー化なしに反応部位を認識しより一般化されたかたちで反応の予測を可能にしたとのことであった。

#### 26 I 21 他核 N M R スペクトルのデータベース作成

(電通大) 山崎昶、早野征則、斉藤禎一

 $H^1$ や $C^{13}$ などのNMRスペクトルについてはデータベース化が行われているが、それ以外の核種、特に遷移金属の場合にはデータベースらしきものがない。そこで、演者らは、2つの総説[Harris & Mann (1983)とPregosin (1991)]から情報を得ると共に、独自の調査結果をも加えてデータベースを作成した。今回は、 $3\sim5$ 族元素のうちのニオブとタンタルについての報告であった。

大正製薬·総研 北村一泰

- 26 I 22 クロマトグラフィにおける信号と解析と情報量について (国立衛生試) ○林 譲、松田りえ子
- 26 I 23 ニューラルネットワークによるスペクトルパターン認識(第25報)赤外スペクトル分析への応用 (物質研・富士通) ○田辺和俊, 田村禎夫, 上坂博亨
- 26 I 24 多摩川水系における環境データの多変量解析 (お茶大理・豊橋技科大) ○藤枝修子, 示森かおり, 宮下芳勝, 佐々木慎一
- 26 I 25 ニューラルネットワークによる触媒性能予測 (愛知工大・名大工) 〇鬼頭繁治,服部 忠,村上雄一
- 25 P 0 1 有機化合物自動構造推定システムCHEMICSによる有機混合物解析 (豊橋技科大・電子科学) ○船津公人,高橋義明,原藤 寛,佐々木慎一
- 2 5 P 0 2 インデックスファイル支援による  $^{13}$ C-NMR化学シフト値の予測および候補構造のランキングシステムの開発

(豊橋技科大)○船津公人, 江口晃史, 佐々木慎一

- 2 5 P 0 3 <sup>1</sup>H − N M R シグナル自動帰属システムの開発 (豊橋技科大) ○船津公人, B.P.Acharya, 佐々木慎一
- 2 5 P 0 4 有機化合物の自動構造推定-部分構造をもとにした構造発生プログラムの開発-(豊橋技科大) ○速水健一, 船津公人, 佐々木慎一

#### 特別講演Ⅱ

情報化学におけるグラフ理論の役割 (お茶の水女子大学理学部情報科学科・教授) 細矢治夫

25P05 有機合成設計システムAIPHOSの開発(9)-戦略部位獲得プログラムの開発ー (豊橋技科大、山本化成、ハリマ化成、関化協)船津公人、〇堀内健一郎、磯崎昌史、銅金巌、佐々木慎一

演題05から08まではAIPHOSの個々の構造や機能についての一連の報告である。ここでは標的分子の構造特徴から逆合成的に合成経路を予測する戦略部位提案モジュールが紹介されている。戦略部位の判断方法として、Topologicalな情報から構造を単純化する方向へ提案する手法と、予め用意された官能基に関する構造データより切断可能かどうか判断する手法を考え、これらのいづれか、あるいは併用することで、有意義な戦略部位の提案が可能になった。

25P06 有機合成設計システムAIPHOSの開発(10)ー反応知識ベースの構造とその活用ー (豊橋技科大、鐘淵化学、塩野義製薬、積水化学、田岡化学、ダイキン、日本合成化学、 日本触媒、関化協) 船津公人、村上博、守川壮一、渡辺正道、是本敏宏、○河合喜久、根 岸良夫、高原哲也、西村拓郎、高橋由幸、大橋武久、佐々木慎一

論理的に誘導された反応前駆体から標的物質への反応スキームに対して、経験上からの評価を行うために用いられる反応知識データベースについて、その構造と各種評価方法による運用結果が報告された。反応知識ベースは、個別反応データベースより構築され立体特徴キーを有する。これにより提案スキームに対して実現の可能性のある反応条件を提示することが可能となった。

25P07 有機合成設計システムAIPHOSの開発(11)ー合成前駆体への脱離基付与のための知識ベースの構造と機能ー (豊橋技科大、オリエント化学、塩野義製薬、ダイキン、日本触媒、山本化成、関化協)船津公人、北村覚、○渡辺正道、根岸良夫、高橋由幸、堀内健一郎、銅金巌、佐々木慎一

提示された合成前駆体から標的物質を合成するために、最適な脱離基を付与した前駆体を発生する脱離基付与モジュールが報告された。基本となるのは個別反応データベースをもとに作成された脱離基データベースと脱離基知識ベースにより、複数の基が同時に脱離する場合も考慮したマッチングルールで、脱離基を検索し優先度をつける手法である。この際、脱離基の付与はマニュアルでも行え、より実現性のある有機合成設計が可能になった。

25P08 有機合成設計システムAIPHOSの開発(12)-反応データベースからの知識ベースの自動誘導のためのツール開発ー (豊橋技科大、オリエント化学、鐘淵化学、塩野義製薬、住友化学、住友精化、関化協) 船津公人、北村覚、千波誠、渡辺正道、内田透、〇田中章夫、大江聡之、銅金巌、佐々木慎一

反応データベースを市販のSYNLIBから自動変換するプログラムが報告された。単純なフォーマット変換以外に、反応スキームの片方で欠けている部分構造などSYNLIBのオリジナルデータでは不足している情報量を補う5つの機能から構成される。これによって高速に反応データの入力が可能になり、膨大な時間と労力を要するデータベースの充実の1方法として注目に値すると思われる。

(東京都臨床研 灘岡陽子)

25 P 0 9 球内残基数を用いた蛋白質立体構造予測の試み (3)

(旭化成)○島田 章,竹原英毅,戸澗一孔

25 P 10 球内残基数を用いた蛋白質立体構造予測の試み(4)

(旭化成)○竹原英毅, 島田 章, 戸澗一孔

25P11 糖鎖構造の柔軟性の解釈

(旭化成) ○鎌田朋子, 戸澗一孔

25 P 12 分子軌道計算における非経験法、半経験法、および密度汎関数法の比較(第2報) - 複素環化 合物の原子電荷に及ぼす計算手法間の差異 -

(藤沢薬品・塩野義製薬・田辺製薬・富士通・ミドリ十字) ○仲西 功, 斉藤 隆, 清水 良, 鮫島圭一郎, 井上佳久

25 P 13 Z - M A T R I X 形式による分子軌道計算用入力ファイル作製プログラム Z - M A T E の開発

(藤沢薬品) 大前敏宏、仲西功、田中明人、加藤一孝

MO計算を行うとき、市販の製品の殆どは cartesian で座標入力し、内部でZ-MATRI X変換を行う。計算上はZ-MATRIX入力が優れているが入力ミスが多くデータ修正も繁雑なため実用的でなかった。演者らは、3次元構造を視認しながらそのZ-MATRIX を入力、修正できるシステムを開発することでそれらの問題点を解決した。この分野の研究者にとって利用価値の高い物であり、社外への公開が望まれる。

(中外製薬 松浦育敏)

25 P 1 4 水ーニトロベンゼンー水三相液膜におけるカオス的挙動

(近畿大) 高橋紘一、安川英昭、杉村孝彰

筆者にはこの分野は未知であるが、現実の化学反応系を解析する上で重要な概念であるような感触を受けた。現在は現象を見出し解析中の模様であるが、挙動の原理が明らかになれば、HETEROGENEOUSな系を扱う事が多い化学工学の上で、有用な知見と応用が見出されるのではなかろうか。

(中外製薬 松浦育敏)

25P15 拡張記憶装置を用いた分子積分のソーティングと積分変換のベクトル化 (中京大) 山本茂義 (九工大) 柏木浩

ab initio 計算において、大規模化、高速化が望まれている。演者らは高速な外部記憶装置である拡張記憶を利用した高速化のアルゴリズムを開発した。拡張記憶の容量やOSの現実に即したアルゴリズムの開発には多大の苦労がうかがえる。地道な仕事であるが、ひろく研究者に利用され、多くの成果があがることで苦労が報われることを期待したい。

(中外製薬 松浦育敏)

25P16 超分子結晶構造解析のための回折強度データ収集システムの開発

(徳島大) 富崎孝司、日野伸哉、佐藤孝雄、森本幸生、月原冨武

いくつもの種類の蛋白質の分子からなる高分子複合体の立体構造を原子レベルで解明することは、生命現象をとき明かす上で重要な手段である。X線構造解析は唯一の手段であるが、かかる超分子は測定中にX線による損傷を受けやすいので、従来の結晶の軸立てなどの試行錯誤の過程をなくし測定時間を短縮することが重要な課題であった。演者らは任意の方向で得た回折データから計算機で結晶の方位を精密に決定するプログラムを開発した。結果は良好であり、従来難しかった、X線に弱い結晶の構造解析が可能となった。

(中外製薬 松浦育敏)

2 5 P 1 7 自由エネルギー摂動法による蛋白質の熱安定性の解析 (蛋白工学研)谷村隆次、斉藤稔

演者らは、 $Va174 \rightarrow I1e$ の置換により RNaseHIの熱安定性が増す原因を知るために自由エネルギー摂動法の計算を行い、それが Vd W相互作用によるものであることを明らかにした。同時に、計算上のいくつかの問題点、特に、クーロン力のカットオフによる問題や共有結合の自由エネルギー変化への寄与(の見積)を、前者については演者らの PP PC 法で、後者については Bennet to 方法の採用で解決している。

25 P 18 ハチPhospholipase A 2のホモロジーモデリングー保存された構造とその一次 配列上の配置ー(キリンビール基盤技術研究所) 飯島 洋

酵素またはタンパク質の立体構造は、その機能の解明やタンパク質設計あるいは薬物の開発に重要な知見を提供するので、種々の予測方法が提案されている。現在は、立体構造既知タンパク質とのアミノ酸配列の相同性を基に、立体構造未知タンパク質のそれを予測する方法が主流であるが、演者らは、それに加えて機能に関与する共通的な構造情報を考慮して、ウシとヘビPLA2の立体構造からハチPLA2(両者に対してアミノ酸の相同性の低い)の立体構造を予測している。立体構造予測はそのタンパクのどの部位を見たいかを明確にしておくことが重要と思われる。

25 P 19 挿入・欠損を考慮したアミノ酸配列の高速な類似度測定アルゴリズム (図書館情報大学) 中山伸一、吉田政幸

アミノ酸配列の比較(類似性)に関するアルゴリズムとしては、異種アミノ酸間の類似度や配列中のアミノ酸の欠損・挿入を考慮したNeedleman・Wunschの方法がよく知られているが、多大の演算時間を要するのが弱点である。この点を改善したものにMurataの方法があるが、演者らは、さらに10倍速いアルゴリズムを開発した。しかし現時点では、異種アミノ酸間の類似度は考慮されていないのでその改良が望まれる。

25 P 20 部分構造列挙のための効率的アルゴリズム(豊橋技科大)石山雄一、高橋由雅部分構造列挙の問題は分子構造が大きくなるにつれて、発生する部分構造の数が飛躍的に多くなるという本質的な問題を抱えている。そこで演者らは部分構造列挙のための高速アルゴリズム(FSSGEN)を新たに提案しそれが実用的レベルにあることをステロイド骨格で示した。

- 25 P 21 パソコン用化合物情報管理システムの開発 (豊橋技科大)○作田 誠、高橋由雅
- 25 P 22 有機化合物のIUPAC命名支援システムの開発 名称 構造変換システムⅡ (豊橋技科大) 曽田健一, 阿部英次
- 25 P 23 標的受容体との相互作用に基づくリガンド構造の論理的改良法
  - (東大薬)○高松善宏, 齋藤昭一, 富岡伸夫, 板井昭子
- 25 P 24 拡張遺伝的アルゴリズムによるニューラルネットワーク (ローカルミニマからの脱出) (富士通) (高田浩太郎
- 25 P 25 薬物分子の立体構造情報を用いたニューラルネットワーク解析(大正製薬総研)山野辺進、畝島睦恵、角谷重幸、北村一泰、(東京農工大・工)安川民男

化合物の立体構造を重ね合わせたとき、対応する原子同士の類似性をデータとし、正準、判別分析、ニューラルネットワークを適用することによって活性に重要な部分と活性の程度を予測することができた。特に、母核が同一なものでの有効性は、高く評価される。異なる母核を持つ化合物の場合、X線解析のデータを最大限に活用すれば(例えば、ファンデルワールス半径などのパラメータを導入・単純化することにより)、十分に予測可能であろう。さらに高度な発展性を秘めていると感ぜられた。

25P26 NIST-MSDBにおけるCAS化合物名の側鎖部分(その7) SCUCWとSCFUWと の相互関連(筑波研究学園専門学校)仲久保正人、仲久保公子、((株)DBS)和知 孝宣、(東京家政学院筑波短期大学)前田浩五郎

NIST版のMSDBについてのCAS化合物名の側鎖構成全体語(SCUCW)をさらにより基本的な単語SCFUWに分割、抽出、配列することが出来た。これは便利で有効であることを確認できた。生じた新しい問題もSCUCWとSCFUWを並列で取り扱えば効率的に解決できるであろう。また、構造に基づいた命名法ではあるが、単語上全く異なる問題は、むしろ命名法に優先順位を付けてデータベース側を抜本的に再構築を計った方が、今後の利用効率を高めることになるのではないかと思われる。

25 P 27 合成設計システム S P E K の開発ー知識ベース構築ー(神奈川大理)中山堯、 野口徹、石川祐隆、伊藤尚樹

合成設計支援システムSPEKの知識ベース構築の設計方針および開発現状について述べている。知識ベースの特徴は、primitive, piled, refinedの3段階を想定していること、反応機構のモデルを取り入れること、genericな構造記述によって事例データベースを統合していること、これらの結果として動的な構造マッチング、反応や構造の類似性を取扱いが実現できること等である。発表された論理構造には、非のうち所はない。反応機構モデルを導入する際に、是非対話型システムを構築していただき、エキスパートのノウハウを大量に吸収することが肝要であると感じられた。実験系と計算機化学の密接な関係が、今後より強力な支援システムの構築に役立つであろう。

(大塚製薬 木戸 勝)

25 P 28 学会講演要旨集のデータベース化、情報化学討論会、錯塩化学討論会など (電気通信大・DAKO JAPAN・北里大薬) ○山崎 昶, 梶川博司, 岡地優司, 早野征則, 斎藤禎一, 平賀やよい, 木下俊夫

東大薬学部 板井昭子

8月最後の日、お茶の水の化学会館7階ホールにおいて、情報化学部 会主催の講習会、実は「役に立つコンピュータ薬物設計を目指して」と い う タ イ ト ル の 講 演 会 を 行 な っ た。 私 一 人 で、 1 日 ( 1 0 時 か ら 6 時 ) 話すという、集中講義のような講演会である。私は長年、コンピュータ 薬 物 設 計 の 方 法 論 を 研 究 し て き た が、 研 究 の 進 展 に っ れ て、 普 通 の 識 演 時間で全容を話すことはできなくなってきた。確立した概念や考え方が ないところで、自分なりの思想に基づいてやってきたので、個々の方法 論の前にそれを理解して頂くことも必要である。また、この分野では最 近、世界的にもいろいろな進歩があって関心が高まっており、新しい話 題を加えてまとめ直してみるのも面白いと思い、この企画に至った。 秋 の学会シーズンに入らぬうちということで、8月末日が選ばれた。決め たのが6月末で、宣伝期間が非常に短いため、会員の方々への連絡は、 8月の「化学と工業」誌上の会告の他、ダイレクトメールで行なわれた。 これまで薬の開発は、偶然の発見や膨大な数の試行錯誤的合成に頼る こ と が 多 く、 論 理 的 効 率 的 に 薬 物 を 設 計 す る た め に は、 コ ン ピュー タ を 有効に利用することが必須であった。近年、薬物の標的となる生体高分

ことが多く、 論理的効率的に薬物を設計するためには、 コンピュータを有効に利用することが必須であった。 近年、 薬物の標的となる生体高分子の単離・精製、 遺伝子工学的な試料の調製、 結晶構造解析などの技術的進歩は著しく、 標的生体高分子の立体構造や薬物ー受容体相互作用理論に基づく論理的な薬物設計の機は熟してきたといえる。 しかし、 コンピュータの性能の向上にもかかわらず、 コンピュータ薬物設計はこれまで後付けの説明に留まることが多く、 薬物開発において、 重要な役割を果たすには至らなかった。 生物活性を有する新規構造(リード)を設計

するのに有効な方法論が、決定的に不足していたのである。 しかし、 最近になって、 リード創製を目指すさまざまなアプローチや成功例が発表されるようになり、 コンピュータ薬物設計にかけてきた期待の一部がようやく実現されるようになった。 このようにこの分野では、 最近やっと進むべき方向が定まってきた感があり、 欧米の出版社から私も著者として参加した単行書が相次いで出版されつつあるが、 日本語の適切な教科書はまだなく、 基本的な概念から自分で勉強するのは難しい状況である。

講演は基礎になる考え方、三次元構造と活性の解明のためのアプローチ(ドッキングスタディ、分子重ね合わせ法とレセプタマッピング)、リード創製へのアプローチ、その他の話題(アンチセンス、ノンペプチド化など)に分けて行なった。 技術的な細かいことは避け、できるだけ基本的な概念と全体の流れが理解できるようにした。

参加者は84名であった。これからこの分野の研究を始めたいという若い人が意外に多く、心強く感じた。参加者の感想や要望を聞かせて頂きたく、軽食とビールでの懇親会を3時半頃から1時間ほど入れてみた。珍しい試みであったが、やはりちょっと中途半端だったようである。

今回の講演会を振り返ってみると、配布資料はもう少し必要だし、プレセンテーションももっとわかりやすく、質問がもっとしやすいような雰囲気づくりも配慮すべきだったなど、不十分な点が多かった。この紙面を借りてお詫びすると同時に、大変貴重な経験をさせて頂いたことに、感謝したい。講演会の後、参加者に答えて頂いた無記名のアンケートでは、勉強になった、またこういう会があれば参加したいと書いて下さった方が多かったが、私の拙ない話が参加者の方々の今後の研究に役立ち、この分野の発展に少しでもお役に立てたら望外の喜びである。保倉さんはじめ化学会の方々の行き届いたお世話に心から感謝している。

# 将来の産業基盤技術としてのコンピュータケミストリー ~新化学発展協会での調査研究を通じて ~

(社)新化学発展協会 コンピュータケミストリー分科会 主査 荒井康全(昭和電工株式会社)

#### はじめに

(社)新化学発展協会(会長 鈴木精二(三菱化成(株)会長))は、先端技術分野において「物質を分子・原子レベルで精密に制御し、かつ、組み立てる技術」の必要性の高まりつつある中で、新たな化学の時代の創世に向けて重要な役割を担うため、既存の学術分野、産業分野の垣根にとらわれることなく、産・官・学連携を図りつつ異業種間の交流を深め、国際的な広がりをもって英知を結集する体制を整備する必要があるとの認識に基づいて、技術革新の原動力をなる等 今後の新たな化学の発展に関する総合的な事業を実施することを目的として、昭和61年5月に設置された。参加企業は、化学産業を中核として80社、 年間事業規模約3億円の団体であり、現在、ライフサイエンス、電子情報、新素材、及び先端化学等の技術開発関連調査研究、また、各種フォーラム・セミナー、国際シンポジウム、研究奨励金の交付、国際会議の支援等の事業活動を行なっている。

筆者は、この内、当協会のコンピュータケミストリーの調査研究の世話役に当って来 たので、その活動を通じての状況、今後の展望について報告したい。

### I. 新化協での調査研究

新化学発展協会(;新化協)は、平成2年に 「革新領域セミナー:コンピュータケミストリーの最前線 ~分子設計の材料設計への橋渡し」を開催したが、この分野が急速な進歩の過程にあり、これに対して 化学産業での共通基盤技術としての位置付け、今後の取り組みの方向性、また技術環境についての検討の必要性が提起された。

これを承けて、平成3年の春に、 化学企業を中心とした39社の参加、および大学を中心とする30数名からの協力を得て 「コンピュータケミストリーによる材料開発革新のための調査研究会」を設置し 翌平成4年に報告書をまとめた。 (文献1.)

### この調査での最大の焦点は、

- (1) 高分子に見られる様に 材料設計として、たとえば熱力学的特性や粘弾性特性 (;マクロ的物性)に対して、電子/分子の量子力学 あるいは分子動力学的な振舞い の諸量(;ミクロ的物性)との対応の道筋の構造が、どの程度まで俯瞰的に捉らえる ことができるか(できる状況にあるか) および、
- (2) 集合特性という問題の観点から

ミクロからマクロへ、また

マクロからミクロへの道筋に係わる理論、モデル、計算は どこまで来ていて、どの様な研究が今後のステップストーンとして必要であるかの 2点にあったと言え

よう。本稿は、本調査研究の概略の報告をする。多分に産業側の技術の立場からの身勝手な無いものねだりの話になりかねないとおもわれるが、将来の化学技術の共通技術環境を育てるというお立場から ご意見、ご叱責たまわれば幸いです。

### II. 基本認識

- a. 化学産業は 次ぎの世紀において 新材料を創製する中心的役割りを担う。
- b. 化学技術へのコンピュータ応用(CC)の技術は材料開発へ不可欠な技術的 役割を担う。
- c. C C の技術は廃棄物質/材料の地球環境及び安全性問題の予測や解明に当って 不可欠な技術になる。
- d. C C の技術分野の整備には、今後10年単位の研究のリードタイムが必要である。 以上は、本調査に参加した技術者の共通した認識であった。
- さて、もし そうであるならば、将来の産業技術として どのように取り組むべきで あろうか という問題になる。;
- a. CCによって いままでに何が明らかになり、 今後何が 何処まで期待できるのか?、
- b. CCを進めて行くうえでの必要な技術(;要素技術)には どのようなもの があり、今後どのように進展していくであろうか?
- c. CCが関与することで 材料開発の各段階の手順はどう変ってくるのか? そのために、どのような準備をしておかなければならいか?
- III. 調査研究作業の視点 ~産業技術としてのCCの定義領域~本調査研究でも 当初から 原子・分子の運動のようなミクロスコーピックな空間および時間領域を検討の出発点とすることに 暗黙裏の認識と合意がある。 一方このミクロ技術も含めて 製品開発への流れの中で、一旦 広く捉らえ直してみることは 技術のあるべき位置、進むべき方向を見る上で好都合であることから、図1のような定義領域検討を進めることにした。;
  - a. 開発段階で見る。
  - 1) 物質研究 2) 材料研究 3) 試作研究 4) 製造研究
  - b. 技術機能で見る。
  - 1) 物質/材料の構成構造 2) 物質/材料の発現機能
  - 3) 調法/製法/プロセス

例えば フラーレンに見られるように、新しい化合物の存在と機能発現の予測は、 それ自体 重要な研究フェイズであることは論を待たない。

一方、工業材料としての用途としては、液晶やポリマーアロイのように複合状態としての機能発現の予測、また 工業反応として、主副反応物の分離のための溶剤 選択、フィラーの均一分散、混合、接着等の予測など ミクロ次元だけで 考えて も、計算予測技術としては 期待されるものが出てくる。

また、密度、粘性、弾性など制御のように機械加工特性、製品特性など目標品質へ

の予測、設計への期待が掛かる研究フェイズもある。

これらは 現状および将来とも、そう簡単には 行かないものばかりであるが、 少なくとも 材料開発の工業化を想定したときに 検討のフェイズの違いを明かに して、技術の可能性を整理する意味があると考え、検討の領域の拡大を試みた。

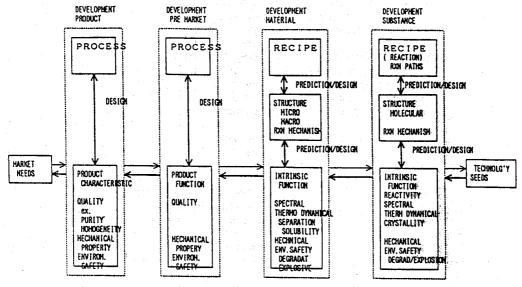


図1 材料開発のながれ

- IV. 調査研究の方法と概要
  - a. 材料研究シーズから見る

つぎの4つの材料分野を取り上げ、実験サイドで 何が問題になっていて その過程で 計算予測することが 期待されている問題はどのように表われて いるかを調査する:

1) セラミックス

4) 色素

2) 触媒

5) 有機機能材料

- 3) 機能性高分子
- b. 予測・設計の論理構造から見る
- (1) 材料開発の研究活動としての機能の流れを 「データの流れ」として表わして 見る。;
  - 1) 時間軸

3) 測定軸

2) 状態の構造軸

- 4) 計算軸
- (2) つぎに、思考上のトレーサとして、既に市場にある材料(;感熱紙、ラップフィルム、 触媒、等)を取り上げ、必要な特性項目の抽出と括りを整理した。この段階では、一般論的なマップの程度にどどまったが、このうちの一つとして特に 感熱色素を選び、品質特性〜製品仕様〜物理化学特性 〜計算パラメータの関係への項目のブレークダウンを行ない、相互の関係が どの様に 結び付いているかを 追跡した。図2 に 要求特性の関連図を示す。

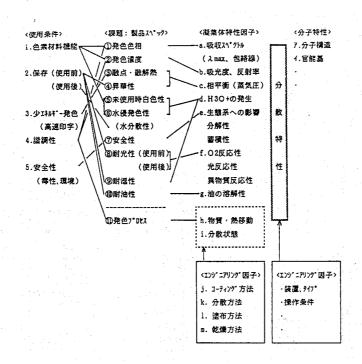


図 2 発色材料の要求特性関連図

当然のことながら、電子密度、イオン化ポテンシャル、ボンドエネルギー、 双極子モーメント等は 光の吸収係数との対応として理解でき、関係の線引きが 行なわれた。 一方 複合材料として、たとえば 電子供与体と電子受容体との 間の相平衡、熱拡散、粒体溶解分散の いわゆる集合体問題に至ると 想定関係 の域の状況であることを知る。

さらに、熱安定性、耐侯性、安全性という品質レベルに至ると 「実用特性」 として 実用的な測定法項目と物理化学特性との対応の解明が必要であることが 知られた。 われわれは これらの作業を 「CCの構造化」と呼んだ。

c. 計算要素技術とシステムから見る

感熱用色素に要求されている実用特性にもとづき、上述のデータの構造化が行なわれ、計算化学との接点が抽出された。例として 図3に 特性と計算との対応の検討結果を示す。 さらに 計算との対応する理論化学あるいは計算機化学の手法が、現在または 将来  $(5\sim1~0$ 年後)の予想として どの様に位置づけられるかの考察をした。その結果を 表1に示す。ここで対象となる分子のサイズは、原子数として 30程度としている。

分子間ポテンシャルの確立とそれに基づく分子 集合体の構造解析システムの確立、及び配座解析のための効率的アルゴリズムの開発により、相当部分は計算によるアプローチが可能となることが分る。それ等は この例以外に対しても有用と考えられよう。

また 物理・化学的に定義が明確でない実用特性に対しては データベースの構築が 急務である。特に データベースシステムについては、至らなかったが 材料開発の データの流れに則したシステムの構造化の概念の検討を行なった。

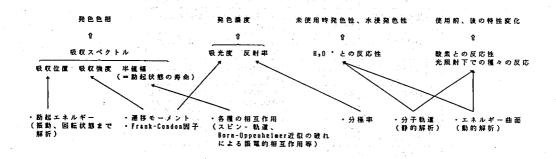


図3 感熱紙用発色材料におけるデータの構造化

もう一つの問題として、実測値と計算量の対応がある。この二つが正確に対応しているとは限らない。 現状では 計算側で実測量を計算により再現するための努力が為されている。これとは 別に 現在測定されていない計算量の実測への努力も必要となる。 これにより 計算の位置付けを より明確にすることが出来る。 基礎的ではあるが 重要な課題として上げられた。

### d. 社会的ニーズから見る

検討課題として、新材料開発、地球環境、安全性予測評価の次元で取上げていくことも検討されたが、焦点として 新材料に当て、その開発過程での応用技術の立場で捉らえていくことにした。特に 安全性としての括りとして、環境安全性、分配係数、及び火災・爆発危険性を取り上げ、予測技術の現状調査をまとめた。

#### V. 今後の調査研究作業について

調査報告書のフォローとして、平成4年6月に 特に、集合体の特性予測に焦点を当て、47社の参加を得て 第2フェイズ (2年間)の作業を開始した。

(1)技術的な根拠の掘り下げ

作業のガイドラインは以下の通りである。:

#### 1)集合体問題

- \*検討対象の設定 (低分子、高分子、触媒を対象とした。)
- \*問題の整理(集合体の定義領域、集合体の事例調査 、集合体の分類と 階層構造の検討(ミクロ~メソ~マクロ))
- \*集合体に関する理論、モデル、計算法の調査 (問題設定または目的命題、現象仮説とモデル化、 実験検証方法と測定原理との対応関係、 測定値と物質・材料特性との対応関係)

# \*集合体の計算モデルの評価と検討

(計算シミュレーション;計算入力、パラメータ、 計算出力、制約条件/変数領域 )

	対象特性	現在可能な手法	将来可能な手法	将来の前提条件	
	基底状態孤立分子	ab initio 法、~10 原子以下	ab initio 法、100~ 200 原子	計算機の能力向 上	
Э	励起状態孤立分子	よい精度の手法は無 い	ab initio 法、10~20 原子	計算機の能力向 上	
子横	配座解析	分子力場法、10~15 内部自由度	分子力場法、より内 部自由度多の分子	アルゴリズムの 開発	
造	結晶構造	無し	可能性有り、分子力 場法、MD法	分子間力評価法 の確立、集合体 解析システムの 開発	
	アマロファス	無し	予測出来ない		
	スペクトル 吸収波長、強度	半経験法(PPP法等)	ab initio 法	計算機の能力向 上	
	吸収巾、包絡線	無し、経験則	無し、経験則		
	反射スペクトル	無し	無し		
分	状態による差	無し	可能性有り、構造の 差より	配座解析、結晶 構造予測の達成	
子	融点、融解熱、 昇華性	無し	可能性有り、MD法、 MC法	分子間力評価法 の確立	
符	反応性 H₃0 ↑ との	半経験法	ab initio 法	計算機の能力向	
性	酸素との	半経験法	ab initio 法	計算機の能力向	
	光反応	半経験法(精度?)	ab initio 法、小分 子	上 計算機の能力向 上	
	溶解度	経験式	経験式	1 1 1	
	安全性	無し	データベースの利用	データの充実	

### 表 1 種々特性の計算可能性の現状と将来

### 2) 構造化問題

\*特性~測定~計算のデータフローの構造化検討

既存の材料を「思考トレーサ」として使い、特性間の相互関係の マッピングを展開する。

製法 (操作) に対する 特性~測定量~計算モデルの関係のマッピングを展開する。

\*モデルの構造化

上記マッピングの上に 現象モデル、測定モデル、計算モデルを 重ねる

(2) 個別研究課題の抽出と検討

(第3フェイズの調査研究として位置付け)

VI. 技術インフラとしての展望

~産業技術としての "出口"は何か?~

報告書は 最後につぎの施策提言を行なった。:

- (1) コンピュータケミストリの産業技術研究および推進を行なう機構の設立 (目標 平成7年)
  - 1) コンピュータケミストリー実用化推進
  - 2) 研究機能

要素技術研究

システム開発プロジェクト

- (2) これに至る先行研究の実施について
- 1)分子集合体の計算手法
- 2) 計算機化学専用シミュレータ
- 3)システム概念設計
- 4) 先端単位操作手法に関する研究
- 5)計算の実証評価法

これらは、まだ単なる絵であり、具体的なプロジェクト設計までに至ってはいないが、広く開かれた議論を期待している。

ところで、米国のGRAND CHALLENGE計画は コンピュータの高度利用に関する環境整備が 将来の科学技術の発展の決め手になるという認識に基づいたものと言われる。 この中で、CCの位置付けも、熱心に行なわれていることが窺れる。 我が国でも 早くから 学会を中心に CCを基盤技術として その整備振興について 多大の労を取られて、提言が為されて来た。

ご承知の様に、 通産省は 本年「産業科学技術研究開発指針」として国が主導的に行なう 5~10年という中長期的な今後の研究開発の方向を明らかにした。これは、産業技術とそれをめぐる状況変化は目まぐるしい状況であること、

一方 技術個々は複雑化・細分化するとともに、異分野技術の融合による技術プロセスの多様化、科学と技術の相互作用の深化が進んでいること。

また、世界有数の経済力を持ち、国際的に基礎部分を含む研究活動への貢献期待も日増しに大きくなっている等の認識に至ったからと言われる。

産業界が取り組むべき研究課題を含め 181の課題候補が出され、コンピュターケミストリーおよびその関連課題もかなりの比重を占めているものと筆者は判断している。

学産連携のもとで具体的な計画検討をし提案し、実現に結びつける時機が到来していると見ていおり、その意味で 情報化学部会への期待もまた切なものがある。

"あるべき将来"に向って、是非とも共通の設計の場を作り上げ「夢」の実現に進めたく ご指導、ご協力をお願いする次第である。

### 参考文献

1. (社)新化学発展協会 「コンピュータケミストリーによる材料開発革新のための調査研究会 報告書」 平成4年3月

# Z Richard

### Jure Zupan, Johann Gasteiger 著 「Neural Networks for Chemists」

以前、この機関誌にニューラルネットワーク(NN)の解説を書いた上記の2人から、化学者向けのNNについての分かりやすい解説書が最近出版された。NNは最近、さまざまな分野で研究されており、化学の分野への応用も広がっている。しかし、NNを勉強しようと思っても、巷にあふれているNNの解説書は情報の専門家向けのものばかりであり、化学者がとっつきやすいものはこれまでなかった。本書は副題に「An Introduction」ともあるように、NNをこれから勉強しようと思っている化学者には正にぴったりの入門書である。

章立ては次のようになっている。カッコ内の数字は所要ページ数である。

#### 第 I 部 基本概念

- 1. 定義(6)
- 2. ニューロン(28)
- 3. ネットワークにおけるニューロンの結合(16)

#### 第Ⅱ部 一層ネットワーク

- 4. Hopfield ネットワーク(12)
- 5. Adaptive Bidirectional Associative Memory (ABAM) (14)
- 6. Kohonen ネットワーク(20)

#### 第Ⅲ部 多層ネットワーク

- 7. Counter-Propagation (20)
- 8. Error-Back-Propagation (32)

#### 第IV部 応用

- 9. 化学への応用(16)
- 10. オリーブオイルの多成分分析データのクラスタリング(16)
- 1 1. 化学結合の反応性(14)
- 12. ワインのHPLC分析の最適化(8)
- 13. 定量的構造活性相関(QSAR)(16)
- 14. 求電子的芳香族置換反応(10)
- 15. ペイント塗料配合のモデル化と最適化(8)
- 16. 誤りの検出とプロセスコントロール(24)
- 17. タンパク質の二次構造(8)
- 18. 赤外スペクトルと構造の相関(16)
- 19. 分子の静電ポテンシャルの非線形投影(16)
- 20. 展望(2)

さまざまな種類のNNについての概説も分かりやすいし、第IV部に記されているように、化学の分野でももう既にかなり多くの研究が行われているのにも驚かされる。発行年は1993年となっているが、各章末の参考文献には1993年の文献も引用されている。全体は305ページ、出版社はVCH、価格はハードカバー版が15,200円、ペーパーバック版が7,850円である。

(物質研 田辺 和俊)

# JOURNAL OF CHEMICAL EDUCATION

Oct. 1993, VOL.70, NO.10

Computer Series: 154

The Fractal Nature of Polymer Conformations.

C.Vijayan and M.Ravikumar, p.830.

Deterministic Simulations of Two-Dimensional Hard-Disk Gases.

B.Cameron Reed, p.830.

# COMPUTERS & CHEMISTRY

VOL.17, NO.4, 1993 J. A. Murillo Pulgarín 341 FTOTAL, a program to process total luminescence and A. Alañón Molina spectra Leslaw K. Bieniasz 355 ELSIM-a PC program for electrochemical kinetic simulations. Version 2.0-solution of the sets of kinetic partial differential equations in onedimensional geometry, using finite difference and orthogonal collocation methods Denise L. G. Fromanteau, A constraints generator in structural determination 369 Jean Pierre Gastmans, by microcomputer Sandra A. Vestri, Vicente de P. Emerenciano and João H. G. Borges D. Moncrieff and S. Wilson 379 A comparison of autotasking and macrotasking in a quantum chemical application program on a CRAY Y-MP computer Geometric volume and new S. Bhattacharjee 383 refrigerants-I. Halomethanes Peter Senn 389 Coincidence analysis of high-resolution molecular spectra Application Note A. Kasi Viswanathan, 401 A versatile PC interface for upgrading data storage/ A. Bhavsar and transfer rates of FT-NMR spectrometers P. Raghunathan

# JOURNAL OF CHEMICAL INFORMATION

# AND COMPUTER SCIENCES

_ \ \OF	
	CHEMICAL INFORMATION
799	Comparison of Markush Structure Databases  Hajime Tokuno
	CHEMICAL COMPUTATION
805	Similarity Approach to Chemical Reactivity. A Simple Criterion for Discriminating between One-Step and Stepwise Reaction Mechanisms in Pericyclic Reactivity  *Robert Ponec**
812	Stereoisomer Generation in Computer-Enhanced Structure Elucidation  Marko Razinger, Krishnan Balasubramanian, Marko Perdih, and Morton E. Munk*
826	Application of High-Resolution Computer Graphics to Pattern Recognition Analysis  B. K. Lavine,* A. B. Stine, Howard Mayfield, and Robert Gunderson
835	Traditional Topological Indices vs Electronic, Geometrical, and Combined Molecular Descriptors in QSAR/QSPR Research  Alan R. Katritzky* and Ekaterina V. Gordeeva
858	Computational Chemistry Network Services and User Interfacing A. H. M. Thiers, J. A. M. Leunissen, T. M. Miller, G. Schaftenaar, and J. H. Noordik*
863	Topological Organic Chemistry. 7. Graph Theory and Molecular Topological Indices of Unsaturate and Aromatic Hydrocarbons  Harry P. Schultz,* Emily B. Schultz, and Tor P. Schultz
868	Two Samples Interleaved CHN Microanalysis and Its Program Design Qian Pu
871	Application of Automated Structure Analysis to Some Organic Compounds Using PCs. 1. Automated Patterson Techniques Kenji Okada
	MOLECULAR MODELING
879	Fast Evaluation of Chemical Distance by Simulated-Annealing Algorithm  Jiří Pospíchal* and Vladimír Kvasnička
886	Similarity-Based Search and Evaluation of Environmentally Relevant Properties for Organic Compounds in Combination with the Group Contribution Approach  Axel Drefahl* and Martin Reinhard
896	A Steric Model for the Prediction of Stereoselectivity at Carbonyl Carbons in Cyclic Compounds  Inguar C. Lagerstedt and Thomas Olsson*
905	Comparison of Conformations of Small Molecule Structures from the Protein Data Bank with Those Generated by Concord, Cobra, ChemDBS-3D, and Converter and Those Extracted from the Cambridge Structural Database  Eleanor M. Ricketts,* John Bradshaw, Mike Hann, Fiona Hayes, Neil Tanna, and David M. Ricketts

#### COMPUTER SOFTWARE REVIEWS

- 926 CRC's Properties of Organic Compounds CD-ROM Gayle S. Baker
- 928 Ami Pro 3.0 for Windows for Chemists G. Alan Schick
- 930 Word Perfect Presentations 2.0 for DOS

  Richard W. Schwenz\* and David L. Pringle
- 931 HyperChem Release 3 for Windows

  James L. Pazun
- 934 Chapman and Hall Dictionary of Natural Products on CD-ROM
  William E. Running

# JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS

- ☐ Vol.11, No.3, 1993.
  - Pharmacophoric pattern matching in files of three-dimensional chemical structures: Implementation of flexible searching
     D. E. Clark, P. Willett and P. W. Kenny
  - 157 MAMBAS: A real-time graphics environment for QSAR F. E. Blaney, D. Naylor and J. Woods
  - Structure design: An artificial intelligence-based method for the design of molecules under geometrical constraints
    A. A. Cohen and S. E. Shatzmiller
  - 174 Graphical representations of the class I MHC cleft
    J. L. Cornette, B. L. King, M. D. Silverman and C. DeLisi
  - Zeolite adsorption site location and shape shown by simulated isodensity surfaces
     P. R. Van Tassel, J. C. Phillips, H. T. Davis and A. V. McCormick
  - 185 Color illustrations
  - Global characterization of protein secondary structures. Analysis of computer-modeled protein unfolding
     G. A. Arteca, O. Nilsson and O. Tapia
  - 200 Fast algorithm for exact rendering of space-filling molecular models with shadows
    Z. Ai and Y. Wei
  - PREDITOP: A program for antigenicity prediction
     J. L. Pellequer and E. Westhof
  - 211 SUBCUR: Visualization of structural differences between DNA duplexes S. R. Sanghani, A. H. Elcock and I. S. Haworth
- □ Vol.11, No.4, 1993.
  - Display and interpretation of solvent electron density distributions in insulin crystals
     J. Badger
  - 222 Protein three-dimensional structure generation with an empirical hydrophobic penalty function K. Toma
  - 233 Color illustrations
  - A 3D model of the peripheral benzodiazepine receptor and its implication in intra mitochondrial cholesterol transport
     J. M. Bernassau, J. L. Reversat, P. Ferrara, D. Caput and G. Lefur

# JOURNAL OF COMPUTATIONAL CHEMISTRY

Continuous Similarity Measure between Nonoverlapping X-Ray Powder Diagrams of Different Crystal Modifications H.R. Karfunkel, B. Rohde, F.J.J. Leusen, R.J. Gdanitz, and G. Rihs	1125
Calculation of the Interaction Energy in a Localized Representation for a Trimer (Ne <sub>3</sub> ) System  C. Kozmutza, E. Kapuy, and E.M. Evleth	1136
Parallel Direct SCF and Gradient Program for Workstation Clusters  Stefan Brode, Hans Horn, Michael Ehrig, Diane Moldrup, Julia E.  Rice, and Reinhart Ahlrichs  Ab Initio Models for Multiple-Hydrogen Exchange: Comparison of Cyclic	1142
Four- and Six-Center Systems  Dietmar Heidrich, Nicolaas J.R. van Eikema Hommes, and Paul von Ragué Schleyer	1149
Divide-and-Conquer, Pattern Matching, and Relaxation Methods in Interpretation of 2-D NMR Spectra of Polypeptides  Von-Wun Soo, Jan-Fu Hwang, Tung-Bo Chen, and Chin Yu	1164
Shape Groups of the Electronic Isodensity Surfaces for Small Molecules: Shapes of 10-Electron Hydrides  P. Duane Walker, Gustavo A. Arteca, and Paul G. Mezey	1172
CONCEPTS: New Dynamic Algorithm for De Novo Drug Suggestion David A. Pearlman and Mark A. Murcko	1184
Lattice Representations of Globular Proteins: How Good Are They?  Adam Godzik, Andrzej Kolinski, and Jeffrey Skolnick	1194
Long-Range Multicenter Integrals with Slater Functions: Gauss Transform Based Methods  J. Fernández Rico	- 1203
LIN: A New Algorithm to Simulate the Dynamics of Biomolecules by Combining Implicit-Integration and Normal Mode Techniques  Guihua Zhang and Tamar Schlick	1212
Ab Initio SCF and Møller-Plesset Studies on Hexafluorides of Selenium and Tellurium  Mariusz Klobukowski	
Accuracy of Free Energies of Hydration for Organic Molecules from 6-31G*-Derived Partial Charges  Heather A. Carlson, Toan B. Nguyen, Modesto Orozco, and William L.	
Jorgensen  MNDO-PM3 Study on Model Cytochrome P450-Mediated Desulfuration of Thiophosphoryl Trifluoride, Trimethylphosphine Sulfide, and Trimethyl Phosphorothionate	1240
Toshiyuki Katagi	1250

Partitioning the Motion in Molecular Dynamics Simulations into Characteristic Modes of Motion  Pnina Dauber-Osguthorpe and David J. Osguthorpe	1259
Improved Strategy in Analytic Surface Calculation for Molecular Systems: Handling of Singularities and Computational Efficiency	1272
Comparison of Two Force Fields by Molecular Dynamics Simulations of Glucose Crystals: Effect of Using Ewald Sums  M.L.C.E. Kouwijzer, B.P. van Eijck, S.J. Kroes, and J. Kroon	1281
Self-Similarity of Solvent-Accessible Surfaces of Biological and Synthetical Macromolecules  Carl-Dieter Zachmann, Stefan Michael Kast, Alla Sariban, and Jürgen Brickmann	1290
Optimization and Application of Lithium Parameters for PM3  Ernst Anders, Rainer Koch, and Peter Freunscht	1301
Critical Reevaluation of Proximity Effects in the Barton Oxidation and Related Intramolecular Reactions	1010
Douglas A. Smith and S. Vijayakumar	1313
M. Dagher, H. Kobeissi, M. Kobressi, J. D'Incan, and C. Effantin Modeling of Magic Water Clusters (H <sub>2</sub> O) <sub>20</sub> and (H <sub>2</sub> O) <sub>21</sub> H <sup>+</sup> with the PM3	1320
Quantum-Mechanical Method  Marcus W. Jurema, Karl N. Kirschner, and George C. Shields	1326
Prediction of Peptide Conformation by Multicanonical Algorithm: New Approach to the Multiple-Minima Problem  Ulrich H.E. Hansmann and Yuko Okamoto	1333
Constrained Optimization in Cartesian Coordinates  Jon Baker and Doreen Bergeron	1339
General Atomic and Molecular Electronic Structure System  Michael W. Schmidt, Kim K. Baldridge, Jerry A. Boatz, Steven T.  Elbert, Mark S. Gordon, Jan H. Jensen, Shiro Koseki, Nikita  Matsunaga, Kiet A. Nguyen, Shujun Su, Theresa L. Windus, Michel	
Dupuis, and John A. Montgomery, Jr.  Use of Locally Dense Basis Sets for Nuclear Magnetic Resonance Shielding	1347
Calculations D.B. Chesnut, B.E. Rusiloski, K.D. Moore, and D.A. Egolf	1364
Ab Initio Molecular Orbital Calculations for 3,6-Dihydro-1,2-Dithiin and 3,6-Dihydro-1,2-Dioxin  Henry N. Po, Fillmore Freeman, Choonsun Lee, and Warren J. Hehre	1376
Analysis of the Genetic Algorithm Method of Molecular Conformation  Determination  D.B. McGarrah and R.S. Judson	
Computation of the Mean Residence Time of Water in the Hydration Shells of Biomolecules  Angel E. García and Lewis Stiller	1385 1396
Conformational Searching Methods for Small Molecules. II. Genetic Algorithm Approach R.S. Judson, E.P. Jaeger, A.M. Treasurywala, and M.L. Peterson	1407
n.D. Juusun, E.F. Jueyen, A.M. Treusunywam, and M.L. Feterson	1401

Vol.14,	No.12.	1993.
,	110.12,	יעכנו

Grid Positioning Independence and the Reduction of Self-Energy in the Solution of the Poisson–Boltzmann Equation  Robert E. Bruccoleri	1417
Simulation of the Electronic and Vibrational Structure of Hydrogenated Amorphous Silicon Using Cluster Models  B.W. Clare, P.J. Jennings, J.C.L. Cornish, G. Talukder, C.P. Lund, and G.T. Hefter	1423
Distributed Data Parallel Coupled-Cluster Algorithm: Application to the 2-Hydroxypyridine/2-Pyridone Tautomerism  Alistair P. Rendell, Martyn F. Guest, and Rick A. Kendall	1429
Electric Dipole Polarity of Diatomic Molecules S. Huzinaga, E. Miyoshi, and M. Sekiya	1440
Conformational Analysis of HIV Protease Inhibitors. I. Rotation of the Amide Group Adjacent to the P' <sub>1</sub> Decahydroisoquinoline Ring System in Ro 31-8959 and Related Systems  Mark A. Murcko and B. Govinda Rao	1446
Algorithm to Test the Structural Plausibility of a Proposed Elementary Reaction Raúl E. Valdés-Pérez.	1454
Estimation of $pK_a$ for Organic Oxyacids Using Calculated Atomic Charges Steven L. Dixon and Peter C. Jurs	1460
Bulk Properties from Finite Cluster Calculations. VIII. Benchmark Calculations of the Efficiency of Extrapolation Methods for the HF and MP2 Energies of Polyacenes Jerzy Cioslowski and Ernst Joachim Weniger	1468
Determination of Net Atomic Charges Using a Modified Partial Equalization of Orbital Electronegativity Method. III. Application to Halogenated and Aromatic Molecules  Je Myung Park, Kyoung Tai No, Mu Shik Jhon, and Harold A. Scheraga	1482
Experiences and Practical Hints on Using the DDRP Method, Illustrated by the Example of the H <sub>2</sub> + H Reaction  Gy. Dömötör, M.I. Bán, and L.L. Stachó	1491
Comparison of 6-31G*-Based MST/SCRF and FEP Evaluations of the Free Energies of Hydration for Small Neutral Molecules  Modesto Orozco, William L. Jorgensen, and F.J. Luque	1498
Comparison of Atomic Charges Derived via Different Procedures  Kenneth B. Wiberg and Paul R. Rablen	1504
"Full Numerical" Diatomic Matrix Elements: Simplified Shooting Method Hafez Kobeissi, Chafia H. Trad, and Majida Kobeissi	1519
Ab Initio Molecular Orbital Studies for Compounds of Magnesium Peter J. Gardner, Steve R. Preston, Rachel Siertsema, and Derek Steele	1523

Basis-Modified Hydrogen Atoms as Embedding Atoms in <i>Ab Initio</i> Chemisorption Cluster Model Calculations on Si Surfaces F. Illas, L. Roset, J.M. Ricart, and J. Rubio	1534
Theoretical Calculations of β-Lactam Antibiotics. V. AM1 Calculations of Hydrolysis of Cephalothin in Gaseous Phase and Influence of the Solvent  J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz, and F. García Blanco	1545
Use of Molecular Dynamics Simulations with <i>Ab Initio</i> SCF Calculations for the Determination of the Deuterium Quadrupole Coupling Constant in Liquid Water and Bond Lengths in Ice	1040
Rolf Eggenberger, Stefan Gerber, Hanspeter Huber, Debra Searles, and Marc Welker	1553
Evaluation of AM1-Calculated Radical Cation Ion-Neutral Complexes  Lawrence L. Griffin, David J. McAdoo, and Santiago Olivella	1561
Theoretical Investigation into the Potential of Halogenated Methanes to Undergo Reductive Metabolism  Chris L. Waller and James D. McKinney	1575

# QUANTITATIVE STRUCTURE

# ACTIVITY RELATIONSHIPS

☐ Vol.12, No.3 ,1993		and the state of t
Baroni, M., Clementi, S., Cruciani, G. Kettaneh-Wold, N. and Wold, S.:	225	D-optimal designs in QSAR
Kim, K.H.:	232	3D-Quantitative structure-activity relationships: describing hydrophobic interactions directly from 3D structures using a comparative molecular field analysis (CoMFA) approach
Stanton, D.T., W.J. Murray and P.C. Jurs:	239	Comparison of QSAR and molecular similarity approaches for a structure-activity relationship study of DHFR inhibitors
Ordorica V., M.A., M.L. Velazquez M., J.G. Ordorica V., J.L. Escobar V. and P.A., Lehmann F.:	246	A principal component and cluster significance analysis of the antiparasitic potency of praziquantel and some analogues
Nakayama, A., K. Hagiwara, S. Hashimoto and S. Shimoda:	251	QSAR of fungicidal $\Delta^3\text{-1,2,4-thiadiazolines.}$ Reactivity-activity correlation of SH-inhibitors
Musumarra, G. and M. Stella:	256	QSAR study of heteroaromatic modifications in the side chain of bradycardic benzazepinones by response surface modelling [1]
Altomare, C., S. Cellamare, A. Carotti and M. Ferappi:	261	Linear solvation eneryg relationships in reversed-phase liquid chromatography. Examination of deltabond $C_8$ as stationary phase for measuring lipophilicity parameters

☐ VOL.1, NO.1, 1993

Therapeutic Approaches to HIV

HIV life cycle and genetic approaches L. Ratner (Washington University, St. Louis, MO, U.S.A.)	3
Crystal structures of HIV-1 protease-inhibitor complexes K. Appelt (Agouron Pharmaceuticals, San Diego, CA, U.S.A.)	23
HIV protease: Structure-based design M. Clare (Searle R&D, Skokie, IL, U.S.A.)	49
The specificity of the HIV-1 protease S.C. Pettit, S.F. Michael and R. Swanstrom (University of North	69
Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A.)	
Substrate-based inhibitors of HIV-1 protease M.L. Moore and G.B. Dreyer (SmithKline Beecham, King of Prussia, PA, U.S.A.)	85
Design and structure of symmetry-based inhibitors of HIV-1 protease J.W. Erickson (PRI/DynCorp, Frederick, MD, U.S.A.)	109
Review of HIV-1 reverse transcriptase three-dimensional structure: Implications for drug design R.G. Nanni, J. Ding, A. Jacobo-Molina, S.H. Hughes and E. Arnold (Rutgers University, Piscataway, NJ and NCI, Frederick, MD. U.S.A.)	129
Competitive inhibitors of human immunodeficiency virus reverse transcriptase R.F. Schinazi (Veterans Affairs Medical Center, Decatur and Emory University, Atlanta, GA, U.S.A.)	151
Non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase S.D. Young (Merck Research Laboratories, West Point, PA, U.S.A.)	181
MyristoylCoA:protein N-myristoyltransferase as a therapeutic target for inhibiting replication of human immunodeficiency virus-1 M.L. Bryant, C.A. McWherter, N.S. Kishore, G.W. Gokel and J.I. Gordon (G.D. Searle and Washington University, St. Louis, MO and	193
University of Miami, Coral Gables, FL, U.S.A.)	
Iminosugar glycosylation inhibitors as anti-HIV agents G.S. Jacob and M.L. Bryant (Monsanto and G.D. Searle, St. Louis, MO, U.S.A.)	211
RNA targeting by the HIV-1 Tat protein  K.M. Weeks and D.M. Crothers (University of Colorado, Boulder, CO and Yale University, New Haven, CT, U.S.A.)	225
The HIV gp120-CD4 interaction: A target for pharmacological or immunological intervention?  J.P. Moore and R.W. Sweet (New York University, New York, NY and SmithKline Beecham, King of Prussia, PA, U.S.A.)	235

# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

部会員名簿 掲載号

日本化学会情報化学部会 Volume 12, Number 2 March 1994

# 目 次

3 会 行 事	•••••	•••••	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	2
第17回情報化学討論会 案内				
情報化学部会ワークショップ No.10:第6回ケモメト	リックスワー	クショップ	案内	
3 会 記 事	•••••	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		5
情報化学部会 部会員名簿				
情報化学部会 アンケート				
] 連 記 事				4
第22回構造活性相関シンポジウム 案内				
CHEMICS研究会第3回特別講演会 案内		•		
講演会 ドイツの科学・技術情報活動 案内				
事				
「コンピューター・ケミストリー」を執筆し、	<i>~</i>	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	・吉田 元	<u> </u>

情報化学部会アンケート(本号41頁)にご協力ください。

第 17 回情報化学討論会

主催 日本化学会情報化学部会

共催 日本薬学会ほか

日時 平成6年11月16日(水)~18日(金)

会場 全電通ホール (東京都千代田区神田駿河台3-6)

総評会館(東京都千代田区神田駿河台 3·2·11)

JRお茶の水駅下車 徒歩3分

本討論会は第 22 回構造活性相関シンポジウムと併催されます

発表形式 口頭(25分・15分)・ポスターセッション

講演申込締切 8月1日(月)必着(郵送のみ受付)

講演申込要領 一件ごとにB5判用紙縦に横書きで次の事項を 記入のうえ、受付確認用の官製葉書(表面に宛名、裏面に演 題を記入)を同封して下記申込先までお送り下さい。(a)学 会名(情報化学討論会)、(b)演題、(c)発表者・ふりがな・ 所属(一行に一人ずつ記入、演者の前に○印)、(d)発表内 容の概略(150字程度)、(e)希望発表形式(口頭・ポスタ ー)、(f)連絡先(住所・所属・電話番号・FAX番号)

講演要旨締切 9月20日(火) A4判用紙で4枚と英文要 旨半ページ. 執筆要領は講演申込受理後に送付します.

参加登録費(構造活性相関シンポジウムと共通) 予約(一般) 6.000 円, (学生) 4.000 円. 当日(一般) 7.500 円, (学生) 5.500 円. 講演要旨集(構造活性相関シンポジウム要旨集と合本) 1 冊を含みます. 講演要旨集の前送を希望される方は送料として 1.000 円追加.

懇親会 11月17日(木)18:00~20:30

会費 予約 6.500 円 当日 7.500 円

予約申込方法 申込一人ごとに、B5判用紙縦に横書きで、氏 名(ふりがな)・所属・住所・電話・FAX・懇親会出欠・ 要旨集前送希望の有無を記入のうえ、下記宛お申し込み下さい。参加登録費等は予約締切日(10月14日)までに郵便振替(口座名:情報化学・構造活性シンポジウム、口座番号:00160-0-718662)によりお振り込みください。(5月から受け付けます)

申込・問合わせ先 〒113 東京都文京区本郷 7·3·1 東京大 学薬学部 医薬分子設計学教室宛(板井・富岡・杉森) TEL (03)3812·2111 内線 4758 FAX (03)5689·0464 日本化学会情報化学部会

第6回ケモメトリックスワークショップ 開催のお知らせと参加者募集

主催:日本化学会情報化学部会

共催:日本化学会,日本分析化学会

日時:平成6年5月18日(水) 13:00-16:00

会場:お茶の水女子大学理学部化学教室

(〒112 東京都文京区大塚2-1-1)

(営団地下鉄丸の内線 茗荷谷駅下車 徒歩8分)

主題:ニューラルネットの化学における利用

### プログラム:

13:00-14:00

ファジィ・フィルタ組み込みで学習の高速化を実現した「βーRNA」とパター ン認識への応用 佐々木浩二 他1名 (㈱アドイン研究所)

(概要)ニューロとファジィを融合したAIツール「β-RNA」は、ニューラ ル・ネットワークの各リンクにメンバーシップ関数によるフィルタ機能を与えた構 成を持つ。学習結果をファジィ・ルールとして出力でき、ファジィとニューロの両 方の特徴を生かした高速で柔軟なシステムを実現できるのが大きな特徴である。用 途はカテゴリ識別、計画型問題、信号フィルタなど多彩である。

14:00-15:00

Analytical Applications of Neural Networks Matthias Otto (Bergakademie Freiberg/Sachsen, Germany)

(Abstract) In general, neural networks can be used for solving problems th at are connected with estimation of parameters with grouping or clustering as well as with classification of data. These possibilities can be used in analytical chemistry for modelling of signal-concentration dependences, such as in multicomponent analysis, and for grouping and classification of spectra or other analytical data. In the lecture, different neural network models will be introduced and their Pros and Cons will be discussed.

15:00-16:00

質疑討論・デモンストレーション・懇親

世話人:相島鐵郎(キッコーマン㈱研究本部)、藤枝修子(お茶の水女大理) 参加(参加費は無料)ご希望の方は、下記ヘFaxまたは郵便で、氏名、所属(勤 務先)、連絡先住所、電話・Fax番号を5月10日までにお知らせ下さい。 宛先及び問合せ先:藤枝修子 〒112 東京都文京区大塚2-1-1 お茶の水女子大学理 学部化学教室 電話03-3943-3151 内線562 Fax 03-3942-2815(理学部事務室)

### 平成6年度 役員一覧

### 日本化学会情報化学部会

〔部会長〕

[副部会長]

細矢 治夫 お茶女大理

吉田 元二 住友化学筑波研

宮本 明 東北大工

〔幹事〕

[監 杳]

相島 鐵郎 キッコーマン

板井 昭子 東大薬

尾崎 芳昭 名工大

上森まり子 紀伊國屋

吉良 満夫 東北大理

佐藤 明子 化情協

三戸 邦郎 三井東圧

新名主輝男 九大工

高木 達也 阪大薬

中馬 寬 呉羽化学生物医学研

月原 冨武 徳島大工

中野 英彦 姫路工業大

藤田 真作 富士フイルム足柄研

堀 憲次 山口大教養

三上 益弘 富士通

宮下 芳勝 豊橋技科大

米田 茂隆 北里大薬

大澤 映二 豊橋技科大工

町田勝之輔 京薬大

以上

### 情報化学部会 アンケート

アンケート内容

趣旨説明 平成5年度中に情報化学部会会員増強に関連して、特に部会名変更の可能性についてCICSJ誌上で数回に亘って意見の交換が行われました[大澤、1993, Vol. 11, No. 3, p. 35; 花井、No. 4, p. 57; 藤田、No. 6, p. 23]。これらの議論に対する部会全体の反応を知ると共に、この際部会員のバックグラウンドや興味に関する資料が必要であると考えます。そこで部会員全員を対象として意識調査アンケートを行う事になりました。アンケートの結果はCICSJ誌上に発表しますが、その結果はあくまでも資料であって、決定ではありません。しかし、今後の方針を考える上で重要な資料となりますのでご協力をお願いします。

# 参考資料

[1]アメリカ化学会には関連部会が二つあります(Computer in Chemistry および Chemical Information)。ドイツ化学にはChemical Information部会のみ、カナダおよびイギリス化学会には相当する部会はありません。

[2]平成5年度から日本化学会年会における講演分野「化学情報・計算機化学」の細目分類が次のように変更になりました:A。情報化学・化学情報学(情報検索,構造検索,データベース,グラフ理論など),B。計算機化学・計算化学(分子軌道法,分子力学,分子動力学,各種シミュレーションなど),C。ケモメトリックス・構造活性相関(QSAR,QSPR),D。化学用ソフトウエア(エキスパート・システム,コンピューターグラフィックス,ニューラルネットワークなど),E。ラボラトリーオートメーション,F。その他(CAIなど)。

[3]情報化学部会会員数は平成5年末現在720名,日本化学会員総数37,067名の1.9%。コロイドおよび界面化学部会1116名、生体機能関連化学部会677名。

[4]平成5年度情報化学討論会(徳島)参加者約370名、発表58件。

FAX 03-3292-6318

質問 1。最終学歴において受けた専門教育の種類を記入してください。
化学系の場合卒業研究の分野( [例,構造化学,物理化学]
化学系以外の場合学科の名称( [例,情報工学,図書館情報]
2。現在のお仕事(教官, 学生の場合は研究テーマ)に該当する項目に ×を入れてください。複数可 ()営業販売 ()SE ()情報管理
<ul> <li>( )営業販売 ( )SE ( )情報管理</li> <li>( )図書管理 ( )文献情報 ( )文献検索</li> <li>( )情報検索 ( )オートメーション</li> <li>( )システム管理 ( )上級管理職 ( )相談,顧問</li> </ul>
( )データベース ( )分子モデリング ( )構造解析 ( )化学ソフトウエア製作販売 ( )グラフ理論 ( )化学技術計算 ( )分子設計 ( )化学分析
( )構造活性相関 ( )化学技術 ( )化学実験 ( )化学工学 ( )情報化学 ( )物理化学 ( )計算化学 ( )計算機化学 ( )合成化学
( )理論化学 ( )シミュレーション ( )数理化学 ( )生物化学 ( )生物学 ( )遺伝学 ( )ケモメトリックス ( )化学シミュレーション ( )その他[ ]
3。日本化学会の部会設定基準においては部会の内容に添った研究 活動の支援が最大の目的となっています。情報化学部会では、これ
まで情報化学討論会主催のほか講演会やワークショップを行ってきました。部会活動の目的として研究活動の支援以外を設定する必要があるでしょうか?あるとすれば何が良いでしょうか?
( )必要ない ( )会員相互親睦 ( )情報伝達 ( )リクリエーション ( )社会的行事[例: ]
( )その他[ ]
4。講習会, ワークショップについて、具体的にどのようなテーマを希望しますか? 講習会[ ] ワークショップ[ ]
5。現在の情報化学部会の活動に満足していますか? ( )はい ( )いいえ (理由:
(至山。

6。情報化学部会の会員数に ( )はい	は現在 ( )	Eの程度 いいえ	で良いで (	`しょう ) わ	か? からな	Λz .	
7。6の設問に「いいえ」とは何人くらい迄増やすことが ()人					なしまっ	<b>;</b> . ₹	≩員数
8。情報化学討論会の規模に ( )はい					か?) わァ	からな	さんぇ
9。現在のところ情報化学部全般をふくめることになって情報学」に限定するべきでしていい。 ( )はい ( 理由:	ていま しょう	₹すが, <sup>:</sup> :か?	部会の名	称が示	- タケ ミすよ ) わァ	うに	「化学
10。9の設問に「いいえ」 も当部会が化学情報学以外の が良いでしょうか?具体的な ( )計算機化学 ( )理論化学 ( )ラボラトリーオー ( )その他[	つ分野 で例を	を包含	するとし お <mark>欠</mark> えく	たら、	どの。	ような	·分野
11。現在の部会名「情報( ( )はい いずれにマーク? (	( )	いいえ		( )	わから	ない ごさv	) :
12。11の設問に「いいえしも部会名を変えるとしたら							
最後に署名をお願いします:	[					]	

FAX (03-3292-6318) にて送信してください。

平成5年度情報化学部会常任幹事会

有難うございました。このアンケート(回答用紙全2枚)を平成6年4月末日迄に

# 

第 22 回構造活性相関シンポジウム

日時 平成6年11月16日(水)~18日(金)

会場 全電通ホール (東京都千代田区神田駿河台3-6)

総評会館(東京都千代田区神田駿河台 3-2-11)

JRお茶の水駅下車 徒歩3分

主催 日本薬学会医薬化学部会

共催 日本化学会ほか

発表形式 口頭 (25 分・15 分) ・ポスターセッション

講演申込締切 8月1日(月)必着(郵送のみ受付)

講演要旨締切 9月20日(火) A4判用紙で4枚以内と英

文要旨半ページ. 執筆要領は講演申込受理後に送付します.

講演申込方法、参加登録費、参加登録、懇親会予約申込方法、

申込・問い合わせ先は第17回情報化学討論会と同じです.

連絡先 板井昭子 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大 学薬学部 医薬分子設計学教室TEL(03)3812-2111 内線 4728

# CHEMICS研究会「第3回特別講演会」のお知らせ

この度、CHEMICS研究会では、コンピュータケミストリー分野で大変著名な先生 方をお招きし、下記の要領にて「第3回特別講演会」を開催致します。

今回、講演会のテーマとしまして"化学構造解析と化学情報"を取り上げ、先生方より最新の研究情報並びに研究動向等についてご講演いただきます。

主催: CHEMICS研究会

協 賛: 日本化学会情報化学部会

後 援 : 豊橋技術科学大学

日 時 : 平成6年5月18日(水)10:00~16:30

会 場 : 中央大学駿河台記念館280号室

東京都千代田区神田駿河台3-11-5(TEL 03-3292-3111)

[交通] JR <御茶の水駅> 徒歩3分。丸ノ内線 <御茶の水駅> 徒歩6分

### 【プログラム】

1. 挨拶 CHEMICS研究会会長 佐々木 愼一 氏(豐樹鄉界大學學長)

2 講演 「Automatic Generation of 3D-Coordinates for Large Datafiles」
エルランゲンーニュルンベルグ大学教授 J.Gasteiger 氏
「Chemical Structure Information from Mass Spectra and Its Use

with CHEMICS

ウィーン工科大学教授 K. Varmuza 氏

「Computer-assisted Structure Elucidation Based on Spectroscopy」 ケミカルコンセプト社 Dr.R.Neudert 氏

New Developments of Factual Databases

FIZ カールスルーエ Dr.A.Barth 氏

「構造データベースの発展〜特にケンブリッジ結晶学ファイルについて」 (社)化学情報協会専務理事 千原 秀昭 氏

【参加申込締切】 定員(100名)なり次第。

【参加費】 3、000円(СНЕМІСЅ研究会会員は2名まで無料)

【申込 方法】

氏名、所属、連絡先(住所・電話・FAX)を記入の上、FAXで下記研究会事務局までお申込下さい。尚、参加費は当日申し受けます。

#### 【申込・連絡先】

CHEMICS研究会事務局

㈱サイエンス・クリエイト 企画部 中嶋 崇雄 宛

441 豊橋市西幸町字浜池333-9

〈世話人〉豊橋技術科学大学知識情報工学系助教授 船津 公人 TEL 0532-47-0111 (内851)

# ドイツの科学・技術情報活動

化学情報協会 第10回化学情報講演会 後援 ドイツ国立情報処理研究所東京事務所

(社) 化学情報協会では毎年数回情報に関する講演会を開催しておりますが、今回は日独情報パネルに来日された機会をとらえて下記の方々をお招きし、最近非常に発展しているドイツにおける科学・技術情報処理と流通活動について、お話を伺うことに致しました。

- Dr. J. M. Czermak はドイツ政府の BMFT (Bundesministerium fuer Forschung und Technologie, 日本の科学技術庁にあたる) における専門情報部門の責任者です。
- Dr. R. Leplanque は 1994 年 1 月に Dr. Weiske の後任として FIZ Chemie (化学専門情報センター)の所長に就任されました。
- Dr. fl. Behrens は FIZ Karlsruhe (数学、物理、エネルギー分野の専門情報センターで同時に STN International の欧州サービスセンター) において主としてファクトデータベースを担当している方です。

会場の収容人員に限りがありますので、整理のため、参加ご希望の方はお申し込み下さい。

日 時: 1994 年 5 月 23 日(月) 13:30 ~ 18:00 頃

場 所: 日本化学会7階ホール (03-3292-0120)

東京都千代田区神田駿河台 1-5

(JR お茶の水駅、地下鉄丸の内線お茶の水駅、地下鉄千代田線

新お茶の水駅下車)

参加費: 無料(ただし先着 120 名)

<プログラム>(通訳付き):演題、講演順序は変更があるかも知れません

1. ドイツにおける科学・技術情報活動の概要

Dr. Jan Michael Czermak (BMFT)

2. カールスルーエ専門情報センターの活動。

Dr. Heinrich Behrens (FIZ Karlsruhe)

3. ドイツにおける化学情報活動

Dr. René Leplanque (FIZ Chemie)

#### <お申込方法>

ご氏名、連絡先、電話番号、FAX 番号をお書きになって、はがきまたはファックスでお申し込み下さい。

#### <お申込先>

(社) 化学情報協会(担当 広井または太田)

●113 東京都文京区本駒込 6-25-4 中居ビル

PHONE: 03-5978-3608 FAX: 03-5978-3600

### 「コンピューター・ケミストリー」を執筆して

住友化学工業㈱筑波研究所 吉田 元二

昨年の11月の下旬、弊著「コンピューター・ケミストリー」が東京化学同人より出版の運びとなりました。編集担当幹事の第一製薬の四居さんから出版に当たり感想でも書いて欲しいとのご依頼があり、筆を執り(ワープロを叩き)ました。

5 年程前に東大の西村肇先生(現東大名誉教授)からお電話があり、「企業に おけるコンピューター・ケミストリーの取り組みについて教室で話して欲しい」 というご依頼がございました。私の話がお役に立つものならとお引き受けをし大 学に出向きました。話の後で先生から、「一緒に易しいコンピュータ・ケミスト リの本を書かないか」とお誘いを受けました。全く自信はなかったのですが、生 来の楽天家でありますので、「何とかなるだろう」と思い、自らの非力をも省み ずお引き受けしてしまいました。西村先生から、高校生でも理解できる、「不思 議の国のトムキンス」のような本にしたいとの方針が打ち出され、、西村先生、 山口兆先生(阪大教授)および私で分担して書くことになりました。その汗と努 力の結晶が東京化学同人から出された「コンピューターはいい化学者」という本 です。この本はなかなか好評であったそうですが、2年程前に東京化学同人の編 集部の方から、「もっとやさしいコンピューター・ケミストリーの本を書かない か」という電話がありました。丁度筑波研究所での単身赴任も一年程たち、単身 赴任寮での時間の潰し方に思案していたところでしたので、ここでもまた、非力 をも省みずお引き受けしてしまいました。しかし、非力はやはり非力でありまし て、暇があるから本が書けるというものではないということをいやという程痛感 いたしました。それでも、お引き受けした以上は何とかしなくてはと、時折々に 思いついたこと、気が付いたことを、ワープロにため込んでおき、ある程度まと まったところで文章に仕上げるといったことを繰り返しました。したがって、構 想を練って一気に書き上げるということをいたしませんでしたので、脱稿するま でに半年近く掛かってしまいました。また、その結果、内容的にも散漫になって しまったのではと危惧しております。

さて、執筆に当たっての基本的な姿勢といたしましては、中学生や高校生でも 理解できるように、とにかく易しく、分かりやすくをモットーといたしました。 そこで、できるだけたとえ話を使って説明するように努めましたが、そのため にかえって、説明が不十分になったり、たとえがこじつけに過ぎるところもあっ たことは否めません。

ところで、本書の内容でありますが、以下に目次を示しましたので、これをご 覧になればお分かり戴けるのではないかと思います。

- ・はじめに
- ・コンピューターとは
- ・コンピューター・ケミストリーとは
- ・分子・材料設計

どのように化学構造を理解するのか 分子設計一薬の設計 構造活性相関 薬物一受容体理論 分子の立体構造 分子力学法 分子軌道法 タンパク質 分子動力学法とは 知識ベースシステム そのほかの分子設計 材料設計 分子設計・材料設計のまとめ

· 合成反応設計

反応情報検索システム 合成経路探索システム 化学反応の理論的解明 反応シミュレーション

・構造決定

スペクトル情報管理システム 構造同定システムスペマトル・シミュレーション

- ・おわりに
- ・あとがき

なお、本が出ましてから、いろいろの方から「非常に易しく書かれており、コンピューター・ケミストリーというものが分かったような気がします」とのお言葉を頂戴し、恐縮しておりますが、実のところ、「吉田さんが書くと易しくはなりますけれど、本質が見失われますネ」という畏友高山千代蔵博士の言葉が言い得て妙ありというべきではないかと思っております。

また、私の怠慢から、校正が十分でなく、ミスプリントが数カ所ありますこと をここにおわび申し上げます。

いずれにいたしましても、CICSJの読者の皆様のようなプロの方にご覧戴けるような代物ではございませんが、学生の方々、コンピューター・ケミストリーにいまいちご理解のない方々が、この本を読まれ、コンピューター・ケミストリーに少しでも興味を持たれ、理解していただけるのであれば、私の望外の幸せとするものでございます。

# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

知的財産権 特集号

日本 化 学 会 情報化学部会

Volume 12, Number 3 March 1994

# 目 次

		小口	太郎	
データベースと著作権		₹	秀昭	
		計寸	夏生	
コンピュータソフトと	インターフェース 椙၊	Ц	敬士	
マルチメディアの著作	<b>権による保護 松[</b>	Ħ	政行	1
電子出版と著作権		Ĭ.	惇	2
ソフトウェア開発と共有に	ついての代替的視点:GNUの考え方について 土上	Ē,	俊	2
複写権一日本複写権セ	ンターの発足によせて 神郭	条	大彦	•
第17回情報化学討論会				
第17回情報化学討論会 第6回情報化学講習会				
第17回情報化学討論会 第6回情報化学講習会 ワークショップ:コン	案内 - ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内			
第17回情報化学討論会 第6回情報化学講習会 ワークショップ:コン	案内 - ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内 - ニュータによる有機合成経路探索 案内			
第17回情報化学討論会 第6回情報化学講習会 ワークショップ:コン <b>連記事</b> 第22回構造活性相関シ	案内 - ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内 - ニュータによる有機合成経路探索 案内			
第17回情報化学討論会 第6回情報化学講習会 ワークショップ:コン <b>連記事</b> 第22回構造活性相関シ	案内 - ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内 ニュータによる有機合成経路探索 案内 / ポジウム 案内 手会「'94研究討論会」 案内			
第17回情報化学討論会第6回情報化学講習会ワークショップ:コン 連記事第22回構造活性相関シ化学ソフトウェア学会第5回計算化学サマー・	案内 - ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内 ニュータによる有機合成経路探索 案内 / ポジウム 案内 手会「'94研究討論会」 案内			

# ee unidea

〔知的財産権特集にあたって〕

### 学術的情報と著作権制度の調和と不調和

新潟大学法学部 名和 小太郎

### 1 はじめに

現在の著作権制度は私的領域(市場)にある情報に対して構築されている。この点、学 術的情報(とくに自然科学および技術関係の情報)は、著作権制度の枠組みのなかでは、 周辺的な存在であるといえる。しかしながら、最近ここに大きい変化が生じつつある。

研究者の世界には、情報の自由流通という理念のもとに「発表せよ、しからずんば破滅 せよ」というメリット・システムがある。このシステムはプライオリティのある論文を、 レフェリのついた雑誌で発表する、という条件によって維持されてきた。

だが、この世界に最近、私的領域から重要な挑戦が加えられるようになってきた。第1 に、学術的情報の特権への制限の強化、第2に、学術的情報と商業的情報との相互浸透、 第3に、共通基盤技術情報に対する権利保護、第4に学術的情報の電子化による伝統的制 度の変質である。

このような環境のなかで、学術的情報に関して多様な著作権問題が生じている。そうした諸問題に対して、以下、具体的な対応策を多くの専門家に論じてもらうこととした。したがって、この報告では問題点の所在について導入的な指摘をするにとどめたい。

#### 2 公正使用の制限強化

著作権制度はベルヌ条約によって国際的な調和がとられている。その要点は、A国の著作物はB国においてはB国の制度によってなんらの手続きなしに保護される、という関係にある。この関係は可逆的である。情報の自由流通を理念とする学術情報にとっては、これは重要なルールである。ただし国によって制度に多少の食い違いはある。注意すべきは、米国が最大の情報のアクティビティ(生産、流通、消費)をもつことである。したがって、米国の経験は、外圧として、日本にも及ぶ潜在的可能性をつねにもっている。

研究者にとって重要な点は、米国における「公正使用」と日本における「図書館等における使用」の微妙な相違にある。この双方を比較すると、前者は「批評、解説、報道、授業、研究、調査等」を目的とする場合に、後者は「調査研究」の用に供する場合に、それぞれ無許諾の複製を認めている。ただし、それぞれ条件があり、米国では、商業的か非商業的か、創作的記述か事実的記述か、使用部分の量と質との重要性、市場への影響が配慮され、日本では、複製しうる図書館に制限がある。

最近、米国では研究論文に対する公正使用に対して、これまでの慣行を否定するきびしい判決が出た(802 F Supp 1) (1) 。これは、エルゼビア、パーマゴン、シュプリンガ、ジョン・ウィリなど学術出版の企業群がテキサコを被告とした訴訟に対するものであり、テキサコの研究者がおこなう文献復写は、テキサコが営利企業であるかぎり公正使用にならない、という判決である。このあと、DECなどはコピライト・クリアリング・センター

と契約し、レイセオンなどは必要部数の雑誌を購入するようにしている。

### 3 学術的情報と商業的情報との相互浸透

学術的情報は本質的に創作的な要素をもち、したがって著作物である。だが、伝統的な 枠組みでは、学術的情報は自由流通を原則とし、これに対して知的所有権を根拠に、その 排他的な使用を主張するようなことはありえなかった。

しかしながら、研究分野によっては、学術的研究と産業的応用とが密接な関係をもつような場合も出現してきた。たとえば遺伝子工学におけるDNA配列(データまたはデータベース)、あるいは電子工学における技術標準(アルゴリズム)などがある。

前者については、W. ギルバートがDNA配列解読法の開発によりノーベル賞をとり、その技術で同定した配列の著作権を販売する企業を設立した例がある(ただし、学会の反対で挫折した)。この流れでは、最近、NIHからスピンオフしたヒト・ゲノム計画の主任研究者C. ベンターが同様のDNA配列解読企業を設立し、その知的所有権を出資者に提供すると発表した(2) 。後者についてはAT&Tの研究者であるN. カーマーカが線型計画法のアルゴリズムを特許出願し、日米の特許庁に特許取得を認めさせた例がある(3) 。このように、基礎研究が応用研究と重なりあい、知的所有権として私的領域に取りこまれるような状況が出現してきた。

### 4 共通基盤技術の権利化

学術的情報と産業的情報の重なりあいの傾向は、基礎研究と応用研究とのあいだに「共通基盤技術」(generic technology)という分野が出現してきたことと対応している。したがって、共通基盤技術の権利保護をどうすべきかという新しい問題が生じてきた。ここでは、技術標準とファクト・データベースが、現在、焦点になっている。

技術標準は、本来、公共財の性格をもつものであった。だが技術の高度化(デジタル化による情報の詳細化)と利害関係者の増大と拡散(制度の規制緩和による新規参入)により、一意的かつ完全な標準を作成することは現実に困難になり、この分野には空白の分野が残されるようになってきた。したがって、ここに知的所有権を設定するものが出現してきた。この点については、IEC、ISO、ITU-T(旧CCITT)などの国際標準機関に「特許政策」があり、現在、ここに著作権を含めるかどうかについて、議論がすすめられている。なお、このルールの要点は「権利の保持者は、妥当な対価と条件により、無差別に権利の使用を許諾する旨の宣言をしないかぎり、その権利を含む国際標準は成立させない」というものである(4)。

しかしながら、激烈な市場競争と急速な技術革新は、現実には、公共財としての国際標準の影響力を低め、私企業または私的コンソーシアムの設定する「事実上の標準」(de facto standard) が市場を支配するようになった(5)。

データベースについては、著作物性の根拠はデータの選択と配列とにある。米国では、これ以外のコスト要因に対して著作物性を認める判例を「額の汗の理論」として認めた時期があったが、最近、電話帳に関するファイスト・パブリケーション対ルーラル・テレフォン・サービスの訴訟において、最高裁はこれを否定している(737 F Supp 610)(6)。

一般に、データベース構築については、全数データを悉皆に含むもののほうが価値あり

とされ、しかも最近、構築が自動化されるようになってきたため、上記の著作物性の根拠は利用しにくくなった。しかも学術的情報の分野では、ファクト・データベースが多いが、この点に注目すると、公正使用の対象としても条件を充たす(2項参照)。この意味で、データベースの権利保護は理論的にむずかしい時代になってきた<sup>(7)</sup> 。EUは新しい権利(データベースの不正抽出利用権)の設定を指令として採択した<sup>(6)</sup> 。

共通基盤技術は、公共財でありながら産業的な価値をもつ情報であるという特徴をもっており、したがって自由流通と権利保護とのあいだに微妙なトレードオフをとる必要がある。この点、モデルとなりうるものに、米国のランドサット衛星による地表観測写真がある。この写真の扱いは「ランド・リモートセンシング商業化法」によって規定されている。その要点は、データを生データと加工データとに区別し、前者について無差別的公開(ただし有償)と購入者のデッドコピ禁止のみを規定し、それ以外の著作権の放棄(黙示的)を規定している。無差別的公開と著作権の放棄はデータの自由流通を担保し、有償化はデータ提供者の経済的負担を保証している。また加工データに対してなんらの規定を設けていないのは、産業的応用のあり方を私的領域の判断にゆだねたことを意味する(8)。

この種のデータベースは米国の「全国情報インフラストラクチュア構想」(National Information Infrastracture Iinitiative=NII) の進行とともに、さらに構築されるはずである (3) 。これに対応して、政府のデータベースについては配布コストのみを徴収すべしという法律がすでに制定されている(政府印刷局電子情報アクセス向上法、公法 103-40) (10) 。

### 5 電子化による権利の不安定化

伝統的な学術的情報はレフェリによるピア・レビュ機能をもつ雑誌において公表されることになっている。この原則が最近は乱れてきた。研究会の講演記録、ポスター・セッション、プレス発表など、学術的情報のメディアは拡散する一方である。この種のメディアのなかで、もっとも注目すべきは、電子的メディアである。電子的メディアとしては、フロッピディスク、CD-ROMなどのパッケージ型と電子メール、電子掲示版などネットワーク型とがある。いずれも、その上に記録した情報を複製しやすく、加工しやすく、転送しやすいメディアである(11)。現在、この性格を極端にもつプロダクトとしてはマルチメディアが想定されている。ここでは、著作物の単位があいまいとなり、したがって、著作者とユーザーとのあいだの許諾契約が不安定になる。そのうえ、著作者はユーザーによる加工(引用、変形、重ね合わせなど)を制御しにくくなる。つまり、著作者人格権の侵害が不可避となる(12)。

電子化のもう一つの影響は、著作物のネットワーク上における流通である。ネットワーク型メディアとして代表的な装置にインターネットがある。インターネットはNIIのプロトタイプとなったNREN (National Research and Educational Network)の中核システムとして現在拡張中であり、やがてNIIの主要な構成要素になる予定である(3)。

電子的メディアが学術的情報の伝達手段となった原因は、現代における研究方法の変質にある。それは、第1に、研究者は情報の生産者であると同時に消費者であるという性格であり(プロシューマ)、第2に、研究者にプライオリティ重視のメリット・システムがあり、第3に、研究が大型化し共同研究や国際協力が増大してきたことにある。

もともと、インターネットは学術的使用を目的として設立されたものであり、その資金はNSFが用意し、これを研究者のボランティア活動が支えながら開発され、運用されてきたものである。したがって学術研究を十分に支援する機能をもつものであった(13)。したがって管理という点よりみると、研究者の楽天的な性善説に支えられた「しつけのよいアナーキズム」で運用されている。

問題は、このような性格をもつネットワークに学術的情報に対して在来型の管理を実現できるかどうかである。とくに、上記のような研究方法の変質は、研究情報の特性について、情報の断片化、情報の非公式化、情報交換の活発化、をもたらしている。現実に、インターネット上における学術的情報について、公開性の確保、著者や受理日付の確定、盗用の防止など、多くの検討課題が残されている(14)。しかしながら、インターネットにはセキュリティ機能はないに等しい。それはインターネット自体が発行した基本マニュアル中のセキュリティの項がブランクになっていることからも分かる(13)。

ここに、さらに問題を複雑にする要因が現れてきた。在来、インターネットのバックボーンの利用はNSFの「利用認可政策」(Acceptable Use Policy)によって学術的目的にのみ限られてきた  $^{(15)}$ 。そのインターネットが商用化され変質することになった  $^{(16)}$ 。商用化の得失についてはすでに論点が示されている  $^{(17)}$ 。現在でも、インターネットには多くの商用ネットワークが接続され、かれらは CIX (Commercial Internet Bxchange Association)という組織を作り、NSFのバックボーンを迂回するルートを構成し商業的情報を流している  $^{(15)}$ 。この結果、インターネット上には学術的情報と商業的情報が入り乱れて流れることになる  $^{(18)}$ 。注意すべきは、前者は原則として著作権料フリーの情報、後者は著作権料を徴収する情報ということである。

インターネットの発展型であるNIIは、伝統的な著作権制度を逸脱しかねない行為により影響を受けるはずである。極端な例を示せば、スペクトルの一方には、歴史上の重要ドクキュメントを10,000冊選択し、これを1冊1<sup>ドル</sup>のコストで電子メディアに記録してしまおうという「グーテンベルク・プロジェクト」というボランティア活動がある<sup>(19)</sup>。R.ストールマンがソフトウェアの領域で実践しているフリー・ソフトウェア運動をより広い分野に拡張するものだ<sup>(20)</sup>。また他方には、B. ゲイツがシアトル美術館の収蔵作品の「デジタル化権」を入手したような行為がある<sup>(21)</sup>。このような情報が同時におなじネットワーク上を流れることになる<sup>(22)</sup>。

このような意味で、ネットワーク上の著作物の権利処理が今後の重要な課題になることは自明であり、この点、NRENの構築をバックアップした「高性能コンピューティング法」(公法102-194)は、研究課題として、「ネットワーク上を流通する資料の著作権を保護する方法」を指定している。この課題は今回のNIIにも引き継がれ、その「行動計画」においても知的所有権部会が設置され、ここで検討がおこなわれている(23)。

以上みてきたように、学術的情報の分野においては、さまざまな局面で在来の著作権制 度とのあいだで軋みを生じつつある。

#### 引用文献

(1) D. Goldberg & R. Bernstein: The 'Texaco' Decision, New York Law Journal, Sep. 30, 1992

- (2) 名和小太郎: DNA特許をめぐる諸問題,特許研究, 15号, 1993
- (3) 寺崎芳雄: ソフトウェア特許, コンピュータソフトウェア, 7巻2号, 1990
- (4) 名和小太郎:技術標準対知的所有権,特許管理,42卷 4号,1992
- (5) C. Malamud: Stacks-Interoperability in Today's Computer Networks, Prentice Hall, 1992 (後藤滋樹他訳『インターネット縦横無尽』共立出版, 1994)
- (6) E. Dommering & P. Hugenholtz (ed): Protecting Works of Fact, Kluwer, 1991
- (7) P. Walter & E. Sussman: Protecting Commercially Developed Information on the NREN, The Computer Lawyer, Vol. 10, No. 4, 1993
- (8) 橋本靖明: リモートセンシング活動の法的規制とその商業化,宇宙開発利用制度研究会『宇宙と法』CSPジャパン,1990
- (9) IITF: The National Information Infrastracture-Agenda for Action , Sept. 15, 1993
- (10) J. Marke: Access to Electronically Stored Federal Data, New York Law Journal, Nov. 19, 1993
- (11)0TA: Finding a Balance-Computer Software, Intellectual Property and the Challenge of Technological Change, 1992 (中山信宏監修『ソフトウェアと知的財産権』,日本評論社,1993)
- (12)名和小太郎:マルチメディアの著作権、情報学シンポジウム講演論文集,1994年1月(13)G. Malkin & A. Marin: FYI on Questions and Answers, RFC1325, 1992 (Internet Documentation)
- (14)W. Ellis: Alternative Futures for Science and Technology, WIPO Worldwide Symposium on the Impact of Digital Technology on Copyright and Neighboring Rights, 1993
- (15)横河ディジタルコンピュータ㈱『インターネット商用化に向けて』トッパン, 1993
- (16) W. Schatz: Internet-Open for Business?, Information Week, Feb. 14, 1994
- (17)B. Kahin: Commercialization of the Internet, RFC 1192, 1990 (Internet Documentation)
- (18) J. Ubois: What is Acceptable Internet Use?-Academic Corporate Balance Changing, MacWeek, Sep. 28, 1992
- (19)L. Press: The Internet and Interactive Television, Communication of the ACM, Dec. 1993
- (20)B. Bruce: Technology may Rewright Role, Character of Libraries, The San Diego Union-Tribune, Mar. 28, 1994
- (21)R. Stallman: The GNU Manifesto, Dr. Dobb's Journal, Mar. 1983 (野崎昭弘訳「GNU宣言」Computer Today, 5巻1号, 1988)
- (22)P. Andrews: Dawn of a New Industry-Bill Gates' Latest Venture could Be Another Microsoft, The Seatle Times, June 8, 1992
- (23) Request for Comments on Intellectual Property Issues Involved in the National Information Infrastracture Initiative, 58 FR 53917, Oct. 19, 1993

(社)化学情報協会 千原秀昭

最近著作権に対する関心が高まってきたことは非常に喜ばしいが、その一面このあいまいな法律で保護される権利についてさまざまな「私見」が横行し、無用の議論と混乱と誤解が生じている。刑法のように、してはいけないことが明確な法律と違って、著作権法は裁判と判例を積み重ねて解釈が次第に確定していくタイプの法律であることを初めに断っておきたい。この特集のほかの記事と重複するところが生じるのはやむを得ないので、お許し頂きたい。

## 1. 著作権法におけるデータベースとは何か?

著作権法(以下法という)の 1986 年(昭和 61 年)の改正によって、データ ベースがそれ自体著作物として認められることになった。まず法ではデータベー スをどう定義しているかをみると、第二条の十の三「データベース 論文、数値、 図形その他の情報の集合物であって、それらの情報を電子計算機を用いて検索す ることができるように体系的に構成したものをいう。」と定義されている。これ と関連する定義として「二次的著作物 著作物を翻訳し、編曲し、若しくは変形 し、又は脚色し、映画化し、その他翻案することにより創作した著作物をいう。」 がある。それでは「著作物」とは何かということになるが、これについては第二 条の冒頭に「思想又は感情を創作的に表現したものであって、文芸、学術、美術、 又は音楽の範囲に属するものをいう。」と定義される。データベースと密接な関 係にあって、しばしば同義のように理解されているのが編集著作物である。法で は第十二条で「編集物(データベースに該当するものを除く。以下同じ。)でそ の素材の選択又は配列によって創作性を有するものは、著作物として保護する。| と規定されている。そして第十二条の二で「データベースでその情報の選択又は 体系的な構成によって創作性を有するものは、著作物として保護する。」とあっ て、データベースと編集著作物とは別個の扱いになっているが、内容が非常に近 い性格のものであることは法の上でも明かである。

#### 2. 著作者は誰か?

小説ならばふつう著者が著作者(著作権所有者)である。絵画ならばそれを描いた画家が著作者である。データベースを一人で作成したら、その人が著作者であり、グループで作成したら、そのメンバーが共同で著作者となる。企業や団体(法人)の仕事としてデータベースを作成し、その法人が著作の名義を持っているときは、その法人が著作者である。法人著作者か個人(共同)著作者かによって、著作権の保護期間が異なる。個人(共同を含む)の場合は著作物を作成した瞬間に著作権が発生し(だれにも見せなくても)、死後 50 年保護される。共同

著作のときは、最も長生きした人の死後 50 年である。法人の場合は公表によって権利が発生し、50 年間保護される。

#### 3. 保護される著作者の権利は?

著作者はいろいろなことをする権利を保護されている。その主なものだけを列挙 する。

- A1. 公表権:公表するかどうかは著作者だけが決定できる。(もらったラブレターを勝手に公表してはいけない。)
- A2. 同一性保持権:他人が勝手に変更してはいけない。(ピカソの人物画に勝手に髭を描き加えてはいけない。)データベースやデータ集の誤りを勝手に修正してはいけない。
- B1. 複製権:著作者の許諾を得ないで複写してはいけない。
- B2. 翻訳・翻案権:著作者の許諾を得ないで翻訳したり、編曲、脚色、変形、映画化、その他の翻案をしてはいけない。許諾を得て翻訳・翻案した著作物を二次的著作物という。原著作者は二次的著作物についても、その利用に関して、その二次的著作物の著作者と同じ権利をもつ。たとえば翻訳した教科書の複製については原著者は訳者と同じ権利を持っている。したがって、原著者の許諾なしに訳者がその訳書を複写権センターに権利を委託するのは問題である。

A のグループは著作者人格権といって、その著作者に固有の権利であるが、B のグループは財産権で、他人に譲渡したり、他人に使用を許諾して対価を得たりすることができる。

## 4. 著作権が制限される場合

著作権が存在するにもかかわらず、その著作物を利用するのに著作者の許諾を 得る必要のない場合がいろいろある。ここで関係があるのはつぎの三つの場合で あろう。

- A. 私的使用のための複製:個人的に使用することを目的とする場合には、公衆の使用に供することを目的として設置されている自動複製機器を使わない限り、許諾なしに複製できる。コンビニエンス・ストアなどにある複写機のように公衆が使用する機械で複写するときは、著作者の許可がいる。図書館でも、コイン複写機で誰でも複写できるところがある。この場合、どの本を複写したのかを図書館側が知らされなければ、法の違反である。
- B. 図書館等における複製:政令で定める図書館で、利用者の求めに応じ、その調査研究の用に供するために、公表された著作物の一部分(<u>発行後相当期間を経過した定期刊行物</u>に掲載された個々の著作物にあっては、その全部)の複製物を一人につき一部提供する場合は許諾を必要としない。

C. 公表された著作物は、営利を目的とせず、かつ、その複製物の貸与を受ける者から料金を受けない場合には、その複製物の貸与により公衆に提供することができる。

アンダーラインの部分はしばしば省略して引用されたり、無視して無許諾を正当化するのに使われたりする。たとえば、図書館が複写を無制限に提供できるわけではない。図書館員でなく利用者が自分で複写するのは「提供」とはいわないのがふつうである。B は政令図書館がもつ権利であって、図書館の利用者が複製権をもつわけではない。

## 5. データベース作成に関わる著作権

いま一冊の本があるとする。これをそっくりデータベースに作り替えたらどうなるだろうか。その本が化学の教科書だとしよう。教科書の全文データベースがどれだけ役に立つかは疑問だが、一つの例として考える。原本には著者の著作権があるし、原本と同じ表現がデータベースにそのまま複製されているので、原著者の許諾なしにデータベースをつくることはできない。ではデータベース自身にそのデータベース作成者の著作権があるかというと、これはたいへん微妙な問題になる。形式的には、データベースの方に「創作」と認められる要素があれば、データベース自身に「著作物性」があることになる。そうでなければ、単なる複製、あるいはディスクへの「一時的固定」となり、データベース作成者には著作権は発生しない。既刊書をデータベース化するときは、どんな場合にも原著者の著作権はデータベースにも及ぶ。

ここで注意を要するのは、著作権が保護するのは「創作」の「表現」であって、 内容ではないことである。教科書が熱力学第二法則を説明するとき、法則には著 作権は働かないが、その法則をどのように説明するかに著者の独自の表現があり、 それが保護の対象となる。またデータベースにするために、どんなに大きな費用 と時間をかけたかには関係しない。この点についてしばしば誤解がある。

ところで、教科書でなくデータ集ならばどうだろうか。冊子体のデータ集の場合、内容であるデータ自体には著作権を主張できない。自然界の事実であって、著者の創作ではないからだが、データをどのように取捨選択し、配列し、どんな表の形にするかには著者の独創があり、著者の表現がある。それは保護の対象である(多くの場合、編集著作権)。これをそのままデータベースにするには、原著者の許諾がいる。データベースのなかでは「表」はそのままではないから、「表」の部分は除外されるが、採録したデータの種類、採録した物質の種類など、その原本をコンピュータ可読にしたなとわかるような場合には原著者の著作権が及ぶ。データベース自体の著作権については、上の教科書の場合と同様で、データベースの作り方が「創作」であれば別個の著作物となる。

ではデータベースの著作物性はどこに求められるだろうか。それは結局、ファイル構造と索引ファイルの構造に帰着する。原本に加工をほどこせばそれも候補である。判例がないので断言するのは難しいが、既存の図書をもとにしたデータ

ベースの場合には独自の著作物性を主張するのはかなり苦しいことになろう。データ集をデータベース化するにあたって、データの誤りを訂正しても、それは新しく著作物性を主張する根拠にはならず、かえって、原著者の人格権(同一性保持権)の侵害になることも考えられる。

政令図書館が複写サービスを一部に限り無許諾でできることはすでに述べたが、この「著作権の制限」も最近の事例では著作者保護の方に傾いている。学術雑誌の論文を複写サービスするために、いちいち本を開いて複写機にかけるのは大変な手間がかかるから、雑誌全体を画像として電子的に保存しておき、それをプリントして複写サービスをしようというのはすぐ思いつく合理化であるが、これは著作権法上は灰色の領域であろう。大勢は著作者の許諾を求める方向である。

既存の図書に全面的に依存するのでなく、学術雑誌の研究論文からデータを抽出してファクト・データベースを作成することは、冊子体のデータ集を編集するのと同じ行為である。このとき原著者の文章を無断でそのままデータベースに取り込めば、著作権侵害になるおそれがある。

多くの公開されているデータベースは法人著作である。その著作権は公表後50年で消滅する。しかし、たいていの場合、何らかの形で追加、更新、修正が行われるから、その都度新しいデータベースが公表されたことになり、その時点から50年間著作権がある。著作者以外の人あるいは法人が更新すると、それも著作権の侵害である。

## 6. データベース利用に関わる著作権

データベースはいろいろな形でサービスされている。それを利用するときの著作権問題はほとんどの場合複製に関するものであろう。

まずオンライン・サービスで利用する場合を考える。利用するデータベース自身に著作権がある場合、検索したレコードをそのまま複製して配布するためには著作者の許諾が必要である。データベース作成者が、たとえば 25 部までの複製ならば許諾を必要としないことを利用契約にうたっていることもある。多数のレコードを自分の手元のコンピュータに保存する、いわゆるダウンローディングについては、利用契約によって(料金をとって)自動的に許諾する場合が多い。大量のダウンローディングは著作者の許諾が多分必要である。

磁気テープ、フロッピーディスクや CD-ROM の形でも原則的にオンラインの場合と同じであるが、ダウンローディングはこの場合あまり現実的な問題にはならない。

厄介なのは、検索した結果をほかのデータとあわせて、個人用または社内用のデータベースを作成したときで、たとえほかのデータと混ぜ合わせても、もとのデータベースの著作権は生きていると考えるべきであろう。ただし、程度問題である。

もとのデータベース(B)がべつの著作物(A)の二次的著作物である場合には、以上の説明に A の著作権がかぶさることになる。

## ファクトデータベース

日本科学技術情報センター 小野寺 夏生

#### 1. はじめに

ファクトデータベースとは、知りたい事実そのものを収録したデータベースのことであり、事実への参照を与える案内データベース(文献データベースやディレクトリーデータベース)と対比される概念である。化学の分野では、化合物の名称と構造、物質や材料の諸性質、蛋白質や核酸の配列や高次構造のデータベースがよく知られている。

ファクトデータベースに対して特に固有の法令規定が存在する訳ではないから、その知的財産権はデータベースの著作権の枠内で保護される。従って、著作権法に関する一般的説明は本特集中の千原の論文に譲り、できるだけファクトデータベースについての具体的解説になるよう留意した。但し、そのような部分についてはまだ世間の合意が得られていないところが多いので、筆者の私見が入っていることをお断りしておく。

#### 2. ファクトデータベースの著作物要素

データベース中の著作物要素には、個別の情報表現に関するものと、データベースとしての情報の選択又は体系的構成に関するものがある。ここではこの2つに分けてファクトデータベースの著作権を考えてみたい。

#### 2.1 個別の情報の著作権

## (1) 数値データ

著作権法で保護されるのは思想、アイディア、理論等ではなく「創作的表現」である。 数値そのものには創作的表現は認め難いので、それがどんな精密な測定で得られたもので あれ、あるいは厳密な評価や優れた理論の下に導かれたものであれ、著作権の対象にはな らないというのが通説である。

#### (2) コード、用語、短いテキスト

これらの文字データも個別の表現としては創作性を主張できる場合は少ないと考えられる。体系的構成の観点からは 2.2(2)を参照。

#### (3) 図表、画像

これらについては紙媒体上に表現された場合と同様創作性が認められるものもある。注意すべき点として、ファクトデータベースにおける図や表は、コンピューター内の表現形と画面やプリンター上の表現形が全く異なる場合が多い(化学構造の内部表現である原子結合表と、その出力形である構造図のことを想起されたい)。この場合、前者がデータベース作成者の著作物であることは明白であるが、図表出力のソフトウェアの所有者がデータベース作成者と異なれば、後者はデータベースからの二次的著作物であり、両方の権利が及ぶとするのが一般的である。但し、データベース中の蓄積形態が創作的表現と言えなければデータベース作成者の権利は及ばない訳で、このあたりが微妙なところである(データベース中にありふれた数値表で蓄積されている結晶中原子座標データから、プログラムにより創作的結晶構造図を作成した場合など)。

## 2.2 編集要素に対する著作権

## (1) 情報の選択

この点に関して、データベースの著作権問題を検討した著作権審議会第七小委員会(データベース及びニューメディア関連)の報告書<sup>1)</sup>では、「原資料を収集、選定する過程において、収集方針、選定基準を決定し、それに従って、具体的に個々の情報の採否を決定すること」を「創作的行為」に挙げている。すなわち、確立された収集方針、選定基準の存在と、個々の情報がそれに沿って選定されていることの立証が要件だと言える。

例えば、化合物の物性のデータベースのための情報を選定する際、「炭素数10以下のすべての炭化水素の物性」だけでは創作的方針とは言えないだろう。しかし、ある作成目的に照らしてそれらの炭化水素のいくつかの物性(沸点と臨界定数と蒸気圧のように)の情報を収集すると言えばかなり明確化される。さらに、それら物性の選定に、一定の権威ある学術雑誌に発表されたものを収録するとか、ある記載要件を満たしているものに限るとかの評価基準を設けておれば、いっそうの創作性を主張できよう。

## (2) 情報の体系的構成

上記第七小委員会報告書は、これに関して以下の2点を「創作的行為」としている。

- ① 収集、選定した情報を整理統合するためデータ項目、構造、形式等を決定してフォーマットを作成し、又は分類の体系を決定する等データベースの体系を設定すること。
- ② 設定された体系に従って情報を整理統合するための分析、加工を行うこと(例えば 文献データベースや全文データベースの場合にキーワード等を付与すること)

つまり、体系的構成そのものと、それに従って分析、加工された情報記述の両方を創作的著作物と見なしている。②について上述の例で言えば、各文献に付与された個々のキーワードでなく、ある体系に従って付与されたキーワードの総体が著作物だと考えられる。では、化学系のファクトデータベースによく現れるデータ項目についてはどうであろうか。

#### a) 物質識別番号

最も普及しているCAS登録番号の場合、番号付けに体系性がないので、上述の意味での創作性は認めにくい(CASもCAS登録番号自体には著作権を主張していない)。物質の一意的識別は極めて知的な創作的行為なので、その識別結果としての登録番号に創作性を認めるという考え方もあるかと思われるが、それはアイディアのレベルであって表現のレベルではないから、著作権の趣旨には馴染まないであろう。体系性のある物質識別番号であれば、著作権を主張する根拠になると考えられる。

なお、物質識別番号自体に著作性はなくとも、これと他のデータ項目(物質の構造、 物性等)を組み合わせた構成は著作権の対象になり得る。

#### b) 物質の名称

体系的命名法は一つの創作的表現と考えられるので、独自に考案した命名規則により データベース中の物質を表記しておれば著作権を主張できよう。CASの命名規則はそ の意味で創作性を持つが、CASは個別の名称についてはその著作権を主張していない。

#### c) 物質の構造コード等

化合物に対する種々のフラグメントコード、線形表記法、原子結合表等も創作的表現 と考えられるので、それらの体系を考案し、それによりデータ加工を行っているデータ ベースには、その部分の著作権があることになる。

#### d) 物性値等の数値

前述した通り数値自身は創作的表現になり得ないが、例えばデータベース全体にわたってある標準単位の下に物性値を統一的に表現している場合、やや強弁めくが創作的表現と言えないこともない。一定の温度範囲の中で、定まった温度ごとの物性値を体系的に整理している場合(JANAF Thermochemical Tablesのように)は、著作物性はもう少し強くなるであろう。

## 3. 著作物としてのファクトデータベースの利用の際の考え方

検索結果の複製、端末コンピューターへの保存とその二次加工、複製物や二次加工物の頒布等の形でファクトデータベースを利用する際、著作権者(又はその頒布のライセンスを得たベンダー)と利用者の間に契約があれば、利用条件はそれに従うことになる(その取り決めが法的に妥当であれば)。しかし、その種の取り決めがないか、あっても不十分な場合、著作権者に断りなくどこまで行ってよいかは悩むところである。基本的には、

- ① 利用しようとする情報が著作権の保護対象か?(すなわち創作的表現に当たるか?)
- ② その利用が著作権法でいう「著作権の制限」の範囲内か?

がポイントである。①については2.で解説したのでここでは②について述べる。

## (1) 解釈の拠りどころ

#### a) 著作権法

まずは著作権法での制限規定の理解が重要である。しかし、法の記述は抽象的範囲に 留まるし、特にデータベースの利用のように新しい技術の絡むものについては充分検討 されているとは言えない。

## b) 検討報告、解説等

前述の第七小委員会報告書<sup>1)</sup>、種々の解説書<sup>2)</sup> や解説記事<sup>3、4)</sup> から、合意されている、ないしは通説となっている解釈、識者の意見等を知ることができる。

#### c) 著作権法の精神を踏まえた判断

実際の問題に際しては、法令や通説を充分理解した上で、法の精神を踏まえた常識的 判断が重要になる。著作権法の精神とは、

- ③ 著作者の了解を得ない著作物の濫用による著作者の経済的損失(財産権の侵害)
- ② 著作物の悪用、誤用による著作者の名誉の毀損(人格権の侵害)

から著作者を保護することである。利用者側はこの原点に帰って利用方法・形態が許容されるものであるか判断すべきであり、著作権者側も単に権利のための権利の主張でなく、この観点から、権利と情報流通の調和を考えるべきであろう。

米国の著作権法では、著作権者の許諾なしにどこまで利用が許されるかは「公正利用 (fair use)」の原則によることが明記されている。公正利用に当たるか否かを考慮するための要因には、普通以下の点が挙げられる。

- ① 利用の目的が商業的なものか非営利的なもの(研究、教育等)か
- ② 利用された著作物全体の中での利用部分の質的、量的な重要性
- ③ 利用された著作物の潜在需要と価値に及ぼす利用の影響

#### d) 判例

どうしても解釈が一致しない場合の最終判断は法廷に委ねられる訳だが、ファクトデ

ータベースについて参考になる判例は、少なくとも我が国にはないと思われる。海外における有名な例として、1991年に米国最高裁が下したFeist対Rural事件の判決がある $^{4}$ 、のカンサス地域の電話会社RuralのA B C 順電話帳を無断で利用して出版物を作ったFeist 社の行為を著作権侵害でないとした判決では、次のような興味ある見解が示されている。

- ① 氏名をABC順に配列しただけの電話帳には、個々のデータはもちろんのこと、 データの選定や配列にも創作性は認められない。
- ② データの選択、対応付け、配列のみが著作権保護の対象であり、内容それ自体に 著作権のない著作物の場合、同一の編集方式をとっていない限り、たとえ競合製品 への利用であっても事実の複製は自由である。
- ③ 著作権は表現の創作性に対して生ずるものであり、データや事実の「勤勉な集積」に根拠を置くいわゆる「額に汗」の論理は著作権法の精神に悖るものである。

## (2) コード体系等の転用

ファクトデータベースに関する難しい問題として、あるデータベース (一次データベースという)で考案・使用されているコード体系 (化学構造コードや体系的命名規則等)を別のデータベース (二次データベースという)の作成に利用する場合を考えてみよう。

まず、二次データベース作成者がこれらのデータを一次データベースから機械的手段で取り込んだとすれば、これは複製行為であり、無断で行えば著作権の侵害となる。

そのコード体系を二次データベースに採用して情報の識別、分類を行うだけなら、単なるアイディアの借用であって著作物の利用ではないという解釈もあり得るが、そのコード体系に従って相当量のデータ表現を二次データベースに収録するとすれば、やはり二次的著作物の創作という意味での著作物利用であると解する方が妥当であろう。従って、これを一次データベース作成者に断りなく行ってよいか否かは、米国流の公正利用の原則に立てば、二次データベースの作成目的の営利性、一次データベースの中での利用部分の重要性、一次データベースの潜在需要と価値に及ぼす二次データベースの影響等から判断される。しかしながら、我が国においては公正利用の原則が公認されているとは言えないので、著作権法の著作権制限規定で読みとり難い利用については予め許諾を得るのが無難である。

#### 4. 著作権以外の観点からのデータベース保護論

我が国のみならず諸外国においても、データベースの権利を保護するものは現在のところ著作権法のみであるから、著作物と見なされないデータベースやその中の情報要素は保護の手段がない。3. (1)で述べたFeist対Rural事件の判決に見られるように、「額に汗」してデータを蓄積した労力に対して何の権利も認められないとすれば、この種のデータベースを他人が模造して利益を得る行為に対抗できないという問題も起こる。

1992年1月にEC委員会が発表したデータベースの法的保護に関する閣僚理事会ディレクティブ案では、この点に関し一つの提言がなされている<sup>5)</sup>。それは、データベースの内容のうち著作権によって保護されない部分に対し、「商業的な目的でデータベースの全体又は実質的な部分を不正抽出して再利用する行為を防ぐ権利」をデータベース作成者に認めようというものである。ここでデータベースの実質的部分とは、その部分の複製が、もとのデータベースとの質的・量的な評価の結果データベース作成者の排他的な権利を侵害すると判断される部分を指す。

この提言はまだ案の段階であり、今後どう推移するか見守る必要がある。

#### 5. おわりに

本稿は主にファクトデータベース作成者とその利用者の間の関係として述べたが、ファクトデータベースの原情報の著作者とデータベース作成者の間にも、原情報の著作権をめぐる関係がある。情報源がデータ集やハンドブックのような編集著作物である場合は、その情報の選択と配列をどれだけ利用しているかの問題もある。

ファクトデータベースの著作権については検討すべき点が多々あるが、3. (1)で述べた 著作権の精神を踏まえ、著作者の権利と情報利用者の便益とを調和させた何らかのガイド ラインが、関係者の協議により設定されることが望ましい。

## 参照文献

- 1) 著作権審議会第七小委員会(データベース及びニューメディア関係)報告書. 1985
- 2) 例えば、文化庁、著作権ハンドブック、(社)著作権資料協会、1990
- 3) 例えば、名和小太郎、データベースの著作権、情報の科学と技術、40[6],411-415(1990)
- 4) 小野寺夏生. データベースに関する権利と責任. 情報管理. 34[9],801-818(1991)
- 5) 神尾達夫. データベースの法的保護. 情報管理. 35[6],493-503(1992)

大生中国建筑 医橡胶管连维系统病 计选择 化氯化二氯化

## コンピュータソフトとインターフェイス

弁護士 椙山敬士

#### 1. コンピュータソフトをめぐる法的保護の流れ

(1) コンピュータが誕生し、かつ、ソフトウェアが独立した存在であると理解されるようになって、プログラム等を法律上どのように保護すべきか議論されるようになった。米国では既に1960年代から問題となっていた。特許法により保護すべきであるとする考え方、著作権法により保護すべきであるとする考え方、新規立法によるべしとの考え方があった。

1970年代後半から、まず、米国が著作権法による保護を確立し、日本をはじめ世界の諸国が次第にこれに従うようになった。日本では、1982年の判例によりプログラムを著作物とする扱いとなり、1985年の著作権法改正によりこれが確定することとなった。

(2) プログラムのデッドコピーを禁止するだけであるなら、著作権法による保護でもさして不都合はない。しかし、デッドコピーでないが、なお何らかの意味で先行したプログラムをまねたものについて、著作権侵害になるか否かの判断はかなり難しい。著作権法では、他人のアイデアはとってもよいが、表現をとってはいけないとされており、そのアイデアと表現の境界線はあいまいであるからである。また、特に、プログラムは技術であるから、効率を追及する場合同じようなものができやすい、とか、あるプログラムに慣れると他のプログラムは使いにくくなる、といった他の著作物にはない特徴がある。

そうした事情から、日本の著作権法改正においては、プログラム言語、規約、解法は保護 しないという規定をはじめ、プログラムにだけ適用される特別の規定を幾つか設けているが なお問題を残している。

(3) この法改正の後、わが国の裁判所は、プログラムの著作権保護につき慎重な判断一すな わち過度の保護を与えないとする考え一を示している(ただ判例の数は未だ少ない)。

これに対し、米国では、1985年ころから、プログラムの保護範囲を広くとらえる判例の傾向が見られたが、1992年ころから、次第に狭くとらえるようになってきている。

(4) いずれにせよ、著作権法によるかぎり、後行者がどこまで先行者のまねができるかについてあいまいさを免れえない。また、リバース・エンジニアリングが(どこまで)許容されるか、プログラムとデータは区別しうるか、さらにはマルチメディアにどう対処するか、など法律上の論点も絶えない。インターフェイスの保護もその中の一問題である。

## 2. インターフェイスの保護

(1) インターフェイスの意義は多様であり、法学上の扱いもそれに応じて異なってくる。すなわち、機械とOSのインターフェイス、OSとアプリケーション間のインターフェイス、アプリケーション相互間のインターフェイス、さらにはマン・マシン・インターフェイス等である。

このうち、最後のもの(以下ユーザーインターフェイスの略である「UI」の語を用いる)以外については、日本法上、前述の「言語」又は「規約」にあたるとして保護されないものが多いと言えよう。特に、相互接続のために必要な情報は「規約」と解されるだろう(E

Cでは、インターオペラビリティーを達成するための情報は、他に入手方法がなければリバース・エンジニアエングによってとってもよいとされている)。

以下では、UIについて検討していく。

## (2) ビデオゲームの扱い

ビデオゲームの画面は一種のUIであるが、これについては、日本でも確立した判例がある。すなわち、ビデオゲームのプログラムは「プロクラムの著作物」として保護されるが、このプログラムがCRT上に作出する影像の流れは「映画の著作物」としても保護されることとされている(有名なパックマン事件。ここで「映画の著作物」とは一般の映画に限らず、映画と同様な視覚的効果をもつものを含むという著作権法上の定義がある)。こうした判例に従うと仮にプログラムは全く異なっていても、影像の流れが類似する限り、著作権侵害になるおそれが生ずることになる。

それでは、ビデオゲーム以外のものについて、同様に画像はプログラムとは別個に保護されることになるのだろうか。

(3) この点について判断した日本の判例はまだない。米国には既に幾つかの判例がでている ので、検討してみる。

グリーティングカード作成用のプログラムについて、同じような図柄(シンプルなものではあった)を多用したプログラムが著作権侵害になった例や、通信プログラムのコマンドを多数配列したメニュー画面を編集著作物として保護した例がある。これらをみる限り、UIは一般に別個の著作物として保護されるようにみえるが、これらは保護拡大の考えが強い時代の判例であった。

これに対し、アップル対マイクロソフト事件では一この事件の場合、両者間のライセンス 契約がからんでいるので典型例とは言えないが一、原告のアップルの主張は認められなかっ た。

現在最も注目されているのは、ロータス1-2-3のコマンド及びその体系が保護されるか否かの事件である。1993年に地裁はロータス勝訴の判決を出したが、これに対し、多数の法学者、エンジニア、企業等が賛否の意見書を高裁に提出しており、全米的な注目を集めている。筆者は逆転判決を期待しているが、いずれにせよ、この高裁判決はU I 保護の将来を決する重要なものとなるだろう。

(4) すでに述べたように、日本ではUIに関する判例はまだないので、今のところ断定的な結論を出すことはできない。筆者の予想では、UIの中で保護されるものとされないものが分けられてゆくことになると思われる。すなわち、装飾性の強いもの、複雑なもの、任意性の強いもの(逆に言えば技術的、人間工学的拘束の弱いもの)ほど保護される可能性が強いといえよう。

#### <参考文献>

- 1. 中山信弘「ソフトウェアの法的保護」有斐閣.
- 2. カージャラ=椙山「〔日本-アメリカ〕コンピュータ・著作権法」日本評論社.
- 3. ㈱ソフトウェア情報センター訳「ソフトウェアと知的財産権」日本評論社.
- 4. 最新情報については、働ソフトウェア情報センター発行の「ソフティック・ロー・ニュース」 (SLN) を参照するのが便宜である。

## マルチメディアの著作権による保護

マックス法律事務所 弁護士・弁理士 松 田 政 行

## 1 マルチメディアソフトの著作物性

## (1)マルチメディアソフトの著作物性を考察すべき理由

マルチメディアは、映像(絵画・映画・写真の著作物等)や音声(音楽の著作物、著作隣接権の保護対象となる実演)情報を統合し、プログラムによって統括されている。これら映像、音声等、をマルチメディアソフト製作業者間において「素材」という。

素材は著作権法によって、それぞれ何らかの保護対象として評価されることが普通である。従ってマルチメディアソフトの著作物性をこの素材の保護によって計りうるということについて異論はない。さらにマルチメディアソフトについて新たな著作物性の議論をする必要性もないのだという意見もある。しかし、私はマルチメディアソフトを素材から切り離して一つの著作物として保護する視点を失ってはならないと考えている。その理由は

- マルチメディアソフトが提供する製作者の思想・感情と素材それ自体の思想・ 感情は全く別異のものである。
- 素材とマルチメディアソフトの製作者は別の主体である。
- 素材については全く別異のものの供給を受け、それ以外すなわちソフトの全体 を統括した構成や流れ等の表現方法を複製する場合には素材についての著作物性 のみでは、保護することができない。

## (2)現行法上の保護の構成

マルチメディアソフトを著作物として現行法上保護する可能性があるかについて考えてみる。

①データベースの著作物

素材を検索プログラムによって選び出し、画像、音声等をユーザに提供する形のものは、容易にデータベースの著作物性が肯定される。

#### ②編集著作物

編集著作物として構成できるという考えは、映像、音声、テキストデータ等の それぞれの素材をインタラクティブな操作性に対応するように編集した作品であ ると考える立場である。

#### ③映画の著作物

ユーザ側から見ると映像と音声が結合した状態で取得するのであるから映画としての著作物に酷似する。特にストーリー性のある情報をマルチメディアソフトとして提供する場合には映画としての著作物の保護を受ける可能性が高いと考える。

映画は一定の映像・音声の連続が固定していることが著作権法上の要件になっている(著作権法第2条3項)。インタラクティブ性が高まれば高まるほど出力されるものの固定性に問題が生じることになる。ゲームのコンピュータソフトについても映画としての著作物性を肯定した判決が存在する(東京地方裁判所昭和56年(ワ)第8371号昭和59年9月28日民事第29部判決)のだが、この判例が機能するかどうか断定できない。判決は「----プレイヤーは絵柄、文字等を新たに描いたりすることは不可能で、単にプログラム(データ群)中にある絵柄等のデータの抽出順序に有限の変化を与えるにすぎない。」と言っているのであるから、本格的なマルチメディアにこの論があてはまるか疑問が残る。

## ④コンピュータプログラムの著作物

マルチメディアソフトは、コンピュータシステムに使われるソフトウェアであるところコンピュータプログラムとして全体を保護できるのではないかという考え方である。プログラムそれ自体が本質的な部分であるという考え方に立つのである。プログラムの著作物がマルチメディアの操作性を記述しているのであるから、うなずける論理である。膨大な素材のデータをコンピュータプログラムと一体として権利処理することができるかどうかについては、疑問が残る。

## ⑤私 見

私の現段階での意見は現行法をマルチメディアに適用するならば上記のとおり データベースの著作物、編集著作物、映画の著作物、コンピュータプログラムの 著作物のそれぞれをマルチメディアソフトの性質に合わせて適用するのが妥当で はないかと考える。4つの説がそれぞれ他を排するのではなく、マルチメディア ソフトの種類によって適用を分けていくべきではないかと考える(ソフトの種類 とこれに対応する著作物の概要を別表のIに示す)。

## (3)立法の必要性とその構成

## ①立法の必要性

現行法解釈の4つの説がマルチメディアソフトの特徴をとらえているとはいえない。マルチメディアソフトがいかなる種類のものに利用されようとも共通した性質を有することは確かである。その共通した性質はメディアの統合とインタラクティブ性である。これは教材としてマルチメディアソフトが作成されようが、ゲームとして作成されようが、データベースの出力形態として作成されようが共通の性質を有するものである。マルチメディアソフトの著作物を著作権法に取り込む場合、別表の1に示すように素材の統合と双方向性の性質を有する編集著作物とする方法と映画類似の著作物として保護する方法が考えられる。

#### ②映画類似の著作物

私の意見はマルチメディアソフトは現行の映画の著作物に近似した立法を行うべきではないかと考える。インタラクティブな操作性による一定の情報の流れということがマルチメディアソフトの共通の特徴であり、操作による千差万別の出力が存在するけれども映像と音声の連続性及び製作の過程は、映画のに近似する。立法的に保護するとすれば著作者であるマルチメディアプロデューサがソフト

を通じて表現しようとする意図が著作物の思想・感情となる。この出力形態のバリエーションが千差万別に存在するとしても特に著作権法上の著作物性を否定するべきでないと考える。映画の著作物の固定性の要件をはずし、視聴覚著作物として拡げる方法でも立法は可能かも知れない。

## ③発展段階の考慮

マルチメディアの最終的発展段階までを考慮に入れマルチメディアソフトの著作物の概念を構成しなければならない。

パッケージ型のマルチメディアソフトだけでなく通信型のマルチメディアに対しても適用可能な立法を模索すべきではないかと考える。そうすることによって 進展するマルチメディアの産業の発展を更に促進する機能を著作権法に持たせる ことができる。

## ④著作者と著作権者

立法するにあたっては映画の著作物に見られるような著作者と著作権者を分ける方法をとるべきではないと考える。著作行為を行ったものが著作権を原始的に取得するという著作権法上の一般的法理をマルチメディアソフトに認めるべきだと考える。

## ⑤法人著作

コンピュータプログラムと同様、開発には企業間の錯綜した状況が存在し、製作者の具体的な表示ができないような状況も考えられるので、コンピュータプログラムの法人著作と同様の規定(著作権法15条2項)を置くべきと考える。

## 2 著作者人格権

著作者は、著作権者とは別に著作物の内容を改変されない権利(同一性保持権)を 有している。著作者の人格的利益を守るものであるからマルチメディア時代に至っても 基本的にこれを変更するべきでない。一方、著作物がマルチメディアの素材として利用 されるためにはソフト開発者やユーザの段階である程度自由に変更を加えられる状況を 確立しなければならない。デジタルデータ化した素材の利用をさらに促進してユーザの 便宜に資すればマルチメディア産業がより発展しやすくなるという考えである。

そこで現行の著作権法に限定を加え、デジタルデータ化することを著作者が承認した後は別法で処理すべきだという考えや同一性保持権に制限を加えようという考えも生じて来ている。産業の発展のためという一事で今までの法理を修正しようとするのは正しくない。上記のような考えに対し改変に大きな不安をもっている著作者や実演家も存在する。著作者らに充分の情報をあたえ改変の限界を明示した契約関係を形成して行くことで対処を取るべきではなかろうか。現行著作権法上及び民法の解釈として、この契約による合意は同一性保持権の不行使特約を含むもので有効と解される可能性があり、またこの特約の第三者効力も承認されると考えられるが、確認的に立法することは望ましい(別紙のⅡ)。

#### 3 著作権情報集中管理

マルチメディアソフトの開発には大量の素材を必要とする。しかし現在の著作権ビジ

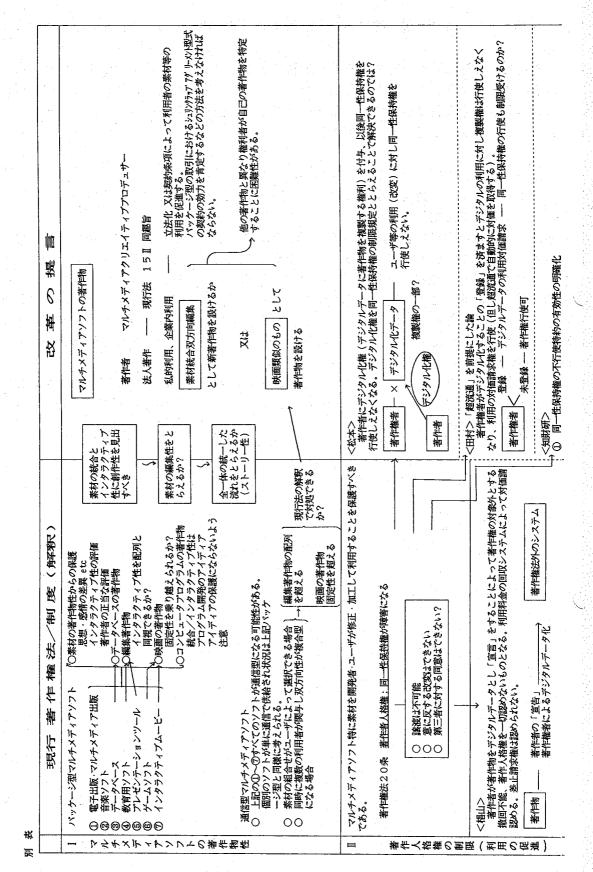
ネスでは素材の所在を個別的に調査し、個々に利用契約を締結して行かなければならない。

そこで文化庁は著作権に関する仲介業務法を改正するなどして権利情報を一括管理し、 取引のルール化を行う方針を打ち出した。既存の著作権権利者団体が素材の情報を収集 ・管理し、集中機構につなげコンピュータで素材を検索、入手できるシステムを作ろう というビジョンにつながる(別紙のⅡ)。

## 4 素材のデジタルデータ化とデータの送信の保護

マルチメディアの技術の根本はすべての素材をデジタルデータ化する技術の発展にある。これによって送信し、インタラクティブに修正・加工のできうるデータになるからである。この素材がすべて著作権法上の著作物であるとは言えず、客観的情報をデータ化したものを沢山利用されることになろう。このデータをそのまま第三者のソフト開発会社等がコピーしてしまうことになると、マルチメディアソフトの先行開発者にとって多大な経済的不利益となる。この客観的情報を保有している団体等が軽々にソフト化の対応に踏み切れない状況は現在も存在する。そこで音楽CDを製作するレコード製作者に保護(著作隣接権)が認められているように、その他の素材のデジタルデータ化にも何らかの保護が必要か検討されなければならない。

通信型マルチメディアソフトについては、放送事業者と同様の著作隣接権を送信事業者 に付与することが検討されている。これがなされればデータを傍受して不正利用する者に 対する著作権法上の保護が可能になる(別紙のIV)。



-22-

第三者効の創設 ② 同一性保持権の及ぶ範囲を著作者の名誉又は声望を害する改変に限定する。	名件権、著作隊接権者     権     無     申     開発者       著作権、著作隊接権者     有     (権利の共通)・マット化     取引レールの確立       文化庁において、国として施策を検討する     中介業務法の見直し、業務の範囲(音楽、小説、関本)が大を要する。	情報の固定化 デジタルデータ化に者作隣接権的保護を
利用料金回収は「超流通」を前提にしているのか? 宣告なしのデジタルデータの流通はどうなるのか?	番格	N

〈松本〉H5.10SOFTIC国際シンポジウムにおける。一橋大学・松本恒雄教授の発表 〈田村〉同心演道大学・田村尊之助教授の発表 〈相山〉同相山敬士弁護士の発表/〈知財権〉(財)知的財産研究所1994年2月発表のEXPOSURE(公開草案)′ 94における提言/ 〈第一次報告>文化庁著作権審議会マルチメディア小委員会第一次報告書 H5年11月による提言

## 電子出版と著作権

岩波書店ニューメディア開発室長 合庭 惇

## はじめに

「著作権」は著者と出版社にとって親しみのある考え方であった。しかし、電子出版の 普及とともに「著作権」をめぐる考え方に揺らぎが発生している。「デジタル化権」とい うような新しい言葉まで登場してきて、「著作権」についてのコンセンサスを一義的に規 定することが困難な様相を示している。ここでは、電子出版を推進している立場から、揺 らぎのなかにある「著作権」の現在を検証してみたい。

## 電子出版の実現

ワードプロセッサーならびにコンピュータ組版の普及によって、グーテンベルクの印刷 術以来 500年の歴史と伝統をもつ技術が大きく変革された。印刷所の組版現場の活字箱に 整然と並べられていた金属活字がゴミのように捨てられたのは、つい昨日のことである。 完成された出版物を見ただけでは感知しがたいのであるが、そこに至る印刷所の技術とラインとはすっかり変化してしまった。

今日では、著者・執筆者からの原稿はFDや電子メールで入稿され、編集者によってハードコピー上に指定され割り付けられた原稿はFDとともに印刷所に渡される。コンピュータ組版での作業は、かつてのようにポイントの違う活字を組み合わせて読みやすい版面を作りあげていくのではなく、指定と割り付けに従って電子的にマークアップしていくだけである。そして、校正刷が出力されて校了に向けて流れていく。著者によっては、TEX で原稿を作成して校了に近い段階まで自分でもっていく人さえいるのである。

このように工程のかなりの部分が電子化された出版と印刷の現場であるが、文字をはじめとするデータの電子化は、我々の経験したことのないまったく新しい出版の形態を産み出すこととなった。それが電子出版である。本来は、紙の上に印刷された出版物を生産するために用意された文字・画像データをFDやCD-ROMに収めて、ディスプレイの上で情報を利用する。さらには、蓄積されたデータをさまざまに組み合わせてマルチメディア的に再現する。そもそも出版物のために作成されたデータを、冊子体の出版物として出力するだけではなく、電子データのままに利用する電子出版という新しいジャンルが拓けたのである。それを人は「ワン・ソース、マルチ・ユース」と呼ぶ。

電子出版は、あの分厚い『広辞苑』がたった1枚のCD-ROMにすっぽり入ってしまうという一種のダウンサイジング効果をもつだけではなく、冊子体の『広辞苑』では不可能なさまざまな検索 — 後方一致検索・条件検索・メニュー検索など — を可能とした。それは、日常的にパソコンによって知的生産をおこなっている人々にとっての恩恵にとどまることなく、電子ブック・プレイヤーを1台もてば、数多くのデータベース型のCD-ROMソフトを場所ふさぎをすることなく利用できるのである。また、1枚のCD-ROMをLANのサーバにセットしてネットワーク上に公開しておけば、複数のクライアントたちも自由にそれを利用す

ることができるという利点をもつ。

今日の電子出版は、書籍あるいは辞書のデータをFDやCD-ROMやICカードに移転したり、既存のデータに音声・音楽・画像・映像を加えて編集したCD-ROM上でのマルチメディアを実現したりすることが主流となっている。だが、インターネットを基盤とするアメリカのNIIやGII、またそれを意識しながら推進されている我国のAII計画など情報インフラの整備とともに、新たなネットワーク社会が到来しようとしている。すでに NIFTY-ServeやPC-VANなどで実施されているネットワーク出版が、商業出版として実現される日も近い。すでにアメリカでは、かなりの新聞・雑誌・書籍がネットワーク・パブリッシングの形態で商用化されているようだ。

以上、電子出版の現状をごく簡単に概観してみたが、この新しい環境のもとでの著作権の揺らぎについて考えてみたい。

## 揺らぎのなかの著作権

現行著作権法が今日のように整備されるまで長い年月を要したが、そこにはひとつの基本了解がつねに存在していた。つまり、著作物を創作する著作者と、それを複製・頒布する出版社などの複製業者との権利の保護という基本了解である。著作者は自己の創作物がオリジナリティを有するものであることを保証し、複製業者はそれを排他的かつ独占的に頒布し、そこから生じた利益を著作者と分かち合う。また、お互いに分かち合うだけではなく、次の文化的商品の再生産のための資金をそこから得るのである。著作権法第1条は、その目的を以下のように記している。

「この法律は、著作物並びに実演、レコード、放送及び有線放送に関し著作者の権利 及びこれに隣接する権利を定め、これらの文化的所産の公正な利用に留意しつつ、著 作者等の権利の保護を図り、もつて文化の発展に寄与することを目的とする。」

出版の世界では、著者が創作性を有する原稿(オリジナル)を創造し、出版者がそれを 出版物(コピー)として販売する。唯一無二の「オリジナル」と出版物として複製された 「コピー」という単純明快な構造。これが、グーテンベルクによる印刷術の発明以後、著 作者と出版者・書籍商との間に成立していた基本了解であった。

複製手段を複製業者が独占していた時代はいざ知らず、コピー機が普及して印刷物の複製行為がきわめて容易になるにつれ、また、コンピュータ・プログラムやデータベースの保護を著作権法が規定するようになると、古典的な著作権の考え方に揺らぎが生じてくる。また電子出版のように、オリジナルを創作する著作者の手によって、最初から無限に複製可能な電子データ(いわばコピー)の形式で著作物が作成されているという事態も生まれてきているのである。

ところで、伝統的な形態をもつ出版物におけるコピーと、電子出版におけるコピーとでは決定的な差異があることに注意しておかなければならない。書籍や雑誌をコピーすることは、そこに記されている情報を別形態の媒体に複製することであり、おのずからオリジナルとコピーとの差異は顕著である。原則的に、書籍・雑誌は古書店での取り扱い商品となるが、コピーされたものはたとえ製本してあっても商品とはなりえない。コピーという

作業を通して、書籍・雑誌と類似したものを作成しようとするとコストもかなりかかることになる。復刻という手法を出版社はもっているが、よほど希少な書籍・雑誌でなければ 採算性は悪いものである。しかし、それにしてもオリジナルとコピーとの差は厳然として 存在していて、市場価値もオリジナルにより高い評価を与えるであろう。

このように情報やデータというものは、それらを搬送するメディア(書籍・雑誌など)に圧倒的に依存しているのである。しかし、電子出版ということになるとどうであろうか。コピー・ガードが施してあったとしても、FDは比較的簡単にコピーされているのが現実である。ソフト購入者本人にだけ許されているバックアップ・コピーが、第三者のマシーンのハードディスク上でも平気で行なわれていることは残念ながら認めざるをえない。電子データというものは、CD-ROMであろうとなんであろうとメディア(媒体)を問うことがない。OSやエディタなどが合致しさえすれば、電子データは世界共通であるといっていいだろう。

オリジナルとコピーとの対応関係が厳然として存在する世界に君臨していた著作権法も、 オリジナルとコピーとの関係がいわばコピーとコピーとの関係に変容しうる電子出版の領域では、その存立基盤が揺らいでいると言わざるをえないであろう。法の背後には、それを支える法文化が存在しているはずであるが、デジタル・データが日に日に増殖しつつある現代にあっては、法文化そのものも変容を蒙っているのである。

## 電子出版物を知的に保護するために

FDやCD-ROMそしてICカードを媒体として出版されるパッケージ型の電子出版物と、オンラインによって提供されるネットワーク型の電子出版物が共存して成り立つ電子出版の世界であるが、この新しい事態に対して数々の懸念が提示されている。その懸念は、大別してふたつの方向からアクセスされているのが現状であろう。第1が利用形態からの懸念であり、第2が制作者からの懸念である。

利用形態の問題として、さきに触れた違法コピーの問題がある。電子データは、複製が容易であるだけではなく改変しやすいものである。違法にコピーするだけではなく、勝手にリメイクして著作者の創作性を奪うこともできる。コピーをしなくとも、ネットワーク上に公開して1枚のCD-ROMを複数の人々で利用することもできる。電子出版は発展途上の業界であるために、現実に違法が確認されている行為の種類はまだ多くはなく、電子データの性格からして、過度の懸念がさまざまに出されているだけであることも否めない。しかし、ネットワークにおけるCD-ROM利用は実際にかなり行なわれているため、その場合にはバックグラウンド契約を結ぶように呼びかけがなされている。

このバックグラウンド契約というものは、CD-ROMソフトには必ず個人の私的利用に限る旨を明記して、ネットワークに供する際にはクライアントの台数に応じて割増金を徴収する考え方である。日米経済協議において、ソフトウェアなどにおける知的財産権侵害が問題となってから違法コピーに敏感となっているためか、バックグラウンド契約を申請してくるユーザーが増えつつあるようだ。結論を先取りするようだが、現行著作権法の精神ならびにその施行細則にもとづいた行為がまずなされるべきであろう。電子データの世界には著作権は存在しないという論者もいるようであるが、まず、現行著作権法の範囲内で行為すべきことを確認しておきたい。

電子出版物のデータは利用が容易であるということから、著作権法の精神を逸脱した行為が横行するならば、それは必ず文化の衰退をもたらすものとなる。1冊の信頼できる辞書・辞典を刊行するためにどれだけの人力と資金と時間とが投入されるか、それは想像を超えるものである。そのようにして完成された文化的創作物が違法にコピーされ無断で複数利用されるならば、次の改訂のための費用を捻出するどころか、投下資本の回収さえ不可能となることは間違いない。まさに文化の圧殺ということになりはしないだろうか。

今後において予想されているネットワーク出版も、同様の問題を包含している。ネットワークから電子出版物をダウンロードする際に課金制度がうまく機能して対価が徴収されても、ユーザーのハードディスクにいったん収められてしまえば、そのデータはひとり歩きし始める。また、場合によっては改変することさえできるのである。こういった問題にどのように対処していけばよいのか、果たして法に訴えてすむことなのだろうか。まず、知的財産権の尊重という基本認識をすべての人々がもつという、一種の意識変革が求められているのではないだろうか。

第2の制作者側からの懸念であるが、マルチメディア振興策の一環として、マルチメディア・ソフト制作において権利処理が複雑で対価も高い現状を緩和しようという動きがある。著作権の集中処理機構を創設して、そこで一括処理をしようという考え方である。マルチメディアは、文字・音声・音楽・画像・映像それにコンピュータ・プログラムという電子データの塊であって、そこには、さまざまな権利関係が複雑に絡みあっているといって過言ではない。この権利関係を円滑に処理しようという考えは確かに魅力的である。だが、権利関係が輻輳している映画や音楽の世界では、すでにルールが確立されてそれなりにうまく運営されていると聞く。出版社でも、著作権・翻訳権・著作隣接権などの処理の経験を重ねてきている。集中処理機構の創設を急ぐ前に、現行著作権法で処理できることと、それを超えたまったく新しい領域との確定をすることが肝要であろう。

## おわりに

現行著作権法の領域を超えた電子データの世界が拡がりつつある。だが、その拡がりが どのような形態をとるのか想像することは困難である。技術の進歩によって、思いもかけ なかったことがたやすく可能になることもある。電子データの性格をよく見極めた上で、 知的財産権の今後を考えなければならないであろう。

## ソフトウェア開発と共有についての代替的視点: GNU の考え方について

## 土屋俊 (千葉大学文学部)

#### はじめに

ソフトウェアの知的所有権について議論するときに忘れ ることができないのは、Richard Stallman が主催する Free Software Foundation が提供するソフトウェア群 における知的所有権の考え方である。ひとことでいうな らば、その考え方は、ソフトウェアに対して著作権によ る保護を認める立場を取りつつ、よりよいソフトウェア を開発するという観点からは、一定の制限の下で自由な コピーをを認めるというものである。従来は、自由なコ ピーという考え方と著作権によるソフトウェア権利の保 護という考え方は、対立するものであると考えられてき たので、このような立場について検討することは、とく に、この人々が開発しているソフトウェアが非常によく 利用されているということを考慮するとき、重要な意味 をもつであろう。以下においては、まず、その General Public License Agreement の全文を翻訳、検討し、そ のなかにあらわれる興味深い概念についてやや詳細に論 じ、最後にこの立場がこれからわれわれがソフトウェア について考えるときに重要な視点を提供するということ を指摘することにしたい。

# 1 「資料」:GNU Emacs 一般公衆使用許諾

#### (1988年2月11日説明)

Copyright (C) 1985, 1987, 1988 Richard M. Stallman すべての人は、この使用許諾の文面をそのまま複写、配布することが許されている。しかし、変更することは許されていない。また、別のプログラムに関する取り決めをするときにこの文面にある表現を利用してかまわない。

人々は、大半のソフトウェア会社の使用許諾に関する取り決めによって、その会社の意のままになっている。それに対して、われわれの一般使用許諾は、GNU Emacs を共有する権利をすべての人に与えることを目的としている。人々にわれわれが与えたいと考えているまさにその権利がわたっているということを確認するために、一定の制限を加え、人々がいかなる人に対してもこの権利を拒むことを禁じ、また、この権利を放棄することを禁止することにする。かくして、以下のような使用

#### 許諾協約が生まれた。

とくに、われわれは、人々が Emacs のコピーを譲る権利を持つこと、ソースコードを受けとることができ、そうでない場合にも欲するならば入手できること、 Emacsを変更したり、その一部を別の自由なプログラムのなかで利用することができること、そして、人々がこれらのことをできるということを自分で知っていることを確実なこととしたい。

すべての人がこの権利を持っていることを確実なこととするために、われわれは人々に対して、他のいかなる人からもこの権利を剥奪することを禁止しなければならない。たとえば、Emacsのコピーを配布する人は、自分が持っている権利をその配布を受ける人に対して与えなければならない。人々は、その配布を受けた人もまた、ソースコードを受け取るか、入手可能な状態にあることを確実にしなければならない。そして、人々は、自分が持っている権利を配布を受けた人に知らせなければならない。

さらにまた、われわれ自身を保護するために、GNU Emacs にはいっさいの保証がないということをすべての人が知ることを確認しなければならない。 Emacs が誰かによって変更され、それが受けわたされたときには、他の人々によって導入されたいかなる問題もわれわれの評価を下げることがないように、それを受け取った人が、その人が受け取ったものがわれわれの配布しているものではないということを知っていて欲しい。

したがって、われわれ(リチャード・ストールマンと Free Software Fundation)は、人々がEmacs を配布ま たは変更することを許されるためにしなければならない ことを述べた以下のような項目の取り決めを行う。

#### コピーに関する原則

1. 人々は、GNU Emacs のソースコードの自分が受け取ったそのままのコピーをつくり、配布することが、いかなる媒体によっても許される。ただし、そのためには次のことをしなければならない。はっきりとわかり、かつ、適切な方法で、それぞれのコピーの上に"Copyright(C) 1988 Free Software Foundation, Inc"(あるいは、それ以外の適当な年号)という有効な著作権表示を添えること。この使用許諾協約と一切の保証の非存在

に言及するすべてのファイルの上の表示をそのままの形で残しておくこと。また、GNU Emacs プログラムを受け取るその他のいかなる人に対しても、この使用許諾協約のコピーをプログラムと一緒に与えること。コピーを移動するという物理的肉体的行為に対して配布料を請求することは許される。

2. 人々は、GNU Emacs のソースコードあるいはそのいかなる部分の一つまたは複数のコピーを変更し、上の第一項の条項のもとにそのような変更をコピーし、配布することが許される。ただし、さらに以下のことをする限りにおいてである。

- a) その変更されたファイルがファイルを変更したこととあらゆる変更の日付を述べる明確な表示を持つようにすること
- b) 全体あるいは部分として GNU Emacs に起源を持つものを含むか、あるいはそれ自体でありながら、配布または公刊するされるいかなる作品の全体が、この使用許諾協約に含まれる条項の条件と同一の条件ですべての第三者に無料で使用許諾されるようにすること(ただし、自己の判断、で一部またはすべての第三者に対してさらに広範な保証を提供するようにした場合には、この限りではない)。
- c)変更されたプログラムがテキスト編集機能を 提供する場合には、もっとも単純かつ通常の方 法で起動されたとき、"Copyright (C) 1988 Free Software Association"(あるいは、それ 以外の適当な年号)という有効な表示を含み、 かつ、一切の保証がないこと(あるいは、自分 が保証を提供するということ)と、使用者によい で、使用者に対してこの使用許諾協約のコピー をどのように見るかということを伝えること。
- d) コピーを移動させるという物理的行為に対して配布料を請求することは許される。また、自己の判断において一定の費用の請求と交換に保証を提供することは、許される。

このプログラムとは関係を持たない別のプログラム (または、それに由来するプログラム)を、一定の保管場 所また配布用の媒体にたんに付け加えるということに よって、それらのプログラムがこの使用許諾の対象とな るということはない。

3。 以下の事項のひとつをおこなうならば、以上の 第1、2節の条項のもとでGNU Emacsをオブジェク トコードとして、あるいは、実行可能形式としてコピー し、配布することは許される。

- a) 配布されるものに対して、対応する完全な機械可読のソースコードを添えること。また、そのソースコードは、以上の第1、2節の条項のもとで配布されなければならない。
- b) 配布されるものに対して、対応する完全な機械可読のソースコードのコピーをいかなる第3者に対しても(送料をのぞいて)無料で提供し、それが以上の第1、2節の条項のもとで配布されなければならないというすくなくとも3年有効な申し出を文書で添えること。
- c) 配布されるものに対して、対応するソースコードがどこで入手可能であるかに関して受け取った情報を添えること。(この選択は、非商

業的な配布に関してのみ、また、そのプログラムをオブジェクトコードとしてまたは実行可能 形式として受け取ったときにかぎられる。)

実行可能なファイルに関して、完全なソースコードとは、その実行可能ファイルが含んでいるすべてのモジュールのソースコードを意味する。しかし、特別な例外として、その実行可能ファイルが作動するオペレーディングシステムに付随する標準的なライブラリであるモジュールのソースコードは含まなくてもよい。

4. この使用許諾協約のもとで明確に提供されない限り、GNU Emacs をコピーしたり、二次的に使用許諾したり、移転することは許されない。それ以外に GNU Emacs をコピーしたり、二次的に使用許諾したり、移転しようとする試みは、無効であり、そのような試みに際しては、この使用許諾協約のもとで GNU Emacs を使うは利は自動的に終結する。しかしながら、そのような計算に権利は自動的に終結する。この使用許諾協約とともに計算に後ソフトウェアを受け取ったものは、この協約に完全に従う限り、その使用許諾を終結させられることはない。

5. もし、GNU Emacs の部分を、配布条件が異なるフリーなプログラムの中に含めようとするものは、Free Software Foundation に手紙を書くようにすること。われわれはまだ、ここに述べるに十分単純な規則を定めていないが、多くの場合、それを許すであろう。その場合、われわれのフリーなソフトウェアに由来するすべてのプログラムがフリーであるという状態を保存すること、また、ソフトウェアの共有と再利用を促進することという2つの目的によって導かれることになるであろう。

われわれの使用許諾の方針およびわれわれのソフトウェアに関する意見と提案を歓迎する。 the Free Software Foundation, Inc.,675 Mass Ave, Cambridge, MA 02139 に連絡するか、(617)876-3296 に電話してほしい。

#### 無保証

GNU Emacs は、無料で使用許諾か与えられているので、該当する州法によって許される範囲で、まったく保証は提供されない。文書によってそれ以外のことが述べられない限り、Free Software Foundatin, リチャード・ストールマン、その他の者のいずれも、 Gnu Emacs を「いまあるままで」配布しなければならない。

# GNU の考え方を考える:「ソースコードコピー自由」と「無保証」

以上の GNU ライセンス契約を読むかぎり、このは、ある意味でソフトウェアにかかわる権利を放棄しているようにもおも思われる。すなわり、ソフトウェアの「変更」を自由に認めている。変更を認めてしまったら、著作権を主張することには現代的な意味はほとんどない。にもかかわわず、明らかに、このひとびとは著作権によるソフトウェアの保護という観点を認めている。どのような論理と概念構造がこの人々をそのような判断に導いたのであろうか。

ここで重要なのは、「コピー」という概念と「無保証」という概念である。

さて、まず、コピーの概念について考えてみよう。引 用のなかで、「コピーする」という動詞の目的語となっ

ているのは、ほとんどつねに「GNU Emacs のソース コード」である(5-1)。つまり、ここで問題になっている のは、ソースコードの「コピー」である。たしかにソー スコードはコピーするのにふさわしいものである。なぜ ならば、それは人間にも理解できる一定の文法に従った 言語によって書かれたものであり、その「意味」を理解 することができるものであるからである。それに対し て、オブジェクトコードは、とてもそのままでは理解で きるものではない。ソースコードをコピーするというこ とはいうまでもなく、そのような意味が理解できるもの を再現するということであり、オブジェクトコードのコ ピーはたんに結果の同一性を確保するだけである。しか し、すでに述べたように、結果はソフトウェアの内的性 質だけでなく、それがそのようなどのような機械の上 で、どのような状況において実行されるかによって結果 が異なるのである。ソフトウェアの内的性質は、ソース コードによって規定される。もちろん、どのようなコン パイラを使いどのような機械のうえでコンパイルされる かということによるが、一度コンパイルされたならば、 その機械の上でのみ実行可能であるから、機械と状況 は、コンパイルの時点以降は一定していると考えてよい であろう。

すると、ソースコードを無条件でコピーするということは、より多くの可能性をコピーするのに対ソースステードを知るのに対ソースステートの偶然的を再現するだけであるということ、いればソースにソードの個人に対して、スロードのコピーにということがある。したがコードのコピーにいうことは、同じない。な世性はよい、第一には、同じない。な世には、同じない。な世には、同じない。な世には、大の内的にものというの場合ののはものが、結果は、その内的性では、大学とに依存する。したがって一性を確保したことは、結果の同一性を確保したことは、結果の同一性を確保したこととは、にない。

第二には、ソースコードのコピーにおいては、その媒体の差異を越えて一貫した意味があるのに対して、オブジェクトコードにおいては、その性質上、一貫した意味はない。あるのは、それぞれの機械と状況における結果だけである。したがって、オブジェクトコードのいわゆるコピーは、たんなる再現である。しかもそのとき同じ材料を使っている。このような再現についての規制は、プログラムとしての性質からくるのではなく、あくまで、機械の部品としての性質からくるのである。

それに対して、ソースコードのコピーは基本的な意味的一貫性を維持する。たとえば、コードを本に書いてあるとおりに入力するということは重大なコピー行為である。それが実際動くことになるソフトウェアであるか、それとも、結局は動かないかということになるかは、そのソースコードのみによってはきまらない。しかし、そのソフトウェアの内的性質がコンソールディスプレイのうえに見えようが、テキストファイルのとしてディスクのうえにあろうが、あるいは、印刷されて教科書のなかにあろうが、その意味はかわらない。

したがって、GNUの人々の立場は一貫しているといえるのではなかろうか。ソースコードがつねに同一のものとして維持されていることこそが、ソフトウェアをつくる人の観点からいえば本質的なのである。逆に、アプリケーションソフトウェアのコピーについて著作権法に

基づいて非難する人は、一貫性を欠いているということができる。ソースコードを伴わないアプリケーションは、たんなる機械の部品なのである。

このコピーの概念と、次の「保証・無保証」の概念と は、一見本質的関係がないように思われるかもしれな い。しかし、保証するということは、製品の本質的仕組 みについて、いわば専門家のみが責任をもち、カバーし ていくという立場である。それに対して、無保証である ということは、そのソフトウェアがどのようなもので あるかという内的性質をソースコードの形で明らかに するとともに、引用にもあるように、そのソフトウェア の著者たちが「自分たちを守る」ことになるのである。 この点は、実は、ソフトウェア一般がもつ重要な性質で ある。すなわち、ソフトウェアは、判断を支援するだけ ではなく、それ自身が判断をくだす。もちろん、そのと き、機械にたいしてもまた、そのソフトウェアの著者に 対しても責任を負わせることができないということは すでに確認した通りであるが、さらに、ソフトウェアに は完全であるということが不可能であるということも 指摘できる。すなわち、その働きは、そのソースコード によって規定されている内的性質だけでなく、機械と状 況に依存する。ソースコードを提供してあるということ は、少なくとも責任に範囲について事前に自分の側を限 定していることになる。しかし、まさにそのことによっ て、機械と状況という偶然に依存する原因による使用者 の側での被害についての責任を免れることになるであろ う。 しかも、その偶然は、最終的使用者と作者との中 間に、場合によれば善意をもってそのソフトウェアを改 良した人がいることによって生ずることすら有り得るか らである。親切で付け足した機能が実は、予測できない 被害を生むということは実際に可能であろう。

しかし、そのような責任に対する事前の防御という立場は、実はこの引用全体の主旨からいうならばある。味で首尾一貫しないものがある。なぜならば、それは、製品による事故に関する製造者責任という観念を前提しているように思われるからである。ソフトウェアはまさにそのような意味での製品という観点からは律することができないものなのである。コピーということに関する洞察があったにもかかわらず、この点においては、現代の社会に生きて行かなければならないという妥協をせざるをなかったのである。

しかし、より重要な問題は、はたしてソフトウェアと いう「製品」については無保証ということが原則である べきかどうかということである。これに対する解答は それほどむずかしくない。とうぜん、ソースコードを明 らかにする程度に応じて無保証であってよいのである。 そして、GNU の場合には、すべてのソースコードを公 開しているので、完全な無保証も可能であった。そして このことは、専門家の知識という問題に関して、さらに 重要な洞察を導く。すなわち、この議論を一般化するな らば、専門家は、その知識を広く人々に知られるように することによって責任を免れることが可能となる。つ まり、自分達だけが知っているという状況は、専門家に とっては、処世訓的には危険な状態なのである。もちろ ん、このことは、現在までの専門家の知識に関する一般 的了解から考えるならば、きわめて逆説的であるという ことができる。しかし。ソフトウェアというものの出現 はまさに、知識と情報を所有するということの意味を変 えつつあるのである。

「ソースコード」と「変更」ということがこの引用の 中で持つ意義はもはや明きらかであろう。とくに、変更 は、リバースエンジニアリングにもとづくときよりも、 その変更の対象であるソフトウェアの本質ともいえる ソースコードを見たときのほうが完全に近いからであ る。

## GNU の意義

以上のことを要約してみよう。

- GNU のライセンスにおいては、ソースコードが重視される。これは、ソフトウェアが著作物であるということを端的に承認することにほかならない。
- しかし、ソフトウェアは、計算機を構成する部品であり、計算機あるいは計算機を一部として含むシステムの動作は、書籍のようなものとは異なる生活上の意味を持つ。しかし、そのような意味については保証しない。

したがって、ソフトウェアを書くひとびとの創造的な活動を促進することが可能になり、一般に商業目的の製品開発とは異なる位相の態度でソフトウェアを書くエアトウェアを書いてきるようになる。しかし、同時にそのソフトウェアを利用することになるのであり、一般の収入すると利用するような態度でいるわけにはいかない。した見いかできてとなるのであり、一般のよいできてとなるのであり、一般のよいできてとも、短いと見るいか、と見るいかできてとは簡単については明らかにすることができたと考えられる。

#### 複 写 権

## ー 日本複写権センターの発足によせて ―

日本複写権センター 常任理事 神森大彦

## 1. 日本複写権センターの発足

1991年9月30日、学協会著作権協議会(石川六郎会長)、日本文芸著作者保護同盟(大林清理事長)、出版者著作権協議会(小林武彦会長)等13団体が、文化庁指導のもとに、日本複写権センター(近藤次郎会長)を設立した。

日本複写権センターは、著作権者がもっている複写に係る権利を集中的に管理 し、出版物から著作物を複写しようとする者に、著作権者に代わって複写につい て有料で許諾し、集めた複写使用料を著作権者に分配する機構である。

## 2. 複写に係る権利(複写権)

著作権法では、著作物とは、思想または感情を創作的に表現したもので、文芸、学術、美術または音楽の範囲に属するもの(二条一号)、複製とは、印刷、写真、複写、録音、録画その他の方法により有形的に再生すること(同十五号)と定義されている。また、著作権に含まれる権利の一つとして複製権について、著作者はその著作物を複製する権利を専有する(二十一条)と規定している。これで、著作物の複製には、著作権者の許可が必要であることがわかる。

上記の定義によって創作的な表現がないもの、例えば事実の伝達にすぎない雑報及び時事の報道は著作権法でいう著作物に該当しない(十条2項)。また、著作権法で保護される著作物は、日本国民のまたは最初に日本国内で発行された著作物で(六条)、著作権の保護期間は、著作物の創作の時に始まり、著作者の死後50年(五十一条)となっている。

著作権法では、複写権という言葉はでてこない。上記の定義からいえば複製権というべきだが、複製権には録音、録画を含み、音楽に関するこれらの権利については日本音楽著作権協会が昭和15年から権利を行使しているので、混同を避けるためにこれらを除いた複製権を複写に係る権利、略して複写権とよんでいる。

著作権法では、著作権者の許可なしに複製できる著作権の制限条項を設けている。 そのうち複写に関連する条項は、つぎのとおりである。

- ① 私的使用のための複製 個人的または家庭内に限られた範囲で使用することを目的として著作物を使用者が複製してもよい(三十条)。ただし、企業内で複製するときは私的使用とは認められないとの裁判所の判決がある。
- ② 図書館等における複製 政令で定める図書館(大学附属図書館、公共図書館、 文化庁から認定を受けた図書館)が利用者の求めに応じ、調査研究用として 著作物の一部分を複製し一人につき一部を提供してもよい(三十一条)。(以 下、図書館資料等のための複写については省略)
- ③ 学校その他の教育機関における複製 営利を目的としない学校その他教育機関で、教育を担任する者が授業で使用する目的で、用途・部数が著作権者の

利益を不当に害しない範囲で著作物を複製してもよい(三十五条)。

## 3. 日本複写権センター設立の背景

上述のように、著作物を掲載した出版物は、原則として事前に著作権者の承諾なしに複写すると著作権法違反となる。事前に承諾を得ることは実務上煩雑なため、先進18ケ国では国際機関の勧告により、複写権を集中的に処理する方法でこれを解決している。

日本では、文化庁が著作権審議会第4小委員会(林修三主査)を設けて複写権問題を検討し、1976年に著作権の集中処理機構が必要であるとの報告書を出し、引続き著作権の集中的処理に関する調査研究協力者会議(安藤良雄座長)を設けて処理機構の設立手順を検討し、1984年に報告書をだしている。

民間では、文芸、学術、美術、音楽に関連する著作権者団体および学識経験者を交えて、著作権の集中的処理機構設立準備委員会(神森大彦委員長)を設け、処理機構設立に必要な定款・諸規程、著作権者から複写権を受けるための委託約款、複写利用者との許諾契約方法、複写許諾に基づく著作権使用料ならびに徴収した使用料の著作権者への分配方法をまとめた。これに基づき、文化庁の協力のもとに社団法人日本複写権センター発起人会を経て、1991年9月30日にセンター(近藤次郎会長、大林清理事長)の発足をみた。

また、日本複写権センターは、1993年に各国著作権集中処理機構の国際連合であるIFRROに加盟した。

## 4. 日本複写権センターの機能

日本複写権センターは、あらゆる分野の著作権者から、複写に係る権利を集中的に受託し、その出版物の複写を希望する利用者に対して、著作権者に代わって有料で複写を許諾し、集めた複写使用料を著作権者に分配するのが仕事である。このためセンターでは、① 複写に係る権利の委託契約約款(対著作権者用)、

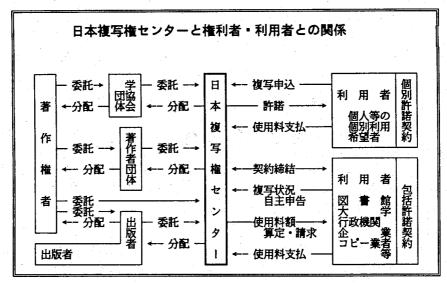
② 出版物の複写利用規程(対利用者用)、③ 各種複写許諾契約書(対利用者用)、④ 複写使用料分配規程(対著作権者用)をまとめた。このうち、②、③は利用者と関係が深いので、経団連の好意で同産業技術委員会知的財産問題部会に複写問題ワーキンググループ(宮川隆泰主査)を設け、利用者の立場で検討に参加してもらい、逐条審議して決定したものである。この審議経過は、月刊KEIDANREN 1992、4にまとめられている。

- センターの構成および機能は、下図のとおりである。

左側の著作権者(著者個人を含む)は、その分野に応じて学協会著作権協議会(理学、工学、農学、薬学、医学に関する自然科学系学協会の団体)、著作権者集団(文芸、脚本、美術、写真に関する著作者の団体)、出版者著作権協議会等の出版者集団(書籍、雑誌、図書、新聞の出版者の団体)が、それぞれ著作権者から複写権の委託を受け、これをセンターに再委託している。

右側の利用者は、センターと③の複写許諾契約を済ますことで、②の複写利用 規程に決められた範囲で、複写を自由に行うことができる。利用者は複写形態に 応じて、次の中から契約方式を選択できるようになっている。

- (1)個別許諾方式 利用者が出版物を複写するにあたって、その都度センターの許可を求め、許可を受けたものについて1ページ2円を払う方式
- (2) 実額方式 利用者が許諾契約を結び、出版物からの複写をすべて記録し、 センターに事後報告して1ページ2円を支払う方式
- (3) 定額調査方式 センターが独自の方式で利用者の複写実態調査を行い、 それに基づいて年間複写量を推定し、年間複写使用料を決める方式
- (4) 簡易方式 利用者の複写実態、業態等を勘案して年間複写使用料を決め て許諾契約を結び、出版物からの複写記録の報告はしない方式で、次の4 種のうちから一つを利用者が選んで契約できる
  - 1)利用者が独自に複写の実態調査を行い、その結果に基づき年間複写量を 推定し、年間複写使用料を決める
  - 2)年間複写使用料=複写機台数 X 2 5 0 0 枚 X 2 円



これらの方式のうち、(1)、(2)、(3)の方式は、アメリカ合衆国でも適用されており、特に(3)の方式が主流となっている。しかし(3)の方式は、各社について事前の複写実態調査を必要とし、複写権処理機構の設立当初に当たっては、各社の協力を得ることが困難と判断されたので、(4)の簡易方式を導入することになった。この方式は、著作権の集中的処理機構設立準備の段階に行った複写実態アンケート調査結果を参考にして立案された4)式が基本になっている。ただ審議の最終段階で、利用者の選択の余地を残すために、他の1)、2)、3)の方法が追加された。

## 5. 日本複写権センターと海外センターとの関係

現在、諸外国では、次の複写権センターが活動している。

Agenzia Italiana dei Diritti di Riproduzione delle Opere a Stampa (AIDROS), Italy

Pictures, Words, Printed Music-Joint Copyright Organization (BONUS), Sweden

CANADIAN Reprography Collective (CANCOPY), Canada

Centre Français du Copyright (CFC), France

Centro Espanol de Derechos Reprograficos(CEDRO), Spain

Copy-Dan, Denmark

Copyright Agency Limited (CAL). Australia

Copyright Clearance Center, Inc. (CCC), USA

The Copyright Licensing Agency Limited(CLA), UK

Copyright Licensing Limited(CLL), New Zealand

Fjolis, Iceland

Kopinor, Norway

KOPIOSTO R.Y., Finland

Literar-Mechana, Austria

Pro Litteris. Switzerland

Stichting Reprorecht(SR), The Netherlands

Verwertungsgesellschaft WORT (VG Wort), Germany

これらの機関は、複写権センターの国際連合であるInternational Federation of Reproduction Rights Organisations (IFRRO)に加盟し、その国際協力は各国別に内国民待遇で実施することになっている。目下、アメリカ合衆国、イギリス、ドイツとの協力協定締結の交渉を進めているが、日本の1ページ2円の複写使用料は、国際価格の1/10以下だとの強い非難がある。一方、日本の出版物の複写利用規程第4条(2)エには、著作権者が特別な条件を表示している出版物の複写はその条件に従うことが規定されており、特別料金を表示している雑誌等もあるので、海外からはこの規定で各国の価格を主張されるかも知れない。

#### 6. むすび

日本複写権センターは、実務を取り始めてから2年が経過し、その間、複写権の存在と契約について、資本金約1億円以上の企業約4万社に対して書状を送り、日本全国で38回の説明会を開催してその広報に努めた。その結果、この不況時代にも拘らず3000件を越える契約をいただき、1億3千万円強の複写使用料を集めることができた。これで一応の基礎が固まったものとみて、平成6年度は事務局強化、官公庁との契約の促進、社団法人化および国際協力の推進をはかることが決まっている。

## 情報化学部会長になって振り返る4半世紀 お茶の水女子大学理学部情報科学科 細矢 治夫

このたび、大沢さんの後を受けて部会長の役を引きつぐことになりました。この部会は 部会長があれこれ指図をしなくとも、いろいろな小委員会やグループで活発な活動が続け られているので、ここで私の小さな抱負を述べるよりは、私自身がこれまで「情報化学」 にどのように関わってきたかを、ご参考までに書いてみようかと思います。

1969年にお茶大に赴任したときは、理学部化学科の助教授でした。不完全講座の助教授1人だけの部屋です。林子平は「六無斎」で、「親もなく、子なく、妻なく、版木なく、金もなければ、死にたくもなし。」と書いていますが、私の入ったところは研究室とは名ばかりで、版木を除いた「五無斎」でした。それまでは、東大の物性研究所で Dr. をとるまでの5年間、理化学研究所で5年間、化学反応の中間体の構造を電子スペクトルの測定と半経験的分子軌道法計算で研究していました。しかし「五無斎」の状態で、本家と同じ専門の店を出すのはとてもできない。そこで2年位は俗世間を離れ、仙人になったつもりで新しい商売を探そうと考えました。

いろいろとネタ探しをしているうちに、飽和炭化水素の構造と沸点の相関関係について、 学部の学生時代に書いた古いメモ書きが出てきました。そこで考え出したのがトポロジカ ルインデックスです。討論会や研究会では面白がって聞いてくれても、論文になるとそっ はを向かれたり、けむたがられたりでさんざんでした。論文を書くたびに喧嘩をしていま した。何しろ私自身も、自分のやっていることがグラフ理論だということを最初は知らな かったのだから、伝統的な化学の人からは気違い扱いされても仕方がなかったという時代 です。それに比べると、今はどんなに突拍子もないことを若い人が言い出しても、気違い だとは誰も言わない、幸せな時代です。ともかく最初の論文は 1971 年に Bull に載りまし た。最近は調べていませんが、おかげさまで 200 報以上に引用されているようです。ま た、そのときに考えた Japanese English の topological index という言葉は、最近はQSAR 以 外の世界でも普通名詞として使われるようになっています。とにかくこれ以来、しこしこ とかたくなにグラフ理論に凝り続けているうちに、内外に同好(同病?)の士が少しずつ 現われて、1985 年には International Society for Mathematical Chemistryという学会をつくる というところまで来ています。ところがこのグラフ理論という代物は、ただ大勢の人が寄っ てたかってやれば、素晴しい進歩が望めるというものでもありません。この学会の雑誌と して 1987 年から Journal of Mathematical Chemistry をスイスの出版社から出しているので すが、グラフ理論が多すぎては売り上げが伸びないという理由で、現在ブレーキがかって いる始末です。

話を1970年頃に戻すと、当時東大大型計算機センターの助手だった国井利泰氏(現会津大学学長)がしきりに情報科学の宣伝をしていました。毎週何曜日かの夕方、東大理学部化学教室の藤原鎮男先生の研究室に情報化学の勉強会に通いました。国井氏の他に山本毅雄、後に、石塚英弘、根岸正光の諸氏なども顔を出すようになりました。この頃から国井氏は、お茶大に情報科学科をつくれと勧めてくれたのですが、機は熟していませんでした。国立で理学部に情報科学科をもっているのが現在8大学(工学部系で情報工学科に類するものはほぼ50大学)ありますが、それも東京工大が1974年、東大が1975年の発足です。実にそれから20年近くも経って、わがお茶大に情報科学科ができ、それに自分が深く関わるとは思いもよりませんでした。

1976年に、「情報システムの形成過程と学術情報の組織化」という文部省の大特定研究班が発足しました。リーダーは猪瀬、北川、鳥内などのそうそうたる方達です。幹事の田中一先生(北大物理)が、鬼軍曹のようにこわかったのを今でも覚えています。研究会に出られないときには、直々に電話でお許しをもらわなければ次の時に首を切られるかも

知れないという雰囲気でした。それでも私は、当時としては最新の、スーツケース大のモデム付き端末を島内先生に買っていただき、自宅の電話から東大の計算機を呼び出して、CAS を引いたりして御機嫌でした。そのときに島内先生から、当時北大の大野公男氏にお声がかかり、量子化学関係の文献データベース作りのグループに取り込まれました。Quantum Chemistry Literature Data Base (QCLDB) の始まりです。大野研では、柏木浩、冨樫雅文の両氏が、後に、田中晧氏が支えてくれていました。その当時は他のグループのデータベースに比べて見劣りするような感じでしたが、1978 年以降の世界中の ab initio 計算の論文のデータベースの刊行を Elsevier が引き受けて以来、今日までこのプロジェクトは続いております。大野先生が北大を辞められた1991 年以後は私が代表を引き継いでおりますが、このように息長く来れたのは、分子科学研究所という拠点の存在や奈良教育大の山辺信一氏他多数の仲間の強力な共同作業があってはじめてできたことであります。毎年暮れに出る、Journal of Molecular Structure の THEOCHEM の1 冊を編集するために、分子研に1 週間ほど夏休みに合宿もしています。その大部分の時間は、大勢で分担収録したデータの中の虫潰しにかかってしまいます。現在もっと能率のよい方法に乗り換えようと、長嶋雲兵氏が中心になって検討をしています。

また話が戻りますが、1970年代の初めの頃、日本化学会の方でもいろいろな人やグループが、情報化学や化学情報の研究に名乗りをあげ初めました。しかし発表の場所がないというので、宮城教育大(当時)の佐々木慎一氏が中心となり、1978年の12月18と19の両日、日化の講堂で「化学と情報に関する討論会」を開きました。関東支部の主催にしたので、私が形式的な代表になりました。当日、果たして何人参加してくれるか、せいぜい2、30人ではないかとやきもきしましたが、50人以上の人が集まってくれて、夜の懇親会も盛り上がりました。その時の会場は駿河台下の小さな赤提灯の2階で充分でした。しかし世間の情報に対する眼は依然として冷く、「情報は男子一生の仕事ではない」などという陰口をいう奴がいると、米田先生達と悲憤慷慨したものであります。島内先生は亡くなられましたが、湯川泰秀先生には上の方で随分頑張っていただき、感謝しております。なお、この討論会は、3回目からは「情報化学討論会」に格上げとなり、佐々木先生が実行委員長をされた豊橋での第5回からは、藤田稔夫先生の「構造活性相関シンポジウム」と一緒になり、今日に至っております。この頃までのこのグループの研究成果は、化学総説のNo.18「情報化学」(1979)や、岩波講座現代化学第15巻「化学と情報」(1980)等にまとめられております。

化学者の眼は冷たかったが、千原秀昭氏の肝いりと化学会のバックアップで化学情報協会ができ、CAS の仕事を中心に活動を始めました。私の研究室で修士を修えた本山(現佐藤)明子さんがそこに入った 1977 年には、未だ4、5名のスタッフしかおりませんでした。化学の研究の世界に入るか、未知の情報の世界に首をつっこむか、彼女も悩んだようですが、修士出のほやほやでよく CAS の本拠地へ一人で交渉に行けたものだと、今更ながら感心しています。

それから後、情報化学は一応の足取りで一歩一歩は進んでいるようです。1979 年 12 月にハワイで、ACS/CSJ Chemical Congress 第 1 回が開かれ、ACS の 2 部会、CHIF (Chemical Information)、 COMP (Computers in Chemistry) と共同のシンポジウムが藤原鎮男先生の音頭取りで成功を収めました。その直前には日本化学会の講堂で、「化学に於ける情報処理」ーシステムとその利用ーという講習会が開かれ、盛りあがりました。1983 年 4 月の京都の日本化学会年会では、情報化学部会が正式に名乗りを上げました。その時百数十名だった会員数も現在は 720 名、法人会員 80 社にまで増えています。私の大学の理学部にも情報科学科が 1990 年にでき、私自身も何時の間にかそちらに移っていました。今年の 4 月には大学院修士の情報科学専攻が、ようやく動き出しました。しかしご覧のように平成 6 年度の国家予算が成立していないので、入学試験等などの実務は暫定予算でやったのです。去年の 1 年間は、そのために文部省の設置審にかける膨大な資料づくりに振り回

されました。自分はこれこれの理由で情報科学専攻の教官の資格があるのだ、などという 書類もつくらされたのです。それにかぶせて、情報科学科の1期生の就職の世話にも巻き 込まれました。更に、1期生が卒業して半年経つ今年の秋にやっと、情報科学科の入る建 物が完成します。お茶大で仙人になろうと思った4半世紀前の自分と比べて、感無量とい うより、あきれている今日この頃ではあります。不平不満は山ほどありますが、少なくと も私の身の回りにおける情報関連の環境もがらりと変わりました。21世紀初めの私の定年 まで少しは間があるので、第2の研究人生をここで始めることができるというのは有難い ことです。

自分の好きなことを勝手にやっているうちに、世の中はずんずんと変わって来ています。情報という世界の周辺をうろうろしていただけで、何も特別なこともしていないのに、部会長をおおせつかってしまいました。上に名前の出なかった人も含めて、情報の関係でお世話になった先生方や仲間達への御恩返しをする積もりでやって行きたいと思います。まわりを見回せば、関連の学会として、CBI研究会、JCPE、情報知識学会、化学ソフトウエア学会などが次々に名乗りを上げています。どういう訳か、私はこの全部に首を突っ込んでいますが、そういう人は私の他にも大勢いるようです。つまり、これらの学会の集合に対するANDが大きく、ORが意外に小さいのです。これが問題なのです。まだ世間(化学者集団)の眼は、情報化学の方にまともに向いてはいないのです。この人達の眼をどうやってこちらに自然に向けさせるか、或いは強引に向けさせるか、これがわれわれの当面の課題であります。

## 第 17 回情報化学討論会

と き 平成6年11月16日(水)~18日(金)

ところ 全電通ホール(東京都千代田区神田駿河台 3-6),総評会館(東京都千代田区神田駿河 台 3-2-11). J R お茶の水駅下車 徒歩 3 分

主 催 日本化学会情報化学部会

共 催 日本薬学会,日本農芸化学会,日本分析化学 会,日本化学プログラム交換機構

第 22 回構造活性相関シンポジウムと併催 招待講演

力場計算の最近の話題(豊橋技科大)大沢映二 講演申込締切 8月1日(月)必着(郵送のみ受付) 講演申込要領 一件ごとにB5判用紙縦に横書きで次 の事項を記入のうえ,受付確認用の官製葉書(表面 に宛名,裏面に演題を記入)を同封して下記申込先 へ.(a)学会名(情報化学討論会),(b)演題,(c) 発表者・ふりがな・所属(一行に一人ずつ記入,演 者の前に〇印),(d)発表内容の概略(150字程度), (e)希望発表形式(口頭・ポスター),(f)連絡先( 住所・所属・電話番号・FAX番号)

講演要旨締切 9月20日(火) A4判用紙で4枚 と英文要旨半ページ. 執筆要領は講演申込受理後に 送付します.

参加登録費(構造活性相関シンポジウムと共通) 予約(一般) 6,000 円, (学生) 4,000 円. 当日(一般) 7,500 円, (学生) 5,500 円. 講演要 旨集(構造活性相関シンポジウム要旨集と合本) 1 冊を含みます. 講演要旨集の前送を希望される方は 送料として 1,000 円追加. 懇親会 11月17日(木) 18:00~20:30
於 ホテル聚楽(東京都千代田区神田淡路町2-9)
会費 予約6,500円 当日7,500円
参加登録・懇親会予約、講演要旨集前送申込締切10月14日(金)

参加申込方法 申込一人ごとに, B 5 判用紙縦に横書きで, 氏名(ふりがな)・所属・住所・電話番号・FAX 番号・懇親会出欠・要旨集前送希望の有無を記入のうえ, 下記申込先へ. 参加登録費等は郵便振替(情報化学・構造活性シンポジウム、00160-0-718662)にて締切日までに.

演題申込・参加予約申込・問合わせ先

〒113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学薬学部 医薬分子設計学教室(担当 板井・富岡・杉森) TEL (03)3812-2111 内線 4758 FAX (03)5689-0464 電子メール:sar94@f.u-tokyo.ac.jp

## 第6回情報化学講習会

ーひらけゆく巨大生体分子計算の最先端ー

主催 日本化学会情報化学部会

日 時 94年12月12日 (月) 10時00分から

会 場 日本化学会 講堂 (東京都千代田区神田駿河台1-5) 〔交通〕JR・地下鉄丸の内線"御茶の水"駅下車5分

生体分子の計算は、化学、生化学、薬学等の重要な方法としてすでに広く応用されていますが、巨大分子複合体、分極を含んだ高精度なエネルギー関数、巨大系に対する量子化学計算、長距離相互作用、熱力学的な諸量の算出等に関して、現在、さらに大きな発展が示されつつあります。このような最先端の研究を行っている新進の研究者たち自身によって、受講者の学習の貴重な足掛りになるような、分かりやすく有意義な講習を行います。

## 清輔 汽寅 75分(講演65分+質疑応答10分)

- 2. <u>11:20~12:35</u> 電荷移動効果を陽に考慮に入れた新しい分子動力学法 —水中におけるプロトン輸送を例に— 基礎化学研究所 **ノン木公 山奇 上こ 村**封
- 3. <u>13:20~14:35</u> 誘起分極をとりいれたパラメータと二分子膜の計算 基礎化学研究所 ロフリー **食**質 子
- 4. <u>14:40~15:55</u> 実験装置としての"非経験的"分子動力学シミュレーション 蛋白工学研究所 **済 原 添え た念**
- 5. <u>16:00~17:15</u> 分子動力学シミュレーションによる生体分子の溶液構造解析 北里大学薬学部 **ノ** 上二里子 **化 ※** ――

□ 参加費(テキスト代込):	
部会員10,000円、日化会員15,000円、非会員20,000円、学生 4,000円。	
(勤務先が①法人部会員:部会員扱い〔部会団体10,000円〕、②日化法人会員(15口以」	E)
:日化会員扱い〔日化団体15,000円〕。当日徴収。都合が悪くなった方は代理人にて出席	舌原
います。	
□ 参加申込締切:定員(100名)になり次第。	
- Carallaga and Carallaga	93
□ 参加申込方法:「第6回情報化学部会講習会申込書」と標記し、①参加者氏名、②年齢	命、
③勤務先、④連絡先(所在地・郵便番号・電話番号・FAX番号)、⑤会員種別・参加費	曼、
を明記のうえFAXにてお申込み下さい。	3
그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그	

□申込先:101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 日本化学会情報化学部会 (電話03-3292-6163 FAX 03-3292-6318)

# ワークショップ「コンピュータによる有機合成経路探索」開催案内

主 催 日本化学会情報化学部会

共催 CHEMICS研究会、TSCクラブ

協 賛 日本化学会東海支部

後 援 豊橋技術科学大学

開催日時

平成6年8月24日(水)10:30より

開催場所

豊橋サイエンスコア

〒441豊橋市西幸町字浜池333-9 TEL 0532-44-1111

交通手段

申込先

問合せ先

バス;豊橋駅前 "3番のりば"天白団地・藤並動物園行きサイエンスコア下車(25分)

タクシー;15分

参加申込締切 8月17日(水)。定員(80名)なり次第。

プログラム 10:30	開催挨拶	佐々木 愼一	(豊橋技術科学大学学長)	
10:40	講演 1.		構造による反応データーベースの (富士写真フイルム㈱足柄研究所	
11:10	2.	SIMSUP-MB 髙畠 哲彦	(住友化学工業㈱有機合成研究所	<b>斤)</b>
11:40	3.	化学反応データベー 山口 裕樹	- スシステムSYNLIB (長瀬産業㈱機器システム室)	
	昼 食(12:10	~13:30) AIPHOS, RE	ACCS,SYNLIB のデモを行ないます	F
13:30	<b>4.</b>	反応情報検索~図書 岸本 隆太郎	事室に出掛ける前に (MDL Information Systems,Inc	)
14:00	5.	SECS 〜知識ベース 谷中 幹郎	の構築について (呉羽化学工業㈱生物研究所)	
14:30	6.	有機合成設計システ 船津 公人	ームAIPHOS (豊橋技術科学大学知識情報工学	<b>学系</b> )
	休 憩(15:00~	16:00)及びデモ …		
16:00	<b>7</b>		と者がコンピュータに期待するこ (九州大学有機化学基礎研究セン	
16:40	閉会挨拶	吉田 元二	(住友化学工業㈱)	No.
	懇親会(16:50~	~18:00)		
	主催、共催団体 2、00	の会員(H本作会員、CH 0円/人。 参加費	EMICS研究会員、TSCクララ会員)及び学生に は当日申し受けます。	は無料。
懇親会た	2、000円/ だきます。懇親	人。講演終了後行な 会参加費は当日申し	います。申込時に参加の有無を ン受けます。	ご連絡い
中込方法 参	葉書またはFA ∻加有無 を明記	Xで①氏名②勤務第 の上お申込下さい。	た③会員種別④連絡先(TEL/FAX)	⑤懇親会

研究会事務局(TEL 0532-44-1111, FAX 0532-44-1122)

〒441豊橋市西幸町字浜池333-9 ㈱サイエンス・クリエイト内CHEMICS

〒441豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1 豊橋技術科学大学知識情報工学系助教授

第22回構造活性相関シンポジウム

と き 平成6年11月16日(水)~18日(金)

ところ 全電通ホール(東京都千代田区神田駿河台 3-6), 総評会館(東京都千代田区神田駿河 台 3-2-11). J R お茶の水駅下車 徒歩 3 分

主 催 日本薬学会医薬化学部会

共 催 日本化学会,日本農芸化学会,日本農薬学会,構造活性相関懇話会

第17回情報化学討論会と併催.

#### 招待講演

The Use of Peptidomimetic SAR in the development of Nonpeptide Leads (DuPont Merck) Joe Eyermann 他 1、 2名を予定

発表形式 口頭 (25 分・15 分) ・ポスターセッション (演題申込時に指定)

講演申込締切 8月1日(月)必着(郵送のみ受付)

- 講演申込要領 一件ごとにB5判用紙縦に横書きで次の事項を記入のうえ,受付確認用の官製業書(表面に宛名,裏面に演題を記入)を同封して下記申込先へ.(a)学会名(構造活性相関シンポジウム),(b)演題,(c)発表者・ふりがな・所属(一行に一人ずつ記入,演者の前に〇印),(d)発表内容の概略(150字程度),(e)希望発表形式(口頭25分・口頭15分・ポスター),(f)連絡先(住所・所属・電話番号・FAX番号)
- 講演要旨締切 9月20日(火) A4判用紙で4枚 以内と英文要旨半ページ. 執筆要領は講演申込受理 後に送付します.

参加登録費(情報化学討論会と共通) 予約(一般)

6,000 円, (学生) 4,000 円. 当日 (一般) 7,500 円, (学生) 5,500 円. 講演要旨集(情報化学討論会要旨集と合本) 1 冊を含みます. 講演要旨集の前送を希望される方は送料として 1,000 円追加.

懇親会 11月17日(木) 18:00~20:30 於 ホテル聚楽(東京都千代田区神田淡路町2-9) 会費 予約6,500円 当日7,500円 参加登録・懇親会予約申込締切 10月14日(金) 予約申込方法 申込一人ごとに, B5判用紙縦に横書 きで,氏名(ふりがな)・所属・住所・電話番号・ FAX番号・懇親会出欠・要旨集前送希望の有無を 記入のうえ,下記申込先へ.参加登録費等は郵便振 替(情報化学・構造活性シンポジウム、0016 0-0-718662)にて締切日までに.

〒113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学薬学部 医薬分子設計学教室(担当 板井·富岡·杉森) TEL(03)3812-2111 内線 4758 FAX (03)5689-0464

電子メール:sar94@f.u-tokyo.ac.jp

演題申込・参加予約申込・問合わせ先

# 化学ソフトウェア学会年会「'94研究計論会」

主 催 化学ソフトウェア学会

共 催 日本化学会、日本化学会情報部会、日本分析化学会、JCPE、

CBI研究会 他

後 援 苫小牧工業高等専門学校 他

開催日時 1994年8月27日(土)午後、28日(日)全日

会 場 苫小牧工業高等専門学校 図書館

所在地 **〒**059-12 苫小牧市錦岡443

主 題 化学の研究・教育におけるコンピュータの利用

懇親会 8月27日(土) 18:00~19:30 会場 苫小牧ステーションホテル

参加申込 予約参加申込は7月30日(土)締切(必着)

郵便またはFAXで、氏名、勤務先、住所、電話番号、FAX番号、懇親会出席の有無を記入の上、下記連絡先宛てに申し込み下さい。

予約参加登録 本学会会員 3,000円 共催学会会員 4,000円

一般 5,000円 学生

1,500円

当日参加登録(予約なしの場合、予約参加登録金に1,000円加算します。

懇親会費 4,000円(すべての会費は当日会場にてお支払い下さい。)

連絡先 〒059-12 苫小牧市錦岡443 苫小牧工業高等専門学校内

化学ソフトウェア学会年会実行委員会

委員長 佐久間 哲郎(苫小牧高専校長)、担当理事 笹村 泰昭

(TEL) 0144-67-0211 (FAX) 0144-67-8026

# プログラム

第1日 8月27日(土) 13:00-16:20 受付 (12:00)

実行委員長挨拶 佐久間哲郎(苫小牧高専校長)

(13:00)

一般発表 5 分間概要説明(口頭発表) (13:00-13:40)

デモンストレーション (13:50-15:00)

101 パソコン用「新・化学用語辞典」の作成

(苫小牧高専) 山口和美、〇野村和馬、笹村泰昭、(電通大)山崎 昶

102 LAN上でのCALプログラム (2)

ーパソコンアニメーションによる有機化学反応機構の学習 – (苫小牧高専)山口和美、〇佐々木優、笹村泰昭、藤本茂樹、

(モンクトン大) B. T. NEWBOLD

103 ビデオ動画を取り込んだ電子出版物の試作-IRとGC分析法-

(福井高専) 吉村忠与志、〇中林里見、林 義了、藤上義弘、 (苫小牧高専) 笹村泰昭

104 表計算データのCAI 教材化プログラム (県立新潟女子短大) 本間善夫

105 化学CADソフトの試作

(芝浦工大) 〇神長京子、重村賢次

- 106 フロー系における分散および拡散理論のコンピューター解析 (立教大理) 成澤芳男、〇宮前雄一
- 107 融解液結晶成長に関する基礎的シミュレーション用Windows アプリケーションの開発

(埼玉大工) 〇野口文雄、三田村 孝

108 拡張DLAモデルによる薄膜生成過程のシミュレーション-3次元への応用 (阪府大工) 山本真裕、小西祥一郎、(大阪高専)戸田与志雄、 (阪府大工) 〇宮田 尋

記念講演 マルチメディアのシステム構築について (15:20-16:20) (北海道ナショナル情報特機(株)) 榊原 敦

懇親会 苫小牧ステーションホテル

(18:00-19:30)

第2日 8月28日(日)

(9:30-16:00)

一般発表 5 分間概要説明(口頭発表)

(9:30-10:10)

デモンストレーション

(10:20-11:30)

201 スーパーパソコン上の分子計算環境

(アドイン研) 〇上猶 稔、(国立衛試)中野達也、神沼二眞

202 INDO/S法計算の為の支援プログラム

(兵庫教育大) 〇木原 寬、江川嘉一、橋本將一

203 X線結晶構造解析システムUNICS□のパーソナルコンピューター・ ワークステーションへの移植

(鳥羽商船高専)○作田 誠、(豊橋技科大)宮原 明

204 岩石鉱物の構造式算出プログラム

(早稲田大教)木ノ内嗣郎

- 205 パソコン通信を用いた化学の講義の可能性 (姫路工大工) 〇熊谷 哲、西岡 洋
- 206 電気化学測定システムに於けるWindowsアプリケーションの開発 (東京高専)西宮辰明、〇瀧 源志郎、(福井高専)吉村 忠与志
- 207 パソコン教材のビデオフロッピーへの取り込みプログラムの開発

(苫小牧高専) 〇小鹿正夫、笹村泰昭、宇野克志

208 LAN上でのCALプログラム(1) - 英単語の学習 - (苫小牧高専) 〇尾田智彦、藤本茂樹、山口和美

休憩 (11:30-12:30)

総会および表彰式 (12:30-13:20)

授賞講演 (13:20-14:10)

一般発表5 分間概要説明(口頭発表)(14:10-14:55)デモンストレーション(14:55-16:05)

209 NMR解析演習のためのCAIシステム (日大生産工) 〇杉山邦夫、佐藤正和、津野 孝

- 2 1 0 二次元核磁気共鳴スペクトルによる分子構造の解析 (その 2) (山形大教) 阿部昭吉
- 2 1 1 最適化有機化合物座標データ集の補充について (函館高専)長尾輝夫
- 2 1 2 分子の電子図鑑の研究開発 (4)-生理活性物質編-(香川医科大学) 獅々堀 彊
- 2 1 3 追記型レーザーディスクを用いたCGアニメーションの作成 (放送大東京第一学習センター)〇木戸冬子、東千秋、 (埼玉大工)時田澄男
- 2 1 4 テトラフェニルビフェニルジアミン類の分子シミュレーション (放送大東京第一学習センター) 〇時田那珂子、東千秋、 (埼玉大工) 時田澄男
- 2 1 5 糖・脂質モデリングシステムの開発 (群馬大工)〇中田吉郎、滝沢俊治、矢吹貞人、平井光博
- 2 1 6 S U N ワークステーションによるタンパク質立体構造データベースの 検索・図示システム

(姫路工大工)○宇野 健、山名一成、中野英彦

2 1 7 構造情報をもつ副作用データベースの開発 (東海大)平山令明、(国立衛試)長谷川 武、山本美智子、〇中野達也、 山本 都、神沼二眞、(アドイン研)向井礼子、上猶 稔

# 第5回計算化学サマーセミナー

- 主 催 日本化学プログラム交換機構・日本化学会
- 日 時 7月13日(水)~7月15日(金)の2泊3日
- 場 所 静岡県伊豆高原・ホテル伊豆高原
- 主 題 「分子力学計算の最前線」(講演者は交渉中)
  - 1. 分子力学法の最近のトピックス(豊橋技科大)大沢映二
  - 2. 有機反応論への応用(横浜国大工)広田 穣
  - 3. 有機合成化学への応用(広大理)深沢義正
  - 4. 薬剤と DNA のインターカレーション (群馬大教養) 中田吉郎
  - 5. 薬物分子の活性配座決定(北里大薬)広野修一
  - 6. 機能性ペプチドの分子設計 (大工大工) 岡 勝仁
  - 7. 高分子設計への応用(阪大理)田代孝二
  - 8. 大環状分子の配座解析 (豊橋技科大)後藤仁志
  - 9. 高分子材料への応用(帝人)青木昭宏
- 定 員 100名(先着順、満員になり次第締切)
- 参加費用 JCPE 個人会員25,000円, 日本化学会員・JCPE 団体・賛助会員35,000円, 非会員55,000円(宿 泊費等一切を含む)

申込方法 住所・所属・氏名・電話番号・会員種別を記入の上, 郵送またはFAXにてお申し込み下さい。 申込及び問合先 〒113 東京都文京区本駒込6-25-4 中居ビル 化学情報協会内 日本化学プログラム交 換機構 電話 03-5978-3622 FAX 03-5978-3600

注意。参加申し込みを受け付けた方には請求書を送りますので、それから参加費用を振り込んで下さい。

# SUNワークステーションを用いたMOPAC実習

- 主 催 分子設計研究会
- 共 催 日本化学会、日本化学会情報化学部会、神奈川大学理学部、他。
- **会 期** 8月5日(金)、6日(土) 9時半~18時
- 会 場 神奈川大学(平塚キャンパス) 理学部。

JR「平塚 | 駅から神奈川大学行きバス30分。または小田急「泰野 | 駅から神奈川大学行きバス20分。参加申込者には別途詳細な案内を 送ります。宿泊の必要な方には、宿泊場所をご紹介いたします。

- 参加申込締切 7月25日(月)定員100名。越えた場合は9月上旬 に追加開催し、日程は参加申込者に連絡します。
- 実習形式 1人1台SUNワークステーションを使用しテキストに従って 実習します。講師はミドリ十字井上佳久氏。フロッピーで自分で計算 したいものを持参してもらっても結構です。参加者には予め資料を配 布し、予め入力データを作成できるようには努めます。
  - (1) 簡単なUNIXコマンド、viの実習(1時間)、
  - (2) 入力ファイル(Zマトリックスを含む)の作成、
  - (3) 構造最適化と出力ファイルの見方、
  - (4) 分子軌道の説明、 (5) 振動解析、
  - (6) エネルギー分割、
- (7) 反応の遷移状態、
- (8) 溶媒効果COSMO法。 を予定しています。

参加費 共催会員:一般4万円、大学官公庁8千円、学生4千円。 会員外:一般5万円、大学官公庁1万円、学生5千円。 分子設計研究会会員:事務局にお問い合わせ下さい。

- 参加申込方法 用箋に「MOPAC実習申込」と題記して、(1)氏名、
  - (2) 勤務先、(3) 連絡先、(4) 送金方法を明記し、参加費を添 えてお申し込み下さい。送金方法は現金書留または銀行振込(さくら 銀行神保町支店普通預金No.5079325。口座名分子設計研究会)をご利 用下さい。振込手数料を引いてご送金下さい。
- 申込先 〒101東京都千代田区三崎町2-18-5株式会社日制内、 分子設計研究会事務局。tel:03-3263-4645, fax:03-5275-1466。

# 化学者・生化学者のためのLAT<sub>E</sub>Xパソコンによる論文作成の手引 -

# 藤田 眞作 著 東京化学同人

情報化学部会に上記の著書が出版社から寄贈されました。著者の藤田 眞作 氏(富士写真フィルム)は当部会の総務幹事として活躍されております。この著書は第1部が基礎編,第II部が応用編となっています。以下に目次を掲げます。

# I 基礎編

- 1. LaT<sub>E</sub>X とは
- 2. LaT<sub>E</sub>X に触れる
- 3. LaT<sub>E</sub>X に慣れる
- 4. 文字と記号
- 5. 数式
- 6. 文書の体裁
- 7. 表組
- 8. 表, 図, スキーム
- 9. 化学環境
- 10. 構造式の出力
- 11. 文献の引用

# II 応用編

- 12. マクロと箱
- 13. 強調のための環境
- 14. 箇条書のための環境
- 15. 数式環境のカウンター
- 16. 化学用スタイルファイル
- 17. ファイルの分割
- 18. 数式の書き方・上級編
- 19. 文献データベース
- 20. PC-98 とMac のデータ共用
- 21. SMGL & LAT<sub>E</sub>X

付録としてフロッピーディスクが付いています。1993年11月15日の発行で、価格は4800円です。なおこの寄贈図書は日本化学会館の図書館に配架しておりますのでご覧下さい。

編集委員会

# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

コンピュータによる有機合成経路探索 特集号

日本化学会情報化学部会 Volume 12, Number 4 July 1994

# 目 次

特集:コンピュータによる有機合成経路探索
「コンピュータによる有機合成経路探索」の特集にあたって 船津 公人 2
SECS-知識ベースの構築について 谷中 幹郎 5
FORTUNITS-虚遷移構造による反応データベースの開発 藤田 眞作 9
有機合成ルートデザインシステムSYNSUP-MP ······ 高畠 哲彦 13
REACCS - 図書室に出かける前に 岸本隆太郎 17
化学反応データベースSYNLIB · · · · · 山口 裕樹 21
有機合成設計支援システムのCASINOについて 田辺和俊・内丸忠文 25
有機合成設計システムAIPHOS 船津 公人 30
部 会 記 事
第17回情報化学討論会 案内
第6回情報化学講習会一ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端 案内
ワークショップ:コンピュータによる有機合成経路探索 案内
第6回ケモメトリックスワークショップ 報告
情報化学部会ワークショップ 主催申請要項・開催申請書

# 情集。コンピュータによる自機合成経路探索

「コンピュータによる有機合成経路探索」の特集にあたって

豊橋技術科学大学 船津 公人

コンピュータの持つ特色を有機合成の分野に活用していこう。こうして始まった有機合成設計システムの開発の歴史はかのCoreyのLHASA以来25年を数えた。これと同時に有機合成に関する情報は質量共に日々増加の一途をたどってきた。膨大な情報の中に置かれる有機化学者、そしてコンピュータの普及。最近の反応知識ペースへの新たな注目とともに有機合成設計システムの研究開発は新たな方向に向かおうとしている。この特集では、いまこの主題に対して何が問題となり、何が行なわれつつあるのかを特にわが国の事情を中心に各執筆者に紹介して頂いた。

# 1. はじめに

ここでは、この主題を実現するために有機合成経路探索に対するコンピュータの 利用が現在どのような段階を迎えているのかについて述べることにする。

# 2. 有機合成設計システムの開発の歴史

これまでの有機合成設計システムの開発の歴史を簡単に述べる事から始めよう。 1969年、CoreyらによってOCSS (のちのLHASA) の開発が報告され、計算機による合成経路探索の最初の試みとして驚きと期待の目が注がれた。LHASA が過去の経験や反応例から得た反応規則 (人が一定の約束にしたがって全てをあらかじめ記述する)をもとに、合成標的構造がもつ構造情報を一定の論理によって処理し合成前駆体を提案していく戦略は、コンピュータ上で実現されたretrosynthesis (逆合成)の概念とあわせて有機合成化学者に理解しやすいスマートなものであった。 LHASA 以降のシステムは多かれ少なかれ、この戦略のイメージを受け継いでいると言える。

しかしながら、このようなシステムの場合、格納されている反応規則の質と量によって、得られる結果の満足の程度が支配される。このためこれらの反応規則の記述や集積は練達の合成化学者によってのみ可能だと言えるのだが、ここに大きな問題が存在する。単に反応規則の質と量の問題を解決するといっても、反応規則としての一般性と特殊性の評価をコンピュータ利用以前の問題として処理しなければならない。最近の有機合成の研究分野の細分化とそこで見つけ出される問題の新しさ、そして年ごとに増え続ける反応事例は、人にコンピュータの利用の必要性を感じさせる一方で、その利用の形態を見出すのが困難と思える程多くの反応の解釈や付加情報の取扱いを人に求めるというパラドックスに陥っていると言える。その流れを引くSECSは立体化学に関する取扱いが可能となっているとはいうものの本質的に問題は変わらなかった。

さて、反応規則などを記述した一種のデータベース(ルールベースと呼べるかも知れない)に依存するからすぐに利用の限界に達するのだという観点から、物理化学および数学的手法を駆使したシステム(EROS)などが登場した。このシステムの利点は、これまで考慮されたことのない反応経路も含め、すべての可能性を提案してくれることである。しかしその一方で、提案された反応経路が現実的かどうか、さらにどういう反応条件に目をつければよいかなど有機合成の実行を意識した期待に対しては何の情報も与えてはくれないし、しかも出力される経路が多すぎるという不便さを持っていた。

また、これらの2つの方向とは別に多くの反応事例のデータベース化も積極的に行なわれている。これは謂わば事実が物事の基本であり全てであるとの立場からくるものであるが、当然の事ながらその探索によって具体的で実際的な反応情報を獲得できる恩恵に浴せる。ただ、データベースに収められた事実以上のことは容易には知り得ないという限界にすぐ直面するのは常につきまとう弱みである。最近は、事実そのものの利用もさることながら事実の集合体としてのデータベースからより一般的な反応情報(一般に知識ベースと呼ばれる)を汲み出し、限られた反応事例をより広範に活用しようという考えが現れ始めた。まさに反応知識ベースの研究の展開である。この点に関しては本特集の中にも関連した報告をいくつか見ることができる。

これまで、既存の有機合成設計システムの開発の基本戦略について触れてきた。結局、過去の事例や経験に全面的に依存する経験・情報指向型の戦略によって、新規性には欠けるが実現の可能性の高い反応経路を得るか、あるいはそれを化学の理論とその論理で押し通す論理指向型の戦略によって、実現性という観点での絞り込みは要するが、新規反応の発見を目指すかのいずれかの方向でシステム開発は進められてきたと言える。いずれも有機合成化学者にとっては魅力的要素を持ち合わせている。

# 3. 有機合成設計システムの現在の課題

前節では従来とられてきた有機合成設計システム開発の基本的な戦略について触れた。すべての有機合成反応に矛盾しない反応規則を書き出しコンピュータに記憶

させることは決して容易な事ではないし、すべての有機合成反応を格納したデータベースは有機化学の進歩がつづく限り完成することはあり得ない。したがってこれからは、反応を支配している要因が明確ならばそれらを用い、たとえそれらが明確でなくと、反応事例という事実は事実として、それらをいかに上手に論理指向の合成設計に活用していくかが、現実性を確保しながら新規の有機合成経路を設計してゆくカギの1つとなろう。

最近あらためて有機合成設計にコンピュータを利用しようという気運が高まる中で、先に述べたように、多くのしかし限られた合成反応事例から一般的な反応評価のための情報集合を一定の論理形式で自動獲得してゆく事が大きな関心事となっている。個々の反応事例から最大公約数的な反応情報を抽出し、それらの反応情報を相互に関連づけていく。つまり、多くの事実をその事実の持つ意味は確保しつつ、より高次の知識として集約しようというのである。こうして得られた情報集合体は、謂わば個々の反応事例の上位に位置される一種の知識としての性格を有していることから、その運用プログラムと合わせて知識ベースシステムと呼ばれる。

これまでの有機合成設計システムは、主として過去の経験や事実に依存した経験・情報指向型とそれらを全く排除した論理指向型の2つに大別され、いずれも先に述べたような長所と短所を持つ。ここで両者を統合したシステムが実現できるならば、有機合成化学者にとって、より説得力ある有機合成経路の提案が可能となるに違いない。いまや新たな有機合成設計システムの開発の段階に入ったのが現状といえよう。

本特集では、わが国で新たな有機合成設計システムの開発に実際に携わっておられる方々や市販の大規模反応データベースを取り扱われている方々にそれぞれのシステムの開発の背景、考え方、そして今後の取り組みなどについて解説して頂いた。

呉羽化学工業㈱生物医学研究所 谷中 幹郎

#### 1. SECS

SECS (Simulation and Evaluation of Chemical Synthesis) は、W Todd Wipkeらによって開発された、逆合成の考え方を基にした有機合成経路設計システムプログラムである<sup>1-4</sup>。REACCSのような反応検索システムと異なり、有機合成に於ける strategy,p lanning, substrate control に関する問題解決を目指している。

SECSは基本的にはユーザーとの会話型システムであるが、プログラムの具体的流れ 概要を以下に示す。合成標的化合物が入力されると、perception モジュールにて官能基が 認識され、芳香族性があると自動的に electronic model モジュールにて単純ヒュッケル 分子軌道計算が行われ反応性指数が認識される。ユーザーのオプションであるが 3-D mod el モジュールにてラフな3次元構造を発生し、立体的混み具合を算出する。次いで stra tegy モジュールにて、ユーザーの意図する strategic bond,反応点として利用するべき官 能基等の定義を行い、ALCHEM interpreter を通して transform ライブラリーの検索に進 む。transform ライブラリーはSECSプログラムとは独立のバイナリーファイルであり、 後述する ALCHEM ファイルから SYNCOM コンパイラーによって作成される。ライブラリー はSECSと切り離されている故、本体プログラムに触れずに別途構築が可能であり、ま た ALCHEM 1ステートメント情報を2語64ビットに納めているので検索所要時間も短く メモリー容量も10分の1で済んでいる。各transform には、その反応が起こるための必 要最小限の反応中心構造が記述されている。ライブラリー検索時、合成標的化合物中にそ の反応点が見いだされれば、その transform はヒットして以下に記述されている反応の適 用範囲が吟味(点数調整乃至無効処理)され、問題がなければ manipulation ステートメ ントに従って前駆体を発生する。前駆体は evaluation モジュールにて化学構造整合性が チェックされ、構造矛盾のないものについて、ユーザーの定義した strategy による点数 再調整後出力される。出力された前駆体からユーザーによって次の合成標的化合物が選ば れ、順次一段階づつ解析が進められる。

#### 2. ALCHEM

SECSライブラリーの元ファイルは ALCHEM 言語で記述された ALCHEM ファイル(反応知識データベース)である。ALCHEM 言語は英語的であるので合成ケミストでも容易に学べ、また有機反応に関する化学的事項を記述する表現機能をほぼ完全に備えている。逆合成の考え方から、各反応は reaction に対して transform ということで生成物に着目して記述する。図1に一例を示す。;によって区別される文献の部につづき、transform 名、反応中心部分構造(例のような pattern string 乃至別途定義済み官能基名で記述)、priority(transform の持ち点)、character(SECSシステムでは strategy モジュールとリンクして検索高速化)、適用範囲(立体効果、電子効果等も含み、厳密に記述すれば100行近くに及ぶ場合もある)、manipulation(前駆体を発生)、condition(酸塩基性・温度・酸化還元等の反応条件、SECSシステムでは条件敏感基に対して点数減点乃至保

図1 ALCHEM例	
;;;;; ; Org.Syn.,51,24(1971)	文献
· ;	
ALCHEMTST C(=C)-CH=O/	······ transform名 ····· 反応点部分構造
PRIORITY 60	······ priority
CHARACTER BREAKS CHAIN REMOVES GROUP	character
IF ATOM ALPHA TO ATOM 1 OFFPATH IS AROMATIC ATOM THE BEGIN IF ATOM ALPHA TO ATOM 2 OFFPATH IS AROMATIC (	
SET VALUE 1 TO COUNT (1)	適用範囲
IF VALUE 1 IS NOT EQUAL TO 1 THEN KILL	
DONE IF HALOGEN IS ANYWHERE THEN KILL	
CLEAVE BOND FROM ATOM 1 TO ATOM 2	
ADD O OF ORDER 2 TO ATOM 2 DELETE ATOM 4	manipulation
ADD N OF ORDER 3 TO ATOM 3	
CONDITIONS REDUCING	condition
END	

# 3. 呉羽化学で行ったこと

1981年、当社は伊藤専務(当時)・朝永惇氏の御努力あり、SECSをWipke教授から導入した。筆者は82-83年、別プォルニア大学サンタクルツ校(UCSC)Wipke研究室でSECS関連の仕事を行いSECSの理解を深めて帰国し、当社に於けるSECSシステムの利用普及を図った。有機合成グループに評価をお願いしたところ、"とても実用に供し得ない、もっとアタマを良くして欲しい"ということであった。UCSCで構築したALCHEM transform は約400件であり、企業でSECSシステムを実用化するためには大規模データベースを構築する必要があった。

ALCHEM 知識データーベースは洗練された質が要求され、本来、Merck社やヨーロッパ7 社連合のCASPプロジェクトが行ったように、transform を一つ一つ手書き ALCHEM で 記述するのがベストと思われたが、マンパワーの面で当社では不可能であり、自動構築を 目指した。

反応抄録者に ALCHEM 文法を意識させないように、ALCHEM と1体1に対応した反応抄録フォームを作成し、記述事項を自動的に ALCHEM ステートメントに変換するプログラムを作成した。入力するべき文献として何を選ぶかは重要なポイントであったが、社内合成グループの要望を踏まえ、Annual Reports in Organic Synthesis と Organic Syntheses を選び各反応を選別することなく全て抄録した。84年に開始して88年迄、総計約2万件のデータベースを構築した。次にコードされた各反応の規格化分類、集約再編成のプログラム開発を行った。各反応を、反応中心及び反応中心のα位の官能基等を考慮して規格化し、同一のものは集約するというプログラムである。このプログラムを通すことによって、約15000件の反応データが約11600件の独立な反応として集約再編成され、更にALCHEM 自動発生プログラムによって、約11000件の ALCHEM データベース化が完了し、

SECSにて使用できる状況にある。反応抄録フォームへの記述以外は全て電算処理で行ったが、構築方法の詳細については報文5-6を参照して頂きたい。

反応中心α位官能基考慮により、有機化学的にも理にあった集約がなされ、SECSの知識データベースとしても自動発生した割には質の高いものができあがったと考えているが、各transform の適用範囲等の ALCHEM 記述不足は明らかであり、basic 版として位置づけている。

大規模データベースとは別に、SECS実行時の検索 strategy 自動発生のための知識データベース構築にも取り組んだ。strategy 自動発生は、SECSの会話型からバッチ型への変換(将来的にはバッチ型が必要と考えている)に関連して重要視している。このためにSECSプログラムも strategy モジュールを一部改良した。この目的のために、"Merck Index" から約500件の name reaction を ALCHEM 化した。また、UCSCで構築された約400件の transform も教科書的位置づけとして共用した。先ず計約900件の transform のみにてSECSを実行させ、ヒットした transform の manipuration ステートメントの "BREAK BOND" 用語実行頻度を数え上げ、高頻度の bond を strategic b ond として出力させた。strategical に重要な反応という概念の導入による、各 transform の重みづけ(分別点数づけ)や、合成等価体の考慮等、種々細かいロジックを用いて行ったが、基本型は完了と考えている。今後、解析経験を積んで、出力される strategic b ond が実際の合成成功例や有機化学的感覚にあうように各transform の重みづけを調整していく必要がある。

# 4. 問題点と今後に期待すること

1969年、Corey,Wipke 連名によるOCSS(後の Corey のLHASA, Wipke のSECS)の発表は、実用面・発展性を考慮すると、世界中の有機合成化学者に与えた impact は大きかったものの、実用性が伴わないという状態が、25年経った現在でも続いている。SECSについても、Merck社も中止し<sup>7</sup>、ヨーロッパCASPプロジェクトもSandoz社を除いて中止したと聞く。

反応知識データベースの構築問題は別にして、この種のシステムには本質的な問題点が存在するのであろうか。当社に於いても感じることであるが、一般の有機合成ケミストに、REACCS等の反応検索システムは定着したが、SECSのような合成経路設計システムは興味が得られていない。逆に嫌われているようにも思われる。これは、合成経路を設計することが合成ケミストの一つの仕事・存在意義にもなっていることに起因しているのではなかろうか。合成ケミストの発想の転換がない限り、この種のシステムの合成ケミストへの定着化は難しいのかも知れない。

一方、有機合成化学分野に於ける経験豊かな大先生の頭脳を後世に遺し伝えるという観点にたつと、その手段はこの種のシステム以外に有り得ないように思われる。大先生は、計約1万件程の素反応の知識を有し、それぞれの反応について、反応機構を理解し、反応条件の修飾や試薬の使い分けによる適用拡大の可能性を含めて、適用範囲を厳密に整理して記憶している。これを何らか方法でシステム化する場合、ALCHEM そのものではなくともALCHEM 的な言語での記述しかないように思われる。

現在、REACCS反応データベースを総計すると50万を越える反応数といわれている。これを計算機で1-2万に集約整理し、整理された基本反応について理想的には大先生方が詳細に言語で記述して下さるのが最高の方法ではなかろうか。現実には無理があるので、理想と現実の橋渡しをするような手段の開発が期待される。

有機合成経路設計システムは将来的に重要である。共通目標を確認しての協力体制を含めて、この種のシステムの真の実用化に向けての今後の研究発展を願う。

# 5. 参考文献

- 1. Corey, E.J., Wipke, W.T., "Computer-Assisted Design of Complex Organic Syntheses", Science, 1969, 166, (3902), 178-192.
- 2. Wipke, W.T., Braun, H., Smith, G., Choplin, F., Sieber, W., "SECS-Simulation and Evaluation of Chemical Synthesis: Strategy and Planning", in Wipke, W.T., Howe, W.J., editors, Computer-Assisted Organic Syntheses; ACS Symposium Series 61; American Chemical Society: Washington, DC, 1977, 97-127.
- 3. Wipke, W.T., Ouchi, G.I., Krishnan, S., "SECS: An Application of Artificial Intelligence Techniques", Artificial Intelligence, 1978, 11, 173-193.
- 4. Wipke, W.T., 2 "Computer-Assisted Three-Dimensional Synthetic Analysis", in Wipke, W.T., Heller, S.R., Feldman, R.J., Hyde, E., editors, Computer Representation and Manipulation of Chemical Information; John Wiley and Sons, Inc.: New York, NY, 1981, 147-174.
- 5. Yanaka, M., Tomonaga, A., Wipke, W.T., "Organic Synthesis Design Program (SECS) and its Knowledge Base Building", in Abstracts of Papers, 8th Information Chemistry Meeting of JCS; Japan Chemical Society: Tokyo, 1985, 138-141.
- 6. Yanaka, M., Nakamura, K., Kurumisawa, A., Wipke, W.T., "Automatic Knowledge Base Building for the Organic Synthesis Design Program (SECS)", Tetrahedron Computer Methodology, 1990, 3(6), 359-375.
- 7. Gund,P., Hoff,D.R., "Computer-Assisted Synthesis Design", in Rossiter,B.W., editor, Components of Scientific Instruments and Applications of Computers to Chemical Research; Physical Methods of Chemistry, 1; John Wiley and Sons, Inc.: New York, NY, 1986, 775-805.

# FORTUNITS---虚遷移構造による反応データベースの開発

# 富士写真フイルム足柄研究所 藤田 眞作

# 1 はじめに

コンピューターを研究・開発への利用は、コンピューターの計算処理能力および論理処理能力に基づいている。化学の分野では、量子化学計算などが計算処理能力を利用した例になるであろう。これは、いわゆる分子設計の立場で、目標化合物を決定する場合などに有効である。

一方, 有機合成研究 (いわゆる合成設計) には、むしろコンピューターの論理処理能力のほうが利用される。さらに具体的には、次の二つの方向が考えられよう。

- (1) データーベースとして使う方向 これまでに蓄積された有機化学の知識を事実として、整理して利用する.
- (2) 合成設計エンジンとしてとして使う方向 これまでに蓄積された有機化学の知識から、共通ルール (理論)を抽出したのち、その組み合わせ を利用する.

もちろん両者は密接に結び付いている。両者の関係で特に注意しなければならないのは、(2) の方向では、ルール化のために (1) によるデータベースを利用する必要があることである。(1) と (2) のいずれの方向を採るかは、それぞれの研究・開発の目的をどこに置いているかによる。

有機化学の理論がきちんとルールとして確立された場合には、必然的に (2) の方向をとることになるが、現在の状況は必ずしもそうではない、現在 (2) の方向をとるとしたら、現在の理論の状況に依存しないような枠組みを考えなければならないであろう。

われわれの立場は、有機化学理論はまだルールとして十分に確立されていないという認識より出発している。この認識に立てば、(2) の方向に進む前に、まず、(1) の方向—データベースのシステム開発・構築をねらうことが先決であろう。このデータベースは、(2) のルール作りを容易にするように仕組んでおかなければならない。

(1) の方向では、これまでも反応検索という観点からいろいろなデータベースが存在する [1]. これらは、化合物指向のシステムであり、反応指向ではない、化合物指向という意味は、反応をコンピューターに格納する場合に、「反応そのものではなく、出発物と生成物を記述している」ということにある。多くの場合、出発物の反応部位と反応の種類をコード化して、検索キーとして使っている。いいかえれば、化合物の構造情報と反応情報を二元的に取り扱っていることになる。筆者は、この点を、「構造式-反応形式」パラダイムとしてすでに論じている [2]. 「構造式-反応形式」パラダイムを脱却し、反応を一元的に取り扱うためには、反応自体を記述する方法を考える必要がある。このような反応指向の記述法として、筆者は、虚遷移構造 (imaginary transition structures) を提案した [3]. 今回報告する FORTUNITS は、虚遷移構造に基づいたデータベースシステムであり、(1) の方向での利用の一例である。

# 2 虚遷移構造の概略

虚遷移構造 (ITS) とは、3種の結合をもった構造式である。3種の結合とは、恒結合 (par-bond)、出結合 (out-bond)、および入結合 (in-bond) である [4]. ITS は、出発系と生成系をトポロジカルに (対応するノードが一致するように) 重ね合わせることによって得ることができる。この際、出発系にのみ存在する結合を出結合 (一十一) とし、生成系にのみ存在する結合を入結合 (一~) とし、両系に存在する結

図 1: ナフタレンのプロム化の ITS

図 2: 15 種の虚結合と複素結合数

合を恒結合 (——) として区別する。図 1は、ナフタレンのプロム化の ITS を示したものである。ITS より入結合を消去する操作を、出発系への投影 (PS) とよび、ITS より出結合を消去する操作を、生成系への投影 (PP) とよぶ。これらの操作によって、出発系および生成系を再生できる。

3 種の結合を組み合わせると、化学的に有効なものとして、図 2に示す 15 種の虚結合 (imaginary bond) が得られる。図 2の括弧の中に示すように、この各結合のコードとして、複素結合数 (complex bond number) を割り当てる。このようにした後、ITS を結合表としてコンピュータに格納する [3].

反応を ITS の形で表すメリットは、その部分構造が反応形式に対応することである。主な部分構造を次にあげる。

虚環 虚環 (imaginary ring) とは、ITS に含まれる環構造のことである [5]. これには、開環橋 (BO)、閉環橋 (BC)、転位橋 (BR) などがあり、それぞれ、開環、閉環、転位反応などに対応する.

n-節部分グラフ n-節部分グラフとは、反応に関わる部位の中で、n-2 個の炭素原子とそのうち の末端炭素に隣接するヘテロ原子を取り出したものである [6]. たとえば、図 1の ITS からは、 $H-\parallel-C-$ の-Br という三節部分グラフが得られる。これは、明らかにプロム置換に対応する。

二節部分グラフ 炭素原子にこだわらず、反応中心になっている全ての隣接原子について、二節部分 グラフをとる [7].

反応グラフ 反応中心全部を含むグラフ. たとえば、Diels-Alder 反応などの検出に使われる [4].

これらの部分グラフは、格納された ITS の結合表から、決められたアルゴリズムで自動的に抽出される。たとえば、反応検索に有効な環を検出するアルゴリズムをとして、ESER を提案している [5]. ITS は、そのほかにも反応形式の組み合わせ論的数え上げにも有効に利用できる [8].

# **3 FORTUNITS** システム構成

図 3に FORTUNITS のシステム構成を示す. 現在, 富士通の汎用コンピューター上で稼働している. このシステムでは, 反応に関わるデータは, ITS ファイル, 処方書誌 (R/B) ファイルおよび構造式ファイルに格納される. これらのファイルから, 検索キーを自動的に発生させて, いくつかの検索ファイルに納める. 登録, 検索キー発生, 検索などの作業を行うため, FORTUNITS はタイムシェアリング (TSS) で動く三つのサブシステムと二つのバッチシステムよりなっている.

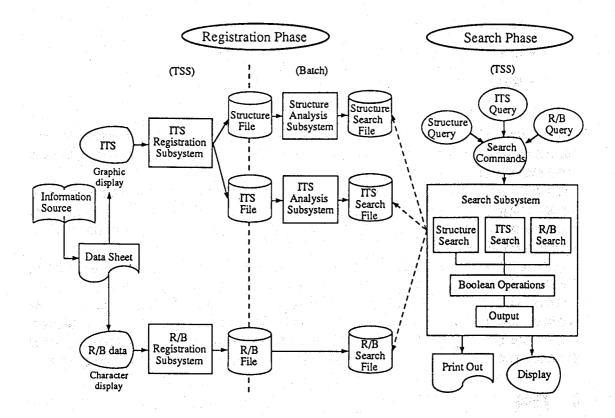


図 3: FORTUNITS の概観

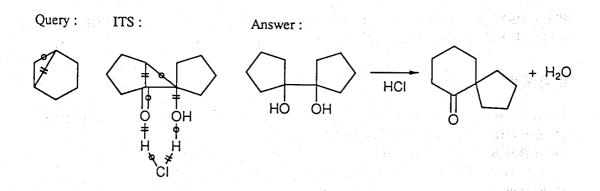


図 4: 質問式と回答例

TSS

#### バッチシステム

● ITS 登録サブシステム

● ITS 解析サブシステム

◆ R/B 登録サブシステム

• 化合物解析サブシステム

• 検索サブシステム

ITS 登録は、TSS のグラフィック端末上でITS を組み立てることによって行う. これに同期して、ITS の結合表が内部的に作られる. また、登録された ITS から、PS/PP によって、反応系と生成系の構造式を自動的に発生させるようになっている.

ITS のデータは ITS 解析サブシステムによって解析し、検索キー (上で述べた各種の ITS 部分構造) を自動的に発生させる。また反応系と生成系の構造式のデータは、化合物解析サブシステムによって解析し、部分構造検索のための検索キーを自動的に発生させる。この部分は、花井らの SPHINCS システム [9] のものを用いている。

一方、反応条件や書誌事項の登録は、処方・書誌 (R/B) 登録サブシステムによって、キャラクター端末を使うようにしている。この部分の分離は、登録作業の分業化を意識したためである。

検索は、検索サブシステムを使い、グラフィック端末上で質問式を組み立てることによる. ITS の部分 構造検索、化合物の部分構造検索、反応条件による検索、書誌事項による検索などが行え、各検索結果 のブール演算も行えるようになっている. 図 4に、5 員環から6 員環への環拡大反応(転位反応)を検索 するための質問式と回答例を示した. この種の検索は、従来の方法では的確に行えなかったものである.

# 4 結論

有機反応を虚遷移構造 (ITS) で表現することを基礎においた反応検索システム FORTUNITS (Fuji Organic Reaction Treating UNity based on Imaginary Transition Structures) を開発した。ITS の部分構造検索、化合物の部分構造検索、反応条件による検索、書誌事項による検索などが行え、各検索結果のブール演算も行える総合的なシステムである。なかでも、ITS を用いることにより、反応の検索が、ITS の部分構造検索の形で行えるようになったのは、これまでのシステムにない特長である。

謝辞 FORTUNITS のシステム化に携わった共同研究者 花井荘輔氏、宮川正美氏、竹内雅志氏、中山 章子氏、および保田敏雅氏 に深く感謝する.

# 参考文献

- [1] S. V. Kaprarek, Computer Graphics and Chemical Structures, John Wiley, New York (1990).
- [2] 藤田 眞作, 有機合成化学協会誌, 44, 354 (1986).
- [3] a) 藤田 眞作,有機合成化学協会誌,47,394 (1989).
  - b) S. Fujita, Pure Appl. Chem., 61, 605 (1989).
- [4] S. Fujita, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 26, 212, 224 (1986).
- [5] S. Fujita, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 27, 115 (1987); 28, 1 (1988).
- [6] S. Fujita, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 26, 231 (1986).
- [7] 竹内 雅志, 藤田 眞作, 第 14 回情報化学討論会, 29125 (1991)
- [8] S. Fujita, Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4189 (1988).
- [9] S. Hanai, M. Miyakawa, Anal. Chim. Acta, 194, 37 (1987).

# 有機合成ルートデザインシステムSYNSUP-MB

住友化学工業(株)有機合成研究所 高畠 哲彦

# 1. はじめに

今日、新規な薬剤や機能性物質をいかに低コストで短期間で製品化するかは化学工業において非常に重要な課題である。分子設計とならんで合成ルートデザインはその中心的課題であり、これらの分野においてコンピュータを十分活用することが、国際競争に生き残るための条件であると考えられる。

世界初の逆合成による合成ルートデザインシステムOCSS<sup>1)</sup>がCoreyおよびWipkeによって報告されたのは1969年であった。1970年代後半には欧米の企業において、このプログラムの発展形であるLHASAあるいはSECSを導入することにより、同種ソフトの開発および利用が始まった。当社でも、主要なソフトについて調査を行い、1984年に、UgiおよびGasteigerによって開発されたEROS<sup>2)</sup>を導入し、また、Bersohnと提携して彼の開発したプログラム<sup>3)</sup>をベースとしてSYNSUP-MB (SYNthesis SUmitomo Program-Malcolm Bersohn)<sup>4)</sup>の共同開発に着手した。

# 2. SYNSUP-MBの概要

# 1)システムの特徴

このシステムの開発目標は、合成研究者の思考プロセスや判断に使われる情報を解析してプログラム化することである。すなわち、人名反応やその他多くの有用な反応に関する反応パターンおよび適用範囲を反応ルール(transform)としてデータベース化している。反応ルールの内容について表1に示す。また、反応機構に基づいて副反応の可能性をチェックするための経験則などをいわば知識ベースとしてプログラム化している。ここまではLHASAやSECSと同様であるが、特筆すべき点は、いったんプログラムの実行を開始すると人間の介在なしに自動的に合成ルートを提案することである。このような非対話型システムとしては他にSYNCHEM250が知られている。

ルート探索の際に、化学的に無理があるような反応の適用を避けることは当然であるが、合成樹の枝分かれをなるべく小さく抑えることも必要である。なぜなら、ある単純な標的化合物について一段階遡る際に少なくとも10種類の逆合成パターンが可能であり、もし5ステップの合成ルートを探索するとしたら、生成する前駆体の数は106個になる。複雑な化合物の場合はさらに多くなる。いわゆる組み合わせの爆発が起こり、たとえ高性能のコンピュータを利用したとしても、すべての合成樹を探索することは不可能になる。これを避けるために、重要性の低い枝分かれを切ること(pruning)が重要になってくる。これは、非対話型システムの場合必須の機能である。

また、他のシステムに先行して、開発初期から不斉合成を目指したアルゴリズムの開発に 注力してきた。特徴を以下に要約する。

#### ・反応情報指向型

化学者の経験を集めた知識ベースおよび反応ルールデータベースを用いる。

· 非対話型(自動型)

初期条件を与えてプログラムを実行すると、ユーザーの指示なしに合成樹の 探索を行い、初期条件を満たす合成ルートを出力する。

- ・合成樹の枝払い(pruning)のための種々の機構 原則として合成ステップの中間段階において分子の複雑度が標的化合物と比 較して減少していることが必要であるが、その基準を初期条件として指定す ることができる。
- ・立体化学の認識と反応の立体選択性の取扱い 化合物の不斉中心および二重結合の幾何異性の認識を行う。これに基づき、 求核置換反応における立体保持あるいは反転の区別、および二重結合への cis-またはtrans-付加の区別を行う。

# 2)入力と出力

入力データとして必要なものは標的化合物の結合表および合成樹探索の制約条件である。 例えば、許容される合成ステップ数および許容される出発物質の炭素数を指定する。しかし、 これだけでは非常に多くのルートがシミュレートされる場合があるので出力結果が膨大にな る可能性がある。したがって、効率の低いルートの出力を避けるために、多くの指定オプションがある。例えば、原料化合物として許容される物質の官能基や環の数を限定することが できる。しかし、多くのオプションを指定するのは煩わしいので、標準的な値がデフォルト 値として入っている。代表的なオプションを表2に示す。

出力データは反応式と関連文献情報が基本になっている。収率も表示されるがあまり有用ではない。もともと収率を予測するのは困難であるため、反応ルール作成の際に、文献記載の反応収率の中で代表例を採用しておりこれが参考値として出力されるだけである。出発物質が原料データベース中にある場合、その旨コメントが示される。また、ラセミ体混合物の生成が起こる場合には光学分割要請のコメントが記述される。

# 3)プログラムの動作原理

他の合成デザインシステムと同様に、合成標的化合物の構造的特徴を認識し、反応ルールデータベースを参照して、合成上意味のある部分構造について変換を行い前駆体を生成する。このとき、化学的に疑問のある変換を行わないために、pre-transform testおよびpost-transform testを行う。前者では主として反応性や選択性のチェックを行い、後者では、前駆体の立体化学情報のチェックをする。得られた前駆体について同様の操作を行い、探索初期条件を満足する前駆体に到達したらそれまでの経路を合成ルートとして出力する。概略の流れを図1に示す。

#### 4)反応ルールの構築

すでに教科書的な反応についてはほぼ網羅していると考えているが、有機合成上有用な反応をカバーするために、現在Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc.) から反応例を集めているところである。反応ルールとして採用する反応例の基準としては、収率50%以上で良好な選択性があることを原則としている。反応ルールの総数は現在約2700件である。単純に反応をいくつ知っているかという知識量の比較をするならば、このシステムは大学院修

士レベルのケミストよりも優れていると考えられる。しかし、人間の場合は文献調査を行ったり参考書を見ることにより、実際に記憶している知識以上の情報を検討することができるので当然優れたルートを考案することができる。SYNSUP-MBが実際に有用なシステムになるためには、一万件以上の反応ルールの蓄積が必要であろう。また、複雑な化合物を標的とする場合には優れた合成化学者がもつ合成戦略を知識ベースに入れていくことも必要である。3. 現在の能力および課題

# 1)対象化合物

比較的簡単な標的分子については化学的に妥当なルートを提案することが多い。しかし、不斉中心が多く複雑な化合物については長大なステップ数が必要であるため、現状では実行しても意味のある結果を期待することはできない。化合物の種類としては、ベンゼン誘導体の合成については比較的よいルートを提案することができるが、ヘテロ環の合成に関しては全くルートが提案されないことが多い。これは、主として反応ルールの多少に依存している。2)開発上の課題

反応知識ベースのなかで最も重要な部分は、反応の際につぶれてしまう官能基がないか、 あるいは反応の位置あるいは立体選択性がでるかどうかというチェックを行うためのデータ およびルーチンである。すなわち、基本的な反応条件とそれに対する官能基の反応性のデー タおよび同種官能基間の反応性の差に関するデータの蓄積が必要である。このようなデータ の収集は文献の反応例を見て試行錯誤しながら行っているのが現状であるが、今後なんらか の自動化が必要である。

反応ルールの作成についても自動化の試みが行われている<sup>6</sup>が、現状では対話型である。 すなわち、反応関与部分構造や選択性について判断ができない場合には、プログラムはユー ザーに対して指示を求める形になっている。今後改良が進むにつれて、プログラムが発する 質問の数も徐々に減少し、最終的には自動的に反応ルールを追加できるようにしたいと考え ている。

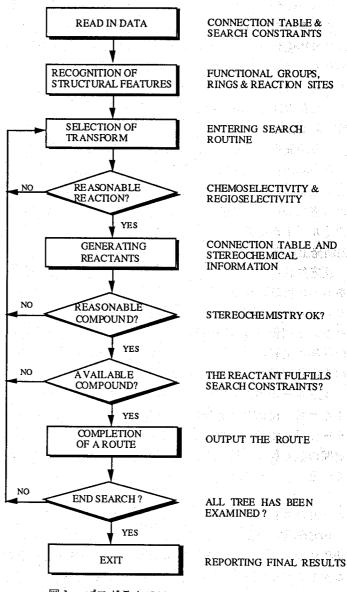
#### 4. おわりに

1970年代に欧米の大学で合成ルートデザインシステムの開発に数グループが競争していた時代には、「化学者がその経験に基づいて合成ルートを考案するプロセスをコンピュータプログラムでシミュレートすることはそれほど困難な問題ではない」と考えられていた。しかしながら、それから20年を経過した今日においても、真に実用的なプログラム、いわば優秀な合成研究者と同等あるいはそれを超越するようなプログラムはまだ現れていないようである。その最大の理由は化学反応の多様性に起因する。すなわち、化学現象を説明するルール作成の複雑さのためである。また、このようなプログラムの開発には合成研究者の参画が必須であるが、それが容易ではないという点にも問題がある。したがって、今後も長期にわたる合成研究者およびコンピュータケミストの不断の努力が必要であるが将来の可能性は大きいものと考えている。

この研究に対して当初から有益な助言と暖かいご支援をいただいた当社理事有機合成研究所長銅金巌氏に感謝いたします。

#### 表1. 反応ルールデータ

# 表2. 主要入力データ



#### 図1. プログラムフロー

### 文献

- 1) E. J. Corey and W. T. Wipke, Science 166, 178 (1969).
- 2) J. Gasteiger and C. Jochum, Topics Curr. Chem. 74, 93 (1978).
- 3) M. Bersohn, Bull. Jpn. Chem. Soc. 45, 1897 (1972).
- 4) M. Takahashi, I. Dogane, M. Yoshida, H. Yamachika, T. Takabatake, and M. Bersohn, J. Chem. Inf. & Comp. Sci. 30, 436 (1990).
- 5) K.K. Agarwal, D.L. Larsen and H.L. Gelernter, Comp. Chem., 2, 75 (1978).
- 6) I. Dogane, T. Takabatake and M. Bersohn, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 111, 291 (1992).

MDL Information Systems 岸本隆太郎

# 1. はじめに

「この反応にはどういう試薬と条件を選ぶべきか?」、「楠本のtaxolに関する最近の論文は?」など、合成研究者はさまざまな情報を求める。構造式パラメータを比較的明確に記述できる化合物構造検索と異なり、反応検索では多くの場合目的とする化合物の合成法は知られていない上に、反応中心や他の官能基への影響なども考慮し、最適な反応条件を見つけなければならない。すなわち文献に報告されている情報との関連性を求めながら、直面する問題について回答を見いだす必要がある。反応式についてはさまざまな索引付けが試みられ、初期にはWittig反応など人名反応やアルドール縮合、エポキシ化など反応タイプによる分類が使われ、その後増え続ける反応データに対処する方法として、印刷物ではしばしば化合物や試薬の官能基の変換に基づいた索引付けを利用してきた。例えばLarockのComprehensive Organic Transformationsがあり、有名なFieser and Fieserの "Reagents for Organic Synthesisがある。しかしこれらの豊富な情報の中から、必要な情報を見つけるには時間を要する。1970年代後半にコンピュータを利用した反応検索システムとして、REACCS、ORAC、SYNLIB・が開発され現在広く使用されている。ここではMDL Information Systems社(MDL)の反応検索システムREACCSについて、その検索機能とデータベースについて簡単に紹介する。

#### 2. REACCSおよびISISにおける検索

REACCSでは、グラフィカルインターフェースにより、部分構造反応、類似反応、種々の数値テキストデータなど多様な検索が、容易にかつインタラクティブに行うことができる。また化合物に関する多様な情報に柔軟に対応する目的で開発されたISIS\*では、同じREACCSデータベースの検索結果の表示やデータベース構築などが更に容易になる。反応検索システムにおいて、反応中心の認識とatom-atomマッピングの機能は検索の精度を飛躍的に向上させた。その利点を生かし、多くの場合研究者は反応中心、部分構造検索に重点を置きがちであるが、構造変化以外のさまざまな情報をも検討することによって、はるかに的確な回答を得ることができる。下の例では、ニトロ基とハロゲンを含む芳香族ニトリルを一級アミンに選択的に還元する条件を求める。

$$0 \xrightarrow{\text{N}^{+}} CN \qquad 0 \xrightarrow{\text{N}^{+}} NH_{2}$$

(1) ニトリルから一級アミンへの還元に着目し、検索式1でRSS(Reaction Substructure Search)を実行する。

(2) 回答の中にはニトリル以外にニトロ基と塩素が影響を受けている例が含まれていたので、これらの官能基は影響を受けないという条件を追加する。 検索式 2でRSSを実行する.

(3) 3つの官能基について同時に満足する回答はなかった。一方、(1)で得られたリストの中にニトロ基が還元されていない例があり、その反応では $NaBH_4$ と $BF_3$ エーテル錯体、THFが用いられている。そこで、この条件下で塩素が影響を受けない反応を探す。

F=NaBH<sub>4</sub> as catalyst and symbol=THF as solvent and RSS

最終的に21件の中の2件がAlCl $_3$ やBF $_3$ などLewis酸触媒を用いており、この問題の条件として適当であることが見いだされた。 次の例ではアミノ酸から4,5,6 員環ラクタムへの合成方法を求める。 REACCSでは、環を構成する1つのノードの原子数の範囲を1.3と指定し1つの検索式で表現することができる。

REACCSでは反応を表現するキーを持っており、これらキーに数値を割り当てることにより、反応の類似性を比較することができる。 アントラセンとアセチレンとによる、Diels Alder環加反応の検索例では、二重結合についての例、またN原子を含むアントラセンを回答として得た。

### 3. データのバリエーション

1つの構造変化に対して異なった複数の反応条件が報告されていることが多い。そこでREACCSのデータベースではデータを階層構造で持ち、一つの構造の変化について複数のバリエーションのデータ(反応条件や文献情報)の収録を可能としている。また複数の異なる置換基を持つが本質的に同一の反応については、それぞれ採録し、そのうちの一つを基底反応としてこれらの反応のリンク付けも可能である。また多段階反応における各段階で用いられた試薬などについては、これらのデータの間にリンクが保持されているため、正しい検索結果が得られる。

#### 4. REACCS データベース

MDLが提供する反応データベースには新規性、高収率に着目したTheilheimerや新規性や特色のある反応を収録した比較的小さなデータベースとともに、1992年からはドイツFiz Chemie社 (Fachinformationszentrum fuer Chemie GmbH)のChemInformを元にしたデータベースChemInformRXがある(図 2)。 ChemInform RXは、250種を超える雑誌から年間約60,000件を収録する。これらのデータベースをあわせて現在全反応数は約36万件を数える。さらに他社から提供されているREACCSデータベースには、ISI社のCurrent Chemical ReactionsやSynopsys社のProtecting Groupsなどがある。昨年度からは、従来の化学合成とは異なり薬物代謝の情報を集録したXenobiotic Metabolismが提供された。このデータベースはBiotransformation von Arzneimitteln (1977・1983)およびPharmacokinetics (1986・1990)の2つの二次情報を基にスタートし、今年からは新しい収録基準およびデータを設け、1992年以降は一次雑誌から収録される。REACCSは多くの企業研究所において自社反応情報の索引にも利用されており、殊にクライアント/サーバーの柔軟なシステムであるISISのアプリケーションの一つ"電子実験ノート"では、個人やグループの反応データベース構築、また研究所反応データベースへの統合を容易に行うことができる。

#### 5. おわりに

いまや研究室の中でコンピュータは不可欠な道具であり、実験の合間に手元の端末から反応データベースを検索しながら次の段階の反応についての戦略を立てることは、日常的に行われている。今後は、利用者は生成物の構造式を描くだけで、あとはシステムが問題を解析し、最適な質問式を生成するようなインテリジェントな検索システムが望まれる。 また反応予測プログラムとの統合は、予測された反応について過去に得られた情報を参照すると同時に、反応知識ベースに新たな知識を提供し、非常に有効な合成支援手段になるであろう。

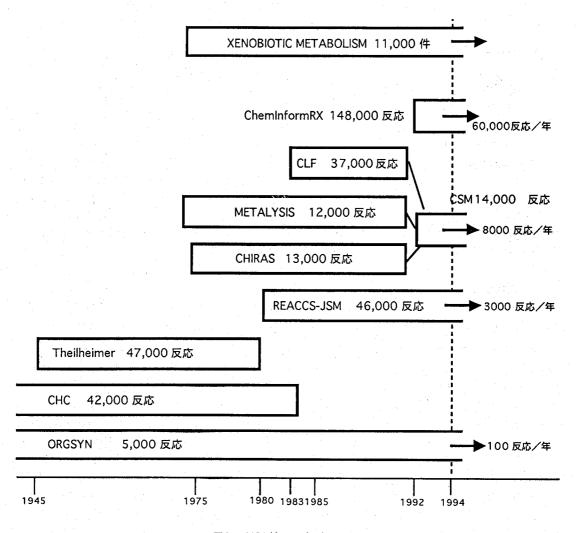


図1 MDL社 反応データベース

ChemInform RX: ChemInform 1991-1993, 22-24(FIZ Chemie).

CHC Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1984,1-8

CHIRAS: 不斉合成反応 (1975-1991).

CLF: The Current Literature File (1983-1991).

CSM: Current Synthetic Methodology. ChemInform RXのサブセットでCLF.CHIRAS, METALYSISの基準で採録

METALYSIS: 遷移金属触媒あるいは試薬を利用する反応 (1974-1991).

ORGSYN: Organic Syntheses, 1921-1992,1-72(Wiley & Sons).

REACCS-JSM: Journal of Synthetic Methods, 1980-1992, 6-18(Derwent).

THEILHEIMER: Synthetic Methods of Organic Chemistry, 1946-1980, 1-35 (Karger).

Xenobictic Metabolism: Biotransformation von Arzneimitteln,1977-1983.1-5; Pharmacokinetics 1986-1990; 1992年以降は一次文献より収録

<sup>\*</sup>ISIS: Integrated Scientific Information System, MDL.

<sup>\*</sup>SYNLIB: Distributed Chemical Graphics社.

# 化学反応データベース SYNLIB

長瀬産業株式会社 機器システム室 山口裕樹

# 「1] SYNLIBの概要

SYNLIB (シンライブ) は、米国コロンビア大学C. STILL教授が開発し、米国DCG (Distributed Chemical Graphics) 社およびSmith Kline & French Laboratories社によって商品化された、化学反応データを管理・検索するための多機能ソフトウェアです。

SYNLIBは、豊富なライブラリーから、ユーザーの求める化学構造にマッチ した合成反応をすばやく検索し、いろいろな角度から視点を変えてデータを見る事 ができ、研究者に対して、合成反応の開発、合成ルートの検討等の最新情報を提供 し、思考のヒントを与える事によって、研究開発を強力にサポートします。

SYNLIBは、合成化学の分野における重要で有用な合成反応だけを収録し、 内容の充実を最も重視した品質の高いものを目標としております。そのため、ライブラリーに収録された化学反応データは、世界的に権威ある各国の化学者を構成メンバーとするアカデミックコンソーシアムによって厳選されています。

# 「2] SYNLIBの特徴

# 1. 髙品質な化学反応データ

世界の著名な化学者(大学教授)160名により組織されたアカデミックコンソーシアムのメンバーによって、世界約170種の文献、学会誌(例えば、JOC、JACS、TL、SYNTHESIS等)の一次情報誌から最新の重要な反応、有用な反応、オーソドックスな反応を直接抽出しております。データの収録件数は現在約85,000件で、高品質な化学反応データベースが構築されており、年1~2回のアップデートサービスによって年間約7,000件のペースでデータの追加更新(バージョンアップ)が行われます。

#### 2. 幅広い検索機能

ターゲットの検索は、化学構造全体に焦点を置いた広い範囲での検索から、重要な反応部位に焦点を当てマッチングを行う検索、さらに構造一致検索に近い検索まで、自由に設定する事が出来ます。また生成物質の検索はもちろん出発物質からの検索や、出発物質、生成物質ともに構造指定した検索、さらにCONSTRAINT MODEを

使って、反応前後の原子・結合・官能基の変化、生成・切断する結合の指定、環状・非環状結合の限定、反応条件・反応段数・収率・キーワードの設定等を自由に組合せて検索する事が出来ます。

# 3. ハードウェア環境

SYNLIBは、VAXのVMS環境で開発されましたが、その後、UNIXおよびMacintoshにも移植されました。UNIX系のマシンとしては、IRIS、HP、SUN、IBM、NECにて稼働し、その検索スピードは驚くべきもので、85,000件の反応データを約15秒で検索する事ができます。一方、Macintoshは、68030以上、パワーPCマシンでも稼働しそのコストパフォーマンスの良さで好評を博しております。

# 4. 優れたマンマシンインターフェイス

コンピュータに詳しくない研究者でも簡単に操作できるようにインターフェイス に工夫されており、情報のやりとりは化学者の使い慣れた化学構造式を用いて行い ます。操作はマウスを使って行ないます。

# 5. その他の機能

# 1) ユーザーデータベース

ユーザーで蓄積されている反応データをユーザーデータベースに登録することができます。もちろんSYNLIBの検索システムにてユーザーデータの検索ができます。

#### 2) サブデータベース

85,000件のフルデータを手頃な大きさのサブデータベースにし、スピーディに二次検索を行なう事ができます。

### 6. 価格

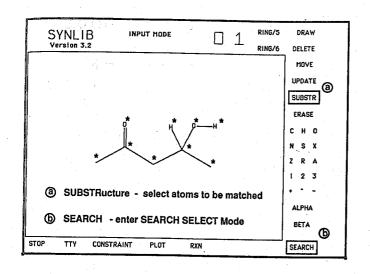
EWS版 : ライセンス料金 1400万円(年間保守料金200万円)

同一サイトでの端末数の制限はありません。

Macintosh版 : ライセンス料金 600万円(年間保守料金 70万円)

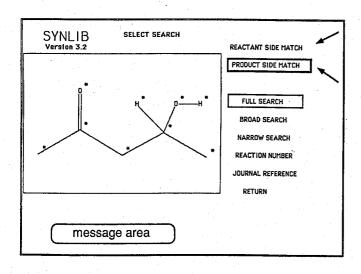
ネットワークでの使用は禁止。ただし、1台に付きサブライセンス料金40万円(年間保守料金15万円)で4端末まで追加する事が

出来ます。



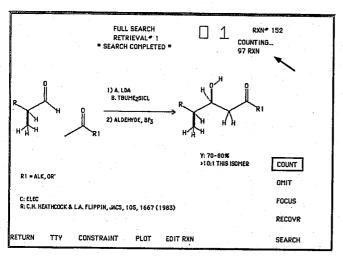
# [INPUT MODE]

・ターゲット構造入力



# [SELECT SEARCH]

・検索方法を指定



# [検索結果]

SYNLIB INPUT HODE 1 1 RING/5 RING/6	DRAW DELETE
Victoria de la companya de la compa	MOVE
	UPDATE
	SUBSTR
NO STRUCTURE TARGET	ERASE
	сно
	NSX
	ZRA
	1 2 3
	• • •
	ALPHA
CONSTRAINT - enter CONSTRAINT Mode	BETA
STOP TTY CONSTRAINT PLOT RXN	SEARCH

# [INPUT MODE]

・ノーターゲット

SYN Versio				RAINT I	MODE ROUP CONSTR	AINTS				
	REACTANT		PRODUCT		1	REACTANT		PRODUCT		1
	REQ.	FORBID	REQ.	FORBID		REQ.	FORBID	REQ.	FORBID	
ALKENE			-		AMIDE			-	1	1
ALKYNE					T - AMIDE					1
ALCOHOL		×	V		AMINE				1	1
ETHER					T - AMINE				1	1
ACETAL					IMINE -					] .
EPOXIDE					NITRILE	<b>\</b>		>	1	l
ENOLETHER					NITRO					
ACID					THIOL(SH)					
ACIDHALIDE					THIOETHER					
ESTER	<b>V</b>			×	SULFOXIDE					
ALDEHYDE					SULFONE					
KETONE	Ĺ			<u> </u>	HALIDE					
					ENAMINE					
						-	-			
RETUR	:N		LOCA	L RESET			U	PDATE		

# [CONSTRAINT MODI

・FUNCTIONAL GR( (官能基条件) 指定

# [検索結果]

# 有機合成設計支援システムCASINOについて

物質工学工業技術研究所 田辺 和俊 内丸忠文

#### 1. はじめに

1967年にHarvard大学のE. J. Corey教授の研究グループによってコンピュータによる合成設計支援システムの第一例、OCSS(Organic Chemical Simulation of Synthesis)が発表された。これがきっかけとなって、それまで合成化学者の経験と直感によってなされてきた合成経路設計をコンピュータの支援の下に系統的かつ効率的に行おうという気運が高まり、合成設計支援システムに関する様々の方法論が提案された。これまでにそれぞれに特徴のある合成設計支援システムが各国で計画され、構築された。合成設計支援システムにおいて用いらている方法論は、①情報志向型、②論理志向型の合成経路探索、そして③既存の合成手法の検索システムの3つに大別される。

情報志向型の合成設計支援システムの代表例としては、E. J. Corey教授のOCSS、LHASA(Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis)を挙げることができる。これらの合成経路探索システムでは、合成化学者が合成経路の設計を行う際の思考過程を、よりシステマティックにコンピュータに代行させることを目標としている。従って、合成化学の分野においてこれまでに得られている様々の知見、すなわち個々の合成反応および、その適用範囲に関する情報などができる限り正確かつ容易にプログラム上に反映できるよう工夫されている。標的化合物の合成経路は、既存の合成手法の適用範囲と標的化合物の構造的特徴を比較検討しながら、適切な既存の合成手法を捜し出しそれらを組み合わせることによって導き出される。

一方、論理志向型の合成経路探索システムは、J. B. Hendrickson教授のグループ、あるいはI. Ugi教授のグループによってそれぞれ独立に開発されたSYNGEN、EROS(Elaboration of Reactions for Organic Synthesis)を、その最も典型的な例として挙げることができる。これらのシステムにおいては、化学反応は結合の組替え、あるいは電子の移動として捉えられる。プログラム上には、個々の合成反応および、その適用範囲に関する情報ではなく、様々の合成反応に関して一般的に成り立つ化学結合の組替え、電子移動に関する原理・原則が記載される。従って、標的化合物の合成経路は経験的に得られた個々の既存合成手法に拘ることなく、可能性のある結合組替えを機械的に組合せることによって探し出される。

情報志向型、論理志向型の合成経路探索にはそれぞれ一長一短があり、場合によってそれらを上手に使い分けることが求められる。すなわち、標的化合物の合成経路として現実的な経路を的確に探し出そうとするのであれば情報志向型の方法論が適している。しかしながら、全く前例のない新しい合成手法を見つけ出そうというのであれば、論理志向型の方法論によって、可能性のある結合組替えをコンピュータに網羅的に探し出させ、その一つ一つについて検討することが必要となるかもしれない。我々は昭和61年度から、科学振興調整費によるプロジェクト「化学物質設計等支援のための知識ベースシステムの開発に関する研究」の中で、「反応規則知識ベースシステムの開発」を担当し、新たな有機合成設計支援システムCASINO(Computer-Aided Synthesis Inference for Organic Compounds)の構築に取り組んできた。我々の最終的な目標は情報志向型、論理志向型の合成経路探索、そして既存の合成手法の検索を有機的に結び付けた統合的システムを構築することである。しかしながら、これまではコンピュータ支援の下に新たな合成手法を探させることに重点を置き、どちらかと言えば論理志向的な方法論を基礎にして、それに情報志向的性格を加味した幾つかのモジュールの作成を行った。本稿では、我々が今までに作ったCASINOのモジュールを紹介するとともに、

# 2. 合成経路探索モジュール

既存の合成設計支援システムでは、E. J. Corey教授の提唱した「逆合成」の考え方が用いられることが多い。すなわち標的化合物から出発化合物に向かって実験における実際の合成とは逆方向に合成経路を辿りながら、合成経路を探索・設計する。これに対して、出発化合物と標的化合物を規定してその両者を結ぶ合成経路を探すという方法論は、SYNGEN、EROSで一部試みられてはいるが、これまであまり例がない。我々はこの方法論について、種々のプロトタイププログラムを作りながら検討を加えた。

我々は化学構造、ならびに化学反応の表現法として、EROSで用いられている結合・電子行列、反応 行列の方式を採用した。この方式では反応の出発系から生成系、あるいは逆に生成系から出発系を導 き出す作業は行列の加算、減算に置き換えることができる。この方式は、結合の組替えの機械的な組 合せによって可能性のある合成経路を網羅的に探索するのに最も適している。

標的化合物と出発化合物が与えられた場合の処理手順は、まず最初に標的化合物と出発化合物の間の候補反応行列を設定し、次いでデータベース中の個々の合成反応に対応する反応行列を機械的に組み合わせることによって候補反応行列を満足する合成反応の組合せを抽出する。このようにして得られた合成反応の組合せそれぞれについて、どのような順序で各合成反応を適用すれば適当かを検討する。出発化合物と標的化合物の構造が与えられた時に両者の間の変換に必要とされる結合の組替えは、両者の間にどのような原子対応を想定するかによって異なる。すなわち両者の間にある一つの反応行列を設定すれば必要となる結合の組替えが規定される。候補反応行列の設定は2つの観点によって行う。結合の組替えの数と出発化合物と標的化合物に共通する原子の数に着目し、前者が小さく後者が大きくなるような原子対応による反応行列を候補反応行列として優先的に選ぶ。また、データベース上には各合成反応の反応行列に加えてその合成反応に関する構造的な制限事項が書き込まれている。最終段階で、データベースから抽出された合成反応の組合せがそれらの制限事項を満足するか、どのような順序で各合成反応を適用すれば制限事項が満足されるかについて検討する。

CASINOの出力例の一部を図1に示す。ここではp-メトキシアセトフェノン1、プロピオンアルデヒド誘導体2をそれぞれ出発化合物、標的化合物として与えた。両者の間の共通原子が最も多くなるような候補反応行列2つを選び両者の間の合成経路をCASINOで探した。出発化合物と標的化合物のカルボニル酸素を異なる酸素原子とする候補反応行列からは $1\sim3$ の合成経路、Wittig型、あるいはPetrson型の反応、もしくはその変法が得られた。そして、4のDarzens反応を経る合成経路の場合には、出発化合物のカルボニル酸素がそのまま生成物中のアルデヒド酸素として残ることが示された。

現行のデータベース上の各合成反応に関する構造上の制限事項は、反応部位近傍に関する最小限の情報のみである。従って、現行のシステムで得られる合成経路の中には既存の合成手法の範囲内で考えるとかなり実現性の低い経路も含まれる。しかしながら、本モジュールはデータベース上の情報の使い方によって、論理志向型から情報志向型の合成経路探索まで幅広く活用することができる。すなわち、データベース上に既存合成反応の適用性に関する情報を詳細に書き込むことによって、現実的な合成経路のみに絞り込むことも可能となる。

# 3. 逆合成探索モジュール

先に述べたように逆合成の手法はこれまで様々の合成設計支援システムの中で用いられ、最も成功

図1. CASINOによって導き出されたp-メトキシアセトフェノン<u>1</u>からプロピオンアルデヒド誘導体<u>2</u>に至る合成経路例

図2. CASINOをイボガミンの逆合成経路探索に適用した際の出力例

を修めた手法と言える。CASINOにおいても逆合成による経路探索のためのモジュールを構築した。我々のモジュールは、抽象化した逆合成パターン、および既存合成経路の利用という2つの特徴を持つ。electropositive、electronegativeな原子(団)をそれぞれMとXで一括して考え合成反応における電子移動・結合組替えのパターンを抽象化し、それを基に25個の逆合成パターンを用意した。この中には炭素一炭素結合の切断を伴う炭素骨格形成反応に関する逆合成パターン、および官能基変換反応に対応する逆合成パターンが含まれる。また、これまでに報告されている天然有機化合物の全合成経路をMとXを用いて抽象化しデータベース化した。逆合成方向の前駆体の探索は、抽象化した逆合成パターンと既存合成経路のデータベースを自由に使い分けて行えるようにした。標的化合物に逆合成パターンを適用することによって前駆体を導き出す他に、既存の合成経路のデータベースの中から標的化合物と類似の構造を持つ合成中間体を探し出し、データベース中の合成経路を適当な所まで逆合成方向に辿ることによって前駆体を捜し出すことも許される。図2に本モジュールをインドールアルカロイド、イボガミンの逆合成経路探索に応用した際の出力の一部を示す。

#### 4. キラルシントン選定モジュール

標的化合物として光学活性化合物が与えられた時に出発化合物としてキラルシントンを利用する合成戦略は時として非常に有効である。すなわち、入手可能な光学活性化合物を出発化合物とし、そこに含まれる不斉要素を上手に利用する。キラルシントンを選ぶためには、標的化合物中の不斉原子の立体化学を入手可能な光学活性化合物のそれと比較することが必要となる。このような作業は人間が目で化合物の構造式を見ながら行うよりも、コンピュータに任せた方が迅速、かつ見落としなく的確に処理できる。プログラムの基本的な流れは、まず不斉原子を含む標的化合物の部分構造を作成し、次いで標的化合物の部分構造を含んでいる光学活性化合物をデータベースの中から網羅的に抽出する。そして最後に標的化合物との立体化学の整合性を調べる。本モジュールでは、立体化学的な整合性をキラルシントンを選び出すための第一義的な指標としているが、この他にキラルシントンから標的化合物へ導く際の結合の組替えの難易についても一部判断を加えるようにした。不斉原子の認識、および立体化学の比較はSEMA方式を用いて行う。

#### 5. 合成設計支援システムの持つ問題点

E. J. Corey教授のOCCSが発表されて30年近くになるが、現在のところ合成経路設計支援システムが研究者の間に広く受け入れられているという状況にはないように思われる。何故だろうか。

確かに人間は演算、記憶能力の点でコンピュータに到底及ばない。例えば、膨大なデータベースの中からある条件に合致するものを捜し出す検索作業は、コンピュータに検索条件を理解させることができるならば人間がやるよりもコンピュータに任せる方がはるかに効率的で確実である。従って、既存の合成反応のデータベースの中から、ある特徴のある合成反応を検索するという作業は、コンピュータを使って行う方が圧倒的に有利であることは疑う余地がない。検索作業は、基本的にはandとorの論理を使って行われるので、その検索論理は誰もが容易に使うことができる。充実したデータベースがあり、検索が見落としなく迅速に行われるとすれば、それは多くの研究者にとって魅力あるシステムとなる。しかも、化学構造式をコンピュータ内で取り扱い、グラフ理論などを利用して部分構造検索をコンピュータに行わせることはさして難しいことではない。合成化学者の言葉である構造式を使って検索ができるとなればさらにその有用性は増す。事実、既存合成反応のデータベースのオンライン検索の利用者は最近ますます増えている。

しかしながら、情報志向型、あるいは論理志向型の合成経路探索システムに関しては、既存の合成

反応の検索システムとは少し状況が異なるのではないだろうか。情報志向型の合成経路探索システム は、言ってみれば合成化学の知識が詰まったノートブックである。そこには合成化学の知識が系統だ てて整理されて書き込まれ、与えられた標的化合物の合成経路を捜し出すために、きちんとした索引 が付けられていなければならない。ある合成化学の教科書を持ってきて、そこに書かれている知識を ノートブックに書き込み、適当な索引を付けることはできるだろう。しかしながら、現在の合成化学 の手法は決して完成されたものではなく、既存の方法論の改良、新たな着想に基づく合成手法が次々 と生み出されている。現に解決すべき問題を抱えている第一線の合成化学者の仕事に直接役立つよう なノートブックにするためには、新しい合成手法を逐次追加しなければならない。一昔前の研究であ っても彼(彼女)の仕事に関係深いものならばノートブックに書き込む必要がある。ノートブックで あるからには、研究者が自分の手元に置き、自由に書き込み、修正ができなくてはならない。ノート ブックを作るのであれば、研究者それぞれ自分の流儀があるだろう。研究テーマを替えればノートブ ックのフォーマットも変えたくなるだろう。しかしながら、既存のシステムは必ずしも合成化学の研 究者にとってそれほどフレンドリーとは言えないのではないだろうか。合成化学の知識というものは かなりあいまいな部分を持っている。そのような知識をどうコンピュータに理解させるか、お仕着せ のシステムの枠組みの中にどうやって知識を書き込むか、それを工夫することは研究者の知識の整理 には役だっても、かなりの労力を要する。合成化学の研究者にとっては、ノートブックを作ることが 目的ではなく、実験を行い何か新しい化合物、新しい合成手法を生み出すことが仕事である。ノート ブックを作るのに多くの手間をかけていたのでは仕事にならない。このように考えてくると、たとえ ある研究者、研究グループにとって有用なノートブックが出来上がったとしても、他の研究者、研究 グループにも同じように役に立つとは思われない。対象としている化合物群、またどういう目的で合 成を行うのかという目的意識が異なれば、必要となるノートブックも違ってくるはずである。

一方、論理志向型のシステムについては、新たな合成反応を示唆する出力が示されることもあるが、出力される回答の数が膨大で現実的でないという指摘がなされることが多い。そこで、できるだけ多くの場合に適用できる観点を設けて、結合組替えの機械的な組合せによって得られた合成経路、あるいは前駆体を絞り込むことになる。しかしながら、どのような観点を設けてもその適用範囲には限界があり、どのような場合にも有効ということは難しい。論理志向型のプログラムが役に立つとすれば、まず第一にある特定の反応に対象を絞ることが必要である。そしてコンピュータにその反応の可能性について網羅的に捜し出させ、適当な観点から実現性の高いものをピックアップするということになるだろう。最近、このようなやり方で新しい反応がコンピュータによって見いだされたという例が幾つか報告されている。

既存の合成反応の検索システムを別として、合成化学の研究分野全般にわたり幅広く使える合成設計支援システム、所謂有機合成エキスパートシステムを設計・構築することは難しいと言わざるを得ない。合成化学の分野にコンピュータを導入し有効に使おうとするのであれば、どういう目的意識で何を行うのか、そして何をコンピュータにやらせるか、これらの点をはっきりさせることが何よりも重要である。

以上、CASINOの設計・構築の過程で色々悩み考えてきた合成設計システムの問題点をまとめてみた。今後これらの点を踏まえながら、CASINOの構築を続けて行きたい。読者諸賢の率直な御批判を頂ければ幸いである。

#### 有機合成設計システムAIPHOS

豊橋技術科学大学 船津 公人

#### 1. はじめに

有機合成設計システムAIPHOS (Artificial Intelligence For Planning and Handling Organic Synthesis) は、欧米におけるこの種のシステムの開発に対して従来より取られてきた2つの戦略(つまり、情報・経験指向と論理指向的戦略)の利点を相補的に生かしつつ、新規合成経路の創出と創出された経路の実際性の評価を行えるようにしたもので、有機合成化学者の創造的研究に寄与することを目的としている。1)

AIPHOSは、図1に示したように大きく分けて4つのモジュールより構成される。つまり、1)標的構造に対する戦略部位を獲得するSTRATEGYモジュール、2)それをもとに可能なすべての合成前駆体構造を発生するGENERATORモジュール、3)また、過去の反応事例から作成された知識ベースをもとに、上述の戦略部位や創出された前駆体構造から標的構造への反応スキームの評価を行う知識ベースシステムー KNOWLEDGBモジュール、4)さらに、KNOWLEDGBモジュールが管理する知識ベースの作成のためのデータソースである個別反応データを管理するDATABASEモジュールがそれらである。各モジュール中の各機能はそれぞれ有機的に結合され、現在一つのまとまった動きをしていると言ってよい状態にある。本プロジェクトでは、AIPHOSを実用の域に近づけるにはどのような機能の新規開発および改良が必要かを検討し、実際にそのための研究・開発を行った。

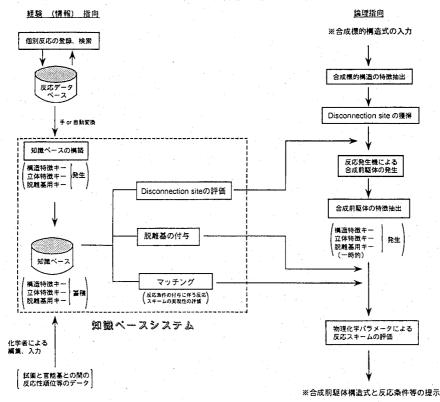


図 1. AIPHOSの概念図

ここで、AIPHOSの動作概要と上述の各モジュールの開発結果と問題点を以下に簡単に述べることにする。

#### 2. AIPHOSの動作概要と開発状況

図1をもとにAIPHOSの動きと各機能のポイントについて簡単に説明する。

グラフィック端末からの合成標的構造式の入力に続いて、標的構造の持つ構造 ・反応に関する様々な特徴(例えば、官能基、芳香族性、環系など)の抽出が自 動的に行われる。さらにそれらを論理操作のみによってより高度な構造情報へと 変換して戦略部位の獲得を実現している。この処理を行うSTRATEGYモジュールで は、基本的に標的構造の骨格的複雑さを解消する部位を戦略部位として求めてい る。この戦略部位獲得アルゴリズムを Topological strategy2) と呼ぶが、現在 のところ環系・非環系を問わずあらゆる構造に対して適用可能なようにプログラ ムを終えている。また、このアルゴリズムによって獲得された戦略部位(Topolo gical strategy site と呼ぶ)を支持するような官能基の存在を確かめるために、 官能基変換による戦略部位獲得アルゴリズムである Functional group-based st rategy<sup>2)</sup>を併用している。もちろん、Functional group-based strategy単独での 戦略部位の提案も可能としている。一方、知識ベースシステムは、標的構造中の 各結合が戦略部位としてどの程度の可能性を持つかについて独自に調べる。ここ で得られる結果は、STRATEGYモジュールによって得られる戦略部位候補群との比 較検討が可能である。必要があれば戦略部位の修正も可能であり、ここで会話的 に最終的な戦略部位が決定される。このように、知識ベースはその役割の1つと して戦略部位の評価に用いられており、これが本システムの中で実現されている 論理指向と経験・情報指向の戦略の接点の一つとなっている。

次の段階 (GENERATOR)では、上で提案された戦略部位の情報を用いて、標的構造中の相当する結合の切断および組換えが行われ、可能なすべての合成前駆体構造が網羅される。この処理は計算機の最も得意とする作業の一つであり、一定の前提条件の下で対応するすべての可能性を網羅・列挙することに通じている。ここでは特定の反応パターンのみを考慮すると言った制約なしに、戦略部位の組合わせにしたがって可能な限りの結合の切断および組換えが行われる。ここで大切なことは、この操作過程の中で創出される前駆体のなかに、既に知られているものを含めて、新規な前駆体や反応経路が創出される可能性のあることである。なお、結合の切断および組換えの際、自由結合手として残った部位には、ダミー原子(脱離基)が付けられる。

可能なすべての前駆体構造が創出された後、これらの前駆体構造から標的構造への反応経路が実際的かどうかの評価(つまり、この経路に対して合理的な反応条件が付与できるかどうかの評価)が行われる。ここでも先ほどの知識ベースが用いられる。なお、標的構造中に不斉中心などの立体中心がある場合は、相当する前駆体構造をGENERATORではすべて発生する。その中で、前駆体構造から標的構造へのスキームにおいて立体中心に関連した特徴が前駆体構造において変化している場合は、この後の知識ベースによる反応経路の評価に際しては立体特徴を含んだ知識ベースによりその実際性と反応条件の提案がなされる。また、この評価に先立って、GENERATORモジュールより創出された前駆体構造の中でダミー原子を持つものについてはそのダミー原子として、別の知識ベースを用いて、適切な脱離基の設定が行えるように機能の拡充を行った。この後、完成した反応スキームに対して妥当な反応条件の付与が行われる。以上がAIPHOSの動作概要である。

上で述べなかった大切な機能の開発状況は以下のとおりである。

たとえば、知識ベースシステムの開発は、知識ベースの構築・運用の機能の開発と知識ベースそのものの充実とに分けて考えるべきであるが、前者について反応条件の付与に関連した副反応評価、知識のもととなる個別反応データへのアクセス、および立体化学情報の取扱いへの配慮も含めて、一般に有機合成化学者が求める機能をほぼ実現したと考えられる。また、知識ベースの持つ情報を最大限に活用するために、構造特徴に関する類似性評価の機能が設けられているが、物理化学パラメータのレベルでの類似性の評価など、なお一層の充実が不可欠さる。一方、知識ベースそのものの充実については、市販の反応データが不可える。一方、知識ベースそのものの充実については、市販の反応データの開発によって自動的な大量データの移植が可能となり、この目的を達成した(SYNLIBの提供元であるDCG社の許諾を得て実行)。この結果、数万件のデータの移植およびそれからの知識の誘導が行えた。また、本学において独自に構築した反応データベースからの知識ベースの誘導も行い、これも利用している。

AIPHOSが持つ個別反応データベースシステム (DATABASE) は、AIPHOSの直接の目的から見れば、知識ベース構築のためのデータソースの格納場所としての役割が大切であるが、一般の個別反応データベースと同様に、登録・検索のために必要な反応データベース管理システムが開発されている。検索速度向上のためのプレスクリーニング処理の導入、さらに反応中心検索機能の開発およびシステムの移植性を高めるためファイル管理形態の変更 (データゼネラル社 INFOS\_IIから ASCI Iベースのファイル管理形態に変更) 作業も実施した。

一方、AIPHOS開発と平行して、AIPHOSから出力された反応経路の評価のための反応予測システムの開発に着手した。AIPHOS自体にも副反応評価の機能は備わってはいるが、ここでは反応物が、与えられた反応条件下でどのような生成物へと変化するかを反応部位の自動認識とともに定量的に予測するシステム開発を目的としている。これまでAIPHOSのために開発されてきたプログラムを最大限に活用することを前提に、新たに開発を要するプログラムの内容について検討を進めている。AIPHOSはこの反応予測システムとの併用により有機合成設計システムの本来の姿を示すようになると考えられる。

#### 4. おわりに

AIPHOSの開発期間は足掛け7年に及ぶ。この後半の4年が関西化学工業協会とのコンピュータケミストリープロジェクト(CCP1)によって推進された。この期間を通してAIPHOSは飛躍的に成長したと言ってよい。議論の中で生まれた多くのアイデアが一つ一つ着実に現実のものとなっていったこの約4年間は謂わばAIPHOS開発の第一期と言えよう。今後、AIPHOSを利用して得られた合成経路を実際に実験を通して確かめていくことによって、AIPHOSの今後の研究・開発の項目を定めることにしたい。

最後に、ここにCCP1参加企業名を記すことで感謝の意を表したい。

オリエント化学工業 (株) 鐘淵化学工業 (株) 塩野義製薬 (株) 住友化学工業 (株) 住友精化(株) 積水化学工業(株) 田岡化学工業(株) ダイキン工業(株) 日本合成化学工業(株) 日本の日本(株) いリマ化成(株) 小リ本化成(株) 大阪市立工業研究所

#### 【ケ献】

- 1) K. Funatsu, S. Sasaki, "Computer-assisted organic synthesis desugn and reaction prediction system, AIPHOS", Tetrahedron Computer Methodology, 27. 1 (1988).
- 2) E. J. Corey, Xue-Min Cheng, "The logic of chemical synthesis", John Wiley & Sons. Inc. (1989).
- 3) 本プロジェクトの研究成果は、1990年~1993年の日本化学会情報化学部会主催・情報化学討論会において以下に示した題目で発表されている。
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(1) 反応知識ペースシステムおよび個別反応データペースシステムの開発、(1990).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発 (2) Bond Dissociation Energy推算 法の開発、(1990).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(3) 芳香族性および互変異性認識プログラムの開発、(1990).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(4)(1991).
  - ・有機合成設計システム AIPHOSの開発(5) 知識ベースの構造と機能、(1991)。
  - ・有機合成設計システム AIPHOSの開発 (6) 立体化学知識ベースの構造と機能、 (1991).
  - ・有機合成設計システム AIPHOSの開発 (7) 戦略部位獲得プログラム、(1991).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(8) 反応データベースシステムの開発、(1991)。
  - ・有機合成設計システム AIPHOSの開発 (9) 戦略部位獲得プログラムの開発、 (1993).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(10) 反応知識ベースの構造とその 活用、(1993).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発 (11) 合成前駆体への脱離基付与の ための知識ベースの構造と機能、(1993).
  - ・有機合成設計システムAIPHOSの開発(12) 反応データベースからの知識ベースの自動誘導のためのツールの開発、(1993).

**数数分数字 医电流 人名马蒙 自己性病 人名米姆德斯** 

医多类的 医二氯磺基茚基甲酚甲基甲酚

#### 第17回 情報化学討論会

(併催:第22回構造活性相関シンポジウム)

日 時 平成6年11月16日(水)~18日(金)

場 所 全電通ホール (東京都千代田区神田駿河台3-6)

総評会館 (東京都千代田区神田駿河台3-2-11)

[交通] JR御茶の水駅下車 徒歩3分

主 催 日本化学会情報化学部会

共 催 日本薬学会、日本農芸化学会、日本分析化学会、日本化学プログラム交換機構

招待講演 力場計算の最近の話題(豊橋技科大)大沢 映二

The Use of Peptidomimetic SAR in the development of Nonpeptide Leads
(Du Pont Merck) Joe Eyermann

参加登録費 (構造活性相関シンポジウムと共通)

予約: (一般) 6,000 円、(学生) 4,000 円。

当日: (一般) 7,500 円、(学生) 5,500 円。

講演要旨集(構造活性相関シンポジウム要旨集と合本)1冊を含む。

講演要旨集の前送を希望される方は送料として1,000 円追加。

懇親会 11月17日(木)18:00~20:30

於:ホテル聚楽 (東京都千代田区神田淡路町2-9)

会費:予約6,500円、当日7,500円

参加登録・懇親会予約、講演要旨集前送申込締切: 10月14日(金)

参加申込方法: 申込一人ごとに、B5判用紙縦に横書きで、氏名(ふりがな)・所属・住所・電話番号・FAX番号・懇親会出欠・要旨集前送希望の有無を記入のうえ、下記申込先へ、参加登録費等は郵便振替(情報化学・構造活性シンホンウム、00160-0-718662)にて締切日までに。

参加予約申込・問合先

113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学薬学部

医薬分子設計学教室 担当: 板井・富岡・杉森

電話03-3812-2111内線4758、FAX 03-5689-0464、

## 第6回情報化学講習会

-ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端-

主催 日本化学会情報化学部会

日 時 94年12月12日 (月) 10時00分から

会 場 日本イヒ学会 講堂 (東京都千代田区神田駿河台1-5) 〔交通〕 J R・地下鉄丸の内線"御茶の水"駅下車5分

生体分子の計算は、化学、生化学、薬学等の重要な方法としてすでに広く応用されていますが、巨大分子複合体、分極を含んだ高精度なエネルギー関数、巨大系に対する量子化学計算、長距離相互作用、熱力学的な諸量の算出等に関して、現在、さらに大きな発展が示されつつあります。このような最先端の研究を行っている新進の研究者たち自身によって、受講者の学習の貴重な足掛りになるような、分かりやすく有意義な講習を行います。

#### 清 75分(講演65分+質疑応答10分)

- 1. 10:00~11:15 回転対称性境界条件による ライノウィルスのカプシドの分子動力学計算 北里大学理学部 米 田 ご覧 [条
- 2. <u>11:20~12:35</u> 電荷移動効果を陽に考慮に入れた新しい分子動力学法 一水中におけるプロトン輸送を例に一 基礎化学研究所 **ノーオ公山奇 ESL 木封**
- 4. <u>14:40~15:55</u> 実験装置としての"非経験的"分子動力学シミュレーション 蛋白工学研究所 **添有 所 赤**
- 5. <u>16:00~17:15</u> 分子動力学シミュレーションによる生体分子の溶液構造解析 北里大学薬学部 **ノ**ム 里子 **1**冬 ――

	□ 参加費(テキスト代込): 部会員10,000円、日化会員15,000円、非会員20,000円、学生 4,000円。 (勤務先が①法人部会員:部会員扱い〔部会団体10,000円〕、②日化法人会員(15口以上):日化会員扱い〔日化団体15,000円〕。当日徴収。都合が悪くなった方は代理人にて出席願います。
_	] 参加申込締切:定員(100名)になり次第。
	参加申込方法:「第6回情報化学部会講習会申込書」と標記し、①参加者氏名、②年齢、     ③勤務先、④連絡先(所在地・郵便番号・電話番号・FAX番号)、⑤会員種別・参加費、     を明記のうえFAXにてお申込み下さい。
_	]中以先,101 東方න千代中区神中駿河台 1-5

|込先:101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 | 日本化学会情報化学部会(電話03-3292-6163 FAX 03-3292-6318)

#### ワークショップ「コンピュータによる有機合成経路探索」開催案内

主共協 日本化学会情報化学部会

催 CHEMICS研究会、TSCクラブ

賛 日本化学会東海支部 接 豊橋技術科学大学

開催日時

平成6年8月24日(水)10:30より

開催場所

問合せ先

豊橋サイエンスコア

〒441 豊橋市西幸町字浜池333-9 TEL 0532-44-1111

バス;豊橋駅前 3番のりば 天白団地・藤並動物園行き サイエンスコア下車 (25分) 交通手段

タクシー; 15分 8月17日(水)。定員(80名)なり次第。 参加申込締切

-f H 1				
プログラム 10:30 開催技	€拶	佐々木 愼一	(豊橋技術科学大学学長)	entra de la composition della
10:40 講演		RTUNITS~虚遷移株 藤田 眞作	構造による反応データーベ (富士写真フイルム㈱足柄	ースの開発 研究所)
11:10	2. SII	ISUP-MB 髙畠 哲彦	(住友化学工業㈱有機合成	研究所)
11:40	3. 化 <u></u>		スシステムSYNLIB (長瀬産業㈱機器システム	室)
	(12:10~13	3:30) AIPHOS, REA	CCS,SYNLIB のデモを行な	います
13:30	4. 反	芯情報検索~図書 岸本 隆太郎	室に出掛ける前に (MDL Information System	s, Inc)
14:00	5. SE(	CS 〜知識ベース( 谷中 幹郎	の構築について (呉羽化学工業㈱生物研究	所)
14:30	6. 有	幾合成設計システ 船津 公人	ムAIPHOS (豊橋技術科学大学知識情	報工学系)
休 危	(15:00~16	:00)及びデモ		,
16:00	7 特	引講演~有機化学 都野 雄甫	者がコンピュータに期待す (九州大学有機化学基礎研	ること 究センター長)
16:40 閉会挨	<b>y</b> 1	吉田 元二	(住友化学工業㈱)	
懇親会	(16:50~18	3:00)		
参加費 主催、 一般	共催団体の st 2、000円	会員(H本化学会会員、CHE /人。 参加費に	MICS研究会員、TSCクラフ会員)及び は当日申し受けます。	学生は無料。
懇親会 2、0 ただきま	00円/人。 す。懇親会	講演終了後行な 参加費は当日申し	います。申込時に参加の有受けます。	無をご連絡い
中込方法 葉書また 参加有無	たは FAX を明記の_	で①氏名②勤務先 上お申込下さい。	③会員種別④連絡先(TEL/)	TAX)⑤懇親会
申込先 〒441豊 研究会事	喬市西幸町3 務局(TEL 05	字浜池333-9 (株)サ 32-44-1111, FAX	イエンス・クリエイト内 C 0532-44-1122)	HEMICS

船津 公人(TEL0532-47-0111(内)851、FAX0532-47-5301)

〒441豊橋市天伯町雲省ヶ丘1-1 豊橋技術科学大学知識情報工学系助教授

今回のワークショップは、平成6年5月18日(水)13時からお茶の水女子大 学理学部1号館(東京都文京区大塚2-1-1)において「ニューラルネットの化 学における利用」の討論主題で行った。前回(第5回)は「メトリックス集合」を 討論主題として今年2月8日に日本化学会化学会館において開催した。研究分野、 応用対象は異なるものの、類似の手法を適用する多方面の専門家に共通に扱える内 容、それぞれの分野に特徴的なことなどの話題提供をお願いした。今回のワークシ ョップはそれからまだ3ケ月であり、世話人としては開催準備が忙しかった。ニュ ーラルネット関係の研究報告やチュートリアルは、今年7月に第3回のIIZUKA'94を 開催する国際会議で今までにも多数行われてきたと聞くが、化学では情報化学部会 が先導的であるように思われる。QSAR分野の何人もの研究者、服部・鬼頭ら、 田辺ら、相島らの報告はあるが、現状では残念ながらあまり多くはない。一方、こ の国際会議では第1回から実行委員をつとめるMatthias Otto 教授(Bergakademie Freiberg/Sachsen, Germany)はICAS'91(日本分析化学会40周年記念)開催中に幕張メ ッセで行った第4回ケモメトリックスワークショップでも講演をされた。かねてよ り、このところ応用が広がってきたニューラルネットに強い関心を持っていたので、 京都でドイツ語圏の研究者を招いた集まりがあり、Otto教授が来日された機会に今 回のワークショップを開催した。

話題提供は2件であった。はじめは佐々木浩二氏ら(㈱アドイン研究所)による「ファジィ・フィルタ組み込みで学習の高速化を実現した"β-RNA"とパターン認識への応用」の講演が相島鐵郎(キッコーマン㈱)の座長で行われた。"β-RNA"はAIツールとして開発され、ニューラルネットとファジィを融合し、ニューラルネットの結合(リンク)にファジィセットにおけるメンバーシップ関数によるフィルタ型シナプス関数をもたせている。学習効果をファジィルールとして出力できるので、ファジィとニューラルネットの両特徴があり、高速化をはかっている。学習シミュレータ、標準関数インターフェイス、ソースコードジェネレータで構成している。動作環境はWSとXサーバであるが、パソコン用を準備中ということであった。次いで0tto教授の「Analytical Applications of Neural Networks」の講演が宮下芳勝氏(豊橋技科大)の座長で行われた。多成分分析などで行われるようなディテクタ出力と測定物質濃度の関係のモデリング、スペクトルなどのグルーピング、クラスタリングなどが分析化学で利用されるが、これらと異なったニューラルネットワークモデルが紹介された。

続いてミニ懇親会が行われ、その会場で" $\beta$ -RNA"のデモンストレーションのために文字を解読してカテゴリ識別し、製品出荷をするビデオが紹介された。

今回の参加者は31名であり、企業からの参加がいつも通り多かった。内容は専門性がかなり高かったが、これだけニューラルネットに関心をもつ人達がいることは嬉しいかぎりである。 相島鐵郎(キッコーマン㈱)藤枝修子(お茶の水女大)

#### 情報化学部会ワークショップ 主催申請要項

日本化学会情報化学部会

日本化学会情報化学部会では、情報化学および関連分野の専門家を対象とした"情報化学部会ワークショップ"を開催しています。下記により部会員各位からの企画提案および主催申請を募集いたしますので、奮ってご応募ください。

記

- 2. 補助金:1件につき10万円支給します。要否をお知らせください(年間5件以内)。採否は当部会にご一任ください。
- 3. 申請方法:所定の申請書(事務局に請求のこと。ただし、"CICSJ Bulletin"に掲載の見本頁の複写を使用しても結構です。)に必要事項を記入のうえ、当部会あてお申込ください。添付資料は①開催案内、②収支予算書、③補助金支払方法(必要な場合のみ)です。なお、終了後は、①報告書(書式自由)、②テキスト1部(作成していない場合は不要)③領収書(補助金分)を提出してください。また、部会機関誌に1頁以上の報告をお願いします(複数頁歓迎。予めご連絡ください)。
- 4. 会告: 部会機製誌(下記あて原稿2部を送付のこと)。
- 5. 申請書送付先(問合せ先)
  - 101 東京都千代田区神田駿河台1-5 日本化学会情報化学部会 事務局 (電話03-3292-6163 FAX 03-3292-6318 )

以上

平成 年 月 日

社団法人 日本化学会 情報 化学部会 御中

下記のとおりワークショップを計画いたしましたので貴部会の主催を申請いたします。

名	情報化学部会ワークショップ No (注)下線部は未記入のこと (テーマ) 第 回 年 月 日( ) ~ 年 月 日( )
	(会場名)
会場	〔所在地〕〒 電話: 内線
	(交通) (交通) (())(())(())(())(())(())(())(())(())(
参加申込締切	年月日()特記事項:
参加申込先	〒 電話: 内線
講演件数等概要	
補助金	要(10万円)・ 不 要 添付資料 ①開催案内②収支予算書③補助金支払方法
事務局への連絡事項	

4	世話人(申込者)	・同所属・同連絡先		内線
. 4			FAX:	

## 日本化学会 情報化学部会 会員勧誘のお願い

日本化学会情報化学部会

日本化学会情報化学部会は、個人会員 662名、法人会員 79社 98口(平成6年2月末日)からなる専門家集団であり、その研究成果ならびに事業活動は、日本化学会内部において極めて重要な存在となっております。

部会では、情報化学討論会、情報化学講習会、情報化学ワークショップ等の各種事業を活発に 企画・開催しており、部会活動の一層の充実を図るため、より多くの研究者の参加を望んでおり ます。部会員各位におかれましては、会員勧誘にご理解ご協力賜りますよう宜しくお取り計らい 下さいますようお願い申し上げます。

○ 部会員へは機関誌として "CICSJ Bulletin" (隔月刊) が配布されます。 既刊特集内容は下記のとおりですのでご参照願います (予定を含む)。

10巻 (1992年) 1号: 計算化学-分子軌道の現在と将来

2号: 部会員名簿(平成4年)

3号: 情報化学教育

4号: オンライン検索システムの最近の動向

5号: 超並列処理と化学への応用

6号: 情報化学のフロンティア

11巻 (1993年) 1号: コンピュータを利用したドラッグデザイン―研究の現場から

2号: 部会員名簿(平成5年)

3号: ケモメトリックス

4号: 蛋白工学とコンピュータ

5号: ニューラルネットワーク

6号: 情報化学教育(2)

12巻(1994年) 1号: コンピュータを利用したドラッグデザイン

2号: 部会員名簿(平成6年)

3号: 知的財産権

4号: コンピュータによる有機合成経路探索

5号: メトリックス集合 (予定)

6号: マルチメディア (予定)

○ 編集企画等のご意見をお寄せください。今後の参考とさせていただきます。

以上

# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

メトリックス集合 特集号

日本化学会 情報化学部会 Volume 12, Number 5 September 1994

## 目 次

特集:メトリックス集合
サイコメトリックス多重線形モデルによる多変量データ解析 宮 埜 壽 夫 2
衛星による地球環境の解析 一地球表面の情報把握とその分析 宇都宮陽二朗 6
マルチメディア情報システムと感情情報処理 加藤俊一10
ケモメトリックス:化学データと情報抽出 相島 鐡郎 12
部 会 記 事
アンケート集計
第6回情報化学講習会 一ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端-
情報化学講習会 -ひらけゆく巨大生体分子計算の最先端- について
第17回情報化学討論会・第22回構造活性相関シンポジウム プログラム
関連記事30
1995環太平洋国際化学会議(PACIFICHEM'95)講演募集のお知らせ

## 特集:メトリックス集合

## サイコメトリックス 多重線形モデルによる多変量データ解析 千葉大学文学部行動科学科 宮埜 壽夫

#### 1. はじめに

人間の認知判断過程に関する研究は、自然科学的な意味では極めてプリミティブな状況にある。現象を説明するために利用可能な法則はほとんど皆無に近く、数理的なモデルを設定し、その妥当性を実験によって検証することはほとんど不可能である。そこで、しばしば、現象に関係すると考えられる様々な量(変数)を測定し、得られたデータの構造的な特徴を調べるという方法により研究は進められる。

データの構造的な特徴を調べるためによく利用される方法として、因子分析などの多重 線形モデルに基づくデータ解析法がある。多重線形モデルは一種のデータ縮約モデルであ り、データ構造はそのモデルに基づくデータの縮約結果から推察される。ここでは、多重 線形モデルのひとつである Tucker2 モデルに基づく方法を筆者の最近の研究を交えて説明 し、サイコメトリックス (計量心理学) の一端を紹介する。

#### 2. 多重線形モデル

多重線形モデルに基づいて解析される基本的なデータは、いくつかの変数を多数の人あるいはモノについて測定したデータである。このようなデータは変数と人の二つのモードからなるので二相データと呼ばれ、因子分析モデルにより解析される。いま、第i番目の人の変数jに関する測定結果を $x_{ij}$ とすると、因子分析モデルは、

$$x_{ij} = \sum_{p=1}^{P} f_{ip} a_{jp} + e_{ij}$$

により記述される。 $f_{ip}$ ,  $a_{jp}$ は未知パラメータであり、それぞれ因子得点、因子負荷量と呼ばれる。また、 $e_{ij}$ はこれらのパラメータの組み合わせでは説明されない成分 (独自成分) を表している。

因子分析モデルを実際に適用するには、さらに制約条件が必要とされるが、形式的に見るとモデルは一方のパラメータ群が既知とすると線形のモデルになっている。多重線形モデルとは、このように、複数の未知パラメータ群が互いに他の群を既知としたとき線形の関係で結ばれているモデルである。

多重線形と考えられるモデルは数多くあるが、なかでも有用と考えられるモデルとして Tucker2 モデルが挙げられる。このモデルは、1980 年代に Kroonenberg によって特に研究されたモデルであるが、因子分析の場合と異なり三相データの解析に適用される。三相データとは、例えば複数の条件の下でいくつかの変数を多数の人について測定したデータであり、三つのモードによって定義されるデータである。この例の場合、データは、人、変数、条件の三つのモードからなっている。

Tucker2 モデルは、三つのモードの指標をi, j, k、測定結果を $x_{ijk}$ 、測定に混入する誤差

を eikとするとき、

$$x_{ijk} = \sum_{p=1}^{P} \sum_{q=1}^{Q} a_{ip} c_{pqk} b_{jq} + e_{ijk}$$

により表される。このモデルは、例えば、人iはP次元空間の点として、変数jはQ次元空間の点としてそれぞれ表され、条件kにおける二つの空間の関係は $c_{pqk}$ により表されることを意味する。

このモデルにおいて、 $c_{pqk}=\delta_{pq}c_{kp}$ としたモデルは PARAFAC モデルと呼ばれ、音声解析に用いられたモデルとして知られている。ただし、 $\delta_{pq}$ は Kronecker のデルタである。すなわち、PARAFAC モデルは、

$$x_{ijk} = \sum_{p=1}^{P} a_{ip} b_{jp} c_{kp} + e_{ijk}$$

により表わされる。このモデルは後に述べる回転の不定性を持たないモデルとして知られている。回転の不定性を持たないことは、結果の解釈がそれだけ容易になることを意味するが、一方適用可能なデータの範囲が狭くなることも意味する。

また、モードなについても他のモードと同様に分解できるとしたモデル

$$x_{ijk} = \sum_{p=1}^{P} \sum_{q=1}^{Q} \sum_{r=1}^{R} a_{ip} b_{jq} c_{kr} d_{pqr} + e_{ijk}$$

は、Tucker3 モデルと呼ばれる。このように Tucker2 モデル以外にも、三相データを解析するためのモデルがいくつか提案されている。しかし、いずれのモデルも多重線形モデルであるという意味で同じクラスに属している。

#### 3. パラメータ推定の方法

さて、行列  $X_k=(x_{ijk}),\ A=(a_{ip}),\ C_k=(c_{pqk}),\ B=(b_{jq}),\ E_k=(e_{ijk})$  を用いると、Tucker2 モデルは

$$X_k = AC_kB^t + E_k$$

により表される。この式からも分かるように、未知パラメータ行列は一意に定まらない。そこで、パラメータ行列に何らかの制約条件を導入し、できるだけ一意性が満たされるようにする。最も基本的な制約条件は、条件  $A^iA=I_P$ ,  $B^iB=I_Q$ であり、直交条件と呼ばれる。ただし、 $I_P$ ,  $I_Q$ は、それぞれ  $P\times P$ ,  $Q\times Q$  の単位行列とする。このとき、未知パラメータ行列の推定は通常、評価関数  $\sum_k trace(E^i_kE_k)$  を制約条件の下で最小化するようにして求められる。

しかし、直交条件を導入しても、パラメータ行列は一意に定まるわけではない。モデル式より明らかなように、直交変換の不定性を除いて一意に定まるだけである。例えば、 $T_1$ 、 $T_2$ を適当な直交変換行列とすると、

$$A^* = AT_1, B^* = BT_2, C_k^* = T_1^t C_k T_2^t$$

もモデルの解になる。したがって、いったん推定した行列に直交変換を施し、解釈の容易さなどから考えて望ましいパラメータ行列を求めることが必要になる。この問題は、因子分析において回転の問題と呼ばれている問題である。

回転の問題は古くから知られている問題であり、これまでに多くの回転法が提案されている。しかし、多くの回転法があることからも分かるように、適切な回転法の選択には困難が伴うことも知られている。工学においてこれまで因子分析が比較的利用されなかった原因は、方法の数学的な問題に加え、この回転の問題があったことによると思われる。

回転の問題は、データ構造についてある程度の事前情報がある場合には回避することができる。いま、行列 A, Bに関する事前情報  $A_0$ ,  $B_0$ が与えられたとして、未知パラメータを具体的に推定する方法を与えよう。どのパラメータについて事前情報が与えられているか、直交条件をどのように設定するかによって推定法は変化するが、以下に示す場合はその代表的な場合である。

推定の良さを評価する関数を $S(A, B, C_k)$ 、

$$S(A, B, C_k) = \sum_{k} trace(X_k - AC_k B^t)(X_k - AC_k B^t)^t + trace(A - A_0)V_a^{-1}(A - A_0)^t + trace(B - B_0)V_b^{-1}(B - B_0)^t$$

とすると、我々の問題は行列 A, Bに関する直交条件の下で評価関数を最小にするような A, B,  $C_k$ を求める問題として定式化される。ただし、行列  $V_a$ ,  $V_b$ は事前情報の信頼度を表わす行列とする。

評価関数  $S(A,B,C_k)$  を最小にする  $A,B,C_k$ は、交互最小自乗法を利用すると容易に推定される。交互最小自乗法は、 $A,B,C_k$ のうち二つが既知であるとして残りを推定し、これを既知とするパラメータを順に変えながら推定が変化しなくなるまで繰り返す方法である。すなわち、我々の場合には、未知パラメータの推定値は次の三つの推定を交互に繰り返すことにより求められる。

(1) 行列 A の推定。

$$A = U(U^{t}U)^{-1/2}, U = \sum_{k} O_{k}BC_{k}^{t} + A_{0}V_{a}^{-1}$$

(2) 行列 Bの推定。

$$B = V(V^{t}V)^{-1/2}, V = \sum_{k} O_{k}^{t} A C_{k} + B_{0} V_{b}^{-1}$$

(3) 行列 Ckの推定。

$$C_k = A^t O_k B$$

最後の式の導出は簡単であり、残りの式は同一の方法で導かれる。例えば、行列Mを、条件 $A^tA = I$ に対応するLagrange 行列(対称)とするならば、Aに関する停留方程式は、

$$\sum_{k} O_k B C_k^t + A_0 V_a^{-1} = AM$$

によって与えられ、これより(1)式が容易に求められる。

以上の推定方法が示すように、交互最小自乗法は化学の分野でよく知られている NIPALS の特別な場合であり、計量心理ではよく利用される推定法のひとつとなっている。例えば、統計解析バッケージ SAS の中にある ALSCAL は交互最小自乗法を用いた多次元尺度解析プログラムであり、類似性データの解析に最もよく利用されている。

#### 4. おわりに

計量心理の分野で行われている解析は、データ構造の探索・確認を目的とする場合が多く、それが解析法の特徴ともなっている。多くの場合、データ構造は、データの1次的な構造を表現する簡単なモデルを導入し、そのモデルとデータとの当てはまりの様子を解釈することにより理解される。簡単なモデルを導入する理由は、データ構造の主要な特徴をあまり歪めずに抽出するためである。もちろん、適用するモデルによって構造はある程度歪められる。したがって、モデルの性質を考慮し、解析結果を適切に解釈することが解析の重要なポイントになる。

ここでは、計量心理における解析の特徴を最近の話題である三相データの解析を例にして示したつもりである。具体的な解析例がなく理解しがたい面もあるかと思われるが、モデルの構築が十分にできない場合のデータ解析を考える際の参考になれば幸いである。

最後に、シンポジウムの際に大変お世話になりました相島先生 (キッコウマン) に謝意を表します。なお、Tucker2 モデルによる解析の研究は「科学技術振興調整費 (科学技術庁)」によって行われた。

#### 参考文献

Kroonenberg(1983) Three-mode Principal Component Analysis, DSWO. Harshman, etal.(1977) Journal of the Acoustical Society of America, 62, 693-707.

#### 衛星による地球環境の解析 -地球表面の情報把握とその分析

国立環境研究所 宇都宮陽二朗

#### 1. 地球環境

猫も杓子も地球環境という時代になり、書店には環境コーナーまで設けられてそれに拍車をかけている。多くの研究組織は遅れじとばかりに改称し、その名称にもちゃっかりと借用している。その実、地球/環境とは縁の薄い研究もみられる。かく言う当研究所も大きな名を頂戴している。さて、なにをもって地球環境と定義するかの議論をひとまずおき、ここでは地球環境を地球に関する無機と動植物などの生物、文化と歴史を持つ人間社会と考える。

地下の特殊生活を除き、我らが生活する地球を垂直・水平の空間軸でみると、一応、地下1 Kmまで利用すると仮定すると、半径10 mの球の皮部1.6 mmに相当する。我々が一般に生存できる大気圏の対流圏、成層圏の赤道における各々の高度は18、55 Kmであるが、これは半径10 mの球を各々、厚さ28 mm、86 mmの毛布や布団で覆った状態にしかすぎない。ちなみに、高度8~900 Kmの軌道衛星は直径20 mの玉の上で足元を見る玉乗りピエロの目と言えよう。時間軸でみると、人類と地球誕生を各々、200万年、50億年とすると、人類の発生は、10 mの定規の最後の4 mmに相当するのみである。このようにヒトの活動とそれに直接関わる時空間の範囲は限定される。

#### 2. 現在の地球の認知/計測手段

これらの地球環境の持続的発達には、数万種の生物中の一種にしか過ぎないヒトの爆発的増加の阻止も含めた環境管理が実施されるべきであるが、それには先ず、現実の地球環境の把握から始めなければならない。その手段には、子どもに体温計をあてるか、顔色と動作を看て高熱を知る母親のように、直接または間接による計測方法がある。地球外から観測する人工衛星による方法が後者であるが、現在では、温度の値まで知ることができるようになっている。

研究の分野/アプローチによって、対象物のスケールは異なり、ミリ・センチから数キロ単位となる。対象がミクロからマクロへ変化するに従い、当然、計測方式は変わる。しかしながら、ミクロとマクロのいづれも、実際には同一技術の適用例が多い。これらの計測手法を大きく分けると生物活動も含む自然と人間・生物を対象とする方法に分けられ、それぞれは、主に観測機器による測定または観察と聞き取り調査などによりおこなわれる。全てが動きの中にある地球構成物質を動的または静的対象として把握することは重要であろうが、それは観測頻度に依存する。その頻度には数年に一度から毎時間、毎分の常時観測があり、カメラに置き換えればシャッタースピードの違いになる。

#### 3. リモートセンシング

これらの環境計測の手段の一つにリモートセンシング(Remote Sensing:遠隔探査)がある。これは、対象に直接には接触しないで対象を測定する技術で、光・音波から電磁波などの振動波を媒介として、単~多波長の吸収と反射エネルギー量をもとに測定するため、工学と化学・物理学、数学(統計学)などの理学と基礎自然科学の融合による総合的な環境計測手法である。

しかしながら、リモートセンシングは何も新奇な技術ではなく、重力・地震・電気探査、音波探査、写真撮影などの既存技術に加え、MSS(スキャナ)やレーザ探査などから構成される。これらは物理・化学の基礎実験で確認された物質の吸収帯などを検知するセンサ技術を用いており、実験室における分光光度計、スペクトル分析などと同じ次元の問題で測定対象を単に地球か試験管規模とした点の違いとみることが出来る。

このリモートセンシング技術の特徴は予備調査・観察と本調査・研究の双方に活用できることにある。調査対象が、動きの遅い土地被覆、利用、地形などは、現地調査によって代替可能であるが、温度、水質、土壌水分など不可視の対象と変化の著しい交通量などの対象は短時間で広域を測定できるリモートセンシング技術に依存せざるを得ない。一方、広域の短時間の観測は情報の瞬間(一断面)のみ測定するものであり、積分値としての情報は取得できないことを示している。

#### 4. リモートセンシングの分野

リモートセンシングは基礎実験、センサの開発、ハード及びソフトの画像処理とシステム構築などの基礎から、大気、水質、土地利用から交通調査などの応用研究からなる。一般に、リモートセンサは対象の物理特性を検知することは容易であるが、化学物質の検出には比較的弱い。現在では、これらの技術は地図作製と更新、大気、災害、公害、漁海沢、鉱産資源、生物・農林産などの研究及び実務\*〉に用いられている。

どの科学もそうであるが、リモートセンシングも初期は地上と遠隔観測によるデータを関連づけ、統計的有意性、空間的一致の判定をもとに説明してきた。現在でもこの段階に留まる研究が多く、次の段階としての物理特性による解析研究は多くはないようである。リモートセンシングが十分に成熟していないにもかかわらず、最近ではGIS、地域計画・管理情報などの情報とリモートセンシング情報をリンクした重合解析が行われるようになってきた。

#### 5. 地球環境における熱収支

このような状況の中で、地球環境の解析には物理モデルによる情報の取得が重要であるとの立場から、筆者は地球表面の熱の入出を以下の熱収支をもとに解析してきた。地表面の熱収支式(1)は1956年、ソ連のM.I. Budykoがそれまでの研究を集大成し、提唱した物質の単位表面の熱エネルギーの出入能力の基礎理論で、エネルギー保存則に基づく。

生物活動に必要な地球表面のエネルギーは地下の物理化学(火山・地熱、燃料)と太陽エネルギーであるが、潮汐など地球回転と惑星引力などの一部を除くと、地球表面の風波降水と生物活動のエネルギーは全て太陽エネルギーに依存している。この太陽放射エネルギーは地表で反射・吸収され、一部は蒸発、一部は放射により大気中に、残りは地中に蓄積し、地温の上昇に用いられる。

#### 純放射+潜熱+顕熱+地中伝熱=0 ....(1)

地球レベルのエネルギーフラックスでは地球への入力と放出エネルギーの総和は常にゼロとなるが、大気中に放出される熱は大気圏に含まれる組成物質に捕獲・蓄積されるため、地球大気の温暖化が進む。これらの温室効果/温暖化も熱収支に基づき解明される。従って、熱収支は静的な単なる一般則を意味するものではなく、動的な地球環境の解析にも重要である。

この熱収支を他の理論と組み合わせることにより、多様な環境解析が可能となる。式(1)は時間変化を考慮しない一般式であるが、一日(24時間)、1年間についても適用できる。周期変動を繰り返す日及び年間の地中へのエネルギー蓄積に限定すると、熱は、太陽高度の増加時では、地中に蓄積されるが、その低下期では、逆に放出され、エネルギーの総和はゼロとなるが、いづれも残差があるため、季節変化や年々変動を生ずる。これらの地表面の日温度変化は深さ30~40cmに及ぶが、60cm~100cmが限度で、それ以下はほとんど変化しないと言われている。

6. まサーマルイカー。変やモデルについて、おものお色のは年メンド、毎日コンモ

- これらの地表面の熱特性にもとづくパラメータとして、サーマルイナーシャ(熱

慣性)がある。これは周期変化する境界条件下における表面の温度の変化に対する抵抗性で、熱収支と熱伝導より導かれ、 $\lambda$  c  $\gamma$   $^{1/2}$  (熱伝導率 x 密度 X 比熱)で表される。熱伝導論の分野では物質の恒数として既知であったが、実験室・試験管レベルの検討に終始し、環境事象への適用は十分でなく、サーマルイナーシャモデルの導出とリモートセンシングにおける測定手法の開発も十分ではなかった\*\*'。そこで、一日、2 4 時間周期を前提に、残差をゼロとして、熱収支と一次元熱伝導理論とを組み合わせ、サーマルイナーシャモデルを導出し、リモートセンシングによる測定法を開発した。下の式(2)は以上の手順によって導出されたサーマルイナーシャモデルである。

$$-\sqrt{\lambda cr} = \frac{dS}{dTs\sqrt{2\pi}}\sqrt{\tau} - \left(-\sqrt{k}\rho Cp\left(1 + \frac{\ell\mu\Phi}{Cp}\right)\right) \qquad (2)$$

ただし、 $\lambda$ :土壌の熱伝導率(cal/cm sec $^{-2}$ C)、c:土壌の比熱、r:土壌の密度、d T s:地表温度日較差(C)、dS:放射収支日較差(cal/cm $^2$  sec)、K:拡散係数(cm $^2$ /sec)、 $\rho$ :空気の密度(g/cm $^3$ )、C p:大気の定圧比熱(cal/g $^*$ C)、 $\iota$ :気化潜熱(580cal/g)、 $\mu$ :土壌表面の相対湿度、 $\tau$ 。:地表温度変化の周期、 $\Phi$ :飽和水張曲線の傾度

#### 7. 衛星リモートセンシングにおけるサーマルイナーシャの算出

以上から、地表面の正確な熱情報の解析には、これらの物理的基礎に基づくサーマルイナーシャモデルを適用することが重要なことが知られる。そこで、航空機及びNOAA衛星と地上熱収支観測データのリンクにより求めたパラメータを上記モ

デルマルなのは、 でルに代のない。 でいたの人と関ーででタ独スン、 のしす図ーででタ独スン、のはは、 をはされルたのラーがシシめには、 のはするがよるででタ独スン、のが、 がいたは、 がいたのラーサ、るはを立ってが、 がいるが、 がいたが、 がいが、 がいが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいたが、 がいが、 がいたが、 がいが、 



図1 NOAA サーマルイナーシャによる 中国東北部の土壌水分分布

8. リモートセンシングにおけるデータ解析 最後に、データ解析の概要を述べる。サーマルイナーシャの算出には早朝及び日中のNOAA画像を取得しなければならない。前処理として、画像を構成する各画素(512X512のマトリックスであれば262144個)の地理的位置を合致させるための幾何補正処理と、画素の再配列のためのリサンプリングを行う。画像の補正はアフイン+多項式変換により、リサンプリングはニアレスト ネイバ法による。地表面の情報を示さない雲領域の除去では日中では可視・近赤外、夜間では熱赤外の各3波長を各々用いたカラー合成手法による。これにより、地球表面以外の被覆物(雲)が除去される。さらに、数カ所の気象観測点間の移動時に土地利用(被覆)を観察し、土地被覆サンプルとして、観察地点に同定される画素のCCT値を抽出し、それとの判別 解析を加え、裸地と植被の少ない表面以外を除去した。これらの画像自体の前処理に加え、可視近赤外による日射量、アルベド変換と熱赤外による地球表面温度の算出などにより、昼夜の温度較差及び放射収支量較差を算出した。

地上では、地上130cmでの下向き、上向き長波放射、日射、反射、地中熱流量、乾湿球温度、地表温度の測定値と気象局の気圧値を採用して、放射収支、拡散速度などの算出と衛星データとのリンクによる画素ごとの放射収支量、日射などのパラメータを算出し、モデルに適用した。土壌物理性からサーマルイナーシャをもとに土壌水分の算出できるため、地上の土壌水分サンプルとサーマルイナーシャの統計処理によって実験式を作成し、画素ごとのサーマルイナーシャに適用して土壌水分を図化したものである。

以上のように、解析には統計処理、システム補正、波長間の重みづけ合成などの画像処理と土壌物理、気象、熱収支、熱伝導などの基礎科学の手法が用いられるが、リモートセンシングでは、解析対象によっては、判別解析の他にクラスタリング、多波長の特性値から総合特性値を求める主成分分析などの多変量解析手法あるいは、ノイズ除去のフィルタリング、エッジ強調、線情報の抽出のためのテクスチャ解析などの手法が採用される。

#### 9. まとめ

以上、熱収支解析を主に地表面のエネルギー解析、特に熱収支を中心に地表面の解析と解析手法の概要を紹介してきた。モデルによる解析と多くの構成物質からなる地球表面を実際に測定することは次元が異なるため、今後の拡張と修正が必要とされる。いづれにしても、一部で行われている表示または途中の科学的な取り扱いをショートカットした実用主義のみで事足りる場合を除き、現在では単なる画像処理で地球表面、言い換えれば地球環境を解析することは無理な段階にきていると考えられる。

(注)

\*)リモートセンシング技術は、GPS、カーナビゲーション、距離と高度測定による地図の作製と更新、雲(screening/classification)、オゾン、水蒸気・雨滴、紫外線、エアロゾル、大気補正、温度、融雪量、風ベクトル、雲頂高度、海面水温、日射/反射量、アルベド、長波放射量算出などの大気解析、火山活動とその降灰分布、洪水、地滑りなどの災害解析、河川水の流出と拡散、温排水、オイル流出汚染などの公害対策、海霧、湖流、船舶速度などの漁海況解析、地下資源、金鉱、岩相識別などの鉱産資源探査、NVI(植生指数)、土地被覆分類、倒木被害、森林資源管理、収量予測など生物・農林産の解析及び実務に用いられている。

\*\*)欧米におけるモデリングはNASAをはじめ解析的な導出が不完全であった。さらに、基本的なパラメータをヌル値、1として与えるなどの省略と仮定が多いこと、基本モデルが不完全なため、一部を統計モデルで代替したり、パラメータを2重に採用するなどの混乱がみられた。そのうち、サーマルイナーシャを構成するλ、c、rが測定対象(画素)ごとに異なるため、適用できないという懐疑論が出たこと、マイクロ波による測定の活発化などにより、未完のまま廃れてしまった。従って、一見紳士風の欧米、特にUSAのサーマルイナーシャモデルは多くの研究者を誤った方向に導いてきたと言えよう。

## マルチメディア情報システムと感性情報処理1)

#### 加藤 俊一2)

法則以心伝心,皆令自悟自解(法ハ則チ心ヲ以テ心ニ伝へ,皆自ラ悟リ自ラ解カ 令ム.六祖壇教).

心の豊かさを伴ったマルチメディア情報社会を実現するためには,種々の情報機器・システム・サービスの利用者であり受益者である人間(消費者)の心・感性を理解し,これに基づいて人間に接する,すなわち機器・システム・サービスの側から人間に歩み寄るための情報処理メカニズムの確立が求められる。このように人間中心の立場でとらえたマルチメディア情報技術の体系を,我々はヒューマンメディアテクノロジーと呼んでいる。具体的には,(a) マルチメディア情報から生じる物理的事象・生理的事象・心理的事象を結付ける感性情報処理メカニズムの解明とモデル化,(b) 感性モデルに基づくマルチメディア情報の理解(知覚感性)や(c) 生成(技能感性),(d) 感性情報のコミュニケーション方式,(e) 感性情報向きの新しい計算モデル等が技術的な柱となる。

このような研究では「始めに観測データありき」ではなく「人間はマルチメディア情報全般をどう知覚するか」から出発しなければならない. 我々は主として視覚的な情報(図案,絵画,写真,配色デザイン等)を対象に,以下のアプローチでメトリックスを導入し,ヒューマンメディアテクノロジー・感性情報処理に挑戦している.

(i) 物理的事象・生理的事象の computational モデルの構築と評価: 光刺激等を受容し、対象を初期知覚するまでの物理的・生理的過程を、側抑制・順応・特徴抽出等の知見に基づく数学的モデルで表現し、対象とする視覚情報をパラメータ化する(computational physiology).

これは次段での統計的分析・学習の精度を高めると共に、(ブラックボッ

<sup>&</sup>quot;Human Media Technology for Multimedia Information Systems" by Toshikazu Kato (Intelligent Systems Division, Electrotechnical Laboratory ETL, MITI).

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 通産省工業技術院電子技術総合研究所 知能システム部. 〒305 茨城県つくば市梅園 1-1-4

クス的ではなく)物理的・生理的にも裏付けのある結果にするためである. 我々は,輝度・色差の空間分布,空間周波数等の大域的特徴と共に,これらの局所自己相関等の局所的構造が,人間の種々の視覚的感性情報処理に プリミティブらしいと予測している.

(ii) 生理的事象・心理的事象の統計的分析・学習と評価: 同じドメインの対象を類別する場合, 異なるドメインの対象を解釈する場合等, ドメインによってアルゴリズムをうまく設計する必要がある.

例えば前者の例では、商標等の図案間の類別(主観的な商標図形の分類・類似度の学習)には、判別分析を利用したアルゴリズム、印象語等の概念間の近さの計測(概念マップの学習)には、主成分分析を利用したアルゴリズムが有効であった。(多変量解析のすなおな応用である。)

一方,後者は従来あまり応用例がなかったが,マルチメディア情報処理には必須である.典型例は,絵画を見て受ける主観的・視覚的印象の感性モデルの構築である.我々はこれを,絵画の画像特徴パラメータと印象語パラメータというドメインの異なるデータ間での相関関係の分析・学習の問題と定式化し,主成分分析と正準相関分析を利用した情報解釈アルゴリズムによって,主観的な印象語表現(個々の利用者によって異なる)からそれに相応しい画像特徴を持つ絵画を検索するマルチメディア感性検索の手法を実現した.

(iii) 感性モデルの般化とマルチモーダリティの評価: マルチモーダルとは, 異なるメディアでも意味的に同じ内容を表現できることを言う. 感性レベルのマルチモーダリティは, 「見て爽か・聴いて爽か」等に現われていると言える.

このことから、物理的・生理的に裏付けのある感性モデルは種々の対象にも適用可能である、すなわち、ある対象に関して構築した感性モデルは異なるメディア・対象の解釈にも利用可能と期待される。我々は、例えば絵画を対象に構築した感性モデルはあるクラスのマルチメディア情報には普遍的で、異なる対象(例:写真・地模様等)にも適用可能であることを検証しつつある。

#### ケモメトリックス: 化学データと情報抽出

キッコーマン (株) 研究本部 相島鐵郎

メトリックス (計量学) と呼ばれる分野は多いが1972年、スェーデンに誕生したケモメトリックスは" late-come r" である。長い歴史を有する他の計量学では当初、手計算によりデータを解析してきたが、ケモメトリックスはコンピュータが利用可能となってからの登場である。遅れた理由として、クロマトグラフィーやスペクトロメトリーなどの機器分析が生み出すデータの変数がやたらに多いことが挙げられる。つまり手計算では処理仕切れなかった訳である。さらに化学分野には、本来数学を苦手とする研究者が多かったことも無視できない。

化学と言えば日常生活とは直接関係なく何やら難しく、ときには危険な学問と感じる向きも少なくないであろう。しかし空気、水もとより地球や私たちの体を構成する全ての要素は化合物である。それぞれの化合物は電磁波の波長領域に対応する特有の性質を利用し、様々なスペクトルとして測定できる。一方、化合物のマクロ的な性質を利用するクロマトグラフィーは、混合物を個々の成分に分離できる。こうして1950年代以降、分離技術や電磁波による測定技術を駆使した分析化学の精緻化が進んだ。このような技術の著しい進歩は分析化学におけるデカルト的な方法論、すなわち細分化を推し進める結果となった。

しかし考えてみれば、分析者や化学者の期待は特定成分の有無や正確な定量値を得ることはもとより、その試料自体の特定を目的とするケースも多い。このような試料自体の帰属には、細分化された情報を測定データから抽出、統合することが必要となる。この情報抽出の手段を提供するのがケモメトリックスである。なにしろ、この世の存在物はミクロに見れば全て化合物の混合体だから、ケモメトリックスの適用対象は環境物質、地学的試料、生体物質、食品など極めて多岐にわたる試料の分析データである。分析感度の向上により、混合物を構成する化合物とそれらの存在量に関するデータは常に膨大となる。しかしその膨大なデータ全体に試料を理解する情報が散在して含まれる訳だから、それらを抽出、統合しなければ意味がない。例えば臨床検査の意義は、血液や尿成分の一覧表作成や平均値の算出が目的ではなく、個々人が健康人か病人か病名は何かを明らかにすることである。

さらに薬物に限らず、全ての化合物は何らかの物理的、生物的な特性や機能を有する。それらの機能や特性は当然、それぞれの化合物に特有な化学構造に由来する。構造的及び物理化学的なパラメータから化合物特有の特性や機能を理解しより好ましい化合物の設計と合成に、ケモメトリックスは構造と機能の因果関係を解明する手法を提供する。ただしこの分野では、目的とする活性や特性と真の因果関係を有するパラメータが未知なことが大きな障壁となっている。例えば化合物の有する味や香りは、誰でも味覚や嗅覚で感知できる。しかし化合物の立体構造をいくら眺めても、どこに味や匂いがあるのかは皆目分からず、何を測れば構造と活性が結びくのかは全く不明である。

コンピュータ技術の発達により各試料どうしの異同を統計的に比較するバターン認識、一見何の関係もなさそうなデータから成分量や活性を予測する検量法などは、広く利用される技術となった。さらに統計的な手法では解析し難いデータに対する、ニューラル・ネットワークやファジー理論などの有効性もよく認識されるところである。メトリックスと名乗る分野には、収集した観測データの解釈だけに主眼を置く分野も少なくない。しかし化学の大きな利点は仮説を立て、それを証明する実験が可能なことである。より効率的な実験を可能とする種々の最適化法も、さらに普及が期待される手法といえる。

#### アンケート集計

CICSJ(1994年2号) でお願いしたアンケートの集計がまとまりましたので報告します。回答人数は31名でした。貴重なご意見ありがとうございました。今後の部会の運営に反映させてゆきたいと考えております。

#### 1 集計結果

- 1. 最終学歴において受けた専門教育の種類を記入して下さい。
  - 化学系

構造化学 (2), 量子化学 (2), 物理化学 (3), 分析化学 (3), 分光化学 (1), 計数化学 (1), 構造活性 相関 (1);

有機化学 (3), 有機合成化学 (1), 天然物有機化学 (1), 物理有機化学 (2), 工業有機化学 (1), 理論 有機化学 (1);

合成化学 (1), 応用化学 (1), 触媒化学 (1), 農芸化学 (3)

◆ 化学系以外知識情報工学(1), 薬学(1), 物理学(1)

(括弧内は人数)

2. 現在のお仕事 (複数可)

チェック個数 1-15/人

情報管理 (3), オートメーション (1), 情報検索 (4), システム管理 (2), 上級管理職 (3), 相談・顧問 (2), データベース (6), 分子モデリング (10), 構造解析 (3), 化学技術計算 (4), 分子設計 (12), 化学分析 (3), 構造活性相関 (9), 化学工学 (1), 情報化学 (6), 物理化学 (4), 計算化学 (15), 計算機化学 (8), 理論化学 (10), シミュレーション (4), 数理化学 (1), 生物化学 (2), 生物学 (1), ケモメトリックス (1), 化学シミュレーション (2), その他 (5)

(括弧内は延べ人数)

- 3. 部会活動の目的として、研究活動の支援以外を設定する必要があるか。 必要ない (15), 会員相互親睦 (5), 情報伝達 (9) リクレーション (0), 社会的行事 (0), その他 [内訳: 会員間のコンピュータネットワーク (2), 論文誌の発行 (1) 無解答 (1), わからない (1)]
- 4. 講習会・ワークショップについて、具体的にどのようなテーマを希望しますか。
  - 講習会

ソフトの実活用、計算化学基礎 (3)、分子力学応用例、分子動力学、化学理論、最近の特許情報・商業データベースの紹介、ACS でなされているような新しい手法、CICSJ で特集しているテーマ、

ワークショップ

PL・知的所有権等の法規、命名法、化学構造の表現と認識、最新技術情報の定期的な提供、先端化学シミュレーション技術、計算化学(2)、ドラッグデザイン、分子モデリング(2)、量子力学の最前線(半経験法で何をしようとしているのか)、分子設計、理論化学、

(なお、括弧内は希望が複数のときの人数。)

- 5. 現在の情報化学の活動に満足していますか。
  - はい(13)

[理由] もっとやることがあるが担当者がたいへん。部会の活動としては十分。小人数の部会と してはよく活動している。必要な外部状況が把握できるから。

• いいえ (14)

[理由] 計算化学の分野の充実をはかるべき。情報伝達機構が乏しい。もっと広い活動を。学会発表のレベルが低い。Chemical Information の分野が少ない。学会の時期場所の再考を。明確な将来像がみえない。もっと企業からの寄与が欲しい。プログラムの配布環境が整っていない。もっと計算化学分野の人と融合して活動をはかるべき。シミュレーションとグラフィックスに偏りがち。会員のニーズの吸い上げとそれにあった活動をすべき。

• その他・無回答 (4)

(括弧内は人数。また [理由] として回答にあげられた理由を要約して列挙)

- 6. 部会の会員数は現在の程度でよいか。 はい (10)、いいえ (9)、わからない (12)
- 7. 設問6で「いいえ」と答えたかたに、どれくらいまでふやすことができると思いますか。900, 1000 (2), 1200, 1500, 2000, 3000(あげられた数字を列挙。括弧内は回答数)
- 8. 情報化学討論会の規模は現在の程度でよいでしょうか。 はい (11)、 いいえ (11)、 わからない (9)
- 9. 現在のところ情報化学部会の対象としては、コンピュータケミストリー全般を含むことになっていますが、部会の名称が示すように「化学情報学」に限定すべきでしょうか。
  - はい(2) [理由] 対象が広すぎて、共通性のない研究発表が多い。日本化学会の分科会であるという性質上。
  - いいえ (26)

[理由] 情報化学は本来広い意味の名称である。広いほどよい。化学情報はむしろ少数派である (2)。コンピュータケミストリーに偏っている。変化の激しい分野なので、名称を変えたらきりがない。もっと広い範囲で部会の意味を捉えるべきである。部会員が減る。化学情報学の専門家が少ないので部会が成立しなくなる。もし、そうなったら退会する。質問の「化学情報学」は、暗黙のうちに狭い意味に限定しており不適である。範囲を狭めることになるので弊害が大きい。コンピュータケミストリーの各分野が自立できるようになってからのほうがよい。コンピュータを使用する分野をすべてふくめてもよい。現状のままでよい (部会が対象としている領域は学際領域であり線引きはむずかしい)。幅広い情報の入手を希望している。多くの会員は、狭義の「化学情報学」のためのみに会員になっているのではない。

わからない(3)
 [理由]「コンピュータケミストリー」「化学情報学」の定義なしにこのような質問をしても無意味。分割した方がすっきりする。

(括弧内は人数。また [理由] として回答にあげられた理由を要約して列挙)

- 10. 設問 9 で「いいえ」と答えた方に。このような分野を包含するのがよいのでしょうか。 計算機化学 (18), QSAR(15), ケモメトリックス (12), 理論化学 (17), 計算化学 (22), 分子モデリング (18), ラボオートメーション (9), その他 [特許の電子申請 (1)]
- 11. 現在の部会名「情報化学部会」を適切と考えますか。
  - はい(14)

[理由] 情報化学を計算化学を包含した広い意味に捉えればよく、両者を対立的に捉えるべきでない。情報は自ら出すのも入れるのもすべて情報であるから問題ない。コンピュータを用いる研究分野全般を示すと思うから。分かりやすくなじみがある。目標が多岐にわたるので、「情報」も「化学」も言葉として間口がひろく、好都合。活動分野の全体を包含している。コンピュータ処理にかかわる情報を扱う部会と考えているから。それなりにある共通のイメージとして定着しており、他により適切な言葉があるとも思えない。現在の部会名に満足してはいないが、他に適切な言葉がない。日本化学会の分科会であるという性質上。

• いいえ (15)

[理由] もう少し広い概念を表す方がよい。特定の分野を限定した感じをあたえる。イメージが捉えにくい。とくに不適当だとも思わないが、計算化学の分野を含む名称がよい。実状を反映していない。情報化学という分野はなく、Chemical Information が軽視されている。情報の意味があやふや。検索が主だと思われてしまう。分野が限定されている。化学情報では、部会の実態にあわない。計算(機)化学といってもコンピュータで化学の情報を扱っており、むしろ「化学情報部会」とすべき。「情報」という名称が曖昧。化学情報学に限定されている感じ。企業のニーズとしては、分子・材料の設計の意味合いが強い。

◆ わからない (2)「理由」情報を広く捉えれば、現在の「情報化学」でもよいのではないか。

(括弧内は人数。また[理由]として回答にあげられた理由を要約して列挙)

12. 設問 11 に「いいえ」とお答になった方に、もしも、変えるとしたらどのような名称がよいと思いますか。

Chemical Information and Computer Sciences 部会、計算機化学部会、化学情報計算機化学部会、コンピュータケミストリー部会 (2)、計算機化学部会、情報化学および計算化学部会、

化学情報部会(2)、計算・情報化学部会、情報・計算化学部会、化学情報および計算科学部会(CICSJをそのまま活かして)

(なお、括弧内は同じ提案をした人数。)

#### 2 補足

- 1. このアンケートは平成5年度の幹事会の申し送り事項として本年実施したものです。アンケートの趣旨にもありましたが、部会の名称について、CICSJ 誌上でいくつかの議論があり、会員の皆様のご意見を集約しようということで行ったものです。
- 2. 設問 4 では、講演会やワークショップの具体的なテーマがいろいろと出ていますので、今後の企画に 反映させてゆきます。なお、(a) 企画担当の幹事が世話役にお願いして開催するという形式だけでな く、(b) 自薦の世話役を中心に開催する形式でも可能です。若干の補助もでます。ぜひ、会員のイニシャティブをお願いいたします。

3. 設問9に関しては、「いいえ」の回答が大半でした。理由はさまざまですので、分類してまとめることはせず、上記のように列挙するにとどめました。

設問9の設問の仕方について、(a) 「情報化学」=「化学情報学」とする立場に立ったもので、設問として不適だという意見や、(b)「コンピュータケミストリー」や「化学情報学」の定義なしにこのような設問をするのは無意味であるという意見がありました。

4. 設問 11 の「はい」(14) と「いいえ」(15) は、拮抗した結果となりました。

「はい」の14名の理由を列挙してありますが、(a)「情報化学」はもともと計算化学をふくむ広い意味の名称であるとの意見や(b)ほかに適当なものがないなどの意見が代表的なものでした。

「いいえ」の理由は、設問12のコメントでふれますが、ニュアンスの相反するものが混在しています。

5. 設問 11 の「いいえ」の意見の方について、設問 12 の回答をみると、「計算化学」を何らかの形で名称に含めるという意見が 13 名でした。一方、「いいえ」の意見の中には、「情報化学部会」を「化学情報部会」にという意見が 2 名ありました。

この結果からは、「情報化学」の中に「計算化学」が含まれないと感じる方と、「情報化学」の中に「化学情報」が含まれないと感じる方があることが推定されます。

また、このような名称にこだわるのは、テリトリー争いのようで見苦しいという意見もありました。

6. 設問1や設問2に回答にもうかがえるように、この部会には、いろいろな基盤をもった方々が会員として含まれており、現在の「情報化学部会」以上に全ての会員を満足させる名称は考えられないというのが穏当なところとおもわれます。この点に関してのご意見や部会を活発にするための建設的なご意見を、どしどし CICSJ へ投稿してくださるようお願い申し上げます。

平成6年度情報化学部会常任幹事会

#### "化学の基幹学会" 日本化学会への入会のご案内 入会キャンペーン中!

会員専門委員会

日本化学会は"化学の基幹学会"です。「現在加入されている学会・協会にプラスして日本化学会に入会」しませんか。 これからの化学に関する研究などには,幅広い知識が要求されます。これらの情報は化学の全分野を網羅する日本化学会から得る ことができるでしょう。会誌「化学と工業」は個人の情報誌として皆さんの高い評価を得ています。

学生の皆さんには幅広い関連知識の吸収に,社会人の皆さんには研究開発やこれからの企画立案に役立つ「何かのヒント」をきっ と見つけることができましょう。

いま,「他の学会・協会,日本化学会の部会に加入している方」が,「日本化学会の個人正会員,または学生会員」として入会の申 し込みをされますと下記の割引特典が受けられます。この機会に是非とも入会をお申し込み下さい。また、お知り合いの方にもお薦 め下さいませんか。

#### キャンペーン特典の内容

#### 1. 個人正会員に入会の場合

①入会金 (1,000円) が免除されます。 ②初年度に限り個人正会費 (9,600円) が、7,000円となりま す(合わせて 3,600 円の割引きとなります)

学生会員に入会の場合

①初年度に限り学生会費 (6,000円) が、4,000円となります、

(2,000円の割引きとなります)。

- 3. 申込方法:日本化学会の入会申込書に、下記申請書(コピ ー使用も可)を添付してお申し込み下さい。
- 4. ご不明のことは下記あてにお問い合わせ下さい。 101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 社団法人 日本化学会 会員部電話(03)3292-6169

FAX (03) 3292-6317

	ン特典申請書 書に添付用)
このたび日本化学会への入会申し込みにあたり「キャンへ 私は,現在下記に記載の学協会・部会に加入しています。 (加入している国内外の学会・協会名・部会名)	
$\bigcirc$	(4)
Ψ	<u> </u>
2	6
	<u> </u>

#### 会費・購読費・部会費等一覧

個人の会員種別と論文誌		国内 (円)	国外(船便)	
四八少云貝色がこ間入記	入会金		PJ .	US\$
個人正会員(配付会誌:月刊・化学と工業)	1,000円(\$10.00)	9,600	12,300	96.00
学生会員(配付会誌:月刊・化学と工業)	不要	6,000	12,300	96.00
教育会員(配付会誌:月刊・化学と教育)	不要	5,100	6,000	51.00
日本化学会誌(和文論文誌・月刊・希望会員に配付)		7,200	9,600	75.00
B. C. S. J. (英文論文誌・月刊・希望会員に配付)	-	10,200	15 000	114.00
Chem. Lett. (英文速報誌・月刊・希望会員に配付)	<del>-</del>	7,200	9,600	75.00
化学と教育(化学教育関係誌・月刊・希望会員に配付)	_	4,800	6,000	51.00

部 会 名	部会員種別	日本化学会会員	日本化学会非会員
コロイドおよび界面化学部会	正部会員	3,000円	4,200円
	学生部会員	1,500円	1,500円
情報化学部会	正部会員	2,000円	3,000円
	学生部会員	1,000円	1,000円
生体機能関連化学部会	正部会員	3,000円	4,000円
	学生部会員	2,000円	2,000円

学生(部)会員は国内在住の工高専、短大、大学学部、大学院の在学者に限ります。研究生は正(部)会員扱いとなります。

間合先 101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 日本化学会会員部 電話(03)3292-6169(直通) FAX(03)3292-6317

## 第6回情報化学講習会

ーひらけゆく巨大生体分子計算の最先端ー

主催 日本化学会情報化学部会

日 時 94年12月12日 (月) 10時00分から

会 場 日本化学会 講堂 (東京都千代田区神田駿河台1-5) 「交通」 J R・地下鉄丸の内線"御茶の水"駅下車5分

生体分子の計算は、化学、生化学、薬学等の重要な方法としてすでに広く応用されていますが、巨大分子複合体、分極を含んだ高精度なエネルギー関数、巨大系に対する量子化学計算、長距離相互作用、熱力学的な諸量の算出等に関して、現在、さらに大きな発展が示されつつあります。このような最先端の研究を行っている新進の研究者たち自身によって、受講者の学習の貴重な足掛りになるような、分かりやすく有意義な講習を行います。

#### 詩 沙寅 75分 (講演65分+質疑応答10分)

- 1. <u>10:00~11:15</u> 回転対称性境界条件による ライノウィルスのカプシドの分子動力学計算 北里大学理学部 米 日日 ご覧修
- 3. <u>13:20~14:35</u> 誘起分極をとりいれたパラメータと二分子膜の計算 基礎化学研究所 ローブリー **寛**安 子
- 4. <u>14:40~15:55</u> 実験装置としての"非経験的"分子動力学シミュレーション 蛋白工学研究所 **済** 頂装 **た**
- 5. <u>16:00~17:15</u> 分子動力学シミュレーションによる生体分子の溶液構造解析 北里大学薬学部 **プン里子 作**冬――
- □ 参加費(テキスト代込):
  部会員10,000円、日化会員15,000円、非会員20,000円、学生 4,000円。
  (勤務先が①法人部会員:部会員扱い〔部会団体10,000円〕、②日化法人会員(15口以上):日化会員扱い〔日化団体15,000円〕。当日徴収。都合が悪くなった方は代理人にて出席願います。
- □ 参加申込締切:定員(100名)になり次第。
- □ 参加申込方法:「第6回情報化学部会講習会申込書」と標記し、①参加者氏名、②年齢、 ③勤務先、④連絡先(所在地・郵便番号・電話番号・FAX番号)、⑤会員種別・参加費、 を明記のうえFAXにてお申込み下さい。
- □申込先:101 東京都千代田区神田駿河台 1-5 日本化学会情報化学部会 (電話03-3292-6163 FAX 03-3292-6318)

ご掲示願います

北里大学理学部 米田茂隆

#### 1.巨大生体分子のMDシミュレーション

MDシミュレーション(分子動力学計算)は、化学や生化学や薬物設計のための基本的な道具として、大学でも企業でも広く使われている。実際、よく整理されたプログラムが欧米から容易に入手可能であるし、コンピュータ・グラフィックスのソフトと統合化した商品も広く販売されている。しかし、このようにMDシミュレーションが当り前の道具となったのはごく最近のことで、7、8年前まで、日本では蛋白質をはじめとする巨大生体分子に関するMDシミュレーションは不可能だった。

欧米での、最初の良く知られたMDシミュレーションは、1977年のマッキャモンらによるBPTIという蛋白質に関する研究である。この研究は巨大生体分子のMDシミュレーションという新しい学問の出生届けであり、その後の発展の最初の道標であるように思われる。しかし、日本では、この後も長い間、巨大生体分子のMDシミュレーションは不可能だった。日本で計算可能になったのは、約10年後、1986年頃である。この頃になって、カルフォルニア大学のプログラムAMBER3が日本でも入手できるようになって、試行錯誤的な計算が開始された。しかし、その頃すでに、欧米ではMDシミュレーションの新しい2つの分野に関心が移動していた。自由エネルギー摂動法計算、および、NMRやX線解析のデータからの立体構造精密化という2つの方法である。1984年のノースカロライナ大学でのワークショップ2でも、この2つがメインテーマの中にあげられていたようである。

現在、日本でも様々なMDシミュレーションの計算が行われるようになって、従事する者も増大したし、留学して成果をあげて帰る研究者も増えた。しかし、歴史を振り返ると実感できるように、新しい研究の普及は早い。今後の展望を、今、把握しておくことは、企業でも大学でも重要である。では、巨大生体分子計算に関して、具体的にどういうことがやり残したことであり、今後、発展する可能性があるのだろうか?

## 2. 長距離の静電相互作用

よく知られているように、蛋白質のX線立体座標を初期構造としてMDシミュレーションを行うと、だんだんと構造が変形していってしまうという問題がおこる。そこで、多数の水分子を取り入れた水溶液中の計算をしたり、X線解析と同じ結晶系を仮定したりしても、やはり、変形はおこってしまう(もちろん、変形は小さくなるが)。したがって、以前は、「大変な労力を費やしてエネルギー・パラメータの精度を向上させない限り、変形の問題は解決できない」と、考えられていた。しかし、最近、静電相互作用の計算に使用するカットオフの値を30Å程度以上にして行ったMDシミュレーションにより立体構造の変形が押さえられることが発見された。要するに、長距離力である静電相互作用をまじめに計算していなかったということが変形の大きな原因だったのである。長いカットオフの値を使ってもあまり計算速度が遅く

ならない、高速の計算方法がいくつか提案された。X線立体構造がMDシミュレーションで保持できるということはより正確なエネルギーが算出されるということであり、自由エネルギー摂動法計算による薬物とレセプターの結合性の算出をはじめとして、さまざまな計算精度を大きく向上させるものである。

### 3. 誘起分極をとりいれたパラメータ

長距離の静電相互作用という大域的な問題のほかに、生体分子の非常に強くて不均質な局所的な静電場を正確に表現できるようにすることも重要である。例えば、水和エネルギーという基本的な量を見積もる場合でも、多体効果を取り入れたポテンシャルモデルにより、静電場による分極の効果を正確に表現することが要望される。そこで、従来のペアポテンシャル近似をこえ、誘起分極効果を取り込む分極ポテンシャルモデルによる研究が増加してきた。このような研究は単純にパラメータをフィッティングするという作業ではなく、計算の困難さから従来無視されてきたエネルギー項を明確に取り入れるという試みであり、抜本的な計算精度向上をもたらす可能性がある。現在、アミノ酸モノマーに対してパラメータが用意されつつある。

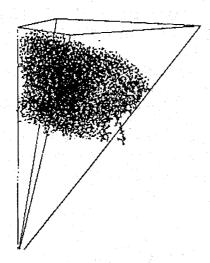
## 4. 量子化学的効果を取り入れた分子動力学

酵素反応をはじめとしてある種の生体分子研究のためには量子化学的取り扱いは必要であり、量子化学計算で巨大生体分子全体のMDシミュレーションを行うのは1つの理想である。とはいえ、量子化学計算で全体構造の動力学を記述しようとするのは困難なだけでなく、古典近似で表現しうる領域まで量子化学的に記述するのは不適切なものがある。しかし、最近の方法論的な発展により、これまで真剣に議論されてこなかった多体相互作用の量子化学的性質を精密に解析できるようになった。これにより、量子化学的効果が必要不可欠な反応領域およびその特性を意識した半経験的な分子動力学法の開発が可能になった。この方法は、多体相互作用が本質的に重要である原子や電子の再配列を伴う化学反応系の動力学計算を可能にするものであり、生体内化学反応の量子化学的な側面が開かれることが期待できる。

## 5.対称性のある巨大分子集合体(カプシド)

巨大生体分子計算と言っても、現在、日常的に計算できる蛋白質の大きさは分子量10万程度(水を含めた原子数で数万原子)が上限である。しかし、その程度の大きさは、重要な生体分子の中ではむしろ小さい方に属する。例えば、ウィルスのカプシド(コート蛋白質)は最も小さなものでも分子量(粒子量)100万程度であり、そのまま全体構造のMDシミュレーションを行うのは不可能である。しかし、多くのカプシドは同一の分子単位が集合して形成される分子集合体であり、しかも、正20面体対称性やラセン対称性をもつ。そこで、対称性を利用して高速に巨大分子集合体の計算を行なう方法が最近開発された。計算速度は通常の、分子単位1つの周期的境界条件の計算とほぼ同じであるので、カプシド全体構造の計算が日常的に可能である。今後、カプシドや蛋白質結晶のような、対称性をもつ巨大分子集合体に広く使用され

ることになるだろう。



ライノウィルス・カプシドの計算

## 6. 対称性のない巨大分子集合体(二分子膜)

対称性をもたない巨大分子集合体の典型例として、二分子膜(生体二重層膜)がある。二分子膜の計算には、「実験によって立体座標が決定できない」、「均質な物質としての性質が重要であるので、非常に大きな系と時間を扱わなければならない」、「原子レベルでの解明が要求されるのにも関わらず、流動する集合体であるために多数の分子の統計力学的な処理が必要である」などの本質的困難がある。しかし、最近、盛んに二分子膜のMDシミュレーションが試みられるようになった。NMRのデータを併用していくことも1つのアプローチである。

## 7. 蛋白質フォールディングの予測

MDシミュレーションによってある程度X線構造が保持できる以上、原理的には無限に長時間の計算によって蛋白質の全体構造が予測できるはずである。しかし、実際には無限の計算はできないから、もっともな初期構造を使用しても、MDシミュレーションによる全体構造予測は困難である。そこで、a)高温にして配座空間の探索効率を向上させる、b)疎水結合の実効的なポテンシャルを導入するという2つの方法が開発された。a)の高温にする方法を使う際には、溶媒の水分子の温度は室温のままにとどめることにより、水分子の運動性が高まることによる様々な問題(溶媒の蒸発など)を回避できる。b)の方法により、従来の力場では弱かった蛋白内部の疎水コアの形成が促進されることが期待できる。この2つの方法を併せてエンドセリンの立体構造構築が試みられている。

また、高温にして蛋白質フォールディングがほどけかけた構造の計算をすることにより、モルテン・グロビュール状態を議論することもできる。また、自由エネルギーの算出により、残基置換をした蛋白質の変性を計算し、熱安定性を調べることもできる。

## 8.おわりに

巨大な生体分子の計算は学際的な分野であり、誕生が新しい。その分、発展も速い。 しかも、毎年、高性能の新型コンピュータが売り出される昨今である。巨大生体分子 計算の発展の余地は大きい。

12月12日に開かれるこの情報化学講習会では、斎藤稔、中川節子、小松崎民樹、米田茂隆、広野修一らが、それぞれ、上に述べた2と7、3と6、4、5、7の研究に関して講演する(敬称略)。演者らが開発した方法やプログラムには、整理して説明書をつければすぐに実際の薬物設計や化学、生化学研究の強力な武器になるようなものもある。また、各演者は、専門外の人の勉強のための分かりやすい取りかかりになるように、関連の研究の総説にも触れると思う。小人数の打ち解けやすい活発な講習会になることを期待している。

#### 文献

J. A. McCammon, B. R. Gelin & M. Karplus, *Nature* 267, 585(1977).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Molecular Dynamics and Protein Structure (Proceedings of a Workshop held 13-18 May 1984 at the University of North Carolina) (ed J. Harmans), (Polycrystal Book Service, 1985).

#### 第17回情報化学討論会・第22回構造活性相関シンポジウム プログラム

日程 1994年11月16日(水)~18日(金)

会場 全電通ホール (東京都千代田区神田駿河台3-6) 総評会館 (東京都千代田区神田駿河台 3-2-11) いずれも I Rお茶ノ水駅下車 徒歩3分

懇親会 11月17日 18:00~20:00ホテル聚楽(東京都千代田区神田淡路町 2-9)

#### 情報化学討論会

- 一般講演、ポスターセッション:総評会館 招待講演:全電通ホール
- 一般演題の発表時間は25分(講演18分、討論7分)
- 11月16日(水)
- 10:20~11:35 一般講演
- 16101 オブジェクト指向言語 C++ による分子軌道法プログラムの開発〜タンパク質の全電子計算を目指して (九工大・情報工) ○佐藤文俊、重光保博、岡崎 功、八尋秀一、福江昌幸、小鶴慎吾、柏木 浩
- 16I02 密度汎関数法における SCF 計算の高速化アルゴリズム (九工大・情報工)○重光保博、 佐藤文俊、岡崎 功、八尋秀一、福江昌幸、小鶴慎吾、柏木 浩
- 16103 巨大計算プログラムためのオブジェクト指向による実行管理クラスの設計 (九工大・情報工) ○岡崎 功、佐藤文俊、重光保博、八尋秀一、福江昌幸、小鶴慎吾、 柏木 浩
- 12:30~14:00 ポスターセッションI
- 16IP01 水和 N-メチルアセトアミドの分子力学計算と振動スペクトルのシミュレーション (京大・薬) ○三輪嘉尚、(京薬大)町田勝之輔
- 16IP02 CAMDAS: 分子動力学法を利用した自動配座解析システム (鐘紡) 〇辻下英樹、池田昇司、坂本文夫、塚本悟郎、(北里大・薬)広野修一
- 16IP03 活性コンフォメーションと真空中のエネルギー極小構造の比較 (北里大・薬) 〇中込 泉、広野修一
- 16IP04 挿入・欠損を考慮した、アミノ酸配列の高速な類似度測定アルゴリズム (2) 異種アミノ酸間類似度の導入 (図書館情報大) 〇中山伸一、吉田政幸
- 16IP05 糖蛋白質糖鎖の高温分子動力学シミュレーション (旭化成) ○鎌田朋子、戸澗一孔
- 16IP06 蛋白質立体構造中で2次構造を読む (旭化成) ○竹原英毅、島田 章、戸澗一孔
- 16IP07 蛋白質逆フォールディング問題における偽陽性例 (旭化成) ○島田 章、竹原英毅、戸澗一孔
- 16IP08 正二十面体対称性を利用したウイルス・キャプシドのモデリング法の開発 (北里大・薬、北里大・理) 〇高山直子、米田茂隆、梅山秀明

16IP09 合成設計支援システム SPEK の開発〜知識ベース構造化 (神奈川大・理) 〇中山 尭、伊藤尚樹

16IP10 有機化学反応予測システム SOPHIA の開発 (2)~反応条件の自動識別 (豊橋技科大) ○佐藤寛子、船津公人

16IP11 有機化学反応予測システム SOPHIA の開発 (3)~知識ベース支援による生成物構造創出における適切な原子あるいは原子団の自動付与 (豊橋技科大) 〇佐藤寛子、佐野智章、船津公人

14:10~15:10 招待講演

力場計算の最近の話題 (豊橋技科大) 大澤映二

15:30~17:50 一般講演

16104 ラジカル付加重合の遷移状態における立体障害効果 (三菱レイヨン) ○東 秀昌、片桐 禅、(奈良教育大・教育)山邊信一

16105 遺伝アルゴリズムを用いたポテンシャル・パラメータの抽出方法 (富士通) 〇佐藤眞木彦、三上益弘

16106 ポリペプチドの三次元構造推定に対する並列遺伝的アルゴリズムの応用 (豊橋技科大) 〇内田雅生、Del Carpio Carlos、佐々木慎一

16107 新しい立体配座解析法の探求~配座クラスター分類 (豊橋技科大) ○秦 季之、後藤仁志、大澤映二

16I08 MD simulation によるアセチルコリンエステレースの活性部位の動的構造 (分子研究所) ○藤田忠男

#### 11月17日(木)

10:00~11:40 一般講演

17109 知識発見法による構造活性相関解析の試み (関西学院大) ○岡田 孝、雄山真弓、(富士通) 湯田浩太郎

17I10 遺伝的アルゴリズムの特徴抽出への応用 (興和) ○長谷川清、(豊橋技科大)宮下芳勝、佐々木慎一

17I11 二次元化学構造式の類似検索法の比較検討 (豊橋技科大)○奥山 徹、阿部英次、佐々木慎一、(Univ. Sheffield)Peter Willett

17I12 並列計算機による類似構造の並列検索 (豊橋技科大) 〇加藤弘幸、奥山 徹、阿部英次、佐々木慎一、 (Univ. Sheffield) Peter Willet

12:30~14:00 ポスターセッションⅡ

17IP12 絶対立体配置認識のためのプログラムの開発 (豊橋技科大) 阿部英次、〇小宮 太

17IP13 ニューラルネットワークによるハロメタンの物性のモデリング (豊橋技科大) ○吉田浩士、宮下芳勝、佐々木慎一

17IP14 QSAR パラメータ σs<sup>0</sup> と van der Waals 表面積および体積の関係 (近畿大・薬) ○川木秀子、(阪大・遺伝情報)高木達也、(藤沢薬品)田中明人、 (阪大・薬) 藤原英明、佐々木喜男

- 17IP15 ロバスト推定法を応用したニューラルネットワーク (阪大・遺伝情報) ○高木達也、(阪大・薬) 中井宏紀、坂下和美、直原高広、藤原英明
- 17IP16 Analysis of the Factors Determining Three Dimensional Structures of Polypeptides
  (豊橋技科大) ○Del Carpio Carlos、内田雅生、佐々木慎一、(名市大)Baranji Lajos、
  Campbell William、岡田秀親
- Design of Complementary (Antisense) Peptides by Means of an Evolutionary Algorithm
  (名市大、豊橋技科大) ○Baranji Lajos、Del Carpio Carlos、Campbell William、岡田秀親、佐々木慎一
- 17IP18 WWW (World Wide Web) による NMR スペクトルデータ検索の試み (豊橋技科大) ○津村 孝、真鍋敬士、奥山 徹、阿部英次、佐々木慎一
- 17IP19 化合物スペクトルデータベースシステム (SDBS) の CD-ROM 化 (物質研、神田外語大、基盤技術研究促進) ○早水紀久子、田辺和俊、田村禎夫、柳沢 勝、山本 修、染野和雄、和佐田宣英、小野修一郎
- 17IP20 他核 NMR スペクトルデータのデータベース化 Pt-195 (電通大) 〇山崎 昶、尾池正弘、(北里大・薬)菅野卓也、棚倉雄一郎、木下俊夫
- 17IP21 <sup>13</sup>C-NMR 化学シフト予測システムの開発 (豊橋技科大) ○大岡弘明、高橋由雅
- 17IP22 遺伝子アルゴリズムの <sup>13</sup>C-NMR スペクトル同定への応用 (近畿大・理工) ○高橋紘一、真野
- 17IP23 プロトン NMR スペクトルデータベースシステムの開発 (豊橋技科大) 阿部英次、○石井孝幸
- 17IP24 有機化合物の異性体構造辞書の作成と gopher を用いた Internet 上でのサービスについて (豊橋技科大) 〇奥山 徹、真鍋敬士、佐々木慎一
- 17IP25 Windows上の発がん・変異原物質データベース (アドイン、国立衛試、藤沢薬品、東海大) ○上猶 稔、向井礼子、中野達也、仲西 功、 平山令明、神沼二眞
- 17IP26 リン酸化と脱リン酸化酵素のデータベース化 (国立衛試、山之内製薬、東京都臨床研、日本電気) ○五十嵐貴子、古谷利夫、湯川真澄、 離岡陽子、三輪錠司、神沼二眞
- 17IP27 学会講演要旨集のデータベース化 続報 (電通大)○梶川博司、岡地優司、斎藤禎一、山崎 昶、(DAKO Japan)平賀やよい
- 17IP28 NIST-MSDB におけるCAS 化合物名の側鎖部分 (9) 側鎖基本構造単位語(SCFUW)による連続多重組み合わせ検索
  - (筑波研究学園専)○仲久保正人、(東京家政筑波短大)前田浩五郎
- 17IP29 OSF/Motif とグラフィックスツール AVS を用いた密度汎関数法プログラムのグラフィカルユーザーインターフェースの開発 (九工大・情報工)〇小鶴慎吾、佐藤文俊、 重光保博、八尋秀一、岡崎 功、福江昌幸、柏木 浩
- 17IP30 密度汎関数法によるタンパク質の電子状態計算における初期電子密度の合成 (九工大・情報工)○福江昌幸、佐藤文俊、重光保博、岡崎 功、八尋秀一、小鶴慎吾、 柏木 浩

17IP31 密度汎関数法における電子反発積分計算の高速化について (九工大・情報工) 〇八尋秀一、佐藤文俊、重光保博、岡崎 功、福江昌幸、小鶴慎吾、柏木 浩

14:10~15:10 構造活性相関シンポジウム招待講演

15:30~17:10 一般講演

17113 日本化学会欧文誌の SGML 方式全文データベース作成手法としての電子投稿 (図書館情報大) ○石塚英弘、(横国大・工)伊藤卓、(東大・教養)竹内敬人、 (化情協) 千原秀昭、(姫路工大・工)中野英彦、(信州大・教養)眞野倖一、 (福井高専) 吉村忠与志、(日本化学会)中西敦男、(凸版印刷)田中洋一

17I14 辞書作成におけるその手順と実例 (電通大) ○岡地優司、小菅敏夫、山崎 昶、梶川博司、福田 滋

17I15 細胞情報伝達系の知識データベースについて-2 (東京都臨床研、山之内製薬、アドイン、国立衛試、日本電気)○灘岡陽子、古谷利夫、 上猶 稔、五十嵐貴子、佐野 亨、神沼二眞

17I16 WWWサーバーによる化学物質情報案内 (国立衛試、富士通) ○大竹千代子、油井秀人、中野達也、神沼二眞

18:00~20:00 情報化学討論会・構造活性相関シンポジウム合同懇親会

## 11月18日(金)

10:00~12:05 一般講演

18I17 スペクトルの高域抑制によるデータ解析法~科学技術計算パッケージNUMPAC (中京大・情報科学) ○秦野寧世

18I18 ニューラルネットワークによるスペクトルパターン認識 (第42報) 赤外スペクトル分析への応用 (物質研) ○田辺和俊、田村禎夫、(富士通) 上坂博亨

18I19 HPLC 分析支援エキスパートシステムの開発 (2) (日立計測) ○橋本正雄、浜野吉政、吉田 慎

18I20 セイコーエプソン株式会社の化学系 CAE システム (セイコーエプソン) 〇上原正光

18I21 イメージングプレートによる X 線回折データ のグラフィックスワークステーションによる 処理システム

(東海大・開発工)○藤井 功、(姫路工大・理)岬 真太郎、樋口芳樹、安岡則武

## 構造活性相関シンポジウム

- 一般演題、招待講演:全電通ホール ポスターセッション:総評会館
- 一般演題の発表時間は25分(講演18分、討論7分)と15分(\*印、講演11分、討論4分)
- 11月16日(水)
- 10:20~11:40 一般講演
- 16S01 新規アゾール系殺菌剤メトコナゾール関連化合物の立体構造と殺菌活性 (呉羽化学) ○伊藤篤史、最勝寺俊英、熊沢 智、中馬 寛
- 16S02 抗血小板剤に関するミセル/水分配特性の測定と構造活性相関。より実用的な疎水性定数の提案 (藤沢薬品、阪大・遺伝情報、阪大・薬) 〇田中明人、中村克彦、仲西 功、高木達也、藤原英明
- 16803\* 生理活性ペプチドの定量的構造活性相関(2) (日本新薬)○丹羽朋子、荻野昭男
- 16S04\* Structure-Activity Relationships of Insecticidal Dihydropyrazoles (京大・農) ○Riaz HASAN、西村勁一郎、上野民夫
- 12:30~14:00 ポスターセッション
- 16SP01 自由エネルギー摂動法を用いた HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の解析 (三共) 粕谷 敦、桜井満也、矢部裕一郎、駒井知明、八木隆一、西垣 隆、○宮本秀一
- 16SP02 β-ラクタマーゼのモデリングとセフェム系薬物との親和性の解析 (エーザイ) ○脇田美砂子、河合隆利、川上善之
- 16SP03 結合部位予測のための蛋白質-基質、蛋白質-蛋白質間における配座エネルギーの解析 (九工大・情報工) ○永田孝彦、佐藤文俊、柏木 浩
- 16SP04 ピレスロイドの配座探索と構造類似性の評価(II) (呉羽化学) ○唐沢真美、中馬 寛
- 16SP05 新規 K<sup>+</sup> channel opener, benzopyran-4-amide 誘導体の CoMFA 解析 (中外製薬) ○佐藤晴彦、古賀 弘、大田雅照
- 16SP06 "領域効果"の導出と、"領域効果"に基づいた種々構造-活性相関手法の展開 (富士通) ○湯田浩太郎、近藤裕治
- 16SP07 NPY の Y₁ 受容体親和性を有する、新規環状ペプチドの溶液構造と活性 (山之内製薬)○竹林幸弘、古賀浩伸、栗原宏之、大澤匡範、谷川 潤、越谷和雄、 戸上順司、古谷利夫
- 16SP08 NPY の Y₁ 受容体に対する高親和性環状ペプチドのコンフォメーション解析 (山之内製薬、Biosym Technologies Inc.) ○栗原宏之、S. Struthers、古賀弘伸、竹林幸弘、 古谷利夫
- 14:10~15:10 情報化学討論会招待講演
- 15:30~17:50 一般講演
- 16S05 脱皮ホルモン様活性物質の三次元定量的構造活性相関 (CoMFA) (京大・農) ○中川好秋、清水文一、及川信宏、西村勁一郎、上野民夫、藤田稔夫
- 16S06 5-HT<sub>3</sub> レセプターアンタゴニストの分子モデリングと三次元構造活性相関 (大日本製薬)○藤原 巌、冨永幸雄、森江俊哉、賀登志朗

- 16807 ベンゾジアゼピン受容体作動薬の三次元モデリングを利用したドラッグデザイン (大日本製薬) ○富永幸雄、大野一教、小田井 修、古川 清
- 16S08 分子の構造活性相関解析のためのニューラルネットワークシミュレータ:NECO (NEural network simulator for structure-activity COrrelation of molecules) の開発
  (お茶大・理) ○井須芳美、長嶋雲兵、細矢治夫、(宮崎大・工)青山智夫
- 16809 大腸菌由来グルタチオン合成酵素の結晶構造解析とATP関連酵素の配列、立体構造との 比較 (京大・化学研) ○松田敬子、加藤博章、西岡孝明、小田順一
- 11月17日(木)
- 10:00~11:30 一般講演
- 17810 加成性分子特性推算のための汎用システムに関する研究 (豊橋技科大) 水本英詔、○高橋由雅
- 17S11\* 大環状化合物 Brefeldin A における分子の動的構造の解析 (徳島大・薬、徳島大・工)○後藤 了、堀 均、寺田 弘
- 17S12 構造自動構築法の改良とデータベース利用 (東大・薬) ○富岡伸夫、西端芳彦、板井昭子
- 17S13 de Novo 薬物設計システムの試作(その 1) (大正製薬) ○山野辺 進、角谷重幸、北村一泰
- 12:30~14:00 情報化学討論会ポスターセッション
- 14:10~15:10 招待講演

The Use of Peptidomimetic SAR in the Development of Nonpeptide Leads (DuPont Merck) Charles J. Eyermann

- 15:30~17:30 一般講演
- 17814 複数参照タンパク質を利用した新しいホモロジカルモデリング法 (持田製薬、北里大・薬、北里大・理) 〇松末朋和、米田照代、菰岡仁志、神谷健秀、 四宮和子、梅山秀明
- 17815\* マラリアジヒドロ葉酸還元酵素のモデリングに基づく選択的リガンドの設計 (東大・薬)○豊田哲郎、富岡伸夫、板井昭子、(阪大・微研) R. Brobey、佐野元市郎、 堀井俊宏
- 17816 レセプター構造に基づく薬物の設計と構造活性相関 その2 (ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤の設計) (エーザイ) ○張ヶ谷泰二、吉松賢太郎、岡内辰夫、小竹良彦、羽田 融、野村容朗
- 17S17\* ペプチド性リガンドの活性コンフォメーション (東大・薬) ○福桝喜孝、富岡伸夫、板井昭子
- 17818\* 分子シミュレーションの非結合相互作用計算を高速化するハードウェア〜MDエンジン (大正製薬、島根大・理、東大・教養) 北村一泰、網崎孝志、〇宮川博夫、楠見明弘
- 17819\* MD法における静電相互作用 cut-off の問題点~エネルギー等分配則の視点から (大正製薬、東大・教養) 〇小田晃司、宮川博夫、高岡雄司、楠見明弘、北村一泰
- 18:00~20:00 情報化学討論会・構造活性相関シンポジウム合同懇親会

- 11月18日(金) テーマセッション「リード創製のための三次元データベース利用」 10:00~
- 18S20 はじめに (東大・薬) ○板井昭子
- 10:20~11:10 一般講演
- 18S21 三次元データベース検索のための pharmacophore 構築手法 (田辺製薬) 〇西端芳彦、福島千晶、村瀬茂美、宮城島利一
- 18S22 自動ドッキングプログラムADAMを用いた3次元データベース検索法の開発 (東大・薬)○水谷(山田)実穂、板井昭子
- 11:10~11:40 依頼講演
- 18S23 DOCK の薬物設計への応用 (武田薬品) 〇山本善雄、(UCSF) I. D. Kuntz
- 13:00~16:30 依頼講演
- 18S24 MDL 社のモデリング用データベースとその検索プログラム(仮題) (Molecular Design Ltd.) Osman Guner
- Drug Discovery using Database Searching

  (Molecular Simulations Inc.) OScott D.Kahn, Jonathan Greene, Andrew Smellie, Steven Teig
- 18S26 3D Database Searching Using a Pharmacophore Hypothesis as a Query (HMG CoA Reductase Inhibitor (Biosym Tecnologies Inc.) OEric Vorpagel
- 18S27 Strategies in Pharmaceutical Design Using 3D Database(仮題) (Tripos Inc.) OScott DePriest

1995環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM '95) 講演募集のお知らせ

来る1995年12月17~22にハワイで、日・米・加・豪の化学会の合同の年会が開かれることは、既にご承知のことと思いますが、この度びそこで各分野ごとに行われるシンポジウムのタイトルと責任者が決まりました。その全貌は「化学と工業」誌に掲載されますが、情報化学部会の方々のご関心の深いものを拾い上げて紹介したいと思います。講演申込みの締切りは、来年3月31日です。奮って御参加下さい。なお、3桁の洋数字は仮の整理番号です。

第5分野 化学教育 (Chemical Education)

642 Computers for Molecular Graphics, Interactive Learning, and Communication in Chemical Education

主担当 Howard L. Yeager (Calgary, Canada)

協力 Warren J. Hehre (California, Irvine)
John Martin (Alberta, Canada)
吉村忠与志 (福井高専)

第9分野 有機化学 (Organic Chemistry)

043 Fullerenes

主担当 大澤映二 (豊橋技科大)

536 New Directions in Drug Discovery

主担当 W.A. Denny (Australia)

566 Artificial Intelligence in Organic/Medicinal Chemistry

主担当 David Winkler (Australia)

第10分野 物理化学 (Physical Chemistry)

031 Frontiers in Mathematical Chemistry

主担当 細矢治夫 (お茶大)

協力 Milan Randić (Drake, Iowa)

Paul G. Mezey (Saskatchewan, Canada)

046 Computer-Aided Prediction Techniques in Chemistry

主担当 阿部英次(豊橋技大)

529 Computational Quantum Chemistry: A Viable Partner to Experiment in Chemical Research

主担当 Russell J. Boyd (Canada)

その他、第2分野の分析化学の分も参考にして下さい。

(お茶大・細矢治夫)

# CICSJ Bulletin

Published Bimonthly by Division of

Chemical Information and Computer Sciences

The Chemical Society of Japan

マルチメディア 特集号

日本化学会情報化学部会 Volume 12, Number 6 November 1994

目 次

特集:マルチメディア				
マルチメディアの目指すもの	藤原		譲	2
マルチメディアで何ができるか	小出	昭	夫	7
マルチメディア技術が拓く新しい研究開発環境	石塚	英	弘	10.
化学教育とマルチメディア	吉村	忠与	志	15
メディア技術による化学教育の新展開 - 演示実験のビデオ 作成によるマイクロティーチングの試み	松村	竹	子	19
記事				
九州・山口地区におけるCCSの現状とその方向性	堀	憲	次	23
分子動力学法の課題と最近の発展	$\pm 1$	益	弘	28
海外動向				
米国化学会秋季大会に参加して	田辺	和	俊	32
藤田稔夫先生のアメリカ化学会賞受賞と受賞セッション	中馬		寛	34
関連行事				36
1995情報学シンポジウム案内				
部 会 記 事				38
情報化学部会ワークショップ 主催申請要項・開催申請書				

# 特集:マルディティア

## マルチメディアの目指すもの

Multimedia Information and Perspectives

筑波大学 藤原 譲

The University of Tsukuba Yuzuru Fujiwara 要旨

マルチメディアは人間向きの情報媒体であり、計算機や通信の技術の高度化により、急速に普及し多面的に活用されることが期待されているが、その実用化は容易ではない。これはマルチメディアの特性と問題点が適切に取り扱われていないことに由来している。そのことは現在の計算機や通信の技術が抱える問題点や限界の原因である情報の特性、構造についての解析が不十分であることを示している。ここではこのような技術の現状と将来の展望を試みる。

#### 1. 序

計算機や通信の容量と速度が以前のものに比し飛躍的に発展して、情報の媒体がか文字中心からマルチメディアへと移りつつあることはよく知られている。数値や文字のみならずグラフ、画像、動画、音声など多様な情報が、容易に入出力、伝達出来るようになり、情報化の展開が新しい局面を迎える段階にさしかかっている。一方マルチメディアはその表現力の豊かさと理解の容易さの故に多大の期待を担いながら、特徴を充分に活かした技術と用途の開発が伴っていない。そこでマルチメディアの特徴を明確にすることによりマルチメディアの展開を探ることとする。

さてマルチメディアはCD-ROM、光ファイルおよび光磁気ファイルのような大容量の補助記憶装置の実用化と主記憶装置の大容量化が契機となり、通信環境や利用者向きインターフェースの整備もともない、人間にとって手軽で理解しやすい媒体として注目されるようになった。それは計算機の利用が研究や実務中心から広範囲の教育、趣味、芸術など生活の全ての面に及ぶ期待感によるものである。実際にCD-ROMにカラフルな画像や音声と文章情報を収録した辞書、語学教材、図書目録、衛星からの位置情報と組み合わせた自動車のナビゲーションシステム、膨大な部品のカタログ、多彩多様な商品の販売促進用資料、大規模ディジタルライブラリーなども提供されていることはよく知られている通りである。これらによってマルチメディア情報の有効性はよく示されている。

しかしながら折角の情報をより有効に活用してもう少し高度な思考機能的処理をすることになると、おおくの課題を解決しなければならない。

なおここで用いるマルチメディアの定義を示して置くことにする。情報は媒体を介して表現されるが、その媒体が多種類であるときマルチメディアといい、多元媒体または複合媒体と訳すこともできる。

#### 2. マルチメディア情報の特性と課題

まずマルチメディアに関連する情報の特性を挙げると、媒体依存性、記述、表現の多様性、様相性 (Modality)、非加算性、階層性 (入れ子構造)、相対性、双対性 (Relativity, Duality)などがあり以下に簡単に説明する。

2-a)媒体依存性

情報はそれ自身で実在することは少なく通常なんらかの媒体上に記述、表現されるので必然的に記述および表現の形式が媒体に依存することになる。例えば風景を表現するのに媒体として写真を用いるか文章を用いるかを比較してみれば明かである。

表1.媒体の種類と変換の例

種類	<b>例</b>
物理媒体	一次元、二次元、三次元、複合次元
表現媒体	言語、画像、動画、ビデオなど
記録媒体	紙、磁気テープ、磁気ディスク、光ディスクなど
通信媒体	音声、文書、電気、電波、光
媒体変換	等価(翻訳)、音声文字化、圧縮、複合、表示など

媒体として見ると文字に比し画像や音声は抽象化の水準が低くいが、情報量が多く理解も容易である。これの特徴があるので先に述べたマルチメディアへの期待につながっている。2-b)記述、表現の多様性

情報の媒体が多様であるので記述、表現の多様性があるのは、避けられないことであるが、同じ媒体であっても想像以上に様々な形態をとり得る。典型的な例は言葉でいえば同意語である。

検索やAIで符号照合のとき、次の2つの式は対偶関係にあるから

A = A

 $A \neq (\sim A)$ 

同じことを意味するとしたり、一階述語論理で「PならばQである」ということは、「PでないかまたはQである」ということに等しいし、又そのことは「(PであってかつQでないということ)はない」ということになるわけだが、これらが成立するのは2値論理が前提である。ところが使われる情報は2値論理とは限らない。一般には多値論理つまり「そうである」か「そうでないか」のどちらかに割り切れる場合だけでなく、「そうかもしれない」し「そうでないかもしれない」というような場合も含めた論理である。そういう情報に対しては2値論理の手法は使えない、つまり演繹推論、数値計算、符号の照合は計算機むきの良い方法ではあるが、それが使えない情報も多いということである。

2-d) 非加算性

関わる現在の計算機の技術問題の多くは個別実体(Distinct Entities)の集合を通常仮定するところにある。順序関係の成立する外延(extension)として概念を取り扱うことは対象範

囲を著しく制限することになる。

#### 2-e)階層性

情報の持つ意味は見方や表現に基づく包含関係などの階層関係があり、とくに技術の進歩 や視点の変化による新しい局面の生ずることが多く、入れ子型の構造になる。

#### 2-f)相対性

実体と実体の間にある関係はそれぞれが固定されているのではなく、関係自体を実体としても扱いたいときまたはその逆に実体を関係として扱いたいときがあり、同様に実体と属性、階層関係における上下関係なども状況に応じて変化するので相対的である。これも従来型の技術では扱えない問題である。

#### 3. マルチメディア情報の資源化

ハイパメディアはマルチメディアの有力な利用形態のひとつであるが、ゼロックスが 提供していたハイパーメディアシステムNoteCardsの経験から、次世代のハイパーメディア に展開するために、解決すべき問題としてHalazsが87年と91年に発表した問題の一つ は大規模な情報を入力し、構造化し、使える段階に資源化し、適切に管理することが困難 であるということである。この問題を解決しない限り大型ハイパーメディアは実用的なも のにならない。このことは、柔軟性があり何でもできそうなハイパーメディアも構造化と 管理ということが大きな課題になっていることが示されている。

例えばアクセスの問題を考えてみる。キーによって情報を識別すること、及びキーワードの索引が今までの代表的なものであったが、マルチメディア情報は上で述べたように本質的な問題点を持っており、とくに用語との関連付けなど簡単に解決できることでは無い。それから新しい方法の全文データベース用シグネチャーファイル方式やマルチメディア用の変換コード、それから従来のネットワーク型データベース管理システムのように情報の構造を直接利用する方法も考えられる。

こういう問題に対しては、先ほど述べたような制約を考えると、現在では最も柔軟なシステムと考えられているハイパーメディアとかオブジェクト指向的DBSも基本的には満足できるものではないことになる。一般的に従来型のデータベースには沢山の情報が入り、知識ベースでも入れられることにはなっているけれども、前者は管理、とくに識別、同定からの制約のため、後者では知識の表現の制約から知識の獲得が困難であり、いずれにしても入力できるものが限られる。つまり全体から見ると現在の技術で扱える情報に比べて積み残した情報の方が圧倒的に多い。それは管理システムの基礎となるモデルと実現方式の柔軟性と管理機能が不足していることに起因する。

結局、基本的には利用者向きで情報媒体の面からも望ましい大量のマルチメディア情報の管理は、ディジタルライブラリー、または電子博物館実現には必須であり、そのためにはマルチメディアの特性に即した新しいモデルに基づくシステムの開発が必要である。

#### 4. マルチメディアの利用機能

今までの課題が部分的にでも解決できれば、新しいマルチメディア用利用機能の展開が得られる。現在の計算機では四則演算や符号照合の処理、即ち数値解析、検索、演繹推論などは高速かつ高精度で処理される。より高度な予測や推定になると、完全ではないが種々の手法があり、実際に使われている。

更に高度な機能になると、類推、機能推論、仮説推論、発想、連想などと、それらを複合

して問題解決、設計、意志決定、評価などをすること要求されている。このような高度な機能実現のためには意味とくに類似性の処理が重要であるが (1,2)、情報が媒体経由の間接表現のため困難な問題である。とくにマルチメディア情報は抽象度が低いので、思考機能に対応する処理には適していない。

しかし意味の関係を概念間の関係として構造の形で組織化ができれば、意味処理に道が開ける。同様に画像、音声などの情報と概念の関係も構造化できることになる。大量の情報の構造化は人手で行うことは極めて困難なことであるから、システム的に、即ち自己組織的に行わなければならないし、そような試みがなされているので下に一つの例を示す。なおマルチメディアの利用の際には媒体変換機能を持つ知的なインターフェースも実用上非常に重要である。

## 5. 新しいマルチメディア情報システムの展望

実体や概念の間の様々な関係は主として用語の間の関係としてあつかうことができる。いろいろな用語データベースを作って、用語間の関係を、例えば同意語、多義語、階層関係、部分全体関係などをC-TRAN(Constrained Transitive Closure)(4)およびSS-KWIC(Sem antically Strructured Key Word Element in Terminological Context)(7)などを用いて抽出して用語の間の関係を扱えるようにしてシソーラスを自動的に作ることができる。いろいろな用語について各種の抽出の仕方があるが、先ほどの上下関係や入れ子構造になる再帰関係がある場合には多義性によるノイズが拡大されるので、上位概念を抽出して推移閉包を求め、その結果を上位概念に結合することにより同意語集合の精度を上げること、抽出された上位概念はそれを利用して階層関係も構造化できるということで割合簡単な方式でシソーラスができる。それから他の論理関係などについても類似の方法で構造化ができる。

自動作成されたシソーラスは概念構造を表し、情報の構造化による意味処理のみならず内 容検索にも有効である。

同じような積み上げ方式によって論理関係とくに因果関係も自動的に収集構造化することができる。これには SS-SANS (Semantically Specified Syntactic Analysis of Sentences) および SANS (Semantic Analysis of Sentences)を用いる。因果関係にも各種のものがあるが、自然科学で重要なのは直接結果に結びつく原因結果関係と、いくつかの要因があって結果に結びつく要因結果の関係及び必然性が充分ではないけれども何らかの理由で結果につながる理由結果などの種類がある。これらは構造化すれば演繹推論は単なるナビゲーションとして実現でき、シソーラスと併用して類推も実現できる。

これらの関係情報を抽出すると、シソーラスとして概念間の構造が組織化されるので、 それには先ほどの各種の関係が含まれるわけであるが、例えば類似関係というようなこと が直接扱えるようになり、情報の利用に関して非常に重要になる。また論理関係はタキソ ノミーとして構造化される。更に元の情報が持っている書誌的な情報、つまり物理的な構 造などはシステム的に扱い易い基礎的構造である。

つまり情報が持ついろいろな意味を構造化することによって、今までに述べた範囲内では あるけれども計算機で意味が扱えるということである。

上で述べたような情報の構造化を行って実際の研究開発に役に立つような応用システムの構築の例を示す。そのシステムはInformation-Sase Systemswith Self Organizing R

eceptor Interconnections, IBS:SORITES と名前付けられている。

要点のみを述べると、情報の持つ階層性、相対性および部分重複などの基本特性は従来のグラフ構造型のモデルでは扱えないので、多項関係を扱えるハイパーグラフ(1)に内部構造や意味関係表現のラベル付けなどを拡張した新しいモデルを構築し、それに基づいてシステム開発を行っている。それに基づき検索や演繹推論のみでなく類推や帰納推論が使えるシステムが実現できる。

全体構成としては、まず一次情報をCD-ROMに入れておく。理由はCD-ROMの記憶容量が大きく、540メガあるので専門家に必要な情報がほぼ網羅的にこの中に入ることと、読み取り専用記憶装置で書換ができないので管理が非常に簡単になることである。次に一次情報から概念構造をシソーラスとして、論理構造をタキソノミの形で抽出し、それを用いて一次情報を構造化して意味処理に使うという方式である。このシステムは種々の研究用マルチメディア型情報に応用され高分子、NMR、有機合成、半導体、超伝導、非線光材料、常温核融合などの専門情報(5,9)から電子博物館(6)、ディジタルライブラリー(3,8)等大量情報までが対象となる。

## 6. むすび

マルチメディア情報は計算機、通信の大容量化高速化および、インターフェース技術の進歩により、容易に入出力、収録できるようになった。しかし、未解決課題も多く、情報の特性と、密接なものが多い。したがって情報の解析に基づき、マルチメディア情報の特徴を把握すれば、新しい豊かな可能性を有効活用する展望が得られることを、自己組織型情報ベースシステムを例として述べた。

#### 参考文献

- 1)J.Banerbee, W.K., H.J.Kim, and Henry F.Korth. "Semantics and Implementation of Schema Evolution in Object-Oriented Databases" ACM SIGMOD, p311-322 (1987)
- 2)E.F.Codd. Extending the Database Relational Model to Capture More Meaning ACM Trasactions on Database Systems, 4(4)p397-434(1979)
- 3)Y.Fujiwara, N.Uda "Self Organization of Information in Libraries Based on Terminology" Proc. of Int. Conf. on National Libraries Towerds the 21st Century (Taipei)S4 p131-137 (1993)
- 4)Y.Fujiwara, Gyoto Chang, Y.Ishikawa: "A Dynamic Thesaurus for Intelligent Access to Research Databases" Proc. 43rd FID Conference (Helsinki, 1988) p173-181
- 5)Y.Fujiwara, N.Uda, Wangyu Ree: "Analogical Reasoning in Polymer Information-Base Systems" CADATA Bull <u>24</u>(2) p59-66(1992)
- 6)M.Nagao" Electronic Library System and Its Prototype" Proc. 47 FID conf. (1994, Omiya)
- 7)H. Sano and Y. Fujiwara: "Syntactic and semantic structure analysis
- of article titles" J.Inf.Sci.Prierciples of Practice Bull(2) to be published(1993)
- 8) N. Suzuki" Electronic Museum" Proc. 47 FID conf. (1994, Omiya)
- 9)Zhong Qing Wang, Si Qing Zheng, Xu Yu, K.Yamaguchi, H.Kitagaw.N.Ohbo,Y.Fujiwar
- a: "Learning and Anarogical Reasoning in the Information-Base System for Organic Synthesis Research" J.of Japan Soc.of Inf.and Knowledge 2 p71-82(1991)

## マルチメディアで何ができるか

日本アイ・ビー・エム株式会社 東京基礎研究所 小出昭夫

## 1 はじめに

最近、『マルチメディア』に対する批判的記事も見受けるようになったが、マルチメディアはコンピュータのインフラ部分に今起きている大きな変動を総称するキーワードで、それ自体は批判するとかしないとかの問題ではない。問題はこの変動をどう利用して行くかであろう。ここでは、個人的体験をもとにマルチメディアという名のもとに何が起きていて何ができるようになるのかを簡潔に述べてみたい。

## 2 マルチメディアとは何か

まず具体的なイメージを持つために、マルチメディアパソコンを特徴づけるものを 10 項目 書き抜いてみる。ただし、私個人が自宅に持っているパソコンは先頭の5項目しか満たさない。

- 1. 高解像度カラーグラフィックスを高速で表示できること。
- 2. メモリーやディスク容量やCPU性能が充分にあり、マルチウインドゥのOSを動かせ、グラフィックス・ユーザー・インタフェース (GUI) が使えるること。
- 3. サウンドカードが付いていて音や音声が出せること。
- 4. サウンドカードとマイクとなどがついていて音や音声が取り込めること。
- 5. CD-ROM 読みこみ装置がついていること。
- 6. ビデオ取得カードがついていてビデオカメラやスキャナーなどが接続できること。
- 7. ファックスとしても使えること。
- 8. ペン入力ができること。
- 9. カラー画像がハードコピーとして出力できること。
- 10. インターネット (Internet) に接続されており、gopher や mosaic が動かせること。

これらは種々雑多な項目は次の文脈の中で整理できる。(a) コンピュータ本体の性能が大幅に向上するとともにその価格が下がった。(b) 多様な入出力装置が比較的安い値段でコンピュータに組みこまれるようになった。(c) その結果、ユーザーインタフェースを改善することが可能になった。(d) サウンドや画像がソフトウェアの素材として使われるようになったので、大容量のデータを低価格で配布できる CD-ROM が普及した。(e) また、新しいデータ配布方法としてスーパーハイウェイーのようにネットワークの基盤整備も始まった。すなわち、マルチメディアはインフラの変動の表層として見ることで初めて理解できる。

## 3 CD-ROM 関連

昨年からマルチメディアという掛け声で CD-ROM 読み取り装置がかなりのパソコンの標準 付属品となった。CD-ROM は 540 メガバイトのデータを格納できる記憶媒体で磁気ディスクより 読みだし速度が約 10 倍遅いが、その魅力は量産における低価格性である。 CD-ROM はゲームに使用という一般的イメージがあるが、パソコン本体がまだ高いのでゲーム専用機との競争力はない。それより、一般向けのネットワーク通信速度が遅くて高価な現状では、大量のデジタルデータを低価格で配布する手段として評価すべきである。画像やグラフィックに CD-ROM を限定する必要はない。私自身が使用して有用だ感じたのは、(1) 遺伝子データ、(2) 文献検索、(3) オンラインマニュアルである。

昨年、必要があって Internet 経由で遺伝子データの配布を NIH に依頼したところ、即座に、Genbank や EMBL の一億三千万塩基にのほる遺伝子配列、書誌データ、イントロとかエクソンとかの配列記述、検索やいろいろな処理ルーチンが CD-ROM で届いた。CD-ROM に入っていない最新のデータは Internet で取り寄せることができるようになっている。日本の DDBJ を含めて、これらの遺伝子データベースは会員のボラティア活動で Internet 経由で電子的にデータを集積している。日本化学会でもこのような活動をすると面白いと思う。

同じく昨年、視覚障害者ためにデジタル点字本のネットワークサービス『てんやく広場』の書誌データの品質を上げるために国会図書館の書誌データの CD-ROM(JBISC および TRC) を購入した。パソコンで充分高速に検索できる。CD-ROM の中身を解読すると、200 メガバイトが書誌データで残り 300 メガバイトが検索のためのインデックスであった。CD-ROM で容量に余裕があるから、丁寧なインデックスをつけることができ、パソコンで高速に検索できるわけである。

CD-ROMによるオンラインマニュアルはワークステーション上で4年前から使用している。 AIX のマニュアルは少なくても20冊以上ある。すべて読みきれるものではない。オンラインマニュアルは最初目が疲れるような気がして非常に抵抗感があったが、その検索機能のため現在は必需品になっている。

今年になってあった CD-ROM の話しは、大学での医学教育での医用画像データの利用と研究者向けの医用画像の配布の計画である。医用画像は一枚あたり 0.5 メガバイトなので圧縮なしで一千枚、JPEG 圧縮で一万枚 CD-ROM に格納できる。

# 4 サウンド/音声

サウンドカードもかなりのパソコンの標準付属品となっている。音声の認識/合成自体は歴 史の長い研究テーマであり、20年以上は過去にさかのぼる。違いはそれを手軽に利用できるハー ドウェア環境 (ドライバーを含む) がととのったということである。

私の所でも、日本語テキストからの音声合成技術を使って、視覚障害者ためのネットワークサービス『てんやく広場』の端末を昨年から音声経由で利用できるようにした。この音声合成の技術は、ハードウェア性能からくる制限がゆるやかになったため、今年になって、音声の質の向上、音質の多様化、応用プログラム作成インターフェイス (API) の整備と急速に展開している。

これに伴い、私の研究所では現在、視覚障害者のためのマルチメディアシステムというプロジェクトを始めた。声の質が多様化すると、大きい文字、小さい文字、ゴチック体、添字、会話部分と他の文との違いを区別して、日本語テキストを読み上げることができる。耳で得られる情報が拡大するわけだ。また、アイコンを『ガチャガチャ』とか『バターン』とか『チリンチリン』とか異なるサウンドを発するイアコンに取り替え、視覚障害者がウインドゥシステムを使えるようにする研究を始めている。

## 5 画像取り込み

画像の取り込みがパソコンで簡単にできるようになったのも驚きである。今年は医療の分野では超音波/内視鏡の画像の取り込み、教育の分野では振り子や落末運動の画像の取り込みを行った。RGB 各 8 ビットの画像取り込みカードはまだパソコン本体より高いが、RGB 各 5 ビットの取り込みカードは普及品の値段になっている。

現在、マルチメディアパソコンが視覚障害者の目の変わりをできないかと考えている。文字 認識 OCR は、これまで業務用として専用カードを用いたものが主であった。画像取り込みカード が搭載されておれば、一般のパソコンでも文字認識ができる。視覚障害者用では上下さかさまの 入力や判断できない文字の対処に、音声やサウンドを利用した特別のユーザーインタフェイスが 必要だろう。また、色や模様や形などの視覚的感性情報をサウンドなどの聴覚的感性情報に変換することも原理的に可能である。例えば、洋服のデザインがコンピュータを通して見ることができるわけだ。

## 6 マウスとウインドゥシステムと仮想現実

マルチメディアパソコンのテレビコマーシャルを見て、『どうしてのどのパソコンも同じいの』と小学校2年の息子に聞かれた。実際、マルチメディアパソコンの画面としてテレビに映しだされているのはどういうわけかウインドウズである。

ウインドゥシステム自体は『オブジェクト指向』というキーワードで説明すべきものでソフトウェアの努力の賜物である。その歴史は 1970 年代後半の Smalltalk にさかのほる。一方で、ウインドゥシステムの影の立て役者はマウスだと言える。マウスがなければ画面を直接操作するインタフェースを作成できない。 2 次元入力を可能とする装置はマウスに限らないが、その仕組みが単純で量産による低価格が可能である。

これに対して現在苦労しているのが仮想現実 (Virtual Reality)への入力装置である。手術シミュレーションを目標としてプロジェクトを進めている。高速グラフィックワークステーションを使用しているので表示のほうはなんとかめどがついているが、手術器具を操作するには移動、回転合わせて最低6次元の自由度の制御がいる。3次元マウス、スタイラスペン、データグローブを使用しているが、とにかく操作しにくい。入力装置に力のフィードバックがないからである。

仮想現実の応用として原子・分子・蛋白の世界も有用だと考えている。ただし、蛋白への分子の埋込みなどは針に糸を通すような作業である。この場合、入力装置は指示手段 (ジェスチャ言語) と割りきり、背後で埋込みポイントの同定と埋込みの実現をロジックで行う必要がある。

## 7 おわりに

最近の体験をもとに、マルチメディアで何ができるかの実例を述べた。マルチメディアと称するインフラの変動は、ソフトウェア作成している者にとっては、確実に起きている。しかし、市販のパッケージソフトを通しての定着は、『マルチメディア』のキーワードが忘れられる 2, 3年後だろう。

## マルチメディア技術が拓く 新しい研究開発環境

(図書館情報大学) 石塚英弘

E-mail: ishizuka@ulis.ac.jp

## 1. はじめに

マルチメディア技術の進展は、より効率的な研究開発環境の実現を可能にした。本稿では、技術の進歩を紹介しながら、それらの技術を使うと、どの部分を効率化しうるのか、著者の考えを述べてみたい。

## 2. 従来の研究開発環境

研究開発では、既存情報の調査、問題点の整理把握、モデルに基づく計算、実験と測定、結果の解析、考察、共同研究者との討論、レポート執筆など様々な仕事が行われる。

これまで研究者は、モデルに基づく計算、測定と結果の解析、既存情報の調査、レポートの執筆などにコンピュータを使ってきた。しかし、個々の仕事により使用するソフトウェアは異なる。また、別のコンピュータを使う場合もある。その結果、個々の仕事は別々に実行し、繋ぎは出力結果の紙やファイル渡しということが多かった。何故なら、コンピュータやソフトの都合のため、システムの統合は簡単ではないからである。そのため、仕事の効率化にも限界があった。むしろ繋ぎの仕事が増えてしまい、本末転倒と感じた人もいたのではないか。

たとえば、研究ノートに各種の出力結果を貼りつけたり、貼るには大き過ぎる図はA4のファイルに挟んだり、いやノートをA4の大きさにすべきだったと思ったり、修正したプログラムのリストは別のファイルに入れたり、執筆中の論文やレポートはワープロのディスクに入っていたりする。そこで、ノートもワープロに入れてしまおうかと思ったり、でも出力結果を打ち直すのはつまらないし、コンピュータから出力された図を入れてやろうと思ったら、「図の表現形式が合わないからそのままでは無理です」と

コンピュータの専門家に言われて断念する。むしろ、コンピュータにノートから何から入れてやろうと思っても、どのコンピュータに入れるべきか悩むことになる。協同研究者と議論をしようと思うと、互いに別のコンピュータの画を見せ合うことになったりする。そうかと思うと、研究管理部から「研究情報の有効利用を図るため、各自の研究結果をDB化するからフィアルを提出すると、たとえば、上付下付文字が落ちて"H20"や"Mg2+"になったり、化学構造式、反応式、数式、それに図表や写真がDBに載らなかったりして、「これでは十分に情報が伝わらない」と思ったりする。

一方、コンピュータ・ネットワーク技術を含むマルチメディア技術の進展が、コンピュータやソフトの壁を取り払いつつある。この技術が普及すれば、研究開発環境は確実に変わる。

## 3. マルチメディア技術とは何か

## 3,1,メディアとマルチメディア

メディアの原義は「(○と△の) 仲立ち」とか「(○を伝える) 媒体」である。そこで、「情報を伝える媒体」もメディアと言われる訳だが、何をメディアと観るかは、その分野で何を研究対象としているかによって異なる。たとえば、マスメディアの分野では、テレビ、ラジオ、新聞などがメディアとなる。一方、コンピュータや通信の分野では、文字、図形、イメージ、音声、動画などがそれぞれ別のメディアとされる。その理由は、扱う仕掛けが別だからだが、これでは操作するにも不便である。たとえば、論文に書かれている情報を得ようとした時に、「本文は文字メディア、図は図形として扱うのは図形メディア、イメージとして扱うの

はイメージのメディアですから、別々に操作してください」などと言われては困ってしまう。

そこで、「これら個々のメディアの壁を取り 除き、統合的に操作したい」という要望が出て きた。これに応えるのがマルチメディアである。 マルチメディアを利用者の観点から言えば、 「ソフトAで処理した結果を観ながら、ソフト Bを使って別の処理をしたい」「複数メディア を利用者の意思でインタラクティブに制御・操 作したい」ということになる。この要求を実現 するには、コンピュータ・通信の技術から観れ ば、「マルチメディア技術、すなわち、メディ アを複数同時に何らかの同期を取りながら扱う 技術があればよい」ことになる。詳しく言えば、 1)文字・図形・画像を同時に表示できるビット マップと関連基本ソフト、2)複数の処理を同時 に行うマルチタスクとそれを一つの画面上に同 時に見せるウィンドウ技術、3)離れたコンピュ ータでの処理も同一のコンピュータで実行され ているかのように見せるコンピュータ・ネット ワーク技術、4)ハイパーテキスト1)ないしハイ パーメディア、そして、5)テキスト、図表、写 真、化学構造式、反応式等々を扱え、また技術 文書の構造(章節段落などの階層構造、図表・ 文献参照などの参照関係)を記述できるSGML (Standard Generalized Markup Language)<sup>2)</sup> 等々ということになる。これらの技術がマルチ メディアを支えているのである。

その結果、マルチメディア技術の進展は、色々な仕事をLANで接続したワークステーション(WS)に分担実行させ、それらの結果を複数のウィンドウに同時に出力させ、見比べたり、あるウィンドウの結果の一部を切り取って他のウィンドウ(たとえば、レポート作成用のエディタ)にコピーしたりすることを可能とした(図1参照)。なお、ウィンドウとは窓のことで、そこから別の世界が覗けることを意味する。そして、ウィンドウを置くディスプレイ画面全体を机の上に見立ててデスクトップという。また、ネットワークの範囲は構内ネットワーク(LAN)

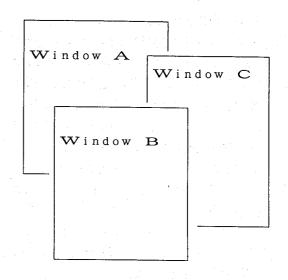


図1. ウィンドウを開いた様子の概念図

に留まらず、INTERNETを通して全世界にまで 広がっている。こうなると、正しく机の上から 世界が見えることになる。

そして、INTERNET上には、全文(full-text) DB検索システムWAISやハイパーテキスト・ システム World Wide Web (WWW) などがある。

3. 2. WWW Mosaic

このソフトはテキスト、図や写真、音声、映 像をサポートしている。たとえば、Mosaicのデ モのページには、米国のNII(National Information Infrastructure、情報スーパーハイウェ イ構想)のリーダーであるゴア副大統領の写真 が載っているし、スピーカーの絵がついたボタ ンを押せば、説明が人の声で読み上げられる。 そしてMosaicには、世界の様々な機関によって 作成された様々なマルチメディアDBがINTER-NETを通して接続されている。たとえば、私の 勤務先の部屋のWSから、NASAが提供している木 星の写真を見ることができる。シューメーカー 彗星が衝突した後の木星の表面の変化を、人工 衛星上のハッブル大望遠鏡が撮影したカラー写 真で見られるのである。また、彗星が次々と木 星に衝突していく様子のカラー映像(コンピュ ータ・グラフィクスによるシミュレーション) も見られる。

MosaicのDBは見るだけでなく、作ることもできる。本学の学部学生(当時3年生)も仲間を募って、マルチメディア版のサークル案内(日本語版)を作っており、そう難しい仕事ではない。事実、最近は色々な大学や研究所の案内が載っているし、首相官邸からは首相の国会での所信表明演説が公開されている。

なお、Mosaicには、WSで動く版のほかに、パソコン用のMacintoshやMS Windows上で動く版もあるから、これを入れてネットワークに接続すればパソコンでも見ることができる。そして、このソフトはこれまでのところ無料で手に入る。(有料のものも出てきた)

#### 3.3. CSCWほかのマルチメディア・ソフト

さらに、総合的な技術としては、離れた場所にいる人の間での協同作業を可能とする CSCW (Computer Supported Coorperative Work)がある。このシステムでは、ネットワークに接続したWSに映像を撮るためのCCDカメラ、声を録るためのマイク、相手の声を出力するためのスピーカーを取り付け、自分と相手の映像はディスプレイ上の別ウィンドウに表示する。また、共通の作業領域として、疑似的なホワイト・ボードをウィンドウ上に用意する。このようにして、映像と音声で互いの意思を確認しつつ、共通のホワイト・ボード上に互いに文字や絵を書いたり、修正したりしながら作業ができるようになっている。これは二箇所二人に限らず、より多くのサイト間で共通に使うことができる。

以上のほかにも数多くのマルチメディアのソフトがあるが、紙面の都合で次に名前を挙げる程度に留める。たとえばMacintosh上で動くソフトとしては、カード型システムの構築ツールHyperCard、映像・音声を取り扱うQuickTime、それにMMD(MacroMindDirector)がある。また、MS-Windows上で動くハイパーメディアシステムとしてはMultimediaViewerがある。そして、MacintoshとMS-Windowsの両方で動く版があるAuthorwareは、

マルチメディアシステム構築ツールであり、CASE (Computer Aided Software Engineering) 機能も持っている。また、より基礎的なものとしては、文字と画像を一体化して扱い、高度のレイアウト機能を持つページ記述言語PostScriptがある。一方、画像・音声データ圧縮のための標準フォーマットとしては、JPEG、MPEGなどがある。

## 4. 新しい研究開発環境

これまで紹介したことを基にして、従来の研究開発環境の欠点が解決でき、本来必要だった 機能を持ち、研究開発効率を向上しうる新しい 環境を考えてみよう。

## 4.1.新しい研究開発環境の概要

従来の環境の欠点はシステム間の連携が悪か ったことだが、これは次に示す理想的なマルチ メディア環境では解決できる。たとえば、情報 検索、図表を含む論文全文データベースの検索 と表示、研究上のアイデアなどメモの作成、電 子状態の計算と3次元表示、実験と測定、結果 の解析、共同研究者との討論など、仕事ごとに ウィンドウを開く。こうすれば、ある仕事の途 中経過を見ながら、同時に他の仕事を実行でき る。また、カット&ペースト操作により、ウィ ンドウ間でテキストや図表の部分コピーができ るため、再入力や紙の切り貼りは必要ない。こ れらの仕事は各々別のコンピュータで実行され る。それは、場合によっては数100km離れてい たり、地球の裏側の国の研究所にあってもよい。 また、遠く離れた共同研究者ともCSCW技術を使 って討論できる。

もっとも、このような研究開発環境が実現されためには、1)この環境で利用できるDB、すなわち情報検索用のDBや図表を含む全文DBと、2)情報への迅速なアクセスを可能とするマルチメディア対応の高速回線とが必要である。2)については、現在最高速のATM方式の回線が NTTによって敷設され始めたところであり、その全国への普及が期待される。1)についても、

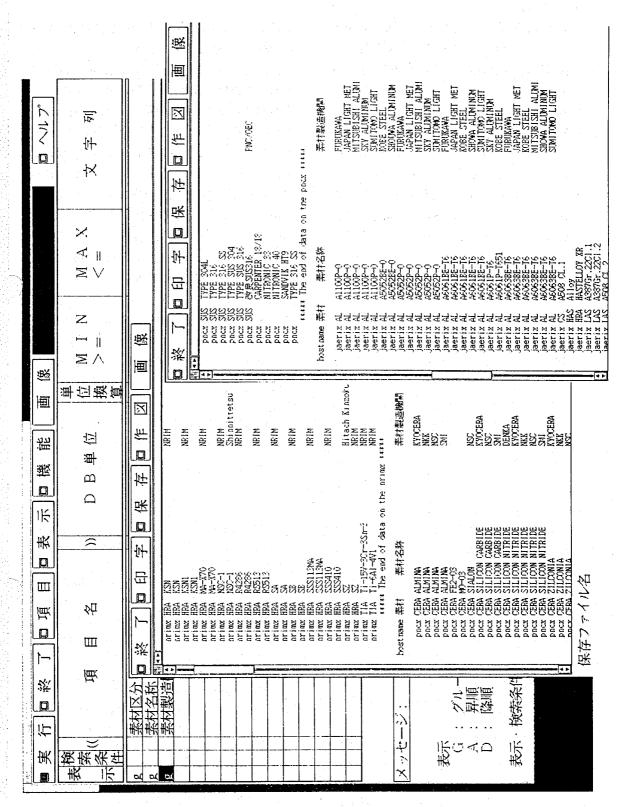


図2. 材料データフリーウェイを使った検索の例 (この図は金材研の藤田充苗博士提供による)

たとえば日本化学会の欧文誌BCSJ(Bull. Chem. Soc. Japan)のSGML方式全文DB<sup>3</sup>、金属材料技術研究所らによる分散型データベースシステム(材料データフリーウェイ)<sup>4</sup>などがあり、今後が期待できる。

#### 4.2. BCSJの全文DB

93年1月号からBCSJはSGML方式全文DBに基づいた印刷になっている。このDBには、テキストだけでなく、図表、化学構造式、反応式、数式、写真など印刷される全ての情報が含まれている。そして、このDBからCD-ROMも試作され、同じCD-ROMに納められたソフトウェアMultimedia Viewerで検索できるようになっている。CD-ROM出版の実施は、経済的な問題のため今も検討中だが、アメリカ化学会がCD-ROM出版を94年夏から始めたので、その機は熟してきたようである。また、BCSJのDBは学術情報センターの化学系全文DBの中にも他の化学系DBと共に納められ、サービスに供されている。

さらに日本化学会は、94年10月末から95年1 月末までWWW Mosaicによる期間限定のテスト公 開を始めた。ここには、93年1月号から94年6 月号までが納められている。最新号が含まれて いない理由は印刷物の販売に影響を与えないた めである。公開一週間で、日本各地の大学や企 業からのアクセスがあり、またドイツやフラン スなど海外からも利用があった。Mosaic版BCSJ の利用料金はテスト版のため無料だが、テスト 終了後の方針は、継続するか否かを含めて全く 未定となっている。

なお、このテストは現在利用できる回線の速度が不十分なことも明らかにした。たとえば、64Kbpsの回線速度ではX線結晶解析の結果の分子構造図のように大きな図を含む論文の表示にはかなりの時間が掛かる。ATMならば2桁速度が上がるわけだが、1桁上がるだけでもかなり違う。回線速度の重要性を感じた次第であった。

一方、STNへのDB提供は当初から検討して

いるが、経済的な問題のため今も検討中である。 4.3. 材料データフリーウェイ

金属材料技術研究所(ホスト名:nrimx)、日 本原子力研究所(jaerix)、動力炉・核燃料開発 事業団(pncx)の3者は共同で、分散ネットワー ク型の材料ファクトDB「基盤原子力材料デー タフリーウェイ」4)を構築し、大学や民間企業 の研究開発部門にも公開している。分散型DB は、1)各研究機関の得意分野のデータが総括的 に検索できること、2)各分野の専門家が運用す るので、データの信頼性が高いこと、3)更新デ ータが得られやすいこと、4)データの所有権が 明確であることなどの長所を持つ。それぞれの DBに格納されている材料の区分、材料名、製 造機関を検索した結果の一部を表示した画面を 図2に示す。なお、このシステムには得られた 数値群をグラフにして別ウィンドウに表示する 機能も用意されている。

## 5. おわりに

理想の研究開発環境が普及するには未だ時間 が掛かると思われるが、その方向に向かってい ることは確かである。今後の進展を期待したい。

## 対文

1)入門的解説書としては、J. Nielsen著,斉藤孝訳, HYPERText & HYPERMedia, HBJ出版局, 1991年, 257pがある。

2)入門的解説書としては例えば, a)吉岡誠編著, SGML のススメ, オーム社, 1993年, 167p.; b)根岸正光・ 石塚英弘編, 総合マルチメディア選書 SGMLの活用, オーム社, 1994年12月(刊行予定)などがある.

3a) 伊藤卓, 化学と工業, 46(1), pp. 92-95 (1993); 3b) 石塚英弘, 伊藤卓, 榎敏明, 千原秀昭, 中西敦男, 田中洋一, 情報処理学会情報学基礎研究会資料, 29-1, pp. 1-8 (1993); 3c) 石塚英弘, 伊藤卓, 千原秀昭, 根 岸正光, 中西敦男, 田中洋一, 情報処理学会情報学基 礎研究会資料, 33-6, pp. 29-34 (1994).

4)藤田充苗,栗原豊,上野文義,加納茂機,中島甫, 横山憲夫,岩田修一,情報知識学会第2回研究報告会 講演論文集,pp. 39-42, 1994.

# 化学教育とマルチメディア

福井工業高等専門学校 工業化学科 吉村忠与志

## 1. はじめに

従来までのビデオ動画は、レーザーディスクやビデオデッキをコンピュータで制御してテレビで活用する方法しかなく、いまひとつの動画利用に対する違和感が脱ぐ得きれなかった。しかし、QuickTime の登場で、テキストファイルを扱うように動画データを自由自在に取り扱えるマルチメディア技術は、化学教育のCAI 教材作成において動画利用を促進するものとなるであろう。特に、ビデオ動画を約1~2分の駒切れに編集して活用することができる。急速に進展してきたマルチメディア技術は、化学ドライラボ教育用ソフトウェアを開発し活用してきた教育現場において大きな方針の転換を余儀なくするであろう。QuickTimeによる動画と音声の導入は、CAIソフトウェアの作成において極めて画期的な出来事であり、今後のソフトウェアの発展に大きく寄与するものと思われる。

## 2. マルチメディアの利用現状

最近のコンピュータには CD(Compact Disk)ドライバが標準装備されており、AV (Audio Visual)対応機種も普及している中で、CD-ROMタイトルが海外版を中心に大きなマーケットとなりつつある。CD-ROMとは大容量(約540MB)の記録媒体であるが、もともとメディア自体は安価なので、CD-ROMに焼き付ける装置が安価になり一般に普及すれば、大容量を必要とする動画ファイルの保存にこの上ない武器である。現在は、ROM焼き業者に依頼する他ないが、着実に普及している。このようなマルチメディア環境を化学教育においても利用したいところであるが、悲しいかな化学教育に関するCD-ROMタイトルはまだ開発されていない。その開発はこれから始まるのである。板書では取り扱えなかった動画入りの電子出版物が近未来に化学教育・研究の分野で開発・普及することは確実である。

通産省はマルチメディア産業を育成するために、全国に「マルチメディア情報センター」を創設する方針を発表した<sup>11</sup>。通産省は教育用ソフトウェアの開発に30億円を予算要求しており、我が国におけるマルチメディア利用の将来は開かれているものと思われる。

## 3. 化学教育におけるマルチメディア利用と問題点

我々を取り巻く情報は媒体(メディア)に依存しており、次元数の異なる媒体の複合化されたものがマルチメディアである。板書による文章や絵図、およびビデオによる動画や音声を複合した教材を作成して授業を実施するマルチメディア授業は、これまでもいろいろと検討され実践されてきた。著者が体験したものでは、Project SERAPHIM (John W. Moore教授主管)が作成したビデオディスクがある。

1991年にWisconsin大学を訪れた時には、化学教室にビデオディスクをコントロールできるパソコンシステムが数十台設置された教室があり、ビデオ動画をインタラクティブに観察できる化学教育用ソフトウェアが走っていた。それを体験し凄いと感銘したことを覚えている<sup>21</sup>。これは、周期表にある元素の化学的性質を動画を加えて教授しようとするものであり、危険なナトリウムと水の反応はビデオ利用の適切なものである。

我が国では、ビデオテープのままでビデオデッキをコンピュータコントロールする方法があり、苫小牧高専の研究グループが開発した教材提示システム(MIPP)がある<sup>31</sup>。これは動画源がビデオテープそのものであるが、静止画が何枚も一つのファイルにもって動画再生をするマルチメディア作成ソフト「Director」も開発された。しかし、コンピュータ上でビデオ動画を複合一体化することに問題があった。その問題を解決してくれたのがQuickTime ver 1.6である。動画と音声を記録するフォーマット規格としてPICS形式があったが、音声が終了してもまだ動画が終わっていないことがあった。即ち、音声と動画を同期をとって作成しても、CPU速度の異なる機種では同期させることができなかった。QuickTime上では、どのような機種でも音声と動画は同期が取れるのである。

QuickTime は、最近実用化したものであるから、コンピュータで取り扱える動画の解像度はいまひとつの感があるが、高速 CPU の開発と共に近未来にはビデオ画像並みの高解像動画を QuickTime で取り扱えるようになると思われる。

## 4. 化学ドライラボ教育のソフトウェア教材開発

著者らは、化学の知識を化学ドライラボシェル(CDL)に放り込むという方法で、化学ドライラボシステムを開発してきた $^{4}$ 。化学の知識は、文字情報と図形情報とに分けてそれぞれワープロと図形ソフトでシェルに入力してきた。さらに、Windowsに対応するためにVisualBasicによるシステムの開発も試みた $^{5}$ 。しかし、この段階ではビデオ動画を取り込んでいない。

## 5. 動画入りの電子出版物の試作

化学実験の事前学習のために化学ドライラボ教育用ソフトウェアを開発し活用してきたが、これまでの技術ではビデオ動画の取り扱いは不便であり、CAI ソフトウェアに動画を取り込むことを断念してきた。しかし、QuickTime の登場で、だれにでも簡単にビデオ動画を取り込めるようになったので、早速、動画入りの電子出版物を試作してみた。作成ツールはすべて市販品を活用した。文字情報はMacWrite IIを、図形情報はMac Drawを、そして動画情報はSreenPlayを用いて作成した。

教材となるテーマはいろいろと考えられるが、まず、高価な機器分析法の事前学習のためのCAI 教材を検討した。そのテーマは、赤外吸収スペクトル分析とガスクロマトグラフ分析を選定して、分析機器の使用方法をビデオテープに収めて、今回の動画源とした。機器分析法にはビデオで疑似体験させて説明する方法 $^{61}$ が良く採られるが、その方法だと一テーマで数時間を掛けないと学習が終了できない欠点があり、見たい所だけを掻摘んで学習することが困難であった。そこで、ビデオ画像を教科セクションごとに約 $1\sim2$ 分に切り刻んで、機器操作の文書にビデオ動画を張り込んでみた。これによって、学習したい所に飛んで短時間にビデオ動画による学習が可能となった。

この試作に使用したコンピュータ環境は、Macintosh Quadra 610 をビデオキャプチャカードVideoSpigotを組み込みAV対応に改造して用いた。ビデオ動画の導入は、ワープロ(MacWrite II ver 1.5)上での取り込みと、電子出版オーサリング・ツール(Expanded Book Toolkit)の二つの方法で行った。ワープロでの動画と音声の取り込みは、Quick Time対応であれば簡単にできる。Expanded Book Toolkitは、Macintosh HyperCard ver 2.1上で起動するもので、電子出版物を念頭においた仕上がりができるだけ本のように見え、機能するように作られている。

この電子出版物には表紙があり、章立ての目次があり、文章を目立たせたり、ページをマークする機能(ブックパレット)があり、文脈条件付きの検索機能がある。Screen Playにより取り込まれた動画(QuickTimeMovie)をこのToolkitに取り込み再生するためには、フリーウェア「QTMoonRod ver 1.61」をムービーボタンのスクリプトの設定し利用した。各ページ上でのムービーの位置もこのスクリプトにおいて定めた。このようにして取り込まれた動画入り画面の一例を図 1 に示す。

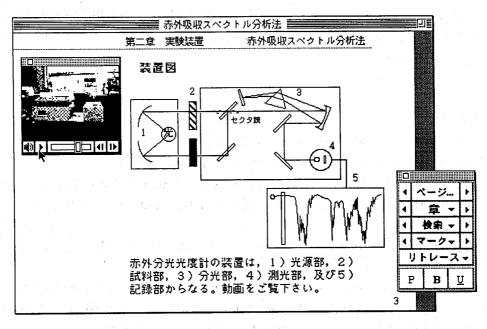


図1 電子出版物での動画の再生画面の一例

Expanded Book Toolkitの活用は、HyperCardに対する基本的な知識こそ必要であるが、 比較的簡単に操作できる。

## 6. 動画(QuickTimeMovie)の導入効果

急速に進展してきたマルチメディア技術は、化学ドライラボ教育用ソフトウェアを開発し活用してきた教育現場において大きな方針の転換を余儀なくするであろう。これまでのビデオ動画は、レーザーディスクやビデオデッキをコンピュータで制御してテレビで活用する方法しかなく、いまひとつの動画利用に対する違和感が脱ぐ得きれなかった。しかし、QuickTime の登場で、テキストファイルを扱うように動画データを自由自在に取り扱えるマルチメディア技術は、化学教育のCAI 教材作成において動画利用を促進するものとなるであろう。特に、ビデオ動画を約1~2分の駒切れに編集して活用することができる。それに比べて、従来のビデオ観賞は、学習に少なくとも30分以上の時間がかかるため、フレキシブルな対応を必要とするCAIソフトウェアに向いていなかったといえる。現在のQuickTime ver 1.6には先に述べたようにまだまだ問題があるが、それはCPUなどのハードウェアの発展に依存するものであり、時が解決してくれるものと思われる。QuickTimeによる動画と音声の導入はCAIソフトウェアの作成において極めて画期的な出来事であり、今後のソフトウェアの発展に大きく寄与するものと思われる。

## 辩 辞

本研究を行うに当たり、ご助言を賜ったお茶の水女子大学理学部藤枝修子先生と、研究を補助してくれた苫小牧高専笹村泰昭先生、福井県立科学技術高校坂上秀男先生、卒業研究生林義了君に感謝の意を表する。本研究は、第67春季年会(日本化学会, 1994年)で発表したものである。

## 引用文献

- 1) 日本経済新聞1994年1月31日(月曜日)掲載
- 2) Available Issues, J.Chem. Education: Software, p.18(1993)
- 3) Y.Sasamura, K.Yamaguchi, K.Fujii, B.T.Newbold, 化学とソフトウェア, vol.15, No.2, p.157(1993); 笹村泰昭、小野佳織、B.T.Newbold、*J.Technology and Education*, vol.3, No.1, p.65(1994)
- 4) T.Yoshimura, J.Chem.Software, vol.1, No.1, p.1(1992); 吉村忠与志、南部透、古屋博隆、化学とソフトウェア, vol.15, No.2, p.116(1993)
- 5) 吉村忠与志、南部透、藤上義弘、前川公男、太田泰雄、ポイント図解Windows 3 アプリケーションの活用とBasicプログラミングー、共立出版, p.139(1994)
- 6) 日本分析化学会編、分析化学教育用ビデオシリーズ(全17巻)

## メディア技術による化学教育の新展開 一演示実験のビデオ作成によるマイクロティーチングの試みー

奈良教育大学 松村 竹子

## 1. はじめに

情報科学の発展は、豊富な視覚教材の提供、コンピューター教育の進展など科学教育の分野で新しい展開をもたらしている。しかし一方では、中学生、高校生の理科離れ理科嫌いといった学習者側の変化が深刻な問題となってきている。科学教育におけるこの両極端の状況のもとで、生徒が興味を示し探求心を育む教材の研究と活用が今求められている。今回、高校及び大学初級向けの化学演示実験のビデオ教材制作を内容とする化学教育についてそのあらすじを紹介し、化学教育におけるメディア技術の活用について考察する。

## 2. 化学演示実験のビデオ制作

教員を志望する学生が大半をしめる教育学部の学生はこれまで概して発表 (Presentation)力に優れていたが近年その低下が目立ってきた。また、教員免許法の改正によって教育実習関係の授業の充実が要請され、教育実習に先立って、自発的能動的な学習姿勢の確立、専門に於ける基礎学力の深化、教授方法の訓練などの事前学習が必要とされた。そこで、3回生前期に行なわれる無機化学実験の授業時間の中に高校化学教材の研究を兼ねた「化学演示実験のビデオ製作」の時間を設けて、次のように展開した。

表 1 教卓実験ビデオ制作の時間表

第一週(3時間) :実験計画とテーマ設定

2人1組の班毎に1つのテーマを選ぶ。テーマの設定は実験書と 高校化学の教科書を参考にして行なう。実験書を参考にして実験 計画をたてる。必要な試薬や装置、実験手順をリポートし、教師 が必要な助言をし、実験に着手する。

第2~4週(9時間):実験

化学実験書を読んでテーマをきめる。

(1回目) 試薬や器具の準備と調整

予備的な実験:実験書に沿って実験を行ない、内容を理解する。

(2同目)

演示実験の進めかたを考えた実験法の企画。

(3回目)

演示実験の実施とビデオ教材化も検討。

(4回目)

演示実験のビデオ撮映。

第5~7週

: ビデオの編集と評価

(2週、6時間)

撮映したビデオを見て、批評を行ない実験を改良する。

第8週

: 再実験(1週、3時間)

再実験,ビデオ撮映,編集を行なう。

ビデオを上映し, 評価する。

映像機器:ビデオカメラ(ビクターGY-X1TC),編集機(ABロール編集 システム)

この授業では、1. 教科内容についての理解度の深化(教育内容)2. 教授方法の企画

(教育内容の選択,配列,時間配当) 3. 教材提示方法の技術的修得(教授スキル)を念頭において実験指導の事前学習をゆるい目的としている。制作の各プロセスにおいてそれぞれ次のような教育効果が考えられる。

表 2 制作のプロセスとその教育効果

制作のプロセス	教育効果
実験計画とテーマ設定	化学実験書の検索,実験のプランニング
実験器具および試薬のリストアップ	実験棚の検索、カタログの検索
実験	実験操作の修得と工夫
実験のビデオ撮り	プレゼンテーションの工夫
	メディア技術の修得
ビデオの編集	メディア技術の修得
批評と再録画	マイクロティーチング
ビデオの上映	教材としての活用、啓蒙活動

### 全体を通して,

- (1) 学生が持っている企画力を引き出す。
- (2) 化学現象の観察, 実験による科学の知識の獲得, 実験法の修得, 実験計画法の修得
- (3) 科学的思考力, 創造力の育成 (より探求的な研究活動への橋渡し)
- (4) 新しい教材の開発等,

前述した教育実習の事前学習に加えて、学生が自ら実験を企画し、探求する能力を養う場としての役割を果している。この取組みをはじめて5年目になり、その間の映像機器の整備によって作品も質的に向上し、各年度毎に特色のあるものが作られてきた。

教育実習に際しても、黒板の板書にイラストを用いたりして、分りやすくする工夫が為されてきた。映像機器の整備とともに学生の目標は単に演示実験のビデオ収録にとどまらず、 イラストやB.G.M.を工夫して、見る人に化学の楽しを伝えようとするようになった。

## (図参照)

「演示実験ビデオのテーマ」

- ・中学生向きのテーマ アンモニアに関する実験、ヨウ素に関する実験、気体の性質、洗剤の性質、石鹼から ろうそくを作る。
- ・高校の化学に即したテーマ 過酸化水素による銅の溶解, 2NO₂ ≥ N2O4 の平衡, 炎色反応, イオン化傾向(金属 樹)時計反応, いろいろな電池, 金属の酸化還元反応(テルミット反応), 中和反応 と指示薬(にじをつくろう!)
- ・身近な化学物質や環境に関するテーマ 洗剤について、水質分析法
- ・色彩変化や形状変化を伴う実験

ゆれる水銀これいかに?, カメレオンエマルジョン, 色の変る錯体 $-Co^{2+}$ の錯体, 振動 反応 (時間振動, 空間振動), リーゼガング環

- ・最近のトピックスに関連したテーマ 超伝導体の作成,ポリアニリンの合成とそのエレクトロミズム,液体磁石(磁性液体)
- ・物質の製造に関するテーマ
  - 6,6ナイロンの合成,青銅の製造,海草からアルギン酸ゲルの製造

#### 3. ビデオの紹介

ゆれる水銀これいかに?

"鼓動する水銀"(教師と学生のための化学実験,日本化学会編)をもとに,化学電池の 説明を加えて作成した。

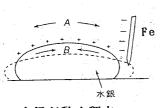
ストーリー: イオン化傾向と化学電池 — (-) Fe | 6M-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> | Hg(+) の化学電池(Hgが広がる) — HgとFeの接触によって、Hg の表面張力が瞬間的に変化する — 水銀の振動が生じる。

ビデオ場面のPrint out:

# 無機化学寒驗

タイトル

and He causel?

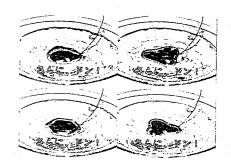


水銀が動く理由



FeeHschoffer

水銀の振動の様子(連続プリント)



## 4. まとめ

教育学部におけるメディア技術による化学教育についてその教育内容について述べてきた。この取組みの意義とビデオの活用による化学教育的展開についてつぎのようにまとめることが出来る。

## (1) 教師教育としての意義

この授業は授業に参加する学生の主体的な取り組みによって構成されており、ビデオ製作においては、学生達は、自ら企画し、実験し、プレゼンテーションを行う。この過程を通して、化学の実験を能動的、探求的に学び、自分が学んだことを自分の言葉で伝達する教授法を身につけることが出来る。教育実習の事前学習に必要とされた、自発的能動的な学習姿勢の確立、専門に於ける基礎学力の深化、教授方法の訓練などの教育内容を充分ふくんでおり、教師教育としても意義のある授業である。

## (2) 教材としてのビデオの活用

制作されたビデオは教材として利用価値がある。例えば、高校教科書に出でくる炎色反応は最近ではあまりグラビアにも示されていないので生徒は知識として覚えるだけであるが、ビデオ教材によって数多くの元素の炎色反応を見ることが出来る。合成高分子の単元でナイロンの合成法や発明の経緯を知ることで、高分子の特徴を親しみを持って理解することが出来る。あるいは、実験の導入としてビデオ教材を用いると、実験がスムーズに進む。また、生徒の自由な実験への取り組みを促す事が出来る。

これらのビデオ教材はさらに、マルチメディア技術の映像ソフトとして手作りの電子テキストのなかで活用され、化学の授業に膨らみを持たせ、生徒の興味を惹きつける事になる。一つのテーマについて、このような映像ソフトを連結すると、化学の教科書が先端の研究までパッケージしたものとなり、探求的な内容の教育が可能になる。

今後、製作したビデオの教室での活用、電子テキストの作成等に発展させたい。著者ははメディア技術や情報化学教育には全くの素人であるが、教育大学に長く席を置き、理科教育、化学教育、および教員養成教育の現状から感じた必要性によって、普通の授業の枠を越えて実験した授業の一旦をここに紹介した。この授業がある程度の成果を修めたとしたらその成果の大部分は学生諸君の柔らかい感性と熱意によるものである。この授業は参加型授業の典型であり、教師教育、メディアによるビジュアルな化学教育のプロトタイプとして育ち得る芽をもっているように思われる。専門的な研究者、技術者の批判と助力を得て、化学の楽しさをビジュアルな形にして伝えたいと願っている。

## 九州・山口地区におけるCCSの現状とその方向性

山口大学教養部化学科 堀憲次

## 1. はじめに

近年のハードウエア・ソフトウエアの急速な発達は、量子化学を始めとする理論計算を、一部の特殊な研究者の道具から、だれでも容易に利用できる「測定機器」の一つにしてしまった。しかしながら、ベンチケミストはそれらの適切な利用法や適用法をすべて把握して使っているわけではない。例えば、MOPACやMM3等を用いた分子構造の最適化に適用限界があることを、また励起状態の結果がどの程度信頼できるか等を知って利用しているかどうか、はなはだ疑問である。関東や近畿地区では、大学や化学関連企業の研究所が集中しており、それらの研究者を対象にしたコンピュータケミストリーシステム

(CCS) 利用法に関する研究会や講習会が頻繁に行われているようである。しかしなが ら、本州の西の端に住んでいる筆者は、その内容はしる由もない。

山口県の瀬戸内海沿岸には、日本を代表する化学関連企業の工場が立地しているが、それらは少数の例外を除いて製品生産の現場であり、研究を主体としているわけではない。しかしながら、ここに所属する研究者はかなりの数にのぼり、活発な研究活動を行っており、CCS利用法に関する知識を得ようとする欲求は非常に強い。九州地区における大学・高専においてもCCSに関して興味を抱いている研究者は多いが、その有効な利用法を紹介するセミナー等はほとんど開かれていないのが現状である。本稿では、筆者の関係する九州・山口地区のCCSに関する二つの動きについて紹介し、それにより感じているCCSの現状とその問題点、今後の方向性について述べてみたい。

## 2. 徳山CCS研究会

徳山CCS研究会は、富士通(株)徳山支店による富士通のワークステーションの販売促進目的で企画され、1991年の10月に始まった。この種の研究会が、関東や近畿地区以外で企画しても長続きしないという予想を裏切って、本年9月27日の第20回の例会を持ち、4年目に入っている。富士通や富士通九州システムエンジニアリング(FQS)の物心両面からの強力なサポートと共に、会員諸氏の熱心さがこれほど長い期間続かせた理由であろう。現在、周南地区の企業を中心に25社が参加し、毎回25-35名程度の参加者が、2カ月に1度の割合で例会を持っておる。この研究会は、その当初の意図を越え、CCS利用を企業研究に広める上で重要な研究会となっている。

これまでの研究会の活動は、いくつの段階に分けられる。

(1) 91年10月-92年3月(第1回~第6回)

最初の半年間は研究会の立ち上げの期間で、毎月例会を持った。豊橋科学技術大学教授 大沢先生に、最初の2回ほど分子力場とその応用に関する講義をしていただいた。残りの 4回は、筆者が分子軌道計算の利用法に関する講義を行った。CCSとは何か、どの様に 研究に利用できるかについて勉強を行った。

(2) 92年4月-93年8月(第7回~第14回) この期間は、先の6カ月の間に得た知識をどのように実際に活用するかの検討を行った。 具体的には、参加企業に企業秘密に触れない範囲で、現在行っている研究を紹介してもらい、それに関する計算をFQSの嶋内、ルジンスキーさんが行い、それらの解釈について、筆者が解説する形のセミナーを行った。また、富士通のワークステーションとソフトウエアを参加企業に貸し出し、それらを用いた計算結果を発表してもらい、それに対する参加者の講評・感想・意見を述べるセミナーも行った。また、先進的にCCSを研究の手段に取り入れている企業の研究者、(株)みどり十字中央研究所井上さんと(株)とくやま筑波研究所飯田さんにその内容を紹介していただいた。

上記セミナーを行うと共に、CCSを研究に用いている大学の先生に講演を行っていただき、具体的な適用例を紹介していただいた。講師としては、広島大学教授深沢先生、MOPACの開発者であるスチュワート博士、東京工業大学教授安藤先生、京都大学名誉教授藤田先生、熊本大学教授榊先生などの先生方をお呼びすることができた。筆者の専門である非経験分子軌道計算や反応座標に関する詳細な講義も行った。

第10回の例会では、10台のワークステーションを周南地区地場産業振興センターにあつめ、第14回の例会では周南コンピュータカレッジのワークステーションを用いたワークショップを行った。分子構造の組み立て及び計算には、モレキュラーモデリングソフトウエアAnchor-IIプログラムを用いた。このワークショップ形式の例会は、会員個々のCCSの理解に非常に役だったようである。なかには、ワークショップの前に検討会を開いて、自らの研究に関する計算を行ったグループもあった。計算結果については、後の研究会で発表していただいた。

## (3) 93年9月-現在(第15回~第20回)

3年目に入るに当たって、今後の運営方法に関するアンケート調査を行い、これ以後の研究会の運営方法の検討を行った。その結果、以下の3つの内容で会を運営することとなった。

## ・CCSを研究の道具とした研究者の講演

この期間には、東北大学教授宮本先生、広島大学教授今村先生、京都府立大学講師小林 先生、九州大学助教授新名主先生に講演をしていただいた。富士通三上さんには、分子動 力学計算の現状について講演していただいた。

#### ・復習講座

研究会参加者は、これまでの研究会により、かなりの程度CCSを理解し、研究に利用できるようになった。それを更に強固なものとするため、再度分子軌道計算に関する理論を復習を行った。講師は筆者があたり、分子構造の最適化とMOPACの出力の見方、フロンティア軌道と反応性、遷移状態と反応座標について5回の講義を行った。

## ・会員によるグループ発表

研究会の会員をその希望に従って4つのグループに分け、そのグループ討議の中から出てきたテーマについて計算を行い発表を行った。4つのグループは、(a)ラジカル計算グループ、(b)溶媒効果グループ、(c)反応計算グループ、(d)計算化学入門グループで、毎回研究会の最後に、グループ討議を行い情報交換を行っている。また、3回目のワークショップを現在企画しており、各グループが発表内容に困らないようにしている。

幾つかの企業では、研究会の発足の後に計算機環境を整え、CCSをR&Dに利用し始

めた。しかしながら、会の発足時期がバブル経済の崩壊、平成不況と重なったこと、生産の現場であるということと相俟って、この動きはあまり広がっていない。CCSを日常の研究に取り入れるという、当初の目的を達成するには、更に研究会を継続・発展することが必要であると痛感している。

## 3. 九州・山口CCSネットワーク

このネットワークは、九州大学機能物質科学研究所(機能研)の園田さんの発案で、昨年始まった。彼は、早い時期からベンチケミストはCCS的手法を取り入れるべきあり、CCS教育を大学の正規教育として行うべきであると考えていた。当初、ネットワークの事務的運営を園田さんが、筆者が研究会のテーマ、講義内容を考えるという形で運営を始めた、まったくのボランティアの活動である。九州・山口地区の大学の関係者に呼びかけたところ、その趣旨に賛同した人も少なからずおり、その人達にも運営に参加していただいている。しかしながら、徳山CCS研究会と異なり、確固とした事務局があるわけではないため、現在、ネットワークの活動は限られたものに留まっている。

ワークショップは、園田さんの九大総合理工学研究科「分子工学専攻」の大学院の授業の一貫として行い、それを大学院の学生以外にも解放するという形で、昨年第一回の会を催し、外部から10名を越す参加者があった。残念ながら、利用できる専用のワークステーションがなかったので、山口大からSUN SPARCstationを機能研に持ってゆき、ネットワーク下に機能研のマッキントッシュを端末として利用した。プログラムは、簡単な分子構造表示システム"DISP"」とMOPAC Ver. 6を用いた。

ワークショップでは、あらかじめ作成したテキストを利用したため、効率良く実習を行うことができた。テキストについては、かなり改善が必要な箇所が見つかり、現在改定の作業を行っている。参加者の意見には、既にCACheやMOLGRAPH等を利用しており、いちから Z-matrixを作る必要はないと言う感想があった。テキストデータには、画面による分子構造表示では得られない情報があり、CCSをブラックボックス化させないためにも、ワークショップを開き分子構造や計算理論を説明すべきであると痛感した。大学院の授業に計算化学を、なんらかの形で取り入れると一番手っとり早いのだが。

本年も同様なワークショップを機能研で行った。CCSネットワークの趣旨に賛同して頂いている一人、近畿大学九州工学部教授菊川先生の協力のお蔭で、同大学の特別講義にやはり間借りする形で、飯塚市のキャンパスでワークショップを行った。<sup>2</sup> どちらのワークショップとも、20-30名の学内参加者以外に5名程度の外部からの参加者があった。

## 4. CCS利用上の問題点とその解決法

九州・山口CCSネットワークは、ボランティア組織で、CCS利用法を広める活動には限界があるものの、最初のきっかけとしてこのようなワークショップを利用することは

<sup>1</sup> 筆者がアメリカ留学中に作成したプログラムで、最初はタンパク質の構造表示用に開発された。

<sup>2</sup> この大学の情報処理関連設備は素晴らしく、ほぼ一人に1台の端末を割り当てることができた。

可能である。しかしながら、ワークショップに参加して、なんとかCCSの取り掛かりを得たとしても、一旦、自分の職場に戻れば、ハードウエア・ソフトウエアの両面の問題が生じてくるのが常である。この問題は、パソコンの高速化・ワークステーションの低価格化3とPDSプログラムの増加により、ここ数年の内に解決できるであろう。

これに対し、CCSの継続的な利用に関しては、大いに問題が残ると思われる。すなわち、CCSを利用していたときに生じる問題や疑問を、すぐに相談して解決することは現状では難しい。問題がでた時にすぐ相談することができる体制があったとしたら、非常に有用であろう。また、お互いの横の連絡がないために、同じような問題を解決した人から助言を得ることもできない。また、計算方法の適用限界や失敗例、問題の解決法はこれからCCSを研究に利用しようとする人に大変参考になる。幾つかのCCS関連の研究会が存在するが、研究会相互の連絡はうまく行われているのであろうか。SPARTANシステムを開発した米国のHehre教授のグループはCCS利用者が抱くこの問題に対して、CCSの有効利用のためのstrategy & assessmentと題したワークショップを世界中のSPARTAN利用者に対して定期的に行なっているが、このようなチュートリアルヒューマンネットワークは日本の大学及び民間において未だ十分に育っていない。徳山CCS研究会のように、コンピュータメーカのサポートがあり、しっかりとした事務局が存在する会に参加すると、比較的容易にCCS利用の取り掛かりが得られると共に、継続的なサポートが得られるが、このような例は希であろう。

分子構造や反応機構の説明には、コンピュータモデリングのソフトウエアは非常に有効である。筆者は、典型的な $S_N$ 2 反応の様子を非経験分子軌道計算により行い、マッキントッシュのハイパーカードで説明するスタックを作り、それを一般化学の講義の中にとりいれている。大きいスクリーンに映写して見せるためか、学生に感想を書かせると、授業内容はあまり覚えていないが、スクリーン上で動いた分子の様子は良く覚えていることがわかる。このスタックは一般的なもので、他のだれでも簡単に利用でき、ファミコン世代の学生には非常に有用な教育方法であろう。アメリカでは、CACheを用いた有機化学教育用のデータベースが構築されつつあるときいている。日本でもそのようなシステムを構築する時期に至っているのではないだろうか。

このような問題を解決する手段として、インターネット上にホストをおいてそれによる BBSを開設することがあげられる。 幸いほとんどの大学に学内LANが設置され、 研究室のパソコンから、だれでも簡単にネットワークを利用できるようになっている。各 企業でもインターネットに接続を既に行っていたり、その準備を行っていると聞いている。

<sup>3</sup> パソコンといってもあなどれず、Gaussian 92 for Windows のようにIBM-PCとそのコンパティブルマシンで非経験分子軌道計算プログラムが運用可能である。また、Power MACのスピードは、SUN SPARCstation 10 モデル30程度の計算速度を有していると聞いている。また、ワークステーションにしても、MOPAC程度の計算をするにはもったいない程のものが、100万円を切った価格で現在売られている。この場合、問題となるのは、モレキュラーモデリングソフトウエアの価格で、ハードウエアの3~4倍の価格が当り前となっている。この現実が日本における化学研究と教育の現場におけるCCSの革新的利用拡大を妨げている。

<sup>4</sup> Nifty Serveのような商用BBSシステムに、関連のフォーラムがあることは聞いているが、筆者はアクセスした経験がない。このシステムは有料であり、だれでも簡単に使うわけにはいかない。

BBSを運営するには、強力なハードウエアは必要ではなく、一昔前の計算機で十分である。すなわち、BBSを運営するハードウエアの条件は、すでに存在している。

화 경에 그는 하늘 불빛 모든 작년 전 이 어떻게

このBBS上で、「CCS相談室」、「CCSに関するQ&A」、「有機化学教育データベース」、「CCS関連プログラムデータベース」<sup>5</sup> などのフォーラムを運営してみてはどうであろうか?ただし、データベースの構築や、質問に関する回答は少数のボランティアでできる仕事ではない。CCS関連企業や多くのボランティアの協力が必要であろう。筆者は、本年度中に九州・山口地区を対象にその試みを始めようと思っている。<sup>6</sup>

## 4. おわりに

CCSを用いた研究は、現在ブームの様相を呈している。これを単なるブームに終わらせないためには、おおいなる努力が必要である。とりわけCCS関連のプログラムを販売している企業は、売るだけではなく、どのように使うかに関するプリケア・アフターケアを責任持って行うことが要求される。CCSの裾野を広げるために、企業開催によるセミナー・研究会は東京・大阪以外の地区で行うことが必要であろう。また、学部や大学院に「学生実験」として、このような教育を取り入れる時期にきているのではないだろうか。筆者らの試みも、その一助になればと思っている。

<sup>5</sup> JCPEもネットワークシステムを用いると、かなりの省力化が果たせるのではなかろうか。実際、分子動力学計算プログラムでは、プログラムの配布法に、 $\lceil f t p \rceil$ の選択肢がある。

<sup>6</sup> 興味のある人は、hcd30@ccyi.ccy.yamaguchi-u.ac.jp までe-mailを下さい。

# 分子動力学法の課題と最近の発展

富士通株式会社 三上 益弘

### 1. はじめに

今世紀の半ばに誕生した分子動力学法は、分子科学、物質科学の道具としてその役割を 増しつつある。約40年に渡る技術の蓄積そしてコンピュータの発達の結果、分子動力学法 は、ゼオライト、酸化物超伝導体、超イオン伝導体、半導体、金属間化合物、核酸、蛋白 質、脂質二重膜、分子性結晶、アモルファス高分子、液晶など現実的な物質系にも適用で きるようになってきた。たしかに、無機化合物、金属、半導体の単結晶で精密なポテンシ ャル関数があるものでは、構造・物性の予測において実験値と数%の差異のところまで来 ている。しかしながら、現実の物質は多結晶体であり、これを扱うには無理がある。また 有機化合物の場合はどうかと言うと、低分子系では十分な結果が得られるが、大きな分子 系では計算時間の制約から十分な結果が得られているとは言いがたい。例えば、液晶など は相転移を扱おうとすると10万原子の系を数十ナノ秒くらい計算しないとまともな結果 は得られないことが指摘されている。このような計算は、最高速の計算機を専有して行え ば可能であろうが、気軽に誰でもが行えるわけではない。また、高速化だけが出来ても、 結果が十分信頼できるものであるためには、精密な原子間・分子間相互作用のポテンシャ ル関数が必要である。徐々に揃ってきたとは言え、現時点では十分とは言いがたい。分子 動力学法は,次の発展を目指し,方法の開発の時期に来ている。そんな現状を簡単にレビ ューし、将来を展望してみたい。

## 2. 大規模系の長時間計算と高速化の手法

小さな分子の問題では、例えば、カリックスアーレンのイオン選択性の溶媒効果を分子 動力学法で用いて再現し、さらに、イオンと溶媒分子がカリックアーレンに配位する様子 を解明することに成功している。しかしながら、大きな分子の問題では、例えば、ミセル の形成のシミュレーションを原子を用いて行おうとすると、数十万個の原子系をおそくら 数ナノ秒以上にわたってシミュレーションしなければならず、現在に至ってもまだ行われ ていない。その代わりに水、油を球状の粒子で、そして界面活性剤を水と油の粒子を数個 つなげた疑似分子でモデル化して行われた分子動力学シミュレーションが、Smitらによっ て行われた。彼らの計算は見事にミセルと逆ミセルの形成を示した。彼らは,界面活性剤 の濃度や界面活性剤の分子の大きさを変え、ミセルの形成についての知見を得ている。液 晶の場合を見てみると、80年代の終わりから90年代の始めにかけ原子を用いた分子動 力学シミュレーションが流行ったが、時間がかかりすぎて、数千原子系を数ナノ秒にわた り計算することがせいぜいであり、温度や圧力などを変えた多くの計算を行うことができ ずに、相転移などについて決定的なことが言えていない。最近では、時間が大幅に短縮で きるモデル系(ビーズモデルやGBポテンシャル)の計算に戻っている。こうしたモデル 計算は重要な役割を果たすが、現実の分子との対応が取れていないと、理論の遊びに埋没 してしまう恐れもある。これについてはポテンシャルの項で触れたい。いずれにせよ数十 万から百万を超える大規模な原子系の計算が求められるようになってきている。これはど んな技術によって可能であろうか。最近、発表されたいくつかの高速化の手法は、その回 答かも知れない。ここでは、それらの方法を簡単にレビューしてみたい。

## -長距離力を含む力の計算を高速で行う方法は何か?-

短距離力の場合には、セル分割法(一辺の長さの最小値が原子間力の打切り距離:R。以上の斜方体の小セルで基本セルを分割し、ある原子iに作用する力を計算は、iが属する

小セルを囲む 2.6 個の小セルからの寄与を足し上げるという方法)が高速化の手法として 8.0年代はじめに開発され、ベクトル計算機の発達とともに数万原子系の計算を可能にした。しかしながら、静電ポテンシャルなど長距離力を含む場合には、この方法では不十分であり、さらに高速な方法が必要である。重力という長距離力を持つ銀河の形成シミュレーションの分野では、基本セルを小セルに分割し、各小セルの原子が作る静電ポテンシャルを多重極子に展開し、高速化する方法が開発されていた。Greengard と Rohklin (1) はこの多重極子展開法を階層的に行うことにより、より高速化できることを示した。Dingら (2) は、120 万個の原子からなる高分子に適用し、従来の直接計算法に比べ約2400倍の高速化と打切り距離に比べ高精度が得られることを示した。これらの方法はオーダNのアルゴリズムであり、より大規模系で威力を発揮すると期待できる。

## ーマイクロ秒にわたる計算を精度良く行う数値積分法は何か?ー

水素のような軽い原子と炭素、窒素の動力学を一緒に計算する場合、最も軽い水素の運 動に見合う時間刻み幅を選ばなければならない。また、伸縮・曲げと捩じれのポテンシャ ルが混じった場合にも、最も振動数が速い伸縮の時間刻み幅に合わせて計算を行わなけれ ばならない。さらに、長距離力と短距離力が混じっている場合でも、より短い時間で変化 する短距離力に合わせて時間刻み幅を選ばなければならない。このことは、短い時間の間 には、ほとんど変化しない力も同じように計算するという無駄を生み出している。誰しも この無駄を省こうとする計算方法を考えることは当然のことであろう。過去にも、各力学 変数に合わせた複数の時間刻み幅を用いて高速化する試みがあった。しかしながら、拡張 性に劣ったり、厳密性に欠けていたりした。Terkemanら(3) は、Trottor 公式を用いてこ れらの無駄を省く多重時間刻み分子動力学法を定式化した。この方法は、最近、蛋白質( crambin ) やC a 結晶に適用され、従来の方法(例えば、Verlet法)よりもより高精度で かつ5倍から25倍倍速くなることが示された。また最近、Zhang と Schlick(4) は分子 内自由度については基準モード解析を用い、分子間相互作用についてはImplicit Euler法 を用いる方法を提案している。これらの方法は、長時間計算に耐えるだけの高精度と高速 性を実現したところ特徴であり、現在のところテスト計算において、その有効性が検証さ れている段階であるが、大規模系の長時間計算において威力を発揮することは間違えない と思われる。

#### 一時間がかかる現象を短縮する方法は何か? ー

物質の混合や高分子の融解・ガラス相転移などもともと時間がかかる現象がある。融解過程の詳細を調べる事自体が目的の時は、分子動力学法を厳密に計算しなければならないが、融解後や転移後の構造だけを知りたい場合には、最終結果にあまり影響を与えないのであれば、途中は少々誤魔化して時間を短縮しようというアイデアは浮かんでくる。Liuと Berne (5) は、原子間ポテンシャルの原子半径のパラメータを動力学変数とし、原子半径の揺らぎを導入することにより、物質の混合が従来の方法より数倍高速化し、得られた構造 (動軽分布関数での比較)も従来の方法から得られたものをほぼ再現することに成功している。この方法は、さらに分子の捩じれポテンシャルの大きさを表すパラメータを揺らがせることにより、二面角の変化をより容易にするように拡張されている。液晶、高分子での主な構造変化は二面角の変化によってもたらされるから、融解現象や相転移の起こるのを速めることが可能になる。放射線損傷や疲労破壊などの問題もこうした方法が適用可能と思われる。逆に結晶化を速める方法も欲しい所であるが、今のところそれがどんなものなのか分からない。もしかしたら、モンテカルロ法で最近開発された多重カノニカル分布法は、その一つの回答なのかも知れないが、正解に辿りつくまでは暫く時間がかかりそうである。

## 3. ポテンシャル関数の課題とポテンシャル研究会

枠組みとしての分子動力学法は完成していると言ってもよいが、材料科学に役立つためには、精密なポテンシャル関数が不可欠である。これまでに、多くのポテンシャル関数が提案され、実際に使われてきた。アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、珪素酸化物、炭化水素系分子、タンパク質、核酸、半導体、金属、ゼオライトなどさまざまな物質のポテンシャル関数が開発されている。そして、それらは現在も増えつづけている。精度高いポテンシャル関数を用いて分子動力学シミュレーションを行えば、実験結果を数%の誤差内で再現することも可能というところまできている。では全て解決済かと言えば、逆で課題の方が圧倒的に多い。

ざまざまな物質系(特に混合系)に適用しようとすると、ポテンシャル関数やそのパラ メータがないという問題に直面し、分子動力学シミュレーションができないということに なる。またポテンシャル関数が揃っていると言っても、それが実験結果を再現できるほど 精密なものとは限らない。「どのポテンシャル関数が使えるのか?」「その適用限界はど こか?」こうした疑問に答えられるのはそのポテンシャル関数を作った本人とその分野の 専門家だけである。エンドユーザが安心してポテンシャル関数を使えるという状態からは ほど遠いい。では、誰でもが簡単に自分が計算する物質のポテンシャル関数を捜し出し、 シミュレーションを実行できる状況はどうしたら生まれるか。共通の基盤(共通の分子動 力学シミュレータ)の上で、ポテンシャル関数を評価する機構の創設というのも一つの回 答であろう。また,半経験的分子軌道法に匹敵するような汎用的なポテンシャル関数の開 発ということもその一つの回答であろう(これにしたって広範な評価が必要となるが)。 いづれにせよポテンシャル関数を誰でもが安心して使えるようになるためには、標準化( 十分検証された)されたポテンシャル・データベースが必要であろう。そして、それを共 同で開発する機構が必要であろう。著者らは、それらの共同作業を進めるための『ポテン シャル研究会』という機構を設立するための準備を進めている。ご賛同頂ける方は是非参 加しいただき、データベースの開発に協力していただきたい。

## 4. ポテンシャル関数の最近の発展

## -高精度化を目指してー

ペアポテンシャルのパラメータは、かつては実験値(弾性定数、格子定数、膨張係数な ど)を用いて決定されていたが,現在では,対象となる物質の分子クラスターの非経験的 分子軌道法計算(結合距離や結合角を変化させてた計算)から求めたエネルギー曲面にポ テンシャル関数を非線形最小二乗法(最近,著者らは遺伝アルゴリズムが有効であること を示した)を用いてフィッテングして決める方法が主流になっている。この背景には,実 験値から決められたポテンシャル関数は,物質に依存したもので transferabilityに乏し いこと、また、温度・圧力依存しているので、特定の温度・圧力では良く一致するが、他 の温度・圧力では不一致が生じることなど、実験値を使うことの不利が明らかになってき たことがある(非経験的に決めたパラメータの最終調整を実験値を用いて行うことは良く やられるが)。イオン結合、van der Waals 相互作用をする物質系では、この方法により パラメータの整備が進められており、その有効性も確認されている。しかしながら共有結 合する物質系では、事はそれほど単純ではない(もちろん約20年近く開発されてきた分 子力場によって分子構造は良く表現されているが、ここでは化学反応を含む場合も考慮す る)。まず、ポテンシャル関数の基本形を確立するという課題がある。 Abell (6) は、化 学的擬ポテンシャル理論に基づいてボンドオーダポテンシャル(ボンドオーダの概念は、 Coulson により1939年に導入された)の基本形を導いた。この関数は古典的なものである のにも係わらず結合タイプの違いを表現でき、共有結合の有望なポテンシャル関数として

期待されている。 Tersoff (7) , Ckelikowskiら (8) は、最近接原子からの寄与のみを考慮するボンドオーダの経験的関数を提案した。それらはSiクラスター、C60, ダイヤモンド、グラファイト、ナノチューブ、炭化水素系分子などに適用され良好な結果を与えている。また、Pettifor (9) は、リカージョン法を用いてボンドオーダを強結合理論のハミルトニアンから高速でかつ精度良く決める方法を提案した。これらは、遷移金属、半導体、Ⅲ-V族化合物などに適用され良好な結果を与えている。電子論に基づいて導出されたポテンシャル関数は、電子状態については平均してしまっているので何も言えないが、原子間ポテンシャルとしては、Hellmann-Feynman力に匹敵する非経験的ポテンシャルと呼んでもよいのではないかと思う。このような電子論に基づいて導出されたポテンシャル関数は、共有結合する物質系の問題で威力を発揮するものと期待されている。

#### 一高速化を目指して一

メゾスコピック系(液晶、高分子、生体膜、コロイド系、多結晶体など)を扱うために分子動力学法の高速化が必要であり、その手法について2節で述べた。しかし、数百万それ以上の原子数を必要とする問題がある。また、高速化手法により速くなるとは言え、百万個を超える大規模系の計算は気軽にできるものではないだろう。そこで、さらなる高速化が必要となるところであるが、ポテンシャル関数のモデル化も高速化の有望な手段の一つとなるであろう。代表的なモデル化は、分子(現実の分子だけでなくクラスターのような単位も含む)を原子から構成されるものとして扱わずに分子を一つの統合粒子として扱い、その統合粒子間に働く力を原子間ポテンシャルの平均化して求めるものである。例えば、分子の形状(棒状、平板状、球状)を考慮するためにポテンシャル・パラメータを分子の長軸の方向ベクトルに依存させたGay-Berne ポテンシャルなどがある。これらのモデル化で重要なのは、モデルが独立のあるのではなく原子間ポテンシャルと密接な関係を維持しているかと言う点にあるのではないだろうか。即ち、原子間ポテンシャル関数をモデルポテンシャルにマッピングする汎用的な方法を確立することが重要なのではないか。このマッピング手法が確立されて初めて、モデルポテンシャルが単なる理論の遊びでなくりり、分子設計、物質設計で使える道具となるであろう。

#### 4. おわりに

バブルの崩壊と共に何でも計算化学で解決というような安易で過剰な期待はなくなり, 適用可能な問題に丁寧に適用するという方向に変わってきているのではないだろうか。現 在,計算化学は分子科学でそして物質科学で役に立つために必要な基本技術の開発(地味 ではある)に向かっているように思われる。これらが完成された時,計算化学は今まで以 上に現実的な問題に適用され,実験化学者にも浸透してゆくであろう。

#### 参照文献

- (1) L. Greengard and V. I. Rokhlin, J. Comput. Phys., 73, 325(1987)
- (2) H. Ding, N. Karasawa, and W. A. Goddard III, J. Chem. Phys., 97, 4309(1992)
- (3) M. Tuckerman, B. J. Berne, and G. J. Martyna, J. Chem. Phys., 97, 1990(1992)
- (4) G. Zhang and T. Schlick, J. Comput. Chem., 14, 1212(1993)
- (5) Z. Liu and B. J. Berne, J. Chem. Phys., 99, 6071 (1993)
- (6) G. C. Abell, Phys. Rev. B31, 6184(1985)
- (7) J. Tersoff, Phys. Rev. Lett., 56, 632(1986)
- (8) J. R. Chelikowsky et. al., Phys. Rev. Lett., 62, 292(1989)
- (9) D. G. Pettifor, Phys. Rev. Lett., 63, 2480(1989)

## 米国化学会秋季大会に参加して

物質工学工業技術研究所 田辺和俊

本年8月下旬に米国ワシントンDCで開催された化学会秋季大会に参加する機会があった。 その報告と若干の考察をしてみたい。

米国の化学会は日本の年会と違って沢山の部会が運営しているが、その中で計算機化学に関連する部会としては Chemical Information (CINF) と Computers in Chemistry (COMP) がある。今回はCOMPの会場を中心に参加したので、その印象をまとめてみる。

まず第一は米国において計算機化学の研究が非常に活発に行われているという事実である。 これは学会における研究発表の数を比較すれば差は歴然である。今回の学会のCOMPの会場 では総数200件もの研究発表が3つの会場で5日間ぶっとおしで行われた。これに対し日本 の化学会年会における計算機化学分野の研究発表は1会場で1日もてばいい方である。

この差は部会の会員数でも明白である。米国のCOMP部会の会員数は現在2300名近いそうである。この他にCINF部会の会員もいる。これに対し日本の情報化学部会の会員数は700名足らずである。総人口の違いを考慮しても米国において計算機化学の研究が日本より活発に行われているのは明白である。

この原因は以前にも考察したことがある[1]が、つきつめれば歴史の差だと思う。米国の計算機化学の研究は20年以上の歴史がある。ところがわが国の歴史はたかだか15年である。この歴史の違いが研究者数の違いを生み、ひいては研究の活性度の違いを生み出しているのだと思う。

第二は米国では企業の研究活動が活発であるという事実である。日本の学会では研究発表のほとんどは大学で行われたものである。これに対し、今回の学会のCOMP部会では企業、特にソフトウェアハウスの発表が目についた。これは米国のソフトウェアハウスが自前の研究開発力を身につけているのに対し、わが国のソフトウェアハウスは単なる代理店にすぎず、自前の研究開発力は皆無に近いことを示しているのだと思う。

このような開発体制の違いがわが国における米国製化学ソフトウェアの圧倒的優位の原因ともなっているのだろう。米国で開発され、わが国に輸入されている化学ソフトウェアの大半は、米国の大学の先生が研究しながらアルゴリズムを開発し、これにもとづいて自分で会社を作ってソフトウェアを開発、市販するというルートで生まれたものが多い。つまり外国ではこのようなベンチャービジネスが成功する土壌がある。

また、米国では企業がコンソーシアム(企業連合)を作り、大規模なソフトウエアの共同開発を行って成功している例も多い。

これに対し、わが国で開発された化学ソフトウェアの大半は、計算機会社が自己開発したものが多く、大学の先生が関与するすることはあまりない。大学の先生が世界に誇れるようなすぐれたアルゴリズムを研究しながら、それが製品開発まで生かされていないのである。ソフトウェアの開発についてはわが国も米国式のベンチャービジネスが成功するような土壌になって

ほしいと思う。 日本の日本意義 劉安とし、とうとは、日本の日本語

第三はCOMPの会場では総数200件もの研究発表が幾つものセッションにわかれて行われたが、その中で目立った特徴として非線形光学材料(NLO)の計算に関する発表が33件もあったことである。わが国でも一時、NLOの計算が活発に行われたことがあったが、それにしても33件もの発表件数は驚異である。米国でNLOの研究が今なぜこんなに活発なのか理由はよく分からない。HPCCプロジェクトと関係があるのだろうか。

第四は米国では超並列計算(MPP)が身近になっているという印象である。今回のCOMPでも Molecular Dynamics on Parallel Computers というセッションがあり、9件の研究発表があった。これに対しわが国では化学分野でMPPを利用した研究発表はまだないと思う。

第五はまとまった内容の発表がほとんどだったことである。日本の化学会の年会では発表時間は10分程度であり、まとまった内容の研究発表はなく、ほとんど単発的である。これに対し米国の学会では発表時間は20分ないし30分であり、かなりまとまとまった内容の発表ばかりであった。それもかなり名の知られた研究者、例えば R. Hoffmann や W. T. Wipke などが発表を行ったのにも驚いた。日本の化学会年会で発表の主役となっている若手研究者は米国の学会ではむしろポスターセッションで発表を行っていたようである。先頃、日本の化学会年会をどうすべきかという議論があったが、米国の方式は参考になるのではなかろうか。

第六は今回の米国化学会で日本人の発表が少しはあったが、わが国のすぐれた研究をもっと発表してほしいという感想である。AGROの会場では藤田稔夫先生をはじめとして日本人の発表が幾つかあったが、COMPでは板井昭子先生、CINFでは細矢治夫先生の発表がある程度であり、もっとわが国の研究成果を宣伝したい気持ちがしたことは事実である。

第七は学会の運営のことであるが、米国の学会では完璧な省力化が行われているという点である。日本の学会では会場の受付、時間計測、照明操作などにアルバイト要員をはりつけているが、米国の学会ではそのような人員は皆無で、すべて座長が行っていた。スライドを使う会場でスライド係がいないのにも驚いた。それだけ座長は大変であるが、発表の進行も日本の学会より弾力的に行っているように見受けられた。学会の経営面からもこれらの点は日本の学会が見習いたいところではなかろうか。

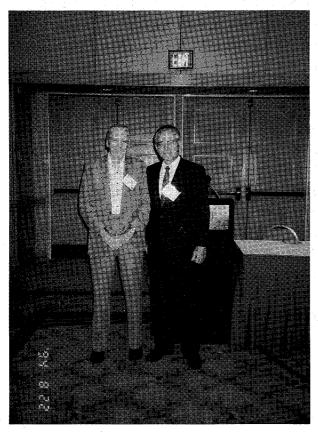
以上、箇条書きになってしまったが、まとめると計算機化学の研究状況に日米で大きな格差を感じたということになる。しかも米国は目下、HPCCプロジェクトでさらに一層の活性化を図ろうとしている。わが国の現状に危機感を感じ、何とかしなければという気が強くした。

[1] 田辺和俊、化学、48、552(1993)

## 藤田 稔夫先生のアメリカ化学会賞受賞と受賞セッション

呉羽化学 IDR研究室 中馬 寛

さる8月21-25日にアメリカ、ワシントンDCで開催された208th American Chemical Society (ACS) Meeting において京都大学名誉教授、藤田稔夫先生がAgrochemical 部門でアメリカ化学会賞 (Agrochemicals Division's Internatinal Award for Research in Agrochemicals)を受賞されました。C&EN 誌5月31日号に先生の受賞の紹介記事が掲載されていますが、この受賞は米国Pomona大学のHansch 教授とともにQSAR(定量的構造活性相関)の方法(Hansch - 藤田法)を創始され、またその後の先生の長年にわたるQSAR はじめとして物理有機化学、生物学、農薬、植物ホルモン等での広範な分野での貢献に対してのものです。実際、先生らの創始されたHansch - 藤田法は私ども医農薬設計に携わるものにとっても基本的な方法として使われ、その恩恵に与ってきました。



藤田先生(右)とHansch 教授(左) 講演会場にて

授賞式は 2 2 日午前にGrand Hyattホテルで多数の聴衆のなかで Hansch教授の挨拶から始まりました。Quantitative Structure-Activity Analysis and Database-Aided Structual Transformation Procedures as Methodologies of Agrochemical Designという受賞講演のタイトルどおり、Hansch - 藤田法から始まり、最近の知識データベースを用いた化合物の構造変換に基づく医農薬デザインシステム、EMIL至るまでの御研究をあらためて御紹介されました。

スライドの中で武居先生、三井 先生、中島先生、Hansch 教授ま での4人の恩師の名前が挙げら れ、また最後のスライドは細かて 見えないほど多数の共同研究者の 1人1人の名前が書かれており、

「良き恩師、共同研究者、お弟子 さんに囲まれて幸せであった」と の先生の実感とお人柄がよく表れ ているのではと思いました。 22日夜の受賞を祝福するレセプションは大変に和やかな雰囲気ですすみ、最後の 先生からの御礼のスピーチ、引き続いてのお弟子さんを代表しての住友化学、高山 氏のユーモアたっぷりのスピーチで閉会いたしました。

このAgrochemical - QSAR in Agricultural Chemistry 部門では中山らのQSARの農薬研究開発への応用、赤松, Leo, 山上らのLog Pの予測等について、Hermann, Lipnickらの毒性、環境分野への応用、Cramer, Martin, Kim のCoMFA 法等の 3 次元 QSARについてついてなど受賞講演を含めて QSAR 関連総数 2 1 件の講演がありました。日本からは神戸薬科大学、山上先生、京都大学農学部、赤松先生(現 N I H)、中川先生、住友化学、高山氏、日本曹達、中山氏、呉羽化学、中馬からの 6 件の講演がありました。なお今回のシンポジウムでの発表内容は、Hansch 教授と藤田先生を編者としたACS Symposium Series として後日、刊行予定です。

# 1995年 情報学シンポジウム

一情報の多目的利用に向けて一

日 時 1995年1月12日 (木)-13日 (金) 9:30-17:00

場 所 日本学術会議講堂

(〒106 港区六本木7-22-34 地下鉄千代田線乃木坂駅下車1分)

主催日本学術会議、情報処理学会、日本化学会、情報知識学会ほか

後援 学術情報センター、日本科学技術情報センター、情報科学技術協会、電子情報通 信学会、日本電信電話、日本分析化学会、日本薬学会、化学情報協会、ICOT

申込締切 1994年12月20日 (火)

当日受付もしますが、資料不足の際は事前登録者を優先します。

**参加費**(資料代として) 共催学協会員 8,000円、学生 3,000円、一般12,000円 \*当日出席できない方のために資料の郵送申込も受け付けております。

**懇親会費** 一律 1,000円

申込先 (社)情報処理学会 情報学シンポジウム係 〒108 東京都港区芝浦3-16-20 芝浦前川ビル7階 Tel. (03)5484-3535 Fax. (03)5484-3534

第一日目 1月12日(木)

組織委員長挨拶(9:30-9:40) 土居範久(日本学術会議情報学研究連絡委員会委員長)

セッション1:情報システム (9:40-11:50) 座長:中谷多哉子 (富士切ックス 情報)

- ・日本化学会欧文論文誌の電子化とその利用(招待講演1) 伊藤 卓(横国大)
- ・日本的情報システム開発方法論の研究(上流工程CASEの活用)藤尾好則(熊本県立大)
- ・タイミング制約記述を考慮した要求仕様記述手法の研究 山根 智(島根大)
- ・制約分析によるオブジェクト指向データベース設計法 鬼塚真、山室雅司 (NTT)

セッション2:知的活動と支援環境(12:50-15:00) 座長:細野公男(慶應大)

- ・マスコミ情報とミニコミ情報-現状と将来への展望-(招待講演 2) 吉村文成 (朝日新聞)
- ・思考支援と情報システムに関する一考察

工藤浩志(富士セロックス 情報)

- ・情報技術者に役立つ新しいシステム思考法 楠森 昭(前橋市立工業短大)
- ・UNIX環境での「超」整理法を支援するツールの設計と実現

高坂雅彦、大見嘉弘、竹田尚彦、河合和久(豊橋技科大)

セッション3:マルチメディアと大規模知識 (15:15-16:55) 座長:木本晴夫 (NTT)

・大規模知識ベースの動向と課題(招待講演3)

寺野隆雄(筑波大)

- ・分散マルチメディアシステムによるCollaboratory の構築に向けて 藤田昭平 (東工大)
- ・アコモデーションの為の情報流通へ

江谷典子 (富士切ックス 情報)

## 第2日目 1月13日(金)

セッション4:文化/教育と情報 (9:30-11:30) 座長:石塚英弘(図書館情報大)

- ・高度情報化社会における文化系情報処理教育のあり方について 島田由美子(多摩大)
- ・社会情報システム論の試み

太田敏澄、山本 匡(電通大)

・学習情報ライブラリーの設計モデル

福永真美、生天目章(学習情報通信システム研究所)

・データベースとしての社会

野島久雄(NTT)

セッション5:情報管理と提供(12:45-14:55) 座長:中川 優(近畿大)

・コーポレートデータ管理確立への道程(招待講演 4)

林 泰樹(NTT)

・構造衝突の解消と概念類似性の判定を両立したスキーマ統合

鈴木源吾、山室雅司(NTT)

- ・地球観測衛星データ・情報の管理・提供手法について 祖父江真一、下田陽久、吉田文良、小川美奈、落合治、高木正夫(宇宙開発事業団)
- ・ふたたび地球環境データの整備について

增田耕一(都立大)

セッション6:情報活用への期待(15:10-16:50)

座長:千村浩靖 (NEC)

・量が分かる人工知能の意味構造(招待講演5)

飯田敏幸(NTT)

- ・インターネット上の情報をカード操作ツールで扱うための機能拡張とその評価 中村勝利、大見嘉弘、竹田尚彦、河合和久(豊橋技科大)、大岩 元(慶應大)
- ・歴史的資料情報形成の基礎的課題

八重樫純樹(国立民族博物館)

総括 (16:50-17:00) 中川 優 ('95 情報学シンポジウム実行委員長、近畿大)

## 情報化学部会ワークショップ 主催申請要項

日本化学会情報化学部会

日本化学会情報化学部会では、情報化学および関連分野の専門家を対象とした"情報化学部会ワークショップ"を開催しています。下記により部会員各位からの企画提案および主催申請を募集いたしますので、奮ってご応募ください。

記

- 名称:情報化学部会ワークショップ№○一第○回○○○○ワークショップ
   下線部の回数は当部会にて決定します
- 2. 補助金:1件につき10万円支給します。要否をお知らせください(年間5件以内)。採否は当部会にご一任ください。
- 3. 申請方法:所定の申請書(事務局に請求のこと。ただし、"CICSJ Bulletin"に掲載の見本頁の複写を使用しても結構です。)に必要事項を記入のうえ、当部会あてお申込ください。添付資料は①開催案内、②収支予算書、③補助金支払方法(必要な場合のみ)です。なお、終了後は、①報告書(書式自由)、②テキスト1部(作成していない場合は不要)③領収書(補助金分)を提出してください。また、部会機関誌に1頁以上の報告をお願いします(複数頁歓迎。予めご連絡ください)。
- 4. 会告: 部会機製誌(下記あて原稿2部を送付のこと)。
- 5. 申請書送付先(問合せ先)
  - 101 東京都千代田区神田駿河台1-5 日本化学会情報化学部会 事務局 (電話03-3292-6163 FAX 03-3292-6318 )

以上