

和歌山県工業技術センター

研究報告

REPORTS OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY CENTER OF
WAKAYAMA PREFECTURE



WINTEC

未来に結ぶ技術の架け橋

令和7年度

研究報告発刊にあたって

和歌山県工業技術センターでは、研究紀要として「研究報告」を毎年1回発行し、当センター研究員を中心に行った研究の成果を皆様に御報告しています。

本年度については、令和3年度から令和5年度までの研究のうち、4報を掲載しています。また、令和6年度に外紙に投稿した論文の中から3報を紹介(タイトル、要旨のみ)しています。

これらの研究内容が、少しでも皆様方のお役に立つことを願っています。

参考

令和6年度に当センターで実施した研究事業は、以下のとおりです。これらの研究概要については、「令和6年度 業務年報」(令和7年9月発行)を御参照ください。

・県事業

地域産業活性化促進事業11件、コア技術確立事業 3 件、一般共同研究7件、農林水産業競争力アップ技術開発事業 1 件

・その他事業

農林水産研究推進事業委託プロジェクト研究(農林水産省)1件、オープンイノベーション研究・実用化推進事業(農林水産省)1件、環境対応革開発実用化事業(特定非営利活動法人 日本皮革技術協会)1件、科学研究費助成事業 基盤研究(C)(日本学術振興会)1件

・企業からの依頼による研究10件

本誌について、御意見、御質問等がある場合には、次の問合せ先まで気軽にお問合せください。

問合せ先 和歌山県工業技術センター 企画総務部 企画調整課
〒649-6261 和歌山市小倉 60 番地
電 話: (073) 477-1271
ファックス: (073) 477-2880
ウェブサイト: <https://www.wakayama-kg.jp/>

(ウェブサイトにおいて、本誌のカラー版や「業務年報」等の刊行物を公開しています。)

目次

【研究報告】

- 1 柿の糖素材としての活用に関する研究
片桐実菜、木村美和子、佐々木規衣 1
- 2 ウスベニイトミミズの増殖特性の解明と飼育方法の開発
孵化と溶存酸素濃度の関係性について
赤木知裕、山際秀誠、高辻 渉 4
- 3 機械学習による化合物反応性予測モデルの作成
特徴量の検討
森 一、芳井朝美 7
- 4 各種記述子による開始剤の開裂エネルギー予測モデルの作成
森 一、芳井朝美 11

【論文紹介】

- 1 ウスベニイトミミズ *Monopylephorus rubroniveus* の飼育に適した餌の検討
赤木知裕、高辻 渉、山際秀誠 15
- 2 ハイスループット量子化学計算によるデータ蓄積及び
転移学習による高屈折有機材料予測モデル作成
森 一、芳井朝美、山下宗哲 16
- 3 低濃度 CO₂ の化成品変換技術の開発
非ガス状 CO₂ 源としてカルバメート塩を用いたプロパルギルアミンのカルボキシル環化反応
(銀塩による二重活性化経由)
藤井 亮、馬場竜希、芳井朝美、西山靖浩、森 一 17

柿の糖素材としての活用に関する研究

(食品開発部) 片桐実菜、木村美和子、佐々木規衣

要 旨

渋柿‘平核無’及び甘柿‘富有’の収穫適期果実と摘果果実を対象に、糖素材としての活用の可能性を調査した。糖組成分析を行った結果、冷凍解凍果実では、品種や熟度によらず、構成糖のほとんどがグルコース及びフルクトースとして検出された。これらの果実から糖素材を調製した結果、‘富有’と脱渋した‘平核無’では、収穫適期の果実であれば、熟度によらず、強い甘味を呈し雑味のない上質な糖素材を調製できた。また、粉糖と液糖のいずれの素材化も可能であった。一方、摘果果実や‘平核無’の未脱渋果は、糖度の不足や渋味の残存などの点から、原料果実としては不適であることが分かった。

1. 緒言

和歌山県は、全国一の柿産地である¹⁾。紀北地方を中心に、毎年、3～4万トンの柿が生産されている¹⁾。一般的に、生果として流通する果実には外観や重量に一定の規格があり、これを満たさない果実は規格外果実とされている。近年は、フードロス削減の観点から、規格外果実も加工用として有効活用されることが多い。しかしながら、柿は、風味の乏しさや多量に含まれるタンニンの制御が難点となり、加工利用の難しい果実であると言われている。このことから、現状、柿の加工利用は限定的であり、毎年一定量発生する規格外果実の有効活用が課題となっている。

柿は、強い甘味を呈する果実である。柿の糖度は、果実の中でも極めて高く(糖度 15～20)²⁾、砂糖の代表的な原料であるサトウキビ(糖度 15～19)³⁾にも匹敵する。一方、柿の有機酸含量は、品種や熟度で異なるものの、成熟果実で 0.3%程度と報告されており⁴⁾、他の主要な果実と比べて低い。また、特徴的な香りに乏しく、柿の香气成分に関する報告は皆無である。

今回、これらの特徴をいずれもメリットとして活かせる用途を検討し、糖素材としての活用の可能性を調査した。柿に含まれる主な糖成分は、スクロース、グルコース及びフルクトースの3種類であり、品種・熟度・保存条件により、量や割合が変動する⁵⁻⁷⁾。一般的に、糖素材には、粉糖と液糖があるが、原料果実の糖組成により素材化の難易は異なることが予想される。具体的には、吸湿性の高いグルコースとフルクトースの割合が高くなるほど(スクロースの割合が低くなるほど)、粉糖様の素材化は困難になると考えられる。今回、品種・熟度の異なる柿果実を対象に、糖組成の違いが糖素材の調製に及ぼす影響を調査したので報告する。

2. 実験方法

2. 1 試験果実

令和5年に和歌山県果樹試験場かきもも研究所ほ場で収穫された渋柿‘平核無’及び甘柿‘富有’の摘果果実と収穫適期果実(未熟果、適熟果及び過熟果)を用いた。収穫適期の‘平核無’については、未脱渋の果実(以降、「‘平核無’(渋)」と表記)と、炭酸ガスにより脱渋した果実(以降、「‘平核無’(脱渋)」と表記)を用いた。なお、一部の試験を除いて、いずれの果実も試験に用いるまで冷凍保管し、試験時に適宜解凍して使用した。

2. 2 糖組成分析

(1) 前処理、抽出操作

柿果実には、スクロース分解酵素であるインベルターゼが含まれている。これを失活させ、抽出操作中の糖の分解を抑えるため、前処理として、冷凍柿を半解凍状態で1cm角程度にダイスカットした後、速やかに電子レンジで芯温が90℃以上となるまで加熱した。加熱後の柿を80%メタノールに浸漬し、ホモジナイザーで細かく破碎した後、同溶媒で一定量にメスアップし、0.45µmのPVDFメンブレンを通して高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の供試試料とした。

なお、一部の試験については、生の(冷凍前の)柿果実を使用し、1cm角程度にダイスカットした後、速やかに電子レンジで芯温が90℃以上となるまで加熱した。以降の操作は冷凍柿とすべて同様とした。

(2) HPLC分析

HPLCの装置、分析条件等は以下のとおりとした。
装置 Agilent Technologies(株)製 1100series HPLC
カラム COSMOSIL Suger-D(4.6mm I.D. × 250mm)
温度 30℃
移動相 アセトニトリル/水=75/25
流速 1.0ml/min
検出器 Agilent Technologies(株)製 G1362A RID

2. 3 糖素材の調製

サトウキビやビートを原料とする一般的な砂糖の製

造方法では、糖を含む抽出液から不純物を取り除くため、水酸化カルシウム(食品添加物用 消石灰)を用いることが多い。本研究においても、予備検討を行った結果、水酸化カルシウムの使用により、柿の不溶性固形分と清澄果汁との分離が容易になることを確認したため、これを用いた方法により実施した。

冷凍果実のヘタと種を半解凍状態で除去し、ナイフミキサーで粉碎後、柿重量の0.1%となる量の水酸化カルシウムを添加した。これを達温70~80℃となるまで加熱した後、遠心分離し、上清の清澄果汁を回収した。この清澄果汁をロータリーエバポレーター又は凍結乾燥機を用いて糖度約95となるまで濃縮し、糖素材とした。

3. 結果と考察

3.1 柿果実の糖組成

糖分析の結果を図1に示す。収穫適期の果実については、両品種とも、熟度の進んだ果実ほど糖含量が多かった。また、品種及び熟度によらずグルコースとフルクトースが主要な糖成分として検出され、これらの成分は、同程度含まれていることが分かった。一方、スクロースは、‘平核無’より‘富有’に多く、熟度の進行により減少した。このことから、熟度の進行に伴い、果実内のインベルターゼが作用し、スクロースの一部がグルコースとフルクトースに変換されたことが示唆された。摘果果実については、両品種とも収穫適期果実の糖量の半量程度であり、収穫適期の未熟果とよく類似した糖組成であった。

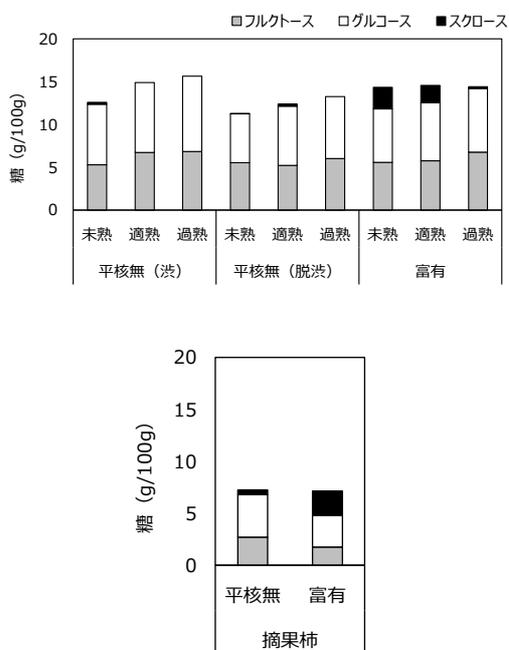


図1 収穫適期果実(上図)及び摘果果実(下図)の糖組成

前記のとおり、柿の主要な糖成分は、スクロース、グルコース及びフルクトースの3種類である⁵⁻⁷⁾。今回、スクロースが他の2糖と比べて極端に少ない結果となった理由を検証するため、‘富有’の生果(冷凍していない果実)について同様の分析を行った。その結果、冷凍解凍操作を経た果実の分析結果と大きく異なり、いずれの熟度の果実も組成の50%以上がスクロースであった(図2)。

□フルクトース ○グルコース ■スクロース

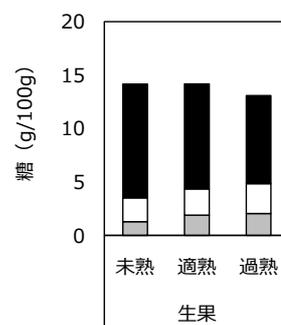


図2 ‘富有’生果の糖組成

今回、インベルターゼによるスクロースの分解が主に抽出工程中に起こることを想定し、これを抑えるため、前処理として電子レンジを用いた急速加熱を行った。しかしながら、本実験の結果から、スクロースの分解は、それ以前の冷凍解凍中に進行したことが考えられる。すなわち、冷凍解凍中の組織構造の破壊に伴い、酵素インベルターゼと基質スクロースが接触し、スクロースがグルコースとフルクトースに分解されたことが示唆された。

3.2 糖素材化

柿果実から得られた清澄果汁は、原料果実重量の約5割であり、これを濃縮した糖素材は、原料果実重量の約1割となった。調製した糖素材の一例を図3及び図4に示す。凍結乾燥による濃縮後は、いずれも粉糖様の素材となり、ロータリーエバポレーターによる濃縮後は、いずれも液糖様の素材となった。



図3 糖素材の一例(‘富有’・適熟果、凍結乾燥濃縮品)



図4 糖素材の一例(‘富有’・適熟果、
ロータリーエバポレーター濃縮品)

本研究に用いた果実のうち、‘平核無’ (脱渋) 及び ‘富有’ については、担当者による試食の結果、いずれも強い甘味を呈し、雑味のない上質な糖素材であった。一方、‘平核無’ (渋) は、渋みのある素材となり、可溶性タンニンの残存が推測された。また、摘果果実は糖含量(図1)に比例して、甘味に乏しい素材となった。このことから、‘平核無’ (渋) と摘果果実は、糖素材の原料として不適であると考えられた。

4. まとめ

本研究では、品種及び熟度の異なる柿果実の糖分析を実施するとともに、糖素材化を試みた。本研究の結果、‘富有’ と ‘平核無’ の冷凍果実を出発原料とする場合には、構成糖のほとんどがグルコースとフルクトースに変換されていたことから、糖組成と糖素材の性状に関する検証はほとんどできなかった。しかしながら、本研究で用いた果実のように、構成糖の大半が

グルコースとフルクトースであっても、濃縮方法の選択によって、粉糖様の素材化も十分に可能であった。

糖素材の原料果実としては、収穫適期の ‘平核無’ (脱渋) 及び ‘富有’ が有望であり、いずれも強い甘味の上質な糖素材の調製が可能であった。一方、‘平核無’ (渋) や摘果果実は、渋みの残存や糖度の不足などの点から、糖素材の原料果実としては不適であることが分かった。

今回調製した糖素材は、粉糖は吸湿性が高く、液糖は練り飴状であることから、いずれもハンドリングに関する課題が残る。これについては、デキストリンなどの併用や濃縮倍率の調整により改善が可能であると考えられる。今後、目的とする最終形態により適宜工夫が必要である。本研究で得られた結果を踏まえ、今後は企業と連携して事業化をめざす予定である。

参考文献

- 1) 農林水産省 農林水産統計 作物統計調査 (令和6年産西洋なし、かき、くりの結果樹面積、収穫量及び出荷量)
- 2) 平井俊次ほか 飯田女子短期大学紀要, 2004, 21, 73-81.
- 3) 前田剛希ほか 沖縄県農業研究センター研究報告, 2015, 9, 26-33.
- 4) 山崎安津ほか 園芸学研究, 2012, 11, 103-111.
- 5) 辻正雄、小宮山美弘 日本食品工業学会誌, 1987, 34, 425-431.
- 6) 小宮山美弘ほか 日本食品工業学会誌, 1985, 32, 522-529.
- 7) 鄭国華、杉浦明 園芸学雑誌, 1990, 59, 281-287.

ウスベニトミミズの増殖特性の解明と飼育方法の開発 孵化と溶存酸素濃度の関係性について

(地域資源活用部) 赤木知裕、山際秀誠、高辻 渉

要 旨

梅加工場の排水処理施設において発生が確認されたウスベニトミミズ *Monopylephorus rubroniveus* を飼料などとして産業利用することを目的に、その生態を把握し、特性を活用する検討を行った。今回は、ウスベニトミミズ増殖の初期段階である孵化と溶存酸素濃度(DO)の関係性について検討した。その結果、ウスベニトミミズ卵包の胚発生、すなわち受精卵から孵化可能な幼体になるまでの過程にはDOが1.0mg/L以上が必要であると推定された。

1. 緒言

世界の養殖市場は、過去20年で約4倍に成長し、今後も拡大が見込まれる。一方、日本の養殖市場は停滞、漸減している¹⁾。その原因の一つは、輸入に依存している飼料の価格高騰にある。養殖産業では飼料代が総コストの6割を占め、加えて近年では飼料原料となる魚粉が原料魚の不漁によって価格上昇(図1)し、経営を圧迫している。このような価格変動リスクと供給不安の解消のため、国内養殖市場に向けた飼料の開発や、飼料自給率の向上が緊急の課題とされている。

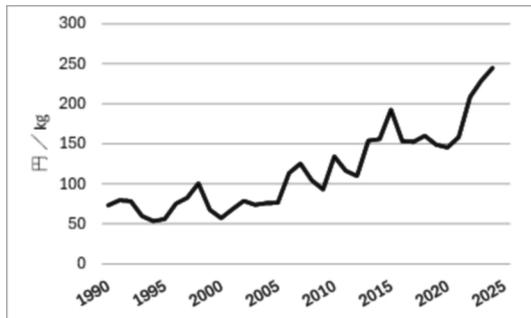


図1 魚粉価格の推移 出典：財務省貿易統計²⁾

これまで、我々は県内中小企業に対し排水処理関連の技術支援を行ってきた³⁻⁵⁾。その取り組みの中で、活性汚泥槽に設置したパイル担体に、水生ミミズの大量発生を確認した⁶⁾。これまでに報告したとおり、密度570万個体(13kg/m²)という量は、他に報告がない高密度状態である。本事例を利用すれば、水生ミミズの大量飼育システムを開発でき、飼料などとして産業利用が展開可能ではないかと考えた。

しかし、水生ミミズの研究事例は少なく、特に汽水域に生息するウスベニトミミズの生理的特性は不明点が多い。これまでの取り組み⁷⁻⁸⁾で、ウスベニトミミズのライフサイクル(図2)についての検討を行い、以下の内容を明らかにした。

- ①シャーレ上で卵包から幼体を孵化させ、成長・産卵させる方法を確立した⁷⁾。
- ②孵化、産卵に対する温度の影響を調べ、孵化・産卵可能な温度域および最適温度を明らかにした⁸⁾。

卵包の孵化率は、増殖に大きな影響を与える。シャーレを用いた実験では、孵化率は、寒天では高く、水中では低かった。しかし、実証フィールドでは、活性汚泥槽の水中で孵化して、成長したウスベニトミミズの大量発生が確認されている。ここで、実証フィールドの活性汚泥槽は常に曝気されており、水中でもDOが高い好気条件にある。このことから、孵化率は卵包の周りのDOが影響している可能性が高く、検証する必要がある。そこで、今回、卵包付近のDOが孵化率に与える影響について検討を行った。具体的には、DOを低い値にコントロールした水中(嫌気状態)に卵包を設置し、孵化率(式1)とDOの関係、およびDOに関連する系内の酸化還元雰囲気を表す指標である酸化還元電位(ORP)を調べた。

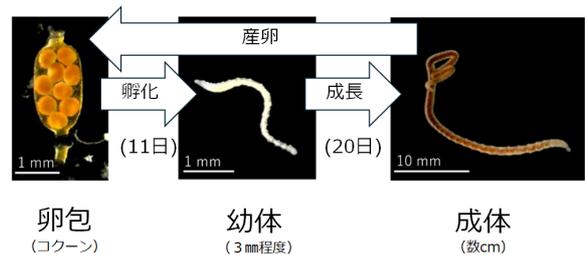


図2 ウスベニトミミズのライフサイクル(25°C)

2. 実験方法

2.1 孵化試験

概要を図3に示す。ウスベニトミミズを実験室にて飼育し、得られた卵包を用いた。卵包内には複数の卵が含まれるため、あらかじめ卵の個数をカウントした。実験は、0.3mg/L程度の低DOを維持するため、ミ

ミズが発生した実証フィールドである梅加工場の活性汚泥を嫌気条件で保存し、その上澄水を用いた。50ml スクリュー瓶を用い、上記の嫌気条件の汚泥上澄水 50 ml および数個の卵包を投入し、水中のDO (TOA-DKK (株) 製 MM-41DP) と ORP (TOA-DKK (株) 製 RM-20P) を測定し、孵化した幼体数を経時観察した。図3に示すように、容器ヘッドスペース部分の気体をなくすことで、フタを開封するまでは、溶液のDOを0.3mg/L程度の低濃度で維持することができた。また、フタを開封すると大気中の酸素が再び溶け込みDOが上昇することも確認できた。フタの開封日を変化させ、DOが低い嫌気状態での保存期間を0、5、7、9、12、26日とした。それぞれのサンプルの孵化率(式1)、DO、ORPの経日変化を測定した。試験は、各区 n=2 の繰り返しにより行った。すべてのサンプルは25°Cで静置保存した。孵化率については、下記の式1により求めた。

$$\text{孵化率} = \frac{\text{孵化した幼体の積算匹数}}{\text{スタート時の総卵数}} \dots (1)$$



図3 孵化試験の方法

2. 2 長期保存試験

上記2. 1の試験条件に加え、さらに長期間、低酸素濃度状態で卵包を保存した。保存期間については、42、62、90、120日である。それぞれ保存期間の終了後、フタを開封し、その後、孵化率を経日観察した。

3. 結果と考察

3. 1 孵化試験

図4に保存期間を9日とした場合の孵化試験結果を示した。フタの開封日は矢印①で示した。DO(図4(上))の推移をみると、矢印②で示した日、すなわちフタを開封して2日目以降(11日目以降)、急激に上昇し、その後、徐々に減少した。

孵化率(図4(中))の推移をみると、15日目以降に孵化が観察され、21日目付近で横ばいとなり、孵化はほぼ終了した(実線囲い部)。これまでの検討⁶⁾より、25°Cで孵化させた場合、産卵から10日間で孵化することが分かっている。この過程が胚発生であり、卵包内の受精卵が細胞分裂を繰り返し、孵化可能な幼体になる過程のことである。図4に示した保存期間を9日

とした条件においては、胚発生が促進されたのは21-10=11日目あたりで、DOが急増した時期にあたりと考えられる。また、DOが1.0mg/L以下では、孵化は観察されなかった。ここでORP(図4(下))の推移をみると、DOが1.0mg/L以下の時、ORPはマイナス値を示し、DOが1.0mg/Lを超えた付近で急激にプラス値に変化した(点線囲い部)。表1に保存期間を変化させて行った試験 RUN: 1~5の条件(保存期間)とその結果をまとめた。図5に示すように、孵化終了日をYとすると、一般的には10日間で孵化が起こるため、胚発生が促進された日はY-10と推定できる。また、DOが1.0mg/Lを超えた日をXとすると、表1において、このXとY-10の値を比較した場合、ほぼ同等であることから、以下のことが示唆される。

- ①DOが1.0mg/L以下及び還元状態(ORPがマイナス)では孵化が確認されなかったことから、ある一定濃度のDO、ORPが孵化には必要。
- ②胚発生が促進されるのは1.0mg/L付近と推定された。
- ③DOとORPに相関があり、フタを開封し、DOが上昇すると共にORPも増加した。

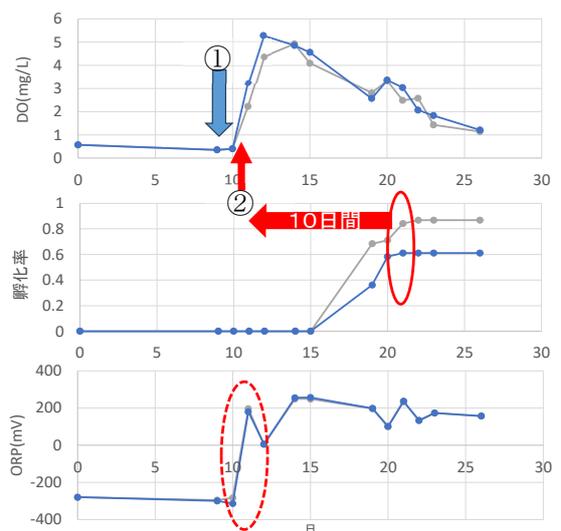


図4 孵化試験におけるDO(上)、孵化率(中)、ORP(下)
(矢印①: 保存期間9日、矢印②: 胚発生が促進された日11日)

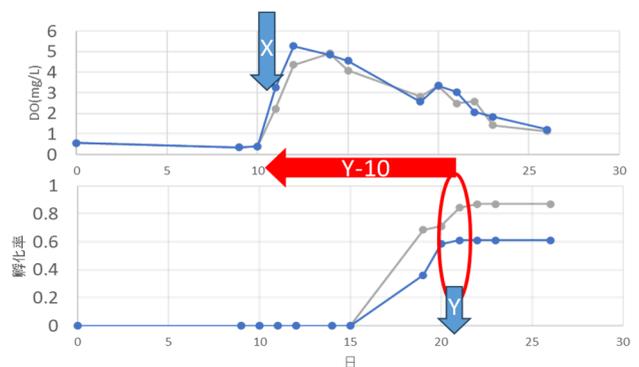


図5 孵化試験の考察

(矢印X: 溶液DOが1.0mg/Lを超えた日、矢印Y: 孵化終了日)

3. 2 長期保存試験

結果を図6に示す。保存期間が長くなるにつれて、孵化率は低下した。低酸素濃度状態で62日(2カ月)保存した場合、5割の孵化率が、90日(3カ月)保存した場合、1割程度の孵化率が観察された。120日保存したものは、孵化が観察されなかった。このことから、低酸素濃度状態で保存された卵包は、2カ月程度であれば、5割ほどの生存が可能であることが示唆された。

4. まとめ

胚発生にはDOが1.0mg/L以上が必要であると推定された。今後は、DOと孵化の関係について、より詳細に検討する。そのため、微小領域を測定可能なDOセンサーを用いて、DO・ORPが孵化に与える影響について調査したいと考えている。

5. 謝辞

本研究は、一般財団法人内藤泰春科学技術振興財団「調査・研究開発助成」によるものであり、感謝の意を表す。

参考文献

- 日向野純也 日本船舶海洋工学会誌 KANRIN (咸臨), 2024, 113, 2-7.
- 財務省貿易統計 統計品別推移表にて「2301.20-010 魚の粉、ミール及びペレット」の累計数量と金額より算出 (年別)
- 山際秀誠 繊維製品消費科学 2011, 52, 43-47.
- 山際秀誠ほか 繊維機械学会誌 せんい, 2013, 66, 71-75.
- 山際秀誠 環境管理 Environmental management, 2017, 53, 40-45.
- 大高明史ほか 日本水処理生物学会誌 2021, 57(2), 23-33.
- 赤木知裕ほか 日本水産学会誌 2024, 90(3), 264-271.
- 赤木知裕ほか 令和5年度日本水産学会春季大会講演要旨集 2023

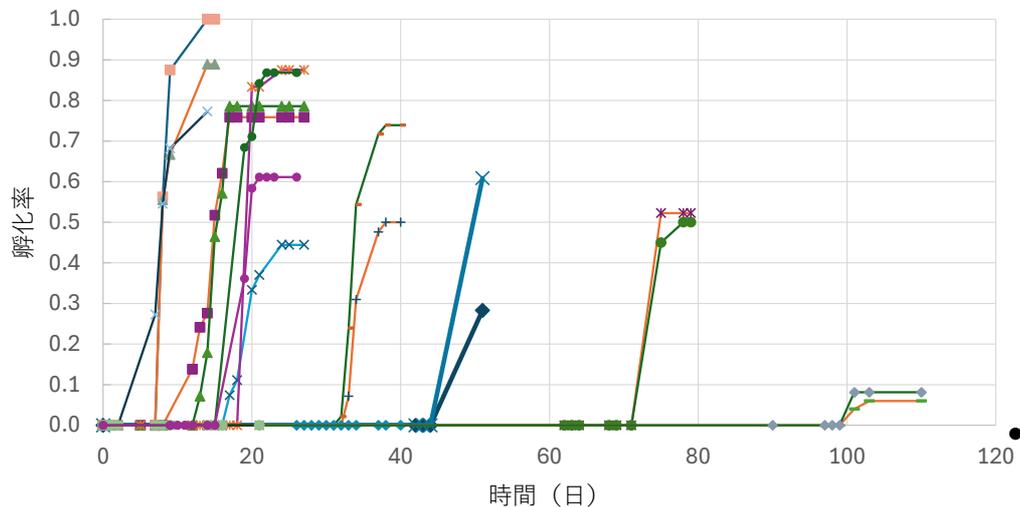


図6 長期保存試験の結果

表1. 試験区と結果 (n=2の平均値)

RUN	保存期間 (日)	溶液DOが1.0mg/Lを超えた日(X日)	孵化終了日 (Y日)	胚発生が促進された日(Y-10日)
1	5	7	17	7
2	7	9	19	9
3	9	11	21	11
4	12	14	24	14
5	26	28	38	28

同値となり、DOが1.0mg/Lを超えて胚発生が促進されると推定される。

機械学習による化合物反応性予測モデルの作成 特徴量の検討

(化学技術部) 森 一、芳井朝美

要 旨

化学反応への機械学習の適応事例として、芳香族求核置換反応の活性化エネルギー予測モデルの作成を検討した。本研究では、反応基質、求核試薬、生成物などについて、簡便に算出可能な化学記述子を特徴量として用いたモデル作成を検討した。勾配ブースティング法(XGBoost)を用いてモデルを構築した結果、RDKit ライブラリー由来の記述子を活用することで良好な予測精度が得られることが明らかとなった。さらに、電荷関係の記述子(Gasteiger Charges)を追加することで、実際の反応系における化学的理解と合致する合理的な予測モデルが構築できることが明らかとなった。

1. 緒言

化合物の化学構造とその物理的性質の相関関係を構築する QSPR(quantitative structure-property relationship)モデルは、これまで多くの研究が行われてきた¹⁾。しかし、化合物の化学構造を特徴的な数値で表現することの難しさから、良好な相関関係を示すモデルの構築には限界があった。一方近年、機械学習技術の発展は目覚ましく、画像・音声認識や各種予測モデル作成において顕著な成果を上げている。化学構造情報への機械学習の適用も進んでおり、深層学習手法などの活用事例も報告されている²⁾。機械学習は、人間の洞察や既存の分析手法では捉えにくい隠れた関係性を見出す強力なツールとして機能することから、さらなる活用が期待されている。実際に機械学習は、分子特性の予測や新素材の設計、さらには既存の実験やシミュレーションでは多大なコストがかかる化学反応の様々な問題への応用も進んできている³⁾。

以上のような背景のもと、本研究は、芳香族求核置換(SNAr)反応の活性化エネルギー予測モデルの作成に焦点を当て、検討を実施した。SNAr 反応は、医薬品、農薬、機能性材料開発において多用されている反応であり、県内企業での化成品製造でも実用されている。反応進行の予測は、これまででは文献情報や経験則をもとに行われるのが一般的であったが、近年ではコンピューターによるシミュレーション技術によるアプローチも進んできている⁴⁾。実際に量子化学計算による反応基質の電子密度解析や遷移状態モデリングでは有用なデータが得られているが、多くの反応基質候補の計算を行うとなると長時間の計算が必要であることが課題となっている。機械学習モデルによる予測は、入力に対して短時間でアウトプットが得られる点で有望な代替手段として検討が進められている。先行研究⁵⁾では、SNAr 反応の活性化エネルギーについて、様々な化学記述子や量子化学計算の結果をもとに機械学習モデルの作成が検討され、精度の良いモデルが得られてい

る。しかし、有効な特徴量として示されたものの中には量子化学計算での算出が必要なものも含まれており、予測を行うためのデータ準備に多大な時間が必要という点が課題となっている。

そこで本研究では、短時間で簡便に算出できる特徴量での機械学習モデル作成を目指して研究を実施した。このような目的に合致する特徴量として、化学記述子を中心としたモデル作成を検討することとした。化学記述子は、特徴量となる化学構造や物理的特徴をコンピューターが理解できる数値に変換したものであり、原子数、結合数、分子量、フラグメント数などの部分構造ベースのものや特定のアルゴリズムで物理特性を数値化するものなどが知られている。また原子や結合の情報をノードとエッジ特徴量で表現するグラフ表現なども活用されてきているが、本研究では既存プログラムを用いて短時間で容易に算出できる前述の化学系記述子を用い、それらの組み合わせによる精度の高いモデル作成の検討を実施した。

2. 実験方法

学習データは、先行研究⁵⁾で公開されている反応条件と活性化エネルギーのデータ(443 例)を用いた。モデル作成は、(株)JSOL 製の分子動力学シミュレーションソフトウェア J-OCTA の追加機能である MI-Suite システムを利用して行った。モデル作成の際には、全データの内 80%を学習データ、20%をテストデータとして実施し、それぞれのモデル作成においてハイパーパラメータの最適化も実施した。記述子については、MI-Suite の機能で得られるものを利用するとともに、Python のライブラリー類で得られるものを適宜前処理加工して利用した。

3. 結果と考察

本研究で対象とした芳香族求核置換反応は図1のような反応である。反応基質であるニトロ基等の電子吸

引基を有する芳香族化合物に対して、適切な反応溶媒中で求核試薬(Nu)を反応させることで、反応基質から脱離基(X)が脱離し、見かけ上Xの位置が求核試薬で置換された生成物を与える反応である。予測対象となる活性化エネルギーは、反応の進行のしやすさの指標であり、反応基質、脱離基、求核試薬、反応溶媒、生成物すべての情報が寄与している。そのためこれらすべてに対して、機械学習で利用可能な特徴量を割り当てた。具体的には反応基質、求核剤、生成物についてはそれぞれのSMILESデータから算出される各種記述子を、脱離基についてはPythonのRDKitモジュール⁶⁾で算出される分子量、部分電荷類、kappa値からなる8種類の特徴量とした。ここでSMILESとは、化合物の構造を1行の文字列で表記するための「線形表記法」の1つで、Simplified Molecular Input Line Entry Systemの略称である。また溶媒についてはDiorazioらの溶媒データベースにおける主成分(PC1-PC5)を用いた⁷⁾。

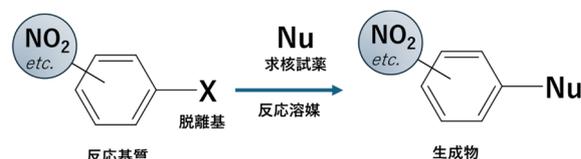


図1 芳香族求核置換反応

以上、これらの特徴量と目的変数の活性化エネルギーの関係について、勾配ブースティング法(XGBoost)を用いてモデル作成を検討した。本研究では、特徴量の組み合わせと機械学習モデルの性能を評価するため、特徴量を変化させた複数の検討モデルを作成した(表1)。

最初に、標準的な記述子としてRDKitライブラリーで算出できる記述子(210種類)をベースとしたモデルの検討を行った(Run1)。ここで得られる記述子は分子量、電荷、部分構造、形状、複雑さを表すものなど様々な特徴を数値表現されたものである。これらの記述子を用いて学習モデルの作成を検討した結果、決定係数 R^2 が0.931、平均二乗誤差(MSE)が1.063となり、良好なモデルが得られた。続いて、特徴量データの選択、削減を意図して求核剤のデータ及び生成物データの削減の検討を行った。求核剤の特徴量として、反応試薬として関連が強いと思われる分子量、電荷や表面電荷等に関連する72種類の記述子を選択して、モデル作成を行ったが、良い結果は得られなかった(Run2)。一方、生成物の特徴量を削除した場合には評価値は R^2 が0.931、MSEが1.069となり、Run1とほぼ同等の結果が得られた(Run3)。

以上の結果は、予測モデルにおいて求核剤の詳細な構造情報は重要であるものの、生成物の情報は出発物質の情報と一部重複するため、削減可能であることを示唆する。

さらに、RDKit以外の記述子についても検討を進めた。Morgan Fingerprint(2048種類)⁸⁾、Mordred(1278種類)⁹⁾、SOAP(Smooth Overlap of Atomic Positions, 18396種類)¹⁰⁾ライブラリーで算出されるいずれの記述子を用いた場合もRun1のRDKit記述子の結果と比べて良い評価値のモデルは得られなかった(Run4-6)。Morgan Fingerprint及びSOAPの場合は原子、分子の構造環境などを緻密に数値化できる記述子であるが、今回の場合は化学反応系ということで、分子としての特性などを数値化した記述子の方が有利に働いたと推

表1 種々の記述子による学習モデルの作成結果

Run	記述子の種類					モデルの評価値	
	反応基質	脱離基	求核剤	反応溶媒	生成物	R^2 (決定係数)	MSE (平均二乗誤差)
1	RDKit	分子量、 部分電荷等 (8種類)	RDKit	PCA解析値 (PC1-PC5)	RDKit	0.931	1.063
2	RDKit	分子量、 部分電荷等 (8種類)	分子量、 部分電荷、 原子表面積等 (72種類)	PCA解析値 (PC1-PC5)	RDKit	0.896	1.402
3	RDKit	分子量、 部分電荷等 (8種類)	RDKit	PCA解析値 (PC1-PC5)	-	0.931	1.069
4	MorganFP	分子量、 部分電荷等 (8種類)	MorganFP	PCA解析値 (PC1-PC5)	MorganFP	0.879	1.671
5	Mordred	分子量、 部分電荷等 (8種類)	Mordred	PCA解析値 (PC1-PC5)	Mordred	0.883	1.577
6	SOAP	分子量、 部分電荷等 (8種類)	SOAP	PCA解析値 (PC1-PC5)	SOAP	0.898	1.580

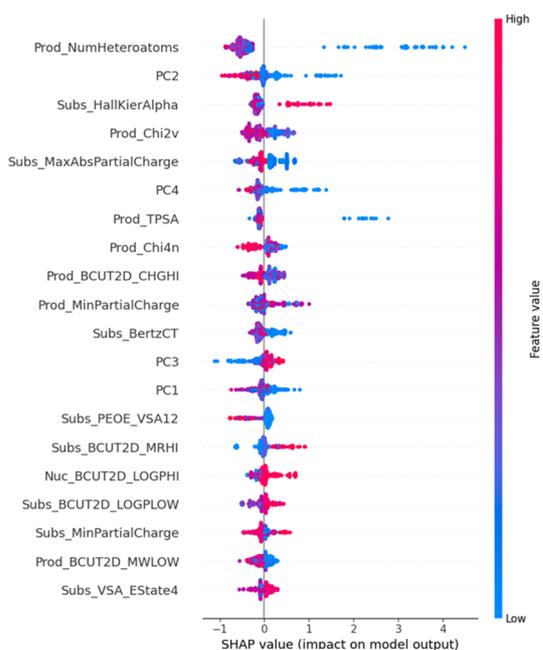


図2 Run 1 の SHAP 分析の結果

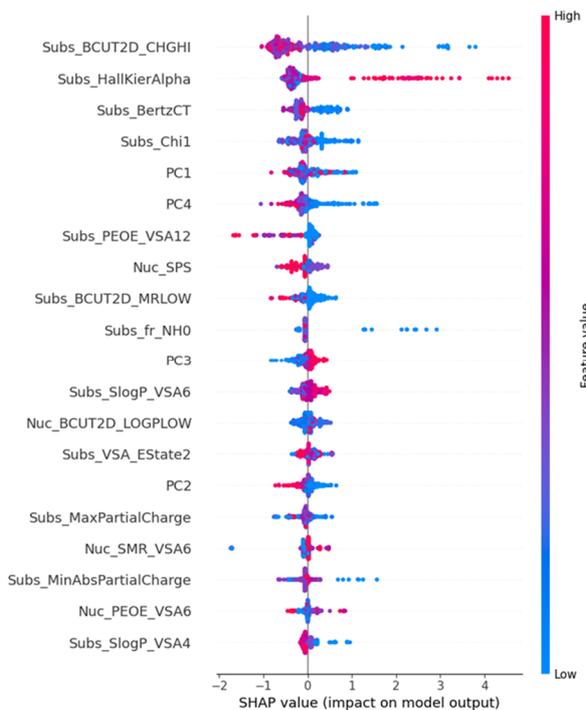


図3 Run3 の SHAP 分析の結果

察される。

続いて、作成モデルにおける重要特徴量の評価を行った。重要特徴量の算出はMI-Suite に実装されている SHAP (SHapley Additive exPlanation) 法¹¹⁾ によりおこなった。SHAP 法は Shapley 値に基づき、予測値に対して各特徴量がどのくらい寄与しているかを算出する手法である。良好なモデルが得られた Run 1 及び Run 3 の結果の SHAP 分析の結果をそれぞれ図 2、図 3 に示す。図において左の欄はモデル作成に用いた特徴量

名の一部で、影響の大きいものから順に上から下に向かって並んでいる。なお、反応基質、求核試薬、生成物の区別ができるように、Subs (反応基質)、Nuc (求核試薬)、Prod (生成物) の接頭辞を付けている。また色分けされている部分は特徴量の大きさを示しており、赤色が大きな値、青色が小さな値であることを示す。例えば PC 2 の場合は大きな値 (赤色) は SHAP 値が小さくなり、目的変数も小さくなると読み取ることができる。図 2、3 において上位 5 つの特徴量をみると、反応基質及び生成物関係の記述子と溶媒由来の特徴量となっていることが確認できる。ここで図 2 (Run 1 の結果) では最も影響が大きいものが Prod_Numheteroatoms であり、これは生成物中の窒素、酸素、塩素などのヘテロ原子の数を示すものである。

一方で図 3 (Run 3) では最も影響の大きいものは Subs_BCUT2D_CHGHI となっており、これは BCUT 記述子の内、電荷に関係する数値である。これらの結果から Run 1 のモデルからはヘテロ原子が多い生成物であること、Run 3 のモデルからは反応基質の電荷関連のファクターが大きいことが活性化エネルギーの小さい反応に寄与すると考察できる。ただ、これらの要因は分子全体としての特徴となっており、芳香族求核置換反応では、反応基質の構造を変化させた場合の原子レベルの化学構造の詳細と反応性の考察が重要である。そのため、反応基質に関してさらに追加の記述子を算出して、新たなモデル作成の検討を進めた。

芳香族求核置換反応系の特徴から、電荷情報 (各原子由来など) が重要であると想定されたため、電荷や電子状態に関する記述子を算出し、特徴量としての効果を検討した。具体的には、Gasteiger Charges¹²⁾ (電荷関係)、Mollog (脂溶性関係)、MolMR (屈折率関係)¹³⁾、TPSA¹⁴⁾ (トポロジカル極性表面積)、Estate (各原子の電気的な状態)¹⁵⁾、Ucore¹⁶⁾ (クーロン行列の非対角値の和、各原子間の反発エネルギーに関連) を追加した。

Gasteiger Charges については原子ごとに数値が算出されるため、数値の大きいものから 5 つを選択し、さらにそれらの数値の標準偏差も特徴量として加えた。

Run 1 の基準モデルに対して、上記の Gasteiger Charges、Mollog、MolMR、TPSA、Estate、Ucore 値を追加した結果 (改良モデル 1)、モデルの評価値は決定係数 R^2 が 0.913、平均二乗誤差 MSE が 1.341 となった。先行研究の報告では局所的な場に対して電子が近づくためのエネルギーに関連する特徴量が、特に有効と報告されている。今回追加した特徴量の中では Gasteiger Charges が強く関連しているが、さらに、局所場を特徴づけるために、Gasteiger Charges を各原子の標準的なファンデルワールス体積で調整した数値を新たな特徴量として検討した (改良モデル 2)。

その結果、モデルの評価値はテスト R^2 が 0.922、テ

スト MSE が 1.210 となり、先のモデルから改善が見られた。さらに図4に示す改良モデル2のSHAP解析では、3番目に大きなGasteiger Charges (Gascha 3_aj1) が最も影響力のある特徴量であることが明らかとなった。

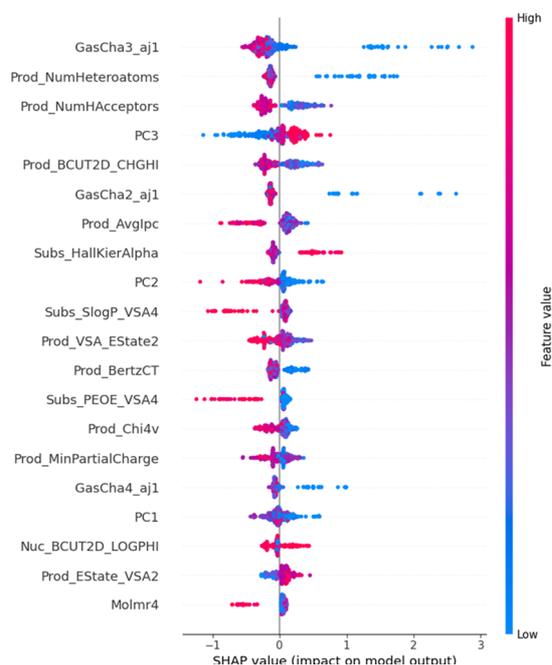


図4 改良モデル2のSHAP分析の結果

数値の大きなGasteiger Chargesは通常正電荷を示し、上記の電子が近づくエネルギーと関連が強いことが想定される。芳香族求核置換反応に用いられる反応基質は通常化学構造としてニトロ基により電子密度が下げられた芳香環を有している(図5)。この化学構造から最も大きなGasteiger Chargesは、ニトロ基が結合している炭素となるが、この位置では通常芳香族置換反応が起こりにくい。利用データ内ではニトロ基を2つ有する反応基質(A)も多く、上記と同様に、2番目に

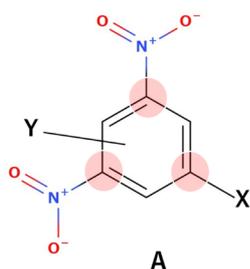


図5 典型的な反応基質の例とGasteiger Chargeが大きい炭素原子の想定位置

Gasteiger Chargesが大きい位置も反応に寄与しない炭素であることが多いことが想定される。一方、3番目の場合は芳香族求核置換反応が起こるハロゲン原子が結合していることが多い。求核試薬は正電荷の大きい位置で反応が起こりやすいことから、この結果はハロゲン原子(X)が結合している炭素の正電荷と反応の

活性化エネルギーに深い関係があることを示しており、実際の反応系の理解とも合致する。

4. 結論と展望

本研究では、芳香族求核置換反応の活性化エネルギー予測に対し、簡便に算出可能な特徴量を用いた機械学習モデルの構築を試みた。その結果、pythonのライブラリーで容易に算出可能な記述子で簡便に学習モデルが作成できることを確認できた。また化合物の構造と密接に関係する特徴量として、原子のGasteiger Chargesが活性化エネルギーに大きな影響を与えていることを明らかにすることができた。本手法のさらに発展させることにより、予測精度と適用範囲のさらなる向上が期待される。

参考文献

- 1) Pathina, M. K., Bakhtiyor R. and Kunal, R. *ACS Omega* **2018**, *3*, 10, 13374-13386.
- 2) 吉田 亮, *統計数理* **2021**, *69*, 5-33.
- 3) a) 郭 中梁, *統計数理* **2021**, *69*, 83-97., b) Zhengkai Tu, Z.; Stuyver, T.; Connor W. Coley; C. W. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 226-244
- 4) Liljenberg, M.; Brinck, T.; Herschend, B.; Tobias Rein, T.; Simone Tomasi, S.; Svensson, M. *J.Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3262-3269.
- 5) Jomer, K.; Brinck, T.; Norrby, P.-O.; David Buttar, D. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1163-1175.
- 6) RDKit: Open-source cheminformatics. <https://www.rdkit.org>
- 7) Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 760-773.
- 8) Rogers, D.; Hahn, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 5, 742-754.
- 9) Moriwaki, H.; Tian, Y.-S.; Kawashita, N.; Takagi, T. *J Cheminform*, **2018**, *10*, 1-14.
- 10) Darby, J.P.; Kermode, J.R. & Csányi, G. *npj Comput Mater*, **2022**, *166*, 1-13.
- 11) Lundberg, S. M.; Lee, S.-I.; Advances in Neural Information Processing Systems 30 (NIPS 2017).
- 12) Gasteiger, J.; Marsili, M.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3219-3228.
- 13) Wildman, S.A.; Crippen, G.M. *J. chem. inf. comput. sci.* **1999**, *39*, 868-873.
- 14) Ertl, P.; B Rohde, B.; Selzer, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 20, 3714-3717.
- 15) Hall, L.H.; Mohny, B.; Kier, L. B. *J. Chem Inf. Comput. Sci.* **1991**, *31*, 76-82.
- 16) Ozaki, T.; Hino, H. *Physical Review B*, **2005**, *72*, 045121.

各種記述子による開始剤の開裂エネルギー予測モデルの作成

(化学技術部) 森 一、芳井朝美

要 旨

機械学習による予測モデルとして、オキシム系開始剤の開裂エネルギーのモデル作成を検討した。既報モデルによる予測では、一般的な有機化合物では良好な結果がえられたものの、対象のオキシム系開始剤では文献値と大きく異なる結果となった。学習用データとしてオキシム系開始剤のデータを追加し、各種記述子を用いた予測モデル作成を検討した結果、分子フィンガープリントである Morgan Fingerprint を用いた際に良好な予測結果を示すモデルが作成できた。

1. 緒言

化合物の化学構造とその物理的性質との相関関係の構築は QSPR(quantitative structure-property relationship) とも言われ、以前から多くの検討がなされてきている¹⁾。ただ、一般的に数理的な関係式を構築するため、化合物の場合は化学構造を如何に特徴のある数値で表現できるかという問題もあり、良好な相関関係を示す相関関係モデルの構築例はある程度限られていた。一方、近年機械学習の開発、活用が加速的に進められており、画像、音声認識や各種予測モデル作成等で目覚ましい成果を挙げている。化合物についても、様々な機械学習手法の適用が進められており、アンサンブル学習や深層学習手法などの良好な活用事例が報告されてきている²⁾。

ラジカル発生剤や酸発生剤等の開始剤は光や熱エネルギーにより活性種を発生し、重合反応や脱保護反応をおこす物質として、光機能性材料やレジスト材料など各種高機能材料に用いられている。開始剤の設計では、どの程度のエネルギーで活性種を発生するかが非常に重要である。従来では化学結合の開裂エネルギーは、過去の例を参考に化学構造から推測されていたが、シミュレーション精度の向上により、量子化学計算でかなり正確に求められるようになってきている³⁾。しかしながら、高精度の量子化学計算は、非常に長時間を要するため、新規開始剤設計において多くの候補化合物の可能性を調査するのは、現在においても困難である。このような状況の中、機械学習を活用した化学結合の結合エネルギーの予測モデル作成の検討も進められている。機械学習による予測は、一般的には予測精度は量子化学計算には劣るものの、一旦学習モデルを作成すれば、数秒単位で結果が得られる非常に速いアウトプットが大きなメリットである。先行事例⁴⁾では、約4万種類の有機化合物の量子化学計算データをもとに、主として CHNO 原子からなる化学結合の予測モデル作成をグラフ畳み込みネットワークによる深層

学習で実現している。

以上の背景のもと、今回オキシム系開始剤⁵⁾に適用可能な機械学習モデルの作成を検討した。作成にあたっては、簡便かつ迅速に特徴量が算出可能な各種化学記述子を用いてモデル作成を行った。本報告では機械学習モデル作成の過程と各種記述子の影響などについての検討結果について報告する。

2. 実験方法

学習用データとして、先行事例⁴⁾から化学構造と結合エネルギーに関する情報を取得した。また開始剤に関する基本データとして、関連論文⁵⁾から情報を取得した。

機械学習は、分子動力学シミュレーションソフトウェア J-OCTA((株)JSOL 製)の追加機能である機械学習 QSPR システム(MI-Suite)を用いて行った。学習モデル作成のアルゴリズムは、勾配ブースティング法(XGBoost)を用いた。また比較のため深層学習のひとつであるグラフ畳み込みネットワーク(GCN)でのモデル作成も行った。モデル作成は、全データの内 80%を学習データ、20%をテストデータとして実施し、それぞれのモデル作成においてハイパーパラメータの最適化も実施した。記述子については、必要に応じて MI-Suite の機能で得られるものを利用するとともに、Python のライブラリーで得られるものを適宜前処理加工して利用した。

3. 結果と考察

オキシム系開始剤は、オキシム構造に由来する N-O 結合部分が開裂しラジカルが発生することにより、機能を発現する(図1)。そのため学習データとして既存先行文献データの内、まず N-O 結合エネルギーに関する部分のみの情報を抽出した(データセット A:1634 件)。予測対象としては、文献で開裂エネルギーの報告があるオキシム系開始剤 11 種類⁵⁾を設定し、これ

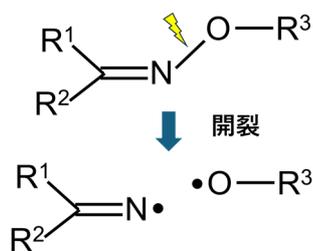


図1 オキシム結合開裂の様

らについて作成したモデルで予測値を算出することで、モデルの評価を行った。予測対象の化合物の代表例を図2に示す。クマリン骨格を有し、オキシム結合に続く構造がアルコール及び様々なエステル構造となっている化合物である。データセットAをもとに予測モデルを作成するにあたり、化学構造をコンピュータ上で処理できる数値で表現するため種々の記述子を作成した。

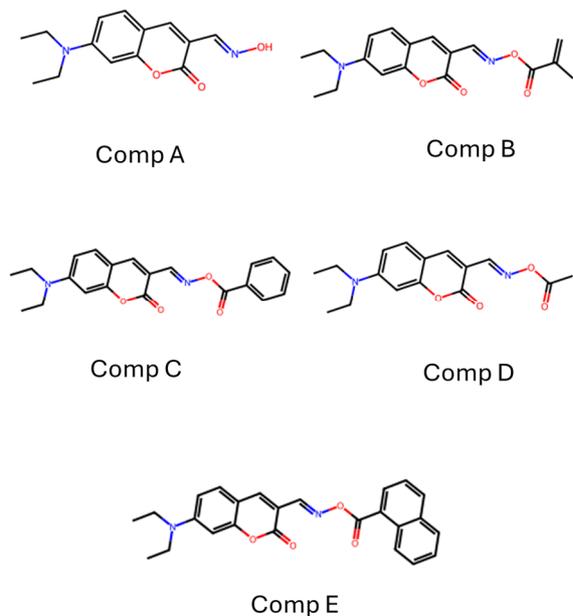


図2 予測対象化合物の例

化学記述子は分子の構造情報や物理化学的特性を特定の計算アルゴリズムに基づいて数値に変換したもので、さまざまな種類のもが存在する。一般的には化合物の情報をある程度網羅的に表現する必要があるため、アルゴリズムを実装したプログラムにより一連の記述子を算出して用いることが多い。今回はソフトウェア MI-Suite に実装されている RDKit 実装の記述子 (48 種類)⁶⁾、Mordred (1278 種類)⁷⁾、Morgan Fingerprint (2048 種類)⁸⁾ を中心に検討を進めた。RDKit、Mordred では化合物の部分構造や物理学特性を特定のアロリズムで数値表現する記述子が多く

なっている。一方、Morgan Fingerprint (Morgan FP) は分子フィンガープリントとよばれるもので、分子の構造や性質をバイナリービット (0 又は 1) で表現し、どちらかと言えば分子構造の特定パターン等を把握する傾向が強いものになっている。

表1 作成した学習モデルの予測結果 1

文献値 (Kcal/mol)	オキシム系化合物	既報学習モデル	学習モデルによる予測値 (Kcal/mol)			GCN
			記述子 / XGBoost			
			RDKit	Mordred	Morgan FP	
Comp A	64.56	64.5	22.38	54.05	62.11	63.42
Comp B	42.31	55.4	23.31	51.05	53.80	55.42
Comp C	48.21	56.2	24.74	50.75	54.59	56.24
Comp D	48.87	55.2	22.34	50.42	53.80	55.21
Comp E	45.54	57.6	25.52	51.79	54.59	55.96

まず、既報⁴⁾で報告されている学習モデルで、予測対象オキシム系化合物の N-O 結合の開裂エネルギーの算出を実施した (表 1)。その結果、化合物 A については良好な予測結果が得られたものの、それ以外の化合物 B ~ E については文献値から 6 kcal/mol 以上異なる予測結果となった。続いて各種記述子を用いた予測モデル作成を検討した。いずれの記述子の場合も学習は問題なく進行し、モデル評価値として決定係数 R² として 0.7 ~ 0.9 程度、平均二乗誤差 MSE は 15-30 程度であり、まずまずの学習モデルが得られた (表 2)。

表2 作成した学習モデルの評価 1

評価項目	記述子 / XGBoost			GCN
	RDKit	Mordred	Morgan FP	
R ²	0.7081	0.8637	0.8458	0.7813
MSE	29.7385	13.8895	15.7122	-

まず標準的な化学記述子を実装している RDKit の場合、いずれの化合物においても予測値が文献値と約 20 kcal/mol 以上離れていた (表 1)。学習モデルとしての評価値は他のモデルと比べて良い結果ではなかったことから、構造をうまく表現できる記述子データが充分ではないことが示唆される。一方、Mordred の場合は RDKit 記述子よりも文献値に近い値が得られたが、いずれの化合物も 50 kcal/mol 程度であり、化合物の構造の違いによる大きなエネルギー変化は確認できなかった。また化合物 A については、文献値と 10 kcal/mol 以上も離れた値となっていた。Morgan FP の場合は検討した記述子の中で最も良い結果が得られ

た。N-O 結合に続く化学構造について、アルコールとエステル構造(化合物Aと化合物B~E)でエネルギー差が明確に異なっており、これら化学構造をうまく表現できる記述子が含まれていることが示唆される。ただ、化合物B~Eについては文献値に必ずしも合致しておらず、特に化合物Bにおいては 10kcal/mol 以上の差がある結果となった。

一方、比較のため実施した深層学習のグラフ畳み込みネットワーク(GCN)の結果では、化合物Aと化合物B~Eの差が確認できる結果となったものの、B~Eについてはやはり文献値から大きく離れていた。

これらの結果を踏まえ改めて学習に用いたデータ(1634 種類)について調査を行った結果、対象としたN-O 結合の内、酸素上の置換基が無置換(R_1R_2N-O-H)の化合物が973 種類となっており、およそ6割を占めていた。一方、オキシムエステル系結合($=N-O-C=O-R$)は10 種類以下となっていた。上記の予測結果は学習データの偏りによるものが大きいと考え、開始剤特有のオキシムエステル構造を有する化合物を学習データに追加し、さらに予測モデルの検証を進めた。

追加データについては各種学術論文で報告されているデータ⁹⁻¹⁴)を79 件収集した。先の基本データ(データセットA:1634 件)に加えて追加データ(79 件)を加

表3 作成した学習モデルの評価

評価項目	記述子 / XGBoost		
	RDKit	Mordred	Morgan FP
R ²	0.6924	0.8743	0.8288
MSE	34.3251	14.0295	19.100

えた系で学習モデルを作成した結果を表3に示す。モデルの評価値は先の検討と大きな変化はなく、記述子としてMordredの場合が最も良い結果を与えた。これらのモデルを用いて予測値を算出した結果を表4に示す。

RDKit 由来記述子の場合には大幅に予測値が改善され、文献値に近づいたが、化合物Aにおいては依然として18kcal/mol 以上の差が確認された。Mordredの場合も文献値に近づく方向で若干結果は改善されたものの、化合物Aの予測値は文献値とは大きな隔たりがある結果であった。先に比較的良好な予測結果が得られていたMorganFP については、化合物B~Eの結果が改善され、より文献値に近い結果となった。ただ、化合物Bにおいては、予測値としては満足できる結果ではなかった。

以上、表1、表4での検討結果を考察すると、基本的なN-O 結合エネルギーデータに加えて、多くの開始

表4 作成した学習モデルの予測結

文献値 (Kcal/mol)	オキシム系化合物	学習モデルによる予測値 (Kcal/mol)		
		記述子 / XGBoost		
		RDKit	Mordred	Morgan FP
Comp A	64.56	46.22	56.34	62.35
Comp B	42.31	45.53	52.27	52.38
Comp C	48.21	49.07	50.96	52.48
Comp D	48.87	45.09	51.95	52.38
Comp E	45.54	52.41	50.41	52.49

剤に含まれるオキシムエステル構造を有する化合物のデータを追加することで、すべての学習モデルで予測結果の改善が確認できた。また、検討した記述子の中では、Morgan FP が最も良い結果が得られた。これは今回予測対象とした物性値が結合エネルギーであり、特定のアルゴリズムで算出される分子全体としての物理量(電荷や極性、分子量など)よりも、化学構造の詳細な情報の寄与が大きいということを意味していると推察できる。これは化学分子を構造的特徴及び特性から原子(ノード)と結合(エッジ)からなるグラフデータとしてみなし、分子構造由来のデータの学習を行うGCN の結果でも同様の結果が得られていることから支持される。

続いて、比較的良好な結果が得られたMorgan FP について更なる検討を行った。Morgan FP は各原子から一定距離に位置する部分構造を数え上げるものである。この機能は市販ソフトウェアのJ-OCTA(MI-Suite)には実装されているものの、各原子からの距離の変更などカスタマイズした記述子の算出は困難であった。化合物の構造的特徴を捉えるにあたって各原子からの距離がどのように予測結果に影響を与えるかを検討するため、Morgan FP と同様の概念の記述子 ECFP (Extensive Connectivity Fingerprint)¹⁵)を用いて検討を行った。ECFP はPython のRDKit ライブラリーで算出可能であることからプログラムを作成し、各原子からの距離を種々変化させた記述子を算出した。得られた記述子を用いて、学習モデルを作成した後、予測対象物の予測結果の評価を行った。各原子からの設定

表5 作成した学習モデルの評価 3

評価項目	記述子 / XGBoost			
	ECFP2	ECFP3	ECFP4	ECFP5
R ²	0.8319	0.8256	0.8266	0.8191
MSE	17.125	17.7723	17.6638	18.4284

半径を2から5に変化させた ECFP (ECFP2~ECFP5) を記述子として用いたモデルの評価値を表5に示す。いずれの場合も決定係数 R^2 として0.8程度、平均二乗誤差MSEは17-18程度となり、同様の結果となった。続いて作成したモデルで予測対象物質の予測を行った(表6)。先のMorgan FPの結果と同様にいずれの場合も化合物Aと化合物B~Eで明確なエネルギー差が得られた。ただ化合物B~Eの文献値とは一致度は必ずしも高くなかった。ECFP2からECFP5を比べるとECFP3とECFP5で比較的良好な結果が得られ、結果として奇数距離が良い結果が得られているが、現在この理由については不明である。設定半径の増大につれて、より広範囲の構造の影響が数値化され、良い予測値が得られるものと期待したが、結果は必ずしも想定した結果とはならなかった。ただ、設定半径の違いで結果はかなり異なってくることを確認できたため、今後の検討でもこのパラメータを十分留意して機械学習を進めて行く必要があることが改めて確認できた。

表6 作成した学習モデルの予測結果 3

文献値 (Kcal/mol)	学習モデルによる予測値 (Kcal/mol)	記述子 / XGBoost			
		ECFP2	ECFP3	ECFP4	ECFP5
オキシム系化合物					
Comp A	64.56	62.79	62.12	61.17	63.27
Comp B	42.31	55.01	52.75	54.88	53.32
Comp C	48.21	55.39	53.31	55.11	53.38
Comp D	48.87	55.01	52.75	54.88	53.32
Comp E	45.54	55.39	53.31	55.29	53.44

4. まとめ

以上、開始剤のN-O結合の結合エネルギーの予測モデル作成を検討した結果、主として分子構造の特定のパターンを表現するMorgan FPで比較的良好な予測モデルが得られた。ただ、オキシムエステル系化合物B~Eについては、文献値と比べてまだ十分な一致が得ら

れているとは言えないため、学習データの充実、記述子の工夫などを進めさらに予測精度の高いモデル作成を検討する必要があると思われる。

参考文献

- 1) Pathina, M. K.; Bakhtiyor R.; Kunal, R. *ACS Omega* **2018**, *3*, 10, 13374-13386.
- 2) a) 郭 中梁, 統計数理 **2021**, *69*, 83-97., b) Zhengkai Tu, Z.; Stuyver, T.; Connor W. Coley; C. W. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 226-244.
- 3) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* 2008, **112**, 1095-1099.
- 4) St. John, P.C.; Guan, Y.; Kim, Y.; Paton, R. S. *Nat Commun* **2020**, *11*, 2328-.
- 5) Liu, Z.; Frédéric Dumur, F. *Eur. Polym. J.*, **2022**, *177*, 111449.
- 6) RDKit: Open-source cheminformatics. <https://www.rdkit.org>.
- 7) Moriwaki, H.; Tian, Y.-S.; Kawashita, N.; Takagi, T. *J Cheminform*, **2018**, *10*, 1-14.
- 8) Rogers, D.; Hahn, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 5, 742-754.
- 9) Deng, J.; Bailey, S.; Jiang, S.; Ober, C. K. *Chem. Mater.* **2022**, *34*, 13, 6170-6181.
- 10) Deng, J.; Bailey S.; Jiang, S.; Ober, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 42, 19508-19520.
- 11) Pasolli, M.; Konstantinos Dafnopoulos, K.; Andreou, N.-P.; Gritzapis, P. S.; Koffa, M. Koumbis, A. E.; Psomas, G.; Fylaktakidou, K. C. *Molecules* **2016**, *21*, 864.
- 12) Crivello, J. V.; Jang, M. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2003**, *159*, 173-188.
- 13) Hammoud, F.; Pavlou, A.; Petropoulos, A.; Graff, B.; Siskos, M. G.; Hijazi, A.; Morlet-Savary, F.; Dumur, F.; Lalevée, J. *Polym. Chem.*, **2022**, *13*, 4817-4831.
- 14) Yang, J.; Xu, C.; Xiong, Y.; Wang, X.; Xie, Y.; Li, Z.; Tang, H. *Macromol. Chem. Phys.*, **2018**, *219*, 24, 1800256.
- 15) Rogers, D.; Mathew Hahn, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 5, 742-754.

【 論文紹介 】

ウスベニイトミミズ *Monopylephorus rubroniveus* の 飼育に適した餌の検討

(地域資源活用部) 赤木知裕、高辻 渉、山際秀誠

日本水産学会誌, 2024, Vol. 90, No.3, p.264-271

排水処理場で高密度発生するウスベニイトミミズを養殖魚の餌として利用するため、その飼育に効果のある餌を探索した。当該排水処理場の汚泥を与えると、4週間飼育後には、ふ化直後(体長 2.7mm、体重 0.040mg)より、体長 5.4 倍、体重換算 26.6 倍に成長した。汚泥代替の安全な餌として、魚粉、米ぬか、ハウレンソウ、酵母を検討し、酵母が汚泥と同程度の成長比(約 5 倍)、成長速度(0.6mm/日)および生存率(80-90%)を示した。酵母ベースの食品廃棄物の酒粕、焼酎粕も餌として利用可能であった。

・この論文の DOI

<https://doi.org/10.2331/suisan.23-00041>

【 論文紹介 】

ハイスループット量子化学計算によるデータ蓄積及び 転移学習による高屈折有機材料予測モデル作成

(化学技術部) 森 一、芳井朝美

(地域資源活用部) 山下宗哲

Journal of Computer Aided Chemistry, **2024**, Vol.24, p.1-6.

機械学習を活用した定量的構造物性相関モデルとして、高屈折有機低分子化合物の予測モデルの作成を検討した。文献データから作成した学習モデルでは、高屈折化合物に対して、望ましい予測結果が得られなかった。そこで、量子化学計算により 62 種類の高屈折化合物のデータを創成し、文献データから作成した学習モデルを転移学習させた結果、実測値を概ね反映した結果を示すモデルが得られた。

・ この論文の DOI

<https://doi.org/10.2751/jcac.24.1>

【 論文紹介 】

低濃度 CO₂ の化成品変換技術の開発 非ガス状 CO₂ 源としてカルバメート塩を用いたプロパルギルアミンの カルボキシル環化反応(銀塩による二重活性化経由)

(化学技術部) 藤井 亮、馬場竜希、芳井朝美、西山靖浩、森 一

Chemistry Letters **2025**, 54, upaf007.

CO₂ 源として固体のカルバメート塩を用い、プロパルギルアミンのカルボキシル化-環化反応により 2-オキサゾリジノンが合成された。銀触媒はアルキンとカルバメート塩の両方に対して活性剤として作用した。また、窒素原子を 2 個以上含む脂肪族アミンが効率的に CO₂ を補足することから、反応溶液にアミンを共存させることで、空気(CO₂ 約 400ppm) 供給条件においても効率的に 2-オキサゾリジノンが得られることがわかった。

・この論文の DOI

<https://doi.org/10.1093/chemle/upaf007>

The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society must be included in the credit line.

和歌山県工業技術センター研究報告（令和7年度・第35号）

令和8年2月発行

編集・発行 和歌山県工業技術センター

和歌山市小倉60番地

TEL (073) 477-1271

FAX (073) 477-2880

印刷所 有限会社 隆文社印刷所

TEL (0738) 22-0115

FAX (0738) 23-3805



未来に結ぶ技術の架け橋
和歌山県工業技術センター