総 説

ラボラトリーオートメーション

杉 谷 嘉 則*・藤 原 譲**

* 筑波大学化学系

** 筑波大学電子情報工學系 (茨城県新治郡桜村)

Laboratory Automation

Yoshinori SUGITANI* and Yuzuru FUJIWARA**

* The University of Tsukuba, Institute of Chemistry

** The University of Tsukuba, Institute of Information Sciences
and Electronics (Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaragi-ken)

1 はじめに

ミニコンピュータ、マイクロコンピュータの急激な発展により、コンピュータを内蔵した計測機器やコンピュータシステムと一体化した各種分析機器の普及が近年、急速化の度を加えつつある。このような状況のもとでラボラトリーオートメーションがクローズアップされているが、このラボラトリーオートメーション（以後 LA と略記）とはどういうものか、またそれを個々の研究室、研究者のレベルで取り入れるにはどうアプローチしたらよいかといった問題につき、实例をもって解説を試みたいと思う。LA が単なるオートメーションと区別されるのは対象が実験室における研究活動というべく然としたものである点にあり、したがって LA に対する考え方も人により様々であって明確な定義も確定していないという現状にある^{1)~4)}。しかしながら筆者らとしては、LA を単に実験装置における測定の前段階である調査、計画段階から、結果の解析やその出力までに行わたるすべての研究活動段階を含むものとする立場に立っている⁵⁾。すなわち 図-1 でいえば中央の実験部分の自動化が初期における LA の考えの主な対象で、そこではコンピュータを用いたデータの

収集と簡単なデータ処理（たとえばベースラインの補正、ピーク位置検出、ピーク面積の計算など）、それに一部の装置制御（たとえば繰り返し測定など）がプログラムにより処理される、といった程度のものであったが、次第に発展するにつれて、データ解析の過程までもが LA の対象に組み込まれてくるようになった。もちろん、なまの測定値から物理的・化学的に意味のある特性値などをコンピュータにより数値計算で求めることは従来から行われていたが、それらの結果が多数収集され、磁気テープや磁気ドラム等にメモリーされて整理されるようになると、それ自身がデータバンクないしデータベースとして独立に意義のある存在となるようになり、それと解析計算過程そのものが直結されるようになってきた。標準データとの照合もこれにより容易に行うことができるようになり、場合によりデータの合成、推測も多変量解析、学習などの手法をとり入れて行うなど、研究者の活動を大いに助けてくれるようになった。さらに、各種文献のデータベースも作成され市販されるようになり、調査や企画といった準備段階にも LA の思想が浸透するようになってきた。

さてこの様な広範囲の内容を含みもつ LA を概観するにあたり、一本の筋を通して全体像をわかりやすくはあくできるようにするため、例として結晶構造解析のプロセスを取り上げてみたいと思う^{5), 6)}。この例において、LA における各部分段階から全体への有機的な関連を、ひとつの研究活動分野の中でなめられるという利点がある。LA の各部分段階（準備段階^{7)~15)}、実験段階^{16)~19)}、解析段階^{20)~28)}）ごとにおけるいろいろな研究分野での具体化例についてはすでに数多くの解説や報告があるので、そちらにゆずりたいと思う。結晶解析の作業は、それ自体、専門的な知識と経験を要することである

図-1 ラボラトリーオートメーションの概略²⁾

が、仕事の具体的内容はさておいて、その目的とするところは単純明快であり、すなわち、物質中の原子配列の座標を決定しようとするだけのものであるから、専門、非専門の別なく、経験の有無にかかわらず、全体の流れを容易に追うことができると思う。

2 LA の全体像——結晶構造解析との関連において——

2.1 調査、計画

ある物質の単結晶が手元に得られたと仮定して、それについての必要な情報を文献調査して求めることから始めなければならない。構造解析が既に行われているのかいないのか、自分の必要とする精度まで答が得られているか否か、そしてたとえ構造解析が行われていないにしても、格子定数なり、比重その他の基礎的物性値が求められているか否か、などを調べなければならない。最もよく利用されるデータベースとして CACON (Chemical Abstracts Condensates) や CASIA (Chemical Abstracts Subject Index Alert) があげられよう。いずれも構造解析とは直接の関係はなく、広く物理、化学その他の基礎応用の研究者に利用されているもので、前者は約 14,000 種の雑誌、専門書、報告等から書誌事項とキーワードを集めたもので抄録を含まないが、年間約 50 万件追録されている。後者はケミカルアブストラクト中の化合物及び主題に関する索引を集めたもので、化合物に関する正確な情報に手早く到達できる。結晶解析専用のデータベースとしては主のところでは次のようなものが知られている。

CRYSDATA (NBS 米国) Crystal Data Determinative Table の略で、約 24,000 の結晶の構造式、化合物名のファイルである。

2 DTS (米国 Joint Committee on Powder Diffraction Standards JCPDS) Diffraction Data Tele Search の略で、約 28,000 の粉末回折のデータがのっている。

PDB (米国 Brookhaven National Laboratory) Protein Data Bank の略で、球状タンパク質、酵素の X 線構造データがのっている。

XDC (英国 Crystallographic Data Center) 1935 年以来的有機化合物構造解析文献ファイル (XBIB) と 1960 年以来的数値データファイル (XDATA) よりなる。

これらの外に、一般の数値情報すなわち物性値やスペクトル情報などのデータベースも多種利用可能であり、化学に関連する主なものだけでも約 200 種を越えている。研究活動はデータベースを利用すると同時にデータを生産するのであるから、それぞれの研究に則した柔軟な利用方式が必要である。データベースは通常大型計算機を用いるが、ミニコンピュータを用いて比較的記憶容量が小さくて済む数値データや文献データを処理した

り、場合によってはマイクロコンピュータを利用することもある。

以上のような過去の文献データをさかのぼって調査することとは別に、物質の示性式を計算機へ入力して、構造や物性を推定しようとする試みも行われている¹⁵⁾。有機化学では元素分析値や示性式が知られていても、それに対する分子構造や結晶構造は幾何的組み合わせの数としてみると膨大な数となるので計算機により系統的に数え上げて評価、選択を行うことにより、構造解析作業における時間や余分な労力の節約を行うことができる^{29)~32)}。

2.2 データ収集、データ処理と装置制御

構造解析の作業におけるデータ収集の主なものは回折 X 線の強度測定である。図-2 は、構造解析の作業を登山にたとえて示したもので、左方の格子定数、空間群と書いてある部分から回折強度 I の部分に至る山道がこの過程に相当する。測定しなければならない回折斑点の数は簡単な構造の無機結晶では数百、そして複雑な有機物結晶では数千点に及ぶ³⁾。今から 10 年程前の時点ではほとんどの結晶学者が、そして 20 年程前の時点ではすべての結晶学者がこの測定をいわば手動で行っていたことを思えば、このデータ収集過程における LA の偉力はまさに絶大なものがある。この場合の手動とは写真にとられた回折斑点の位置 (hkl 指数) と強度を読みとることであるが、補助的手段はあるものの結局のところは目測に頼るものであり、忍耐と根気のいる作業であった。現在ではこの過程を X 線自動回折装置 (いわゆる 4 軸回折装置) が装置種による程度の差こそあれ代行してくれ、精度においても波高分析器からの電気出力をデジタル化して提示してくれるわけであるから格段の差がある。またバックグラウンド補正のような簡単なデータ処理はデータ収集と並行して実行されるのが普通で、そのほか結晶解析に特有なものとしてアッテネーションファクタや LP 補正なども同時に行われる。このようなデータ処理の内容は、実験の種類に応じていろいろ異なるものが存在するが、一般的によく行われる処理としては、繰り返し積算による S/N の向上化、最小自乗法の適用、分解能向上のためのデコンボリューション³³⁾、さらに FFT と逆 FFT の組み合わせによる不必要な周波数成分の除去³⁴⁾ など各種の処理がある。

LA 化の初期の段階では構造解析におけるデータ収集の手順においても、与えられた結晶の方位や格子定数などの基礎的データをワイセンベルグ写真その他の方法により決定しておいて、そのデータに基づいて結晶を正しく装置上にセットしてから回折強度測定をスタートし、データ収集の過程においては、所定の時間的周期で装置をストップさせて必要な補正を加えつつ進行するのが一般的であった。最近では結晶を所定の外形に整形してしっかりとセットするだけで良いものも出現するようにな

は終了であるが、原子座標の結果のみでなく原子間距離、結合角のデータなども利用者にとって大変便利であり、しかもプログラムにより簡単に求められるわけであるから、これらの結果もあわせて出力させるのが普通である。またそれに先だって、最小2乗法により、得られた原子座標値をさらに精密化することも行われるが、この段階になって最後のだめ押しのような形で原子の熱振動の効果を取り入れることにより精密化をさらに徹底化する試みが行われる。図-3の球ないし楕円球はその結果を表したもので、おのおのの原子が熱振動している範囲を示したものである。この図において右側の部分を右の目で左側の部分を左の目で見ると原子配列の有様が立体的に浮かびあがって見える。視角の差を利用したものであるが、複雑な結晶で原子相互の位置関係が平面に投影しただけのものからではつかみ難いような場合に、この立体図によって原子の立体配置が実感的にとらえられる。このような作図もプログラムにより容易に行われるので、非常に良く利用されている。

3 LA へのアプローチの手近な例—— マイクロコンピュータを利用した けい光寿命測定系——

結晶解析という作業を例にとって LA というものを概観してきたわけであるが、結晶学者たちが過去に営々として築きあげてきた結晶解析システムのほとんど全行程が今や一台の最新式自動回折装置で置き換えられようとしており、その意味においてこの例は LA のもつ手作りのニュアンスを伝えるにはやや不満が残る。そこで少々趣きが異なるが、最近筆者らが試みた、マイクロコンピュータを使ったけい光寿命測定装置系の製作例を紹介することにより上記の点の補いとし、かつ LA の導入の手近な参考例としたい。

けい光寿命の測定装置は、それ自体が独立の装置として市販されているが、特に有機反応などにおけるナノ秒程度のけい光寿命をシングルフォトンカウンティング法によって測定するものは数百万円から一千万円にもなる

図-4 けい光寿命測定装置のブロックダイアグラム

高価なものである。一方、無機化合物特に固体の試料のけい光寿命は一般に有機化合物のそれに比べてはるかに長く、マイクロ秒からミリ秒の範囲にかなりのものが入ってくる。しかしながら、この程度の寿命をおもな測定範囲とする装置は意外なことにあまり市販品がなく、したがってボックスカー積分器やデジタルメモリー装置を用いて自作することになるのであるが、これまた高価であったり測定に時間を要したりで思うようになりにくい。そこで、マイクロコンピュータを利用してこの問題をなんとか解決できないものかということで、その実現化に取り組んだ。普通のけい光スペクトルの測定装置は手元にあるので、問題はこの検出器（光電子増倍管）の先にマイクロコンピュータと必要なインターフェースをとりつけて、けい光出力の時間変化を逐次読みとり、次にメモリーへ送りこむ作業をさせてやればよいわけである。

その結果で上がったものが図-4 のブロックダイアグラムに示すものである（上側Aの部分）。マイクロコンピュータとしては良く知られた NEC 製の TK-80 を用いた。今になって、もっと上クラスのマイクロコンピュータを使っておいた方が必要なプログラムも BASIC を用いてより楽に組めたであろうし、また拡張性もあって便利だったろうなどと考えているが、当初においては、安価で気楽なマイクロコンピュータなればこそ、気楽にかような仕事にとりかかれたという側面もあったことは見逃せない。けい光測定モードは二つあり、シングルフォトンカウンティング法とマルチチャンネルフォトンカウンティング法である。マイクロコンピュータは動作が遅く、せいぜい数 10 KHz までしか使えないので、高速を必要とする部分は TTL ロジックで組み、データの取り込みを速くするようにした。まず、シングルフォトンカウンティング法では、図の中のカウンターAは時計として、カウンターBはフォトンの計数用として働く。この測定方法における収集データは、光励起の瞬間から発光による第1個目のフォトンが到着するまでの時間間隔だけなので、データのメモリーへの取り込みは速くなくてもかまわない。そこで、取り込みは TK-80 の I/O ポートを利用して行い、カウンターBの内容が1であるときのみ、カウンターAの内容をメモリーの番地として、そこに1を加算するようになっている。このような測定を多数回繰り返して行った上で、加算された結果をメモリー番地を横軸にとってはき出させれば、それがけい光の減衰曲線を表すことになる。次に、マルチチャンネルフォトンカウンティング法では、計数速度もデータのとり込みも速くする必要があるため、カウンターA、Bを交互に計数用に使い、一方が計数している間に他方の内容を DMA 転送（Direct Memory Access、コンピュータの中央制御部を経ないで、直接にメモリー部

からメモリー部へデータを転送して処理時間を節約する手法）でメモリーへ送りこむようにしてある。これにより、計数速度最大 30 MHz、取り込み速度最大 2 MHz とすることができた。このようにしてデータの取り込み操作を必要回数だけ繰り返し積算して、その結果を XY レコーダー上に出力する。また、途中のデータ収集の状況は、つねに XY オシロの上に表示されるようになっていたのでこれをモニターすることができる。

以上が当初の目的のけい光寿命測定装置としての概略であるが、これだけの作業を TK-80 一台で扱うというのはいかにもきつく、大きな制約が伴う。すなわち使えるメモリーがごく限られているので（ボード上 1K バイト）他のいろいろなプログラムを入れることもできず、またこのままでは BASIC を使用することができない。そこで、次なる段階として、同じく NEC 製の TK-80 BS をこれに連結し、機能分担させて余裕をもたせ、LA 化を今一步進めたものが図-4（AとB合わせた全体）である。ここでは、TK-80 は測定そのものとデータの蓄積（各試料ごとの）を行い、TK-80 BS では補正や比較などのデータ処理をもっぱら行う。TK-80 と TK-80 BS における作業の流れは図-5 のようになっている。両者の間では、データの転送だけでなくプログラムそのものも転送することができる。結線はすべて同軸ケーブル

図-5 TK-80 と TK-80 BS における仕事の流れ図

ルを用いているが、データ転送の際の直列化、並列化はプログラマブル・コミュニケーション・インターフェース μ PD 8251 を用いて高速転送ができるようにしてある。このようにすれば、BASIC によるいくつかの新しいプログラムを入れることもできるので、このシステムを容易に寿命測定装置以外の目的に転用することも可能である。たとえば、マルチチャンネルフォトンカウンティング法で使用する場合、分光器をデジタル駆動式に変えてやれば時間分割スペクトルを一度に測定してしまうことが可能となる。

以上は、実験室における LA 化のほんの一例を示したものに過ぎないが、それぞれの研究室の活動内容に応じていろいろな LA 導入の可能性があるものと考えられる。あらゆる分野にマイクロコンピュータが爆発的勢いで浸透しつつある昨今、意欲と工夫しだいでいかようにもこれらを取り込んで研究活動を高めて行くことが可能と思われる。

本稿の執筆に関し、筑波大学物質工学系・大政正明博士及び同化学系・加藤健次氏に御教示と御協力を賜わった。ここに深謝する。

(昭和 54 年 2 月 14 日受理)

文 献*

- 1) H. Cole *et al.*, 計測と制御, **14**, 4 (1975)
- 2) 藤原 譲, 石油学会誌, **19**, 568 (1976)
- 3) 石田順一, ぶんせき, **5**, 289 (1976)
- 4) 釜 三夫, 情報処理, **19**, 165 (1978)
- 5) 桜井敏雄「X線結晶解析」第4版. 裳華房 (1972)
- 6) G. H. Stout, L. H. Jensen, "X-ray Structure Determination", McMillan (1972)
- 7) C. S. Rann, *Anal. Chem.*, **44**, 1669 (1972)
- 8) K. Tanabe, S. Saeki, *Anal. Chem.*, **47**, 118 (1975)
- 9) S. R. Heller, *Anal. Chem.*, **44**, 1951 (1972)
- 10) S. R. Heller, D. A. Koniver, H. M. Fales, G. W. A. Milne, *Anal. Chem.*, **46**, 974 (1974)
- 11) H. Rotter, K. Varmuza, *Org. Mass Spectrom.*, **10**, 874 (1975)
- 12) Y. Fujiwara *et al.*, *Macromolecules*, **3**, 280 (1970)
- 13) 米田幸夫, 東大大型計算機センターニュース, **8**, 21 (1976)
- 14) E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 421 (1972)
- 15) 米田幸夫「ケモグラム」丸善 (1972)
- 16) R. W. Hendler *et al.*, *Anal. Chem.*, **49**, 1908 (1977)
- 17) W. S. Woodward *et al.*, *Analyst*, **99**, 838 (1974)
- 18) R. Kaiser, *J. Mag. Res.*, **3**, 28 (1970)
- 19) C. N. Reilley, W. S. Woodward, T. H. Ridgway "Information Chemistry", Tokyo Univ. Press (1974)
- 20) 銭谷福男, 南 茂夫, 応用物理, **43**, 138 (1974)
- 21) R. N. Jones *et al.*, *Spectrochim. Acta A*, **23 A**, 925 941 (1967)
- 22) J. W. Cooley, J. W. Tuckey, *Math. Computation*, **19**, 297 (1965)
- 23) 藤原 譲ら, 日本自動制御協会ミニコン研究分科会資料, A-75-02-1 (1975)
- 24) 浜口隆信, 青木 啓, 分析機器, **11**, 493 (1973)
- 25) 横山 友, 池田重良, 分析化学, **20**, 1497 (1971)
- 26) H. Kojima, S. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2158 (1971)
- 27) S. Sasaki *et al.*, *Anal. Chem.*, **40**, 2220 (1968)
- 28) C. L. Wilkins, T. L. Isenhour, *Anal. Chem.*, **47**, 1849 (1975)
- 29) E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 421 (1972)
- 30) E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7724 (1974)
- 31) E. G. Smith, "The Wisswesser Line Formula Chemical Notation", McGraw Hill (1968); 平山健三, 佐々木慎一訳「WLN-化学構造式の線型表記法」南江堂
- 32) G. M. Dyson, "A New Notation and Enumeration System for Organic Compounds", Longmans (1949)
- 33) R. N. Jones *et al.*, *Spectrochim. Acta A*, **23 A**, 925, 941 (1967)
- 34) S. Cohn *et al.*, *Proc. IEEE*, **63**, 1460 (1975)
- 35) U. W. Arndt, B. T. M. Willis, "Crystal Diffractometry", Cambridge Univ. Press (1966)
- 36) W. R. Busing, H. A. Levy, *Acta Cryst.*, **22**, 457 (1967)
- 37) F. Brisse *et al.*, *Acta Cryst.*, **B 32**, 2128 (1976)