

デジタルラボトリーにおける化学分析の実践と展望

小林 成, 一杉 太郎

1 はじめに

すでに一部の化学研究では、機械学習とロボットを活用した自動・自律的な実験が活躍している¹⁾²⁾。機械学習により次の実験が計画され、ロボットが自動的に実験を行う。そして、実験結果をもとに機械学習が次の実験条件を判断する。自動・自律実験におけるこのサイクル(図1)をクローズドループと呼ぶ。さらに、実験過程で合成・分析装置から生成される膨大なデジタルデータは一括してデータストレージに集約され、総合的な解析や研究計画立案に利活用される。このような研究システム(デジタルラボトリー)の実現は、研究の質を転換し、研究者の働き方自体の変化につながる。そして研究者は、人間にしかできない「より創造的な研究」に挑戦する機会が増える。本稿では、デジタルラボトリーの世界潮流と最新の取り組みを紹介する。そして、デジタルラボトリーにおける化学分析に期待される役割について議論したい。

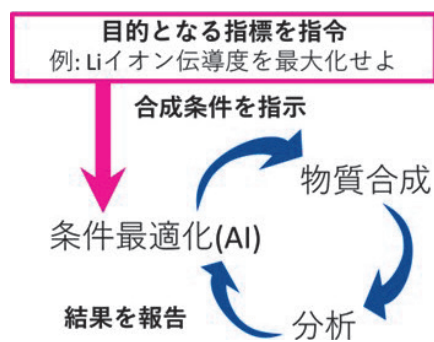


図1 自律実験のワークフロー

2 デジタルラボトリーによる実験革新

本節では、近年進展の著しい自動・自律実験を活用した研究事例を紹介し、その勘所を議論する。

2.1 背景

自動・自律実験の現状を簡単にレビューする。実験化学ではまず、目的を満たす物質の候補を挙げる(推定)、そして実際にその物質を合成し、得られた(もしくは合

成過程の)物質を分析する。これらを繰り返すことにより、新たな科学的知見を獲得する。この推定・合成・分析のループをいかに速く回すかが物質探索のスピードを決める。合成・分析装置制御の精緻化や、社会に求められる物性の高度化・複雑化により、実験すべきパラメータ空間は拡大する一方であり、物質探索の加速が課題になっている。

このような探索範囲の急速な拡大に対して、マテリアルズインフォマティクスを活用した新物質の推定が積極的に進められている。データやシミュレーションによって、有望な物性が期待される物質組成や構造が提案される。そして、合成・評価を自動・自律実験が担うことも実現している。

2.2 自動搬送ロボットを使った汎用実験室の活用

Cooper (Univ. Liverpool) らのグループは、自律搬送ロボット (autonomous mobile robot, AMR) を活用して、汎用の実験室で自動・自律実験を実現した³⁾。液体・固体秤量^{ひょうりょう}、加振混合、光触媒反応、ガスクロマトグラフィーなど、自動制御された実験機器を実験台に並べ、バイアル瓶に入れた試料をAMRが運搬する。このシステムを用いて、光触媒活性の向上に向けた添加剤の種類や配合比の最適条件探索を行った。ベイズ最適化と自動実験を繰り返し、8日間のうちに688回の実験を完了させ、初期と比べて6倍高い光触媒活性を示す物質を発見した。このシステムでは、人間が手作業で行う操作をそのままロボットへ置き換えることが可能であり、複数の実験器具を操ることができる。加えて粉体実験ロボットの開発により、デジタルラボトリーの統合高度化を進めている⁴⁾。

2.3 理論計算との融合

Ceder (UC Berkeley) らのグループは、自動・自律実験に第一原理計算を組み合わせたシステムを構築した⁵⁾。粉体秤量、反応焼結、粉末X線回折測定などの自動化に、第一原理計算データベースや学術論文に基づいた自動合成レシピ生成技術を組み合わせている。得られた粉末X線回折パターンを自動解析し、合成レシピのアップデートを自動的に行う仕組みを構築した。さらに合成可能性(大気中での反応性や相安定性)や合成経路

を予測し、新しい研究の進め方を実証することに成功している⁶⁾。

2.4 クラウドを介した分散型自動・自律実験

新物質を発見するためには、物質合成・特性評価・機能設計・デバイス化など、階層的で複雑な実験が必要である。しかし、一つの研究グループでこれらを完結させるのは困難である。Aspuru-Guzik (Univ. Toronto) らの研究グループは、地理的に分散した複数の研究グループが協働的に研究を推進するためのクラウドハブを構築した⁷⁾。それにより、各研究グループが得意とする技術をつなぎ、AI 駆動の分子探索と意思決定、自動実験装置による物質合成、デバイス特性評価のループを回すことを可能にした。有望な有機発光分子を 21 種発見し、そのうち三つの分子を用いた薄膜デバイスが、非常に高い発光特性を示すことを報告している。

2.5 自動・自律実験の勘所

これまで紹介した事例を俯瞰すると、デジタルラボラトリーの実践において共通するキーポイントがいくつか見いだされる。ここでは三つ紹介する。

自動化において最も重要なことは、ロボットで実験操作をいかに実現するか、ハードウェアの工夫である（一つ目）。人が使用する実験器具は、ロボットの使用に対して最適化されていない。したがって、ロボットの先端に取り付ける治具（ロボットハンド、またはエンドエフェクタ）の形状に工夫の余地が多くある。この形状次第で自動実験装置のスループットやコストは大きく変化する。

Cooper らの論文においては、特に試料（バイアル瓶）を置くホルダや合成・分析装置への導入において、ロボットハンドの一種であるグリッパ（物体を掴むための治具）へ施した工夫を強調している。Ceder らの論文では、異なる形状のロボットハンドを装着したロボットを複数台配置し、多種の実験器具に対応している。いずれのケースも、試料を保持/運搬するための容器や合成・分析する装置、またそれら进行操作するためにロボット側で対応するという発想である。研究目的を達成するために必須の仕様とそうでないものを切り分け、ロボット自体でどこまで対応できるのか（動作の機能性や、位置精度・くりかえし安定性・応答速度など）を把握した上で、デザインが望ましい。今後、合成装置、分析機器や試料ホルダが、「ロボットフレンドリー」になっていくだろう。最初からロボットが操作することを前提とした実験装置の設計である。「人間が使う」ことを前提に装置設計してきた概念が変わる。

システム構築においては、実験装置のモジュール化が重要である（二つ目）。それによりユーザーはモジュールを自在に組み合わせて自動・自律実験システムを構築

することが可能となる。実験の拡張性・フレキシビリティを確保するために、モジュール化は必須である。また、コストダウンにもつながる。

また、ソフトウェアのデバッグという観点でもモジュール化は重要である。実験装置は理化学機器メーカーごとに異なる仕様をもっている。これを一つのプログラムから統合して制御するシステムでは、デバッグの難度が格段に高くなってしまふ。問題がハードウェアに起きていた場合、自動動作によってその悪影響が伝搬し、正常動作していたはずの他の機器にまで影響が及ぶ可能性がある。筆者らの経験した事例では、試料の所在を管理するソフトウェアにバグがあり、試料が実際に存在するのに、「空」として認識されていた。したがって、ソフトウェア上では新しい試料を配置可能であるため、ロボットが搬送動作をしてしまい、試料同士が衝突した。これによりハードウェア故障が起きた。

モジュール化において、全体システム設計を階層に分け、実験装置ごとに独立して動作するシステムアーキテクチャにすることが肝要である。全体を統括する制御コンピュータから各モジュールへ指令を出す際に、最小限の命令を通信するだけにする。つまり、各装置が「疎な結合」でつながったアーキテクチャとする。

筆者らは、制御コンピュータと各モジュール間の通信プロトコル（通信するための取り決め）を公開している。Ceder らの論文にも、モジュール化を意識した各装置との通信についてアーキテクチャが記載されている。この仕組みは、ハードウェア制御の面だけでなくサイバーセキュリティの観点からも恩恵が得られる。インターネットに接続する必要のない合成・分析装置をネットワークから分離して保護することができる。

そして最後に強調したいことは、自動・自律実験の効用を最大化するためには計算シミュレーション技術の活用が重要であるという点である（三つ目）。自動・自律化によって実験回数が増加しても、化学空間は広大であるので、物質組成や合成条件の全探索は不可能といってよい⁸⁾。そこで Ceder や Aspuru-Guzik らの研究例にある通り、候補物質の絞り込みや合成原料の推定などに、第一原理計算や機械学習の活用が必要になる⁹⁾。

3 デジタルラボラトリーにおける自動化学分析の可能性

これまでの研究事例に示したように、デジタルラボラトリーの主な強みは、①自動化・並列化による実験回数の飛躍的な増加、②合成プロセス・分析データのデジタル化によるデータ生成とその利活用、③装置・データのシェアリングと高い再現性にある。

デジタルラボラトリーの高度化に向けた現状の課題について、特に筆者らが実際にデジタルラボラトリーを構築している際に直面した課題を述べる。そして新しい化

学分析の可能性について議論する。

3.1 多角的分析による科学的発見の加速

筆者らの研究グループは、前述したモジュール開発のコンセプトを適用して、固体薄膜物質のデジタルラボラトリーを構築した(図2)¹⁰⁾。スパッタリング法を用いた“薄膜合成モジュール”，複数の“分析モジュール”をロボット搬送システムが接続している。ソフトウェアもモジュール化して、モジュールと制御コンピュータ間の通信プロトコルを共通化し、Plug and Playで接続することを可能にした。実際に理化学機器メーカー5社に対して、通信プロトコルや試料形状を開示し、装置を開発していただいた。それを実験室でシステム化した。

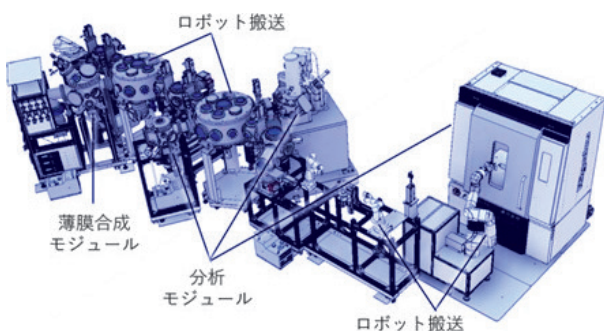


図2 薄膜物質探索のデジタルラボラトリー

複数の搬送ロボットから、接続された合成・分析モジュールにアクセスする仕組みになっている

この自動・自律薄膜物質探索システムでは、合成した物質の構造や組成、電子物性を自動的に評価することができる。複数の分析装置を物理的に接続し、かつ、それぞれの分析が自動化しており、同一試料に対して短時間で多角的な分析を進めることができる。

これにより、研究目的外の物性も網羅的にデータを得ることができる。化学研究における現在の課題は、研究者が興味ある物性のみ分析・計測されており、欠損したデータが多いということである。既知の“古い”物質が、実はこのような特性を有していると“再発見”される事例は数多く存在する。

この網羅的にデータを得るという点で、筆者らも、自動・自律実験の過程で目的外の物質発見を経験している。新規のLiイオン伝導体を探索する過程で電池電極材料を見いだした¹¹⁾。イオン伝導体探索の自動・自律実験では、作製した薄膜それぞれに対して電気化学インピーダンス測定を行い、イオン伝導特性を評価する。実際に、合成温度とスパッタリング出力(元素組成に対応)の最適条件を探索すると、いくつかの高伝導度領域が現れる(図3)。しかし、一部の領域では、Liイオン伝導抵抗のみでは解釈が出来ないスペクトルを示す試料

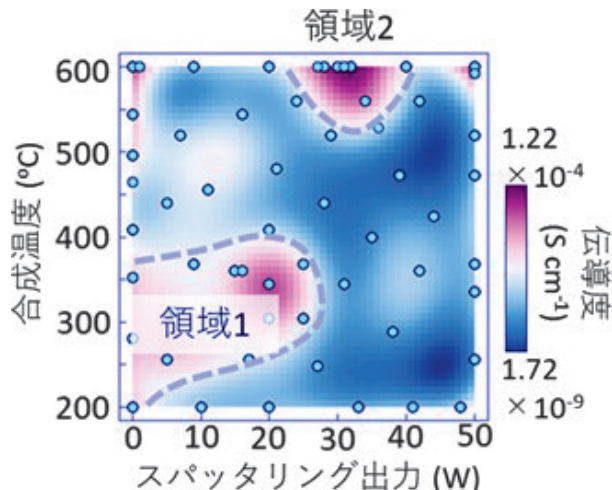


図3 自律実験による物質探索の例

作製した薄膜試料の電気伝導度を指標に、二つの合成条件の同時最適化を行った。バックグラウンドのうちに、二つの高伝導度領域が表れている。[American Chemical Societyの許諾を得て一部改変の上転載]。

が存在しており、これは電子伝導の寄与を反映していると考えられた。そこで混合伝導体であることを期待して、電池電極としての充放電特性を評価すると電池反応が観察された。つまり、Liイオン伝導体を探索していたところ、思いがけず電池電極材料を見いだした。今後、磁性や誘電特性評価等のモジュールを追加して研究を進めると、電池材料を狙っていたのに高性能磁石ができた、というような発見が起きるだろう。このように、多角的な自動分析によって、今まで見過ごされてきた物質・材料の再発見が加速することが期待される。

3.2 データフォーマット標準化による統合的分析

多くの化学分析装置では、装置メーカーそれぞれに固有のデータフォーマットでファイルが出力される。そのままでは研究者自身が自由に解析することが難しいため、測定データをテキスト形式へ手動で変換し、ネットワーク経由やUSBメモリーなど物理的な手段で測定PCから自分のPCに移動させる。したがって、各分析装置から統一したフォーマットで出力し、クラウド上にアップロードすることが強く望まれる。

デジタルラボラトリーでは、データフォーマットを共通化し、集めた合成・分析データを統合して解析することが可能である。具体的には、2024年5月にJIS規格として登録されたMaiML (Measurement, Analysis, Instrument Markup Language) 形式¹²⁾で分析装置からデータ出力される。そのデータはAWSにアップロードされ、そのクラウド上でデータ解析することを実現した。このMaiML形式はテキスト形式(XML)で直接に閲覧可能なデータが出力される。ブラウザ上でデータ解析可能な統合ソフトウェアは、ベンチャー企業を含め

様々な企業から提供されている¹³⁾。

実際に自動・自律実験装置を運用してみると、出力される実験データの量は膨大であり、人手での解析はとても難しいことを実感した。研究者は得られた実験データのほんの一部を掘り下げて解析するが、多くは未活用のまま残される。計測だけでなく解析も適切に自動化していくことが必須となる。たとえば、筆者らはXRDパターンの自動解析をしており、今後、分析装置は正確に計測しデータを単に出力するだけではなく、その解釈をも提案することが望まれる。

3.3 大規模言語モデルの活用

近年進展が著しい大規模言語モデル (LLM) を物質・材料研究に応用する試みはすでに始まっている。例えば、文献情報から適切な合成条件を抽出することが実演されている。それにより少ない実験回数で最適化が完了することが期待される。多くの自律実験において、ベイズ最適化など、条件最適化アルゴリズムを用いる。このとき、最適化する条件パラメータ (温度、酸素分圧等) を人間が指定する。LLMをも活用した最適化では、既報の合成反応も含めて推定するため、実験条件にあたりをつけた上で実験を進めることが可能になる。また、最近では観察された現象の解釈を自動的に行うことが報告されている¹⁴⁾。このようなLLMの自動・自律実験システムへの活用が今後増えてくるだろう。人とインタラクティブに自動・自律探索を進める将来が期待できる。

4 おわりに

本稿では、デジタルラボラトリーの構築とそれを用いた最新の化学研究について紹介した。物質科学へ機械学習やロボット技術を導入することにより、新しい化学の進展が期待される。特徴量となる物性値・物理量を適切に、また正確に計測することが、データ活用の鍵である。正確に、自動的という観点で化学分析の果たす役割は大きい。化学分析装置がロボットフレンドリーになる設計、装置間をつなぐ設計、標準化、外部からの制御を可能とするなど、取り組むべきことは多い。さらに、今後、試料に合わせた測定条件の自動的な決定や解析が発展することが期待される。そしてこのような化学分析の自動化・自律化は、研究者のあり方を変えるであろう。2024年のノーベル物理学賞と化学賞はそれを予見していると言える。

文 献

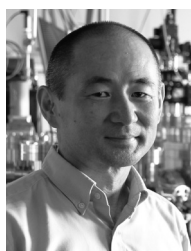
- 1) 一杉太郎編：“マテリアル×機械学習×ロボット (現代化学増刊 48)”, (東京化学同人), (2024)。
- 2) 日本化学会編：“化学における情報・AIの活用：解析と合成を駆動する情報科学 (CSJ カレントレビュー：50)”, (化学同人), (2024)。

- 3) B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick, A. I. Cooper : *Nature*, **583**, 237 (2020).
- 4) A. M. Lunt, H. Fakhruddin, G. Pizzuto, L. Longley, A. White, N. Rankin, R. Clowes, B. Alston, L. Gigli, G. M. Day, A. I. Cooper, S. Y. Chong : *Chem. Sci.*, **15**, 2456 (2024).
- 5) N. J. Szymanski, B. Rendy, Y. Fei, R. E. Kumar, T. He, D. Milsted, M. J. McDermott, E. D. Cubuk, A. Merchant, H. Kim, A. Jain, C. J. Bartel, K. Persson, Y. Zeng, G. Ceder : *Nature*, **624**, 86 (2023).
- 6) N. J. Szymanski, Y. Byeon, Y. Sun, Y. Zeng, J. Bai, M. Kunz, D. Kim, B. A. Helms, C. Bartel, H. Lim, G. Ceder : *Sci. Adv.*, **10**, eadp3309 (2024).
- 7) F. Strieth-Kalthoff, H. Hao, V. Rathore, J. Derasp, T. Gaudin, N. H. Angello, M. Seifrid, E. Trushina, M. Guy, J. Liu, X. Tang, M. Mamada, W. Wang, T. Tsagaantsooj, C. Lavigne, R. Pollice, T. C. Wu, K. Hotta, L. Bodo, S. Li, M. Haddadnia, A. Wolos, R. Roszak, C. T. Ser, C. Bozal-ginesta, R. J. Hickman, J. Vestfraid, A. Aguilar-granda, E. K. Klimareva, R. C. Sigerson, W. Hou, D. Gahler, S. Lach, A. Warzybok, O. Borodin, S. Rohrbach, B. Sanchez-lengeling, C. Adachi, B. A. Grzybowski, L. Cronin, J. E. Hein, M. D. Burke, A. Aspuru-Guzik : *Science*, **384**, 756 (2024).
- 8) P. Kirkpatrick, C. Ellis : *Nature*, **432**, 823 (2004).
- 9) N. J. Szymanski, P. Nevatia, C. J. Bartel, Y. Zeng, G. Ceder : *Nat. Comm.*, **14**, 6956 (2023).
- 10) R. Shimizu, S. Kobayashi, Y. Watanabe, Y. Ando, T. Hitosugi : *APL Mater.*, **8**, 111110 (2020).
- 11) S. Kobayashi, R. Shimizu, Y. Ando, T. Hitosugi : *ACS Mat. Lett.*, **5**, 2711 (2023).
- 12) 一村信吾, 重藤知夫, 安永卓生, 井上信介 : 応用物理, **92**, 142 (2023).
- 13) 三井情報株式会社, 最適化アプリケーション試作版, <<https://www.mki.co.jp/solution/mi.html>>, (accessed 2024, 9, 10).
- 14) J. Dagdelen, A. Dunn, S. Lee, N. Walker, A. S. Rosen, G. Ceder, K. A. Persson, A. Jain : *Nat. Comm.*, **15**, 1418 (2024) ; K. Hatakeyama-Sato, H. Ishikawa, S. Takaiishi, Y. Igarashi, Y. Nabae, T. Hayakawa : *Polym. J.*, (2024) ; S. Kim, Y. Jung, J. Schrier : *J. Am. Chem. Soc.*, **146**, 19654 (2024). など



小林 成 (Kobayashi Shigeru)

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)。
東京工業大学物質理工学院博士課程修了。
博士 (工学)。《趣味》合気道。
E-mail : kobayashi-shigeru@g.ecc.u-tokyo.ac.jp



一杉 太郎 (Hitosugi Taro)

東京大学大学院理学系研究科化学専攻。
(〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)。
東京大学工学系研究科博士課程修了。博士 (工学)。
《主な著書》“マテリアル・機械学習・ロボット (現代化学増刊 48)”, (東京化学同人)。
《趣味》散歩。
E-mail : hitosugi@g.ecc.u-tokyo.ac.jp