

WAKO

# Organic Square

No.19

March / 2007

## 特集： 研究支援ソフトウェア

### 目次

**有機合成反応の開発研究と分子モデリング** ～実験の飛躍的な効率化と理論武装強化のために～  
京都大学 化学研究所 附属元素科学国際研究センター 教授 中村 正治.....2

分子モデリングソフトウェア “Spartan” の機能紹介 .....9

WAVEFUNCTION, INC.製 分子モデリングソフトウェア “Spartan” .....16

**動く分子を操作する** ～次世代型分子モデリング時代の到来～

独立行政法人理化学研究所 トポケミカルデザイン研究チーム /

次世代ナノパターンニング研究チーム 副チームリーダー 藤川茂紀.....10

(株)インフォグラム製 ダイナミック分子モデリングソフトウェア “eMD<sup>2</sup>” .....13

**分子モデリングシステムのご紹介** ～計算化学の応用事例について～ .....14

デスクトップ型PCで分子の相互作用をキャッチ

北九州市立大学 国際環境工学部 環境化学プロセス工学科 助教授 上江洲 一也

BioMedCACHe ActiveSiteによるドッキングシミュレーション

富士通(株) バイオIT事業開発本部 バイオソフトウェアプロジェクト 高巢 康秀

# 有機合成反応の開発研究と分子モデリング

— 実験の飛躍的な効率化と理論武装強化のために —

京都大学 化学研究所 附属元素科学国際研究センター 教授 中村正治

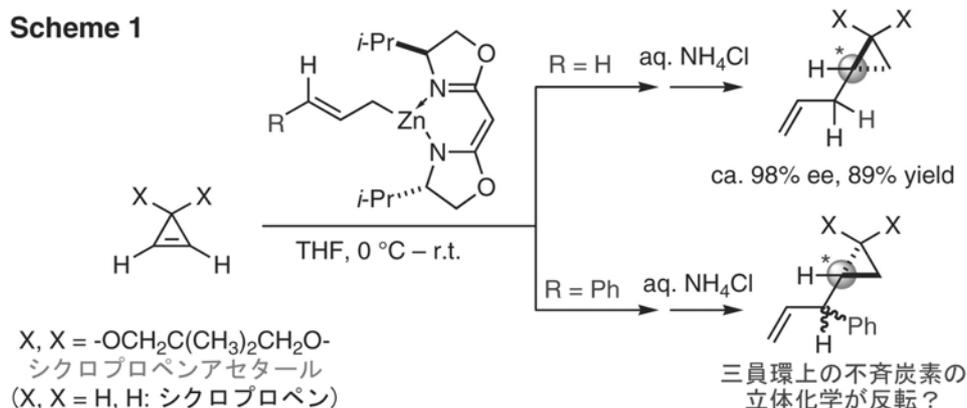
プラスチック製の分子模型、これは役に立つ。ちょっと複雑な有機分子でも、骨格タイプの分子模型を使えば、ものの1分で分子構造を組み上げることができ、そして、その分子の形状や可能な配座、官能基の空間配置や配向が「手に取るよう」に判る。スペースフィリングタイプのものなら、置換基の込み具合など分子の空間的な広がりも「一目瞭然」である。有機化学者にとって、とても便利な道具であり心強い味方である。研究・教育の現場において、今後もこの有用性が色あせることは無かる。一方で、このところ身近になった感の強い分子モデリングソフトウェアは、これらの模型に比べてどのような利点があるのだろうか？

最近では有機合成の実験研究室でも、研究者または学生さんが一人一台（以上の）デスクトップやノート型のパソコンをもっている。大方の分子モデリングソフトウェアはこれらの個人用のパソコンの上で走らせることができる。これらのソフトウェアの殆どは、分子構造を組み立てるビルダー部分と、その構造に対して種々の計算を行う計算部分からなり立っている。プラスチック製の分子模型を使って分子を組み立てるように、研究対象である分子構造をスクリーンの上で組み立て、さらにその構造に対して、分子力場計算や、量子化学計算（半経験的および非経験的分子軌道計算、密度汎関数法計算など）を用いて各種のエネルギー計算や、電子状態計算を行う。この第2段階目がプラスチック製の分子模型との本質的な違いである。ここ10年ほどのパソコンの高速化は著しく、有機合成化学者が実際に興味をもつような大きさの分子に対しても、種々の物性値を見積もるのに必要な精度での

量子化学計算が可能となり、IR やラマンスペクトルのみならず、NMR スペクトルなどもシミュレーション可能となりつつある<sup>1</sup>。

これらのシミュレーションが、実際には存在しない分子、安定に存在し得ない分子構造、に対しても実行可能であることが、実験化学的な研究手法と分子モデリングとの大きな違いである。特に選択的有機反応の開発を行っている研究者にとっては、出発原料と生成物を結ぶ反応経路や遷移状態に関する情報は喉から手が出るほど欲しいものである。本稿では、分子モデリングソフトウェアの有機合成化学への応用例の一つとして、筆者らがこれまで行った不斉炭素-炭素結合生成反応について概説し<sup>2</sup>、反応開発の観点からその有効性の一端を紹介したいと思う。

筆者が分子モデリングの反応開発への有効性を初めて認識したのは、博士課程の学生の頃である。東京工業大学で中村栄一先生（現東京大学教授）と新規の不斉アリル化反応の開発を行っていたときであり、15年程も昔である。実験の内容は、配位子によるエナンチオ選択的なオレフィンカルボメタル化反応の開発である。アニオン型の光学活性ビスオキサゾリン配位子を導入したアリル亜鉛反応剤を、歪みによって反応性の高まっているシクロプロペノンアセタールの二重結合に、エナンチオ選択的に付加させる反応であった（スキーム1）<sup>3</sup>。種々の有機金属反応剤のシクロプロペン類への付加反応はシクロプロパン化合物の不斉合成法として現在でも検討されているが<sup>4</sup>、当時としては配位子制御による不斉カルボメタル化の初めての例であった。



前任者の実験結果からスキーム1に示すように、アリル基上にフェニル基を導入することで、エナンチオ面（場）選択性が逆転することが示唆され、この選択性の逆転現象に関して研究を進めることとなった。アリル基および不斉配位子上

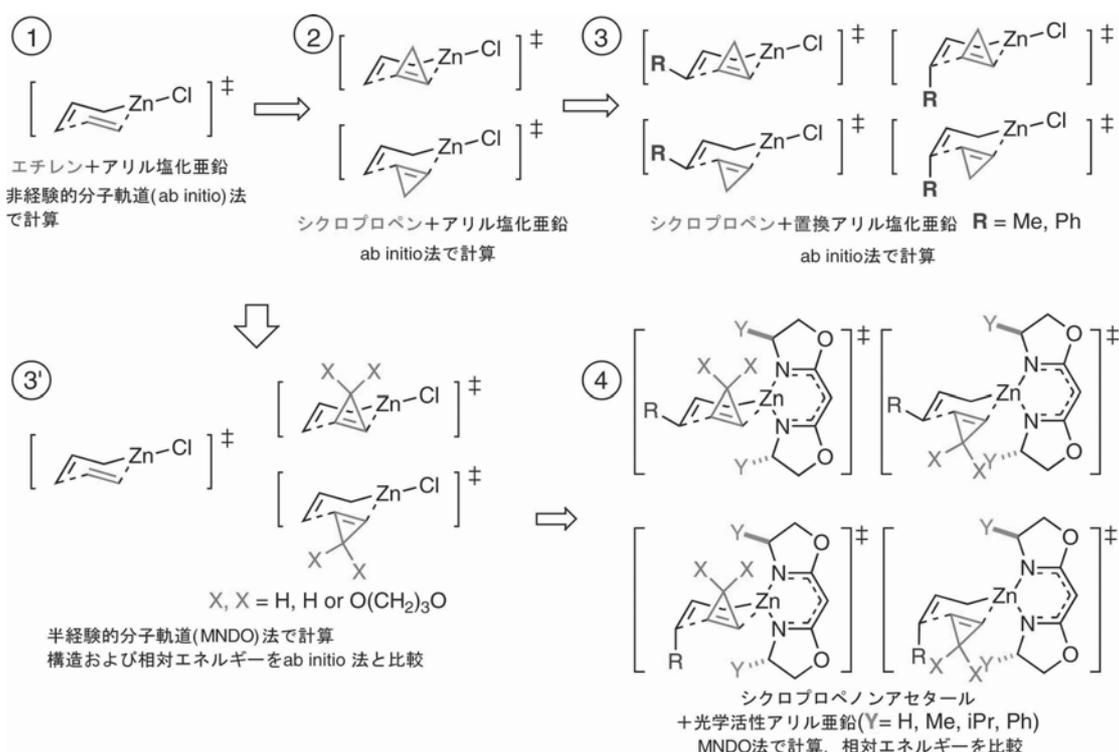
の置換基が異なるものを種々合成し選択性の向上および制御をする実験を行いながら、同時並行で、分子モデリングによって立体選択性発現機構の解析を試みることにした<sup>5</sup>。当時の計算機環境はワークステーションに1GBのハードディスク

を付けたもの（300万円超）を学生2名で使用しており、計算機は休む間もなく回っていた。

同反応は、シクロプロペンの約28kcal/molの二重結合歪みの解放<sup>6</sup>を駆動力とする、炭素-炭素二重結合に対するアリル亜鉛のシス付加であり、逆反応はまず起こらない。エナンチオ選択性をシミュレーションするには、この付加の遷移状態においてジアステレオマーの関係にある遷移構造のエネルギー差を検討すればよい。まずエチレンに対するアリル塩化亜鉛の付加の六員環遷移構造を種々の計算手法を用いて求めた。

検討対象の系において水素以外の重原子の数が30個を超えるため、最終的に半経験的分子軌道法を用いざるを得ないと判断した。種々の半経験的分子軌道法による遷移構造とab initio計算(HFレベル)による遷移構造の比較検討からMNDO法が最もHFレベルの計算に近い結果を与えることが判明した(図1、ステップ3')。定石に従い、次第に置換基を追加し、それによって生じる配座異性体の相対安定性を考慮しながら、実際の反応系に近いモデルへと検討を進めていった(図1、ステップ2,3,4)。溶媒効果に関しては、類似した遷移構

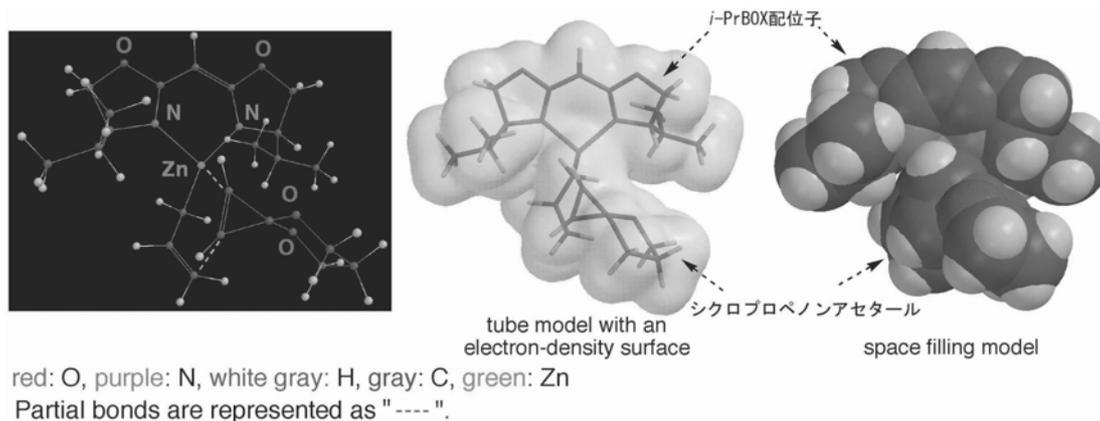
図1.



造間のエネルギー比較では相殺し合うことを期待して、とにかく遷移構造の最適化を進めた。大変手荒いモデル化ではあったが、無置換アリル基の付加反応において、実験的に観察されたエナンチオ選択性を良く再現することが判明した。ア

リル化のモデリングにおいて最も安定であった遷移構造を図2に示す。スペースフィリングモデルから不斉配位子上の二つのイソプロピル基によってできるC<sub>2</sub>対称性を持つ不斉空間に六員環遷移構造がうまく収まっていることが見て取れる。

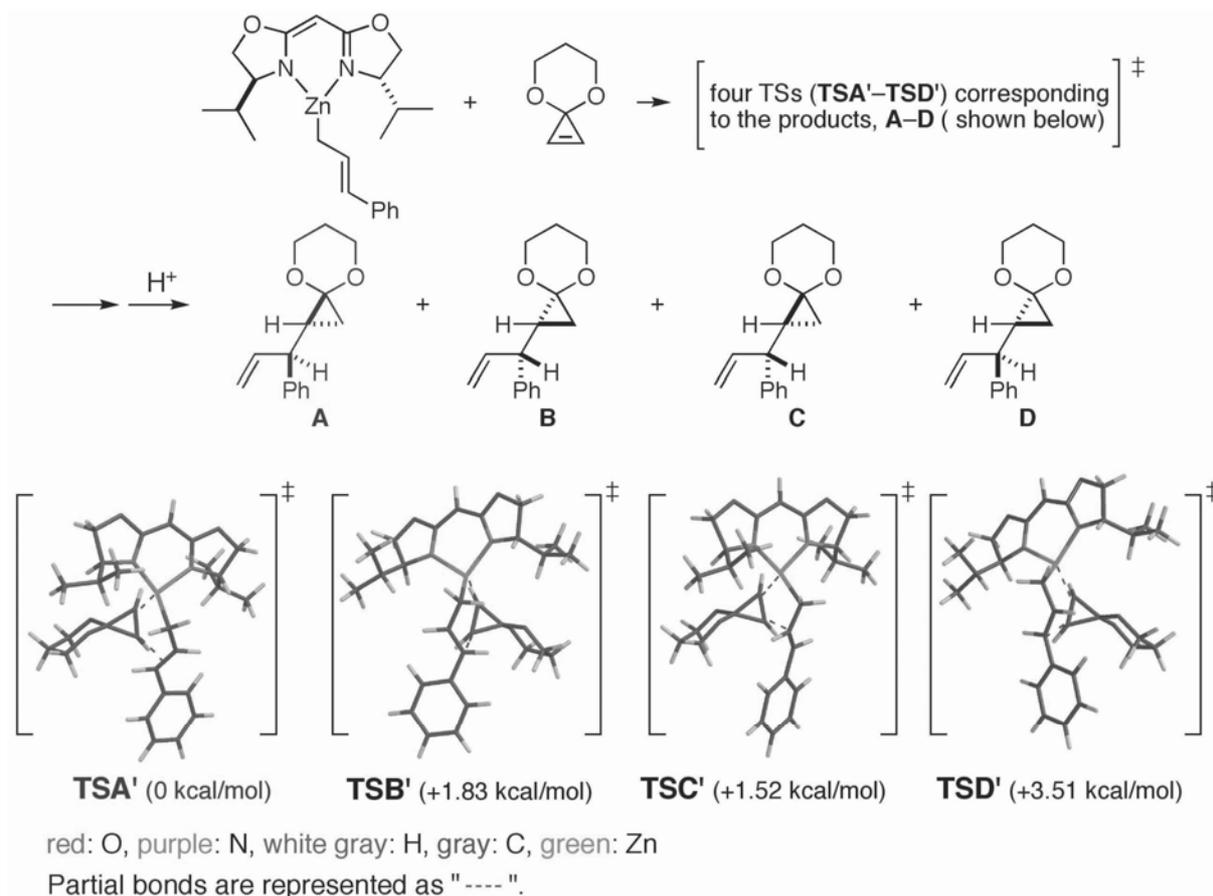
図2. 光学活性アリル亜鉛のシクロプロペノンアセタールへの付加の遷移構造 (MNDO法による構造最適化による、グラフィックはSpartan 04 for Macintoshを使用)



フェニル置換アリル亜鉛の付加反応に対して、求めた4つの遷移構造とそのエネルギー差を図3に示す。スペースフイリングモデルを用いても分子模型を使ってよく議論される置換基同士の立体反発の有無は判然とせず、すべての遷移構造で六員環遷移構造は不斉空間の中に収まっている。この理由は、結合の「緩い」反応中心周りの構造変化（電子状態変化）によって、過大なVDWコンタクトの解消が起こる

ためと考えられ、それぞれの相対安定性を議論するには、やはり相対エネルギーを比較する必要がある。モデリングの結果は、フェニル置換アリル化反応の立体選択性に関しても主生成物の不斉炭素の立体化学は無置換アリル基の場合と同じであり、前任者の実験結果とは逆の選択性の発現を示唆するものとなった。

図3. 光学活性シンナミル亜鉛のシクロプロペノンアセタールへの付加の遷移状態モデリング (3D 図は Spartan 04 for Macintosh を使用)



上述の計算に4ヶ月以上の時間を要したが、種々の置換基をもつ光学活性アリル亜鉛反応剤の付加反応の実験を同時に進めており、結果が出ていた。この実験結果から、配位子の不斉点の立体化学がシクロプロパン環上の不斉炭素の立体化学を制御しており、アリル基上の置換基によってこのエナンチオ選択性は逆転しないことが確認された。前任者の実験に誤謬があったことよりも、分子モデリング（非常に粗い化学および理論モデルではあるが）によって正しい選択性が予測できたことに驚き、喜んだことを今でも鮮明に思い出す。

図2の遷移構造をパソコン画面上で「くるくる」と回している時に、環状イミン類およびケトン類への光学活性アリル亜鉛の付加反応の遷移状態モデル（図4）を思いついた。環状イミンはシクロプロペノンアセタールとの類似性からも高エナンチオ選択性の発現が直観可能だったかもしれない。一

方、ケトンにおいて、アルキニル基が六員環いす型遷移状態で axial 位を占め、さらに遠隔位で配位子との立体反発を解消することで不斉空間に収まるということは分子模型では考えつかないであろう。合成実験を行い種々置換基の最適化したところ、高エナンチオ選択的なアリル化反応となることが明らかとなった（図5）<sup>7</sup>。アルキニルケトンのアリル化反応では、配位子上の置換基がフェニル基の場合、特異的に高いエナンチオ選択性が発現するが、剛直なアルキニル基とフェニル平面との遠隔的な立体反発がその理由であることが、ONIOM法を用いた検討から明らかとなった（図6）。この遷移状態モデリングは、並列計算機<sup>8</sup>で Gaussian 98 と Gaussian 03 (いずれも Linux 版)<sup>9</sup>を用いて3日間ほどで行った。これらの検討結果も、遷移構造モデリングを基盤にした反応開発手法の有効性を示すひとつの例といえよう。

図4. 光学活性アリル亜鉛のイミンおよびケトンへのエナンチオ選択的付加反応の遷移状態モデル

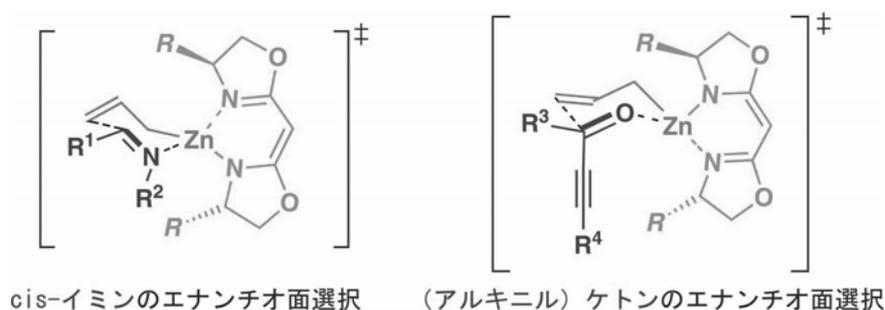


図5. 環状イミン及びアルキニルケトンの不斉アリル化反応

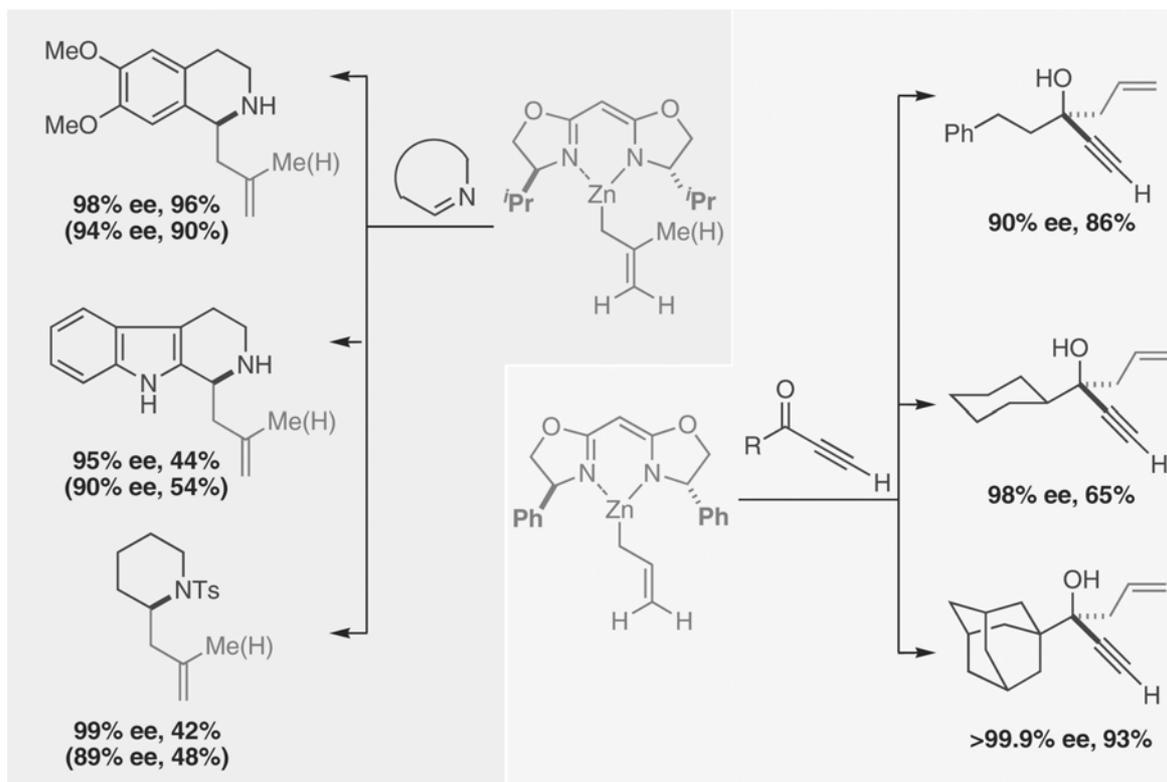
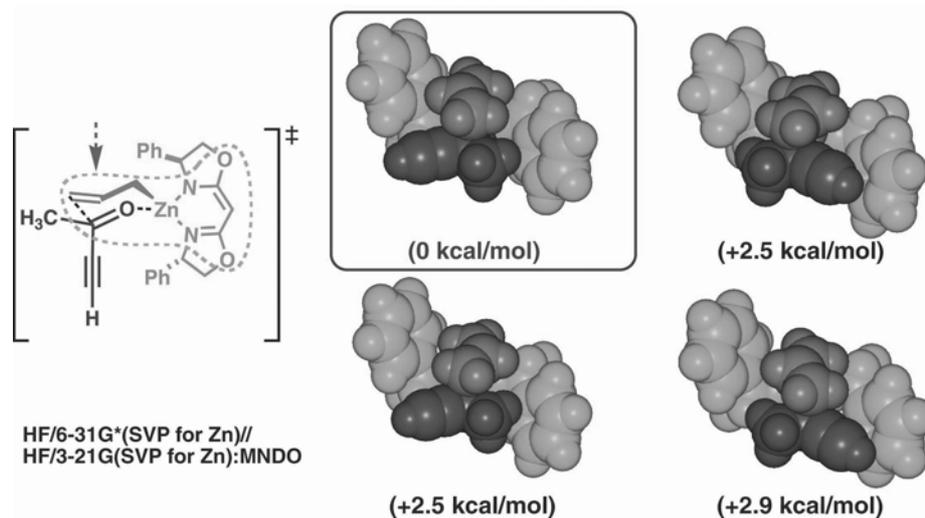


図6. アルキニルケトンの不斉アリル化反応の遷移構造モデリング (ONIOM法を用いて Gaussian 03 で計算、グラフィック作成には Weblab™ Viewer Lite<sup>10</sup> を使用)



さて、前記の計算機化学実験を現在のパソコン環境で行ったらどれくらいの時間がかかるのだろうか？ワードプロセッサで本稿を書きながら、同じパソコン上で分子モデリングソフトを立ち上げ、図2のシクロプロペノンアセタールの不斉アリル化反応の遷移構造を求めることを試みた。パソコン環境はPower Mac G5 quadにSpartan'04 for Macintosh (V1.1.0)でメモリーは2GBを割り振っている<sup>11</sup>。アリル塩化亜鉛のエチレンへの付加反応の遷移構造をまず求め、次にエチレンをシクロプロペンに置き換えて遷移構造を求めていく。さらに亜鉛上の塩素配位子を不斉配位子に置き換えた上で遷移構造の最適化を進めてゆく。当時と同様に半経験的分子軌道法(MNDO法)を用いると、1時間ほどで図2の遷移構造が得られた。パソコンが昔のワークステーションを凌ぐ性能を持つに至ったことに加え、分子構造を組み立てるビルダーの使い勝手が良くなったこともモデリングの高速化の一つの要因であろう。手元のパソコンを使って、この程度の所要時間ならば、多くの研究者の方が反応をかけた後に、さて遷移構造でも求めてみようと思うのではないだろうか？

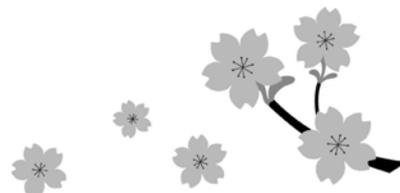
化学反応の遷移構造を求めることは、分子の安定構造を求めるのに比べると簡単ではない。結合の生成・切断がまさに起ころうとしている(超)分子種の電子状態を求めなければならないことに加えて、ポテンシャルエネルギー曲面上の極大であり、さらに反応経路上のエネルギー極大でもある「安定な不安定構造」を求めなければならないことがその原因である。遷移構造の最適化には安定構造の最適化に比べて数倍手間と時間がかかる。

前者の問題は理論モデルの選択に関わるものであり、電子相関などを考慮した精度の高い計算手法を用いれば、原理的には正しい結果に近づくはずだが、研究対象の分子の大きさによっては手元のパソコンの能力を遥かに超えてしまう。上述の不斉アリル化の遷移状態モデリングに要する時間は、MNDO法(またはその他の半経験的分子軌道法)を用いれば数時間~数日のオーダーであるが、これをハートリーフォックレベルのab initio計算で行うと、小さな基底関数系を用いたとしても(例えば、HF/3-21Gレベル)数週間のオーダーの検討時間が必要となる。現在、有機金属化合物の構造および反応の検討に最も汎用されている密度汎関数法計算(B3LYP法に代表される)と適当な大きさの基底関数系を用いると、さらに計算時間がかかることとなる<sup>12</sup>。

後者の問題に関しては、著しいソフトウェアの進化とデータベースの充実が、実験研究者の遷移構造モデリングを助け

てくれている。10年程前には、アリル金属のオレフィンやケトンへの付加の六中心遷移状態のような、複数の結合の生成・切断・再編成を含み、かつ自由度の大きな遷移構造をパソコン上の分子モデリングソフトウェアで最適化することは殆ど不可能であった。計算機センターの共有計算機や高価なワークステーションを使って得られた、大量かつ複雑なテキスト形式の計算結果とにらめっこしながら、これらの遷移構造の構造最適化を行わねばならなかった。実験と同じく試行錯誤の繰り返しである。最近のモデリングソフトウェアは、遷移構造を求める構造最適化アルゴリズムの改良に加え、文献などに報告された遷移構造をデータベースとして搭載している。これらの情報を活用することで、より良い初期構造からの遷移構造最適化が出来るようになり効率化に繋がっている。このような遷移構造データベースの構築の試みは各方面でなされ、その一部にはweb上で利用可能なものもある<sup>13</sup>。

計算化学的手法をブラックボックスとして使い、そして得られた計算結果を盲信することは、もちろん正しいことではない。実験値との比較検討の出来ない遷移構造を議論する場合には、特に問題が多いであろう。分子モデリングを行う際には、設定した反応系の化学モデルが正しいかどうか、その電子構造を求めるための理論モデルが適切かどうかを常に検証しながら進める必要がある<sup>14</sup>。その一方で、分子模型からは絶対に得ることが出来ない、不安定分子種の構造や電子状態、相対安定性に関する情報は実験化学者にとって大きな魅力である。今後もパソコンはさらに高速になってゆき、理論手法と計算プログラムは洗練されてゆくであろう。分子モデリングは、実験化学者にとって欠くことの出来ない道具になることに疑いを容れる余地はない。傍らの入門書をめくりめくり、理論の勉強をしながらでも<sup>15</sup>、まずは画面の上で分子構造を組み立てて、試しに計算を走らせてみるべきであろう。



## 注 釈

1. モデリングソフトウェアを用いた計算機化学実験の教科書:  
(a)「計算機化学ガイドブック 3大分子軌道計算プログラムの解説」Tim Clark, 大澤映二ら訳丸善株式会社, 1988年  
(b)「電子構造論による化学の探究 第二版」Foresman and Frisch, 田崎健三訳 ガウシアン社 1998年 (c)「Gaussianプログラムで学ぶ 情報化学・計算化学実験」堀憲次, 山本豪紀 著 丸善株式会社 2006年 (d)「すぐでき

る量子化学計算 ビギナーズマニュアル」平尾公彦監修 武次徹也編 講談社サイエンティフィック 2006年 など

2. 有機反応機構解析の例:「有機量子化学」藤本博ら著、朝倉書店 2001年や季刊化学総説 No. 46「高精度分子設計と新素材開発、機能化学の新展開をめざして」日本化学会編 学会出版センター2000年 など
3. “Carbometalation of Cyclopropene. Ligand- Induced

- Enantioselective Allylzincation” Nakamura, M.; Arai, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1179–1180.
- “Enantioselective, Facially Selective Carbomagnesation of Cyclopropenes” Liu, X.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5600–5601.
  - “Computational Studies on Diastereo- and Enantio-selectivities of Allylmetalation of Cyclopropenone Acetals” Nakamura, M.; Nakamura, E. *Electron. Conf. Heterocycl. Chem.*, [Proc.] (1997), Editor(s): Rzepa, H. S.; Snyder, J. P.; Leach, C. Publisher: Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
  - 例えば Carey “Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism” pp162–166.
  - イミンの不斉アリル化: “Enantioselective Allylzincation of Cyclic Aldimines in the Presence of Anionic Bis-oxazoline Ligand” Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8489–8490.  
ケトンの不斉アリル化: “Enantioselective Addition of Allylzinc Reagent to Alkynyl Ketones” Nakamura, M.; Hirai, A.; Sogi, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5846–5847.
  - (株)エッチ・アイ・ティー(現 HPC システムズ 株式会社、<http://www.hpc.co.jp>) 社製 Pentium 4 静音クラスター計算機(2003年購入)を使用。
  - Gaussian 98, Revision A.11.4, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, N. Rega, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2002.  
Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
  - Weblab™ Viewer Lite 3.2.r, Copyright© 1998 by Molecular Simulation Inc.
  - Spartan を用いた計算では現在の所、同程度の計算能力(≒同価格)のパソコンを用いる場合、Windows 環境の方が Macintosh 環境より高速な計算が可能である(筆者の研究室における比較)。
  - PowerMac G5 quad に Spartan’04 for Macintosh (V1.1.0)\*でメモリー2GB、スクラッチディスク領域 20GB という設定で、図 2 に対応する遷移構造を種々のレベルの計算で求め計算時間を比較した。エネルギーの一点計算に、MNDO 法で 5 秒、HF/3-21G\*レベルの ab initio 計算で 3 分 30 秒、B3LYP/6-31G\*レベルの密度汎関数計算で 26 分 30 秒が必要であった。初期構造によるが遷移構造の最適化には、これらの計算を数十～百回ほど繰り返すのが普通なので、上述の計算環境ではハートリーフォックレベルの計算が実際上利用可能な最高精度と判断できよう。  
\* Wavefunction, Inc. 18401, Von Karman Ave., #370, Irvine CA 92612 USA
  - 例えば文献 1(a) の 19 頁を参照のこと。遷移構造の情報に限らず、広範な量子化学計算の研究成果データベースが“QCLDB II”として自然科学研究機構 計算科学研究センターで公開されている。  
(Web サイト、<http://qcldb2.ims.ac.jp/>)
  - 現在のところ広く用いられている B3LYP/6-31G\*レベルの密度汎関数法計算が反応熱解析にはおいては期待するほど精度の良い結果を与えず、その使用に関して注意を促す論文が報告されている。Grimme, S.; Steinmetz, M.; Korth, M. *J. Org. Chem.*, ASAP Article, Web Release Date: February 8, 2007.
  - 1(b) 付録 A pp. 253–282 や 1(d) など。1(d) では Gaussian や GAMESS といったソフトを使う計算環境のセットアップに関しても詳述がある。



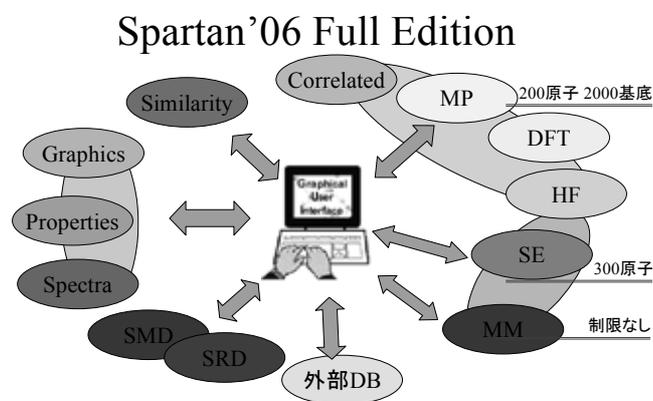
# 分子モデリングソフトウェア “Spartan”の機能紹介

## 0. 序

Spartan という分子モデリングソフトウェアが世の中に出てほぼ 20 年がたとうとしています。実際はその前身である Gaussian 83, 85 という名が示すように、もともとは Gaussian の奇数バージョンに起源をもつものですが、1991 年 Wavefunction, Inc. 設立前後から現在の Spartan という名前を使い始めました。このころから現在までのコンピュータテクノロジーの進歩には目を見張るものがあります。こうした飛躍的な価格性能比の向上によって、一部の専門家のものであった分子モデリングは、爆発的に普及することとなりました。一方ソフトウェアの要件も大きく変わってきました。Spartan 出現以前の黎明期の分子モデリングソフトウェアには、使用者泣かせの内部座標系の記述や複雑な計算結果の出力リストからデータを読み取って理解するなど、使用者にとって計算結果の理解に至るまでに多くの労力を要したのです。

ソフトウェアとしての使いやすさ、分子モデルを構築し、計算し、結果を読み取る。この機能をシンプルなユーザーインターフェイスで実現したのが Spartan です。Unix ワークステーションから Windows/Macintosh のデスクトップ環境に時代は変わりましたが、実験化学者にとって、直感的に使用できるソフトウェアであること、これが Spartan の変わらぬ設計思想であります。

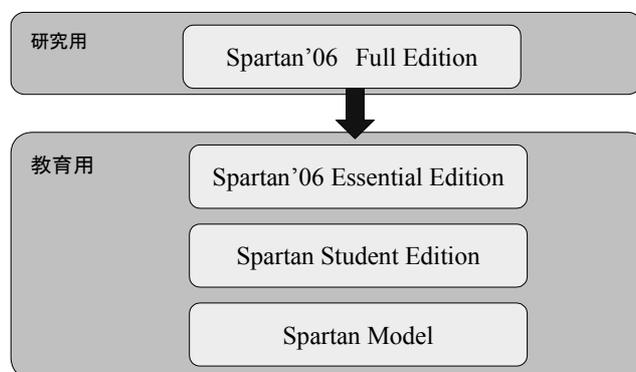
## 1. ラインナップと機能概要



Spartan はデスクトップ環境として Windows と Macintosh の両方をサポートしています。使いやすさを目的に開発されたユーザーインターフェイスを中心に分子力学計算モジュール、半経験的分子軌道法モジュール、Hartree-Fock モジュー

ル、密度汎関数法モジュール、MP2 など電子相関を考慮するモジュールなどの一連の計算エンジン群、各種プロパティを計算するモジュールや IR, NMR, UV/Vis のスペクトル計算モジュール、計算結果を可視化しグラフィックスを生成するモジュールなどのユーティリティ群、そして平衡構造の計算結果や各種プロパティを含む SMD<sup>1)</sup>、遷移構造を含む SRD<sup>2)</sup> などバンドルデータベース群。この一連の機能を搭載した最上位バージョンを Full Edition と称します。

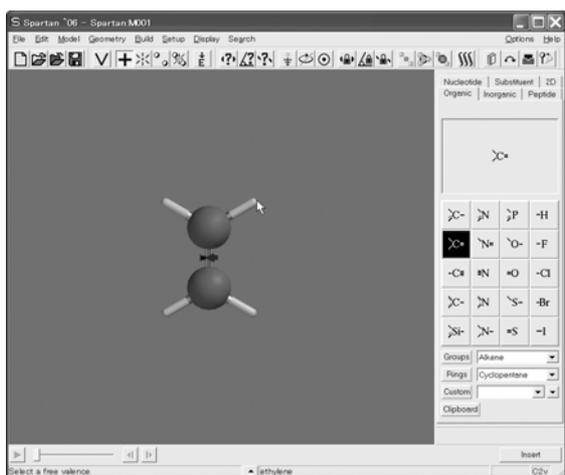
## 製品ラインナップ



Full Edition から密度汎関数法以上の計算エンジンなどを省略したバージョンもあり、こちらは Essential Edition といい、学生実習指導用の廉価版となっています。さらに機能を限定し計算モデルサイズも小さくした Student Edition は、大人数の PC ラボでも使用できるようコストを抑えたバージョンで、エントリーバージョンともいえるものです。このほかに Spartan Model という Spartan のブラウザソフトがあります。この製品では計算、ファイルの保存はできませんが、バンドルされたデータベースや他の Spartan が作成した計算結果を見ることができ、分子構築の一部機能をつけたもので、初学者に分子モデリングを紹介する際に使用できる製品です。

## 2. 使いやすいユーザーインターフェイス

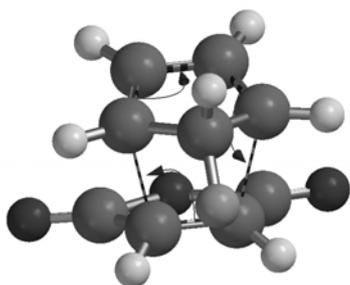
Spartan で分子を構築するのは、プラスチックの分子模型を組むことと非常によく似ています。それは、基本的な部品をパネルから選択して、必要な場所に装着するという操作の繰り返しになります。プラスチックの分子模型と違うのは、部品が足りなくならないということと、ある程度構築して歪みが大きくなったら、分子力学法を使用して構造を整えることができるという点です。これは、Minimize というボタンを押すだけで実行できます。



Spartan の分子構築の例

複雑な形状の分子を作りたいときには、分子模型のように構築していくのは難しい場合もあります。もしも ChemDraw<sup>3)</sup> を既にインストールしている環境であれば、Spartan のパネルの 2D のタブから ChemDraw を呼び出して作画したりファイルを開いて瞬時に 3D 構造に置き換えることができます。また ISIS/Draw<sup>4)</sup> の 2D ファイルで持っている場合には、そのまま Spartan で読み込めば、Spartan の画面の中には 3D 構造を読み込んで表示します。<sup>5)</sup>

分子モデリングでは、平衡構造だけでなく遷移構造を求める場合もあります。一般に化学式で反応を記述する場合、曲がった矢印で電子の移動を表現しますが、Spartan にはこの曲がった矢印で入力する直感的なインターフェイスを装備しています。



フルオリシクロペンタジエンと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応

曲がった矢印で指示された反応は、SRD から検索することで、既知の遷移構造もしくはその類似構造を提供されます。こうして比較的信頼できる初期構造から遷移構造計算をすることで、より早く、容易に遷移構造を得ようという手段を可能としています。



### 注釈

1. Spartan Molecular Database
2. Spartan Reaction Database
3. CambridgeSoft Corporation. 100 CambridgePark Drive Cambridge, MA 02140 USA
4. Elsevier MDL 2440 Camino Ramon, Suite 300 San Ramon, CA 94583 USA
5. MDL SKC ファイルの他、SDF、TGF、SYBYL MOL & MOL2、MacroModel、SMILES 等のファイルフォーマットに対応しています。

# 動く分子を操作する

## 一次世代型分子モデリング時代の到来

独立行政法人理化学研究所  
トポケミカルデザイン研究チーム／次世代ナノパターンニング研究チーム 藤川 茂 紀

### 1. はじめに

分子を扱う実験化学者にとって、分子構造は研究の生命線である。このため3次元の分子構造を直感的に理解しようとする工夫は古くから行われてきた。10年ほど前からデスクトップコンピューターでも実用的な計算ができ、実験研究者にとっても使い勝手のいい分子モデリングソフトが数多く登場したため、より直感的に理解できるようになった。それとともに、分子の電子密度や振動解析、ダイナミクスなどの分子シミュレーションも実験化学者にとって身近になってきた。その反面、シミュレーション技術の高度専門化も進み、実験化学者が片手間にできないレベルのものも多くなってきている。このような状況で、実験化学者にとって身近で役に立つ分子モデリングとは何か？ 我々のアプローチを紹介したい。

### 2. “動く”分子模型との出会い

分子化学者の基本は分子構造で考えることである。分子構造をじっと眺め、頭で想像しながら自分の目的にあう分子構造を設計する。大学の先生の中には、今でも机の上にプラスチックの分子模型が置いてあり、それをじっと眺めているいる想像されている方も多はずである。分子構造を見つめ、そこから何を感じ取れるかが化学者としてのセンスとも言えよう。分子模型がコンピュータースクリーンの中に移っても同じことである。より良いモデリングを行うため、最近では実験化学者でも単純な構造最適化計算や簡単な電子軌道計算くらいは行うようになってきたが、それでも大抵はここで終わる。計算化学ならびにコンピューターパワーの発達した現段階においても、それでよいのであろうか？

筆者は、2000年に理化学研究所の国武豊喜ディレクターが率いるグループに博士研究員として参画した。実験化学者として、である。その当時、実験に行き詰っていたということもあってか、分子シミュレーションに手を出し始めたのもその頃である。そのとき、学生時代からお世話になっていた上江洲一也氏（現 北九州市立大学国際環境工学部助教授）から、いろいろな分子シミュレーション技術を教えていた

いた。上江洲氏は、実験化学者でありつつも早くから分子シミュレーションを研究に取り込まれていた。私にとって上江洲氏は、実験化学と計算化学のバランスが取れた格好の相談相手であった。2002年ごろ、上江洲氏が「バーチャルリアリティ技術を使った分子モデリング」について調査研究を開始され、新物好きの私もその話にすぐに飛びついた。そのようなとき、上江洲氏とともに理化学研究所のスーパーコンピュータールームを見学する機会があった。私もスーパーコンピューターの外観と性能に圧倒され、説明者がいるのを忘れて「うおー」と感動したのを覚えている。それを見て気をよくした説明の方が、戒崎俊一主任研究員が主宰する研究室に我々を連れて行き、そこであるデモプログラムを見せていただいた。それを見たとき、上江洲氏と私はそのコンセプトに驚愕した。それは「分子構造が立体表示され、かつ分子振動している分子を3次元ジョイスティックを使って、自由に近づけたり離したりし、さらに分子にかかる力をそのジョイスティックを通じて感じるができる」プログラムだったのである。あまりにも大きな衝撃を受け、二人で大笑いしながらも、「これは!!!」と思った瞬間であった。そのときに説明してくれた研究員が、現在パートナーとして我々のグループで研究している古石貴裕氏である。早速私は、上司である国武ディレクターにも見せたところ、国武ディレクターも「これは面白い（意味がある）!!」と言われ、忙しいにも関わらず、しばらくそれを楽しまれていたことをよく覚えている。

このとき我々が感じたことは、ただ「おもちゃ的要素として面白い」と思ったのではなく、「動く分子を使ってその力を感じながら動く分子を使ったモデリングできる」という点である。分子模型を扱っていたときは、止まった構造をじっと見ながら頭の中で「ここここが相互作用して……」と想像していた部分が、目の前でリアルに起こっている。まさに「新しい分子モデリングの時代が到来した」と、実感した瞬間でもあった。

### 3. 分子動力学シミュレーション

では、どうやってそのようなモデリングを実現していたのだろう。基本は「分子動力学 (MD) 計算」である。MD 計算

は、二つ原子の間に働く力を非常に短い時間刻みで計算し、その力に応じて原子位置を少し移動してはまた計算、ということをはたすら繰り返す。これを計算したい系内のすべての原子について行うことで、各原子や分子の動きをシミュレートすることができ、さらにある状態での各分子・原子に作用している力を知ることができる。このため MD 計算は、たんぱく質などのフォールディング、液体・固体・気体状態の分子原子の振る舞い、分子集合体のシミュレーション、非共有分子間相互作用のシミュレーション（分子認識など）などの系に適用される。先のデモプログラムは、この MD 計算実行中に、ある特定の分子に任意の力を加えて摂動を与えつつ MD 計算を実行していたのである。これによって、「動いている分子」を使って、「あーでもない、こーでもない」とこれまでどおりの分子モデリングができるわけである。

ちなみに、分子動力学シミュレーションは分子力学（Molecular Mechanics）法などのように分子構造の最安定構造を求めるものではない。強いて言えば系の熱力学的平衡状態をシミュレートしようとするものである。従って MD 計算中は絶対温度 0 度にしない限り、設定温度に従って分子振動し、分子自身も動きまわる。分子モデリングにおいては、確かに分子の最安定構造も必要だが、現実の系では、極低温や固体結晶中でもない限り、分子は動き回っているため、最安定構造だけを考えても仕方の無い場合のほうがむしろ多い。従来の静的な構造から、動的な構造変化を考える。つまり分子のダイナミクスを考慮しながら分子設計することも、実験化学者には必要になってくるのではなかろうか？

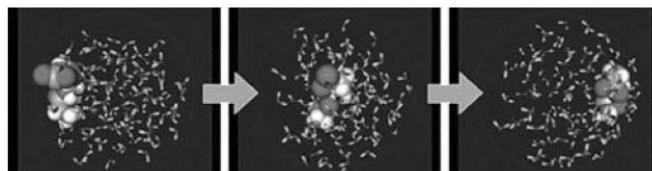
#### 4. eMD<sup>2</sup> (Empowered Molecular Design/Dynamics)

このような背景のもと、2003 年から理化学研究所の産業界連携制度助成金を得て、eMD<sup>2</sup>（エムディースクウェア）の開発がスタートした。正式名称からも推察できるとおり、Molecular Design を MD で empower するというものであり、根本のコンセプトは「リアルに動く分子模型」である。実験化学者がツールとして使いやすいよう、機能もできるだけシンプルで、直感的に操作できるように工夫している。以下に機能を紹介したい。

##### 1) リアルに動く分子模型

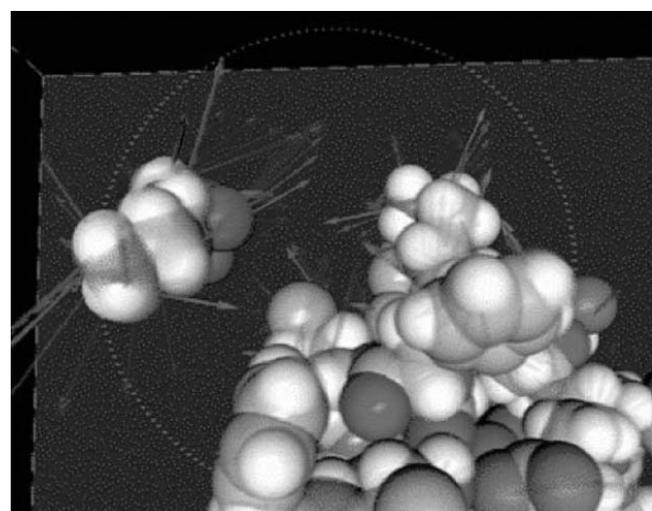
まずは動かしたい分子構造ファイルを読み込む。対応している分子構造ファイル形式は、MDL mol ファイルと PDB ファイルである。これをメニューから読み込み画面に表示する。アミノ酸だけからなるたんぱく質（あるいはオリゴペプチド）は、そのまま実行ボタンを押せば MD シミュレーションが開始される。操作したい分子あるいはその一部の原子を選択し、マウス操作によって分子を動かす。正確に言えば、「選択されている分子あるいは原子に対し、マウス操作量に対応した力を加える」ことになる。原子や分子から見れば、マウ

スを動かした方向に押されることとなる。これによって注目する分子を好きな方向に動かし、その後の振る舞いが一目瞭然に把握できる。分子のダイナミクスをシミュレートしているため、当初予想しなかった挙動も起こりえる。我々が学会等でデモを行っているときも、たんぱく質にある有機低分子を“ぶつける”と、衝突場所によって、いわゆる“Induced fit”のような動きや、たんぱく質表面を低分子がごろごろと転がる場合も見られた。このような動きは、止まっている分子構造をじっと眺めているだけでは、想像することは難しい。



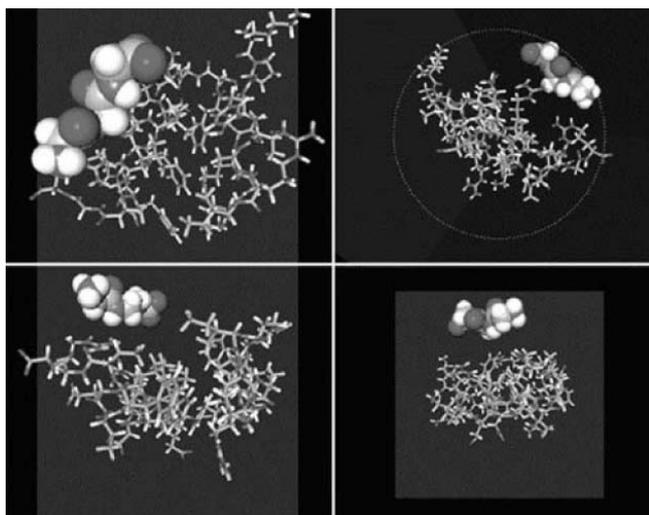
##### 2) 分子間相互作用を実感する

先ほども述べたとおり、MD シミュレーションでは分子（原子）間の相互作用を計算している。我々のモデリングソフトでは各原子に働く力が視覚的に表示されるため、相互作用の程度を「実感」しやすくなっている。当然それらの力は刻々と変化するが、これが可視化されることで、これまでと違ったインスピレーションが触発され、分子デザインの新しい視点を得られることが期待される。ある分子を他の分子に近づけたときに働く引力・斥力、そしてそれらの大きさを直感的に把握できる機能によって、ただ動く分子を操作するというだけでなく、分子操作に伴う分子挙動を体感しながら定性的に解釈できる。



### 3) ユーザーフレンドリーなモデリングを可能とする 4 面ビューイング

分子は 3 次元構造であり、それらが 3 次元空間の中に配置されている。一般的な分子ソフトでは、ある一方向から見た状態が表示されるが、空間把握に長けた人で無い限り、分子位置や分子操作に伴う空間的な動きの度合いを直感的に把握することは難しい。これに対しこのソフトでは、4 面ビュー（上面・正面・側面・指定面）機能を実装し、空間的な配置状況が正確かつ容易に把握できるようになっている。この 4 面ビューイング機能は MD 計算実行中にも利用できる。



### 4) 数原子から数万原子まで対応可能な高いスケーラビリティ

昨今の PC 性能の劇的な向上によって、数百から千原子程度までは、通常のデスクトップでもシミュレーションが可能となってきた。しかしながら、さらに多くの原子が存在する場合（例えば、水溶液中のタンパク質シミュレーションなど）は、すぐに数万原子のシミュレーションとなり、強力な計算能力が必要になる。eMD<sup>2</sup> は、理化学研究所で開発された超高速 MD 計算用の PC 拡張ボード MDGRAPE-3 と連携できるように設計されている。MDGRAPE-3 をデスクトップ PC に搭載することで、計算スピードが数 10 倍から 100 倍程度向上する。これによって、より現実に近いサイズ・状態での MD シミュレーションが可能となり、リアルな分子モデリングとなる。これと同等の性能を有する PC クラスタを構築した場合と比較すると、コストとスペース、そしてメンテナンス性のどれをとっても、eMD<sup>2</sup> と MDGRAPE-3 を組み合わせた本分子モデリングシステムが圧倒的に優位である。eMD<sup>2</sup> に高い計算スケーラビリティを持たせることで、単なる分子モデリングツールというだけでなく、圧倒的なパワーも利用可能な、強力な分子動力学計算システムにもなるのである。

## 5. 終わりに

実験化学者が行う実験条件下では、分子は動いているほうが圧倒的に多い。このため、動的な挙動を取扱う分子動力学シミュレーションは格好の計算技法である。この方法に「リアルタイム分子操作」という機能を加えることで、「動く分子を使った新しい分子モデリング」が可能となった。今までプラスチックの分子模型などで行ってきた「静止した」分子ではなく、「動く分子」を使い、「力を感じながら」試行錯誤という次世代の分子モデリングというフェーズになってきたと考えられる。このリアルな分子模型が研究者のよきツールとしてインスピレーションを触発し、新たな分子化学の視点が開けることを期待したい。

なおこの分子モデリングソフトは、インフォグラムの田上氏・吉仲氏・麻生氏、そして理化学研究所の古石氏、戎崎氏、北九州市立大学の上江洲氏、そして私の上司である国武ディレクターの協力によって昨年 4 月にバージョン 1 がリリースされた。私はこの開発のプロジェクトリーダーとして参画させていただいた。

ソフトのデモ版は、以下の URL から入手可能である。チュートリアルを参考にしていただき、一度ご体感いただければと願う。

<http://www.emd2.jp>

今後更なる機能アップを目指してソフトウェアのバージョンアップをし続ける予定である。皆様からの忌憚りの無いご意見をいただければ幸いである。

最後に、上江洲氏の興味をかきたてる大胆なアイデア、そのプロトタイプを具現化していた古石氏の高いプログラミング能力と計算科学者としての実力、奥歯をかみ締め、じっと怒りをこらえながら我々の開発要望に忍耐強く応えてくれた、田上氏、吉仲氏、そしてこれらの開発プロジェクト推進を強力にサポートしてくれた麻生氏、戎崎氏、国武氏にこの場をお借りして深く感謝いたします。



# INFOGRAM



Empowered Molecular Design/Dynamics

## ダイナミック分子モデリングシステム

## “eMD<sup>2</sup>”-Empowered Molecular Design/Dynamics-

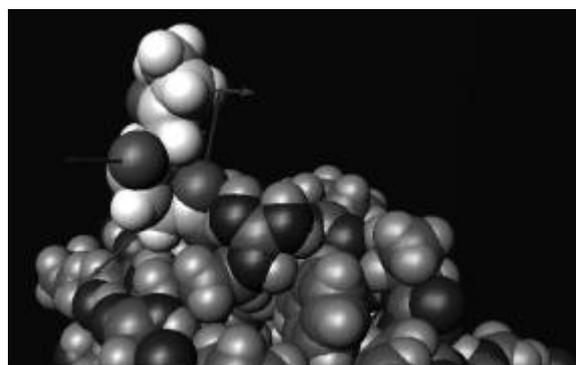
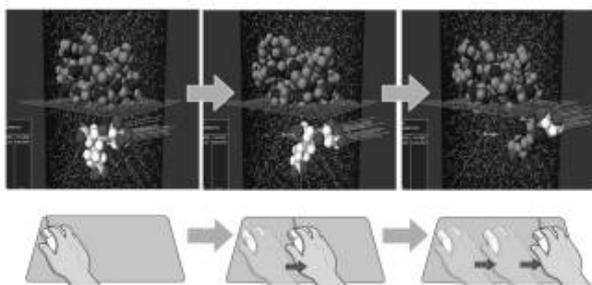
eMD<sup>2</sup> (エムディースクエア) は、分子動力学シミュレーション (MD) 計算と分子操作をリアルタイムに連携させた新しいタイプの分子モデリングソフトです。ユーザーフレンドリーなインターフェイスを通じ、通常のデスクトップコンピュータ上で「分子間相互作用を実感しながら、“動く分子を使った分子モデリング”」が可能となりました。

「よりリアルに、よりパワフルに、そして直感的に。」

これが我々の目指す、分子モデリングソフトの新しいカタチです。

### 動く分子をマニピュレーション

創薬研究において、薬剤分子とターゲットたんぱく質のドッキング (分子フィッティング) シミュレーションは、最適な薬剤分子構造を決めるための重要な研究プロセスです。通常は、結晶構造解析から得られた「静止した」たんぱく質構造を使い、それに対する薬剤分子ドッキングシミュレーションを行います。しかし実際は、たんぱく質も薬剤分子も「動いている分子」です。動く分子を使うことで、コンフォメーション変化などの、よりリアルな「分子の動き」を直感的に把握できます。強力な MD 計算ボードとの組み合わせで、数千以上の原子を含む MD 計算中でも、動いている分子の操作が可能となります。これらの分子操作はすべてリアルタイムに MD 計算に反映されており、ダイナミックな分子マニピュレーションが可能です。



### 超高速 MD 計算

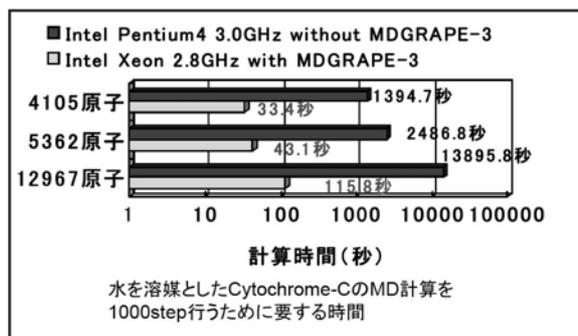
独立行政法人理化学研究所で開発された MDGRAPE-3 は、2 原子間のクーロン相互作用やレナードジョーンズポテンシャルなどを高速に計算する PC 拡張ボードです。これを PC に搭載することで、通常の PC でも強力な分子動力学計算パワーが得られます。

eMD<sup>2</sup> はこのボードとも連携可能であり、大規模な MD 計算も高速に実行できます。eMD<sup>2</sup> と MDGRAPE-3 を連携させた場合、MDGRAPE-3 を使用しなかった場合と比べて、原子数 12,967 個の場合で 154 倍にもなります。

これは 5 ヶ月かかった計算が 1 日で終わることを意味します。

### 分子間相互作用を実感する

MD シミュレーションでは分子 (原子) 間の相互作用が計算されます。動いている分子を操作するだけでなく、その分子間に働く相互作用を「実感」することで、分子モデリングに新しい視点をもたらされます。分子を別の分子に近づけたときに働く引力・斥力、そしてそれらの大きさを直感的に認識することは、これまでの分子モデリングシステムに無い新しい機能です。これにより、単純に動く分子を操作するというだけでなく、分子操作に伴う分子挙動を体感しながら定性的に解釈できます。



分子モデリングシステムのご紹介

～計算化学の応用事例について～

創薬研究や材料開発において、分子シミュレーションは欠かせない研究プロセスとなっています。

当社では、本研究のためのツールとして、ダイナミック分子モデリングシステム「eMD<sup>2</sup>-Empowered Molecular Design/Dynamics-」[開発・製造元：(株)インフォグラム]をご提供しています。(本製品は、独立行政法人理化学研究所と共同開発されたものです)

富士通(株)様のご協力を得まして、昨年、分子モデリングソフト2製品のご紹介セミナーを開催いたしました。

- 1. 「eMD<sup>2</sup> (エムディースクウェア)」 [ (株)インフォグラム ]
- 2. 「BioMedCACHe ActiveSite」 [ 富士通(株) ]

・開会挨拶 和光純薬工業(株) 学術部

・「デスクトップ型 PC で分子の相互作用をキャッチ  
～世界最速計算パワーとリアルタイムマニピュレーションを組み合わせた新しい動力学シミュレーションの可能性～」

北九州市立大学 国際環境工学部 上江洲 一也 氏

・質疑応答

・体験コーナー「eMD<sup>2</sup>」をさわってみよう!!  
(コーヒーブレイク)

・「BioMedCACHe ActiveSite によるドッキングシミュレーションのご紹介」

富士通(株) バイオ IT 事業開発本部 高巢 康秀 氏



・質疑応答

・お楽しみ抽選会「ウワサの“iPOD shuffle”」など豪華グッズをゲットしよう!!

・閉会挨拶 富士通(株) バイオ IT 事業開発本部



## デスクトップ型 PC で分子の相互作用をキャッチ

—世界最速計算パワーとリアルタイムマニピュレーションを組み合わせた新しい分子動力学シミュレーションの可能性—

PC の性能向上と低価格化とともに実験化学者がコンピュータを使って簡単に分子設計できるようになりました。

とりわけ分子間相互作用は、物質の特性を決定する重要なファクターのひとつですが、しかしながら分子間の相互作用を考慮しながらの直感的な分子設計はまだまだ発達段階です。

分子間相互作用は分子動力学計算 (MD 計算) によりシミュレーション可能です。理研では、通常のデスクトップ PC に搭載可能な MD 専用高速計算ボードを開発し、通常の PC の数百倍の能力で高速に MD 計算するシステムと、それを直感的に操作する Windows 版分子モデリングシステムを開発しました。



この組み合わせにより、従来の分子モデリングソフトでは不可能であった新たな分子モデリング法をご紹介します。

- 1) 分子リアルタイムマニピュレーションの必要性 (開発経緯)
- 2) MD とは?
- 3) MD 専用高速計算ボードのご紹介
- 4) 新しい分子モデリングソフト eMD<sup>2</sup> (エムディースクウェア) のご紹介とデモスライド集は、

こちら ⇨ [http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/syn/article/eMD2\\_kaisai.htm](http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/syn/article/eMD2_kaisai.htm)

### 【講師紹介】

北九州市立大学 国際環境工学部 環境化学プロセス工学科 助教授 上江洲 一也 氏

平成 4 年 東京大学大学院 工学系研究科 博士課程単位取得満期退学。同年 7 月 工学博士号 (東京大学) を取得。  
東燃化学株、九州大学工学部助手、Heidelberg 大学留学などを経て、平成 13 年 4 月より現職。

## BioMedCACHe ActiveSite によるドッキングシミュレーション

ドッキングシミュレーションは、新薬の候補を発見するために創薬研究分野で行われるコンピュータを使った解析手法であり、殆どの製薬企業において活用されています。

病気は、ヒトの生理機能異常や病原菌の介在が原因とされています。これには、何らかのタンパク質が関係しており、機能異常を正常に戻すタンパク質とピッタリはまる化合物を探す手段として、ドッキングシミュレーションが一般的におこなわれています。そのためには、原子レベルで見たタンパク質の 3 次元構造を表示し、薬が入る可能性のある隙間を探し、その結合状態を評価するシステムが必要です。

このようなシステムは、数年前まで高価で使いにくい Unix システムが一般的でした。しかしながら、近年のパソコンの性能向上とソフトウェア開発技術の進歩により Windows ベースの使い易いツールが実用的になってきました。そこで、富士通は、巨大分子 (タンパク質など) の計算が Windows パソコン上で可能な BioMedCACHe シリーズを開発しました。

実際のドッキングシミュレーションにおいては、以下のような前処理が簡単にできる機能や手順が必要です。



- ・ 不完全な蛋白質情報の補正や結合情報の追加
- ・ バインディング領域の設定とグリッド間隔の指定
- ・ ドッキング評価関数の設定

今回は、BioMedCACHe ActiveSite が持つタンパク質を扱う為の 3 つのウィンドウを利用しながら、実際のドッキングシミュレーション手順をご紹介します。

スライド集は、

こちら ⇨ [http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/syn/article/eMD2\\_kaisai.htm](http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/syn/article/eMD2_kaisai.htm)

### 【講師紹介】

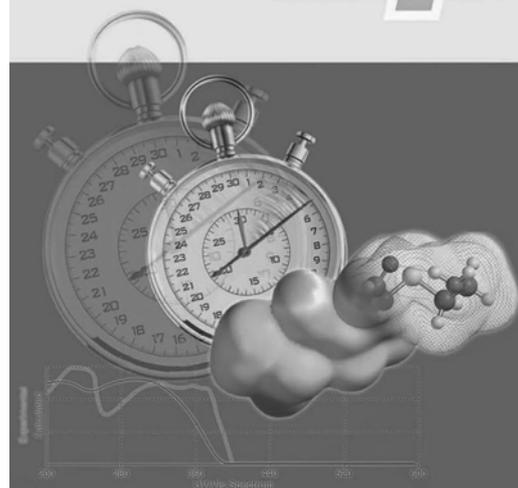
富士通株 バイオ IT 事業開発本部 バイオソフトウェアプロジェクト 高巢 康秀 氏

米国法人 WAVEFUNCTION, INC. 日本支店

分子モデリングソフトウェア

# Spartan

'06 For Windows



分子のモデル構築、量子化学計算、そして結果の可視化。一連の作業をシームレスな GUI で実現する。それが Spartan です。分子力場から半経験的分子軌道、非経験的分子軌道など一連の計算エンジンを全て搭載。中低分子の構造は事前に計算された SMD (Spartan Molecular Database) が、そして遷移構造は SRD (Spartan Reaction Database) がサポート、CSD や NIST PDB など有用な外部データベースとも連携が取れ 2D スケッチの定番ソフトウェア ChemDraw と連携が取れています。実験の合間に PC でも計算機実験。これがこれからのスタイルです。

## ～研究に、教育につかえる分子モデリングソフトウェア～

### Spartan



Spartan'06 Full Edition  
Spartan'06 Essential Edition  
Spartan Student  
Spartan Student  
Physical Chemistry Edition  
Spartan Model

分子モデリングソフトウェア Spartan シリーズのフラッグシップモデル。使いやすい GUI から分子力場 (MM)、半経験的分子軌道法 (SE)、Hartree-Fock 分子軌道法 (HF)、密度汎関数法 (DFT) までの計算と可視化されたオブジェクトを作成。

### Odyssey



Odyssey Instructor's Edition  
Odyssey Student Edition

分子動力学法 (MD) を内蔵した授業・実習用コンテンツライブラリ。HTML で記述されたテキストに沿って、MD シミュレーションをしながら分子原子のふるまいを体験。分子構築も可能。

### Trident



ドラッグデザインのための分子の類似性解析を行う。化学特性ディスクリプター (CFD) で分子の化学特性を表現し 3 次元的な配置の類似性を分子同士やファーマコフォアと分子で重ねあわせる機能を装備。分子軌道計算は SE、HF レベルを内蔵。

パワフルなだけじゃない、つかいやすさがある。

本文に収載しております試薬は試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医療品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。価格はすべて希望納入価格であり、消費税等が含まれておりません。

## 和光純薬工業株式会社

本社 ☎540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 ☎(06) 6203-1788 (学術部)  
支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03) 3270-8243 (学術部)  
●九州営業所 ☎(092) 622-1005 (代) ●横浜営業所 ☎(045) 476-2061 (代)  
●東海営業所 ☎(052) 772-0788 (代) ●筑波営業所 ☎(029) 858-2278 (代)  
●東北営業所 ☎(022) 222-3072 (代) ●北海道営業所 ☎(011) 271-0285 (代)  
●中国営業所 ☎(082) 285-6381 (代)

フリーダイヤル 0120-052-099 フリーファックス 0120-052-806

■ご意見・お問い合わせ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail : org@wako-chem.co.jp まで

Wako Chemicals USA, Inc.

http://www.wakousa.com

● Head Office (Richmond, VA)

Tel: 1-804-714-1920

● Los Angeles Sales Office

Tel: 1-949-679-1700

● Boston Sales Office

Tel: 1-617-354-6773

Wako Chemicals GmbH

European Office

http://www.wako-chemicals.de

Tel: 49-2131-311-0

URL : http://www.wako-chem.co.jp

07.305学01H