



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Image-Based Machine Learning Systems for Predicting Solid Mixture Ratios and Application to Analysis of Solid-State Reactions [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	白倉, 逸人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第16380号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94884
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIRAKURA_Hayato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 白倉 逸人

学 位 論 文 題 名

Development of Image-Based Machine Learning Systems for Predicting Solid Mixture Ratios and Application to Analysis of Solid-State Reactions
(画像機械学習による混合比予測システムの開発と固相反応分析への応用)

化学研究において、対象物質の存在や特性を知るための方法として分析は不可欠である。それらの分析は主に化学反応収率や濃度など、目的物質の化学量論比を調べるのが基本である。しかし大量サンプルのスクリーニングを行う場合、機器分析で毎回正確な値を取得するよりも、およそその分析値を迅速に知る方が有用性が高い場合がある。迅速な分析手段の1つとして分子センサーが活用されている。分子センサーは化学反応に伴う発光などの視覚的变化を通じて、特定の化学種の存在やその性質を肉眼で検出できる。一方、所属研究室では、任意の鎖長で単離でき様々な機能性分子へと変換可能な脂肪族ポリケトン化合物の合成を報告している。ジケトン部位はヒドラジンとの縮合反応によりイソピラゾール環へと変換できる。イソピラゾール構造は π 共役系と、金属イオンに対する錯体形成能力を併せ持つため、微量金属イオンの存在を錯形成に伴う発色変化として検出可能な分子イオンセンサーへの応用が期待できる。

しかし、合成した分子センサーの金属イオン配位前後の見た目の変化は、必ずしも肉眼で判別容易になるとは限らない。変化の視認性を改良するために分子構造を変更すると、分子本来の特徴や利点が失われてしまう可能性がある。そこで著者は、見た目の変化を肉眼の代わりに画像ベースの機械学習で識別することにより、分子構造を変えることなく性能を向上できる可能性があると考えた。機械学習では複雑なパラメーター同士の関係性を構築することで様々な予測を達成している。機械学習は画像データを分析対象にすることもでき、人間の目では識別困難な変化に対しても視覚的情報を元に識別できる可能性がある。

本研究では、試料画像と、混合比や反応収率などの分析値の関係性を画像ベース機械学習システムで構築し、迅速な化合物分析および分子センサー性能向上手段としての応用を試みた。単純な2成分混合試料の成分比予測から検討を開始し、結晶多形や鏡像異性体比などの化合物混合比予測、化学反応収率予測等を試み、分子センサーへの適用を目指した。

本論文は5章から構成されている。第1章では研究背景として、化学研究における分析手段としての分子センサーの利便性、イソピラゾール化合物の合成と機能性材料への展開、および化学研究における機械学習への応用例を示し、本研究の意義について述べた。

第2章では、イソピラゾール金属イオンセンサーの合成および評価を行い、見た目の変化と金属イオン検出を関連付け、更なる性能向上を目指し画像機械学習システムのアイデアを着想した。微量金属イオンセンサーとしては金属イオン配位点と蛍光発光団が π 共役を介して連結された化合物が、金属配位に伴う発色挙動を変化させる目的で多く使用されている。イソピラゾール骨格に蛍光部位であるホウ素原子と、金属イオンキレート部位であるピリジン配位子を π 共役系に組み込んだ BF_2 錯体を合成した。この BF_2 錯体の黄緑色の蛍光発光は、 Zn^{2+} イオンの存在下で黄色に変化し、 Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} イオン存在下では消光が確認された。固体状態では数 μg の金属イオンに対しても同様の発光変化が確認された。この結果からイソピラゾール BF_2 錯体はある程度の金属イオン検出性能を示すことが確認されたが、発光変化による定量的な識別は困難であった。更なる性能向上を示すために、見た目の違いを金属イオンの定量化に繋げる画像機械学習システムへの着想に至った。

第3章では、前述の金属イオンセンサー性能向上手段としての画像ベース機械学習の応用を目指し、化合物の見た目と分析値の関係性を予測可能か検討した。最初に結晶の形状や大きさなどの見た目が互いに異なる市販の砂糖（スクロース）・食塩（ NaCl ）重量混合比の予測を行った。混合試料画像とその砂糖・食塩比率を紐付けして機械学習システムを構築した。最適化の結果、試料画像300枚から構築された機械学習モデルによって、試料画像100枚の重量混合比を平均絶対誤差3.9%で予測できた。この予測は100枚当たり約1分で迅速に行うことができる。本システムは携帯カメラで撮影した画像やweb上のプログラムを用い、場所に依存しない予測手法として利用できる。さらに、最適化された機械学習システムを肉眼による識別や機器分析がより困難な系に使用した。同一化合物だが結

晶構造が異なる結晶多形として α -/ γ -グリシンを予測対象としたところ、砂糖・食塩と同手法で構築した機械学習モデルにより多形比を 4.0% の平均絶対誤差で予測できた。肉眼では結晶の識別が困難な L-/D-酒石酸のエナンチオマー比予測や、多成分系に対する目的化合物の存在比予測にも成功した。さらに、反応後の試料画像と ^1H NMR 収率をインプットすることで、*p*-アミノサリチル酸の固体脱炭酸反応に対する *m*-アミノフェノール収率予測を平均絶対誤差 5.7% で達成した。収率のリアルタイム予測や、携帯カメラで撮影した連続動画を用いた効率的な収率予測モデル構築にも成功した。

第 4 章では、機械学習システムの化学研究への応用として、(*R*)-および (*S*)-1,1'-ビナフチルのエナンチオマーの判定を試みた。この目標に対しては 2 通りの実験手法で試みた。最初にベンゼン溶液をガラス板に滴下し自然乾燥させた固体画像を用いた。次にアセトン溶液をエバポレーターで減圧乾燥させた固体画像を用いた。いずれの方法も 1,1'-ビナフチルのエナンチオマー比を平均絶対誤差 10% 未満の精度で予測できた。さらに、第 2 章で開発した金属イオンセンサーに対して画像機械学習システムによる識別能力向上を試みた。構築されたモデルは 0.35 μg 以上の Zn^{2+} イオンの存在を定量的に予測することに成功した。

以上の結果を元に、第 5 章では本博士論文の総括および将来展望を示した。これらの実験結果は、従来定量化が困難であった固体化合物の視覚的情報を、画像機械学習を通じて客観的な分析方法として活用するものである。非破壊的な高精度分析が困難なペロブスカイト型酸水素化物に対しても、ヒドリド含有量の反応モニタリング・制御に成功している。実験ロボットの活用による機械学習システム構築の効率化も期待される。本研究はさまざまな化学研究の効率化と進歩につながる分析ツールとして、画像ベース機械学習の可能性を示すものと言える。