

産学協同を基にした分析機器の誕生



保田和雄， 塚田勝男 編

これは日立製作所と大学，研究所との産学協同の話であり，世界に羽ばたいた製品の物語である。牧野勇夫という天才がいた。豪胆な男であると同時に，一方では部下の才能をよく見抜き，それを生かす天賦の才能があり，人望が厚かった。戦後，何をすべきかともがき苦しんでいたとき，牧野は光学の応用機器に注目し，これを軸にして分析機器の事業を展開させた。当時の日本の光学，分析機器は欧米とは比較にもならないくらいに遅れていた。このような時に東京大学の平井秀松先生から手作りの電気泳動のティセリウスの装置をみせられ，商品にしてはと問いかけられた。Yes と答えた。これが日立の光学装置の第一歩であり，産学協同による機器開発の始めだった。一方，研究としては笠井 完一・只野文哉による電子顕微鏡，神原豊三による質量分析があった。牧野はこれらもすべて事業化したことは言うまでもない。

1 光 分 析

1.1 分光光度計

1948年に Beckman 社の分光光度計が輸入され，研究者一同羨望の目で見ている。幸い 1961年頃に分析機器に対する新しい概念が誕生した。曰く“高級な装置のキーになる点のみを残し，低価格の日常分析用の装置を作る”という哲学がこれの一つだった。これを基にして，赤松貫之のチームが複光束でありながら単光束の分光光度計なみの価格の 124 形分光光度計を開発した。この少し前に技術提携をしていた Perkin-Elmer (PE) 社は，日立が分光光度計のアクセサリを数多く持っていることに目をつけ，これを生かす分光光度計の開発を提案した。今までの日本にはない発想だった。佐藤 繁が中心になって 139 形分光光度計の開発を進めた。一方，臨床検査室での光度計の使い方を観察すると，一人が声をあげて測定値を読み上げる，もう一人がそれを記録する。なぜ二人も人が必要なのかに疑問をもった古渡賢助は今までとは逆の発想をして，試料室を左に置き試料は左手で操作し，右手で記録がとれるようにした。そして，吸光度 1.5 まで検量線の直線性が得られる 101 形分光光度計を完成した。これらの三機種は遅れていた日本の分析機器を世界のトップレベルに押し上げ，世界中で広く

Movement and Dawn of Development in Analytical Instruments at Hitachi Ltd.

用いられた。今でも世界中に多くのファンがいる。

1.2 回折格子

この分光光度計の基本になる回折格子や光学系は，東京教育大学の瀬谷正男，浪岡 武先生のご指導，共同研究によって完成されたものである。特筆すべきことは，米国 MIT に留学中だった山田弥彦先生を中央研究所に迎え，ルーリングエンジンを作ったことである。後継者である原田達男はこれを発展させ，凹面，収差補正凹面，不等間隔溝平面回折格子などを開発した。これら一連の開発によって，20 年の遅れを一気に取り戻したといっても過言ではない。

1.3 原子吸光光度計

1960 年に東京教育大学の大八木義彦先生が詳細は分からないが atomic absorption という分析法があると教えて下さった。いろいろ議論をしてみると共鳴吸収であることが分かった。しかし，装置概念の大略は推測できたが，詳細な点はわからなかった。島津備愛—保田和雄が装置を開発するために理論解析を行い，原子吸光の検量線は直線にならないという結論にこぎ着けた。それならば分光光度計のような物理測光ではなく化学測定に特化し，測定値は吸光度のみにした。さらに近接線の問題も言われているような重大な問題でないことも分かった。これによって分光器は高性能の必要性がないことが分かり，low cost engineering の可能性が把握できた。この頃，名古屋大学の武内次夫先生は原子吸光分析法の先を見通され“この分析法は一般化する，100 万円を切る装置にするべきである”とのコメントを下された。これに答えるべく常識を逸脱する発想をして，性能は同じで常識の二分の一弱の価格の 207 形原子吸光光度計を開発した。商品は研究用の装置とは異なり使い勝手が求められる。バーナーから耳障りな音がしていたので，商品として受け入れられるものではなかった。苦し紛れに東京大学の田村正平先生に相談すると，“これと同じものを作れ”とのご指示でこの難局を乗り切った。装置のキーである光源の中空陰極ランプ用の陰極材料は常識では考えられないような合金だった。このとんでもない案を日立研究所の竹内久祐は理解し，製品を完成した。この電極を開発したのは世界で 3 名しかいなかった。これが国籍は異なるがすべて日本人だった。しかしすべてが順調に進んだわけではない。大阪府立大学の武者宗一郎先生には dynamic range が 0 から 0.6 Abs. では狭すぎると指摘されたが，当時としては解決策が見いだせなかった。

しかし，この原子吸光分析法は一般化され，公害分析に広く応用された。イタイイタイ病が解明され，水俣病の水銀分析にも寄与した。

1.4 ゼーマン原子吸光光度計

UC at Berkeley に保田の友人である Prof. T. Hadeishi という物理学者がいた。1971 年頃に水銀の分析装置を試作していた。話を聞いてみると面白い。ただ，光源に水銀の同位元素を使用しているのが気になったが，感度を少し犠牲にすれば同位元素を使わなくてもなんとかなりそうな予感があった。これに先立って，同教授は他社にも話していたが，同位元素を使い，さらにできるかどうか分からない EDL ランプを開発しなければなら

らないのでは、商品化は難しいと判断していた。1970年代の中頃、大石公之助-小泉英明はゼーマン原子吸光光度計の開発を命じられた。そうして同位元素を使用しない方法の可能性を調べた。ゼーマン原子吸光には二つの方式があったが、そのうちの一つで商品化の可能性の高い、試料の原子蒸気^{アトム}に磁場を架ける方式を考え、こうすることによって光源には今までのランプを用いることができた。さらに高温炉またはフレームに磁場を架ける方法を採用した。このとき、原子吸光光度計のシリーズ化という動きがあったので、その尻馬に乗せて無断でこれの開発を進めた。新しい原理でもあったので、小泉には装置開発と理論解析の両方を同時に進めさせた。この少し前、会社は彼を1年間 Prof. T. Hadeishi の元へ留学させた。そのわずか1年で彼は論文10報弱、招待講演2件をこなしていた。野口英世が米国に渡り有給の助手の地位を得るために月に2報の報文を出したが、これに次ぐぐらいの頑張りだったであろう。開発の方針は確立したが、企業の業務形態にはいろいろな制限があり、大学のように行かない。このような中で小泉は夜の2時、3時まで頑張り、また言うに言われない困難を乗り越え、光源に同位元素を用いない製品を開発した。

このゼーマン原子吸光光度計の開発により、原子吸光分析の正しい複光束の装置が完成した。そして低い吸光度の測定が可能になった。さらに試料から出る煙の影響をほとんど受けなかった、生体試料などの分析が容易になった。Montreal 大学付属小児病院^{てんかん}の Dr. Y. Tanaka は血中の Mn 濃度が低くなると、ひきつけや癲癇の引き金になることをゼーマン原子吸光光度法で発見した。さらにフレーム法では通常使用できない、ベンゼンなどの煙の発生する溶媒でも使用可能になった。これによって溶媒抽出の条件が広がった。このほか、今までの常識では考えられなかった多燃料性フレームの使用が可能になったので、フレームの適用の範囲が広がり、化学干渉の考え方も変えさせた。

Pittsburg 会議で antiquity museum の設立の案がでたとき、日本の独自なものとしてゼーマン原子吸光光度計、回折格子、浜松ホトニクス^{光子}の光電子増倍管が選ばれた。

1・5 二波長分光光度計

1965年頃に生化学の研究者に会うと、いつも“Chance machine”という言葉^{チャンスマシン}を口にしていた。彼らが目的とするものは、懸濁物質の内部に存在するものの測定だった。Prof. B. Chance は自作の二波長測光光度計を用いていた。市販装置がなかったので、他の研究者は羨望の思いで一杯だった。この頃、米国に留学^{留学}していて名古屋大学に赴任される古谷雅樹先生から、二波長光度計を作ってもらえないかとの話があった。そうして、装置の詳細は名古屋大学の^{大西 勲}先生に聞いてほしいとのことだった。今になって言えることだが、二波長測光には応用面の違いで二つの流れがあった。これが混線して、大西先生は植物分野の測定ではなく、懸濁物質を測定する Chance machine を前提に製品概念を話をされていた。これを基にして大石公之助は試作装置を開発した。古谷先生は装置を一見するなり、意図したもの^{意図}とあまりにも違っているのに驚かれた。日立の連中は話の相違にあっけにとられた。ともかく実験をすることにした。先生は細かく刻んだカリフラワーをキューベツに

入れ、これを測定しろと言われる。吸光測定では透明な試料が常識だった我々には驚く以外何もなかった。工場長だった牧野も部長会議よりこちらが大切だと話し、この実験を見ていた。改めて本川 忠を中心にして 356 形二波長光度計の開発に着手した。対象とする試料は“もやし”そのもの、あるいはパンイーストを水に濃く分散したような濁ったものだった。当然のこととして、試料光学系は今までの分光光度計とは異なり、情報を持つ散乱光をできる限りたくさん取り込む光学系にした。さらにノイズレベルを1桁^{けた}下げた必要に迫られた。これは大変なことで、光源ランプのフィラメントの揺らぎ、光学系の中にある空気^{空気}の揺らぎ、装置の歪み、電気回路の10倍の安定度など今までにない未踏の技術^{技術}を乗り切らねばならなかった。大石公之助が光学系を、猪俣 博が回路を担当し完成させた。このプロジェクトで驚くべきことは、一番年の若い本川をリーダーにし、先輩の二人をその下に入れたことである。二人とも文句を言わず、目的に向かって持てる力を最大限に発揮した。後に両名とも昇進し、猪俣は計測器のトップにまでなったが、その包容力のなさ^{なさ}せるわざであろう。また古谷正樹、大西 勲先生との共同研究がなかったら、この装置は日の目を見ることはなかったであろう。

これは Dr. B. Chance の研究所で高い評価を受け、世界中で広く用いられた。さらに、この二波長測光の技術は、形を変えていろいろな分野に応用されている。

1・6 分光蛍光光度計

National Institute Health の Dr. R. Bowman のモノクロメーターと分光写真機を組み合わせた試作品を基にして、米国の Aminco 社は Aminco-Bowman という名の（励起光）分光-蛍光（分光）光度計を製品化した。これを国産製品にすべく、大西 靖らは考えられないハードルに苦勞した。その一つが感度をどこまでにすればよいかという物指しのない所への挑戦である。もちろん、Aminco-Bowman の装置と同じであればよいという考えもあったが、目標にするには首を傾げざるを得なかった。光学設計の当然のこととして、光源の変動を補正するためにモニター用の検知器を採用する、明るくて、かつ分解能も高い高性能のモノクロメーターの開発などいろいろな手を打つたが、これならばどのような実験にも適応できるという決め手がなかった。幸い水の Raman スペクトルが充分な感度で、かつ分解能もよく測定できた。ある種の蛍光試料では光飽和の現象が見られたので、感度はこれで充分だと判断した。これが MPF-2 形分光蛍光光度計である。この装置は、日立で始めて PE 社へ技術移管させることができたものである。

これの汎用機として励起光分光/蛍光分光のキー技術のみを生かした 203 形分光蛍光光度計を橋本 汎は製品化した。MPF-2 形と使用分野が相違したので、モノクロメーターをどこまで明るくできるかという問題に焦点を置いた。 $F=2$ までは可能との見通しを得たが $F=3$ で製品にした。この装置は主として生化学分野に使われた。

Dr. R. Bowman は保田の先生でもあったのでいろいろ話^話ができた。そのとき、Aminco-Bowman 形の光学系は完全ではない、石英セルも同様である、さらに進んだことを考えよと言われた。この後は、野上太郎がこれらの製品を受け継ぎ四面回

折格子を用い、さらに測定試料が少量ですむ光束が横型の製品を完成させた。しかし、セルの問題はいまだ残された問題である。

2 アミノ酸分析計

1958年、液体クロマトグラフ（LC）の自動化というテーマで文部省科学研究費を受けた京都大学の波多野博行先生は、装置の試作を引き受けてくれるメーカーを探していた。結局、日立がこの試作を引き受けることになり、これが日立におけるLCの始まりで、後のアミノ酸分析計を手がける糸口となった。この装置は、当時生化学の実験で用いられていたカラムクロマトグラフィーの手作業操作を自動化するというものだった。検出器には自記分光光度計を用い、ポストカラム誘導体化機能を備えていて、酵素の分離に加えその活性も同時に記録できるもので、1960年にKLF-1形液体クロマトグラフとして完成した。

一方海外では、1958年、米国ロックフェラー研究所のMoore教授らによりアミノ酸の自動分析法が発表され、それを基にほとんどなくしてBeckman社がこれを製品化し、日本にも輸入され始めた。牧野は、KLF-1形が完成すると直ちに波多野先生の指導のもとにアミノ酸分析計の開発を着手させ、1962年、国産初のアミノ酸分析計KLA-2形を発売した。装置の性能を左右する重要なコンポーネントの一つは、カラムに溶離液を送るポンプで、低流量で安定した送液ができる性能を必要とした。海外を含め、市販のポンプを検討したが、長時間にわたる流量変動の小さい送液精度はなかなか得られなかった。そこで、吉田 霞はシリンダー型ポンプの吸入弁と吐出弁の開閉をカムで制御することにより気泡にも強く、長時間安定な送液のできるポンプを考案した。後に、シリンダーを二つに増やし、これを直列につなぎ、弁の切り替えにより、脈流のより少ない新しい方式のポンプへと改良した。もう一つの大きな課題は、アミノ酸を分離するカラムに充填する陽イオン交換樹脂の開発だった。工業用の粒径の粗いものはあったが、数十ミクロンで粒径^{そろ}の揃った、交換容量のばらつきの小さいものは国内では入手できなかった。当初は米国からの輸入品を用いていたが、ロット差や品質の点で問題があった。そこで、三菱化成（現三菱化学）中央研究所に製造を依頼し、性能評価は主に日立で担当することで開発を進めた。試行錯誤と改良を重ねた結果、ついに粒度分布が狭く、分離に最適な架橋度を持ち、交換容量の一定した充填剤が完成できた。当時、このイオン交換樹脂は白金よりも高価ということで三菱化成社内で評判になったという。その後、日立のアミノ酸分析計が順調に歩めたのは、一つにはこの充填剤とその改良の積み重ねであったと言える。

アミノ酸分析計は、それまで日立が経験していたようなハードウェア主体の装置と異なり、アミノ酸を分離するイオン交換樹脂、そのカラムへの充填法、溶離液やニンヒドリン試薬の組成の検討、調製、分離条件の確立など、未経験のことだらけであった。このため、波多野先生はじめ、京都大学から幾人もの先生が、入れ替わり立ち替わり工場に詰めての指導が続いた。時には一か月以上も滞在して実験されたこともあった。

KLA-2形は、20種のアミノ酸を分析するのに22時間を要した。試料の注入はカラムのキャブを外し、ピペットで添加す

るなど、まだ手作業に頼るところも多かった。納入し、据え付けをするのに当初は半月を要した。その後、分析時間の短縮と自動化を進め、1966年、冷却機能付きのオートサンプラー、ピーク面積を計算するインテグレーターを備えた自動アミノ酸分析計KLA-3B形を製品化した。この製品は米国、ソ連、欧州などから引き合いが多く、輸出の花形となった。

分析の対象がタンパク質のアミノ酸から、尿、血清へと広がるにつれ、分析時間の更なる短縮が次の課題となったが、古典的なクロマトグラフィーでは限界があった。1970年代に生まれたHPLCは、分析時間は長いものというLCの概念を一変させた。充填剤を数ミクロンに微粒子化し、高圧力で送液することにより分析時間を短縮するHPLCの手法を採用した検討が始まった。キー技術は粒径5ミクロンのイオン交換樹脂と、これを用いた分離技術であった。イオン交換樹脂の開発は引き続き三菱化成に依頼し、日立研究所の藤田一紀らが分離技術の確立に当たった。20種のアミノ酸の分析時間が1時間を切るめどがたつと、直ちにプロジェクトを発足させ、1977年、835形高速アミノ酸分析計を製品化した。折りしも835形の試作が最終段階に入った1977年4月、ニュージーランド沖でネッシーなる怪獣が引き上げられ、プレシオサウルス（首長竜）ではないかと話題となった。当時はまだDNA鑑定がない頃であり、この怪獣の正体を突きとめるのにアミノ酸分析をはじめとする化学分析が行われた。まだ試作中の835形が当時国内で最も高速で分析できる装置ということで、東京大学今堀和友研究室と新聞社から、怪獣の髭の加水分解試料が工場へ持ち込まれた。プロジェクトリーダーの鷹野重威が中心となって、東京大学の鈴木紘一先生とともに分析に当たった。そのアミノ酸組成から、怪獣は「さめのひれに似る」との結論に至り、この件は落着したが、全国紙の一面を飾る話題性にも恵まれ、この装置は順調な船出をすることができた。

アミノ酸分析計は、ハードウェアのみならず、試薬、アプリケーション技術が重要な要素を占める最初の製品となった。以降の応用技術と一体となった製品開発の土壌作りの始まりとなったと言ってよからう。牧野がKLF-1形が完成するや、直ちに化学的要素の多いアミノ酸分析計の開発を決断したのは、既にその先の生化学分野への展開を見据えていたからである。

3 臨床用生化学自動分析装置

当時世界を制覇していたTechnicon社の製品内容をよく見ると、本質は用手法を自動化したものであった。機器分析の観点から見るとなんと理解に苦しむ男がいた。東京大学の斉藤正行先生の所に伺い、Techniconの装置に代わる新しい概念を構築すべく議論を重ねた。繰り返し議論を重ね、最後にone cup-one reagentという概念に到達した。一つの容器で反応もさせ、測定も行う。血液から血清をとり、除蛋白/試薬添加の操作を1ステップにすることだった。そうしてこの分野の第一人者だった虎ノ門病院の北村正仕先生のご指導を仰ぎ、共同研究を進めた。装置としては1) 除タンパクしない、2) Multi-channelsにする、3) 反応時間は最大37分にするという当時としては突拍子もない案だった。誰に相談してもまともな返事をしてくれなかったが、北村先生との共同研究に賭けた。書き上げた図面を牧野に見せた。Technicon社の装置を頭

に描いていた牧野は、化学の匂いのない機械そのものではないかと言った。このとき、牧野は化学屋の保田では縛められないと考え、からくりの名人である吉田 霞への人事変更を考えた。これは管理者として当然のことである。さらに問題だったのは、日立に生化学の研究者がいなかったことだった。分析機器は物理から化学へ進転し、次は生化学に展開しようとしている時だった。生化学のバックグラウンドを持ち、ハードウェアにもある程度の造詣のある人を切実な思いで探していた。鹿児島大学の野村 靖先生に窮状を話し、転職をしていただいた。最初の試作品は、いかにして Technicon 社に対抗するかに主点を置いて開発したために、ハードウェア指向が強すぎた。ここで試作した装置は 100 形自動分析装置と呼ばれ、二波長測光など新しい技術の導入を試みたが日の目を見るには至らなかった。開発には何もなかったところから、ある程度のイメージを作る第一段階、次は商品化を目指す第二段階がある。この第二段階で、吉田は改めて順天堂大学の林 康之先生のご指導を仰ぎ、疾病別に分析項目をまとめ、一つの疾病には 6 項目あれば大体間に合う、さらに必要ならば 2 台設置するという考えの基に、6 channels の 400 形自動分析装置を完成させた。これで検査室に受け入れられると思ったが大間違いで、日立の一人よがりだった。自動化装置とはいえ、検査技師の熟練を基準にして比較しなければならなかった。小野直哉は、この 6 channels の自動分析装置をばらして 1 channel の装置にし、内部の見通せる試作装置を作り、検査技師による手法との比較、相違の解析を共同で行った。愛知癌センターの伊藤洋平部長は、免疫反応の自動化まで考えておられた。

1972 年に計測器のトップだった井上清二は、自動分析を一つのビジネスという広い概念で捉え、プロジェクトを組んで製品展開を図らせた。装置シリーズとしては、一番下をシステム光度計とし、一番上に 16 channels の 716 形自動分析装置をおいたシリーズ化だった。これの技術的な内容は、1) 15 分反応、2) 多波長測光を基本とし、コンピュータが必要に応じて分析項目に対応する二波長を選ぶという、この二点がキーだった。15 分反応は電気屋の小沢重樹が言い出したことだったが、反応時間は神様が決めるものと思っていた化学屋には大きなショックだった。しかし、反応を良く見直してみると、その当時の技術の上に構築されたものだということが分かった。それならば、時間、温度を正確に定められるこの装置では一歩進んだ発想もできると思ったので、今までの概念を打ち破った方法を取り、最後にはこの問題を解決した。なお、この多波長測光は single channel—multi—parameters 測定の基本になった。

残った大きな問題は反応/測定容器の洗浄だった。A 社では社運を賭けて自動分析のプロジェクトを進めたが、これが解決できなかったために失敗に終わった。日立も始めから容器を逆転することしか考えられなかった。山下勝治らは吸引-洗浄という他社が失敗した方式に挑戦し、これを解決した。705 形自動分析装置と呼ばれるもので、世界で最も多く使われたものである。

高知医科大学の佐々木匡秀先生が検査室の自動化を始められ、秋田医科大学の上杉四郎、大阪市立大学の奥田 清先生方も同じ考えを持たれていたため、この自動化が軌道に乗り日本が世界のトップに躍り出た。佐賀医科大学の只野先生は、さら

にこれの上のシステムまで考えておられたが、なかなかこれに追いつけられなかった。何はともあれ自動化は大学が主導権をとり、各社と共同研究を進め、日本を世界のトップに押し上げたものである。

Na, K, Cl の分析を、自動分析装置にいかにして乗せるかは苦渋に満ちた決断だった。1969 年にスイス連邦工科大学 (ETH) の W. Simon 教授がバリノマイシンの K に対する選択性を発見された。1972 年に上述したプロジェクトが始まった時に、Na, K, Cl をイオン選択電極で測定したいと話し、ETH のご指導と共同研究をお願いした。ここから先生と我々の苦難が始まった。電極の正確さに問題がある、信頼性がないなど罵詈雑言を浴びせられた。菅原研之はよくこれに耐え、一步一步解決を図った。イオン電極法が世界に認められたのは、1986 年の Graz における IFCC の会議で“traceability を確立しない限り、お互いのデータの比較もできない。日本で traceability を確立した結果、データはこのように良くなった”と日本側は発表した。これで数年にわたる論議に終止符をうった。今では Na, K, Cl の分析はほとんどイオン選択電極法になっている。これには筑波大学の桑 克彦先生、化学品検査協会の梅本雅夫先生の若さがなせた仕事である。これらの先生方との共同研究がなかったならば、電極法が一般化するにはまだまだ時間がかかったであろう。

開発の第三段階は、現存する製品の改良である。これには、また別の思考が必要である。猪俣 博-鵜沼伸充は、この考えのもと改良を重ね、今日ある自動分析装置を確立した。この自動分析装置の発展は、試薬の開発と並列に見なければならない。この頃、Boeringer Mannheim 社の Prof. H. U. Bergmyer によって酵素試薬が開発された。例えば、コレステロールの分析で旧来の濃硫酸-氷酢酸を用いる方法では商品とは言えなかった。野村はこの酵素試薬に力を入れ、自動分析装置に組み込むことを考えた。このようにして、劇薬を用いない酵素試薬の採用によって商品の形になった。さらに、反応速度を用いる分析法も開発された。これらの分析法に適合したのが、このハードウェアだった。幸い偶然にもこの両者が一致したので、大きな発展を迎えたと言ってよからう。

4 有機物質質量分析装置

1940 年頃、日立研究所において神原豊三が偏向磁場セクター付きの Nier 型質量分析計 (MS) を試作し、新設した中央研究所に移った後、1947 年に研究を再開した。津山 斉らの努力に加えて東京都立大学鹿又一郎先生の御援助も得て実用機開発が進み、1951 年に工場での製品化が始まった。第 1 ロット製品 RM-A 型は分析管にイオン軌道半径 13 cm のガラス管を用い、東工大と日本油脂に納入した。以後は金属製の分析管を用いて種々の改良を加え、RM-B, C, D などを次々に出荷し、国産で唯一の MS メーカーとしての地歩を築いた。

往事の MS は、主に無機ガスの分析や同位体比測定に用いられたが、1954 年に石油ガスの分析に用いるとイオン源の劣化が激しいという問題が生じ、電顕グループから野田 保を移籍してチームリーダーに据え、京大の佐々木申二、阪大の緒方惟一、大阪府大の早川晃雄ら諸先生の御指導を受け、炭化水素に汚染されにくい装置に改良した。日本では、戦後になってか

ら石油を含む化学物質の成分分析への応用が広まったため、汚染問題に無知だったのである。この対策に基づいて設計した新製品 RMU-5 型は、1956 年からベストセラーとなり、数多く輸入されていた高価な米国製品を抑えて日本市場を独占した。その後、1961 年頃から有機化合物の構造解析という新しい応用が始まり、導入系をオープンで包み、広い質量範囲を高分解能のまま一定の感度で掃引できる日立の Nier 型 MS の利点を生かして市場独占状態が続いた。

1962 年、PE 社幹部の那珂工場視察の際、この独占状態が評価されて急遽輸出品目に加えられ、翌年野田を半年間 PE 社に派遣し、同社スタッフへの技術指導と市場調査・営業支援を行った。MIT の Prof. K. Biemann から有機物解析用マスの必須条件を学び、野田の右腕であった工場の中嶋康雄と密に連絡を重ね、全ガラス製のオープン導入系を緊急開発し、イオン検出器に高速アンプ付き二次電子増倍管を用いて、感度を 5~6 桁高めた。現地では Microtec 社が早くも市販を始めた固体試料直接導入器を購入・装着し、質量スペクトルの高速記録をユーザーの面前で実演し、更に PE 社製ガスクロマトグラフ (GC) との組み合わせ実験を行った。

1963 年夏に Columbia 大学の中西香爾教授が Cambridge 大学の D. Williams 教授を帯同して来訪され、有機構造解析に MS の果たす役割がいかに大きいかを力説された。そのご意見や上記の体験から改良を加えた正規の輸出品は RMU-6 型と命名し、高名な Columbia 大学の Prof. Stokes の所へ有機 MS 第 1 号として納入した。それまで世界市場に君臨していた米国 B 社の MS はイオン光学系が有機構造解析用に不適当なため対象外となり、競合したドイツ C 社の MS は導入系が金属製だから試料が分解しやすく、日立は完全に優位に立った。この事実が米国市場で定評となって、その後の受注が加速度的に増大し、最盛期にはシェア 55% に達し、毎月チャーター便で数台ずつ空輸した。国内需要も伸びて、多くの大学、化学会社、薬品メーカーなどに納入し、月産 8 台に達したこともある。東北大学の北原喜男教授の御指導を受けてスペクトルの解析法を学び、同研究室出身で入社した加藤義昭、日本大学から迎えた菱田眞三郎らの努力により分析技術を磨いた。また、分子量が同じでも構成原子の相違による微少な質量差から構造式を決めるため、偏向磁場に先行する電場セクターを付属装置として増設し、二重収束化して分解能の向上を図る開発を行い、このバージョンを RMU-7 型と呼んだ。

ヨーロッパの有機 MS 第 1 号は、ETH の Prof. W. Simon の所へ 1964 年に納めた。担当の Dr. J. Seibl は、MIT の Biemann 研究室に留学していた有機化学屋である。長年日立のコンサルタントだった UC at San Francisco の Prof. Al Burlingame も、相当期間 Biemann 研究室に勤めていた。1969 年には、Prof. Biemann の指名で NASA に納めた特製 MS が、アポロ宇宙船によって月から持ち帰った石の中の有機物を分析し、また国際質量分析学会が初めて日本(大阪)で開催された。

Dow Chemical から Purdue 大学に招かれた有機構造論者として高名な Prof. Fred McLafferty が、大型予算を得て RMH-2 型高分解能 MS を日立に指名発注された。彼は、電算機とのシステム化を待たずに母校の Cornell 大学に去り、その後任には英国 ICI 社から Dr. J. Beynon が招かれた。彼は、

有機構造解析に精密質量測定法を初めて応用した物理屋で、後に米国マス学会長を務めた Prof. G. Cooks らとともに RMH-2 型を用いて、イオン運動エネルギー分析法 (IKES 及び MIKES) を開発した。

終始ビジネス上の主流を占めたのは、混合試料を GC に注入して分離した成分を直接 MS へ導入・同定する GC/MS 複合システムであった。これに必要なのは磁場の掃引とスペクトルの記録を高速化することで、このために掃引用電磁石の磁路を積層ケイ素鋼板とし、さらにミニコンピュータと組み合わせて MS の掃引制御とピーク高さの自動記録を行った。分析機器とコンピュータとのドッキングは GC/MS が最初で、その後専用基板化などが進んでほとんどの機器にまで普及した。

1975 年、MS 本体は阪大松田 久教授の御指導により中研の田谷俊陸が開発した立体二次二重収束の M-80 型に進歩した。その後分析対象は、気化・電離するときに分解しやすい高質量の有機化合物にまで拡大し、中研の神原秀記・坂入 実らの手による大気圧電離 (API)・電界脱離 (FD)・化学電離 (CI)・電界スプレー電離 (ESI)・二次イオン電離 (SII) 等の新しいイオン化手法が加わり、また LC に直結した LC/MS システムなどが製品化された。1990 年代には MS 本体にも三次元の四重極方式 (3DQMS) を採用し、公害分析などへの展開を図った。

5 分析電子顕微鏡

日立電子顕微鏡の歴史は 1939 年の「学術振興会・37 小委員会」の発足と、その委員の一人であった笠井 完の日立入社に始まる。我々の永遠の師である只野文哉はその一年後に入社し、製品化の基礎を築いた。1950 年代に入ると小泉喜一郎、木村博一、三浦武雄らによる加速電圧安定度の向上、森戸望、渡辺 宏らによる電子レンズ収差の低減が進められた。それらの成果は製品の性能向上に生かされ、1963 年、ついに菰田孜らは 0.235 nm の間隔を持つ金の原子配列撮影に成功した。欧米の全電子顕微鏡学者を落胆させてあまりある世界初の快挙であった。その成果は、HU-11 シリーズ高分解能電子顕微鏡に生かされ、装置は世界規模で市場をリードした。その頃、金属やセラミックスの材料開発研究に携わる材料学者から、厚い試料が観察できる電子顕微鏡の開発が求められるようになった。そのようなニーズへの対応を目的として、日立は名古屋大学上田良二先生らとの共同研究で 50 万ボルトの加速電圧を持つ超高压電子顕微鏡を開発した。その後、加速電圧は高压化が進み、1972 年には大阪大学との共同研究で、世界最高電圧の 3 百万ボルト超高压電子顕微鏡の開発に成功した。その少し前の 1968 年、外村 彰は電子線の波動性を利用したホログラフィー電子顕微鏡を開発し、試料内、外部の磁束分布測定や薄膜表面の原子レベルの凹凸測定を可能にした。一方、片桐信二郎らは世界に先駆け、波長分散型 X 線分光器 (WDX) を備えた分析電子顕微鏡を開発した。小空間の試料室に複数個の分光結晶や X 線検出器を備えた装置であった。高分解能像を見ながら元素分析ができる分析電子顕微鏡の始まりである。金属析出物、ポリマー中の不純物、動物組織中に取込まれた有害金属粒子の検出などに応用された。1970 年代に入ると、小型の半導体検出器を備えたエネルギー分散型 X 線分光器

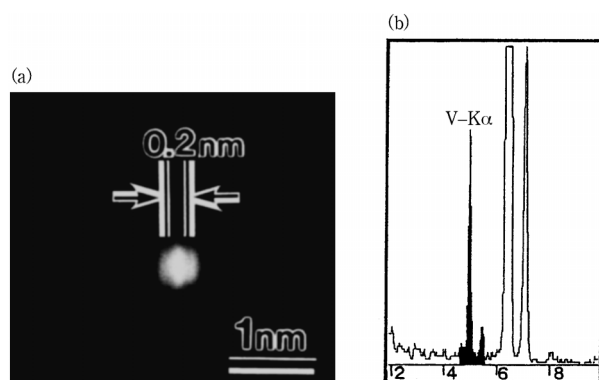


図1 直径0.2 nmに絞った分析電子顕微鏡の電子線(a)とその電子線を用いて分析した金属析出物スペクトル(b)

(EDX)を備えた分析電子顕微鏡が開発された。これにより、分析電子顕微鏡の分析感度は波長分散型の約10倍に向上した。1980年代には、従来の熱電子型の100倍の輝度を持つ電界放出型電子銃を持つHF-2000シリーズ分析電子顕微鏡が開発された。これによって、原子配列を直視しながら分析する時代の幕を開けた。図1は応用例の一つ、0.5 nm以下に絞った電子線(a)と、その電子線を用いて分析した金属析出物のスペクトル(b)である。電子線の中に見える縦縞はアトミックカラムの縦断面(並んだ原子の縦方向の断面)を示している。これによって化学反応、さらには検出限界を原子レベルで観察できる見通しがついた。

6 DNA シーケンサー

1970年代はDNA組み換え技術やDNA配列決定技術が考案され、分子生物学発展のきっかけとなった時代である。国内では、それまでの手作業に代わって自動化された機械を用いてDNA塩基配列を決定し、分子レベルで生命を理解しようという動きが活発化してきた。日立では、DNA配列決定技術の将来性に注目し、中央研究所の神原秀記らによって、1982年に独自に蛍光式DNAシーケンサーの開発を開始した。その後、東大和田昭允先生のプロジェクに1984年から参加し、西川哲夫らも加わって平板ゲルを用いた蛍光式DNAシーケンサーのプロトタイプを1987年に完成させた。これは、(株)日立電子エンジニアリングの平道夫、町田浩昭らによって、1988年に国産初のDNAシーケンサー(SQ3000型)として製品化された。

1989年、ヒトゲノム解析計画が議論されている頃、この計画には当時の最高性能より50倍以上高いスループット(0.5 M塩基長/装置/日)を持つ次世代DNAシーケンサーが不可欠であると考えた。この目標性能を達成するには、多くの泳動路と高電界による高速泳動が必須である。そこで、ジュール熱の放熱特性が良いガラスキャピラリー(内径50~75μm)にゲルを詰めて集積化したキャピラリーアレイを採用した。キャピラリーに注入できるDNA量はわずかであるため、最大の課題は高感度蛍光計測をいかに実現するかにあった。平板ゲルDNAシーケンサーで培った側面レーザー入射方式が高感度化に有利と考えて適用を試みたが、キャピラリーを並べて側面からレーザーを照射すると、散乱したり屈折したりしてうまくい

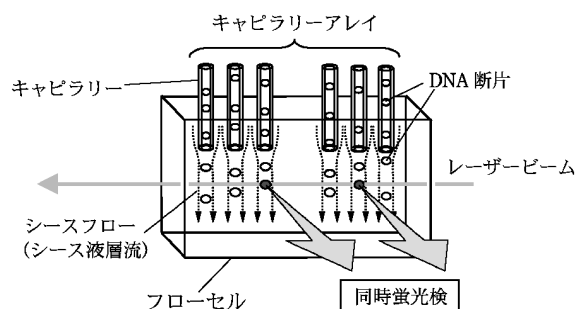


図2 シースフロー方式

かない。そこで、キャピラリーの泳動終端の周囲に緩衝液の流れ(シースフロー)を形成し、DNAをその流れの中に溶出させてレーザー照射部へ運ぶシースフロー方式(図2)を開発した。レーザー照射部に障害物がないので背景光が非常に少なく、しかもすべての泳動路を同時に照射し、同時にエリアセンサーで蛍光を受光できるので高感度が得られる。この技術は、1993年に高橋智-神原の共著で*Nature*に発表されて世界の注目を集めた。その後、釜堀政男らも加わってさらに技術の完成度を高め、1998年に日立-アプライドバイオシステムズ社の共同開発によりABI PRISM 3700として製品化された。本製品は、世界中のゲノムセンタで使用され、2000年6月に発表されたヒトゲノムの概要版完成にも大きく貢献した。

ゲノム解読の成果は医薬品開発、医療診断、工業用微生物開発等の産業に波及し、ゲノムデータを活用した種々のDNAの配列解析や比較解析が行われるようになる。このような、いわゆるポストゲノムシーケンスの時代には、誰でも簡単に使えて低価格でロバストな装置が必要とされたと考えた。そこで、1994年に中央研究所の穴沢隆、高橋らを中心に、キャピラリーアレイに直接(オンカラム)にレーザーを照射する方式の開発に着手した。ゲルの詰まったキャピラリーによるレーザービームの散乱と屈折特性を詳しく解析することにより、キャピラリーの内径と外径との比を最適化すると、ゲルの詰まったキャピラリーの凸レンズ作用によりレーザーが繰り返し収束されることを見いだした(マルチフォーカス方式)。この方式の実用化には、キャピラリーのポリイミド被覆を除去してレーザー照射窓を作製する技術や高精度のキャピラリー配列技術、分離媒体(ポリマー)の自動充填やオートサンプラーといった自動化技術の開発も重要であった。製品開発は、小島正也をリーダーに、時永大三、伊名波良仁らを中心に推進され、2000年にABI PRISM 3100として上市された。本製品では16本のキャピラリーアレイであったが、その後のレーザー照射部の改良等により、48本/96本のキャピラリーアレイも実現され、2002年にABI PRISM 3730/3730XLとして製品化された。これらの製品は、いずれも日立-アプライドバイオシステムズ社の共同ブランド製品として広く普及し、世界中で好評をいただいている。

我が国における分析機器の胎動と誕生の頃を中心に、日立における分析機器への取り組みについて紹介した。往時を知る人もだんだんと少なくなってゆくことを思えば、今このような形

で紹介できるのは時宜を得たものと思う。

分析機器の開発を始めた創世記の頃は、社外の多くの方々のご指導、共同研究を賜った。このような共同研究があったからこそ、これらの製品が生まれたとってよからう。紙面の都合もあり、いちいち紹介できなかったことをお断りするとともに、あらためて感謝する次第である。

なお本文の執筆は以下の分担で行った。

光分析：保田和雄（回折格子の項は渡辺 寔），アミノ酸分析計：鷹野重威，塚田勝男，臨床用生化学自動分析装置：保田和雄，有機質量分析装置：野田 保，分析電子顕微鏡：上野武夫，矢口紀恵，DNA シーケンサー：神原秀記。

求人・求職

求人

H 200513 兵庫県立大学大学院物質理学研究科教授公募

募集人員：教授1名。所属：化学分析学分野（久本秀明助教授，松原則男助手が在職）。専門分野：分析化学，特に新しい方法論の開発に意欲をお持ちの方。分析化学分野の講義と研究指導を担当。着任時期：2006年4月1日。提出書類：履歴書，業績リスト，主要論文別刷（10編以内），これまでの研究の概要（約2000字），今後の研究と教育に対する抱負（約2000字），競争的研究費の取得状況，推薦書または所見を伺える方2名の氏名と連絡先。応募締切：2005年9月22日（木）必着。送付先：〒678-1297 兵庫県赤穂郡上郡町光都3-2-1 兵庫県立大学大学院物質理学研究科長 川村春樹。「化学分析学分野教授応募」と朱書し簡易書留にて。問合せ先：本間健二（電話：0791-58-0167，E-mail：honma@sci.u-hyogo.ac.jp）。

H 200514 住友金属鉱山株式会社分析技術者募集

当社は住友金属鉱山株式会社100%出資の関連会社で，非鉄金属を中心とする材料分析とダイオキシンを含む環境分析などを行っております（<http://www.sumikou-techno.jp/>）。化学的な無機材料分析経験者，またはICP-AES，ICP-MSに精通する方，55歳まで若干名を募集し

保田和雄（Kazuo YASUDA）

自宅（〒312-0033 茨城県ひたちなか市市毛1202）。名古屋大学大学院修士課程修了。理学博士。

E-mail：yasudakz@basil.ocn.ne.jp

塚田勝男（Katsuo TSUKADA）

自宅（〒311-0105 茨城県那珂市菅谷1544-5）。京都大学大学院修士課程修了。

E-mail：tsukadakt@aqua.ocn.ne.jp

ています。勤務地は愛媛県新居浜市。写真付履歴書，職務経歴書（いずれも様式自由）を，当社業務部（〒792-0011 愛媛県新居浜市西原町3-5-3，電話：0897-34-3411）あてお送りください。秘密厳守いたします。応募書類の返却はご容赦ください。

H 200515 旭硝子株式会社中央研究所分析・解析技術研究員募集

公募人員：正社員1名（応募：随時受付）。物理・材料系又は化学・材料系を主対象とした分析・解析技術研究員。仕事内容：分析/解析を通して研究開発上の問題解決を図る業務。求める専門性：科学全般に関する知識/機器分析に関する知識全般/元素分析，形態観察・無機構造解析または有機構造解析の実務経験/大学・大学院理工学系学部で化学・物理を履修。応募資格：化学企業等で分析解析業務を1年間程度以上経験した方，企業付属分析センター等で分析的知見から問題解決を推進していた方。問合せ先：事務G 福岡（E-mail：maiko-fukuoka@agc.co.jp）。

H 200516 龍谷大学理工学部物質化学科教員公募

募集人員：助手（任期付，5年），物質評価系1名。応募資格：博士の学位を有し（取得見込み可），物質化学科の実験科目の指導ができる方。年齢30歳程度。着任時期：2006年4月1日（予定）。提出書類：履歴書（写真貼付），研究業績目録，論文別刷（3編以内，各2部コピー可），研究概要（1000字以内），研究計画と教育に対する抱負（各500字以内），本人の所見を求め得る人の氏名・所属と連絡先。応募締切：2005年10月31日（必着）。書類提出・問合せ先：〒520-2194 大津市瀬田大江町横谷1-5，龍谷大学理工学部物質化学科 学科主任 原田忠夫（電話：077-543-7461，FAX：077-543-7483，E-mail：harada@rins.ryukoku.ac.jp）。

原稿募集

トピックス欄の原稿を募集しています

内容：読者の関心をひくような新しい分析化学・分析技術の研究を短くまとめたもの。

執筆上の注意：1) 1000字以内（図は1枚500字に換算）とする。2) 新分析法の説明には簡単な原理図などを積極的に採り入れる。3) 中心となる文献は原則として2年以内のものとし，出所を明記する。

なお，執筆者自身の文献を主として紹介する

ことは御遠慮ください。又，二重投稿は避けてください。

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください。原稿の送付先及び問い合わせは下記へ。

〒141-0031 東京都品川区西五反田1-26-2

五反田サンハイツ304号

㈱日本分析化学会「ぶんせき」編集委員会

〔電話：03-3490-3537〕