

五十嵐 淑 郎 氏

(Shukuro IGARASHI)
(茨城大学工学部 教授)

1952年8月3日北海道陸別町生まれ、1981年北海道大学大学院工学研究科応用化学専攻博士課程修了、工学博士。同年東北大学工学部応用化学科助手、1990年東北大学工学部応用化学科講師、1993年茨城大学工学部物質工学科助教授、2001年茨城大学工学部物質工学科教授、2005年茨城大学工学部の改組により生体分子機能工学科教授、現在に至る。この間、1986年～1987年米国・ウェイクフォード大学博士研究員、2000年～2002年日本分析化学会「Anal. Sci.」誌編集委員、1987年日本分析化学会奨励賞受賞、2001年国際分析化学会議 Analytical Sciences 賞受賞、2008年日本分析化学会フローインジェクション分析学術賞、2014年第11回茨城地区分析技術交流会実行委員長、2015年本会関東支部副支部長。

【業 績】

超微量分析を志向する新規な化学反応の発見と分析システムの創成

五十嵐淑郎君は、ポルフィリンを中心とする高感度試薬の計測機能の向上を目指した基礎的研究を進めると共に、そのフッ素誘導体の研究からイオン会合体の液相分離現象によるイオン液体相の発見を経て超高倍率濃縮ができる化学システムを開発した。また、錯体の酸化分解反応における触媒種の自己増殖現象など新規な化学反応を利用する高感度計測法を創出し、その実現に向けた系統的な研究を展開して溶液分析化学の領域に大きな可能性を拓いた。これらの内容を以下に要約して紹介する。

1. 均一液液抽出法と超高倍率濃縮分離システムの開発^{1)~16)}

同君は、フッ素系界面活性剤のイオン会合体形成反応に基づく、pH依存、および温度依存転移現象、さらに水性三相分離現象を発見し、超高倍率濃縮ができる新しい均一液液抽出法(HoLLE: Homogeneous Liquid-Liquid Extraction)を開発した。これらの一連の成果は、今日の液-液マイクロ抽出研究の端緒を拓いたものである。また、1989年に発見した上記のイオン会合体は、有機物だけで構成される“水や空気に対して安定な”イオン液体であった¹⁶⁾。現在注目されている機能物質の一つであるイオン液体が、溶液分析化学の基礎研究において発見された意義は大きい。HoLLEは、現在までに、種々の機器分析に対する前処理法(10²倍から最大2×10⁵倍の濃縮率)および多段の超高倍率濃縮分離法“カスケード型システム(10⁷倍の濃縮率)”に応用された。これらは、飛躍的な高濃縮率と選択性の向上の面から、今後の発展が期待される。

2. 水溶性ポルフィリンを用いる微量成分分析法の開発^{17)~22)}

ポルフィリンとその金属錯体は、モル吸光係数が大きなソーレー帯および強い赤色の蛍光を持つことから、高感度機能物質の一つとして注目されている。しかし、18π電子系をもつこの大環状化合物を計測化学で利用するには、多くの課題があった。同君は、これを分子デザイン、システムデザイン、独自の化学反応や反応場の創意工夫により、補助配位子による金属イオン導入反応の活性化、金属イオン交換、疎水性会合などの新規な化学反応を発見して解決した。同君が開発した水溶性ポル

フィリンを用いる分析法の多くは、HPLC, FIA, 蛍光分析、室温りん光分析、およびストップフロー法などにおいて、初めてポルフィリンが分析試薬として用いられたものである。分析対象は、金属イオンに限らず、陰イオン(S²⁻, I⁻)、血清アルブミンや核酸(DNA, RNA)、さらには、動脈硬化症の病巣に集積するポルフィリン造影剤などがある。これらの成果は、ポルフィリン研究に新しい方途を拓いた。

3. 自己触媒反応と簡易分析^{23)~27)}

この反応の信号-時間曲線は、触媒化学種の初濃度に依存して誘導期間が異なるが、その急変部の形状には変化がなく、一定の信号強度変化が観測できる。したがって、その初濃度を、理論上、無限かつ一定の感度で時間に変換して検出できる。臭素酸カリウムによる水溶性銅(II)-フタロシアニン錯体の酸化分解反応系を発見し、10⁻¹⁴ MのRu³⁺を定量した。目視簡易分析の高感度化の観点から、人間の目と計時装置、マイクロプレート比色法などによる微量な触媒濃度の計測が達成されている。

以上、五十嵐淑郎君の研究は、超微量分析を志向して特異的かつ新規な化学反応を発見し、基礎研究とともに高感度・高選択的な分析“化学システム”の構築を行ったものである。特に、均一液液抽出法(HoLLE)、イオン液体、水溶性ポルフィリンおよび自己触媒反応系などは独創的なものであり、微量分析の分野で先導的な役割を果たしてきた。よって、分析化学の発展に貢献するところ顕著なものがある。

〔理化学研究所 前田瑞夫〕

文 献

- 1) *Proc. Symp. Solvent Extr.*, **1988**, 175; *Chem. Abstr.*, 200224b ('89).
- 2) *ibid.*, **1989**, 51; *ibid.*, 8561f ('90).
- 3) *Proc. Int. Solvent Extr. Conf.*, **1990**, 1725; *Solvent Extr.* **1990**, **7B**, 1725 ('92).
- 4) *Microchim. Acta*, **106**, 37 ('92).
- 5) *Chem. Lett.*, **8**, 1189 ('94).
- 6) *Bunseki Kagaku*, **43**, 1183 ('94).
- 7) *Talanta*, **43**, 233 ('96).
- 8) *J. Colloid Interface Sci.*, **185**, 278 ('97).
- 9) *Anal. Chim. Acta*, **387**, 71 ('99).
- 10) *Analyst*, **125**, 797 ('00).
- 11) *Analyst*, **126**, 551 ('01).
- 12) *Anal. Bioanal. Chem.*, **373**, 87 ('02).
- 13) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1595 ('03).
- 14) *Analyst*, **129**, 396, ('04).
- 15) *化学工業*, **58**, 673 ('07).
- 16) *ぶんせき*, **2007**, 608.
- 17) *日本化学会誌*, **212** ('78).
- 18) *ibid.*, 184 ('93).
- 19) *Anal. Lett.*, **27**, 2083 ('94).
- 20) *Talanta*, **42**, 1171 ('95).
- 21) *Bunseki Kagaku*, **46**, 1 ('97).
- 22) *Mikrochim. Acta*, **172**, 319 ('11).
- 23) *Anal. Chem.*, **60**, 446 ('88).
- 24) *Chem. Lett.*, **8**, 349 ('95).
- 25) *ibid.*, **34**, 22 ('05).
- 26) *Anal. Sci.*, **21**, 705 ('05).
- 27) *Analyst*, **135**, 1417 ('10).

渋川 雅美 氏

(Masami SHIBUKAWA)
(埼玉大学大学院理工学研究科 教授)

1953年5月31日岩手県盛岡市に生まれる。1976年東北大学理学部卒業。1978年千葉大学大学院理学研究科修士課程修了, 1981年東京都立大学大学院理学研究科博士課程修了。「Fundamental study of separation mechanism in inorganic gel chromatography」により理学博士。1981年聖マリアンナ医科大学助手。1989年4月~1990年2月日本学術振興会特定国派遣研究員として英国 Edinburgh 大学 Knox 教授に師事。1992年千葉大学工学部助教授。1998年日本大学生産工学部助教授。2001年同教授。2007年4月埼玉大学大学院理工学研究科教授。本学会関東支部長, 副会長, 監事などを歴任。1988年本学会奨励賞。趣味はランニング。



【業 績】

水を媒体とする分離場の機能計測と新分離選択性創出に関する研究

水は, 分離媒体, 反応媒体として最も広く用いられている溶媒であるほか, 生体や地球環境における主な反応場でもある。渋川雅美氏は, 水が他の物質との界面や微小空間, 高温高压下などの局所および極限環境において溶質との親和性を変化させて生じる分離機能に着目して研究を展開し, 多くの新たな科学的知見を得るとともに, 得られた成果に基づいて液体クロマトグラフィーを中心とした独創的な反応計測法や種々の化合物に対する選択的分離分析法を開発してきた。以下に同氏の主な業績を三つに要約して紹介する。

1. 局所および極限環境における水の分離機能計測^{1)~19)}

含水高分子ゲルは, 種々の分離膜や液体クロマトグラフィー用カラム充填剤として水溶液中の物質の分離に広く使用されている。渋川氏は, 液液二相系におけるイオン分配の理論的考察に基づいて独創的なバルク水相体積測定法を考案し, この方法を用いて, 種々の高分子ゲル内でバルク水とは異なる溶質親和性を示す水(分離機能水)の量を測定できることを示した。次いで, 高分子ゲル内の水の相転移挙動をDSCにより調べ, ゲル内で分離媒体として機能する水はバルク水とは異なる状態にあることを明らかにした。さらに, この手法を逆相系分離場に適用し, 疎水性物質表面には分離媒体として機能する界面水が存在することを発見した。これらの研究により, それまで明らかにされていなかった含水高分子ゲルによって引き起こされる物質分離や, 水/疎水性物質表面からの無機イオンの排除などの現象を, それぞれの系において生成する分離機能水によって統一して理解できることを示した。

また同氏は, 疎水性ナノ細孔中で水が気体(水蒸気)に相変化して安定に存在することを見だし, 気相を構成要素とするハイブリッド固定相を分離場とする表面気泡変調液体クロマトグラフィー(SBMLC)を考案した。SBMLCは, 圧力によって分離選択性を自在に変えることができるという画期的な特長をもつことに加えて, 水/疎水性物質界面のもつ溶質保持能を定量的に評価できるという物理化学的に極めて重要な測定法であることを示した。

2. HPLC による溶液内および界面化学反応計測^{20)~26)}

同氏は HPLC が溶液内反応のみならず固液界面反応を計測する手段として有効であることに着目し, 独創的な反応解析法を創出し, 種々の反応に適用した。二つの HPLC 分離場の間に反応場を置き, 反応物と生成物の濃度を任意の反応時間および温度で計測して溶液内化学反応の速度と平衡を解析する新しい方法を開発し, オンライン温度ジャンプ緩和 HPLC と名付

けた。さらに, Giddings 理論に基づいて動的オンカラム反応 HPLC を開発し, オンライン温度ジャンプ緩和 HPLC と併用して固液界面における反応の速度解析をはじめて可能にした。

このほか, 酸および共役塩基の電荷と酸解離定数の同時測定を可能にする方法や配位子置換反応の平衡定数測定法を提案し, その精確さを実証しているほか, これらの方法によって Cr(III)-EDTA 錯体とリン酸イオンとの部分的置換反応などを発見し, その反応機構解析を行っている。

3. 機能性分離場と反応場を用いた選択的分離分析法の開発^{27)~37)}

同氏は固液界面における特異的反應に着目して, 広義の二次的平衡とも呼ぶことができる HPLC 分離法を考案した。特に, グラファイト表面において特異的に加速される酸化還元反応を利用して, マンガン団塊や鉄鋼中の微量コバルト等, 酸化還元性物質の選択的分析を可能にした酸化還元化学種変換 HPLC は, はじめて酸化還元反応を二次的平衡として分離場に組み込んだ分離分析法として注目される。また, 中和反応を水性二相系分離場に導入することにより, 金属イオンの相互分離と濃縮を同時に可能にする多段階 pH ピークフォーカシング向流クロマトグラフィーを開発し, 希土類元素の相互分離に適用して, その高い有用性を示した。

以上, 渋川雅美氏は, 局所および極限環境において水が発現する分離機能を明らかにし, 得られた成果に基づいて独創的な反応計測法や選択的分離分析法を開発した。これらの業績は, 分析化学の発展に貢献するところ顕著なものがある。

(群馬大学大学院理工学府 角田欣一)

文 献

- 1) *Anal. Chem.*, **53**, 1620 ('81).
- 2) *ibid.*, **57**, 265 ('85).
- 3) *Chromatographia*, **22**, 261 ('86).
- 4) *ibid.*, **25**, 288 ('88).
- 5) *J. Chromatogr. Sci.*, **26**, 325 ('88).
- 6) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3490 ('90).
- 7) *J. Chromatogr. A*, **655**, 199 ('93).
- 8) *ibid.*, **696**, 165 ('95).
- 9) *ibid.*, **832**, 17 ('99).
- 10) *ibid.*, **1010**, 177 ('03).
- 11) *J. Chromatogr. A*, **1040**, 45 ('04).
- 12) *Anal. Sci.*, **16**, 1039 ('00).
- 13) *Anal. Chem.*, **79**, 6279 ('07).
- 14) *ibid.*, **81**, 8025 ('09).
- 15) *Polymer*, **49**, 4168 ('08).
- 16) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 15925 ('11).
- 17) *Analyst*, **137**, 3154 ('12).
- 18) *RSC Adv.*, **2**, 8985 ('12).
- 19) *Anal. Chem.*, **87**, 1180 ('15).
- 20) *J. Chromatogr.*, **545**, 123 ('91).
- 21) *Anal. Sci.*, **11**, 915 ('95).
- 22) *Chromatographia*, **41**, 532 ('95).
- 23) *J. Chromatogr. Sci.*, **34**, 425 ('96).
- 24) *Anal. Sci.*, **13**, 1217 ('97).
- 25) *J. Chromatogr. A*, **1218**, 922 ('11).
- 26) *Anal. Chem.*, **87**, 9280 ('15).
- 27) *Anal. Commun.*, **34**, 397 ('97).
- 28) *Anal. Chem.*, **75**, 2775 ('03).
- 29) *Analyst*, **129**, 623 ('04).
- 30) *J. Sep. Sci.*, **29**, 49 ('06).
- 31) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 951 ('07).
- 32) *J. Chromatogr. A*, **1180**, 66 ('08).
- 33) *Anal. Chim. Acta*, **427**, 293 ('01).
- 34) *J. Chromatogr. A*, **830**, 321 ('99).
- 35) *Anal. Sci.*, **20**, 143 ('04).
- 36) *ibid.*, **29**, 715 ('13).
- 37) *Anal. Chem.*, **85**, 978 ('13).

豊岡 利正 氏

(Toshimasa TOYO'OKA)
静岡県立大学薬学部 教授

1952年1月19日栃木県に生まれる。1974年東京薬科大学卒業。1976年名古屋市立大学大学院薬学研究所修士課程修了。その後、企業研究者として医薬品の開発研究に従事。1985年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士)。東京大学薬学部助手を経て、1986年国立衛生研究所入所。食品部研究官、薬品部主任研究官、環境衛生化学部室長を歴任。1994年静岡県立大学薬学部教授。2011~2014年同大学院薬学研究院長。2012~2013年同大学院薬食生命科学総合学府長。1989~1990年米国カンザス大学博士研究員。現在 Biomed. Chromatogr., J. Pharm. Anal., Chromatography 等編集委員, Anal. Bioanal. Chem., Talanta 等 Advisory Board。2011年クロマトグラフィー科学会学会賞受賞。2016年日本薬学会学術貢献賞受賞。趣味は旅行。

【業 績】

生体機能性分子の高感度・特異的分析法の開発とバイオアナリシスへの展開

豊岡利正君は、「薬学における分析化学研究は、疾病の診断・治療および健康の維持・増進に寄与するものでなければならない」との考えに基づき、多種多様に混在する生体機能性分子の存在状態や濃度を精密に把握するための高感度分子認識試薬の開発を基盤とし、高感度・特異的分析のための新規方法論の開発と応用を指向した研究を展開し、多くの業績をあげてこられた。とりわけ、非侵襲的試料による疾病診断に関する研究は、次世代型医療に貢献が期待される。研究は多岐にわたるが、以下に主な業績を要約して紹介する。

1. 官能基認識蛍光誘導体化試薬の開発と応用^{1)~12)}

ベンゾフラザンは、4位、7位の官能基の違いにより、反応性、蛍光特性、水溶性等が異なり、チオール基、アミノ基、カルボキシル基用の蛍光標識試薬を多数開発し、タンパク質中のシステイン残基の状態予測や、還元剤の併用により、チオールの酸化型と還元型のプロファイリング測定、遊離脂肪酸やプロスタグランジン等の高感度測定等に応用された。更に、これらのベンゾフラザンを基本構造とする官能基別光学異性体分離検出用の蛍光標識試薬を多種新規合成し、光学活性医薬品の代謝研究やD-アミノ酸分析等に応用した。最近の研究としては、アルツハイマー病剖検脳においてAβペプチドの末端 Asp が、ラセミ化やイソ化していることを初めて明らかにした。開発した試薬の多く(13種)は市販化され、HPLC分析のみならず、蛍光イメージング、生体膜の機能解明、各種バイオセンサー等の用途等において、世界中で汎用されている。

2. 質量分析用誘導体化試薬の開発とキラルメタボロミクスへの展開^{13)~20)}

近年質量分析計がバイオアナリシス研究に盛んに使われているが、質量分析に特化した標識試薬は少ない。そこで、高感度化を目的にイオン化構造や定性に適した臭素を導入した試薬の開発ならびに質量分析のための光学異性体分離検出用の試薬群を新規合成した。これらの試薬でジアステレオマーとすることで、高性能分離検出が可能となった。一例としては、DMT-3(S)-Apy等を用いた測定により、糖尿病患者唾液では、D-乳酸がL-乳酸に比較し有意に高いことを初めて明らかにした。一般に生体試料では、内在成分や妨害化合物が異なるため、正確な測定できない場合が生じる。この問題を回避するため、安定同位体試薬と併用する方法を開発した。この方法により、マトリックスの影響を同じくでき、高精度測定が可能となった。更に、被験者の利便性を考慮し、Dried Saliva Spot (DSS)法を考案した。血中HbA1c値を基に糖尿病患者・境界患者・健康者の3群比較の結果、重症度に従ってD-乳酸の割合が増加し、D/L-乳酸比は血中HbA1cと相関した。DSS法は、輸送や保存等が容易であり、手軽に健康状態を把握できることから、

次世代診断法となり得ると期待される。

メタボローム解析に基づく疾病マーカーの探索研究が行われているが、光学異性体の代謝物を考慮した網羅的な探索(キラルメタボロミクス)は検討されていない。これを解決する方法の一つとして光学異性体反転試薬を併用した方法をいち早く提案した。反転試薬を用いることによって、立体構造の異なるジアステレオマー分子となるため、溶出位置が反転し別の化合物として認識されるため、光学異性体を選択的に検出できる。本法は、光学異性体分子と疾病との関係を迫るための新たな手法として活用が期待されている。

3. 非侵襲的試料を用いたメタボローム解析と疾病バイオマーカー探索への展開^{21)~30)}

非侵襲的な生体試料である毛髪、爪、唾液の有用性に着目し、代謝研究やメタボロミクス解析に基づく診断マーカーの探索をいち早く手掛けてきた。一例としては、乳がん患者の唾液では、ある特定のポリアミン類が有意に増加していることを見いだした。更に、乳がんの寄与率の高い6種を選び、判別式を作成しスコアを調べたところ、がんの進行度に相関する結果が得られたことから、乳がんの早期診断につながるものと考えられる。唾液、爪、毛髪等の非侵襲的試料を併用した臨床分析は、他の研究グループでは行われていない極めて独創的な研究である。本分析は試料採取が容易かつ衛生的であり、痛みも伴わず患者に易しい方法として、今後の応用が期待されている。

以上、豊岡利正君は、多種多様な高性能分析試薬(蛍光誘導体化試薬、光学活性蛍光および質量分析用試薬)を開発し、生体機能性分子の高感度・高選択的分析へと展開してきた。また、唾液、爪、毛髪を新規診断試料とするメタボロミクス研究やバイオアナリシス研究等を通して、疾病の診断・治療への貢献が期待される。これらの成果は、分析化学(基礎・応用)の発展に寄与するところ顕著なものがある。

[帝京大学薬学部 中込和哉]

文 献

- 1) *J. Chromatogr.*, **282**, 495 ('83).
- 2) *Anal. Chem.*, **56**, 2461 ('84).
- 3) *ibid.*, **57**, 1931 ('85).
- 4) *Anal. Chim. Acta*, **205**, 29 ('88).
- 5) *Analyst*, **114**, 413 ('89).
- 6) *J. Chromatogr.*, **588**, 61 ('91).
- 7) *Analyst*, **117**, 727 ('92).
- 8) *ibid.*, **120**, 385 ('95).
- 9) *J. Chromatogr. A*, **689**, 23 ('95).
- 10) *ibid.*, **822**, 215 ('98).
- 11) *Anal. Biochem.*, **269**, 124 ('99).
- 12) *Anal. Chem.*, **86**, 797 ('14).
- 13) *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 1358 ('10).
- 14) *Anal. Bioanal. Chem.*, **404**, 1925 ('12).
- 15) *J. Sep. Sci.*, **36**, 1883 ('13).
- 16) *Anal. Chim. Acta*, **773**, 76 ('13).
- 17) *J. Chromatogr. A*, **1296**, 111 ('13).
- 18) *Anal. Chim. Acta*, **811**, 51 ('14).
- 19) *Anal. Bioanal. Chem.*, **407**, 1003 ('15).
- 20) *Anal. Chim. Acta*, **898**, 73 ('15).
- 21) *J. Chromatogr. A*, **1132**, 148 ('06).
- 22) *ibid.*, **1176**, 94 ('07).
- 23) *Clin. Chim. Acta*, **378**, 122 ('07).
- 24) *J. Chromatogr. A*, **1205**, 94 ('08).
- 25) *J. Proteome Res.*, **9**, 3912 ('10).
- 26) *Clin. Chim. Acta*, **412**, 861 ('11).
- 27) *Scientific Report*, **3**, 2364 ('13).
- 28) *Anal. Chem.*, **85**, 11835 ('13).
- 29) *Clin. Chim. Acta*, **452**, 18 ('16).
- 30) *Anal. Chem.*, **88**, 635 ('16).

藤原 照文 氏

(Terufumi FUJIWARA)
広島大学 名誉教授



1951 年 1 月兵庫県に生まれる。1973 年広島大学理学部化学科卒業。1975 年同大学理学研究科修士課程修了。同大学理学研究科博士課程単位修得退学後、1979 年同大学理学部助手。1994 年同大学理学部助教授。2002 年同大学大学院理学研究科教授。2016 年同大学定年退職。1983 年理学博士（広島大学）。1984～1986 年米国イリノイ大学博士研究員。2003～2004 年日本分析化学会「分析化学」誌編集委員。2012 年日本分析化学会中国四国支部長。2014 年日本分析化学会第 63 年会実行委員長。2013～2014 年日本分析化学会理事などを歴任。2007 年度日本分析化学会 FIA 研究懇談会フローインジェクション分析学術賞受賞。趣味：将棋。

【業 績】

化学的前処理過程の導入による新規フロー化学発光及び原子分光分析法の開発と学会への貢献

藤原照文氏は、フロー法の特長を活用して反応・分離化学的前処理過程をオンラインで化学発光 (CL) 分析法および原子分光分析法に導入し、新規な高選択・高感度分析法を開発した。特に独創的な点は、CL 反応場として逆ミセルを用いて CL 系を溶媒抽出系にフローシステムにて直接連結させることを世界で初めて可能にしたことである。その手法を用いて新規なフローインジェクション (FI)-CL 分析システムを開発を行ってきた。また、逆ミセルの特異機能に関する基礎的研究も行い、新奇な逆ミセルメディア CL 発光系を開拓した。以下に同君の研究業績および学会への貢献について紹介する。

1. 前処理過程を導入したフロー CL 分析法の開発

CL 法は感度が高く、検量範囲が広いという特長をもつ。また、FIA システムの検出部に適しており、簡便で迅速な高精度定量が可能となる。しかし、共存する干渉物質の除去や選択性を高めるための分離、CL 発光活性種への化学的変換等の様々な前処理が必要となる。同君は FIA の技術を活用することによって、それらの前処理操作の CL 分析システムへの導入をオンライン化した新規 FI-CL 分析法の開発を行った。

通常の水溶液系での CL 法に溶媒抽出法を直接組み合わせることは困難である。この難点を克服するために、同君は逆ミセルを反応場とする CL 系を活用することを着想した。ルミノール水溶液を分散させた逆ミセル溶液とヨウ素分子の抽出液との直接混合により CL 発光することを見いだした。これにより、抽出系と FI-CL 系をオンラインで連結することに成功し、 I_2 分子と I^- イオンの高感度な分別 CL 定量法を世界で初めて提案した。さらに半導体粉末光触媒による酸化分解法を結合させて有機ヨウ素化合物の FI-CL 定量システムを構築した。次に、キレート抽出系を組み入れた FI-CL 法の開発において、逆ミセル中で鉄 (III)-オキシシンやバナジル-アセチルアセトン錯体等が触媒となる新奇な CL 系を開拓した。さらに、逆ミセル反応場では Au (III) や Rh (III) のクロロ錯体が構造を保持したまま CL 活性を示すこと、イオン会合抽出試薬のローダミン B の酸化による CL 発光が水溶液系と比較して著しく増幅されること等を発見し、イオン会合抽出法を組み合わせた FI-CL システムを開発した。また、塩化金酸イオンを用いたイオン会合抽出-CL 検出によるアルカロイド類やアニリン類の間接定量法を提案した。毒性の低い逆ミセル媒体系の開拓や乳化液膜分離法の開発も行った。

一方、ストップフロー分光法等を用いて、逆ミセル界面領域のマイクロ環境と反応性に関する基礎的研究を行い、分析対象種の逆ミセルへの取込過程における界面の特異機能の発現機構の解明、水溶液中では安定な鉄 (II)-ピピリジン錯体が逆ミセ

ル界面で解離して CL 増感する現象の発見等、卓越した研究成果をあげている。さらに、レーザー分光法等を用いて、水相と有機相の液-液界面での特異な反応性に関する基礎的研究へと進展させている。

銅-ルミノール系 CL に対する消光作用による CL 検出系を汎用のキャピラリー電気泳動装置に組み入れたアミノ酸の簡便な CL 分析システムを考案した。また、イオン交換やイオン排除クロマトグラフ分離法をオンラインで組み合わせた無機イオンの FI-CL 分析法の高選択・高感度化も行った。

CL 不活性の酸素酸イオンの定量において、クロマトグラフ分離、酸化力の強いヘテロポリ酸への変換、ルミノール CL 検出の一連の過程のオンライン化を達成した。さらに、この化学的変換過程を組み入れたリン酸イオンの FI-CL 定量法に、膜固定化酵素の分解反応過程を導入することにより、ATP の高感度 FI-CL 定量を可能にした。

2. 気化分離過程の導入による新規な原子分光分析法の開発

ミニメタル加熱炉上での揮発性の水素化物、アルキル化物等への化学的変換あるいは試料の熱分解等、選択的に気化分離するための *in situ* 固相反応系を開拓し、ガスフロー法を用いて原子吸光、ICP 原子発光あるいは ICP 質量分析系に導入する新規な超高感度分析システムを構築した。

3. 日本分析化学会への貢献

藤原照文氏は、日本分析化学会中国四国支部において 1989 年より庶務幹事を 17 年間務めた後、常任幹事、支部事務局長、副支部長、支部長、支部監事を歴任し、支部の発展に努めた。第 52 回中国四国支部分析化学講習会では実行委員長を務め、分析技術の社会への普及に尽力した。また、第 42 年会では庶務の責任者および併設の若手シンポジウムの世話人を担当し、第 63 年会では実行委員長を務めた。さらに、「分析化学」誌編集委員や庶務担当理事を務め、本会の運営に尽力した。

以上、藤原照文氏は、特に逆ミセル系での化学反応に関する研究に基礎と応用の両面から取り組み、新しい発想によるフロー抽出-CL 分析システムを開発した。その成果は、光分析法への逆ミセルの応用において最も成功した例として評価されている。同君が開発した種々の前処理過程を組み入れた高選択・高感度分析法に関する研究成果は、分析化学の研究の発展に大いに寄与した。さらに、分析化学会会員として学会の活動に貢献するところ顕著なものがある。

〔東京理科大学理学部 中井 泉〕

文 献

- 1) *Anal. Chem.*, **61**, 2800 (1989).
- 2) *Anal. Chim. Acta*, **349**, 159 (1997).
- 3) *Analyst*, **125**, 759 (2000).
- 4) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1747 (2002).
- 5) *Anal. Sci.*, **29**, 73 (2003).

脇 阪 達 司 氏

(Wakisaka TATSUSHI)
花王(株)研究開発部門 研究主幹

1955 年大阪府貝塚市に生まれる。1980 年大阪府立大学工学部応用化学科修士課程修了。同年花王株式会社入社、研究開発部門で分析化学研究に従事、グループリーダー、室長を経て 2008 年より解析科学研究所所長。2015 年より現職及び花王エコラボミュージアム館長。1996 年大阪府立大学工学研究科より博士(工学)の学位取得。1994 年日本表面科学会論文賞、1996 年日本分析化学会論文賞及び油脂工業会館油脂技術優秀論文賞受賞。日本分析化学会近畿支部常任幹事、関東支部常任幹事、2006-2007 年高分子分析研究懇談会運営委員長、2014-2015 年産業界シンポジウム企画運営委員長、2016 年近畿支部参与。趣味は磯釣り、ゴルフ。



【業 績】

環境に配慮した迅速分析法の開発と学会への貢献

企業の事業活動を支える分析化学において、分析の迅速化・効率化は重要である。煩雑な前処理や分析操作が課題であった微量重金属や界面活性剤の分析において、分析法の自動化といった既存のアプローチではなく、直接分析可能な分析原理に着目し、迅速分析法を開発した。更に、前処理が不要になったことで、酸・アルカリ・有害試薬および有機溶媒使用量も大幅に削減でき、環境に配慮した迅速分析法となった。以下に、その概要および学会への貢献について紹介する。

1. 有機物中の微量重金属迅速分析法の開発と応用¹⁾

油脂、界面活性剤、ポリマー等の有機物中の微量重金属の定量およびヒ素・重金属限度試験(外原規, 日局)は、品質や安全性上非常に重要であるが、酸分解や灰化等の煩雑な前処理を必要とし、熟練と時間を要するという課題があった。そこで直接分析可能な蛍光 X 線分析に着目し、高感度装置を開発し、迅速分析を可能とした。

1) 高感度エネルギー分散型蛍光 X 線装置(EDXRF)の開発²⁾³⁾

EDXRF により有機物中の微量重金属を定量する場合、バックグラウンドが高いため検出下限が悪いという課題があった。分光結晶により励起 X 線源を単色化したモノクロ励起 EDXRF を試作した。バックグラウンドが低減し、検出下限は大幅に向上したが、逆に高感度に測定できる元素は限定された。そこで、すべての重金属の高感度測定を可能とするため、三つの単色化した X 線源を持つモノクロ励起 EDXRF を開発した。その結果、検出下限は Ti~Bi の 22 元素において、0.02~0.34 ppm(平均 0.13 ppm)と通常 EDXRF に比較して 1~2 桁の大幅な向上を達成し、有機物中の Ti 以上の重金属を直接高感度定量することが可能となり、画期的な迅速分析装置の開発に成功した。

2) 微量重金属迅速分析及びヒ素・重金属限度試験法への応用⁴⁾⁵⁾

有機物試料中の重金属の迅速分析およびヒ素・重金属限度試験法への応用が可能となり(30 分/件)、個人誤差もなく再現性も良好で、画期的な迅速化・効率化が達成された。また、従来の重金属限度試験法では、鉛換算値しか得られないのに対し、元素ごとの定量値が得られるという利点もあった。さらに、前処理が不要のため、元素揮散や不溶化の問題もなく、正確さが向上し、酸・アルカリ・有害試薬を使用しないため、作業環境も大幅に改善され、環境負荷の少ない分析法としても極めて有効であった。本装置は、(株)テクノス(当時)から製品化・市販され、化学、食品や製薬の分野で実用化された。生産現場での品質検査分析や研究現場での研究支援分析に多大な貢献をした。

2. 水溶液中での界面活性剤の迅速定量法の開発と応用⁶⁾⁷⁾

イオン性界面活性剤の定量法としては、メチレンブルー/クロロホルム溶媒抽出法に基づく分相滴定法(Epton 法)が広く利用されているが、煩雑な分析操作が必要で、溶媒としてクロロホルムを用いなければならないという環境面での課題があった。そこで、水一相系のイオン会合滴定において、終点検出には操作性に優れた流動電位検出器を用いた迅速分析法を開発した。界面活性剤の実際試料の応用について検討した結果、再現性も良好で、分析値は従来法と良い一致を示し、迅速自動定量(10 分/件)可能となり、更にクロロホルムを用いないという環境面での大きな利点が得られた。装置は京都電子工業から市販され、本法は、公定法(外原規 2006)に記載され、実用化された。

3. 内標準物質を用いる ¹H-NMR による界面活性剤迅速分析法⁸⁾

各種製品に含まれる複数の界面活性剤を迅速に分析することは難しい。そこで、内標準と界面活性剤に特徴的なシグナル強度比から定量を行うという簡便な手法を開発した。本法は、標準の入手が困難な界面活性剤の定量において極めて有効で、煩雑な前処理、分離操作も不要となり、大幅な有機溶媒使用量の削減が可能となった。日用品や化学製品等に含まれる種々の界面活性剤を高精度かつ一斉に迅速定量可能となり、生産現場での品質検査分析や商品開発研究の支援分析に実用化された。現在は、定量 NMR とし普及している。

4. 日本分析化学会への貢献

日本分析化学会支部活動において、近畿支部の幹事、常任幹事、参与および関東支部の常任幹事を、本部活動においても代議員を務め、学会活動に貢献した。産業界シンポジウム企画運営委員長を務め、新しく産業界シンポジウムや産業界交流ポスターを企画・開催し、分析化学の活性化に尽力した。また、高分子分析研究懇談会においては、運営委員、運営委員長および高分子分析ハンドブックの編集委員を務め、高分子分析の発展に貢献した。日本学術振興会研究開発専門委員会「イノベーション創出に向けた計測分析プラットフォーム戦略の構築」委員も務め、新しい計測分析プラットフォーム構築に尽力している。

以上、脇阪達司君の環境に配慮した迅速分析技術の開発に関する一連の業績と日本分析化学会への貢献は、分析化学の発展に寄与するところ顕著なものがある。

[元ブリヂストン 加藤信子]

文 献

- 1) ぶんせき, 1998, 536.
- 2) 分析化学, 45, 933 ('96).
- 3) 同上, 47, 157 ('98).
- 4) 同上, 45, 1019 ('96).
- 5) 同上, 45, 1025 ('96).
- 6) 同上, 46, 763 ('97).
- 7) 同上, 46, 805 ('97).
- 8) 同上, 54, 715 ('05).

金子 毅 氏

(Tsuyoshi KANEKO
千葉県警察本部刑事部科学捜査研究所 管理官)

1961年6月東京都江東区に生まれる。1984年千葉工業大学工業化学科卒業。同年千葉県警察本部刑事部科学捜査研究所研究員、1991年主任研究員。2002年警察庁科学警察研究所法科学第三部化学第三研究室主任研究員。2003年千葉県警察本部刑事部科学捜査研究所専門研究員、2006年化学科長、2016年管理官、現在に至る。2015年千葉工業大学にて博士(工学)号取得。2011年JPファミリー生きがい振興財団警察研究論文(科学警察の部)最優秀賞。日本法科学技術学会誌編集委員。趣味は読書、烏口骨の観察。



【業 績】

犯罪捜査における油類鑑定の迅速・簡易化と高度利用に関する研究

金子 毅君は、科学捜査研究所に入所以来、油類を主体とした化学鑑定に従事し、それに関わる研究に携わってきた。鑑定は正確無比である上に、質的量的にも大きく制限された資料の採取から結果報告まで可能な限り迅速に行わなければならない。そのため、手法とそれに用いる装置等の開発が求められている。以下に同君の主な業績について説明する。

1. 犯罪鑑識における石油類の化学鑑定に関する研究^{1)~7)}

引火性石油類(ガソリン・灯油等)は、放火等の手段として、しばしば使用される。これらは揮発性を有しているため、その保存状態が悪ければ、現場で採取されてから鑑定嘱託されるまでに成分の一部又はすべてを失いかねない。そこで、証拠品採取・保管用の専用袋を試作し、揮発性石油類の成分の透過実験を行い、その有効性を確認、製品化に成功した。現在、この袋は現場の鑑識活動に供されている。

固相マイクロ抽出(SPME)法が、火災現場での採取物から石油類を検出する鑑定に効果的であることを実証するため、ガソリンと灯油を用いた実験を行い、SPMEの法科学分野への応用の先駆けとなった。その後、軽油・潤滑油などの半揮発性から難揮発性石油類の検出のために、SPMEの直接接触法を報告し、石油類鑑定においてSPME法の有用性を確たるものとした。

また、石油類の付着量がより少ない試料に対しては、濃縮とGC導入が可能な装置を作製した。それは、短く切断したGCカラムに活性炭を吸着させ、これをガスタイトシリンジの針と交換したものである。その仕組みは、シリンジのプランジャーを前後させることで針の代わりに付いているGCカラム内の活性炭に揮発性石油類が吸着・濃縮され、検出量を増大させるものである。これによる微量揮発性石油類の十分な検出に成功している。

2. 不正軽油の識別法に関する研究⁸⁾⁹⁾

自動車用燃料として使用されている軽油には、軽油引取税が賦課されている。脱税目的のために、悪質な業者や使用者は軽油に灯油やA重油を混合し、又は灯油とA重油を用いて不正に燃料を製造し、これを軽油の代わりとして販売・使用している。日本では、20数年前から軽油引取税の脱税防止を通じて軽油流通秩序の正常化を図る観点から、軽油周辺油種(灯油及びA重油)に軽油識別剤としてクマリンを添加している。このことは一般に知られており、そのため意図的にクマリン除去を行った後、不正軽油に転用されている。このようなクマリン

による識別が不可能な不正軽油に対しては、不正製造過程で取りきれないA重油中の硫黄化合物に着目し、これを指標とした識別を試みた。GC原子発光検出器を用い、検出される炭素と硫黄の各化合物のピークの総面積値の比をもとにした判別式を提唱した。この判別式により鑑定資料とされる燃料が、正規の軽油かA重油から製造された不正軽油かを簡便に判断することができるようになった。また、これは火災現場での採取物から検出される軽油留分に対しても適応できることを明らかにし、法科学分野において有用な手法であることを示した。

3. 動植物油の成分分析法に関する研究^{10)~12)}

動植物油は日常生活の必需品であり、法科学分野において、これらは自然発火・放火・器物損壊・偽装販売などの事故や事件に関わる証拠物件となることがある。油脂試料に対する化学鑑定の多くは、けん化操作の後、けん化物として得られる構成脂肪酸の測定とけん化物成分として得られるステロール等の分析を行い、油種の推定や異同識別を行っている。この一連の操作は時間とある程度の試料量を必要とするが、試料量の低減と操作の簡易・迅速化を図るために操作手順そのものを見直し、マイクロコイルを用いたデバイスを作製し、これによる簡易手法を報告した。この手法では、必要使用量が極めて少なく、前処理時間の大幅な短縮を実現し、法科学的油脂分析として有用な方法となっている。このマイクロコイルを用いたデバイスは、固形試料のGC直接導入装置として使用することができ、他の化学鑑定へも利用できるものとなった。例えば、医薬品錠剤の表面をこのデバイスで擦るだけで、コイルの間隙に錠剤の粉末が取り込まれ、薬剤成分のGC測定が可能となった。

また、これまでは油脂類の化学鑑定において、ほとんど行われていなかった油脂そのものの組成情報を得るために、LC-MS、MALDI-TOF-MSによる簡易的な分析法を提唱した。

以上、金子 毅君の犯罪捜査における油類鑑定の迅速・簡易化と高度利用に関する研究業績は、分析化学の発展に顕著に寄与するものであり、分析技術の開発とその普及に大きな貢献をなすものである。

[名古屋工業大学大学院工学研究科 大谷 肇]

文 献

- 1) 科学警察研究所報告法科学編, 58, 87 ('07).
- 2) 同上, 48, 171 ('95).
- 3) "APPLICATION OF SOLID PHASE MICROEXTRACTION", p. 573 ('99), (RSC, UK).
- 4) *J. Forensic Sci.*, 53, 668 ('08).
- 5) *Anal. Sci.*, 24, 419 ('08).
- 6) 日本法科学技術学会誌, 11, 171 ('06).
- 7) 分析化学, 56, 1187 ('07).
- 8) 科学警察研究所報告法科学編, 56, 1 ('06).
- 9) *Forensic Sci. Int.*, 117, 112 ('08).
- 10) *ibid.*, 198, 79 ('10).
- 11) 分析化学, 64, 363 ('15).
- 12) 同上, 59, 399 ('10).

野村 聡 氏

(Satoshi NOMURA
(株)堀場製作所開発企画センター 産学官連携推進室長)

1965年京都市に生まれる。1985年4月 京都大学理学部入学。1991年9月 京都大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程中退。同年10月 株式会社堀場製作所に入社。主に同社開発センターにおいて、pH測定用ガラス電極、イオン選択性電極、半導体pHセンサーとこれらの応用に関する研究開発に従事。その間に工学博士取得(2000年)。2003年に同社の堀場雅夫賞設立に関与し、設立時から現在まで事務局を担当。2011年より堀場雅夫賞を含めた同社の学術、対外連携の企画、推進に従事し、現在に至る。2013年～2014年 分析化学会近畿支部常任幹事。趣味：音楽(聴くこと・演奏すること(ただし育児休業中))。



【業 績】

電位差測定による pH・イオン測定法の新たな展開

野村 聡君は堀場製作所入社以来、ポテンショメトリー(電位差測定)に基づくpH測定やイオン測定技術の開発に取り組んできた。その過程で、半導体pHセンサーを含む、ユニークなpH電極やイオン電極の実用化を行うとともに、それらの応用展開についても精力的に研究開発を行った。また、これらの経験を生かして、pH測定やイオン測定に関する技術情報の発信も行った。これらの一連の研究開発や情報発信は、様々な研究分野や産業への寄与を果たしてきた。以下に同君の業績を説明する。

1. 半導体 pH センサーの開発と応用

同君は、従来のガラス電極とは異なる、半導体を用いたpHセンサーの開発と応用展開に取り組んだ。はじめに、半導体シリコンを用いたサブミリスケールの微小なpHセンサーアレイを実現し、pHイメージング顕微鏡として製品化¹⁾したほか、ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor) によるpHセンサーの実用化を行った。前者の応用として、固体と液体の接触によって生じるpH分布の可視化を利用したユニークな固体表面の微小部局所分析法を考案し、無機材料から生体試料まで、多岐にわたる固体試料の特性について重要な知見を得ることに貢献した^{2)~5)}。また、後者のISFETの開発では専門分野である分析化学・電気化学の知識や経験と半導体電気工学の知識とを融合させ、従来のガラス電極と遜色のない高性能かつ信頼性の高い半導体pHセンサーを実用化した。その応用展開でも、ISFETが半導体チップを用いる特徴を生かし、測定部の平面化や微小化を行い、生体や食品サンプル表面の酸・アルカリ量の直接測定、土壌へのセンサー挿入による土壌内pH分布の測定を実現した。また金属やセラミックなどの機能性材料が液体に接した時に液体側に生じるpHの変化を測定することで、これらの材料の表面状態の評価を行う方法を見いだした⁶⁾。このような測定法の歯科研究分野での応用では、先端が微小なpHセンサーを用いてヒトの歯のむし歯部位のpHを測定し、そのpHがむし歯の進行度と関係するという歯科研究においては重要な知見を得ることに貢献した。この成果は、国際歯科学会・日本歯科保存学会での授賞対象研究として取り上げられた。また、むし歯修復研究における研究においても、歯の表面のpH測定に本センサーが用いられ、初期むし歯修復用の薬剤の効果について、貴重な知見を得ることに貢献した⁷⁾。

さらに、このような半導体pHセンサーの微小化の特長のほかにも、同センサーの非水溶媒への応答性がガラス電極より優れていることに着目し、電池やキャパシタ用の非水系電解液の劣化評価にISFETによるpHセンサーの適用を試み、電機メーカーの研究開発にも寄与させてきた。

2. pH電極、イオン電極のライフサイエンス・健康医療分野研究への展開

同君は、pH電極やイオン電極のライフサイエンス研究や健

康医療分野に向けた応用展開にも精力的に取り組んだ。その例として、ポケット型pHセンサーを用いて、唾液の酸緩衝能の測定法を確立し、歯科医向けのpHセンサーとして製品化を行った⁸⁾。その他にも、食品・農産物や尿をはじめとした体液中のpH、各種イオン測定への応用検討を行い、それらの成果は、食の安全確保⁹⁾、生活習慣病対策の研究などにも活用されている。また、先端部の応答部直径が3mmφの微小なpH電極の応用として、創薬研究における心筋細胞評価の過程で必須となるモニタリングに特化したpH測定法の提案も行い、先端医療・先端創業の実現にも貢献しつつある。

一連の応用検討をきっかけに、堀場製作所では食品試料を中心に、ポケット型イオンセンサーとイオンクロマトグラフィー、ICPなどの手法との関連の検討を行い、これらのセンサーの実試料測定での信頼性が示された¹⁰⁾。また、健康医療分野においても、近年注目されている、健康指標取得のためのウェアラブルセンサーの要素技術として、これらのセンサー技術の活用が期待されるようになっている。

3. pH、イオン測定法に関する情報発信

上記の一連の研究開発と並行して、同君はpH測定やイオン測定における実使用面で生じる種々の問題に対しても様々な検討を行ってきた。例えば、電極の応答不良時に起きる現象を動作原理に基づいて解析し、併せて、それらの問題に対する対処法の検討などを行った。これらの実績は、技術情報として体系立てられ、堀場製作所の技術資料¹¹⁾のみならず、様々な学術分野の専門誌において解説記事として多数掲載されている¹²⁾。また、本会近畿支部常任幹事として、同支部で毎年開催されている“ぶんせき講習会”の企画にも関与し、上述の情報を生かしたpH測定講習の開催も行い、現在も継続されている。

以上、野村 聡君は、すでに完成されたと捉えられがちな電位差測定によるpH、イオン測定法の更なる発展を追求し、学術研究や産業の発展・革新に大きく貢献してきた¹³⁾。また、pH測定に関する情報発信は、多岐にわたる測定ニーズを支えるものとして、様々な研究分野や産業における活用が期待され、分析化学の発展に寄与するところ顕著である。

〔神戸大学大学院理学研究科 大塚利行〕

文 献

- 1) *Anal. Chem.*, **69**, 977 ('97).
- 2) *Electrochemistry*, **72**, 2, 133 ('04).
- 3) 日本歯科保存学雑誌, **44**, 1, 56 ('00).
- 4) *Oper. Dent.*, **27**, 354, ('02).
- 5) *Dent. Mater.*, **19**, 779 ('03).
- 6) *Electrochemistry*, **80**, 445 ('12).
- 7) *J. Dent.*, **38**, 584 ('10).
- 8) デンタルダイヤモンド, **28**, 72 ('03).
- 9) “食のバイオ計測の最前線”, ('11).
- 10) ぶんせき, **2015**, 532.
- 11) “やさしいpH・水質の話”.
- 12) ぶんせき, **2011**, 518.
- 13) 特開平 10-311818. 他(本研究に関する発明考案:出願 57件, 登録 11件).

北 隅 優 希 氏

(Yuki KITAZUMI
京都大学大学院農学研究科 助教)

1981 年 11 月群馬県に生まれる。2002 年国立群馬工業高等専門学校物質工学科卒業。2005 年京都大学工学部工業化学科卒業。2007 年京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻修士課程修了。2010 年同博士後期課程修了。この間、垣内 隆教授の指導を受け、2010 年“Electrochemistry of the Instability at the liquid-liquid interface”で京都大学博士(工学)の学位を取得。2010 年京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻助教、2012 年 4 月より現職。現在は酵素と電極の界面に注目し、酵素機能電極を利用したバイオセンサー、バイオ燃料電池の解析、開発に取り組んでいる。趣味は料理と園芸。



【業 績】

電気二重層と反応拡散層の理論に基づいた電気分析化学の新展開

北隅優希君は、電極界面の静的・動的な描像を明らかにし、電気分析化学の発展に資することを目指して独創的な研究を展開している。その業績は以下のように要約できる。

1. 電気二重層構造の理論と解析^{1)~11)}

電極溶液界面における界面張力の電位依存性(電気毛管性)は界面におけるイオンの吸着、すなわち電気二重層に関する基礎情報を与える。電気毛管性は滴下水銀電極の滴下周期に基づいて電気分析化学の黎明期から測定されてきたが、滴下電極では電極面積が常に拡大し続けるために、熱力学的な取り扱いに関して疑問が残る。北隅君は、静的な界面張力測定法である懸滴法を用い、電位制御と同時に界面張力を自動測定可能な装置を製作し、電気毛管曲線の簡便迅速な記録を実現した。

この手法を用いて、様々なイオン性界面活性剤の油-water 界面における吸着の電位依存性を検討し、イオンが油相に分配する液間電位差において、カチオン性アニオン性を問わずイオン性界面活性剤が界面にほとんど吸着しないことを見いだした。また、イオン液体表面にも本手法を適用することで、電気毛管曲線におけるヒステリシスを見だし、イオン液体/water 界面の電気二重層構造における緩和現象を発見した。

電極溶液界面の熱力学は Gibbs の吸着等温式により表現される。界面が理想分極性の場合には、電気毛管曲線の傾きが界面の電荷密度に対応する。一方で界面を横切る電荷移動反応を伴う非分極性界面において電気毛管曲線の物理化学的な意味付けは不明である。そこで、物質収支と Nernst 式を新たな拘束条件として導入し、電気毛管方程式を再検討し、電気毛管性に対する界面を横切るイオンの吸着の寄与が電位依存的事であることを明らかにした。このように、非分極性の液液界面における電気毛管曲線の持つ物理化学的な意味を明らかにし、外部から電位規制された条件下での非分極性界面における電気毛管曲線の解析を可能にした。

また、界面活性イオンの吸着の電位依存性を解析することで、液液界面に吸着したイオン性界面活性剤の電荷は水相側の電気二重層中に位置し、ほぼ水相沖合の電位にさらされていないという、液液界面に吸着したイオンの微視的な描像を得るに至った。

電気二重層は数 nm 程度の広がりをもつイオンの分布であり、極めて強い電場を持つ。電極表面の酵素活性における電気二重層の影響を検討したところ、平坦な電極表面に吸着させた酵素の活性における電位依存性を見いだした。これは電極表面の電場が吸着した酵素に影響を与えることを示す。一方で現実にも用いられる電極は多孔性であり、細孔内部の電場は実用的にも重要である。そこで微細孔をもつ電極近傍のイオン分布に関して Poisson-Boltzmann 式に基づいたモデルを構築し、多孔質電極表面の不均一な電気二重層を描き出した。細孔内における電気二重層同士の重なり合いは細孔内の電場を極端に弱め、

電極のキャパシタンスを減少させることを示した。この解析結果は、酵素を多孔質電極表面に固定する場合のみならず、電気二重層キャパシタンスを設計する際の細孔径制御に有益な指針を与える。

2. 溶液内反応と非線形拡散共役系の解析と応用^{12)~15)}

センサーに要求される特性の一つに、応答が時間に依存しないこと、すなわち定常性がある。アンペロメトリックバイオセンサーの設計において定常電流は膜透過を利用した物質供給の制限あるいは酵素反応を律速段階とすることで実現される。一方、 μm オーダーの微小電極を用いることで非線形拡散による定常電流が得られることは広く知られている。これら定常化の手法のうち、膜透過はその張り合わせ方によるばらつきが、酵素反応は酵素の活性変動によるばらつきがある。一方、微小電極の応答は拡散係数と濃度で表現されるため、安定している。北隅君は、アンペロメトリックバイオセンサーを微小電極で実現するためには非線形拡散による物質輸送に比べて他の過程を圧倒的に速くすればよいと考えた。このコンセプトに従い、高濃度の酵素を利用することで酵素反応を高速化し、微小電極を組み合わせることで基質の拡散に由来する定常電流を得る系の構築に成功した。そして、酵素反応速度と電極反応速度および非線形拡散を考慮した解析を行い、この電極反応における物質分布を明らかにした。その結果、電極近傍に存在し基質をほぼ完全に消費しつくす明確な反応面と、沖合に向かって広がる基質の濃度勾配、反応面の内部にのみ存在するメディエータの濃度勾配が明確に描き出された。これは、反応面がさながら基質と直接反応する電極のようにふるまうことを意味する。

また、微小電極は容易に定常電流を与える一方で、その電流は極めて小さく、増幅およびノイズ対策が必要であることが実用化を妨げている。実分析においては、厳密な定常電流よりも、十分に大きな疑似定常電流のほうが有用な場合も多い。そこで、微小電極に似た疑似定常電流特性を持ちながら、より大きな電流を与える薄層リング電極に注目し、より簡便な作成法の確立に成功した。

以上のように北隅君の研究は、電気化学の基礎から実用に至る広い範囲をカバーしており、電極界面の物理化学的な理解に基づいて新たな電気分析手法の展開を指向している。この点で、今後の大きな飛躍が期待できる。

(東京工業大学大学院理工学研究科 岡田哲男)

文 献

- 1) *Langmuir*, **25**, 8062 ('09).
- 2) *J. Phys. Chem. B*, **113**, 3273 ('09).
- 3) *Electrochem. Commun.*, **12**, 1479 ('10).
- 4) *Chem-PhysChem*, **11**, 2912 ('10).
- 5) *J. Phys. Chem. B*, **114**, 11141 ('10).
- 6) *J. Electroanal. Chem.*, **648**, 8 ('10).
- 7) *Langmuir*, **27**, 13037 ('11).
- 8) *Electrochem. Commun.*, **13**, 1365 ('11).
- 9) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 1312 ('11).
- 10) *Electrochim. Acta*, **112**, 171 ('13).
- 11) *Biosens. Bioelectron.*, **63**, 138 ('15).
- 12) *Anal. Sci.*, **29**, 279 ('13).
- 13) *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **16**, 8905 ('14).
- 14) *Anal. Sci.*, **31**, 603 ('15).
- 15) *Electrochemistry*, **83**, 1079 ('15).

田中 充 氏

(Mitsuru TANAKA
九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門 助教)

1982年12月香川県に生まれる。2005年九州大学農学部生物資源環境科学科卒業、2007年同大学大学院生物資源環境科学府修士課程修了、2010年同博士後期課程修了。在学中は松本 清教授（現九州大学名誉教授）、松井利郎准教授（現教授）の指導を受け、2010年に「低分子ペプチドによる血管機能改善作用とその作用機作の解明に関する研究」で博士（農学）の学位を得る。2010年同大学院農学研究院 特任助教を経て、2011年同大学院助教より現職。現在は、質量分析計（LC-ESI-MS および MALDI-MS）を用いた低分子食品成分の高感度分析法の構築とその応用に取り組んでいる。趣味は、バドミントンとラーメン屋めぐり。



【業 績】

生理活性低分子ペプチドの体内吸収性評価に関する分析化学的研究

田中 充君は、これまで一貫して食品成分、特に、低分子ペプチド（ジ・トリペプチド）の血管機能改善作用に関する研究を行ってきたが、栄養学的には、ペプチドは生体内でそのほとんどが分解されると考えられてきた。そこで同君は、質量分析計を駆使し、特異的かつ高感度な低分子ペプチド分析法を構築し、実際に低分子ペプチドが体内吸収可能であることを実証してきている。以下に、同君の主要な研究業績を記す。

1. LC-MS 法による低分子ペプチド高感度検出法の構築とその体内吸収動態の解明

まず、血管機能改善作用を有することを見いだしてきた低分子ペプチド Val-Tyr の体内吸収性の解明を試みている¹⁾。安定同位体 (¹³C) 標識した低分子ペプチドを合成し、ラットへ経口投与することで、内因的に存在する（あるいは、生体内で再合成される）ペプチドの影響を排除可能な安定同位体標識 LC-MRM-MS/MS 法を構築した²⁾。本法は検出限界 >0.14 pmol/mL-plasma レベルの感度を達成しており、当該ペプチドを投与したラット血漿より ¹³C 標識 Val-Tyr を検出・定量するに至っている（血中最大濃度：3.9 pmol/mL-plasma）²⁾。

さらに、同君はペプチドのさらなる高感度分析法として 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘導体化 LC-MS 法を構築している³⁾。本法は、対象化合物の第一級アミノ基に対してトリニトロフェニル基を導入することで、その疎水性の増大に伴う MS 検出での溶媒効果向上により高感度化を達成している。Val-Tyr をはじめとする C 末端 Tyr を有する 6 種のジペプチドの検出感度向上を達成しており、その感度は最大 55 倍 (SN 比)、検出限界 >1.4 fmol/inj.vol.、定量限界 >4.0 fmol/inj.vol. にまで到達している⁴⁾。本 TNBS 誘導体化反応は迅速 (30 min) かつ、温和な条件 (pH 7-8) において達成されることから、反応中のペプチドの分解を低減できると考えられる。本法を用いて、同君らが初めて見いだした動脈硬化予防ペプチドである Trp-His の体内吸収性評価を試み、経口投与された Trp-His がペプチド体として体内吸収可能であること、並びにその吸収性は逆配列ジペプチドである His-Trp の約 50 倍高いことを明らかにしている⁵⁾。

2. フィチン酸添加高感度 MALDI-MS イメージング法による低分子ペプチドの腸管吸収挙動の直接評価

さらに同君らは、抗体等の標識を必要とせずに組織中の生体

分子を一斉に可視化可能な MALDI-MS イメージング法に着目し、ペプチド吸収における第一障壁と考えられている腸管での低分子ペプチド吸収動態の直接可視化を試みている。しかし、MALDI-MS イメージング法は、夾雑ノイズの影響を大きく受ける低分子量領域 (<500 Da) での測定は困難であると考えられていた。そこで同君は、イオン化妨害因子であるマトリックスクラスターイオンを低減可能なマトリックス添加剤として、キレート作用を有するフィチン酸が有用であることを見いだしている⁶⁾。汎用マトリックス剤にフィチン酸を添加することで、マトリックスおよび測定対象分子のアルカリ金属付加イオン ([M+Na]⁺ や [M+K]⁺) の生成が抑制され、測定対象分子イオン ([M+H]⁺) としての高感度検出を達成している。この構築したフィチン酸添加 MALDI-MS イメージング法を用いることで、動脈硬化予防ペプチド Trp-His が一部は腸管にて分解を受けるものの、ペプチド体として腸管組織を透過可能であることを可視化している⁵⁾。一方、逆配列ペプチド His-Trp においては、腸管組織内のペプチド透過が認められず、その分解物である His および Trp が可視化されたことから、Trp-His の腸管プロテアーゼ耐性が上述の Trp-His の体内吸収性に大きく寄与していることを明示するに至っている。

以上のように田中 充君は、十分な評価系がなかったためその解析が困難とされてきた低分子食品成分のバイオアベイラビリティに対して、質量分析計を駆使した低分子ペプチドの高感度検出法を新たに構築することで、その体内吸収性を実証するに至っている。さらに同君は、構築した高感度質量分析法の食品品質評価法としての適用拡大⁷⁾⁸⁾をも図っており、食機能のみならず新たな食品品質評価技術としての有用性を実証しつつある。さらに現在は、MS 検出性の低い生理活性食品成分であるポリフェノールの高感度 MALDI-MS 検出法の開発を行っており、光塩基発生剤であるニフェジピンがネガティブモード用マトリックスとして有用性であることを実証するに至っており、食品分析におけるさらなる貢献が期待される。これらの研究成果は、今後の食品分析学並びに分析化学の発展に大きく寄与するものである。

〔慶應義塾大学薬学部 金澤秀子〕

文 献

- 1) *Anal. Sci.*, **21**, 997 ('05).
- 2) *Anal. Biochem.*, **414**, 109 ('11).
- 3) *Anal. Chem.*, **85**, 4289 ('13).
- 4) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 2094 ('13).
- 5) *Mol. Nutr. Food Res.*, **59**, 1541 ('15).
- 6) *Anal. Chem.*, **85**, 10033 ('13).
- 7) *Food Chem.*, **190**, 345 ('16).
- 8) *Food Sci. Technol. Res.*, **21**, 821 ('15)
- 9) *J. Mass Spectrom.*, in accept.

田 中 陽 氏

(Yo TANAKA
理化学研究所生命システム研究センター ユニットリーダー)



1980年11月大阪府に生まれる。2003年東京大学工学部応用化学科卒業、2005年同大学大学院工学系研究科応用化学専攻修士課程修了、2007年同博士課程修了。在学中は北森武彦教授の指導を受け、2007年に「心血管細胞を用いたバイオマイクロデバイスの創成」の研究で博士(工学)の学位を得る。2007年日本学術振興会特別研究員(PD)、2008年東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻助教を経て、2011年より現職、2012年より大阪大学大学院生命機能研究科招聘准教授兼任。現在は、マイクロ流体チップを用いた次世代バイオ実験システムの構築と高機能化、ならびに細胞とマイクロデバイス機能を融合した革新的原理のデバイス創成に取り組んでいる。

【業 績】

集積型次世代バイオ分析基盤技術の創出

掌サイズの小さな基板上にマイクロ流路を刻み、そこに複雑な化学・生化学実験プロセスをマイクロ集積化したマイクロ流体チップが注目されている。これは、電子・情報工学分野における集積回路の概念をウェット系実験プロセスに展開したもので、試料・廃液量の低減、分析時間の短縮等様々な利点があり、これまで分析をはじめ合成や細胞実験システム等、様々な化学・バイオ操作をマイクロチップに集積化する技術が開発されてきた。田中陽君は、このようなマイクロ・ナノ科学に関して、主にバイオ分析のための加工技術や流体制御・機械デバイスの開発を行ってきた。以下に同君の主な業績を紹介する。

1. ガラスマイクロチップを用いたバイオ分析基盤技術

バイオ分析はマイクロチップの主要な応用分野の一つである。ここで用いられるマイクロチップの材料には、加工の容易さ・安さやバルブやポンプが組み込める柔軟性から、ポリジメチルシロキサン(PDMS)が多用されるが、有機溶媒やガスの透過性、低耐圧性等化学・物理的特性に問題があり、必ずしも多岐にわたる研究者のニーズに即した汎用的なものとはいえなかった。そこで同君は、物理・化学両面で安定なガラスチップを用いて様々なバイオ分析の効率化に資する技術を開発してきた。

細胞分泌物の分析には細胞数を規定し、物質が拡散しないような狭い空間内で細胞をパターンニング・培養することが必須となる。細胞パターンニング法は多々あるが、閉空間内では直接的な接触は使えないため、光を用いた手法を適用した¹⁾。具体的には、細胞非接着性高分子に光分解性リンカーを介して壁面に固定し、照射部のみ細胞を接着させられる。この手法を応用してヒト大動脈血管内皮細胞(HAEC)と東京大学・佐藤守俊准教授らによって開発されたNOセンサー細胞 Piccell を共培養し、ATPで内皮を刺激したときの Piccell の蛍光変化を測定して内皮細胞のNO放出機能を実証した²⁾。

特筆すべきは、これは微量気体の分析であるためガス透過性のPDMSでは不可能で、ガラスチップを用いることによって初めて実現された点である。また、照射エリヤ最適化により単一細胞レベルのパターンニングやDNA等の生体分子のパターンニングにも展開できており^{3)~5)}、単一細胞分析等極微量分析への展開が期待される。

2. 全ガラス製オンチップ流体制御デバイス開発

上記のようにガラスを用いることで表面化学修飾を駆使した様々な分析技術が確立できたが、一方でガラスは硬いため、オンチップでバルブやポンプ等を組み込むのはきわめて難しく、微量サンプルを扱うことは困難であった。そこで同君は、厚み数 μm で、その薄さゆえにガラスにもかわらぬ柔軟な性質を持つ超薄板ガラスを組み込んだ全ガラス製チップ内バルブ⁶⁾やこれを直列接続したペリスタルティックポンプ⁷⁾を独自開発し、従来ガラスでは難しかった高度な流体制御を可能とした。

また、この超薄板ガラス利用により、数 μm ~数百nm径の極微細ガラスフィルターを開発した⁸⁾。衝撃力の大きいフェムト秒レーザーを用いれば、一発の加工でも貫通穴形成が可能となり、流路内での細胞と培地の分離等に応用できる。

さらに、超薄板ガラスの薄さそのものに着目し、中間層にフェムト秒レーザーを利用して直線型貫通流路を加工し、4 μm 板を3枚貼り合わせた全厚12 μm の超薄板チップを開発した⁹⁾。これまでPDMS等では100 μm 以下厚の実現は操作性や耐圧の問題で困難とされており、この超薄板チップは世界最薄レベルであり、高解像対物レンズの利用などの基礎生物実験への応用とともに、薄さと軽量性を活かしたインプラントやウェアラブルデバイス等様々な分野への展開が期待される。

その他、直近では理研での現場バイオ研究者との密接な共同研究を通し、長期間組織分析¹⁰⁾、細胞間結合分析¹¹⁾、自動生体分子合成系¹²⁾等様々なサイズ階層でのニーズ主導型の汎用集積型次世代バイオ分析システムを実現している。

以上のように、田中陽君は、ガラスマイクロチップにフォーカスし、次世代バイオ分析プラットフォームを構築する独創的な研究を展開して顕著な成果をあげており、今後の分析化学の発展に貢献するところが大きい。

〔京都大学大学院工学研究科 大塚浩二〕

文 献

- 1) *Microchimica Acta*, **179**, 49 ('12).
- 2) *Lab Chip*, **10**, 1937 ('10).
- 3) *Anal. Chem.*, **83**, 3352 ('11).
- 4) *Anal. Sci.*, **27**, 973 ('11).
- 5) *Biomicrofluidics*, **4**, 032208 ('10).
- 6) *RSC Adv.*, **3**, 10213 ('13).
- 7) *Micromachines*, **5**, 189 ('14).
- 8) *Appl. Phys. Express*, **9**, 066702, ('16).
- 9) *Lab Chip*, **16**, 2427 ('16).
- 10) *Proc. Micro Total Analysis Systems*, 1063 ('13).
- 11) *Dev. Cell*, **30**, 673 ('14).
- 12) *Anal. Sci.*, **31**, 67 ('15).

真栄城 正 寿 氏

(Masatoshi MAEKI)
北海道大学大学院工学研究院 助教

1984年5月福岡県久留米市に生まれる。2009年福岡大学工学部化学システム工学科を卒業、2011年九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻修士課程修了、2014年同博士課程修了。在学中は、諸岡誠治教授（福岡大学）、宮崎真佐也教授（九州大学）の指導を受け、2014年に九州大学で博士（工学）の学位を得る。2013年～2014年九州大学において日本学術振興会特別研究員（DC2）、2014年～2015年北海道大学において日本学術振興会特別研究員（PD）、2015年より現職。2014年～2016年国立研究開発法人産業技術総合研究所外来研究員。現在は、マイクロデバイスを用いたバイオ分析・医療診断技術の開発に取り組んでいる。趣味は、映画鑑賞とジムのトレーニング。

【業 績】

機能集積化マイクロ分析デバイスの開発と医薬学分野への応用

真栄城正寿氏は、精密に空間設計した機能集積化マイクロ分析デバイスを開発し、簡便、高精度なタンパク質の結晶構造解析法を実現した。また、高効率・高機能な生体分子・医薬品の分析デバイスを開発した。さらに、マイクロデバイスによる流体制御によって、細胞や希少金属の分離分析技術を確立するなど工学、医学、薬学分野において、分野横断的に研究を進展させて、新たな分析技術を構築している。以下に同君の主要な研究業績の概要を記す。

1. マイクロ流体技術を用いたタンパク質結晶構造解析デバイスに関する研究

タンパク質の結晶構造解析は、生命現象の解明や創薬などにおいて重要な立体構造情報を得るための強力な手法である。しかし、高解像度のX線回折データを与えるタンパク質の単結晶作製は、実験者の経験や運に依存している。また、タンパク質の結晶は脆いため、測定時の結晶のハンドリングには熟練した手技が必要である。そこで同君は、マイクロ流体技術を用いたタンパク質の結晶構造解析デバイスを開発し、従来法よりも簡便かつ高解像度でのタンパク質の立体構造解析を実現した^{1)~8)}。特に、X線結晶構造解析に適したタンパク質の単結晶を作製するために、同君はマイクロデバイスの微小空間による結晶化制御に注目した。具体的には、微小液滴やマイクロチャンバーのような微小空間におけるタンパク質の結晶化挙動を解析し、タンパク質分子の拡散と結晶化空間サイズが結晶化制御において重要な要素であることを明らかにした。また、結晶化挙動解析によって得られた知見をもとに、従来法では結晶同士が集積して解析が困難であったタンパク質の場合でも、マイクロデバイスによって測定に適した結晶を作製することに成功し、タンパク質の立体構造の高解像度決定を達成した。さらに、結晶化、前処理、X線結晶構造解析を一つのデバイスで実現可能な機能集積化マイクロデバイスを開発し、タンパク質の立体構造解析のためのトータルシステムを創成した。X線結晶構造解析の前処理は、測定中の結晶の劣化を抑止して高精度・高解像度に解析するための重要な過程である。同君は、マイクロデバイスに流体制御機能などを組み込み、立体構造解析のすべての操作過程の集積化に成功した。同君が開発した微小空間による結晶化制御とマイクロ流体技術を用いたトータルシステムの組み合わせは、これまで立体構造を決定できなかったタンパク質の立体構造を解析できる手法となり、生命科学分野に大きく寄与するとともに、創薬産業の発展にも貢献できると期待される。

2. 低コスト分析・診断デバイス開発

分析装置の高感度化、低コスト化と操作の簡略化は、臨床診断において強く望まれている。同君は紙を部材とした分析デバイス（紙デバイス）の新たな作製方法を開発した⁹⁾。新たに開発したデバイス作製方法は、スクリーン印刷と疎水性ポリマー

を組み合わせた方法であり、これまでに報告されている作製方法よりも安価かつ簡便である。また、作製された紙デバイスは高い耐久性・頑健性を持ち、生体分子を再現性良く、高感度に測定可能であった。さらに同君は、食品分析や医療診断に応用可能なデバイス開発にも取り組んでおり¹⁰⁾、将来的には様々な分野での簡易分析ツールとなると期待される。また、同君はタンパク質-タンパク質間相互作用などの分子間相互作用を簡便かつ迅速に測定できる蛍光偏光測定法の高機能化（迅速・簡便・同時測定）に取り組む、新しい測定原理に基づく蛍光偏光測定法の開発に成功した¹¹⁾。

3. マイクロデバイスを用いた脂質ナノ粒子作製法に関する研究

脂質ナノ粒子は、ドラッグデリバリーシステム（DDS）のキャリアーとしてすでに実用化されている。DDS製剤が最大の薬理効果を発揮するためには粒径の精密制御が必要であるが、従来法では粒径制御が困難である。また、サイズ均一性が高い脂質ナノ粒子作製のためには、脂質ナノ粒子の形成メカニズムを解明する必要がある。そこで、同君はマイクロデバイスを用いた脂質ナノ粒子の形成挙動の解析を実施し、デバイス中の流体挙動が脂質ナノ粒子のサイズや粒径分布に与える影響を明らかにした¹²⁾。さらに、マイクロデバイスによって精密に制御された粒径30 nmと50 nmの脂質ナノ粒子に蛍光標識したsiRNAを封入し、肝組織の蛍光イメージングを行った。マウスの静脈に脂質ナノ粒子を投与した結果、粒径がより小さな脂質ナノ粒子は、組織の深部にある肝実質細胞に選択的に送達できることを明らかにした¹³⁾。マイクロデバイスを用いた脂質ナノ粒子作製法は、任意の粒径の脂質ナノ粒子を均一なサイズで形成することができることから、次世代のDDS製剤製造システムとして期待できる。

上記の研究のほかにも真栄城君は、医薬品の結晶多形をマイクロデバイスによって制御して、それを分光学的に評価する方法を確立した¹⁴⁾。また、マイクロデバイスを用いて、サイズが同程度の粒子をわずかな密度差によって分離する方法を開発した¹⁵⁾。以上のように同君は、機能集積化マイクロ分析デバイスを開発し、工学、医学、薬学分野において、分野横断的に研究を進展させている。これらの研究成果は、医薬学分野と分析化学を融合することで新たな研究分野を創成し、今後の分析化学の発展に大きく貢献するものである。

〔名古屋大学大学院工学研究科 馬場嘉信〕

文 献

- 1) *Chem. Lett.*, **40**, 825 ('11).
- 2) *Anal. Sci.*, **28**, 65 ('12).
- 3) *Chem. Commun.*, **48**, 5037 ('12).
- 4) *Analyst*, **137**, 5730 ('12).
- 5) *J. Biochem.*, **153**, 339 ('13).
- 6) *Chem. Eur. J.*, **20**, 1049 ('14).
- 7) *Anal. Chem.*, **87**, 4194 ('15).
- 8) *Anal. Sci.*, **32**, 3 ('16).
- 9) *Analyst*, **140**, 6493 ('15).
- 10) *Sens. Actuator B-Chem.*, **236**, 433 ('16).
- 11) *Anal. Chem.*, **87**, 9647 ('15).
- 12) *RSC Adv.*, **5**, 46181 ('15).
- 13) *J. Control. Release.*, **229**, 48 ('16).
- 14) *CrystEngComm.*, **15**, 9874 ('13).
- 15) *Anal. Methods*, **6**, 308 ('14).