

「絶えざる革新」を先導する花王のNMR技術

(花王解析科学研) ○^{ききはら}笹原 ^{ひさむ}久武・^{いしだ}石田 ^{あきこ}明子

花王では日用品から化学品用途まで多岐にわたる商品を開発している。企業理念のひとつである“絶えざる革新”の下、新しい科学と技術に挑戦し、その成果から生み出される高付加価値商品を世界の消費者の方々に提供していきたいと考えている。研究開発部門における、“絶えざる革新”とは、革新的な商品・技術を創出するだけでなく、それらを継続的に改良・深化し続けることを意味している。その中における解析科学研究所の役割は大きく二つに分類される。一つは日々の研究・生産活動の徹底的な支援であり、もう一つは、物性や現象の本質を理解し、新たな切り口の提案などを通じて、素材開発研究・商品開発研究を最前線で先導することである。

解析科学研究所ではこれらの役割を果たすため種々の分析装置を駆使し、様々な技術を蓄積してきた。中でもNMRは液体から固体まで幅広い試料を測定できることに加え、複数成分が存在する系においても成分毎の構造や、組成、物性などの情報を得ることができ、研究開発を行う上で必要不可欠な分析装置である。一方、NMRだけでは必要な情報が得られない場合は、他の分析装置との組み合わせによって得られた情報を最大化し、材料開発や商品開発に有効に活かしている。

本発表では、NMRや他の分析装置とのシナジーにより“絶えざる革新”を追求した事例として、衣料用洗剤などに配合される界面活性剤の徹底した品質・性能管理を目指した組成解析、バイオマスの有効利用を目指した構造解析の研究内容を紹介する。

LC-MS技術を利用した機能性表示食品開発業務への貢献

(ライオン研究開発本部¹・徳島大院医歯薬学研究所²)
 ○佐藤 惇志¹・湯山 可奈子¹・岩井 崇郎¹・筒井 拓也¹・新垣 理恵子²・柿澤 恭史¹・石丸 直澄²

【緒言】

ライオン株式会社では、日用品や医薬品等、幅広い分野で生活に密着した製品を展開している。また、研究開発本部に属し、主に基盤研究を担っている先進解析科学研究所では、これら事業分野におけるあらゆる現象の本質解明と機能創生による製品・サービスの革新を目指している。近年の高齢化社会の到来やストレス、生活習慣病の増加によって高まるセルフメディケーションへの関心を背景として、当社は日用品やOTC医薬品の開発で培った基盤技術を活用し、機能性食品事業にも注力している。当該分野では、製品の安全性や機能性の科学的証明、更には機能性関与成分の品質管理において、LCやLC-MS技術が果たす役割は大きい。本報告では、機能性表示の取得に向け、乾燥が複数部位に生じるドライシンドロームを緩和するケア製品を題材に、機能性関与成分を同定し、機能性表示届出に向けて定性・定量試験法を開発した事例を紹介する。

【機能性関与成分の同定】

当社では、水分分泌への関与が知られているムスカリンM3受容体（M3R）の活性化に着目し、日常的に摂取可能な食品素材の中から精製したルイボス（*Aspalathus linearis*）エキスを見出し、ヒト試験にて目・口・肌の複数部位の乾燥緩和を確認していた。機能性関与成分の特定に向けて、ルイボスに含まれる主要成分（フラボノイド類；アスパラチン、イソオリエンチンなど）を中心に細胞評価を実施したが、評価に供したいずれの成分もM3Rの活性化は認められなかった。そこで、ルイボスエキス中の主要成分以外のフラボノイドがM3R活性化を有すると考え、ODSカラムにてピーク分離し、超高分解能質量分析装置によるData dependent MS/MS解析にて機能性関与成分の探索を実施することにした。その結果、ルイボスの主要成分に構造が類似していると推察される成分をピーク検出し、MS scanデータの精密質量数を詳細に解析することで組成式を推定することができた。更に、Data dependent MS/MS解析で同時に取得されるフラグメントイオンパターンからグリコシド結合を有するエリオジクチオール-6-C-グルコシド（E6CG）であると同定すると共に、細胞評価にてM3Rの活性化を確認することで、E6CGが機能性関与成分であると特定することができた。

【機能性関与成分の定性・定量試験法の開発】

機能性表示届出に向け、更には高品質な製品の安定的な製造に向けては、機能性関与成分E6CGの定性・定量試験法の開発が必要であった。しかし、E6CGは、市販標準品が入手困難であったため、化学構造が類似し、市販品として購入できる代替標準物質を用いたLCの試験法を開発することにした。まず、E6CGとルイボスエキス原料の夾雑成分を分離し、代替標準物質も同時に測定可能なLC条件を検討した結果、固定相がペンタプロモベンジル基結合型の分析カラムを選択し、カテコール構造を有するE6CGのカラム内金属への吸着を防ぐためにEDTAを移動相（水とメタノールの混液）に添加した条件を設定した。また、定量試験法として、濃度当たりのピーク面積比である相対感度係数【 $=\frac{(E6CGのピーク面積値/同標準溶液濃度)}{(代替標準物質のピーク面積値/同標準溶液濃度)}$ 】を算出して定量する手法を設定した。更に、定性試験法に関しては、代替標準物質に対するピークの保持係数比である相対保持係数【 $=\frac{|(E6CGの保持時間-t_0)/t_0|}{|(代替標準物質の保持時間-t_0)/t_0|}$ ， t_0 ：本分析法で保持しないメタノールのピーク頂点が現れるまでの時間】を算出し、その係数を用いて定性する手法を設定した。

以上、LC-MS技術による機能性関与成分の同定やLCによる定性・定量試験法の開発等、機能性表示に向け必要不可欠な確実かつ正確な分析データを取得・発信し、それらを科学的根拠とすることで機能性表示届出とその受理、品質管理に貢献した事例である。

アルコキシシランの重縮合反応過程測定

(ニコン¹・日本ウォーターズ²) ○佐藤 至¹・米山 健司¹・婦山 祥子¹・松成 秀一¹・山田 光一郎²・一木 満貴子²・佐藤 太²

有機-無機接合剤や表面コート剤など、様々な製品分野でアルコキシシランが用いられている。一般的にアルコキシシランは溶媒と混合した状態で塗布などの処理が行われる。しかし、混合溶液中では加水分解・脱水縮合反応を起こすため、品質管理の観点から混合溶液中のアルコキシシランの状態を把握する必要がある。

重縮合反応過程を測定する手法として、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)等が挙げられる。しかし、テトラメトキシオルトシリケート(TMOS)の様な低分子アルコキシシランはカラムや溶離液と相互作用する可能性があることや、加水分解・脱水縮合反応が速いことが原因で、通常のGPCでは溶液中の状態を正確に分析することは出来なかった。(Fig.1)

そこで、アルコキシシラン混合溶液と溶離液の相互作用の影響を無くすために、実試料と同様の溶媒を溶離液として使用できるカラムを用いた超高速GPCシステム(日本ウォーターズ社製 ACQUITY APC)でアルコキシシランの反応過程を分析することが可能か試みた。

溶離液を実溶媒と同様にした結果、アルコキシシランのGPCクロマトグラムの取得が出来た。また、超高速GPCシステムを用いると、TMOS溶液の場合1回の測定が5分程度で、5分間隔の経時変化測定が可能であった。反応時間の経過とともに高分子化する様子をGPCクロマトグラムから可視化することが出来た。(Fig.2)

本発表では、低分子アルコキシシランであるTMOSとテトラエトキシオルトシリケート(TEOS)溶液の反応過程について紹介をする。

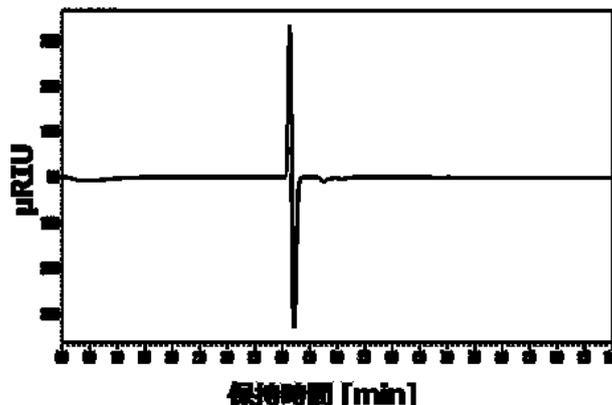


Fig.1 TMOS溶液のGPCクロマトグラム
溶離液：Tetrahydrofuran

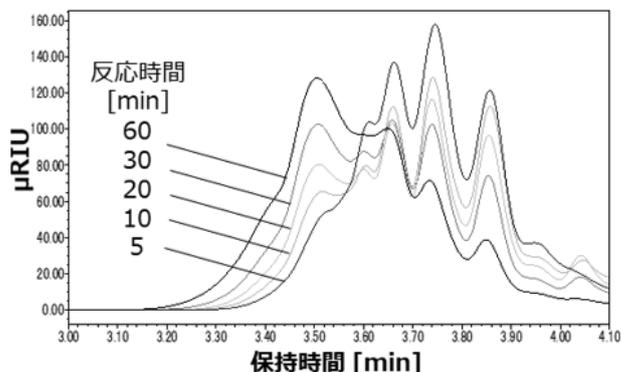


Fig.2 TMOS溶液の経時変化
溶離液：Methanol

複数の機器によるインスリン製剤およびインスリンボールの分析

(日本電子) ○石川 清宏・伊藤 喜之・寺嶋 博・西岡 秀夫

【緒言】

血糖値をコントロールするインスリン製剤には、複数の種類が存在することが知られているが、構造の類似度が高いため、それぞれを識別することは困難である。それらの識別方法を確立することは、糖尿病の治療に関する研究等を進める上でも有用である。

一方、同じ部位（例えば、腹側部）へインスリン製剤の注射を続けると、インスリンボールという固い塊が体内に生成されることがある。これによりインスリンの吸収障害が起きることが知られている。インスリンボールは、不溶化したインスリンがアミロイドに変化して沈着することでできると推定されており、コンゴレッド染色等によって病理診断されるが、染色されないケースもあり問題となっている。

そこで今回は、インスリン製剤およびインスリンボールを対象として、複数の機器を用いた分析を行い、それらの多面的な評価を試みた。

【分析】

インスリン製剤の分析には、質量分析計（MALDI-TOFMS）を用いた。アミノ酸組成や質量が同一で、配列の異なるインスリン製剤であっても識別・同定できるようにするため、MALDI-TOFMSのin source decay (ISD) 法で製剤溶液を分析した。また、アミノ酸組成について分析するため、加水分解したインスリン製剤に対し、全自動アミノ酸分析機（陽イオン交換液体クロマトグラフィー、ニンヒドリン法）による分析を行った。

インスリンボールは、組織をホルマリン固定後にパラフィン切片を作製して分析に用いた。切片中のアミロイド様構造の存在を観察するため、透過電子顕微鏡（TEM）と顕微ラマン分光装置を用いた。また、切片に含有されるインスリン製剤の成分を分析するため、切片の一部を削り取り、DMSOにて抽出した試料をMALDI-TOFMSによる分析を行った。

【結果】

[1] インスリン製剤の分析

MALDI-TOFMSでは、インスリン製剤の種類を質量の違いとして分析することができた。また、全自動アミノ酸分析機では、製剤の種類によるアミノ酸組成の違いを定量的に評価することができた。

[2] インスリンボールの分析

透過電子顕微鏡（TEM）の観察では、図1に示すように、繊維状の構造が観察できた。また、ラマン分光法では、アミロイドの存在を示唆する β 構造由来の信号を検出することができた。さらに、MALDI-TOFMSでは、図2に示すように、注射で使用されていたインスリン製剤の成分を検出することができた。

【謝辞】

本研究はインスリン製剤と病理サンプルをご提供くださいました、東京医科大学茨城医療センターの永瀬晃正先生、佐々木研究所附属杏雲堂病院の岩屋啓一先生を中心とする研究チームのご協力により実施しました。

MALDI-ISDによるインスリン製剤の識別は、兵庫県警科学捜査研究所の永見信正主任研究員を中心に実施した研究です。

本研究を支えてくださった皆様に深く御礼申し上げます。

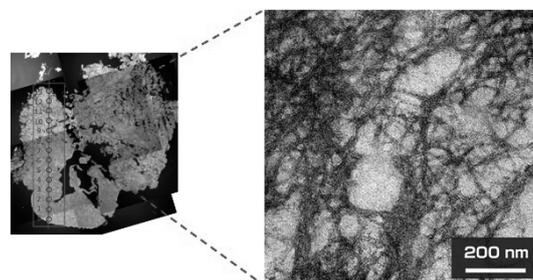


図1 ラマン分光法で β 構造由来の信号が検出された切片(左側)におけるTEM画像(右側)

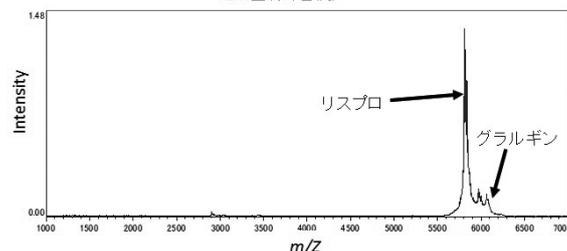


図2 アミロイドが確認された領域におけるDMSO抽出物のマスペクトル

P1107S

新型機器 APGC/MS (XevoG2-XS QTof) 販売に伴う高額・精密機器残留リスク削減の耐震固定事例

(セノ耐震事業部) ○加藤 恒雄・小林 英治

[1 はじめに]

最近、大気圧ガスクロマトグラフィー (APGC)―質量・定量・定性分析装置が登場し、APGC/MSとLC/MS双方の測定が可能となった。システムはAPGC、LC、MSの装置を組合わせた構成となるが、LCとMSの組み合わせは開発済みのLC/MS用専用耐震固定金具 (以下専用金具) で耐震固定方法が確立している。APGC、MSの組み合わせは、APGC 附属MS導入部のMS連結位置決め金具がMS本体の下部に設置されるため、従来のMS専用金具が適用できない。そこで、システム全体の残留リスク削減を目的として、今回はAPGC /MS (Xevo G2-XS QTof) の組み合わせを対象にした新たなAPGC/MSの耐震固定方法を検討し、開発した事例を発表する。

[2 方法]

下記仕様を満たす専用金具の開発を検討した。

[1] 各ユニット毎固定の専用金具

【1】 APGC：(1) GC本体 (2) MS導入部 (3) GC用架台の3ユニット全てを耐震固定対象とする。

【2】 MS：MS本体の1ユニットを対象とする

[2] 専用金具の構造・耐震強度。

【1】 各ユニット共、実験台・機器に穴を開けない非穿孔型

【2】 メンテナンス時に取外し・再固定可能な構造

【3】 APGCとMSユニット間の隙間を50 mm以下にする。

【4】 設計用標準震度 (耐震度) 1.0を有し、日本全国において使用可能なこと

[3 結果]

下記仕様を満たす専用金具の開発を行った。

[1] 各ユニット毎固定の専用金具

【1】 APGC：(1) GC本体、(2) MS導入部、(3) GC用架台の3ユニット毎に既存金具を応用し、開発費を低コストに抑える事が出来た。

【2】 MS：MS本体専用金具を【1】 APGC (2) MS導入部のMS連結位置決め金具がMS本体の底部に設置されても支障が無いMS側面固定バインダー方式を採用した。

[2] 専用金具の構造・耐震強度。

【1】 各ユニット共、実験台・機器に穴を開けない非穿孔型形状である。

【2】 50 mm厚みのバインダー部を組立時にスプリングワッシャーを利用しなくても固定強度が得られる六角ビスを採用したことにより、新規組立・メンテナンス時に固定・取外し・再固定可能な構造とした。

【3】 APGCとMSユニット間の隙間を50 mmを実現するために、MS本体側面固定のバインダー部の厚みを50 mmでも、固定・分解に調整可能なシャフト長さを実現した。

【4】 側面固定のバインダー部に地震力 (N) が集中する。耐震度1.0を確保するためにバインダー固定補助支持金具の形状をMS本体重量等から計算して6 mm厚、三角形溶接固定式に決定した。

地域係数を一番厳しい静岡県 (1.2) に設定して耐震強度を計算した。その結果、日本全国において使用可能となった。

[4 結論]

APGC/MS (Xevo G2-XS QTof) システムを耐震固定対策実施することにより、日本全国で地震被害による研究停滞リスク削減が可能となった。

[5 考察]

APGC/MSは卓上型機器であり、耐震固定施工の効果が期待できるが、固定後は機器+実験台が一体化されることにより重心が高くなり、床と実験台の固定も実施されないと、かえって危険である。基本的には①床、②実験台、③機器類の全てを一体化させることが一番耐震効果が有り、使用ユーザーにとって研究停滞リスク削減効果が始めて発揮されることになる。

1. 緒言

セルロースは植物の細胞壁の主成分となる多糖類の一種であり、セルロース繊維を解繊したものをナノセルロースと呼ぶ。中でも幅が4 nm~100 nmのものがセルロースナノファイバー (CNF) と呼ばれる。CNF は軽量・高強度・ガスバリア性・吸着性・増粘性・透明性を持つ高機能性材料で、植物繊維由来の材料のため環境負荷が少なく、自動車部品や電子材料など様々な分野への応用が期待されている。

CNF の物性には繊維長・繊維径が影響していると考えられている。顕微鏡では正確な繊維径・繊維長の測定が可能だが、測長を数千本単位で行うことが求められており、評価効率の向上が課題である。また、顕微鏡の測定は乾燥状態での観察のため、乾燥時に分散状態が変化する可能性があり、水分散状態のCNF の繊維長や分散性を簡便に評価したいという要望がある。今回は、走査型プローブ顕微鏡を用いたCNF の自動形状観察・測長およびレーザ回折式粒子径分布測定装置を用いた、CNF の繊維径・繊維長および分散性評価を紹介する。

2. 実験

測定に使用したサンプルは、繊維長の異なる木質由来CNF、カルボキシルメチルセルロース (CMC)、発酵ナノセルロース (NFBC) およびTEMPO酸化CNF (TOCN) である。繊維の観察と繊維径・繊維長の測長は走査型プローブ顕微鏡SPM-9700HT™を用いて行った。試料濃度はすべて0.001 wt%に調製し、劈開したマイカ表面に滴下して乾燥後に観察した。加えてTOCNの測定に関しては16視野の自動観察を実施した。水分散状態の繊維長・分散性評価はレーザ回折・散乱法を用いたナノ粒子径分布測定装置SALD-7500nano™高感度型 (特別仕様) を用いた。TOCN以外のCNFに関して、分散状態の比較のために内蔵超音波を用いた分散処理を実施した前後での測定を実施した。

3. 結果・考察

SALD-7500nanoの結果を図1, SPM-9700HTの観察結果を図2に示す。SALDの結果から木質由来CNFおよびNFBCは分散処理の前後で粒子径に変化があるが、CMCは分散処理前後で変化がなかった。SPM観察画像では、CNFの種類によって繊維長が異なる様子が明瞭に見られた。

合わせてTOCNは16視野での約2000本の繊維径・繊維長評価を実施した結果、SALDの結果と良好な相関を得ることができた。最後に、ポスター PR0359では、各種CNFを対象に、分光手法 (紫外可視分光光度計, 赤外分光光度計) を中心として評価を行った結果を報告している。あわせてご覧いただきたい。

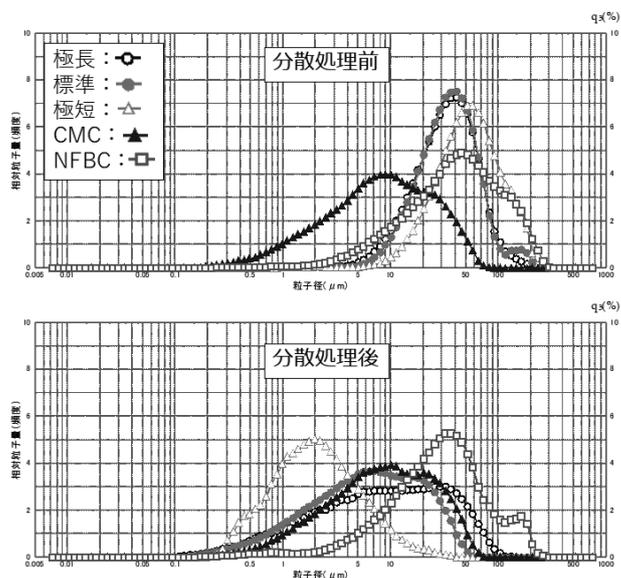


図1 CNF各種の粒子径分布測定結果

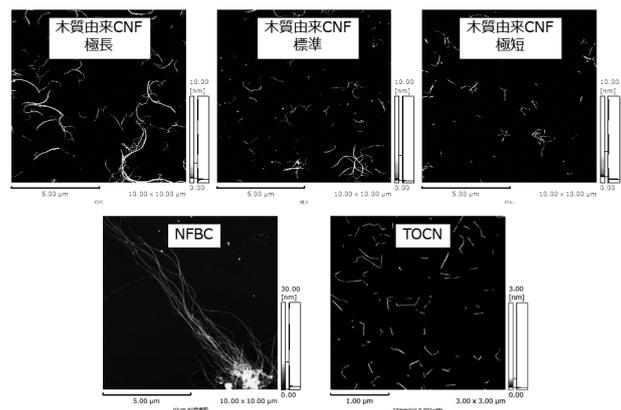


図2 CNF各種の形状像測定結果

マイクロプラスチックの要因となるプラスチック廃棄物の分析および代替材料の評価

(日立ハイテックサイエンス) ○並木 健二・坂元 秀之・大柿 真毅

緒言

海洋プラスチック問題の根本的解決にはマイクロプラスチックの確固たる分析法の開発が急務である。我々は多角的な分析手法を用いてプラスチックの添加物、吸着有害物質、マイクロ化の抑制、代替材料の評価法を開発しており、問題解決に資するプラスチックや代替材料のベーシックな分析評価について報告する。

実験

1. 加熱脱離質量分析 (TD-MS) : PET ボトル蓋の安定剤の測定

TD-MSは試料を加熱炉内で気化させ、そのイオン化した被測定物質を質量分析計で簡便・迅速に測る分析法であり、RoHS指令のフタル酸エステル類の検査に有効である。この分析法を用いて、PET ボトル蓋の添加剤 (Irgafos168) の測定を試みた。Irgafos168はプラスチックのリン系加工安定剤として用いられ、耐熱安定性効果がある。耐熱用PET ボトル蓋からは高濃度のIrgafos168が検出されたが、非耐熱PET ボトル蓋からは検出されなかった。

2. HPLC : レジ袋の酸化防止剤の定量

ポリエチレン製レジ袋には加工時の熱劣化防止や使用時の酸化劣化防止を目的として添加剤を用いている。レジ袋に含有するフェノール系酸化防止剤Irganox1076の定量分析を試みた。コンビニエンスストア4社のレジ袋を比較したところ、1社のレジ袋には他と比較して数倍高いIrganox1076が含有されており、劣化防止には効果が高いが、この酸化防止剤の環境への影響も懸念される。

3. 酸素及び水蒸気透過率測定 : PET および紙製バリア素材のガスバリア性評価

食品の品質保持の観点から包装材、成型品は酸素および水蒸気の透過率検査が重要である。PET ボトルはガスバリア性に優れ安価であることから飲料、菓子、調味料など食品用容器包装に多く使用されている。しかし、マイクロプラスチックの原因になることも指摘され、紙製などの代替化が検討されている。PET材料の代替候補の紙製包装材について酸素および水蒸気透過率測定を行った結果、0.023 mmのPET材料と比べ、紙製バリア素材の酸素透過率は1/20、水蒸気透過率は1/2となり、極めて高い有効性が認められた。

4. 蛍光X線分析 (XRF), ICP 発光分光分析 (ICP-OES) : プラスチックの金属添加物の定性・定量

PET ボトルには重合触媒としてアンチモンを添加する事がある。XRFで約20種のPET ボトルを調査し、半数のPET ボトルにアンチモンが含有されていた。その中の1つのPET ボトルをマイクロ波硝酸分解後にICP-OESで定量したところ100 ppmのアンチモンを検出した。アンチモンは水環境において15 ppbの基準値が設けられている。また、海外製のレジ袋の含有鉛について調査したところ一部の色付きレジ袋において20 ppmの鉛が検出され、鉛系顔料が使用されている可能性が示唆された。

5. 熱分析 (示差走査熱量分析 : DSC) : リサイクルPETの融解と結晶化

PET廃棄物を減少させるにはPETのリサイクル率を高めるのが有効である。欧州ではPETリサイクルの法制化が進み、国内でもPETボトルのリサイクルに注力されるようになってきた。熱分析法を用いることでPETボトルのリサイクル率の状態変化を評価した。DSC測定結果から、リサイクル比率が高いほど早い時間でPET組織の結晶化が進行する事が明らかになった。

考察

以上のようにプラスチック添加剤を分析する方法は様々であるが、それぞれ目的にあった分析法を選択することによって的確に添加剤を定性・定量することが可能となる。また、プラスチック代替材料を検討するにあたって酸素や水蒸気透過率のような機能性に関する評価も重要である。これらの分析手法は吸着有害物質、マイクロ化の抑制にも有効であると考えられる。

結言

海洋プラスチックは世界的な問題になっているが、マイクロプラスチックの確固たる分析・評価方法は開発途上である。今回はTD-MS, HPLC, ガスバリア試験, XRF, ICP-OESおよびDSCの技術を用いた多角的な分析・評価を試みた。

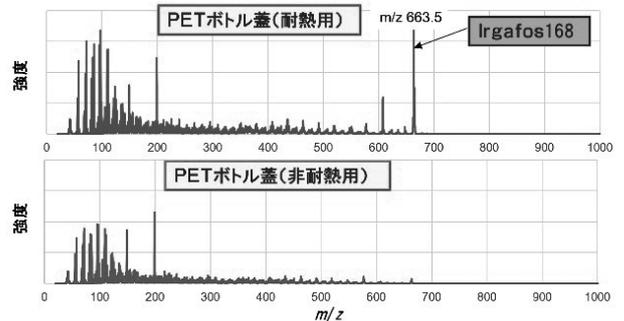


図 PETボトル蓋(上:耐熱用 下:非耐熱用)の熱抽出質量分析測定結果

包装容器分野における新規材料の分析事例

(東洋製罐GHD総研) ○木下^{きのした} 友貴^{ゆうき}・平川^{ひらかわ} 叙夫^{のぶお}・長濱^{ながはま} 英昭^{ひであき}

東洋製罐グループホールディングス(株)総合研究所では、「包みのテクノロジーを基軸として、人類の幸福繁栄に貢献する」という社会的使命と責任の下で、包装容器を中心とする次世代を見据えた研究開発を行っている。分析部門では新製品の開発における素材調査、メカニズム解明、特許の取得、開発品の衛生性評価、品質管理法の決定、市場クレームにおける原因究明と対策立案などを担っており、求められる分析技術は多岐に渡る。当社グループは金属、プラスチック、紙、ガラスといった様々な素材を取り扱う総合容器メーカーであることを強みとしている。東洋製罐グループのマテリアリティとして「社会ニーズに寄り添った容器・サービスの提供」「環境への貢献」を掲げており、脱プラスチック等の社会的背景から、近年はより一層の素材開発を通じた容器の高機能化と持続可能な社会への貢献を目指している。

本発表ではこのような背景を受け、一例として取り組んでいるナノセルロースの包装容器材料としての分析事例を紹介する。包装容器材料としてナノセルロースを見たときの長所として生分解性を有する持続可能資源であることに加え、食品の劣化を防ぐためのガスバリア性を有する点が挙げられる。中身を守ることを使命とする包装容器にとってガスバリア性は極めて重要な特性であり、その発現メカニズムを正確に捉えて取り扱うことが求められる。検討にあたりナノセルロースは水素結合による凝集力や双極子相互作用等に加え、繊維構造の緻密化が高いガスバリア性を発現する重要な要素であると考えた。ナノセルロースはセルロースを水等の溶媒中で微細化することで分散液として得られるのが一般的であり、その中でイオン性官能基を有するナノセルロースは液晶構造を持つことが知られている。これら液晶構造を持つナノセルロース分散液を、複屈折像を始めとする光学的手法を用いて分析し、乾燥を経て得られたコーティング膜のガスバリア性評価とAFMでの形態観察を行った。その結果、ナノセルロースが持つ官能基量と分散液の乾燥過程がガスバリア性と緻密化に大きく影響を与えることが示された。

出光興産の研究開発における分析・解析の役割

(出光興産次世代技術研) ○長町 俊希・八百 篤史・小嶋 博道

出光グループでは、暮らしを豊かにするためのエネルギーや高機能材料に関する研究開発を行っています。コーポレート研究を担う次世代技術研究所は将来のグローバルな成長分野に対し、市場ニーズを先取りし、社会の環境変化に素早く対応しながら、技術の革新と融合による研究開発を推進しています。高機能材事業である潤滑油、機能材料、電子材料、アグリバイオ分野では、中長期的な視点に立って既存事業の強化・拡大を目的としたコア技術の高度化、新商品や新規事業の創出のための技術開発、商品開発を行っています。

出光興産の分析・解析部門である解析技術センターは、出光グループの共通基盤部門として、分析・解析技術の整備、強化に取り組んでいます。高度で特色のある分析・解析技術を駆使しながら、研究・生産・販売現場が抱える技術的な課題を迅速に解決しています。

研究開発においては、重要課題である材料の「本質究明」を行い、事業競争力強化に貢献しています。構造解析、組成分析、物性評価、計算科学など多角的に材料の機能発現・劣化メカニズム解明を行い、深い考察・新たな知見を加えることで、研究開発を加速させています。分析・解析技術の整備・強化は、事業戦略に基づき計画的に進めており、社外機関との連携による最新鋭の分析解析技術の取得やノウハウ技術のデータベース化にも取り組んでいます。

本発表では、研究開発中の高機能材料の本質究明を行うため、特に配合物分析を取りあげ、社外機関との共同取り組み事例について紹介します。



旭化成(株)基盤技術研究所は、材料解析・計算科学・マテリアルズインフォマティクスを通じて物質・材料設計を支え、旭化成グループの事業の創出・発展に貢献する機関である。本発表では、基盤技術研究所の概要と、MALDI-TOFMSを用いた高分子構造解析技術について、最近の解析事例を交えて述べる。

【基盤技術研究所の概要】

基盤技術研究所は、解析技術、シミュレーション技術、データサイエンスにより物質・材料設計に資するとともに、旭化成グループの事業の創出・発展に貢献することをミッションとしている。加えて、旭化成グループ技術情報の集約拠点の役割も担っている。

【Remainders of Kendrick Mass (RKM) プロットを用いた尿素樹脂プレポリマーの網羅的構造解析】

MALDI-TOFMSは有機分析において、ポリマーの末端基などの微細構造が解析可能な強力な解析手法であるが、共重合系や架橋ポリマーなどの複雑系ではスペクトルが複雑化し、データの解釈が困難となる。近年、複雑なマススペクトルのデータを整理し、解釈を容易にする手法としてKendrick Massプロットを用いた解析手法が利用されつつある。今回は尿素樹脂プレポリマーのMALDI-TOFMSスペクトル (Fig.1) を題材とし、Kendrick Massの派生種であるRemainders of Kendrick Mass (RKM) プロットを用いた解析例を紹介する。

RKMプロットとは、MALDI-TOFMSで検出されたピークのm/zを横軸に、下記式で定義されたRKMを縦軸にとったプロットである。

$$KM = m/z \times \text{Round}(R) / R$$

$$RKM = KM / \text{Round}(R) - \text{Floor} \{ KM / \text{Round}(R) \}$$

R：基準質量， Round(X)：Xの小数点1位を四捨五入した値

Floor(X)：Xの小数点1位を切り捨てた値

RKMは、基準質量Rを適切に設定することにより、末端基の質量のみに依存する定数として扱うことができる。すなわち同じ末端基を持つ成分の質量ピークは、プロット上で水平線上に並ぶ。今回の解析ではR=116.059としてRKMプロットを作図した (Fig.2)。その結果、検出された各成分は9種類程度のシリーズに分類できることが判明した。構造解析により、これらのシリーズ間の違いはメトキシメチル基やメチロール基の導入量の違いを反映していることが推定された。この解析によりプロット上の主要な点の構造が帰属され、本法によりスペクトルの全体像、すなわち試料の構成成分の概要を簡便に把握可能であることが示された。

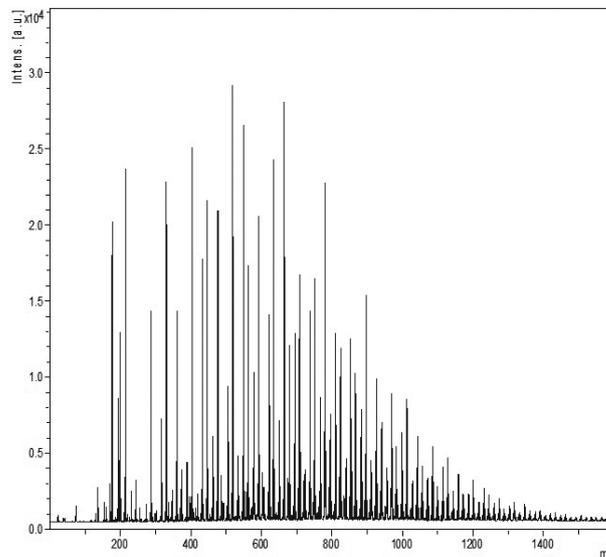


Fig.1 尿素樹脂プレポリマーのMALDI-TOFMSスペクトル

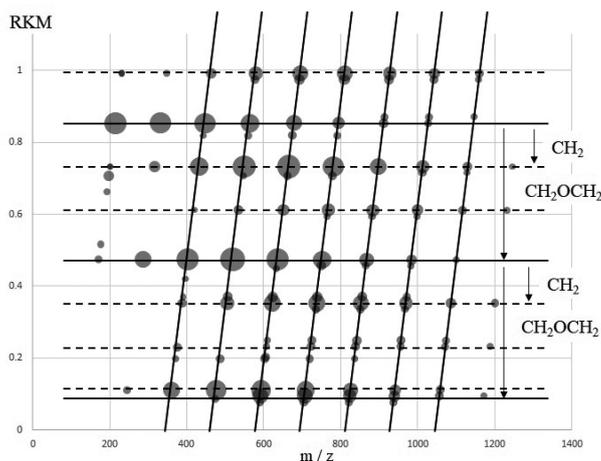


Fig.2 尿素樹脂プレポリマーのRKMプロット

産業用酵素の開発と利用

(味の素) ○高橋 一敏・田上 宇乃・山口 浩輝・巽 萌美・水越 利巳・宮野 博

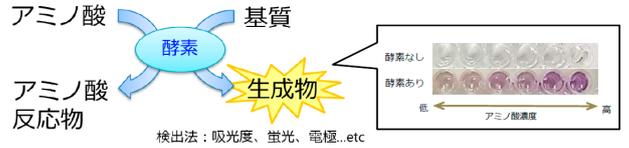
微生物などから単離された酵素は、その特異的な酵素活性を利用して、食品加工、洗剤、センサーなどに広く用いられている。こうした産業用酵素の研究開発について紹介する。

産業用として利用する酵素は、その安定性、基質特異性、活性などが重要であるが、微生物などから見出された酵素はその機能が不十分なことが多く、高機能化が必要となる。本発表では酵素の安定性向上に焦点を当てており、酵素を安定化することで、ほとんどの場合同時に熱安定性も向上するため、次のような利点がある。①酵素の長期保存が可能になる、②酵素の再利用が可能になる、③雑菌汚染を回避できる、④反応速度を向上できる、⑤基質や生成物を可溶化できる、などである。

酵素を高機能化するには、大きくわけて2つの方法がある。一つはランダムミューテーション法であり、標的酵素全体を網羅的に変異させる場合には効率的な方法である。しかし酵素活性の評価系の構築が困難な場合も多々あり、全ての酵素で大量の変異体の評価ができるわけではない。この場合は、もう一つの方法である立体構造に基づいたラショナルミューテーション法が、大変有効な方法となる。我々は主に酵素の立体構造解析と計算科学を用いた酵素の安定化予測計算を組み合わせ、ラショナルミューテーション法（合理的な変異導入法）による酵素の安定性向上を行っている。今回は、実際に行った研究開発の例として、溶液中のアミノ酸濃度の定量化技術構築のために行った、アミノ酸代謝酵素の高機能化の例を紹介したい。

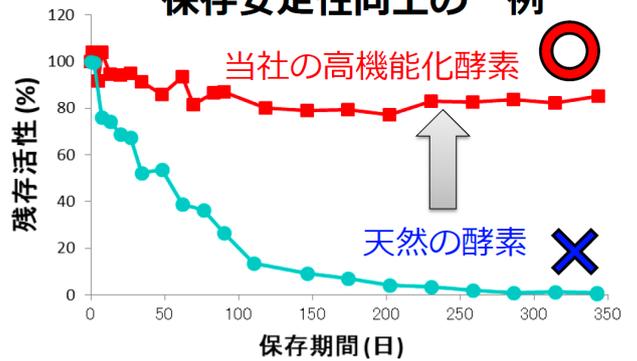
従来、アミノ酸の測定には液体クロマトグラフィー法や質量分析法などが広く用いられてきたが、複数のアミノ酸を高い精度と正確性で網羅的に測定できる一方、大型かつ高額な装置とそれを扱える高い専門性を必要とするため、アミノ酸測定の機会は非常に限られていた。この課題解決のため我々は、アミノ酸代謝酵素を用いた酵素法によるアミノ酸濃度測定法の検討を進めている。酵素法は大型機器の代わりにアミノ酸代謝酵素を用いることで簡便性が得られる反面、野生型のアミノ酸代謝酵素の活性や特異性、安定性などの性質が不十分であることが問題となることが多い。そこで我々は、X線結晶構造解析や電子顕微鏡を用いてアミノ酸代謝酵素の立体構造解析を取得し、得られた立体構造と計算機シミュレーションを利用して安定性の高い酵素を取得することで、アミノ酸濃度の測定系に成功した。

酵素法原理を活用



- ◎ 簡便・迅速・安価な測定を可能に！
- △ 測定項目ごとに異なる酵素を準備

保存安定性向上の一例



キリンホールディングスの先端高度分析化学について

(キリンホールディングス) ^{やなぎばし}楊 箬 ^{そう}爽・^{かどた}○門田 ^{ともゆき}智之

キリンホールディングスR&D本部は、キリングループの研究開発の中核を担う部門であり、「健康」をはじめとした社会課題に向き合い、お客様・社会にとっての新たな価値につながるイノベーションの創造に取り組んでいる。R&D本部に所属する研究所の中でも、基盤技術研究所は、新たな事業の創造や将来のキリングループ全体の競争優位を実現するような独自技術の創出・獲得を目指し、日々研究を行っている。本研究所において、イノベーション創出の基盤となり、獲得すべき重要技術として位置付けているものの1つに、先端高度分析化学がある。

これまで、キリングループの主要事業である食品分野において、分析技術は重要な役割を担ってきた。例えば、研究開発段階では商品の美味しさや健康に関与する物質を探し出し、その物質群を制御して製法に落とし込む必要がある。また、お客様に確固たる安全、安心をお届けするためには、原料の調達から販売に至るまで全ての工程で商品の品質を管理しなければいけない。分析技術はそのいずれの面でも極めて重要な技術であり、本研究所では各関係部門と密接に連携しながら基幹技術を開発、整備してきている。

現在、キリンホールディングスにおける分析技術の研究領域は、食品分野に留まらず、幅広い領域へと広がっている。キリングループは長期経営構想「キリングループ・ビジョン2027」において、食から医にわたる領域で価値を創造し、世界のCSV（CSV: Creating Shared Value）先進企業となることを目指している。これからは「医と食をつなぐ事業」を育成していくことを宣言しており、この新たな領域においても分析技術の活用が始まっている。

既存の事業の枠組みを超えて競争優位な技術を獲得するために、キリンホールディングスでは、大学の研究室などに研究員が駐在して研究を行うことで、最先端の技術を習得することにも積極的に取り組んでいる。これからは、学んだ最先端の技術を独自技術と組み合わせ、更に発展させることで、キリンだけの“ダントツな”分析技術の開発を目指していきたい。ポスターでは、キリンホールディングスの先端高度分析化学に焦点を当てた近年の研究事例をいくつか紹介する。

フェムト秒レーザーアブレーション-ICP-MS法による固体試料中の微量元素分析

(富士フィルム解析セ¹・東大理²) 寺尾 祐子¹・梶山 卓郎¹・○宮下 陽介¹・横納 好岐²・中野 遥²・平田 岳史²

【はじめに】

富士フィルムでは創業以来、銀塩写真関連製品やイメージング関連サービスを幅広く展開してきた。高品質なカラー写真や画像を提供するためには、化学反応を精緻に制御する技術に加え、材料中の含有成分を非常に高いレベルで把握することが重要となる。本報告では、銀塩写真感材中で、主にバインダーとして使用されているゼラチン中の微量元素をフェムト秒レーザーアブレーション (LA)-ICP-MS法で分析した結果を報告する。

【フェムト秒LA-ICP-MS】

フェムト秒LA-ICP-MS装置はフェムト秒レーザー及びガルバノ光学系を搭載しており、高速かつ高感度分析が可能である [1] [2]。従来、ゼラチンのような固体試料をICP-MS法で分析する場合、強酸による灰化処理が必須であり、希釈による実質的な感度低下や元素汚染による系統誤差の拡大、さらには作業の安全性や環境面での課題があった。フェムト秒LA-ICP-MS法を用いることで、こうした課題を低減するとともに、元素分析の高感度化・高速化が期待できる。

【実験】

試料として、ゼラチン粉末を圧縮成形したペレット、および試料をより均一にするためゼラチンを温水で溶解後、再度固化したものをを用いた。測定は、従来の灰化処理/ICP-MS法とフェムト秒LA-ICP-MS法で行い、両者の結果を比較した。

【結果と考察】

いずれの試料においても、フェムト秒LA-ICP-MS法を用いることにより、灰化処理/ICP-MS法では検出できなかった微量元素 (Au) を検出できた。これは、灰化処理による希釈を避けられたためと考えられ、期待通りの高感度化を確認できた。

次に、信号の時間プロファイルについて検討した。図に、フェムト秒LA-ICP-MS法で、溶解再固化したゼラチン中の3元素 (Al, P, Au) の信号プロファイルを示す。Al, Pの2元素はアブレーション中、時間依存性がないほぼ同強度の信号が観察されたのに対して、Auの信号は断続的なプロファイルとなった。このことから、今回実験に用いたゼラチン中で、Auが粒子状で存在する可能性が示唆された。本講演では、さらに詳細な実験内容や、フェムト秒LA-ICP-MS法で固体試料を分析する際の今後の課題についても併せて報告する。

[1] T. D. Yokoyama, T. Suzuki, Y. Kon, and T. Hirata, Anal. Chem., 83, 8892 (2011).

[2] Y. Makino, Y. Kuroki, and T. Hirata, J. Anal. At. Spectrom., 34, 1794 (2019).

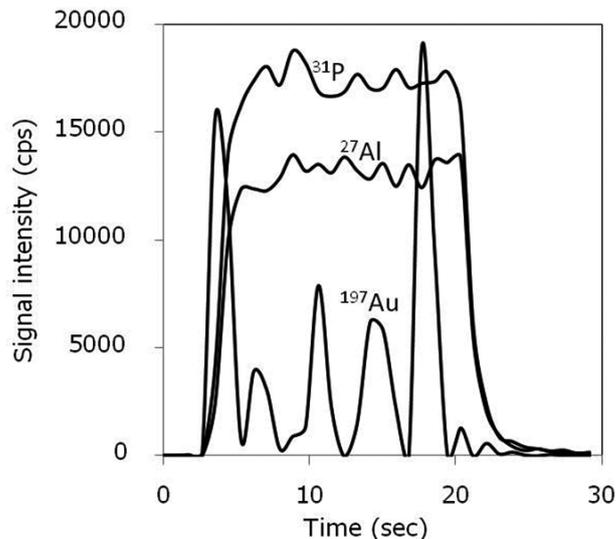


図 Au, Al, Pの信号プロファイル

【はじめに】東芝では、各種材料・デバイスの開発を支えるための分析技術や、製品含有化学物質管理のための分析技術の開発を行っている。ここでは、欧州RoHS指令の禁止物質として新たに追加されたフタル酸エステル類の簡易分析手法を確立した事例について紹介する。

フタル酸エステルは、主に塩化ビニルやゴムなどの可塑剤として使用されているが、2019年7月より欧州RoHS指令において4物質（DBP, BBP, DEHP, DIBP）が制限物質として追加された。現在フタル酸エステルの分析法として、Py/TD-GC/MSまたはIAMSによるスクリーニング法が定められているが、両手法ともに高度な分析装置が必要であり、製造現場によっては導入が困難な場合が多い。そこで、より簡易なスクリーニング法として、薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた分析手法を検討し、含有リスクの高い3種の母材について、RoHS指令規制対象の4種のフタル酸エステルの閾値判定が可能な条件を検討した。

【実験】試料を3~4 mm程度に切断し、一定量を秤量してガラス製のバイアル瓶に入れ、抽出溶媒とともに封入した。その後、超音波を照射しながら抽出操作を行った。TLCプレートはMerck社製のRP-18F_{254S}（逆相プレート）を用いた。抽出後の溶液をTLCプレートにアプライし、展開槽内でアセトニトリルを用いて展開した。展開後のTLCプレートを乾燥させた後、暗室にてUV光（254 nm）を照射し、デジタルカメラで写真を撮影した。得られた画像をフリーソフトであるImageJを用いてクロマトグラム化して、定性および定量分析を行った。

【結果とまとめ】フタル酸エステル類および主な代替可塑剤をTLC法により測定した結果を図1に示す。TLCプレート上での移動距離（Rf値）の違いにより、RoHS指令での規制対象物質を識別可能であることがわかる。また、標準溶液を用いて検量線を作成したところ、相関係数0.96以上の直線性の良いものが得られ、閾値に対しても十分な感度があることを確認した。

このように、TLC法を用いることで高価な装置を導入することなく、フタル酸エステル類の検査が低コストで行えることを示した。本手法がIECにおいて国際標準化されるよう活動している。

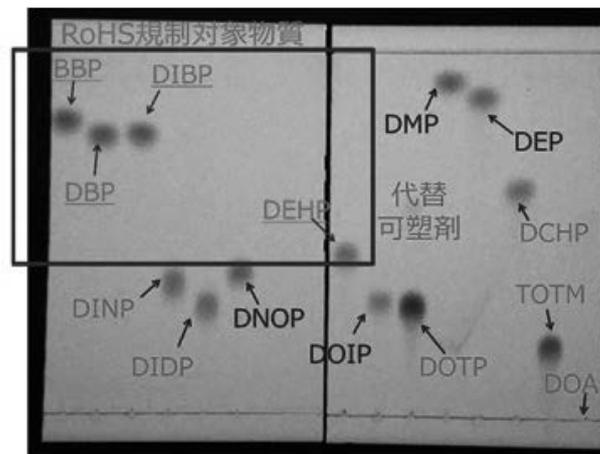


図1 フタル酸エステル類および主な代替可塑剤のTLC分析結果

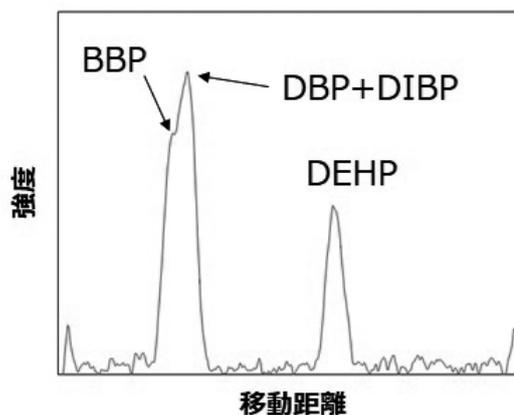


図2 画像処理によりクロマトグラム化した結果

1. はじめに

電子顕微鏡の魅力の一つは、入射電子により励起された信号を選択して検出することで同一視野から異なる情報を、多くの場合同時に取得できることである [1]。走査電子顕微鏡 (SEM) では、二次電子 (SE) 検出器と反射電子 (BSE) 検出器によりそれぞれ、表面の形状情報と物質情報を取得することが行われてきた。近年、1 kV 以下の加速電圧で高分解能観察が可能な極低加速電圧 SEM (ULV-SEM) の登場など SEM の世界は大きく変化している。また、SE や BSE の検出器だけでなく、エネルギー分散型 X 線検出器 (EDX) などの分析機器の進歩も著しい。本発表では、このような技術を活用して我々が取り組んでいる SEM の情報取分け技術とその応用例を紹介する。

2. 放出電子取分けによる情報抽出

複数の SE 検出器を用いて ULV-SEM 観察条件を種々検討している。低エネルギー SE を優先的に検出することで、金属材料表面における導電性の低い酸化物の分布を暗いコントラストとして可視化できる [2]。これは BSE 検出による平均原子番号情報とは異なる物質情報の抽出である。例えば低エネルギー SE 検出を追求することで、Nd 系磁石の磁区観察が容易になる [3]。SE 像と BSE 像のコントラストを精査することで Cr-Mo 鋼中の 5 種類の析出物を SEM 像だけで区別することを可能にした [4]。BSE 検出では、放出角度を制御して検出することで鉄鋼材料の特定の微細組織を可視化できた [5]。

3. 低エネルギー X 線検出による表層・微小部の分析

通常の SEM-EDX 分析の情報深さは、加速電圧を数 kV 以上に設定するため、ULV-SEM 像の情報深さとは大きく乖離している。低エネルギー X 線を高感度で検出できるウインドウレス EDX を 1.5 kV 前後の加速電圧で使用することで、厚さの数十 nm の酸化層 [2] や直径が 20 nm 程度の微細析出物 [6] についてイメージングと元素分析を同等の空間分解能で取得することに成功した。

4. おわりに

紹介した事例は金属・鉄鋼材料の SEM 観察が中心である。今後は有機物など様々な材料への展開や集束イオンビーム (FIB)-SEM による三次元構造評価への展開等を考えている。

謝辞

本研究は、JFE テクノロジーサーチ外内連携により行われたものであり、関係者に感謝の意を表します。2 節の重要な部分 (BSE 取分け) はナノ解析センターの井本浩史氏の成果である。

参考文献

- [1] 佐藤 馨：顕微鏡 50 (2015) 173-179
- [2] M. Nagoshi et al: J. Surf. Anal. 24 (2017) 129-135
- [3] 小田 他：日本顕微鏡学会第 73 回学術講演会, P_I-12 (2017)
- [4] T. Nakamura et al: J. Japan Inst. Met. Mater. 82 (2018) 169-175
- [5] 井本 他：まてりあ 58 (2018) 80
- [6] T. Nakamura et al: J. Surf. Anal. 26 (2019) 206-207

[背景] ポリマー材料の高次構造，特に相分離などにより形成されるドメイン構造は材料の物性および性能に大きく影響する。ドメイン構造の大きさを定量する方法の一つとしてNMR スピン拡散法が挙げられる。この方法は観測核選択や化学シフト分離により特定の部位のドメインサイズを選択的に調べることが可能である。本報告ではスピン拡散法を固体高分子電解質Nafionの膨潤ドメインサイズ変化の解析に適用し，定量値の妥当性について調べた。

[実験] Nafion (NR50) はアルドリッチ社製を用い，ドライあるいは溶媒（水またはエタノール）を添加して膨潤させて測定に供した。スピン拡散測定は特定の化学シフト範囲を選択励起しmixing timeを経た後にFIDを取り込むパルス系列を作成して用いた。

[結果と考察] Nafionに水あるいはエタノールを添加して膨潤させた試料について，側鎖シグナルを選択励起しスピン拡散速度を調べた結果を図1に示す。水20，40 wt%添加ではドライ状態に対するスピン拡散速度の変化はわずかであったが，エタノール20，40 wt%添加ではスピン拡散速度の低下が見られた。

文献 [1] に従ってスピン拡散曲線を解析し，理論式を用いて側鎖ドメイン周期を算出した結果を表1に示す。定量値の妥当性をSAXSとの比較から検証したところ，両者で得られたドメイン周期のオーダーは概ね一致していたが，エタノール40%添加についてはスピン拡散法で1.6倍程度大きく見積もられた（表1，補正前）。この要因としてスピン拡散係数を固定値（ $0.62 \text{ nm}^2/\text{ms}$ ）で計算しているためであると推察した。スピン拡散は双極子相互作用を通して起こるため，分子運動性が高いほど双極子相互作用が小さくなることでスピン拡散の効率が低下し，拡散係数は小さくなることが知られている。実際にエタノール40%添加では ^{19}F MAS NMRスペクトルの側鎖の線幅が顕著に狭くなっていたことから，ドライ状態より分子運動性が高く，スピン拡散係数の補正が必要であると推定した。

補正方法としてスペクトル線幅を用いる方法 [2] を導入してドメイン周期を算出した結果，乖離は1.2倍程度まで抑制された（表1，補正後）。膨潤試料では分子運動の影響が無視できず，スピン拡散係数の補正がドメインサイズ定量精度向上に有効とわかった。

[1] G. Meresi et al., Polymer, 42, 2001, 6153–6160, [2] D. E. Demco et al. Solid State Nuclear Magnetic Resonance, 4, 1995, 13–38

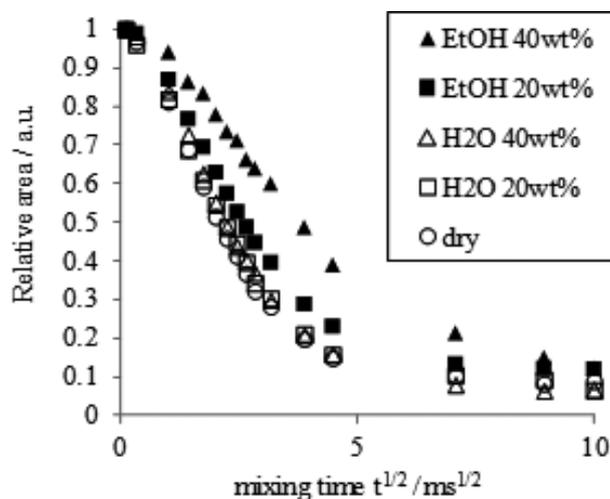


図1 Nafionの側鎖選択励起後のシグナル強度変化

表1 溶媒を添加したNafionの側鎖ドメイン周期

		H ₂ O		EtOH	
		20%	40%	20%	40%
スピン 拡散法	補正前 (nm)	14	15	17	27
	補正後 (nm)	14	14	15	21
SAXS (nm)		14	15	15	17

自動車関連材料におけるラマン・赤外分析
～表面増強赤外吸収による銀微粒子表面の分析～

(豊田中研) ○加藤 雄一・須藤 栄一

1. 緒言

有機材料、無機材料、半導体など自動車に使われる材料の分析は、様々な手法によって行われている。有機材料の分析では、基本技術である赤外分光法が物質同定や官能基の分析に威力を発揮している。また、近年、感度が飛躍的に向上したラマン分光法も強力な分析手段の一つになりつつある。ただし、材料の高品質化に伴う、より微量なものに対する分析ニーズに応えるには、さまざまな工夫が必要である。これまで私たちは、共鳴ラマン散乱による高分子材料の変色¹⁾²⁾、赤外pMAIRS (Multiple-Angle Incidence Resolution Spectrometry) による表面改質基板上的薄膜の分析への適用³⁾⁴⁾を検討してきた。本会では表面増強赤外吸収 (SEIRA: Surface Enhanced Infrared Absorption) を銀微粒子表面の分析に適用した例⁵⁾⁶⁾を報告する。

近年、粒子径が数十 nm 以下の金属微粒子は、バルク状態では見出せない特異な機能が発現するため、電子、触媒、光学、色材などの分野での応用が期待されている。金属微粒子は活性が高く凝集を起こしやすいため、一般的に、表面はカルボン酸やアミンなどの有機物によって被覆されている。被覆物質の違いによって、凝集性や熱安定性が異なることから、その組成を明らかにすることは重要である。しかし、被覆物質の検出は容易ではなく、一般的には酸塩基処理によって被覆物質を分解・抽出し、ガスクロマトグラフ法などによって間接的に同定するという煩雑な分析操作が必要となる。そこで、材料表面の微量物質を高感度に分析できる SEIRA⁷⁾により、銀微粒子被覆物質の直接検出と同定の可能性を検討した。

2. 実験

金属微粒子には、高級脂肪酸で被覆された銀微粒子を用いた。フーリエ変換赤外分光装置はサーモサイエンティフィック製 Magna760、赤外顕微鏡は同社製 Nic-Plan を使い、顕微全反射吸収 (顕微ATR) 法によって銀微粒子の被覆物質を直接分析した。なお、顕微ATR結晶は ZnSe、ダイヤモンド、Si、Ge を使い、スペクトルを比較した。

3. 結果

まず、異なる ATR 結晶を用いて銀微粒子の ATR スペクトルに及ぼす影響を調査した結果、高屈折率 ATR 結晶である Ge によって銀微粒子の ATR 分析が可能であることが分かった。Ge 結晶では、試料の屈折率が高い場合でも内部反射条件が満たされ、臨界角付近で屈折率の異常分散がないことが原因であると考えられる。次に、ステアリン酸銀塩の熱分解における ATR スペクトルの温度依存性を調査した。その結果、250～300℃で加熱した試料では、カルボキシル基の対称伸縮振動とメチレン基の縦揺れ振動が強く検出された (図1) ことから、銀微粒子表面に被覆された高級脂肪酸を SEIRA によって検出できることが分かった。また、高級脂肪酸の炭素数の違いによって、メチレン基の縦揺れ振動のピーク位置・本数が異なることから、被覆物質を識別できることが分かった。ATR-SEIRA は、貴金属微粒子表面の被覆物質を同定できる有望な手法であると考えられる。

1) 須藤栄一, 加藤雄一, 杉浦元保, 木本博行, 日本分析化学会第57年会講演要旨集, p48 (2008). 2) Kato, Y. and Sudo, E., *J. Vinyl. Addit. Technol.*, doi:10.1002/vnl.21738 (2019). 3) 安孫子勝寿, 加藤雄一, 中井恭子, 須藤栄一, 日本分析化学会第65年会講演要旨集, p293 (2016). 4) K. Abiko, Y. Kato, *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 332. 5) 加藤雄一, 須藤栄一, 日本分析化学会第58年会講演要旨集, p139 (2009). 6) Y. Kato, M. Kikugawa, E. Sudo, *Appl. Spectrosc.*, **2017**, 71, 2083. 7) E. Sudo, Y. Esaki, M. Sugiura, and A. Murase, *Appl. Spectrosc.*, **2007**, 61, 269.

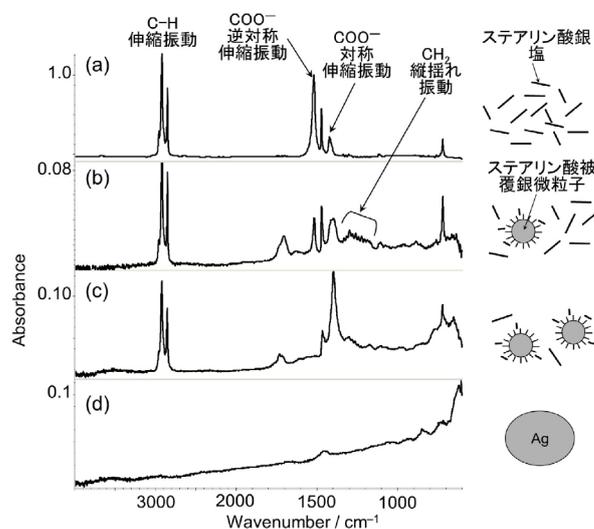


図1 Ar雰囲気下加熱時のステアリン酸銀塩のATRスペクトル。(a)23℃、(b)250℃、(c)300℃、(d)500℃。

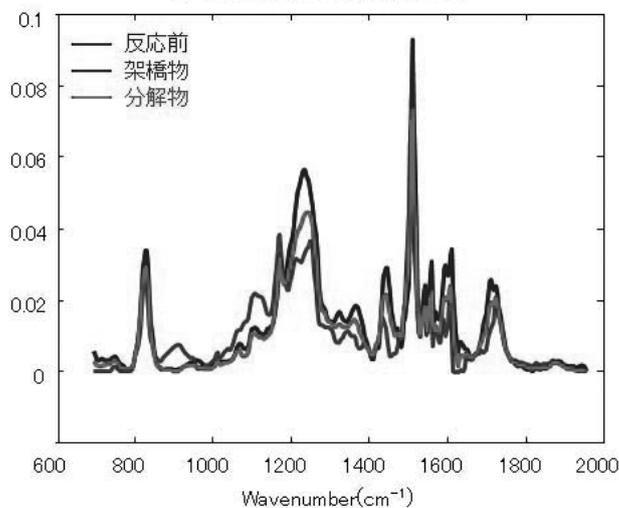
日産化学株式会社は情報通信分野（機能性材料）、ライフサイエンス（農業・医薬）、環境エネルギー分野、基礎化学品の4つの事業領域を持つユニークな化学メーカーである。昨年7月の社名を変更（旧：日産化学工業株式会社）し、「未来のための、はじめてを作る」をブランドスローガンに掲げ、より技術を核とした価値創造企業を目指している。

これら多様な事業領域における研究開発、製造、品質管理において、分析部門では様々な分析技術（構造解析、高分子解析、表面解析、微量元素分析等）を駆使して、課題解決やソリューション提案を行っている。ナノテクノロジーの発展、製品の規制強化、事業領域の拡大により、研究開発も高度化、多様化しており、最先端の分析技術が必要不可欠になってきている。そのため、我々分析部門では社内からの様々な依頼分析を行う以外にも、5年後、10年後の最先端分析技術の構築を目標に、分析技術の研究開発も行っている。

機能性材料の多くは薄膜材料であり、薄膜状態での構造解析は非常に重要である。しかしながら、薄膜状態を維持したままで分析する手法は限られている。弊社では、FT-IRを中心とした分光分析を中心に、薄膜の加熱・光反応解析法（図は薄膜のin-situ分析より得られた多数のIRスペクトルに多変量解析を応用して、反応解析を行ったもの）や膜内分子の配向解析法、電場や光照射などの外部摂動に伴うミリ秒～マイクロ秒時間分解分析など様々な分析技術を構築してきた。

本発表では、薄膜の加熱・光反応解析を中心に当社における分光技術が材料開発に同様に応用しているかを発表する。

3 Component Spectra



Ratio of 3 component spectra

