



kju:



# SCAS NEWS

2002-

(通巻15号)



---

提言：三代目におけるイノベーション

---

TALK ABOUT 21：天然分子の最先端構造解析

---

FRONTIER REPORT：  
有機化合物の分子構造解析 / 高分子材料の内部構造観察

---

株式会社 住化分析センター

# 三代会員に於けるインスピレーション

大阪大学大学院  
基礎工学研究科教授  
とくべ よしと  
戸部 義人

# 担当

21世紀最初のノーベル化学賞を、名古屋大学理学研究科の野依良治先生が受賞されることとなり、昨年の白川英樹先生に続く2年連続の日本人化学者の受賞となった。また、今年度の文化勲章を井口洋夫先生が受章され、文化功労者にはハーバード大学の岸義人先生が選ばれた。野依先生、岸先生は、近年著しい発展を遂げた有機合成化学ならびに有機金属化学の分野において発展の原動力となられ、その結実ともいべき高選択的合成に関して世界を圧倒する業績をあげられた。井口先生は、有機化合物のもつ機能に導電性というまったく新しい側面を導入され、今日の分子エレクトロニクス分野、あるいはより広義には物性化学とよばれる分野の礎を築かれた。その種は大きく育って、白川先生が開発された導電性高分子をはじめ、有機超伝導体さらには有機磁性体の科学として花開いている。化学物質の合成と機能に関する研究が高く評価されたことに、合成化学に携わる者として大いに元気づけられる。特に昨今は、メディアにおいて「化学物質」という言葉があたかも人体や環境に悪影響を与える「悪者」と同義に用いられ、社会にネガティブな印象を与えるだけでなく、若者の化学に対する期待や興味の低下を招く一因となっていた。その意味でも、合成化学ならびに物性化学の分野における業績が評価された意味は大きい。これを契機として、物質化学に対する社会の理解が深まるとともに、若い人がこの分野にいつその夢と希望をもってくれることを期待したい。

しかし、喜んでばかりいるわけにもいかない。20世紀が化学の世紀であったと言われるように、物質化学は特にこの30～40年間に著しい発展を遂げて来た。上述の4名の先生方の業績はその進歩を代表するもので、まさにその軌跡上にあるマイルストーンであった。問題は、右肩上がりの傾きがかつてに比べて小さくなっていると思われることである。むしろ、はっきりとした太い軌道であったのが、拡散してはば広になり、軌跡がぼやけてきていると言ったほうがよいかもしれない。たとえば、科学としての化学はその対象を生物、物性物理などの分野に広げつつあり、その結果、ある領域は大きく成長しようとしているのに対し、別の領域では下降線をたどっているように見える。また、工学としての化学の役割はますます重要になると思われるが、生産性の向上だけをキーワードにして来た従来の路線からは大きな方向転換を求められるだろう。かなり以前のことになるが、1972年に発表されたローマクラブ白書「成長の限界」の21世紀シミュレーションによれば、人類がこのままの成長を続けると、2030年頃を境にして工業生産は急激に衰退し、代わって汚染が増大すると予測されている。同時に食糧生産が減少し、それに伴い人口も下降線をたどら

い。急激な人口増加とそれに伴う食糧問題や地球環境の悪化，安全なエネルギーと資源の確保，環境調和型の物質生産など，人類が直面しつつある問題に対して工学としての化学が果たしうる役割は計り知れない。

「売り家（うりいえ）と唐様（からよう）で書く三代目」という川柳がある。裸一貫から身を起こして成功した初代の苦勞を直接見て育った二代目は，教え込まれなくても初代を上回るよう努力し，それができないにしても現状を維持するよう切磋琢磨する。自分の跡取りには何とか身代を継承・発展させようと，勉学に励み教養を積みませようとする。ところが，三代目ともなると初代の苦勞を見ていたわけでもなし，親の心子知らずで，恵まれた環境にあっても勉学に打ち込むどころか道楽三昧に明け暮れる。やがて，祖父から親，親から自分へと受け継がれた身代を手放すことになり，道楽で覚えた唐様（中国風の漢字）の達筆で「売り家」と書いて家の表に貼り出すことになる。この様を風刺したのがこの川柳である。別に道楽息子でなくても，学問，ビジネス，何事においても同じ路線では三代目を迎えるころ，つまり40～50年くらいの周期でピークを過ぎ，そのままではかつての勢いを失い下降線をたどるとい一般則ととらえてもよいだろう。現在では，この周期はもっと短いかもしれない。合成化学，物性化学，そして分析化学はいま何世代目だろうか。みなさんも，ご自分の研究対象や技術がそれらが誕生した頃から何世代目になるかという尺度で，専門領域の成熟度を測ってみられてはどうだろう。

もっと長い時間軸で考えてみるのもおもしろい。すべてが手探りで現象論的であった19世紀の化学，そこに量子力学が入ることによって理論立てられるようになった20世紀の化学を経て，三世代目になる21世紀の化学はどのような展開をするのだろうか。いま，この解を求めて模索しているのだと思う。さらに時間軸を延ばすと，単に化学のはなしだけでなく，あらゆる科学・技術が直面している問題に突き当たる。人類が誕生して数百万年，縄文時代から数えても1万年以上という長い年月の中で，産業革命以降の急峻な科学・技術の進歩は，ヒトという生物やそれが生息する地球という惑星の有り様を大きく変えることになった。さらに情報革命は，目で見，手で触ることにより物質について知りそれを使いこなしてきた口・テクの世界から，飯炊きから子供のおもちゃに至るまで半導体技術によって情報が変換されるハイテク生活への変革をもたらした。その結果，人と科学・技術との関係に大きな問題を投げかけているように思う。予測は困難であるが，21世紀の科学・技術には，生身の人間あるいは人類というシリコンでは作ることのできない座標軸が入ってくるのだろう。



#### 筆者略歴

1974年 大阪大学工学部石油化学科卒業  
1979年 大阪大学大学院工学研究科石油化学専攻  
博士後期課程修了 工学博士  
1979年 大阪大学工学部助手  
1983年 大阪大学工学部講師  
1987～1988年  
シカゴ大学化学科客員教授  
1992年 大阪大学基礎工学部助教授  
1998年 大阪大学大学院基礎工学研究科教授  
2000～2004年  
科学技術振興事業団戦略的基礎研究  
推進事業（CREST）研究代表者（兼務）

#### 主な要職，受賞歴

1986年 日本化学会進歩賞

## NMRによる立体配置の帰属 天然分子の最先端構造解析

大阪大学大学院理学研究科教授

村田 道雄



1 はじめに  
分析技術の  
進歩が契機と  
なって、ある  
研究領域が急  
速に発展する

ことがある。その好例がNMRである。今から10～15年前、二次元NMRに代表される新技術が、劇的な変化を化学全体に与えたが、技術革新がひと段落し、最近では新NMR技術が注目されることも少なくなった。そんななかで、少々地味ではあるが、従来は困難視されていた天然物の構造決定が最近の研究によって徐々に

可能となってきた。ここでは、筆者らの研究<sup>1)</sup>を含めNMRによる天然物の立体構造解析法を紹介する。

### 2 スピン結合定数を用いた方法

有機化合物の構造解析は、X線回折法およびNMRを中心とした方法に二分されるが、天然有機化合物もしくはその合成物に限って言えば、圧倒的にNMRが使われることが多い。これには、いろいろな原因が考えられるが、第一に、試料の結晶を作らなくてよい点が挙げられる。加えて、炭素-水素の二次元法であるHMQCやHMBCの高感度化・ルーチン化に

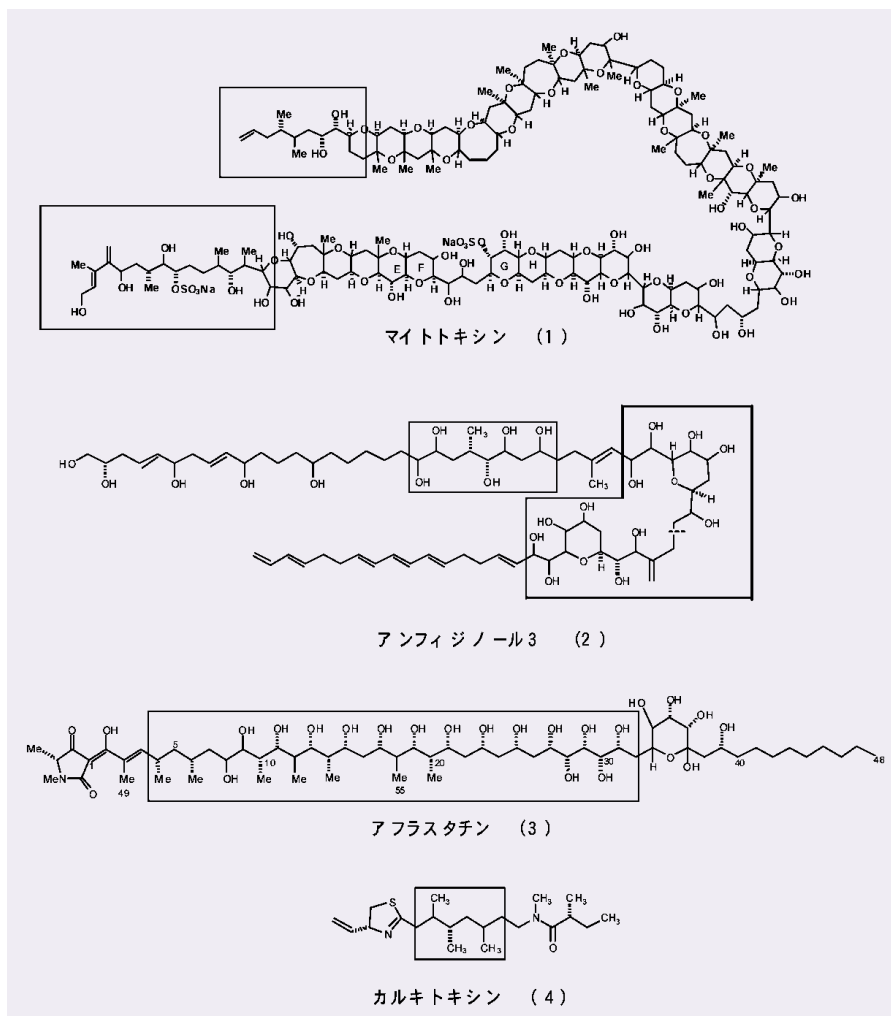


図1 マイトキシシンとアンフィジノール3の化学構造  
マイトキシシンとアンフィジノールの鎖状部分(四角で囲んだ部分)の立体配置決定にJBCA法が適用された。

#### 著者略歴

1981年 東北大学農学部食糧化学科 卒業  
1983年 東北大学大学院農学研究科 食糧化学専攻課程修了  
1983年 財団法人サントリー生物有機化学研究所 研究員  
1985年 東北大学農学部食糧化学科 助手  
(内 1989年10月～1991年3月まで  
米国立衛生研究所(NIH)にて博士客員研究員)  
1986年 東北大学より学位取得(農学博士)  
1993年 東京大学理学部化学科 助教授  
(1993年4月より改組のため東京大学大学院  
理学系研究科化学専攻助教授)  
1999年 大阪大学大学院理学研究科化学専攻教授  
生体分子化学研究室 担当

#### 専門

生物有機化学, 天然物有機化学

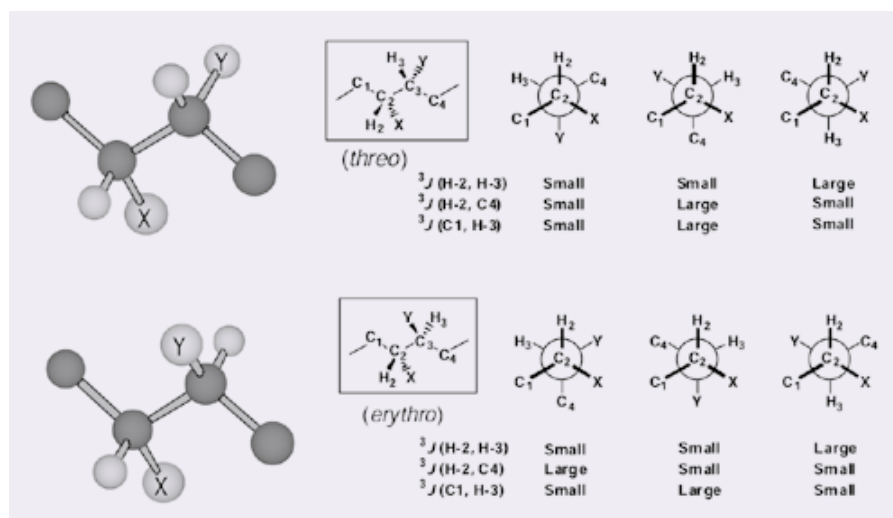


図2 メチン - メチン系の立体配置と観測される結合定数

H - Hの場合、small 1 ~ 4 Hz, large 8 ~ 12 Hz; C - Hの場合、small 1 ~ 3 Hz, large 6 ~ 8 Hz.

よって、 $^{13}\text{C}$ および $^1\text{H}$  NMRシグナルの帰属が簡単になり、化学シフトのデータベースが格段に充実したことも一役買った。すなわち、部分構造がわかれば化学シフトを文献値と比べることによって簡単に構造が確認できるようになった訳である。試料が既知物質の同族体であれば、その部分だけを構造解析すればよいことになるが、骨格が新しい化合物に遭遇すると、最初から構造解析しなければならない。このなかで、最大の難関は立体配置の決定であろう。特に、鎖状や大環状構造に対しては、NOEが役に立たないことが多く、現在でも小環状化合物に較べて桁違いに構造決定が難しい。例えばポリエンマクロライド抗生物質などに見られるように、推定構造を片っ端から合成しなければ構造決定には至らないこともしばしばである。われわれも同様の問題に遭遇した。マイトトキシンの構造(図1)は、非タンパク性物質としては最強の毒性を示し、しかもいわゆる天然物としては最大の分子量を有する。平面構

造と環状部分の立体配置が当時最先端のNMRを用いて決定されたが<sup>2)</sup>、分子両末端に存在する鎖状部分の立体配置の帰属が難行していた。そこで、これら立体化学を決定するために、新しい方法を考え出すことになったが、その時手元にあったのは、生産生物である微細藻類の培養によって炭素 -  $^{13}\text{C}$ を4%に高めた試料であった。この試料を用いると溶解度が低くシグナルが幅広化しやすいマイトトキシンのスペクトルが測定できるので、 $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$ 結合定数( $^{2,3}J_{\text{C,H}}$ )の利用を考えた。

マイトトキシンの構造(図1)でも認められるように、通常天然有機化合物の鎖状構

造に存在する不斉炭素は、炭化水素鎖にヒドロキシル基(およびその誘導体)とメチル基が置換することによって形成されることが多い。つまり、これらの不斉炭素が帰属できる立体配置解析法を作れば利用価値が高くなる。このような二つの不斉炭素が直接結合した場合には、それぞれのジアステレオマー(トレオ体とエリト体)において3つのねじれ形配座を取る可能性がある(図2)。すなわち、この6つの回転異性体を区別することができれば立体配置もおのずと求まる。通常、配座解析に用いられる水素-水素のスピン結合定数だけでは回転配座を見分けることができないが、ここに、炭素-水素のスピン結合定数を導入すると6つの配座のうち4つまでが同定可能となる(図2)<sup>1)</sup>。水素がアンチペリプラナーになる配座ではすべてのスピン

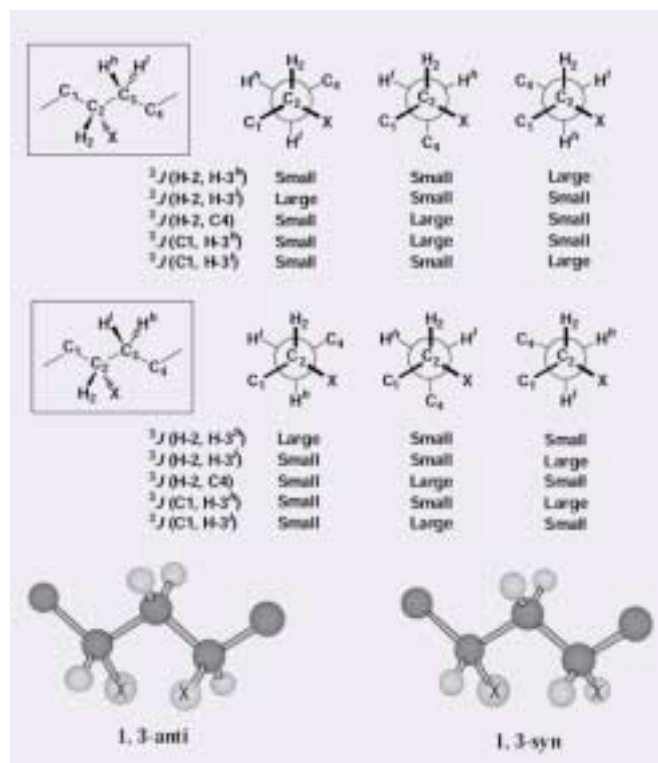


図3 メチン - メチレン系の立体配置と観測される結合定数

hは $^1\text{H}$ 化学シフトが高磁場側に観測された水素、Hは低磁場側に観測された水素。

結合定数がトレオ体とエリト口体で同じになってしまい区別することはできない(この場合にはNOEを用いるしかない)。

つぎに、不斉炭素の間にメチレンが挿入された構造を考える。この場合には、置換基がシン配置とアンチ配置のジアステレオマーが可能であるが、これは間のメチレン水素2個を立体化学的に区別して考えれば、不斉炭素とメチレン炭素との関係に置き換えることができる。炭素-水素の結合定数を用いれば可能な6個の回転異性体がすべて区別することができ、もう一方の不斉炭素との間で同様のことをやれば二つの離れた不斉炭素の立体配置を帰属することができる(図3)<sup>1)</sup>。これら2つの方法で一組の不斉炭素の相対立体配置、すなわちエリトロ・トレオもしくは1,3-シン・アンチの区別を行うことができるので、全体の立体配置を求めるためにはそれぞれの組の不斉炭素について同様のことを繰り返せばよい。われわれは、この方法をJBCA法(J-based configuration analysis)と呼んでいる。このようにして求めたマイトトキシンの両側鎖立体配置は最終的にはSasakiらによる部分合成によって確認された<sup>3)</sup>。

図1に示したアンフィジノール<sup>4)</sup>は、不斉炭素の約70%が鎖状構造に存在しており、最も構造決定が厄介な部類に属する化合物といえる。この化合物についても隣接する不斉炭素についてはJBCA法はうまく適用できた<sup>5)</sup>。また、不斉炭素が離れて存在しているC2-C14についてはMTPAエステル化することによって新

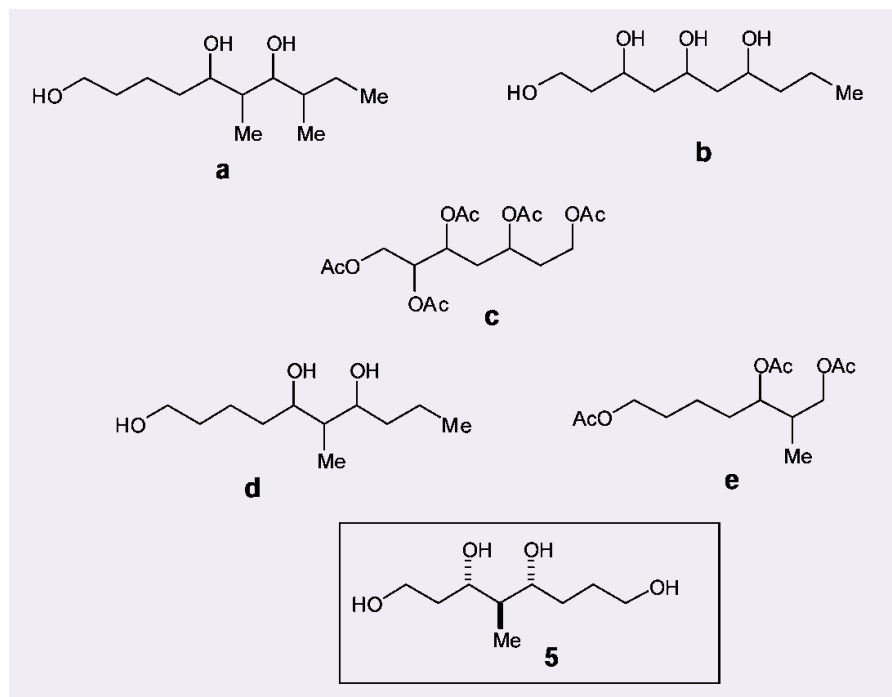


図4 立体配置と化学シフトの関係が明らかにされているシステム(a~e)  
囲みは、実際の抗生物質アゾソミシンの分解物の構造

Mosher法を適用し解明することができた<sup>5)</sup>。

この二つの事例以外にも、JBCA法は広範に適用され鎖状構造の決定に威力を発揮している。アンフィジノールよりもさらに鎖状不斉炭素配列の長いアフラスタチン(3)の構造決定にも威力を発揮し<sup>6)</sup>、また、らん藻由来の神経毒・カルキトキシン(4)の構造決定にも応用された<sup>7)</sup>。現在ではスピン結合定数さえ正確に求めることができれば一義的に立体配置を帰属できると考えてもよい精度に達しているといえる。

### 3 その他の方法

この他に、NMR化学シフトを用いた、立体配置と立体配座の解析方法がいくつか考案されている。そのうち新しい考え方に基づいた方法を以下に紹介したい。Kishiらは、抗生物質の構造決定を通じて、ある条件を

満たせば鎖状構造に一般に適用できる方法を考案している<sup>8)</sup>。すなわち、鎖状のポリケタイド系天然物の中に現れる、不斉炭素を2~4個有する構造単位について、それぞれについて<sup>13</sup>C NMR化学シフトのデータベースが作られた。その中に含まれる炭素の化学シフトは構造単位の外の構造からはほとんど影響を受けないので、その単位内の立体配置が正しければ化学シフトは、天然物全体(分解反応をせずに)の相当する部分の化学シフトに一致するというものである。構造単位に含まれる不斉炭素についての可能なジアステレオマーを合成し、それらの化学シフトデータを取得しておけば、その後は部分合成をしなくても立体配置が決定できることになる<sup>8)</sup>。例えば、図4の5に示した化合物については、化合物dの立体配置異性体のなかで正しい立体配座を持つものと比較した場合、

不斉炭素とその近傍の $^{13}\text{C}$ 化学シフトは0.5 ppm以内で一致しているが、他3種の化学シフトは1ppm以上異なる（相対立体配置のみに注目しているので、3つの不斉炭素の立体配置異性体は4種になる）<sup>9)</sup>。

Fukazawaらは、ベンゼン環などの異方性効果を環電流の誘起磁場から求める方法を考案し、実測の化学シフトと比較することによって立体配座を求める方法を提案している<sup>9)</sup>。一例を紹介すると、ナフトイル基もしくはアセチル基が置換した2種のオリゴ糖（図5）について、両者の $^1\text{H}$  NMR化学シフトの差異を求める。次に、分子動力学計算によってそれらがその様な立体配座の混合状態にあるかを推定し、それぞれの配座についてナフトイル基が及ぼす環電流効果をオリゴ糖との各水素について計算する。ナフトイル体とアセチル体の差は、大部分この環電流効果に起因するので、計算化学で求めた配座が正しければ、このナフトイル基の異方性効果の計算値と観測された

化学シフトの差は近いはずである。また、この方法は、メタシクロファンのように分子内にベンゼン環を持つ化合物の配座解析に特に威力を発揮し、速い配座交換の起こっている系における立体配座解析に利用されている（図5）<sup>10)</sup>。これら化合物は複数の配座の平均としてNMRが観測されているためにNOEがまったく使えないが、異方性効果を利用する方法は配座の交換速度によらず有効であり、現在の計算機速度と精度をもってすれば実用的方法となる可能性が十分ある。

以上見てきたように、NMR装置の進歩と測定法の一般化によって、今まで長い時間と多大な労力を要していた立体化学の帰属がかなり迅速に行えるようになってきた。ここに紹介した方法は、ある程度実用化されているか、実用化可能な方法であるが、やはり得手不得手があるようである。JBCA法やKishiらの方法は、不斉炭素が3結合以上はなれると適

用が難しくなるし、不飽和結合で隔てられた不斉炭素のつながりは分からない。すべての構造に有効な方法はまだ見つかっていないが、既存の方法と組み合わせることによって、かなりのところまで立体配置が決まるようになってきている。天然有機化合物の立体配置と立体配座が簡単・迅速に決まるようになれば、生理活性と化学構造を結びつけることが容易になるので、医薬品開発などをはじめとして波及効果は絶大である。この分野の今後の発展を期待したい。

## 文 献

- 1) Matsumori, N. et al., J. Org. Chem. 64, 866 (1999).
- 2) Murata, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 116, 7098 (1994).
- 3) a) Sasaki, M. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 1672 (1996). b) Nonomura, T. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 1675 (1996). c) Matsumori, N et al., Tetrahedron Lett. 37, 1269 (1996).
- 4) Satake, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 113, 9859 (1991).
- 5) Murata, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 121, 870 (1999).
- 6) Ikeda, H. et al., J. Org. Chem., 65, 438 (2000).
- 7) Wu, M. et al. J. Am. Chem. Soc., 122, 12041 (2000).
- 8) a) Kobayashi, Y. et al. Org. Lett., 1, 2177 (1999); b) Kobayashi, Y. et al. Helv. Chim. Acta, 83, 2562 (2000); c) Kobayashi, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 39 4291 (2000); d) Kobayashi, Y. et al. J. Am. Chem. Soc., 123, 2076 (2001).
- 9) 灰野岳晴, 第39回天然有機化合物討論会要旨集, p.199 (1997).
- 10) Iwamoto, H. et al. Tetrahedron Lett., 42, 49 (2001).

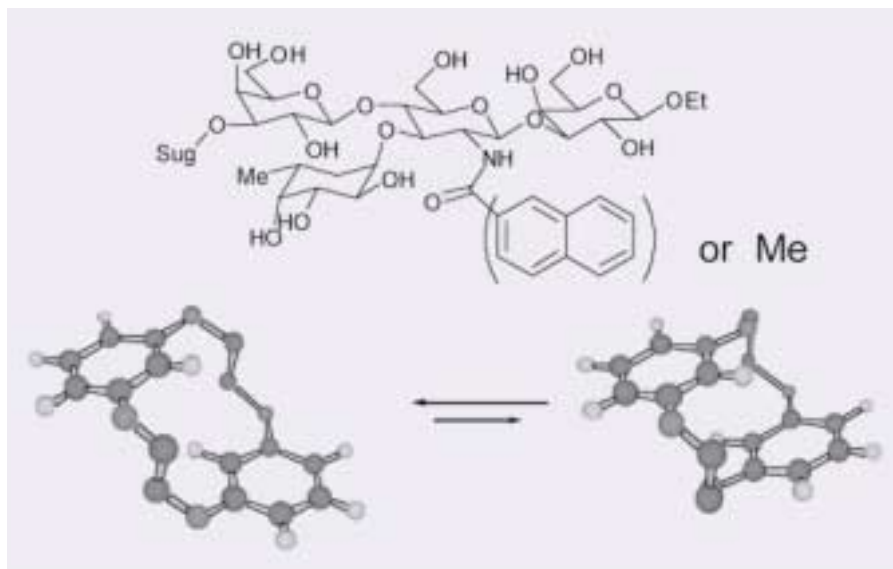


図5 異方性計算によって配座が求められたオリゴ糖（上）とメタシクロファンの2つの相互交換する配座（下）

# 有機化合物の分子構造解析

大阪事業所 森口 宏一  
梅木 卓

## 1 はじめに

“構造解析”にはいろいろなレベルの概念が含まれるが、ここでは「有機化合物の分子構造解析」について記述する。

19世紀の初頭に原子組成は同じでも配列により物質が異なるという有機化合物の一次元的な分子構造の概念が、半ば頃にはkekuleのベンゼンの構造モデルが出され二次元的概念が生じ、後半にはvan't Hoff, Le Belらによる正四面体炭素原子の理論により有機化合物の三次元的概念が確立した。このような‘三次元分子構造’は有機化学における‘語彙’であり<sup>1)</sup>、有機化合物に関する諸現象（反応や物性及び機能）の解明や新規で有用な有機化合物の開拓にはならない情報といえる。

本稿では分子構造解析手法の概要を説明したのち、筆者らが行った解析例の一部を紹介する（以下分子構造を構造と記す）。

## 2 構造解析手法の概要

構造解析の進め方は当初化学的な方法で進められていたが、20世紀の初頭から機器分析法が取り入れられ、1世紀を経た今日では種々の高度な手法が開発され構造解析の飛躍的スピードアップが達成された。

表1に主な機器分析法の分類と利用目的をまとめた<sup>2)</sup>。これらのうち、質量分析法、核磁気共鳴法及び近年

表1 機器による構造解析法の分類と利用目的

機器分析法	原理	利用目的
1 光学分析法 紫外・可視吸収スペクトル法 赤外スペクトル法 ラマンスペクトル法	電子の励起による紫外・可視光線の吸収 分子振動による赤外線吸収 分子振動による光の散乱	共役二重結合系の構造解析、検出器 官能基の推定、化合物の同定 官能基の推定、化合物の同定（赤外スペクトル法と相補的）
2 磁気分析法 核磁気共鳴法 電子スピン共鳴法	静磁場中における原子核の磁気モーメントの配向 静磁場中における電子スピンの配向	化合物の同定と構造解析、異性体構造の特定 ラジカルの検出及び構造解析
3 質量分析法	主に電子線によるイオン化と開裂	分子量・分子式の決定、化合物の同定と構造解析、選択的高感度検出器
4 X線結晶構造解析法	単結晶によるX線の回折	3次元分子構造の決定、絶対配置の決定

著しく操作性や迅速化が進んできたX線結晶構造解析法の三種の機器分析法について触れる。

や熱不安定化合物に対しても、種々のソフトイオン化法の開発により、構造解析における基本的な情報である

## 3 各機器分析法と応用

### 3.1 質量分析（MSスペクトル）法

MSスペクトル法は種々の方法でイオン化した化合物を質量/電荷数（ $m/z$ ）に応じて分離し、化合物の分子量及び構造に関する情報を得る方法である。

従来困難とされてきた難揮発性化合物

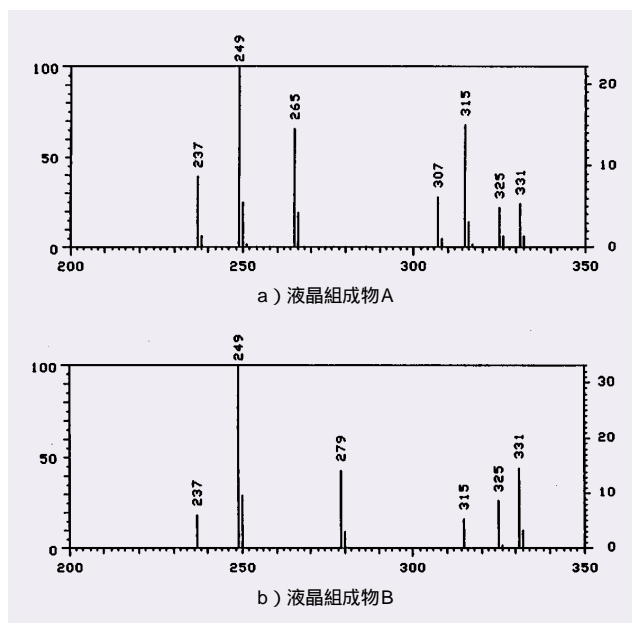


図1 液晶組成物のFD-MSスペクトル



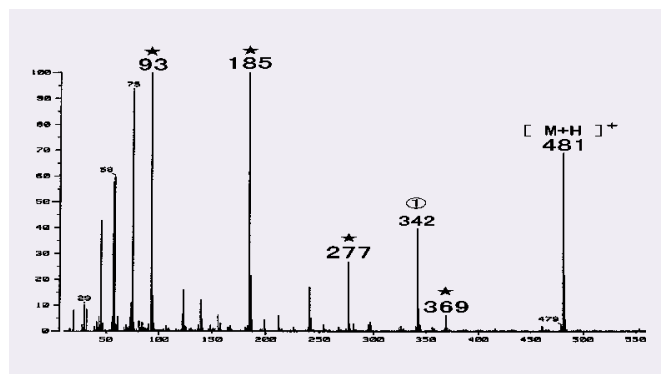


図2 樹脂添加剤AのFABイオン化MSスペクトル

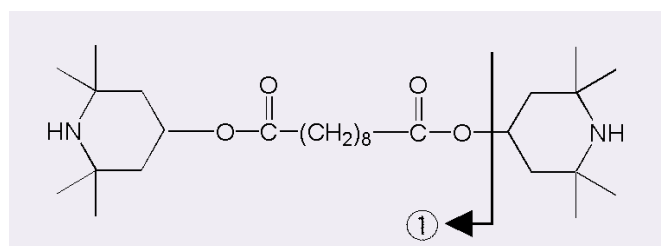


図3 樹脂添加剤Aの構造式

分子量の測定が可能となってきた<sup>3)</sup>。

以下に各種ソフトイオン化とその応用例について述べる。

### 3. 1. 1 電解脱離 (FD) イオン化法

FDイオン化では、分子イオンが生成されやすく分子イオンが開裂したフラグメントイオンは出にくいのが特徴であり、したがって分子量の異なる成分の数を求めるのに都合が良い。その例として図1に、2種類の液晶組成物のFDイオン化MSスペクトルを示した。

液晶組成物は液晶表示に必要な機能を付与させるため多種類の液晶化合物の混合物であるが、本イオン化法により液晶組成物構成成分の相違が明瞭にわかる。

FD : Field Desorption

### 3. 1. 2 高速原子衝撃 (FAB) イオン化法

FABイオン化は、比較的高極性の

化合物に適用され分子イオンと共にフラグメントイオンも生成するのが特徴であり構造解析に有用である。

図2に、ヒンダードアミン系樹脂添加剤AのFABイオン化MSスペクトルを示した。m/z 481はプロトンが付加した分子イオン[M+H]<sup>+</sup>、またm/z 342は図3の で示した結合で開裂したフラグメントイオンであることがわかった。また本イオン化は小数点以下3桁までの精密質量数ができる。このm/z481についての実測値は481.398が得られ、分子式はC<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>と求まった。

FAB : Fast Atom Bombardment

### 3. 1. 3 エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法

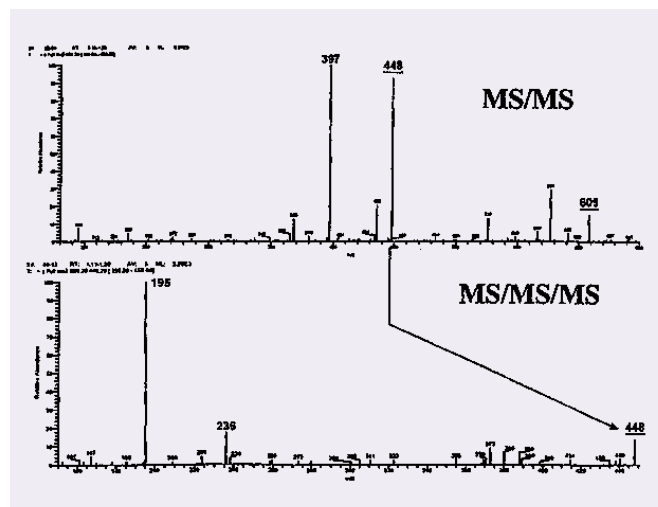


図4 レセルピンのESI-MS/MS及びMS/MS/MSスペクトル

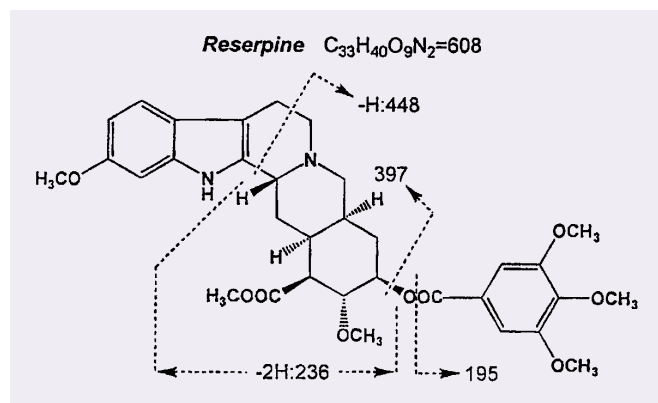


図5 レセルピンの構造と開裂様式

ESI法は高電圧に印加されたキャピラリーから試料溶液を噴霧してイオン化させる方法であり、ペプチド・糖・医薬品等極性基を有する化合物の分子量測定に適している。

イオントラップ型分離器と組合わせた装置では、容易にMS/MSやMS/MS/MS測定が可能で分子構造解析に利用される。

図4に医薬品レセルピンの例を示した。プロトン付加分子イオン([M+H]<sup>+</sup>: m/z 609)を親イオンとするMS/MS測定にてm/z 448や397が生成し、さらにm/z 448を前駆イオンとするMS/MS/MS測定にてm/z 236や195が検出されたことから、その開裂様式を推定しレ

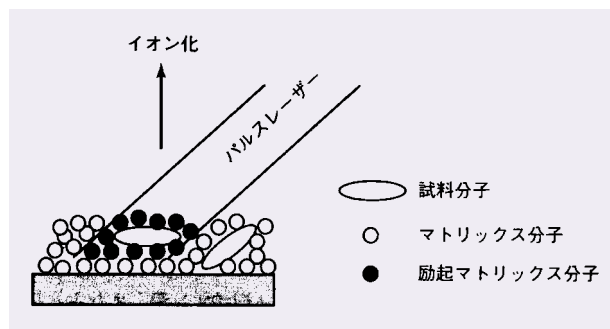


図6 MALDI法の概念図<sup>3)</sup>

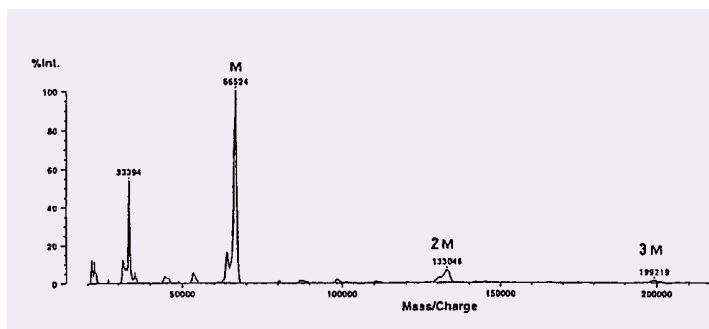


図8 牛血清アルブミンのMALDI-TOF-MSスペクトル

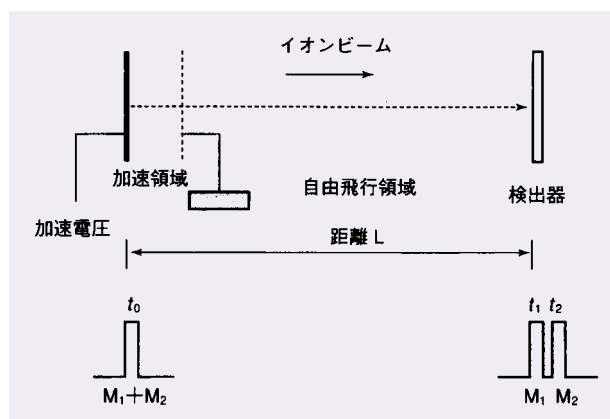


図7 TOF 質量分析計の構造と分離の原理<sup>3)</sup>

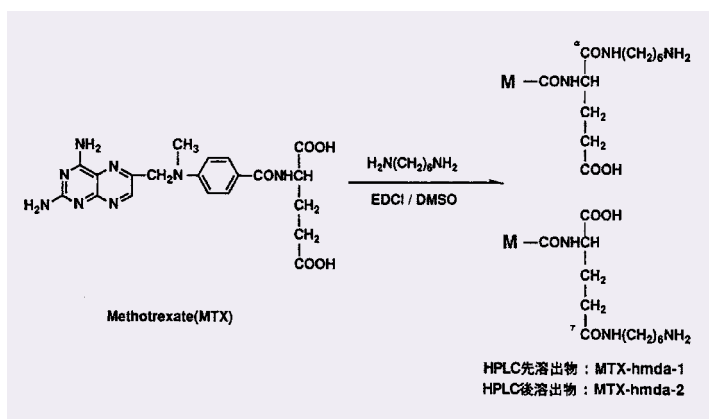


図9 MTX-hmda-1及びMTX-hmda-2の合成スキーム

セルピンの構造が確認された(図5)。  
ESI: ElectroSpray Ionization

MALDI: Matrix Asisted Laser  
Desorption Ionization  
TOF: Time Of Flight

この例として異性体構造解析があり  
以下に述べる。

### 3.1.4 マトリックス支援レーザー 脱離イオン化(MALDI)法

MALDI法は通常飛行時間型(TOF)の質量分析計と組合わせて測定される。数万にも及ぶ高分子量化合物の分子イオンの検出に適しており、蛋白質やオリゴ糖といった生体高分子の測定に威力を発揮している。

図6及び図7にMALDI法とTOF法の概念図を、また図8に高分子量蛋白質への応用例として牛血清アルブミンのMALDI-TOF-MSスペクトルを示した。

約6.6万の分子イオンの他に、3量体の約20万クラスターイオンも検出され高分子量蛋白質の測定に有用であることがわかる。

### 3.2 核磁気共鳴(NMRスペクトル)法

NMRスペクトル法は有機化合物を構成する水素核(<sup>1</sup>H:プロトン)や炭素核(<sup>13</sup>C)を対象とし、試料は強い静磁場中に置かれて測定される。

7.0テスラにおける<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>Cの共鳴周波数は、それぞれ300MHz及び75MHzである。本法により化学シフト、スピン結合定数、スピン結合相互作用する<sup>1</sup>H間の相関関係及び<sup>1</sup>Hと<sup>13</sup>Cの相関関係等の情報を得ることにより構造解析が可能となる。

合成的知見やMSスペクトル法等他の測定手法から構造が予想される場合、構造の特定に威力を発揮する。

#### 3.2.1 位置異性体解析

抗癌剤メトトレキサート(以下MTXと記す)をヘキサメチレンジアミン(以下hmdaと記す)にてアミド化すると、2種類のモノアミド異性体(MTX-hmda-1及びMTX-hmda-2)が得られた(図9)。

これらの誘導体を特殊な高分子に結合させ白血病マウスに対する抗癌活性を評価したところ、MTX-hmda-2の高分子結合体が高い活性を示した。

このMTX-hmda-2のHMBC二次元NMRスペクトル(図10)測定を行ったところ、hmdaのMTXへのアミド結合部位はグルタミン酸部であることが判明した<sup>4)</sup>。

高分子結合体になると位アミド結合体 (MTX-hmda-2) の方が、位アミド結合体 (MTX-hmda-1) より高い活性を示すという興味ある知見が得られた<sup>5)</sup>。

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity  
(<sup>1</sup>Hと<sup>13</sup>C間の2ないし3結合離れた結合情報がわかる。図10ではC<sub>14</sub>とH<sub>14</sub>、H<sub>16</sub>及びH<sub>17</sub>間のシグナルが得られている)

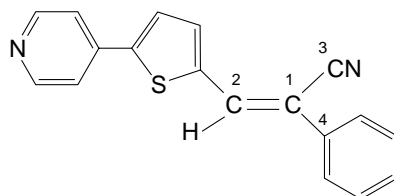
3.2.2 オレフィンE,Z異性体解析  
オレフィン化合物には、E,Z異性体が存在することは良く知られているが、下記の構造式を有する化合物では二重結合に直結する水素原子(H)は一つしかなく、かつ合成的に得られた化合物はどちらか一方のみであった。

従ってこの場合ではプロトン間でよく知られているシス,トランス間スピン結合定数や、HMBCによる炭素と水素間の遠隔スピン結合による相関シグナルの有無からでは単純に結論が出しにくい構造である (EZ

体のいずれからもC3とH2及びC4とH2の相関が表れることが予想される)。

このような場合は、炭素と水素間の遠隔スピン結合定数が直接測定できるプロトン非照射下の<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを測定し(図11)、<sup>3</sup>J<sub>C-H</sub>の大きさを求めるのが良い。

解析の結果<sup>3</sup>J<sub>C3-H2</sub>及び<sup>3</sup>J<sub>C4-H2</sub>は、それぞれ14.0Hz, 6.0Hzが得られ、大きな<sup>3</sup>J<sub>C3-H2</sub>を与えた該化合物はZ体であると判定された<sup>6)</sup>。



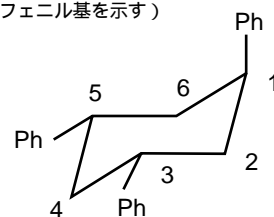
オレフィン化合物の構造式 (Z体)

3.2.3 シクロヘキサン環立体異性体解析

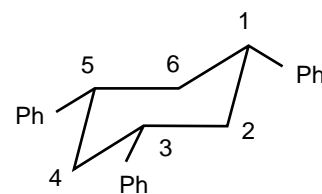
食品用ポリスチレン製品から溶出してくるとされたポリスチレン三量体化合物のうち<sup>7)</sup>、1,3,5-トリフェニルシクロヘキサン(1,3,5-TPCH)の立体構造を考察した。

この化合物の立体異性体としては(シス-トランス)体及び(シス-シス)体の2種類が存在し、出発原料フェニルstyリルケトンから2種の1,3,5-TPCHを得た(それぞれTP-1及びTP-2と記した)。この両異性体の立体構造の特定は、シクロヘキサン環自体の安定配座を椅子型として考察することができ、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのシクロヘキサン環ビシナルスピン結合定数( $J_{vic}$ 値)や<sup>13</sup>C-NMRのシクロヘキサン環化学シフト値の比較から可能である(この場合対称性も解析に役に立った)。

(Ph: フェニル基を示す)



TP-1: (シス-トランス)体



TP-2: (シス-シス)体

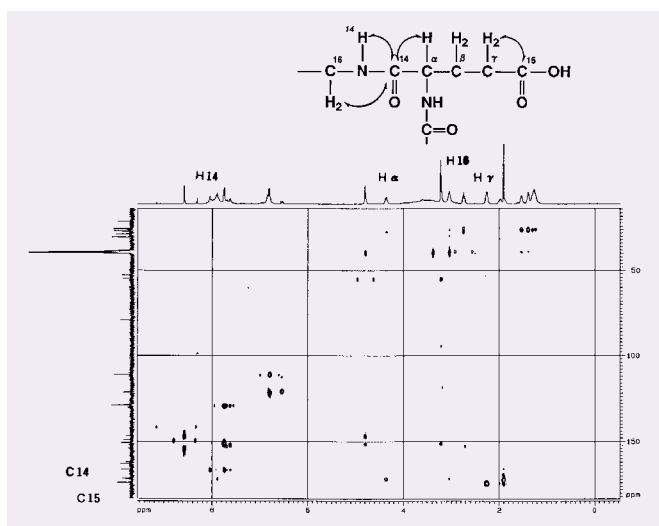


図10 MTX-hmda-2のHMBCスペクトル

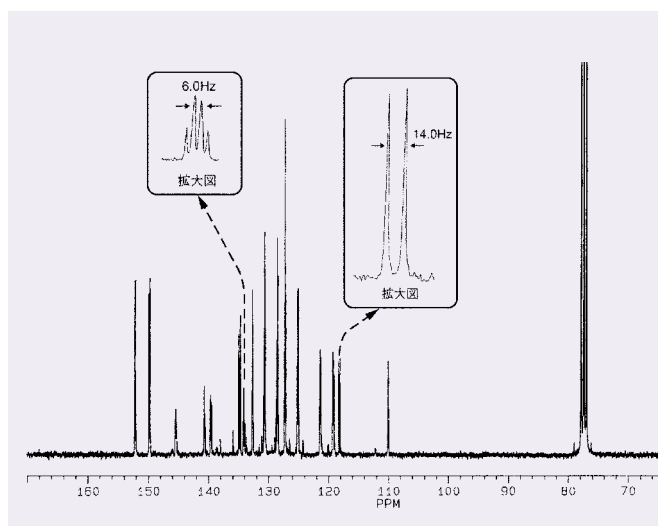


図11 プロトン非照射下の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル

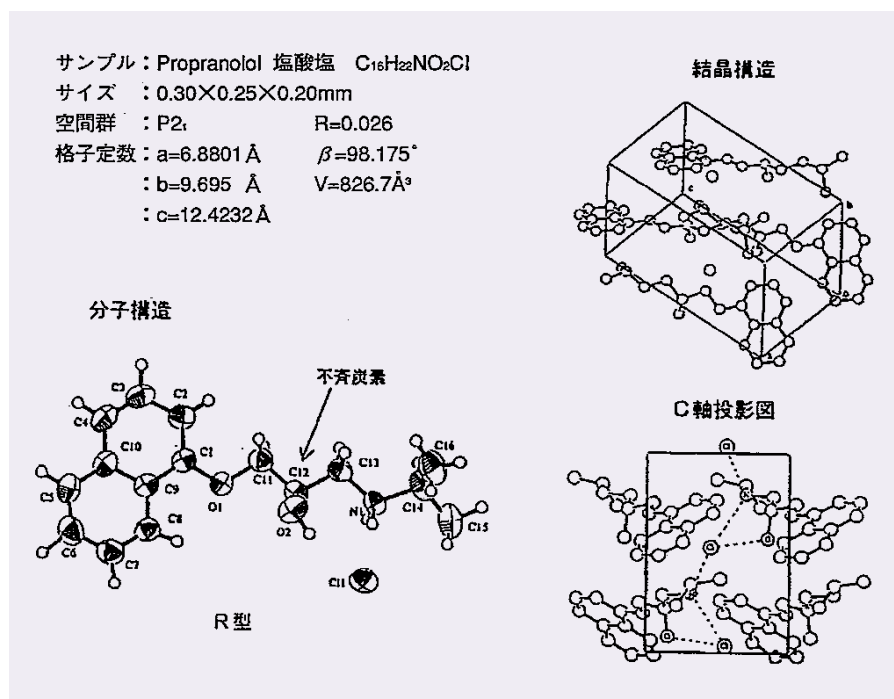


図12 絶対配置解析結果例(プロプラノロール塩酸塩の光学異性体)

TP-1の1位プロトンの $J_{vic}$ 値は約3Hzと小さく、かつ1位の<sup>13</sup>C化学シフトもTP-2より高磁場シフト(TP-1の $\delta_{C-1}$ : 37.7, TP-2の $\delta_{C-1}$ : 45.0)していることから、3個のフェニル基の結合は(1-ax, 3-eq, 5-eq), すなわちTP-1は(シス-トランス)体であること、従ってTP-2は(1-eq, 3-eq, 5-eq)となり(シス-シス)体であることが判明した<sup>9)</sup>(ここでaxはアキシャル(軸)結合, eqはエクワトリアル(赤道)結合を示す)。

### 3.3 X線結晶構造解析法

0.1 ~ 0.3mm角程度の大きさの単結晶試料があると、本法は極めて信頼性の高い立体構造解析を行うことができる。医薬品に代表される生理活性物質には光学異性体が多く存在し、光学異性体間で活性が異なる場合や作用強度に差が見られること等が知られている。

光学異性体が存在する新規医薬品は、今後光学活性体として開発される傾向にあると考えられ、絶対配置解析のニーズは益々高まることが予想される。

本法は、PやSより重い原子が存在するとき光学異性体の絶対配置を非経験的に決定できる特徴を有する。目的化合物自体にそのような重原子が存在しない場合でも塩酸塩やカリウム塩等の単結晶の作成が可能であれば、直接化学結合させる必要はなく重原子の導入も比較的容易である。

抗高血圧薬・抗不整脈薬であるプロプラノロール塩酸塩はラセミ体であるが、その一方の光学異性体の絶対配置を解析した結果、図12に示したようにR体であることがわかった。

## 4 おわりに

質量分析法、核磁気共鳴法及びX線結晶構造解析法による「有機化合

物の分子構造解析」について具体例を紹介しながら述べた。

これらの構造解析手法は今なお日進月歩で発展しており、今後益々微量化、高感度化・迅速化が進むであろう。筆者としてもニーズに素早く対応した新技術を導入し、それを駆使した応用例の開拓に積極的に取組み、より良い分析サービスのご提供に努力したいと考えている。

## 文献

- 1) グーチェ・パスト著, 野平ら訳: “有機化学(上)”(1977, (株)東京化学同人)
- 2) 大倉ら編: “分析化学”改訂第4版(1997, 南江堂)
- 3) 日本分析化学会九州支部編: “機器分析入門”改訂第3版(1998, 南江堂)
- 4) 森口ら: 日本化学会第67春季年会講演要旨集, 3L210(1994)
- 5) 平野ら: 第52回日本癌学会総会, 2103(1993)
- 6) 中島ら: 日本分析化学会第41年会講演要旨集, 3F03(1992)
- 7) 河村ら: 食品衛生学雑誌, 39, 110(1998)
- 8) 森口ら: 分析化学 48, 623(1999)



森口 宏一  
(もりぐち こういち)  
大阪事業所



梅木 卓  
(うめき たかし)  
大阪事業所

# 高分子材料の内部構造観察

千葉事業所 岡村 稔

## 1 はじめに

高分子材料の性能や機能を向上させるには、その構造と物性の相関関係を知ることが大切である。最近の機器分析の発展により、微細な構造までも明らかになり、立体規則性や、分子量、異性構造など分子鎖の一次構造の解析はますます深く広がってきている。

なお、分子鎖が集合した高次構造の解析、特に、nmからμm領域のラメラ晶や球晶構造を形態的に観察することが可能な透過型電子顕微鏡 (Transmission Electron Microscope :TEM) は、より高性能な材料開発において最適な解析手法のひとつである。

ここでは、TEMによる高分子材料の内部構造の観察技術について紹介する。

## 2 観察手順

ポリオレフィンなどの飽和系高分子材料について、内部構造を観察するための操作フローを図1に示した。

通常、ポリプロピレン (PP) のような高分子材料では、バルク試料を

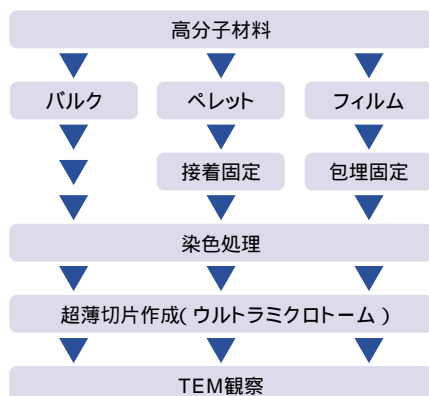


図1 高分子材料の構造観察フロー

染色固定後、超薄切片作成装置であるウルトラマイクロトームで凍結切断して、得られた薄片をTEMで観察するのが一般的である。

## 3 TEM

TEMの基本的な構造は、電子を発生させそれを加速する電子銃とアノード、試料面上に電子線を収束させる照射系、試料移動および試料の傾斜回転などの機構を有する試料室、試料情報を拡大する結像系、およびこれらを正確に作動させるバックアップシステムとして電気系、真空系、水冷系、空圧系からなる。(図2)

TEMの原理は基本的に光学顕微鏡と類似しており、TEMではフィラメントからの放出電子を光源にしていることと、電子レンズを使用していることが異なる点である。

一般にTEMの分解能は次の式で与えられる。<sup>1)</sup>

$$d = 0.4 C s^{-3} + 0.61 \lambda / \sin \alpha$$

Cs: 球面収差, α: 開き角, λ: 波長

$$= \frac{12.26}{V^{1/2} (1 + 0.9788 \times 10^{-6} V)^{1/2}}$$

このことから、分解能を向上させるためには、加速電圧を上げてλを小さくすればよいが、高分子材料などは比較的加速電圧が低い方が、位相差コントラストが増加し良好な場合が多く、一般に生物系と同様に100kV程度を選ぶ。

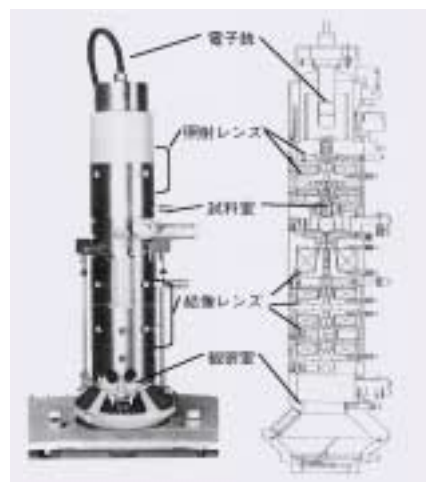


図2 TEMの装置概要

## 4 包埋固定

高分子材料の内部構造を良好に観察するためには、ウルトラマイクロトームにて最適な超薄切片を得ることが何よりも必要不可欠であるが、フィルム状の試料や繊維状の試料などは柔らかく、そのままではウルトラマイクロトーム本体に安定した状態で固定することはできない。そこでエポキシ系樹脂などを用いて包埋固定し、試料を安定なブロック状にする必要がある。

包埋に使用する樹脂は、この他にアクリル系なども利用されるが、材料の組成や観察目的にあわせて、包埋樹脂や包埋条件を選定することが大切である。通常、エポキシ系包埋材を使用する場合の調整条件はLuft法<sup>3)</sup>などが汎用的である。

包埋時のポイントとしては次の通りである。

- 重合後の硬さは試料と同程度
- 重合熱は低く
- 体積変化は小さく
- 試料ダメージは少なく

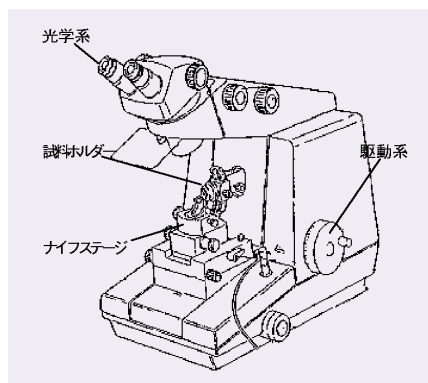


図3 ウルトラマイクロトームの装置概略図

接着強度は高く  
重合は短時間

## 5 超薄切片作成

### 5.1 薄膜化の手法

バルク試料のTEM観察を行うには、電子線が試料中を透過でき、なおかつ、良好なコントラストと構造を確認するのに最適な薄膜にする必要がある。

試料を薄膜化するには、次のような手法がある。

#### 電解研磨法

試料金属を陽極として電解し薄膜にする手法であり、金属材料の観察に適している。

#### イオンミリング法

あらかじめ機械研磨で薄くした試料にArイオンを照射して薄片化する手法で、半導体積層膜などの観察に用いられる。

#### FIB(Focused Ion Beam)法

Gaイオンビームを試料表面上に集束させスパッタエッチングする手法で、半導体デバイス中の欠陥などサブミクロンでの位置精度を要求する試料に適している。

#### マイクロトーム法

ガラスナイフやダイヤモンドナイフなどで試料薄片を作成する手法で

あり(図3)、前述のような試料作成法では加工できない高分子材料などに最適である。

### 5.2 凍結超薄切片作成法

クライオウルトラマイクロトームを使用して、材料をナイフと共にガラス転移温度(Tg)以下に冷却して固定する方法で、高分子材料の固定方法として広く利用されている。一般的に高分子材料の多くはTgが室温以下であり、そのまま薄切するのは難しい。そのため、液体窒素のような冷媒を用いて固定するか、6項で後述するような染色固定の手法がとられる。

## 6 染色処理

### 6.1 染色法の種類

一般に高分子材料のほとんどはC, H, N, O等の軽元素で構成されているため電子線の透過性が良く、そのままでは内部構造を認識するだけのコントラストを得ることは難しい。

そこで、電子線散乱性能の高い重金属で染色固定して識別する方法が用いられ、これまでに高分子材料に適した染色法の開発が行われてきた。(表1)

超薄切片作成の工程と染色処理の工程の順序としては、バルク試料を染色固定後に超薄切片を作成する方法と、先に超薄切片を作成した後、薄片について染色固定を行う方法のふた通りがある。

前者は、あらかじめ内部構造を染

色剤により固定するので、材料の組成によっては凍結の必要がなく室温での薄切が可能な場合もある。また、後者は、染色反応に掛かる時間が短時間ですむことと、染色反応領域が試料表面からわずかしかない組成の材料には適している。

### 6.2 四酸化オスミウム<sup>4)</sup>

不飽和系高分子材料に対して有効な染色剤で、 $-CH=CH-$ (二重結合)に対して選択的に反応する。この架橋反応により重金属元素の導入と分子鎖の拘束が起こるためコントラストの付与と同時に電子線ダメージを軽減する。

この染色剤はアクリロニトリル-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(ABS)やハイインパクトポリスチレン(HIPS)等のポリブタジエン部分に反応し、例えば図4に示したハイインパクトポリスチレンの例では、特徴的なポリブタジエン粒子のサラミ構造を観察することができる。

### 6.3 四酸化ルテニウム<sup>5)</sup>

四酸化ルテニウムは四酸化オスミウムよりも酸化力が強く、不飽和結合を持たないポリオレフィン等の飽和系高分子材料に対して特に有効で、結晶性高分子の非晶部の酸化反応と架橋反応により重金属の導入が起き、コントラストを得ることができる。

この染色剤を使用してポリプロピレン/低密度ポリエチレンブレンド

表1 高分子材料の染色法

染色剤	官能基の種類	染色可能な材料
四酸化オスミウム <sup>4)</sup>	$-CH=CH-$	ポリブタジエンなどの不飽和系ポリマー
四酸化ルテニウム <sup>5)</sup>	$-CH_2-CH_2-$	ポリスチレン, ポリオレフィン, ポリエステルなど
りんタングステン酸 <sup>6)</sup>	$-NH_2$	ポリアミド

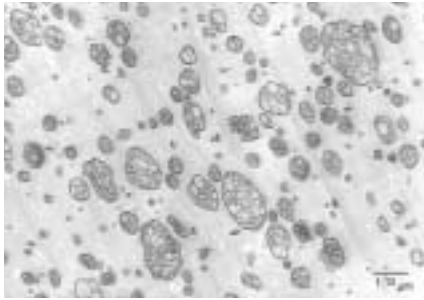


図4 HIPS中のポリブタジエン粒子のサラミ構造

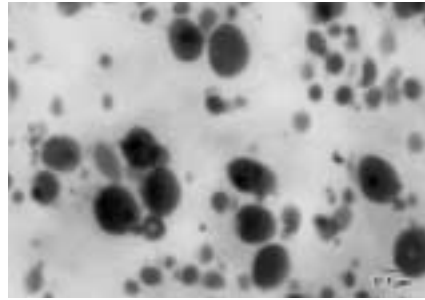


図6 PP / PAの観察例

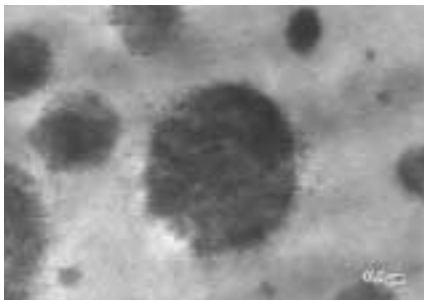


図5 PP / LDPEブレンドの観察例

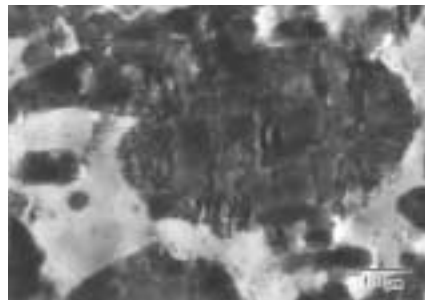


図7 過染色によるアーティファクト

ポリマー（PP / LDPE）を観察した例を図5に示した。この例では、PE粒子が染色されているのと、PPとPE中のラメラ晶構造についても観察されている。

また、染色度合いは高分子材料の種類によって異なるので、多成分系のブレンド組成物やポリマーアロイの染め分けも可能となる。

なお、四酸化オスミウム、四酸化ルテニウムともに揮発性があり、呼吸器系、眼に傷害を与えるため、局所排気設備のある場所で取り扱い、直接素手で触れないように細心の注意が必要である。

#### 6.4 リンタングステン酸<sup>6)</sup>

- CONHの官能基に対して有効な染色剤であり、ポリアミドなどを選択的に染色することが出来る。

この染色剤を用いてポリアミド / ポリプロピレンブレンドポリマー（PA / PP）を観察した例を図6に示した。この例では、マトリックスの

ポリプロピレン中にポリアミド粒子が分散していることがわかる。

#### 7 像傷害

ミクロトームによる加工では原理的に、試料にせん断応力やねじれ応力が作用しやすく、薄膜を観察したときに本来の内部構造ではない人工生成物を見てしまうことある。このようなアーティファクト（Artifact）には注意しなくてはならない。

この他にも、ナイフに由来するナイフマークやチャターなども構造観察の傷害になる。

また、四酸化ルテニウムは、酸化力がかなり強いため、試料最表面では過染色となりやすく、脆化のため過度に染色された部分が脱落あるいはひび割れてしまうことがある。図7は過度の染色によりゴム相が脱落した例である。

#### 8 おわりに

以上TEMによる高分子材料の内部構造の観察技術について述べた

が、これらは観察手法のひとつにすぎず、この他に走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope :SEM）や、原子間力顕微鏡（Atomic Force Microscope AFM）などの表面構造を評価する観察技術も、TEM同様、より性能の高い高分子材料の開発にはなくてはならない分析法である。

近年TEMにおいてもPC化が進み、映像記録媒体としてもイメージングプレート（IP）やスロースキャンCCDなどが用いられ、デジタル映像として扱えるようになった。これら装置の進歩により、比較的誰にでも簡単に写真撮影ができるようになったが、前処理の工程はあいかわらず個人のノウハウに頼るところが多く、まだまだ工夫の余地は残されている。今後は、これらの分野について系統的に整備していきたいと考える。

#### 文 献

- 1) 医学・生物学電子顕微鏡技術研究会編: よくわかる電子顕微鏡技術, 199-203, (1992)
- 2) 上田 良二編: 電子顕微鏡, 180-182, (1986)
- 3) J. H. Luft : J. Biophys. Biochem. Cytol., 9, 409-414, (1961)
- 4) K. Kato : Polym. Eng. Sci., 7, 38 (1967)
- 5) J. S Trent et al.: Macromolecules, 16, 589 (1983)
- 6) K. Hess et Al.: Kolloid-Z, 168, 37 (1960)



岡村 稔  
(おかむら みのる)  
千葉事業所

# ダイオキシン類測定のパ精度管理

愛媛事業所 菊池 貴也

## 1 はじめに

従来から実施されてきています環境分析の対象成分も多岐にわたり、近年ではダイオキシン類をはじめとして様々な成分について極微量域での測定が行われており、測定ニーズも急激に増加しています。それに伴い、測定値に対する信頼性が強く求められ、試料採取 - 前処理 - 測定での総合的な信頼性の確保が必要となってきています。

一方“ダイオキシン類対策特別措置法”に基づく環境基準・排水基準の設定や“計量法”の改正による法的整備とともに、“ダイオキシン類の環境測定に係る精度管理指針”や“環境省が実施するダイオキシン類の請負調査の受注資格審査”といった精度管理への取り組みも実施されてきています。

ここでは、『精度管理』に対する当社の取り組みについて概要を紹介いたします。

## 2 精度管理について

精度管理は大きく「内部精度管理」と「外部精度管理」に2分されます。

### \* 内部精度管理

分析機関が自らの精度管理向上を目的として実施するもので、システム構築・運営や各種基礎データの取得等がこれにあたります。中でも標準作業手順書（SOP）等の文書化や、トレーサビリティ確保のための試料採取から報告まで、一連の工程に係る記録類の整備（後々追跡調査、再現が可能）及び妥当性を裏付ける基礎データの取得を最も重要なポイントとして取り組んでいます。（図1参照）

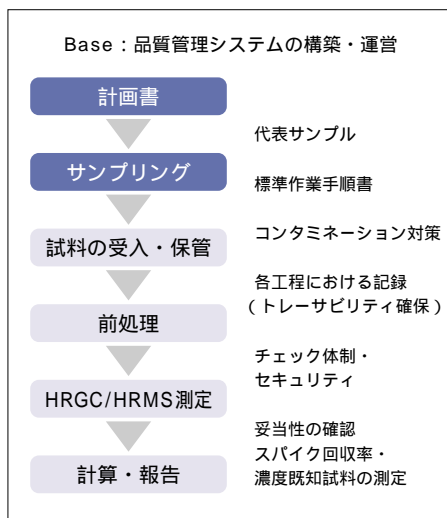


図1 日常における内部精度管理運用例

### \* 外部精度管理

外部からの要求や関与による精度管理向上を目的として実施するもので、クロスチェック・技能試験への参加や試験所認定制度の適用等がこれにあたり、いずれも良好な結果を得ています。（表1参照）

表1 外部精度管理適用例

技能試験	環境省「環境測定分析統一精度管理調査」
	日本分析化学会「ISO/IECガイド43-1に基づく技能試験」
認定制度	ISO/IEC 17025 (ISO/IEC Guide25)
	環境省「請負調査の受注資格審査」
	経済産業省「特定計量証明事業」(今後申請予定)

## 3 維持・向上

精度管理を維持・向上するためには品質システムをベースとして、それに“正確な標準品”を用いて“正常な操作”を実施し“管理された装置”で測定することによって精度・正確さが得られることとなります。（図2参照）

一方、これらを運用していくにあたり分析技術者の作業量は増大しますが、近年の環境分析では必要不可欠であり、今後も積極的な取り組みが必要と考えています。

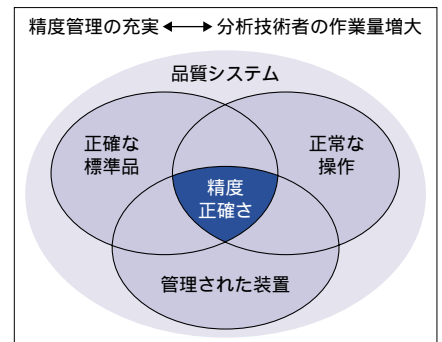


図2 精度管理概念図

## 4 おわりに

今後の環境分析においては、ダイオキシン類だけでなく極微量域の環境汚染物質をより高感度、高精度、迅速、安価に測定することが望まれています。これらのことを踏まえた分析機関として、地球環境のクリーン化に貢献していきたいと考えています。



菊池 貴也  
(きくち たかや)  
愛媛事業所



# 主な投稿論文・口頭発表等

2001.6 2001.11

## 投稿論文

地質汚染とその調査技術 - ある調査事例を参考に -  
検査技術, 6, 4-7 (2001)

藤本英治, 神野基行\*, 大悟法弘充\*, 西川浩一\* (東京営業所, \*千葉事業所)

近年, 土壌・地下水汚染のニュースを耳にする事が多いが, 財産である土地が汚染されていた為に不動産価値が下がり, 土地の流動化や開発計画が妨げられる可能性がある。効果的に浄化対策を実施する為には汚染機構を正しく把握することが必須である。調査事例を挙げて土壌・地下水汚染調査の進め方について紹介する。

高性能窒素・炭素測定装置スミグラフNCシリーズ  
松井精司, 中村勝雄 (科学機器事業部)  
住友化学誌 (2001-) 71-73 (2001)

全窒素・全炭素測定装置「スミグラフNCシリーズ」は, 成分・試料形態, 測定領域の違いに対応して, 各種用途に最も適した装置を選択頂けるよう数機種用意してい

る。そこで, 各機種につき理解頂くべく, 装置の概要及び特徴を述べ, 具体的測定事例を紹介した。

CMP工程の薬液汚染を徹底解明

早期立ち上げと低コスト化に有効

福井芳治 (筑波事業所)

Electronic Journal, 9, 96-97 (2001)

CMP工程の鍵を握るのはスラリーと洗浄液であり, これら薬液によってどのような汚染問題やトラブルが発生するか, 全く未知である。表面の特定微細/微小領域の分析が求められている。弊社におけるCMP関連の分析技術を報告する。これらの分析評価技術は, その他のプロセスや材料にも適用できる。

清浄度評価技術で半導体の超微細化技術を支援

今井 真, 竹田菊男, 井上芳夫\* (千葉事業所, \*大阪営業所)

電子材料, 9, 38-42(2001)

半導体をはじめとする各種電子デバイスの微細加工技術の急速な技術革新の中で, デバイス評価技術も微細化が求められている。電子産業界における, EMS (Electronics Manufacturing Service; 電子機器受託製造サービス) へのアウトソーシング化の流れに従い, 清浄度評価技術を中心に, 弊社が有している特徴ある分析評価技術の一端を紹介した。

部材からのアウトガスを徹底研究 - 正確な評価はダメージ回避に必須 -

竹田菊男 (千葉事業所)

Electronic Journal, 5, 101-105 (2001)

クリーンルーム構成部材から発生する有機汚染物質の分析評価方法について解説し, 当社が提案したアウトガス式を例として, 分析によって得られるデータを用いて現実の汚染状況を正しく解明することの重要性について述べた。

## 口頭発表等

ICP-MSによるクリーンルーム空気中のホウ素の超微量定量と存在形態の考察

藤本武利, 竹田菊男\*1, 野中辰夫\*1, 平 敏和\*1, 武田直樹\*1, 榎原孝明\*1, 中原武利\*2 (客員研究員, \*1千葉事業所, \*2大阪府立大学大学院)

日本分析化学会主催第62回分析化学討論会 (信州大学) 2001年6月2日

低分子系キラル固定相におけるスパーサー構造の分離能に与える影響

西岡亮太, 上重哲郎, 杉原輝一, 中島憲一郎\*1, 加藤 大\*2, 福島 健\*2, 今井一洋\*2 (大阪事業所, \*1長崎大学大学院, \*2東京大学大学院)

モレキュラー・キラリティー 2001 (大阪市立大学) 2001年6月7日

キラルな擬クラウンエーテルを化学結合したキラル固定相の基本特性

上重哲郎, 西岡亮太, 杉原輝一, 中村 崇\*, 廣瀬敬治\*, 戸部義人\* (大阪事業所, \*大阪大学大学院) 2001 (大阪市立大学) 2001年6月7日

インクジェットフォトメディアの構造・組成解析技術  
未広省吾 (大阪事業所)

(株)テクノシステム主催セミナー (中央大学 東京) 2001年7月11日

Determination of alkyl phthalates in indoor and outdoor environments

竹田菊男, 平 敏和, 野中辰夫, 坂本保子, 望月あい, 藤本武利\* (千葉事業所, \*客員研究員) (韓国 ソウル) 2001年7月11日

Evaluation of chemical compounds emitted from building materials of actually built rooms

野中辰夫, 竹田菊男, 平 敏和, 藤本武利\* (千葉事業所, \*客員研究員)

International symposium building and urban environmental engineering (韓国 ソウル) 2001年7月11日

分子状汚染物質 (Airborne Molecular Contaminants:AMC<sub>s</sub>) の有機概念図上での検討 (ポスターセッション)

藤本武利, 竹田菊男\*1, 長谷川あゆみ\*1, 望月あい\*1, 飯田裕幸\*2, 甲田善生\*3 (客員研究員, \*1千葉事業所, \*2東京営業所, \*3環境化学研究所)

エアロゾル学会主催第18回エアロゾル科学・技術研究討論会 (東京工業大学)

2001年7月26日

新規な室内空気中のホルムアルデヒド・サンプラー

村上高行, 竹田菊男, 長谷川あゆみ, 北坂和也\*1, 杉原輝一\*1, 播本孝史\*2 (千葉事業所, \*1大阪事業所, \*2大阪営業所)

エアロゾル学会主催第18回エアロゾル科学・技術研究討論会 (東京工業大学)

2001年7月28日

土壌中の揮発性有機化合物 (VOC) 測定の不確かさ推定

木村義孝 (環境技術センター) 試験連絡協議会主催不確かさ研究会成果報告会 (石垣記念ホール) 2001年9月10日

半導体基礎講座 クリーンルーム空気の清浄度の管理

藤本武利 (客員研究員) リアライズ社主催リアライズ理工学院セミナー (リアライズ理工学院研修室 東京)

2001年9月26日

国際的な品質保証システムと農業GLP

廣田政隆 (大阪事業所) 日本農業学会主催第24回農業残留分析研究会 (弥彦温泉 新潟) 2001年10月4日

新規な室内空気中のホルムアルデヒド・サンプラー

村上高行, 竹田菊男, 長谷川あゆみ, 北坂和也\*1, 杉原輝一\*1, 播本孝史\*2 (千葉事業所, \*1大阪事業所, \*2大阪営業所)

(社) 日本環境測定分析協会関東支部主催第13回日環協関東支部セミナー in Kamogawa (鴨川グランドホテル 千葉)

2001年10月5日

におい評価技術

川元しのぶ, 幸 幹人 (大分事業所) (社) 日本環境測定分析協会九州支部主催平成13年度技術研究発表会 (別府湾ロイヤルホテル) 2001年10月18日

クリーンルームにおける微量揮発成分の分析

竹田菊男 (千葉事業所) 高分子学会主催高分子表面研究会 (総評会館 東京)

2001年10月25日

新規アルデヒドサンプラー (TFBAカートリッジ) の開発

村上高行, 竹田菊男, 長谷川あゆみ, 北坂和也\*1, 杉原輝一\*1, 播本孝史\*2 (千葉事業所, \*1大阪事業所, \*2大阪営業所)

(社) 日本環境測定分析協会主催平成13年度日環協・環境セミナー全国大会 2001年10月26日

民間分析業における微量金属の分析例

藤本武利 (客員研究員) プラズマ研究会 (大阪府立大学) 2001年11月2日

新規アルデヒドサンプラー (TFBAカートリッジ) の開発

村上高行, 竹田菊男, 長谷川あゆみ, 北坂和也\*1, 杉原輝一\*1, 播本孝史\*2 (千葉事業所, \*1大阪事業所, \*2大阪営業所)

大阪環境測定分析事業者協会主催第18回環境測定技術事例発表会 (アビオ大阪) 2001年11月2日

新規な室内空気中のホルムアルデヒド・サンプラー

村上高行, 竹田菊男, 長谷川あゆみ, 北坂和也\*1, 杉原輝一\*1, 播本孝史\*2 (千葉事業所, \*1大阪事業所, \*2大阪営業所)

千葉県環境計量協会主催第14回千環協技術事例発表会 (プラザ菜の花 千葉) 2001年11月9日

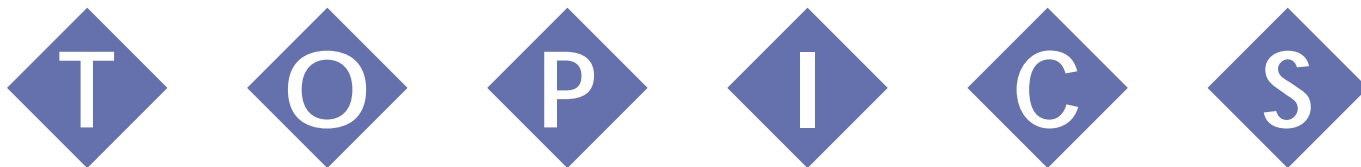
Analysis of condensed dusts from the heavy oil combustion using TOF-SIMS (ポスターセッション)

大石昭司, 白波瀬雅明, 佐渡 学\*1, 大岩 烈\*2 (産業技術総合研究所, \*1筑波事業所, \*2アルバックファイ (株))

SIMS X 実行委員会主催 13th International conference on secondary ion mass spectrometry (奈良県立新公会堂) 2001年11月13日

Evaluation of Cu-CMP process by TOF-SIMS and XPS (ポスターセッション)

西 亜紀子, 三木 武, 佐渡 学 (筑波事業所) SIMS X 実行委員会主催 13th International conference on secondary ion mass spectrometry (奈良県立新公会堂) 2001年11月13日



## 日本分析化学会から「2001年度有功賞」を受賞しました

愛媛事業所の鈴木幸夫氏が2001年11月24日、社団法人日本分析化学会から「2001年度有功賞」を受賞しました。鈴木氏は43年に亘り一貫して分析業務に携わってきました。この間アルミニウムの金属発光分析技術を駆使して製品分析を担当し、工場の安定操業に貢献しました。また製造部門や研究部門と共にアルミニウムおよびアルミナなどの製造工程改良、日常の工程問題に有益な分析的情報を提供しました。

## ISO14001登録

千葉事業所（環境技術センター、千葉営業部を含む）は、ISO14001環境マネジメントシステムの登録認証を2001年11月に高圧ガス保安協会より取得しました。2001年1月より準備を開始し、システムの構築、重要環境側面の設定・運用、全従業員を対象に各種教育の実施を進め、7月から本システムの本格稼働に移行し、全員参加による環境負荷低減活動を実施中であります。

本環境マネジメントシステムの取得は、世界的に問題視されている環境破壊から地球を守り次世代に引き継ぐことが我々の使命であるとの認識のもと、環境負荷の低減に当事業所が少しでも貢献することが目的です。

## CE/MS導入

キャピラリー電気泳動/質量分析計（CE/MS：CAPILLARY ELECTRO-



PHORESIS / MASS SPECTROMETER)は、最近広く普及し注目されているキャピラリー電気泳動(CE)に、高感度な検出能力を持つ質量分析計(MS)を接続した分析装置です。キャピラリー電気泳動法は、高い分離能と測定の迅速性および試料と溶媒の消費が少ない、高速で小スケールな経済的かつ環境にやさしい分析方法といえます。質量分析計は、エレクトロスプレーイオン化法により、従来特定が困難であった様々な成分を擬似分子イオンとして検出することができます。現在、千葉事業所でこのCE/MSを用いた分析法アプリケーションを開発し、受託分析を開始しています。

## アルデヒド捕集カートリッジ（スミキャッチA）新発売



スミキャッチAは、有機合成化学技術を環境分析に応用した新製品です。当社の合成化学チームは、安全性が高く貯蔵安定性が良い化合物を探索し、誘導化剤としてヒドロキシルアミン系化合物(TFBA)を見出しました。スミキャッチAは、TFBAをカートリッジ中の固定相に保持させたもので、ホルムアルデヒド等をアルドオキシムとして捕集します。生成したアルドオキシムを溶出後GC/MS或いはLCで分析します。この方法により室内及び屋外大気中のアルデヒド及びケトン類の濃度を高感度で分析することが可能です。既存品のDNPHカートリッジと比較して、カートリッジの貯蔵安定性が良く、オゾンの影響も少なく、安全性も高いのが特徴です。

## FIBの増設

現在、半導体およびLCD分野の製造工程におけるトラブル解決には、TEM-EDX分析は必要不可欠になっております。今後、これらのご依頼に対して迅速な対応を行うため、前処理機として、最新鋭の収束イオンビーム加工装置(FIB)を導入しました。

本装置は、ダイシング加工を不要としたマイクロサンプリング機能や、大電流による高加工速度が大きな特徴であり、従来機と比較して試料調製時間を大幅に短縮することが可能です。今後、業務の効率化によりさらなる納期短縮を行い、お客様のご依頼に対して迅速な対応が出来るよう、努めて参ります。

## 四重極SIMSの導入

筑波事業所に新たに四重極型SIMS(PHYSICAL ELECTRONICS社製ADEPT 1010)を導入しました。本装置では低エネルギーによる1次イオンビームの照射が可能であり、従来の二重収束型SIMS(D-SIMS)に比べ極浅い領域での深さ方向の元素分析が高感度に行えます。これによってD-SIMSでは浅過ぎた、TOF-SIMSでは深過ぎた領域の測定が可能となりました。ますます微細化・薄膜化の傾向が深まる半導体分野などで高精度な深さ方向分布の評価に威力を発揮します。すでに活躍しているD-SIMSやTOF-SIMSなどと連携しお役に立てると期待されています。



## ISO規格の動向

品質保証部長 佐々木 正夫

### 1 はじめに

ISO規格はISO（国際標準化機構）が発行する国際規格で、生産物・製品、素材・材料、プロセスに関する規格が大半である。しかし一般的には、ISOと言えばISO9000シリーズ（品質マネジメントシステム）やISO 14000シリーズ（環境マネジメントシステム）が圧倒的に有名である。本稿ではISOについて簡単に説明した後、主なマネジメントシステムの動向に加えて、分析試験サービス業に係わりのあるISO規格の動向を紹介する。

### 2 ISOについて

ISOは1947年に発足し、ISO本部はスイスのジュネーブにある。現在では約120カ国の非政府組織（1組織/1国）が参加する世界的な団体となり、世界共通の規格、基準等の制定、発行（2000年現在約12,000規格）を行っている。日本ではISOに日本工業標準調査会が参加している。なおISO規格は、参加メンバーの合意に基づく任意規格で法律的な強制力を持つものではない。しかし1995年1月、WTO/TBT協定（貿易の技術的障壁に関する協定）の発効により、いっそう「国際規格」の遵守がうたわれ、ISO規格が格段に重要な役割を持つようになった。

### 3 マネジメントシステムの動向

#### (1) ISO9001:2000（品質マネジメントシステム-要求事項）

2000年12月にISO9000ファミリーの六つの規格が6年ぶりに改正・再構成され、三つの規格（ISO9000、ISO9001、ISO9004）が新しく発行された。日本ではこれらの規格の発行に伴い、その技術的内容及び規格票の様式を変えることなく翻訳して、JIS Q 9000、JIS Q 9001、JIS Q 9004の3規格が日本工業規格として制定された。

なお品質システム審査登録制度の運営上、2000年版ISO9001の発行後、1994年版ISO9001が3年間有効であるという状況を踏まえてJIS Z

9900シリーズを3年間並存させることになった。

#### (2) ISO14001:1996（環境マネジメントシステム 仕様及び利用の手引き）

1996年にISO14000ファミリーが発行されたが、現在2004年発行を目指して改正作業が行われている。2001年7月にISO/TC207クアラルンプール総会が開催され、この会議において、環境マネジメントに関する多くのISO規格や規格化予定の案件が検討された。ISO14001については、その要求事項の明確化やISO9001:2000との両立性に焦点が置かれている。

#### (3) ISO19011:2002（品質・環境マネジメントシステム監査の指針）

ISO19011は品質と環境のマネジメントシステム両方に共通の監査規格で2002年3月に発行予定であり、2001年5月末にISO/DIS 19011が発行されている。この規格は受審事業所の受審料や業務中断を軽減することを目的に作成され、ISO9000ファミリーの3規格（ISO10011-1等）とISO14000ファミリーの3規格（ISO14010等）に置き換わる統合化された新しいISO規格である。この統合化による変更点は、監査プログラムのマネジメントが重要視されることと、監査員の能力が問われるようになることといわれている。

### 4 分析試験サービス業に係わるISO規格の動向

#### (1) ISO17025:1999

近年、試験所の能力を保証する国際規格として注目を浴びているISOガイド25の後継として、1999年末にISO17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」が発行された。またISO17025に対応する国内規格としてJIS Q 17025が2000年12月に発行された。ISOガイド25については、本コラムで過去2回取り上げられ、試験所認定制度の意義や内容について紹介されている（1998

, 1999）。

今後ISO17025は2004年を目処

として改正されるが、ISO9001と整合性の取れた規格とするため、ISO9001:2000の改正に併せて発行されるものと予想されている。

#### (2) 分析試験サービス業とISO規格

ISO規格には製品や材料の分析試験法が記載されていることも多いが、日本ではJISなど国内公定法が使用され、ISO規格の分析試験法を使用することはほとんど無いと思われる。これはISO規格の技術的内容が古かったり、環境・安全上問題のあるものなどがあるためであり、また具体的な需要が無かったこともあると思われる。

しかし日本規格協会等の国際規格適正化事業の進展とともに、ハイテクノロジーや地球環境問題に関連して、新しいISO規格の制定や改正作業が急速に進められ、国内公定法に置き換わって使用される可能性も強くなってきており、今後の動向が注目される。

### 5 おわりに

ISO規格は製品、材料やプロセスの規格が大半であるが、ISO規格というISO9000シリーズやISO14000シリーズが有名であり、これらの規格はISO規格の最大のヒット商品と言われている。大ヒットの原因は審査登録制度すなわち適合性評価制度と結び付いているからであるといわれている。

経済のグローバル化とともに、今後いっそうISO規格と国際的な適合性評価制度の利用が必然的になり、また政府間相互認証協定が更に進展すれば、ISO規格の重要性はいっそう増加していくものと考えられる。従来のマネジメントシステムや試験所認定に加えて、分析試験法そのものに関するISO規格も今後注目されてくるものと考えられる。



佐々木 正夫  
(ささき まさお)  
品質保証部長

# 成長と調和

取締役ファーマ事業部長 山内 成樹



新しい世紀の始まりを祝福する余韻がさめやらない2001年2月のある日、某新聞の小さな

コラム欄に目が引き寄せられた。それは米国の女性人口学者ドナラ・メドウズ博士が亡くなられたという記事であり、彼女は1972年（昭和47年）にローマクラブが出した「人類の危機レポート・成長の限界」の主著者である。享年59才ということから、弱冠30才の若さでこの報告書を出版されたことを知り愕然としたのである。報告書は当時の成長路線を続ければ、人口増、資源枯渇、環境汚染による破局は不可避で21世紀半ばにも成長が停止すると警告した今でも脳裏に焼き付いている著書である。

当時を振り返りながら、書棚の片隅に眠っていた著書をほんとうに久しぶりに読み返してみた。

1970年当時、企業は地域に公害問題を抱えながら、高度成長路線をまっしぐらに進めていた時期であり、産業としては石油化学工業が花開いた時期でもあった。ところが数年して2度に及ぶ石油危機が発生し、

直ぐにでも地球の有限性から経済と環境を考えなければと本気に考えてしまったことを思い出す。現在でこそ常識かも知れないが、その当時30才の若さでこのような地球規模の問題に対し国際的なプロジェクトに参加し、膨大なデータの統計解析から、わかりやすく報告書にまとめあげたメドウズ博士の壮大な企画力と行動力をあらためて尊敬してしまった。

ではこの当時以降、環境、産業への貢献に分析技術がいかに貢献したかも少し触れて見たい。

1980年前後は石油ショックの後遺症から、化学産業は省エネルギー、省資源が最重要課題となり、製法の合理化、環境対策が推進された。その時、どの製造工程に問題があるかに大いに活躍したのが、GC/MSと1975年頃から急速に普及した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）であり、特にHPLCはその後の研究開発に必須の分析技術となるとともに、現在ではLC/MS、LC/MS/MSとして環境、生命科学分野でさらに貢献する技術となっている。また同時代には、省エネルギー技術や品質管理技術をも武器とした電子産業、自動車産業が日本経済の牽引車として新しく登場し、瞬く間に世

界を席卷する時代となるが、分析技術も超微量分析、微小表面分析、微細形態観察等の技術が格段に進歩し、半導体開発、生産技術とともに生き生きとした時代を迎えていった。分析化学が一見地味なイメージを与えている反面、成長産業、社会的必要性とともに、研究開発、解析評価に常に関係して新しい波に乗ってきていることは喜ばしいことである。

21世紀の展望として、ライフサイエンス、情報通信、環境、ナノテクノロジーが今後国家的、社会的に大きなプロジェクトとして動き始めようとしている。特に、日本でもバイオインフォマティクス（生命情報工学）の最先端の実験室では、DNAの塩基配列を読み取るシーケンサー（自動配列読取装置）が数十台設置されフル稼働を開始した。新技術、新分野への挑戦はものすごいスピードで始まっている。新しい分野の知識を吸収した分析技術者の活躍が、次の時代においても大いに期待できると感じているが、一人一人の基本的な考え方に、30年前に出版された「人類の危機レポート・成長の限界」で述べられた警告（成長と調和）を継承しながら新時代を切り開いてほしいものである。



千葉事業所と愛媛事業所は、ISO/IECガイド25に基づく認定事業所で、環境分野の特定項目の認定を受けております。  
千葉事業所の認定番号：JCLA1  
愛媛事業所の認定番号：JCLA5

当社事業所はISO-9001の審査登録も受けています。  
千葉・筑波事業所：JQA-1105  
大阪・岡山事業所：JQA-1814  
愛媛事業所：JQQA-0253  
大分事業所：JQA-QM3707

## 編 集 後 記

「構造」をテーマにしたSCAS NEWS 2002-をお届けいたします。大阪大学の戸部教授に提言を賜りました。化学各分野の重要性を指摘されるとともに、科学技術が人類にもたらした変化についての問題提起をいただきました。また大阪大学大学院の村田教授に「天然物の構造解析」について解説していただきまし

た。「構造解析」は様々な手法があり、「分析」の中でも重要な位置を占めています。弊社の構造解析技術の一部を紹介させていただくと共に、これからも新技術の開発でお客様のご要望にお応えするよう努力していく所存です。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

編集・発行 株式会社住化分析センター 発行日 2002.1.24 2002- (通巻15号)  
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17 TEL06-6202-1807 FAX06-6202-0116  
ホームページ <http://www.scas.co.jp> E-mail:webmaster@scas.co.jp

はインシュタインの疑問符です。彼のあくなき好奇心と探求心こそが、  
宇宙真理発見の原動力だったのかも知れません。

# SCAS Sumika Chemical Analysis Service

東京営業所	TEL 03-3257-7201	大阪事業所	TEL 06-6466-5247
大阪営業所	TEL 06-6202-1000	筑波事業所	TEL 0298-64-4741
千葉営業部・千葉事業所	TEL 0438-64-2281	ファーマ事業部	TEL 06-6466-5246
岡山営業部・岡山事業所	TEL 086-477-8103	科学機器事業部	TEL 06-6202-0016
愛媛営業部・愛媛事業所	TEL 0897-32-3411	環境技術センター	TEL 0438-63-6176
大分営業部・大分事業所	TEL 097-523-1181	バイオ技術センター	TEL 06-6466-5251
SCAS SINGAPORE PTE LTD.	TEL 65-425-4477		

本誌は再生紙を使用しています