

## 分析化学のめざすもの

兵庫県立大学大学院物質理学研究科 寺部 茂

はじめに

分析化学は方法論の学問であると言われている。計測化学とも言われ化学のみならず広い分野で必須の計測手段として利用されており、その重要性は明かであるが、分析化学を手段として利用している人の中ではその重要性はあまり認識されていない。ほとんどの利用者には市販の装置、試薬等を購入し、マニュアルに従い分析すれば目的を達成できると考えられている。公定法で定められた分析や、生産現場等での日常分析に関してはその通りであろう。この場合、得られた結果が正確で、信頼性が高いことが必須であり、そのためには確立した方法がよい。

一方、研究または開発において分析を計測手段として利用している研究者・技術者にとっては、分析法の良否が研究・開発の発展に非常に重要な役割を果たす場合が多い。とくに、目的とする試料に対して既存の分析法が利用できない場合には、新規な分析法が必要となる。分析化学の目的は「人に見えないものが見える」ようにすることとも言える。新しい分析計測法の開発により、それまで知られていなかった事実が発見される例は多く知られており、研究・開発の新展開には新分析法の開発が必須である場合が多い。本講演では、分析化学が何を目指しているかに重点をおき、若い研究者に分析化学に興味を持ってもらえるように希望する。

### 1. 分析化学の目標と現状

微量分析、高感度分析、高選択性分析が分析化学の普遍的な目標と言える。さらに最近では重要な目的として迅速分析またはハイスループット分析があげられる。また、生体や貴重な資料を対象とした分析では非破壊・無(低)侵襲分析が重要となる。さらに、表面や界面のように限定された場所の分析法も各種開発されつつあり、今後の発展が楽しみな領域である。

#### 1.1 微量分析

分析に消費する試料量は少ないほどよいが、正確な分析のためにはある程度の試料量が必要である。例として細胞中の代謝物(メタボローム)の分析を考えてみる。細胞1個を用いてその中に含まれる成分(代謝物)すべてを分析できることが望ましいが、細胞1個では試料量が少なすぎて分析は難しい。従って、多数の細胞を集めて含まれる成分を平均値として測定する。一方、同じ細胞でも生まれてからの時間(年齢)、生育条件等により含まれる成分は異なる可能性がある。この場合には個々の細胞を分析出来ることが望ましい。

微量試料量で分析するためには、当然高感度な検出法が必要であるが、それ以外に微量の試料を取り扱う技術がなければならない。細胞1個は顕微鏡下で見ることはで

きるがその体積は  $1 \text{ mm}^3$  ( $1 \mu\text{L}$ ) の  $1000 \sim 1000000$  分の  $1(\text{nL} \sim \text{pL})$  であり、そのような微量の液体を取り扱う技術が開発されなければならない。また、細胞 1 個に含まれる成分は、少ない成分でも 1000 分子以上はあると考えられるが、1 モルに含まれる分子数がアボガドロ数 ( $6.3 \times 10^{23}$ ) とする膨大な数であることから、その少なさが理解できるであろう。現在では、1 分子でも検出できる場合があるが、そのような場合には目的としている分子が観測範囲に入る確率が問題となり、分析化学の目的である定量分析はできない。微量液体試料を対象とした分析法においては、マイクロチップを用いる技術の発展が期待される。

## 1.2 高感度分析

高感度分析とはできるだけ少ない絶対量または低い濃度の対象化合物を検出することである。今日では種々の物理原理に基づいた高感度検出法が開発されているが、ほとんどの場合光または電気信号を測定手段として用いる。1 分子が出す光(光子)や電気信号(電子)は弱すぎて直接観測することは困難であるので、1 分子が出す信号の量をいちじるしく増す工夫がなされている。すなわち、1 分子(高分子)に信号を出す分子(プローブ分子)を多数結合させる、または 1 個のプローブ分子に多数の(多数回)光子や電子を放出させる。PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)のように化学的に増幅する(同じ分子の数を増やす)ことが出来ればさらによい。高感度分析におけるもう一つの問題点は、対象分子以外に由来する信号(ノイズ)を減らすことも重要である。

分子 1 個を観測する他の手段として、電子顕微鏡、トンネル電子顕微鏡や原子間力顕微鏡などがある。電子顕微鏡は高真空下での観測しかできないが、トンネル電子顕微鏡や原子間力顕微鏡は大気圧下や水中でも観測可能である。測定原理から観測で得られる情報は限定されるが、むしろ特定の分子また特定の部分のみを選択的に観測しようとする試みも多くなされている。

このような分子を直接観測する方法は、分析化学の目的である定量分析には使えないが、種々の分野で大変重要である。現在では 1 分子で観測できるのは DNA、タンパク質のような高分子や、金属錯体や金属原子にかぎられ、小さな分子 1 個を直接「見る」のは無理である。細胞内での特定の分子の動きを生きたまの状態で観測したいという要望は非常に強い。そのために種々の観測方法が開発され、生体内でのタンパク質や DNA 分子の動きを直接観測可能な例も多く報告されている。

分析化学における高感度分析は、低い濃度の試料を対象にする。新聞等でよく問題になる環境汚染物質や毒物のように、非常に低濃度で含まれている化合物の分析は現在の分析化学における大きなチャレンジである。多くの場合 ppt (10 億分の 1) とか ppq (1 兆分の 1) のようなわずかしが含まれていない目的成分の定量分析が求められる。ppq とは 1 mL の水の中に 1 pg (1 兆分の 1 g) 含まれている場合に相当し、1 mL 全部を使用してもその分析は難しい。そのような場合、高感度検出法の利用だけでなく、目的成分濃度を高める方法を併用することが必須である。

### 1.3 高選択性分析

一般に分析対象試料には目的成分の他に多数の化合物が含まれているので、その中の目的成分のみを高感度に分析するためには、選択性の高い検出法が必要である。検出には物理的方法が使われるが、質量分析法を除いては検出法自身の選択性は高くない。とくに有機化合物の分析では多数成分中の特定成分のみを選択的に検出するのは困難である。そのために、クロマトグラフィーや電気泳動のように、試料中に含まれる目的成分を他の成分から分離する方法（分離分析）が多く利用されている。分離分析は多数成分を含む試料中の目的成分を高感度で分析するために必須の手段となり、高感度検出器と組み合わせて広い分野で利用されている。構造の類似した化合物（異性体）とくに光学異性体の分離は非常に困難であるが、今日ではほとんどの光学異性体の分離が可能となっている。質量分析計は分子量を測定できるので選択性の高い検出法であるが、分離分析と組み合わせることにより、多成分分析に強力な武器となり、プロテオーム分析やメタボローム分析に威力を発揮している。

### 1.4 高速分析及びハイスループット分析

ヒトゲノム解析計画ではヒトの遺伝子に含まれる 30 億 DNA 塩基対の配列を迅速に決定することが必要であった。ゲノム解析計画が始まった当時には DNA の塩基配列決定法はすでに市販装置を利用して日常的に行われていた。しかし、30 億という膨大な数の塩基配列を全部決定するのは当時の装置を用いていたのでは絶望的であった。そこで多額の資金を投入して高速で DNA 塩基配列決定が可能な各種分析法の開発が始められた。キャピラリー電気泳動に基づいたマルチキャピラリー式の DNA 塩基配列決定装置では、1 回の分析時間が 1 桁以上短縮されたのみならず、約 100 本のキャピラリーを用いて同時に 100 個の試料を 1 台の装置で分析できるようにした。仮に従来法よりも 100 倍高速に分析できるとすると、全部分析するのに従来法では 100 年かかる分析が 1 年で終了できることになる。ゲノムに引き続き網羅的解析が行われている、プロテオーム解析やメタボローム解析にもハイスループット分析は必須である。コンビケムのように非常に多数の化合物を合成できる方法が開発され、分析法も同様に高速化が要求されている。このような高速分析の開発には、全く新しい発想が要求される。ハイスループット分析は臨床分析においても重要である。

非破壊分析は考古学試料、美術品、法化学資料などの分析に重要であり、蛍光 X 線分析がその典型である。蛍光 X 線分析も小型の可搬型装置の開発や放射光を利用した超高感度分析法の開発が行われている。一方、生物を対象とした無侵襲分析法の要求も強い。X 線、電磁波、音波などを用いた方法が利用されているが、より多くの情報を求めて、生体内での分子の動きを見たいという要求も多い。この場合、無侵襲だけでなく高感度も要求されるであろう。この目的に各種プローブ分子の開発や、各種波長の光を用いる分析法が検討されている。

表面・界面の分析は固体表面に限らず、固・固界面や液・液界面分析への関心が高

まっている。このような分析には界面に特徴的な分光分析法が各種開発されているが、今後ますます重要となるであろう。

## 2. 分析化学の将来

化学の歴史を見ると、19世紀以前の化学から20世紀前半までは分析化学は化学の基礎であり、化学研究の中心的役割をはたしていた。20世紀後半に入り物理原理に基づいた種々の機器分析法が出現し、同時に急速に進展したエレクトロニクス及びコンピュータ技術を駆使した機器分析装置が市販されるようになった。今日の分析機器の多くはブラックボックス化しており、分析化学者や分析担当者が自分で改良できる部分や修理できる部分はごく一部に限られている。このことが分析を研究や開発の手段として用いる研究者・技術者に、分析は装置を購入すれば出来るとの意識をもたせるようにしてしまった。同時に、分析機器の開発には膨大な資金が必要になり、それを回収するためには世界規模で市場を開拓する必要がある。このことは、優れた分析機器がどこでも入手可能となり、分析データの標準化には都合がよい。一方、需要の少ない分析機器は消滅の危機にある。研究においても開発においても、市販装置で得られないような分析情報が必要な場合には、新しい分析機器や分析技術の開発が必要である。そのような要求が多い場合には分析機器メーカーは新しい機器の開発に熱心に取り組む。しかし、メーカーは需要が多く期待できなければ装置開発に大量の資金を投入しないであろう。このような状況下で、大学等で分析化学研究に関わるものは何をすべきであろうか。

新しい計測原理を発見または開発し、その原理に基づいた新規分析法の研究開発。

既存の分析機器または分析法の改良または性能向上を目的とした研究。 化学的原理に基づいて既存の分析機器の新規適用範囲の開発。 関係分野の目標達成のための分析法の開発。などが考えられる。 は基礎研究に属し主として大学または公的研究機関の研究室で行われる。真に新規な分析法の開発には斬新な発想が必要であろう。

と は密接に関係しており、日常利用している機器や分析法を熟知した研究者・技術者に関係する。 は分析化学の応用としてとくに重要であり、各種分析法の特性および試料や必要とする情報についての両方の知識が要求され、分析化学者と他の専門分野の研究者との協力が必要である。各研究者が専門分野にこもらず、広く情報交換し協力することが強く望まれる。 は最も化学に関係しており、必ずしも高価な機器を必要としないが、重要な分野である。測定のための優れた試料の前処理法の開発、選択性や感度の向上が目的であり、分析化学者の貢献が期待できる分野である。タンパク質などに蛍光プローブをつけ光学顕微鏡等で特定の分子を直接観測できるようにする、特定の元素または分子のみを選択的に高感度に分析するなど可能性は広い。分析機器が高性能になっても、その機器の性能を能力以上に発揮させるためには、試料の化学的な処理や修飾などで分析化学の考え方が必要である。

日本では 2002 年の田中耕一氏のノーベル化学賞受賞を契機として分析機器開発に関する重要性が認識され、この分野に多額の研究資金も投入されようとしている。地味な学問分野であるが、波及効果の大きい分野であるので、若い研究者・技術者がこの分野に興味を持ち、新鮮なアイデアを持ち分析機器・技術の研究開発に参加されることを期待したい。