

HITACHI
Inspire the Next

SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS

MARCH 2023

Vol. **66** No. 1

March 2023
Vol.66 No.1

«コラム

5701

順天堂大学バイオメディカルイメージングセンターの設立にあたって

内山 安男

«研究報文

5703

小惑星学事始：リュウグウを解剖する！

伊藤 元雄

5710

先進触媒研究におけるマテリアルインフォマティクス・プロセスインフォマティクスの基盤技術創出と将来展望

藤谷 忠博, 橋口 雄太

5717

薬物治療アプローチを加速させる薬物濃度(実測・予測)の基礎的理解

辻 泰弘

5722

文化財に使われた色材のオンサイト非破壊分析調査

下山 進

«技術解説

5746

微生物迅速検査装置「Lumione® BL3000」 —微生物1個相当を時間単位で迅速検出—

福菌 真一, 石丸 真子, 久松 光湖

5753

ガス雰囲気制御したSOEC電極触媒のその場STEM/SEM観察

松本 弘昭, 稲田 博実

5761

日立UH5200/5210ダブルビーム紫外可視分光光度計の特長と測定例

堀込 純

5766

多機能プローブ顕微鏡AFM100シリーズの特長とアプリケーションのご紹介

工藤 慎也

«INTERVIEW

5772

物理現象そのものを電子顕微鏡で観察する挑戦 ～V字型二重スリットによる電子波干渉実験で 「波動/粒子の二重性」の不思議の実証に一步前進～

原田 研

«セミナーレポート

5779

第32回日本医療薬学会年会 メディカルセミナー13

「うちでもデキル!」「私でもデキル!!」タイムリーなTDMの実践!!!

座長：新岡 丈典

演者：畑本 慶太, 塩田 有史

順天堂大学バイオメディカルイメージングセンターの設立にあたって

Launching the Biomedical Imaging Center Platform of Juntendo University



順天堂大学大学院医学研究科
老人性疾患病態・治療センター
センター長・特任教授

内山 安男（医学博士）

形を見る眼は、形態解析の機器の発達とともに成長してきた。見たものをありのままに整理することは意外に難しい。私は生命科学・医学の分野で研究を進めてきた関係で、ヒトを始めとする哺乳類の細胞を解析してきた。今から半世紀以上前に、学生実習でヒトの全身の組織を光学顕微鏡で観察した。光学顕微鏡で、最も一般的なヘマトキシリン-エオジン染色を施した組織を観察し、その構造の精緻さに驚いたのを今でも覚えている。組織学の故伊東俊夫教授（1956年に肝臓類洞の脂肪接種細胞（伊東細胞）を発見報告）が、エオジンの染色でも100以上に色分けできると言われるのを聞いて、細胞の中の構造や分子についてもっと知りたいと思った。その後、研究室に入って、解像度の高い光学顕微鏡で学生標本を観察すると、全く違う像を見ていると感じた。研究活動をする上では、より良い機器を使うことは重要だが、それと同時に、当時使っていた学生標本は、質が高く、顕微鏡のグレードが上がっても十分観察に耐えていたことも事実だ。今になって思うに、学生標本の質を上げることも教育には大切なことである。

研究活動をするようになると、様々な機器を使用できる環境は非常に重要である。研究者として出発するに当たり、自分が知りたいことを自由に追求できる環境をすぐに得ることは無理であり、通常、自分が知りたいことを既に進めている研究室に入って研究を開始することになる。私は、学生実習で見た生命活動の場である組織細胞の形態がどのように形成されてくるのかを知りたいと思い、発生学の研究室に出入りするようになった。卒業して、非常にダイナミックな成長を遂げる過程を見られる小児科で研修をした後で、発生学の研究を開始した。私達の顔は大きく頭、上顎、下顎の突起から形成される。各突起の表面は上皮細胞で覆われているが、この突起間の癒合には上皮細胞が不要であり、消失する必要がある。指の形成にあっても、指間の間葉系細胞は死に、表層の上皮細胞も指間の領域で角化して脱落することで、指が形成される。このように発生時には細胞が増殖するだけではなく死に至ることで形が作られる。非常に興味ある現象で、これらの死はプログラムされた死と呼ばれる。

このような研究の後で、私は西ドイツ（当時）のハノーバー医科大学に留学した。ここでは発生学ではなく組織細胞の形態と機能の24時間リズムについて学んだ。肝臓のグリコーゲン量は24時間で大きく変動する。この変化に呼応して、肝細胞のグリコーゲン代謝に関わる小胞体の量も変化する。肝臓は消化管で吸収した栄養素を静脈系（門脈）を介して取り込む。肝臓はこの門脈と肝動脈の枝が一緒になり中心静脈に向かって血液は流れ（類洞）、これに沿って肝細胞が配列する。このため中心静脈を中心に放射状に肝細胞が配列したように見える。この放射状の配列の周辺部は酸素濃度が高く、栄養素を多く含む血流であり、肝細胞のグリコーゲン量も豊富に貯まる（粗面小胞体が豊富）。一方、中心静脈の周囲ではグリコーゲン量は少なく、代りに脂肪滴が多く局在する。この放射状の並びは肝小葉と呼ばれ、小葉周辺部の肝細胞は glycogenic-lipolytic region で、中心静脈域は glycolytic-lipogenic region となる。小葉周囲と違って中心静脈域では滑面小胞体が豊富で、解毒に関わる働きが高い。これらの特徴を持ちながら、肝細胞の形態はダイナミックに変化する。すなわち、細胞の形態は機能を反映して大きく変化し、この変化は臓器間で関連していることがわかってきた。機能と形態が互いに連携していることは当然であるが、形態が大きく動くことに驚いたことも事実である。私は、様々な組織細胞の形と機能の変化を24時間リズムを通して解析し理解した。

この研究の中で、自分自身の研究室を作り、研究をするための環境を自分で作ることができた。しかし、研究活動に必要なイメージングの機器を揃えることは個人では不可能なことであったし、現在でも難しい問題である。29歳でドイツに留学して時間形態学の研究を進め、帰国後は、東北大学医学部解剖学教室の助手として、研究と教育に従事した。東北大学で、研究費と研究手段を広げることはできなかった。しかし、主任教授は私が独立して研究を進めることを支持してくださり、若い学生さんが研究室に遊びに来て研究を手伝ってくれるようになった。電顕の観察も、日製産業の営業の方が観察機会を東京で用意してくださったのは研究を進める上で大変助かった。環境が整い、研究仲間が増えてきたのは筑波大

学基礎医学系に研究の場を移してからである。このように研究の流れを見てみると、早い時期に独立した研究者として地位を固めたことは、その後の研究生活にプラスに働いたと考えている。筑波大学から、岩手医科大学、大阪大学、順天堂大学と多くの大学の医学分野で研究と教育に携わってきた。私の拙い経験から、研究を目指す若い人達をどのように育てるのかを考えることがある。

地方大学の活性化が叫ばれる昨今、よく耳にすることだが、若手の育成とPI (principal investigator: 研究責任者で、独立した研究室を持ち、研究の実施と研究の予算の管理までを行う) の席を設ける、cross-appointment 制度の導入、女性研究者を増やす、などを大学改革の柱にしている。大学にとっては重要な課題である。それゆえ、地方大学では、互いに連携することで大学を活性化する試みがある。これによってそれぞれの弱点を補う形で連携を進め、様々な課題に当たっている。若手研究者とは、おおよそ35歳以下で、大学院生、ポスドク、あるいは助教のポジションにある研究者である。連携大学では、PI や若手研究者の発表会をそれぞれの大学担当で実施し、PI や若手が飛躍できる機会を提供している。若手研究者が伸びるためには、適切な指導体制に乗せることが大事で、研究の内容についての討論を含めサポートできるメンターに付くことも重要である。このようなメンターは決して共同研究者として名を連ねることはないし、国際的にも優れた研究をしてきた方々である。若手研究者についても、早い時期に独立した研究者を目指せる仕組みを作ることが肝要なのである。

私の経験から、研究を自由に進めるためには、適切な研究の場、研究費、研究する仲間とサポート体制が必要になる。近年の傾向として、このような流れに乗る若手が激減しているようである。基礎医学・生命科学の分野に進むことを躊躇する若手が少ないことの一つの理由は、基礎研究の道に進んでも将来が開けないということのようである。院生、ポスドクあるいは助教として門戸を叩ける環境を整え、卒業後のキャリアパスも十分に整えれば、若手は増えてくるものと思われる。また、若手だけではないが、高額機器を初めとする研究に必要な機器を揃えたプラットフォームを作ることが重要かと思う。

幸運なことに、JST のムーンショットプログラムで研究を進めている、感染免疫、神経とがんに関するプロジェクトチームが、高額機器を一箇所に集めることを企画し、関東では順天堂に、関西では循環器病センターにイメージングのためのプラットフォームを設置してくれた。順天堂に設置された機器は、走査型電子顕微鏡+元素分析装置(EDX)、透過型電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、高速共焦点顕微鏡システム、格子ライトシート顕微鏡、超解像顕微鏡(STORM, STED)である。基本的には、ムーンショットプログラムに参加する研究者が使用できるが、これらの機器を設置しているプラットフォームの利用は、全ての研究者に解放されても全く問題ないし、ムーンショットに参加している研究者が使用できなくなる心配もない。さらに、機器の使用にあたっては、機器の紹介を画像でわかりやすく説明しているので、容易に対応できる。現在は、順天堂大学研究基盤センター(形態イメージングセンター)に所属する教員と老年性疾患病態・治療研究センターの教員がセンター運営の対応にあたっている。形態科学(走査型レーザー顕微鏡、超解像顕微鏡、電子顕微鏡)に必要な技術や経験を相談することも可能である。三次元画像解析(FIB-SEM や連続切片作成装置)、免疫電子顕微鏡、光線-電子顕微鏡相関法(CLEM や In-resin CLEM)の技術援助も実施している。

このプラットフォームをさらに発展させるためには、技術的な援助のみならず、遠隔操作を可能にするシステムを導入したり、得られた形態の理解を進めるための相談を受けられる体制を作ることが必要だ。特に、技術援助、形態解析の請負を実施していくための技術員の確保と育成が必要である。私が最も重要と考えている点は、私達のプラットフォームへの、イメージング機器を製作している企業からの参加である。ユーザーが何を求め、機器のどのような改革が必要なのか、企業からどのような新鮮な情報がもたらされるのか、お互いに討論する場を設ける必要がある。さらに、企業から若い人材がインターンとして共同作業に参加していただければ、企業人材の育成にもつながる。情報交換会、セミナー等を定期的に設けることも必要である。

若い人材を育成し、中堅のPIを発掘して大きく伸ばすことはこれからのライフサイエンス分野で望まれることである。この掛け声が聴かれて何年にもなるが、アカデミアから発信される具体的な動きは少ないように思う。私達のプラットフォームもまだ歩き始めたばかりである。私達は、互いに躍進するために開かれたプラットフォームに発展させることを心がけていきたい。

小惑星学事始：リュウグウを解剖する！

Analysis of Uncontaminated Extraterrestrial Materials from Asteroid Ryugu:
Alone We Can Do So Little; Together We Can Do So Much



国立研究開発法人海洋研究開発機構
高知コア研究所
主任研究員

伊藤 元雄 博士(理学)

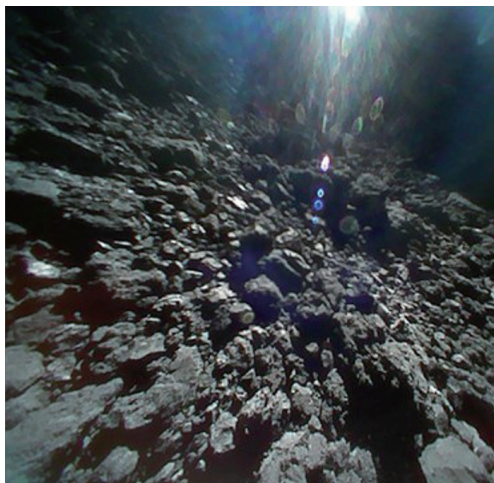
1. はやぶさ2 探査

「小惑星リュウグウ」、その名前を聞いた人はどんなことを思うのでしょうか(図1)? 地球から3億 km 以上も離れた別世界、想像ができない、夢、太陽系(宇宙)はすごく広いななどが一般的に思うことかもしれません。しかし、我々、宇宙地球科学に身を置く研究者にとり「小惑星リュウグウ」は、特別な名前であり、太陽系と地球の形成に関して多くの重要なことを教えてくれます。

地球はその歴史の中で、加熱などによる様々な変成・変質を受け続けることにより、形成当時の情報を失いました。炭素を含む物質を主成分とするC型小惑星に分類される「小惑星リュウグウ」は熱による影響が少なかったと考えられています¹⁾。そのため、太陽系が形成された約46億年前の出来事を、有機物や鉱物などの中に記録している可能性があります¹⁾。このような有機物や鉱物の研究を進めることで、太陽系の形成史だけでなく、地球の水の起源や地球生命に至るまでの有機物の進化の解明も期待されることから、試料の直接採取が待ち望まれていました。

我々の知る代表的な地球外物質といえば隕石です。C型小惑星は、多くの隕石の中でも炭素質コンドライトと関連があると考えられており、おおよそ2重量パーセント程度の炭素質物質を含みます²⁾。大部分は、不溶性有機物と呼ばれる複雑な分子構造をもつ高分子有機化合物ですが、アミノ酸や芳香族炭化水素などの存在も報告されています^{3,4)}。そのため「はやぶさ2」が訪れた小惑星リュウグウは、「はやぶさ初号機」によるS型(石型)小惑星イトカワと異なり、有機物と水に富むことが示唆されます。小惑星リュウグウは、地球でもよく見られる水を含まない鉱物(例えば、かんらん石)、含水鉱物(例えば、蛇紋石)、水が関与してできた鉱物(例えば、炭酸塩鉱物)そして有機物の混合物であると考えられています。小惑星リュウグウに存在する鉱物は地球の岩石と、水は海と、有機物は地球上の有機物、ひいては生命の起源と密接に関係しているかもしれません。その点だけでも、得られる科学的価値の重要さがわかっていただけたと思います。

小惑星リュウグウの表面



JAXAはやぶさ2探査機



図1 小惑星リュウグウの表面とJAXAはやぶさ2探査機
画像クレジット：JAXA/Phase2 Kochi

「はやぶさ2」探査機は、2014年12月3日に JAXA 種子島宇宙センターから H2 ロケットにより「小惑星リュウグウ(1999 JU3)」を目指して打ち上げられました。2018年6月から約1年半にわたり小惑星リュウグウのリモートセンシング観測、MASCOT と MINERBA-II という小型着陸ランダーにより詳細な観測が行われ、天体の形状、密度、地質ならびに物理化学的情報が報告されています⁵⁻⁷⁾。

「はやぶさ2」惑星探査で期待されたことは、小惑星表面物質を地球に持ち帰ることです。探査機に搭載されたタンタル製弾丸発射型サンプル採取装置は、最大3ヶ所から、数ミリ程度の粒子を含み、全量で100ミリグラムの小惑星表面物質を採取できる設計になっていました¹⁾。また小惑星の表面物質のみならず、地下物質を採取するべく小型衝突装置(SCI, Small Carry-on Impactor)と呼ばれる“純銅の弾丸”を小惑星表面に衝突させて人工クレーターを作り、剥き出しになった(あるいは周囲に散らばった)地下物質を採取することも計画しました¹⁾。ほぼ予定通り「はやぶさ2」探査機は、2019年2月と7月に2度のタッチダウンを成功させ、それぞれの場所からの試料採取を実施しました。4月には小型衝突装置が順調に作動し、小惑星表面に大きな窪みができたことも確認されました⁸⁾。7月に行われた2度目のタッチダウンは、安全に着陸でき、かつ人工クレーター周辺の地下物質が多そうな領域に成功させ、そこからの物質採取を行いました⁹⁾。つまり「はやぶさ2」は、小惑星上の異なる2地点、かつ表面と地下からの物質を持ち帰ってくる偉業を成し遂げています¹⁰⁾。

小惑星リュウグウの表面物質を携えた「はやぶさ2」サンプルカプセルは、2020年12月6日にオーストラリアのウーメラ砂漠への帰還を果たしました。そして、12月9日に JAXA 宇宙科学研究所の「はやぶさ2」キュレーション施設に、サンプルカプセルが運び込まれました。開封作業は12月14日から行われ、カプセル内に想像を超える量の黒色粒子が確認されました。その後、総量が約5.4グラムであること、多数のミリメートルサイズの粒子のほか、1センチメートルを超えるものが存在した事が報告されています^{11,12)}。先に行われた小惑星近傍におけるリモートセンシング観測と地球に帰還する試料の分析から得られる詳細な化学組成、鉱物学的情報とを組み合わせ、多角的に研究を進めることで、過去46億年にわたる太陽系史の全体像などが明らかになる事が期待されます。最初の1年間は、国内の研究者がリードする8チームが小惑星リュウグウ試料の分析を担いました¹³⁾。その中の一つ、筆者が率いる『フェーズ2 高知』チームは、海洋研究開発機構・高知コア研究所を中心として、国内外研究機関(国立極地研究所, SPring-8/JASRI, 分子科学研究所・UVSOR, JAXA, オープン大学, UCLA, 名古屋大学, 東京都立大学, 大阪大学など)から構成されています。

2. リュウグウを解剖(研究)する！

博物館や美術館と同様、地球惑星科学においても「キュレーション(Curation)」と呼ばれる組織があることをご存知でしょうか？ 我々の分野におけるキュレーションの目的は、地質学的試料を科学的な視点で収集し、化学分析データにより分類することで一層の科学的価値を持たせ、それらを研究コミュニティと共有し、研究目的で配布することです。つまり、地球や惑星の成り立ち、あるいは将来の姿をよりよく知るためには、惑星物質のキュレーションが重要な役割を果たすことは明らかです。日本国内の代表的な地球惑星科学系のキュレーション組織は、隕石の収集と分類を長く続けている国立極地研究所の南極隕石ラボラトリー、極地の氷床や氷河からのアイスコアを収集する国立極地研究所のアイスコア研究センター、地球掘削コア試料の拠点である高知コアセンター(JAMSTEC と高知大学の共同運営)、そして2010年以来、小惑星からの帰還試料(イトカワとリュウグウ)を扱っている JAXA キュレーション¹³⁾がよく知られています。

我々『フェーズ2 高知チーム』は、JAXA キュレーションとともに、「小惑星リュウグウ」試料の到着の前に分析するための分析技術のみならず、各研究機器専用・汎用の試料ホルダーやジグ、そして地球由来の汚染を防ぎながらの試料の取り扱いと国内外に安全に輸送するための専用容器などの開発に取り組みました¹⁴⁻¹⁹⁾。FFTC(Facility to facility transfer container)と呼ばれる試料輸送容器と個別試料容器(サファイヤ製)が代表的なものです(図2)¹⁴⁾。JAXA において「小惑星リュウグウ」試料を扱う窒素充填チャンバー内で定常的に使用することから、簡便に洗浄可能なこと、チャンバーと同じ物質を使用すること、そしてリュウグウ試料と明確に異なることがすぐにわかることなど挙げられます。そして、世界中の研究者が使用するために、開閉と取り扱いが簡便なことが求められました。FFTC は SPring-8 の研究者が中心となり、金属加工が専門の佐藤精機株式会社と作り上げました。また、サファイヤ製の個別試料容器は、市販製品をうまく組み合わせることでコスト削減と開発期間の短縮を実現しています。そして、分析に使用する試料ホルダー大気非暴露対応とそれらの化学的汚染評価も非常に重要で、「小惑星リュウグウ」試料を取り扱う際の地球物質とのクロスコンタミネーション防止の観点から力を注ぎました^{16,17)}。一方、実試料を扱い始めると想定外のことは多く起こったので、現場での細かい調整や改善は絶えず行っていました。やはり「事件は会議室で起きてるんじゃない！ 現場で起きてるんだ!!」という、とある映画のセリフは、研究の現場でも真実なのです。

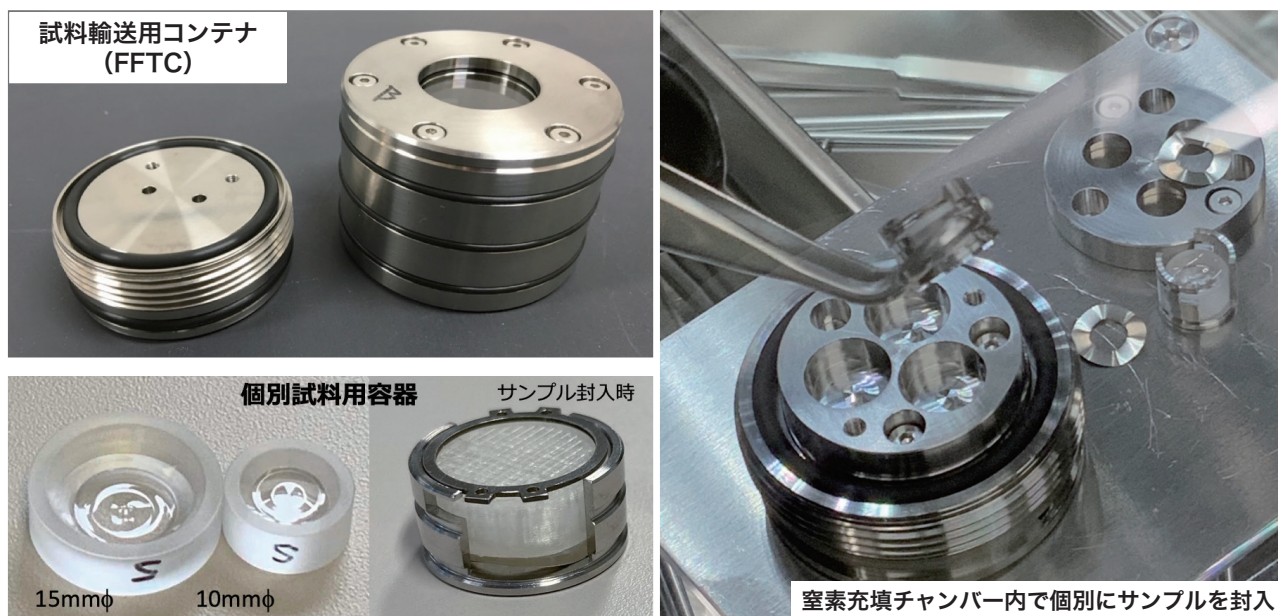


図2 Phase2キュレーション高知チームによる「はやぶさ2試料」輸送のための技術開発
画像クレジット：JAMSTEC/Phase2 Kochi

隕石を代表とする地球外物質は、我々研究者の手に渡るまでに色々な過程を経ます。例えば、手で触るなどによる人為的な汚染、長い年月の間に地球上の大気や水による化学変化、そして大気圏通過時の加熱による影響が考えられています。たとえ、専門の博物館や研究施設で厳重に温度や湿度が管理されていたとしても、その影響を排除することはできません。そのため、持ち帰られた「リュウグウ」試料は、我々が手にすることができる研究対象としては『最も新鮮な地球外物質』と言えるでしょう(図3)。一方、その試料中には鉱物と有機物が微小・微細な組織として複雑に共存します。そこから、太陽系46億年にわたる過去を遡り、低温の分子雲であった最初期、高温期に起きたと考えられる化学反応、そして熱と水により複雑な過程を経る小惑星上での進化の痕跡を読み取ることで、「小惑星リュウグウ」の理解につながります。限られた試料量である上に微細組織を網羅的に観察するために、現在までに確立されている試料調整法と既存の分析技術組み合わせ、お互いに相補的な物質科学的情報を得ることが重要と考えています。岩石・鉱物、有機物や含水鉱物中の様々な元素の量や同位体組成、鉱物組織とそれらの組み合わせなどを、我々が目指す“リュウグウで解き明かしたい科学”に合わせて、最適な分析機器の選択と分析手順の選定をする必要があります。そこで、試料全体を理解する「バルク分析」と「サブミクロンスケールでの二次元・その場分析」を両立した研究により、既存の地球外物質(多様な隕石、宇宙塵、小惑星イトカワや Wild2 彗星から獲得した塵など)との類似性、そして共存する鉱物と有機物の化学的な関連性を明らかにできると考えていました¹⁹⁾。

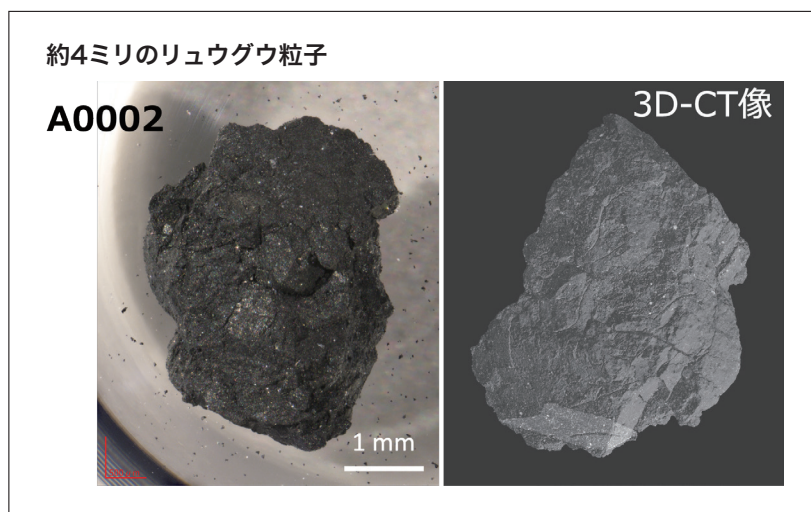


図3 Phase2キュレーション高知チームに配分された最も大きい「リュウグウ試料」(左)、SPring-8で取得した放射光X線CT像(右)
画像クレジット：JAMSTEC/Phase2 Kochi

我々のチームでは、試料の調整法から分析の順序にもっとも時間をかけて検討してきました。0.1から0.5ミリメートルの粒子を余すことなく分析をするために、集束イオンビーム装置(FIB)により超薄切片を作成してのち、透過型電子顕微鏡(TEM)、超高解像度二次イオン質量分析装置(NanoSIMS)、そして放射光を用いた走査型透過X線顕微鏡(STXM)を組み合わせたリンケージ分析を長く検討してきました(図4に代表的な機器を示す)。具体的には、FIBを用いて試料の物質科学的価値のもっとも高い領域を切り出し、STXMにより有機物を構成する炭素の化学種の空間分布の解析、NanoSIMSを用いた同位体・元素イメージング、最後にTEMによる組織・結晶構造観察を横断的に組み合わせています。次に簡単ですが、実際の「リュウグウ試料」分析について触れます²⁰⁾。

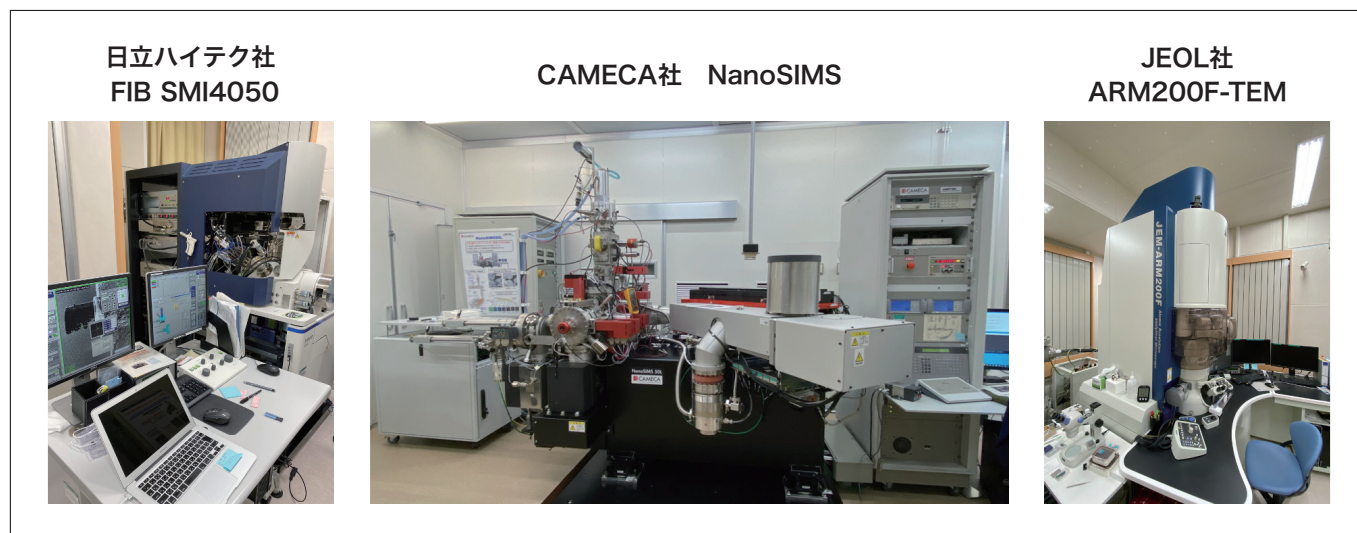


図4 JAMSTEC高知コア研究所所有の集束イオンビーム装置(FIB)、ナノスケール走査型二次イオン質量分析器(NanoSIMS)と透過型電子顕微鏡(TEM)。試料調整の要を担っているFIBはリュウグウの研究に大活躍した。

画像クレジット：JAMSTEC/Phase2 Kochi

我々“Phase-2キュレーション高知チーム”には、まず8個(1～4ミリメートル)、合計50ミリグラム程度のリュウグウ粒子が配分されました。2021年6月中旬から大型放射光施設 SPring-8のBL20XUにてX線CT撮影を行い、各粒子の形状や内部構造を取得することで、どの部分がどの分析に適しているかを決定しました。その後、国内外研究機関それぞれに、リュウグウ粒子を地球大気に触れぬよう輸送しました。貴重なリュウグウ試料の国外輸送にあたっては、駐日英国大使館、外務省、文部科学省の協力を得て、英国オープン大学と米国UCLAに安全かつスピーディに試料を送ることができました。

我々の分析に基づくリュウグウ粒子の元素組成は、先に報告された研究成果^{21,22)}と矛盾がなく、「リュウグウは太陽系全体の元素組成を代表する始原的な物質である」という確証を改めて得られました。また、粒子ごとに多少の違いはありますが、水が関与して形成したと考えられる鉱物が多く見られます(図5)。このことから、リュウグウには過去に氷が存在し、その氷が溶けてできた水と、もともと含まれていた鉱物が反応した結果、リュウグウを構成する鉱物が作られたと考えられます。

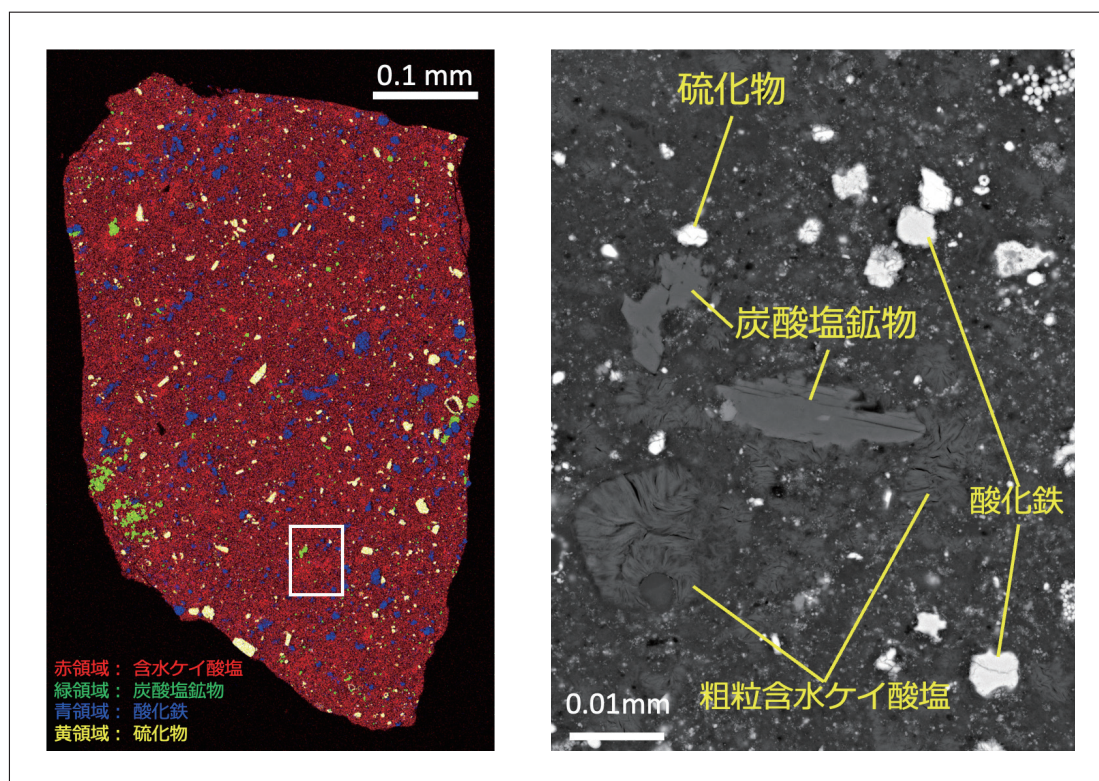


図5 リュグウ試料の電子顕微鏡図：水を水酸基として含む、あるいは水が関与してできた鉱物から構成されている。
画像クレジット：JAMSTEC/Phase2 Kochi

もっと細かい物質がどうなっているのかを、NanoSIMS により分析したところ、水素と窒素は、地球と比べると重い同位体成分に富んでいることがわかりました。この結果は、宇宙塵と良い一致を示すばかりではなく、彗星の値に近い傾向も見られます(図6)。このことは、リュグウ粒子は熱の影響をあまり受けず、形成当時の物質科学的情報を保っていることを示唆しています。これらの粒子は太陽系の外縁部で形成後、現在の位置まで移動したと考えられます。

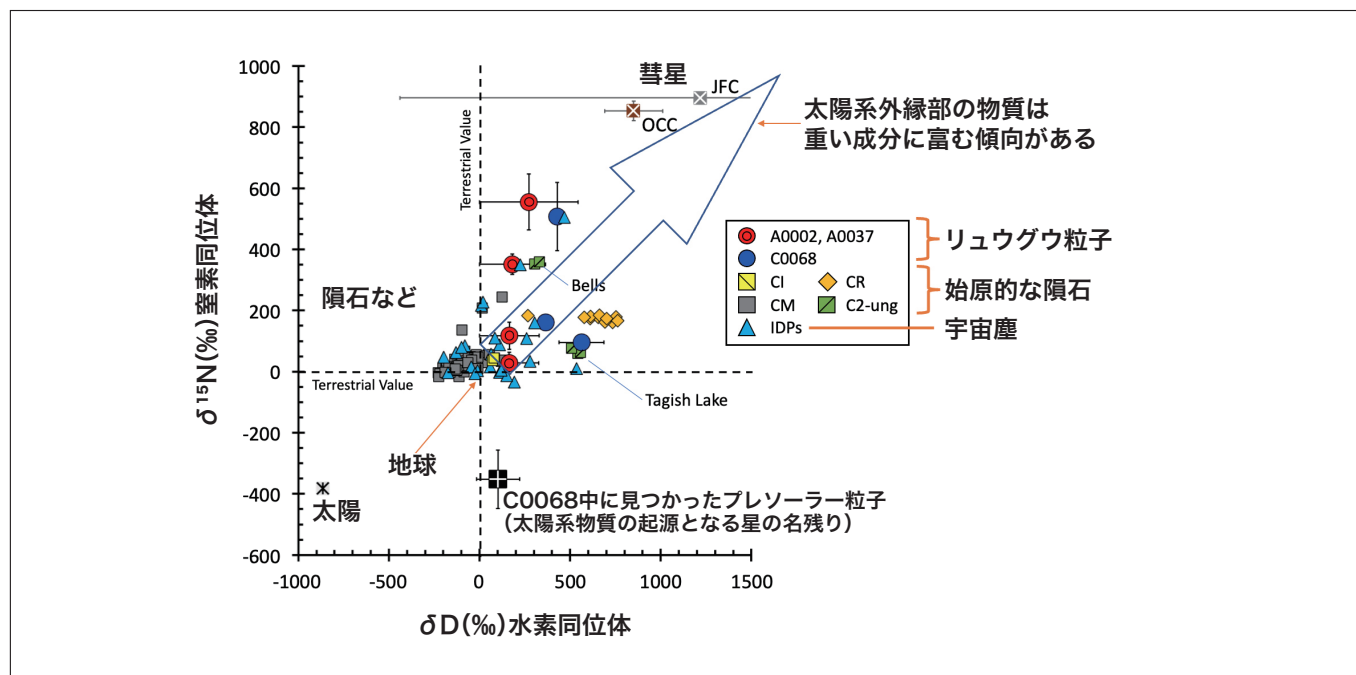


図6 水素と窒素同位体比の相関は、リュグウの太陽系外縁部での形成を示唆している。

画像クレジット：JAMSTEC/Phase2 Kochi

STXMとTEMによる分析を組み合わせることで、脂肪族炭化水素に富む有機物は、粗粒の含水ケイ酸塩鉱物と複雑に入り混じった組織を持つことが明らかになりました(図7)。この組織は、有機物が水の存在下で鉱物と反応したことを示す直接的証拠です。また、脂肪族炭化水素に富む有機物は30度以上の温度になると分解するという研究報告があります。つまり、脂肪族炭化水素に富む有機物の存在から、リュウグウは30度以下の温度しか経験していないと考えられます。一方、どのような種類の有機物が該当する領域に含まれるのかは、今後の研究に続きます。

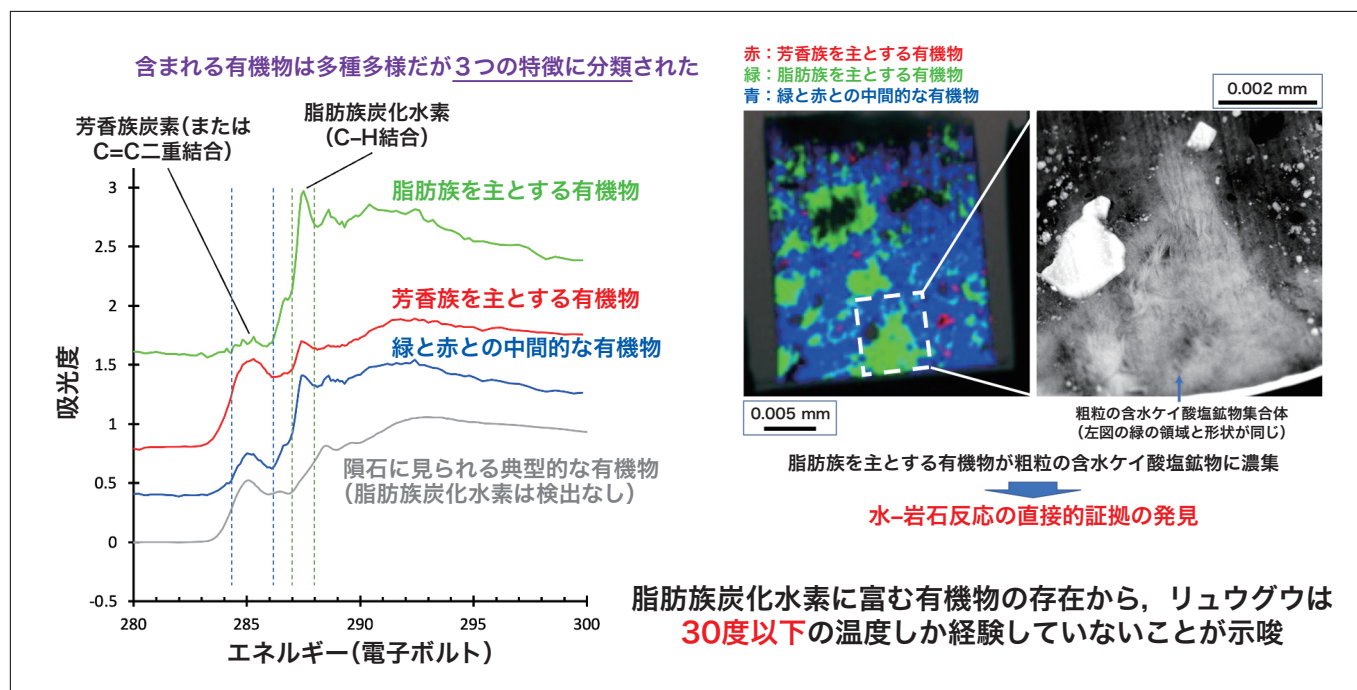


図7 リュウグウ粒子に含まれる多様な有機物は、大別すると三種類の異なる特徴を持つことがSTXMで分析によりわかった(左図)。リュウグウ粒子中(0.02 mm四方)の三種類の異なる特徴を持つ有機物ごとの分布を可視化し、点線の領域の透過電子顕微鏡による観察の結果、粗粒の含水ケイ酸塩鉱物の中に脂肪族炭素に富む有機物が濃集していることがわかった(右図)。

画像クレジット: JAMSTEC/Phase2 Kochi

3. まとめ

我々を含む8チームによりリュウグウ試料の分析が一斉に行われ、その成果が次々と発表されています²⁰⁻²⁷⁾。詳しくは各論文を参照していただくとして、リュウグウ試料には、宇宙地球科学の試料として第一級以上の科学的価値があることが分かってきました。

有機物や水が地球にどのように運ばれたか、未だに大きな議論が続いています。リュウグウ粒子中の粗粒の含水ケイ酸塩鉱物は、有機物や水の供給源の一つの可能性があります。粗粒の含水ケイ酸塩鉱物に含まれる有機物は、細粒の含水ケイ酸塩鉱物に含まれる有機物よりも、分解などに対し強いと考えられるため、そのままの状態地球に運ばれたかもしれません。一方、リュウグウ粒子の水素同位体は地球と比べて重い成分に富むため、リュウグウのような小惑星のみが地球への水の供給源とは言えません。一方、小惑星イトカワの粒子には、太陽風由来の軽い水素同位体組成を持つケイ酸塩鉱物が見つっています。様々な水素同位体組成を持つ成分が混じり合うことで、地球の水ができた可能性があります。「小惑星リュウグウを形づくった微粒子は、かつて太陽系の外側で形成され、水と有機物がたくさん含まれていた。このような始原的な小惑星は、その後太陽系の内側までやってきて、地球に水や有機物を供給した」という仮説を本研究で立てることができました。小惑星リュウグウ粒子の更なる分析成果や小惑星ベンヌ(NASAオサイリス・レックスミッション)の研究により、この仮説の検証ができると考えています。

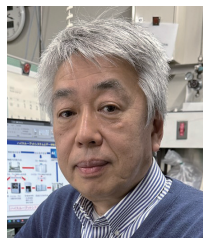
我々の持つ科学の目は、隕石を代表とする地球外物質、そして「はやぶさ」や「はやぶさ2」により得られた小惑星物質の分析だけを見つめているわけではありません。そのほかにも、地球の衛星軌道上など宇宙空間に打ち上げられた宇宙望遠鏡(米国のハッブル、ジェームズ・ウェッブや日本のあかり、ひので)や地上に建設された巨大電波望遠鏡(アルマ望遠鏡など)を用い、より遠くの星や空間を観る研究も盛んに行われています。これらは、生命の構成要素となるような複雑な有機分子の観測も可能なため、宇宙空間における有機分子の形成と多様性が明らかになりつつあります。今後はますます、天体観測と惑星物質科学という異なる視点、そして空間・時間スケールの大きく異なる物質科学的な情報を結びつけることで、地球と太陽系のみならず宇宙そのものの理解につなげることができると考えています。

参考文献

- 1) 橘省吾, 澤田弘崇, 岡崎隆司, 高野淑識 (2014) 「はやぶさ 2」 サンプルリターン探査—太陽系始源天体探査における位置づけ—, *地球化学*, **48**, 265-278. doi.org/10.14934/chikyukagaku.48.265
- 2) Sephton M.A. and Botta O.(2005) Recognizing life in the Solar System: guidance from meteoritic organic matter, *International Journal of Astrobiology*, **4**, 269–276. doi.org/10.1017/S1473550405002806
- 3) 藪田ひかる (2008) 隕石有機物の構造・同位体分析による母天体変成過程の化学的解明, *Res. Org. Geochem.*, **23/24**, 73-97.
- 4) 癸生川陽子 (2016) 隕石母天体における有機物進化をひも解く, *地球化学*, **50**, 67–76. doi.org/10.14934/chikyukagaku.50.67
- 5) Kitazato K. *et al.*(2019) The surface composition of asteroid 162173 Ryugu from Hayabusa2 near-infrared spectroscopy, *Science*, **364**, 272-275. doi.org/10.1126/science.aav7432
- 6) Sugita S. *et al.*(2019) The geomorphology, color, and thermal properties of Ryugu: Implications for parent-body processes, *Science*, **364**, 252. doi.org/10.1126/science.aaw0422
- 7) Watanabe *et al.*(2019) Hayabusa2 arrives at the carbonaceous asteroid 162173 Ryugu—A spinning top-shaped rubble pile, *Science*, **364**, 268-272. doi.org/10.1126/science.aav8032
- 8) Arakawa M. *et al.*(2020) An artificial impact on the asteroid (162173) Ryugu formed a crater in the gravity-dominated regime, *Science*, **368**, 67-71. doi.org/10.1126/science.aaz1701
- 9) Morota T. *et al.*(2020) Sample collection from asteroid (162173) Ryugu by Hayabusa2: Implications for surface evolution, *Science*, **368**, 654-659. doi.org/10.1126/science.aaz6306
- 10) Tachibana S. *et al.*(2022) Pebbles and sand on asteroid (162173) Ryugu: In situ observation and particles returned to Earth, *Science*, **375**, 1011-1016. doi.org/10.1126/science.abj8624
- 11) Yada T. *et al.*(2021) Preliminary analysis of the Hayabusa2 samples returned from C-type asteroid Ryugu, *Nature Astronomy*, **6**, 214-220. doi.org/10.1038/s41550-021-01550-6
- 12) Pilorget C. *et al.*(2021) First compositional analysis of Ryugu samples by the MicrOmega hyperspectral microscope, *Nature Astronomy*, **6**, 221-225. doi.org/10.1038/s41550-021-01549-z
- 13) 安部正真, 橘省吾, 小林桂, 伊藤元雄, 渡邊誠一郎 (2020) 火の鳥「はやぶさ」未来編 その20～小惑星リュウグウからのリターンサンプル分析の全体像～, *日本惑星科学会誌「遊星人」*, **29**, 28-37. doi.org/10.14909/yuseijin.29.1_28
- 14) Ito M. and Tomioka N. *et al.*(2020) The universal sample holders of microanalytical instruments of FIB, TEM, NanoSIMS, and STXM-NEXAFS for the coordinated analysis of extraterrestrial materials, *Earth, Planets and Space*, **72**, 133. doi.org/10.1186/s40623-020-01267-2
- 15) Uesugi M. *et al.*(2020) Development of a sample holder for synchrotron radiation-based computed tomography and diffraction analysis of extraterrestrial materials, *Review of Scientific Instruments*, **91**. doi: 10.1063/1.5122672
- 16) Ito M. *et al.*(2021) Assessing the debris generated by the small carry-on impactor operated from the Hayabusa2 mission, *Geochemical Journal*, **55**, 223-239. doi.org/10.2343/geochemj.2.0632
- 17) Shirai N. *et al.*(2020) The effects of possible contamination by sample holders on samples to be returned by Hayabusa2, *Meteoritics & Planetary Science*, **55**, 1665-1680. doi.org/10.1111/maps.13480
- 18) Kodama Y. *et al.*(2020) Developments in microfabrication of mineral samples for simultaneous EBSD-EDS analysis utilizing an FIB-SEM instrument: study on an S-type cosmic spherule from Antarctica, *Journal of Mineralogical and Petrological Science*, **115**, 407-415. doi: 10.2465/jmps.181227
- 19) 伊藤元雄 (2017) はやぶさ2探査機がもたらす太陽系始原物質の分析に向けて, *ぶんせき*, **9**, 403-409.
- 20) Ito M. *et al.*(2022) A pristine record of outer Solar System materials from asteroid Ryugu's returned sample, *Nature Astronomy*, **6**, 1163-1171. doi.org/10.1038/s41550-022-01745-5
- 21) Nakamura E. *et al.*(2022) On the origin and evolution of the asteroid Ryugu: a comprehensive geochemical perspective, *Proceedings of The Japan Academy, Series B*, **98**, 227–282. doi.org/10.2183/pjab.98.015
- 22) Yokoyama T. *et al.*(2022) Samples returned from the asteroid Ryugu are similar to Ivuna-type carbonaceous meteorites, *Science*. doi.org/10.1126/science.abn7850
- 23) Nakamura T. *et al.*(2022) Formation and evolution of carbonaceous asteroid Ryugu: Direct evidence from returned samples, *Science*. doi.org/10.1126/science.abn8671
- 24) Noguchi T. *et al.*(2022) A dehydrated space-weathered skin cloaking the hydrated interior of Ryugu, *Nature Astronomy*. doi.org/10.1038/s41550-022-01841-6
- 25) Okazaki R. *et al.*(2022) Noble gases and nitrogen in samples of asteroid Ryugu record its volatile sources and recent surface evolution, *Science*. doi.org/10.1126/science.abo0431
- 26) Naraoka H. *et al.*(2023) Soluble organic molecules in samples of the carbonaceous asteroid (162173) Ryugu, *Science*. doi.org/10.1126/science.abn9033
- 27) Yabuta H. *et al.*(2023) Macromolecular organic matter in samples of the asteroid (162173) Ryugu, *Science*. doi.org/10.1126/science.abn9057

先進触媒研究におけるマテリアルインフォマティクス・プロセスインフォマティクスの基盤技術創出と将来展望

Creation of Fundamental Technologies and Future Prospects for Material Informatics and Process Informatics in Advanced Catalysis Research



産業技術総合研究所
触媒化学融合研究センター
藤谷 忠博



UBE株式会社
研究開発本部
橋口 雄太

1. はじめに

近年の材料開発の分野では、コンピューターや人工知能の進歩により、“経験と勘”に基づく従来の非効率な手法に代わる、良質なデータからインフォマティクスを用いて高速で材料開発を行うマテリアルズインフォマティクスが大きな潮流となってきた。このような背景の下、我々は、2016年から、計算・プロセス・計測の三位一体による機能性材料の高速開発を目指した NEDO 委託事業「超先端材料超高速開発基盤技術」を開始した。ここでは、有機系機能性材料をモデル材料として、①計算科学技術のマルチスケール化による材料物性予測技術の確立、②実サンプル試作の高速かつ自在な製造が可能な革新的プロセス技術の確立、③従来観測できなかった構造の精密観測や機能発現のその場観測等の先端計測技術の確立の三つの基本技術を融合して創出されるデータに基づいたデータ駆動型研究で、特定の材料物性の発現条件の予測技術確立を狙った(図1)¹⁾。この技術融合型の開発により、従来の延長線上にない新しい材料探索技術の確立と研究開発期間の短縮を目指し、先端素材高速開発技術研究組合と横浜ゴム(株)および UBE(株)との共同研究により、エタノール(EtOH)からのブタジエン(BD)合成触媒の開発およびフロー法によるPdコアPtシェル(Pd@Pt)触媒の合成法の開発を課題として進めた。ここでは、計算科学的アプローチに加え、触媒の自動合成、多連の反応器による迅速触媒性能評価、触媒物性の迅速測定等、触媒化学に重要な実験をハイスループット化し、大量のデータを迅速に取得することで、データ駆動型触媒インフォマティクスによる触媒の自動探索の取り組みについて述べる。

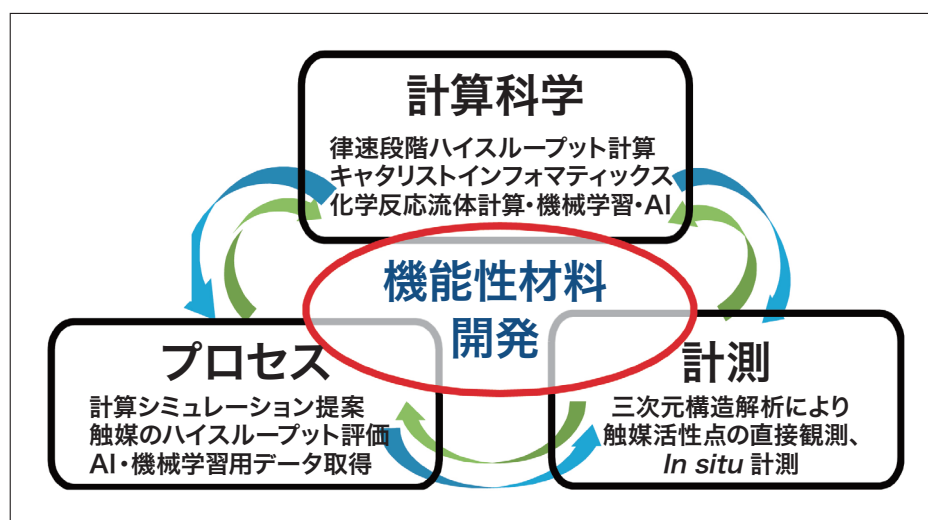
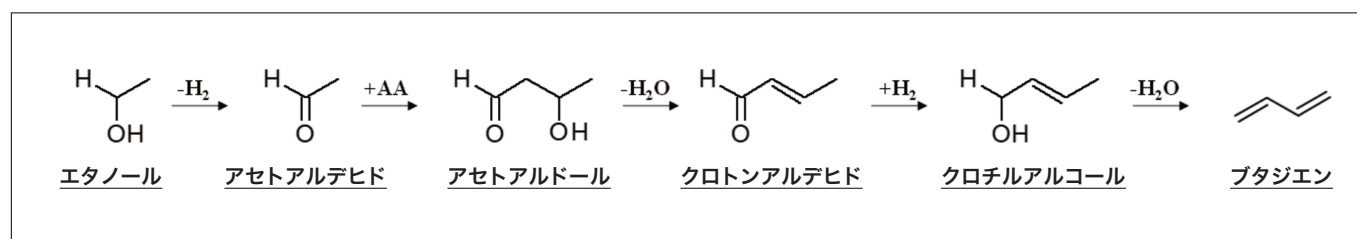


図1 革新的な材料開発手法による機能性材料基盤技術開発

2. ハイスループット手法ブタジエン合成反応と触媒開発

EtOH から BD への転換反応 (ETB 反応) は複雑で、脱水素、アルドール縮合、Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 還元、脱水の 4 つの過程から構成される (Scheme 1)²⁾。したがって、酸性と塩基性の反応サイトがバランス良く存在する触媒が、ETB 反応に対して最適な変換と選択性をもたらすと期待される。各反応の最適な触媒を探索するにあたり、検討すべき触媒の種類や反応条件の組み合わせが非常に多く、最適触媒や反応条件の系統的なスクリーニングには多大な時間とコストがかかる。そこで、本プロジェクトで導入したハイスループット装置群を利用し、多くのデータを蓄積し、触媒インフォマティクスに基づくデータ駆動型触媒開発を検討した。本研究では、触媒の調製、活性評価および物性評価にハイスループット装置を適用した。触媒調製には触媒自動合成装置 (BIG KAHUNA, UNCHAINED Labs, 図2A) を用い、50 種類の金属酸化物前駆体水溶液を担体である SiO₂ に含浸担持させた。担持量や焼成温度を変化させ、短時間で約 200 種の触媒を調製した。活性評価は、8 連式 (TS-14-8R, 太洋システム, 図2B) および 16 連式フローリアクター (Flowrence XR, avantium, 図2C) で評価した。データはオンラインのガスクロマトグラフィで解析され、EtOH の変換反応による生成物組成のデータを得た。ETB 反応は二段階に分け、一段階目の反応として EtOH からアセトアルデヒド (AcH) への変換、二段階目の反応として EtOH/AcH 混合物から BD への変換活性を主に調べた。



Scheme 1 ETB反応の反応機構

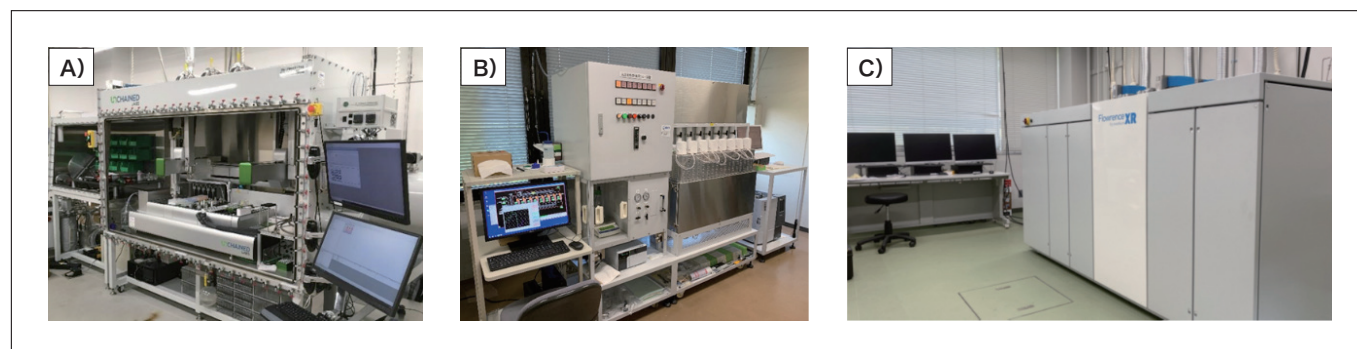


図 2 ハイスループット実験装置

A) 触媒自動合成装置, B) 8連式触媒活性評価装置, C) 16連式触媒活性評価装置

まず、一段目の EtOH から AcH への変換反応における有効な触媒のスクリーニングを行った。検討した触媒は、200 種類である。表1には、EtOH の変換反応結果の代表例 (触媒10種) を示す。SiO₂ 担持の CuO, Ag, SnO₂ 触媒では EtOH から AcH へ高い変換がみられ、一段目の反応に有効な触媒であることがわかる³⁾。ZnO 触媒の場合、AcH への変換とともに BD への変換もみられた。一方、IrO₂, MoO₃, Ga₂O₃, V₂O₅, Nb₂O₅ および NiO 触媒では、EtOH からエチレンが生成しており、EtOH の脱水が主反応となる。CuO, Ag, SnO₂ および ZnO 触媒が AcH 変換に効果的であったことから^{4,5)}、これらの触媒活性に及ぼす反応温度の影響を調べた。CuO 触媒は 623 K の低温でも高い活性を示したが、反応温度の上昇とともに活性は著しく減少した。Ag, SnO₂, ZnO 触媒の AcH 収率は、反応温度の上昇とともに増加した。特に、Ag/SiO₂ 触媒では、広い反応温度範囲で最も高い AcH 選択率と収率を示した。

表 1 ハイスループットシステムで調製した触媒のEtOH反応

Catalyst	EtOH conv. %	Selectivity / %						
		AcH	Ethylene	Crotonaldehyde	1-Butanol	Crotyl alcohol	BD	Others
CuO	74	95	0	0	0	0	0	4
Ag	55	94	1	1	0	0	0	3
SnO ₂	46	88	7	0	0	0	0	4
IrO ₂	37	68	29	0	0	0	0	2
ZnO	32	68	7	6	1	0	9	9
MoO ₃	53	37	48	0	0	0	5	10
Ga ₂ O ₃	52	36	23	0	0	0	6	35
V ₂ O ₅	32	45	45	2	0	0	3	5
Nb ₂ O ₅	19	68	31	0	0	0	1	0
NiO	12	70	20	1	2	2	1	5

EtOH: 0.03 mL/min, N₂: 10 mL/min, 反応温度: 623 K, 担体: SiO₂, 金属酸化物担持量: 5 wt%

表2には、二段階目の反応結果の代表例を示す。ここでも、200種類の触媒評価を実施した。EtOH/AcHの比は50/50とし、活性は623 Kで評価した。SiO₂担持のHfO₂, ZrO₂, Sc₂O₃およびNb₂O₅触媒では、高いEtOH転化率と高いBD選択率を示した³⁾。HfO₂やZrO₂は優れたETB触媒として知られていたが、新たにSc₂O₃もEtOH/AcHからのETB反応に有効な触媒成分であることがわかった。活性の高かったHfO₂, ZrO₂, Sc₂O₃およびNb₂O₅触媒について各種条件の最適化を行った。その結果、HfO₂担持量7 wt%, EtOH/AcHモル比が1.5, 反応温度673 Kにおいて、最高収率63%を得た。以上のデータを基に、EtOH/AcH原料での反応におけるBD収率予測モデルを作成した。学習データを180, テストデータを20としてランダムフォレスト法により検討した(図3)。BD収率には、金属酸化物の金属電子電荷が最も重要度が高く、次に、金属原子と酸素原子の距離もBD収率に重要な記述子であることがわかった。これは、金属部分が(+)電荷を有しLewis酸点として機能し、酸素部分が(-)電荷となりLewis塩基として働くと考えれば反応機構的にも妥当な結果と考えられる。

表2 ハイスループットシステムで調製した触媒のEtOH/AcH反応

Catalyst	EtOH conv. %	Selectivity / %					
		BD	Ethylene	Crotonaldehyde	1-Butanol	Crotyl alcohol	Others
HfO ₂	56	57	1	4	2	2	34
ZrO ₂	56	55	1	4	2	2	36
Al ₂ O ₃	49	32	40	3	0	2	24
Sc ₂ O ₃	39	36	3	14	4	4	39
Nb ₂ O ₅	33	35	11	15	1	2	36
Ga ₂ O ₃	31	34	25	7	2	0	32
Lu ₂ O ₃	25	20	2	26	2	1	50
Tm ₂ O ₃	27	14	1	28	2	1	54
Y ₂ O ₃	27	14	1	32	2	1	50
Er ₂ O ₃	26	14	1	33	2	2	49

EtOH/AcH: 50/50, 0.03 mL/min, N₂: 10 mL/min, 反応温度: 623 K, 担体: SiO₂, 金属酸化物担持量: 5 wt%

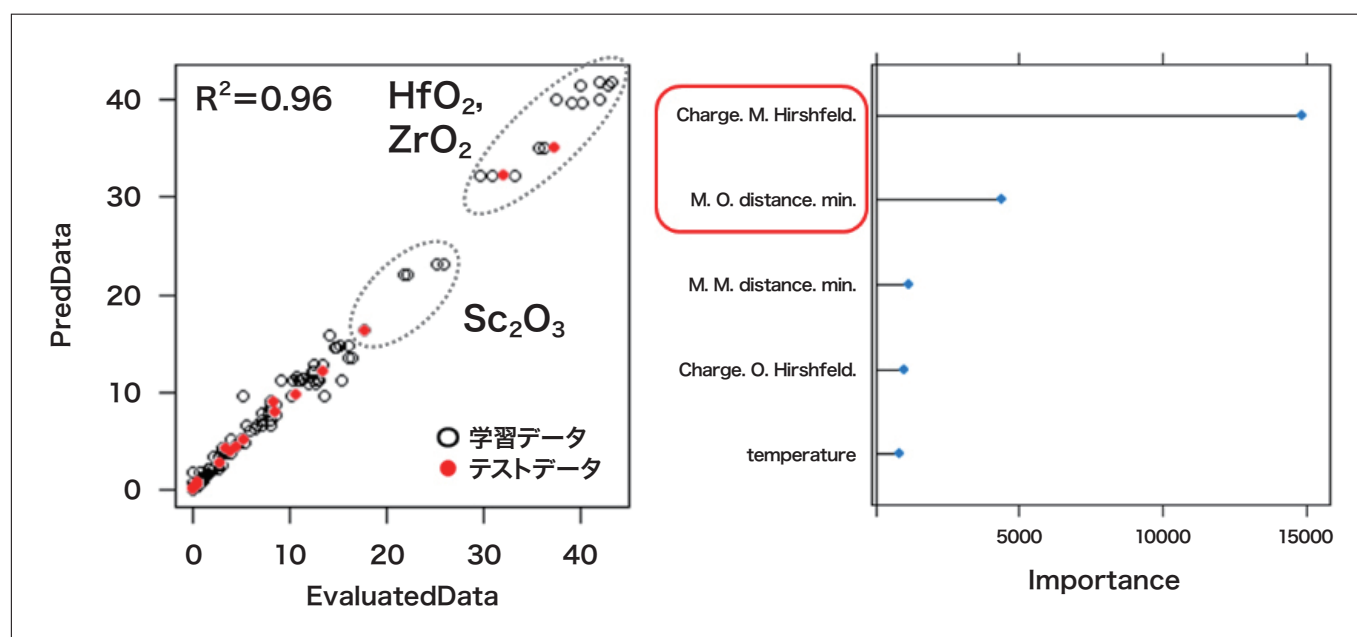


図3 EtOH/AcHの変換反応における金属酸化物触媒のBD収率予測

アルゴリズム: Random Forest, 学習データ: 180, 記述子: 5, テストデータ: 20

3. ETB反応プロセスの最適化

ここまでのハイスループット評価や、そこから得られた200程度のデータや理論計算データを用いた統計解析に基づき、一段階目ではAg/SiO₂触媒、二段階目ではHfO₂/SiO₂触媒が有効であることが明らかになった。そこで、タンデム型のフローリアクターを設計し、これらの金属種の組み合わせでの二段階反応でETBの活性を評価した結果を表3に示した。一段反応では、Ag/SiO₂とHfO₂/SiO₂の物理混合触媒、およびAgとHfO₂をSiO₂に同時担持した触媒は、BD選択性が低い値であった(48%)。また、ZnOとZrO₂をSiO₂に担持した触媒では、EtOH転化率が低い値であった(67%)。これに対して二段反応の場合には、反応温度をそれぞれの反応に最適な603と673 Kにすると、EtOH転化率99%、BD選択率63%を達成した³⁾。さらに興味深いことに、Ag/SiO₂+HfO₂/SiO₂(物理混合触媒)、Ag-HfO₂/SiO₂(同時担持触媒)およびZnO-ZrO₂/SiO₂(同時担持触媒)による一段反応では、いずれも反応の経過とともに触媒活性が大幅に低下したが、Ag/SiO₂とHfO₂/SiO₂による二段階反応プロセスでは、BD収率はほぼ安定しており、反応時間の経過に伴う触媒活性の低下が抑えられることがわかった。触媒寿命の観点からも二段階反応プロセスが有効なものであることが明らかになった。現在、これらの触媒の改良を進めるとともに、種々のエンジニアリングデータをハイスループット装置により取得し、プロセスインフォマティクスを活用しながら実用化に向けたスケールアップ検討を実施している。

表3 反応方式とETB反応結果

Catalyst	Reaction Stage	Reaction temp. K	EtOH conversion %	BD selectivity %
Ag/SiO ₂ + HfO ₂ /SiO ₂ ^{a)}	two	603 / 673	99	63
Ag/SiO ₂ + HfO ₂ /SiO ₂ ^{b)}	one	673	89	48
Ag-HfO ₂ /SiO ₂ ^{c)}	one	673	87	48
ZnO-ZrO ₂ /SiO ₂ ^{d)}	one	673	67	59

EtOH feed rate: 0.03 mL/min, N₂: 10 mL/min,

a) Ag およびHfO₂ 担持量: 7 wt%, b) 物理混合Ag/SiO₂ + HfO₂/SiO₂, Ag およびHfO₂ 担持量: 7 wt%, c) Ag およびHfO₂ 担持量: 7 wt%,

d) ZnO およびZrO₂ 担持量: 5 wt%

4. Pd@Pt触媒のフロー合成法

固体高分子形燃料電池用の正極の触媒として用いられている Pt の使用量低減が必要不可欠である。その解決策の一つとして最表面にのみ Pt を配置するコアシェル構造を利用した触媒開発の研究が活発に行われている。しかし、既存のコアシェル触媒合成法は、バッチ式プロセスであるため、生産性が低いことなどが実用化に向けた大きな問題点となっている。そこで、我々は、高い生産性および高度な触媒構造制御を両立した合成法の確立を目的として、コアシェル触媒におけるフロー合成法の開発を検討した。フロー合成においては、各種の Pt シェル形成条件を最適化して、Pt 単原子層の Pt シェル構造を持った Pd@Pt 触媒のフロー調製法の開発が求められる。我々は、図4に示すコアシェル合成用ハイスループットフロー合成装置を開発し、金属前駆体や反応剤、添加剤の種類、接触効率、滞留時間などのプロセス条件の最適化を迅速に実施した。この合成装置は、種々の金属原料および還元剤をオートサンプラーから送液ポンプを用いてリアクターに供給する。リアクターでは、まず、コア金属である Pd 前駆体を還元剤により還元し、Pd コア粒子を形成する。次に、二段目で Pt 前駆体と還元剤を混合する。ここで、還元された Pt 金属と Pd コア粒子から Pd@Pt 構造を持つ粒子を形成する。生成した Pd@Pt 粒子は、炭素スラリー中に供給され、活性炭に担持される。活性炭担持 Pd@Pt 触媒は、フラクションコレクターにより、それぞれのバイアルに保管される。本装置を用いることで、1日当たり約20種類の Pd@Pt 触媒の連続・自動合成が可能となった。

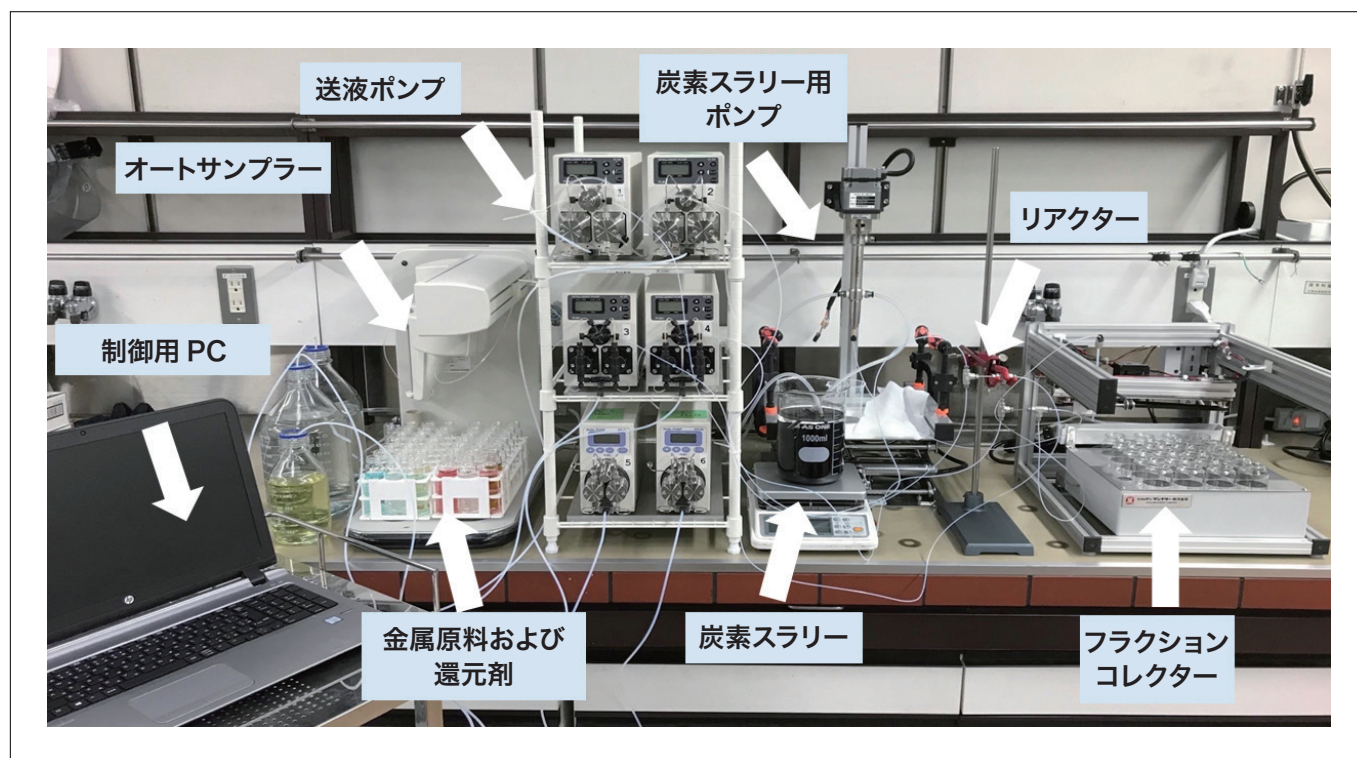


図 4 Pd@Pt触媒用ハイスループットフロー合成装置

最初に、Pt 前駆体を H_2PtCl_6 として、還元剤の種類が Pt シェル構造と触媒活性に与える影響を検討した。合成した Pd@Pt 触媒の Pt-Pt 配位数および Pt-Pd 配位数は、XAFS スペクトルを測定して、そのフィッティング解析から求めた。また、触媒活性は、酸化還元反応 (ORR) 活性を調べた。還元剤として 2-MePy \cdot BH_3 を用いた場合、Pt-Pt および Pt-Pd 配位数は、それぞれ 6.8 と 2.5 と見積もられた。これは、単原子層の Pt シェルが形成した場合の理論値 ($N_{\text{Pt-Pt}} : 6, N_{\text{Pt-Pd}} : 3$) に近いことから、ほぼ 1 層の Pt シェル構造に制御された Pd@Pt 粒子が形成していることが考えられる。しかし、Pd@Pt 触媒中の白金有効利用面積 (ECSA)、Pt 重量当たり (MA) および Pt 表面積当たり (SA) の ORR 活性は、既存の銅-アンダーポテンシャル析出法 (Cu-UPD 法) により調製した Pd@Pt 触媒に比べて半分程度の値しか示していない。単原子層の Pt シェル構造を有しているにもかかわらず、Pt 表面積および ORR 活性が低いのは、図5に示すように、Pd@Pt 粒子同士が凝集しているためであることがわかった。

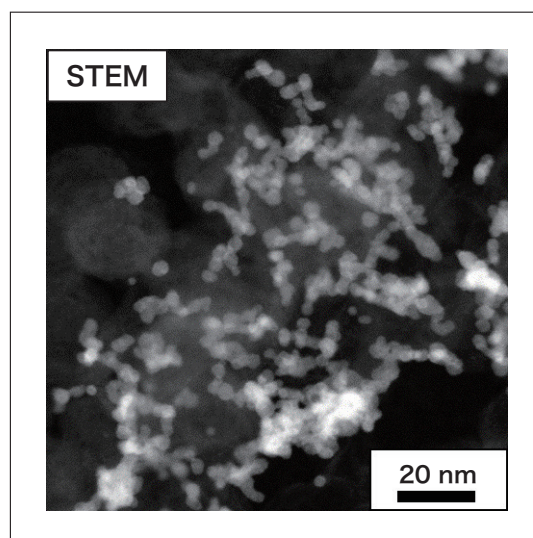


図 5 Pt前駆体を H_2PtCl_6 、還元剤を $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ から合成したPd@Pt触媒のDF-STEM像

5. 保護剤によるPd@Pt粒子の分散性向上

Pd@Pt 粒子を分散させて活性炭上に担持するため、保護剤を使用する例が報告されている⁶⁾。窒素で Pt に配位するピリジン系化合物も保護剤として使用されている例があり⁷⁻⁹⁾、 $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ 還元剤と Pt 前駆体の反応で生じる 2-MePy が保護材としての役割を持つことが考えられる。しかし、 2.1 当量の $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ を Pt 前駆体の還元剤として添加した場合、Pd@Pt 粒子の凝集は全く抑制できていなかったため、添加量を増加させ Pd@Pt 構造におよぼす影響を検討した。EXAFS スペクトルのフィッティング解析の結果から得られた Pt-Pt 配位数、Pt-Pd 配位数と ORR 活性評価結果を表4に示す。 $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ の添加量が 6.4 等量までは、Pt-Pt、Pt-Pd 配位数は単原子層の Pt シェル構造の理論値に近く、均一な単原子層の Pd@Pt 構造を保っていることがわかる。ECSA および MA は、還元剤の増加に伴い増大し、MA は 6.4 等量で 522 と最も高い値を示した。この値は、既存の Cu-UPD 法による Pd@Pt 触媒にほぼ匹敵する活性である¹⁰⁾。しかし、それ以上、 $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ の添加量を増やすと MA は低下することがわかる。最も高活性であった Cat. 3 の TEM 写真を図6A に示す。Pd@Pt 粒子は、Cat. 1 に比べ粒子の分散性が大きく向上していることが確認された。これは、ECSA の結果と一致しており、 $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ の 2-MePy が分散剤として機能していることが明らかである。また、Pd@Pt の単一粒子を取り出し、EDS マッピング分析を行った結果(図6B)、球状 Pd 粒子上に均一に Pt (赤い部分) が分布していることが明確に示され、Pd コア-Pt シェル構造を有することが確認された。ここで、Pt シェル構造を詳細に検討するため、電子エネルギー損失分光ライン分析を行った結果を図6C に示した。解析の結果、Pt シェルの厚さが約 0.25 nm と見積もられた。Pt の原子径は 0.28 nm であることから、局所構造としても 1ML の Pt シェルを有した Pd@Pt コアシェル粒子が合成されていることが明らかになった。これまでの結果から、 2-MePy の役割は、i) 単原子層の Pt シェル構造の形成、ii) 生成した Pd@Pt 粒子の凝集抑制である。これは、Pd コア粒子表面に析出した Pt 原子には 2-MePy が配位しており、この 2-MePy が Pt の結晶成長を阻害するため、単原子層の Pt シェル構造をもつ Pd@Pt 粒子が形成されるものと考えている。さらに、 2-MePy の量を最適化することで、Pd@Pt 粒子同士の凝集も抑制していることを示している。

表 4 Pd@Pt 触媒の構造および触媒特性に及ぼす $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ 添加量の影響

Cat.	Amount of $2\text{-MePy}\cdot\text{BH}_3$ [eq.-Pt]	$N_{\text{Pt-Pt}}$	$N_{\text{Pt-Pd}}$	ECSA [$\text{m}^2 \text{g-Pt}^{-1}$]	MA@0.9V [A g-Pt^{-1}]	SA@0.9V [$\mu\text{A cm}^{-2}$]
1	2.1	6.8	2.5	84	340	403
2	4.3	6.0	2.4	101	480	476
3	6.4	5.6	2.4	107	522	489
4	10.7	5.2	2.0	115	404	353
5	21.3	5.4	2.0	121	388	319

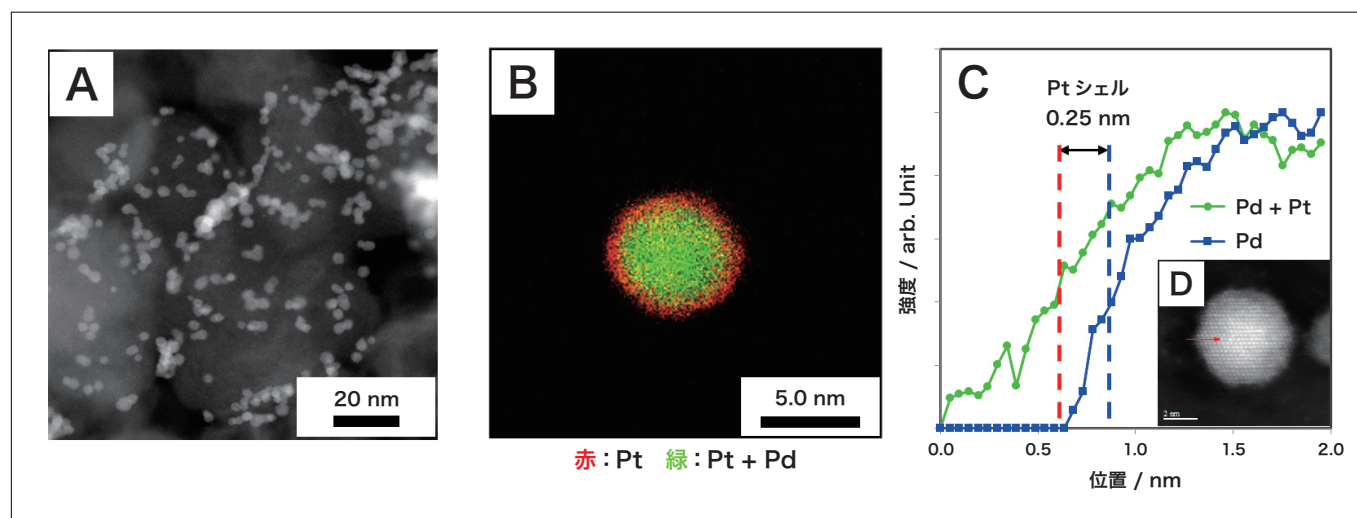


図6 Pt前駆体を H_2PtCl_6 、還元剤を2-MePy $\cdot\text{BH}_3$ (6.4 eq.-Pt)から合成したPd@Pt触媒(Cat. 3)のTEM像(A)、EDSマッピング分析(B)およびEELSライン分析(C, D)

6. おわりに

我々は、ハイスループット装置で触媒調製および性能評価を迅速化して良質な実験データを蓄積し、インフォーマティクス技術と組み合わせるデータ駆動型の触媒開発を検討してきた。その結果、高性能な触媒や新しい合成方法が短時間で開発できることがわかってきた。現在も、ハイスループット装置群の整備を積極的に進めており、様々な触媒反応に対し、ハイスループット化された触媒合成装置、触媒活性評価装置および各種分析装置で実験データの蓄積中である。さらに、装置群を充実させた触媒開発プラットフォームを産総研つくばセンターに整備した。ここで、多くの研究者にハイスループット装置を使用してもらい、データ駆動型の新たな触媒開発研究を発信できる研究施設としていきたい。

謝辞

本研究は、NEDOの支援を受けて実施された。関係各位に感謝の意を表す。

参考文献

- 1) NEDO 超先端材料超高速開発基盤技術プロジェクト, https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100119.html
- 2) Luk, H. T., Mondelli, C., Ferre, D. C., Stewart, J. A., P-Ramirez, J., *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 1358 (2017).
- 3) Shinke, Y., Miyazawa, T., Hiza, M., Nakamura, I., Fujitani, T., *React. Chem. Eng.*, **6**, 1381 (2021).
- 4) Angelici, C., Velthoen, M. E. Z., Weckhuysen, B. M., Bruijninx, P. C. A., *ChemSusChem*, **7**, 2505 (2014).
- 5) Janssens, W., Makshina, E. V., Vanelderen, P., Clippel, F. De, Houthoofd, K., Kerkhofs, S., Martens, J. A., Jacobs, P. A., Sels, B. F., *ChemSusChem*, **8**, 994 (2015).
- 6) Campisi, S., Schiavoni, M., Chan-Thaw, C. E., Villa, A., *Catalysts*, **6**, 185 (2016).
- 7) Saito, M., Otsuka, H., *J. Jpn. Soc. Colour. Mater.*, **84**, 12 (2011).
- 8) Wan, J., Fang, G., Yin, H., Liu, X., Liu, D., Zhao, M., Ke, W., Tao, H., Tang Z., *Adv. Mater.*, **26**, 8101 (2014).
- 9) Fujigaya, T., Kim, C., Hamasaki, Y., Nakashima, N., *Scientific reports*, **6**, 1 (2016).
- 10) Hashiguchi, Y., Watanabe, F., Honma, T., Nakamura, I., Poly, S. S., Kawaguchi, T., Tsuji, T., Murayama, H., Tokunaga, M., Fujitani, T., *Colloids Surf. A*, **620** 126607 (2021).

薬物治療アプローチを加速させる薬物濃度(実測・予測)の基礎的理解

Understanding of Measured and Predicted Drug Concentrations with a Focus on Uncertainty and Variability



日本大学 薬学部
臨床薬物動態学研究室
教授

辻 泰弘 博士(薬学)

1. はじめに

Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type - that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature? - President Obama, January 30, 2015¹⁾

すべての患者はひとり一人違うということを認識し、医療従事者はできる限り患者個人に合わせた治療を行っているが、それは簡単なことではない。しかし、体温を測るのと同じくらい簡便に、薬の最適な投与量が把握できるようになったらどうでしょうか？（著者意識）

2015年1月に行われたオバマ米国大統領の一般教書演説において、“Precision Medicine Initiative”が発表された。医療は急速に進歩し、近年は“One-size-fits-all（従来型医療）”から“Precision medicine（精密医療）”への転換が促進されている。今までの治療は平均的な患者に対してデザインされた医療を画一的に提供していた。この治療では、ある患者群には大変効果のある医療ではあるが、その他の患者にはほとんど効果がない。Precision Medicineとは、臨床検査値、遺伝子、生活習慣、およびバイオマーカー情報など幅広い個人データに基づき治療効果を予測し、最適な医療を模索・提供するという新しい医療の考え方であり、個別化医療と表現されることも多い。しかし、我々が取り扱うデータは、真値ではなく、何かしらの「ものさし」によって測定・定量された値であり、そこには「ばらつき（誤差）」が含まれている。また、シミュレーションによる予測値も同様であり、得られたデータを個別化投与へ応用する際には、これらを考慮した上で判断すべきである。

本稿では、「ばらつき（誤差）」をキーワードに、患者個別の薬物治療アプローチに必要な薬物濃度(実測・予測)の基礎的理解を深めたい。

2. 薬の効果と薬の量の関係

薬の効果は、薬物動態と薬理作用の二つの側面から決定される。薬物動態とは、薬物が体内に入ってから消失するまでの一連の過程を指し、薬理作用とは、薬物がどこにどのように作用するのかということを示す。すなわち、望んだ治療効果を得るためには、ターゲットとする薬理効果を発揮する薬物が体内の適切な組織に適切な量で存在しなければならない。一般に体内に存在する薬の量と薬の効果は比例する。そこで、薬の体内における動きを数式で表現することができれば、各患者にどの程度の投与量で、どの程度の頻度で薬剤を投与すれば良いのかということを引き出すことができる。しかし、生命科学が発展した現在においても、投薬後のある任意の時間における体内に存在する「真の」薬物量を直接的に知ることはできない。そこで私たちは2つの解決策を用いている。

1) 薬物量を間接的に知るため、患者の血液を採取し、血漿中(L)に含まれる薬物量(mg)の測定を行い、薬物血中濃度

- (mg/L)を定量情報として得る
- 2) 薬物量を間接的に知るため、投与量(mg)と既知の薬物動態パラメータ(分布容積[L]など)を用いて薬物血中濃度(mg/L)を予測情報として得る

この2つの解決策にも問題点がある。それが「ばらつき(誤差)」である。薬物濃度の測定値には、採血者による誤差、検体の保存方法による誤差、分析機器による誤差、分析・測定者による誤差など、様々な誤差が含まれている。そこで、測定の精度を担保するために、バリデーションを行い、精度良く測定できる濃度の最低値を定量下限として設定する。一方、臨床で取り扱うデータには、服薬時間の誤差、採血時刻の誤差、実施履歴への反映の誤差など、様々な誤差が含まれている。これらのばらつき(誤差)を考慮するため、薬物の母集団平均値、個体間・個体内変動、および共変量から構成される薬物動態パラメータと数理モデルを駆使し、目に見える情報を得ている。

3. 物質のばらつき(誤差)

標準物質とは、濃度計などの測定機器や各種化学分析機器の校正や測定方法の妥当性確認などに用いられる物質で、精度及び信頼性の向上に不可欠な重要な基準物質である。任意のロットナンバーについて、パラメータが均一であるように作成されていれば、標準物質とされる。グローバル化の進展に伴い、測定結果や分析結果の国際的な信頼性の確保の重要性が高まっている。近年は、規定特性について計量学的に妥当な手順によって規定特性の値及びその不確かさ、及び計量計測トレーサビリティを記載した認証書が付いている標準物質として認証標準物質が定められている²⁾。標準物質としてのパラメータ(含量、純度、均一性および安定性等)をどのように測定したか等が詳細に掲載された³⁾、いわゆる血統書付きの標準物質が認証標準物質である。実験用の試薬や溶媒の確かさ(purity:純度等)を再考することで、物質のばらつき(誤差)を抑えることができる(図1)。

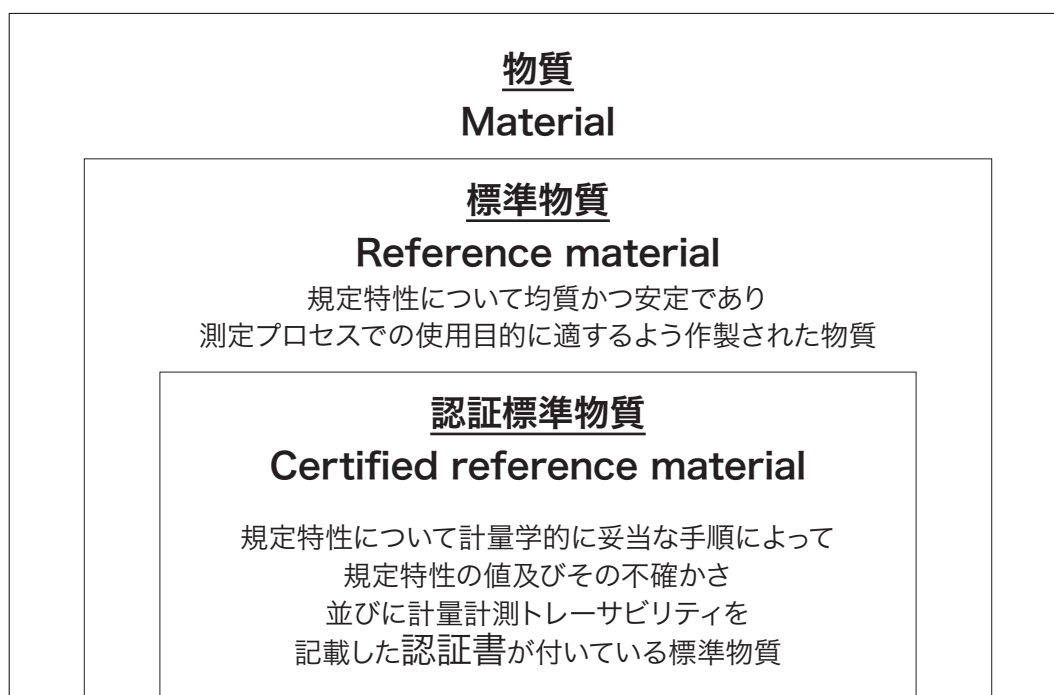


図1 標準物質と認証標準物質
文献2)より著者改変

4. 薬物濃度測定のおぼろげつき(誤差)

薬物濃度の測定値には、採血者による誤差、検体の保存方法による誤差、分析機器による誤差、分析・測定者による誤差など、さまざまなおぼろげつき(誤差)が含まれている。測定・定量におけるおぼろげつきをわかりやすく説明する。この実験では、同一のピペットを用いて超純水1,000 μL を秤り取り、精密天秤で質量を計測した。同様の操作を測定者 A および B が3回実施した。ただ、ピペットで秤り取るだけの単純な操作であるが、表 1 に示した通り測定値にはおぼろげつき(誤差)がみられる。同一測定者による誤差はピペット操作による誤差や精密天秤によって生じたものであるが、測定者間でもおぼろげつきが生じていることがわかる。実際に薬物血中濃度を測定する際は、採血する、血清もしくは血漿の状態に分離する、測定まで検体を保存する、各種分析機器で測定する、という何段階もの工程を踏むため、測定値にはここで示した誤差よりも、より大きな誤差が含まれることになる。

薬物濃度の測定法は、免疫学的測定法と分離分析法に分けられる。免疫学的測定法は、薬物に対する抗体を利用した測定方法である。薬物に特異的な抗体に対して標識を付け、抗体が薬物を認識した際に標識が発する反応を測定することで薬物濃度を定量する。例えば、抗体が薬物を認識した際に発光するような物質を標識とし、吸光度を測定する。簡便・迅速、かつ薬物によっては自動的に測定が可能であるという長所があり、市中病院において実施される薬物濃度測定において汎用されている。ただし、抗体がターゲットとする物質以外にも認識することがあり、十分な特異性・選択性を有することを確認することが望まれる。分離分析法では、各成分を化学的・物理的性質を利用して分離・測定する方法である。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) 等がこの測定法に該当する。固定相や移動相の組み合わせや前処理の方法を変えることで、種々の物質を測定可能であり、汎用性が高いという長所がある。ただし、機器が高価な上にメンテナンスコストやランニングコストが高く、測定するためには分析の知識・技術が必要である。HPLC の分析に用いる主要な機器、検出法および定量法の概要を表 2 に示す^{4,5)}。

新たに測定・定量法を確立するにはバリデーションが求められる。バリデーションには選択性、定量下限、検量線、正確度、精度、マトリックス効果、キャリアオーバー、希釈の妥当性および安定性を評価する³⁾。ここでは正確度および精度について概説する。正確度とは、測定値がどの程度真値に近い値を示すかを表すものである。正確度が良好な場合には測定値は、真値付近の値をとるが、正確度が悪い場合には、測定値は真値から乖離した値を示し、濃度を見誤る可能性がある。精度とは、測定毎のおぼろげつき(誤差)の大きさを表すものである。精度が良好な測定系では、同じサンプルを何度測定しても同程度の値を示すが、精度の悪い測定系では測定毎のおぼろげつき(誤差)が大きく、再現性が低くなる。従って、正確度・精度の両方が良好であって初めて、測定値に対する信頼性が高い測定系となる(表 3)。

表1 超純水の質量 (mg) 比較試験

	1 回目	2 回目	3 回目
測定者 A	993.74	1004.00	998.25
測定者 B	986.17	981.92	991.02

表2 高速液体クロマトグラフィー分析法の概要

主要な機器	
送液ポンプ	移動相及び試薬を高圧下、一定流量でカラムに送り込む装置
試料導入装置	一定量の試料を装置に導入する装置
カラム	シリカゲルや合成樹脂などでできた分析種に適した充填剤をステンレススチールなどの管に充填したもの
検出器	紫外可視吸光度計、蛍光光度計、示差屈折計、電気化学検出器、化学発光検出器、電気伝導度検出器、質量分析計など
主要な検出法	
紫外可視吸光度測定法	波長200 nm から800 nm までの範囲の光が物質により吸収される度合いを測定する。一定濃度の標準溶液などの吸光度と比較することで定量を行う。
蛍光光度法	蛍光物質の溶液に励起光を照射し、発される蛍光の強度を測定する。一定濃度の標準溶液などの蛍光強度と比較することで定量を行う。
主要な定量法	
絶対検量線法	段階的な数点の既知濃度の標準溶液を調整し、濃度を横軸に、各濃度の標準物質の面積を縦軸にプロットして検量線を作成する。
内部標準法	分析対象物質の測定値と内部標準物質の測定値の比をとり、濃度を横軸、標準物質の面積／内部標準物質の面積の比をとり検量線を作成する。

表3 正確度および精度の評価

	正確度 (%)	精度 (%)
算出法	$\frac{\text{定量値}}{\text{理論値}} \times 100$	$\frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$
> 定量下限	85-115%	<15%
定量下限	80-120%	<20%
検出限界	—	—

定量下限は、測定において定量値として信頼性が担保される限界の値

検出限界は、測定において測定値として検出可能な限界の値

5. 薬物濃度推移のばらつき(誤差)

薬物が投与された患者の薬物動態を把握するためには、いつ、どこ組織・臓器に、どれくらいの容積のなかにどの程度の薬物量が存在しているのかということを知りたいために、「薬物濃度」という指標に置き換えている。突き詰めると薬物動態学は任意の時間における薬物濃度をいかに予測するかという学問である。実際には常微分方程式を用いた数理モデルを基礎とするが、専門家以外には非常に難解と思われる用語と数式が羅列されるため割愛する。

体内に投与された薬物は消化管から吸収され、循環血液中に取り込まれ全身に分布する。一部の薬物は他の物質に代謝されたあと、糞便中もしくは尿中より体外へ排泄される。投与後少しずつ体内の薬物濃度は上昇し、ある時点をピークとして減少していく。多くの場合、次回投与直前に採血を行い、薬物濃度を測定する。薬物濃度測定結果から薬物の投与量と投与間隔を患者個別に再考する。臨床で取り扱う薬物動態解析用のデータには、採血時刻の誤差、薬物濃度や検査値の誤差、服薬時間の誤差など、様々な誤差が含まれている⁶⁾。図2に示すように薬物の血中濃度は投与した後の濃度の変化幅が大きく、薬物血中濃度の値を比較するためには、採血時刻、採血方法、測定方法、服薬時間が正しく遵守されているか、事前に確認することが重要である。

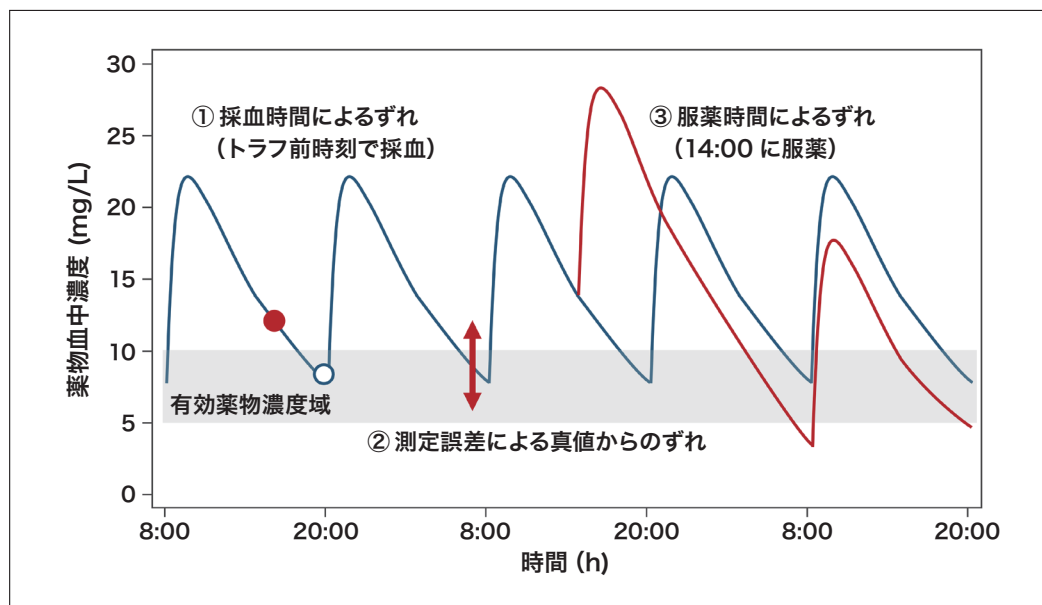


図2 薬物濃度推移のばらつき(誤差)
文献6)より著者改変

6. おわりに

薬物の体内における一連の動きを、全て把握することが理想的だが、現状の生命科学では断片的な血液中・組織中濃度のみしか知ることができない。従って、断片的な情報から個別化投与を有効かつ適切に実施するためには、実測・予測値がどの程度の「ばらつき(誤差)」を含み、どの程度信頼できるのか(信頼できないのか)の情報を評価しなければならない。

参考文献

- 1) Obama B., Precision Medicine Initiative, Washington DC: White House (2015) [cited 2015 30 January 2015]. Available from: <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>.
- 2) 齋藤剛, ISO Guide35 改定の現状について, 東京: 第10回不確かさクラブ総会 (2016) [cited 2016 25 January 2016]. Available from: <https://unit.aist.go.jp/riem/ds-rg/uncertainty/club/club10-3.pdf>.
- 3) バイオアナリシスフォーラム (編), 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドライン解説—LCガイドライン—, 東京: じほう (2015).
- 4) 中村洋, クロマトグラフィー, 化学と教育, **63** (12), 588-91 (2015).
- 5) 林守正, 高速液体クロマトグラフィー, 色材協会誌, **78** (9), 435-40 (2005).
- 6) 辻泰弘, 笠井英史, 臨床に活かす薬物動態の強化書, 南山堂 (2022).

文化財に使われた色材のオンサイト非破壊分析調査

On-site Non-Destructive Analysis of Coloring Material Found in Cultural Properties



吉備国際大学 名誉教授
デンマテリアル株式会社・色材科学研究所

下山 進^{*1} 博士(理工学)

目次

1. 赤外線写真撮影
2. 顕微鏡写真撮影
3. 可視-近赤外反射スペクトル(可視-近赤外 Rf スペクトル)測定
4. 蛍光 X 線(XRF)スペクトル測定
5. 三次元蛍光(3DF)スペクトル測定
6. まとめ

文化・歴史を伝える活きた資産として貴重な文化財の科学調査は、物理的・化学的な処理を加えて傷つけることは許されず、非破壊分析法によらなければならない。ここでは、琉球紅型衣装や漆器、陶器、日本画、油彩画、また浮世絵版画などの文化財に使われた色材の非破壊分析調査において、現在も実践使用しているオンサイト(現場)分析装置を紹介し得られる情報の解析方法について解説する。文化財に使われた色材の非破壊分析調査では、まず赤外線写真を撮影し色材がもつ赤外線吸収特性を確認、測定点を定めて顕微鏡写真を撮影し色材の着色状態を拡大観察、次に各測定点における可視-近赤外反射スペクトル(Visible Near Infrared Reflection Spectrum: 可視-近赤外 Rfスペクトル)を測定し、そのスペクトル形状から色材を解析、続いて蛍光 X 線スペクトル(X-ray Fluorescence Spectrum: XRFスペクトル)による元素分析から顔料を同定、顔料と同定できない場合は三次元蛍光スペクトル(Three-Dimensional Fluorescence Spectrum: 3DFスペクトル)を測定し染料を同定している。

1. 赤外線写真撮影

1-1. 装置

赤外線写真撮影は、図1に示したように、カメラPENTAX 645D IR(有効画素数約4000万画素)の本体にレンズsmcPENTAX-FA645 75mm F2.8を取り付け、光源にはストロボCanon SPEEDLITE 420EXを2灯使用し、カメラのレンズ前面とストロボ発光面の両者に赤外線フィルターIR-86(波長860 nmから長波長側の赤外線を透過する富士フィルムシャープカットフィルター)を取り付け、さらにカメラ本体にはワイヤレスリモートフラッシュトリガ(NEEWER製)を、そのレシーバーはストロボ(2灯)にそれぞれ取り付け、シャッターとストロボを同期させて発光させ撮影している。したがって、暗室で撮影する必要もなく、ストロボからは波長860 nmよりも長波長側の赤外線が試料面に照射され、カメラは被写体から反射してくる波長860 nmよりも長波長側の光(赤外線)を受光してデジタル画像となり記録される。なお、通常はカメラ本体の内部に装着されている紫外線や赤外線をカットし可視光線のみを透過するバンドパスフィルターは除いている。

^{*1} 吉備国際大学 名誉教授, デンマテリアル株式会社 取締役 色材科学研究所 (〒703-8273 岡山県岡山市中区門田文化町3-4-19)。いわき明星大学 大学院理工学研究科 物質理工学専攻 博士課程学位取得 博士(理工学)《三次元表示蛍光スペクトルによる古代染織遺物及び浮世絵版画に使用された染料の非破壊的同定法に関する研究》(1998)。



図1 赤外線写真撮影装置

表1 色材(顔料・金属・染料)の赤外線写真

色相と顔料(別称)・金属		赤外線写真
白	胡粉	□ 白
	鉛白(シルバーホワイト)	□ 白
	亜鉛華(ジンクホワイト)	□ 白
赤	朱(パーミリオン)	□ 白
	鉛丹(ミニウム)	□ 白
	ベンガラ(レッドオーカー)	■ 灰
黄	石黄(オーピメント)	□ 白
	黄鉛(クロムイエロー)	□ 白
	黄土(イエローオーカー)	■ 灰
緑	緑青(マラカイト)	■ 黒
	ビリジアン	□ 白
	花緑青(エメラルドグリーン)	■ 黒
青	ペロ藍(プルシアンブルー)	■ 黒
	群青(アズライト)	■ 黒
	花紺青(スマルト)	■ 灰
黒	墨(カーボンブラック)	■ 黒
金属	金	□ 白 (表面反射)
	真鍮(銅と亜鉛の合金)	
	銀	
	錫	
色相と染料(色素)		赤外線写真
赤	紅花(カーサミン)	□ 白
	胭脂(ラッカイン酸)	
	日本茜(ブソイドブルブリン)	
	蘇芳(ブラジリン)	
黄	梔子(クロシン)	□ 白
	鬱金(クルクミン)	
	黄蘗(ベルベリン)	
	藤黄(ガンボジ酸)	
青	藍(インジゴ)	□ 白
紫	紫根(シコニン)	□ 白
黒	タンニン黒	■ 灰〜■ 黒

1-2. 赤外線写真から得られる情報¹⁾

赤外線は、目に見える可視光線よりも長い波長を持ち、可視光線のように物体表面で反射せず、物体の内部まで入り込んでいく。例えば、紅型衣装に使われている色材が赤外線を吸収せず透過すれば、その下にある絹、綿、または麻などの繊維表面まで到達して反射し、再び色材を通り抜けて外に出てくる。したがって、赤外線を透過する色材に赤外線を照射して撮影すると、繊維表面で反射した赤外線が再び色材から外へ抜け出てカメラに取り込まれ記録され白く写し出される。しかし、逆に赤外線を吸収する色材では、照射した赤外線が色材に吸収されてしまい繊維表面まで到達して反射することがなく、赤外線写真では黒く写し出される。そして、ある程度赤外線を吸収する色材では、色材を透過した赤外線だけが繊維表面に到達するので反射する赤外線も弱くなり、赤外線写真は灰色になる。また、赤外線を吸収せず透過する色材の下に目視では観察できない文字や描線(下素描)が墨(木炭)で描かれていれば、その文字や下素描が赤外線写真に黒く写し出される。紅型衣装などでは、赤外線を透過する色材に手描きで加えられた極細の墨線が赤外線写真では黒い描線となって写し出される。これらの現象は、炭素を主成分とする墨が赤外線を良く吸収することによる。赤外線写真で白く、あるいは黒く、もしくは灰色に写し出される色材(顔料・金属・染料)を表1に示した。

《油彩画モデル作品の赤外線写真》

油彩画の下絵(下素描)が木炭(カーボン)で描かれていれば、その下絵が赤外線写真によって確認できることは良く知られている。しかし、この現象は木炭だけではない。赤外線を吸収するプルシアンブルーであっても確認することができる。これは、図2に示したように、ひろしま美術館が所蔵するゴッホ最晩年の代表作の一つ油彩画「ドービニーの庭」(縦530 mm×横1030 mm)をX線分析顕微鏡 HORIBA XGT-5000による元素マッピング解析によって、画面左下の芝生に(芝生が描かれている絵具層の下に)ゴッホが描いたとされる“黒猫”の姿が存在するか否か確認するときのことであった^{2,3)}。この部分は、現在も第三者の加筆によって、その“黒猫”の姿は隠されている。実物の文化財を使用して実験することはできない。事前に検討が必要であればモデル作品を制作して実験する。この元素マッピング解析によって絵具層の下に隠されている“黒猫”の姿が確認できるか否か実験するため、モデル作品を制作した。このモデル作品は、画家の吉田寛志氏による模写によって制作された。彼は、ゴッホが用いたと思われる油絵具を使用し、“黒猫”が描かれていると思われる箇所を模写しモデル作品を制作した。まず、図3のAに示したように、プルシアンブルーとクロムイエローを混色して、いわゆる別称“クロムグリーン”を作り、さらにプルシアンブルーを加えて黒に近い濃い青色の絵具を用い“黒猫”の姿を描いた。そして、図3のBに示したように、ゴッホが使用したであろうジンクホワイトを主体にシルバーホワイトも用い、黄色のクロムイエロー、緑

のビリジアンやエメラルドグリーンを使用し、“黒猫”の周囲と同様に、“黒猫”の上に加筆して、芝目の1つ1つを盛り上げて塗り重ね、最初に描いた“黒猫”の姿を隠した。そしてさらに、これらに加えて第三者が用いたであろうレッドオーカーも重ねて加筆しモデル作品を制作した⁴⁾。この赤外線写真が図3のCである。この模写に使われた絵具の内、赤外線を吸収し赤外線写真で黒化するのはプルシアンブルーとエメラルドグリーンであり、白化するのはジンクホホワイト、シルバーホホワイト、クロムイエロー、そしてビリジアン、また灰化するのはレッドオーカーである。赤外線を吸収するエメラルドグリーンは芝生に点在しているが、“黒猫”の姿はプルシアンブルーを主体に描かれている。そのため、芝生を加筆して絵具層の下に隠した“黒猫”の姿が赤外線写真に写し出されることになった。このように、下素描が木炭でなくても、赤外線を吸収する色材が用いられている下素描であれば、赤外線写真に写し出されることになる。なお、実物の作品では、残念ながら“黒猫”の姿を赤外線写真に写し出すことはできなかった。これは、想像以上に絵具層が厚かった為と思われる。しかし、図4に示したように現場(美術館仮設実験室)でのX線分析顕微鏡によるスキャニング蛍光X線測定によって元素マッピング解析した結果、クロム元素のマッピング画像に猫の頭部、首、前足、胴体、そして尾の構図が現れ、ゴッホはそこに“黒猫”を描いていたことが確認できた。

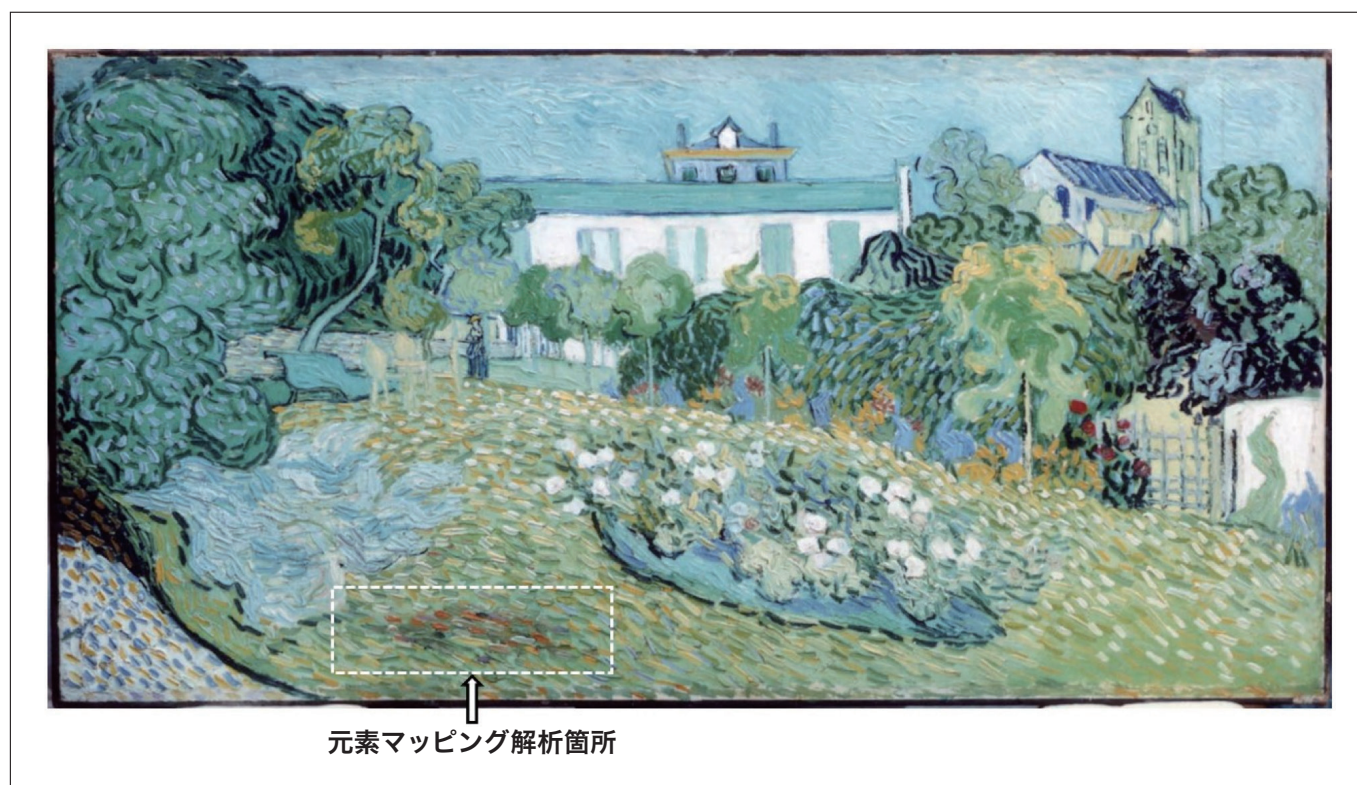


図2 ゴッホ「ドービニーの庭」に隠された“黒猫”の位置



図3 部分模写によるモデル作品と赤外線写真



図4 ゴッホ「ドービニーの庭」のX線分析顕微鏡によるスキャンニング蛍光X線測定

《紅型衣装の赤外線写真解析》

紅型衣装^{*2}の赤外線写真を図5に示した。赤外線を吸収せず透過して赤外線写真では白く写る色材には、タンニンによる鉄媒染の黒染を除くほとんどの染料、金属、また顔料では白の「胡粉」や「鉛白」、赤の「朱」や「鉛丹」、黄色の「石黄」などがある。一方、これらとは逆に、赤外線を吸収して赤外線写真では黒く写る色材に緑の「緑青」や「花緑青（エメラルドグリーン）」、青の「ペロ藍（プルシアンブルー）」や「群青」、黒の「墨」などがある。さらに、赤外線がある程度吸収されて灰色に写し出される色材には、酸化鉄を成分とする赤の「ベンガラ」や黄色の「黄土」、青の「スマルト（スマルト鉱ガラス）」などがある。このように赤外線写真に写し出される白化度（あるいは黒化度）から色材を推定し絞り込むことができ、他の非破壊分析法によって得られた情報と総合して解析すれば、そこに使用された色材を特定することができる。例えば、図5に示した紅型衣装のカラー写真（左）とその赤外線写真（右）とを対比すると、赤外線写真では地色の「黄色」が白化しており、逆に鳳凰の尾羽の「青」や「緑」は黒化している。このことから、まず地色の「黄色」は、赤外線写真で白化する黄色の「石黄（ As_2S_3 ）」か、あるいは「黄色染料」と推定でき、後述するXRFスペクトル測定で「ヒ素（As）」が検出されれば、それは「石黄」と特定できる。しかし、XRFスペクトル測定で特定できないときは、さらに3DFスペクトルを測定し、分子構造に由来する固有の蛍光指紋から染料を同定することになる。次に、赤外線写真に写し出された鳳凰の尾羽で黒化した「青」の場合、その色相（色味）と赤外線写真が黒化することで青の「ペロ藍（ $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ）」か、あるいは「群青（ $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ ）」と推定でき、後述するXRFスペクトル測定で「鉄（Fe）」が検出されれば、その青は「ペロ藍」であり、「銅（Cu）」が検出されれば、それは「群青」と特定できる。さらに、赤外線写真に写し出された鳳凰の尾羽で黒化した「緑」の場合、赤外線写真が黒化したことで緑の「緑青（塩基性炭酸銅 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ ）」と推定でき、後述する蛍光X線分析で「銅（Cu）」が検出されれば、それは「緑青」となる。しかし、これまで数多くの紅型衣装を非破壊分析してきたが、紅型衣装の「青」や「緑」の差し色に「群青」や「緑青」は使われていない。それは、布地（繊維）に刷毛で顔料を摺り込み着色するとき、粒子が大きい顔料は繊維に食い込み絡みつかず十分に定着させることができない。紅型の文様柄に摺り込み着色する色材は、微粒子であって鮮やかな色彩を呈する顔料が必要となる。「群青」や「緑青」は、粒子が大きい時には鮮やかで濃い色相を呈するが、微粒子になると「白群（びやくぐん）」や「白緑（びやくりょく）」と言われる「白っぽい」微粉末となり鮮やかな色に着色できない。このためか、紅型衣装の「緑」は、微粒子であっても鮮やかな青を呈する「ペロ藍」と鮮やかな黄色を呈する「石黄」の混色によって「緑」に着色している。この鳳凰の「緑」は、ペロ藍が混在することから黒化して写し出されている。このことは、後述するXRFスペクトル測定によって、「緑」の測定点から「ペロ藍」に由来する「鉄（Fe）」と「石黄」に由来する「ヒ素（As）」の両元素が検出され、「群青」や「緑青」に由来する「銅（Cu）」が検出されていないことで確認できる。

^{*2} 紅型衣装は、まず牡丹や菖蒲といった植物文様や鳳凰といった吉祥文様の「かたち（型）」を残して、その周囲を切り抜いた型紙を布地の上にのせ、それに糊を塗（へら）で塗って置き乾燥させる。そして、糊が置かれず残された文様部分（型）に刷毛（摺り込み筆）で色材を摺り込み、さらには上塗りし、あるいは隈取りを施す。これを「色差し（色を差す）」という。その後、糊を水で洗い流す。次に、「色差し」された文様部分（型）に糊を置いて被せて隠し乾燥させる。そして、糊が置かれていない布地を刷毛で「地染め（引き染め）」をする。

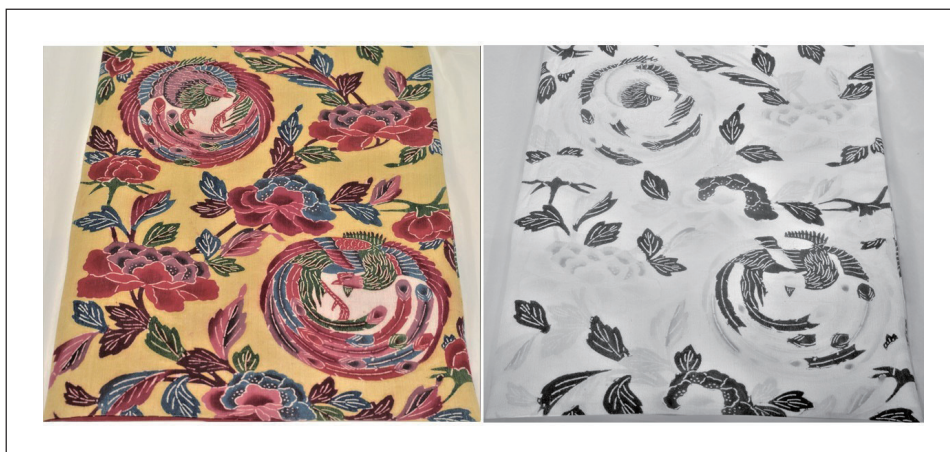


図5 紅型衣装の赤外線写真

2. 顕微鏡写真撮影

2-1. 装置

顕微鏡写真撮影には、マイクロスタンドリングを取り付けたカメラPENTAX WG-3(レンズ焦点距離4.5～18.0 mm,F値2.0 W－F4.9 T,有効画素数約1600万画素)を使用している。紅型衣装の顕微鏡写真撮影では、図6に示したように、カメラレンズの径に合わせて円形の窓を切り抜いた保護紙を衣裳の上に被せ、その円形の窓の上にカメラレンズを合わせ重ねて置き(本体重量:電池・SDカードを含め247 g)、カメラのモニターに映し出される画像の中心に測定点と定めた箇所を配置して、デジタル顕微鏡撮影モードで光学倍率を設定し、リモート撮影している。なお、光学倍率は、 $\times 1.2$ 倍、 $\times 2.5$ 倍、そして最大 $\times 4.0$ 倍と設定し、それぞれの倍率で撮影した画像データをPCで観察している。



図6 顕微鏡写真撮影

2-2. 顕微鏡写真から得られる情報

紅型衣装の顕微鏡写真では、測定点と定めた繊維組織に地色や差し色に使われた色材が拡大されて写し出される。もし、それが染料であれば、有彩色の透明な染料が繊維の内部まで浸透して染められている状態が観察され、繊維の組織構造も観察できる。しかし、それが顔料であれば、繊維の表面に不透明な色材が張り付いている状態が観察され、欠損部が点在し、欠損部には下地の繊維が白く写し出されている状態も観察される。例えば、紅型衣装に施された牡丹文様の赤い花卉の顕微鏡写真(光学倍率 $\times 4.0$ 倍)を図7(右)に示した。繊維の表面に不透明な赤い色材が張り付いた状態が観察され、それが剥がれた微小な欠損部も白く写し出されている。このことから、この牡丹文様の花卉には赤い顔料が使用されていることが判る。なお、この赤色の部分は、赤外線写真では白化しており、後述する可視近赤外 Rfスペクトルでは、図9Aの「朱」と同様のスペクトル形状を示し、さらに後述するXRFスペクトル測定では「水銀(Hg)」が検出されている。すなわち、この顕微鏡写真は、顔料の「朱(HgS)」が繊維に張り付いた状態を写し出している。

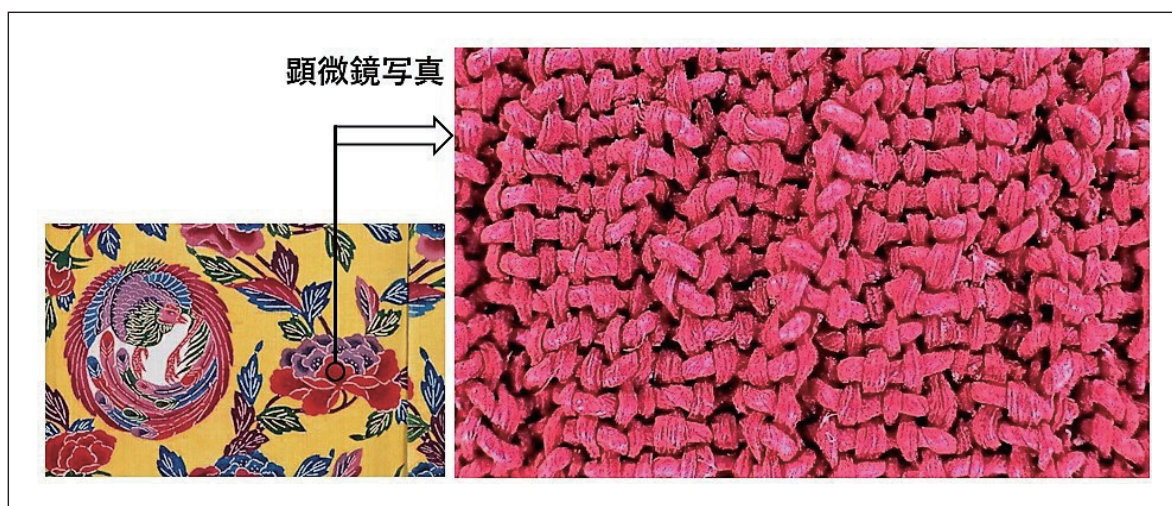


図7 紅型衣装に施された牡丹文様の赤い花卉の顕微鏡写真

3. 可視－近赤外反射スペクトル(可視－近赤外Rfスペクトル)測定

3-1. 装置⁶⁾

可視－近赤外線 Rfスペクトル測定装置の構成を図8に示した。Ocean Optics USA 製の二分岐型光ファイバー R400-7-VIS-NIR を用い、照射側の光ファイバーを同社製の光源 LS-1 (タングステン・ハロゲンランプ)に取り付け、受光側の光ファイバーを同社製の小型マルチチャンネル分光器 USB4000に取り付けて使用している。例えば、紅型衣装の可視－近赤外 Rfスペクトル測定では、円形の窓を切り抜いた保護紙を紅型衣装の上に置き、窓の中心に測定点と定める箇所が配置されるように被せ、その上に光ファイバーの先端を挿入した遮光ボックス(390 g)を置く。次に、遮光ボックスの開閉窓から中を覗き込み、中にある光ファイバーの先端から測定点と定めた位置に光が照射されるよう微調整し、試料面との間隔を約3 mm 空けて、可視光線の領域から近赤外線領域の光(380 ～ 1000 nm)をピンポイント(1 mm ϕ)で照射する。そして、測定点から反射してくる光は、他方の光ファイバーから分光器に取り込み、波長毎に分光して可視光線領域から近赤外線領域の分光反射率曲線、すなわち可視－近赤外 Rfスペクトルを PC のディスプレイに表示させる。なお、この装置は、遮光ボックスを使用しなくても、光ファイバーの先端を測定点と定めた箇所に約3 mm 程近づければ、即座に反射してくる光が取り込まれ PC のディスプレイに映し出され、非破壊で可視－近赤外 Rfスペクトルが計測できるので、後述する《浮世絵版画に使用された「青」の色材》において記載したように、数多くの浮世絵版画を短時間に調査することができた。

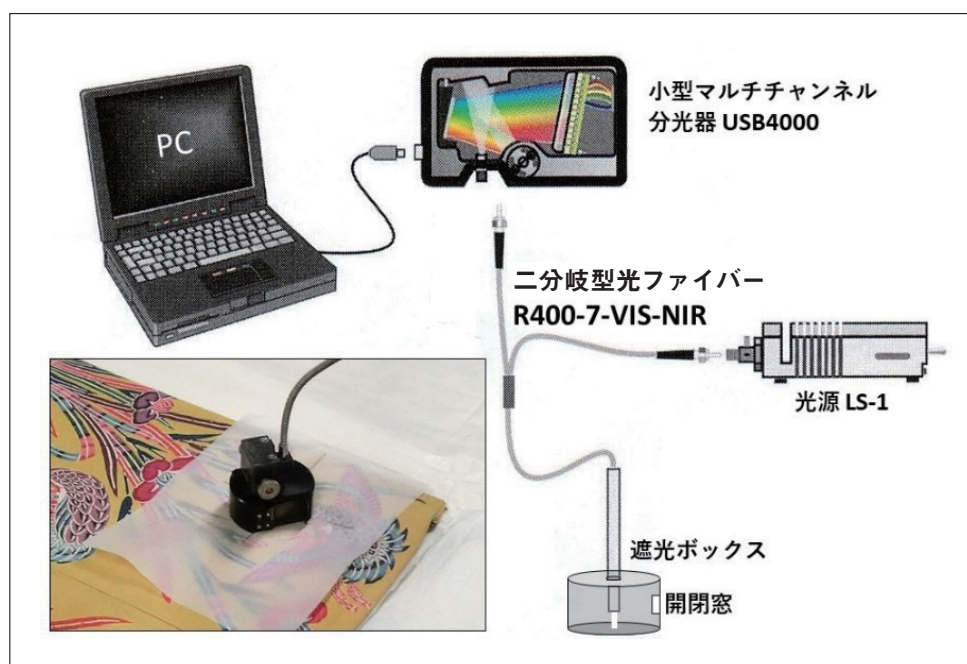


図8 可視－近赤外Rfスペクトル測定装置

3-2. 可視－近赤外反射スペクトルから得られる情報

可視－近赤外 Rf スペクトルは、物体が反射した光を波長（単位：ナノメートル nm）毎に分光して横軸に、波長毎の反射率（単位：パーセント %）を縦軸とするグラフで表され、可視光線の領域（380 ～ 700 nm）から、これに続く近赤外線の領域（700 ～ 1000 nm）で波長毎に変化する光の反射率が曲線となって示される。可視光線の領域では、色材としての色相・明度・彩度に応じたスペクトルが示され、可視光線領域から近赤外線領域における幅広い領域では、物質としての特性を示すスペクトルの変化が現れる。この幅広い領域で固有のスペクトル形状を示す色材であれば、目視で同じ色に見える色材であっても識別することができる。代表的な色材から得られる可視－近赤外 Rf スペクトルを図9 ～ 11 に示した。

まず、図9の A に示した顔料「朱」であれば、ヒトに赤の色覚を生じさせる可視光線領域の 600 nm から長波長側の光が急激に反射して高まり、近赤外線領域においても反射率が高いスペクトル形状となる。また B に示した酸化鉄系顔料のベンガラや黄土では、可視光線領域における 655 nm 近辺と近赤外線領域における 870 nm 近辺に特徴的な吸収が現れる。次に、図10の C に示した顔料「スマルト」であれば、可視光線領域の 565 nm 近辺に僅かな反射を示す特徴的なピークが現れる。そして、図11の B に示した染料の「臙脂」であれば、図9の A に示した顔料「朱」と同様に、赤の色覚を生じさせる可視光線領域の 600 nm から長波長側の光を急激に反射するが、可視光線領域の 545 nm 近辺に特徴的な僅かな反射を示すピークが現れる。さらに、図11の C に示した染料「藍」であれば、青の色覚を生じさせる 420 nm 近辺の光を反射するピークが現れ、近赤外線領域に入ると 700 nm から急激に反射率が高まる特徴的なスペクトル形状となる。このように、その色材が赤色の「ベンガラ」や黄色の「黄土」、青色の「スマルト」、あるいは赤色の「臙脂」などであれば、それらのスペクトル形状から、いずれの色材が識別することができる。

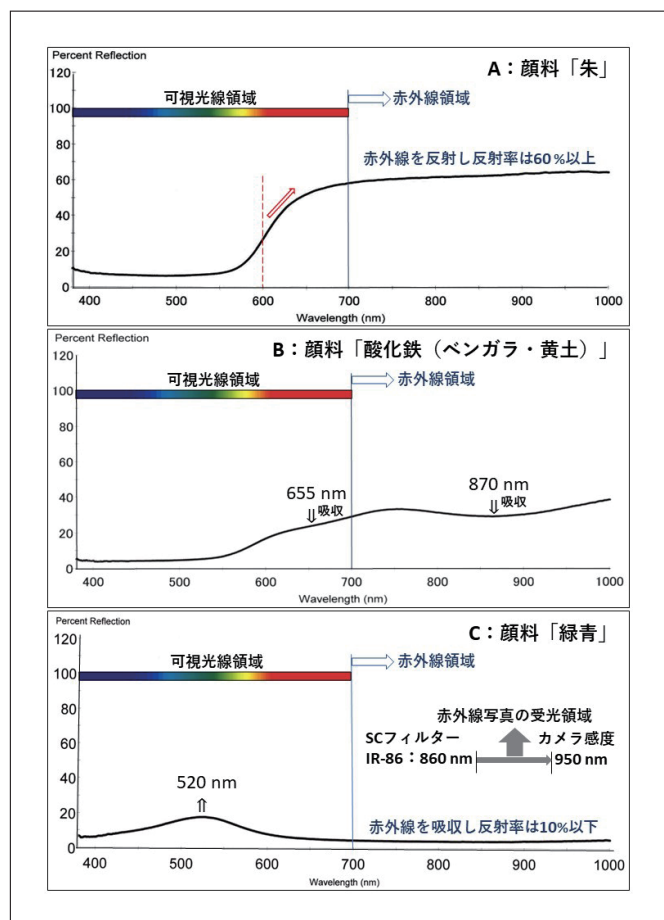


図9 朱(A), 酸化鉄系顔料(B), 緑青(C)から得られる可視－近赤外 Rf スペクトル

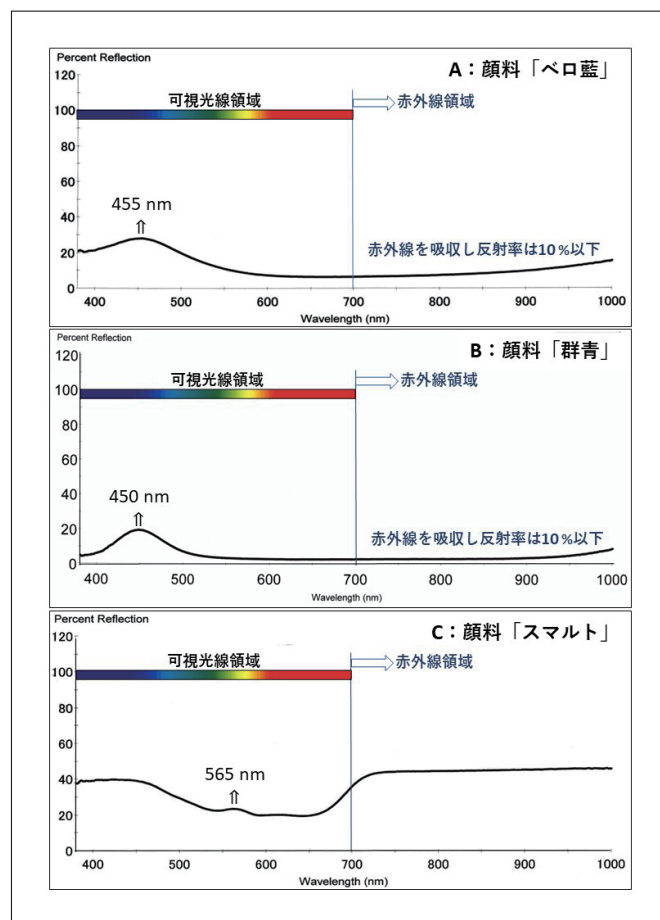


図10 ペロ藍(A), 群青(B), スマルト(C)から得られる可視－近赤外 Rf スペクトル

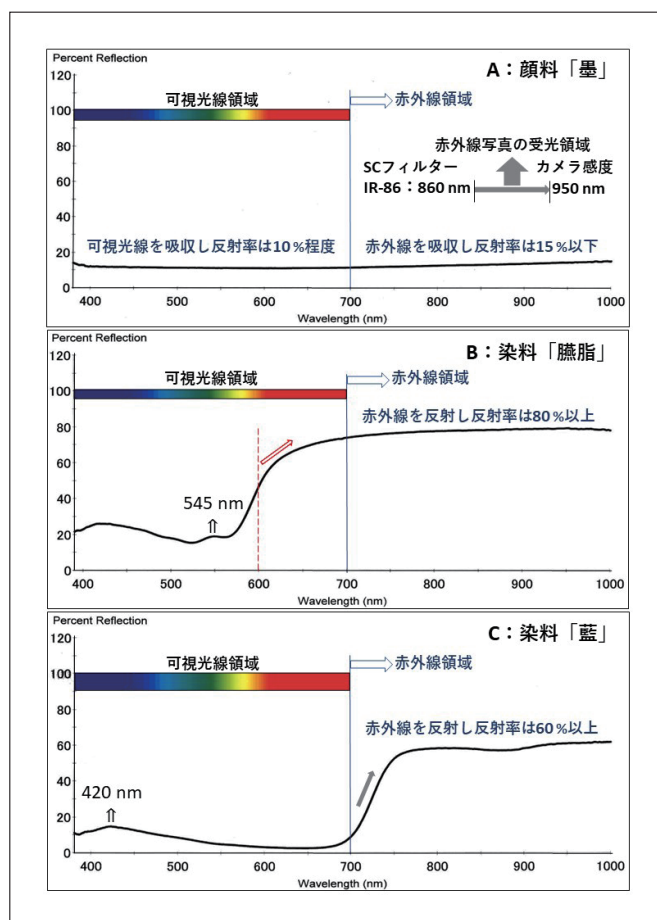


図11 墨(A), 臙脂(B), 藍(C)から得られる可視-近赤外Rfスペクトル

《浮世絵版画に使用された「青」の色材》

日本の江戸で刊行された「浮世絵版画」の「青」の色材は、明和期から寛政期頃(1765～1800年頃)まで「露草(コンメリニン)」が使われ、寛政後期から文化末期(1817年)頃に「藍(インジゴ)」の使用が散見されるようになり、文政期(1818年)に入ると「藍」の使用が多くなり、文政中期(1824年前後)には「藍」が一般化した。そして、続く天保元年(1830年)には、「藍」から「ベロ藍(プルシアンブルー)」への転換が始まり、天保2年(1831年)後半には浮世絵版画の86%が、天保3年以降は、ほぼ100%の浮世絵版画に「ベロ藍」が使われるようになった^{6,7)}。この「浮世絵版画の青の変遷」を研究する際には、数多くの浮世絵版画、特に「役者絵(芝居絵)」*³に摺られた青を分析した。必要に応じて後述するXRFスペクトル測定による「ベロ藍」の確認と3DFスペクトル測定による「藍」の確認を行ったものの、即座に可視-近赤外Rfスペクトルが計測でき「露草」、「藍」、あるいは「ベロ藍」の識別が非破壊で分析できる本装置が有効に働いた。具体的には、図12に示した「露草」と図10のA「ベロ藍」、そして図11のC「藍」に示したそれぞれの可視-近赤外Rfスペクトルを比較すれば明らかなように、そこに使われている青の色材が露草かベロ藍か、あるいは藍かスペクトル形状によって識別できる。

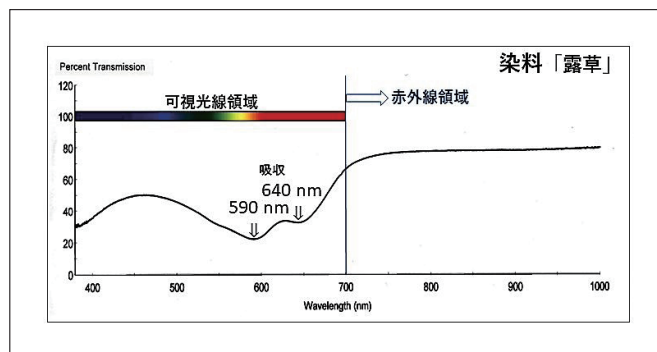


図12 「露草」から得られる可視-近赤外Rfスペクトル

*³ 浮世絵版画の「役者絵(芝居絵)」は、浮世絵版画の中でも最も多く刊行され、原則的に版木保存による後年後摺りが無く、歌舞伎番付等で興行年が考証でき、当時の歌舞伎上演が2カ月単位であることから月まで判別可能となる。また、興行前の宣伝出版であることから、その制作年は興行前となる。

《浮世絵版画に登場する風景画ジャンル》

さらに、この可視－近赤外 Rf スペクトルによる非破壊分析法によって、浮世絵版画に初めて風景画ジャンルが登場するのは、天保元年ごろから刊行された葛飾北斎の「富嶽三十六景」シリーズであることも判った。図13に示したように、「表富士」と称される「富嶽三十六景」36図のいずれにも濃い青から薄い青へと遠近感を生み出す青い「空」や「海」が摺られている。これは「ぼかし」⁸⁾の技法で摺られており、この青い「空」や「海」の全てから図10のAに示した「ベロ藍 ($\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)」の可視－近赤外 Rf スペクトルが得られ、後述する XRF スペクトル測定によって鉄 (Fe) が検出された⁵⁾。この風景画ジャンルで表現された綺麗な「ぼかし」は、超微粒子で鮮やかな青を呈する「ベロ藍」がなければ表現できない。また、この「ベロ藍」が使われたことで浮世絵版画の世界に風景画ジャンルが誕生したとも言える。さらに、浮世絵版画の制作工程では、最初に「主版(おもはん)」⁹⁾とよばれる版木で画題と絵師の名、そして線描による絵を摺り出し、これに色毎に彫った「色版(色摺り用の版)」を摺り重ねて多色摺りとする。一般的な浮世絵版画では、墨で「主版」摺りとするが、この「富嶽三十六景」シリーズでは、青の「藍」で「主版」摺りをしていた。したがって、「富嶽三十六景」シリーズの題名や絵師の名前、そして輪郭線から得られた可視－近赤外 Rf スペクトルは、図11のC「藍」と同じスペクトル形状を示した⁶⁾。

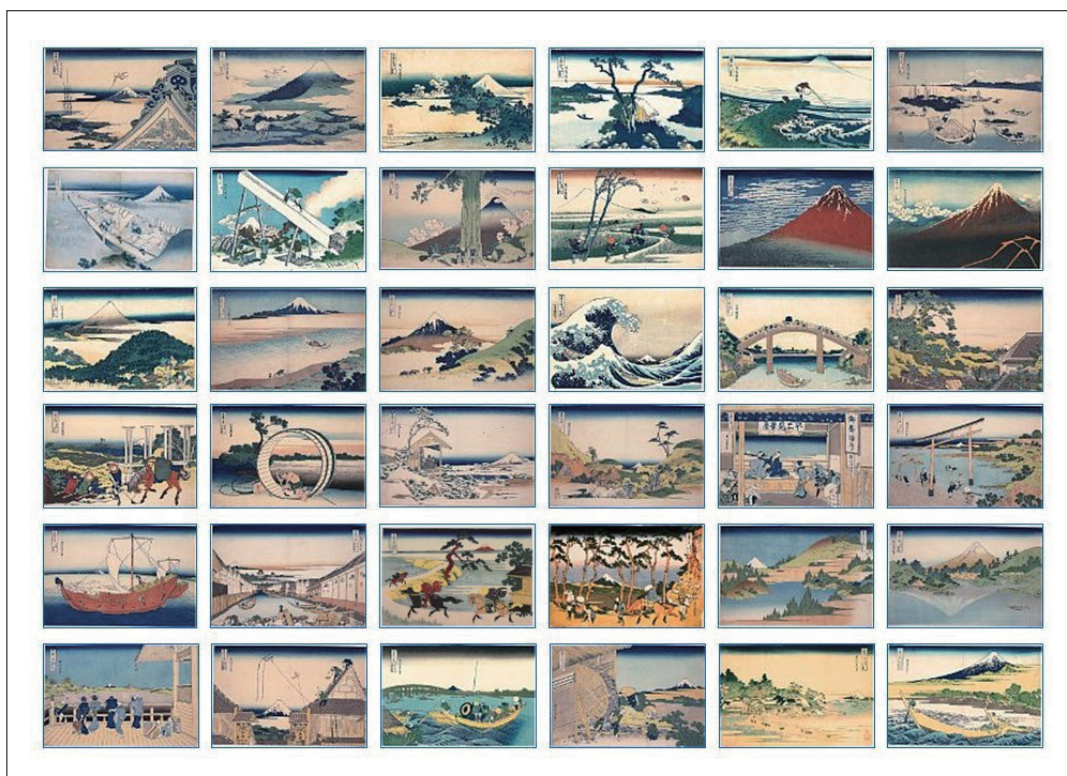


図13 葛飾北斎「富嶽三十六景(表富士)」シリーズ36図

《可視－近赤外 Rf スペクトルと赤外線写真の白化度の関係》

赤外線写真では、高い赤外線透過率をもつ顔料が使用されている部分に、下図(下素描)などの、表層下の様子がより検出され易い¹⁾。それぞれの色材が示す可視－近赤外 Rf スペクトルの「反射率」は「透過率」と読み替えることができる^{*4}。このことから、可視－近赤外 Rf スペクトルの近赤外線領域における反射率から前記した赤外線写真による色材の白化度、あるいは黒化度が判る。例えば、その色材の赤外線領域における「反射率」が60 % 以上であれば、その色材の「透過率」は60 % 以上と高く「照射した赤外線の多くが色材を透過する」と考えることができ、照射した赤外線の多くが色材を透過して、その下にある繊維などの表面で反射し、再び上層の色材を透過して外へ抜け出てカメラに取り込まれ受光され赤外線写真では白化し白く写し出される。逆に、その色材の赤外線領域における「反射率」が20 % 以下であれば、その色材の「透過率」は20 % 以下と低く「照射した赤外線のほとんどが色材に吸収され透過しない」と考えることができ、照射した赤外線のほとんどは、その色材に吸収され、その下にある繊維などの表面に届くことも無く、また再び上層の色材を透過して外へ抜け出てくる赤外線も無いので赤外線写真では黒化して黒く写し出される。また、近赤外線領域の反射率が40 % 前後の色材では、照射した赤外線は多少吸収され一部は透過して、その下にある繊維などの表面で反射し、再び上層の色材を透過し外へ抜け出てカメラに取り込まれ受光されるが、色材から抜け出てくる赤外線の光量は少ないことから灰色に写し出される。具体的には、図

*4 可視－近赤外反射スペクトル測定で使用している Ocean Optics USA 製の解析ソフトは、反射率と透過率の測定で同じ数式を使用している。このことから「反射率」を「透過率」と読み替えることができる。

9に示したAの「朱」、そして図11に示したBの「臙脂」やCの「藍」では、近赤外線領域における反射率が60 % 以上であることから、これらの色材は赤外線写真で白化し白く写る。逆に、図9に示したCの「緑青」、図10に示したAの「ペロ藍」とBの「群青」、そして図11に示したAの「墨」では、近赤外線領域の反射率が20 % 以下であることから、これらの色材は赤外線写真で黒化して黒く写る。また、図9に示したBの酸化鉄系顔料(ベンガラ・黄土)、そして図10に示したCの顔料「スマルト」では、いずれも近赤外線領域の反射率が40 % 前後であることから、これらの色材は赤外線写真で灰化し灰色に写る。この関係から、赤外線写真と可視-近赤外 Rfスペクトルを対比することで分析結果の正しさを確認することができる。

《可視-近赤外 Rf スペクトルによる紅型衣装に使われた「臙脂」の確認》

紅型衣装に使われていた色材の一つに赤の染料「臙脂(ラッカイン酸)」がある。紅型衣装の菖蒲の文様にある赤い花卉から得られた可視-近赤外 Rfスペクトルを図14に示した。このスペクトルには、可視光線領域の545 nm 近辺に僅かな反射を示す特徴的なピークがあり、その長波長側600 nm から近赤外線領域の光を反射している。そして、この545 nm 近辺に僅かな反射ピークをもつ特徴的なスペクトル形状は、図11のBに示した「臙脂」の特徴的なピーク形状と一致する。しかし、ここで得られたスペクトルのボトムとトップの差異(Δ)は、図11のB「臙脂」のそれと比べて小さい。すなわち、臙脂の色素(ラッカイン酸)を主成分とする標準試料^{*5}と比べて彩度(鮮やかさ)が低いことになる。この原因は、後述するXRFスペクトル測定で判った。この可視-近赤外 Rfスペクトルを測定した同じ菖蒲の赤い花卉から鉛(Pb)が検出され、ここには赤い「臙脂」と共に白色の「鉛白($2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$)」が使用されていた。この「鉛白」が混ざられたことによって「臙脂」の明度が高く(白っぽく)なり、同時に彩度(鮮やかさ)も下がって図14に示したように可視-近赤外 Rfスペクトルのボトムとトップの差が小さくなっていった。いずれにしても、測定された可視-近赤外 Rfスペクトルに現れた545 nm 近辺の特徴的な僅かなピークから、それが「臙脂」であると判定でき、後段の3DFスペクトルでは「臙脂」の蛍光指紋が得られたことから、この菖蒲の赤い花卉には、「鉛白」に「臙脂」を混色した赤の色材が「色差し」されていると確認された。

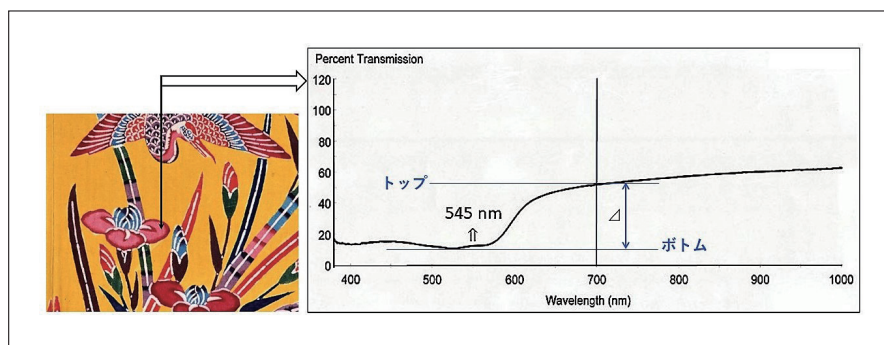


図14 紅型衣装の「赤」から得られた可視-近赤外Rfスペクトル

4. 蛍光X線(XRF)スペクトル測定

4-1. 装置¹⁰⁾

XRFスペクトル測定で使用しているオンサイト(現場)分析に対応した装置の構成を図15に示した。本装置では、X線発生器としてX線管(管球)を使用していない。X線を放出する放射線同位元素(Radioactive Isotope: RI)を線源として使用している。具体的には、X線の発生源(線源)としてAET Technology製の放射性同位元素アメリシウム241(セラミックスで密封した粒状の ^{241}Am をリング状に配置して内包させた密封環状線源 1.85 MBq)Aを使用し、この線源を測定点と定めた箇所に約5 mmの距離まで近づけ、 ^{241}Am が放出するX線(エネルギー: 13.95 keV・17.74 keV・59.54 keV)を試料に照射する。 ^{241}Am から放出されるX線は円周状に照射され、中心点から半径約6 mmの円形部分(12 mm φ)に存在する種々の元素から発生する蛍光X線を測定することになる。ここで発生した蛍光X線のエネルギーは、Amptek製の検出器(半導体検出器 Si-PIN XR-100CR / Beウィンドウ 0.3 mil=7.62 μm / 分解能 180-205 eV)Cで計測され、さらに同社製のプリアンプ(PX2T/CR型)Dで増幅、次いで同社製の小型マルチチャンネル波高分析器(PMCA-8000A)Eで分別して、パーソナルコンピュータFにインストールされた解析ソフトでXRFスペクトルとする。本装置は、エネルギー分散型の装置であるため多元素同時分析ができる。なお、図15のBは、線源Aの上面と周囲、そして内腔部を包み込んだ遮蔽材(鉛)であり、線源Aから放出されるX線が検出器Cの窓から取り込まれないようにしてある。また、この遮蔽材Bを挟んで線源Aの上面と検出器Cの先端は密着させている。

^{*5} 図11のB「臙脂」に示した可視-近赤外 Rfスペクトルは、「ウエマツ画材店(東京都渋谷区)」代表 上田邦介氏から提供された江戸期の「臙脂綿」を標準試料としている。

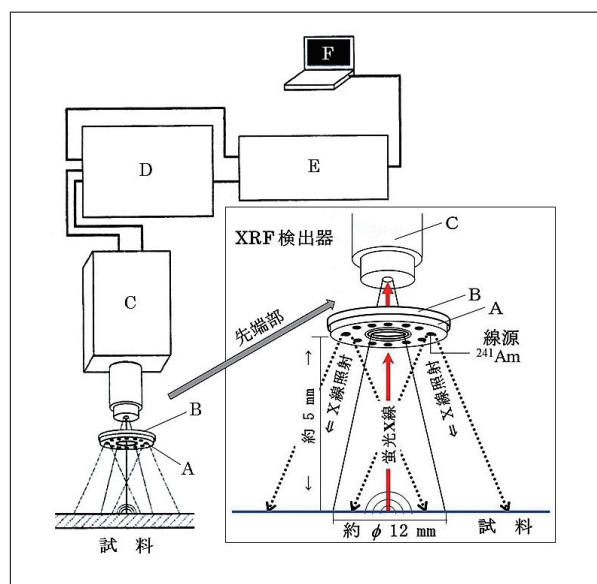


図15 蛍光X線装置の構成



図17 国宝「緑釉四方燭台」の蛍光X線測定

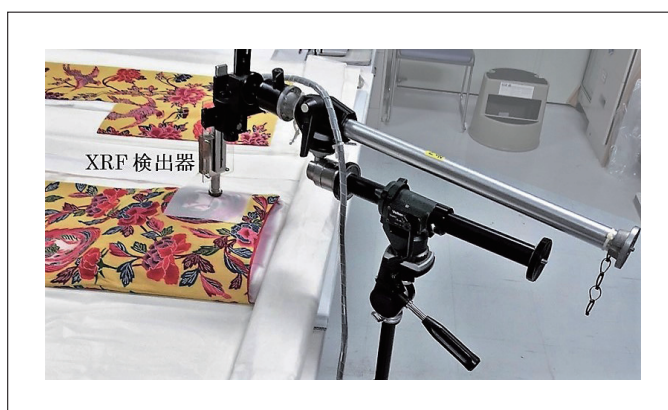


図16 紅型衣装のXRFスペクトル測定

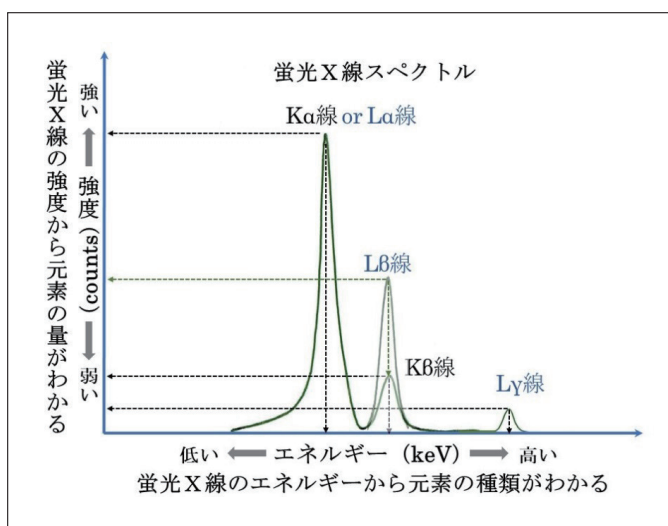


図18 蛍光X線スペクトルの模式図

本装置を使用して紅型衣装からXRFスペクトルを測定するときは、図16に示したように、線源Aを取り付けた検出器Cをカメラの固定治具として使用されるアームに固定し、検出器Cの先端に取り付けている線源Aを紅型衣装の上に配置して、測定点と定めた箇所に約5 mmの距離まで近づけ静置し（非接触）、先端部の ^{241}Am が放出するX線を照射し、紅型衣装に定めた測定点から発生する蛍光X線のエネルギーを検出器Cで計測する。また、陶器のような場合は、図17に示したように、検出器Cの先端に取り付けた線源Aを陶器の平面部に約5 mmの距離まで近づけて静置し、先端部Aの ^{241}Am が放出するX線を照射、そこから発生する蛍光X線のエネルギーを検出器で計測する。X線の照射時間が経過するにしたがって、図18に示した「蛍光X線スペクトルの模式図」と同様のスペクトルが形成されていく。スペクトルが形成されていく速度は、測定試料に存在する元素量が多ければ多いほど早く^{*6}、短時間の内に明確なスペクトルが得られる。通常の計測時間（有効計数時間 Live Time : LT）は、測定試料に存在する元素量によって異なるが、元素量が多ければ180～600秒間（3～10分間）程度、元素量が少なければ1200～1800秒間（20～30分間）程度かかる。また、測定点に存在する元素量が少ないとき、明確なXRFスペクトルを形成させるために3600s（1時間）を越えることもある。これは、微弱な線源（ ^{241}Am / 1.85 MBq）を使用するがゆえに測定時間が長くなる。しかし、この線源は、現行の「放射性同位元素等の規制に関する法律」が2005年に制定される以前の1999年にAET Technology USAが認証し日本アイソトープ協会を通して購入したもので、当時の旧法令に定められた規制値（3.7 MBq）を越えていないことから、使用管理を正しくすれば現状において所管監督署の許可や届出を必要とせず使用できる。また、密封線源であることと強度が3.7 MBq以下であることから、外部放射線に係る線量の規定（3ヶ月間に1.3 mSv）を越えることがないのでオンサイト（現場）での非破壊分析においてX線管理区域を設ける必要が無い。また、この線源の製造時（1998年）における強度は1.85 MBqであったが、 ^{241}Am の半減期が432年で

*6 X線発生器にX線管を使用する場合は、測定試料に存在する元素量によるが、X線管の管電圧（kV）を上げて発生させるX線のエネルギーを強め、またX線管の管電流（μA）を上げて発生するX線の量（数）を高めれば、計測時間を短くすることができる。

あることから、25年経過した2022年現在であっても5.8%減少した1.74 MBq程の強度をもっており、蛍光X線分析用の線源として十分に使用できる。ただし、この線源を新たに購入して使用するには、現行法に基づく許可が使用となる。

4-2. XRF スペクトルから得られる情報

図18に示した模式図のように横軸をエネルギー (keV) とし、縦軸を強度 (counts) とする XRF スペクトルは、試料を構成している元素から発生した蛍光 X 線のエネルギーを示し、また発生した蛍光 X 線の強度を示している。発生した蛍光 X 線のエネルギーは XRF スペクトルのピークの位置が示す横軸のスケール (keV) から、その強度は XRF スペクトルのピークの高さが示す縦軸のスケール (counts) から求めることができる。

《蛍光 X 線スペクトルはダブルレットあるいはトリプレットとなる》

線源 (^{241}Am) から照射される X 線 (エネルギー: 13.95 keV・17.74 keV・59.54 keV) によって、カルシウム (Ca)、チタン (Ti)、クロム (Cr)、マンガン (Mn)、鉄 (Fe)、コバルト (Co)、ニッケル (Ni)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、ヒ素 (As) などの第4周期の元素、そして銀 (Ag)、カドミウム (Cd)、錫 (Sn) などの第5周期の元素からは、それぞれ $K\alpha$ 線と $K\beta$ 線が蛍光 X 線として発生し、またバリウム (Ba)、タングステン (W)、白金 (Pt)、金 (Au)、水銀 (Hg)、鉛 (Pb) などの第6周期の元素からは、それぞれ $L\alpha$ 線と $L\beta$ 線と $L\gamma$ 線が発生する。すなわち、単一の元素から発生する蛍光 X 線には、図18に示した模式図のように $K\alpha$ 線と $K\beta$ 線の2つのスペクトルがダブルレット (対 doublet) となって、もしくは $L\alpha$ 線と $L\beta$ 線と $L\gamma$ 線の3つのスペクトルがトリプレット (三つ組み triplet) となって現れる。それぞれの元素から発生するこれらの蛍光 X 線のエネルギーは元素に固有であり、X 線分析の専門書には原子番号順に各元素から発生する固有の $K\alpha$ 線と $K\beta$ 線、あるいは $L\alpha$ 線と $L\beta$ 線と $L\gamma$ 線のエネルギーがそれぞれ詳しく示されている¹⁾。これを使用して、測定された XRF スペクトルの横軸のスケールから読み取ったエネルギーの値と同じエネルギーを蛍光 X 線として発生する元素が測定した試料を構成している元素となる。ここでは、表2に代表的な「顔料・金属の成分元素から発生する各種蛍光 X 線のエネルギー」を示した。測定された蛍光 X 線のエネルギー (XRF スペクトルの横軸の位置から読み取ったエネルギー) と同じエネルギーを示す元素を検索すれば、それを成分元素とする顔料や金属が特定できる。

また、一定強度の X 線を試料に照射したときに発生する蛍光 X 線の強度は、試料に存在する元素の量 (原子数) に比例する。このことから、元素濃度が既知の標準試料を使用して、濃度が異なる各標準試料からそれぞれ蛍光 X 線の強度を測定し、元素濃度に対する蛍光 X 線の強度をグラフにした検量線を作成すれば、その検量線を使用して元素濃度が未知の試料から測定される蛍光 X 線の強度をもって、未知試料に存在する元素の濃度 (量) を知ることができる。

表2 顔料・金属の成分元素から発生する各種蛍光X線のエネルギー

色相	名称	成分元素 (化学式)	顔料や金属から発生する蛍光X線のエネルギー		
			α 線	β 線	γ 線
白	胡粉	CaCO_3	Ca $K\alpha$ 3.691 keV	Ca $K\beta$ 4.013 keV	—
	鉛白	$2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb(OH)}_2$	Pb $L\alpha$ 10.550 keV	Pb $L\beta$ 12.612 keV	Pb $L\gamma$ 14.764 keV
赤	朱	HgS	Hg $L\alpha$ 9.987 keV	Hg $L\beta$ 11.821 keV	Hg $L\gamma$ 13.830 keV
	鉛丹	Pb_3O_4	Pb $L\alpha$ 10.550 keV	Pb $L\beta$ 12.612 keV	Pb $L\gamma$ 14.764 keV
	丹	Fe_2O_3	Fe $K\alpha$ 6.400 keV	Fe $K\beta$ 7.058 keV	—
黄	石黄	As_2S_3	As $K\alpha$ 10.532 keV	As $K\beta$ 11.726 keV	—
	黄土	$\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Fe $K\alpha$ 6.400 keV	Fe $K\beta$ 7.058 keV	—
	緑青	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu(OH)}_2$	Cu $K\alpha$ 8.041 keV	Cu $K\beta$ 8.905 keV	—
緑	花緑青	$\text{Cu(C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3\text{Cu(AsO}_2)_2$	Cu $K\alpha$ 8.041 keV	Cu $K\beta$ 8.905 keV	—
			As $K\alpha$ 10.532 keV	As $K\beta$ 11.726 keV	—
	ベロ藍	$\text{KFe[Fe(CN)}_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Fe $K\alpha$ 6.400 keV	Fe $K\beta$ 7.058 keV	—
青	群青	$\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$	Cu $K\alpha$ 8.041 keV	Cu $K\beta$ 8.905 keV	—
	スマルト	$[\text{Co,Ni}]_{\text{As}_{3-2}}\text{Fe+SiO}_2\text{,K}_2\text{O,CaO}$	Fe $K\alpha$ 6.400 keV	Fe $K\beta$ 7.058 keV	—
			Co $K\alpha$ 6.925 keV	Co $K\beta$ 7.649 keV	—
			Ni $K\alpha$ 7.472 keV	Ni $K\beta$ 8.265 keV	—
			As $K\alpha$ 10.532 keV	As $K\beta$ 11.726 keV	—
黒	墨	C	C $K\alpha$ 0.277 keV	※ 蛍光 X 線は検出できない。	
金	金 (箔・泥)	Au	Au $L\alpha$ 9.712 keV	Au $L\beta$ 11.440 keV	Au $L\gamma$ 13.382 keV
	真鍮 (箔・粉)	Cu : Zn = 70~90 : 30~10 wt%	Cu $K\alpha$ 8.041 keV	Cu $K\beta$ 8.905 keV	—
			Zn $K\alpha$ 8.631 keV	Zn $K\beta$ 9.572 keV	—
銀白	銀 (箔・泥)	Ag	Ag $K\alpha$ 22.105 keV	Ag $K\beta$ 24.942 keV	—
	錫	Sn	Sn $K\alpha$ 25.295 keV	Sn $K\beta$ 28.486 keV	—

備考) $K\alpha$ と $K\beta$ の強度比: ab 「10:1」、 $L\alpha$ と $L\beta$ の強度比: ab 「10:6~10:5」、 $L\beta$ と $L\gamma$ の強度比: ab 「10:1」

《K α 線とK β 線の強度比・L α 線とL β 線とL γ 線の強度比》

ダブルレットとなって現れるK α 線とK β 線の強度比は「K α : K β = 10 : 1程度」、言い換えればK β 線の強度はK α 線の強度の1桁程度となり、トリプレットとなって現れるL α 線とL β 線の強度比は、X線を発生させるX線管の管電圧によって変化し「L α : L β = 10 : 10 ~ 10 : 5」と変動する¹²⁾。しかし、X線管を使用せず²⁴¹Am(1.85 MBq)を線源とする本装置では、K α 線とK β 線の強度比はX線管を使用する装置の場合と同様に「K α : K β = 10 : 1程度」となるが、L α 線とL β 線の強度比は「L α : L β = 10 : 6 ~ 10 : 5程度」となる。また、L α 線とL β 線が確認できれば、強度は弱いL γ 線も確認でき、そのときのL β 線とL γ 線の強度比は「L β 線 : L γ 線 = 10 : 1程度」となる。例えば、本装置によって測定される緑色顔料「花緑青(エメラルドグリーン Cu(C₂H₃O₂)₂・3Cu(AsO₂)₂)」のXRFスペクトルを図19aに示し、白色顔料「鉛白 2PbCO₃・Pb(OH)₂」のXRFスペクトルを図19bに示した。本装置は、半導体検出器を用いるエネルギー分散型の蛍光X線分析装置であることから、多元素から発生した蛍光X線を同時に検出する。花緑青は、銅(Cu)とヒ素(As)を成分元素とすることから、両元素から蛍光X線が発生しそれぞれのエネルギーが検出される。図19aに示したように、Cuからは8.04 keVのCu-K α 線に相当するスペクトルAと8.92 keVのCu-K β 線に相当するスペクトルBが現れ、Asからは10.54 keVのAs-K α 線に相当するスペクトルCと11.75 keVのAs-K β 線に相当するスペクトルDが現れる。この両元素から発生するK α 線とK β 線の強度比は、いずれも「K α : K β = 10 : 1程度」となる。一方、鉛白は鉛(Pb)を成分元素とすることから、図19bに示したように、PbのPb-L α 線に相当する10.55 keVのスペクトルAとPb-L β 線に相当する12.64 keVのスペクトルB、そしてPb-L γ 線に相当する14.76 keVのスペクトルCが現れ、L α 線とL β 線の強度比は「L α : L β = 10 : 6 ~ 10 : 5程度」となる。また、L γ 線の強度はL β 線の強度に対して「L β 線 : L γ 線 = 10 : 1程度」となる。このように、ダブルレットとなるK α 線とK β 線の強度比とトリプレットとなるL α 線とL β 線の強度比の違いから、測定されたスペクトルがK α 線とK β 線に相当するピークか、あるいはL α 線とL β 線に相当するかピークか判別できる^{*7}。

なお、XRFスペクトルでは、K α 線よりもK β 線のエネルギーが高く(スペクトルの横軸の位置ではK α 線の右側にK β 線のスペクトルが現れ)、L α 線よりもL β 線のエネルギーが高く(L α 線の右側にL β 線のスペクトルが現れ)、またL β 線よりもL γ 線のエネルギーが高い(L β 線の右側にL γ 線のスペクトルが現れる)。このことも踏まえて、XRFスペクトルに現れたスペクトルが「どの元素に帰属するK α 線とK β 線か、あるいはL α 線とL β 線か？」読み解いていくことになる。

《XRF スペクトルの重なり》

本装置は分解能が180 ~ 205 eVの半導体検出器を用いたエネルギー分散型の蛍光X線分析装置であり、多元素から発生した蛍光X線のエネルギーを同時に検出するが、異なる元素から発生したエネルギーが近接して205 eV = 0.205 keV以上の差がないと重なることになる。例えば、緑色顔料の「花緑青」は、前記したように銅(Cu)とヒ素(As)を主成分元素とし、両元素から同時に発生した蛍光X線がXRFスペクトルに現れる。この「花緑青」だけが使用されていれば、図19aに示したように、CuとAsのそれぞれから発生したK α 線とK β 線のエネルギーはいずれも近接しないので重なることなくそれぞれのスペクトルが確認できる。しかし、彩色表現では明度を高く明るい色調とするために白色顔料の「鉛白」を加えることがある。濃い緑の「花緑青」に白い「鉛白」が加えられて明るい緑色とされた場合、図19cに示したように、「花緑青」から発生した蛍光X線のエネルギー(図19a)と「鉛白」から発生した蛍光X線のエネルギー(図19b)が同時に検出され、「花緑青」に由来して発生したAsのK α 線と「鉛白」に由来して発生したPbのL α 線は重なることになる。このことは、「花緑青」と「鉛白」が混在している場合に限らず、測定試料にAsとPbの両元素が共存すれば、AsのK α 線(10.532 keV)とPbのL α 線(10.550 keV)は重なることを示している。

また、黄色顔料の「石黄(As₂S₃)」に赤色顔料の「朱(HgS)」を加えて橙色とすることがある。この両者が混在すると、「石黄」の成分元素であるヒ素(As)のK α 線(10.532 keV)とK β 線(11.726 keV)が発生し、同時に「朱」の成分元素である水銀(Hg)のL α 線(9.987 keV)とL β 線(11.821 keV)も発生する。この場合は、AsのK β 線(11.726 keV)とHgのL β 線(11.821 keV)が重なることになる。これは、「石黄」による黄色と「朱」による赤が隣接している場合も同じようになる。例えば、図20に示した紅型衣装の文様の場合、この黄色の差し色から得られたXRFスペクトルに9.98 keVのエネルギーを示すスペクトルAと10.54 keVのエネルギーを示すスペクトルB、そして11.73 keVのエネルギーを示すスペクトルCが現れている。まず、BとCのピーク強度はB : C = 10 : 1程度であることから、強度が強い方のピークBはK α 線で、強度が弱い方のピークCは、ピークBとダブルレットを組むK β 線と考えられる。そして、表2を使用し「10.54 keVのエネルギーに相当するK α 線と11.73 keVのエネルギーに相当するK β 線が発生する顔料は何か？」を検索する。測定した箇所の主たる色相は黄色であることから、ピークBは「石黄」の成分元素であるAsのK α 線(10.532 keV)に相当し、またピークCは、このAsのK β 線(11.726 keV)に相当する。このことから、この黄色の顔料は「石黄」であると同定できる。それでは、9.98 keV

^{*7} 蛍光X線分析装置に付帯してPCにインストールされた元素検索ソフトによって、自動的にXRFスペクトルのピーク検出を行い、そのエネルギーから元素を解析することもできるが、その結果の正しさを確認する上でも、また文献などで提示されるXRFスペクトルの解析結果を理解する上でも、K α 線とK β 線の強度比とL α 線とL β 線の強度比の違いを知っておくことは必要になる。

のエネルギーを示すスペクトルAは「何から発生した蛍光X線か?」、再度表2を使用して「このエネルギーに相当する蛍光X線が発生する元素は何か?」を探れば、それはHgのL α 線(9.987 keV)に相当し、これとダブレットを組むHgのL β 線(11.821 keV)が、上記のAsから発生したK β 線(11.726 keV)のスペクトルCと重なっていることが判る。このように、スペクトルの重なりを理解しておかないと、スペクトルAは「何に由来するピークか?」紐解くことができないことになる。

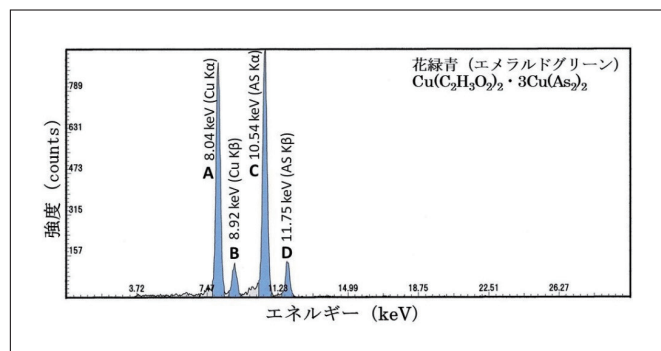


図19a 「花緑青(エメラルドグリーン)」から得られるXRFスペクトル

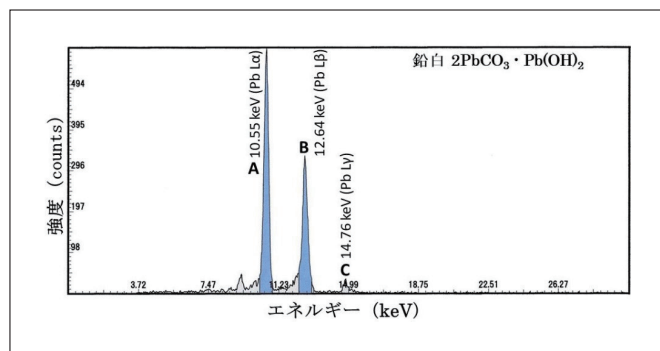


図19b 「鉛白」から得られるXRFスペクトル

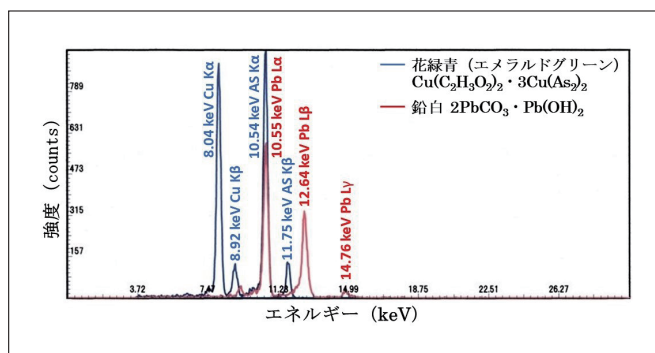


図19c 「花緑青」と「鉛白」から発生する蛍光X線の重なり

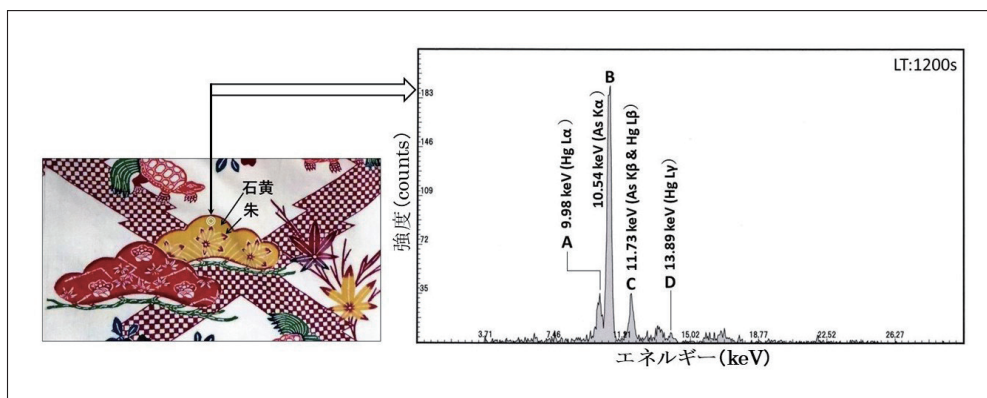


図20 赤色顔料「朱」に隣接した黄色顔料「石黄(左)」のXRFスペクトル(右)

《顔料「スマルト」から得られるXRFスペクトルの解析》¹⁰⁾

顔料が誕生した歴史的背景を知ることによって多元素同時分析が功を奏することもある。例えば、古典的な青色顔料の「スマルト」と同定することができたXRFスペクトルを図21に示した。このXRFスペクトルは、江戸期の天和2年(1682年)に福岡県朝倉神社に奉納された絵馬「羅生門図(縦134.4 cm × 横102.3 cm)」に描かれた武将(渡辺綱)の兜の鉢に塗られている青い箇所から測定された。

「スマルト」は、最古のコバルト系人造顔料であり、溶融したケイ酸ガラス($\text{SiO}_2, \text{K}_2\text{O}, \text{CaO}$)にコバルト鉱($[\text{Co}, \text{Ni}] \text{As}_{3.2}, \text{Fe}$)を投じて製する青ガラスを粉砕した顔料である^{13,14)}。この鉱石に含まれるコバルト(Co)が青の発色源で鉄(Fe)、ニッケル(Ni)、ヒ素(As)が随伴することになる。このことを知ることによって、図21のXRFスペクトルには、ケイ酸ガラスに由来するCaとコバルト鉱に由来するFe、Co、Ni、Asが同時に現れていると解析できる。現在販売されている絵具に「スマルト」と称するものがあるが、Co元素のみを青の発色源として製したもので古典的な「スマルト」とは異なる。なお、この図21に示したXRFスペクトルの中に「scatter」と付記したエネルギー領域は、本装置で使用している線源(^{241}Am)から放出されるX線(13.95 keV・17.74 keV)が散乱して検出される散乱線であり測定点に存在する元素由来のピークではない。

なお、XRFスペクトル測定による分析は、顔料や金属などの無機物の分析に適しているが、染料などの有機物は分析できない。これは、表2に示した「墨」の成分である炭素(C)から発生する蛍光X線のエネルギーが0.277 keVと極端に低く、現在のいかなる蛍光X線分析装置であっても検出できない。したがって、炭素(C)結合を主体に構成される染料などの有機物も分析できない。

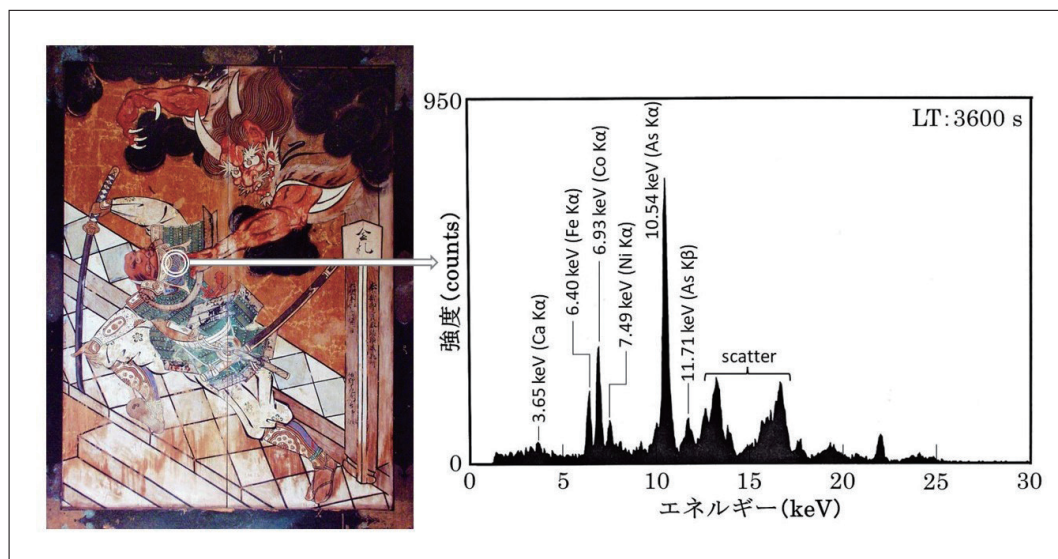


図21 江戸期(天和2年/1682年)に奉納された絵馬「羅生門図(左)」の兜の鉢に塗られた青色顔料から得られたXRFスペクトル(右)

《XRF スペクトルと可視・近赤外 Rf スペクトルによって解析された「緑」》¹⁵⁾

絵画的文様を漆器に施す技法として「堆錦」がある。これは、漆に顔料を均等に練り込んだ「堆錦餅」を薄く延ばして文様の形に切り抜き張り付ける技法で、図22に示した国宝「黒漆宝尽堆錦軸盆」もその一つとなる。この図に「黄色」の堆錦部分から得られたXRFスペクトル(左上)と「緑」の堆錦部分から得られたXRFスペクトル(右上)、そして同じ「緑」の堆錦部分から得られた可視・近赤外 Rf スペクトル(右下)を示した。まず、「黄色」の堆錦部分から得られたXRFスペクトル(左上)では、スペクトルAとBが検出されており、最も強度が強いピークAのエネルギーは10.54 keVを示し、これに対し1桁程度(10:1程度)の強度を示しているピークBのエネルギーは11.77 keVを示している。この強度比は、ピークAがK α 線でピークBがK β 線であることを示し、表2から検索すれば、ピークAとBはヒ素(As)から発生したK α 線(10.532 keV)とK β 線(11.726 keV)に相当する。したがって、ここには黄色の「石黄(As₂S₃)」が使われたことが判る。すなわち、この黄色の絵画的文様には、漆に「石黄」を均等に練り込んだ堆錦餅が使われている。次に、緑の堆錦部分から得られたXRFスペクトル(右上)においては、最も強度が強いピークBと、これに対して1桁程度(10:1程度)の強度を示しているピークCは、前者がK α 線を、後者がK β 線を示しており、ピークBとピークCが示しているエネルギーは、表2から黄色い顔料「石黄」のK α 線とK β 線に相当する。また、このXRFスペクトルには6.39 keVを示すピークAも検出されているが、これは地塗りに使われた黒漆、すなわち鉄粉あるいは鉄の塊を漆液に入れて製した黒漆¹⁶⁾に由来する鉄(Fe)のK α 線(6.400 keV)であって、この黄色の堆錦部分に由来するFeのK α 線ではない。このことは、地色の黒の部分から得られたXRFスペクトルにFeのK α 線とK β 線の両スペクトルが強く現れていたことから理解できる。それでは、「緑」とするために黄色の「石黄」と共に使われた「青の色材」は何かを探らなければならない。緑漆には「緑青」が使われた例があるとされている¹⁶⁾。しかし、ここでは「緑青(CuCO₃・Cu(OH)₂)」に由来する銅(Cu)のK α 線(8.041 keV)も、そのK β 線(8.905 keV)も検出されていない。また、「古い時代の史料を見ると藍染に使用する藍を使用しているとある」¹⁶⁾。しかし、「青代(藍)は当時あったが石黄と混ぜて使ったかは不明である」¹⁷⁾とされてきた。そこで、分析方法を変えて、同じ緑の堆錦部分から可視・近赤外 Rf スペクトルを測定した。それが、図22の右下に示した可視・近赤外 Rf スペクトルである。この可視・近赤外 Rf スペクトルには、測定箇所の色相が「緑」であることから、それが反映して青の色覚を生じさせる400～500 nmの領域にピークは現れていない。しかし、前記した図11のCに示した「藍」のスペクトル形状と同様に近赤外線領域の700 nmからスペクトルが立ち上がり近赤外線を反射している。藍染の「藍(インジゴ)」は、藍甕の中では水溶性のロイコ塩(緑色)を呈し、これが空気中で酸化されて青く結晶化し不溶性となるため顔料に用いられる¹⁸⁾。これらのことから、この緑の堆錦は、黄色の「石黄」と青の「藍」を練り込んで混色した「緑」と判定した。

なお、堆錦ではないが、(一財)美ら島財団が所有する「緑漆牡丹唐草石畳沈金膳」の四隅側面に塗られた「緑」から図22と同様のXRFスペクトルと可視・近赤外 Rf スペクトルが得られており、この漆器にも「石黄」に「藍」を加えた「緑漆」が塗られていると判定している¹⁹⁾。

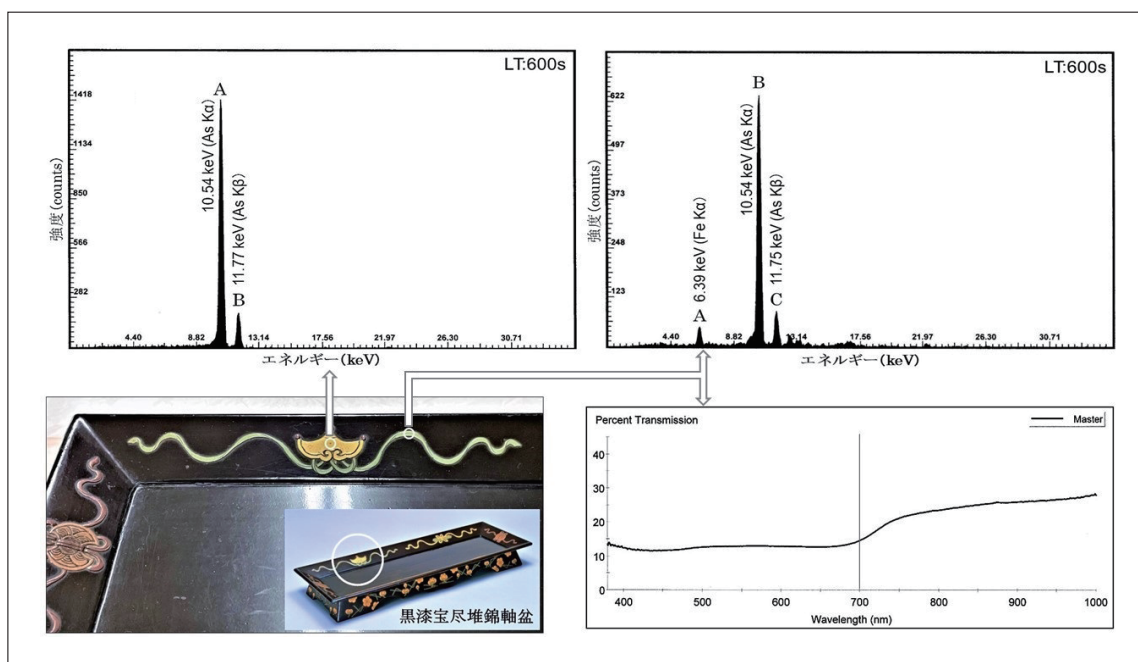


図22 国宝「黒漆宝尽堆錦軸盆」の「黄」から得られたXRFスペクトル(左上)および「緑」から得られたXRFスペクトル(右上)と可視-近赤外Rfスペクトル(右下)

《陶器（釉薬）の蛍光 X 線分析》²⁰⁾

4-1. の図17に示した国宝「緑釉四方燭台」は、この名からも緑釉を使用した陶器であることがわかる。緑釉は、青織部釉とも言われ「透明になる土灰釉や石灰釉に酸化銅(Cu_2O)を加えて焼成することによって得られ、場合によっては、着色剤として胆礬(硫酸銅 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)や真鍮粉(銅 Cu と亜鉛 Zn の合金)、銅へげ(銅 Cu の削りくず)などの不純物が混入した銅分(Cu)を用いることもある」とされている²¹⁾。この陶器「緑釉四方燭台」の肌から得られた XRF スペクトルを図23に示した。この XRF スペクトルには A : 3.69 keV, B : 6.41 keV, C : 8.00 keV, D : 8.67 keV, E : 8.88 keV, そして F : 9.54 keV のエネルギーを示すスペクトルがそれぞれ現れている。これらのスペクトルの中で最も強度が強いピーク C (8.00 keV) が緑釉の焼成発色成分となる銅(Cu)の $\text{K}\alpha$ 線(8.041 keV)に相当し、その $\text{K}\beta$ 線(8.905 keV)がスペクトル E (8.88 keV) に相当することが判る。そして、次に蛍光 X 線の強度が強いスペクトルは D であり、そのエネルギーは 8.67 keV を示している。また、このスペクトル強度に対して 1 桁程度(10 : 1 程度)の強度を持つスペクトルは F であり、そのエネルギーは 9.54 keV を示している。このことから、スペクトル D は亜鉛(Zn)の $\text{K}\alpha$ 線(8.631 keV)に、またスペクトル F は、その $\text{K}\beta$ 線(9.572 keV)に相当する。すなわち、この緑に焼成発色している部分には、銅と亜鉛が共存していることとなり、その釉は真鍮粉であることになる。なお、この XRF スペクトルに現れているスペクトル A (3.69 keV) や B (6.41 keV) は、この素地に用いられた粘土(陶石)や石灰釉(炭酸カルシウム CaCO_3)に由来する鉄(Fe)の $\text{K}\alpha$ 線(6.400 keV)とカルシウム(Ca)の $\text{K}\alpha$ 線(3.691 keV)に相当するスペクトルとなる。

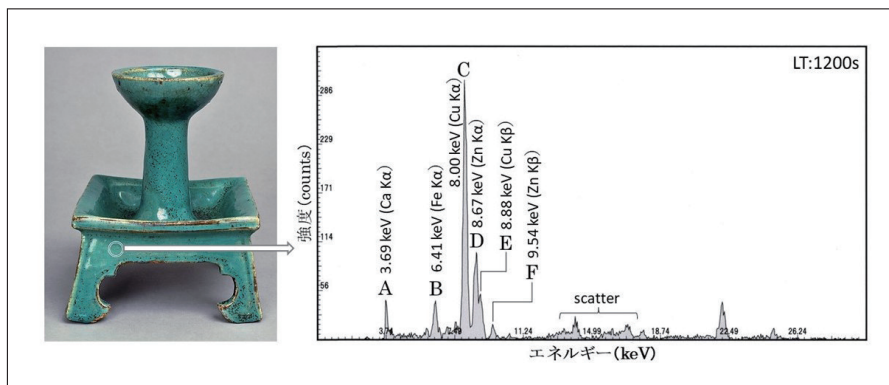


図23 国宝「緑釉四方燭台」に使用された緑釉のXRFスペクトル

5. 三次元蛍光(3DF)スペクトル測定

5-1. 装置

現在行っている3DFスペクトル測定は、オンサイト(現場)で光ファイバーを取り付けた日立 F-2500 形分光蛍光光度計(光度計本体: 35 kg)を使用し、研究室では同様の光ファイバーを取り付けた日立 F-7000 形分光蛍光光度計(光度計本体: 41 kg)を所定の場所に据え付けて使用している。文化財自体を移動することが不可能な場合もあり、また収蔵庫などの現場調査が必要となる場合もある。このような場合は、専用の金属製収納ケースに F-2500 形分光蛍光光度計と光ファイバーを納め自家用車で自ら、あるいは物流会社に精密機器として移送依頼し現場に持ち込んでいる。当然、現場での装置関数の測定(スペクトル補正)および蛍光側長波長域の装置関数測定を行うためローダミンB等の試薬や副標準光源も持参している。F-2500形およびF-7000形で使用する光ファイバーの略図を図24に示した。この略図は、最初に使用した光ファイバーをイメージして作成したものでファイバーの形状を二重線で書き表し、励起側のファイバー(線芯数: 48芯)を一本に束ね、その周囲を取り巻くように蛍光側のファイバー(線芯数: 32芯)を配置したダブルバンドル形としている。しかし、現在の光ファイバーは、励起側のファイバー(線芯数: 48芯)と蛍光側のファイバー(線芯数: 48芯)を分散させて束ねたランダム型としている。両光ファイバーについて、同じ測定条件で3DFスペクトル(図26中央参照)を測定し、両者の蛍光強度を比較すると、ランダム型ファイバーで測定したときの強度は、3DFスペクトルに散乱線として現れる2次光をカットするフィルター(L39)を蛍光側にセットした場合であっても、ダブルバンドル形のそれよりもランダム形の方が約2.5倍強く計測でき、試料から発生した蛍光をより多く集光できる²²⁾。ただし、光ファイバーの先端と試料との間隔を約5 mmとしたとき、ファイバーから試料に照射されるスポット光の直径は、ダブルバンドル形の場合が約3 mmであるのに対して、ランダム型の場合は約5 mmとなり広がる。このランダム型の光ファイバーを使用したF-2500形の分光蛍光光度計による現場での3DFスペクトル測定は、図25に示したように、まず紙の中央に約30 mm φの穴を開けた保護紙を試料(図25では紅型衣装)の上に被せ、保護紙に開けた穴の中央に測定点と定める箇所を配置する。次に光ファイバーの先端を挿入した遮光ボックス(390 g)を重ねて置き、遮光ボックスの窓を開けて光ファイバーの先端が測定点と定めた位置に配置されているか確認し、光ファイバーの先端と試料面との間隔を約5 mm 空けて固定し測定を開始する。なお、光ファイバーの先端を挿入した遮光ボックスの位置調整を行うとき、光ファイバーに可視光の光(例えば、550 nm)を通しておくとい。

私達が最初に使用開始した装置は日立 F-4010 形分光蛍光光度計であった。共役二重結合が発達した分子構造をもつ植物や動物由来の天然染料²³⁾であれば、固有の励起波長と蛍光波長を有し、三次元蛍光スペクトルによって得られる等高線図(蛍光指紋)から、その染織物に染着している染料が直接同定できると考え、1990年代の初頭から研究を開始した²⁴⁾。その後、装置をF-4500形に切り替え、さらに光ファイバーを導入して研究の対象を染織物から浮世絵版画へと展開し^{25,26)}、同時にオンサイト分析ではF-2500形を採用して日本国内の美術館やボストン美術館(USA)で浮世絵版画の非破壊分析を進めた²⁷⁾。現在は、F-7000形を使用して漆器に使われた漆の非破壊分析へと研究を進めている。1990年代から現在に至るまで使用してきた分光蛍光光度計の能力は、都度向上しており、特に測定時間の大幅な短縮(スキャンスピードの高速化)、光源とするキセノンランプの大幅な寿命延長、そしてデータ解析機能の充実があった。また、オンサイト分析で使用しているF-2500形の後継機としては、小型蛍光光度計のF-2700形(41 kg)が考えられる。

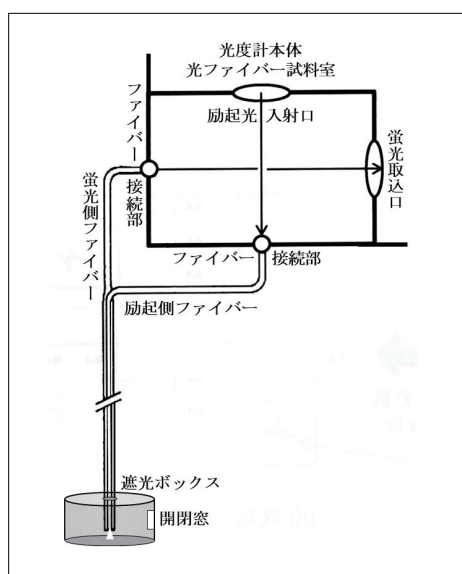


図24 光ファイバーの構成

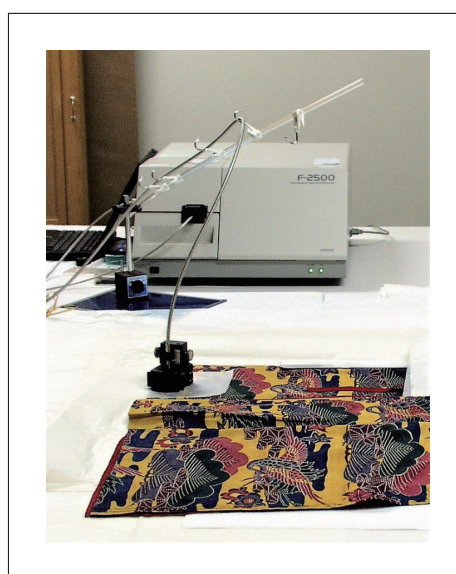


図25 紅型衣装の3DFスペクトル測定

5-2. 3DF スペクトルから得られる情報

染料「紅花(色素：カーサミン)」から得られる3DFスペクトルと等高線図(蛍光指紋)を図26に示した。3DFスペクトル測定では、異なる波長の励起光を順次試料に照射し、その都度試料から発生する蛍光スペクトルを測定していく。照射する励起光の波長領域(通常は250～600 nm)と異なる波長に移動していく間隔(通常は5 nm)、そして異なる励起光毎に発生する蛍光スペクトルの測定領域(通常は300～700 nm)を設定して測定を開始する。照射した励起波長毎に測定される蛍光スペクトルは少しずつ変化していく。照射する励起光の波長を250 nm から開始し、5 nm の間隔で励起波長を移動し(変えて)、600 nm で終了したとすれば、蛍光スペクトルは合計71回測定される(図26の左)。そして、照射した励起波長毎に測定された蛍光スペクトルを励起波長(Ex)と蛍光波長(Em)と蛍光強度の三次元で表示する(図26の中央)。これを「三次元蛍光(3DF)スペクトル」²⁸⁾と呼んでいる。そして、この鳥瞰図のように見える山並みの姿を地形図で土地の高低を平面図上に表すように等高線に書き換える(図26の右)。これが試料から発生した固有の「蛍光指紋」であり、これをもって繊維を染めた染料や浮世絵版画などの色材として使われた染料を識別し同定する。図26の右に示した等高線図は、この図の中央下に示した分子構造をもつ染料「紅花」の色素「カーサミン」から得られた「蛍光指紋」であり、この「蛍光指紋」は染料の分子構造に由来し、染料が異なれば、すなわち染料固有の分子構造が異なれば異なる指紋となる。科学捜査では、ヒトの指紋から人物を特定する。現場に残された指紋(遺留指紋)と警察庁の指紋センターが管理する800万件以上の犯罪者指紋および数10万件以上の犯行現場に残された過去の遺留指紋を自動指紋識別システム(Automated Fingerprint Identification System: FAIS)で照合し、検索された指紋が遺留指紋と一致するか否か鑑識の専門家が最終的に判断する^{29,30)}。文化財に使われた染料を蛍光指紋から判定する場合は、文化財から得られた遺留指紋にあたる蛍光指紋と実験準備した標準試料から得られる蛍光指紋を照合し、一致した蛍光指紋をもつ標準試料の染料が文化財に使われた染料と同一のものとなる。この基準となる標準試料の蛍光指紋は、代表的な天然染料を使用した絹染織物や和紙に摺った天然色素から測定した。図27に単一染の絹染織物や単一の染料を摺った和紙から得られた蛍光指紋を示した。また、日本古代の染色物では2つの染料を重ねて「緋色」や「緑」を染め出している³¹⁾。赤色染料の「紅花」に黄色染料の「黄蘗(ベルベリン)」を重ねて染めた「緋色」の絹染織物を標準試料とし、これから得られた蛍光指紋を図28に、青の染料「藍(インジゴ)」に黄色の染料「黄蘗」を重ねて染めた「緑」の絹染織物を標準試料とし、これから得られた蛍光指紋を図29にそれぞれ示した。なお、図28と29に「拡大」して示している蛍光指紋は、蛍光強度が弱いために隠れている等高線のピークが識別できるように、3DFスペクトルの強度を低くして表示させている。これらの蛍光指紋を比較すれば明らかなように、それぞれの蛍光指紋は染料に固有の形状を示し、それぞれ固有の最大励起波長(λ Ex)と最大蛍光波長(λ Em)を示す等高線ピークが現れている。また、2つの染料を重ねて染めた「緋色」や「緑」の蛍光指紋では、使用した染料に由来する個々の等高線ピークが現れている。なお、これらの蛍光指紋は、共同研究者の染色家 下山裕子氏から提供された絹染織物から得られ、また故 勝原伸也氏(作家名：立原位貫氏)から提供された和紙に染料を摺った浮世絵版画の標準試料からそれぞれ得られたもので、いずれも染料既知の蛍光指紋として識別同定の基準とした。なお、これらの蛍光指紋(等高線のパターン)は、染着している物が絹や麻などの繊維であっても、あるいは和紙であっても変化しない。

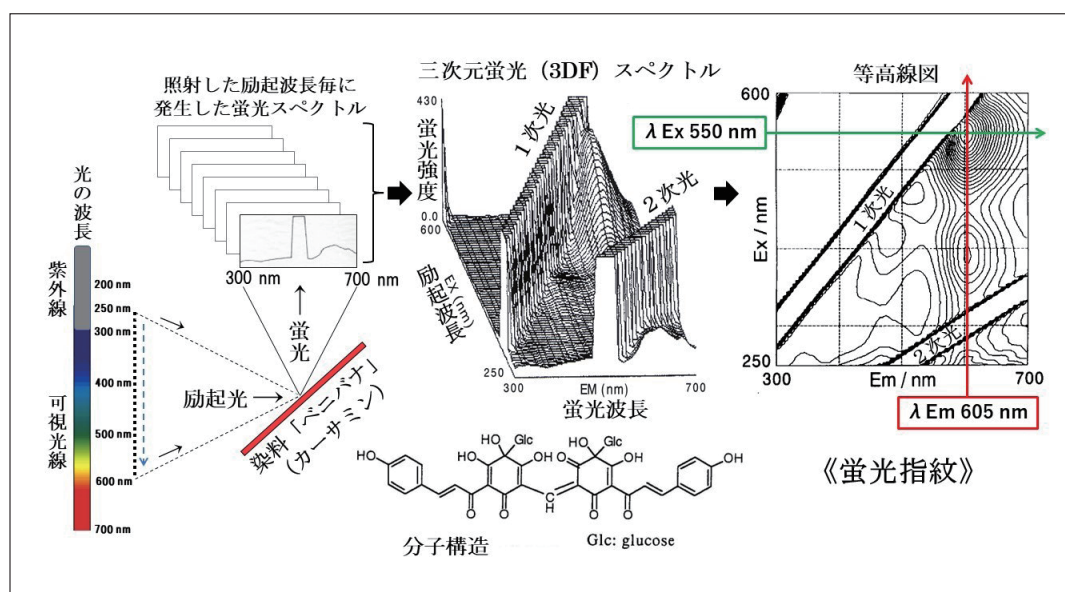


図26 染料「紅花(カーサミン)」の3DFスペクトルと等高線図《蛍光指紋》

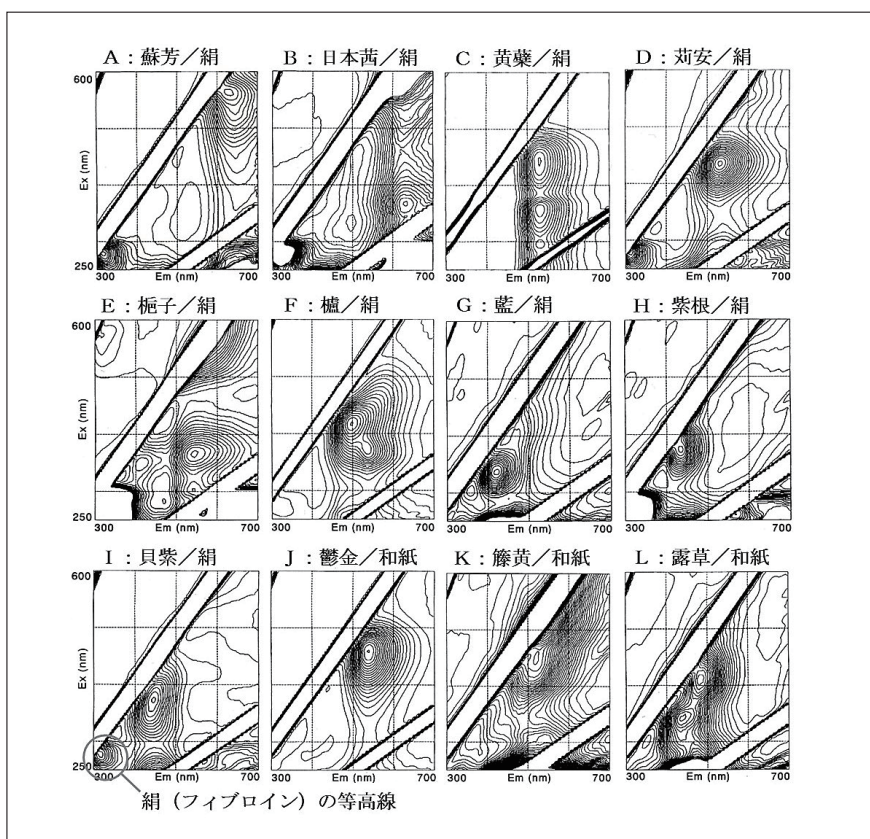


図27 標準試料「単一染の絹染織物」「和紙に摺った単一染料」から得られた蛍光指紋

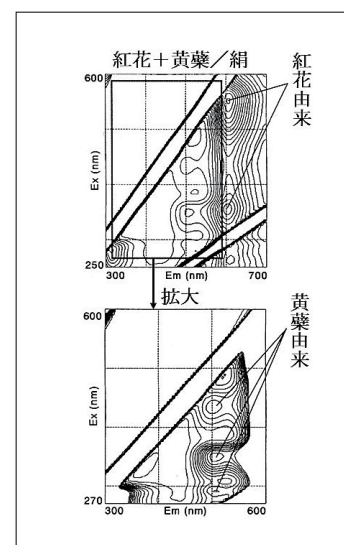


図28 標準試料「重ね染による緋色の絹染色物」から得られる蛍光指紋

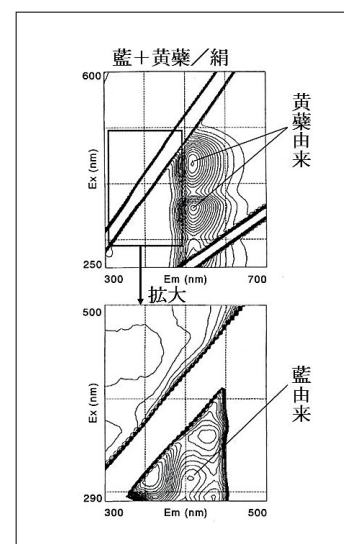


図29 標準試料「重ね染による緑の絹染色物」から得られた蛍光指紋

《古い時代の染織物に使われた色材の同定》

チベットのラサで16～17世紀(日本では室町後期～安土桃山時代)の中国製織物「錦」(図30)が1994年に発見された。この「錦」には、中国皇帝の象徴とされる五本の爪をもった「龍の文様」が金糸で、青の糸と緑の糸で「雲の文様」を、そして緋色の糸で「炎の文様」を織り出しており、当時の(株)龍村美術織物で首席技術員であった白井 進氏によって「白茶地龍雲紋錦」と命名された。大きさは縦290 mm×横280 mmで光度計本体の試料室に納めることはできない。ここでは光ファバーによる細部の測定を行った。

まず、図31(左)に示した「雲の文様」を織り出している青の糸(X)からは、図32に示した蛍光指紋が得られた。この蛍光指紋は、図27のGに示した藍の絹染織物から得られる蛍光指紋と一致した。

次に、「雲の文様」を織り出している緑の糸(Y)からは図33に示した蛍光指紋が得られた。この蛍光指紋は、図29に示した藍に黄蘗を重ねて染めた絹染織物から得られる蛍光指紋と一致し、Y1とY2は染料の黄蘗に由来する等高線ピーク、Y3は染料の藍に由来する等高線ピークであることが判る。

そして次に、「炎の文様」を織り出している緋色の糸(Z)から得られた蛍光指紋を図34に示した。この蛍光指紋と等高線のピークは図28に示した紅花に黄蘗を重ねて染めた絹染織物のそれと一致し、Z1とZ2の2つの等高線ピークは染料の紅花に由来し、Z3とZ4とZ5の3つの等高線ピークは染料の黄蘗に由来する等高線ピークである。

これらのことから、この「錦」に織り込まれている青の色糸は藍の単一染によるもの、緑の糸は藍と黄蘗による重ね染によるもの、そして緋色の糸は紅花と黄蘗による重ね染によるものと同定した³²⁻³⁴⁾。



図30 錦織「白茶地龍雲紋錦(16~17世紀)」と裏側(右)の測定点

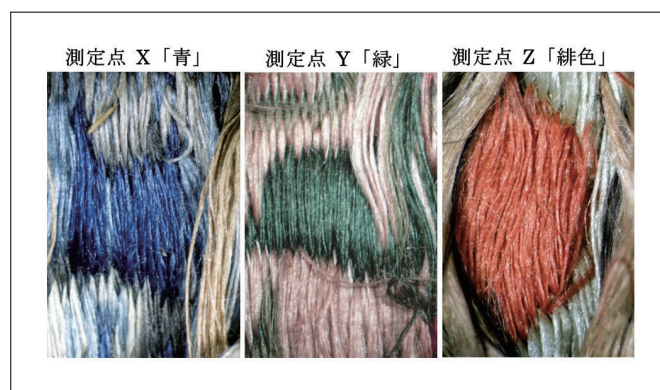


図31 錦織「白茶地龍雲紋錦」の測定点

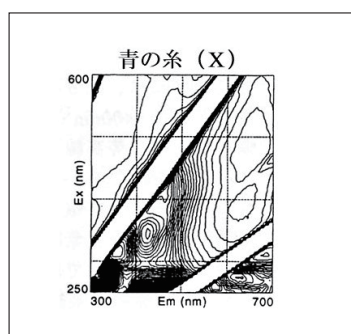


図32 錦織「白茶地龍雲紋錦」の測定点X「青の糸」から得られた蛍光指紋

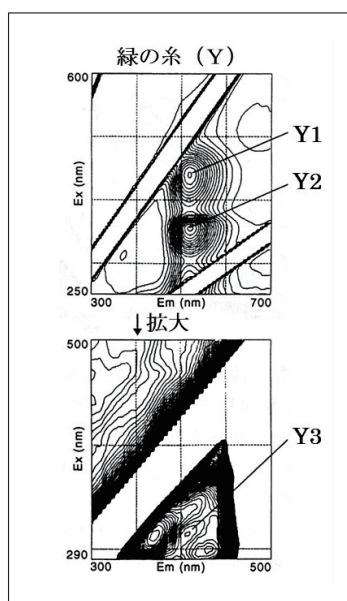


図33 錦織「白茶地龍雲紋錦」の測定点Y「緑の糸」から得られた蛍光指紋

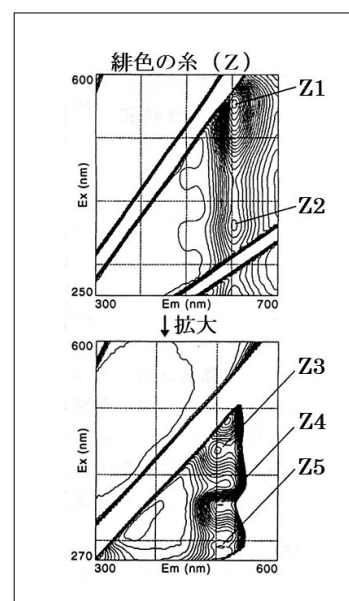


図34 錦織「白茶地龍雲紋錦」の測定点Z「緋色の糸」から得られた蛍光指紋

《浮世絵版画に使われていた「緑」の色材》

浮世絵版画では、染料の藍(インジゴ)と顔料の石黄(As_2O_3)による混色「緑」が3DFスペクトルとXRFスペクトルによる分析によって確認されている³⁵⁾。この浮世絵は五渡亭国貞の三枚続き「江戸八景 木母寺暮雪」の右側の一枚で1821年頃(江戸後期 文政4年頃)に刊行された。この浮世絵版木の緑の測定点から得られた蛍光指紋とXRFスペクトルを図35に示した。

まず、この「緑」から得られた蛍光指紋は、図27のGに示した藍の蛍光指紋と近似している。しかし、等高線のピークが示す最大励起波長(λ_{Ex})は、藍のそれと比べて少し長波長側にシフトしている。また、同じ緑からヒ素(As)元素が検出され、ここには黄色の顔料である石黄が使われていることが判る。そこで、青色の藍と黄色の石黄を混ぜて和紙に摺った標準試料を調製し、3DFスペクトルとXRFスペクトルを測定した。この標準試料のXRFスペクトルから当然にヒ素(As)元素が検出され、また図36に示した蛍光指紋が得られた。この蛍光指紋は、図35に示した「江戸八景 木母寺暮雪」の緑から得られた蛍光指紋と一致し、両者の等高線ピークの位置($\lambda_{\text{Ex}} / \lambda_{\text{Em}}$)も一致した。この実証実験から、この浮世絵版画に限らず当時の緑は、藍と石黄の混色による発色であることも判った。なお、この藍と石黄が混在した緑の蛍光指紋が示すように、共存する顔料の影響を受けて染料由来の蛍光指紋が歪み、また蛍光性分子の蛍光強度が鉄、ニッケル、クロム、銅及びコバルトイオンなどの常磁性イオンによって著しく減少(消光作用)することがあるので注意を要する^{22,36)}。

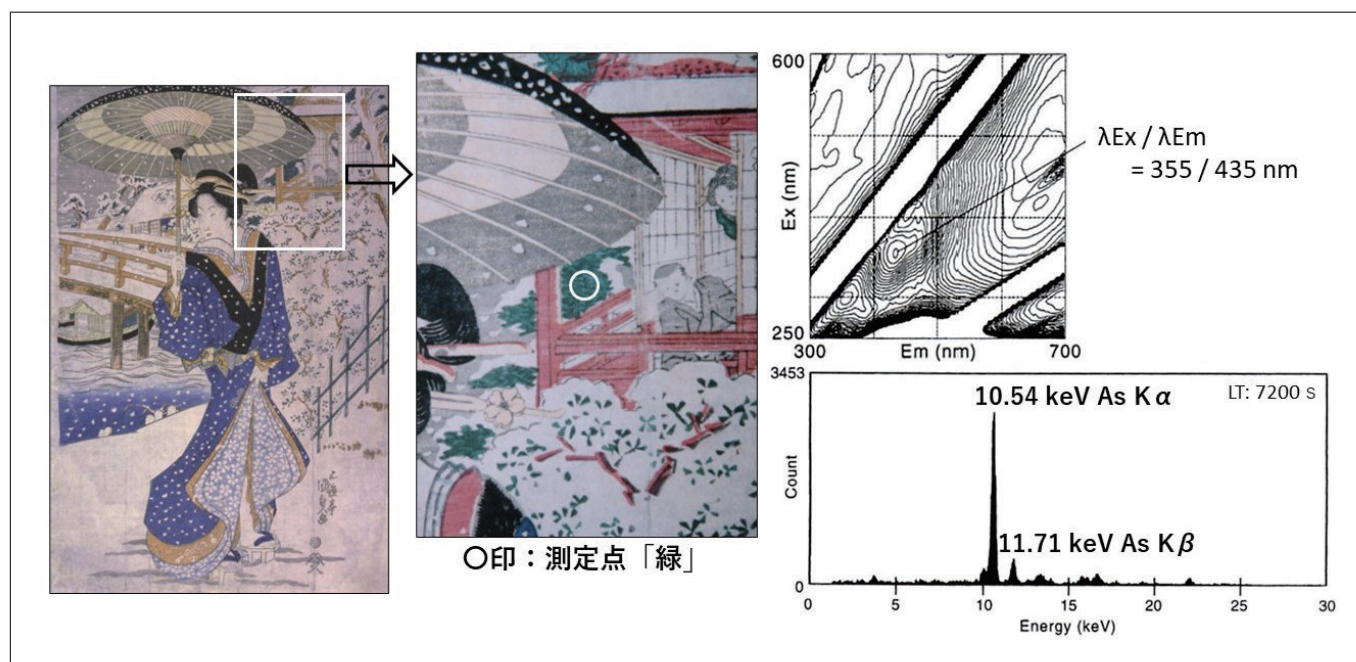


図35 浮世絵版画「江戸八景 木母寺暮雪」から得られた3DFスペクトルとXRFスペクトル

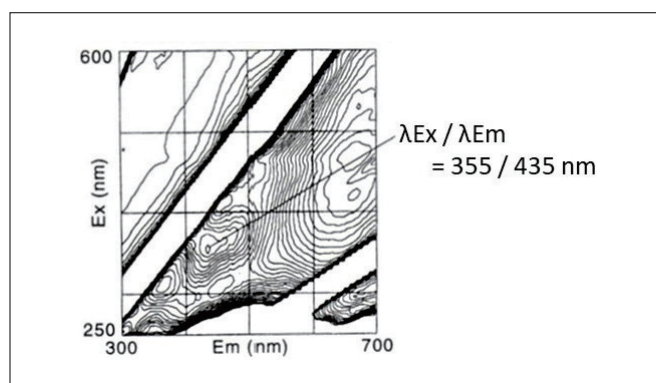


図36 標準試料：石黄と藍の混色「緑」から得られた3DFスペクトル

《浮世絵版画に使用される和紙の蛍光指紋》

浮世絵版画は、まず彫師が絵師の版下絵に従って絵の構図（輪郭線）や絵師の名前などの文字を彫って主版（おもはん）を制作し、その主版で摺った校合摺（きょうごうずり）に絵師が構図の各所に色指定する。そして、再び彫師は、絵師に指定された色毎に版木を彫り複数の色版を準備する。次に、それらの複数の版木が摺師に渡され、摺師はまず和紙に主版を摺り、それに複数の色版を使って色摺りを重ねていく。したがって、和紙の上層に色材が摺られていくことになる。このような場合、染料が和紙の上に摺られていれば、その染料由来の3DFスペクトルが測定されるが、そこに顔料が摺られていると下地の和紙（セルロース）自身から発生する蛍光を指紋情報として捉えることになる。図37に五渡亭国貞 改め三世 歌川豊国の「浮世八景ノ内 木下川乃夜の雨」から得られた蛍光指紋とXRFスペクトルを示した。この浮世絵版画は、葛飾北斎がベロ藍を使用して浮世絵版画の世界に初めて風景画ジャンルを確立してから後の1855年（安政2年）に刊行されており、ベロ藍の使用が一般化した時代にあたる。図37の上段に色摺りされていない測定点Aから得られた蛍光指紋とXRFスペクトルを、下段には青に摺られた測定点Bから得られた蛍光指紋とXRFスペクトルを示した。この両者の蛍光指紋を比較すると、青く摺られた測定点Bの蛍光指紋は、色が摺られていない測定点Aの蛍光指紋と一致している。これは、測定点Bの蛍光指紋が和紙（セルロース）自身の蛍光指紋であることを示しており、測定点Bの青は紫外線や可視光線では蛍光を放出しない顔料であることを示唆している。したがって、測定点Bから得られた後段のXRFスペクトルが示しているように、鉄（Fe）元素が検出されていることから、ここには青色顔料のベロ藍が摺られていることになる。このことは、彩色された部分から蛍光指紋が得られたことをもって即座に染料と判断せず、バックグラウンド（余白や色材が摺られていない箇所）から得られる蛍光指紋と比較し、もし一致していれば、そこには顔料が摺られていると推定しXRF分析を行う必要が生じてくる。

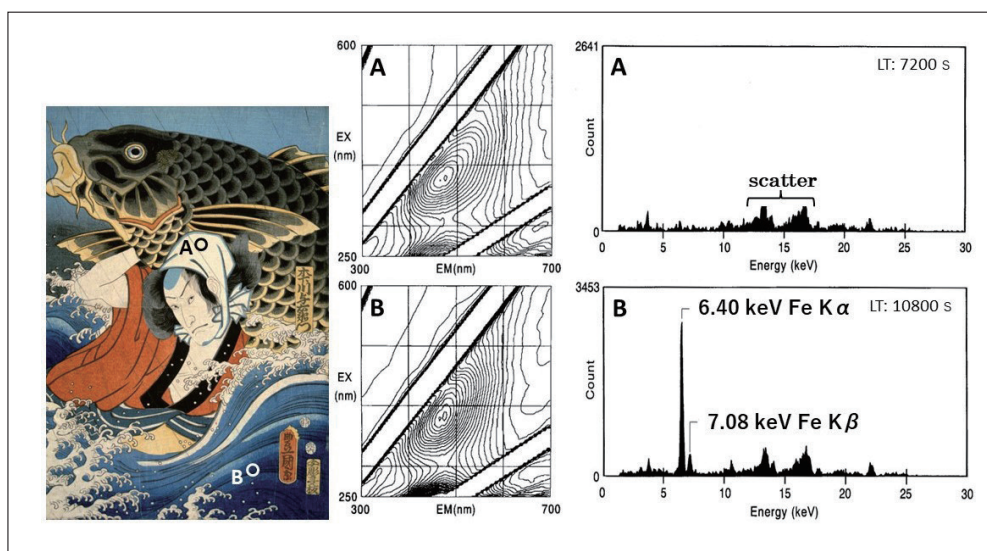


図37 浮世絵版画「浮世八景ノ内 木下川乃夜の雨」の「白(和紙)」と「青」から得られた蛍光指紋とXRFスペクトル

《蛍光指紋から新たな機能性を知る》

昔のことを調べ、そこから新しい知識や見解を得ることを「温故知新」と言うが、古くから文化財に使われていた染料の蛍光指紋から、新たな機能性に気付き、それを現代に活かして新製品を開発することもある³⁷⁾。図26に示した紅花の蛍光指紋は、550 nm の光を吸収して励起し、605 nm の光を放出する現象を示している。550 nm の光はヒトに緑の色覚を生じさせ、605 nm の光はヒトに黄赤(赤味のオレンジ色)の色覚を生じされる。これを紅花の光機能性と捉え現代に活かすことを検討した。現在多用され始めている LED 光源とは異なり、当時の照明光源は昼光色蛍光灯や白色蛍光灯が多用された。女性の方なら経験していると思うが、綺麗な化粧肌も蛍光灯の下では“くすんで”見える。この原因は、図38に示したように、これらの蛍光灯は、赤味の色光を殆んど放出せず、青味や緑味の色光を強く放出している。そのため、蛍光灯の下では化粧肌が“くすんで”見えることになる。もし、“くすみ”の原因となる青味や緑味の色光を吸収して消すことができ、これに代わって赤味の色光が発生するような機能性を持った化粧品原料があれば、メイクアップ化粧品に加えることで好ましくない現象はなくなる。そこで紅花で染色したセルロースの微粉末をファンデーションや化粧パウダーに配合した。これらの新製品は、1994年に資生堂やちふれ化粧品から発売された^{38,39)}。また、ヨーロッパでは、スティック型の口紅が使われ始めたころから、赤の色素としてコチニール(カルミン酸)が主たる発色材として使われていた。コチニールは、紫外線を照射しても蛍光は生じない。しかし、このコチニールに紅花を混在させることで、紅花の最大蛍光波長605 nm の光が長波長側にシフトし、625 ~ 635 nm ($\lambda_{Em}=635$ nm / $\lambda_{Ex}=400$ nm & $\lambda_{Em}=625$ nm / $\lambda_{Ex}=545$ nm) の赤の色光となることが確認でき、2005年にフランスのシャネルから口紅“AKA”として日本限定発売された(図39)。

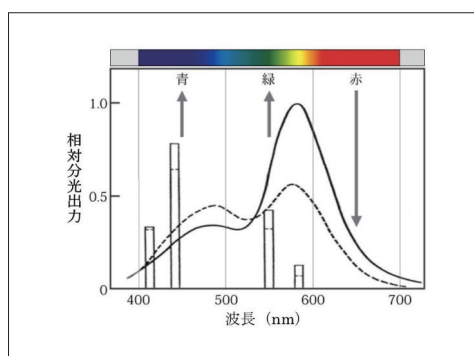


図38 蛍光灯から放出される色光(—実線は昼光色蛍光灯 / ---点線は白色蛍光灯)



図39 シャネルから発売された《口紅“AKA”》

6. まとめ

文化財に使われた色材の非破壊分析について、現在も実践している五つの分析法(赤外線写真解析、顕微鏡写真解析、可視-近赤外反射スペクトル解析、蛍光 X 線分析、三次元蛍光スペクトル分析)について事例を示し解説し、それぞれの分析法によって得られる情報・データを“どのように解釈し、どのように読み解くか”を示して、文化財に使用された顔料や染料を紹介した。色材には、顔料と染料があり、それらの混合物も使われた。したがって、1つの分析法だけでは両者

を同時に分析し解析することができない。少なくとも顔料の成分元素が分析できる X 線分光分析と染料が分析できる蛍光分光分析（三次元蛍光スペクトル）の両者は必要となる。それにオンサイト（現場）分析ができる装置でなければならない。また、古典的な分析法ではあるが、ここで紹介した赤外線写真撮影による解析や顕微鏡写真による細部の観察、そして可視・近赤外反射スペクトル解析も含めた総合的な判定が必要となる。さらには、文化財の色材解析にあたって、色材の物理的・化学的な性質を知り、色材が誕生した歴史背景をも知り、それに加えて“その文化財は、どのように制作されるか”を知らなければ、得られたデータを正しく読み解くことはできない。



ボストン美術館にて、オンサイト分析の様子。

謝辞

これまで多くの方の協力を得て貴重な文化財と身近に接することができたこと、そして皆様のお蔭で各作品を彩る色彩表現に使われた顔料や染料、そして素材を非破壊分析調査し知ることができたことに感謝いたします。特にここでは、本稿で示した作品を所蔵する機関を下記に明記し感謝いたします。

- ・ひろしま美術館
ゴッホ油彩画「ドービニーの庭」図2、図4
- ・那覇市歴史博物館
国宝「那覇 -15- 紅型 -07-07 黄色地鳳凰牡丹文様紅型縮緬袷衣裳」図5～7、図16
国宝「那覇 -20- 紅型 -12-12 黄色地流水蛇籠鶴菖蒲文様紅型木綿衣裳」図8、図14
国宝「那覇 -26- 紅型 -18-18 白地松桜紅葉亀松皮菱繫文様紅型木綿衣裳」図20
国宝「那覇 -80- 陶器 -01 緑釉四方燭台」図17、図23
国宝「那覇 -77- 漆器 -09 黒漆宝尽堆錦軸盆」図22
- ・山口県立萩美術館・浦上記念館
葛飾北斎「富嶽三十六景」（表富士シリーズ36図）図13
- ・福井県朝倉神社「羅生門図」図21

引用文献

- 1) 神庭信幸：紫外線写真，紫外線蛍光写真，赤外線写真撮影のためのテクニカルノート，創形美術学校 修復研究所報告，Vol. 5，pp. 56-62（1987）。
- 2) 下山 進：第1部 科学調査，図録「ゴッホ《ドービニーの庭》のすべて」，pp. 16-26（財団法人 ひろしま美術館・学校法人 高梁学園 吉備国際大学）（2008）。
- 3) 下山 進：ゴッホ《ドービニーの庭》に隠されていた“黒猫”の発見，ISOTOPE NEWS Apr. No. 660，pp. 11-16（日本アイソトープ協会）（2008）。
- 4) 吉田寛志：Essay3《ドービニーの庭》部分模写とゴッホの油彩技法，図録「ゴッホ《ドービニーの庭》のすべて」，pp. 37-41，（財団法人 ひろしま美術館・学校法人 高梁学園 吉備国際大学）（2008）。
- 5) 下山 進，松井英男：RI 蛍光 X 線非破壊分析による浮世絵版画へのプルシアンブルー導入過程の研究，第7回黎明研究報告会 報告集，pp. 440-454（日本原子力研究所）（2004）。
- 6) 下山 進，松井英男，下山裕子：光ファイバー接続簡易携帯型分光器を用いる可視・近赤外反射スペクトルによる浮世絵版画青色着色料の非破壊同定，分析化学，55，pp. 121-126（2006）。
- 7) 松井英男，下山 進，下山裕子：錦絵青色着色料の非破壊同定法に基づくベルリン・ブルー導入過程と「富嶽三十六景」を嚆矢とする浮世絵風景版画確立経緯の研究，北斎研究 第37号，pp. v-liv / pp. 5-54（東京美術）（2005）。
- 8) “ぼかし”：国際浮世絵学会 編「浮世絵大事典」p. 445（東京堂出版）（2008）。
- 9) 主版（おもはん）：国際浮世絵学会 編「浮世絵大事典」p. 110（東京堂出版）（2008）。

- 10) 下山 進, 野田裕子: 低レベル放射性同位体 (^{241}Am) を線源として用いる簡易携帯型蛍光X線分析装置及び日本古来の絵馬に使用された無機着色料の非破壊分析への応用, 分析化学, **49**, pp. 1015-1021 (2000).
- 11) 日本分析化学会 X 線分析研究懇談会 監修, 中井 泉 編集: 蛍光 X 線分析の実際 第2版, pp. 257-260, 朝倉書店 (2016), 「付録 D 特性 X 線と吸収端のエネルギー表」等.
- 12) 日本分析化学会 X 線分析研究懇談会 監修, 中井 泉 編集: 蛍光 X 線分析の実際 第2版, 1 章 蛍光 X 線の基礎, 1.5.6 蛍光 X 線スペクトル, pp. 7-9, 朝倉書店 (2016).
- 13) R. J. ゲッテンス, G. L. スタウト 著, 森田恒之 訳「新装版 絵画材料事典」, pp. 153-156 (1999) (美術出版社).
- 14) B. Muhlethaler, J. Thissen: 'Smalt', Artists' Pigments, A Handbook of Their History and Characteristics, Vol. 2, pp. 113-130 (© 1993 National Gallery of Art).
- 15) 下山 進, 下山裕子: 国宝「琉球王国尚家関係資料」《工芸品(染織資料等)の非破壊分析調査報告書》, “漆器 -09「黒漆宝尽堆錦軸盆」”, 那覇市歴史博物館紀要, 第1号, p. 31 (那覇市市民文化部歴史博物館) (2009).
- 16) 室瀬和美「漆の文化—受け継がれる日本の美—」《漆の色を作る》, 角川選書 343, pp. 33-37 (角川書店) (2002).
- 17) 寺田 昇, 小田圭昭, 大藪 泰, 阿佐美 徹 編著「漆—その科学と実技」《色漆顔料の歴史》, pp. 200-211 (理工出版社) (2002).
- 18) ホルベイン工業技術 編「絵具材料ハンドブック」《インジゴ系青》, pp. 59-60 (中央公論美術出版) (1991).
- 19) 下山 進, 大下浩司, 下山裕子: 平成 22 年・平成 23 年度 御座染衣裳関連染織資料の非破壊色材調査報告《緑漆牡丹唐草石畳沈金膳》, 首里城公園管理センター 調査研究・普及啓発事業年報 No. 3, p. 84 (沖縄美ら島財団) (2013).
- 20) 下山 進, 大下浩司, 下山裕子: 平成 27 年度 尚家資料色材調査報告書《緑釉四方燭台》, 首里城公園に関する調査研究・普及啓発事業年報 No. 7, pp. 66-68 (沖縄美ら島財団) (2015).
- 21) 大西政太郎 著「陶芸の釉薬(新版) 理論と調製の実際」 pp. 180-183 (理工学社) (2007).
- 22) 下山 進, 野田裕子: 三次元蛍光スペクトルにおける染織物の蛍光強度に及ぼす鉄 (II) および銅 (II) イオンの消光作用, 分析化学, **47**, pp. 295-301 (1998).
- 23) 吉村壽次 編集代表「化学事典(第2版)」下山 進 (分担執筆): 《天然染料(日本古来のおもな天然染料)》, pp. 936-937 (森北出版) (2009).
- 24) 下山 進, 野田裕子: 三次元蛍光スペクトルによる古代染織遺物に使用された染料の非破壊的同定法, 分析化学, **41**, pp. 243-249 (1992).
- 25) Susumu Simoyama and Yasuko Noda: NON-DESTRUCTIVE ANALYSIS OF UKIYO-E PRINTS Determination of Plant Dyestuffs used for Traditional Japanese Woodblock Prints, Employing a Three-Dimensional Fluorescence Spectrum Technique and Quar'z Fiber Optics, *Dyes in History and Archaeology*, **15**, pp. 27-42 (1997).
- 26) 下山 進, 野田裕子, 勝原伸也: 光ファイバーを用いる三次元蛍光スペクトルによる日本古来の浮世絵版画に使用された着色料の非破壊同定, 分析化学, **47**, pp. 93-100 (1998). 【(社) 日本分析化学会 1998 年「分析化学」論文賞 受賞論文】
- 27) 下山 進: ボストン美術館スポルディング・コレクション色材共同調査—浮世絵版画“鳥居清長作品”に使用された色材(第1報), 文化財情報学研究, **5**, pp. 43-53 (吉備国際大学文化財総合研究センター) (2008).
- 28) 吉村壽次 編集代表「化学事典(第2版)」下山 進 (分担執筆): 《三次元蛍光スペクトル》, pp. 553-554 (森北出版) (2009).
- 29) 長谷川聖治 著・日本法科学鑑定センター 監修「科学捜査」 pp. 24-33 (ナツメ社) (2004).
- 30) 法科学鑑定研究所 監修「科学捜査」 pp. 31-46 (主婦の友社) (2010).
- 31) 黒坂勝美 編「新訂増補 国史大系<普及版>延喜式 中編」, 延喜式 卷第十四 縫殿寮 雑染用度, pp. 400-405 (吉川弘文館) (1990).
- 32) 下山 進, 野田裕子: 光ファイバーを用いる三次元蛍光スペクトルによる古代中国の染織物“錦”の色系に使用された染料の同定, 分析化学, **46**, pp. 571-578 (1997).
- 33) 下山 進, 野田裕子: 光ファイバーを用いる三次元蛍光スペクトルによる古代の“緑”の染織物に使用された染料の同定, 分析化学, **46**, pp. 791-799 (1997).
- 34) Susumu Simoyama and Yasuko Noda: NON-DESTRUCTIVE ANALYSIS OF DYES IN A CHINESE BROCADE: Determination of Plant Dyes in a 16th/17th-Century Textile by a Three-Dimensional Fluorescence Spectrum Technique with Fibre Optics, *Dyes in History and Archaeology*, **15**, pp. 70-84 (1997).
- 35) Yasuko Noda and Susumu Shimoyama: Non-Destructive Analysis *Ukiyo-e*, Traditional Japanese Woodblock Prints, Using a Portable X-ray Fluorescence Spectrometer, *Dyes in History and Archaeology*, **18**, pp. 73-86 (1999).
- 36) 西川泰治, 平木敬三 著: 「機器分析実技シリーズ 蛍光・りん光分析法」, 常磁性イオンによる消光, pp. 37-38 (共立出版) (1987).
- 37) 下山 進: メイクアップ化粧品開発における色材(着色剤)の新トレンド 天然色素, *COSMETIC STAGE*, Vol. 2, No. 4, pp. 1-7, (技術情報協会) (2008).
- 38) 大野和久, 渡邊直子, 熊谷重則, 下山 進, 野田裕子: 化粧品, 公開出願番号: 特開平 8-059427 (資生堂, デンマテリアル) (1996).
- 39) 森高直樹, 生沼正夫, 下山 進: 天然色素処理粉体及びこれを含む化粧品, 公開出願番号: 特開 2000-044828 (デンマテリアル, ちふれ化粧品) (2000).

微生物迅速検査装置「Lumione® BL3000」 —微生物1個相当を時間単位で迅速検出—

Rapid Microbial Testing System Lumione® BL3000
—Rapid Detection of a Single Microorganism in Hours—

福菌 真一^{*1}, 石丸 真子^{*2}, 久松 光湖^{*3}

1. はじめに

医薬品/医療機器、飲料、食品、化粧品、衛生用品などの様々な製品において、品質管理および品質保証として微生物管理が求められている。従来の微生物管理方法としては培養法が広く用いられているが、試験結果が得られるまでに数日から十数日要している。これにより、製品への微生物の混入など異常が発生した場合、製造設備などは既に洗浄が終わっていることが多く微生物混入ルートの確定が困難になるなど、品質管理の観点から大きな課題となっている。また、多くのメーカーでは出荷までに製品を保管する必要があるが、保管費用やキャッシュフローなどが経営的な課題にもなっている。さらに、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより世界中で迅速な製品出荷が求められている。これらの課題の解決手段として、固相またはフロー方式のサイトメトリーなどの直接法と、免疫法、核酸法、生物発光法、蛍光法、インピーダンス法、ガス測定法、質量分析法などの間接法の様々な微生物迅速法が提案されている¹⁾。現在、市場で受け入れられている迅速法は、短期培養と高感度検出（例えば、生物発光法・蛍光法やガス測定法）を組み合わせた方法が主流である。本方法は、培養法をベースとしていることから、従来の培養法と相関性が高く、新規検査法を導入する際に必要な分析法バリデーション²⁾が容易な利点がある。しかし、短期培養が必須なことから迅速性の観点では、日単位、例えば、培養法で7日要する検査を3日に短縮可能ではあるが、時間単位の迅速化は困難と考えられる。一方、生物発光法、サイトメトリー法、核酸増幅法などは時間単位の迅速化が可能ではあるが、一般的には10～100 CFU (Colony Forming Unit；寒天培養で1個のコロニーを形成する単位、微生物1個に相当)レベルの感度であること³⁾から培養法と同等レベルでの微生物管理は困難であった。

我々が開発した微生物迅速検査装置 Lumione® BL3000 (図1) (以下、Lumione) は、アデノシン三リン酸 (Adenosine tri-phosphate：ATP) 生物発光法を測定原理として採用し、微生物を培養しないで微生物中の ATP を直接検出することにより、時間単位の迅速性が可能な検出方法である。さらに専用試薬 (前処理試薬、発光試薬) および微弱な発光をリアルタイムで検出可能な発光計測装置の開発により、ATP 検出下限1 amol 未満という高感度検出を実現した。微生物1 CFU 中の ATP 量は多くの菌種において1 amol 程度かそれ以上なので、本検査システムは微生物1 CFU 程度の感度を持ち、最も普及している従来の平板寒天培養法と同程度の検出感度を持っている。このように Lumione は、微生物1個相当を時間単位で迅速検出できるという点で画期的な微生物検査システムである。



図1 Lumione BL3000外観

2. ATP生物発光法を用いた微生物迅速検査法

2-1. 測定原理

ATP 生物発光法は、全ての生物細胞にエネルギー源として共通に存在する ATP をルシフェリン/ルシフェラーゼ反応による発光で検出する方法で、以下の反応によるものである。



ATP は生物に由来するものなので、蛍光検出法などで問題となる微生物以外の微粒子の誤検出に関して、ATP 法では検出されない利点がある。一方、操作者由来の ATP 混入やサンプルに生体物質が含まれる場合などには、事前に ATP を分解除去する対策が必要な場合がある。

微生物に含まれる ATP 量は、菌種や菌体の状態によって様々な値になるが、細胞サイズの大きい酵母などでは、1 CFU 当たりの ATP 量は数百 amol、小さなグラム陰性菌では、1 amol 前後の ATP 量であることが知られている⁴⁾。ちなみに、amol は 1×10^{-18} mol であり、例えば、琵琶湖に小さじ 1/3 程度の塩を入れた時の塩分の変化量に相当するぐらい微量な量である。

また、従来の ATP 生物発光法による微生物の検出感度は、10 ～ 100 CFU レベルであること³⁾から、ATP 量としては少なくとも 10 ～ 100 amol レベルの検出感度であると考えられる。

2-2. 微生物検査法

Lumione では、ろ過法と混合法の 2 種類の方法を利用することができる。

ろ過法は、微生物をろ過により回収することで濃縮効果が得られ、サンプル溶液の成分が原因となる様々な阻害を回避できることから、高感度検出に適した方法である。一方でサンプルによってはろ過ができない、またはろ過できるサンプル量が少ないといった問題が生じる場合がある。

混合法はサンプル溶液に試薬を混ぜるだけの方法で、操作が非常に簡便であり、ろ過が困難なサンプルでも測定できる可能性があるといった利点がある。一方、サンプル溶液の成分による発光阻害が発生し偽陰性になるといった問題が生じる場合がある。したがって、抗菌剤の効果試験など既知の高濃度の微生物を検出する用途や増菌培養と組み合わせた検出に適した方法である。

ろ過法の検査フローを図2に示す。

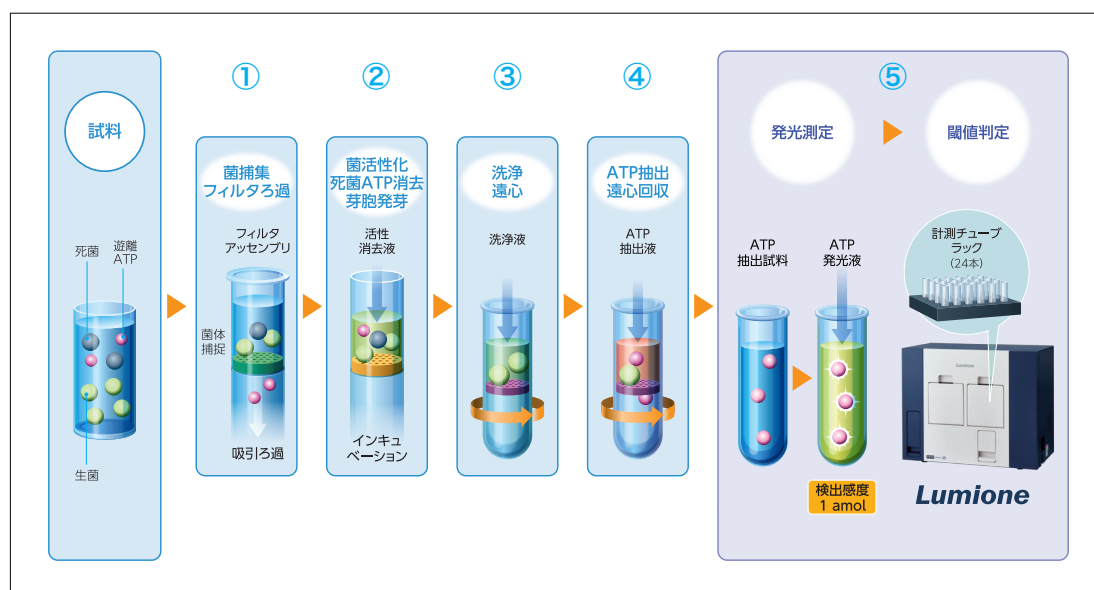


図2 ろ過法の検査フロー

- ① 従来の培養法と同じ方法で採取したサンプルを Lumione 専用のフィルタアセンブリで吸引ろ過する。
(100 mL 用ファンネルを使用した場合、製薬用水100 mLであれば10分程度でろ過可能である。)
- ② サンプルに含まれる死菌由来 ATP や混入した ATP を分解すること、および芽胞を活性化(発芽)することを目的に、Lumione 専用試薬キットに含まれる活性消去液をフィルタ内に添加し、37℃、40 分間ブロックヒータでインキュベーションする。
- ③ 洗浄液をフィルタアセンブリに添加して洗浄し、遠心ろ過により洗浄液を除去する。
- ④ Lumione 専用計測チューブにフィルタを乗せ、フィルタ内に抽出液を添加して、室温、5 分間静置後、遠心ろ過により抽出液をチューブに回収する。
- ⑤ この計測チューブを計測チューブラックにセットして Lumione により1 サンプル当たり2.5 分間で発光計測を実施する。

以上の工程により、製薬用水100 mL 中の微生物を1 時間で培養法と同等レベルで検出することが可能である。

混合法の検査フローを図3に示す。

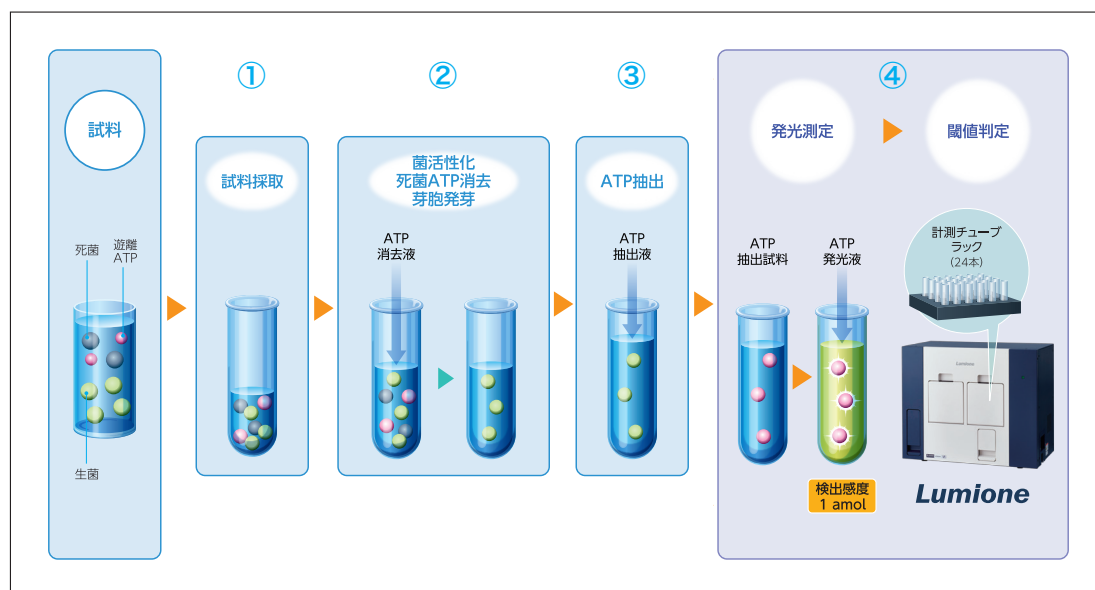


図3 混合法の検査フロー

混合法は、

- ① 従来の培養法と同じ方法で採取したサンプル 10 μ L を滅菌済のマイクロチューブに分注する。
- ② Lumione 専用試薬キットに含まれる洗浄液20 μ L をマイクロチューブに添加し、室温、30 分間静置する。
- ③ マイクロチューブに ATP 抽出液30 μ L を添加攪拌した後、Lumione 専用計測チューブに 50 μ L 分注する。
- ④ この計測チューブを計測チューブラックにセットして Lumione により1 サンプル当たり2.5 分間で発光計測を実施する。

Lumione は1 個のラックに24 本の計測チューブをセットでき、1 本あたり2.5 分で測定するので24 サンプルを1 時間で検査することが可能である。また、10 種類の検量線を登録できることから、サンプルの液組成に応じて最適な検量線から ATP 量を求めることが可能である。

また、ろ過法および混合法ともに、検査結果の自動判定機能として、警報基準と処置基準の ATP 量を設定し、測定サンプルの可否を自動判定することができる。

3. Lumione BL3000の特長

Lumione BL3000の特長を以下に示す。

3-1. 高感度検出

Lumione は光を遮断した暗箱内で発光試薬を自動分注する機構を持つことで、発光のリアルタイム計測が可能である。ろ過法を用いた ATP 発光量のリアルタイム計測の例と低 ATP 量における検量線の例を図4に示す。

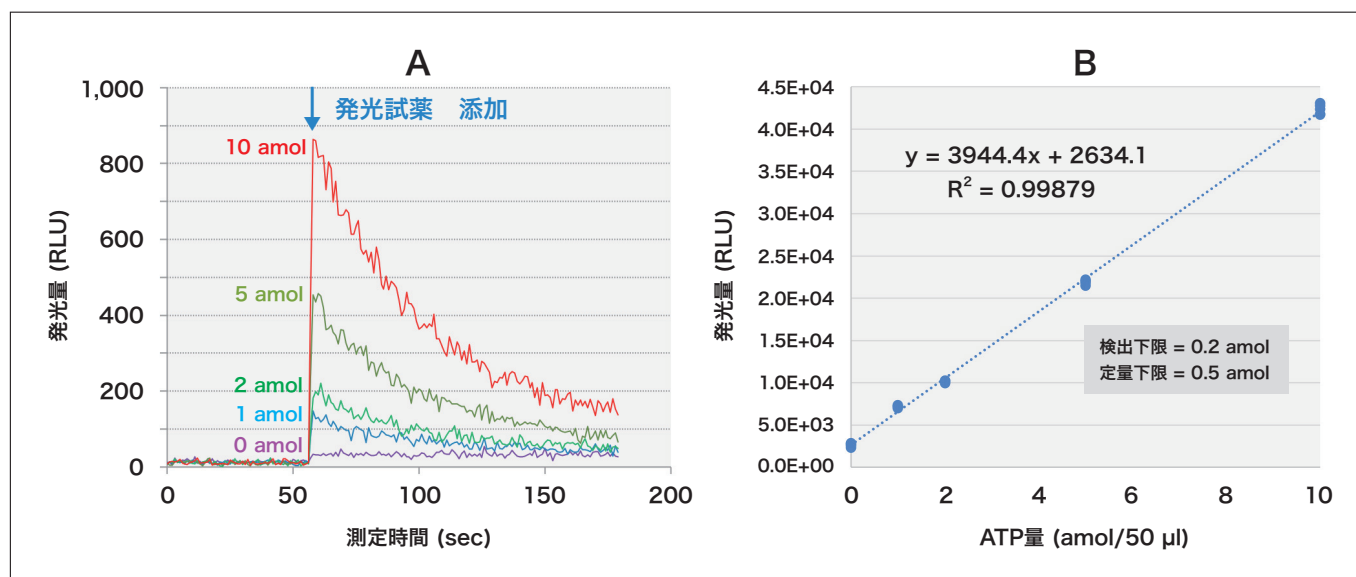


図4 リアルタイム計測と検量線

図4 A からルシフェリン/ルシフェラーゼ反応による ATP 発光は、発光試薬を添加した直後に最大の発光を示し、その後すみやかに減衰した。Lumione は試薬添加前から信号を測定し、発光直後の最大発光量を確実に取り込むことで安定した発光測定が可能である。また、発光を無駄なく検出する光学系のレイアウトおよび信号処理技術を用いたシグナル/ノイズ比の向上により感度の向上を図っている。さらに、試薬メーカーとの共同開発により、amolレベルの微量領域に最適化した専用試薬を開発し、使用する容器に関しては製造工程における ATP の混入を防止する製造工程を確立して ATPバックグラウンドを低減している。

図4 B に示した検量線から、検出下限は0.2 amol、定量下限は、0.5 amolであった。我々のこれまでの経験から、平均的には検出下限0.3 amol が得られている。

次に、微生物に含まれる ATP 量を測定した結果を表 1 に示す。

表1 各種微生物に含まれるATP量

微生物種類			ATP 内包量 (amol/CFU)	
			貧栄養状態	増殖期
黄色ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	1.1	3.6
緑膿菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NBRC 13275	0.3	0.5
大腸菌	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 11775	1.2	4.6
メタノール酸化性菌	<i>Methylobacterium extorquens</i>	NBRC 15911	0.7	1.9
蛍光菌	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	NBRC 15842	1.1	10
クロストリジア (嫌気性菌)	<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 11437	1.3	8.7
枯草菌 (芽胞形成菌)	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	1.6	36
カンジタ (酵母様真菌)	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	43	260
黒麹カビ (真菌)	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404	15	—
アクネ菌	<i>Cutibacterium acnes</i>	ATCC 11827	—	3.1

微生物1 CFU に含まれる ATP 量は、微生物の種類によって様々である。また、栄養源が存在しない貧栄養状態では、同じ微生物でも含まれる ATP 量は栄養が豊富な増殖期と比べると低下する。測定した微生物の中で最も ATP 量が少なかったのは、貧栄養状態の緑膿菌で0.3 amol/CFU であった。Lumione の ATP 検出下限は0.3 amol 程度であることから、1 CFU の緑膿菌を検出できると考えられる。また、微生物中の ATP 量を調査した文献⁴⁾によると比較的小さなグラム陰性菌の平均 ATP 量は1.5 amol/CFU、比較的大きな真菌では、800 amol/CFU であった。

以上のことから、Lumione は微生物1 CFU を検出可能な感度を有していると考えられる。

3-2. 広いダイナミックレンジ

混合法によるダイナミックレンジの例を図5に示す。

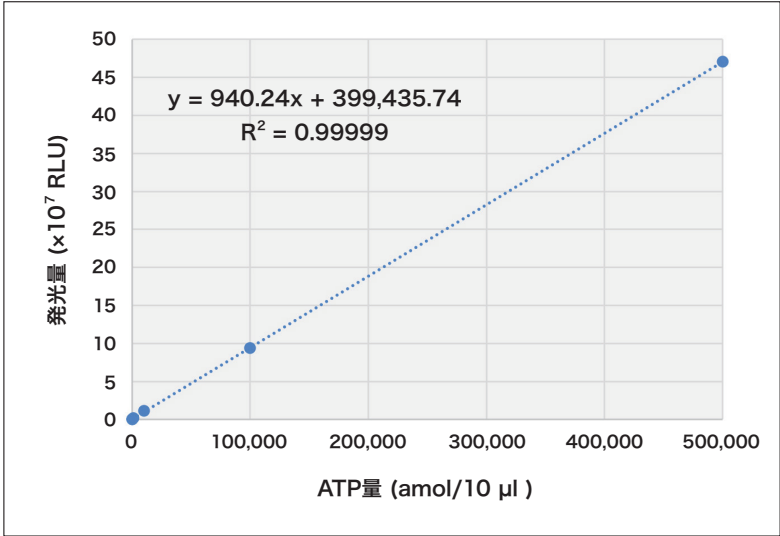


図5 ダイナミックレンジ

ATP 量0 ～ 500,000 amol の範囲において、相関係数1.00と良好な直線性であった。このような広いダイナミックレンジを持つことで、衛生用品に使用される抗菌剤の効力試験などで、サンプルを希釈することなく5桁の範囲で試験を実施することができ、大幅な省力化が見込める。

3-3. データインテグリティ (Data integrity) 支援ソフト

近年、様々な業界で検査データの不正な取り扱いが社会問題になったことから、データインテグリティ（データの完全性：データのライフサイクル全体において、改ざんや偽装を防ぎ、データの完全性と正確性が客観的に担保されていること）が重要な品質管理指標として注目されている。

また、医薬品製造に関わる測定機器には、コンピュータが所期の目的どおり正常に作動することを検証すること（Computerized System Validation：CSV）が求められており、国内では厚生労働省からのER/ES指針、アメリカでは食品医薬品局から発効されたCFR21 Part11、EUではEU薬事規則第11章(Annex11)に規定されている。

Lumioneソフトはデータインテグリティを支援するために、以下の機能を有している。

表2 データインテグリティを支援する主なソフト仕様

項目	仕様
ユーザ認証機能	予め登録したユーザがID およびパスワードを入力して認証を受けた場合にのみ使用可能なこと
アクセス制御機能	登録ユーザ単位毎に検査装置の制御操作を制限できること
監査証跡機能	以下の事象の監査証跡を自動的に記録すること ・ ユーザ登録/変更 /削除 ・ ユーザのログイン/ログアウト ・ 測定パラメータを含む各種設定の作成/変更/削除 ・ データの作成/変更/削除 監査証跡には以下の情報を含むこと ・ 操作を行ったユーザのID ・ 操作を行った日時 ・ 操作対象並びに操作種別（作成/変更/削除） 日時は内蔵時計により自動的に付与すること
データバックアップ機能	データおよび監査証跡をバックアップ可能なこと

4. 測定例

医薬品製造に使用される製薬用水を従来の培養法と Lumione ろ過法で比較した結果を図6に示す。

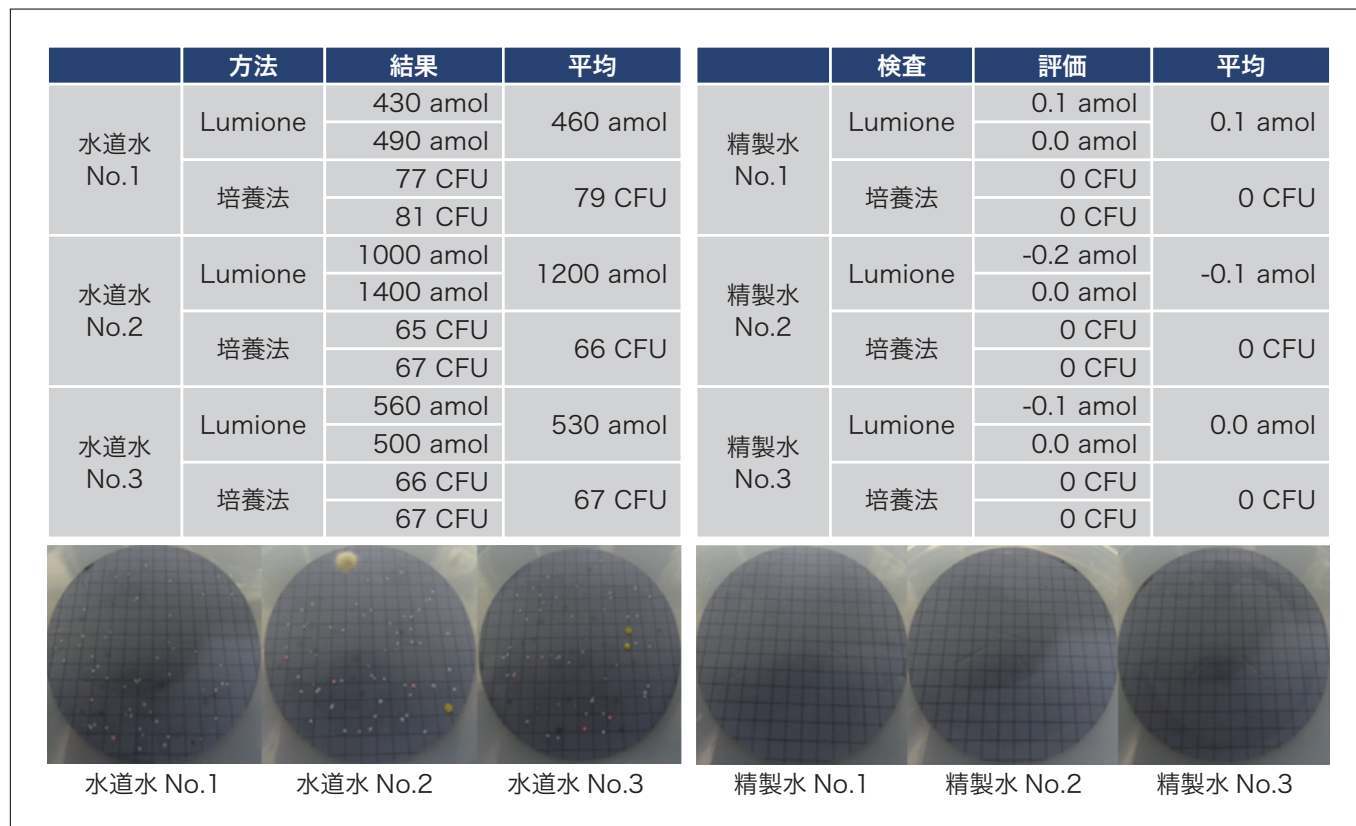


図6 製薬用水の測定例

製薬工場で使用される常水(水道水)と精製水をそれぞれ3サンプル、従来の平板寒天培養法と Lumione のろ過法で ATP 量を測定した結果、水道水では培養法で3サンプル全てにコロニーが観察され、ATP も検出された。一方、精製水では、3サンプル全てでコロニーは発生せず、ATP も検出されなかった。以上、Lumione のろ過法は、従来の平板寒天培養法と同様の検査結果を得ることができた。

次に、ATP 法を消毒効果試験に応用した例を示す。この試験は、試験対象に既知の微生物を添加し、その微生物の減少値で消毒剤の効果を評価する試験である。この試験における微生物濃度は高濃度であり、高感度検出は必ずしも必要ではない。そこで、図3に示したように前処理の簡便な混合法を採用した。

顧客から提供された消毒薬の消毒効果試験を実施した例を図7に示す。消毒薬は、0, 0.1, 1, 10 ppm の濃度に調整し、*Candida albicans* を 7.8×10^4 CFU/mL 添加した。4時間経過後、培養法は希釈系列を作製して寒天培地で培養して生菌数を測定し、ATP 法は混合法で ATP 量を測定した。それぞれの結果から、添加した菌が4時間後に何桁減少したかを示す対数減少率を算出した。

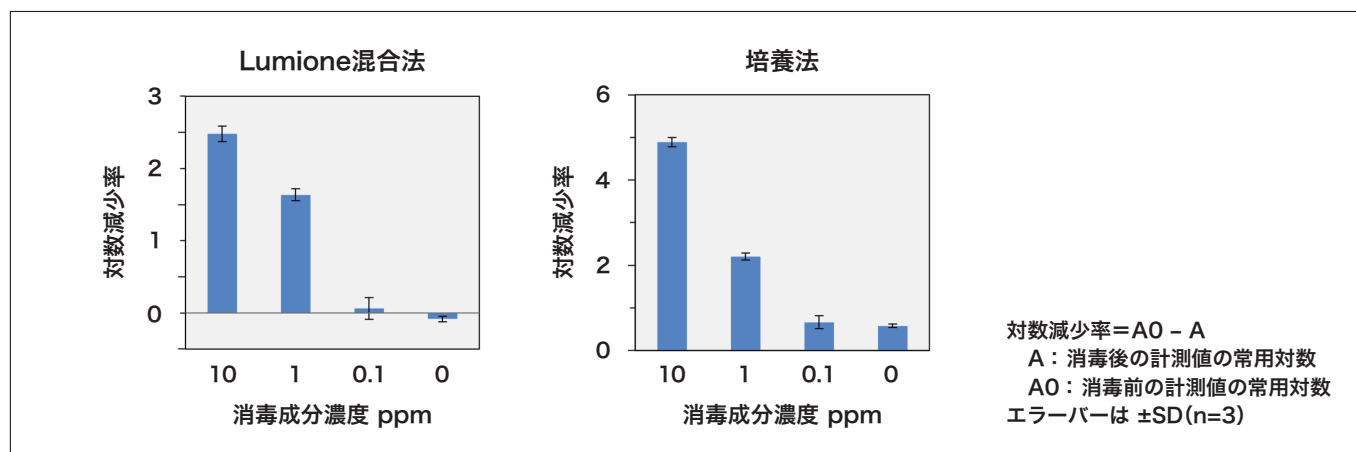


図7 消毒効果試験例

Lumione 混合法と培養法は、消毒液の濃度依存的に同様の対数減少を示した。培養法では、1枚の平板寒天培地（シャーレ）に適当量のコロニー数（30～300 CFU）となるように濃度を調整する必要がある。消毒液1濃度に付き、2または3菌濃度、 $n=3$ の場合、合計6～9サンプルを試験する必要がある。一方、Lumioneは、5桁の広いダイナミックレンジを持つことから、複数の菌濃度サンプルは不要になるため、 $n=3$ であれば3サンプルの測定で可能であり、大幅な省力化が図られた。

5. まとめ

微生物迅速検査装置 Lumione は、時間単位の迅速性と1 CFUレベルの高感度を両立しているので、以下のメリットがあると考えられる。

- ・製薬用水設備定期点検後の立上げ期間短縮による生産設備の稼働率向上
- ・試験時間短縮による見込み生産リスクの低減
- ・医薬品製造中間工程での微生物管理によるリスク管理と品質向上
- ・異常時における影響範囲の最小化と現場保存による早期原因特定
- ・消毒/抗菌効果試験の時間短縮による開発効率向上

医薬品/医療機器、飲料、食品、化粧品、衛生用品などの様々な業界へ ATP 法の普及に努めると共に、将来的には再生医療業界にも大きなニーズがあるので、前処理法の改良によりサンプル由来 ATP の影響を排したアプリケーションを開発して応用先を拡大して行きたいと考えている。

1. “Lumione” は株式会社日立ハイテクの日本における登録商標です。

参考文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 参考情報 微生物迅速試験法〈G4-6-170〉(2021)。
- 2) 第十七改正日本薬局方 参考情報 分析法バリデーション〈G1-1-130〉(2021)。
- 3) キッコーマンバイオケミファ（株）,「ルシフェール HSセット」取扱い説明書（2011）。
- 4) N. Hattori *et al.*, *Analytical Biochemistry*, **319**, 287-295 (2003)。

著者紹介

*1 福菌 真一

（株）日立ハイテクサイエンス FS 第二設計部

*2 石丸 真子

（株）日立ハイテク アナリティカルソリューション事業統括本部（AS統）事業戦略本部 事業開発部

*3 久松 光樹

（株）日立ハイテク コアテクノロジー&ソリューション事業統括本部（CT統）事業戦略本部 新事業創生部

ガス雰囲気制御したSOEC電極触媒のその場STEM/SEM観察

In situ STEM/SEM Observation of Solid Oxide Electrolysis Cell Electrode Catalyst with Gas Atmosphere Control

松本 弘昭, 稲田 博実

1. はじめに

エネルギー・環境分野におけるナノ材料の開発において、触媒材料の実動作環境に近い雰囲気下での微細構造変化を高分解能で、かつリアルタイムでその場 (*in situ*) 観察できる環境制御型透過電子顕微鏡 (ETEM: Environmental TEM) の役割は重要であり、材料劣化の要因や反応メカニズムなどを解析する上で有効である^{1)~4)}。特に、水素、燃料電池分野の発電性能や耐久性向上、固体酸化物電解セル (SOEC) を用いた電気分解性能の向上には、様々なガス雰囲気下かつ加熱環境下での電極触媒の ETEM 解析に関心が高まり、そのニーズは増大している。今回、SOEC カソード電極触媒の一つとして高い活性と安定性を有することで知られるペロブスカイト型酸化物に着目した。

SOEC は風力発電、太陽光発電などの再生エネルギー電力を使用して、二酸化炭素 (CO₂) を一酸化炭素 (CO) や水素 (H₂) などの再生可能エネルギーに変換可能な高温電解システムで、CO₂ 回収、資源化などカーボンニュートラルへの活用が期待されている⁵⁾。その CO₂ 電気分解性能を高める手段として、ペロブスカイト表面に金属ナノ粒子を豊富に分散させた触媒構造が提案されている。そのために酸化還元反応下におけるペロブスカイト触媒表面の金属ナノ粒子の形成メカニズムを理解することが触媒活性の向上と安定性を制御する上で重要とされている⁶⁾。

そこで今回、サブナノメートルオーダーでの試料表面観察が可能な二次電子 (SE) 観察機能を搭載した原子分解能収差補正その場観察技術を開発し、ガス雰囲気制御下での走査透過 (STEM) 像と SE 像の同時観察による内部構造と表面構造の同時高分解能その場観察を試みた。

本稿では、高分解能 STEM/SEM 観察が可能な、加速電圧 200 kV 収差補正機構付きの透過電子顕微鏡 (日立ハイテク製 HF5000)、周辺技術の概要と SOEC 電極触媒の解析事例を紹介する。なお本研究では STEM と SEM による環境制御型 STEM 観察手法であることから、ESTEM と呼ぶことにする。

本解析内容は、中国科学院大連化学物理研究所の共同研究者 Guoxiong Wang 教授、Houfu Lv 博士らが *Nature Communications* (Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)) で発表された内容を本誌のために図の一部を引用し再編集したものである⁶⁾。

本装置を用いた SOEC ペロブスカイト電極触媒関連の解析事例は他にも報告されているので御参考いただきたい^{7),8)}。

2. 環境制御型収差補正 STEM の概要

2-1. 分析電子顕微鏡

本研究では、高機能材料研究開発分野をはじめとしたナノから原子サイズにおける像観察、元素分析を行うため冷陰極電界放出形電子銃とプローブ用収差補正器を搭載し STEM における分解能 78 pm (加速電圧 200 kV) 観察可能な分析用 TEM/STEM である日立ハイテク製 HF5000 を用いた (図 1)⁹⁾。収差補正器は電子レンズの球面収差を補正し、試料面上に照射される電子線のプローブサイズを原子レベルに絞り、また大きなプローブ電流を与えるため、STEM での観察分解能および EDX などの元素分析・マップの高感度化に寄与する。TEM 観察機能に加え、STEM 機能として円環状暗視野 (ADF) と明視野 (BF)、二次電子 (SE) 検出器を備えている。これら 3 信号からの画像を同時に記録できるため、原子番号依存コントラスト、試料の内部構造、表面形態情報を得ることができる。本装置の大きな特徴である、原子分解能での SE 像観察ができるため^{10)~12)}、原子レベルでの表面情報が得られ、ナノ触媒粒子と担持体との 3 次元的な情報を得ることができる。元素分布の 2 次元マッピングは、2 本のウィンドウレスタイプのシリコンドリフト型の X 線分析装置 (EDX, Oxford Instruments 製 X-Max100LE 有効検出面積 100 mm²) を備え、試料の方位依存性を最小に抑え軽元素に対しても高い検出感度を有する。また化学状態分析には、電子エネルギー損失分光器 (EELS, Gatan 製 QuantumER Model 965) を用いた。



図1 日立ハイテック製HF5000 200kV FE-TEM/STEM/SEM外観図

2-2. ガス導入その場環境観察 STEM

環境制御型透過電子顕微鏡法には、カーボンや窒化シリコンなどの薄膜をウィンドウ材として利用して試料周辺に気体を封じ込める隔膜型と、試料室周囲にオリフィスを配置して試料雰囲気中に直接ガスを導入、漏洩する気体を真空ポンプで排気、試料室全体のガス環境と電子銃の高真空化の両立を図った差動排気型の2方式が存在する。

それらのETEMは鏡体に設定する隔膜やオリフィス、真空排気系など専用に設計された装置が必要となる^{1)・4)}。隔膜型にはサイドエントリー方式の試料ホルダの試料搭載部の上下に隔膜を設け、TEM本体には機構的に大きな変更を加えることなく容易にガス導入実験が可能である。しかしながら、電子線が隔膜を透過する際の散乱の影響を受け、像質の影響が懸念される。

差動排気型は、導入できるガスの量は制限されるため、隔膜型に比べて到達圧力は低くなるが、隔膜の影響による電子線の障害が最小限に抑えられる。これは元素分析や表面観察の二次電子像観察が必要なETEMでは重要な要素である。

本装置では差動排気型を採用し、かつ行われてきたSTEMでの環境観察を原子レベルで解析することを目的として、収差補正を搭載したTEM/STEMの真空排気系を改良し、鏡体に直接ガスを導入する構造を備えた(図2)。試料室にガス導入ノズルを備え、ノズル先端と試料との距離は5 mm以下に配置し、試料近傍に直接ガスを噴射できる。導入ガスと反応ガスは常にターボ分子ポンプで排気され、試料室近傍はフレッシュな反応ガス雰囲気(約10 Pa)が維持される。差動排気用のオリフィス位置は観察、分析に影響しない位置に設けた。導入ガスはGUI上から容易に条件設定ができる。本装置では環境制御観察は特殊な位置づけでなく、通常の分析電子顕微鏡としての観察・分析機能は性能を維持したまま両立させた。ナノから原子レベルの表面観察ならびに分析を行うため、電子線を細いプローブに絞って観察するSTEMを用いたESTEM手法を採用した。

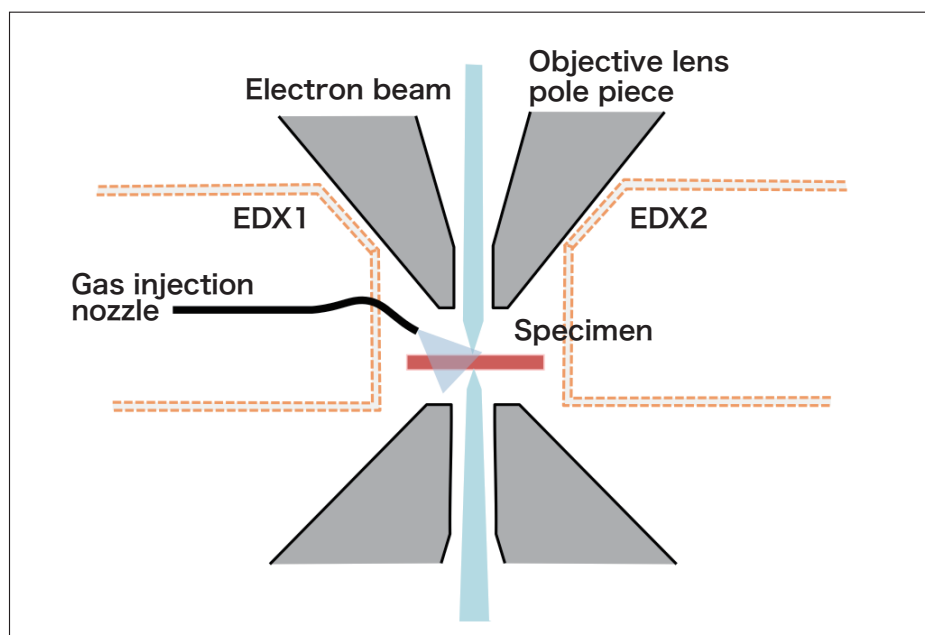


図2 TEM試料室部における試料と2個のEDX検出器，ガス導入ノズルの位置関係を示す模式図

2-3. 原子レベル評価用試料加熱ホルダ

図3は本実験で用いた MEMS 加熱試料ホルダである。半導体 MEMS 技術を応用し加熱部位は 20 μm 程度の領域で最高加熱温度は 1,100 $^{\circ}\text{C}$ である^{13),14)}。加熱領域が極小ゆえ，加熱による試料ドリフトはナノ粒子を十分観察分析できるほど安定している。MEMS 加熱チップは着脱可能式になっており，容易な取り扱いを提供する。温度制御は PC を介しソフト上からプログラムし，加熱温度，上昇，下降速度も任意に設定できる。チップは解析に応じ，窒化シリコン膜上に穴があるタイプと無いタイプのいずれかから選択する。

本装置でのガス加熱 *in situ* 観察のワークフローを示す(図4)。加熱用 MEMSチップを試料ホルダ先端に装着後，触媒粉体試料をエタノール分散法により MEMSチップ上に分散する。試料ホルダを試料室に挿入後，観察視野の探索を行う。視野が確保されたら反応前の状態の画像を記録し，その後ガスを導入する。ガスの導入は TEM 本体のユーザインターフェースからフロー制御するとバルブが開き，試料近傍にガスが噴射される。ガスの圧力は鏡体に設けた真空ゲージの圧力数値を参考に制御する。試料近傍圧力はあらかじめ準備したマイクロプレッシャーゲージを用いて測定しており，鏡体圧力と試料近傍圧力は相関をとっている。ガス雰囲気下にて，試料を加熱した状態で，反応過程を STEM，SEM 像で観察，記録し，また EDX，EELS 分析を行った。

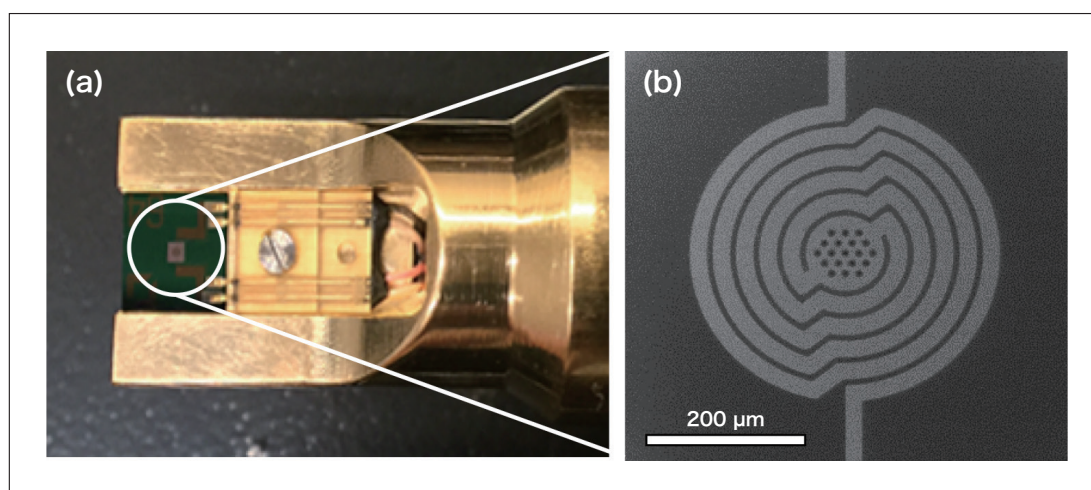
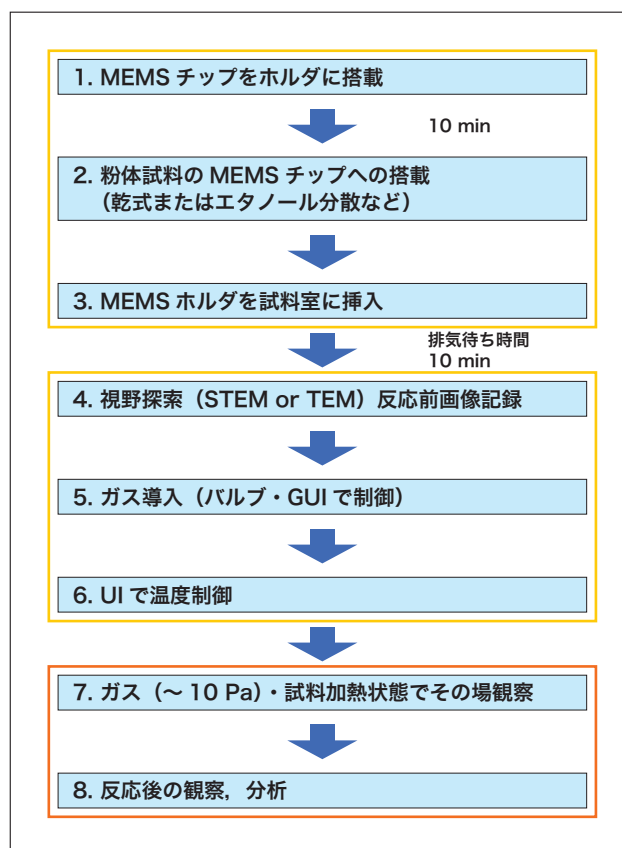


図3 原子レベル観察用MEMS加熱ホルダの外観写真と試料部の拡大写真
(a) 試料搭載部の全体写真，(b) MEMS製の試料加熱部の拡大SEM写真

図4 環境 *in-situ* 観察実験のワークフロー

3. ペロブスカイト触媒の解析事例

3-1. 試料および観察条件

$\text{Sr}_2\text{Fe}_{1.4}\text{Ru}_{0.5}\text{Mo}_{0.5}\text{O}_{6.0}$ (SFRuM) ペロブスカイト酸化物を実験試料として用いた。SOEC の燃料極に用いられる SFRuM ペロブスカイトは、 CO_2 電気分解動作前に結晶表面にナノ粒子を析出させて触媒として働かせるための酸化還元 (Redox) 処理が必要である^{5),6)}。

Lv らの報告において⁶⁾、 CO_2 電解評価 (800°C , 1.2 V) では、最初の還元処理後に性能が向上し、3回繰り返す酸化還元処理後まで還元プロセスの改善がみられた。繰り返される酸化還元処理後の粉末試料をそれぞれ SEM 観察した結果、最初の還元後に多くの粒子が表面に形成し、酸化プロセスでは粒子が消失、再還元後にはより多くの粒子が表面に析出している様子が確認できた。この結果は、ペロブスカイト表面に析出した粒子数の増加に伴う CO_2 電解性能の向上を示唆している。

そこでペロブスカイト触媒表面の金属ナノ粒子の形成メカニズムを検討するために、電子顕微鏡に水素、酸素ガスを導入しながら、試料近傍圧力 $\sim 10\text{ Pa}$ 、加熱温度 $200^\circ\text{C} \sim 850^\circ\text{C}$ の範囲で、加速電圧 200 kV 、プローブ電流 100 pA の条件で ESTEM/SEM *in situ* 観察を行った。さらに CO_2 電解を想定した CO_2 ガス雰囲気下でのその場観察も試みたので、評価結果について以下報告する。

3-2. 水素雰囲気、金属ナノ粒子の析出過程

図5に、加熱温度 $800^\circ\text{C} \sim 850^\circ\text{C}$ 、SFRuM (O1) 試料 (初期試料を一回還元後 (R1) に酸化処理した試料粉末を (O1) と示す) の水素雰囲気下での各還元プロセス中に取得した SE 像および高角度散乱環状暗視野 (ADF: Annular Dark Field) -STEM 像と STEM-EDX 元素マップ像を示す。

加熱温度 800°C 、水素ガス導入開始10分～60分後には、ペロブスカイトの表面とエッジに沿って約 3 nm サイズの Ru ナノ粒子が析出し、ペロブスカイト結晶表面は $1 \sim 2\text{ nm}$ の層状構造に変化した状態を SE 像で明瞭にとらえた (図5 (b)(c)(d))。 850°C 昇温15分後には、Ru 粒子表面に Fe がおよそ 0.5 nm で偏析している様子が EDX マップにて観察できた。このことは Fe で覆われた Ru 粒子が安定してペロブスカイト表面に分散している中間状態を表している (図5 (e))。さらに反応を進め、加熱温度 $800^\circ\text{C}/60\text{ 分間} + 850^\circ\text{C}/30\text{ 分間}$ 還元後には、Ru 粒子は RuFe 合金への変化を EDX-map および *in situ* STEM-EELS 分析で確認した (図6)。

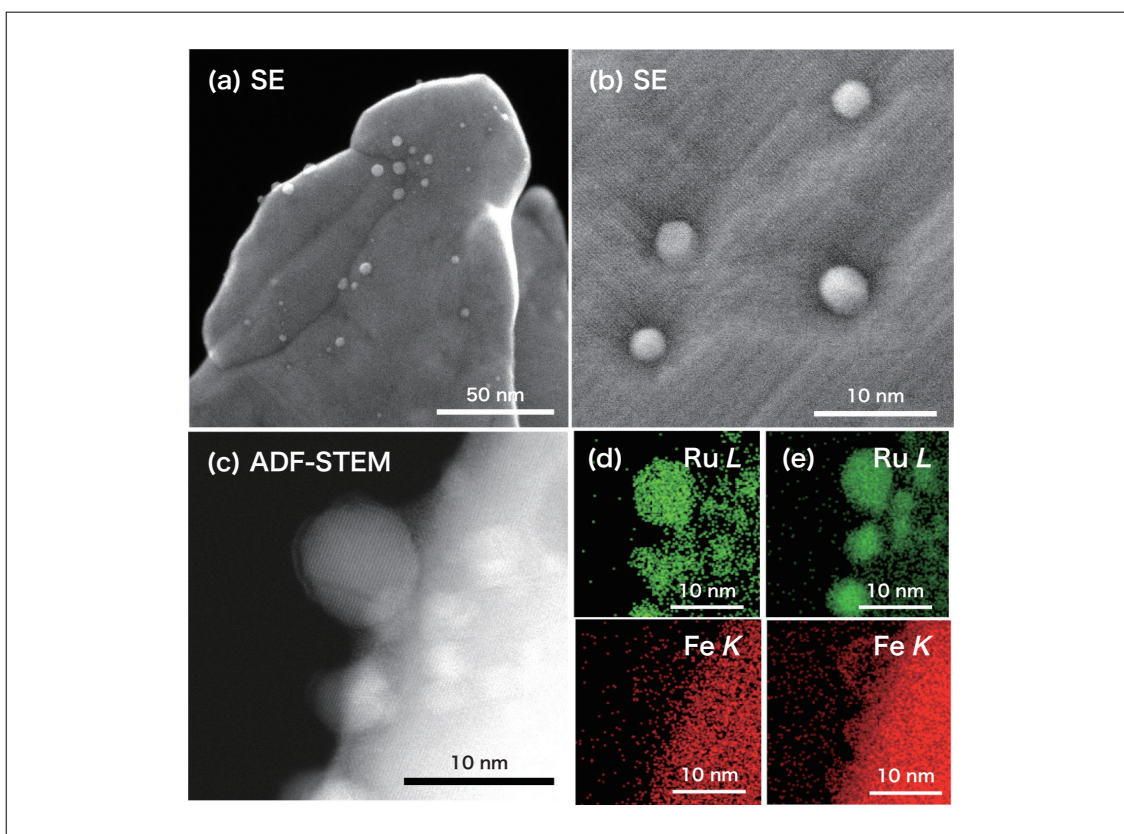


図5 800°C～850°C, 水素雰囲気, SFRuM(O1)試料のその場観察結果
(a) 800°C, 10分 (b) 800°C, 60分 (c) 800°C, 15分 (d) 800°C, 15分 (e) 850°C, 15分
(Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)より一部改変引用)

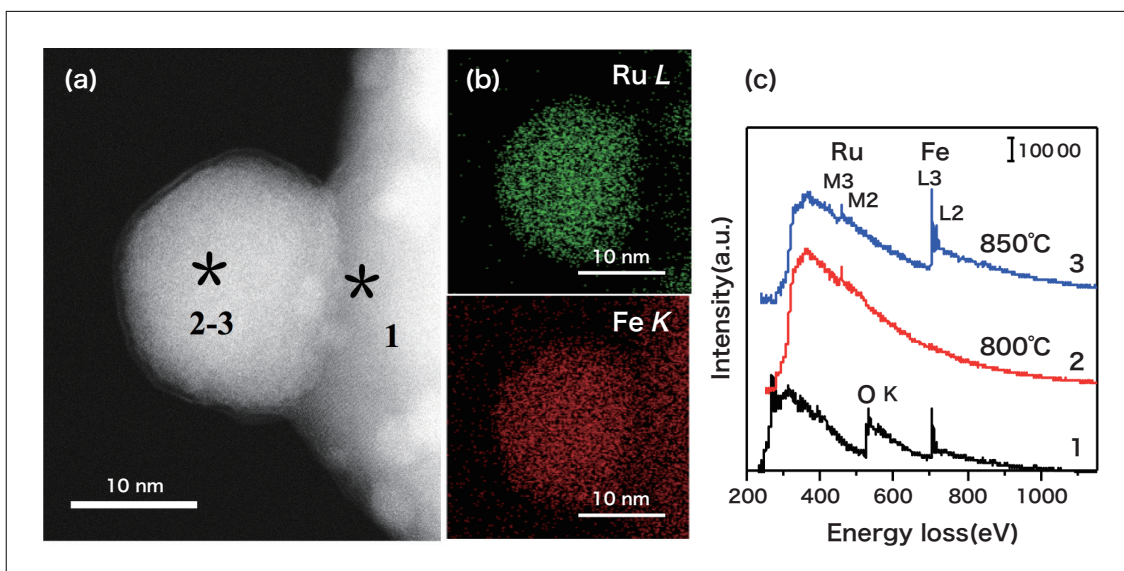


図6 水素雰囲気, 800°C, 60分/850°C, 30分後のSFRuM(O1)試料のその場観察結果
(a) ADF-STEM像 (b) EDX 元素マップ像 (c) STEM-EELS分析
(Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)より一部改変引用)

3-3. 酸素雰囲気, 金属ナノ粒子の溶解過程

図7に, 加熱温度200°C, 3-2. 項の RuFe 合金粒子を試料に用いて酸素雰囲気下で *in situ* 観察した STEM/SEM 像と EDX 元素マップ像を示す。図7(a) (b)で示した生成粒子に着目する。酸素ガス導入開始70秒後には, RuFe 粒子表面に Fe の酸化物層の形成が観察された(図7(c) (e))。

加熱温度800°C, 酸素ガス導入30分後, Ru 粒子は, SE 像から規則的なファセット形状を有し(図8(b)), 結晶性に富んだ Ru 金属粒子(図8(c) (d))が観察された。その後, 酸素雰囲気中800°C, 60分後に Ru 粒子はペロブスカイト内部に完全溶解した。

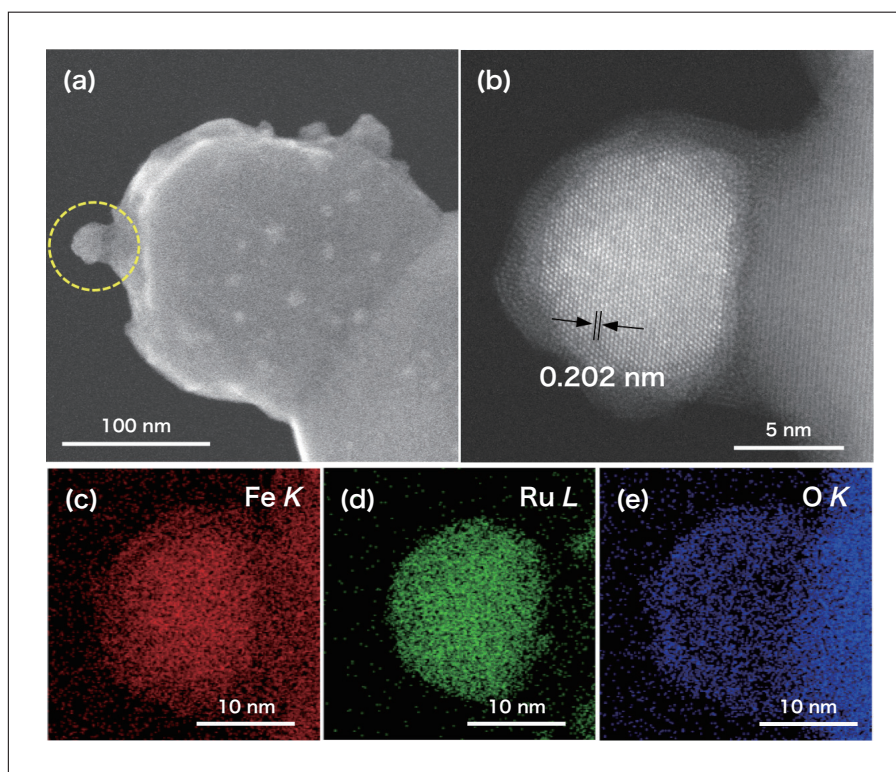


図7 酸素雰囲気, RuFeナノ粒子のその場観察 (200°C, 70秒後)
 (a) SEM像 (b) ADF-STEM像 (c) (d) (e) STEM-EDX マップ像
 (Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)より一部改変引用)

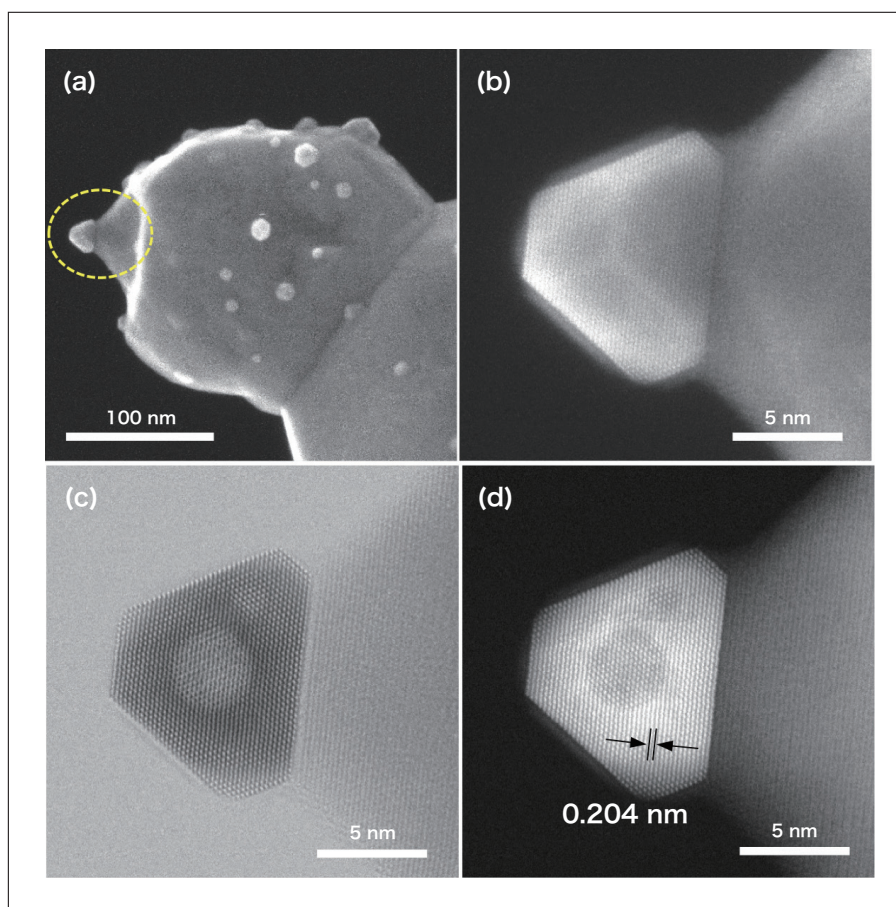


図8 酸素雰囲気, Ruナノ粒子のその場観察 (800°C, 30分間)
 (a) (b) SEM像 (c) BF-STEM像 (d) ADF-STEM像
 (Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)より一部改変引用)

3-4. CO₂ ガス雰囲気, RuFe/SFRuM 界面の観察

図9に、加熱温度200℃, CO₂ガス導入30分後のRuFe合金粒子(水素雰囲気, 加熱温度850℃で生成)のSTEM/SEM像およびEDXマップ像を示す。RuFe/SFRuM界面には低コントラストのアモルファス物質が堆積される様子が見られた。このことは、RuFe/SFRuM 界面にてCO₂ガスの吸着反応が起きていることを示唆している。

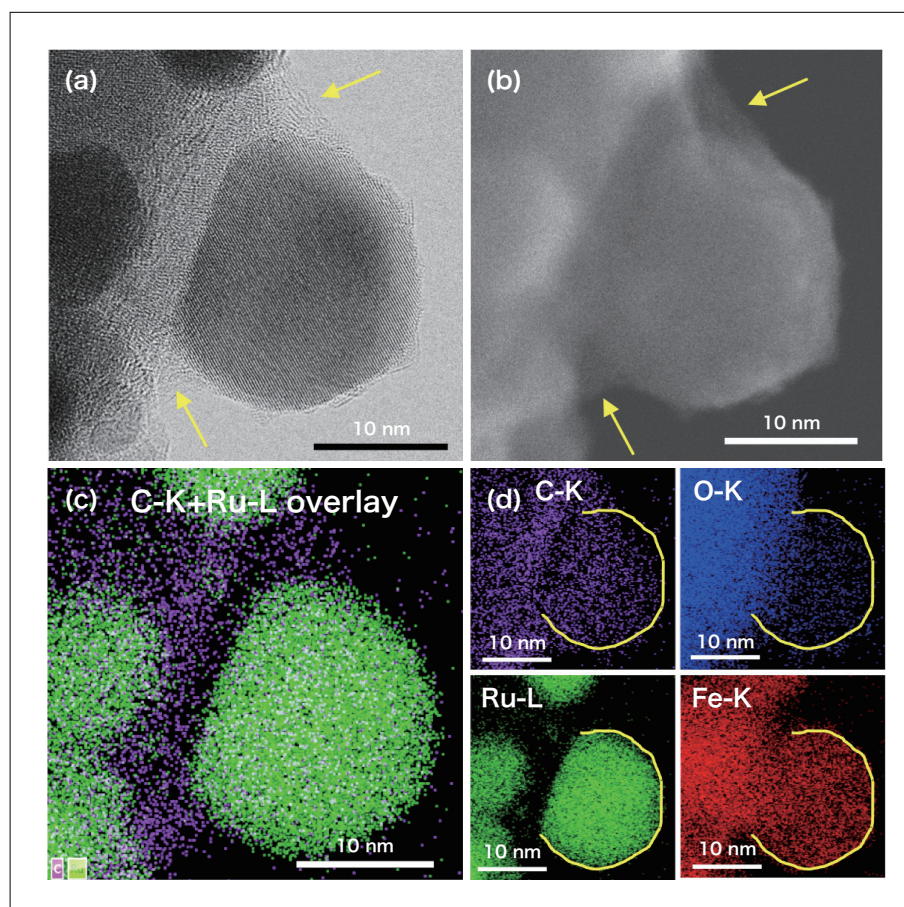


図9 CO₂ 雰囲気下(10 Pa)でのRuFe合金ナノ粒子のその場観察 (200℃, 30分間)
(a) BF-STEM像 (b) SEM像 (c) CとRuのEDX map overlay (d) EDX map像
(Lv, H. et al., *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021)より一部改変引用)

4. まとめ

以上, SOECペロブスカイト触媒の表面と内部構造の変化過程のその場観察技術として, ガス雰囲気制御可能な収差補正200 kV STEM/SEM HF5000とMEMS加熱ホルダなどの周辺技術を活用した原子スケールでの *in situ* 解析方法を紹介した。本解析手法により, 還元雰囲気下で, SFRuMのRu原子が優先的にペロブスカイト表面に移動しRu金属ナノ粒子を形成, 次にFe原子がRu粒子の表面に移動してRuFe金属間化合物が生成される反応過程と, 酸化雰囲気下で, RuFe合金のFe原子が優先的に酸化されてペロブスカイトに戻り, その後Ru原子はSFRuM表面へ移動する反応過程をその場観察し, 繰り返される酸化還元処理でSFRuMペロブスカイト表面下にRuが濃縮され, 還元雰囲気下でRuFe粒子の析出が促進されるメカニズムを解明できる。ESTEM/SEMその場観察手法は, ペロブスカイト電極触媒の評価のみでなく, 様々な機能性ナノ材料, 触媒への応用が可能であり, 電気化学特性評価と組み合わせて材料開発への迅速なフィードバックなどに期待できる。

謝辞

本研究は, 中国科学院大連化学物理研究所 Guoxiong Wang 教授, Houfu Lv 博士から試料を御提供頂き, 共同実験の成果として御討論を頂きました。心から感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kamino T. *et al.*, *J. Electron Microscopy*, **54**, 497–503 (2005).
- 2) Yaguchi T. *et al.*, *J. Electron Microscopy*, **60** (3), 217–225 (2011).
- 3) Yaguchi T. *et al.*, *J. Electron Microscopy*, **61** (4), 199–206 (2012).
- 4) H. Matsumoto *et al.*, *Microscopy and Analysis*, **27** (7), 13–18 (2013).
- 5) Y. Song *et al.*, *Adv. Mater.*, **31**, 1902033 (2019).
- 6) Lv, H. *et al.*, *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021).
- 7) Lv, H. *et al.*, *Adv. Mater.*, **32**, 1906193 (2020).
- 8) Lv, H. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**, 15968–15973 (2020).
- 9) 稲田博実, *S. I. NEWS*, **61** (2), 5403–5410 (2018). (日立ハイテク技術解説
<https://www.hitachi-hightech.com/jp/sinews/technology/6120302/>)
- 10) Zhu, Y. *et al.*, *Nature Mater.* **8**, 808–812 (2009).
- 11) 稲田他, *顕微鏡*, **46** (2), 140–144 (2011).
- 12) H. Inada *et al.*, *Ultramicroscopy*, **111**, 865 (2011).
- 13) J. Howe *et al.*, *Microsc. Microanal.*, **23** (suppl 1), 66–67 (2017).
- 14) M. Thompson *et al.*, *Meteoritics & Planetary Science*, **52**, 413–427 (2017).

出典

「燃料電池」Vol.21 No.3 (2022) p.14-19 より転載

著者紹介

松本 弘昭, 稲田 博実

(株) 日立ハイテク コアテクノロジー&ソリューション事業統括本部 CT システム製品本部

日立UH5200/5210ダブルビーム紫外可視分光光度計の特長と測定例

Introduction of HITACHI UH5200/5210 Double Beam UV-Visible Spectrophotometer

堀込 純

1. はじめに

紫外可視分光光度計は、白色光をプリズムや回折格子で単色光に分けて試料に照射し、透過光を検知することで物質の同定や濃度測定を行う装置である。分光光度計は、材料、環境、製薬、バイオ分野などの学術、産業界で多岐にわたる測定に用いられているが、用途や精度の違いなどから、フォトメーター、シングルビーム、ダブルビームなどのカテゴリーに分類される。中でも、ダブルビームタイプの分光光度計は、高い安定性を有することから、研究開発、品質管理、環境モニタリングなどの用途で利用されている。研究開発では、飲料・食品中の機能成分の濃度管理、核酸の定量やタンパク質などの分析、機能材料(塗料・光吸収剤など)の特性分析、品質管理では、RoHS規制の六価クロムなどの有害物質の非含有確認、食品中の添加物の分析、医薬品の純度や成分の管理目的、環境モニタリングは上水・排水などにおける有機物質の計測、環境水中の栄養塩(リン・窒素など)の計測など幅広いユーザーに使用されている。

今回、使いやすさと信頼性を追求した新製品として、UH5200/5210ダブルビーム分光光度計(以下、UH5200/5210)の主な特長を紹介する(図1)。



図1 UH5200/UH5210 ダブルビーム分光光度計外観

2. 適用分野と特長

2-1. 用途に応じて選べる操作方法

UH5200シリーズは、スタンドアロンで利用可能なUH5200とPC制御専用のUH5210をラインアップしている。

UH5200は、従来機U-2900よりも高精細な800×600ピクセルの10.4インチバックライト付きカラーLCDにより、検量線やスペクトルなどの詳細な表示が可能である。従来機の画面構成を踏襲することで使い慣れた操作性はそのままに、新規グラフィックデザインで視認性を向上した。専用キーパッドにより、安心して確かな入力が可能である(図2)。

UH5210は、PC制御専用モデルである。従来機U-2900のPC制御ソフトウェアUV SolutionsからUH5210では新プラットフォームのUV Solutions Plusに対応した。UV Solutionsと比較して、データリストやデータ処理結果の表形式表示機能、レポートレイアウト機能、性能確認機能などが充実している(図3)。なお、UH5200についてもオプションとしてUV Solutions Plusソフトウェアを導入いただくことでPC制御にも対応可能である。



図2 UH5200の測定メニュー画面とキーパッド

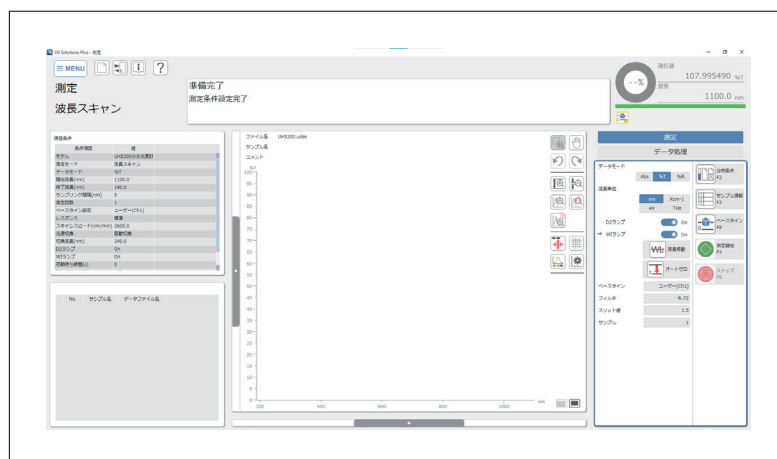


図3 UV Solutions Plusのソフトウェア画面

2-2. 信頼の基本性能

UH5200シリーズの光学系は、凹面回折格子モノクロメータとして幅広く普及している瀬谷-波岡型モノクロメータを採用している(図4)。凹面回折格子は集光と分散の両方の働きを兼ね備えているためミラーの少ない光学系を作ることができる。分光光度計では、使用するミラーの枚数が少なくなれば光量の損失が減ると共に、光路が短くなり明るい光学系となる。日立独自のルーリングエンジンによる回折格子製作技術により、収差がなく明るい光学系が実現された。さらに、ハーフミラーで光路を2つに分け、光源を含めたエネルギー変化を補正するダブルビーム光学系により、長時間安定した測定が可能となる。

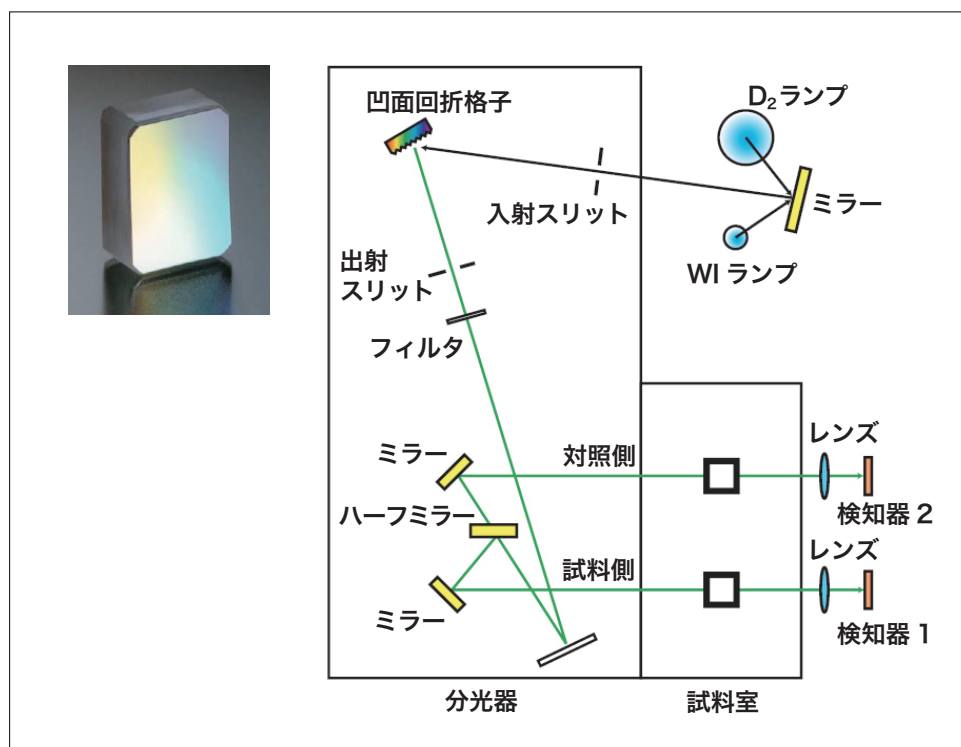


図4 UH5200シリーズの光学系

2-3. 新規搭載機能

1) 安全・環境を考慮したランプ制御モード

分光光度計で精度の良い測定をするためには、一定のランプの安定時間を確保する必要がある。UH5200ではランプの自動点灯・自動消灯機能を搭載し、不要な点灯を避けることが可能となった。また、ランプが安定した状態での測定開始をサポートするための安定時間通知機能を搭載している。新たな安全機構として、ランプ交換時の開閉センサーも設けた(図5)。



図5 光源室の様子

2) スタンドアロン制御でバーコードリーダーに対応

UH5200は、USBポートから外部入力デバイス(バーコードリーダー・キーボード)の接続が可能である^(*)。バーコードリーダーにより試料名の登録が省力化される。USBメモリによるデータ保存にも対応している(図6)。

(*)外部入力デバイスはお客標準備品



図6 USBポートとバーコードリーダー

3. 測定例

3-1. 六価クロムの定量 (ジフェニルカルバジド-吸光光度法)

公共用水域の水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準及び地下水の水質汚濁に係る環境基準のクロム(VI)の基準値が、0.05 mg/L から0.02 mg/L に改正された。測定法は、人の健康の保護に関する環境基準に、原則として光路長50 mm の吸収セルを用いることと記載されている。今回は UH5200 に光路長50 mmセル対応オートシッパ(特注)を搭載し、クロム(VI)を測定した。オートシッパを使用することにより、測定スループットの向上が可能である。また、自動で試料を装置に導入するオートサンプラと組み合わせることで省人化につながる。

図7に波長スキャンモードによる吸収スペクトル及び定量モードにおける検量線を示す。吸収極大波長542 nm にて、検量線は、0 ~ 400 µg/L の範囲にて相関係数 $R=1.000$ の良好な直線関係を得た。

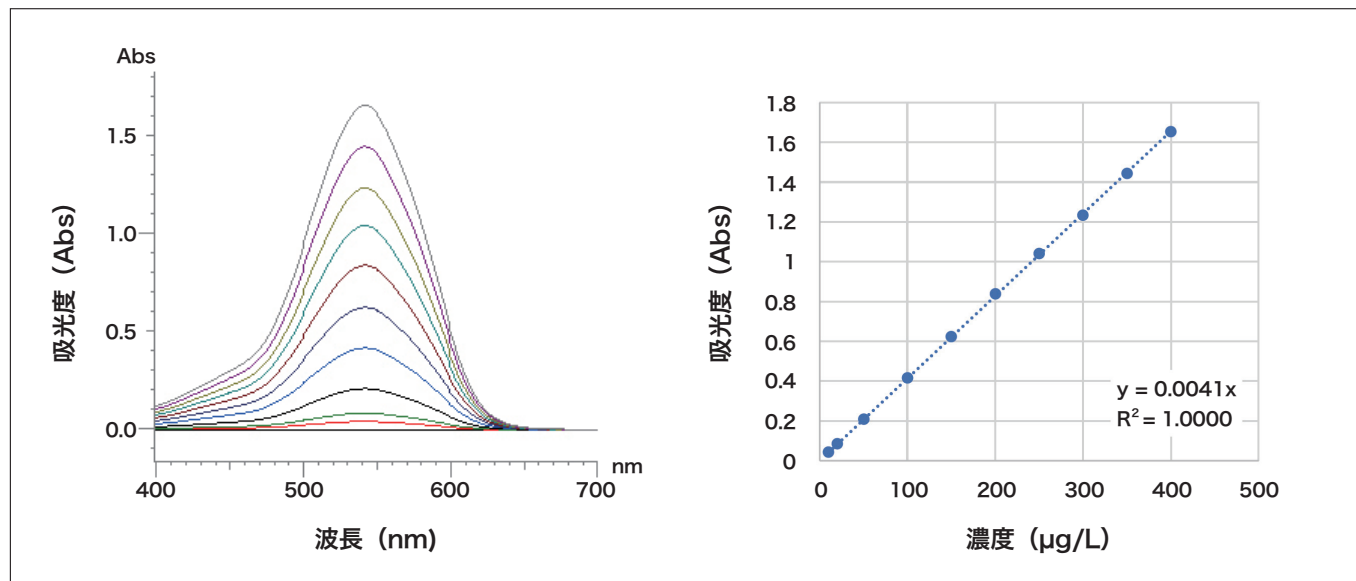


図7 50 mmセルを用いた六価クロムの測定結果

3-2. DNA の定量 (紫外吸光法)

DNA は、260 nm に極大吸収を有し、この波長の吸光度から DNA 濃度を算出できるため、分光光度計を用いて検体から抽出した DNA の定量分析が行われる。各濃度に調製した Lambda DNA における吸収スペクトルと定量分析のための検量線を 50 µLセルにて測定した(図8)。Lambda DNA は、260 nm 付近に吸収極大を有する良好なスペクトルが得られた。なお、微量サンプルに対しては、オプションの微量セルを用いることで1.5 µL の試料量で測定可能である。

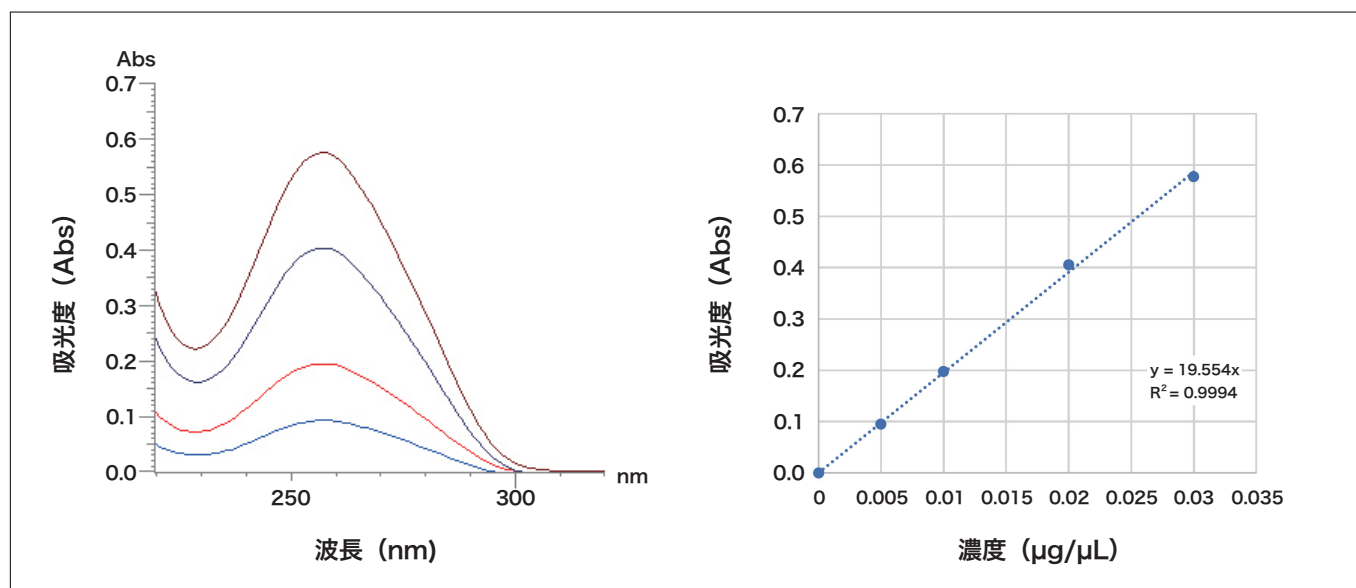


図8 Lambda DNAの測定結果

4. まとめ

以上, UH5200分光光度計の特長と試料の測定例を紹介した。UH5200は, 使いやすさと信頼性を追求した新製品として, 幅広い分野での利用に寄与していく。

著者紹介

堀込 純

(株) 日立ハイテク コアテクノロジー&ソリューション事業統括本部 分析システム営業本部 分析企画部

多機能プローブ顕微鏡AFM100シリーズの特長とアプリケーションのご紹介

Features and Applications of the Multifunctional Scanning Probe Microscope System AFM100 Series

工藤 慎也

1. はじめに

走査型プローブ顕微鏡 (SPM, AFM) とは、カンチレバーの先端に設けられた微小な探針 (プローブ) で試料表面を走査し、探針と試料表面との間に働く相互作用をカンチレバーの変位として検出し、試料表面の形状や物性を画像化する装置である。

大気中、真空中、液中など様々な環境下において三次元形状の高倍率観察・計測ができるだけでなく、試料表面の物性情報も得ることができることから、プラスチック、ゴム、ブレンドポリマーなどの有機・高分子、-semiconductors、無機材料、磁気メモリ、生体など幅広い分野におけるナノ領域の研究開発や品質管理に SPM, AFM は不可欠なツールとなっている。近年では、材料の微細化、薄膜化が進み、さらなる高感度化、高分解能化が求められている。

多機能プローブ顕微鏡 AFM100シリーズ (図1) は、AFM100, AFM100 Plus, AFM100 Pro の3機種がラインナップされている。エントリーモデルである卓上型の AFM100をベースに、構成パーツを組み合わせることで、ミドルレンジタイプの AFM100 Plus, ハイエンドタイプの AFM100 Pro まで、測定の用途や分解能に応じて選択、拡張することができる。

本稿では、AFM100シリーズの特長と、アプリケーション事例について紹介する。



図1 AFM100シリーズの装置外観写真(左: AFM100 Pro, 中: AFM100 Plus, 右: AFM100)

2. AFM100シリーズに共通の特長

2-1. ドリフト性能の向上

AFM 装置では、1ライン毎に測定が行われ次ラインへの移動を繰り返しながら順に画像を取得していく。このため、特に高解像度の画像を得るためには測定に長時間を要し、熱ドリフトによって測定画像が歪みデータの信頼性を低下させる要因となっていた。

こうした課題を解決するため、AFM100シリーズでは、測定ユニットから熱源を徹底して排除した熱源抑制機構とすることで、従来機種と比較してドリフト量を30%以下(ドリフト量: 0.03 nm/sec 以下)に低減した。

これにより、「熱ドリフトの影響による取得画像のブレ・歪み」や「同じ場所の連続測定(タイムラプス測定)時の画像のブレ・歪み」を抑制することができる。

図2は粒子状の試料を120分にわたって連続測定した時の従来機種とAFM100 Plus との比較である。従来機種では、120分後には測定画像が大きくシフトしているのに対し、AFM100 Plus では画像のシフトがほとんど生じていないことが分かる。

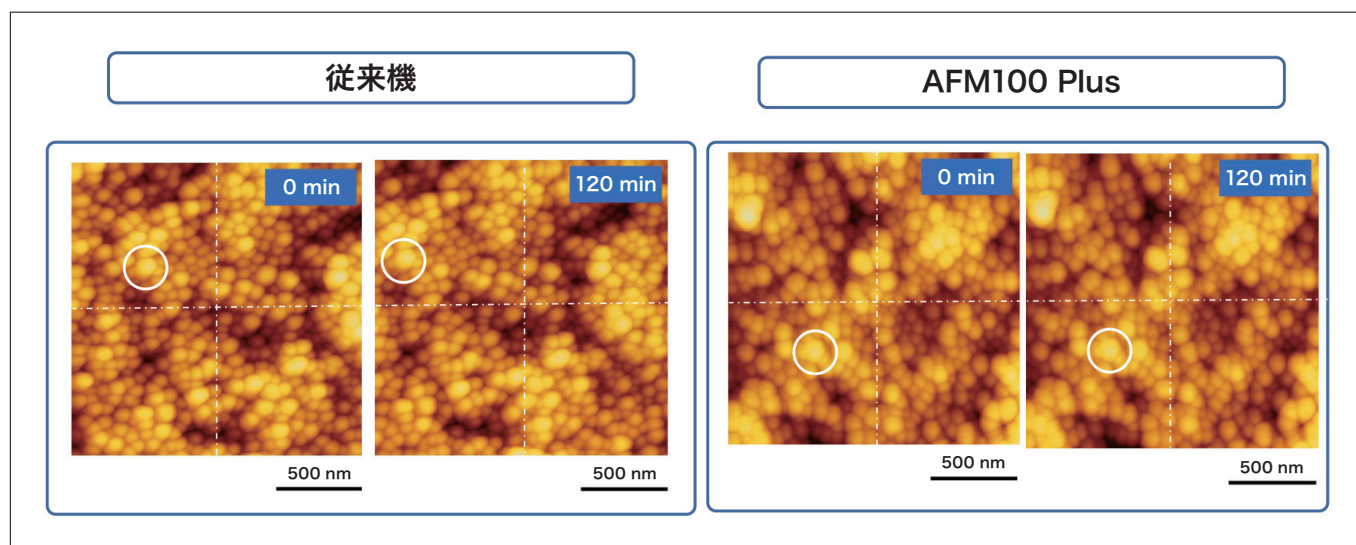


図2 粒子試料の連続測定

2-2. 操作性の向上

AFM 装置は、使用するカンチレバーや測定する試料に合わせてスキャンパラメータの調整が必要であり、測定データの信頼性が操作者の技量や熟練度に左右されやすい傾向がある。また、測定前に非常に微小なカンチレバーを交換する作業が必要であり、測定準備がユーザーの負担となる場合もあった。

こうした課題を解決するため、AFM100シリーズではワンタッチでカンチレバーを交換できるプリマウントホルダ (図3) と、レシピ測定を可能にするオートパイロット機能 (図4) を搭載し、測定者起因の影響を軽減するとともに測定のトータルスループットの向上を実現した。

また、オートパイロット機能に RealTuneII (スキャンパラメータの自動調整機能) を組み合わせることで、複数の測定点ごとに最適なスキャンパラメータを自動で調整し測定することができ、操作者に依らない信頼性の高いデータを1クリックで得ることができる。

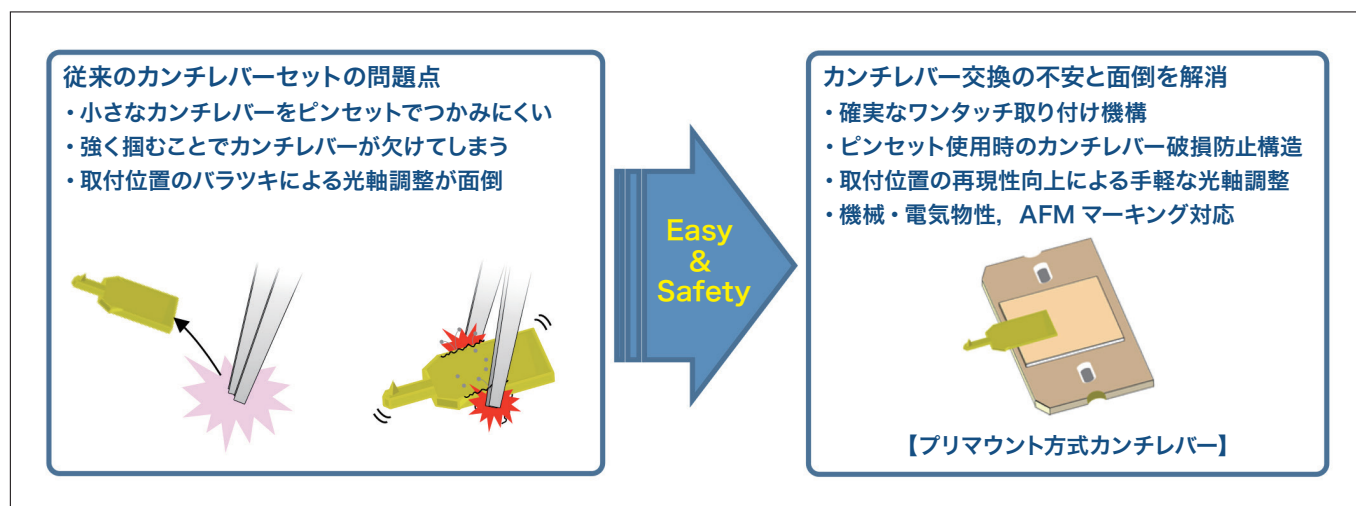


図3 プリマウントホルダ概要

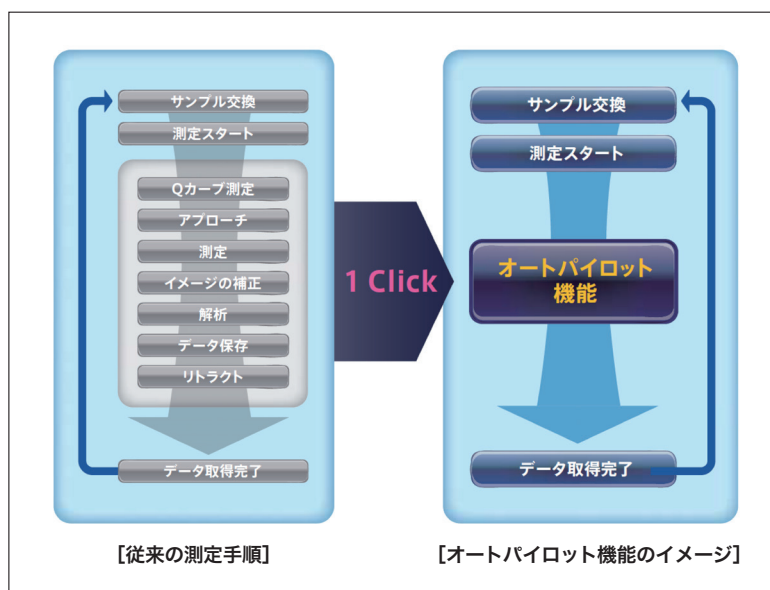


図4 オートパイロット機能のイメージ

図5は、シリカ粒子が付着したSi基板上を、オートパイロット機能の自動多点測定でAFMデータを取得したのちに自動で粗さ解析を行った事例である。広範囲を測定した後で、オートパイロット機能にて観察領域を複数設定し、測定、解析までを自動で行うことができる。

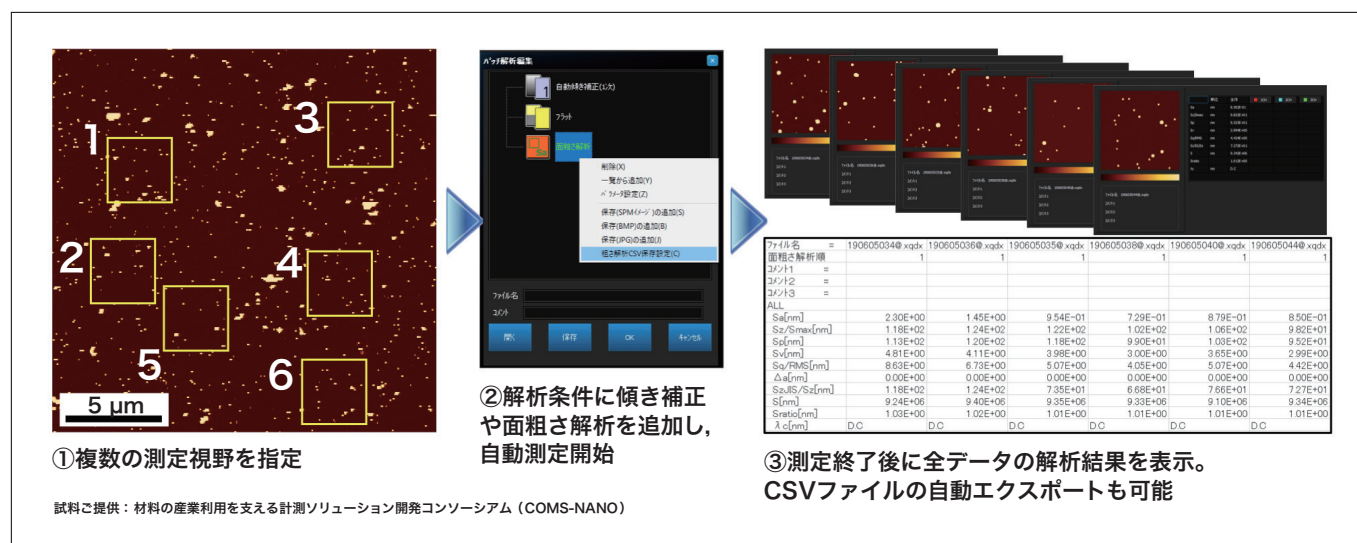


図5 シリカ粒子の自動多点測定

2-3. SÆMicへの対応

これまで電動ステージを搭載した中型プローブ顕微鏡ユニットAFM5500Mでのみ可能であったSÆMic（SEM/AFM相関顕微鏡法）による同一箇所観察を小型AFM装置でも可能とするため、「AFMマーキング」を搭載した。

AFMマーキングでは、専用のカンチレバーを用いてAFM観察領域にマーキングを施し、SEMでマーキングを目印に同一箇所の観察を容易に実現することができる。マーキングの作製条件はソフトウェア上で設定でき、フローに従い操作することで容易にマーキングを施すことができる。また専用の試料台を必要としないため、SEM機種に依らず同一箇所の観察が可能である。

図6はジェラルミン（A2017）の研磨面をAFMマーキングによりSEMとAFMで同一箇所を測定した例である。一般的に、ジェラルミンは他のアルミ合金に比べて強度は高い一方で、耐食性が劣るという特徴がある。耐食性を評価する上で、金属表面の電位分布の不均一性とその要因を特定することは重要である。AFMはケルビンプローブマイクロスコピー（KFM）により形状像と表面電位像の同時測定を行った。SEMのEDXマッピング像との対比から表面電位像で見られる電位コントラストはSi、Cu、Fe、Mnを含む介在物によるものと考えられ、耐食性に影響を与える要因を特定できた。

AFMマーキングによりSEM-AFMによる同一箇所観察を小型AFM装置にも拡張し、「SEMによる形状、組成、元素分析」と、「AFMによる3D形状計測、機械物性・電磁気物性情報」の同一視野での手軽な解析評価を実現した。

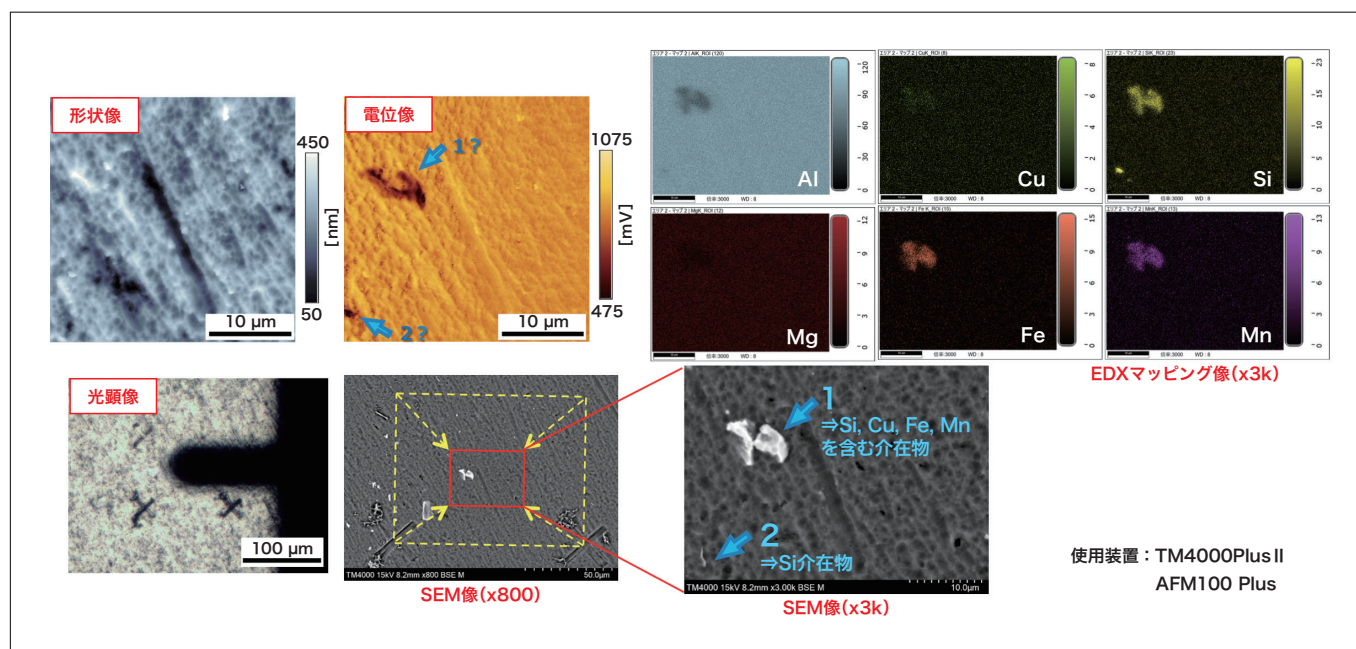


図6 AFM100 PlusとTM4000PlusIIによるアルミ合金の同一箇所観察例

3. AFM100 Proの特長

AFM100 Pro は、AFM100をベースにカンチレバーの変位検出の高感度化をはかるとともに、光熱励振によりカンチレバーを振動させる機構を採用した新設計の光ヘッドを搭載し、「物性計測感度の向上」と「原子・分子スケールの計測」を追求したハイエンドモデルである。

3-1. 光ヘッドの高感度化

AFM100 Pro の高感度光ヘッドは、カンチレバーの変位検出機構を一新し、高出力レーザーのモードホップノイズを抑制する高周波変調や光検出器のショットノイズの低減を行ない、変位検出時のノイズレベル 35 fm/√Hz 以下を実現し、従来の光ヘッドに比べて約8倍の高感度化を実現した。高感度化により微弱力や微小変位の検出が求められる物性測定モードにおいて、SN 比を向上させることができる。

物性測定の高感度化の一例として、PRM (圧電応答顕微鏡：探針 - 試料間に交流電圧を印加し、試料の圧電効果により生じる歪をカンチレバーの変位として計測、画像化する) で、(Na, K)NbO₃ 試料の分極ドメイン分布を AFM100 Pro と AFM100 Plus とで比較した結果を図7に示す。

AFM100 Pro によって得られる信号はノイズが少なく、微小なドメインの分極状態も感度良く捉えていることがわかる。

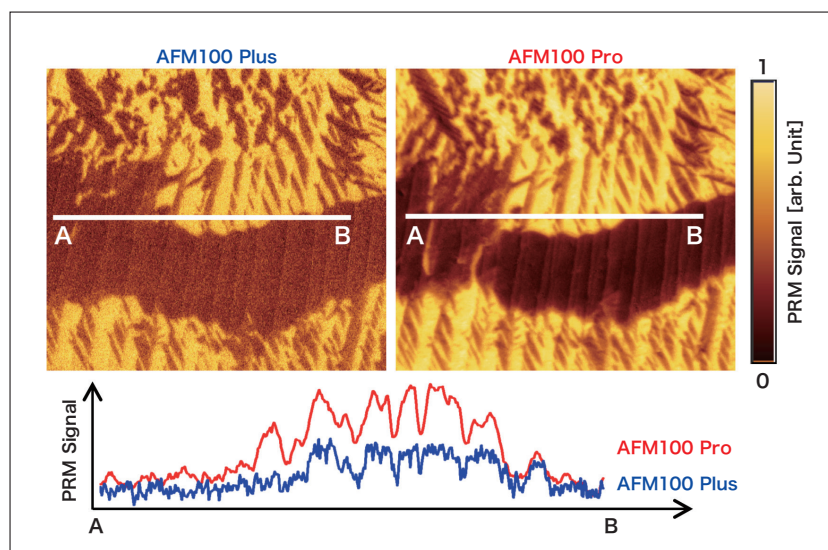


図7 (Na, K)NbO₃試料の分極ドメイン分布のAFM100 ProとAFM100 Plusとの比較
サンプルご提供：名古屋工業大学 大学院工学研究科 教授 柿本 健一様

3-2. 光熱励振法によるカンチレバー励振 (IR Drive)

新たなカンチレバーの励振方式として、カンチレバーの背面に照射するレーザー光のパワーを変調させることで生じる熱変形を利用してカンチレバーを振動させる光熱励振方式 (IR Drive) を搭載した。

従来の圧電素子による機械的なカンチレバー励振方式 (Piezo Drive) と異なり、周辺部材の振動の影響を受けることなくカンチレバー自体を振動させることができ、サブnmオーダーの微小振幅を安定して得ることが可能となった。

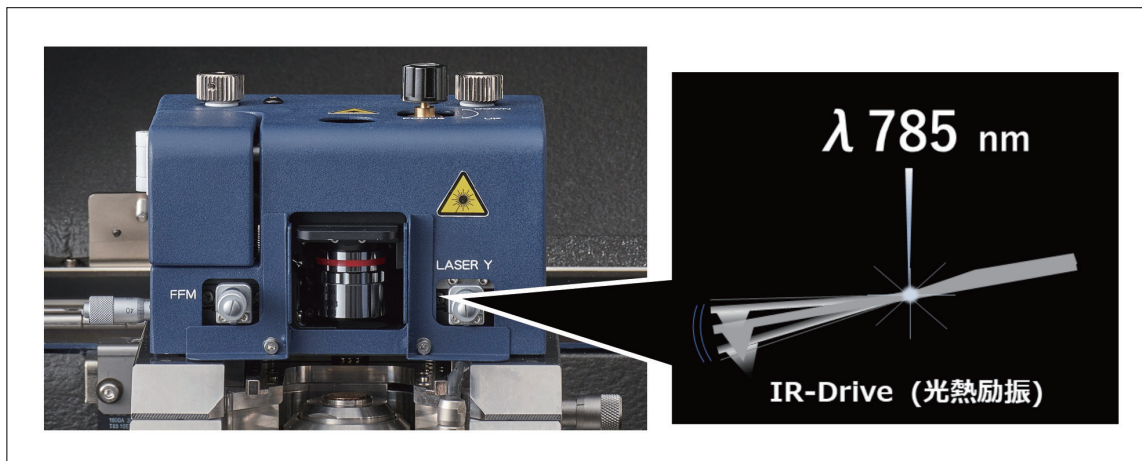


図8 光熱励振法の概要図

従来からの励振方式では液体の粘性抵抗などの影響によって安定した振動状態を得ることが困難であった液中においても、理想的なカンチレバーの振動状態を長時間にわたり安定して得ることが可能である。

代表的なカンチレバーにおける液中での共振特性 (Qカーブ) 測定結果の IR Drive と Piezo Drive の比較を図9に示す。Piezo Drive では複数の副次ピークがたち信号もノイズなのに対し、IR Drive では、液中においても低ノイズで単一の共振ピークが得られ理想的な Qカーブの測定が可能である。

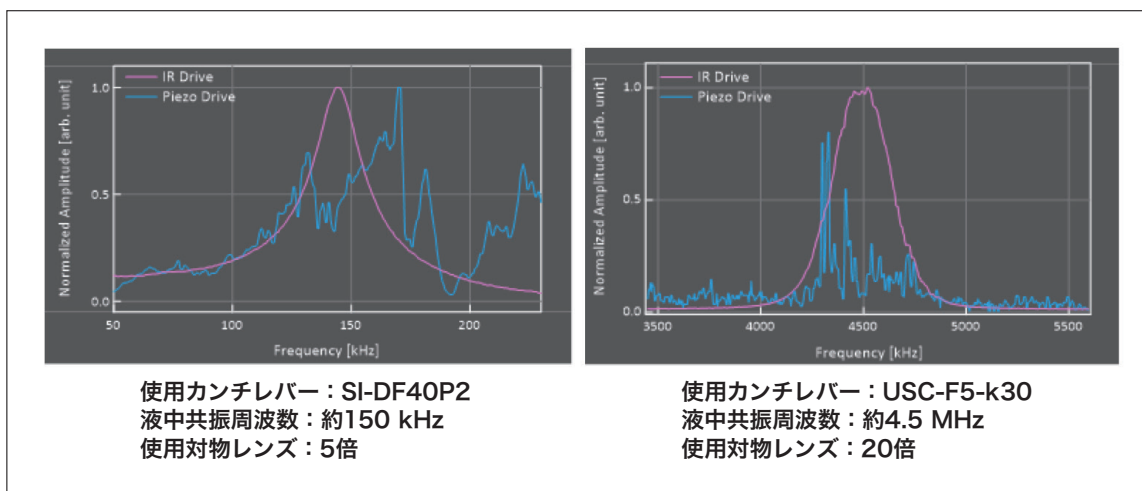


図9 液中Qカーブの測定例

光熱励振による安定したサブnmオーダーの微小振幅制御による高分解能測定の一例として、液中 DFM 測定によるカルサイト単結晶の原子像の測定結果を示す (図10)。規則的に配列された原子構造を測定できており、この測定データから得られた格子サイズは $0.86 \text{ nm} \times 0.58 \text{ nm}$ であった。これは、カルサイト (104) 劈開面の最表面の原子が観察されており、図中の四角枠の方向に結晶方位が位置していることが分かる。

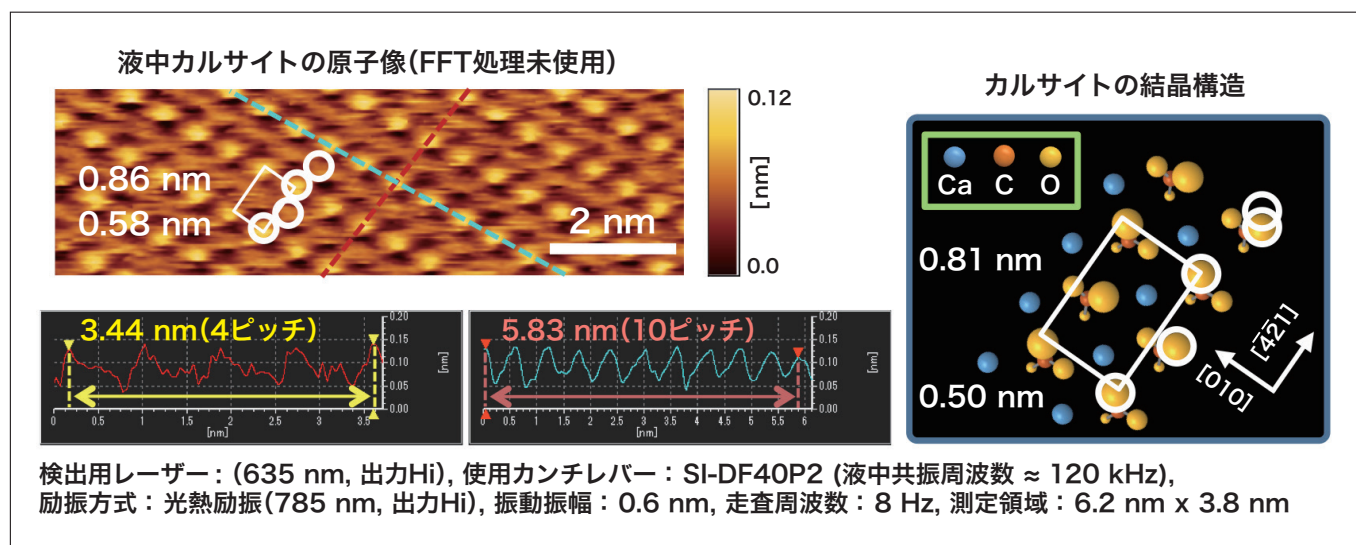


図10 液中カルサイト原子像の測定結果

4. まとめ

多機能プローブ顕微鏡 AFM100シリーズとハイエンドモデルである AFM100 Pro の特長、およびアプリケーション事例について紹介した。

AFM100シリーズに共通の特長として、ドリフト性能に代表される基本性能を向上させるとともに、プリマウントレバーによるカンチレバー取り付けの簡便化や、オートパイロット機能を利用することで、測定者起因の測定誤差の排除、低減を実現した。これらの機能により、特に品質管理用途でのデータ信頼性と作業効率の向上に寄与できる。AFMマーキングによりプローブ顕微鏡の長所(三次元形状測定、物性測定)を活かしつつ、SEM装置との親和性を提案することで、プローブ顕微鏡を活用した材料分析ソリューションの展開をさらに広げることができる。

また AFM100 Pro では、変位検出機構を一新し変位検出感度の向上・低ノイズ化を実現するとともに、新たなカンチレバー励振方式として光熱励振方式を採用しサブnmオーダーの安定した微小振幅を実現した。先端素材の微細化(ナノ材料)、薄膜化、有機化に伴う構造・物性評価へ AFM 装置の適用が可能となる。

謝辞

AFM100 Pro の高感度光ヘッドは金沢大学の福岡剛士教授のご指導により開発したものである。

著者紹介

工藤 慎也

(株)日立ハイテク コアテクノロジー&ソリューション事業統括本部 CT システム製品本部 解析システム第二設計部

S I N E W S
I N T E R V I E W

Vol. 23

物理現象そのものを電子顕微鏡で観察する挑戦

～V字型二重スリットによる電子波干渉実験で
「波動/粒子の二重性」の不思議の実証に一步前進～

理化学研究所の上級研究員 原田 研氏は大阪公立大学、名城大学、日立製作所と共同で、「波動/粒子の二重性」に関する実験を行いました。2018～2019年に行われたこの実験の成果は、量子力学が教える波動粒子の二重性の不思議の実証を一步進め、電子の伝搬経路と干渉との関係の解明に貢献すると期待されています。電子線ホログラフィー技術を駆使して「観る」ことに挑む原田氏に、お話を伺いました。

理化学研究所
創発物性科学研究センター
創発現象観測技術研究チーム
上級研究員

原田 研

博士（工学）。1991年、大阪大学大学院工学研究科 応用物理学専攻 博士後期課程修了後、日立製作所基礎研究所に入所し、超伝導磁束量子の観察研究に従事。2001～2007年、理化学研究所フロンティア研究システムに出向し、現在の研究チームの前身となる研究チームを立ち上げ、二段電子線バイブリズム光学系などを開発。2015年から理化学研究所に所属し、二重スリット実験、電子らせん波、シュリーレン光学系などに従事。



which-way experiment への 手がかりを得る実験

量子力学によれば、自然は、電子の波動性と粒子性の同時計測を許していないらしい。そのためか、これまで二重スリットの実験結果は「波動 / 粒子の二重性の不思議を見せる」域を出ていなかった。粒子としてのみ検出される1個の電子が二つのスリットを同時に通過するという説明は、人の日常感覚からはかけ離れている。そのため多くの研究者が、「電子が粒子であるならば、その伝搬経路を見出したい」と考え、さまざまな実験装置・技術を用いて繰り返し実施してきた。粒子を用いた二重スリットの実験において、どちらのスリットを通過したかを検出した上で、干渉縞を検出する工夫を施した実験を総称して which-way experiment と呼ぶ。

原田氏をはじめとする共同研究グループは、電子の伝搬経路と干渉現象との関係の解明を目指して、現在、世界で最も可干渉性の高い電子線が利用できるホログラフィー電子顕微鏡を用い、2017年より実験を開始した。

「私のターゲットは、物理現象そのものを観察することにあります。その実現のために、高い干渉性を持つ電子波をいかに活用できるか、どのように合理的な光学系を組み、どんな物理現象を観測できるようにするかに腐心してきました」と原田氏は語る。

2018年、原田氏らは、1.2 MV 電界放出形透過電子顕微鏡 (FE-TEM) を用いて、バイプリズムで各スリットの幅を制御し、非対称な二重スリットによる干渉実験を実施した。どのスリットを電子が通過したかを知るために、二重スリットから像面までの伝搬距離が短くなることに対応するプレフラウ

ンホーファー条件を用いたが、干渉縞が形成されると、どのスリットを電子が通過したのか区別がつかなくなった。これは、電子が波として振る舞う場合、伝搬距離が短くても、スリットを通過した後に電子波が回折し、二つの電子波の干渉が発生するためである。このように、電子波が自然に伝搬する場合、干渉を制御することは困難であり、この問題を解決するため、原田氏らは、インフォーカス条件で動作する光学系を考案したという。

表題の実験は以下のように行われた。

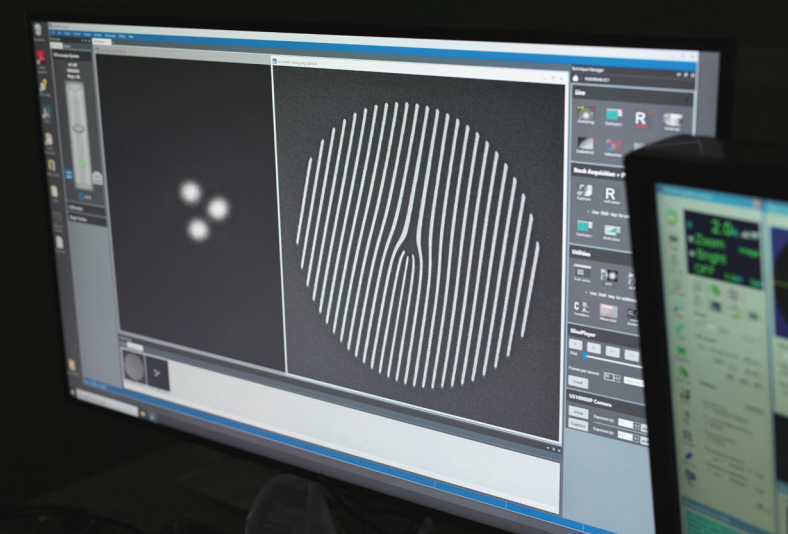
FE-TEM において、波の制御と重畳のために対物レンズの下に二台の電子バイプリズムを配置し、ドットイメージからなる干渉縞を制御。V字型二重スリットを用いて、電子波の前干渉条件、干渉条件、後干渉条件での干渉現象を直接検出カメラシステムで観察・記録した。

「V字型二重スリットを用いることで、三つの干渉条件（前干渉条件、干渉条件、後干渉条件）を一つの視野で同時に観察する電子光学系を設定しました。上側のバイプリズムは、波の伝搬を偏向させるための二重スリットが配置された物体の像面上に配置されています。下側のバイプリズムは対物レンズと像面の間に配置され、二つの波が像面上でスリット像に重なるように偏向させるためのものです。光学的に伝搬距離ゼロの条件で、二重スリット位置がちょうど検出器面に結像する電子波二重スリット実験を実現しました」と原田氏。

その結果、個々の電子の経路情報が得られない場合に、干渉縞の観測が可能であることが結論付けられた。

S I N E W S
I N T E R V I E W

日立透過電子顕微鏡「HF-3300S」を操作する原田氏。照明を落とした部屋で観察画像を見つめる氏の眼差しは鋭い。



性能という言葉の意味を変えた発想で 磁束量子を観察

原田氏が電子顕微鏡を用いた研究の道に進むきっかけとなったのも、実はこの二重スリット実験だった。日立のフェローであった外村 彰氏（故人）によって行われた実験は、波と粒子の二重性を証明し、量子物理学の神秘性をよく示すものであった。当時、大阪大学の修士課程で学ぶ学生だった原田氏は、1987年に名古屋で開かれた物理学会に参加し、外村氏が行った実験の動画に衝撃を受けたという。

「節約のため青春 18 きっぷを求め、大阪を朝 4 時

に出て普通列車に揺られて名古屋に向かいました。1991年に日立製作所の基礎研究所に入社したときには、すぐ外村先生に『あの実験をやりたいです』と申し出たのですが『カメラを廃棄しちゃったんだよね』と言われました（笑）」。

その後、原田氏の研究者人生は、外村氏の下でスタートする。最初に与えられたテーマは、超伝導の磁束量子を観察するというものだったという。

「当時、超伝導の材料を観察した事例はありまし

S I N E W S
I N T E R V I E W

たが、現象を観るというチャレンジは世界初でした。実験を始めたときには見られるかどうか確証はなかったのですが、外村先生からは『結論が観察不可能ならばそれでも良いが、その後誰かが観察したら勘弁しないからね』と言われました。幸い実験はうまくいって、1992年に通常の金属超伝導体（ニオブ）の磁束量子の観測に成功し、その後、高温超電導体（Bi系）の観測に取り掛かり、1993年には高温超伝導体での磁束量子の動的観察にも成功しました。

高温超伝導は液体窒素の温度帯でも発生するため、極低温でのそれよりも扱いやすいことが特徴であったが、電流を流すことでジュール発熱が起き、超伝導現象が破れてしまうことが問題だった。ジュール発熱が起きるのは磁束量子が動くからだと言われ、その観測に成功したというニュースは大いに

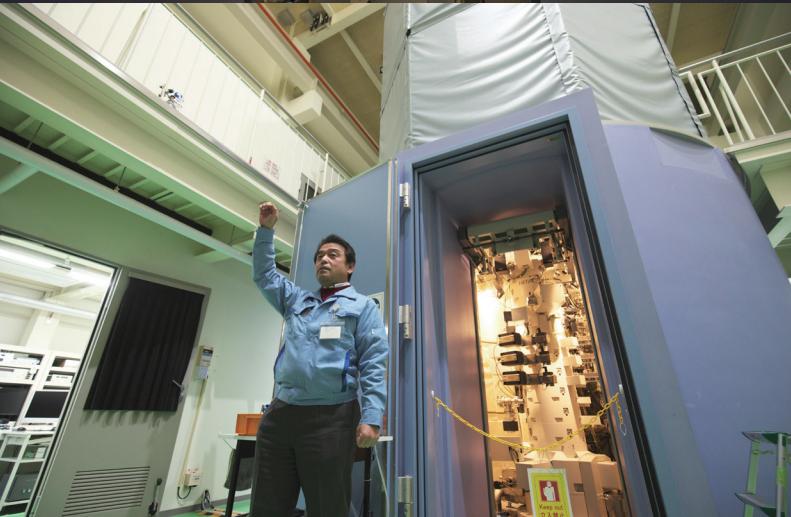
注目を浴びた。

原田氏はこの成果について「もちろんこれは私だけの仕事ではなく、それまでの実験の積み重ねの上にあります。私は最後のバトンを受け取った形で、一番良いタイミングで担当させてもらいました」と謙虚に語るが、本来『もの』を見るために開発されてきた電子顕微鏡で、現象を観察するためには発想の飛躍が必要だったという。

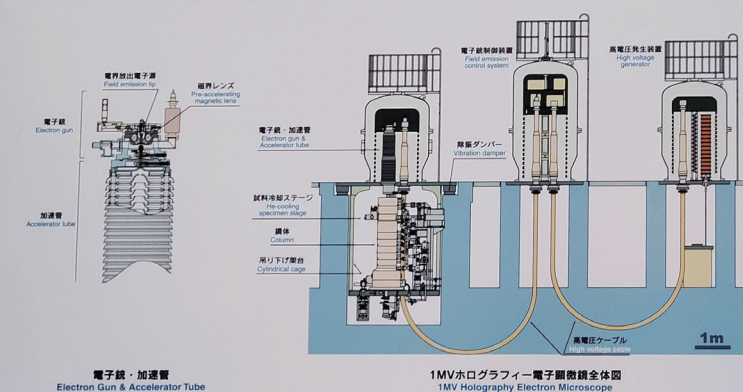
「より小さいものを見るために倍率を上げるのは誰でも思いつくことです。しかし、この実験では、100倍以下の低倍率で、世界最高の干渉性を持つ電子線の平行度を上げるという逆転の発想でそれを可能にしたことが画期的でした。直接物理現象を観るときには高倍率にはこだわらないという外村先生の考えは、性能という言葉の意味を変えたと思っています」



1 MV ホログラフィー電子顕微鏡の前で。この顕微鏡設置に最適な場所として、外村氏が日本中の地質と環境から選び抜いたのがここ、鳩山町だ。非常に硬いとされる岩盤の上に設置されている。



1MV ホログラフィー電子顕微鏡
1MV Holography Electron Microscope



S I NEWS
INTERVIEW次々に湧くアイデアは、
知的探究心の現れ

原田氏の研究は、対象を観察するための方法を考え、装置を開発し、それを使って誰も見たことがない物理現象そのものを観測するスタイルだ。同研究所で、テクニカルスタッフを務める畠田 恵子氏は原田氏について「先生は見たいという気持ちが強く、アイデアを思いつくと思わずにいられないようです」と話し、原田氏は「こうすれば、今までできなかったことができるかも……と思いつくとどうしてもやりたくなって、いろいろお願いしてしまう」と応える。「次々に浮かぶアイデアには番号がついていないので、サポートする立場としてはメモが欠かせません（笑）」と畠田氏。

昨今は、短期的な成果が重視されがちだが、それが過ぎれば基礎は枯れかねない。前例がなく、その先にどんな成果があるかわからなくとも、見てみたい、知りたいという探究心こそが、研究者とし

ての原田氏の原動力なのだろう。

原田氏と日立を結ぶキーワードでもあるホログラフィー電子顕微鏡は、透過電子顕微鏡をベースに、高輝度で高い干渉性を持った電子を放出する電界放出形電子銃と、電子を屈折させる電子線バイプリズムを備えることによって、電子線の波動性を最大限に活用することを可能とした特殊な電子顕微鏡だ。電磁場を通過することで電子線の位相が変化することを利用し、原子レベルの分解能で電磁場などを高感度に計測できる。

外村氏が1970年代に世界で初めて実用的な装置を開発し、その後、より高性能な装置開発を進め、物理学における重要な成果をあげてきた。上述した原田氏の超伝導体を貫く『磁束量子』の観察もその成果のひとつだ。

電子波干渉という分野は、すべて自分がやるべき仕事だと思っていると語る原田氏。二重スリット実験についても「デモンストレーションで終わるわけにはいかない」と研究への情熱はとどまることがない。



S I N E W S
I N T E R V I E W

基礎研究センタの周りには手付かずの自然が広がる。野生のイタチやタヌキなどが顔を見せることもしばしばだという。

電子顕微鏡の歴史は 20 世紀初頭にまで遡るが、最初の電子顕微鏡は 1931 年にドイツで開発された。日本は第二次世界大戦によってその情報が入手できなかったため、国をあげて開発に取り組み、日立では 1941 年に試作 1 号機を完成させ、1942 年に国内最初の商用電子顕微鏡 1 号機（日立 HU-2）

を発売した。

「自分たちで基本から考えたことが、その後の技術発展に幸いました。東京大学名誉教授だった故・増子 昇先生が『技術は生みの親でなくてもよいが、ゆりかごの記憶がなければ実らない』と言われていましたが、同感です」

電子波の干渉で ベルの不等式の破れを実証したい

冒頭の V 字型二重スリットを用いた実験では、電子線バイプリズム二つの作用する位置を電子光学的に厳密に定義したことがトピックだったという原田氏。30 数年前に見た実験のリバイバルではなく、さらに進めた独自のものにすることにチャレンジし、その実現には、日立の技術が少なからず貢献している。

「電子は干渉していないとき、右左のスリットのどちらを通ったかを定める情報を持っているところまでは分かりました。実証までは、まだまだハードルが高いですが、アインシュタインやボーアのような先達には及ばなくても、電子顕微鏡とカメラがあ

れば実験ができるので、チャレンジしない手はありませんね」

一部の天才による思考実験、あるいは高度に先駆的だった二重スリット実験は、近年の技術発展を背景に、より現実味を帯びたものになっている。原田氏のモチベーションも高まる一方の様子だ。

「量子もつれを実証した 2022 年のノーベル物理学賞は、光子を使った実験によるものでした。私は夢のまた夢かもしれませんが、ベルの不等式の破れを電子で実証してみたいと考えています」と力を込めた。

S I N E W S
I N T E R V I E W**編集後記**

青春 18きっぷで名古屋に向かった青年原田氏を魅了した二重スリット実験と波動 / 粒子の二重性は、半世紀以上にわたって検証実験が繰り返されてきた。常識では納得しづらい現象を検証し、読み解くことは大きなチャレンジに違いない。「実験する手段があるのだから、行わない手はない」という原田氏の言葉は、研究者という生き様のすべてを物語っているようにも思える。粒子が二つのスリットのどちらを通ったのか、判明する日が来ることを心待ちにしたいと感じた取材となった。

(取材・記事：山口としなり，撮影：秋山由樹，取材日：2023年1月13日)

第32回日本医療薬学会年会 メディカルセミナー 13

株式会社日立ハイテク／株式会社日立ハイテクサイエンス共催

「うちでもデキル!」「私でもデキル!!」 タイムリーなTDMの実践!!!

座長：新岡 文典氏 弘前大学医学部附属病院 薬剤部

株式会社日立ハイテクと株式会社日立ハイテクサイエンスは共催で、第32回日本医療薬学会年会においてメディカルセミナー「『うちでもデキル!』『私でもデキル!!』タイムリーなTDMの実践!!!」を9月24日、会場（Gメッセ群馬：群馬県高崎市）とウェブのハイブリッド形式で開催した。高速液体クロマトグラフ「LM1010」を用いた大学病院と中小病院という規模の異なる医療機関におけるTDM（治療薬物モニタリング）の実践例が講演された。

実施日 2022年9月24日（土）12:00～13:00

セミナー動画は特設ページにご登録のうえ閲覧いただけます。

ご登録済みの方はこちらから > https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/products/life-medical-systems/hplc/lm1010_lp/seminar.htmlご登録がまだの方はこちらから（入力フォーム） > <https://i-entry.jp/v4/form/hhs/lm1010/input>

演題 1

Re: ゼロから始める TDM 生活

～地域ケアミックス型病院で導入から稼働まで～

畑本 慶太 氏 医療法人田中会 武蔵ヶ丘病院 薬剤部

武蔵ヶ丘病院（熊本県熊本市）薬剤部の畑本氏は、同病院における「LM1010」の導入経緯から現在の実践までを講演した。同病院は、総合診療科、循環器科、呼吸器科、消化器内科、外科、整形外科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科の診療科を有するベッド数 145 床の地域に根ざした中小規模病院で、入院患者は高度急性期病院からの転院や外来、救急搬送など様々な理由で来院している。一般病棟、地域包括ケア病棟、回復期リハビリテーション病棟の機能の異なる 3 棟で構成され、患者はそれぞれの疾患に適したこれら機能の異なる病棟に入院。こうした複数の機能の異なる病棟をもつ病院はケアミックス型病院と呼ばれ、患者の状態や状況に合った医療サービスが受けられることを特徴としている。また同病院の所在地である熊本市北区は高齢化が進んでおり、外来・入院共に高齢者が多く、同病院の入院患者も 60 歳以上が 7 割を超えているという。

加齢と共に生理機能は低下し、薬剤の投与量の調整は必要になるが、同病院では副作用が無ければ TDM 推奨薬剤であっても TDM が行われない例が散見され、その傾向は他の病院からの紹介患者に多かった。そこで畑本氏は TDM 推奨薬剤が投与されているが 1 年間 TDM が実施されていない症例について外注による TDM 実施を提案した。その結果、該当する全患者について TDM が実施され、投与量の変更などの改善が図られた。例えばシクロスポリンの投与患者では有効血中濃度を著しく超えた例があり、投与の中止につながった。これら改善は望ましい結果である一方で、外注であることから結果データ返却が早くとも 2～3 日を要することが気がかりだったという。

そこで畑本氏は県内の病院の TDM の状況を調べるため、一般社団法人熊本県医療法人協会を通じて TDM に関するアンケート調査を行った。アンケートに回答した病院の 9 割は 300 床以下で、その中でも 100～200 床の病院が半数を占めていた。多くの病院が外注により TDM を実施し、結果データの返却は当日が 0%，2～3 日後が 9 割を占め、タイムラグがあるのは多くの病院で共通していることがわかった。また返却が土日をもたぐ場合はその翌日後になる割合が 90%以上を占め、より遅くなる現状が明らかになった。結果の返却スピードに満足かを問う質問には、多くが可も不可もないと回答し、外注であるからには仕方ないとの状況を受け入れている様子が見えてきた。

そのような中、感染制御研究会で同級生の熊本大学病院薬剤部の尾田一貴氏との雑談の中で、中小病院では大学病院とは異なり自力での TDM が困難で結果データの返却に時間を要することに対する懸念を漏らしたことがあったという。すると尾田氏の上司にあたる城野博史氏（熊本大学大学院薬学研究部准教授・副薬剤部長）から連絡があり、同大学病院で城野氏らが実施している同機器で患者の血中濃度を測定する TDM に関する共同研究に参加しないかとの誘いを受けたという。

畑本氏自身は大学在籍中、実習以外で高速液体クロマトグラフを用いた経験はなく、測定条件の調整等が煩雑で手技にも熟練を要するとの記憶から共同研究への参加は尻込みするも、尾田氏の「LM1010」ではそれら難点がかなり克服されているとの励ましで参加を決意した。

■ 導入にあたり課題を1つずつ解決

共同研究に参加するにあたり武蔵ヶ丘病院へ同機器を導入するため、日立ハイテクサイエンス、城野氏、尾田氏とのミーティングを通して、何点か考慮すべき課題があることがわかった。具体的には、必要人員数、測定薬剤の選定、他部署の協力、設置場所、測定に必要な器材の調達、測定時間はどの程度か、装置の導入コストなどがあった。実際の導入ではこれら課題を1つずつ解決していったという。

検討の結果、同病院の薬剤部は現在6人で業務を行っているが、TDM業務は管理業務を行う畑本氏が兼任し、人員は問題ないことがわかった。測定薬剤の選定に関しては、迅速な結果反映を期待してバンコマイシン（VCM）とカルバマゼピン（CBZ）の2薬剤とした。他部署の協力に関しては共同研究について説明し、結果的に患者の利益になるとのことで快諾を得た。設置場所については場所の確保に多少の苦労はあったが、最終的に作業スペース込みで作業台 1500 × 600 cm に収まるサイズに収めることができた。

測定に要する時間を測ったところ、電源を入れて測定準備から測定結果を得るまでに 80 ～ 90 分を要するが、そのうち作業時間は 15 分程度だった。

最も重要な測定精度については、患者の血液サンプルについて外注と同機器のバンコマイシンおよびカルバマゼピンの結果を比較した。その結果、相関係数はそれぞれ 0.99、0.97 と極めて高く精度に差が無いことが確かめられた。

測定コストに関しては、同機器および器材のレンタル料、消耗品と有機溶媒の廃液処理があげられた。一方で、副作用の予防や即時性により適正な薬物治療が可能のため、単純にコストで示すことのできないメリットを感じているという。

講演では同機器による測定の症例として 84 歳の誤嚥性肺炎を疑われた男性患者の症例が紹介された。当初、腎機能が低下していることからセフトリアキソンの投与を開始するも、5 日間の投与で改善が見られず、このタイミングで血液培養の結果がグラム陽性球菌+の結果がわかるも菌の同定にはまだ時間を要した。そこで担当医と相談したところ、同患者には MRSA の発生歴のある施設入所の経歴があったことから、VCM に変更して投与を開始。投与 7 日目に採血と TDM の外注を検討したが 3 連休にかかるタイミングで、結果が得られるのは投与 11 日目と悪化の危険性があったことから、同機器による測定を行った。介入研究ではないため得られた数値をそのまま担当医に提案することはできないが、当初予定していた投与量設計と同機器で得られた結果による投与量は同量で安心して投与することができたという。患者は VCM 投与 7 日目以降、発熱も抑えられ快方に向かった。

畑本氏は「本当にゼロから始めた TDM でしたが、一般的な当院のような医療機関でも問題なく稼働することができました。タイムラグの無い測定は安心安全な薬物治療につながり、やはりそこが患者様の安心につながるのではないかとこのことを経験しました」と述べた。

演題 2

感染症診療支援に TDM を活用するうえで大切なこと ～ LM1010 の利用を通じて～

塩田 有史 氏 愛知医科大学病院 感染制御部／薬剤部

塩田氏は大学病院における感染症診療支援で活用している「LM1010」の経験と、現在行っている同機器を用いた研究について講演した。

愛知医科大学病院では、抗微生物薬に関して担当医に情報を届けるため、TDM 担当の薬剤師が作成した解析レポートを病棟の薬剤師が確認、塩田氏が所属する抗菌薬適正使用支援チーム（AST：Antimicrobial Stewardship Team）薬剤師と協議して介入する体制が整備されている。VCM のみ院内検査で対応し数時間以内で結果を出すことができる。そのほかは外注で対応し、外注検査所との交渉によりテイコプラニン、アルベカシンに関しては平日午前中の依頼で当日中、アミノグリコシドに関しては最短で翌日に結果データが返却される。一方で、ボリコナゾール（VRCZ）に関しては依頼から 3～5 日の契約になっており問題意識を持っていた。VRCZ は「抗菌薬 TDM 臨床ガイドライン 2022」でも投与開始から 3～5 日の TDM 実施が推奨されているが、大学病院でも外注となっていることから最初の用量設定から用量変更が可能となるまで 6～10 日を要している。

そこで同機器を用いた観察研究で VRCZ を院内測定することで当日中の結果データ反映が可能かを検証。あわせて現在は TDM 対象薬剤とされていないネズリド（LZD）、テジゾリド（TZD）といったオキサゾリジノン系薬剤についても検証した。これらオキサゾリジノン系薬剤は血液毒性や血小板減少症が最も危惧される副作用となっているが、それに血中濃度が関わるかなどを検討した。

「LM1010」の最大の利点はソフトウェアによる自動化

塩田氏は「LM1010」を導入して感じている最大の利点は、HPLC を使う上で熟練が必要とされる分析前のコンディショニングや設定、日常的な性能確認のような作業のソフトウェアによる自動化だという。同病院では 29 例について同機器を用いて TDM を実施したが、外注による結果と比較することで臨床に耐える評価が得られている。

さらにオキサゾリジノン系薬剤で行った検討を報告した。オキサゾリジノン系薬剤は、他の抗微生物薬では効果を示さない重篤な感染症の治療に用いられている。

LZD はオキサゾリジノン系薬剤の初期の薬剤で、臨床試験の段階で血小板減少症が 20% 弱発生しており、貧血や低ナトリウム血症、神経毒性などの有害事象が主に報告されている。また安全性についてもいくつか報告があり、それら数値を考慮して 7～8 $\mu\text{g/mL}$ 未満を指標とした。これらを参考に、同病院の症例の血小板減少症に関して ROC 解析を行った結果、同病院でもカットオフ値は 7.6 $\mu\text{g/mL}$ となり指標とした値の妥当性が確かめられた。また目標血中濃度 2～8 $\mu\text{g/mL}$ とした場合に、常に目標値内でコントロールできた症例群と一時期目標値を超えてしまった症例群、常に目標値を超えてしまった症例群を比較すると、常に目標値を超えてしまった症例群では他の群と比較して血小板減少症の発現率が有意に高く、50～75% と高くなっていた。これら結果から、LZD 投与に伴う血小板減少症を予防する上で TDM が重要であることが示された。

また LZD は腎排出型の薬剤であることから腎機能との関連が複数報告され、腎不全では最小血中濃度が高値となるとの報告も存在している。同病院の症例からも腎機能が低下した患者では最低血中濃度が高値となる傾

向が観察された。

次に TZD については LZD と同様に主な血小板減少症、貧血、低ナトリウム血症、神経毒性などの有害事象が報告されている。これら有害事象の発現頻度について、TDM を行っていない症例を母集団に解析。120 例から傾向スコアマッチングを行い 50 例に絞り、25 対 25 の TZD 群対 LZD 群で有害事象の発現頻度の差をみると、血小板減少症は LZD 群が有意に高く、貧血も高かった。低ナトリウム血症は LZD で発現しなかった。このことからこれら 3 つの有害事象が LZD で危険であるという結果が得られた。TZD の血中濃度と有害事象との関連は、現時点では報告がほぼなく明確なことはいえないが、腎機能別に行った最低血中濃度の差は大きくないとみている。

塩田氏は「大学病院に所属する身として、今は TDM 対象薬剤ではなくとも研究することで必要性を考えたり、結果を適性使用に生かせればという想いがあります。特にリネゾリドに関しては最低血中濃度のモニタリングが、腎機能低下例で有用な可能性があると考えています」と述べた。

総論／質疑応答

座長：新岡 丈典 氏 弘前大学医学部附属病院 薬剤部

2 講演は TDM にあたり、現状の TDM では測定結果が遅すぎて実際の診療に反映できない、あるいはもっと多くの薬剤について TDM を実施したい、貴重なデータは蓄積されているのにそれを診療に有効活用できないといった共通の悩みや疑問に応える内容になった。

会場からは畑本氏と塩田氏に対し、院内測定対象薬剤の選定理由を問う質問があったが、それに対し塩田氏は、大学病院内で TDM を実施すべき薬剤であったが、未対応であった薬剤を選んだと回答。畑本氏は「LM1010」は、複数の薬剤血中濃度が測定可能であるが、TDM 業務立上げ時において、それら全てを対象にするのは手順が煩雑になることをあげ、即時性が最も必要だった薬剤を選定したと回答した。また HPLC ではピークが重なることがあるが、その際のトリートメントや処理法について質問があったが、両者ともにそういった事例がこれまでないと回答した。

ウェブでの参加者から多くの質問がチャットで寄せられたが、時間の都合で回答は対談に持ち越された。

対 談

セミナー後には新岡氏を司会に、2名の講演者による対談が行われた。チャットで寄せられた質問を中心に、講演会では時間の都合で省いたエピソードなどを報告しあった。



セミナー動画は特設ページにご登録のうえ閲覧いただけます。

ご登録済みの方はこちらから > https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/products/life-medical-systems/hplc/lm1010_lp/seminar.html

ご登録がまだの方はこちらから（入力フォーム） > <https://i-entry.jp/v4/form/hhs/lm1010/input>



新岡氏



畑本氏

まず新岡氏は「LM1010」の新たな導入で反響があったかを質問した。

畑本氏の病院の薬剤部には若手が多く「LM1010」で行う測定には興味津々の様子で、現在は畑本氏が行っている同業務を今後は若手にも行ってもらう予定にしているという。同機器の導入の際に遠心分離機をはじめとした一連の機器もリースであわせて導入したが、最初に受けたレクチャーで問題なく機器を運用できているという。

塩田氏は、リネゾリド、テジゾリドについては診療報酬請求ができない薬剤であるため介入はできないものの、自施設の情報として文献情報とあわせて医師とエビデンスとして参考に使っているという。また今後は「LM1010」で測定可能なボサコナゾールについても、有害事象と血中濃度の関係等を検討していくという。



塩田氏

また両者共に、HPLCの専門家ではないという認識の上で、理解できなくても測定できてしまうことに対する危険性に対して意見が一致。トラブルをトラブルとして認識するためにも、同機器のしくみの理解を少しずつでも進める努力の必要性を感じているという。畑本氏は、自身が経験した機器の故障では、即日の対応で翌日には測定を再開できたエピソードを紹介した。

同機器はレンタルでの取り扱いとなっている。この点についても、両者は導入がしやすいという意見で一致した。年2回の定期点検などがレンタル料に含まれており、サポートも受けやすい体制が整備されている。

最後に新岡氏は両者に質問。畑本氏には、日本国内の高齢化が進む中で、ケアミックス型病院でのTDMの今後の展開を聞いた。それに対し畑本氏は「当院は高齢者が多く、今回バンコマイシンとカルバマゼピンを測定させていただきましたが、他にも外注で多くのTDM推奨薬剤を測定させていただきました。漫然と薬剤が投与されている症例があり、特に抗不整脈薬が顕著でした。高齢化が進めば確実に薬剤の代謝・排泄が遅延し、副作用は出やすくなると私は思います。定期的な測定は必要ないとガイドラインには出ておりますが、当院では外来の患者様に対し外注ではありますが3ヵ月に1度の薬物血中濃度の測定を行っております。それが自施設でできれば、すぐフィードバックできると考えております。高齢化が進むからこそ、定期的な測定で患者様に安心を伝えられればよいと思います」と述べた。

また塩田氏には、地域の中で大学病院が、TDMを広めるにあたりどのような役割を担うべきかを聞いた。塩田氏は「今年から外来感染対策除加算が新設され、地域と連携を密にする方向に動いています。地域のTDMの実施率を把握しつつ、行われていないのであればその必要性を連携する中で共有していくのもひとつの方法と感じています。また今、特定薬剤治療管理加算の対象でない薬剤で今後対象になる薬剤は、外来のポリコゾールとリネゾリドあたりかと思いますが、リネゾリドに関しては少し議論が必要だと思っています。国の保険診療のコストや有害事象を検討し、エビデンスに基づいた議論が必要で、そこに資する材料を大学病院は出していくものだと思います」と述べた。

装置や試薬、サポートメニューなどの詳細は特設ページにご登録のうえ閲覧いただけます。
ご登録済みの方はこちらから > https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/products/life-medical-systems/hplc/lm1010_lp/seminar.html
ご登録がまだの方はこちらから（入力フォーム） > <https://i-entry.jp/v4/form/hhs/lm1010/input>



株式会社 日立ハイテク

本社(サポートセンタ)	東 京	(03)3504-7211	中 部 支 店	名古屋	(080)8420-6408
北 海 道 支 店	札 幌	(080)8021-5427	関 西 支 店	大 阪	(080)8020-3544
東 北 支 店	仙 台	(080)8438-0969	九 州 支 店	福 岡	(080)9564-0285

分析機器に関する各種お問い合わせは…
お客様サポートセンタ 電話(03)3504-7211
受付時間 9:00~11:50 12:45~17:30
(土・日・祝日および弊社休日を除く)

本ニュースに関するお問い合わせは、下記へご連絡ください。

HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS March 2023 VOL. 66 No. 1

発行日 2023年3月31日
編集人 許斐麻美
発行人 五十嵐真人

発 行 株式会社日立ハイテク
〒105-6409
東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー
電話 (03)3504-7211

ホームページ URL: www.hitachi-hightech.com/jp/science/