

HITACHI
Inspire the Next

S CIENTIFIC
I NSTRUMENT
NEWS

MARCH 2024

Vol. **67** No. 1

March 2024
Vol.67 No.1

«コラム

5835

微粒子水分解光触媒の構造と機能

堂免 一成

«研究報文

5839

自在に制御できる低毒性多元量子ドットの光機能

鳥本 司

5847

オールジャパンによる高度技術人財養成システム「TCカレッジ」と
新たな産学協働のあり方

江端 新吾

5854

救急・集中治療の感染症治療における抗菌薬
therapeutic drug monitoringの展望

尾田 一貴

«技術解説

5861

全固体リチウムイオン電池のTEM解析ソリューション

五十嵐 啓介

5867

偏光ゼーマン原子吸光光度計ZA4000シリーズのご紹介

坂元 秀之

5871

熱分析装置 動的粘弾性測定装置 NEXTA[®] DMA200の特長と測定例

小林 賢吾

«インタビュー

5875

イオン液体との出会いが電子顕微鏡との関係を強固なものに
～リアルタイムに化学反応を観察する手法を開発～

桑畑 進

5883

分析装置を駆使して水問題に挑む
～水の理想的な循環をめざす～

山村 寛

5891

持続可能な農業の実現に資する生物的防除
～生態学と分子生物学の学際研究で害虫防除の革新をめざす～

日本 典秀

微粒子水分解光触媒の構造と機能



信州大学 先端材料研究所 特別特任教授
東京大学 特別教授室 特別教授

堂免 一成 博士(理学)

1. はじめに

最近カーボンニュートラルという言葉がよく聞かれる。これは化石資源の大量消費による大気中への二酸化炭素排出により気候変動が引き起こされているため、地球上での人為的な二酸化炭素の排出を抑えよう、できれば実質ゼロにしようということである。そのためには、化石資源の利用を減らす、排出される二酸化炭素を捕集して地中に埋めたり再利用する(いわゆる CCUS)だけでなく、太陽光・風力などの再生可能エネルギーの利用が重要となってくる。我々の使っているエネルギーは大別して電気エネルギーと熱エネルギーであるが、世界的に見ると電気エネルギーとしての利用が1/3程度、熱エネルギーとしての利用が2/3程度である。後者は主に産業分野で利用されるが、その供給源は現状でほぼ化石資源である。したがって、熱エネルギーの代替としては、再生可能な化学エネルギーを創り出す必要がある。現状でこの候補の筆頭と考えられているのが、水素である。水素は燃料電池や水素タービンなどでそのまま利用しても良いし、さらにメタン・メタノール・アンモニア等に変換しても利用可能である。したがって、我々が再生可能で二酸化炭素の増加を伴わない化学エネルギー源(熱エネルギー源)を創り出すには、水から太陽光・風力などを用いて水素を創り出す必要がある。

現時点でこのような水素を製造する最も現実的な方法は、太陽エネルギーや風力発電で得られた電力を用いて水を電気分解して水素を得る方法である。このために必要な個々の技術は、ご承知のように既に実用化されている。しかし、このような手法での水素の製造が世界的に見てもあまり大規模に行われていないのは、この方法により製造される水素の値段が、現在我々の使っている化石資源から製造される水素の値段に比べてかなり高価なためである。先に述べたように、個々の技術は既に実用化レベルにあり、これらの技術を革新して非常に安価な水素製造を行うことは容易なことではないが、そのための努力は継続的に行われるべきであろう。

2. 光触媒による水素製造

さて、本稿で取り上げる微粒子光触媒による水分解は、上記の方法とは異なる手法で太陽エネルギーと水から二酸化炭素の生成を伴わない水素(グリーン水素と呼ばれる)を製造する技術である。このような方法による水素製造の研究は世界で行われているが、まだ実用化された例は無い。その最大の理由は微粒子光触媒を太陽光で励起して、生成した電子と正孔により水を水素と酸素に分解する効率がまだ十分でないからである。一方、この方法により効率よく水素製造ができるようになれば、先に述べた太陽電池発電と電気分解による水素製造よりも安価な水素を大量に製造できる可能性があることは、多くの研究者が認めるところである。その理由は、この方法では、光触媒上で直接水素・酸素が発生し、その分離ができれば非常に単純なシステムで水素が製造できるからである。ただ、水素と酸素の混合気体から安全に水素を分離する分離膜の開発等の問題があることも事実であるが、最も重要な問題は、高い効率と光触媒寿命を持った微粒子光触媒をいかに開発するかという点である。以下、この点について現状と展望を述べたい。

3. 水分解光触媒の現状

微粒子光触媒(直径1 μm 前後)上で光照射により水素と酸素が2:1の化学量論比で生成することが確認されたのは、1980年であり、この年に3報の論文が報告されている。我々が報告した論文もその一つであるが、いずれも紫外光にのみ応答する光触媒であり、その量子収率も0.1% 前後であった。我々の光触媒微粒子は、チタン酸ストロンチウム(SrTiO_3)を用いたものであったが、その後種々の改良を重ねた結果、2020年、紫外光照射下ではあるが(内部)量子収率がほぼ100%にまで到達することができた(図1)¹⁾。これは光励起によって生成した伝導帯の電子と価電子帯の正孔がほぼ100%の効率で、水を分解し水素および酸素生成のために使われたことになる。この光触媒の粒径は300 ~ 500 nm 程度である。すなわち、この粒子内で光吸収によって生成した電子と正孔は粒子内あるいは粒子表面で再結合することなく、ほぼ100%の効率で水素生成助触媒(活性点)と酸素生成助触媒(活性点)に自発的・選択的に各活性点に運ばれて、プロトン(H^+)を還元し水または水酸化物イオン(OH^-)を酸化して水素および酸素を発生したことになる。また、生成した水素分子と酸素分子から水分子へ戻る逆反応も進行しない。このような、電子と正孔の自発的・選択的表面活性サイトへの移動の原動力は、各面における仕事関数の差に由来する内部電場だと推察される。このことは、(100)面と(110)面の仕事関数の差を0.2 eVと仮定して行ったシミュレーションからも支持される。

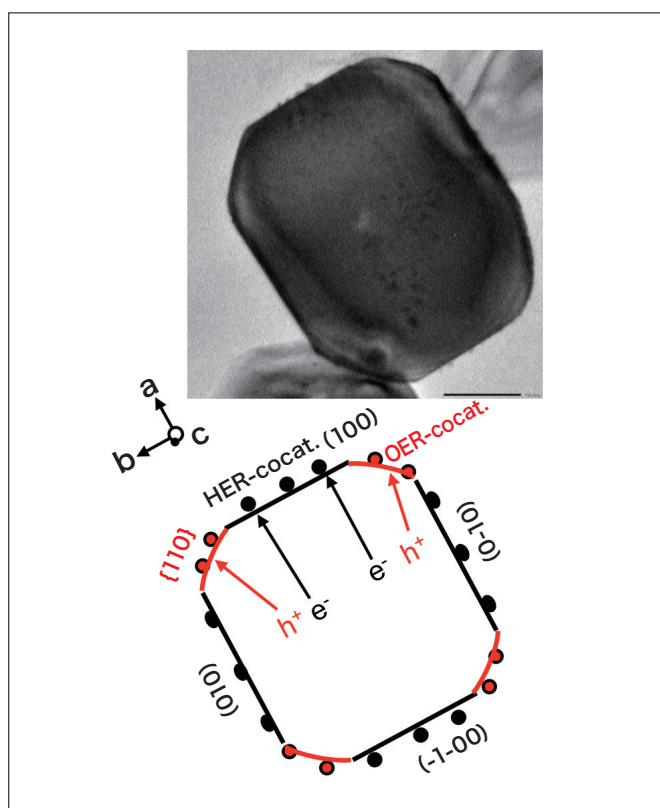


図1 上：光触媒粒子のSTEM像
下：助触媒の配置と電子・正孔の移動方向

さて、この研究は、太陽電池のようなp-n接合のような内部組み込み電界を導入しなくても、数百nmの微粒子光触媒ではほぼ100%の量子効率でエネルギー変換ができるという点で非常に重要である。さらに、この高効率光触媒をガラス基板の上にナノシリカを用いて、平面上に固定化した光触媒シートおよびその上に蒸留水(電解質無し)の100 μm の層をもつ水分解パネルを用いると、水が効率的に分解することが分かった。この水分解パネルは、25 cm x 25 cmの大きさであるが、これを1600枚用いて、100 m^2 の受光面積を持ち、かつ水素分離膜を備えたソーラー水素製造システムを構築し、実際に水素を取り出せることを実証した(図2)²⁾。

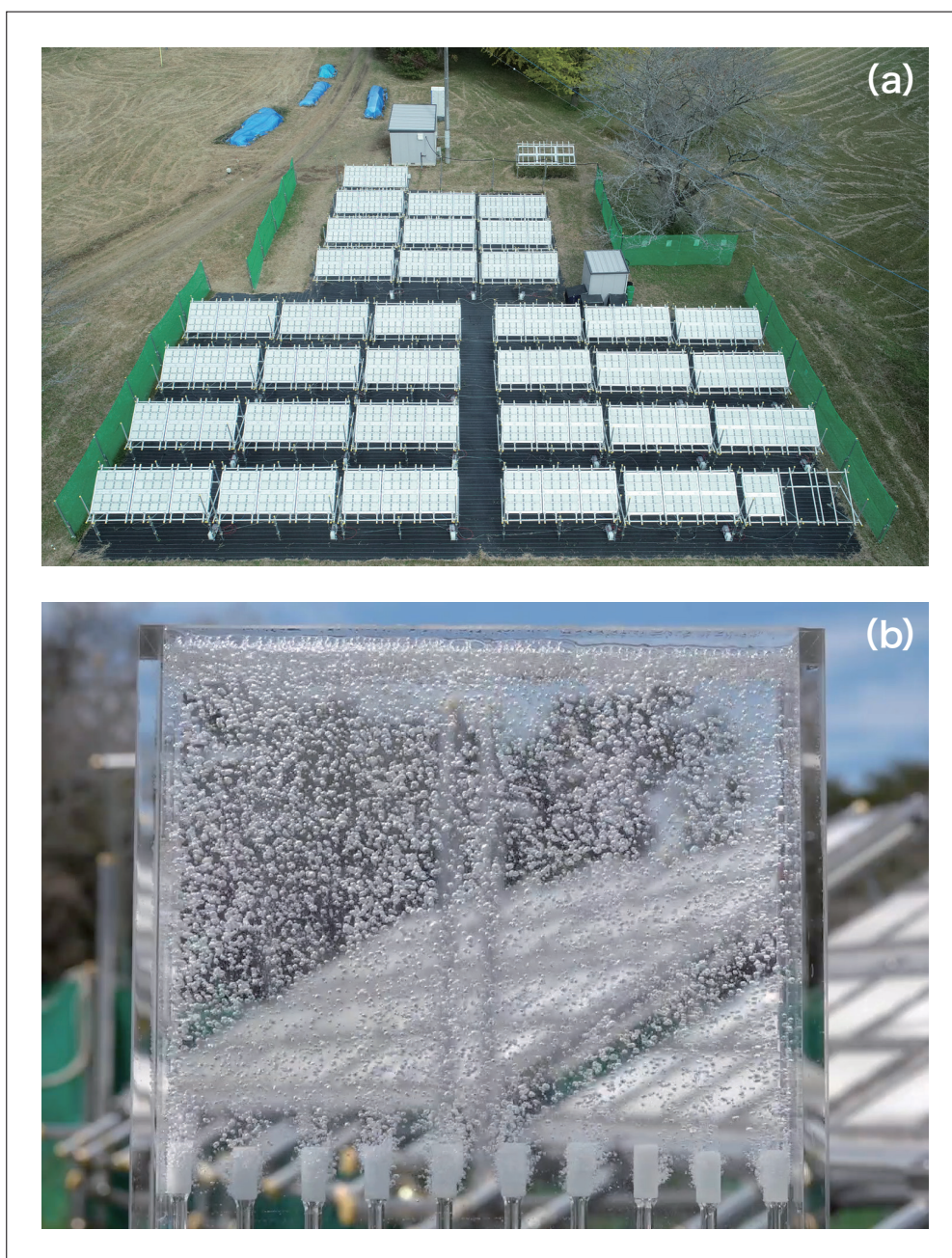


図2 (a)100 m²水分解パネル
(b)生成する酸水素混合気体

以上の実験から、微粒子光触媒によるソーラー水素（グリーン水素）製造が可能であることの実証試験は行われたと判断しているが、このシステムは、まだまだ水素製造の効率が悪い。その最大の理由は、使った光触媒が、AlドープSrTiO₃であり紫外光しか吸収できない。したがって、量子収率はほぼ100%であるが、太陽エネルギー変換効率は1%未満である。また、製作した水分解パネル、100 m²の水素製造システムおよび水素分離システムの価格が高く、安価な水素の製造は無理である。つまり個々の技術要素を見直していく必要がある。なかでも最も重要な課題は、太陽エネルギー変換効率を上げることである。実用的なシステムを構築するためには、最低5%、理想的には10%程度の太陽エネルギー変換効率が必要となる。そのようなグリーン水素製造システムを構築する最大の課題が、高い太陽エネルギー変換効率を有する光触媒の開発である。

4. 今後の方向性

さて、そのような高い太陽エネルギー変換効率を実現するためには、可視光応答型の光触媒の開発が必須である。特に10%程度の太陽エネルギー変換効率を目指すには、光の吸収端波長が600 nm以上の光触媒材料を用いる必要がある。実は、我々はすでに600 nm～700 nm程度までの吸収端を持ち、水を分解できるポテンシャルをもつ光触媒材料をいくつか見出している。さらにこれらの材料のいくつかは、確かにそのような長波長までの光を使って水を分解して水素と酸素を2:1で発生させることが可能なことも確認している。問題点は、水分解の量子収率がまだ1%ないしはそれよりも低いことである。

何故このような長波長まで吸収できる光触媒の量子収率を上げることが難しいのであろうか？ まず、このような長波長まで吸収する光触媒のバンドギャップエネルギーが小さいため、生成した電子や正孔のエネルギーが低く、水素や酸素を発生するために必要な余剰エネルギーが小さいことが挙げられる。このため水素や酸素の発生のための活性化エネルギーを超えることが難しくなってくる。もう一つは、このような可視光応答型の光触媒材料は、構成元素が硫黄や窒素をふくみ構造が複雑になってくる。このため、欠陥の少ない光触媒微粒子を作製することが難しくなってくる。この点を克服するためには、粒子の粒径を小さくする(数十 nm～100 nm)ことも重要である。光触媒の担持状態も精密に制御することが必要になってくる。このような条件の光触媒材料を実現するためには、光触媒粒子のキャラクタリゼーションが必須である。特に、STEMやSEMを用いた構造分析や、EDXやEELSを用いた極微小領域の解析は極めて有益である。これらの手法と、レーザー等を用いた分光分析をベースにした光触媒の原子レベルのキャラクタリゼーションと光触媒活性との相関を研究していくことにより、近い将来、我々の目標とするような光触媒の開発が実現できることを切に期待している。

参考文献

- 1) "Photocatalytic water splitting with a quantum efficiency of almost unity", T. Takata, J. Jiang, Y. Sakata, M. Nakabayashi, N. Shibata, V. Nandal, K. Seki, T. Hisatomi, K. Domen*, *Nature*, 581/7809, **2020**.
- 2) "Photocatalytic solar hydrogen production from water on a 100-m² scale", H. Nishiyama, T. Yamada, M. Nakabayashi, Y. Maehara, M. Yamaguchi, Y. Kuromiya, Y. Nagatsuma, H. Tokudome, S. Akiyama, T. Watanabe, R. Narushima, S. Okunaka, N. Shibata, T. Takata, T. Hisatomi, K. Domen*, *Nature*, 598/7880, **2021**.

自在に制御できる低毒性多元量子ドットの光機能

Tunable Photofunctions of Multinary Quantum Dots with Less Toxicity



名古屋大学大学院工学研究科 応用物質化学専攻
教授
名古屋大学未来社会創造機構 量子化学イノベーション研究所
教授

鳥本 司 博士(工学)

1. はじめに

“The discovery and synthesis of quantum dots (量子ドットの発見と合成)”に関する業績に対して、A. I. Ekimov 博士、L. E. Brus 博士、M. G. Bawendi 博士の3名の化学者に、2023年のノーベル化学賞が授与された¹⁾。これが契機となり、様々な分野の人々が「量子ドットとは何か?」と関心を持ち始めたと思われる。小さな半導体ナノ結晶が量子サイズ効果を示し、それらの光学特性がバルク半導体とは異なることを、1980年代初期に Ekimov 博士と Brus 博士らがそれぞれ別々に発見した²⁾。のちに量子ドットと名付けられるこれらの材料は、サイズに依存して変化する特異な光・電子特性を示すことから、今日まで活発な研究対象となっている。

“量子ドット”とは、電子が非常に小さな空間に三次元的に閉じ込められ、量子閉じ込め効果を受けた状態を指す用語であり、近年では特に、10 nm 以下の大きさの半導体ナノ結晶を示すことが多い。バルク半導体では、電子エネルギー準位が帯状のバンド構造(価電子帯、伝導帯)をもつのに対し、量子閉じ込め効果を受けた半導体ナノ結晶は、離散的な電子準位となり連続的なバンド構造は消失する。量子閉じ込め効果の程度は粒子サイズによって変化するために、量子ドットのサイズが減少すると、伝導帯下端の準位がより負電位側に、価電子帯上端の準位がより正電位側にシフトし、エネルギーギャップ(E_g)が増大する(図1)。これにより量子ドットの吸収スペクトルは、粒子サイズの減少とともに短波長シフトする。このようなナノサイズ化による半導体の光学特性の変化は、“量子サイズ効果”と呼ばれる。これを利用すると、構成する物質を変化させなくともサイズを変化させることのみで、量子ドットの電子エネルギー構造が制御できる。このようなサイズに依存して大きく変化する量子ドットの光・電子特性は、数多くの研究者を魅了し、活発な研究分野になっている。

著者も、サイズによって材料の色や発光色が変化する量子ドットに興味をもったひとりであり、主にそれらの液相合成法の開発と光機能材料への応用に関して研究を行っている³⁾。本稿では、量子サイズ効果による量子ドットの物性変化を概説するとともに、実用デバイスのために必須である低毒性量子ドットの開発とその光機能特性の制御について、著者らの最近の成果を紹介する。

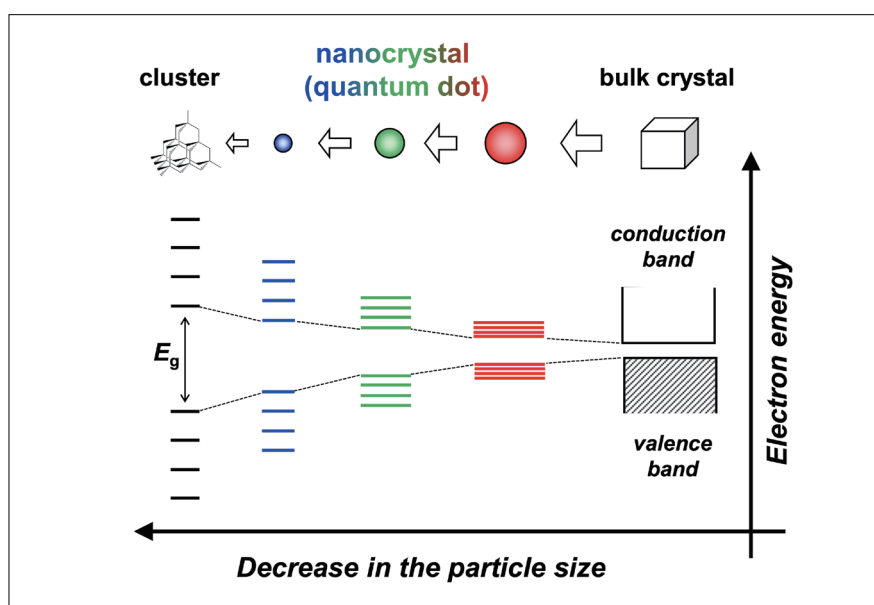


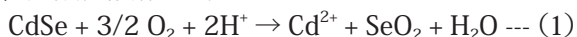
図1 量子サイズ効果による半導体ナノ結晶(量子ドット)の電子エネルギー構造の変化(模式図)

2. 二元半導体量子ドットの合成とサイズ制御

量子ドットの光学特性を精密に制御するためには、サイズや形状を制御することが重要である。CdS, CdSe, CdTe, PbS などの二元半導体量子ドットが、現在、活発な研究対象となっている。これは、Bawendi らにより1993年に報告された非水溶媒を利用するコロイド合成法(2023年ノーベル化学賞の受賞業績の1つ)によって高品質な量子ドットが比較的容易に合成できるようになったことが大きい⁴⁾。彼らの発明より前の合成法は、例えば、高分子などの粒子凝集を防ぐ安定化剤の存在下で、金属塩を含む希薄水溶液にカルコゲニド前駆体を室温で添加するというシンプルなものであり、粒子成長を精密に制御することができず、得られる量子ドットの多くは多分散なものとなった。これに対して Bawendi らのグループは、高い沸点を有する有機溶媒を用いる前駆体の熱分解法を開発した。まず、300℃に加熱したトリオクチルホスフィンオキシド(TOPO)に、前駆体(ジメチルカドミウムとセレン)を含むトリオクチルホスフィン(TOP)をシリンジによって一気に注入することで、CdSe 結晶核を生成させた。その後、溶液を230-260℃に再度加熱して結晶成長を継続させ、その加熱時間により量子ドットのサイズ制御を行っている⁴⁾。この方法はのちに“ホットインジェクション法”と呼ばれるようになった。結晶核生成過程と核成長過程をうまく分離できる方法であり、量子ドットの単分散性を保ったまま高精度なサイズ制御ができるために盛んに利用されている。得られた CdSe 量子ドットは欠陥準位の少ない高品質なものであり、そのバンドギャップ発光のスペクトル線幅は非常に狭いものであった。この成果が端緒となり、単色性の高い発光素子としての量子ドットの応用が広がっている。

前述したように、量子ドットの電子エネルギー構造は、量子サイズ効果によって粒子サイズの減少とともに大きく変化するので、量子ドットの特性を精密に制御するためには粒径が単分散な量子ドットを作製する必要がある。そこで、多分散な量子ドットが得られても、後処理によって粒径分布を狭くして単分散化する方法が開発されている。例えば、粒子の大きさによって分離するサイズ排除クロマトグラフィーや、粒子の持つ電荷がサイズによって異なることを利用する電気泳動法などの分析的な手法を用いることができる³⁾。また、ナノ粒子特有の粒径分離法としてサイズ選択的沈殿法があり、量子ドットの溶解度がサイズに依存して大きく変化することを利用する⁴⁾。すなわち、均一に溶解した量子ドット溶液に非溶媒を少量添加することで、粒子サイズが大きく溶解度がより小さい量子ドットを凝集させて沈殿として分離するものである。これらの化学的手法は、量子ドットの化学組成や光学特性に関係なく、量子ドットを粒子サイズごとに分離するために利用される。

一方、著者らは、光化学反応を利用する量子ドットの単分散化法であるサイズ選択的光エッチング法を開発した⁵⁾。これは、CdS や CdSe などの金属カルコゲニド半導体に光照射すると酸化溶解(光エッチング)することと、量子サイズ効果によって粒子サイズが減少すると E_g が増大することの2つの原理を用いるものである。CdSe に光照射すると、以下の反応が進行し、光酸化溶解する。



化学合成した CdSe 量子ドットに、その吸収端の波長よりもわずかに短い波長の単色光を照射すると、比較的大きなサイズの量子ドットが選択的に光励起されて光エッチングされ、より小さいサイズの量子ドットへと粒子サイズがそろう。量子サイズ効果によって E_g が増大するので、照射した単色光が吸収できなくなる粒子サイズにまで小さくなると、式(1)の反応は進行しなくなり光エッチングは停止する。サイズ選択的光エッチングにより合成した CdSe 量子ドットの吸収スペクトルを、図2aに示す⁵⁾。光照射によって吸収スペクトルが短波長シフトし、いずれの場合も吸収端波長は照射単色光波長に一致した。照射光波長を630 nm から460 nm へと短くするにつれ、生成する CdSe 量子ドットサイズは4.3 nm から1.7 nm へと減少した。光エッチング後の CdSe 量子ドットはいずれも強いバンド端発光を示し、その発光ピーク波長は照射光波長を短くするにつれ短波長シフトした。このようにして得た CdSe 量子ドット溶液に、紫外光照射したときの発光の写真を図2bに示す。サイズ選択的光エッチング法の利点は、位置選択的に量子ドットのサイズ制御が可能な点である。CdSe 量子ドットを固定したガラス基板にフォトマスクを通して部分的に単色光照射すると、光照射部分の量子ドットがサイズ選択的に光エッチングされて粒子サイズが減少する。光エッチングされた部分はより強く発光を示し、明瞭なコントラストを持つ発光像が観察できた(図2c)。このように、サイズ選択的光エッチングにより生成する量子ドットのサイズは照射光波長によって決定され、量子ドットのサイズを高精度かつ自在に制御できる。この方法は、量子サイズ効果を示しかつ光溶解する半導体に原理的に適用でき、CdSe の他にも、CdS⁶⁾ や CdTe⁷⁾ などの二元量子ドットに加え、後述の多元半導体の1つである AgInS₂ 量子ドットのサイズ制御に成功している⁸⁾。

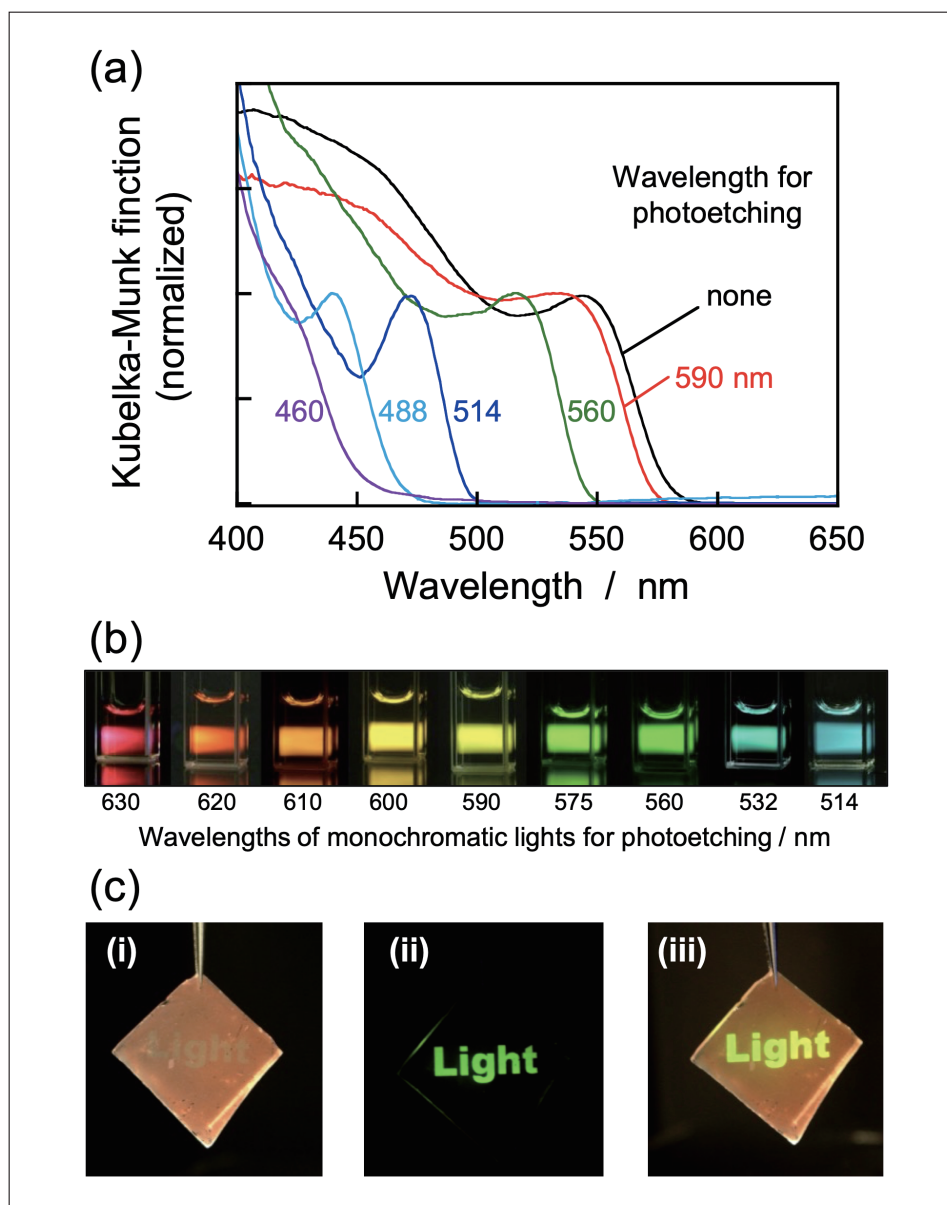


図2 (a)種々の波長の単色光照射により光エッチングしたCdSe量子ドット膜の拡散反射スペクトル。(b)サイズ選択光エッチングにより作製したCdSe量子ドット溶液の発光の様子(紫外光照射)。(c)波長560 nmの単色光照射により部分的にエッチングしたCdSe量子ドット膜。室内光下(i), 紫外光照射下(ii), 室内光および紫外光照射下(iii)で撮影。文献5)より許可を得て転載。©2006 American Chemical Society

3. 低毒性元素からなる多元半導体量子ドットの開発

研究対象とされている量子ドットは、現在、主に CdS, CdSe や PbS などの二元半導体からなるものである。これらの材料では、高品質な量子ドットの液相合成法が確立されているものの、Cd や Pb などの高毒性重金属を含んでいて厳しく使用が制限されるために、これらの二元量子ドットを含むデバイスは実用化が困難になる。この問題を解決するために著者らのグループでは、低毒性元素からなる多元半導体を対象として新規量子ドットの開発を行っている。特に、11族、13族、16族の元素から構成される I-III-VI 族半導体に着目し、高品質な量子ドットを作製することに成功した。これらの化合物は高毒性元素を含まず、薄膜太陽電池の光吸収材料としても盛んに研究されている。

著者らは、 AgInS_2 (バルクEg: 1.8 eV) を対象とし、これと結晶構造の近い ZnS (バルクEg: 3.5 eV) を固溶化させることで、4元素から構成される Zn-Ag-In-S 固溶体半導体 ($(\text{AgIn})_x\text{Zn}_{2(1-x)}\text{S}_2$) 量子ドットを作製した⁹⁾。粒子凝集を防ぐための安定化剤(粒子表面配位子)としてドデカンチオール (DDT) を含むオレイルアミン (OLA) に、金属前駆体である酢酸銀、酢酸インジウムおよび酢酸亜鉛、硫黄前駆体であるチオ尿素を添加し、250℃で激しく攪拌しながら熱分解して Zn-Ag-In-S 量子ドットを得た(ヒーティングアップ法)。各金属イオンの仕込み比 ($\text{Ag}:\text{In}:\text{Zn} = x:x:2(1-x)$) を変化させて、粒子組成を制御した。二元量子ドット合成とは異なり、多元金属カルコゲニド量子ドットの合成では複数種類の金属前駆体を添加する

ために、それぞれの反応性を制御しないと、目的とする量子ドットの化学組成を精度良く制御できない。反応温度・反応溶媒・配位子・前駆体などの反応パラメータが、得られる多元量子ドットのサイズ、組成および形状に大きく影響を及ぼすので、高品質な量子ドットを得るためにはこれらをうまく設定することが重要である。平均粒径が5.5 nmと一定で、組成の異なるZn-Ag-In-S量子ドットの吸収・発光スペクトルを、図3a,bに示す。粒子中のZn含有量の増加、すなわち組成 x 値を1.0から0.1に変化させると、Zn-Ag-In-S量子ドットの E_g が増大し、吸収端波長が680 nmから450 nmに短波長シフトした。いずれの組成の量子ドットにおいても、欠陥準位に由来するブロードな発光ピーク(半値幅>100 nm)を示した。発光ピーク波長は、量子ドットの E_g の増大とともに約800 nmから530 nmへと短波長シフトした。チオール基を介してDDTは量子ドット表面に強く吸着するのでナノ結晶成長に大きく影響する。反応溶媒中のDDT濃度を増加させると、より小さいサイズのZn-Ag-In-S量子ドットが生成し、その平均粒径を4～8.5 nmの間で自在に制御することができた。紫外光照射下によるZn-Ag-In-S量子ドットのクロロホルム溶液の発光を、図3cに示す。発光色は、粒子サイズおよび粒子組成の2因子によって制御でき、緑色から赤色の広い可視光領域で自在に制御可能であった。このような特徴は従来の二元量子ドットにはない。

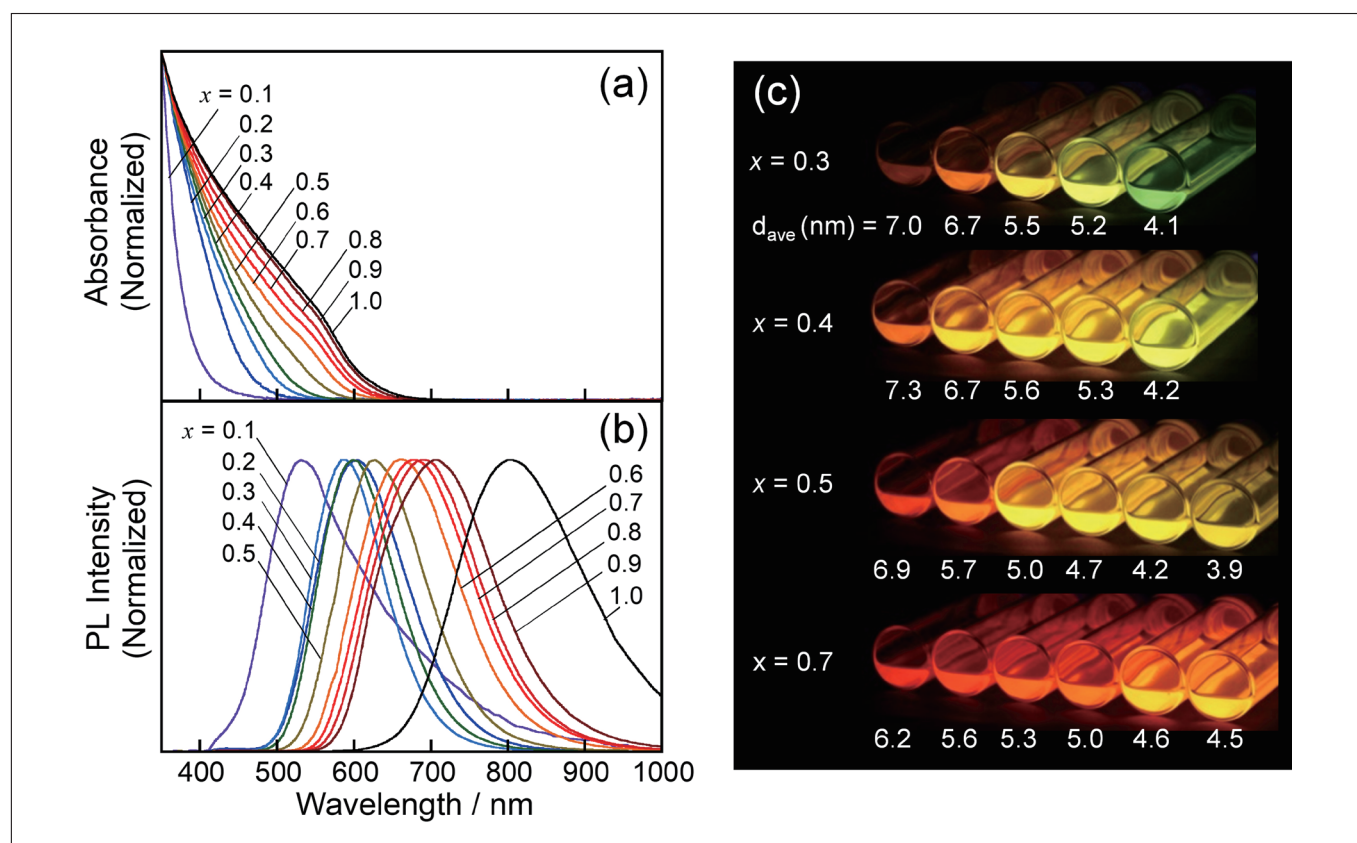


図3 異なる粒子組成 x で作製したZn-Ag-In-S量子ドットの吸収(a)および発光スペクトル(b)。紫外光下でのZn-Ag-In-S量子ドットクロロホルム溶液の発光の様子(c)。図中には、粒子サイズ(d_{ave})をnm単位で記載している。文献9)より許可を得て転載。©2015 American Chemical Society

4. 低毒性多元量子ドットの発光ピークの先鋭化とデバイス応用

Zn-Ag-In-S 量子ドットの例に見られるように、I-III-VI 族からなる多元量子ドットの多くは、粒子内部の結晶欠陥に由来するブロードな欠陥発光を示すことが多い。著者らも、研究当初は「欠陥準位が多いために発光ピークの先鋭化は困難」と考えていた。しかし液相化学合成条件の精密制御により、シャープなバンド端発光のみを示す高品質な I-III-VI 族量子ドットが作製できることがわかった^{10,11)}。

組成を精密に制御すると、AgInS₂ 量子ドットで先鋭なバンド端発光が観察される¹¹⁾。対応する金属塩と硫黄化合物を 250℃の OLA/DDT 混合溶媒中で反応させることで、AgInS₂ 量子ドットを作製した。前駆体の金属仕込み比 (Ag/In) によって得られる量子ドットの発光特性が大きく変化し、非化学量論組成よりも Ag 含有量の少ない Ag-In-S 量子ドットにおいて、ブロードな欠陥発光ピークとともに、その短波長側にシャープなバンド端発光が発現した¹¹⁾。この欠陥発光ピークは粒子表面の欠陥準位に由来するものである。そこで、粒子表面を硫化ガリウム (GaS_x) で被覆してコア・シェル構造 Ag-In-S@GaS_x 量子ドットとするとブロードな発光ピークがほぼ完全に消失し、半値幅が狭いバンド端発光のみとすることができた。これは、より大きな E_g をもつ GaS_x シェルで Ag-In-S コア表面を覆うことでタイプ I 型のヘテロ接合が形成され、コア粒子表面の欠陥準位が除去されるとともに、光生成電子-正孔対が効果的にコア粒子内部に閉じ込められたことによる。

I-III-VI 族半導体は、同族の元素を結晶内部に取り込んで固溶体を容易に形成するという特徴をもち、光吸収特性の異なる半導体薄膜を作製するために研究されてきた。この光学特性の変調方法は、I-III-VI 族をベースとする多元量子ドットにもあてはまる。異なる E_g をもつ 2 つの半導体を用いて固溶体量子ドットを作製すると、その E_g はそれぞれの純粋な半導体からなるものの中間の値を示し、さらに固溶体組成を制御することで連続的に変化させることができる。著者らは、より大きな E_g をもつ AgGaS₂ (バルク E_g : 2.7 eV) を AgInS₂ に固溶化させることによって、得られる量子ドットの光学特性を幅広い可視光波長領域で制御した¹¹⁾。ガリウム塩を合成の際に添加して Ag-In-Ga-S 固溶体量子ドットを作製した。粒子中の In/Ga 比を減少させると、 E_g が 2.07 eV から 2.54 eV に連続的に増大した。さらに表面を GaS_x シェルで被覆した Ag-In-Ga-S@GaS_x 量子ドットは、いずれの In/Ga 組成でもシャープなバンド端発光を示し、そのピーク波長は E_g の増大によって短波長シフトした (図4)。このときの発光量子収率 (PLQY) は、波長 530 nm にバンド端発光 (半値幅: 41 nm) を示す量子ドットにおいて最大 (28%) となった。多元量子ドット合成法の改善によって PLQY はさらに向上し、現時点での最高値は、緑色のシャープなバンド端発光 (ピーク波長: 543 nm, 半値幅: 37 nm) で 75% にまで達した¹²⁾。

Ag-In-S 固溶体量子ドットの発光特性をより長波長なものとするためにはいくつかの方法があり、S を Se に変える、あるいは Ag を Cu に置き変えて E_g をより小さくすることで達成できる。著者らは、まず 16 族元素を Se に変更し、Ag-In-Ga-Se 固溶体量子ドットを作製し、近赤外領域にバンド端発光を示す量子ドットを作製した。カルコゲン化合物としてセレンウレアを用い、対応する金属塩と共に OLA/DDT 混合溶媒中で 300℃で熱分解することで Ag-In-Ga-Se 量子ドットを得た¹³⁾。前述と同様に、粒子表面を GaS_x シェルで被覆してコア・シェル構造量子ドットとした。得られた Ag-In-Ga-Se@GaS_x 量子ドットも強いバンド端発光を示し、In/Ga 比の減少による E_g の増大とともに、発光ピーク波長が 890 nm から 630 nm に短波長シフトした。800 nm に発光ピークをもつ Ag-In-Ga-Se@GaS_x 量子ドットで、最大の PLQY (14%) を示した。さらに 16 族元素の S と Se を固溶化させることによって、発光波長制御することができる。Ag-In-Ga-S-Se 量子ドットを作製すると、バンド端発光のピーク波長は、Se の割合の増加と共に、580 nm から 790 nm へと長波長シフトした¹⁴⁾。このように、Ag をベースとする I-III-VI 族量子ドットでは、13 族および 16 族元素の種類と組成を変化させることで、シャープなバンド端発光ピークを維持したままその発光波長を可視光から近赤外光の幅広い波長領域にわたって自在に制御可能である。

発光する量子ドットの応用の 1 つとして、バイオイメージングのための発光プローブがある。700 ~ 1870 nm の近赤外光領域は“生体の窓”とも呼ばれ、高い生体透過性を示す波長領域である。高発光性の量子ドットが低毒性材料を用いて作製できれば、生体組織イメージングのための蛍光プローブとして有用となる。著者らは、前述の Ag-In-Ga-Se@GaS_x 量子ドット (発光ピーク波長: 821 nm) をリボソームに取り込ませて水溶化し、マウスに皮下注射して生体発光イメージングを行った¹³⁾。量子ドットによる近赤外発光像をマウスの X 線 CT 画像と重ね合わせ、図5に示す。量子ドットが生体中で強く発光し、量子ドット濃度の増加とともに発光強度も大きくなった。また、注入された量子ドットが、皮膚から約 5 mm 程度の深さまで広がっている様子が観察できる。

一方、Ag を Cu に変えて作製した Cu-In-Ga-S 量子ドットは、Ag-In-Ga-S よりも小さい E_g をもつ。酢酸銅 (II) を 11 族前駆体として用い、OLA/DDT 混合溶媒中で 300℃で熱分解して Cu-In-Ga-Se 量子ドットを得た¹⁵⁾。粒子中の In 含有量の増加によって、Cu-In-Ga-S 量子ドットの E_g が 2.77 eV から 1.74 eV に減少し、発光ピーク波長は 625 nm から 740 nm へと長波長シフトした。発光ピークの半値幅は、0.23 eV であり、従来の Cu-In-Ga-S 量子ドットで報告されている半値幅 (>0.40 eV) よりも非常に狭いものであったが、その発光寿命は比較的長く 200 ~ 400 ns であり欠陥準位に由来する発光といえる。Cu-In-Ga-S 量子ドットの PLQY は、600 nm 付近に発光ピークを持つ粒子で最大 8.3% となった。GaS_x および Ga-Zn-S で Cu-In-Ga-S 量子ドット表面を被覆すると、発光波長と半値幅を大きく変えることなく PLQY はさらに増大し、それぞれ 27% および 46% となった。

発光波長を制御可能な量子ドットを用いる EL (Electroluminescence) 素子が、ディスプレイや照明への応用を目指して活発に研究されている。この EL 素子は、電子輸送層および正孔輸送層の間に高発光性量子ドット層を薄く挟み込んだ構造をもち、電圧を印加することによって電氣的に発光する。図6に、Cu-In-Ga-S 量子ドットを用いて作製した赤色 EL 素子のデバイス構造、駆動中の素子の発光の様子とその EL スペクトルを示す¹⁵⁾。EL スペクトルは、Cu-In-Ga-S 量子ドット薄膜の PL スペクトルと発光波長位置に変化がないものの、長波長側に欠陥発光成分が現れた。これは、外部から注入された電荷キャリアが量子ドットの欠陥準位に捕捉され、発光に寄与したためである。著者らのグループは、同様にして様々な色で発光する EL 素子を作製しており、これまでに Ag-In-S 量子ドットで黄色発光素子¹⁶⁾、Ag-In-Ga-S 量子ドットを用いて緑色発光素子を作製することに成功した^{17,18)}。このように、狭い発光ピーク幅をもつ多元量子ドットを用いることで、色鮮やかな EL 発光を実現することができる。多元量子ドットは発光波長が広範囲で自在に制御できることから、この特性を利用するフルカラーデバイスが実現できると期待される。

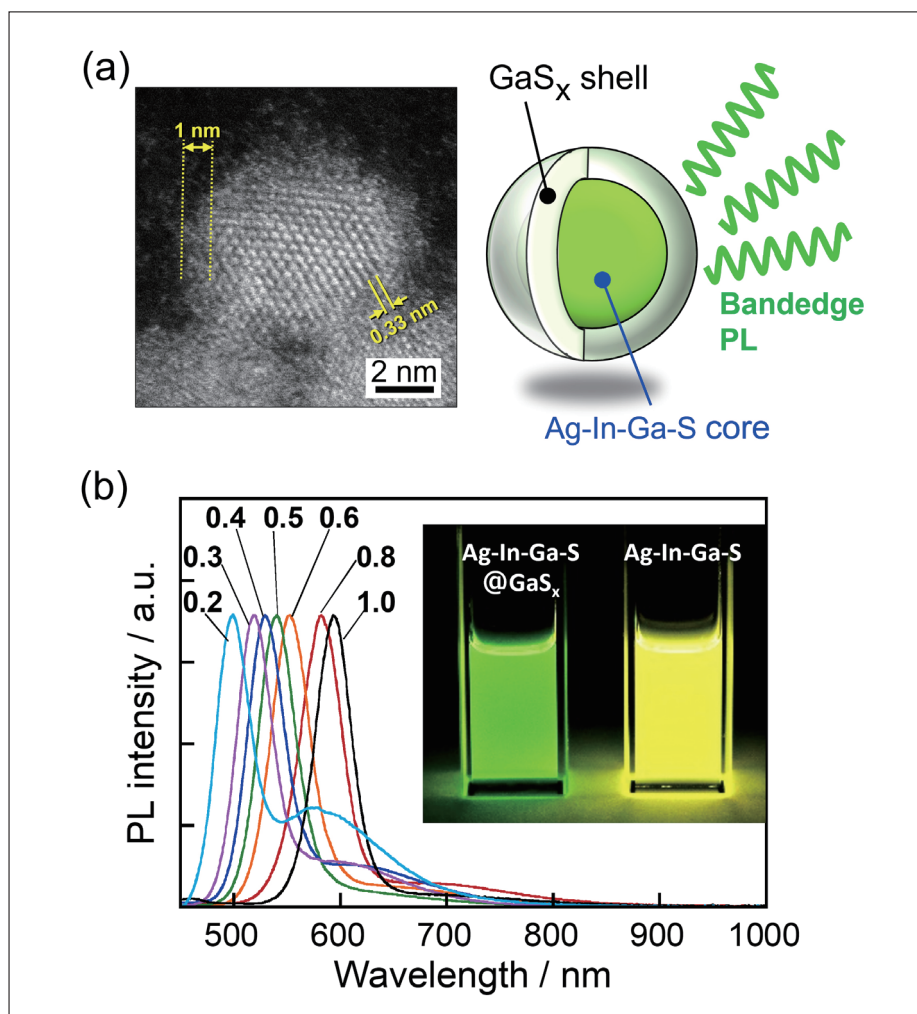


図4 (a) コア・シェル構造を持つAg-In-Ga-S@GaS_x量子ドットのHAADF-STEM像(左)と対応する構造模式図(右)。

(b) 種々のコア組成をもつAg-In-Ga-S@GaS_x量子ドットの発光スペクトル。図中の数字は、コア粒子合成に用いたIn/(In+Ga)比。文献11)より許可を得て転載。©2018 American Chemical Society

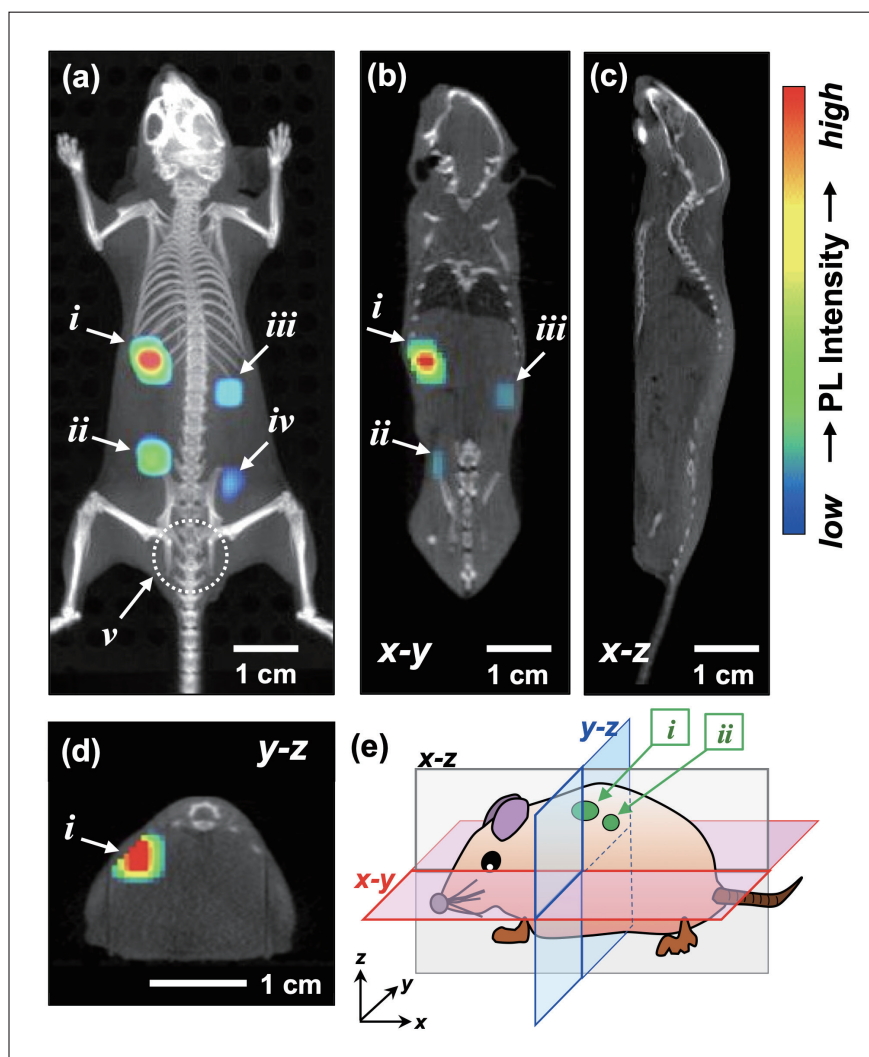


図5 (a-d) Ag-In-Ga-Se量子ドットを皮下注射したマウスの三次元近赤外発光イメージング。画像はマウスのX線CT画像とPL像とを重ね合わせたもの。(e) マウスの画像撮影の模式図。文献13)より許可を得て転載。©2020 American Chemical Society

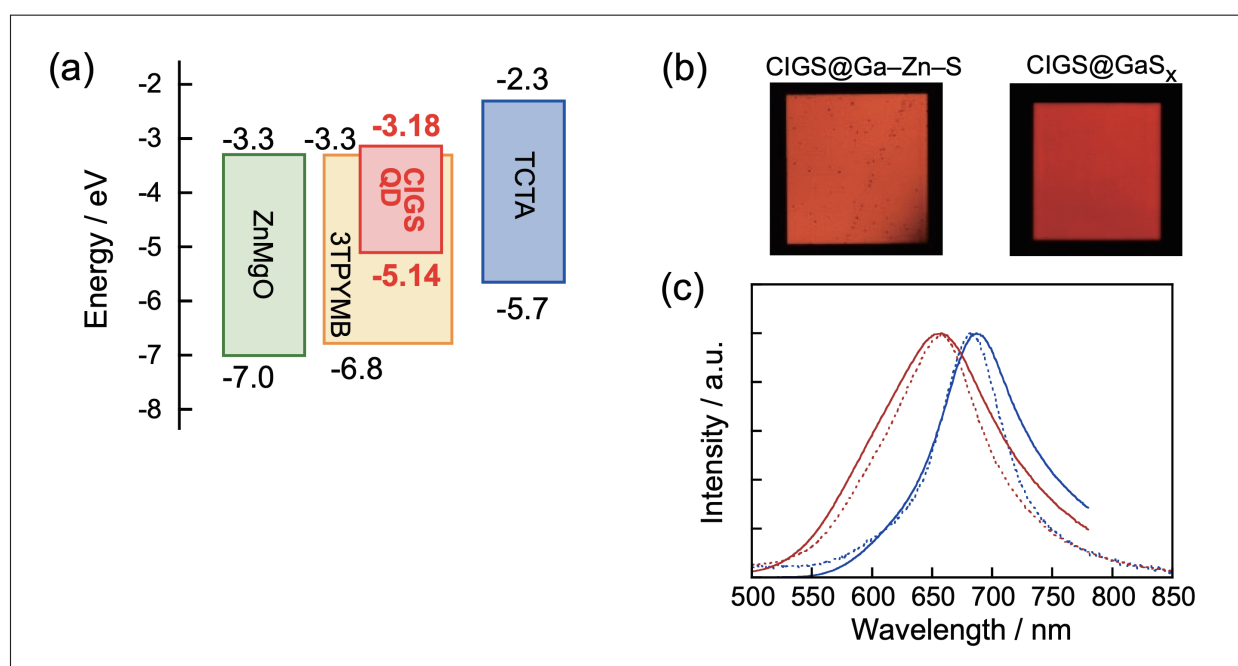


図6 (a) Cu-In-Ga-S (CIGS)量子ドットを発光層に用いるEL素子の構造模式図, (b) 駆動時のEL素子の写真, および(c) ELスペクトル(実線)とPLスペクトル(破線) (CIGS@Ga-Zn-S (赤)およびCIGS@GaS_x (青))。文献15)より許可を得て転載。©2023 AIP Publishing

4. おわりに

サイズ制御によって光電子特性が制御可能な量子ドットは、光機能デバイスへの応用を目指して現在活発に研究されている。しかしその多くは毒性の高い重金属を含む二元量子ドットであり、実用化を困難なものとしている。この課題を解決するために、低毒性な材料による新たな量子ドットの開発が切望されており、1つの有望な候補が多元半導体量子ドットである。多元量子ドットの光学特性は、粒子サイズと粒子組成によって変化し、これらパラメータを制御することで2次的に変調することが可能である。この点は、CdSeをはじめとする従来の二元量子ドットにはない、多元量子ドットの特徴の1つである。最近の液相合成法の急速な進展によって、多元量子ドットにおいても高品質なものが合成できつつある。低毒性多元量子ドットの利用範囲はさらに広がり、近い将来、実用デバイスへの利用が進展するだけでなく、新規な光機能材料を開拓するためのキーマテリアルとなるにちがいない。

参考文献

- 1) ノーベル財団ホームページ, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/>
- 2) A. L. Efros and L. E. Brus, *ACS Nano* **2021**, *15*, 6192-6210.
- 3) T. Torimoto, T. Kameyama, T. Uematsu, and S. Kuwabata, *J. Photochem. Photobiol. C-Photochem. Rev.* **2023**, *54*, 100569.
- 4) C. B. Murray, D. J. Norris, and M. G. Bawendi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8706-8715.
- 5) T. Torimoto, S. Murakami, M. Sakuraoka, K. Iwasaki, K. Okazaki, T. Shibayama, and B. Ohtani, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 13314-13318.
- 6) T. Torimoto, H. Kontani, Y. Shibutani, S. Kuwabata, T. Sakata, H. Mori, and H. Yoneyama, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 6838-6845.
- 7) T. Uematsu, H. Kitajima, T. Kohma, T. Torimoto, Y. Tachibana, and S. Kuwabata, *Nanotechnology* **2009**, *20*, 215302.
- 8) T. Torimoto, M. Tada, M. L. Dai, T. Kameyama, S. Suzuki, and S. Kuwabata, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 21895-21902.
- 9) T. Kameyama, T. Takahashi, T. Machida, Y. Kamiya, T. Yamamoto, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 24740-24749.
- 10) T. Uematsu, K. Wajima, D. K. Sharma, S. Hirata, T. Yamamoto, T. Kameyama, M. Vacha, T. Torimoto, and S. Kuwabata, *NPG Asia Mater.* **2018**, *10*, 713-726.
- 11) T. Kameyama, M. Kishi, C. Miyamae, D. K. Sharma, S. Hirata, T. Yamamoto, T. Uematsu, M. Vacha, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 42844-42855.
- 12) T. Uematsu, M. Tepakidareekul, T. Hirano, T. Torimoto, and S. Kuwabata, *Chem. Mater.* **2023**, *35*, 1094-1106.
- 13) T. Kameyama, H. Yamauchi, T. Yamamoto, T. Mizumaki, H. Yukawa, M. Yamamoto, S. Ikeda, T. Uematsu, Y. Baba, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *ACS Appl. Nano Mater.* **2020**, *3*, 3275-3287.
- 14) N. Rismaningsih, H. Yamauchi, T. Kameyama, T. Yamamoto, S. Morita, H. Yukawa, T. Uematsu, Y. Baba, S. Kuwabata and T. Torimoto, *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 12791-12801.
- 15) C. Jiang, M. Tozawa, K. Akiyoshi, T. Kameyama, T. Yamamoto, G. Motomura, Y. Fujisaki, T. Uematsu, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *J. Chem. Phys.* **2023**, *158*, 164708.
- 16) G. Motomura, K. Ogura, Y. Iwasaki, T. Uematsu, S. Kuwabata, T. Kameyama, and T. Torimoto, *Appl. Phys. Lett.* **2020**, *117*, 091101.
- 17) G. Motomura, T. Uematsu, S. Kuwabata, T. Kameyama, T. Torimoto, and T. Tsuzuki, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 8336-8344.
- 18) M. Tozawa, C. Miyamae, K. Akiyoshi, T. Kameyama, T. Yamamoto, G. Motomura, Y. Fujisaki, T. Uematsu, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *Nanoscale Adv.* **2023**, *5*, 7057-7066.

オールジャパンによる高度技術人財養成システム 「TCカレッジ」と新たな産学協働のあり方



東京工業大学 企画本部 戦略的経営室
教授
総括理事・副学長 特別補佐
オープンファシリティセンター センター長補佐
TCカレッジ長
一般社団法人研究基盤協議会 代表理事/会長
江端 新吾 博士(理学)

1. はじめに

研究基盤（本稿では、研究設備・機器、それに関わる人財やシステム等を指します）に関する議論は、これまでも重要と考えられてはきていますが、最適な政策が見出されることがなく、政策的にはハード面の整備を中心に実施されてきました。我が国の財政の悪化とともに様々な課題が顕在化し、文部科学省を中心とした研究基盤の共用化政策を中心とした政策が実施されてきました。江端（2020）¹⁾ではこれらの政策的な議論について初めて言及がなされ、その議論の場の重要性とともに、研究力を向上させるための研究開発環境イノベーションの課題と大学における研究基盤戦略のあり方について課題も含めて明示されることとなりました。以後、研究・イノベーション学会研究基盤イノベーション分科会（IRIS）²⁾や一般社団法人研究基盤協議会（CORE）³⁾の取り組みにより、研究基盤に関する論点整理や現場の状況の理解促進、適切な政策の企画立案等、少しずつではありますが、課題解決に向けた適切な議論がなされることになってきています。

第6期科学技術・イノベーション基本計画⁴⁾等において、研究基盤政策は「研究環境改革」の重要な柱として位置付けられ、大学における技術職員は我が国の研究力強化をチーム一体となって推進していくための重要なキーパーソンとして大きな注目を浴びてきています。

東京工業大学は、我が国の状況に先んじて国立大学法人の新たな経営改革にチャレンジしており、令和元年度（2019年度）には文部科学省国立大学経営改革促進事業に採択され、「次世代人事戦略」をはじめとした斬新な制度改革、技術職員を中核とした先進的な組織改革として「オープンファシリティセンター（以下、OFC）」の設立等を実施してきました⁵⁾。特に、図1に示す OFC を中心とした設備の統合管理と高度技術専門人財養成の2次元強化は、東工大の次世代研究基盤戦略として全国的にも類を見ない新たな戦略として注目されてきました。

これらの最先端の戦略を元に、令和2年度（2020年度）に文部科学省先端研究基盤共用促進事業コアファシリティ構築支援プログラムに採択され、高度技術専門人財養成のシステムとして、オールジャパンで挑む産学官協働人財養成プロジェクト「TCカレッジ」を推進することとなりました（図2）。

本稿では、「TCカレッジ」の目指す高度技術専門人財のあり方、現状と課題、今後の展望を紹介しながら、「TCカレッジ」を通じた新たな産学官協働のあり方と、日本の科学を元気にするための技術人財養成のグランドデザインについて議論します。高度な技術人財の養成というグローバルあるいはグローバルな課題を解決する方策として、多くの研究機関、民間企業等がどのような関係であるべきか、TCカレッジのチャレンジを事例に多くの方に知っていただく機会となれば幸いです。なお、TCカレッジの取り組みの詳細については江端（2024）をご参照ください⁶⁾。

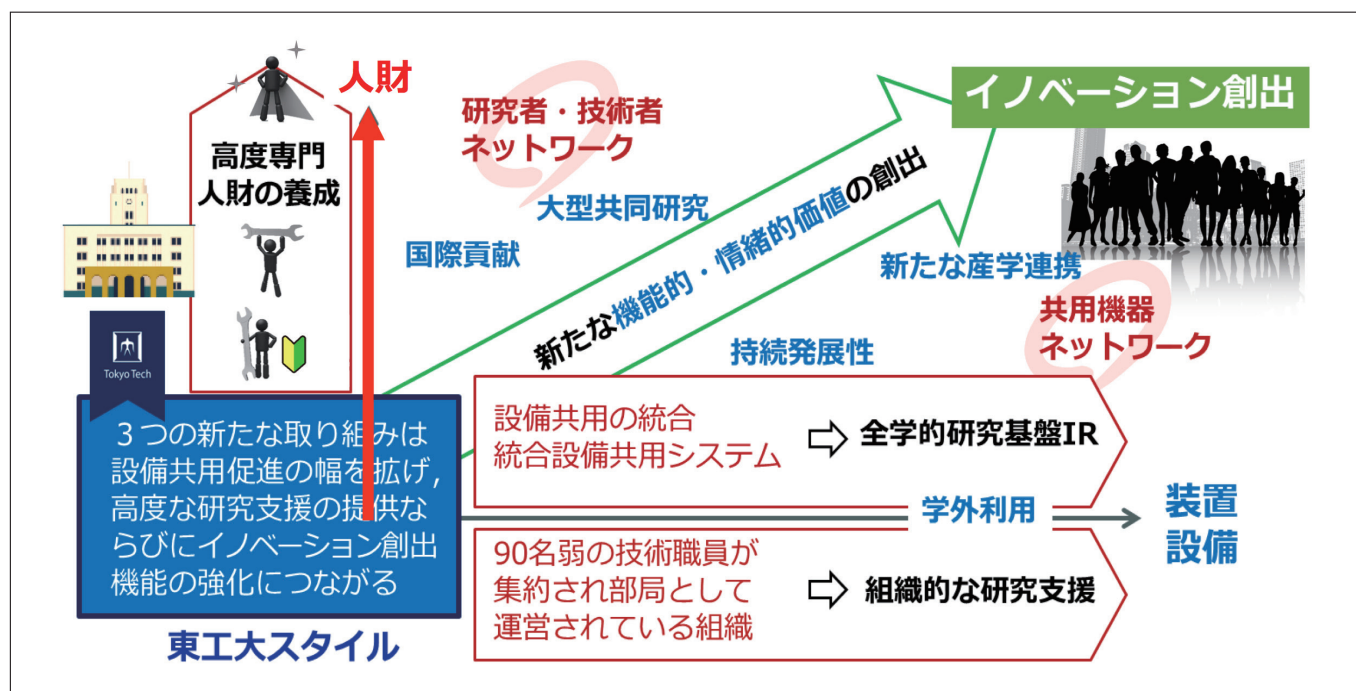


図1 東京工業大学の次世代研究基盤戦略(2019)(江端(2024)を筆者改変)

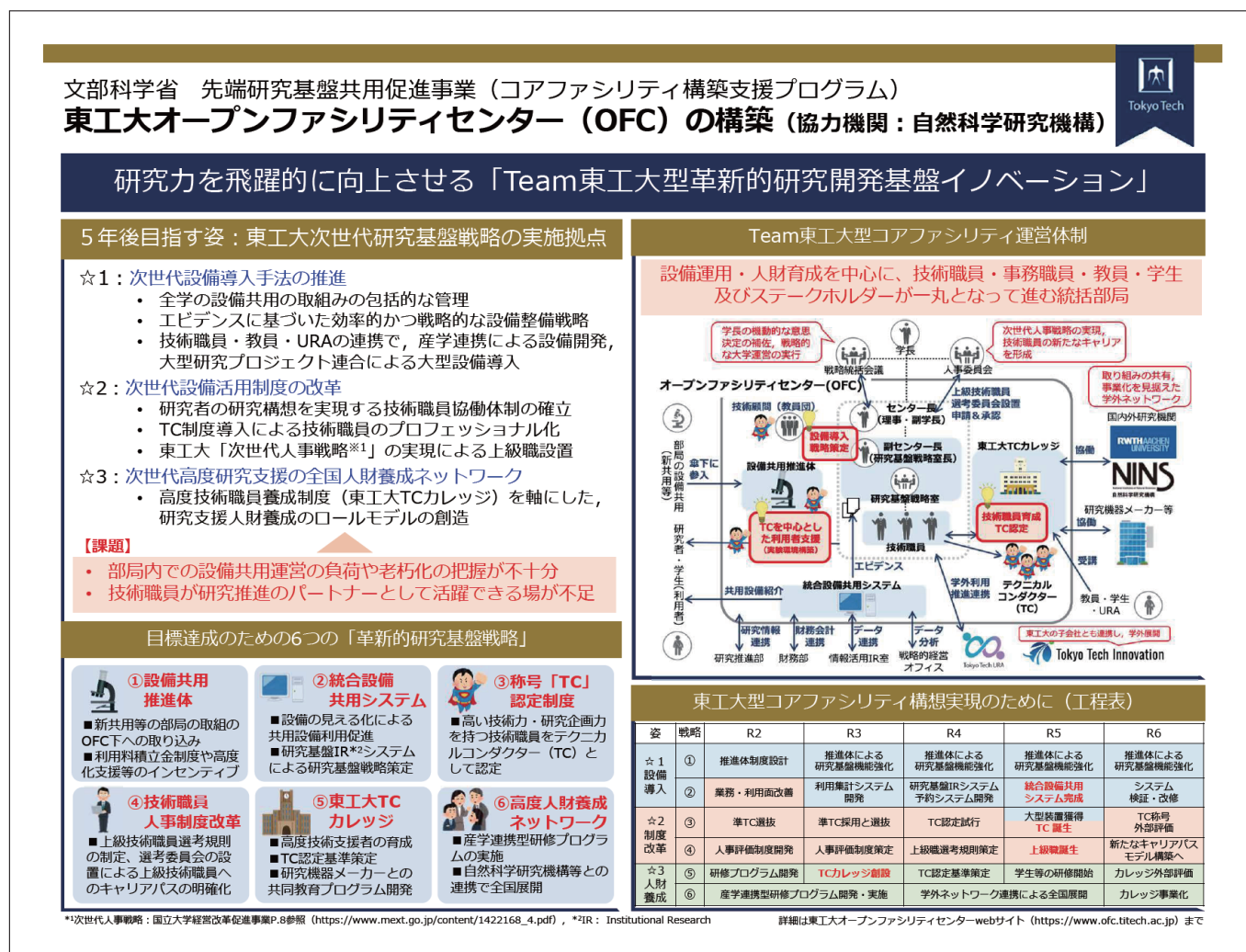


図2 東京工業大学コアファシリティ構想(https://www.mext.go.jp/content/20200729-mxt_kibanken01-000008419_3.pdf)

2. 新たな称号制度「テクニカルコンダクター (TC)」とオールジャパンによる高度技術人財養成システム「TCカレッジ」

東京工業大学では、高い技術力・研究企画力を持つ高度専門人財を「テクニカルコンダクター (以下、TC)」として認定する称号制度を設立しました。TC 制度における研究企画力は、研究支援企画力も含めた幅広い意味を持っています。研究者の研究力向上に資する技術職員等の新たなあり方として、研究者がどのように研究企画を行なっているかを理解し、TC 認定された職員等は、将来研究者の研究企画に対して示唆を与えられるような人財になることを想定しています。

図3は TC 人財像の4つの特徴を示しています。TC を有する技術職員等は、技術職員等に求められる「高い技術」はもちろんのこと、「幅広い知識」、「高いコミュニケーション力」、「技術の伝承」、さらに「組織運営」などの能力を、大学として正式に評価する指標となるものとしています。TC は、研究基盤に関する高度専門人財として、また、技術職員等の指導的立場として、組織の研究力向上やレベルアップに貢献することが期待されています(図4)。

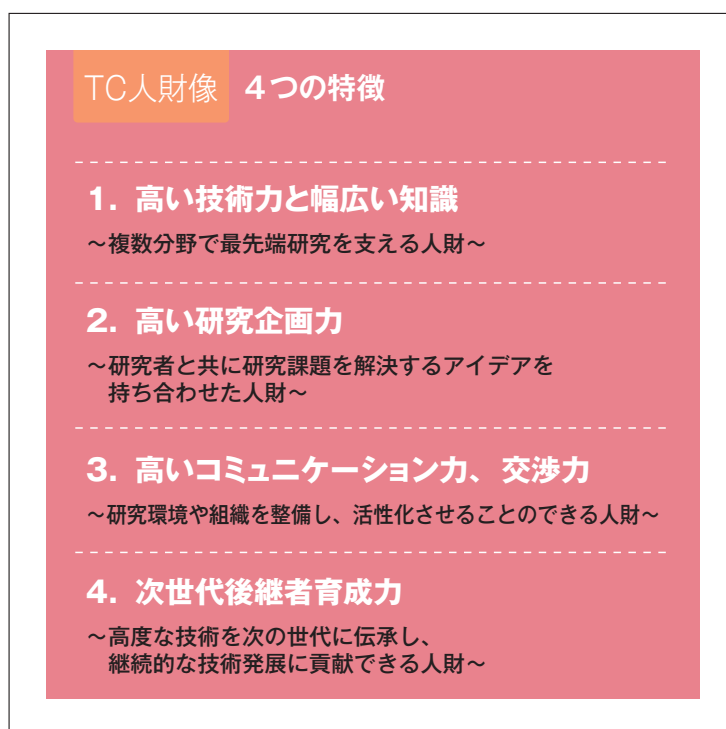


図3 TC人財像の4つの特徴(東工大TCカレッジパンフレットより)

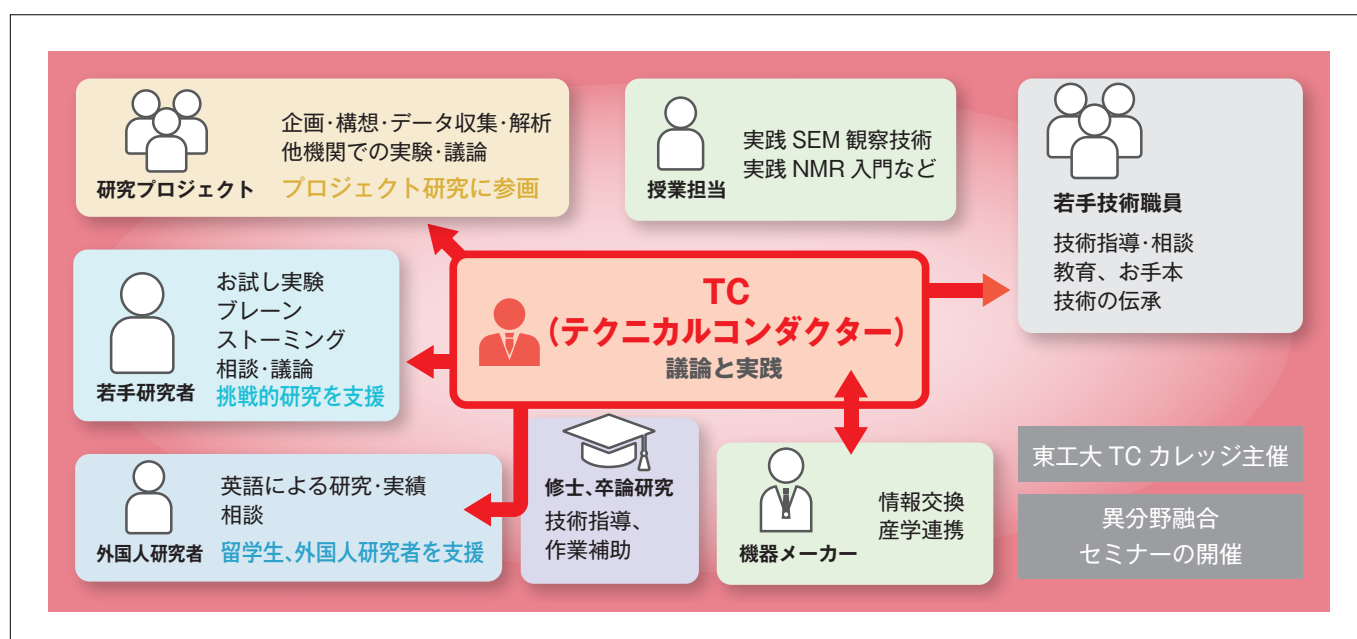


図4 TC人財の活躍の場(東工大TCカレッジパンフレットより)

TCカレッジは、2021年に東工大 OFC に設置され、1年目(2021年)は東工大学内限定、2年目(2022年)には企業を含む学外者を受け入れ、これまでに大学民間企業を合わせて全国から計16機関55名が入学し、テクニカルマスター(以下、TM(Technical Master))取得者29名、TC取得者5名、2024年3月現在16機関46名が在籍している事業に成長しました(図5)。2024年3月現在9コースが設置されており、連携機関として、長岡技術科学大、岡山大、山口大がサテライト校として、自然科学研究機構が協力機関として、日本電子株式会社、株式会社島津製作所、株式会社日立ハイテクをはじめ8機関が協力企業として参画しています。

図6はTC取得までの流れを簡易的に示した図になります。TCカレッジは、原則3年間で修了するよう設計されており、入学し、カリキュラムを受講し、必要な単位数を取得するとTMとなり、その後、TC論文を執筆し、TC論文審査会での審議を経て合格となればTCの称号付与という流れになっています。TMは、全国の研究機関等における標準的な指標となることを念頭に、技術職員等のこれまでの経験等を含め評価する最新の仕組みとなっています。現在、民間企業からの受講生の実情に合わせた改良も進んでおり、全国の技術者にとって有意義な称号とするために尽力しているところです。



図5 TCカレッジの受講生と産学協働によるオールジャパンの連携ネットワーク

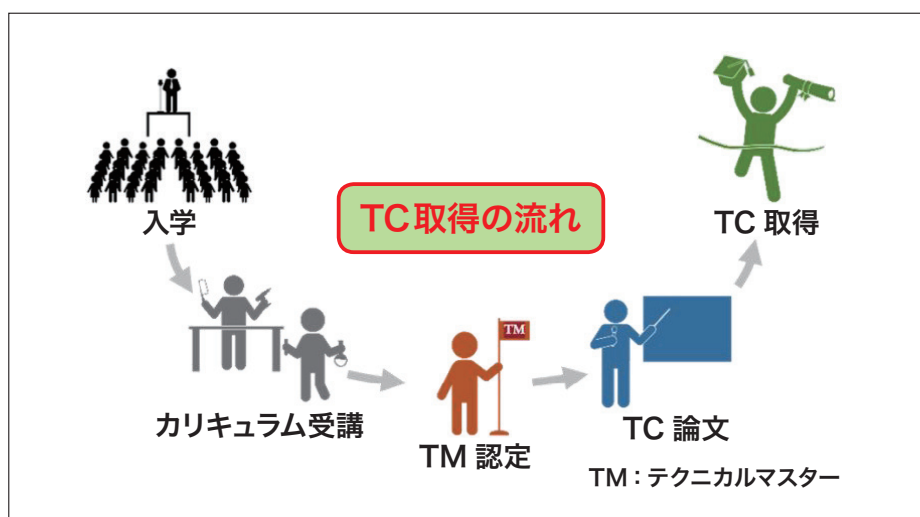


図6 TCカレッジ入学からTC取得までの流れ

3. 産学協働による革新的なカリキュラムの開発と「TCカレッジ」を活用した新たな産学協働のあり方

東工大 TCカレッジの大きな特徴として、産学協働でのカリキュラム開発があります。民間企業等にご協力いただき、各企業が持っているプログラムをベースとした TCカレッジオリジナルのプログラム開発や、研究所や工場等の見学ツアー、各社の社長の皆様とのディスカッション等、TCカレッジでしか体験できないプログラムが多くあります。

中でも最も人気のプログラムが「中古機器バラシキャラバン隊」です。大学等研究機関には多くの中古機器が存在しており、その取り扱いに多くの研究者が困惑していますが、それらを改めて教材として活用しようというプロジェクトです。私は宇宙化学者として、電子顕微鏡や光学顕微鏡、世界最先端の質量分析計等を利用して、原始太陽系の形成プロセスについて研究を行っていました。ご指導いただいた長澤宏先生、塚本尚義先生、研究室のみなさんと一緒に装置のメンテナンスをしながら日々隕石を分析していました。その時に実施した電子顕微鏡のインストール作業や、超高真空から大気圧に戻してのメンテナンス作業、そして世界最高性能をもつ最先端装置の開発等を通じて、装置をバラして中身を見るところの重要性、それによる技術力・創造力の飛躍的な向上を実感したことが、このプログラムを開発するきっかけとなりました。

現在は、日本電子株式会社、株式会社島津製作所のご協力により、SEMとMALDI-TOFMSの2台で実施しています。図7は中古機器バラシキャラバン実施後の集合写真です。参加者の表情を見ると大変充実したプログラムであったことがよくわかるかと思います。この際にバラした装置は、日本電子社製の10年以上前のSEMでした。このような、大学等の中古機器は様々な事情により非常に扱いが難しくなっています。中古機器バラシキャラバンのような形で教材として活用を進めながら、産学協働で技術者を育成していくことができれば、我が国の技術者の高度化がさらに促進されるのではないのでしょうか。今後も、さらに多くの企業の皆様からのご提案、中古機器のご提供等も合わせて、プログラム開発を推進し、このような人材育成を通じた新たな産学協働の拠点化を実現していくことができれば、我が国の科学技術・イノベーション力の向上に向けたエコシステムを構築することができると確信しております。東工大にお立ち寄り際には、ぜひ TCカレッジバラシPLAZA にお立ち寄りください。

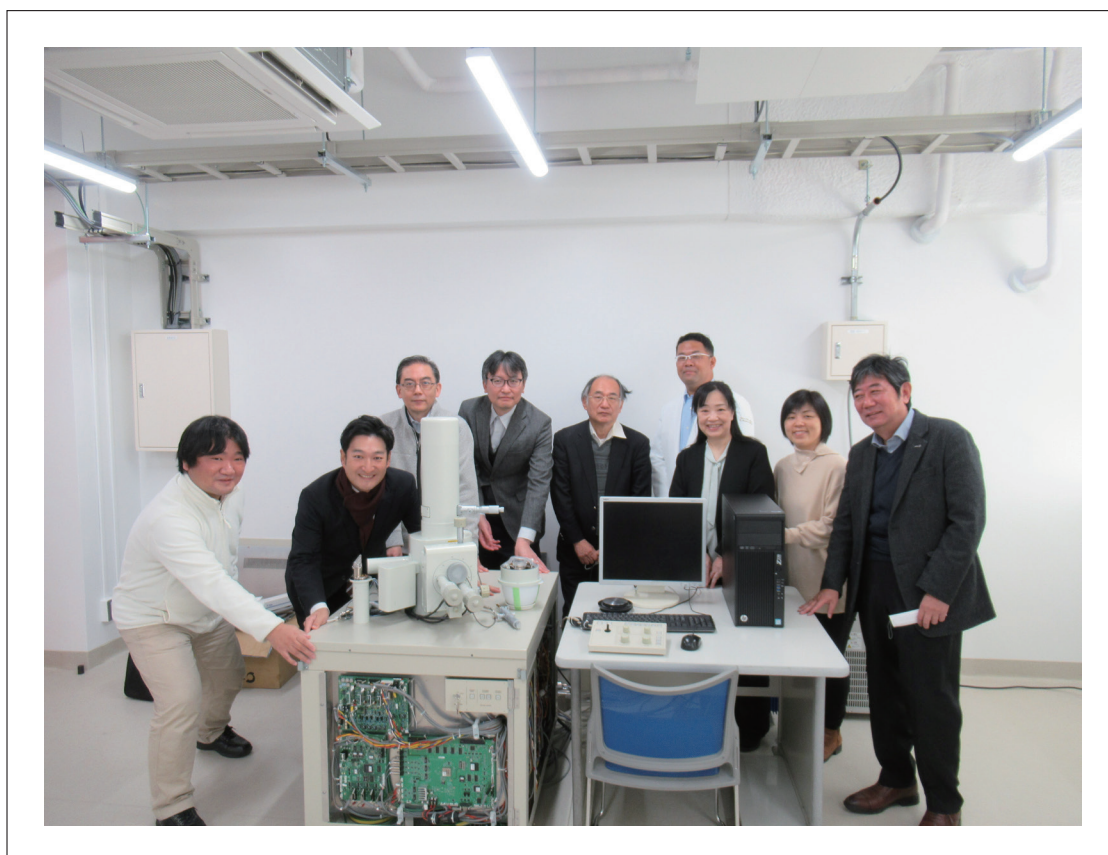


図7 中古機器バラシキャラバン実施後の集合写真(東工大すずかけ台キャンパスTCカレッジバラシPLAZAにて。2021年撮影)

4. 日本の科学を元気にするための技術人財養成のグランドデザインとは

これまで多くの国の予算が研究基盤に投じられ、先に紹介した文科省コアファシリティ事業の中間評価において、東工大TCカレッジをはじめとした取り組みは「S」評価をいただくことができました⁷⁾。評価コメントには、「TC制度を、産業界や他機関との連携も進め、全国規模でのプロフェッショナル人材の育成を推進する取組として発展させている」とあり、TCカレッジの取り組みが産学官協働のオールジャパンの取り組みとなることを期待されています。

我々は日本の科学を元気にするための技術人財養成のグランドデザインとして、TCカレッジを活用したエコシステムの構築(図8)を提案していますが、この事業は東工大(2024年10月に誕生する東京科学大⁸⁾)だけでできることでは到底ありません。2023年1月には20機関を超える研究機関等が参画する一般社団法人研究基盤協議会³⁾が設立され、いままさに産学官の共通の課題である、高度技術専門人財の養成システムをオールジャパンで確立する状況が整ってきています。本稿で紹介した様々な取り組みが産学官でビジョンを共有する一助となれば幸いです。

人財育成は喫緊の課題ではありますが、短期的な対策はもちろんのこと、一方で非常に長いスパンで見る必要があり、これを新たな産学連携の姿としてさらに発展させることが期待されています。引き続き、このようなグランドデザインの実現を目指して、TCカレッジはさらなるチャレンジを続けていきます。

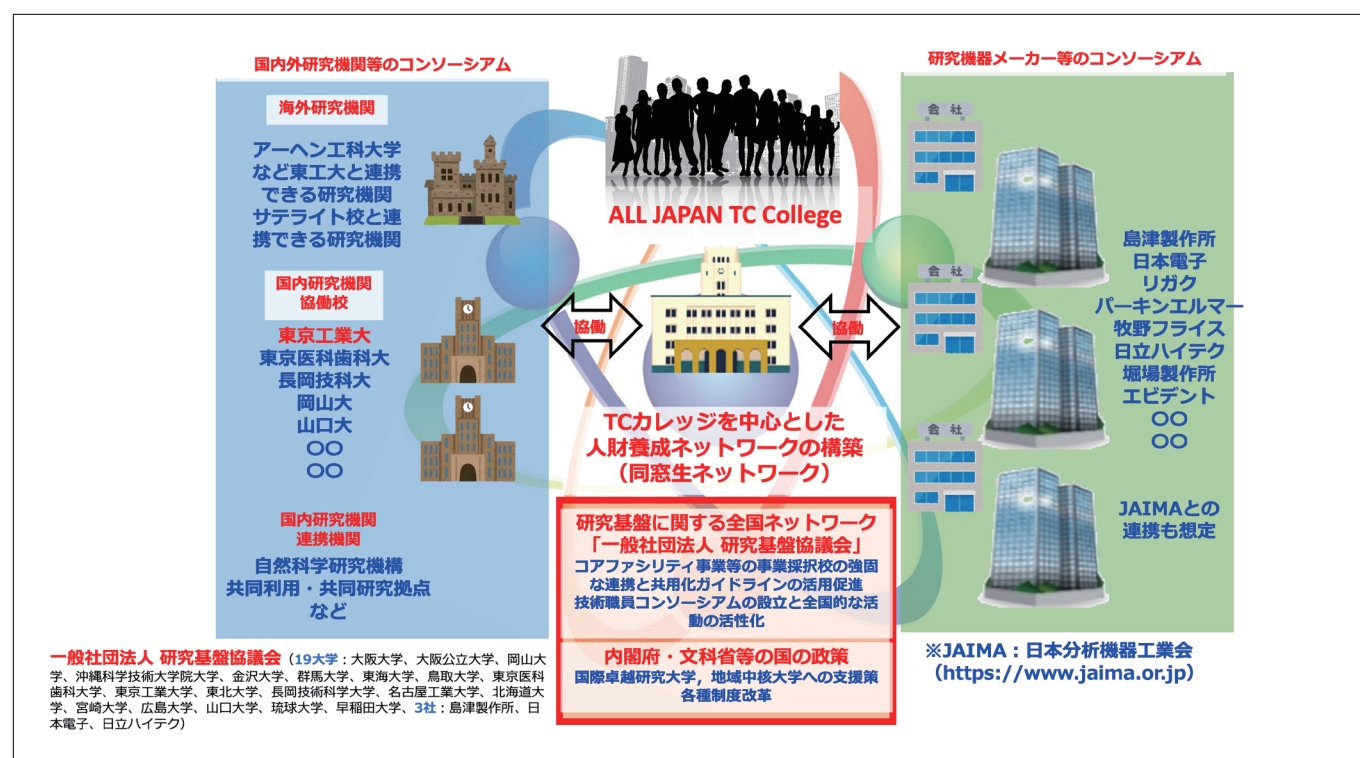


図8 日本の科学を元気にするための産学協働によるオールジャパン技術人財養成のグランドデザイン

参考文献

- 1) 江端新吾, 研究力を向上させる研究開発環境イノベーションの課題と大学における研究基盤戦略のあり方～設備サポートセンター整備事業および先端研究基盤共用促進事業から見た「現場」におけるイノベーション人材の重要性～, 研究 技術 計画, **35**, 4-15, (2020).
- 2) 研究・イノベーション学会研究基盤イノベーション分科会 (IRIS)
<https://jsrpim.jp/subcommittees>
- 3) 一般社団法人研究基盤協議会 (CORE)
<https://www.jcore2023.jp>
- 4) 第 6 期科学技術・イノベーション基本計画
<https://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index6.html>
- 5) 東京工業大学, 「「次世代人事戦略」と「エビデンスに基づく革新的経営戦略」による新たな国立大学法人経営モデルへの挑戦」, 文部科学省令和元年度国立大学改革強化推進補助金 (国立大学経営改革促進事業).
https://www.mext.go.jp/content/1422168_4.pdf
- 6) 江端新吾, オールジャパンの高度技術人財養成システム「TC カレッジ」の開発, 研究 技術 計画, **39**, 63-72 (2024).
- 7) 文部科学省先端研究基盤共用促進事業 (コアファシリティ構築支援プログラム), 東京工業大学中間評価結果.
https://www.mext.go.jp/content/20230131-mxt_kibanken01-000027315_2.pdf
- 8) 東京科学大学が 2024 年 10 月に誕生
<https://www.titech.ac.jp/news/2023/068064>

救急・集中治療の感染症治療における抗菌薬 therapeutic drug monitoringの展望



熊本大学病院
薬剤部・感染制御部

尾田 一貴

1. はじめに

Therapeutic drug monitoring (TDM) は、主に血中濃度を指標として薬物治療を個別に最適化していく試みを示す。古典的な概念としては、投与量が少しでも多すぎれば副作用が出るといった治療濃度域の狭い薬物に対して、有害事象を防ぐ目的で実施されてきている。本邦では免疫抑制薬であるタクロリムスやシクロスポリン、抗てんかん薬、抗不整脈薬に並んで、抗菌薬の TDM が実践されている (例: アミノグリコシド系薬, グリコペプチド系薬, 抗真菌薬であるボリコナゾール)。従来の概念通り、治療域の狭い抗菌薬について実施されており、特に代表的な薬剤耐性菌 (antimicrobial resistance : AMR) であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant-*Staphylococcus aureus* : MRSA) の第一選択薬であるバンコマイシンは、TDM のエビデンスも豊富であり、TDM の実施が活発である。さらに近年、TDM の概念は従来のものから発展してきていると感じる。

International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (IATDMCT) が提唱する TDM の定義では、—TDM is a multi-disciplinary clinical specialty aimed at improving patient care by individually adjusting the dose of drugs for which clinical experience or clinical trials have shown it improved outcome in the general or special populations—とある¹⁾。日本 TDM 学会では、—治療効果や副作用に関する様々な因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した薬物投与を行うこと—とある²⁾。つまり、TDM は必ずしも患者個人における副作用や有害事象の回避のみを目的としたものではなく、必ずしも治療域の狭い薬物に対して実施されるものではなくなったことを認知しなければならない。本稿では、従来 TDM が実践されてこなかったβラクタム系薬を中心に、救急・集中治療の感染症治療における抗菌薬 TDM の展望について述べる。

2. βラクタム系薬のTDMの意義と欧州での普及

βラクタム系薬は、副作用が少なく殺菌性があることから、広く普及してきた抗菌薬である。近年、感染症患者の救命率を向上させる目的からβラクタム系薬の TDM に関する研究がすすめられると、Roberts らの国際多施設共同研究 (DALI study) により、特に救急・集中治療の患者のうち 16% は、治療に必要な抗菌薬濃度に達していなかったことが明らかとなり、さらなる増量の可能性も考慮された³⁾。同時に、抗菌薬の血中濃度は非常にばらついている知見も明らかとなった (図 1)³⁾。この結果に基づいて、抗菌薬の濃度を確実に治療域で推移させる戦略として固定用量を増量するという試みを実践するならば、最も濃度の低いケースに備えて大量に投与することを意味している。その場合、最も濃度の高いケースでは、必要な濃度の実に 60 倍以上の高濃度に達することが図 1 から読み取れる。いくらβラクタム系薬の安全性が高いとはいえ、あまりにも高い濃度は、中枢神経系副作用リスク増加の懸念がある。Beumier らはβラクタム系薬の中枢神経系副作用について、特にトラフ濃度 / 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) として 4 を超えることをリスクとして報告した⁴⁾。特にセフェピム、セフトリアキソンによる脳症の報告が散見されている⁵⁻⁷⁾。ゆえに、救急・集中治療患者の感染症治療には、救命のために大量のβラクタム系薬を必要とする患者が一定数存在する一方で、その安全な増量の方法は全く明らかではない、その解決策として、TDM が脚光を浴びていると言える。

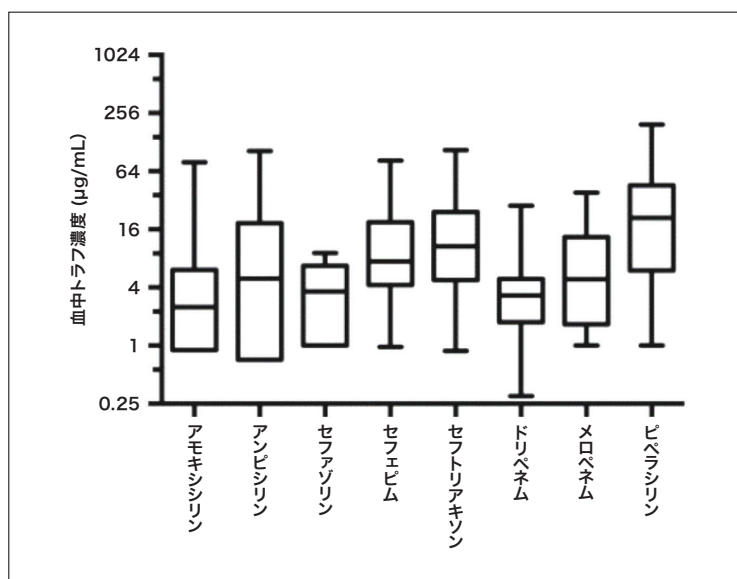


図1 救急・集中治療患者におけるβラクタム系薬の血中トラフ濃度のばらつき
縦軸は対数軸であり、トラフ値のばらつきが非常に大きいことが視覚的に理解できる。
Source : Roberts JA, et al. Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1072-83.

βラクタム系薬のTDMは、欧州において活発である。フランスの the French Society of Pharmacology and Therapeutics (フランス薬理学&治療学会)と the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (フランス麻酔学会)は、世界に先立ち、2019年にβラクタム系薬のTDMに関するガイドライン、提言を公開した⁸⁾。βラクタム系薬投与開始後24-48時間程度で、トラフ値採血を基本として実践することが紹介されている。そして実測濃度に基づいた投与設計戦略について、フローチャート形式で紹介されている(図2)。目標濃度はMICの4倍以上8倍未満が示されているが、MICの4倍を超える濃度の場合、前述の通り中枢神経系副作用リスクも意識しておく必要がある(この基準であれば、MICが低い場合、中枢神経系副作用リスクは小さいものと思われる)。欧州におけるβラクタム系薬TDMの実際の普及度合いも報告されており、2016年の報告によると、フランスの集中治療部においてはセフトジジムで30%、ピペラシリンで21%、メロペネムで19%のTDM実施率であった⁹⁾。ただし2022年には、持続腎代替療法施行患者におけるβラクタム系薬の実施率は、大学病院で45%、その他病院で41%と、着実に普及が進んでいるようである¹⁰⁾。さらにはオランダやドイツでの実施率が報告されてきており、メロペネムで15-30%程度の実施率であった^{11,12)}。

以上をまとめると、救命のために抗菌薬の濃度を確実に治療域で推移させる戦略としてTDMが提唱された。欧州におけるβラクタム系薬のTDMは、もはや黎明期を超え、確実に普及のフェーズに移ったと言える。

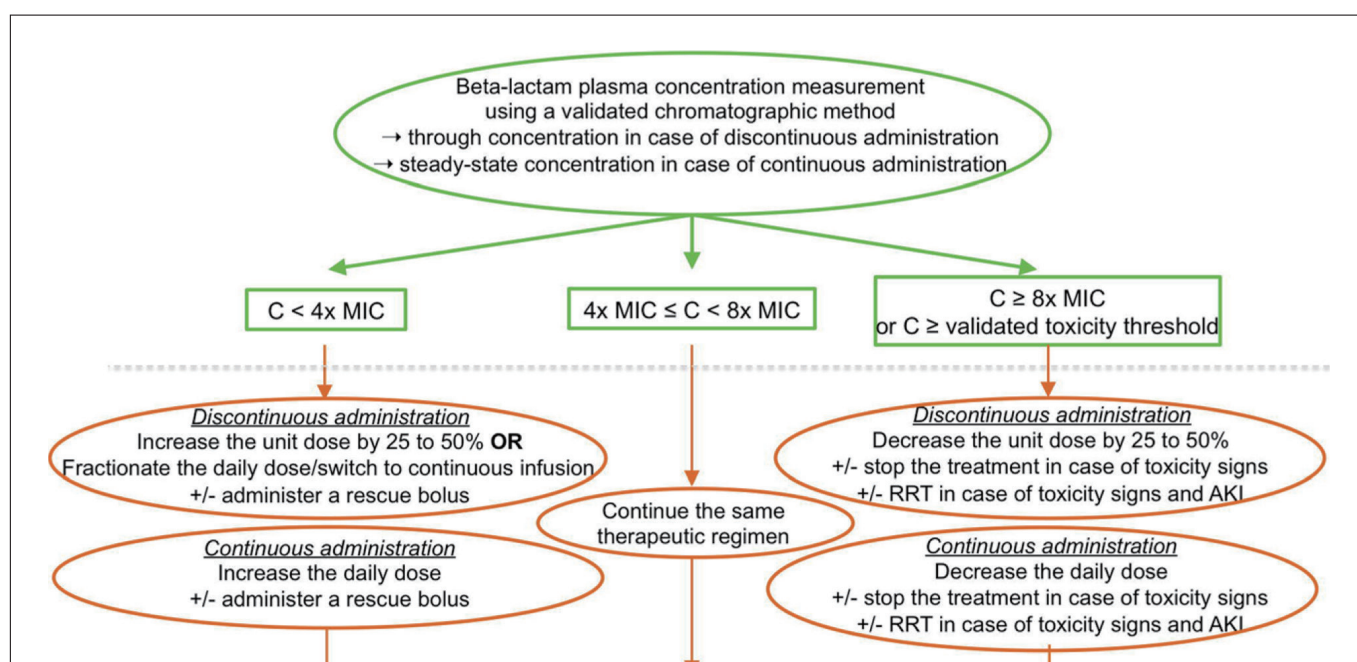


図2 βラクタム系薬のTDMによる実測血中濃度に基づいた投与量調整フローチャート
目標濃度としてMICの4倍以上8倍未満が示されているが、神経毒性のリスクも意識しておく必要がある。
Source : Guilhaumou R, et al. Crit Care. 2019 Mar 29;23(1):104.

3. β ラクタム系薬のTDMによるエビデンス

β ラクタム系薬のTDMの治療効果を向上させる盲検化比較試験(randomized controlled trial)結果は得られていない。オランダのEwoldtらは388名の集中治療患者を対象にTDMの実施/TDM非実施の2群に分けたRCTを実施したが、ICU滞在期間の改善効果は得られなかった(シプロフロキサシンも含んでいる)¹³⁾。ただし、結果として非TDM群(論文の中ではstandard dosing群)における血中濃度も、TDM群(論文の中ではMIPD群)と同程度で推移していた。彼らは結論として、重症患者におけるTDMは推奨する根拠がないとしている。とはいうものの、集中治療患者全体を対象とした本研究の性質からは、より具体的には、 β ラクタム系薬のTDMは集中治療患者全体に対して適応することは推奨できず、より限定した患者においてはさらなる評価が必要であると読み替えるのが妥当であろう。

観察研究では、MICを超えている遊離型血中濃度の時間割合である% $fT > MIC$ として、50%、100%などによる治療効果への影響が報告されている^{3, 14)}。

以上をまとめると、 β ラクタム系薬のTDMは、% $fT > MIC$ の目標値には必ずしもコンセンサスが得られていないが、その程度が治療効果に影響を与えていることは確からしい。さらにTDMによる治療効果への影響を明らかにするためには、TDMを実践する患者や感染症、場面を限定した、活発な臨床試験の実施が必要であると言える。ここで、筆者が考える重要なポイントは、欧州では β ラクタム系薬のTDMがそれなりに普及しているためにこのようなRCTが計画できる点である。一方、本邦では β ラクタム系薬のTDMは全く普及していないことから、このRCTを計画することさえ極めて困難である。従って、本邦における β ラクタム系薬のTDMは、実践の点でも臨床研究の点でも完全に欧州に後れを取っていると言え、その解決が必要である。

4. 血中濃度測定システムの普及

β ラクタム系薬のTDMを普及させるためには、兎にも角にも血中濃度測定システムが必要である。日本病院薬剤師会の実施した令和4年度病院薬剤部門の現状調査集計結果によると、薬物濃度測定業務は調査施設全体の12.5%で薬剤部、59.1%で検査部において実施されており¹⁵⁾、TDMそのものに対する理解はそれなりに普及しているものと思われる。一方で、 β ラクタム系薬は保険算定の非対象薬物であるために、その測定機器の普及は限りなく0%に近いと考えられる。筆者は、(株)日立ハイテクサイエンスの進めている薬物濃度測定機器「LM1010」の開発に共同研究で関与しており、これまでにカルバマゼピン¹⁶⁾、フェニトイン¹⁶⁾、ラモトリギン、ボリコナゾール¹⁷⁾、メロペネム、バンコマイシンなどの臨床評価を行ってきた(図3)。このように、LM1010は様々な薬物の濃度測定が可能の中で、メロペネムをはじめとして β ラクタム系薬の濃度測定が可能であり、さらに対象薬を拡大してきている。

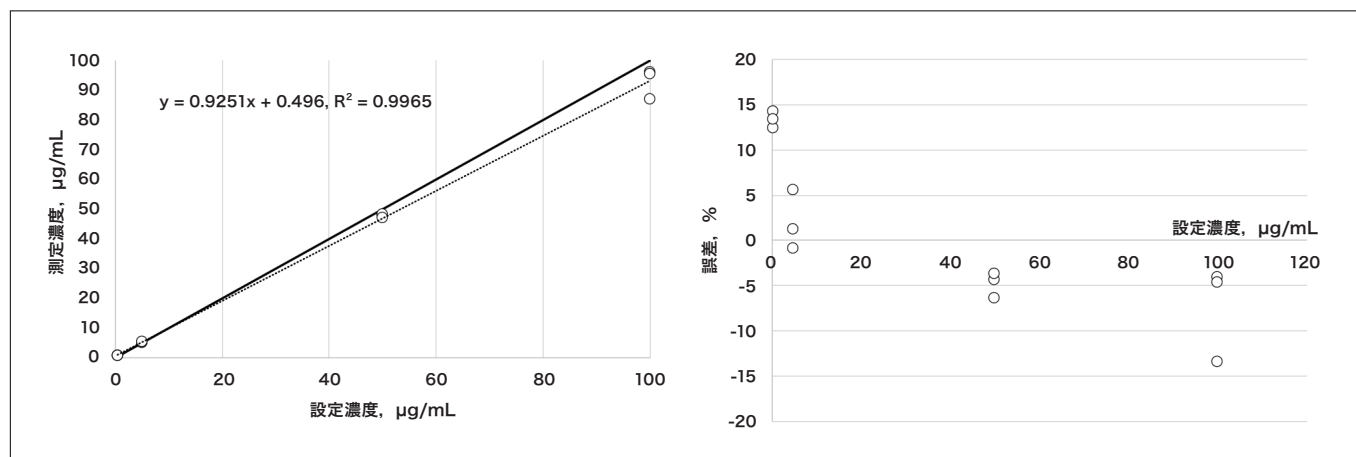


図3 メロペネムの濃度測定評価

0.5, 5, 50, 100 $\mu\text{g/mL}$ の設定濃度において、 $n=3$ で評価した。

左図：実線は $y=x$ 、点線は回帰直線を示す。

右図：Bland-Altman解析にて系統誤差を示している。低濃度側での測定濃度が設定濃度より正に偏っている傾向が認められたものの、15%以内にとどまっており、精度に問題はないと考えられる。

そのような中、実は2022年、TDMを必要とする代表的な抗菌薬であるバンコマイシンについて、投与開始2日目の血中濃度-時間曲線下面積(area under the concentration time curve : AUC)を指標とすることが、抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン2022にて提唱された¹⁸⁾。この提唱は、投与2日目という迅速性を求めているのみならず、AUCを指標とするといった薬学的専門性にかかわるものになっていることから、薬剤部が積極的にTDMに関与することが推奨されていると言える。従って、本ガイドラインを機に、バンコマイシンの血中濃度測定について、外注から院内に移すといった取り組みを耳にする機会が増えた。この流れによりLM1010導入につながれば、合わせてβラクタム系薬の血中濃度測定システムを同時に提供することも可能となる。

5. βラクタム系薬TDMの実践と薬物治療への影響

血中濃度が大きくばらつくβラクタム系薬のTDMの意義は、前述の救命のための効率的な投与量調整設定にあることは間違いない。その効率的な部分には、確実に治療効果を引き出しつつも有害事象リスクを軽減するのみならず、特殊な投与設計、コスト削減にも貢献することが可能である。実際に筆者は、実臨床における様々なβラクタム系薬のTDMを実践しており、有用性を感じた症例に関して学術論文や学会発表を通じて、公表を進めている。

5-1. 耐性緑膿菌による重症肺炎患者の救命

感染症治療において緑膿菌はよく原因菌となりうるが、しばしば耐性緑膿菌が出現し、治療に難渋する。耐性緑膿菌の治療に使用される薬物の中には毒性の強いもの(例：コリスチン)もあり、可能であれば安全性の高いβラクタム系薬で治療したいところである。筆者は、βラクタム系薬の中でもカルバペネム系薬であるドリペネムについて、MICが8 μg/mLであり耐性と判定された緑膿菌に対して、コリスチンの使用を避ける目的でドリペネムの血中濃度をMICの4倍である32 μg/mL以上を維持することを目標にTDMを駆使し、治癒した事例を症例報告した(図4)¹⁹⁾。

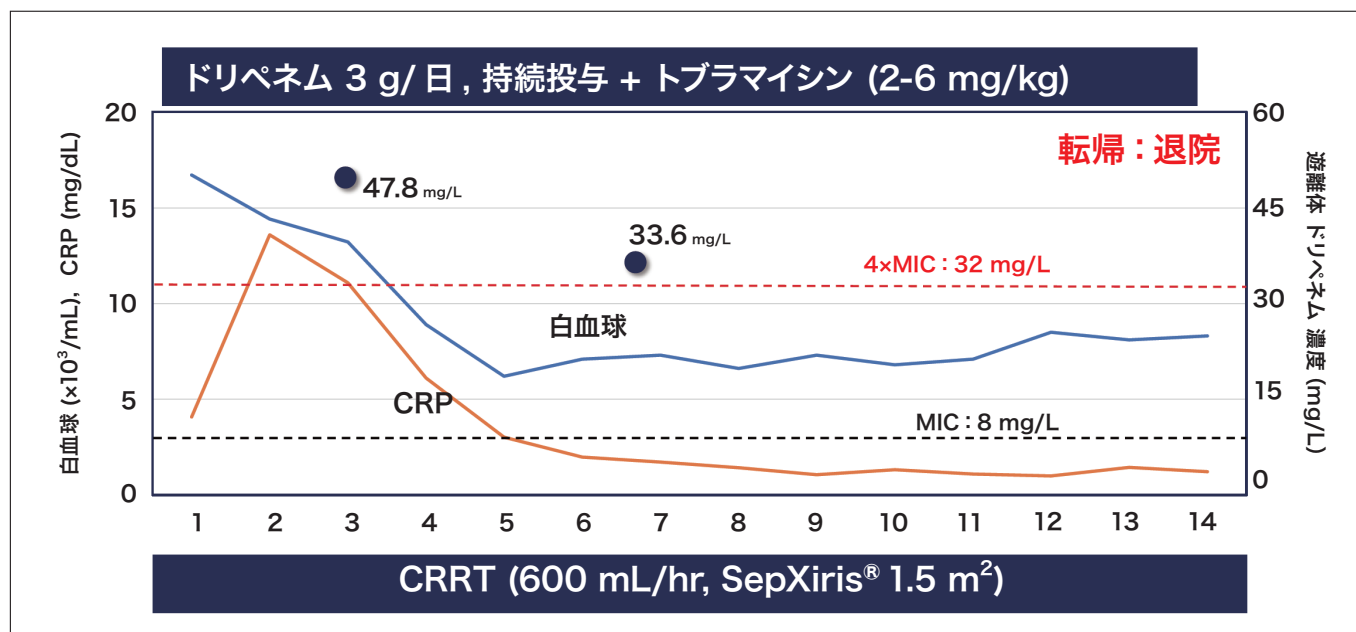


図4 耐性緑膿菌肺炎に対するドリペネムの血中濃度評価に基づく治療

●はドリペネムの血清中遊離体濃度を示す。

CRRT : continuous renal replacement therapy (持続血液浄化療法)

Source : Oda K, et al. J Pharm Health Care Sci. 2019;5:15.

5-2. 有害事象回避

セフェピムは過剰投与により脳症が知られているが⁵⁾、明確に回避するためにはTDMが有益である。筆者は、失語を主症状としたセフェピム中枢神経障害が疑われた患者に対してTDMを実施すると、71.3 μg/mLという高い濃度であった事例を経験した。通常であれば他薬への変更を考慮する場面であるが、他薬がすでに耐性化してしまった緑膿菌であったことから、セフェピムの薬物動態解析に基づき定量的に減量を実践したところ、治癒に導いた事例を報告した(図5)²⁰⁾。

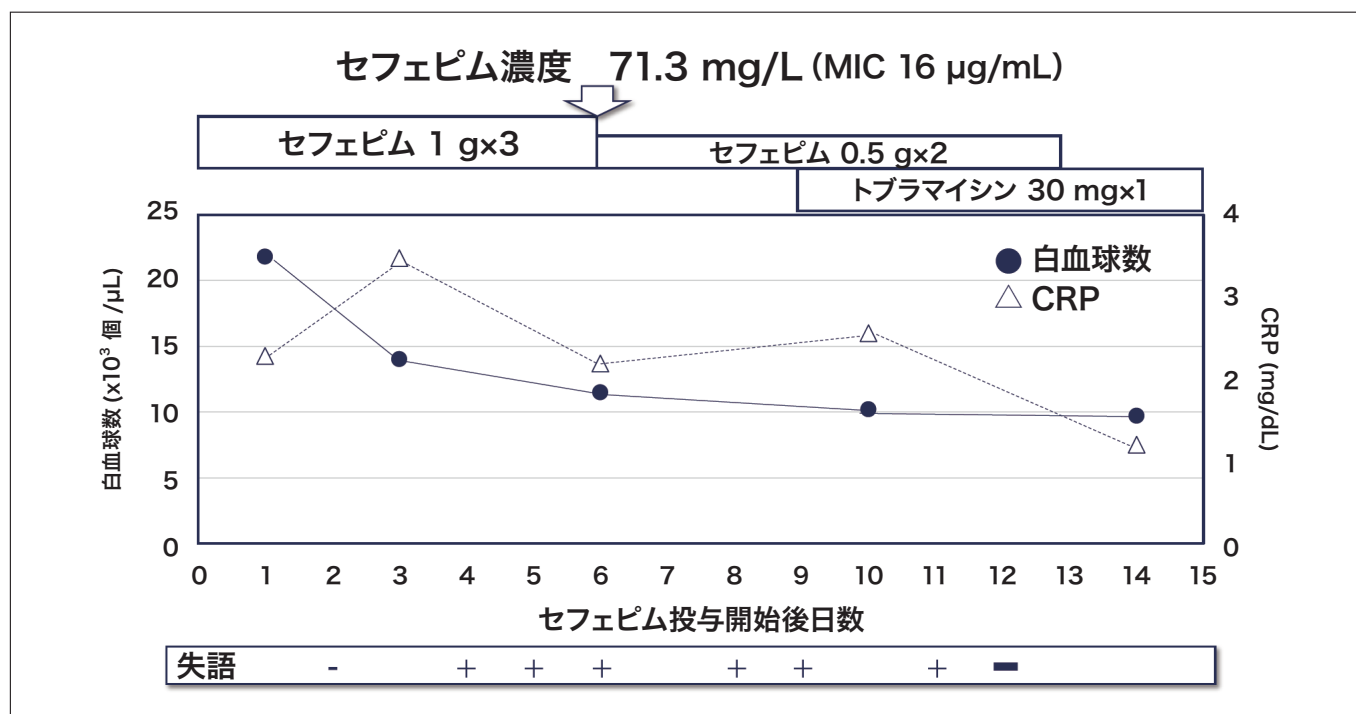


図5 耐性緑膿菌肺炎に対するセフェピムによる治療継続

失語を主症状とした中枢神経系障害に対して、TDMを駆使してセフェピムを定量的に減量し、治癒に導いた。

Source : Oda K, et al. J Infect Chemother. 2020;26(5):498-501.

5-3. カルバペネム系薬温存のための特殊な投与設計

縦隔炎は心臓血管外科手術後の重篤な合併症である。さらに縦隔への抗菌薬移行性に関する情報が乏しいことから、抗菌薬の選択は慎重に慎重を重ねなければならない。今回、extended spectrum β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌による縦隔炎が判明した。ESBL 産生菌に対する第一選択薬はカルバペネム系薬であるために、ほとんどの事例ではカルバペネム系薬に頼らざるを得ないであろう。しかし筆者は、その尿路感染症など軽症例では有効性が知られているフロモキシセフ、セフメタゾールを持続投与とし、かつ縦隔内遊離体濃度や血中遊離体濃度を測定することにより、カルバペネム系薬の温存に貢献した。結果として、MIC ≤ 4 µg/mL という目標濃度に対し、フロモキシセフ縦隔内遊離体濃度：10.6 µg/mL、セフメタゾール縦隔内遊離体濃度：7.0 µg/mL であることを確認し、治癒に導いた。

5-4. コスト削減

再び緑膿菌肺炎の症例である。感受性のある抗菌薬としてセフトラジジムを最大量使用していたものの、3週間以上の血液培養陽性が遷延した患者を経験した。万が一薬物濃度が足りていないのであれば、カルバペネム系薬など他薬への変更が考慮される場面であるために、血中濃度を測定した。その結果、緑膿菌は MIC 8 µg/mL であり感受性を保っている中で、トラフ値 56 µg/mL、ピーク値 97.7 µg/mL と極めて高い濃度であることが判明した。このような濃度は全くの無駄であることを指摘し、半量へ減量介入を実施し、その後血液培養は陰性化するに至った。不要な抗菌薬投与を回避することで、その分のコスト削減に貢献した。

6. まとめ

TDM は β ラクタム系薬の投与設計に有益であることは間違いない。これまでの臨床実践の経験からは、フロモキシセフやセフメタゾールの使用、セフェピムの継続、セフトラジジムの減量の例のように、特に治療効果を確認することで不要な他の広域抗菌薬の使用を回避することに威力を発揮している印象である。それはすなわち、AMR 問題解決のための重要な課題である、広域抗菌薬使用量削減に大きく貢献することになる。現時点で、 β ラクタム系薬の TDM は保険算定が不可能であることから、ボランティアとして β ラクタム系薬の TDM を実施することに抵抗がある施設がほとんどであると思われる。しかし広域抗菌薬は一般的に高価であることからその使用を回避できれば、さらには上記セフトラジジムの例のように不要に高用量を回避できれば、いずれも病院のコスト削減に貢献することになる。筆者の今後の役割は、 β ラクタム系薬の TDM は、実施することが各々の医療施設の収益増加につながりうることを明らかにすることと考える。

参考文献

- 1) <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>, 2023 年 9 月 12 日 アクセス
- 2) https://jstmd.jp/yogo/basic_knowledge.html, 2023 年 9 月 12 日 アクセス
- 3) Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24429437.
- 4) Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015 May;81(5):497-506. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25220556.
- 5) Ajibola O, Aremu TO, Dada SO, Ajibola O, Adeyinka KO, Ajibola A, Oluwale OE. The Trend of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Jun 26;15(6):e40980. doi: 10.7759/cureus.40980. PMID: 37503476; PMCID: PMC10370502.
- 6) Satake K, Iijima K. Ceftriaxone-Induced Neutropenia Successfully Treated With Alternative β -Lactam Antibiotics: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2023 May 18;15(5):e39176. doi: 10.7759/cureus.39176. PMID: 37332438; PMCID: PMC10276520.
- 7) Ichinose N, Yoshikawa G, Fukao E, Takahata T, Ichisawa M, Enoki Y, Taguchi K, Oda T, Tsutsumi K, Matsumoto K. Influences of protein levels on the cerebrospinal fluid distribution of ceftazidime & ceftriaxone in the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meningitis. *J Infect Chemother*. 2022 Aug;28(8):1216-1219. doi: 10.1016/j.jiac.2022.04.021. Epub 2022 May 2. PMID: 35513971.
- 8) Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar 29;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9. PMID: 30925922; PMCID: PMC6441232.
- 9) Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, Demoré B, Dellamonica J, Pulcini C. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul;22(7):625-31. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.019. Epub 2016 May 1. PMID: 27145210.
- 10) Matusik E, Lemtiri J, Wabont G, Lambiotte F. Beta-lactam dosing during continuous renal replacement therapy: a survey of practices in french intensive care units. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 29;23(1):48. doi: 10.1186/s12882-022-02678-x. PMID: 35093011; PMCID: PMC8800323.
- 11) Ewoldt TMJ, Abdulla A, van den Broek P, Hunfeld N, Bahmany S, Muller AE, Gommers D, Polinder S, Endeman H, Spronk I, Koch BCP. Barriers and facilitators for therapeutic drug monitoring of beta-lactams and ciprofloxacin in the ICU: a nationwide cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2022 Jul 13;22(1):611. doi: 10.1186/s12879-022-07587-w. PMID: 35831793; PMCID: PMC9277596.
- 12) Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, Siebers C, Zoller M. The ONTAI study - a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *J Crit Care*. 2020 Dec;60:260-266. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.027. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32932111.
- 13) Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, Purmer IM, van Vliet P, Wils EJ, Haringman J, Draisma A, Rijpsma TA, Karakus A, Gommers D, Endeman H, Koch BCP. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2022 Dec;48(12):1760-1771. doi: 10.1007/s00134-022-06921-9. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36350354; PMCID: PMC9645317.
- 14) McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345-51. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18313273.
- 15) 令和 4 年度病院薬剤部門の現状調査集計結果. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202222028A-sokatsu_shiryo1.pdf, 2023 年 9 月 12 日 アクセス
- 16) 尾田 一貴, 岩村 耕次, 片野田 朋美, 成田 勇樹, 内野 翔太, 黒木 香吉, 堀川 真衣, 松本 直也, 米丸 興, 山口 綾水, 城野 博史, 齋藤 秀之. HPLC 法による血中濃度測定機器「LM1010 (評価機)」の使用性能・精度評価. 2020 年 10 月 24 日～11 月 1 日 第 30 回日本医療薬学会年会, 熊本 (Web 開催)
- 17) Oda K, Uchino S, Kurogi K, Horikawa M, Matsumoto N, Yonemaru K, Arakaki H, Katsume T, Matsuyama K, Katanoda T, Narita Y, Iwamura K, Jono H, Saito H. Clinical evaluation of an authorized medical equipment based on high performance liquid chromatography for measurement of serum voriconazole concentration. *J Pharm Health Care Sci*. 2021 Nov 9;7(1):42. doi: 10.1186/s40780-021-00225-8. PMID: 34749825; PMCID: PMC8576885.
- 18) 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022.
- 19) Oda K, Kamohara H, Katanoda T, Hashiguchi Y, Iwamura K, Nosaka K, Jono H, Saito H. Continuous high-dose infusion of doripenem in a pneumonia patient infected by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case report. *J Pharm Health Care Sci*. 2019 Jul 8;5:15. doi: 10.1186/s40780-019-0144-4. PMID: 31321067; PMCID: PMC6613258.

- 20) Oda K, Miyakawa T, Katanoda T, Hashiguchi Y, Iwamura K, Nosaka K, Yamaguchi A, Jono H, Saito H. A case of recovery from aphasia following dose reduction of cefepime by bayesian prediction-based therapeutic drug monitoring. J Infect Chemother. 2020 May;26(5):498-501. doi: 10.1016/j.jiac.2019.10.006. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32143960.

全固体リチウムイオン電池のTEM解析ソリューション

TEM Analysis Solution for All Solid-state Lithium-ion Batteries

五十嵐 啓介

1. はじめに

リチウムイオン電池の開発において、エネルギー密度や出力に加えて、安全性や耐久性の重要性から固体電解質を用いた全固体電池リチウムイオン電池の研究が盛んに行われており、様々な蓄電システムへの応用が期待されている。その中でも、成形性やイオン電導性の高さから硫化物系全固体電池への期待は大きい。しかし、硫化物系固体電解質は大気中での化学的安定性が低く、水分と反応して硫化水素を発生し劣化することが課題である。また、リチウムイオン電池は充放電サイクルの反復とともに電池容量が低下し劣化することが知られている。これらの劣化メカニズムを解析することは高性能の電池開発において重要である¹⁻⁶⁾。

ここで、透過電子顕微鏡 (TEM : Transmission electron microscope) を用いた全固体電池の解析には、水分による材料の変質を防ぐために、大気非暴露下での評価が必要である。そのため、雰囲気遮断システムによる装置間移動システムを用いて、大気非接触で前処理から観察まで行い、硫化物系全固体電池の充放電サイクル試験による構造変化を TEM 解析した。さらに、硫化物系全固体電池の空気中での劣化過程をリアルタイムに観察するため、ガス導入その場観察も試みた。

2. 雰囲気遮断システムによる全固体リチウムイオン電池のTEM解析の概要

実験には、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た分析用 TEM/STEM である HF5000 を用いた⁷⁾。TEM 試料ホルダーには FIB (Focused Ion Beam) と共用の雰囲気遮断ホルダーを用いた。図1に FIB-TEM リンケージ雰囲気遮断システムの概略図を示す。試料ホルダーグリップ部の開閉つまみを操作することにより、ホルダー先端部がスライドし、試料と周辺雰囲気を隔離することができる。雰囲気遮断システムを用いることで、試料前処理・観察・分析まで大気非暴露で実施可能とした。FIB-SEM を用いて、充放電サイクル前後の試料について、それぞれ電極 - 固体電解質の界面を含むようにピックアップし、薄膜化した。その後、雰囲気遮断し、大気にさらすことなく HF5000 へ試料を搬送した。TEM/STEM 観察により充放電サイクル試験の前後の構造変化を可視化し、EDX/EELS を用いて元素分析 / 状態分析した。

空気中での劣化過程の観察は、HF5000 に付帯された試料に直接ガスを噴射できることを特長とする差動排気システムにより実現した^{8,9)}。実験では、鏡体内に設置したガス導入ノズルから空気ガスを薄膜試料に噴射し、硫化物系全固体電池の大気中での反応をその場観察し劣化解析を行った。

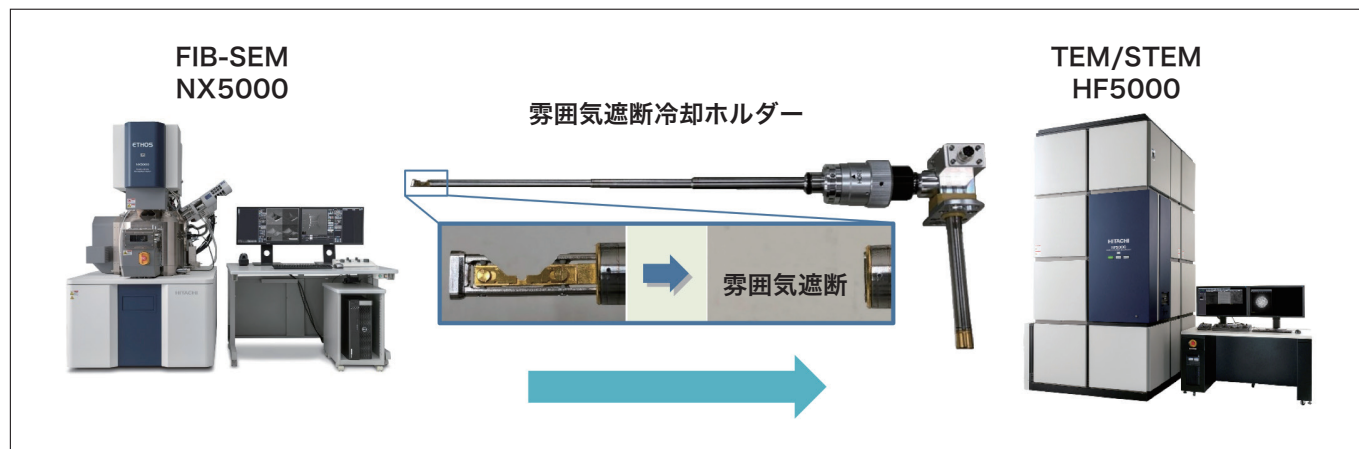


図1 FIB-TEMリンケージ雰囲気遮断システムの概略図

3. 硫化物系全固体リチウムイオン電池の充放電試験前後のTEM解析

観察試料には硫化物系固体電解質 $\text{Li}_6\text{PS}_5\text{Cl}$ を使用した全固体電池を用いた。正極材には LiCoO_2 、負極材にはグラファイトを用い圧粉成型法で試作した。使用した硫化物系全固体電池の充放電曲線を図2に示す。充放電サイクル試験前の電池容量は $412\ \mu\text{Ah}$ である。対して、充放電サイクル試験を13回繰り返し実施した試料では、 $357\ \mu\text{Ah}$ から $291\ \mu\text{Ah}$ に容量が80%に低下している。本試料を用いて充放電サイクル試験の有無による構造変化のTEM解析を試みた。

図3に正極 - 固体電解質界面の充放電サイクル試験前後でのSTEM/SEM像を同時観察した結果を示す。STEM/SEM像を充放電サイクル試験前後で観察することにより、正極および固体電解質の充放電による構造変化を観察した。界面の固体電解質に着目すると、充放電サイクルにより粒径が粗大化していることが観察された。粒径が粗大化したことにより、電解質の表面積が減少し電池容量の低下に起因したと考えられる。

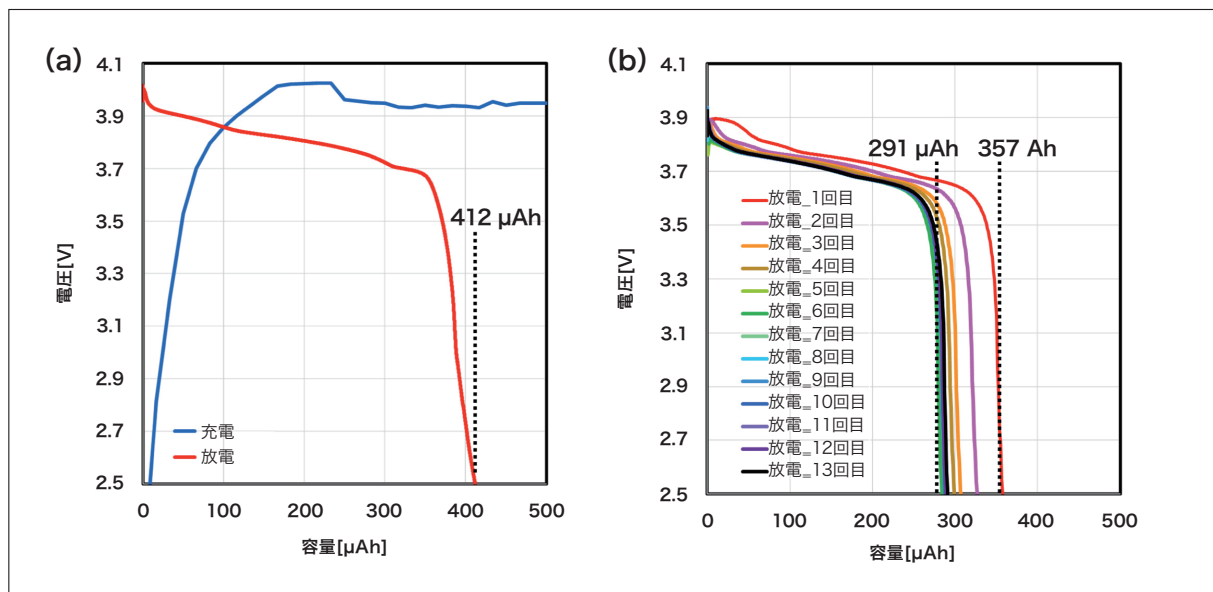


図2 使用した硫化物系全固体リチウムイオン電池の充放電曲線
(a)充放電サイクル試験前, (b)充放電サイクル試験後

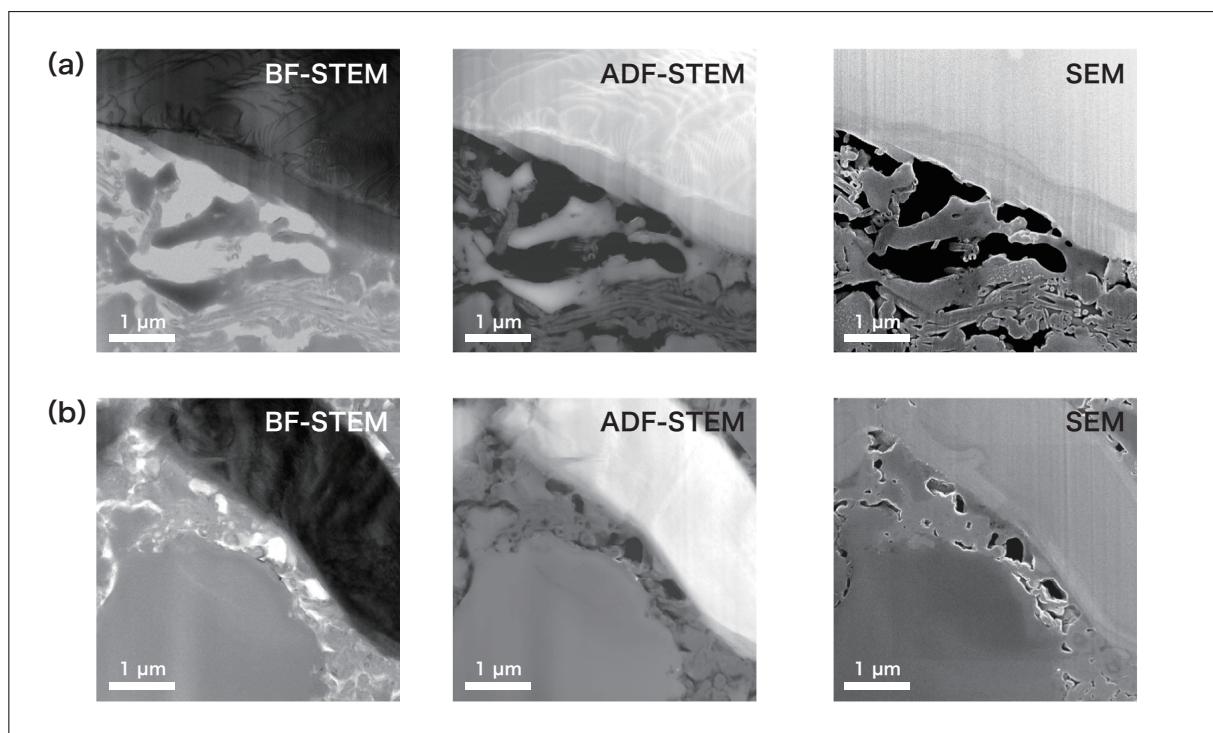


図3 正極-固体電解質界面の充放電サイクル試験前後でのSTEM/SEM像
(a)充放電サイクル試験前, (b)充放電サイクル後

次に負極 - 固体電解質界面を充放電サイクル試験前後での STEM-EDX 元素マップ像を示す (図4)。充放電サイクル試験による P, S, Cl 元素の分布の変化を確認した。EDX 元素マップ分析を行うことで、充放電サイクル試験により引き起こした電池容量の低下に伴う元素分布の変化を分析した。充放電サイクル試験前では、P や Cl など偏在している領域が多く存在していることがわかる。対して、充放電サイクル試験後では、P や Cl の偏在している領域の多くは減少し、一様に存在している結果が示された。この結果から、固体電解質内の P や Cl が充放電サイクル中に移動し平均化され、電池容量の変化に関与したと考えられる。

さらに充放電サイクル試験前後で STEM-EELS 分析を試みた。EELS 分析により EDX 分析では検出できない Li 元素を検出することが可能である。Liイオンの分布、状態を定性的に調べるためには EELS 分析が有効である。図5に負極 - 固体電解質界面の充放電サイクル試験前後での STEM-EELSスペクトルを示す。充放電サイクル試験前では、負極界面の固体電解質から Li-K 殻吸収端が検出された。対して、充放電サイクル試験後では Li-K 殻吸収端が消失した。この結果から、電極界面の固体電解質では、充放電サイクル中に Li のインターカレーションが阻害されたと推測できる。

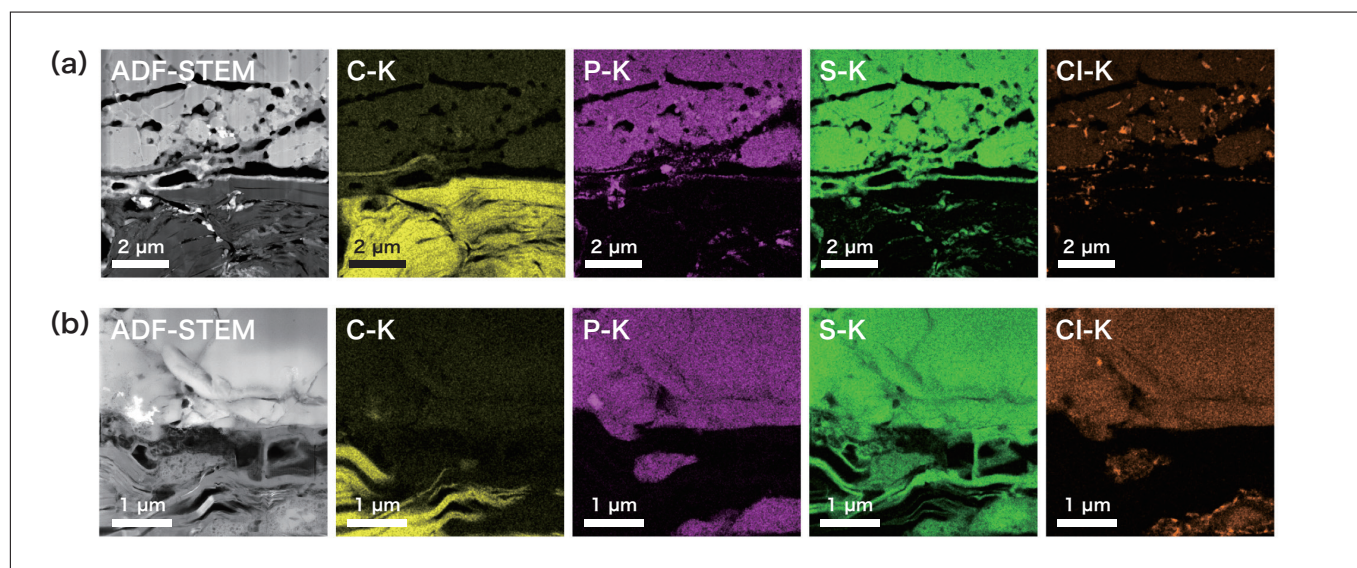


図4 充放電サイクル試験前後でのSTEM-EDX元素マップ像
(a)充放電サイクル試験前, (b)充放電サイクル後

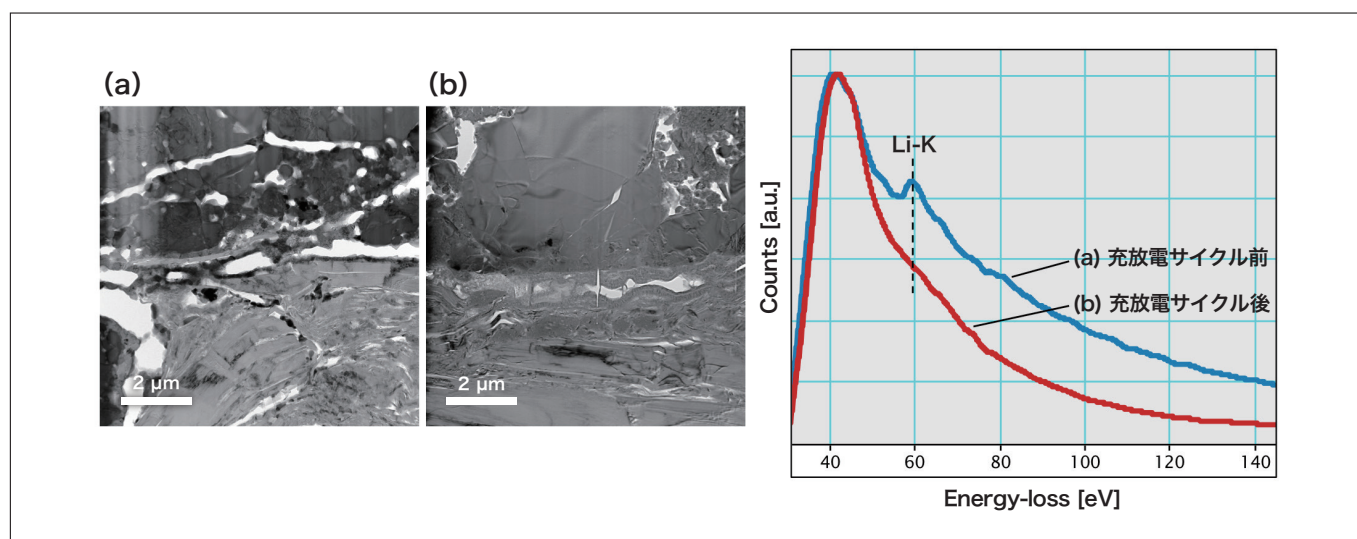


図5 充放電サイクル試験前後でのSTEM-EELSスペクトル
(a)充放電サイクル試験前, (b)充放電サイクル後

4. 硫化物系全固体リチウムイオン電池の大気雰囲気下での劣化過程解析

観察試料には硫化物系固体電解質 Li_3PS_4 、正極材に LiCoO_2 、負極材に In を用いた全固体電池を用い、FIB で正極 - 固体電解質界面を薄膜加工した。薄膜試料に対して空気ガスを導入し劣化過程をその場観察した結果を図6に示す。TEM/STEM 像により形態変化を観察し、電子回折図形によって結晶性の評価を行った。真空中では電子回折図形はデバイシェラーリングを示し多結晶体である(図6(a))。10 Pa 空気ガス導入後1 h 経過した図6(b)の電子回折図形は、図6(a)と比較し回折スポットが減少し結晶性が低下していることが示される。また、ガス導入後3 h 経過した図6(c)では、ハローリングを示し結晶構造が消失し非晶質化した。図6(a, b)の ADF-STEM 像は Li_3PS_4 由来と考えられる複数の結晶格子が観察され、微結晶が多数存在する。図6(c)の ADF-STEM 像からは結晶格子が観察されず非晶質化が進行したことが示され、電子回折図形の変化とも一致する。TEM 像から著しい形態変化を伴う界面の乖離が観察された。これらの反応は導入した空気と固体電解質 Li_3PS_4 が反応し構造変化した結果である。

次にガス導入前後で固体電解質 Li_3PS_4 領域を STEM-EDX 分析した結果を示す(図7)。図7(a)はガス導入前、図7(b)はガス導入後の EDXマップ像である。酸素マップ像に着目すると、ガス導入前では固体電解質に酸素は存在しないが、ガス導入後には全体に酸素が存在する。この結果から固体電解質は空気と反応し酸化物を形成されたことが示された。また硫黄濃度は低下しており、固体電解質 Li_3PS_4 中の硫黄は硫化水素として気化したと考えられる。さらにガス導入前後での STEM-EELS 分析を行い Li の状態変化の解析も試みた(図8)。固体電解質 Li_3PS_4 領域のスペクトル分析の結果、ガス導入前後の EELS スペクトルから Li-K のピークシフトおよびピーク形状の変化が計測された。この変化は固体電解質が硫化物から酸化物に変化したためであると考えられ、 Li の状態変化が EELS 分析により示唆された。

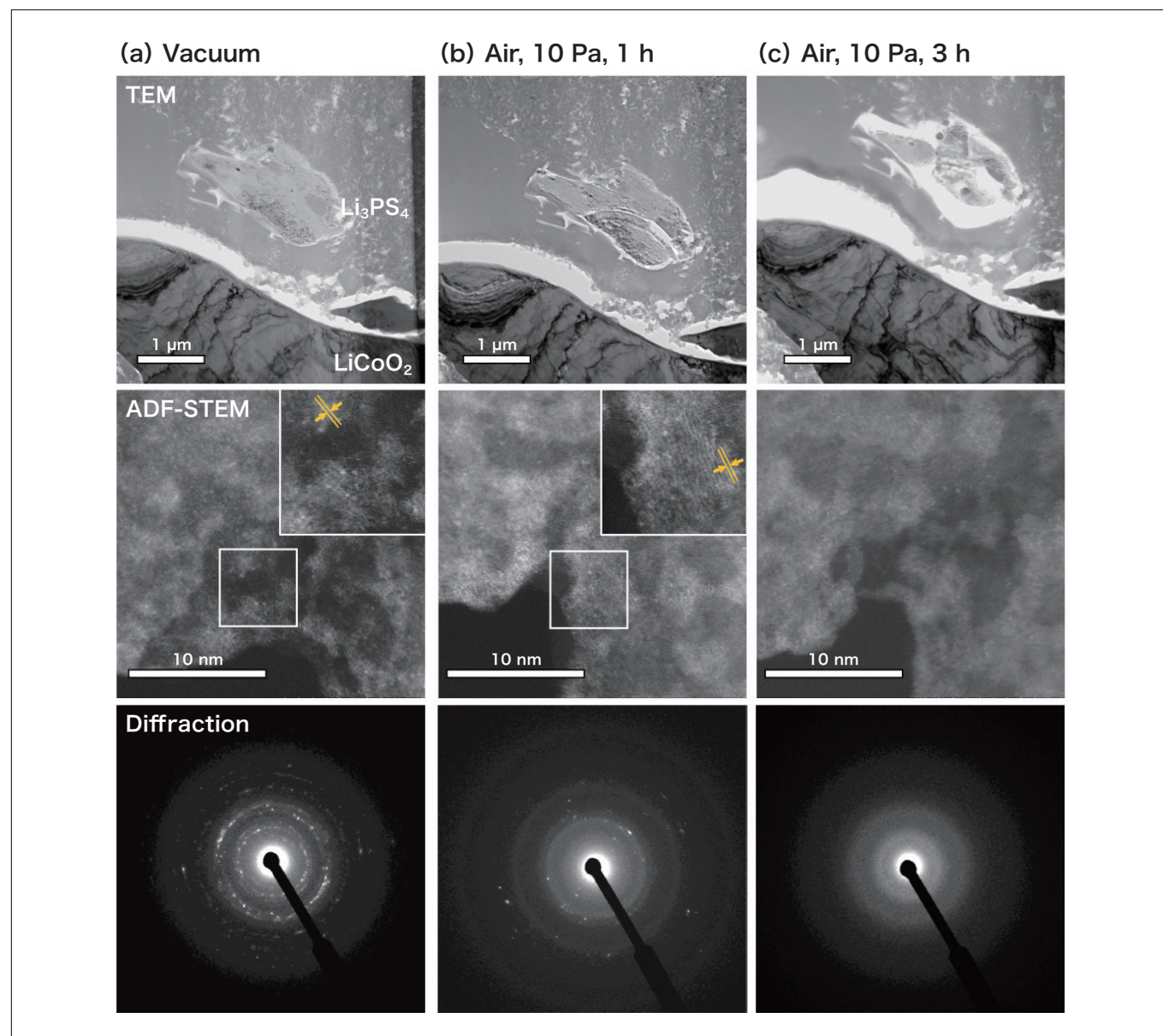


図6 空気ガス導入によるTEM/STEM像および電子回折図形の変化過程

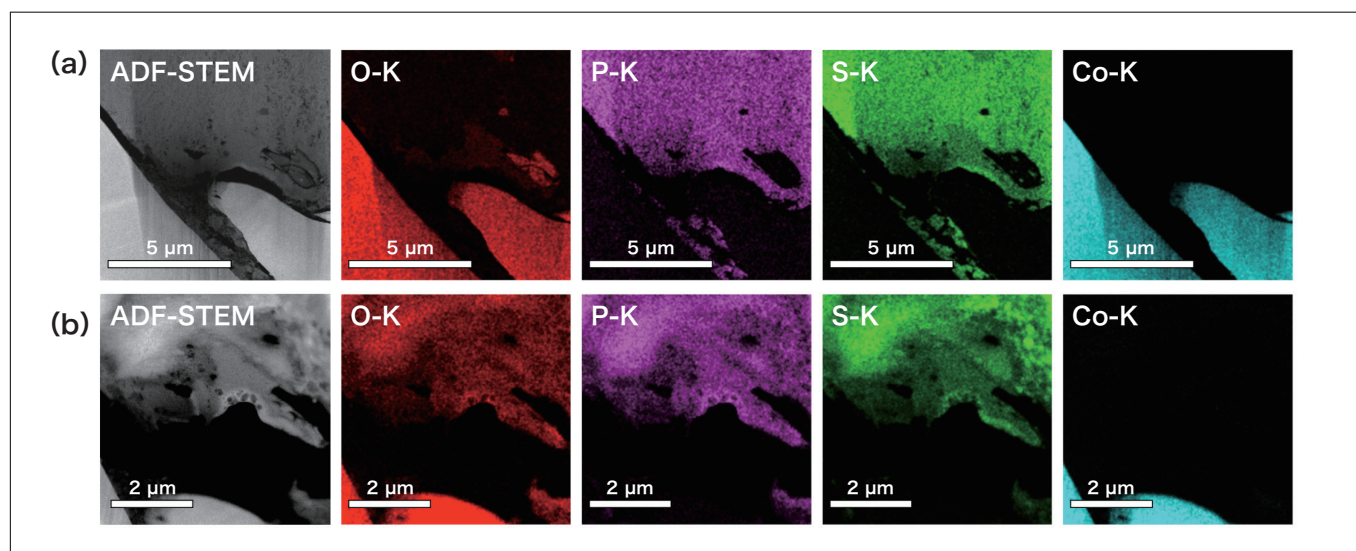


図7 ガス導入前後でのEDX map分析結果
(a)ガス導入前(Vacuum), (b)ガス導入後(Air, 10 Pa, 3 h)

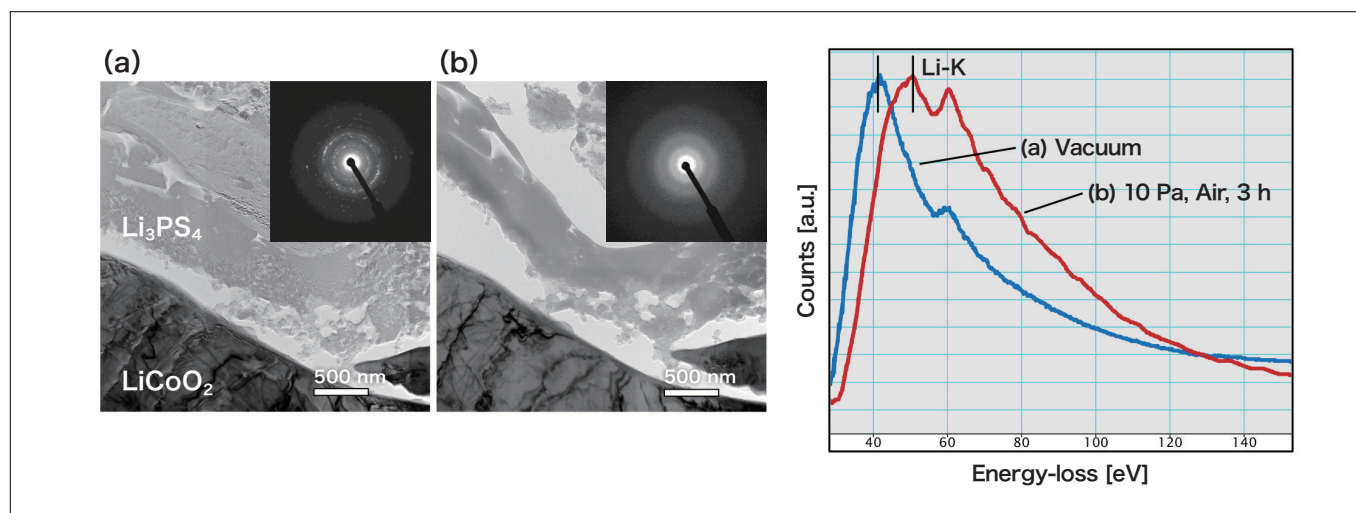


図8 ガス導入前後でのSTEM-EELS分析結果
(a)ガス導入前(Vacuum), (b)ガス導入後(Air, 10 Pa, 3 h)

5. まとめ

雰囲気遮断システムやガス導入その場観察を用いた全固体リチウムイオン電池のTEM解析ソリューションを紹介した。本解析により、充放電サイクル試験前後の変化を観察し、固体電解質の構造変化や元素の分布の変化を確認した。さらに、大気雰囲気下での劣化過程をその場観察し、固体電解質の非晶質化や状態変化を可視化した。雰囲気制御を活用した観察技術は、今後、さらに高性能化が期待されている電池材料の評価・解析のソリューションとして、極めて重要であり、高性能な全固体リチウムイオン電池の開発への貢献が期待できる。

参考文献

- 1) J.-M. Tarascon *et al.*, *Nature*, **414**, 359-367 (2001).
- 2) A. Sakuda *et al.*, *Scientific Reports*, **3**, 2261 (2013).
- 3) K. Okada *et al.*, *Solid State Ionics*, **255**, 120-127 (2014).
- 4) T. Kimura *et al.*, *Solid State Ionics*, **333**, 45-49 (2019).
- 5) D. Cao *et al.*, *NanoLett.*, **20**, 1483-1490 (2020).
- 6) H. Tsukasaki *et al.*, *Microscopy*, **70** (6), 519-525 (2021).
- 7) 稲田博実, *S. I. NEWS*, **61** (2), 5403-5410 (2018).
- 8) 松本弘昭他, 「燃料電池」, Vol.21, No.3, 14-19 (2022).
- 9) H. Lv *et al.*, *Nature Communications*, **12**, 5665 (2021).

著者紹介

五十嵐 啓介

(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 CTソリューション開発部

偏光ゼーマン原子吸光光度計ZA4000シリーズのご紹介

坂元 秀之

1. はじめに

原子吸光光度計は液体中の元素濃度を測定する装置で環境や食品など様々な分野で広く使用されている装置であり、測定する濃度に応じて主に化学炎で元素を原子化させるフレイム法と電気炉で元素を原子化させるグラファイト法がある。原子化された元素が特定の波長の光を吸収する性質を利用し、光の吸収量を吸光度として既知濃度の標準液を用いて作成された濃度と吸光度の関係式（検量線）から未知試料中の目的元素の濃度を算出する。試料中に共存物が含まれる場合、特定の波長の光を吸収し測定値に誤差を与えること（バックグラウンド）が知られているが、日立の原子吸光光度計ではバックグラウンドの影響を抑制するため永久磁石を用いた偏光ゼーマン補正法を用いて精度の高い分析値を提供している。ZA4000シリーズでも同様にこの技術が採用されている。また本シリーズでは通常1元素ずつの測定を行うフレイム法において複数の元素を連続して測定する「ラピッドシーケンシャルフレイム」を搭載した機種（ZA4800）もラインナップした。図1にZA4000シリーズの装置ラインナップを示した。

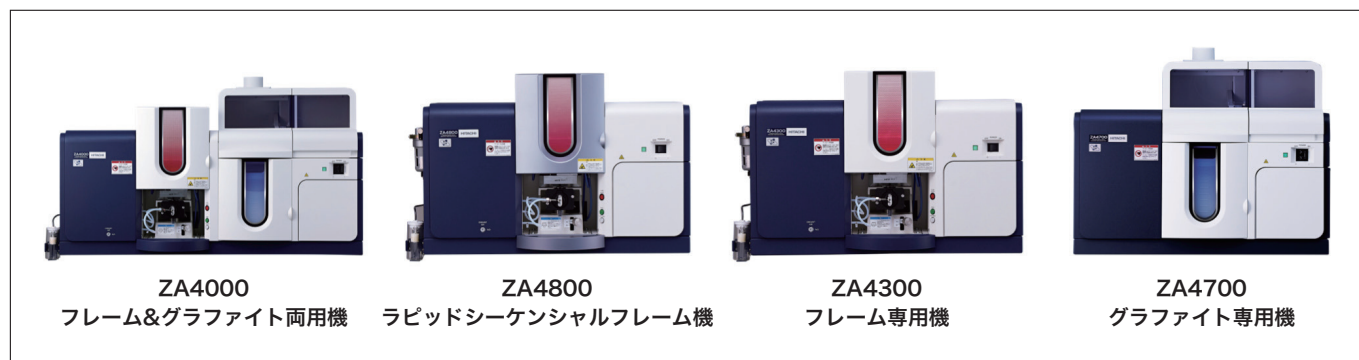


図1 ZA4000シリーズ装置ラインナップ

2. ZA4000シリーズの特長

2-1. 偏光ゼーマン補正法によるバックグラウンド補正

原子吸光光度計は目的元素が特定波長の光を吸収する量（吸光度）から濃度を算出するが、測定試料に含まれる共存物により、その成分が特定波長の光を吸収し、分析値に影響を与える場合がある。これはバックグラウンドの一つとして知られており、これを抑制するために装置では目的元素と共存物の光の吸収量の総和（見かけの吸収）と共存物の光の吸収量（バックグラウンド吸収）の二つの信号を測定し、前者から後者を差し引くことでバックグラウンド補正を行っている。日立の原子吸光光度計ではバックグラウンド補正に約50年の歴史の中で培われた永久磁石を用いた偏光ゼーマン補正法を採用し、光源であるホローカソードランプを点灯した直後から安定したベースラインを提供、また全ての元素においてバックグラウンド補正を行うことができる。補正の原理を図2に示した。

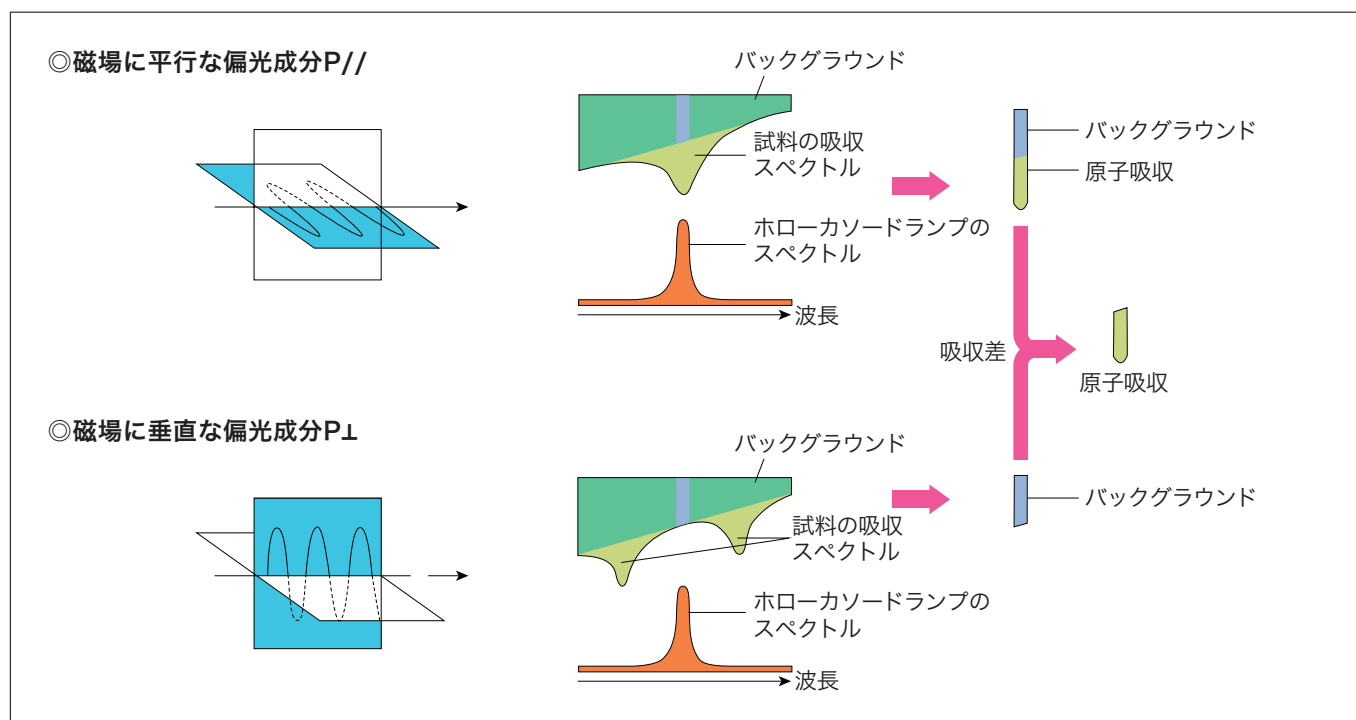


図2 偏光ゼーマン補正法の原理

2-2. デュアル検知方式による高感度化

図3にZA4000シリーズの光学系を示した。ZA4000シリーズでは二つの検知器を搭載し、見かけの吸収とバックグラウンド吸収を独立した検知器で測定している。これにより単位時間あたりに検知できる光量が増え、ノイズの小さい信号を得ることができ、高感度化を図ることができる。

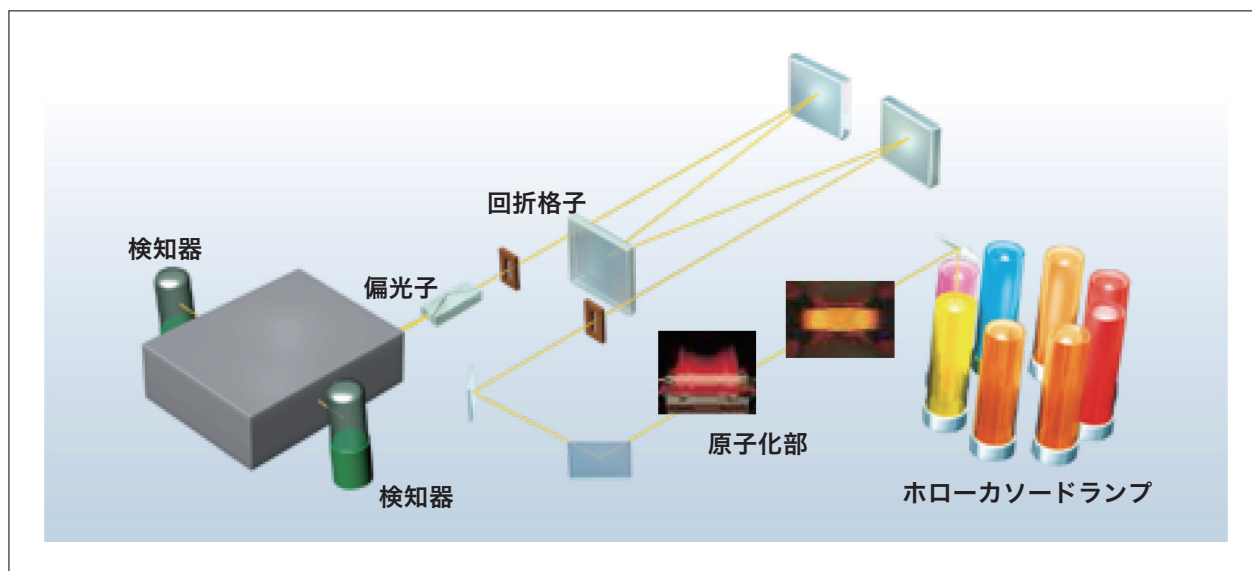


図3 ZA4000シリーズの光学系

3. フレーム法による複数元素の連続測定

3-1. ラピッドシーケンシャル測定のご紹介

原子吸光光度計は試料に対して1元素を測定することが一般的であるが、ZA4000シリーズではフレーム法において一度の試料導入で複数元素を連続して測定するZA4800をリリースし、この手法を「ラピッドシーケンシャル測定」(RS測定)とした。RS測定では光源であるホローカソードランプを4本同時に点灯することができ、最大12元素の連続測定を可能にした。原子吸光光度計は回折格子を用いて目的元素が吸収する光を分け、検知器で光量を測定するが、RS測定では新たに開発した回折格子の駆動機構を用いることで測定中に回折格子を高速駆動させ検知器に取り込む光の波長を変えて複数

元素の連続測定を行う。これに合わせてホローカソードランプも目的元素のものに切り替える。なお5元素以上の測定を行う場合は、1本で複数元素の光を放出する複合ランプを用いる。図4に一例として、6元素20試料を測定した場合の従来のフレーム測定とRS測定の時間の比較を示す。従来のフレーム測定の場合は測定条件を決定し20試料を測定したのち元素を切り替え、同様の測定を残り5元素行う。合計で試料を120回導入する必要がある。しかしRS測定の場合、一度の試料導入で測定条件を切り替えながら6元素を連続して測定するため、20回の試料導入で測定が完了する。これにより分析者の作業ストレスを緩和しつつ、測定条件により違いはあるが約30%の時間短縮を行うことができる。

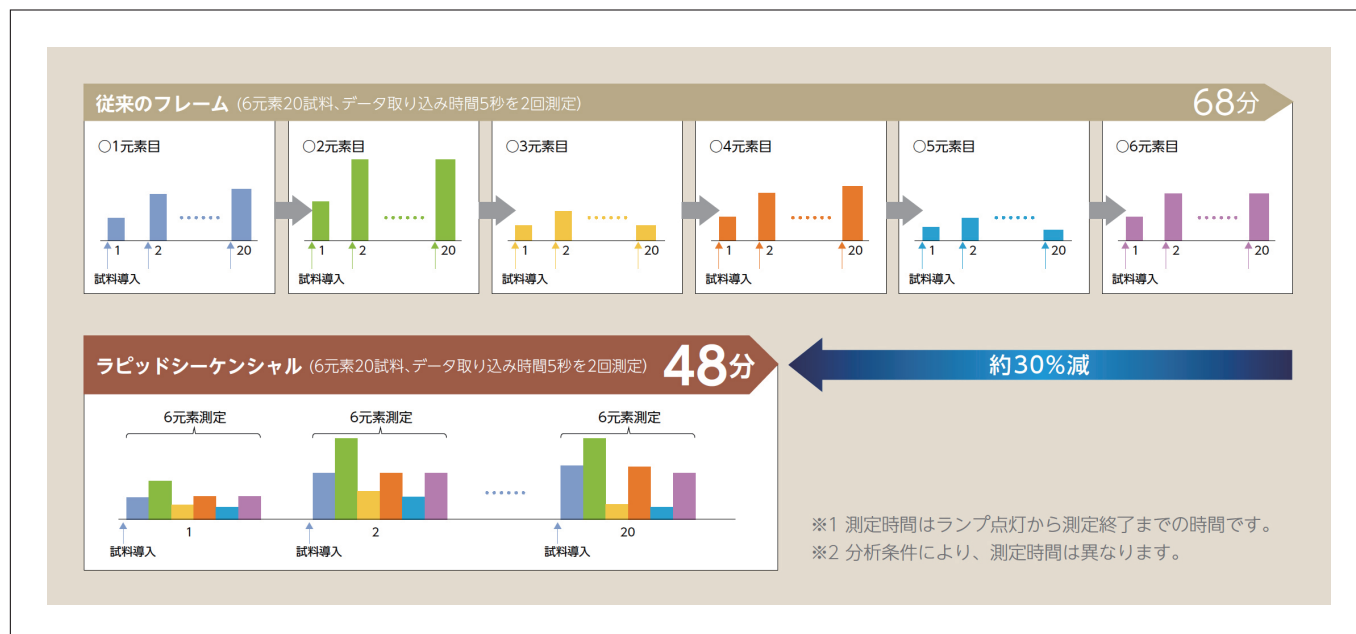


図4 従来のフレーム測定とラピッドシーケンシャル測定の比較

3-2. ラピッドシーケンシャル測定と従来のフレーム測定との測定結果の比較

RS測定と従来のフレーム測定の値に違いがないかを確認するため、同一の溶液を用いてZA4800(RS測定)とZA4300(従来のフレーム測定)の二機種で測定を行った。測定結果の比較を図5に示した。左図はPbとCuを対象に1～10 mg/L程度の測定を行った結果である。測定結果は二機種でほぼ一致し、決定係数(R^2)も1.000と良好であった。右図はMnとCdを対象に0.1～2 mg/L程度の測定を行った結果であり、低濃度においても良好な結果となった。これらの結果からRS測定は従来のフレーム法と互換があることが示唆できた。

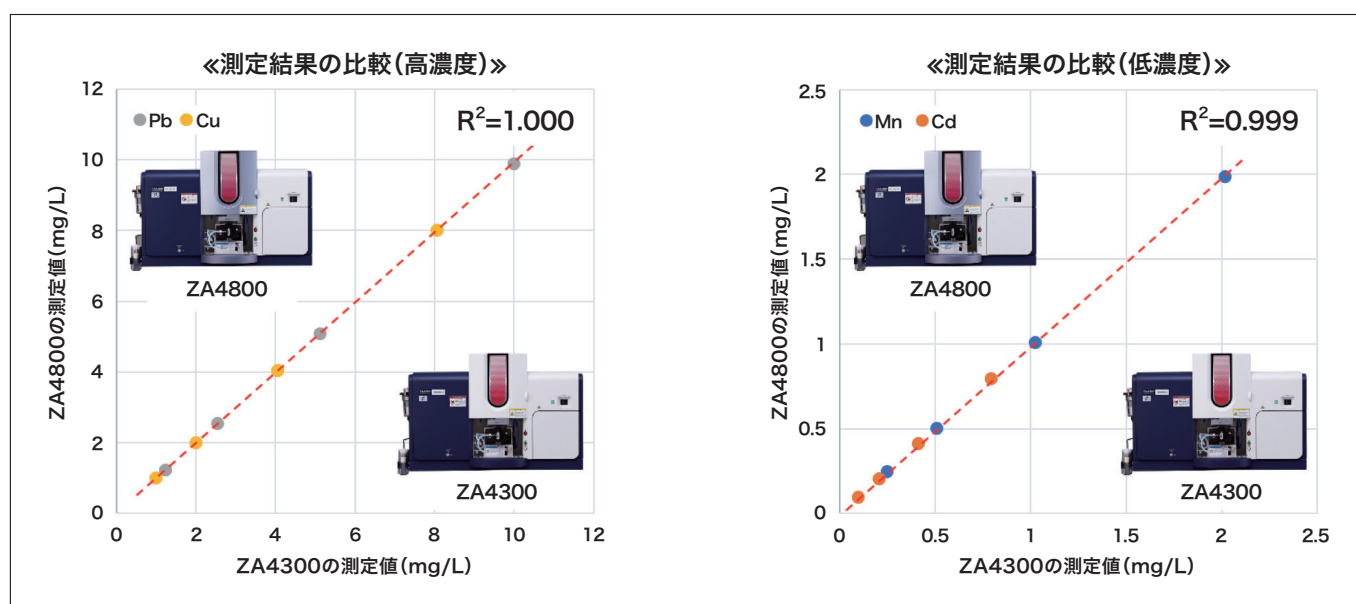


図5 従来のフレーム機とラピッドシーケンシャル機による測定結果の比較

4. まとめ

1955年にWalshとAlkamadeによって原子吸光法が提唱されてから約70年の間、原子吸光光度計は様々な進化を遂げ、日立では1978年に世界に先駆け偏光ゼーマン原子吸光光度計170-70をリリースした。図6に日立の原子吸光光度計の歴史を示した。ZA4000シリーズはこれまでの歴史で培われた技術に、新たな技術としてラピッドシーケンシャル測定を追加し、さらに進化を遂げた。幅広い分野で利用される原子吸光光度計の益々の活用を期待したい。

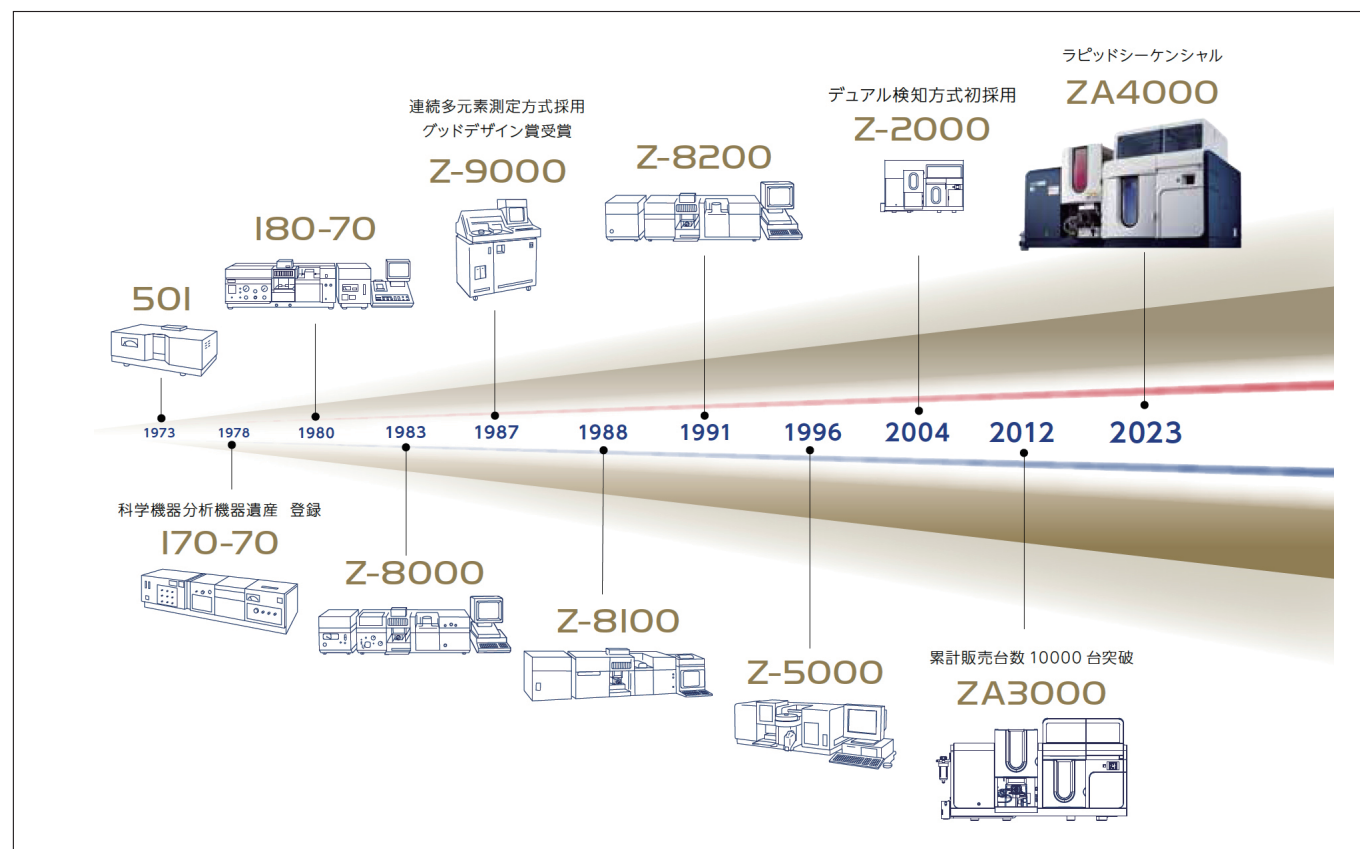


図6 日立の原子吸光光度計の歴史

著者紹介

坂元 秀之

(株)日立ハイテクサイエンス 開発設計本部 アプリケーション開発センタ 応用技術一課

熱分析装置 動的粘弾性測定装置 NEXTA[®] DMA200の特長と測定例

Features and Applications of the Dynamic Mechanical Analyzer NEXTA DMA200

小林 賢吾

1. はじめに

動的粘弾性測定装置 DMA (Dynamic Mechanical Analyzer) は、熱分析装置の一つであり、動的な荷重を加えたときの試料の寸法変化を計測することで、貯蔵弾性率、損失弾性率、損失正接などの粘弾性特性を温度の関数として測定するものである。

材料の粘弾性特性を把握することは産業の分野を問わず欠かせないものであり、DMA は高分子材料や無機材料など各種材料の研究・開発、品質管理などで幅広く利用されている。DMA は試料の種類に応じて、曲げ変形や引っ張り変形など異なる変形モードを用いることにより、広範囲にわたる弾性率の材料を測定可能である。

当社では1970年代以降、DMA を自社開発し世界中に販売してきた。2023年には熱分析装置の新世代の製品としてNEXTA DMA200をリリースした。本稿では、その特長と測定例を紹介する。



図1 DMA200の外観

2. NEXTA[®] DMA200の概要

近年、材料や素材の高機能化・複合化に伴い、各種材料の機能、効果が温度によってどのように変化するかを明らかにする熱分析装置への要求は、基礎研究から製品開発までの各プロセスにおいてますます多様化・複雑化している。航空機や自動車をはじめとするモビリティ産業では、軽量で高剛性な炭素繊維強化樹脂 (CFRP; Carbon Fiber Reinforced Plastics) の活用が進み、高弾性材料の測定が求められている。一方で、高性能化と微細化が進むエレクトロニクス材料の分野においては、薄く柔らかい低弾性率材料の測定が求められている。また安全性やユーザビリティの観点からは、液化窒素を使用しない低温冷却機能への要望も強くなっている。

このような市場の要求に応えるため NEXTA[®] DMA200 には、①高荷重出力による高弾性材料測定への対応、②高荷重分解能による低弾性材料測定への対応、③液化窒素不要で-100℃まで測定可能なガスチラー冷却ユニットへの対応、の3点の特長がある。

3. 高弾性材料への対応

DMA では試料に動的な荷重を加えて変形を測定する。そのため高弾性材料の測定では試料の変形に高い荷重が必要となる。NEXTA[®] DMA200 では荷重を出力する力発生部を従来機から見直すことで荷重出力を向上し、従来機の最大荷重 10N に対して 2 倍となる最大荷重 20N の出力を可能にした。具体的には、力発生部に備わる磁石を従来より強い磁力を持つものに変更するとともに、同じく力発生部に備わるコイルの巻線構造などを最適化した。

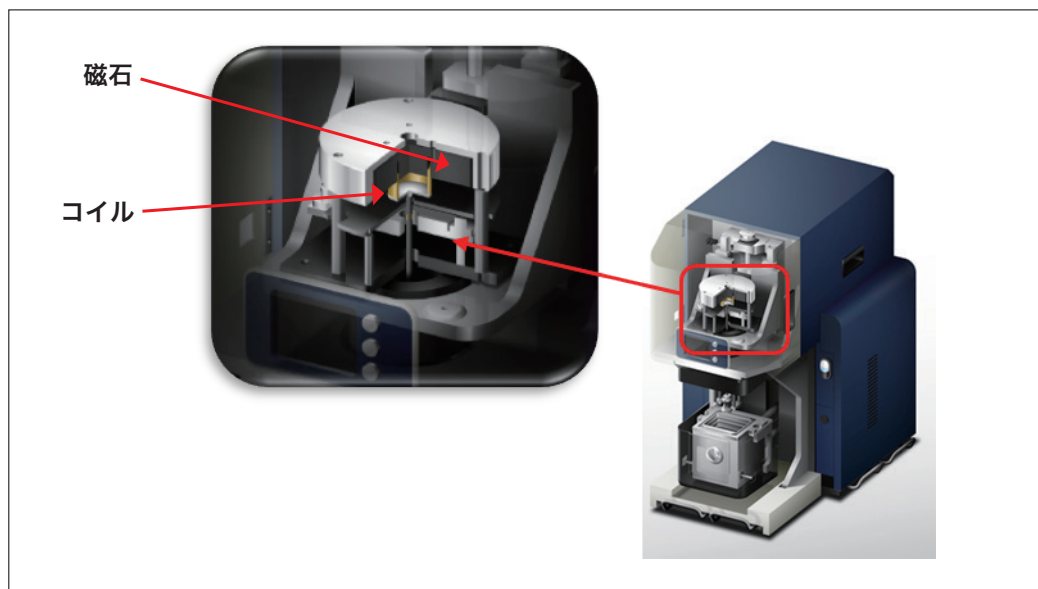


図2 DMA200に搭載された力発生部

以下に航空機や自動車の躯体として使用される高弾性材料の CFRP の測定事例を紹介する。当該材料は、炭素繊維にエポキシ樹脂を含浸し機械的強度が高められた素材である。図3に DMA200 による CFRP の測定例を示す。

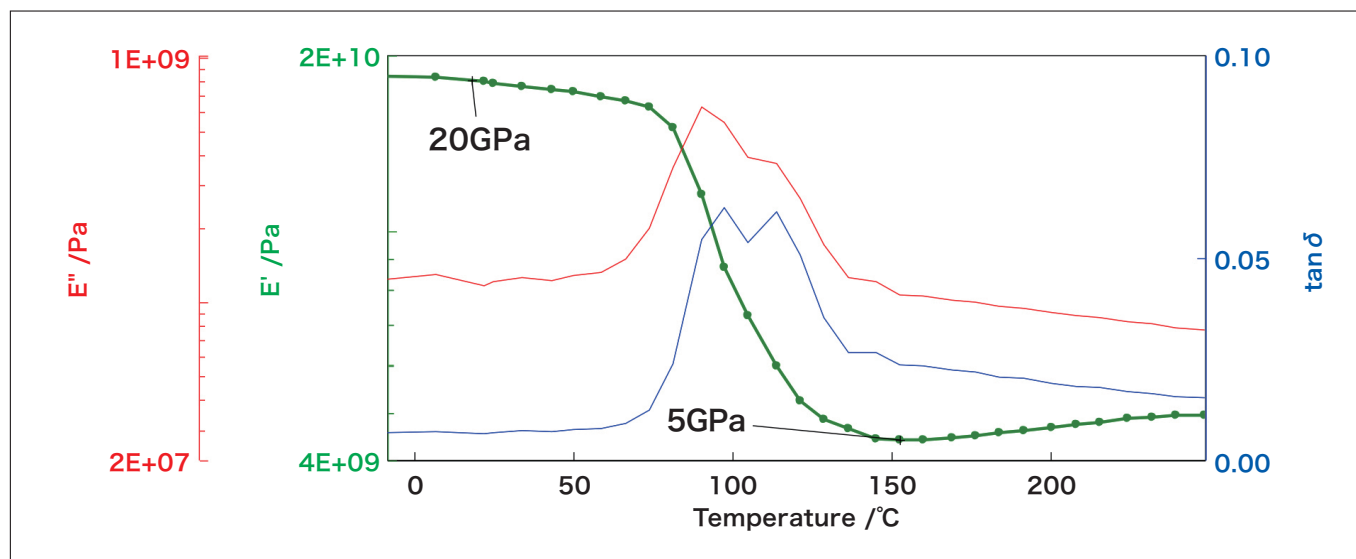


図3 DMA200によるCFRP測定

緑線が貯蔵弾性率(E')、赤線が損失弾性率(E'')、青線が損失正接($\tan \delta$)を表している。

貯蔵弾性率に注目すると、20℃前後での貯蔵弾性率は20GPa程度であり、樹脂材料としては高い弾性率となっている。貯蔵弾性率は温度が上がるにしたがって低下し、80℃付近で急激に低下し、150℃付近で5GPa前後となる様子がわかる。

損失弾性率および損失正接に注目すると50℃付近から150℃付近にかけてピークを示していることがわかる。この温度域では貯蔵弾性率も急激に低下していることから、50℃～150℃にガラス転移点が存在すると考えられる。

DMA200では、従来機よりも荷重出力を高めたことで、CFRPのような高い弾性率を有する材料の測定にも対応しやすくなった。

4. 低弾性材料への対応

低弾性材料の測定では、柔らかい試料を適切に変形させるために、細かな荷重制御 (= 高荷重分解能) が必要となる。DMA の荷重は力発生部に流す電流によって制御されるが、電流の制御に使用される素子である D/Aコンバータ (Digital-to-Analog Converter) は所定の分解能を有するため、高荷重出力によって荷重出力範囲を拡大すると、それに比して荷重分解能が低下してしまう。NEXTA® DMA200では、高荷重出力用および低荷重出力用にそれぞれ専用の D/Aコンバータを分けて搭載することで、この課題を解決し高荷重出力と高荷重分解能を両立させた (特許申請中)。

図4に低弾性試料である市販の耐震ゲルの測定例を示す。

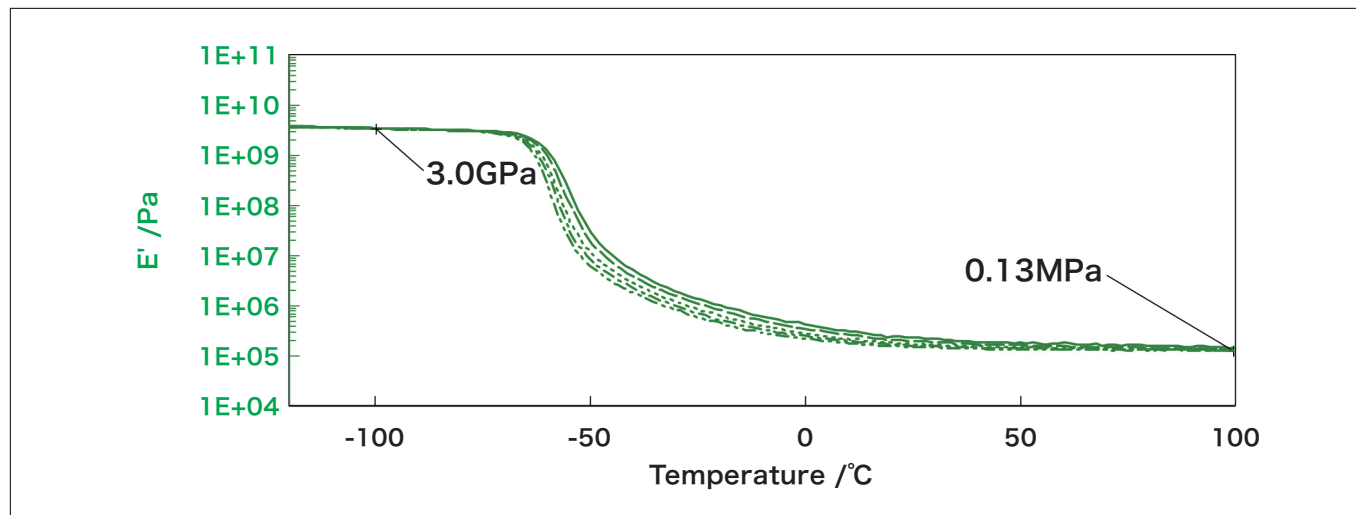


図4 DMA200による耐震ゲル測定

緑線は貯蔵弾性率 (E') である。-100°Cの低温では約 3 GPaと比較的に高い弾性率を示しガラス状態であることが分かる。-50°Cを超えると急激に弾性率が低下し始め、0°C付近からはほぼ一定値に収束しゴム状態となっている。100°Cに至ると貯蔵弾性率は0.13MPaを示し、このように極めて低い弾性率まで安定して測定できていることがわかる。

5. 液化窒素不要なガスチラー冷却ユニット

DMA では試料を加熱するだけでなく、低温度域での測定のため冷却も行われる。-100°Cを下回る低温度域まで冷却する場合、従来は液化窒素を用いる冷却ユニットが使用されていた。しかし、液化窒素を使用する場合、低温の液化窒素を取り扱うことによる危険や、気化した窒素ガスによる窒息の危険、また液化窒素の補充によるランニングコストなどの課題があった。

そこで、NEXTA® DMA200では、液化窒素を使用せず電源に接続するだけで冷却可能な電気式ガスチラーを使用した冷却方式に対応した。ガスチラーは、内部のコンプレッサーによる冷却回路で乾燥空気を -120°Cまで冷やし、DMA の試料部に導入することで冷却するもので、液化窒素の取り扱いや補充などが不要である。



図5 DMA200とガスチラー冷却ユニット

図6は、ガスチラー冷却ユニットにより、試料部を室温から冷却したときの温度の時間変化を示している。試料温度は冷却開始から約10.2分で-100℃に到達しており、迅速な冷却が可能となっている。このようにガスチラー冷却ユニットでは、液化窒素の取り扱いが不要なことで安全性、利便性を向上しつつ、高い冷却性能により低温度域まで測定が可能となっている。

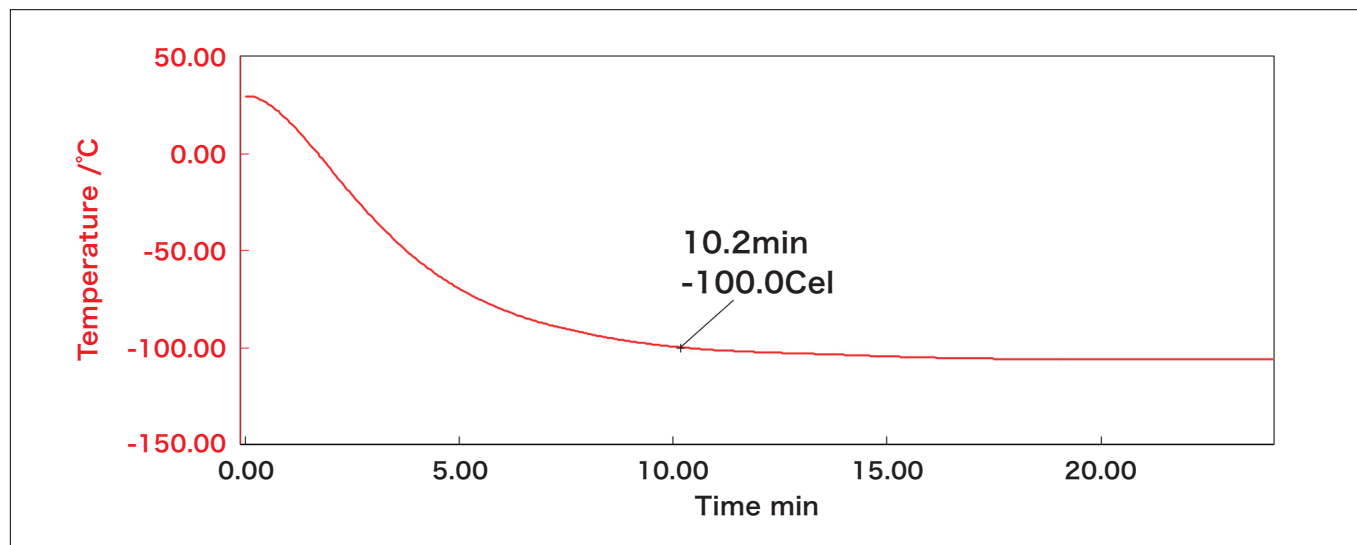


図6 ガスチラー冷却ユニットによる冷却

6. まとめ

NEXTA® DMA200は、高荷重出力および高荷重分解能によって広範囲にわたる弾性率の材料測定を可能にし、ガスチラー冷却ユニットへの対応により安全性や利便性を更に向上させた。モビリティやエレクトロニクスをはじめとする幅広い産業分野において、お客様の多様な粘弾性測定ニーズに応える製品である。

著者紹介

小林 賢吾

(株)日立ハイテクサイエンス 分析システム第一設計部 TA 設計グループ

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

Vol. 24

イオン液体との出会いが
電子顕微鏡との関係を強固なものに

～リアルタイムに化学反応を観察する手法を開発～

大阪大学大学院工学研究科長で、同学の超高压電子顕微鏡センター長も兼務する桑畑 進教授。専門分野は電気化学です。電子顕微鏡をこよなく愛していると語る桑畑教授にご研究内容、そして、電子顕微鏡との関わりについて伺いました。

大阪大学
大学院工学研究科長・工学部長
超高压電子顕微鏡センター長

桑畑 進 工学博士



日本の電子顕微鏡学をけん引してきた大阪大学

大阪大学吹田キャンパス。その広大な敷地の中に、歴史を感じさせる重厚な趣の棟がある。超高圧電子顕微鏡センターだ。

大阪大学の電子顕微鏡学の歴史は古く、1939年には日本初の電子顕微鏡を完成。超高圧電子顕微鏡学の分野でも日本をけん引し、1970年には世界

に先駆け、日立製作所中央研究所と大阪大学の研究陣が共同で、常用200万ボルトの超高圧電子顕微鏡を開発し、吹田キャンパスに設置した。これを機に1974年、学内共同教育施設として設置されたのが、超高圧電子顕微鏡センターだ。



大阪大学吹田キャンパスにある超高圧電子顕微鏡センターは1974年設置。現在、学内共同教育施設として幅広い分野の研究者に利用されている

現在、同センターでは、日立製作所中央研究所が開発した300万ボルトの超高圧電子顕微鏡「H-3000型」を中心に、大小合わせて20台ほどの電子顕微鏡を保有している。これらの電子顕微鏡を通して、無機試料から生体試料まで、大阪大学における幅広い分野の研究者を支援している。その同センターで、センター長を務めるのが、大学院工学研究科長の桑畑 進教授だ。

桑畑教授は、「H-3000型」についてこう話す。「この電子顕微鏡は、世界最高の加速電圧を誇る超高圧電子顕微鏡です。厚い試料でも電子ビームが透過し、高分解能で顕微鏡画像を撮影できるのが特徴です。試料の種類にもよりますが、生体試料の場合、10マイクロメートル、無機材料の場合、3～5マイクロメートルの厚さを透過可能です。たとえば、血管の断面は円なので、従来の電子顕微鏡で

は、単なるリングにしか見えませんよね。しかし、厚みがあることによって初めてチューブであることが確認できます。このように、厚い試料が観察できることで初めてわかることというのはとても多いのです。しかも、『H-3000型』は試料を回転させながら撮影できるので、3次元画像が得られるのも大きな特徴です」

現在、「H-3000型」などの超高圧電子顕微鏡は、大阪大学だけでなく複数の大学が保有している。そこで大阪大学では、超高圧電子顕微鏡を保有している全国の大学同士でネットワークを構築し、さまざまな顕微鏡画像を共有している。また、超高圧電子顕微鏡を保有していない大学や研究機関でも超高圧電子顕微鏡が利用できるように、遠隔操作が可能なシステムの整備も進めている。

S I NEWS
INTERVIEW

超高圧電子顕微鏡センターで保有している「H-3000型」は日立製作所中央研究所が開発した300万ボルトの超高圧電子顕微鏡である。撮影した顕微鏡画像は超高圧電子顕微鏡センター内だけでなく、ネットワークを通じて超高圧電子顕微鏡を保有している全国の大学同士で共有することができる

イオン液体の不揮発性に注目

さて、桑畑 進教授の専門分野は電気化学だ。電気化学とは、物質間の電子の移動とそれに伴う反応を扱う化学の一分野で、身近な例としては、電池や電気分解、人工光合成などがある。

桑畑教授と電子顕微鏡を強く結びつけたものにイオン液体との出会いがあった。イオン液体は、1914年に化学者パウル・ヴァルデン(1863～1957)によって発見された物質で、常温で液体として存在する塩の一種だ。塩とは、陽イオンと陰イオンが結合した化合物のことで、塩化ナトリウムNaCl

をはじめとする塩の多くは常温で固体だ。そのため、「塩は固体である」というのが長年の常識だった。実はヴァルデンがイオン液体を発見した当時、イオン液体はほとんど注目されなかった。ところが、1990年代に入り、空気中でも安定なイオン液体が開発されて、イオン液体が急浮上したのだ。「私はこのとき、初めてイオン液体の存在を知り、とても興奮しました。とはいえ、私と同じ電気化学の研究者たちは皆、電解液への応用を考えていたのですが、私の思惑は他の研究者たちとは大きく異なって

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

いたのです」と桑畑教授はいたずらっぽい笑みを浮かべる。

桑畑教授が注目したイオン液体の最大の特徴は不揮発性だった。「液体で蒸発しないものは、イオン液体以外にはありません。たとえば、水分子 H_2O は中性なので、沸騰や蒸発により水分子同士が簡単に離れて飛んでいってしまいます。一方、イオン液体を構成する原子は、固体の塩ほど強固に結合はしていないものの、陽イオンと陰イオンが電氣的に引き合っているのです、熱を加えても振動させても決して離れて飛んでいくことがないのです。私はこの蒸発しないという特徴を生かせば、電子顕微鏡で試料を乾燥させることなく、ありのままの姿を観察できるのではないかとひらめいたのです」と桑畑教授は目を輝かせる。

電子顕微鏡は内部を真空中に保つため、従来は試料を完全に乾燥させた状態で観察しなければならなかった。しかし、試料をイオン液体に入れて観察できれば、本来の生物の姿や、液体中で進む化学反応を捉えることができる。しかも、イオン液体は高いイオン伝導性をもっているのです、電子ビームを照射しても帯電せず、顕微鏡画像が得られないということは起こらないはずだ、というのが桑畑教授の考えだった。

桑畑教授は、はやる気持ちを抑えつつ、研究室で保有している走査型電子顕微鏡 (SEM) にイオン液体に浸した生体試料をセットし、観察してみた。すると、桑畑教授の目論見通り、電子ビームは液体を帯電させることなくイオン液体を透過し、鮮明な顕微鏡画像が映し出されたのだ。もちろん、イオン液体が SEM 中で蒸発することもなかった。そこで、桑畑教授が次に試みたのは、電池の充放電をはじめとする電気化学反応がいかにして起こっているかを、リアルタイムに SEM で観察することだった。そして、2008 年、桑畑教授と名古屋大学の研究グループは、イオン液体中に銀イオンを溶かして電気を通すことで、電極の表面に銀が析出し、樹状に成長していく様子を世界で初めて観察することに成功した。この成果は新聞等で大きく報じられた。



常温で液体として存在するイオン液体。陽イオンと陰イオンが結合した化合物であり、陽イオンと陰イオンが電氣的に引き合っている。そのため、水などとは異なり、熱を加えても、真空中に入れても決して蒸発することがない

高校の化学の教科書にも掲載

「実は SEM の中にイオン液体を入れるためには、SEM を改造する必要がありました。そこで、日立ハイテクの方にお願いし、完璧に仕上げていただきました」と桑畑教授。

SEM での観察の成功に自信を得た桑畑教授は、次にイオン液体を使った透過型電子顕微鏡 (TEM) での観察を考えた。TEM は SEM よりも高分解能

で高性能な分、SEM よりもかなり高額だ。「そのため、常識人であれば、SEM に入れられたのだから、今度は TEM に入れてみようとはなりません(笑)。当時、日立ハイテクの方にイオン液体を TEM にも入れたいとお伝えしたところ、最初は『TEM に液体を入れるなんて、絶対に嫌です!』と拒絶されたのですが、入れてもらえることになりました。そして、

S I NEWS
INTERVIEW

イオン液体を使って TEM で顕微鏡画像を見た瞬間、日立ハイテクの方も『何これ、すごい!』と一緒に興奮してくれて、以来、日立ハイテクとはとても良好な関係が続いています」と桑畑教授は笑う。そして、「あのとき、日立ハイテクの方のご協力がなければ、イオン液体を使って TEM で観察するという世界初の試みは、海外の研究者に先を越されていたかもしれません。そういう意味でも、日立ハイテクにはとても感謝しています」と続ける。

桑畑教授の業績は、高校の化学の教科書にも反映された。従来の化学の教科書には、「塩化ナトリウムなどのイオン結晶は一般に融点が高く、常温・常圧で固体である」と記述されている。それに対し、まず啓林館の高校の化学の教科書に、「参考」という欄が設けられ、「常温で液体として存在する塩

をイオン液体という」という形で掲載されることになったのだ。また、イオン液体の欄には桑畑教授が撮影した蝶の羽の鱗粉の顕微鏡画像が添えられた。

「届いた教科書の奥付ページの写真提供・協力の欄を見たところ、『大阪大学大学院工学研究科桑畑研究室』という文字を発見したので、喜び勇んで研究室にもっていき、学生たちに見せました。すると、皆、『すごい!』と言って喜んでくれました。でも、『お前ら、高校生時代、このページ、見たことあるか?』と聞いたところ、皆、口をそろえて『ないです。今日初めてこんなページがあることを知りました』と言い、『このページは名前が掲載された人が喜ぶためのページだね』と笑ったことを覚えています」

今後は、イオン液体への認知度がさらに高まり、参考欄ではなく正式に教科書に掲載されることが夢だと桑畑教授は話す。



「私の研究室の業績が高校の化学の教科書に反映された」と語る桑畑教授。「参考」という欄が設けられ、「常温で液体として存在する塩をイオン液体という」という形で掲載されるようになった

カメラの延長線上にあった電子顕微鏡

それにしてもなぜ、桑畑教授はイオン液体を電子顕微鏡に入れようと思いついたのだろうか。「実は私は、小学生の頃からカメラ小僧だったのです」と桑畑教授は打ち明ける。当時はデジタルカメラなどなかった時代。撮影したフィルムは写真屋にもってい

き、現像と焼き付けをしてもらうというのが通常だった。しかし、桑畑少年はすでに中学1年生の頃には、自分で現像から焼き付けまでやっていたという。

また、今やスマートフォンに搭載されているデジタルカメラは非常に高性能で、誰でも簡単に接写

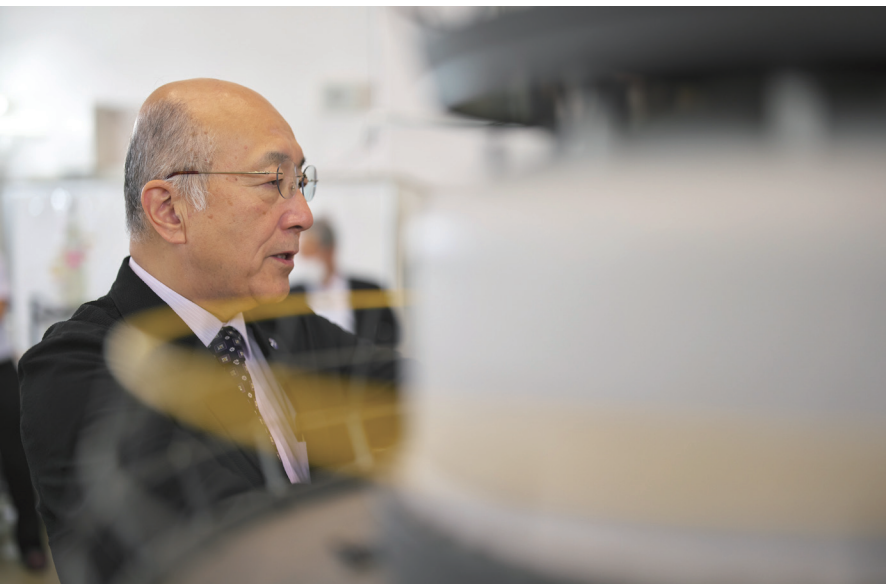
S I NEWS
INTERVIEW

ができる。しかし、当時のフィルムカメラではそうはいかない。小さな昆虫などを接写するには、接写レンズなどの機材とそれなりの撮影技術が必要だった。「そのため、小学校から高校まではフィルムカメラを使っていかに小さな世界を高精細で撮影するかということに情熱を燃やしていましたね」と桑畑教授。

ところが、大阪大学に進学し研究室に入った桑畑教授は驚いた。そこには、日立製作所製のSEM「S450」があったのだ。研究室の教授に使い方を訊ねると、「ここに試料を入れてこのように操作すれ

ば観察できますよ。このボタンを押せば、写真も簡単に撮れます」と言われ、こんなに簡単にミクロの世界を観察でき、しかも高分解能の画像までボタン1つで撮れるのかと、驚愕したという。

「電気化学の研究においては、毎日のように電子顕微鏡を使うということはありませんでしたが、いつか電子顕微鏡を使って人が驚くような画像を撮ってみたいという気持ちは常にありました。私にとって電子顕微鏡は通常のカメラの延長線上にあるものだったのです。だからこそ、イオン液体を電子顕微鏡での観察に使えるのでは？という発想に至ることができたのです」



小学生の頃からカメラ小僧だったという桑畑教授。
カメラの延長線上に電子顕微鏡があった

電気化学者の道を選んだ理由

さらに、桑畑教授は電気化学を専門分野に選んだ理由をこう話す。「電気化学に興味をもった最初のきっかけは蓄電池との出会いでした。中学3年生の頃のことです」

当時、電池は使い捨ての乾電池が主流だった。しかし、ある日、桑畑少年が家にあったラジカセの説明書を読んでいいたとき、「ニッカド電池」という文字が目に残った。しかもそこには、「充電することで繰り返し何度でも使える」と書いてあったのだ。

当時、少ない小遣いの中から電池代を捻出していた桑畑少年は、「充電なら家の電気を使うので、お小遣いが減らないぞ」とほくそ笑んだ。「当時、ニッカド電池は高額で、6000円くらいしたと思います。でも長い目で見れば、使い捨ての乾電池よりも絶対にお得だと踏んだのです」

しかし、大切に使うあまりほとんど使わず、常に充電し続けたことでニッカド電池は1カ月ほどでダメになってしまった。「ニッカド電池は充電し続け

S I NEWS
INTERVIEW

るとすぐに使えなくなることを知ったのは、電気化学の研究者になってからでした。中学生の頃はそんなことは知らず、悔しさのあまり、いつかこの手で何度充電しても使えなくなるらない蓄電池を作ろ!と思ったのです」

さらに、高校生になり、もう1つ大きな出来事があった。1973年当時、中東の産油国が原油価格を70%も引き上げたことから、日本はオイルショックに見舞われた。それを受け、石油の代替エネルギーが模索される中、夢のエネルギー源として、本多-藤嶋効果による光触媒の研究が一躍脚光を浴びたのだ。これは、水中に二酸化チタン電極と白金電極を置き、二酸化チタン電極に光を当てると、水が分解されて酸素と水素が発生するとともに、両電極間に電流が発生するというものだ。光エネルギーを電気エネルギーと化学エネルギーに同時に変換できる画期的な技術として世の中の期待が高まった。桑畑教授は、今でもそのときの新聞記事を大切に保管しているという。「そこで、大学では蓄電池や光触媒について学べる学科に入りたいと思いました。そのような中、父がくれた大阪大学のパンフレットの工学部の応用化学専攻のページに、電気化学という単語を見つけ、自分が学びた

いのはまさにこれだ!と飛びついたのです」

その後、念願叶って大阪大学工学部に入学し、応用化学を専攻した桑畑教授。どのような研究に取り組まれたのだろうか。「電池研究においては、固体である電極と液体である電解液との界面が非常に重要です。ところが、驚くべきことに、界面を電子顕微鏡で見ると、どこまでが固体でどこからが液体なのか、その境目がわからないのです。実は液体と気体の境目も明確ではありません。私が所属していた研究室の教授は、『これは海にたとえると、渚のようなもの』と表現されていました。波が寄せてきた瞬間はどこまでが海でどこからが浜辺かわからない。界面もこれと一緒にだということです。私は電池などの界面を研究しようと思いました」

実際、電池では、電気が発生しているのは、電極と電解液との界面のほんの数ナノメートルの間だ。したがって、界面での現象が観察できなければ、発電の原理の解明は困難だ。そのため、桑畑教授は固体と液体の界面を電子顕微鏡で見たいという気持ちを強くもったという。しかし、当時は電子顕微鏡の中に液体を入れるなどもってのほか。そして十数年の歳月が流れ、桑畑教授に訪れたのがイオン液体との運命の出会いだったのだ。

停年後はエネルギー問題に貢献

2023年度で停年退職を迎える桑畑教授。今後は、エネルギー問題に貢献していきたいと話す。

現在、文部科学省と科学技術振興機構(JST)が、「革新的GX技術創出事業(GteX)」を打ち出しており、2023年10月以降、5年間にわたり実施する計画になっている。これは、世界各国でカーボンニュートラルの実現に向けた動きと、GX(グリーントランスフォーメーション)への投資が急速に拡大している中、日本でも産官学が連携して、2050年のカーボンニュートラルおよびGX実現のための新規技術

の創出と人材育成を推進しようという取り組みだ。具体的には、「革新的蓄電池(電力貯蔵技術)」「水素変換技術」「バイオ生産技術」の3テーマを実施する計画で、桑畑教授はその中の革新的蓄電池のプログラムオフィサー(PO)に任命されているのだ。

「今後は、電子顕微鏡を使った電気化学に関する研究を続けながら、現在、革新的蓄電池の研究開発を進めている現役の研究者たちを、スーパーバイザーとして支援していく予定です。まだまだのんびりなんてしてられませんよ」と桑畑教授は力強く語る。

SI NEWS
INTERVIEW

超高圧電子顕微鏡「H-3000型」を背景に写真におさまる桑畑教授

(取材・記事：山田久美，撮影：秋山由樹)



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

Vol. 25

分析装置を駆使して水問題に挑む

～水の理想的な循環をめざす～

日本は水資源が豊富な国なので、水不足とは無縁だと思われがちです。しかし、守ろうという意識がなければ、簡単に枯渇したり水質が悪化する危機に直面するといいます。また、地球温暖化に伴い、世界的にも水問題は深刻さを増しています。このような中、分析装置などを駆使しながら、「水の理想的な循環」に取り組んでいるのが、中央大学 理工学部 人間総合理工学科の山村寛教授です。

中央大学 理工学部
人間総合理工学科
教授

山村 寛 博士(工学)



3つのビジョンを柱に水の好循環をめざす

2015年に国連総会が掲げた「持続可能な開発目標(SDGs)」は、環境問題・差別・貧困・人権問題といった課題を世界の皆で解決していこうという国際目標だ。全部で17の目標があり、その1つに、「安全な水とトイレを世界中に：すべての人々の水と衛生の利用可能性と持続可能な管理を確保する」がある。今回ご紹介する山村寛教授の研究テーマは「水の理想的な循環」で、これはまさにSDGsに合致するものといえる。

現在、山村寛教授の研究室では、3つのビジョンを柱に研究を進めている。

1つ目は、「健全な水循環」だ。健全な水循環とは、自然からの恵みであり命の源である水を自然から必要以上に取らず、汚れた水は浄化してから自然に返すことだ。

現在、日本の地域社会が直面している課題を山村教授はこう説明する。「川などの流域に住む人々の文化は水と深く結びついています。しかし、少子高齢化に伴い文化の後継者が激減しており、地域の水資源が管理されなくなり、水循環が失われる可能性がでてきています。いかに、水資源と地域の文化を後世に引き継いでいくかが課題となっているのです」

日本各地には、地下水や湧き水で有名な町が多く存在する。しかし、近年、使い過ぎなどにより、地下水が枯渇する地域も出てきている。大切に守っていこうという意識がなければ、あっという間に枯渇したり、水質が悪化するという危機に直面してしまうという。また、今後、少子高齢化が加速し、地方の過疎化が進めば、地域内での閉じた水循環が求められるようになるという。「そのため、川や湖の流域の人たちが、水をずっと利用し続けられるように地域をデザインし、水資源を通した文化的で活力のある地域社会の再構築をめざしています」と

山村教授は語る。

2つ目は、「水インフラを通して、人々の命と便利な暮らしを守ること」だ。地下水などの水資源に頼ることができない東京などの都市部では、安心・安全な水インフラの管理が求められる。市民が水道水に対して安心感をもつためには、誰でも容易に水道水の品質に関する情報にアクセスできることが重要だ。

「日本の浄水処理場では、薬品を使って不純物を沈殿させて浄水しています。しかし、薬品の量は日によって異なります。現在は日々変わる水の状態を職員が毎日確認し、『今日の水は濁っているので、薬品を多めに入れよう』といった形で対応しています。しかし、人工知能(AI)などによる管理ができれば、後継者不足解消になりますし、発展途上国でもきれいな水を自動的に供給できるようになります。そのため、水道の水質の見える化や水道の管理のスマート化を実現するための研究を進めています」

そして、3つ目は、「固液分離技術の確立」だ。固液分離とは、文字通り固体と液体を分けることだ。排水や汚泥に含まれる有機物などの固体と液体を分離することは、健全な水循環を実現する上で欠かせない。そのため、山村教授は固液を分離する膜の最適な運用方法などを研究している。

S I NEWS
INTERVIEW

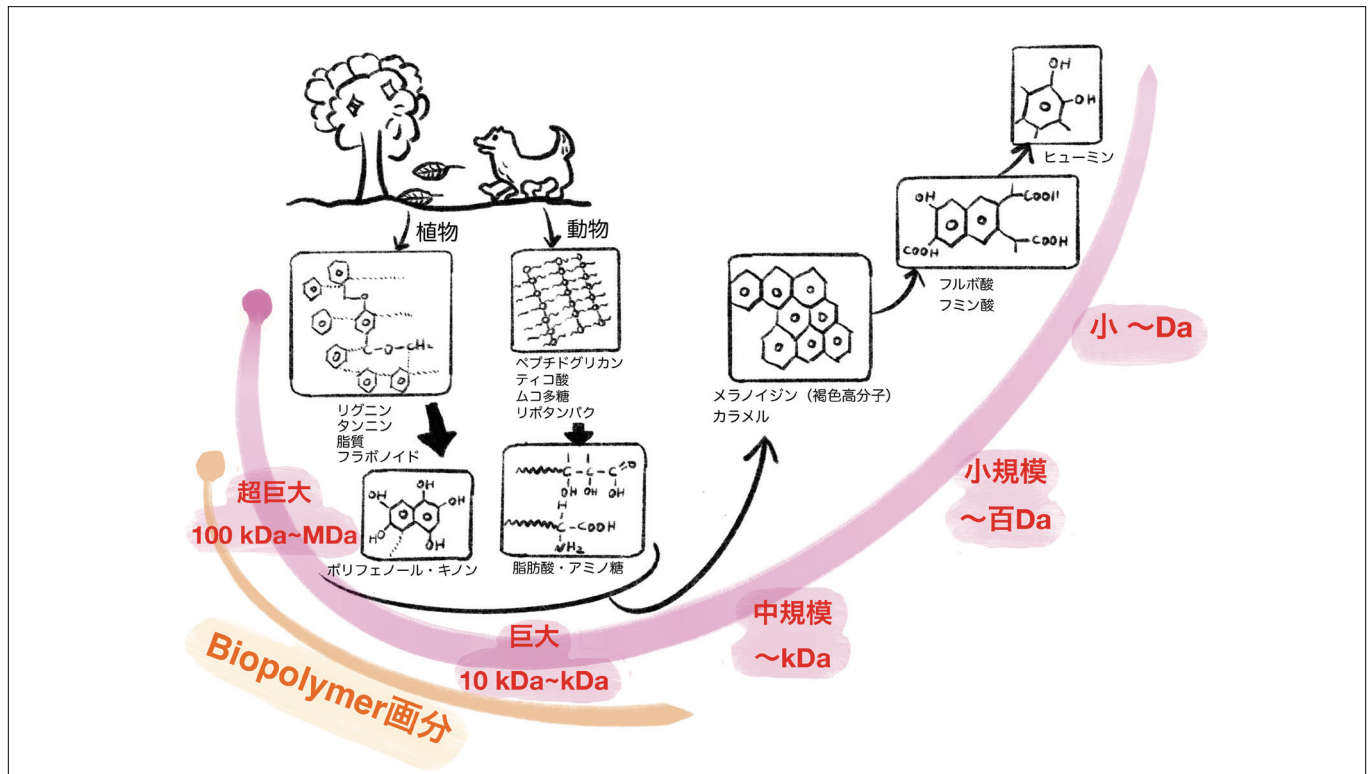
さまざまな分子量をもつ有機物の挙動や 特性の解明が重要

具体的な山村教授の研究内容を見ていこう。

川や湖など自然の水にはさまざまな有機物が含まれている。健全な水循環を実現する上では、まずはこれらの有機物の排出源や有機物の種類を特定することが重要だ。

山村教授はこう説明する。「自然の水に含まれる有機物は、動物由来のものと植物由来のものに大別されます。いずれも排出された際の有機物の分子量は巨大ですが、日射や微生物などによって徐々に分解されていきます。分解によって生成される不飽和度の高い有機物は、フミン質と呼ばれています(図1)。フミン質は幅広い分子量をもち、多種多様な成分で構成されています。季節や水域によって構成成分が大きく変化するのも特徴です。不飽

和度の高いフミン質は金属と結合して錯体を作りやすいことから、鉄を運搬するなど自然界の物質循環にとって重要な役割を担っています。一方で、水道水を作る浄水過程では、消毒のために加えた塩素とフミン質が化学反応し、発がん性物質であるトリハロメタンを生成することなどが知られています。そのため、自然界および産業界におけるフミン質の挙動や特性を解明することが、極めて重要なのです」

S I NEWS
INTERVIEW

[図 1] 自然水中の有機物の分解過程

自然の水に含まれる有機物には、動物由来のものと植物由来のものがある。いずれも分子量は巨大だが、日射や微生物などにより徐々に分解されていく。分解によって生成される不飽和度の高い有機物は、フミン質と呼ばれる。フミン質は幅広い分子量をもち、多種多様な成分で構成されている



[図 2] 山村教授の研究室では、国内外で採取してきた水に含まれる成分を分析装置を用いて分析している。画像は国内で採取の様子



S I NEWS
INTERVIEW

山村教授の研究室では、国内外のさまざまな地域で採取してきた水を、イオン交換樹脂を使ってフミン質を分離・精製し、分析装置を用いてフミン質に含まれるフルボ酸などの分析を行っている(図2)。

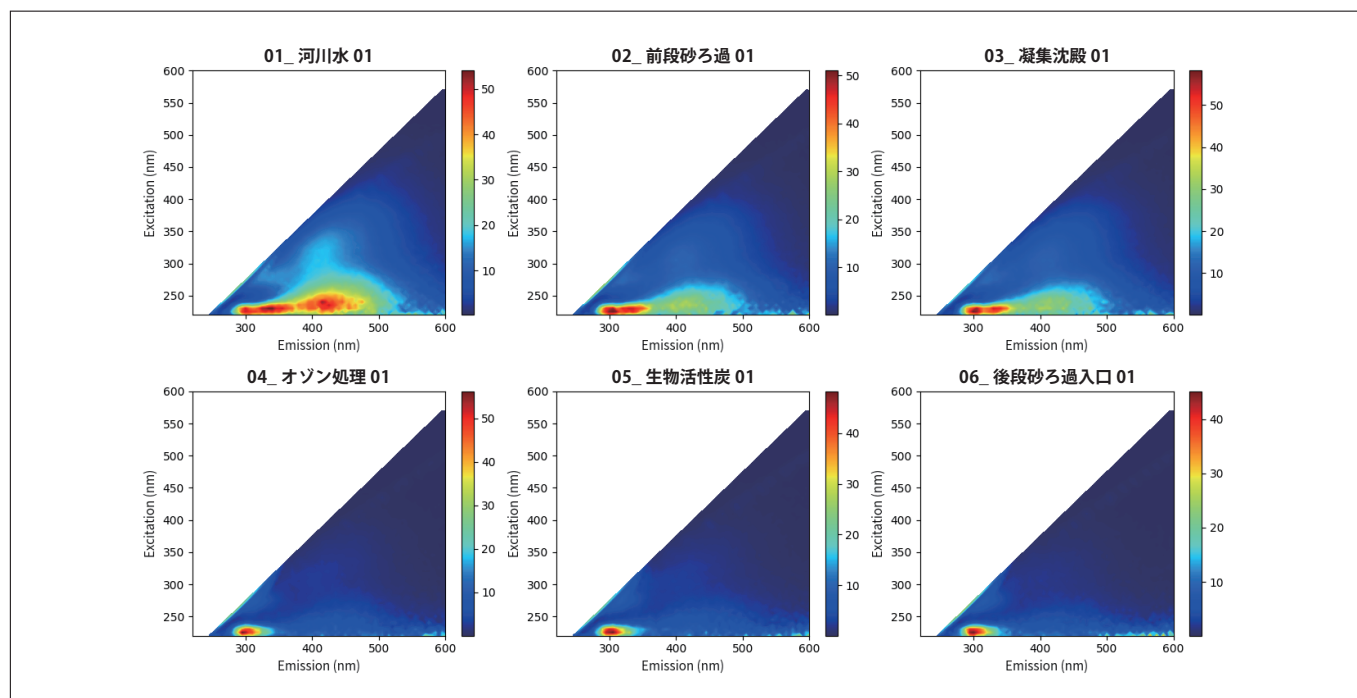
「従来、物質の分析には主に質量分析装置が用いられてきましたが、その多くが特定の物質を高精度で分析するというものです。低分子の有機物を対象とする質量分析装置の場合、当然のことながら、低分子の分析には最適です。しかし、フミン質のような多種多様な成分で構成されている物質の分析には不向きです。私は、フミン質を含む水環境の分析には、幅広い分子量の有機物を網羅的に、高感度で計測できる新たな装置が不可欠だと考えました」

そこで、山村教授が目にしたのが、分光蛍光光度計だ。これは、蛍光指紋と呼ばれるものを用いることで、従来は困難とされてきたフミン質のような特徴をもつ物質の分析を迅速かつ簡易に計測できる装置だ。

蛍光指紋とは、さまざまな励起・蛍光波長条件下で、蛍光強度を計測して得られる等高線状のデータを可視化したものだ。見た目が指紋に似ていることからそう呼ばれる。

蛍光を発する物質中の電子は、基底状態と呼ばれる最もエネルギーが低い電子軌道に存在している。そこに光を当てると、電子は光のエネルギーを吸収してよりエネルギー準位の高い軌道に遷移する。これを励起状態という。そして、励起状態の電子が基底状態に戻る際に放出する光エネルギーが蛍光だ。

通常、蛍光の計測は単一の励起光を用いて行われるのに対し、蛍光指紋の計測の場合、励起光の波長条件と観察する蛍光の波長条件の両方を変えながら蛍光の強度を計測していく。それによって得られた蛍光指紋は、励起波長、蛍光波長、蛍光強度からなる3次元の等高線形状をしている。その等高線のパターンはそれぞれの物質に固有のものだ。そのため、食品のように多くの成分が混在している試料であっても、含まれている蛍光物質を網羅的に計測することができるのだ(図3)。自然界には蛍光を発する物質が多く存在する。クロロフィルやトリプトファンなど食品中に含まれる有機物にも蛍光を発するものが多くあることから、従来、分光蛍光光度計は、クロロフィルなどの濃度を計測するために使われていた。山村教授はそれをフミン質を含む水環境の分析に活用できないかと考えたのだ。



[図3] 3次元蛍光指紋のスペクトルの例

河川水やオゾン処理水などの蛍光指紋を測定した結果。河川水では300 nmから600 nmまでの幅広い波長領域にわたり蛍光波長が見られる。これは、幅広い分子量の多種多様な有機物が含まれていることを示している。一方、オゾン処理水などからは有機物がほとんど含まれておらず、有機物の多くが除去されていることがわかる。

近年、脚光を浴びる分光蛍光光度計

「実は1990年頃にはすでに、蛍光物質にはそれぞれ固有の蛍光指紋があることが知られていました。しかし、蛍光指紋のデータの微妙な違いはとらえていたものの、それを活用することはできておらず、取得したデータの分析結果を使いこなせない時代が20年間ほど続きました。ところが、近年、PCのスペックが向上したほか、解析技術も進展したことで、多変量解析という解析手法により、蛍光指紋を計測するだけで簡単かつ迅速に、含まれている成分を推定できるようになりました。多変量解析とは多数の変数からなるデータを統計学的に解析する手法です。さらに最近では、人工知能(AI)によるデータ解析が加わり、再び脚光を浴びているのです」

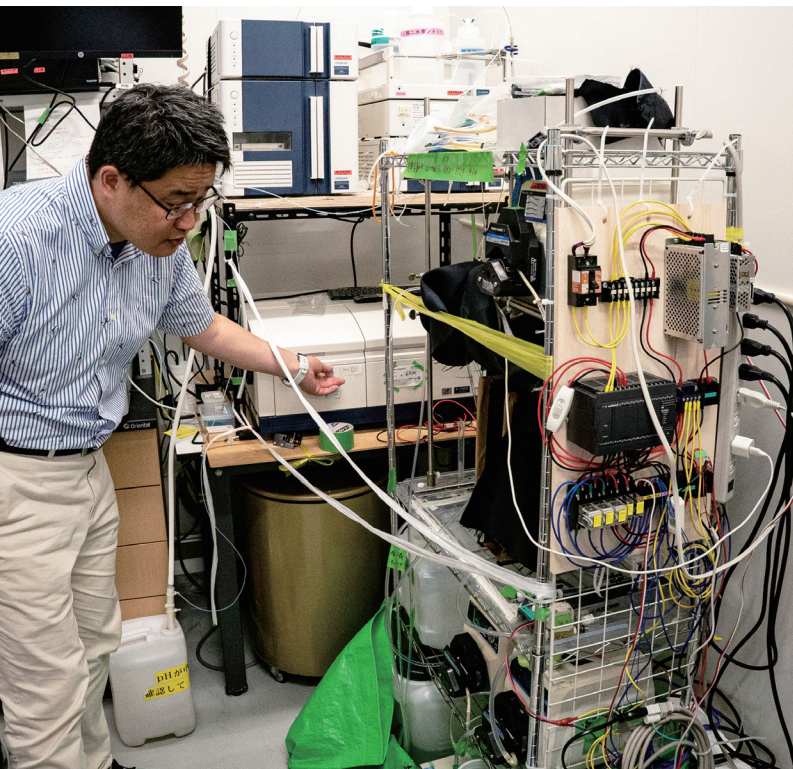
そこで、山村教授が研究室に導入したのが、日立ハイテクの分光蛍光光度計「F-7100」だ。「私が学生時代には、1枚の蛍光指紋を測定するのに1時間

もかかっていました。しかし、F-7100を使えば、1枚1分で作成することができます。非常に画期的なことです」と山村教授。

蛍光指紋は、可視光から紫外光まで幅広い波長の光を試料に照射していき、それによって出てくる蛍光を検出して、「照射した波長」、「蛍光波長」、「蛍光強度」の3軸でデータを構成していく。作成された蛍光指紋には、数千個ものデータポイントが含まれている。しかし、高解像度で蛍光指紋を作成するには、より多くの光を試料に当てていく必要があるため、時間がかかるのが難点だった。それに対し、F-7100は、高速でありながら、高解像度でマッピングできるという強みをもつ。

「論文に、『1秒間に1000波長分のデータを取得した』と書いたところ、査読者から『0が1つ多いのではないか』と指摘されました。それだけ、F-7100は一昔前には考えられないほど高速計測が可能だということです」と山村教授。

その結果、これまで非常にむずかしかったフミン質に含まれる成分の種類や排出源の特定ができるようになってきたという。「やはり、見えなかったものが見えるようになるというのが、分析技術の面白いところですね。F-7100は、私の研究に革新をもたらしました」と山村教授は語る。



【図4】分離膜のモニタリングシステム

山村教授が構築した光ファイバーを使って分離膜の状態をモニタリングするシステム。分離膜は使っているうちに目詰まりを起こし、性能が低下する。そこで、システムを使って分離膜の洗浄のタイミングを判断し自動洗浄している



【図5】微細藻類を培養している水槽

山村教授の研究室の一角にある微細藻類を培養するための巨大な水槽。この微細藻類はオイルを生成することから、近年、バイオ燃料として注目されている

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

分離膜にも分光蛍光光度計を適用

山村教授は新たな挑戦を始めている。分光蛍光光度計の分離膜への適用だ。

「私は学生時代から、分離膜に関する課題を抱えていました」と山村教授は切り出す。研究室では、国内外の川や湖から採取してきた水を、分離膜を使って、フミン質を含む固体と水に分けている。しかし、分離膜に堆積した有機物を採取して分析するには、分離膜を解体しなければならない。一度解体した分離膜は二度と使うことができないのだ。「そこで、ある日、日立ハイテクの方に分離膜を解体することなく、分離膜に堆積している有機物を直接、分光蛍光光度計で測定できないかと相談してみました。すると光ファイバーを提案してくれたのです」

日立ハイテクでは元々光ファイバーを、文化財を修復する際の染料の蛍光分析に使っていた。それをF-7100に接続し、光ファイバーを使って分離膜に堆積した有機物を直接計測できれば、分離膜を解体する必要がないというわけだ。「実際、提案通り、光ファイバーを使って測定してみたところ、高精度

で測定できることがわかりました。私の長年の悩みがようやく解消されました」と山村教授は声を弾ませる。

さらに、山村教授はこの技術を応用し、光ファイバーを使って分離膜の状態をモニタリングするシステムも構築した。分離膜は使っているうちに目詰まりを起こし、性能が低下する。そのため、定期的に分離膜を薬品で洗浄する必要がある。しかし、洗浄の頻度によって分離膜の寿命や運用コストが大きく変わってくる。そこで、システムを使って洗浄のタイミングを判断し自動洗浄しているのだ(図4)。

このように、山村教授は単に分析装置を購入してくるだけでなく、必要に応じて分析装置の改良や機能追加にも積極的に取り組んでいる。「日立ハイテクの方に相談すると、さまざまな提案をしてくれ、また、一緒に装置の機能追加などに取り組んでくれるので、私の研究においては欠かせないパートナーですね」

進化し続ける分析装置の未来

加えて、山村教授は、「今や分析装置は単に試料を分析するだけの装置ではなくなっている」と指摘する。前述の分離膜のモニタリングシステムのように、今後、あらゆる分析装置は制御システムと連携させることで、分析結果に基づき、適切な制御が自動で行えるようになるという。「たとえば、浄水場で水道水の品質をモニタリングする際、従来の分析装置は品質を管理するための機器に過ぎませんでした。しかし、今後は、上位にある水の運

転管理システムに接続することで、より高度な品質管理が実現できるようになるでしょう。AIの活用にも期待しています」と山村教授。

実際、同様の取り組みは化学工場や食品工場でも進められており、スマートファクトリーと呼ばれている。「今後ますます分析装置を通して、社会にどのように貢献していくか、分析装置で得られたデータをいかにして有効活用していくかが大きなテーマとなっていくことでしょう」

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

きっかけは中学生時代に経験した2度の渇水

そもそも山村教授が水循環に関する研究を始めたきっかけは何だったのだろうか。「私は、香川県出身です。香川県といえば、うどんですよ。うどんには水が欠かせませんが、実は香川県には湧き水が出る場所がなく、隣の徳島県からずっと買っていました。そのような中、私は中学生の頃に2度の渇水を経験しました。その時、給水車が来るということで、慌ててホームセンターにポリタンクを買いに行ったのですが、売り切れで、しかもすごく値上がりしていたのです。このとき、人間は水なしには生きていけないということを痛感したと同時に、『水ってビジネスになるのではないかな？』とひらめいたのです。この経験が水循環に関する研究の原点なのです」

そして、北海道大学に進学した山村教授は、海水や排水をろ過して真水に変えるろ過膜の研究を始めた。「海水を真水に変えることができれば、香川県の水問題を一気に解決できると思ったのですが、その矢先、ダムができて水問題は解消されました。このとき、ダムに負けたと思いましたね(笑)。でも、膜の研究はとても面白く、現在に至っています」

水循環に関する研究の醍醐味は、関連する研究分野が実に幅広く、予想もしていなかったような分野の研究者と共同研究できる点にあるという。たと

えば、近年、バイオ燃料として注目されているオイルを生成する微細藻類に関する共同研究では、微細藻類と培養液を分離するための分離膜の研究を進めている。そのため、研究室の一角には、微細藻類を培養するための巨大な水槽が鎮座している(図5)。

山村教授の今後の目標は、カーボンニュートラルの実現に向けた持続可能な水循環の確立だ。「完全に1軒の家の中だけで、水循環が可能なシステムの提案などをしていきたいと思っています」

また、発展途上国における水問題の解消にも尽力していきたいという。「たとえば、現在、アフリカのタンザニアで、水処理用のろ過膜を3Dプリンタで作製するプロジェクトに参画しています。3Dプリンタを使って現地で製造できれば、日本からわざわざ輸入する必要がなく、それぞれの地域に合ったろ過膜を作製できます。濁った川の水も簡単に飲み水にできるようになると期待しています」

地球温暖化に伴い、世界各地で水に関するさまざまな問題が深刻さを増す中、山村教授の格闘の日々は今後も続く。



(取材・記事：山田久美，撮影：堀込 崇)

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

Vol. 26

持続可能な農業の実現に資する生物的防除

～生態学と分子生物学の学際研究で害虫防除の革新をめざす～

世界人口の急激な増加による今後の食糧不足が懸念されるなかで、気候変動を背景とした干ばつや水害、病害虫による農作物の被害が世界各地で拡大しています。国内では少子化に伴い生産者の高齢化が進むなど、今日の農業はさまざまな問題に直面し、持続可能性をいかに高めていくかが課題となっています。とくに病害虫の防除では、現在の主力である化学農薬において薬剤抵抗性などの問題が深刻化し、新たな防除法の確立が求められています。その有効な解決策として期待されるのが、天敵を利用して病害虫の防除を行う「生物的防除」です。この分野の第一人者である京都大学大学院農学研究科の日本典秀教授^{ひのものとりのひで}に、生物的防除の利点や現在注力している研究テーマ、研究におけるゲノム解析技術の活用について伺いました。

京都大学大学院農学研究科
地域環境科学専攻
生産生態科学講座
生態情報開発学分野
教授

日本典秀 博士(農学)



天敵生物を活用した害虫防除

気候変動などの影響により、近年、世界的に農作物の病虫害被害が拡大している。害虫防除技術の研究を専門とする京都大学の日本典秀教授は、1匹1匹は小さくても、害虫による農業の損害は決して小さくないと指摘する。「害虫・害獣、病気、雑草などの有害生物により、全世界の作物は本来可能であるはずの収穫量の約4割を失っていると試算されています。定期的な農薬散布をはじめとする対策がとられているにもかかわらず、それだけの損害が出ているのです。逆に言うと、それらの被害をなくすことができれば、農作物の収穫量は現在の1.7倍近くまで増やせる可能性があります」

病虫害防除のための農薬散布は、暑い夏でも長袖、マスクにゴーグルなどを着用して行う大変な作業である。それでも損失が生じるのでは報われない。「化学農薬には薬剤抵抗性という大きな問題があります。同じ系統の殺虫剤や殺菌剤を使い続けると

生き残る害虫や病原菌がだんだん増え、やがて効かなくなってしまうのです。日本国内では少子高齢化によって農業の担い手が不足し始めており、農作業の省力化や効率化が求められています。農薬散布の負担を軽減し、農作業の労働環境改善を図ることは、新規就農者を増やすためにも重要です。『生物的防除』は、それらの課題を同時に克服する方法として期待されています」

主に化学的に合成された物質を有効成分とする化学農薬で害虫や病原菌を防ぐ化学的防除に対し、病虫害の天敵となる虫や微生物を利用して防除することを「生物的防除」と呼ぶ。生物的防除には、化学農薬と同様に登録・市販されている天敵生物（天敵資材）を購入して農地に放つ方法と、周辺に生息する土着の天敵生物を農地に呼び寄せて活動してもらう方法があり、日本教授はその両方について研究している。



自然のメカニズムを利用する生物的防除

農作物につく害虫には多くの種類があるが、日本教授はハダニ、アザミウマ、コナジラミ、アブラムシなどの微小害虫とその天敵生物を研究対象とする。「微小害虫は寿命が短く10日程度で卵から成虫になるため、1年間に何十代も世代交代します。そこに繰り返し化学農薬をかけていくと、生き残りがどんどん選抜されて、あっという間に抵抗性を獲得してしまうのです。さらに近年では環境基準が厳格化して新しい化学農薬の開発に時間もコストもかかるようになり、使える農薬の種類も限られつつあります」

農林水産省は2021年に策定した「みどりの食料システム戦略」において、食料・農林水産業の生産力向上と持続可能性の両立を実現するための取り組みの1つとして「化学農薬のみに依存しない総合的な病虫害管理体系の確立・普及を図り、2050年までに化学農薬使用量50%低減をめざす」としてい

る。その目標達成のカギを握るのが生物的防除だ。「生物が自然に築いてきた捕食関係や競合関係をうまく利用して病害虫に対抗していくことは、生態系への影響も少なく、農業の持続可能性を高めることにつながります」と日本教授は意義を強調する。

ただ、自然のメカニズムを利用した生物的防除は利点が大きい一方で、生き物を扱うが故の課題もある。「害虫がいなくて、少ないときに天敵を放っても餓死したり余所へ行ってしまったり、逆に害虫が多すぎると食べきれないなど、使うタイミングや量の見極め、コントロールが難しいのです。それを安定的に利用できるようにすることが私の研究の柱です。具体的には、対象害虫と天敵の生態を解明すること、そして市販する天敵資材に関してはよりパフォーマンスの高い系統をつくることの二本立てで研究を進めています」



S I NEWS
INTERVIEW

ムーンショット研究プロジェクトに参画

日本教授が現在注目している天敵生物の1つがハダニ類の天敵、カブリダニ類だ。ハダニは植物の葉の裏に集団で寄生し、植物の汁を吸って栄養源とするため、大量に寄生されると植物は生育不良になり、ときには枯死してしまう。分布域が広く、あらゆる植物に寄生するやっかいな害虫で、主要種であるナミハダニはとくに薬剤抵抗性が発達しやすいことから世界各地で大きな問題となっている。

研究室では、害虫のナミハダニや天敵のカブリダニなどを飼育、繁殖させて実験室環境下での調査や解析を行っているほか、各地の研究機関との共同研究を実施し、実際の農地で採取したサンプルやデータの解析を行っている。

「現在は内閣府のムーンショット型農林水産研究開発事業に参画し、『先端的な物理手法と未利用の生物機能を駆使した害虫被害ゼロ農業の実現』を目標とする研究プロジェクトを取りまとめています。具体的には、青色レーザー光による殺虫技術、優

れた天敵系統の育種や行動制御といった新たな防除技術を開発、組み合わせることによって化学農薬に依存しない害虫防除体系の確立をめざすプロジェクトです。育種や行動制御の研究にはゲノム解析が不可欠なことから、研究予算で日立ハイテクの小型キャピラリー電気泳動シーケンサー DS3000 (以下、DS3000)を導入し、活用しています」

育種については主に農研機構(国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構)の共同研究者が担当し、最先端の育種法である「DNAマーカー育種^(※1)」に取り組んでいる。

「天敵資材は屋外に放たれるため、遺伝子組換えは規制されており、ゲノム編集も場合によっては規制対象となります。そこで、ゲノム編集やRNAi^(※2)などの手法を利用して優れたパフォーマンスにつながる遺伝子を効率的に見つけ出し、その遺伝子を持つような自然交配パターンの確立をめざしています」



※1 DNAマーカー育種

有用な遺伝子の近傍にあり目印となる塩基配列(DNAマーカー)を利用して選抜を行う育種手法。従来の育種では、交配で生まれた個体が目的の形質を持つかどうかは実際に育ててみなければ判断できないが、DNAマーカー育種では、目的の形質に関わる遺伝子さえ明らかになっていれば早い段階でマーカーの有無による選別ができ、育種の大幅な効率化が可能になる。

※2 RNAi

RNA interferenceの略。RNA干渉とも言う。二本鎖RNAにより相補的な配列を持つmRNAが特異的に分解されるという遺伝子抑制の機構を利用し、目的の遺伝子発現を抑制するノックダウン手法。

ゲノム解析により天敵生物の系統を明らかに

一方、日本教授が中心となって研究を進めているのは天敵生物の行動制御だ。農地周辺に生息する土着の天敵生物を誘引する方法や、農地に放った天敵資材を定着させる方法を確立するため、天敵生物の行動特性の解明に取り組んでいる。

「生物の誘引物質という性フェロモンが有名ですが、われわれは HIPV (Herbivore-Induced Plant Volatiles：植食者誘導性植物揮発性物質) に注目しています。これは植物が害虫(植食者)の被害を受けたときに放出する揮発性の物質で、その害虫の天敵を呼び寄せる性質があります。1980年代に発見されたものの、さまざまな物質で構成され、植物の種類や品種によっても成分が異なることなどから解明がなかなか進まず、最近になって揮発性物質の感知に関与する遺伝子や、物質の感知と行動との関係性が明らかになってきました。これを利用し

て天敵誘引剤を開発できれば、周辺の土着天敵を農地に呼び寄せ、滞留させることも可能になると考えています」

そのためには、土着天敵が普段どこにいるのかも解明しなければならない。農地周辺の雑草にいるのか、離れた山林にいるのかによって、対応が変わってくるからだ。「近くに棲息しているなら呼び寄せることを、遠くにいる場合は来たものを滞留させることをメイン考える必要があります。そのために、農地とその周辺各地の天敵生物のゲノムを解析し、遺伝系統を明らかにして移動や分布の状況を把握することに取り組んでいます。その際に活用しているのがマイクロサテライトと呼ばれる反復塩基配列です。これを調べることで、同一種内の系統関係や個体群内の血縁関係が解明できます」

高感度なフラグメント解析で多くの成果

近年、DNAシーケンサーの普及に伴って幅広い領域でゲノム情報が活用されているが、生態学、とくに害虫防除の分野では、害虫とその天敵を実験室で安定的に飼育、繁殖させる手間などがハードルとなり、なかなか活用が進んでこなかった。そうしたなか日本教授は、生態学に最新の分子生物学の知見を融合させることで新たな領域を切り拓いている。

「ゲノム情報を活用するためには、研究室に置いて手軽に使える DNAシーケンサーが不可欠です。いちいち外注に出していたのでは時間も費用もかかりますし、とくに私の研究室では外注だとあまり対応してもらえないフラグメント解析を多用している

ため、デフォルトのアプリケーションとしてフラグメント解析が搭載されている DS3000はとても重宝しています。消耗品がそれぞれカートリッジ方式で無駄なく簡単に交換でき、メンテナンスも楽なので学生にも使いやすいようです」

日本教授の研究室では、前述した天敵生物の分布把握のほか、天敵生物の食性の調査にもフラグメント解析を活用している。天敵生物が農地で目的とする害虫を食べているのかどうか、害虫がいないときには何を食べているのかは、行動制御において重要なデータとなる。

「農地で採取してきたカブリダニをまるごとゲノ

S I NEWS
INTERVIEW

ム解析すると、消化器官の内容物の DNA も検出されます。ある害虫を食べたかどうかを調べようと思ったら、その害虫の DNA マーカーをつくっておき、検出できるかどうかを見ればいい。害虫に特異的なプライマーを使って PCR を行う方法もありますが、消化分解が進んでいると検出効率が非常に悪いのです。その点、蛍光プライマーを使ったフラグメント解析なら高感度で検出でき、1塩基の違いも見つけられますから、食べられた害虫がアザミウマならアザミウマ目というだけでなく個別の種まで判定できます。われわれの研究対象はマウスのように一般的な生物ではないため、フラグメント解析ではマーカーの開発から行う必要があります、試行錯誤を伴います。でもシーケンサーが手元にあればいろいろ試すことができ、濃度を変えて流すといった自由な使い方ができるのも有り難いですね」

高精度なフラグメント解析によって、これまで経験的に推察されてきた事象に科学的な裏付けが得られた例もある。例えばカブリダニ類は捕食する害虫がいないときには植物の花粉を食べていると考えられており、飼育下でもそうした様子が確認されていたが、実際の農地で採取したカブリダニのフラグメント解析で植物の遺伝子が検出され、そのことが証明された。

「花粉に含まれるタンパク質で命をつないでいるのでしょう。このことから、花さえ咲いていれば害虫がいなくても天敵生物が農地にとどまっている可能性が高いと推察されます。カブリダニの体長は0.5 mm 程度で、肉眼で数を確認して回るのは現実的ではありませんが、花が咲いているかどうかは一目瞭然ですから、天敵生物が農地にいるかどうかを判断する目安として利用できると考えています」



農地の多様性を高め、労力も軽減

日本教授は、これからの農業では IPM (Integrated Pest Management : 総合的病害虫・雑草管理) の概念が重要になると話す。従来の対症療法的な化学農薬による病害虫・雑草の防除ではなく、多様な

手段を組み合わせる病害虫・雑草を合理的に管理しようという考え方だ。

「天敵生物が花粉を食べることを利用して、作物以外の花を植える試みも進んでいます。天敵温存

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

植物と呼ばれ、例えばマリーゴールドは花粉が多いことに加え、マリーゴールドを好む種類のアザミウマが発生するため、それらをエサとする土着の天敵生物の誘引や、土着・市販天敵の定着に効果を発揮します。実際にナス畑の周囲にマリーゴールドを植えることで化学農薬の削減に成功している地域がありますし、花期の異なる複数種の天敵温存植物を組み合わせ、常に花が咲いている環境をつくる研究も進んでいます」

近代の農業は、農地の中を作物しかない均一環境とすることで効率化をめざしてきたが、多様性に乏しい環境は害虫などの外部からの脅威に弱いというデメリットがある。植物も動物も含めて畑そのものの多様性を高めることができれば、生物間のバランスが保たれ農地の生態系全体が安定すると考えられる。

「日本の農地はもともと多様性が高いため、化学農薬を減らしていけばそれを取り戻せると考えています。そのためには農業を個々の生産者さん単位ではなく地域全体で考える必要があり、害虫と天敵生物、植生などの周辺環境との関係性、相互作用を地域レベルで解明していくことが重要になります。最終的には、作物や天敵温存植物を定植して天敵資材を投入したり、土着天敵生物を呼び寄せる策を施したりすれば、あとは放っておいても大丈夫、という害虫管理を実現したいですね」と夢を語る日本教授。私たちが生きていく上で欠かせない農作物の生産者を悩ます害虫を何とかしたいという思いから始めた研究を、これからもいっそう発展させていく決意だ。「生産者さんの労力が減り、環境も豊かになる、持続可能な農業の理想型をめざします」



(取材・記事：関 亜希子、撮影：秋山由樹)

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 2024 VOL. 67 No. 1

発行日	2024年3月31日	発行	株式会社日立ハイテク
編集人	許斐麻美		〒105-6409
発行人	五十嵐真人		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/