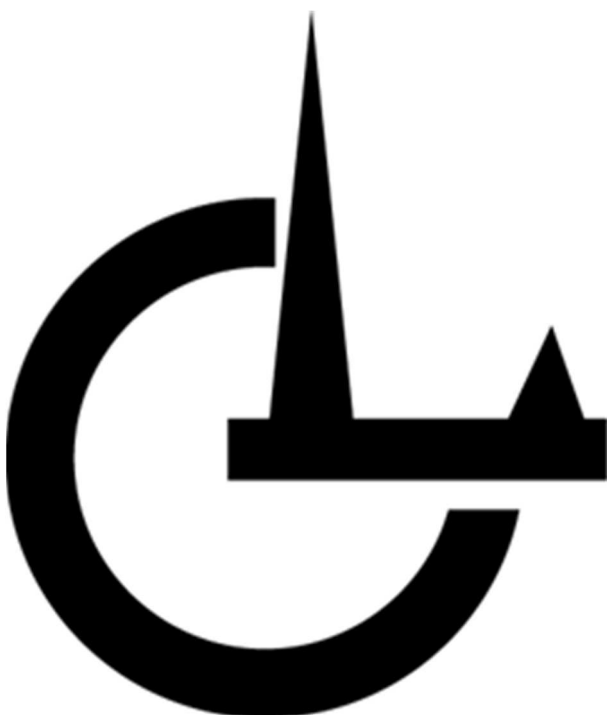


LCとLC/MSの知恵 2024年第1号(通巻第8号) 令和6年6月15日発行 ISSN 2436-1194

LCとLC/MSの知恵

Wisdom for LC and LC/MS

**The Division of Liquid Chromatography
The Japan Society for Analytical Chemistry**



(公社) 日本分析化学会
液体クロマトグラフィー研究懇談会

<https://www.lckon.org/>

LC と LC/MS の知恵

第 8 号
2024 年 6 月

目 次

巻頭言

- 本誌創刊後 3 年半～LC 懇七賢の紅楼夢
(LC 研究懇談会委員長、本誌編集委員長) 中村 洋 3

総合論文

- キラル固定相 “SUMICHIRAL®” 50 年の歩み
西岡亮太, 上重哲郎, 三好 彰, 梅原一宏 7

技術論文

- HFIP を溶離液とする SEC における単分散 PMMA の溶出挙動解析
前中佑太、松居大志 18

トピックス

- 新規低吸着性バイアルによるデータ信頼性の向上
尾坂裕輔 30

LC 懇・飛脚便

- 絶景を求めて
山本敏人 36

編集委員紹介

- 本誌編集委員就任のご挨拶
西岡亮太 40

HPLC と共に半世紀

- 三上博久 42

団体会員紹介

アジレント・テクノロジーの HPLC と LC/MS システム

熊谷浩樹 44

関東化学とクロマトグラフィー関連製品

坂本和則 48

東ソーにおける分析カラムと充填剤の開発

伊藤誠治 52

HPLC や LC/MS 使用時における水質の影響について

八木馨太、石井直恵 58

閑話休題

第 8 回 LC 懇パズル ～ LC 関連企業名クイズ

(東京理科大学) 中村 洋 62

第 7 回 LC 懇クロスワードパズル～英単語尻取りクイズ 正解発表

(東京理科大学) 中村 洋 64

投稿規程と投稿の手引き

66

原稿執筆に際する注意

68

平仮名／漢字の使い分け等

70

2024 年度 LC 懇・事業カレンダー

75

奥付

76

【巻頭言】

本誌創刊後 3 年半～LC 懇七賢の紅樓夢／

Three and A Half Years Since The Publication of This Journal ~
Hong-lou-meng of The Seven Sages of The LC Division, JSAC

中村 洋／Hiroshi NAKAMURA

LC 研究懇談会・委員長、「LC と LC/MS の知恵」・編集委員長 /
Chairman of the Division of Liquid Chromatography
The Japan Society for Analytical Chemistry
Editor-in-Chief of *Wisdom for LC and LC/MS*

LC 研究懇談会（俗称 LC 懇）の電子ジャーナル「LC と LC/MS の知恵」はコロナ禍の 2000 年 12 月 20 日に創刊された。以来 3 年半、年 2 回の発行で本誌は通巻第 8 号と成る。ここ迄、順調に辿り着けたのも編集委員の方々の努力と会員を始めとする投稿者の皆様の御蔭である。

今号から新しい欄として、「LC 懇・飛脚便」をスタートさせた。執筆者の感性に任せた感動や物珍しい事物を、リレーエッセイ方式でご紹介して戴く欄である。第 1 走者には、LC 懇役員の中でも人柄の良さが光る山本敏人氏（日本電子株）にお願いした。山本氏が推奨する絶景をお楽しみ戴きたい。

さて、中国の清朝乾隆帝時代の長編小説「紅樓夢」は実に 120 回に及んだ。高々 8 回程度で紅樓夢を引合いに出すのは誠に烏滸がましい限りであるが、高みを目指しに定め、編集委員の精神状態を良好に維持しておくのが委員長の務めである。そこで、筆者は真面にはお世辞が言えない性分なので、現役編集委員の専門領域のご紹介を兼ね、お名前を使った回文で気分を良くして貰おうと思う。

回文 (palindrome、パリンドローム) は、小学校で覚えた「タケヤブヤケタ」、「シンブンシ」、「ダンスガスンダ」の類で、どちらの方向から読んでも同じ文や単語に成るものを指す。日本では江戸時代に大いに流行ったらしいが、古くは「長き夜の 遠の睡りの 皆目醒め 波乗り船の 音の良きかな」に代表される室町時代の回文短歌が数首知られている。欧米でも「madam」「radar」、「noon」の様な単語は勿論、「Madam, I'm Adam」、「Was it a car or a cat I saw?」の様な文章もどっさり知られている。筆者が最初に意識した横文字回文は、LC 懇が創設された 1974 年、米国 NIH に留学した際、ボスの Dr. Pisano が中古車店で通勤用の車とトリプル A (AAA, American Automobile Association, 全米

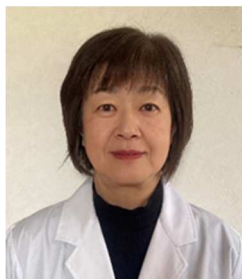
自動車協会) への入会を勧めて呉れた時であった。1976 年に帰国し、助手に復帰して HPLC 関連の研究テーマに着手した頃の FFF (field flow fractionation, 当時の和訳は作用場流動分画、現在はフィールドフローフラクショネーション) も懐かしい。それでは、現在の編集委員 7 名を竹林七賢に準え五十音順にご紹介する。なお、回文では「ガギグゲゴ」等の濁音と「カキクケコ」等の清音は同じ扱いとし、半濁音「パピプペポ」も対応する清音「ハヒフヘホ」と同じに扱い、促音(「っ」と「つ」)や拗音(「ャ」と「ヤ」、「ユ」と「ユ」、「ヨ」と「ヨ」)も清音と同じとする等のルールが有る。

①伊藤誠治氏、東ソー(株): 得意分野はサイズ排除クロマトグラフィー、親水性クロマトグラフィー (HILIC) などである。最年少 LC マイスターの候補者として期待される。



■「イトウトウトイ/伊藤、尊い」: 編集委員会では最もお若いので(唯一の 50 歳代)、今は誰も本気でこうは思っていない。回文の謎解きをすれば、今流行りの SDGs 的な観点からは、編集委員在任期間では間違いなく最長に成る筈であるから、将来を見越しての先行投資である。あの伊藤博文にも若い頃が有った。

②岡橋美貴子氏、(一社)臨床検査基準測定機構: LC 懇の前委員長(星野忠夫先生)の愛弟子であり、HPLC を使用した糖尿病管理指標 HbA1c の精密分析法である KO500 法の開発者として知られる。臨床試料の取り扱いに関する知識は LC 懇随一であり、生体成分の分析が専門領域の薬剤師でもある。



■「オカハシオシハカオ/岡橋、推しは顔」: 編集委員会の紅一点と言う意味でのお世辞ではなく、写真の通り偶然にもこの回文がそのまま当て嵌まる。LC 懇では褒賞小委員長として、分析士登録証、表彰状、感謝状、等の作成、記念楯の手配を一手に熟して戴いている。

③熊谷浩樹氏、LC シニアクラブ: LC、LC/MS のグローバルメーカーであるアジレント・テクノロジー(株)を今年の 3 月に退職。人望が厚く、ハードウェア、電気など工学系の知識が豊富。



■「クマガイセイカマク/熊谷、成果撒く」: 新しい機器、用語、概念に詳しく、長年の蘊蓄を折に触れ拝聴してい

る。例会では 2D-LC のメリットを力説され、講習会では「分離」から「トラブルシューティング」迄をカバー出来る実力の持ち主。

- ④竹澤正明氏、(株)東レリサーチセンター：当代医薬品の LC/MS/MS 分析の第一人者である。現在、取締役である為、鎌倉研究部と滋賀事業場の新幹線往復で多忙を極めるが、LC 懇には欠かせぬ人材である。世界に 2 名しかいない LC/MS マイスター資格保持者でもある。



- 「タケザワサケダ／竹澤、酒だ」：彼は無類の酒好きで知られるが、周りを明るくする陽気な酒で、最後は潰れて寝込んでしまう。最近は流石に年齢に応じて酒量を減らしている。ご自慢は、ロシアに 4 年間バレー留学した愛娘。

- ⑤中村 洋氏、東京理科大学：筆者は LC 懇委員長としての職責上、ついつい「言い過ぎたかな」と思う瞬間が有る。しかし、これも直せない性分で、『好い年をして』と言われそうであるが、発言を中中控える事が出来ない。分析科学全般を専門とし、若手・中堅役員を通じて一般会員の啓育を現在の使命と考えている。



- 「ナカムラカラムカナ／中村、絡むかな」：LC 懇においては、何事についても筆者が最終的なチェッカーと成るので、嫌われ役を果たしていると自認している。実際、人物を性格や性癖に基づき様々な観点（モード）で分類し¹⁾、適切な対応を取る様にしているので、「ナカムラガカラムガナ／中村が、カラムがな」かも知れない。

- ⑥西岡亮太氏、(株)住化分析センター：大手の分析受託企業で光学活性カラムの開発に打ち込んで来た実績から、キラル分離に関する知識と経験は LC 懇のみならず当代随一。定年間近の 2023 年頃から、LC 懇でも際立った活躍をされ、今最も勢いが有る役員と言える。



- 「ニシオカオシニ／西岡、推しに」：世の中には右手で握手しながら左手で殴り掛かる不届き者が居ると聞くが、住職然としたこの御仁は有言実行、約束を違えず仕事が早い。間違いなく、推すに足る人材である。

⑦三上博久氏、(株)島津総合サービス、リサーチセンター：昔から、社名を聞いて社員の顔が浮かべばその企業は一流と言われるが、三上氏は島津グループの顔である。国内分析メーカーのトップとしての顔に相応しい博識の LC マイスターであり、特に「検出」の第一人者である。



■「ミカミガミガミ／三上、がみがみ」：元来、温厚・控え目な人柄なので、誰かを捕まえてがみがみ小言を言う事は無いが、三上氏の言葉は重い。この回文から濁点を取ると、「ミカミカミカミ／三上、神、神」と成る様に、少ない言葉数で、がみがみと小言を言ったのと同じ効果が有ると観ている。

上記の名字回文は、こじつけと思われる方が居られる筈である。事実、回文を数種類考え、編集委員の顔を思い浮かべ最も相応しいものを紹介した。しかし、そもそも数文字しかない名字で、実在する人物に或る程度フィットした表現が出来るものであろうか。筆者は、占いの類は信じてはいないが、風水は環境が生態系に与える影響に鑑みた時、人間と言えども環境に抗う事は出来ない為、それなりの説得力が有る説だと感じている。一方、名字も何代にも渡って受け継がれた場合には、その長さに応じて生物階級表の科 (family)、属 (genus)、種 (species) などに対応する社会的評価が定まった、或いは定まりつつある存在と成っている可能性を夢想している。そうであるならば、名字は本来それなりの社会的評価を後天的に体現したものであり、今回作成した回文にその評価の一端がしみじみと現出しているのではないかと感じている。

回文には不思議な魅力が有り、我が国でも江戸時代 (元禄三年) の海苔や煎茶の「山本山」、戦後の「ANA」、最近では日清「oillio」など回文の屋号や商品名が知られる。LC 懇のシニア会員を核にして結成された LC シニアクラブ (LC Senior Club) の略号を「LCSCL」と回文にしたのも、遊び心からである。

最後に、本誌が発行回数に限って紅樓夢と肩を並べるには、今のペースだと 60 年を要する。『千里の道も一歩から』、『雨垂れ石を穿つ』、『継続は力なり』などとも言われる。LC 懇の会員の方々には、アカデミックな専門誌&会員誌としての本誌を長い目で見守り、世代を超えてご支援下さる事を切にお願いしたい。

引用文献

- 1) 中村 洋、「梅雨の馬鹿夢：ヒトのクロマト分離」、クロマトグラフィー、**11** (1)、17-18 (1989)。

(2024 年 5 月 31 日 記)

【総合論文】

キラル固定相 “SUMICHIRAL®” 50 年の歩み

西岡亮太, 上重哲郎, 三好 彰, 梅原一宏
株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー

Fifty Years History of Chiral Stationary Phase “SUMICHIRAL®”

Ryota NISHIOKA, Tetsuro UESHIGE, Akira MIYOSHI, Kazuhiro
UMEHARA
Osaka Laboratory, Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

(Received May 16, 2024 ; Accepted June 1, 2024)

要 旨

SUMICHIRAL®は、株式会社住化分析センターが販売しているキラル固定相の商標名で、1970年代にGC用キラル固定相として販売を開始した。1980年代に入ると、研究開発の中心はGCからHPLCに移行し、Pirkle形や配位子交換形など、主に低分子系キラルセクターを用いたキラル固定相を開発した。そのうち、SUMICHIRAL® OA-2000は、Pirkle形キラル固定相の原形で、ピレスロイド系殺虫剤の異性体分離に利用されている。又、配位子交換形のSUMICHIRAL® OA-5000は、乳酸や多くのアミノ酸を誘導体化せずに直接キラル分離する事が出来る非常に汎用性の高いキラル固定相である。その後、1990年代から2000年代にかけて、ホストゲスト形キラル固定相の研究開発を行い、β-シクロデキストリン誘導体を用いたSUMICHIRAL® OA-7000やキラル擬18-クラウン-6-エーテル誘導体を用いたSUMICHIRAL® OA-8000などを製品化した。更に、β-シクロデキストリンの水酸基をアセチル化したSUMICHIRAL® OA-7700が、多くの芳香族キラルアミンに対して優れたエナンチオ分離能を有する事を示した。キラル固定相の分離メカニズムに関して理論的な考察を行い、それらの知見を基に、分離対象と成るキラル分析種の官能基に注目したキラル固定相の選択法を提示した。開発したキラル固定相の多くを製品化し販売しており、医薬品や生理活性物質などのキラル分離分析に有効利用される事を期待している。

Abstract

SUMICHIRAL® is the trade name for chiral stationary phases of Samika Chemical Analysis Service, Ltd. and began as GC chiral stationary phases in the 1970s. In the 1980s, the focus of research and development shifted from GC to HPLC, and chiral

stationary phases using low molecular weight chiral selectors, such as Pirkle type and ligand exchange type, were developed. Among them, SUMICHIRAL® OA-2000 is the prototype of the Pirkle type chiral stationary phase and is used for isomer separation of pyrethroid insecticides. In addition, SUMICHIRAL® OA-5000, which is a ligand exchange type is an extremely versatile chiral stationary phase that can directly perform chiral separation of many amino acids and lactic acid without derivatization. From the 1990s to the 2000s, we developed and commercialize the host-guest type chiral stationary phases, such as SUMICHIRAL® OA-7000 using β -cyclodextrin derivatives and SUMICHIRAL® OA-8000 using chiral pseudo-18-crown-6-ether derivative. Furthermore, SUMICHIRAL® OA-7700, acetylating β -cyclodextrin type, was shown to have excellent enantioselectivity for many aromatic chiral amines. We performed theoretical considerations on the separation mechanism of chiral stationary phases, and based on these findings, we proposed a method for selecting a chiral stationary phase that depends on the functional groups of the chiral analytes. Many chiral stationary phases developed have been commercialized, and are expected to be effectively utilized for chiral separation analysis of pharmaceuticals, physiologically active substances, etc.

keywords chiral stationary phase; SUMICHIRAL®; Pirkle type; ligand exchange type; host-guest inclusion type; enantioselectivity

1. 緒言

株式会社住化分析センターは、受託分析サービスを本業としながらも、長年に渡って、クロマトグラフィー用カラムの販売事業を行って来た。その中心と成る製品が、キラル分離用カラムの SUMICHIRAL®である。事業開始当初、大井尚文（元・当社常務取締役、故人、敬称略）が、SUMICHIRAL®の研究開発を主導し、大井らによる GC 用キラル固定相に関する最初の論文が 1978 年に発行されている¹⁾。論文執筆の数年前、1970 年代前半から研究開発に着手していたと考えられ、SUMICHIRAL®は、研究開発の黎明期から現在迄、約 50 年の歴史を有する。大井は、キラル固定相開発の業績により、1984 年に（公社）日本分析化学会の学会賞を受賞している。

キラル固定相は、キラル識別能を有する化合物（キラルセクター）を、担体のシリカゲルなどに担持又は化学（共有）結合させたクロマトグラフィー用固定相である。これ迄に様々なタイプのキラル固定相が報告され、実用化されてきた^{2),3)}。キラル固定相はキラルセクターの種類によって、大きく低分子系と高分子系に分類される（表 1）。低分子系の代表的なキラルセクターとして、Pirkle 形、配位子交換形及びホストゲスト形などがあり、一方、高分子系には多糖類やタンパク質の誘導体が挙げられる。

表 1 市販されている主なキラル固定相

キラル固定相の種類	主なキラルセクター
低分子系	
Pirkle 形	3,5-ジニトロベンゾイルフェニルグリシン誘導体
配位子交換形	アミノ酸の銅錯体
ホストゲスト形	シクロデキストリン誘導体、クラウンエーテル誘導体
高分子系	
多糖形	セルロース誘導体、アミロース誘導体
タンパク質形	α_1 -酸性糖タンパク質、ヒト血清アルブミン

SUMICHIRAL®は、主に低分子系キラルセクターを使用したキラル固定相である。本稿では、SUMICHIRAL® 50 年の歩みを振り返り、現在も良く利用されているカラムを中心に、それらのエナンチオ分離特性やアプリケーションを紹介する。

2. GC 用キラル固定相

SUMICHIRAL®は、1970 年代に GC 用キラル固定相として出発した。

1966 年の Gil-Av らによる報告⁴⁾が、クロマトグラフィーによる直接キラル分離の最初の成功例と見做されている。これは、*N*-TFA-*L*-ロイシンラウリルエステルを固定相として、*DL*-アラニンのアルキルエステルを GC で分離したものであった。Gil-Av らの報告を参考にして、大井らは、新規 GC 用キラルセクターとして、*L*-バリンイソプロピルエステルを結合させた *s*-トリアジン誘導体 (CSP-1、図 1) を報告した¹⁾。*s*-トリアジンをキラルセクターの基本骨格として使用したのは、比較的分子量の大きい置換基を導入し易いことや、熱安定性の向上を意図したものであり、この固定相を用いたアミノ酸やアミンのキラル分離が報告されている。大井は著書の中で、この CSP-1 について、「自らの手で合成した固定相を用いて、光学分割に始めて成功した時の喜びが懐かしく思い出される。」と述べており²⁾、これが SUMICHIRAL®の原点に成ったと言える。

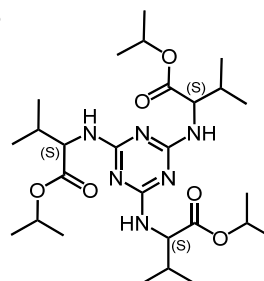


図 1 GC キラル固定相 CSP-1 の構造

その後、*s*-トリアジンの *L*-バリンジペプチドエステル誘導体 (SUMICHIRAL® OA-200) やトリペプチドエステル誘導体 (SUMICHIRAL® OA-320)、その他、多数の GC キラル固定相を製品化した。GC キラル固定相は現在販売していないが、当時のカタログ⁵⁾から引用

したクロマトグラム例を図 2 に示す。トリフルオロアセチル化したアミノ酸やジペプチドの異性体が良好に分離している。

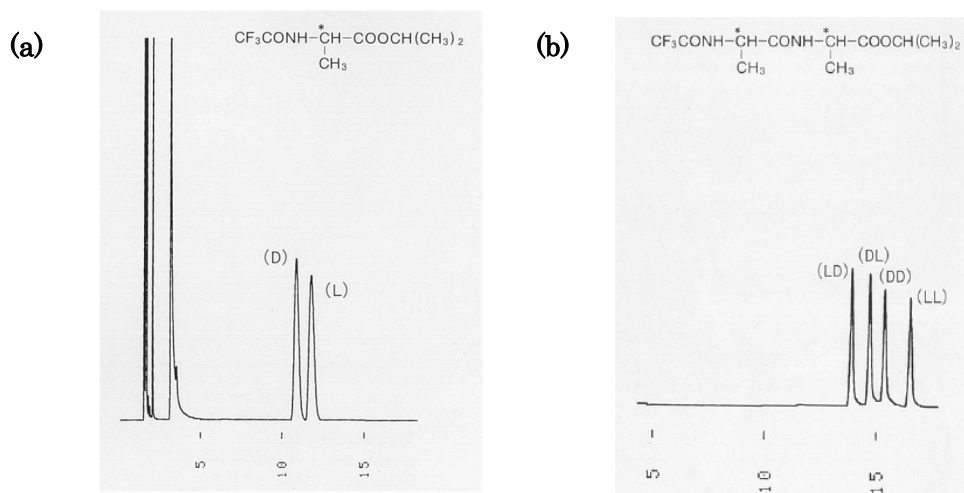


図 2 GC キラル固定相を用いた分離例⁵⁾

カラム : SUMICHIRAL® OA-320 (0.25 mm i.e., 25 m)、キャリアガス : He、検出 : FID、温度 : (a) 110°C、(b) 180°C、分析種 : (a)アラニン誘導体、(b)アラニルアラニン誘導体

3. Pirkle 形キラル固定相

1980 年代に入ると、研究開発の中心は GC から HPLC に移って行った。当時、HPLC 用キラル固定相として、不斉炭素に直結するアミド結合を有するキラルセクターが知られていた。Pirkle らは、3,5-ジニトロベンゾイルフェニルグリシンをキラルセクターとするアミド結合形固定相 (CSP-2、図 3) が、優れた光学分割能を有する事を報告した⁶⁾。これが Pirkle 形キラル固定相の原形 (Pirkle カラム) である。このキラルセクターは、不斉炭素の周辺にアミド結合やジニトロベンゾイル基を有している為、固定相と分析種と間の水素結合や電荷移動等のジアステレオメリックな相互作用に基づいてキラル識別が達成されると考えられている。

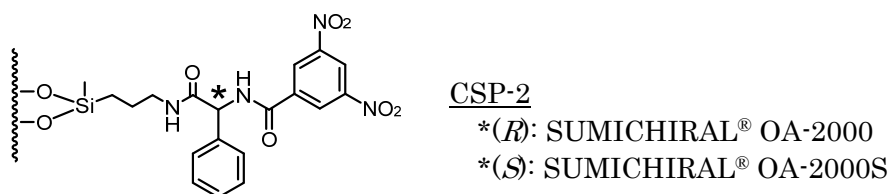


図 3 Pirkle 形キラル固定相 CSP-2 の構造

大井らは、CSP-2 の不斉炭素に直結するフェニルグリシンをナフチルグリシンに変えた CSP-3 や、不斉炭素に隣接するアミド結合を尿素結合に変えた CSP-4 (図 4)^{7,8)}を合成し、CSP-2 と同等以上の光学分割能を示す事を報告した。これらは、カルボキシル基を有する

分析種のキラル分離に優れたエナンチオ分離能を示した。

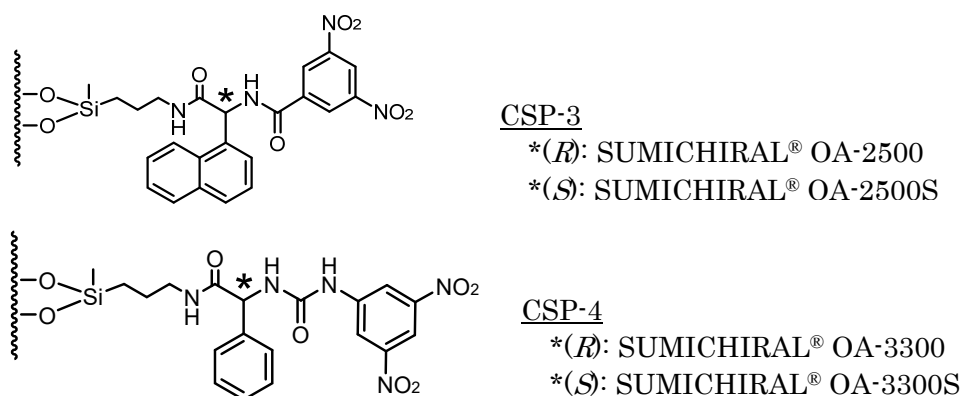


図 4 Pirkle 形キラル固定相 CSP-3、CSP-4 の構造

Pirkle 形キラル固定相は、発売開始から長い期間が経過しているが、現在でも様々な分野で利用されている。CSP-2 のキラルセクターをイオン結合とした SUMICHIRAL® OA-2000I は、殺虫剤指針 2018 においてアレスリンの光学純度測定法に採用されている⁹⁾。アレスリンは合成ピレスリド系の殺虫剤で 8 種類の立体異性体が存在するが、異性体間で殺虫効力が異なる為、異性体比を測定する分析法が制定されている。アレスリンのクロマトグラム例を図 5 に示す。又、CSP-3 は、ケトプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症薬¹⁰⁾や、*N*-ラベル化したアミノ酸のキラル分離に有効である。CSP-3 のうち、SUMICHIRAL® OA-2500 と OA-2500S は、エナンチオ分離能が同じで鏡像異性体の溶出順が逆転し、OA-2500S を用いると殆どどのアミノ酸誘導体で D 体が前に溶出する。微量成分は前に溶出した方が検出し易いので、OA-2500S は D-アミノ酸の微量分析に利用されている¹¹⁾。その他、CSP-3 の SUMICHIRAL® OA-3300S は米国薬局方に記載され (USP L-72)¹²⁾、抗糖尿病薬のナテグリニドのキラル分離に利用されている。

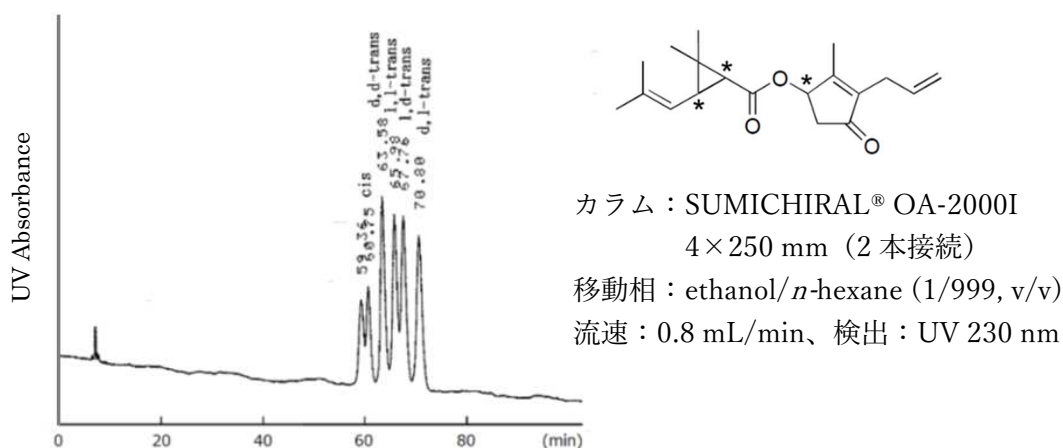


図 5 アレスリン異性体の分離クロマトグラム

4. 配位子交換形キラル固定相

Davanzo らは、プロリンを導入したポリスチレン樹脂に銅イオンを配位させたカラムを用いて、アミノ酸の直接キラル分離を行った¹³⁾。これが、配位子交換クロマトグラフィーの先駆的な報告である。配位子交換形キラル固定相は、光学活性な配位子をキラルセクターとし、アミノ酸やヒドロキシ酸など 2 つ以上の官能基を有するバイデンテートなキラル分析種と固定相との間のジアステレオメリックな配位子交換作用を分離のメカニズムとしている。大井らは、この分離メカニズムを利用し、キラル配位子として作用するペニシラミン誘導体 (CSP-5) を ODS カラムにコーティングした新しいキラル固定相を開発した¹⁴⁾。これを用いると、多くのアミノ酸や乳酸を直接キラル分離する事が出来る。CSP-5 の構造を図 6 に、それを用いたキラル分離クロマトグラム例を図 7 に示す。

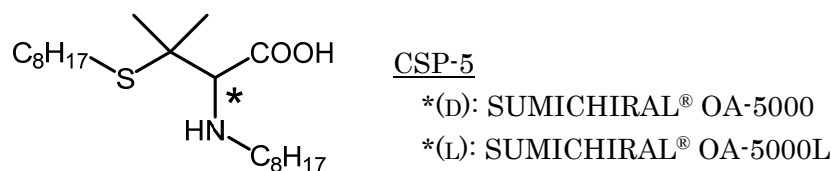


図 6 配位子交換形キラル固定相 CSP-5 の構造

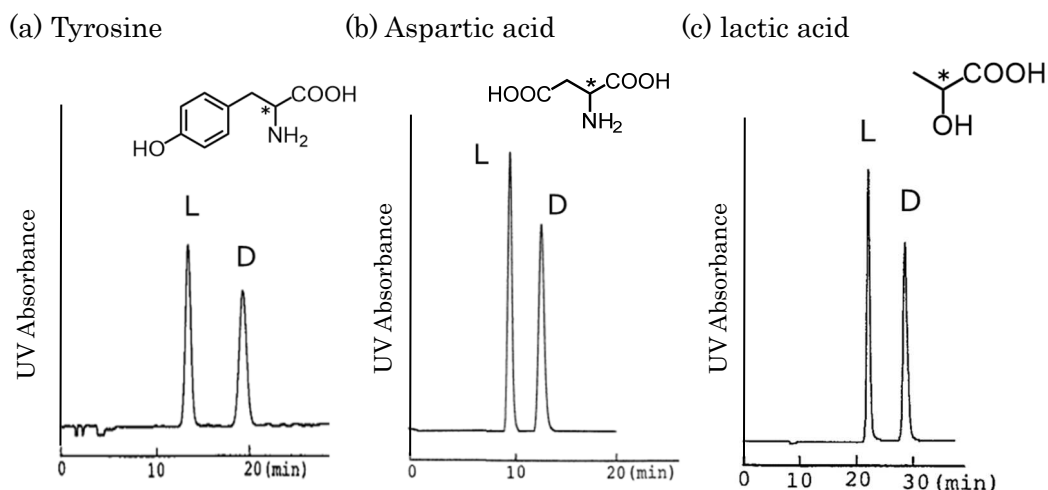


図 7 CSP-5 を用いたアミノ酸及び乳酸のキラル分離クロマトグラム例

カラム : SUMICHIRAL® OA-5000, 4.6 mm i.e.× 150 mm, 移動相 : (a),(b) 2-propanol / 2 mmol/L Cu₂SO₄ in water (5/95, v/v)、(c) 1 mmol/L Cu₂SO₄ in water、流速 : 1 mL/min、検出 : UV 254 nm

CSP-5 は、生体を構成する殆どの α-アミノ酸を直接キラル分離する事が出来る。配位子交換形キラル固定相は、硫酸銅水溶液など銅イオンを含む溶液を移動相として使用し、分析

種は銅錯体として溶出される。その為、UV 吸収の少ない脂肪族アミノ酸の検出が容易に成る事が特長の 1 つである。CSP-5 のうち、L-ペニシラミン誘導体をキラルセクターとする SUMICHIRAL® OA-5000L は、欧州薬局方においてアスパラギン酸の光学純度試験法に採用されている¹⁵⁾。その他、ポリ乳酸の原料である L-乳酸の光学純度測定にも有効である。CSP-5 は、非常に汎用性の高い固定相として様々な分野で利用されており、現在、SUMICHIRAL®シリーズの中の主力製品の 1 つに成っている。

5. ホストゲスト形キラル固定相

1990 年代の終わりから 2000 年代以降は、ホストゲスト形キラル固定相を中心に開発を行って来た。

光学活性クラウンエーテルを利用したキラル固定相は、第一級アミノ基を有するキラル分析種の分離に有効で古くから報告されていたが¹⁶⁾、当初は研究報告のみで製品化されたものは少なかった。量産化や製造コスト的な課題も有ったと推察される。その後、キラルクラウンエーテル誘導体を ODS 固定相にダイナミックコーティングしたタイプのキラル固定相¹⁷⁾が市販されたが、キラルセクターをコーティングで吸着させている為、移動相として使用可能な溶媒に制約が有った。当社では、キラルセクターの擬 18-クラウン-6-エーテル誘導体を担体のシリカゲルに共有結合で固定化した CSP-6 (図 8) を開発し、製品化した^{18),19)}。共有結合とする事で、移動相の制約が少なく成り、分離対象と成るキラルアミンの範囲が大きく広がった。

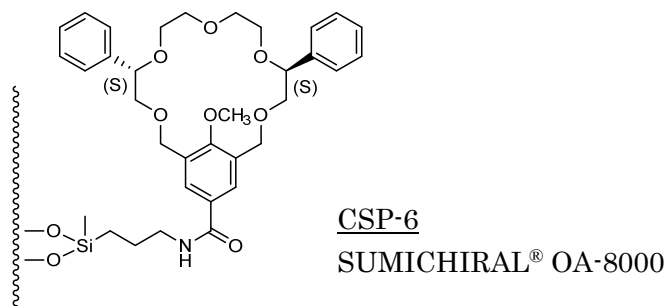


図 8 クラウンエーテル形キラル固定相 CSP-6 の構造

シクロデキストリン誘導体も古くからキラル固定相として用いられて来た^{20),21)}。当社では、シリカゲルと結合するスペーサー部分に糖鎖を有する新しい構造の固定相 (図 9) を開発し、スペーサー部分の構造の違いで分離特性が異なる事を報告した²²⁾。特に、CSP-7 はフラバノンなどフラボノイド骨格を有するキラル化合物に対して、顕著に優れた分離能を示した。又、固定相中の水酸基の修飾の違いにより分離特性が大きく変化する事を見出した。水酸基未修飾の CSP-7 はフラボノイドなどの中性キラル化合物の分離に有効であるのに対し、水酸基をアセチル化した CSP-8 はキラルアミン類の分離に有効であり、相補的な分離性能を示した²³⁾。これは、水酸基の修飾の有無がエナンチオ分離能の発現に大きく影響する事を示唆している。

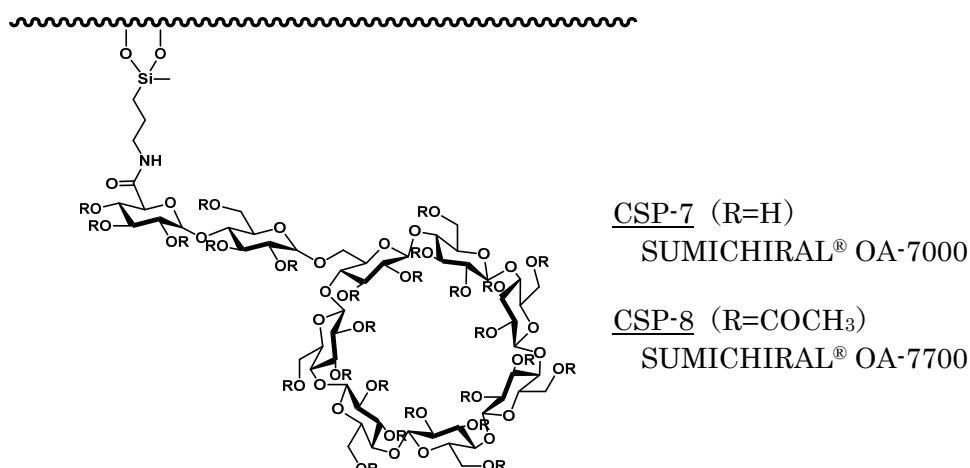
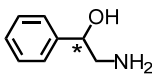
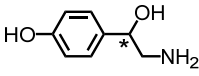
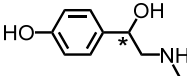
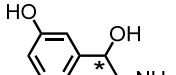
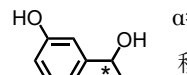
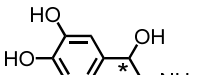
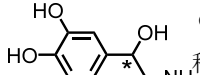
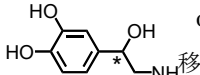


図 9 シクロデキストリン形キラル固定相 CSP-7、CSP-8 の構造

更に、CSP-8 の芳香族アミンに対するエナンチオ分離能を、分析種の構造から詳しく考察した²⁴⁾。表 2 に、分析種として用いた芳香族アミノアルコールの構造と OA-7700 で得られたエナンチオ分離能の関係を示す。

表 2 芳香族アミノアルコールに対する OA-7700 のエナンチオ分離能

第一級アミノアルコール		第二級アミノアルコール	
	$\alpha=1.23$ 移動相(A)		
2-アミノ-1-フェニルエタノール			
	$\alpha=1.21$ 移動相(B)		$\alpha=1.21$ 移動相(B)
オクトパミン		シネフリン	
	$\alpha=1.43$ 移動相(B)		$\alpha=1.49$ 移動相(B)
ノルフェニレフリン		エチレフリン	
	$\alpha=1.38$ 移動相(B)		$\alpha=1.32$ 移動相(B)
ノルアドレナリン		アドレナリン	
			$\alpha=1.27$ 移動相(B)
		イソプロテレノール	

カラム : SUMICHIRAL® OA-7700, 4.6 mm i.e.× 250 mm, 移動相 : (A) 20 mmol/L リン酸塩緩衝液 (pH 3.0)、(B) 20 mmol/L KH₂PO₄水溶液、流速 : 0.5 mL/min、検出 : UV 254 nm

2-アミノ-1-フェニルエタノール誘導体において、アミノ基周辺の構造が同じでフェニル

基の置換基が異なる 4 種の化合物の分離係数を比較すると、OA-7700 は、3 位水酸基やカテコール骨格を有する化合物に対して大きな分離係数を示した。一方、フェニル基部分の構造が同じであるノルフェニレフリンとエチレフリン、或はカテコールアミンの 3 種の化合物を比較すると、分離係数に大きな差は認められなかった。これらの結果から、ゲストのフェニル基の部分ホストのシクロデキストリン空孔に包接され、その置換基の構造がエナンチオ分離能に大きく影響すると推察された。OA-7700 は、特にカテコールアミン類のキラル分離に有効である事が認められた。

CSP-7 と CSP-8 は、共にキラル第一級アミンの分離に有効であるが、筆者は、両者がゲスト化合物の置換基の違いに対して相補的なエナンチオ分離能を有する事を見出し、その要因をホストゲスト相互作用のメカニズムの違いから考察した²⁵⁾。ホストゲスト形キラル固定相のエナンチオ分離特性については、筆者の総合論文に詳しく論述している²⁶⁾。

6. 分析種の官能基に注目したキラル固定相の選択法

これまで述べた固定相他にも、当社では、らせんポリマーを用いた高分子系のキラル固定相 (SUMICHIRAL® OA-SHELL P1) を製品化した²⁷⁾。開発した多くのキラル固定相のエナンチオ分離特性を評価して行く中で、SUMICHIRAL®は、分析種の官能基に対する特異性が高い事が示された。特定の官能基を有するキラル化合物に対して、特定の固定相が特異的に優れた性能を有する事が多い。

この特性を利用した分析種の官能基に着目したキラル固定相の選択スキーム²⁸⁾を図 10 に示す。全ての分析種がこの通りに成る訳ではないが、この様なスキームは、当社キラル固定相の選択の為の 1 つの目安に成るので、参考にして頂けると幸いです。

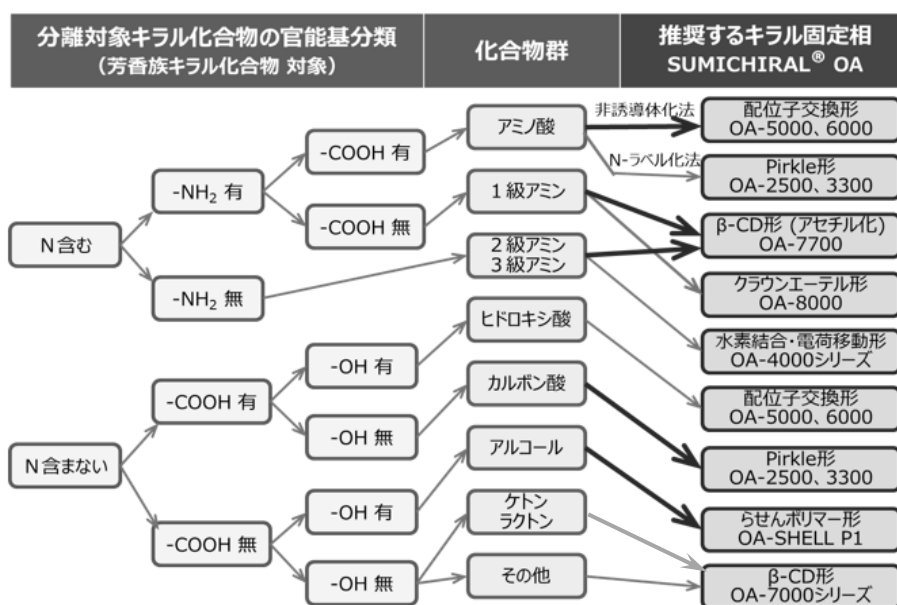


図 10 SUMICHIRAL®カラムの選択スキーム

6. 終わりに

SUMICHIRAL[®]は、年代ごとに新たなコンセプトを取り入れて研究開発と製品化を行い、現在迄、長期間に渡って販売を継続する事が出来た。今後も、様々な分野における研究や製品開発に貢献する事を期待している。

参考文献

- 1) 大井尚文、森口宏一、松田万里、島田博雄、広明 修、分析化学、**27**、637-641 (1978).
- 2) 大井尚文、キラルクロマトグラフィーのあゆみ、丸善 (2001).
- 3) 大井尚文、キラルクロマトグラフィーとともに、丸善 (2002).
- 4) E. Gil-Av, B. Feibush, R. C-Sigler, *Tetrahedron Lett.*, **7**, 1009-1015 (1966).
- 5) 株式会社住化分析センター、パンフレット (GC 用光学活性キャピラリーカラム).
- 6) W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Finn, *J. Chromatogr.*, **192**, 143-158 (1980).
- 7) N. Oi, H. Kitahara, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 511-517 (1986).
- 8) N. Oi, H. Kitahara, Y. Matsumoto, H. Nakajima, Y. Horikawa, *J. Chromatogr.*, **462**, 382-386 (1989).
- 9) 殺虫剤指針 2018、厚生労働省医薬・生活衛生局 (2018).
- 10) M. Yagi, A. Shibukawa, T. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2513-2517. (1990).
- 11) K. Hamase, Y. Miyoshi, K. Ueno, H. Han, J. Hirano, A. Morikawa, M. Mita, T. Kaneko, W. Lindner, K. Zaitso, *J. Chromatogr. A*, **1217**, 1056-1062 (2010).
- 12) U.S. Pharmacopeial Convention, The United States Pharmacopeia and The National Formulary.
- 13) V. A. Davankov, S. V. Rogozhin, *J. Chromatogr.*, **60**, 280-283 (1971).
- 14) N. Oi, H. Kitahara, R. Kira, *J. Chromatogr.*, **592**, 291-296 (1992).
- 15) European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, The European Pharmacopoeia, 10th edition.
- 16) G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3035-3042 (1979).
- 17) T. Shinbo, T. Yamaguchi, K. Nishimura, M. Sugiura, *J. Chromatogr.*, **405**, 145-153 (1987).
- 18) K. Hirose, T. Nakamura, R. Nishioka, T. Ueshige, Y. Tobe, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1549-1551 (2003).
- 19) K. Hirose, J. Yongzhu, T. Nakamura, R. Nishioka, T. Ueshige, Y. Tobe, *Chirality*, **17**, 142-148 (2005).
- 20) D. W. Armstrong, W. DeMond, *J. Chromatogr. Sci.*, **22**, 411-415 (1984).
- 21) W. L. Hinze, T. E. Riehl, D. W. Armstrong, W. DeMond, A. Alak, T. Ward, *Anal. Chem.* **57**, 237-242 (1985).
- 22) 西岡亮太、上重哲郎、杉原輝一、中島憲一郎、加藤 大、福島 健、今井一洋、シンポ

ジウムモレキュラー・キラリティ 2001 講演要旨集、pp. 117-120 (2001).

23) R. Nishioka, S. Harada, *Chromatography*, **37**, 65-71 (2016).

24) 西岡亮太、第 28 回 LC & LC/MS テクノプラザ講演要旨集、pp. 28-29 (2023).

25) 西岡亮太、LC と LC/MS の知恵、1, 41-49 (2020).

26) 西岡亮太、LC と LC/MS の知恵、4, 14-32 (2022).

27) R. Nishioka, S. Harada, K. Umehara, *Chromatography*, **40**, 169-173 (2019).

28) 株式会社住化分析センター、Web サイト、<https://www.scas.co.jp/instruments-products-synthesis/hplc-column/sumichiral-series/selection-of-column.html>
(2024.5.20 現在)

< 執筆者 >

西岡亮太 Ryota NISHIOKA

株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー



上重哲郎 Tetsuro UESHIGE

株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー



三好 彰 Akira MIYOSHI

株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー



梅原一宏 Kazuhiro UMEHARA

株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー



連絡先

TEL 06-6466-5243

E-Mail (SCAS_LC カラム_お問合せ窓口) scascolumn@scas.co.jp

【技術論文】

HFIP を溶離液とする SEC における単分散 PMMA の溶出挙動解析
Retention Behavior of Monodisperse Poly(Methyl Methacrylate)
in Size Exclusion Chromatography with Hexafluoro-2-propanol
Eluent

前中佑太/Yuta MAENAKA、松居大志/Taishi MATHUI
三菱ケミカル株式会社/Mitsubishi Chemical Corporation

(Received May 10, 2024 ; Accepted June 5, 2024)

要旨

ヘキサフルオロ-2-プロパノール (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, HFIP) を用いて単分散ポリメチルメタクリレート (poly methyl methacrylate, PMMA) をサイズ排除クロマトグラフィー (size exclusion chromatography, SEC) 測定すると、トリフルオロ酢酸ナトリウム (sodium trifluoroacetate, NaTFA) 添加の有無で溶出挙動が大きく異なった。この要因について流速を変えた SEC-RI 測定、動的光散乱 (dynamic light scattering, DLS) を用いて解析した。NaTFA を含む場合、PMMA の分子サイズが小さく成り溶出が遅く成る。一方、NaTFA を含まない場合、カラムとの相互作用による吸着も起きている事が推察された。上記理由によって、校正曲線が NaTFA の有無で大きく変化する事が分かった。

キーワード 高分子 ; HFIP ; PMMA ; SEC ; 溶出挙動

1. 緒言

HFIP は、PET (poly ethylene terephthalate)、PBT (poly butylene terephthalate) などの結晶性の高い高分子を溶解させる事から、サイズ排除クロマトグラフィーを用いた分子量分布測定の溶離液に用いられる。示差屈折率 (refractive index, RI) 検出器を用いた換算分子量を計算する場合、校正曲線作成用の標品として PMMA が選択される事が多い。これはテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran, THF) を溶離液として SEC 測定する際に使用されるポリスチレンが HFIP に溶けない為である。PMMA を校正曲線として換算分子量を計算するに当たって、その PMMA の溶出挙動を把握する事は重要である。HFIP は

フッ素原子の電子吸引性に起因する、極性の強い溶媒である事から、他の極性有機溶媒同様、カラムとの相互作用を抑制する為に塩を添加する事が多い。

HFIP を用いた SEC における PMMA の溶出挙動に関しては、塩の影響が大きいと報告が有る^{1),2)}。今回、NaTFA の有無が溶出挙動に与える影響をカラム及び流速を変えた SEC 並びに DLS で検証した。NaTFA 以外の添加剤として硝酸テトラエチルアンモニウム (tetraethylammonium nitrate, TEAN) を添加した際の DLS 分析も実施した。

2. 分析サンプル及び試薬

単分散 PMMA は M965、M505、M224、M67、M20、M6.1、M2.9 (RESONAC 社製) 及び、InfinityLab EasiVial PM (Agilent Technologies 社製) を用いた。なお、RESONAC 社製の単分散 PMMA の較正曲線を作成する際には InfinityLab EasiVial PM における濃度と同程度に成る様に調整し分析を行った。ヘキサフルオロ-2-プロパノールは東商セントラル社製のものを分析に用いた。なお、精製装置 (ソルピュア PSOS-HFIP、テクノシグマ社製) を用いて精製したものも併用した。NaTFA 及び TEAN は東京化成社工業社製をそのまま用いた。

3. 分析条件

SEC 測定 セミマイクロカラム条件

分析装置 東ソー8420GPC (東ソー社製)

カラム TSKGUARDCOLUMN SUPERH-L(内径 4.6 mm、長さ 20 mm ; 粒子径 4 µm)に GMHhr-M(内径 4.6 mm、長さ 150 mm ; 粒子径 5 µm)を 2 本
接続 (東ソー社製)

溶離液 HFIP、又は 5 mmol/L NaTFA/HFIP

流速 0.2 mL/min

注入量 10 µL

カラム温度 40 °C

検出器 RI

サンプル濃度 EasiVial PM (ピークトップ分子量、重量は以下表に記載) に
4.5 mL 溶離液を加えたものを分析

較正曲線 3 次式

SEC 測定 コンベンショナルカラム条件

分析装置 東ソー8420GPC (東ソー社製)

カラム HFIP-G8B(内径 8.0 mm、長さ 50 mm ; 粒子径 15 µm)に HFIP-

806M(内径 8.0 mm、長さ 300 mm ; 粒子径 10 μm)を 2 本接続 (RESONAC 社製)

溶離液 HFIP、又は 5 mmol/L NaTFA/HFIP

流速 0.5 mL/min、又は 1.0 mL/min

注入量 50 μL

カラム温度 40 $^{\circ}\text{C}$

検出器 RI

サンプル濃度 EasiVial PM (ピークトップ分子量、重量は以下表に記載) に 1.5 mL 溶離液を加えたものを分析

較正曲線 3 次式

EasiVial PM のピークトップ分子量および重量

Green	Log Mp	5.73(0.4)、4.86(0.8)、3.86(1.2)、2.73(1.6)の混合物
Red	Log Mp	6.20(0.4)、5.44(0.8)、4.51(1.2)、3.30(1.6)の混合物
Yellow	Log Mp	6.01(0.4)、5.19(0.8)、4.13(1.2)、3.00(1.6)の混合物

*カッコ内は各成分の重量 mg

DLS 測定

分析装置 ELSZ-2 plus (大塚電子社製)

測定波長 633 nm

測定温度 25 $^{\circ}\text{C}$

測定角度 165 $^{\circ}$

溶媒 HFIP、5 mmol/L NaTFA in HFIP、10 mmol/L TEAN in HFIP

測定溶液濃度 1.0 wt%

測定液の濾過 0.5 μm 孔径の PTFE フィルターを使用

解析 CONTIN 法

4. 分析結果

5 mmol/L NaTFA in HFIP の移動相でセミマイクロカラムを用いた際の単分散 PMMA の溶出挙動を確認した。用いた PMMA のピークトップ時間及び試験成績書記載のピークトップ分子量を表 1 に、得られた RI クロマトグラムを図 1-1 に示す。又ピークトップ時間及びピークトップ分子量から計算した PMMA の較正曲線を図 1-2 に示す。これらの較正曲線は測定した PMMA 標品の間で良い一致を示した。

表 1 単分散 PMMA の溶出容量

Agilent 社製 PMMA			RESONAC 社製 PMMA		
溶出容量, mL	Log Mp	サンプル	溶出容量, mL	Log Mp	サンプル
1.74	6.20	red	1.79	5.98	A
1.77	6.01	yellow	1.83	5.70	B
1.82	5.73	green	1.90	5.35	A
1.88	5.44	red	2.05	4.82	B
1.93	5.19	yellow	2.24	4.30	A
2.03	4.86	green	2.48	3.79	B
2.15	4.51	red	2.67	3.46	A
2.32	4.13	yellow			
2.44	3.86	green			
2.77	3.30	red			
2.91	3.00	yellow			
2.99	2.73	green			

*RESONAC 社製 PMMA は M965、M224、M20、M2.9 の混合溶液を A、
M505、M67、M6.1 の混合溶液を B とした

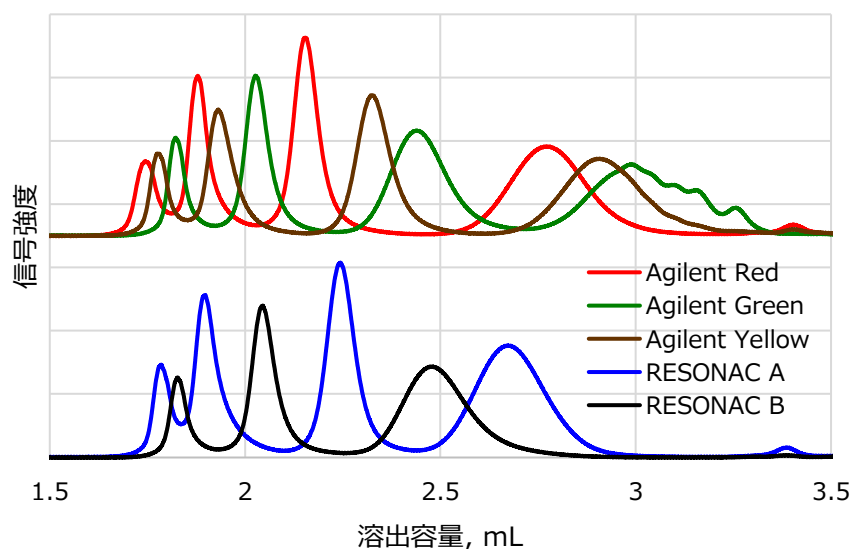


図 1-1 単分散 PMMA の SEC-RI クロマトグラム (含 NaTFA)

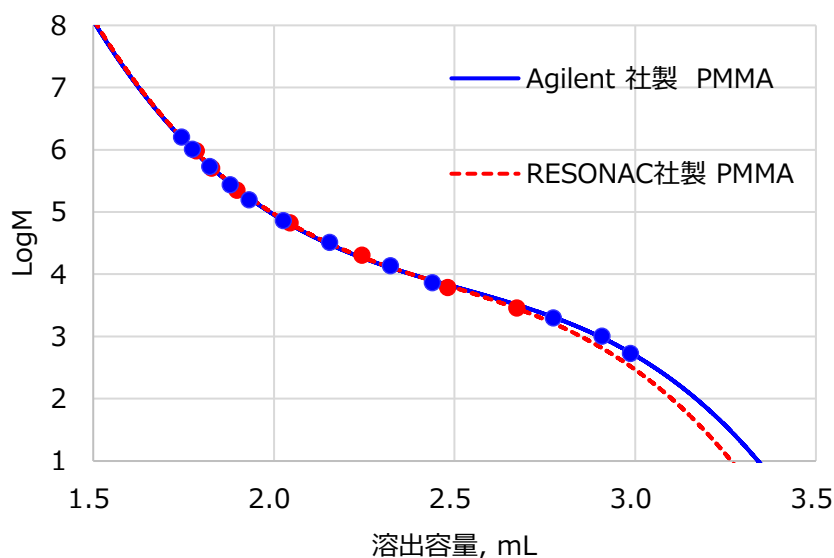


図 1-2 単分散 PMMA の較正曲線の比較 (含 NaTFA)

このセミマイクロカラムを用いた SEC 測定において NaTFA が PMMA の溶出挙動に影響を与えるかを HFIP を溶離液とする SEC にて確認した。なお、較正曲線用の PMMA は Agilent 社製のものを用いた。得られた較正曲線の比較を図 2 に示す。塩を添加していない場合、ピークトップ分子量が 16 万より大きいピークは溶出時間が短く成り、16 万より小さいピークは溶出時間が長く成った。これは森ら²⁾が分析した際に得られた較正曲線と同じ傾向を示した。

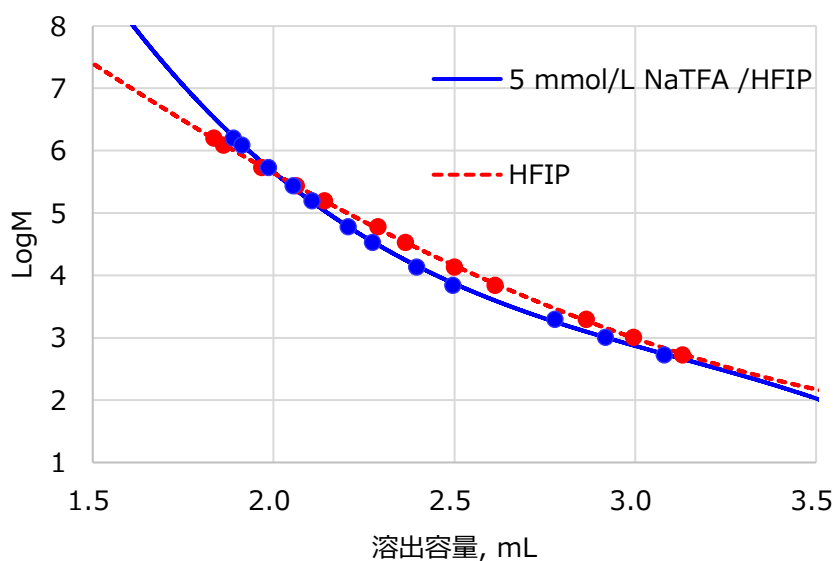


図 2 異なる溶離液での PMMA 較正曲線の比較 (セミマイクロカラム)

コンベンショナルカラムを用いて同様の実験を行った。得られた較正曲線を図 3 に示す。高分子量の単分散 PMMA の溶出挙動について、先ほどのセミマイクロカラムで得られた結果 (図 2) よりも顕著な差が見られた。

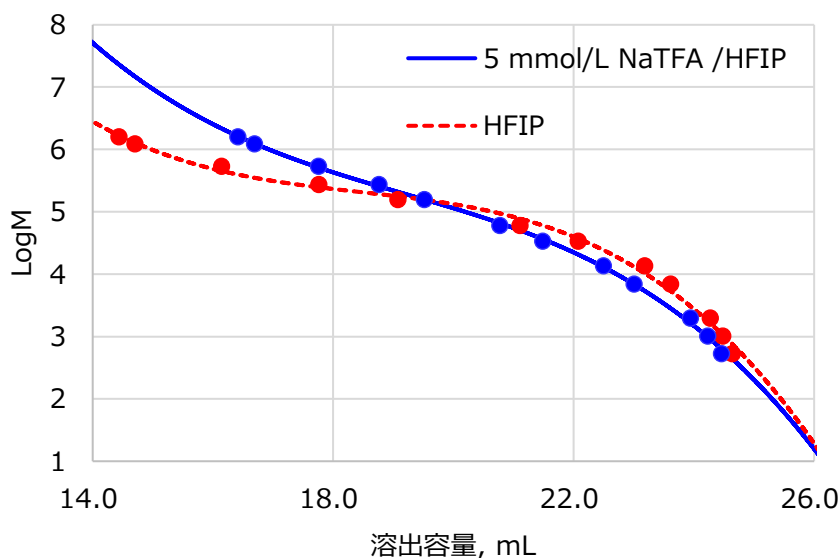


図 3 異なる溶離液での PMMA 較正曲線の比較(コンベンショナルカラム)

又、図 3 のコンベンショナルカラムにおいて RESONAC 社製の PMMA 標品 (M-67) を分析し換算分子量を其其の溶離液条件で計算した。得られた微分分子量分布図を図 4 に計算結果を表 2 に其其示す。M-67 のピークトップ分子量 M_p は 6.67×10^4 ($\text{Log}M_p$ 4.82) である事から、5 mmol/L NaTFA/HFIP 溶離液において単分散 PMMA の溶出挙動が一致する事が分かった。先ほどのセミマイクロカラムにおいて、メーカーの異なる単分散 PMMA の較正曲線が重なっていた事 (図 1-2) から、5 mmol/L NaTFA/HFIP の溶離液条件の方が PMMA を分析する上で望ましいと考えられる。

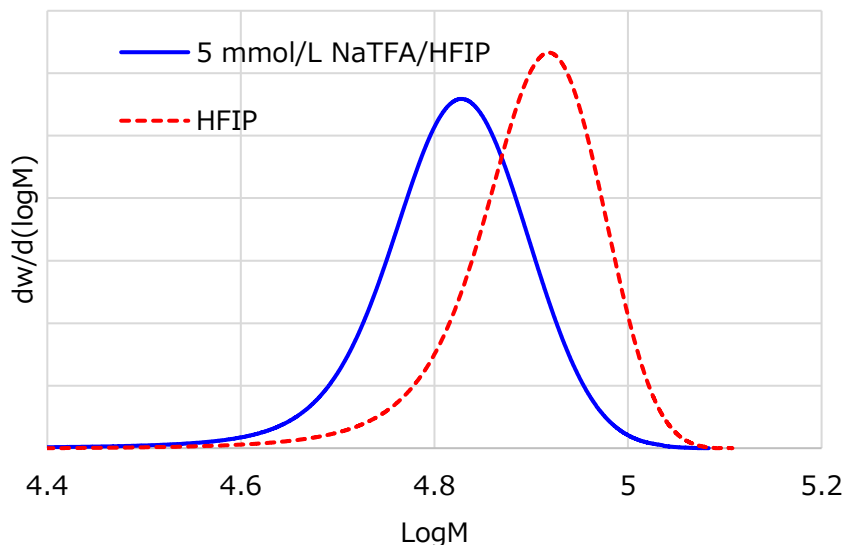


図 4 PMMA(M-67)の微分分子量分布図

表 2 単分散 PMMA(M-67)の PMMA 換算分子量計算結果

溶離液条件	Mn	Mw	Mp	Log Mp
5 mmol/L NaTFA HFIP	6.5×10^4	6.70×10^4	6.70×10^4	4.84
HFIP	7.8×10^4	8.04×10^4	8.18×10^4	4.91

更に、流速を 1.0 mL/min に変えて単分散 PMMA の溶出挙動を確認した。得られた校正曲線を図 5 に示す。流速を 0.5 mL/min から 1.0 mL に変更しても同様の溶出挙動が確認された。各流速における、5 mmol/L NaTFA の有無における溶出容量の差 (HFIP 溶離液における単分散 PMMA の溶出容量 - 5 mmol/L NaTFA HFIP 溶離液における単分散 PMMA の溶出容量) を図 6 に示す。流速 1.0 mL/min でその差は小さく成る事が分かった。この理由として分子量 10 万以上の高分子量成分は流速を上げた事によってせん断などにより分子サイズが小さく成った為と考える。

NaTFA を含まない HFIP の溶離液条件において、PMMA の溶出が早く成る原因を解明する為に、各溶離液における単分散 PMMA の DLS 測定を行った。得られた流体力学的半径(Rh、hydrodynamic radius)の分布を図 7 に、分子量依存性を図 8 に示す。又、各 PMMA の Rh の計算結果を表 3 に示す。M965 および M67 において NaTFA を添加すると Rh が減少している事が分かった。一方で、M2.9 において Rh の差は見られなかった。この結果は図 3 で見られた、分子量の大きい単分散 PMMA は HFIP 溶離液で溶出が早い結果と矛盾しない。

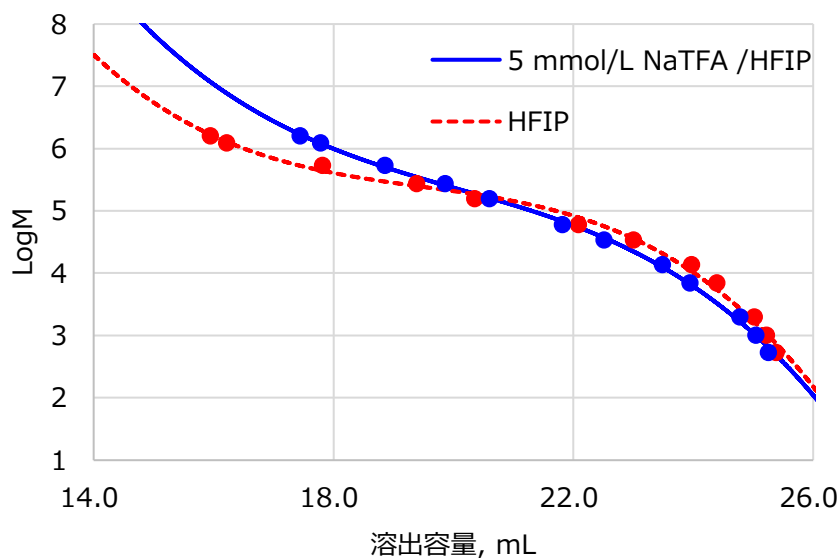


図 5 流速 1.0mL/min での PMMA 較正曲線の比較
(コンベンショナルカラム)

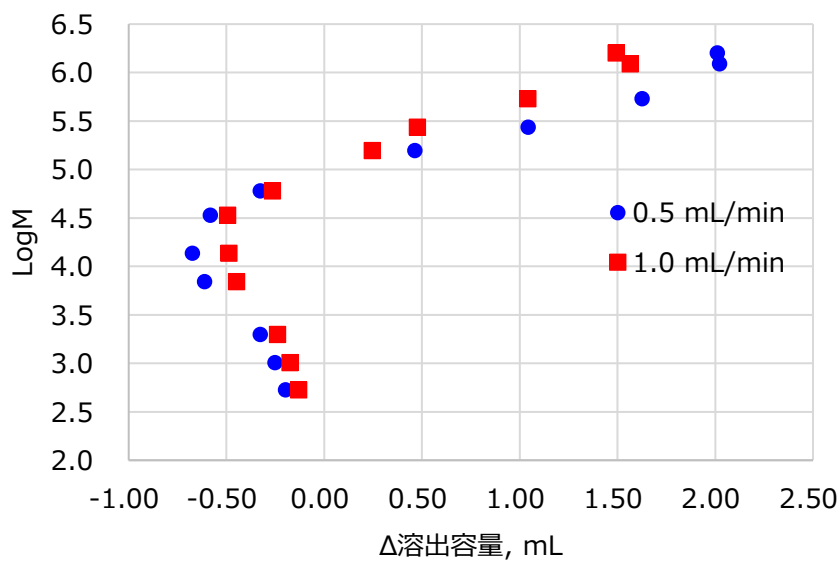


図 6 溶出容量差と PMMA 分子量の関係

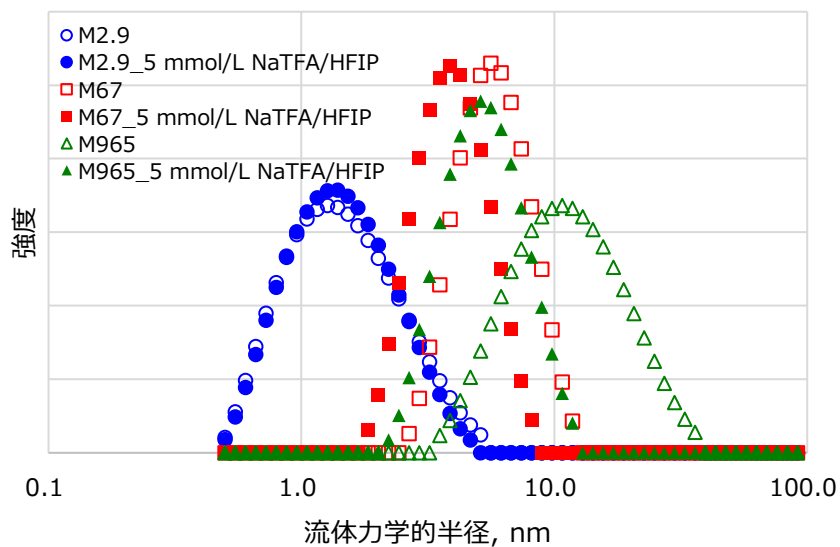


図 7 単分散 PMMA の流体力学的半径の分布

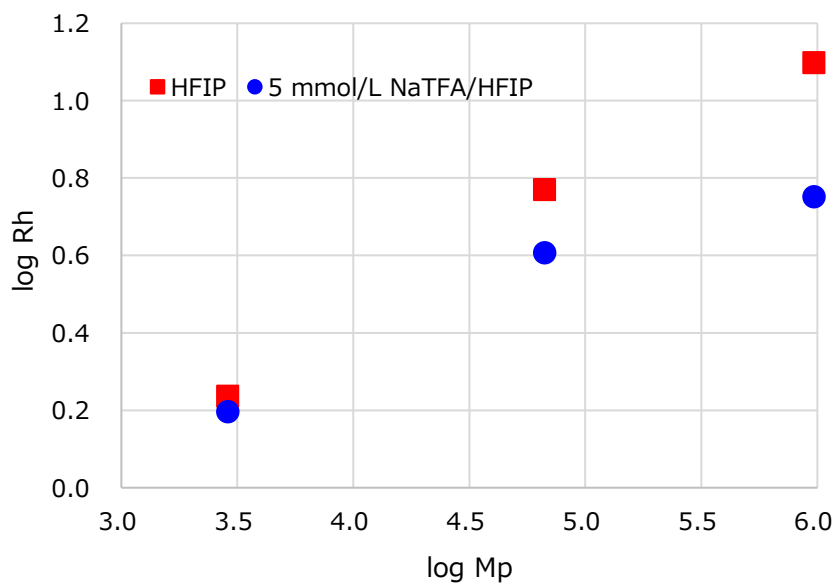


図 8 流体力学的半径の分子量依存性

表 3 流体力学的半径の計算結果 (分子量違いの比較)

Sample	n	Rh(nm)		Mp
		HFIP	5mmol/L NaTFA/HFIP	
M2.9	1	1.7	1.6	2,870
	2	1.8	1.6	
	ave.	1.7	1.6	
M67	1	6.0	4.1	66,700
	2	5.8	4.0	
	ave.	5.9	4.1	
M965	1	12.6	5.6	965,000
	2	12.5	5.8	
	ave.	12.6	5.7	

NaTFA を TEAN に変えて同様の実験を行った。TEAN も HFIP を用いた SEC 測定に添加される塩であり、粘度計を接続した SEC 測定において NaTFA よりもアーティファクトが少ないとされている^{3,4)}。又、水のコンタミネーションの影響を把握する為、0.67 vol%の水を添加した HFIP でも同様の測定を行った。なお、5 mmol/L NaTFANa in HFIP で最も差の大きかった M965 を測定に用いた。得られた粒径分布を図 9 に、粒径計算結果を表 4 に示す。5 mmol/L NaTFA と異なり微量の水や 10 mmol/L の TEAN は溶媒中の分子サイズに影響しない事が分かった。

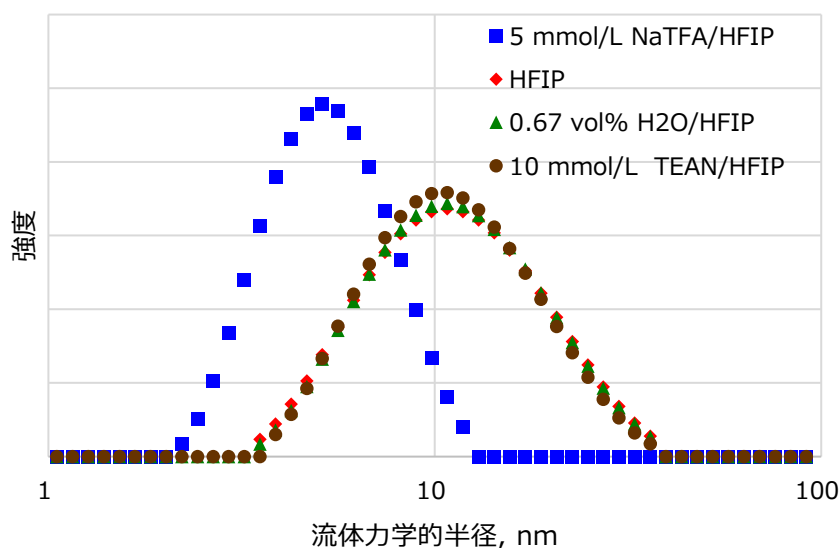


図 9 M965 の流体力学的半径の分布

表 4 流体力学的半径の計算結果 (溶媒組成違いの比較)

Sample	n	Rh(nm)			
		HFIP	5 mmol/L NaTFA	0.67 vol% H ₂ O	10 mmol/L TEAN
M965	1	12.6	5.6	12.2	12.3
	2	12.5	5.8	12.6	12.3
	ave.	12.6	5.7	12.4	12.3

5. 纏め

HFIP を用いた SEC における単分散 PMMA の溶出挙動は NaTFA の有無で大きく異なった。NaTFA を添加した場合、高分子量成分は溶出容量が大きくなった。NaTFA を添加する事で顕著に PMMA の分子サイズが小さく成る事が DLS 測定から明らかになり、このサイズの変化によって溶出容量が小さく成ったと考えられる。一方、低分子量成分では NaTFA を添加した場合、溶出容量が小さく成った。(1)流速を上げた SEC 測定において塩の有無による溶出容量の差が小さく成った事、(2)DLS 測定において分子サイズが変わらなかった。これらの結果より NaTFA を添加しない場合カラムへの吸着が影響し溶出容量が大きくなったと考えられる。

TEAN を添加しても DLS において分子サイズの変化が確認出来なかった為、TEAN の添加によって分析サンプルの SEC カラムへの吸着が起きない場合、TEAN を用いた SEC 分析の方が NaTFA に比較し勾配が緩やかな PMMA の較正曲線を取得出来る可能性が有る。

6. 引用文献

- 1) S. Mori, *Anal. Chem.*, **61**, 1321-1325 (1989).
- 2) S. Mori, Y. Nishimura, *J. Liq. Chromatogr.*, **16**, 3359-3370 (1993).
- 3) R. Mendichi, S. Russo, L. Ricco, A. Giacometti Schieroni, *J. Sep. Sci.*, **27**, 637-644 (2004).
- 4) T. H. Mourey, T. G. Bryan, *J. Chromatogr. A*, **964**, 169-178 (2002).

< 執筆者略歴 >

前中佑太(Yuta MAENAKA)

2012 年 大阪大学工学研究科 修士課程修了
同年 三菱化学株式会社 (現三菱ケミカル株式会社) 入社
現在 MMA&D 研究推進室 分析物性大阪 Gr。
LC 分析士初段、LC/MS 分析士二段。
E-mail : yuta.maenaka.ma@mcgc.com



松居大志(Taishi MATHUI)

2021 年 京都大学工学研究科 修士課程修了
同年 三菱ケミカル株式会社入社
現在 MMA&D 研究推進室 分析物性大阪 Gr。
E-mail : taishi.matsui.ma@mcgc.com



【トピックス】

新規低吸着性バイアルによるデータ信頼性の向上 Improved Data Reliability with New Low-adsorption Vials

尾坂裕輔 / Yusuke OSAKA

株式会社島津製作所 / Shimadzu Corporation

(Received May 20, 2024 ; Accepted May 28, 2024)

キーワード バイアル ; 塩基性化合物 ; 吸着

要旨

近年、質量分析計を始めとする検出器の感度向上が著しく、より低濃度領域での分析が可能と成っている為、装置や器具へのサンプル吸着が分析結果に及ぼす影響は相対的に増大している。吸着原理は幾つか有るが、ガラスバイアルを使用した場合には、最も発生し易いのはバイアル表面のシラノール基と塩基性化合物の相互作用である。ガラス表面にシラノール基が存在する事は良く知られているが、それには金属イオンが関係していると考えられる。

我々はナトリウム (Na) の溶出量の少ないバイアル“Shim-vial”を開発し、Na の溶出量や塩基性化合物の吸着に関して、既存バイアルと比較を行った。その結果、特殊な処理を行った Shim-vial は、既存バイアルと比較して Na の溶出量が少ない事が確認された。又、Na の溶出量が多いバイアルほど塩基性化合物の吸着が増大する事も確認され、金属イオンの存在が塩基性化合物の吸着に関与している事が示された。

1. 始めに

液体クロマトグラフィー用バイアルには通常ホウケイ酸ガラスを使用しているが、ホウケイ酸ガラスには加工性と耐薬品性を向上させる目的で金属の酸化物が含まれており^{1),2)}、含有する金属成分はガラスバイアル表面に多く存在する事が知られている³⁾。金属成分はシロキサン結合を切断し金属シラノラートと成り、金属シラノラートは容易にイオン化する為²⁾⁻⁴⁾、結果としてバイアル表面にシラノールが存在する事によって塩基性化合物とイオン性の相互作用により吸着が発生すると考えられる⁴⁾。詰り、ガラス表面の金属を除去する事により塩基性化合物に対する吸着を抑制出来ると考えた。

本稿では、成形時に特殊な処理を行って金属を除去し、ガラス表面をシリカガラス化する事で金属シラノラートの生成を抑制したバイアル“Shim-vial H”と、一部処理を簡略化した“Shim-vial S”について、金属除去による塩基性化合物との吸着性への効果を確認する。

2. Na の溶出量確認

Shim-vial (容量 1.5 mL) と市販バイアル 16 製品について Na の溶出量を比較した。なお、市販バイアルは概ね 3 つのカテゴリーに分ける事が出来、LC 用途 (L)、LC 及び LC/MS 用途 (M)、LC/MS 用途且つ低吸着を謳う製品 (H) に分類した。このカテゴリーに従うと Shim-vial H は (H)、Shim-vial S は (M) に属する。未洗浄バイアルに 1.5 mL の蒸留水を加え、121 °C、60 分のオートクレーブを行った後に原子吸光光度計を用いて Na 量を測定した。結果は図 1 の通り、Shim-vial H が最も Na 溶出量が少なく、低吸着を謳う他社の製品よりも Shim-vial S の Na 溶出量は少ない事が確認された。

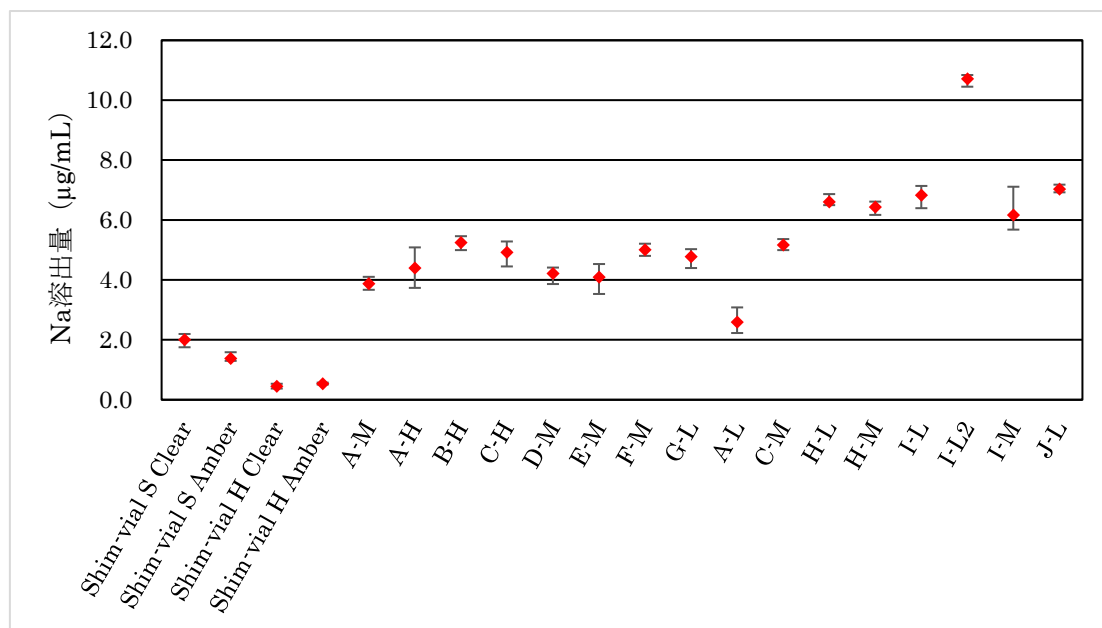


図 1 Na 溶出量の比較

更に実際の分析における Na の影響を確認する為、LC/MS 分析でも確認を行った (図 2)。サンプルとして用いたメロキシカム (Meloxicam) (図 3) は $[M+H]^+$ 以外にも Na など金属イオンとの付加体が有る為、バイアル中の Na 溶出量によって $[M+Na]^+$ のピーク面積値が変化すると考え、測定を行った。コントロールとして polypropylene (PP) 製バイアルの測定も行った。図 1 同様、Na 付加体の存在量は Shim-vial H が最も少なく、次に Shim-vial S という結果と成った。この事からも、Shim-vial 成形時に行う処理が効果的に Na 溶出量を抑制している事が確認された。

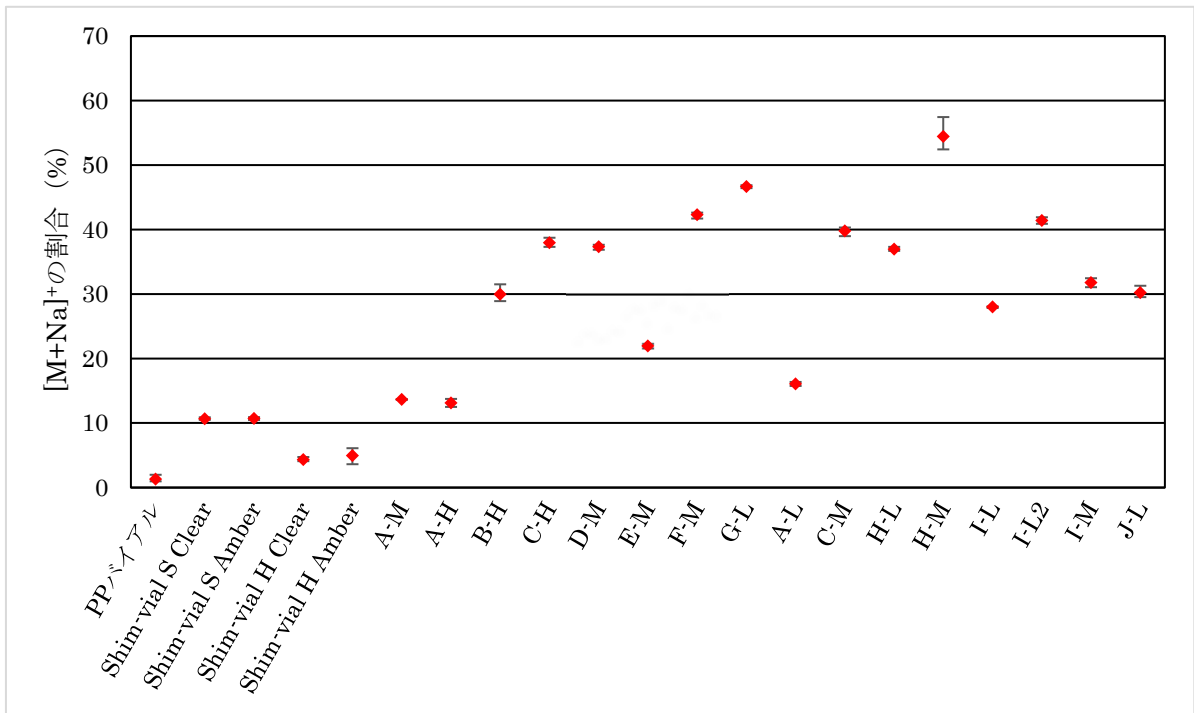


図 2 Meloxicam の LC/MS 分析における [M+Na]⁺ の割合

MS システム : LCMS-2020 (島津製作所)、カラム : 無し、移動相 : アセトニトリル / 水 (10 / 90, v/v)、流量 : 0.2 mL/min、注入量 : 1 μL、サンプル溶媒 : 水、イオン化 : ESI, positive、モード : SIM (*m/z* 352, 359, 374, 391, 407, 414)、測定方法 : Na イオン付加体の割合は、*m/z* 374 におけるピーク面積値を *m/z* 352, 359, 374, 391, 407, 414 における其の他のピーク面積値の合計で除した値を採用した。

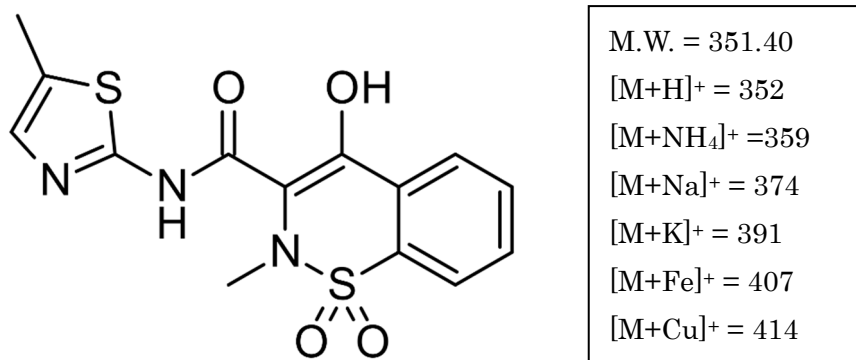


図 3 Meloxicam の構造と付加イオン

原子吸光光度計の測定によるバイアル中の Na 溶出量と Meloxicam の Na 付加体の割合に相関関係が見られるか確認した所 (図 4)、相関係数は 0.76 と成り強い相関関係が見られた。LC/MS 分析で得られた Na 付加体の結果はバイアルの Na 溶出量としても考える事が出来ると判断し、次の評価では Meloxicam の LC/MS 分析結果を用いる事とした。

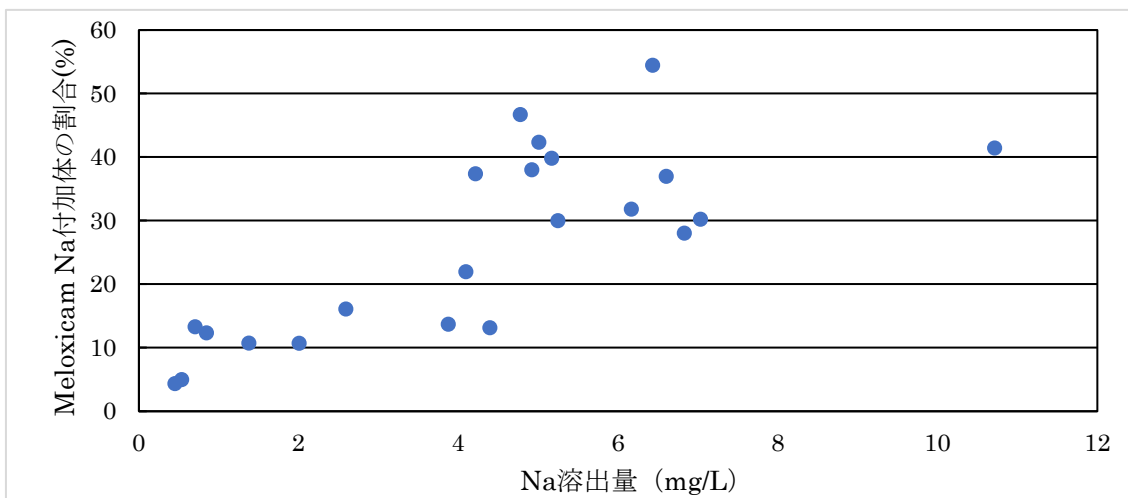


図 4 バイアル中の Na 溶出量と Meloxicam Na 付加体の割合の相関

3. 塩基性化合物の吸着量比較

塩基性化合物である 1 mg/L クロルヘキシジン (Chlorhexidine) 水溶液を用いて各バイアルの吸着について評価を行った。各種のバイアルへサンプルを添加後、40 °C で静置し 24 時間後、48 時間後に LC 分析を行った。コントロールとしての PP バイアルを用いた時の Chlorhexidine の面積値を 100% とし、各バイアルの回収率を求めた。結果を図 5 に示す。吸着評価では Shim-vial H が最も回収率が高く、且つ時間が経過しても回収率の変化は小さかった。その次に良好であったのは LC/MS 用バイアル (A-M) であった。この結果からも Shim-vial S、H 共に低吸着性能に優れる事が示された。

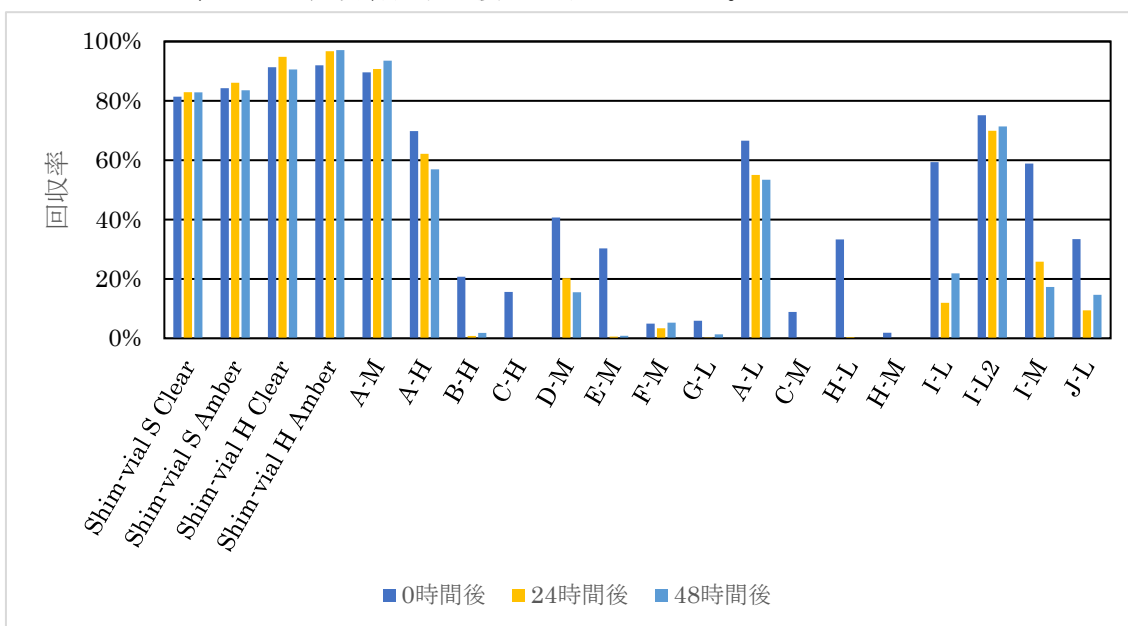


図 5 Chlorhexidine の回収率

LC システム : Nexera X2 (島津製作所)、カラム : Shim-pack XR-ODS (内径 3.0 mm、長

さ 100 mm; 粒子径 2.2 μm) (島津製作所)、カラム温度 : 40 $^{\circ}\text{C}$ 、移動相 : アセトニトリル / 100 mmol/L 過塩素酸ナトリウム含む 10 mmol/L リン酸水溶液 (pH 2.6) (45 / 55, v/v)、流量 : 0.5 mL/min、注入量 : 5 μL 、サンプル溶媒 : 水、検出器 : UV 254 nm

バイアルから溶出する Na が吸着に影響している事を確認する為、図 6 に LC/MS による Na 付加体の割合 (バイアル中の Na 溶出量) と 24 時間後の Chlorhexidine の回収率を其其プロットして相関を調べた。その結果、相関係数は-0.79 と成り Na の溶出が多いバイアルほど Chlorhexidine の吸着が大きくなる傾向が強い事が示された。

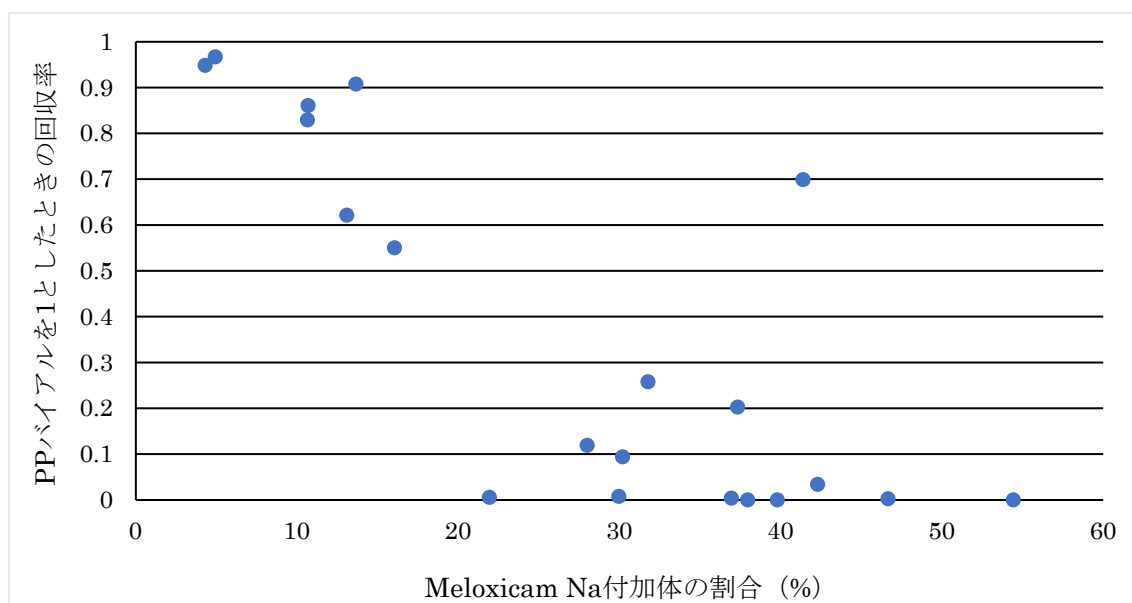


図 6 Chlorhexidine の回収率と Meloxicam Na 付加体の割合の相関

4. 纏め

ガラスバイアル中の Na を低減する事で、塩基性化合物の吸着も抑制出来る事が確認された。又、Na の存在によって LC/MS 分析においては Na 付加体が生成される事で本来の m/z での測定感度にも影響が出る事が示された。吸着や Na 付加体の生成は、分析自体は一見すると正常に行っている様に見える事が多い為、トラブルを認識する事が難しい場合も有る。その様な潜在的トラブルを防ぐ為にも、高品質な低吸着バイアルの使用が推奨される。Shim-vial H は成形時に特殊な処理を行う事で、塩基性化合物の吸着を大きく低減出来ている事が確認された。又、処理の一部を簡略化した Shim-vial S も Shim-vial H よりは劣るものの、優れた低吸着性能を示した事から、ガラスバイアルへの塩基性化合物の吸着は、成形時の工夫により大きく改善出来る可能性が示された。

引用文献

- 1) 作花濟夫、日本原子力学会誌、**53**、No. 6、444-448 (2011).
- 2) 山添勝巳、神鋼パンテック技報、**35**、No. 1、26-30 (1991).
- 3) 林 泰夫、NEW GLASS、**16**、No.2、52-57 (2001).
- 4) 土橋正二、実務表面技術、**32**、8号、390-395 (1985).

<執筆者略歴>

尾坂裕輔 (Yusuke OSAKA)

- ・ 2002 年 近畿大学農学部応用生命科学科博士課程前期修了
- ・ 2002 年 株式会社島津製作所入社
- ・ 修士 (農学)
- ・ E-mail : osaka@shimadzu.co.jp



【LC 懇・飛脚便】

絶景を求めて

In Search of a Spectacular View

山本 敏人 / Toshihito YAMAMOTO

日本電子株式会社 科学・計測機器営業本部 SI 販売推進室 MS グループ
MS Group, SI Sales Promotion Department, SI Sales Division, JEOL Ltd.

(Received May 17, 2024 ; Accepted May 19, 2024)

栄えある最初の LC 懇・飛脚便の執筆を中村先生から仰せつかり、どの様な内容を書こうか苦慮していた所、プリンスホテルの「絶景はプリンスにある。」という CM を見て思い浮かんだ事を書きたいと思います。

私は頻繁にプリンスホテルで食事をしています。何時からかは覚えていませんが、ホテルの方々と面識をもつ様になつてからは、食事とワインと会話を楽しみに夫婦でプリンスホテルへお邪魔しています。その流れで週末や長期休暇の際には全国のプリンスホテルへ宿泊する事が多く、最早プリンスホテル探訪が我々夫婦の趣味と言っても過言では有りません。丁度プリンスホテルでは「絶景はプリンスにある。」というキャッチコピーで販促を行っている事から、今回のリレーエッセイでは私の完全な個人的主観に基づくプリンスホテル絶景ランキングを発表したいと思います。

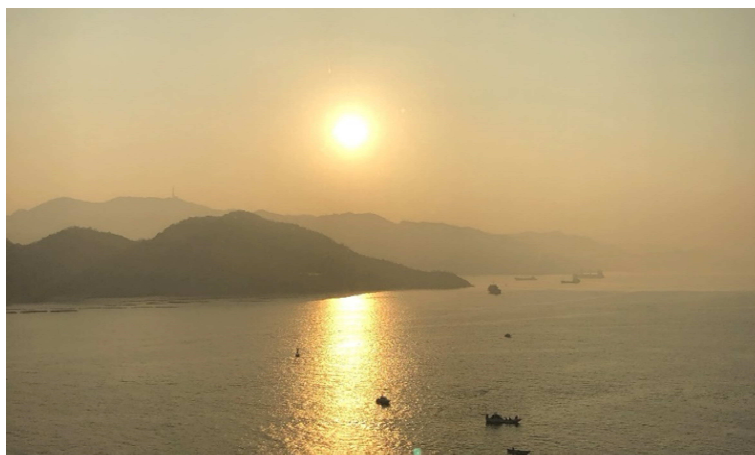
第 5 位 日南海岸南郷プリンスホテル



宮崎県に在るプリンスホテルです。日南海岸国定公園に位置し、客室からは雄大な海や緑豊かな大島が一望出来、その眺望は正に絶景です。宮崎空港からは車で 60 分程度とアクセ

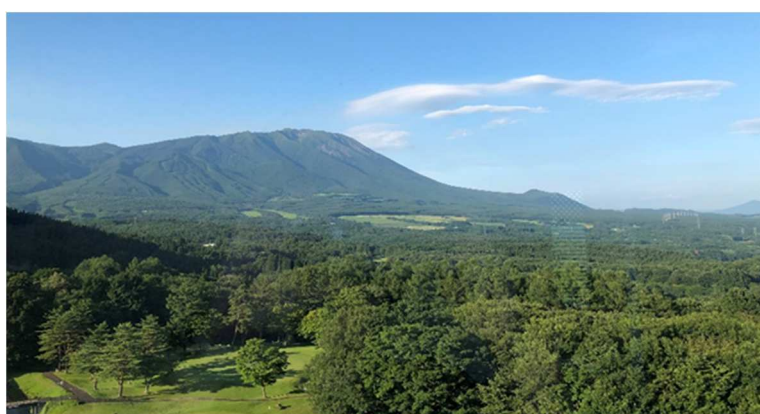
スは決して良く有りませんが、その分隠れ家的なリゾートホテルと成っており、非日常的な時間を過ごす事が出来ます。写真は最上階ダブルルームからの眺望と成りますが、透明な海がとても綺麗で感動した事を覚えています。

第 4 位 グランドプリンスホテル広島



昨年、G7 広島サミット 2023 の会場としても話題に成りました。広島駅から無料シャトルバスで 30 分と離れてはいますが、瀬戸内海国立公園に面したロケーションの為、瀬戸内海のパノラマを楽しめます。写真はプレミアムリゾートフロアジュニアスイートからの眺望ですが、穏やかな瀬戸内海は正に絶景です。又、併設するスパには温泉施設も有り、瀬戸内海を眺めながらの入浴も可能です。ホテルからは宮島へ直行する高速船も出ており、厳島神社への観光も便利です。

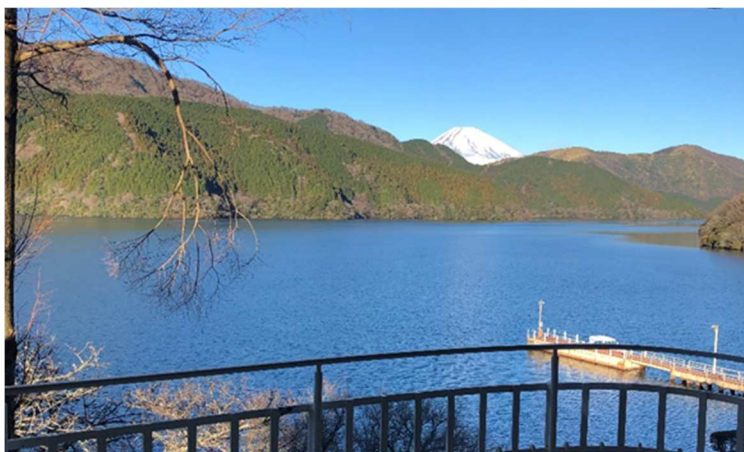
第 3 位 雫石プリンスホテル



盛岡駅から車で 50 分程度に位置する岩手県雫石に在るプリンスホテルを第 3 位としました。写真は最上階スーペリアコーナーツインからの眺望ですが、南部片富士と呼ばれる岩手山の眺めが絶景です。又、スキーシーズン以外にも隣接する雫石スキー場から星空観賞も行

え、そちらも絶景が待っています。周囲には小岩井牧場ぐらいで余り観光地的なスポットは有りませんが、もう一度お伺いしたいと思えるプリンスホテルです。

第 2 位 ザ・プリンス 箱根芦ノ湖



小田急線沿線に住んでいる私は小田原駅からホテルの無料シャトルバスが出ている為、便利で楽なので週末偶に利用しています。ホテルは芦ノ湖の湖畔に位置し、一部のレイクビューツインの客室からは富士山も眺められる為、絶景です。各客室にはバルコニーが有り、芦ノ湖と富士山の景色を眺めながらコーヒーを飲むのは、日頃の疲れを癒すのに最適です。このホテルにはフレンチのレストランも併設されていますが、シエムソフリエのワインセレクトが個性的なのも魅力の 1 つです。歴史は感じますが、建築家村野藤吾設計の建物は重厚感も有ります。

第 1 位 ザ・プリンス パークタワー東京



可成り以前には成りますが、私の結婚式を行った思い出補正もあり 1 位に選出しました。このホテルの魅力は、何と言っても東京タワーの眺望です。東京タワー側の客室からは目の前に東京タワーの優雅な姿を眺める事が出来るので、正に絶景です。又、このホテルにはフレンチ・鉄板焼・和食・中国料理・焼き鳥のレストランに加え、都心に在りながら温泉も併設されている事も魅力の 1 つで、ホテルライフを満喫する事が出来ます。是非、東京タワーの夜景を見ながら素敵な一時を過ごしてみても如何でしょうか。

最後に、今回のランキングは私が訪問した事の無いホテルや客室の設備等は考慮に入れず、あくまでも実際に訪問した客室からの眺望だけで判断しています。その点は、お間違いの無い様お願い致します。本リレーエッセイを皆様の絶景探しの一助にして頂ければ幸いです (笑)

<執筆者略歴>

山本敏人 (Toshihito YAMAMOTO)

- ・ 日本電子株式会社 科学・計測機器営業本部 SI 販売促進室 MS グループ (〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-1-1 大手町野村ビル 13 階)。
- ・ 2004 年芝浦工業大学大学院応用化学専攻修了、同年日本電子株式会社入社、現在は質量分析計の販売促進に従事。
- ・ LC 分析士二段、LC/MS 分析士初段。



【編集委員紹介】

本誌編集委員就任のご挨拶

西岡亮太

株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー

Greeting as An Newly Appointed Editorial Committee Member of This Journal

Ryota NISHIOKA

Osaka Laboratory, Sumika Chemical Analysis Service Ltd.

(Received March 8, 2024 ; Accepted March 9, 2024)

本誌「LC と LC/MS の知恵」の通巻第 8 号から、編集委員に就任させて頂く事に成りました。大変、光栄な事であり、微力ながら有意義な誌面作りに少しでも貢献出来ればと思っています。

本誌は、コロナ禍で対面での例会や主催行事の開催が困難に成った 2020 年に発刊しました。当初は、対面行事に代わる会員からの情報発信の場としての役割を期待されていたと思います。その後、誌面は充実して行き、現在では一般募集の投稿論文の他、トピックスや解説、各種褒章の業績報告など、盛り沢山な内容です。誌名が示す通り、LC や LC/MS の専門家の知恵の源泉に成って来ている様に思います。専門家の方は勿論、これから分析士資格の受験を目指しておられる方にも、是非目を通して頂きたい内容です。

本誌は、LC 研究懇談会の機関誌としての役割が有り、会員の皆様と本会を繋ぐ貴重なチャンネルでもあります。団体会員紹介や会員動向に関する記事は、私も毎号、楽しみに拝読しています。団体会員紹介では、本会団体会員企業各社の社史や保有技術の概要が良く理解出来ます。又、新役員紹介など個人の紹介記事は、写真入りで、個性的なエッセイが掲載されますので、大変、興味深いです。誌上で「知り合った」会員の皆様と、実際の対面の場での議論へ展開出来れば、より有意義だと思えます。

一方、本誌は、LC や LC/MS 専門分野の学術誌としての側面も有ります。J-Stage にも掲載されており、この分野の専門の技術者の方には、投稿し易いジャーナルだと思います。私も、技術論文や総合論文を投稿させて頂きました。ただ最近、学術論文の投稿数が若干少ない様に感じます。本誌は、報文、ノート、技術論文、速報など様々なジャンルが用意されていますので、若手の方も、ベテランの方も、ご自身や所属団体の技術開発の成果を、是非投稿して頂きたいと存じます。オープンアクセスで、誰でも無料で閲覧出来ますので、企

業からの技術情報発信のツールとしても有用と思います。

所で私は、技術士（化学、総合技術監理）の資格を持っています。技術士法には、技術士の責務の1つとして自己の資質向上が規定されていますので、私も積極的に、継続的専門能力開発（CPD：Continuing Professional Development）に取り組んでいます。しかし、シニアの年齢に成ると、新しい技術や知識を習得する事が段々と億劫に感じられるものです。この度、編集委員に就任させて頂いた事で、投稿論文の査読などを通して様々なテクノロジーに深く触れる機会が得られます。これは、私自身の CPD 遂行にとっても、大変、貴重な機会に成ると捉えています。

今後、編集委員として、読者の皆様に LC や LC/MS に関する有益な情報をお届け出来る様、努力したいと思っておりますので、宜しくご指導をお願い致します。

< 執筆者略歴 >

西岡亮太（Ryota NISHIOKA）

- ・株式会社住化分析センター 大阪ラボラトリー
- ・LC シニアクラブ 副会長
- ・岐阜薬科大学大学院修士課程修了（薬品分析化学）
- ・博士（薬学）、技術士（化学、総合技術監理）、薬剤師
- ・液体クロマトグラフィー分析士四段
- ・専門分野：キラル分離



【編集委員紹介】

HPLC と共に半世紀／Half a Century with HPLC

三上博久／Hirohisa MIKAMI

株式会社島津総合サービス リサーチセンター／
Research Center, Shimadzu General Services, Inc.

(Received May 18, 2024 ; Accepted May 20, 2024)

「LC と LC/MS の知恵」は、2020 年 12 月の創刊以来 3 年半が過ぎ、本号で通巻第 8 号と成りました。私は、創刊号から編集委員を務めさせて頂いております。本ジャーナルは編集委員長中村先生の超人的リーダーシップで世に出たものであり、創刊時の手探り状態から始まり今日に至る迄、編集に携われた事を光栄に、又大変嬉しく思っております。本ジャーナルは、最新技術情報は元より、分析者のお役立ち情報、注目情報から HPLC 及び LC/MS の基礎講座、更には LC 研究懇談会情報、中村先生の逸品「LC 懇パズル」等々、多種多彩(多才)な内容で構成されています。これぞ LC 研究懇談会…と言う感じがします。

さて、クロマトグラフィーが生まれて 120 年余りが過ぎた本年 2024 年は、HPLC が登場して 55 年、LC 研究懇談が創立されて 50 年、更に個人的には私が HPLC に関わり出して 50 年…半世紀と成る節目の年です。私と HPLC との出会いは、学生時代の 1974 年の事です。私は高分子化学のラボでポリマーの合成をしており、当時使った分析機器と言えば精々 IR 位のもので、GC も名前を知っている程度でした。その様な中、友人が居る天然物化学のラボに新しい分析装置が納入された事を知り、ラボ仲間と興味本位で見に行きました。これが HPLC とのお付き合いの始まりです。今日のラボでは、HPLC 装置は極々当たり前の存在ですが、当時は非常に高価で珍しい存在でした。その時の私は、HPLC という手法で一体何が出来るのか良く分かりませんでした。興味があったので時々友人に話を聞きに行きました。勿論この時、HPLC が私の人生にこれほど長く、深く関わって行くとは、夢にも思いませんでした。

翌年卒業後、縁有って島津製作所に入社しました。配属されたのは、分析機器の応用技術開発や客先の試料分析、技術サポートを行う部署でした。そして、担当を命じられたのが何とあの HPLC でした。丁度、島津製作所が 1972 年 HPLC 市場に参入し、HPLC の応用技術開発強化が急務とされている時期であり、今思えば HPLC 担当に成った事は本当に幸運でした。幅広い分野において、HPLC を用いた様々な応用技術開発を経験する事が出来ました。気が付けば 50 年…半世紀もの間、HPLC の世界にどっぷりと浸かっています。

LC 研究懇談会では、2003 年より運営委員を務めておりますが、今や HPLC の黎明期、成長期、そして現在に至る迄をリアルタイムで経験して来た貴重な存在と成ってしまいました。又島津内においては、1970 年代初期に DuPont 社から輸入した HPLC 装置 (830 形、840 形、841 形) の使用経験が有る最後の現役シニア (?) かも知れません。中村先生からは、「シーラカンス三上」と言う名前を頂戴しています。「生きた化石」です。HPLC 誕生以来、様々な技術が生まれ進化を遂げて来ました。その間、消えてしまったもの、新たに置き換えられたもの、形を変えて復活したものも有ります。半世紀に渡って HPLC の変遷を見て来た私にとって、HPLC の将来には興味が尽きません。

LC 研究懇談会では、今年 10 月に第 400 回記念例会、12 月に創立 50 周年記念が予定されており、本ジャーナルの編集と共にシーラカンス三上は益々燃えています。今後とも宜しくお願い申し上げます。

—余談—

私の趣味の 1 つにギターが有ります。中学生の頃、ビートルズ旋風の中で中古のギターを買って貰ったのが始まりで、こちらは 60 年近い付き合いに成ります (と言っても、一向に上達していませんが)。

<執筆略歴>

三上博久 (Hirohisa MIKAMI)

- ・ 1975 年 株式会社島津製作所入社、HPLC の応用技術開発及びマーケティングを担当、HPLC マーケティングマネージャーとして約 3 年半米国駐在後、HPLC 応用技術開発グループ マネージャー、2018 年 1 月 株式会社島津総合サービス リサーチセンター マネージャー、2022 年 8 月より 同技術顧問、現在に至る
- ・ 液体クロマトグラフィー分析士五段 / LC マイスター



趣味のギターと共に 60 年

【団体会員紹介】

アジレント・テクノロジーの HPLC と LC/MS システム/ HPLC and LC/MS System Provided by Agilent Technologies, Inc.

熊谷浩樹/Hiroki KUMAGAI

アジレント・テクノロジー株式会社/Agilent Technologies Japan, Ltd

(Received February 19, 2024 ; Accepted February 22, 2024)

1. アジレント・テクノロジー株式会社の概要

アジレント・テクノロジー株式会社は米国に本社を置く Agilent Technologies, Inc. (Agilent) の日本法人であり、米国ヒューレット・パッカード カンパニー (HP) と横河電機の合弁企業として、1963 年に設立されました (当時は横河・ヒューレット・パッカード株式会社 (YHP))。1999 年に HP の会社分割に伴い現在の社名と成りました。その後、横河アナリティカルシステムズ (HP と横河電機の別の合弁企業) の事業を譲り受け、現在はラボ用分析機器、ライフサイエンス研究支援機器、体外診断用医薬品、医療機器、試薬等を中心とした事業を展開しています。本記事では、Agilent の HPLC と LC/MS システムについて、ビジネスの歴史と最近のトピックスをご紹介します。

HP は、1965 年 F&M Scientific (米国) の買収により、ガスクロマトグラフィー (GC) のビジネスを開始する事で化学分析計事業に参入しました。1973 年には、Hupe & Busch (ドイツ) を買収して HPLC ビジネスに参入しました。1970 年に質量分析事業部を HP の中で立ち上げて、質量分析計 (MS) ビジネスに参入しました。HP の会社分割の際に、ラボ用分析機器事業は Agilent に引き継がれました。Agilent の HPLC 装置の開発拠点はドイツ、GC と MS の開発拠点は米国に在ります。

2. Agilent の HPLC システム

HP は、世界初のフォトダオードアレイ検出器や PC ベースのワークステーション等を製品化し、1983 年に画期的な HP 1090 を製品化しました。HP 1090 は、革新的な送液システムによる優れた流量精度とピークの低拡散を実現し、その性能が高く評価されました。1980 年代後半に成ると、製薬分野における HPLC の利用が急速に進んだ事を受け、バリデーション機能などを充実させた HP/Agilent 1100 シリーズを開発しました。1100 シリーズは、全世界で累計 60,000 台以上を販売するベストセラー HPLC 装置と成りました。現在では、耐圧 130 MPa の 1290 Infinity II シリーズを始めとして、1260 Infinity II Prime LC、1260 Infinity II シリーズなどを販売しています (図 1)。ここでは、Agilent の高機能 HPLC システムの一部をご紹介します。

2次元 LC (2D-LC) は、2つの分離系を組み合わせた HPLC 装置で、非常に大きなピークキャパシティを得る事が出来ます。1次元では分離出来なかった成分の分離に有効である他、異なる分離系から得られる化合物情報を一度に得られるなどの特長があります。Agilent の 2D-LC は、専用バルブや使い易いソフトウェアの開発により従来の複雑で難しいと言う 2D-LC のイメージを一新しました。ハートカットシステムの短所を解決したマルチハートカット (MHC) システム (図 2、図 3)、1次元目の移動相の溶媒効果を低減する Active solvent modulation (ASM) なども製品化し、医薬品開発や材料開発などの分野で広く利用されています。1次元目の移動相が2次元目のカラムにとって溶出力が強い溶媒の場合、2次元目の分離が損なわれ、ピーク形状が悪くなる現象が起こります。ASM は 1D カラムの溶出液を 2D の移動相で希釈して 2D カラムに導入します。その結果、1D の移動相の溶出強度が調節され、2D カラムの分離が改善されます。



図 1 Agilent Infinity II LC シリーズのポートフォリオ

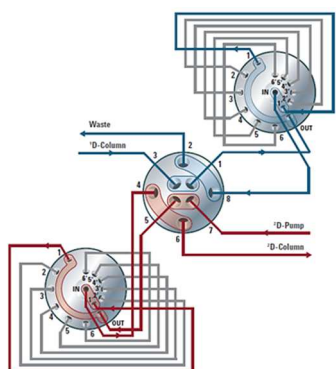


図 2 MHC システム

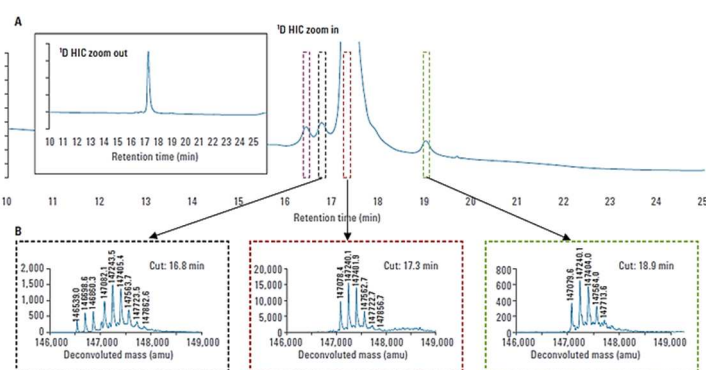


図 3 MHC システムを利用した抗体の分析例

Feed (Focused, Enduring, Extra control, Delay volume free) 注入は、移動相にサンプルを混和しながら加圧注入する新しい注入機構です。強溶媒に溶解しているサンプルの注入や大量注入の場合などで、サンプル溶媒への化合物の分配を最小限にして良好なピーク形状を維持する事が可能に成ります。キャリーオーバーが最小限である点なども利点です

(図 4、図 5)。

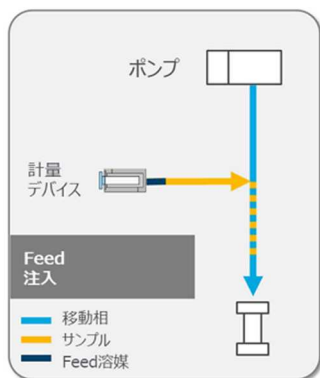


図 4 Feed 注入の模式図

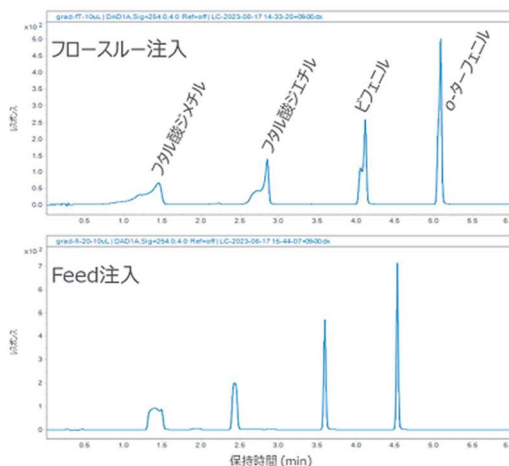


図 5 フロースルー注入と Feed 注入のクロマトグラムの比較

この他にも、抗体医薬や核酸医薬の分析に最適なバイオ LC なども製品化しています。

3. Agilent の LC/MS

HP は 1970 年に質量分析 (MS) ビジネスに参入し、1976 年には世界初のベンチトップ GC/MS HP 5992A を製品化しました。1977 年に製品化した HP 5985 フロアスタンド MS は簡単に交換可能な EI/CI イオンソースに加えて、サーモスプレイとパーティクルビームと言うイオン化技術により LC に接続可能な MS でした。1997 年に製品化した HP 1100 シリーズ LC/MSD は、LC のクロマトグラファーをメインターゲットとしたシングル四重極質量選択検出器です。この LC/MSD は直交スプレアの ESI イオンソースを採用しました。その後、飛行時間型質量分析計 (TOF MS)、トリプル四重極 LC/MS (LC/TQ)、LC/Q-TOF を製品化して来ました。

2017 年には、超小型トリプル四重極 LC/MS Ultivo を製品化し (図 6)、2019 年にはコンパクトなシングル四重極 MS Agilent LC/MSD iQ を製品化しています (図 7)。



図 6 Agilent Ultivo Triple Quad System



図 7 Agilent LC/MSD iQ

Agilent の最新の LC/MS は、2023 年に製品化された Agilent Revident LC/Q-TOF です (図 8)。LC/Q-TOF による化合物の定性分析を進化させた画期的な Q-TOF です。煩雑であった Q-TOF データからのピーク抽出・ピークアライメント・多変量解析を簡単な UI で解析可能とするソフトウェアなどと共に、Q-TOF におけるデータからの洞察のハードルを大幅に削減しました。



図 8 Agilent Revident LC/Q-TOF

4. 終わりに

アジレント・テクノロジーは、今後もライフサイエンス、材料、食品、環境・法医学、製薬、化学・エネルギーなどの幅広いユーザの皆様へ、高性能・高機能な HPLC、LC/MS システムと最新のソリューションを提供して行きます。HPLC、LC/MS システムユーザーの皆様のお役に立てる機会があれば幸いです。

< 執筆者略歴 >

熊谷浩樹 / Hiroki KUMAGAI

1982 年 上智大学大学院理工学研究科化学専攻修了

1982 年 株式会社横河電機製作所入社

2000 年 山梨大学大学院工学研究科学士後期課程修了
博士 (工学)

分析士資格 : LC 分析士四段、LC/MS 分析士二段

現在、アジレント・テクノロジー株式会社 クロマトグラフィー・

質量分析営業部門にて HPLC のアプリケーション開発、セールスサポートに従事



【団体会員紹介】

関東化学とクロマトグラフィー関連製品／

KANTO CHEMICAL CO., INC. and Chromatography Related Products

坂本和則／Kazunori SAKAMOTO

関東化学株式会社／KANTO CHEMICAL CO., INC.

(Received May 14, 2024 ; Accepted, May 27, 2024)

キーワード 試薬 ; HPLC 用溶媒 ; LC/MS 用溶媒 ; HLC-SOL シリーズ ; Plus シリーズ

1. 始めに

関東化学は 1944 年 (昭和 19 年) の創立以来、様々な産業を支える『総合試薬メーカー』として、お客様から絶えず生まれる要望にご満足頂ける製品づくりに挑戦し、高品質の試薬を供給する事で、社会へ積極的に貢献して参りました。

一般試薬の品揃えに加えて、その製造技術を発展させ、医薬品中間体や化成品の製造、ライフサイエンス分野では臨床検査薬や再生医療分野向けの試薬開発にも取り組んでおり、55,000 品種と幅広く取り扱っております。これらの製品は、国内では草加工場 (埼玉県) をメイン工場として 6 工場で生産しており、海外では米国、台湾及びシンガポールにおいて生産体制を整えています。

2024 年 11 月 13 日に関東化学は創立 80 周年を迎えます。図 1 の記念ロゴは、コーポレートカラーで「KANTO」& 「80」周年を組み合わせ、色鮮やかな 16 個の円は関東化学と共に歩む国内外の関連会社 16 社を表しています。

本稿では、クロマトグラフィー関連製品を中心にご紹介します。



図 1 関東化学 創立 80 周年 記念ロゴ

2. HPLC 用溶媒「HLC-SOL」

弊社の HPLC 用溶媒「HLC-SOL」シリーズは、独自の精製技術により、クロマトグラフィーに必要と成る特性を一定に揃えた溶媒です。HPLC 法において汎用的な検出器である UV 検出で用いられる事を想定し、溶媒自身の吸収を示す波長域の主要波長の吸光度を管理しています。この値は溶媒中に含まれる不純物や安定剤などの添加物により影響を受ける為、これらを精製により除去して UV 吸光度を最小にしています。HLC-SOL では UV 吸光度の他、蛍光分析の妨げと成る蛍光不純物量を保証した「相対蛍光強度」や「水分含量」、「不揮発性成分」を保証しており、高速液体クロマトグラフィー用として最適な溶媒です。

汎用溶媒と HLC-SOL の差はグラジエント溶出時にも表れます。図 2 に HLC-SOL シリーズのアセトニトリル、蒸留水及び特級アセトニトリル、イオン交換水を組み合わせた場合のグラジエント分析データを示します。

HLC-SOL 同士の組み合わせではアセトニトリル濃度が変化してもベースラインは安定していますが、イオン交換水及び特級アセトニトリルを用いた場合では其々の溶媒に含まれていた不純物がアセトニトリル濃度の変化によって検出されて分析の妨げと成っています。この様な「グラジエント試験」を実施して、ブランクの低減、高い品質の維持を図っています。

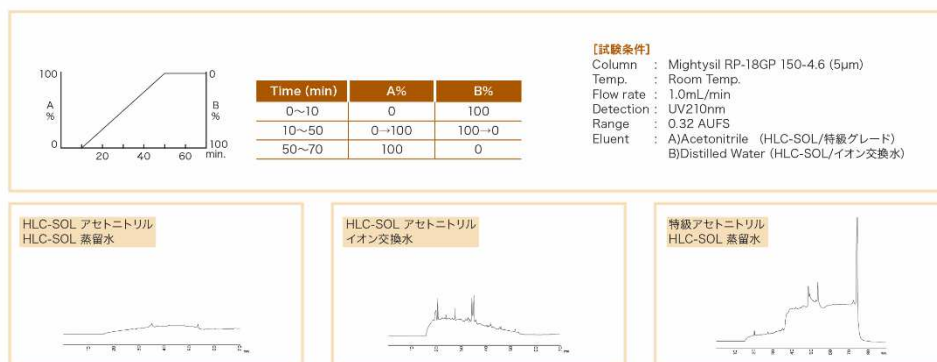


図 2 グラジエント試験による HLC-SOL の評価

3. Plus シリーズ

粒子径 2 μ m 前後の充填剤を用いたカラムを使用する超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) 法の普及により、分析時間の短縮及び分離性能の向上が図られました。分析時間を短縮する事によって溶媒消費量の節約も期待出来る一方で、粒子径が小さい担体を充填したカラムに高流速で送液する事でカラムに高い圧力が掛かり、目詰まりのリスクも増大します。そこで、弊社では HLC-SOL の追加保証として Plus シリーズを設け、0.5 μ m 以上及び 0.3 μ m 以上のパーティクル其其に対して数値的な保証を実現しました。これによりカラム背圧上昇のリスクを低減、消耗部品の交換頻度を低減する事でランニングコストを抑える効果が期待出来る製品と成りました。

4. LC/MS 用溶媒

近年、様々な公定法で LC/MS による試験方法が設定されており、LC-MS を用いた分析手法は多くのユーザーにおいて利用されています。

測定対象物質の質量情報を得る為に分析種をイオン化させる事が必要ですが、溶離液や試薬由来の不純物によってイオン化が妨害される場合が有ります。その為、通常の HPLC 用溶媒より更に厳密に管理された LC/MS 専用の溶媒が必要と成ります。弊社の LC/MS 用溶媒は前述の HLC-SOL 規格を踏襲しつつ、MS に直接溶媒を注入し、そのノイズレベルを管理する LC/MS 適合性試験を実施しています。又、溶媒中の金属不純物が含まれていた場合、目的成分のイオン化を妨げる可能性が有る為、LC/MS 用溶媒では主要金属 14 成分に対して ppm オーダー以下と成る様な規格を設けています。

LC/MS による極微量成分の定量の為に、高品質の試薬は必要不可欠ですが、使用する試薬の管理も重要です。図 3 は、開封直後及び開封後数時間放置したメタノールの比較データです。

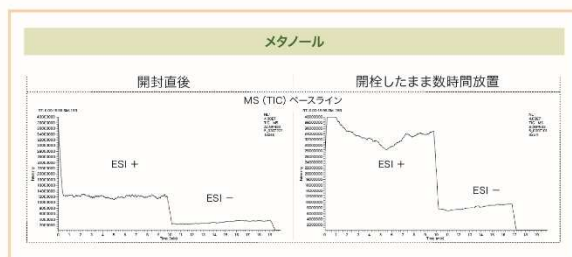


図 3 MS における開封メタノールのブランク挙動

開封直後のメタノールは MS に直接注入した場合でもベースラインは一定と成っていますが、数時間放置した場合は作業環境中の微量成分が溶媒に溶け込み、それがベースラインの上昇として表れています。弊社ではこの様な開封後の汚染が進行する前に使い切る事が可能な 200 mL 包装をラインナップして、使用を推奨しています。又、高流量で送液する場合や大量に使用する場合などは 1 L・3 L 包装品と使い分ける事が可能です。

更に LC/MS において目的成分のイオン化を促進させる目的で酸類・塩類を添加します。0.1%ギ酸添加のアセトニトリルが用いられる事も有りますが、溶媒を調製する際、汚染には注意を払わなければなりません。弊社では高純度に精製されたギ酸をアセトニトリルに予め添加したプレミックス溶媒を準備しています。これらの溶媒は製造環境に配慮して品質を維持すると共に、その評価として LC/MS 適合性試験を実施しており、LC/MS 分析において安定したベースラインで測定が可能と成り、汚染を気にする事なく高純度溶媒を分析に用いる事が可能です。

5. 最後に

HPLC 用及び LC/MS 用溶媒は、分析装置やカラムの進歩に合わせて規格項目の設定の見直し、保証追加が必要になって来ます。又、分析種によっては個別の管理や保証も必要になる為、分析ニーズに合った製品開発をする事で、より安心してご利用頂ける溶媒の販売・開発を目指しています。

今後も、経営理念「我々は未来を考え 新しいものへの挑戦を図り 社会に対し積極的に貢献する」という信念を堅持し、化学・医薬・食品・環境等有らゆる分野に携わるお客様にご満足頂ける製品づくりを目指して参ります。

<執筆者略歴> 坂本和則 (Kazunori SAKAMOTO)

関東化学株式会社 試薬事業本部 試薬学術部 学術一課
(〒103-0022 東京都中央区日本橋室町 2-2-1)

- ・ 2011 年 日本大学理工学部物質応用化学科卒業
- ・ 分析士資格：LC 分析士二段
- ・ E-mail：sakamoto-kazunori@kanto.co.jp



【団体会員紹介】

東ソーにおける分析カラムと充填剤の開発 / Development of

Analytical Columns and Packing Materials in Tosoh

伊藤誠治 / Seiji ITO

東ソー株式会社 /

Tosoh Corporation, Japan

(Received May 22, 2024 ; Accepted May 27, 2024)

キーワード シリカ系充填剤；ポリマー系充填剤；中速液体クロマトグラフィー

1. 始めに

東ソー株式会社は、“私たちの東ソーは、化学の革新を通して、幸せを実現し、社会に貢献する”という企業理念の下で事業を展開している総合化学企業です。1935年に、ソーダ工業における「モノとエネルギーが循環する工場」を理想に掲げ、創業者・岩瀬徳三郎により、現在の山口県周南市に「東洋曹達工業株式会社」として設立されました。その後、臭素やセメント等の無機化学事業を発展させ、1960年代の石油化学事業への進出、1970年代のバイオサイエンス事業への進出等の数多くの挑戦を経て、1987年、現在の「東ソー株式会社」に社名変更しました。2000年代以降は、クロル・アルカリ、石油化学のコモディティ事業と、機能商品のスペシャリティ事業を両軸とする「ハイブリッドカンパニー」として事業を展開し、2025年には創立90周年を迎えます。

東ソーに於ける、液体クロマトグラフィーに関するカラムや充填剤、分析装置の開発の歴史は、J.J.Kirkland がシリカ系充填剤を用いた HPLC を発表した 1969 年の 2 年後、ポリマー系 SEC カラム TSK-GEL S タイプが商品化された事から始まりました。以降、計測 HPLC 事業のみでなく、グリコヘモグロビン、カテコールアミン、リポタンパク質等の診断 HPLC 事業においても、分離技術の開発を進めています。本稿では、カラムと充填剤の開発の歴史と共に、具体的な開発事例について紹介します。

2. カラムと充填剤の開発の歴史

表 1 に、カラムと充填剤の開発の歴史を示します。充填剤の特性（粒子径）と用途に応じて、分析は、“高速液体クロマトグラフィー”、分取と精製は“中速液体クロマトグラフィー”に分類されています。又、分離剤には、充填剤タイプとロッドタイプがありますが、充填剤タイプに特化して開発されてきました。基材は、シリカ系とポリマー系（スチレンジビニルベンゼン共重合体、ポリメチルメタクリレート）に大別され、中速液体クロマトグラフィー用の充填剤の基材には、主に、ポリメチルメタクリレートが使用されています。1971 年以降、順次、RPC、NPC、IEC（何れも 1973 年）、HIC（1983 年）、AFC（1986 年）、HILIC（1987 年）の各分離モードのカラムが開発されて来ました。

表1 カラムと充填剤の歴史

年代	高速液体クロマトグラフィー用		中速液体クロマトグラフィー用
	シリカ系	ポリマー系/その他	
1971		TSK-GEL Sタイプ (SEC)	
1972		TSK-GEL Hタイプ (SEC)	
1973		TSK-GEL LSタイプ (RPC, NPC) TSK-GEL IEXタイプ (IEC)	
1977	TSK-GEL SWタイプ (SEC, 10 μm)		
1978		TSK-GEL PWシリーズ (SEC, 12 μm)	
1979			TSK-GEL Toyopealシリーズ (SEC, IEC, AFC)
1982		TSK-GEL ICタイプ (IC)	
1983	TSKgel ODS-120T (5 μm)	TSK-GEL HXLシリーズ (SEC, 5 μm) TSK-GEL HICタイプ (HIC)	
1984		TSK-GEL PWXLシリーズ (SEC, 5 μm)	TSK-GEL Butyl-トヨパール-650
1985	TSKgel ODS-80TM (5 μm)	TSK-GEL ERCタイプ (キラル分離)	
1986	TSK-GEL SWXLタイプ (SEC, 5 μm)	TSK-GEL AFCタイプ (AFC)	TSK-GEL トヨパールパック TSK-GEL HACタイプ (ヒドロキシアパタイト)
1987		TSK-GEL NPRシリーズ (非多孔性, 2.5 μm)	
1988	TSKgel Amide-80 (HILIC, 5 μm)		TSKgel Cellulose CW-35 (SEC) TOYOPEARL AF-Heparin-650 (AFC)
1991	TSKgel ODS-80Ts (5 μm)	TSKgel Carbon-500 (吸着)	
1992		TSK-GEL HHRシリーズ (SEC, 5 μm)	
1993	TSKgel SuperODS (2 μm)	TSK-GEL SuperHシリーズ (SEC, 3-5 μm)	
1996		TSK-GEL HTシリーズ (高温SEC) TSK-GEL HHRシリーズ (超高分子用SEC, 13-30 μm) TSKgel MultiporeHXL-M (細孔多分散形, SEC, 5 μm)	
1997	TSKgel ODS-80TsQA (5 μm)	TSK-GEL αシリーズ (SEC)	
1998	TSK-GEL SuperSWシリーズ (SEC, 4 μm)		
1999	TSKgel precolumn BSA-ODS/S		
2000		TSK-GEL SuperHZシリーズ (SEC, 3 μm) TSK-GEL SuperAWシリーズ (SEC, 4 μm)	TSKgel Hexyl-トヨパール (HIC)
2001	TSKgel ODS-100S (5 μm)		
2002		TSKgel Bioassist Q/S (IEC) TSKgel SuperIC-Anion (IC, 5 μm) TSKgel SuperIC-AP (IC, 6 μm) TSKgel SuperIC-Cation (IC, 5 μm) TSKgel VMpak-25 (Multi, 7 μm) TSKgel SuperIC-A/C (IC, 4 μm)	
2003			TOYOPEARL MegaCap SP-550 (IEC) TOYOPEARL SuperButyl-550 (HIC) TOYOPEARL PPG-600 (HIC) TOYOPEARL AF-Heparin HC-650 (AFC)
2004			
2006	TSKgel ODS-100V (3/5 μm) TSKgel ODS-100Z (3/5 μm)	TSK-GEL SuperMultipore HZシリーズ (細孔多分散形, SEC, 3-6 μm) TSKgel SuperIC-AZ (IC, 6 μm) TSKgel SuperIC-CR (IC, 3 μm)	TOYOPEARL MegaCap II SP-550 (IEC) ToyoScreen (スクリーニング用) TOYOPEARL GigaCap S-650 (IEC) TOYOPEARL GigaCap Q-650 (IEC) TOYOPEARL GigaCap CM-650 (IEC) TOYOPEARL Phenyl-650 (HIC)
2008	TSKgel ODS-140HTP 2.3μm (2.3 μm) TSKgel Amide-80 3μm (HILIC, 3 μm)		
2009	TSKgel NH2-100 3μm (HILIC, 3 μm)	TSKgel SuperIC-Anion HS (IC, 3.5 μm) TSKgel SuperIC-Cation HS (IC, 3 μm) TSK-GEL STATシリーズ (非多孔性, IEC, 7/10 μm) TSKgel DNA-STAT (非多孔性, IEC, 5 μm) TSK-GEL PWXL-CPシリーズ (SEC, 7-13 μm)	
2011	TSKgel NH2-100 DC 3μm (HILIC, 3 μm)	TSK-GEL SuperMultipore PWシリーズ (細孔多分散形, SEC, 3-8 μm)	TOYOPEARL Q-600C AR (IEC) TOYOPEARL AF-rProtein A-650 (AFC)
2013	TSKgel SuperSW mAb HR (SEC, 4 μm) TSKgel SuperSW mAb HTP (SEC, 4 μm) TSKgel UltraSW Aggregate (SEC, 3 μm)	TSKgel SuperIC-Cation HS II (IC, 3 μm)	
2014	TSKgel ODS-120H (1.9 μm)	TSKgel Butyl-NPR (非多孔性, HIC, 2.5 μm)	TOYOPEARL GigaCap DEAE-650 (IEC) TOYOPEARL NH2-750 (IEC) TOYOPEARL MX-Trp-650 (Multi) TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650 (AFC)

表1 カラムと充填剤の歴史 (続き)

年代	高速液体クロマトグラフィー用		中速液体クロマトグラフィー用
	シリカ系	ポリマー系/その他	
2016	TSKgel UP-SW3000 (SEC, 2 μm) TSKgel Amide-80 2 μm (HILIC, 2 μm)	TSKgel Protein A-5PW (AFC, 20 μm)	TOYOPEARL Sulfate-650 (IEC)
2018		TSKgel SuperIC-Anion HR (IC, 3.5 μm) TSKgel FcR-III A-NPR (AFC, 5 μm)	Ca ⁺⁺ Pure-HA (Multi)
2020		TSKgel SuperIC-WA (IC, 4.5 μm)	TOYOPEARL Phenyl FT-750 (HIC)
2022	TSKgel UP-SW3000-LS (SEC, 2 μm)	TSKgel FcR-III A-5PW (AFC, 10 μm)	
2023		TSKgel HIC-ADC Butyl (HIC, 5 μm)	

2.1 シリカ系充填剤

シリカ系充填剤の開発では、粒子径の微小化が追及されました。RPC や IEC、HILIC 等の低分子化合物を分析種とした分離モードでは、van Deemter の理論に基づき、充填剤の微小化と粒子径分布の狭分布化への取り組みが行われました。2000 年以降、粒子径は 2 μm 程度まで微小化され、UHPLC 仕様のカラムも開発されています。その他、高純度シリカ原料の使用やシラノール基のエンドキャッピング技術の改良等が進められています。生体高分子を分析種とする SEC モードでは、粒子径 5 μm 程度の汎用サイズの充填剤が用いられて来ましたが、1998 年に成ると、高感度化と注入試料の低減を目的として、粒子径 4 μm の充填剤を用いたセミマイクロカラムが開発されました。更に、2016 年には、粒子径 2 μm の充填剤を用いた UHPLC 仕様のカラムも開発されました。2010 年代は、抗体医薬品の市場の拡大に伴い、抗体の品質管理（凝集体や分解物の分離）に特化した細孔特性を有するカラムも開発されています。

2.2. ポリマー系充填剤

スチレンジビニルベンゼン共重合体の担体は、開発当初、耐溶媒交換性が低かった為、SEC の移動相として、THF 以外の有機溶媒の使用が不可能でしたが、1992 年、合成時の架橋度を高める事により化学的安定性が向上し、クロロホルム等の溶媒も使用可能と成りました。ポリメチルメタクリレート担体に関しても、1978 年の開発当初は、SEC の移動相として水溶媒（有機溶媒混合比率を制限）のみが使用可能でしたが、1997 年に成ると、同様に合成時の架橋度を高める事で、極性有機溶媒の使用が可能と成りました。化学的安定性を高めた充填剤の開発により、SEC の移動相の選択の幅は格段に広く成り、SEC の用途自体も拡大する事と成りました。ポリマー系充填剤には、シリカ系と比較して機械的強度が低いという特性がありますが、架橋度を上げる事による機械的強度の向上により、粒子径の微小化も進められ、1971 年の開発当初の 50 μm から、現在では、3 μm 程度まで微小化されています。これらの基材に、官能基を導入する事で、種々の分離モードのカラムが開発され続けています。

2.3. 中速液体クロマトグラフィー用充填剤

粒子径 20~300 μm 程度のポリメチルメタクリレートを基材とした充填剤が用いられ、分離精製に使用されています。アガロースを基材とした精製用充填剤と比較して、機械的強度が高い為、流速を上げる事が出来、高速分離を可能としました。分離モードとして、

充填剤の細孔を使用する SEC の他、各種官能基を導入した充填剤による、IEC、AFC、HIC 等が多用されています。分離性能のみでなく、生産性とコストパフォーマンスが要求される為、高吸着容量化の技術を中心として開発が行われて来ました。一度に精製可能な試料処理量が多く成る事で、精製工程での生産性が改良され、充填剤使用量の削減、カラムサイズの縮小、吸脱着溶媒の削減が可能と成ります。又、医薬品原料の精製では、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）である事も要求される為、顧客先での定置洗浄（CIP : Cleaning in Place）で用いる 0.1~0.2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液の通液が可能な耐アルカリ性能にも考慮して開発が進められています。

3. カラム、充填剤の開発事例

3-1. 細孔多分散形 SEC 用充填剤

ポリマー系 SEC 用充填剤の開発に於いて特筆すべき事項の 1 つとして、細孔多分散形充填剤の開発が挙げられます。通常、多孔性充填剤は、正規分布様の細孔分布をとる事が知られています（図 1 : 左図○）が、細孔多分散形充填剤の細孔分布は、台形に近く成る様に設計されています（図 1 : 左図●）。SEC では、充填剤表面の細孔の大きさと分析種の溶媒和の大きさとの関係によって分離が行われます。未知試料の相対分子量は、分子量既知の標準物質を用いて作成された校正曲線（溶出時間と分子量との関係式）を指標として計算されます。校正曲線は、充填剤表面の細孔分布を反映している為、存在頻度が高い細孔に対応する分子量分画帯では傾きが緩やかに成り、存在頻度が低い細孔に対応する分画帯では急と成る為、校正曲線は、多項式によって近似されます（図 1 : 右上図）。一方、細孔多分散形充填剤の場合、広範囲の細孔分布において存在頻度が同一である為、広範の分画帯で校正曲線の傾きが同じに成り、校正曲線は、一次式で近似されます（図 1 : 右下図）。

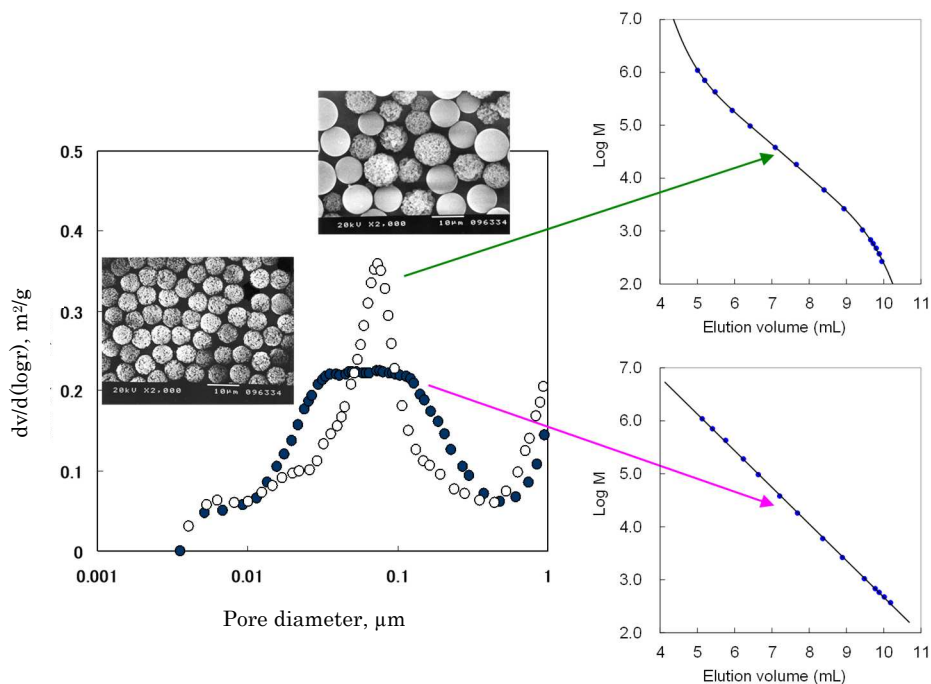


図1 充填剤表面の細孔の分布と校正曲線との関係

多項式近似による校正曲線は、ポイントと成る標準物質の分子量や点数の違いによる近似誤差が生じ易く、測定結果の精度の低下に繋がる事が知られています。一次近似の場合、近似の再現性が高く、機種間差や施設間差も生じ難い為、より高精度の SEC 測定が可能と成ります。

3-2. 糖鎖構造解析用 AFC 充填剤

抗体医薬品の品質管理に於いて重要度が高い“不均一性”評価の 1 つである糖鎖構造解析を目的とした AFC 用充填剤の開発について紹介します。抗体は、様々な糖鎖構造を有しており、その糖鎖構造は、抗体医薬品として作用する際の薬効（ADCC 活性：抗体依存性細胞障害）にも影響する事が知られています。通常、糖鎖部位を切り出し誘導体化した後、RPC や HILIC を用いた LC/MS による構造解析が行われていますが、ADCC 活性に関する情報は直接得られません。そこで、活性を直接評価すると共に糖鎖構造を識別出来る AFC カラムを開発しました。カラムのリガンドには、免疫細胞上に存在する Fc レセプターの種類である FcγRIIIa を使用しました。ADCC の作用機序は、抗体が抗原を認識して結合する⇒免疫細胞が、Fc レセプターを介して抗体に結合する⇒免疫細胞が抗原を攻撃する、である事が確認されています。従って、ADCC 活性が高い糖鎖構造を有する抗体ほど、このカラムへ強い結合親和性を示します。

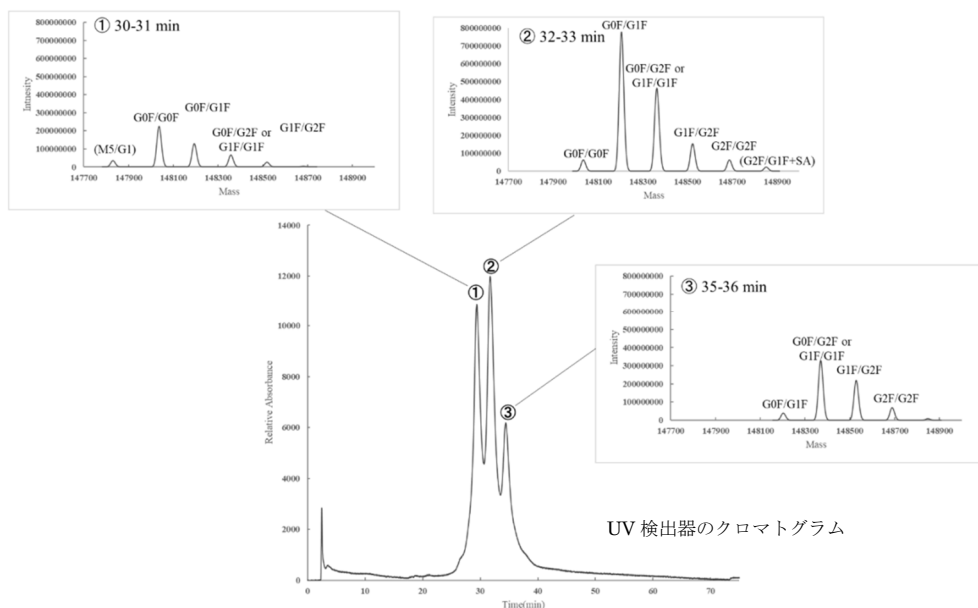


図2 抗体の代表的な分離例(UVクロマトグラム上の各ピークのデコンボリューション結果)

測定条件

カラム：TSKgel FcR-III A-NPR (4.6 mmI.D. × 75 mm, 5 μm)

移動相 A：20 mmol/L 酢酸アンモニウム(pH 6.0), 移動相 B：20 mmol/L 酢酸アンモニウム(pH 4.0)

グラジエント：B conc. (0-2 min) 0%, (62-70 min) 100 %, (70.01-75 min) 0 %

流量：0.2 mL/min 検出：UV 280 nm カラム温度：15 °C

メイクアップ溶液：1 % ギ酸を含む 50 %アセトニトリル水溶液

流量(メイクアップ溶液)：0.2 mL/min

質量分析計：Orbitrap Fusion Tribrid (サーモフィッシャーサイエンティフィック製)

イオン化条件：H-ESI (ポジティブ)

抗体の代表的な分離例を図 2 に示します。3 ピークとして分離され、其其のピークに含まれる糖鎖の定性も行う事が出来ます。このメソッドは、抗体の活性を直接測定する事が出来る為、抗体医薬品の品質管理や製造プロセスのスクリーニング、抗体産生細胞野開発等に有効であるものと考えられます。

4. 最後に

今回、約 50 年に亙るカラムと充填剤の開発の歴史と開発事例について簡単に紹介しました。これからも、先述の企業理念に基づき、環境と健康を守り、豊かな未来に貢献する為の様々な製品を展開して行きます。

< 執筆者紹介 > 伊藤誠治 (Seiji ITO)

所属：東ソー株式会社バイオサイエンス事業部
カスタマーサポートセンター

LC 研究懇談会：運営委員

分析士資格：LC 分析士五段、LC/MS 分析士二段

E_mail：seiji-ito-pn@tosoh.co.jp



【団体会員紹介】

HPLC や LC/MS 使用時における水質の影響について

Influence of Water Quality When Using HPLC and LC/MS

八木馨太、石井直恵 / Keita YAGI, Naoe ISHII

メルク株式会社 / Merck Ltd.

(Received May 20, 2024 ; Accepted May 30, 2024)

1. 水の規格とは

精度が求められる実験や試験、分析では、水質が結果に影響する場合があります。一般的に用いられる「純水」や「超純水」は、水道水に含まれる有機物や微粒子、イオンなどの不純物を、イオン交換樹脂やフィルターなどで物理的、化学的に取り除いたものです。

「純水」には、イオン交換水や蒸留水、逆浸透水 (RO 水)、RO 膜と連続イオン交換によって精製される Elix (RO+EDI) 水など様々な種類があり、水質は精製方法により異なります。

「超純水」は、逆浸透膜、イオン交換樹脂や活性炭、紫外線 (以下 UV)、限外ろ過膜などを組み合わせた方法で純水を精製したもので、比抵抗値 (電解質の総量の指標: イオンが多く含まれるほど値が低くなる) が $18\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ 以上の水を指します。

超純水や純水は、用いられる分野によって規格が定められています。例えば、工業用水や工場排水の試験や分析用の水の JIS 規格が、「用水・排水の試験に用いる水 (JIS K 0557)」です。この規格には A1 から A4 迄のグレードがありますが、最も高いグレードの規格でも電気伝導率は 0.1 mS/m 以下 (比抵抗値では $1\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ 以上に相当) とされています (表 1) ¹⁾。

表 1 用水・排水の試験に用いる水 (JIS K 0557) 抜粋

項目(1)	種別及び質			
	A1	A2	A3	A4
電気伝導率mS/m (25°C)	0.5 以下	0.1(2)(3)以下	0.1(2)以下	0.1(2)以下
有機体炭素 (TOC) mgC/l	1 以下	0.5 以下	0.2 以下	0.05 以下
亜鉛 $\mu\text{gZn/l}$	0.5 以下	0.5 以下	0.1 以下	0.1 以下
シリカ $\mu\text{gSiO}_2/\text{l}$	-	50 以下	5.0 以下	2.5 以下
塩化物イオン $\mu\text{gCl}^-/\text{l}$	10 以下	2 以下	1 以下	1 以下
硫酸イオン $\mu\text{gSO}_4^{2-}/\text{l}$	10 以下	2 以下	1 以下	1 以下

これは、「比抵抗値が $18\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ 以上」という超純水の条件に比べると、かなり緩い基準に成っています。その為、精度が必要な実験や試験、分析では、この JIS K 0557 の水質水準以上が必要に成る事が有ります。

2. HPLC や LC/MS に求められる水質とは

水質が結果を左右する例として、「高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC）」や、「液体クロマトグラフィー質量分析（以下 LC/MS）」が挙げられます。これらの分析では、水に含まれる不純物がバックグラウンドの上昇やゴーストピークの原因に成る事が有る為、分析に影響しない水を使う必要が有ります。

HPLC と LC/MS は、其其「高速液体クロマトグラフィー通則（JIS K 0124）」、「高速液体クロマトグラフィー質量分析通則（JIS K 0136）」と言う規格によって仕様が定められており、水に関しても以下の様に決められています。

・高速液体クロマトグラフィー通則（JIS K 0124）

この規格で用いる水は、逆浸透法、蒸留法、イオン交換法、紫外線照射、ろ過などを組み合わせた方法によって精製した水で、分析に干渉しない水質のものとする。水質は比抵抗値、総有機物（TOC）、吸光度などを指標とし評価する²⁾。

・高速液体クロマトグラフィー質量分析通則（JIS K 0136）

この規格で用いる水は、逆浸透法、蒸留法、イオン交換法、紫外線照射、ろ過などの方法の何れか、又は組合せによって精製した水で、分析に影響しない水質のものとする。水質は、抵抗率、TOC（有機体炭素）、吸光度などを指標とし評価する³⁾。

この様に、HPLC や LC/MS で用いる水の精製方法や水質に関する基準値が明確に定められている訳では有りません。その為、分析者が精製方法による水質の違いを理解して、目的の実験に適した水を選択する必要が有ります。

水質の違いにより HPLC への影響を検証する目的で、イオン交換水、蒸留水、超純水を移動相として HPLC でのベースラインを比較しました（図 1）⁴⁾。

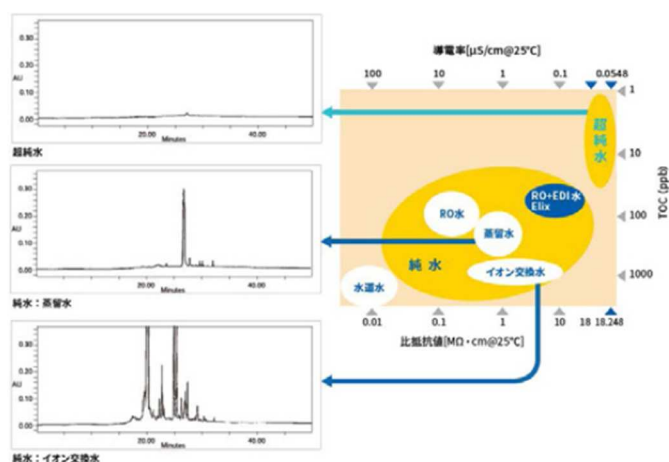


図 1 水質の違いによる HPLC のベースラインへの影響

純水では幾つかのゴーストピークが有り、蒸留水よりもイオン交換水の方がピークの数が多い事が分かります。イオン交換水には蒸留水よりも多くの有機物が含まれる事から、ゴーストピークが有機物に起因している事が推察出来ます。これらに対し、超純水ではベース

ラインが均一であり、HPLC の移動相溶媒として適している事が分かります。

次に「超純水」と言っても、精製方法によって全有機体炭素 (Total Organic Carbon、以下 TOC) の値は変わります。超純水の比抵抗値は 18 MΩ・cm 以上ですが、TOC 値についてはかなり幅が有る事が分かります (図 1 のイラスト)。超純水における TOC 値の違いにより HPLC に影響を検証する目的で、比抵抗値が 18.2 MΩ・cm で TOC 値が異なる超純水 (4、8、16、41、89 ppb) の 5 サンプルにて比較分析をしました (図 2) ⁵⁾。

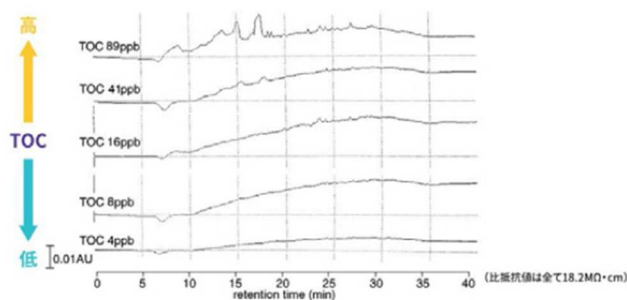


図 2 超純水の TOC 値による HPLC のベースラインへの影響

TOC 値が高く成れば成るほど、HPLC のベースラインが高く成っており、TOC 89 ppb の超純水サンプルに関してはゴーストピークが検出されました。

超純水の TOC 値を下げる方法の 1 つが、UV 照射による有機物酸化分解です。UV 照射などにより TOC 値を抑える事で、ゴーストピークが少ない安定したベースラインを得られます。超純水装置を選択する際は、比抵抗値のみだけでなく TOC 値を確認する事が大切です。

更に、超純水に含まれる TOC が LC/MS に及ぼす影響についての検証する目的で、UV 照射し有機物を酸化分解した超純水若しくは、UV 未照射の超純水を移動相として用いて、4 種の合成抗菌剤 (各 10 ppm) の分析を行い、結果を比較しました (図 3) ⁶⁾。

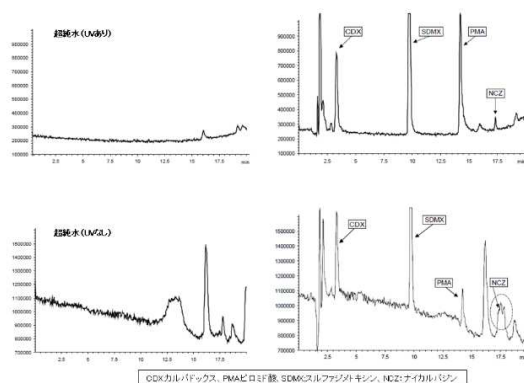


図 3 LC/MS での超純水に含まれる有機物の影響

UV 照射を行った超純水を用いた場合は、4 種の化合物を綺麗に検出する事が出来ました。しかし、UV 照射を行っていない超純水を用いた場合には、ブランク（試料注入無し）の時点で検出されたゴーストピークが、分析対象と成るピークに重なり、分析結果を妨げている事が分かります。

3. 纏め

これらの結果から、HPLC や LC/MS などの分析には、イオン交換水や蒸留水などの純水ではなく、超純水の中でも精製過程で UV 照射され TOC（全有機体炭素）値を低く抑えた超純水が最適です。

引用文献

- 1) JIS K 0557:1968 用水・排水の試験に用いる水、日本規格協会（1998）。
- 2) JIS K 0124:2011 高速液体クロマトグラフィー通則、日本規格協会（2011）。
- 3) JIS K 0136:2015 高速液体クロマトグラフィー質量分析通則、日本規格協会（2015）。
- 4) メルク株式会社（旧日本ミリポア株式会社）Technical sheet vol.7、“液体クロマトグラフィーへの適用”（1995）。
- 5) メルク株式会社（旧日本ミリポア株式会社）Technical sheet vol.15、“Milli-Q SP VOC 水の環境分析への適用”（1996）。
- 6) 下位典子、熊谷浩樹、石井直恵、Ichiro Kano、メルク株式会社（旧日本ミリポア株式会社）Application Notebook Vol.15、“分析用水の水質が LC、LC/MS 分析に及ぼす影響とその検証”（2002）。

<執筆者略歴> 八木馨太 (Keita YAGI)

- ・ 2012 年自治医科大学大学院修士課程生体防御医科学専攻修了
- ・ 2022 年メルク株式会社入社 ラボウォーター事業部
- ・ 分析士資格：LC 分析士初段



<執筆者略歴> 石井直恵 (Naoe ISHII)

- ・ メルク株式会社 ライフサイエンス ラボウォーター事業部
シニアフィールドマーケティング
(153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー5F)
- ・ 横浜国立大学工学部物質工学科卒
- ・ 分析士資格：LC 分析士二段
- ・ E-mail : naoe.ishii@merckgroup.com



【閑話休題】 第 8 回 LC 懇パズル

～日本の化学・分析系企業名クイズ～ (難易度 ★★★★★)

(出題者:中村 洋)

下の 49 マスには、反時計回りに色分けされた 10 社の社名が漢字で入ります。使用出来るアルファベットは次頁の在庫表にある49字だけです。ヒントから企業名を推定し、上手に49個の漢字を組み合わせて10社の社名をマスに嵌めて下さい。在庫表に使われずに残った漢字が、中心の A に対応する答えです。正解者には抽選の上、2 名に記念品を贈呈します。

1			6			
			10			5
	7					
			A		9	
2			8			4
			3			

三	化	学	本	村	構	科
子	化	学	本	津	関	究
日	化	学	住	価	光	曹
日	友	東	電	作	質	達
日	分	東	物	作	所	製
化	学	野	評	菱	所	製
化	学	洋	立	研	島	機

ヒント

1. 社員の田中耕一がノーベル化学賞、2. JEOL、3. 改称して東ソー、4. JASCO、5. 嘗て存在した大手総合化学メーカー、6. 日本の代表的な試薬会社、7. 日本を代表する総合電機メーカー、8. 大手総合化学メーカー、9. Develosil ODS で有名、10. CERI

応募方法 ①LC 懇個人会員番号、②氏名、③記念品送付先住所、④答え、を明記し下記応募先に **2024 年 9 月 15 日(土)**迄にメールでご応募下さい。

正解と当選者の発表 LC 懇ホームページ(9 月中)と本誌第 9 号(2024 年 12 月発行予定)

応募先 閑話休題係 (E-mail: nakamura@jsac.or.jp)

前回の【閑話休題】の正解発表

(出題者:中村 洋)

第 7 回 LC 懇パズル ~ 英単語尻取りクイズ (難易度 ★★☆☆☆)

下の 49 マスには、反時計回りに色分けされた 7 個の英単語が入ります。前の番号の最後のアルファベットが次の略号の最初のアルファベットになります。使用出来るアルファベットは在庫表にあるモノだけです。ヒントから英単語を推定し、上手に 48 個のアルファベットを使って 7 個の英単語をマスに嵌めて下さい。在庫表に使われずに残ったアルファベットが、中心の X に対応する答えです。正解者には抽選の上、2 名に記念品を贈呈します。

1	↙				4	↖	A	D	F	L	N	P	R
↓		↙			↖		A	E	H	L	N	P	R
		7	↙	↖			A	E	I	L	O	R	S
			X				A	E	I	L	O	R	T
	↓	↘		↗			B	E	K	M	O	R	T
	5			→	6	3	C	E	K	N	O	R	T
↘	→	2				↗	D	E	L	N	O	R	W

ヒント

1. HPLC の創始者、2. OOOOO volume や OOOOO time などの使用例が有る、3. アルバート・アインシュタインによって提唱された技術、4. 飛行時間質量分析計の構成要素の一つ、5. 10 のマイナス 9 乗を示す SI 接頭語、6. キングドントラップと同義語の商標、7. ゲノムの支配を受け、特定の条件下で発現しているタンパク質の総称。

応募方法 ①LC 懇個人会員番号、②氏名、③記念品送付先住所、④答え、を明記し下記応募先に 2024 年 3 月 15 日 (金) 迄にメールでご応募下さい。

正解と当選者の発表 LC 懇ホームページ (3 月中) と本誌第 8 号 (2024 年 6 月発行予定)

応募先 CWP 係 (E-mail: nakamura@jsac.or.jp)

正解発表 第 7 回 LC 懇パズル ~ 英単語尻取りクイズ

ヒントと在庫表中のアルファベットを参考にする、正解の英単語は以下の様に成ります。

1. KIRKLAND
2. DWELL
3. LASER
4. REFLECTRON
5. NANO
6. ORBITRAP
7. PROTEOME

K	C	E	L	F	E	R
I	T	P	A	R	T	R
R	R	P	E	M	I	E
K	O	R	H	O	B	S
L	N	O	T	E	R	A
A	N	A	N	O	O	L
N	D	D	W	E	L	L

従って、答えは「X=H」です。残念ながら、正解者は居られませんでした。

「LC と LC/MS の知恵」 投稿規定 (2024 年 6 月 15 日)

本誌は、(公社)日本分析化学会・液体クロマトグラフィー研究懇談会 (LC 懇) が発行するオープンアクセス電子ジャーナル (掲載料無料) で、LC、LC/MS 或いは関連手法に関する有らゆる内容を対象とします。本誌に掲載される原稿は、投稿を募集するジャンルと投稿を募集しないジャンルに大別されますが、何れも 2 審制 (主査と副査) による審査を経る必要が有ります。当面は年間に 2 回 (秋季と春季) 発行しますが、軌道に乗り次第、年間発行回数を増やす予定です。

投稿を募集するジャンル

専門性が特に高い以下のジャンルの論文で、新しい知見を含み、且つ、速報を詳報として発表する場合を除き、ジャーナルに未発表のものに限ります (カッコ内は A4 サイズ 1 枚を 1 行 40 文字、36 行に設定した時の最大原稿枚数)。

- ・ **報文** (基礎又は応用に重点を置いた論文で、独創性・新規性が有り、且つ、価値有る事実或いは結論を含むもの。15 枚)
- ・ **ノート** (内容が断片的であるが、新しい知見を報告するもの。10 枚)。
- ・ **技術論文、ノウハウ** (技術又はノウハウに重点を置いた論文で、有用性を示す事実或いは結論を含むもの。10 枚)。
- ・ **速報** (速やかに報告すべき内容を含む論文。後に詳細を報告する事が出来る。6 枚)

投稿を募集しないジャンル

- ・ **総合論文** (著者の研究業績を体系的に記述した論文。20 枚)
- ・ **解説** (重要な装置、技術、手法等の基礎或いは応用についての要点を解説。10 枚)
- ・ **シリーズ「試料分析の定石とコツ」** (試料の取り扱い方、分析法等を具体的に解説。10 枚)
- ・ **トピックス** (学会・行政などの動向や新しい手法・技術に関する紹介。6 枚)
- ・ **先達に学ぶ** (学識経験者による教訓・人生訓、6 枚)
- ・ **提言** (建設的な主張や意見。6 枚)
- ・ **団体会員紹介** (LC 懇団体会員からの紹介記事。6 枚)
- ・ **会員動向** (LC 懇個人会員からの近況報告。6 枚)
- ・ **新会員・新役員紹介** (LC 懇個人会員・新任役員紹介。4 枚)
- ・ **閑話休題** (クロスワードパズルなど、2 枚程度)
- ・ **LC 懇事業カレンダー**、など

「LC と LC/MS の知恵」投稿規定

1. 代表著者は、LC 懇の個人会員又は LC 懇団体会員の所属である事。
2. 投稿原稿には、所定の投稿カード (ppt) を添付し、必要事項を明記する。
3. 投稿論文（速報を除く）には、要旨（日本語 400 字程度で必須。英語 200 語程度は任意）を本文の前に配置し、**要旨の下に 1 行空けてキーワード**（英文要旨の場合は **Keywords**）と記し、全角で 2 文字分空けてキーワードを 3~6 個セミコロンで区切って記載する。
4. 投稿原稿は、日本語で書き、その形式は「投稿の手引き」に従う。
5. 原稿は、本誌編集委員会宛にワード版で電子メール (nakamura@jsac.or.jp) への添付で送付する事とし、編集委員会到着の日を受付日とする。
6. 原稿の採否は、編集委員会が決定する。編集委員会は、字句その他の加除修正を行い、或いは著者にそれを要求する事が出来る。
7. 原稿の修正などの為に、編集委員会から原稿を返却された場合は、1 か月以内に編集委員会に返送する事とし、これより遅れた場合は新しい投稿として取り扱う。
8. 本誌に掲載された論文等についての著作権は、LC 懇に属する。

「LC と LC/MS の知恵」投稿の手引き

1. 日本語は MS 明朝、英数字は Century で入力し、フォントサイズ (FS) は原則として何れも 10.5 とする。
2. 1 枚目の左上に原稿のジャンルを【 】内に記す (**FS:12**、強調文字)。例【報文】
3. 表題（強調文字、FS : 14）、氏名（強調文字、FS : 12）、所属（FS : 12）は何れも日本語と英語で表記し、**要旨**（FS : 10.5）、本文（FS : 10.5）の順に配置する。
4. 和文には「句読点（、。）」、英文には「カンマとドット（,.)」を使用する。
5. 図表には夫々通し番号を付け、本文中に配置する。
6. 本文中の引用文献には算用数字に丸カッコの右側を付けて上付きとし、その全てを末尾に番号順に配置する。
7. 国際単位系 (SI) の単位を使用し、クロマトグラフィー、LC/MS 及び関連する分野の用語については JIS に準拠する。
8. 原稿末尾に、< **執筆者略歴** >を記載する。略歴には分析士資格を含める（例えば、分析士資格：LC/MS 分析士二段、無し、取得予定、〇〇分析士〇段手続き中等）。
9. 著者全員の顔写真（カラー、横 10 文字、縦 7 行が標準）を< **執筆者略歴** >に配置。
10. 投稿先：投稿カード (ppt) に必要事項を記入し、原稿と共に「LC と LC/MS の知恵」編集委員会宛、ワード版（5 MB 以内）で電子メール (nakamura@jsac.or.jp) に添付する。
11. その他については、**本誌の最新号に準拠**するが、例が無い場合は「分析化学」誌の最新の「投稿の手引き」に準拠する。

原稿執筆に際しての注意点

1. 図表の内容は、略号 (*m/z* 等) 以外は化合物・溶媒名等も含め、**日本語で作成**する。
2. 図や表の番号とタイトルとの間は、ドットを記入せず全角で 1 文字分を空ける。
(誤) 図 1. 構造式 → (正) 図 1 構造式
(誤) 表 1. 周期表 → (正) 表 1 周期表
3. 本文中では化合物名、方法名などは日本語で表記し、英語表記が必要な場合は丸括弧内に全て小文字で記す。
(例) 液体クロマトグラフィー (liquid chromatography, LC)
質量分析 (mass spectrometry, MS)
クエン酸 (citric acid)
4. 略号は基本的には全体を大文字、固有名詞は第 1 文字のみ大文字とする。
 - ・ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene, PTFE)
 - ・カーkland (Kirkland)
5. 本文中における式の記載方法は、以下の通りとする。
(正) $A + B = C$ (1)
(誤) $A + B = C$ 式 1
(誤) $A + B = C$ 式(1)
但し、本文中で引用する場合は、(1) 式や式 (1) ではなく、式 1 とする。
6. 物理定数を示すアルファベットは斜体とする。
(誤) pKa → (正) p*Ka*
(誤) N, W, R → (正) *N, W, R*
7. 数字と単位の間は半角空けて記述する。
(誤) 254nm → (正) 254 nm
(誤) pH2.5 → (正) pH 2.5
8. pH や p*Ka* の値にはイコール (=) を使用せず、半角を空けて数字を記入する。
(誤) pH=2.5 → (正) pH 2.5

9. m/z の表記においては、 m と z は斜体にし、 z と数値との間は半角を空ける。
(誤) m/z 254 → (正) m/z 254
(誤) $m/z=254$ → (正) m/z 254
(誤) $m/z254$ → (正) m/z 254
10. カラムの表記法は、カラム名 (内径、長さ ; 粒子径) とする。
(例) Sunflower ODS (内径 4.6 mm、長さ 100 mm; 粒子径 3 μ m)
11. 移動相の組成表記法は、溶媒 A / 溶媒 B (40 / 60, v / v) の体裁とし、スラッシュの前後は半角スペースを空ける。
12. 混合溶媒の記載順序は、使用モードにおける強溶媒 / 弱溶媒の順とする。
(逆相分配クロマトグラフィーでは) アセトニトリル / 水 (30 / 70, v / v)
(順相分配クロマトグラフィーでは) 水 / アセトニトリル (20 / 80, v / v)
13. pH 緩衝液の表記法は、濃度と緩衝液名をこの順序で記載し、続けてカッコの中に pH 値を記載する。
(誤) 0.1 mol/L pH7.0 リン酸緩衝液
(正) 0.1 mol/L リン酸塩緩衝液 (pH 7.0)
14. 少ない数を数える場合も漢数字ではなく、アラビア数字で表記する。
(誤) みかんを一個 → (正) みかんを 1 個
(誤) タコ八匹 → (正) タコ 8 匹

(2022 年 6 月 22 日 文責 : 中村 洋)

平仮名／漢字の使い分け等

1. 漢字表記とする主な例

	平仮名		漢字
ア行	(例を)あげる	→	(例を)挙げる
	あてはめる	→	当て嵌める
	あらかじめ	→	予め
	あらわす	→	表す
	あらわれる	→	現れる
	(～が)ある	→	(～が)有る
	あるいは	→	或いは
	ある人が～	→	或る人が～
	いく	→	行く
	いずれ(も)	→	何れ(も)
	いただく	→	頂く
	いま	→	今
	いわゆる	→	所謂
	うまい	→	巧い、上手い
	うる、(～し)うる	→	得る、(～し)得る
	える、(～し)える	→	得る、(～し)得る
	おおむね	→	概ね
	おおよそ	→	大凡
	おこなう	→	行う
	およそ	→	凡そ
および	→	及び	
カ行	かつ	→	且つ
	かつて	→	嘗て
	きたす	→	来す
	切り替える	→	切り換える
	(～し)きる	→	(～し)切る

	ください	→	下さい
	こえる	→	超える
	こえる	→	越える
	(~の)こと	→	(~の)事
	(~の)ごとく	→	(~の)如く
	ことに	→	殊に
	ことのほか	→	殊の外
	ことにする	→	異にする
サ行	さしずめ	→	差詰め
	さまざまな	→	様々な
	さらす	→	曝す
	さらに	→	更に
	したがって	→	従って
	(~し)やすい	→	(~し)易い
	しれない	→	知れない
	すなわち	→	即ち
	せいぜい	→	精精
タ行	たくさん	→	沢山
	ただし	→	但し
	たとえば	→	例えば
	たどる	→	辿る
	たまたま	→	偶々
	(~の)ため		(~の)為
	近づく	→	近付く
	ちなみに	→	因みに
	つながる	→	繋がる
	できる	→	出来る
	(~の)とおり	→	(~の)通り
	(~の)とき	→	(~の)時

	(~の)ところ	→	(~の)所
	ところが、	→	所が、
	(~と)ともに	→	(~と)共に
	とりわけ	→	取り分け
ナ行	(事象)がない		(事象)が無い
	(~が)なくなる	→	(~が)無くなる
	なかんずく	→	就中
	なぜ	→	何故
	なにゆえ	→	何故
	ならびに	→	並びに
	(~から)なる	→	(~から)成る
	(~と)なる	→	(~と)成る
	(~し)にくい	→	(~し)難しい
ハ行	(~の)ばあい	→	(~の)場合
	(~の)はず	→	(~の)筈
	はなはだ	→	甚だ
	(~の)ほうが	→	(~の)方が
	(~の)ほか	→	(~の)他
	ほとんど	→	殆ど
マ行	まさに	→	正に
	ますます	→	益々
	まず	→	先ず
	また	→	又
	まで	→	迄 ①
	まんざら	→	満更
	みなす	→	見做す
	みる、みられる	→	見る、見られる
	むろん	→	無論

	もしくは	→	若しくは
	もちろん	→	勿論
	(～を)もつ	→	(～を)持つ ②
	もつとも	→	最も
	もつとも	→	尤も ③
	もつぱら	→	専ら
	(～を)もとに	→	(～を)元に
	もともと	→	元元
ヤ行	(～し)やすい	→	(～し)易い
	(～の)ゆえん	→	(～の)所以
	(～して)よい	→	(～して)良い
	(～の)ように	→	(～の)様に
	(～と)よばれ	→	(～と)呼ばれ
ラ行			
ワ行	わが国	→	我が国
	わかる	→	分かる
	わけ	→	訳
	わたる	→	渡る

- 注釈
- ①次に漢字が続く場合は平仮名とする
 - ②化学では所有、存在などへの変換が適当
 - ③道理である。そうは言ってもの意味

2. 平仮名表記とする主な例

(～の)内、	→	(～の)うち、
毎に	→	ごとに
然し	→	しかし
然るに	→	しかるに

(~)し無い	→	(~)しない
(~では)無い	→	(~では)ない
尚、	→	なお、
(~を)持つ	→	(~を)もつ
良く(~する)	→	よく(~する) ①
(~に)依る	→	(~に)よる ②
(~に)拠る	→	
(~に)因る	→	
(~に)由る	→	

注釈

①しばしば~する意

②正確な使い分けが難しい為

3. その他

蛋白(質)	→	タンパク質
たんぱく(質)	→	
タンパク	→	
除タンパク質	→	除タンパク
バッファ(-)	→	緩衝液
充てん(剤)	→	充填(剤)
充填(剤)	→	
充分	→	十分

(2022年6月22日 文責:中村 洋)

LC懇・2024年度事業カレンダー（2024年3月1日～2025年2月28日）

年月	年月日	事業
2024年		2024年度CERIKロマトグラフィー分析賞募集会告（締切：8月末日）
		2024年LC科学遺産認定推薦募集会告（締切：8月末日）
		2025年液体クロマトグラフィー努力賞募集会告（締切：9月末日）
		2024年POTY賞推薦募集会告（締切：9月末日）
3月	6日（水）	2024年度LC分析士五段試験（東京都品川区・日本分析化学会・会議室）
	13日（水）	2024年度LC分析士四段試験（東京都品川区・日本分析化学会・会議室）
	22日（金）	第393回例会（世話人：太田茂徳） PFAS分析の為のHPLC
4月	23日（火）	第394回例会（世話人：伊藤誠治）環境分析に関わる種々の技術～水、試薬、前処理、分離、検出
5月	8日（水）	2024年度LC分析士三段試験（会場：五反田文化会館／会場：島津製作所本社）
	29日（水）	第395回例会（世話人：寺田明孝） HPLCカラムの基礎知識
	30日（木）	2024年度LC分析士二段試験（東京：島津製作所東京支社／京都：島津製作所本社）
6月	15日（木）	電子ジャーナル「LCとLC/MSの知恵」第8号発行
	18日（火）	2024年度LC分析士初段試験（東京：島津製作所東京支社／京都：島津製作所本社）
	26日（水）	第396回例会（世話人：奥田愛未） LC分析におけるESG
7月	4日（木）	第29回LC懇特別講演会・見学会（東京都農林水産振興財団・農業総合研究センター）
	19日（金）	第397回例会（世話人：寺田明孝）未来に繋がるSDGsラボ・システム・アプリケーションづくり
	24日（水）-26日（金）	LC懇2024年度講習会「HPLC & LC/MS講習会2023」 島津製作所殿町事業所他
	29日（月）	2024年度LC/MS分析士五段試験（日本分析化学会・会議室）
	31日（水）	2024年度LC/MS分析士四段試験（日本分析化学会・会議室）
8月	22日（木）	2024年度LC/MS分析士三段試験（東京：五反田文化会館／京都：島津製作所本社）
9月	13日（金）	第398回例会（世話人：中村 洋）機能性食品の開発におけるLC定量分析（神山和夫）
	18日（水）	2024年度LC/MS分析士二段試験（東京：島津製作所東京支社／京都：島津製作所本社）
	20日（木）	第399回例会（世話人：長江徳和） HPLC 提唱後55周年記念 HPLCの歩み
10月	21日（月）	2024年度LC/MS分析士初段試験（東京：島津製作所東京支社／京都：島津製作所本社）
	23日（水）	第400回記念例会（世話人：中村 洋）機械振興会館
11月	未定	第401回例会（世話人：石井直恵）
	28日（木）-29日（金）	LC- & LC/MS-DAYS 2024（世話人：榎本幹司）東レ総合研修センター
12月	3日（火）	LC研究懇談会創立50周年記念会（実行委員長：中村 洋）北とぴあ・スカイホール
	15日（日）	電子ジャーナル「LCとLC/MSの知恵」第9号発行
	16日（月）	第30回LC懇特別講演会・見学会（株式会社島津製作所）
	17日（火）	第402回例会（世話人：前中佑太）
2025年		
1月	15日（水）-16日（木）	第30回LC & LC/MS テクノプラザ（世話人：伊藤誠治）大田区産業プラザ
	未定	第403回例会（世話人：寺田英敏）
2月	未定	第404回例会（世話人：濱崎保則）

（文責：中村 洋）

編 集 委 員 会

編集委員長	中村 洋	(東京理科大学)
編集委員	伊藤誠治	(東ソー株式会社)
	岡橋美貴子	(一般社団法人臨床検査基準測定機構)
	熊谷浩樹	(LC シニアクラブ)
	竹澤正明	(株式会社東レリサーチセンター)
	西岡亮太	(株式会社住化分析センター)
	三上博久	(株式会社島津総合サービス)

編	集	後	記
伊藤誠治	岡橋美貴子	熊谷浩樹	竹澤正明
2024年も既に半分近くが過ぎ去り、世間では五輪の話題もちらほらと。五輪の合間にも、ジャーナルを斜め読みして頂けたら幸いです。	本年度は第400回記念例会や創立50周年記念会も開催されます。行事への参加、ジャーナルへの投稿、どちらも宜しくお願い致します。	今年はLC懇創立50周年です。記念すべき1年を懇談会と本ジャーナルで盛り上げて行きたいと思えます。	諸先輩方のご尽力により、LC懇談会発足50周年を迎えることができました。節目の年に、立ち会える喜びを感じています。
中村 洋	西岡亮太	三上博久	LCとLC/MSの知恵
LC懇が1974年に誕生し今年50歳。故あって本誌を生みましたが、未だ3歳半。皆様のご支援を得て、成人する迄、この子に頑張っ欲しいものです。	本号から編集委員に就任しました。本誌は会員の皆様の熱意に支えられています。皆様からの投稿をお待ちしています。	LC懇創立50周年。本誌もLC懇の知恵を未来に繋げる為、読者の皆様と一緒に1年1年着実に発展させたく思います。	     

LC と LC/MS の知恵 2024 年第 1 号 (通巻第 8 号)

2024 年 6 月 15 日発行 (©2024, 無断複写・転載厳禁)

編集責任者 中村 洋 (E-mail: nakamura@jsac.or.jp)

発行所 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2

五反田サンハイツ 304 号

(公社) 日本分析化学会・液体クロマトグラフィー研究懇談会

The Division of Liquid Chromatography

The Japan Society for Analytical Chemistry (JSAC)