

NMR スペクトルの多変量解析を活用した 高分子の一次構造解析

核磁気共鳴分光法 (NMR) は一次構造解析のための有力な手段であるが、実用的な高分子材料に代表される多成分共重合体では解析が難しいことが多い。本稿では二元共重合体の NMR スペクトルを帰属せずに、多変量解析の中でも基本的な主成分分析 (PCA) や部分最小二乗 (PLS) 回帰を活用した定量的な構造情報の取得について解説する。また、二次元 NMR スペクトルの多変量解析、他の回帰手法による構造解析、PCA による NMR スペクトルのノイズリダクションについても解説する。

百瀬 陽

1 はじめに

実用的な高分子材料の多くは2種類以上のモノマーを用いた多成分共重合体であり、その一次構造は高分子材料の性能に影響を与える主要因となることが多い。高分子の一次構造を精密に制御することが材料性能の向上や新しい機能の発現に直結するため、材料性能の鍵となる一次構造だけに着目した解析が近年ますます求められている。

高分子の一次構造を解析する最も有力な手段の一つに NMR 法がある。1957年に Gutowsky らによって初めて高分子へ NMR 法が適用されたのを皮切りに¹⁾、3 連子立体規則性 (アイソタクチック *mm*、ヘテロタクチック *mr* およびシンジオタクチック *rr*) (図 1)、モノマー連鎖、末端基、分岐構造など、NMR 法による一次構造解析が進められてきた。しかし、これらの多くは、モノマーを一つだけ用いた単重合体や、モノマー構造が単純な共重合体を対象としたものである。

図 2 は、メタクリル酸メチル (M) とメタクリル酸 *n*-ブチル (B) の二元共重合体のカルボニル炭素の ¹³C NMR スペクトルである²⁾。わずかに2種類のモノマー単位で構成された共重合体であっても、その NMR スペクトルはブロードで複雑な形状になる。これは、種々存在

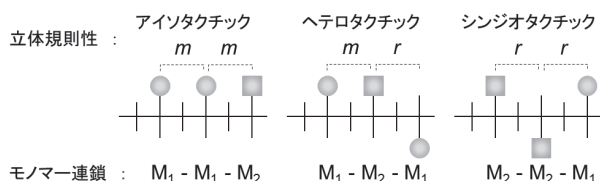


図 1 立体規則性とモノマー連鎖の表し方

するモノマー連鎖 (M-M-M, M-M-B など) と立体規則性 (*rrrr*, *mmmr* など) が複雑に組み合わせられた結果を反映している。そのため、特殊なモデルポリマーを合成したり、二次元 NMR を駆使したり、より高分解能な NMR 装置を用いたとしても、個々の信号の帰属と定量には多大な時間と労力を要する。さらに3種類以上のモノマーを用いた共重合体の場合、一次構造の定量的な情報を取得することは非常に難しい。このような場合に、スペクトルの多変量解析が有用である。

著者らは、多変量解析の標準的な方法である主成分分析 (PCA) と部分最小二乗 (PLS) 回帰を合成高分子の ¹³C NMR スペクトルへ応用することで、複雑な信号の帰属をせずとも、共重合体の組成、モノマー連鎖、立体規則性などに関する定量的な情報の取得に成功した。本稿前半では、実用的な高分子材料に近いモデルアクリル系共重合体の ¹³C NMR スペクトルへ多変量解析を適用した事例を紹介する。また、これらの検討を進める中で、多変量解析が NMR シグナルの帰属を行う手段として有用であることも紹介する。後半では最近の文献から、二次元 NMR の一つである DOSY スペクトルの PLS 回帰で平均分子量を推定した事例、機械学習の分野で知られている LASSO 回帰を用いて、共重合体混合物の ¹H NMR スペクトルからそれらの混合比率を推定した事例や、応用として PCA のローディングと寄与率を活用して固体 NMR スペクトルのノイズリダクションした事例について、それぞれ紹介する。なお PCA や PLS 回帰の原理や詳細については他書に譲る³⁾⁴⁾。また、多変量解析用のソフトウェアや Python でのパッケージやライブラリも豊富に提供されている。

2 二元共重合体の共重合組成と異種モノマー連鎖解析⁵⁾⁶⁾

著者らは、メタクリル酸メチル (MMA) とメタクリル酸 *t*-ブチル (TBMA) の2種類のモノマー単位からな

Primary Structure Analysis of Polymers Utilizing Multivariate Analysis of NMR Spectra.

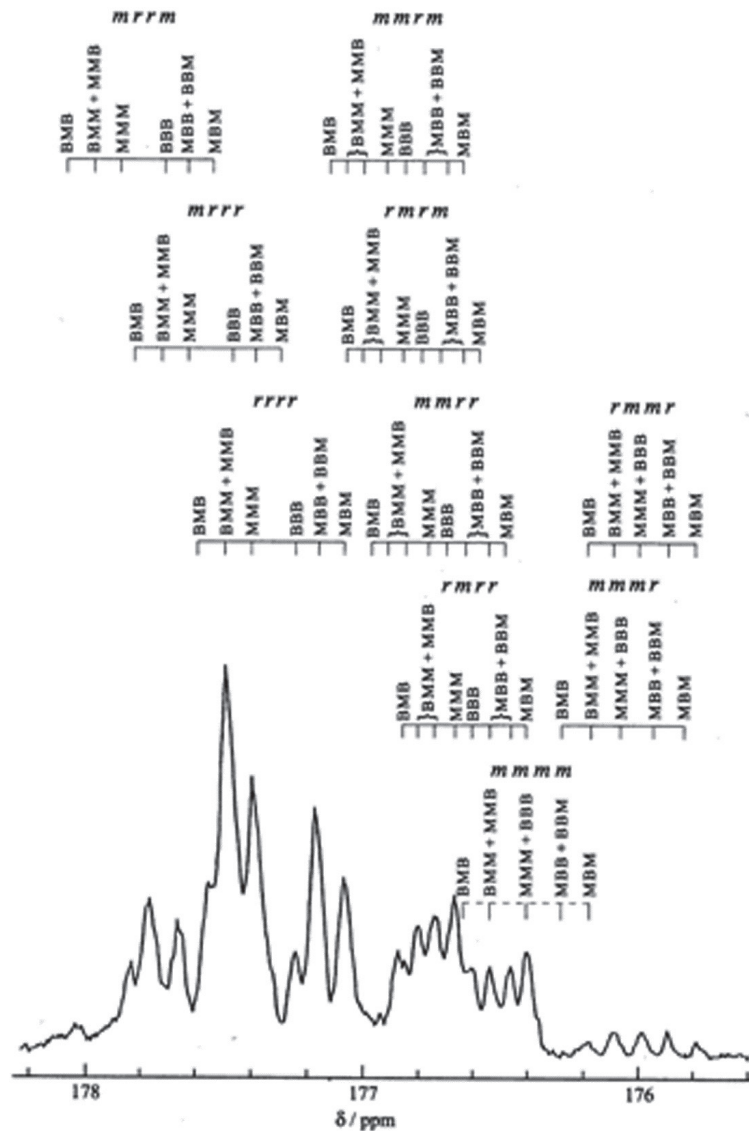


図2 メタクリル酸メチル-メタクリル酸 *n*-ブチル共重合体のカルボニル炭素の ^{13}C NMR スペクトル (CDCl_3 中 55°C , 125 MHz)²⁾

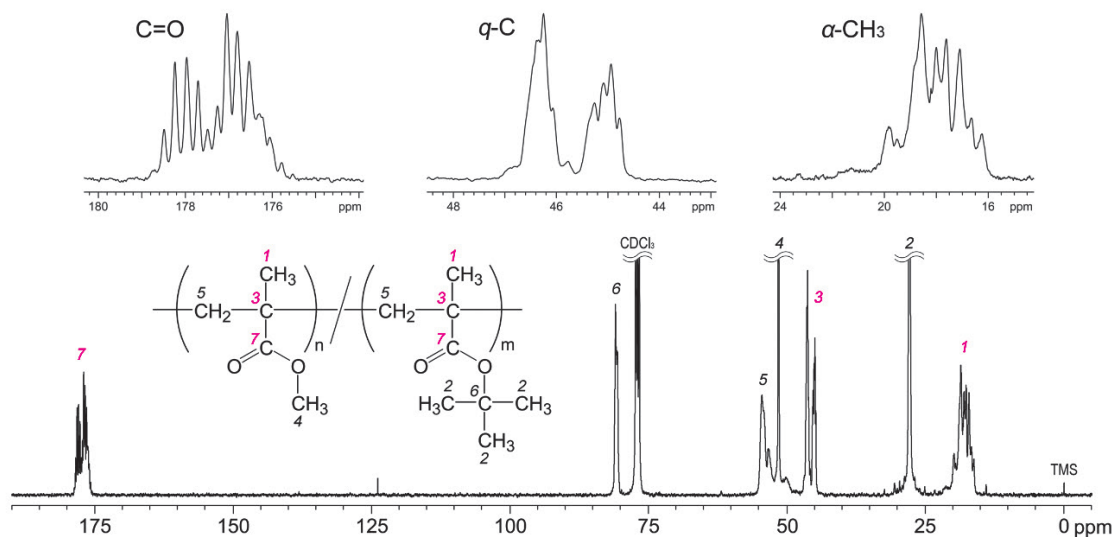


図3 メタクリル酸メチル (MMA)-メタクリル酸 *t*-ブチル (TBMA) 共重合体の ^{13}C NMR スペクトル (TBMA 組成 $55.5\text{ mol}\%$, $8\text{ wt/vol}\%$, CDCl_3 中 55°C , 100 MHz)

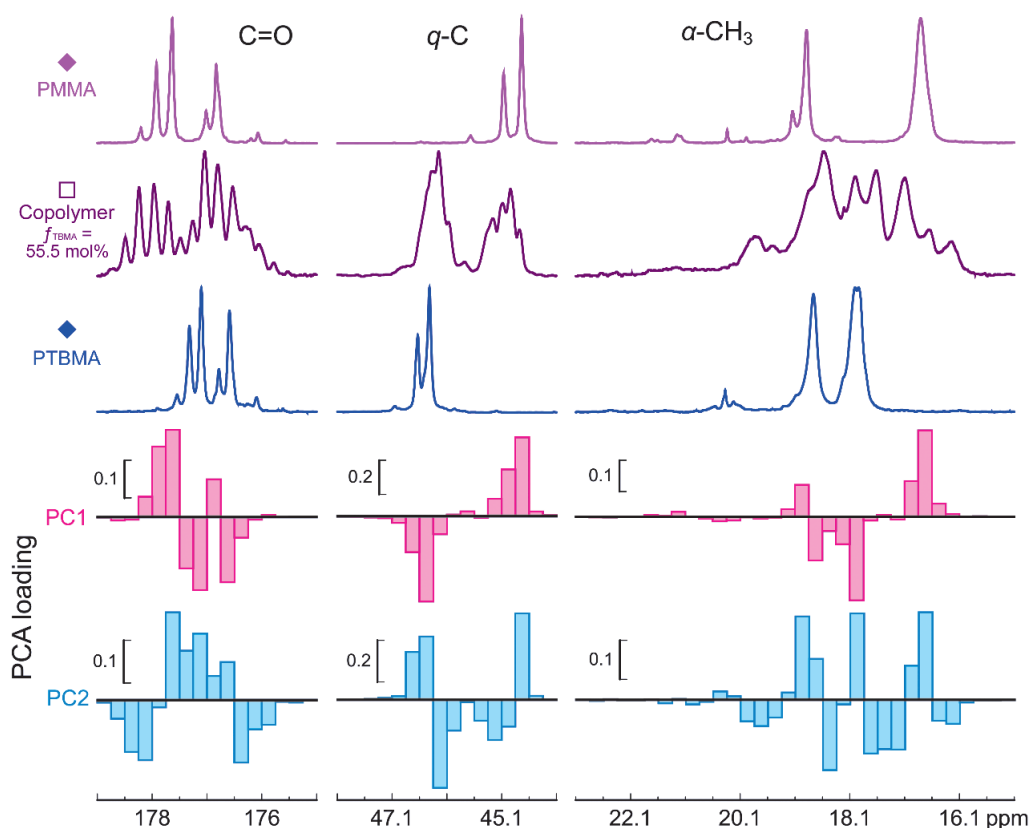


図4 PMMA, PTBMA, MMA-TBMA 共重合体 (TBMA 組成=55.5 mol%) の ^{13}C NMR スペクトルと、それらに対応する第1主成分 (PC1) および第2主成分 (PC2) ローディング

る共重合体の ^{13}C NMR スペクトルの多変量解析から検討を始めた。

フリーラジカル溶液重合で合成した MMA と TBMA の各単独重合体 (PMMA, PTBMA), 組成が異なる PMMA と PTBMA の混合物 9 種, 組成や収率が異なる MMA-TBMA 共重合体 16 種の合計 27 種の試料を準備した。共重合体には, 重合率を 10 % 未満に抑えた初期共重合体 9 種と, 重合率の高い共重合体 7 種の 2 グループを準備した。

これら 27 種の試料について, 試料濃度, 測定温度, 積算回数などの条件を同一にして, ^{13}C NMR スペクトルを得た (図 3)。このスペクトルの中で, 二つのモノマー単位の共通骨格であるカルボニル炭素 (175.0~179.0 ppm), 主鎖 4 級炭素 (44.1~48.1 ppm) および α -メチル炭素 (15.1~23.1 ppm) の各共鳴領域を 0.25 ppm の等間隔で機械的に積分を行い (これを「バケット積分」と言う), データの中心化と規格化処理を行った後, PCA を行った。PCA を行うと, 二つの情報が得られる。一つはローディングであり, それぞれの主成分が持つ純スペクトルと考えてよい。そのため, ローディングが理解できれば, 各主成分がどんな情報に基づいているかがわかる。もう一つはスコアであり, それぞれの主成分で表されるローディング (純スペクトル) の濃度に対応する値である。スコアをプロットすると各サンプル

間の差異が可視化できる。

まず, ローディングについて考える。単独重合体 (PMMA, PTBMA) および TBMA 組成 55.5 mol% の共重合体のカルボニル, 主鎖 4 級および α -メチル炭素領域の ^{13}C NMR スペクトルと, それらに対応する PCA ローディングを図 4 に示す。第 1 主成分 (PC1) ローディングは, PMMA のシグナルが観測される位置に正として, PTBMA のシグナルが観測される位置に負として, それぞれ現れた。また, 第 2 主成分 (PC2) ローディングは, PMMA と PTBMA のシグナルが観測される位置に正, 共重合体に特有なシグナルが観測される位置に負として, それぞれ現れた。

つぎに, スコアプロットを図 5 に示す。単独重合体とこれらの混合物の PC1 スコアは TBMA 組成の増加とともに単調に減少した。共重合体の PC1 スコアも同様の傾向を示した。そこで, PC1 スコアと TBMA 組成の相関を調べたところ, 決定係数 $R^2=0.998$ の直線となることから, PC1 スコアは組成を反映することがわかった。一方, 共重合体の PC2 スコアは組成が等モル付近で最小となり, 組成が偏るにつれて単独重合体に近づいた。PC2 ローディングの結果と併せて, PC2 はモノマー連鎖の不連続性を反映していることが示唆された。これを定量的に表す指標として, 2 連子の異種モノマー連鎖 f_{MT} を採用し, PC2 スコアと f_{MT} の関係を調べた。 f_{MT}

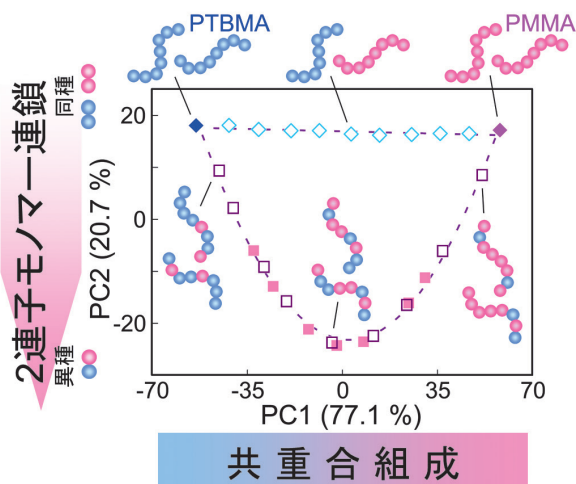


図5 PMMA (◆), PTBMA (◇) およびそれらの混合試料9種 (◇), 組成の異なる MMA-TBMA 共重合体 16 種 (□: 初期共重合体, ■: それ以外) の ^{13}C NMR スペクトルの PCA スコアプロット

は、初期共重合体9種の共重合組成とモノマー反応性比 ($r_{\text{MMA}}=0.81\pm 0.06$ と $r_{\text{TBMA}}=1.26\pm 0.03$) から、理論値⁷⁾ が求められる。その結果、初期共重合体9種の f_{MT} と PC2 スコアは良い相関 ($R^2=0.996$) を示し、PC2 スコアは f_{MT} を反映していることが確かめられた。

そこで、単独重合体2種とこれらの混合物9種を検量用データとした PLS 回帰を行い、共重合体16種の TBMA 組成を推定することを試みたところ、別途 ^1H NMR 測定から求めた TBMA 組成に対して、 $R^2=0.999$, 相対標準偏差 (RSD) = 3.4 % で一致した。この結果から、単独重合体とこれらの組成既知の混合物を準備すれば、各モノマー単位に由来する NMR スペクトルを帰属しなくても、共重合体の組成を推定できることがわかった。

さらに、単独重合体2種と初期共重合体9種を検量用データとした PLS 回帰により、初期共重合体の混合試料の2連子モノマー連鎖分布の推定を試みた。その結果、理論式⁷⁾ から求めた同種2連子モノマー連鎖 f_{MM} , f_{TT} および f_{MT} に対して、 $R^2=0.995$, $RSD=2.6\%$ で一致した。実際の高分子材料における共重合体のモノマー連鎖分布は、共重合体の精製工程や混合工程を経る場合が多いため、初期共重合体の理論式から算出されたものと異なる。本手法を用いると、理論値と実験値が一致する初期共重合体での ^{13}C NMR スペクトルとモノマー連鎖分布を検量用データとしているため、どのような操作や工程を経た共重合体であろうとも、より正確なモノマー連鎖分布を推定することができる。

著者らは、組成とモノマー連鎖分布に関して MMA と TBMA の2成分にメタクリル酸2-ヒドロキシエチル (HEMA) を加えた三元共重合体へ拡張し成功を収めているが⁸⁾、この紹介は別の機会に譲ることとしたい。

3 二元共重合体の立体規則性解析への展開⁹⁾

共重合体の一次構造の中でも、組成とモノマー連鎖とともに重要な立体規則性に関する解析を試みた。モデルポリマーとして、重合温度を $-40\text{ }^\circ\text{C}$ から $80\text{ }^\circ\text{C}$ に5水準、TBMA 組成を 10 mol% から 90 mol% の5水準それぞれ変化させた MMA-TBMA 共重合体25種を準備した。以下、バケット積分間隔を 0.05 ppm とした以外は、先述した手順と同様にして PCA を行った。図6に PC1-PC2 スコアプロットを示す。TBMA 組成の増大にともない、PC1 スコアが増大したため、PC1 は共重合組成が反映されていることがわかった。一方、PC2 スコアは、重合温度が低下するにつれて増大した。一般に、メタクリレートモノマーのラジカル重合では、重合温度の低下とともに、シンジオタクチシター (m 連鎖に対する r 連鎖の割合) が増大することが知られている¹⁰⁾。また、モノマーの種類によらず、 r 連鎖を含む NMR シグナルが正の PC2 ローディングとして観測された。これらの結果から、PC2 はシンジオタクチシターを反映していることがわかった。

そこで、図6の網掛けで示した16種の共重合体を検量用データとした PLS 回帰を行い、残り9種の共重合体を「未知試料」として、シンジオタクチック3連子の立体規則性 (rr) の推定を試みた。なお、共重合体の rr は、TBMA 単位を酸加水分解の後、メチルエステル化することにより PMMA へと変換した試料の ^{13}C NMR スペクトルから求めた。その結果、PLS 回帰で予測した rr は実測値に対して $R^2=0.825$, $RSD=4.3\%$ で一致した。

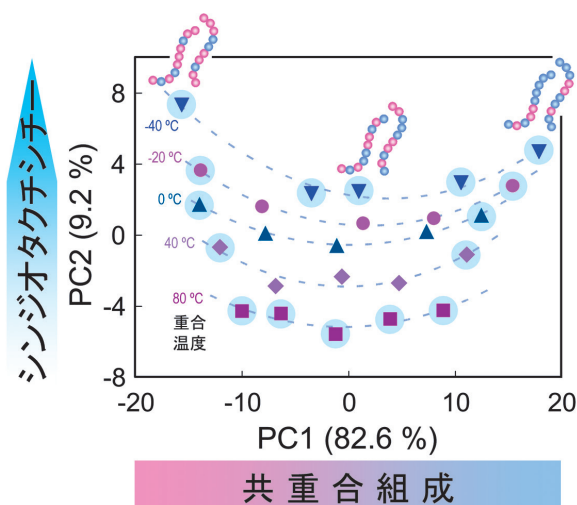


図6 重合温度と組成の異なる MMA-TBMA 共重合体25種の ^{13}C NMR スペクトルの PCA スコアプロット

■: $80\text{ }^\circ\text{C}$, ◆: $40\text{ }^\circ\text{C}$, ▲: $0\text{ }^\circ\text{C}$, ●: $-20\text{ }^\circ\text{C}$, ▼: $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

4 共分散行列を活用した立体規則性とモノマー連鎖のスペクトル帰属¹¹⁾

これまで述べてきたように、スペクトルの帰属を必要とせずとも、共重合体の組成、モノマー連鎖、立体規則性の差異の可視化や定量的な情報が取得できることが、今回の主題である NMR スペクトルを多変量解析する「売り」であった。しかし、やはりスペクトルを帰属したくなるのが研究者や技術者の性である。

そこで、Barton II らによって提案された統計的二次元相関スペクトルの原理¹²⁾を応用し、複雑な形状の NMR スペクトルを帰属することを試みた。統計的二次元相関スペクトルでは 2 群のスペクトルで構成される行列の共分散行列を解くことになる。この解は相関係数

に相当するので、-1 から 1 の間の値を取る。図 7 に示すように、共分散行列の解が正の値、つまり正の相関を持つ場合は元の信号強度の増減が同調（いずれも増加あるいは減少）し、逆に負の相関の場合は、元の信号強度の増減は非同調（一方が増加すると、もう一方は減少）となる。

立体規則性の解析で用いた一連の MMA-TBMA 共重合体のうち、重合温度を -40 °C から 40 °C に 4 水準、TBMA 組成を 30, 50, 70 mol% の 3 水準（以下、T3, T5, T7 シリーズと呼ぶ）それぞれ変化させた MMA-TBMA 共重合体 12 種と、これらを加水分解とメチルエステル化により PMMA へ変換した試料の ¹³C NMR スペクトル 2 群で構成される行列の共分散行列から得られたカルボニル炭素領域の統計的二次元相関スペクトルを図 8 に

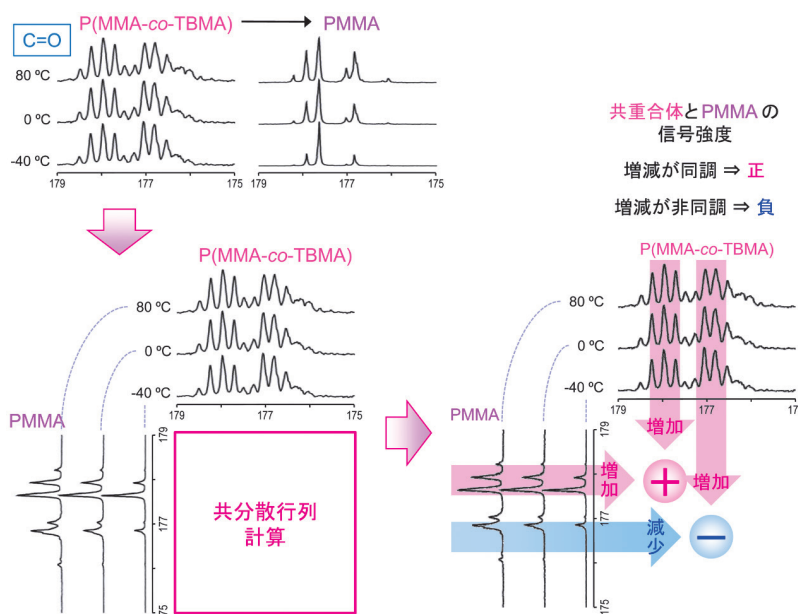


図 7 重合温度と組成が異なる MMA-TBMA 共重合体を例にした統計的二次元相関スペクトルの概要

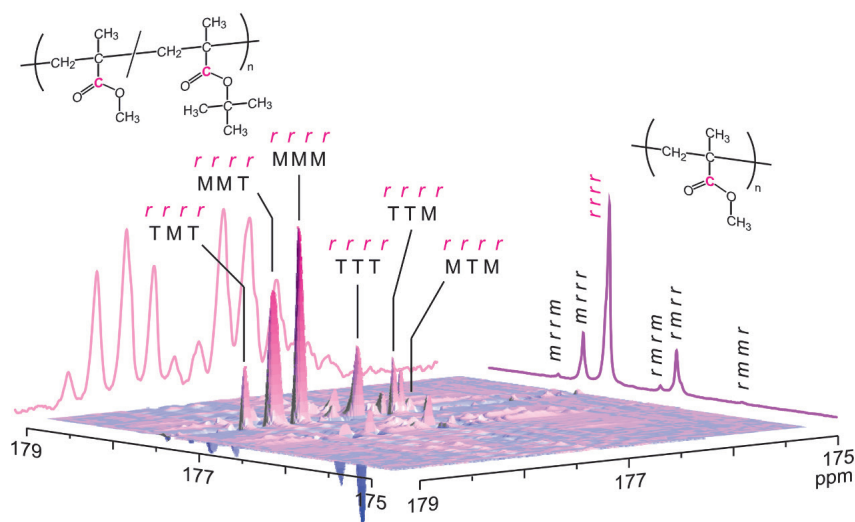


図 8 重合温度と組成が異なる MMA-TBMA 二元共重合体 12 種とそれらから誘導して得られた 12 種の PMMA とのカルボニル炭素領域における統計的二次元相関スペクトル

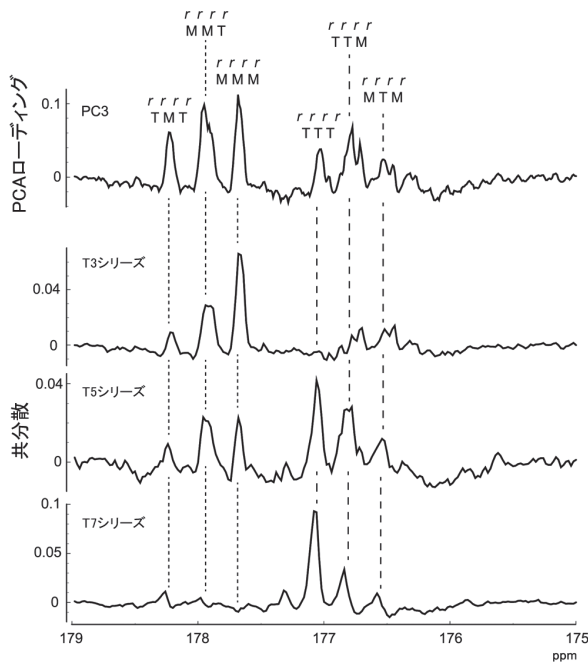


図9 ^{13}C NMR スペクトルのカルボニル炭素領域において、共重合組成の近い試料ごとの二次元相関スペクトルをPMMAの $rrrr$ に対応する共鳴信号でスライスした相関スペクトルとPC3ローディングとの比較

示す。PMMAの $rrrr$ に帰属される177.51~177.79 ppmの共鳴信号と、共重合体の一部の共鳴信号とが、比較的大きな正の値として表された。PMMAの立体規則性は、元の共重合体の立体規則性を保持しているため、共重合体の正の相関を示した信号は、 $rrrr$ に対応する共鳴信号であると考えられる。

PMMAの $rrrr$ に対応する共鳴信号でスライスしたカルボニル炭素領域のスペクトルとPC3ローディングとは、ほぼ同じ形状であったことから、PC3には主として $rrrr$ の情報が反映されたと考えられる。なお、前項ではPC2に表現されていたシンジオタクチシチーが本項でPC3となったのは、変換PMMAの試料準備の都合上、解析に用いた試料数が減少し、スペクトル全情報量の中で、立体規則性に関する情報量よりもモノマー連鎖に関する情報量が多くなったことが原因である。

上記仮説を検証するために、比較的共重合組成に近いT3、T5およびT7のシリーズごとに共分散行列解析を行い、PMMAの $rrrr$ 信号でスライスした各シリーズの相関スペクトルと、PC3ローディングとを比較した(図9)。T3およびT7シリーズの相関スペクトルに、低磁場側と高磁場側に強度の強いそれぞれ三つの正の相関が表れた。T5シリーズの相関スペクトルには、T3およびT7シリーズで観測された正の相関が六つすべて現れた。シンジオタクチックなメタクリル酸エステル二元共重合体(モノマー単位： M_1 、 M_2)のカルボニル炭素領域の ^{13}C NMRスペクトルでは、 M_1 単位が中心 $M_1-M_1-M_1$ 、 $M_1-M_1-M_2$ 、 $M_2-M_1-M_2$ と、 M_2 単位が中心の

$M_2-M_2-M_2$ 、 $M_2-M_2-M_1$ 、 $M_1-M_2-M_1$ の6種類が観測される¹³⁾。共重合体の組成と、PMMAおよびPTBMAの $rrrr$ に帰属される共鳴周波数を考慮すると、六つの信号は、すべて $rrrr$ であり、低磁場側から、T-M-T、M-M-T、M-M-M、T-T-T、T-T-M、M-T-Mの3連子モノマー連鎖に対応していると考えられる。一連のモデルポリマーのNMRスペクトルのPCAローディングと、共分散行列で得られた統計的二次元相関スペクトルから、シンジオタクチック5連子と3連子モノマー連鎖構造を反映する信号を帰属することができた。

5 多変量解析を活用した一次構造解析などの事例紹介

ここからは、最近の文献から応用範囲が広いと思われる三つの事例を紹介する。

5.1 DOSY スペクトルのPLS回帰による平均分子量の推定¹⁴⁾

溶液NMRで混合物の構造解析を行う際の有効な方法の一つとしてDiffusion Ordered Spectroscopy (DOSY)がある。Johnson Jr.らによって提唱されたDOSYは、パルス磁場勾配を利用して分子の拡散現象を観察する二次元NMRの一種であり、それぞれの分子種に応じた自己拡散係数(D)が測定できる¹⁵⁾。Stokesの法則とEinsteinの理論を組み合わせて高分子に拡張すると、 $D=k_B T/6\pi\eta R_H$ (k_B はボルツマン定数、 T は温度、 η は溶媒の粘性率)によって高分子鎖の流体力学的半径 R_H が定義される。分子量(MW)の十分大きな屈曲性高分子の希薄溶液では、 R_H は MW の0.5~0.55乗に比例するので、 D は MW の測定法として利用できる¹⁶⁾。

血液を固まり難くする作用(抗凝固性)を持つヘパリンの分子量をDOSYスペクトルのPLS回帰によって精度良く推定できることが報告された。ヘパリンはD-グルコサミンと β -D-グルクロン酸あるいは α -L-イブロン酸の交互共重合体であり、ヒトを含む動物の肝臓で生成される。工業的な合成高分子や他の天然多糖類と同様、分子量分布を持ち、平均分子量や分子量分布の違いで抗凝固性が異なると言われている。

さてDOSYのような化学シフトと拡散係数の2軸に展開されたスペクトルにおける多変量解析データセットの作成方法について解説する。DOSYスペクトルを化学シフト S_1 に対してスライスし、拡散係数分布曲線 D_1 を得る。化学シフトを少しずらして同様の操作を繰り返し、 n 個の化学シフトに対する拡散係数分布曲線のデータセットを取得し、これらを直列に結合することで、図10のデータセットを得ることができる。

分子量範囲が1.2~1.5万のヘパリン32種類について、DOSYスペクトルを0.01 ppmの化学シフト幅で500分割、拡散係数側を21分割して得たデータセットを説明

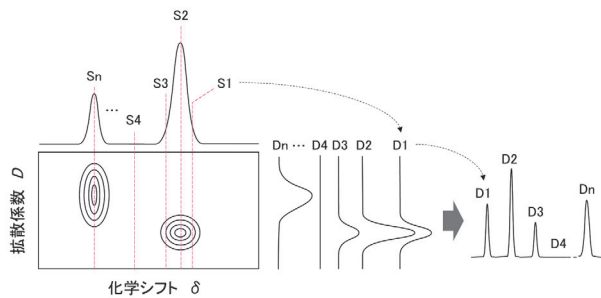


図 10 DOSY スペクトルの多変量解析データセットの作成方法

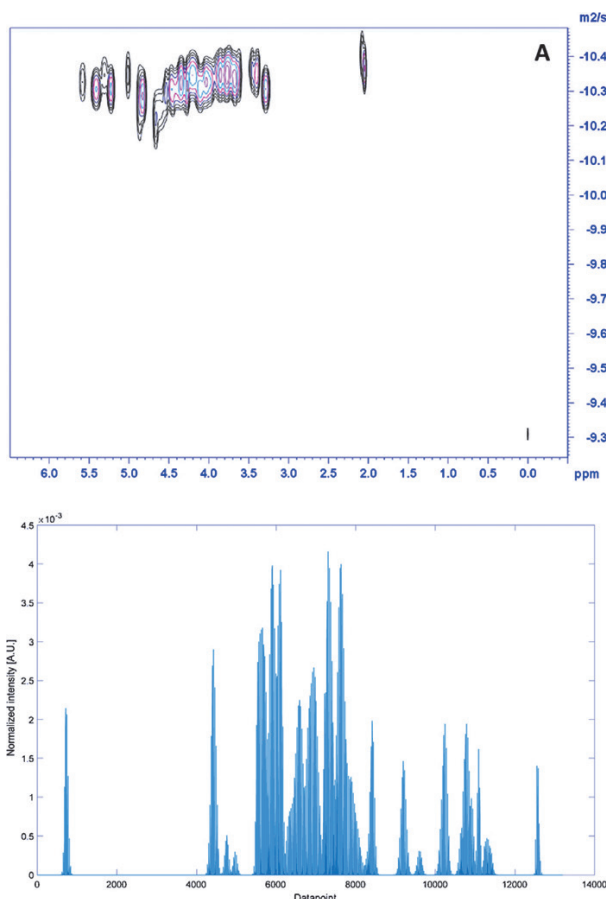


図 11 ヘパリンの DOSY スペクトル (上) と多変量解析用データセット (下)¹⁴⁾

変量とし (図 11), SEC で得られた平均分子量を目的変数とした PLS 回帰を行った. その結果, 推定分子量の二乗平均平方根誤差 (RMSEP) が 498 Da, 平均変動係数 (CV) が 2.5 % 未満の予測モデルが得られた.

本手法は NMR 測定を行うだけで, 不純物や結合状態などの化学種に加えて平均分子量の情報を取得できることから, ヘパリンなどの天然高分子を用いた医薬品の品質管理に活用できると考える.

5.2 LASSO 回帰による共重合体の混合比率の推定¹⁷⁾

これまで述べてきた PLS 回帰は, 正確な言い方ではないが大雑把には, 説明変数と目的変数をそれぞれ主成分分析して得られたスコアどうしを最小二乗して回帰式

を得る方法である. そのため, 説明変数の間で相関関係がある場合に発生する多重共線性を回避できる. 予測誤差が最小となる潜在変数を用いれば, 過学習も回避できる. またローディングが表現されることで, それぞれの潜在変数の意味が解釈できることも利点である.

最近発展している機械学習の分野で良く知られている LASSO 回帰を適用することで, PLS 回帰より精度良く目的変数を推定できることがある. 線形回帰では目的関数 E を最小化する手段として最小二乗法を用いるが, LASSO 回帰では式 (1) で示されるように, 最小二乗項に加えて, 回帰モデルの複雑さに対してペナルティーを加える正則化項を E に導入することで過学習を抑制することができる. ここで, y は目的変数, x は説明変数, b は回帰係数のデータセットをそれぞれ示し, b_i は i 番目の回帰係数, λ は正則化パラメータをそれぞれ示す.

$$E = \|y - xb\|^2 + \lambda \sum_{i=0}^m |b_i| \dots\dots\dots (1)$$

アクリロニトリル, スチレン, α -メチルスチレンのうち任意の 2 種からなる共重合体 8 種と, これらの混合物 45 種の ^1H NMR スペクトルから共重合体の混合比率を推定した例では, PLS 回帰での $R^2 = 0.89$ に対して, LASSO 回帰では正則化項の寄与を加えることで, $R^2 = 0.97$ に向上させることに成功した. LASSO 回帰では正則化項の b_i がゼロになりやすいことから, 重回帰における多重共線性を結果的に回避できる. 推定精度を追求する場合は LASSO 回帰などの機械学習の手法を活用することも一考に値する.

5.3 PCA のローディングと寄与率を活用した NMR スペクトルのノイズリダクション¹⁸⁾

固体 NMR 測定は, 溶液 NMR 測定と異なり, 溶媒に不溶な高分子の一次構造に加えて分子運動性などのダイナミクス情報を得ることができる. 一方で, 一部の測定では長時間の積算が必要であったり, ^{13}C などの天然存在比が低い核種においては感度の低さが難点である. そのため, 例えば固体 NMR を用いて高分子のダイナミクスを解析する場合, コンタクトタイム (CT) などのパラメータを可変させて NMR 測定するため, パラメータの可変数と一つのパラメータ当たりの測定時間 (積算回数) のせめぎ合いでしばしば苦勞することがある. ここでは PCA を用いてパラメータの可変数と積算回数のトレードオフを打破した例を示す.

CP/MAS 法を用いたエチレン/1-ヘキセン共重合体 (モル比 94/5) の固体 ^{13}C NMR 測定において, CT と信号強度の関係を調べた. 実験 A では CT を 0.1 ms から 10 ms まで指数関数的に増加させ, 積算を 1000 回として 10 個のスペクトルを取得した. 実験 B では CT を実験 A と同様に可変させて 100 個のスペクトルを得たが,

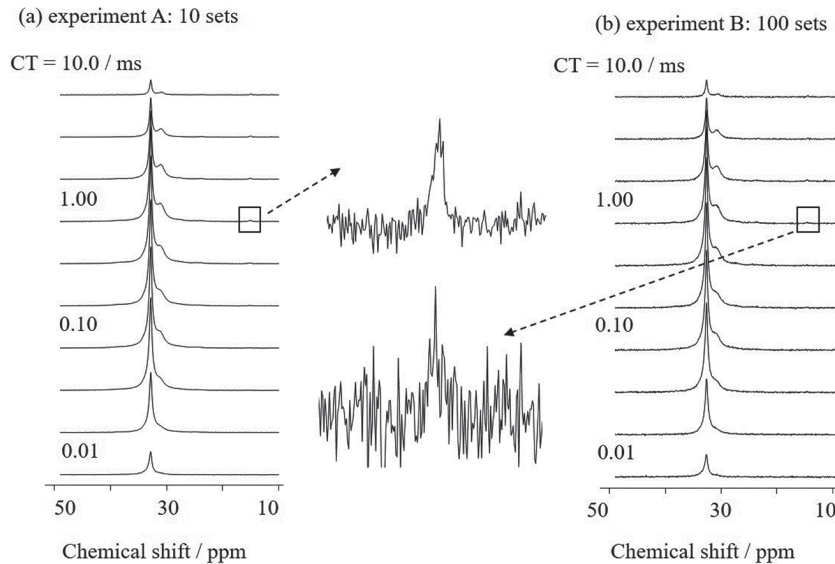


図 12 固体 NMR における CP/MAS アレイ測定のコントラクトタイム (CT) の違いによる NMR スペクトル¹⁹⁾
 実験 A : CT が異なる 10 個のスペクトルで積算回数 1000 回, 実験 B : CT が異なる 100 個のスペクトルで積算回数 100 回. 100 個のスペクトルのうち 10 個が示されている. CT が 1 ms での CH₃ 基領域の拡大を中央に示す.

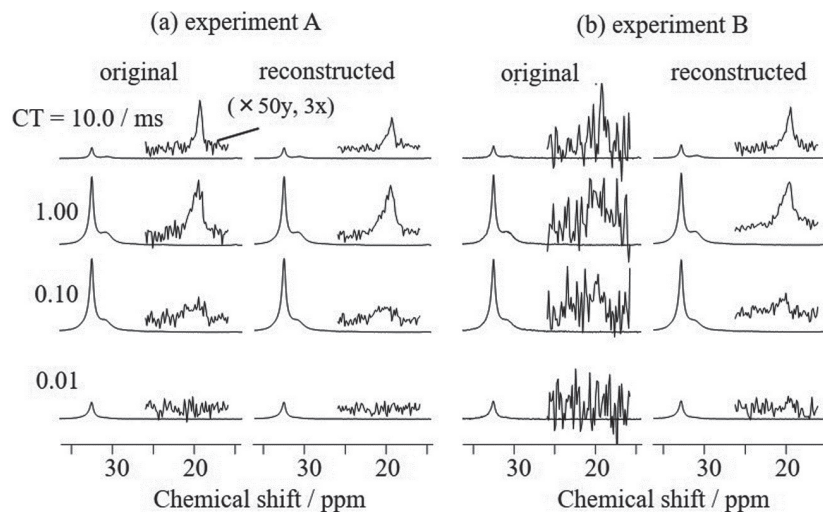


図 13 固体 NMR の CP/MAS アレイ測定で得られたオリジナルスペクトルと, PCA の第 5 主成分までを再構成したノイズリダクションスペクトルの比較¹⁹⁾
 メチル基由来の信号を縦に 50 倍, 横に 3 倍に拡大して表示した. 実験 A と B の結果をそれぞれ (a) と (b) に示す.

積算は 100 回とした. つまり両実験とも同じ測定時間 (14 時間) となるように条件設定した. 当然, 実験 A と比較すると実験 B のスペクトルの S/N は良くなく (図 12), 16.1 ppm に観測される 1-ヘキセンの側鎖末端メチル由来の信号はノイズに埋もれた. そのため, このままだと CT と信号強度の関係が明らかになれない.

実験 A および B で得られた ¹³C NMR スペクトル (図 13 の original) の PCA から得られたローディングスペクトルと各主成分の固有値から, 第 6 主成分以降の情報はノイズと判断し, 第 5 主成分までの情報を再構成して ¹³C NMR スペクトルを得た (図 13 の reconstructed). 実験 B の短い CT でのスペクトルを比較すると, 実験 A

と遜色なく original スペクトルでノイズに埋もれていた 1-ヘキセンのメチル由来の信号が見事に観測できた. また CT 可変数が 10 倍になったことで, より高解像度で CT と信号強度の関係を把握できた. さらにこの PCA ノイズリダクション法を ¹³C スピン-格子緩和時間 (T_{1c}) 測定へも応用し, 1-ヘキセンのメチルの T_{1c} が 0.5 s と 10.7 s の 2 種類あることを明らかにした.

飽和回復測定における τ や, DOSY 測定における δ など, パラメータを可変するような NMR 測定へ本手法の応用が期待できる.

6 おわりに

本稿ではアクリル系モデルポリマーの¹³C NMR スペクトルを帰属することなく、PCAを用いることで共重合組成、モノマー連鎖構造、立体規則性の差異を可視化するとともに、これらの定量的な情報をPLS回帰により高精度で推定することに成功した例を紹介した。この勝因はひとえに、難しくない方法で、素性の分かっているモデルポリマーを準備できたことに寄るところが大きい。サンプルの素性が分かっているからこそ、PCAで得られるローディングに対して確信を持った意味付けが可能となった。これらの検討によって多変量解析で得られた情報や結果を安心して利用できる素地ができたと言えるであろう。

一方で課題もいくつかある。より確からしい定量的な化学構造情報を得るには、PLS回帰では難しい場合がある。この点については、本項で紹介した機械学習で用いられているLASSO回帰などの方法のほか、ニューラルネットワーク、さらに進んでディープラーニングのような方法を取り入れることが必要である。ただし、高度な学習方法を採用するほど学習や予測の過程がブラックボックス化されて、得られた結果に対する理由付けができなくなることに留意すべきである。

また、常に最新かつ高感度・高分解能な機器を使って測定することができない場合の方が多いからこそ、解析や予測の元となるスペクトルやデータの質の確保も大切である。この点については、最後で紹介したPCAを用いたノイズリダクション法が一つの突破口になり得る。本手法がNMRをはじめ、様々な機器へ展開されることを期待したい。NMRの場合に限っては、異なる磁場強度の装置で得られたスペクトルは、その分解能が異なるため、一つのデータセットに組み入れて多変量解析することが現状では難しい。データ補間手法などを組み合わせて見掛けの分解能を揃えたスペクトルが準備できれば、この課題の克服に近づくことになり、今後の検討に期待したい。

謝辞 本稿前半で紹介した¹³C NMR スペクトルを用いたアクリル系ポリマーの一次構造解析の基礎研究は徳島大学大学院理工学研究科にて実施した。終始多大なご指導を賜った右手浩一教授および平野朋広教授と、多くの測定と解析に尽力下さっ

た当時の学生諸子に深く感謝いたします。またNMRスペクトルのPCAおよびPLS回帰の実施にあたり、日本電子株式会社の有福和紀様に多大なるご協力を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) H. S. Gutowsky, A. Saika, M. Takeda, D. E. Woessner : *J. Chem. Phys.*, **27**, 534 (1957).
- 2) T. Nishiura, T. Kitayama, K. Hatada : *Int. J. Polym. Anal. Charact.*, **5**, 401 (2000).
- 3) 尾崎幸洋, 宇田明史, 赤井俊雄 : “化学者のための多変量解析”, (2002), (講談社).
- 4) 長谷川健 : “スペクトル定量分析”, (2005), (講談社).
- 5) H. Momose, K. Hattori, T. Hirano, K. Ute : *Polymer*, **50**, 3819 (2009).
- 6) H. Momose, T. Maeda, K. Hattori, T. Hirano, K. Ute : *Polym. J.*, **44**, 808 (2012).
- 7) K. Ito, Y. Yamashita : *J. Polym. Sci. A: General Papers*, **2**, 2165 (1965).
- 8) T. Naono, H. Momose, T. Hirano, K. Ute : *Int. Symp. Polym. Anal. Char.*, **2011**, 98 (2011).
- 9) R. Sakao, T. Naono, S. Asakawa, H. Momose, T. Maeda, T. Hirano, K. Ute : *Polym. Prep. J.*, **60**, 837 (2011).
- 10) H. Yuki, Y. Okamoto, Y. Shimada, K. Ohta, K. Hatada : *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **17**, 1215 (1979).
- 11) 百瀬 陽 : “NMR スペクトルの多変量解析によるアクリル系共重合体の一次構造解析” 博士論文, (2011), (徳島大学). (<https://repo.lib.tokushima-u.ac.jp/82227>).
- 12) F. E. Barton, II, D. S. Himmelsbach, J. H. Duckworth, M. J. Smith : *Appl. Spectrosc.*, **46**, 420 (1992).
- 13) T. Kitayama, K. Ute, M. Yamamoto, N. Fujimoto, K. Hatada : *Polym. J.*, **22**, 386 (1990).
- 14) Y. B. Monakhova, B. W. K. Diehl, T. X. Do, M. Schulze, S. Witzleben : *J. Pharm. Biomed.*, **149**, 128 (2018).
- 15) C.S. Johnson : *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **34**, 203 (1999).
- 16) 高分子学会編 : “基礎高分子科学”, (2006), (東京化学同人).
- 17) R. Kamiike, T. Hirano, K. Ute : *Polymer*, **256**, 125207, (2022).
- 18) Y. Kusaka, T. Hasegawa, H. Kaji : *J. Phys. Chem. A*, **123**, 10333 (2019).



百瀬 陽 (MOMOSE Hikaru)

三菱ケミカル株式会社 Science & Innovation Center 分析物性研究所 (〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000)。名古屋大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程修了。徳島大学大学院先端技術科学教育部環境創生工学専攻博士後期課程修了。博士(工学)。「現在の研究テーマ」機器分析による高分子材料の評価解析全般。
E-mail : hikaru.momose.mk@mcgc.com