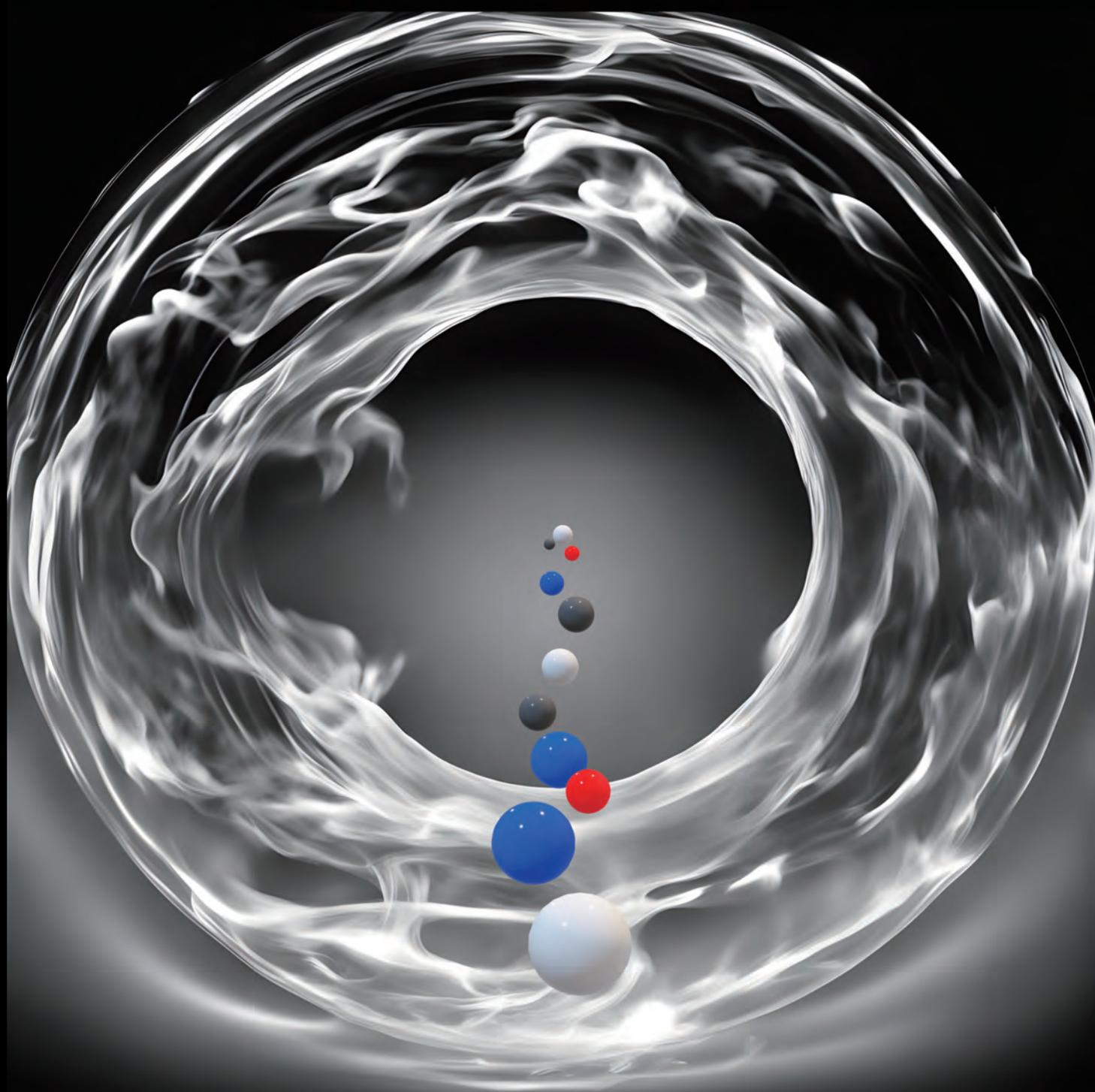


# ぶんせき 11

**Bunseki 2024**

The Japan Society for Analytical Chemistry



日本分析化学会

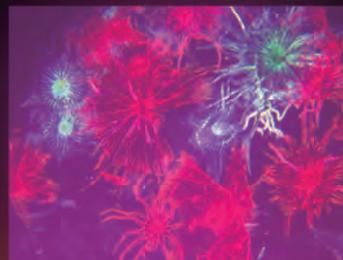
<https://www.jsac.jp>

# Welcome to the Next Generation

赤外顕微鏡における「観る」、「測る」、「使う」を再構築、  
顕微赤外測定に新たなイノベーションを創出します。

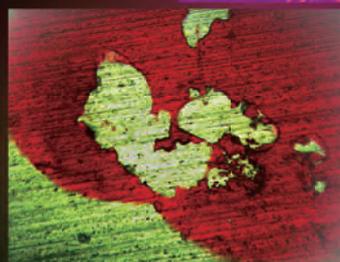
## 「観る」

- ・ 500万画素の高解像度カメラを搭載
- ・ 光学系の改良と電動アイリス機構による高品位な観察画像
- ・ オートフォーカス標準搭載
- ・ スマートモニターによる観察・測定の同時実行
- ・ 各種観察オプションを用意



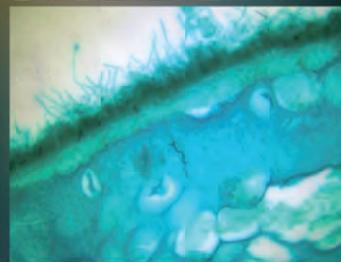
## 「測る」

- ・ 自動XYZステージによる顕微測定の効率化
- ・ スマートマッピングによる革新的な測定
- ・ 光学系及びミッドバンドMCT検出器の改良による感度向上
- ・ 2in1MCT検出器による高空間分解能・高感度測定
- ・ 4検出器搭載可能



## 「使う」

- ・ シンプルで使い易く、初心者でも使えるUI
- ・ IQ IR NAVによる自動試料認識
- ・ 集光鏡スライドイン方式の採用
- ・ 40mm厚試料の反射測定対応
- ・ 設置スペースのダウンサイジング



FT/IR-4X + IRT-5X システム

# IRT-5X

赤外顕微鏡 / Infrared Microscope

IRT-5X について



詳しくはこちらから

光と技術で未来を見つめる

## 日本分光

日本分光株式会社

〒192-8537 東京都八王子市石川町2967-5  
TEL 042(646)4111(内)

日本分光の最新情報はこちらから

<https://www.jasco.co.jp>

日本分光HP



## JASCO

JASCOは日本分光株式会社の登録商標です。  
本広告に掲載されている装置の外観および各仕様は、  
改訂の仕様に沿って変更することがあります。

# ぶんせき Bunseki 2024 Contents 11

## 目次

とびら	共通認識の醸成を目指して／加地 範匡 373
入門講座	データ解析：定量・定性からビッグデータの解析まで 環境分析化学のための統計処理法／江口 哲史 374
ミニファイル	非破壊・固体分析 放射線透過試験による非破壊検査／山根 誉久 380
特集	DX 時代における分析化学 —データ分析から自動化まで— 382 デジタルラボラトリーにおける化学分析の実践と展望 ／小林 成・一杉 太郎 383 機械学習・統計解析を用いた量子ビーム計測の 最適化と計測データ解析／伊藤 優成・小野 寛太 387 紙基板型センサーアレイデバイスの創製と パターン認識に基づく多成分分析／佐々木 由比・南 豪 392 Python による画像解析を用いたタンパク質濃縮相内の 線維核形成検出／小林 恒一・山内 皓太・福山 真央 397 キャピラリー電気泳動 1 ラウンド選抜法による DNA アプタマー配列データの AI 解析／齋藤 伸吾 404 ラマンスペクトルデータの AI 利用による微生物細胞分析 ／重藤 真介 413 Laboratory and Analytical Device Standard (LADS) OPC UA による機器のプラグ&プレイに向けて ／上野 楠夫・石隈 徹 418 生命科学分野におけるラボラトリーオートメーションの概況と ヒト型ロボットの可能性／田原-新井 悠也・加藤 月・神田 元紀・尾崎 遼 423 複雑な湿式化学操作を完全に自動化するための方法論／大澤 崇人 428
話題	エマルション，ドロップレット，ミセル， ベシクル，リポソーム —「小さな最強の脇役」たち—／平藤 衛 435
トピックス	食品中に含まれる揮発性フェノールの DART 質量分析 ／宮原 辰梧 437
リレーエッセイ	水質状況モニタリングのための数理データサイエンスを 用いた分析技術／鈴木 元樹 437
ロータリー	旅と道／澤井 光 438
	インフォメーション：第 399 回液体クロマトグラフィー研究懇談会／執筆者のプロ フィール 439

〔論文誌目次〕	441	〔広告索引〕	A5
〔お知らせ〕	M1	〔ガイド〕	A6
〔カレンダー〕	iii		

## 放射能測定信頼性を確保する放射能標準物質を開発 —牛肉および魚類放射能分析用認証標準物質—

(公社)日本分析化学会では、2011年3月の原発事故により広く飛散した放射性物質の放射能濃度を信頼性高く定量するための認証標準物質を開発し頒布中である。開発された標準物質は、国内の信頼ある分析機関の計量トレーサビリティが確保された測定機により求められた値に基づく共同分析により JIS Q0035(ISO ガイド 35)に準拠して認証値および不確かさが決定された。

### 1) 放射能分析用牛肉認証標準物質

(低濃度: JSAC 0753, 0754, 高濃度: JSAC 0751, 0752)

○認証値と拡張不確かさ  $U$  (包含係数  $k = 2$ ) 基準日: 2012年11月19日

	低濃度	高濃度
$^{134}\text{Cs}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	63 ± 6	174 ± 12
$^{137}\text{Cs}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	106 ± 9	297 ± 20
$^{40}\text{K}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	283 ± 54	276 ± 46

#### ○充填容器と価格

JSAC 0753, 0751:100 ml 容器用 20,000 円, JSAC 0754, 752:1 L 容器用 100,000 円 (価格はいずれも本体価格、送料込み・消費税別)

### 2) 放射能分析用魚類認証標準物質

(魚肉: JSAC 0781, 0782, 0783, 魚骨: JSAC 0784, 0785)

○認証値と拡張不確かさ  $U$  (包含係数  $k = 2$ ) 基準日: 2014年11月1日

	魚肉	魚骨
$^{134}\text{Cs}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	62 ± 5	141 ± 10
$^{137}\text{Cs}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	196 ± 14	445 ± 29
$^{40}\text{K}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	349 ± 29	783 ± 43
$^{90}\text{Sr}$ 放射能濃度 (Bq/kg):	—	11.5 ± 1.2

#### ○充填容器と価格

JSAC 0781:U8 容器(50 mm 高さ) 20,000 円, JSAC 0782, 0785:100 mL 容器 20,000 円, JSAC 0783:1 L 容器 100,000 円, JSAC 0784:U8 容器は 1 回 5,000 円のレンタル品(価格はいずれも本体価格、送料込み・消費税別)

\* 内容に関する問い合わせ先: (公社)日本分析化学会 標準物質係 TEL: 03-3490-3351, FAX: 03-3490-3572, E-mail: crmpt@ml.jsac.or.jp, <http://www.jsac.jp/srm/srm.html/>

\* 頒布に関する問い合わせ先: 西進商事(株)東京支店, TEL: 03-3459-7491, FAX: 03-3459-7499, E-mail: info@seishin-syoji.co.jp, <http://www.seishin-syoji.co.jp/>



写真左 ポリエチレン袋に装填された牛肉認証標準物質



写真右 U8 容器(50 mm 高さ), 100 mL 容器, 1 L 容器に充填された魚肉認証標準物質

# カレンダー

## 2024 年

11 月	6 日	電気化学セミナー C (2024) 新しい電気化学産業への期待 —再生可能エネルギーの有効利用を目指して—……………(10 号 M6)
	7・8 日	ナノ材料の総合分析講習 [大阪工業大学大宮校区]……………(9 号 M2)
	8 日	日本希土類学会 第 42 回講演会 [崎陽軒本店会議室 1・2 号室]……………(9 号 M8)
	8 日ほか	2024 年度公益社団法人日本金属学会関東支部講習会 「転位論：ナノスケールの力学と動的挙動」……………(M 3)
	9 日	2024 年北海道地区化学教育研究協議会 [北海道教育大学札幌駅前サテライト]……………(10 号 M5)
	11・12 日	KISTEC 教育講座「基礎から学ぶソフトロボット学」 —製作方法, アクチュエータ, センサ, 応用まで— [かながわサイエンスパークまたはオンライン]……………(M 3)
	12~14 日	第 14 回イオン液体討論会 [郡山市中央公民館・勤労青少年ホーム]……………(10 号 M6)
	13 日	第 60 回フローインジェクション分析講演会 [金沢工業大学扇が丘キャンパス 6 号館 3 階多目的ホール]……………(10 号 M5)
	13 日	実用表面分析セミナー 2024 [神戸大学百年記念館六甲ホール]……………(10 号 M6)
	15 日	第 401 回液体クロマトグラフィー研究懇談会 [日立ハイテクサイエンス サイエンスソリューションラボ東京]……………(9 号 M3)
	13~15 日	第 40 回近赤外フォーラム [東京大学弥生講堂]……………(7 号 M7)
	16 日	生物発光化学発光研究会 第 39 回学術講演会 [慶應義塾大学矢上キャンパス]……………(10 号 M7)
	16・17 日	第 70 回ポーラグラフィーおよび電気分析化学討論会 The International Meeting of the Polarographic Society of Japan [京都大学農学部総合館]……………(7 号 M7)
	17~20 日	第 15 回アジア化学センサ国際会議 (ACCS 2024) The 15th Asian Conference on Chemical Sensors (ACCS 2024) [北九州国際会議場]……………(7 号 M7)
	17~22 日	第 9 回実用表面分析国際シンポジウム 9th International Symposium on Practical Surface Analysis (PSA-24) [Paradise Hotel Busan パラダイスホテル釜山]……………(1 号 M7)
	21 日	第 75 回白石記念講座「データ駆動型材料開発の最前線とその適用例」[鉄鋼会館会議室]……………(5 号 M6)
	25~27 日	第 45 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム 45th Symposium on UltraSonic Electronics [明治大学駿河台キャンパスアカデミーコモン]……………(6 号 M10)
	26・27 日	第 19 回放射線プロセスシンポジウム [東京大学弥生キャンパス弥生講堂一条ホール]……………(10 号 M7)
	26・27 日	第 53 回電気化学講習会 電気化学における高度解析 —計測の基礎から二次電池・燃料電池における応用例まで— [キャンパスプラザ京都第 1 講義室]……………(M 3)
	27 日	第 388 回ガスクロマトグラフィー研究懇談会特別講演会 [北とびあ 飛鳥ホール]……………(10 号 M5)
	28・29 日	LC-&LC/MS-DAYS 2024 ~個性と専門性を磨く [東レ総合研修センター]……………(9 号 M3)
	28・29 日	日本膜学会「膜シンポジウム 2024」融合による創膜 [滋賀県立文化産業交流会館]……………(9 号 M8)
	29 日	(公社) 日本分光学会第 7 回 MAIRS ワークショップ [京都大学化学研究所]……………(10 号 M7)
	29・30 日	第 3 回 LC シニアクラブ [東レ総合研修センター他]……………(10 号 M5)
	30・12/1 日	日本腐植物質学会 2024 年度第 40 回講演会および総会 [京都工芸繊維大学 60 周年記念館]……………(10 号 M7)
12 月	3 日	LC 研究懇談会創立 50 周年記念会 [第 1 部~第 3 部: 北とびあ・スカイホール 14 階, 第 4 部: 北とびあ・レストラン]……………(8 号 M4)
	5 日	2024 年度第 3 回近畿支部講演会 [大阪科学技術センター]……………(10 号 M6)
	5・6 日	第 39 回分析電子顕微鏡討論会 [オンライン]……………(10 号 M7)
	10・11 日	KISTEC 教育講座「中間水コンセプトによるバイオ・医療材料開発」 —水・生体環境下で優れた機能を発揮させるための材料・表面・デバイス設計— [かながわサイエンスパーク]……………(M 3)
	13 日	新アミノ酸分析研究会第 14 回学術講演会 [大田区産業プラザ PiO]……………(8 号 M6)
	13 日	第 18 回茨城地区分析技術交流会 [ザ・ヒロサワ・シティ会館]……………(9 号 M5)
	16 日	LC 研究懇談会第 30 回特別講演会・見学会 [島津製作所本社]……………(9 号 M6)
	17・18 日	第 43 回分析化学における不確かさ研修プログラム [日本電気計器検定所本社]……………(M 1)
	19・20 日	分離技術会年会 2024 [くにびきメッセ]……………(10 号 M7)
2025 年		
1 月	14~16 日	International Symposium on Green Transformation Initiative and Innovative Zero-Carbon Energy Systems ( GXI-ZES) [東京工業大学大岡山キャンパス]……………(10 号 M7)
	15・16 日	第 30 回 LC&LC/MS テクノプラザ [大田区産業プラザ PiO]……………(9 号 M6)
	29 日	第 17 回千葉県分析化学交流会~新春企業特集 [千葉市生涯学習センター・大研修室]……………(M 1)
	29~31 日	nano tech 2025 第 24 回国際ナノテクノロジー総合展・技術会議 nano tech 2025 International Nanotechnology Exhibition & Conference……………(10 号 M7)
	5 月 31・6/1 日	第 85 回分析化学討論会 [愛媛大学城北キャンパス]……………(9 号 M2)

各種標準物質 (RM, CRM)

PFAS関連 (EPA 1633対応など)、RoHS (MCCPs、TBBPA)、REACH規則 (PAHs) など取り扱っております。  
核燃料関連 (ウラン、トリウム、プルトニウム)、環境中放射能標準物質などもございます。

<p><b>ICP-OES/ICP-MS AAS/IC</b></p>	<p><b>固体発光分光分析 蛍光X線 / ガス分析</b></p>	<p><b>物理特性 / 熱特性</b></p>	<p><b>有機標準物質</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・無機標準液 / オイル標準液</li> <li>・鉄・非鉄各種金属</li> <li>・工業製品 (石炭、セメント、セラミックス等)</li> <li>・環境物質 (土壌、水、堆積物、岩石等)</li> <li>・乳製品、魚肉、穀物等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鉄・非鉄各種金属</li> <li>・工業製品 (石炭、セメント、セラミックス等)</li> <li>・環境物質 (土壌、水、堆積物、岩石等)</li> <li>・(乳製品、魚肉、穀物等)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・X線回折装置用 Si powder, Si nitride, 等</li> <li>・粒度分布計用</li> <li>・熱分析用 DSC (In, Pb, 等)</li> <li>・粘度測定用</li> <li>・膜厚分析用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製薬標準物質 SPEX, LGC, EP, USP, TRC, MOLCAN</li> <li>・認証有機標準液</li> <li>・ダイオキシン類 / PCB</li> <li>・有機元素計用標準物質</li> <li>・Cayman Chemical</li> </ul>

Cole-Parmer 社 (旧 SPEX 社) 前処理機 (フリーザーミル・ボールミル)

凍結粉碎機 (Freezer / Mill)

粉碎容器にインパクトター (粉碎棒) とサンプルを一緒に入れ、液体窒素にてサンプルを常時凍結させて運転を開始します。インパクトターを磁化させ、往復運動させる事による衝撃でサンプルを粉碎します。やわらかいサンプルや熱に弱い生体サンプルに最適です。

〈サンプル例〉プラスチック、ゴム、生体サンプルなど、  
〈使用例〉ICP, XRF, GC, LCの前処理 DNA/RNAの抽出の前処理

ボールミル (Mixer / Mill)

SPEX独自の8の字運動により、効率的な粉碎、混合が可能。サンプルに合った粉碎容器、ボールを選択可能。

〈サンプル例〉岩石、植物、錠剤、合金など  
〈使用例〉ICP, XRFの前処理 メカニカルアロイニング



日本バイオテクノロジー認証機構 (JBCO) 技能試験



(一社) 日本バイオテクノロジー認証機構 (JBCO) ではISO / IEC 17043 (技能試験提供者認定) に準じて各種技能試験を開催しております。全ての技能試験についてフォローアップセミナーが開催されるのが大きな特色で、試験結果に対する追跡が可能です。また理化学試験、リアルタイムPCR試験については余剰試料の頒布を行っており、その後の精度管理及びメソッド開発などへ活用できます。



〈現在頒布中の余剰サンプル〉  
理化学試験：栄養成分・ヒスタミン  
さばしょう油煮：(プルトップ缶、容量約80g)  
さば水煮：(プルトップ缶、容量約80g)  
・リアルタイムPCR (DNAコピー数の測定)  
プローブ法 or インターカレータ法

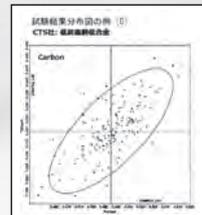
海外技能試験輸入代行サービス

技能試験 (外部精度管理) とは・・・

技能試験提供機関が提供する未知サンプルを分析することによって、分析者の分析技能を測るテストです。分析能力に関して中立的な評価が得られ、国内外の参加試験所と分析能力の比較が出来ます。

〈メーカー/サンプル例〉

- ・LGC (ドイツ)：環境・食品・飲料・アルコール・微生物・化粧品・製薬・オイル・飼料
- ・CTS (アメリカ)：鉄鋼・非鉄・樹脂
- ・iis (オランダ)：ポリマー (化学試験)・繊維・化粧品
- ・NIL (中国)：ポリマー (化学試験・物性試験) 鉄鋼原料
- ・NSI (アメリカ)：飲料水・環境・食品・微生物・製薬
- ・PTP (フランス)：非鉄関連・航空宇宙関連試験
- ・TESTVERITAS (フランス)：食品・食肉・野菜



YouTubeチャンネル [西進商事公式]

弊社取り扱い製品の情報を公開中です。(順次アップロード予定)



**SEISHIN**

標準物質専門商社

**西進商事株式会社**

<https://www.seishin-syoji.co.jp/>

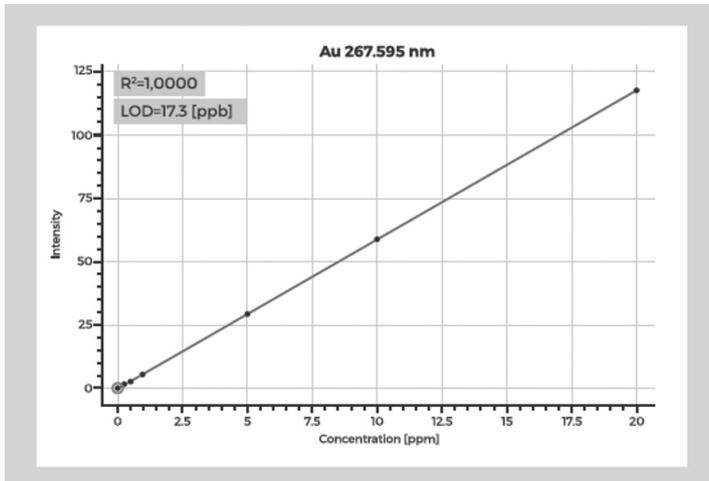
本社 〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目4番地4号  
TEL.(078)303-3810 FAX.(078)303-3822  
東京支店 〒105-0012 東京都港区芝大門2丁目12番地7号 (RBM芝パークビル)  
TEL.(03)3459-7491 FAX.(03)3459-7499  
名古屋営業所 〒450-0002 名古屋市中村区名駅4丁目2番25号 (名古屋ビルディング桜館4階)  
TEL.(052)586-4741 FAX.(052)586-4796  
北海道営業所 〒060-0002 札幌市中央区北二条西1丁目10番地 (ピア2・1ビル)  
TEL.(011)221-2171 FAX.(011)221-2010

# 窒素ガスICP分析計 MICAP™-OES 1000

RADOM™



独自開発の高周波技術CERAWAVE™が可能にした窒素ガスベースのICP発光装置です。小型で高性能なMICAP-OES-1000は、独立したプラズマソースと光ファイバー接続のエシエル型分光光度計から構成されます。小型、軽量なこのシステムはユーザーに大幅なランニングコストの低減をもたらします。



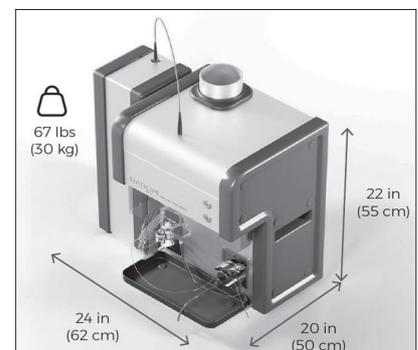
金の検量線 (0.025~20.00ppm)

## 特徴

- 窒素ガスプラズマ方式 (Arガス不要)
- 新開発プラズマソースCERAWAVE™ (1000W)
- 空冷式トーチ
- エシエル分光器による全波長同時測定
- 省スペース設計

Aperture:	f/10
Wavelength range:	194 nm - 625 nm
Simultaneous:	up to 625 nm
Slit Width:	30 μm slit
Resolution:	5pm - 30 pm

光ファイバー接続のエシエル分光検出器



装置寸法・重量

輸入総販売元

株式会社 エス・ティ・ジャパン

<http://www.stjapan.co.jp>

東京本社 /

〒103-0014 東京都中央区日本橋蛸殻町1-14-10

TEL: 03-3666-2561 FAX: 03-3666-2658

大阪支店 /

〒573-0094 大阪府枚方市南中振1-16-27

TEL: 072-835-1881 FAX: 072-835-1880

ST.JAPAN INC.

マイクロプラスチック分析用  
**熱分解GC/MSシステム**



フロンティア・ラボのマイクロプラスチック分析用熱分解GC/MSシステムは ASTM D8401-24 「熱分解GC/MSを用いた水中のマイクロプラスチックの標準試験法\*」に準拠しています。

\*Standard Test Method for Identification of Polymer Type and Quantity of Microplastic Particles and Fibers in Waters with High to Low Suspended Solids Using Pyrolysis - Gas Chromatography/Mass Spectrometry



システム紹介

*Advance your microplastics research with Frontier Lab's system*

迅速凍結粉碎装置 **IQ MILL-2070**

**簡単操作！扱いやすい卓上型の粉碎装置**

- 静かな作動音 … 通常会話を妨げないレベル（粉碎時の騒音参考値55 dB）
- 瞬時 & パワフルに粉碎 … 高速上下ねじれ運動による効率的な粉碎
- 試料に合わせた細かな条件設定 … 粉碎速度/時間/サイクル数の設定種類豊富な粉碎子と容器
- 液体窒素消費量が少なく省エネ … 液体窒素の最小消費量は約300 mL

静音設計



製品情報



マススペクトル  
検索ソフトウェア **F-Search 3.8**

**ポリマー・添加剤を瞬時に同定！**

- ライブラリー登録数大幅増 … 前バージョン比約650種類のポリマーを追加

NEW



製品情報



**フロンティア・ラボ フォーラム 2024を開催します**

講師の先生方によるマイクロプラスチック分析や反応熱分解分析などのご講演のほか、最新の分析手法のご紹介、協力企業様と弊社による製品展示とポスター講演を行います。

- 開催日時：2024年11月19日(火) 9:30～16:30頃
- 開催場所：浅草橋ヒューリックホール

詳細は弊社ウェブサイトへ



**フロンティア・ラボ 株式会社** [www.frontier-lab.com/jp](http://www.frontier-lab.com/jp) [info@frontier-lab.com](mailto:info@frontier-lab.com)

高性能の熱分解装置と金属キャピラリーカラムの開発・製品化に専念して、洗練された製品をお届けしています

# ポリマー分析用試料キット

## ポリマーサンプルキット205

<1セット 100本入・10-20g/1本>

100本の構成ポリマーは汎用性ポリマー試料だけでなくエンブラ試料も含まれておりますのでIR分析等のライブラリーへの収録にご利用いただけるポリマー分析試料キットです。

スペックとして：引火点・平均分子量・屈折率・ガラス転移点・融解温度等の情報がございます。

100種類の試料の一部試料については入れ替えも可能です。

詳しくはお問い合わせ下さい。



Cap No.	Cat No.	Polymer	Cap No.	Cat No.	Polymer
1	053	Acrylonitrile/butadiene copolymer - 22% acrylonitrile	51	107	Polyethylene, chlorosulfonated
2	054	Acrylonitrile/butadiene copolymer - 22% acrylonitrile	52	042	Polyethylene, low density
3	530	Acrylonitrile/butadiene copolymer - 51% acrylonitrile	53	405	Polyethylene, oxidized
4	209	Butyl methacrylate/isobutyl methacrylate copolymer	54	491	Poly(ethylene glycol)
5	660	Cellulose	55	136A	Poly(ethylene oxide) - Approx Mw 100,000
6	083	Cellulose acetate	56	136E	Poly(ethylene oxide) - Approx Mw 400,000
7	077	Cellulose acetate butyrate	57	113	Poly(ethyl methacrylate)
8	321	Cellulose propionate	58	414	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) - Approx Mw 300,000
9	1078	Cellulose triacetate	59	815	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) - Approx Mw 1,000,000
10	459	Ethyl cellulose - Viscosity 4cp (5% solution @ 25°C)	60	112	Poly(isobutyl methacrylate)
11	464	Ethyl cellulose - Viscosity 22cp (5% solution @ 25°C)	61	106	Polyisoprene, chlorinated
12	460	Ethyl cellulose - Viscosity 300cp (5% solution @ 25°C)	62	037B	Poly(methyl methacrylate) - Approx Mw 75,000
13	534	Ethylene/acrylic acid copolymer - 15% acrylic acid	63	037D	Poly(methyl methacrylate) - Approx Mw 540,000
14	455	Ethylene/ethyl acrylate copolymer - 18% ethyl acrylate	64	382	Poly(4-methyl-1-pentene)
15	939	Ethylene/methacrylic acid copolymer - 12% methacrylic acid	65	391	Poly(p-phenylene ether-sulphone)
16	243	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 14% vinyl acetate	66	090	Poly(phenylene sulfide)
17	244	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 18% vinyl acetate	67	130	Polypropylene, isotactic
18	316	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 28% vinyl acetate	68	1024	Polystyrene, Mw 1,200
19	246	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 33% vinyl acetate	69	039A	Polystyrene - Approx Mw 260,000
20	326	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 40% vinyl acetate	70	574	Polystyrene sulfonate, sodium salt
21	784	Ethylene/vinyl acetate copolymer - 45% vinyl acetate	71	046	Polysulfone
22	959	Ethylene/vinyl alcohol copolymer - 38% ethylene	72	203	Poly(tetrafluorobutylene)
23	143	Hydroxyethyl cellulose	73	166	Poly(2,4,6-tribromostyrene)
24	401	Hydroxypropyl cellulose	74	347	Poly(vinyl acetate) - Approx Mw 150,000
25	423	Hydroxypropyl methyl cellulose - 10% hydroxypropyl, 30% methoxyl	75	1040	Poly(vinyl acetate) - Approx Mw 500,000
26	144	Methyl cellulose	76	336	Poly(vinyl alcohol), 88% hydrolyzed
27	374	Methyl vinyl ether/maleic acid copolymer - 50/50 copolymer	77	352	Poly(vinyl alcohol), 98% hydrolyzed
28	317	Methyl vinyl ether/maleic anhydride - 50/50 copolymer	78	361	Poly(vinyl alcohol), 99% hydrolyzed
29	034	Nylon 6 Poly(caprolactam)	79	043	Poly(vinyl butyral)
30	033	Nylon 6/6 Poly(hexamethylene adipamide)	80	038	Poly(vinyl chloride)
31	313	Nylon 6/12 Poly(hexamethylene dodecanediamide)	81	353	Poly(vinyl chloride), carboxylated - 1.8% carboxyl
32	006	Nylon 11 Poly(undecanoamide)	82	102	Poly(vinylidene fluoride)
33	044	Nylon 12 [Poly(lauryllactam)]	83	840	Poly(4-vinylpyridine), linear
34	045A	Phenoxy resin	84	416	Poly(4-vinylpyridine-co-styrene)
35	009	Polyacetal	85	132	Polyvinylpyrrolidone - Approx Mw 360,000
36	001	Polyacrylamide	86	494	Styrene/acrylonitrile copolymer - 25% acrylonitrile
37	1036	Polyacrylamide, carboxyl modified, high carboxyl content	87	495	Styrene/acrylonitrile copolymer - 32% acrylonitrile
38	026	Poly(acrylic acid) - Approx Mw 450,000	88	393	Styrene/allyl alcohol copolymer
39	599	Poly(acrylic acid) - Approx Mw 4,000,000	89	057	Styrene/butadiene copolymer, ABA block
40	134	Polyacrylonitrile	90	595	Styrene/butyl methacrylate copolymer
41	385	Polyamide resin	91	453	Styrene/ethylene-butylene copolymer, ABA block
42	128	Poly(1-butene), isotactic	92	1067	Styrene/isoprene copolymer, ABA block
43	962	Poly(butylene terephthalate)	93	457	Styrene/maleic anhydride copolymer
44	111	Poly(n-butyl methacrylate)	94	049	Styrene/maleic anhydride copolymer - 50/50 copolymer
45	1029	Polycaprolactone	95	068	Vinyl chloride/vinyl acetate copolymer - 10% vinyl acetate
46	954	Polycarbonate - Approx Mw 36,000	96	063	Vinyl chloride/vinyl acetate copolymer - 12% vinyl acetate
47	035	Polycarbonate - Approx Mw 45,000	97	911	Vinyl chloride/vinyl acetate/hydroxypropyl acrylate - 80% vinyl chloride, 5% vinyl acetate
48	126	Poly(2,6-dimethyl-p-phenylene oxide)	98	058	Vinylidene chloride/vinyl chloride copolymer - 5% vinylidene chloride
49	324	Poly(4,4'-dipropoxy-2,2'-diphenyl propane fumarate)	99	369	n-Vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer - 60/40 copolymer
50	558	Polyethylene	100	021	Zein, purified

ここに記されている他にも数千種類のポリマー試料を取り揃えております。 カタログ・資料ご希望およびお問い合わせ等は下記へご連絡下さい。

**GSC** 株式会社 ゼネラルサイエンスコーポレーション

〒170-0005 東京都豊島区南大塚3丁目11番地8号 TEL.03-5927-8356 (代) FAX.03-5927-8357

ホームページアドレス <http://www.shibayama.co.jp> e-mail アドレス [gsc@shibayama.co.jp](mailto:gsc@shibayama.co.jp)

# 分析業界のコストカッター ディスポチューブでらくらく粉砕!!

立体8の字<sup>®</sup>原理による **秒速粉砕機**

商標登録第 6576850 号

## マルチビーズショッカー<sup>®</sup> Multi-beads Shocker<sup>®</sup>



MB3000シリーズ

☑️ 卓上型・省スペース ☒ 極静音

**豊富な種類の粉砕用ディスポ容器**

96well ~ 最大 100ml チューブまでラインナップ!!

粉砕チューブ一例



各サンプル量に合わせた最適粉砕を実現!  
タングステンカーバイド、チタン、メノウ、酸化ジルコニウム、  
PTFEなど豊富なラインナップ!

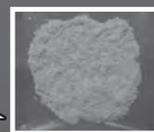
**更新キャンペーン実施中!**

※詳しくは、お問合せ下さい。

フィルムコーティング錠剤 20粒



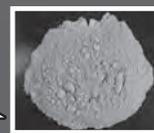
粉砕時間  
**30秒**  
常温



硬化コンクリート



粉砕時間  
**60秒**  
常温



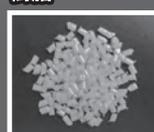
ゴム



粉砕時間  
**10秒**  
液体窒素  
条件下



樹脂



粉砕時間  
**10秒**  
液体窒素  
条件下



ヨーロッパ安全基準適合



**テスト粉砕 と デモ** は、  
アプリケーションラボで **無料** で実施しています。  
遠慮なくお問合せ下さい!



お陰様で2023年に創業**70**周年を迎えました。

製造発売元 **安井器械株式会社** 本社・工場 〒534-0027 大阪市都島区中野町2-2-8

TEL.06-4801-4831 FAX.06-6353-0217  
E-mail:s@yasuikikai.co.jp https://www.yasuikikai.co.jp

©2024 Yasui Kikai Corporation, all rights reserved.

240613

## 共通認識の醸成を目指して



### 加 地 範 匡

2024年度九州支部長を仰せつかりました，九州大学大学院工学研究院応用化学部門（機能）の加地範匡と申します．昨年度の8月号ではAnalytical Sciences誌の編集委員長として執筆の機会をいただきましたので，今回は支部長の立場で最近考えていることをお話しさせていただきます．（サイエンスとは関係が薄く，申し訳ありません．）

2018年に九州大学へ異動して九州支部活動に参画し始めてから早6年が経ちました．この間，コロナ禍があったため思うような活動ができない時期もありましたが，九州支部若手の会が主催する夏季セミナー（於：鹿児島）は，今年度もコロナ禍前と変わらぬ若手の熱量の高さを改めて感じる事ができる集いとなりました．ただ，私も学生の年齢の倍を超える齢に達したせいでしょうか，大きな世代間ギャップを感じるようになってきました．特に日々の学生とのディスカッション時に使用する言葉・表現の意味合いが発する側と受け取る側で異なり，意思疎通が取りづらくなってきていると感じます．この状況は，科学者の中でも最も客観的に事象を捉えて正確に表現することが求められる分析化学者の読者の方々には容易に共感していただけるかと思います．しかしながら，最も危惧しているのは国が主導している施策の受け手である若い世代の受け取り方が，我々の想像の斜め上を行っている点です．例えば「貯蓄から投資へ」は，今の学生には「働かずに収入を得る方法を考えよう」と映るそうで，彼らには投資される企業で一生懸命働いている人の姿はもちろんのこと，そこで自分達が働く（投資を受ける側の）姿は脳裏にもなく，あるのはスマホの投資サイト画面だけです．本スローガンの高揚とともに，「科学技術立国日本」，「日本人は勤勉」などというフレーズそのものを知らない若い世代が増えてきたのは，私のアンコンシャス・バイアスでしょうか．

実は私が支部長に就任して痛感していることも，この延長線上にあるように思えてなりません．日本分析化学会の会員総数は，平成元年には9千人を超えていましたが，現状は5千人を切る状況であり，九州支部においても分析化学関連の大学教員数は減少の一途をたどっています．このような状況においても世界と伍するには，若手への「投資」や「投資」効率を最大化するための仕組み作り，会員数相当の体制作りといった改善はもちろんですが，今まで以上に各会員が学会を支える一員であるという当事者意識を一段高くもち，自分達が行動しなければ明日の分析化学会はないくらいの危機感を共有して，現場で額に汗する必要があるのではないでしょうか．限られた時間と数少ない言葉で九州支部会員と意思疎通を行い共通認識を醸成することの難しさに苦慮しておりますが，諦めるわけにはいきません．今後も九州支部内はもちろんのこと，他支部の会員の皆様方とのさらなる交流の深化を強くお願い申し上げます．

〔Kaji Noritada, 九州大学大学院工学研究院, 日本分析化学会九州支部長〕

# 環境分析化学のための統計処理法

江口 哲史

## 1 序 論

環境分析に限らず、分析により得られるデータはその測定値のみから物事が推察されるということは限られており、しばしば測定対象にかかわるメタデータと組み合わせることでその真価が示される。中でも環境分析化学においては、大気や水、土壌のような野外サンプル、室内空気やハウスダストのような屋内の試料、野生動物、魚介類、ヒトなどの生体試料など、様々な試料が分析対象となりうるため、これといった決定版となる代表的な手法が存在しているわけではないことが、解析を行う上で悩ましい点であろう。このため、多くの場合は測定したデータの特長や分布、相関などを探索的に集計・可視化していくことがデータ解析の第一歩となるだろう。このため、ここでははじめに探索的データ解析 (explanatory data analysis, EDA) について紹介する。

また、試料に紐づくメタデータと測定データを組み合わせた解析を行う場合には、測定データとメタデータが含まれるデータを特定の ID に基づき結合する必要がある。特に大気、水、土壌などの環境媒体を測定対象とする場合には、試料採取場所や採取した都道府県・市区町村に関連するデータと結合して解析を行う必要があるかもしれない。しかしながら政府統計の総合窓口 e-Stat<sup>1)</sup>などを始めとする公共データは必ずしも解析に適したフォーマットとは限らず、それらデータの整形に多大な労力を要する場合もある。このようなデータクリーニングは解析を行う前段階における重要な手順であり、解析作業以上に労力がかかる要素であるため、データの結合やクリーニングについての解説も行う。

また、いくつかのケースを想定した統計処理についても紹介する予定ではあるが、残念ながら著者も環境分析にかかわるすべてのケースを網羅できているわけではない。このため、あくまで著者の経験に基づいた例にとどまるが、紹介するデータ解析のフローが少しでも読者の参考になれば幸いである。

## 2 データの結合・クリーニング

### 2.1 序

はじめにデータクリーニングに関して紹介する。序論でも述べたように、データのクリーニング・結合は、環境分析により得られた測定値を現実と結びつける上で不可欠であり、避けることができない作業であると言える。しかしながら、公共データの多くはそのフォーマットの問題から、簡単に測定値と結びつけて解析を行うことが困難である。また、測定データそのものにおいても、検出下限値や分析値の欠損の取り扱いや、文字列データの混入など、クリーニングが解析結果に影響を及ぼしうる点は同様である。この項では主に公共データ・測定データのクリーニングにかかわる話題を提供する。

### 2.2 公共データの取り扱い・結合

大気や水、土壌のような野外で採取されたサンプルを解析し、その特徴を考察する場合には、採取地点にかかわるメタデータは非常に有用な材料になりうる。このような公共データを収集する際には e-Stat<sup>1)</sup>や国土数値情報ダウンロードサイト<sup>2)</sup>、気象庁の各種データ・資料<sup>3)</sup>などが有用である。

しかしながら、これらのデータを単純に測定データと結合し、解析に用いるには工夫が必要になるケースがある。この原因として、これらのデータの中には、様々な目的でデータが再利用されることを想定しているにもかかわらず、紙に印刷する場合の体裁を優先したレイアウトで登録されているものがあるためである。このようなファイルはデータが実際に入っている箇所がコンピュータの想定と異なっていることや、セル結合などの影響で統計処理のためのソフトウェアにデータを読み込む時点で問題が発生しうる。例えば本来数値が入力されているべきセルに単位が同時に入力されているために、数値データが文字列になってしまい、解析ができなくなってしまうという事例などが報告されている<sup>4)</sup>。

このように、コンピュータを使った自動集計、可視化の際にはこれらを修正する必要があるため注意が必要である。具体的には結合セルの削除や、データが入力され

ていないヘッダ行の削除や、列内の数値・文字列の確認などが特に重要な事項になるだろう。これらの作業を経た後、測定データに紐づく試料採取地点情報や採取日時などの情報に基づきメタデータを結合し、データの解析に用いることができるだろう。特に国土交通省の地図データは、試料採取地点の緯度経度情報と組み合わせることで、可視化・空間統計などの手法を行う上で有用な公共データソースとなることが期待される。

### 2.3 測定データの取り扱い・クリーニング

環境分析により得られた測定値についても、文字列の混入を避けること、セル結合を避けることなど、公共データ同様にこれらの点については注意すべきである。一方で、測定データに目を向けると、特有の概念として定量下限値がデータを取り扱う上で問題となりうる。これらの値は測定を行ったものの定量値としての値が得られなかったものであるため、未測定とは全く異なり、一定値未満であるという情報を持っている。このような定量下限値を含むデータに対して、統計処理を行う場合には定量下限値未満のデータは0や定量下限値の1/2など、一定の値を便宜的に代入することが行われているが、これはデータの分布を歪めることにつながるため、統計学の視点から見ると必ずしも推奨されない処理である。統計学の視点においては、定量下限未満の測定結果を含むデータは本来正規分布であるデータが定量下限の値を境になくなってしまふ、左打ち切りの分布と見ることができる。そのため、測定値そのものを目的変数として分析を行う場合には tobit 回帰を用いることや、統計

解析を行うためのプログラミング言語である R<sup>5)</sup> パッケージの一つである打ち切りデータを目的変数として取り扱うことができる手法をまとめた NADA2 パッケージ<sup>6)7)</sup>を用いることで、分布の歪みを補正して推定を行うことができる。NADA2 パッケージに関連する解析手法の詳細については成書に詳しい<sup>7)</sup>。一方、説明変数としてこれらのデータを用いる場合には、欠損値代入のアルゴリズムや多重代入法などを用いて定量下限値未満の値に対して欠測値補完を行うことができる。

著者は R をもちいてこれらの処理を行う場合が多い。具体的には欠測データ処理を行うための mice パッケージ<sup>8)</sup>に、qqcomp パッケージ<sup>9)</sup>に含まれている左打ち切りデータの補完を行うための関数を組み合わせ、欠測値補完を行っている。その他にもこのような欠測値補完を行うためのパッケージとして GSimp<sup>10)</sup>など複数のアルゴリズムが提案されており、プログラムの高速化や欠損値補完の正確さ等の指標改善のため、現在も開発が進められている。

## 3 E D A

### 3.1 序

他の分野における分析でも同様だが、環境分析も単一の測定値だけを使って解析を行う訳では無い。これまでに解説したような公共データとの組み合わせに基づいて解析を行う場合があるだけでなく、測定対象物質が複数種あり、それらの関係を解析してみるということもあるだろう。一方、モニタリング調査などにおいては最初から研究の仮説が決まっているわけではなく、探索的に得

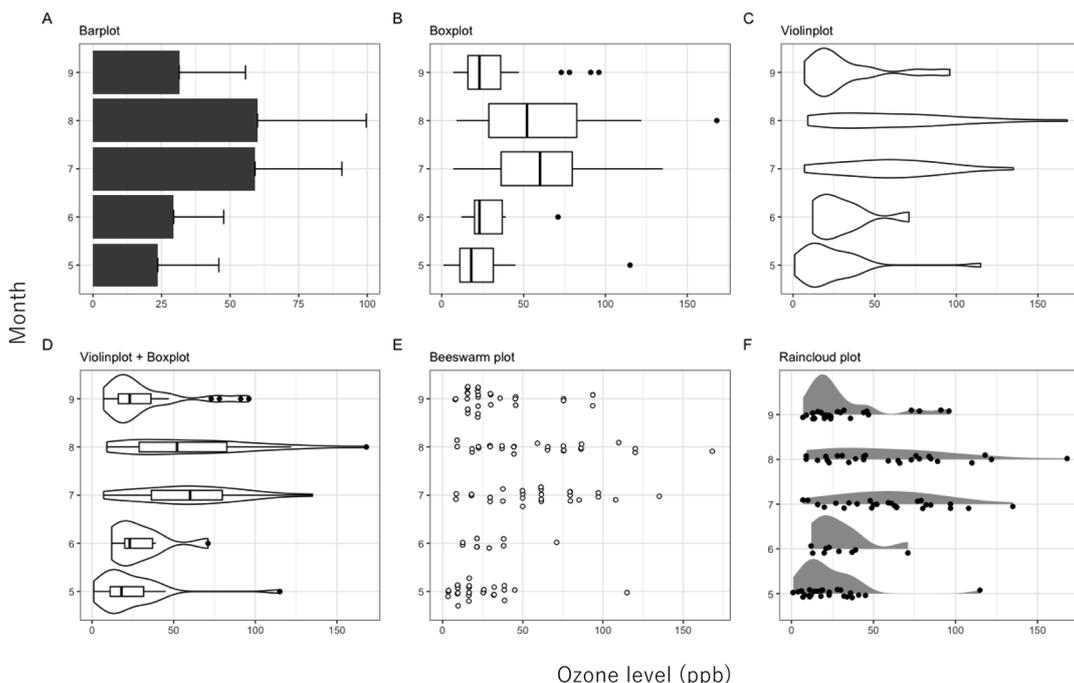


図1 可視化法の比較, R パッケージ datasets の airquality データに含まれるオゾン濃度を月別に比較したもの, A: 棒グラフ, B: 箱ひげ図, C: バイオリンプロット, D: バイオリンプロット+箱ひげ図, E: 蜂群図, F: Raincloud plot

られたデータの分布などを、データの集計や可視化を通じて特長を探索することもあるだろう。このような解析は EDA と呼ばれる。

具体例をあげると測定した複数の対象物質濃度を比較する場合や、複数の地域からサンプリングした試料中の対象物質濃度を比較・可視化する際には、barplot・box-, -whisker plot・violin plot・beeswarm plot・raincloud plotなどが利用しやすいだろう。これらはいずれも濃度比較を行う際に有用な可視化手法であるが、violin plot・beeswarm plot・raincloud plot は特にデータの分布をより細かく可視化できる手法となる(図1)。また、これらの可視化を行ったデータセットについては、群ごとに測定値を比較することが次のステップになるだろう。比較のための手法を選択する際にまず考慮すべき点として、比較したい群が2群であるのか、それ以上であるのかが挙げられる。また、データの分布も同様に手法を選択する上で重要であり、データの分布が正規分布であるかそうでないか、分散が等分散であるかそうでないかが手法選択のポイントとなる。

### 3・2 2群の比較

初めに汚染地域と対照地域の比較や二つの測定対象物質濃度の比較を行うような、2群の比較を行うことを考える。前述の通り、群分けが定まった後はデータの分布・分散について考慮する必要がある(表1)。表1に示したように、測定したデータの分布・分散ごとに正確な検定を行うことが可能な手法は異なっている。特に、正規分布を仮定した際にしばしば利用される Student の t 検定や、正規分布を仮定しない場合にしばしば利用される Mann-Whitney の U 検定は、比較したい変数の分布の形状が似ている(等分散)ことを仮定した手法であるため、2群のデータの分布の形状が似ていない不等分散である場合には適切な手法とは言えない。このように、2群のデータの分布の形状がことなるために不等分散が仮定される場合には、Welch の t 検定や Brunner-Munzel 検定<sup>11)</sup>の利用を検討されるとよいだろう。R においては Welch の t 検定は t.test 関数において不等分散であることを var.equal=F という引数で示すことで、Brunner-Munzel 検定は lawstat パッケージ<sup>12)</sup>や brunnermunzel パッケージ<sup>13)</sup>を利用することで実行可能である。また、複数の地点において異なる時間に2回サンプリングを行い、初回と2回目のサンプリングにおける2時点の差を検定したい場合には、同一地点で

表1 正規性・分散に基づく検定の使い分け

	正規性あり	正規性なし
等分散	Student の t 検定	Mann-Whitney の U 検定
不等分散	Welch の t 検定	Brunner-Munzel 検定

採取したペアの測定値が存在することになる。このような場合には対応のある t 検定(正規分布を仮定)や Wilcoxon の符号順位検定(正規分布を仮定しない)を利用する必要があるため注意されたい。最後に、解析結果を見てから仮定(データの正規性、等分散性など)を変更することは研究倫理上推奨されないため注意すべきである。

### 3・3 多群の比較

多群比較で思い浮かべる手法という、おそらく分散分析(正規分布を仮定)や Kruskal-Wallis 検定(正規分布を仮定しない)を想像される方が多いのではないだろうか。これらの手法はもちろん3群以上の比較を行う際に用いる手法ではあるのだが、これらは複数群の群組み合わせのいずれかに差があるのかを検定するものであり、比較したい群のペアそれぞれの間に差があるのかを検定するわけではない点には注意が必要である。3群以上のデータを各ペアごと検定する際に、例えば t 検定などを繰り返すことは推奨されない。これは有意水準を 0.05 にしても、検定を複数回行うと帰無仮説が棄却される可能性が高くなってしまうためである(ABC の 3群の場合: AB, AC, BC の組み合わせで 3 回検定を行うと 0.14)。そのため、p 値の補正を行うか、多群の比較に用いる多重比較の手法を利用する必要がある。

多重比較の手法を使って3群以上の各ペアそれぞれに差があるのかを検定したい場合にも分布・分散の仮定が存在する点は2群比較の際と同様である。正規分布・等分散を仮定する場合には Tukey-Kramer 法、正規分布・不等分散を仮定する場合には Games-Howell の方法、正規分布を仮定しない場合には Steel-Dwass 法がしばしば利用される。これらの手法についてもいずれも R パッケージを利用することで実行可能である。

### 3・4 相関分析・関係解析

特定の対象物質とメタデータ・あるいは同時に測定した複数種の対象物質濃度の関係を解析する際に行うのが相関分析であろう。相関分析においても、正規性について考慮する必要があり、正規分布を仮定する場合にはピアソンの積率相関係数、正規性を仮定しない場合には Spearman の順位相関係数がしばしば利用される。これらの手法を用いて相関分析を行う場合には、データの可視化と相関分析を同時に行うことができると見通しが良い。また、二つの解析対象の関係を解析する場合であれば問題ないだろうが、同時に測定を行っている多数の化学物質濃度やメタデータとの関係を解析したい場合に、一つ一つ作図・解析を行うのは手間である。このような場合には、散布図行列や相関行列の作図を行うことで、ある程度の数までの変数であれば相関分析・作図を見通しの良い形で行うことができるだろう。著者はこれらの

相関分析や作図に、Rパッケージである GGally<sup>14)</sup>を主に使用している (図2)。

一方、散布図行列は変数が増えすぎるとそれぞれの散布図が小さくなりすぎてしまうため、視認性が落ちてしまうという問題がある。このような場合には、主成分分析 (principal component analysis, PCA) を用い、多変量な高次元データ (次元は解析対象の変数の数である) の次元を2-3次元の理解しやすい大きさの次元まで縮約することで互いの関連する変数を探索することが有用である。PCAを実行すると、試料に含まれる成分の情報が出力されるローディングプロット (図3A)と、試料に関する情報が出力されるスコアプロット (図3B)の二つの図が出力される。この二つの図は位置関係が互いに関連しており、スコアプロットの右側に配置された試

料中ではローディングプロットの右側に配置された成分の寄与が大きいという関係が成り立つ。また、ローディングプロットで同じ向きに矢印が伸びている対象物質は互いに正の、逆向きに矢印が伸びている対象物質は負の関連を示し、直行する対象物質とは関連がないという関係も成り立っている。図3の場合、図3B右側中央にプロットされた試料1 (丸囲み) ではカドミウム、鉄、鉛が、図3B左側側上部にプロットされた試料410 (三角囲み) などではナトリウム・クロライドの濃度が高いことがわかる。さらに、全測定データにおいて、カドミウム等とナトリウム等の間の関連性は小さいことが示唆される。このような特長から、PCAを用いることで、同時に測定を行った複数種の対象物質間の関係を図示し、解析することが可能になる。PCAはRに初めから入っ

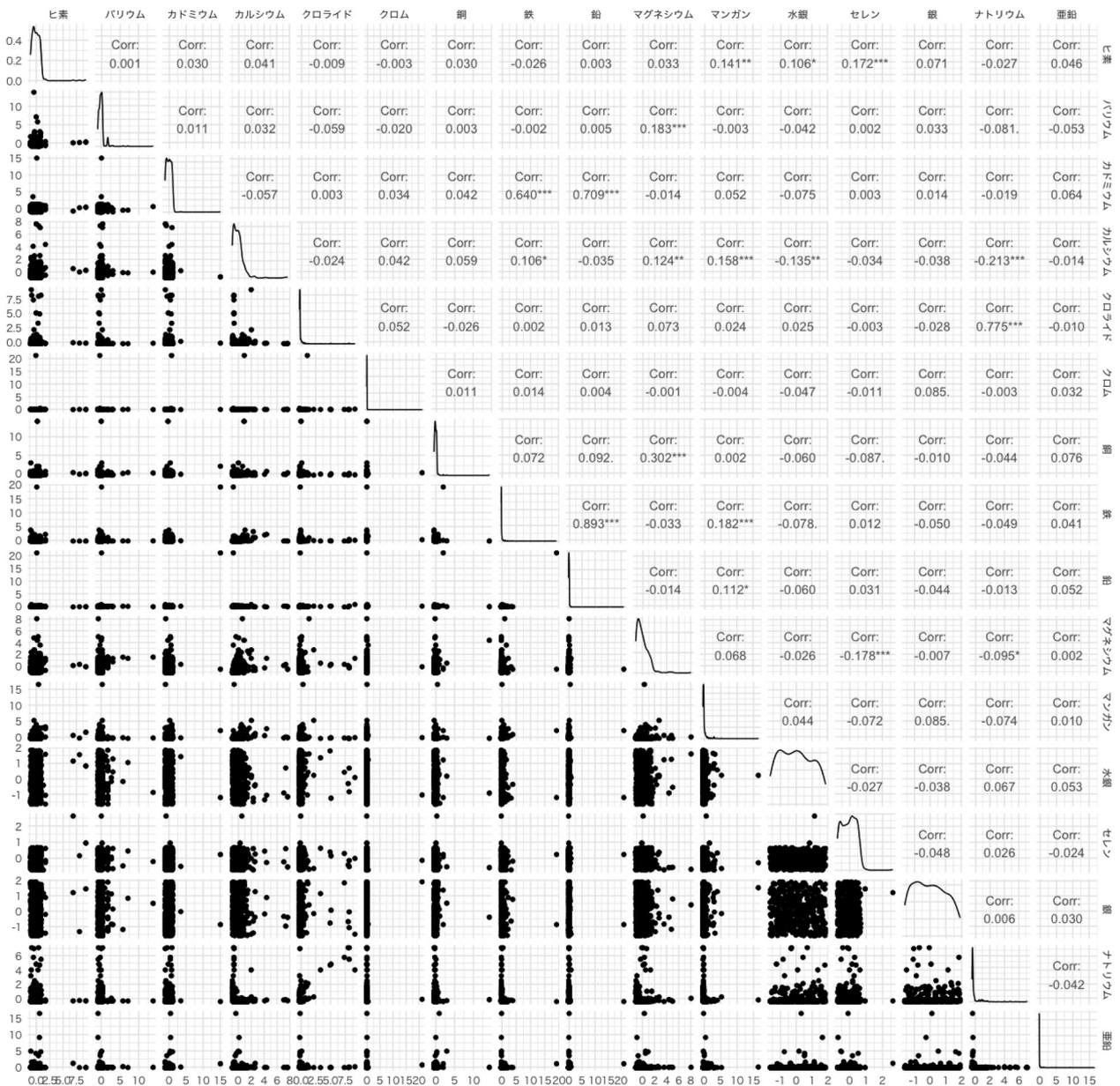


図2 散布図行列の例

ggcomp パッケージ<sup>6)</sup>に含まれるノースカロライナ州における井戸水中金属類濃度をシミュレートした値の散布図行列 (金属類名著者訳)。すべての連続値は平均0、標準偏差1に標準化済み

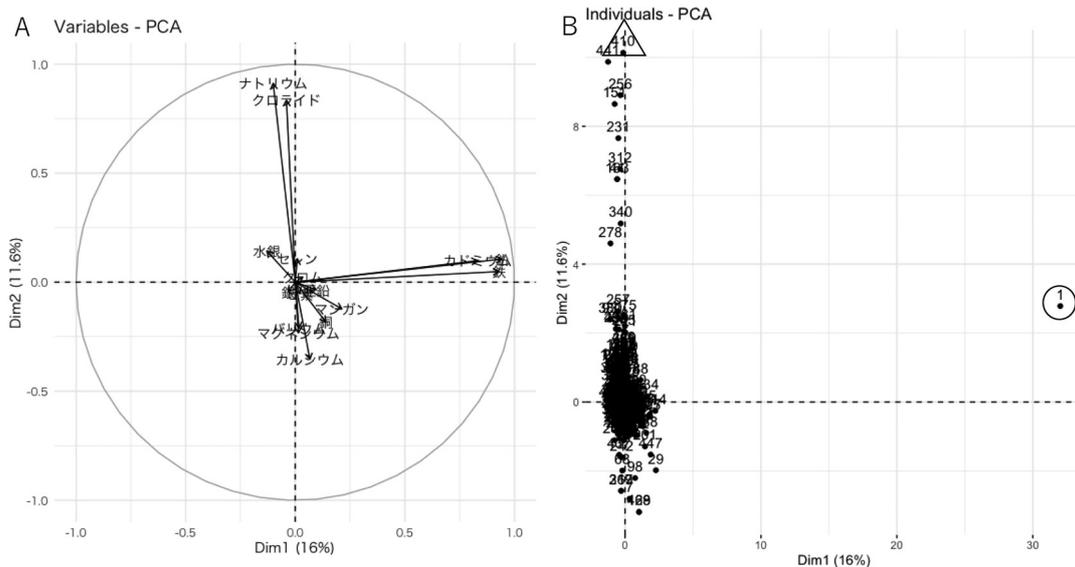


図3 主成分分析の例

qqcomp パッケージ<sup>6)</sup>に含まれるノースカロライナ州における井戸水中金属類濃度をシミュレートした値について主成分分析を行ったもの(金属類名著者訳)。  
 A: 試料に含まれる成分の情報が出力されるローディングプロット; B: 試料に関する情報が出力されるスコアプロット; \*○: 試料1, △: 試料410.

ている prcomp 関数を使うことで実行できるが、論文に掲載するクオリティの図を作ることを考える場合には、FactoMineR パッケージ<sup>15)</sup>と factoextra パッケージ<sup>16)17)</sup>を組み合わせて利用すると良いだろう。

## 4 回帰分析

### 4.1 序

環境分析により得られたデータを使って回帰分析を行う場合には、測定対象物質そのものの濃度の予測や濃度に関連する事象の影響を解析するために、測定対象物質を目的変数としてモデリングする場合と、環境・生体試料中に残留する化学物質の曝露影響を推定する場合のように、説明変数として測定対象物質を設定してモデリングする場合の2通りが主に考えられるだろう。前者の場合には対象物質濃度が統計的にどのような分布をしているかや時間・空間の要素が解析に含まれるかなどの研究のデザインに、後者の場合にはそれらに加え、解析に用いる対象物質が単一ではなく、多変量のデータになっていることがありうる点に注意が必要である。本節ではこれらの項目について解説する。

### 4.2 測定対象物質濃度を目的変数としてのモデリング

環境中の測定対象物質濃度を目的変数として回帰分析を行う場合には、対象物質濃度に関連しそうな因子から予測値を算出することや、関連する因子の探索・影響の大きさなどを推定することが主な目的になることが考えられる。対象物質濃度を目的変数とする場合、測定データには0未満の負の値が存在しないことが分布の特徴として挙げられる。また、汚染地域・汚染個体などをサ

ンプリングした場合に高濃度の試料が稀に含まれることから、必ずしも分布が正規分布に従う訳では無い点に注意が必要である。この場合には、負の値を含まない分布である対数正規分布や、ガンマ分布などの分布を仮定することで、より目的変数の分布に適したモデリングを行うことができる可能性がある。

また、同一地点・同一個体から継続的にサンプリングを行うような、時間が時系列データを分析する場合や、一定の区画から複数ポイントサンプリングを行い、区画内の対象物質の空間的な分布を解析したい場合、河川水を上流から下流にかけてサンプリングするような、連続性を持つ試料のモデリングを行う場合には注意が必要である。これは一般的な線形回帰分析はそれぞれの値が独立した値であることを仮定しており、近い時間や近い地点で採取された試料同士は似た傾向を持つことを無視しているためである。このため、時系列解析や空間モデルを適用することが環境試料のモデリングを行う上で適切である場合がある。とはいえ時系列・空間モデルにも様々な手法があるため、目的に合わせた解析手法の選択を慎重に行う必要があるだろう。環境データの時系列データについては、必ずしも毎年経年でサンプリングを行うことができない場合などもあるため、データ取得の時期が不定期な場合であっても適用可能な KEAS パッケージ<sup>18)</sup>などを用いた状態空間モデルが有用な可能性がある。また空間モデルの中でも、特定地域における化学物質の分布予測には Kriging 法を利用することで、空間相関を考慮したモデリングを実施可能である<sup>19)</sup>。また、人口密集地とそうでない地域において汚染源が一つ増える際に及ぼす影響が異なるように、対象とした場所に

よって回帰係数が違う可能性があるような場合には、geographically weighted regression を利用することで地域性を考慮したモデリングを行える可能性がある<sup>20)</sup>。これら時間・空間モデルについては成書に詳しい解説があるため、それらを参考にされるとよいだろう<sup>21)22)</sup>。

#### 4.3 測定対象物質濃度を説明変数としてのモデリング

測定対象物質濃度を目的変数とする場合とは異なり、今回は目的変数の分布によって手法を選択していくことになるだろう。例えば身長や体重などが目的変数であれば正規分布や対数正規分布を仮定した線形回帰分析、病気の有無などであればロジスティック回帰分析が初めの候補となるだろう。測定対象物質が単一であれば、共変量を加えてモデルを組み立てることになるだろう。しかし、測定対象物質が複数種存在しており、それらすべてをモデルに組み込みたい場合には注意が必要になる場合がある。類似構造を持つ化学物質や、用途の近い化学物質を一斉分析している場合、測定されたそれらの値は互いに相関している場合がありうる。このような場合には多重共線性のために、回帰係数の推定が不安定になってしまうため注意が必要である。

また、測定した試料の数以上に測定対象項目がある場合には、連立方程式を解く際に解が無数にある場合と同様に解が不定になってしまうため、通常の重回帰分析を行うことができない。対策として、いずれかの化合物だけを推定に用いる方法の他、部分最小二乗回帰 (partial least squares regression) 分析を用いることで、説明変数である測定対象物質濃度に相関がある場合にも解析を実施することができる。また、測定対象項目を混合物として曝露の影響を評価したい場合のために、近年では weighted quantile sum regression<sup>23)</sup> や Quantile G-computation<sup>9)</sup> などの手法が開発されており、活用が期待されている。

## 5 終わりに

目的に応じて解析手法を変える必要がある点については他分野でも同様であるが、中でも環境分析は様々な目的に基づいて実施されるため、その選定が難しい面がある。この点については筆者も例外ではなく、データのクリーニングから手法の選択はいつも手探りからのスタートと言える。分析法の最適化同様、データの解析はゴールのない課題だが、本稿がなにかのヒントになれば幸いである。

### 文 献

- 1) 政府統計の総合窓口 e-Stat : available from <<https://www.e-stat.go.jp/>>, (accessed 2023. 10. 27).

- 2) 国土数値情報ダウンロードサイト : available from <<https://nlftp.mlit.go.jp/>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 3) 気象庁各種データ・資料 available from <<https://www.jma.go.jp/jma/menu/menureport.html>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 4) 奥村晴彦 : 情報教育シンポジウム 2013 論文集, **2013**, 93.
- 5) R. Ihaka, R. Gentleman : *J. Comput. Graph. Stat.*, **5**, 299 (1996).
- 6) NADA2 package : available from <<https://cran.r-project.org/web/packages/NADA2/index.html/>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 7) D. R. Helsel : “*Statistics for Censored Environmental Data Using Minitab R*”, (2011), (John Wiley & Son).
- 8) S. van Buuren, K. Groothuis-Oudshoorn : *J. Stat. Softw.*, **45**, 1 (2011).
- 9) A. P. Keil, J. P. Buckley, K. M. O'Brien, K. K. Ferguson, S. Zhao, A. J. White : *Environ. Health Perspect.*, **128**, 47004 (2020).
- 10) R. Wei, J. Wang, E. Jia, T. Chen, Y. Ni, W. Jia : *PLoS Comput. Biol.*, **14**, e1005973 (2018).
- 11) E. Brunner, U. Munzel : *Biom. J.*, **42**, 17 (2000).
- 12) lawstat package. available from <<https://cran.r-project.org/web/packages/lawstat/index.html>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 13) brunnermunzel package. available from <<https://cran.r-project.org/web/packages/brunnermunzel/index.html>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 14) Gally package. available from <<https://cran.r-project.org/web/packages/GGally/index.html>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 15) S. Lê, J. Josse, F. Husson : *J. Stat. Softw.*, **25**, 1 (2008).
- 16) A. Kassambara : “*Practical Guide To Principal Component Methods in R : PCA, M(CA), FAMD, MFA, HCPC, factoextra*” (2017), (STHDA).
- 17) factoextra package. available from <<https://cran.r-project.org/web/packages/factoextra/index.html>>, (accessed 2023. 10. 27).
- 18) J. Helske : *J. Stat. Softw.*, **78**, 1 (2017).
- 19) E. J. Pebesma : *Comput. Geosci.*, **30**, 683 (2004).
- 20) I. Gollini, B. Lu, M. Charlton, C. Brunson, P. Harris : *J. Stat. Softw.*, **63**, 1 (2015).
- 21) 馬場真哉 : “時系列分析と状態空間モデルの基礎 = Foundations of Time Series Analysis, State Space Models : R と Stan で学ぶ理論と実装”, (2018), (プレアデス出版).
- 22) 村上大輔 : “R ではじめる地理空間データの統計解析入門”, (2022), (講談社).
- 23) C. Carrico, C. Gennings, D. C. Wheeler, P. Factor-Litvak : *J. Agric. Biol. Environ. Stat.*, **20**, 100 (2015).



江口 哲史 (EGUCHI Akifumi)

千葉大学予防医学センター (〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-33)。愛媛大学大学院理工学研究科博士後期課程修了。博士 (理学)。《現在の研究テーマ》環境化学物質・メタボローム分析による化学物質曝露影響の解析。《主な著書》“実践 Data Science シリーズ データ分析のためのデータ可視化入門” (翻訳), (講談社)。《趣味》R プログラミング, 音楽鑑賞。

### 放射線透過試験による非破壊検査

非破壊検査の中でも、放射線透過試験（radiographic testing, RT）は広く利用される重要な手法の一つである。放射線透過試験は、物体の内部構造を見るためにX線やガンマ線などの放射線を用いて非破壊的に検査する技術である。この試験法は多くの産業分野で品質管理や欠陥検出に用いられており、試験対象の材料の厚みや密度などを評価する際に特に有効となっている。

よく目にするであろう身近なところでは、航空機に搭乗する際の手荷物検査がある。コンベアに乗せた手荷物が大きな箱を通過すると、検査官のモニタ上に自分の手荷物の中身が映し出されているのを見た人も多いであろう。

もう少し、どのように使われているのかを見てみよう。

放射線透過試験は鉄道車両や航空機の部品の欠陥検出、ガスパイプラインの溶接部分の評価、自動車や船舶のエンジン部品の内部検査、原子力発電所の設備点検、建築物や橋梁の構造物の品質評価、製造業での製品検査などに用いられている。具体的な例としては、航空機のエンジン部品の内部構造の検査をあげることができる。航空機エンジンは、内部の構造に欠陥がなく信頼性があることが求められる。しかし、エンジンは高温や高圧の環境で稼働するため経時による変化の可能性がある。放射線透過試験によってエンジン部品の内部に潜むクラックや欠損、変質部分を検出し、早期に問題を発見することができる。このことにより、事前の修理や交換を行うことができ、部品としての信頼性を維持することができる。

また、建築物の耐震性や構造物の品質評価にも放射線透過試験が役立つ。特に鉄筋コンクリート構造物では、内部の鉄筋の配置や密度が重要である。放射線透過試験によって、コンクリートの中に埋め込まれた鉄筋の配置を見ることができる。不適切な鉄筋配置や腐食した鉄筋が見つければ、建物の耐久性を損なう可能性を排除することができる。

さらに、放射線透過試験は遺物や芸術作品の調査にも応用される。歴史的な遺物や芸術作品は独特な価値を持つが、内部の損傷や修復の有無を知ることは難しい場合がある。放射線透過試験によって、遺物の内部構造や修復箇所を非侵襲的に調査し、本物の価値を評価する手段として活用されている。

放射線透過試験では、光源となるX線源、またはガンマ線源とその線源によって透過された放射線を可視化する受光部から構成されている。放射線透過試験は試験体を放射線が透過し、試験体の内部構造に応じた放射線吸収を受けたいわゆる影絵を見るのである。試験体の密度の高い部分では、放射線が多く吸収されるため透過放射線量は減少し、密度の低いところでは透過放射線量はあまり減少しないのである。この辺りの原理は、普段健康診断等で行われる胸部レントゲン撮影でお馴染みであろう。

それでは、まず線源から見ていくことにしよう。X線は、1895年にレントゲンによって発見されたとされているがX線の発生方法は現在に至るまで電子を金属ターゲットに衝突させそのエネルギーの一部をX線として取り出しているものが多い。X線は発生のための投入エネルギーのおよそ99%前後が熱になり、残りの1%程度がX線のエネルギーになるという、なんとも効率の悪いものなのである。X線発生のためにX線管に印加する電圧のことを、管電圧というが、電圧が高くなるとその透過力は増す。つまり、より厚みのあるものの透視撮影を行うことができる。この管電圧の範囲であるが、試験体対象により低いところから、高いところまで色々と使われる。それぞれ用途により電圧はオーバーラップするところはあるが下記に例を挙げる。

100 kV 前後：食品異物混入検査、樹脂部品構造検査、電子部品基板検査

200 kV 前後：アルミニウム構造検査、薄板鋼材溶接検査

300 kV 前後：厚板鋼材溶接検査、プラント設備検査

450 kV 前後：大型鋳物検査

参考までに、病院で行われる人に対するレントゲン検査では120 kV以下である。X線発生装置の電源は、これだけの高電圧を発生させなければならず結構頑張っているのである。ここで付け加えておかねばならないが、非破壊検査で用いられているX線源はその使用用途に応じて2種類ある。ポータブル型と据え置き型である。言葉の通り、前者はX線管電源と発生装置が一体となっており、持ち運びが可能であるため屋外での使用に適している。ポータブル型では、だいたい管電圧が300 kVぐらいまでである。後者は、X線電源部をX線発生部から独立させ、比較的大きめの段ボール箱のような電源部とし、さらなる高電圧発生を可能にしている。多くは、450 kVまでであるが、2024年現在では600 kVというものも市販されている。

放射線透過試験には、X線の他にガンマ線も用いられる。多くは、コバルト60、イリジウム192、イッテルビウム169のようなガンマ線源が用いられる。これらの放射性線源はガンマ線発生ON/OFFのようなスイッチはなく、常に四方八方にガンマ線を放射する。そこでどうやって制御して使うかであるが、放射線の遮蔽箱の中にしまってしまうのである。そして、そこに窓をつけガンマ線を照射したい時に窓を開けるような装置を作るのである。コバルト60の線源はエネルギーが1.33 MeVと高いため遮蔽箱を含めた総重量は約300 kg近くになることがある。場合によっては、これを自動車に積んで工場のプラントの配管検査等の試験現場に向かうこともあり、作業者の負担は大きい。

さて、では放射線の透視像はどうやって見るのだろうか？伝統的なものとしてはX線フィルムである。X線フィルムとは、ポリエチレンテレフタレート等のベース層に写真乳剤を塗布し、写真乳剤に含まれるハロゲン化銀が放射線により銀として析出し黒化することにより画像として見ることでできる便利なものである。放射線の強く当たったところは、より黒く、放射線が弱いところは黒化度が薄くなるという白黒写真が得られる。現在はデジカメが主流となっているが、一昔前まではカラーネガフィルムが一般的に風景写真等の撮影に使われていた。このフィルムにも乳剤がベース層に塗布されていたが、X線フィルムと本質的に違う点が1か所ある。カラーネガのフィルムは、ベース層に対して乳剤が片面塗布であることに対して、X線フィルムは両面に乳剤が塗布されているのである。透過作用がある放射線なので乳剤も透過し写真作用を行わせる相互作用はしにくい。このため、両面に乳剤を塗布することにより、2倍の濃さにしようというなかなか考えられたアイデアなのである。非破壊検査は、検査を行った日時での記録となるが将来においてその時点での検査記録を参照することもあり、ある期間のフィルムでの保存が求められる場合がある。銀塩写真というのは、画像の保管という点においては、経時において大変に安定した品質を保つことのできる素晴らしいデバイスである。しかし、保管の条件が高温多湿のような環境であると、撮影したフィルム同士が固着するなどのトラブルを起こすこともあり、フィルムの長期保管に対してはととても気を使わねばならない。

X線フィルムの現物を保管するのは、場所もとるし、環境にも気を使わねばならない。そこで誰でも思いつのがスキャナーで、X線フィルムを読み込んでデジタル化しPCに画像データとして保存しようとする。実際、このようなことは行われている。しかし、である。X線フィルムの濃度というのは、完全透過を1の光量とすると、その1/10000の透過光量の信号もきちんと捉えなければならない。これだけの光量差のあるものを正しく濃度として記録するのは並大抵の努力では行えない。

家庭にあるインクジェットプリンターに付属するスキャナーでは、正しく濃度の差を読み取れないのである。X線フィルム専用のスキャナーを購入しようとする、気軽に買える家庭用インクジェットプリンターの1000倍ぐらいの金額を積みねばならないのである。

デジタル検出技術についてはどうであろうか？イメージングプレート、フラットパネルディテクタ等のデジタル検出技術が実用化されており、実際の検査現場でも利用されている。イメージングプレートというのは、輝尽性蛍光体という、放射線エネルギーが照射されるとそのエネルギーをプレート内に蓄積し、2次励起光として赤い光をプレートに照射すると、放射線透過像強度に比例した青い蛍光を発するという便利な蛍光体シートである。このプレートの読み込みには専用のスキャナーが必要になる。また、フラットパネルディテクタでは、ディテクタ表面にシンチレータを装備することにより、X線を光に変換し画像化を行っている。デジタル化が進んでいるかと問われれば、意外にもX線フィルムがまだ幅を利かせているのである。一つの理由にJIS（日本産業規格）がある。ここでは、非破壊検査の検査手順等が規定されている。例えば、JIS Z 3104、鋼溶接継手の放射線透過試験方法（1995）では検出技術としてX線フィルムを採用している。唯一、JIS Z 3110、溶接継手の放射線透過試験—デジタル検出器によるX線およびγ線撮影技術（2017）においてデジタル検査について触れている。したがって、「JISの検査規格に基づいて、」というような検査仕様が出た場合には、公式にはX線フィルムを使うようになってしまう。とはいえ、JISの検査手順に縛られない自主検査の工程などでは、デジタル検出器がどんどん使われ、画像処理技術の向上に伴い、より精度の高い検査技術を提供しているのである。

〔財〕日本溶接技術センター 山根 誉久

# 特集 DX時代における分析化学 —データ分析から自動化まで—

## 《特集》 DX時代における分析化学 —データ分析から自動化まで—

昨今のDX化に伴い、分析機器メーカーは機器操作の自動化、リモート化を推進する製品を提案しはじめ、現場においては作業環境を向上させるための様々な手法が取り入れられてきました。化学の分野においても、全合成の自動化やマテリアルインフォマティクスなどの波が到来しています。産業界における化学分析はルーティンワークになる部分も多く、これらのDX化により受ける恩恵は数知れません。一方で、DX化により「何ができるのか?」「どうやって実現するのか?」といった具体例を探索することはいまだに難しく、そのノウハウ的な部分を集めた書籍もあまり多くありません。

以上のことを踏まえ、分析化学のDX化により実現される事例を研究者あるいは現場の技術者からご寄稿いただき、DX化に新規参入をするための入門書となるような特集を企画いたしました。「機械学習」や「統計理論」、「プログラム」、「ロボット」を利用し、いかにして信頼できるデータ・結果を出す分析手法を実現するか、その概念や方法論にかかわる記事を掲載しております。この特集号が将来の分析化学のあるべき姿を考えるためのきっかけになることを願っております。

執筆者各位におかれましては、ご多忙のところご寄稿いただきまして誠にありがとうございました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

「ぶんせき」編集委員会

### 特集 DX時代における分析化学 —データ分析から自動化まで—

- デジタルラボラトリーにおける化学分析の実践と展望 ..... 小林 成, 一杉 太郎
- 機械学習・統計解析を用いた量子ビーム計測の  
最適化と計測データ解析 ..... 伊藤 優成, 小野 寛太
- 紙基板型センサーアレイデバイスの創製と  
パターン認識に基づく多成分分析 ..... 佐々木 由比, 南 豪
- Pythonによる画像解析を用いたタンパク質濃縮相内の  
線維核形成検出 ..... 小林 恒一, 山内 皓太, 福山 真央
- キャピラリー電気泳動1ラウンド選抜法による  
DNA アプタマー配列データのAI解析 ..... 齋藤 伸吾
- ラマンスペクトルデータのAI利用による微生物細胞分析 ..... 重藤 真介
- Laboratory and Analytical Device Standard (LADS) OPC UAによる  
機器のプラグ&プレイに向けて ..... 上野 楠夫, 石隈 徹
- 生命科学分野におけるラボラトリーオートメーションの概況と  
ヒト型ロボットの可能性 ..... 田原-新井 悠也, 加藤 月, 神田 元紀, 尾崎 遼
- 複雑な湿式化学操作を完全に自動化するための方法論 ..... 大澤 崇人

## デジタルラボトリーにおける化学分析の実践と展望

小林 成, 一杉 太郎

### 1 はじめに

すでに一部の化学研究では、機械学習とロボットを活用した自動・自律的な実験が活躍している<sup>1)2)</sup>。機械学習により次の実験が計画され、ロボットが自動的に実験を行う。そして、実験結果をもとに機械学習が次の実験条件を判断する。自動・自律実験におけるこのサイクル(図1)をクローズドループと呼ぶ。さらに、実験過程で合成・分析装置から生成される膨大なデジタルデータは一括してデータストレージに集約され、総合的な解析や研究計画立案に利活用される。このような研究システム(デジタルラボトリー)の実現は、研究の質を転換し、研究者の働き方自体の変化につながる。そして研究者は、人間にしかできない「より創造的な研究」に挑戦する機会が増える。本稿では、デジタルラボトリーの世界潮流と最新の取り組みを紹介する。そして、デジタルラボトリーにおける化学分析に期待される役割について議論したい。

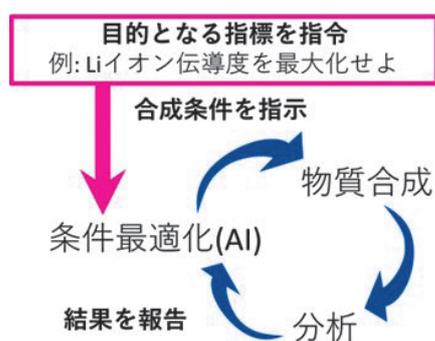


図1 自律実験のワークフロー

### 2 デジタルラボトリーによる実験革新

本節では、近年進展の著しい自動・自律実験を活用した研究事例を紹介し、その勘所を議論する。

#### 2.1 背景

自動・自律実験の現状を簡単にレビューする。実験化学ではまず、目的を満たす物質の候補を挙げる(推定)、そして実際にその物質を合成し、得られた(もしくは合

成過程の)物質を分析する。これらを繰り返すことにより、新たな科学的知見を獲得する。この推定・合成・分析のループをいかに速く回すかが物質探索のスピードを決める。合成・分析装置制御の精緻化や、社会に求められる物性の高度化・複雑化により、実験すべきパラメータ空間は拡大する一方であり、物質探索の加速が課題になっている。

このような探索範囲の急速な拡大に対して、マテリアルズインフォマティクスを活用した新物質の推定が積極的に進められている。データやシミュレーションによって、有望な物性が期待される物質組成や構造が提案される。そして、合成・評価を自動・自律実験が担うことも実現している。

#### 2.2 自動搬送ロボットを使った汎用実験室の活用

Cooper (Univ. Liverpool) らのグループは、自律搬送ロボット (autonomous mobile robot, AMR) を活用して、汎用の実験室で自動・自律実験を実現した<sup>3)</sup>。液体・固体秤量<sup>ひょうりょう</sup>、加振混合、光触媒反応、ガスクロマトグラフィーなど、自動制御された実験機器を実験台に並べ、バイアル瓶に入れた試料をAMRが運搬する。このシステムを用いて、光触媒活性の向上に向けた添加剤の種類や配合比の最適条件探索を行った。ベイズ最適化と自動実験を繰り返し、8日間のうちに688回の実験を完了させ、初期と比べて6倍高い光触媒活性を示す物質を発見した。このシステムでは、人間が手作業で行う操作をそのままロボットへ置き換えることが可能であり、複数の実験器具を操ることができる。加えて粉体実験ロボットの開発により、デジタルラボトリーの統合高度化を進めている<sup>4)</sup>。

#### 2.3 理論計算との融合

Ceder (UC Berkeley) らのグループは、自動・自律実験に第一原理計算を組み合わせたシステムを構築した<sup>5)</sup>。粉体秤量、反応焼結、粉末X線回折測定などの自動化に、第一原理計算データベースや学術論文に基づいた自動合成レシピ生成技術を組み合わせている。得られた粉末X線回折パターンを自動解析し、合成レシピのアップデートを自動的に行う仕組みを構築した。さらに合成可能性(大気中での反応性や相安定性)や合成経路

を予測し、新しい研究の進め方を実証することに成功している<sup>6)</sup>。

#### 2.4 クラウドを介した分散型自動・自律実験

新物質を発見するためには、物質合成・特性評価・機能設計・デバイス化など、階層的で複雑な実験が必要である。しかし、一つの研究グループでこれらを完結させるのは困難である。Aspuru-Guzik (Univ. Toronto) らの研究グループは、地理的に分散した複数の研究グループが協働的に研究を推進するためのクラウドハブを構築した<sup>7)</sup>。それにより、各研究グループが得意とする技術をつなぎ、AI 駆動の分子探索と意思決定、自動実験装置による物質合成、デバイス特性評価のループを回すことを可能にした。有望な有機発光分子を 21 種発見し、そのうち三つの分子を用いた薄膜デバイスが、非常に高い発光特性を示すことを報告している。

#### 2.5 自動・自律実験の勘所

これまで紹介した事例を俯瞰すると、デジタルラボラトリーの実践において共通するキーポイントがいくつか見いだされる。ここでは三つ紹介する。

自動化において最も重要なことは、ロボットで実験操作をいかに実現するか、ハードウェアの工夫である（一つ目）。人が使用する実験器具は、ロボットの使用に対して最適化されていない。したがって、ロボットの先端に取り付ける治具（ロボットハンド、またはエンドエフェクタ）の形状に工夫の余地が多くある。この形状次第で自動実験装置のスループットやコストは大きく変化する。

Cooper らの論文においては、特に試料（バイアル瓶）を置くホルダや合成・分析装置への導入において、ロボットハンドの一種であるグリッパ（物体を掴むための治具）へ施した工夫を強調している。Ceder らの論文では、異なる形状のロボットハンドを装着したロボットを複数台配置し、多種の実験器具に対応している。いずれのケースも、試料を保持/運搬するための容器や合成・分析する装置、またそれらを操作するためにロボット側で対応するという発想である。研究目的を達成するために必須の仕様とそうでないものを切り分け、ロボット自体でどこまで対応できるのか（動作の機能性や、位置精度・くりかえし安定性・応答速度など）を把握した上で、デザインが望ましい。今後、合成装置、分析機器や試料ホルダが、「ロボットフレンドリー」になっていくだろう。最初からロボットが操作することを前提とした実験装置の設計である。「人間が使う」ことを前提に装置設計してきた概念が変わる。

システム構築においては、実験装置のモジュール化が重要である（二つ目）。それによりユーザーはモジュールを自在に組み合わせて自動・自律実験システムを構築

することが可能となる。実験の拡張性・フレキシビリティを確保するために、モジュール化は必須である。また、コストダウンにもつながる。

また、ソフトウェアのデバッグという観点でもモジュール化は重要である。実験装置は理化学機器メーカーごとに異なる仕様をもっている。これを一つのプログラムから統合して制御するシステムでは、デバッグの難度が格段に高くなってしまふ。問題がハードウェアに起きていた場合、自動動作によってその悪影響が伝搬し、正常動作していたはずの他の機器にまで影響が及ぶ可能性がある。筆者らの経験した事例では、試料の所在を管理するソフトウェアにバグがあり、試料が実際に存在するのに、「空」として認識されていた。したがって、ソフトウェア上では新しい試料を配置可能であるため、ロボットが搬送動作をしてしまい、試料同士が衝突した。これによりハードウェア故障が起きた。

モジュール化において、全体システム設計を階層に分け、実験装置ごとに独立して動作するシステムアーキテクチャにすることが肝要である。全体を統括する制御コンピュータから各モジュールへ指令を出す際に、最小限の命令を通信するだけにする。つまり、各装置が「疎な結合」でつながったアーキテクチャとする。

筆者らは、制御コンピュータと各モジュール間の通信プロトコル（通信するための取り決め）を公開している。Ceder らの論文にも、モジュール化を意識した各装置との通信についてアーキテクチャが記載されている。この仕組みは、ハードウェア制御の面だけでなくサイバーセキュリティの観点からも恩恵が得られる。インターネットに接続する必要のない合成・分析装置をネットワークから分離して保護することができる。

そして最後に強調したいことは、自動・自律実験の効用を最大化するためには計算シミュレーション技術の活用が重要であるという点である（三つ目）。自動・自律化によって実験回数が増加しても、化学空間は広大であるので、物質組成や合成条件の全探索は不可能といってよい<sup>8)</sup>。そこで Ceder や Aspuru-Guzik らの研究例にある通り、候補物質の絞り込みや合成原料の推定などに、第一原理計算や機械学習の活用が必要になる<sup>9)</sup>。

### 3 デジタルラボラトリーにおける自動化学分析の可能性

これまでの研究事例に示したように、デジタルラボラトリーの主な強みは、①自動化・並列化による実験回数の飛躍的な増加、②合成プロセス・分析データのデジタル化によるデータ生成とその利活用、③装置・データのシェアリングと高い再現性にある。

デジタルラボラトリーの高度化に向けた現状の課題について、特に筆者らが実際にデジタルラボラトリーを構築している際に直面した課題を述べる。そして新しい化

学分析の可能性について議論する。

### 3.1 多角的分析による科学的発見の加速

筆者らの研究グループは、前述したモジュール開発のコンセプトを適用して、固体薄膜物質のデジタルラボラトリーを構築した(図2)<sup>10)</sup>。スパッタリング法を用いた“薄膜合成モジュール”，複数の“分析モジュール”をロボット搬送システムが接続している。ソフトウェアもモジュール化して、モジュールと制御コンピュータ間の通信プロトコルを共通化し、Plug and Playで接続することを可能にした。実際に理化学機器メーカー5社に対して、通信プロトコルや試料形状を開示し、装置を開発していただいた。それを実験室でシステム化した。

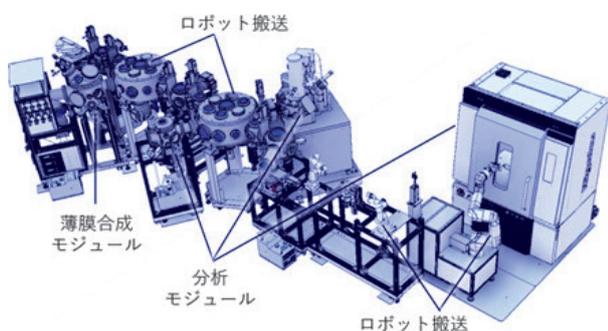


図2 薄膜物質探索のデジタルラボラトリー

複数の搬送ロボットから、接続された合成・分析モジュールにアクセスする仕組みになっている

この自動・自律薄膜物質探索システムでは、合成した物質の構造や組成、電子物性を自動的に評価することができる。複数の分析装置を物理的に接続し、かつ、それぞれの分析が自動化しており、同一試料に対して短時間で多角的な分析を進めることができる。

これにより、研究目的外の物性も網羅的にデータを得ることができる。化学研究における現在の課題は、研究者が興味ある物性のみ分析・計測されており、欠損したデータが多いということである。既知の“古い”物質が、実はこのような特性を有していると“再発見”される事例は数多く存在する。

この網羅的にデータを得るという点で、筆者らも、自動・自律実験の過程で目的外の物質発見を経験している。新規のLiイオン伝導体を探索する過程で電池電極材料を見いだした<sup>11)</sup>。イオン伝導体探索の自動・自律実験では、作製した薄膜それぞれに対して電気化学インピーダンス測定を行い、イオン伝導特性を評価する。実際に、合成温度とスパッタリング出力(元素組成に対応)の最適条件を探索すると、いくつかの高伝導度領域が現れる(図3)。しかし、一部の領域では、Liイオン伝導抵抗のみでは解釈が出来ないスペクトルを示す試料

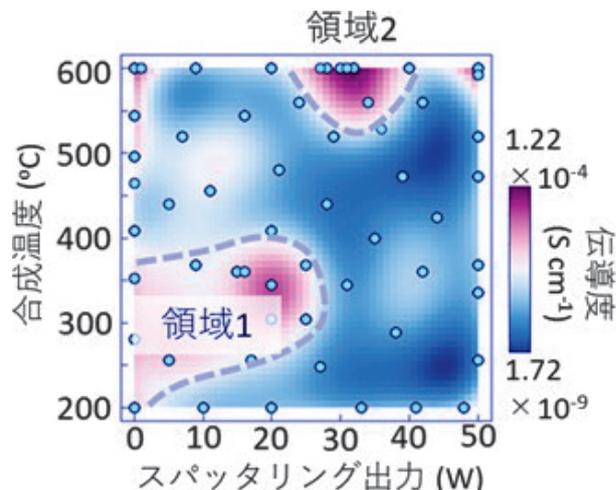


図3 自律実験による物質探索の例

作製した薄膜試料の電気伝導度を指標に、二つの合成条件の同時最適化を行った。バックグラウンドのうちに、二つの高伝導度領域が表れている。[American Chemical Societyの許諾を得て一部改変の上転載]。

が存在しており、これは電子伝導の寄与を反映していると考えられた。そこで混合伝導体であることを期待して、電池電極としての充放電特性を評価すると電池反応が観察された。つまり、Liイオン伝導体を探索していたところ、思いがけず電池電極材料を見いだした。今後、磁性や誘電特性評価等のモジュールを追加して研究を進めると、電池材料を狙っていたのに高性能磁石ができた、というような発見が起きるだろう。このように、多角的な自動分析によって、今まで見過ごされてきた物質・材料の再発見が加速することが期待される。

### 3.2 データフォーマット標準化による統合的分析

多くの化学分析装置では、装置メーカーそれぞれに固有のデータフォーマットでファイルが出力される。そのままでは研究者自身が自由に解析することが難しいため、測定データをテキスト形式へ手動で変換し、ネットワーク経由やUSBメモリーなど物理的な手段で測定PCから自分のPCに移動させる。したがって、各分析装置から統一したフォーマットで出力し、クラウド上にアップロードすることが強く望まれる。

デジタルラボラトリーでは、データフォーマットを共通化し、集めた合成・分析データを統合して解析することが可能である。具体的には、2024年5月にJIS規格として登録されたMaiML (Measurement, Analysis, Instrument Markup Language) 形式<sup>12)</sup>で分析装置からデータ出力される。そのデータはAWSにアップロードされ、そのクラウド上でデータ解析することを実現した。このMaiML形式はテキスト形式(XML)で直接に閲覧可能なデータが出力される。ブラウザ上でデータ解析可能な統合ソフトウェアは、ベンチャー企業を含め

様々な企業から提供されている<sup>13)</sup>。

実際に自動・自律実験装置を運用してみると、出力される実験データの量は膨大であり、人手での解析はとても難しいことを実感した。研究者は得られた実験データのほんの一部を掘り下げて解析するが、多くは未活用のまま残される。計測だけでなく解析も適切に自動化していくことが必須となる。たとえば、筆者らはXRDパターンの自動解析をしており、今後、分析装置は正確に計測しデータを単に出力するだけではなく、その解釈をも提案することが望まれる。

### 3.3 大規模言語モデルの活用

近年進展が著しい大規模言語モデル (LLM) を物質・材料研究に応用する試みはすでに始まっている。例えば、文献情報から適切な合成条件を抽出することが実演されている。それにより少ない実験回数で最適化が完了することが期待される。多くの自律実験において、ベイズ最適化など、条件最適化アルゴリズムを用いる。このとき、最適化する条件パラメータ (温度、酸素分圧等) を人間が指定する。LLMをも活用した最適化では、既報の合成反応も含めて推定するため、実験条件にあたりをつけた上で実験を進めることが可能になる。また、最近では観察された現象の解釈を自動的に行うことが報告されている<sup>14)</sup>。このようなLLMの自動・自律実験システムへの活用が今後増えてくるだろう。人とインタラクティブに自動・自律探索を進める将来が期待できる。

## 4 おわりに

本稿では、デジタルラボラトリーの構築とそれを用いた最新の化学研究について紹介した。物質科学へ機械学習やロボット技術を導入することにより、新しい化学の進展が期待される。特徴量となる物性値・物理量を適切に、また正確に計測することが、データ活用の鍵である。正確に、自動的という観点で化学分析の果たす役割は大きい。化学分析装置がロボットフレンドリーになる設計、装置間をつなぐ設計、標準化、外部からの制御を可能とするなど、取り組むべきことは多い。さらに、今後、試料に合わせた測定条件の自動的な決定や解析が発展することが期待される。そしてこのような化学分析の自動化・自律化は、研究者のあり方を変えるであろう。2024年のノーベル物理学賞と化学賞はそれを予見していると言える。

### 文 献

- 1) 一杉太郎編：“マテリアル×機械学習×ロボット (現代化学増刊 48)”, (東京化学同人), (2024)。
- 2) 日本化学会編：“化学における情報・AIの活用：解析と合成を駆動する情報科学 (CSJ カレントレビュー：50)”, (化学同人), (2024)。

- 3) B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick, A. I. Cooper : *Nature*, **583**, 237 (2020).
- 4) A. M. Lunt, H. Fakhruddin, G. Pizzuto, L. Longley, A. White, N. Rankin, R. Clowes, B. Alston, L. Gigli, G. M. Day, A. I. Cooper, S. Y. Chong : *Chem. Sci.*, **15**, 2456 (2024).
- 5) N. J. Szymanski, B. Rendy, Y. Fei, R. E. Kumar, T. He, D. Milsted, M. J. McDermott, E. D. Cubuk, A. Merchant, H. Kim, A. Jain, C. J. Bartel, K. Persson, Y. Zeng, G. Ceder : *Nature*, **624**, 86 (2023).
- 6) N. J. Szymanski, Y. Byeon, Y. Sun, Y. Zeng, J. Bai, M. Kunz, D. Kim, B. A. Helms, C. Bartel, H. Lim, G. Ceder : *Sci. Adv.*, **10**, eadp3309 (2024).
- 7) F. Strieth-Kalthoff, H. Hao, V. Rathore, J. Derasp, T. Gaudin, N. H. Angello, M. Seifrid, E. Trushina, M. Guy, J. Liu, X. Tang, M. Mamada, W. Wang, T. Tsagaantsooj, C. Lavigne, R. Pollice, T. C. Wu, K. Hotta, L. Bodo, S. Li, M. Haddadnia, A. Wolos, R. Roszak, C. T. Ser, C. Bozal-ginesta, R. J. Hickman, J. Vestfraid, A. Aguilar-granda, E. K. Klimareva, R. C. Sigerson, W. Hou, D. Gahler, S. Lach, A. Warzybok, O. Borodin, S. Rohrbach, B. Sanchez-lengeling, C. Adachi, B. A. Grzybowski, L. Cronin, J. E. Hein, M. D. Burke, A. Aspuru-Guzik : *Science*, **384**, 756 (2024).
- 8) P. Kirkpatrick, C. Ellis : *Nature*, **432**, 823 (2004).
- 9) N. J. Szymanski, P. Nevatia, C. J. Bartel, Y. Zeng, G. Ceder : *Nat. Comm.*, **14**, 6956 (2023).
- 10) R. Shimizu, S. Kobayashi, Y. Watanabe, Y. Ando, T. Hitosugi : *APL Mater.*, **8**, 111110 (2020).
- 11) S. Kobayashi, R. Shimizu, Y. Ando, T. Hitosugi : *ACS Mat. Lett.*, **5**, 2711 (2023).
- 12) 一村信吾, 重藤知夫, 安永卓生, 井上信介 : 応用物理, **92**, 142 (2023).
- 13) 三井情報株式会社, 最適化アプリケーション試作版, <<https://www.mki.co.jp/solution/mi.html>>, (accessed 2024, 9, 10).
- 14) J. Dagdelen, A. Dunn, S. Lee, N. Walker, A. S. Rosen, G. Ceder, K. A. Persson, A. Jain : *Nat. Comm.*, **15**, 1418 (2024); K. Hatakeyama-Sato, H. Ishikawa, S. Takaiishi, Y. Igarashi, Y. Nabae, T. Hayakawa : *Polym. J.*, (2024); S. Kim, Y. Jung, J. Schrier : *J. Am. Chem. Soc.*, **146**, 19654 (2024). など



小林 成 (Kobayashi Shigeru)

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)。  
東京工業大学物質理工学院博士課程修了。  
博士 (工学)。《趣味》合気道。  
E-mail : kobayashi-shigeru@g.ecc.u-tokyo.ac.jp



一杉 太郎 (Hirotsugi Taro)

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)。  
東京大学工学系研究科博士課程修了。博士 (工学)。  
《主な著書》“マテリアル・機械学習・ロボット (現代化学増刊 48)”, (東京化学同人)。  
《趣味》散歩。  
E-mail : hitosugi@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

## 機械学習・統計解析を用いた量子ビーム計測の最適化と計測データ解析

伊藤 優成, 小野 寛太

## 1 はじめに

近年、機械学習や統計解析技術の爆発的な普及に伴い、さまざまな計測手法における計測データの取得および解析の手法が急速に進化している。この急速な進化は量子ビーム計測にも大きな影響を与え、効率的な計測と先進的なデータ解析に関する研究が活発に進められている。

量子ビーム計測とは、X線、中性子線、ミュオン、陽電子線などの量子ビームを使用して材料の内部構造や化学状態を解析する手法である。X線は、その透過性と元素選択性を活かして、結晶構造解析、実材料の欠陥・不純物の検出、医療分野での非侵襲的な体内断層画像の取得（X線CTスキャン）、さらに考古学における古代遺物の内部構造調査などに広く利用されている。中性子線は原子核との相互作用に基づき、X線との相互作用が小さいためX線では捉えにくい軽元素や、磁気モーメントを持つ物質の研究に非常に有効であり、金属水素化物や磁性材料の内部構造と磁気特性の研究などに用いられている。陽電子線は材料の表面構造や欠陥状態の解析に適しており、材料科学では半導体の欠陥状態の研究による電子デバイスの性能向上に寄与し、医学では陽電子放射断層撮影（PET）を通じた体内生化学的プロセスの観察やがん診断に活用され、化学分野では触媒材料の解析や開発に重要な役割を果たしている。ミュオンはX線よりも透過性が高く、また軽元素への感度も高いなどの利点から、試料の元素深度分布の分析などに用いられている。このように、量子ビーム計測技術は物理学、化学、生物学、医学といった自然科学の広範な分野で不可欠な技術となっている。

特に、X線領域における量子ビーム利用研究の分野では、シンクロトロン放射光施設の高輝度化と計測装置の高度化により、ハイスループットな計測が可能となり、従来は観測が困難であった微細な構造や動的な現象の解析が実現されている。このようなハードウェア技術の進化は、計測の幅を広げ、科学的な発見や技術革新を大きく促進している。しかし、その一方で、得られる計測データは非常に大規模化しており、計測データの処理や解析には高度な情報技術と大規模な計算資源が不可欠となっている。このような背景に加え、昨今のデジタルト

ランスフォーメーション（DX）の潮流から、機械学習を用いた解析手法の高精度化・高速化・自動化のための研究がますます重要な課題として認識されている。

本稿では、ハイスループット化が進んでいるX線粉末回折計測と、X線の高輝度化により計測データの大規模化が著しいX線吸収分光イメージング計測を例として取り上げ、機械学習や統計解析を用いることで解析の高度化と計測最適化がどのように進められているかについて、最新の事例を交えながら詳しく説明する。具体的には、機械学習によるデータ解析の効率化、統計解析を用いた実験設計の最適化、さらにこれらの技術がもたらす研究の新たな可能性について論ずる。

## 2 粉末X線回折計測（XRD）

## 2.1 粉末XRD解析の難しさ

粉末X線回折（XRD）計測は、粉末状にした試料にX線を照射し、反射されたX線の角度と強度のプロファイルを解析して物質の結晶構造を特定する手法であり、量子ビームを用いた計測の中でも最も広く用いられている手法の一つである。粉末XRD計測は放射光施設だけでなく、実験室で計測可能な装置も市販されており、実験室での計測では1試料あたり数十分、放射光施設では24時間で5000試料を超えるハイスループット計測が実現されている。これにより、新しい試料を合成するたびに粉末XRD計測を行う研究者も少なくない。

しかし、粉末XRD解析には多くの難しさが伴う。代表的な解析手法であるリートベルト解析には、熟練者の経験と技術が必要であるとされている。リートベルト解析は、初期構造モデルに基づいて非線形最小二乗法を用いてモデルフィッティングを行うことで、結晶構造を詳細に推定する方法である。結晶構造の精密な推定には、格子定数、原子位置、熱振動パラメータ、サイト占有率など、多くのパラメータがかかかっており、これらのパラメータは完全に独立しているわけではなく、相互に影響し合う。そのため、すべてのパラメータを同時に最適化すると構造精密化が収束しないことが知られている。さらに、粉末XRD計測では、観測されるバックグラウンドと試料由来のピークとの区別が難しい場合がある。バックグラウンドは、試料由来ではない成分であり、これを適切に取り除くことが解析の精度に大きく影響す

る。例えば、試料の非晶質成分、試料台や周囲の環境からの散乱、検出器の特性によるノイズなどがバックグラウンドに含まれる。これらのバックグラウンド成分を正確にモデル化し、実際のデータから除去するには、経験と専門知識が必要であり、これが粉末 XRD 解析を難しくする一因である。研究者はバックグラウンド関数や精密化するパラメータの順番を試行錯誤しながら解析を行う必要があり、熟練者でも 1 試料あたり数時間を費やすことが多い。

## 2.2 粉末 XRD 解析への機械学習の適用

このような解析の難しさを解決するために、機械学習が適用される事例が増えている。尾崎ら<sup>1)</sup>の研究では、リートベルト解析を行う際の研究者の試行錯誤がブラックボックス最適化という枠組みに類似していると捉え、最適化問題の解法の一つであるベイズ最適化を用いて自動解析を実現した。このアプローチは、研究者が従来行っていた意思決定プロセスを機械学習に置き換えた非常に明快な方法である。

リートベルト解析を行う際、研究者はフィッティングの良さを示す指標である  $R_{wp}$  がより小さくなるように解析手順を試行錯誤する。これは、図 1 に示すように解析のパラメータ（精密化するパラメータの順番など）を入力し、その結果として得られる  $R_{wp}$  を出力と考えた場合、ブラックボックス最適化、すなわち入出力の関係性が未知の状態での最適化問題を解いていることに対応する。そこで、ブラックボックス最適化の代表的な解法であるベイズ最適化を用いて最適化問題を解くことで、研究者の試行錯誤を代替することができ、人手を介することなく自動で解析を行うことが可能となる。これにより、従来は熟練した研究者が数時間かけて行っていた解析が、標準的なワークステーションを用いて 30 分程度で可能となる。

このような自動データ解析の利点は昼夜を問わず次々と自動で解析を行える点にある。例えば、夜間に一連の

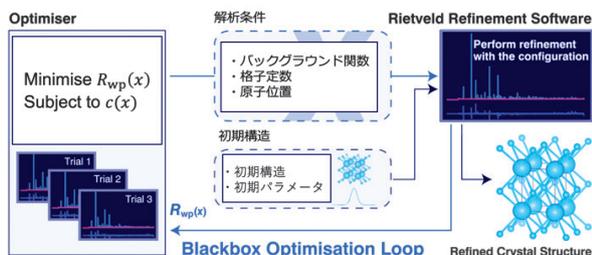


図 1 ブラックボックス最適化を用いたリートベルト解析の模式図

Schematic diagram of automated Rietveld analysis with blackbox optimization. Originally published in npj Computational Materials 6, 75 © The Author (s) 2020. Published by Springer Nature. Licensed under CC BY 4.0.

測定データの解析を行っておけば、翌朝には研究者はその解釈に専念することができる。また、自動解析は研究者の先入観によらない解析を行うことを意味し、従来の専門家の人手による精密化のプロセスで見落とされていた解析結果を得ることに成功している。

リートベルト解析のように、多数のパラメータを最適化する必要がある場合には、ベイズ最適化を用いることで、パラメータ探索の効率が飛躍的に向上する。ベイズ最適化は、試行錯誤の過程をモデル化し、効率的に最適解を探索する手法である。計測データ解析には非線形最小二乗法に基づくモデルフィッティングを用いることが多いため、最適化問題として定式化し、適切な最適化手法を用いることにより、従来の手法では困難であった複雑なパラメータ空間の探索が可能となり、解析精度の向上が期待できる。また、機械学習モデルを用いることで、データからバックグラウンド成分を自動的に抽出し、除去することも可能である。これにより、研究者の負担を大幅に軽減し、解析の信頼性を向上させることができる。

「機械学習を用いた XRD 解析」というと、計測結果からリートベルト解析のような精密化プロセスを経ずに、直接構造を出力する方法をイメージすることが多いが、これは従来の手法から完全に離れた新しいアプローチである。それに対し、従来の研究者が行っていたリートベルト解析プロセスをそのまま機械学習に置き換えるこのアプローチは、過度な機械学習への置き換えを避けることができ、非常に実用的である。このように従来の手法を踏襲しつつ機械学習を活用することは、透明性を保ちながら信頼性の高い解析結果を得るために非常に重要である。

ここまで述べたように、機械学習の適用により、粉末 XRD 計測の解析プロセスが大幅に効率化・自動化され、精度も向上している。特にブラックボックス最適化を用いたアプローチは、研究者の試行錯誤を機械学習に置き換えることで、自動化と精度向上を両立させている。これにより、研究者はより創造的な研究に集中できるようになり、さらに多くの発見が期待される。今後は、深層学習を用いた解析手法の進展により、ますます高度な解析が可能となるであろう。

## 3 X線吸収分光イメージング計測

### 3.1 X線吸収分光イメージング

X線吸収分光イメージング (XAS-Imaging) は、空間各点の電子状態や局所的な化学状態を反映した X線吸収分光スペクトル (XAS) を取得することができる計測手法であり、電池や触媒などのさまざまな材料の解析に広く用いられている。シンクロトロン放射光施設を利用したこの手法は、光学顕微鏡程度の分解能で大視野を計測するものから、10 nm 以下の分解能で計測するもの、

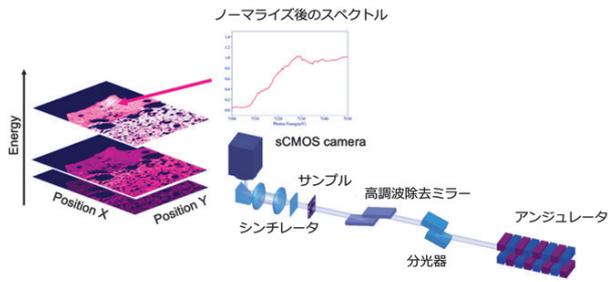


図2 XAS-Imaging 計測のセットアップ

さらに X 線の高い透過性を活かした 3D イメージングまで、さまざまなバリエーションが存在する。図 2 は、大視野計測に適した XAS-Imaging のセットアップを示している。単色化した X 線を試料に照射し、その透過光をシンチレータで可視光に変換し、sCMOS カメラで撮像する。X 線のエネルギーを変化させながら各エネルギーでイメージングを行うことで、空間各点のスペクトルを得ることができる。実際の計測では、試料の位置を変化させてタイリング計測を行うことで、1 cm×2 cm 程度の広範囲を計測することが可能である。

近年、X 線吸収分光イメージングを含むイメージング技術の高分解能化と大視野化が急速に進展している。計測対象がマクロスケール全域にわたりミクロスケールで均一な試料であれば局所領域を高分解能で計測すれば十分な情報が得られる。しかし、一般に実際の材料はマクロスケールでは均一であるように見えてもミクロスケールでは不均一な化学状態や構造を持ち、そのことが材料特性を決定付けていることが多い。そのため、試料全体を大視野かつ高分解能で計測する必要がある。以上のような背景から、大視野かつ高分解能計測で得られる膨大なデータを効率的に解析するためには、機械学習の技術が欠かせない。

以下に、X 線イメージング計測への機械学習の適用事例を二つ紹介する。

### 3.2 統計解析を用いた XAS-Imaging の計測最適化

自然科学において、実空間での観察は極めて多くの情報を人間にもたらす。そこで、高分解能かつ大視野化が必要となってくるが、これらはトレードオフの関係にあるため、計測時間の増大は避けられない。シンクロトロン放射光施設の性能は年々向上しているが、その高輝度化には限界があり、大視野かつ高分解能の計測が進むにつれて、1 ピクセルあたりのフォトン数が少なくなり、計測時間が長くなる。

XAS-Imaging は、X 線のエネルギーを変化させながらイメージング計測を行うため、エネルギー点の数が計測時間に直接影響する。1 ピクセルあたりに必要とされるフォトン数は統計的に求まるが、どれだけのエネルギー点で計測すれば必要十分なのかは、どのようにして

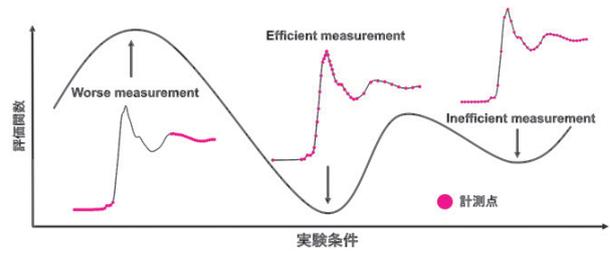


図3 Bayesian Experimental Design により最適な計測点を得る模式図

決めれば良いのだろうか。

従来は研究者の経験に基づいてエネルギー点が決定されていたが、伊藤ら<sup>2)</sup>は統計理論に基づいた実験計画を用いることで、従来の計測時間の 70 % で同程度の精度が得られることを示した。この研究では、研究者がどのように最適な計測点を定めるかに着目している。熟練度が高い研究者は、多くのスペクトルを見た経験があり、どのエネルギー領域を重点的に計測すべきかを経験的に認識している。そこで、この研究では、事前情報および想定される計測ノイズをもとに、最適な実験条件を決定するためのベイズ実験計画法 (Bayesian experimental design) を活用し、計測点の評価関数を定め、図 3 に示すようにそれを最小化することで最適な計測点を得ている。まず、この方法では事前情報を確率分布として与え、その確率分布をもとに繰り返しスペクトルを生成し、その生成したスペクトルを計測ノイズのもとで擬似的に計測した際の「計測の良さ」を計算する。「計測の良さ」とは、離散的な計測点からどれだけ正確に真の (正解の) スペクトルを得られるかを示す指標である。この操作を繰り返すことで、「計測の良さ」の期待値を計算し、それが選んだ計測点の評価値となる。スペクトルを生成し、擬似的に計測して評価する作業は一見途方もなく思えるが、事前情報の確率分布の形に制限を与えることで、解析的に行うことが可能となり、標準的なノート PC で数十分の計算を行えば最適な計測点を出力できる。毎回同じ測定対象・計測ノイズであれば、熟練者の経験的な計測点の決定は高い精度を持つが、計測対象やノイズレベルが変化する実際の測定においては、統計理論に基づく本手法は合理的であり有用である。

さまざまなスペクトルに対して計測点の評価を行い、「計測の良さ」の期待値を考えるプロセスは、熟練者が計測点の良し悪しを経験的に獲得するプロセスを解析的に再現していると言える。すなわち、粉末 XRD 解析と同様に、研究者が行っているプロセスを定式化することにより統計解析に置き換えたものである。

この手法を用いることで、計測時間の大幅な短縮が可能となる。従来の経験に基づく手法では、計測者の主観や経験に依存する部分が大きかったが、ベイズ実験計画法により客観的かつ再現性の高い計測条件の設定が可能

となる。これにより、同一の試料について異なる研究者が計測を行っても、一貫した結果が得られるようになる。また、この手法は、計測時間の短縮に加えて、計測データの質を向上させる効果も期待できる。最適な計測点を選定することで、ノイズの影響を最小限に抑えつつ、必要な情報を効率よく取得することが可能となる。

さらに、この手法の応用範囲は広く、さまざまな材料や測定条件に対応できる柔軟性がある。例えば、新しい材料の特性評価や複雑な化学反応の追跡など、従来の手法では困難だった応用にも対応できる可能性がある。これは、材料科学や化学、物理学など、広範な自然科学分野での研究に有用なものであり、他の計測・分析分野でも活用されることが期待される。

### 3.3 機械学習を用いた XAS-Imaging のデータ解析

XAS-Imaging のデータ解析も計測同様に機械学習技術の発展により、劇的に進化している。特に、大規模なデータセットの中から重要な微小領域を検出する「干し草の中から針を探す (Needle in a haystack) 問題」を解決するための手法が注目されている。本節では、具体例を交えて、この問題を解決するための手法とその応用について詳述する。

XAS-Imaging は、上述したように材料の化学状態や電子状態を高空間分解能で可視化する強力な手法である。しかし、計測データが膨大になるため、従来の解析手法では重要な微小領域を見落とすリスクがあった。伊藤ら<sup>3)</sup>は、図4に示すように各ピクセルでのスペクトルを教師なし分類することで、微小な未知の相を発見する手法を開発した。この手法により、実材料の4億ピクセルもの計測データから、従来の解析では見落とされていた0.5%の少数相を発見することに成功した。

物理計測データを解析する際、少数相はノイズとして扱われることが多い。これは、多数のデータ中に少数しか存在しないものは、一般的に異常値やノイズと考えら

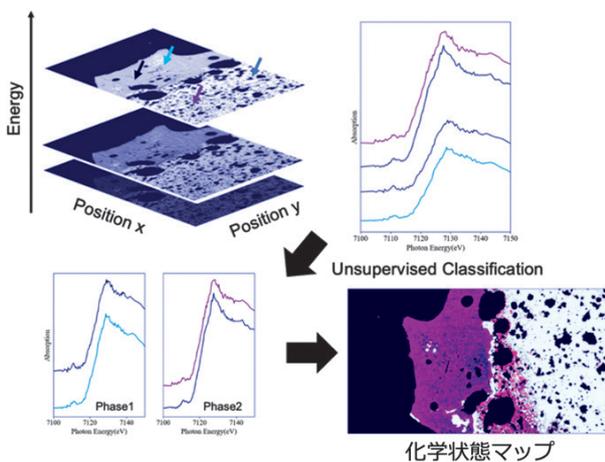


図4 クラスタリングによる解析の模式図

れ、無視される傾向があるためである。従来の機械学習手法では、この問題を解決するための具体的な基準が存在しなかった。伊藤ら<sup>3)</sup>は計測ノイズの定量値を基に分類の基準を定めた。研究者にとって最も合理的な分類の基準とは、二つのデータに計測ノイズを加味しても異なったものとして認識される場合には二つのデータは別の分類であるとし、ノイズに埋もれる程度の違いであれば同じ分類であるとするものである。この基準に基づく分類は、自然で合理的な方法である。

従来の解析手法では、大規模な計測データの解析には限界があった。これは、計測データが膨大になると、すべてのデータ点の組み合わせについて計算することが困難であり、重要な情報を見落とす可能性が高まるためである。例えば、距離尺度に基づく一般的な分類手法である階層的クラスタリングでは、データ点数が  $N$  のときの計算量は  $O(N^2)$  となるため、非現実的な計算量となる。

伊藤ら<sup>3)</sup>は、この問題を解決するために、図5に示すような計算量を  $O(N)$  とする手法を提案した。この手法では、まずスペクトルをエネルギー点数次元のベクトルと考え、すべてのスペクトルはある空間上に存在すると考える。計測ノイズが存在することから、この空間上でスペクトルはぼやけたように存在するため、このぼやけの大きさ (計測ノイズの大きさ) に基づいて空間を分割する。分類を行う際には、それぞれの計測スペクトルが空間のどの領域に対応するかを求めるだけで済み、 $O(N)$  の計算量で分類が実現する。さらに、空間的な分類の分布は偏りやすいこと、すなわち空間的に近い点は近い化学状態を持つ傾向があるため、画像処理的な手法でノイズ削減を行うことができる。この方法により、4億ピクセルもの実材料データに対して合理的な分類が可能となっている。

この手法では、研究者が二つのスペクトルの一致・不一致を判断するプロセスを、膨大なスペクトルのすべてに適用したことがポイントであり、研究者の考え方に裏

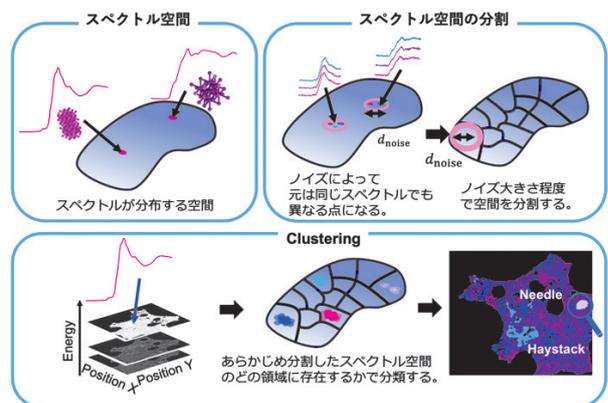


図5 提案するクラスタリング手法の模式図

付けられた手法を定式化することの強さが示されている。

#### 4 おわりに

本稿では、ハイスループット化が進展している XRD と、大規模化計測データが取得されるようになった XAS-Imaging を例として、機械学習や統計解析を用いた計測最適化と計測データ解析について最新の事例を紹介した。近年は、機械学習手法の発展により、機械学習や統計解析を適用することが容易になり、従来の手作業による計測や解析では不可能だった高度な実験が実現できるようになっている。しかしながら、適切な問題設定と問題の定式化が最も重要であるとわれわれは考えている。問題解決の前に、適切な問題設定と問題の定式化を十分に考えないと、問題解決に失敗するリスクが高い。失敗の原因として、統計的あるいは数学的に適切でないツールの使用が挙げられる。われわれは合理的な実験計画やデータ解析を目指しており、そのためには数学的に正しさが保証された統計・機械学習手法を用いることを心がけている。

本稿で紹介した事例で強調したい点は、粉末 XRD 解析におけるリートベルト解析の自動化のように、従来の研究者が行ってきた解析プロセスをうまく機械学習に組み込むことが重要であるということである。これにより、透明性と信頼性の高い解析結果が得られ、研究の精度と効率がどちらも飛躍的に向上する。また、このような研究は、従来の計測・解析手法に精通した研究者の知見があってこそ成り立つものであり、分析技術の専門家

と機械学習の専門家とのコラボレーションにより、さらなる発展が期待される。

本稿で紹介した手法が、研究者にとって新たな道を切り拓く一助となることを願ってやまない。

#### 文 献

- 1) Y. Ozaki, Y. Suzuki, T. Hawaii, K. Saito, M. Onishi, K. Ono : *NPJ Comput. Mater.*, **6**, 75 (2020).
- 2) Y. Ito, Y. Takeichi, H. Hino, K. Ono : *NeurIPS-AI4Mat* (2024).
- 3) Y. Ito, Y. Takeichi, H. Hino, K. Ono : *Sci. Rep.*, **14**, 22549 (2024).



伊藤 優成 (Iro Yusei)

大阪大学大学院工学研究科博士前期課程在学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1)。《現在の研究テーマ》計測インフォマティクス、量子ビーム計測。《趣味》ピアノ。



小野 寛太 (Ono Kanta)

大阪大学大学院工学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1)。東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程修了。博士 (理学)。《現在の研究テーマ》自律駆動実験、マテリアルズインフォマティクス、量子ビーム科学。《主な著書》“量子ビーム物質科学”，(共著)，(共立出版)。《趣味》街歩き。

E-mail : ono@ap.eng.osaka-u.ac.jp

## 紙基板型センサーアレイデバイスの創製と パターン認識に基づく多成分分析

佐々木 由比, 南 豪

### 1 はじめに

化学情報は、食品管理や環境分析、さらには病理診断において重要な指標となる。体液や環境サンプルには、目には見えないサイズの分子やイオンから構成される多種多様な物質が存在している。したがって、これらの化学情報を取得するためには、標的物質の種類と濃度範囲に応じたセンサー設計が求められる。1982年出版の「化学センサー その基礎と応用」に、「化学センサーの開発には、化学の寄与が大きいことは当然であるが、多くの科学技術の総合結集がなければならない」と記載されている<sup>1)</sup>。事実、標的物質を捕捉するためのレセプターは、分子認識化学に基づき設計され、標的物質の認識情報を可視化するレポーター（またはトランスデューサー）の設計には、色素化学、光化学、電気化学、分子生物学、電子工学、計測工学、情報科学など多岐にわたる知見を必要とする。先の化学センサーに関する教科書が出版されて、およそ半世紀弱経過した現在では、「ハード」の開発に留まらず、機械学習の発展に伴い、データ処理に注力した「ソフト」の研究は益々精力的に行われている。すなわちこの半世紀弱で、化学情報を扱う研究は、情報を取得するセンサーの開発から、処理に渡る一連の流れを組み込んだシステムの確立へと変遷を遂げてきた。しかし、たとえデータ処理側が強力であったとしても、入力情報が不十分であれば、化学情報を反映した分析は達成されない<sup>2)</sup>。換言すると、有益で豊富な化学情報の取得が、センシングシステムにおいて最も重要なプロセスとなる。有益かつ豊富な化学情報とは、標的物質の種類とその濃度の違いによって異なる特徴を持つセンサー応答を意味する。

本稿では、数ある化学センサーのプラットフォームの中から、ケモセンサーに着目した。ケモセンサーは、分子やイオンレベルの認識情報を色調や蛍光応答変化として読み出すことを可能とする<sup>3)</sup>。ケモセンサーの検出能はレセプターとレポーター（発色団または蛍光団）の組み合わせによって決定される。鍵と鍵穴の関係に従う酵素や抗体を含む生体由来材料は、高選択的な認識機構を有する。他方、人工レセプターは、固有の交差応答性を具えている。これは、哺乳類の嗅覚受容体を持つ認識機構に対応する。天然の分子認識では、これまでの経験に

基づき、におい分子の捕捉情報をパターン認識することで、においを判別している<sup>4)</sup>。天然の認識機構に着想を得た分析アプローチによって、アレイ状に並べたケモセンサーの光学応答をパターン学習することで、標的物質の同時検出が可能となる。本稿では、オンサイトでの多成分分析を指向した理化学機器に依らないセンサーアレイの作製と光学応答の取得法、続く画像解析とケモメトリックスを活用した化学情報の定性・定量的可視化について紹介する。

### 2 紙基板型センサーアレイ

#### 2.1 紙基板型センサーアレイの設計と作製

ケモセンサーを担持する固体基板の候補となる紙は、日常生活に馴染みのある環境負荷が少ない材料である。紙が持つ特有の吸水性やファイバー構造、高い加工性は、オンサイト分析用デバイスの開発において優れた特徴となる<sup>5)~7)</sup>。画像解析による定性・定量分析を達成するために、高い均一性と再現のある光学特性変化を示すことが望ましい。これには、紙基板と光学材料の両設計が必要である。身近なオフィスプリンターを用いる作製条件において、ウェルの形状、サイズ、光学センサーインクの吐出量や印刷回数などのパラメーターが変数となる。中心複合デザイン（central composite design, CCD）は数多くの条件からパラメーターを最適化するための実験計画法である<sup>8)</sup>。CCDを用いてパラメーターを変えて一定数の実験を実施することで、デバイス作製の条件を

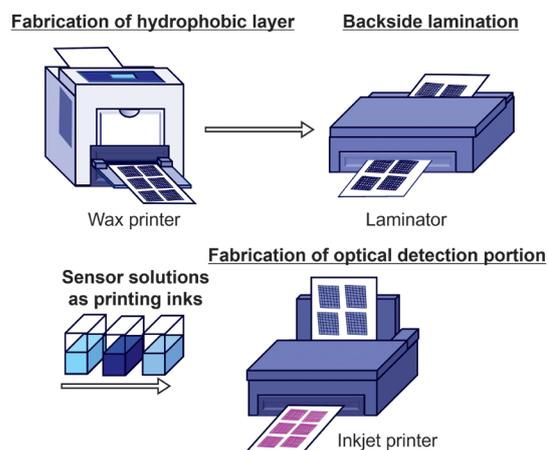


図1 紙基板型センサーアレイの印刷プロセス<sup>8)</sup>

最適化することができる。CCDによって導かれた条件に基づき設計した隔壁層は、ワックスプリンターを用いて紙基板に印刷される。紙基板の背面はラミネートフィルムで疎水性処理を施し、インクジェットプリンターを用いてパターンウェル内に光学センサーを印刷する(図1)。

## 2.2 画像解析とケモメトリックスによるデータ処理

印刷した紙基板型センサーアレイデバイスは、標的種を含むサンプル溶液の滴下によって比色ないし蛍光応答を示す。本光学応答はデジタルカメラ、スマートフォン、フラットベッドスキャナーを用いることで迅速に記録できる<sup>7)</sup>。蛍光センサーの場合には、小型のブラックライトで励起しながら撮影する。取得したデジタル画像を解析するために、MATLABを用いて独自に設計したアルゴリズムを使用した<sup>8)</sup>。本アルゴリズムには形態素解析と光学情報抽出を実装しており、デジタル画像のピクセルから複数のカラーチャネルを自動で抽出することができる。カラーチャネルは、red, green, blue, gray scale,  $Y C_b C_r$ が含まれている( $Y$ :輝度信号,  $C_b$ と $C_r$ :色差信号の青系統と赤系統の色相と彩度)<sup>9)</sup>。データマトリックスは、センサー数、評価の対象(標的物質の種類と濃度)、繰り返し測定数に応じたカラーチャネルに対応する高次元な化学情報で構成される。ケモメトリックスを用いたデータ解析により、二次元または三次元のアウトプットデータとして化学情報が可視化される。データマトリックスは事前にパラメトリック検定によって処理すると、外れ値が排除された入力データが得られる。ケモメトリックスの手法は教師あり、教師なし学習法の二つに大別される。教師あり学習法には、線形判別分析(linear discriminant analysis, LDA)やサポートベクターマシン(support vector machine, SVM)などが含まれる。

教師あり学習法は交差検定を行いながら分類または回帰(予測)できるため、センサーの正確性を評価し得る。他方、主成分分析(principal component analysis, PCA)や階層クラスター分析(hierarchical clustering analysis, HCA)などが該当する教師なし学習法では、交差検定を含まないが、出力データのクラスター位置に基づき、入力データ自体の質を評価することができる。PCAとLDAは高次元な化学情報を保持したまま低次元化を可能とし、PCAは化学情報の特徴が最大化する次元を、LDAは分析対象物のクラスを最も分けられる次元を探す手法である<sup>10)</sup>。両者を組み合わせてデータ解析を行うことで、パターン認識において大きな寄与を示すケモセンサーをスクリーニングすることができる<sup>11)</sup>。HCAは、入力データ内にある特徴の類似性に従って階層的に樹形図を作成するようにクラスターをまとめる手法であり、各クラスター間の距離によって各成分の類似

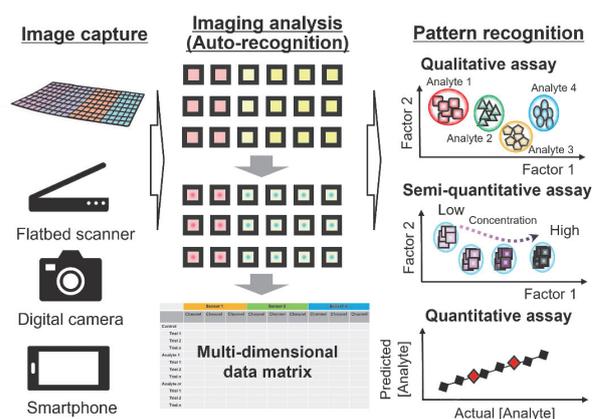


図2 画像解析とケモメトリックスによるデータ処理と化学情報の可視化<sup>5)</sup>

度が判断される<sup>10)</sup>。例えば、HCAを用いた解析結果から、標的種の分子構造に依存するセンサー応答を議論することができる<sup>12)</sup>。SVMは、分類する境界とデータとの距離(=マージン)が最大化する境界線を引き、データの分類・予測を行う手法である。クラスの境界線が非線形である場合には、カーネル法を用いてデータを高次元の特徴空間上へ写像することで、クラスを分類する境界が引かれる<sup>10)</sup>。SVMは実サンプル分析など、センサーが非線形性の複雑な応答を示す場合に用いることができる<sup>13)</sup>。本稿では、LDAとSVMをそれぞれ用いて、定性分析(標的物質の種類判別)、半定量分析(標的物質の種類とその濃度の判別)、定量分析(実サンプル中の標的物質濃度の予測)を実施した例について記述する(図2)。

## 3 比色指示薬を実装した紙基板デバイス

3節では、紙基板型センサーアレイのポテンシャルを探るために、身近な分析試薬を活用した例を示す。すなわち、小学校の理科の実験で用いられているpH指示薬を使った高精度pH検出を試みた内容を紹介する<sup>14)</sup>。

ヒト汗は、非侵襲で採取可能な実サンプルであり、心理的および生理的な変化に関連する豊富な化学情報を含んでいる。例えば、心理的ストレスによって自立神経系が活性化されると、発汗量の増加と共に皮膚pHが変動する。ヒト汗に含まれる細菌は、小数点以下で変化するpHによって活性化されるため、高精度でのヒト汗pHのモニタリングは重要である。市販のpH試験紙は古くから使用されているが、小数点以下の精度での正確な分析には難がある。実際の分析環境において求められる高精度のpH検出を達成するために、三つのpH指示薬を用いた比色センサーアレイを設計した<sup>14)</sup>。プロモフェノールブルー(1)(酸性領域)、メチルレッド(2)(弱酸領域)、プロモチモールブルー(3)(弱酸から弱塩基領域)は、それぞれのpH応答範囲が互いに重なる

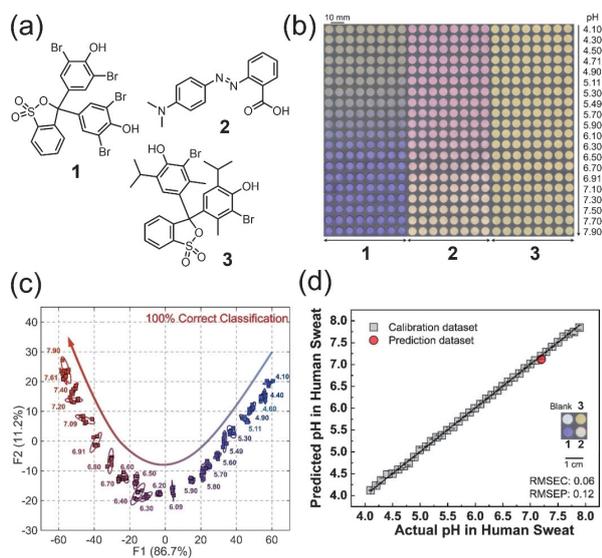


図3 (a) アレイに使用した pH 指示薬の分子構造；(b) pH 指示薬を印刷したマイクロウェル紙基板の pH 変化に伴う色素応答；(c) LDA による pH 変化の可視化；(d) SVM を用いたヒト汗の pH 分析<sup>14)</sup>

ため、シームレスな pH 応答情報が取得される (図 3 (a))。当該 pH 指示薬をそれぞれ印刷したマイクロウェル型の紙基板は、pH 変化に応じたカラーグラデーションを示した (図 3 (b))。当該センサーデバイスの比色応答は、フラットベッドスキャナーによって記録され、画像解析によって入力データを作成した。交差検定の一種である Jackknife 法を組み合わせた LDA を用いてデータ解析を行ったところ、小数点以下 2 桁の pH の差を 100 % の精度で判別した (図 3 (c))。各 pH に該当するプロットのばらつきは、信頼楕円を用いて評価した。信頼楕円は、データプロット分布の中心からの距離によって、ばらつきを可視化する手法である。図 3 (c) には、95 % 信頼楕円を使用しており、ばらつきが小さいことがわかる。さらに、SVM を用いて前処理無しのヒト汗 pH に対する定量分析を行った。図 3 (d) には、SVM によって作成した検量線 (灰色プロット) と予測した未知濃度の汗 pH のデータセット (赤色プロット) を示す。未知濃度のプロットは、検量線上に分布しており、市販の電気化学 pH メーターと同等の精度で、前処理無しのヒト汗の pH 検出を達成した。

このように、誰もが一度は触れたことのある身近な pH 指示薬でも紙基板型センサーアレイに実装し、画像解析とパターン認識を組み合わせることで、高精度な定量分析を可能とすることが明らかとなった。

この実証例では、pH のみの化学情報の可視化に成功したが、続く 4 節では、多種多様な成分に対する定性・定量分析に焦点を当てる。

## 4 蛍光ケモセンサーアレイによる分析

### 4.1 カテゴリー分けを可能とする紙基板型アレイ

食品には、呈味成分や食品鮮度にかかわる成分が数多く含まれており、網羅分析が望まれている。そこで、呈味成分の糖類と食品鮮度のマーカーとなる含硫アミノ酸類の同時分析を目指した蛍光性ケモセンサーアレイについて紹介する<sup>15)</sup>。本アレイでは、二つのカテゴリー (糖類と含硫アミノ酸) に対する選択性を持ちながら、各カテゴリー内では交差応答性を示すケモセンサーを設計した。糖類検出用には、3-ニトロフェニルボロン酸 (4) をレセプターに採用した。蛍光団のアリザリンレッド S (5) と 4-メチルエスクレチン (6) は 4 との複合化に伴い、それぞれ蛍光 ON と蛍光 OFF の変化を示した。動的共有結合型ケモセンサーを印刷した紙基板上の蛍光は、標的糖類の添加に伴う競合応答に基づき変化した。他方、含硫アミノ酸類の検出には、亜鉛 (II) イオン ( $Zn^{2+}$ ) との配位結合を活用した (図 4 (a))。本設計では、同一蛍光団 (5 と 6) であったとしても、複合化させる構成要素を変えることで、糖類と含硫アミノ酸類に対するセンサーを合目的かつ簡便に作り分けられる。事実、同一蛍光団に 4 と  $Zn^{2+}$  をそれぞれ複合化させたケモセンサーは、糖類と含硫アミノ酸類のいずれかのカテ

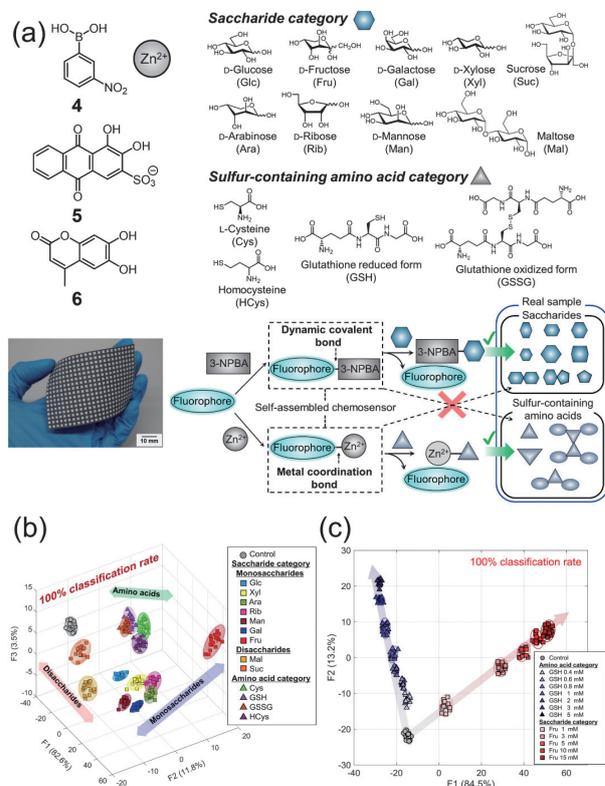


図4 (a) 食品分析を指向した蛍光性ケモセンサーの構成要素と標的物質の分子構造、ケモセンサーを印刷した 384 マイクロウェル紙基板型デバイスの写真、検出原理；LDA を用いた (b) 定性分析と (c) 半定量分析<sup>15)</sup>

ゴリーに対してのみ蛍光応答した。小型の遮光用ボックスにブラックライトとデジタルカメラを実装し、励起下で384マイクロウェルの紙基板型ケモセンサーアレイの蛍光応答を撮影した。画像解析によって取得した入力データはケモメトリックスを用いて分析したところ、LDAによる定性分析では、9種の糖類と4種の含硫アミノ酸を100%の精度でカテゴリー分けし、さらに単糖と二糖の構造の違いを判別した(図4(b))。続く半定量分析では、D-フルクトース(Fru)と還元型グルタチオン(GSH)をそれぞれ異なる濃度で判別し、濃度変化に追従したクラスター分布を観測した(図4(c))。また、本センサーデバイスはトマトの搾り汁に含まれるFruとGSHに対する定量分析も達成しており、実サンプル分析への実現可能性を示唆した。

このように、低分子をインクに使用した紙基板型センサーアレイは、比較的高い濃度で存在する標的物質の分析に向いている一方で、高感度検出が望まれる分析には適用が難しい場合がある。続く4・2節では、大型の機器分析装置に匹敵する感度で検出するためのアプローチに着目する<sup>16)</sup>。

#### 4・2 高感度検出用紙基板型ケモセンサーデバイス

ポリチオフェンは、3位または4位に容易に置換基導入が可能な $\pi$ 共役系高分子の代表であり、ポリチオフェン誘導体を基盤としたケモセンサーは精力的に開発されている<sup>17)18)</sup>。側鎖に分子認識能を賦与したポリチオフェン誘導体は、分子認識部位で標的物質を捕捉すると、その情報が主鎖骨格内で伝搬されるため、分子内ワイヤー効果により高感度検出が達成される<sup>17)</sup>。優れたセンシング能を示すポリチオフェンであるが、固体状態では自発的に凝集して消光するため、固体の蛍光センサー開発には、ポリチオフェンの自己凝集を抑制するアプローチが必須となる。これまでに、高分子ゲルにポリチオフェンを混ぜこんでワイヤーを分散させる手法や<sup>19)</sup>、側鎖にかさ高い官能基を修飾して自己凝集を抑制する分子設計などが報告されている<sup>20)</sup>。ここでは、ポリチオフェンワイヤーを分散状態で担持させるために、紙のファイバー構造に着目した<sup>16)</sup>。重金属イオン捕捉能を有するジピコリルアミンを側鎖に導入したポリチオフェン(7)をオフィスプリンターで紙に印刷し、384マイクロウェルのセンサーデバイスを作製した(図5(a))。ポリチオフェンの分散状態は、紙基板デバイスの表面形態観察と蛍光特性によって評価した。電界放出形走査電子顕微鏡画像では、紙のファイバー構造は観測されたのに対して、7に由来する凝集物は観測されなかった(図5(b))。さらに、7を構成する硫黄と窒素の元素マッピングが紙上に分布しており、高分散でポリチオフェンが塗布されていることを支持した。したがって、7を印刷した蛍光性ケモセンサーデバイスを用いて金属イオン種(銅(II)

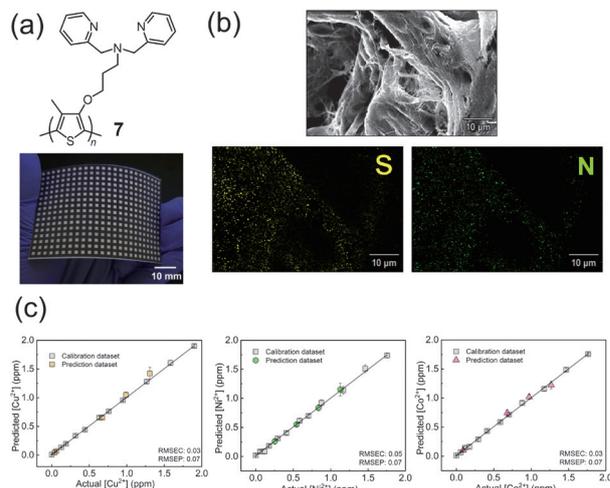


図5 (a) 蛍光性ケモセンサー(7)の構造と7を印刷した384マイクロウェル紙基板型センサーデバイス; (b) 7を印刷した紙基板のFE-SEMによる表面形態観察とEDXによる元素マッピング; (c) SVMを用いた河川水に添加した金属イオン種の定量分析<sup>16)</sup>

( $\text{Cu}^{2+}$ ), コバルト(II)( $\text{Co}^{2+}$ ), ニッケル(II)イオン( $\text{Ni}^{2+}$ )に対する定量分析を試みた。当該金属イオン種の組み合わせは、藻類の成長を抑制する働きがあるため、環境モニタリングの観点から同時分析が望まれる。本検証では、河川水に添加した3種の金属イオン種の濃度予測を試みた。河川水の滴下に伴う紙基板上での7の蛍光応答は、スマートフォンで撮影した。画像解析を経て得た入力データをSVMによって分析した結果、高精度な添加回収率を得た(図5(c))。特筆すべき点として、本紙基板型センサーデバイスの $\text{Cu}^{2+}$ に対する検出限界値(48 ppb)は、溶液中での蛍光センシングによって算出された値(16 ppb)に比べて遜色なく、高分散した7は固体基板上でも分子ワイヤー効果を示すことが見いだされた。

#### 5 おわりに

本稿では、紙を基体に採用したセンサーアレイの設計・作製からデータ解析に渡る一連の流れを組み込んだシステムについて紹介した。自動化した画像解析技術をはじめ、高次元性のデータマトリックスを処理するパターン認識は、従来の1センサー=1標的種の分析を超え、1センサー=多種標的物質を達成するために、必要不可欠な技術である。機械学習を使いこなすことは、大なり小なり研究者にとって必須となるであろう(もしくはすでにになっている)。しかし、化学情報を扱う研究において最も重要なプロセスは、有益で豊富な化学情報を取得することである。如何にコンピューターの情報処理能力が発達したとしても、化学情報の有益さと豊富さの意味を理解し、出力されるデータの信頼性を判断するのは我々研究者のパターン認識能力(=経験と知見)であ

り、さらに研究の発展は、そこから得られるひらめきに委ねられている。化学センシングというキーワードを一つ取っても、生身の研究者にしかできないことがまだ沢山あると信じている。

#### 文 献

- 1) 清山哲郎, 塩川二郎, 鈴木周一, 笛木和雄: “化学センサー その基礎と応用”, p. 1 (1982), (講談社サイエンティフィック).
- 2) 佐々木由比, 南 豪: *ぶんせき (Bunseki)*, **2022**, 253.
- 3) 早下隆士, 築部 浩: “分子認識と超分子”, p.157 (2007), (三共出版).
- 4) Y. Sasaki, R. Kubota, T. Minami: *Coord. Chem. Rev.*, **429**, 213607 (2021).
- 5) B. Mohan, Y. Sasaki, T. Minami: *Anal. Chim. Acta*, **1313**, 342741 (2024).
- 6) K. Yamada, T. G. Henares, K. Suzuki, D. Citterio: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 5294 (2015).
- 7) T. Komatsu, S. Mohammadi, L. Shayne Alamo Busa, M. Maeki, A. Ishida, H. Tani, M. Tokeshi: *Analyst*, **141**, 6507 (2016).
- 8) X. Lyu, V. Hamedpour, Y. Sasaki, Z. Zhang, T. Minami: *Anal. Chem.*, **93**, 1179 (2021).
- 9) 稲川有徳, 上原伸夫: *分析化学 (Bunseki Kagaku)*, **69**, 693 (2020).
- 10) P. Anzenbacher, Jr., P. Lubal, P. Buček, M. A. Palacios, M. E. Kozelkova: *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 3954 (2010).
- 11) Y. Liu, T. Minami, R. Nishiyabu, Z. Wang, P. Anzenbacher Jr.: *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7705 (2013).
- 12) Y. Sasaki, V. Hamedpour, R. Kubota, Y. He, Y. Torii, T. Minami: *Chem. Lett.*, **48**, 1368 (2019).
- 13) T. Minami, N. A. Esipenko, B. Zhang, M. E. Kozelkova, L. Isaacs, R. Nishiyabu, Y. Kubo, P. Anzenbacher Jr.: *J. Am.*

*Chem. Soc.*, **134**, 20021 (2012).

- 14) Y. Sasaki, X. Lyu, T. Minami: *Anal. Sens.*, **3**, e202200097 (2023).
- 15) X. Lyu, Y. Sasaki, K. Ohshiro, W. Tang, Y. Yuan, T. Minami: *Chem. Asian J.*, **17**, e202200597 (2022).
- 16) Y. Sasaki, X. Lyu, T. Kawashima, Y. Zhang, K. Ohshiro, K. Okabe, K. Tsuchiya, T. Minami: *RSC Adv.*, **14**, 5159 (2024).
- 17) D. T. McQuade, A. E. Pullen, T. M. Swager: *Chem. Rev.*, **100**, 2537 (2000).
- 18) 南 豪, 南木 創: *ぶんせき (Bunseki)*, **2017**, 497.
- 19) Y. Sasaki, K. Asano, T. Minamiki, Z. Zhang, S. Takizawa, R. Kubota, T. Minami: *Chem. Eur. J.*, **26**, 14525 (2020).
- 20) C. Pan, K. Sugiyasu, J. Aimi, A. Sato, M. Takeuchi: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**, 8870 (2014).



佐々木 由比 (Sasaki Yui)

東京大学先端科学技術研究センター (〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1). 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻博士課程修了. 博士 (工学). 《現在の研究テーマ》機能性分子集合体の創製とその応用.

E-mail: sayui@iis.u-tokyo.ac.jp



南 豪 (Minami Tsuyoshi)

東京大学生産技術研究所. (〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1). 首都大学東京大学院都市環境科学研究科環境調和・材料化学専攻博士後期課程修了. 博士 (工学). 《現在の研究テーマ》超分子化学に立脚した化学センサの創製.

E-mail: tminami@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

## Pythonによる画像解析を用いたタンパク質濃縮相内の線維核形成検出

小林 恒一\*, 山内 皓太\*, 福山 真央

(\* : equal contribution)

### 1 はじめに

近年、目覚ましいデータサイエンスの発達により、分析化学分野においてもDXを利用した先駆的な論文が多く報告されている<sup>1)~3)</sup>。自分の研究とプログラミングを組み合わせて考えることを考えてみたことのある読者は多いのではないかと思う。

最近プログラミングに関する専門的な教育を受けずとも、画像解析や機械学習といった複雑なデータ解析のスク립トを簡単に書くことができるようになってきた。特にPython<sup>4)</sup>の出現により初心者にとってのプログラミングのハードルが明らかに下がったと著者らは感じる。Pythonには下記のような長所がある。

- ①他のプログラミング言語と比べて構文が非常にシンプルで直感的であり、スク립トの中に意図のわからない記述がほとんどない。また、文法の柔軟性も高いため、非常に使いやすい言語である。
- ②多様なライブラリが用意されている。機械学習や画像解析など専門的なもの以外にも、csvファイル操作や、多次元データの計算など、細やかなところまでライブラリが用意されている。

そのため、Pythonの基本的な文法を理解して、上記ライブラリに用意された関数のインプットとアウトプットを正確に把握すれば、プログラミング初心者でも様々なデータ解析が可能である。実際筆者らもほとんどプログラミング教育を受けたことがなかったが(大学の学部時代に1, 2コマ受講した程度)、最近Pythonを用いて画像解析を行い、論文を執筆した<sup>5)</sup>。

本稿では、最近筆者らが報告した画像解析によるアミロイド核生成の定量に関する研究<sup>5)</sup>を例として取り上げ、Pythonを用いた共焦点蛍光顕微画像の解析について説明する。本稿では主に画像解析が必要となるライブラリや関数のコンセプトを説明する。Pythonの基本的な文法についてはウェブサイト等<sup>6)</sup>を参照されたい。

### 2 アミロイド核生成定量に関する研究の概要

#### 2.1 研究背景

アミロイド線維とはタンパク質が1次元方向に規則正しく集積した凝集体であり、アルツハイマー病などの神経変性疾患に関連している<sup>7)8)</sup>。しかし、アミロイド

線維の生成過程の機構については未解明な部分が多いのが現状である。アミロイド線維の形成は、タンパク質の結晶化と同じようにnucleation-dependentモデルで説明される<sup>9)10)</sup>。このモデルでは、核形成は非常に低頻度であるが、一旦核形成が起こると線維の伸長は速やかに進行する。

近年の研究から多くのアミロイド生成タンパク質が細胞内で液-液相分離(liquid-liquid phase separation, LLPS)を起こし、高濃度な液状集合体(ここでは濃縮相とよぶ)を形成することが分かってきた<sup>11)</sup>。LLPSによって形成される濃縮相中のタンパク質濃度は極めて高いため、濃縮相中でアミロイド核が生成するのではないかと考えられ始めた<sup>12)</sup>(図1)。

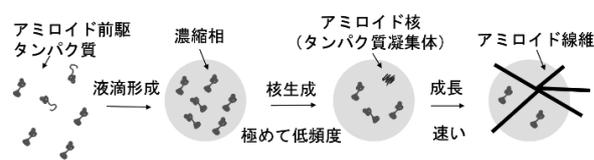


図1 濃縮相形成を介したアミロイド線維伸長過程

そこで筆者らは、濃縮相中のアミロイド核生成をイメージングにより定量的に解析する方法を提案した<sup>5)</sup>。マイクロメートルサイズの濃縮相をゲル中に固定し、濃縮相内でのアミロイド核形成の動態を調べた(図2A)。この研究では、酵母プリオンタンパク質であるSup35NMドメイン(Sup35NM)<sup>13)</sup>をモデルタンパク質とし、核形成速度(単位時間中に単位体積で起こる核形成イベントの数)の計測を目的とした。

#### 2.2 実験条件

まず、アガロースゲル中にSup35NMの濃縮相を生成・固定した。39 μM Sup35NM, 2% アガロース, 10% ポリエチレングリコール(PEG), 20 μM チオフラビンT(ThT), 4.3 mM リン酸緩衝液(pH 6)となるように試薬類を40℃のマイクロチューブ中で混合することで濃縮相を形成した。その後サンプルを384ウェルプレートに移し、冷蔵庫(4℃)で5分間冷却することでアガロースをゲル化した。

アガロースゲル中に固定したSup35NM濃縮相を、共

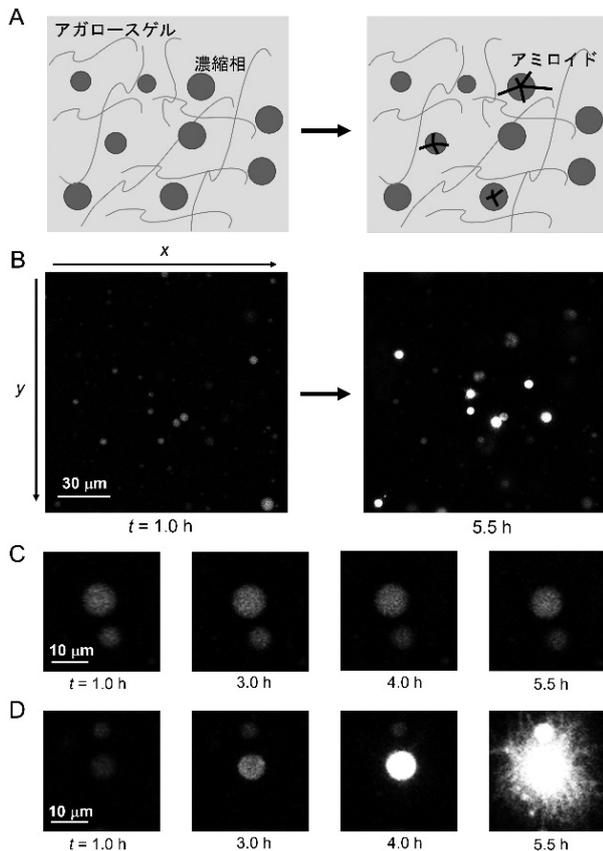


図2 アガロースゲル中に固定したタンパク質濃縮相におけるアミロイド形成

(A) アガロースゲル中に Sup35NM 濃縮相を固定している模式図。(B) 全体の蛍光画像の時間変化。(C) 核形成が起きなかった濃縮相の時間変化。(D) 核形成が起きた濃縮相の時間変化。Reprinted from ref 5. Copyright 2023 American Chemical Society.

焦点顕微鏡 (LSM 710, Carl Zeiss) を用いて観察した。ここでは、アミロイド線維伸長に伴い増強する ThT の蛍光を観察した。0.5~1 時間間隔で約 6 時間観察した。各時点で 1.19 mm<sup>2</sup> の領域を 3 μm 間隔で 10 枚の z-スライス画像を得た。画像解析の処理コストを削減するための工夫として、一つの画像データを 3×3 の九つのタイルに分割した。濃縮相の蛍光強度は時間とともに数十倍に増加するため、鮮明な画像を得るため三つのゲインを用いて計測した。つまり 1 回の実験でおおよそ 10 (時間数) × 10 (z-スライス数) × 9 (タイル数) × 3 (ゲイン数) = 2700 枚の画像を得た。

### 2.3 結果の概要

図 2B に示すように、時間とともに ThT 蛍光強度が上昇する濃縮相数が増えた。この挙動は、核生成が線維伸長に比べて非常に遅いため見られる。濃縮相中で核生成が 1 回も起こらないと図 2C のように濃縮相の蛍光強度は低いままであった。一方で、1 回以上核生成が起ると図 2D のように濃縮相内のタンパク質は速やかにアミロイド線維に変換し ThT 蛍光が上昇した。

## 3 Python を用いた画像解析スクリプト

### 3.1 本スクリプトの概要

本スクリプトの目的は、1 回の実験で得られた共焦点顕微画像 (図 2B) より、一つ一つの濃縮相の蛍光強度 (図 11B) およびサイズ (図 11C) の時間変化を明らかにすることである。この操作により蛍光強度が上昇した (= 核生成が起きた) 濃縮相の割合が求まり、濃縮相中のアミロイド核生成速度が算出できる。

上記目的を踏まえ、本スクリプトでは大まかに、まず各時間における画像を解析し (3.2~3.7)、その後すべての時間の情報を統合して、結果を出力した (3.8~3.9)。各項の要点は下記のとおりである。

- Python プログラミング環境の準備 (3.2)

Python をインストールし、画像解析に必要なライブラリ群をインポートした。

- 顕微画像の行列化 (3.3)

Python で画像解析をするために画像ファイルを行列として読み込んだ。

- 濃縮相の検出 (3.4)

画像を二値化して画像内の濃縮相を検出した。

- マスク処理 (3.5)

3.4 の結果を用いてマスクを作成し、各濃縮相の位置・面積情報等を取得した。

- Z 軸方向の濃縮相の情報統合 (3.6)

一つの濃縮相は z-スライス複数枚にまたがって検出された。そのため、解析における重複を避けるために濃縮相の重心位置を特定し、同一濃縮相の情報を統合した。同時に各濃縮相に ID を付与した。

- 濃縮相のデータ出力 (3.7)

各濃縮相の座標・蛍光強度・面積の情報を出力した。

- 全時刻・全タイルの濃縮相情報の統合 (3.8)

3.7 の出力データを基に各時刻における画像の位置ずれを補正し、全時刻・全タイルで統合した濃縮相 ID を付与した。

- 全時刻・全タイルの濃縮相データ出力 (3.9)

3.8 を踏まえ各濃縮相のすべての時刻における蛍光強度・面積情報を出力した。

次項からこれらの操作の詳細を記す。

### 3.2 Python プログラミング環境の準備

Python を使用する際には、Anaconda<sup>14)</sup>等のプラットフォームを利用するとよい。Anaconda には、Python のツールやライブラリがすでに含まれており、煩雑な環境構築の必要なく円滑に Python を使用できる。また、AnacondaNavigator<sup>15)</sup>を用いれば、新しい仮想環境の作成から内包されていないライブラリのインストールまで容易に実行できる。Python にはスクリプトモードとインタラクティブモードがあるが、本研究ではスクリプト

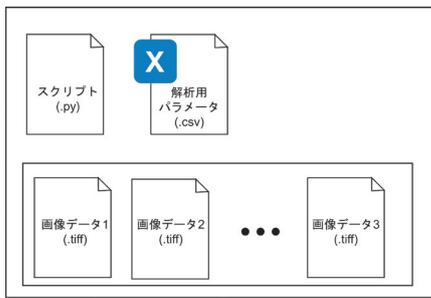


図3 ファイルの配置図

モードを用いた。

ファイルの配置を図3に示す。一つのフォルダの中にスクリプト、画像データを格納したフォルダ、実験名やゲイン情報など解析に必要なパラメータが記載されている csv ファイルを格納した。

そしてスクリプト冒頭で NumPy, pandas, os, glob および OpenCV を、import ステートメントを用いてスクリプトの最上部でインポートした<sup>16)</sup>。

### 3.3 顕微画像の行列化

画像は、ピクセルと呼ばれる小さな点の集合で構成されており、各ピクセルに色や明るさなどの情報が含まれている(図4)その集合体として画像が表現されるが、画像解析を行う際は、これらの情報を数値の行列として取り扱う。

まず、pandas ライブラリの read\_csv 関数を用いて CSV ファイルから実験情報を読み取った。pandas ライブラリとはデータ操作用のライブラリであり<sup>17)</sup>、csv ファイルにおける表の操作の際に重宝する。

次に読み込んだ情報を基に全顕微画像のファイル名を取得した。ファイル名の取得には glob ライブラリの glob 関数を用いた。glob ライブラリとは、ファイルシステム内のファイルやディレクトリを検索するための標準ライブラリである<sup>18)</sup>。glob 関数は指定したパスを持つファイル名を一括で取得できる関数である。まず空のリストを作成し、この関数を用いて順次ファイル名をリストに格納した。

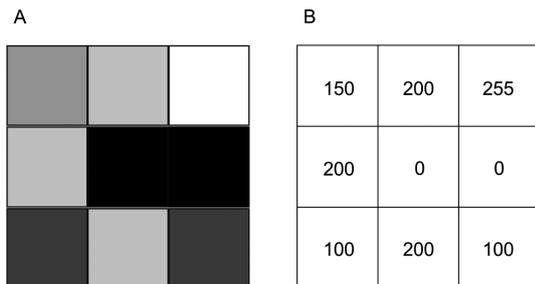


図4 画像の模式図

グレー画像はピクセルごとの色深度で記述できる。8 bit グレースケールの場合、色深度は0~255の範囲で表される

続いて、取得したファイル名の画像を、OpenCV の imread 関数を用いて読み込んだ。OpenCV とは画像解析用の汎用的なライブラリであり<sup>19)</sup>、imread は画像を行列(正確には NumPy 配列)として読み込む。NumPy とは科学技術計算を行う汎用的なライブラリである<sup>20)</sup>。特に数列の操作・演算に長けているため、画像解析では、OpenCV と NumPy を組み合わせて使うことが多い。後の画像の解析手順を踏まえ、ここでは一つの画像について、四つの行列を用意した:濃縮相の①検出用・②蛍光強度計測用の行列(それぞれ 16 bit グレースケール画像に対応)および③検出結果出力用・④蛍光強度測定結果出力用の行列(それぞれ RGB カラー画像に対応)を用意した。①, ②のグレースケール画像の読み込みでは、まず np.zeros 関数を用いて z-スタック数, ゲイン数, y 軸方向のピクセル数, x 軸方向のピクセル数の四次元のパラメータを持つすべての要素が0の初期行列を作成した。次いで各 z-スタック・ゲインに対応するファイルを、先程作成した画像ファイル名のリストから、二重の for 構文と imread 関数を用いて行列として取り込んだ。③④の画像についてもおおむね同様の手順で行列を作成した。③④の画像では RGB の3チャンネルの数値を入力する必要があるため、①②の読み込みで準備した行列に次元を一つ追加し5次元の行列を作成した。

以上の手法で取得した行列を用いて次項以降の解析を行った。

### 3.4 濃縮相の検出

本項では、画像中の濃縮相の輪郭を検出し、行列として出力する方法について説明する。

まず、OpenCV ライブラリの threshold 関数を用いて、3.3 で読み込んだ①検出用行列を二値化処理した。二値化のタイプには cv2.THRESH\_BINARY を使用し、閾値しきいちより大きい値は 255 (8 bit 出力での真っ白に相当する)、閾値以下の値は 0 (同真っ黒に相当する)に変換した。

次に、OpenCV ライブラリの findContours 関数を用いて二値化した行列から輪郭(白と黒の境目)を検出した。第2引数としては cv2.RETR\_TREE を使い、輪郭の階層構造をツリー形式で取得した。また、輪郭座標には第3引数として cv2.CHAIN\_APPROX\_SIMPLE を用いた。

その後、画像上のノイズ(ごく小さな白い輝点)を除去するために、OpenCV ライブラリの contourArea 関数によって 20 pixel<sup>2</sup> 以下の面積のオブジェクトを削除した。

以上で得られた輪郭情報を、OpenCV ライブラリの drawContours 関数を用いて③検出結果出力用行列と④蛍光強度出力用行列に追記した。そして OpenCV ライブラリの imwrite 関数を用いてこれらの行列を画像フ



③蛍光強度が最小ゲインにおいて飽和しているピクセルが存在する場合には、蛍光強度を定量的に議論できないため棄却した。

以上の選別を突破した濃縮相を「蛍光計測が可能な新規濃縮相」だと考え、ID 番号を付与した。そして ID、検知された z-スライス番号、xy 座標、マスク番号等を行列に格納した。この操作により、複数の z-スライス画像に渡って存在していたそれぞれの濃縮相の情報が一つに統合され、正しい濃縮相数の判定が行えるようになった。

### 3.7 濃縮相の面積補正と解析データの出力

アミロイドが形成されると、濃縮相の外まで伸長することで濃縮相外にも蛍光が観測され、実際の濃縮相の大きさや重心座標が計測できない(たとえば図 2D 5.5 h)。アミロイドが密に存在する濃縮相内と比較して、アミロイドが伸びて濃縮相外にはみ出た部分の蛍光強度は小さくなる。このことから、濃縮相内最大蛍光の半分以上の強度を持つ範囲が濃縮相であると判定し、濃縮相からはみ出たアミロイドによる面積の誤認識を軽減した。

スクリプト上の操作としては、まず、ある濃縮相について、内部の蛍光強度が飽和しないゲインの画像を用いて最大蛍光強度を求めた。次に、if 構文により濃縮相内の各ピクセルの蛍光強度が最大蛍光強度の 0.5 倍の値より大きいか判定し、その x 座標と y 座標をそれぞれ加算した。その後、判定された点の数(真の濃縮相面積に相当)でそれらを割ることにより、濃縮相の真の重心座標と面積を求めた(図 8)。

以上の手順で求めた真の重心座標や面積、さらに濃縮相の蛍光強度を、3.6 と同じ行列に格納した。これにより、ある時刻・あるタイルで観測された全濃縮相(～40 個)の重心座標や蛍光強度、面積、マスク番号などの詳細な情報を一つの行列に統合することができた(図 9)。



図 8 濃縮相の正確な大きさを検出した例

3.4 の操作では水色で囲まれた部分が検出されたが、3.7 の操作により薄い水色で囲まれた強度の高い中心部分のみが濃縮相として検出された。

濃縮相番号	zスライス番号	マスク番号	x座標	y座標	面積	ゲイン	蛍光強度
0	1	11	870.7	65.4	32	1.00E+06	4.88E+05
1	1	24	449.4	287.4	363	2.01E+05	5.85E+06
2	1	27	677.1	285.5	214	2.01E+05	5.01E+06
3	1	30	900.6	290.3	54	2.01E+05	7.32E+05
4	2	36	96.8	369.4	119	2.01E+05	1.92E+06
5	2	43	567.1	410.4	33	1.00E+06	5.97E+05
6	2	48	608.1	445.5	36	1.00E+06	1.64E+06
7	2	54	306.7	559.0	71	2.01E+05	5.68E+05
8	3	56	584.3	511.2	55	2.01E+05	9.60E+05

図 9 出力された濃縮相情報のイメージ

### 3.8 全時刻・全タイルの濃縮相情報の統合

本項では、3.7 で出力された時刻・タイルごとで出力されている濃縮相情報を、実験全体を通して統合する方法について説明する。

本操作は三段階で行った。①時間が経つにつれて濃縮相の位置が徐々に移動するため、そのずれを補正した。②同一濃縮相に対して全時刻を通して同一の ID を付与した。③全タイルについてすべての濃縮相に対して固有の ID を振りなおした。

まず、①のずれ補正について説明する。図 10A に一般的な時間変化画像の模式図を示す。本研究の観察法では、時刻  $t=0$  と  $t=t_n$  の画像比べると濃縮相の位置が数  $\mu\text{m}$  ずれてしまう。そのため、 $t=t_n$  の画像を 1 ピクセルずつ動かし、このずれを補正した。

具体的には時刻  $t=t_n$  の全濃縮相の座標データにおいて、x, y 座標を  $\Delta x, \Delta y$  ずつずらした。そして、 $t=0$  のすべての濃縮相の xy 座標データと比較し、差が 5 pixel 以内に収まっている濃縮相を「ずれを補正できた濃縮相」と定義して数え上げた(図 10B)。 $-20 < \Delta x < 20$ ,  $-20 < \Delta y < 20$  の範囲でこの操作を実行し、ずれを補正できた濃縮相数が最も多かった  $(\Delta x, \Delta y)$  を求め、これを、 $t=t_n$  でのずれの補正值とした。以上の操作を全時刻・全タイルで行い、濃縮相の位置のずれを補正した。

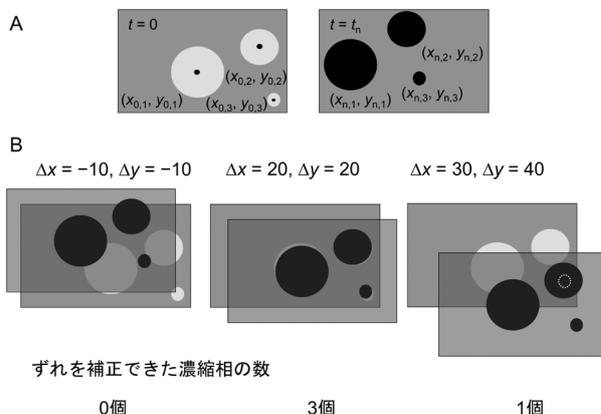


図 10 時間による画像ずれの補正方法

(A) 異なる時刻における濃縮相のずれの模式図。(B)  $t=0$  を基準として、重なった(=ずれを補正できた)濃縮相が最も多くなる x, y 方向の移動度  $(\Delta x, \Delta y)$  を決めた。

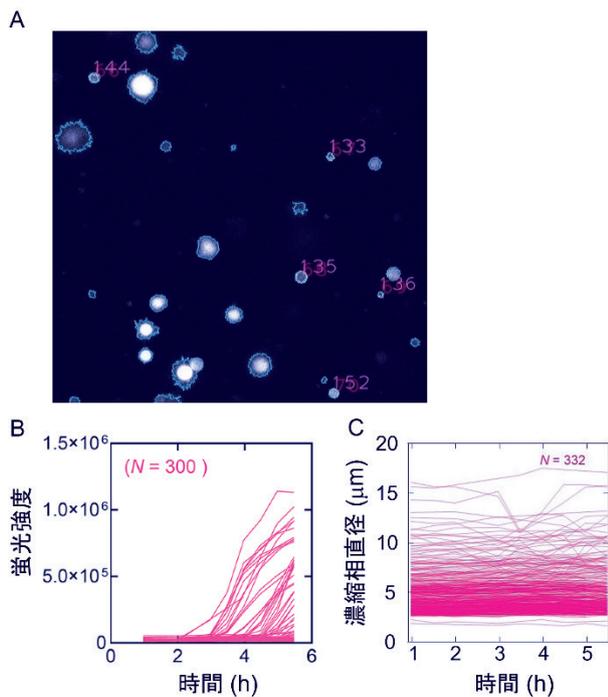


図 11 画像解析の結果

(A) 濃縮相が統合された画像. (B) 各濃縮相の蛍光強度の時間変化. (C) 濃縮相直径の時間変化. Reprinted from ref 5. Copyright 2023 American Chemical Society.

また、この操作は計算コストが大きいため、画像を9分割してコストを下げる、都度補正後の結果を保存するなどの工夫が必要であった。

次に、②同一濃縮相に対して全時刻において同一IDを付与した。具体的には、①の後、 $t=0$ ,  $t_n$ においてタイル・xyz座標が同じ濃縮相を同一ものと考え同一IDを付与した。また、一度しか登場しない濃縮相情報は削除した。

最後に、③九つすべてのタイルの全濃縮相について固有のIDを付与した。全タイルの濃縮相情報を、NumPyライブラリのunique関数を用いて重複を避けながら、一つのリストにまとめていった。その後、濃縮相を1から順にIDを振り直すことですべての濃縮相に固有のIDを付与できた(図11A)。

### 3.9 全タイル・全時刻の濃縮相データ出力

3.8において濃縮相IDが統一できたため、これをもとに面積と蛍光強度の時間変化を濃縮相一つ一つについてまとめた。

この際、ゲインが異なると蛍光強度を直接比較できないため、各ゲインにおいて補正値を用いて蛍光強度を補正した。また、ある時刻の濃縮相の面積が $t=0$ における面積の2倍以上となっている場合は、適切に濃縮相を測定できていないと判断してデータを棄却した。

以上により、それぞれの濃縮相の各時間における蛍光強度(図11B)と直径(濃縮相を円形と近似し導出。図

11C)の情報を統合できた。最後にこの行列をNumpyライブラリのsavetxt関数でcsvファイルとして出力し、エクセルなどを使ってグラフ作成等を行った。

## 4 おわりに

本稿では、筆者らの過去の実験データを基にPythonを用いた3次元共焦点顕微鏡画像の解析の具体的な方法について概説した。画像解析において必要となるライブラリについて言及し、マスク処理など基本的な画像処理について説明した。

本研究では、ごく単純なアミロイド生成実験系において、大量(2700枚)の画像を独自スクリプトにて解析することで、核生成についての新しい知見が得られた。スクリプト作成が分析化学分野の実験的研究において強力なツールとなり得ることが分かる。一方で、本研究で著者らは高品質な実験データの重要性を再認識した。人間の目では簡単に判別できるような差であっても、スクリプトで検出できないことが多々あった。(そのため本研究では多くのゲインで撮影する必要があり計算コストが激増した。その割に得られたデータ点数が少なく、解析誤差が大きかった。)そのため、実験ベースの分析化学手法の進歩もこれまでと同様に重要であることは間違えない。

本稿が自身の研究に画像解析を実装しようと考えている研究者の一助となることを期待する。

**謝辞** 本研究は科研費(22K18316)、創発的研究支援事業(JPMJFR211Y)、内藤記念女性研究者研究助成金文部科学省先端研究基盤共用促進事業(JPMXS0440600021&22)の支援を受けたものである。

## 文 献

- 1) T. Yasui, T. Yanagida, S. Ito, Y. Konakade, D. Takeshita, T. Naganawa, K. Nagashima, T. Shimada, N. Kaji, Y. Nakamura, I. A. Thiodoru, Y. He, S. Rahong, M. Kanai, H. Yukawa, T. Ochiya, T. Kawai, Y. Baba : *Science Advances*, **3**, e1701133 (2017).
- 2) X. Lyu, V. Hamedpour, Y. Sasaki, Z. Zhang, T. Minami : *Analytical Chemistry*, **93**, 1179 (2020).
- 3) S. Tomita, H. Kusada, N. Kojima, S. Ishihara, K. Miyazaki, H. Tamaki, R. Kurita : *Chemical Science*, **13**, 5830 (2022).
- 4) <https://www.python.org/>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 5) M. Fukuyama, S. Nishinami, Y. Maruyama, T. Ozawa, S. Tomita, Y. Ohashi, M. Kasuya, M. Gen, E. Chatani, K. Shiraki, A. Hibara : *Anal. Chem.*, **95**, 9855 (2023).
- 6) <https://www.w3schools.com/python/default.asp>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 7) M. R. Sawaya, M. P. Hughes, J. A. Rodriguez, R. Riek, D. S. Eisenberg : *Cell*, **184**, 4857 (2021).
- 8) T. P. J. Knowles, M. Vendruscolo, C. M. Dobson : *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 384 (2014).
- 9) R. Crespo, F. A. Rocha, A. M. Damas, P. M. Martins : *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 30585 (2012).
- 10) J. T. Joseph, L. T. Peter : *Cell*, **73**, 1055 (1993).

- 11) S. Mukherjee, M. Poudyal, K. Dave, P. Kadu, S. K. Maji : *Chem. Soc. Rev.*, **53**, 4976 (2024).
- 12) S. Ray, N. Singh, R. Kumar, K. Patel, S. Pandey, D. Datta, J. Mahato, R. Panigrahi, A. Navalkar, S. Mehra, L. Gadhe, D. Chatterjee, A. S. Sawner, S. Maiti, S. Bhatia, J. A. Gerez, A. Chowdhury, A. Kumar, R. Padinhateeri, R. Riek, G. Krishnamoorthy, S. Maji : *Nature Chemistry*, **12**, 705 (2020).
- 13) T. M. Franzmann, M. Jahnel, A. Pozniakovsky, J. Mahamid, A. S. Holehouse, E. Nüske, D. Richter, W. Baumeister, S. W. Grill, R. V. Pappu, A. A. Hyman, S. Alberti : *Science*, **359**, 6371 (2018).
- 14) <https://www.anaconda.com/>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 15) <https://docs.anaconda.com/navigator/>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 16) <https://docs.python.org/ja/3/reference/import.html>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 17) <https://pandas.pydata.org/>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 18) <https://github.com/python/cpython/blob/3.12/Lib/glob.py>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 19) <https://OpenCV.org/>, (2024年7月12日, 最終確認).
- 20) <https://NumPy.org/ja/>, (2024年7月12日, 最終確認).



小林 恒一 (KOBAYASHI Koichi)  
 東北大学多元物質科学研究所 (〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平 2-1-1).  
 東北大学理学部化学科卒業. 学士 (理学).  
 《現在の研究テーマ》細胞内における蛍光性タンパク質結晶核の生成速度解析. 《趣味》フットサル.



山内 皓太 (YAMAUCHI Kota)  
 東北大学多元物質科学研究所. (〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平 2-1-1).  
 東北大学理学部化学科卒業. 学士 (理学).  
 《現在の研究テーマ》ナノメートルスケールの濃縮相を用いたアミロイド核形成速度の解析. 《趣味》ラジオを聴くこと.



福山 真央 (FUKUYAMA Mao)  
 東北大学多元物質科学研究所. (〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平 2-1-1).  
 東京大学工学系研究科応用化学専攻博士課程修了. 博士 (工学). 《現在の研究テーマ》マイクロ流体を用いた液液・固液界面現象の解析と微量分析応用. 《趣味》鉱物磨き.

## 原 稿 募 集

トピックス欄の原稿を募集しています

内容：読者の関心をひくような新しい分析化学・分析技術の研究を短くまとめたもの.

執筆上の注意：1) 1000字以内 (図は1枚500字に換算) とする. 2) 新分析法の説明には簡単な原理図などを積極的に採り入れる. 3) 中心となる文献は原則として2年以内のものとし, 出所を明記する.

なお, 執筆者自身の文献を主として紹介するこ

とは御遠慮ください. 又, 二重投稿は避けてください.

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください. 原稿の送付および問い合わせは下記へお願いします.

〒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「ぶんせき」編集委員会  
 [E-mail : bunseki@jsac.or.jp]

キャピラリー電気泳動1ラウンド選抜法による  
DNA アプタマー配列データのAI解析

齋藤伸吾

## 1 はじめに

分析化学は、分析データを扱う学問でもあり、DX化とは根本的に相性が良い。しかし、ある物質を特異的に認識する分子を創り出し、新たな反応系を用いる分析法を構築するという、方法論確立の観点から見たときは、DX化は利用するにはいまだ遠いものとする研究者も多いだろう。また、DX化を成す手段の一つとしてAI解析（特に機械学習のうちの深層学習や主成分分析など）があるが、これは大規模データを用いて、そのデータ群の持つおよその傾向や特徴を知るため、あるいは系を最適化する場合に最も力を発揮するという印象がある。よって、AI解析を使って一般的な傾向に埋もれた特殊な解（ここでは特異的な反応系）をデータから引き出すには、様々な原理的な工夫が必要と考える。さらに、深層学習などの様に解析結果に理論的バックボーンがない場合には、経験的にその傾向・特徴が強い、という解が現れるに過ぎず、研究のヒントにこそなれ、解析データを学問（真理）に昇華するには相応の工夫が必要であろう。一方で、機械学習は理論的裏付けを与えずとも（合っているとは限らないが）解を与えてくれるという点では非常に便利なものである。

筆者は研究者として、DX化・AI解析を推進したいというより、緻密な計測と洞察に基づきながら学問に貢献したいと考えているが、AI解析を使って学問に貢献する手段はあると考えている。その一つは、大規模なデータ群から、意味のある特殊な多変量データを、理論的なバックボーンに基づいて実験化学的に獲得することであり、その様な高品質データを取り扱うのであれば、最小限の経験論的なDX化でも、何某か学問的に意味のある結果が得られると考える。本稿では、分離化学的に高品質な多変量データを獲得し、得られたデータの機械学習から特殊な分子を獲得する手法について述べたい。具体的には、キャピラリー電気泳動法（CE）を用いて、分子認識素子であるDNAアプタマー配列を含む多量なデータ群を獲得し、それをクラスタリングや深層学習といった機械学習によって解析・判別・比較し、高機能性分子の獲得が可能である、という筆者の研究例を紹介する。

## 2 DNAアプタマーと選抜手法

## 2.1 DNAアプタマー

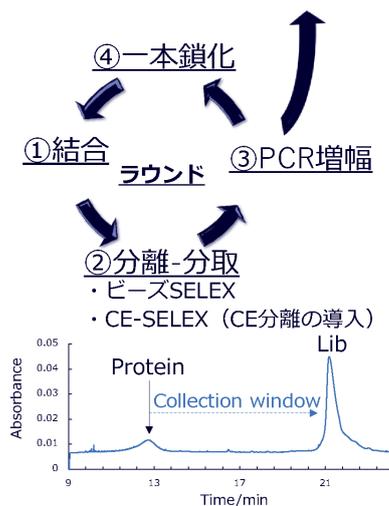
DNAアプタマーとは様々な物質を特異的に認識（結合）する一本鎖DNA（ssDNA）のことである。RNAアプタマーも有用な分子認識材料であるが、ここではより獲得が容易なDNAアプタマーに話を絞る。DNAアプタマーはタンパク質をはじめ、小分子、金属イオン、さらには細菌細胞、動物細胞、ウイルスなど多様な物質を認識するものが報告されている<sup>1)2)</sup>。アプタマー配列の塩基数は数塩基から百塩基近くのもものが報告されているが、一般的には20~40塩基程度のもものが多く、また、その結合親和性は、解離平衡定数 $K_d$ で数nM~数百nMのもものが一般的である。DNAアプタマーは二重鎖形成によるループ、ステム、グアニン四重鎖構造などの高次構造を形成し<sup>3)4)</sup>、それら足場としながら塩基部分などで多点的に標的分子と結合するとされ、抗体の様な多様な認識が可能とされる。

## 2.2 SELEX法

DNAアプタマーの一般的な獲得方法はSELEX法（systematic evolution of ligands exponential enrichment）である<sup>1)2)</sup>。in vitro選抜とも呼ばれ、多様性の高いランダムDNAライブラリー（Lib）から分子進化学的に選抜する手法である。Libは、PCR増幅に必要な20塩基ほどの二つのプライマー領域が5'および3'末端に位置し、その間にA、G、C、Tの塩基が無作為に並んだランダム領域が設定される。Libは試薬会社から合成物を購入可能であり、理想的には一配列が一分子含まれている。Libの多様性（配列パターン）は理論的には $4^N$ （ $N$ はランダム領域の塩基数）通りあることになり、実験的にはそのうちの $10^{12}$ ~ $10^{15}$ 通り程度が選抜に供されることが多い。

SELEXは以下の工程で行われる（図1参照）。①標的分子（一般には磁気ビーズ等に固定化されたものを用いる）とLibを混合し、Lib中にごくわずかに存在するアプタマーと標的分子を結合させる。②標的-アプタマー複合体を分離する（ビーズを洗浄する等）。③複合体からアプタマーを解離させ、PCR増幅する。これを選抜プールと呼ぶ。④選抜プールの二本鎖DNAを一本鎖化

➤ SELEX法  
⑤配列決定、⑥アプタマーの確認



➤ SR-CE法  
④配列決定・機械学習  
(アプタマー判別・性能予測・プール比較)

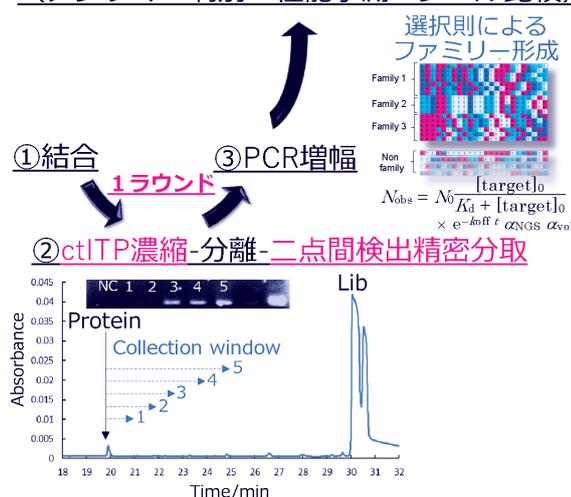


図1 SELEX法およびSR-CE選抜法の概念図

する。この①～④の工程をラウンドと呼び、ラウンドを繰り返すことでDNAアプタマー配列をプール中に濃縮していく。タンパク質には5～10ラウンド程度、細胞等に対しては10～30ラウンド程度が一般的に試行される。その後、⑤十分に濃縮したプール中のDNAの配列を次世代シーケンサー（NGS）等で決定する。ここでよく濃縮された配列（NGSで読みだされた回数（カウント数）の多い配列）がアプタマー配列候補となり、⑥結合実験等で実際にアプタマーであるかの確認とその性能が検証される。

通常の（ビーズ）SELEXを使えば、標的と結合するアプタマーが獲得できることは間違いなく、それゆえに自在に分子認識素子を得られる方法と期待されて多くの研究が発表されてきた。しかし、以下の点がSELEX法で解決できていない点として挙げられる。A) アプタマーが得られない場合、アプタマーが存在しているか自体が不明であり、獲得できるまでSELEXを何度も試行する必要がある。一般に失敗したSELEX結果は論文化されず、成功の可否を決めるファクターが不明である。B) Libの多様性（ $10^{15} \sim 10^{24}$ ）に比して選抜に供する配列数は $10^{12} \sim 10^{13}$ 程度が多く、配列の全体集合のごく一部の部分集合を見ているに過ぎない。よって、より高性能なアプタマーを見逃している可能性も十分にある。これゆえに上記Aの問題が生じる。C) NGS結果のうち、カウント数の多い（あるいはラウンドごとにNGSで観測し、プール中で濃縮傾向のある）配列をアプタマー候補とするが、この結果はPCR増幅によるバイアスを大きく受けることが知られている<sup>5)6)</sup>。つまり、PCR増幅しやすい配列、あるいは何らかの理由（非特異的結合等）で一度増幅されてしまった配列がアプタマー配列候補となってしまう。D) 標的を固定化するこ

とで、自由溶液中とは異なる立体構造や配向の標的分子に対して選抜を行うことになり、思ったような高結合能配列を得られない。実際に得られたアプタマーにおいて、固相化するか自由溶液中で計測するかで解離平衡定数  $K_d$ 、解離速度定数  $k_{off}$  値が変化することが知られている<sup>7)</sup>、すなわち、アプタマー選抜というものを現実的に定量的、網羅的に扱う研究は筆者の知る限り非常に少ない。

2.3 CE-SELEX法

SELEX法において、上述の工程②を洗練することに成功した代表例にCE-SELEXがある<sup>8)</sup>。これはビーズSELEXと異なり、自由溶液中での高分離が可能なキャピラリー電気泳動法（CE）<sup>9)10)</sup>を分離-分取装置として用いるものである。CEは一般に溶融シリカキャピラリー中に数nLの試料を圧力注入し、その後、数十kVの高電圧を印加することで、電気泳動的にイオンを高分離する手法である。これを用いることでDNA-標的複合体と遊離DNA（Lib）を高分離可能である。数～数十万の理論段数  $N$  および完全分離に相当する1.5以上の分離度  $R_s$  を容易に達成できるCEをアプタマー選抜に利用することは、効率的にアプタマー配列を多く含むプールを獲得するのに合理的である。さらに、上記課題Dに関しては、CEは自由溶液中での泳動分離であるため解決できる。CE-SELEXの開発により通常のラウンド数よりも少ない5ラウンド以下でアプタマー配列が濃縮されたプールを得られるようになった<sup>5)11)</sup>。CE-SELEXでの課題は、導入できる試料体積が小さいため、選抜に供する配列数の少なさ（ $10^{11} \sim 10^{12}$ 程度）であり、これを解決する様々な工夫がなされているものの、根本的なSELEXの課題（上記A～C）は解決できていない。ま

た、近年でも様々な SELEX 自体に関する改良が報告され、配列データに対する機械学習のアプローチもなされているが<sup>1)12)~14)</sup>、ここでは割愛し、課題 A~D に取り組んだ筆者の研究の紹介に留める。

### 3 1 ラウンド CE 選抜と機械学習

#### 3.1 1 ラウンド選抜法

筆者が着想したのは、ラウンドを繰り返さず、1 ラウンドだけで得た選抜結果に対し、溶液反応論を適用すれば、半定量的・半網羅的にアプタマー選抜できるのではないだろうかということである。ただし、これを達成するには仮定と選抜条件を一つずつ設定する必要がある。仮定は「アプタマー配列は分子認識に必要な固定塩基配列以外の数塩基が異なっても同程度の結合能を有すること」、選抜条件は「ランダム領域を短めの 25 塩基程度とすること」、の二つである。25 塩基以下の DNA アプタマーの例は多く知られており<sup>15)~21)</sup>、標的にもよるが多くのアプタマーが存在することが分かっている塩基長である。ここで、分子認識に大きく関与しない 25 塩基中の 4 塩基程度がランダムに配列中に存在することを考える。実際に 25~40 塩基のアプタマーでも類似配列が同様の親和性（解離平衡定数  $K_d$ ）を有している例が報告されている<sup>22)23)</sup>。そうすると、全配列パターンのうちのある任意の配列に対し、4 塩基以下が異なる配列の割合は、簡単な確率計算からおおよそ  $10^{-7}$  % となる。後述するが筆者の CE 選抜では  $10^{12}$ ~ $10^{13}$  配列の導入が可能であったため、ある任意の配列を考えても必ず 1000 分子以上の類似配列が溶液中に存在し、選抜に供されることとなる。すなわち、ある任意のアプタマー配列に対して少なくとも複数の類似配列は必ず選抜に供され、仮想的に網羅的な選抜が可能であると考えた。ここでは一塩基だけの違いで結合能の有無が決まるようなアプタマー配列は獲得できないが、それは通常の SELEX でも同様である。あり得るすべて配列のうちの部分集合に対して淘汰をかけていく SELEX では、一塩基違いも許さない配列を得るには何万回も選抜を試行しなければならない。

ここで筆者が考えたのは、上記の様に Lib 中に 1000 分子以上の同様な配列の集合が存在すると考えるのであれば、これを濃度として近似し、選抜に溶液反応論を導入できるということである。ここで、CE 分離する際に何が起きるかを考える。CE に導入する Lib と標的分子の平衡混合物中で、ある濃度を持つアプタマー分子の錯形成割合は、平衡論から  $[\text{target}]_0 / (K_d + [\text{target}]_0)$  で与えられる（初期標的濃度  $[\text{target}]_0$  が大過剰の場合）。また、Lib と標的分子-アプタマー複合体が CE で完全に分離した際には、複合体ゾーンは非平衡状態に置かれるためキャピラリー中で解離反応が進行する。この反応は一次の速度則に従い、検出までに複合体が解離する割

合は  $\exp(-k_{\text{off}} t)$  で与えられる（ $k_{\text{off}}$  は解離速度定数、 $t$  は分離時間）。したがって、選抜試料中の任意の配列に対して  $N_0$  個の類似配列が含まれていた場合、一度の CE 選抜後に得られる類似配列の数  $N_{\text{obs}}$  は以下の式で与えられる。

$$N_{\text{obs}} = N_0 \frac{[\text{target}]_0}{K_d + [\text{target}]_0} e^{-k_{\text{off}} t} \alpha_{\text{NGS}} \alpha_{\text{vol}} \dots \dots \dots (1)$$

ここで  $\alpha_{\text{NGS}}$  と  $\alpha_{\text{vol}}$  は、それぞれ NGS に供された全配列のうち、実際に読み出された配列の割合および選抜プール溶液体積のうち NGS に導入した割合である（著者らの実験条件では  $\alpha_{\text{NGS}} = 1$  と  $\alpha_{\text{vol}} = 0.2$  である）。この式は 1 ラウンドの選抜における選択則であり、アプタマー配列であれば選抜プール中に類似配列を形成し、 $k_{\text{off}}$  および  $K_d$  が小さい親和性の高い配列ほど大きな  $N_{\text{obs}}$  が観測されることを示している。よって、例えば 1 ラウンドの選抜であっても、アプタマーの特徴を有する類似配列群（ファミリー）が配列解析で見いだせる。つまり、ファミリーによってアプタマー配列を判別すること、および結合能を予測できることになる。また、半網羅性が機能するのであれば、25 塩基のアプタマーの中では最も結合能の高いものを逃さずに選抜できるはずである。加えて、1 ラウンドの選抜であれば一度の選抜操作だけしか行わないため、PCR 増幅のバイアスも最小限で、かつラウンドを重ねる SELEX と比べて高速な選抜法である点も重要である。上記のような思考実験の末、1 ラウンドの選抜によって半網羅的に再現性のある選抜が可能であると着想した。膨大な配列を解析する際に機械学習を用いたが、これについては後述する。本法は SELEX のように選抜プール中の配列の淘汰・濃縮を原理としない。したがって SELEX とは本質的に別種の方法であり、1 ラウンド選抜法（SR 選抜）と呼ぶこととする<sup>24)</sup>。

#### 3.2 SR 選抜における基盤技術

上記の思考実験の SR 選抜を達成するには、一度の分離-分取で出来るだけアプタマー配列を多く含む選抜プールの獲得が必須である。筆者は自由溶液中で高分離が可能な CE を用いることにしたが、さらに CE 選抜にオンキャピラリー濃縮系と精密な CE 分取技術を導入することで初めて SR 選抜を達成できた。以下にそれぞれの基盤技術を説明する。

##### 3.2.1 オンキャピラリー濃縮法

CE 選抜にオンキャピラリー濃縮法を導入した理由は、CE としては大量の試料（500 nL~1  $\mu$ L）を導入することで選抜に供する配列を  $10^{12}$ ~ $10^{13}$  にできることと、濃縮によるゾーンの先鋭化によって  $R_s$  を向上させ、非アプタマー配列の排除を効率化すること、の二点を狙ったためである。オンキャピラリー濃縮法としては過渡的等

速電気泳動法 (tITP, transient isotachopheresis) を用いた<sup>25)</sup>。ここでは ITP の原理の詳細は割愛するが、簡単に述べると、試料イオン ( $S^-$ ) よりも見かけの移動度の大きいリーディングイオン ( $L^-$ ) と小さいターミナルイオン ( $T^-$ ) で試料ゾーンを挟みこみ、それぞれのイオンゾーンが混ざらない状態で泳動する ( $L^- > S^- > T^-$ ) と、 $L^-$  と  $T^-$  の濃度に依存して  $S^-$  が狭いゾーンに濃縮される手法である。さらに ITP 濃縮がなされた後に、各イオンゾーンが混合されるような泳動緩衝液系を使用することで、濃縮から分離モードに自動的に移行させ、ITP 濃縮とキャピラリーゾーン電気泳動 (CZE) 分離を一度の泳動で行うことができる。これが tITP であり、CE としては大容量の試料を注入しつつ (導入体積 500 nL~1  $\mu$ L,  $10^{12}$ ~ $10^{13}$  配列)、高分離が達成できる。Lib と標的タンパク質を分離した典型的泳動図を図 1 中 (右下) に示す。Lib ピークの前端とタンパク質ピークが ITP 濃縮によって先鋭化していることが分かる。ピーク自体は 7~10 倍程度の濃縮がかかっている。Lib ピークの前端を正規分布近似すると、このピーク形状と濃度の計算から  $7\sigma$  以上離れた位置には理論上一分子の Lib 由来の DNA も存在しないということになる ( $\sigma$  は標準偏差)。よって  $7\sigma$  以上離れた位置で選抜プールが獲得できれば、Lib からの混入がなくアプタマーを多く含むプールを得ることができると予想できる。CE-SELEX では、1 ラウンド目で極微量な複合体ピークは検出できないため、タンパク質ピークから Lib ピークの立ち上がりまでを分取する (図 1 左下)。一方、SR-CE 選抜法ではタンパク質ピークから分取範囲を広げて、別個に複数回精密分取を行い、PCR 増幅によって DNA の存在が認められた分画 (図 1 右下のゲル電気泳動図参照) を選抜プールとした。これによって Lib ピークから最も遠く、かつ DNA アプタマーが多く含まれる分画を獲得することを狙った。

また、筆者は生体粒子 (細菌および動物細胞) に対しても独自の CE 濃縮-分離系を開発し、SR 選抜可能であることを示している<sup>26)27)</sup>。細胞などを CE で分離すると通常は細胞の会合体由来と思われる鋭い (スパイク) ピークが多数かつ再現性なく検出され、Lib との効率的な分離ができない。一方、Armstrong らは泳動液にポリエチレンオキシド (PEO) などの水溶性高分子を添加することで細菌のピークが集束 (フォーカシング) することを報告している<sup>28)</sup>。しかし、その再現性は低かった。そこで筆者は細胞を ITP で一つのバンドへと濃縮するとともに PEO のフォーカシング効果によって、細胞を単一のピークとして保持しながら泳動させることを着想した。その結果、細菌細胞 (*B. globigii*, *B. subtilis*, *E. coli*, *S. cerevisiae*)<sup>29)30)</sup>、浮遊がん細胞 (PC-9, HL-60)<sup>27)</sup> に対して単一ピークを再現性良く獲得することに成功し、この分離モードを高分子増強キャピラリー過渡的等

速電気泳動法 polymer-enhanced capillary transient isotachopheresis, PectI) と名付けた<sup>29)31)</sup>。PectI 法をアプタマー選抜に適用することで、高速かつ再現性のある Lib との完全分離 (細胞ピークの理論段数  $N=20$  万段以上、分離度  $R_s=16$  以上) が可能となった。SR-PectI 選抜の際には、単一となった細胞ピークを細胞および細胞-DNA 複合体の混合分画として一度だけ分取した。生体粒子の電気移動度は Ohshima の式などで表されるが<sup>32)33)</sup>、表面に結合する DNA 量が極微量でゼータ電位を大きく変えるほどでなければ、細胞ピークと細胞-DNA 複合体は同時に泳動されると予想されるからである。実際に筆者らは、一度の細胞ピークに分取でアプタマーの獲得に成功している。このように分取すべき複合体ピークを観測しながら分取できるという点は、タンパク質の SR-CE 選抜と大きく異なり、SR-PectI 選抜はより容易な選抜法である。

### 3.2.2 精密分取技術<sup>34)</sup>

SR-CE 選抜を可能とするには、3.2.1 で述べたタンパク質や細胞に対して CE 分離した分画の精密な分取が必須である。分取窓が狭ければ狭いほど非アプタマー配列の混入を防ぐことが可能だからである。しかし、CE 自体その泳動時間の再現性は決して高くなく (RSD  $\pm 3$ ~5 % 程度)、tITP の様な濃縮と分離モードが混在する系では、各ゾーンの移動速度は泳動中に変化してしまうため泳動時間の再現性はさらに落ちる。よって、これまで精密な分取は困難であった。

そこで筆者は、tITP の様に泳動途中でゾーンの移動速度が変化した場合でも精密な区間分取が可能な技術を考案した。tITP では泳動初期は ITP 濃縮モードとなっており、ゾーンの移動速度は明確ではない (電流値も大きく変動する)。しかし、 $L$  および  $T$  イオンゾーンが混合した後の CZE 分離モードでは各ゾーンは一定速度で移動する。そこで市販の CE 装置を改造し、二台の検出器をキャピラリー出口付近に設置することで、各ゾーンが CZE で一定速度になった後の時間と位置をリアルタイムで計測し、キャピラリー出口からゾーンが溶出される正確な時間を算出することとした。この方法により、30 秒程度のピークであればピークの形状通りに精密に分取できる。CE による分取法は様々なものが報告されているが、その中でも最も正確な分取法の一つである。

この方法によって、蛍光色素、蛍光キレート試薬、DNA アプタマーなどの精製にも成功しており、純度 80 % 程度であった試料溶液でも、純度 99 % 以上に精製可能であることが示された。また、この方法は実環境試料からの放射性金属イオンの CE 分離分取などにも応用されている<sup>35)</sup>。筆者らが SR-CE 選抜あるいは DNA アプタマーの結合実験をする際にも、必ずこの手法で DNA を精製することで初めて精密な実験が可能となっ

ており、筆者らのアプタマー研究に欠かせないものとなっている。裏を返せばこのような方法で純度の高い DNA を用いなければ、精密な SR 選抜は不可能である。

### 3.3 SR-CE 選抜における配列解析

上記 3.1 で述べた SR 選抜の原理に従うのであれば、選抜後の配列データ中の類似配列群（ファミリー）はアプタマー配列であり、選択則（式（1））から大きなファミリーであるほど結合能は高い（ $K_d$ ,  $k_{off}$  が小さい）はずである。この概念実証のために標的タンパク質としてゴールドスタンダードであるトロンビン（Thr：血液凝固第 IIa 因子）<sup>15)36)</sup> をモデルとして用い、SR-CE 選抜に供して選抜プール（配列数  $10^5 \sim 10^6$ ）を得た。その後、Thr と選抜プールの CE-LIF 結合実験を行った。その結果、Thr-DNA 複合体ピークを検出し、1 ラウンドで獲得した選抜プール中に 10~30 % 程度のアプタマー配列が含まれていることを確認した。ちなみに、CE-SELEX で分画分取（Thr ピークから DNA ピークの立ち上がりまでの区間、図 1 左下参照）を行ったところ、1 ラウンド後の選抜プールでは複合体ピークは観測されなかった。すなわち、筆者らの dTP 濃縮法と精密分取法の組み合わせであれば、非結合型 DNA を効率的に排除し、1 ラウンドであっても高速に選抜プールが得られることが分かった。

この辺りからようやく DX 化に関連した話題となる。SR-CE 選抜で得た上記選抜プールを NGS 解析に供し、配列決定した。読み取った配列の全カウント数は ~30 万であったが、SR-CE 選抜法では配列の種類の数に着目し、カウント数は考慮しない。特定の配列の濃縮は起こさず、アプタマー配列の特徴のある配列がファミリーを形成することが SR 選抜の原理であるためである。むしろ、カウント数が増加する配列があれば、それは SR 選抜が原理通り働いていないことを意味する。実際に SR-CE 選抜プールの各配列は、カウント数 1~3 がほとんどであり、全配列のうちカウント数 10 未満のものが 90 % 以上と濃縮が全く起きていないことを確認している。カウント数を無視し、配列の種類の違いで数えると ~7 万ほどの配列が得られた。

ここでどのようにしてファミリーを見つけるかが問題である。筆者らは単純なクラスタリング手法を使用することとした（ソフトウェア CD-HIT-EST<sup>37)</sup>）。原理を簡単に述べると、ある配列（親配列）と他の配列（子配列）を比較し、同じ位置に同じ塩基があるかどうかでスコア付ける。ただし、ある塩基がずれた場合やギャップがある場合などでもそれぞれスコア付けし、最終的なスコアに従って類似配列かどうかを判断し、類似配列である子配列を親配列にファミリーとして分類する。これをすべての配列に対し行い、プール中の全ファミリーを探索した。また、ランダム領域の全塩基同士を比較する

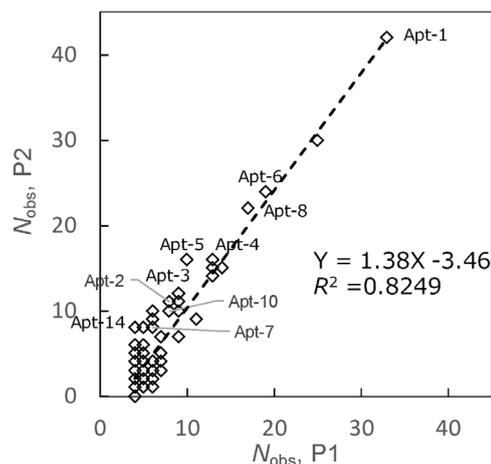


図 2 二つの SR-CE 選抜プール（P1, P2）中のファミリー配列数  $N_{obs}$  の相関  
論文 21 から一部改変して転載。

場合（グローバルアラインメント）と配列中のより短い一部の領域を比較する場合（ローカルアラインメント）とがある。後者はより短い配列モチーフを判別する場合に便利である。ここでは詳細は省くが、両方のアラインメントを行い、どちらの方法でも  $N_{obs}$  の大きなファミリーを抽出している。ここで、構成配列数  $N_{obs} > 4$  をファミリーとすると（Lib の NGS 解析では、同様の解析条件で  $N_{obs} = 3$  のファミリーが最大であったため）、500~1000 種類のファミリーが見つかった。

ここで、SR-CE 選抜実験を独立に二回行い（選抜プール P1 と P2 とする）、二つのプールで同様のファミリーが同じように得られるか、すなわち再現性が得られるかを調査した。ここではプール間比較が可能な CD-HIT-EST-2D プログラム<sup>37)</sup> を用い、P1 のファミリーに対して P2 配列を分類し、P1 と P2 のファミリーの  $N_{obs}$  の相関を取った（図 2）。その結果、良好な直線関係が得られた（ $R_2 = 0.82$ ）。これは、二つの全く独立した実験、すなわち全く異なる（部分集合）配列を含む二つの Lib を使用しても類似の特徴を有する配列群が再現性良く選抜できたことを示している。よって、SR-CE 選抜がアプタマーの特徴を捉えるという点で網羅的であることが判明した。ただし、当然ながら別個の部分集合から獲得した二つのプール間で同じ配列は一つも確認できなかった。よって、ここでは半網羅的な選抜と記載する。この再現性、半網羅性は既存の SELEX にはない SR 選抜だけの大きな特長である。

さて、SR-CE 選抜では、 $N_{obs}$  が大きいほど親和性が高いアプタマーである可能性が高い。これを確認するため、 $N_{obs} = 7 \sim 90$  中の 13 配列を無作為に抽出してアプタマー候補とし、CE-LIF 結合実験に供した。その結果、すべての配列が Thr と結合し、アプタマーであることが分かった。ランダムライブラリーから無作為に選んだ 13 配列がすべてアプタマーである確率はほぼ無いに等

しく、この結果は  $N_{\text{obs}}$  値でアプタマーであるか否かを配列データから判別できることを示す。さらに、結合実験で測定した 13 種のアプタマー配列の  $K_d$  と  $k_{\text{off}}$  を、式 (1) の選択則に代入することで理論的な  $N_{\text{obs}}$  値 ( $N_{\text{cal}}$ ) を計算した。実測値  $N_{\text{obs}}$  と  $N_{\text{cal}}$  の相関を取ったところ、正の相関が得られた ( $R_2=0.76\sim 0.80$ )。完全に理論通りとは言えないものの、 $N_{\text{obs}}$  が高いアプタマーが高性能を示す傾向にあることを示すには十分な結果である。ちなみに、様々なクラスタリング様式で前述の  $N_{\text{obs,P1}}-N_{\text{obs,P2}}$  相関と  $N_{\text{obs}}-N_{\text{cal}}$  相関について解析したところ、前者は 21 塩基長のローカルアラインメントを用いて、21 塩基中 18 塩基が一致する条件で最も相関係数が高く、後者は 20 塩基長のローカルアラインメントを用いて、20 塩基中 19 塩基が一致する条件で最も大きな相関係数が得られた。つまり、SR-CE 選抜では 20 塩基前後のモチーフで Thr と結合するアプタマーが主に獲得できていたことが分かった。

### 3.4 SR-CE 選抜によるアプタマー配列データベース化と新規機能の選抜

#### 3.4.1 DNA アプタマーデータベースとしての可能性

上記の Thr と同様の結果が VEGF-165 タンパク質に対する SR-CE 選抜でも得られている。さらに、Thr 選抜プールの配列とは全く異なる配列が得られていることも確認できている。一方で、トランスフェリン (Tf) を標的にした際には有意なファミリーが得られていない (未発表データ)。すなわち、Tf に対しては、25 塩基アプタマーは存在しないか、あるいは存在しても非常に結合能が低い可能性が高い。実際にこれまで Tf に対するアプタマーの報告はない (酸性条件下で選抜プールを獲得したとの報告はある<sup>38)</sup>が配列決定およびアプタマーの確定には至っていない)。この様にアプタマーが獲得できなかった場合でも、アプタマーが存在するか否かの可能性を議論できる点も SELEX 法にはない SR-CE 選抜の特徴である。

もし、SR-CE 選抜が理想的に働く、すなわちアプタマーの特徴を有する配列を取り逃がさず、再現性良く、半網羅的に選抜できるのであるならば、選抜プールの配列データはアプタマーデータベースとして機能し、以下の利点も生まれるのではないかと。つまり、1) 最も結合能の高いアプタマーを取り逃がすことなく選抜できているはずである。また、2) データベース比較 (プール間比較) から標的選択性のあるアプタマー配列を見つけ出せるはずと考えた。

1) に関しては、SR-CE 選抜で獲得した  $N_{\text{obs}}$  が大きかった Thr および VEGF 結合型アプタマーが既報の高親和性アプタマーの  $K_d$ ,  $k_{\text{off}}$  と比較しても、遜色ない親和性を有することを確かめている。特にランダム領域 25 塩基と若干短めのライブラリーを使用したにもかかわらず、

報告されている中で最も親和性の高いアプタマーと同等以上のものを選抜できたことは意義深い。2) に関しては、標的としてタンパク質だけではなく、細菌細胞 (グラム陽性、グラム陰性、真菌)、浮遊性がん細胞に対しても SR-PectI 選抜を行い、アプタマーを獲得できているが<sup>26)27)</sup>、これらの選抜プール間比較をしたところ、互いに同じアプタマー候補配列 (ファミリー) はほとんど存在しないことが分かった。これは SR 選抜でそれぞれの標的に特徴的な配列が得られていることを示している。ある標的プールのみの特徴的な配列ということは、その標的への選択性を表していると考えた。そこでこれらの選抜プールを深層学習 (ディープラーニング) に供し、選抜プールの特徴を捉えて配列を分類できるかどうかを試すこととした。深層学習には CNN (convolutional neural networks) と STLM (long short-term memory) を含む比較的単純なアーキテクチャを用いた。深層学習では、それぞれの選抜プールの配列を学習させることで、各配列がどの選抜プールに分類されるかの確率が出力される。未発表データであるため詳細は差し控えるが、 $N_{\text{obs}}$  の大きな配列群は、それら自身の標的の選抜プールに分類され (分類確率が高かった)、他の選抜プールには分類されなかった。また、Thr や VEGF に対し、それぞれ二回の独立の SR-CE 選抜で獲得した選抜プールを深層学習させると、アプタマー候補配列は二つのプール双方にほぼ同じ確率 (0.4~0.6) で分類される。つまり、同じ標的に対しては同様の確率で分類される。すなわち、選抜プールの特徴 (結合選択性) が CNN-STLM といった単純なモデルの実装で明確に捉えられることが明らかとなった。この様に、クラスタリングからは結合能予測 ( $K_d$ ,  $k_{\text{off}}$ ) が可能であり、深層学習からは選択性予測 (配列の特徴量) が可能であると考えている。

#### 3.4.2 データベース比較による機能の選抜<sup>24)</sup>

この様に、SR-CE 選抜法において選抜プールの大規模配列データ群から、アプタマーの判別、結合能の大まかな予測、結合選択性の判別ができることが分かってきた。この SR 選抜の一連の流れは、完全にランダムなデジタルデータの全集合 ( $10^{15}$  配列の Lib) からその一部 ( $10^{12}\sim 10^{13}$  配列) を標本 (入力データ) として SR-CE 選抜操作という演算にかけることで、分布に偏りのある解データ ( $10^5\sim 10^6$  配列) を得ていることに等しい。そこで一つの着想は、入力データを変調することで質の異なる解が出力されないか、すなわち、Lib を変調し、得られた解データを比較することで、ある特殊な機能を選抜できないか、ということである。

ここでは、標的と結合することで立体構造を変化させ、かつ検出シグナルを発生させる機能を有する分子素子の獲得を目指すこととした。これまでも結合時に高

次構造が誘起される DNA アプタマーの報告はある<sup>39)</sup>。ここではそのような「構造誘起アプタマー」を意図的に選抜できる手法を着想した。具体的には、キャピラリー分子ふるい電気泳動 (CSE) を用いて Lib を、標的分子が存在しない状態でも高次構造を形成している DNA 群と形成していない DNA 群とに分離・分取することで、二つのサブライブラリー (構造形成および非形成サブライブラリー: SL1 および SL2) を調製した。これら SL を使って SR-CE 選抜すれば、SL1 からは元から強固な高次構造 (pre-organized 構造) を有する高結合性アプタマーが、SL2 からは標的を分子認識する際に高次構造を誘起させて結合する構造誘起型アプタマーがそれぞれ獲得できるのではないかと着想した。

用いた分子ふるい媒体としては、強い水素結合能がなく、DNA やタンパク質と強く相互作用しないポリエチレンオキシド (PEO) を使用した。もし、高分子と DNA が相互作用してしまうと、その相互作用由来の高次構造が誘起されてしまう可能性が高いからである。さらに、ここでは得られた分画を PCR 増幅に供さないことも重要である。なぜなら、SL 濃度を上げるために PCR 増幅を行ってしまうと、SL 中の配列にバイアスが生じ、一配列一分子の Lib を使うという SR 選抜の前提が崩れ、定量的な解が出力されない、すなわちデータベース比較ができなくなるためである。そこで、tITP 濃縮系を組み込んだ CSE 系を構築し、オンライン濃縮-分離-分取を行った。図 3 に示すように、分取後の SL1 では、構造形成型 DNA が幾つもの鋭いピークの集合として現れ (図 3b)、SL2 ではそのようなピークは現れず、より後方にブロードなピークが観測された (図 3c)。元の Lib の泳動パターンは SL1 と SL2 を合わせた形状で

あり (図 3a)、PCR 増幅による濃度の調整なしで Lib を分割して SL1 と SL2 を獲得できることを確認できた。これらの濃度 (110 nM と 650 nM) は元の Lib 濃度 (3  $\mu$ M) と比べて薄いものの、アプタマー配列が各 SL 中に存在するのであれば、有意に 5~20 配列以上のファミリーを形成する濃度である。この様に、高次構造の違いに基づく Lib の分離挙動の調査、および Lib を構造形成型と非構造形成型の SL に分割して選抜するという試みは、筆者らの研究が初めてである。筆者は、CZE 分離において Lib ピークの幅が単一小分子のピークに比べて広いことや、小さなショルダーピークやフロンティングが観測されることに着目して、Lib 分割の着想を得た。こうした観察と着想は分離化学者の得意とするところであろう。

さて、Thr に対して、SL1 および SL2 を用いて SR-CE 選抜を行い、配列決定後に SL1、SL2 プールのクラスタリングを行った。その結果、それぞれ約 1000 および 200 種類程度のファミリーが見つかった ( $3 \leq N_{\text{obs}} \leq 8$ )。SL1 の方の初期濃度が薄いにもかかわらず選抜プール中のファミリーが多かったことは、多くのアプタマーが高次構造形成型であることを示しており、従来の知見と矛盾しない。得られた二つの選抜プールの配列群をデータベースとして扱い、P1 (分割しない Lib を用いた選抜プール) と比べたところ、多くのファミリー配列は P1 のファミリーに帰属でき、P1 は SL1 と SL2 をほぼ補完していることが分かった。また、SL1 と SL2 プールをデータベース比較したところ、どちらか片方のプールにしか存在しないファミリーは 50 % ほどであった。そこで、SL1 および SL2 プール中から選んだ 15 配列について、Thr との結合能を調査したところ、すべてが Thr 結合性アプタマーであった。そのうち、SL2 プールだけに存在した五つアプタマー配列の  $k_{\text{off}}$  は比較的大きい傾向にあった。これは構造非形成型の SL2 から獲得したアプタマーは速度論的に親和性が低い傾向にあることを示す。また、CSE を用いてアプタマーの回転半径  $r_h$  を測定したところ、SL2 から得られたアプタマー配列は SL1 のものよりも  $r_h$  が 30 % 近く大きいことが分かった。さらに、配列の融解温度  $T_m$  を計測したところ、SL1 だけに存在するアプタマーは高い  $T_m$  を有する一方で、SL2 プールにしか存在しなかったアプタマー 5 配列のうちの 80 % (4 配列) は  $T_m$  の計測ができず、高次構造を形成していないことが分かった。この様に SL1 は構造形成の、SL2 は構造非形成の特徴をそれぞれ有していることが分かった。

ここで、非構造形成型 DNA (SL2 プール) 中のアプタマー配列は、Thr と錯形成する際に高次構造を誘起している可能性がある。そこで、これら五つのアプタマー配列の両端のプライマー部位にフルオレセイン (FAM) と TAMRA 色素を、二重鎖形成を介して導入し、Thr と

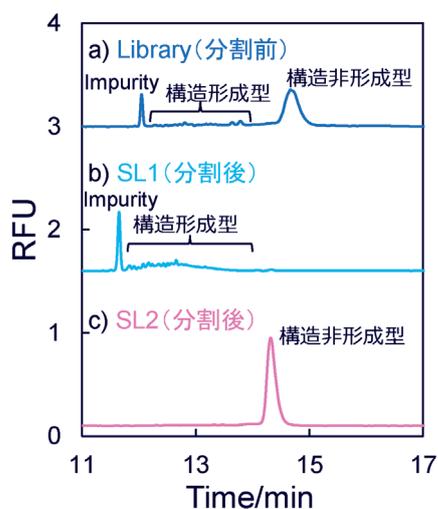


図 3 ランダム DNA ライブラリーの SCE 分離。a) 分割前の Lib。b) SCE 分割後の構造形成型サブライブラリー (SL1)。c) SCE 分割後の構造非形成型サブライブラリー (SL2)

論文 21 から一部改変して転載。

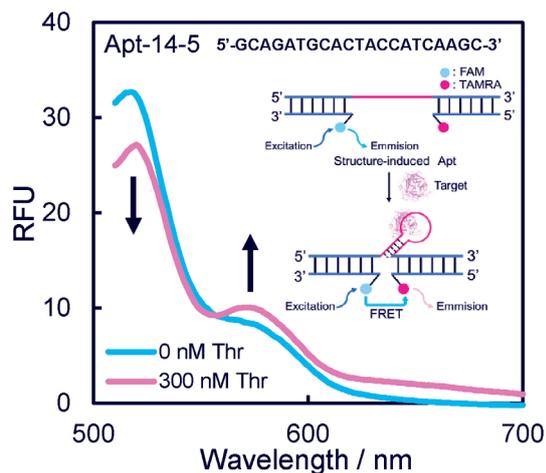


図4 構造誘起型 DNA アプタマーによる Thr の FRET 検出  
論文 21 から一部改変して転載。

の結合前後で蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 効率が変化するかを測定した。もし、Thr 結合時に初めて高次構造が誘起され、両蛍光色素間距離が近くなれば FRET 効率が上昇するはずである。結果としては 5 配列中の 3 配列で FRET 効率が上昇した。つまり、これら 3 配列は FRET タイプの蛍光センサーとして用いることができる。実際に、これら 3 配列のうちの一つを短縮化した最適配列を用いたところ (図 4)、他のタンパク質の妨害なく、Thr を蛍光レシオメトリーで高感度 (検出限界 2.2 nM) に計測できることが分かった。FRET を起こす Thr センサーの報告は、筆者の知る限り初めてである。

以上の様に、SR 選抜における入力情報 (ライブラリー) を変調し、得られた出力情報 (選抜プール) のデータベース比較により、標的分子を認識し、構造を変化させ、さらに検出シグナルを発生させる機能性分子を意図的に獲得することが可能であることを実証した。

#### 4 おわりに

筆者の一連の研究は、DNA アプタマーの選抜手法を定量的に考察することから始まり、1 ラウンドでの選抜系 (分離-分取系) を構築することによって、ランダムな初期配列分布の変調を再現性良く観測できることを見いだしたものである。これは SR 選抜が半網羅的であり、アプタマーの性能を内包したデータベースになり得ることを示している。このアプタマーデータベースの比較から選択性や機能を引き出すことにも成功した。この様な、様々な標的に対し半網羅的に選抜された結果の DNA 配列データを比較する分子認識科学を“Aptaomics”として提案する<sup>24)</sup>。現在は、標的物質の数と種類 (タンパク質、細胞、エクソソーム、ウイルス、藻類等) を増やしている。それらの数千万の配列データを一度に解析することにも成功しており、アプタマーデータベース化の概念実証を推し進めている。

当然ながら課題も多い。第一に挙げられるのは本法のランダム領域の小ささ (25 塩基) である。より長いランダム領域 (30~40 塩基) での SR 選抜を達成するには、現在の NGS よりもハイスループットな DNA 配列決定法が必要となる。また、現在のところ SR 選抜は CE の持つ自由溶液中での高分離能に依存しているため、CE で分離できない標的物質への適用は行っていない。

DX 化という点に目を移すと、筆者の意見では、有意で特殊な高品質データを如何にして取り出すか、また、取り出す原理を理解し、その後、どのようなデータ処理が相応しいかの総合的なデザインが重要であり、それには分離科学および分析化学的思考こそが鍵であると考えられる。データ獲得法の原理・理論がソリッドであれば、獲得できる大規模情報も質が高く、最低限の機械学習で新奇物質を見いだせるというのが筆者のスタンスである。また、DX 化という最近の話題に目を惹かれがちだが、この SR 選抜法の研究においては、新規な生体粒子濃縮法および精密な分取法といった分離分析の実験系の基盤技術が支えている。以上の様に、化学現象とデータ獲得法を深く理解した上での全体論的デザインは、分析化学者にとって得意なところであり、その意味で分析化学者発信の DX 化は大いに期待できると考える。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 [22H02104] [23K23372] の助成を受けたものである。ここに謝意を表する。

#### 文 献

- 1) S. Saito : *Anal. Sci.*, **37**, 17 (2021).
- 2) D. J. Chinchilla-Cárdenas, J. S. Cruz-Méndez, J. M. Petano-Duque, R. O. García, L. R. Castro, M. J. Lobo-Castañón, G. O. Cancino-Escalante : *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, **22**, 100400 (2024).
- 3) S.-J. Choi, C. Ban : *Sci. Rep.*, **6**, 34998 (2016).
- 4) R. Troisi, V. Napolitano, V. Spiridonova, I. R. Krauss, F. Sica : *Nucleic Acid Res.*, **46**, 12177 (2018).
- 5) M. Jing, M. T. Bowser : *Anal. Chem.*, **85**, 10761 (2013).
- 6) R. Yufa, S. M. Krylova, C. Bruce, E. A. Bagg, C. J. Schofield, S. N. Krylov : *Anal. Chem.*, **87**, 1411 (2015).
- 7) G. K. Uppal, S. Poolsup, E. Zaripov, Y. Gu and M. V. Berezovski : *Anal. Bioanal. Chem.*, **416**, 1697 (2024).
- 8) R. K. Mosing, S. D. Mendonsa, M. T. Bowser : *Anal. Chem.*, **77**, 6107 (2005).
- 9) 齋藤伸吾 : ぶんせき (*Bunseki*), **2023**, 390.
- 10) 日本分析化学会編 : “電気泳動分析”, 初版, (2010), (共立出版).
- 11) M. V. Berezovski, M. U. Musheev, A. P. Drabovich, J. V. Jitkova, S. N. Krylov : *Nat. Protoc.*, **1**, 1359 (2006).
- 12) J. P. Tobia, P.-J. J. Huang, Y. Ding, R. S. Narayan, A. Narayan, J. Liu : *ACS Synth. Biol.*, **12**, 186 (2023).
- 13) N. Iwano, T. Adachi, K. Aoki, Y. Nakamura, M. Hamada : *Nat. Comput. Sci.*, **2**, 378 (2022).
- 14) A. Bashir, Q. Yang, J. Wang, S. Hoyer, W. Chou, C. McLean, G. Davis, Q. Gong, Z. Armstrong, J. Jang, H. Kang, A. Pawlosky, A. Scott, G. E. Dahl, M. Berndt, M. Dimon, B. S. Ferguson : *Nat. Commun.*, **12**, 2366 (2021).

- 15) L. C. Bock, L. C. Griffin, J. A. Latham, E. H. Vermaas, J. J. Toole : *Nature*, **355**, 564 (1992).
- 16) B. Wilbanks, J. Smestad, R. M. Heider, A. E. Warrington, M. Rodriguez, L. J. Maher, III : *Nucleic Acid Ther.*, **29**, 126 (2019).
- 17) X. Ren, A. D. Gelinas, I. Carlowitz, N. Janjic, A. M. Pyle : *Nat. Commun.*, **8**, 810 (2017).
- 18) O. A. Alsager, S. Kumar, B. Zhu, J. Travas-Sejdic, K. P. McNatty, J. M. Hodgkiss : *Anal. Chem.*, **87**, 4201 (2015).
- 19) D. J. Scoville, T. K. B. Uhm, J. A. Shallcross, R. J. Whelan : *J. Nucleic Acid*, (2017), DOI : 10.1155/2017/9879135.
- 20) S. M. Krylova, M. Musheev, R. Nutiu, Y. Li, G. Lee, S. N. Krylov : *FEBS Let.*, **579**, 1371 (2005).
- 21) Y. Nonaka, K. Sode, K. Ikebukuro : *Molecules*, **15**, 215 (2010).
- 22) Y. Nonaka, W. Yoshida, K. Abe, S. Ferri, H. Schulze, T. T. Bachmann, K. Ikebukuro : *Anal. Chem.*, **85**, 1132 (2013).
- 23) N. Savory, D. Lednor, K. Tsukakoshi, K. Abe, W. Yoshida, S. Ferri : *Biotechnol. Bioeng.*, **110**, 2573 (2013).
- 24) S. Saito, T. Sakamoto, N. Tanaka, R. Watanabe, T. Kamimura, K. Ota, K. R. Riley, K. Yoshimoto, Y. Tasaki-Handa, M. Shibukawa : *Chem. Eur. J.*, **27**, 10058 (2021).
- 25) M. Urbánek, L. Křivánková, P. Boček : *Electrophoresis*, **24**, 466 (2003).
- 26) S. Saito, K. Hirose, M. Tsuchida, K. Wakui, K. Yoshimoto, Y. Nishiyama, M. Shibukawa : *Chem. Commun.*, **52**, 461 (2016).
- 27) K. Hirose, M. Tsuchida, H. Asakura, K. Wakui, K. Yoshimoto, K. Iida, M. Sato, M. Shibukawa, M. Suganuma, S. Saito : *Analyst*, **142**, 4030 (2017).
- 28) D. W. Armstrong, G. Schulte, J. M. Schneiderheinze, D. J. Westenberg : *Anal. Chem.*, **71**, 5465 (1999).
- 29) S. Saito, T. Massie, T. Maeda, H. Nakazumi, C. L. Colyer : *Anal. Chem.*, **84**, 2454 (2012).
- 30) S. Saito, T. Maeda, H. Nakazumi, C. L. Colyer : *Anal. Sci.*, **29**, 157 (2013).
- 31) 株式会社シノテスト : 齋藤伸吾, 廣瀬和生, 土田真帆, 渋谷雅美, 佐藤誠, 特許 6781883, “アプタマーの選抜方法”, (2020. 10. 21).
- 32) H. Ohshima : *J. Colloid Interface Sci.*, **168**, 269 (1994).
- 33) H. Ohshima : *Colloid Polym. Sci.*, **285**, 1411 (2007).
- 34) T. Haraga, H. Tsujimura, S. Miyauchi, T. Kamimura, M. Shibukawa, S. Saito : *Electrophoresis*, **41**, 1152 (2020).
- 35) K. Ouchi, T. Haraga, K. Hirose, Y. Kurosawa, Y. Sato, M. Shibukawa, S. Saito : *Anal. Chim. Acta*, **1298**, 342399 (2024).
- 36) D. M. Tasset, M. F. Kubik, W. Steiner : *J. Mol. Biol.*, **272**, 688 (1997).
- 37) W. Li, A. Godzik : *Bioinformatics*, **22**, 1658 (2006).
- 38) Q. Li, X. Zhao, H. Liu, F. Qu : *J. Chromatogr. A*, **1364**, 289 (2014).
- 39) H. Qu, A. T. Csordas, J. Wang, S. S. Oh, M. S. Eisenstein, H. T. Soh : *ACS Nano*, **10**, 7558 (2016).



齋藤 伸吾 (SAITO Shingo)

埼玉大学大学院理工学研究科 (〒338-8570 埼玉県さいたま市桜区下大久保 255). 東北大学大学院工学研究科博士後期 3 年の課程応用化学専攻. 工学 (博士). 《現在の研究テーマ》電気泳動を含む分離分析法による新規分子の発見・創出. 《主な著書》“ベーシックマスター 分析化学”, (共著), (オーム社). 《趣味》ラーメン食べ歩き, ギター.

## 原稿募集

話題欄の原稿を募集しています

内容 : 読者に分析化学・分析技術及びその関連分野の話題を提供するもので, 分析に関係ある技術, 化合物, 装置, 公的な基準や標準に関すること, 又それらに関連する提案, 時評的な記事などを分かりやすく述べたもの.

但し, 他誌に未発表のものに限ります.

執筆上の注意 : 1) 広い読者層を対象とするので, 用語, 略語などは分かりやすく記述すること. 2) 啓蒙的であること. 3) 図表は適宜用いてもよい. 4) 図表を含めて 4000 字以内 (原則として

図・表は 1 枚 500 字に換算) とする.

なお, 執筆者自身の研究紹介の場とすることのないよう御留意ください.

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください. 原稿の送付および問い合わせは下記へお願いします.

〒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「ぶんせき」編集委員会

[E-mail : bunseki@jsac.or.jp]

## ラマンスペクトルデータの AI 利用による微生物細胞分析

重藤 真介

### 1 はじめに

化学の諸分野の中でも分析化学はとくに、統計学的なデータ解析との関係性が深い分野である。濃度、温度、pH、スペクトル強度など様々な変量に依存するデータ（多変量データ）を解析し、そこから最大限の情報を抽出するために、ケモメトリックスと呼ばれる新しい融合分野が1960～1970年代に生まれた<sup>1)</sup>。以来、分析装置とコンピューターの急速な進歩に支えられ、ケモメトリックスはクロマトグラフィー、近赤外分光、振動分光などにおけるデータ解析に広く応用されてきた。

赤外吸収およびラマン散乱により得られる振動スペクトルは、分子の基準振動に由来する多くのピークからなるパターンを示し、分子構造や分子間相互作用などに関する豊富な情報を含む。多種多様な分子から構成される細胞や組織などの生体試料は、各成分の振動スペクトルが異なる割合で重なり合った複雑なスペクトルを示すことがほとんどである。細胞を構成する生体物質の種類と相対濃度は細胞の個性を鋭敏に反映するため、ラマンスペクトルパターンに基づいて、がん細胞と正常細胞、病原菌と非病原菌といった細胞の識別が原理的には可能である。しかし、たとえ細胞の種類が違っていても、細胞の構成成分そのものは似たり寄ったりであり、また極めて多数の細胞を取り扱う必要があることから、細胞の識別は純物質の識別と比べると遥かに難しいことが容易に想像される。

近年、人間の目では違いを判別し難い大量のラマン

スペクトルデータを人工知能（artificial intelligence, AI）技術を用いて解析し、病原菌検出や病理診断などに応用する研究が活発化している。筆者らは、環境中の未知微生物の探索と解明に資する新たな微生物解析技術の一つとして、微生物1細胞のラマンスペクトルデータの機械学習による微生物の高精度識別法の開発に取り組んできた。本稿では、深層学習（ディープラーニング）を用いた研究など当該分野の最近の動向について簡単に述べた後、微生物（細菌とアーキア）の種の識別を行った筆者らの研究成果<sup>2)3)</sup>について紹介する。

### 2 ラマン分光と AI 技術の融合の現状

機械学習はAIによる学習方法に応じて、教師なし学習、教師あり学習、強化学習の3種類に大別される。そのうち強化学習は、ラマンイメージング計測の迅速化に応用した最近の研究<sup>4)</sup>を除いて、まだまだ例がない。正解となるラベル付けされたデータを与えずに学習させる教師なし学習には、ケモメトリックスでもお馴染みの主成分分析や線形判別分析、クラスタリングなどがある。これらの手法は未知のデータに対する学習が可能であるという大きな特長を持つ。しかし、学習精度・速度の点では教師あり学習の方が優位であるため、ラベル付きデータを学習できる既知微生物種の識別においては教師あり学習、とくに深層学習がよく用いられている。図1にAIを利用した細胞のラマンスペクトルデータに基づく微生物種識別の概略を示す。自ら測定したデータ、もしくはデータベースから入手したデータを訓練データとして機械学習・深層学習モデルを構築し、テストデータでの予測を行ってその性能を評価するのが一連の流れである。

HoらはResNetアーキテクチャーを採用した畳み込みニューラルネットワーク（convolutional neural network, CNN）を用いて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む感染症の原因となる主要な細菌および酵母の分離株30種から取得したラマンスペクトルを学習させ、82%を超える平均正解率での識別に成功したことを報告した<sup>5)</sup>。同様のアプローチは、ESKAPE病原菌と呼ばれる高度多剤耐性菌<sup>6)</sup>や食中毒の原因となる*Arcobacter*属細菌<sup>7)</sup>など、多様な微生物群に適用されている。これらの応用例で使用されたラマンスペクトルデータには自発ラ

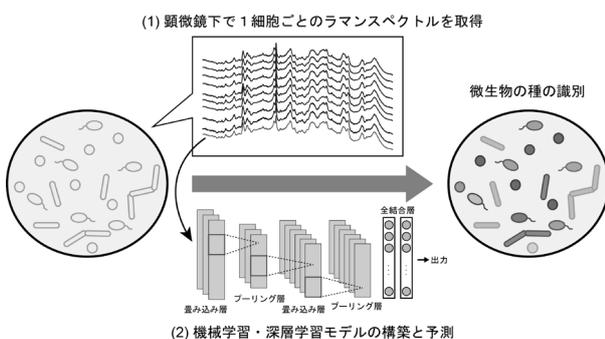


図1 AIを利用した1細胞ラマンスペクトルデータに基づく微生物種識別の概念図

深層学習アルゴリズムの一つであるCNNを例として示す。

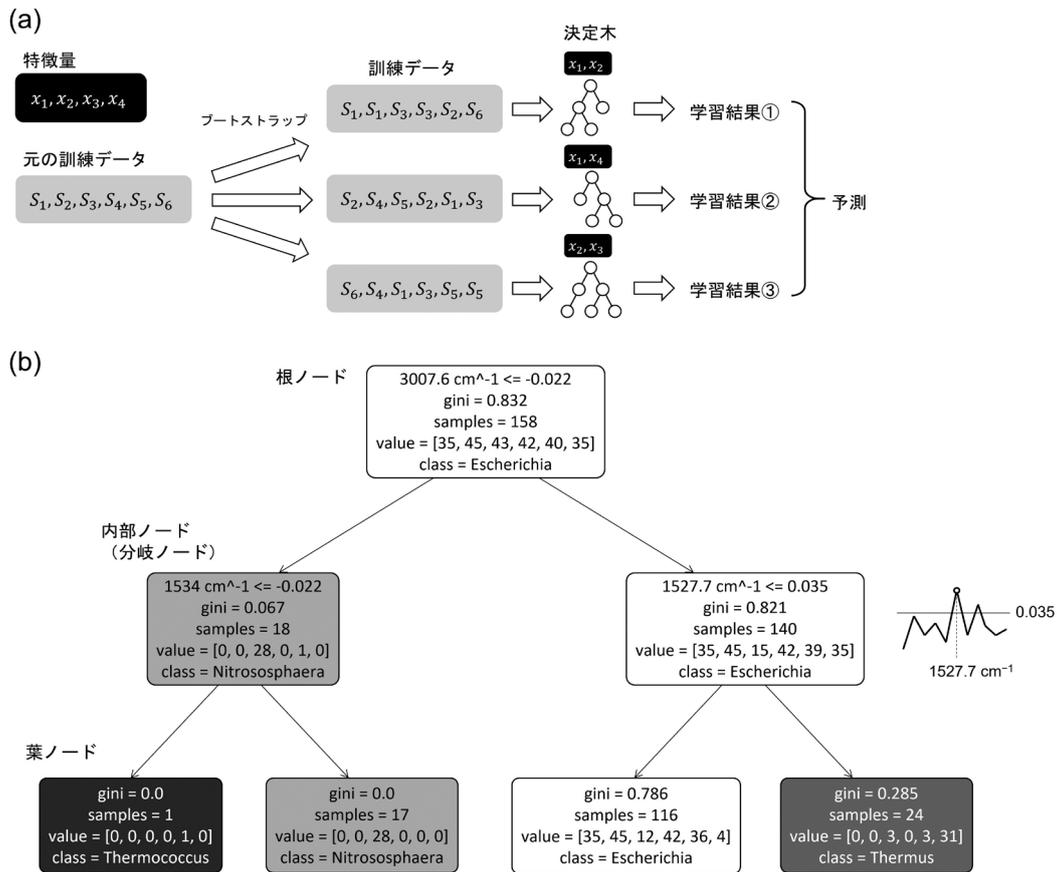


図 2 ランダムフォレストの原理

(a) アンサンブル学習の構造. (b) 決定木の分岐 (実際の Python の出力を示す).

マンスペクトルだけでなく、表面増強ラマンスペクトルも含まれる<sup>8)</sup>。また、限られたラマンスペクトルデータからより大きなデータセットを人為的に生成するためのデータ拡張 (data augmentation) 法の開発も並行して行われている<sup>9)</sup>。

CNN は畳み込み層とプーリング層を複数重ねることによってデータの複雑な特徴を効率よく抽出し、高度な識別・予測を可能とするが、その過程や結果の根拠が不明であるという深層学習の「ブラックボックス問題」が存在する。もちろんブラックボックスであることが致命的な欠点とならない応用分野も多くあるだろう。しかし、AI の思考過程を理解することは、ラマンスペクトルデータへの応用に最適化した機械学習手法の開発に加えて、細胞の個性と生体物質の関係を明らかにするうえでも重要であると考えられる。そこで、今後さらに盛んになることが期待されるラマンスペクトルデータの AI 分析の基礎となる知見を得ることを目的として、筆者らは AI が「ラマンスペクトルをどのように捉えて細胞の識別を行っているか」を容易に可視化できる、よりシンプルな仕組みを持つ機械学習アルゴリズム、ランダムフォレストを用いた微生物種識別を行った。

### 3 1 細胞ラマンデータのランダムフォレストを用いた微生物種の識別

#### 3.1 ランダムフォレスト

ランダムフォレストは 2001 年に提案された<sup>10)</sup>、古典的と言ってもよい機械学習アルゴリズムである。ランダムフォレストは弱識別器である決定木を並列に作成し、それらの出力結果の平均または多数決により予測を行うアンサンブル学習モデルの一種である。各決定木での学習の際に、訓練データのサンプリング (バギング) を行う、一部の特徴量のみで決定木の分割を行うなどの工夫を施して決定木間の相関を小さくすることで、過学習を防ぎ高い汎化性能を得ることができる (図 2 (a))。決定木は Gini 不純度が最小となるような特徴量で分割を行う (図 2 (b))。今回の場合、選択されたラマンシフトにおけるスペクトル強度の値でデータを分割している。この Gini 不純度の値から、各特徴量の重要度を算出することができ、どのラマンバンドが識別に寄与したかを定量的に評価できるのである。

#### 3.2 データセット

この研究では、系統分類学的に多様な 6 種の微生物 (細菌 3 種とアーキア 3 種) を用いた。細菌 3 種のうち、

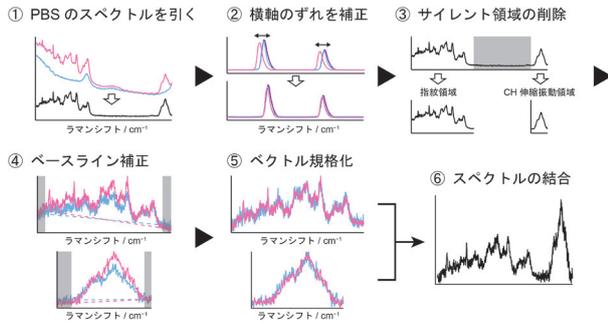


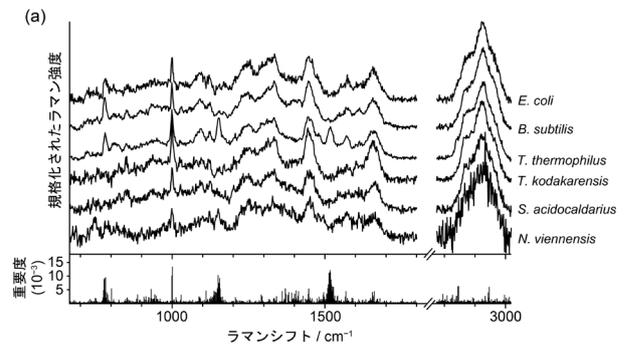
図3 機械学習に用いた1細胞ラマンスペクトルデータの処理方法

*Escherichia coli* と *Thermus thermophilus* はグラム陰性細菌であるのに対して、*Bacillus subtilis* はグラム陽性細菌である。各微生物について、He-Ne レーザーの 632.8 nm の発振線を励起光とする研究室自作の共焦点ラマン顕微鏡<sup>3)11)</sup>を用いて、リン酸緩衝液 (PBS) に懸濁させた細胞一つ一つのラマンスペクトルを測定した。その際、細胞は高い開口数 (本研究では 1.3) の 100 倍対物レンズ (ニコン CFI Plan Fluor DLL) でタイトに集束したラマン励起光による光ピンセット効果で捕捉した。浮遊性の動物細胞も含め、数  $\mu\text{m}$  程度の細胞はレーザー光による光ピンセットで簡単に集光位置にとどめておくことができる。1種につき 40 細胞からラマンスペクトルを得た。

得られた1細胞のラマンスペクトルはPBSのラマン散乱信号、細胞内物質由来の自家蛍光、ノイズなどを含む。上述のように、学習過程において各ラマンシフトにおける強度値が決定木の構築に用いられるため、実測のラマンスペクトルをどのような形で機械学習に供するのかが結果に大きな影響を及ぼす。言い換えると、スペクトルの前処理が極めて重要となる。図3に筆者らが行ったスペクトル処理の手順を示す。まず細胞のみのスペクトルを得るためにPBSのスペクトルを減算した後、装置の設定によって実験ごとにわずかに異なるスペクトルの横軸 (波数範囲) を、ネオンランプの輝線を利用して補正した。続いて、通常ラマンバンドが観測されないサイレント領域 ( $1800\sim 2700\text{ cm}^{-1}$ ) を除去し、スペクトルを指紋領域と CH 伸縮振動領域に分割した。分割されたそれぞれのスペクトルのベースラインを、直線を用いて補正した。ベースライン補正には多項式フィットやペナルティ最小二乗スムージングなどが用いられるが、筆者らは分光を専門としない研究者でも処理が簡単かつ任意性の少ない、直線による大まかなベースラインの除去を採用した。最後に、ベクトル規格化を行い、指紋領域と CH 伸縮振動領域を結合した。

### 3.3 識別精度と特徴量の重要度の評価

3.2 で述べた方法で処理した各微生物種の平均ラマンスペクトル ( $n=40$ ) を図4 (a) に示す。人間の目でも



(b)

正解クラス	予測クラス	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>T. thermophilus</i>	<i>T. kodakarensis</i>	<i>S. acidocaldarius</i>	<i>N. viennensis</i>
<i>E. coli</i>	40	0	0	0	0	0	0
<i>B. subtilis</i>	1	39	0	0	0	0	0
<i>T. thermophilus</i>	0	0	40	0	0	0	0
<i>T. kodakarensis</i>	0	0	0	40	0	0	0
<i>S. acidocaldarius</i>	0	0	1	1	38	0	0
<i>N. viennensis</i>	0	0	0	0	0	0	40

図4 ランダムフォレストによる6種の微生物の識別

(a) 40 細胞の平均ラマンスペクトル (前処理済み) と各特徴量の重要度. (b) 識別結果を表す混同行列. (文献2より許可を得て転載)

種間の違いが明らかどころもあれば、区別がつけ難いところもある。また、細胞サイズの違いを反映して、アーキア (とくに *Nitrososphaera viennensis*) のスペクトルは細菌のそれと比べてノイズが相対的に大きいことがわかる。平均ではない個々の細胞のスペクトルではそれがより顕著となるが、スペクトル処理をできる限りシンプルなものに留めるという方針のもと、特異値分解を利用したノイズ除去などは行わなかった。

前処理済みのラマンスペクトルデータを用いてランダムフォレストモデルの構築を行った。ランダムフォレストは Python の scikit-learn で実装した。1種につき 40 細胞分、計 240 スペクトルを使用した。データを 10 分割し、9 割のデータを用いて識別モデルの訓練を行い、残りの 1 割のデータをテストデータとして用いて識別精度を評価した (10 分割交差検証)。決定木の数や特徴量の個数などの重要なハイパーパラメーターのチューニングはグリッドサーチを用いて行った。モデル構築の詳細については文献3を参照していただきたい。その結果、図4 (b) に混同行列の形で示すように、微生物6種を平均正解率  $98.8\pm 1.9\%$  で識別可能なモデルを構築することができた。

では、ランダムフォレスト機械学習モデルは微生物細胞のラマンスペクトルのどのような特徴を捉えてそれらを識別しているのだろうか? 本当に意味のある特徴量 (ラマンシフト) で識別しているのか? これらの問いに答えるため、各特徴量の重要度を算出しプロットした (図4 (a))。重要度が高い波数がまとまっている部

分は平均スペクトルにおいて何らかのラマンバンドが存在する部分に対応しており、ランダムフォレストによる識別が分子の観点から「説明可能」な結果であることがわかった。

識別への寄与が大きいラマンバンドは主にタンパク質 (1000, 1650  $\text{cm}^{-1}$  付近) および DNA/RNA (780  $\text{cm}^{-1}$  付近) に帰属される。図 4 (a) の平均スペクトルから一見してわかる *T. thermophilus* のみが有する 1150, 1520  $\text{cm}^{-1}$  付近のラマンバンドも当然、重要度が高いが、これらはカロテノイドの共鳴ラマンバンドである (*T. thermophilus* は黄色のカロテノイドを持つことが知られている)。2800~3000  $\text{cm}^{-1}$  付近の CH 伸縮振動領域はタンパク質の寄与が支配的であるが、その中でも識別への寄与度が高い 2850  $\text{cm}^{-1}$  付近には脂質の  $\text{CH}_2$  対称伸縮振動に特徴的なピークが現れる。細菌の膜脂質が脂肪酸から構成されるのに対して、アーキアの膜脂質はイソプレノイドアルコールからなる骨格を持つため、炭化水素鎖中の  $\text{CH}_2$  基の数が相対的に少なくなる。実際、アーキアは細菌に比べて  $\text{CH}_3/\text{CH}_2$  伸縮振動バンドの強度比が高い傾向にあることが、顕微赤外分光による先行研究で報告されている<sup>12)</sup>。また、細菌 3 種の中でも、グラム陰性細菌 (*E. coli*, *T. thermophilus*) は外膜を有するため

グラム陽性細菌 (*B. subtilis*) と比べて膜脂質の量が多いと考えられる。このように、CH 伸縮振動領域は細菌/アーキア、グラム陰性/陽性細菌の細胞構造の違いを反映するラマンスペクトル上の特徴の一つであるが、機械学習による識別結果はその生物学的な差を反映したものであることが確かめられた。

最後に筆者らは、微生物の *in situ* 識別への応用に向けた proof-of-concept として、このランダムフォレスト識別モデルを *B. subtilis*, *T. thermophilus*, *N. viennensis* の 3 種の微生物混合試料における識別に適用した。これらの微生物は図 5 (a) の顕微鏡写真からわかるとおり、細胞の形状およびサイズが顕著に異なるので、顕微鏡下で個々の細胞がどの種であるかというラベル付けが可能である。混合試料中の 3 種の微生物からそれぞれ 20 本程度のラマンスペクトルを測定し、6 種識別で構築したランダムフォレストモデルを用いてそれらの識別を行ったところ、この場合も 98.4 % という高い正解率を達成することができた (図 5 (b))。

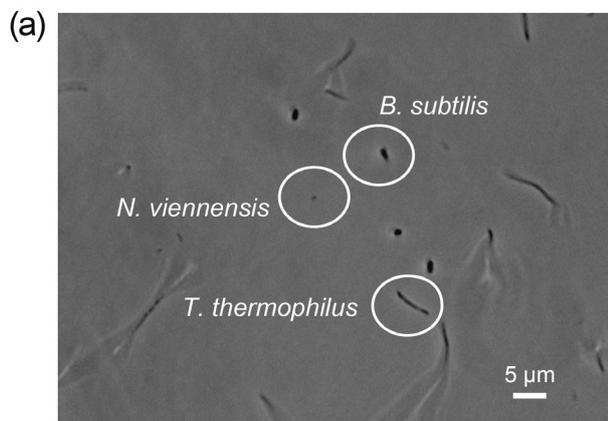
#### 4 おわりに

本稿で紹介した筆者らの研究では識別した微生物種は 6 種と限定的であったが、最近、ランダムフォレスト同様、決定木学習をベースとした機械学習アルゴリズム LightGBM を用いることで、20 種以上の高精度識別に成功した。さらに、細胞の生理状態や生物ドメイン (細菌/アーキア) の識別にも挑戦している。

この分野の論文数はここ数年で急速に増えている。分子論的な裏付けがなされないまま、精度と速度の向上を目的として様々な深層学習アルゴリズムをラマンスペクトルデータに応用している研究も多く、ラマンスペクトルデータの解析における有意義かつ適切な AI の活用方法をさらに追求していく必要があると筆者は感じている。奇しくも 2024 年のノーベル物理学賞、化学賞はどちらも AI 関連の研究に与えられた。今後も AI の進歩がもたらすデータ駆動型分光学から目が離せない。

#### 文 献

- 1) 尾崎幸洋, 宇田明史, 赤井俊雄: “化学者のための多変量解析 ケモメトリックス入門”, (2002), (講談社サイエンスティフィク).
- 2) N. Kanno, S. Kato, M. Ohkuma, M. Matsui, W. Iwasaki, S. Shigeto : *iScience*, **24**, 102975 (2021).
- 3) N. Kanno, S. Kato, M. Ohkuma, M. Matsui, W. Iwasaki, S. Shigeto : *STAR Protoc.*, **3**, 101812 (2022).
- 4) K. Tabata, H. Kawagoe, J. N. Taylor, K. Mochizuki, T. Kubo, J.-E. Clement, Y. Kumamoto, Y. Harada, A. Nakamura, K. Fujita, T. Komatsuzaki : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **121**, e2304866121 (2024).
- 5) C.-S. Ho, N. Jean, C. A. Hogan, L. Blackmon, S. S. Jeffrey, M. Holodniy, N. Banaei, A. A. E. Saleh, S. Ermon, J. Dionne : *Nat. Commun.*, **10**, 4927 (2019).
- 6) S. Singh, D. Kumbhar, D. Reghu, S. J. Venugopal, P. T.



(b)

予測クラス	正解クラス					
	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>T. thermophilus</i>	<i>T. kodakarensis</i>	<i>S. acidocaldarius</i>	<i>N. viennensis</i>
<i>B. subtilis</i>	0	21	0	0	0	0
<i>T. thermophilus</i>	0	0	20	0	0	0
<i>N. viennensis</i>	0	0	0	0	1	20

図 5 ランダムフォレストによる混合試料中の 3 種の微生物の識別

(a) 3 種の微生物細胞の位相差顕微鏡像。(b) 識別結果。(文献 2 より許可を得て転載)

- Rekha, S. Mohandas, S. Rao, A. Rangaiah, S. K. Chunchanur, D. K. Saini, S. Umapathy : *Anal. Chem.*, **94**, 14745 (2022).
- 7) K. Wang, L. Chen, X. Ma, L. Ma, K. C. Chou, Y. Cao, I. U. H. Khan, G. Gözl, X. Lu : *Appl. Environ. Microbiol.*, **86**, e00924-20 (2020).
- 8) Y. Zhang, K. Chang, B. Ogunlade, L. Herndon, L. F. Tadess, A. R. Kirane, J. A. Dionne : *ACS Nano*, **18**, 18101 (2024).
- 9) M. Wu, S. Wang, S. Pan, A. C. Terentis, J. Strasswimmer, X. Zhu : *Sci. Rep.*, **11**, 23842 (2021).
- 10) L. Breiman : *Mach. Learn.*, **45**, 5 (2001).
- 11) A. Matsuda, N. Sakaguchi, S. Shigeto : *J. Raman Spectrosc.*, **50**, 768 (2019).
- 12) M. Igisu, K. Takai, Y. Ueno, M. Nishizawa, T. Nunoura, M.

Hirai, M. Kaneko, H. Naraoka, M. Shimojima, K. Hori, S. Nakashima, H. Ohta, S. Maruyama, Y. Isozaki : *Environ. Microbiol. Rep.*, **4**, 42 (2012).



重藤 真介 (SHIGETO Shinsuke)

関西学院大学大学院理工学研究科化学専攻 (〒669-1330 兵庫県三田市学園上ヶ原 1). 東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程修了。博士 (理学)。《現在の研究テーマ》ラマン分光の微生物研究への応用。非線形光学イメージング。《趣味》囲碁、野球観戦。

E-mail : shigeto@kwansei.ac.jp

## 原 稿 募 集

「技術紹介」の原稿を募集しています

**対象：**以下のような分析機器、分析手法に関する紹介・解説記事

- 1) 分析機器の特徴や性能および機器開発に関わる技術、
- 2) 分析手法の特徴および手法開発に関わる技術、
- 3) 分析機器および分析手法の応用例、
- 4) 分析に必要な試薬や水および雰囲気などに関する情報・解説、
- 5) 前処理や試料の取扱い等に関する情報・解説・注意事項、
- 6) その他、分析機器の性能を十分に引き出すために有用な情報など

報など

**新規性：**本記事の内容に関しては、新規性は一切問いません。新規の装置や技術である必要はなく、既存の装置や技術に関わるもので構いません。また、社会的要求が高いテーマや関連技術については、データや知見の追加などにより繰り返し紹介していただいても構いません。

**お問い合わせ先：**

日本分析化学会『ぶんせき』編集委員会

[E-mail : bunseki@jsac.or.jp]

## Laboratory and Analytical Device Standard (LADS) OPC UA による 機器のプラグ＆プレイに向けて

上野 楠夫, 石隈 徹

### 1 概要

現在まだ多くのラボラトリーでは、分析・前処理など高度な機能を有した機器が単体で利用され、操作・データ処理が一貫したシステムで運用されていない。また人の手による試料の前処理や搬送、種々の測定とデータ収集、解析に多く時間が取られており、その結果として実験・研究の生産性が上がらず、研究者も創造的な活動に時間が使えていない。一方で製造業では多くの工場にて自動化が進んでいる。ラボラトリーと工場の自動化への要求への違いなどから、将来的にラボラトリー機器に求められるであろうプラグ＆プレイを説明し、現在の自動化の状況とJAIMA（日本分析機器工業会）として推進しているLADS (Laboratory and Analytical Device Standard)<sup>1)~3)</sup>の内容と現在の取り組みについて説明する。

### 2 ラボラトリーの現状と課題

#### 2.1 工場の自動化とラボラトリーの自動化の差異

自動化というとなぜ工場の自動化が想起され、省力化、省人化が進んでいる一方で、ラボラトリーの自動化はあまり進んでいない。これは同じ自動化でも工場とラボラトリーでは要求項目が変わるためである（表1）。まず工場の自動化の目的としては、生産効率の向上であり、スループットや生産コスト低減を目指しているため、制御・分析対象や処方・運転条件は生産技術で標準化されていることが多く、対象設備や操作機器も目的に沿って特化されている。そして得られる費用対効果も大きいいため投資額も大きい例が多い。一方でラボラトリーの自動化では研究者の時間を増やすことを目的とし、多様な実験を行えるために、手順や条件の変更のしやすさが特に要求される。そのため使用機器は汎用機器を用い、分析対象

表1 工場の自動化とラボの自動化の違い

	工場の自動化	ラボの自動化
目的	生産効率向上	研究者の時間を増やす
優先	スループット	変更のしやすさ
分析対象・条件	固定	不定
対象機器	専用	汎用
投資可能額	大	小

や条件が固定されないことが一般的である。

ラボラトリーの自動化を検討する際に、対象が多種多様であると費用が高額で、しかも固定された処理しか行えない案となることが多く、費用対効果を考えると、これまで通り人手で行った方が柔軟に対応できるため自動化を断念する例が多い。

#### 2.2 ラボラトリーの作業の流れと課題

ラボラトリーの作業の流れを一般化すると、図1のように「計画」→「実験/作業」→「記録」→「解析」→「計画」に戻ると表せる。

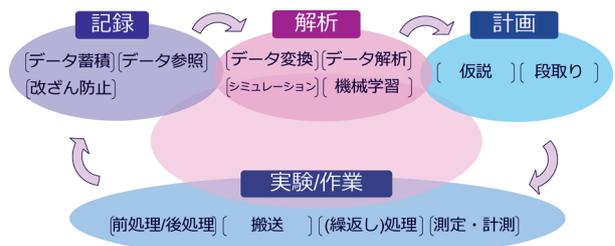


図1 ラボラトリーの作業の流れ

それぞれの工程での課題を挙げる。

「計画」では、これまでの経験や結果などから仮説を立て、次の作業の段取りを決める重要な工程だが、担当者の経験による差が大きく、発想や着目点の抽出に制限もある。

「実験/作業」では、多種多様な内容があり、かつ多くの種類の器具を用いるため、汎用的な自動化が最も難しい部分となる。

一例として図2は、ラボラトリーの液体試料を扱う一般的なワークフローを表す。原液を用いて分注し溶媒などを入れ、分析を行うという一連の作業に対し、工程間の搬送が多いことや、個々の作業が独立しているため、人よってのばらつきや、スループットの向上が難しいという課題がある。これに加え機器の洗浄や粉体の粉砕などのさまざまな手作業が存在し、これら多様な作業を自動化するためには多くの工数（コスト）が必要である。

「記録」では、使用する機器ごとに結果の出力方法や

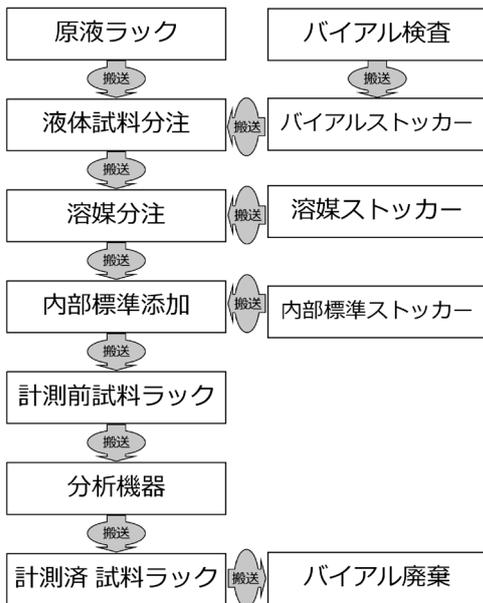


図2 ラボラトリーの液体作業ワークフロー例

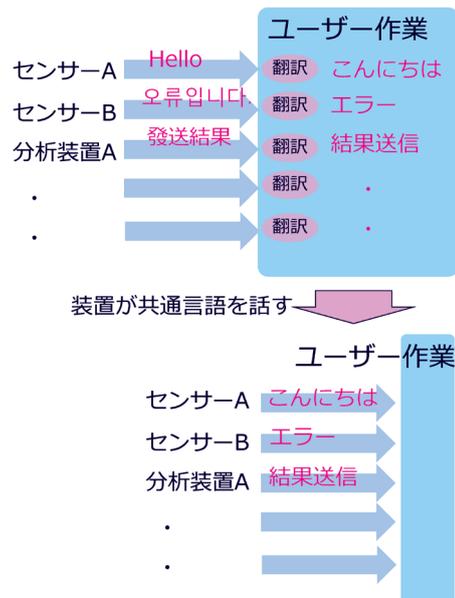


図3 従来と共通言語を用いた比較例

フォーマット、さらには用語までもが異なることが多いため、記録はされているが活用には課題がある。またラボラトリーでは古い機器と新しい機器が混在していることが多く、古い機器では印刷された結果を画像として取り込む例もあり、活用されない保存データが肥大化することも課題としてある。また電子ノートの活用も進んでいない。

「解析」においては、機器ごとに結果フォーマットが異なるため、まとめた結果に対し条件の記載が不十分で、どのように一次データを処理したかが不明瞭となりやすい。その結果、まとめた本人しか解析できないなど、データが属人化しやすい。

このような作業の流れから、自動化を行う対象は多岐にわたっているが、投資効果の見えやすさや優先度などから特に以下の要求が高い

- ・人が行っている作業の自動化（特に繰り返し作業）
- ・データの蓄積、管理（改ざん防止）
- ・解析結果の機械学習、AI 利用による効率化
- ・機器の自動化
  - 測定自動化
  - 測定結果の解析

また上記機能に用いられる電子機器やネットワーク・システムへのサイバーセキュリティ対応も要求されている。

現状ではこれらの課題や要求全体を網羅したソリューション製品はなく、ユーザーが必要とする機能を選択して部分的な解決策を導入している段階といえる。

### 2.3 ラボラトリー機器のプラグ&プレイ

ではなぜ自動化や自動化後の変更コストが高いのだから

うか。原因の一つがこれまでのラボラトリーの自動化では、各機器が独自の通信規格や結果フォーマットを持ち、自動化をするユーザーやシステムインテグレーターが各機器の仕様を理解したうえで接続しているため、この接続作業に多くのコストがかかっていることが挙げられる。これは図3に示すように、現状ではセンサーや分析装置が独自の言語を話し、ユーザーがそれらの言語を理解し翻訳し、システムとして構築している状態といえる。これを改め各機器が共通言語を話せるようになれば、ユーザーの作業が大幅に省力化される。

自動化機能をもつシステムの導入コストを下げ、またシステムの変更も容易にするための貢献策として、各機器を接続すると使用できるプラグ&プレイの仕組みが考えられる。プラグ&プレイはUSBやBluetooth® 接続のヘッドフォンを接続したら使用できるように、機器をシステムに接続した際に、自動的に機器の検出と適切な設定を行う仕組みのことである。将来的にラボラトリー機器を接続するだけで、システム側はどのような機器が接続され、それがどのような機能をもつかまで把握できるとユーザーの自動化のコストは大幅に下がる。このように機器が共通の通信規格をもち、どのようなふるまいを行えるかの情報モデルを持つことにより、機器の導入/変更時の設定作業がほとんど不要になり、接続するだけである程度の操作が可能となる“ラボラトリー機器のプラグ&プレイ”を目指すことも今後の課題と言える。

## 3 市場に出始めたDXソリューション

### 3.1 自動自律実験

材料探索の分野では自律自動実験が進んでおり、人間が行っていた作業のほとんどを自動化している例もでて

いる。ロボットが計量、分注、測定などを行い、システムがベイズ最適化技術などを用いて実験条件を選択し、製造機器や、分析機器の制御を行い、自律的に探索を進める例などがでてくる。工程や作業の変更には課題が残るが、人間では数か月かかる作業を8日程度で成果を上げる例<sup>4)</sup>などもあり、材料探索の分野では大きな成果を上げている。

### 3.2 Informatics Management

多くの企業よりラボの情報マネジメントシステムとして、LIMS (laboratory information management system) が提供されている。実験室の情報を効率的に管理するためのソフトウェアであり、サンプル管理、データ収集、分析結果の追跡、レポート作成などの機能の提供している。一般的にラボでは古い機器と新しい機器が混在していることが多く、LIMSに接続できない装置の存在や、印刷された保存結果の活用など課題も少なくないが、それらレガシーな機器も統合するための Informatics Management 技術も出始めており、後述の通信規格などの標準の応用などで加速化されると思われる。

### 3.3 ロボットを用いた繰り返し作業の自動化

ロボットによる繰り返し作業の自動化も進んでおり、特定作業においては熟練作業員より優れた実験精度と再現性を得ることができるという報告もある。しかしティーチングとよばれる移動座標の登録、調整が難しいという課題もある。近年では対象物の位置が多少ずれてもカメラでずれ量を検知することにより正しい位置へ搬送する技術もあり、また個々の機器においては基準点から操作点までの相対位置を示すことができれば、ロボットや自動機器は操作点の位置を認識しやすくなる。これらのアプローチで今後更に簡便に自動化が進むことが期待されている。

## 4 通信規格およびラボラトリ用情報モデルの標準化

### 4.1 ラボラトリ通信規格の共通化の動向

一般的に市場の広がりに対し規格化が進むが、業界によって進むスピードや到達位置が異なる。

たとえば半導体装置の通信規格である GEM (generic equipment model) などは国際統一規格となっており、装置メーカーにとっては、どのユーザーに納入する場合でも基本的に同じ仕様での通信が可能となっている。半導体業界の発展への寄与にこの通信規格の統一化による功績は大きいと感じる。

一方でラボの自動化の規格化という面で見ると、各社独自の段階から規格が乱立している段階にあるように思う。これはラボの自動化の中でも、特定の装置や、特定の部分など規格化が進んでいる例はあるが全体を効率化

しようという規格は進んでいないのが現状である。その中で通信規格の有力候補として OPC UA (Open Platform Communications Unified Architecture)、そしてその OPC UA をベースにラボラトリ用の規格として策定された LADS を紹介する。この LADS OPC UA は日本も含めた国際的な標準規格であり、流量計やポンプなど比較的シンプルな機器から、ロボットなど搬送機器、スターラーや分析装置などラボラトリ機器などに共通で使用できる規格となっている。この規格に対応した機器が増えるほどに、ユーザーとしては自動化が身近なものになっていくことが期待されている。

### 4.2 OPC UA

OPC UA は通信規格としての歴史は長く、仕様を策定、維持する OPC UA Foundation には、産業界/製造業や IT 業界を中心に現在 996 のメンバー会社があり、近年 IT 系企業の加入の増加と、エンドユーザ企業が加入を始めており、そのため製造現場を持つエンドユーザの導入推進および IT 企業によるシステム実現により、OPC UA の普及が加速することを期待されている。また OPC UA はドイツでは Industrie 4.0 を支える中核標準として用いられており、シンガポールと中国は OPC UA を国家規格としている。(シンガポールは SS IEC62541:2019, 中国は GB/T 33863)

このように様々な業界で通信規格として使用されている OPC UA は、前述の機器のプラグ&プレイへの一つの解と考えている。

OPC UA は、最初に Microsoft の OLE 技術に基づいてプロセス・オートメーションにおけるネットワーク技術として開発されたが、プラットフォームに依存しない形で進化し、現在も様々な業界で発展を続けている。OPC UA は異なるデバイスやシステム間でのデータ交換を容易にするための統一的なフレームワークを提供しており、特徴として以下の四つが挙げられる。

- ・プラットフォーム非依存：

OPC UA は、Windows だけでなく、Linux やその他のオペレーティングシステムでも動作可能

- ・セキュアな通信：

データの機密性、完全性、認証を確保するために、強力なセキュリティ機能が組み込まれている。

- ・情報モデル：

OPC UA は、複雑なデータ構造を扱うためにオブジェクト指向で構築できる柔軟な情報モデルをサポートし、標準化された方法で接続される機器やソフトウェアの機能や情報を表現できる。

- ・通信プロトコル：

TCP/IP, HTTP, WebSocket などの複数の通信プロトコルをサポートしている。

近年では通信のセキュリティの高さからも注目されて



図4 OPC UA 構成

おり、サイバーセキュリティへの対策として、OPC UAを採用する例も増えている。米国ではコンシューマ向けIoT製品のセキュリティ強化を目的としたU.S. Cyber Trust Markや、EUではデジタル要素を備えた製品のサイバーセキュリティ要件に対する規制であるEU Cyber Resilience Actが施行されようとしている。これらが参照しているサイバーセキュリティの規格のIEC62443-4-2 Componentの技術要件に対し、OPC UAの適合マッピング表があり、CyberResilienceの多くの要件に適合できる。またOPC UAはドイツにある連邦情報セキュリティ局(BSI)によるセキュリティ評価により、安全性を客観的に高く評価されている。

OPC UAは図4に示すように標準/中立なコミュニケーション・アーキテクチャとしてOPC Foundationが開発、保守を行うOPC UA基本サービスと、OPC UA情報モデルと、OPC UAパートナーによる産業分野特有のコンパニオン情報モデル、ベンダーによる固有の拡張モデルから構成される。このように基本的な通信は共通化し、業種や装置などに特化した部分は別途定義できる柔軟な構造となっている。

### 4.3 LADSとは

LADSは'20年よりドイツの光学/分析/医療機器工業会であるSpectarisを中心に、ユーザー、アプリケーション開発者、デバイスメーカーが集まり、ラボラトリにおけるデジタル変革を推進するために、統一され堅牢で安全な共通インターフェースの提供を目的として開発が開始され'23/12に第一版が発行された通信規格である。OPC UA規格の基本仕様に加え、デバイス管理仕様(10000-100 Devices)および機械と結果転送仕様(40001-1 Machinery)および識別や情報取得のための仕様(10000-110 Asset Management Basic (AMB))を参照し構成されている。

LADS OPC UAのターゲットイメージを図5に示す。この図に示されるように、機器を接続するだけでつながるプラグ&プレイや、機器間の相互運用(Interoperability)をめざしている。

LADS OPC UAのユースケースとして、以下の三つが定義されている。

- ・ Basic Automation : 遠隔モニター, アラーム信号な

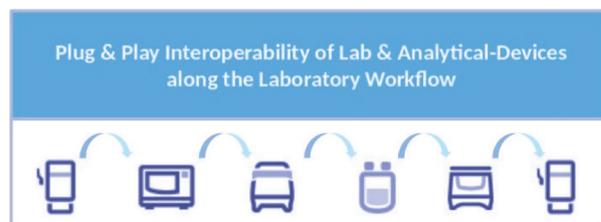


図5 LADS ターゲットイメージ

どの送受信と、遠隔操作

- ・ Orchestration : 複数機器を協調動作させるプログラムと、機器から出力されるデータの管理
- ・ Service & Asset Management : 予防, 故障予測に基づく保守と、個別機器や機器群のリソース管理

さまざまなラボラトリ機器があり、それらを接続し、機器からの情報取得や機器への指示にLADS OPC UAを使用し、得た結果などはLIMSなど上位アプリケーションで管理、参照されるシステムを想定されている。

各機器のプラグ&プレイを実現するためにLADS OPC UAは、ラボラトリ機器の機能やできることを表すための標準化された機能ブロックとよばれるものを提供している。またこれらの機能ブロックを組み合わせるためのルールも策定されている。このように機器がそれら標準機能ブロックを決められたルールで組み合わせるため、機器との通信が容易になっている。例えば“Function”と呼ばれる機能ブロックでは、リモート監視と制御のユースケースで重要な役割を果たし、これらのブロックを使用するとリモートクライアントは、センサー、コントローラー、タイマーなど機器がもつ機能を簡単に検索して制御することができる。また、これら“Function”が集まって一つの大きな機能を果たす“Function Unit”も定義でき、それらの単位でのプログラム実行や状態遷移監視が行える。さらにこれらのデータは監査証跡可能なデータとしても保存が可能となる。

## 5 おわりに

機器のプラグ&プレイは多くのラボラトリ機器を容易かつセキュアに「繋ぐ」ことに貢献できるであろう。ラボ全体がシステム化できることにより、実験・作業の「場所や時間の制約」を壊し多様な働き方が可能になり、データをワークフローに紐づいた形で自動蓄積することでより深い「データや経験の共有」を可能にすることが期待できる。また装置導入や改造の低コスト化も進み、自動化にかかる費用や時間、技術的・心理的ハードルが低減できることにもなる。

JAIMAとして、このようなプラグ&プレイの実現に向け、前述のLADS OPC UAの標準化開発に継続参画し、セミナーや展示会など普及、周知活動も展開していく予定である。

## 文 献

- 1) OPC 30500-1 Laboratory and Analytical Device Standard.
- 2) OPC UA 規格 (OPC UA Foundation '24/07/20 確認).  
(<https://reference.opcfoundation.org/#>).
- 3) 石隈 徹: "Laboratory and Analytical Device Standard" LADS OPC UA 最新情報と今後の情報, OPC Day Japan 2023.
- 4) B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai, X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick, A. I. Cooper: *Nature*, **583**, 237 (2020).



上野 楠夫 (UENO KUSUO)  
一般社団法人日本分析機器工業会 (〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 2-5-16).  
株式会社堀場製作所 (〒601-8510 京都市南区吉祥院宮の東町 2). 《趣味》囲碁, 少林寺拳法.



石隈 徹 (ISHIKUMA TORU)  
一般社団法人日本分析機器工業会 (〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 2-5-16).  
《趣味》音楽鑑賞, 楽器演奏.

## 原 稿 募 集

ロータリー欄の原稿を募集しています

### 内容

談話室: 分析化学, 分析方法・技術, 本会事業 (会誌, 各種会合など) に関する提案, 意見, 質問などを自由な立場で記述したもの.

インフォメーション: 支部関係行事, 研究懇談会, 国際会議, 分析化学に関連する各種会合の報告, 分析化学に関するニュースなどを簡潔にまとめたもの.

掲示板: 分析化学に関連する他学協会, 国公立機関の主催する講習会, シンポジウムなどの予告・お知らせを要約したもの.

### 執筆上の注意

- 1) 原稿量は 1200~2400 字 (但し, 掲示板は 400

字) とします. 2) 図・文献は, 原則として使用しないでください. 3) 表は, 必要最小限にとめてください. 4) インフォメーションは要点のみを記述してください. 5) 談話室は, 自由投稿欄ですので, 積極的発言を大いに歓迎します.

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください. 原稿の送付および問い合わせは下記へお願いします.

〒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「ぶんせき」編集委員会  
[E-mail: bunseki@jsac.or.jp]

## 生命科学分野におけるラボラトリーオートメーションの概況と ヒト型ロボットの可能性

田原-新井 悠也, 加藤 月, 神田 元紀, 尾崎 遼

### 1 はじめに

生命科学分野では近年、研究の効率化や実験結果の再現性向上を目指し、生命科学実験をロボットなどの機器を用いた実験自動化（ラボラトリーオートメーション、LA）の潮流が世界的に活発になっている。本稿では、生命科学分野におけるLAの現状とヒト型ロボットの活用可能性について概説する。さらに、近年注目されている異種機器連携（オーケストレーション）を実現するための技術として重要な研究要素について解説する。

### 2 生命科学分野におけるLA\*1

#### 2.1 チューブワークとディッシュワーク

生命科学の研究対象は、低分子代謝産物（生体内で作られる分子量2000以下の化合物）や生体高分子といったマイクロなスケールから、細胞や生体組織といった中程度のスケール、さらには、個体や生態系といったマクロなスケールまで多岐にわたる。例えば、これまでに自動化がなされた実験だけでも、DNA配列の決定<sup>1)</sup>、細胞培養の自動化<sup>2)</sup>、蚊に感染したウイルス検出<sup>3)</sup>、ショウジョウバエ幼虫のトラッキング・移動<sup>4)</sup>、マウスの静脈注射<sup>5)</sup>と、扱う対象や目的は多岐にわたる。中でも、生命科学分野で広く実施されるのは、マイクロから中程度のスケールを対象とした実験で、ここではプラスチック製のチューブ・ディッシュ・マルチウェルプレートといったラボウェア（実験器具: labware）が用いられる。チューブは核酸・タンパク質・糖鎖といった、いわゆる生体高分子の抽出・精製や生化学反応を行うための容器として用いられる。その過程では、マイクロリットルからミリリットルオーダーの量の溶液をマイクロピペットで移動・分注・混合する操作が頻繁に使用される。一方で、ディッシュやマルチウェルプレートは細胞を固体培地や液体培地にて培養し、細胞の形態や応答を観察するために使用される。このように、「チューブワーク」と「ディッシュワーク」の自動化が生命科学分野のLAの主要な課題である。なお、実験内容の頻繁な変更や暗黙知の存在、そしてウェットラボ環境でのロボット使用の

ハードルの高さも自動化の課題であるが、本稿では扱わない。

#### 2.2 チューブワークの自動化：サーマルサイクラーや自動分注機を用いたアッセイ

チューブワークの自動化例としては、サーマルサイクラーや自動分注機が挙げられる。PCR（polymerase chain reaction）アッセイでは、数十年前には温度の異なる温浴の間でDNAや酵素の入ったチューブを何度も移動させる手動操作が必要であったが、サーマルサイクラーの開発によって反応温度のコントロールが自動化された。自動分注機（automated pipetting system; liquid handling robot）は、UFOキャッチャーや3Dプリンターのようにレール上をXYZ方向に動くアーム（直角座標型ロボット）にマイクロピペットを装着した機械であり、液体の分注という生命科学実験の主要操作を自動化する。自動分注機は高スループットスクリーニング（HTS, high-throughput screening）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay）、次世代シーケンシング（NGS, next generation sequencing）のライブラリ調製、化学発光アッセイ（chemiluminescent assays）といった様々なアッセイやサンプル処理が可能であり、検体検査・創薬研究・基礎研究まで幅広い用途で使用されている。

#### 2.3 ディッシュワークの自動化：細胞を用いたアッセイ

細胞培養や細胞アッセイ（cell-based assay）に用いられるため、ディッシュワークも様々なロボットや機器によって自動化されている。ディッシュワークは主に細胞培養で用いられるため、特有の実験手順をもつ。細胞は増殖や分化など刻一刻とその状態を変化させるため、リアルタイムに結果を解釈しながら実験操作を行う必要がある。細胞培養における主要な実験操作には、細胞の観察・培地の交換・細胞の継代が挙げられる。細胞の観察は、細胞をインキュベーターから取り出し、顕微鏡などで細胞を目視したり撮像したりすることで細胞の状態を観察・評価する操作である。培地交換は、ディッシュに入った古い液体培地を吸い出し、新しく液体培地をいれる操作である。細胞継代は、細胞数が増殖により、設定

\*1 生命科学分野におけるLAのより詳細な紹介については日本語総説を参照いただきたい<sup>6)7)</sup>。

した至適細胞密度を迎えた際に、細胞を回収し、適切な細胞の濃度となるよう希釈したうえで新しいディッシュに細胞を播種する操作である。細胞培養の自動化は工業的な要請に応えた自動細胞培養装置が複数の企業から販売されている。これらの装置は特に大量培養を目的としており、その構成は大量のプレートを格納できるインキュベーター・細胞観察のための顕微鏡システム・培地の温度調整装置、分注や揺動をする装置が一体となっているものが多い<sup>8)9)</sup>。

### 3 ヒト型ロボットとIAへのヒト型ロボットの導入

生命科学実験ではその実験手順の複雑化に伴い、様々な専用自動化機器が開発されてきた。一方で、多くの実験プロトコルで共通する手順を自動化するため、様々な汎用的な自動化機器も同時に開発されてきた。その一例がヒト型ロボットである。生命科学実験では人間の実験者が扱うことを前提とした様々な器具が使用されている。例えば、微量液体のハンドリングを行うマイクロピペットや、プラスチックディッシュの底面に接着した細胞を剥がすシリコン製のスクレイパーと呼ばれる器具である。こうした人間用の器具を用いた実験手順をロボットシステムで自動化するには、人間の手や動きを模倣できるヒト型ロボットが有用である。この特性により、専用の自動化機器や器具が開発されていない実験においても人間が利用する既存の機器・器具や実験プロトコルをそのまま利用できる。また、ヒト型ロボットはチューブやディッシュを移動する際に専用のレールを必要とせず、インキュベータなどの装置から直接取り出すことができる。

以上のように、ヒト型ロボットには従来の自動化機器にはないメリットが存在する。続いてヒト型ロボットの導入がもたらす具体的な事例を紹介する。

#### 3.1 ヒト型ロボットによる臨床サンプルのクロマチン免疫沈降の自動化

クロマチン免疫沈降 (ChIP-seq) 解析は、特定のタンパク質がゲノム上でどこに結合しているかを調べるアッセイであるが、この実験には多段階の複雑なチューブワークが必要である。特に臨床的に重要な FFPE (ホルマリン固定パラフィン包埋) 組織サンプルに対する ChIP-seq は、結果を薬剤感受性や副作用などの臨床情報と関連付けられるメリットがあるものの、FFPE から抽出される DNA や RNA の品質が低いため実施が困難であった。Kaneko らは、汎用ヒト型ロボット「まほろ (Maholo)」(図 1) を利用して、臨床的に重要な FFPE 組織サンプルを対象としたゲノムワイドクロマチン解析技術を開発した<sup>10)</sup>。特に、RCRA ChIP-seq という手法を開発し、ヒストン修飾や CTCF 転写因子の結合部位を



図 1 汎用ヒト型ロボット LabDroid まほろ  
(写真提供：RBI 株式会社)

高精度かつ安定した結果で得ることに成功した。この技術により、FFPE 組織を用いた ChIP-seq 解析を大量に行うことが可能となり、様々な疾患の機序の解明に繋がると期待される。

#### 3.2 AI 駆動ヒト型ロボットシステムによる細胞分化誘導条件の最適化

再生医療における細胞培養や分化誘導は、経験とスキルに依存するディッシュワークであり、最適条件の確立には数年かかることもある。Kanda らは、AI 駆動のロボットシステムを用いて細胞培養条件を自律的に最適化する試みを報告した<sup>11)</sup>。このシステムでは、汎用ヒト型ロボット「まほろ (Maholo)」を用い、2億通りの実験条件の組み合わせからバッチベイズ最適化を用いて最適条件を探索し、iPS 細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導の効率を手動操作に比べて 88% の向上させることを達成した。特に、人間では数年かかる最適化作業をわずか 111 日で実現している。ここで用いられた実験器具や消耗品は生命科学実験において一般的に使用されるものであった。

#### 3.3 ヒト型協働ロボットによる実験室における効率化と精密操作の実践

ヒト型協働ロボットは、専用のブース内で動作する「まほろ」とは異なり、人間の実験者と同じ空間で協働して実験することを目指したヒト型ロボットである。これまでに無人搬送車 (AGV) に搭載されたヒト型協働ロボットを「ICHIRO」が開発された。ICHIRO は、クリーンベンチ内に実験に必要な試薬やサンプルを運搬し、細胞培養実験を行うことができる。頭部に二つのカメラ、両手首に LED 付きカメラを搭載しており、白黒の円筒形のマーカーやチップ先端を対象とした画像認識に基づく位置補正を行う。これにより、人のように目で見ながら両手を協調させて動作できる。例えば、細胞数計測の準備の際に行われるスライドグラスへの分注操作において、ICHIRO はスライドグラスのわずか 1 mm ほどの隙間に正確に溶液を分注できる<sup>12)</sup>。

#### 4 ヒト型ロボットを含む複数種類の機器を連携させるための主要な研究要素

現代の生命科学研究では、ゲノム編集、DNA シーケンシング、質量分析、iPS 細胞培養、ハイスループットアッセイといった高度で複雑な実験手順を伴う実験プロトコルが用いられるようになってきている。これに伴い、これらの実験プロトコルに特化した専用自動化機器が次々と開発されてきた。一方で、自動分注機やヒト型ロボットといった汎用自動化機器も積極的に開発され、さまざまな種類の実験を柔軟に実行できる利点がある。しかし、専用か汎用かを問わず、単一の機器で一連の実験手順を完結できることは稀であり、複数の異なる種類の機器を連携させて使用する必要があるのが現状である。

近年、自動化実験室において、複数種類の機器を連携させて一連の実験手順を完了させる「異種機器連携（オーケストレーション）」がラボオートメーションの重要なトレンドとなっている。これを実現するための重要な要素として、ここでは特に二つの要素を取り上げて解説する。ひとつは処理したい実験手順を各機器に効率よく割り当てるためのスケジューラーである。もうひとつは異なる機器間でサンプルや試薬を搬送するための搬送系である。現状の「自動化実験室」ではスケジューラー

と搬送系の役割を人間のオペレーターが担うことが多い。しかし、品質安定化、コスト削減、生産性向上、大規模化を進めるためにはこれらの要素も自動化することが今後の競争力につながると考えられる。以下では、LAのさらなる発展を見据え、スケジューラーと搬送系の研究課題について紹介する。

##### 4・1 スケジューラー

LAでは、複数の実験を同時に進行させるため、それらの実行時間や順番などを管理（スケジューリング）する必要がある。スケジューリングは、人間のラボで実験者同士が話し合っって時間を調整するように、機器間で作業を最適化する役割を果たす。スケジューラーの実装されていない自動化システムでは人間がスケジューリングを行うが、スケジューラーを導入することで、これを自動的に行う事ができる。ヒト型ロボットを使用する場合、複数の実験を一台で担うことが多いため、特にスケジューリングの研究が重要となる。

生命科学実験では、ある実験手順の開始時刻が他の手順によって規定される場合が多く、これらの依存関係を考慮しつつ、実験リソースの競合を避けるためのスケジューリングが必要である（図2）。例えば、ある種の細胞培養実験では、インキュベーション後に特定の試薬

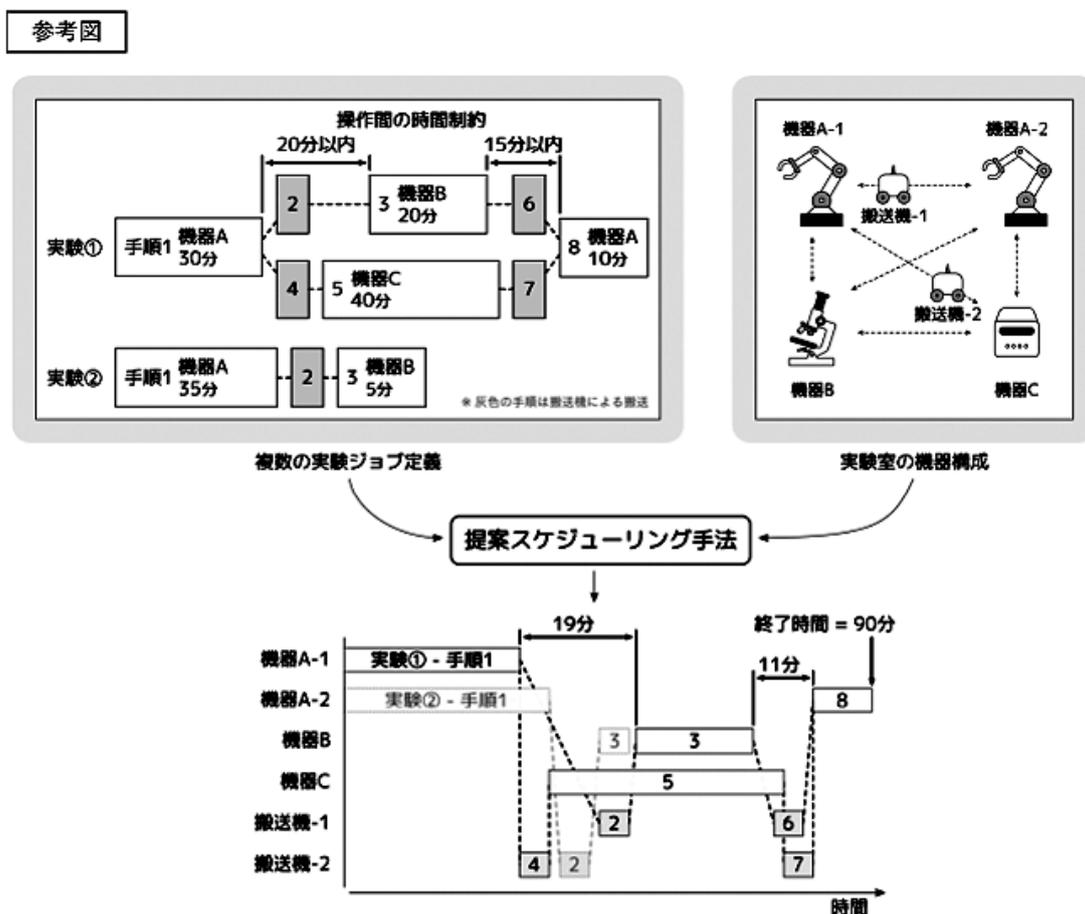


図2 スケジューリングの概念図  
文献14)より引用。

を一定時間内に添加する必要があり、そのタイミングを厳密に管理しなければならない。また、複数の実験を同時に進行させる場合には、実験手順の間に生じる待ち時間が実験全体の効率に大きく影響を与えるため、この待ち時間を最小限にするスケジューリングが求められる。スケジューラーは、こうした依存関係を考慮した効率的なスケジュールを自動で作成することを目的としている。

スケジューリングは、静的スケジューリング (static scheduling) と動的スケジューリング (dynamic scheduling) に大別される。静的スケジューリングでは、事前にスケジュールを生成し、実行中に変更しないが、動的スケジューリングでは、事前に予測できない遅延や条件分岐に対応して実行中にスケジュールを変更する。

例えば、Itoh らは、時間制約を持つ複数の装置を使用したスケジューラーを提案した<sup>13)14)</sup>。混合整数計画法 (MIP) を用いて、実行時間を最小化する最適なスケジュールを生成している。これにより、生命科学実験の複雑な依存関係をスケジューリング問題に落とし込みつつ、それを満たす効率的なスケジュールを作成することに成功した。

生命科学実験におけるスケジューリングは、複雑な依存関係とダイナミックな状況変化を伴うため、今後も研究が進んでいくと考えられる。例えば、静的スケジューリングをより発展させることによって行われる実験の時間的見積もりを立て、実際の実験では動的なスケジューリングによって実験の進行状況に応じた実験を行うような方向性や、はじめからスケジューリングを行うことを前提として実験プロトコルを記述する方向性などが考えられる。逆に、スケジューリングの結果を元に実験プロトコルを改変する方向性も考えられる。いずれにせよ、実用的な LA を実現するためには、スケジューラーが重要な研究要素である。

## 4.2 搬送系

異なる機器間でのサンプルや試薬の搬送は人間のオペレーターが担っていた。例えば、下水中のウイルス RNA 検出実験において、自動分注機で調製された抽出液の入ったマルチウェルプレートを用いたヒト型ロボットで処理する際には、人による搬送が前提となっている<sup>15)</sup>。一方で、搬送も自動化することでヒトへの依存性を減らし、さらなる効率化や結果の安定化が期待できる。

複数の自動実験装置、機器間でサンプル移動させる場合、搬送系が重要な役割を果たす。生命科学分野においてサンプルはプラスチック製のマイクロチューブやマルチウェルプレート、ディッシュに収められているため、これらの搬送が必要となる。搬送系には、レールを使ったもの、スカラロボットなど固定させたものを実験

台の上や側面に載せたもの、リニアモーターを用いて浮かせたトレイ平行移動させるもの<sup>16)</sup>、移動ロボットなど様々な種類が存在する。

近年、ヒト型ロボットと搬送系を連携させる事例も増えている。例えば、CO<sub>2</sub> インキュベーターとヒト型ロボットをレールで接続することで、ヒト型ロボットの届く範囲の外に置かれた CO<sub>2</sub> インキュベーター内のサンプルをヒト型ロボットの実験に供することができるようにしたものがある<sup>17)</sup>。また、ICHIRO では、ヒト型ロボットを AGV (automatic guided vehicle, 無人搬送車) に搭載し、実験作業だけでなく、ラボウェアやサンプルの搬送も担わせている<sup>12)</sup>。化学分野の LA においても、AGV や AMR (autonomous mobile robot, 自律型移動ロボット) を用いた複数の機器の連携例がある<sup>18)</sup>。加えて、搬送のみを担当する自走式ロボットに実験室内や実験室間でのサンプルの搬送をさせるという方向性も報告されている<sup>19)</sup>。

生命科学分野の LA において、どの種類の搬送系が最適かは、現時点では結論はでていない。今後、事例を蓄積することで、実験室の規模や機器の種類、連携量に応じた最適な搬送系の選択基準が形成されると期待している。

## 5 まとめ

LA とヒト型ロボットの導入は、生命科学研究および医療分野における実験効率の向上と再現性の確保に大きく寄与している。なお、本稿では触れなかったが、ヒト型ロボットは化学分野のナノ粒子製造など、生命科学以外の分野でも応用が進んでいる<sup>20)</sup>。ヒト型ロボットの柔軟性と高い操作精度は、多様な実験ニーズに対応できるだけでなく、従来の手法では実現困難であった新たな実験アプローチを切り開く可能性を秘めている。特に分析化学とラボラトリーオートメーションの融合の観点からは、これまでの分析化学における主要な焦点であった測定器や測定原理に関する研究開発に加え、試料調製・前処理・データ取得までの一気通貫なワークフローを見越した分析測定法や機器開発を期待したい。より多くの研究者や開発者が自動化を前提とした研究開発を頭の片隅に置くことで、さらなる技術革新と効率化が進み、AI やロボットの後押しを受けて分野全体が加速することが見込まれる。

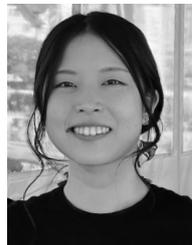
## 文 献

- 1) J. M. Rothberg, W. Hinz, T. M. Rearick, J. Schultz, W. Mileski, M. Davey, J. H. Leamon, K. Johnson, M. J. Milgrew, M. Edwards, J. Hoon, J. F. Simons, D. Marran, J. W. Myers, J. F. Davidson, A. Branting, J. R. Nobile, B. P. Puc, D. Light, T. A. Clark, M. Huber, J. T. Branciforte, I. B. Stoner, S. E. Cawley, M. Lyons, Y. Fu, N. Homer, M. Sedova, X. Miao, B. Reed, J. Sabina, E. Feierstein, M. Schorn, M. Alanjary, E.

- Dimalanta, D. Dressman, R. Kasinskas, T. Sokolsky, J. A. Fidanza, E. Namsaraev, K. J. McKernan, A. Williams, G. T. Roth, J. Bustillo : *Nature*, **475**, 348 (2011).
- 2) K. Ochiai, N. Motozawa, M. Terada, T. Horinouchi, T. Masuda, T. Kudo, M. Kamei, A. Tsujikawa, K. Matsukuma, T. Natsume, G. N. Kanda, M. Takahashi, K. Takahashi : *SLAS Technol*, **26**, 209 (2021).
  - 3) P. Shi, L. D. Kramer : *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **3**, 357 (2003).
  - 4) J. Yu, S. Dancausse, M. Paz, T. Faderin, M. Gaviria, J. W. Shomar, D. Zucker, V. Venkatachalam, M. Klein : *Elife*, **12**, (2023), doi: 10.7554/eLife.86585.
  - 5) CHUGAI DIGITAL | 中外製薬 : “深層学習×ロボティクス×創薬研究 Preferred Networks 社との協働で目指したエシカルな実験手法 -異なる分野の知見の融合 | CHUGAI DIGITAL | 中外製薬” (Accessed: Aug. 20, 2024). [Online]. Available: <https://note.chugai-pharm.co.jp/n/n0d36b33fb6ec>.
  - 6) 堀之内貴明 : 生物工学, **101**, 368 (2023).
  - 7) 堀之内貴明 : 生物工学, **100**, 441 (2022).
  - 8) 日立ハイテク : “細胞自動培養装置 iACE2 (ACC-200) : 日立ハイテク” (Accessed: Aug. 21, 2024). [Online]. Available: <https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/products/healthcare/treatment/regenerative-medicine/>.
  - 9) 川崎重工株式会社 : “再生医療の普及拡大に向けた新型の細胞自動培養システム「AUTO CULTURE」を開発” (Accessed: Aug. 21, 2024). [Online]. Available: <https://www.khi.co.jp/pressrelease/detail/20180320\_2.html>.
  - 10) S. Kaneko, T. Mitsuyama, K. Shiraiishi, N. Ikawa, K. Shozu, A. Dozen, H. Machino, K. Asada, M. Komatsu, A. Kukita, K. Sone, H. Yoshida, N. Motoi, S. Hayami, Y. Yoneoka, T. Kato, T. Kohno, T. Natsume, G. v. Keudell, V. Saloura, H. Yamaue, R. Hamamoto : *Cancers*, **13**, 2126 (2021).
  - 11) G. N. Kanda, T. Tsuzuki, M. Terada, N. Sakai, N. Motozawa, T. Masuda, M. Nishida, C. T. Watanabe, T. Higashi, S. A. Horiguchi, T. Kudo, M. Kamei, G. A. Sunagawa, K. Matsukuma, T. Sakurada, Y. Ozawa, M. Takahashi, K. Takahashi, T. Natsume : *Elife*, **11**, e77007 (2022).
  - 12) 松本佳子 : 製剤機械技術学会誌, **31**, 298 (2022).
  - 13) T. D. Itoh, T. Horinouchi, H. Uchida, K. Takahashi, H. Ozaki : *SLAS Technol*, **26**, 650 (2021).
  - 14) T. D. Itoh, T. Horinouchi, H. Uchida, K. Takahashi, H. Ozaki : “生命科学実験の効率的な自動化を実現するスケジューリング手法を開発”, (2021), (Accessed: Aug. 20, 2024). [Online]. Available: <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20210625/pdf/20210625.pdf>.
  - 15) S. Hayase, Y. A. Katayama, T. Hatta, R. Iwamoto, T. Kuroita, Y. Ando, T. Okuda, M. Kitajima, T. Natsume, Y. Masago : *Sci. Total Environ.*, **881**, 163454 (2023).
  - 16) Beckhoff Automation GmbH, Co K. G., Hülshorstweg, Verl 33415, and Germany : “XPlanar” (Accessed: Aug. 19, 2024). [Online]. Available: <https://www.beckhoff.com/ja-jp/products/motion/xplanar-planar-motor-system/>.
  - 17) M. Sasamata, D. Shimojo, H. Fuse, Y. Nishi, H. Sakurai, T. Nakahata, Y. Yamagishi, H. Sasaki-Iwaoka : *SLAS Technol*, **26**, 441 (2021).
  - 18) B. Burger, P. M. Maffettone, V. V. Gusev, C. M. Aitchison, Y. Bai, X. Wang, X. Li, B. M. Alston, B. Li, R. Clowes, N. Rankin, B. Harris, R. S. Sprick, A. I. Cooper : *Nature*, **583**, 237 (2020).
  - 19) H. Liu, N. Stoll, S. Junginger, K. Thurow : *Int. J. Adv. Rob. Syst.*, **10**, 288 (2013).
  - 20) S. Dembski, T. Schwarz, M. Oppmann, S. T. Bandesha, J. Schmid, S. Wenderoth, K. Mandel, J. Hansmann : *Sci. Rep.*, **13**, 11440 (2023).



田原-新井 悠也 (TAHARA-ARAI Yuya)  
筑波大学医学医療系生命医科学域バイオインフォマティクス研究室; 筑波大学グローバル教育院ヒューマニクス学位プログラム。(〒305-8571 茨城県つくば市天王台1丁目1-1 健康医科学イノベーション棟307)。筑波大学生命環境学群生物学類学士課程。学士(理学)。《現在の研究テーマ》研究自動化。



加藤 月 (KATO Akari)  
理化学研究所 生命機能科学研究センター(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3)。北海道大学大学院生命科学院。博士(薬科学)。《現在の研究テーマ》生命科学の自動化開発。



神田 元紀 (KANDA Genki N.)  
理化学研究所生命機能科学研究センター(〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3)。大阪大学大学院生命機能研究科。博士(理学)。《現在の研究テーマ》ラボラトリオートメーション。



尾崎 遼 (OZAKI Haruka)  
筑波大学医学医療系生命医科学域バイオインフォマティクス研究室; 筑波大学人工知能科学センター。(〒305-8571 茨城県つくば市天王台1丁目1-1 健康医科学イノベーション棟307)。東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学専攻博士後期課程。博士(科学)。《現在の研究テーマ》バイオインフォマティクスおよび研究自動化。《趣味》Perfumeのライブに行くこと。

## 複雑な湿式化学操作を完全に自動化するための方法論

大澤 崇人

## 1 はじめに

何らかの機械装置が自動的に作動する装置は古代から存在していたようだが、自動化されたシステムが人類の文明に決定的な役割を果たすようになったのは20世紀に入ってからである。人間が行っていた労働の一部、またはすべてを機械によって自動的に行うことで工業製品を大量生産するファクトリーオートメーション (FA) の技術は、現代の文明社会を支える不可欠の技術体系となっている。FAの歴史はかなり古く、1950年代にまで遡るようだが、一方でFAの領域から少しでも離れると、驚くほど自動化は進んでいない。最先端の研究を行っている研究機関であっても、実験室内でロボットが稼働している姿を見ることはほぼない。ラボラトリーオートメーション (laboratory automation, 以下 LA) という言葉は確かに存在するのだが<sup>1)2)</sup>、LAを本格的に導入している研究室を私はほとんど知らない。試しに“laboratory automation”で文献検索をしてみればよくわかるが、ヒットする論文の大部分は医学・バイオ分野であって、これはつまり、他のほとんどの研究分野でLAは全く浸透していないということを意味している。

分析化学の場合はどうであろう。分析機器に関してはかなり自動化が進んでいるように思える。大手メーカーから販売されている汎用の分析装置は、試料の自動供給はもちろん、解析までほぼ自動で行える製品もある。こうした技術的進化は間違いなく研究者の負担の軽減に繋がっているが、一方で分析試料を調製する操作はまるっきり進歩が見られないように思える。その原因は主に三つある。

一つ目の原因は、経済的理由である。LAを導入する場合、投資した金額に対して得られる経済的メリットが上回っていかねばならない。しかしながら、LAのシステムの構築にはそれなりの投資が必要であるが、それによって得られる経済的利益を予測することは簡単ではない。その理由は、LAシステムを構築し、それを維持するための予算規模が事前に算出しにくいからである。筆者の経験から言えば、要求されるLAシステムの規模や内容はカスタマーごとにバラバラで、カタログ品を組み合わせるだけで済むようなシステムには一度も出会ったことがない。そのため、必要とされているLAシステ

ムに応じた研究開発要素が必ず生じてしまい、予算的にも時間的にも大きな安全マージンが必要となってしまう。LAによって得られる経済的利益を算出することは開発費の算出と比較すれば容易だが、システムの維持管理費の算出が難しいため、トータルの経済性の予測は簡単ではない。新たに開発した機器や手法が最初から完全に問題なく動作するということは通常ありえず、プログラムにも必ずバグがあるため、少なくとも1年くらいはバグフィックスとシステムの問題修正を続けなければならないことになる。

大学においてはもっと深刻な経済的問題がある。安すぎる人件費の問題である。学生はタダで労働力を提供してくれる上、学費まで払ってくれる。さらにリサーチアシスタントという超低賃金の労働力を確保することもできる。ピペド (ピペット土方 (奴隷) の略) というスラングが示しているように、奴隷が働いてくれている状況で、どうしてわざわざ高いお金を払ってLAシステムを構築するだろうか。筆者の元には様々な企業からオートメーションに関する技術相談が寄せられているが、大学からの相談は一件もない。企業と大学の反応の差は極めて明瞭であり、統計的に有意であることは間違いない。筆者への相談件数のデータから推測するに、大学においてLAが進展する見込みは、今のところほぼゼロである。

二つ目の理由は、技術的問題である。端的に言えば、LAシステムを構築する技術的難易度が高すぎるのである。LAはFAと違って、専用の生産ラインを新たに建設するようなことは基本的にはできない。新規に大きな実験棟を建設できる場合もあるが、その場合であっても工場とは比較にならないほど空間的制約は大きい。しかも、たとえ十分な実験空間と予算が確保できた場合であっても、そもそもLAシステムを構築できる技量を持ったシステムインテグレーターが極端に少ないため、誰にシステムの構築を依頼していいのかわからないことになる。LAシステムの開発を生業とする会社もなくはないが、筆者の感覚から言えば、本当に現場で必要としているような高度なLAシステムを構築することは困難である。システム構築に必要な技術を持った技術者が分析や湿式化学の技量をも兼ね備えている可能性は限りなくゼロに近いため、システム技術者と現場の分析作業員の意味を統一するのは容易ではない。加えて、たとえ両

者の意思をうまく統一できた場合であっても、現場で使用しているメーカーも規格もバラバラな各種理化学機器を一つのオートメーションシステムとして統合制御することは容易ではない。

LAが進まない三つ目の理由は、実験を自動化しようという意思がそもそも欠如していることである。現場の分析作業員が、自らの作業を機械によって自動化してしまったら、極端な場合職を失いかねない。自動化とは、すなわち職場から人間を排除することに他ならず、現場の人間が積極的に自動化を推し進めようとするわけがない。経営者が自動化を推し進めようとした場合であっても、現場で何十年も変わらずに行われている実験操作に疑問を挟むことはなかなかできることではない。自動化できない理由は幾らでも現場に存在しているのであり、実験操作を変えられない合理的理由は枚挙に暇がない。例えば品質保証の場合、実験操作は完全に標準化されているので、その手法を変更することは絶対に許されない。

これら三つの障碍によってLAの開発は妨げられているのだが、逆にこれらの問題が全て解決されたときにLAは一気に推進される。一度LAシステムを構築したならば、その圧倒的な経済性と効率性に驚嘆することになるだろう。次章以降は筆者が実際に開発してきたLAシステムについて紹介していくことにしよう。

## 2 LAシステムの構築

### 2.1 自動即発 $\gamma$ 線分析システム

筆者が最初に開発し、現在も進化し続けているLAシステムが自動即発 $\gamma$ 線分析システムである(図1)<sup>3)4)</sup>。このシステムは湿式化学の操作を含むものではないが、筆者が持つ制御技術とシステム構築のフィロソフィーを色濃く体現したものであるため、触れておくことにする。

研究用原子炉JRR-3に即発 $\gamma$ 線分析装置(prompt gamma-ray analysis system, PGA)が設置されたのは平成初期であり、筆者がこの装置を引き継いだ時には既に建設から20年以上が経過していた。当然ながら操作はすべて手動であり、ユーザーは徹夜で試料交換をし続けな

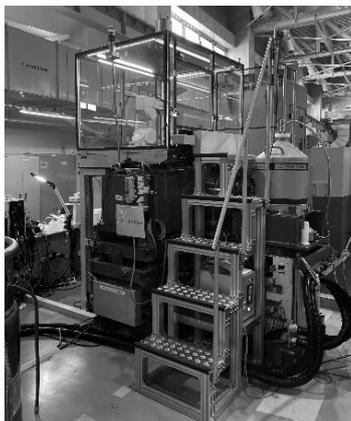


図1 全自動化された即発 $\gamma$ 線分析装置(PGA)

ければならず、実験には多大な労力を必要としていた。

本システムの技術的な話をする前に、なぜ筆者が本装置を自動化しようと考えたかについて触れておかなければならない。なぜならば、LAの実現において最も重要なことは、その動機だからである。筆者がPGAを自動化した理由は、追い詰められていたからである。東日本大震災と原発事故の影響でJRR-3は長期停止に追い込まれたが、再稼働後には筆者が一人でPGAを運転しなければならない状況であった。人員が削減されたからである。研究炉は稼働し始めると24時間稼働のため、一人で運転し続けることはどうやっても不可能なのだ。PGAは供用施設であるため、様々な大学、企業、研究機関の研究者が利用しており、絶対に運転を止められない事情がある。そこで、自分を過労死から守るためにはロボットを導入し、装置を完全に自動化するしか道はなかった。

PGAを自動化するにあたって採用した基本方針について説明しよう。本装置はかなり古い装置ではあったが、分析装置としての性能は優れていたため、分析性能にかかわる装置内部には一切手を加えなかった。ハードウェア構成は、安定性よりも柔軟性と拡張性を重視する方針から、PCからすべてを制御する方式とした。制御プログラムはLabVIEWで開発し、ハードウェアインターフェースはNational Instruments(以下NI)社のCompactDAQを採用した。LabVIEWはNI社(2023年にエマソン・エレクトリックに買収)が開発したグラフィカルプログラミング環境で、計測制御用プログラムの開発でよく使われている。 $\gamma$ 線の測定ソフトは、ユーザーへの配慮からそれまで使用していたSEIKO EG&Gのスペクトルナビゲータをそのまま利用することとし、PCは測定用と制御用の2台を使用し、両者の間をTCPで通信する構成とした。現在は $\gamma$ 線測定プログラムも自ら開発したため、PCは1台のみになっている。三菱製の多関節ロボットとCompactDAQの間はデジタルI/Oで通信する。

このハードウェア構成は一般的とは言い難いが、LabVIEWを採用したことにより高い拡張性と柔軟性を獲得している。筆者が開発した制御プログラムであるAutoPGA(図2)には非常に多彩な機能が盛り込まれて



図2 制御プログラム AutoPGA

おり、単に自動的に分析を行うだけでなく、測定した最新の測定データをユーザーにメールで自動配信したり、簡易的なデータ解析まで行える。実装している機能があまりに多いためいちいち紹介はしないが、AutoPGAは機器の制御から解析までを一つのプログラム内で実行しており、月数回ものペースでアップデートされている。Programmable logic controller (PLC) を採用しなかった理由は、こうした無限の拡張性を持たせなかったからである。LabVIEWは比較的ハードウェアリソースを食いがちな開発環境ではあるが、最新のPCを導入し、メモリーを大量に積めば何の問題もない。LabVIEWのプログラムを長期間安定に動かすにはコツが必要であることは認めるが、プログラミングの技量があれば安定して動かせる。実際AutoPGAのバグが原因でシステムが停止したことはこれまで一度もない。安定性という観点ではPLCの方が上ではあろうが、実績の上から言えばPCベースのLabVIEWシステムでも何ら支障はない。

PGAを自動化した効果は、まさに絶大であった。最大14個の試料をセットして自動分析を開始すれば、あとはすべてが自動で、人間が行うことは何もない。自動化システムが導入されて以降、徹夜で実験するユーザーは一人もいなくなった。労働時間が大幅に圧縮されただけでなく、管理区域に入っている時間が短縮されたことで、被ばく量の低減にも繋がっている。本システムの構築に要した費用はわずか700万円ほどで、その経済効果は想像以上であった。ただし、ハードウェア設計からソフトウェア開発まですべて筆者が自分で行ったため、このような計算になっていることは留意していただきたい。外注ゼロでハードウェアの素の価格だけなら、この程度の予算規模で自動化システムは構築できるという話である。

## 2・2 Sr-90 半自動分析システム

自動即発 $\gamma$ 線分析システムの開発で培った自動化のノウハウを最初に湿式分離に応用した自動化システムがSr-90半自動分析システムである<sup>5)</sup>。Sr-90は福島第一原子力発電所の事故によって分析のニーズが急激に高まった核種の一つである。その分析前処理に多大な労力が必要であったことから、少しでも省力化できないかという要望があり、自動化システムの開発に取り組んだ。Sr-90の分析前処理には複雑な湿式分離が必要であったため、その前処理工程を三つに区分し、それぞれを自動化することとした。すなわち、①有機物を酸化剤で煮込む湿式分解、②沈殿の生成と減圧ろ過による化学分離、③イオン交換による分離精製の三つである。それぞれの工程は独立したLAシステムであり、工程間での試料の受け渡し等は人間が行う必要があるため、半自動という言葉を使っている。ここで使用している制御技術と設計思想は自動即発 $\gamma$ 線分析システムから継承されたものであ

るが、湿式化学の実験を自動化するために新たに開発した技術も多く存在する。以下、それぞれのシステムについて簡単に解説しよう。

### 2・2・1 有機物を酸化剤で煮込む湿式分解

分析の測定対象としていたのは海産物であったため、分析の最初の工程では酸化剤を使って試料中の有機物を完全に分解する必要がある。そこで、ビーカーに入れた海産物試料に酸化剤を適宜加え、ホットプレート上で煮込む作業を自動化した(図3)。

本システムでは直交ロボットを使用した。ロボットにはカメラが搭載されており、ホットプレート上に並べたビーカーの液面状態をマシンビジョン(画像認識)によって確認しつつ、適切なタイミングで硝酸と過酸化水素を加えていく。酸化剤の投入には定量送液ポンプを使用した。本システムで最も重要な点は、試料を酸化剤で反応させている間に突沸させないことである。自動化システムで試料を突沸させないためには、ホットプレートの温度を制御する必要があるが、市販のホットプレートは外部制御できないため、外部制御できるようにホットプレートを改造した。湿式分離のLAシステムの開発では、市販装置の改造はほぼ必須の技術である。

突沸を防ぐためには、ホットプレートの温度制御だけでは不十分で、突沸の前兆現象を事前に捉えて適切なタイミングで攪拌する必要がある。しかし、攪拌棒を用いてしまうとそれを洗浄する操作が必要となり、コンタミの原因にもなるため、できるだけ避けるべき操作である。そこで非接触でビーカー内の溶液を攪拌する方法を開発した。LAシステムの開発においては人間が行っている操作をそのまま自動化することが合理的でない場合が多いため、実験操作の一つ一つを丹念に検証し、可能ならばロボットに適合した方法に置き換えていくことが重要である。

突沸の前兆を捉える方法としてはマシンビジョンを活用した。液面を動画で撮影し、微弱な液面の変化を動画の微分値によって検知し、突沸を予知する手法を開発した。この手法の開発は簡単ではなかった。目視で突沸前の状態を観察したものの、突沸の前兆を捉えることはで



図3 ホットプレート上で海産物を煮込む操作

きなかった。試料の酸化が進むと溶液が濃縮されて粘度が上昇するため、突沸の直前であっても液面の揺らぎを人間の目では認識できないのである。一方、マシンビジョンでは人間の目では把握できない液面変化を検知することができた。さらに、加熱温度と突沸との相関関係のデータを収集した。このデータを先のマシンビジョンと組み合わせることで、突沸を100パーセント防ぎつつ酸化剤で試料を煮込む作業を自動化することに成功した。分解の進捗はビーカー内の試料の色（RGBの情報）で判定し、ある閾値よりも白くなったら終了と判断することにした。

### 2.2.2 沈殿の生成と減圧ろ過による化学分離

沈殿を生成し、減圧ろ過によってそれを分離する操作は湿式分離においてよく行われる操作の一つである。本システムでは2台の多関節ロボットを用いて人間が行っている作業をできるだけ忠実に再現する方針を採用した（図4）。ろ過鐘と陶器製のブフナー漏斗など、各種器具は人間が使用するものをそのまま利用している。本工程ではpH調整、沈殿生成、沈殿熟成、減圧ろ過、試薬の投入といった操作が自動で行われるが、後述するようにLAの実現という観点からはあまり合理的な手法ではなかった。とは言え、人間の動作をそのままロボットで模倣させるといふ力技でも自動化することは可能であった。



図4 沈殿生成と減圧濾過の自動化

### 2.2.3 イオン交換による分離精製

本工程では、イオン交換カラムを使って目的元素の精製を行う。イオン交換カラムと送液ポンプ等を組み合わせ、自動的に試薬をカラム上方から滴下する。この際、カラムの液面を検知して試薬の過不足を判定する。試薬が不足していれば送液ポンプで適宜試薬を供給することで、洗浄液と溶離液の投入量を自動で調整する。当初はマシンビジョンで液面を判定していたが、後にレーザー光とCdS検出器、および透明体検出センサーに変更した。

### 2.3 自動Se-79分析前処理システム

Sr-90半自動分析システムの開発後に、一連の湿式分離の工程のすべてを完全に自動化したシステムの開発に取り掛かった。それが自動Se-79分析前処理システムである（図5）。ドラフト前に走行軸を敷設し、その上に2台の多関節ロボットを載せることでロボットの稼働範囲を大幅に拡張している。このシステムは福島第一原子力発電所の廃止措置に伴って発生する膨大なコンクリート廃棄物の分析を行うために、放射性核種分析を自動化するためのフィージビリティスタディーとして開発したものである。Se-79の分析前処理は複雑であるため、処理工程ごとではなく、要素技術ごとに少し解説してみたい。

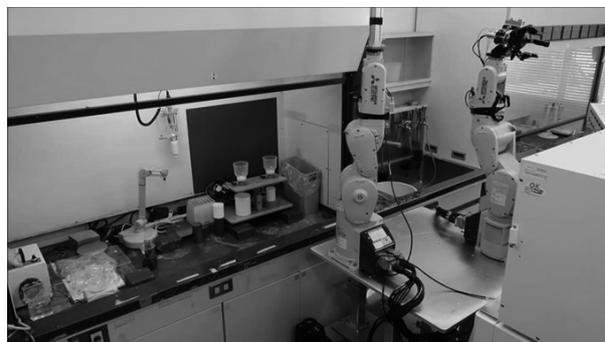


図5 自動Se-79分析前処理システム

### 2.3.1 LAシステム開発の方法論

まず、本システムを開発する上での方法論について解説したい。これまで紹介したシステムと同様、制御プログラムはLabVIEWで開発しているが、それぞれ使用しているハードウェアが異なる。PGAではCompactDAQ、Sr-90システムではPXI、そしてSe-79システムではCompactRIOを使用している。しかしこれは大きな違いではない。

筆者にはシステム設計上のフィロソフィーがあり、それが端的に表れているのが本システムである。ここで採用されているLAシステム開発の基本的理念は以下に集約される。

- ①機械同士の通信にヒューマンインターフェースを絶対に介在させない
- ②人間主体ではなく機械主体
- ③LabVIEWによる完全な統合制御

一つずつ説明しよう。まず、機械同士の通信にヒューマンインターフェースを介在させないことは一種の美学でもあるが、それ以上にロボットの誤動作をゼロにするためでもある。市販されている理化学機器が外部制御のためのインターフェースを持っていない場合、それを

LA システムに組み込むためには大まかに二通りの方法がある。一つ目の方法は、その機器が備えているヒューマンインターフェース（ボタンやツマミ等）をロボットで操作する方法であり、二つ目の方法は、外部制御できるように装置を改造する方法である。多くの LA システムでは前者を採用しているが、筆者は前者の方法を基本的に採用しないことにしている。オートメーションとは機械だけのシステムを構築し、そこから人間および人間的要素を排除することである。日本人同士で会話する際に、一度中国語に翻訳して、それを再度日本語に翻訳して会話するようなことはしないだろう。それは不合理だからである。

次に、本システムでは人間主体ではなく機械主体にシステムが設計されている点を解説したい。Sr-90 のシステムでは、人間の動作を実直にロボットで再現する方法論を採用したが、これはあまり合理的ではなかった。人間が使用する機器は人間工学に基づいて設計されているため、ロボットハンドで把持し、操作するためには様々な工夫が必要である。機器がロボットに最適化されていないので、誤動作の原因にもなりかねない。誤動作を防ぐためには、すべての機器の形状と操作方法をロボットの視点から再構築した方がよいのである。そこで、本システムでは Sr-90 のシステムで採用した方法論を見直して、減圧ろ過と分注の手法を根本的に再構築することにした。これらについては後程詳述する。

最後に、LabVIEW による完全な統合制御について説明しよう。LA システムを構築する際に、最初に考えなければならないことは基本的なハードウェア構成である。一度ハードウェア構成を決定してしまうと、後からそれを変更することは簡単ではない。ではどんなハードウェア構成を採用すべきなのだろうか。結論から言えば、それは開発者の好みでよい。LA システムの設計は開発者の趣味趣向が反映されてしかるべきであり、好みのハードウェアを選択すればよい。だから PLC を使ってもよいし、ロボットコントローラの機能だけでシステムを構築しても構わない。筆者が LabVIEW によってシステムを構築しているのは単なる好みの問題であり、本システムではその設計思想を極限まで突き詰める方針を採用した。当初は LabVIEW と PLC を組み合わせた構成で開発を進めていたのだが、途中から方針転換して LabVIEW だけですべてを統合制御するシステムとした。ロボットも LabVIEW から直接制御するかなり変則的な構成であったため、ロボットのティーチングプログラムから自分で開発することとなった。

### 2・3・2 ハードウェア構成とソフトウェアの構造

本システムのハードウェア構成を図 6 に示す。システムには 11 種類のハードウェアが含まれており、これらが連携動作することで自動的に分析前処理が行われ

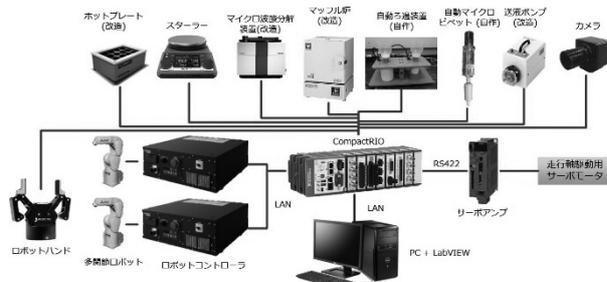


図 6 自動 Se-79 分析前処理システムの概略図

る。LA システムの開発にとって最も困難な障壁のひとつは、使用するすべての理化学機器が外部制御できなければならない点である。一つでも制御できない機器が存在した時点で自動化は不可能になるためである。しかし多くの理化学機器は外部制御機能を持っていないため、自動化のためにはこれらの機器を改造するか、新たに機器を開発する必要がある。図 6 に示されている機器においても多く機器が改造、または新規開発されている。LA を実現するためには、市販の機器を外部制御するための技術的オプションを数多く持っている必要がある。

本システムでは、理化学機器に最初から備わっていた既設のヒューマンインターフェースをそのまま使用したものは一つもなく、すべての機器は直接 LabVIEW から制御できるようになっている。以下、制御プログラムの構成に関して少しだけ解説したい。

まず、すべての機器の制御プログラムを開発しておく必要がある。本システムではロボットの基本制御とティーチングに関しても LabVIEW で開発している。その上で一連の湿式分離の操作を分析して、ある程度の動きのまとまりに分類していく。LabVIEW ではプログラムのことを VI (virtual instruments) と呼び、VI は階層化させることができる。そこで本システムにおいては、ロボットの動作を三つに階層化している (図 7)。まず、最も基本的な動きを基本動作レイヤーとしてまとめていき、それらを組み合わせることで共通動作レイヤーが組み立てられている。最後に共通動作レイヤーを組み合わせることで複合動作レイヤーに属する複雑な操作を実現



図 7 LabVIEW の制御 VI のレイヤー構成

する。一度基本動作レイヤーのプログラム群を完成させてしまえば、あとはそれらを順番に呼び出すだけで、ロボットの動きを簡単に組み立てられるようになる。このように、最初からプログラムの階層構造を設計しておくことで、どんな複雑な動作であっても簡単にプログラムを組み立てられるようになる。

### 2.3.3 「ろかすま」と「ぴぺすま」

本システムで特筆すべき点として、全く新しい減圧ろ過装置と、外部制御可能なマイクロピペットを自作してシステムに導入している点が挙げられる。それぞれについて少し解説しよう。

Sr-90 のシステムでは減圧ろ過にろ過鐘を使用していたが、この方法には幾つかの問題があった。まず、ろ過鐘が重く、組み立てと解体に時間と手間がかかる。ろ過鐘が大きく、狭いドラフト内での場所の確保が難しい。接続したホースの張力に起因する安定性の悪さなど、自動化するためにはかなりの苦勞を強いられた。そこでろ過鐘を使用した減圧ろ過の操作を根本的に見直し、ロボットに最適化した減圧ろ過装置を開発した(図8)。

アクチュエータによって上下に動く基台の上に専用のフィルターユニットが設置できるようになっており、基台が下がると基台がピーカーとゴムで密着できるようになっている。真空ポンプが作動するとピーカー内部が減圧されてろ過が開始され、圧力を監視してろ過の終了を判定する。この装置の開発によって、減圧ろ過の工程は劇的に効率化された。

次に、外部制御可能なマイクロピペットについて述べよう。湿式化学のLAを実現する上で多くの人間が躓く工程の一つが分注である。その理由は、外部制御可能なマイクロピペットの機種が著しく限定されていること、チップが自動で排出できないこと、ピペットの形状がロボットで直接把持しにくいことである。これらの問題を解決するために、独自にピペットを開発した。完全な外部制御式で、モーター駆動でチップの排出が可能であり、形状を円筒形としたためロボットハンドで容易に把持できる。

これら二つの機器は特許を取得しており<sup>6)7)</sup>、(株)藤原

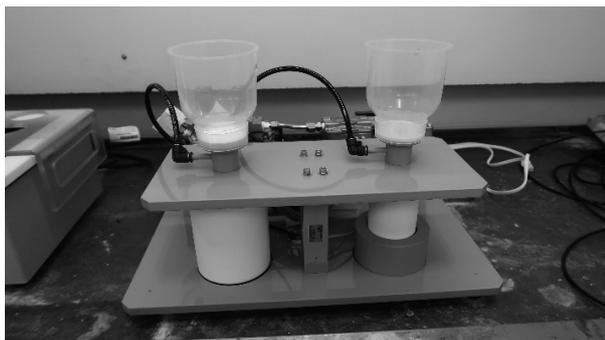


図8 ロボット専用の減圧ろ過装置

図9 「ろかすま」と「ぴぺすま」

製作所から製品された。それが「ろかすま」と「ぴぺすま」である(図9)。ろかすまは人間でも使用できるように仕様変更した減圧ろ過装置であり、ろ過鐘と比較して遥かに簡単に減圧ろ過が可能である。ぴぺすまもコントロールボックスから人間が操作でき、フットスイッチを使えば足でも操作できる。またUSBからのコマンド入力に対応しており、簡単に外部制御ができる。

### 3 おわりに

本稿では筆者が開発したLAシステムについて簡単に解説してみたが、システムの詳細については紙幅の制約からほとんど解説できなかつた。しかしながら、湿式化学の複雑な操作であっても自動化することが不可能ではないことは理解していただけたのではないと思う。LAに興味を持ち、自分のラボでもLAシステムを導入してみたいという読者がおられることと思うが、多くの方は何をどうして良いのかわからないのではないかと推察する。LAを生業とする企業が提供しているモジュールがそのまま使えるケースであれば自動化は簡単であるが、おそらくそのようなケースの方が稀だろう。ラボごとに自動化したい実験操作は全く異なる上、規模も違う。大学の実験室であればごく少量の薬液しか使用しないだろうが、LAを必要としているような施設の多くは小規模のシステムでは満足できないだろう。よって多くの場合、新規にシステムを開発するしかない。

現状、実際に使用できるレベルのLAシステムの開発はかなり敷居が高い。筆者が開発したようなLAシステムを他の施設で見る機会がほぼないのも、本稿で解説したような様々な要因があるためである。とは言え、深刻な人口減が続く我が国において、LAは絶対に必要な技術である。少なくとも筆者は自動化されていないPGAを運転する体力も気力も持ちあわせていない。LAなしでは本稿を書く時間すら確保できないということである。もしLAを導入してみたいと思われる読者がおられたら、一度筆者へ相談してみたいはいかがだろうか。

## 文 献

- 1) M. Sasaki, T. Kageoka, K. Ogura, H. Kataoka, T. Ueta, S. Sugihara: *Clinica Chimica Acta*, **278**, 217 (1998).
- 2) A. Shane Brown, Tony Badrick: *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*, **61**, 37 (2023).
- 3) T. Osawa: *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **303**, 1141 (2015).
- 4) T. Osawa: "Automation and Control Trends", Edited by Pedro Ponce, Arturo Molina Gutiérrez, Luis M. Ibarra, p. 149 (2016), (InTech, Croatia).
- 5) 野島健大, 藤田博喜, 永岡美佳, 大澤崇人, 横山裕也, 小野洋伸, *Proceedings of the 16th Workshop on Environmental Radioactivity*, **2016**, 111.
- 6) 日本原子力研究開発機構: 大澤崇人, 特許 7197867, "減圧ろ過装置" (2022. 12. 20).

- 7) 日本原子力研究開発機構: 大澤崇人, 特許 7162259, "ピペットシステム" (2022. 10. 20).



大澤 崇人 (OSAWA Takahito)

日本原子力研究開発機構 (〒319-1195 茨城県那珂郡東海村大字白方2番地4). 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了. 博士 (理学). 《現在の研究テーマ》即発 $\gamma$ 線分析法やミュオン捕獲特性X線分析法を用いた地球外物質の分析. 《主な著書》"Automation and Control Trends", (分担執筆), (InTech, Croatia), (2016). 《趣味》坐禅, 一宮巡り.

## 『ぶんせき』再録集 vol. 1 出版のお知らせ

ぶんせき誌の過去記事の有効利用の一環として、『ぶんせき』再録集 vol. 1 が出版されました。2011年から2020年まで、10年間分の〈ミニファイル〉の記事が詰まっています。

下記10章からなり、それぞれ12から14の話題が集められています。

1. 実験器具に用いられる素材の特徴, 2. 分析がかかわる資格, 3. 顕微鏡と画像データ処理, 4. 最新のweb文献検索データベース, 5. ポータブル型分析装置, 6. 分析化学と材料物性, 7. 分析化学者のための多変量解析入門, 8. 土壌分析, 9. サンプリング, 10. 前処理に必要な器具や装置の正しい使用法。

本書はアマゾンオンデマンド出版サービスを利用して出版した書籍ですので、書店には並びません。アマゾンサイトからのネット注文のみとなりますので、ご注意ください。詳しくは「ぶんせき」誌ホームページをご確認ください。

# エマルション, ドロップレット, ミセル, ベシクル, リポソーム —「小さな最強の脇役」たち—



平 藤 衛

## 1 身近にいる脇役たち

### 1.1 様々な産業への応用

食品, 化粧品, 医薬品企業に在職する化学系研究者の多くにとって, 標題の物質は身近だが, バイオ系の研究者はそれぞれの違いや特徴を知らない場合が多い. しかしながら, 世界的にはこれらの物質を用いるライフサイエンス分野の研究開発や, バイオテクノロジー市場は急拡大をしており, 今後, 加工食品への応用, サニタリー, 洗浄剤, 化粧品, 医薬品の補助的役割, 研究ツール, 健康診断ツールとしてこれらの物質が利用され, 主役にはならなくとも, 「最大にして最強の脇役」として非常に重要なものとなっていくことが予想される.

例えば, 先進国では仕事場や住居が都市へ集中し, また共働きが増えることなどにより, 生鮮食品を料理する機会が減り, 加工食品に依存する割合が増えて来ている. そのような加工食品をいつでも美味しく食するために, 乳化剤が活用され, 食品中においてそれらはドロップレットの形状で存在している. あるいは PCR を高精

度に行うために, ドロップレット 1 個に一つの遺伝子が入るように作成し, ddPCR (droplet digital PCR) を行い, 蛍光色素で検出する. この技術でウイルスを 1 個の単位でカウントできるようになる. 他にもベシクルのように細胞に見立てて, 膜表面に生体分子を結合させ, 医薬品や診断キットとして活用することも考えられる.

### 1.2 エマルション—両親媒性分子の集合体—

Emulsion という英語を日本語訳すると, 乳剤 (乳化剤) 乳濁液, 乳濁と出てくる. 日本語でも「エマルション」は, 上記同様, 乳化剤そのものから乳化の状態まで広い意味を持って使用されている. 日本油化学会の定義では「互いに混ざり合わない二種類の液体 (水と油など) のうち, 一方の液体が微粒子となって (分散質), 他方の液体 (分散液) 中に分散しているものをいう」とある<sup>1)</sup>なので, その物質自身でもあり, その全体の状態とも意味としては読み取れる (図 1).

「乳化」という名称は文字どおり, 生乳の状態がそのような物であったことが所以である. 市販の牛乳は 3.6~4.0% の乳脂肪分が含まれており, 1000 mL パックで換算すると 40 mL 弱の脂肪が含まれていることになる. しかしながら, これらの脂肪は牛乳の上部には浮いておらず肉眼では観察できないサイズの粒子として存在する. 生乳内の脂肪粒子は 10 μm 以下で大きさにばらつきがあるため脂肪とそれ以外に分離しやすいが, 市販の牛乳の脂肪は均質化 (ホモジナイズ) により 2 μm 以下の微小粒子として o/w ドロップレットの状態にされており構造が安定し脂肪分とそれ以外に分離しにくくなっている. この構造を安定させる働きをしているのが界面活性剤であり, 牛乳の場合は元々含まれているタンパク質「カゼイン」がその役割を担っている.

最近スーパーで買い物をしていると, 加工食品の原材料欄に乳化剤 (ダイズ由来) との記載が増えた. これは

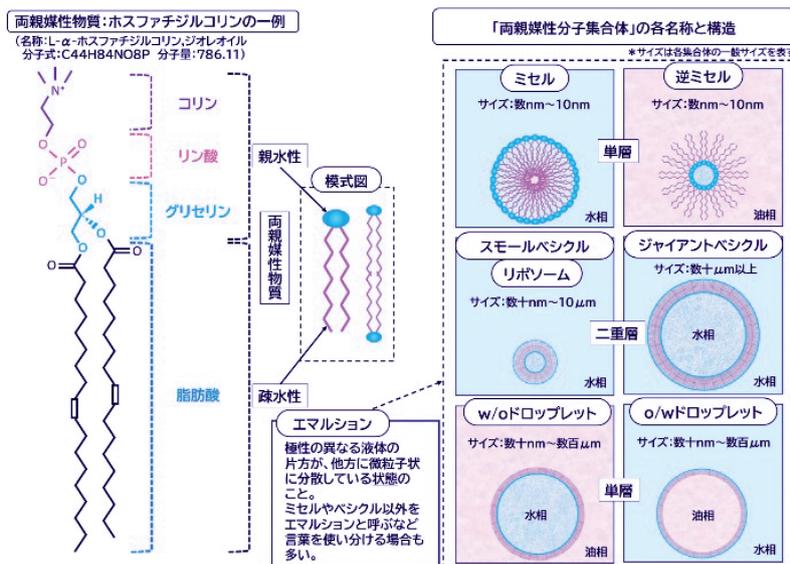


図 1 エマルション—両親媒性分子集合体の各名称と構造

人体にかかわる物質を生物由来成分へ置き換えようとする働きであり、このような生物由来の界面活性剤を「バイオサーファクタント」と呼ぶ。このバイオサーファクタントは主に植物成分や微生物の代謝物から見いだそうとする動きがあり、今後更に研究開発が活性化する分野となる。またこの分野は欧州の競争力が強い。

フランス料理のソースは乳化させることが基本で、それが味わいをもたらしている。また同国のマルセイユでは14世紀ごろに石鹼産業が発達したこともあり、多くの乳化剤企業が存在する。加えて、乳化剤のグローバルリーダー企業は、オランダ、ドイツ、アイルランドなど欧州に集中している。

## 2 エマルションの生成・分析方法

### 2.1 エマルションの主な生成方法

一例としてドロップレットを生成するにあたり、その生成と構造維持には主に「せん断力」と「油水界面張力」が関係する。このせん断力を生じさせる手法としては、①ミキサー、マグネチックスタラーなどを用いる攪拌法②フィルター、多孔質を用いるろ過法、③マイクロ流体デバイスの十字、T字、段差を用いる流路チップ法などが挙げられる。

中でも流路チップ法は比較的新しい技術となり、生産現場には導入されていなかったが、新型コロナウイルスのmRNAワクチン生産現場において分解しやすいmRNAのカプセルとなるLNP (Lipid NanoParticle = 脂質ナノ粒子) を生成する際に必要性に迫られ急遽大量導入された経緯がある。また、今後mRNA医薬やmRNAワクチンの市場拡大も見込まれることから、流路チップ法の利用が増えていくことも予想される。LNPは先の図にある分類には当てはまらず、o/wドロップレットの内側油滴部にRNAが固定されている構造となる<sup>2)</sup>。なおかつ、外膜の親水部にはコレステロールやPEGなども含有し様々な機能を持たせている。

### 2.2 流路チップを用いたドロップレット生成

#### 2.2.1 チップ材質と試薬

流路チップでドロップレット生成を始めるにあたり下記の準備が必要となる。①目的とするドロップレットの種類決め、②目標サイズ、③流路チップの材料選定、④流路設計、⑤鋳型製作、⑥流路チップ製作、⑦試薬の準備、⑧送液装置の準備、などである。例えばドロップレットを生成する際に流路の材質はw/oでは疎水性、o/wでは親水性でなければならない。前者w/o生成の流路材質としては、PDMS、PS、COP、PET、PMMAなどとなり、後者o/w生成の材質としては、ガラス、シリコン、ステンレス、あるいは表面に親水化処理を施した上記のプラスチック類などが挙げられる。また、準備する試薬はa. 溶剤、b. 界面活性剤、c. 内包したい溶液に分けられ、w/oの場合の溶剤は、フッ素系、炭化水素系 (ミネラルオイル含む)、シリコンオイル系などであり、o/wの場合の溶剤は水、アルコールなどで

ある。これら溶剤に界面活性剤が溶解され、ドロップレットの構造維持に寄与する。更なる安定化のために内包したい溶液側にも界面活性剤を溶解させることもある。

#### 2.2.2 送液方法

流路チップに溶剤+界面活性剤の溶液と内包したい溶液をそれぞれ異なる流路からチップに流し込み、合流部で高速にぶつけたり、流路構造の角を用いたりすることでせん断力が生じ、サイズの再現性が高いドロップレットを生成することが可能となる。チップに溶液を流し込む方法は大きく分けて加圧法と吸引法があり、加圧法ではシリンジポンプやガス圧を用いる。吸引法では加圧と同様にシリンジポンプを用いたり、陰圧にしてバルブを開放する方法、あるいはPDMS製流路チップに微細な凹凸構造を付加し、表面積を大幅に増加させ、チップ全体を脱気し大気圧に開放することで装置が無くとも送液するポンプレス法などが挙げられる。

#### 2.3 求められる分析方法

溶液中の微粒子を分析するにあたり、存在の有無・サイズ分布・存在位置・内包液成分・膜成分などを調べたいという要望があり、それに応じた分析装置が必要となる。既によく用いられる方法として、動的光散乱によるサイズ分布測定、NMRによる成分の構造予測、ラマン顕微鏡による物質分布観察などがあるが、内包液成分の分析などを質量分析で行いたくとも界面活性剤がノイズとなり測定できないことも多く、また膜成分においては厚みがマイクロメートル以下になるため、光学顕微鏡での観察も困難となる。

このようにエマルションの分析方法はいまだ確立しているとは到底言えず、今後は蛍光色素などのプローブを用いたり、クライオ電顕やプローブ顕微鏡などでの動的観察、あるいは非イオン性の界面活性剤を用いてエマルションを生成し質量分析装置で内包液の検出を可能にするなど様々な工夫が必要となる。

日本も「エマルション産業」を今後も発展させて独自の強みとしていくには、これらの分離精製技術・計測分析の知見も同時に発展させていくことが重要である。

## 文 献

- 1) 日本油化学会：“界面と界面活性剤 ―基礎から応用まで―”，p.204 (2005)。
- 2) 峰野純一，辻畑茂朝：PMDRS, 54, 295 (2023)。



平藤 衛 (HIRAFUJI Mamoru)

ヨダカ技研株式会社 (〒326-0338 栃木県足利市福居町1351-1)。《開発テーマ》1細胞ハンドリング。《趣味》車の運転とアウトドア。

E-mail : info@yodaka.co.jp

### ● 食品に含まれる揮発性フェノールの DART 質量分析

食品中の揮発性成分は、その香りや味に重要な役割を果たしており、品質評価や管理において重要な指標となる。近年、揮発性成分の定量には、GC-MS が広く用いられている。一般的に GC-MS では、干渉物を除去し、分析対象となる揮発性成分を濃縮するための抽出過程が必要であり、ヘッドスペース-固相マイクロ抽出法 (HS-SPME) は簡便な抽出法として知られている。しかし、HS-SPME-GC-MS 分析は、SPME と GC 分離に時間を要するために迅速性に欠けるという課題がある。

こうした課題を改善する為に、SPMESH とリアルタイム直接分析質量分析法 (DART-MS) を組み合わせた HS-SPMESH-DART-MS 分析が提案された<sup>1)</sup>。SPMESH は、薄層マイクロ抽出 (TFME) の一種であり、マルチウェルプレート上に配置することで、あらかじめ充填されたサンプルウェルからヘッドスペースの揮発性成分を抽出することができる。他の TFME 技術と同様に、体積に対する表面積の比が大きいため、従来の SPME と比較して、抽出速度や抽出量の増大が期待できる。また、DART-MS は、通常必要とされるクロマトグラフィーによる分離を行わずに、分析対象物を直接イオン化し、分析する迅速な分析法として知られている。これらを組み合わせた HS-SPMESH-DART-MS だが、低揮発性成分の SPMESH への抽出には時間を要するほか、試料の直接分析に伴う同重体干渉により、分析精度が低下することも報告されている。

そこで Bates らは、重水素化無水酢酸により揮発性フェノールを誘導体化することで、SPMESH への抽出を容易にし、DART-MS における同重体干渉を抑制することを可能にした<sup>3)</sup>。揮発性フェノールは、食品や飲料において好ましくない香りとされるため、品質管理の観点から測定されているが、一般的に揮発性が低く、分析は容易ではない。このような分析対象物において、ぶどうジュースやワインなどのマトリックス存在下で、同重体干渉を軽減させ、再現性が高い堅牢な分析を実現した。また分析の所要時間は、24 サンプルで約 80 分、1 サンプルあたり約 3.5 分である。これは、1 サンプルあたり 40~60 分を必要とする従来の SPME-GC-MS 分析と比較しても、迅速だと言える。

今後、抽出技術や誘導体化技術のさらなる改良が進むことにより、DART-MS を用いた食品中の揮発性成分の堅牢かつ迅速な定性・定量が可能になることを期待したい。

- 1) J.A. Jastrzemski, G.L. Sacks : *Anal. Chem.*, **88**, 8617 (2016).
- 2) J.P. Rafson, G.L. Sacks : *J. Agric. Food Chem.*, **69**, 12344 (2021).
- 3) T.L. Bates, G.L. Sacks : *Analytica Chimica Acta*, **1275**, 341577 (2023).

[九州大学大学院生物資源環境科学府 宮原 辰梧]

### ● 水質状況モニタリングのための数理データサイエンスを用いた分析技術

水は地域社会や国を維持する上で重要な役割を果たしており、飲料水のみならずさまざまな産業において欠かせない重要要素である。水は上水、中水、下水の 3 種類に区分されている。特に上水用の水源は河川水のほか、ダム湖水、湖沼水、地下水などが挙げられる。上水道では、人体に有害な物質が許容値以下であることなど、チェック項目をクリアした水のみが供給されている。水質パラメータや貯水池の水質汚染物質を正確かつ迅速に推定および識別する必要があることから、近年では、水質検査に関する研究開発では、数理データサイエンスや人工知能技術を活用した取り組みが行われている。

Zhang らは、安心安全な飲料水の確保を目的として、貯水池の水質状況のモニタリングに関する研究を行った<sup>1)</sup>。貯水池の水質保全では、カビ臭物質発生の原因の一つとされている放線菌群集の検査が重要である。このため、季節ごとの放線菌群集の多様性と構成の変化を調査することと、放線菌群集の構成とさまざまな水質の関係を探ることを目的として、多変量解析およびバイオインフォマティクスによる解析を行った。実験では、まず、採水したサンプルの物理特性 (水温、濁度、pH、電気伝導率、溶存酸素濃度など) の調査を行い、また、放線菌群集の DNA 抽出およびシーケンシングを行い、その後、統計分析を行った。

1 年間のサンプルを用いて水質と放線菌群集の構成の傾向を観察したところ、春夏秋冬の四つの季節ごとで放線菌群集構成における種の分布が変化することが示された。特に、冬が放線菌群集の構成が多様となり、一方で夏に最も多様性が低くなった。さらに、水温が低くなる冬に溶存酸素濃度や濁度による水質変化が大きくなり水質が富栄養化していることが示され、それに応じて放線菌群集も増加することが統計的に明らかとなった。

上記は数理データサイエンスを水質状況のモニタリングに活用した研究事例の一つである。今回取り上げた数理データサイエンスや人工知能技術は異種で複雑な大量のデータを扱うことが得意であることから、分析化学のみならず他の様々な分野においても応用が期待できる。

- 1) H. Zhang, S. Pan, B. Ma, T. Huang, D. B. Kosolapov, M. Ma, X. Liu, H. Liu, X. Liu : *J. Environ. Sci.*, **137**, 1 (2024).

[室蘭工業大学 鈴木 元樹]



## 旅と道

このたび日本原子力研究開発機構の松枝さんよりバトンを引き継いだ茨城高専の澤井と申します。松枝さんとは互いに大学院生の頃から仲良くさせて頂いておりますが、実は松枝さんのお師匠様である高貝先生（福島大）と私の師匠（富山高専・間中先生）が兄弟弟子でして、その繋がりによって松枝さんとも現在に至るまでふんわりと交流させて頂いております。さて、そのような縁で頂いた今回の機会ですが、誌面をお借りして私のちょっとした趣味についてお話しさせていただきます。

月並みなことですが、私は旅行を趣味としています。同じように旅を好まれる方は多いと思いますが、「旅の目的」という点に注目するとおそらく相当の多様性があるように思います。私はというと、最近は各地の産業遺構や公害資料館を訪ねたりしています。何故ならば私の研究テーマは土壌や廃棄物中の有害金属の化学分析や制御に関連していますので、公害を現地で学び研究を深めるために史跡踏査の真似事をしているのです。また茨城高専では環境化学系の講義も担当しているので、このための取材も兼ねていたりします。たとえばこれまでに四大公害の被害を被った富山、新潟、水保、四日市に建つそれぞれの資料館や日立、足尾、別子の各鉱山の記念館などを訪ねたりしました。実際に歴史の現場に立ってみると、高低差などの地形、植生、空気感、その土地に息づく文化などを直接感じ、文献資料では得がたい解像度で現場を知ることができます。取材した写真をふんだんに使った講義資料の評判も上々ですし、余談に当地ならではのおいしいもののお話でも振る舞えば学生達もそれなりに興味を持ってくれるように感じます。

もう一つの旅の楽しみ方として、私の場合はその道中を楽しむことを常としています。すなわち数多ある交通手段やその組み合わせの妙を楽しみ、道を往くこと自体が目的となるのです（目的と手段がひっくり返っています）。残念ながら最近は余裕のある旅行がなかなかできずもどかしいばかりですが…。さて「旅程を楽しむ」ということで、私はかねてからスマホにインストールしたGPSロガーアプリを使用して旅の移動記録をとっています。無料のものも含めて多くのアプリが世の中に出回っておりますが、一番手軽なのがGoogle Mapでしょうか。おそらく多くの方が利用されているこのアプリですが、設定をちょっといじると「タイムライン」という名前で訪問記録とルートを記録してくれるのです（例：図1）。これがなかなか便利で「あれ、あのときどんな



地図データ：©2024 Google

図1 ある日の移動記録

縁あって熊本を訪れる機会があり、この日は水俣病資料館を訪れた後阿蘇山頂に登っているようだ。途中お土産を買うために寄ったSAの記録も残っている。

道通ったっけ？」という本人も覚えていない道の記録を後で見返すことができます。いわゆるライフログのひとつとして自分の人生の足跡を見つめ、分析するツールに使えるのではないのでしょうか（毎日職場にいる時間が長すぎることもしっかりと記録され続けています）。

そのほかにも自治体境界の通過を記録して「訪問記録」として自動的に日本地図が塗られていくものや、バッテリー消費を抑えながら「滞在した場所と時間の記録」のみに特化したものなど様々なGPSロガーアプリが存在します。旅行好きの方はご自分のスタイルにあったものをご一考いただくと旅が一段と楽しくなるかも知れません。

さて、右往左往と道草を繰り広げた本稿もそろそろ「目的地」へと導かなければいけません。すなわち、次の方へこのリレーのバトンを渡すときがやってまいりました。ということで次回のリレーエッセイは東北大学の唐島田先生にお願いしたいと思います。冒頭でお話したとおり、私は富山高専の間中先生の研究室で分析化学の道を歩き始めたのですが、なんと唐島田先生はその時の同期です。クラスメイトとして15歳の時からの付き合いですから、学会の知り合いというよりは「地元の友達」の感覚です。彼がどのようなエッセイを書かれるのかを楽しみにしつつ、筆を置きたいと思います。

〔茨城工業高等専門学校 澤井 光〕

# ロータリー

## インフォメーション

### 第 399 回液体クロマトグラフィー研究懇談会

2024年9月20日(金)に(株)島津製作所東京支社イベントホール(東京都千代田区神田)にて標記研究懇談会が開催された。講演主題は「HPLC 提唱後 55 周年記念 HPLC の歩み」として、HPLC 装置に関連して 3 題、カラム関連で 2 題、質量分析計関連で 1 題、最後の講演総括を含め 7 題の講演が行われた。参加登録者は 23 名であった。

1 題目は(株)島津総合サービス リサーチセンターの三上博久氏により、「クロマトグラフィーの創始から HPLC の今日迄」の演題で講演いただいた。クロマトグラフィーの先駆けとして、1855 年の Runge による“Self-grown pictures”として汚紙上のリング状の色の帯を書籍に残したことが、Tswett によるクロマトグラフィーと最初に命名された論文が出版された 1906 年の半世紀以上前の出来事であったことは興味深い内容であった。HPLC の初期からの装置・充填剤の説明、さらにマイクロ LC・超高速 LC の説明をいただいた。最後に“Green chemistry”として化学物質のライフサイクル全体において、人体および環境への環境負荷を低減しようとする試みについて、有機溶媒の置き換えの話があり、過去から最新の話題を詳しく説明いただいた。

2 題目は(株)日立ハイテクサイエンスの清水克敏氏により、「日立高速アミノ酸分析計の歩み」の演題で講演いただいた。アミノ酸分析計の発表前のニンヒドリン光度法から 1958 年の Sparkman による「アミノ酸のクロマトグラフィー利用のための自動記録装置」の論文発表を経て、1962 年に国産第一号の日立アミノ酸分析装置 KLA-2 形が完成し、その後 1964 年に KLA-3 形、1971 年に KLA-5 形が開発されたことなど詳しく説明いただいた。1975 年に発表された 835 形日立アミノ酸分析計は、HPLC の高圧技術を取り込み、直径 5  $\mu\text{m}$  のイオン交換樹脂カラムを採用することにより、20 種類のアミノ酸を 1 時間で分析することができるまでになったことを説明いただいた。最後に現在のアミノ酸分析計についての説明があり、初期には 1 分析 20 時間以上要していた分析時間が、最新形では 30 分以下になり、高性能化が進められていることの説明をいただいた。

3 題目は日本ウォーターズ(株)の島崎裕紀氏により、「20 年目を迎える超高速 LC」の演題で講演いただいた。高分離を達成するためのカラムおよび LC システムについて、van Deemter

の式を用い、A 項、B 項、C 項の詳しい説明、また充填剤粒子の微粒子化によるカラム内拡散の低減や、装置配管および検出器フローセル内で生じる拡散の低減についての詳しい説明をいただいた。2004 年に UPLC (Ultra Performance LC) が Waters 社により開発されたことやそれ以降のさまざまな高速・高分離 LC に関する技術について LC カラム・システムの両面から詳しい説明をしていただいた。

15 分間の休憩後、4 題目は東ソー(株)の伊藤誠治氏により、「充填剤開発の歴史と今後の発展」の演題で講演いただいた。1903 年 3 月にロシアの植物学者ミハエル・ツヴェットが行った植物色素の分離方法に関する学術講演がクロマトグラフィーのはじまりであることから始まり、シリカ系およびポリマー系充填剤の SEC を中心とし、IEC、HIC、AFC モードの分離について 1970 年代から現在までの流れを詳しく説明いただいた。スルホン基を導入した非多孔性ポリマー系充填剤を充填したカラムによる、定期検診でも用いられる血中グリコホモグロビン分析は 1 検体 30 秒で分析ができるなどの実用例の説明もいただいた。

5 題目はジーエルサイエンス(株)の太田茂徳氏より、「担体自社合成の強みと新しい市場へのチャレンジ」の演題で講演をいただいた。ジーエルサイエンスは 1968 年にガスクロマトグラフィー用カラム・充填剤などの販売を目的に創設され、今回の主題の「HPLC の歩み」の時代に沿って、現在まで企業活動していることの説明から始まり、高い不活性度を有する HPLC カラムの開発やシリカゲル以外の樹脂の開発と市場への導入について詳しく説明いただいた。自社合成ならではの知見としてのシリカ系充填剤の粒子径分布を狭くすることの重要性はシリカ表面の不活性化とともに強調されていた。またチタニア充填剤を用いたユニークな選択性を持つ前処理製品やシリカモノリスを用いたカラムや前処理用チップの詳しい説明をいただいた。

6 題目はエムエス・ソリューションズ(株)/(株)プレッパーズの高橋 豊氏により、「LC-MS インターフェイスの変遷」の演題で講演いただいた。MS 検出を HPLC の検出器として利用するために 1980 年代から研究開発が行われてきており、MS 検出器は現在では高感度で選択性の高い検出器としての地位を確立している。LC と MS をつなぐ LC/MS インターフェイスが重要な要素になり、この開発に各社はしのぎを削ってきたと言える。LC-MS インターフェイスとして現在ではほぼ使用されていない初期の真空下でのイオン化法であるパーティクルビーム・サーモスプレー・Frit-FAB などの説明から始まり、現在では主流のコンベンショナル ESI、さらにナノ LC との組み合わせとなるナノ ESI について詳しい説明をいただいた。

7 題目には本研究懇談会の中村 洋委員長より総括が行われ、各講演内容のまとめと、それぞれの講演に対する示唆に富む指摘をいただいた。

例会終了後、講演者を囲んでの情報交換会が神田駅近くの居酒屋で開催された。参加者は 14 名で、企業を定年退職後進学された慶應義塾大学大学院薬学研究所博士課程の学生(初参加)を交え、交流を深めることができた。

最後に、本例会の開催にあたり、ご参加いただいた皆様、講演依頼を快諾していただいた講演者様、例会の運営委員・役員並びに例会会場をお貸しいただいた(株)島津製作所やその関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

〔(株)クロマニックテクノロジーズ 長江 徳和〕

## 執筆者のプロフィール

(とびら)

加地 範匡 (KAJI Noritada)

九州大学大学院工学研究院応用化学部門(機能) (〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744). 徳島大学大学院薬学研究科薬品化学専攻後期課程修了. 博士(薬学), 薬剤師免許. 《現在の研究テーマ》Lab on a Chip 技術を用いた単一細胞・分子解析技術の開発. 《主な著書》“AI・ナノ・量子による超高感度・迅速バイオセンシング—超早期パンデミック検査・超早期診断・POCT から健康長寿社会へ—”, 馬場嘉信・柳田剛・加地範匡(監修), (2021), (シーエムシー出版). 《趣味》飛行機旅行.

E-mail : kaji@cstf.kyushu-u.ac.jp

(ミニファイル)

山根 誉久 (YAMANE Takahisa)

財団法人日本溶接技術センター (〒210-0001 神奈川県川崎市川崎区本町2-11-19). 青山学院大学.

E-mail : takahisa.yamane@gmail.com

(トビックス)

宮原 辰梧 (MIYAHARA Singo)

九州大学大学院生物資源環境科学府 (〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744). 九州大学大学院生物資源環境科学府修了見込み. 学士. 《現在の研究テーマ》ピッカリングエマルションにおける香氣成分放出挙動. 《趣味》映画鑑賞.

鈴木 元樹 (SUZUKI Genki)

室蘭工業大学 (〒050-0071 北海道室蘭市水

元町27-1). 北海道大学大学院情報科学院情報科学専攻メディアネットワークコース博士後期課程修了. 博士(情報科学). 《現在の研究テーマ》産業の実問題解決のための数値データサイエンスを活用した研究. 《趣味》ボウリング, アウトドア.

E-mail : suzuki@muroran-it.ac.jp

(リレーエッセイ)

澤井 光 (SAWAI Hikaru)

独立行政法人国立高等専門学校機構茨城工業高等専門学校国際創造工学科. (〒312-8508 茨城県ひたちなか市中根866). 金沢大学大学院自然科学研究科博士後期課程物質科学専攻修了. 博士(工学). 《現在の研究テーマ》キレート配位子を活用した環境改善技術の開発. 《趣味》旅行, コーヒー, 道.

E-mail : hsawai@ibaraki-ct.ac.jp

## 会員の拡充に御協力を !!

本会では, 個人(正会員: 会費年額9,000円+入会金1,000円, 学生会員: 年額4,500円)及び団体会員(維持会員: 年額1口79,800円, 特別会員: 年額30,000円, 公益会員: 年額28,800円)の拡充を行っております. 分析化学を業務としている会社や分析化学関係の仕事に従事している人などがお知り合いにおられましたら, ぜひ本会への入会を御勧誘くださるようお願い致します.

入会の手続きなどの詳細につきまして, 本会ホームページ (<https://www.jsac.jp>) の入会案内をご覧ください. 下記会員係までお問い合わせください.

◇〒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)日本分析化学会会員係

[電話: 03-3490-3351, FAX: 03-3490-3572, E-mail: memb@jsac.or.jp]

## 目 次

### 年間特集「分」：総合論文

- 半減期が長い放射性核種の ICP-MS による定量 ..... 浅井志保・堀田拓摩 569

### 年間特集「分」：報 文

- フロー電気化学セルを用いるオンライン酸化還元化学種変換クロマトグラフィーによる  
*p*-ベンゾキノン及びジヒドロキシベンゼン異性体の保持制御  
..... 齊藤和憲・辻本 洋・高橋健吾・中釜達朗・朝本紘充・南澤宏明・渋川雅美 579

### 総合論文

- X 線分析顕微鏡の開発と応用研究 ..... 駒谷慎太郎 593

### 技術論文（若手初論文）

- 透析排液中の尿酸を定量するための電気化学的センシングデバイスの開発  
..... 中山雅之・若宮雅紀・副島潤一郎・張 麒冉・金 継業 605
- LC-Q-TOFMS を用いる輸入食品中の指定外食品添加物一斉試験法  
..... 小出石千明・戸渡寛法・吉田 聖・佐多建一・近藤芳和子・大木 望・  
江副サハラ・宮崎悦子・坂本智徳・宮尾義浩・中牟田啓子・城戸裕子・近藤美由紀 611

### ノ ー ト

- 柔軟性を持つ多孔性配位高分子の液相におけるアルコール吸着挙動  
..... 鈴木敦子・北川太郎・細堀浩司・澤村瞭太・綱島 亮・壹岐伸彦 627
- 磁性ビーズ充填キャピラリーを用いるポリマーゼ連鎖反応/リガーゼ検出反応/  
フロースルーマイクロアレイ法による点突然変異型の特定 ..... 堀江紘史・橋本雅彦 633
- 分子内電荷移動型色素固定化キャピラリーセンサを用いる有機溶媒中の水分センシング  
..... 森本あみ・末吉健志・遠藤達郎・久本秀明 641

### アナリティカルレポート

- 熱脱着 GC-MS による再生プラスチック中含有化学物質のスクリーニング分析  
..... 羽成修康・中村圭介・山崎絵理子・小栗朋子・小島直也・  
篠原直秀・小倉 勇・梶原秀夫・蒲生昌志 649

- 「分析化学」特集“拡がる！分析化学と溶液化学の境界”の論文募集 ..... 657

- 「分析化学産業技術論文賞」のご案内 ..... 658

- 「分析化学」特集“表示・起源分析技術の現在”の論文募集 ..... 659

- 「分析化学」年間特集“環”の論文募集 ..... 660

- “第24回若手研究者の初論文特集”募集のお知らせ ..... 662

- テンプレートによる投稿要領 ..... 663

- 「分析化学」に投稿される皆様へ ..... 664

「分析化学」誌ホームページ URL=<https://www.jsac.jp/~wabnsk/index.html>

Ⓜ (学術著作権協会委託) 本誌からの複写許諾は、(公社)日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、一般社団法人学術著作権協会(〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階, FAX: 03-3475-5619, E-mail: info@jaacc.jp)から受けてください。

- ◇目まぐるしく寒暖が移り変わる秋となりました。筆者は子どもからもらった風邪が2週間治りません。
- ◇11号「とびら」では、九州支部長の加地範匡先生に、世代間ギャップや会員減少に警鐘を鳴らす記事をご執筆いただきました。また「リレーエッセイ」では、茨城工業高等専門学校の澤井光先生に、旅の道のりそのものを楽しむ方法をご紹介いただきました。
- ◇2024年のノーベル化学賞は「計算によるタンパク質の設計」と「タンパク質の構造予測」に貢献した三氏が受賞されました。ノーベル物理学賞を受賞した「人工ニューラルネットワークによる機械学習を可能にする基礎的発見と発明」と併せて、人工知能(AI)関連の研究が席卷した年となりました。
- ◇毎年11号に掲載している特集記事ですが、今年は「分析化学のDX化」というテーマで、機械学習、画像認識、分析の自動化等を主題に9報の記事をご執筆いただきました。AIによるノーベル賞席卷直後、最も話題性のあるタイミングで本特集記事が出たことを、編集委員として嬉しく思います。さらに今年の本誌入門講座も「データ解析：定量・定性からビッグデータの解析まで」というテーマで1号から毎月記事が掲載されております。これを機に本誌のバックナンバーを読み返してみたいかでしょうか。

(K. T.)

〈とびら〉

三誌合同展示ブースへの誘い……………四宮 一総

〈入門講座〉 データ解析：定量・定性からビッグデータの解析まで

ヒト血漿メタボローム分析の基礎知識と臨床への  
応用について……………三枝 大輔

〈ミニファイル〉 非破壊・固体分析

X線回折法……………長尾 圭悟

◇ 編 集 委 員 ◇

〈委員長〉 四宮 一総 (日本大学)		
〈副委員長〉 市場 有子 (ライオン(株))		
〈理事〉 津越 敬寿 (産業技術総合研究所)		
〈幹事〉 稲川 有徳 (宇都宮大院地域創生科学)	糟野 潤 (龍谷大先端理工)	久保田 哲央 (アジレント・テクノロジー)
橋本 剛 (上智大理工)		
〈委員〉 石橋 千英 (愛媛大院理工)	上田 忠治 (高知大農林海洋科学)	岡崎 琢也 (東京都立大都市環境科学)
岡林 識起 (日大生物資源科学)	勝又 英之 (三重大院工)	北牧 祐子 (産業技術総合研究所)
古賀 舞都 (農研機構)	坂 真智子 (株エスコ)	島田 健吾 (石福金属興業(株))
東海林 敦 (東京薬科大薬)	末吉 健志 (北里大理)	高橋 幸奈 (九州大カーボン・ニュートン)
高橋 豊 (EMIS・ソリューションズ)	谷合 哲行 (千葉工業大先進工)	原賀 智子 (日本原子力研究開発機構)
原田 誠 (東京科学大理)	半田友衣子 (埼玉大工)	福島 健 (東邦大薬)
三原 義広 (北海道科学大薬)	盛田 伸一 (東北大院理)	山口 浩輝 (味の素(株))
山崎 由貴 (国立医薬品食品衛生研)		

☑ 複写される方へ

日本分析化学会は学術著作権協会(学著協)に複写に関する権利委託をしていますので、本誌に掲載された著作物を複写する場合は、学著協より許諾を受けて複写してください。

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3階  
一般社団法人 学術著作権協会

FAX: 03-3475-5619 E-mail: info@jaacc.jp

なお、複写以外の許諾(著作物の転載願い等)は、学著協では扱っていませんので、直接日本分析化学会へお尋ねください。

ぶんせき 2024年第11号(通巻599)

2024年11月1日印刷

2024年11月5日発行 定価1,000円

編集兼発行人 公益社団法人 日本分析化学会

印刷所 〒173-0025 東京都板橋区熊野町13-11

株式会社 双文社印刷

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

公益社団法人 日本分析化学会

電話 総務・会員・会計: 03-3490-3351

編集: 03-3490-3537

FAX: 03-3490-3572 振替口座: 00110-8-180512

© 2024, The Japan Society for Analytical Chemistry

購読料は会費に含まれています。

## 第43回分析化学における不確かさ 研修プログラム

—受講者募集—

主催 日本電気計器検定所、(公社)日本分析化学会  
測定結果の信頼性の指標としての不確かさの評価がますます重要となってきています。日本分析化学会においてもエキスパートワークショップやセミナー等によりその普及と教育に努めてきました。

また、日本電気計器検定所(JEMIC)は、「計量標準等トレーサビリティ導入に関する標準化調査研究委員会」と「計測標準フォーラム人材育成WG」が共同で開発した不確かさ研修プログラムにより不確かさの研修を実施してきました。

日本電気計器検定所と日本分析化学会は、これらの不確かさ研修を参考に2006年、「楽しく・簡単に・解かり易く」をテーマとして、不確かさの計算が分かりやすく理解できるように演習を多く取り入れた「分析化学における不確かさ研修プログラム」(2日間コース)を開発しました。

この研修では、

- ・受講者1人1人が理解することを最優先に考えたセミナー
- ・「楽しく簡単に解かり易く」不確かさの計算方法を解説
- ・多くの演習問題を解くことで講義内容を十分理解できる
- ・複数の講師が演習問題を通して、各受講者の理解のお手伝いをする。

ことを特徴としています。講師が一方向的に説明や講義を行うのではなく、受講者の理解度を確認しながら対話方式を進めていきます。

本セミナーはハイブリッド型で開催しますので、オンライン参加も可能です。遠方のお客様もお気軽にご参加ください。

ハイブリッド型の詳細は、日本電気計器検定所のホームページをご覧ください。

[https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j\\_keisoku.html](https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j_keisoku.html)

期日 2024年12月17日(火)・18日(水)

会場 日本電気計器検定所本社〔東京都港区芝浦4-15-7、電話：03-3451-1205、交通：JR「田町」駅芝浦口(東口)から徒歩約13分または都営浅草線・都営三田線「三田」駅A4(JR田町駅方面)出口から徒歩約15分〕

[https://www.jemic.go.jp/kihon/m\\_honsha.html](https://www.jemic.go.jp/kihon/m_honsha.html)

対象者 不確かさの計算方法を初歩から学びたい方・不確かさの計算方法を社内教育等の参考にしたい方

講義内容

第1日(9.30~16.30)

1. イントロダクション
2. 演習：温度の測定
3. 不確かさとは何か？(不確かさの概要や必要性など)
4. 用語について1(JIS K 0211:2013 分析化学用語(基礎部門)の説明)
5. 不確かさ評価の概要(タイプAとタイプBの不確かさの違いなど)
6. タイプAの不確かさ評価(タイプAの標準不確かさの求め方)
7. 演習：タイプAの不確かさ評価(タイプAの標準不確かさを求める演習)
8. 確率分布について1(タイプBの評価に用いられるさまざまな確率分布について)
9. タイプBの不確かさ評価(タイプBとしてどのような不確かさの要因があるかと具体的な数値化の説明)
10. 演習：タイプBの不確かさの要因(タイプBの要因を考察するグループ演習)

11. 確率分布について2(確率分布に応じた除数の説明)

第2日(9.30~16.30)

《初日のおさらい》

12. 用語について2(不確かさの評価/計算に必要な用語の説明)
13. 不確かさの合成と拡張(タイプAの標準不確かさとタイプBとして評価した不確かさの合成とその拡張の説明)
14. 演習：不確かさの合成と拡張(合成標準不確かさと拡張不確かさを求める演習)
15. 実際の不確かさ評価の事例紹介(水道水中のナトリウムの測定)
16. 演習：間違い探し
17. 総合演習：拡張不確かさまでの計算
18. 不確かさの利用について(ILACの示す不確かさを考慮した適合性表明の指針の説明と実際に適合性表明に不確かさを用いている例と技能試験の紹介)
19. まとめ
20. 確認テスト

募集定員 24名(定員に達し次第、締め切ります)

参加方法 会場参加またはオンライン参加のいずれかを選択できます。

申込締切 2024年12月10日(火)

受講料 会員64,900円(日本分析化学会会員、JEMIC計測サークル会員)、会員外75,900円

※テキスト代、消費税を含みます。

受講証明書の発行 受講者には「分析化学における不確かさ研修プログラム」を受講し、講習を受けたことの受講証明書を主催団体から発行します。

合格証明書の発行 確認テスト合格者には、日本電気計器検定所から合格証明書を発行します。

申込方法 日本電気計器検定所のホームページ([https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j\\_keisoku.html](https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j_keisoku.html))から「分析化学における不確かさ研修プログラム」用の受講申込書をダウンロードし、必要事項を入力のうえ、E-mailに添付してお申し込みください。なお、電話での申込は受け付けません。

送金方法 受講申込みをいただきますと、日本電気計器検定所から受講票と請求書をお送りしますので、指定口座に受講料をお振込みください。振込手数料は貴方でご負担ください。なお、受講料の返金はいたしませんので、あらかじめご了承ください。

個人情報 本セミナーの受講申込みにより取得したお客様の個人情報は、本セミナーに係る連絡に利用するほか、次の目的のために利用することがあります。なお、お客様のお申出により、これらの取扱いを中止させることができます。①JEMIC計測技術セミナーに関するお知らせ、②各種校正試験業務、検定業務、基準器検査業務等に関するお知らせ、③定期刊行物の発送、購読期限及び会員の集いに関するお知らせ

喫煙に関するお願い 日本電気計器検定所では、健康増進法「受動喫煙の防止」の趣旨に従い、全館禁煙となっておりますので、ご了承ください。

申込・問合先 〒108-0023 東京都港区芝浦4-15-7 日本電気計器検定所JEMIC計測技術セミナー事務局(担当：長谷川)〔電話：03-3451-1205、E-mail：kosyukai-ky@jemic.go.jp〕

## 第17回千葉県分析化学交流会～新春企業特集

主催 千葉県分析化学交流会

協賛 (公社)日本分析化学会(JSAC)・関東支部、JSAC・

## お知らせ

### LC 研究懇談会

後援 (公社)日本化学会, (公社)日本薬学会 (申請中), (公社)日本農芸化学会, JSAC・分析士会, LC シニアクラブ, 後援企業 (関東化学㈱, ㈱島津製作所, ㈱北浜製作所, 日本ウォーターズ㈱, 日本分光㈱, ㈱日立ハイテクサイエンス)

今回は千葉県の企業を元気づけるため, 千葉県縁の企業研究者に自社の活動と研究を紹介いただき, 千葉県で研究活動を支援いただいているメーカーに企業紹介と製品紹介・展示をしていただきます。講演終了後は, 千葉県の産業発展を願ひ, 千葉駅付近で情報交換会を催します。

日時 2025年1月29日(水)

会場 千葉市生涯学習センター・大研修室(3F, 定員86名)

[千葉市中央区弁天3-7-7, 電話:043-207-5811, 交通:

①JR「千葉」駅「中央改札」を降りて, 「千葉公園口」から徒歩8分, ②JR「千葉」駅「西改札」を降りて, 「北口」から徒歩10分, ③千葉モノレール「千葉公園」駅から徒歩5分]

<https://chiba-gakushu.jp/>

### プログラム

12.00~12.30 受付

第1部 躍進する千葉県企業

12.30~12.35 開会挨拶

(千葉県分析化学交流会・会長) 中村 洋

12.35~12.45 祝辞

(日本分析化学会・関東支部長) 四宮一総

12.45~13.00 千葉県分析化学交流会のミニヒストリー

(東京理科大学) 中村 洋

13.00~13.30 食品の品質に関する分析技術

(ハウス食品グループ本社㈱) 神山和夫

13.30~14.00 工業分野における ICP-MS 分析

(㈱フジクラ) 市川進矢

14.00~14.30 分析精度を向上させるクロマトグラフィー用簡便前処理法の開発

(ジーエルサイエンス㈱) 太田茂徳

14.30~15.00 高分子電解質のキャラクタリゼーションについて

(東洋合成工業㈱) 小林宣章

15.00~15.15 休憩

15.15~15.45 住友金属鉱山㈱市川研究センターの紹介と32年間の会社生活の振り返り

(住友金属鉱山㈱) 児玉竜二

15.45~16.15 AI技術でLC分析法開発の自動化・省力化

(㈱島津製作所) 松田倫太郎

16.15~16.45 PFASの規制動向と分析事例の紹介

(㈱住化分析センター) 平野直子

16.45~17.15 食品の有機・無機成分の分析および多変量解析による評価

(㈱日立ハイテクサイエンス) 清水克敏

17.15~17.35 製品展示 (㈱島津製作所, ㈱北浜製作所)

第2部 情報交換会(18.00から千葉駅付近)

参加費 第1部:1,000円, 第2部:5,000円

### 参加申込方法

- 参加希望者は, 下記申込先にアクセスし, 氏名, メールアドレス, 勤務先, 電話番号, などを明記のうえ, お申込みください。参加者名と振込者名が違う場合は, 参加申込書の連絡事項欄に振込者名を明記してください。
- お申込みが完了した場合には, 登録されたアドレス宛に「第17回千葉県分析化学交流会申込受付(自動返信)」のメールが届きます。メールが届かない場合は, 問合せ先までご連絡ください。
- 申込受付メールを受領後, 必ず期限内に参加費の納入を行ってください。参加費の納入が確認され次第, メール

で領収書をお送りします。期限内に参加費納入が確認できない場合, 参加申込みを無効としますので, 十分ご注意ください。いったん納入された参加費は, 返金いたしません。なお, 請求書の発行はいたしておりません。

申込期限 2025年1月8日(水)(入金締切時刻:15時)

申込先 <https://forms.gle/B44N6Tdt1sFvWiez5>

銀行送金先 りそな銀行五反田支店(普通)0802349, 口座名義:シヤ)ニホンブンセキカガクカイ〔公益社団法人 日本分析化学会・液体クロマトグラフィー研究懇談会〕

問合せ先 (公社)日本分析化学会・LC研究懇談会  
[E-mail:nakamura@jsac.or.jp]

—以下の各件は本会が共催・協賛・  
後援等をする行事です—

◎詳細は主催者のホームページ等でご確認ください。

2024年度公益社団法人  
日本金属学会関東支部講習会

『転位論：ナノスケールの力学と動的挙動』

主催 (公社)日本金属学会関東支部  
期日 2024年10月25日(金)、11月1日(金)、8日(金)、  
15日(金)、29日(金)、12月6日(金)  
会場 オンライン  
ホームページ  
[https://jimm.jp/event/branch/data/brch\\_0829.pdf](https://jimm.jp/event/branch/data/brch_0829.pdf)  
連絡先 〒152-8550 東京都目黒区大岡山2-12-1 南8号  
館312号室 東京工業大学物質理工学院材料系林研究室内  
日本金属学会関東支部事務局 福島 彩 [電話:03-5734-  
3141, E-mail: fukushima.a.ad@m.titech.ac.jp]

KISTEC教育講座  
『基礎から学ぶソフトロボット学』

—製作方法、アクチュエータ、センサ、応用まで—

主催 (地独)神奈川県立産業技術総合研究所  
期日 2024年11月11日(月)・12日(火)  
会場 かながわサイエンスパーク(神奈川県川崎市)またはオ  
ンライン(ハイブリッド方式)  
ホームページ  
<https://www.kistec.jp/learn/softrobotics/>  
連絡先 〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1  
KSP東棟1F(地独)神奈川県立産業技術総合研究所 人材  
育成部教育研修グループ [電話:044-819-2033, E-mail:  
manabi@kistec.jp]

第53回電気化学講習会

電気化学における高度解析—計測の基礎から  
二次電池・燃料電池における応用例まで—

主催 電気化学会関西支部  
期日 2024年11月26日(火)・27日(水)  
会場 キャンパスプラザ京都 第1講義室  
ホームページ <https://kansai.electrochem.jp/>  
連絡先 〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷1-3 同志  
社大学理工学部 機能分子・生命化学科内 (公社)電気化学  
会関西支部 事務局 支部長 稲葉 稔 [電話:0774-65-  
6580, E-mail: ecsj\_kansai@electrochem.jp]

KISTEC教育講座  
『中間水コンセプトによるバイオ・医療材料開発』

—水・生体環境下で優れた機能を発揮させるための  
材料・表面・デバイス設計—

主催 (地独)神奈川県立産業技術総合研究所  
期日 2024年12月10日(火)・11日(水)

会場 かながわサイエンスパーク  
ホームページ

<https://www.kistec.jp/learn/biomaterial/>  
連絡先 〒213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1  
KSP東棟1F(地独)神奈川県立産業技術総合研究所 人材  
育成部教育研修グループ [電話:044-819-2033, E-mail:  
manabi@kistec.jp]

『分析化学』特集  
“広がる！分析化学と溶液化学の境界”  
の論文募集

「分析化学」編集委員会

「分析化学」編集委員会は、溶液反応化学研究懇談会と共同  
で「広がる！分析化学と溶液化学の境界」と題した特集を企画  
しました。

溶液化学は、分析化学だけでなく、物理化学、無機化学、有  
機化学など基礎的な化学、さらには材料科学や生命科学、地球  
科学に渡る異分野横断の学問分野です。溶液化学の研究は、電  
気化学や錯体化学はもちろんのこと、クラスターや化学反応を  
解明する分子科学やイオン液体や超臨界流体などの応用が期待  
されている工学的分野など、多くの分野と密接に関係していま  
す。本特集号では、更なる拡がりを見せている溶液化学と分析  
化学の境界領域における最新の研究に関する論文の投稿をお待  
ちしています。詳細はホームページをご確認ください。

特集論文申込締切:2025年2月21日(金)

特集論文原稿締切:2025年4月18日(金)

『分析化学』年間特集“環”論文募集

「分析化学」編集委員会

「分析化学」では、2010年より「年間特集」を企画し、設定  
テーマに関連する論文を年間を通じて募集・掲載しています。  
2025年は「環」をテーマとすることと致しました。

本特集では「環」をキーワードとして、基礎・応用を含めた  
分析化学の“最新の知見”はもちろん、総合論文や分析化学総  
説といった形で現在の分析化学の“研究の背景”についても広  
く募集し、分析化学が担う役割を社会に向けて発信することを  
目的としています。本特集にかかわる論文はすべての論文種目  
で年間を通じてご投稿いただくことが可能で、審査を通過した  
論文は、単行の特集号を除く「分析化学」第74巻(2025年)  
合併号の冒頭に掲載する予定です。国内外、産学官を問わず、  
「環」にかかわる分析化学の研究・開発に従事されている多く  
の皆様方からの投稿をお待ちしておりますので、是非この機会  
をご活用ください。なお、詳細は「分析化学」誌の9号及び  
ホームページをご参照ください。

特集論文原稿締切:2024年11月15日(金)(第2期)

初めて書く論文は母語の日本語で！  
“第24回若手研究者の初論文特集”  
募集のお知らせ

「分析化学」編集委員会

「分析化学」編集委員会では、2025年(第74巻)に第24回  
「若手研究者の初論文特集」を企画します。卒研究生、修士・博  
士課程院生並びに若手研究者の方々にとって、ご自分の研究成  
果を日本語で投稿できるよい機会です。なお、2019年より本

特集を年間特集とし、都合の良いときに執筆して投稿できるようにしました。年間を通して論文原稿を受け付け、審査を経て掲載可になり次第随時掲載いたしますので、奮ってご投稿ください。

なお、詳細は「分析化学」誌 HP をご参照ください。

## 「お知らせ」欄原稿について

支部並びに研究懇談会の役員の皆様：掲載用の原稿ファイルをどうぞ電子メールでお送りください。送り先は shomu@jsac.or.jp です。原稿の長さに制限はありませんが原稿締切日は掲載月の前々月 25 日（例：1 月号掲載→11 月 25 日締切）となっておりますのでご注意ください。

本会外から掲載をご希望の場合は以下をご参照ください。

- 1) 掲載できるものは本会が共催、協賛、後援するものに限られます。
- 2) 国際会議につきましては共催、協賛、後援申請に関する規程並びにフォームがありますので、ホームページをご覧ください。か、本会事務局長宛にお問い合わせください。
- 3) 国際会議以外の講演会等に関しましては、会名、会場、主催団体名、同代表者名、開始期日、終了期日、連絡先並びに同電子メールを記載のうえ、書面でお申し出ください。
- 4) 掲載原稿の作成要領に関しましては承諾をご返事する際にお知らせします。
- 5) 本会支部または研究懇談会が共催、協賛、後援を承諾した事業につきましては、その旨をメールにお書きいただき、原稿ファイルを shomu@jsac.or.jp にお送りください。

国際会議以外の共催、協賛、後援に関する規程抜粋（共催）

8. 討論会、講演会等の共催とは、その討論会、講演会等の開催について、本会は主体性を持たず、会誌等を通じて広報活動等の援助を行う場合をいう。
9. 本会が討論会、講演会等を共催する場合は、その討論会、講演会等の主要議題が本会の専門分野と関連を持ち、本会正会員が会議の準備、運営等の委員に若干名加わることを条件とする。
10. 本会が共催する討論会、講演会等に対しては、他学協会長等の申し出によって会誌等による広報活動の援助を行う。特に理事会の承認を得て分担金を支出することがある。（後援又は協賛）
11. 討論会、講演会等の後援又は協賛とは、本会がその討論会、講演会等の開催に賛同し、後援又は協賛団体の一つとして、本会名義の使用を認める場合をいう。
12. 本会が討論会、講演会等を後援又は協賛する場合は、その討論会又は講演会が分析化学に関連を持ち、その開催が本会会員にとっても有意義であることを条件とする。
13. 本会が後援又は協賛する討論会、講演会等に対しては、希望に応じ会誌等による広報活動の援助を行うことがある。

## ぶんせき誌「技術紹介」の原稿募集

『ぶんせき』編集委員会

分析化学は種々の分野における基盤技術であり、科学や産業の発達・発展だけでなく、安全で豊かな生活の実現に分析機器が大きく貢献してきました。近年の分析機器の高性能化・高度化は目覚ましく、知識や経験がなくても、微量物質の量や特性を測定できるようになりました。この急速な発展は、各企業が

持つ高度で多彩な技術やノウハウによって達成されたといっても過言ではありません。一方、高度化された分析機器の性能・機能を十分に発揮させるためには、既存の手法に代わる新規な分析手法が必要であり、高度な分析機器に適合した分析手法や前処理手法の開発が分析者にとって新たな課題となっております。また、分析目的に合致した高純度試薬の開発に加えて、測定環境の整備、試薬や水の取り扱いなどにも十分な配慮が必要です。極微量の試料を分析する際には、測定原理を把握すると共に、手法や操作に関する知識・技能を身に付ける必要があると考えます。

このような背景に鑑み、『ぶんせき』誌では新たな記事として「技術紹介」を企画いたしました。分析機器の特徴や性能、機器開発に関わる技術、そしてその応用例などを紹介・周知することが分析機器の適正な活用、さらなる普及に繋がると考えており、これらに関する企業技術を論じた記事を掲載することといたしました。また、分析機器や分析手法の利用・応用における注意事項、前処理や操作上のコツなども盛り込んだ紹介記事を歓迎いたします。これらの記事を技術紹介集として、『ぶんせき』誌ホームページ内に蓄積することで、様々な分野における研究者や技術者に有用な情報を発信でき、分析化学の発展に貢献できるものと期待しております。分析機器や分析手法の開発・応用に従事されている多くの皆様方からのご投稿をお待ちしております。

記

1. 記事の題目：「技術紹介」
2. 対象：以下のような分析機器、分析手法に関する紹介・解説記事
  - 1) 分析機器の特徴や性能および機器開発に関わる技術、
  - 2) 分析手法の特徴および手法開発に関わる技術、
  - 3) 分析機器および分析手法の応用例、
  - 4) 分析に必要な試薬や水および雰囲気などに関する情報・解説、
  - 5) 前処理や試料の取扱い等に関する情報・解説・注意事項、
  - 6) その他、分析機器の性能を十分に引き出すために有用な情報など
3. 新規性：本記事の内容に関しては、新規性は一切問いません。新規の装置や技術である必要はなく、既存の装置や技術に関わるもので構いません。また、社会的要求が高いテーマや関連技術については、データや知見の追加などにより繰り返し紹介していただいても構いません。
4. お問い合わせ先：日本分析化学会『ぶんせき』編集委員会 [E-mail : bunseki@jsac.or.jp]

## 【ア行】

(株)エス・ティ・ジャパン…………… A1

## 【サ行】

(株)島津製作所…………… 表紙 3

サーモフィッシャー

サイエンティフィック(株)…………… A5

西進商事(株)…………… カレンダー裏

(株)ゼネラルサイエンス

コーポレーション…………… A3

## 【ナ行】

日本電気計器検定所…………… 表紙 4

日本分光(株)…………… 表紙 2

## 【ハ行】

ビー・イー・エス(株)…………… A8

フロンティア・ラボ(株)…………… A2

## 【ヤ行】

安井器械(株)…………… A4

製品紹介ガイド…………… A6~7

**Thermo Fisher**  
SCIENTIFIC

## Thermo Scientific™ Nalgene™ クリーンボトルサービス

ボトルの洗浄前後の残存パーティクルやメタル成分を比較したアプリケーションノートを公開中!

### 特長

- 洗浄証明書の発行が可能

### こんな方におすすめ

- ボトル内部のパーティクル数をコントロールしたい方
- 洗浄コストや人的リソースを見直したい方



■ 詳細はこちらをご覧ください [thermofisher.com/jp-cleanbottle-online-seminar](https://thermofisher.com/jp-cleanbottle-online-seminar)

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。これらの製品は一般的なラボでの使用を目的としています。製品の性能がお客様の用途やアプリケーションに適しているかどうかはお客様自身でご確認ください。

© 2024 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。標準販売条件はこちらをご覧ください。 [thermofisher.com/jp-tc](https://thermofisher.com/jp-tc) LSP501-A24100B

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

thermo scientific

お問い合わせはこちら [thermofisher.com/contact](https://thermofisher.com/contact)

## 原子スペクトル分析

## 各種水銀測定装置

日本インスツルメンツ(株)  
電話072-694-5195 営業グループ  
<https://www.hg-nic.co.jp>

## 分子スペクトル分析

FTIR用アクセサリーの輸入・製造の総合会社  
市販品から特注まであらゆるニーズに対応  
(株)システムズエンジニアリング  
<https://www.systems-eng.co.jp/>  
E-mail: info@systems-eng.co.jp

複数の手法で同一試料を測定できる「複合分析」が手軽に  
フーリエ変換赤外分光光度計FT/IR-4X+  
パームトップラマン分光光度計PR-1  
日本分光(株) <https://www.jasco.co.jp>

紫外可視近赤外分光光度計 UH4150 AD+  
高感度分光蛍光光度計 F-7100  
(株)日立ハイテクサイエンス  
<https://www.hitachi-hightech.com/hhs/>  
E-mail: hhs-info.fy.ml@hitachi-hightech.com

## レーザー分光分析

レーザーアブレーション LIBS 装置 J200  
伯東(株) システムプロダクツカンパニー  
電話 03-3355-7645 E-mail: LA-LIBS@hakuto.co.jp  
<https://www.process.hakuto.co.jp/product/2562/>

## 質量分析

様々な分析ニーズに応える、  
質量分析計 (GC-MS, MALDI-TOFMS, LC-MS) を  
使用したソリューションをご提案いたします。  
日本電子(株) 電話 03-6262-3575  
<https://www.jeol.co.jp/>

MALDI-TOF (/TOF), 迅速微生物同定, ESI-QTOF,  
FT-ICR, LC-MS/MS, GC-MS/MS  
ブルカー・ジャパン(株) ダルトニクス事業部  
電話 045-440-0471  
E-mail: info.BDAL.JP@bruker.com

## 熱分析

小型反応熱量計 SuperCRC  
少量で高感度・高精度な反応熱量測定を実現  
最適化・スケールアップ・安全性評価  
(株)東京インスツルメンツ  
電話 03-3686-4711 <https://www.tokyoinst.co.jp>

## クロマトグラフィー

ナノカラムからセミ分取カラムまで、豊富なサイズ  
逆相 HPLC 用カラム L-column シリーズ  
GC 用大口径中空カラム G-column  
一般財団法人化学物質評価研究機構 クロマト技術部  
[www.cerij.or.jp](http://www.cerij.or.jp) E-mail: chromat@cerij.jp

高速液体クロマトグラフ Chromaster  
5610 質量検出器 (MS Detector)  
(株)日立ハイテクサイエンス  
<https://www.hitachi-hightech.com/hhs/>  
E-mail: hhs-info.fy.ml@hitachi-hightech.com

ムロマックミニカラム 精度の高いクロマトグラフィー  
ムロマックガラスカラム イオン交換反応を可視化  
室町ケミカル(株) 電話 03-3525-4792  
<https://www.muro-chem.co.jp/>

## 電気化学分析

電位差自動滴定装置 カールフィッシャー水分計  
最大5検体同時測定, FDA Par11対応, DI 対策も安心  
メトロームジャパン(株) 電話 03-4571-1743  
<https://www.metrohm.jp>

## 分析装置・関連機器

ユニット機器型フローインジェクション分析システム  
AQLA-700  
測定項目やご使用環境にあわせて機器の組合せが可能  
(株)アクアラボ 電話 042-548-2878  
<http://www.aqualab.co.jp>

XRF分析用ガラスビードの作製及びICP分析のアルカリ融  
解処理には、高周波溶融装置ビード&フューズサンブラ  
(株)アmenaテック  
<http://www.amena.co.jp>

英国エレメンタルマイクロアナリシス社製 CHNOS  
有機・無機・同位体微量分析用 消耗品・標準物質等  
アルファサイエンス(株) <http://www.alphasience.jp/>  
電話 03-3814-1374 FAX 03-3814-2357  
E-mail: alpha@m2.pbc.ne.jp

高性能 HPLC/GPC-FTIR インターフェースシステム  
新型 LC-CollectIR  
(株)エス・ティ・ジャパン  
東京 03-3666-2561 大阪 072-835-1881  
<https://www.stjapan.co.jp/>

モジュール式ラマンシステム RAMAN-QE  
高感度の小型ファイバ分光器、励起用レーザー、各種ラ  
ンプロープを組み合わせたコンパクトなシステムです。  
励起レーザー選択や光学系のカスタマイズもご相談ください。  
オーシャンフォトニクス(株) <https://www.oceanphotonics.com>

電位差自動滴定装置・カールフィッシャー水分計・密  
度比重計・屈折計・粘度計・水銀測定装置・熱計測機  
器・大気分析装置・水質分析装置・排ガス分析装置  
京都電子工業(株) 東京支店 03-5227-3151  
<https://www.kem.kyoto/>

<p>高品質・高精度・高耐圧 NSプランジャーポンプシリーズ 日本精密科学(株) 電話 03-3964-1198 <a href="https://nihon-exa-sci.com">https://nihon-exa-sci.com</a></p>
<p>オンライン・プロセス分析計 滴定・水分・イオンクロマト・近赤外・VA/CVS メトロームジャパン(株) ※デモ機あります。 <a href="https://www.metrohm.jp">https://www.metrohm.jp</a></p>
<p>秒速粉碎機 マルチビーズショッカー® ディスク容器で岩石・樹脂・生体等の凍結粉碎も可能。 分析感度UP, 時間短縮, 経費節減に貢献。 安井器械(株) 商品開発部 <a href="https://www.yasuikikai.co.jp/">https://www.yasuikikai.co.jp/</a></p>
<h2>研究室用設備機器</h2>
<p>分析用超純水のことなら何でもエルガにご相談ください 世界第2位のラボ用超純水装置メーカー エルガラボウォーター ヴェオリア・ジェネッツ(株) エルガ・ラボウォーター事業部 e-mail: <a href="mailto:jp.elga.all.groups@veolia.com">jp.elga.all.groups@veolia.com</a> <a href="https://www.elgalabwater.com">https://www.elgalabwater.com</a></p>
<p>グローブボックスシステム MBRAUN 社製 有機溶媒精製装置 MBRAUN 社製 (株)ブライト本社 048-450-5770 大阪 072-861-0881 <a href="https://www.bright-jp.com">https://www.bright-jp.com</a> E-mail: <a href="mailto:info@bright-jp.com">info@bright-jp.com</a></p>
<h2>試薬・標準試料</h2>
<p>認証標準物質 (CRM), HPLC・LC/MS 関連 超高純度試薬 (Ultrapur, Primepure®) 関東化学(株) 電話 03-6214-1090 <a href="https://www.kanto.co.jp">https://www.kanto.co.jp</a></p>
<p>研究・産業用の金属/合金/ポリマー/ガラス等 8 万点 取扱サプライヤー GOODFELLOW CAMBRIDGE LTD 日本代表事務所 電話 03-5579-9285 E-mail: <a href="mailto:info-jp@goodfellow.com">info-jp@goodfellow.com</a> <a href="https://www.goodfellow-japan.jp">https://www.goodfellow-japan.jp</a></p>
<p>X線/中性子解析向けタンパク質結晶作成をあなたのラボで 『C-Kit Ground Pro』XRD:¥50,400 (税抜), ND:¥151,200 (税抜) (株)コンフォーカルサイエンス 電話 03-5809-1561 <a href="http://www.confsci.co.jp">http://www.confsci.co.jp</a></p>
<p>標準物質は当社にお任せください! 海外 (NIST, IRMM, BAS, MBH, Brammer, Alcoa 等) 国内 (日本分析化学会, 産総研, 日環協等) 各種標準物質を幅広く, また, 分析関連消耗品も各種取り 扱っております。是非, ご相談ください! 西進商事(株) <a href="https://www.seishin-syoji.co.jp">https://www.seishin-syoji.co.jp</a></p>
<p>RESEARCH POLYMERS (株)ゼネラルサイエンス コーポレーション 電話 03-5927-8356(代) FAX 03-5927-8357 <a href="https://www.shibayama.co.jp">https://www.shibayama.co.jp</a> E-mail: <a href="mailto:gsc@shibayama.co.jp">gsc@shibayama.co.jp</a></p>
<p>お求めの混合標準液を混合成分から検索できる! 農薬・動物用医薬品 混合標準液検索 WEBページで「和光 農薬 検索」で検索! 試薬でお困りの際は当社HPをご覧ください。 富士フイルム和光純薬(株)</p>

## 書籍

<p>Pythonで始める 機器分析データの解析とケモメトリックス 森田成昭 著 A5判 216頁 定価3,300円 (税込) (株)オーム社 <a href="https://www.ohmsha.co.jp">https://www.ohmsha.co.jp</a></p>
<p>基本分析化学 —イオン平衡から機器分析法まで— 北条正司, 一色健司 編著 B5判 260頁 定価3,520円 (税込) 三共出版(株) 電話 03-3264-5711 <a href="https://www.sankyoshuppan.co.jp/">https://www.sankyoshuppan.co.jp/</a></p>
<p>Primary大学テキスト これだけはおさえたい化学 改訂版 大野公一・村田滋・齊藤幸一 他著 B5判 248頁 フルカラー 定価2,530円 (税込) 大学初年次での化学を想定。高校の復習から大学に必要な知識へのテキスト。 実教出版(株) 電話03-3238-7766 <a href="https://www.jikkyo.co.jp/">https://www.jikkyo.co.jp/</a></p>
<p>Pyrolysis-GC/MS Data Book of Synthetic Polymers 合成高分子の熱分解 GC/MS ハンドブック Tsuge, Ohtani, Watanabe 著 定価31,900円 (税込) 163種の合成高分子の熱分解 GC/MS, また33種の縮合系 高分子には反応熱分解 GC/MSも測定したデータ集。 (株)デジタルデータマネジメント 電話 03-5641-1771</p>
<p>TOF-SIMS: Surface Analysis by Mass Spectrometry John C. Vickerman and David Briggs 著 B5・定価51,700円 (税込) 二次イオン質量分析法の装置と試料の取扱い, 二次イオン 形成のメカニズム, データ解析アプリケーション例など (株)デジタルデータマネジメント 電話 03-5641-1771</p>
<p>Surface Analysis by Auger and X Ray Photoelectron Spectroscopy David Briggs and John T. Grant 著 B5・定価51,700円 (税込) 表面分析に欠かせない AES と XPS 法の原理, 装置, 試料の扱い, 電子移動と表面感度, 数値化, イメージング, スペクトルの解釈な ど。(SurfaceSpectra, Ltd.) (株)デジタルデータマネジメント 電話 03-5641-1771</p>
<p>第3巻「永久磁石の保磁力と関連する技術課題」 徳永雅亮, 山本日登志 著 B5判・118頁, 定価: ¥2,300+送料 ネオジコンサル 電話 090-2204-7294 <a href="https://hitoshiad26.sakura.ne.jp">https://hitoshiad26.sakura.ne.jp</a></p>
<p>改訂6版 分析化学データブック 日本分析化学会編 ポケット判 260頁 定価1,980円(税込) 丸善出版(株) 電話 03-3512-3256 <a href="https://www.maruzen-publishing.co.jp">https://www.maruzen-publishing.co.jp</a></p>
<h2>セミナー・試験</h2>
<p>海外技能試験の輸入代行サービス 西進商事(株) 神戸 078-303-3810 東京 03-3459-7491 <a href="https://www.seishin-syoji.co.jp/">https://www.seishin-syoji.co.jp/</a></p>
<p>演習中心で解り易いと評判の「不確かさ」セミナー開催。 オンラインでの参加も可能になりました! 日本電気計器検定所 (JEMIC) 電話 03-3451-1205 <a href="https://www.jemic.go.jp">https://www.jemic.go.jp</a> E-Mail: <a href="mailto:kosyukai-ky@jemic.go.jp">kosyukai-ky@jemic.go.jp</a></p>
<p>「本ガイド欄」への掲載については下記にお問合せください。 (株)明報社 電話 03-3546-1337 E-mail: <a href="mailto:info@meihosha.co.jp">info@meihosha.co.jp</a></p>

# BAS

## 光学式酸素モニター



FireSting O2-C 酸素モニター(4ch)

接続するセンサータイプを入れ替えることで、基本機能の光学式酸素モニタリング測定の外に光学式温度測定、および(一部機種のみ)pH測定が可能な測定装置です。

- 一台で最大4チャンネル対応。項目の組合せは自由
- 気相および液相での測定に利用できます
- 酸素濃度測定用のセンサーには通常用と低濃度用があります
- 非接触型など様々なタイプのセンサーをラインナップ

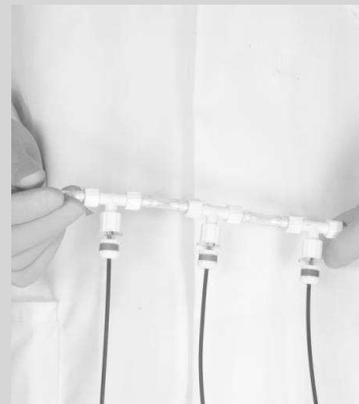
ミニプローブを溶液に挿して...



密閉容器内の酸素濃度や温度の測定に...



フローセルタイプで流体の測定に...

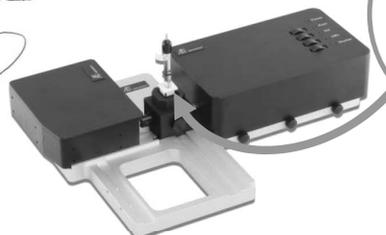


# BAS

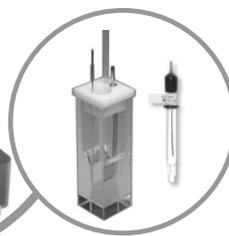
## 分光電気化学システム



モデル3325  
バイポテンシostat



SEC2020  
スペクトロメーターシステム



SEC-CT  
石英ガラス製光電気化学セルキット+参照電極

電気化学的な挙動と分光スペクトル変化を同時に測定できるシステムです。

● 製品の的外観、仕様は改良のため予告なく変更される場合があります。

BAS ビー・イー・エス株式会社

光学式センサーをはじめ各種のアクセサリーについては弊社ホームページでご確認下さい!!

本社 〒131-0033 東京都墨田区向島 1-28-12  
東京営業所 TEL: 03-3624-0331 FAX: 03-3624-3387  
大阪営業所 TEL: 06-6308-1867 FAX: 06-6308-6890

セミナー講演内容などビー・イー・エス株式会社の最新情報はメールニュースで随時配信しております。配信ご希望の方はお気軽にお問合せ下さい ⇒ E-mail: sp2@bas.co.jp

エネルギー分散型蛍光X線分析装置

Energy Dispersive  
X-ray Fluorescence Spectrometer

# ALTRACE



## 元素分析の限界を超越する

簡単操作で微量元素を高速に分析。さらなる高感度を求めて、最適光学系設計と当社独自の高速信号処理技術により、蛍光X線分析装置が新しいステージに到達しました。

### 類いなき高感度

- サブppmから%まで広範囲の一斉元素分析を実現
- 1 ppm未満の簡易スクリーニングとして活用
- 粉末・液体試料を溶解や希釈することなく、簡便に分析が可能

### 煩雑な前処理からの解放

- 化学的な前処理なしに分析可能
- 精密分析前の簡易スクリーニングに最適
- 精密分析よりコスト削減・操作性が優位

### 圧倒的な効率性

- 最大48試料搭載の連続自動分析
- 扱いやすいトレイ引き出し方式採用
- 測定中の割り込み分析に対応



詳しい製品情報はこちら

## 計測技術セミナー

(公社)日本分析化学会と共催

# 分析化学における不確かさ研修プログラム

## 楽しく！ 簡単に！ わかりやすく！

オンライン参加も可能になりましたので、遠方の方も是非ご参加下さい

受講者全員に目が届く  
少数定員

講義と演習を  
繰り返すので身に着く

受講者全員に  
受講証明書を発行

未経験者でも  
簡単に不確かさの計算が  
できるようになる

複数の講師が対応

受講者一人一人の  
理解度を確認しながら  
進めるので安心！

社員教育として  
活用できる！

難しい数式や  
偏微分は  
使いません！

質問  
しやすい！

### その他、JEMICで開催しているセミナー

「知っておきたい不確かさの評価法 応用編」  
「不確かさ評価に必要な統計的手法」  
「事例で学ぶ不確かさ：電気編」  
「事例で学ぶ不確かさ：温度編」  
「ISO/IEC 17025：2017内部監査員研修」

「ISO/JIS Q 10012計測器管理規格の解説と活用」  
「質量計の校正と不確かさ評価」  
「一次元法定定器の校正と不確かさ評価」  
「温度測定的基础」 「抵抗温度計の校正」  
「熱電対の校正」 「放射温度計基礎講座」など



問い合わせ先

日本電気計器検定所 (JEMIC) セミナー事務局

〒108-0023 東京都港区芝浦 4-15-7

TEL : 03-3451-1205 / E-Mail : kosyukai-tky@jemic.go.jp

セミナー詳細はこちら [https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j\\_keisoku.html](https://www.jemic.go.jp/gizyutu/j_keisoku.html)



標準器・計測器の校正試験については下記へお問い合わせください

### 日本電気計器検定所

<https://www.jemic.go.jp/>

お客様のニーズに応えるネットワークと、  
永年にわたる研究を基盤とする実績。  
校正試験のことなら、  
**JEMIC**にご相談ください。

- **JEMIC** は、電気、磁気、温湿度、光、時間、長さ、質量、圧力、トルク、力のJCSS校正を行っています。
- **JEMIC** が発行する国際MRA対応JCSS認定シンボル付き校正証明書は、品質システムの国際規格ISO 9000S、自動車業界の国際的な品質マネジメントシステム規格IATF 16949の要求に対応できます。

### 校正試験実施・窓口

- **本社**  
〒108-0023 東京都港区芝浦 4-15-7  
Tel.03-3451-6760 Fax.03-3451-6910
- **中部支社**  
〒487-0014 愛知県春日井市気噴町 3-5-7  
Tel.0568-53-6336 Fax.0568-53-6337
- **関西支社**  
〒531-0077 大阪市北区大淀北 1-6-110  
Tel.06-6451-2356 Fax.06-6451-2360
- **九州支社**  
〒815-0032 福岡市南区塩原 2-1-40  
Tel.092-541-3033 Fax.092-541-3036

### JEMICのネットワーク・代表電話

- **本社**  
03-3451-1181
- **北海道支社**  
011-668-2437
- **東北支社**  
022-786-5031
- **中部支社**  
0568-53-6331
- **北陸支社**  
076-248-1257
- **関西支社**  
06-6451-2355
- **関西支社 京都事業所**  
075-681-1701
- **中国支社**  
082-503-1251
- **四国支社**  
0877-33-4040
- **九州支社**  
092-541-3031
- **沖縄支社**  
098-934-1491



JEMICイメージキャラクター  
「ミクちゃん」

6<sup>th</sup>  
Anniversary