

退官記念講演

UDC 543.05 : 544.623.032.73 : 551.464.3



分離化学とともに

Separation Chemistry

高井 信治*

Nobuharu TAKAI

本所に在職した間に、行った研究の中から、海水化学、特にイオン交換膜電気透析と海水ウランの採取を例にとって述べた。また精密分離分析については、高連液体クロマトグラフィー (HPLC) のシステムおよびカラム充てん剤を主に述べた。最後に医療材料およびそのシステムについて関係したものの一部を述べた。

海水化学と海水資源の採取

海水中には、地球上に存在するあらゆる物質が含まれていると考えられており、河口など特殊な流域を除くと、その濃度および溶存比は、どのような地域でもほぼ同一と言われている。したがって、海水は人類に平等に与えられた資源と言っても過言ではないと考えられている。

このような海水から必要な物質を得ようとする場合、地域などにより異なった要求がある。

中近東地域のように廃ガスが豊富にある砂漠地帯では、工業用水や生活用水などが要求され、石油精製などの装置産業では冷熱がもとめられる。またわが国のような資源の少ない国では、海水中の溶存物質にも魅力がある。ここでは海水中に大量に溶存している物質として食塩、微量成分としてウラン等について例を挙げて、私共の行った研究について述べる。

海水中に溶存する食塩の採取は岩塩資源を持たないわが国にとって重要なことであり、古くから海藻を焼いた灰や、海水が自然に濃縮固化したものを利用してきたが、素焼の器などに海水を満たし周囲から焚き火をして濃縮する方法なども行われてきた。

その後揚げ浜式塩田などに発展し、私共が研究を開始した時期には、枝状架や流下式塩田などが全盛であった。

しかしこのようなハイテクを駆使しても当時外国から輸入される食塩には価格面で太刀打ちできない状態であった。戦後、食塩の不足をした経験を持つわが国は、少なくとも食用塩だけでも自給したいという要求もあり当時文献から得た基礎的なことからのみの情報から、食塩の工業化を目指して研究をスタートさせた。

*元東京大学生産技術研究所

イオン交換電気透析法は、このような背景の下に研究が開始された。

初期の頃は、わが国の企業はもちろんのこと諸外国においても、製法だけでなく製品も公開されること無しに、その物性や性能などが学会などで議論され、それぞれ他の研究者の学会発表などから推測して研究を進めていた。

山辺研究室では、当時としてはこれらの一連の研究をするのに性能の優れたイオン交換膜の開発に成功したので、これを使用した。

初期のころは研究室の規模も小さかったので、テーマも限られ、海水の濃縮、海水や塩水の脱塩のほか有機物質の透過現象にも目を向け有機酸、有機塩基のほかアミノ酸のような両性物質の濃縮、脱塩、相互分離等について詳細に検討した。

また、性能向上や他の応用を目的としたイオン交換膜の改質についても、種々の検討を行い、強酸性イオン交換膜、強塩基性イオン交換膜の他、弱酸性イオン交換膜、弱塩基性イオン交換膜、両性イオン交換膜、さらに加圧のみでイオンが濃縮されるピエゾ膜などの試作を行った。

さらに特殊な透過性を期待したキレート樹脂膜、アルギン酸膜などについても検討した。

また、液状イオン交換体や無機イオン交換体についても検討した。

当時これらの機能性膜は、学問的興味に基づいたものが多かったが、その後バイオテクノロジーやセンサの技術に貢献したものが多く、上記のうち、海水の濃縮とアミノ酸の透過性および分離について述べる。

海水は約3%の食塩水を含んでおり、先に触れたように、地球上に存在する大部分の物質を含んでいると考えられている。

食塩はこの中でも最も存在量が多いので開発の当初はイオン交換膜を用いて電気透析を行ったときと同じ割合で濃縮されると楽観視していたが、実際に電気透析を行うと、NaClよりも陽イオンでは、Ca、Mgの方が濃縮率が高く、陰イオンではSO₄の透過性も無視できない量であった。したがって工業化を行うためには、一価イオンのみを透過させるイオン交換膜の開発に力が注がれた。しかしこのことについては、研究開発が始まってから約40年経過した現在でも完全には解決されたわけではない。このような状態であるから一価/一価の選択透過性などは、まったく未解決のまま工業化された。

その結果、現在の食料塩にはNaClの他KClが含まれている。

これらの事柄を明らかにするため幾つかの研究を行った。研究が開始された当初は、一般にイオン交換膜を用いて電気透析を行った場合、同符号間の選択性はイオン交換樹脂の選択性と溶液内のイオンの易動度から求められると考えられていたが、実際に実験を繰り返しても、そのような結果を得ることは出来なかった。

そこで、この問題を解決する目的でイオン交換樹脂をすき込んで作られた口紙を用いて、電気泳動を行い、この時の易動度比から、イオン交換膜中の易動度比を推定する方法を新たに開発した。

この方法を基に計算した結果、電気透析の結果とよく一致した。したがってイオン交換膜電気透析におけるイオンの透過性はイオン交換基の選択性のイオンの易動度のほかにイオン交換膜中のイオン易動度も重要なファクターであることを明らかにした。

イオン交換膜を用いて電気透析の研究を開始する少し以前、ロックフェラー研究所のムーアおよびシュタインらによりイオン交換樹脂カラムを用いて、18成分のアミノ酸の分離に成功しこの事により両者は後にノーベル賞を受けた。

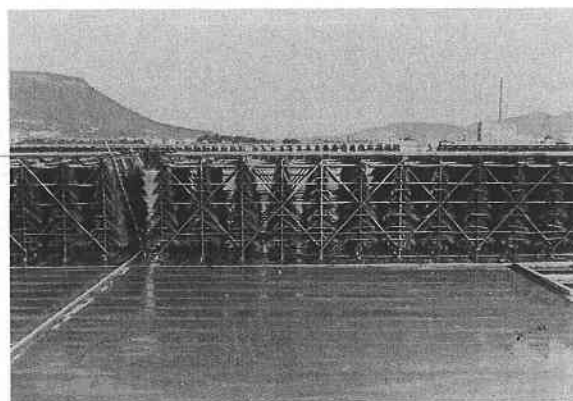
この頃はイオン交換樹脂で分離できることは、すべてイオン交換膜法が応用できると考えられていたので、アミノ酸の脱塩、濃縮、相互分離等について検討した。

多くの試行錯誤の結果、アミノ酸のような両性物質は、pHと等電点などが、アミノ酸のイオン交換膜電気透析の透過性に大きく寄与することを明らかにした。この現象を応用してアミノ酸の脱塩、濃縮、相互分離などの可能性を明らかにした。

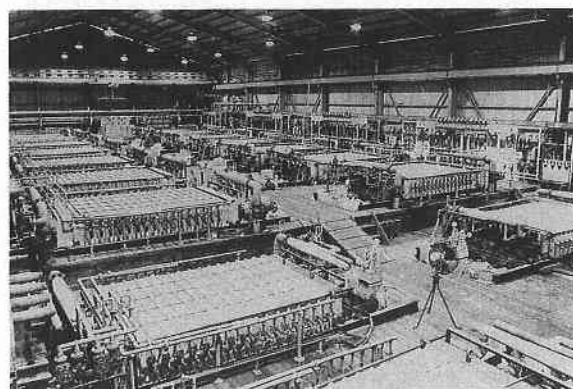
その後、このプロセスはアミノ酸のみならずペプチド、蛋白質、核酸、糖質などについて、現在広く応用されている。

海水中に含まれる微量資源の採取

イオン交換膜電気透析法による製塩は、海中に多量に存在する物質の採取に関する研究であったが、海水中に含ま



枝状架式塩田



イオン交換膜電気透析製塩

れるウランの採取は、海水中に含まれる極微量物質採取の例として検討した。

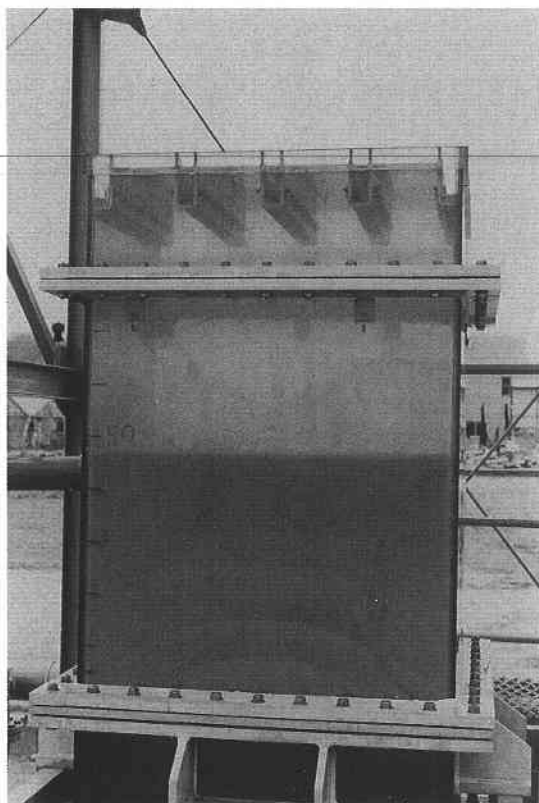
最初は、前記のような理由で研究を開始したが、その後わが国のエネルギー事情が変化し、研究室的興味から場合によっては実用化し、わが国で使用する原子力発電所の燃料の一部にでもという考えが真剣に考えられた時期があった。

すなわち、研究が開始された頃は、石油化学が大きく発展し多量の海水が冷却用その他の目的で、汲み上げられており、その結果廃出される多量に出る温排水の利用法として数多くのアイデアが出された。

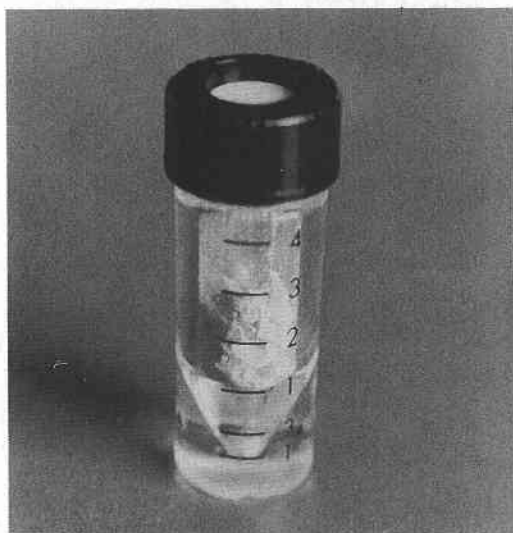
海水中に含まれる微量資源の採取もこのような時期に出された。ウランは海水中に3μ/l程度含まれている、しかしウラン採取のために海水を移動させるのは得策でないことは誰の目にも明らかであった。

そこで黒潮などの海流を利用してウランの採取をすることなどを検討され、これを基にいろいろなシステムが考えられた。

均一沈殿法は海流の上流からチタン化合物を供給して下流で回収する方法、イオン浮選法は界面活性剤などを海流にフィードし、そこに空気などを吹き込み発生した泡にウランを吸着させる方法などが考えられたが、ロスが多く実用的では無いと考えられた。



海水ウラン吸着槽



回収されたウランより作られたイエローケーキ

次に考えられたのは、高分子吸着剤で、現在最も可能性が高い。初期の頃は、架橋高分子に種々の感応基を導入したが、結果的にアミドキシム基が最も優れていることが明らかになった。またほぼ同じ時期に同様の研究が西独のユーリッヒにある原子力研究所でも作られてたことが後でなつて明らかにされた。

そして、この吸着剤の有用性を明らかにするため総合的

な研究を開始した。まず基礎的な事柄については、高井研（初期の頃は高橋研）が、大量の吸着実験は生海水の実験設備を持っている工業技術院四国試験所がまた、大量の樹脂の試作製造には、三菱化成総合研究所がそれぞれを担当して研究を進めた。

研究は、順調に進み平衡吸着量、吸着速度ともに、研究の開始時に行った期待値を超えることができた。また、この共同研究は、産官学の成功したモデルケースとして各省庁から大きな評価をいただいた。

そして数年経過後わが国でウランの採取に関する国際会議を開催した際、われわれのグループが開発した吸着剤がその時点で最も優れたものの一つであることが確認された。

この研究はその後原油の輸入コストが下がり、安定に輸入されるようになり一時休止した。

けれども今のような、世界情勢の下では、当分必要はないかもしれないが、将来原油の輸入が困難になったり、原油のコストが急騰した時には、再び見直されることがあるかもしれない。

クロマトグラフィーに関する研究

クロマトグラフィーはガラス管や金属管に吸着剤を充填し、溶離液を流しながら溶液中の混合物を分離する方法で1970年頃、短時間に精密分離分析ができる技術が確立してから、世界中で急速に発展した。

ちょうどその頃山辺研究室では、以前からレヤアースや重金属の分取を目的とした、イオン交換クロマトグラフィーを行っていたので、技術的手法に近いこともあって、HPLCの研究にも着手した。

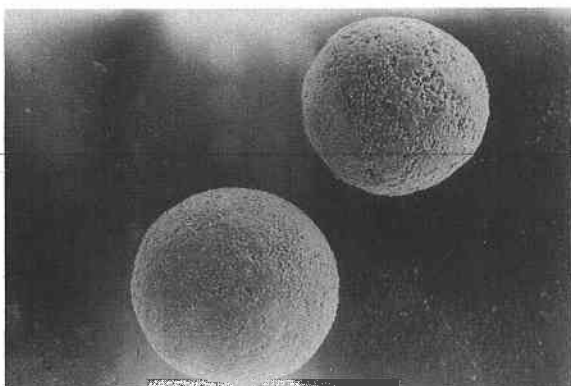
HPLCは送液部であるポンプと分離を行うカラムおよびカラムから溶出した物質を認識する検出器とデータ処理を行うコンピュータ部から構成されている。

私どもの研究室ではカラム充填剤から研究に着手した。カラム充填剤は無機または有機高分子の5-10 μm の球形の粒子で、表面のみまたは粒子全体に種々の機能を導入して作られる。山辺研究室ではすでに10数年にわたってイオン交換樹脂膜イオン交換樹脂等の設計および物性を明らかにする研究を行ってきたので、とくに新たな技術を開発することなしに、性能のよいものを開発することができた。

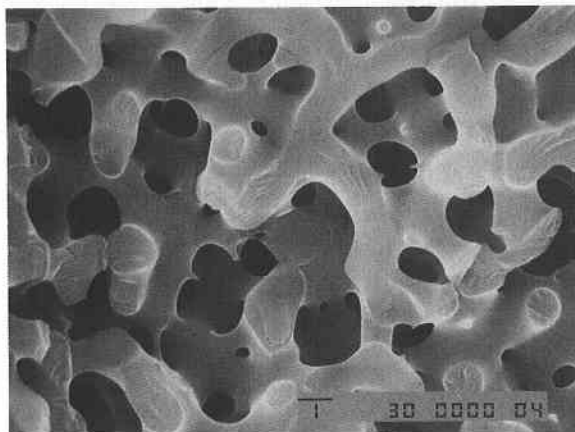
なかでも現在に至るまで数多くの方々に利用されている物として、スチレン系ポラスポリマー、アクリル酸エステル系ポラスポリマーなどがある。

スチレン系ポラスポリマーはスチレンモノマーと架橋剤としてジビニルベンゼンを使用し100 \AA ~500 \AA の孔径を持つ5 μu 程度の粒子を異濁重合で作った。

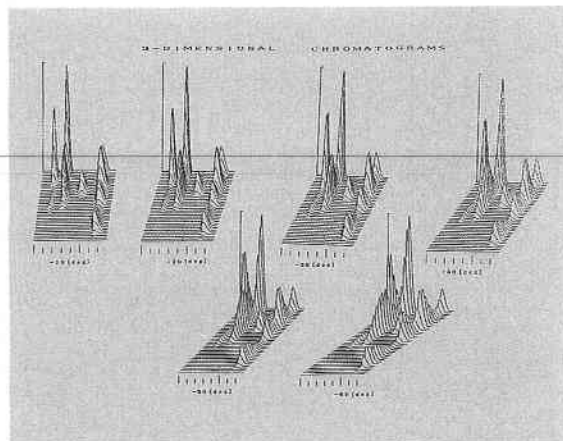
この充填剤は、主に水/アセトニトリルまたは水/メタノール系で使われ、主として医薬品や工業薬品等の分離分析に応用され、現在でも繁用されている。



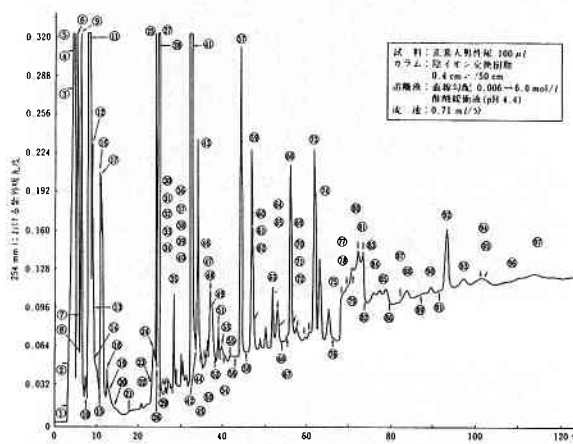
ポーラスポリマー充てん剤



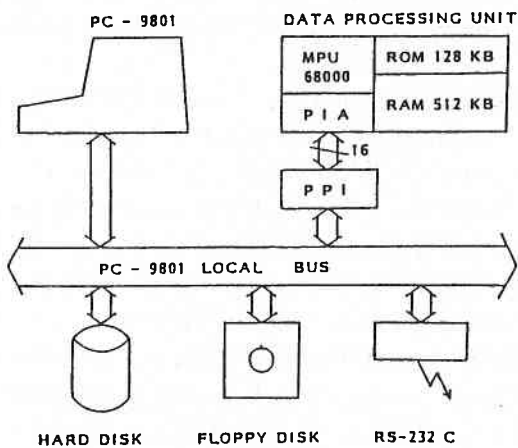
多孔質ガラス充てん剤



多波長検出システムで得られたクロマトグラム



正常人男性尿のクロマトグラム



PC-9801と専用データ処理システムの特長
多波長検出システム

また、この充填剤は、HPLC用の高分子充填剤としては世界で比較的早い時期に開発されたもので、のちに日米会議やその後博士研究員として訪れたアップサラ大学でも高い評価をいただいた。

HPLCが一般化すると、他の技術でもそうであるように、いろいろな分野の方々がこれに目をつけてくる。とく

に1970年頃から急速に研究が発展したバイオテクノロジーや食品工業のほか医療の分野でも、早い時期から関心を持ち、数年のうちにこれらすべての領域で、大きく発展した。

バイオテクノロジーに関しては、HPLCの研究が始まったばかりなので、現在のような高度な研究は具体的には行われておらず、目標とされたものとして、蛋白質、ペプチド、ポリサッカライド、脂質など、大部分は、水溶性高分子で、当時完成度の高かったファルマシア社のセファデックスの高速化を当座の目標とした。

1990年を越した現在、商品化されているカラムと比較して、1970年初め頃のカラムは分解能も劣っていたが、現在の発展したバイオテクノロジーの支援技術としてその功績は計り知れないものがある。

HPLCが開発されたその恩恵を最も受けたものの一つに医薬品産業がある。1940年代に開発されたガスクロマトグラフィーは当時大きく発展した石油産業に大きく寄与したと同じように、高沸点、燃不安定、水溶性物質が多いばかりでなく、生体における代謝機構までもが明らかにするのに、HPLCは不可欠の装置となった。

したがって HPLC が開発されてから比較的早い時期に厚生省は、この装置を日本薬局方に収載した。

これは HPLC が医薬品の分析にきわめて有用であることが認識されたと同時に従来からの医薬品の製造時の管理を近代化しようとしていた国の方針に合ったからである。

しかし開発当初の HPLC はすでにライフテクノロジーの所で述べたように、現在のレベルから見ればかなり見劣りするものであった。

けれどもこの時期の HPLC は、後世に記録されるような大きな発見を次々に行った。たとえば、合成医薬品に含まれる異性体が原因で発症したサリドマイドの事件、これを期に現在は異性体の有無および副作用についての確認を義務づけられている

また、それまでの医薬品は製剤中の主薬の含量のみに注意をはらっていたが、投薬後の管理についても目を向けられ特に血中の薬物濃度の計測は新しい医療技術となりつつある。さらに、生体内において医薬品の濃度が正確に追跡出来るようになったので、代謝についても研究が行われた。すなわち投薬時には安全な薬剤であっても、特異体質な人では有害な物質に変化する場合もある事も明らかにされた。HPLC が開発されてからこのような事例はきわめて多い。

HPLC が開発されてから、さらに高次の機器として HPLC-MS がある。この応用例として有名なタバコの煙がある、タバコの喫煙者が非喫煙者と同じ部屋にいた場合非喫煙者の体内にもニコチンが検出された、この事からまず航空機の機内で喫煙席と非喫煙席が設けられた。

現在では、わが国において新幹線でも同じ事が行われている。またホテルなどもこのような傾向になると考えられている。

その他、食品関係でも広く HPLC が使用され、例を挙げるとワイン中の有機酸を詳しく分析したので最近の国産ワインの味の向上に寄与した。

HPLC が期待されているもう一つの分野に、医療および周辺技術への応用がある。幾つかあるうちの一つとして生体成分のなかの一つの物質のみ注目して、これを精密分離分析を行う方法と生体液中に含まれる物質を出来るだけ多く認識しそれらの成分の存在の有無および各成分の存在比から病態の診断を行う方法とが知られている。

前者の方法としては、加齢にともなう各種疾患のうち神経伝達物質を精密に分離分析を行うことにより、アルツハイマー病やパーキンソン氏病の診断できるシステムの開発を行った。このシステムはピコ g のカテコールアミンを認識することができる。

また後者の例としては血清、尿などのほか細胞内物質を一回の操作で100~300のピークに分離し、これらのピークについて、物質の同定および多変量解析などの統計的処理を行い、疾患の推定ができることを明らかにした。

医 用 材 料

医用材料に関する研究は、1980年を少し過ぎてから開始した。最初はすでに述べた HPLC を使用して、人工臓器の評価ができるかどうかの検討であった。当時は人工腎臓の黎明期で輸入国産を合わせて多くの種類のダイアライザーが一斉に市販された。

しかし、膜材料およびシステムが別々で、その評価もまちまちであった。その時に生体液の HPLC を開発していた私共のところへ、その可能性を求められた。

そこで、市販のダイアライザーの透析液を HPLC で分析したところ、健常者の生体液とはまったく異なった組成のものであることが明らかになり、またシステムによっても変わることが明らかになった。

この方法はその後、人工腎臓膜およびシステムの開発を行うにあたり必要な検査方法となった。また腹膜透析 (CAPD) にも応用され、使用時の異常を早期判断出来るようになった。

このように血液透析の評価が工学系の研究室で正確に行えるようになったので研究室の中で中空糸の試作を行った。

原料ポリマーと溶媒組成の関係および紡糸条件を明らかにすることができた。しかし次に行った抗血栓性材料を用いた中空糸については未完成となった。この最も大きな原因は原料となる抗血栓性材料の優れたものが得られなかったからである。

また人工腎臓は、開発当初は装置が大きく小形化または体内埋め込み型が望まれていた。小形化に関しては現在ある程度進められているが、埋め込み型は難しい。

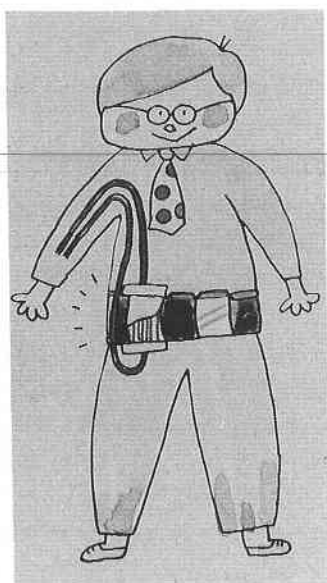
そこで将来このようなシステムが使用されることを想定して開発を行った。私どもが担当したのは、ダイアライザーの透析液を再生するためのシステムおよび吸着剤である。吸着剤は、機能性炭素のほか新しいイオン交換樹脂を試作しこれらを組み合わせた。尿素については、上記の物では除去できないので、ウレアーゼとアンモニア吸着剤を組み合わせた果粒を新たに試作した。

これらの組み合わせで技術的には可能性が得られたが大規模となり、実用にはもう一工夫しようと考えられる。

この研究は同時に人工肝臓も同じような材料で作ることが出来、その後肝臓移植が始められ手術後機能が回復するまで使用することを目的とした人工肝臓の試作を行った。

この当時の人工肝臓は血清中の毒素を除去するという考えの下に活性炭が主流であった。しかしどのようなタイプの活性炭を用いても血清中のビリルビンを除くことはできなかった。そこで新たに高分子吸着剤を試作しよい結果を得ることができた。

なお、これらの内幾つかは実用化された。



装置型人工腎臓

おわりに

最後に、これまでの研究を遂行するにあたり、東京大学生産技術研究所は、わたくしには、きわめて恵まれた場所でありました。特に新しいテーマを始めようとしたとき、この研究所には、先端的な仕事をされている方が多く、わたくしが専門としていた、工業化学の分野ばかりでなく他の分野の方々に、些細なことまでもお世話になりました。

さらに、試作工場や映像技術などの技術的な支援もあって諸外国より早く研究が進んだこともありました。

また個人的には、優れた師にも恵まれ、山辺武郎名誉教授、高橋浩教授はすでに故人になれましたが、妹尾学名誉教授には私の退官まで公私にわたり御指導をいただきました。

心から感謝いたします。

(1994年 1月10日受理)