

学 位 論 文 題 名

マトリックス修飾剤を用いる熱分解ガス
クロマトグラフィーの分析化学的研究

学位論文内容の要旨

熱分解ガスクロマトグラフィー(PyGC)は、通常のガスクロマトグラフィー(GC)で分析できない高沸点化合物を、熱分解して低沸点のフラグメントとしてGCで分離し、分析する方法である。すなわち、通常のGCのように混合物試料の各成分を分離し、同時定量する方法とは異なり、熱分解生成物を分離、分析することで物質の同定あるいはキャラクタリゼーションを行うためのもので、MSやIRと同じように検出器の一種とも考えられる。これまでのPyGCは、感度と再現性の悪さからほとんど定量分析に応用されず、この点が定性分析においてもしばしば問題となってきた。このような問題点を解決するために多くの試みがなされているが、一層の感度及び再現性の向上が望まれている。

そこで、本研究では、金属粉末と金属塩の混合粉末からなるマトリックス修飾剤を試料の熱分解時に共存させる熱分解ガスクロマトグラフィーの研究を行った。すなわち、一般に熱伝導度の大きな金属粉末と溶液の保持に有効な金属塩を混合して、試料をこの限られた空間内で効率よく熱分解することによって感度と再現性の改善を試みた。更に、統計的手法であるクラスター分析法（試料間の類似度を最小2乗法によって評価してグループに分類する方法）と主成分分析法（1試料につき多数ある特性値を試料間の相関関係から1つの値に要約する方法）を定性分析及び定量分析へそれぞれ適用する方法によって、再現性の向上を試みた。

マトリックス修飾剤の添加効果

医薬品や麻薬類にアミンが多いことと熱分解生成物として比較的単純な化合物が得られることから、3種類のフェニルアルキルアミンを試料としてマトリックス修飾剤

の添加効果を検討した。金属粉末は、熱伝導度が大きいことから発熱体から試料への熱伝導効率を改善して高感度化に貢献した。すなわち、無添加の場合に比較して、最高50倍高感度になり、相対標準偏差も10%が5%に向上した。更に、金属の融点やキュリー点などの転移温度が、熱分解生成物に影響を与えることが示された。熱分解に使用するパイロホイルの温度を変えることにより、試料の解離する結合部位と熱分解生成物の割合の変化を考察した。金属粉末だけの添加に比較して、金属塩を混合した場合は感度と再現性がともに改善されたことから、金属塩は試料の広がりや揮散を防止して、試料の保持に有効であった。また、金属粉末だけの添加により生成した熱分解生成物よりも、大きな解離エネルギーを必要とする熱分解生成物を多く生成したことから、結合解離を促進する役割も果たした。更に、誘導体化試薬としても作用した。

熱分解生成物の誘導体化

従来のPyGCで検出された化合物は、熱分解生成物そのままのものがほとんどである。従って、低沸点の熱分解生成物は、ほとんど分離されず定量分析はもとより定性分析においても利用されることはまれであった。そこで、この低沸点の熱分解生成物を特殊な装置を用いることなく容易に分離するために、より沸点の高い化合物に誘導体化する方法について検討した。例として、ブチルアミンの熱分解生成物として得られるブチルラジカルと、マトリックス修飾剤として添加した塩化コバルトとの化学反応で生成する塩化ブチルを分離して定量する方法を開発した。また、塩化コバルトは、錯形成によりアミンの揮発防止作用もしていると考えられた。本法によりジブチルアミンは従来法に比較して約65倍高感度となり、相対標準偏差は2.6%であった。検量線は相関係数0.996の良好な直線となった。また、コハク酸を亜硫酸ナトリウムと鉄の共存下で熱分解し、反応生成物であるジメチルスルホキシドを検出する方法を示した。この方法は、従来法に比較して約20倍高感度となり、相対標準偏差(測定4回)は2.2%であった。検量線もよい直線性を示した。

実試料への応用

マトリックス修飾剤を試料の熱分解時に共存させる方法を、除草剤のグリホサートとアルカロイド系麻酔薬の塩酸モルヒネの定量に応用した。血中のグリホサートの定

量においては、イオン交換樹脂で血液からグリホサートを分離濃縮した後、クロムと無水炭酸ナトリウム(2:1)の混合粉末を用い熱分解し、保持時間6分から8分に現れる2つのピーク(メタンホスホン酸)を合わせた面積で定量した。グリホサートが10.6 μ から63.5 μ の範囲で定量可能であり、相対標準偏差は1.1%(測定10回)で、全血を用いた添加回収実験での回収率は、98%から102%と充分満足できるものであった。塩酸モルヒネの定量においては、鉄と無水炭酸ナトリウム(4:1)の混合粉末を添加した後、熱分解時間4秒で熱分解して保持時間3.7分のジメチルジヒドロキシベンゼンのピーク面積から定量分析した。本法は、相対標準偏差2.5%(測定10回)で1.0 μ から40 μ までの範囲で定量可能であった。

データ処理法による再現性の改善

10種類の糖類を試料として、クラスター分析法による定性分析法を開発した。再現性を改善するためにクロム粉末を添加して熱分解し、保持時間の代わりに熱分解生成物に注目し、最大ピークから各ピークの相対値を計算してその相対値に応じて整数値を割り当て、この数値から定性分析した。その結果、5炭糖、6炭糖、2糖類というように1分子中の炭素数によって、グループを形成することが示された。未知試料をクラスター分析でグループに分類し、その炭素数を明らかにすることができた。次に界面活性剤のドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム(DBS)とポリエチレングリコールモノオレイルエーテルとの混合物中のDBS含有量を主成分分析法で定量する方法を検討した。従来の組成分析は、標準試料の含有量と高い相関関係を示すピークを任意に1つ選択し、検量線を作成して未知試料の定量を行ってきた。しかし、再現性の問題から精度のよい定量値が得られなかった。そこで、パイログラム上の多数のピークを使って、個々のピークにおけるばらつきを相互に補償することを考え、複数のピーク面積値を主成分分析法で新たな1つの数値に要約し、この数値を使って定量分析を行った。その結果、1つのピークを用いた定量値よりも良い結果が得られた。

以上のように、本研究では金属粉末と金属塩の混合粉末を試料の熱分解時に共存させて、発熱体からの熱伝導を改善することによる高感度な定量分析法を開発した。また、データ処理に統計的手法を導入して、再現性を向上することができた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 多 賀 光 彦

副 査 教 授 中 村 博

副 査 教 授 佐々木 陽 一

学 位 論 文 題 名

マトリックス修飾剤を用いる熱分解ガス
クロマトグラフィーの分析化学的研究

申請者は、熱分解ガスクロマトグラフィーにおける感度および再現性の向上をはかるためにマトリックス修飾剤として金属粉末と金属塩との混合粉末を試料の熱分解の際に共存させ、発熱体から試料への熱伝導の改善を行なっている。すなわち、マトリックス修飾剤は、①熱伝導効率の改善②熱分解生成物の調整③結合解離の促進④誘導体化試薬として有用であることを明らかにした。更に、申請者は、再現性の悪さをデータ解析の面から改善する方法として、統計的手法であるクラスター分析法（試料間の類似度を最小2乗法によって評価してグループに分類する方法）と主成分分析（1試料につき多数ある特性値を試料間の相関関係から1つの値に要約する方法）を定性分析及び定量分析へそれぞれ適用している。

本論文は9章からなる。申請者は、まず第1章において熱分解ガスクロマトグラフィーを概略してその問題点を示すとともに、本研究の目的を示している。

第2章では、熱分解装置、測定条件、試薬及び統計的手法について述べている。

第3章では、医薬品や麻薬への適用を考えて、単純な熱分解生成物が得られるフェニルアルキルアミンを試料として、金属粉末の効果を検討している。金属の融点やキ

ュリー点が、試料の熱分解生成物に影響していることを見いだした。金属粉末の添加により無添加の場合に比べて、数10倍高感度で再現性のよい定量法を開発している。

第4章では、金属塩の添加効果を示差熱分析とX線回折により、ベンジルアミンの熱分解前後における変化に注目して検討している。その結果、ベンゼンの面積と金属塩の分解温度との間に、正の相関関係があることを明らかにした。

第5章では、低沸点の熱分解生成物をより沸点の高い化合物に誘導体化する方法について検討している。すなわち、ブチルアミンを塩化ブチルとして分離し定量する方法の開発をしている。本法によりジブチルアミンは従来法に比較して約65倍高感度となり、相対標準偏差は2.6%で、検量線は相関係数0.996の良好な直線となることを示した。この手法をコハク酸に適用し、亜硫酸ナトリウムと鉄の共存下で熱分解して、反応生成物であるジメチルスルホキシドを検出する定量法の開発も行っている。

第6章では、マトリックス修飾剤を用いる熱分解法を、除草剤のグリホサートとアルカロイド系麻酔薬の塩酸モルヒネの定量に適用して、満足できる結果を得た。

第7章では、10種類の糖類を試料として、クラスター分析法による定性分析を検討している。クロム粉末の添加により再現性を改善し、更に保持時間の代わりに熱分解生成物に注目して、定性分析を行っている。データベースに存在しない試料についても、グループ化によってある程度の化学構造の推定が可能になった。

第8章では、2成分混合物中における界面活性剤であるドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムの含有量を主成分分析法で定量している。パイログラム上の多数のピークを使い、個々のピークにおけるばらつきを相互に補償することができれば、定量値の信頼性も改善されると考えた。そこで、複数のピーク強度を主成分分析法で新たな1つの数値に要約し、この数値を使って検量線を作成して定量を可能にした。その結果、1つのピークを用いた定量値よりも精度の良い結果が得られた。

以上のように申請者は、マトリックス修飾剤を用いた熱分解ガスクロマトグラフィーにより高感度かつ再現性の高い分析法を種々開発した。これらの研究は、熱分解ガスクロマトグラフィーに関する研究の発展に寄与するところが大である。参考論文は、13編ありいずれも国内外の権威ある学術雑誌に掲載されたものである。ここに審査員一同は最終試験の結果と合わせ、申請者が博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有すると認定した。