

# 大陽日酸技報

TAIYO NIPPON SANSO Technical Report

No.37(2018)

*CryoHandy®*



オーバーイヤー  
ヘッドホン



インナーイヤーヘッドホン



デジタルオーディオシステム



アクティブニア  
フィールドモニター

サーモス社製  
VECLOSヘッドホンシリーズ

# 大陽日酸技報 No. 37(2018)

2019年3月発行

## <目次>

### ■技術報告

SAIL法の開発と高度化	p 1
金属断面の元素分布計測による事故原因調査技術	p11

### ■技術紹介

JT-60SA向け極低温設備の製作	p16
分析電子顕微鏡用の小型希釈冷凍機	p19
半導体材料ガスに対する部材の耐性評価技術	p21
発熱体温度直接測定によるヒーター施工信頼性の評価	p23
アンモニア分解ガスのFCV向け高純度水素精製技術	p25
充填蒸留内における流れのシミュレーション技術	p28

### ■システム紹介

溶接スパッタ計数アプリ「サンアークスパッタカウンター」	p30
-----------------------------	-----

### ■商品紹介

アルカリ水電解水素製造装置向け水素精製装置	p31
酸素治療フローメータ「タッチワン® HP」 および高圧ガスレギュレータ「NB-4」	p32
世界最小ドライシッパー「CryoHandy®」	p33
凍結保存容器用 レベルマスターセンサ変換器 (型式:LMSC)	p34
VECLOSヘッドホンシリーズ	p35

### ■特許紹介

最近公開された出願特許	p36
-------------	-----

## SAIL 法の開発と高度化

## Development and advancement of the SAIL technology

寺内 勉\*

TERAUCHI Tsutomu

構造生物学分野における NMR 法の主要な役割は、立体構造決定から生物学的に重要な高分子量タンパク質・タンパク質複合体における相互作用や動態解析へと急速に移りつつある。安定同位体標識法は、タンパク質 NMR の発展に多大な寄与を果たしてきたものの、このような新たな課題の解決に向け更なる高度化が必要となる。本稿では、高分子量タンパク質の精密構造解析を主要な目的として開発された SAIL (Stereo-Array Isotope Labeling ; 立体整列同位体標識)法の概要を述べ、併せて我々が取り組みつつある SAIL 法を基盤とする最先端安定同位体利用 NMR 技術開発の現状を紹介する。

The major role of NMR spectroscopy in structural biology has been rapidly shifting from structure determinations to analyses of the interactions and dynamics of biologically important high-molecular-weight proteins and protein complexes. Although isotope-aided NMR methodologies have profoundly contributed to the development of protein NMR, further innovations are required to solve these emerging challenges. In this paper, we describe the basic concepts of the stereo-array isotope-labeling (SAIL) method, which was primarily developed to obtain the structural information of large proteins, and our current endeavors to explore the cutting-edge isotope-aided NMR methods derived from the SAIL technology.

## 1. はじめに

生物を構成する多様なタンパク質は、遺伝子上のアミノ酸配列情報に従いリボソーム上で合成された後、各タンパク質に固有な立体構造を形成することにより生命活動を担う。従って、様々なタンパク質の立体構造と機能の関わりは、基礎生物学のみならず医学、薬学、農学、食品・環境科学等幅広い領域に関連する重要な課題である。核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance ; NMR) 法は、生理的条件に近い溶液内・細胞内におけるタンパク質の立体構造動態、および相互作用を原子レベルで解析するための唯一の分光学的手法であり、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡と並び、構造生物学研究手法として中核的な役割を担っている。このため、タンパク質 NMR の発展を黎明期から支える安定同位体標識技術の基盤技術としての重要性は高まるばかりである。

<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N-二重標識タンパク質 ([U-<sup>13</sup>C; <sup>15</sup>N]-タンパク質)

を試料とする NMR 構造解析技術の確立により、今世紀初頭には分子量 25 kDa 程度の低分子量タンパク質であれば容易に構造決定が可能となった。しかしながら、生物学や医学的な重要度がより高い、複雑なタンパク質複合体、膜タンパク質、抗体、糖タンパク質等への NMR 法の応用は大きく立ち遅れていた。このような新たな課題に挑戦する上でも安定同位体技術の更なる高度化は不可欠であることが、微生物発酵・酵素利用技術や不斉有機合成技術を基盤とする独創的安定同位体利用 NMR 技術を創出する契機となった。

SAIL (Stereo-Array Isotope Labeling ; 立体整列同位体標識)法は、以上のような背景から、1996年から2007年迄の10年間に渡り科学技術振興機構・戦略的基礎研究推進事業(代表:東京都立大学・甲斐荘正恒教授)により開発された革新的な NMR 解析技術である<sup>1)</sup>。SAIL法の開発により、従来法では不可能とされていた分子量 50 kDa に達するような高分子量タンパク質の精密な立体構造決定が可能となった。本稿では、SAIL法の基

\* メディカル事業本部 S I 事業部 S I イノベーションセンター

本的な安定同位体標識戦略とともに、その実現を可能とした高度な安定同位体標識アミノ酸 (SAIL アミノ酸) 合成、及び合成された SAIL アミノ酸を用いて標識したタンパク質 (SAIL タンパク質) の調製手法を解説する。最後に、SAIL 法の開発途上で培われた様々な技術資産を基盤として、社内外と協同して取り組みつつある SAIL 法の高度化による先端的同位体利用 NMR 技術開発の現状と展望を紹介する<sup>2)</sup>。

## 2. SAIL 法

NMR による立体構造決定は、タンパク質中の水素原子核 ( $^1\text{H}$ ; プロトン) の核間距離情報 (NOE) を可及的多数集積し、それらを距離制限とする立体構造計算により行われる。しかしながら、タンパク質の分子量が増大するにつれ  $^1\text{H}$ -NMR シグナルの縮重や線幅の拡がりにより、立体構造決定は次第に困難となる。このために、 $[\text{U-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -タンパク質を用いる NMR 構造解析法においては、分子量 25 kDa 程度が実質的上限とされていた。この状況を大幅に改善するために開発された SAIL 法は、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸に含まれる重複した構造情報を持つ水素原子を重水素化により徹底的に間引いた、一群の標識アミノ酸 (SAIL アミノ酸) を利用する革新的技術である。SAIL アミノ酸は、構造情報を失うことなくタンパク質の持つ過剰な情報量を著しく圧縮するために、以下に要約する特殊な同位体標識パターンを持つ<sup>1)</sup>。

高分子量タンパク質の NMR シグナルの観測・帰属を、多次元・多核種 NMR 法を用いて行うためには、水素原子を各炭素あたり一つのみ残し、残りは全て重水素化することにより水素原子数を減らすことが SAIL 法の発想の原点である。このため、メチン炭素は  $^{13}\text{CH}$ 、メチレン炭素は  $^{13}\text{C}^*\text{HD}$ 、メチル炭素は  $^{13}\text{CHD}_2$  とした。ここで\*印をつけたメチレン炭素に結合する二つの水素の一方のみを、立体選択的に重水素化する。このことにより、残されたもう一方の  $^1\text{H}$ -NMR シグナルは重水素化により失われる構造情報を補って余りある高い付加価値を持つ。同様に、側鎖に各二つの prochiral メチル基を持つ Leu, Val においては、その一方を立体選択的に  $^{13}\text{CHD}_2$  とし、他方を  $\text{CD}_3$  とすることより、メチレン基の立体選択重水素化と同様、構造情報の高精度化と水素原子数の削減が同時に達成される。このような考えの基に、SAIL 法開発初期に合成した 20 種類の“prototype” SAIL アミノ酸は、各残基の主鎖・側鎖  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ -NMR シグナルが、直接に結合した  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  間のスピン結合を介して効率的に帰属できるよう設計されたものである (図-1)<sup>1)</sup>。

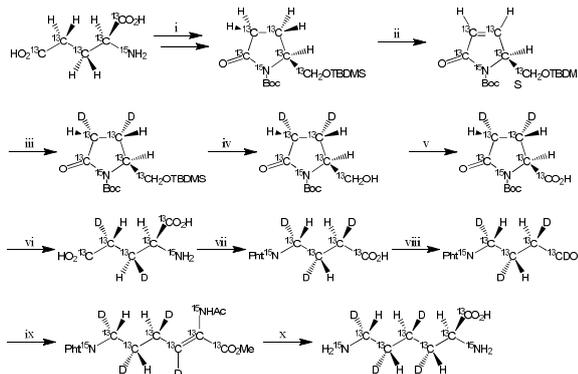
図-1 に示した SAIL タンパク質は、NMR 構造解析に必要な且つ十分な水素原子以外は全て重水素化されているため、 $[\text{U-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -タンパク質に比べ、水素原子数は約半数程度に減少する。このような SAIL タンパク質における水素原子数の減少は、 $^1\text{H}$ -NMR シグナル数の削減に留まらず、 $^1\text{H}$ -NMR シグナルの線幅の大幅な先鋭化を通して測定感度の著しい向上をもたらす。このために、40-50 kDa の高分子量タンパク質が、NMR 解析上ではあたかも半分程度の分子量として扱え、迅速かつ高精度の立体構造決定が可能となった。今世紀初めに国際競争が繰り広げられた構造ゲノム科学研究の基盤となる NMR 解析技術として、長期に渡り科学技術国家予算による研究支援を受けることができた。

SAIL 法は、位置・立体選択的に  $[\text{D}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ -三重標識した SAIL アミノ酸を合成するための高度な不斉有機合成、SAIL アミノ酸により標識したタンパク質調製法、及び SAIL 標識タンパク質を活かした NMR 解析技術を含めた総合的開発により、初めて完成することができた先端的基盤技術である。

### 2.1 SAIL アミノ酸合成

安定同位体標識アミノ酸は、様々な同位体標識原料から得られる微生物菌体や藻類等からの抽出・分離法、あるいはアミノ酸発酵・酵素法により製造されてきた。我々は、これらの伝統的手法に加え、不斉有機合成技術を組み合わせることにより、SAIL 法で必要となる高度な新規同位体標識パターンを持つアミノ酸の合成に向けた技術開発に取り組んだ。NMR 技術開発においては、要求される構造情報に応じて最適な同位体標識パターンを持つアミノ酸を試行錯誤的に開発する必要が生じる。このために、これまでに合成した同位体標識アミノ酸は数百種類に上る。それらの合成法は多様であるが、ここではその一例として SAIL リジン合成を紹介する。リジンは 4 つのメチレン ( $\text{CH}_2$ ) からなる長鎖アルキル側鎖を持つために、SAIL-リジンの合成にはそれら全てを同時に、かつ立体選択的に  $^{13}\text{C}^*\text{HD}$  標識する必要がある。この目的を達成するには、高い立体選択性を持つ 4 つの不斉中心を導入するための新規合成法の開発が不可欠となり、次に示すような独創的な SAIL-リジン合成経路が開発された<sup>3)</sup>。

SAIL-リジン合成の出発原料としては、経済性も念頭に置き、微生物発酵法により多量生産が可能な  $[\text{U-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -グルタミン酸を選んだ。アミノ酸側鎖の不斉重水素化には、不斉還元剤や不斉触媒あるいは  $\alpha$ -炭素の不斉性を利用して  $\beta$  位や  $\gamma$  位の炭素上への立体選択的に重水素を導入する方法が用いられる。このような手法をリジン合成に適用するには、 $\alpha$ -炭素の不斉中心



Scheme 1. SAIL-グルタミン酸及び SAIL-リジンの合成. 試薬と条件: (i) 4 段階, 77%; (ii) (1) NaHMDS, DMPU, PhSeCl, (2) O<sub>3</sub>, 88%; (iii) Pd/C, D<sub>2</sub>, quant.; (iv) TBAF, 74%; (v) RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, 97%; (vi) 1 M HCl, Δ, 89%; (vii) (1) GAD, PLP, D<sub>2</sub>O, pH5, (2) PhNCO<sub>2</sub>Et, 75%; (viii) (1) SOCl<sub>2</sub>, (2) Bu<sub>3</sub>SnD, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 93%; (ix) Phosphorylglycine, DBU, 84%; (x) (1) [(*S,S*-Me-DuPHOS)Rh(COD)]BF<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, (2) 1 M HCl then H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>.

から遠く離れた δ, ε-メチレン炭素上の立体選択的重水素化が問題となる。我々はこの問題を SAIL グルタミン酸を経由する新規合成法により解決した (Scheme 1)。すなわち, [U-<sup>13</sup>C; <sup>15</sup>N]-グルタミン酸を脱水環化して得られる[U-<sup>13</sup>C; <sup>15</sup>N]-ピログルタミン酸の脱水素反応により C<sub>β</sub>-C<sub>γ</sub>間に二重結合を導入し, その後不斉重水素化により SAIL グルタミン酸とする。SAIL グルタミン酸の重水溶液にグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を作用させ, 立体配置を保持したまま脱炭酸反応によりカルボキシル基を重水素置換した γ-アミノ酪酸に誘導した。γ-アミノ酪酸のカルボキシル基を還元しアルデヒドに導いた後, [U-<sup>13</sup>C; <sup>15</sup>N]-グリシンと縮合させ, 生じた二重結合の不斉重水素化により SAIL リジンが得られた。このようにして合成された SAIL リジンの ε, δ, γ, β-炭素は, それぞれ Glu の α, β, γ, δ-炭素に, また α-炭素は Gly の α-炭素に由来する。

SAIL リジン合成に示されたように, アミノ酸骨格を巧妙に組み替えることによりタンパク質を構成する 20 種類全ての SAIL アミノ酸を合成することに成功した。図-1 に SAIL 法開発当初に合成した “prototype” SAIL アミノ酸の構造を示す。前述したように, NMR 技術開発上の必要性に応じて, これまでに多種多様な同位体標識アミノ酸試料, およびそれらの合成手法が蓄積されている。今後, これらの知的・技術的資産は, 幅広い分野における安定同位体利用技術の重要な開発基盤となる。

## 2.2 SAIL アミノ酸標識タンパク質の調製法

前節で紹介した SAIL リジン合成法からも明らかのように, SAIL アミノ酸類の合成には高度かつ複雑な経路を経由せざるを得ないものが含まれるために, 供給量は限定され, また高価となる。従って, 必要とする構造情報に応じて, タンパク質中の全てのアミノ酸残基を SAIL アミノ酸に置換した SAIL タンパク質, あるいは特定のアミノ酸残基のみを SAIL アミノ酸に置換した選択的 SAIL 標識タンパク質等, 多様な標識タンパク質試料の効率的な試料調製法の開発は, SAIL 法の普及にとって重要な課題である。大腸菌・酵母等の微生物や植物・動物細胞等の培養細胞を用いる *in vivo* 発現系による安定同位体標識タンパク質調製は幅広く普及しているが, 添加した標識アミノ酸の代謝拡散や細胞由来の非標識アミノ酸による希釈等が問題となる場合が多い。

これらの *in vivo* 発現系の抱える問題点は, 細胞抽出液から作成される無細胞系や, タンパク質合成に関わる全ての因子を個別に精製し再構成させた再構成型無細胞タンパク質合成系を用いることにより解決可能である。これらの *in vitro* 発現系では, タンパク質遺伝子情報に従い, 添加したアミノ酸のみを用いてタンパク

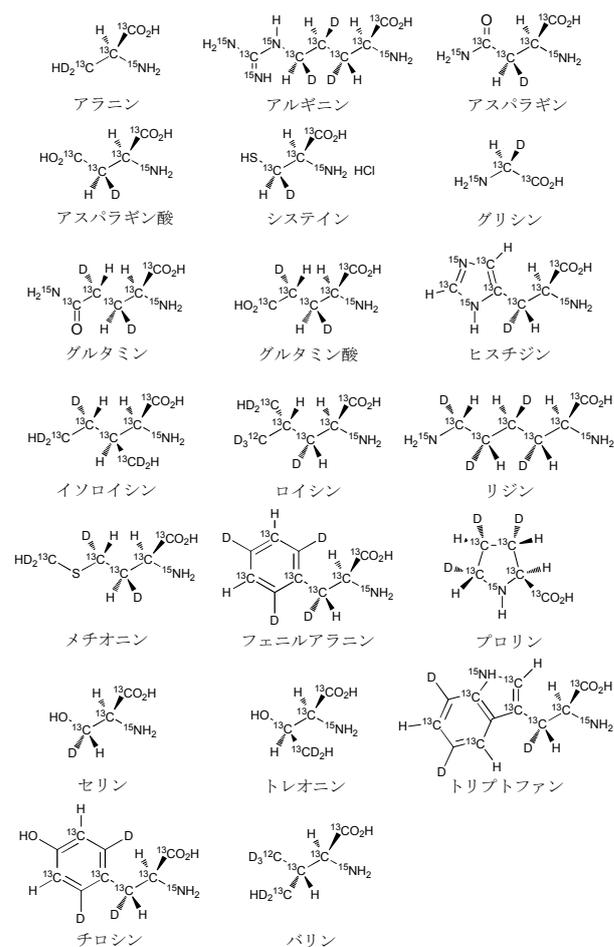


図-1 20 種類の “prototype” SAIL アミノ酸の分子構造

質が合成される。SAIL 法の開発当初においては、大腸菌無細胞タンパク質合成系により SAIL アミノ酸混合物からカルシウム結合タンパク質カルモジュリン (CaM) の場合では、約 10 % の高収率で SAIL タンパク質を調製することができた<sup>4)</sup>。このようにして調製した SAIL タンパク質を用いることにより、従来法の分子量限界を大きく上回る 40-50 kDa の高分子量タンパク質の迅速かつ高精度な構造決定が可能となることが立証された<sup>1)</sup>。

当社製品である無細胞タンパク質合成キット”無細胞くん”では、抽出液中に残存するアミノ酸代謝酵素活性の抑制、ジスルフィド結合を含むタンパク質の発現効率の向上等、多様なタンパク質の調製に向けての様々な改良が加えられている。添加したアミノ酸混合物からのタンパク質の合成収率も約 20% と高いことから、無細胞系は、今後 SAIL 法に幅広く利用されることが期待される。なお、無細胞くんにより調製した SAIL ユビキチンの NMR スペクトルは、過剰なシグナルが削減されているため、NOE スペクトルのみを用いる全自動構造解析にも有用と高い評価を得ている (図-2)<sup>5)</sup>。

### 3. SAIL 関連技術の多様化

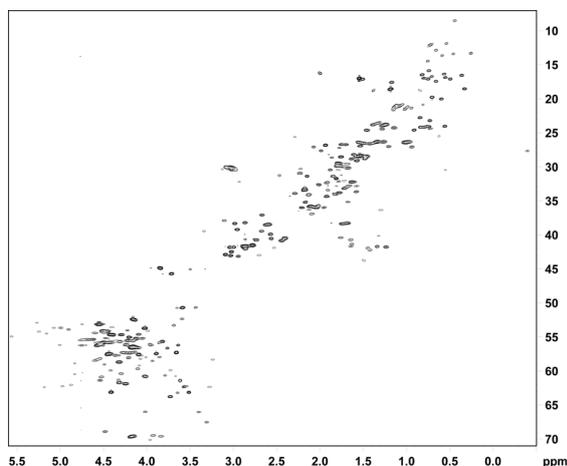


図-2 SAIL ユビキチンの 400 MHz <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C ct-HSQC スペクトル (脂肪族領域)。

SAIL 法の開発から十年余り経過した現在、構造生物学の中心課題は、タンパク質の立体構造を網羅的に集積する構造ゲノム科学 (Structural Genomics) から、膜タンパク質、抗体、超分子複合体等のより複雑な立体構造と生物機能の関わりへと、医学・生物学的な優先度が移行している。この間、高難易度タンパク質・タンパク質複合体の立体構造解析に向けては、伝統的な X 線結晶構造解析法に加え、クライオ電子顕微鏡 (cryo-EM)、更には自由電子レーザー (XFEL) 等の革新的技術が登

場した。統合的構造生物学 (Integrative Structural Biology) は、このような多彩な手法から得られる膨大な構造・機能情報からタンパク質の生物機能を理解しようとする新たな枠組みであり、その中で NMR 分光学が如何なる寄与を果せるかが問われている。一つの方向は、NMR 法の応用をタンパク質の立体構造決定から、活性部位等に存在する特定残基に関する局所的な構造動態情報の取得に限定することである。立体構造決定法としての将来性は競合する諸解析手法と比べ限られてはいるものの、生理学的条件下に近い環境における複雑なタンパク質複合体に関する幅広い時空間領域にまたがる構造動態情報を得る手段として、NMR 法は今後も不可欠な研究手法として発展し続けると考える。このような観点から、高分子量タンパク質中の NMR シグナルの選択的観測技術は極めて重要な開発課題である。

Pervushin, Wüthrich らは 高分子量の [U-D; <sup>15</sup>N]-タンパク質の軽水溶液中での主鎖アミド基 <sup>15</sup>NH 相関シグナルが、<sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N 間の双極子相互作用 (dipole dipole coupling ; DD) と、<sup>15</sup>N, <sup>1</sup>H 核の化学シフト異方性 (chemical shift anisotropy ; CSA) 間の交差緩和により、横緩和時間 (transverse relaxation time ; T<sub>2</sub>) の長い、すなわち線幅の細い項を含むことを見出した。彼らは、この線幅の鋭い <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N 相関ピークを選択的に観測するパルス列を用い、100 kDa を超える高分子量タンパク質のアミド <sup>15</sup>NH シグナルの測定が可能となることを示し、この手法を TROSY (Transverse Relaxation Optimized Spectroscopy) と名付けた<sup>6a)</sup>。<sup>15</sup>NH における TROSY 効果は、CSA 項が磁場強度に依存することから、約 1 GHz で最大となる。残念ながら、<sup>15</sup>NH TROSY は主鎖アミドシグナルに限られるために、得られる構造情報は限定されたものとなる。TROSY 法は芳香族アミノ酸の芳香環 <sup>13</sup>CH シグナルの観測法としても応用が試みられたが、[U-<sup>13</sup>C; <sup>15</sup>N]-タンパク質を試料としたため芳香環のスピンス系は複雑となり有効性は限定的である<sup>6b)</sup>。

一方、Tugarinov, Kay らはイソロイシン残基 (I)、ロイシン残基 (L)、バリン残基 (V) のメチル基のみを <sup>13</sup>CH<sub>3</sub> とし、残り全ての水素を重水素化した [ILV-<sup>13</sup>CH<sub>3</sub>; U-D]-タンパク質を大腸菌発現系により調製し、その 2D <sup>13</sup>CH HMQC スペクトルを測定した。その結果、鋭い <sup>13</sup>CH 相関シグナルが観測できることを見出し、“Methyl TROSY” と名付けた。彼らは線幅の減少をメチル基の擬三回軸周囲の早い回転 (ピコ秒) による <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 間、<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 間の交差緩和に依存する効果であるとした<sup>7)</sup>。この手法の開発により、タンパク質主鎖の <sup>15</sup>NH に加え、タンパク質疎水性領域に多数存在する ILV メチルに関する相補的構造情報がもたらされた。このために、高分

子量タンパク質の NMR 研究においては、 $^{15}\text{NH}$  TROSY と Methyl TROSY が幅広く利用されている。しかしながら、これらの手法により得られる構造情報は限定的であり、アミノ酸残基側鎖のより一般性の高い NMR シグナルの観測技術が必要となる。

先に述べたように、SAIL 法の原理の一つは、安定同位体標識を利用する  $T_2$  緩和過程の制御にある。この方向に特化し、高分子量タンパク質に含まれるあらゆる種類の  $^{13}\text{CH}$  シグナルに関して、TROSY 効果を最適化できる同位体標識パターンを追求した。このような SAIL 法の改良にあたっては、高度な同位体標識アミノ酸合成・標識タンパク質調製技術と、新たな NMR 測定解析技術開発にいかにして結びつけるかが重要な鍵となる。以下に、過去数年にわたる甲斐荘グループ (名古屋大学構造生物学研究センター、大阪大学蛋白質研究所、首都大学東京) との密接な共同研究成果の一端を紹介する。

### 3.1 高分子量タンパク質のメチル $^{13}\text{CH}_3$ 、芳香環 $^{13}\text{CH}$ NMR シグナル観測用試料調製

Tugarinov らが報告した高分子量タンパク質の ILV メチル基 NMR シグナル観測 Methyl TROSY 法は、その後、アラニン (A)、トレオニン (T)、メチオニン (M) の各アミノ酸残基側鎖のメチル基の NMR シグナル観測へと拡張された。メチル基のみを  $^{13}\text{CH}$  標識し、他の水素を全て重水素置換したタンパク質試料は、通常大腸菌の高発現系を用いて調製される。メチル基標識原料としては、ATM 残基では  $^{13}\text{CH}_3$  標識したアミノ酸、ILV 残基ではメチル標識したケト酸前駆体を用いられる。これらのメチル標識原料は合成法が比較的簡単であり、安価に市販品を購入することも普及の追い風となっている。しかしながら、通常の大腸菌発現系を用いた場合、アミノ酸生合成経路の様々な酵素による代謝変換や同位体希釈、更にはロイシンやバリン残基の prochiral メチル基の立体選択標識等、解決すべき問題点を抱えている。立体選択的にメチル標識した Leu や Val を用いることで、このような問題の幾つかは回避できるものの、標識ケト酸前駆体に比べ、高価格である。このような問題はメチル選択標識アミノ酸に限らないため、高度な標識アミノ酸類の添加量や代謝拡散を抑制しつつタンパク質を標識する技術の開発は重要である。無細胞系に加え、タンパク質試料調製法の選択肢を複数提案できることが、高度な同位体標識技術の普及の鍵となる。

リンゴ酸合成酵素 G (Malate Synthase G ; MSG) は、Tugarinov らによる Methyl TROSY 法の開発モデルとして採用された高分子量のタンパク質である (図-3) <sup>7)</sup>。

我々は、この MSG をモデルタンパクとして、阻害剤や代謝酵素欠失変異体を利用したアミノ酸代謝酵素活性の制御が同位体標識率の変化を引き起こすパターンを解析し、残基選択的同位体標識したタンパク質試料調製法としての大腸菌発現系の評価を行った <sup>8a)</sup>。この結果、10~数 10 mg/L という少量の同位体標識アミノ酸添加量においても、半数以上のアミノ酸に関して高い同位体標識率でタンパク質が調製できることが明らかとなった。更にこの手法を進展させ、Rutgers 大学の井上教授の協力を得て、アミノ酸代謝酵素活性が制御されたアミノ酸要求株を用いることにより、位置・立体選択的にメチル標識した ILV のあらゆる組み合わせをタンパク質に導入する同位体標識法を開発することにも成功した <sup>8b)</sup>。

一方、フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、ヒスチジン (H)、トリプトファン (W) 等の芳香族アミノ

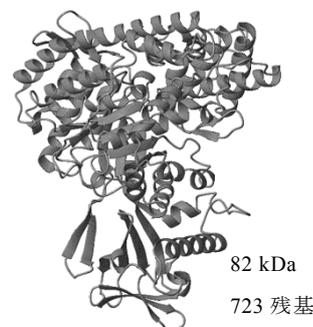


図-3 リンゴ酸合成酵素 G (MSG) のリボン図

酸はタンパク質内部の疎水性領域に存在し、タンパク質の立体構造形成・維持に関わり、生物機能発現にも重要な役割を果たしている。しかしながら、高分子量タンパク質の芳香環 NMR シグナルは、構造プローブとして不可欠であるにも関わらず、これまで有効な観測手法がなかった。Pervushin らにより高分子量タンパク質の方芳香環シグナルの観測に向けて、aromatic CH TROSY 法が提案されてはいるものの、 $[\text{U-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -タンパク質中の芳香環  $^{13}\text{CH}$  スピン系は複雑であり、TROSY 効果は限定的であった <sup>6)</sup>。一方、SAIL 芳香族アミノ酸の芳香環においては、 $^{13}\text{C}$  と  $^{12}\text{C}$  を交互に標識することにより  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  間の直接結合を避け、また隣接  $^{12}\text{C}$  が水素原子を持つ場合にはそれらを重水素化し、 $^{13}\text{CH}$  スピン対を磁的に孤立させた <sup>9)</sup>。このような安定同位体標識により芳香環の  $^{13}\text{CH}$  間の TROSY 効果を最適化することが可能となった。図-4 は、Phe の  $\zeta$  位のみを  $^{13}\text{CH}$  とし残りの全ての水素を重水素化した Phe ( $\zeta$ -SAL Phe) を用いて選択的に標識し、残り全ての水素を完全重水素化した MSG の芳香環  $^{13}\text{CH}$  TROSY NMR スペクトルで

ある。82 kDa の高分子量を持つ MSG であっても、19 残基含まれる Phe に由来する全ての  $\zeta$ - $^{13}\text{C}$ H シグナルが見事に分離観測され、それらの帰属も示した残基番号のように確定することができた (図-4) <sup>2)</sup>。このような同位体標識パターンを持つ SAIL アミノ酸を用いて高分子量タンパク質を標識することにより、 $^{13}\text{C}$  核の化学

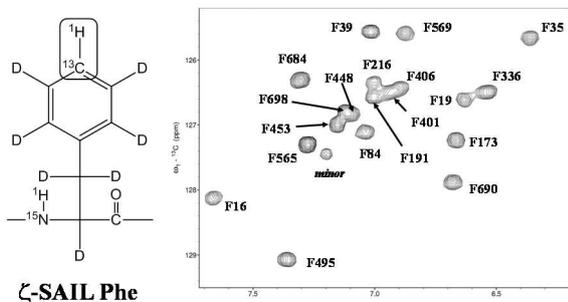


図-4  $[\alpha,\beta,\beta',\delta,\delta',\epsilon,\epsilon',\text{-D}_7; \zeta\text{-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -フェニルアラニン ( $\zeta$ -SAIL Phe) で選択標識した重水素化 MSG の 900 MHz  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  TROSY HSQC スペクトル (宮ノ入ら) <sup>2)</sup>

シフト異方性と  $^{13}\text{C}$  に直接結合した  $^1\text{H}$  との DD 項がより効果的に相殺されるため、あらゆる芳香環  $^{13}\text{C}$ H TROSY シグナルが観測可能となる <sup>2)</sup>。

SAIL 芳香族アミノ酸、位置・立体選択的メチル標識アミノ酸等、これまで開発した様々な新規同位体標識アミノ酸を用いて標識したタンパク質試料は、従来の標識試料とは桁違いに豊富、かつ有用な構造情報を含んでいる。しかしながら、その普及に際しては試料調製コストの軽減は避けられない課題である。通常の大腸菌発現系では、高濃度の標識率を得るには、芳香族アミノ酸 F, Y (各 20 mg/L), H, W (各 10 mg/L), メチル選択標識に関しては A (300 mg/L), T (10 mg/L), I, L, V, A, T, M (各 20 mg/L) 程度の添加量を要する。発現量の高い MSG の場合、一回の NMR 測定用の試料調製には 200 mL 程度の重水培地を用いて培養するため、芳香族アミノ酸合計 12 mg, Ala を除いたメチル標識アミノ酸は合計 18 mg 程度が必要となる。通常の大腸菌発現系を利用した場合でも、豊富な NMR 情報量を考慮すれば、試料調製に必要な標識アミノ酸コストは決して高価すぎることはない。しかしながら、発現量が低いタンパク質への応用には、使用量の更なる低減が不可欠となる。無細胞系による試料調製は有効な選択肢であり、MSG 発現に関しては以下に示すような良好なデータが得られている。

無細胞くんを 1 キットを用いた場合、11.2 mg の SAIL 標識アミノ酸 (芳香族 SAIL アミノ酸 3.0 mg, メチル標

識アミノ酸 8.2 mg) を含む約 24 mg の重水素化アミノ酸混合物 (図-5) から、NMR 測定に必要な量を上回る 4.0 mg の選択標識 MSG が得られた。このように、無細胞系の利用により、SAIL 芳香族アミノ酸の使用量を少なくとも 1/4, メチル標識アミノ酸の使用量を約 1/3 へと大きく減らしても、良好な NMR シグナルが観測された (図-6)。一方、大腸菌発現系では芳香族アミノ酸や ILV 要求株を含む様々なアミノ酸要求株、感受性株の導入が可能であることから、種類によっては標識アミノ

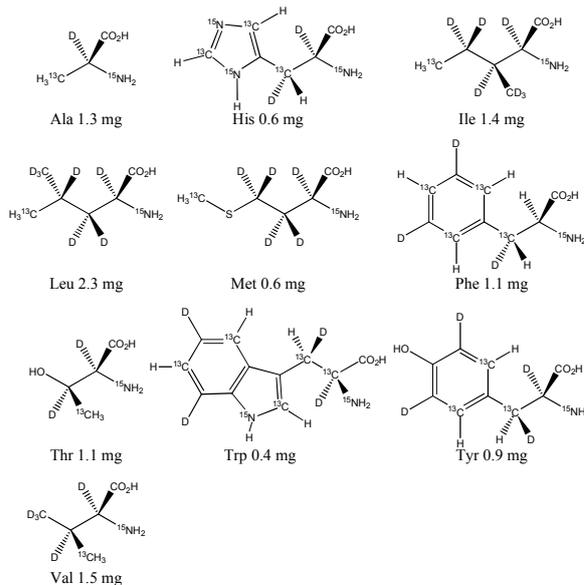


図-5 無細胞くん 1 キットに使用した  $[^{13}\text{C}_3]$ -メチル標識アミノ酸、および芳香族 SAIL アミノ酸の構造と使用量

酸の使用量を大幅に減らせる可能性がある <sup>8,10)</sup>。このように、標識タンパク質の調製技術に関しては今後も検討の余地があり、標的タンパク質に関する最適な試料調製法を提示することが SAIL 法をはじめとする安定同位体利用 NMR 技術の普及における課題の一つである。

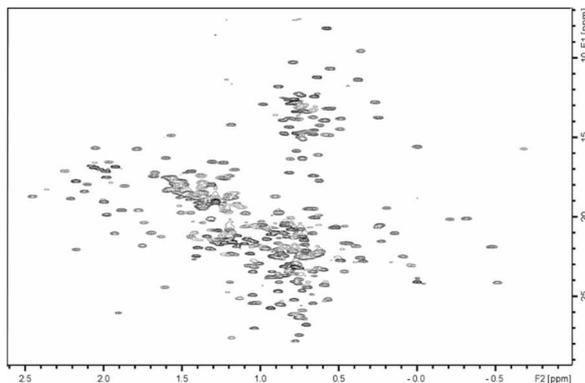


図-6 無細胞くん で調製した芳香族 SAIL アミノ酸、メチル選択標識した重水素化 MSG の 900 MHz スペクトル (メチル領域のみ表示)

### 3.2 同位体標識 TROSY 法による高分子量タンパク質の全 $^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{NH}$ シグナルの観測法

高分子量タンパク質においても、周囲を完全に重水素化すれば、NH TROSY により主鎖アミド基  $^{15}\text{NH}$  シグナル、メチル基を  $^{13}\text{CH}_3$  標識することにより ILVATM 残基の  $^{13}\text{CH}$  シグナル (Methyl TROSY), 更には芳香族 SAIL アミノ酸標識することにより FYHW 残基の芳香環  $^{13}\text{CH}$  シグナル (Aromatic CH TROSY) が観測できることを前節で説明した。NH TROSY と Aromatic CH TROSY においては、タンパク質全体を重水素化し、更に  $^{13}\text{CH}$  や  $^{15}\text{NH}$  に直接結合した炭素を全て  $^{12}\text{C}$  にすることで、アミド  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  や芳香環  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  スピン対を磁氣的に孤立した環境に置く。これにより、アミド  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  や芳香環  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  間の TROSY 効果がより有効となる。

一方、Methyl TROSY においては事情が異なる。すなわち、飽和炭素の  $^{13}\text{C}$  核の化学シフト異方性は小さく、 $T_2$  緩和の磁場依存性を利用する TROSY 効果は期待できない。磁氣的に孤立した環境に置かれた  $^{13}\text{CH}_3$  基の  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  核の  $T_2$  緩和には  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  間、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  間の双極子相互作用のみが寄与する。Tugarinov と Kay は溶液中での回転相関時間の長い高分子量タンパク質で  $^{13}\text{CH}_3$  の相関シグナルの線幅が鋭くなる理由は、高速で回転運動するメチル基の  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  間の交差緩和が寄与しているとして、Methyl TROSY と名付けた<sup>7)</sup>。しかしながら、“prototype” SAIL アミノ酸では、残存水素原子数を最小とするために、炭素原子上に一つだけプロトンを残した  $^{13}\text{CHD}_2$  パターンを採用したが、 $^{13}\text{CHD}_2$  を用いても高分子タンパク質のメチル  $^{13}\text{CH}$  シグナルは、 $^{13}\text{CH}_3$  と同様に鋭い  $^{13}\text{CH}$  相関シグナルを与えるのである。この事実が、メチレン基 ( $\text{CH}_2$ ), メチン基 ( $\text{CH}$ ) における高速回転が全く不可能な部位の  $^{13}\text{CH}$  シグナルの観測手法の開発につながった。

アミノ酸側鎖に数多く含まれるメチレン基 ( $^{13}\text{CH}_2$ ) やメチン基 ( $^{13}\text{CH}$ ) は、末端メチル基とは異なり高速で回転することはできないため、メチレン基を  $^{13}\text{CH}_2$  標識しただけでは、高分子量タンパク質の  $^{13}\text{CH}$  シグナルは観測することはできない。その理由は、空間的に極めて近距離にある *geminal*  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  間に働く双極子相互作用緩和による線幅の拡がりに加え、20 Hz 近くの大きなスピンの結合 (*geminal spin coupling*) により分裂するからである。しかしながら、これまでの SAIL 法開発過程で得た知見から、*geminal*  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  間の双極子相互作用緩和も 2J スピンの結合も一方の水素原子を立体選択的に重水素化することにより同時に解消できる。後は  $^{13}\text{C}^*\text{HD}$  を更に磁氣的に孤立させることで  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  スピンの緩和過程を最小化できる。我々は、芳香環の  $^{13}\text{CH}$  シグナルは隣接

炭素を全て核スピンのない  $^{12}\text{C}$  とし、更に隣接する水素を重水素化することにより、緩和過程が最適化され TROSY  $^{13}\text{CH}$  シグナルを観測することに成功した。同様に、側鎖メチレン基の場合には、“ $^{-12}\text{C}(\text{D})$ - $^{13}\text{C}^*\text{HD}$ - $^{12}\text{C}(\text{D})$ ”、メチン基の場合には“ $^{12}\text{C}(\text{D})$ - $^{13}\text{CH}$ - $^{12}\text{C}(\text{D})$ ”の標識パターンを用いれば鋭い  $^{13}\text{CH}$  シグナルが観測できると予想した。

図-7 は以上の予想を裏付けるために合成した二種のトリプトファン ( $[\beta_2\text{-D}; \beta\text{-}^{13}\text{C}]\text{-Trp}$ ,  $[\beta_3\text{-D}; \beta\text{-}^{13}\text{C}]\text{-Trp}$ ) を用いて選択的に標識した MSG の 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  スペクトルを示したものである。今回の実験では芳香環水素は  $\beta\text{-}^1\text{H}$  から離れているために重水素化していないが、トリプトファン残基以外のアミノ酸は全て重水素化してある。MSG に 12 残基含まれるトリプトファン残基側鎖の  $\beta$ -メチレンの  $^1\text{H}$ -シグナルは完全に分離した鋭いシグナルとして現れ、それらの立体帰属、配列帰属も完全に確定することができた<sup>2)</sup>。また、同様な手法で MSG のプロリン残基の  $^{13}\text{C}_\alpha\text{H}$  や  $^{13}\text{C}_\gamma\text{H}$ , ロイシン残基の  $^{13}\text{C}_\beta\text{H}$  等の他のアミノ酸に関しても観測できている<sup>11)</sup>。これらの結果、高分子量タンパク質であっても、緩和過程を同位体標識により制御した緩和最適化 SAIL アミノ酸を利用すればあらゆるプロトン NMR シグナル情報を高感度に取得できることが明らかとなった。我々の研究の結果により、高分子量タンパク質においては主鎖アミド  $^{15}\text{NH}$  と側鎖メチル  $^{13}\text{CH}_3$  のみが観測可能であるというこれまでの常識を覆し、側鎖メチレン、側鎖メチンにおいても構造解析に資する NMR シグナルとして観測可能であることが示された。

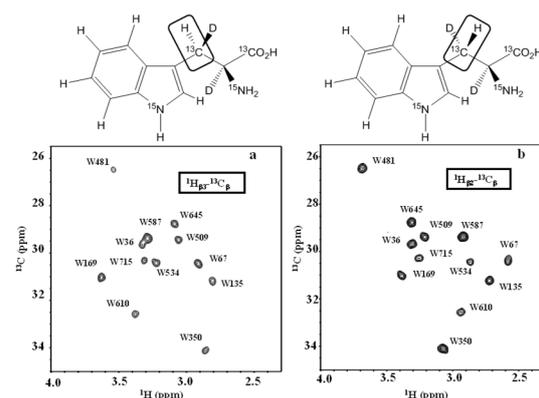


図-7 (a)  $[\alpha,\beta_2\text{-D}_2; \beta\text{-}^{13}\text{C}]\text{-Trp}$  と (b)  $[\alpha,\beta_3\text{-D}_2; \beta\text{-}^{13}\text{C}]\text{-Trp}$  で選択標識した重水素化 MSG の 900 MHz  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC スペクトル (宮ノ入ら)<sup>2)</sup>

## 4. 安定同位体利用 NMR 技術の今後の展望

タンパク質 NMR から得られる最も有用な  $^1\text{H}$ -NMR

構造情報は、[U- $^{13}\text{C}$ ;  $^{15}\text{N}$ ]-タンパク質や SAIL タンパク質を試料とし、 $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ -間のスピン結合や空間を介した双極子相互作用を利用した多次元 NMR 法により得られてきた。このような間接検出法の利点は、 $^1\text{H}$  シグナルが  $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  の化学シフト軸を含む多次元空間に展開されるため、良く分離して観測できる点にある。他方、間接検出法では  $^1\text{H}$ -シグナルは複数の磁化移動過程を経由する間に磁化が減衰するため、大幅な感度低下は避けられない。また解析上必要となる複数の多次元 NMR データセットを得るには、高価な測定装置を長時間にわたり占有する必要がある。SAIL 法による測定感度の著しい向上により、NMR 装置占有時間は大幅に短縮できるものの、間接検出法を用いる限りその原理的な問題から逃れることはできない。しかしながら、何らかの手法を用いて特定残基の  $^1\text{H}$ -NMR シグナルの帰属が一旦確定した後は、それらの  $^1\text{H}$ -NMR 情報の取得に際し間接検出法の利用をできる限り回避する可能性を検討する必要がある。タンパク質 NMR の歴史上、安定同位体利用技術の先駆けとして半世紀前に誕生したものの、その後長い間進歩が滞っていた  $^1\text{H}$ -シグナルの直接観測法を再度見直す機会が訪れた。

安定同位体を利用したタンパク質 NMR 技術の黎明期である 1965 年、東京で開催された磁気共鳴国際会議において、Jardetzky はタンパク質の  $^1\text{H}$ -NMR が解析困難となるのは NMR シグナルの重なりが主因であると考へ、情報を得たい特定の amino 酸残基以外を全て重水素化した“選択的重水素化”タンパク質を試料とする新たな戦略を提案した。もし、このような選択的重水素化タンパク質が利用できれば、 $^1\text{H}$ -NMR スペクトルは大幅に単純化され、様々な有用な構造情報が得られる筈であると述べた<sup>12a)</sup>。Jardetzky はこの発表後の 1968 年に、分子量 17 kDa のヌクレアーゼの選択的重水素化による His や Tyr の芳香環  $^1\text{H}$ -NMR シグナルの観測に成功した<sup>12b)</sup>。残念ながら、この画期的な手法は様々な周辺技術が未発達であったこともあり、タンパク質 NMR 研究手法としてその後広く利用されることはなかった。

Jardetzky の発表から半世紀を経た現在、SAIL 法の多様化を通じ、ヌクレアーゼの 5 倍に達する高分子量タンパク質 MSG の全残基の全部位の  $^{13}\text{C}$ H NMR シグナルが観測できる革新的手法を確立した。この緩和最適化 SAIL 法の核心となるアイデアは、 $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  スピン対を磁氣的に孤立させることに尽きる。そのような環境に置かれた芳香環  $^{13}\text{C}$  は Aromatic CH TROSY 効果により、鋭い  $^{13}\text{C}$  の線幅を示す。一方、芳香環  $^1\text{H}$  は化学シフト異方性が小さく、その  $T_2$  緩和機構には直接結合し

た  $^{13}\text{C}$  核との DD 項のみが支配的である。従って、 $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  の代わりに  $^{12}\text{C}$ - $^1\text{H}$  を磁氣的に孤立させることができれば、核スピンの無い  $^{12}\text{C}$  に結合した芳香環上の  $^{12}\text{C}$ - $^1\text{H}$  シグナルは高感度で観測できる可能性がある。この予想は次の実験により見事に裏付けられた。

$\zeta$ - $^1\text{H}$  以外の芳香環を全て重水素化した  $[\delta,\delta',\epsilon,\epsilon'\text{-D}_4]$ -Phe を添加した重水培地中で、大腸菌発現系により MSG を調製した。得られた MSG 試料は、19 残基の Phe の芳香環では  $\zeta$ - $^1\text{H}$  以外は全て重水素化されている。Phe 側鎖  $\beta$ -メチレンは  $\text{CH}_2$  ではあるが、その水素原子は  $\zeta$ - $^1\text{H}$  からは距離的に遠いため、 $^{12}\text{C}$ - $^1\text{H}$  対を磁氣的にほぼ孤立させることができる。図-8 はこのようにして得られた MSG の 900 MHz  $1\text{D}$   $^1\text{H}$ -NMR の芳香環領域である。主鎖アミドは重水置換してあるために、この領域に現れるのは 19 ヶ所あるフェニルアラニン残基の  $\zeta$ - $^1\text{H}$  のみである。事実、観測された  $1\text{D}$   $^1\text{H}$ -NMR シグナルの化学シフトは、図-4 に示した Aromatic CH TROSY で得られた  $^1\text{H}$ -化学シフト比較することにより容易に確定することができた。観測された  $1\text{D}$   $^1\text{H}$ -NMR シグナルの線幅は TROSY  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  シグナルから得られる  $^1\text{H}$ -シグナルの線幅に比べ遥かに鋭く、そのために 0.2 mM の希薄な試料溶液を用いても、積算数僅か 512 回でこのような見事なシグナルが観測できたことは予想を超える素晴らしい成果であった。高分子量タンパク質の NMR 観測上、最大の問題点である線幅の増加が、TROSY by isotope labeling ともいべき安定同位体標識パターンの最適化を通じて制御可能なことが立証されたのである<sup>2)</sup>。

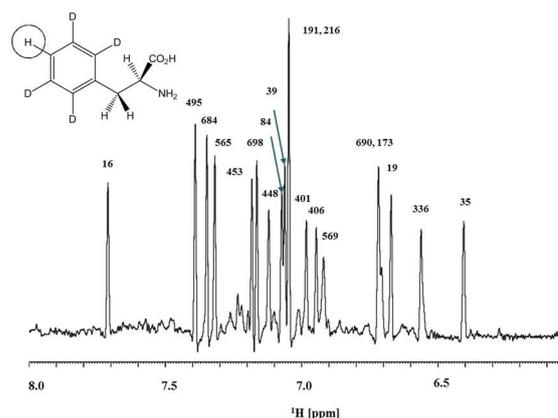


図-8  $[\delta,\delta',\epsilon,\epsilon'\text{-D}_4]$ -Phe で選択標識した重水素化 MSG の 900 MHz  $1\text{D}$   $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (宮ノ入ら)<sup>2)</sup>

本稿で紹介した Tugarinov 等の MSG の  $^{13}\text{C}$ -NMR シグナル帰属には、4組の 4D NMR と 3組の 3D NMR の測定を必要とし、600 MHz, 800 MHz 装置を 1,096 時間使用した<sup>7)</sup>。シグナルの帰属のためだけに、1.5 ヶ月の長期にわたり装置を占有したことになる。今から数年内には完成が予想されている高温超電導材料を用いた 1.1-1.3 GHz 級の高分解能 NMR 装置は、一台 20 億円を越える高価格となるようであることから、しばらくは共同利用施設として各研究者が長時間装置を独占的に使用することは困難となるであろう。従って、長時間の実験には、既に広く普及している 500-900 MHz 級の装置を利用し、1 GHz 超の装置に関しては、本稿で述べたより高感度な  $^1\text{H}$ -直接観測法を用いて装置占有時間を短縮することが有効となる。このため、間接検出法、 $^1\text{H}$ -直接観測法を組み合わせた新たな安定同位体利用 NMR 技術の発展が切に望まれる。

## 5. おわりに

SAIL 法は、 $[\text{U-}^{13}\text{C}; ^{15}\text{N}]$ -試料を用いる従来の NMR 解析手法の分子量限界を大きく上回る高分子量のタンパク質の迅速且つ高精度な立体構造解析や構造動態情報の取得を可能とする独創的技術として開発され、これまでに様々な新たな NMR 応用技術を生み出し続けてきた<sup>13)</sup>。しかしながら、構造生物学分野における NMR 分光法の役割は、過去数年来の様々な構造解析手法の発展に伴い、新たな局面を迎えつつある。今後数年内には普及が始まると予想される 1 GHz を越える超高磁場 NMR 時代において、NMR 法が統合構造生物学の中核的基盤技術として期待される役割を担うには、圧倒的な高感度を持つ  $^1\text{H}$ -NMR 直接観測法の利用を含め、多彩な NMR 解析技術の総合的発展が不可欠である。

本稿で解説したように、SAIL 法は不斉有機合成、発酵・酵素法を組み合わせた高度な安定同位体標識アミノ酸合成技術、タンパク質を効率良く同位体標識するための無細胞系・細胞系発現技術等、様々な先端技術を含む複合的技術であり、今なお進化を遂げつつある。SAIL 法の開発により蓄積された類をみない学術資産が、次世代の NMR 技術開発への貢献に留まらず、PET、質量分析法、MRI、中性子散乱法など様々な異分野における安定同位体事業展開への契機となることを期待している。

## 6. 謝辞

SAIL 法は 1996 年から 2007 年迄の II 期 10 年間に渡る JST 戦略基礎研究推進事業(代表: 都立大学・甲

斐荘, 研究費総額 16.5 億円)により開発された革新的基盤技術である。その後、事業化を含め文科省、JST 等からの多大な支援を受けて今日に至っている。本稿で紹介した最新の NMR 研究成果は、大陽日酸、SAIL テクノロジーズの協力のもとに、名古屋大学構造生物学研究センターの NMR 装置を用い、首都大学東京(甲斐荘)、及び大阪大学蛋白質研究所(宮ノ入)において得られたものである。本稿への掲載を快く許可していただいた関係各位に感謝する。最後に、執筆にあたり詳細なご指導を頂いた甲斐荘教授に深く感謝する。

## 参考文献

- 1) Kainosho M, Torizawa T, Iwashita Y, Terauchi T, Ono AM, Güntert P: *Nature* **2006**, *440*, 52.
- 2) Kainosho M, Miyanoi Y, Terauchi T, Takeda T: *J Biomol NMR* **2018**, *71*, 119.
- 3) Terauchi T, Kamikawai T, Vinogradov MG, Starodubtseva EV, Takeda M, Kainosho M: *Org Lett* **2011**, *13*, 161.
- 4) Torizawa T, Shimizu M, Taoka M, Miyano H, Kainosho M: *J Biomol NMR* **2004**, *30*, 311.
- 5) (a) Ikeya T, Takeda M, Yoshida H, Terauchi T, Jee JG, Kainosho M, Güntert P: *J Biomol NMR* **2009**, *44*, 261; (b) Ikeya T, Jee JG, Shigemitsu Y, Hamatsu J, Mishima M, Ito Y, Kainosho M, Güntert P: *J Biomol NMR* **2011**, *50*, 137.
- 6) (a) Pervushin K, Riek R, Wieder G, Wüthrich K: *Proc Natl Acad Sci USA* **1997**, *94*, 12366; (b) Pervushin: *Q Rev Biophys* **2000**, *33*, 161.
- 7) (a) Tugarinov V, Hwang PM, Ollerenshaw JE, Kay LE: *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 10420; Tugarinov V, Kay LE: *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 13868.
- 8) (a) Miyanoi Y, Takeda M, Okuma K, Ono AM, Terauchi T, Kainosho M: *J Biomol NMR* **2013**, *57*, 237; (b) Miyanoi Y, Ishida Y, Takeda M, Terauchi T, Inouye M, Kainosho M: *J Biomol NMR* **2016**, *65*, 109.]
- 9) (a) Torizawa T, Ono AM, Terauchi T, Kainosho M, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 12620; (b) Takeda M, Ono AM, Terauchi T, Kainosho M: *J Biomol NMR* **2010**, *46*, 45; (c) Miyanoi Y, Takeda M, Jee JG, Ono AM, Okuma K, Terauchi T, Kainosho M: *J Biomol NMR* **2011**, *51*, 425.
- 10) Yang CJ, Takeda M, Terauchi T, Jee JG, Kainosho M: *Biochemistry* **2015**, *54*, 6983.
- 11) 甲斐荘正恒, 寺内勉, 大陽日酸株式会社, 特願 2014-530478, 2013
- 12) (a) Jardetzky O: In *Proceeding of International Conference on Magnetic Resonance* (Tokyo) **1965**, N3; (b) Markley JL, Putter

I, Jardetzky O: *Science* **1968**, *161*, 1249.

- 13) Kainosho M, Miyanoiri Y, Takeda M: In *Experimental Approaches of NMR Spectroscopy-Methodology and Application to Life Science and Material Science* (Ed. The Nuclear Magnetic Resonance Society of Japan) Springer, New York **2018**, 37.

## 技術報告

## 金属断面の元素分布計測による事故原因調査技術

## Investigative Technology for Elementary analysis in Metals

水野全\*                      関原章司\*                      石原良夫\*  
MIZUNO Masashi      SEKIHARA Syoji      ISHIHARA Yoshio

温度によって元素が金属内部へ拡散する度合いが変わることに着目、事故・不具合品を深さ方向に元素分析をすることで、熱履歴を判定し、事故に至ったメカニズムを推定できることを明らかにした。本報告では、熱拡散の理論的な説明及び分析事例を示した。

The elements diffuse in metal with the thermal hysteresis. By applying the principle, we have clarified the possibility of the thermal hysteresis estimation at accident-generation with the depth profile concentration analysis from metal surface using the electron probe micro analyzer (EPMA).

In this report, theoretical explanation of thermal diffusion and analysis case are shown.

## 1. はじめに

当社山梨研究所安全技術センターでは、高圧ガスの製造、供給、消費に関わる安全技術の検討や調査を行っている。特に高圧ガスの取り扱い時における不具合、事故の原因調査やトラブルに至ったシナリオを推定することは、再発防止に非常に重要であり、材料物性や現象面からの不具合、事故原因の調査に注力をしている。また、容器や配管の破裂は周囲に大きな影響を及ぼすため、非常に重要な検討項目である。

大陽日酸グループ企業内でも稀に、破裂を伴う事故、不具合事例があり、かつ破裂の原因や損壊に至ったシナリオに不明な点が残る事例も散見される。特徴的な事例として、液化酸素を代表とするような液化ガスの取り扱い工程で起こる破裂事故では、液化ガスの液封が原因なのか、混入した炭化水素の燃焼を伴ったものか、事故後の調査でも明確に判断できないものがあった。

安全技術センターでは、破裂した金属片を金属の深さ方向に電子線マイクロアナライザー( Electron Probe Micro Analyzer :以下 EPMA とする)を用いて分析を行い、その元素濃度分布から、金属片が熱を受けた履歴の有無を判断し、燃焼を伴った破裂であったのかどうかを推定する技術を確立した。以下に実施事例を示し詳説

する。

## 2. 原理

金属材料内への物質移動量は一般に、濃度差と時間及びその系固有の拡散定数(D<sub>0</sub>)により決定される。更に拡散係数(D)は、温度に大きく依存することが知られている。拡散係数は次式(1)で表される。

$$D=D_0 \exp(-E_a/RT) \cdots (1)$$

ここでステンレス鋼(SUS304)中に拡散する C<sup>14</sup>を例にすると、

$$D_0:3.85 \times 10^{-4}(\text{m}^2/\text{s})$$

$$E_a:177(\text{kJ}/\text{mol}) \text{ (拡散の活性化エネルギー, } 823 \sim 1023\text{K のとき)}$$

$$R:\text{気体定数}:8.31(\text{J}/\text{mol K}), T:\text{温度}(\text{K})$$

である。

これらを図に示すと Fig.1 になり、拡散係数 D は、例えば温度が 100 K 上昇しただけで桁が変わるほど変化することがわかる。

この原理を利用し、破断した金属材料の破断面近傍の表面から金属内部に向かって、排ガス成分の濃度分布を計測することで、破損した金属中の排ガス成分の検出により、熱を受けた履歴(以下熱

\* 開発本部 山梨研究所 安全技術センター

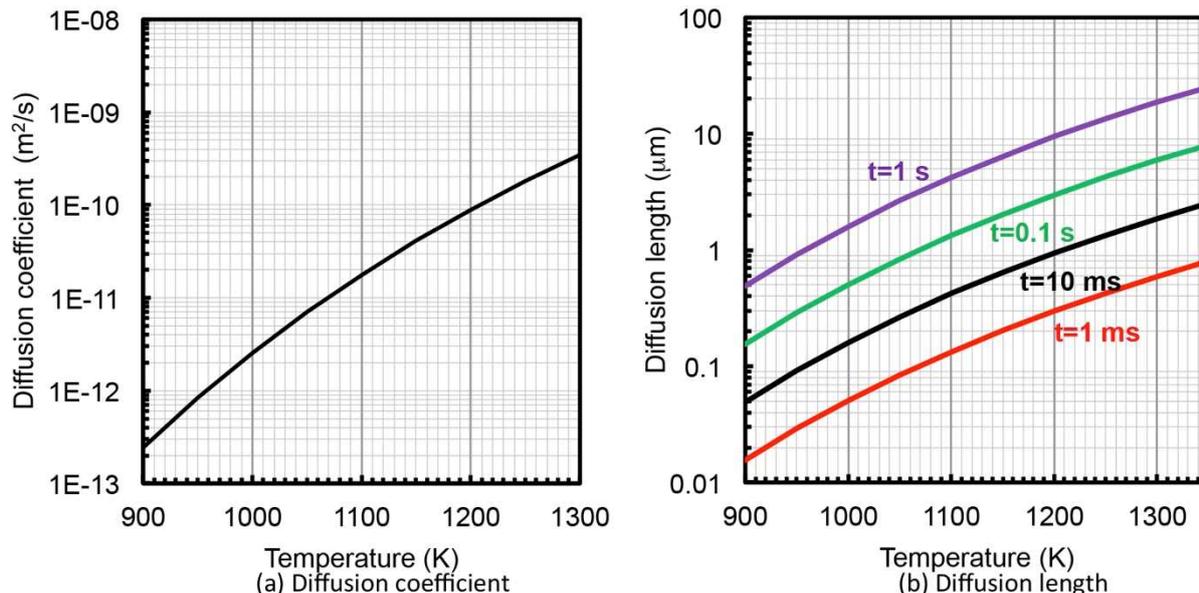


Fig. 1 Thermal diffusion in stainless steel (C<sup>14</sup> in SUS)

履歴とする)の有無を推定できる。

金属内部の濃度分布を得るための手法としては、金属表面を Ar 等のスパッタリングをしながら表面濃度を繰り返し測定する方法があるが、計測値は被検体の材質や構造、成分に依存するため、正確な計測には、予めスパッタ収率や応答成分の検量線などが必要になる。筆者らは、深さ方向の変動や成分の影響を排除するために、被検体を切断し、露出した切断面を線分析する手法を採用した。

### 3. 実施例

#### 3.1 破裂したステンレス配管分析例

##### 3.1.1 事故の概要

液化酸素を製造する深冷分離プラントの下塔には前処理で除去しきれないアセチレンが液体酸素を含む液化ガスに濃縮されるため、定期的に放出している。このとき取り出した液化ガスを、アセチレンを捕集する炭化水素除去設備を通過させ、アセチレンを除去した後、液化ガスを深冷分離塔に戻すプロセスがある。破裂は、炭化水素除去設備から濃縮したアセチレンを液化ガスと共に系外に排出する放出配管で発生した。炭化水素除去設

備から排出されるアセチレン濃度は、爆発下限よりも低濃度であり、更に排出後に窒素ガスを流通する工程もあり、通常では排気配管内でアセチレンが濃縮することはなかった。一方、事後の検分で放出配管内には雨水が堆積していたことが判明し、雨水(氷)を要因とする液封による破損とともに、排気中のアセチレンが濃縮し燃焼を伴った可能性も考えられた。

##### 3.1.2 分析方法と分析条件

破損した配管(SUS304)の一部を切り出し、通常研磨ののち、イオンミリング装置(日立ハイテクノロジー製 IM4000PLUS)を用いて表面を研磨した。また EPMA は Table.1 に示す条件で分析をおこなった。EPMA から得られた元素の応答は、各分析において目的成分の最大応答を 100(%)とした他、ノイズの影響を低減するため加重平均をとった。また EPMA の特性からその応答により界面を特定することが難しいので、便宜上金属成分と試料保持のための樹脂成分である炭素濃度が逆転する場所を深さゼロ(界面)とした。

##### 3.1.3 結果

Fig.2に破損配管の金属片位置と EPMA の応答を示す。Fig.2 (f)に示す部分 A では、配管内面から外面へ向かって線分析をするとともに、同試料の配管外面から内面に向かって線分析を行い、外面から内面に向かう分析値を比較対象とした。

試料部位 A において、内面から外面に向かう分

Table.1 EPMA Analysis condition

Type	SHIMADZU EPMA-1600
Accelerating voltage	15 kV
Beam size	1 µm
Beam current	0.1 µA

析例図(a)は、比較対象の図(e)と大きな違いが見られないが、その他の部位では、図(b)や図(c)で内面から 5 μm 前後の深さ位置で若干のショルダーピークが観測される他、図(d)では明確に炭素分が検出されていることがわかる。このことから、配管は燃焼を伴った加圧により破裂に至った可能性があるかと推定した。

### 3.2 NF<sub>3</sub> 容器元弁分析例

#### 3.2.1 試料の概要と分析条件

NF<sub>3</sub>は支燃性ガスであり、高温では分解や PTFE, PCTFE などガスケット等も燃焼させることが知られている。

NF<sub>3</sub> 高压容器に付属の真鍮製(C3771)元弁の接ガス表面を分析した。対象の弁は Fig.3 に示す様に、2 本の高压容器に連結管で集合させて消費する形態をとっていた。元弁のうち、連結管接続部分(valve fitting), ケレップ近傍(sheet)及び弁底部(bottom)を切り取った。

分析条件は、前項実施事例と同じである。

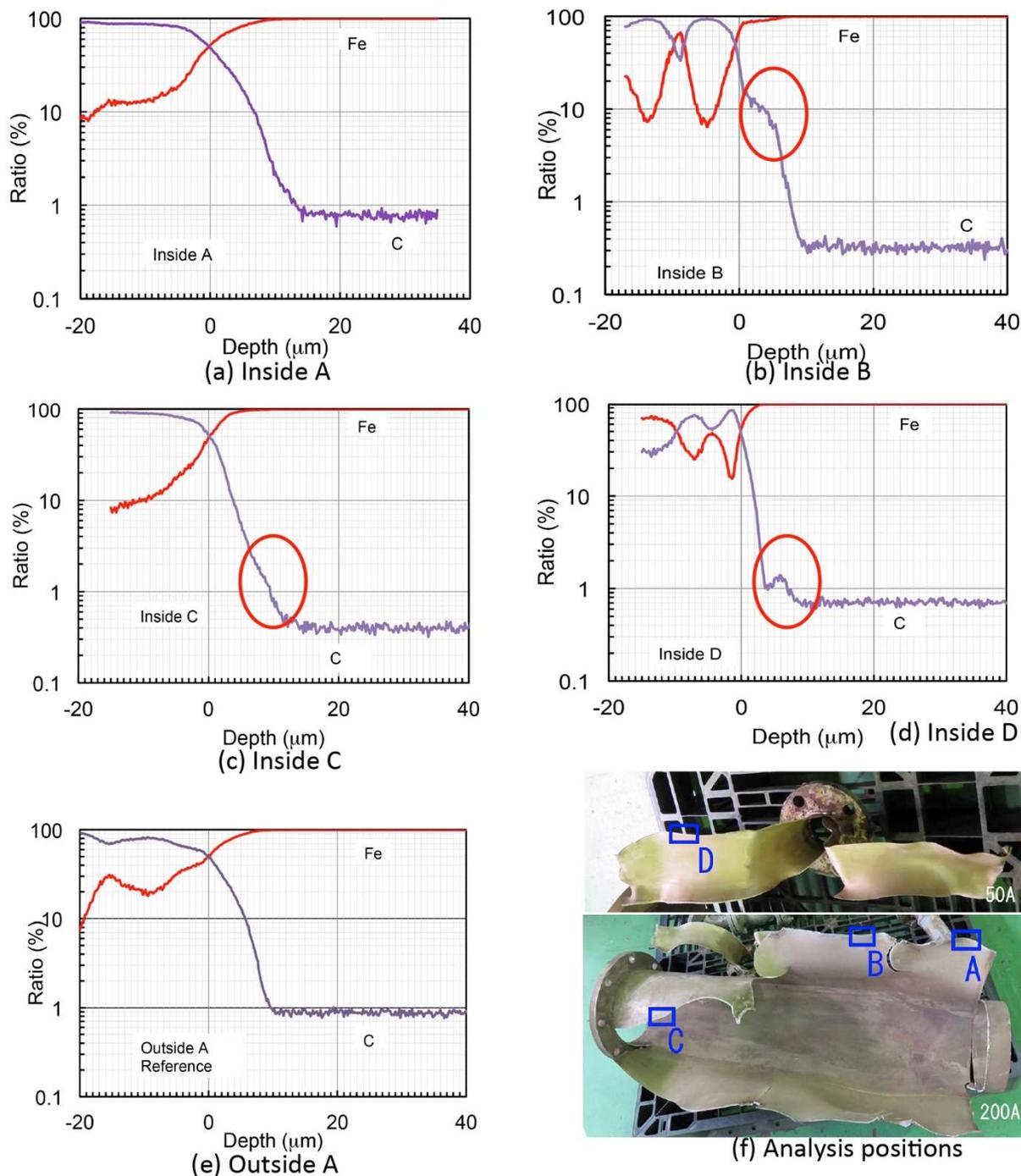


Fig.2 Analysis positions of pipe and EPMA response

3.2.2 結果

結果を Fig.4 に示す。連結管接続部(a)では、NF<sub>3</sub> ガスの構成物質である F 成分が、ケレップ近傍(c)では F、N 成分が表面近くに顕著に検出されている。一方、弁底部(b)では N、F 成分ともに観測しなかった。

連結管接続部及びケレップ近傍は、消費時に後述する断熱圧縮により高温度に曝される可能性が高い部位である一方、元弁底部はガス充填から消費までの工程で高温になる可能性がない。更に元弁底部はガス充填後は常時加圧されているにもかかわらずガス組成成分が検出しないことは、加圧のみでは金属内への拡散が非常に少なく、短時間であっても高温下では、金属内へ急激に拡散することを示している。

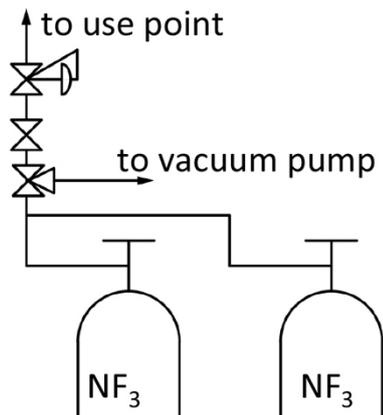


Fig.3 Flow diagram of NF<sub>3</sub> supply system

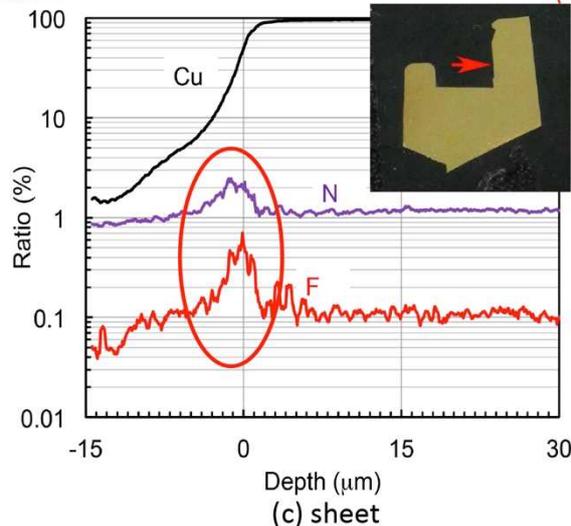
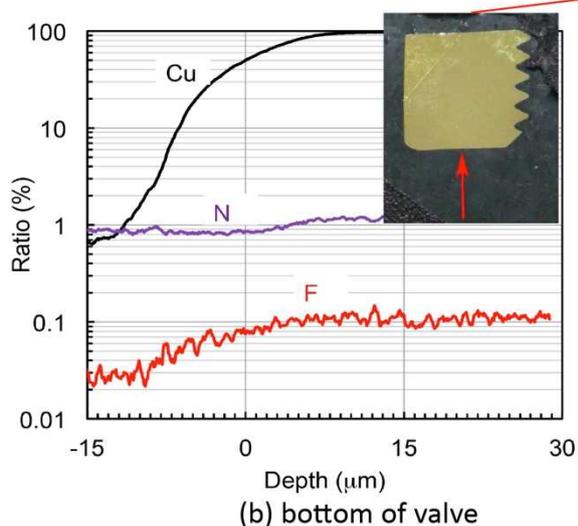
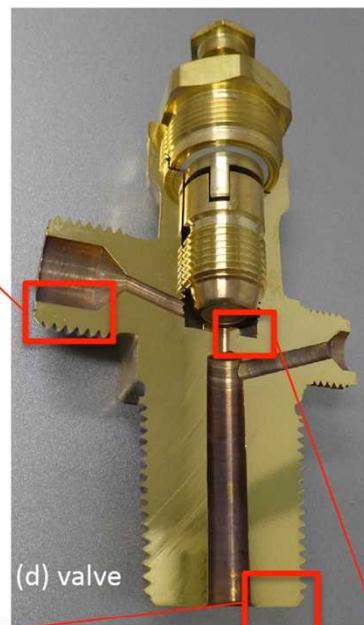
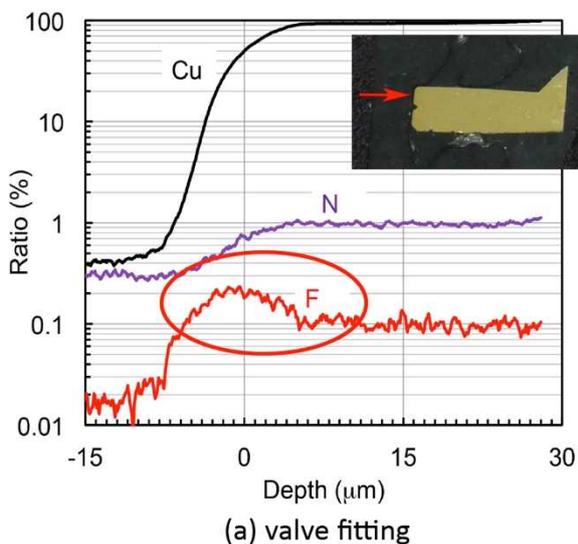


Fig.4 Analysis position of valve and EPMA response

## 4. 考察

### 4.1 熱履歴の判断について

ステンレス配管分析例では、Fig.2 (a)部にガス組成成分の検出がなかった。このことは、熱履歴があれば必ず検出するのではなく、表面に汚れやサビなど異物があれば、検出することは困難になると考えられる。本手法の結果だけで燃焼や爆発を伴ったと結論付けることは避けるべきで、他の条件や環境、解析や調査結果と合わせて判断すべきと考えている。

また、本分析は排ガス成分の金属深さ方向の濃度分布が重要であり、必ずしも目的成分の定量は必要ないが、必ず同等試料の他の部分との比較をして判断するべきである。今回の事例における比較対象は、ステンレス配管分析例では Fig.2(e)、NF<sub>3</sub> 容器元弁分析例では Fig.4(b)である。

また、本手法は熱履歴の有無を判断する方法の一つであり、温度、頻度、時間など詳細な履歴を推定することは、現状では困難であり、今後の技術開発に期待するところである。

### 4.2 拡散係数について

先に示した D<sub>0</sub>及び D について金属単結晶の中を想定すると、非常に大きな値をとっているように感じるが、ステンレス鋼や真鍮など一般の金属では粒界が存在し、気体は粒界に沿って拡散して行くと推定され、極めて短時間であっても、拡散が起きていると考えている。

### 4.3 ステンレス配管分析例について

ステンレス配管分析例では、他のシミュレーションによって、枝管が溶接されていた形状などから、約 8 MPa で破断すると推定された。実際には溶接部の残留応力や溶接欠陥、切り欠き効果の他、設置から 40 年以上が経過した配管であり、8 MPa に到達する前に破断したと予想される。一方破断圧力が数 MPa であっても、大気圧から破断した圧力まで、数ミリ秒から数百ミリ秒間、燃焼熱を受けた可能性があり、アセチレン燃焼温度が最大 1000 °C 程度と想定すると、Fig.1(b)に示す拡散深さと矛盾しないと考えられる。

### 4.4 NF<sub>3</sub> 容器元弁分析例について

NF<sub>3</sub> 容器元弁例では、Fig.3 に示す連結管で 2 本の高圧容器を並列に接続、消費していた実績があるが、この使用方法では連結管接続後に、真空引

きと高圧容器内の NF<sub>3</sub> ガスを使用してパージ作業を行う。この作業では連結管を真空にした後、一方の高圧容器元弁を閉止したままで、もう一方の高圧容器元弁を開ける必要があり、容器側の高圧ガスが一方の元弁方向に逆流し、ケレップ周辺で一旦流路がふたつに分かれたあと流入路の反対側で衝突することが考えられる。誤って急激な元弁操作をすれば、この部分で断熱圧縮による高温のガスが発生する。パージのたびに発生する断熱圧縮による繰り返しの熱履歴がどの程度であったかは推定することができないが、Fig.4(c)に示す大きなピークが観測された要因となったと推定している。また連結管接続部分は PCTFE などのガスケットとスリーブからできる隙間が 0.2 mm 以下であっても急激な加圧があれば、隙間内で容易に高温ガスが生成されることがわかっており<sup>2)</sup>、連結管接続部においても少なからず熱履歴があった可能性が高い。

## 5. まとめ

事故、不具合をおこした金属について、

- ・深さ方向に EPMA による線分析をおこなうことで、金属が熱に曝された履歴の有無を判断できる技術を確立した

- ・本技術は、ガスの製造、供給、消費に使用されるステンレス鋼、真鍮、銅などの一般的な金属材料に利用が可能である

- ・熱を受けたときのガス成分を追跡するので、C のみでなく、F、O、N なども対象にできるなどの結論を得た。

一方、本方法から得られた結果だけで事故に至った経緯を断定するべきではなく、他の状況分析、解析結果等と合わせて推定するべきである。更に受けた熱の温度、回数や頻度、時間などは本方法から推定することは難しく、今後の技術開発に期待すべき事項である。

#### 参考文献

- 1) 国立研究開発法人 物質・材料研究機構、「拡散データベース」, <http://diffusion.nims.go.jp/>
- 2) 日本特許、公開特許公報、大陽日酸、高圧ガス容器接続用のグラウンドを備えた接続具、特開 2017-150613

## 技術紹介

## JT-60SA 向け極低温設備の製作

## Manufacture of Cryogenic Equipment for JT-60SA

中島章治*	青木 淳*	萩原琳太郎*	林 卓弥***
NAKASHIMA Shoji	AOKI Jun	HAGIWARA Rintaro	HAYASHI Takuya
宮井 玲*	熊木卓也*	高橋 亘**	市瀬大輔*
MIYAI Ryou	KUMAKI Takuya	TAKAHASHI Tooru	ICHINOSE Daisuke

## 1. はじめに

「地上に太陽を」をスローガンに始まった核融合技術の開発は、現在では超大型国際プロジェクトとしてフランス南部カダラッシュ（マルセイユから北東に 60 km）に国際熱核融合実験炉（ITER）の建設が進められている。核融合炉は核融合エネルギーを取り出すことができる装置であり、重水素-三重水素燃料 1 g から石油約 8 トン分のエネルギーを得ることができる。燃料となる重水素は、海水中に豊富に存在するため資源枯渇の心配がない。もう一方の三重水素は、炉内で人工的に作り出すことが可能である。

ITER の建設が進む中で、日本では ITER 計画を補完し、将来の原型炉の設計にも役立てられる研究活動が開始されている。その一つが、日本の核融合実験炉 JT-60 を超伝導化する JT-60SA 計画である。JT-60SA はプラズマを閉じこめるための超伝導コイルをはじめ、サーマルシールド、クライオポンプ等の極低温機器を備えており、それら機器の能力を最大限発揮させるためには極低温ヘリウム（以下、冷媒と呼ぶ）の供給が必要不可欠である。

当社は、ヘリウム冷凍機で生成された冷媒をクライオスタットに移送するための、直径では国内最大級となるトランスファラインと、冷媒を被冷却機器に分配するためのバルブボックス 11 基を、量子科学技術研究開発機構 那珂核融合研究所に納入した。

## 2. 設備概要

クライオスタットと納入機器の接続イメージを図 1<sup>1)</sup>（クライオスタット本体は一部の内部構造を可視化している）に示す。また、ここではそれぞれの納入機器の特徴を述べる。

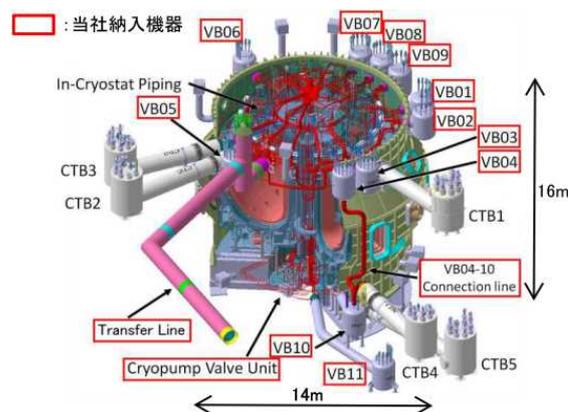


図 1 クライオスタットと納入機器の接続イメージ

## 2.1 トランスファライン

トランスファラインは全長約 50 m、外径 965 mm の真空外管内に、内径 800 mm のサーマルシールド、冷媒が通る内管 9 本（100A×6 本、50A×3 本）を有し、別室に設置されたヘリウム冷凍機から最小限の入熱で冷媒をクライオスタットまで移送する通り道である。その製作は当社グループのジェック東理社で行われた。トランスファラインは中間位置を境に A ユニットと B ユニットに便宜上分けられ、ヘリウム冷凍機側の A ユニットは現地で据え付けまでを実施した。クライオスタット側の B ユニットに関しては、クライオスタットが建設中のため単品で納入した。トランスファラインの外観写真を図 2 に示す。



図 2 トランスファライン外観

\* エンジニアリング本部 PEC SCE プロジェクト部

\*\* エンジニアリング本部 PEC SCE エンジニアリング部

\*\*\* エンジニアリング本部 PEC ASU エンジニアリング部

## 2.2 バルブボックス

バルブボックスは高さ 2 m, 直径 1.4 m の真空容器内に、サーマルシールドとバルブ 3~11 台を有している。トランスファラインにより移送されてきた冷媒は、バルブボックスで主管から枝管に分岐し、クライオスタット内の被冷却機器に分配される。分配量は各々の系統に設置されたバルブによって調整される。クライオスタットが建設中のため、11 基全て単品で納入している。バルブボックスの外観写真を図 3 に示す。



図 3 バルブボックス外観 (左下写真は内部配管)

## 3. 設計要求

適用される法規は高圧ガス保安法の冷凍保安規則および耐震告示であるが、法規制による耐震性以外にも内管の熱収縮によって生じる熱応力、耐放射線・耐磁場、低ヒートロスなどを考慮した設計が求められた。ここでは重要なポイントを紹介する。

### 3.1 耐震設計

高圧ガス配管となる内管の外径が 45 mm 以上であるため、高圧ガス保安法の配管耐震告示が適用されるとともに JT-60SA の設計思想にも合わせる必要があった。トランスファラインにおいては、真空断熱マルチ配管の外管まで配管耐震告示に従った耐震強度解析をした事例は初めてであり、難易度の高い解析となった。

外管・容器の耐震強度解析に関しては、モデリングから解析まで自社のシミュレーション部門にて FEM 解析を実施している。外部サポートに関しては、鋼構造設計規準等に基づき発生応力が許容応力以下であることを確認した。一例としてトランスファライン外管の耐震強度解析の結果を図 4 に示す。

内管の耐震強度解析に関しては、Bentley 社の配管

応力解析ソフト AutoPIPE を使用した。外管・容器の地震による変位量が、内管サポート部の強制変位量として入力されるため、内外管を連動させてのトライ&エラーによって許容条件を探る解析となった。

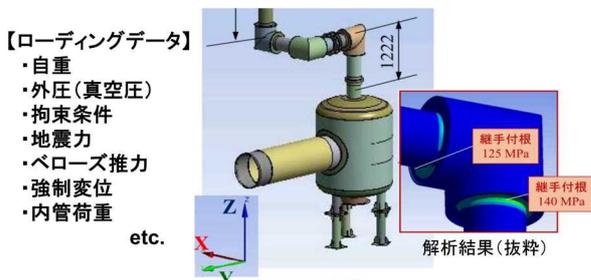


図 4 耐震強度解析モデルと解析結果

### 3.2 熱応力設計

通常、極低温機器の内管にはベローズやフレキシブルチューブと呼ばれる可とう管が配管熱収縮を吸収する目的で使用されることが多い。しかし、本機器では、高い配管内圧力、比較的大口径であること、組立性などの理由により可とう管を可能な限り使用しない設計とした。

熱応力の解析は、冷媒の通液によって冷却される内管に対して行われた。解析ソフトは内管の耐震強度解析と同じ AutoPIPE を使用した。熱収縮時の吸収量を確保するためには、サポート箇所を減らすことで内管を動けるようにする必要があるが、耐震設計の面では配管は固定した方がよく、バランスするサポート条件を見つける必要があった。一例として熱応力解析の結果を図 5 に示す。

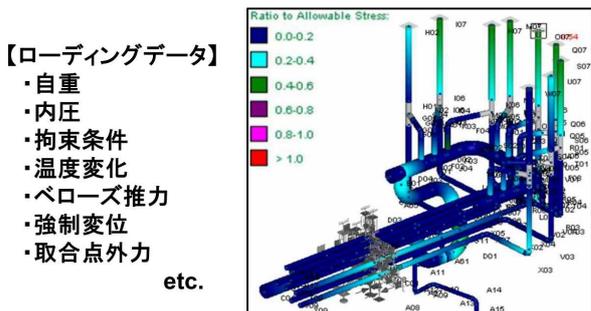


図 5 熱応力解析モデルと解析結果

### 3.3 耐放射線・耐磁場

核融合炉向け装置では、耐放射線・耐磁場対策が必要となる。本件では、放射線量 20 KGy, 磁場 0.1 T 以上の厳しい環境に対応できる機器が要求された。特に注意すべき機器にバルブがあるが、以下の対策により技術的要求を満足した。

- ・シール材には、一般的なテフロン製やNBR製ではなく、耐放射線性の高いPEEK製やEPDM製を使用
- ・自動調節バルブのポジションは本体分離型を採用し、計装空気調節には磁場環境に強いピエゾバルブを採用
- ・磁場対策として自動ON/OFFバルブの計装空気供給用電磁弁も本体から分離設置

### 3.4 低ヒートロス

冷媒への入熱を最小化するためには、伝導伝熱および輻射伝熱の2つを低減しなければならない。

伝導伝熱として最も影響が大きいのは内管のサポート部分である。本設備では内管のサポート材として低熱伝導率かつ高強度であるガラスエポキシ樹脂のG10を使用した。また、バルブは低温用長軸弁を使用しているが、ステム鞘管から80Kのサーマルアンカーをとることで温度分布を最適化し、内管への入熱が低減されている。

輻射伝熱対策としては、サーマルシールドを施工した。サーマルシールドは80Kに冷却されることで、外管から内管への直接的な輻射伝熱が大幅に低減される。さらに輻射伝熱を低減するために、サーマルシールドと内管には多層断熱材(MLI)が施工されている。輻射伝熱を低減する層構造を図6に、トランスファライン全体の侵入熱量(計算値)を表1に示す。

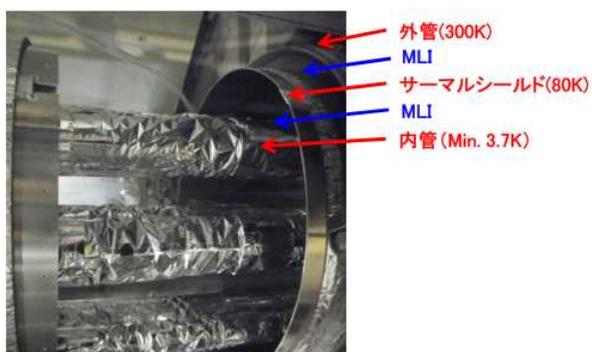


図6 トランスファラインの内部層構造

表1 トランスファラインへの侵入熱量

	3.7K, 4.4K	50K	80K
被冷却体	100A : 4本 50A : 2本	50A : 1本	100A : 2本 サーマルシールド
侵入熱量(計算値)	91.6 W	5.5 W	393 W
顧客要求値	≤97 W	≤9 W	≤430 W

## 4. 工場製作と現地工事

極低温機器の製作において、MLIの施工管理が重要な要素となる。MLIが最大のパフォーマンスを得られるように厳密な施工管理を実施した。

現地工事に関しては、当社グループの大陽日酸エンジニアリングのサポートを得て、トランスファラインのAユニット(ヘリウム冷凍機側)が現地で据え付けされた。放射線管理区域を含む計4部屋にまたがる工事となり、各ユニットの据付・接続、MLI・サーマルシールドの施工、外管の溶接、各種検査等の約5か月に亘る現地工事を無事故無災害で完工した。なお、外管のHeリークレートは、 $1 \times 10^{-8} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 以下という要求値を満足している。現地工事の様子を図7に示す。



図7 現地工事の様子

## 5. まとめ

JT-60SAの完成と全体試運転(ファーストプラズマ)は2020年に予定されている。

極低温ヘリウムを移送・分配する設備は、超伝導コイルをはじめとする極低温機器の冷却に必要な不可欠な技術である。本設備の設計・製造・現地工事という一連の過程で得られた技術を今後の超伝導応用技術の更なる発展に活かしていきたい。

## 謝辞

本設備の設計から現地工事の完了まで多くのご協力を頂いた量子科学技術研究開発機構 那珂核融合研究所の関係者の皆様、並びに製作をいただいたエイシア工業株式会社(バルブボックスの製作メーカー)、株式会社ジェック東理社、大陽日酸エンジニアリング株式会社の各関係者に対し、深く感謝の意を表します。

## 参考文献

- 1) 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 夏目他, 2017年度秋季低温工学超伝導学会, 2C-p02 より引用して改変

## 技術紹介

## 分析電子顕微鏡用の小型希釈冷凍機

## A Compact Dilution Refrigerator for an Analytical Electron Microscope

伊藤 琢司\*  
ITO Takuji

山中 良浩\*  
YAMANAKA Yoshihiro

## 1. はじめに

先端材料開発の分野では、微量に添加した元素がどこにどのように存在するかを調べるため、ナノ領域を約 10 eV のエネルギー分解能で特性 X 線分光分析ができる分析電子顕微鏡が求められている。しかし、既存の半導体型検出器ではエネルギー分解能が約 100eV でありその要求に応えられなくなっている。

超伝導遷移端温度計 (Transition Edge Sensor, 以下 TES) は、0.1 K の極低温状態に冷却することで 10 eV 以下のエネルギー分解能を得られるため、半導体型検出器に代わる検出器として注目され実用化に向けた研究が進められている<sup>1)</sup>。

当社はいち早く TES 冷却用に低振動型の無冷媒分離型希釈冷凍機 (以下 Split-e-Dilution<sup>TM</sup>) の開発に着手し、小型化を図ることで走査透過型電子顕微鏡 (Scanning Transmission Electron Microscope, 以下 STEM) へ搭載可能とした<sup>2)</sup>。その後、日本科学技術振興機構 (JST) からの委託研究として物質・材料研究機構、日立ハイテクサイエンス、宇宙航空研究開発機構、九州大学等と共に開発を進め、図 1 に示す TES-STEM 分析システムを完成させた。このシステ

ムは X 線分光で約 10 eV のエネルギー分解能と 10 nm の空間分解能を持ち、2 次元元素マッピングが可能な世界初の装置である。

STEM で使用する冷凍機は温度安定性に加え、機械的振動の影響を極限まで落とす必要がある。そのため、STEM との接続方法には工夫が必要であった。本稿では改良した接続方法と、その振動評価の結果を紹介する。

## 2. STEM との接続方法

Split-e-Dilution<sup>TM</sup> は振動源である GM 冷凍機 (GM: Gifford McMahon cryocooler) を収めた GM Cryocooler Unit と希釈冷凍機本体 (以下 DR Unit) を別の真空断熱容器に設置し各容器を Flexible Hose で繋ぐことで、TES を内蔵した DR Unit 及び STEM を振動源から遠ざける構造としている<sup>2)</sup>。

今回 DR Unit と STEM との接続方法について改良を行った。

## 2.1 接続方法についての検討経緯

初期設計では DR Unit を STEM へ直に接続する構造としていたため、DR Unit から STEM への防振対策は十分ではなかった。また STEM は防振ダンパーを介して床に設置されており宙に浮いた状態であるため、構造上 DR Unit を直に支えることは困難であった。そこで 2014 年の試作では床に固定した独立架台 (DR Unit 架台) を新たに設け、そこに DR Unit を設置した上で STEM と柔軟な金属ベローズを用いて接続した<sup>2)</sup>。しかし、装置稼働時に金属ベローズ内部を真空にすると外気圧によって軸方向に縮む負荷が掛かり、その力によって STEM が DR Unit 側に引き寄せられ傾き観察に支障が生じた。その対策として金属ベローズに加えて DR unit 架台から STEM に向かって設けた補強とゲルシートによって傾きを抑えつつ振動を和らげる構造としたが、十分な防振効果は得られていなかった。

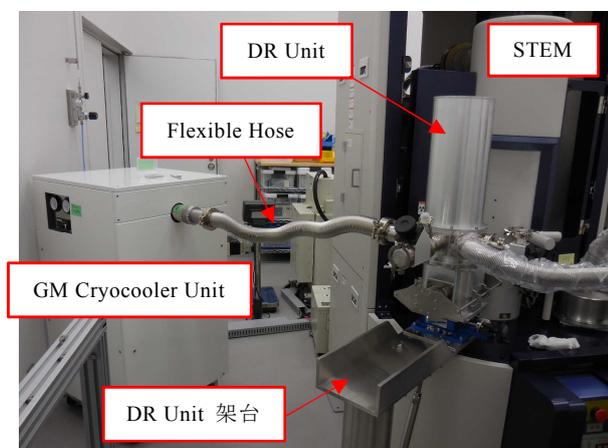


図 1 TES-STEM 分析システム

\* 開発本部 つくば研究所 超低温技術部

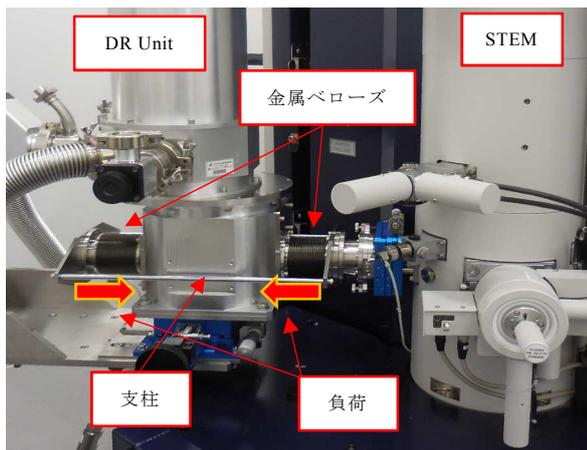


図 2 改良した接続方法

### 2.2 今回改良した接続方法

今回改良を施した DR Unit と STEM の接続方法を図 2 に示す。特徴は同じ断面積をもつ 2 つの金属ベローズを設置したことにある。1 つは従来どおり DR Unit と STEM を接続するのに用いるが、もう 1 つは DR Unit から STEM とは反対方向に設け、2 つの金属ベローズの片端フランジ同士を支柱で繋ぐ構造とした。2 つの金属ベローズの内部は同じ真空空間となっており、断面積が等しい 2 つの金属ベローズに発生する収縮負荷は等量となる。発生した負荷は片端フランジを介して支柱に働くが、等量の負荷が逆方向に働いてお互いを打ち消すこととなり、片端フランジの位置は常に一定に保たれる。これにより、金属ベローズに発生する収縮負荷は DR Unit と STEM の間には働かなくなり、両者を適切な距離に保ちながら柔軟な金属ベローズのみで接続することが可能となった。

### 3. 振動測定

今回改良した接続方法の効果を確認するため、GM Cryocooler Unit, DR Unit, STEM, 床の 4 箇所での振動測定を実施した。測定機器は昭和測器製の高精度振動計 MODEL-2403 を用いた。図 3 に Split-e-Dilution™ 稼働時の測定結果を示す。グラフは縦軸に鉛直方向の変位量、横軸に時間を示す。図中に“←”を示すグラフは上から順に 4 μm, 2 μm, -2 μm オフセットさせて表示している。最大同時測定点数が 3 箇所のため、床については他とは別タイミングで計測した結果を示す。振動源である GM Cryocooler Unit は 1 秒ごとに最大変位が ±2.8 μm の鋭いピークが見られ、その間にも多数のピークが見られた。DR Unit ではピークが見られるものの変位量は設置環境である床とほぼ等しい値まで低減している。STEM では

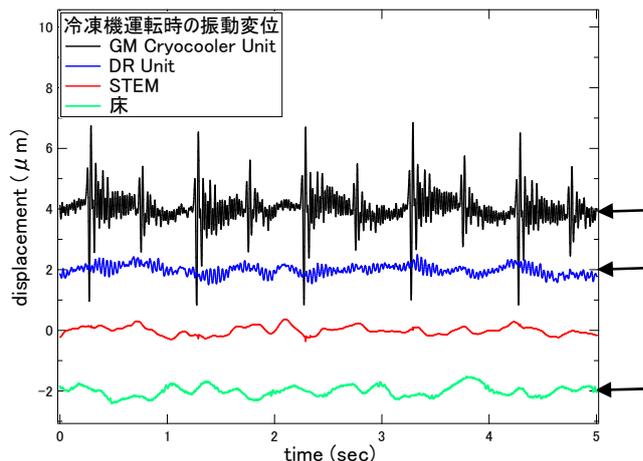


図 3 振動測定結果

鋭いピークも見られず、床とほぼ等しいレベルとなった。

### 4. まとめ

DR Unit と STEM の接続方法について改良を行い、Split-e-Dilution™ 稼働時の振動測定を行った。稼働による STEM への振動の影響は少なく、床とほぼ同じレベルまで低減することが確認できた。現在 TES-STEM 分析システムの性能評価と運用が始まり、Split-e-Dilution™ 稼働時において STEM の観察に支障が無いことを確認している。

今後、GM Cryocooler Unit から DR Unit への振動伝搬を更に低減する改良を行い、2019 年の Split-e-Dilution™ 販売開始に向けて準備を進めている。

本内容は JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム「超伝導検出器を用いた分析電子顕微鏡の開発」の一部として実施されたものである。

#### 参考文献

- 1) Toru Hara, Keiichi Tanaka, Keisuke Maehata, Kazuhisa Mitsuda, Noriko Y. Yamasaki, Mitsuaki Ohsaki, Katsuaki Watanabe, Xiuzhen Yu, Takuji Ito and Yoshihiro Yamanaka. Microcalorimeter-type energy dispersive X-ray spectrometer for a transmission electron microscope. *Journal of Electron Microscopy*,:1-8(2009)
- 2) 伊藤琢司, 山中良浩. 走査透過型電子顕微鏡搭載用の小型希釈冷凍機. 大陽日酸技報 No.33(2014) 25-26

## 技術紹介

## 半導体材料ガスに対する部材の耐性評価技術

## Resistant-Test of Various Materials in Reactive Gasses

鈴木 克昌\*

SUZUKI Katsumasa

## 1. はじめに

半導体などの電子部品の製造工程では、Si等の微細加工（エッチング反応）にハロゲン系ガスやアミン系ガス、およびプラズマ励起ガスが広く使われている。これらは、その反応性の高さから樹脂、セラミックス、金属などの合成や改質、表面処理にも有効であり、利用を期待する産業分野はますます広がっている。

一方で、これらのガスを新たに使用するには、新規分野での効果や、新しい使用環境における接ガス部材の耐性を予め検証することが重要である。本稿では、当社で行っている半導体材料ガス雰囲気における部材評価について紹介する。

## 2. 部材評価方法

## 2.1 ガス処理設備

部材の耐久性は、対象となる半導体材料ガスの種類だけでなく、共存ガスや温度、圧力、更には装置内のガス流路など、様々な要因に影響される。そのため、絶対評価は実機でなければ難しいが、実機で耐性評価を行うことは現実的ではない。そこで我々は、よりシンプルな議論に繋げるため、円筒状の反応場を用いること、および相対比較を行うことを基本とした。

その一例を図1に示す。半導体製造装置チャンバのIn-Situドライクリーニングを模擬しており、NF<sub>3</sub>ガスをリモートプラズマ源で励起してからチャンバ内に導入する場合を想定した部材の耐性評価が可能となる。円筒状アルミナ管内に評価対象部材（サンプル）を設置し、管状電気炉で外部から加熱するとともに、リモートプラズマで励起したNF<sub>3</sub>ガスをサンプルに曝露する。

この時、サンプル種やガス条件、温度などが異なるデータを取得することで、相対的検証が可能にな

る。管内に挿入できるサイズであれば、複数種類・複数個のサンプルを同時に処理できるため、よりわかりやすい比較が可能となる。

また、リモートプラズマ源を取り外してガス自体の反応性を評価することや、円筒管を石英製に変更して内部確認しやすくすることも可能である。

なお、長時間の封止雰囲気で評価する場合は、容器内にサンプルと所定条件の反応ガスを封入した後、恒温槽内で一定時間放置する。

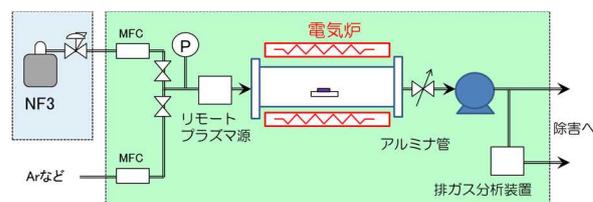


図1 リモートプラズマ雰囲気処理設備の概略

## 2.2 分析装置

ガス暴露処理前後の物理的変化として、処理前後で重量や表面状態、薄膜特性の評価を行っている。表面状態は、SEM-EDX (Hitachi製 TM3000) を用いて評価する。例えば SUS や AL, アルマイト被覆などのチャンバ構成部材の表面の荒れ方に対する処理条件依存に加え、部材の材質による違いを評価する。また、Si や SiO<sub>2</sub> などのクリーニング対象物の披エッチング特性については、薄膜の膜厚と屈折率を分光エリプソメトリ (SOPRA製 GESSE) を用いて評価する場合もある。

## 3. 評価実績

## 3.1 リモートプラズマ特性

はじめに、図1の設備で供給されるガスの反応性について検証した。アルミナ管の中央部に Si 基板を設置し、電気炉で 250 °C に加温した状態で、NF<sub>3</sub> お

\* 開発本部 つくば研究所 電子機材技術部 技術課

よび共存ガスをリモートプラズマ源で励起してから供給した。評価指標は、基板の重量変化から求めた Si エッチングレートとし、30 sccm かつ 0.2 Torr の時のレートを基準とする相対値で検証した。

図 2 は、100 %NF<sub>3</sub> での Si エッチングレートを示す。1.5 Torr と 1.1 Torr の比較で、エッチングレートが圧力、すなわち衝突頻度に比例していないことから、低圧力では F<sub>2</sub> に加えて F ラジカルもエッチングに寄与していると言える。更に 0.2 Torr 条件の結果を見ると、圧力低下による衝突頻度低下と流速低下による F ラジカル失活が重なって大幅にエッチングレートが下がったと考えられる。

図 3 は、Si エッチングレートに対する共存ガス種の影響を示す。共存ガスを Ar から O<sub>2</sub> に変えることで、エッチングレートが 1/10 程度になることがわかる。これは O<sub>2</sub> 共存させたことで、F ラジカルの失活や Si 表面の酸化が生じたためと考えられる。

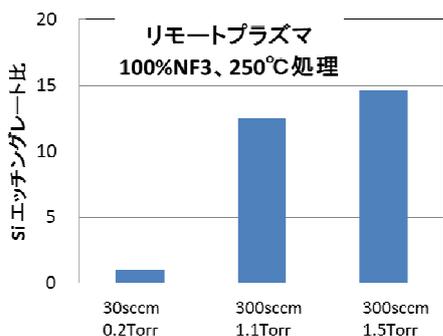


図 2 Si エッチングレート (NF<sub>3</sub> 条件依存)

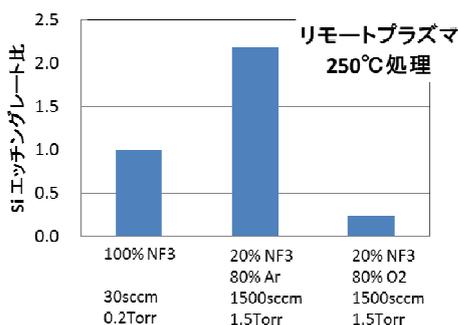


図 3 Si エッチングレート (共存ガス依存)

### 3.2 金属部材の耐性評価

図 4 および図 5 は、アルマイト処理された Al および Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の表面の SEM 撮像を示す。それぞれ処理前 (a) と NF<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> 混合ガスでリモートプラズマ処理した後 (b) を比較している。いずれもフッ素ガス耐性があることで知られる金属部材であるが、ガス処

理後のアルマイト表面にのみクラックが生じていることがわかる。また、本処理は 300 °C 雰囲気で行った結果であるが、加熱しない場合はこのようなクラックは生じなかった。加えて、Al 基材種やアルマイト処理方法によって、クラックの生じ方が変わることも確認された。

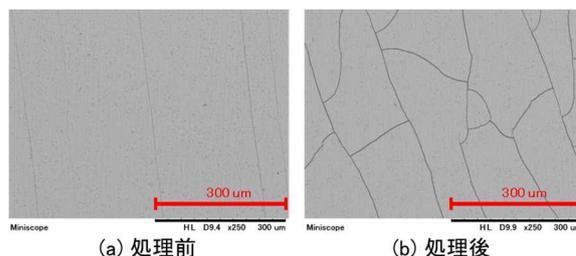


図 4 Al アルマイト表面の SEM 撮像

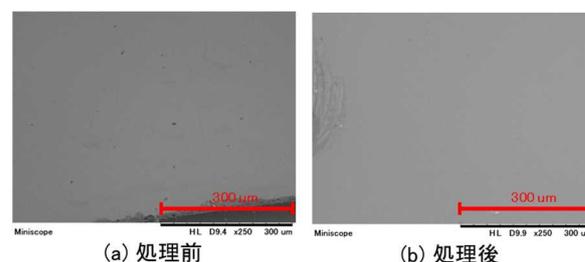


図 5 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 表面の SEM 撮像

### 3.3 O リングの耐性評価

2.1 節に記載の通り、NF<sub>3</sub> ガスとリモートプラズマ源を用いる In-Situ ドライクリーニングは一般的であるが、近年、クリーニング時間短縮のために温度を上げる傾向がある。しかしながら、プラズマ耐性、フッ素耐性と熱耐性をバランスよく満たす O リングの選定は非常に難しい。当社では、図 1 のような設備で、各種 O リングを同時に処理することで、各種開発設備に適した O リングの選定を行っている。

### 4. おわりに

円筒状の反応場で相対比較を行うという手法により、リモートプラズマを用いる複雑系に対しても反応特性の検証が行えることを紹介した。ガス種依存やガス条件依存など、反応メカニズムの推察を行いたい場合には、排気側に分析計を加えることも有効であるが、ここでは割愛する。ここでご紹介した評価技術は基盤技術の一つであり、今後の各種開発に活かしていく。

## 技術紹介

## 発熱体温度直接測定によるヒーター施工信頼性の評価

## Evaluation of heater installation by measuring of the heating element temperature

山中良浩\*

YAMANAKA Yoshihiro

伊藤琢司\*

ITO Takuji

## 1. はじめに

冷凍機を用いた低温機器では必要とする温度に保つためにヒーターによる温度制御が行われる。例えば 4.2 K (約-269 °C) から室温 (以上) の範囲で電気抵抗の温度依存性を測定する場合や、低温容器内のベーキングのために温度を数百°Cまで昇温させる必要がある場合などが想定される。

低温機器でよく使用されるヒーターとして、発熱体となる抵抗線をポリイミドフィルムではさんだフィルムヒーターや、ニクロム線をセラミックのコアに巻きつけ絶縁体と共に金属管の中に封入したカートリッジヒーター等がある。それぞれ様々なサイズの物が市販されており、取付方法、必要な出力等によって選定する。例えば広い面を均一に加熱したい場合や曲面に取り付ける場合はフィルムヒーター、取付空間が限られる場合や高い温度 (大きな出力) を必要とするような場合はカートリッジヒーターを用いる。

カートリッジヒーターは一般的に 700~800 °C 程度が使用上限である。そのため 200 °C 程度の温度制御を行う場合は、高温による焼き切れなどのリスクはほとんど無いと考え使用していた。しかしながら実際には 200 °C の温度制御時にカートリッジヒーターが焼き切れる事例が発生している。ヒーターは図 1 に示すように、加熱物に加工した差込用の穴に取り付ける方法であった。

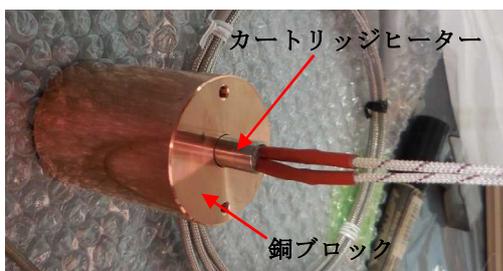


図 1 差込用の穴加工を施した試験用の銅ブロックにカートリッジヒーターを挿入している写真

(銅ブロックは実際の加熱物を模して製作した。)

実際の装置ではこの銅ブロックが真空断熱容器内に設置され、冷却源と接続することで温度を-250 °C まで冷却することが出来るようになっている。

制御温度が十分低いにもかかわらず焼き切れが発生したことはヒーター内部の発熱体温度は線材の使用上限温度に近いところまで上昇している可能性があることを示している。このことを証明するためには発熱体温度を直接知る必要があった。そこで線材の特徴的な温度依存性を利用することで発熱体温度を推定する方法を確立し、図 1 の施工状態では発熱体温度が 800 °C 以上になることを観測した。

発熱体温度観測をすることでそれまでは必要とされていた耐久試験等を行わなくても、ヒーターの取り付け方法が適切かの判断が簡単にかつ客観的に出来るようになり、開発のスピードアップと確実な品質保証が可能となった。

本稿では、ヒーター発熱体温度の推定方法と取り付け状態による発熱体温度の改善例を紹介する。

## 2. カートリッジヒーター発熱体の温度評価

## 2.1 ニクロム線抵抗の温度依存性

JIS 規格 (JISC2520) では、ヒーター用のニクロム線材は Ni と Cr の含有率の違いから 1~3 種に分類されている。それぞれ特徴的な電気抵抗の温度依存性を持つ。特に 1 種の線材は 400 °C 近傍で極大値を、800°C 近傍で極小値を持つ温度依存性を示す<sup>1)</sup>。2 種の線材は図 2 の▲に示すように変曲点を持つが温度とともに抵抗値が増加する。3 種線材も 2 種と類似の変化を示す。抵抗値の温度依存性は材料固有の値であるため、あらかじめ使用しているヒーター線材の抵抗の温度依存性データがあれば使用中のヒーターの抵抗値を観測することで発熱体の温度を推定できると考え測定を行った。

市販のヒーターはニクロム線が使用されているが線材の詳細データは公表されていない。そこで使用しているヒーター線材の抵抗値の温度変化を調べた。

\* 開発本部 つくば研究所 超低温技術部

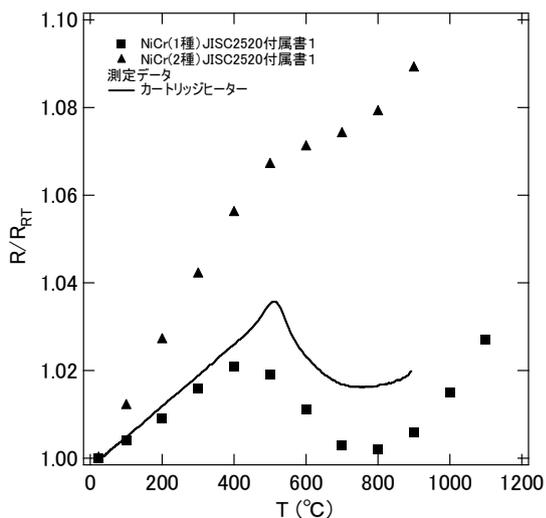


図 2. WATLOW 製カートリッジヒーターの抵抗値の温度依存性 (実線) と JISC2520 付属書 1 から引用した 1 種 (■) と 2 種 (▲) 線材抵抗値温度依存性

実験はヒーター線材 (発熱体) と温度計の温度が同じになるように、図 1 のカートリッジヒーターを差し込んだ銅ブロックに温度計を取り付けて電気炉に入れ、6 時間かけて全体を徐々に加熱しながら約 900 °C までの抵抗値の温度依存性を測定した。ヒーター抵抗値は定電流電源でヒーターの発熱が無視できる微弱電流を流しヒーターの端子間の電圧を測定した。

結果、極大値 (約 500 °C) と極小値 (約 750 °C) を持つ温度変化が観測され 1 種の線材に近い変化を示すことが判明した。図 2 に測定した抵抗の温度依存性 (実線) を示す。データは JIS の数値の比較のため室温の抵抗値 ( $R_{RT}$ ) でスケールしている。

### 2.2 ヒーター使用時の発熱体温度評価試験方法

2 種や 3 種の線材であれば室温からの抵抗値の増加割合を調べることで温度の推定が可能である。1 種の線材の場合はある抵抗値を示す複数の温度が存在する場合があります、単純に抵抗値を調べるだけでは判断できない。そのため一方向の温度上昇が起こる条件で抵抗値の時間変化をモニターして極大値と極小値が観測されるまで温度の推定を行うことにした。

測定は図 1 の試験用銅ブロックを真空容器内に設置し、ヒーターに電流 2A を印加後の抵抗値変化と銅ブロックの温度変化を測定した。銅ブロックの温度は K 熱電対を用いて測定した。

図 3 に抵抗値の時間変化の測定データ (○) 及び銅ブロックの温度変化 (△) を示す。測定データは

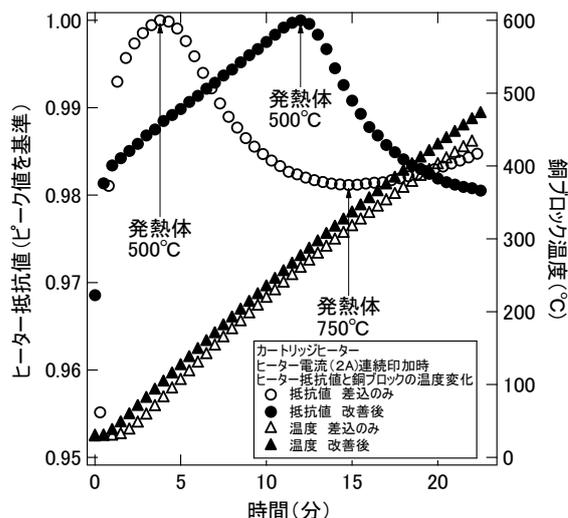


図 3. ヒーターに 2A の電流印加後の抵抗値の時間変化 (○△差込のみ, ●▲改善後)

観測された極大値でスケールしている。データを見ると、2A 通電後すぐに発熱体温度が上昇し、4 分程度で抵抗値の極大値 (約 500 °C) に到達している。さらに十数分後には極小値 (約 750 °C) に達している。このとき銅ブロックは約 310 °C であり 400 °C 以上の温度差がついている。

極小値を示した後の抵抗値の上昇量から発熱体温度は 800 °C 以上に達していると考えられこの取り付け方法は適切でないことがわかる。

本稿では構造の詳細説明は行わないが、ヒーターの差込部を改良し熱接触改善ための工夫を施した同じサイズの銅ブロックでも同様の実験を行った。比較のため結果を図 3 に ● と ▲ の記号で示す。データを見ると通電後同様に発熱体温度が上昇するが途中変化が遅くなり、極大値 (500 °C) に達するまでに 12 分程度、さらに極小値は示しておらず 750 °C は超えていない。また銅ブロックとの温度差も 250 °C 以内に抑えられている。よって施工が適切であると判断でき製品への反映を速やかに行うことが出来た。

### 3. まとめ

ニクロム線抵抗の温度依存性の特性を利用することで、使用中のヒーター発熱体の温度を直接推定する方法を確立した。この方法により、施工方法が適切か否かを正確に判断できるようになり、製品の適切な品質保証が可能となった。

#### 参考文献

- 1) 日本工業標準調査会データベース JISC2520 付属書 1 線及び帯の温度による電気抵抗の比.  
<http://www.jisc.go.jp/app/jis/general/GnrJISSearch.html>

技術紹介

# アンモニア分解ガスの FCV 向け高純度水素精製技術

## Hydrogen Purification for FCV from Ammonia Cracking Gas

足立 貴義\*

ADACHI Takayoshi

### 1. はじめに

世界的に持続可能なエネルギーへの転換が求められている。日本においても再生可能エネルギー利用への検討が進められており、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)のエネルギーキャリア研究に於いて、海外より安価で豊富な再生可能エネルギーを日本に輸入し、利用するための研究開発が進められた。エネルギーキャリア候補として液体水素・有機ハイドライド(メチルシクロヘキサン/MCH)・アンモニアの三種類があり、特にアンモニアは、容積当たりのエネルギー(水素)密度が最も高く、常温・1MPaG以下での液化が可能で、輸送・貯留コストを大幅に削減できる可能性がある。

### 2. アンモニア水素ステーション基盤技術

当社はアンモニアに注目し、「アンモニア水素ステーション基盤技術」のチームに参画して研究を進めた。本チームでは、海外の再生可能エネルギーで合成したアンモニアを、日本で分解して精製し、燃料電池自動車(FCV)や燃料電池フォークリフト(FCFL)用の燃料に利用可能な高純度水素を製造する技術の研究開発を行った。

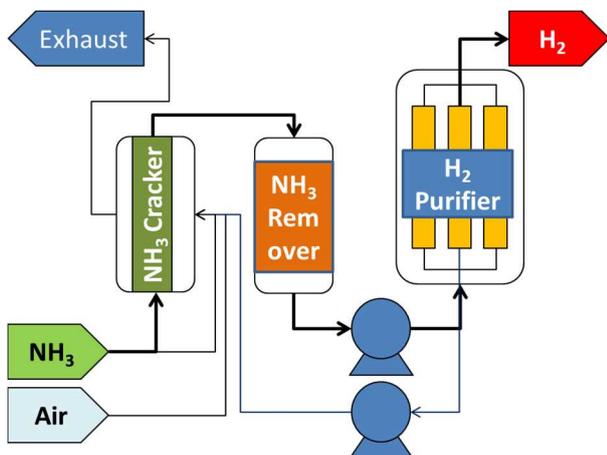


図 1. アンモニア分解・精製システム全体概要

チームで共同開発したアンモニア分解・精製システムの全体概要図を図 1.に示す。図中のアンモニア分解装置(NH<sub>3</sub> Cracker)を昭和電工と豊田自動織機、アンモニア分解触媒を産業技術総合研究所、残留アンモニア除去装置(NH<sub>3</sub> Remover)を昭和電工、アンモニア除去剤を広島大学がそれぞれ研究を担当し、最終の水素精製装置(H<sub>2</sub> Purifier)の開発を当社が担当した。

水素精製時に発生する水素を少量含む排気ガスは、アンモニアと空気を添加して熱供給装置(分解装置に付属/豊田自動織機が開発)で触媒燃焼させ、発生した熱をアンモニア分解装置で利用することで高い反応効率が達成できた。

### 3. アンモニア分解水素ガス組成と FCV 用水素の基準

FCV 用の水素には国際標準「ISO14687-2 2012 Grade D」が定められており(表 1 右列)、この基準を満たす精製技術の確立が必要である。

表 1. アンモニア分解ガスの不純物<sup>1)</sup>(単位 ppm)

	アンモニア分解水素ガス組成	FCV用水素の国際標準
全炭化水素	6 (CH <sub>4</sub> )	<2
O <sub>2</sub>	<1	<5
He	<100	<300
Ar, N <sub>2</sub>	25%	<100
CO <sub>2</sub>	<1	<2
CO	<0.2	<0.2
S	<0.004	<0.004
HCHO	<0.01	<0.01
HCOOH	<0.02	<0.2
NH <sub>3</sub>	870	<0.1
ハロゲン化物	<0.02	<0.05

まず、アンモニア分解ガスの不純物組成を調べるために、産業技術総合研究所が新たに開発した触媒

\* 開発本部 山梨研究所 吸着技術部

を使用し、アンモニアを加熱分解して得られたガス中の不純物成分濃度を分析した。

アンモニア分解ガスの主成分は、水素 75%と窒素 25%で、未分解の残留アンモニアが 870 ppm とメタンが 6 ppm 含まれていた(表 1 中央列)。アンモニアは本分解条件での化学平衡量に等しく、メタンは原料アンモニア中に含まれていたものと考えられる。この不純物のうち、窒素を 100 ppm 以下、アンモニアを 0.1 ppm 以下、メタンを 2 ppm 以下まで精製する必要があった。

#### 4. アンモニア分解水素の精製技術の開発

アンモニア分解水素ガス中の不純物のうちアンモニアは、ゼオライト系吸着剤による TSA 法(熱スイング吸着)を利用した残留アンモニア除去装置により、0.02 ppm 以下の精製技術が開発され、当社の研究対象は約 25%の窒素と数 ppm のメタンの除去技術であった。精製の手法としては PSA 法(圧力スイング吸着法)を採用して研究を進めた。

PSA 試験は、1 Nm<sup>3</sup>/h 規模の水素精製実験装置を製作して実施した。吸着塔の数や再生圧力等を変えて様々な PSA プロセスを検討し、その結果を図 2 に示した。また、窒素 25%を除去できる条件で、メタン数 ppm も同時に除去出来ることも確認できた。

PSA 装置の排気ガスは、触媒燃焼させてアンモニア分解反応の熱として利用されるが、豊田自動織機のシミュレーションによると発生する水素の 30%を熱利用することで反応熱を 100%賄う事が可能であった。この結果、当初の精製水素の回収率は 70%以上が目標となった。図 2 の結果のとおり、目標は達成され、水素収率は 90%まで上げる事も可能となった。

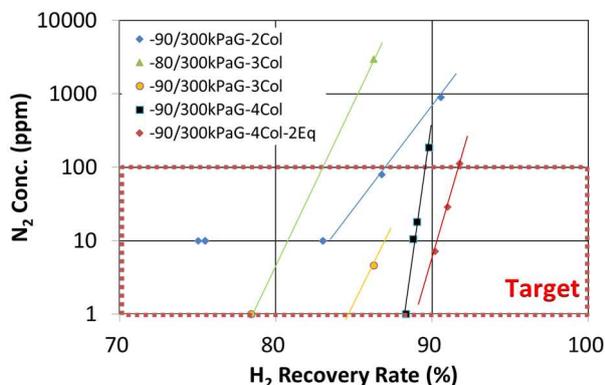


図 2. 水素精製実験装置の試験結果  
(グラフの凡例は、再生圧力/吸着圧力、カラム数を示し、二段均圧を 2Eq と示した)

#### 5. パイロット試験

##### 5.1 水素精製試験

水素精製実験装置で確立した精製技術をもとに、原料ガス流量 10 Nm<sup>3</sup>/h 規模で 4 塔式 2 段均圧型のパイロット試験装置を製作し、運転試験を実施した。

アンモニア分解と水素精製の両装置の連結を考察する中で、水素回収率を 90%まで向上させて、反応熱不足分はアンモニアを加えることで全体の熱効率を上げられることが判明し、パイロット試験では水素回収率 90%以上を目標とした。

精製ガス流量を 200,180,160 NL/min とした時の試験結果を図 3 に示す。精製ガス流量 200 NL/min の時に水素回収率が 90%前後となり、水素精製実験装置の 4 塔式 PSA-2 段均圧とほぼ同じ精製能力であった。

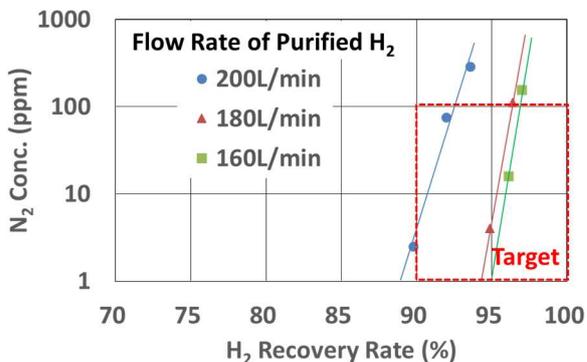


図 3. パイロット試験装置の試験結果

##### 5.2 排気ガス供給試験

PSA 装置の排気ガスは、吸着塔切り替えのサイクルで流量の激しい脈動と水素濃度の大きな変動があり、このまま触媒燃焼に利用すると反応温度が変動してアンモニア分解反応がうまく進まない問題があった。

このために、排気ガスの流量と水素濃度を安定化する排気ガス供給装置を新たに開発し、パイロット試験装置に組み込んだ。この装置は、真空ポンプから排気される排気ガスを排気ガスタンク (Tank 1) で回収すると同時に排気ガス昇圧ポンプで 300 kPaG に昇圧して排気ガス供給タンク (Tank 2) に充填し、排気ガスを一定の圧力・流量でアンモニア分解装置に付属した熱供給装置へ供給する設備である。

ガス供給装置を組み込んだ装置のフローシートを図 4 に示す。

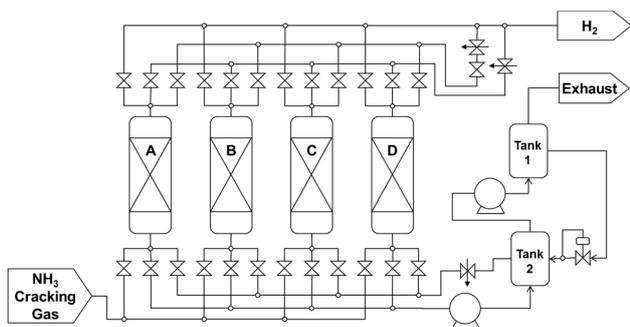


図 4. 排気ガス供給装置を組み込んだ水素精製装置のフローシート

このとき、Tank 1 が負圧にならないように Tank 2 から調圧弁を介して排気ガスを循環させることで、排気ガスの水素濃度も一定にして供給できることが可能となった (図 5 参照)。

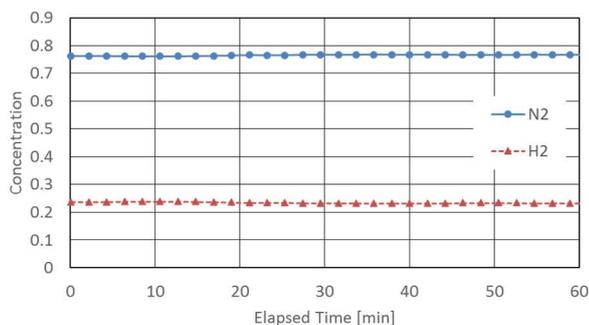


図 5. 排気ガス供給装置の放出ガス組成変化

## 6. まとめ

PSA 法により、アンモニア分解ガスを燃料電池自動車 (FCV) 用の水素燃料スペック (ISO-14687-2 2012 Grade D) まで精製する技術を確立した。

4 塔式 PSA 法の採用により、水素ガスの回収率を 90% 以上にすると共に、FCV 用水素スペックをクリアすることができた。

PSA の排気ガスを、一定流量かつ一定水素濃度で供給する技術を開発し、アンモニア分解反応装置の燃料として排気ガスを利用できるプロセスを確立し、反応効率を上げることが可能になった。

10 Nm<sup>3</sup>/h 規模のパイロット試験装置の運転試験を実施し、水素回収率 90% で FCV 用水素スペックをクリアすることができ、実用装置である 300~1,000 Nm<sup>3</sup>/h 規模の装置製作に目途を付けることができた。

## 7. 謝辞

本研究は、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) エネルギーキャリアの「アンモニア水素ステーション基盤技術」に依るものであり、科学技術振興機構の委託研究の成果である。

研究テーマ：アンモニア水素ステーション基盤技術  
研究責任者：広島大学自然科学研究支援開発センター先進機能物質部門長・教授、小島由継  
参画機関：広島大学、産業技術総合研究所、豊田自動織機、昭和電工、大陽日酸

## 参考文献

- 1) 富岡秀徳, 燃料電池自動車用水素性状に係る国際標準化について, JARI Research Journal 20130806 (2013).
- 2) 足立貴義, 化学工学会第 83 年会要旨集, J120(2018)

技術紹介

充填蒸留内における流れのシミュレーション技術

Simulation of Packed Distillation Columns under Inhomogeneous Liquid Flow Distribution

石崎 一俊\*  
ISHIZAKI Kazutoshi

木原 均\*  
KIHARA Hitoshi

江越 信明\*  
EGOSHI Nobuaki

1. はじめに

近年、深冷空気分離装置（以下、ASU）の大容量化に伴い主構成機器である蒸留塔（充填塔）も大塔径化している。ASUの充填塔で使用される規則充填物は一般的な化学工業向けのものに比べ比表面積が非常に大きく、水平方向の液の混合が促進されにくい。そのため特に大塔径充填塔では液偏流が蒸留性能の大幅な低下につながる可能性がある。したがって、設計・製作にあたっては液分配器の性能や連続充填高さなど液偏流に影響する因子に留意が必要である。

そこで当社は充填塔内を流下する液の流れを考慮した蒸留シミュレータを開発し、充填塔設計の高度化を図っている。

2. 充填塔シミュレータ

2.1 充填物の構造とセルモデル

充填塔を構成する充填物エレメントは、表面を液が斜め下方に流れるよう折り曲げられたアルミ製薄板（コルゲーション・シート）を互いに反転しながら積層し円筒状に整形したもので、液の分配・混合を促進するよう、エレメントを一段ずつ90度回転させながら高さ方向に積層されている。セルモデルはこの充填物エレメントをセルの集合体（セルクラスタ）とみなすもので、各セルから流下する液は、それぞれ真下およびコルゲーション・シート長手方向下方に位置するセルに分配・混合される（図1）。このモデルは充填塔内の液の流れを評価する方法として古くから用いられているが<sup>1),2)</sup>、当社は気液負荷と圧力損失の関係から、液の分配状態に応じてガス流れを変化させるなどの改良を行い精度を高めている。また各セルには蒸留計算モデルが組み込まれており、気液の流量に応じて組成変化が得られるようになっている。

2.2 スプリットング・ファクタ

各セルから下方の隣接セルに分配される液の割合

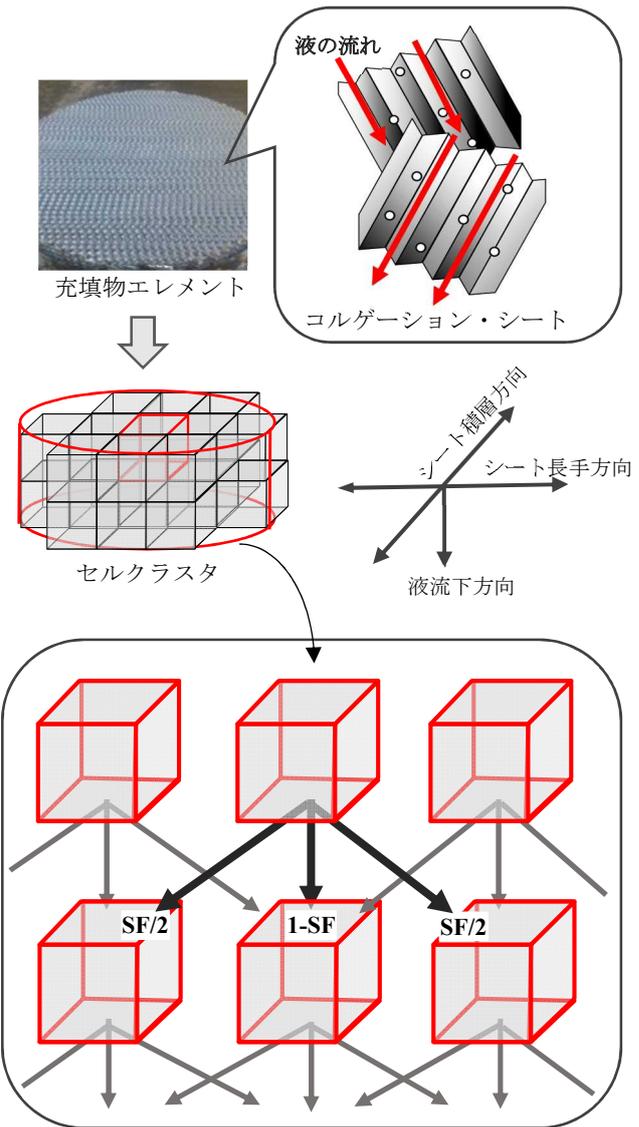


図1 セルモデル概念図

はスプリットング・ファクタ (SF) で規定される。この値は塔内におけるセルの位置（塔中心部か塔壁付近か）や、充填物の状態（大塔径におけるエレメントの分割部隙間に位置するか否かなど）により異なり、大きいほど蒸留塔内を流下する液の分配・混合が促進され蒸留性能は向上する。

\* 開発本部 つくば研究所 深冷分離技術部

当社ではこれまで塔径φ450 mm、高さ約1500 mmの小型充填塔、および塔径φ1900 mm、高さ約5000 mmの大型充填塔<sup>3)</sup>を用いて様々な条件における液分配試験を行っており、これらのデータから各セルのSFを決定した。

### 2.3 計算方法

計算は英PSE社のgPROMS<sup>®</sup>を使用した。充填高さや塔径に相当するセル分割数は任意に設定でき、初期液分配条件に関わる運転パラメータは、液分配器の水平度や散布孔の個体差（液流量のばらつき）などを考慮して設定することが可能である。

### 2.4 モデルの妥当性

モデルの妥当性を検証するため、塔径300 mmの小型充填塔によるN<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>系全還流蒸留実験を行い、意図的に一部の散布孔を閉塞させて初期偏流を起こした場合の蒸留性能について実測値と計算値を比較した（表1）。塔頂酸素濃度はほぼ一致しており、本シミュレータが実際の蒸留塔の性能を再現できることがわかった。

## 3. 実装置のシミュレーション

本シミュレータはセル分割数およびセル数に応じたSFを指定することにより、任意の大きさの充填塔を再現することができる。これにより液分配器の性能（散布密度、取り付け水平度など）や、連続充填高さなどの設計緒元によってどの程度蒸留性能が変化するか評価できる。

一例として、表2に示した実際のASU規模の粗アルゴン塔（塔頂に向かって酸素を除去しアルゴンを濃縮する蒸留塔）について、液分配器を正常に設置した場合と傾斜させた場合について、下部ベッドの液組成分布を比較した（図2）。粗アルゴン塔はプロセス上、最も液偏流の影響を受けやすい。図2からわかるように、液分配器傾斜があった場合、塔内に大きな液組成の偏りが生じ、蒸留性能が大幅に低下することがわかった。

## 4. おわりに

ASUに充填塔が採用されてから四半世紀以上経ち、近年では装置の大型化に加え充填物の高性能化も進んでいる。当社はこれまで取り組んできた充填塔内の液流れに関する一連の実験および本シミュレータから得られる知見を基に、今後も充填塔設計のさらなる高度化を図っていく。

表1 実験/シミュレーション条件と結果の比較

系	N <sub>2</sub> -O <sub>2</sub> 系（全還流）
運転圧力	660 kPa
塔内径	φ 300 mm
充填高さ	1456 mm
液分配器の散布孔閉塞率	65 %
セルのサイズ	W47×D47×H52 mm
塔底 O <sub>2</sub> 濃度	87%
塔頂 O <sub>2</sub> 濃度	実測値 28%/計算値 29%

表2 粗アルゴン塔のシミュレーション条件

系	Ar-O <sub>2</sub>
塔内径	φ 2600 mm
充填高さ	5200 mm×2 ベッド
セルのサイズ	W407×D407×H208 mm
塔底 O <sub>2</sub> 濃度	90%

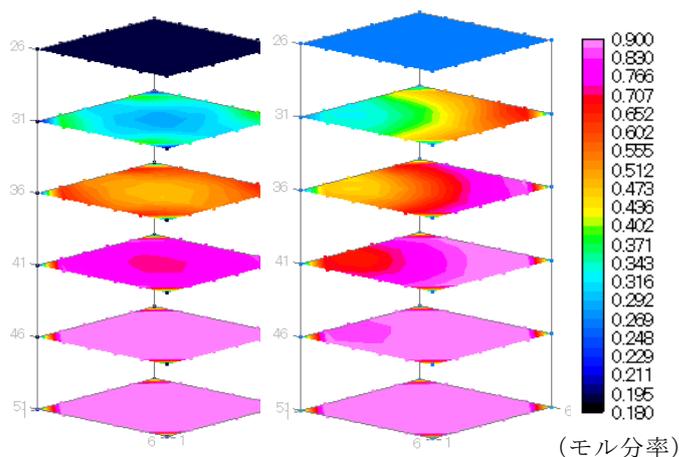


図2 粗アルゴン塔下部ベッドの液相濃度分布  
（左：均一分配、右：液分配器傾斜）

#### 参考文献

- 1) Around Higler et al., Nonequilibrium Cell Model for Packed Distillation Columns-The Influence of Maldistribution. Ind. Eng. Chem. Res. 1999, 38, 3988-3999.
- 2) Florian Hanusch et al., Development and Application of the Tum-WelChem Cell Model for Prediction of Liquid Distribution in Random Packed Columns. Chemical Engineering Transactions, 2018, Vol.69, p739-744.
- 3) 石崎一俊, 木原均, 江越信明. 充填蒸留塔内における液流量分布測定技術. 大陽日酸技報, 2017, No.36, p21-22

## システム紹介

## 溶接スパッタ計数アプリ「サンアークスパッタカウンター」

## Application for spatter counter “SUNARC® Spatter Counter”

## 1. はじめに

溶接時に発生するスパッタは、製品に付着すると除去の手間がかかったり、欠陥となったりする。スパッタを低減するために溶接機や溶接ガス、溶接条件等を最適なものに選定・調整する上で、スパッタ発生量を容易に定量化できる手法が求められていた。今回、スマートフォンなどを利用することにより、容易に定量化可能なアプリを開発したので紹介する。

## 2. 特徴

アプリの特徴を以下に示す。

## (1) 容易に利用可能

現在、社内電話として使用されることの多いスマートフォンを利用できるため、専用のハードウェアを用意する必要がなく、手軽に利用可能である。そのため、専任の技術者でなくても営業マンも利用できる。

## (2) わかりやすい結果表示

表示画面を図 1 に示す。撮影した溶接の動画と同時にスパッタ発生量をグラフ表示することができ、瞬時値、最大、最小、平均、累計も表示可能である。

## (3) 解析結果の保存、転送が可能

保存した解析結果は、一覧で表示でき、容易に比較できる。結果は 20 件まで保存可能であり、各結果を CSV ファイルで出力することができるため、PC へ転送し、データ活用も可能である。

## (4) 様々な環境下でも利用可能

撮影・解析パラメータを調整することにより、様々な撮影環境下でも利用可能である。

## 3. スパッタの認識方法

## 3.1 撮影

計数精度をなるべく高くするためには、スパッタを的確に捉えた動画（画像）が必要となる。撮影する環境に合わせ、シャッタースピード、フレームレートおよび ISO 感度をアプリ上から調整することにより適切な動画を撮影する。

## 3.2 解析

解析は、動画中の画像 1 枚 1 枚に対して行っている。ノイズ除去後、画素数および輝度に対して閾値の範囲内のものをスパッタとして認識し、計数する。

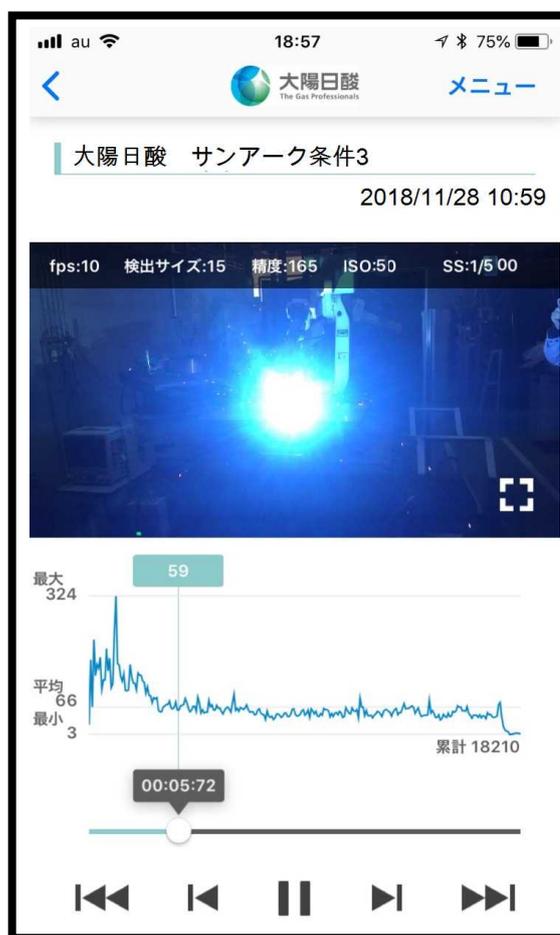


図 1 表示画面

(開発本部 技術サポートセンター

電気技術部 制御システム課 安藤浩二)

<問い合わせ先>

産業ガス事業本部 マーケティング事業部

営業開発部 営業開発課 Tel. 03-5788-8305

商品紹介

## アルカリ水電解水素製造装置向け水素精製装置

Hydrogen purifier for alkaline water electrolysis hydrogen generators.

### 1. はじめに

低炭素化社会の実現に向け、再生可能エネルギーを用いて水電解で水素を製造する事例が増えている。水電解技術の中でアルカリ水電解は信頼性が高く低コストだが、不純物として酸素、水分が含まれ、水素の利活用には精製が必要とされている。当社では、再生可能エネルギーを用いたアルカリ水電解水素製造装置向けに精製装置を商品化したのでこれを紹介する。

### 2. 概要

水素製造プロセスの概要を図1に、水素精製装置の装置概略フローを図2に示す。本装置は、触媒塔1塔と吸着塔2塔で構成され、触媒塔内の触媒で原料水素中の酸素を、吸着塔内の吸着剤で水分を除去する。

2塔の吸着塔は、TSA (Thermal Swing Adsorption) 方式により自動的に切替制御され、連続的な水分除去が可能としている。

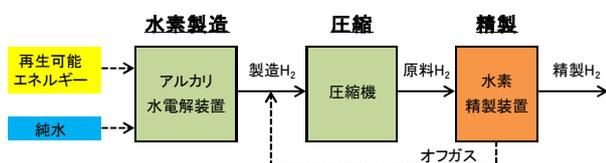


図1 水素製造プロセス

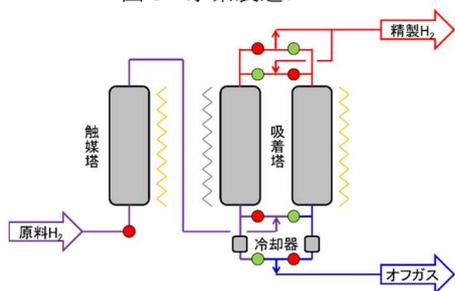


図2 水素精製装置 概略フロー

### 3. 特徴

#### (1) 高効率・高純度精製

水素精製装置のオフガスを廃棄せず、製造水素に還元することで高効率なシステムを実現。また、FCV 用水素燃料規格 (ISO14687-2 Grade D (2012年)) を満足する純度まで精製可能。

#### (2) 精製水素の安定供給

再生可能エネルギーによる急激な水素製造量変動 (10~100%) に対する従属制御を付加。精製性能を維持、かつ安定供給を実現。

#### (3) 耐久性の向上

アルカリ電解液による触媒、吸着剤の劣化を防ぐ当社独自機能により、定期的な剤交換不要。

### 4. 仕様

商品化したアルカリ水電解水素製造装置向け水素精製装置の仕様例を表1に、装置外観を図3に示す。

表1 水素精製装置 仕様例

原料水素流量	40 m <sup>3</sup> /h (normal)
原料水素圧力	0.95 MPa(gauge)
原料水素組成	H <sub>2</sub> ≥99.7% (volume) O <sub>2</sub> ≤1000 ppm (volume) H <sub>2</sub> O ≤1019 ppm (volume)
精製水素流量	≥36 m <sup>3</sup> /h (volume)
精製水素組成	H <sub>2</sub> ≥99.999 % (volume) O <sub>2</sub> ≤5 ppm (volume) H <sub>2</sub> O ≤2.6 ppm (volume)
設置環境温度	運転時:5~35℃, 保管時:-20~+40℃



図3 水素精製装置 外観

(開発本部 山梨研究所

ガス分離技術部 機器技術課 山脇 正也)

<問い合わせ先>

産業ガス事業本部 企画・特販事業部 特販営業部

Tel. 03-5788-8305

## 商品紹介

酸素治療フローメータ「タッチワン® HP」  
および高圧ガスレギュレータ「NB-4」

## Medical oxygen flowmeter “Touch one HP” and High-Pressure Gas Regulator “NB-4”

## 1. はじめに

酸素治療フローメータ「タッチワン® HP」および高圧ガスレギュレータ「NB-4」を開発した(図1~3)。当社製「O<sub>2</sub>フレンド-GV」のような従前の院内用一体型バルブ(止弁, 減圧部, 流量調整部が一体)は, 高圧ガスが漏れる危険性がほとんど無く, かつ操作が簡便という利点を有している。その反面, 決して安価ではなく, ボンベ1本に1個取り付けのため所有者(販売店/医療機関)にかかるコスト負担が大きいという欠点もある。今般開発した「タッチワン® HP」, 「NB-4」は, 安全性・操作性を良くしつつ, 所有者へのコスト負担を軽減させることをコンセプトの一つとしている。



図1 タッチワン®HP



図2 NB-4

## 2. 概要

「タッチワン® HP」, 「NB-4」は, “流量調整部(タッチワン® HP)”と“止弁+減圧部(NB-4)”とを分離した院内用バルブである。ボンベに固定されている機器はNB-4だけであり, 充填所とユーザ間を行き来させるのはボンベとNB-4のみで済ませることができ。ユーザは, ボンベ1本に対して, タッチワン® HPを1個を所有する必要が無く, 従前の一体型に比べて院内用ボンベに係る投資額を安価に抑えられる。

図3 タッチワン®HP,  
NB-4 接続状態

また, 分離するが故にタッチワン® HP以外のアタッチメントをNB-4に付けることができ, 拡張性が高い。

## 3. 特徴

## (1) 簡便な接続

NB-4へは“押し下げながら45°回転させる”という簡単な操作でタッチワン® HPを取り付けるこ

とができるが(図4), その接続は堅牢である。

接続が不十分な場合は, 正常接続時には見えない“赤色インジケータ”を意図的に露出させる設計にしており, 取付不備による不意な接続外れは極めて起こりにくい。

## (2) 容易な操作性

流量調整はオリフィス式であり, ダイヤルを回すだけで簡単に流量を設定できる。流量を示す数字は大きく, 設定値がいくつであるのかを容易に判別できる。患者が使用していない時の酸素出流れ防止等の役割を担う止弁は, レバーに軽く指先をかけて回すだけの操作で開閉できる。



図4 接続の様子

## (3) 便利なバリエーション

タッチワン® HPの代わりにアウトレットアダプタをNB-4へ取り付ければ(図5), 一般的な送気ホースを介して人工呼吸器などに高流量(〜60 l/分)の酸素を送気できる。

図5 アウトレット  
アダプタ

## 4. 仕様

## 【タッチワン HP】

設定流量 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 15 l/分

送気圧力 0.42MPa

## 【NB-4】

入口圧力 3.0<sup>1)</sup> ~ 14.7 MPa

## 【アウトレットアダプタ】

最大流量 60 l/分

## 【共通】

適用法規 医薬品医療機器等法, 高圧ガス保安法

1) 流量精度内に収めるための最小入口圧力

(バイオ・メディカル事業部 技術部 竹内 弘次)

<問い合わせ先>

バイオ・メディカル事業部ホームケア営業課

TEL. 03-5788-8340

## 商品紹介

## 世界最小ドライシッパー「CryoHandy®」

## Compact dry shipper for indoor transport of biological samples

## 1. はじめに

再生医療の産業化に向けた研究が広がり、細胞、遺伝子などの生体試料には厳しい品質管理が求められるようになってきている。特に凍結保存された生体試料を室内で安全な方法で輸送することについては、あまり議論がされてこなかった背景もあり、適切な輸送容器、輸送方法がなかった。例えば発泡スチロール容器に液体窒素を注いでその中に凍結された生体試料を入れて運ぶ方法があるが、酸欠、凍傷といった作業時の安全上の問題だけでなく、生体試料の品質上の問題も存在するため適切な輸送方法とは言い難い。

そこで当社は、生体試料の室内輸送に最適な容器構造を追求し、確かな低温保持機能と使いやすさを両立し、安全な施設内輸送を実現する世界最小ドライシッパー「CryoHandy®」を開発した。

## 2. 概要

本容器は清浄度の高い研究室内のクリーンベンチ等に凍結試料を搬送するための超小型ドライシッパーとして設計されている。容器内部には液体窒素の吸収素材が搭載されており、4時間-150℃以下に保持することが可能である。容器内部には1.2~2mlのバイアル形状の生体試料を8本収納することが可能である。

CryoHandy



世界最小ドライシッパー CryoHandy®

## 3. 特徴

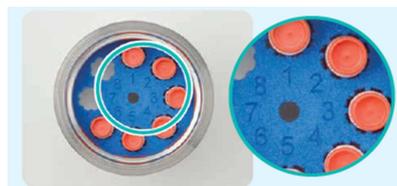
- (1) 庫内温度保持時間  
-150℃を4時間保持可能
- (2) 温度表示ディスプレイ搭載  
-196℃~50℃まで庫内温度が表示可能



- (3) 衛生面に配慮した設計  
細胞製造施設での使用を想定し、アルコールでのふき取りが容易な設計となっている



- (4) ヒューマンエラー防止対策  
試料の取違いを防止するために番号を刻印している



## 4. 仕様

容器寸法(蓋閉め時)	全高180mm × 最大直径98mm	
重量	空時・蓋付き	520g
	充てん時・蓋付き	約750g*
液体窒素吸着量	230g以上	
1.2~2mlバイアル収納数	8本(径12mm、高さ50mmまで)	
液体窒素予冷時間	30分	

(開発本部プロジェクト推進統括部

凍結保存プロジェクト 馬瀬 輝)

<問い合わせ先>

医療事業本部 バイオ・医療事業部  
営業部 バイオ機器営業課 Tel. 03-5788-8675

## 商品紹介

## 凍結保存容器用 レベルマスターセンサ変換器 (型式:LMSC)

The Level Master Sensor Converter For Liquid Nitrogen Cryopreservation Container  
(Model: LMSC)

## 1. はじめに

医療、製薬、培養、食品等の分野で使用されている凍結保存容器は、容器内の液化窒素量を液面センサにより常に最適値に維持することで、被保存物に適正な極低温環境を提供している。

液面センサは、これまでフロート式液面センサを採用していたが、より信頼性の高い測温抵抗体式液面センサへ容易に変更を可能とする「センサ変換器」を開発、商品化したので紹介する。

## 2. 液面センサとセンサ変換器

## 2.1 液面センサの相違点

複数台の凍結保存容器（凍結保存容器群）の液化窒素量を常に最適値に維持し、容器内の液量や温度を、一括して監視するシステムを、セルバンクシステムと呼んでいる。

セルバンクシステムは、フロート式からの信号を液面コントローラが受け、液面コントローラがその状態をシステム監視盤内の集中制御部に伝え、集中制御部が凍結保存容器群への液化窒素の自動供給制御や警報監視を行っている。

従来のフロート式は、フロートの浮き沈みにより、リードスイッチを ON, OFF して液面を検出する機構であったが、常に極低温環境に晒される過酷な状況下においては、予期せぬリードスイッチの故障やフロートの引っ掛かりによる液面の誤検出が少なからず発生していた。

新たな測温抵抗体式は、フロートのような機械的駆動部をなくし、極低温環境に耐える測温抵抗体の採用やセンサ構造の最適化により、更に信頼性を向上しており、弊社は、フロート式から測温抵抗体式への更新を顧客に推奨している。

## 2.2 センサ変換器 (LMSC) 採用のメリット

センサ変換器 (LMSC) は、液面検出方式が異なる測温抵抗体式の信号をフロート式の接点信号に変換することができる。セルバンクシステムにおいて、測温抵抗体式に更新する際に凍結保存容器の近傍に本センサ変換器 (LMSC) を配置することにより、電

気配線の引き直し費用や集中制御部のプログラム改造費用が、大幅に削減できる。

- ①電気配線引き直し工事の費用が不要。
- ②システム監視盤の集中制御プログラムの改造費用が不要（従来のシステム動作を維持したまま更新が可能）
- ③従来の液面コントローラの更新費用が不要。

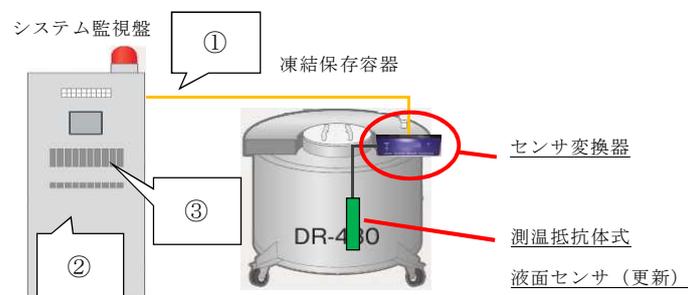


図1 セルバンクシステム 模式図

## 2.3 仕様

センサ変換器の主な仕様を以下に示す。

表1 センサ変換器 (LMSC) 仕様

型式	LMSC
電源電圧	100VAC 50/60Hz
消費電力	15VA 以下 (CLLC-6a, 照明除く)
外形寸法	縦 60×横 200×奥行 240 mm
重量	約 1.7 kg
設置環境	室内

## 3. まとめ

センサ変換器により、セルバンクシステムにおいて、従来のフロート式から測温抵抗体式に更新する際の改造費用が大幅に削減できた。これにより、更に信頼性を向上した測温抵抗体式の利用が容易となり、更新も推奨しやすくなった。

（開発本部 技術サポートセンター

電気技術部 計装設備課 高畑 良次）

<問い合わせ先>

メディカル事業本部 バイオ・メディカル事業部  
営業部 バイオ機器営業課 Tel. 03-5788-8675

商品紹介

# VECLOS ヘッドホンシリーズ

## VECLOS Over-ear Headphones / Inner-ear Headphones

### 1. はじめに

VECLOS は、サーモス社独自の「真空エンクロージャー®」を搭載した、スピーカー、ヘッドホンなどの商品群からなる新規事業である。真空エンクロージャーとは、サーモス社が魔法びんで用いている金属製真空断熱容器をベースに、音響製品の筐体（エンクロージャー）向けに新たに開発したものである。



オーバーイヤーヘッドホン



インナーイヤーヘッドホン

### 2. 概要

VECLOS は、初号機として、2015年3月にワイヤレスポータブルスピーカー「SSA-40」を発売、その後、2017年12月にアクティブニアフィールドモニター「MSA-380S」発売、2018年5月にデジタルオーディオシステム「SSB-380S」を発売するなど、スピーカー商品を次々に市場投入してきた。その後、スピーカーからさらにポータブルオーディオ分野へと、商品の幅を広げ、2018年8月にオーバーイヤーヘッドホン「HPT-700」「HPS-500」、インナーイヤーヘッドホン「EPT-700/500」「EPS-700/500」を発売するに至った。



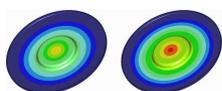
デジタルオーディオシステム



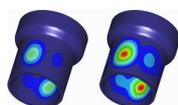
アクティブニアフィールドモニター

### 3. 特徴

筐体に採用されている真空エンクロージャーは、魔法びんと同様、二重構造になっており、内筒と外筒の間は真空状態になっている。このため、内筒と外筒の表面には大気との圧力差による張力が発生しており、エンクロージャーの剛性を高めるのと同時に、制振性をも高めることができる。これにより、ドライバーの揺動範囲を広げ忠実に駆動させつつ、効果的に振動を減衰させることで、優れた定位と音場感を再現している。サーモス社が長年に渡り培ってきた高度な金属プレス加工と、真空状態を作り出す独自の特殊製法により、耳に装着できる軽量かつコンパクトなサイズでありながら、優れた剛性と制振性を持つエンクロージャーを実現した。



オーバーイヤーヘッドホン  
真空状態(左)と非真空状態(右)



インナーイヤーヘッドホン  
真空状態(左)と非真空状態(右)

エンクロージャーの内筒側に、一定荷重を与えたときの変形量の違い。青部が多いほど剛性が高いことを示す。

### 4. 仕様

#### オーバーイヤーヘッドホン

型番	HPT-700	HPS-500
エンクロージャー材質	チタン製	ステンレス製
インピーダンス(1kHz)	32 Ω	
再生周波数帯域	10Hz ~ 80kHz	
価格	オープン	
質量(ケーブル含まず)	約 338g	約 342g

#### インナーイヤーヘッドホン

型番	EPT-700	EPT-500	EPS-700	EPS-500
エンクロージャー材質	チタン製		ステンレス製	
インピーダンス(1kHz)	70 Ω			
再生周波数帯域	10Hz ~ 16kHz			
価格	オープン			
質量(ケーブル含まず)	約 4.0g		約 4.9g	

(サーモス株式会社 経営企画室

VECLOS 課 平松 仁昌)

＜問い合わせ先＞  
サーモス株式会社 サーマスお客様相談室  
Tel. 0570-066966

## 最近公開された出願特許

2017年12月1日～2018年12月31日

特開 2018-187664	アフターシールド治具及び溶接システム	特開 2018-145080	カーボンナノチューブの製造方法、カーボンナノチューブ、及び配向カーボンナノチューブ付き基材
特開 2018-186252	エピタキシャル成長装置及びエピタキシャル成長方法	特開 2018-137400	化合物半導体の製造方法
特開 2018-186228	堆積物の除去方法、及び堆積物の除去装置	特開 2018-135239	二酸化塩素ガスの製造方法
特開 2018-184634	積層構造物の製造方法	特開 2018-132109	水素ステーション
特開 2018-184319	炭素系微細構造物、及び炭素系微細構造物の製造方法	特開 2018-127657	銅微粒子及びその製造方法、並びに焼結体
特開 2018-177615	水素ガス製造装置、及び水素ガス製造方法	特開 2018-123878	液化ガス供給方法
特開 2018-177567	水素ガス精製装置、及び水素ガス精製装置の運転方法	特開 2018-123877	液化ガス供給方法
特開 2018-173226	バーナ及びバーナの運転方法、並びに冷鉄源の溶解・精錬方法	特開 2018-119896	液面測定方法
特開 2018-173211	凍結装置	特開 2018-118893	熱回収型酸素窒素供給システム
特開 2018-172708	浸炭装置	特開 2018-117005	気相成長装置
特開 2018-172707	浸炭装置	特開 2018-103156	排ガス処理用カラム、排ガス処理装置及び排ガス処理方法
特開 2018-169209	ニッケルカルボニル分析装置、及びニッケルカルボニルの分析方法	特開 2018-090480	窒素及び酸素の製造方法
特開 2018-169051	空気分離方法、及び空気分離装置	特開 2018-090479	窒素及び酸素の製造方法及び製造システム
特開 2018-168890	水素充填方法及び水素充填システム	特開 2018-087119	酸素除去方法及び酸素除去装置
特開 2018-167299	ガス切断装置	特開 2018-085436	ヒドラジン類ガスの供給方法及び装置
特開 2018-164884	一酸化炭素安定同位体濃縮装置および一酸化炭素安定同位体濃縮方法	特開 2018-083731	ヘリウムガス回収供給システム
特開 2018-163089	水素分析装置、及び水素の分析方法	特開 2018-082825	カニューラ及びカニューラ用チューブ
特開 2018-162484	水素混合ガス生成装置、及び水素混合ガスの生成方法	特開 2018-079486	溶接用トーチ及びワイヤー狙いガイド
特開 2018-162475	浸炭炉の運転方法	特開 2018-076893	水素充填方法、水素充填システム、及び制御プログラム
特開 2018-162474	銅微粒子、銅微粒子の製造方法、及び焼結体の製造方法	特開 2018-070425	カーボンナノチューブ分散液
特開 2018-161605	ガス精製方法及び装置	特開 2018-070045	温度コントロールベースプレート
特開 2018-159441	可搬式超低温液化ガス容器、及び把持規制部材	特開 2018-066511	ターボ冷凍機
特開 2018-158596	宇宙環境試験装置の温度制御方法および宇宙環境試験装置	特開 2018-066390	ガス充填方法及びガス充填設備
特開 2018-154357	凍結保存容器	特開 2018-065067	液滴製造装置および液滴製造方法
特開 2018-151149	ガス冷却システム	特開 2018-062479	モノメチルヒドラジンガスの精製方法
特開 2018-151131	被加熱物の加熱方法及び加熱装置	特開 2018-054420	凍結保存器具
特開 2018-151043	水素ステーションの水素充填方法	特開 2018-054141	低温冷却装置
特開 2018-149509	酸化工チレン除去方法	特開 2018-052773	微粒子の製造方法、及び微粒子
特開 2018-149508	酸化工チレン除去方法	特開 2018-051501	吸着塔
特開 2018-146334	同位体濃度測定装置、及び同位体濃度の測定方法	特開 2018-048787	液体用バッグの急速凍結方法および急速凍結装置
特開 2018-145471	浸炭用雰囲気ガスの生成方法	特開 2018-047085	液体用バッグの急速凍結用容器
		特開 2018-046044	サセブタのクリーニング装置及びクリーニング方法
		特開 2018-044738	バーナ
		特開 2018-041883	気相成長装置用部品の洗浄方法
		特開 2018-037571	窒化物半導体製造装置の洗浄方法
		特開 2018-036066	分注装置及び分注方法

## 最近公開された出願特許

2017年12月1日～2018年12月31日

特開 2018-034191	ガス切断用燃料ガス、及びガス切断方法
特開 2018-032429	高圧ガス発注システム、発注方法及びコンピュータプログラム
特開 2018-031996	高導電性・高離型性・高耐摩耗性部材及び定着装置
特開 2018-031539	スラリーアイス製造方法
特開 2018-031530	粒状凍結物製造装置及び粒状凍結物製造方法
特開 2018-031436	霜付防止装置及び霜付防止方法
特開 2018-027571	ワイヤー狙いガイド及び溶接装置
特開 2018-025341	ポストミックス水素用火口及び水素ガス切断方法
特開 2018-021807	同位体濃度分析装置および同位体濃度分析方法
特開 2018-021594	バイオネット継手
特開 2018-017650	ガス濃度検出ユニット及びガス濃度測定方法
特開 2018-013292	排ガス処理方法、排ガス処理装置及び炭素繊維製造システム
特開 2018-012871	接合材、接合材の製造方法、及び接合体
特開 2018-003972	高圧ガス用圧力放出弁
特開 2018-003088	接合材、接合材の製造方法、及び接合体
特開 2017-223547	多重反射セル
特開 2017-221901	多重反射セル
特開 2017-221591	うつ病治療薬供給装置
特開 2017-219522	液面検出器、凍結保存容器、および液面検出方法
特開 2017-219246	回転機械
特開 2017-213966	宇宙環境試験装置の支持脚構造
WO17/057400	ガス供給装置、混合機能付きガス供給装置、溶接装置、及びガス供給方法

計 89 件

大陽日酸技報 No.37, 2018

2019年3月 発行

発行 大陽日酸株式会社 技術本部

〒142-8558 東京都品川区小山 1-3-26 東洋 Bldg.

Tel. 03(5788)8110 Fax. 03(6866)1024

本誌内容の一部あるいは全部を無断で転写・複写すると著作権  
および出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。



**大陽日酸**  
The Gas Professionals