

山口健太郎 氏 [徳島文理大学, 薬学博士]



〔業績〕 コールドスプレーイオン化法の開発

山口健太郎氏は1982年に東京大学薬学部技術補佐員(薬化学)として質量分析室を担当する傍ら、飯高洋一教授の指導のもとX線解析をハードからソフトに至るまで基礎から高度なノウハウまで教えを受け、アミノ酸の熱分解により生成する多数の変異原性物質などの構造研究に成果を上げ、これをもって「熱分解により生成する変異原物質の分析に関する研究」により東京大学から薬学博士の学位を授与された。質量分析では米国NIHでさらに研鑽に励み、帰国した後、千葉大学分析センターを運営しつつ質量分析およびX線解析にかかわる工夫を重ねた研究を進めた。

かねてより不安定化合物の質量分析に興味をいだき、「コールドスプレーイオン化法(Cold Spray Ionization: CSI)を見いだした。この方法は、不安定会合体や弱い水素結合体、受容体-リガンド結合体もそのままイオン化できる方法であり、Fenn氏のESI法や田中耕一氏のMALDI法に比べてさらに小さなエネルギーでソフトに、あるがままの質量をより穏和な条件で検出でき、ESIやMALDIに並ぶ手法として2000年には発表され実用に供されている。さらに、X線解析法においては、結晶解析の専門家でも最も難航する過程である空間群決定および位相決定に関する試行錯誤を計算機を用いて自動化する方法を考案し、結晶解析の完全自動化を果たし、それはブルカー社の全自動X線解析装置に組み込まれて世界中で用いられている。この両者を駆使して構造化学研究を推し進め、従来困難とされた分子会合体や不安定超分子の質量と構造の決定、および水素結合などの弱い分子間結合状態の会合様式と結晶構造との関連の研究などの応用研究も進めた。

山口氏は液体試料導出管からの噴霧/気化器の構造をよく検討し、導出管を液体窒素で冷却することにより液体での状態そのままの分子や分子会合体のイオンを生成させることに成功した。分極率 $P$ は外部電場 $E$ と誘電率 $\epsilon$ に比例し、また、誘電率は絶対温度 $T$ に反比例する。このため、急激な冷却によりダイポールが接近することで誘電率が上昇する。つまり、冷却することによりイオン性試料や極性溶媒は分極し、イオン解離しやすくなることに注目した。このような原理に基づいて、質量分析においても「低温」で実態を把握できると考え、低温下での質量分析の可能性を追究した。その装置は、はじめは手作りでの試行を重ね、試作機を作るところから進めた。そして、イオン化と差動排気圧がイオン解離に大きな効果をもつことと、生成したイオンを取り出すノズル状電極であるオリフィスの位置と電位も重要であることをしだいに明らかとしていった。いまだ解明されていないところがあるものの、溶媒の選択、対イオンの性質など実用に関する条件の設定も行った。そして、科学技術振興機構(JST)の支援も得て、日本電子から高性能質量分析計としてJMST100CSが、また、ブルカー社からクライオスプレー(製品名CryoSpray)が販売されるに至った。

本手法によれば、従来不可能であった不安定な分子の溶液中での構造を解析できるばかりでなく、これらの動態を明らかにできる。特に、超分子化学領域では配位結合や水素結合などの非共有結合性相互作用を破壊することなく構造解析することが可能となった。さらに溶液中の会合体の構造をそれぞれの存在状態ごとに解析することもできる。一方、生化学分野ではタンパク質とリガンドの弱い相互作用や、DNAと低分子の相互作用を精密に解析できるようになった。

CSI-MSによる構造科学研究において、最も多くの成果が報告されているのは遷移金属錯体などを成分にもつ超分子化合物の構造解明に関する分野であろう。これは、CSI-MS開発以来約10年間に100を超える超分子構造化学の自らの成果が報告されている事実からもその重要性、有用性が裏づけられる。

このように山口健太郎氏の業績は質量分析の進歩に寄与するところ大きく、生物学、化学をはじめ横断的分野への貢献も認められる。したがって質量分析学会技術賞にふさわしいと考える。

## 主要論文

- 1) S. Sakamoto, M. Fujita, K. Kim, and K. Yamaguchi, Characterization of self-assembling nano-sized structures by means of coldspray ionization mass spectrometry, *Tetrahedron*, **56**, 955–964 (2000).
- 2) S. Sakamoto, M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, and K. Yamaguchi, Characterization of encapsulating supramolecules by using CSI-MS with ionization-promoting reagents, *Org. Lett.*, **3**(11), 1601–1604 (2001).
- 3) J. W. Lee, Y. H. Ko, S.-H. Park, K. Yamaguchi, and K. Kim, Novel pseudorotaxane-terminated dendrimers: Supramolecular modification of dendrimer periphery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**(4), 746–749 (2001).
- 4) H. J. Kim, J. Heo, W. S. Jeon, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and K. Kim, Selective inclusion of a hetero-guest pair in a molecular host: Formation of stable charge–transfer complexes in cucurbit[8]uril, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**(8), 1526–1529 (2001).
- 5) N. Fujita, K. Biradha, M. Fujita, S. Sakamoto, and K. Yamaguchi, A porphyrin prism: Structural switching triggered by guest inclusion, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**(9), 1718–1721 (2001).
- 6) Y. Kubota, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita, Guest-induced organization of an optimal receptor from a dynamic receptor library: Spectroscopic screening, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**(8), 4854–4856 (2002).
- 7) K.-M. Park, S.-Y. Kim, J. Heo, W. Dongm, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and K. Kim, Designed self-assembly of molecular necklaces, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**(10), 2140–2147 (2002).
- 8) K. Yamaguchi, Cold-spray ionization mass spectrometry: Principle and the applications, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 473–490 (2003).
- 9) S. Sakamoto and K. Yamaguchi, Hyperstranded DNA architectures observed by cold-spray ionization mass spectrometry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**(8), 905–908 (2003).
- 10) M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusukawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita, Finite, spherical coordination networks that self-organize from 36 small components, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**(42), 5621–5625 (2004).
- 11) T. Kuzuhara, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Suganuma, and H. Fujiki, DNA and RNA as new binding targets of green tea catechins, *J. Biol. Chem.*, **281**(25), 17446–17456 (2006).
- 12) Y. Watanabe, A. Namba, N. Umezawa, M. Kawahata, K. Yamaguchi, and T. Higuchi, Enhanced catalase-like activity of manganese salen complexes in water: Effect of a three-dimensionally fixed auxiliary, *Chem. Commun.*, **47**, 4958–4960 (2006).
- 13) Y. Nagao, S. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, and Y. Sei, Highly stereoselective asymmetric pummere reaction that incorporate intermolecular and intramolecular nonbonded S–O interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9722–9729 (2006).
- 14) K. Miyamoto, Y. Sei, K. Yamaguchi, and M. Ochiai, Iodomesitylene-catalyzed oxidative cleavage of carbon–carbon double and triple bonds using m-chloroperbenzoic acid as a terminal oxidant, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1382–1383 (2009).
- 15) H. Danjo, K. Hirata, S. Yoshigai, I. Azumaya, and K. Yamaguchi, Back to back twin bowls of D3-symmetric Tris(spiroborate)s for supramolecular chain structures, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1638–1639 (2009).

## 主要総説

- 16) 山口健太郎, 液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) による有機分析の進歩, *衛生化学*, **42**, 367–384 (1996).
- 17) 山口健太郎, 新しい分析法とヨウ素ケミストリー, *ファインケミカル*, **29**(20), 20–26 (2000).
- 18) 清 悦久, 敷井和彰, 坂本 茂, 國村美希, 小林達次, 関 宏子, 田代 充, 藤田 誠, 山口健太郎, コーロドスプレーイオン化質量分析, *Bunseki Kagaku*, **53**(6), 457–474 (2004).

- 19) 山口健太郎, コールドスプレーイオン化, ファルマシア, **41**(11), 1043–1045 (2005).
- 20) K. Yamaguchi, “Cold-spray ionization,” in The Encyclopedia of Mass Spectrometry, Vol. 6, Molecular ionization, ed. by M. L. Gross and R. M. Caprioli, Elsevier (2007), pp. 502–512.

#### 主要特許

- 21) エレクトロスプレー質量分析手法及びその装置, 特許権者 科学技術振興事業団, 発明者 山口健太郎, 特許第 3137953 号 (平成 12 年 12 月 8 日) U.S. Pat. 6,642,515 (May 27, 2004).
- 22) コールドスプレー質量分析装置, 特許権者 科学技術振興事業団, 日本電子株式会社, 発明者 山口健太郎, 小林達次, 特許第 3616780 号 (平成 16 年 11 月 19 日) U.S. Pat. 6,977,369 (Dec. 20, 2005).
- 23) 質量分析用試料スプレー装置, 特許権者 ブルカー・ダルトニクス株式会社, 日本サーマルエンジニアリング, 山口健太郎, 発明者 山口健太郎, 三木伸一, 佐保良二, 特許第 311642 号 (平成 17 年 10 月 26 日).