

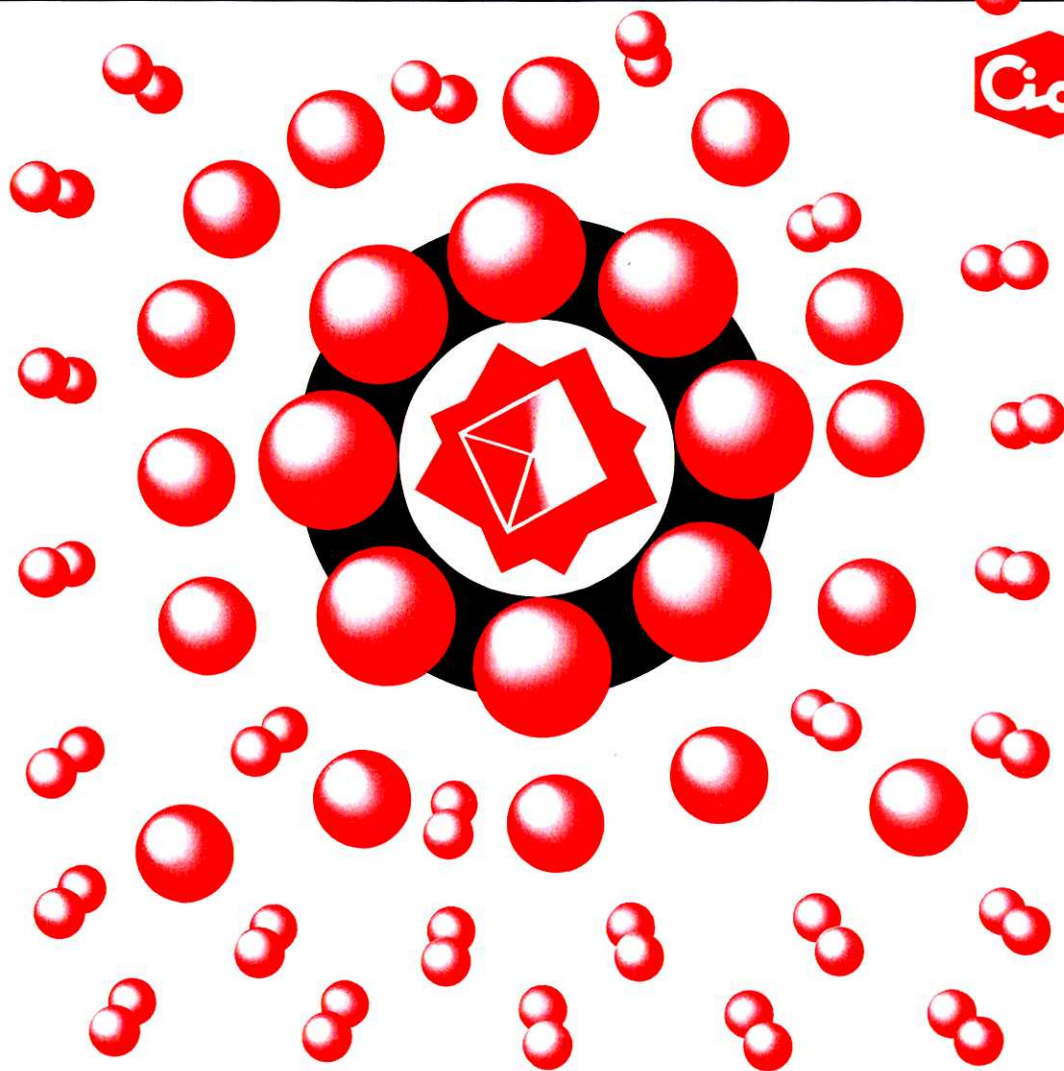
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1995 No.1 (通巻155号)



目 次

新年のご挨拶	野澤 俊太郎	2
発光免疫測定法	今井 利夫	3
検出反応の基礎-1. 化学発光反応		
電子材料と電子デバイス; 研究開発とその成果	三宅 清司	15
マイクロエレクトロニクスとその工業的发展(II)		
くすりの文化交流(31)	根本 曾代子	22
近代のあけぼの		

編集後記		24
------	--	----



新年のご挨拶

取締役社長 野澤 俊太郎

1995年の初春を迎え謹んでご挨拶を申し上げます

昨年は米国、アジアを先導役にした世界景気の拡大に出遅れていた我が国経済も4年間に及ぶ平成不況から脱出して緩やかながら回復の方向に推移し、景気の動向に明るさが見え始めた年でありました。しかしながら一方では円高が急進しその後円安にふれる気配がなく、今後100円前後の円高基調が続くものとみられ、我々産業界にとってこの円高相場に対応出来る方策を確立することが不可欠となり、厳しい情勢下での亥年のスタートです。

また昨年7月にはPL法が制定され、本年7月1日から施行されます。製造物に対する責任が一層厳しく問われることになりますが、メーカーとして安全な物を供給し安全に使用していただく手段を講ずることは当然のことと謙虚に受け止めて対処する考えであります。

このような状況下、昨年10月に当社の主力工場である草加工場でISO9001の認証を取得しました。今回の認証取得により更に品質保証システムの改善と強化を図り、今後は品質第一主義をモットーに良い品質に安全をプラスして、安心してご使用いただける物をご提供出来るように努力して参ります。

弊社は昨年11月で創立50周年を迎えました。これからも当社のスローガン“技術を駆使して明日への創造 21”のもと、我々社員一同更に一致団結して試練を乗り越え日頃のご愛顧にお応えする所存でございます。

ケミカルタイムスも創刊以来45年を経過し155号を数えるに至りましたが、本号より表紙の装いを新たにしての発行となりましたが、併せて尚一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、皆様にとりましてこの一年が明るい実りある年であることをご祈念申し上げます。

発 光 免 疫 測 定 法

検 出 反 応 の 基 礎 - 1. 化 学 発 光 反 応

東邦大学 理学部・生理化学教室 助教授 医学博士 今 井 利 夫

1. はじめに

化学反応のエネルギーにより発光する現象に化学発光 (chemiluminescence) があり、特別な形として生物界に見られる生物発光 (bioluminescence) が知られている。従来より、化学発光反応の多くは有機化合物の酸化過程で認められているが、その他にも無機の酸・塩基反応、無機気相反応および熱分解などの際にも発光することが報告されている。

近年、これら化学発光反応は量子収率が小さいにもかかわらず、極めてわずかな変化 (10^{-14} moles/year 程度) でも検出できることから高感度分析法の1つとして注目され、その応用分野は臨床化学、免疫学、微生物学、環境科学、工業化学および薬学など多岐にわたっている。

ここでは、現在、免疫測定法をはじめ生体成分の検出反応に用いられている発光反応を化学発光反応と生物発光反応とに分けてその基礎的事項についてふれる。

2. 化学発光反応とは

化学発光は、化学反応の結果生じた励起状態の化学種が再び基底状態に遷移する際に光を放出する現象を言う。一般に、励起された分子は、1) そのまま発光を伴って基底状態にもどる (化学発光、ケイ光)、2) 系間交差により三重項状態に遷移 (無副射過程) し、それより発光を伴い基底状態にもどる (リン光) および 3) まったく発光せず、そのエネルギーを熱に変える、などの過程でエネルギーを失う。

特に、1) に属する発光反応はさらにその発光形式により2つに分けられ、化学反応の結果生成した励起分子自身が発光する場合 (ルミノール; 直接化学発光) と、それ自身は発光せず励起分子のエネルギーを他のケイ光物質に移行させ、励起したケイ光物質が発光する場合 (シュウ酸ジエステル- H_2O_2 系; 間接化学発光) がある。この際、化学反応で生じたエネルギーの光エネルギーへの

表1. 発 光 現 象 の 分 類

分 類	例	反 応 形 態
比較的強い発光 生物発光	ホタル、ウミホタル、ジンガサガイ、発光バクテリア、チョウチンアンコウ、ヒカリコメツキ、ウミシイタケ、発光ミミズ、エビ、オヨギゴカイ、キノコ、ギボシムシ	酵素反応 (ルシフェラーゼ反応)
	オワンクラゲ(エウオリア)、ツバサゴカイ、ハリスタウラ、ホタルイカ	非酵素的反応
化学発光	ルミノールおよびその誘導体、シュウ酸ジエステル、ロフィン、アクリジニウム塩、ルシゲニン、ウラニン、スカトール	溶液系
	O_3 , NO , NO_2 , SO_2 , 他	気体系
きわめて微弱な発光 超微弱生体発光	ガン細胞、異常細胞、生体臓器、神経、筋肉、血液、他	光励起を必要としない発光
	タンパク質の光化学反応	光照射後の極微弱発光
超微弱化学発光	ミクロゾーム脂質過酸化系、キサンチン酸化酵素-アセトアルデヒド系、リノール酸ナトリウム-リポキシダーゼ系	酵素反応
	自動酸化に伴う発光(タンパク質、脂質、薬物、油脂、食品、高分子材料、他)	非酵素的反応

変換効率を量子収率（反応により発せられる光量子数／反応分子数）と言い、同じ反応であっても用いる溶媒、反応時の pH、反応温度および共存物質（不純物の有無、他）等によって著しく異なる。

この様に、化学発光反応はケイ光やリン光とはその励起過程が異なるのみで、生成する励起状態は同一と見なせる。従って、得られる発光スペクトルは励起分子のケイ光（リン光）スペクトルに一致する。化学発光反応をまとめて表 1 に示す¹⁾。

3. 化学発光物質とは

自然界における発光現象は古くから知られていたが、化学発光反応に関する有機化学的な研究が本格化したの

は 19 世紀に入ってからである。すなわち、Radziszewski (1885 年) らによってロフィンが強アルカリ性溶液中で酸素の存在下に発光することが発見されて以来、ピログロール (Eder 1887 年)、シクロセン (Kautsky 1922 年)、 ClO^- (またはアルカリ性溶液中の Cl_2)- H_2O_2 (Mallet 1927 年)、さらに、ルミノール (Albrecht 1928 年) などの発光反応が報告された。特に、ルミノールは、現在までに反応機構に関する有機化学的研究やその応用に関して最も広範に研究されている。また、ルシゲニン (Glue, 1935 年) やキサンテン系色素〔ウラニン、エオシン、他、(神谷 1957 年)〕も発光することが確認され、さらに、Chandross (1963 年) は塩化オキザリル- H_2O_2 系にケイ光物質 (アントラセン、他) を添加するとそれら物質が発光する

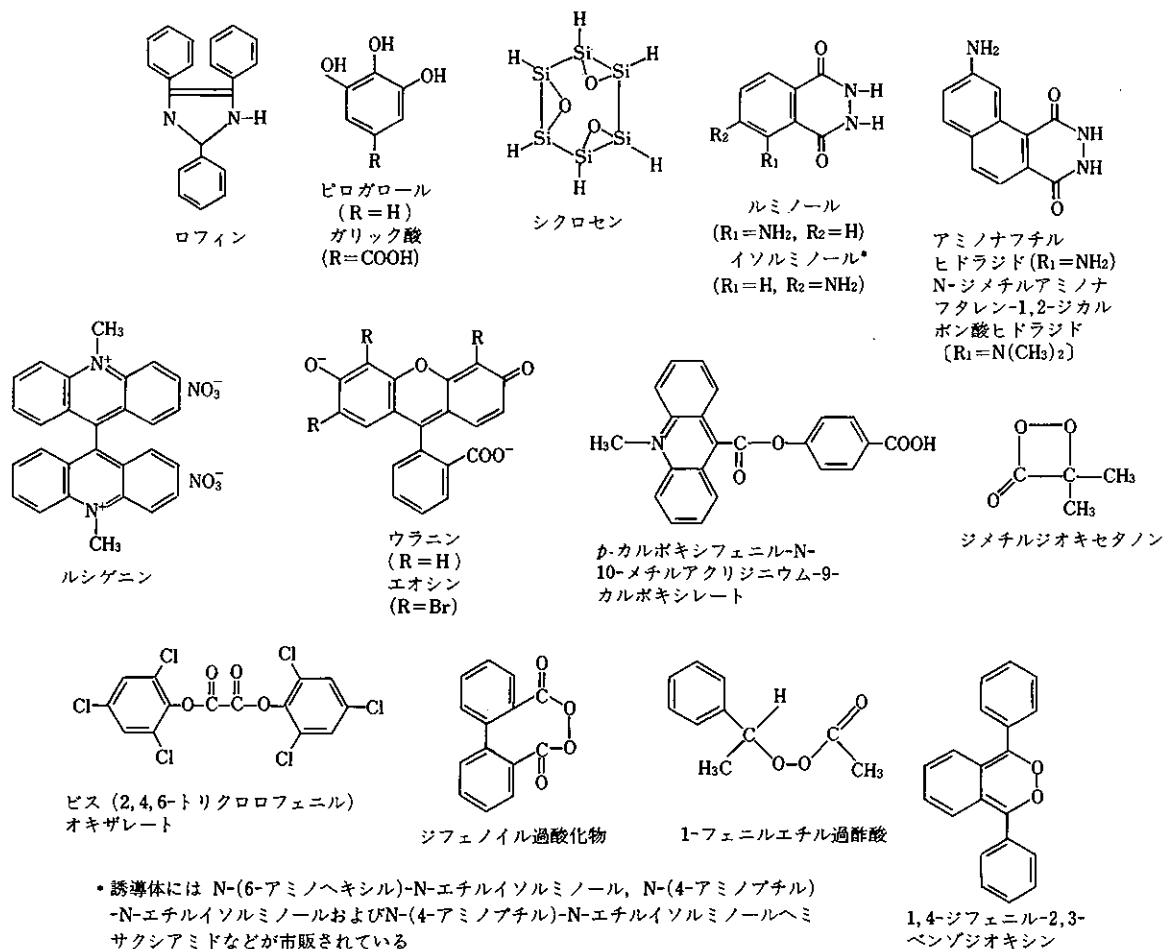


図 1. 化学発光性物質

ことを見出した。この反応は、その後の詳細な検討から誘導体の一つであるシュウ酸ジエステルはルミノールと共に広く分析用試薬として用いられている。一方、これら発光物質の反応機構に関する研究によって明らかにされた中間体の1つであるジオキセタンは、近年、分析に利用できる実用的な誘導体が各種合成され、酵素免疫測定法の発光基質などとして用いられている。現在までに、これら発光物質を含めて約数十種類の発光物質が知られているが、その数は同じく発光反応に属するケイ光物質の数に比べて著しく少ない。

主な発光物質を分類すると、1) 有機ヒドラジド類 (ルミノールおよびその誘導体, 他), 2) アクリジン誘導体 (ルシゲニン, 他), 3) インドール誘導体 (スカトール, 他), 4) オレフィンおよびその誘導体, 5) テトラキス (ジメチルアミノ) エチレンおよび 6) ジオキセタン誘導

体, などに分けられる。

これらの化学発光物質の量子収率は生物発光反応のそれ (0.5~1.0) に比べて小さく (およそ 0.01~0.05), 分析用の試薬として実用に供されている化学発光反応は現在までのところ数える程しかない。化学発光物質の一部を図1に示す¹⁾。

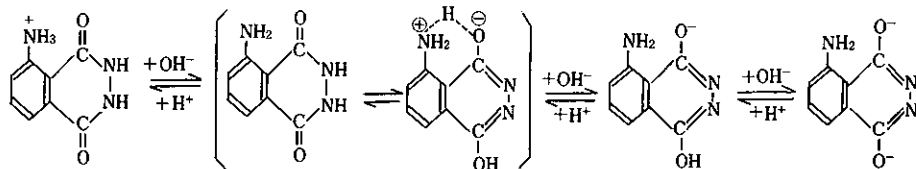
4. 化学発光の反応機構

従来から有機化学的な解析が多数なされた結果、ルミノール類を除く多くの化学発光反応は、一応、ジオキセタン中間体を通る反応機構で説明されている²⁻⁴⁾。

1) ルミノールの発光反応

ルミノール (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazine dione) は水溶液中では下記の平衡を保っている。

これをアルカリ性条件下に H_2O_2 などの酸化剤を添加す



ると発光反応 (420~450 nm) を呈する。酸化剤としては H_2O_2 以外に次亜塩素酸塩、フェリシアン化カリウム、オゾンなどが知られている。この際、特殊な例として水溶液に超音波を照射することによって生ずるラジカル ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2\text{H}$ など) や syn-フェニルジアゾタートなどのラジカル分解生成物がルミノールに作用しても発光する。また、ルミノール- H_2O_2 系の化学発光反応においては、触媒として金属錯塩の存在も知られており、反応系にある種の金属イオンやヘミンなどを共存させると発光強度が増強される。これは金属錯塩が反応系に存在する H_2O_2 を接触的に分解し、生成した酸素が二次的にルミノールアニオンに作用するか、または、錯基がルミノールアニオンに直接相互作用するのではないかと考えられている。ルミノールのような有機ヒドラジド類の化学構造と発光能との関係については図2に示す各種化合物 (1~6) のうち、(1)のみが発光することから、発光反応にはヒドラジド環構造が不可欠であることが示されている。従って、分子内にヒドラジド環を有する他の化合物 (7~12, 他) の合成も試みられており、分析用試薬としての可能性が種々検討されている。

一方、ルミノールのベンゼン環に結合したアミノ基の代わりに他の置換基を有する環状フルヒドラジドの発光

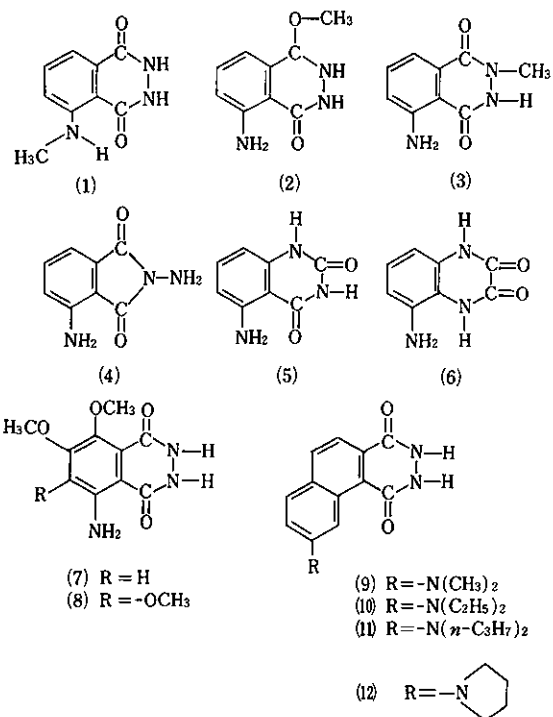


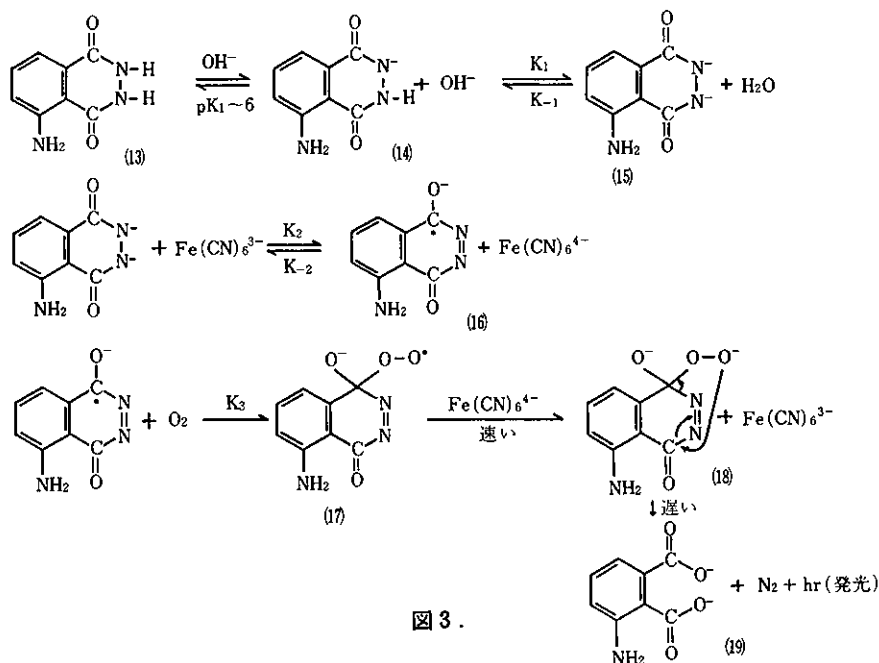
図 2.

能におよぼす影響についても検討されている。すなわち、5-位置換体における発光能は $-\text{NH}_2 > -\text{NH}-\text{CH}_3 > -\text{N}(\text{CH}_3)_2$ の傾向を示し、他方、6-位置換体では、 $-\text{NH}_2 < -\text{N}(\text{CH}_3)_2 < -\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ と両位置置換体間では逆の傾向を示すことが確認されている。従って、5-位置換体についてみると電子供与性基 ($-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, 他) の結合した化合物では発光能が高まり、逆に電子吸引性基 ($-\text{ハロゲン}$, $-\text{NO}_2$) が結合すると低下することも確かめられている。

発光反応機構については、発光スペクトルや速度論的な解析の結果、3-アミノフタル酸ジアニオン (19) の生成によると考えられている。この際、反応溶媒としてプロトン溶媒 (水溶液) と非プロトン溶媒 [ジメチルスルホキシド (DMSO), 他] とが知られており、いずれの条件下に反応を行なっても発光種は (19) と考えられているが、その反応機構については、主に前者がラジカル機

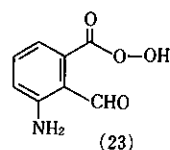
構、後者はイオン機構で説明されている。

プロトン溶媒中での反応は、Shevlin ら⁵⁾ がルミノール (13) の NaOH 溶液に $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ と O_2 を添加した際の発光反応について検討し、図 3 の発光機構を示している。すなわち、最初にルミノールのジアニオン (15) が形成され、これがフェリシアン化物により可逆的に酸化されて共鳴型の 1 つであるセミジオン構造 (16) を形成する。(16) は酸素と反応してペルオキシラジカル (17) を生じ、速やかに還元されてペルオキシ陰イオンとなり開裂し、 N_2 を放出して電子的に励起した (19) を生成する。この様に反応は、一種のアニオンラジカルである (16) が鍵中間体となり発光する機構を示したが、本反応系においてフリーラジカルや還元生成物の $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の存在は確認されていない。



また、反応中間体にジアザキノンを經由する発光機構も報告されている。すなわち、Rauhut ら²⁾ は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3-\text{H}_2\text{O}_2$ 系で反応させると、一旦、ジアザキノン (20) が生成した後、6 員環ペルオキシド (21) [または、ヒドロペルオキシド (22)] を経て分解し、アミノフタル酸ジアニオンの励起状態となり発光する機構 (図 4) を示している。また、McCapra ら⁴⁾ も発光フラビニウム塩を用いた研究により、中間体ジアザキノン (20) より過酸 (23)

を経て発光する機構の証明を試みているが (23) を分離し証明することは非常に困難であり結論は得られていない。いずれにしても、プロトン溶媒中での反応は発光体がフ



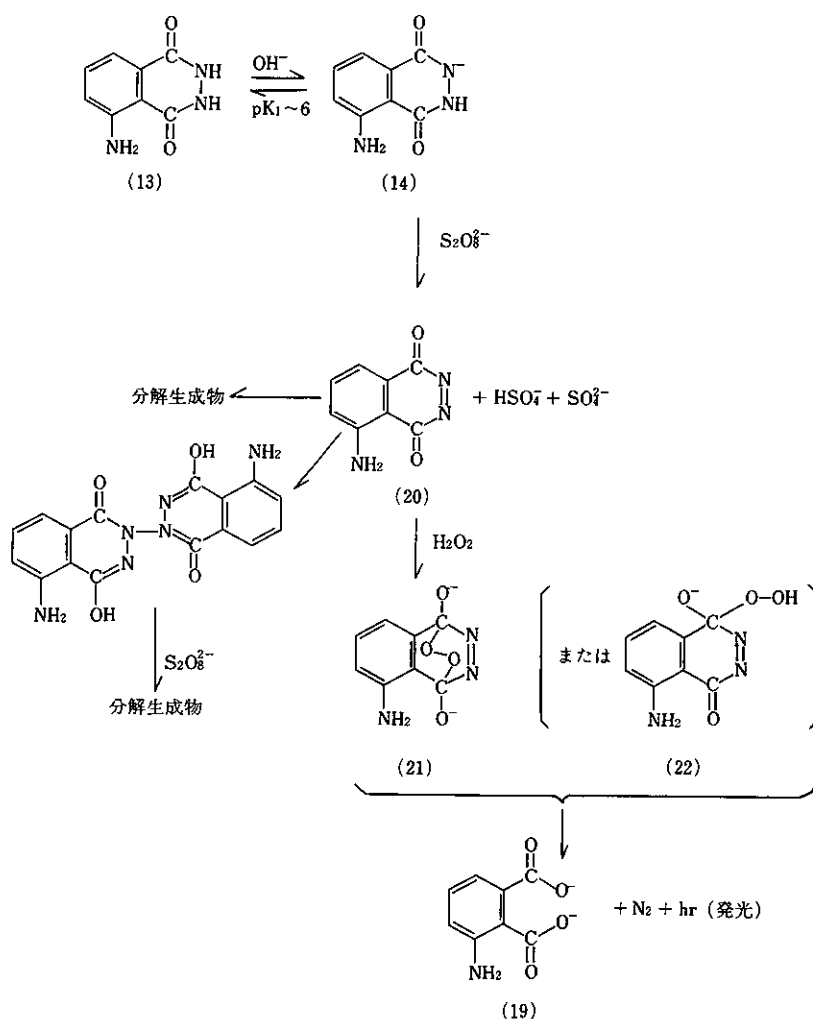
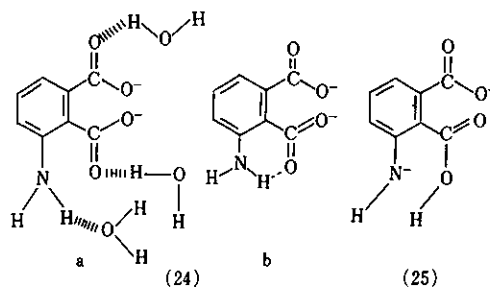


図 4 .

タル酸ジアニオンであることは確実だが、反応中間体については議論の分かれるところである。

一方、非プロトン溶媒中におけるルミノール（環状ヒドラジド類）の反応機構は、プロトン溶媒中での反応に比べて比較的簡単な機構（図 5）で説明されている⁶⁾。ここで、発光の極大位置が用いる反応溶媒によって異なる（図 6）が、その理由について Lee ら⁷⁾ は発光体の水素結合様式の違いによらし、プロトン溶媒中では (24)、非プロトン溶媒中では (25) の構造をとるためと説明している。この際、Roswell や White ら^{8,9)} はルミノール類の発光において分子内のエネルギー移動による発光反応を報告している。すなわち、ヒドラジド環（エネルギー

一発生部分）とジフェニルアントラセン（ケイ光部分）とをメチレン基で結合させた化合物 (26) の発光強度は



両者を別々に反応させて得られる発光強度に比べて 4.3

倍も強くなると言う。これは化合物(26)のヒドラジド環部分が励起状態となり、分子内でこのエネルギーが効率よくケイ光性部分へ移動する為、分子間エネルギー移動に比べて効率が良い為と説明している。この実験結果から、分子内で励起される部分と発光する部分とは必ずしも同一である必要はなく、今後、両者を効果的に組合わせた発光物質の合成も興味をもたれる。

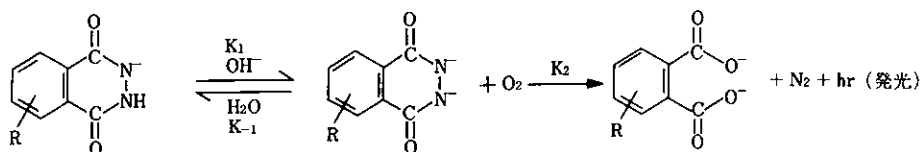
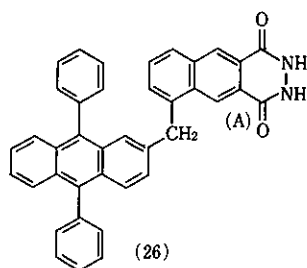


図 5.

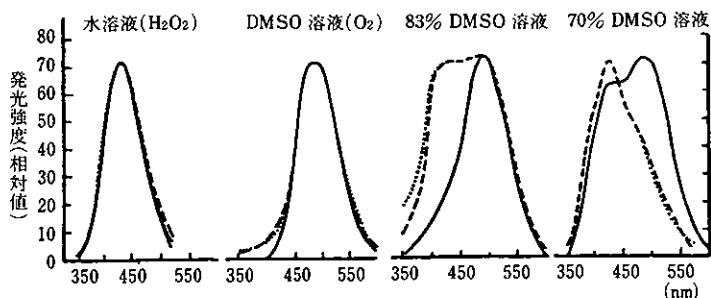
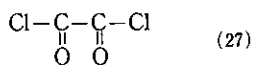


図 6. ルミノールの化学発光スペクトル

—: 化学発光, ...: アミノフルオレンイオンのケイ光, ···: 反応残液のケイ光

2) シュウ酸誘導体の発光反応

Chandross¹⁰⁾ はシュウ酸クロリド (27) が H_2O_2 と反応すると青色の微光を発し、さらに、この反応液にケイ光



物質 (アントラセン, 他) を添加すると、発光が増強され、そのスペクトルは光励起によるケイ光物質の発光スペクトルに一致することを見出した。その後、Rauhut^{11,12)} は各種シュウ酸誘導体の発光反応について系統的に検討し、シュウ酸クロリドを用いた反応では反応中間体にモノペルオキシシュウ酸 (28) が生成し、これとケイ光物質が反応して発光することを明らかにした。従っ

て、本発光反応は必ずしも酸塩化物である必要はなく検討の結果、エステル、酸無水物およびアミドなどの誘導体 (図 7, 29~39) においても発光することが明らかにされた。これら各種誘導体の中、シュウ酸ジエステルがよく研究されており、なかでも、ビスー (2,4,6-トリクロロフェニルオキザレート) (TCPO) は取扱い易く、かつ量子収率も比較的高いので汎用されている¹³⁾。一方、発光の本体となるケイ光物質についても、炭化水素類や複素環式化合物など多数の化合物が検討されており、通常、可視~赤外域にケイ光を有する化合物では、比較的高い発光量子収率が認められている。また、反応溶媒としてはエステル類やエーテル類が、触媒には塩基性物質 (トリエチルアミン, サリチル酸ナトリウム, 他) の共存に

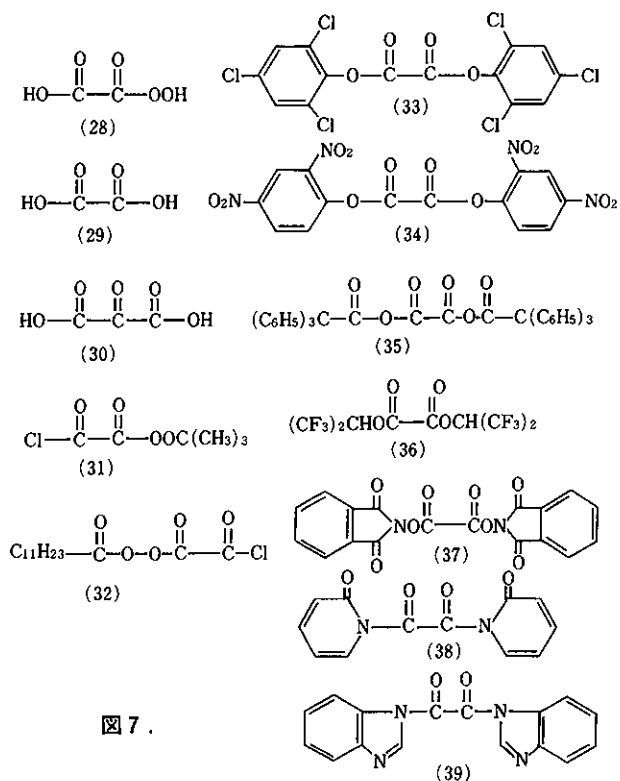


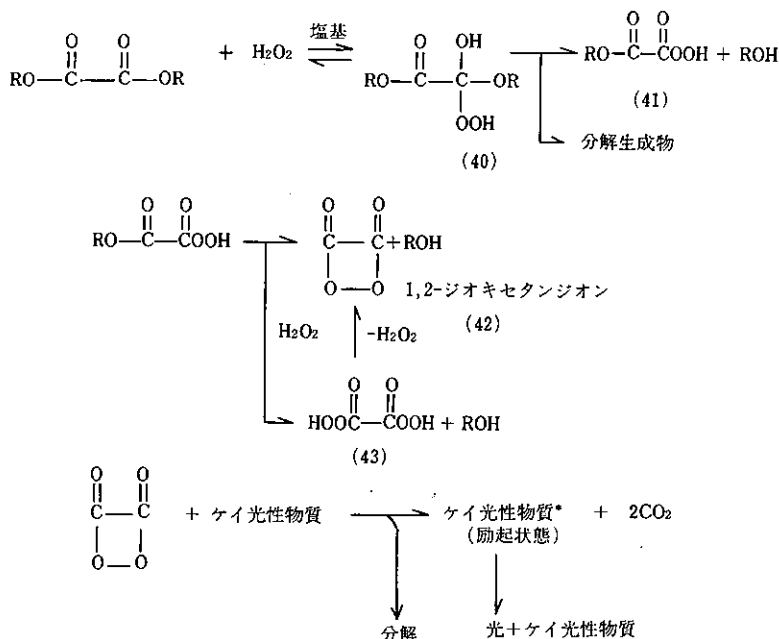
図 7 .

より発光強度が向上することが知られている。

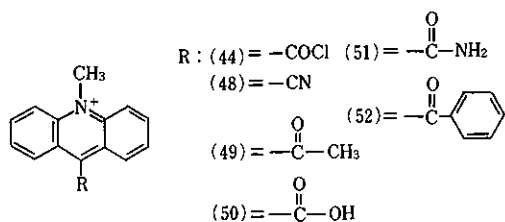
シュウ酸ジエステルを用いた発光機構は、先ず、シュウ酸ジエステルと H_2O_2 とが塩基触媒下で求核付加反応をおこし、不安定な中間体 (40) をへて (41) を生成する。(41) は分子内求核置換により、高エネルギーを有する活性中間体の1,2-ジオキセタンジオン (42) を生ずる。この際、(41) は同時に H_2O_2 と反応してジペルオキシシュウ酸 (43) を生成するが、脱過酸化水素により (42) となる。中間体 (42) とケイ光物質との反応は一種の電荷移動錯体を形成し、励起錯体となり励起されたケイ光物質が基底状態にもどる際に発光すると考えられている(図8)。

3) アクリジニウム塩の発光反応

9-クロロカルボニルメチル-10-アクリジニウム塩化物物 (44) の発光反応機構は、図9-aの様に考えられている¹⁴⁾。すなわち、(44) が H_2O_2 と反応して α -ヒドロキカルボペルオキシド (45) を生じ、さらに、水溶液中で擬塩基 (pseud base, 46) となる。(46) は分解して、N-メチルアクリドン (47) の励起状態となり、基底状態にもどる際に発光する。一方、各種アクリジニウム塩 (44, 48, 49, 50, 51, 52) の80%エタノール溶液に H_2O_2 とアンモニア水を加えて反応させる系¹⁵⁾ では (50) および (51) 以外の物質はすべて発光反応を呈し、そのスペクトルは

図 8 . シュウ酸ジエステルと H_2O_2 によるケイ光性物質の発光反応

N-メチルアクリドンのそれに一致する。特に、置換基(R)のカルボニル基に電子吸引性基の結合した(44)では強い発光反応を示すのに対して、電子供与基の結合した



化合物では発光反応が認められなかったことから、発光反応はペルオキシリイオンが電子吸引性基により電

子密度の低下したC=Oの炭素原子に作用してペルオキシル酸を作り、同時にOH⁻の付加で擬塩基(46)を形成した後、開裂しN-メチルアクリドンの励起体を生じる為と説明されている(図9-b)。

さらに、反応中間体としてジオキセタン(53, 図9-b)が生成した後、開裂し(47)を生ずる経路も考えられている。

このようにアクリジニウム塩を用いた反応機構については、それぞれの可能性について考察がなされているが、現在、ルミノールを除く他の多くの化学発光性物質(ロフィン、スカトール、ホタル・ルシフェリン、他)がジオキセタン中間体を經由すると考えられていることから、後者の発光経路を支持する人も多い。

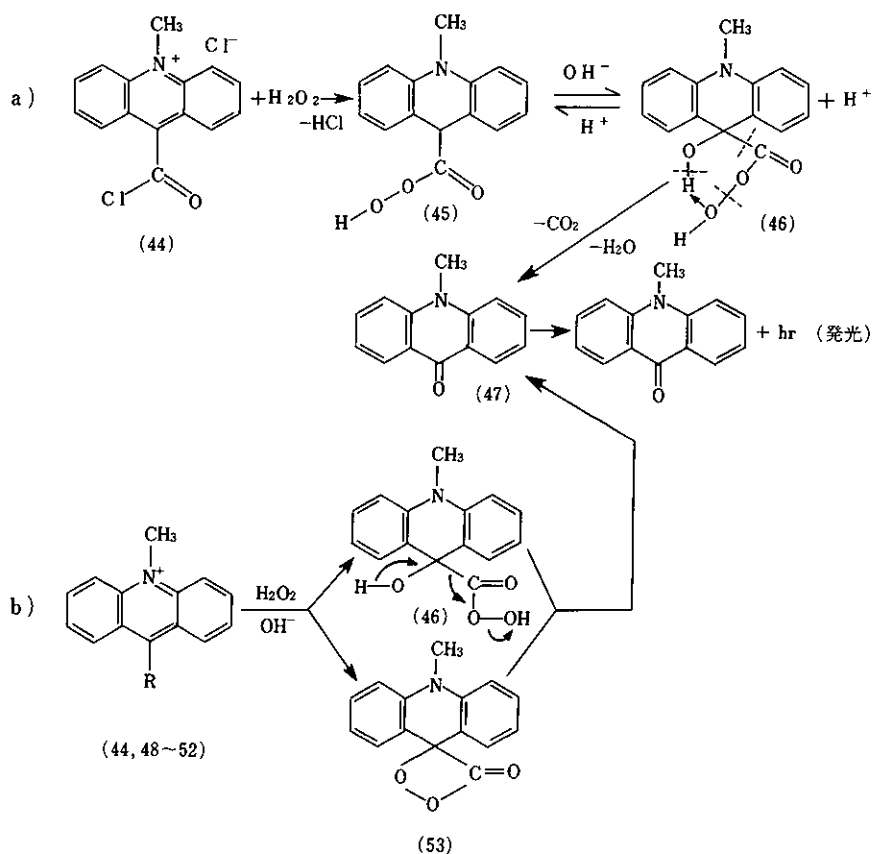


図9. アクリジニウム塩およびその誘導体の化学発光反応

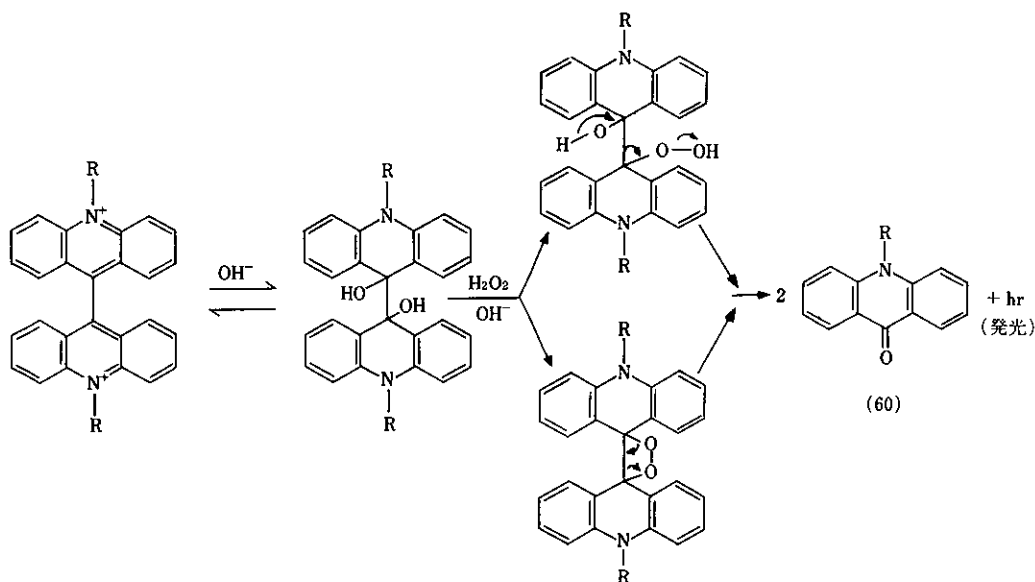
4) ルシゲニンの発光反応

ルシゲニン(54)はアルカリ性溶液に溶解すると弱い発光を呈するが、これにH₂O₂や触媒(Co²⁺, Os⁸⁺, Ru²⁺

他)を添加すると発光強度はさらに増強される。本反応は複雑だが、ルシゲニンの低濃度溶液で得られる発光スペクトル(λ_{max} 420 nm)が、N-メチルアクリドン(54

→60) のケイ光スペクトルと一致することやルシゲニンの誘導体 (55~59) はルシゲニンよりも強く発光し、その原因はこれらの化合物から生ずる N-アリルアクリドンの発光が N-メチルアクリドンのそれよりも強い為と考え

られること、さらに、アクリジニウム塩の化学発光機構に関する考察などから、本発光過程は2通りの経路(図10)が推定され、その発光体はいずれも(60)であると考えられている。



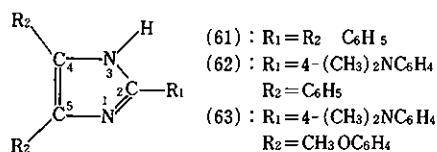
R: (54) CH_3 , (55) C_2H_5 , (56) C_6H_5 , (57) *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, (58) *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, (59) *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$

図10. ルシゲニンおよびその誘導体の化学発光反応

5) その他の発光反応

前述した化合物以外にロフィン (2,4,5-トリフェニルイミダゾール, 61) も, そのアルカリ性溶液に酸素を吹込むと発光反応 ($\lambda_{\max}$ 530 nm) を呈する。さらに, この溶液に H_2O_2 , 次亜塩素酸カリウムおよび過酸化アルカリなどを添加すると発光強度が増強されるが, 発光量子収率はルミノールに比べてかなり低い。

発光機構は、現在までのところ十分解明されていないが、その誘導体 (62, 63) については、ヒドロペルオキシドやジオキセタンを経て発光するものと考えられている。また、ロフィンと類似した構造をもつテトラフェニルピロールをはじめ、イサチン、テトラフェニルピラジン、キササンチン、ウラシルおよびトリプトファンなどの



含窒素複素環化合物もアルカリ性溶液中で酸化剤の共存下に発光する。

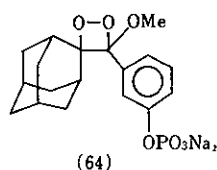
1,10-フェナントロリン (1,10-PT) は銅イオン (Cu^{2+}) の存在下でアルカリ性条件下で H_2O_2 により酸化されて発光する¹⁶⁾。本反応では、まず、1,10-PT と Cu^{2+} との間で $\text{Cu}(\text{1,10-PT})_n^{2+}$ 錯体が形成され、これら錯体による反応の結果、系内で生成した O_2^- (スーパーオキシドイオン) と 1,10-PT とが反応してジオキセタン中間体を経て励起状態の 3,3'-ジフォルミル-2,2'-ジピリジルが形成され発光すると考えられている。この際、本発光反応を陽イオン性の界面活性剤溶液中で行なうと著しく発光強度が強められる。これはアルカリ性溶液中で 1,10-PT (非イオン性) がミセル界面に可溶化され、 O_2^- と陽イオン性ミセル界面の疎水性の反応場で効率よく反応する為と考えられる。この様なミセル効果は発光量子収率の向上に寄与しているものと考えられている。

ウラニン（フルオレセインの Na 塩）もケイ光性の強いキサンチン色素であり、その水溶液をアルカリ性にする

と僅かに発光し、陽イオン性界面活性剤分子集合体を添加すると増強される。さらに、ジエノフィル過酸化物、ジメチルジオキセタン、1,4-ジフェニル-2,3-ベンゾジオキシンおよび1-フェニルエチル過酢酸などは、ケイ光性物質と直接反応しこれを励起発光させる。

一方、発光反応機構に関する解析によって明らかにされた反応中間体の一つであるジオキセタンについては、安定な誘導体へ導く有機化学的な研究が多数試みられた¹⁷⁻¹⁸⁾。しかし、当初合成された誘導体の多くは励起生成物は生ずるものの三重項励起状態（光を効率よく放出できない）であり、効率のよい一重項励起状態ではなかった。その後、発光収率の高い化合物を見出す目的で各種ジオキセタン誘導体の合成が試みられ、ジオキセタン骨格に直接電子供与性で、かつ、ケイ光性の置換基を導入したジオキセタン類なども多数合成された。

生体成分の分析に応用できる化合物としては、ホスファターゼ活性を検出する為の基質として、一方にアダマンチル基、他方にフェニールリン酸エステルをもつ3-(2-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3'-phosphoryloxy)-phenyl-1,2-dioxetane (AMPPD, 64) が合成され、アル



カリ性ホスファターゼ (AIP) を標識酵素に用いた発光免疫測定法に応用されている¹⁹⁾。現在、AIP 以外にキモトリプシン、リパーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼおよびアリエステラーゼなどに対する発光基質も合成されている。

5. 検出装置

一般に極微弱光を測定対象にする為、種々の工夫がなされた装置が市販されている。すなわち、センサーには通常、高感度の光電子増倍管 (photomultiplier) が用いられている。計測法にはアナログ方式とデジタル方式とがあり、特に、微弱光をデジタル信号として検出する後者の方式はフォトンカウンティング法と呼ばれている。この方式は微弱光測定におけるフォトルマルへの印加電圧や感度のドリフトを小さくできると共に、暗電流や外部ノイズなどをパルス波高弁別して除去できるなどの利点 (S/N 比の向上) がある。また、測定においては、柱状 ($\phi 5-17 \times 50-75$ mm) のセル内で検出反応を行なうものが多い。最近、測定精度を維持する為にセル部分を恒温とし、かつ、試薬が一定の速度で混和できるように

試薬の注入方式を工夫した装置や、コンピュータを内蔵し、測定条件の調整やデータ処理システムを有する装置が多くなってきた。

検出感度は各社で多少の差はあるものの、その多くは ATP を $10^{-13} \sim 10^{-14}$ mol/l 付近まで検出可能である。これらの装置は、単一測定用のものと臨床検査への応用を考慮して開発された多検体処理が可能な装置 (またはシステム) とに分けられる。

市販されている主な発光分析装置を表 2 に示す。

6. おわりに

従来より、化学発光反応については興味をもたれ反応機構や発光物質の合成法に関する有機化学的な研究が多数なされてきた。しかし、分析化学的な応用面での進展に比べて、発光反応機構などについては今なお不明な点も多く残されている。その主な原因として、1) 一般に化学発光反応は発光量子収率が低く、反応物質を高濃度に用いなければならない為、発光の自己吸収や消光がおこる、2) 発光量子収率が低い場合は主生成物が必ずしも発光生成物とは言えない、3) エネルギーの分子移動が認められる為、ケイ光性不純物が存在するとスペクトルが変化する、および 4) 発光生成物がさらに酸化分解される、などが考えられている。しかし、現在までのところルミノールなど一部を除く多くの化学発光反応 (ロフィン、ルシゲニン、インドール、他) は、一応、ジオキセタン中間体を経由する発光機構で説明されている。一方、本反応を用いた分析法は、多くの特長 (励起光源が不要、波長の選択も不要かフィルターで十分、バックグラウンドノイズが少ない、測定範囲が広い、他) を有しているにもかかわらず、同じく発光を測定するケイ光分析法に比べて日常的には必ずしも十分利用されているとはいえない。その要因の一つとして分析に利用できる化学発光反応の数が少ない事があげられよう。

従って、今後、この分野の研究を一層進展させる為には、新規発光性物質の検索や検出系の確立などが不可欠と言える。また、現在知られている化学発光系についても発光量子収率を分析法として利用できる程度にまで高めてやる試みも必要である。この様な試みとして、界面活性剤分子集合体 (ミセル、二分子膜) を反応媒体に用いた発光系についての検討や発光反応の活性な中間体の合成化学的な研究により、発光分析用の試薬として応用できる化合物の基礎的研究などに興味をもたれる。さらに、発光反応の制御機構に関する研究なども進展すれば、今後、分析化学的にも新たな展開が計られる可能性も高い。近年、発光反応の検出装置については、著しい進歩が見

られ、実用的な分析機器の1つとして臨床検査室にも導入されつつある。

以上のように、化学発光反応は生物発光反応に比べて

発光量子収率が低い、各試薬類は比較的安価で、かつ、安定であり、また、有機溶媒中でも反応が行なえるなど、多くの利点がある。

表2. 市販の発光分析装置

会 社 名 (代理店)	装 置 名	備 考
日育医理科器械	ルミカウンター1000 オートルミカウンター ルミフロー LF・800	リニアーモーションボックス構造フォトンカウンター、各種オプティカルユニット 培養液中の微生物のモニタリング HPLC, FIA 用 (フロー式検出器)
アロカ	ルミネッセンスリーダー BLR・201 " BLR・301	専用の測定容器不要、攪拌機能内蔵、基礎研究用、マイコン内蔵
ラボサイエンス	ルミフォトメーター TD・4000	簡易なデータ処理システム
東北電子産業	ケミルミネッセンスアナライザー (CLD-100, CLC-10)	ステンレスセル(φ50×10mm)、恒温装置(室温～200℃)、微量真空タイプのセル(オプション)、他
アドバンテック	ルミカウンター	2 ml ルアローロック式注入シリンジ、他
明電舎	ルミノメーター UPD 8000	各種自動化機能
島津製作所	CL-760	血中(尿中)測定試薬キット、ヘマトクリット測定用ガラスキャピラリーでの直接分析が可能
浜松フォトニクス	ユニバーサルフォトンカウンティングシステム	各種データ処理・解析機能を有する
ユニソク	フォトンカウンティング測光 PCS-400	高速スペクトルモニター〔24ビット高速カウンティング(1 msec まで可能)〕
富士レビオ	ルミバルス 1200	自動分析装置 固相フェライト粒子
三共	ルミノマスター	自動分析装置 チューブ固相法
Berthold・ドイツ (ベルトールドジャパン)	ルマート LB 9501 クリニルマート LB-9502 オートクリニルマート LB-952 オートルマート LB 953 マルチバイオルマート LB 9505	セミオートタイプ、発光免疫法 セミオートタイプ、発光免疫法(磁性粒子、他) 自動分析装置、発光免疫法、DNA プローブ、他 自動分析装置 " (速度分析)
Packard・アメリカ (桑和貿易)	ピコライトルミノメーター6200 ピコライトルミノメーター6500 ピコライト	迅速 ATP 測定用(微生物、他) 自動分析装置 6 サンプル手動チェンジャー、他
Pharmacia-LKB・スウェーデン (ファルマシアジャパン)	1250 ルミノメトリーシステム 1251 ルミノメトリーシステム	自動分析装置
ALL・アメリカ (セントラル科学貿易)	モノライト 2010	セミオートタイプ
Lumac system・オランダ (日本ゼネラル)	バイオカウンターM・1500 (L,P) " M・2500	ポータブル型、迅速微生物検査装置(試薬キット) 自動迅速微生物検査装置(11種類の試薬キット)
Amersham・イギリス (アマシャム薬品)	アマライトアナライザー	ウエル固相法、装置の構成: インキュベーター、ウォッシャー、アナライザー 測定項目: TT ₃ , TSH, AFP, CEA, hCG, LH
Ciba-Corning D.アメリカ (チバコーニングダイアグノスティクス)	ケミルミアナライザー ケミルミアナライザーII	担体: 常磁性鉄微粒子 測定項目: TSH, T ₄ , T ₃ , TU, FT ₄ , CK-MB
Behring・ドイツ (ヘキストジャパン)	ベリラックスシステム	半自動分析装置 試験管固相法

文献

- 1) 今井利夫; Med. Tech., 13, 369, 1985.
- 2) Rauhut, M. M. et al.; J. Org. Chem., 31, 2431, 1966.
- 3) Gumbermann, K. D. et al.; Ann. Chem., 743, 200, 1971.
- 4) MaCapra, F. et al.; J. C. S. Chem. Comm., 114, 1979.
- 5) Shevlin, P. B. et al.; J. Org. Chem., 35, 2178, 1970.
- 6) White, E. H. et al.; ibid., 34, 2462, 1969.
- 7) Lee, J. et al.; Photobiol., 11, 247, 1970.
- 8) Roswell, D. F. et al.; J. Am. Chem. Soc., 92, 4855, 1970.
- 9) Roberts, D. R. et al.; ibid., 92, 4861, 1970.
- 10) Chandross, E. A.; Tetrahedron Lett., 12, 761, 1963.
- 11) Rauhut, M. M. et al.; J. Am. Chem. Soc., 89, 6511, 1967.
- 12) Rauhut, M. M. et al.; Acc. Chem. Rs., 2, 80, 1969.
- 13) Mohan, A. G. et al.; J. Chem., Ed., 51, 528, 1974.
- 14) Rauhut, M. M. et al.; J. Org. Chem., 30, 3587, 1966.
- 15) McCapra, F. et al.; Photochem. Photobiol., 4, 1111, 1965.
- 16) Yamada, M. et al.; Anal. Lett., 17, 251, 1984.
- 17) Zaklika, K. A. et al.; J. Am. Chem. Soc., 100, 318, 1978.
- 18) Goto, T. et al.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 781, 1978.
- 19) Voyta, J., et al.; Clin. Chem., 34, 1157, 1988.

有機合成用脱水溶媒

新発売!! 脱水ジエチルエーテル……水分含量 0.005%以下!!
 新発売!! 100ml 包装……100ml 包装品を追加致しました。

Cat. No.	製 品 名	含 量	水分含量	包 装
01837-05 01837-95	Acetonitrile, Dehydrated アセトニトリル (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml 3L
04978-05 04978-95	Benzene, Dehydrated ベンゼン (脱水)	min. 99.5%	max. 0.003%	500ml 3L
08097-05 08097-95	※1 Chloroform, Dehydrated クロロホルム (脱水)	min. 99.5%	max. 0.003%	500ml 3L
11338-05 11338-95	※1 Dichloromethane, Dehydrated ジクロロメタン (脱水)	min. 99.5%	max. 0.003%	500ml 3L
14547-05	Diethyl ether, Dehydrated ジエチルエーテル (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml
11339-05 11339-95	N, N-Dimethylformamide, Dehydrated N, N-ジメチルホルムアミド (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml 3L
11337-05 11337-95	※2 1,4-Dioxane, Dehydrated 1,4-ジオキサン (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml 3L
14599-05 14599-95	Ethanol, Dehydrated エタノール (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml 3L
18636-05 18636-95	Hexane, Dehydrated ヘキサン (脱水)	min. 96.0%	max. 0.003%	500ml 3L
40993-05 40993-95	※2 Tetrahydrofuran, Dehydrated テトラヒドロフラン (脱水)	min. 99.5%	max. 0.005%	500ml 3L
40500-05 40500-95	Toluene, Dehydrated トルエン (脱水)	min. 99.5%	max. 0.003%	500ml 3L

※1...stabilized with Amylene ※2...stabilized with BHT



関東化学株式会社 試薬事業本部

〒103 東京都中央区日本橋本町 3-11-5 03(3663)7631
 〒541 大阪市中央区瓦町 2-5-1 06(222)2796
 〒812 福岡市博多区山王 1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361

電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

マイクロエレクトロニクスとその工業的發展(II)

元帝京大学教授 理学博士 三宅清司

1. まえがき

固体電子デバイスは、1948年、点接触トランジスタの発明により、初めて、ダイオードからトリオードへ発展し始めた。工業的發展は、1949年、W. Shockley の成長接合 (grown junction) 型トランジスタ発明の後の1951年、J. S. Saby により発明された合金接合 (alloyed junction) 型トランジスタの出現により初めて軌道に乗った。^{1,2)}

その後の10年間、1960年に至る間は、欧米を始め、我が国の研究者、および、技術者により極めて多くの研究開発がなされ、pn 接合型トランジスタの製法と特性の改良がなされたが、現在の個別半導体素子、および、集積回路につながる技術は極めて僅かしか得られなかった。その原因は、それらの努力をした人達に、工業製品として必要なトランジスタの構造、製法、および、材料に関する配慮が不足していたからである。

1960年から70年に至る10年間は、前にも述べたように、1958年、J. A. Öerni により発明されたプレナー型シリコントランジスタと、R. N. Noyce により発明されたモノリシック IC の基本的技術の発展に極めて多くの努力がなされたが、^{3,4)} プレナー構造とモノリシック構造のデバイスの特性改良と製造装置の進歩による結果として個別素子の集積度の向上が得られるにとどまった。

半導体を用いた電子デバイスとその工業的發展は、電子管の発展、特に、ラジオ、テレビに用いる受信用真空管の工業的發展の経過をみれば、デバイスと製造方法が如何なる経過をたどるかは推定できた筈である。にも拘らず、極めて多くの努力と時間が無駄に費やされた事は、科学技術の開発研究に当り、工業的立場での発想が如何に重要であるかが判る。

我が国の研究者のみならず、科学技術行政までも、先端的な研究対象に重要な関心を示しているのは悪いとは云えぬが、そのみでは、たび重なる無駄な努力と時間を費す事になりかねない。二次大戦の直後、米国のベル研究所の M. I. Kelly が、電子管の将来に見切りをつけ、戦前に戻り半導体の研究に再度、着手した。それが今日

のエレクトロニクスの発展をもたらしたのであるが、それは、限られた僅かの人達が、大戦中も半導体の研究を続けていたからである。

半導体の研究と応用が電子管のそれらに比べ遅れたのは、20世紀当初の科学者の多くが真空管の研究に眼をうばわれたからである。これに対し、ゲルマニウムトランジスタの研究にのみ心をうばわれず、シリコントランジスタの研究を続けた僅かの研究者がいたからこそ、今日の集積回路への発展が得られたのである。結果として、前者にこだわった企業や研究者達は、既に姿を消したか、その勢を失った。電子管の発達は真空技術の進歩により、半導体デバイスの発達は材料の精製より始まった。この二つの事柄は研究者の心すべき重要な事実である。

2. 電子部品と回路の超小型化

C. W. A. Dummer および、A. F. Menton の論文によると、電子部品と電子回路の超小型化 (microminaturization) の研究開発が始められたのは1960年より少し以前であると推測される。^{5,6)} Dummer は、その中で、超小型化の開発には三つの大きな流れがあり、その第一はマイクロモジュール (micromodule; stacked individual component systems), その第二はマイクロサーキット (microcircuits; evaporated or deposited components as individual circuits), その第三がソリッドサーキット (solid circuits; integrated components in solid blocks, including all forms of molecular electronics) と述べている。

これらの中で、Dummer は、後の二つは英国においてより活発に研究が行なわれているが、米国においても、それらの研究は行なわれたとしている。さらに、超小型化の研究開発を行なう理由は、(i) 信頼度の改善、(ii) 大きさと重量の低減、であると述べている。米国防省による電子機器の小型化の計画も、電子部品の小型化と高信頼化の世界のすう勢に合致したものと考えられる。⁷⁾

他方、Menton はその論文の中で、部品の小型化と高信頼化とは、一般に、次の三つの方法で行なわれるとしている。すなわち、(i) 小型で標準化された部品を使用したパッケージ技術、(ii) 一枚の半導体ウエハの表面に完全な回路を形成するモリキュラーエレクトロニクス (molecular electronics) の使用、(iii) 薄膜部品とスタックドウエハ (stacked wafer) を使用するマイクロモジュール (micromodule) の三つである。

この両研究者があげているマイクロモジュールは、当時、米国の RCA (社) および軍の通信隊 (signal corps) によって、既に開発されつつあったと考えられるもので、モジュール (module) とは、electronic system を標準化部品を使用し構成する新しい構想に基づく電子機器の超小型化の方法である。その研究状況は1958年、S.F. Danko, et al. により報告されていたものであり、その開発状況も、1959年、P.G. Jacobs により発表されている。^{8,9)} 他方、現在のエレクトロニクスへの発展の端緒となったマイクロエレクトロニクスは、1963年夏、サンフランシスコでの学会で、IBM (社) の E.M. Davis 等により初めて発表された。¹⁰⁾ IBM のコンピューター IBM/360 とその電子回路である。その回路はモジュール化されており、上に述べたマイクロモジュールと共に現在の混成集積回路に発展したものと云える。

1960年当初での半導体材料とデバイスの全般状況については、“What's New in Semiconductors” の題名で、米国の Electronics に J.M. Carroll により詳細な報告がなされている。¹¹⁾ その中で、Carroll は “Microcircuits” なる項目を設け、当時、米国国防省の長期計画の下でのマイクロサーキット開発状況のあらましを述べ、特に関心を示しているのは、一つの半導体基板 (a single semiconductor substrate) 上に、能動素子および受動素子からなる電子回路を構成する試みである。

その試みの一つは、Fairchild (社) が micrologic elements と名付けたもので、その最初のものが直接結合 (directcoupled) のトランジスタ回路である。一つのシリコン基体 (slab) の中に複数のトランジスタと抵抗を拡散法を用い作った記憶機能を持つ電子回路である。¹²⁾ 他の一つは Texas Inst. (社) が試みたもので、トランジスタ、ダイオード、および、抵抗、コンデンサーからなる電子回路で、solid circuit semiconductor networks として知られているとしている。しかし、この試みは同社の J. S. Kilby により、1959年、最初に特許出願されたものとは異なる。¹³⁾

Carroll はその報告の始めに、開発状況につき次のように述べている。すなわち、Many approaches have been

tried but an interesting one is to construct the entire circuit, both active and passive components, on a single semiconductor substrate, である。上に述べた二つの試みはこの例であって、この構想は現在のモノリシック IC の構成に通じるもので、極めて重要である。一般には、セラミック等の基板の上に真空蒸着法を用い抵抗、コンデンサー等の素子と導線を形成、能動素子のチップを取り付けたハイブリッドの形成を持つものが多いと推定されるもので、単結晶の真空蒸着膜が形成されたとも報告されている。

他方、Westinghouse (社) はモレキュラーエレクトロニクス (molecular electronics) と称し、バイポーラー (bipolar) トランジスタとユニポーラー (unipolar) トランジスタを組合せ、一つのパッケージに組み入れた増幅器等の製作が試みられたとされており、また、我が国においても、同様の試みがなされたとの報告があるが、いづれも、工業的立場からすると、実用製品としての疑問があり、製品化される事なく終った。¹⁴⁻¹⁶⁾ しかしながら、少なくとも、1957年、不純物の選択拡散と酸化シリコン膜のマスク効果を C.I. Forsch と L. Derik が発見し、それを利用して J.A. Höerni がプレナー型シリコントランジスタを発明し、さらに、R.N. Noyce がモノリシック IC の基となる発明、出願した1959年の間の2~3年の間は、近代のモノリシック IC へ発展するブレイク・スルーであった事だけは間違いない。¹⁷⁾

前にも述べたように、1960年代初期のマイクロエレクトロニクスは、現在で云う集積回路のいづれでもない。プレナー型のシリコントランジスタとダイオードを用い、他の受動素子と共に混成集積化したものとしては、1963年、IBM (社) が計算機に用いるものとして発表したものが初めてであると云ってもよい。しかし、後で述べるように、この集積化回路も、手法からすると、マイクロモジュールと云えるものであって、RCA (社) のマイクロモジュールや、モレキュラーエレクトロニクスと共に、工業生産性に欠けるところがあり、1970年代に入りその姿を消した。

3. マイクロモジュール

マイクロモジュールは、1960年当時、電子部品とその回路の小型化に関する研究のうちでは先行しているものであった。その基本的思想は標準化であって、それは現在の固体電子部品の標準化につながるものであった。その詳細は、1961年、Menton により、“Thin-film Electronic Components” の題名で発表されており、十分な文献が引用されている。⁶⁾ マイクロモジュールに用いる薄

膜の電子部品を作る方法としては高真空中の蒸発 (high vacuum evaporation) が最も効果的であるとしている。

しかしながら、一般的に薄膜部品を作る方法としては、1) 物理的方法、カソードスパッタリング (cathode sputtering) または高真空蒸発; 2) 化学的方法、還元 (reduction) または電着 (electrodeposition); 3) 機械的方法、スプレー (spraying)、ロール (rolling) または、シルクスクリーン (silk screening) があると述べている事は極めて注目に値する事である。最後のシルクスクリーンの方法は現在の混成集積回路のうちの厚膜集積回路に利用されており、1963年に発表された IBM (社) の電子計算機の回路に用いられた。¹⁰⁾

以下に述べるマイクロモジュールの例は、その一つであって RCA (社) の技術に基づくものである。¹⁸⁾ すなわち、能動素子、受動素子を取り付ける標準化した基板はセラミックを用いたもので、図1に示した約8mm角の大きさである。図1 (a) は標準基板、図1 (b) は金属タブ (tab) に取付けた合金接合型ゲルマニウムトランジスタチップを示したものである。トランジスタチップのベースはタブに接着し、エミッタおよびコレクタのリードは図に示すようにタブの上下に出してある。その様子を図2の (a), (b) に示した。図2のセラミック基板は、このゲルマニウムトランジスタ用のもので、その形状とリード線の基板メタライズ面への接続関係は図に示す通りである。¹⁹⁾

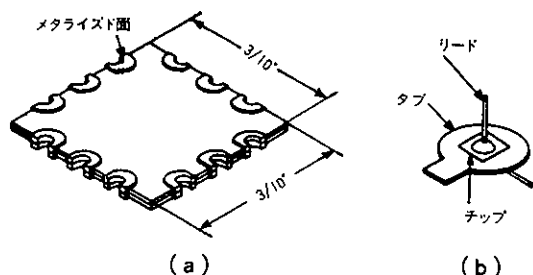


図1. マイクロモジュール標準セラミック基板(a)。

タブに取付けられた合金接合型ゲルマニウムトランジスタチップ。

他方、抵抗、コンデンサー等の受動素子に用いるセラミック基板は図1 (a) に示した標準の外形、形状を持つものであって、電気的および熱的特性を考慮し95% Al_2O_3 を含むアルミナセラミックで、取付ける素子に応じ構造には若干の加工のされたものである。通常は、真空蒸着をした素子であるので、基板は図1 (a) の標準基板が用いられている。電気抵抗は Ni-Cr 合金の薄膜抵抗体が使

用され、その値は面積抵抗 (sheet resistance) で $300 \sim 2,000 \Omega$ であり、膜の面に溝を切る等の加工をしてその値を調整し、所望の抵抗体を作製した。²⁰⁾

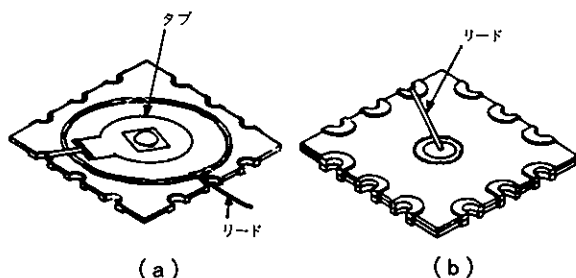


図2. トランジスタ用セラミック基板に組み込まれた合金接合型ゲルマニウムトランジスタ。

(a) 表側), (b) 裏側。

コンデンサーは標準基板の上に小型化した薄板状のコンデンサーチップを取付ける等の方法を用い、誘電体としては、樹脂に誘電体粉末を混合加圧したチップ状のもので、その静電容量は $1 \sim 47 \text{ nanoF}$ 程度である。²¹⁾ なお、インダクションコイルも、その形状をマスク (mask) を利用してフェライトコイル (ferrite coil) を作る試みがなされていたが、他の薄膜受動素子に比較すると技術的な困難を伴っていた。インダクタンスの値は $1500 \mu\text{H}$ 程度までである。⁶⁾

図2に示すように一枚のセラミック基板に取付けられた能動、あるいは、受動素子、すなわち、マイクロエレメント (micro-element) は、図3に示す右端の8本のピンを持つ基板を用い組立てる。図の各エレメントは導線であるピンを通じて一つの機能を持つ回路ブロックとなるよう各エレメント内の素子と図1 (a) に示したメタラ

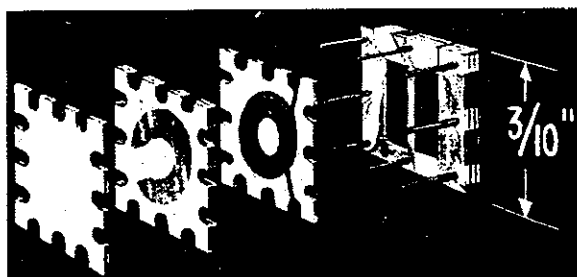


図3. マイクロモジュールの組立方法。右端の基板にある8本のピンが各基板の窪みを通し半田付けされる。

イズド面との間が導線で接続されている。写真1は組立てられた状態を示すものであって、左端の元素はインダクタンス素子である。

これら元素を用い、通常、高周波増幅回路、低周波増幅回路などの増幅回路、あるいは、発振回路、計数回路などを1つのブロックとし組立て、写真2に示すようなプラスチックケースの中に入れ、さらに、樹脂で固めてモジュールとする。個々のモジュールはプリント基板の上にある導線と半田付けし、電子機器としての全回路を形作る。個々のモジュールを取付けるプリント基板は目的とする電子機器の用途により決まるものであり、標準化はされていない。⁹⁾

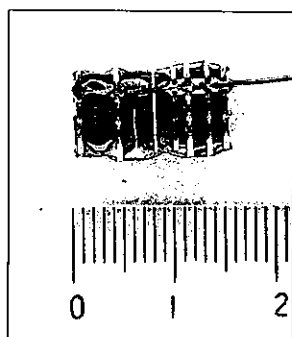


写真1.
組立てられたマイクロ元素。左端の元素はインダクタンス素子。

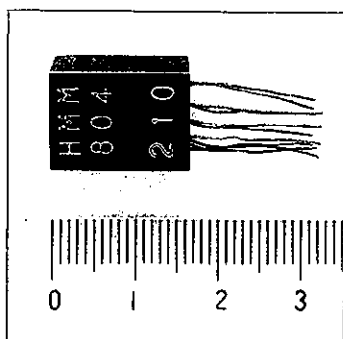


写真2.
プラスチックケースに入れたマイクロモジュール。

我が国では、マイクロモジュールを用いた軍用ヘルメット無線機が1973年頃まで作られていたが、高価であるため姿を消した。²²⁾ また、後で述べる IBM/360 計算機に使用されていたスクリーン印刷技術を利用した厚膜混成集積回路とその改良である回路のいずれも、1970年代に入り姿を消した。その理由は生産性の低さが第一と考えられている。

しかしながら、極めて最近、移動無線機に用いる微小電子回路に、上に述べたマイクロモジュールと同様、約 6 × 6 mm のセラミック基板にコンデンサー、インダクタ

ンスを組み入れた元素が、再び製作され始めた事は注目に値する。²³⁾

4. IBM/360系計算機の混成集積回路

計算機メーカー IBM(社)は、1963年、“Solid Logic Technology”と名付けた新しいマイクロエレクトロニクス技術、SLTを用いた計算機 IBM/360 シリーズを発表した。¹⁰⁾ さらに、1967年、“Advanced Solid Logic Technology”と称し、前者の3～5倍の集積密度(packaging density)を持つ混成小型化技術(hybrid minaturization techniques)を発表している。²⁴⁾ E.M.Davis等によると、SLTはマイクロエレクトロニクスの新しいパッケージ技術(packaging technique)であって、ガラス封止(glass-encapsulated)のプレーナ型シリコントランジスタ、および、ダイオードのチップを用いたもので、ダイオードは1つのチップの上に二個のダイオードを作ったデュアルダイオード(Dual diodes)である。

1つのシリコンチップの上に2個のトランジスタを作った例はSLTを改良した技術として、Advanced SLT(ASLT)の中でR.H.F.Lloydによって発表されており、さきに述べた、1959年、Danko, et al.の報告の中で示唆され、その開発には10～15年を要するとされていると考えられるものである。現在のモノリシックICに発展した技術として重要なJ.A.Hoerniのプレーナ型トランジスタ、モノリシック構造のデバイスに関するNoyceの発明と共に極めて注目すべき技術である。図4はASLTにより、トランジスタ2個を1つのチップ上につくった回路構成例を示す。

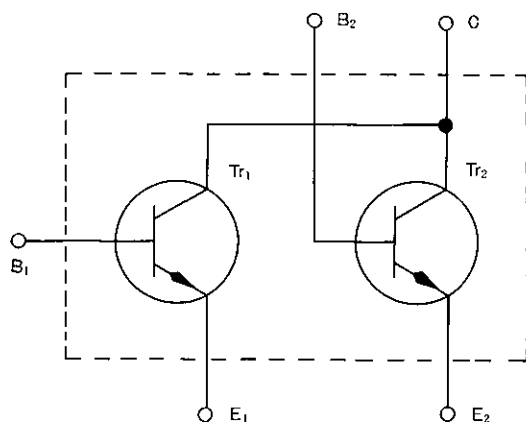


図4. 1個のシリコンチップにつくった2個のトランジスタTr1とTr2。コレクターターミナルは共通。

さて、IBM(社)のソリッドロジック技術を計算機の電子回路に採用した事は従来の個別素子を用いた電子回路の計算機に比較し、その性能に根本的な改良をもたらす事になり、360系のModel 91は、従来のIBM 7090 計算機より100倍を越す速さを得る事が出来た。²⁵⁾それを可能にしたのが、SLT, すなわち、"Thick film microelectronic circuits" である。²⁶⁾しかしながら、SLT,あるいは、ASLTは、いづれにしても、混成集積回路であって、IBM/370 系計算機に使用されたモノリシック集積回路ではない。360系に使用された回路技術が重要であったのは厚膜集積回路技術である。

SLT で用いた技術は現在の Hybrid IC の製作にも使用されているものであって、その一つは能動素子を基板に取り付ける方法であり、他の一つは受動素子、および、素子間の接続導線(interconnection)を含む導体とをスクリーン印刷で作る方法である。図5は能動素子の一つの導電領域、例えば、トランジスタのエミッタを基板の導線に接続するための構造を模型的に示したものである。表面保護ガラスにけられた孔の金属ボールが半田を用いて、トランジスタの三つの電極と基板の導線部分を電気的に接続すると同時に、トランジスタチップを固着する役目を果す。この時、チップは基板導線に対しては裏返しとなっている。²⁷⁾

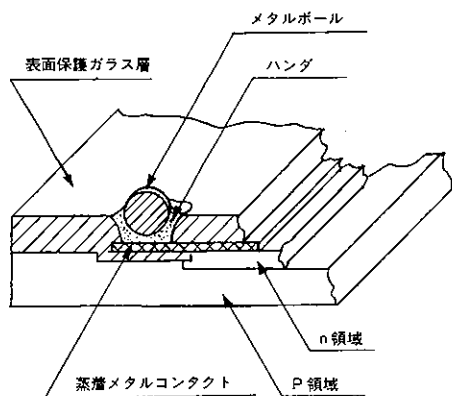


図5. シリコントランジスタチップの一部の断面構造。金属ボールがチップと基板との電気接続の役割も果す。

受動素子および接続導線はスクリーン印刷の技術、つまり、謄写印刷の技術を用いて作る。印刷される基板は12×12mmの95%アルミナセラミックが代表的である。SLT, または、ASLT によるモジュールの第一ステップは能動素子の電極、および、抵抗材料のスクリーン印刷と焼成

(firing)である。接続導線は電極の印刷、焼成と同時にしない、次いで、抵抗の印刷、焼成がなされる。導体に用いるインク(ink)はガラス粉末(glass frit)をバインダー(binder)とした銀・パラジウム(silver-palladium)インクで、その厚さは約10 μ である。

抵抗体膜の印刷と焼成も導体と同様に行なう。その材料は有機物に銀、パラジウム、および、ガラス粉末を含むもので、抵抗値は焼成により作られるパラジウムの酸化物により決まる。そのため、抵抗体膜に用いるインクの組成とスクリーン印刷の条件を変える事により面積抵抗を50~50,000 Ω の任意の値にすることが出来る。なお、このようなインクの焼成温度は約800 $^{\circ}$ Cである。通常、焼成後の抵抗値は $\pm 15\%$ 程度の誤差の分布を持つもので、その値を所望のものとするため機械的な研磨加工(abrasion)をし調整する。

ASLT では、コンデンサーは多重層のセラミックチップが使用されている。このコンデンサーは、いわゆる湿式法によるセラミックシートにメタライズ(metalize)したもので、個々のコンデンサーチップはこのシートから切り出し焼成して作る。²⁴⁾この方法で作ったコンデンサーは印刷法で作ったものより精度がよい。なお、印刷法で作ったコンデンサーは抵抗体膜と同様、機械的方法での容量の調整が必要である。ガラスを主成分とする誘電膜のコンデンサーの耐圧は200V、容量は75,000 PF/m²である。¹⁰⁾

他方、インダクターと他の磁気部品(magnetic components)は導線と絶縁物の印刷、または、磁性体膜の印刷で、同様に作ることが出来る。導体膜の印刷で作ったコイルのインダクタンスとしては、例えば、125 nanoH 程度である。フェライトを使用した例としては、低周波用として500 nanoH のものが作られている。また、超高周波のモジュール、例えば、100 Mc の発振回路を印刷法で作ったコンデンサー、抵抗とトランジスタとを基板の表面に、インダクターは基板の裏面に作りこれを一つのモジュールとした例も試みられている。

SLT, ASLT を通じ、現在の厚膜集積回路技術に発展した技術の多くが試みられ、RCA(社)で試みられたマイクロモジュールの技術に比較するとIBM(社)のこれらの技術は極めて重要なものであって、将来のハイブリッドICを推測する上でも極めて意義深い。特に、高集積密度用の基板として約7×7mmの小型基板の使用、また、大型基板(約62×47mm)を用い、64個の抵抗、能動素子を含む108個のチップからなるロジック回路の試作を30年も前に行っている事は注目に値する。

IBM(社)のこれら2つのモジュールは、スクリーン印

刷技術で作った受動素子、または、能動素子のチップを、1つの標準セラミック基板上に作ったマイクロエレメントを、RCA(社)のモジュール組立方法と同様、エレメント相互をつなぐため、基板周辺の12本の導線(pin)を用いている。組立ての終わったエレメントを、SLTではプラスチック製のケースに入れ樹脂で固めている。その外観はRCA(社)のマイクロモジュールと同じである。

1つの標準基板の上に複数の素子を持つエレメント、および、大きな寸法、形状の基板の上に極めて多数の素子を持つエレメントの組立てられたスタックドモジュール(staked module)は、積み重ねるエレメントの数が少なくすむため平面的であり、完成されたモジュールも平面的なブロックである。²⁸⁾なお、ASLTではスタックドモジュールを入れるケースは、SLTとは異なり、アルミニウム製のものであり、また、エレメント相互の電気的接続は、そのための専用のピンを用いる等、若干の改良がなされている。²⁹⁾

5. まとめ

マイクロモジュールは電子部品とその回路の標準化、小型化を目的とし、RCA(社)および、IBM(社)の開発研究グループにより進められたものである。前者は、主として、真空蒸着法を用いた薄膜技術により、後者はスクリーン印刷を用いた厚膜技術により受動素子の小型化を実現し、能動素子は従来の素子のチップを標準化したセラミック基板上に取り付ける事とし、電子回路としてモジュール化する事で終わった。

電子回路としての小型化も実現できたが、しかし、標準化と云う立場からすると極めて不充分であって、特に、電子部品を取り付け標準化したセラミック基板である各マイクロエレメントを電子回路として組立てる構造は、RCA、IBMの両社の何れの方法も生産技術的には極めて無理があった。つまり、複雑すぎたのである。それは真空管工業における真空管の電極組立の困難さと同様である。

他方、真空蒸着による薄膜部品の製作は、やはり、真空管の製造技術の応用であり、スクリーン印刷技術を用いた厚膜技術は、陶磁器の表面の加工、または、着色技術の応用であって、必ずしも新しい技術ではない。つまり、当時、既に存在していた技術を固体電子部品の製作に応用したものである。これは、研究開発に携える人達が如何に広い技術分野の事に眼を見ひらいていなければならないかを意味する。

また、IBM(社)のASLTを開発していた技術者達も、マイクロモジュール組立の技術的困難さに気づき、一方では複数のトランジスタを1個のチップの中に作る事を

試み、さらに、能動、受動の両素子を大きな1つのセラミック基板上に数10個も製作できる事に気づき、数年を経過して、マイクロモジュールを用いた計算機、IBM/360系から現在のモノリシックICに発展したICを使用したIBM/370系の計算機の製造へ転換したものと推定される。

6. あとがき

1960年当時、卓上計算機は機械式、または、電動式であった。筆者は、その当時、マイクロモジュールを利用した電子式卓上計算機を作る事を提案した事があるが、残念ながら、当時の技術者達の同意を得られずに終わった。当時、能動素子はゲルマニウムトランジスタで、その工業生産が軌道に乗ったばかりであった。また、その工業生産も手工業の域を出ない時代でもあり無理な話でもあった。しかし、電子式卓上計算機から出発した事務用電子機器が現在のように発達した事を考えると、技術者の先見性が如何に大切であるかが判ると思う。

本文では電子部品と回路の超小型化の技術をマイクロモジュールについて述べるにとどめたが、次回で、その他の方法である薄膜および厚膜を用いた混成集積回路について述べる事としたい。マイクロモジュールの設計思想は、極めて最近ではあるが、移動無線用の電子機器に再び生かされている。また、薄膜、厚膜技術を使用した混成超集積回路(hybrid very large scale integrated circuits)も既に実用化されている。過去の技術、関連する技術に充分な注意を払う必要のある事が新しい技術を開発するため如何に大切であるかが判ると思う。

なお、本稿の執筆にあたり、エレクトロニクスおよびマイクロモジュールに関し、私信として数々の御教示を頂いた山本隆一、武藤進彦、坂上巖、庄司仙治の各氏、および、IBM/360に関する調査に御協力いただいた内山敬雅氏、並びに、内外の特許に関する調査の御援助を頂いた桶田吉紀氏に謝意を表したい。

参考文献

- 1) W. Schockley, U. S. Patent, 183, 600, (1949).
- 2) J. S. Saby, Proc. IRE, Vol. 40, p. 1358, (1951).
- 3) J. A. Hörni, U. S. Patent, 3, 025, 589, (1962); Filed May 1, 1959.
- 4) R. N. Noyce, U. S. Patent, 2, 981, 877, (1961); Filed July 30, 1959.
- 5) C. W. A. Dummer, British J. Appl. Phys., Vol. 13, p. 384, (1962).
- 6) A. F. Menton, Materials in Design Engineering, Vol. 54, p. 118, (1961).

- 7) K. Miyake, The Chemical Times, No. 4, p. 7, (1994). "マイク
ロエレクトロニクスとその工業的發展(Ⅰ)"
- 8) S. F. Danko, et al, Proc. IRE, Vol. 47, p. 894, (1959).
- 9) P. G. Jacobs, Electrical Manufacturing, March, p. 78, (1959).
- 10) E. M. Davis, et al, IBM Jour. April, p. 102, (1964).
- 11) J. M. Carroll, electronics, Vol. 34, no. 39, p. 89, Sept. 29,
(1961).
- 12) ref. 7), Fig. 4.
- 13) J. S. Kilby, U. S. Patent, 3, 138, 743, (1964).
- 14) 私信, 山本隆一, (三菱電機).
- 15) "モロクトロニクス製品の試作", 三菱電機, Vol. 36, No. 1, p.
280, (1962).
- 16) 垂井康夫, 特公, 昭34-5175, 出願, 昭32, 3, 26.
- 17) ref. 7), Table 1.
- 18) 関口存哉, 西村孟郎, 日立評論, Vol. 46, p. 1175, (1964).
- 19) 三宅清司, 他, 全上, p. 1201, (1964).
- 20) 日比房光, 他, 全上, p. 1179, (1964).
- 21) 神力喜一, 全上, p. 1193, (1964).
- 22) 私信, 坂上巖, (日立製作所).
- 23) 私信, 武藤進彦, (日立北海セミコンダクタ).
- 24) R. H. F. Lloyd, IBM Jour, Vol. 11, p. 86, (1967).
- 25) M. J. Flynn & P. R. Low, ibid, p. 2, (1967).
- 26) R. I. Genfritz, SCP and Solid State Tech., June, p. 35, (1966).
- 27) P. A. Totta & R. P. Sopher, IBM Jour. Vol. 13, p. 226, (1969).
- 28) ref. 10), Fig. 3(e).
- 29) ref. 24), Fig. 6.

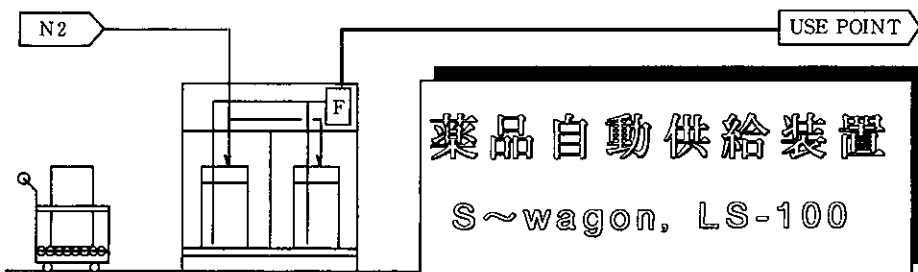
参考図書

- 1) D. L. Schilling & C. Belove, "Electronic circuits: Discreet
and Integrated", McGraw-Hill Inc. New York, (1968).
- 2) D. J. Hamilton & W. G. Howard, "Basic integrated circuit
Engineering", McGraw-Hill Inc, New York, (1975).
- 3) J. Watson, "Semiconductor circuit design", 3rd edition,
Adam Hilger Ltd. Bristol, (1977).
- 4) J. Millman, "Microelectronics", McGraw-Hill Inc, New
York, (1979).

ボタン1つですぐ取り出せる!!

SAFETY

ユースポイントで超高純度薬品の純度を保証いたします。



関東化学株式会社 電子材料事業本部

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目11-5
TEL 03-3667-6811

くすりの文化交流(31)

近代のあけぼの

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

非命の化学者

1764年、イギリスで紡績機械が開発されたのを機として、ヨーロッパ全土に、古来の手工業から、大量生産への、いわゆる“産業革命”の近代化への機運が触発された。

時を同じくして、化学者の間でも、“燃焼”の原理をめぐって、新しい領域の開発に競って研究を進めていた。

衆論の期する所、目指す焦点は、“燃素”(フロジストン)説に集中していた。

そのような学説に背を向けて、ただ一人、異説の“酸素”説を固執したのは、官職にあった化学者、ラヴォアジエ A. Lavoisier で、真理の探究に没頭した。

こうして多年を費やして、新境地を開発した畢生の名著、“Traite élémentaire de Chimie”(化学概論)が1789年、公刊の運びとなった。

折しも1789年、フランス国王ルイ16世の多年の失政に激昂した市民の暴動は、まさに近代の到来を告げる“革命”前夜ののろしであった。

動乱は10年にわたり、その間、王と王妃を初め、貴族、官吏らが断頭台の露と消えた。ブルボン王朝の末路とともに、共和制の新時代を迎えた。

図らずも官職の経歴が災いして、動乱の渦中にまき込まれた近代化学の創始者、ラヴォアジエは、1793年、非命の最期を遂げた。

流転のラ氏の遺著

ラヴォアジエの不慮の痛ましい死は、民族を超えた各国の同学者に、痛惜と感動を与えずにおかなかった。

原著はフランス語で編纂されたが、1802年、イギリスのウィリアム・ヘンリー William Henry が英訳した“Elements of Experimental Chemistry”が出版された。

ドイツの薬学者、トロムスドルフ J. Toromsdorff は、ドイツ語でL氏の原著を訳述した。

トロムスドルフは、ドイツの近代薬学教育の創始者で、門下から多数の世界的に著名な薬学者(薬剤師)が輩出した。

中でも、モルヒネ研究の第一人者、F. W. ゼルチュルナ

ー(モルヒネのアルカロイドの発見者)、各種アルカロイドの薬用効果を開発した E. メルクは卓越している。

トロムスドルフの業績で特筆される中に、ドイツで最初に発刊した“薬学雑誌” Journal der Pharmacie (1794) は、新分野開発の発表機関誌として、薬学発展に晩年まで継続して、世界学界に寄与した。

本筋に戻して、ラヴォアジエの遺著の各国語の訳書の中で、オランダのイペイ A. Ypey が、オランダ語で訳述した著書が、オランダ貿易船で江戸幕府に納入された。

当時、幕府の厳重な鎖国体制下の外国との交易は、古来の中国のほか、オランダに限られていた。

「^{せいみつ}密開宗」の世界性

オランダ貿易の折衝に必需の文書(蘭書)の翻訳や通訳は、“^{つうじ}通辞”と称する幕府役人が担当した。

文書の翻訳は、幕府直轄の“天文方和解御用掛”(東京大学の源流)の各分野担当の翻訳掛員の役割であった。

蘭書の内容は、政治や思想等に関係のない天文学や、医案、化学書などに限定されていた。

蘭書翻訳の当代の大家は、蘭方医で翻訳家の宇田川榛斎と養嗣子の宇田川榕庵父子が協力して、医学、薬学、化学、植物等に関する蘭書の翻訳に力を注ぎ、近代科学の導入に功があった。

特に宇田川榕庵(1798~1846)は、ラヴォアジエ原著の蘭訳書を精読して、近代化学の原理に基づく新説に心を奪われた。多数文献を渉獵して、原理の究明に熱意と努力を傾注した。

例えば、蘭語の“chemie”(セミー)の音訳から、“化学”を“chemie”(^{せいみつ}密開)とする学術用語を案出した。

不眠不休の研究の結果、結論に達して、不朽の名著の出版に到達した。すなわち、「^{せいみつ}密開宗」21巻(内編18巻、外編3巻)である。時に榕庵39歳、天保8年(1837)であった。

中世の薬局出身の化学者・薬剤師

18世紀後半から19世紀前半にかけて、ヨーロッパに輩出した著名な化学者、薬学者の履歴に、しばしば“薬局

徒弟”とか“薬局出身”などが公式に記載されている。日本の実情から疑義を生じるが、中世のヨーロッパに定着した主要な職業教育であった薬剤師教育機関の背景に焦点を当ててみた。

その端緒は、12世紀にドイツに“医薬分業令”が法制化されてから、次第にヨーロッパ各地に普及、定着する歴史的過程をたどった。

その間、各地域に各種商工業の発達とともに、世襲の有力な同業組合“ギルド” guild (定数制) が結成して、薬局も加盟した。

ギルドの教育法に従って、薬局は、薬剤師養成機関に指定されるとともに、徒弟学校 *Lehrlings schule* の任務を課された。

教育法に従って、薬局経営者の薬剤師は、教師 *die schule schaft* の役目から、徒弟の指導担当に努めた。

必然的に、薬局に実地指導の実験室の装置が義務づけられて、薬剤師受験資格を取得する重要な条件の一つであった。

そのような学歴の筆頭は、有機化学の創始者、リービッヒ *Justus von Liebig* (1803~1873) で、南ドイツのゲルムシュタットで生誕した。

強烈な化学志向から、義務教育半ばで、化学実験室を設備した薬局徒弟となり、実験のとりことなった。

薬剤師の免許を得て、ボン大学で化学の原理を学修した。ドイツの大学には実験室は未設であった。

19歳で才能を認められて、ヘッセン国王の推薦で、パリのソルボンヌ大学留学の許可を得た。実験設備の無いドイツの大学に比べて、ソルボンヌ大学教授の物理・化学の権威、ゲー・リュサック *Gay-Lussac J. L.* の完備した化学実験室で、胸を躍らせて、真理探究に没入した。早くも年来の宿題であった硝酸銀の組成 AgNO_3 を決定して、有機化学者の地歩を占めた。

1824年、22歳でギーゼン大学助教授に就任したリービッヒは翌年、教授昇任とともに、ドイツの大学では最初の“実験室創設”の念願が達成して、有機化学の新しい領域の開発に邁進したのであった。

生薬学の起源

“*Pharmacognosie*”を、最初に“生薬学”と訳したのは、大井玄洞で、薬学用語に定着したのは、明治20年(1887)以降といわれる。それまでは、“薬品学”の訳語が用いられていたという。

大井玄洞が訳述した原書は、序言で、ドイツのウィガン *A. Wiegand* 著、“*Lehrbuch der Pharmacognosie*” *Berlin 1863*, を基本にしたと述べている。

西洋でも古来の本草学的薬物が、分類学的研究から化

学的研究に進み、生薬学の体系化が開発されたのは比較的新しく、19世紀に入ってからであった。

上記の“*Pharmacognosie*”を最初に取り上げたのは、1815年、ドイツのセドラー *Seydler* で、フランスの *Guidourt* によって基礎づけられた。

この述語に定義を与えたのは、ドイツのマルチウス *Th. W. Chr. Martius* (1796~1863) と伝えられる。

本書が原典となり、欧州各国の著名な生薬学者が輩出する基因となったといわれる。日本もその例外ではない。



下山 順一郎 先生

明治16年(1883)唯一の官立の東京大学の製薬学科下山順一郎助教授が、薬学では最初の留学生に指名されて、直感的に留学目的を本草すなわち生薬学に選んだ。もともと幼年時代から植物に愛着をもって、野山を跋渉した熱意が、大学の研究分野も生薬への探究心は、専門的な研究意欲を駆り立てた。

世界的な生薬学の権威、ドイツのストラスブルク大学の生薬学のフリュッケル教授の教室に入学して、躍動する3年の留学目的を達成した。

その学殖は、明治26年(1893)9月、当時の帝国大学の各学部(当時、各科大学制)に講座制が公布された。下山教授は薬学科三講座中、首席の生薬学講座の初代教授(薬学博士第一号)に就任した。

ベルリン大学の創学理念

ベルリン大学の創立者として伝わるフンボルト *K. W. von Humboldt* (1767~1835) は、ドイツ統一以前の最大の王国であったプロイセンの卓越した政治家として足跡を印した。

フンボルトが1810年、世界情勢を達観して、国家の柱石となる優秀な青年育成の官学創設の要請から、“教育と研究を行う機関の設立”の理念を実行に移したのであった。

すなわち、ベルリン大学の発祥で、アカデミー（学士院）が所属した。

学問体系は、神学、医学、法学、哲学の4学部に分科した総合大学であった。

実験室は未設で、哲学部に所属した化学は、理論の講義にとどまった。

必然的に、化学領域の学位は、“Doktor der Philosophi”（哲学博士）であった。

日本人で最初に“哲学博士”の称号を受けたのは、ドクトル長井長義（東大薬学部初代教授、理博、薬博）で、明治初期、政府の第1回留学生に選抜されてベルリン大学に留学、化学担当のホフマン教授より授与された。

本題に戻して、フンボルトの企図した“教育と研究”の理想が、いわゆる“大学の自由と自治”の精神を重んじたのは、国威発揚のために、人材の登用を期する理念が共感される。

要するに、少年期の教育には、修業年限が必要であるが、大学の研究、教育には年限がないというのが結論であった。

大学入学の資格のある学生は、学科と教授の許可を得るために、夏・冬の毎学期の初めに、所定の手続きが要請された。

ベルリン大学初代化学教授

ベルリン大学の化学教室に実験室が設置されたのは、大学創設以来、半世紀以上経過しており、提唱者のフンボルトもすでに天界の人となっていた。

ベルリン大学創設以来、化学の講義を担当していたのは、当時67歳の一級の化学者で薬剤師のクラブロート M. H. Klaproth (1743~1817) が招請された。

〈編集後記〉 平成7年亥年迎春

新年を迎え、皆様にとりまして良い年になりますよう、ご多幸とご健勝をお祈り申し上げます。

◇昨年は平成不況も終って、景気は緩やかながら回復の方向に向いほっと一息といった感じの年でした。今年は亥年です。猪が駆ける勢いの如く、景気回復にも弾みがついてほしいものです。

◇さて本号では、新たに今井先生の発光免疫測定法を、又、三宅先生のマイクロエレクトロニクスの工業的發展、根本先生のくすりの文化交流の連載シリーズを掲載させ

クラブロートは大学で講義を行なうとともに、自営の薬局実験室で学生の実験指導を担当した。

クラブロートの世界的業績は、1789年、46歳で、新元素ウラン発見の貢献によって、世界的化学者の名声を高めた。

更にジルコニウム、セリウム、チタンなどの元素の発見の顕著な研究業績をまとめて、トロムスドルフの“薬学雑誌”（前出）に発表して注目をあつめた。

クラブロートの卓越した化学研究の経歴は、当時の慣習に従って、義務教育のギムナジウム卒業後、薬局徒弟となり、薬剤師の資格を得た。その間、化学書の参考文献によって、薬局実験室での不撓不屈の研究成果であった。成果の個人差は別として、当時の薬・化学志向の通例であった。

前出のメルクは薬剤師の免許を得て、ベルリン大学のクラブロート教授の聴講生となり、教授自営の薬局実験室で指導を受けた。多年の研鑽から、独自のアルカロイド製品化に成功した。

薬化学の源流

フンボルトの先見の明によって、近代的なベルリン大学が創立してから、半世紀余りの歳月が流れ去った。

ヨーロッパの旧態の王国制度から近代化への争乱が目立った。ドイツの鉄血宰相ビスマルクによって、フランスに圧勝した。

その間、ビスマルクの斡旋で、リービッヒの高弟のドクトル・ホフマン（当時英国王立化学学校長）を、ベルリン大学化学担当教授転任の労をとった。ホフマン教授は勇躍して、実験室を創設して、名実共にドイツの化学を世界に発揚したのである。

ていただきました。ご繁忙の処貴重な玉稿を賜りありがとうございました。厚くお礼申し上げます。

◇弊社は昨年11月に創立50周年を迎えました、これを機に本号より表紙デザインを新たにしました。すべての物質は原子、分子からなっており、化学の力はこれらの原子、分子の構造を変化させることができるあらゆる可能性を秘めております。来るべき21世紀へ向けての化学の進歩に期待をこめてそのエネルギーをイメージしてみました。

今後共、一層のお引立をお願い申し上げます。（山田記）



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号
電話 (03) 3279-1751

編集責任者 山田 和夫 平成7年1月1日 発行