

大阪発、ウルトラハイブリッド技術で 世界No.1のHPLCカラムづくり



企業レポート

小山 隆次*, 塚本 友康**, 長江 徳和***

From Osaka, Creating the World's No.1 HPLC Columns
with Ultra-Hybrid Technology

Key Words : Chromatography, HPLC column, End-capping, Organosilica

はじめに

クロマトグラフィーは移動相と固定相、二相間の分配に基づき、混合物中の成分を移動速度の差によって分離する手法である。中でも、液体を移動相として高圧で送液する高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、医薬品や食品中の有効成分の測定、目的物質の単離・精製、環境分析や工程管理に至るまで、現代の化学分析において不可欠な技術となっている。さらに、HPLCと質量分析法 (MS) を組み合わせた高速液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) は、定性・定量分析に適した精度と汎用性を兼ね備えており、水質基準項目の公定試験や科学捜査など様々な分野で活用されている。

HPLC、LC/MS 分析を行う上で重要な要素が、分離場 (固定相) として機能するカラムである。カラムは充填剤で構成され、たとえば球状シリカゲルにアルキル鎖を結合し疎水性を高めた C18 固定相がよく使用される。株式会社クロマニックテクノロジーズ (以下、当社) は、HPLC カラム専門の開発ベンチャー企業として 2005 年 12 月に創業した。創業者で現代表の長江徳和は 1980 年代より国内 HPLC カラムメーカーで分離剤開発に従事し、C30 固定相の研究や充填剤細孔からの水の抜け出しに関する報告で知られていた¹⁾。長江を中心とする技術者たちの知見と実践に基づき、当社の基礎は築かれた。

本稿では創業以降のカラム開発の歴史をダイジェストで振り返ると共に、イノベーションを紡いで生まれた「世界 No.1」HPLC カラムに関する概要を紹介する。



* Ryuji KOYAMA

1979年10月生まれ
立命館大学理工学部生物工学科 (2005年)
株式会社ジーエルシー (~2020年)
現在、(株)クロマニックテクノロジーズ
カラムコンシェルジュ
E-mail: koyama@chromanik.co.jp



** Tomoyasu TSUKAMOTO

1981年4月生まれ
中部大学応用生物学研究科応用生物学
専攻博士課程修了 (2010年)
現在、(株)クロマニックテクノロジーズ
開発担当 博士 (応用生物学)
E-mail: tsukamoto@chromanik.co.jp



*** Norikazu NAGAE

1957年11月生まれ
名古屋大学工学部応用化学科 (1980年)
熊本工業大学工学研究科応用化学専攻
博士後期課程修了 (1996年)
現在、(株)クロマニックテクノロジーズ
代表取締役社長 博士 (工学)
E-mail: nagae@chromanik.co.jp

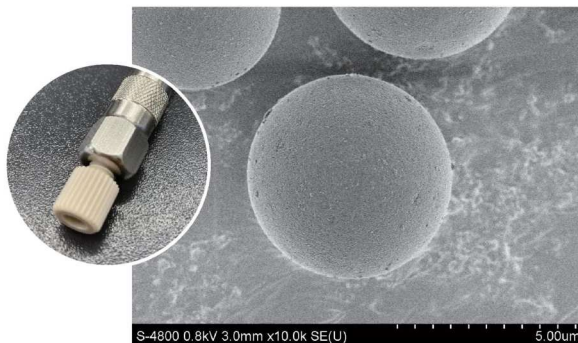


図1. HPLCカラムと、充填剤(5 μm)のSEM画像

第I期 (2005~2010年) : シリカの活性コントロール

創業時、最初に手がけた HPLC カラムには *Sunrise* という名称が付けられた。世界に向け、日本の技術力を示す高品位なカラムづくりをここからスタートするとの思いがあった。以来、新製品は Sun から始まる名称を付けることが慣例となった。また、シラノール活性を調整し、保持に有効利用する *Silanol Activity Control (SAC)* 技術を確立し *Sunrise C18-SAC* を発売した。当カラムは塩基

性化合物への過度な吸着を抑制し、ユニークな分離を実現しつつピーク形状を良好に保つことができた。

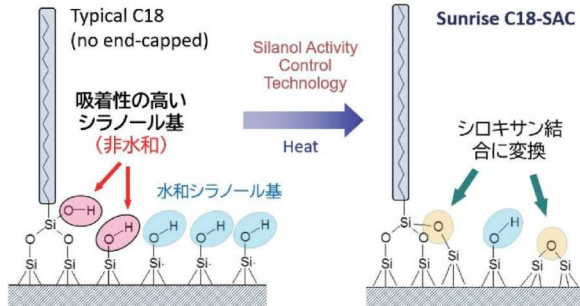


図2. シラノール活性コントロール技術(SAC)の概要

さらにシラノール活性を抑える技術（エンドキャッピング）を追求し、高度不活性化法 *Sunniest end-capping* を確立、これを適用した *Sunniest* カラムを上市した。(2008年) *Sunniest* は良好なピーク形状に加え耐久性に優れ、当カラムの評判が当社の方向性を決定づけた。以降現在に至るまで当社は「不活性化」を基盤技術と志向した研究開発を続けている。ちなみに、シリカ活性コントロールに関わる一連の技術（シラノール基の脱水縮合によるシロキサン結合化）は2023年、公益財団法人日本分析化学会 液体クロマトグラフィー研究懇談会によって、液体クロマトグラフィー科学遺産に認定された²⁾。

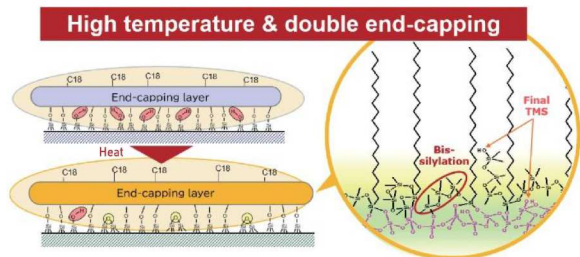


図3. 高度不活性化法Sunniest end-cappingの概要

第II期 (2011~2017年) : 革新のコアシェルカラム

遡ること2004年、通常20~40 MPaの耐圧限界を大きく上回る、100 MPa耐圧クラスのHPLC機器が初めて市場に登場した。今でいう超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)の幕開けである。UHPLC機器には1.7 μm 等の微粒子充填剤が用いられ、分析時間を大幅に短縮する事が可能となった。HPLC分析に新たな潮流を生んだ一方、高速化のトレードオフとして、圧力負荷が過大に生じ、メンテナンスコストの増大やダウンタイムのリスクを招いた。多くのメーカーがUHPLC機器の技術開発に注力する中、Kirklandによって2007年に発表された

Fused Core Particle (いわゆるコアシェル粒子)は、カラム製造技術のイノベーションとして大きな関心と呼んだ³⁾。コアシェル粒子は無孔性シリカ(1.7 μm)を多孔質シリカ層(0.5 μm)で包み込む表面多孔性の構造体で、圧力を過度に上げることなく、試料拡散のみを抑える事ができる。たとえば2.7 μm コアシェルカラムは1.7 μm 全多孔性カラムと同等効率を示し、圧力は半分で済む。

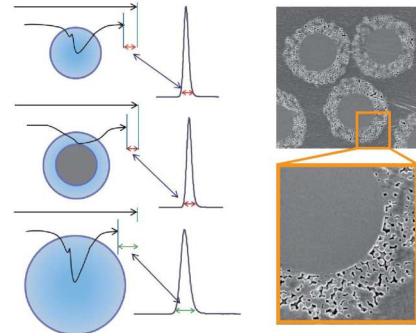


図4. コアシェル粒子と試料拡散抑制効果に関する模式図(左) コアシェル粒子断面のSEM画像(右)

コアシェル技術は、HPLCの高速化やUHPLCでの過剰な圧力の抑制に寄与し、両者の補完的価値を生み出した。当社はこの技術に早期から注目し、研究を進め、国内メーカーとして初のコアシェルカラム *SunShell* を上市した。(2011年)当時世界で約3社しか発売していなかったコアシェルカラムは、その後10年で33社まで増加した⁴⁾。コアシェル技術への期待の高まりがうかがえる。

SunShell は、先述の高度不活性化法(Sunniest end-capping)を適用して開発したため、他のコアシェルカラムとも一線を画す特徴を有していた。複数のコアシェルカラム(C18固定相)と比較する形で耐久性試験(pH 1, pH 10)を実施すると、*SunShell* が最も高耐久な結果を示し、他社とは最大で10倍の差をつけた⁵⁾。コアシェルカラムの品質向上にも不活性化の技術は有用であった。

コアシェル粒子と並行し全多孔性粒子の研究も進め、表面改質を伴う有機シリケート化によってアルカリ耐久性を強化したカラム *SunArmor* を製品化した。(2015年) *SunArmor* はそれまでの不活性化法(エンドキャッピング)の方向性とは異なる、シリカ内部組成に調製を施したパーシャルハイブリッドカラム(後述)である。

第III期 (2018~2024年) : 分離剤と不活性化法の追求

疎水性相互作用を基調とするC18カラムでは分離困難な類縁化合物向けに、ユニークな選択性を有する固

定相 *PPF&C18* (2019年)、*Biphenyl* (2020年) を相次いで上市した⁶⁾。共に、分離と安定性を重視した設計となっている。

エンドキャッピングを更に進化させ、新・高度不活性化技術 *Tandem TMS* 法を確立した。ハイブリッドカラム *SunArmor* 相当の耐久性をエンドキャッピング技術の改良のみで達成した点が特徴である。これを高効率シリカ粒子 (3.5 μ m) に適用し、*Prominert* (2022年) を開発した。*Prominert* は 20 MPa 以下の汎用的な低圧条件で UHPLC-like なピーク性能と優れた耐久性を併せ持つ新機軸の HPLC カラムである。なお、名称は製品のコンセプト “Prominent inert (卓越した不活性)” と、“プロミネンス (紅炎)” にちなんで名付けられた。

部材側の改良策として、ステンレス部を有機不活性化処理した新型メタルフリーカラム *PS inert* (2023年) を上市した。*PS inert* は、当社ブランドのカラム全種に適用可能な不活性ハードウェアオプションで、リン酸、EDTA などのキレート剤添加を行うことなく、LC/MS 分析にて金属配位性化合物の吸着を抑え、再現性を高める効果がある。

さらに高分子～中分子向けに再設計した *SunShell Bio*, *SunShell Peptide* (2024年) といった製品展開も進めた。

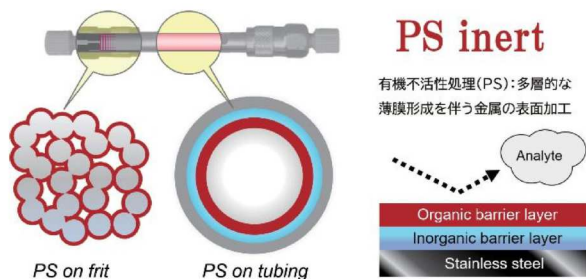


図5. 新型メタルフリーカラム *PS inert* の概要

第IV期 (2025年～) : ウルトラハイブリッド技術

これまでの歩みの通り、当社は基盤技術 (不活性化法) に新技術 (コアシェル粒子など) を掛け合わせるイノベーションサイクルによって製品を進化させてきた。そして2025年2月、更なる革新として異次元の耐久性を有す

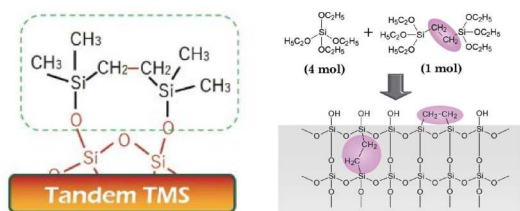


図6. Ultra hybrid Technologyの概要: 高度エンドキャッピング法 (左) と、創製型有機シリカ (右)

る新時代型全多孔性カラム *SunBridge C18* を上市した。

SunBridge はシリカネットワーク中に所定の割合でエチレン架橋を施し、アルカリ耐久性を向上させた有機・無機ハイブリッド基材カラムであり、創製型有機シリカ (フルハイブリッド基材) の技術を導入し開発された。一般に「ハイブリッド」と呼ばれるカラムは、先の *SunArmor* と同様にシリカ基材表面のみを改質したパーシャルハイブリッド基材タイプが主流であり、フルハイブリッド基材のカラムは当社が把握する限り、エチレン架橋型シリカを先駆けて開発した海外の1社 (E社) しかない。当社は、このフルハイブリッド基材に、最新エンドキャッピング法 (*Tandem TMS*) を掛け合わせることで革新技術 *Ultra Hybrid Technology* を確立した。これにより、他のパーシャルハイブリッドはもとより、E社をも上回る耐久性を実現した。さらに、金属配位性化合物の吸着性確認試験でも、*SunBridge* はE社を凌駕した。このようにして、ハイブリッドを超えたハイブリッド——実質世界 No. 1 となる「ウルトラハイブリッド」*C18* カラムは誕生した。

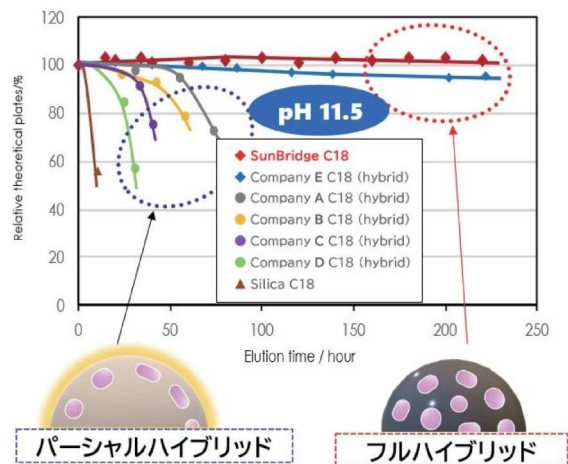


図7. 各種ハイブリッドカラムの高pH耐久性比較⁷⁾

SunBridge が見据える応用のひとつに、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) に代表される核酸医薬品の HPLC 精製および LC/MS 分析がある。核酸医薬は、遺伝子疾患に対する分子標的治療薬として、その革新性に大きな期待が寄せられている。ASO の分析には、逆相イオンペアクロマトグラフィー (RP-IP) がよく用いられ、特にリン酸基に対するイオンペア試薬としてトリエチルアミンと HFIP を添加した pH 8 を超えるアルカリ移動相と高温条件の組み合わせが、一つのゴールドスタンダードになっている。このような高負荷条件に耐えうるカラムは限られており、E社のハイブリッドカラムが事実上市場をリードして

来たと言える。当社が基盤技術を結集し、国産 HPLC カラム専門メーカーの矜持として開発した SunBridge は、上述の RP-IP 条件下においても安定的に使用可能である。SunBridge は優れた耐久性と高度不活性化の技術的アドバンテージに基づき、核酸医薬品分析を改善するカラムとして唯一無二の選択肢になり得る。

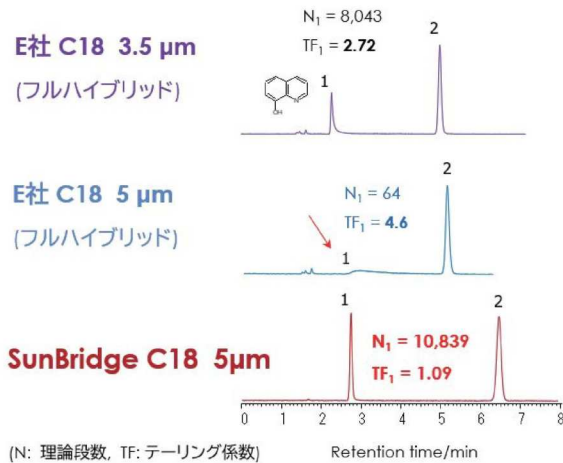


図8. 金属配位性化合物(1=オキシンの)のピーク比較⁷⁾

おわりに ～カラムの国・日本～

本稿は、EXPO2025 大阪・関西万博の開催期間中に執筆している。当社は万博会場に程近い大阪市港区の波除地区に所在し、近隣には金属加工業などを営む中小の町工場が立ち並ぶ。池井戸潤氏の「下町 Rocket」は、町工場を舞台に日本の製造業の奮闘と挑戦を描いたベストセラー小説であるが、当社も同様の心意気で「下町カラム」の製造に魂を注いでいる。創業 20 周年の節目に、かねてより研鑽を重ねてきた HPLC カラムづくりの集大成となる製品を打ち上げることが出来て、とても感慨深い。

日本は、カラム開発に力を注ぐメーカー・関連企業が世界有数の規模で存在する、言わばカラムの国である。そのいずれもが特色を持ち、Made in Japan の品質を体現していると感じる。各メーカーの技術者は当社にとって強力なライバルであると同時に、共に刺激を受けながら開発を競い合う陰のパートナーでもある。切磋琢磨の末に生まれたウルトラハイブリッドカラム SunBridge は、世のクロマトグラフィー課題を解決する大きな手立てになると確信している。今後も科学的探究を足場に次の 20 年先の課題を見据えた技術開発をパートナーと共に進めていきたい。そして大阪から、“カラムの国・日本”の新たな夜明けを迎えることを、私たちの使命と捉えている。

参考文献

1. 長江 徳和, 榎並 敏行, 分析化学 (Bunseki Kagaku) Vol.49, No.11, 887 (2000)
2. 長江 徳和, 新規エンドキャッピング技法: シラノール基の脱水縮合によるシロキサン結合化, LC と LC/MS の知恵, 7 巻, 14-22 (2023)
3. J.J. Kirkland, T.J. Langlois, and J.J. DeStefano, Am. Lab. **39**, 18-21 (2007)
4. 長江 徳和, 塚本 友康, コアシェルカラム: コアシェル充填剤による高性能化, ぶんせき, **7**, 322 (2021)
5. Nagae N, Tsukamoto T, Gaitonde VD: Evaluation of six core shell columns based on separation behavior and physical properties. Chromatography Today, **8**, 18-21 (2015)
6. 長江 徳和, 塚本 友康, 小山 隆次, 逆相カラム Biphenyl, PFP および PFP&C18 の分離特性, ぶんせき, **11**, 676 (2021)
7. クロマニックテクノロジーズ, SunBridge カタログ, https://chromanik.co.jp/pdf/sunbridge_c18_202502.pdf (参照: 2025-6-23)



ChromaNyk
ChromaNyk Technologies Inc.

(株)クロマニックテクノロジーズ
〒552-0001 大阪市港区波除
6-3-1 巴ビル
TEL: 06-6581-0885
FAX: 06-6581-0890
URL: <https://chromanik.co.jp/>



図9. SunBridge イメージキャラクター