

文章编号:1003-2053(2009)10-1473-07

# 诺贝尔奖级科技突破是怎样取得的? ——田中耕一发明软激光解吸电离法案例研究

周程<sup>1</sup>, 纪秀芳<sup>2</sup>

(1. 北京大学科学与社会研究中心, 北京 100871; 2. 北京化工大学科学技术与社会研究所, 北京 100029)

**摘要:**考察了日本岛津制作所 20 世纪 80 年代启动激光解吸电离飞行时间质谱仪研究项目的背景,探讨了田中耕一这位 2002 年诺贝尔化学奖获得者从事生物大分子软激光解吸电离法开发的过程,并对这位无研究生学历、无海外留学经历、无高级职称、无行政管理职务、无 SCI 论文的年轻工程师取得诺贝尔奖级科技突破的主要原因进行了分析和总结。

**关键词:**创新管理;科学发现;诺贝尔奖;田中耕一;激光解吸电离

**中图分类号:**G305

**文献标识码:**A

对日本科技界来讲,2008 年可以说是最为光辉灿烂的一年。这一年,日本有两人获得诺贝尔物理学奖,另一名诺贝尔物理学奖得主虽然是美国籍,但却是日本裔,而且其大学时代也是在日本度过的。此外,这一年,日本还有一人获得了诺贝尔化学奖。一年内,三名日本籍和一名日本裔学者同时获得诺贝尔自然科学奖,这在日本的历史上从未有过。至此,日本一共有六人荣获诺贝尔物理学奖(不含日裔),五人荣获诺贝尔化学奖,一人荣获诺贝尔生理或医学奖。为什么日本科技界战后能够取得如此骄人的成绩?

更令人惊叹的是 2002 年的日本诺贝尔化学奖获得者田中耕一(TANAKA Koichi, 1959-)获奖时竟然是一位无研究生学历、无海外留学经历、无高级职称、无行政管理职务、无 SCI 论文的企业工程师!一名普通的企业研发人员何以能在大学毕业后的第三年取得重大科技突破,43 岁时便登上诺贝尔奖领奖台?

笔者拟从田中耕一的获奖研究着手,重点考察一下田中 20 世纪 80 年代从事生物大分子软激光解吸电离法开发的背景和过程,以期能为我国的科技创新管理提供一些有益的借鉴。

## 1 岛津制作所激光离子化质谱仪课题的由来

创办于 1875 年的岛津制作所是由生产销售教

学模具和科研设备而发展壮大起来的,因此它对科学研究和技术开发一向比较重视,在经济高速增长的 80 年代,当然更不例外。为强化基础研究,抢夺未来技术的制高点,岛津于 1980 年 8 月下旬成立了一个由 30 来人组成,主要从事应用指向型基础研究的“中央研究所”<sup>[1]</sup>。该研究所下辖电子工程、机械工程、化学工程三个研究部门。其中,电子工程研究部门主要负责核磁共振与超声波扫描图像处理技术以及激光应用技术的研发。

当初,激光应用技术研究小组主要是想在激光手术刀的开发上有所作为,但当他们到德国、奥地利、以色列等国考察回来后,确认激光手术的技术难题太多,短期内无大规模实用化的可能。于是,他们抛开自己熟悉的医疗器械研究领域,开始探讨研制塑料激光加工设备的可行性。尽管用激光刀切割塑料远比用激光刀切割人体肿瘤来得简单,但是技术的可行性并不等于经济的可行性。塑料激光加工设备的开发受阻之后,他们又开始折回自己熟悉的分析测试仪器领域,想依据德国医生提出的糖尿病检测设想,研制一种用二氧化碳激光检测人体内的葡萄糖含量的分析仪器。碰壁之后,他们又转换战场,开始研制一种利用激光对金属、半导体乃至生物体的表面结构进行分析的装置。结果仍然是无疾而终<sup>[2]</sup>。

收稿日期:2009-03-26;修回日期:2009-05-07

作者简介:周程(1964-),男,安徽枞阳人,博士,副教授,研究方向为科学社会史、科技政策。

纪秀芳(1967-),女,上海市人,硕士生,研究方向为科学技术与社会。

1982年初,在一次内部研究报告会上,不久前由大阪大学调入岛津,主要从事红外和远红外激光研究的吉田多见男介绍说,德国刚研制出一种激光解吸电离飞行时间质谱仪。由于这种质谱仪在记录测试信号时使用的是传统记录器,故检测精度不是很高。如果改用计算机来记录、处理测试信号,而且将激光测试对象扩大到金属、半导体、绝缘体以及不易挥发的有机化合物等,那么开发出来的新产品有可能获得市场的青睐。此提案获得了中央研究所电子工程部门的主管喜利元贞的支持<sup>[2]</sup>。

喜利元贞早在 20 世纪 70 年代初就开始从事计算机的应用研究。由于岛津 1970 年从瑞典引进生产的磁场型气相色谱-质谱联用仪只能使用高速感光纸记录测试信号,致使质谱图很难辨认,严重时,联用仪工作一天记录下来的质谱图,需要花一个月的时间来进行解读。针对这一缺陷,喜利元贞等人大胆导入刚刚兴起的微机技术,在美国对日计算机技术出口尚未全面解禁的情况下,先后攻克了微机存储容量小,图像处理功能不强等一系列难题,从而使岛津生产的新型气相色谱-质谱联用仪的性能大幅超过了引进产品。尽管新研制出的联用仪非常昂贵,但因 20 世纪 70 年代日本民众的环保意识不断增强,为了及时、准确地监测环境中的微量元素的变化情况,日本政府不得不支持所属环境监测机构以及研究机构大举采购,从而使岛津的质谱仪事业获得了快速发展。岛津并因此积累了很多使用计算机来记录处理质谱信号的经验<sup>[2]</sup>。

很明显,对岛津的激光应用技术研究小组来说,研制激光解吸电离飞行时间质谱仪存在不少有利条件。如果在多年累积起来的激光以及计算机应用技术基础上,解决好各种试验样品的激光解吸电离问题,以及离子飞行时间的快速检测记录问题,那么其所研制的集成了激光、计算机等多项先进技术的多用途质谱仪完全有可能取代德国的新产品。

经岛津高层的批准,1982年4月,岛津中央研究所的“激光离子化微探针质谱仪的开发”课题开始正式启动,时限为两年半<sup>[3]</sup>。拟研制的质谱仪为可以检测无机以及有机试样的多用途质谱仪,也即,质谱仪的检测对象一开始并没有锁定高分子有机化合物试样<sup>[4]</sup>。

## 2 激光离子化质谱仪研究小组的组织管理

岛津多用途激光离子化质谱仪课题组长由最

初提出该研究设想的吉田多见男担任。另外两名课题组成员是吉田佳一和秋田智史。前者硕士毕业,学的是应用物理;后者只是本科毕业,学的是生物工程<sup>[2]</sup>。

1983年4月,日本东北大学工学院电气工程学系本科毕业的田中耕一来岛津报到时,正赶上激光离子化飞行时间质谱仪课题组急需补充人手。因此,他和另一名岛津新招进来的大阪大学理学院物理系硕士生井户丰一起被编入该课题组。

田中参与研制的激光解吸电离飞行时间质谱仪主要包含六个系统<sup>[3]</sup>。(1)试样的制备与导入系统。由于用激光照射试样时,会使金属试样托架急速升温,故此环节需要着力解决托架受热变形等一系列问题。(2)激光解吸电离系统。该系统的主要任务是,用高能脉冲激光照射处于真空中的试样,使少数试样分子快速升温以摆脱周围试样分子的吸附从而变成单个分子,紧接着使解吸后的单个分子带上电荷变成离子。此环节的主要难题是,用激光照射试样使其分子解吸电离时,分子很容易受热断裂成分子碎片。(3)TOF质量分离系统。主要是利用在同一电场中,在带电量相同的情况下,质量小的离子比质量大的离子飞得快的原理,通过测量离子在同一电场中飞行时间的长短来甄别离子质量的大小。此环节需要解决离子的初始速度不等的问题。(4)离子检测系统。关键是要将离子撞击检测板的时间点及时转换成电信号记录下来。由于微通道板(MCP)型检测器灵敏度太低,很难检测到速度比较慢的离子,故对分子量大、速度慢的离子还需要进行加速等特殊处理。(5)信号转换和显示系统。使用专用电子回路将检测到的模拟信号快速转换成计算机可以识别处理的数字信号,并按横轴为时间(分子量)、纵轴为信号强度的方式将电信号及时显示出来。(6)数据叠加处理系统。由于很难依据一次激光照射的实验数据得出明确的结论,故通常需要对数十次,甚至数百次的实验数据进行叠加处理。所以有必要开发专用软件。

在田中加盟之前,课题组已就质谱仪的结构设计等展开了多项研究。由于在研究程序上,试样的制备与解吸电离属于末端问题,所以课题组当时着墨不多。尽管田中和课题组其他成员一样都非化学专业出身,但因他比较喜欢动手做实验,故课题组最终将试样的制备、导入与解吸电离,也即如何用高能激光照射获得单个分子离子这一块与化学关系比较

密切的研究任务交给了田中<sup>[1]</sup>。

虽然课题组内各位成员的研究分工不同,但他们并非彼此独立地进行着各自的研究。无论有多忙,课题组成员每周一都要召开一次研究例会,相互交流各自的研究进展情况,以及遇到的困难、下一周的打算等。会议上,全体成员畅所欲言,群策群力,毫无保留地发表自己的见解,介绍自己所掌握的研究信息。不仅如此,课题组每个月还要召开一次论文报告会,每个人都必须按照规定的格式提交一份书面研究报告,对自己一个月里采集到的数据、理论计算的结果、实验调试情况、收集到的参考文献、外出开会获得的信息、今后的研究思路等一一进行总结、汇报。这既有利于信息共享,又有利于相互督促。结果,课题组变成了一个利益攸关、合作无间的研发团队,当一方遇到困难时,大家都会想方设法地伸出援助之手<sup>[1][5]</sup>。此外,他们还时常利用午休时间同中央研究所专业方向完全不同的研究人员聚在一起交流研究信息。这种跨学科研究交流极大地拓宽了田中的视野,使刚参加工作,且没有做过研究生的田中得以迅速进入角色,并很快成长为研发骨干<sup>[6]</sup>。

### 3 田中耕一早期从事的激光解吸电离研究

加盟激光解吸电离飞行时间质谱仪课题组后,田中一边如饥似渴地补充着化学基础知识,一边乐此不疲地进行着激光解吸电离实验研究。由于金属、半导体以及易挥发化合物的激光离子化问题比较简单,故田中研究时把主要精力投向了那些不易挥发的化合物。用高能脉冲激光直接照射不易挥发的化合物,特别是分子量比较大的化合物,其分子在获得足以克服分子间结合力所需能量前,会在一些弱结合键处发生裂解反应,因而很难获得完整的分子离子。1981年英国的 Michael Barber 教授等人使用高速原子轰击缓激肽使其离子化取得了成功<sup>[7]</sup>。不过,很多物质根本无法使用这种高速原子轰击法(FAB)实现气化电离。经过一段时间的摸索,Barber 教授发现在受检物质中添加甘油之类液态基质(matrix)有助于有机化合物的气化电离<sup>[8]</sup>。这对从事激光解吸电离研究的田中产生了很大的影响。

田中先后以盐基性红色染料、亮氨酸、酪氨酸作为试样进行了一系列测试,试图找出可以帮助有机化合物分子完整转换成离子的基质<sup>[2]</sup>。在没有现

成的激光解析电离理论可供指导的情况下,最好的办法就是通过试错来积累经验。所以,田中不得不整天蹲在实验室,从被认为有可能作为基质的上百种物质中选取一种或数种,不断地改变成分、浓度以及激光照射强度等进行测试<sup>[5]</sup>。

1984年4月田中对自己一年来的实验进行了系统的总结<sup>[2]</sup>。实验表明:只有少数分子量比较小的有机化合物经脉冲激光照射后可以完整地转换成离子;多数有机化合物,尤其是分子量比较大的有机化合物都会在激光照射过程中受热发生裂解;而且,使用基质缓和激光照射的冲击,避免分子结构遭受破坏的效果不彰。化学知识极其有限的田中对此深感困惑。

实际上,自1978年 M. A. Posthumus 等人<sup>[9]</sup>利用高能激光束直接进行照射,成功地使诸如核苷酸、氨基酸、胜肽、醌类等生化小分子转换成离子以来,有机化合物分子的激光离子化研究便开始受到关注<sup>[10]</sup>。当时就有人指出,在一些情况下,使用高能脉冲激光照射试样,使其急速升温,有助于促进试样在发生裂解反应前气化<sup>[11]</sup>。而且,人们在实验中发现,穿越试样的高能脉冲激光,会使金属托架急速升温,导致激光落点附近的试样分子解吸进入气相,并同时发生反应转换成离子<sup>[1][3]</sup>。据此,人们不难推出,给试样加基质的主要目的不在于缓和激光的冲击,而在于尽可能地促进试样有效地吸收光能、快速升温解吸电离。因此,最理想的基质应该是能够有效吸收光能急速升温的物质。

采用高速原子轰击法电离时,为缓和高速原子对试样分子的直接冲击,确实有必要选用一些液态缓冲基质,以让高速原子冲击液态基质时把溶解于基质中的试样分子一道“溅”起来转化成气相离子。但是,激光解吸电离的情况不同,它利用的不是原子的动能,而是激光的热能。因此,激光解吸电离不应像高速原子轰击法那样主要选用缓和原子冲击类基质,而是应优先考虑选用能够快速、高效吸收激光热能并迅速气化的物质作为基质。

当时,田中连阿伦尼乌斯(Arrhenius)方程式都不知道<sup>[12]</sup>。因此,他未能从上述诸多先期研究中导出激光解吸电离宜选用能够快速高效吸收光能并迅速气化类物质作为基质的结论情有可原。课题组中最先想到使用易吸热升温的金属钴的超微粉末作为基质主意的乃应用物理专业出身的吉田佳一<sup>[5]</sup>,时间是1984年7月<sup>[2]</sup>。

钴的超微粉末是一种刚刚问世的纳米材料。由于欧美的纳米技术应用研究基本上都是在 1985 年富勒烯被发现后才开始启动的,所以那时只有日本才能生产这种新型材料。正因为如此,金属钴的超微粉末被称作“日本粉”,价格非常昂贵。当时,日本生产的钴超微粉末的直径可达 30 纳米左右,这种比表面积非常大、直径比一般激光束波长要短很多的金属颗粒,热容量很小,升温速度极快。田中用常用有机溶剂丙酮将其悬浮后添加到受检物质中进行了一系列实验,发现钴纳米粉确实可以帮助一些分子量比较大的有机化合物快速气化,并转换成离子<sup>[5]</sup>。不过,运用这种方法,田中当时只实现了分子量在 1.5kDa(千道尔顿)左右的有机化合物分子的离子化检测<sup>[3]</sup>。其主要原因是,1984 年 9 月课题组就要结题,留给田中添加钴超微粉末做实验的时间只剩下两个月。

尽管“激光离子化微探针质谱分析仪的开发”课题组在 1982 年 4 月至 1984 年 9 月的两年半里取得了一定的成绩,但岛津鉴定后认为,课题组研制的多用途激光离子化飞行时间质谱仪的性能与已经投放市场的德国同类产品相比并没有太大的优势,因此决定不予组织生产。这对于企业研发人员来讲,应该说是一种失败<sup>[1]</sup>。但是,田中却从这次失败中经受了锻炼。

#### 4 高分子有机化合物质谱仪研究的启动

田中参与研制的多用途激光解吸电离质谱仪的商用价值遭到否定之时,岛津质谱仪生产销售部门的主管渥寺指出,很多制药公司正在为无法精确测定一些有机化合物的分子量而感到苦恼。当时,即使是岛津生产的最先进的四极杆型质谱仪也无法有效检测分子量超过 1kDa 的物质。如果岛津能够在现有的研究基础上,开发出一种能对高分子有机化合物的质量进行有效检测的“分子量测定器”,将来肯定会有市场<sup>[1]</sup>。听到这个建议后,课题组成员无不感到欢欣鼓舞。

20 世纪 80 年代中期,日本媒体对生命科学的发展前景进行了大量的报道,岛津内很多人都意识到,生命科学,尤其是分子生物学的发展将无法绕开蛋白质研究。因为蛋白质在人体中所占的比重仅次于水,它比人体中除水以外的所有物质质量的总和还要多。如果不能有效破译蛋白质分子的结构与

功能,那么人类就不可能真正揭开生命之谜。当时,人们在从事蛋白质结构研究时,仍然在广泛使用埃德曼(Edman)降解法。为克服这种方法的种种弊端,Klaus Biemann 等人于 1984 年开始尝试使用质谱仪来研究蛋白质的序列结构<sup>[13]</sup>。由于蛋白质的分子量通常都在 10kDa 以上,没有一种质谱仪可以将分子量如此巨大的生物大分子转变成单体,并对其进行分析处理。显然,如果谁能率先研制出有助于蛋白质定序研究以及分子量测定的质谱仪,那么谁就有可能掌控未来的质谱仪市场的话语权。

1984 年秋,田中所在的课题组研制出的多功能激光解吸电离质谱仪虽说是模仿创新的产物,但它毕竟集成了纳米材料、激光、计算机等多项先进技术。其中,使用钴超微粉末作为基质,使分子量高达 1.5kDa 的有机化合物分子成功地转换成离子之举,还创下了世界最高纪录。很多人相信,沿着添加纳米粉这条技术路径走下去,使分子量高达数千,乃至上万道尔顿的有机化合物分子完整转化成离子只是时间问题<sup>[1]</sup>。

基于上述这些判断,岛津高层最终决定,田中所在的课题组继续努力,用一年半时间攻克分子量可达 10kDa 的高分子有机化合物的分子量检测难题<sup>[2]</sup>。当时,市面上的激光解吸电离质谱仪只能检测分子量在 1kDa 左右的有机化合物。岛津要将其有效检测值由 1 千提升到 1 万,这在一些化学专家看来简直就是天方夜谭<sup>[5]</sup>。应该承认,1984 年岛津高层冒着巨大风险做出启动这一课题的研究决定确实不易。更令人惊叹的是,他们竟将这一国际学术界公认的难题放手交给了一支平均年龄还不到 30 岁的五人研究小组。

1984 年 10 月初,田中所在的五人小组以“使用激光离子化法的高分子离子的生成及其测定技术研究”为题开始了新的研究征程。这次的研究对象非常明确,就是只研究高分子有机化合物的离子生成与测定问题,其它物质分子的检测不用研究<sup>[2]</sup>。这样一来,先前研制的多用途质谱仪上的一些装置便成了多余。但是,新课题也提出了很多新的要求。譬如说,必须解决热稳定性差的高分子有机化合物在气化前的受热裂解问题。欲使高分子气化电离,必须加大激光照射的强度,这样一来,分子结构更容易遭到破坏,以致质谱图显示出来的大都是一些分子碎片的数据。而且,新课题还要求大幅度提高离

子检测器的灵敏度。因为分子量越大,其离子在电场中飞行的速度就越慢;离子飞行速度越慢,越不容易在撞击检测器接受板时及时形成电子信号,这样便加大了对离子进行有效检测的难度。如果不处理好,即使高分子电离成功了,人们也弄不清楚是电离成功了呢?还是检测器灵敏度太低而检测不到<sup>[3]</sup>?有趣的是,这两个关键难题最终都交给了来岛津还不满两年的年轻人。前者由田中负责主攻,后者由井户丰主要承担。

## 5 高分子有机化合物的激光离子化探索

田中最初的研究主要是围绕如何添加钴超微粉末,以及如何使用激光急速加热等问题展开的。他用丙酮将钴超微粉末悬浮后添加到高分子有机化合物中进行了一系列激光照射试验,结果在对聚乙二醇(PEG)类混合物进行试验时,观察到了分子量达 2kDa 的 PEG 离子。可是,此后无论他怎么改变实验条件,都无法使分子量在 2kDa 以上的有机化合物分子完整地转换成离子。因此,他只好另辟蹊径。当时,有研究报告指出,使用甘油作基质,高速原子轰击法可使分子量达 3kDa 的有机化合物分子完整地转换成离子<sup>[3]</sup>。万般无奈的田中决定使用甘油作基质进行一试。结果是,在有机化合物中添加甘油后,用脉冲激光照射并不能有效促成受检物质分子完整地转化成离子。田中的实验又一次触礁了<sup>[14]</sup>。

此后,田中对其他质谱分析实验报告中提及的基质逐一进行了激光照射实验,结果都不理想。这令田中十分苦恼。花了大量的金钱和时间,最终还是一事无成。早知如此,当初就不应该不相信化学家们的结论,贸然向高分子有机化合物的激光解吸电离问题发起挑战。由于课题的剩余时间还有很多,因此田中决定再围绕钴超微粉末的添加问题做些实验,争取使分子量的最大测定值有所改善。他不断改变钴超微粉末溶剂的种类、浓度等进行测试,试图弄清含有钴超微粉末的基质与高分子有机化合物电离之间的关系。在此过程中,他犯了一个“一生中最高级的失误”<sup>[5]</sup>。

1985 年 2 月下旬,每日都在不停地做实验的田中不小心将甘油当成了自己要取的丙酮倒入了放了钴超微粉末的试管。他马上意识到自己出现失误了。尽管钴超微粉末价格不菲,但毕竟量不是很大,

既然弄错了,扔掉也没有关系。可是田中是苦孩子出身,从小就养成了节约的习惯,他舍不得扔,想等甘油挥发掉后再“拨乱反正”。其间,田中发现甘油和钴纳米粉很快便融合成了黑色液体,这是比较少见的。丙酮之类的有机溶剂和钴纳米粉没有这么容易融合,即使使劲摇晃,钴纳米粉还是很快就沉到试管底部<sup>[15]</sup>。于是,田中十分好奇地把这种甘油和钴超微粉末的混合液倒入准备测试的维生素 B<sub>12</sub> 中,想看看此时的维生素 B<sub>12</sub> 经激光照射后的反应情况。他把这种试验样品放入真空测试室,并用脉冲激光进行照射,以加快甘油在真空中的气化速度<sup>[5]</sup>。在此过程中,他本能地把眼睛转向显示器,没想到显示器画面上分子量大约为 1.3kDa 的地方出现了离子峰<sup>[14]</sup>。诡异的是,之后,再用激光照射,该处离子峰便不再出现。做了几次重复试验后,结果大同小异<sup>[5]</sup>。为何 1.3kDa 处的离子峰时隐时现?难道一开始出现的离子峰是信号干扰所致?如果不是的话,后来又为什么不见了?难道是甘油完全挥发之故?

维生素 B<sub>12</sub> 的热稳定性不好,吸收光能的效率特别高,因此在激光的照射下其分子很容易裂解成碎片。如果这次出现的离子峰是维生素 B<sub>12</sub> 的分子被完整电离引起的,那就意味着钴超微粉末和甘油的混合液对分子量比较大、热稳定性比较差的有机化合物的激光电离具有促进作用。尽管实验中出现的离子峰与信号受到干扰时的情形相似,但多年的实验经验告诉田中,这回在分子量 1.3kDa 附近出现的离子峰极有可能是维生素 B<sub>12</sub> 分子被正常离子化引起的。他非常慎重地向课题组作了汇报。由于课题组曾有过好几次把干扰信号当成是正常离子峰的苦涩经历,故大家一开始不太相信这回真地测到了维生素 B<sub>12</sub> 分子的离子峰<sup>[5]</sup>。田中给大家做了几次演示实验,结果仍然是离子峰一会儿出现,一会儿又不再出现。对实验设备进行调试后,离子峰时隐时隐的情况不变。把维生素 B<sub>12</sub> 换成其它有机物后,在甘油没有完全挥发前仍然检测到了类似离子峰。至此,大家确认离子峰出现与否与试样中是否有甘油有关<sup>[1]</sup>。这样,一个意外失误在田中这里演变成了一项重大发现。

## 6 蛋白质分子激光离子化检测取得成功

偶然发现甘油和钴超微粉末的混合液有助于有

机化合物分子激光解吸电离之后,田中又通过改变甘油和钴超微粉末的配比、基质与试样的混合方式、激光照射强度等条件进行了一系列实验。1985年4月,田中和吉田多见男一起对实验装置再次进行改进后,用钴超微粉末和甘油的混合液作为基质,成功地检测到了质荷比达4000的离子<sup>[16]</sup>。随着分子量可检测值的不断上升,实验遇到的困难也越来越大。

课题启动之初,使用激光解吸电离法最多只能使1.5kDa左右的分子完整地转换成离子。其它方法中数高速原子轰击法效果最佳。即便如此,也只能使3.5kDa的分子完整转换成离子。因此,课题组最初研制实验装置时一直以3.5kDa作为目标检测值<sup>[1]</sup>。现在田中开始冲击分子量超过4kDa的分子电离问题了,如沿用现有实验装置,不对其进行彻底改造,根本无法将分子量更大的有机化合物、特别是分子量超过10kDa的蛋白质分子的离子化研究推进下去。各国在研制激光离子化飞行时间质谱仪时从未遇到过分子量如此之大的离子检测问题,这意味着只在现有质谱仪的结构基础上做些局部改进很难满足实验要求。因此,课题组成员不得不开始直面实验装置的升级改造问题。

当初,课题组为了提高实验装置的离子解析能力,也即提高质谱分辨率,决定采用弯曲场反射式结构以延长离子的飞行距离。可是,飞行距离延长之后,很多分子量比较大的离子会在飞行过程中因释放电荷而衰亡。这对高分子离子的检测非常不利<sup>[16]</sup>。如何解决高分子离子的检测难题?和田中同期进入课题组的井户丰最终使用百叶窗式离子-电子转换倍增极以及后段加速方式比较好地解决了检测灵敏度的提高问题<sup>[17]</sup>。为进一步解决检测信号、尤其是弱信号容易淹没在干扰信号之中不容易被发现的难题,课题组一方面在稳定电流、电磁屏蔽等方面狠下苦功,另一方面则在高速测定、叠加计算回路的设计以及软件的开发等方面煞费苦心<sup>[1][3]</sup>。在实验装置的改造过程中,岛津的“试作班”发挥了非常重要的作用。该“试作班”主要由机械加工、电子组装等方面的高级技工组成。多年来,他们一直活跃在岛津各研究项目组之间,练就了一身设备制作、安装、调试的硬功夫,不论科研人员提出什么样的装置构想,他们都可以凭借自身的过硬本领以及长年积累的人脉关系使其迅速得以实现,因而也赢得了科研人员的信任与尊敬<sup>[2][6]</sup>。

尽管实验用质谱仪的升级改造非一朝一夕之

功,但在课题组、“试作班”以及岛津相关部门软件人员的共同努力下,质谱仪装置的检测性能在一步一步地提升。这为田中的高分子激光解吸电离研究提供了极为重要的条件。利用升级改造过的质谱仪装置,用钴超微粉末和甘油的混合液作为基质,田中很快便检测到了分子量达14.3kDa、25.7kDa的完整蛋白质分子。此后,他又乘胜追击于1985年底检测到了分子量达34.5kDa的羧肽酶分子的离子峰<sup>[14]</sup>;在课题结题前的一个月,也即1986年2月,使用彻底改造后的飞行时间质谱仪装置,田中又非常清晰地检测到了分子量达48kDa的胰蛋白酶2聚体<sup>[2]</sup>。这一系列研究表明,蛋白质这类生物大分子完全可以通过脉冲激光照射的方式完整地转换成离子。这是仪器分析化学和生物化学上的一个历史性突破!2002年,田中耕一因此而登上了诺贝尔奖领奖台,并在日本科学史上留下了一个大学时代留过级、非化学专业出身、年仅43岁的企业工程师荣获诺贝尔化学奖的空前记录。

## 7 结 语

田中耕一发明生物大分子软激光解吸电离法案例,给我们留下了很多值得深入探讨的问题,但因篇幅有限,只能另文再议,在此,仅扼要做些提示。

(1)田中的生物大分子软激光解吸电离法的发明只是岛津制作所从事激光解吸电离飞行时间质谱仪开发的一个副产品而已,并非一开始就力图获取的基础研究成果。如果岛津一开始就以获奖为导向,强调基础研究,那么他们未必能够取得这项重大原始性创新成果。

(2)田中的发明可以说是基于偶然发现基础之上的持续创新的产物,并非在现有理论指导下取得的科技突破。如果田中不是在实验研究过程中误将甘油倒入钴纳米粉之中,并将错就错地进行了一系列观察实验,不可能有他后来的重大发现和发明。况且,即使是偶然的“误倒”,那也是与田中经历众多实验失败仍不泄气的韧劲分不开的。

(3)田中的发明与日本的激光、纳米、计算机等技术的发展有着密切的关联,重大科技突破有赖于国内工业技术基础的支撑。如果实验材料和实验仪器设备都需要依靠进口才能解决,即使花钱能够买得到,也需要耗费很多时间。这样,很容易丧失发现先机。

(4) 田中的发明与课题组得以及时掌握最新产品开发信息和相关领域研究动态不无关系。如果日本国内科技信息服务平台无法提供强有力的支撑,致使田中没有渠道及时捕捉和有效跟踪国际学术共同体的最新发展走向,那么田中很难如此迅速地取得研究突破。

(5) 田中的发明离不开岛津制作所搭建起来的平均年龄不超过30岁的跨学科研究团队,以及由熟练技工组成的研发支持队伍的紧密合作与大力支持。如果岛津制作所不敢放手使用年轻人,不能打破学科建制壁垒实行真正的跨学科研究合作,像田中这样年纪轻、资历浅的研发人员很难有所作为。

#### 参考文献:

- [1] 现代化学編集グループ. 田中耕一氏とMALDI-TOF 開発[N]. 现代化学, 2003, (382): 24-31.
- [2] 喜利元貞. 僚友にノーベル賞[OL]. [http://homepage2.nifty.com/kirislab/chap9\\_sum/newNobel/question.html](http://homepage2.nifty.com/kirislab/chap9_sum/newNobel/question.html), 2008-07-09.
- [3] 吉田多見男, 田中耕一等. たんぱく質が壊れずに飛び出した!! [J]. 応用物理, 2003, 72(8): 999-1003.
- [4] 吉田多見男. 島津製作所において[J]. ふんせき, 2003, (6): 305.
- [5] 田中耕一. 生涯最高の失敗[M]. 东京: 朝日新聞, 2003.
- [6] 喜利元貞. ノーベル賞受賞者田中耕一氏を生んだ企業風土[J]. 機械技術, 2003, 51(10): 68-73.
- [7] Barber M, Bordoli R S, Sedgwick R D, Tyler A N. Fast atom bombardment of solids (F. A. B.): a new ion source for mass spectrometry [J]. J. C. S. CHEM. COMM., 1981: 325-327.
- [8] 高山光男. ノーベル化学賞受賞に導いた"魔法のマトリックス"とは[J]. 蛋白質・核酸・酵素, 2003, 48(1): 63-66.
- [9] Posthumus M A, Kistemaker P G, Meuzelaar H L C, Ten Noever de Brauw M C. Laser desorption-mass spectrometry of polar nonvolatile bio-organic molecules [J]. Analytical Chemistry. 1978, 50(7): 985-991.
- [10] Cotter R J. A year in Baltimore [J]. International Journal of Mass Spectrometry. 2004, 231: 9-10.
- [11] Cotter R J. Laser desorption chemical ionization mass spectrometry [J]. Analytical Chemistry. 1980, 52(11): 1767-1770.
- [12] 田中耕一. A monumental blunder [J]. 電子情報通信学会誌, 2003, 86(6): 377-388.
- [13] Carr S A, Biemann K. Identification of posttranslational modified amino acids in proteins by mass spectrometry [J]. Methods Enzymol. 1984, (106): 29-58.
- [14] Koichi Tanaka. The Origin of Macromolecule Ionization by Laser Irradiation (Nobel Lecture, December 8, 2002) [EB/OL]. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2002/tanaka-lecture.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/tanaka-lecture.pdf), 2009-03-25.
- [15] 吉田八束. 日本はなぜノーベル化学賞につよのか[M]. 东京: 広文社, 2003. 2.
- [16] 吉田多見男, 田中耕一. 短リフレクタによる高質量イオンの検出[R]. [http://homepage2.nifty.com/kirislab/chap9\\_sum/newNobel/report3.gif](http://homepage2.nifty.com/kirislab/chap9_sum/newNobel/report3.gif), 2008-07-09.
- [17] 井戸豊, 田中耕一, 等. レーザイオン化飛行時間型質量分析装置の開発Ⅲ [J]. Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan, 2002, 50(6): 267-268.

### How could the breakthrough inventions of Nobel prize-level be achieved? a case study on invention of soft laser desorption ionization methods by Tanaka koichi

ZHOU Cheng<sup>1</sup>, JI Xiu-fang<sup>2</sup>

(1. Center for Social Studies of Science, Peking University, Beijing 100871, China;

2. STS Institute of Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** This paper reviews the background of starting the research project of Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry in Shimadzu Corporation during the 1980s, and explores the process of development of soft desorption ionization methods for mass spectrometric analyses of biological macromolecules by Tanaka Koichi who was the 2002 Nobel Prize winner in Chemistry, and also summarizes the main reasons of why the breakthrough inventions of Nobel prize-level could be achieved by a young man without graduate qualifications, experiences of studying overseas, senior title, administrative posts and SCI papers.

**Key words:** innovation management; scientific discovery; nobel prize; koichi tanaka; laser desorption ionization

## 解吸电离法案例研究

作者: [周程](#), [纪秀芳](#), [ZHOU Cheng](#), [JI Xiu-fang](#)  
作者单位: [周程, ZHOU Cheng\(北京大学科学与社会研究中心, 北京, 100871\)](#), [纪秀芳, JI Xiu-fang\(北京化工大学科学技术与社会研究所, 北京, 100029\)](#)  
刊名: [科学学研究](#) [ISTIC](#) [FKU](#) [CSSCI](#)  
英文刊名: [STUDIES IN SCIENCE OF SCIENCE](#)  
年, 卷(期): 2009, 27(10)

### 参考文献(17条)

1. [吉田多見男;田中耕一 たんぱく質が壊れずに飛び出した!!](#) 2003(08)
2. [喜利元貞 僚友にノーベル賞](#) 2008
3. [現代化学編集グループ. 田中耕一氏とMALDI-TOF開発](#) 2003(382)
4. [Posthumus M A;Kistemaker P G;Meuzelaar H L C;Ten Noever de Brauw M C Laser desorption-mass spectrometry of polar nonvolatile bio-organic molecules](#) 1978(07)
5. [高山光男 ノーベル化学賞受賞に導いた“魔法”のマトリックスとは](#) 2003(01)
6. [Barber M;Bordoli R S;Sedgwick R D;Tyler A N Fast atom bombardment of solids \(F.A.B.\):a new ion source for mass spectrometry](#) 1981
7. [喜利元貞 ノーベル賞受賞者田中耕一氏を生んだ企業風土](#) 2003(10)
8. [田中耕一 生涯最高の失敗](#) 2003
9. [吉田多見男 島津製作所において](#) 2003(06)
10. [井戸豊;田中耕一 レーザイオン化飛行時間型質量分析装置の開発III](#) 2002(06)
11. [吉田多見男;田中耕一 短リフクタによる高質量イオンの検出](#) 2008
12. [吉田八束 日本はなぜノーベル化学賞につよのか](#) 2003
13. [Koichi Tanaka The Origin of Macromolecule Ionization by Laser Irradiation \(Nobel Lecture, December 8, 2002\)](#) 2009
14. [Cart S A;Biemann K Identification of posttranslationally modified amino acids in proteins by mass spectrometry](#) 1984(106)
15. [田中耕一 A monumental blunder](#) 2003(06)
16. [Cotter R J Laser desorption chemical ionization mass spectrometry](#) 1980(11)
17. [Cotter R J A year in Baltimore](#) 2004

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_kxyj200910006.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_kxyj200910006.aspx)