

住友化学

2001-1 技術誌

特集 バイオ、医・農業関連



単分散アルミナ単結晶粒子



住友化学

目次
2001-1

随 想	
趣味の科学 住友化学工業株式会社 取締役 荒木 正志.....	2
総説・解説	
特集 バイオ、医・農薬関連	
新規いもち病防除剤デラウス®の開発	4
フルミオキサジンの発明と開発	14
光誘導型ジンクフィンガー転写因子の導入による強光ストレス耐性の付与 ...	26
環境保全型農薬“粘着くん®”の特徴とその有効な使用方法	33
新規抗精神病薬 ペロスピロン(ルーラン®)の創製と研究開発	38
新世紀医療のフロンティア - 脳機能の画像化診断 -	46
一 般	
ポリマービーズのアンチブロッキング剤への適用	55
ARC®測定データの実装置への適用方法	62
技術紹介	
高性能窒素・炭素測定装置 - スミグラフNCシリーズ -	71
トピックス	
カプロラクタムの画期的な新プロセスを確立	74
プロピレンオキサイドの画期的な新プロセスを起業化へ	74
粗ガリウムを中国で生産委託.....	75
インドに製造・販売拠点を設立	75
ゲノム科学研究所を新設	75
製品紹介	
アルミナ担体“FA-タイプ”	76
ガスバリアフィルム「セービックス®」	76
DBC(Di-ter-butyl dicarbonate).....	77
使いやすい顆粒水和剤	77
工場・研究所紹介	
石油化学品研究所、樹脂開発センター	78
外部表彰受賞紹介	
平成12年度触媒学会学会賞(技術部門)	79
第35回(平成12年度)「科学技術情報振興賞」研究集会優秀発表論文賞	79
外部発表紹介	
.....	80

住友化学 抄録

新規いもち病防除剤デラウス®の開発

小栗 幸男, 真鍋 明夫, 山田 好美, 井上 雅夫,
中野 実, 門岡 織江, 安齊 公 4 ~ 13

デラウス®(ジクロシメット, 委託試験番号:S-2900)は、当社が開発した新しいタイプのいもち病防除剤である。

いもち病はイネの病害の中でもっとも被害の大きい病害で、稲作の安定生産のためには、本病害を的確に防除することが極めて重要である。最近でも、1993年のいもち病の大発生が全国で大きな被害をもたらしたことは記憶に新しいところである。そのような状況下で当社はデラウス®の開発を鋭意進め、2000年4月に農薬登録を取得し販売を開始した。

ここでは、デラウス®のスクリーニング研究の経緯、病害防除作用、製造法、物性、製剤、安全性、動植物代謝、環境挙動などについて紹介する。

フルミオキサジンの発明と開発

永野 栄喜, 佐藤 良, 山田 昌宏, 船木 雄司,
古田 リツ子, 藤澤 卓生, 川村 聡 14 ~ 25

住友化学で発明されたフルミオキサジンは、クロロフィルの生合成を阻害する事で雑草を枯殺する除草剤である。フルミオキサジンは、人間の健康、環境に対し大きな安全係数を持ち、ダイズ、ピーナッツのような作物園場、果樹園、非農耕地の除草剤として南アメリカ、フランス、中国、日本で上市されているが、本年にアメリカ合衆国で登録取得でき、主要な農業国での登録が取得できた。

光誘導型ジンクフィンガー転写因子の導入による強光ストレス耐性の付与

飯田 朝子, 大江田 憲治 26 ~ 32

潜在的に二酸化炭素を大量に固定化するポテンシャルの高い半砂漠地域のような厳しい環境ストレス下でも生育可能な植物の育成のための基盤技術開発として、光ストレス耐性植物の育成研究を実施している。モデル植物であるシロイヌナズナは中程度の光ストレスを与えて光適応させると、強光ストレス耐性が向上することから、光適応時に誘導される遺伝子群を解析した。その中で転写因子であるジンクフィンガータンパク質RHL41を見出し、本遺伝子を高発現させた組換え植物は強光耐性が向上することを示した。RHL41は光適応/ストレス防御に関わる転写調節因子として機能していると考えられる。

環境保全型農薬“粘着くん®”の特徴とその有効な使用方法

本藤 勝, 田中 信隆, 佐藤 英嗣 33 ~ 37

“粘着くん®”は、(株)アグロスが開発した化学殺虫成分を含まない、環境にやさしい殺虫・殺ダニ剤である。有効成分に食品であるデンブンを使用し、環境の各方面にきわめて高い安全性を有するとともに、粘着力や窒息死によって効果を発揮するため、害虫の抵抗性発達のおそれがない。天敵類に悪影響をほとんどおよぼさない粘着くん®の特性を生かして、イチゴ(施設)とカンキツ園でハダニ類の防除試験を実施したところ、粘着くん®の速効的な効果と天敵の持続的な効果がうまく補完され、長期間ハダニが低密度に抑制された。粘着くん®は、現在の環境保全型農業の流れの中にあつて、有効な防除資材になりうると考えられた。

新規抗精神病薬 ペロスピロン(ルーラン®)の創製と研究開発

大野 行弘, 安徳 富士雄, 土屋 俊郎 38 ~ 45

住友製薬ではアザピロン系化合物の合成技術を基盤とした探索研究を行ない、新規なセロトニン-ドパミン拮抗タイプの抗精神病薬 ペロスピロン(ルーラン®)の開発に成功した(2000年12月、製造承認)。ペロスピロンは従来の抗精神病薬と異なり、脳内のセロトニン-2およびドパミン-2受容体に対して強力な拮抗作用を有し、これら複合作用を介して抗精神病効果を発現する。臨床試験においても、ペロスピロンが精神分裂病の陽性症状のみならず、既存の薬剤が効き難い陰性症状に対しても優れた効果を示し、かつ、その錐体外路系副作用が緩徐であることが確認された。これらの成績から、ペロスピロンは臨床での有効スペクトルの広い新しいタイプの抗精神病薬として位置づけられる。

新世紀医療のフロンティア -脳機能の画像化診断-

松本 博樹, 前川 顕 46 ~ 54

近年、医療の現場において画像診断の果たす役割はますます大きくなってきている。特に脳の疾患においては、非侵襲的な画像診断が本質的に重要な役割を果たしている。エックス線断層撮影法(CT)や磁気共鳴画像(MRI)が脳組織の形態を画像化する手法であるのに対し、核医学検査は放射性医薬品を体内に投与し、特定臓器に取り込まれた放射性同位元素が放出する放射線を体の外から特別なカメラで測定、コンピュータで脳血流や脳代謝等の機能画像を作成する手法である。したがって、核医学検査によって得られる情報はCTやMRIとは本質的に異なるものであるといえる。例えば、脳卒中や痴呆の初期にはMRIによる脳の構造の変化は認めないが、既に脳内の血流やエネルギー代謝は異常を来しており、核医学の手法でこれらの病態は的確に把握できる。また神経伝達物質及び受容体のイメージングは脳核医学検査の独壇場である。本稿では、核医学による脳機能の画像化の現状と当社の取り組みについて紹介する。

ポリマービーズのアンチブロッキング剤への適用

江原 健, 谷村 博之, 細田 寛,
山崎 和広, 橋本 剛, 貞利 甫 55 ~ 61

当社が新たに開発したポリマービーズであるCSシリーズABAは、ポリプロピレンと良好な親和性を持つポリマー構造と狭い粒径分布を有している。このポリマービーズをOPPフィルムのABAとして用いると、均一な表面突起を与えることによる、優れたアンチブロッキング性、良好な透明性、良好な耐傷つき性、脱落が少ない、というABAにとって好ましい性能を示す。

ARC®測定データの実装置への適用方法

菊池 武史 62 ~ 70

ARC®は、反応性化学物質の熱暴走危険性評価に有効な断熱熱量計である。本稿は、ARC®測定データを実装置に適用する際に必要な補正について、当社で採用している方法を紹介した。さらに、安全面でのプロセス上限温度であるADT₂₄の概念と当社の評価手順を解説した。最後に、自己反応性物質や有機過酸化物を輸送する際の包装品の温度管理の指標となるSADT(自己加速分解温度)をARC®測定データから推定する方法を紹介した。

趣味の科学

住友化学工業株式会社
取締役

荒木 正志

Masashi ARAKI



ラジオで子供電話相談室といったような番組を聞くことがある。小学校低学年や幼稚園の子供たちが相手だけに素朴な質問が多く、回答者の先生方が出来るだけ分かり易く回答するのに悪戦苦闘する様子が想像でき、聞いていてなかなか楽しい番組である。

以前こんな質問があった。「水は温度が下がると何故凍るのですか？」回答者の先生は水の分子が H_2O であるとか、分子の概念とかを説明していたが、所詮小学生が相手なので、無理やり「分かりました」と言わせてしまったように感じ、聞きながら思わず笑ってしまった。

この質問を「水は温度が下がると何故凍らねばならないのか」と言い換えたとなると、この質問は一転して哲学めいてくる。どのように答えたらよいだろうか。

小中学生の頃、太陽系の構造を教わり、高校生になって原子の構造を習った。そのときに両者が非常に良く似た構造だと感じ、「太陽系が構造のよく似た原子から構成されているのなら、もしかして、我々の太陽系も非常に大きい何かの一構成原子的なものではないのだろうか」と、とんでもなく想像を逞しくした記憶がある。

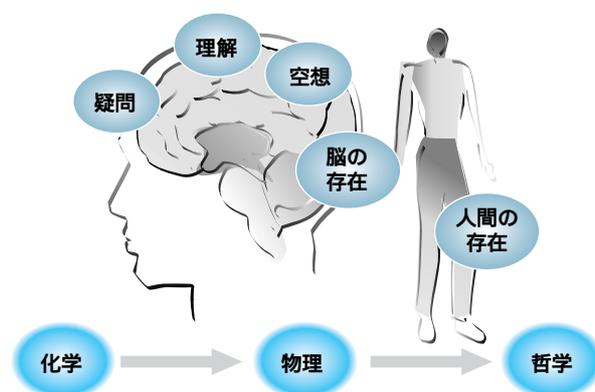
当時化学を教えてくれた先生から「化学を突き詰めていくと物理の世界に入ってしまう」と言われたことを印象深く覚えているが、大学で量子化学を勉強してみて驚いた。原子を構成する電子などの粒子は位置と運動量を同時に決めることは出来ないと言う(ハイゼンベルグの不確定性原理)。従って、量子化学では「この位置に電子の存在する確率は %である」と表現する(因みに、アインシュタインはこの考え方にどうしても馴染めなかったと伝えられている)。

ある物の存在が物理的にはそんなに不確定なものであるということに大変驚いた訳である。

それなら物が存在するというものの本質は何なのだろうかという素朴な疑問が湧いてきた。(そもそも物質とは何かと言う根本的な疑問も有るが)我々は目に見える物が確かにそこに存在することを、少しも疑わずに何の不自由も無く生活している。

そればかりではなく、現実には月に人間を送り込み、火星に探査衛星を着陸させ、最近では15年間使用した宇宙ステーション「ミール」を地上の予定の場所に落下させることに成功した。

これらを実行する為の計算には量子化学、量子力学等は使われていないはずである(それらの理論と関係の深いコンピュータは計算手段として当然不可欠で



あるが)、量子化学でいう存在の本質と、我々が経験している現実世界とのギャップの大きさに戸惑いを感じてしまう。

考えてみれば、我々はそこにある物質が確かに存在することを何をもって信じているのだろうか。あるいは、私が見ている物を別な人も見ているとして、何を根拠に同じ物だと判断できるのだろうか。その物の色についても、私が見ている赤色と別の人が見ている赤色は同じだろうか。本当は少し違うのに、生まれて以来の社会生活でのコミュニケーションを通じて、お互い矛盾の無いように脳の神経回路が形成されているだけでは無いだろうか、などなど、一旦疑問を感じると次から次へと疑問が出てくる。そんな考えに浸っていると、つい時間の経つのを忘れてしまう、「趣味の科学」の楽しい一時である。

以前読んだ本に「まだ科学が解けない疑問」(1991年、晶文社、ジュリア・ライ、ダビッド・サヴォールド編)というのがある。この本では、精神、生物、健康、植物・動物、惑星・地球、宇宙、数学・物理学、自然現象の各分野毎に合計51の疑問について解説してある。しかし、これらの疑問は、「月はどこからやってきたのか」とか、「火星はなぜ赤いのか」とか言う類の疑問であり、いずれ解ける日がくるものが多いと思われる。

それはそれで興味のあるアイテムだが、私はむしろ、今述べた存在の本質とか、宇宙の起源、膨張宇宙の先端の先、生命の起源、生物進化、深海の生態系等、自分の空想と二人三脚で考えられるテーマが好きである。最近のテレビカメラ、撮影技術、コンピュータグラフィックスの進歩、さらに撮影者の超人的努力等のお

かげで、テレビの科学番組が大変面白くなり、視覚に訴える良い番組が増えてきた。おかげで、趣味の科学を楽しむチャンスも増えてきた。冒頭の小学生の質問もラジオではなくテレビ番組であれば小学生の理解の程度も違っていたかもしれない。

いずれにしても、そのような疑問を持ったり、その疑問を理解しようと考えたり、空想して楽しむのもすべて脳の働きによるものであることは疑いない。つまり、そのような疑問が存在すること自体の原因は脳の存在、ひいては人間の存在であると言える(「われ思う、故に我あり」)。

そのように考えてくると、化学を突き詰めると物理の世界に入り、それを更に突き詰めていくと、哲学になるように思う。

最近の新聞(3月10日、日本経済新聞)によると、ゲノム解析のようなビッグサイエンスの開発が国家間の競争になっており、世界の政界のリーダーは科学と哲学を語ると伝えられているが、科学と哲学を別々に考えるのではなく、科学と哲学が融合した考え方の確立が一層必要とされる時代になったような気がする。

古典的な哲学は余りにも言葉が難解でとても歯が立たない。できれば、「趣味の科学哲学」といった分かり易い解説書でも出版されると有難いと思っている。どうやら「趣味の科学」の終着駅は、「科学哲学」で、その内容は脳そのものがターゲットになりそうである。「脳が脳自体を理解できるか」というのも興味あるテーマである。

それにしても、人類の脳が理解している大自然の内容は微々たるものである。当分、趣味の科学のタネは尽きない。

新規いもち病防除剤デラウス® の開発

住友化学工業(株) 農業化学品研究所
 小 栗 幸 男
 真 鍋 明 夫
 山 田 好 美
 井 上 雅 夫
 生物環境科学研究所
 中 野 実
 門 岡 織 江
 安 斉 公

Delaus®, A New Fungicide for Rice Blast Control

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
 Agricultural Chemicals Research Laboratory
 Yukio OGURI
 Akio MANABE
 Yoshimi YAMADA
 Masao INOUE
 Environmental Health Science Laboratory
 Minoru NAKANO
 Orië KADOOKA
 Hiroshi ANZAI

Delaus® (diclocymet : (RS) 2-cyano-N[(R)1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl] 3,3-dimethylbutyr-amide) is a novel fungicide for use in rice.

Delaus® has systemic properties as well as long lasting effectiveness and controls both rice leaf and panicle blast infection by granular application to rice seedling boxes. Foliar treatment of Delaus® also shows excellent control of rice blast.

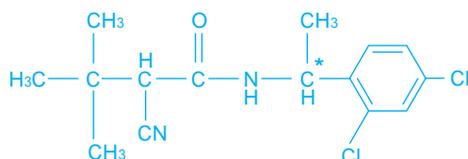
Delaus® has been registered in April 2000 in Japan.

はじめに

デラウス®(ジクロシメット、委託試験番号：S-2900)は、当社が開発した新しいタイプのいもち病防除剤である(第1図)。

いもち病はイネの病害の中でもっとも被害の大きい

第1図 デラウス®の化学構造式



商品名：デラウス® (Delaus®)
 一般名：ジクロシメット (diclocymet)
 化学名：(RS)-2-シアノ-N-[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3,3-ジメチルブチルアミド
 分子式：C₁₅H₁₈Cl₂N₂O
 分子量：313.23

病害で、稲作の安定生産のためには、本病害を的確に防除することが極めて重要である。最近でも、1993年のいもち病の大発生が全国で大きな被害をもたらしたことは記憶に新しいところである。

そのような状況下で当社はデラウス®の開発を鋭意進め、2000年4月に農業登録を取得し販売を開始した。

ここでは、デラウス®のスクリーニング研究の経緯、病害防除作用、製造法、物性、製剤、安全性、動植物代謝、環境挙動などについて紹介する。

スクリーニング研究の経緯

当社では、稲作分野で最も重要な病害であるいもち病に有効で、かつ、農業の省力化にも資する粒剤施用が可能な浸透移行性に優れた稲いもち病防除剤を開発するため、当社独自のアミド系化合物をリード化合物として1986年頃から探索研究を開始した。即

ち、除草剤プロモブチド^{1,2)}の構造改変中、アミン部位を (4-クロロフェニル)エチルアミン構造とした化合物2[(RS)-2-ブロモ-N[(RS)-1-(4-クロロフェニル)エチル]3,3-ジメチルブチルアミド]が抗いもち病活性を有することを偶然見出して³⁾、これをリード化合物としてさらに構造改変を進めた。化合物2は茎葉散布では比較的良好な抗いもち病活性を示すものの、浸透移行性という観点からはさらに改善が望まれた。化合物2の浸透移行性が弱い理由として、分子の疎水性が高過ぎることが考えられたので、分子内に極性基を導入して水溶性を増加させることにより、浸透移行性が增强されるのではないかと考えた。そこで、分子内のいくつかの箇所⁴⁾に水酸基、シアノ基等種々の極性基を導入した化合物を合成して構造と活性の相関を調べた。その結果、化合物2の -プロモ基を -シアノ基に変換して酸部分を -シアノ

ブチルアミド構造³⁾とすることにより、優れた浸透移行性が付与されるとともに、抗いもち病活性が增强されることを見出した。そこで、基本骨格を -シアノブチルアミド構造に限定して、酸部位およびアミン部位の構造最適化を行った結果、効力やイネに対する葉害の観点から最も優れた開発候補化合物として、2,4-ジクロロフェニル体4[(RS)-2-シアノ-N[(RS)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]3,3-ジメチルブチルアミド]が選抜された。さらに、立体異性体の構造と活性の関係について検討が加えられた結果(詳細は製法の項参照)、最終的に、アミン部位を光学活性化した、S-2900(デラウス®：一般名ジクロシメット：(RS)-2-シアノ-N[(R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]3,3-ジメチルブチルアミド]が開発化合物として選ばれた⁴⁻⁶⁾(第2図)。

病害防除作用

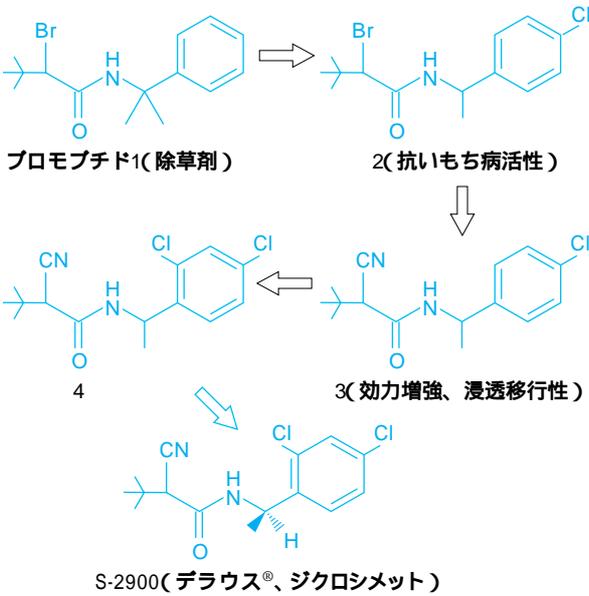
1. 作用機作

いもち病菌がイネ体に侵入する場合、胞子発芽 附着器形成 附着器でのメラニン蓄積 侵入系によるイネ組織への貫通という過程をたどる。この過程の中で附着器にメラニンが蓄積することにより、その膨圧を高めイネ組織への侵入を可能にと言われて⁷⁾いる。本剤は、胞子発芽・附着器形成は阻害しないが、附着器のメラニン生成・蓄積を阻害していもち病菌のイネ体侵入を阻害する。

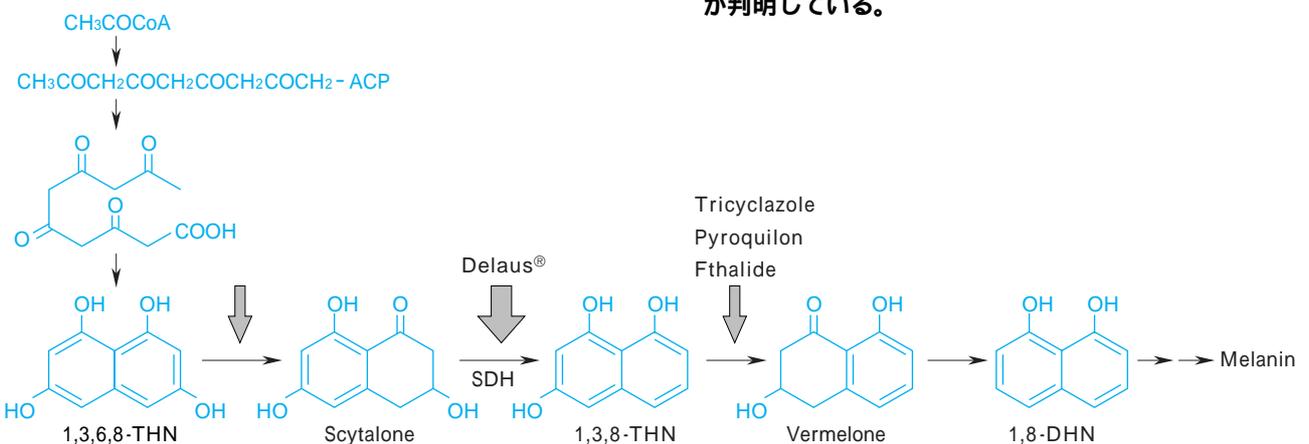
この阻害作用点としては、これまでの研究からラブサイド®やコラトップ®などの既存剤と異なり、メラニン生合成経路の中でサイタロンから1,3,8-THNへの変換を阻害していることが判明している⁷⁾(第3図)。

また、デラウス®はいもち病菌がイネ体に侵入したあとも病斑上での胞子形成や胞子飛散を抑制するとともに、病斑上に形成された分生胞子の紫外線や熱に対する耐性を弱め環境適用性を低下させる。これらの作用によりいもち病の二次伝染も強く阻害することが判明している。

第2図 除草剤プロモブチドから殺菌剤デラウス®への展開



第3図 メラニン合成系の阻害部位



2. いもち病に対する作用特性

デラウス®は優れた浸透移行性と長期の残効性を有するため育苗箱処理で長期にわたり安定したいもち病防除効果を示すとともに、茎葉散布剤としても既存剤に優れる特性を示す薬剤である。以下に使用場面ごとに作用特性を述べる。

(1) デラウス®粒剤の育苗箱処理

① 播種時処理による育苗期のいもち病防除効果

本田におけるいもち病防除の徹底を図るためには、まず伝染源の密度をできるだけ抑えることが大切である。特に伝染源となる感染苗を極力本田に持込まないように留意する必要がある。このため育苗中のいもち病発生には格別の注意が払われている。

デラウス®粒剤を播種時に育苗箱処理すると、種子伝染性の苗いもちに対しては種子処理剤であるベンレート®T水和剤に匹敵する苗いもちの防除効果を示す(第4図⁹⁾)。また、育苗期間中に外部から飛散するいもち病菌によって発病する苗の葉いもちにも優れた防除効果を発揮する(第1表⁹⁾)。このことから、デラウス®粒剤を播種時に処理することで育苗期間の葉いもちを強力に抑制し、ひいては本田への伝染源の持込みを極力少なくする強力な手段となりうる。

② 病斑進展阻止効果

罹病苗にデラウス®粒剤を処理して本田に移植すると、病斑の拡大阻止つまり治療効果はないものの新

しい感染、発病が阻止される。これは主として根から吸収、移行した薬剤によって罹病葉より上位の葉でデラウス®による防除効果が発現したためと考えられるが、薬剤処理葉上の病斑に形成された孢子数の減少や孢子の環境耐性低下も上位葉へのまん延防止に関与していると考えられる。

③ 本田での葉いもち、穂いもち防除効果

デラウス®粒剤の育苗箱処理によるいもち病防除効果は1995年から4年間にわたる日本植物防疫協会一般委託試験、さらに1997年から99年の本剤の特別連絡試験により確認された。葉いもちについては、日本の各地でいもち病の発生型、イネの栽培時期に拘わらず高い防除効果が認められ、特別の激発年を除いて、本剤の箱処理だけで満足できる防除効果が得られた。

一方、穂いもち防除効果についても、通常の発生程度であれば補完防除不要の事例があり、特に西日本の地域でその傾向が明瞭であった。北日本の地域では、穂いもちへの伝染源としての葉いもちが少量でも残存すると穂いもちが多発するため補完防除が必要な場合が多かったが、補完防除は従来のように穂ばらみ、穂揃期の2回散布は不要で、穂揃期の1回散布で高い防除効果が得られた。

④ デラウス®のイネ体内濃度の推移

セロハン膜を用いた試験では、デラウス®によるいもち病菌付着器のメラニン化を90%阻害する濃度は約0.1ppm、またイネを用いた試験では、葉いもちを90%以上防除する時の最低有効体内濃度は0.26ppmであった⁷⁻⁹⁾。

デラウス®粒剤の育苗箱処理では、播種時、緑化期、移植時のいずれの処理でもデラウス®は速やかにイネ体内に取り込まれるが、その体内濃度は上記の有効濃度よりかなり高く推移していた。前述のように本剤が育苗中のいもち病に対し高い防除効果を発揮するのはこのためと考えられる。

一方、箱処理した本剤の本田におけるイネ体内の濃度はイネの生育とともに低下する傾向がみられるが、穂揃期頃でも葉、穂軸とも上記の有効濃度以上の濃度を維持していた。本剤が長期残効性いもち剤として前述のように本田で高い防除効果が認められるのは、この結果に起因していると推定される(第5図⁹⁾)。

また、箱育苗中は毎日灌水するので箱底部からの漏水に伴って薬剤の流亡が懸念される。3週間にわたる育苗期間中、1回に3ℓの水を日に3回灌水した場合、箱底部からの全流亡薬量は全処理量の僅か0.12%に過ぎず、防除効果への影響はほとんどなかった。したがって育苗中の灌水で薬剤が流亡し効力低下をおこす問題はないことがわかった⁹⁾。

第4図 種子伝染由来苗いもちの防除効果

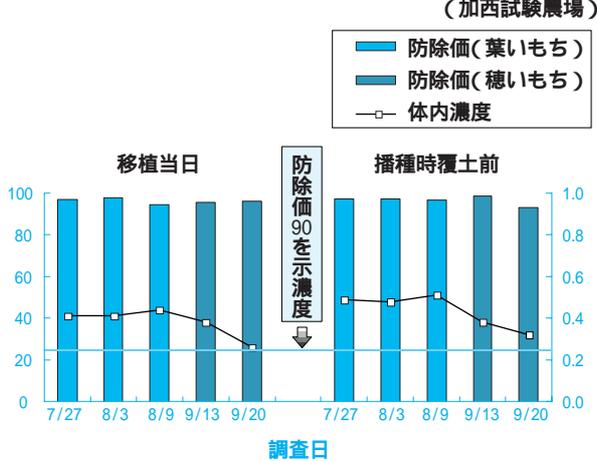


第1表 播種時処理による育苗期の葉いもち防除効果

薬剤	処理濃度	防除価(%)	
		播種10日後	播種14日後
デラウス®粒剤	50g / 育苗箱処理	92.3	92.1
無処理(病斑面積%)		(48.8)	(66.3)

緑化期に隣接して罹病苗を置いて接種源とした。

第5図 本田でのいもち病防除効果とイネ体内濃度の推移
(加西試験農場)



(2) デラウス®粉剤、フロアブル剤の茎葉散布処理
いもち病の防除方法として育苗箱処理や水面施用の他に、茎葉散布があり、現在でも各地でかなりの面積に対して茎葉散布されている。

デラウス®の茎葉散布剤である粉剤DL・フロアブル剤は、本田散布剤としても優れたいもち病防除効果を示す。本剤の特徴としては、既存剤に勝る予防効果と残効性を挙げることができる。また、ポットを用いた試験によると、薬剤散布2時間後に人工的に降雨処理をしても90%前後の高い防除効果を示すことが確認されており、多雨期のいもち病が発生しやすい環境下でも安定した効果を示すと考えられる。また、本剤の特徴として茎葉散布すると、処理後展開してくる葉にも薬剤が移行して防除効果を発揮するとともに、孢子形成の阻害や形成された分生孢子の環境耐性の低下をもたらすことで二次感染を阻止することができる。このため、圃場において粉剤で0.3%、フロアブル剤で50~75ppmという低薬量で既存剤に勝る葉いもち、穂いもち防除効果を発揮する(第2表)。

第2表 デラウス®茎葉散布剤のいもち病に対する防除効果

(加西試験農場における圃場試験)

薬剤	処理量*		防除効果(%)			
	葉いもち	穂いもち	葉いもち	穂いもち	葉いもち	穂いもち
			7/28	8/6	8/16	9/19
デラウス®粉剤	3kg/10a	4kg/10a	95	93	95	95
カスミン・ラブサイト®粉剤	3kg/10a	4kg/10a	97	96	89	89
デラウス®フロアブル剤	x1000	x1000	98	98	98	98
	x1500	x1500	95	97	99	95
ビーム®フロアブル剤	x1000	x1000	94	90	89	82

* : 葉いもち防除は、初発時と7日後の2回処理
穂いもち防除は、穂孕期と穂揃期の2回処理
フロアブル剤は、葉いもちは100ℓ/10a、穂いもち150ℓ/10aで散布

いもち病の発病が比較的軽い場合には、葉いもちと穂いもちに各1回の散布処理で実用的な防除効果を示すことが確認されている。

製法

1. 初期製法探索と開発剤の選抜

探索研究(前々項参照)により見出された化合物4(第2図)は、その酸側ならびにアミン側に各1つの不斉炭素を有することから4つの立体異性体が存在する。初期製法探索の結果、光学活性体の工業的製法を見出した。得られた各立体異性体の生物活性試験から、アミン側不斉炭素の絶対構造をRにすることにより、活性が向上することを見出した(第3表)。

また酸側については不斉炭素のラセミ化が容易に進行する事が判明し、最終的にアミン側のみを光学活性化した(R,S,R)体を開発化合物(S-2900:デラウス®)として選抜した。

第3表 デラウス®各立体異性体のいもち病防除予防効果 (ポット試験)

立体異性体	処理濃度(ppm)					
	6.3	3.12	1.62	0.8	0.4	0.2
(R,R)	3	2	2	1	0	
(S,S)	0					
(R,S)	0					
(S,R)	4	4	4	3	3	1
(RS,R)	4	4	3	3	2	0
(RS,RS)	4	3	3	2	1	0

4; >90, 3; 89-70, 2; 69-50, 1; 49-30, 0; <29% control

2. 工業化プロセスの確立

本剤の開発にあたっては、市場ニーズ、他社競合剤の開発状況から、2000年上市という最短での開発目標スケジュールを設定し、製法探索・工業化研究に着手した。その結果、94年4月の製法探索着手後、サンプル製造、パイロットスケール実験を経て、工業化プロセスの完成を見た。

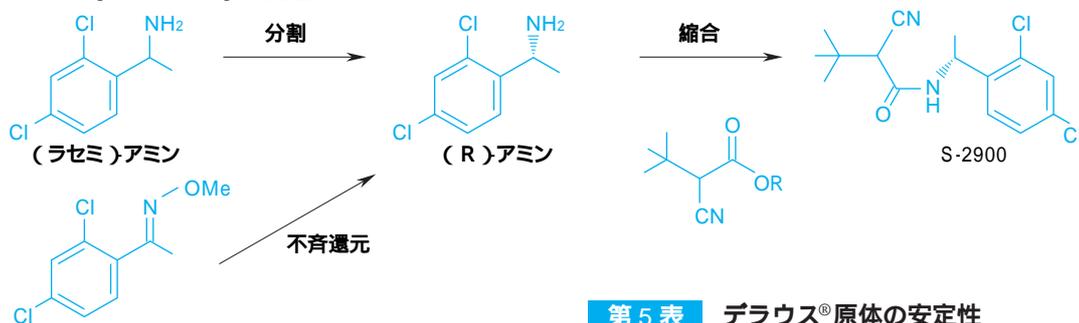
本工業化PJ推進にあたっては、製法探索当初から有機合成研究所との共同研究体制を組み、さらに生産技術センターならびに工場の早期参画を得て、最短スケジュールにて工業化プロセスを確立した(第6図)。

物性および製剤

1. 物理化学的性質

デラウス®純品の物理化学的性質を第4表に示す。デラウス®純品は、ほとんど無臭の白色の結晶性粉末である。蒸気圧は25℃で 2.6×10^{-4} Pa、分配係

第6図 S-2900(デラウス®)の製造法



第4表 デラウス®純品の主な物理化学的性質

性状	白色の結晶性粉末、ほとんど無臭
密度	1.24g/cm ³ (23、空気比較比重計法)
蒸気圧	2.6 × 10 ⁻⁴ Pa (25、ガスクロマトグラフ法)
分配係数	log Pow = 3.97 (25、フラスコ振とう法)
溶解性	水 6.38mg/L (25、EPA CG-1500法)
	キシレン 5g/L (以下20)
	ヘキサン 0.1g/L
	メタノール 116g/L
	アセトン 271g/L
	シクロヘキサノン 309g/L
	酢酸エチル 84g/L
	クロロホルム 324g/L
	アセトニトリル 95g/L

数log Powは3.97である。水に対する溶解度は6.38 mg/Lであり、クロロホルム、アセトン等の有機溶媒には比較的良く溶ける。

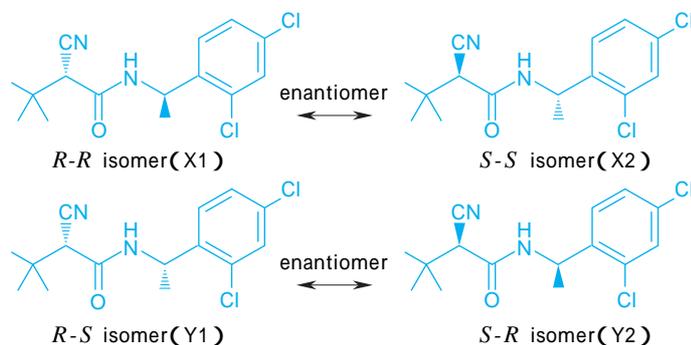
2. 安定性

デラウス®原体の安定性試験結果を第5表に示す。デラウス®原体は40 6ヶ月、60 3ヶ月、100 46日及び室温1年保存のいずれの条件でも、含量低下は見られなかった。

3. 分析法

デラウス®には酸側およびアミン側にそれぞれ1個ずつ不斉炭素を有しており、4種の光学異性体が存在する(第7図)。

第7図 デラウス®の光学異性体



第5表 デラウス®原体の安定性

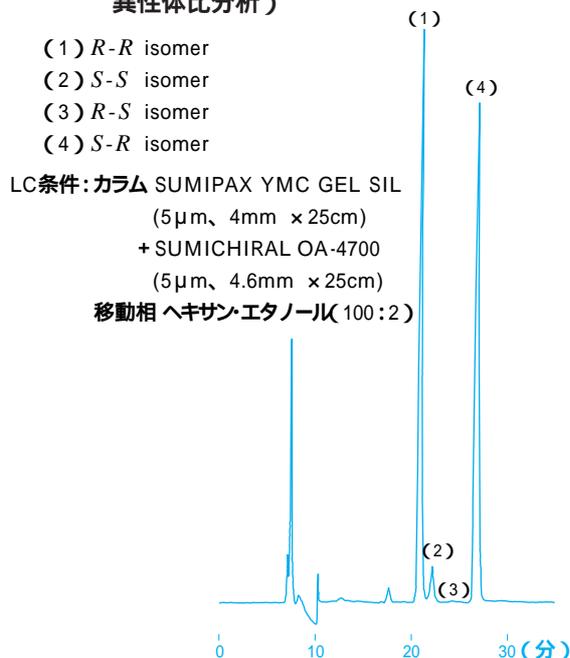
保存条件	40	60	100	室温
保存期間	6ヶ月	3ヶ月	46日	1年
残存率(%)	99.9	100.2	99.7	100.4
湿度: 制御せず	光: 暗所(100のみ室内光)			

デラウス®は酸側がラセミで、アミン側がR配置となっており、有効成分はX1およびY2である。これらの有効成分は、平面構造が同じものをGC法で求め(カラム: 2% FFAP) 別途LC法で求めた光学異性体比(アミン側R体比)を掛け合わせて求める事ができる。

・光学異性体比分析法

デラウス®の4つの光学異性体は、光学活性カラムSUMICHIRAL OA-4700[移動相: ヘキサン・エタノール(100:2)]を用いることにより、前処理を行うことなく直接分離することができる。また、本カラムの前にSUMIPAX YMC GEL SILを追加する事により、更に分離の改善ができた。液体クロマトグラム例を第8図に示す。

第8図 デラウス®の液体クロマトグラム(光学異性体比分析)



4. 製剤

単剤としては3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブル剤が国内で農薬登録されており、混合剤としてはデラウスオンコル®粒剤、デラウスプリンス®粒剤10、デラウスプリンス®粒剤06、デラウスバダン®粒剤などの殺虫混合剤に加えて、紋枯病との同時防除が可能なデラウスリンパー®箱粒剤、いもち病・紋枯病・水田害虫の総合防除が可能なデラウスプリンスリンパー®箱粒剤が農薬登録されている。

3%粒剤の代表的な物性を第6表に示す。本製剤は、生物効力、貯蔵安定性および使用性の面から最適化された設計となっており、物性ならびに貯蔵安定性は極めて良好である。

第6表 デラウス®3%粒剤の代表物性

項目	物性値	
外観	類白色の細粒	
粒度	1700µm以上	<0.1%
	500~1700µm	99.9%
	500µm以下	<0.1%
見掛け比重	0.87	
pH	9.6 (10%希釈液)	
水分	0.9% (乾燥減量法)	
安定性	40、3ヶ月間の虐待保存後も有効成分の分解はほとんど認められない。また、上記の物性もほとんど変化しない。	

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

デラウス®原体の急性経口、経皮および吸入毒性ならびに製剤の急性毒性はいずれも弱かった(第7表)。

第7表 デラウス®の急性毒性

剤型	投与経路	LD ₅₀ 値(mg/kg)			
		ラット(SD)		マウス(ICR)	
原体	経口	>5000	>5000	>5000	>5000
	経皮	>2000	>2000	-	-
	吸入*	>1.18	>1.18	-	-
3%粒剤	経口	>5000	>5000	>5000	>5000
	経皮	>2000	>2000	-	-
0.3%粉剤DL	経口	>5000	>5000	>5000	>5000
	経皮	>2000	>2000	-	-
7.5%フロアブル	経口	>5000	>5000	>5000	>5000
	経皮	>2000	>2000	-	-

* : LC₅₀値(mg/L)

デラウス®原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブルは、眼には軽度ないし極く軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

モルモットを用いてMaximization法でデラウス®原体の皮膚感作性の有無を検討し、陰性の結果を得た。また、3%粒剤、0.3%粉剤DLおよび7.5%フロアブルの皮膚感作性(Buehler法)も陰性であった。

(2) 一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌを用いて、デラウス®原体の一般症状および行動、中枢神経系、自律神経系および平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、体性神経系、および血液に及ぼす影響を調べた。一般症状では高用量で流涎の発現、中枢神経系に対しては自発運動抑制作用を示し、呼吸・循環器系に対しては比較的高用量で呼吸促進、血圧・心拍数の変動、血流量の増加作用および心電図の変化を示した。また、自律神経および平滑筋に対しては、回腸収縮においてアゴニスト収縮に対する弱い抑制作用を示した。

(3) 亜急性毒性、慢性毒性、発癌性

ラット、マウスおよびイヌを用いて亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験を行った(第8表)。

第8表 デラウス®の亜急性毒性、慢性毒性・発癌性試験

動物種(系統)	投与			無毒性量(mg/kg/日)
	期間	方法	量	
ラット(SD)	13週	混餌	50、2000、6000、20000 (ppm)	: 50ppm : 3.7 : 4.2
ラット(SD)	104週	混餌	10、500、2000 (ppm)	: 10ppm : 0.5 : 0.7
マウス(CD-1)	78週	混餌	5、50、500 (ppm)	: 5ppm : 50ppm : 0.8 : 9.9
イヌ(ビーグル)	13週	カプセル	10、100、1000 (mg/kg/日)	: 100
イヌ(ビーグル)	52週	カプセル	5、50、500 (mg/kg/日)	: 50

ラットを用いた13週間混餌投与試験では、円背姿勢、体重増加抑制、摂餌量の低下および肝臓に対する影響、即ち、総コレステロールの増加、肝臓重量

の高値、小葉中心性のすり硝子様細胞質を含む肝細胞肥大等が認められた。104週間混餌投与による慢性毒性・発癌性試験では、500ppm以上の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加、2000ppmの雄では変異明細胞性肝細胞巣および小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度の増加が認められたが、いずれの用量においても投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

マウスを用いた78週間混餌投与による発癌性試験では、50ppm以上の雄および500ppmの雌で肝臓重量の高値、肝臓の腫瘍、変異好酸性肝細胞巣、変異明細胞性肝細胞巣、空胞化を伴った肝細胞変性あるいは肝細胞腺腫などの発現頻度の増加が認められた。しかし、肝細胞腺腫の増加はフェノバルビタールナトリウム(PB)と同様の肝臓薬物代謝酵素

系の誘導に起因するものであり、閾値のある変化と考えられた。なお、酵素誘導作用に関する無影響量は雌雄ともに5ppm(雄：0.7mg/kg/日、雌：0.8mg/kg/日)と考えられた。

イヌを用いた13週間経口投与試験では、水様性便の発現頻度の増加および肝臓に対する影響、即ち、アルカリフォスファターゼの高値、肝臓重量の高値、肝細胞肥大および肝細胞すり硝子様細胞質などが認められた。52週間経口投与試験では、このほかにトリグリセライドの上昇が認められた。

以上の如く、デラウス®投与により、ラット、マウスおよびイヌでいずれも主に肝臓に対する影響が認められ、標的臓器は肝臓と考えられた。また、マウスでは肝細胞腺腫の増加が認められたが、その作用はPBと同様の肝臓薬物代謝酵素系の誘導に起因したものであり、閾値が存在し、無影響量は5ppmであった。なお、ラットでは肝臓および他の臓器組織に腫瘍の有意な発生増加は認められなかった。

第9表 デラウス®の生殖・発生毒性試験

試験種	動物種 (系統)	投与			無毒性量 (mg/kg/日)
		期間	経路	量	
催奇形性	ラット (SD)	器官形成期： 妊娠 6日～15日	経口	10、100、1000 mg/kg/日	催奇形性なし 母獣：100 胎児：1000
	ウサギ (JW-NIBS)	器官形成期： 妊娠 7日～19日	経口	10、60、300 mg/kg/日	催奇形性なし 母獣：60 胎児：300
繁殖性	ラット (SD)	F0世代： 交配前10週間からF1仔 離乳時まで F1世代： F1親動物離 乳時からF2 仔離乳時まで	混餌	10、200、2000 ppm	繁殖性： 2000ppm ：163 ：193 親・児動物： 10ppm 親：0.8 親：1.0 児：0.8 児：1.0

(4) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギで、母獣に対して体重増加抑制が認められた用量においても、胚・仔致死作用および催奇形性は認められなかった(第9表)。

ラットを用いた繁殖性試験では、200ppm以上のF1児動物において哺育期後期に体重増加抑制が認められたが、他の繁殖パラメータに影響は認められなかった(第9表)。

(5) 変異原性

復帰変異試験、*in vitro*染色体異常試験およびDNA修復試験を行った(第10表)。デラウス®に遺伝子突然変異性、*in vitro*染色体異常誘発性およびDNA損傷性は認められなかった。

第10表 デラウス®の変異原性試験

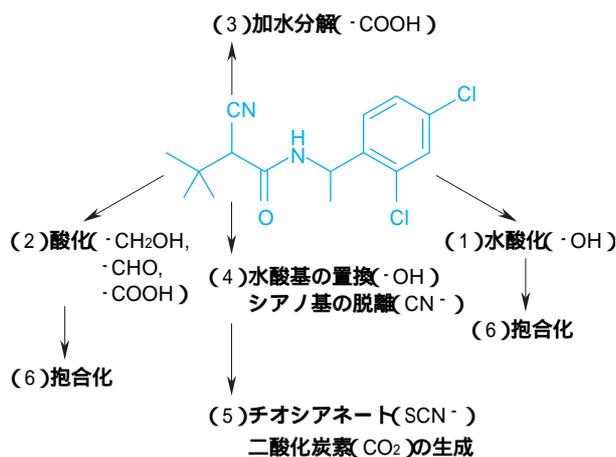
試験名	試験系	試験条件	結果
復帰変異 (Ames)	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535, TA1537株 <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA株	4.88～5000μg/plate S9 Mix存在下、非存在下	陰性
<i>in vitro</i> 染色体異常	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL/1U)	25～200μg/ml S9 Mix存在下 4.5～100μg/ml S9 Mix非存在下	陰性
DNA修復 (Rec assay)	<i>Bacillus subtilis</i> : M45株(Rec ⁻)、H17株(Rec ⁺)	391～12500μg/disk S9 Mix存在下 781～25000μg/disk S9 Mix非存在下	陰性

2. 動物・植物代謝

(1) 哺乳動物における代謝

フェニル基およびシアノ基を¹⁴C標識したデラウス®を用いてラットにおける体内動態を調べた。フェニル基を¹⁴C標識したデラウス®を単回経口投与(1および50mg/kg)すると、速やかにかつほぼ完全に尿中および胆汁経路で糞中に排泄され、投与後7日目の体内に残留する¹⁴C量は極めて低かった。シアノ基を¹⁴C標識したデラウス®を単回経口投与(1mg/kg)すると、¹⁴C排泄速度はフェニル基標識体の場合より遅かった。投与後7日目の体内に残留する¹⁴C量は、投与量の数%であり、主にSCN⁻として血液、皮膚および胃内容物中に分布した。シアノ基¹⁴Cの排泄遅延および組織残留の高値は、体内で脱離したシアノ基が速やかにSCN⁻に変換され、食物由来で体内に既存するSCN⁻により希釈されて、胃への分泌(排泄)、消化管からの再吸収という循環を繰り返すことによると推定された¹⁰⁾。主要な代謝反応は、(1)フェニル基3位の水酸化、(2)*tert*-ブチル基のメチル基の酸化、(3)シアノ基のカルボン酸への加水分解、(4)シアノ基の水酸基への置換(シアノ基の脱離)、(5)(4)で生成したCN⁻からSCN⁻およびCO₂の生成、(6)(1)(2)等で生成したフェノール性およびアルコール性水酸基のグルクロン酸抱合および硫酸抱合であった。これらの代謝反応の中で(1)が最も多く、ついで(2)が多かった。代謝反応部位を第9図に示す。

第9図 デラウス®の代謝反応部位



以上のように、経口投与したデラウス®は、速やかに代謝・排泄され、シアノ基由来の代謝物以外、特定の臓器・組織への残留性は認められなかった。デラウス®から遊離するCN⁻に関しては量的にわずかであり、また、速やかにSCN⁻へと変換されるため、毒性上の懸念はないと考えられる。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識デラウス®を稲の穂、葉部および田面水に処理すると、稲体において*tert*-ブチル基のメチル基の水酸化、ついで糖抱合化を受けて代謝された。

その他の代謝反応として、シアノ基の加水分解が認められた。

3. 環境挙動および残留

(1) 光分解

光照射条件下、土壤浸出水に¹⁴C標識デラウス®を添加すると、ベンジル炭素 窒素結合の開裂、アミド結合の加水分解を経て速やかに分解し(半減期:約17~20日)、最終的には¹⁴CO₂まで無機化された。

(2) 土壤中における代謝

¹⁴C標識デラウス®を水田土壤に処理して25℃暗条件下で保存すると、アミド結合が加水分解を受け、さらに、¹⁴CO₂まで無機化された。その他の分解反応として、シアノ基の加水分解が認められた。

(3) 土壤移動性

水田土壤におけるデラウス®の土壤吸着係数(K_{oc})は531~1060であり、McCallらのK_{oc}値による土壤移動の分類表によれば、デラウス®の土壤移動度はLowに分類された。

(4) 土壤残留

実際の水田(2ヶ所)にデラウス®粒剤を移植直後に30g有効成分/10aの割合で散布し、その後穂揃い期の2週間前から1週間間隔で3回、デラウス®粉剤を12g有効成分/10aの割合で散布すると、最高残留値は0.40ppm~0.60ppmであり、消失半減期は4日~25日であった。

(5) 水中残留

デラウス®3%粒剤を50g/育苗箱の割合で処理した水稻を移植する方法とデラウス®0.3%粉剤を水稻に茎葉処理する2種類の処理方法で水田ライシメーターに処理したところ、その最大水中残留値は0.111ppmおよび0.071ppmであり、14日後には両処理方法とも0.017ppm以下であった。

(6) 作物残留

デラウス®3%粒剤を50g/育苗箱の割合で育苗箱処理し、本田移植後7.5%フロアブルの1000倍希釈液を150ℓ/10aの割合で1週間間隔で2回茎葉散布した時の玄米中のデラウス®最高残留値は0.20ppmであった。また、稲わら中の最高残留値は8.09ppmであった。

(7) 後作物残留

デラウス®を処理した水稲栽培圃場に後作物としてハクサイ、ダイコン、コムギ、キュウリおよびダイズを栽培したが、どの作物においてもデラウス®の残留値は< 0.01 ppmであった。

4. 非標的生物に対する影響

デラウス®の非標的生物に対する試験結果を第11表に示す。

第11表 デラウス®の非標的生物に対する影響

被験生物	試験	結果
コイ	急性毒性(25)	96hr LC ₅₀ = 8.8 ppm
ミジンコ	急性毒性(20)	24hr LC ₅₀ > 10 ppm
蚕	混餌投与による毒性 (有効成分濃度 = 50 mg / kg)	死虫率 死虫率(4日後) 0%
ミツバチ	急性毒性	48hr LD ₅₀ > 20 μg / bee

(1) 水生生物に対する影響

水生生物に対するデラウス®原体の急性毒性は、コイおよびミジンコに対するLC₅₀は8.8 ppm(96 hr)および10 ppm(24 hr)以上であった。また、デラウス®粒剤を水田に2倍量の60 g 有効成分 / 10aの割合で散布し、コイに対する影響を観察したところ、異常は認められなかった。

(2) 有用生物に対する毒性

蚕の3令幼虫にデラウス®原体を50 mg / kg 餌の割合で混餌投与し、4日間観察したところ、死亡及び症状は認められなかった。

(3) ミツバチに対する毒性

セイヨウミツバチ働蜂成虫にデラウス®原体を局所処理したところ、20 μg / beeでも影響を及ぼさなかった。

以上より、デラウス®は哺乳動物に低毒性であり、長期にわたって摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないと考えられる。また、環境中での挙動および非標的生物に対する影響の弱さから、環境に対する影響は少なく、實際上安全な使用が可能であると考えられる。

引用文献

1) O. Kirino : *J. Pesticide Sci.*, 1984, 9, 571 - 579
 2) 嶺 昭彦, 桐野 修, 松本 啓志, 滝本 善之, 磯部 直彦 : 住友化学 1986-I, 5-20
 3) O. Kirino, C. Takayama, S. Inoue : *J. Pesticide*

Sci., 1987, 12, 79 - 84

4) 真鍋明夫, 榎本雅行, 山田好美, 小栗幸男, 佐々木満 (1998): 第14回農薬デザイン研究会要旨集, p.37(日本農薬学会)
 5) 真鍋 明夫(1999): 日本農芸化学会関東支部シンポジウム“化学と生物のインターフェース - モノと生命現象を見つめる - ”講演要旨集, p.30 - 32
 6) A. Manabe, M. Enomoto, Y. Yamada, Y. Oguri, M. Sasaki : *Pesticide Sci.*, 1999, 55, 649 - 650 (Extended Summaries : IUPAC Congress)
 7) 相馬 聖人, 小栗 幸男 : 日植病報, 65, 401(講要)(1999)
 8) 小栗 幸男, 相馬 聖人 : 日植病報, 65, 402(講要)(1999)
 9) 小川 正臣, 佐原 政志, 浦川 素良, 小栗 幸男: 平成12年度日本植物病理学会関西西部会発表(2000)
 10) H. Ohkawa, H. Kaneko, H. Tsuji and J. Miyamoto : *Metabolism of fenvalerate(Sumicidin®) in rats. J. Pesticide Sci.*, 4, 143 - 155(1979)

特許

11) 桐野 修, 古沢 久仁彦, 井上 悟, 前田 清人 : 特開昭 57-188551
 12) 真鍋 明夫, 桐野 修, 前田 清人 : 特開昭 63-280053
 13) 真鍋 明夫, 桐野 修, 前田 清人, 大石 正 : 特開平 01-156951
 14) 真鍋 明夫, 前田清人, 高野 仁孝, 桐野修 : 特開平 01-261357
 15) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 02-1450
 16) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 02-45457
 17) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝, 桐野 修 : 特開平 02-76845
 18) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 02-76846
 19) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 02-138241
 20) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 02-233654
 21) 真鍋 明夫, 水谷 理人, 前田 清人, 高野 仁孝 : 特開平 03-86855
 22) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕 : 特開平 07-126112
 23) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕 : 特開平 07-133203
 24) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕 : 特開平 07-138107
 25) 高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕 : 特

開平07-206608

- 26)高野 仁孝, 前田 清人, 山本 登, 加藤 次裕: 特開平08-12508
 27)山本 登, 宗利 一郎, 植松 多聞, 藤村 真, 前田 清人, 高橋 淳也: 特開平08-27090
 28)藤村 真, 前田 清人, 佐原 政志, 榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美: 特開平08-295661

製法特許

- 29)米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫, 先砥 庸治: 特開平02-000289
 30)紺矢 直人, 鈴鴨 剛夫, 米由 幸夫: 特開平02-311446
 31)紺矢 直人, 米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫: 特開平03-200754
 32)紺矢 直人, 米由 幸夫, 先砥 庸治, 西井 真二, 鈴鴨 剛夫, 坂根 寛子: 特開平05-009158
 33)坂根 寛子, 鈴鴨 剛夫: 特開平06-340674
 34)坂根 寛子, 鈴鴨 剛夫: 特開平07-109231
 35)榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美: 特開平08-143515
 36)榎本 雅行, 真柄 治, 山田 好美: 特開平08-143528
 37)米由 幸夫, 古谷 寛子, 鈴鴨 剛夫: 特開平08-157481
 38)山田 好美, 榎本 雅行, 真柄 治: 特開平08-208585
 39)萩谷 弘寿: 特開平08-268976
 40)増本 勝久, 萩谷 弘寿, 原田 恵津子: 特開平08-325213

- 41)米由 幸夫, 紺矢 直人, 鈴鴨 剛夫, 上玉利 正史, 宮脇 崇: 特開平08-333309
 42)米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫, 上玉利 正史, 宮脇 崇: 特開平08-337556
 43)萩谷 弘寿, 原田 恵津子: 特開平09-124576
 44)増本 勝久, 萩谷 弘寿, 原田 恵津子: 特開平09-012515
 45)真柄 治, 榎本 雅行, 山田 好美: 特開平09-071560
 46)宮脇 崇, 上玉利 正史, 米由 幸夫, 鈴鴨 剛夫: 特開平09-143138
 47)長田 伸一郎, 山田 好美, 萩谷 弘寿, 後藤 秀之: 特開平09-157229
 48)萩谷 弘寿: 特開平09-216859
 49)萩谷 弘寿, 原田 恵津子, 後藤 秀之: 特開平09-221462
 50)阪口 裕史, 長田 伸一郎, 山田 好美: 特開平09-249631
 51)藤原 淳: 特開平09-278720
 52)嘉悦 厚, 山田 好美: 特開平10-147563
 53)萩谷 弘寿, 藤原 淳, 増本 勝久: 特開平11-35536
 54)矢倉 健, 山口 敦, 吉山 寅仙: 特開平11-290601
 55)萩谷 弘寿, 藤原 淳, 河本 一郎: 特開2000-95735

PROFILE



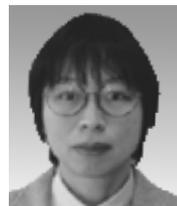
小栗 幸男
Yukio OGURI
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



中野 実
Minoru NAKANO
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



真鍋 明夫
Akio MANABE
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



門岡 織江
Orii KADOOKA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



山田 好美
Yoshimi YAMADA
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員



安斉 公
Hiroshi ANZAI
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



井上 雅夫
Masao INOUE
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主任研究員

フルミオキサジンの発明と開発

住友化学工業(株) 農業化学業務室
 永野 栄喜
 農業化学品研究所
 佐藤 良
 山田 昌宏
 有機合成研究所
 船木 雄司
 生物環境科学研究所
 古田 リツ子
 藤澤 卓生
 川村 聡

Flumioxazine as a New Herbicide

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
 Planning & Coordination Office,
 Agricultural Chemicals Sector
 Eiki NAGANO
 Agricultural Chemicals Research Laboratory
 Ryo SATO
 Masahiro YAMADA
 Organic Synthesis Research Laboratory
 Yuji FUNAKI
 Environmental Health Science Laboratory
 Ritsuko FURUTA
 Takuo FUJISAWA
 Satoru KAWAMURA

Flumioxazine was discovered and developed by Sumitomo Chemical Company. Flumioxazine is used as an herbicide to control a wide variety of weeds in crop field, such as soybeans, peanut and tree fruit field, and non-crop area. Flumioxazine inhibits protoporphyrinogen oxidase of chlorophyll biosynthesis pathway. Flumioxazine has very big margin of safety against environment and human health. Flumioxazine had already been launched in South America, France, China and Japan, and registered in the United State within 2001.

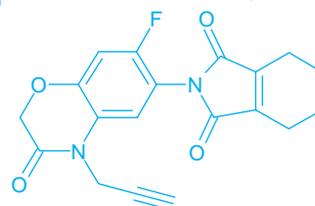
はじめに

遺伝子組替えによるグリフォセート除草剤耐性作物の登場によりこれらの作物用の除草剤市場は大きな革命的变化に見舞われたことは記憶に新しい。この変化はいまだ収束にいたっていないが、単一の除草剤に依存した雑草防除法は抵抗性雑草の出現を助長することから、ほとんどすべての除草剤市場がグリフォセートによって置き換わる可能性は少ないように言われている。しかし、グリフォセートが市場の大半を占めるにいたったダイズ除草剤市場においては開発の方針の大きな変更が余儀無くされている。

フルミオキサジンは発明当初、アメリカのダイズ用土壌処理剤を主な目標市場として検討されていたが、

前述のような除草剤耐性作物の伸長による市場の変化に対応してさまざまな適用拡大が検討された。その結果種々の用途開発が進み、2001年には除草剤の最大市場であるアメリカ合衆国でダイズ、ピーナッツ用の除草剤として登録取得できた。ここではフルミオキサジンの発明の経緯、効力、製造、物理化学性、製剤、分析法、環境安全性、毒性について順を追って記載する。

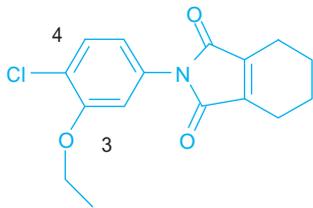
第1図 フルミオキサジンの構造



発明の経緯

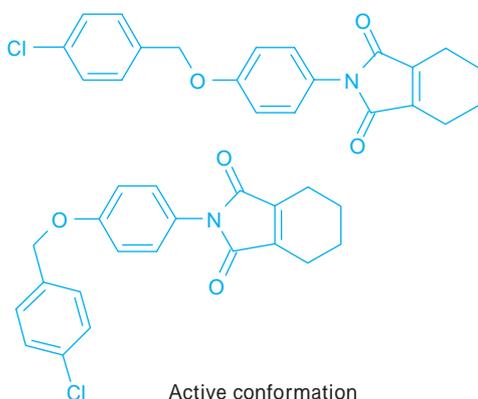
1983年ダイズ用の茎葉処理除草剤 Resource[®] (flumiclorac pentyl) が開発化合物に選抜されるに伴い、われわれはこの群の除草剤、後述するクロロフィルの生合成を阻害する共通作用機作を持つPPO阻害剤(Protoporphirinoge oxydase 阻害剤)と呼ばれる褐変症状を起こす除草剤の殺草効力向上と殺草スペクトルの拡大に、探索研究の目標を絞った。Resource[®] の構造変換とは構造修飾に関する考え方を根本から見直し、他社の特許、報告を含めN-phenylヘテロ環化合物の構造と活性の関係を広範に再検討した。その結果Phenyl基の4-位置換基と除草活性の関係について報告されていた知見と一見矛盾する事実があることに気がついた。

第2図 N-Phenylimide化合物のPhenyl置換位置



従来の知見では4-位置換基は細長い置換基が好ましいとされていた²⁾。しかし三菱化学により水稻用除草剤として開発されたMK-129は、4-位に決して細長いとは考えられないBenzyloxy基を持っているにもかかわらず強い除草活性を示していた。また4位にCl基を有する3,4-二置換体では3-メトキシ体が3-エトキシ体に比べ著しく除草効果が劣っていることから3-位置換基についてもある程度の高さが必要と考えられていた。しかし先のMK-129に3-OEtを置換させたものはMK-129に対し大きく活性を低下させた。これらの一見相反する結果は、MK-129の活性な立体配座を第3図のように考えることで説明できる。この仮説に基づき、好ましい配座を固定するべく3,4-位で閉環された化合物群を合成して除草活性を検討した

第3図 MK-129の好ましい立体配座



結果、フルミオキサジンの1,4-ベンゾオキサジノン構造が除草活性においてもっとも好ましい構造であることがわかった。

すでに本誌1995-1号で報告したようにResource[®]のPhenyl基5位のPhenoxyacetate部分は、ダイズ選択性発現に重要な構造であり、この部分構造を組み込まれた1,4-ベンゾオキサジノン類はダイズに対して選択性を持った除草活性を示すと期待されたが、テトラヒドロフタルイミド環を有するフルミオキサジン以外の1,4-ベンゾオキサジノン類では数点の例外を除きフルミオキサジン以上のダイズ選択性を示すものはなかった。多くの試験の結果、大豆用の除草剤として最終的にフルミオキサジンを選抜することになった。

除草活性

1. 殺草スペクトルと作物薬害

フルミオキサジンは発芽後生育期の雑草の茎葉部に処理した場合(茎葉処理)、速効的に殺草活性を発現する。また雑草の発芽前に土壤に処理された場合(土壤処理)も、フルミオキサジン処理後に発生する雑草を枯殺することができる。すなわちフルミオキサジンは発芽前、発芽後のいずれの雑草にも有効であるという長所を有しているといえる。フルミオキサジン感受性雑草の茎葉部に処理した場合、処理後1日以内に褐斑、ネクロシス等の症状が現れ始め、数日のうちに枯死に至る。また、殺草症状の発現には後述する様に植物が太陽光に晒されることが必要になる。

第1表、第2表はそれぞれ茎葉処理、土壤処理に

第1表 フルミオキサジンの各種作物に対する土壤処理での薬害及び雑草への効力

作物・雑草	作物薬害及び雑草効力		
	32g / ha	63g / ha	125g / ha
ダイズ	0.0	0.1	0.2
ラッカセイ	0.0	0.0	0.1
テンサイ	8.5	9.5	9.8
イネ	1.0	1.6	3.0
トウモロコシ	0.3	1.5	2.3
コムギ	0.9	1.4	2.0
オオムギ	0.7	0.8	2.5
イチビ	7.1	9.2	9.9
ヤエムグラ	4.5	6.9	8.5
アサガオ	3.7	7.4	9.3
サナエタデ	8.8	9.4	9.8
イヌホウズキ	8.0	9.3	10.0
ハコベ	8.9	9.5	9.9
オオイヌノフグリ	8.9	9.8	10.0
スミレ	8.3	8.7	9.2
イヌビエ	3.2	5.3	7.2
エノコログサ	7.3	8.6	9.3

10: 完全枯殺 ~ 0: 無影響(処理後20~30日)、10回の温室試験の平均。

第2表 フルミオキサジンの各種作物に対する茎葉処理での薬害及び雑草への効力

作物・雑草	作物薬害及び雑草効力		
	16g / ha	32g / ha	63g / ha
トウモロコシ	2.9	3.5	3.9
コムギ	2.8	3.0	3.5
オオムギ	2.6	3.8	4.0
イチビ	10.0	10.0	10.0
ヤエムグラ	6.6	7.1	7.8
アサガオ	9.5	10.0	10.0
サナエタデ	10.0	9.9	10.0
イヌホウズキ	9.9	10.0	10.0
ハコベ	5.5	5.9	7.0
オオイヌノフグリ	8.4	8.9	9.4
スミレ	8.8	9.6	9.8
イヌビエ	6.2	6.0	7.3
エノコログサ	6.7	7.7	8.5

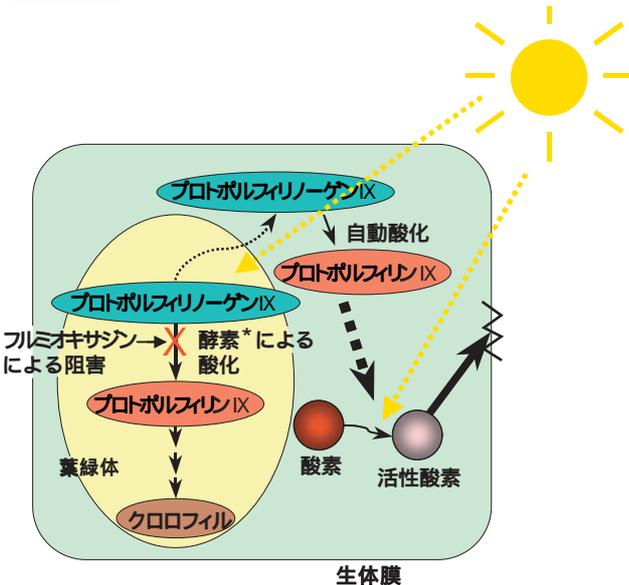
10：完全枯殺～0：無影響(処理後20～30日)、10回の温室試験の平均。

おけるフルミオキサジンの主な作物への薬害と代表的な畑地雑草への効力を示したものである³⁾。茎葉処理では、主に広葉雑草に対し低薬量で幅広い殺草効力を有している。また土壌処理では、ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等主要作物に対し高い選択性を示す一方、広葉雑草、一部のイネ科雑草に対し幅広い活性を示す。

2. 作用機構・選択性機構

植物が光合成を行なうためにはポルフィリン骨格をもつクロロフィルと呼ばれる色素を必要とし、ポルフィリンはアミノレブリン酸(ALA)を前駆物質として植物体内で合成される。ジフェニルエーテル、オキサジアゾール、環状イミドなどを基本的な化学構造と

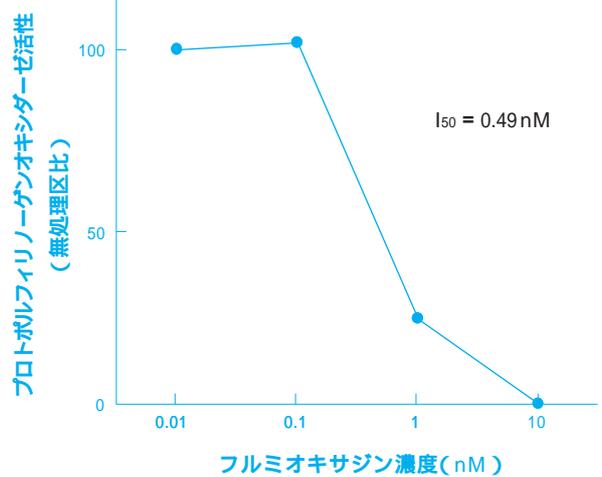
第4図 フルミオキサジンの作用機作のモデル



する一群の除草剤は、ALAからポルフィリンを合成する経路の酵素であるプロトポルフィリンIXオキシダーゼ(プロトックス)の働きを阻害する。Matringeらのモデルによれば、プロトックスが阻害されると基質であるプロトポルフィリンIXは生合成系が存在する葉緑体から細胞質に浸出し、細胞質で自動酸化を受けプロトポルフィリンIXとなって細胞内に蓄積する⁴⁾。プロトポルフィリンIXは強力な光増感作用を有し、光と酸素の存在下で活性酸素を生成する性質があり、プロトポルフィリンIXが蓄積した細胞に光があたると生体膜の過酸化損傷がおこり、植物体は枯死に至る(第4図)。これら除草剤は効果の発現に光が必要なことから「光要求型除草剤」とも呼ばれる。

フルミオキサジンはこれら光要求型除草剤と同様な作用性を有することから、フルミオキサジンのプロトポルフィリンIXオキシダーゼ阻害活性が測定された(第5図)。フルミオキサジンは0.49 nMという低濃度で、ダイコンから単離されたプロトックス活性を50%阻害し、フルミオキサジンは光要求型除草剤に分類される作用機作を有することが明らかとなっている。

第5図 フルミオキサジンのダイコン子葉から単離したプラスチド可溶化画分のプロトポルフィリンIXオキシダーゼ活性に及ぼす影響



フルミオキサジンの土壌処理におけるダイズに対する選択性を解明するため、¹⁴Cで標識された化合物を用い、フルミオキサジンの植物体中への吸収、代謝が検討された。その結果、ダイズへの吸収量は雑草のイチビ、アサガオへの吸収量よりも少なく、一方植物体中へ吸収されたフルミオキサジンは雑草よりもダイズ子葉で速やかに代謝される傾向が認められた。また、発芽時のダイズ幼植物の生長点はダイズ子葉で保護されており、フルミオキサジンに晒されにくい形態をしている。以上の結果から、フルミオキサジン

のダイズへの選択性は、化合物の植物体中への吸収、植物体中での代謝速度、種子の大きさと形状の差に起因していると考えられている⁵⁾。

3. フルミオキサジンの作用特性

第3表はフルミオキサジンの優れた作用特性についてまとめたものである。土壌処理において注目すべき作用特性は、フルミオキサジンが幅広い殺草スペクトルを有するにもかかわらず、ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等多くの作物に選択性を示す点である。事実、フルミオキサジンは現在土壌処理分野でこれらの作物を対象に開発、上市が進められている。ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ等が栽培される世界各国にフルミオキサジンの市場が拡大していくことが期待されている。フルミオキサジンは後述するように土壌中で適度な速度で分解消失する。また土壌中ではフルミオキサジンは大部分が土壌に吸着して表層にとどまるので、地下水汚染の危険性も小さく、環境に対する負荷が非常に小さい薬剤であるといえる。フルミオキサジンの適度な土壌残効性は、フルミオキサジン使用後に輪作を行なう場面を想定した場合、大きな特徴となる。例えば、フルミオキサジンと同様にラッカセイ分野で使用される除草剤イマザメスは土壌残効性が長い為、イマザメス処理後に適用外の作物を輪作する場合植付けまでの期間が大きく制限される。例えばラッカセイの後作としてトウモロコシとタバコを考えた場合、イマザメスではイマザメス処理後18ヶ月の植付け制限期間があることから、ラッカセイ栽培後の翌年トウモロコシとタバコを植えることは事実上難しい。一方フルミオキサジンの植付け制限期間は処理後トウモロコシ、タバコ共に1ヶ月であることから、翌年の植付けに何ら支障が生じない。この様に、フルミオキサジンはそのほかにも

多くの作物で植付けまでの制限期間が短く、輪作を行なう上で極めて適した除草剤であると言える。

茎葉処理では、効果の発現が早いことが特徴として挙げられ、雑草の迅速な枯殺が必要とされる場面でフルミオキサジンの速効的活性は高く評価されている。例えば、ダイズの植付け前に邪魔な雑草を枯殺しようとする場合、フルミオキサジンの速効的な茎葉処理活性は雑草防除後速やかに播種作業が可能になる点で都合がよく、しかも土壌処理活性ではダイズに選択性が高いので、フルミオキサジンは植付け前の雑草防除に適した性質を兼ね備えている。除草剤は一般的に低温条件で効果が安定しない場合がある。フルミオキサジンは低温条件でも高い効果を示すことが明らかになっており、春先での雑草防除において望ましい性質を有しているといえる。

4. 実用性・適用作物

雑草への高い活性、幅広い作物への選択性が認められるフルミオキサジンは、多くの分野で実用性が認められ、開発上市が進められている。ダイズ、ラッカセイ、トウモロコシ、ワタ等の農作物分野のみならず、ブドウをはじめとする果樹分野においても高い適用性がある。以下、フルミオキサジンの主要な適用分野における、実用性について概説した。

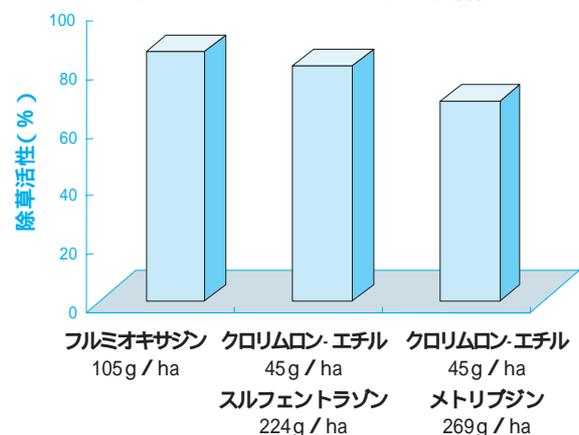
ダイズ

米国大穀倉地帯である中西部でウォーターヘンブと呼ばれる雑草が急速に問題化している。ウォーターヘンブは1株あたり数百万もの種子を形成し、1年の栽培シーズン間に世代交代を繰り返すことから、様々な除草剤に抵抗性を獲得した個体が栽培シーズンをとおして発生するという問題がある。第6図に示す通り、フルミオキサジンはウォーターヘンブに対し従来の除草剤にはない高い活性を有している⁶⁾。ウォー

第3表 フルミオキサジンの優れた作用特性

土壌処理における特徴	
雑草に対する効力	幅広い殺草スペクトル (広葉雑草及び一部重要イネ科雑草)
作物選択性	幅広い作物に対する選択性 (ダイズ、トウモロコシ、ラッカセイ)
土壌残効性	適度な残効性(後作への影響少)
環境挙動	強い土壌吸着(地下水汚染の懸念少)
茎葉処理における特徴	
速効性	活性の発現が早い
耐雨性	処理後1時間以内に耐雨性獲得 (降雨の効果への影響小)
低温での効力	低温でも効力安定 (春先低温時の使用に最適)

第6図 フルミオキサジンのダイズ圃場試験におけるウォーターヘンブに対する活性



第4表 フルミオキサジンのダイズ及びラッカセイ分野における適用草種

フルミオキサジン ダイズ(Valor)適用草種	フルミオキサジン ラッカセイ(Valor)適用草種	フルミオキサジン+グルホシネート 混合剤(グランドボーイ)適用草種
シロザ	フロリダベガーウィード	ヤエムグラ
アサガオ類	クロトン類	ナズナ
イヌホウズキ	タカサブロウ類	タネツケバナ
アオビユ類	コマツナギ類	ノボロギク
ブタクサ	シロザ	オオアレチノギク
アメリカツノクサネム	アサガオ類	ヨモギ
アメリカキンゴジカ	アオビユ類	セイヨウタンポポ
オオニシキソウ	ハマビシ	オオイヌノフグリ
イチビ	ハシカグサモドキ	スギナ
ウォーターヘンブ	ブタクサ	オランダミミナグサ
	アメリカツノクサネム	カラスノエンドウ
	アメリカキンゴジカ	メヒシバ
	アメリカトゲミギク	スズメノカタビラ
		スズメノテッポウ

ターヘンブ以外にも米国中西部で問題となる多くの雑草に高い活性を有し(第4表)、ダイズ分野の新規基幹剤として上市が待ち望まれている。

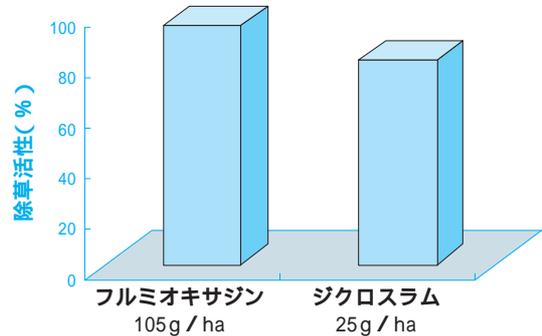
ラッカセイ

第4表に示す通り、フルミオキサジンはラッカセイで広く認められる雑草に幅広い活性を示す。また、ラッカセイで特に防除の難しい雑草としてフロリダベガーウィードが挙げられるが、第7図に示す通りフルミオキサジンは本雑草に高い効力を有している⁷⁾。既存除草剤の中にフロリダベガーウィードに高い効力を示す薬剤が少ないことから、フルミオキサジンの早期上市が待ち望まれている。

果樹園、非農耕地

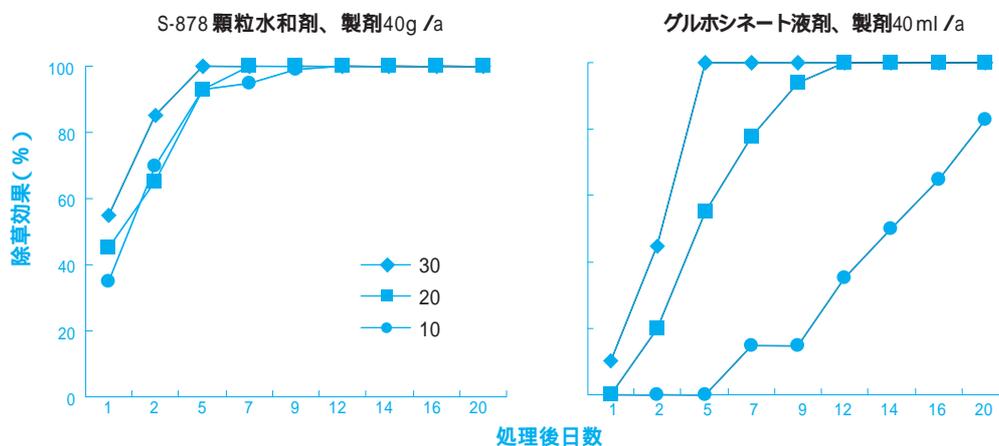
果樹園に発生する下草及び非農耕地雑草の防除には、非選択性除草剤と呼ばれる除草剤が用いられる。

第7図 フルミオキサジンのラッカセイ圃場試験におけるフロリダベガーウィードに対する活性



フルミオキサジンの高薬量茎葉処理での非選択的除草活性を生かし、アベンティスクロップサイエンス社の開発したグルホシネートとの混合剤(商品名 グランドボーイ、開発コード S-878)が非選択性除草剤として開発されている。フルミオキサジンはグルホシネートの本来持つ性能に、即効性、残効性、低温での効果の安定性を増大、向上することができる。第8図は

第8図 異なる温度条件下におけるノボロギクに対するグランドボーイ(S-878)顆粒水和剤の除草効果



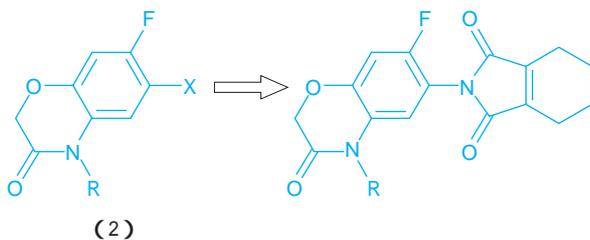
グルホシネートとグランドボーイの低温条件での効力を比較したものである⁸⁾。フルミオキサジンを含有するグランドボーイは低温時の効果に大きな改善が認められており、こうした特性は春先低温時の雑草防除において大きな威力を発揮すると考えられている。両剤を混合したグランドボーイはそれぞれの特徴を併せ持つ新型剤として2000年の10月に上市されている。

製造法

フルミオキサジン(1)は、含フッ素構造を有するテトラヒドロフタルイミド系化合物である。このユニークなベンゾオキサジノン骨格の合成法を種々検討する中から、効率的に、ベンゾオキサジノン誘導体(2)を経るいくつかの製造ルートを開発した(第9図)。さらに、プロパルギル基の効率的な導入方法など幾つかの技術的なブレークスルーもあり、工業的製法としてブラッシュアップされた。

また、工業化に際しては、スケールアップに伴う反応制御・品質制御の確認や、排水・廃棄物の処理方法など環境負荷の低減検討に加え、本化合物の構造的特徴に由来する幾つかの課題を解決する必要があった。すなわち、①含フッ素化合物の製造に際し、フッ素イオンによる設備腐食を避けるための反応条件設定や適切な設備材質の選定、②ニトロ化合物、プロパルギル化合物等の危険度の高い化合物の取扱いにともなう防災面の検討、などを工場と一体となり実施し解決することで、フルミオキサジンの工業化製法を確立した。

第9図 フルミオキサジン類の骨格の製造法



物性、安定性および分析法

1. 物理化学的性質

フルミオキサジン原体の物理化学的性質を第5表に示した。フルミオキサジン原体は無臭の黄褐色の粉末固体である。蒸気圧は22℃で 3.21×10^{-4} Pa、分配係数 $\log P$ は2.55である。水に対する溶解度は 1.79 mg/L であり、有機溶媒には比較的良好に溶けるが、溶解性は他の農薬原体に比べて低い。

第5表 フルミオキサジン原体の主な物理化学的性質

一般名	フルミオキサジン		
化学名	N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロブ-2-イニル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド		
分子式	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄		
分子量	354.33		
性状	黄褐色の粉末固体、無臭		
密度	1.5136g/mL(20℃) : ピクノメーター法)		
蒸気圧	3.21 × 10 ⁻⁴ Pa(2.41 × 10 ⁻⁶ mmHg) [22℃、気体流動法)		
分配係数	log P = 2.55 (20℃、フラスコ振とう法)		
溶解性	水	1.79mg/L(25℃、カラム溶出法)	
	酢酸エチル	17.8g/L(以下25℃、フラスコ法)	
	メタノール	1.56g/L	
	ヘキサン	2.47 × 10 ⁻² g/L	
	n-オクタノール	1.63 × 10 ⁻¹ g/L	
	アセトン	17.0g/L	
	アセトニトリル	32.3g/L	
	ジクロロメタン	191g/L	
	テトラヒドロフラン	53.8g/L	
爆発性	なし(落つい感度試験)		

蒸気圧及び分配係数は純品を使用、他の試験は原体(97.6%)を使用した。

2. 安定性

フルミオキサジン原体の安定性試験結果を第6表に示す。フルミオキサジン原体は54℃、2週間、太陽光100時間照射、室温3年間のいずれの保存においても安定であった。

第6表 フルミオキサジン原体の安定性

保存条件	保存期間	容器	残存率(%)
54℃	2週間	ガラス瓶密栓	100.3
太陽光	100時間	ガラス瓶密栓	99.6
室温	3年	ポリエチレン袋+内面樹脂コーティング金属缶	100.6

3. 製剤

フルミオキサジンを含有する製剤として海外では水和剤、フロアブルなどが開発・上市されている。第7表

第7表 PLEDGEの代表物性(試験例)

項目	物性
外観	茶色固体粉末
臭気	なし
見掛け比重	0.366 (FIFRA 63-7)
粉末度	100% (CIPAC MT59.3 75ミクロン)
懸垂率	89% (CIPAC MT41)
安定性	40℃ 3ヶ月の虐待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その他物性もほとんど変化しない。

に欧州で登録・上市されている PLEDGE(フルミオキサジン 50% : 水和剤)の代表的な製剤物性を示す。製剤物性は極めて良好で保存安定性も非常に良好である。

日本では果樹・非農耕地分野向けにグランドボーイ WDG(グルホシネート 12% フルミオキサジン 1.2% : 顆粒状水和剤)が登録・上市されている。本剤は薬剤計量時の粉立ちを軽減させるため顆粒化させた製剤となっている。グランドボーイ WDG の代表的な製剤物性を第 8 表に示す。製剤物性は極めて良好で保存安定性も非常に良好である。

第 8 表 グランドボーイ WDG の代表物性(試験例)

項目	物性
外観	暗黄赤色細粒
見掛け比重	0.90 (公定法)
水和性	22秒 (公定法)
懸垂率	フルミオキサジン 88.7%(全農法) グルホシネート 93.7%(全農法)
pH	6.9
安定性	40 3ヶ月の虐待保存後も有効成分はほとんど分解しない。 また、その他物性もほとんど変化しない。

4. 分析法

フルミオキサジン原体及びフルミオキサジン製剤中の有効成分はカラムに Sumipax ODS A-212、移動相に水・アセトニトリル(1 : 1)を用いる液体クロマトグラフ・内標準法で正確に精度よく分析できる。また、原体中の不純物も同条件の液体クロマトグラフ法で分析が可能である。

代謝・残留・毒性

1. 動物・植物代謝、残留、環境挙動、生態影響

(1) 動物における代謝

¹⁴C 標識したフルミオキサジンを、低用量として 1mg/kg、高用量として 100mg/kg をラットに単回投与すると、¹⁴C は投与量・性により排泄バランスに差異は認められたものの速やかに排泄され、投与後 7 日間に主として尿中および胆汁経由で糞中にほぼ完全に排泄された。投与後 7 日目の体内に残留する ¹⁴C 量は、ごくわずかであった。また、特定の臓器・組織への蓄積性はなかった。主要な代謝反応は 1) イミド結合の開裂、2) ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、3) フタルイミド側のシクロヘキサン環の水酸化、4) フタルイミドの 1,2 位二重結合の還元、5) アニリン誘導体のアミノ基部分のアセチル化、および

6) フタルイミドの 1,2 位二重結合への亜硫酸の付加であった。代謝経路を第 10 図に示す。

(2) 植物における代謝

国内での主な施用対象である果樹の下草処理にフルミオキサジンを使用した際の挙動を明確にするため、みかんにおける代謝試験を実施した。フルミオキサジンをみかんの苗木を植えたポットの表層土壌に 36g 有効成分/10a の割合で処理した。みかん果実を分析したところ、果肉および果皮中から検出された ¹⁴C 濃度は 0.001ppm 未満(フルミオキサジン換算値)とごく微量であり、土壌から果実への移行はほとんどないと考えられる。

(3) 環境挙動および残留

① 水中における分解

フルミオキサジンの滅菌緩衝液中での加水分解半減期は pH5 で 3.4 - 5.1 日、pH7 で 21 - 25 時間、pH9 で 15 - 22 分であった。緩衝液中でフルミオキサジンは環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂を経て分解した。

また、フルミオキサジンの水中での分解は、光により促進され、蒸留水および河川水中における半減期は各々 6.5 - 7.9 時間および 1.0 - 1.4 時間であった。主要分解経路は環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂であり、最終的にフェニル環は二酸化炭素、テトラヒドロフタルイミド環は極性代謝物にまで分解された。

以上のことからフルミオキサジンは水中で加水分解や光分解により速やかに分解されると考えられる。

② 土壌中における代謝

フルミオキサジンを砂壌土に約 0.25ppm の割合で処理し、25 °C の好氣的暗黒条件下に保管すると、プロピニル基の酸化および脱アルキル化、環状イミドの開環およびそれに続くアミド結合の開裂を経て、最終的には二酸化炭素にまで分解されるとともに、その一部は土壌結合残渣を形成した。フルミオキサジンの分解半減期は 12 - 18 日と土壌中で速やかに分解され、分解物も蓄積する傾向は認められなかった。

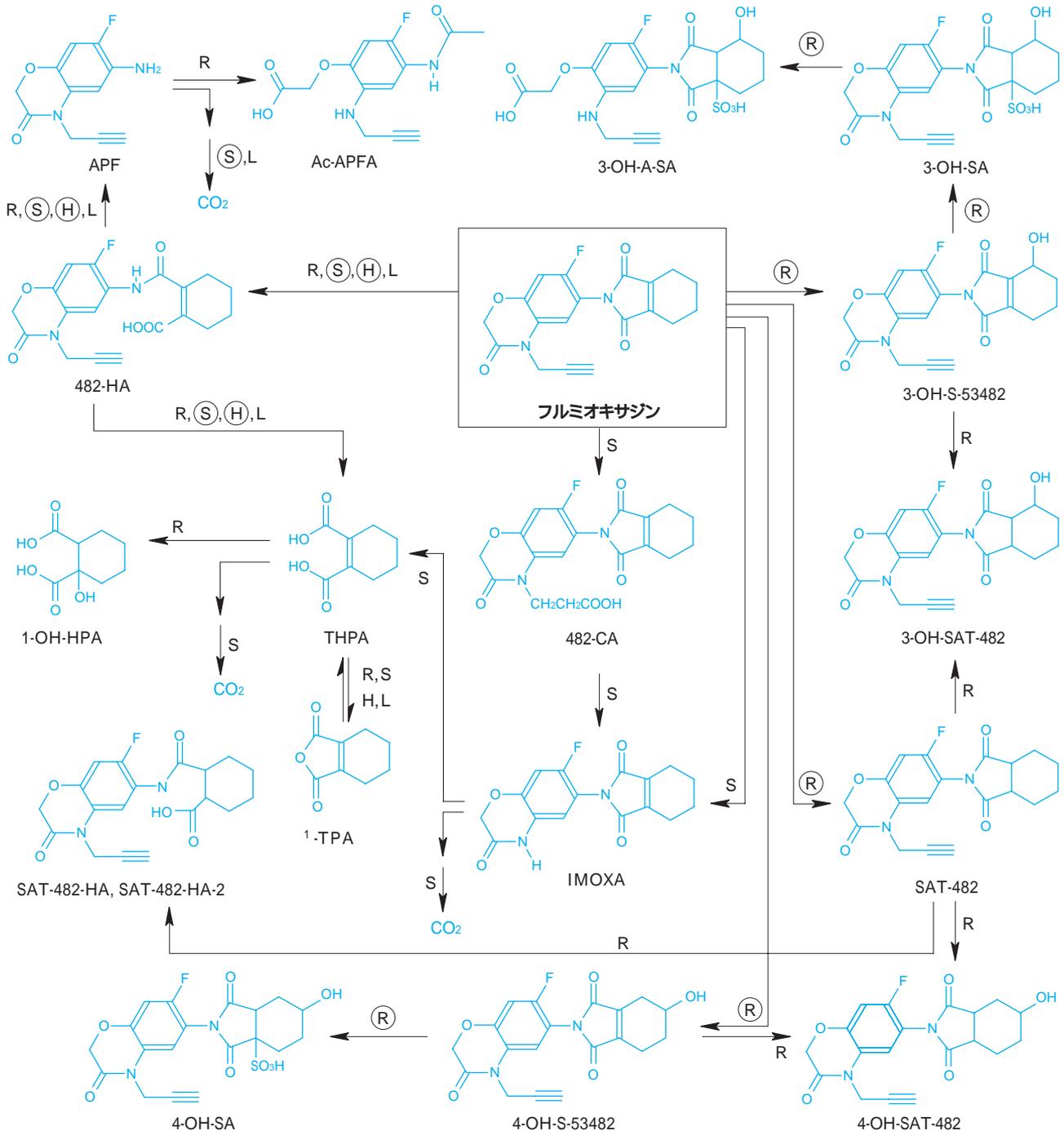
③ 土壌残留

国内の野外土壌(2ヶ所)にフルミオキサジンを 24g 有効成分/10a の割合で 3 回散布すると、最高残留量は約 0.7ppm であり、消失半減期は 4 - 9 日であった。

④ 土壌移動性

畑地標準土壌(4種類)を用いてフルミオキサジンの土壌吸着係数を測定した。フルミオキサジンはすべての土壌で 24 時間以内に吸着平衡に達した。フロイントリッヒ吸着等温式を基に求めた土壌有機炭素吸着係数(K_{oc})は 239 - 775 であり、この値は McCall

第 10 図 フルミオキサジンの代謝分解経路



R：哺乳動物、S：土壌代謝、H：加水分解、L：光分解（丸印は主要代謝経路）

注）フルミオキサジンの土壌から植物（ミカン果実）への吸収移行が認められなかったため植物の代謝経路については記載せず。

らの土壌移動度の分類表によれば Medium-Low に分類され、土壌中の移行性は小さいと考えられる。

⑤ 作物残留

フルミオキサジン顆粒水和剤を 12g 有効成分 / 10a の割合で 3 回（2 週間間隔）りんご、温州みかん、なつみかん、ゆずに土壌散布したところすべての試料の果肉および果皮において検出限界未満（< 0.01 ppm）

であり、作物残留はほとんどないと考えられる。

（4）非標的生物に対する影響

フルミオキサジンの非標的生物に対する試験結果を第 9 表に要約した。

① 陸上生物に対する影響

フルミオキサジンと餌に混ぜ、蚕の 3 令幼虫に摂餌

第9表 フルミオキサジンの非標的生物に対する試験結果

生物種	試験	結果
蚕	混餌急性	NOEC = 100mg / kg
ミツバチ	急性	NOEC = 105 μ g / bee
コイ	急性	96hrLC ₅₀ > 1.0 ppm
ニジマス	急性	96hrLC ₅₀ = 2.3 ppm
ブルーギル	急性	96hrLC ₅₀ > 21 ppm
シーブスヘッドミノ	急性	96hrLC ₅₀ > 4.7 ppm
ミジンコ	急性	24hrLC ₅₀ > 1.0 ppm
藻類	急性	72hrEC ₅₀ = 1.2 μ g / L

させたところ、最高濃度区である100ppmにおいても死亡および中毒症状はいっさい観察されなかった。

ミツバチにフルミオキサジン原体を局所処理したところ、105 μ g / bee でも影響を及ぼさなかった。

② 水生生物に対する影響

水生生物に対するフルミオキサジン原体の急性毒性は、魚類のコイ、ニジマス、ブルーギルおよびシーブスヘッドミノに対する96時間LC₅₀が各々 > 1.0 ppm、2.3ppm、> 21ppm および > 4.7ppm、ミジンコに対する24時間LC₅₀が > 1.0ppm であった。

フルミオキサジンの藻類に対する急性毒性は強いいため、注意が必要である。

2. 哺乳動物に対する毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

フルミオキサジン原体のマウスにおける経口毒性およびラットにおける経口、経皮、吸入毒性はいずれも弱く(第10表)、半数致死量(LD₅₀)および半数致死濃度(LD₅₀)は各々2000mg / kg および3930 mg / m³を上回った。

ウサギを用いた眼刺激性試験では、結膜の軽度な

潮紅とごく軽い浮腫および虹彩の軽度な充血が観察され、眼に対してごく軽度の刺激性を有すると判定された。一方、皮膚刺激性試験では、有傷および無傷部位ともに刺激反応はみられず、皮膚刺激性はないと判定された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験はMaximization法で実施し、陰性の結果を得た。

第10表 フルミオキサジン原体の急性毒性

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg / kg)	
		雄	雌
ラット	経口	> 5000	> 5000
	経皮	> 2000	> 2000
	吸入 ^{a)}	> 3930	> 3930
マウス	経口	> 5000	> 5000

a): LC₅₀ (mg / m³)

(2) 変異原性

変異原性については第11表に示す試験を実施した。

チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において薬物代謝酵素(S9 Mix)存在下で染色体異常の増加を認めしたが、*in vivo*での染色体異常誘発性について検討したところ陰性であった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験およびDNA修復試験ならびにマウスあるいはラットを用いた小核試験および不定期DNA合成試験のいずれにおいてもフルミオキサジンの影響は認められなかった。

以上の結果からフルミオキサジンに*in vivo*染色体異常誘発性はなく、遺伝子突然変異性およびDNA損傷性もないことから、変異原性に問題はないと考えられた。

第11表 フルミオキサジンの変異原性

試験種類	試験条件	結果
復帰突然変異試験(Ames試験)	サルモネラ菌、大腸菌 処理濃度: 50 ~ 2000 μ g / plate (S9Mix存在下、非存在下)	陰性
DNA修復試験(Rec Assay)	枯草菌 処理濃度: 36.9 μ g / disk ~ 3600 μ g / disk (S9Mix存在下) 73.7 μ g / disk ~ 7200 μ g / disk (S9Mix非存在下)	陰性
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞 処理濃度: 3 $\times 10^{-5}$ ~ 5 $\times 10^{-4}$ M (S9Mix存在下、非存在下)	陽性 (+ S9Mix)
小核試験	マウス(雄)骨髄細胞 投与量: 300、1000、5000 mg / kg、腹腔内投与	陰性
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	ラット(雌雄)骨髄細胞 投与量: 1250、2500、5000 mg / kg、経口投与	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> 不定期DNA合成	雄ラット(肝細胞) 投与量: 1250、2500、5000 mg / kg、経口投与	陰性

第12表 フルミオキサジンの亜急性毒性、慢性毒性、発癌性試験一覧

動物種(系統)	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
イヌ(ビーグル)	3ヶ月間	経口(カプセル)	0、10、100、1000mg/kg	10 mg/kg
イヌ(ビーグル)	1年間	経口(カプセル)	0、10、100、1000mg/kg	10 mg/kg
ラット(SD)	13週間	経口(混餌)	0、30、300、1000、3000ppm	30 ppm
ラット(SD)	105週間	経口(混餌)	0、50、500、1000ppm	50 ppm
マウス(CD-1)	78週間	経口(混餌)	0、300、3000、7000ppm	300 ppm

(3) 亜急性毒性、慢性毒性および発癌性

イヌ、ラットおよびマウスを用いて、第12表に示す亜急性毒性、慢性毒性、発癌性試験を実施した結果、ラットにおいて500ppmより貧血がみられたが、イヌおよびマウスでは認められなかった。

肝臓に対する影響として、イヌにおいては肝臓重量の増加およびアルカリ性ホスファターゼ等の上昇が100mg/kgより認められたが、病理組織学的検査では軽微な変化であった。マウスにおいては3000ppm以上で肝細胞肥大や単細胞壊死の増加がみられた。ラットにおいては、重度な貧血を示した3000ppmの雌に肝細胞の変性等の肝障害性の変化が認められた。

腎臓に対する影響としては、ラットでは慢性毒性/発癌性試験において、慢性腎症の増加が500ppm以上の雄で認められた。慢性腎症は本系統のラットで加齢とともに発現する自然発生病変であり、毒性学的には重篤な影響ではないと考えられた。

以上、ラットにおいて造血器系への影響が比較的強く発現し、肝臓および腎臓への影響も認められたが、これらの毒性には閾値があると考えられ、最も低い無毒性量は雄ラットにおける50ppm(1.8mg/kg/日)であった。なお、ラットおよびマウスにおける発癌性は認められなかった。

(4) 催奇形性

催奇形性に関しては、第13表に示す試験を実施した。ラットにおいて経口投与では30mg/kgで、経皮投与では300mg/kgで胚・胎児の死亡率が上昇し、生存胎児に心室中隔欠損を主とする心脈管系の異常や波状肋骨などの形能異常が認められ、生存胎児体重も低下した。一方、ウサギに3000mg/kgを投与しても胎児に影響は認められなかった。

(5) 繁殖性

フルミオキサジンを飼料中に50、100、200および300ppmの濃度で混入し、2世代にわたってラットに自由摂取させ、繁殖性に及ぼす影響を検討した。親動物の一般毒性として死亡、体重および摂餌量の低下ならびに貧血を示唆する所見がみられ、繁殖性に対しては、胚・胎児の死亡によると考えられる出産率の低下が見られた。また、児動物についても生存率の低下や体重への影響がみられた。これらのことから、親世代の一般毒性および繁殖性に対する無毒性量は200ppm、児動物に対する無毒性量は100ppmであった。

(6) 一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌを用いて一般薬理作用の検討を行ったところ、自発運動減少作用、麻酔増強作用、鎮痛作用、呼吸促進作用および血圧低下作用を示し、尿量および尿中電解質に影響を及ぼした。摘出臓器においては、平滑筋の収縮作用、収縮抑制作用および筋緊張低下作用を示した。いずれも大量適用時のみに認められるものであり、低用量から発現する特異的な作用はなかった。

(7) 毒性発現機構

フルミオキサジンは植物における葉緑体合成の必須過程であるポルフィリンの生合成を阻害することにより殺草活性を示す。ポルフィリン生合成は植物と動物でそれぞれ葉緑体とヘム合成過程で共通であることから、ラットに認められた貧血や胎児に及ぼす影響について、ポルフィリン生合成阻害との関係を検討した^{11,12,13}。

その結果、フルミオキサジンの毒性発現機構は次のように考えられた。

第13表 フルミオキサジンの催奇形性試験一覧

動物種(系統)	投与期間	投与経路	投与量	胎児発生無毒性量
ラット(SD)	器官形成期(妊娠6日~15日)	経口	0、1、3、10、30mg/kg	10 mg/kg
ラット(SD)	器官形成期(妊娠6日~15日)	経皮	0、30、100、300mg/kg	100 mg/kg
ウサギ(New Zealand White)	器官形成期(妊娠7日~19日)	経口	0、300、1000、3000mg/kg	3000 mg/kg

- ① フルミオキサジン投与によりラットでプロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPO)阻害が生じ、ヘモグロビン合成が阻害されて貧血となる。
- ② フルミオキサジンがラット胎児に曝露された場合、重度の貧血を呈し、一部は死亡するが、貧血の代償性反応として、胎児心臓の肥大等が誘発される。
- ③ 胎児心臓の肥大等によって、心臓の心室中隔形成過程が遅延し、結果として心室中隔欠損が発現する。
- ④ フルミオキサジンによるPPO阻害は、ラットで最も強く、次いでヒト、ウサギの順であった。
- ⑤ 波状肋骨の発現については、貧血に伴う肝機能の低下によるタンパク合成の低下と関連して誘発されたと考えられた。

したがって、フルミオキサジンのヒトでの催奇形性に係わる安全性評価に際し、ラットの結果を基にリスク評価を行うことは妥当と考えられた。

以上の様に、フルミオキサジン原体は、経口投与すると速やかに吸収されて全身に分布するが、速やかに代謝されてほぼ完全に排泄され、体内への残留性・蓄積性は示さなかった。一方、PPO阻害で最も感受性の高いラットでのみ、発生毒性がみられた。

従って、本剤の主要な毒性である発生毒性に対して、ヒトよりラットの方が感受性が高いと考えられることより、ラットを用いた試験における無毒性量を用いて作業安全性を評価することは妥当であると考えられ、かつ、作業曝露の測定の結果、非常に大きな安全域(安全率10000以上)があることから、実使用場面においてヒトへ悪影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられた。

また、フルミオキサジンは環境中にて速やかに分解されるため、環境での残留は極めて少なく、かつ藻類への急性毒性が唯一やや強いものの、その環境挙動から考えて生態系への影響は極めて小さいため、實際上安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

住友化学で発明されたフルミオキサジンは、クロロフィルの生合成を阻害する事で雑草を枯殺する除草剤である。フルミオキサジンは、人間の健康、環境に対し大きな安全係数を持ち、ダイズ、ピーナッツのような作物圃場、果樹園、非農耕地の除草剤として南アメリカ、フランス、中国、日本で上市されているが、

本年中にアメリカ合衆国で登録取得でき、主要な農業国での販売ができる見込みである。

引用文献

- 1)橋本, 永野, 大坪, 南部, 細川, 武元: 住友化学 1995-1, 4-18
- 2)H. Ohta, T. Jikihara, K. Wakabayashi, T. Fujita: *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 14, 153 - 160(1980)
- 3)R. Yoshida, M. Sakaki, R. Sato, T. Haga, E. Nagano, H. Oshio, K. Kamoshita: *Brighton Crop Protection Conference - Weeds* - (1991)
- 4)M. Matringe, J.H. Camadro, P. Labbe, R. Scalla: *The Biochemical journal*, 60, 231 - 235(1989)
- 5)榊 正治ら: 未発表
- 6)Iowa State University Weed Control Results Books(1997)
- 7)University of Georgia Weed Control Results Books(1998)
- 8)松本, 木沢, 森田: 日本雑草学会第40回講演会講演要旨
- 9)Y. Tomigahara, M. Matsui, H. Matsunaga, N. sobe, H. Kaneko, I. Nakatsuka, I. Yoshitake and H. Yamada: *J. Agric. Food Chem.*, 47, 305 (1999)
- 10)Y. Tomigahara, M. Onogi, H. Kaneko, I. Nakatsuka and S. Yamane: *J. Agric. Food Chem.*, 47, 2429(1999)
- 11)S. Kawamura, T. Kato, M. Matsuo, M. Sasaki, Y. Katsuda, A. M. Hoberman and M. Yasuda: *Cong. Anom.*, 35, 123(1995)
- 12)S. Kawamura, T. Kato, M. Matsuo, Y. Katsuda and M. Yasuda: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 141, 520(1996)
- 13)S. Kawamura, T. Yoshioka, T. Kato, M. Matsuo and M. Yasuda: *Teratology*, 54, 237 (1996)

特許

- 14)葉賀 徹, 永野 栄喜, 佐藤 良, 森田 耕一: 特公平4-1748号公報
- 15)古田 亮, 真野 佳子, 柴田 秀之: 日本特許2606296号

PROFILE



永野 栄喜
Eiki NAGANO

住友化学工業株式会社
農業化学業務室
主席部員



古田 リツ子
Ritsuko FURUTA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



佐藤 良
Ryo SATO

住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
グループマネージャー



藤澤 卓生
Takuo FUJISAWA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



山田 昌宏
Masahiro YAMADA

住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
研究員



川村 聡
Satoru KAWAMURA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



船木 雄司
Yuji FUNAKI

住友化学工業株式会社
有機合成研究所
主席研究員

光誘導型ジンクフィンガー転写因子の導入による強光ストレス耐性の付与

住友化学工業(株) 農業化学品研究所
飯田 朝子
大江田 憲治*

Improvement of Tolerance to High Irradiation in Plants by Introducing the Light-stress Inducible Zinc Finger Protein Gene.

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agricultural Chemicals Research Laboratory
Asako IIDA
Kenji OEDA

Dry or semi-dry lands have essentially high potential of CO₂ fixation, because they occupy about one-third of all land surface on earth. In the fundamental study to develop transgenic plants that could survive under severe environmental stress, we are investigating the light-stress tolerance of plants on the molecular basis. The model plant, *Arabidopsis thaliana*, showed increased tolerance to high-intensity light when pre-exposed to medium-intensity light (light acclimation). Among characterized acclimation-induced genes, we identified a zinc finger protein RHL41. The transgenic plants over-expressing the RHL41 gene showed an increased tolerance to high-intensity light. RHL41 could function as a regulatory factor in the acclimation /photo-protective process.

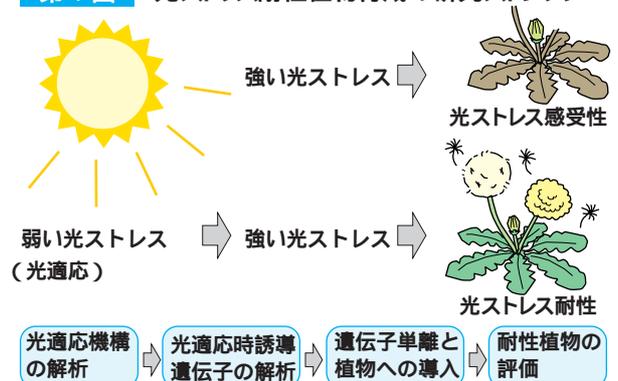
はじめに

地球温暖化の主要な原因となる二酸化炭素の削減が国際的にも強く求められている。半砂漠地は、潜在的に二酸化炭素を大量に固定化するポテンシャルの高い地域であるが、このような厳しい環境ストレス下(強光、高塩、乾燥等)においても二酸化炭素を固定化することができるようなストレス耐性に優れた植物機能が得られれば、CO₂削減に貢献できると期待される。植物生理学、分子生物学等の知見を活用して細胞・遺伝子レベルで強光・高塩・乾燥ストレス耐性機構を解明し、耐性植物を育成するための基盤技術を開発することを目標として「植物細胞の砂漠地域適応化技術」開発プロジェクト(経済産業省委託研究)が平成5年度から実施されている。本プロジェクトでは民間5社およびRITEが参加し、その中で私たちは「光ストレス耐性」に焦点を当てて研究を進めてきた。

砂漠では植物はかなり苛酷な環境下におかれており、日中では高温・乾燥・強光によるストレスを、夜間では主に低温ストレスを受けている。植物は移動能力を持たず定着性を有するため、このような劣悪環境に対する適応反応は動物以上に巧妙なものとな

っている可能性がある。光、水、温度に代表されるこれらの環境要因のうち、光は植物にとって極めて重要な因子である。光は光合成の必須要素でありながら、逆に強光や紫外線は植物にとって厳しい傷害ストレスとなる。これまで乾燥、低温、あるいは病害ストレスなどについては分子生物学的に詳細な解析が進められてきた^{1,2)}が、光傷害とその防御機構についての遺伝子工学的解析や情報伝達解析については殆どなされていない。そこで私たちは、植物の「光適応」という現象に着目し、適応メカニズムの解析を行う中から「光ストレス耐性付与遺伝子」を探索・単離することから研究を始めた(第1図)。一般に植物は

第1図 光ストレス耐性植物育成の研究ストラテジー



* 現職：生物環境科学研究所

強光ストレスを直接受けると光傷害を起こすが、一度弱い光ストレスを受けることによりストレスに対して適応機構を獲得し、光傷害が軽減される。この光適応時には光ストレス防御に関連する遺伝子群が発現誘導されると予想される。本研究ではモデル植物であるシロイヌナズナを用いてその光適応反応を調査し、さらに光適応時に誘導される遺伝子群を解析した。その中でジンクフィンガー転写因子と考えられるRHL41遺伝子を見出し、本遺伝子を高発現した組換え植物は強光耐性が向上することを示した³⁾。本稿ではこれらの研究成果について紹介する。

光適応機構の解析

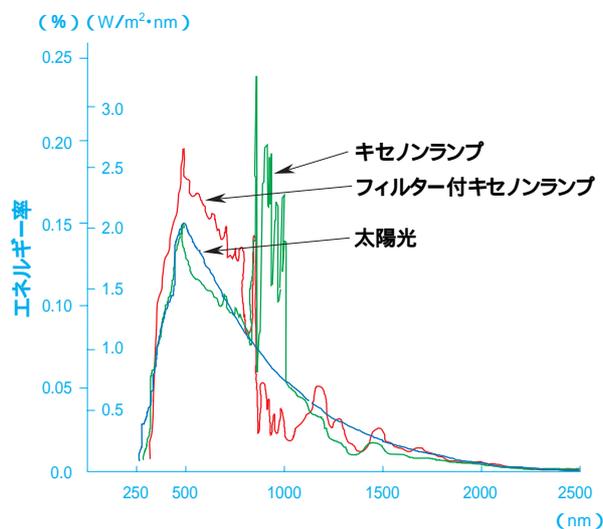
1. 光環境シミュレーターの設計・開発

まず、砂漠環境の強光条件を再現する光環境シミュレーターを設計・開発した(第2図)。本装置はキセノンランプを光源とし、供給電流量と減光フィル

第2図 光環境シミュレーター



第3図 分光分布比較



ターによる制御により $2,000 \mu\text{E} / \text{m}^2\text{s}$ までの照度を連続的に可変できる。アリゾナの砂漠地帯の最強照度は $1,800 \sim 2,000 \mu\text{E} / \text{m}^2$ なので、本装置は砂漠地帯の強光条件を十分に満たしていると考えられる。1号機では、5灯のランプを用いたため照度分布が不均一であったが、2号機では1灯の大型ランプを用いることにより、30cm四方のエリアに均一に照射することが可能となった。また、キセノンランプの分光分布に特有である $800 \sim 1000\text{nm}$ 付近のピークを除去するためのフィルターが装着されており、太陽光に近似した分光分布を得ることができる(第3図)。さらに、光に付随する輻射熱の影響を最小限に抑えるため、熱エネルギーの最大の原因である赤外線領域の波長を除くフィルターも装着されている。

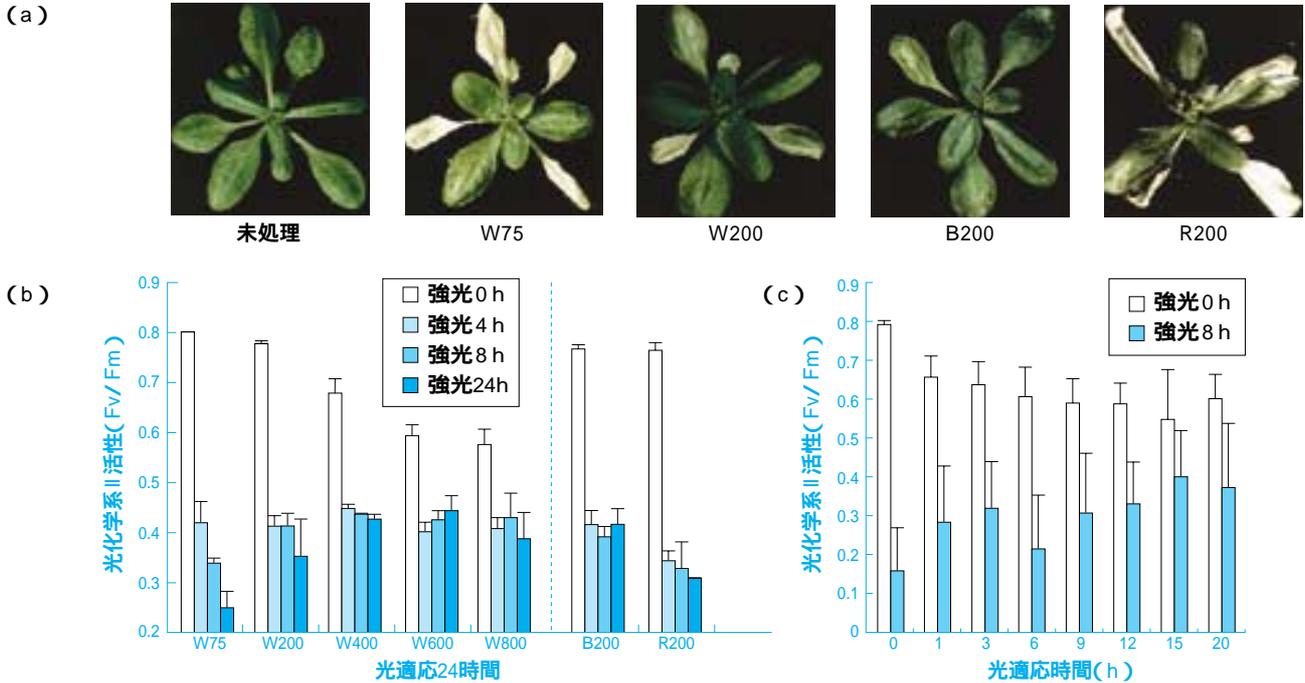
2. シロイヌナズナを用いた光適応条件の検討

私たちは植物材料としてシロイヌナズナを選定した。アブラナ科の植物であるシロイヌナズナは、遺伝子の単離・同定、機能の推定などが非常に容易であること、ライフサイクルが短く種子獲得までの栽培期間が6週間であること、光応答に関する突然変異体が多数単離されていることなど多くの利点がある。最近になって全ゲノム配列が決定され、急速に研究成果の蓄積が進んでいる。

まず、シロイヌナズナが光適応反応を示すかどうかを調査した(第4図(a))。通常の光条件で生育させた植物に直接 $2,000 \mu\text{E} / \text{m}^2\text{s}$ の強光を8時間照射すると、葉のブリーチング(白化現象)が起こり、光傷害が顕著であった(W75)が、あらかじめ $200 \mu\text{E} / \text{m}^2\text{s}$ の白色光を24時間照射して“光適応処理”した植物では、強光照射後もこのようなブリーチングは見られず(W200)、光ストレス耐性を獲得していることが明らかであった。

次に光適応反応に影響する種々の条件について、光合成能力の指標となるクロロフィル蛍光値(光化学系II活性)を測定して評価した(第4図(b)(c))。適応時の光強度を200から $800 \mu\text{E} / \text{m}^2\text{s}$ に変えて処理した後、強光を照射して光合成能を比較した(第4図(b))。その結果、光適応の最適光強度は $600 \mu\text{E} / \text{m}^2\text{s}$ であることが明らかとなった。また、適応処理時間を1から20時間に変えて処理した後、強光を照射して光合成能を比較した。その結果、光適応反応は処理1時間後には起こり、15~24時間処理でplateauに達することが判った(第4図(c))。また、適応反応を引き起こす光質について調査した。その結果、青色光で光適応処理した場合は強光耐性の向上が認められた(B200)が、赤色光の場合は効果が極めて低く(R200)、青色光が光適応反応に効果的であることが明らかとなった(第4図(a)(b))。

第4図 光適応による光ストレス耐性の向上



3. 光適応時に誘導される遺伝子群の解析とクローニング

私たちは、光適応の過程で光ストレス防御に関連する遺伝子群が誘導・発現した結果、植物の強光耐性が向上したと考え、光適応時に誘導される遺伝子群について解析することにした。ディファレンシャル・ディスプレイ(DD)法を用いて、600 μE / m²s の白色光を10分~15時間照射した時に特異的に誘導される遺伝子を解析した結果、光合成関連遺伝子であるD2タンパク質、クロロフィルa/b結合タンパク質、活性酸素消去系の酵素カタラーゼ、転写制御因子と予想されるジンクフィンガータンパク質RHL41、翻訳制御因子である酸性リボソームタンパク質P1、低温ストレス誘導タンパク質COR15などの遺伝子が同定された(第1表)。

第1表 DD法により同定された光適応時誘導遺伝子

転写制御因子遺伝子	
・RHL41(ジンクフィンガータンパク質)	
翻訳制御因子遺伝子	
・酸性リボソームタンパク質P1	
ストレス誘導タンパク質遺伝子	
・トリプシンインヒビター様タンパク質	
・カタラーゼ	
・COR15(低温ストレス誘導タンパク質)	
光合成関連遺伝子	
・D2タンパク質	
・クロロフィルa/b結合タンパク質	
窒素代謝関連遺伝子	
・硝酸還元酵素	

これ以降は、転写因子と予想されるRHL41遺伝子に焦点を当てて解析を進めた。RHL41は光ストレス防御あるいは光適応における情報伝達経路の調節遺伝子である可能性が考えられたからである。RHL41は2つのジンクフィンガーモチーフを持つジンクフィンガータンパク質であり、その構造からDNA結合性を有すると考えられる(第5図)。同様の構造を持つジンクフィンガータンパク質として、酵母に塩耐性を付

第5図 ジンクフィンガータンパク質RHL41のアミノ酸配列

RHL41	1: MVAIS-EIKSTVDVT-----AA-----MEFSEDSIDHTLV--FKGKRSKRPRQLSPDIY	16
EPF1	1: -----MEFSEDSIDHTLV--FKGKRSKRPRQLSPDIY	30
EPF2-4	1: ---MTLETLSK-----SSTPKTKPTIPLPKPIINDAIDHKRKRKRPR---IETP	46
STZ	1: ---MALEALTS-----PRLASPI-PLPFEDSVFVGHVHTKGRSKRSRDFHHQDN	48
WZF1	1: MSSSAMEALHALIPEQHLDVEAAAAVSSATSGEESGHVLOGIAKRRKR-----53	53
RHL41	17: -----NCLMLRSLRVGQENVDDGD-CK-----RV-----38	38
EPF1	31: SSSSTSTTQI SSSSSREEDEDMANCLL LAQSGQSHKQKFSRKFETATSTGKA-----85	85
EPF2-4	47: PS-----EKEFLALCLLMLARSQ-GKNPTTPTTITNEPLQVQEPINKPL	90
STZ	49: LT-----EEEELAFCLMLARDN-----RQPPPPAV-----75	75
WZF1	54: -S-----EEENLALCLLMLSRGQKRVQAPQPPFAAPVPAE-----89	89
RHL41	39: -----FTCKTQKQFHSFDALGGHRAHKK-PNND-----AL--69	69
EPF1	86: -----GFYVYECKTQNRTPFSDALGGHRTSHKSKTI AAEKTSITLEDHQQQERVAQE	139
EPF2-4	91: QVQEPINEQSYKQNVQNKSFHSYDALGGHKAHNRKNLSTTTVS-----YDD-137	137
STZ	76: ---EKL SYKQSVQDKTFSSYDALGGHKAHNRKNLSQTLSSG-----GDD-116	116
WZF1	90: -----FKQSVQKQFHSYDALGGHKTSLR-----AAAP127	127
RHL41	70: -----SSG--LMKKVKTSSHPQPGVETPMDQALGGHRRRNRNES-108	108
EPF1	140: EGEFIKIIPSI STQI INKGNMQSNFNKSKIHEDAI CGAEFTSBOALGGHRRRNPPTI	199
EPF2-4	138: ---TNPSTNS-----LNPSGRFHEDSII QHKQSSBOALGGHRRRHYEGLN	180
STZ	117: ---HSTSSAT-----TTSAV---TTGSGKSHVCTI QNKSPSBOALGGHRRRHYEGLN	163
WZF1	128: LVALPAVAAILPSAEPATSSSTAASSDGATNRVHRSQKKEPTTBOALGGHRRHYDGGV	187
RHL41	109: GAAGGALVTRALLPE-PTVTLLKK-----SSGKR---VACLDI SLGMVDNL-NLKLELG	158
EPF1	200: TANI TNTKVTLSSTIDDTSNYTSSESHDYDEI KEKPRI ILSLDLNLPPAPPE-----250	250
EPF2-4	181: G-----GVSRGDTVI SSEGGGSAV-----IRR-----DFDLNLPSPPELTLGMSVDC	223
STZ	164: N-----INTSSVS-----NSEGAGSTSHVSSSHR-----GFDLNI PPI PEF---SM---201	201
WZF1	188: GAAASSTELAAAAAEVSGSTGNG-----SSAAR-----AFDLNI PAVPEFWRPKCAKG	237
RHL41	159: RTVY	162
EPF1	251: ---DDHHSNDTKDFDSGNKQCLVFSAAALVDCHY	281
EPF2-4	224: ERKSQLSGEEVESPMPTKKPRFLRFDGN	253
STZ	202: ---VNGDEVMSPPAKKPRFDFPVKQL	227
WZF1	238: KMMME---DDEEVQSLPAFKPRLLTA	261

与するSTZ、ペチュニアの花弁特異的に発現する5'-エノールピルピルシキミ酸3リン酸合成酵素遺伝子プロモーターに結合する転写因子EPF1/FPE2-4、コムギのヒストン遺伝子プロモーターに結合する転写因子WZF1などが報告されている。しかしこれらの転写因子とRHL41はモチーフ以外の領域のアミノ酸配列は相同性が低く、異なるグループに属すると考えられる。

RHL41 遺伝子の光ストレス応答性をさらに詳細に調べるため、ノザン解析を行った(第6図)。通常の生育条件である $75 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の光強度ではRHL41 遺伝子はほとんど発現していないが、 $600 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の白色光照射による光適応処理後、1時間で発現誘導が見られ、16時間まで同レベルの誘導発現が認められた(第6図(a))。また、 $1,900 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の強光を5時間照射すると、光適応処理1時間で誘導発現される量の10倍以上の顕著な発現誘導が認められた。これらの結果から、RHL41 遺伝子は光ストレスにตอบสนองして高発現する遺伝子であることが確認され、光ストレス耐性と何らかの関連があることが強く示唆された。また、赤色光と青色光の両方で誘導され、光ストレス適応反応のシグナルである可能性の高い青色光による誘導の方がやや強いことが判った。次に $1,900 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の強光照射による発現誘導の経時変化を調査した(第6図(b))。照射0.5時間後には発現誘導が認められ、徐々に発現量は増加して5~7時間後には最大となった。また、強光照射を止めて通常の光条件下に植物体を戻すことにより、光ストレス状態を解除すると、0.5時間後には発現量は最大時の半分以上に減少した。しかし、光ストレス解除16時間後にもわずかながら発現が認められた。さらに、 $300 \sim 2,000 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ に光強度を変化させて発現量を調べた結果、RHL41 遺伝子は光強度の増加に伴い発現量が

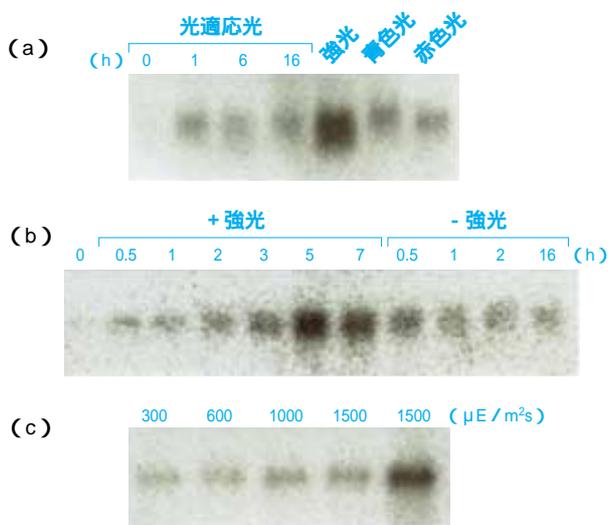
増加し、 $2,000 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の場合に特に顕著な発現誘導が観察された(第6図(c))。このように、RHL41 遺伝子は光ストレスに迅速にตอบสนองする転写因子型の発現を示し、また光強度に依存した発現パターンを示すことが明らかとなった。また、RHL41 遺伝子は塩、高温、低温などのストレスによっても誘導され、広く環境ストレスにตอบสนองする遺伝子である可能性が示唆された(データ示さず)。

転写因子RHL41 遺伝子を導入した組換え植物の作出と解析

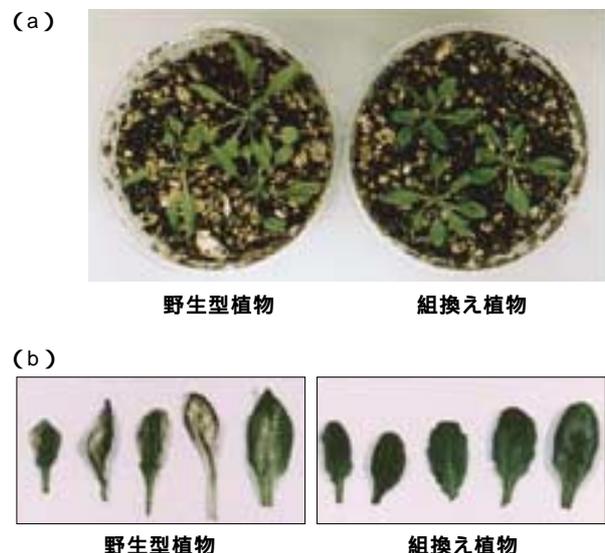
1. 組換え植物における光ストレス耐性評価

RHL41 遺伝子が実際に光ストレス防御あるいは光適応反応に関与しているかどうかを確認するため、本遺伝子を導入した組換え植物を作出した。植物の全組織で恒常的に発現させるためにカリフラワーモザイクウイルス(CaMV)_{35S}プロモーターを用い、その下流にRHL41cDNAを挿入した発現ベクターを構築した。本ベクターをルート法によりシロイヌナズナに導入し、ハイグロマイシンを含む培地で選抜して、独立した組換え植物を51株得た。選られた組換え植物は通常の光条件下で生育させた場合でも、野生型植物と比較して、緑色が濃くなる傾向が認められた。(第7図(a))。これらの組換え植物は、全て抽台して開花・結実した。組換え植物に $2,000 \mu\text{E}/\text{m}^2\text{s}$ の強光を8時間照射後に葉のブリーチングの程度を観察した結果、野生型では葉のブリーチングが認められ光傷害がかなり進んでいるのに対し、RHL41 導入組換え植物では、葉のブリーチングはほとんど認められず、光ストレス耐性が向上していることが明らかであった(第7図(b))。

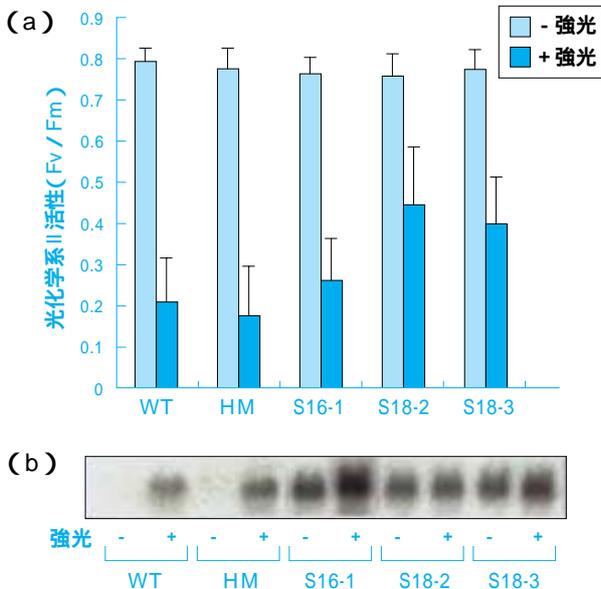
第6図 RHL41遺伝子の光ストレス応答



第7図 RHL41 発現組換え植物の育成



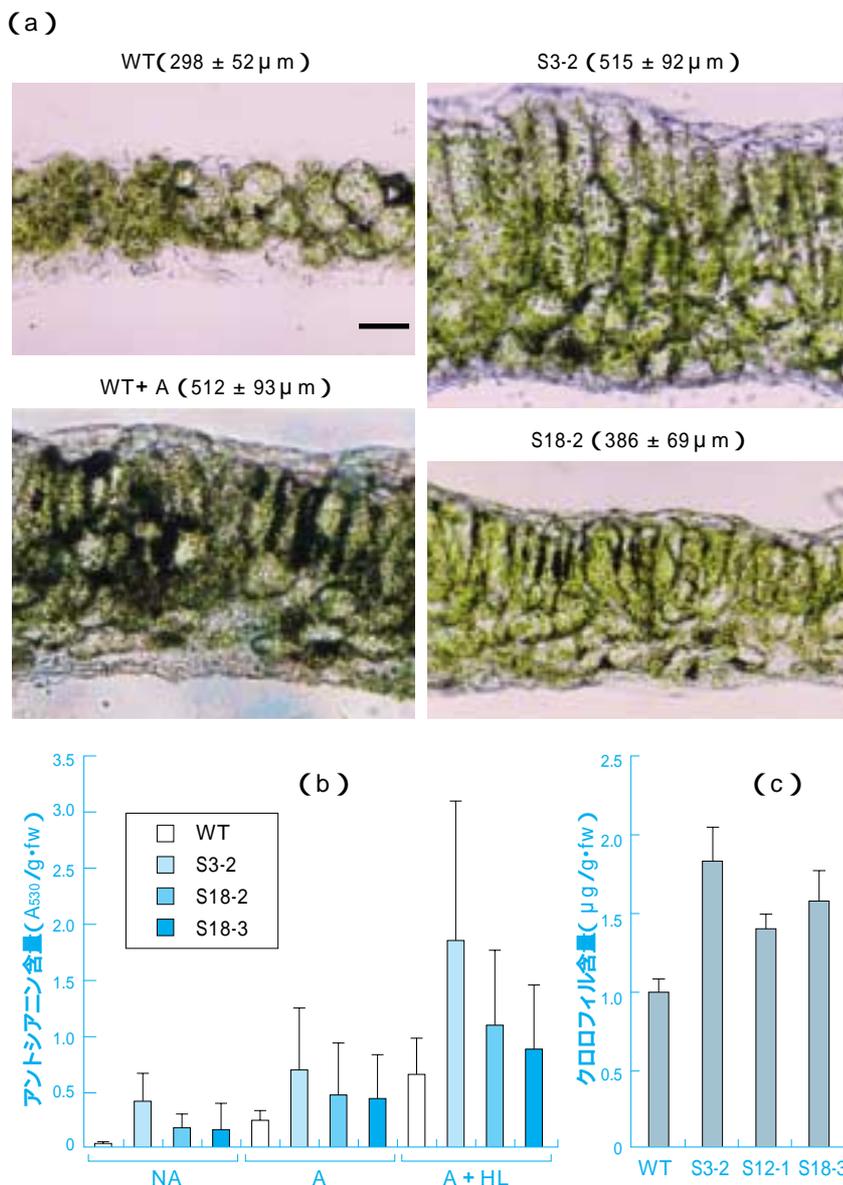
第8図 組換え植物における光ストレス耐性の向上



さらに、野生型および組換え植物に、 $2,000 \mu E / m^2 s$ の強光を5時間照射した後、光合成能力の指標となるクロロフィル蛍光値(光化学系II活性: PSII)の変化を調査した(第8図(a))。その結果、組換え植物(S16-1、S18-2、S18-3)は野生型(WT)あるいはコントロールベクターを導入した組換え植物(HM)と比較して有意に高いPSII活性を示した。またノザン解析によりRHL41遺伝子の発現誘導を調べた結果、組換え植物では通常の光条件下でも導入遺伝子由来の発現が認められ、強光照射により、さらに内在遺伝子由来の発現量の増加が認められた(第8図(b))。

以上の結果から、ジンクフィンガータンパク質RHL41遺伝子を恒常的に発現させることによって、シロイヌナズナに光ストレス耐性を付与できることが示された。RHL41は転写因子として光適応あるいは光ストレス防御に関与する遺伝子群の発現を制御していることが強く示唆された。

第9図 組換え植物の表現型の解析



2. 組換え植物の表現型の解析

組換え植物は野生型と比較して葉の緑色が濃くなる傾向が見られたことから、葉の厚み、色素の蓄積量などについて調査した。その結果、播種後20日目の野生型植物における葉の厚みは $298 \pm 52 \mu m$ であるのに対し、組換え植物は $515 \pm 92 \mu m$ (S3-2)あるいは $386 \pm 69 \mu m$ (S18-2)であり、組換え植物の葉が肉厚であることが判った(第9図(a))。野生型は細胞2~3層からなる未分化な状態であるのに対し、組換え植物は柵状組織、海綿状組織からなる分化の進んだ状態であった。一般に陽葉植物は陰葉植物に比べ葉が分厚く、強光耐性能が大きいことから、組換え植物において葉が分厚いことは、強光耐性を付与する一要因であると考えられる。さらに、組換え植物で認められるような柵状組織の発達が光適応反応の1つであることを証明するため、より長期の光適応処理を野生型植物に施して調査した。その結果、2週間の光適応処理した野生型植物(WT + A)では、柵状組織の発達による葉の肉厚化が観察された。光適応処理条件下では

RHL41 遺伝子が恒常的に発現していることから、本遺伝子は光適応反応の1つと考えられる柵状組織の発達に関わっている可能性が考えられた。

また、光ストレス防御に関する色素アントシアニン含量についても調査した(第9図(b))。その結果、通常の光条件下で生育させた場合、野生型ではアントシアニンの蓄積は殆ど認められないのに対して、組換え植物では顕著な蓄積が認められた(NA)。さらに、光適応処理(A)、さらに強光処理(A + HL)することにより、その蓄積量はさらに増加することが判った。これらの結果から、RHL41はアントシアニン合成経路の遺伝子発現に関与する可能性が示唆された。アントシアニンの蓄積も組換え植物に強光耐性を付与する一要因として働いていると推察される。さらにクロロフィル含量について調査した結果、組換え植物は野生型の1.5 ~ 1.8倍のクロロフィルを有することが明らかとなり、組換え植物において光合成装置が密である柵状組織が発達している観察結果と一致した(第9図(c))。クロロフィルの増加により過剰の光エネルギーをより効率良く利用できるようになり、強光耐性が向上したと考えられる。

RHL41の機能解析

1. RHL41の細胞内局在性

次にRHL41が転写因子であることを確認するため、RHL41が細胞内の核に局在するかどうかを調査した。35Sプロモーター下流に自家蛍光タンパク質であるGFPとRHL41との融合遺伝子を接続した発現ベクターを構築した。本ベクターをタマネギ表皮細胞にパーティクルガンを用いて導入し、一過的に発現した融合タンパク質の細胞内局在性について調べた(第10図)。その結果、コントロールであるGFPタンパク質単独の場合、細胞質全体が蛍光を発するのに対し、GFP/RHL41融合タンパク質では核のみが蛍光を発

し、核に局在することが確認された。この結果から、RHL41ジンクフィンガータンパク質は核に存在して、転写因子として機能していると考えられた。

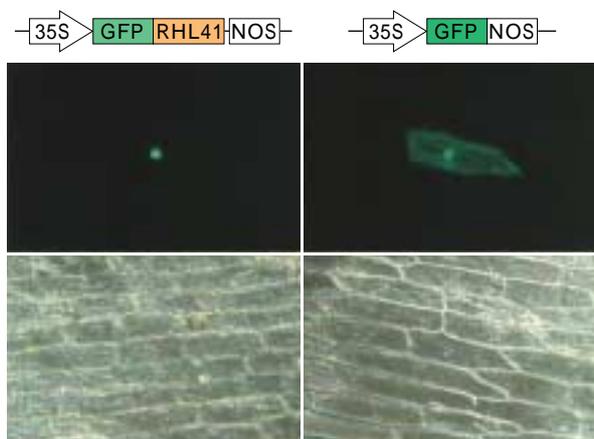
おわりに

私たちは、モデル植物であるシロイヌナズナの光適応反応について解析し、光阻害、活性酸素消去、翻訳制御、低温ストレス防御、転写制御などに関わる遺伝子が光適応時に誘導発現することを示した。その中で、転写制御因子と予想されるジンクフィンガータンパク質について解析を進めた。RHL41遺伝子は光強度に依存して迅速に光ストレス応答し、本遺伝子を高発現した組換え植物は強光耐性が向上することが示された。組換え植物では光適応反応の1つである柵状組織の発達が見られ、アントシアニン・クロロフィルなどの色素含量も増加していた。また、RHL41は細胞内の核に局在することも判ってきた。

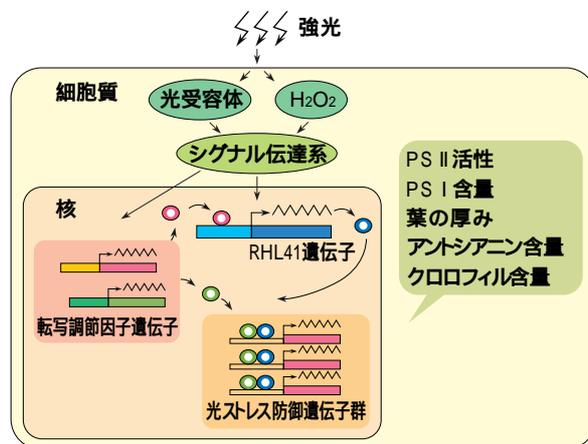
これらの結果から、RHL41は光ストレス防御あるいは光適応反応の情報伝達経路の初期調節遺伝子として機能していることが予想される(第11図)。植物が強光ストレスを受けると、何らかの光受容体あるいは H_2O_2 がそのシグナルを受け取り、情報伝達が始まると考えられる。最終的にはRHL41遺伝子よりもさらに上流にある転写調節因子遺伝子に情報伝達され、RHL41遺伝子の発現が誘導されると予想される。さらにRHL41は下流に存在する転写因子あるいは防御遺伝子群の発現を制御していると考えられる。今後は、RHL41高発現組換え植物がどのようにして強光耐性を獲得したかについて、(1)RHL41が制御する標的遺伝子群の解析 下流の解析、(2)RHL41遺伝子発現を制御する因子の解明 - 上流の解析、の2つの方向で研究を進める予定である。

標的遺伝子群の解析については、現在、プロテーム解析およびマイクロアレイ解析により、組換え植物

第10図 RHL41の細胞内局在性



第11図 RHL41の予想される機能



特異的に誘導発現するタンパク質群あるいは遺伝子群を調査中であり、いくつかの興味深い遺伝子が同定されつつある。

また、RHL41 遺伝子発現を制御する因子の解析として、まずRHL41 遺伝子そのものの発現制御を担うプロモーター領域をクローニングし、解析を進めている。現在、RHL41 プロモーター制御下にレポーター遺伝子が働くように構築した発現ベクターをシロイヌナズナに導入し、組換え植物を作成中である。組換え植物におけるレポーター遺伝子の種類のストレスに対する発現応答、あるいは組織特異的発現などについて調査することにより、RHL41 遺伝子発現の植物体内での挙動が詳細に解析できると考えている。また、RHL41 プロモーター/レポーター遺伝子を発現する組換え植物を利用して、光ストレス応答の情報

伝達メカニズムに関する新たな知見が得られると期待される。これらの解析の中から新規光ストレス耐性付与遺伝子の候補を見出すことができると考えている。

引用文献

- 1) K. Shinozaki, K. Yamaguchi-Shinozaki : Curr. Opin. Biotechnol., 7, 161(1996)
- 2) M. F. Thomashow : *Arabidopsis thaliana* as a model for studying mechanisms of plant cold tolerance. In *Arabidopsis*. pp.807(1994)
- 3) A. Iida, T. Kazuoka, S. Torikai, H. Kikuchi, K. Oeda : *The Plant J.*, 24(2), 191(2000)
- 4) 平成9年度 生物機能利用砂漠地域二酸化炭素固定化技術開発事業成果報告書

PROFILE



飯田 朝子

Asako IIDA

住友化学工業株式会社
農業化学品研究所 アグリバイオG
主任研究員
農学博士



大江田 憲治

Kenji OEDA

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所 生化学G
主席研究員
理学博士

環境保全型農薬“粘着くん[®]”の特徴とその有効な使用方法

(株)アグロス 研究部
 本 藤 勝
 大阪営業所
 田 中 信 隆
 開発部
 佐 藤 英 嗣

Characteristic Advantages and Effective Application of Nenchaku-Kun[®], Compatible Plant Protection Material for Integrated Farm System

Agros Corporation
 Research Department
 Masaru HONDO
 Osaka Sales Office
 Nobutaka TANAKA
 Development Department
 Eiji SATO

Nenchaku-Kun[®] has two formulations, Nenchaku-Kun[®] Ekizai (starch 5% soluble concentrate used after 100-time dilution by water) and Nenchaku-Kun[®] 80 (starch 80% WP used after 500-time dilution by water). At spraying test in the laboratory, the starch formulations showed high efficacy against leaf-mite, *Tetranychus urticae*, *T. kanzawai*, *Panonychus citri* and *P. ulmi*. In the strawberry greenhouse, treatment by the combination of Nenchaku-Kun[®] Ekizai and a biotic pesticide, predacious mite, *Phytoseiulus persimilis* controlled *T. kanzawai* population over 30 days. In the citrus fields, *P. citri* population did not increase about 90 days by two-time spraying of Nenchaku-Kun[®] 80 between late-May and early-September. On the trees treated by the starch formulation, various native natural enemies of *P. citri*, predacious mites, mitephagous ladybirds and thrips, and *Oligota* spp. were observed. Since Nenchaku-Kun[®] had neither direct killing action nor residue effect against natural enemies, it seems that direct killing action of Nenchaku-Kun[®] and predation effect by natural enemies controlled increase of the density of the mites.

Nenchaku-Kun[®] has highly safe for various lives, for example, people, animals, fishes, bees and natural enemies. As it kills leaf-mites by physical action, no insecticide resistance develops. Therefore, Nenchaku-Kun[®] is an optimum material for Integrated farm system and IPM system.

はじめに

21世紀の農業では、環境に配慮した環境保全型農業への取り組みが不可避である。近年、その技術的な方法論として、天敵や選択的な農薬、耕種的あるいは物理的な防除法などを適度に組み合わせて害虫の発生やその密度をコントロールする総合的害虫管理(IPM)が注目されている⁷⁾。IPMはいわゆる農薬の使用を否定するものではないが、人畜毒性や魚毒性、残留毒性などの高い剤や天敵類やミツバチなどの有用昆虫に悪影響を及ぼす剤は、当然IPMへの適合性は低い。

粘着くん[®]は(株)アグロスが独自に開発した殺虫・殺ダニ剤で、先ず液剤タイプ(粘着くん[®]液剤)が1998

年5月に、次いで水和剤タイプ(粘着くん[®]80)が2000年11月にそれぞれ農薬登録された(第1図)。両剤とも主成分に食品として広く利用されているデンプンを含有し、デンプンの粘着力や窒息死によって効果を発揮する。そのため、環境に対してきわめて高い安全性を有するとともに、害虫の抵抗性が発達しにくいという特徴を持つ^{2,8)}。本剤の持つこのような特性は、上記IPMへの適合度が高く、今後環境保全型農業の中で広く応用が可能である。粘着くん[®]液剤は、昨年度日本農業新聞の農薬アンケート「今後使用してみたい農薬」のナンバーワンになるなど⁶⁾、農家の注目度は高い。本稿では、本剤の特徴を概観した後、粘着くん[®]と天敵類を組み合わせた害虫類の防除方法の可能性を試験例を挙げて報告する。

第1図 粘着くん®の製品



左から粘着くん®液剤 100ml、1L、5L入りと粘着くん®80 1kg入り

粘着くん®の適用内容

粘着くん®の現在の適用内容は、第1表に示す通りである。液剤は野菜・花き類、カンキツ、茶のハダニ、アブラムシ、コナジラミ類などに使用でき、水に100倍に希釈して散布・処理する⁹⁾。また粘着くん®80は、カンキツのミカンハダニに500倍に希釈して使用する。

第1表 粘着くん®の適用作物と適用害虫

粘着くん®液剤(デンブン5%、類白色水溶性粘濁液体、100倍に希釈して散布)

作物名	適用害虫名	使用時期	使用回数
カンキツ	ミカンハダニ	収穫後から萌芽前まで	4回以内
ナス	ハダニ類	収穫前日まで	6回以内
キュウリ	ワタアブラムシ		
トマト	タバココナジラミ		
パセリ	ワタアブラムシ		
イチゴ	ハダニ類		
ミツバ	ハダニ類		
キク	ハダニ類	発生初期	6回以内
茶	カンザワハダニ	摘採前日まで	

今後、カーネーション(ハダニ)、シュンギク(アブラムシ)、バラ(ハダニ、うどんこ病)、リンゴ(アブラムシ)、モモ(ハダニ)、ホウレンソウ(アブラムシ)、パセリ(ハダニ)などに適用拡大予定

粘着くん®80(デンブン80%、類白色水和性細粒・微粒、500倍に希釈して散布)

作物名	適用害虫名	使用時期	使用回数
カンキツ	ミカンハダニ	収穫前日まで	6回以内

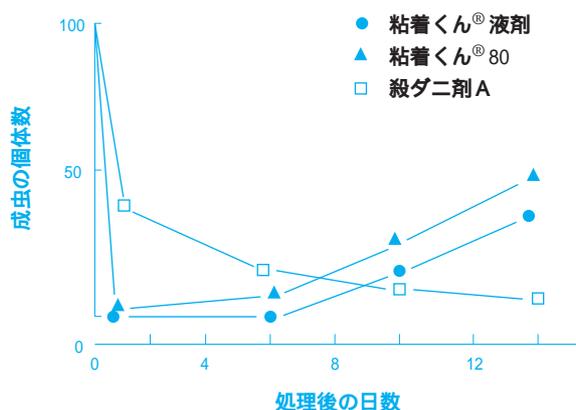
両剤とも害虫に直接かからないと効果を発揮しないので、葉裏などの害虫の発生部位にいていねいに散布する必要がある。また、残効性には乏しいので、害虫の多発時や急激な増殖時には、連続散布や他剤とのローテーション散布が望ましい。

粘着くん®の特徴

1. 速効性と残効性

第2図に粘着くん®のミカンハダニに対する効果の発現を示した。本剤は、デンブンの粘着力や窒息による効果で殺虫性を発揮するので、効果の出現はきわめて速効的である。ただし、薬液が乾燥した後は、もはや効果を示さないことや卵に対する効果は有しないので、残効的な効果は短い。

第2図 粘着くん®のミカンハダニに対する効果の発現



2. 殺虫スペクトラム

第2表に粘着くん®の数種の害虫類に対する効果を示した。粘着くん®液剤は、ナミハダニ、カンザワハダニ、ミカンハダニ、リンゴハダニなどのハダニ類とミカンサビダニ、アブラムシ類およびコナジラミ類などの微小な難防除害虫に高い殺虫効果を示した。また、粘着くん®80はハダニ類に効果を示した。両剤ともハダニの卵、チャノホコリダニ、ガの幼虫と甲虫の1種にはまったく殺虫効果を示さなかった。

3. 有用昆虫への影響

粘着くん®は、ミツバチ、マルハナバチ、カイコなどの有用な昆虫に対して殺虫効果を示さなかった(第3表)。

4. 天敵類への影響

天敵農薬として利用されている天敵類に対する粘着くん®液剤の殺虫効果を第4表に示した。チリカブリダニ(成虫)、ハナカメムシ類(成虫)、コレマンアブラバチ(成虫)、オンシツツヤコバチ(成虫)に対しては、本剤を直接十分散布した場合に高い殺虫効果を示した。しかし、ククメリスカブリダニ(成虫)、クサカゲロウ(幼虫)、テントウムシ類(成虫、幼虫、蛹)、ショクガタマバエ(幼虫)に対しては、直接散布してもほとんど殺虫効果を示さなかった。直接散布で殺

第2表 粘着くん®の各種害虫類に対する効果

和名	学名	ステージ	効果		
			粘着くん®液剤	粘着くん®80	
ダニ目(Acarina)	ナミハダニ	<i>Tetranychus urticae</i>	卵幼・若虫 成虫	×	×
	カンザワハダニ	<i>T. kanzawai</i>	成虫		
	ミカンハダニ	<i>Panonychus citri</i>	卵幼・若虫 成虫	×	×
	リンゴハダニ	<i>P. ulmi</i>	成虫		
	ミカンサビダニ	<i>Aculops pelekassi</i>	成虫		×
	チャノホコリダニ	<i>Polyphagotarsonemus latus</i>	成虫	×	×
	カメムシ目(Hemiptera)	モモアカアブラムシ	<i>Myzus persicae</i>	成・幼虫	
ユキヤナギアブラムシ		<i>Aphis citricola</i>	成・幼虫		
ワタアブラムシ		<i>A. gossypii</i>	成・幼虫		
タバココナジラミ		<i>Bemisia tabasi</i>	成虫		
オンシツコナジラミ		<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	成虫		
ツツジグンバイ		<i>Stephanatis pyriodes</i>	成虫		×
アザミウマ目(Thysanoptera)	ミカンキイロアザミウマ	<i>Frankliniella occidentalis</i>	成虫		×
チョウ目(Lepidoptera)	コナガ	<i>Plutella xylostella</i>	2 齢幼虫	×	×
	ハスモンヨトウ	<i>Spodoptera litura</i>	ふ化幼虫	×	×
コウチュウ目(Coleoptera)	オオニジュウヤホシテントウ	<i>Epilachna vigintioctomaculata</i>	成虫	×	×

方法：ハンドスプレーヤーで粘着くん®液剤は100倍希釈液を、粘着くん®80は500倍希釈液を虫体に直接噴霧、24時間後に生・死を観察した。
 効果：非常に高い効果(死亡率100%)：高い効果(90 - 99%)
 :効果あり(50 - 89%) :効果低い(11 - 49%) ×:効果なし(10%以下)

第3表 粘着くん®の有用昆虫に対する殺虫効果

有用昆虫名	学名	ステージ	粘着くん®液剤	粘着くん®80
セイヨウミツバチ	<i>Apis mellifera</i>	ワーカー	0.0	0.0
セイヨウオオマルハナバチ	<i>Bombus terrestris</i>	ワーカー	0.0	-
カイコ	<i>Bombyx mori</i>	4 齢幼虫	0.0	0.0

方法：ハンドスプレーヤーで粘着くん®液剤は100倍希釈液を、粘着くん®80は500倍希釈液を虫体に直接噴霧、24時間後に生・死を観察した。

第4表 粘着くん®液剤の天敵農薬に対する殺虫効果

天敵名	学名	試験方法	ステージ	死亡率(%)
チリカブリダニ	<i>Phytoseiulus persimilis</i>	A	成虫	100
		B	成虫	0
		A	卵	3
ククメリスカブリダニ	<i>Amblyseius cucumeris</i>	A	成虫	0
ナミヒメハナカメムシ	<i>Orius sauteri</i>	A	成虫	80
		A	幼虫	57
		B	成虫	0
		B	幼虫	0
タイリクヒメハナカメムシ	<i>O. strigicollis</i>	A	成虫	93
		A*	成虫	7
		B	成虫	0
ヤマトクサカゲロウ	<i>Chrysoperla carnea</i>	A	幼虫	11
ナミテントウ	<i>Harmonia axyridis</i>	A	成虫	0
		A	幼虫	0
		A	蛹	0
ナナホシテントウ	<i>Coccinella septempunctata</i>	A	成虫	0
ショクガタマバエ	<i>Aphidoletes aphidimyza</i>	A	幼虫	0
コレマンアブラバチ	<i>Aphidius colemani</i>	A	成虫	87
		B	成虫	0
イサエアヒメコバチ	<i>Diglyphus isaea</i>	A	成虫	46
ハモグリコマユバチ(混合製剤)	<i>Dacnusa sibirica</i>	B	成虫	0
オンシツツヤコバチ	<i>Encarsia formosa</i>	A	成虫	92
		A	マミー	17
		B	成虫	0

試験方法 A：直接、スプレーヤーで体全体が十分濡れる程度に散布した
 A*：直接、スプレーヤーで散布液の霧が体に少量附着する程度に散布した
 B：ろ紙に散布し乾燥後虫を接触させた

第5表 粘着くん®80のミカンハダニの天敵類に対する殺虫効果

天敵名	学名	ステージ	死亡率(%)
ニセラーゴカブリダニ	<i>Amblyseius eharai</i>	成虫	1.0
ヒメハダニカブリケシハネカクシ	<i>Oligota kashimirica benefica</i>	成虫	0.0
ヒメハダニカブリケシハネカクシ	<i>Oligota kashimirica benefica</i>	幼虫	3.5
キアシクロヒメテントウ	<i>Stethorus japonicus</i>	成・幼虫	0.0
ハダニアザミウマ	<i>Scolothrips takahashii</i>	成・幼虫	0.0

方法：ハンドスプレーヤーで500倍希釈液を虫体に直接噴霧、24時間後に生・死を観察した。

虫効果を示した種類においても、散布液が乾燥した後に接触させた場合には、まったく殺虫効果を示さなかった。またチリカブリダニの卵には、効果を示さなかった。さらに、タイリクヒメハナカメムシの成虫に対して、十分に体が散布液に濡れる状態から散布液の霧が体に付着する程度に散布液量を落とすと、極端に死亡率が低下した。

なお、土着の天敵類に対しては、粘着くん®液剤は農業生態系の一般的な捕食者であるアリヤクモ、ゴミムシ類などにまったく殺虫効果を示さなかったことが報告されている³⁾。

第5表に粘着くん®80のカンキツ園に生息するミカンハダニの土着天敵類に対する殺虫効果を示した。本剤はニセラーゴカブリダニ、ヒメハダニカブリケシハネカクシ、キアシクロヒメテントウ、ハダニアザミウマに対してほとんど殺虫効果を示さなかった。

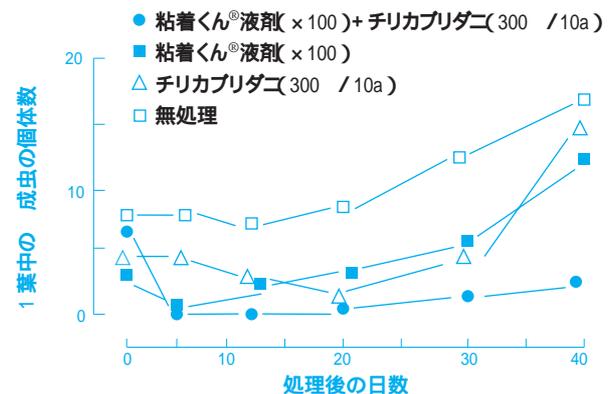
以上のことから、粘着くん®の特徴をまとめると、本剤は人畜毒性や魚毒性、残留毒性がきわめて低い以外に⁸⁾、有用昆虫類や土着天敵類および天敵農薬などへの影響もないが、ごく小さい。本剤が効果を示す害虫類は、ハダニ類など微小害虫類に限定されるが、これらの害虫類は、化学農薬に対しては、しばしば抵抗性を発達させる難防除害虫類であり、本剤はこれらの害虫類に対して抵抗性が発達しにくい物理的な作用で速効的な殺虫効果を示す。

粘着くん®と天敵の組み合わせによるハダニ類への効果

1. 粘着くん®液剤とチリカブリダニの組み合わせによるイチゴのカンザワハダニへの効果

イチゴ(施設栽培)のカンザワハダニに粘着くん®液剤を先ず散布し、薬液が乾燥した後に天敵農薬であるチリカブリダニを放飼すると、それぞれを単独で処理するよりも長期間にわたってハダニの増殖を抑制する効果が優れていた(第3図)。これは、チリカブリダニの単独の放飼では、害虫の初期密度が高いため、その効果が現れるまでには時間がかかり、なおかつその効果も不十分であったのに対し、両者を組み合わせると、先ず粘着くん®液剤の速効的な効果により、

第3図 粘着くん®液剤とチリカブリダニの併用によるイチゴのカンザワハダニの防除効果



試験地：兵庫県 品種：とよのか(施設)
散布日：11月18日

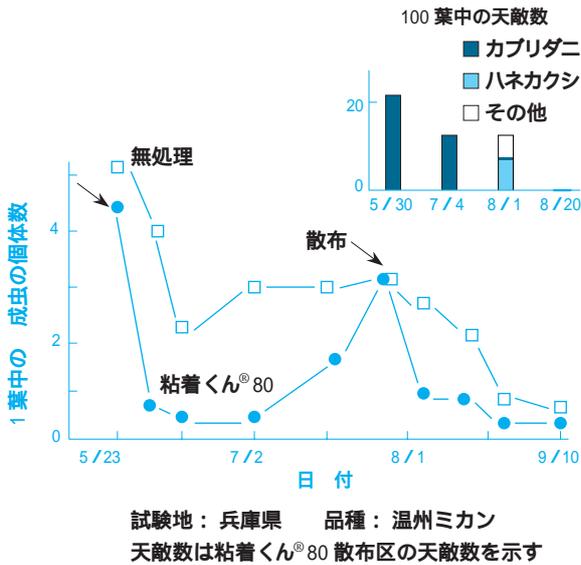
ハダニ密度が低下し、その後チリカブリダニの捕食効果がうまく働いたためと考えられる。

2. 粘着くん®80とカンキツの土着天敵類の組み合わせによるミカンハダニへの効果

カンキツ園では、普通夏季にはミカンハダニの増殖とともに、これを専門的に捕食するキアシクロヒメテントウやケシハネカクシ類が飛来し、増殖することが知られる⁵⁾。粘着くん®80はこれらの天敵類に殺虫効果を示さないため、両者の効果がうまく働き、ミカンハダニの増加を抑制できるかどうかを検討した(第4図)。その結果、5月の下旬から9月の初旬の約3ヶ月の長期間中、わずか2回の散布でハダニ密度が低密度に抑制された。5月下旬の散布後は、天敵としてニセラーゴカブリダニが、また7月下旬の散布後は主にヒメハダニカブリケシハネカクシが多数観察された。普通、夏季に発生するテントウムシ類やハネカクシ類などの天敵は、ハダニがかなり増殖してからでない、ハダニ密度を制御できない¹⁾。そのため、これらの天敵の捕食効果だけでは、ミカンハダニの多発を招く場合があるが、ハダニの増加期に粘着くん®80を使用すると、一旦ハダニが減少し、その後増加するハダニを天敵類が捕食し、長期間低密度に抑制されることが期待される。ミカンハダニは化学農薬に対してわずか数年

で抵抗性を発達させる場合もあるので⁴⁾、粘着くん®80のような物理的な効果で殺虫効果を示す剤は、カンキツ園のIPMによく適合すると考えられる。

第4図 粘着くん®80の散布と土着天敵の保全によるミカンハダニの防除効果



おわりに

粘着くん®の効果は、速効的だが残効性はない。これとは逆に、天敵の効果は速効性はないが、持続的である。そのため、天敵に悪影響をほとんどおよぼさない粘着くん®の特性を生かして、両者をうまく組み合わせると、それぞれの効果が補完され、元来化学農薬が有するような効果にも匹敵する害虫類への効

果が得られると考えられる。

オランダやスイスなど北ヨーロッパにおける施設栽培では、天敵農薬による害虫防除が普及している¹⁰⁾。しかし、日本(特に西南日本)の農業生態系は、北ヨーロッパなどの冷涼な地域と異なり、害虫の種類や発生回数が多く、またその増殖能力も高い。そのため、このような環境条件では、そのIPMは天敵などを使った生物的防除方法に環境保全型農薬をうまく組み合わせるのが効率的な方法の一つである。粘着くん®は、以上の特性からこのようなIPMによく適合する資材といえる。

引用文献

- 1)江原 昭三, 真梶 徳純: 植物ダニ学, 全国農村教育協会(1996)
- 2)本藤 勝: 現代農業, 78(6) 180(1999)
- 3)本藤 勝, 中村 寛志, 森本 尚武: New Entomologist, 49(3, 4) 41(2000)
- 4)ミカンハダニの殺だに剤抵抗性に関する研究, 日本植物防疫協会(1984)
- 5)中尾 舜一, 野原 啓吾, 小野 隆章: Jpn. J. Ent., 64, 924(1996)
- 6)農業アンケート調査結果報告書: 日本農業新聞(2000)
- 7)中筋 房夫: 今月の農業, 42(10) 17(1998)
- 8)里見 健男, 霜鳥 理香: 農業時報(臨時増刊, 農業工業界) 495, 19(1998)
- 9)辻 孝三: 住友化学, 1998-1, 79(1998)
- 10)嘉田 良平: 世界各国の環境保全型農業, 農山漁村文化協会(1998)

PROFILE



本藤 勝
Masaru HONDO
株式会社アグロス
研究部
主任研究員



佐藤 英嗣
Eiji SATO
株式会社アグロス
開発部



田中 信隆
Nobutaka TANAKA
株式会社アグロス
大阪営業所

新規抗精神病薬 ペロスピロン (ルーラン®)の創製と研究開発

住友製薬(株) 研究本部
 大野 行弘
 安徳 富士雄
 医薬情報部
 土屋 俊郎

Discovery and Developmental Research of the Novel Antipsychotic Agent, Perospirone(Lullan®)

Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.
 Research Division
 Yukihiro OHNO
 Fujio ANTOKU
 Medical Information Department
 Toshiro TSUCHIYA

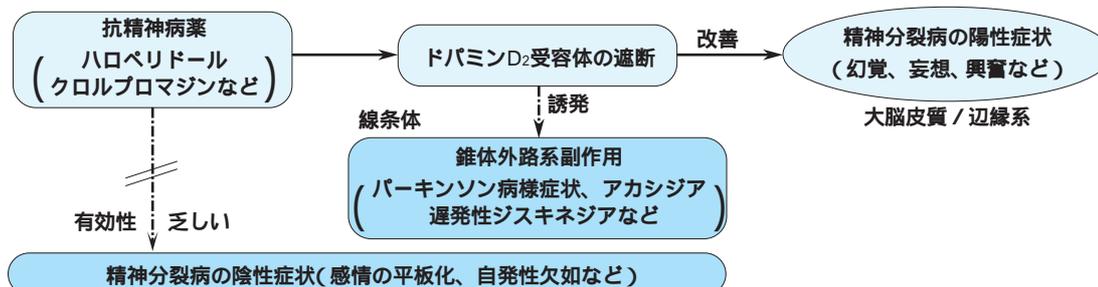
Sumitomo Pharmaceuticals successfully developed the novel serotonin-dopamine antagonist-type antipsychotic agent, perospirone(Lullan® approved in Dec. 2000) which was discovered from studies based on the synthetic technology of the azapirone derivatives. Perospirone, unlike conventional antipsychotics, has potent antagonistic actions both for serotonin-2 and dopamine-2 receptors and showed antipsychotic effects in various animal models. It was confirmed in the clinical studies that perospirone was effective not only for the positive symptoms of schizophrenia, but also for the negative symptoms which are resistant to the conventional agents. In addition, extrapyramidal side effects of perospirone were found to be weak. These findings indicate that perospirone is the new type antipsychotic agent with a broad clinical efficacy.

はじめに

精神分裂病は人口の約1%に発症する精神疾患であり、幻覚・妄想・興奮などの陽性症状をはじめ、陰性症状(感情の平板化・自発性欠如など)や不安、抑うつといった多彩な症状を呈する¹⁾。精神分裂病の薬物療法は1950年代初頭のクロルプロマジンの導入にはじまり、その後約50年にわたり主として「ドパミン仮説」(ドパミン神経の過剰興奮が精神分裂病の病因)に基づいて、数多くのドパミン-2(D₂)受容体拮抗薬が抗精神病薬として開発されてきた。しかし、

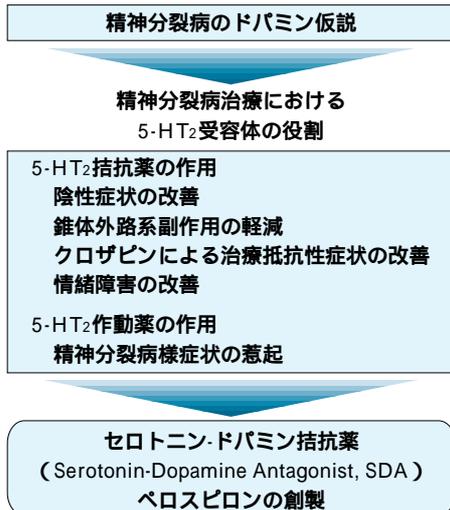
これらD₂受容体拮抗薬は、精神分裂病の陽性症状に対しては奏効するものの、陰性症状に対しては概して効き難いことが指摘されてきた。さらに、運動中枢の一つである線条体においてもD₂受容体を強く遮断するため、錐体外路系の運動障害(パーキンソニズム、アカシジア、遅発性ジスキネジアなど)を高頻度に誘発することも大きな臨床問題とされてきた²⁾(第1図)。こういったなか、脳内セロトニン-2(5-HT₂)受容体の遮断が、①精神分裂病の陰性症状を改善すること、②D₂拮抗型の抗精神病薬による錐体外路系副作用を軽減すること、③ヒトで治療抵抗性の分裂病症状を

第1図 精神分裂病の薬物療法と臨床上的問題点



改善し、錐体外路系副作用の弱いクロザピンが5-HT₂受容体に対して高い結合活性を有することなどの知見が報告され^{2,3)}、精神分裂病治療における5-HT₂受容体の役割が注目されるに至った(第2図)。

第2図 精神分裂病の病態研究とペロスピロンの創製



住友製薬ではこれまで、ノルアドレナリン作動性の抗パーキンソン病薬「ドプス®」、セロトニン作動性抗不安薬「セディール®」などの開発を通じて脳内カテコラミンおよびセロトニン神経に関する薬理・合成研究を行ってきた。ペロスピロンは、セディール®(タンドスピロン)などアザピロン系化合物の合成技術を基盤とした新規抗精神病薬探索研究のなかで、1985年に発明された化合物である。本薬は従来のドパミン拮抗型の抗精神病薬と異なり、5-HT₂受容体に対しても非常に高い結合親和性を有するセロトニン・ドパミン複合拮抗薬(Serotonin-Dopamine Antagonist, SDA)であり、リスペリドンに続く国産初のSDA型抗精神病薬として2000年12月に製造承

認された。本稿では、ペロスピロンの創製に至った研究経緯ならびに探索段階から製造承認までの過程で得られた研究開発の成績について紹介する。

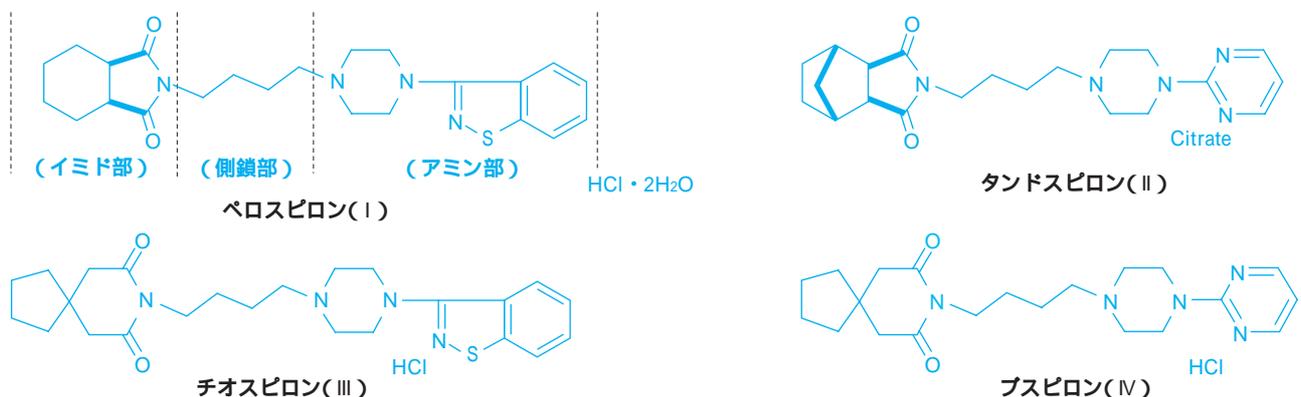
ペロスピロン創製の経緯

ペロスピロン(I)はその化学構造に特徴があり、1.アミン部、2.側鎖部、3.イミド部から成っている(第3図)。同様な3つの構成成分を有する類似構造の医薬品としては当社の抗不安薬タンドスピロン(II)がある。タンドスピロン(II)は、ブスピロン(IV)(プリストルマイヤーズ社:1986年11月米国で上市)のイミド部を変換し、抗ドパミン作用が弱い、選択的抗不安薬として開発された改良誘導体である(第3図)。その後、プリストールマイヤーズ社は、ブスピロン(IV)のアミン部をベンズイソチアゾリル基に変換すると、薬理作用が抗不安作用から抗精神病作用に劇的に変化することを見出し⁵⁾、チオスピロン(III)の開発を行った(第3図)。チオスピロン(III)は、古典的なD₂拮抗型抗精神病薬の問題点である錐体外路系副作用を軽減した非定型抗精神病薬としての特性を有する化合物であり、我々はチオスピロン(III)の薬理プロフィールに着目しその改良合成研究を1984年に開始した。

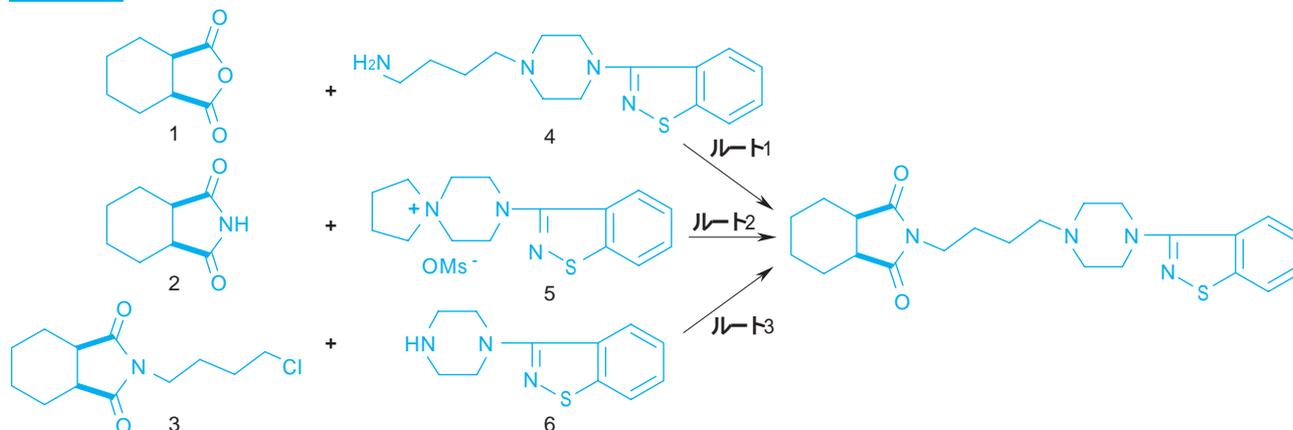
ペロスピロンは、主に3種の方法で合成できる(第4図)。ルート1は、酸無水物1と一級アミン4を脱水縮合しイミドを構築する方法である。ルート2は、イミド化合物2と四級塩5との反応である。ルート3は、ハライド3と二級アミン6との置換反応で目的物を合成する方法であり、本法はペロスピロンの工業化の製造法でもある。ペロスピロンの類縁体合成にはこれらの方法を適用したが、イミド部変換体にはルート1がアミン部変換体には、ルート3が効率的な合成法であった。

合成した類縁体の構造活性相関を明確にするため、各化合物のD₂および5-HT₂受容体に対する結合親和性を表1~3に示している。表中のD₂受容体に対す

第3図 ペロスピロンおよび類縁体



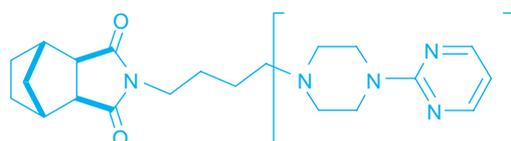
第4図 ペロスピロンの合成法



る親和性は陽性症状改善の指標となり、5-HT₂ 受容体に対する親和性は陰性症状改善の指標となると考えられる。活性は、薬物濃度が10nMでの各受容体標識リガンドの結合阻害率を表し、表中の数字は大きいほど活性が強い。アミン部変換体では(第1表)古典的なD₂拮抗型抗精神病薬のアミン部分を導入した化合物(7,8,9)で活性は認められないが、抗セロト

ニン薬のアミン部分の導入(10,11)で比較的強い活性が認められた。ベンズイソチアゾリル基(12)およびその類似構造体(13,14,15)で高活性を示した。側鎖部変換体では、側鎖のアルキレン鎖を変化させた場合、プチレン鎖(19)が最も高活性である(第2表)。オレフィンを導入した化合物では、シス体(21)とトランス体(22)で明らかな活性の差が認められ活性コ

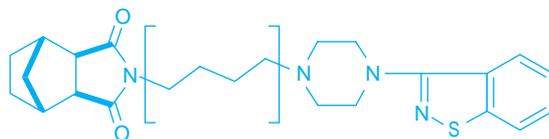
第1表 アミン部の変換



化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)	
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体
7	10	14	12	95	84
8	14	6	13	88	85
9	19	11	14	92	86
10	68	85	15	97	90
11	78	85	16	70	84
タンドスピロン	-16	-2	17	58	81

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドネペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

第2表 側鎖部の変換



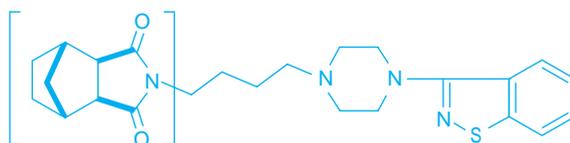
化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)	
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体
	$-(CH_2)_n-$			$-C-C(R)-C-C-$	
18	n=3	11	23	1-Me	90
19	n=4	95	24	2-Me	93
20	n=5	48	25	3-Me	67
	$-CH_2CH=CHCH_2-$		26	4-Me	47
21	cis	21	27	2-OH	81
22	trans	80	28	3-OH	75

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドンペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

ンフォメーションの存在を示唆する結果となった。イミド基に隣接した炭素原子が1位であり、ブチレン鎖に置換基を導入した場合、1位(23)や2位(24)にメチル基を導入すると高活性を示すが、3位(25)、4位(26)への導入で活性の低下が認められた。また、水

酸基の導入(27,28)で活性は低下した。イミド部変換体では、広範な変換で活性が保持され、イミド構造は必ずしも活性に必要ではない(36,38,39)ことが見いだされた(第3表)。また、活性増強には、ある程度の高高さが必要であった(33、29、40、38)。こ

第3表 イミド部の変換



化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)			
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		
29		95	85	34		39	59
30		85	84	35		36	61
31		57	81	36		81	80
ベロスピロン		81	88	37		25	64
32		55	64	38		73	87
33		54	55	39		61	80
チオスピロン		90	78	40		15	64

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドンペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

の様に構造活性相関を検討した結果⁶⁾、5-HT₂およびD₂受容体に高い結合親和性を示し、かつ、各種動物モデルで良好な薬理プロファイルを有する化合物としてペロスピロンが選別された。

ペロスピロンの薬理学的特性

1. 抗精神病作用(抗ドパミン作用、抗セロトニン作用)

ペロスピロンは、脳内において5-HT₂受容体(Ki値 = 0.61nM)およびD₂受容体(Ki値 = 1.4nM)に対し高い結合親和性を示す(第4表^{7,8)})。本薬のD₂受容体親和性はハロペリドール、リスペリドンとほぼ同等であり、クロルプロマジンに比べ約20倍強い。また、5-HT₂受容体に対する結合親和性はハロペリドール、クロルプロマジンに比べ100倍以上高い。このように、従来の抗精神病薬の多くがD₂受容体に選択的に結合するのに対し、ペロスピロンはリスペリドンなどに類似し、5-HT₂受容体に対して高い結合親和性を示す⁸⁾。

ペロスピロンは、精神分裂病の動物モデルとして知られる種々のドパミン行動(ラットでのメタンフェタミン誘発運動亢進、マウスでのアボモルヒネ誘発クライミング行動など)を抑制し(ED₅₀値 = 2.2 ~ 5.8

mg/kg, p.o.)、その作用はクロルプロマジンより強く、ハロペリドールの約1/3 ~ 1/5倍、リスペリドンの約2 ~ 1/20倍であった(第5表^{7,8)})。一般に、これら動物モデルにおける効力と臨床用量はよく相関することが知られており⁹⁾、精神分裂病治療におけるペロスピロンの臨床力価もハロペリドールの約1/4であることが示されている。

一方、ペロスピロンは5-HT₂受容体を介する行動変化(ラットでのトリプタミン誘発前肢けいれん、p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇など)に対しても顕著な抑制作用を示し(ED₅₀値 = 1.4 ~ 1.8mg/kg, p.o.)。その作用はリスペリドンに比べ弱いものの、ハロペリドールやクロルプロマジンに比べ10倍以上強力であった(第5表^{7,8)})。さらに、ヒトで陰性症状に類似した精神症状を示すフェンサイクリジン(PCP)による分裂病陰性症状モデル¹⁰⁾や、抗不安薬・抗うつ薬が反応する幾つかの情緒障害モデル(恐怖条件付けすみ行動試験、ラット社会相互行動試験など)においても、ペロスピロンは有意な改善作用を示した^{8,11,12)}。これらの作用は従来のD₂拮抗型抗精神病薬では認められず、ペロスピロンが陽性症状のみならず、分裂病の陰性症状や神経症様症状に対しても有効性を示すことが示唆される。

第4表 ペロスピロンの5-HT₂およびD₂受容体親和性：他の抗精神病薬との比較

受容体結合親和性 (Ki値、nM)	SDA型抗精神病薬		D ₂ 拮抗型抗精神病薬	
	ペロスピロン	リスペリドン	ハロペリドール	クロルプロマジン
D ₂ 受容体	1.4	3.7	1.8	27
5-HT ₂ 受容体	0.61	0.66	120	91
5-HT ₂ 受容体に対する選択性 ^{a)}	2.3	5.6	0.015	0.30

a) D₂受容体に対するKi値 / 5-HT₂受容体に対するKi値

第5表 ペロスピロンの薬理作用：他の抗精神病薬との比較

薬理作用 50%有効用量(mg/kg、経口投与)	SDA型抗精神病薬		定型抗精神病薬	
	ペロスピロン	リスペリドン	ハロペリドール	クロルプロマジン
D₂拮抗作用				
メタンフェタミン誘発ラット運動亢進(ラット)	2.2	1.1	0.56	7
アボモルヒネ誘発ラット常同行動(ラット)	5.8	11	2.0	94
アボモルヒネ誘発クライミング行動(マウス)	3.5	0.17	0.67	4.2
5-HT₂拮抗作用				
トリプタミン誘発前肢痙攣(ラット)	1.4	0.2	14	16
p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇(ラット)	1.8	0.1	> 30	18
その他				
協調運動抑制作用(マウス)	34	1.1	2.7	4.5
筋弛緩作用(マウス)	200	4.4	33	-
ヘキソバルビタール麻酔増強作用(マウス)	37	0.55	11	11
起立性低血圧反応(ウサギ) ¹⁾	> 1.0	0.05	> 1.0	1.0

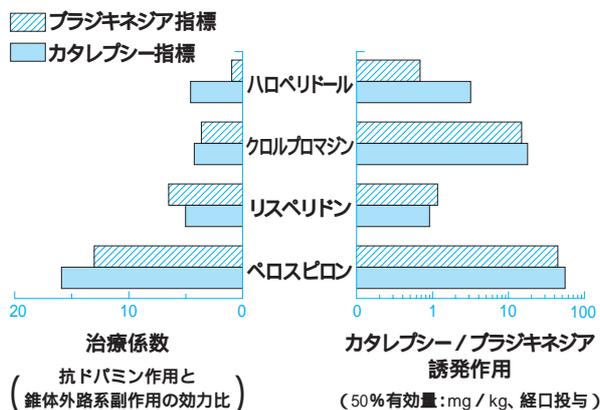
a) 最小有効量(mg/kg、腹腔内投与)

2. 錐体外路系副作用

ヒトの錐体外路症状と関連する動物行動にカタレプシーがあり、多くの抗精神病薬は比較的低用量からカタレプシーを誘発する。ペロスピロンのカタレプシー試験におけるED₅₀値(試験した動物の50%で効果を発現する用量)はマウスで57mg/kgであり、この作用はリスペリドンの約1/70、ハロペリドールの約1/20、クロルプロマジンの約1/3の強さであった(第5図⁷⁾)。また、マウスでのポール(棒)テストを用いたブラジキネジア(暴動)誘発作用の評価においても、ペロスピロンの作用はリスペリドンの約1/40、ハロペリドールの約1/60、クロルプロマジンの約1/3と弱かった(第5図¹³⁾)。さらに、主作用である抗ドパミン作用と錐体外路系副作用との効力比(治療係数)を比較した場合、この値はペロスピロン(13~16)>リスペリドン(5.0~6.5)>クロルプロマジン(3.6~4.3)≧ハロペリドール(0.99~4.6)の順であり、ペロスピロンの治療係数が他剤に比べ優れることが示唆された(第5図)。これらの結果は、ペロスピロンが錐体外路系副作用の緩徐な非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を有することを示唆している。さらに、脳内でのD₂遮断効果を反映すると考えられている Fos 蛋白発現の作用解析からも、副作用発現部位である線条体に対する本薬の作用選択性がハロペリドールやリスペリドンに比べ低いことが示唆されている^{14,15)}。

第5図 ペロスピロンの錐体外路系症状誘発作用および治療係数：他の抗精神病薬との比較

各薬剤の錐体外路系副作用はマウスでのカタレプシー行動およびブラジキネジア(暴動)誘発作用を指標に評価した。



3. その他の薬理作用

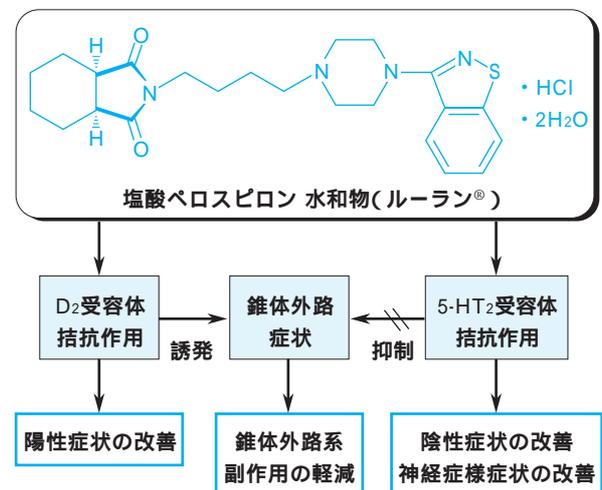
ペロスピロンは一般中枢薬理作用の評価において、ロータロッド試験でのマウスの協調運動を用量依存的に抑制し、ヘキソバルビタールによる麻酔時間を延長した(第5表⁷⁾)。しかし、ペロスピロンのこれら

中枢抑制作用は比較的高用量の投与で出現し、そのED₅₀値は抗ドパミン作用のED₅₀値に比べ10倍程度高かった。また、他剤との比較においても、ペロスピロンの中枢抑制作用が緩徐であることが示された。さらに、リスペリドンなどで問題となっている起立性低血圧誘発作用も比較的弱いことが明らかとなった(第5表)。

4. 作用機序(5-HT₂拮抗作用の役割)

以上の様に、ペロスピロンはD₂拮抗型の抗精神病薬と異なり、強力な5-HT₂受容体拮抗作用を併せ持ち、PCPによる陰性症状モデルや幾つかの情緒障害モデルにおいて有意な改善作用を示した。また、その錐体外路系副作用が従来の薬剤に比べ弱いことが示唆された。そこで、これら薬理作用発現における5-HT₂拮抗作用の役割を探る目的で、選択的な5-HT₂拮抗薬の作用を検討した。その結果、リタンセリンやケタンセリンなどの5-HT₂拮抗薬は、D₂拮抗型抗精神病薬による①ブラジキネジア誘発作用¹³⁾、②線条体でのD₂遮断応答(c-fos mRNAの発現)⁵⁾、③反復投与後に見られるドパミン神経機能の感受性亢進など⁸⁾、錐体外路系副作用と関連する変化をいずれも軽減した。このことは、ペロスピロンの5-HT₂拮抗作用が錐体外路系副作用の軽減に重要な役割を果たしていることを示唆している(第6図)。さらに、野田ら¹⁰⁾はPCPによる分裂病陰性症状モデルにおいても選択的な5-HT₂拮抗薬が有意な改善作用を示し、ペロスピロンやリスペリドンの改善効果が5-HT₂作動薬との併用投与により減弱することを報告している。同様の5-HT₂拮抗薬の効果はラット恐怖条件付けすみ行動モデルでも観察されており¹¹⁾、5-HT₂拮抗作用が陰性症状や神経症様症状の改善にも寄与していることが示唆される(第6図)。

第6図 ペロスピロンの薬理特性および作用機序



ペロスピロンの臨床的特性

ペロスピロンの臨床的特性は、ハロペリドールとの二重盲検比較試験によって明らかになっている¹⁶⁾。ペロスピロンの臨床的力価は、第Ⅰ相臨床試験¹⁷⁾および後期第Ⅱ相試験¹⁸⁾によりハロペリドールの約1/4であったので、ペロスピロン1日量8~48mgとハロペリドール2~12mgの投与量で比較された。対象は、すでに抗精神病薬により治療されていたが、その効果は不十分であり新たな治療薬の投与が望まれる精神分裂病患者であった。前薬の治療効果より良いとされた患者は、ペロスピロン48%、ハロペリドール37%であり、両薬剤間に統計学的な有意差が認められた。多種多様な症状の中で、思考障害、興奮、敵意・疑惑などの陽性症状については両薬剤の間に特記すべき相違は認められなかったが、欲動性低下(陰性症状)や不安(情緒障害または神経症様症状)については、ペロスピロンはハロペリドールに比べ統計学的有意差をもって優れた改善作用を示した(第6表)。また、従来の抗精神病薬には錐体外路系の副作用が顕著に多発するが、錐体外路系症状のスコアは、ペロスピロン投与後では減少したにもかかわらず、ハロペリドール投与後では増加し、その差は統計学的に有意であった。さらに、ペロスピロン投与群での副作用処置率(抗パーキンソン剤投与)もハロペリドール投与群に比べ約10%低かった。一方、各副作用症状の発現率の差では筋強剛4%、歩行障害10%、仮面様顔びょう8%、言語障害15%、振戦8%、アカシジア8%、流せん6%とペロスピロン投与群で低いものの、言語障害を除いて統計学的には有意差は

第6表 Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)による精神症状評価：ペロスピロンおよびハロペリドールの二重盲検比較

BPRS クラスター	被験薬	クラスター別 BPRS 合計スコア	
		投与前	終了時
興奮 (陽性症状)	ペロスピロン	6.77 ± 2.58	6.77 ± 3.56
	ハロペリドール	6.88 ± 2.96	7.00 ± 3.46
敵意・疑惑 (陽性症状)	ペロスピロン	6.80 ± 2.86	6.56 ± 3.55
	ハロペリドール	6.96 ± 3.23	6.59 ± 3.33
思考障害 (陽性症状)	ペロスピロン	10.5 ± 3.26	10.3 ± 3.93
	ハロペリドール	10.0 ± 3.99	9.79 ± 4.41
欲動性低下 (陰性症状)	ペロスピロン	12.9 ± 3.42	10.5 ± 3.67*
	ハロペリドール	13.5 ± 4.07	12.5 ± 4.73
不安・抑うつ (神経症様症状)	ペロスピロン	8.13 ± 3.69	7.23 ± 3.61*
	ハロペリドール	8.69 ± 3.90	8.69 ± 4.26

精神分裂病の患者にペロスピロン8~48mgあるいはハロペリドール2~12mgを8週間投与した

数値は平均値±標準偏差を示す(ペロスピロン:70例、ハロペリドール75例)

* p < 0.05(U検定、ハロペリドールに比べ有意に優れる)

認められなかった。これらの臨床成績から、ペロスピロンはこれまでの薬剤に比べ幅広い症状に効果が認められ、治療抵抗性の精神分裂病に対する切れ味が良好であるとされている。特に、患者の状態が自発性欠如や感情鈍麻が前景にあり、慢性経過を辿り症状が固定した症例には従来の抗精神病薬に比べ臨床的有用性は高いと考えられる。また、抗パーキンソン剤の併用は避けられないが、その錐体外路系副作用がハロペリドールに比べ緩徐であることが示唆されている。

これらの臨床的特性は、in vitroでの5-HT₂/D₂受容体結合親和性比が2.3と他の非定型抗精神病薬に比べあまり高すぎないこと⁸⁾、in vivoでの5-HT₂とD₂受容体占有率の評価から、低用量では5-HT₂受容体結合が20%ほど優るが、高用量では両受容体ともに約80%の高い占有率を示すこと¹⁹⁾からもうかがうことが出来る。すなわち、幅広い投与量での臨床成績は用量によって二つの側面をもち、低用量で効果のある自発性欠如の患者¹⁸⁾においては錐体外路系副作用も発現させないメリットが期待される。また、幻覚・妄想が前景の患者には高い投与量が必要であること¹⁸⁾から、抗パーキンソン剤を併用して、他剤にない切れ味をねらう。こういった木目の細かい使い方がペロスピロンの臨床的特性を最大限に発揮させるポイントになるのではないかと考えられる。

おわりに

以上、新規抗精神病薬として開発したペロスピロンの創製経緯、基礎および臨床面での特性について紹介した。従来の抗精神病薬の多くが選択的なD₂受容体拮抗薬であったのに対し、ペロスピロンは5-HT₂受容体に対しても強力な拮抗薬として作用し、この抗セロトニンおよび抗ドパミン複合作用を介して抗精神病効果を発現すると考えられた。特に、ハロペリドールとの比較から、本薬の陰性症状改善作用や神経症様症状に対する効果が優れること、さらに、その錐体外路系副作用が緩徐であることが臨床的にも確認された。ペロスピロンの合成研究では、セディー®開発時の技術蓄積もあり、サンプル製造・工業化なども比較的効率よく進めることができた。探索合成の面では、ベンズイソチアゾリル基を凌駕する独自のアミン部を見いだせなかったことは残念な結果であったが、リスペリドンに続く国産発のSDA型抗精神病薬を創製することができた。現在、これらSDA型抗精神病薬の開発は国内・海外を通じて非常な勢いで進展しており、米国では既に、D₂拮抗型抗精神病薬に代って分裂病治療の第一選択薬として位置づけられている。精神分裂病治療における社会文化的相違は否めないものの、本邦でもそうした潮流は着実に進

展しており、ペロスピロンが基礎治療薬の一つとなることが期待される。さらに、これら薬剤の研究開発を契機として50年におよぶ精神分裂病の薬物療法が進歩して行くことを期待している。

引用文献

- 1) T. J. Crow, Br. Med. J. : 280, 66(1980)
- 2) H. Y. Meltzer et al. : Pharmacol. Rev., 43, 587 (1991)
- 3) A. Bleich et al. : Schizophrenia Bull., 14, 297 (1988)
- 4) K. Ishizumi et al. : Chem. Pharm. Bull., 39, 2288(1991)
- 5) JPP(Kokai)58-110576(1983)
- 6) K. Ishizumi et al. : Chem. Pharm. Bull. 43, 2139 (1995)
- 7) A. Hirose et al. : Japan. J. Pharmacol., 53, 321 (1990)
- 8) Y. Ohno et al. : Pol. J. Pharmacol., 49, 213(1997)
- 9) P. Seeman : Synapse, 1, 133(1987)
- 10) 野田 幸裕 他, 日本神経精神薬理学雑誌, 17, 346 (1997)
- 11) K. Ishida-Tokuda et al. : Japan. J. Pharmacol., 72, 119(1996)
- 12) H. Sakamoto et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 60, 873 (1998)
- 13) Y. Ohno et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 49, 19(1994)
- 14) T. Ishibashi et al., : Pharmacol. Biochem. Behav., 63, 535(1999)
- 15) T. Ishibashi et al. : Eur. J. Pharmacol., 303, 247 (1996)
- 16) 村崎 光邦 他 : 臨床評価, 24, 159(1997)
- 17) 稲永 和豊 他 : 基礎と臨床, 31, 2113(1997)
- 18) 村崎 光邦 他 : 基礎と臨床, 31, 2181(1997)
- 19) Y. Takahashi et al. : J. Neural Transmission, 105, 181(1998)

PROFILE



大野 行弘

Yukihiro OHNO

住友製薬株式会社
研究本部 創薬第一研究所
脳・神経系研究グループ
主任研究員, 医学博士



土屋 俊郎

Toshiro TSUCHIYA

住友製薬株式会社
医薬情報部長
(旧 開発本部)



安徳 富士雄

Fujio ANTOKU

住友製薬株式会社
研究本部 創薬第二研究所
薬化学研究グループ
副主任研究員

新世紀医療のフロンティア

- 脳機能の画像化診断 -

日本メジフィジックス㈱
研究開発本部
研究開発推進部

松 本 博 樹
前 川 顕

Frontier of the Medicine in the New Century
- Imaging of the Brain Function -

Nihon Medi-Physics CO., Ltd.
Research and Development Division
R&D Coordination Department
Hiroki MATSUMOTO
Akira MAEKAWA

Recently, imaging diagnosis plays a major role in clinical field. Especially in the brain diseases, non-invasive imaging is essential for diagnosis. X-ray computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) visualize the shape of tissue, in contrast, nuclear medicine with radiopharmaceuticals and special equipment provides the functional imaging such as cerebral blood flow or metabolism. Therefore, nuclear medicine provides the essentially different information with CT and MRI. For instance, in the early stage of brain stroke or dementia, MRI cannot detect any morphological changes, but nuclear medicine can detect the changes in cerebral blood flow and metabolism. Moreover, only nuclear medicine can perform the imaging of neurotransmitters and their receptors or transporters. In this review, present status of the neuroimaging by nuclear medicine and our company's challenges will be described.

はじめに

近年、医療の現場において画像診断の果たす役割はますます大きくなってきている。特に脳の疾患においては、頭蓋骨を開けない非侵襲的な画像診断が本質的に重要な役割を果たしている。エックス線断層撮影法(CT)は最初の実用デジタル医用画像として、また非侵襲的画像診断の先駆けとして、画像診断の発展に大きな役割を果たしてきた。その画像形成の本質は従来のエックス線撮影と同様、エックス線吸収係数の差である。エックス線の吸収は主に光電効果によるため、CTは主に物質の密度の差を利用して組織の形態を画像化する手法であるといえる。磁気共鳴画像(MRI)は静磁場内での水素原子(スピン)の励起によって生じた磁化成分の共鳴周波数信号をデジタル化しサンプリングしたデータから画像を再構成する方法である。励起過程では全てが強制的に行われるため組織によって差はないが、励起後の安定状態へ戻る過程(緩和現象という)では、個々のスピンの属する分子の状況に依存し、その過程は組織によって差が生ずることになる。MRIはこの緩和現象の差を

利用して組織の形態を画像化する手法である。一方、核医学は放射性同位元素で目印をつけたごく微量の放射性医薬品を体内に投与し、特定臓器に取り込まれた放射性同位元素が放出する放射線を体の外から特別なカメラで測定、コンピュータで脳血流や脳代謝等の機能画像を作成する手法である。したがって、核医学検査によって得られる情報はCTやMRIとは本質的に異なるものであるといえる。

核医学検査には、シングルフォトン断層撮影法(SPECT)やポジトロン断層撮影法(PET)などがある。SPECTとPETの比較を第1表に示す。本邦では現在約1,200台のSPECT装置、約30台のPET装置が使用されている。PET検査の方がSPECT検査よりも脳機能の画像としては分解能の点などで優れており、また用いる放射性同位元素もPET検査では炭素-11(^{11}C)や酸素-15(^{15}O)、フッ素-18(^{18}F)など、多くは生理的な元素が利用可能であるのに対し、SPECT検査ではヨウ素-123(^{123}I)やテクネチウム-99m($^{99\text{m}}\text{Tc}$)など非生理的の元素(主に金属)に限られる。一方で、SPECT検査では当社などの専門メーカーが放射性医薬品をつくり全国に供給可能であるのに対し、PET検査では

第1表 SPECTとPETの比較(文献³⁾より引用改変)

SPECT: シングルフォトン断層撮影法, PET: ポジトロン断層撮影法

	SPECT	PET
使用核種	^{99m} Tc, ¹²³ I	¹¹ C, ¹³ N, ¹⁵ O, ¹⁸ F
トレーサ	非生理的	生理的
供給	メーカーによる供給	サイクロトロンによる自家生産
線エネルギー	各種多様	単一(511keV)
空間分解能	やや劣る	高い(2~4mm)
感度	やや劣る	高い
維持	特になし	多くのスタッフを必要とする

サイクロトロンで放射性同位元素をつくり放射性医薬品をその場で合成する必要があるため、実施できる施設に限られる。これは、ポジトロン放出核種の物理学的半減期が数分から数時間と短いに対し、シングルフォトン放出核種では6時間から数日と製造・流通の面でより適切であることによる。当社はこの放射性医薬品の製造、供給及び研究・開発の分野で日本のリーディングカンパニーとして活躍している。

近年、高齢化とともに脳血管病変や痴呆の症例が増え、介護などが社会問題となっている。例えば、脳卒中や痴呆の初期にはMRIによる脳の構造の変化は認めないが、既に脳内の血流やエネルギー代謝は異常を来しており、核医学の手法でこれらの病態は的確に把握できる。また神経伝達物質及び受容体のイメージングは脳核医学検査の独壇場である。一方、脳磁図・脳波などは時間分解能に優れており、瞬時の神経活動の記録が行える。脳核医学検査と他の非侵襲的計測法との比較を第2表に示す。これらの機能検査法により得られる情報をうまく統合することにより、脳高次機能の解明に役立つことが期待されている。本稿では、核医学による脳機能の画像化の現状と当社の取り組みについて紹介する。

脳の状態学的画像化：CT、MRI

脳組織の状態のイメージングにはCTとMRIが用いられるが、体内に強磁性体やペースメーカーを有する

例、長時間の検査に耐えられない例及び閉所恐怖症など、MRIが禁忌或いは実施困難な例においては、CTが絶対適応となる。また、石灰化の有無がその病変の鑑別診断に重要な場合、頭蓋骨の病変あるいは頭蓋骨と脳実質の関係を見たい場合などは、CTのよい適応となる。その他の大多数の脳実質内疾患においては、原則的には組織コントラストにおいて勝り、放射線被曝のないMRIが、スクリーニング検査としてより適していると考えられる。しかし現実にはMRI普及後も大多数の施設においてCTは頭蓋内疾患に対する一次スクリーニング検査として用いられ、その重要性は減じていない。その最大の理由は、MRIと比べた場合の実用性の高さである。短い検査時間、機器持ち込み制限の少なさ、検査のシンプルさなどのCTの利点は、マルチスライスCTの進歩と共に今後も一層増強されるであろう。急性期の脳血管障害ではCTによって脳内出血のほぼ100%、くも膜下出血のかなりの症例が診断可能である。ただし、病変の早期描出や微細なものの検出能といった点ではMRIがCTを凌ぐ。また、脳動脈瘤や脳静脈奇形などが疑われる場合にはMRアンギオグラフィ(血管造影)の適応がある¹⁾。

萎縮性の変化が所見の主体である脊髄小脳変性症や大脳皮質の変性疾患(アルツハイマー病など)では、CTよりもMRIのほうが正確な形態診断に有用である。一般に変性疾患の臨床診断においては脳血管障害や腫瘍性病変との鑑別が重要となるが、この点でもMRIはCTより有効である¹⁾。しかし、前述のようにMRIで形態の変化を認めない症例においても核医学の手法で脳内の血流やエネルギー代謝の異常を的確に把握できることが多い。

なお、近年のMRIにおける撮像法の進歩により、拡散強調像(DWI)、脳灌流画像(perfusion MRI)、代謝画像など、形態学的画像を越える情報が得られるようになってきた²⁾。DWIは装置の性能向上により可能となったエコープラナー撮像(EPI)等の超高速画像の応用により臨床的有用性を発揮できるようになった手法である。脳梗塞発症直後に虚血による膜機能低下によって細胞外液が細胞内に流入し脳内の

第2表 脳核医学検査と他の非侵襲的検査法との比較(文献³⁾より引用改変)

CT: エックス線断層撮影法, MRI: 磁気共鳴画像, MEG: 脳磁図, EEG: 脳波

	形態	血流	代謝	神経伝達機能	電気活動	空間分解能	時間分解能
SPECT					×		×
PET					×		×
CT			×	×	×		
MRI				×	×		
MEG	×	×	×	×		×	
EEG	×	×	×	×		×	

第3表 脳循環代謝の測定に用いられる放射性医薬品(文献³⁾より引用改変)

青色で示したトレーサは当社で販売中又は開発中の製品。

	測定機能	SPECT	PET
脳循環測定	血管内トレーサ(血液量)	^{99m} Tc-標識赤血球, ^{99m} Tc-標識ヒト血清アルブミン	¹¹ C-CO, ¹⁵ O-CO
	拡散型トレーサ(血流量)	¹³³ Xe	¹⁵ O-H ₂ O, ¹⁵ O-CO ₂
	蓄積型トレーサ(血流量)	¹²³ I-IMP, ^{99m} Tc-HMPAO, ^{99m} Tc-ECD	⁶² Cu-PTSM
脳エネルギー代謝	酸素代謝		¹⁵ O-O ₂
	グルコース代謝		¹⁸ F-FDG
	アミノ酸代謝		¹¹ C-メチオニン

自由水の可動性が低下するいわゆる“細胞内浮腫”の状態において、DWIで高信号を呈するとされている。脳梗塞急性期の診断能においてDWIの感度と精度は非常に高く、DWIで異常信号を認めない場合脳梗塞の可能性はかなり低いと考えられている。また、DWIで高信号が認められた場合、多くは非可逆性の梗塞に陥るが、再灌流により梗塞になることを免れることもある。DWIから拡散係数(ADC)を算出することも可能であるが、臨床においてADCによって神経細胞の生存能(バイアピリティ)を診断することは単純には行えないようである。

MRIを用いた脳灌流画像(perfusion MRI)は、手法により大きく分けて2種類に大別される。一つは造影剤のT2*効果(見かけ上のT2値、信号の持続能力の指標)を応用した画像であり、造影剤の初回通過による信号変化から脳血液量や平均通過時間等のパラメータを算出する方法である。もう一つは造影剤の変わりにパルスで血液に印づけを行い印づけを行わない画像との差分により灌流画像を得る方法である。いずれの方法においても時間分解能の高いEPI等の超高速シーケンスを基本に行われており、測定時間の短縮が図られている。定量的な評価についてはまだ検討の余地が大きい。DWIとperfusion MRIの総合評価から虚血程度を推測し予後の予測と治療法の

選択に使用できる可能性が考えられている。

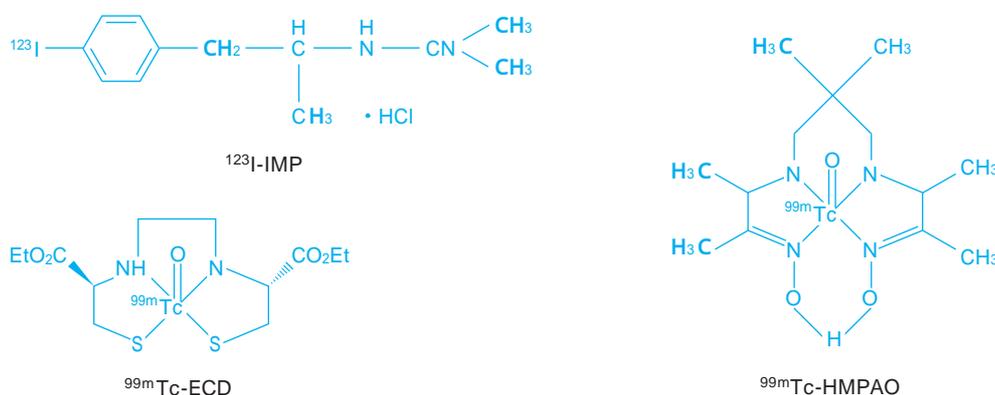
MRIを用いた代謝の画像化は、虚血に伴うエネルギー代謝障害が嫌気性解糖の亢進をもたらす乳酸の上昇をきたすことを利用している。乳酸のプロトン原子が水のそれとわずかに共鳴周波数が違うことを利用して、周波数情報(chemical shift情報)を含めてフーリエ変換することにより乳酸の濃度情報を分離することが可能である。いわゆるMR spectroscopyの一種であるが、3次的にデータを取得・表示するものにCSI = chemical shift imagingと呼ばれるものがある。CSIの測定時間や測定方法はかなり改善が図られており、将来広く用いられる可能性もある。

脳機能の画像化：脳循環代謝の測定

脳核医学検査で用いられている脳循環代謝測定用の放射性医薬品を第3表に示す。

SPECTを用いた脳血流の画像化及び定量解析には、¹²³I-IMP(塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン)、^{99m}Tc-HMPAO(エキサメタジウムテクネチウム)及び^{99m}Tc-ECD([N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3-)]オキソテクネチウム、ジエチルエステル)といった蓄積型トレーサが用いられている(第1図)。これらのうち、当社では既調製¹²³I-IMP注射液(パー

第1図 脳血流SPECT用製剤の化学構造式



ヒューザミン®注)及び^{99m}Tc-HMPAO 調製用キット製剤(セレプロテック®キット)を医療機関へ供給している。既調製の注射液は医療の現場でそのまま用いることができる利便性及び調製操作に伴う被曝の回避が大きな特徴である。一方でキット製剤とは、医療機関に配置されている^{99m}Tc-ジェネレータからの^{99m}Tc-溶出液と混和することにより注射液を医療の現場で調製するもので、緊急時の利用に威力を発揮する。

狭窄或いは閉塞などによる脳血管病変では、その末梢血管の灌流圧が低下する。局所灌流圧の低下が虚血の原因である。灌流圧が低下すると、血管が拡張することによって脳血流量を維持しようとする。これが“脳循環予備能”である(第2図)。つまり、血管が拡張するほど拡張能は減少することを意味している。この脳血管拡張能の減少は、アセタゾラミド(Diamox®)負荷による脳循環予備能の低下から知ることができる。血管が最大限に拡張し、脳循環予備能が全く喪失した状態から更に灌流圧が低下すると、灌流圧低下に応じて脳血流量が下がってくる。しかし、脳酸素摂取率が上昇することによって脳酸素代謝は維持される。これが“代謝予備能”である(第2図)。その後、代謝予備能の能力を超えて灌流圧が低下し、更に脳血流量が低下すると、最終的には脳酸素代謝が低下し、不可逆的虚血損傷を引き起こして脳梗塞に陥る。診療の現場では、¹²³I-IMPなどの放射性医薬品を用いたSPECTによる脳血流の検査を行い、か

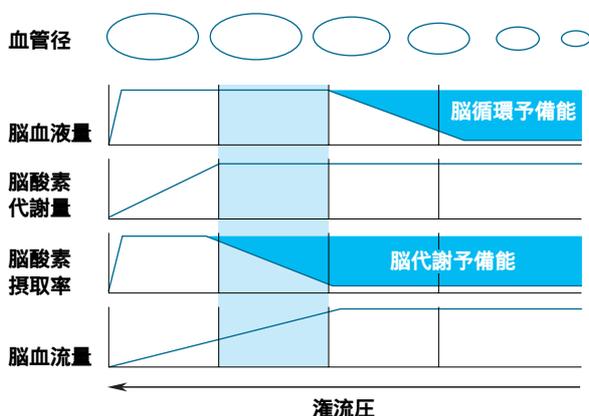
つアセタゾラミドを負荷して脳循環予備能の評価を行うことによって、初期の段階で虚血による脳循環予備能の程度を診断し、脳血管再建術(バイパス手術)の適応を決定する必要がある。この他、¹²³I-IMPなどの放射性医薬品を用いたSPECT検査はアルツハイマー病などの痴呆性疾患、てんかん、精神神経疾患等における脳血流分布の評価にも用いられている³⁾。

一方、PETでは、脳血流測定に加え酸素代謝及び糖・アミノ酸代謝の計測が行えるという利点がある。¹⁵O ガス持続注入により脳血流量、脳血液量に加え、脳酸素摂取率や脳酸素代謝の測定が可能である。糖代謝の測定は¹⁸F-FDG(2-フルオロ-2-デオキシグルコース)を用いて、アミノ酸代謝の測定は¹¹C-メチオニンなどを用いて行われている。¹⁸F-FDGや¹¹C-メチオニンなどは腫瘍の再発の発見や化学療法・放射線療法の効果判定など、腫瘍イメージングとしての有用性が報告されている³⁾。当社では¹⁸F-FDGをPET用製剤では日本で始めて既調製注射剤として開発中である⁴⁾。

なお、脳はグルコースを主なエネルギー源としているため、グルコースの消費量を測定することにより局所の神経活動を評価できる。この脳代謝に必要なグルコースや酸素は血液により運搬されているため、局所脳血流量は局所脳神経活動と関連することになる。そこで、各種刺激の受容や各種課題の遂行など脳の高次機能を解析する手法として、脳腑活試験が行われている。通常、脳腑活試験には物理学的半減期が約2分と短く繰り返し測定ができるH₂¹⁵O(水)を用いた脳血流の測定が行われる。光や音、手指運動などの刺激による局所脳血流量の変化を画像表示することによって、脳の活動部位を間接的に評価できる。大脳生理学的観点に立脚した解析による脳活動の計測が可能になるとともに、脳卒中のリハビリテーションや痴呆の評価などへの応用が期待される³⁾。

第2図 慢性虚血時の脳循環諸量の変化

図中、右が正常、左にいくほど灌流圧の低下を表す。灌流圧が低下すると血管径が広がることにより脳血液量が増加し、脳血流量を保つように働く(脳循環予備能)。脳循環予備能の範囲を超えて灌流圧が低下すると、脳は酸素の摂取率を増加させることで脳酸素代謝量を保つように働く(脳代謝予備能)。脳代謝予備能の範囲を超えて更に灌流圧が低下すると脳酸素代謝量が減少し、不可逆的虚血損傷を引き起こして脳梗塞に陥る。脳血流量は低下しているが脳酸素代謝量が保たれている状態(図中黄色部分)を的確に診断し、治療することが重要である。



脳機能の画像化：神経伝達機能の測定

神経伝達機能測定をめざして開発されている放射性医薬品には、神経伝達物質の前駆体(あるいはその類似化合物)、伝達物質のレセプターや再取りこみ部位(=トランスポーター)に結合するリガンド、および神経伝達物質を分解する酵素に結合する薬剤などがある(第4表)。神経伝達物質のレセプター結合を目的とした標識化合物の選択に際しては、レセプターに高い親和性と特異性を有することやレセプターとの結合が可逆性であることなどの条件を満たす標識リガンドを選択しなければならない。これらの条件に加えて、PETやSPECTなどの体外計測によるイメージングでは、血液脳関門を通過しやすい化合物であることと、

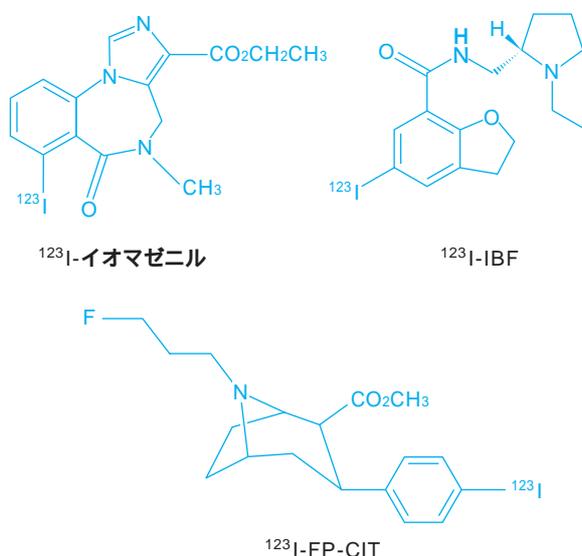
第4表 神経伝達機能の測定に用いられている放射性医薬品の例

青色で示したトレーサは当社で開発中の製品

神経伝達物質	測定機能	SPECT	PET
ドパミン	ドパミン前駆体		¹⁸ F-フルオロドーパ
	D ₁ レセプター		¹¹ C-SCH-23390
	D ₂ レセプター	¹²³ I-IBF, ¹²³ I-IBZM	¹¹ C-メチルスベロン ¹¹ C-ラクロプライド
	再取り込み部位 (トランスポーター)	¹²³ I-FP-CIT, ¹²³ I-β-CIT, ^{99m} Tc-TRODAT	¹⁸ F-CFT, ¹¹ C-CFT
アセチルコリン	ムスカリン性レセプター		¹¹ C-QNB, ¹¹ C-デキセチミド
	ニコチン性レセプター		¹¹ C-ニコチン
	アセチルコリン分解酵素		¹¹ C-MP4A
セロトニン	5HT _{1A} レセプター		¹¹ C-WAY-100635
	5-HT ₂ レセプター		¹¹ C-MDL-100907
	再取り込み部位 (トランスポーター)		¹¹ C-McN-5652-Z
ヒスタミン	H ₁ レセプター		¹¹ C-ピラミン ¹¹ C-ドクセピン
ベンゾジアゼピン	中枢性レセプター	¹²³ I-イオマゼニル	¹¹ C-フルマゼニル

極めて高い比放射能が要求される。これは脳内に存在するごく微量のレセプターを対象としてその特異的結合を描出しようとするためには必須の条件である⁵⁾。PETでは¹¹Cや¹⁸Fなどの生理的要素が利用できるため、第4表に示すように開発されている標識リガンドの数も多いが、利用できる施設が限られる。SPECTに用いる標識用の放射性同位元素として、ハロゲン族である¹²³Iを用いたリガンドがいくつか実用化されており、当社は中枢性ベンゾジアゼピンレセプターイメージング製剤(¹²³I-イオマゼニル)、ドパミンD₂受容体イメージング製剤(¹²³I-IBF)及びドパミントランスポーターイメージング製剤(¹²³I-FP-CIT)を開発してきた。各化合物の構造式を第3図に示す。

第3図 神経伝達機能測定に用いられるSPECT製剤の構造式

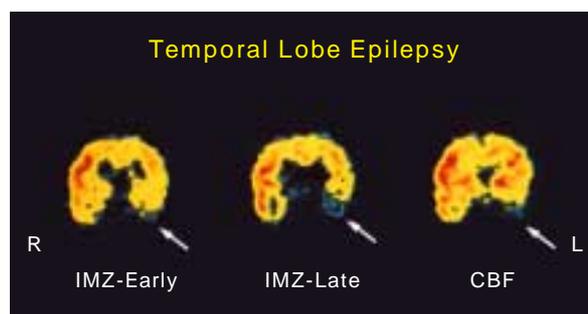


1. ベンゾジアゼピンレセプターイメージング

中枢性ベンゾジアゼピンレセプターは、代表的な抑制性神経伝達物質であるGABAのレセプター(GABA_Aレセプター)に存在するベンゾジアゼピン結合部位とみなすべきものである。局在関連性てんかんのてんかん焦点ではこの抑制性のレセプターが欠如していることが知られていることから、¹²³I-イオマゼニルを用いたSPECTイメージングによりてんかん焦点の部位決定が可能になると期待できる。第4図に、自律神経症状を示す単純部分発作及び自動症を伴う複雑部分発作を有する側頭葉てんかんの例を示す⁶⁾。¹²³I-IMPによる血流像及び¹²³I-イオマゼニル投与後15分のSPECT像(早期像)では左側頭葉の低集積を認めるが、¹²³I-イオマゼニル投与後3時間のSPECT像(後期像)では側頭葉の外側のみならず、側頭葉の内側にも及びより広範で顕著な低集積所見が得られた。

第4図 側頭葉てんかん症例における¹²³I-イオマゼニルの集積像(文献⁶⁾より引用)

IMZ-Early : ¹²³I-イオマゼニル投与後15分におけるSPECT画像
 IMZ-Late : ¹²³I-イオマゼニル投与後3時間におけるSPECT画像
 CBF : ¹²³I-IMPによるSPECT局所脳血流画像



この症例では手術により左内側構造を主とする硬化性の変化が確認されている。このように、 ^{123}I -イオマゼニルを用いたSPECTによるベンゾジアゼピンレセプターイメージングは、形態学的異常や脳血流異常に基づく従来の画像診断法とは異なり、抑制性の神経伝達障害というてんかんの病因となる病態を直接的に描出することが可能であり、てんかん焦点の検出において高い精度を有することが示された。 ^{123}I -イオマゼニルを用いたSPECTは日常検査における新たなてんかん焦点検索の手段となり、てんかん焦点の外科治療の成績向上に大きく貢献するものと期待される。

また、中枢性ベンゾジアゼピンレセプターは大脳皮質に広く分布しているため、ニューロンの数並びに機能のマーカーとなりうる。したがって、 ^{123}I -イオマゼニルを用いたSPECTイメージングが虚血性脳疾患など種々の疾患の病態把握に用いることができると期待できる。第5図に右被殻出血で定位的血腫除去術が行われた例を示す⁷⁾。発症71日後のMRIにてスリット状の高信号域がみられる。発症後54日の ^{123}I -IMPによる血流像は血腫と同側の大脳半球で血流低下を示した。一方、 ^{123}I -イオマゼニルの後期像は血腫側で血流に比し軽度の集積低下を示す領域が認められ、同領域における神経細胞障害の存在が示唆された。このように、 ^{123}I -イオマゼニルを用いたSPECTイメージングにより得られるベンゾジアゼピンレセプター結合能に基づいた神経細胞障害に関する情報は、従来からの脳局所の血流や代謝、又は脳循環予備能などに関する情報とは異なり、神経細胞の生存性(パイアピリティ)や脱落・残存の程度をよく反映していると考えられた。これは、脳病態生理に関する新たな情報であると考えられ、脳血管再建術(バイパス手術)

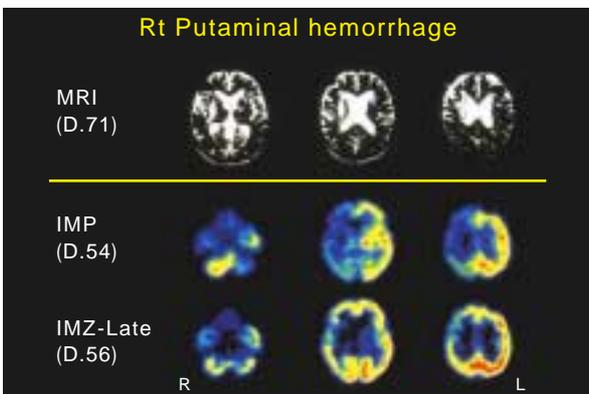
をはじめとする外科的治療の方針決定と効果判定、並びに内科的保存療法における経過観察などにおいて重要な情報を提供する可能性が期待される。

2. ドパミントランスポーターイメージング

ドパミントランスポーターはドパミン神経終末に存在し、シナプス間隙に放出されたドパミンを神経終末に再取り込みして神経伝達を終了させる働きを持つ。パーキンソン病は中脳黒質から線条体へ投射するドパミン神経が変性脱落することにより発症することから、 ^{123}I -FP-CITを用いたSPECTイメージングによりパーキンソン病におけるドパミン神経の減少の診断が可能と期待できる。 ^{123}I -FP-CITは欧州でニコメッド・アマシャム社よりDaTSCAN®の商品名で昨年9月に上市された⁸⁾。欧州での適応はパーキンソン症候群と本態性振戦との鑑別診断である。パーキンソン症候群とは、臨床的に筋強剛(固縮とも呼ばれ、強制的に筋肉を伸ばした際に生じる抵抗として観察される)、振戦(静止時の比較的粗い規則性の振るえ)、無動(床からの起き上がり、寝返り、歩行などに際して動きが遅い、顔の表情が乏しい、書字が小さいなど)及び姿勢反射障害(すくみ足、小刻み歩行、前傾姿勢など)を四大徴候とし、それに自律神経障害や精神障害が共存する極めて特徴的な臨床像を形成する。パーキンソン症候群のうち大部分がいわゆるパーキンソン病(狭義のパーキンソン病)であり、残りは症候性パーキンソニズムと呼ばれている。症候性パーキンソニズムの中には脳血管障害性のも、薬物性のも、パーキンソン病以外の神経変性疾患(多系統萎縮症や進行性核上性麻痺など)によるものなどがある。本態性振戦とは他の神経症候を伴わずに出現する原因不明の振戦のことをいう。高齢者ではパーキンソン病の振戦に近い周波数を呈することもあり、本態性振戦とパーキンソン病の振戦との移行型ともいえるような振戦も存在する。第6図に健常者、狭義のパーキンソン病(軽度・重度)、症候性パーキンソニズム(多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺)及び本態性振戦の代表的な例について ^{123}I -FP-CITを用いたSPECTイメージングを示す^{8,9)}。本態性振戦の患者では健常者と同様、線条体における ^{123}I -FP-CITの集積は保たれていた。これに対し、パーキンソン病及び症候性パーキンソニズムでは線条体における ^{123}I -FP-CITの集積は低下していた。また、パーキンソン病では、軽症例と比較して重症例で ^{123}I -FP-CITの集積低下が顕著であり、 ^{123}I -FP-CITの線条体における集積低下は病態の進行に伴うドパミン神経の変性脱落をよく反映していると考えられた。このことから、 ^{123}I -FP-CITを用いたSPECTイメージングでは画像を視覚的に評価することで精度よくパーキンソン症候群(パーキンソン病及び症候性パーキンソニズム)と本態

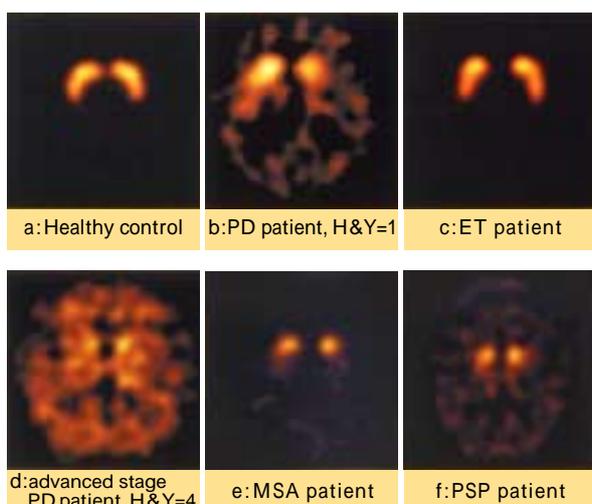
第5図 右被殻出血症例における ^{123}I -イオマゼニルの集積像(文献⁷⁾より引用)

上 段：MRI画像(発症71日後)
 中 断： ^{123}I -IMPによるSPECT局所脳血流画像(発症54日後)
 下 段： ^{123}I -イオマゼニル投与後3時間におけるSPECT画像(発症56日後)



第6図 パーキンソン病、本態性振戦等における¹²³I-FP-CIT集積像(文献⁸⁾より引用)

a: 健常者、 b: パーキンソン病患者(PD、H&Yスコア1度)
c: 本態性振戦患者(ET) d: 重症のPD患者(H&Yスコア4度)
e: 多系統萎縮症患者(MSA) f: 進行性核上性麻痺患者(PSP)



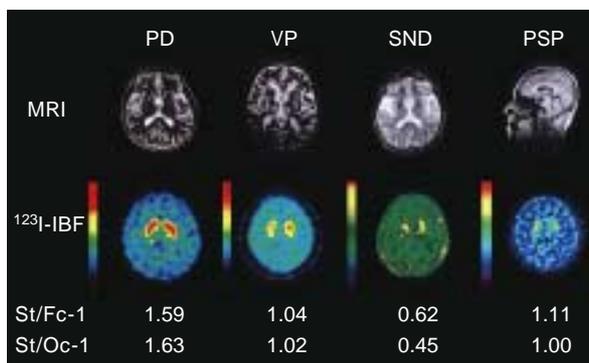
性振戦或いは健常者との鑑別診断が可能になると期待できる。

3. ドパミンD₂レセプターイメージング

ドパミンD₂レセプターは主に線条体に存在し、中脳黒質からのドパミンによる情報伝達を受容する蛋白質である。この蛋白質は狭義のパーキンソン病ではあまり減少しないが、線条体黒質変性症などの多系統萎縮症や血管性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺などの症候性パーキンソニズムでは減少することから、臨床症状がまぎらわしいこれらの疾患を鑑別するのに

第7図 各種パーキンソン症候群における¹²³I-IBF集積像(文献¹⁰⁾より引用)

PD : パーキンソン病、 VP : 血管障害性パーキンソニズム
SND : 線条体黒質変性症、 PSP : 進行性核上性麻痺
上段はMRI画像、下段は¹²³I-IBF投与後2時間におけるSPECT画像
St/Fc-1 : 線条体における放射能カウント/ 前頭葉における放射能カウント - 1
St/Oc-1 : 線条体における放射能カウント/ 後頭葉における放射能カウント - 1



¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージングが有用と期待されている。第7図にパーキンソン病、線条体黒質変性症、血管性パーキンソニズム及び進行性核上性麻痺の代表的な例について、MRI及び¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージング並びにSPECTから得られた特異的線条体結合カウント/参照領域カウント比を示す¹⁰⁾。パーキンソン病の例は、Hoehn & Yahrの重症度(H&Y)でstage (症状は片側性で機能障害はないがあっても軽症)で、右上肢の固縮及び安静時振戦があり、代表的なパーキンソン病治療薬であるレボドーパが有効であった。MRI及び¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージング共に異常所見は認められなかった。血管性パーキンソニズムの例は、H&Yでstage IIIに相当し(機能的障害は軽ないし中等度だが、誰にも頼らず一人での生活ができる)すり足歩行があり、レボドーパへの反応性が不良であった。MRIでラクナが見られ、¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体で集積低下が見られた。線条体黒質変性症の例は、H&Yでstage IVに相当し(重篤な機能障害を呈し、自立のみによる生活は困難である)小脳失調があり、レボドーパへの反応性が不良であった。MRI T2強調画像で線条体に低信号域が、また後外側領域のスリット状高信号が見られ、¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体でび慢性に顕著な集積低下を認めた。進行性核上性麻痺の例は、H&Yでstage IIIに相当し、下方向に強い核上性眼球運動障害があり、レボドーパが無効であった。MRIで中脳に萎縮を認め、¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体に不均一な集積低下が認められた。これらのことから、パーキンソン病と症候性パーキンソニズムとの鑑別診断に¹²³I-IBFを用いたSPECTイメージングが有用と考えられた。また、鑑別診断に用いる定量的指標としては¹²³I-IBFの投与後3時間におけるSPECTイメージングで得られる特異的線条体結合カウント/前頭葉カウント比(St/Fc-1)が最適と考えられた。

4. テクネチウム-99m標識製剤による脳レセプターのイメージング

脳神経のレセプター・トランスポーターのイメージングに用いられているSPECT製剤でこれまでに実用化されているものは全て¹²³Iによる標識化合物である。SPECT検査で汎用されているもう一つの放射性同位元素である^{99m}Tcはエネルギー特性がSPECTにおける画像収集に適していること及びキット製剤化による全世界への供給の可能性などの点から¹²³Iよりも優れている。しかし、^{99m}Tcは遷移元素であることから錯体に配位させた形でリガンドに導入する必要があり、分子サイズが大きくなりすぎて血液脳関門を通過できなくなってしまう。現在のところ^{99m}Tcによる標識で

脳内のイメージングに成功したのは ^{99m}Tc -TRODAT-1 (ドパミントランスポーターイメージング製剤)のみである^{11,12}。 ^{99m}Tc -TRODAT-1は米国、ドイツ、台湾、チリなど世界各地で臨床研究に用いられている¹³。

将来の展望

脳のイメージングは形態学的な情報から循環代謝、神経伝達機能といった機能情報へと発展してきた。脳機能の検査に用いる放射性医薬品は ^{11}C や ^{18}F などのPET検査用ポジトロン核種の利用からSPECT検査用の ^{123}I へ、更には ^{99m}Tc へと進んできており、今後もこの流れは加速していくものと思われる。神経伝達機能に関与するレセプター等の分子はピコモルオーダー(10^{-12})と極微量しか存在しないことから、核医学検査の感度及び定量性が強力な武器となる。現在ドパミン以外にも多くの神経伝達機能測定用の放射性医薬品が開発されており、精神神経疾患の病態機序解明に役立つものと期待される。

また、脳賦活検査のように神経のネットワークを解析する技術とその応用もますます発展している。脳賦活検査にはPETと機能的MRI(fMRI)が用いられているが、感度及び定量性からPETが優れている。PETを用いた脳賦活検査により、視覚障害者が点字を読む際に脳の中の触覚を司る領域ではなく視覚情報を判別する領域を用いている¹⁴)など、脳の高次機能における可塑性が明らかになりつつある。脳波や脳磁図といった他の機能画像との組み合わせにより、複雑な神経ネットワーク解明の端緒となることが期待される。

さらに今後は、疾患に特異的な病理過程を画像化することで疾患の治療・予防に貢献する新しいトレーサの開発が進むものと思われる。例えばアルツハイマー病における特徴的な2大病理所見である老人斑と神経原繊維変化の構成成分を画像化できる放射性医薬品等の開発が進められている^{15,16})。また近い将来、ゲノミクス・プロテオミクスの手法により明らかになる多くの疾患関連遺伝子・蛋白質について、その機能をin vivoで定量することにより疾患の重症度や治療反応性・治療効果を評価できるような放射性医薬品等の開発が求められるであろう。

ポストゲノムの時代における新しい医療の重要な柱としてイメージング技術がますます進歩することに期待するとともに、放射性医薬品メーカーとしての当社の責任は大きいと感じている。

引用文献

- 1) 多田 信平, 荒木 力 編: 新編 誰にもわかるMRI 読影の基礎から新技術まで, 秀潤社(1995)
- 2) 宮坂 和男, 鈴木 宗治 編: 脳のイメージング Update - 解剖から治療まで -, 金原出版(1999)
- 3) 西村 恒彦 編: 最新 脳SPECT/PETの臨床 脳機能の検査法, メジカルビュー社(1995)
- 4) 猪野 宣人ら: 糖代謝型腫瘍イメージング剤 ^{18}F -FDG(2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース(^{18}F)) 注射剤の開発 - 非臨床試験結果 -, 核医学 36, 467 - 476(1999)
- 5) 西村 恒彦 編: SPECT 機能画像 定量化の基礎と臨床, メジカルビュー社(1998)
- 6) 鳥塚 莞爾ら: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第3相臨床試験(第3報) - てんかんにおける臨床的有用性の検討 -, 核医学 33, 319 - 328(1996)
- 7) 鳥塚 莞爾ら: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第3相臨床試験(第4報) - 脳血管障害における臨床的有用性の検討 -, 核医学 33, 329 - 344(1996)
- 8) DaTSCAN® リーフレット, Nycomed Amersham 社(2000)
- 9) Benamer T.S. et al.: Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]-FP-CIT SPECT imaging: the [^{123}I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15, 503 - 510(2000)
- 10) 鳥塚 莞爾ら: ドパミン D_2 受容体イメージング剤 ^{123}I -IBFの第2相臨床試験 - パーキンソン病およびパーキンソン症候群における安全性及び有用性の検討 -, 核医学 36, 845 - 864(1999)
- 11) Kung H.F. et al.: Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 23, 1527 - 1530(1996)
- 12) Acton P.D. et al.: Simplified quantification of dopamine transporters in humans using [^{99m}Tc]TRODAT-1 and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 27, 1714 - 1718 (2000)
- 13) 欧州核医学会年会, 2000年, パリ
- 14) Sadato N. et al., Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain* 121, 1213 - 1229 (1998)
- 15) Klunk W.E. et al., Chrysamine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol Aging* 16, 541 - 548(1995)
- 16) Stryren S.D. et al., X-34, a fluorescent derivative of Congo red: a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology. *J Histochem Cytochem* 48, 1223 - 32(2000)

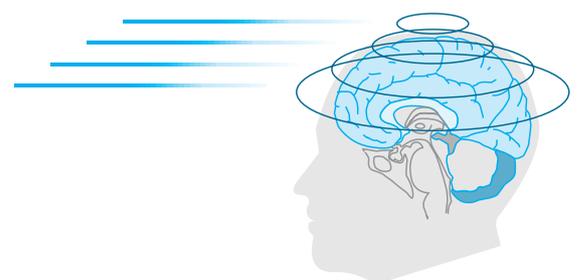
PROFILE



松本 博樹
Hiroki MATSUMOTO
日本メジフィジックス株式会社
研究開発本部
研究開発推進部



前川 顕
Akira MAEKAWA
日本メジフィジックス株式会社
研究開発本部
研究開発推進部
副部長補佐



ポリマービーズの アンチブロッキング剤への適用

住友化学工業(株) 石油化学品研究所
江原 健
谷村 博之
細田 覚
基礎化学品研究所
山崎 和広
橋本 剛
ポリプロ機能樹脂部
貞利 甫

Application of Polymer Beads as Antiblocking Agents

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Petrochemicals Research Laboratory
Takeshi EBARA
Hiroyuki TANIMURA
Satoru HOSODA
Basic Chemicals Research Laboratory
Kazuhiro YAMAZAKI
Tuyoshi HASHIMOTO
Polypropylene Division
Hajime SADATOSHI

Sumitomo Chemical has developed the new polymer bead ABA ; “ CS series ”, which has a narrow particle size distribution and average size of 1.1, 1.8 and 3.0 μm, respectively. CS series ABA has a good affinity with polypropylene, resulting in the superior performances of OPP film (low blocking, low haziness, high transparency, and good anti-scratch) as well as in less manufacturing trouble like ABA deposition onto rolls of the machine. With CS series ABA, a tailor made surface can be designed, and superior winding characteristics of film roll is obtained.

1. アンチブロッキング剤(ABA)とは

プラスチックフィルムなるものが世に登場して久しい。1999年の国内における五大汎用プラスチック(低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル)の総需要実績は、773万トンであり、そのうちの254万トンがフィルム用途である。

プラスチックフィルムは、表面が平滑であるため、プラスチックフィルム同士を重ね合わせて長く接触させておいたり、熱をかけると、互いに密着して簡単に剥離できなくなる現象が生じる。この現象をブロッキングという。静電気によってもプラスチックフィルム同士は互着するが、この場合は、一般的にブロッキングとは呼ばない。

このブロッキングがプラスチックフィルムの製造工程で発生すると、製造設備を停止する必要が生じて生産性が低下したり、製品の外観が悪化して好まし

くない。また、袋物等の加工製品でブロッキング発生すると、袋の口開き性が悪化したり、自動包装機が使用できなくなったりして問題となる。

ブロッキングの原因は、プラスチックに練り込まれている添加剤や、プラスチック自体の低分子量部分および非晶部分のフィルム表面へのブリードによるべたつき等であることが多い。

ブロッキングを防止するには、フィルム表面を粗くして接触面積を少なくする方法がある。具体的には、プラスチックフィルムの表面に微粉末フィラーを塗布する方法¹⁾。プラスチックに異なるポリマーをブレンドし、相分離を生じさせる方法²⁾。プラスチックの重合反応時に使用する触媒の残渣等を核として粒子を生成させる方法³⁾。ポリマーの熔融成形時にフィラーを練り込む方法^{4,5,6)}。などの方法が提案されている。これらの方法のうち、フィラーを練り込む方法が、コストと性能のバランスの点から最も一般的なものとして、採用される場合が多い(第1図)。

第1図 アンチブロッキング剤(ABA)の機能

要求特性	特性発現の機構	目標達成手段
開口性	表面の凹凸	粒子の練込



OPAフィルム表面のSEM写真

このフィルム同士のブロッキングを防止するために添加されるフィラーがアンチブロッキング剤(以後ABAと略す)である。初期のABAとしては、タルク、珪藻土、炭酸カルシウム、長石類、石英類等の鉱物を粉碎した微粉末が使用されていたが、天然物であるため性状が不安定で、一定の品質を有するプラスチックフィルムを作ることが難しいという問題があった。近年、プラスチックフィルムの高品質化にともない、ABAとしては、品質の安定している凝集タイプの合成シリカが用いられるようになってきている。

2. ABAに求められる特性

プラスチックフィルムは、その良好な透明性ゆえに多くの用途に使用されている。従って、アンチブロッキング性能を求める際に、透明性を犠牲にすることは、極力避けなければならない。

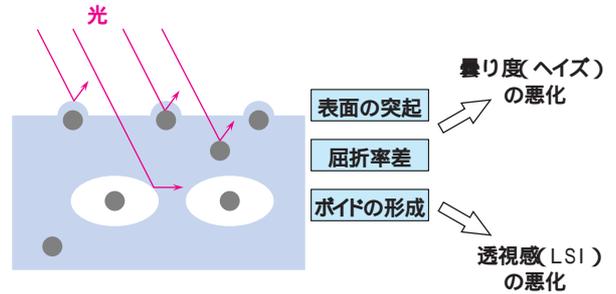
プラスチックフィルムの透明性を悪化させる原因としては、下記の3つが挙げられる(第2図)。

- ① プラスチックフィルム表面の突起に起因する光散乱。
- ② アンチブロッキング剤とプラスチックフィルムの屈折率差に起因する光散乱。
- ③ 延伸プラスチックフィルムの場合には、延伸時にアンチブロッキング剤とプラスチックフィルムの界面で応力集中が生じて界面剥離が生じることにより形成される空隙(ポイド)に起因する光散乱。

これらの透明性悪化要因のうち、①の透明性悪化要因に関しては、アンチブロッキング性の本質であるため、如何ともし難いが、②、③の透明性悪化要因に関しては、ABA種の選定により改善できる余地が大きい。

一般にプラスチックフィルムに添加されるABAの粒径は、コンマ数μm～数μmであるが、このような大きさのABAとプラスチックフィルムの屈折率差が大きいとプラスチックフィルム中を通過する光がABAと

第2図 ABAによる透明性悪化機構



の界面で散乱され、透明性が悪化する。このような系で透明性を良くするには、次の2つの方法が考えられる。

(a) Rayleigh 散乱を示す領域までABAを微小化する。

$$2R / \lambda < 1$$

(ここで、RはABA粒子の半径、λは光の波長)

(b) ABAとプラスチックフィルムの屈折率を一致させて光学的界面を消す。

(a)で示した関係式の場合、ABAの粒径は、少なくとも0.1μm以下にする必要がある。そうすると、実際のアンチブロッキング効果が期待できなくなってしまう。従って、②の透明性悪化要因に関しては、(b)の透明性改善手法を用いることが適当である。一方、③起因の透明性悪化を防ぐためには、ABA表面とプラスチックフィルムとの界面の親和性を極力高めればよいと考えられる。

第1表に、二軸延伸ポリプロピレンフィルム(以後OPPフィルムと略す)用途に使用されている主なABAとその長所、欠点をまとめた。凝集タイプの合成シリカは、低価格でポリプロピレンとの屈折率差が小さいため、OPPフィルム用ABAとして最も使用頻度の高いものである。しかしながら、樹脂に添加する際の溶融混練時に粒子の凝集が解けてアンチブロッキング性能が低下したり、逆に凝集してフィルムの透明性を悪化させる場合がある。更に、延伸工程のあ

第1表 OPPフィルム用各種ABAの特徴

種類	長所	欠点
凝集シリカ	・低価格 ・PPとの屈折率差が小さい	・ポイドが多い ・分散性が悪い
球状シリカ	・制御された粒子形状 ・PPとの屈折率差が小さい	・ポイドが多い ・脱落が多い ・耐傷つき性が不良
PMMAビーズ	・制御された粒子形状 ・PPとの屈折率差が小さい	・ポイドが多い ・脱落が多い
シリコン樹脂	・滑り性が良好 ・制御された粒子形状	・ポイドが多い ・高価格 ・脱落が多い ・耐傷つき性が不良

るOPPフィルムでは、延伸時にポイドが多発するという欠点を有する。球状の合成シリカや架橋PMMAビーズは、制御された粒子形状を有するためフィルム表面の凸凹を設計し易いが、高価格であること、延伸時にポイドが多く発生し、フィルムからの脱落が多いことが使用上のネックとなっている。シリコン樹脂ビーズは、非常に優れた滑り性を有する特異なABAである。しかしながら、高価格であること、延伸時にポイドが多く発生しフィルムからの脱落が多いこと、フィルム同士をこすり合わせたときの傷つき性が悪いことから、特に滑り性の求められる用途に限定して用いられている。

これら既存のABAの長所を生かし、欠点を改善したABAが開発できれば、その利用価値は大きい。そこで、OPPフィルムでの使用を念頭におき、制御された粒度分布を有し、透明性、加工適性に優れた新規ポリマービーズタイプABAの開発に着手した。

3. ポリマービーズの製造方法

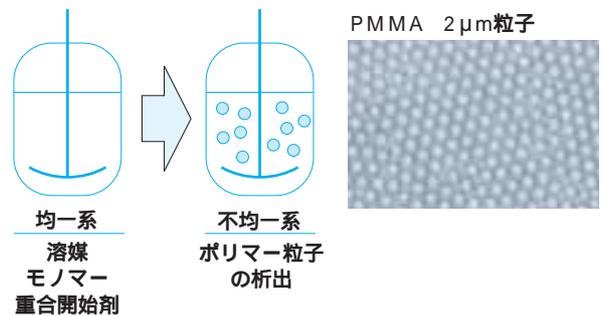
ラジカル重合によるポリマービーズの製造方法としては、古典的な重合法であるサスペンション重合、エマルジョン重合がよく知られている。しかしながら、サスペンション重合およびエマルジョン重合では、得られるポリマービーズの粒径は、それぞれ100 μm 以上、1 μm 以下になってしまう。一方、OPPフィルム用のABAに求められる好ましい粒径は、数 μm 程度であり、これらの重合方法は、ABA用ポリマービーズの重合方法としては好ましくない。これらの重合方法以外に、10 μm 程度の粒径を有するポリマービーズを得る方法として、マイクロサスペンション重合、膨潤重合が知られているが、これらの重合方法で得られるポリマービーズもABA用としては、粒径が大きすぎる。ABAとして用いることのできる粒径数 μm 程度のポリマービーズを製造することは、各種重合方法のはざ間となっており、なかなか実現できていなかった。しかしながら、近年、分散重合の技術が発達を遂げ、この数 μm のポリマービーズの製造ができるようになってきた(第3図)^{7~11)}。

第3図 ポリマー粒子の重合技術



分散重合は、溶媒とモノマーおよび分散安定剤からなる系で重合を行うと、生成したポリマーが溶媒 - モノマー相から相分離する際に、分散安定剤の存在により表面が安定化されて球状のポリマービーズが得られるというものである。この重合方法で得られるポリマービーズは、粒径分布が狭くABAとして好ましい。第4図に分散重合で得られたPMMA粒子を一例として挙げた。さらに、この重合方法はラジカル重合であるため、多種多様なモノマー種を用いることができる。従って、使用するモノマー種を適宜選択することにより、ABAの基本物性である屈折率やポリプロピレンとの親和性といった因子をコントロールすることが可能となる。

第4図 分散重合の特徴

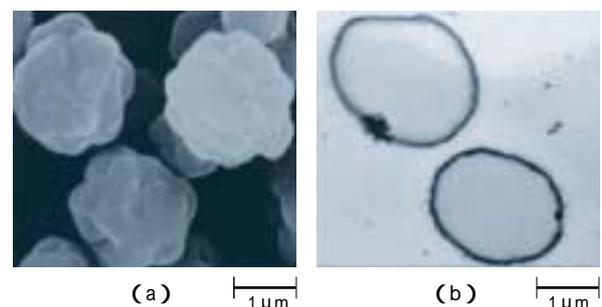


4. 新規OPPフィルム用ポリマービーズABA - CSシリーズ -

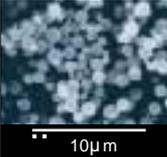
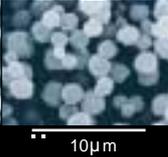
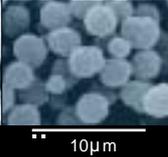
当社が従来から培ってきた精密重合技術を駆使することにより、アンチブロッキング性、滑り性、透明性、耐傷つき性に優れ、かつOPPフィルム加工時に脱落が少ないという新規OPP用ポリマービーズABA(CSシリーズ)を開発上市した(第5図)²⁾。この製品は、既にOPPフィルム製造メーカーに販売されており、ご好評を頂いている。以下にCSシリーズABAについて、その特徴と適用例を紹介する。

現在、CSシリーズABAとしては、平均粒径が1.1 μm のCS11、1.8 μm のCS18、3.0 μm のCS30の3

第5図 CSシリーズABAのSEM(a)およびTEM(b)写真



第6図 CSシリーズABAの粒径とSEM写真

	CS11	CS18	CS30
粒径 (μm)	1.1	1.8	3.0
SEM写真			
	10μm	10μm	10μm

種類を用意しており、使用目的に従って最適な粒径のABAを用いることができる(第6図)。

プラスチック間の親和性を示す尺度としては、溶解度パラメータを用いることができる。溶解度パラメータを算出する方法は、いくつか提案されているが、その中のひとつにHansenによって提案された(d 、 p 、 h)の3次元のパラメータで定義される方法がある¹³⁾。この方法では、プラスチック間の溶解度パラメータ差 $d_i - d_j$ は、下式で表わすことができる。

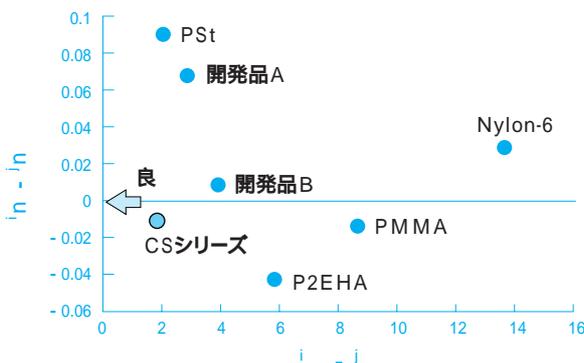
$$d_i - d_j = [4(d_i - d_j)^2 + (p_i - p_j)^2 + (h_i - h_j)^2]^{1/2}$$

ここで

- d : 分散力に起因する項
- p : 極性に起因する項
- h : 水素結合に起因する項 である。

CSシリーズABAは、そのポリマー構造を最適化することにより、ポリプロピレンとの溶解度パラメータ差および屈折率差が極力小さくなるように設計されている(第7図)。

第7図 CSシリーズABAの特徴



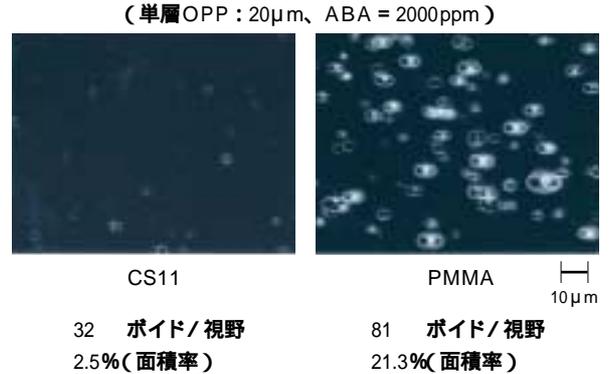
$d_i - d_j$: PPとABAの溶解度パラメータ差(計算値)
 $n_i - n_j$: PPとABAの屈折率差

5. CSシリーズABAのOPPフィルムへの適用

CSシリーズABAは、ポリプロピレンとの溶解度パラメータ差が小さく、親和性が高いため、ポリプロピ

レンに添加し延伸工程を経てOPPフィルムに加工した時にボイドの発生が非常に少ない。一方、ポリプロピレンとの溶解度パラメータ差の大きいPMMAビーズの場合には、OPPフィルム中のボイドの発生が非常に多くなってしま(第8図)。

第8図 OPPフィルムのボイド観察(位相差顕微鏡写真)

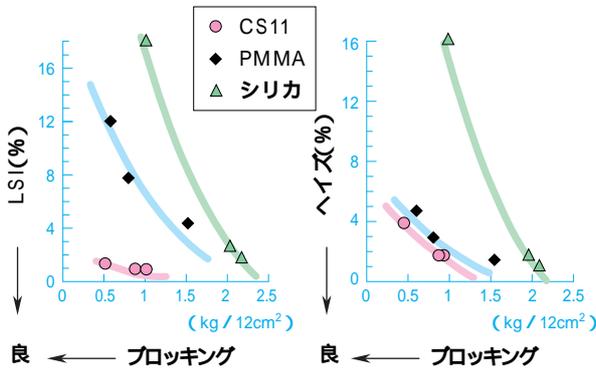


フィルムの透明性の評価手法としては様々なものがあるが、ヘイズ(曇り度)とLSI(Light Scattering Index)の測定結果を透明性の指標として用いることが多い。ヘイズは、全光線透過光量に対する散乱角 4° 以上の散乱光量の比率を示すものであり、目視では、フィルムの曇り感に対応する。このヘイズは、光の散乱角が比較的大きなものについての評価手法であって、この場合、光の散乱単位は、数μm程度の大きさのものに対応する。従ってOPPフィルム中の光散乱因子の中では、ABAそのもの由来の光散乱にほぼ相当する。一方、LSIは、全光線透過光量に対する散乱角 0.4° 以上 1.2° 以下の散乱光量の比率を示すものであり、目視では、フィルムの透視感に対応する。このLSIは、光の散乱角が比較的小さなものについての評価手法であって、この場合、光散乱単位は、 $10\mu\text{m}$ 以上の大きさのものに対応する。従ってOPPフィルム中の光散乱因子の中では、ボイド由来の光散乱にほぼ相当する。

第9図に各種ABAを添加した単層OPPフィルムのブロッキングと透明性(ヘイズ、LSI)の関係を示す。CSシリーズABAは、ポリプロピレンと屈折率が近いためABA起因の光散乱が少なく、低ヘイズ値を示す。また、ボイドの発生が少ないため、LSIも低い値を示し良好である。一方、PMMAビーズは、屈折率がポリプロピレンと近い、ヘイズ値は良好な結果を示すが、ボイドの発生が多いため、LSI値が非常に悪化している。また、一般の凝集シリカでは、ヘイズ値、LSI値とも非常に悪化している。

この結果は、ABAの使用目的に沿って重合に供するモノマー種を選択し、最適なポリマー構造を与え

第9図 単層OPPの透明性とブロッキングの関係

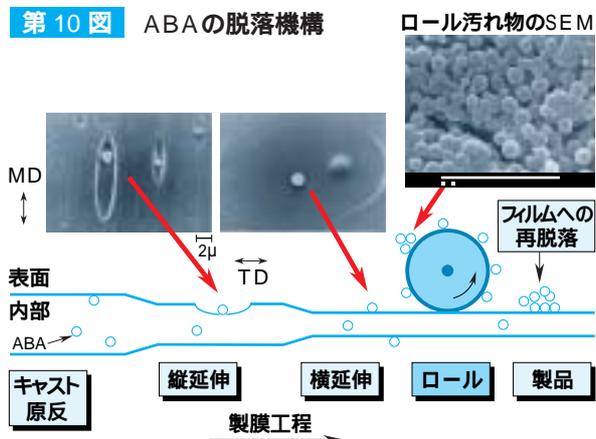


ることのできるポリマービーズABA ならではのものと
考えている。

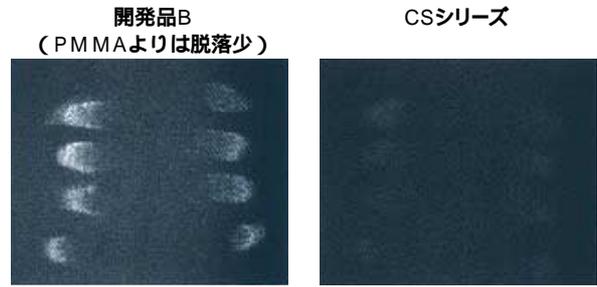
6. CSシリーズABAの加工適性

OPPフィルムは、ポリプロピレンの溶融押出 冷却ロール上での結晶化(キャスト原反の作成) 延伸ロール上での縦方向[MD]への延伸(縦延伸) 延伸オープン中での横方向[TD]への延伸(横延伸) 巻取り、という工程を経て製造される。各工程においてOPPフィルムを次工程に送るために、数多くのニップロールが設置されている。このロールにABAが脱落し、堆積すると、ロール汚れが発生する。このロール汚れ物が、OPPフィルム製品の表面に再脱落すると、印刷ムラ、ヒートシール不良、フィルム外観の悪化という品質問題が発生するため好ましくない(第10図)。CSシリーズABAの開発初期段階における試作品(開発品B)は、PMMAビーズ等と比べるとOPPフィルム製膜時の脱落は少なかったものの、ポリプロピレンとの親和性が十分には高くないために(第7図)、ABA脱落レベルが許容される水準ではなかった。一方、CSシリーズABAは、ポリプロピレンとの親和性が良好であるために、脱落は非常に少なくなっている(第11図)。

第10図 ABAの脱落機構



第11図 ABAの脱落によるロール汚れの対比



テスター製膜機評価条件

フィルム厚み: 20μ(単層OPP)、ABA濃度: 4000ppm

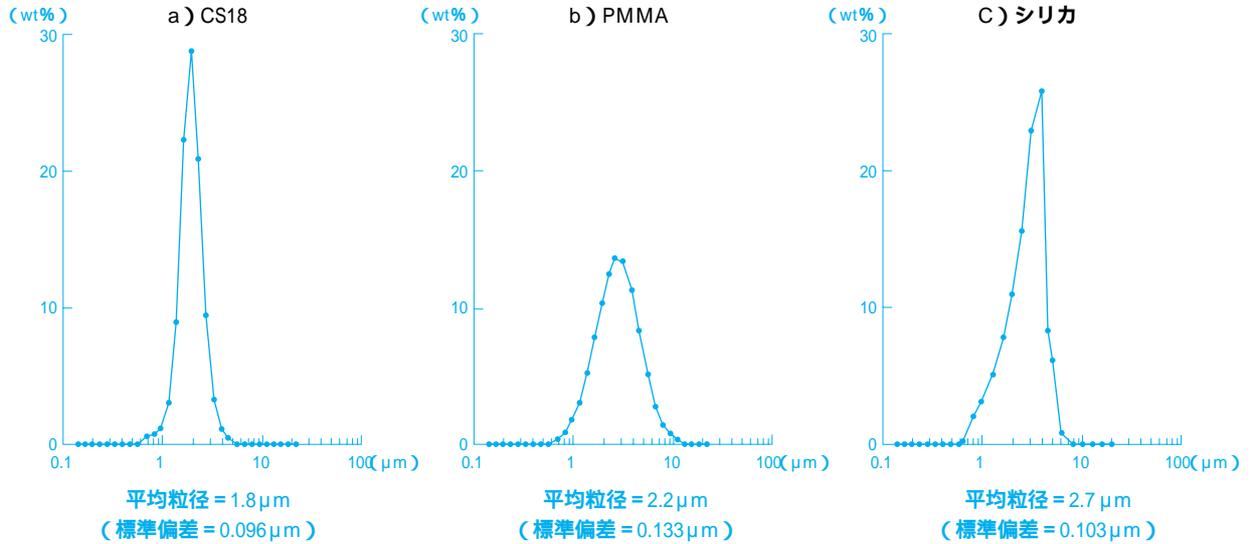
OPPフィルムを2000m製膜した後に、TDニップロールに付着した汚れ物を黒布で拭きとった。

7. CSシリーズABAのOPPシーラント用途への適用

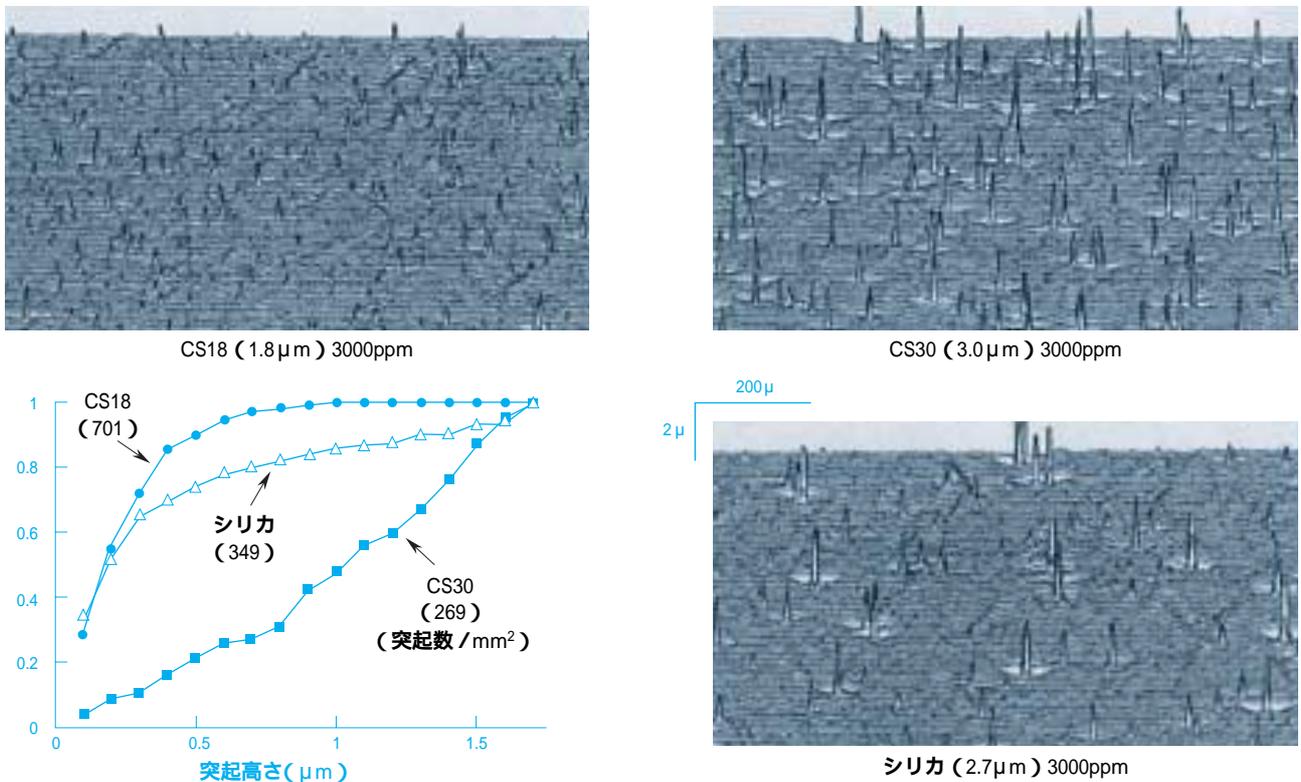
OPPフィルムには、共押しにより低融点のプロピレン系共重合体を表層に薄く積層した(この層は0.5~5μ程度の厚みを有しシーラント層と呼ばれる)ヒートシール特性に優れたシーラブルOPPフィルムという用途がある。シーラント層は、製品に要望されるヒートシール強度等によってその厚みを変える必要がある。シーラント層厚みが厚い場合に粒径の小さなABAを添加すると、ABAの突起がOPPフィルム表面に出てこないで、好ましくない。一方、シーラント層厚みが薄い場合に粒径の大きなABAを添加すると、ABAがシーラント層からはじき出されてしまって有効に機能しない。したがって、各々のシーラント層厚みに最適なABA粒径を選定することは非常に重要である。

第12図に各種ABAの粒径分布測定結果を示す。CSシリーズABAは、非常に粒度分布がシャープであり、微粉、大粒径品の何れも含まない。一方、市販のPMMAビーズは、粒径分布が広く、凝集タイプのシリカは、粒径分布がいびつである。第13図に各種ABAをシーラント層に3000ppm添加したシーラブルOPPフィルムの3次元表面粗さ測定結果を示す。CSシリーズABAを添加したシーラブルOPPフィルムは、CSシリーズABAの粒径分布が狭い特性を反映して、フィルムの表面突起の高さが揃っている。一方、凝集タイプのシリカを添加したシーラブルOPPフィルムは、フィルムの表面突起の高さが不均一である。また、凝集タイプのシリカを用いる場合には、樹脂に添加する際の溶融混練条件により、その凝集の解け具合が異なってくるため、フィルム表面の突起高さを制御することには困難を伴う。一方、CSシリーズABAの場合には、ポリマービーズの粒径を反映した突起がフィルム表面に形成されるため、平均粒径にバラエティーを有するCSシリーズABAを用い

第 12 図 各種 ABA の粒径分布対比



第 13 図 シーラブルOPPの3次元表面粗さ (シーラント厚み1μm)



れば、技術者がフィルム表面の突起高さ、分布を思いのままに設計することができる。

第 2 表に、シーラブルOPP フィルムのシーラント層に各種 ABA を添加した時のフィルム物性測定結果を示す。CS シリーズ ABA は、良好な滑り性、アンチブロッキング性および、耐傷つき性(フィルム同士を擦り合わせた後、どれだけヘイズが悪化したかを比較)を示すのに対し、市販のシリコン樹脂ビーズは、良好な滑り性を示すものの、耐傷つき性が非常に劣る。

第 2 表 ABA 添加シーラブルOPPのフィルム物性

(シーラント層/コア層/シーラント層 = 1/18/1μm)

	シーラント層 ABA 濃度 (ppm)	滑り (μs / μk)	ブロッキング (kg / 12cm²)	傷つき性 (Haze%)
CS18 (1.8 μm)	3000	0.34 / 0.34	0.30	1.0
CS30 (3.0 μm)	3000	0.37 / 0.36	0.22	1.8
シリコン樹脂ビーズ (2 μm)	3000	0.27 / 0.30	0.37	8.5
シリコン樹脂ビーズ (4 μm)	3000	0.23 / 0.23	0.27	13
シリカ (2.7 μm)	3000	0.35 / 0.35	0.40	11

また、凝集タイプのシリカは、アンチブロッキング性、耐傷つき性が劣る結果となっている。

8. おわりに

当社があらたに開発したポリマービーズであるCSシリーズABAは、ポリプロピレンと良好な親和性を持つポリマー構造と狭い粒径分布を有している。このポリマービーズをOPPフィルムのABAとして用いると、優れたアンチブロッキング性、良好な透明性、良好な耐傷つき性、均一な表面突起を与える、脱落が少ない、というABAにとって好ましい性能を示すことを説明してきた。本報では、OPPフィルムへの適用例をご紹介したが、本技術は、無延伸PPフィルム(CPP)やポリエチレンフィルムといった他のプラスチックフィルム分野へも適用可能であり、今後そのような用途への展開を推し進める予定である。

また、本技術は、当社のポリオレフィン材料開発技術と機能性樹脂開発技術がうまく組み合わせられて成功した例である。総合化学会社である当社の特徴を生かした技術開発を今後とも心がけたいと考えている。

引用文献

- 1)東レ：特公昭44-8759
- 2)帝人：特公昭44-2176
- 3)DuPont：BP-1640605
- 4)Goodyear：BP-877541
- 5)Kalle：Belg.P-652334
- 6)ICI：特公昭46-8600
- 7)星野 哲也, 丹治 進：高分子, 45(3), 153(1996)
- 8)K. P. Lok：Can. J.Chem., 63, 209(1985)
- 9)A. J. Paine：J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 28, 2485(1990)
- 10)A. J. Paine：Macromolecules, 23, 3109(1990)
- 11)山崎 和広, 森谷 雅彦：乳化重合と機能性高分子ミクロスフェアに関する第1回アジア会議(杭州, 1996年10月22日)
- 12)T. Ebara, H. Tanimura, H. Sadatoshi, K. Yamazaki, S. Hosoda：Polypropylene 2000 9th Annual World Congress(Zurich, Sept. 12-14, 2000)
- 13)A. F. M. Barton：“CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, Second Edition”, CRC Press, London, 1974, p 422

PROFILE



江原 健
Takeshi EBARA

住友化学工業株式会社
石油化学品研究所
主席研究員



山崎 和広
Kazuhiro YAMAZAKI

住友化学工業株式会社
基礎化学品研究所
研究員



谷村 博之
Hiroyuki TANIMURA

住友化学工業株式会社
石油化学品研究所
主任研究員



橋本 剛
Tuyoshi HASHIMOTO

住友化学工業株式会社
基礎化学品研究所
主席研究員



細田 覚
Satoru HOSODA

住友化学工業株式会社
石油化学品研究所
グループマネージャー



貞利 甫
Hajime SADATOSHI

住友化学工業株式会社
ポリプロ機能樹脂部
部長

ARC[®] 測定データの実装置への適用方法

住友化学工業(株) 生産技術センター
菊池 武史

The Use of the ARC[®] to Estimate Safe Handling and Transportation Temperatures

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Process and Production Technology Center
Takeshi KIKUCHI

In industrial chemical production it is important to have the quantitative information about safe handling, storage and transportation temperatures for the given process. An adiabatic decomposition temperature for 24 hrs (ADT₂₄) is the temperature at which TMR (time to maximum rate) is 24 hrs derived from adiabatic measurements. A self-accelerating decomposition temperature (SADT) is the lowest ambient air temperature at which a self-reactive substance undergoes an exothermic reaction in specified commercial package in a period of seven days or less. In this article, the methodology of using the ARC[®] to obtain ADT₂₄ and SADT values are described together with the correction procedures of the ARC[®] data.

はじめに

ARC[®](Accelerating Rate Calorimeter)は、世界的にみても最も広く使用されている断熱熱量計である。測定原理は、まず、容量約9cm³の球形の金属製容器内に数gの固体もしくは液体試料を仕込み、熱電対と圧力センサーを取り付ける(第1図)。これを装置に接続したのち、室温付近から適当な温度ステップ(通常5 間隔)で自己発熱の探索を行う。この一連の操作を加熱、待機、探索と呼び、自己発熱を検知するか、測定可能上限温度(約400)に達するまで自動的に繰り返し実行される。制御装置に内蔵されたアルゴリズムにより自己発熱を検知した場合は、自動的に断熱制御に入る。断熱制御とは、雰囲気温度が試料容器温度に追従するように自動制御することを行う。すなわち、試料が発熱する間、雰囲気温度は試料温度とほぼ等しく保たれながら上昇していくため、試料には一切外部から熱が加わらない。これが自己発熱と称する所以である。断熱条件(系と雰囲気間で熱移動が無い状態)は、火災等による外部入熱条件を除けば、プロセスの最悪の状態と考えられる。このように、ARC[®]の最大の特徴は、密閉試料容器内で試料を断熱的に分解させ、しかも、測定条件をうまく調節すれば分解反応を完結できる点にある。

ARC[®]が反応性化学物質等の熱暴走危険性評価に有

効な断熱熱量計であることは、すでに世界的に実証されており、関連する文献の数は数百にのぼる。特に、実際に発生した事故の挙動をモデル化するために適用された事例が多く、事故の未然防止という観点からみても、実装置の安全対策検討に際して、以下のような非常に有用な情報を与えてくれる。実際、ASTM(米国材料試験協会)のE-27 委員会によって、標準試験法の一つとして規定されている¹⁾。

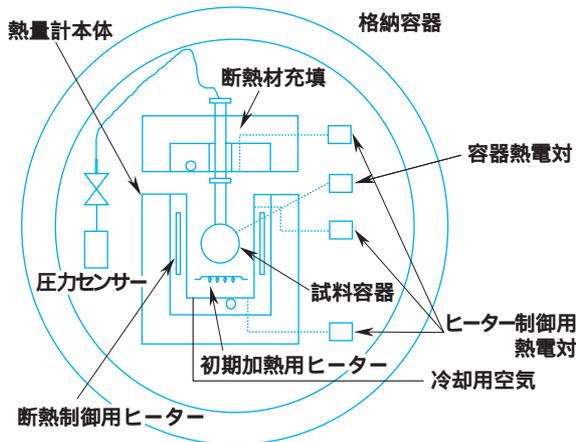
- ・ 不純物の触媒作用や安定剤の減少による発熱開始温度の低下
- ・ TMR(暴走までの残り時間)に基づいた滞留時間、運転温度、警報・インターロック設定温度等の決定
- ・ 熱暴走、分解時の最大ガス発生速度の推定
- ・ 外部火災、混触危険、自己触媒反応等の評価
- ・ 断熱系の反応速度解析

ARC[®]の測定対象は、化学、医学、石油化学にとどまらず、爆薬、推進薬、リチウムイオン電池等の分野への応用が広がっている。ARC[®]の概要、および関連する断熱系の理論式や測定、評価例については、当社に初めて導入された直後の1989年に詳しく紹介した²⁾。本稿では、その後の検討結果を含め、ARC[®]測定データを実際のプロセスに適用する場合に参考となる項目について紹介する。

ARC[®]にも問題があり、現時点では完璧に機能する攪拌装置が開発されていないため、試料内に温度

分布が生じるとともに、多相に分離する試料では測定結果に影響を及ぼす可能性がある。また、高精度の断熱制御を実施しているため、定期的な熱電対の更新や校正等を含め日常の点検、整備が非常に重要になる。なお、ARC[®] は当初、米国 CSI 社が製作、販売していたが、その後同社は解散し、現在は米国 ADL 社等が事業を引き継いでいる。

第 1 図 ARC[®] 概略図



測定データの 補正方法

ARC[®] では、耐圧に優れる金属製試料容器を使用するため、試料容器の熱容量が無視できなくなり、試料の発熱の一部は試料容器を加熱するために消費される。したがって、測定データを実装置に適用する際には、データを補正して試料容器の影響をなくす（ $= 1$ に補正する）ことが必須である。ここでは、次式で定義される熱補正係数である²⁾。

$$= 1 + [Mw \cdot CpW / (Ms \cdot Cps)] \quad (1)$$

M : 質量(g) Cp : 定圧比熱(J・g⁻¹・K⁻¹)
添字 W : 試料容器 添字 S : 試料

海外の報告書では、実測値をそのまま記載していることが多いので、それらを参考にする場合は注意を要する。以下に、当社で採用している補正方法を示す。

1. Huff 法による 補正^{3,4)}

ここでは主に以下の仮定を用いている。

- ・ 試料容器外面の境膜伝熱係数は小さく、また、断熱制御により試料容器表面温度と雰囲気温度の差が小さいため、試料容器から雰囲気への熱損失は無視できる
- ・ 密閉試料容器を使用するため、蒸発による熱移動は分解熱に比べて小さいから無視できる

- ・ 見掛けの活性化エネルギーは、着目している反応率の範囲、および温度範囲で一定とする
- ・ 初期濃度が与えられれば、濃度項は反応率のみの関数となる。任意温度での反応率は、その温度までの断熱温度上昇 / 全断熱温度上昇となる。これにより濃度変化は温度変化に変換できる
- ・ 定容比熱の代わりに、定圧比熱を用いた誤差は無視できる

具体的な補正手順と関係式は別報を参照されたい⁵⁾。圧力の補正も同様の手順で可能であるが⁶⁾、当社では、発生圧力の評価には後述する BST を使用している。

本補正方法を適用する際の注意点としては、

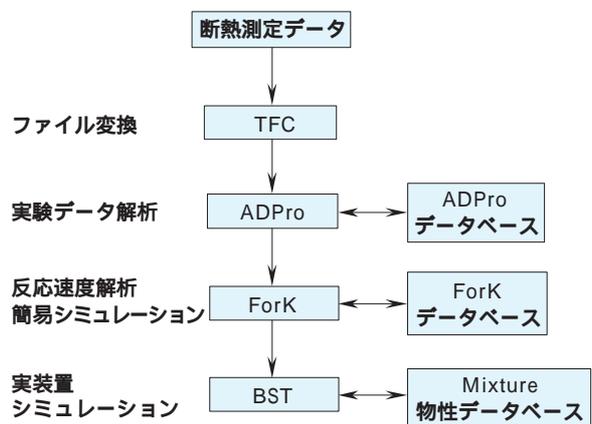
- ・ ARC[®] の実測温度上昇速度が約 10K / min (断熱制御用ヒーターの限界) を超える部分については、補正結果の信頼性はない
- ・ 補正後の温度が測定温度範囲を超える部分は、反応機構が変化しないということが判明している場合にのみ適用できる
- ・ 活性化エネルギーを一定と仮定しているが、複数の反応が重畳する系では、それぞれの活性化エネルギーが異なるため補正結果に誤差が生じる
- ・ 試料量が少ない場合のように、補正が大きくなると誤差も大きくなる

2. 反応速度解析による 補正⁷⁾

最近、プロセス安全に着目した反応速度解析を、パーソナルコンピュータで実施できるソフトが各種市販されている。そのうち、ロシア ChemInform 社製ソフトは、相互にデータを共有できる複数のソフトで構成され、① 実験データの解析、② 反応速度解析、③ 実装置シミュレーションという一連の操作を効率的に実施できる。本稿で紹介する機能を第 2 図に示す。

- ・ TFC(text file converter) : 測定データを、解析

第 2 図 ChemInform 社製ソフトの構成



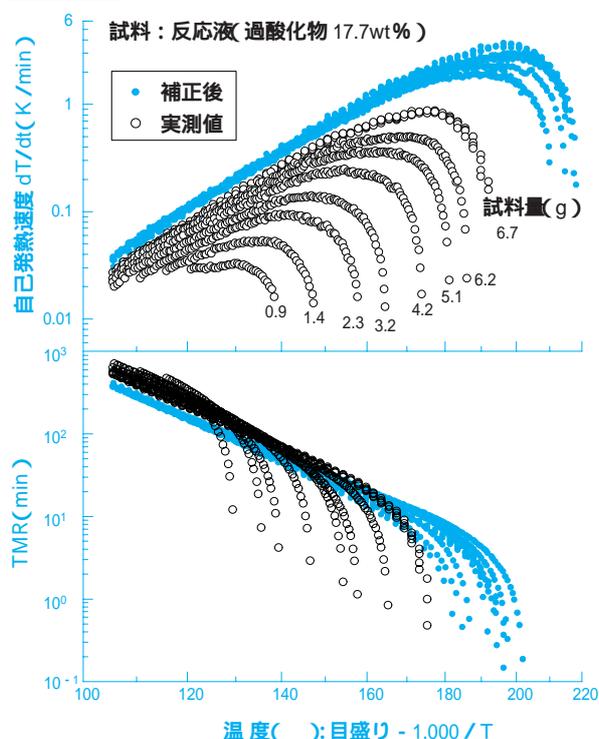
で使用するファイル形式に変換する

- ADPro(adiabatic data processing): ARC[®]等の断熱熱量計測定データを解析する。まず、封じ込められた初期雰囲気ガスの熱膨張圧力を削除する。次に、探索区間(自己発熱を検出するまで)のデータを $\log(P)$ 対 $1/T$ でプロットし、直線回帰したときの切片と傾きから試料の見掛けの蒸気圧と蒸発潜熱を決定する。実測した圧力データからこの蒸気圧を引けば、分解による発生ガス量およびガス発生速度を決定できる
- ForK(formal kinetics): 簡易反応速度解析と簡易シミュレーションの二つの機能を有する。変数は反応率で、物質、濃度等を特定する必要はない。まず反応スキームを、独立反応、併発反応、逐次反応を組み合わせて記述し、それぞれの反応について、N次反応、自己触媒反応、触媒反応から選択する。ただし、反応は液相均一反応とする。次に、ADPro から転送された実測データに対して、非線形最適化(収束計算)を実行して反応速度パラメータを決定する。一方、簡易シミュレーションの機能より、ARC[®]の測定条件(および実測時の値)を入力すれば、ARC[®]実測データと比較して最適化結果を検証できる。また、 $n=1$ を入力すれば補正が可能である
- BST(batch stirred tank): 暴走反応をシミュレーションする。攪拌槽を想定して実装置の熱暴走、圧力発生挙動をシミュレーションできるほか、AIChE / DIERS 手法⁸⁾に準拠した気液二相流放散を考慮した破裂板や安全弁の口径計算、および下流配管の設計が可能である。計算に必要な物性は、内蔵物性データベースによる

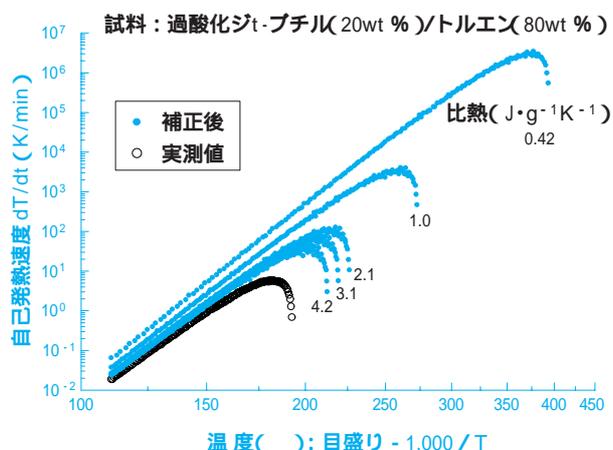
3. 補正例と検証データ

Huff 法による補正例を示す⁹⁾。試料は、単純な分解挙動を示す過酸化物系反応液で、過酸化物濃度は17.7wt%である。試料量が補正に及ぼす影響を見るために、6.7 ~ 0.9gの8段階に変化させて測定した。このときの値は、1.28 ~ 3.68である。自己発熱速度およびTMRの実測値と補正結果を第3図に示す。補正に際して試料の比熱を $2.1 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 、反応次数を1とおいた。高温部分でのわずかなずれを除けば、試料量の影響をうまく排除できている。第4図は、過酸化ジ-t-ブチル20wt% / トルエン80 wt% (試薬)について、反応次数を1とおいて、試料比熱を $0.42 \sim 4.2 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ の範囲で5段階変化させて補正した結果である⁹⁾。比熱が $2.1 \sim 4.2 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ の範囲では補正結果に及ぼす影響は小さいが、比熱が $2.1 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ を下回ると比熱算定誤差の影響が大きくなることわかる。

第3図 Huff法による補正結果(試料量の影響)



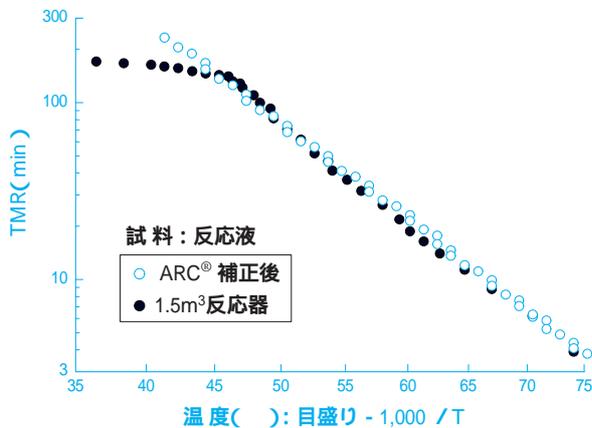
第4図 Huff法による補正結果(比熱の影響)



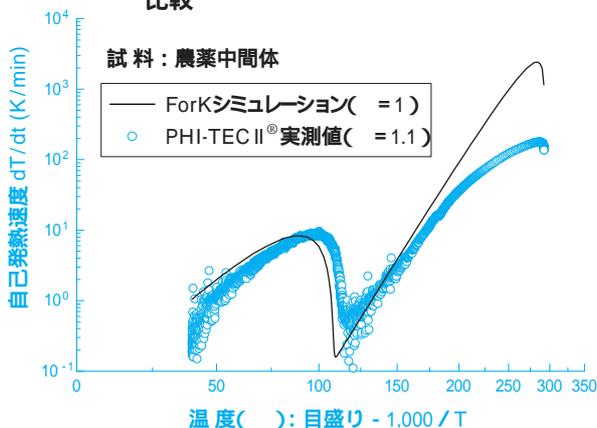
また、過酸化物系反応液について、パイロット反応器での暴走実験とHuff法による補正結果を比較した。反応器容量は 1.5 m^3 で、反応温度は 35°C である。所定の反応終了後、酸性触媒を中和しない状態で、ジャケット加熱により内温を 45°C まで上昇させて暴走反応を発生させた。温度記録から求めた実装置のTMRと、同じ反応液(油相、水相混合物)について、ARC[®]で測定したデータを補正した結果を比較して第5図に示す。全般に両者の一致は良好である。 $35 \sim 45^\circ\text{C}$ にかけて、実装置のTMRが小さくなっている理由は、ジャケット加熱により、断熱ではなく外部入熱条件になっているためである。

一方、第6図は、農薬中間体の反応原料混合物を、

第5図 Huff 法と実装置の比較



第6図 PHI-TEC II®とForK シミュレーションの比較



1 時間等温エージングしたのち、2.5 ステップで探索した測定結果である。ここでは、ForKを用いた反応速度解析による 補正結果と、同一試料についてがほぼ1の条件で測定できる断熱熱量計PHI-TEC II®⁸⁾の測定結果を比較した。図には補正結果のみ示したが、ARC® 実測値では二つのピークは完全に分離している。反応速度解析に際しては、第一ピーク(目的の反応)と第二ピーク(生成物の分解反応)を逐次反応と考え、いずれもN次反応と仮定した。図より、分離したピークの挙動をうまく補正できている。第二ピークの発熱速度が大きい領域でのずれは、PHI-TEC II®の断熱制御用ヒーターの限界(最大約100 K/min)によるものである。

このように、ARC®の値が大きい(試料容器に熱が奪われる)という欠点は、逆に利点ともなり得る。すなわち、

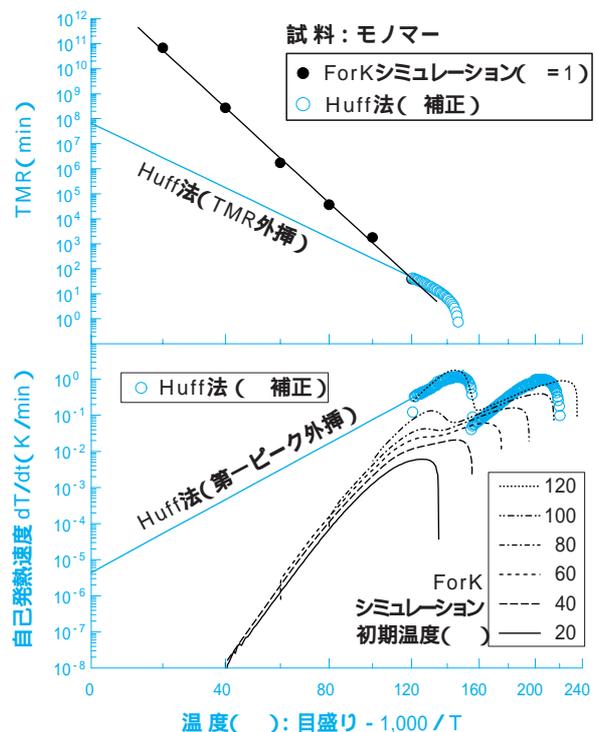
- ・ 発熱速度が大きい試料でも、実測最大発熱速度がヒーターの限界内に収まるように試料量を少なくすれば、反応を断熱的に完結できる
- ・ 発熱量が大きい試料でも、実測最大断熱到達温度が測定可能上限温度以内に収まるように試料量を少なくすれば、反応を断熱的に完結できる

・ のちの反応速度解析を容易にするため、試料量を少なくすることにより複数のピークを分離できる
逆に、PHI-TEC II®のように がほぼ1の条件で測定できる装置の利点としては、

- ・ ヒーターの能力範囲であれば、実装置をスケールダウンした条件にて最大発熱速度、および最大圧力上昇速度を実測できる
- ・ 測定可能温度範囲であれば、実装置条件にて断熱温度上昇を実測できる
- ・ 高温域で別の反応が生じないかチェックできる
- ・ ARC® や、他の実験装置を用いて推定した反応速度モデルを検証できる

最後に、液体モノマー(重合禁止剤を含む)について、Huff 法から求めたTMR と、反応速度解析から求めたTMRを比較した。ARC® 測定雰囲気は空気とし、24時間の等温エージング後に5 ステップで探索した。第7図は、Huff 法による 補正後のTMR 外挿線と、反応速度解析から求めたTMR(=1)を比較した結果である。反応速度解析では、ForKを用いて、初期温度を20 ~ 120 まで20 刻みで断熱シミュレーションし、各初期温度におけるTMRを求めた。ARC® 発熱検出温度(121)以下での両者のずれが大きい。これは、自己発熱速度で比較した図を見ると、Huff 法による第一ピーク外挿線が、低温側での自己発熱速度を過大評価しているためTMR が小さく出たものである。すなわち、Huff 法で求めたTMRは、測定温度範囲では十分精度があるものの、低温側へ外挿する際には特別な注意を払う必要があることがわかる。

第7図 Huff 法とForKシミュレーションの比較



ADT₂₄(安全面でのプロセス上限温度)

当社が採用している熱安定性評価手順を第8図に示す¹⁰⁾。ここで、ADT₂₄は、ARC[®] 補正データ(低温側へのTMR外挿線)において、TMRが24時間となるときの温度で、この温度を安全面でのプロセス上限温度と考える。最高温度(最高操作温度、または加熱媒体温度の高い方)が、ADT₂₄より低い場合は評価を終了する。ただし、滞留時間が24時間に近いか24時間を超える場合は、最高温度をADT₂₄より少なくとも20℃低くするとともに、その温度におけるTMRが滞留時間より大きいことを確認しておく。一方、最高温度がADT₂₄より高い場合は、以下のような温度面での安全対策を検討する。

- ・ 加熱媒体の温度を下げる
- ・ 冷却コイルやジャケットを設置して操作温度を下げる
- ・ 希釈溶媒を、より沸点の低いものに変更して蒸発潜熱による冷却効果を期待する

最高温度がADT₂₄より高く、しかも分解エネルギーが大きい場合はプロセスの変更を検討する必要がある。ただし、薄膜蒸発器のように高温での滞留時間が数分の場合、ADT₂₄より高い温度でも許容されるが、濃縮後の液をすぐに冷却することが必須である。数週間～数か月の長期間にわたって貯蔵しな

ければならない場合は、断熱測定から求めたADT₂₄の概念は適さず、等温貯蔵試験を実施して安全な貯蔵温度を決定する必要がある。また、製品を輸送する場合は、後述する包装品のSADT(自己加速分解温度)を把握しておく。

一方、装置情報(液量、空間容積、耐圧等)が判明している場合は、ARC[®] 測定データとBSTを用いて実装置条件での最大発生圧力P_{max}を推定する。この値が、装置耐圧を超える場合は、圧力防護対策を検討する必要がある。装置情報が不明の場合は、それらが明確になるまで検討を保留する。

1. ADT₂₄の推定方法

ARC等の断熱熱量計を使用せず、密封セルDSCの測定データからADT₂₄を推定できる簡略法を示す¹¹⁾。ここでは、0次反応を仮定した次式²⁾に、E = 50 kJ/mol、q_a = 20 mW/gを代入してTMR(min)を計算する。

$$TMR = C_{ps} \cdot R \cdot T^2 / (60 \cdot q_0 \cdot E) \quad (2)$$

$$q_0 = q_a \cdot \exp[(E/R) \cdot \{(1/T_a) - (1/T)\}]$$

R : 気体定数(kJ・mol⁻¹・K⁻¹)

T : 絶対温度(K)

E : 活性化エネルギー(kJ/mol)

T_a : DSC発熱開始温度(ベースラインから立ち上がり始める温度)(K)

q_a : T_aにおける発熱速度(DSC発熱検出限界)

小さめの活性化エネルギーと0次反応の仮定により、この計算値は安全側の結果を与える。発熱開始温度を決定する際に、発熱ピークの直前に融解等の吸熱ピークが重畳し、両者が明確に区別できない場合は、安全をみて吸熱ピークのピークトップ温度をT_aとする。

断熱測定によるADT₂₄と区別するために、DSC測定データから推定したADT₂₄をT₂₄とおく。(2)式にT = T₂₄、TMR = 1,440minを代入し、実験データで回帰分析した結果、次式を得た。相関係数は0.9998であった¹¹⁾。

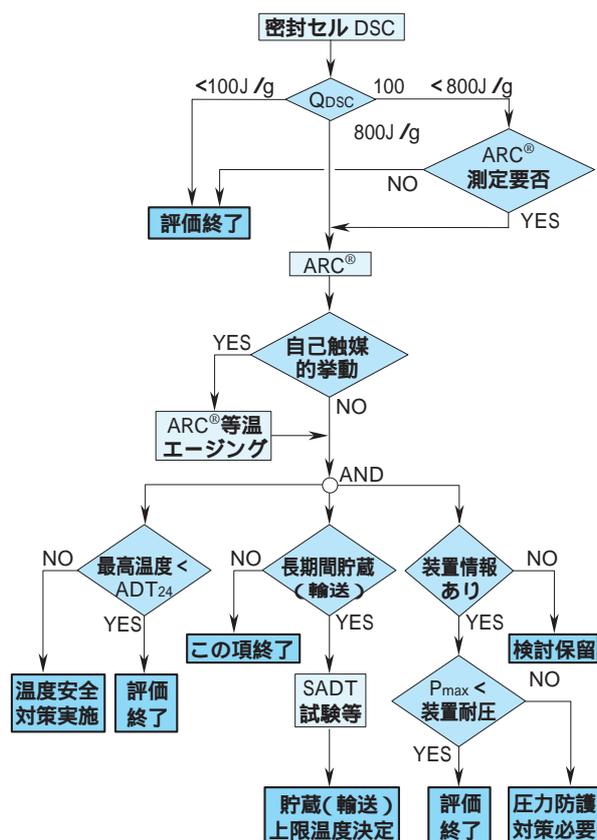
$$T_{24} = 0.65 T_a + 50 \quad (3)$$

ただし、DSCはガラス製またはステンレス製密封セルを用いて、3K/minの昇温速度で測定している。参考までに、いわゆる100ルールを次式に示す。

$$T_{24} = T_a - 100 \quad (4)$$

(3)式の妥当性を検証するために、試料量200gの断熱デュワー瓶(発熱検出限界0.1mW/g)を用いて、180の試料についてADT₂₄を測定している¹¹⁾。得られたADT₂₄を、同じ試料をDSCで測定して求めたT_aに対してプロットすると、対象としたT_a = 50

第8図 熱安定性評価フローチャート



~ 420 の全温度範囲において、すべてのADT₂₄の値は(3)式より上にプロットされた。これは、T₂₄の計算値が、常にADT₂₄より小さくなることを示している(安全側)。一方、100 ルールの場合、高温領域で8点(クロロアニリン系の高沸物)が(4)式より下にプロットされ、100 ルールの適用限界が実証された。

ドイツの指針では、ADT₂₄ - 10、もしくはT_{0.1} - 10を安全な最高操作温度と規定している¹¹⁾。ここでT_{0.1}は、発熱速度が0.1 mW/gのときの温度である。断熱デューワー瓶試験結果を反応速度解析してT_{0.1}を求め、ADT₂₄と比較した結果、T_{0.1}はADT₂₄よりかなり安全側すぎる基準であり、T_{0.5}の方がADT₂₄によく一致した¹¹⁾。しかし、この結果を広く適用するためには追加の検討が必要であると結論づけている。芳香族ニトロ化合物等の発熱分解時の、ADT₂₄の実測値に及ぼす置換基の影響を第1表に示す¹²⁾。

第1表 典型的なADT₂₄実測値¹²⁾

グループ	芳香環へのさらなる置換基	ADT ₂₄ ()
- NO ₂	-	280
- NO ₂	- Cl、 - F	270
- NO ₂	- NH -	220
- NO ₂	- アルキル基	200
- NO ₂	- O -	190
C - O - O -		80
- N = N -		280
- NH - NH ₂		220
= NOH		110
- N N ⁺		80

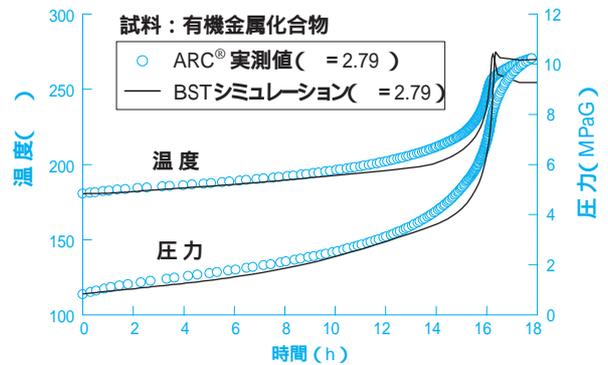
当社では、ADT₂₄以外にも、参考値としてT_{ARC}を採用している。T_{ARC}とは、ARC[®]で実測した発熱検出温度そのものではなく、補正後の自己発熱速度を低温側へ外挿し、0.02 K/min(ARC[®]の発熱検出限界)を示すときの温度と定義する。これは、試料比熱を2.1 J・g⁻¹・K⁻¹と仮定したとき、約0.7 mW/gの発熱速度に相当する。

2. 適用例

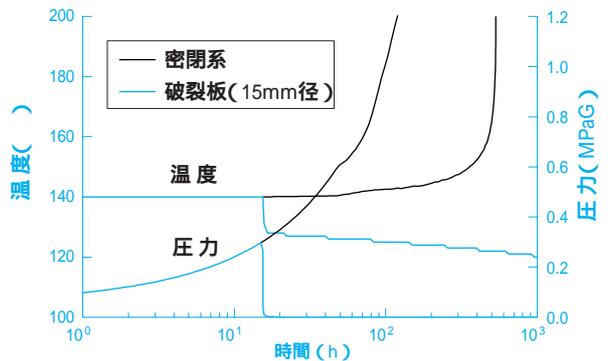
有機金属化合物等では、ARC[®]に試料を仕込む際に空気との接触を避ける必要がある。このため、不活性ガスで置換したバキュームグローブボックスの中に、圧力センサーを取り付けたARC[®]上蓋を搬入して、試料容器を取り付ける等の特別の工夫が必要である。第9図は、この種の物質のARC[®]測定データについて、ForKで決定した反応速度パラメーターを検証するために、BSTを用いてARC[®]測定条件(密閉系)でシミュレーションした結果である。時間、温度、圧力

第9図 BSTシミュレーション

ARC[®]測定条件のシミュレーション



実装置のシミュレーション



ともに、実測値をよく再現しているといえるため、引き続き実装置のシミュレーションを実施した。なお、ForKシミュレーションで求めたADT₂₄は165 となった(Huff法外挿ADT₂₄は163)。ちなみにT_{ARC}は173)。いまの場合、滞留時間が24時間を超えるため、安全をみてプロセス上限温度を140 に設定した。140 におけるTMRは548時間で滞留時間より大きい。

初期温度140、初期圧力59kPaG(蒸気圧)として、断熱下での実装置(容積420ℓ)の圧力挙動をBSTでシミュレーションすると、図に示すように、密閉下でのP_{max}は装置の耐圧をはるかに超えた(ただし、時間軸は対数目盛りで示した)。そこで、圧力防護対策として、設定圧力300kPaGの破裂板の設置を検討した。断熱条件下でのBSTシミュレーションに際して、装置内で発生する気液二相流の形態はチャン乱流と仮定し、破裂板の下流配管長は約20m、背圧は大気圧とした。破裂板の口径を15mmとした場合の計算例を第9図に示した。

SADT

自己反応性物質や有機過酸化物は、長期間高温にさらされると反応が徐々に進行し、反応熱が蓄積して熱爆発に至ることがある。SADTは、実際に輸送

される包装品中の物質が、1週間またはそれ以内に自己加速分解を起こす最低の雰囲気温度として定義される。SADTには、雰囲気温度、反応速度、包装の大きさ、物質および包装材料の伝熱特性等が影響する。SADTの高い物質は熱安定性がよい。国連の危険物輸送に関する勧告によれば、自己反応性物質に該当するのは、50kg包装品のSADT 75の物質である。また、SADT 55の自己反応性物質、およびSADT 50の有機過酸化物については、第2表のような温度制御が必要と定めている¹³⁾。

第2表 SADTに応じた温度管理¹³⁾

SADT	管理温度(温度制御)	警報設定温度
20	SADT - 20	SADT - 10
20 < 35	SADT - 15	SADT - 10
> 35	SADT - 10	SADT - 5

国連では、包装品、コンテナ、およびタンクに応じて米国式SADT試験、オランダTNO式断熱貯蔵試験、ドイツBAM式蓄熱貯蔵試験等を定めているが、次に示すような実施上の制約が多い。

- ・比較的大量の試料を扱うため(400 cm³ ~ 220 ℓ)試験装置が破壊したときの危険性が大きい
 - ・発生する可燃性ガスに着火する危険性や、有害な分解ガスが発生することによる環境への影響が懸念される
 - ・測定には1回当たり最大で1週間を必要とし、自己発熱を検出するまで5 刻みで繰り返し実施する必要がある
 - ・試験終了後の試料は変質して、より不安定かつ鋭感になっている可能性があるため、速やかに処分する必要がある
 - ・SADTが未知の試料を試験場所まで運搬する必要がある
 - ・測定のためにいくつかの商業包装品を犠牲にする必要がある
 - ・試験費用が高価なうえ、試験施設が限られている
- このため、少量の試料を用いて比較的短時間に測定できる各種熱量計測定データから、SADTを推定する方法が紹介されているが、ここではARC[®]に限定して示す。

1. Semenov モデル

ARC[®]測定データからSADTを計算するには、通常、次式を使用する²⁾。

$$SADT = T_{NR} - (R \cdot T_{NR}^2 / E) \quad (5)$$

ただし、T_{NR}はSemenovモデルにおける熱暴走限界

温度であり、ARC[®]補正データ(低温側へのTMR外挿線)において、TMR = のときの温度として求める。(min)は包装品の時定数で、次式で計算する。

$$= M_s \cdot C_{ps} / (60 \cdot U \cdot S) \quad (6)$$

U : 総括伝熱係数 (W・m⁻²・K⁻¹)

S : 伝熱面積(m²)

ARC[®]外挿線を使用せず、解析的にSADTを計算することもできる¹⁴⁾。次式で c = 1/e が限界条件となる。

$$c = [E / (R \cdot U \cdot S \cdot T_e^2)] \{ (1,000 \cdot V \cdot W \cdot H \cdot A / 60) \exp[-E / (R \cdot T_e)] \} \quad (7)$$

V : 容積(m³)

W : 分子量(g/mol)

H : 分解熱(J/g)

A : 頻度因子

c : Semenovモデルにおける熱発火限界パラメーター

e : 自然対数の底 = 2.7183

T_e : 雰囲気温度(K)

この方法の欠点として、ARC[®]発熱検出温度とSADTの間で融解が生じたり(過酸化ラウロイル、アゾジソブチロニトリル等)反応機構が変化する場合(アセチルアセトンペルオキシド等)は、SADT推算の精度が低下する。また、t-ブチルヒドロペルオキシド(70wt%)のように、沸点がSADTより低い場合は、標準のSADT試験では蒸発潜熱による冷却が分解熱に勝って暴走は生じず、この挙動をARC[®]データから推定することはできない。さらに、アゾジカルボンアミドのように、複雑な分解や、自己触媒的分解を生じる場合は、ARC[®]データを低温側に外挿するのは困難となる。

改善策として、SADT以上の温度で測定したARC[®]データと、SADT以下の温度で測定した高感度等温熱量計(例えばTAM[®]: Thermal Activity Monitor)のデータでSADTを挟み込む方法が紹介されている¹⁵⁾。計算手順は別報を参照されたい¹⁵⁾。ARC[®]のみから推定したSADTと本法で推定したSADTを、米国式SADT試験と比較した結果を第3表に示す¹⁵⁾。

一方、反応物の消費は、次式の補正項を導入することで表現できる¹⁶⁾。

$$c = [e \{ 1 - 2.52 \cdot (N/B)^{1/3} \}]^{-1} \quad (8)$$

B : 無次元断熱温度上昇 = [E / (R・Te²)](H / C_{ps})

N : 反応次数

log(c)対Te上に(7)式と(8)式をプロットしたとき、両者の交点の温度がSADTを与える。

2. Frank-Kamenetskii モデル

米国式SADT試験は、高粘性の液体、ペースト状の物質や固体に対しても適用できる。一方、Semenovモデルに基づいたSADT推定方法では、系内の温度

第3表 SADT 推定値と実測値の比較¹⁵⁾

試料	包装	米国SADT試験実測値()	ARC [®] 推定値()	ARC [®] とTAM [®] による推定値()
t-ブチルペルオクトエート(100%)	25 ℓ	39	35	38
アセチルアセトンペルオキシド	25 kg	64	54 *	52
過酸化ラウロイル	25 kg	49	45 *	46
t-ブチルペルベンゾエート	25 kg	57	53	62
過酸化ジ-t-ブチル	25 kg	90	88	83
アソジカルボンアミド	50 kg	115	130 *	109
ジクロロイソシアヌル酸ソーダ二水和物	135 kg	65	45	58
	45 kg	65	51	61
アソジイソブチロニトリル	25 kg	50	60	48
2,2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)	25 kg	50	36 **	48

* : 修正値¹⁾ ** : 融点のため外挿不可

を均一と仮定しているため攪拌された低粘性液体にし
か適用できない。系内の温度分布を考慮したFrank-
Kamenetskii モデルにおける熱発火限界パラメーター
cは次式で表される¹⁶⁾。

$$c = [E / (R \cdot Te^2)] \cdot (1,000 \cdot r^2 \cdot W \cdot H \cdot A / 60) \cdot \exp[-E / (R \cdot Te)] \quad (9)$$

: 熱伝導率 (W・m⁻¹・K⁻¹)

反応物の消費を考慮し、さらに、包装表面の断熱
材の熱抵抗も考慮した場合の限界条件は次式で表さ
れる¹⁶⁾。

$$c = \sqrt{e \{ (1/Bi) + (1/Bi) \} \{ 1 - 2.52 \cdot (N/B) \}^3} \quad (10)$$

Bi : ピオ数 = h・r /

h : 境膜伝熱係数 (W・m⁻²・K⁻¹)

: 形状係数 = r・S / V

ただし、Bi は、断熱がない場合のピオ数(系内と
表面の伝熱抵抗の比)で、無限平板で2.39、無限円
筒で2.72、球で3.01とする。形状係数は第4表の値
をとる。log(c)対Te上に(9)式と(10)式をプロッ
トしたとき、両者の交点の温度がSADTを与える。本
法を、200ℓドラム缶に保管した粘性のある合成樹脂
227 kg に適用した例を、米国式SADT試験結果と比

第5表 ARC[®]からのSADT推定例¹⁶⁾

試料	Semenovモデル	Frank-Kamenetskiiモデル	
		条件	SADT()
樹脂1 粘度3,350 mPa・s 米国SADT試験 実測値49	消費無視 (c = 0.3679)	56.0	無限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.0) 34.1 有限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.090) 34.6
	消費考慮 (c = 1.7486)	76.8	無限円筒・消費考慮・断熱なし(c = 7.100) 48.5 有限円筒・消費考慮・断熱あり(c = 6.008) 46.5
	消費無視 (c = 0.3679)	72.5	無限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.0) 49.3 有限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.090) 49.8
	消費考慮 (c = 0.9289)	85.2	無限円筒・消費考慮・断熱なし(c = 4.606) 59.2 有限円筒・消費考慮・断熱あり(c = 3.938) 57.3
樹脂2 粘度29mPa・s 米国SADT試験 実測値71	消費無視 (c = 0.3679)	72.5	無限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.0) 49.3 有限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.090) 49.8
	消費考慮 (c = 0.9289)	85.2	無限円筒・消費考慮・断熱なし(c = 4.606) 59.2 有限円筒・消費考慮・断熱あり(c = 3.938) 57.3
	消費無視 (c = 0.3679)	72.5	無限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.0) 49.3 有限円筒・消費無視・断熱なし(c = 2.090) 49.8
	消費考慮 (c = 0.9289)	85.2	無限円筒・消費考慮・断熱なし(c = 4.606) 59.2 有限円筒・消費考慮・断熱あり(c = 3.938) 57.3

第4表 形状係数¹⁶⁾

包装形状	形状係数	
無限平板	1.0	
球	3.0	
無限円筒	2.0	
等長円筒(L = 2r)	2.78	
有限円筒	天板と底板から放熱(L > 2r)	2.0 + 0.78(2r / L) ²
	天板か底板の一方から放熱(L > 2r)	2.0 + 0.195(2r / L) ²
	天板と底板から放熱(2r > L)	0.88 + 1.90(2r / L) ⁻²
立方体	2.52	
直方体	0.825 + [1.067 + (x/y) ² + (x/z) ²]	

r : 半径もしくは厚さの半分 (m)

L : 円筒の長さ (m)

x, y, z : 直方体の寸法(xが最短寸法)(m)

較して第5表に示す¹⁶⁾。Frank-Kamenetskii モデル
はS/V比が小さな系に適している。

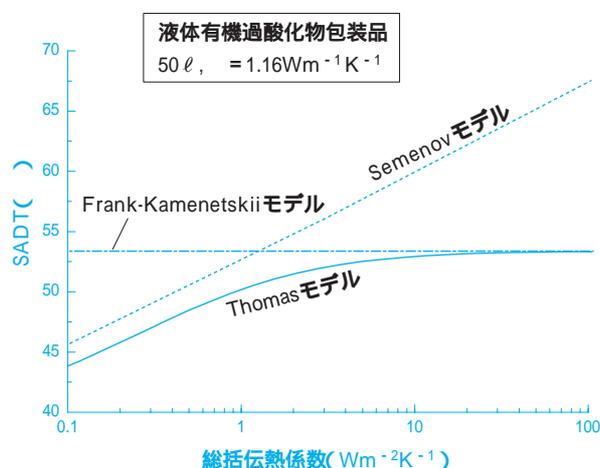
3. Thomas モデル

Semenov モデルは、系内の温度分布を均一と仮定
し、包装表面の対流伝熱のみを考えた。一方、Frank-
Kamenetskii モデルでは表面温度を雰囲気温度と等
しくおき、系内の伝導伝熱のみを考えた。いずれも両
極端の解であり、系内、表面両方の伝熱を考慮する
理論としてThomas モデルがある¹⁷⁾。Thomas モデ

ルはすべての固体と大部分の液体(静止液体、攪拌された粘性液体)に適用できる。

ここで紹介する計算方法は、固体を仮定しているため、対流、放射の影響は無視している。しかしこれらを考慮するとSADTは高めになるので、液体に適用しても安全側の結果を得る。計算手順と計算式は別報を参照されたい⁵⁾。第10図は、液体有機過酸化化物($\lambda = 1.16 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \text{K}^{-1}$ 、密度 $\rho = 436 \text{ kg} / \text{m}^3$)の50ℓ包装品に対するSADTの計算結果であるが、総括伝熱係数の値を変化させてその影響をみている。ただし、等長円筒と仮定し、第4表の $h = 2.78$ より表面積を計算した。図より、Thomasモデルは常に最も安全側の結果を与えるため、一般の用途に適することがわかる。

第10図 ARC®データから推定したSADT



おわりに

本稿に示したARC®測定データの補正方法、ARC®測定データに基づいた安全面でのプロセス上限温度やSADTの決定方法は、数多く開発されている手法の一例を紹介したにすぎない。これらの手法を実装置へ適用する際には、その適用限界を事前に十分把握しておくとともに、常に最新の情報を入手してさらなる改良を検討していく必要がある。さらに、これらの手法を活用する以前に、ARC®の測定条件、測定結果等が、評価目的に合致したものであるかを十分吟味しておく必要がある。なお、(株)住化分析セ

ンターでは、対外的にもARC®を含む広範囲な危険性評価試験の受注業務を行っており、ご利用いただければ幸いです。

引用文献

- 1) ASTM : E1981-98, 1998
- 2) 菊池 武史 : 住友化学, 1989-I, 61(1989)
- 3) J. E. Huff : *Plant/Ope. Prog.*, 1(4) 211(1982)
- 4) J. E. Huff : *Plant/Ope. Prog.*, 3(1) 50(1984)
- 5) 菊池 武史 : 安全工学, 40(2) 100(2001)
- 6) J. Singh : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 7(6) 481(1994)
- 7) CISP : User's Guide, Russia(1998)
- 8) 菊池 武史 : 住友化学, 1995-I, 101(1995)
- 9) 菊池 武史 : 第1回ARCユーザーミーティング, 神奈川県工業試験所, Oct.14, 1994
- 10) 菊池 武史 : 住友化学, 1999-I, 51(1999)
- 11) A. Keller et.al. : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 13(1) 7(2000)
- 12) T. Grewer et.al. : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 12(6) 391(1999)
- 13) UN : Recommendations on the Transport of Dangerous Goods ; Manual of Tests and Criteria, 2nd ed.(1995)
- 14) H. G. Fisher and D. D. Goetz : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 4, Sep., 305(1991)
- 15) M. W. Whitmore and J. K. Wilberforce : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 6(2) 95(1993)
- 16) H. G. Fisher and D. D. Goetz : *J. Loss Prev. Process Ind.*, 6(3) 183(1993)
- 17) S. Mores, P. F. Nolan and G. O. Brien : *ICHEME Symp. Series*, No.134, 609(1994)

PROFILE



菊池 武史
Takeshi KIKUCHI

住友化学工業株式会社
生産技術センター
主席研究員

高性能窒素・炭素測定装置 - スミグラフNCシリーズ -

(株)住化分析センター 科学機器事業部
松井 精司
中村 勝雄

はじめに

有機物の構成元素である窒素、炭素、水素等は、その構造解析、物性評価のため、あるいは食品のタンパク質含量管理に代表される各種製造工程における品質・工程管理のための必須の基礎データである。また最近注目されているディーゼル排出粉塵、環境保全型有機肥料、土壌診断等の環境関連分野でも、炭素、窒素測定の実用性が増している。(株)住化分析センター(SCAS)では、住友化学工業(株)の分析技術を継承し、さらにSCASの新たな発想を加味した元素分析装置を製造し、「スミグラフ」として販売してきた。スミグラフには、各種の用途に最も適した機種を選択していただくために、成分・試料形態、測定領域の違いに対応して数種の機種がある。本稿では、窒素・炭素測定装置スミグラフNCシリーズを紹介させていただく。その代表機種の性能を第1表に示す。

第1表 スミグラフの主要機種

型式	NC-80	NC-900 (/ NCH-900)	NC-1000
測定原理	酸素循環燃焼・TCDガスクロマトグラフ検出法		
測定成分	TN、TC	TN、TC (TN、TC、TH)	TN、TC
試料量	有機物	1 ~ 30mg	1mg ~ 約1g
	無機物	1 ~ 300mg	1 ~ 500mg (1 ~ 1000mg)
測定時間	N単独	4 ~ 5分	約10分
	NC同時	8 ~ 13分	15 ~ 20分
	(NCH同時)	-	(11 ~ 16分)
測定範囲	N	0.002 ~ 10.0mg	0.01 ~ 100mg
	C	0.0015 ~ 70.0mg	0.001 ~ 35.0mg (0.002 ~ 70.0mg)
	(H)	-	(0.005 ~ 1.0mg)
オートサンプラー	なし	40試料	20試料
操作方式	手動	全自動	全自動

注) ()内は、NCH-900の仕様(その他はNC-900と共通)

1. 装置の概要と特長

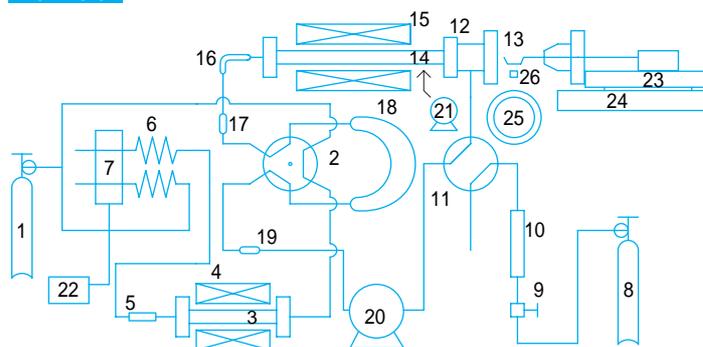
(1) 測定原理

本装置は、固体および液体試料を酸化触媒の存在下で、助燃ガスとして酸素ガスを循環させながら熱分解・酸化した後、燃焼ガスの一部を分取し、窒素成分は窒素ガスに、炭素成分は二酸化炭素に変換し、TCDガスクロマトグラフで検出・定量するものである。第1図および第2図に本装置の外観および流路の概略を示す。

第1図 NC-900 外観



第2図 NC-900流路概略



- | | | |
|--------------|--------------|---------------|
| 1: ヘリウムボンベ | 10: 流量計 | 19: 第二フィルター管 |
| 2: ディテクターバルブ | 11: リアクターバルブ | 20: 循環ポンプ |
| 3: 還元管 | 12: 試料導入口 | 21: 空冷ポンプ |
| 4: 還元炉 | 13: ポート保持棒 | 22: データ処理器 |
| 5: ガス吸収管 | 14: 反応管 | 23: 試料挿入シリンダー |
| 6: 分離カラム | 15: 反応炉 | 24: 試料導入シリンダー |
| 7: TCD | 16: 燃焼確認管 | 25: サンプルトレイ |
| 8: 酸素ボンベ | 17: 第一フィルター管 | 26: リフト |
| 9: 酸素流量制御弁 | 18: 計量管 | |

(2) スミグラフNCシリーズの特長

スミグラフNCシリーズは、前述のような新規な測定原理により、従来装置にはない優れた多くの特長を有している。

- ① 従来の元素分析装置のほとんどは、試料部から検出器までガスの流れが一方通行であり、助燃ガスと試料との接触反応が1回である。それに対してスミグラフでは循環燃焼を採用しているため、助燃ガスと試料の接触反応回数を任意に設定でき、難分解・難燃性の試料に対しても広く適用できる。
- ② 従来装置は、反応生成ガスの全量が検出器まで流通するため、各種吸収剤等をきわめて多量に消費する。これに対してスミグラフは、反応生成ガスの一部を分取して処理し、検出器へ導入するため、消耗が極めて少く経済的である。また、消耗品の交換等の保守のために装置を停止する時間が短縮され、高い稼働率が維持できる。
- ③ 機器分析のほかに湿式分解法によって窒素測定(ケルダール法)や炭素測定(チューリン法)が行われているが、湿式分解法では分解時に硫酸ミスト等が発生し、分析者に対する安全対策や環境対策が必要である。スミグラフではこのような問題は発生しない。また、危険な廃液が出ることもなく、環境面での測定以外の作業が大幅に軽減される。
- ④ 試料を比較的少量で測定できる機種(NC-80、NC-900、NCH-900：1～50mg)と多量の試料を測定できる機種(NC-1000：Max.1g)があり、目的に応じて機種を選定できる。
- ⑤ 通常の測定では、燃焼は1～2分で終了

し、全測定時間はN、C同時測定で9～14分、N単独測定で5～6分と極めて迅速である。(NC-900)

- ⑥ 固体試料はもとより、溶液試料も簡便に測定できる。特にNC-1000では、有機物試料量を約1gまで測定に供することができるため、試料の偏りの影響を軽減でき、不均一試料でも試料の前処理を簡素化できる。

2. 測定例

(1) 直線性

第3図に、元素分析用標準試薬アセトアニリドを使用した場合の検量線の例を示す。窒素、炭素ともきわめて良好な直線性が確認される。

(2) 試薬の測定例

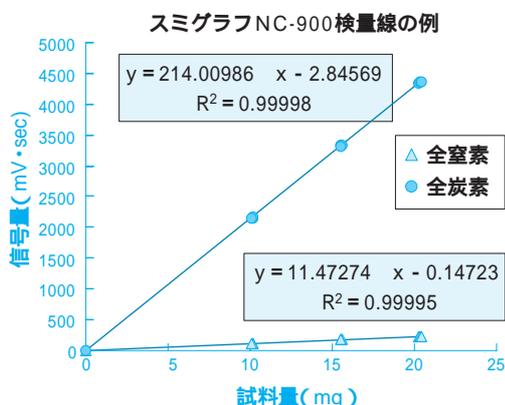
第2表に、市販されている元素分析用標準試薬を、アセトアニリドを基準として測定した結果を示す。

第2表 NC-900による標準試薬の窒素炭素測定例

試薬名	分子式	窒素測定結果(W/W%)				炭素測定結果(W/W%)			
		理論値	測定値	平均値	CV	理論値	測定値	平均値	CV
アンチピリン	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	14.88	14.88 14.90 14.87	14.88 (100.0)	0.10	70.19	70.03 70.13 70.00	70.05 (99.8)	0.10
フェナセチン	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	7.82	7.79 7.81 7.78	7.79 (99.6)	0.20	67.02	66.98 67.08 66.84	66.97 (99.9)	0.18
8-ヒドロキシキノリン	C ₉ H ₇ NO	9.65	9.59 9.60 9.60	9.6 (99.5)	0.06	74.47	74.10 74.14 74.08	74.11 (99.5)	0.04
p-ニトロアニリン	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	20.28	20.10 20.07 20.07	20.08 (99.0)	0.35	52.17	51.82 52.05 52.03	51.97 (99.6)	0.25
ニコチン酸	C ₆ H ₅ NO ₂	11.38	11.41 11.43 11.44	11.43 (100.4)	0.13	58.54	58.69 58.80 58.84	58.78 (100.4)	0.13
スルファニルアミド	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S ₂	16.27	16.20 16.18 16.21	16.2 (99.6)	0.09	41.85	41.71 41.69 41.76	41.72 (99.7)	0.09
スルファチアゾール	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	16.46	16.50 16.57 16.51	16.53 (100.4)	0.23	42.34	42.23 42.40 42.27	42.3 (99.9)	0.21
m-ジニトロクロルベンゼン	C ₆ H ₄ NO ₂ Cl	8.89	8.80 8.79 8.85	8.81 (99.1)	0.36	45.74	45.68 45.65 45.71	45.68 (99.9)	0.07
p-フルオロ安息香酸	C ₇ H ₅ O ₂ F	-	- - -	-	-	60.01	59.95 59.97 59.75	59.89 (99.8)	0.20
アントラセン	C ₁₄ H ₁₀	-	- - -	-	-	94.34	94.92 94.48 94.73	94.71 (100.4)	0.23

注) 平均値欄の()内は、理論値に対する回収率を示す。

第3図 検量線の直線性



測定結果は、窒素含有、窒素不含、含ハロゲン、含イオウの各化合物について化合形態に関係なく、いずれも理論値に対して $100 \pm 1\%$ 以内で、かつ再現性もCV0.3%レベル以下で、精度、再現性ともに良好な結果が確認できる。

(3) 各種分野における適用例

第3表に、各種分野における試料の測定例を示す。表に例示したごとく、きわめて広範な領域の試料に適用できるものであるが、特長的な例を紹介する。

① 含フッ素化合物

一般にフッ素を含む有機化合物の機器分析は、フッ素含量が比較的低い試料にしか適用できないとされている。例えば、PTFEのようなフッ素樹脂中の炭素含量測定の場合には、CF₄の生成のため理論値との乖離が大きくなる。スミグラフでは、新規な測定法を導入し、第3表に例示したごとく、理論値に近い良好な測定値が得られている。(特許出願中)

② 大容量

有機元素分析装置は、一般的に極微量の試料量に対応できるよう設計されている為、不均一系試料に

対しては適用が困難となる。SCASでは、廃棄物等の環境関連試料、植物体・土壌等の農業関連試料、さらには、医薬研究に関連する動物の排泄物試料等の不均一試料を対象としてNC-1000を販売している。第3表に例示したごとく、動物排泄物、米、土壌等で再現性の良好な測定値が得られている。(特許出願中)

① 環境

最近、発ガン性の疑いから、ディーゼルエンジンから排出される粉塵中の炭素測定の必要性が高まっている。第3表では、全炭素の測定例を示しているが、有機炭素と元素炭素および炭酸塩炭素に分離定量することが求められている。各研究機関では、温度条件を変えることによって分離定量を定義しようとする動きがあり、スミグラフではこのようなニーズにも簡便に対応できるものである。

一方、海域や湖沼域でも富栄養化対策の研究の一環として浮遊有機物の窒素・炭素の測定が行われているが、スミグラフNCシリーズは十分な性能を発揮し、これらの研究に貢献している。

第3表 各種分野における試料測定例

分野	試料	試料量	TN 測定値(%)		TC 測定値(%)		測定機種	備考
			平均値	CV	平均値	CV		
工業製品	フッ素樹脂(PTFE)	2mg			24.03	0.06	NC-900	理論値：24.02%
	フェノール系ポリマー	20mg	4.762	0.19	74.01	0.10	NC-900	N系硬化剤含量管理
	AS樹脂	20mg	7.192	0.51	85.32	0.08	NC-900	結合アクリロニトリル管理
	生ゴム	15mg	0.112	0.51	88.42	0.71	NC-900	残留タンパク測定
	ニトリルゴム	20mg	10.52	0.42			NC-900	結合アクリロニトリル管理
	炭素繊維	10mg	4.98	0.20	94.91	0.10	NC-900	焼成度管理
	ガラスクロス	200mg	0.007	0.0	0.034	0.0	NC-900	微量C管理
薬品	動物排泄物	1g	3.566	0.20	36.52	0.14	NC-1000	薬物代謝研究
	合成医薬原料	20mg	8.359	0.34	46.91	0.60	NC-900	含イオウ化合物
	血液製剤	20 μL	0.512	0.70			NC-900	成分検査
食品	精米(粒)	1g	0.921	2.12			NC-1000	食味研究
	玄米(粒)	1g	1.300	1.08			NC-1000	食味研究
	小麦(粒)	1g	1.937	1.16			NC-1000	タンパク質管理
	大豆(粗粉)	1g	5.652	0.14			NC-1000	"
	濃口醤油	40 μL	1.635	0.24			NC-900	製造工程管理
	薄口醤油	"	1.216	0.28			NC-900	"
	ビール	200 μL	452 mg/L	0.76			NC-900	製品品質管理
	発泡酒	"	201 mg/L	0.55			NC-900	"
環境	大気浮遊粉塵		5.5 μg/m ³		12.2 μg/m ³		NC-900	ハイボリュームサンプラー
	雨水中粒子状物質		27.2 μg/L		765.0 μg/L		NC-900	石英ろ紙捕集
	海水浮遊物(表層)		314 μg/L		2480 μg/L		NC-900	"
	同上(底層)		162 μg/L		856 μg/L		NC-900	"
農林畜産	砂丘未熟土	3.2g	0.013	4.56	0.050	4.00	NC-1000	2mmふるい通過
	黒塵土	1.5g	0.470	1.23	6.561	1.36	NC-1000	2mmふるい通過
	配合飼料	1g	3.784	0.36	40.43	0.16	NC-1000	飼育管理

おわりに

スミグラフNCシリーズは、多様な分野の試料を、精度良く、迅速に測定できる装置であり、広く皆様方のお役に立てるものと確信している。今後も更なる性能向上を目指し開発を進めると共に、さらに安価に提供出来るよう日々開発に努める。

お客様のニーズにきめ細かく対応した改良開発を積み重ねて行きたいと考えている。

基礎化学

カプロラクタムの画期的な新プロセスを確立

当社は、コンパクトで競争力に富むカプロラクタムの新製造プロセスの技術確立に成功し、新プロセスに基づく商業プラントを2003年の早い時期に日本に設置するほか、ワールドワイドでの事業展開を検討していくことといたしました。

カプロラクタムはナイロン6の原料ですが、ナイロン6は繊維あるいは樹脂として、衣料、自動車・電機部品、食品包装用フィルムなど、その用途は多岐にわたっており、アジアを中心に今後も成長が期待されています。

本技術は、当社の開発した新製法とイタリアの大手石油化学メーカーであるエニケム社が開発した新製法との組み合わせにより、従来法では多量に発生する硫安を一切副生しない省エネ・省資源プロセスで、コストも大幅に削減したものです。



カプロラクタムの現行製造設備

石油化学

プロピレンオキサイドの画期的な新プロセスを起業化へ

当社は、プロピレンオキサイド(PO)の新製造プロセスを開発し、昨年9月、起業化の検討に着手しました。

新製法は、自社開発の高性能新触媒を利用するもので、併産品が生成されず、コンパクトで競争力に富む省エネ・省資源のプロセスです。POは、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、界面活性剤などに使用され、それらの用途はポリウレタンフォーム、塗料、接着剤など多岐にわたっています。

日本での供給不足、アジアでの需要増に応じて、当社では、新プロセスをもとに、国内で年産20万トンクラスのプロントを2002年に稼働させるほか、海外立地も含め積極的な事業展開をはかる予定です。



精密化学

粗ガリウムを中国で生産委託

当社は、精製ガリウムの原料である粗ガリウムを、中国最大のアルミナ会社である中国長城アルミニウム会社に委託生産することで合意しました。2001年秋ごろの商業生産開始を予定しています。

精製ガリウムは、化合物半導体の基板材料で、携帯電話などの移動体通信市場の急成長に伴い、需要が増加しています。

当社は、精製ガリウムの世界トップメーカーであり、粗ガリウムおよび精製ガリウムの生産に関する数多くの特許、ノウハウを保有しています。今回供与する粗ガリウム回収製法は、環境への負荷が少ないとともに、コスト競争力が高いという特長があります。



農業化学

インドに製造・販売拠点を設立

当社は、インド及び近隣アジア地域でのより一層のコスト競争力の強化、拡販を図るため、昨年5月にインドのニュー・ケミ・インダストリ・ズ・グループの殺虫剤原体製造部門の株式の90%を買収し、インドにおける当社農業製造会社エス・シ・エンパイロ・アグロ・インディア社(SCEAIPL社)をインド国内タラブ・ル市に設立いたしました。

製造設備の一部改造を無事終了し、現在は家庭用ピレスロイド系殺虫剤ピナミンフォルテ原体の生産を開始しております。来年以降に更に製造設備を改造して、農業用農薬原体の生産も行って行く予定です。

またムンバイ市に住友化学100%出資の販売会社、住友化学インド社をも同時期に設立しており、SCEAIPL社で生産された製品の販売を中心に当社の農薬、家庭・防疫薬の販売・普及、開発・登録等を行っております。

両社は今後この地域での拠点として期待されております。



医薬

ゲノム科学研究所を新設

当社と住友製薬は、医薬品事業の一層の発展を図るため、ゲノミクスなどの先端技術を活用した医薬品の創製や診断薬、診断システムの研究開発を共同で推進する新たな組織として、昨年10月、住友製薬にゲノム科学研究所を設立しました。

ゲノム科学研究所は、両社のゲノム創製にかかわる人員、技術、情報等を集約し、研究の強化、効率化を図って、画期的な新薬や新たな診断薬などの開発を目指すものです。

本研究所の運営は両社共同で行い、今後は、本研究分野における人員をさらに拡大強化するとともに、外部との提携も含め積極的な展開を図ることを計画しております。



触媒担体用 アルミナ

アルミナ担体“FA-タイプ”

アルミナ担体FAは、触媒担体用アルミナの新しいグレードです。

FAは従来にない高細孔容積で高強度の担体で、固定床触媒反応に適した以下の特長を有しております。

特長

高細孔容積、高強度の アルミナ担体
SiO₂、Fe₂O₃等の不純物が少なくAl₂O₃純度が高い。
耐熱性が高く、高温においても強度が低下しない。
化学的に安定。

本製品は、水素化反応、水素合成用改質反応、エチレンオキサイド合成用などの触媒担体として、適用できるものと期待しております。

コンタクト先：無機材料事業部

〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5322 FAX 03-5543-5912
〒541-8550 大阪市中央区北浜4-5-33
TEL 06-6220-3718 FAX 06-6220-3506



仕様

BET比表面積	m ² /g	< 10
細孔容積	ml/g	0.5 ~ 0.6
強度(3.5mm)	daN	> 15
Na ₂ O	%	0.05 ~ 0.20
標準サイズ	2 ~ 4mm	
	4 ~ 6mm	

“脱塩素”、“包装資材の減量化”をキーワードとする環境適合材料

ナノコンポジットガスバリアフィルム「セービックス®」

「セービックス®」は住友化学のナノコンポジット技術により開発した新規の非塩素系・非金属素材の超ハイガスバリア性を有する積層フィルムです。

「セービックス®」のガスバリア層は、完全な気体遮断性を有した特殊無機化合物と靱性を有する有機高分子特殊無機化合物とを微細構造化することにより、ガスの透過経路が数百倍長くなる、いわゆる迷路効果により、極めて優れたガスバリア性を発揮することができます。

特長

優れた酸素バリア性、透湿度を有し、水分活性0.9以下の広い範囲の食品等の包装材料として極めて有効です。
屈曲、延伸にも強く、印刷、ラミネート加工や包装充填過程での耐クラック性に優れ、包装袋の流通輸送時における耐ピンホール性にも優れた性能をもっています。
溶剤系だけではなく水性インクとも使用可能であり、印刷適性、特に半調印刷適性に優れ、意匠性の高い印刷が可能であるという極めて優れた性能を有しています。
ラミネート加工も容易に行なうことができ、ドライラミネート、押出ラミネートとも可能です。



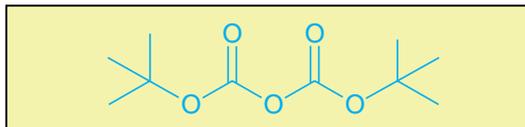
コンタクト先：樹脂開発部

〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5473
FAX 03-5543-5921

日本エコラップ株式会社
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5805
FAX 03-5543-5947

アミン、アミノ酸、ペプチドなどの理想的なBOC化剤

DBC
Di-ter-butyl dicarbonate



DBC(Di-ter-butyl dicarbonate)は、比較的マイルドな反応条件で、N保護、脱保護が可能な、BOC保護基導入剤です。収率、安定性、生成物との分離のしやすさ等から、理想的なBOC化剤と言えます。

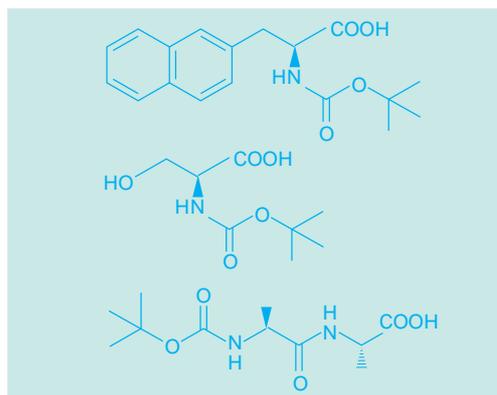
住友化学では独自の製法を開発し、高品質のDBCを生産、供給しています。

用途

抗生物質、合成抗菌剤、抗HIV薬等の医薬品製造工程でのアミノ基の保護基

弊社では、DBCを使用するユニークな反応方法を開発すると共に、医農薬中間体として、DBCを使用した多様な化合物を、幅広くお客様に提供しています。

コンタクト先：化成品事業部(東京)
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5643
FAX 03-5543-5916



合成ピレスロイド系殺虫剤ゲットアウトWDG

使いやすい顆粒水和剤(WDG)
優れた防除効果

ゲットアウトWDGは、当社ピレスロイド系殺虫剤原体であるシベルメトリンを有効成分とする、北海道のテンサイ及びバレイシヨに発生する害虫を防除することを目的に開発した新規殺虫剤です。

合成ピレスロイド剤としては、国内初の顆粒水和剤で、希釈時の粉立ちが少なく、使用者への安全性に配慮した製剤です。また、水に溶けやすいため、予備希釈の必要がなく、希釈作業の省力化が可能です。



製剤写真

コンタクト先：アグロ事業部
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
TEL 03-5543-5722
FAX 03-5543-5910

工場・研究所紹介

21世紀に羽ばたく

“事業部門研究所”として

石油化学品研究所

樹脂開発センター

地区名
千葉

地区名
千葉
高槻

石油化学品研究所ならびに樹脂開発センターは、石油化学部門の研究所として“触媒 プロセス - 素材 加工”と言う一貫した開発研究体制のもと、石化事業の競争力強化や21世紀への飛躍に向けての研究テーマに日夜取り組んでいます。具体的には「ポリオレフィンとプロピレンオキシドを核に、特にアジアでの事業拡大を加速して行くこと」と「高機能商品の拡充により収益力のある事業基盤を確立すること」との部門ビジョンの実現を目指しその重要な一翼を担っています。

石化事業の競争力強化

石油化学品研究所は住友化学のポリマーセンターとしてポリエチレン、ポリプロピレン、合成ゴム、熱可塑性エラストマーおよびポリマーアロイなどに関して、自社技術による新規重合触媒や素材設計技術などの展開により市場性豊かな新製品を生み出しています。

また工業薬品についてはプロピレンオキシドの単産法開発に見られるように触媒、プロセス開発を核に有機合成研究を推進しており高付加価値製品の開発に努めています。一方、基盤技術としての構造解析や情報解析はその高度さと先端性から各グループから高い信頼を受けており、測定・分析業務ではデータファクトリー体制で強力な開発支援を行っています。

樹脂開発センターでは市場ニーズに対応した加工技術や加工製品の開発に注力しています。

最近ではSPM技術の一層の技術進歩や特殊なポリプロピレンシートの開発などがその例として挙げられます。一方ではCAE(Computer Aided Engineering: コンピューターを駆使した製品設計技術、金型設計技術など)がユーザーで高い評価を受け、ビジネスに大いに貢献するとともに新たに次世代の技術へのチャレンジが始まっています。



樹脂開発センター

21世紀への飛躍

新中期計画の強力な推進を図る上で

- ① 独自技術を核としたスピーディな開発
 - 製・販・研での情報の共有化および合意されたスケジュール管理のもとでの事業化の加速
- ② 社外研究機関との連携による技術のブラッシュアップおよび新規テーマの創出
 - 共同研究、委託研究、派遣などによる積極的な連携
- ③ フレキシブルな組織運営と責任体制の明確化による一層の研究効率化・迅速化
 - 開発、起業、事業化の各段階における組織横断的なプロジェクト

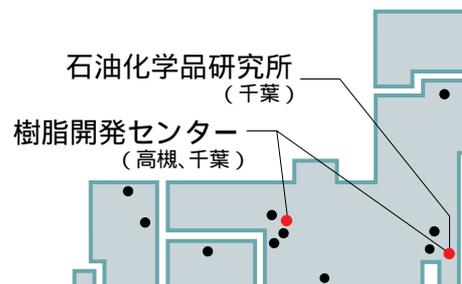
を基本コンセプトとして取り組みます。これらの行動を通じて自由闊達な意見交換を行える環境や元気澁刺とした研究風土造りを図って参ります。

グローバル展開を視野に入れて

世界に通用する研究者・技術者集団を目指して海外留学、国際学会発表、海外大学・公共機関訪問で研鑽を重ね世界の技術者との一層の人脈形成を図って行きます。一方では千葉工場との連携のもとにシンガポールのTPCや米国のPSPCへの技術支援などを通じて実務を経験し、グローバルな視野に立って世界に通用する技術・製品を開発できる様、各人のレベルアップを図っています。



石油化学品研究所



外部表彰受賞紹介

平成12年度触媒学会学会賞(技術部門)

有機合成研究所
(現職: 奈良先端科学技術大学院大学)

野村 琴広



Kotohiro NOMURA

有機合成研究所
(現職: 技術・経営企画室(高槻))

鈴鴨 剛夫



Gohfu SUZUKAMO

有機合成研究所
(現職: (財)工業所有権協力センター)

佐藤 洋



Hiroshi SATO

業績 「ニッケル - ホスフィン系錯体触媒による 2, 3 - ジメチルブテン製造」

ニッケル錯体触媒によるプロピレンの二量化反応において、独自の設計手法で高性能触媒を探索し、ニッケル - ホスフィン錯体およびフッ素化アルコールで修飾した有機アルミニウム化合物、強スルホン酸、およびジアルキル硫酸からなる新しい触媒系を開発した。従来の触媒系とは異なり、安定性に優れ、飛躍的に高い二量化活性と選択率を達成し、効率的な 2, 3 - ジメチルブテンの工業的製造法を完成した。また、カチオン性ニッケルヒドリド錯体の同定にも成功し、強スルホン酸による活性化に新概念を提案して、触媒成分の役割の理解に有用な新知見を提供するなど極めて独自性の高い世界に誇るべき工業触媒を開発した。

第35回(平成12年度)「科学技術情報振興賞」研究集会優秀発表論文賞

有機合成研究所

谷井 久美子



Kumiko TANI

精密化学品研究所

本間 文子



Ayako HOMMA

ダイセル化学工業(株)

玉田 眞

東洋紡績(株)

大森 照夫 田中 眞知子

ユニチカ(株)

山本 茂雄 新川 恵美

業績 「特許異議申立のための資料探索

- 数値限定特許に対する先行文献の検索手法の提案 - 」

これまでに数値限定特許がどのような証拠書類で無効化されているのか事例研究を行い、本願特許と引用における「発明の効果」と「数値重複」の関係について調べたところ、当該特許と同一効果の引例を用いているケースが多かった。そこで、数値限定特許をつぶすための資料をオンライン検索で探すのに、通常よく行う「クレームの構成要件」で検索する方法でなく、クレームに含まれていない「発明の効果」に着目して検索する方法を提案し、比較評価することでその有効性を実証した。

主な投稿論文・口頭発表

(2000年7月1日～2000年12月31日)

高分子材料

CO₂-Induced Stereocomplex Formation of Stereoregular Poly(methyl methacrylate) and Microcellular Foams

水本 智裕, 杉村 紀夫, 森谷 雅彦, 佐藤 善之*, 舩岡 弘勝* (基礎化学品研究所, *広島大学)
Macromolecules, 33(18) 6757 - 6763(2000)

建築用ガasketの耐久寿命推定方法に関する実験研究

寺内 伸*, 古賀 英明(石油化学品研究所, *鹿島建設株))
日本建築学会構造系論文集, 535, 13 - 20(2000)

Excellent Anti-Blocking Agent Technology ; Application of Polymer Beads to Polypropylene Films

細田 覚(石油化学品研究所)
Polypropylene 2000, 9th Annual World Congress (スイス) 2000年9月12 - 14日

放射光 X線をういたポリエチレンの破壊挙動の動的解析

笠原 達也, 山口 登, 水沼 考二, 藤井 丈志, 雨宮 慶幸*(石油化学品研究所, *東京大学)
高分子学会 第49回高分子討論会(東北大学) 2000年9月27 - 29日

超臨界解重合法による全芳香族ポリエステル組成分析

岩田 進睦, 鈴木 智之, 岡田 明彦, 佐古 猛*(筑波研究所, *物質工学工業技術研究所)
高分子学会 第49回高分子討論会(東北大学) 2000年9月27 - 29日

新規エラストマーを用いたオレフィン系熱可塑性エラストマー

穂積 英威, 常法寺 博文, 西山 忠明, 今井 昭夫(石油化学品研究所)
第8回プラスチック成形加工学会 秋季大会 成形加工シンポジウム(広島) 2000年11月9 - 10日

化学プラントで使用される高分子材料の劣化現象とその事例

中田 幹俊(生産技術センター)
プラントの腐食劣化現象と静電気災害事例の分析(和歌山) 2000年11月17日

ポリエチレン機械強度への長鎖分岐の影響

笠原 達也(石油化学品研究所)
フォトンファクトリー研究会「X線・中性子線小角散乱 / 折反によるサイエンスの新しい展開」(筑波) 2000年12月19 - 20日

無機・金属材料

Crystal Orbital Overlap Population Analysis of the Capacity Fading of Metal-Substituted Spinel Lithium Manganate LiMn₂O₄

長谷川 彰, 吉澤 一成*¹, 山邊 時雄*²(筑波研究所, *¹京都大学, *²(財)基礎化学研究所)
Journal of The Electrochemical Society, 147(11), 4052 - 4057(2000)

易焼結性アルミナの焼結挙動

勝田 敏史, 高橋 浩(基礎化学品研究所)
耐火物技術協会 第60回原料専門委員会研究発表会(岡山) 2000年9月21日

スピネル型マンガン酸リチウム正極材料の金属置換によるCOOP変化と容量サイクル特性

長谷川 彰, 吉澤 一成*¹, 山邊 時雄*²(筑波研究所, *¹京都大学, *²(財)基礎化学研究所)
第41回電池討論会(名古屋) 11月20 - 22日

高機能性水酸化アルミニウムの展開

～ノンハロ難燃剤 - ダイオキシン対策～
新葉 智(基礎化学品研究所)
日本化学会中四国支部第33回化学懇談会(松山) 2000年12月1日

精密化学関連製品

Remarkable Effect of Lithium Salts in Friedel-

Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene Catalyzed by Metal Triflates

小林 修*, 河本 一郎(有機合成研究所, *東京大学)
Tetrahedron, 56, 6463 - 6465(2000)

環境に優しく、高い生産性を指向する反応染料 Sumifix HF 染料について

鷲見 武志(住化染料テック株)
名古屋テキスタイル研究会(名古屋) 2000年9月27日

環境に優しい新規反応染料と染色方法

鷲見 武志(住化染料テック株)
第40回染色化学討論会(桐生) 2000年10月5 - 6日

高分子製品の劣化に対する安定化対策

児島 史利(精密化学品研究所)
高分子の故障・劣化・寿命解析と対策(東京) 2000年11月13日

農業化学関連製品

A Zinc Finger Protein RHL41 Mediates the Light Acclimation Response in Arabidopsis

飯田 朝子, 数岡 徹, 鳥飼 聡美, 菊地 博美, 大江田 憲治(生命工学研究所)
The Plant Journal, 24(2), 191 - 203(2000)

Synthesis and Insecticidal Activity of [1(2H), 2'-Bipyridine]-2-one Derivatives

坂本 典保, 石渡 多賀男*, 松尾 憲忠(農業化学品研究所, *生活環境事業部)
日本農業学会誌, 25(4), 373 - 378(2000)

Metabolism of Furametypr. 2. ¹⁴C-Excretion, ¹⁴C-Concentrations in Tissues, and Amounts of Metabolites in Rats

永堀 博久, 吉野 浩美, 富ヶ原 祥隆, 磯部 直彦, 金子 秀雄, 中塚 巖(生物環境科学研究所)
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 5754 - 5759(2000)

農業残留分析に携わる若手研究者への期待・残留分析

の重要性：農業の安全性評価の観点から

瀧本 善之(生物環境科学研究所)
日本農業学会 農業残留分析研究会(兵庫) 2000年8月31日

ニンニク優良種苗の大量増殖技術、新規苗栽培技術およびニンニクウイルスの簡易検出法の開発

長久保 有之, 高市 みゆき, 大江田 憲治(生命工学研究所)
日本植物細胞分子生物学会(静岡) 2000年7月24 - 25日

光ストレス誘導型転写因子RHL41による強光耐性の付与

飯田 朝子, 白石 年範, 辻本 あかね, 大江田 憲治(生命工学研究所)
第18回バイオテクノロジー シンポジウム(東京) 2000年9月28日

新規いもち剤ジクロシメット(デラウス)に関する研究(第3報): 水稻育苗箱への処理時期の検討

小川 正臣, 佐原 政志, 浦川 素良, 小栗 幸男(農業化学品研究所)
日本植物病理学会関西支部会(金沢) 2000年10月12 - 13日

Indoor Behavior and Risk Assessment Following Space and Residual Spraying of Pesticides

的場 好英, 大西 純一, 瀧本 善之, 松尾 昌季*(生物環境科学研究所, *研究主幹)
The SETAC 2000 meeting(アメリカ), 2000年11月12日

イエバエにおけるピレスロイド抵抗性機構とその防除

高田 容司(農業化学品研究所)
第16回農業デザイン研究会(神戸), 2000年11月16 - 17日

日本産イエバエ赤城系統におけるペルメトリン抵抗性の遺伝様式とその連鎖群解析

高田 容司(農業化学品研究所)

第16回日本ベストロジー学会大会(福岡) 11月27 - 28日

タイリクヒメハナカメムシ²系統の異なる日長、温度条件下での産卵特性の比較

浮城 昇(農業化学品研究所)

第10回天敵利用研究会(静岡) 2000年11月30日 - 12月1日

シロイヌナズナの光ストレス誘導型転写因子RHL41の機能解析

飯田 朝子, 白石 年範, 辻本 あかね, 大江田 憲治(生命工学研究所)

第23回日本分子生物学会年会(神戸) 2000年12月13 - 16日

半 導 体 関 連 製 品

ArFレジストの最新動向

埴 良太郎(精密化学品研究所)

近畿化学協会エレクトロニクス部会平成12年度第2回研究会(大阪) 2000年7月18日

Reduction of Dislocation Density in GaN by FACET Controlled ELO

水谷 広光*, 西山 克哉*, 平松 和政*, 三宅 秀人*, 元垣内 敦司*, 家近 泰, 前田 尚良(筑波研究所, *三重大学)

International Workshop on Nitride Semiconductors (名古屋) 2000年9月24 - 27日

Epitaxial Lateral Overgrowth of GaN using Tungsten Nitride(WNx) Mask Via MOVPE and Electrical Properties of WNx-GaN Contacts

平松 和政*¹, 三宅 秀人*¹, 南部 真吾*², 川口 靖利*², 澤木 宣彦*², 家近 泰, 前田 尚良(筑波研究所, *¹三重大学, *²名古屋大学)

International Workshop on Nitride Semiconductors (名古屋) 2000年9月24 - 27日

Reduction of Dislocation Density in GaN Via

Facet Controlled ELO(Facelo) by LP-MOVPE

家近 泰, 前田 尚良, 三宅 秀人*¹, 水谷 広光*¹, 成川 満久*¹, 元垣内 敦司*¹, 平松 和政*¹(筑波研究所, *¹三重大学)

MRS(米国材料研究シンポジウム)(米国) 2000年11月27日 - 12月1日

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

強誘電性高分子液晶を用いたカラー液晶シャッターの光学特性

熊 均*¹, 長瀬 隆光*¹, 岩崎 直子*², 山川 正樹*², 白松 直樹*², 林 成年(基礎化学品研究所, *¹出光興産株, *²三菱電機株)

電子情報通信学会電子ディスプレイ研究会(東京) 2000年7月7日

High Birefringence Phenylacetylene Liquid Crystals with Low Viscosity

関根 千津, 藤澤 幸一, 岩倉 和憲*, 南井 正好*(筑波研究所, *有機合成研究所)

The 18th International Liquid Crystal Conference (仙台) 2000年7月24 - 28日

A Novel Monte Carlo Method for Liquid Crystal Using Extended Inter-Molecular Potential

石飛 昌光(筑波研究所)

The 18th International Liquid Crystal Conference (仙台) 2000年7月24 - 28日

Highly Dichroic Triphenodioxazine Dyes for Guest Host Liquid Crystalline Mixtures

田中 利彦, 芦田 徹*(筑波研究所, *精密化学品研究所)

The 18th International Liquid Crystal Conference (仙台) 2000年7月24 - 28日

屈折率異方性の高い光重合性3環フェニルアセチレン系液晶

関根 千津, 藤澤 幸一, 岩倉 和憲*, 南井 正好*(筑波研究所, *有機合成研究所)

2000年日本液晶学会討論会(島根) 2000年10月

25 - 27 日

フィルムシート表面の微小凹凸欠陥検出手法

石井 明*, 廣瀬 修, 鷲崎 一郎(生産技術センター, *香川大学)

日本非破壊検査協会 秋期講演大会(仙台) 2000年11月8 - 10日

拡張された分子間ポテンシャルを用いた液晶のモンテカルロシミュレーション

石飛 昌光(筑波研究所)

平成12年度液晶学会 物理・物性フォーラム(近畿大学) 2000年11月24日

High Birefringence Photopolymerizable Phenylacetylene Liquid Crystals

関根 千津, 藤澤 幸一, 岩倉 和憲*, 南井 正好*(筑波研究所, *有機合成研究所)

The Seventh International Display Workshops (神戸) 2000年11月29 - 12月1日

Oriented Growth of Aminonaphthoquinone Dyes on Aligned Poly(tetrafluoroethylene) Surfaces

田中 利彦, 松岡 賢*(筑波研究所, *京都女子大学)

ICNME2000(神戸) 2000年12月4 - 6日

有機合成

マイクロリアクタのどこがおもしろいのか

岡本 秀穂(有機合成研究所)

高分子学会 2000年度反応工学講演会(東京) 2000年11月8日

Robotic Workstation for Automated Organic Synthesis

松本 努, 岡本 秀穂, 出内 浩史, 銅金 巖*(有機合成研究所, *(株)住化技術情報センター)

The 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies(ハワイ) 2000年12月14 - 19日

触 媒

Catalysis by Solid Superbases

鈴鴨 剛夫, 深尾 正美*¹, 日比 卓男*², 田中 浩三*³, 美濃部 正夫*⁴(技術・経営企画室(高槻)*¹基礎化学製品研究所, *²石油化学製品研究所, *³筑波研究所, *⁴技術・経営企画室)

4th International Symposium on Supported Reagents and Catalysts in Chemistry(イギリス) 2000年7月2 - 6日

μ-2: 2-ペルオキソ銅二核錯体とフェノール類の反応機構

窪田 雅明, 東村 秀之, 滑川 崇平, 志賀 昭信*¹, 藤澤 清史*², 宇山 浩*³, 小林 四郎*³(筑波研究所, *¹技術・経営企画室, *²筑波大学, *³京都大学)

第86回触媒検討会(鳥取大学) 2000年9月19 - 20日

プロピレン二量化に高活性・高選択性を示す均一系ニッケル錯体触媒の創製と工業化

野村 琴広*, 鈴鴨 剛夫(技術・経営企画室(高槻)*奈良先端技術大学院大学)

触媒学会 Green Chemistryと触媒(大阪大学) 2000年10月6日

可視光線応答型酸化チタン光触媒の開発

滝谷 能彰, 奥迫 顕仙, 小池 宏信, 安東 博幸(基礎化学製品研究所)

光機能材料研究会 第7回シンポジウム光触媒反応の最近の展開(東京大学) 2000年11月9日

Preparation of V₂O₅-TiO₂ Catalyst Fibers and their Structural Properties and Catalytic Behavior

沖 泰行(基礎化学製品研究所)

Materials Research Society, 2000 MRS Fall Meeting (アメリカ) 2000年11月27日 - 12月1日

Stability of Iron in the Keggin Anion of Heteropolyacid Catalysts for Selective Oxidation of

Isobutane

Carlos Knapp, 宇井 利明, 永井 功一, 水野 哲孝* (基礎化学品研究所, *東京大学)

触媒学会 *Selective Oxidation Workshop 2000* (横浜国立大学), 2000年11月30日 - 12月1日

化学工学

化学物質および化学反応の安全性評価

菊池 武史 (生産技術センター)

化学工業, 51(10), 41 - 48(2000)

微粒子の性質と挙動 - 科学的に取り扱うために -

遠藤 禎行 (生産技術センター)

配管技術, 42(12), 28 - 32(2000)

住友化学におけるBatchPlusの活用

当麻 正明 (生産技術センター)

第8回アスペンテックジャパンユーザ会議(東京)

2000年10月3 - 4日

完全循環プロセスにおける最適機器設計法

久下本 秀和 (生産技術センター)

平成12年度電気関係学会四国支部連合大会(高知工科大学), 2000年10月14日

空気と水の粒子層透過抵抗 - 粒径分布の広がりと粒子形状の影響 -

遠藤 禎行 (生産技術センター)

粉体工学会 粉体基礎現象グループ会(京都), 2000年12月27日

高分子合成

微小反応場での高分子重合

岡本 秀穂 (有機合成研究所)

PETROTECH, 23(11), 918 - 923(2000)

企業の研究所で振り返る - スターポリマーに学んだ博士課程 -

林 真弓 (石油化学品研究所)

高分子, 49(12), 855(2000)

遷移金属錯体を用いたオレフィンと共役ジエンの共重合

小川 敦子 (石油化学品研究所)

高分子学会 第49回高分子討論会(東北大学), 2000年9月27 - 29日

ポリ(2,5-ジメチル-1,4-フェニレンオキサイド)の高分子量化

滑川 崇平, 東村 秀行, 窪田 雅明, 志賀 昭信*¹, 藤澤 清史*², 諸岡 良彦*³, 宇山 浩*⁴, 小林 四郎*⁴ (筑波研究所, *¹技術・経営企画室, *²筑波大学, *³常盤大学, *⁴京都大学)

高分子学会 第49回高分子討論会(東北大学), 2000年9月27 - 29日

アルキルフェノール類の“Radical-Controlled”酸化重合

東村 秀行, 藤澤 清史*¹, 滑川 崇平, 窪田 雅明, 森山 志乃, 志賀 昭信*², 諸岡 良彦*³, 宇山 浩*⁴, 小林 四郎*⁴ (筑波研究所, *¹筑波大学, *²技術・経営企画室, *³常盤大学, *⁴京都大学)

高分子学会 第49回高分子討論会(東北大学), 2000年9月27 - 29日

フェノール類の“Radical-Controlled”酸化重合

東村 秀之, 藤澤 清史*¹, 諸岡 良彦*², 滑川 崇平, 窪田 雅明, 志賀 昭信*³, 宇山 浩*⁴, 小林 四郎*⁴ (筑波研究所, *¹筑波大学, *²常盤大学, *³技術・経営企画室, *⁴京都大学)

第33回酸化反応討論会(金沢大学), 2000年11月6 - 7日

新規な酸化重合法によるポリフェニレンオキサイド類の合成

東村 秀之 (筑波研究所)

第3回独創的高機能材料創製技術シンポジウム(東京), 2000年11月20 - 21日

生体酵素に学んだフェノール類の精密酸化重合

東村 秀之 (筑波研究所)

第15回精密重合フォーラム討論会(上智大学), 2000年11月22日

酵素モデル錯体を用いる新高分子材料の創製

東村 秀之(筑波研究所)

第9回ポリマー材料フォーラム(大阪) 2000年11月29 - 30日

“Radical-Controlled” Oxidative Polymerization of Phenols

東村 秀之, 藤澤 清史^{*1}, 諸岡 良彦^{*2}, 滑川 崇平, 窪田 雅彦, 志賀 昭信^{*3}, 宇山 浩^{*4}, 小林 四郎^{*4} (筑波研究所, ^{*1}筑波大学, ^{*2}常盤大学, ^{*3}技術・経営企画室, ^{*4}京都大学)

Poly Millennium 2000(ハワイ), 2000年12月9 - 13日

Computation on the Reaction Mechanism of “Radical-Controlled” Oxidative Coupling

窪田 雅彦, 東村 秀之, 志賀 昭信^{*1}, 滑川 崇平, 藤澤 清史^{*2}, 諸岡 良彦^{*3}, 宇山 浩^{*4}, 小林 四郎^{*4} (筑波研究所, ^{*1}技術・経営企画室, ^{*2}筑波大学, ^{*3}常盤大学, ^{*4}京都大学)

The 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies(ハワイ), 2000年12月14 - 19日

高分子成形加工

高分子量成分を添加したPMMA溶融物の一軸伸長流動と熱成形性

小倉 公司, 高橋 雅興^{*}(基礎化学品研究所, ^{*}京都工芸繊維大学)

日本レオロジー学会誌, 28(3) 99 - 103(2000)

Newly Developed Polypropylene Grade Suitable for Direct Blow Molding

城本 征治, 鈴木 治之, 永松 龍弘, 荻原 俊秀^{*2}, 細田 寛^{*1}(樹脂開発センター, ^{*1}石油化学品研究所, ^{*2}ポリプロピレン事業部)

Polypropylene 2000, 9th Annual World Congress(スイス), 2000年9月12 - 14日

PP/PP同種異形態複合材料の力学的特性

北山 威夫, 石倉 健太郎^{*1}, 濱田 泰似^{*1}, 鞠谷 雄士^{*2}, 伊藤 浩志^{*2}(樹脂開発センター, ^{*1}京都工芸繊維大学, ^{*2}東京工業大学)

第8回プラスチック成形加工学会 秋季大会 成形加工シンポジア 00(広島) 2000年11月9 - 10日

PP/PP同種異形態複合材料の界面特性

北山 威夫, 石倉 健太郎^{*1}, 濱田 泰似^{*1}, 鞠谷 雄士^{*2}, 伊藤 浩志^{*2}(樹脂開発センター, ^{*1}京都工芸繊維大学, ^{*2}東京工業大学)

第8回プラスチック成形加工学会 秋季大会 成形加工シンポジア 00(広島) 2000年11月9 - 10日

コンピュータ利用・情報関連

¹H-NMR, H-H COSY スペクトル予測システム“Sim-COSY”

増井 秀行(有機合成研究所)

日本化学会誌, 2000(7), 485 - 494(2000)

特許異議申立のための資料探索 - 数値限定特許をつぶすための検索手法の提案 -

谷井 久美子(有機合成研究所)

情報管理, 43(6) 491 - 501(2000)

はじめての分子動力学法

石飛 昌光(筑波研究所)

トライボロジスト, 45(9) 649 - 654(2000)

PATOLIS 高分子関連複合語フリーキーワードの検討 - どこまで使えるか? -

谷井 久美子(有機合成研究所)

情報の科学と技術, 50(10) 497(2000)

CAS ロールの検証 - 反応の検索に有効か? -

小林 伸行, 林 茂和, 片岡 みか^{*1}, 安永 郁男^{*2}, 黒田 潔^{*3}(石原産業(株), ^{*1}(株)住化技術情報センター, ^{*2}精密化学品研究所, ^{*3}日本農薬(株))

第37回情報科学技術研究集会(大阪), 2000年10月12 - 13日

インターネット無料情報源の有効活用について - 製薬業界から -

岡 紀子(有機合成研究所) 医薬情報ネット21メンバー 17名

第37回情報科学技術研究集会(大阪), 2000年10月12 - 13日

プラスチック部品の耐衝撃設計におけるCAOの適用
東川 芳晃, 広田 知生, 矢部 徹, 筒淵 雅明(樹脂開発センター)

第8回プラスチック成形加工学会秋季大会 成形加工シンポジウム(広島) 2000年11月9 - 10日

企業図書室運営における業務委託の現状と課題

岡 紀子(有機合成研究所)

専門図書館関西地区協議会「より良い図書館運営・サービスをめざして」(大阪) 2000年12月14日

反応シミュレータ“LUMMOX”について

本木 隆夫, 志賀 昭信(技術・経営企画室)

化学ソフトウェア学会2000年会(つくば) 2000年11月3 - 4日

Algorithm of a Catalyst Reaction Simulator
“LUMMOX”

本木 隆夫, 志賀 昭信(技術・経営企画室)

Pacificchem 2000 meeting(ハワイ) 2000年12月14 - 19日

生物環境安全性評価

Local Thrombus Formation in the Site of Intravenous Injection of Chlorpromazine : Possible Colloid-Osmotic Lysis of the Local Endothelial Cells

矢吹 昌司, 谷 直子, 吉岡 孝文, 西部 宏紀, 金丸 博, 金子 秀雄(生物環境科学研究所)

Biol. Pharm. Bull., 23(8), 957 - 961(2000)

Molecular Mechanism of the Impairment in Activation Signal Transduction in CD4⁺ T Cells from old Mice

田村 敏生^{*1}, 国松 武史, 五十嵐 修^{*1}, 宇津山 正則^{*2}, 田中 真^{*2}, 宮崎 俊一^{*3}, 広川 勝育^{*2}, 成内 秀雄^{*1}
(生物環境科学研究所, ^{*1}東京大学, ^{*2}東京都老人研究所, ^{*3}東京女子医科大学)

International Immunology, 12(8), 1205 - 1215(2000)

糖タンパク質のグリコフォームの分析

岡本 昌彦(生物環境科学研究所)

FCCA/GlycoWord(2000)

内分泌攪乱化学物質の試験管内(インビトロ)試験法

齋藤 幸一, 金子 秀雄(生物環境科学研究所)

木材保存, 26(5), 232 - 239(2000)

Lack of Significant Estrogenic or Antiestrogenic Activity of Pyrethroid Insecticides in Three *in vitro* Assays Based on Classic Estrogen Receptor -Mediated Mechanisms

齋藤 幸一, 冨ヶ原 祥隆, 大江 師久, 磯部 直彦, 中塚 巖, 金子 秀雄(生物環境科学研究所)

Toxicological Sciences, 57(1), 54 - 60(2000)

Concurrent Detection of Gene Mutation and Chromosome Aberrations Induced by Five Chemicals in a CHL/IU Cell Line Incorporating a gpt Shuttle Vector

山田 徹, 小田原 恭子, 金子 秀雄(生物環境科学研究所)

Mutation Research, 471(1-2), 29 - 36(2000)

Evaluation of a 5-day Hershberger Assay Using Young Mature Male Rats: Methyltestosterone and p,p'-DDE, but not Fenitrothion, Exhibited Androgenic or Antiandrogenic Activity *in vivo*

角南 整, 国松 武史, 山田 智也, 藪下 晴津子, 須方 督夫, 宮田 かおり, 紙田 祐介, 奥野 泰由, 関 高樹, 中塚 巖, 松尾 昌季^{*}(生物環境科学研究所, ^{*}研究主幹)

The Journal of Toxicological Sciences, 25, 403 - 415(2000)

ウサギ胎児の体重および死亡に及ぼす子宮内位置の影響

稲若 邦文, 中岡 政直, 成田 亜矢子, 川村 聡(生物環境科学研究所)

第40回日本先天異常学会(島根) 2000年7月12日

ウサギ胎児の体重および死亡に及ぼす子宮内位置の影響 - 生存胎児数別および着床数別解析 -

中岡 政直, 稲若 邦文, 成田 亜矢子, 川村 聡(生物環境科学研究所)

第40回日本先天異常学会(島根) 2000年7月12日

ラット胎児の体重および死亡に及ぼす子宮内位置の影響 - 生存胎児の雌雄別解析 -

中岡 政直, 稲若 邦文, 成田 亜矢子, 川村 聡(生物環境科学研究所)

第40回日本先天異常学会(島根) 2000年7月12日

6-Aminonicotinamideにより誘発される異常とその発現臨界期の検討

堀江 宣行, 川村 聡(生物環境科学研究所)

第40回日本先天異常学会(島根) 2000年7月12日

ウサギ胎児骨格検査における軟X線テレビ検査装置の有用性(II)

岸本 憲幸, 川村 聡, 関 高樹(生物環境科学研究所)

第40回日本先天異常学会(島根) 2000年7月12日

硝化菌の連続培養に及ぼす石炭灰担体及び活性汚泥の影響

中村 洋介, 青井 正廣(生産技術センター)

日本生物工学会 平成12年度大会(北海道) 2000年8月3 - 5日

The Inorganic and Organic Characters to Describe Bioconcentration of Variety of Organic Chemicals in Fish

齋藤 昇二, 瀧本 善之, 松尾 昌季*(生物環境科学研究所, *研究主幹)

9th International Workshop on QSAR 2000 SETAC (ブルガリア) 2000年9月16 - 20日

ラットを用いた2週間または4週間反復経口投与による5-フルオロウラシルの免疫毒性共同研究

中田 一三*¹, 国分 正美*², 矢野 昌彦*³, 田川 義章*⁴, 加藤 日路士(生物環境科学研究所, *¹協和発酵工業

(株), *²パナファーム, *³環境バイリス研究所, *⁴三和化学(株))

免疫毒性研究会(千葉) 2000年9月26日

幼若ラットを用いたDDTの低濃度域肝発癌作用に関する研究

須方 督夫, 尾崎 圭介, 宇和川 賢, 鰐淵 英機*, 奥野 泰由, 福島 昭治*(生物環境科学研究所, *大阪市立大学)

第59回日本癌学会(横浜) 2000年10月4日

内分泌かく乱物質検出のための毒性試験法とその問題点 奥野 泰由(生物環境科学研究所)

岐山毒性病理セミナー(長野) 2000年10月28日

レセプター結合試験

金子 秀雄(生物環境科学研究所)

日本内分泌攪乱化学物質学会(環境ホルモン学会)(横浜) 2000年12月15日

レポーター遺伝子アッセイを用いたエストロゲン様化学物質による転写活性化の種差の検討

住田 佳代, 斎藤 幸一, 大江 師久, 磯部 直彦, 金子 秀雄, 中塚 巖(生物環境科学研究所)

日本内分泌攪乱化学物質学会(環境ホルモン学会)(横浜) 2000年12月15日

S-rR系メダカ性転換試験によるフルタミドのアンチアンドロゲン作用の確認

萩野 哲, 籠島 通夫, 芦田 昭二(生物環境科学研究所)

日本内分泌攪乱化学物質学会(環境ホルモン学会)(横浜) 2000年12月15日

設備材料工学

化学プラントにおける高圧ガスバルブの損傷とその診断技術

石丸 裕, 森 久和(生産技術センター)

検査技術, 5(6), 17 - 21 (2000)

高圧ガス設備材料の劣化機構と維持管理技術

石丸 裕(生産技術センター)

高圧ガス保安協会 高圧ガス保安技術戦略シンポジウム
(東京) 2000年7月24日

酢酸中のステンレス鋼の腐食におよぼす塩化物イオンの影響

矢野 昌也(生産技術センター)

腐食防食協会 第47回材料と環境討論会(山口) 2000年10月31日 - 11月2日

化学プラントの有機溶媒環境下における腐食検討事例
矢野 昌也(生産技術センター)

腐食防食協会 第128回腐食防食シンポジウム(東京)
2000年11月10日

ライフサイエンス

Molecular Evidence of Complex Tissue-and

Sex-Specific mRNA Expression of the Rat
alpha 2u-Globulin Multigene Family

斎藤 幸一, 西川 淳一, 今川 正良^{*1}, 西原 力^{*1},
松尾 昌幸^{*2}(生物環境科学研究所, ^{*1}大阪大学,
^{*2}研究主幹)

*Biochemical and Biophysical Research Communi-
cation*, 272(2), 337 - 344(2000)

Coexpression of Genetically Engineered
Fused Enzyme between Yeast NADPH-
P450 Reductase and Human Cytochrome
P450 3A4, and Human Cytochrome b5 in
Yeast

林 浩司^{*1}, 榎 利之^{*2}, 小南 思郎^{*3}, 井上 国世^{*2},
藪崎 義康(生命工学研究所, ^{*1}ヘルリクス研究所, ^{*2}京
都大学, ^{*3}広島大学)

Arch. Biochem. Biophys., 381, 164 - 170(2000)

ご愛読者アンケート

ご愛読ありがとうございます。今後の企画・編集資料といたしますので
ご意見、住所・部署等変更あるいはご不要の場合がございましたら、
お送りくださいますよう、お願いいたします。

お名前

ご住所

お電話

1. 本号をお読みになって、関心、興味、参考になった記事をご記入下さい。

2. 記事の構成・内容等についてお聞かせ下さい。

	記事構成について			記事のボリューム			今回のテーマについて		
	よく読む	普通	ほとんど 読まない	多い	適当	少ない	興味あり	普通	なし
随 想									
総説・解説									
トピックス									
製品紹介									
工場・研究所紹介									
外部表彰受賞									
外部発表紹介									

3. 本号についてのご感想等なんでもご記入ください。

4. 今後の企画、掲載記事について、ご興味・関心のある分野や、ご要望をご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

FAXにて下記までご返送下さい。

ご送付先 FAX 06 - 6220 - 3494
住友化学誌発行事務局
(住友化学工業株式会社 技術・経営企画室)



高耐熱性、高ガスバリア性、寸法安定性、低吸水性等、優れた特長を有するLCPフィルム

住友化学 2001-1 発刊にあたって

住友化学 2001-1 をお届けいたします。

本誌は住友化学グループが常々お世話いただいている方々へ、最近の新製品、新技術を紹介申し上げ、より一層のご理解とご協力をいただくよう編集したものであります。

本誌の内容につきましては、さらに充実するよう努めたいと考えますが、なにとぞご批判賜わりたく、今後ともよろしくご指導下さるよう、お願いいたします。

2001年5月

(無断転載を禁ず)

住友化学 2001-1

発行 平成13年5月31日 印刷 平成13年5月27日

発行所 住友化学工業株式会社・編集兼発行人 高橋 正俊

住友化学

住友化学工業株式会社

技術・経営企画室

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

東京住友ツインビル(東館)

Phone:(03)5543-5271 Fax:(03)5543-5908

Telex:222-4751 SUMIKA J

〒541-8550 大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル

Phone:(06)6220-3396 Fax:(06)6220-3497

URL <http://www.sumitomo-chem.co.jp>

