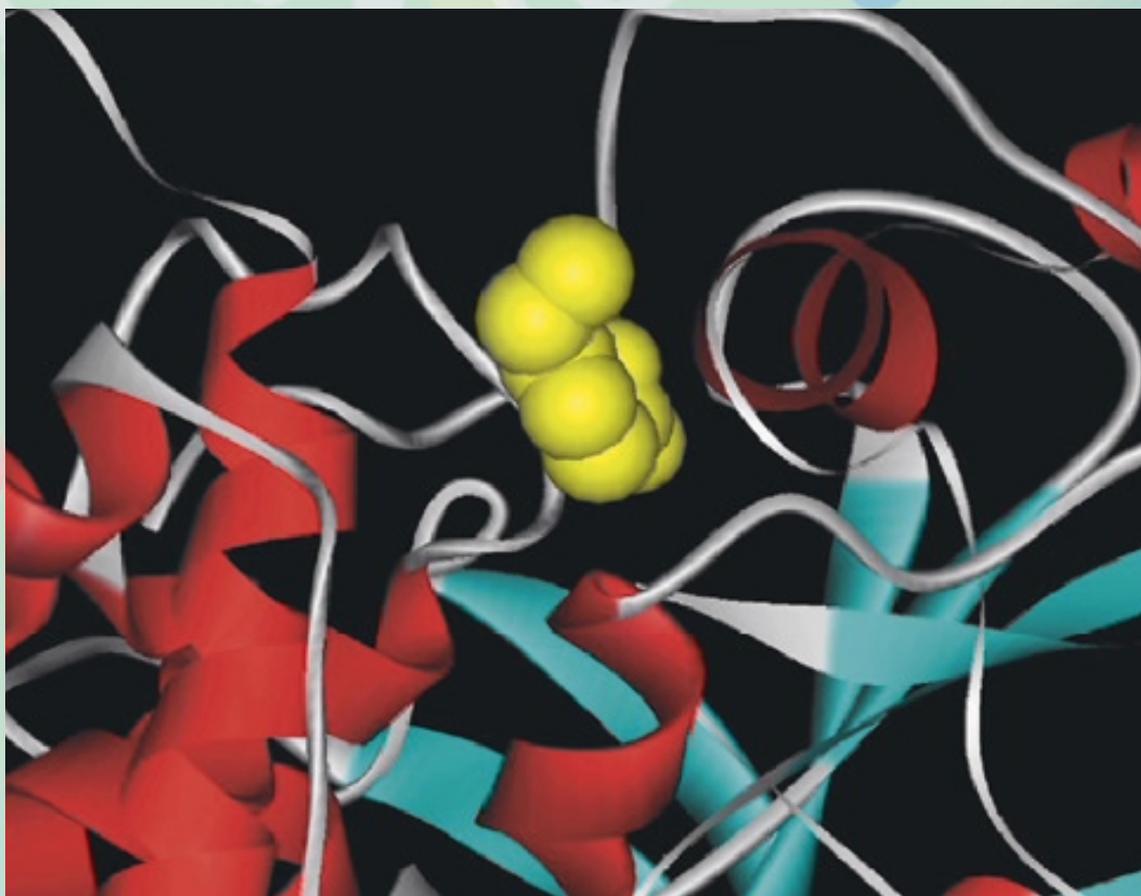


住友化学

2004-II 技術誌



タンパク質 - 薬物複合体の立体構造

住友化学

目次

2004-II

随 想

グローバル化の光と影

住友化学株式会社 執行役員 榎波 孝嗣	2
---------------------------	---

総説・解説

MMAモノマー製造技術の動向と展望	4
CAO技術を用いたプラスチック製品設計	15
医薬品開発における薬物動態研究の重要性と今後の展開	26
Oncology領域における核医学診断の新たな挑戦	35
電子顕微鏡の最新技術と将来展望	45
化学プラントの静電気危険性の評価と対策	55

技術紹介

ペット病理診断事業と今後の展開	65
シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の開発と展開	68

外部表彰受賞紹介

第36回日化協技術賞総合賞	71
---------------------	----

トピックス

住化ファインケムを吸収合併	72
北米でTPEの生産を開始	73
中国無錫市に情報電子材料拠点を設立	73

製品紹介

可視光応答型光触媒酸化チタンTP-S TS-S TC-S	74
単剤添加型加工安定剤 Sumilizer® GP	74
新規野菜用殺虫剤プレオ®フロアブル	75

外部発表紹介

.....	76
-------	----



住友化学 抄録

MMA モノマー製造技術の動向と展望

永井 功一、宇井 利明 4 ~ 14

MMA 事業は住友化学にとって基礎化学品の大きな柱の一つであり、需要が伸びているアジア地域に積極的に事業を拡大しようとしている。MMA モノマーの製造技術は現在5つの方法が並存しており、圧倒的に優位な方法が存在していない状態にあるが、当社も採用しているC₄法がその勢力を伸ばしつつある。C₄直酸法を中心とした現行法の紹介と期待される次世代技術について解説する。

CAO 技術を用いたプラスチック製品設計

東川 芳晃、広田 知生、永岡 真一 15 ~ 25

今日、プラスチックCAE (Computer Aided Engineering) は、プラスチック製品設計において、必須の技術として利用されている。一方、本技術は、実用化が始まったCAO (Computer Aided Optimization) 技術と統合することにより、プラスチック製品の自動最適設計が可能となり、より一層の製品設計の期間短縮や、開発コスト低減、および製品の品質・性能向上を図ることができ、さらに材料開発の強力な支援技術となりうる。本稿においては、我々が構築してきたプラスチックCAEとCAOの統合技術の概要、適用事例および統合プラスチック製品最適設計システム (SIDOS) について紹介する。

医薬品開発における薬物動態研究の重要性と今後の展開

佐藤 公彦、渡邊 貴夫、西岡 和彦、矢吹 昌司、小室 勢津子 26 ~ 34

近年、新医薬品開発における薬物動態の重要性が益々認識されつつある。すなわち、各開発段階 (創薬 / 探索段階ならびに開発 / 市販後段階) において、タイムリーに、且つ的確に提供される動態情報が、開発の可否決断のための有用な科学的根拠と成ることが多くなっている。本著では、具体例を交えて、薬物動態研究の実際を述べるとともに、これからの新展開についても紹介したい。

Oncology 領域における核医学診断の新たな挑戦

服部 英史、豊原 潤 35 ~ 44

腫瘍領域における画像診断は、形態学的情報にもとづいて行われているが、その限界も指摘されている。腫瘍局所の生物学的な特徴を画像化するfunctional imagingは、解剖学的な情報にもとづいた画像診断や、生検が根本的に保有する問題点を解決する方法であり、核医学診断は、これらの問題点を解決する可能性を持っている。本稿では、このfunctional imagingを実現するための放射性医薬品研究の現状について紹介する。

電子顕微鏡の最新技術と将来展望

本多 祥晃 45 ~ 54

性質の異なる物質や相をナノメートル (nm) オーダーで組み合わせることにより行われている先端材料の開発には、サブnmオーダー (原子オーダー) の空間分解能で形状観察ができる透過型電子顕微鏡 (TEM) は必須の構造解析法である。さらに最近の技術的な進歩によりTEMを用いた元素分析法はnmオーダーの空間分解能を有するに至っており、形状と組成の両面からの構造解析が可能となっている。TEMを中心とした電子顕微鏡技術の最近の進展とその原理、応用例と将来展望について紹介する。

化学プラントの静電気危険性の評価と対策

太田 潔 55 ~ 64

静電気現象は近年の目覚ましい研究成果によって複写機、集じん機等、産業上の有効活用が図られるに至っているが、一方ではエレクトロニクス分野の静電気放電による障害問題や化学産業における火災や爆発トラブルといった静電気災害が今もなお後を絶たない。静電気災害防止のためには、工場で実際に生産に携わるオペレーターやスタッフが静電的な潜在危険要因を発見し、保安防災の専門家に相談することが何よりも重要である。本稿では対象を静電気による火災・爆発防止に限定し、静電気災害防止に関して工場で生産現場に携わる人が知っておくべき静電気帯電ならびに放電現象について紹介するとともに、災害防止技術と当社で実施している静電気危険性評価手法について紹介する。

グローバル化の光と影

住友化学株式会社
執行役員

榎波 孝嗣

Takatsugu ENAMI



今日はボーダレスの時代と言われる。今やヒト・モノ・カネの国際間の移動はかなり自由になった。確かに多くの企業が世界中でビジネスを自由に展開できるようになり、多国籍企業もたくさん生まれた。一方では麻薬やテロリストなどのやっかいなものも世界を横行するようになった。

グローバル化が加速度的に進行している背景には、言うまでもなくITつまり情報技術の発達がある。インターネットを通じて世界のどこに居てもあらゆる種類の情報に接することができるし、グローバル化したビジネスをほぼリアルタイムでコントロールできるようになった。もうひとつの背景は、社会主義圏崩壊後の米国の圧倒的な軍事力と政治力に支えられた、よい意味でも悪い意味でもアメリカ型価値観の浸透である。

このグローバル化は世界の経済と社会にどのようなメリットと新しい課題をもたらしたのであろうか。企業という観点から見てみたい。

その第一のメリットは最新技術の急速な普及である。携帯電話のようなエレクトロニクス技術の塊のような製品が比較的安価で手に入るようになり、世界の各地で爆発的に普及し、世界の人々の生活を一変させた。これらの最新技術を利用することにより、企業も本国における同じような事業展開が発展途上国でも比較的容易にできるようになった。

第二のメリットはグローバル・スタンダードの普及である。古くから行われてきた工業規格の統一に加えて、例えば医薬品の評価基準についてのハーモナイゼーション、GLP、GMPの相互認証によって世界を対象にした新薬の開発がより容易になってきている。

第三のメリットは最近よく使われる意味でのグローバル・スタンダードの普及である。ひとつはディスクロージャーの徹底や減損会計など米国基準の企業会計制度の導入であり、今ひとつは企業行動規範の面でのレスポンシブル・ケア、コンプライアンス、コーポレート・ガバナンスの認識が高まり、実行されるようになってきたことである。まだまだ内外企業で差別待遇が残る国も多々あるが、同じ土俵で戦えるようになってきていることは喜ばしいことである。

一方、グローバル化がもたらした課題の第一は何といっても競争の熾烈化である。国家や制度による庇護でぬくぬくとやっていくことは許されなくなった。日本の大手金融機関の凋落振りが如実に示している。これからは真の競争力を持った企業のみが繁栄できる時代である。

その第二は労働面への影響である。多くの企業がコスト競争力の維持のために生産拠点を中国、インドなど労務費の安い国に移すが、これらの国からの購入に切り替えた。今日、米国企業は非常に好業績を上げているが、米国の失業率は大きな改善が見られない。

第三は巨大化した投機資金の及ぼす悪影響である。1997年に起きた東南アジア、韓国などの通貨危機、



経済危機はわれわれの記憶に新しい。しかもIMFも各国政府も有効な対抗手段を見出せていない。今後も時として同じような大混乱が起きる可能性は否定できない。企業としては荒波に耐えられるような備えが必要である。

第四はグローバル化の中で規模の追求が行われ、いろいろな産業において大手企業同士の合併・統合が繰り返された影響である。従業員は大幅に整理され、公開企業の株式は買い上げられて一般投資家から遠い存在になってしまった。またこの結果新規参入の障壁は格段に高くなってしまった。

第五は先進国型価値観と各地域社会の伝統的な価値観との摩擦である。イラクの現状を見ていると米国型デモクラシーが中近東で当然に歓迎されるものとは言い難い。企業行動については経済合理性から普遍性のあるものが多いが、それでもわれわれの価値観、やり方を強引に押し付けることがないよう配慮が必要である。

第六はレスポンシブル・ケアやコンプライアンスの不徹底があった場合、歴史ある有名企業といえども信用を失墜し、あっという間に葬り去られる極めて厳しい時代になったということである。

このようにグローバル化は、世界スケールで事業を最も効率よくかつ公正に遂行できる能力を備えた企業が生き残る適者生存を通じて、世界経済の効率化と発展に寄与し、技術革新と普及に多大な貢献を果たした一方、国家や社会に解決の難しい多くの課題をもたらした、企業としても対応がいつそう難しくなった。

当社は今年発表した中期計画の中で、約10年後の創業100周年を目指して「真のグローバル・ケミカル・カンパニー」になることを目標に定めた。永年蓄積した技術を基に世界に通用する技術、製品を生み出し、この強靱な技術力に立脚して世界中で事業を展開

する企業というイメージである。もちろん従業員には働き甲斐のある会社であり、行動規範の面でもグローバル・スタンダードに則ってレスポンシブル・ケアやコンプライアンスに留意し、株主、取引先、コミュニティーなどすべてのステーク・ホルダーの期待に応えられる会社になることを目指すものである。

この目標は決して容易に達成できるものではない。まずは世界に通用する技術、製品をどれだけ生み出せるかに懸かっている。そしてそれらの技術、製品を核に当社なりの事業ポートフォリオを構築して行かねばならない。ここでは「選択と集中」が重要であることはいうまでもない。総花的な拡大はできない。目指すは強靱な体質であって、規模ではない。

当社がグローバル企業を目指すといっても、本拠地が日本であることに変わりはない。品質やサービスに対し世界一厳しい目を持った消費者、企業ユーザーのいる国に本拠地を置くメリットは極めて大きい。その意味で国内の生産基地が「マザー工場」として将来とも重要な地位を占めることはまちがいないが、海外工場との役割分担、適正な生産配分を図って行かなければならない。

しかしなんといっても企業経営は人であり、グローバル経営を担える人材の確保に真のグローバル・カンパニーになれるかどうかの成否が懸かっている。外国人経営幹部をどんどん登用して行くとしても、日本人経営幹部の能力開発が重要である。欧米企業、最近では中国や韓国の企業のようなスピーディで思い切った意思決定ができる能力、世界の多様な価値観を受容し、各国の従業員やコミュニティーとの調和を図っていけるしなやかな思考。いずれも従来の日本人にはどちらかという欠けていた資質であり、意識して育成して行かねばならない。

MMAモノマー製造技術の 動向と展望

住友化学(株) 基礎化学品研究所
永井 功一
宇井 利明

Trends and Future of Monomer-MMA Technologies

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Basic Chemicals Research Laboratory
Koichi NAGAI
Toshiaki Ui

MMA production is one of the core businesses of the Basic Chemicals Sector of Sumitomo Chemical, and its demand and capacity is continuously going to be expanded, mainly in Asia. Now five technologies for monomer-MMA production coexist in the world, and none of them is the predominant process. Among those technologies, the C4 methods are going to be adopted in many production plants. Sumitomo Chemical also selected this technology for its MMA production. In this paper, the current processes, mainly for C4 methods, and the next generation of potential technologies will be reviewed.

はじめに

メタクリル樹脂 (MMA ポリマー) は樹脂の女王ともいわれる、合成樹脂の中で最も美しい樹脂であり、その優れた透明性と耐候性などの特性を生かして従来から看板標識、照明機器、自動車部品、建築関連材料などに使用され需要を伸ばしてきた。最近ではフラットディスプレイ用の導光板、光拡散板といったその光学特性を生かしたIT関連の新規分野が急速な広がりを見せている。MMA すなわちメタクリル酸メチルはこの樹脂のモノマーとしての用途だけでなく、塗料、接着剤、樹脂改質剤などの分野のコモノマーとしても多くの需要がある。また MMA 合成の中間体であるメタクリル酸のエステル化、または MMA のエステル交換で作られるブチルエステルなどの高級エステルも様々な用途に使用されている。

住友化学にとっても、MMA 事業は基礎化学品の大きな柱の一つであり、モノマー、ポリマーとも急速に需要が伸長しているアジア地域にその事業を積極的に拡大しようとしているところである。MMA の世界の需要は着実に伸びており、2003年には230万トンを超えている。Fig. 1とFig. 2に住友化学メタアクリル事業部で作成した需要と供給の予測などを示すが、

MMA は今後も大きな成長が見込まれており、その牽引車は東アジア、特に中国である。

本稿ではこのMMAモノマーの製造技術の動向について解説するが、通常バルクケミカルの製造法は世界で最も競争力のある一つか二つの方法に収斂していく

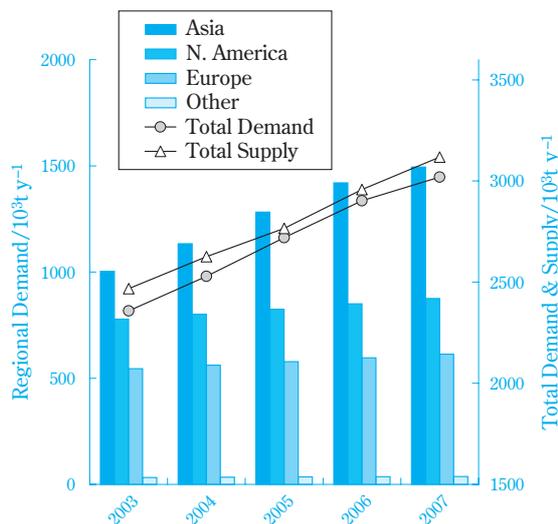


Fig. 1 Forecast world MMA demand and supply (estimated by Sumitomo Chemical Methacrylates Division).

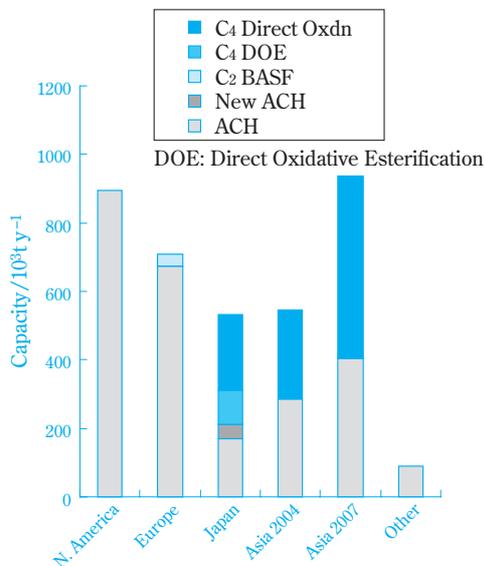


Fig. 2 World MMA capacity and technologies (2004).

と考えられるのに対し、現在でも5種類の技術が並存している特殊な状況にある。さらにFig. 2に示すように欧米ではほとんど全て旧来のACH（アセトンシアノヒドリン）法であるのに対し、日本とアジアでは既にそれ以外の技術が優勢であり、またこれらは大部分が日本発の技術である。

住友化学は日本触媒と共同でイソブチレン直酸法プロセスを工業化した。1992年の住友化学誌に紹介した¹⁾が本稿はその続編である。住化・日触の技術は現在韓国、シンガポールを含め5プラントまで拡大しており、さらにもう1プラントが建設中でありその他の計画も進行中である。Table 1に住友化学のMMA事業の歴史を示す。

Table 1 History of MMA in Sumitomo Chemical.

1962	Start to research on C4 direct oxidation
1964	Introduction of SOHIO acrylonitrile (Niihama)
1967	Introduction of MMA polymer (Sumipex) from ICI
1967	Start production of monomer-MMA (ACH process)
1982	Semicommercial C4 Direct Oxidation by Nippon Shokubai (Himeji)
1982	Foundation of Japan Methacryl Monomer (J/V with Nippon Shokubai)
1984	Start JMM Niihama plant
1889	Start JMM Himeji plant
1993	Start LGMMA (Korea)
1998	Start SMM plant (Singapore)
2002	Business exchange Acrylic acid and MMA with Nippon Shokubai
2003	Start LGMMA 2nd plant
2005	Scheduled start SMM 2nd plant

MMA 製造の歴史

メタクリル樹脂は古く1930年代初にRohm & Haas

社によって世に出されたものであるがMMAの製造については1937年にICIがACH法を開発工業化し、日本でも旭硝子と藤倉化成が1938年には製造を開始している。それ以来ACH法は1982年三菱レイヨンと日本触媒とがそれぞれ直酸法を工業化するまで実に45年間MMAの唯一の工業的製法であり続けたのである。ACH法の原料はアセトンとシアン化水素（青酸）であり、戦後の石油化学の勃興と発展により、アセトンはフェノールの、青酸はアクリロニトリルの副生物として得られるためそれらと協奏的に発展してきたという側面がある。住友化学でもソハイオ法アクリロニトリルを導入したのに引き続きMMAのビジネスに参入したものである。

しかしMMAの需要が拡大するにつれ、また公害問題など生産活動に対する世の中の見方が変わってくるにつれ、従来のACH法は重大な弱点が露呈し製法転換が強く求められるようになってきた。ACH法の弱点の第一は原料青酸の入手の問題である。特に日本ではACH法MMAの原料青酸はほとんど全てソハイオ法アクリロニトリルの副生であり、従来の日本メーカーの数万t-MMA/y程度の生産規模ではわざわざ合成したのではコストが合わないことになる。ACH法の第二の弱点は硫酸の使用に伴う廃酸の処理である。ACH法は有機物で汚れた酸性硫酸が大量に副生する。かつてはこの廃酸は海に投棄される場合もあった。また米国などではディーブウェル処理と称して未処理のまま地中深くに廃棄する方法が今も採られているといわれている。こうした方法が許されなくなってきたので、アンモニアを加えて硫酸として回収するか、腐食に耐える超高級材質の設備と大量のエネルギーを投入して硫酸を回収する必要がある、大きな経済的負担となってきた。

Table 2 Japanese MMA makers.

Company, Group	Technology	Capacity 10³ t/y	Remarks
Mitsubishi Rayon	ACH	107	
	C4 DO*	110	
Thai MMA (MRC45%)	C4 DO	70	2004 +15 debottleneck
China	C4 DO	(90)	2006 start
Sumitomo Chemical (Nippon Shokubai)	C4 DO	90	(NS 18)
Korea, LGMMA (SC25%, NS25%)	C4 DO	100	
Singapore, SMM (SC100%)	C4 DO	53	2005 +80 increase
Asahi Kasei	C4 DOE**	100	
Kuraray	ACH	65	
		20) Kyodo Momomer
Mitsui Chemical	C4 DO	20	
Korea, Honam Petrochemical (licence)	C4 DO	40	
Mitsubishi Gas Chemical	New ACH	51	

*C4DO: Isobutylene Direct Oxidation

**C4DOE: Isobutylene Direct Oxidative Esterification

欧米にはシアン化水素を合成法で作ってもコストが成り立つほど大型のプラントがあり、また廃酸処理の圧力もそれほど大きくなかったため未だ製法転換は進んでいないと考えられるが、日本では上記の事情は待たないであったためにMMA メーカー全てが、一部ACH法を残している会社はあるもののそれぞれ独自の新法への転換を果たしている。

Table 2 には日本のMMA メーカー6社の能力と製造法のリストを示す。また欧米のMMA メーカーは離合集散を繰り返しており、現在は4つのグループになっているのでその再編の歴史と能力についてFig. 3に示しておく²⁾。

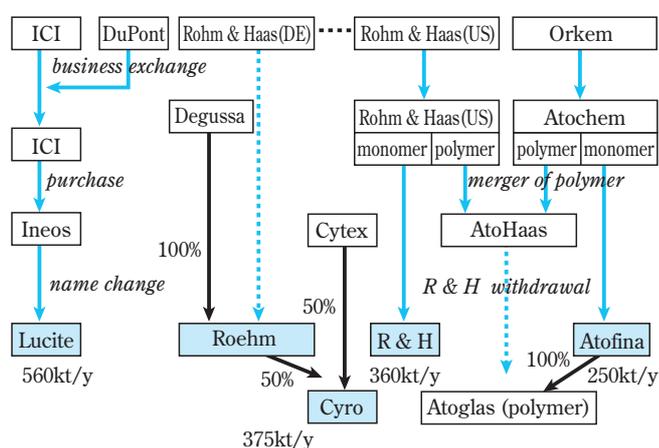


Fig. 3 Relations between Western MMA makers.

MMA 合成ルートの概要

メタクリル酸メチルやメタクリル酸は簡単な分子であるが、これをより簡単な分子から作り上げていくルートは実に様々なものが考えられておりC₁からC₄の種々の原料が用いられる。以下に解説するルート以外にもこれらのバリエーションとして、また可能性のあるルートとして特許出願されているものがいくつもある。この中から既に工業化された、または工業化されたことのあるルートについて解説する。さらに今後の工業化がアナウンスされているプロセスと将来的に最も期待されるイソブタン法について述べる。

MMAはもちろん厳しい品質要求はあるが盛んにスワップなどが行われているバルクケミカルであり、製品の機能や品質で付加価値のつく製品ではないので、種々のプロセスを比較検討する動機はどのプロセスが最も低コストで製造できるかという点である。コストは主原料の価格と使用量およびスチーム、電気エネルギーなどからなる変動費と、設備費を中心とする固定費で計算できるはずのものである。しかし原料価格は立地によって異なるのは常であり、またある会社が原料を購入する必要があるのか、自ら製造しているのかなどで大きく異なる。設備費やスチーム、副原料、触媒の使用量などについてはプロセス開発の当事者でなければ分からないことが多く正確な推定は困難である。例えば製品に入ってはならない微量の副生物が存在しそれを分離するために多大なエネルギーが必要と

Table 3 MMA production technologies.

Process	Raw materials (without methanol)	Feature, Issue	Important catalytic reaction	Maker	Industrialized
ACH	Acetone HCN, H ₂ SO ₄	Supply of HCN Waste treatment			1937-
C ₄ Direct Oxidation	Isobutylene (TBA)	2 step oxidation and esterification	1st oxidation; Mo-Bi 2nd oxidation; Mo-P	Mitsubishi Rayon Sumitomo/Nippon Mitsui/Kuraray	1982-
MAN	Isobutylene NH ₃ , H ₂ SO ₄	Via methacrylonitrile Waste treatment	Amoxidation; Mo-Bi	Asahi Kasei	1984-1999
C ₄ DOE*	Isobutylene (TBA)	Oxidative esterification of methacrolein	1st oxidation; Mo-Bi Oxidative esterification; Pd-Pb	Asahi Kasei	1999-
New ACH	Acetone (HCN) HCOOCH ₃	HCN recycle Not use H ₂ SO ₄ Too many steps	Amidation; MnO ₂ Esterification; NaOMe Dehydration; Zeolite	Mitsubishi Gas Chemical	1997-
C ₂ BASF	Ethylene CO, H ₂ , HCHO	Use two C ₁ compound Via propionaldehyde	Condensation; Amine Oxidation; Mo-P	BASF	1989-
Alpha Process	Ethylene CO, HCHO	Use two C ₁ compound Via methylpropionate	Carbonylation; Pd complex Condensation; Cs/SiO ₂	Lucite	Plan (2008)
Propyne	Propyne, CO	Yield 99% Lack of resource	Carbonylation; Pd complex	Shell (Lucite)	Not yet
Isobutane	Isobutane	1 step oxidation	Oxidation; Mo-P		Not yet

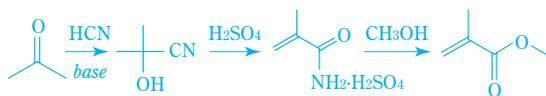
*DOE: Direct Oxidative Esterification

なるようなことはプロセス開発の現場ではよくあることである。このように各社それぞれの事情があり、前提条件なしに各プロセスの絶対的な実力を正しく比較、評価することは難しい。従って本稿では各製造法の一般的な特徴と定性的な評価にとどめることにする。

Table 3 に各製造技術の簡単なプロファイルをまとめた。どの技術についてもその開発努力の多くは触媒開発に費やされているが、すでに触媒技術を中心とした多くのレビュー^{3)~6)}やプロセスを中心とした解説が出されている^{7)~8)}。

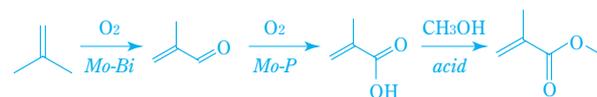
工業化されたプロセス

1. ACH 法



ACH 法については今も欧米では支配的な方法であるが過去の技術であるという観点から本報告では解説を省略する^{7)~9)}。

2. 直酸法



直酸法の反応はイソブチレンまたはtert-ブチルアルコール (TBA) を原料とし二段の酸化反応でメタクリル酸 (MAA) とし、これをエステル化して MMA とするものである。

イソブチレン直酸法が工業化されてから既に20年以上経過した。三菱レイヨン (三レ法) 日本メタクリルモノマー (住友化学・日本触媒: 住化・日触法) および共同モノマー (クラレ・三井化学: クラレ・三井法) の日本の三つのグループがそれぞれ独自に開発したもので、各グループとも国内プラントだけでなく、韓国 (住化・日触法、クラレ・三井法) シンガポール (住化・日触法) タイ (三レ法) への海外進出を果たしており三菱レイヨンは中国でもプラント建設中である。少なくともアジアでは新設ベースではACH法に比べ明らかに経済性に優れる方法であることの証しであるとも考えられる。三つのプロセスの反応ルートは基本的に同じであるが、住化・日触法がイソブチレン原料であるのに対し、三レ法とクラレ・三井法はTBAであること、住化・日触法は酸化工程が一二段直結であるのに対し、三レ法は一段生成ガ

スからメタクロレインを分離した後二段目反応に供しているなどの違いがある。日本メタクリルモノマー、三菱レイヨンのプロセスについては比較的詳しい報告が公表されている^{10)~12)}。

後に述べる旭化成のメタクリロニトリル (MAN) 法および直メタ法もTBAを原料とするが、イソブチレンはエチレンプラントまたは分解ガソリンプラント (FCC) のC₄留分に含まれており、これを分離する技術もMMAプロセスと同時に開発する必要があったのは各社とも同じ事情であった。C₄留分中のイソブチレンと1-ブテンは沸点が近く蒸留では分離困難だからである。各社とも触媒技術を用いた反応分離のプロセスを開発している。住友化学はメチルtert-ブチルエーテル (MTBE) を経由する方法で高純度のイソブチレンを得ている。この方法はLLDPEのコモノマーなどに使われる1-ブテンも純度良く得たい場合には有利な方法である¹³⁾。MTBEの分解触媒として金属硫酸塩をシリカに含浸、熱処理した高選択性、長寿命のユニークな固体触媒を開発することにより実用化している。三菱レイヨン、旭化成のプロセスはそれぞれ強酸性イオン交換樹脂、ヘテロポリ酸水溶液を触媒とする方法でC₄留分中のイソブチレンを選択的に水和してTBAを合成、分離している。旭化成の濃厚なヘテロポリ酸溶液を用いる方法は触媒技術の観点からもユニークなものである¹⁴⁾。

直酸法の工業化より後になって、MTBEはガソリン添加剤としての需要が急激に拡大し、世界のナフサクラッカー、FCCやオキシランプロセス (プロピレンオキシド) の副生だけでは足りず、C₄LPG中のイソブタン脱水素法も大規模に行われるようになってきた。MTBEが商品として大量に存在するということは世界のどこでも直酸法の原料を入手できる可能性は大きくなったということであるが、逆に高価なガソリンの価格に連動するためMMA原料としてはかえって入手が難しく、C₄直酸法が欧米に普及しない原因の一つとなっていたとも考えられる。MTBEをめぐるのは米国でガソリンの地下タンクからの漏洩による井戸水汚染が問題となり、カリフォルニアを始め各州で禁止されるようになり数年後には全米で禁止といわれている。欧州などに直には波及しないようであるが (日本は石油会社が自主的に廃止した) 米国はMTBEの最大の消費国であったのでその影響は大きい。MTBEとしては世界的に設備過剰の状態になるので、MTBEを分解使用するプロセスをもつ住化・日触法にとっては原料の入手は易くなる方向と考えられる。

住化・日触法のイソブチレンを原料とする場合と三レ法、クラレ・三井法のTBAを用いる方法とでは一段目の反応にとっては若干の違いがある。TBAをイソブチレンと同様に使用できるのは、高温では一段目

触媒上で容易にイソブチレンと水に分解されるからである。この反応は吸熱反応であり、入口部触媒はメタクロレイン合成触媒としては有効に働かないことになるので、安価なアルミナなどの分解専用触媒を用いることもできる。また一段の反応は基本的には無水条件下で可能な反応であるが、TBA では必ずイソブチレンと等モルの水が発生するだけでなく、精製の関係で通常TBA 原料には若干の水を含んでいるので、一段の反応の様子、エネルギーの出入りにイソブチレン法とは相違がある。しかしTBA を製造するエネルギーはイソブチレン製造のエネルギーより小さくてすむと考えられるのでこの差は相殺されるものかもしれない。

また住化・日触の二段直結法（直結法）と三レのメタクロレイン分離法（分離法）とではプロセスの組み立てとしてかなり大きな違いがある。Fig. 4¹⁵⁾、Fig. 5¹⁶⁾に両者の酸化工程プロセスフローを示す。設備、エネルギーの観点からは直結法の方が有利である。分離法ではメタクロレインの回収のため設備が複雑で大きくなるばかりでなく、そのためのエネルギー

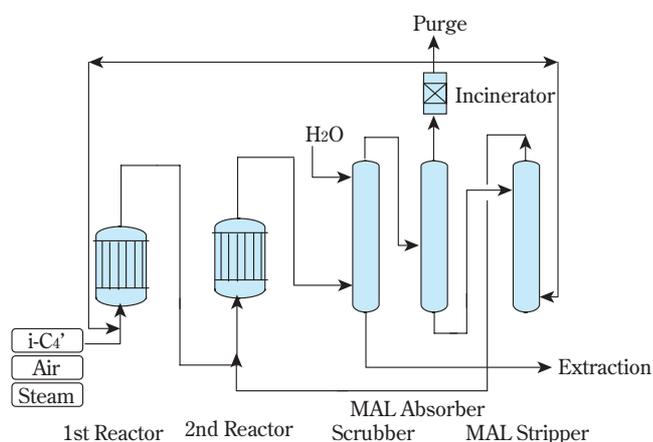


Fig. 4 Tandem C₄ direct oxidation process¹⁵⁾.

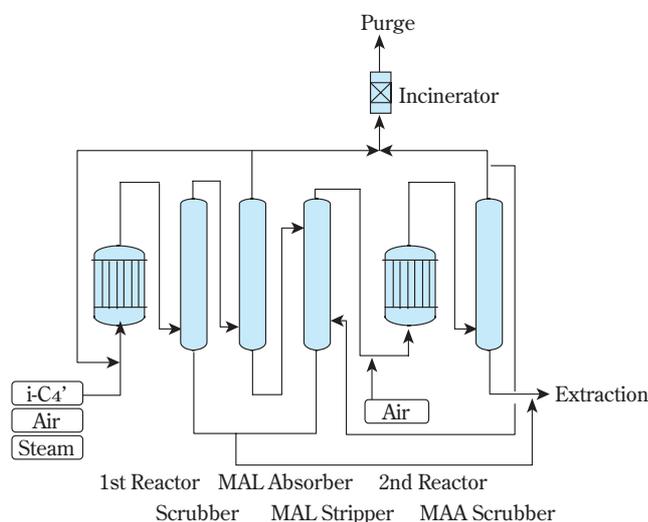


Fig. 5 Separate C₄ direct oxidation process¹⁶⁾.

が必要である。また反応に必要な空気は一段、二段別々に必要ということになり、圧縮に必要な動力、予熱に必要なエネルギーも余分にかかることになる。一方反応に関しては分離法の方が有利である。直結法は一段目の生成ガスを直接二段目に供するので、未反応のイソブチレン、高沸の副生物もそのまま二段目に持ち込むことになる。特にイソブチレンは二段目の反応を阻害するので一段目の転化率はできる限り高くなければならない。二段目はどうしてもイソブチレンや副生物による反応阻害があり、またメタクロレイン濃度に限界があるため大きな反応器が必要となるなど、分離法に比べて制約が大きい。直結法ではそれだけ触媒性能に対する要求が厳しいといえるが、住化・日触法ではイソブチレン転化率を非常に高くしても収率の低下しない一段目触媒と、被毒物質存在下でも十分能力を発揮できるタフで長寿命の二段目触媒を採用することによってこの問題を解決している。

直結法技術の心臓部は二段階の接触酸化反応である。この反応はプロピレンの直結法によるアクリル酸の合成と同じ形の反応である。当社のイソブチレン直結法研究の開始はプロピレン酸化の場合とほぼ同時期であったが、実用化はアクリル酸より10年遅れであった。それだけ触媒開発が難しかったという事情がある。一段目触媒はプロピレン酸化用と似たMo-Bi系の多成分複合酸化物触媒であるが、二段目はアクリレン酸化用のMo-V系触媒とは異なった構造のP-Mo系ヘテロポリ酸触媒が開発された。

一段目の触媒はMo-Bi-Fe-Co/Ni-A（A:アルカリ金属, アルカリ土類, Ti）系複合酸化物でありプロピレン酸化と同様であるが、イソブチレンはプロピレンとは反応性が違い、プロピレン酸化用触媒をそのまま用いたのでは活性が高すぎ、完全酸化が進んで収率が低くなる。プロピレンの場合よりアルカリ金属添加量を増やすなどの対策をとって、イソブチレン用に最適化している。

二段目触媒は $[PMo_{12}O_{40}]^3-$ なるKeggin構造といわれるアニオン構造をもったヘテロポリ酸を基本とするものであり、通常複合酸化物とは違った物理的・化学的性質を持っている。対カチオンとしてのプロトンの存在により均質な強いブレンステッド酸性質と、Moに起因する適度の酸化力を持っている。遊離の12-モリブドリン酸($H_3PMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$)自体はそれほど良い収率を示さず、また致命的欠点として熱安定性が悪く構造が壊れるため触媒寿命が短いという問題があった。Moの一部をVで置換した混合配位のヘテロポリ酸とすること、プロトンの一部をアルカリ金属などで置換した塩の構造を持った結晶構造とすることが収率、寿命の両面で効果的であることが早い時期にわかっていた。その他の微量成分の添加、表面積、細孔

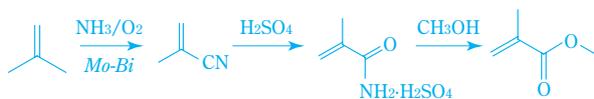
容積をコントロールする調製法の工夫などにより実用触媒のレベルにまでしてきたものである^{17) 18)}。

しかしながらこの二段目触媒の性能レベルははまだ決して満足すべきものではない。アクリル酸二段目触媒と比べると選択性が十分でなく、反応率を上げるとさらに悪くなること、活性も十分でなくまた寿命に問題があるため単位触媒当たりの生産性が低いことが問題であり、イソブチレン直酸法がアクリル酸製造法におけるプロピレン直酸法のような確固たる地位を占められない大きな原因の一つである。

このためその性能向上のために当社を含め多くの努力が引き続き行われている。触媒組成に関しても多くの特許が出されておりPとMoを必須とし周期律表のほとんどすべての元素が添加元素としてクレームされているが、最近では触媒原料、添加物、成型法・形状、焼成法などの触媒調製法に関する検討が主である。住友化学でも独自の触媒調製法により耐久性に優れた改良触媒を開発し、生産性の改良を達成することができた。単なる収率アップだけでなく、MMAの需給がタイトな昨今では、寿命延長による稼働率向上や、負荷アップによる増産に耐えられる触媒は大きなメリットになる。

アクリロニトリル、エチレンオキシドのような既に完成されたプロセスでも今なお改良の努力が続けられており、そのプロセスが初めて工業化された当時に比べれば確実に性能が向上していることを考えれば、比較的新しいプロセスである直酸法が競争力のあるMMA製造法として生き残っていくためには、今後も着実な触媒性能向上のための努力が不可欠であると考えられる。

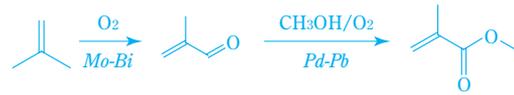
3. MAN法



イソブチレン（実際はTBA）を原料とする方法として旭化成はメタクリロニトリルを経由する方法を開発し1984年に工業化した¹⁹⁾。アクリロニトリルはソハイオ法として有名なプロピレンのアンモ酸化によって大量に生産されているが、イソブチレンも同様の触媒反応によってメタクリロニトリルにすることができる。旭化成はアクリロニトリル用触媒をモディファイしてこの反应用の触媒を開発しているが、特許でみる限り反応収率もアクリロニトリルと同等であり、また次工程の水和、エステル化工程はACH法と同様であり収率も高いので、イソブチレンからの収率は直酸法より優れていると考えられる。しかしながら副原料として生成物に入っていないアンモニアを用いることは大きな無駄

であり、またACH法同様酸性硫酸の生成が避けられない。このような問題点のため旭化成は次に述べる直メタ法の開発を行い、1999年に製法転換を行った。

4. 直メタ法

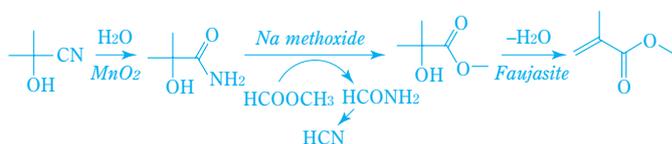


旭化成は同じくTBAを原料とし酸性硫酸の副生のない方法として直メタ法と呼ばれる方法を開発、工業化した。前段の反応は直酸法と同じくTBAの気相酸化によりメタクロレインを得、後段はメタノール中液相触媒反応でこれを酸化エステル化して直接MMAを得るものである^{20) 21)}。アンモニアや硫酸を必要としないばかりでなく、直酸法に比べて工程が省略されており、また収率も直酸法より高いので基本的に競争力のある方法であると考えられる。海外からも多くの引き合いがあるということであり台湾社との共同F/Sや中国での事業化の報道があったが、現時点では具体的な計画の発表はなされていない。

旭化成はPd-Pb系の触媒でこの反応が選択性よく進行することを見出していたが、MAN法工業化にともない一時この方法の検討は凍結していたという。工業化のためには生産性、副生物の問題、触媒寿命の問題などを乗り越える必要があったが、金属間化合物触媒の精密合成、担体、担持方法の工夫、またより低酸素分圧の「還元的酸化反応場」の採用などブレークスルーに成功し工業化したものである²⁰⁾。

この方法の直酸法に比した利点は、二段目気相酸化の工程が省略されるため設備費は小さくすみ、トータルの収率も高いことである。一方メタクロレインの捕集や、過剰メタノールのリサイクル、副生物の分離等に比較的多くエネルギーを必要とすると考えられる。生産性をあげ、リサイクルを減らすため過剰メタノールを削減すると収率が低下するという問題があるようであり、特許にあるような95%を超える酸化エステル化の選択性は実現されていないと思われる。また直酸法は高温気相反応で行われるのでその反応熱はほとんど余すことなく回収されるに対し、100以下の液相で行われる反応では反応熱の多くは無駄になる可能性が高い。後段酸化エステル化反応の触媒寿命は十分に長いということであるが、初期投入量は相当大きく、Pd価格の動向はこの方法の採否に影響を与えかねない。こうした問題点はあるものの、直メタ法は現に行われている方法の中では直酸法の最大のライバル技術であり今後の動向を注目してゆく必要があると考えている。

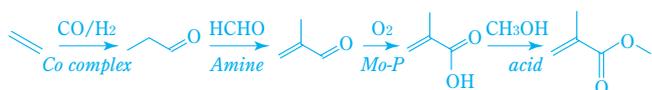
5. 新ACH法



従来のACH法の問題点は青酸の供給の問題と、大量の酸性硫酸副生の問題であるが、三菱ガス化学はこの二つの問題を解決する新ACH法を開発、1997年工業化した²²⁾。反応は、まずACHを硫酸を使わず酸化マンガンを基本とした触媒で水和し α -ヒドロキシイソ酪酸アミドとし、次にこれをギ酸メチルを用いてアミドエステル交換反応により α -ヒドロキシイソ酪酸メチルとする。この触媒にはナトリウムメトキシドが用いられる。このときギ酸メチルはホルムアミドとなるが、これは脱水してシアン化水素としACH合成工程にリサイクル使用される。 α -ヒドロキシイソ酪酸メチルは脱水反応によりMMAとする。二つの脱水反応は固体触媒を用いて気相で行われる。

このプロセスはACH法の問題点である青酸の問題と廃酸の問題を見事な仕方でも解決したものであるが、反応工程の数があまりに多く、各ステップで分離や精製が必要だとしたらエネルギー消費が大きくなることは避けられない。またギ酸メチルという比較的特殊な原料を必要とし、三菱ガス化学の立地であるからこそ起業できたプロセスというべきであろう。

6. BASF法

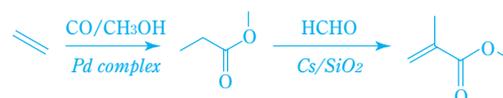


エチレンを原料とするMMAの製造法の一つがBASFによって開発され、1989年ドイツにおいてメタクリル酸5,000t/yと合わせ40,000t/yのプラントが建設された²³⁾。プロピオンアルデヒドとホルムアルデヒドの反応は、二級アミンと酸の存在下管型反応器で行われほとんど定量的な反応である。メタクリル酸合成以降の工程はイソブチレン直酸法と同じであり、BASFの酸化触媒も日本の各社で開発されたものと同様なヘテロポリ酸系である。BASFはプロピオンアルデヒドおよびホルムアルデヒドを既に持っており、新設はメタクロレイン合成工程以降である。BASFの立地条件に合った製法であり、またBASFの事情としてMMAだけでなく他の高級エステルが欲しいのでメタクリル酸として取り出すことのできる方法を採用したものと考えられる。従って一般的なMMA

の製法にはなりにくいように思われ、その後この方法での新増設のアナウンスはない。

その他開発中のプロセス

1. アルファプロセス



エチレンを原料としプロピオン酸またはプロピオン酸メチルを経由するルートが古くから多くの企業で検討されているが、最近になってLuciteはこの方法をアルファプロセスと称して確立し、パイロット試験中である。2008年頃までには起業化するとアナウンスされている²⁴⁾。

プロピオン酸は既に工業化されているが、アルファプロセスはエチレンとメタノール、COとから直接プロピオン酸メチルを合成するプロセスを新たに採用している。プロピオン酸メチルとホルムアルデヒドの気相縮合によりMMAが得られる。C₂のエチレンから二段の反応でMMAに導くシンプルなプロセスである。プロピオン酸メチルの合成はPd錯体触媒の開発によって、ほぼ定量的に進行するとされる。実用化のためには次の縮合工程が鍵である。反応は気相で行われ、触媒としては、Cs/SiO₂系の固体塩基触媒が採用されている。この系の触媒はAmocoや三菱レイヨンなどでも古くから研究されているが、いずれも選択率は80~90%と高いもののワンパス転化率は20~30%以下にとどまっている²⁵⁾²⁶⁾。また触媒寿命にも問題があるといわれており、触媒性能がどこまで向上したのか非常に興味深い。

プロセスの経済性はその原料事情に大きく左右されるが、この方法に必要な原料は、エチレン、CO、メタノール、ホルムアルデヒドである。いずれも大量生産されている汎用原料であるが、全て市価ベースで購入しなければならない場合はACH法、直酸法より有利とはいえないと思われる。安価なエチレンと大型のメタノール、ホルムアルデヒドプラントを持っている立地であれば事情は大きく変わってくるであろう。

2. プロピン法



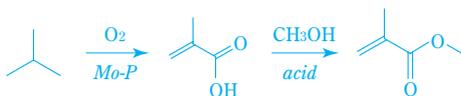
Shellが開発したプロピン法は一段の反応で、収率

99%以上でMMAを得られる非常に魅力的なプロセスである。アセチレンのカルボニル化 (Repe法) によるアクリル酸の製造はプロピレンの直接酸化法にとって代われ、BASFの最後のプラントも既に閉止されたが、プロピンの場合はアクリル酸合成と同様な反応系で収率は不十分であった。Shellは酢酸パラジウム、有機ホスフィン、プロトン酸からなる系で、この反応が良い収率で進行することを見だし、例えば2,6-ビス(ジフェニルホスフィノ)ピリジンを用いる系では収率99.9%、100,000molMMA/molPd・hというすばらしい反応成績を達成している²⁷⁾。

原料のプロピン(およびプロパジエン)はナフサクラッカーのC₃ストリーム中にエチレンの数%に当たる量が含まれており、蒸留、抽出、プロパジエンの異性を組み合わせた分離プロセスも開発されているが、100万t/y規模のエチレンセンターでもMMAとして4~5万t/yにしかならず原料問題が最大の制約条件である。このプロセス技術はShellからICIに譲渡され現在はLucite所有と考えられるが、今のところ実用化する意欲を持っていないように思われる。

なおC₃を原料とする方法として過去に盛んに研究されていた方法に、イソ酪酸法がある。プロピレンとCO, H₂OからHF触媒によりイソ酪酸を合成し、これの酸化的脱水素でメタクリル酸に導くルートであるが、後段触媒の性能が十分でなく現在は断念された状態にある。

3. イソブタン法



今まで述べてきた方法はいずれも不飽和炭化水素を原料とするものであったが、究極のプロセスとしてイソブタンを原料とし一段でメタクリル酸を得る方法が注目される。石油化学の原料である不飽和炭化水素は天然の原料である飽和炭化水素に大きなエネルギーを投入して作られる。例えばエチレン1kgをナフサから製造するためには約20MJのエネルギー、炭化水素燃料に換算して0.4kg程度必要といわれている。イソブチレンも基本的に事情は同じである。より上流の資源であるイソブタン(C₄LPGから分離される)から直接合成できればエネルギー的にも、経済性の点からも有利なプロセスになり得ると考えられ開発努力がなされてきた。

Rohm & Haasが比較的早くMo-P-Sb-Oからなるヘテロポリ酸触媒でこの反応が進むことを見だしていた²⁸⁾が、その後旭化成と住友化学、三菱レイヨ

ンなどが、現行のメタクロレイン酸化触媒と同様なヘテロポリ酸系触媒でメタクリル酸とメタクロレインへの選択性が約70%にも達することを見だしている^{29)~31)}。イソブタンの三つの等価なメチル基の一つを残し、他の一つを脱水素し残りをカルボキシル化するという高度な化学反応が同じ触媒上で可能であるということは驚くべきことであるが、現段階で工業化可能なレベルの触媒性能にはまだ到達しておらず、実用化にはもう少し時間がかかると考えられる。

我々はNEDOのシンプルケミストリープロジェクトの一環として、飽和炭化水素の選択酸化反応技術開発に参加し、反応メカニズムの検討やプロセス評価を行ったのでその概要を以下に示す^{32)~35)}。

触媒は現行メタクロレイン酸化にもよい成績を示すMo-P-V-As-Cu-Csからなるヘテロポリ酸系触媒を用いた。典型的な反応成績をFig. 6に示す。転化率が高くなると急速に選択率が低下し収率としては10%程度しか得られない³⁵⁾。

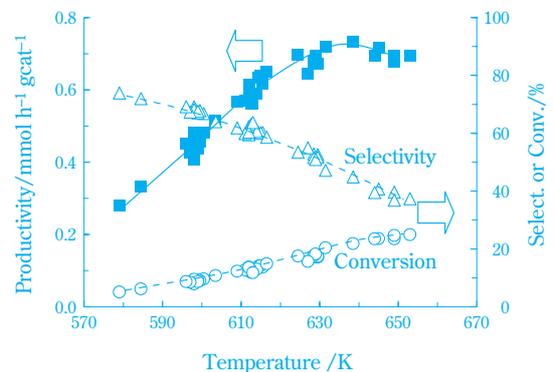


Fig. 6 Typical reaction performance. (■) productivity of MAL+MAA, (○) conversion of isobutane, and (△) selectivity to MAL+MAA. Feed composition: [isobutane]=25 vol.%, [O₂]=25 vol.%, [H₂O]=15 vol.%, [N₂]=balance. Operating conditions: SV=1000 mlg⁻¹h⁻¹, P=150 kPa, Contact time=5.4 s.

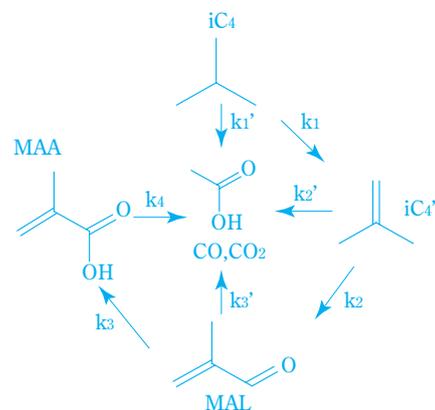


Fig. 7 Scheme of isobutane selective oxidation reaction.

Table 4 Kinetic parameters of isobutane oxidation reaction on Mo-P-V-As-Cu-Cs heteropolyacid catalyst.

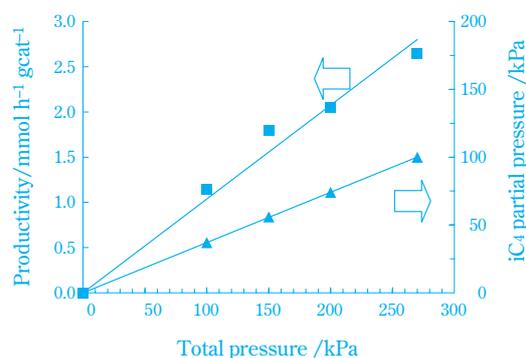
	$E_{ax}/\text{kJ mol}^{-1}$	k_x/s^{-1} (at 573K)	k_x'/s^{-1} (at 573K)	$k_x/(k_x + k_x')$
iC ₄ (x=1)	84.3	0.0084	0.0015	0.85
iC ₄ ' (x=2)	57.0	4.10	1.03	0.8
MAL (x=3)	60.5	1.16	0.06	0.95
MAA (x=4)	135	0.0185		

$$d[iC_4]/dt = -(k_1 + k_1') [iC_4]$$

$$d[iC_4']/dt = k_1 [iC_4] - (k_2 + k_2') [iC_4']$$

$$d[MAL]/dt = k_2 [iC_4'] - (k_3 + k_3') [MAL]$$

$$d[MAA]/dt = k_3 [MAL] - k_4 [MAA]$$

**Fig. 8** Influence of the total pressure, at constant P/SV ratio=0.1, on (■) productivity of MAL+MAA, and (▲) isobutane partial pressure. Feed composition: [isobutane]=37 vol.%, [O₂]=37 vol.%, [H₂O]=15 vol.%, [N₂]=balance. Operating conditions: SV=1000–2700 mlg⁻¹h⁻¹, P=100–270 kPa, T=623 K, Contact time=3.5 s.

考えられる反応の経路を Fig. 7 に示す。イソブチレンが最初の間体であり、またこのステップが律速であることも確認した。反応を分解し各ステップの速度定数を求めたものを Table 4 に示す³⁴⁾。脱水素で生成したイソブチレンは比較的速く、かなりの選択性でメタクリル酸まで進むが、目的の MAA がイソブタンとの反応速度より 2 倍以上の速度で燃えてしまうことが選択率低下の原因であることがわかる。しかし MAA の燃焼はイソブタンが共存する方がむしろ抑えられること、単位触媒当たりの MAA の生産性という点では転化率は低くてもイソブタン濃度を高め、また加圧にすることにより現行と遜色ないレベルにもっていきけることなども分かった。Fig. 8 に生産性の圧力依存性のデータを示す³⁵⁾。

このような反応特性が分かったので、Fig. 9 に示すようなリサイクルプロセスを組み立て、物質収支、エネルギー収支などを見積もった。Table 5 に直酸法と比較した結果を示す³²⁾。リサイクル収率は 52 % 程度であるが燃焼反応に回った部分もエネルギー（スチーム）として回収できる。イソブチレンはイソブタンの脱水素プロセス（例えば UOP の Oleflex プロセス³⁶⁾）で合成するとして、投入エネルギーのみを算入し 1.15 倍のイソブタンと等価ということになった。現状イソブタン法では酸素富化空気が必要、また加圧、リサイクルにエネルギーが必要なので、今の触媒性能ではイソブチレン法にエネルギー的にわずかに届かないということになった。イソブタンからイソブチレンを製造する場合その価格が 1.15 倍ということはありません、現状とはかけ離れているが、Table 5 に例示したようなイソブチレンの価格であれば、この数値でもイソブタン

Table 5 Comparison of isobutane process with isobutylene direct oxidation process.

Isobutylene direct oxidation process				Isobutane direct oxidation process			
Reaction performance				Reaction performance			
iC ₄ ' conv.	100%			iC ₄ conv.	10%		
				(Recycle conv.)	96%		
MAA yield	65%			MAA select.	50%		
				MAL select.	5%		
				(Recycle MAA yield)	52%		
	Unit consumption	as Fuel/t	\$/t		Unit consumption	as Fuel/t	\$/t
	/tMMA				/tMMA		
iC ₄ '	0.86 t	0.991	310	iC ₄	1.124 t	1.12	270
Power	500 kWh	0.10	40	Power	650 kWh	0.13	52
Steam	-1 t	-0.06	-12	Steam	-4.5 t	-0.28	-54
				93%O ₂	1160 Nm ³	0.09	34
Sum		1.03	338	Sum		1.06	302
Supposed unit price				per 1ton fuel			
C ₄ LPG	200 \$/t	Power	0.08 \$/kWh	Power	5000 kWh		
Isobutylene	360 \$/t	Steam	12 \$/t	Steam	16 t		
Isobutane	240 \$/t	93%O ₂	0.37 kWh/Nm ³	(Heat	46 GJ)		

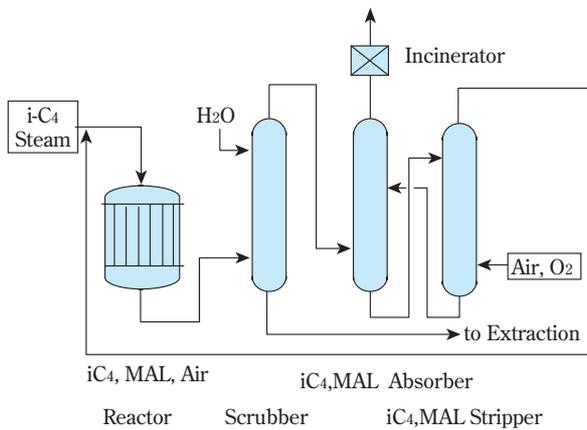


Fig. 9 Supposed isobutane direct oxidation process.

法の方が変動費有利との計算も成り立つ。しかし現状イソブチレンはエチレンや分解ガソリンなどの副生物としての評価であり、一方イソブタン原料であるC₄LPGは原油、ナフサとは独立した価格で取引されているので、常にイソブタン法の方が有利とはいえない状況にある。エネルギー消費の面からも現行法を凌駕する必要があるが、より高性能な触媒の開発が本プロセス実現の鍵である。反応機構の検討から浮かび上がったこの触媒の今後の改良方向としては、中間体として存在するイソブチレン吸着被毒に対して耐性がさらに強く、しかも生成したメタクリル酸の逐次酸化を抑制し選択率の向上した触媒とすることである。

おわりに

MMAモノマーの製造技術として現在は多くの方法が並立しているが、C₄法が主役になる時代が近づいてきていると感じられる。分岐C₄の骨格をそのまま使い空気酸化でMAAを得るプロセスは理にかなっていると考えられる。直メタ法やアルファプロセスの今後の動向も注視する必要があるが、住友化学としては現行直酸法、住化・日触法を最も競争力のある方法に育て上げるために触媒性能のブラッシュアップの努力を続けることが最大の課題であると考えている。特に二段直結法の二段目ヘテロポリ酸触媒の課題は、イソブチレンの被毒に強い触媒であり、またメタクリル酸の逐次酸化を抑えた選択率の高い触媒の開発である。これはイソブタン法触媒開発の方向と同じであり、現行法の触媒を高性能化することは、将来技術であるイソブタン法触媒の開発に直結するものと考えられる。

引用文献

1)永井 功一, 安田 稔, 阿部 忠, 住友化学, 1992-I,

32.

- 2) <http://kaznak.web.infoseek.co.jp/japan/mma.htm>
- 3)永井 功一, “触媒技術の動向と展望 1995”, 触媒学会, (1996) 82.
- 4)K. Nagai, Appl. Catal. A General, 221, 367 (2001)
- 5)井上 和孝, 触媒, 36 (3), 193 (1994)
- 6)黒田 徹, 大北求, ファインケミカル, 23 (17), 5 (1994)
- 7)池田 稔, 徳富 隆, 中島 泰孝, “化学プロセス基礎から技術開発まで”, 東京化学同人, (1998) 129.
- 8)池田 稔, 武田 齊, 化学工学, 58 (11), 865 (1994)
- 9)安井 正久, 榊原 靖仁, 住友化学, 24 (1), 53 (1974)
- 10)清水 昇, 吉田 紘, 石油学会誌, 31 (4), 271 (1988)
- 11)N. Shimizu, H. Yoshida, G. Matsumoto, T. Abe, Energy Progress, 8 (3), 169 (1988)
- 12)蓮池 亨, 中塚 和夫, 松沢 英雄, 化学工学, 47 (6), 358 (1983)
- 13)出口 隆, 荒木 正志, ペトロテック, 11 (11), 1029 (1988)
- 14)青島 淳, 触媒, 29, 378 (1987)
- 15)Hydrocarbon Processing, Nov. 1983, 62 (11), 116.
- 16)Process Economics Program Report No.11D, SRI International (1993)
- 17)植嶋 陸男, 常木 英昭, 清水 昇, 表面, 24 (10) 582 (1986)
- 18)和田 正大, 触媒, 32 (4), 223 (1990)
- 19)大橋 宏行, ペトロテック, 15 (3), 252 (1992)
- 20)山松 節男, 触媒, 43, 549 (2001)
- 21)丁野 昌純, 化学経済, 1997/7, 48.
- 22)高見澤 雄次, 山崎 慶重, 樋口 博文, 阿部 崇文, 化学工学, 60 (12), 919 (1996)
- 23)The Chemical Engineer London, 28, Jun. 1990.
- 24)Chem. Week 2004/3/24.
- 25)J. S. Yoo, Appl. Catal. A General, 102, 215 (1993)
- 26)O. H. Bailey, R. A. Montag, J. S. Yoo, Appl. Catal. A General, 88, 163 (1992)
- 27)E. Drent, P. Arnoldy, P. H. M. Budzelaar, J. Organometallic Chem., 475, 57 (1994)
- 28)ロームアンドハース, 特開昭55-62041.
- 29)旭化成, 特開平2-42032.
- 30)住友化学, 特開平3-106839.
- 31)三菱レイヨン, 特開平3-20237.

- 32) “次世代化学プロセス技術開発 平成13年度成果報告書”, (社)日本化学工業協会, 144 (2003)
33) 宇井 利明, 触媒, 46 (1), 8 (2004)
34) G. -P. Schindler, T. Ui, K. Nagai, Appl. Catal.

- A: General, 206, 183 (2001)
35) G. -P. Schindler, C. Knapp, T. Ui, K. Nagai, Topics in Catal., 22 (1/2), 117 (2003)
36) 小岩 治雄, 化学工学, 57 (7), 525 (1993)

PROFILE



永井 功一
Koichi NAGAI
住友化学株式会社
基礎化学品研究所
主席研究員



宇井 利明
Toshiaki Ui
住友化学株式会社
基礎化学品研究所
主席研究員



CAO 技術を用いた プラスチック製品設計

住友化学(株) 石油化学品研究所
東川 芳 晃
広田 知 生
永岡 真 一

Plastic Product Design using CAO (Computer Aided Optimization) Technique

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Petrochemicals Research Laboratory
Yoshiaki TOGAWA
Tomoo HIROTA
Shinichi NAGAOKA

Plastic CAE (Computer Aided Engineering) is used as indispensable technology in the plastic product design today. However, by integrating CAE technology and the CAO (Computer Aided Optimization) technology in which utilization has started, the automatic optimal design of a plastic product is attained and much more shortening the period of a product design, reducing development cost, and improving the quality and the performance of a product can be expected. Moreover, it becomes the powerful support technology of material development. In this paper, the outline of the integrated technology of the plastics CAE and CAO that we have developed, some application examples, and the integrated design optimization system for the plastic products of our company are described.

はじめに

プラスチックは、自動車、家電、AV機器の部品や食品、包装容器等種々の用途に使用されている。現在、これら各種製造業において共通の課題は、製品の開発期間の短縮、開発・製造コストの低減、製品の品質、性能の向上、環境問題や安全問題への対応である。今日、プラスチックCAE (Computer Aided Engineering) は、これらの課題を達成するための基本エンジニアリング技術の一つとして利用されている。

一方、近年の計算機の飛躍的な進歩とソフトウェア技術の発展により、CAO (Computer Aided Optimization) 技術^{1), 2)}が進歩し実用レベルに達したことにより、各種製造業において最近実用化されはじめた。実用的な汎用のCAO支援ソフトウェアが上市されたことにより³⁾、プラスチック製品設計にも利用できるようになった。CAOはコンピュータを利用した設計の自動化、最適化、統合化技術である。CAO技術と従来のCAE技術を統合することにより、手作業の繰り返しであったCAEによる設計最適化作業は

自動化され、また作業者の知識、経験、スキルによる設計品質の差も少なくなり、プラスチック製品開発期間の大幅な短縮、効率化、さらに品質・性能の向上が期待できる。

プラスチックCAE技術は、1980年代の第1世代(黎明期～発展期)、1990年代の第2世代(成熟期)を経て、2000年代に入りCAOによるCAEの自動化、最適化、統合化の時代(第3世代)へと進化した。

当社においては、2000年より第3世代のプラスチックCAEの技術構築を進めている。本稿においては、これら当社の技術の開発状況について紹介する。

プラスチックCAE技術

CAEとは、「製品の開発・設計プロセスにおいて、工学的手法を用いた解析・シミュレーションをコンピュータが支援すること」である⁴⁾。

プラスチックCAE (Computer Aided Engineering) は、プラスチック製品開発において、製品・金型設計、成形加工さらに製品性能評価の各段階で使

用される。

プラスチックCAEは、従来金属材料用に開発されたメカニカルCAEと、高分子材料専用に関係された各種成形加工CAEから構成されている。メカニカルCAEは、静的、動的な機械的特性を評価する構造解析や衝撃解析、振動解析等の技術があるが、高分子材料への利用技術を開発する必要がある。一方、成形加工CAEには、射出成形、ブロー成形、押出成形ほか各種成形加工専用のソフトウェアが開発されている。これらを用いて、成形過程における高分子材料の溶融、冷却、固化の状態変化の挙動、履歴、さらにはこれら賦形履歴をもとに、成形後の製品の外觀や品質、性能を予測することができる。

当社においては、過去20数年間、成形加工の基盤技術の一つとして、プラスチックCAE技術の開発を行い、顧客の製品・金型設計、成形不良現象の原因究明と対策等の支援、当社の材料開発の支援、当社および関連会社のプラスチック製品開発支援に適用してきた^{5)~8)}。当社のプラスチックCAEシステムをFig. 1に示す。

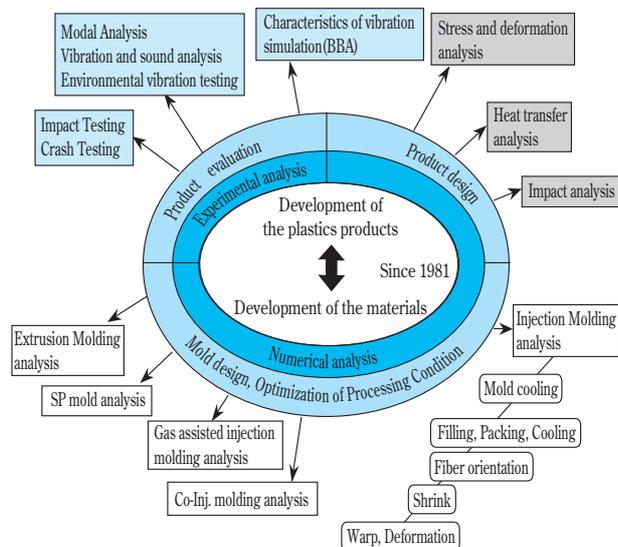


Fig. 1 Plastic-CAE System in Sumitomo Chemical

CAO 技術と最適設計

現在、最適設計時の主流となっている有限要素法などのCAE解析ソフトと最適化ソフトを組み合わせた最適化検討のスタートは、1980年頃の自動車の軽量化検討においてである⁹⁾。以来、20年余の間に最適化解析技術と最適化ソフト両面の進歩により、このCAOを用いた最適設計技術は大きく進歩した。

CAO技術は、従来製品開発において、CAE技術を用いて、仮想試作、仮想試験を行い、結果を評価

し、目標性能が得られるまで、人間の判断と手作業により解析モデルの修正、解析、評価を繰り返していた設計の最適化作業を、コンピュータ・ソフトが人間に代わってCAE解析を実行し結果を判断し、目標性能が得られるまで自動で最適化作業を行う技術である。さらに各種CAEを統合することにより、実際の製品の総合的な性能最適化の場合に必要な複合領域の最適化¹⁰⁾も可能となる。その概念図をFig. 2に示す。

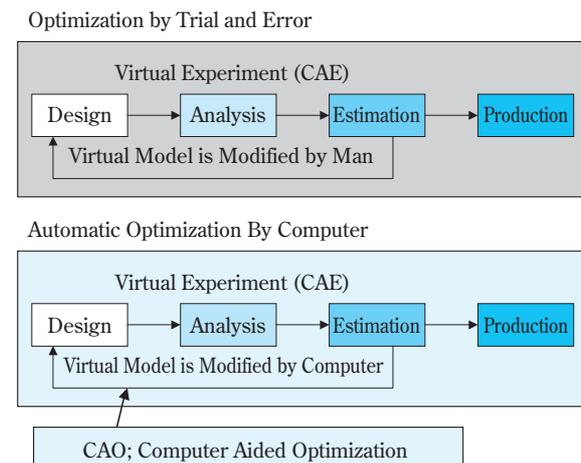


Fig. 2 Comparison of CAE Approach and CAO Approach in a Product Design

1. 最適設計問題¹²⁾

一般に最適化問題は、与えられた制約条件のもとで、目的関数と呼ばれる望ましさの尺度を表す関数が最小または最大となるような決定変数の値を見つけるという数学モデルとして定式化できる¹¹⁾。

最適設計問題では、一般に目的関数、制約条件式、および設計変数（決定変数）から構成され、以下のように定式化される。

$$\text{目的関数: } f(\vec{x}) \rightarrow \min \quad (1)$$

$$\text{制約条件: } g_j(\vec{x}) \leq 0 \quad (j = 1 \sim m) \quad (2)$$

$$h_k(\vec{x}) = 0 \quad (k = 1 \sim m') \quad (3)$$

$$\vec{x}^L \leq \vec{x} \leq \vec{x}^U \quad (4)$$

$$\text{設計変数: } \vec{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}^T \quad (5)$$

このとき、問題は制約条件式(2)~(4)を満足し、式(1)の目的関数を最小にするような式(5)の設計変数の決定と定義される。nは設計変数の数、mは不等号制約条件式の数、m'は統合制約条件式の数である。上記の問題は、目的関数に(-)を掛ければ最大化問題となり、また不等号制約条件に(-)を掛ければ不等号の向きを逆に考えることができる。

最適設計問題を構成する目的関数、制約条件、設

Table 1 Classification of Optimization

Objective Function	Number	Uni-Objective		Multi-Objective
	Type	Functional		Numerical
Constraint Condition	Existence	Constraint		Unconstraint
	Type	Functional		Numerical
Design Variable	Type	Continuous	Discrete	Mixed

計変数の分類を Table. 1 に示す。

2. 最適化手法の種類^{13), 14)}

最適化を実施するには、最適化対象の特性や設計変数・目的関数の種類、最適化に要する時間等を考慮する必要がある。具体的には、例えば、最適化における解空間が非線形である場合、多峰性なのか単峰性なのか、設計変数を連続値で扱うのか離散値で扱うのかあるいは記号として扱うのか、どのような制約条件が設定されるのか、目標性能が単数なのか複数なのか、目標性能に品質工学的な考えを反映させるのか、解析1回当たりに必要な時間はどれくらいか、等が挙げられる。

最適化手法は数理的手法(Numerical Optimization Technique)と探索的手法(Exploratory Technique)の2つに大別される。用途別に分類した最適化手法を Table. 2 に示す。なお、Table. 2 に示した最適化手法の内、焼き鈍し法(Simulated Annealing)と遺

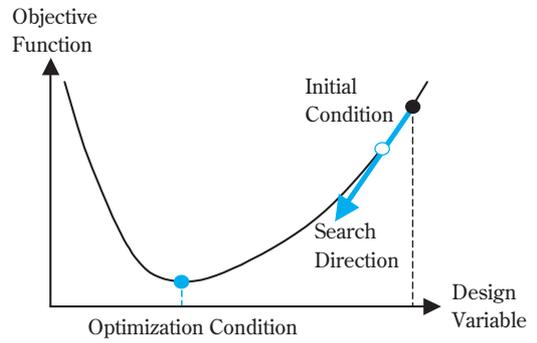


Fig. 3 Schematic Diagram of Numerical Optimization

伝的アルゴリズム(Genetic Algorithm)が探索的手法であり、その他は数理的手法である。

数理的手法の基本的な考え方である勾配法の解探索のイメージを Fig. 3 に示す。

数理的手法は、現在注目している設計変数の周りの勾配(感度)から最適化方向を決定して、設計変数を逐次変更する方法である。数理的手法は、解空間が単峰性である場合には精度の良い最適解が得られるが、多峰性の解空間を最適化する場合には、局所的な解に陥って、大局的な最適化が得られないことが多い。そこで、最適化対象が多峰性であることが予測される場合には探索的手法を用いる。

探索的手法である焼き鈍し法の解探索のイメージを Fig. 4 に示す。

Table 2 Optimization Techniques

			Complexity of Objective Function and Constraint Condition		
			Uni-Modal Function		Multi-Modal Function
			Linear Function	Non-Linear Function	
Continuity of Parameter Space	Continuous Parameter	Real	<ul style="list-style-type: none"> • Sequential Linear Programming • Successive Approximation Method • Method of Feasible Directions • Modified Method of Feasible Directions 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequential Linear Programming • Sequential Quadratic Programming • Method of Feasible Directions • Modified Method of Feasible Directions • Exterior Penalty • Hooke-Jeeves Direct Search Method • Generalized Reduced Gradient 	<ul style="list-style-type: none"> • Simulated Annealing • Genetic Algorithm • (Successive Approximation Method) • (Mixed Integer Optimization)
		Discrete Parameter	Integer	<ul style="list-style-type: none"> • Hooke-Jeeves Direct Search Method • Successive Approximation Method • Mixed Integer Optimization • Simulated Annealing • (Genetic Algorithm) 	
	Symbol		<ul style="list-style-type: none"> • Simulated Annealing • Genetic Algorithm • (Successive Approximation Method) • (Mixed Integer Optimization) 		

Blue Character : Numerical Optimization Technique

Red Character : Exploratory Technique

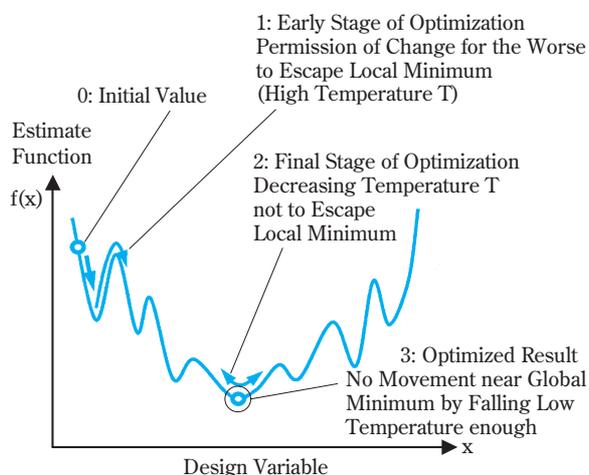


Fig. 4 Schematic Diagram of Simulated Annealing

焼き鈍し法は、金属が焼き鈍される物理現象をモデル化した手法で、目的関数の良くなる設計変数を探しつつ、適当な確率で解の改悪も許すことを特徴としている。なお、解の改悪を許す確率は最適化初期には高くし、終盤には低くするようにして最適解が得られるようにしている。

実際の最適化では、目的関数の取り扱い方により、さらに多目的最適化や品質工学の手法の考え方を組み合わせたり、最適化に要する時間の面から近似モデルを組み合わせたりするなどして実施される。

近似モデルとしてよく用いられる応答曲面法 (Response Surface Model) の流れを Fig. 5 に示す。

応答曲面法では、事前にいくつかのサンプル点の解析を実施し、それを用いて二次関数等の応答曲面を作成する。最適化は応答曲面上で実施する。得ら

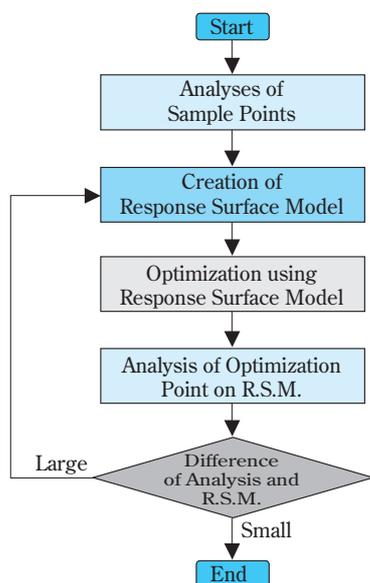


Fig. 5 Flowchart of Response Surface Model (R.S.M.: Response Surface Model)

れた最適解の設計変数を用いた解析解と応答曲面の最適解との差が十分小さくなければ応答曲面の最適解をサンプル点に加えて応答曲面を作り直して最適化を実行する。この操作を解析解と応答曲面の最適解との差が十分小さくなるまで繰り返す。

3. プラスチック製品の最適設計問題

プラスチック製品の性能や品質は、材料と製品デザインおよび成形加工の3つの要素が複雑に絡みあっている⁶⁾。材料では機械的性質、熱的性質およびレオロジー特性である。製品デザインでは形状および構造である。成形加工では、金型構造と成形条件である。製品設計においては、これら3つの要素を考慮しながら製品デザインを最適化する必要がある。即ち、プラスチックの製品設計は、これらの各要素を同時に考慮しながら最適化を行う複合領域の最適化問題である。当社では従来、Fig. 1のCAEシステムを用い、CAE解析の担当者自身が、解析、評価、修正を繰り返すことにより製品設計最適化を実施してきた。

複合領域の最適化機能をもつ商用のCAO支援ソフトウェア“iSIGHT”(Engineous Software, Inc. USA)が1994に米国で開発され、1998年末に日本でも上市された³⁾。当社は、本ソフトウェアがプラスチック製品の最適設計問題にも有効であることを事前検討により確認し、2000年に導入した。以降、第2世代のプラスチックCAE技術を第3世代の技術に進化させるべく、従来構築してきたCAE技術とCAO技術との統合化技術検討を実施している。

現在、主要CAE技術に関する自動最適化技術を確立し、またこれらCAE技術を統合した複合領域の自動最適化技術についても確立している。現在は、さらにこれら最適化作業の効率化、単純化を行うため、GUI (Graphical User Interface) 上でCAOの専門知

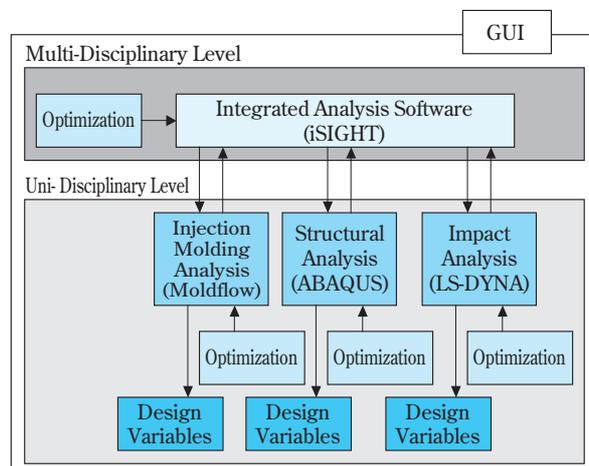


Fig. 6 SUMIKA Integrated Design Optimization System for Plastic Product (SIDOS)

識がなくても最適化作業ができる住化統合プラスチック製品最適設計システム (SIDOS) を開発中である。

Fig. 6 にSIDOS の概略を示す。

CAO 技術のプラスチック製品設計への適用事例

CAO 技術のプラスチック製品設計への適用としては、プラスチック製品に求められる機能 (剛性、衝撃吸収特性、振動特性等) に対し最適な性能が得るように製品構造面の設計に適用する場合と、構造面での設計が確定したプラスチック製品において、必要とされる成形面の品質 (ウェルド位置、変形反り量等) や成形上の制約 (型締め力、サイクルタイム等) を達成するように金型構造の設計や成形条件の最適化に適用する場合に大別される。

実際の製品設計に CAO 技術を適用していくうえでの重要な点として以下の 2 つが挙げられる。1 つは、いかにして最適化対象における設計項目を設計変数として抽出するかと、もう 1 つは、いかにして最適化対象の性能を数値化し、目的関数として設定するかである。以下、これら 2 点については、プラスチック製品設計への適用事例の中で紹介する。なお、本事例の CAE 解析では Fig. 6 に示す各ソルバーを用いた。

1. 自動車内装部品設計への最適化技術の適用

(1) 自動車内装部品に求められる衝撃吸収性能

自動車の内装部品としてのプラスチック製品は、形状の自由度、重量やコスト面で多用されている一方で、事故時の乗員頭部の二次衝突 (車室内衝突) に対し十分な緩衝性能を保有されることが求められている。たとえば、National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA : アメリカ高速道路交通安全局) が規定している Federal Motor Vehicle Safety Standard (FMVSS) 201U なる基準においては、Fig. 7 に示されるような部位において、頭部が二次衝突しても損傷が発生しない十分な緩衝性能が必要となる¹⁵⁾。

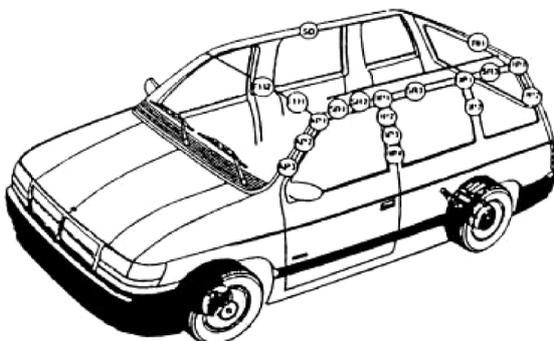


Fig. 7 Typical Target Location of Interior Parts for FMVSS201U

FMVSS201U における緩衝性能の評価では、対象となる内装部品を、自動車のボディに取り付けた状態で、質量 4.54kg の Free Motion Headform (FMH : ダミー人形の頭部) を、乗員着座時の頭部位置の方向から速度 6.7m/s で衝突させ、その際の衝突時の FMH 重心で測定された合成加速度 $a(t)$ と時間の関係から (6) 式、(7) 式によって算出される HIC (d) を用いて実施されている^{16)~18)}。(Fig. 8)

$$HIC = \text{Max} [(t_2 - t_1) \{ \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} a(t) dt \}^{2.5}] \quad (6)$$

(where $t_2 - t_1 \leq 36m \text{ sec}$)

$$HIC(d) = HIC \times 0.75446 + 166.4 \quad (7)$$

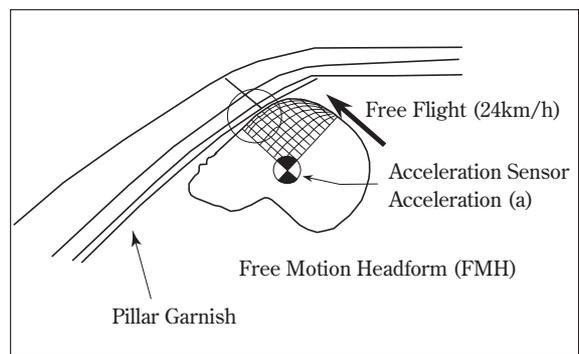


Fig. 8 Method of Impact Test (FMVSS201U)

(2) 構造最適化

緩衝性能が要求されるプラスチック製部品においては、衝突時の衝撃エネルギー吸収機能を実現する方法の一つとして、部品の裏側に設けられたリブ構造体が用いられることが多い。部品全体の剛性や変形挙動 (変形量と反発力の関係) をリブ部の板厚や位置あるいはリブ間隔を調整することで、必要な衝撃吸収機能を得られるように設計することができる^{16), 18)}。

このようなリブ構造を設計変数としてリブ間隔を選択する場合、リブ間隔の修正によりリブ数が増減して、形状モデルの位相が変化してしまう。一方、一般に用いられている位相最適化技術を適用しようとしても、目的関数が静的な構造解析における応力や歪エネルギーに限られており、HIC (d) のような動的な解析から得られる複雑な値を選択することができない、位相最適化技術は部品の任意部位を削除していくため規則正しい形状を最適化することができない等の面から、本事例のようなリブ構造体へ適用することは実質的に不可能である¹⁹⁾。

このような自動車内装部品のリブ構造に対しては、モデル作成ソフトのマクロ機能を利用することにより、自動最適設計が可能となる。具体的には、リブ 1 間隔分のリブ構造を作成するマクロプログラムを準備し、

このプログラムを、全体のリブ構造を構成するのに必要な数だけ繰り返すことにより、任意のリブ数からなるリブ構造の自動作成を実施した。

本事例の最適設計で実施したモデル自動作成の手順（基準モデル読込、基準位置での縦リブ作成、1ピッチ分ずれた位置での縦リブ作成、基準位置での横リブ作成、1ピッチ分ずれた位置での横リブ作成、リブ部の接合条件・接触条件の設定、内装部品とFMHの位置設定、解析用入力ファイルの保存： 、 は必要に応じて繰り返す）の流れをFig. 9に示す^{20), 21)}。

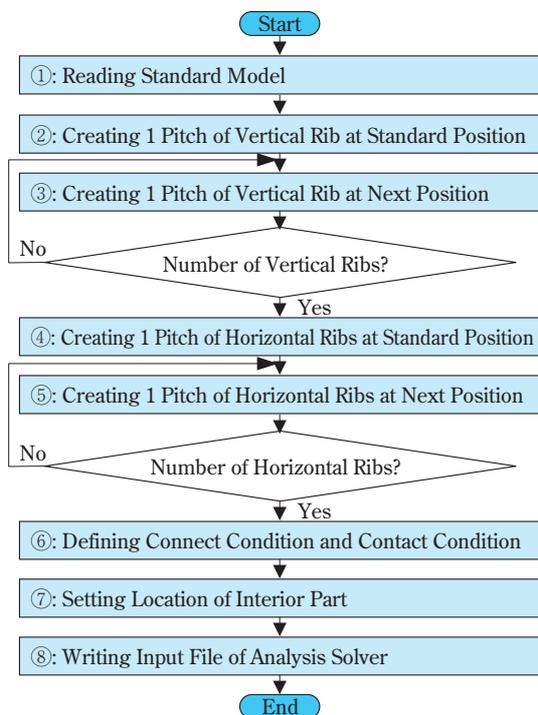


Fig. 9 Flowchart of Creating Analysis Model

解析に用いた3種類の耐衝撃ポリプロピレンの材料特性をTable. 3に示す。材料の歪み速度依存性は、降伏応力において、(8)式に示すCowper-Symonds式を適用することで考慮した^{19), 22)}。

Table 3 Material Properties

Materials		A	B	C
Young's Modulus	[MPa]	863	2420	863
Specific Gravity	[-]	0.90	1.08	0.90
Poisson Ratio	[-]	0.40	0.40	0.40
Static Yield Stress	[MPa]	19.6	23.9	19.6
Failure Plastic Strain	[%]	40.0	8.0	8.0
Cowper-Symonds Parameter				
C	[1/s]	2.80	170	2.80
P	[-]	9.87	4.56	9.87

$$\sigma_y = \sigma_{y0} \times \left[1 + \left(\frac{\dot{\epsilon}}{C} \right)^{\frac{1}{P}} \right] \quad (8)$$

σ_y : 降伏応力、 σ_{y0} : 静的降伏応力、
 $\dot{\epsilon}$: 歪み速度、 C, P : パラメータ

設計対象として、リブ部の縦リブ (Fig. 10の縦方向リブ) の位置と横リブ (Fig. 10の横方向リブ) の位置とリブ間隔を選択した。従って、縦リブを規定する設計変数を、縦リブを含む平面がxy面となす直線が設計範囲内にある線分の始点と終点のy座標 (T1、T2) と縦リブを含む平面がyz面でy軸となす角度 (Th) の3変数とし、横リブを規定する設計変数を、横リブの基準位置と設計範囲のyz面に平行な部分とのx方向の距離 (R1) と横リブの間隔 (R2) の2変数として合計5つの設計変数とした。(Fig. 11)

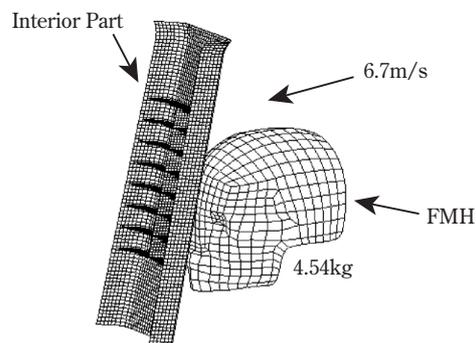


Fig. 10 Simulation Model of FMH and Interior Part

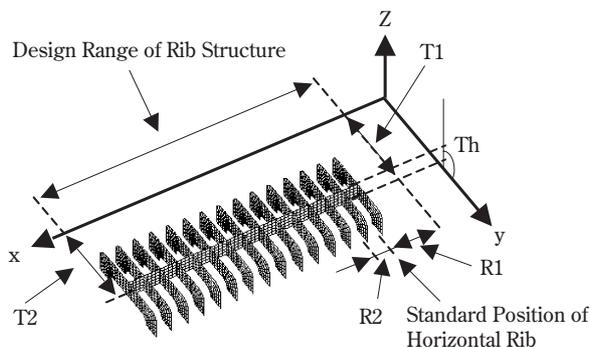


Fig. 11 Design Variables of Rib Structure

また、目的関数は解析モデルのFMH重心の加速度と(1)式、(2)式を用いて算出するHIC (d)としている。最適化手法はResponse Surface ModelとModified Method of Feasible Directionsの組み合わせを用いた。

本事例の結果としては、弾性率と降伏応力が大きく、破断塑性歪みが小さい材料Bを用いてリブ形状を最適化した内装部品が最も優れた衝撃吸収性能を示す

ことがわかる。材料 B の初期形状の内装部品では HIC (d) が 1000 を超えていたが、リップ形状の最適化によって、横リップピッチが狭くなり、縦リップ位置を FMH 衝突位置に近づいた結果、HIC (d) が 600 未満まで低下し、性能が向上している。(Fig. 12)

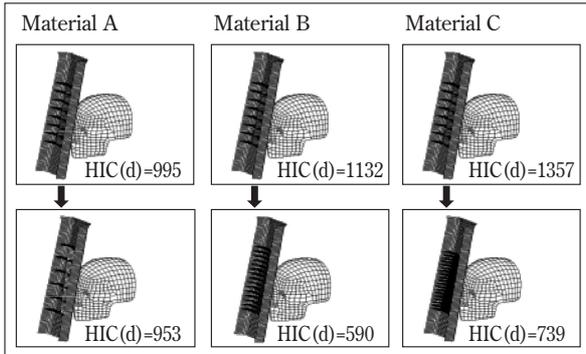


Fig. 12 Results of Optimization

2. 射出成形型設計への最適化技術の適用

(1) ウェルド位置の制御

現在、自動車・家電などのプラスチック部品の多くが射出成形法により成形されているが、その中の大型部品は型締め力低減の観点から多点ゲート配置の金型設計となることが多い。また、製品機能やデザイン性の面からプラスチック部品にはしばしば開口部がもうけられる。このような多点のゲートから注入された樹脂の流れや、設けられた開口部で分割された樹脂の流れが、合流する部分にはウェルドラインと呼ばれる線上のむらが発生する。(Fig. 13)

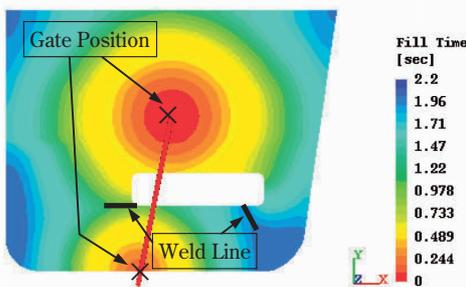


Fig. 13 Flow Pattern and Weld Line

このようなウェルドラインは、外観上の不良現象として扱われるだけでなく、その合流部分での機械的強度が劣ることから、できるだけ排除するか、あるいは部品全体として、できるだけ影響の少ない部分に発生させるようにゲート・ランナー部を設計することとなる。

ウェルドラインを排除あるいは目標の位置に発生させるように、CAE を用いてゲート・ランナー部を設

計する場合、通常は目視にてその発生状況を判断するが、CAO 技術を用いて自動設計するには、ウェルドラインの発生状況を数値化し、目的関数として設定することが必要となる。

本事例では、ウェルドライン発生領域を分割し、各領域に重み付けすることで数値化を可能とした。

検討に用いたプラスチック部品は中央部に開口部を持つ、幅 1000mm、長さ 800mm の平板であって、2.0mm ~ 3.5mm 厚み分布を有している。またゲートはセンターおよびサイドの 2 点ゲートとなっている。(Fig. 14)

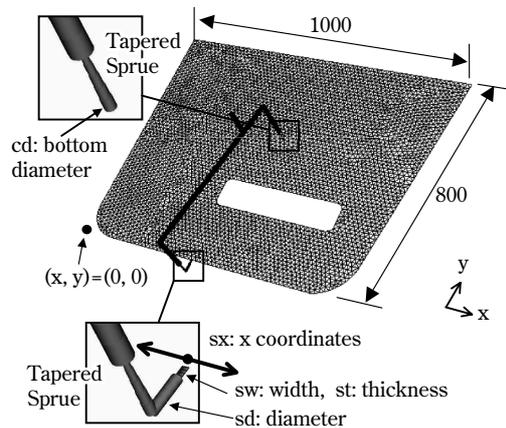


Fig. 14 Simulation Model of Plastic Part

プラスチック部品の成形に使用する材料は MFR が 30 (g/10 分, 230) のポリプロピレン樹脂で、成形条件は、樹脂温度を 210 、金型温度を 40 、射出時間を 2 秒に設定した。

本事例においては、センターゲートの位置を固定し、サイドゲートの位置と各ゲートの寸法を設計対象とした。具体的には、設計変数を、サイドゲート部のゲート位置 x 座標 sx、ランド幅 sw、ランド厚み st、ランナー径 sd、センターゲート部のゲート径 cd の 5 変数とした。(Fig. 14)

本事例では、ウェルドラインが所定の位置におさまりつつ、型締め力を低くできる金型の設計を目的として、目的関数を射出成形解析より得られる型締め力とウェルド発生位置より算出したウェルド評価値との線形和とした。このウェルド評価値は、Fig. 15 に示

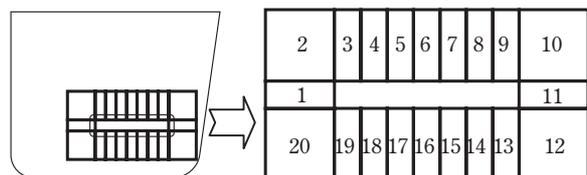
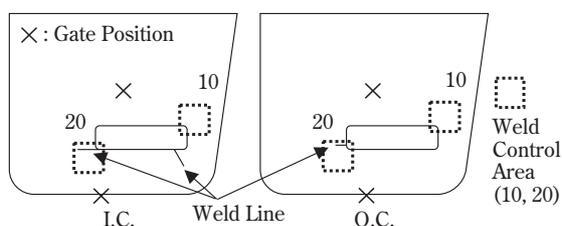


Fig. 15 Definition of Areas for Weld Evaluation

す1～20の領域毎に設定した重み付け係数と、各領域で検出されたウェルド発生数との積の総和として定義した。

重み付け係数は、ウェルドを発生させたい領域(10, 20)の係数を1、その領域から最も離れた領域(5, 15)の係数を2500とし、各領域に1～2500の係数をステップ状に与えている。^{23), 24)}

本事例では、センターゲート部の寸法をほとんど変えずに、サイドゲートの位置を右側に70mm程度移動し、サイドゲート部の各寸法を増加させることにより、領域10,20以外でのウェルド発生を無くし、型締力を初期の6割以下まで低減することができる結果が得られた。(Fig. 16、Table. 4)



(I.C.: Initial Condition, O.C.: Optimized Condition)

Fig. 16 Comparison of the Result Before and After Optimization

Table 4 Comparison of the Result Before and After Optimization

		I.C.	O.C.
sx	[mm]	400	471
sw	[mm]	5.0	7.5
st	[mm]	1.0	1.7
sd	[mm]	8.0	11.0
cd	[mm]	8.0	8.1
clamp	[ton]	1532	857
weld	[-]	10008	4
obj.	[-]	11540	861

clamp : Value of Clamping Force

weld : Value of Weld Evaluation

obj. : Value of Objective Function

I.C. : Initial Condition

O.C. : Optimized Condition

なお、最適化は、初期条件で左側に発生したウェルドラインを領域20内に維持させたまま右側のウェルドラインを領域10内へ移動させる方向で設計変数の変更を進めていたが、その移動する過程でウェルドラインが消失する結果となった。

(2) 反り・変形の低減

射出成形によって成形されたプラスチック部品は成

形条件によって、取り出し後に変形・反りが発生し金型寸法から大きく逸脱することがある。その対策として、たとえば冷却時間を延長すればよいことが知られているが、一方で成形サイクルタイムが長くなり生産性が低くなってしまふ。ここでは、このような相反する要求に対する成形条件の最適化にCAO技術を活用した事例を紹介する。

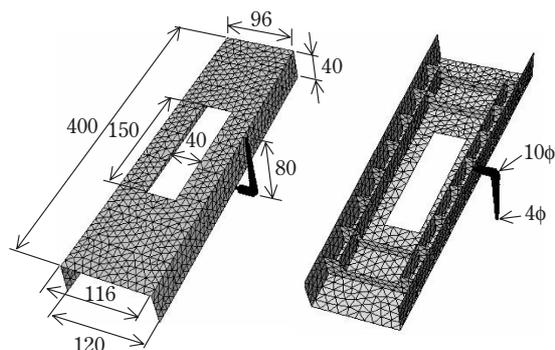


Fig. 17 Simulation Model of Plastic Part

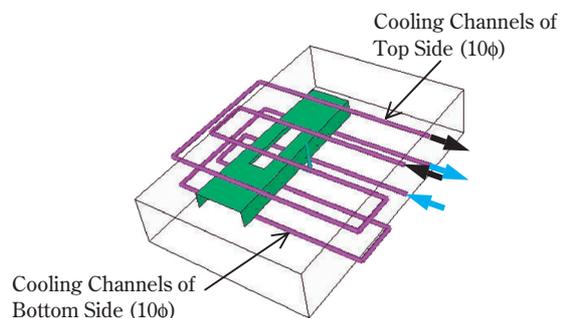
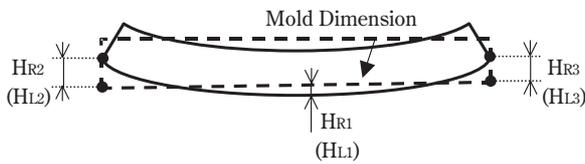


Fig. 18 Cooling System of Injection Mold

本事例におけるプラスチック部品の形状モデルをFig. 17に、金型冷却配管をFig. 18に示す。

成形材料としてはMFRが30 (g/10分, 230)のポリプロピレン樹脂を用いた。成形条件の内、樹脂温度 M_T 、固定側/可動側の金型冷却水温度 W_{T1} / W_{T2} 、保圧時間 P_T を設計変数とした。その他の成形条件は、射出時間を3秒に、保圧を最大射出圧の80%に、取り出し時の成形品の表面温度を75 に設定した。また、冷却時間は成形品の表面温度が75 に到達し、かつ樹脂の固化率が100%となるように決定した。

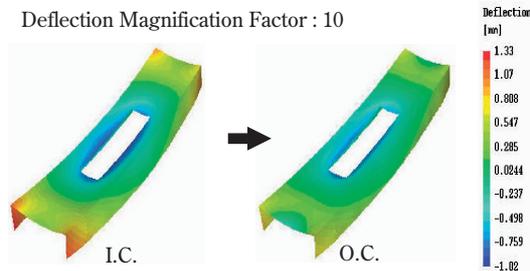
目的関数は、ゲート側の側面と、反ゲート側の側面の型抜き方向の反り量の和 D (Fig. 19) と、サイクルタイム T との線形和 $3(D/D_0) + (T/T_0)$ とした (D_0, T_0 は初期値)。なお、本事例では、反り量の低減を優先させるため、反り量和には成形サイクルに対し3倍の重み付けを行っている。



Total Warpage : $D = HR + HL$
 Gate Side : $HR = HR1 + \max(HR2, HR3)$
 Opposite Side of Gate: $HL = HL1 + \max(HL2, HL3)$

Fig. 19 Definition of Total Warpage

初期条件に対し、樹脂温度と固定側の冷却水温度を下げ、可動側の冷却水温度を上げて、保圧時間を延長することで、反り量は約 40 % 低減し、かつ成形サイクルが約 15 % 短縮する結果を得た。(Fig. 20、Table. 5)



(I.C. : Initial Condition, O.C. : Optimized Condition)

Fig. 20 Comparison of the Result Before and After Optimization

Table 5 Comparison of the Result Before and After Optimization

		I.C.	O.C.
M_T	[°C]	220	210
W_{T1}	[°C]	40	21
W_{T2}	[°C]	40	49
P_r	[sec]	6.0	7.8
D	[mm]	2.9	1.8
T	[sec]	48.1	40.7
obj.	[-]	4.0	2.7

obj. : Value of Objective Function

I.C. : Initial Condition

O.C. : Optimized Condition

3. 射出成形品の構造と成形の複合領域最適化技術

これまでに、紹介した事例では、設計対象の性能は単一種類の解析（衝撃解析又は射出成形解析）にて評価してきたが、実際の製品においては、複数種類の解析にてその製品の総合的な性能を評価した上で、その構造を決定する必要がある。ここでは、自動車内装部品において、緩衝性能と製品剛性と成形性との3つの性能を同時に最適設計した事例を紹介する。

緩衝性能は、衝撃解析から得られる HIC (d) を用いて評価し、製品剛性は、取り付け部の中間位置へ 100N の荷重を負荷した際の変位を構造解析から得た値を用いて評価し、成形性は、射出成形解析から得た型締め力を用いて評価した。なお、解析精度の面から、衝撃解析と構造解析の形状モデルは四角形要素を用い、射出成形解析の形状モデルは三角形要素を用いた。(Fig. 21)

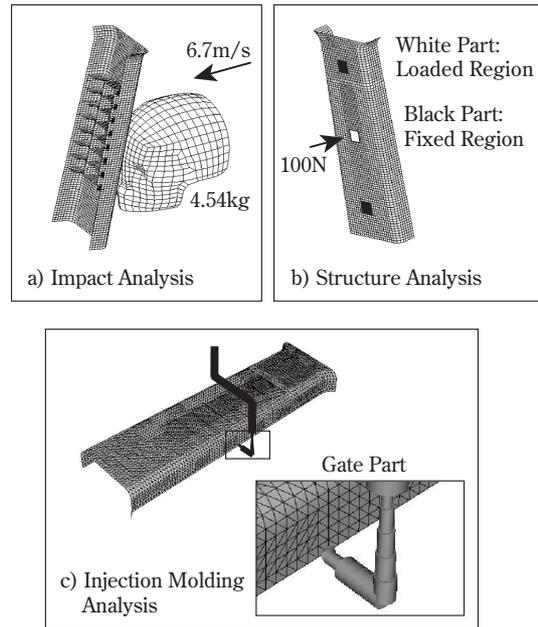


Fig. 21 Simulation Models

本事例での設計変数としては、横リブの基準位置 (R1) とリブ間隔 (R2) とし、目的関数は HIC (d) 値 H と荷重負荷時の変形量 D と射出成形時の型締め力 C の線形和とした。

なお、H は基準値の 1000 で、D はピラーの厚みの 1/10 の 3mm で、C は想定成形機の最大型締め力 50ton にて無次元化した。

Table 6 Comparison of the Result Before and After Optimization

		I.C.	O.C.
R1	[mm]	10.0	14.2
R2	[mm]	50.0	29.7
H	[-]	956	737
D	[mm]	1.59	1.25
C	[ton]	28.4	28.2
obj.	[-]	2.06	1.72

obj. : Value of Objective Function

I.C. : Initial Condition

O.C. : Optimized Condition

最適化によりリブ間隔を狭くすることでHIC (d) が下がり、剛性がやや向上する結果が得られた。(Table. 6)

4. 住化統合プラスチック製品最適設計システム (SIDOS) への取組み

これまでの述べてきたCAO 技術の適用事例では、設計変数、目的関数、拘束条件、最適化手法を設定するだけでなく、最適化支援ソフトとCAE ソフトとのデータの受け渡し、設計変数の解析モデルへの反映、解析結果を数値化して目的関数とする仕組み等のインターフェース (I/F) 部分の設定が必要となる。

そこで我々は、実際の業務に本技術を適用する際にこのような設定を意識せず、簡便に最適化計算が実行できるような住化統合プラスチック製品最適設計システム (SIDOS) を開発している。ここでは、その中の単領域最適化機能を担う、最適化支援ソフト iSIGHT と衝撃解析ソフト LS-DYNA とを組み合わせたシステムについて紹介する。

本システムはPC 上のExcel をベースとしており、Fig. 22 に示すとおり、最適化上の設定項目については iSIGHT の入力ファイルを自動設定し、I/F 部分については必要な I/F を選択するかあるいは標準の I/F を修正することで、簡易に最適化計算ができること

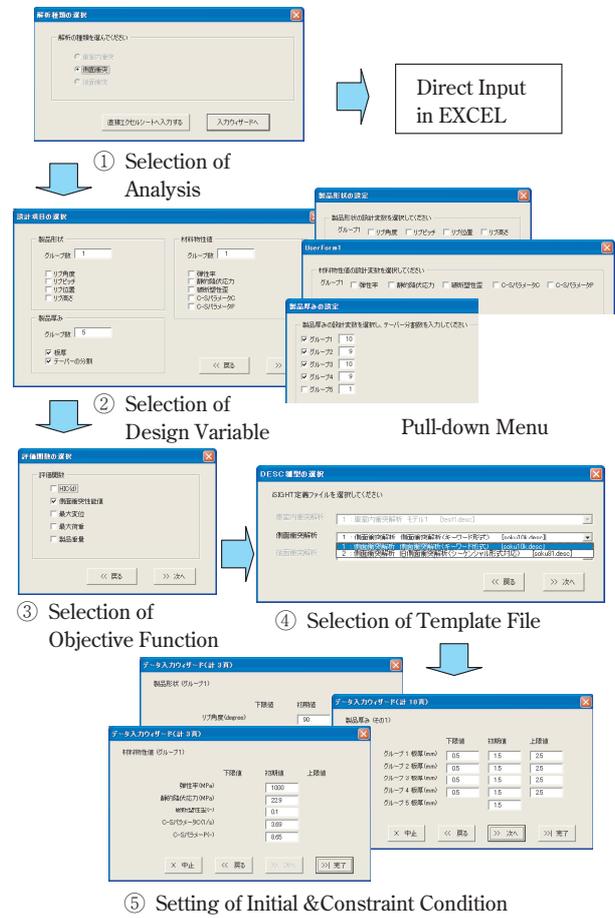


Fig. 24 Flow of Setting for Optimization

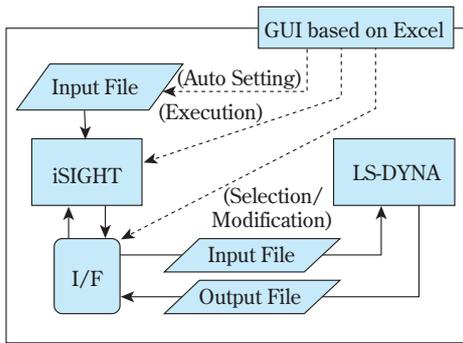


Fig. 22 Schematic Diagram of System

を目的としている。また最適化上の設定項目や I/F の設定終了後には、このシステムから直接最適化計算を実行させることが可能となっている。

Excel からの入力画面を Fig. 23 に示す。セルに表示された製品形状、製品厚み、材料物性の中から設計変数を / x で選択し、それぞれの拘束条件 (下限値 / 上限値) と初期条件を設定することができる。

また、右上部のボタンから入力ウィザードを立ち上げると、Fig. 24 に示すような流れで、各種設定を実施することが可能となる。

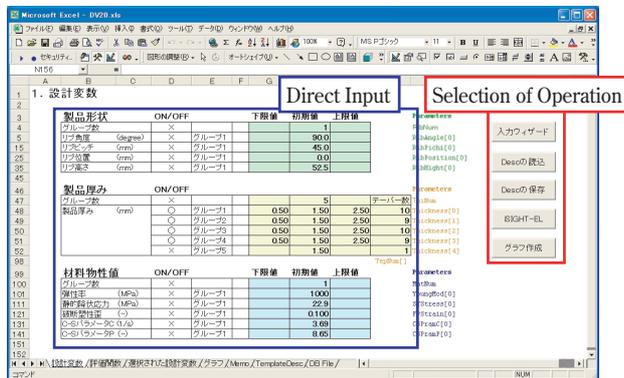


Fig. 23 Input Form of Design Variables

おわりに

現在、プラスチックCAE は、プラスチック部品や製品の開発に必須の技術として使用されている。本技術は、CAO 技術と統合することにより、さらに強力な製品設計技術となり、第2世代の技術から第3世代の技術に進化した。CAO 技術を用いることにより、第2世代の技術では時間を要した製品の仕様を満たす材料物性最適化 (逆設計) のスピードアップが可能となり、材料開発に対する有力な支援技術となった。また本稿では省略したが、製品構造と材料物性の同時最適化も可能であり、製品の品質、性能をより一

層向上させることができるようになった^{25), 26)}。第3世代の技術は、来るべき第4世代の技術（現在開発途上にある高分子材料設計CAE技術との統合により、材料物性を介して分子構造から製品物性を予測し、逆に製品物性から最適な分子構造を予測する技術）に不可欠な技術であると考えられる。

筆者らは、本稿で述べた第3世代の技術の活用、横展開ならびに、本技術の更なる深化・拡充を推進すると共に、第4世代の技術開発を進めていく予定である。

引用文献

- 1) P. Y. Papalamos and D. J. Wide: "Principles of Optimal Design", Cambridge University Press, 40 - 42 (2000)
- 2) 日経メカニカル: 1994.6.27, P36
- 3) CAO フロンティア '99 資料: Engineous Japan Inc. (1999.11.30)
- 4) 相沢, 前川編: "CAE 新製品開発・設計支援コンピュータ・ツール", 共立出版, 2 (1988)
- 5) 榭井, 東川, 左海, 菊地, 白井: 住友化学, 1984-, 70 - 86 (1984)
- 6) 長田, 菊地, 中村, 東川, 原: 住友化学, 1992-, 68 - 86 (1992)
- 7) 東川, 東, 筒淵, 榭木, 下條: 住友化学, 1995-, 75 - 86 (1995)
- 8) 永野, 山内, 平川: 住友化学, 2001-, 13 - 19 (2001)
- 9) 山川編: "最適設計ハンドブック", 朝倉書店, 297 (2003)
- 10) 山川編: "最適設計ハンドブック", 朝倉書店, 80 (2003)
- 11) 茨木, 福島: "最適化の手法", 共立出版, 1 (1998)
- 12) 山川編: "最適設計ハンドブック", 朝倉書店, 6 - 7 (2003)
- 13) iSIGHT Version 6.0 Reference Guide, Engineous Software, Inc., June 2001
- 14) CAO キャンパス iSIGHT 中級コーステキスト: Engineous Japan Inc. (2002.3)
- 15) Helen A. Rychlewski, Jessica A. Cronkhite and Michael J. Smith: SAE Paper No. 1999-01-0434
- 16) Gajanan V. Gandhe and Louis Lorenzo, Yoshinori Noritake: SAE paper No.970161 (1997)
- 17) 近藤 高廣, 安木 剛: 社団法人自動車技術会 学術講演会前刷集 No.31-99 pp.13 - 16. (1999)
- 18) James M. Lorenzo: SAE Paper No. 1999-01-0433
- 19) 東川, 広田, 矢部, 筒淵: 成形加工シンポジア'00, 11 (2000)
- 20) 広田, 東川: 成形加工 '02, 151 (2002)
- 21) Yoshiaki Togawa and Tomoo Hirota: The 8th Japan International SAMPE Symposium, 613 - 616 (2003)
- 22) 東川, 広田, 長田, 矢部: 成形加工 '01, 35 (2001)
- 23) 東川, 広田, 永岡: 成形加工 '03, 331 (2003)
- 24) Shinichi Nagaoka, Tomoo Hirota and Yoshiaki Togawa: SPE ANTEC 2004, 3438-3442 (2004)
- 25) 広田, 東川: 成形加工シンポジア'02, 263 (2002)
- 26) Tomoo Hirota and Yoshiaki Togawa: SPE ANTEC 2002, 2578-2581 (2002)

PROFILE



東川 芳晃
Yoshiaki TOGAWA

住友化学株式会社
石油化学品研究所
リサーチフェロー



永岡 真一
Shinichi NAGAOKA

住友化学株式会社
石油化学品研究所
研究員



広田 知生
Tomoo HIROTA

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主任研究員

医薬品開発における 薬物動態研究の重要性と 今後の展開

住友化学(株) 生物環境科学研究所
佐藤 公彦
渡邊 貴夫
西岡 和彦
矢吹 昌司
小室 勢津子

Key Issues and Perspectives for Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development.

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Environmental Health Science Laboratory
Kimihiko SATO
Takao WATANABE
Kazuhiko NISHIOKA
Masashi YABUKI
Setsuko KOMURO

Recently pharmacokinetics is increasingly gaining weight in the development of new drugs. At every stage of the development process (from discovery to sales and even after the launch of a product), it is becoming essential to generate appropriate pharmacokinetics information in a timely manner. The information is quite useful and, therefore, enables us to make a go/no-go decision on a sound scientific basis. This report presents an overall picture of pharmacokinetics study conducted at our laboratory including some methods employed for this purpose. In addition, one of the new technologies that are expected to empower the pharmacokinetics study as well as clinical trials is described.

はじめに

1つの新医薬品が出来上がるまでに、実に1万種類以上の化合物が検討される。その中から実際に数百~数千種類の化合物が合成され、その中の百数十種類がスクリーニングを通過し、さらにそのうちの十数種類が動物実験などで薬として見込みがあると判断され、臨床試験などを経てようやく1つの新薬として世に出ると言われている。一般に開発期間は8~15年、研究開発費用は数百億円を上回り、しかも年々膨大化しつつあると言われている。

一方、医薬品の全世界市場規模は約49兆円、日本市場規模は7兆971億円(ともに、2003年)であり着実な伸びを続けている。例えば、2003年度トップの“リビトール”(脂質低下剤、ファイザー社)は、売上101億ドル(=約1兆1110億円)次いで、“ゾコーラ”(脂質低下剤、メルク社)61億ドル(=約6710億円)、“ジプレキサ”(抗精神病薬、リリー社)48億ドル(=約5280億円)にも達する巨大市場である。

このような“ブロックバスター(大型新薬)”を目

指した熾烈な医薬品開発競争の中、数年前までは、開発途中でドロップアウトする最大の理由として、候補化合物の薬物動態特性の悪さが指摘されていた(Fig. 1)。すなわち、吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)特性不良による中止・中断が実に40%にも達し、更

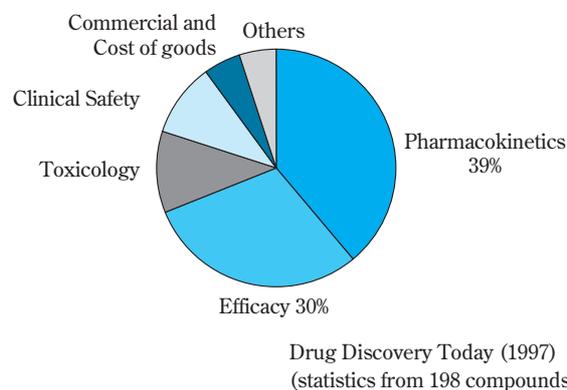


Fig. 1 Reasons for withdrawal from clinical trial 7-8 years ago

に見かけ上の薬効不足や副作用発現の事例についても薬物動態の不備が原因と考えられ、実に80%近くの原因が薬物動態に起因する可能性も考えられた。このような課題を解決するため、製薬企業では開発初期段階から精力的かつ効率的な薬物動態研究が行われ、最近では薬物動態が原因で中止または中断する割合が急激に低下していることが報告されている。

薬物動態研究の最終目的は、「薬がヒトに投薬されたときにどのような挙動を示すか」を予測することであるが、実際の手法として、古典的な動物実験 (*in vivo* 試験、ラット、マウス、イヌ、サル等) とともに、その種差のハードルをクリアするため、近年はヒト由来試料 (組織、細胞、細胞成分等) を用いた検討 (*in vitro* 試験) が活発化し、さらには、コンピューター・モデリングによる予測技術 (*in silico*) も著しい発展を遂げている。

我々の部門では、医薬品の薬物動態研究を、初期の候補剤選択段階、開発段階、承認申請、更に市販後に至るまでを一貫して担当しており、本著では、その各段階における最近の課題および進展について概説する。

薬物動態研究の課題と対応

1. 探索段階における薬物動態研究

医薬品開発を中止せざるを得なくなった薬物動態上の問題点の中で重要なものは、ヒトに投薬した時に、十分な血中濃度が得られない、半減期が短い、

併用薬との相互作用により、目的医薬品の血中濃度が大きく変動し、毒性が発現する、あるいは逆に、効果が見られなくなる、著しい個体差による個々の患者における適正投与の困難さ等が挙げられる。したがって、医薬品を開発する際には、初期の段階からこれらの要因を評価し、回避していくことが重要となる。ここで、我々が薬 (錠剤) を服用した時のことを考えてみる。

服用した錠剤は胃の中でまず崩壊・分散する (一部胃では崩壊せず腸で崩壊する特殊な製剤も存在する)。その後胃の中あるいは小腸に移行して溶解する。溶解した薬物は消化管から吸収されて、血管 (門脈) に移行する。門脈血は肝臓に流入・通過し、全身循環血に移行した後、全身に行き渡り、作用部位に分布して薬効を発揮する。一方で、薬物は肝臓で代謝を受けあるいは、腎臓から排泄されて、体内から消失していく (Fig. 2)。

薬が体の中に入ってから消失していく間に起こる現象について非常に簡単に記載したが、先ほど挙げた3つの問題点が、どの過程に起因するかを列挙すると

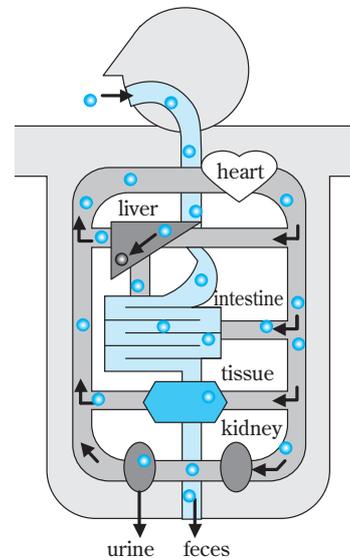


Fig. 2 Fate of drug in human

以下のようなになる。

- 十分な血中濃度が得られない、半減期が短い
- 吸収されない
- 肝臓で速やかに代謝される
- 併用薬との相互作用
- 肝臓での代謝が阻害される
- 著しい個体差
- 吸収量が変動する
- 肝臓での代謝に個体差がある

すなわちヒトでの吸収性を評価すること、ヒトでの代謝の特質を評価することが、医薬品開発の上で重要であることが明らかである。

我々は、薬効スクリーニングと並行して実施する探索段階での薬物動態評価の項目として、この吸収と代謝に特に焦点を当て、*in vitro* 評価系の確立及びその高速化に取り組んでいる。以下に評価方法を個別に紹介する。

(1) 吸収性 (膜透過性) 評価

ヒトで吸収されるかどうかは最終的には臨床試験で実際にヒトに投与してみなければ判らないが、探索段階において、ヒトでの吸収性を予測することができれば非常に有益な情報となる。従来は、動物で吸収されるかどうかを指標として化合物を選択していたが、動物で吸収されても、ヒトで吸収されるとは限らない。ヒトでの吸収性を予測するために、ヒト大腸由来のガン細胞であるが、小腸の特性を発現したCaco-2細胞を利用した*in vitro*の評価系が有用である (Fig. 3)。

Caco-2細胞を24穴プレートで21日間培養すると、Caco-2細胞は、小腸の特徴である微絨毛を形成し、細胞間のタイトジャンクションが形成され、方向性を持った単層膜を形成するため、この時点で薬物の

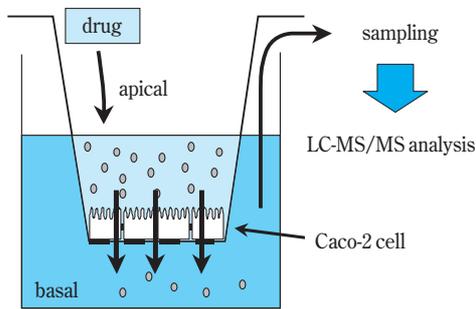


Fig. 3 Scheme of evaluation method of absorption potency using Caco-2 cell

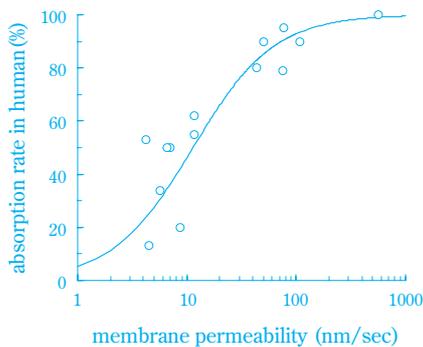


Fig. 4 Relationship between *in vitro* Caco-2 membrane permeability and human absorption rate

透過性の評価を行う。すなわち培養したCaco-2単層膜の腸管腔側に薬物を添加し、血管側に透過してくる薬物をLC-MS/MSにより測定し、透過係数を算出する。ここで得られた透過係数とヒトでの吸収率との間にはシグモイド型の相関関係が成立し (Fig. 4)、既知の化合物を評価することによって作成した検量線に吸収率未知化合物の透過係数を当てはめて、ヒトでの吸収率が予測できる。

(2) 代謝安定性評価

消化管膜から吸収された薬物は全身循環血に入る前に必ず肝臓を通過するため、肝臓での代謝の受けやすさは吸収において重要である。すなわち消化管から吸収され、肝臓で代謝を受けなかったものだけが全身循環血に到達できることになる。

肝臓での代謝されやすさを評価する方法は種々知られているが、肝S9 (肝臓の代謝酵素を含む画分を集めたもの) 安定性評価法が多数検体の処理を必要とする初期での評価に適している。操作としては肝S9溶液に薬物を添加し、一定時間後の残存薬物量をLC-MS/MSで測定する単純なものである。この時に得られた残存薬物量から臓器としての肝臓での代謝されにくさ (肝通過率: 0は通過の際にすべて代謝されることを意味し、1は通過の際に全く代謝されないこ

とを示している) をシミュレートした結果がFig. 5である。同じ肝S9安定性であっても化合物の持つ他の特性 (蛋白結合率など) によって肝通過率は変化するため、ここでは最も肝通過率が低くなるような化合物でのシミュレーション曲線を示している。たとえば、一定時間後に50%残存するような化合物であれば、肝通過率が15%を上回ることが期待できるため、このような化合物を優先して以降の評価に進めている。

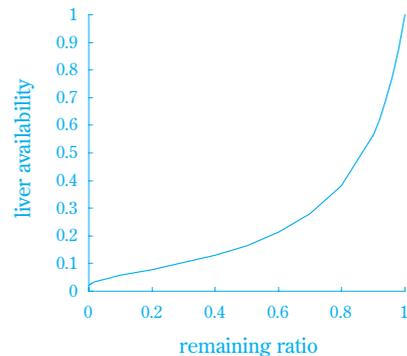


Fig. 5 Relationship between stability in human hepatic S9 (remaining ratio) and human liver availability

通常これらの *in vitro* 試験をスクリーニングの第一段階で実施し、また薬理評価の結果も併せて考慮して、より高次の動物を用いた評価にかかる化合物を選択している。高次の評価としては、ラット、イヌ、サル等に化合物を投与したときの血中濃度推移の評価、また体内に入った化合物の消失ルートの解明 (肝臓で代謝されるか、腎臓から排泄されるかなど)、生成する代謝物の同定、ならびに、代謝に関する酵素の同定等の評価を実施し、総合的に好ましい特徴を有する化合物の選択を実施している。

ただし、初期の段階では放射性標識体の利用は困難なため、非放射性標識体を用いた検討に限られ、得られる情報にも限界があることには留意する必要がある。放射性標識体を用いた詳細な検討は開発すべき候補化合物を選択した後、開発動態研究の中で実施される。

2. 開発段階における薬物動態研究

候補化合物が選ばれて開発段階に入ると、ヒトに初めて投与する臨床試験に先立ち、その化合物の安全性を評価する目的で、各種の安全性試験が開始される。これには、哺乳動物 (ラット、イヌ、サル、モルモット等) を用いた *in vivo* の毒性試験や、細胞を用いた *in vitro* の試験 (遺伝毒性、安全性薬理試験) が含まれる。薬物動態評価についても、放射性標識化合物が合成され、これを用いたより精密な試験が開

始される。1990年代の前半までの薬物動態試験データは、実験動物を用いたものに限定されており、その位置付けは、毒性試験の補助的な解釈に用いることにとどまっていた。その後ヒトの肝臓試料等が入手できるようになり、従来の動物実験に加えて、*in vitro*のヒトでの代謝試験が大きな比重を占めるようになっていく。これにより、非臨床の薬物動態試験は、毒性試験で用いられた動物とヒトの代謝の類似性を確認して毒性試験の妥当性を示す、ヒトの薬物動態をシミュレートして副作用（特に薬物相互作用）を予測するというような、ヒトの安全性を担保する役割を担うようになってきている。なお、これらの安全性試験、薬物動態試験のデータは承認申請資料として規制当局に提出される。

以下に、開発段階で実施される薬物動態試験の概要を述べる。

(1) 実験動物での薬物動態試験 (*in vivo*)

動物（通常、一般毒性試験で用いられるラット、イヌまたはサル）に放射性標識化合物を投与して、消化管からの吸収性、臓器分布、排泄について検討する試験である。これは、毒性の種差や標的臓器の考察に用いることを目的として実施される。また、血液、尿または胆汁中の代謝物の構造決定を行い、薬効や毒性を有する代謝物の有無を確認する。後述するように代謝物の情報は毒性試験や臨床試験の評価やデザインに影響するので、代謝物構造決定を速やかに完了することが開発加速の成否を左右する。そこで我々は、通常候補化合物が1つに絞られる頃に放射性標識化合物を入手し、前臨床試験の準備期間（原薬合成期間）の間に主要な代謝物はすべて構造決定している。

(2) ヒト試料を用いた薬物動態試験 (*in vitro*)

ヒトと動物の代謝比較

ヒトと実験動物（ラット、マウス、イヌ、サル、ウサギ等）の代謝を *in vitro* で比較する試験である。通常、肝臓のミクロソームあるいはS9に新規化合物の放射性標識体を添加して *in vitro* の代謝反応を行い、生成する代謝物の種類を、ラジオ-HPLC等を用いて比較する。この時、動物の *in vitro* 代謝が動物の *in vivo* 代謝と類似していることを確認することによって、ヒトの *in vitro* 代謝が臨床を反映するであろうことを推測する。最近では、ヒトや実験動物の遊離肝細胞が入手できるようになり、我々もルーチンに使用している。肝細胞系では、S9やミクロソームでは進行しにくいような抱合反応（グルクロン酸抱合、硫酸抱合、アミノ酸抱合）もよく進行し、概して *in vivo* の代謝をよく反映するという感触を多くの開発化合物で

得ている。

我々は、以上の検討を前臨床の毒性試験を開始する前に実施し、毒性試験における適切な動物種（代謝がヒトと類似した動物種）の選定に役立てている。また、毒性や薬理活性を有する代謝物がヒトで生成する可能性が推定された場合には、毒性試験（トキシコキネティクス）や臨床試験で、それら代謝物の血中濃度測定を考慮することになる。

薬物相互作用評価

薬物相互作用については、(A) 自社品が併用薬物の動態に影響を及ぼして併用薬物の副作用を惹起する場合と、逆に(B) 併用薬物が自社品の動態に影響を及ぼして自社品の副作用を惹起する場合の双方向の評価を実施しなければならない。

(A) の評価としては、市販されている多くの薬物の代謝に関与するチトクロームP450 (CYP) に対する阻害能を測定する。試験法としては、ヒト肝ミクロソームを用いて各CYP分子種の活性を指標基質を用いて測定し、この代謝反応速度に及ぼす自社開発化合物の影響（阻害能）を測定するというものである。我々は9分子種のCYPに対する評価を標準作業手順書(SOP)の基で実施している。CYPに対する阻害能が低ければ臨床での相互作用の可能性は低いと判定し、あるCYP分子種(例：CYP3A4)に対する阻害能が認められれば、CYP3A4で代謝され、かつ安全域の狭い薬物との併用を禁止すべき、あるいは併用を注意すべきという警告を発することになる。

(B) の評価方法としては、自社開発化合物の代謝に関与するCYP分子種を特定する。放射性標識体をヒト肝ミクロソームで反応させ、各CYP分子種の特異的阻害抗体や阻害剤を添加して各分子種の寄与度を判定する。もし、自社化合物が単一のCYP分子種(例：CYP2C9)で代謝されるならば、臨床でのCYP2C9を阻害する薬物との併用に関して警鐘を発することになる。

in vitro の薬物相互作用試験データが临床上重要な意義を持つかどうかの判断には、開発化合物の特性と、実際に併用される薬物の特性(動態・毒性)を組み合わせて評価することが必要である。我々は、住友製薬の開発重点疾患領域において高頻度で併用される薬剤をリストアップし、それらのヒトでの動態データ(代謝酵素、排泄経路、薬物動態パラメータ等)や副作用データを広範に文献調査し、データベース化することによって、相互作用評価体制を構築している。

以上のように、新規化合物の非臨床評価においては、毒性試験と薬物動態試験は安全性評価の両輪を形成している。薬物動態データは実験動物とヒトの

間の種差という隔たりを、物質曝露という共通言語をもって橋渡しすることにより、毒性試験データを高精度にヒトに外挿するために活用されるべきものとして規制当局からも認知されており、種々のガイドラインの規制を受けている (Table 1)。同時に、データの信頼性を保証するための薬事法の規制を受ける。これは「信頼性基準」と呼ばれ、試験データの正確性、実験経緯のトレーサビリティ、資料の的確な保存等が求められる。特に、*in vitro*の薬物相互作用試験結果は、臨床相互作用試験を省略する妥当性の科学的根拠として扱われるために、酵素活性測定系を保証するバリデーション試験も信頼性基準で実施する必要性が議論され始めている¹⁾。

Table 1 Guidelines related to pharmacokinetics study

Title	Primary Content
“Guidance for Non-clinical Pharmacokinetic Studies” (Ministry of Health and Welfare Japan, 1998)	Preferable package of animal pharmacokinetics studies is documented. Investigation to the difference in metabolism between animals and human is encouraged to contribute to more precise safety evaluation of the drug candidates.
“Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals” (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1997)	Exposure data in animals should be evaluated prior to human clinical trials. Further information on absorption, distribution, metabolism and excretion in animals should be made available to compare human and animal metabolic pathways. Appropriate information should usually be available by the time the Phase I (Human Pharmacology) studies have been completed.
“Methods of Drug Interaction Studies” (Ministry of Health, Labour and Welfare Japan, 2001)	Investigation to <i>in vitro</i> drug-drug interaction studies (e.g., metabolic enzyme inhibition study) prior to clinical trials with multi-drug therapy is recommended.
“Guidance for Industry; Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies <i>In Vitro</i> ” (Center for Drug Evaluation and Research, USFDA, 1997)	
“Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions” (Committee for Propriety Medicinal Products, European Medicines Agency, 1998)	

新たな研究手法 - *in silico*法 - の現状と今後

*in vivo*法に加えて*in vitro*法を使用することが、従来の医薬品評価法であったが、最近ではコンピュータ・シミュレーションを利用した*in silico*法を応用す

る機会が増えつつある。ここでは、我々が汎用しているGastroPlus™を紹介すると共に、今後の活用が期待されている*in silico*モデリング(バーチャル臨床)について触れる。

1. *in silico* 動態予測研究 ~ 経口剤のヒト血中濃度推移予測 ~

(1) ヒト血中濃度推移予測の意義

化合物の血中濃度は薬効あるいは副作用の支配要因となる。一般的に化合物には、無効域、有効域、毒性域があり (Fig. 6)、化合物をより安全にヒトに適用するためには、どれくらいの投与量であれば血中濃度を有効域に収めることができるのかをヒトに初めて投与する以前に精度よく予測することが重要となる。従って、薬物のヒト体内動態を精度よく予測することは、臨床開発の成功確率向上に直結すると言っても過言ではない。ところで、経口剤のヒト動態予測には、これまで動物データを利用する方法が用いられてきたが、特にヒト消化管での吸収挙動を高精度で反映した方法ではなかったため、その予測精度は高いものではなかった。そこで、薬物速度論的手法によりヒト消化管吸収挙動をシミュレートする市販ソフトウェアのうち、現時点で最高の能力を持つと考えられるGastroPlus™を導入し、ヒトにおける薬物動態の予測精度向上を目指した研究を行っている。

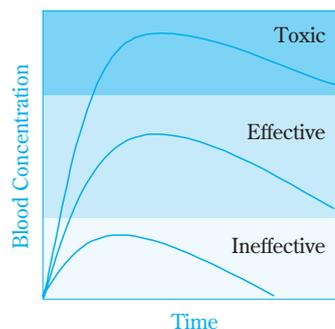


Fig. 6 Therapeutic Range

(2) シミュレーションソフトウェア “GastroPlus™”

経口投与された薬物は、消化管内を移動しつつ溶解し、その後小腸上皮細胞を透過して吸収される。一方、消化管内で化学的な分解が起こる場合や、上皮細胞内で代謝される場合もあるが、これらの現象は同時に且つ連続して進行している。GastroPlus™は、これら同時進行する個々の現象を数学的モデルで表し、その集合としての吸収挙動をシミュレートするソフトウェアである。

まず、経口吸収性に関する因子である「化合物の粒子径、脂溶性、pKa、pHあるいは胆汁酸等の影響

を加味した溶解度、小腸粘膜透過性」を測定し、入力する。GastroPlus™には、一般的なヒトの消化管内pH、消化管の容積、血流量や消化管内移動時間等が設定しており、これらを組み込んだ数学モデルを用いて、吸収プロファイルを生シミュレートする。さらに、血中濃度に変換するための因子「代謝速度、分布容積、血漿蛋白結合率、血液/血漿濃度比」などを入力することによって、吸収挙動と連動する血中濃度推移を生シミュレートすることができる (Fig. 7)。

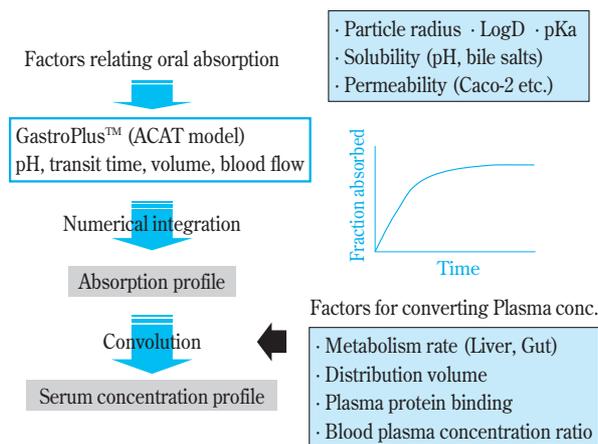


Fig. 7 Flow Chart of Simulation

(3) 予測精度の検証

住友製薬から発売されている高血圧症・狭心症治療薬アムロジンを生用いて予測精度の検証を行った例を紹介する。アムロジンはヒトでの動態データが非常に充実しており、予測精度の検証に適した薬物である。

先に述べた経口吸収性に関する因子は、全て *in vitro* 試験によって得ることができる。一方、血中濃度に変換するための因子には、静脈内投与をしないとわからないクリアランスや分布容積などの薬物動態パラメータが含まれる。通常これらのパラメータは *in vitro* および *in vivo* 動物試験から別途推定したものを生用いることになるが、ここではGastroPlus™が吸収挙動をどの程度正確に予測できるかを検証するため、既にヒトに静脈内投与して得られているクリアランスと分布容積の値を生用した。

ヒトに5mgを空腹時に経口投与したとする。まず、インプットした *in vitro* 試験データから吸収プロファイルがFig. 8のように得られ、吸収率は約70%と計算された。この吸収プロファイルと連動させて血中濃度をシミュレートした結果を、実測データとともにFig. 9に示す。シミュレーション結果が実測データとよく一致し、*in vitro* 試験によって得た吸収に関連するパラメータからヒトにおける吸収挙動が上手くシミュレートできたものと考えられた。

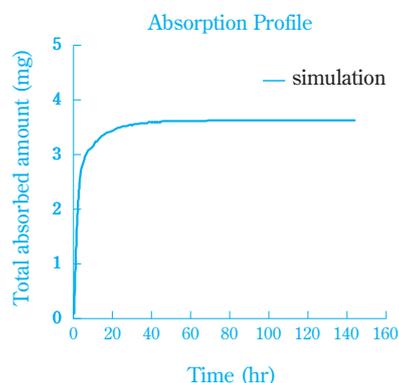


Fig. 8 Absorption Profile of Amlodin (5mg/man)

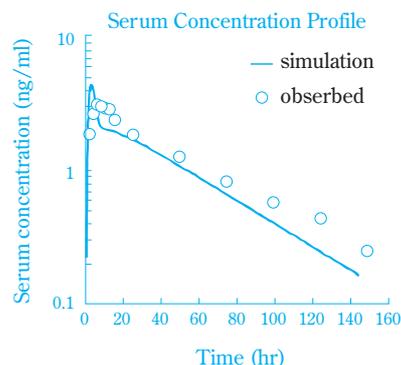


Fig. 9 Serum Concentration Profile of Amlodin (5mg/man)

(4) 開発化合物への応用

実際に本シミュレーションを実施するのは臨床試験以前であるため、血中濃度に変換するための因子(ヒトにおける動態パラメータなど)が得られていることはなく、これらのパラメータをいかに正確に推定するかが、高精度な血中濃度推移予測のもう一つの鍵となる。

ヒトにおける動態パラメータとしては、組織にどの程度移行するかを表す分布容積と、体内からどの程度の速さで消失するかを表すクリアランスを予測する必要があり、ヒトにおけるこれらの値の予測には、従来からアニマルスケールアップと呼ばれる経験則が生用いられていた。我々はこの予測手法に科学的根拠を付加し、予測精度を高めるため、分布容積やクリアランスをより精密な素過程を表すパラメータに分解して予測を実施している。素過程の評価には、ヒト由来試料を生用いて *in vivo* を反映するように適切にデザインした *in vitro* 試験と数種の動物試験を組み合わせた評価を実施しており、また、最近比較的生入手が容易になってきた遊離肝細胞等のヒト組織などの新しいツールを生用いた検討にも着手し、さらに高精度なヒト血中濃度推移予測を目指して取り組んでいる。

また、胃内pHや薬物の代謝能力は、個人によって

大きく異なる場合がある。このような個人差によって、薬物の血中濃度推移がどの程度変動するかをシミュレートすることも可能であり、必要に応じてこのような取り組みも行っている。

2. *in silico* モデリングによる開発の効率化に向けて

(1) *in silico* モデリングを使用する背景

血中濃度を予測するためにGastroPlus™を用いた*in silico*動態予測を上で述べたが、この手法を、動態を含めたヒトでの医薬品の作用や挙動に利用しようというのが*in silico*モデリングである。開発化合物の約50%が臨床試験の初期段階で脱落する²⁾という状況の中にあって、開発化合物の成功確率を向上させるための一つの手段として欧米の大手製薬企業を中心に*in silico*モデリング(臨床試験に適用した場合はバーチャル臨床と呼ぶ場合もある)を活用しようという動きがある。研究開発費に占める臨床試験の割合が高く、臨床試験での成功確率を現行の20%から30%に向上できれば、登録医薬品1剤当たりの総開発コストは約2億4千万ドル削減できる可能性があるというのが³⁾、企業が*in silico*モデリングに着目し、効率的な臨床試験をデザインしたり、副作用を事前に予測したりしようとする理由になっている。現在、医薬品の開発で使用される*in silico*モデリングとしては、健康状態と疾患状態における生物学的な制御機構を系統的に記述し、臨床データとオミックス(omics)データを統合したようなシステムが多い。

こうした予測手段が近年大きく進展した原動力となっているのは、コンピュータ技術が大幅に進展し、システムを安価なデスクトップコンピュータで実施できるようになったこと、大規模で複雑な生物学的な測定が定量面で正確に実施できるようになってきたこと、および複雑なシステムの理解や数学的モデル構築で進展があったことを挙げることができる⁴⁾。ヒトでの代謝をシミュレートする最近のモデルの中には、400の変数があつて、24時間の試験結果を45分間でシミュレートできるものもある。

*in silico*モデリングの目的は、上述したように生物学的なデータ(ゲノミクスデータ、生理学的データ等)を、コンピュータを基盤としたプラットフォームに統合することである。これを利用して、ある動的な条件下における将来的な生物学的応答を予測することに主眼が置かれている。ユーザーは*in silico*モデリングを利用することで、疾病の基本的な理解を進めることが可能となり、生体内で何が起きているのか、何故起きているのか、即ち、医薬品の効果、毒性および動態上の特性を尋ねることが可能となる。つまり、*in silico*モデリングを使用すれば、

- ・細胞や組織に対して化合物が及ぼす影響を予測す

ること

- ・臨床試験において化合物がヒトに及ぼす影響を予測すること

が可能になり、医薬品の開発段階から臨床段階に到る全ての段階で、全身にどのような影響が出るかを記述し、予測することが可能になると期待されている⁵⁾⁶⁾。

(2) 大規模な*in silico*モデリングの用途

*in silico*モデリングはその規模から2つのタイプに分類される⁷⁾。一つは、小スケールの*in silico*モデリングで、数個の数式やパラメータからなり、特定の問題に対応するよう設計されたものである。他方は、大規模な*in silico*モデリングで、数千の数式やパラメータからなり、複雑な生物学的プロセスを記述するためのものである。ここでは臨床試験での適用が期待できるような、大規模な*in silico*モデリングを使用した場合に医薬品の開発にどのようなメリットをもたらすかについて示す。

探索および前臨床段階

リード化合物探索(Lead identification)では、ターゲット(医薬品が作用する標的)の優先順位付けに活用することができる。従来の*in vitro*システムは、例えば疾病に対して有意と考えられる細胞を全身の制御システムから取り出して評価し、また*in vivo*システムは、疾病状態を人工的に誘導し、全身の制御システムや平衡状態に変化を来したものとなっている。*in silico*モデリングでは、ターゲットの活性を、ヒトを想定して変化させることで、臨床的な影響を最も強く誘導するのはどの経路かを推定することができる。

臨床段階

医薬品開発の中でも、臨床段階は最も資源を必要とするところである。*in silico*モデリング、とりわけ全身の生理学を反映するものは、臨床試験のデザインや最適化といった観点から次のような多数の応用が考えられる。

- ・臨床試験プロトコールの最適化
 - ・投与方法や投与形態の最適化
 - ・サンプリングタイミングの最適化
 - ・臨床試験の目的を達成するのに必要な時間の最適化
 - ・治療効果の予想
 - ・最善の臨床結果を得るための投与パターンの提案
- 更に、どの患者群に対して当該化合物が有効か(あるいは有効でないか)を予測し、なぜその反応が起きるのか、集団における変動がどの程度かについても知見を得ることが可能と考えられる。

(3) モデルの使用例^{8) 9) 10)}

in silico モデリングの究極的な目的は、動物によるスクリーニングや毒性試験、更には臨床試験を実施することなく、モデリングのみで医薬品を開発することにあるが、実際にはモデリングをビジネスにするベンチャー企業ですらそれは時期尚早であると認識している。しかし、上に述べたように*in silico* モデリングは医薬品の開発において時間とコストを削減し、意思決定の手助けを行う1つの強力な手段として注目されている。シミュレーションの結果は学術雑誌に掲載されるようなこともなく、どの程度の成果が得られているのかは未知である部分も多いが、その有用性について、医薬品開発のための*in silico* モデリングでは先端を行くエンテロス (Entelos) 社を例に挙げて述べる。同社は米国大手製薬会社 (ファイザー社、メルク社等) が新薬の研究開発に際して連携している企業として知られている。

エンテロス社が着目しているのは、疾病の原因となる遺伝因子や環境因子について不確定な部分である。同社は、糖尿病患者の中で全く同じに見えるものは2人とおらず、*in silico* モデリングはこの点を反映したものでなければならないと考えている。ジョンソン・アンド・ジョンソン (J&J) 社は、このエンテロス社が開発したPhysioLabテクノロジーを医薬品の発見や臨床試験のデータ分析に使用している。糖尿病をより包括的に理解しヒトでの現象を予測することで、J&J社は適切かつ実現可能な治療法 (医薬品と装置の組み合わせ等) を提供する準備ができることになると主張している。

このように、*in silico* モデリングは、従来の医薬品の安全性、有効性評価の欠点を補い、開発を促進するものとしてFDAのような規制当局も注目している^{11) 12)}。この技術は上に述べたように、薬物動態のみならず医薬品の研究全般に今後大きなインパクトを与えるものと予想され、開発プロセスへの取り込みが必要になるものと考えられる。

おわりに

近年、「オーダーメイド医療」、「テーラーメイド医療」という言葉が、一般社会でも頻繁に使用されるようになってきた。従来の「万人向けの医療 (mass-therapeutics)」から、患者個々の薬理遺伝学的体質に合わせた医療を目指すものであり、また、「根拠に基づく医療 (evidence-based medicine)」が要求されつつある。更に、ヒトゲノム・プロジェクトの進展

により、ゲノム創薬、薬理ゲノミクスといった新たな挑戦領域も生み出されてきており、新薬承認申請における規制当局側もその進展に大いなる興味を示している。このように、21世紀になって益々ドラスティックな変化・発展がみられる当該分野において、我々は常に世界の医薬品開発、薬物動態研究動向を捉えつつ、必要な技術・手法を適切に取り入れて、“住友の薬物動態研究ストラテジー”を尚一層ブラッシュアップして行かなければならないと考える。

引用文献

- 1) R. L. Walsky and R. S. Obach “Validated assays for human cytochrome P450 activities”, Drug Metab Dispos, 32, 647 (2004)
- 2) D. Polidori and J. Trimmer, “Bringing advanced therapies to market faster; a role for biosimulation?”, Diabetes Voice, 48 (2), 28 (2003)
- 3) Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report, 4 (5), (2003)
- 4) C. M. Henry, “Systems Biology”, Chemical & Engineering News, 81(20), 45 (2003)
- 5) S. Michelson, “Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Drug Discovery and Development”, J. of Bioinfo. And Comp. Biology, 1, 169 (2003)
- 6) Entelos, Inc., “Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Pharma R&D”, <http://www.entelos.com>
- 7) J. Musante, A. Lewis and K Hall, “Small- and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development”, Drug Discovery Today, 7, S192 (2002)
- 8) M. Goldman, “A Virtual Pharmacopeia”, Bio IT World, November (2002) <http://www.bio-itworld.com/archive/111202/virtual.html>
- 9) M. Uehling, “Model Patient”, Bio IT World, December (2003)
- 10) R. C. Willis, “Virtual Patient”, Modern Drug Discovery, 35 (2003)
- 11) C. Peck and D. Rubin, “Hypothesis: A single clinical trial plus causal evidence of effectiveness is sufficient for drug approval”, Clin. Pharmacol. Ther., 73, 481 (2003)
- 12) Food and Drug Administration, “Innovation and Stagnation”, March (2003)



佐藤 公彦
Kimihiko SATO
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



矢吹 昌司
Masashi YABUKI
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 薬学博士



渡邊 貴夫
Takao WATANABE
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



小室 勢津子
Setsuko KOMURO
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
グループマネージャー 薬学博士



西岡 和彦
Kazuhiko NISHIOKA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 理学博士



Oncology 領域における 核医学診断の新たな挑戦

- Functional Imaging の幕開け -

日本メジフィジックス(株)
 総合計画推進室 戦略マーケティング
 服部 英史
 研究開発本部 創薬研究所
 豊原 潤

New Challenge of Nuclear Medicine in Oncology -The dawn of functional imaging-

Nihon Medi-Physics Co., Ltd.
 Corporate Planning and Coordination Office
 Strategic Marketing Hideshi HATTORI
 Research and Development Division
 Research Center Jun TOYOHARA

Today, imaging diagnosis in oncology is based on the regional anatomical information. However, anatomy-based imaging provides limited functional information and can only differentiate tumors from normal tissue based on shape, density, vascularity, fat and water. Imaging of regional tumor biology by nuclear medicine provides quantitative estimates of regional biochemistry and receptor status and can overcome the sampling error and difficulty in performing serial studies inherent with biopsy. In this review, current status of the functional imaging of tumor by nuclear medicine will be described.

はじめに

我国を含む欧米諸国では、脳、心臓疾患による死亡者数は減少傾向にあるが、悪性新生物（以後、癌）だけは増加傾向にあり、2000年の死亡数は295,399人、人口10万対死亡率235.2となっており、3人に1

人は癌により死亡している¹⁾。厚生労働省「地域癌登録精度向上と活用に関する研究（研究代表者 津熊秀明）」²⁾によると、2020年の罹患者は男性50万人、女性35万人、総数85万人、2020年値の2000年値に対する比は、男性で1.51、女性で1.47、総数で1.49と今後も増加が予想されている。Fig.1に部位

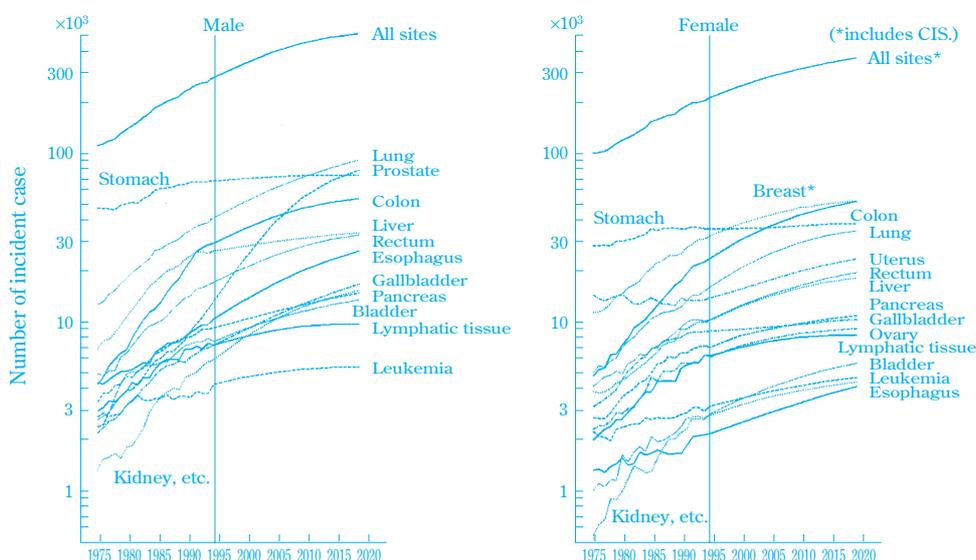


Fig. 1 Prediction of incident cases according to primary site, Japan. (Data from reference¹⁾)

別罹患の動向を示す。

男性では前立腺、肺、結腸、食道、直腸において増加がみられるが、胃、肝では1995年以降は横ばいで、2020年では肺、前立腺、胃がほぼ同じ程度の罹患数になる。女性では、結腸、乳房、肺、子宮、直腸、肝などで罹患数の増加がみられるが、胃は男性同様で1995年以降は横ばいとなり、乳房が胃よりも罹患数が多くなることが予想されている。

腫瘍の画像診断の現状

癌の診断治療の流れと画像診断の関係は、癌の種類や発生部位により異なる。ここでは、共通点をもとに基本的な部分をTable.1にまとめた。

画像診断が担う役割は、X線撮影（含デジタルX線画像診断：CR、血管造影：DSA）、エックス線断層画像検査（CT）、磁気共鳴検査（MRI）、超音波検査（US）、核医学それぞれの技術的特徴にもとづいて分担され、核医学診断の役割は三点に集約される。

- 1) 局在診断：腫瘍（原発、再発、転移）の存在位置の検出
- 2) 鑑別診断：腫瘍と非腫瘍病変の鑑別、悪性度の鑑別、治療方針の決定
- 3) 治療効果判定（follow-up）：腫瘍の退縮/消滅の確認、再発の予測（微小転移）

局在診断

局在診断は本質的には高分解能の画像が要求されるため、低分解能の核医学が果たしている役割は限られている。現時点の役割は、どこを他の検査法で精密に調べればよいかを示すこと、即ち全身スクリーニングである。今のところ骨転移の検出を目的とした^{99m}Tc-Bone agentや腫瘍の局在診断を目的とした⁶⁷Gaが主な検査であるが、CT、MRIなみの空間分解

能を有するポジトロン断層撮影法（PET）を用いた局在診断も臨床に普及しつつあり、今後の核医学の役割が期待されている。

鑑別診断

病変の存在位置や広がりCT、MRIで確認されたあと、腫瘍/非腫瘍病変の鑑別、細胞型の判定、悪性度診断、治療方針の決定が行われる。この診断の第一選択は、通常生検試料の病理診断である。しかし、腫瘍組織の不均一性のため（性質の異なる腫瘍細胞が同一腫瘍塊中に不均一に分布する）、病理診断結果は試料のサンプリング部位に影響され、精度は一般的に80%程度と言われている。生検試料が得られない場合、非観血的な画像診断が選択のひとつになる。ここで臨床的に要求される鑑別は、腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別、悪性度診断、治療方針の決定である。

腫瘍と非腫瘍病変の鑑別及び悪性度診断

腫瘍と非腫瘍病変の鑑別には、一般に高分解能の画像が求められる関係から造影CT（造影MRI）が利用される。しかし、例えばCTなどで見つかったリンパ節腫脹が転移かリンパ節炎かしばしば判断できない現状から分かるように、CT、MRIの診断精度には限界がある。限界は特に胸部や腹部の癌で指摘されており、この領域での核医学的アプローチは依然として意味がある。現時点で真に有用と言えるのはリンパ腫に対する⁶⁷Gaくらいであり、核医学の有用性が立証されたとは言える状況にはない。

核医学検査は、シングルフォトン断層撮影法（SPECT）及びPETの分解能が飛躍的に向上し、腫瘍特異的な第二世代製剤が開発されれば、CT、MRIに置き換わる可能性を秘めている。

また、悪性度診断は腫瘍の解剖学的診断である局在診断から一歩進んだレベルであり、画像診断に限

Table 1 Role of image diagnosis on patient management of cancer

Phase	Examination/Treatment	Image diagnosis	Role of image diagnosis
Medical checkup Outpatient	Physical examination (by interview)	X-ray	Detection of abnormal sites
Precise examination	Image diagnosis	X-ray, US, CT, MRI	Identification of anatomy of abnormal sites
		NM MRI, NM	Detection of distant metastasis Differentiation diagnosis
Under treatment	Physical examination (Biopsy, etc.)	—	Determination diagnosis
	Image diagnosis	CT, MRI NM	Assessment of therapy response (Anatomy-based) Assessment of therapy response (Tumor viability)
Follow-up	Physical examination	—	—
	Image diagnosis	X-ray, CT, NM	Detection of metastasis and/or recurrence

Abbreviations: US; ultrasound echo, CT; X-ray computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, NM; nuclear medicine.

らず今日あらゆる診断技術に対して要求されている。今日画像診断でこれに応え得るのは、 ^{18}F -FDG-PETのみであり、それ以外の既存技術（造影/CT、造影/MRI、モノクローナル抗体/SPECTなど）は、固有の欠点ゆえに満足すべきレベルにない。

治療方針の決定

外科的治療が非適用の場合、一般的には化学療法が行われる。これまでの抗癌剤は、正常細胞と癌細胞の増殖速度の違いをターゲットにしていたため、ほぼ全例において副作用が生じていた。しかし分子生物学の進歩に伴い、癌の増殖、血管新生、浸潤及び転移を制御する特異的な分子が同定されるようになり、これら分子を標的とする薬剤（分子標的抗癌剤）が開発され臨床使用されている。したがって、このような分子標的抗癌剤に奏効する患者を効率よく選択することが重要である。細胞増殖に関連する上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤やヒト癌遺伝子（HER2）タンパク阻害剤では、標的分子が過剰発現している患者によく奏効することが知られているため、標的分子の発現程度を投与前に診断することが非常に重要である。

癌の治療では化学療法のほかに放射線治療も行われている。癌の進行に伴い、癌細胞は酸素が少なくなる状態（hypoxia）となり、放射線の感受性が低くなるため放射線治療の効果が下がることが知られている。一方、大量の放射線を照射すると、放射線により骨髄抑制等の副作用が生じてしまう。これら問題を解決するための薬剤（放射線増感剤）が開発されており、今後 hypoxia の部位及び状態をより正確に把握することが重要である。

治療効果判定

腫瘍治療の第一選択は原則的として外科摘出であり、通常は外科摘出、放射線照射、抗癌剤投与など

を組み合わせる集学的に行われる。治療効果は、一般状態改善、機能回復、腫瘍の退縮/消失の確認、血中腫瘍マーカーの消失など様々な基準で判定される。退縮/消失の確認は外科非適用の場合必須検査であり、この目的で画像診断が利用される。一般に高分解能の画像が要求されることから、CT、MRIが使われ核医学検査が第一選択とはならない。

しかし、CT、MRIは治療後に腫瘍（=壊死巣、斑痕化した結合組織など）が残ったとき、その中に腫瘍細胞が生存するか否か、という点で何ら情報を与えない。また、形態学的変化は非特異的であり、機能的変化に引き続いて生じるため、治療効果を判定するまである程度の時間を必要とする。効果が判定されるまでは治療が継続されるが、無効例においては効果判定に時間を要することにより別の治療機会を逃す、あるいは無効薬継続によるQOLの低下や経済的損失が危惧される。したがって、機能的変化を早い段階で検出すること（=機能画像）はこれら問題点を解決できるのではないかと期待されている。

以上のように、腫瘍領域における画像診断は形態学的情報にもとづいて行われているが、その限界も指摘されている。腫瘍局所の生物学的な特徴を画像化する functional imaging は、解剖学的な情報にもとづいた画像診断や、生検が根本的に保有する問題点を解決する方法であり、核医学診断はこれらの問題点を解決する可能性を持っている。本稿では、この functional imaging を実現するための放射性医薬品研究の現状について紹介する。

Oncology 領域における放射性医薬品研究の現状

腫瘍の生物学的な情報を画像化するための放射性医薬品を Table.2 に、本稿で紹介するポジトロン核種で標識された放射性医薬品の化学構造式を Fig.2 に示す。

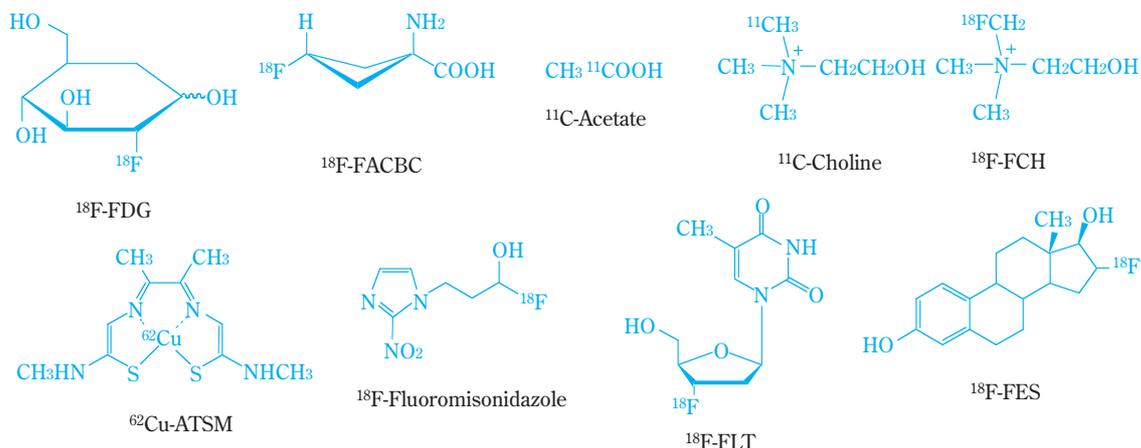


Fig. 2 Chemical structures of positron labeled radiopharmaceutical for tumor functional imaging

Table 2 Radiopharmaceuticals for functional imaging of tumor biology

Biological/biochemical function	Radiopharmaceutical
Glucose metabolism	^{18}F -FDG
Amino acid transport and incorporation	^{18}F -FACBC
Membrane/lipid biosynthesis	^{11}C -acetate, ^{11}C -choline, ^{18}F -FCH
DNA synthesis	^{18}F -FLT
Hypoxia	^{18}F -fluoromisonidazole, ^{62}Cu -ATSM
Apoptosis	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AnnexinV
Receptor expression	^{18}F -FES, $^{123\text{I}}$ -MIBG, ^{111}In -DTPA-octreotide
P-glycoprotein	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmine

See text for definition of abbreviations

1. グルコース代謝の画像化

悪性腫瘍組織では組織の血管新生を上回って、腫瘍細胞の増殖が亢進しており、低酸素組織画分を含んでいる。したがって、腫瘍細胞は低酸素環境下でも増殖を維持するため、酸素を消費することなくグルコースの嫌氣的解糖を利用して、エネルギーを獲得している³⁾。そのため、腫瘍細胞ではグルコーストランスporterやヘキソキナーゼ活性の増加が認められ、大量のグルコースを細胞内に取り込む性質を持っている⁴⁾。また、腫瘍細胞ではグルコース-6-リン酸の脱リン酸化酵素であるグルコース-6-ホスファターゼの活性も低い⁴⁾。以上の理由から、D-グルコースの2位の水酸基を ^{18}F に置換した2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) (Fig.2) は多くの腫瘍に高集積し、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫の診断を目的とするもので、所定の要件を満たすものに対しては、平成14年4月1日から保険診療が適応されている。 ^{18}F -FDGは一般に悪性度が高い腫瘍への取り込みが高いことから、それらの鑑別診断、病期診断、転移再発診断などに利用されている。また、 ^{18}F -FDGの組織への集積度はグルコース代謝を行っている (= 生存している) 細胞数と比例することから⁵⁾、 ^{18}F -FDGを化学療法や放射線療法の治療効果の定量的判定に利用する試みが成されている。Wiederらは、術前化学放射線療法4週後に食道切除を受ける予定の食道扁平上皮癌患者38名(cT3、cN0/+、cM0)に対して、術前化学放射線療法前と手術前の ^{18}F -FDG-ボジトロン断層撮影検査(^{18}F -FDG-PET)を行い、グルコース代謝能の変化と病理組織学的な効果判定基準と比較検討した⁶⁾。その結果、 ^{18}F -FDGの集積で表されるグルコース代謝能は、病理組織学的奏効例で $70 \pm 11\%$ 、病理組織学的非奏効例で $51 \pm 21\%$ まで減少し、術前治療14日目での ^{18}F -FDG-PETによる腫瘍グルコース代謝能の変化は病理組織学的奏効例を感度93%、特異度88%で検出可能であった。更に、

術前化学放射線療法14日後での腫瘍グルコース代謝能の変化は有意に患者の生存期間と相関した($p = 0.011$)。Fig.3に ^{18}F -FDG-PETで検討した画像の1例(冠状断像)を示す。上段(A)は、術前化学放射線療法に対する病理組織学的奏効例を、下段(B)には非奏効例を示す。奏効例では、術前化学放射線療法14日後に ^{18}F -FDG集積の顕著な低下を認めたが、非奏効例では ^{18}F -FDGの集積低下を認めなかった。導入化学療法の治療効果判定では、他にも、胃癌、乳癌で ^{18}F -FDGの有効性が証明されている^{7, 8)}。

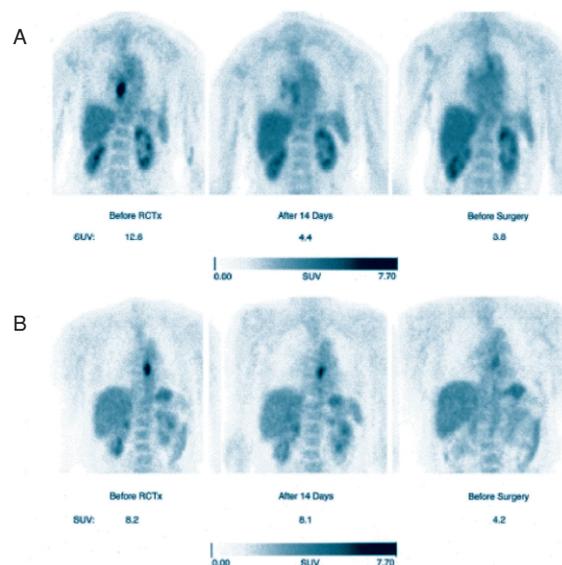


Fig. 3 Example of ^{18}F -FDG-PET studies (coronal slices) in (A) histopathologically responding and (B) nonresponding tumors. RCTx, chemotherapy; SUV, standardized uptake value. (Data from reference⁶⁾).

進行癌に対する化学療法では、進行非小細胞肺癌57名(Stage IIIb or IV)に対して、シスプラチンベースの化学療法施行前と1サイクル施行後に ^{18}F -FDG-PET検査を行い、腫瘍グルコース代謝能の変化とフォローアップにおけるResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)⁹⁾の効果判定基準とを比較検討する試験が実施された¹⁰⁾。その結果、腫瘍グルコース代謝能の変化はRECISTの効果判定基準を予測可能であった($p < 0.0001$: 感度95%、特異度74%)。加えて、 ^{18}F -FDGによって観察される腫瘍グルコース代謝能の変化は、無増悪生存期間及び全生存期間の双方と相関した(無増悪生存期間: $p = 0.0003$ 、全生存期間: $p = 0.005$)。

以上の報告は、 ^{18}F -FDG-PETによる腫瘍グルコース代謝能の評価が、術前補助化学放射線療法の無効症例を早期に同定可能であり、これによって治療プロトコルの見直しを早期に可能とすること、 ^{18}F -

FDG-PET による腫瘍グルコース代謝能の画像をエンドポイントとすることで、治療レジメンの評価期間を短縮することが可能となり、生存率の向上と無効例に対する治療費用の抑制に繋がることを示唆していると考えられる。

2. アミノ酸輸送・取り込みの画像化

^{18}F -FDG は、グルコース代謝の盛んな正常組織である脳や、炎症性細胞が集積する急性期の炎症組織に高集積するため、脳腫瘍や治療直後の診断への応用は困難である。これに対しタンパク質合成は、脳では脾臓や肝臓などの臓器ほど活発でなく、脳腫瘍を陽性に画像化する代謝機能として注目される。また、悪性腫瘍では細胞増殖に必要なタンパク質合成の基質としてアミノ酸の取り込みが亢進していると考えられることから、 ^{18}F 標識アミノ酸誘導体は ^{18}F -FDG を補完する PET 用腫瘍診断薬剤として期待される化合物である。

最近、Shoup らは生体内で安定な非天然型アミノ酸の α -aminocyclobutane carboxylic acid (ACBC) の ^{18}F 標識化合物である 1-amino-3- ^{18}F fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (^{18}F -FACBC) (Fig.2) を合成し、その臨床的有用性を示した¹¹⁾。 ^{18}F -FACBC の細胞内への集積は、細胞膜上に存在するアミノ酸輸送担体を介して細胞内に輸送されると考えられるが、その詳細は未だ明らかではない。 ^{18}F -FACBC の臨床研究の結果を Fig.4 に示す。神経膠芽腫患者における切除術前のガドリニウム造影 MRI/T1 強調画像 (頭部横断像) では、左前頭葉の腫瘍が対側まで浸潤していることが分かる (上段)。切除術 1 週間後に実施した ^{18}F -FACBC-PET (下段) では、異常集積を認めたが、切除術 8 週間後に実施した ^{18}F -FDG-

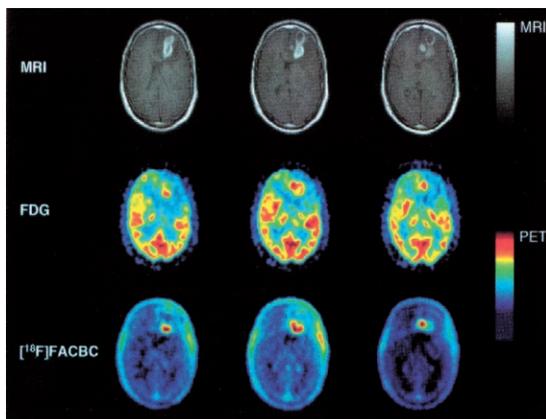


Fig. 4 ^{18}F -FACBC-PET images of patient with glioblastoma multiform (bottom row). Top row: T1-weighted transaxial MRI scans with gadolinium enhancement. Middle row: ^{18}F -FDG-PET images. (Data from reference¹¹⁾).

PET (中段) では、異常集積を認めなかった。 ^{18}F -FACBC-PET の異常集積部分は、再手術により神経膠芽腫の遺残と確認された。以上の結果は、 ^{18}F -FACBC-PET が脳腫瘍の存在診断、浸潤範囲や悪性度の評価、治療効果や再発の判定などのために有用であることを示していると考えられる。

3. 膜・脂質生合成の画像化

悪性腫瘍の特徴の一つである細胞増殖を支えるためには、DNA 合成と同様に細胞膜の構成成分である膜・脂質の生合成も必要である。したがって、膜・脂質の生合成を標的にした放射性医薬品は、新たな腫瘍の機能診断薬剤としての可能性がある。

[1- ^{11}C]Acetate (Fig.2) は心筋の TCA サイクルによる好氣的代謝の評価を目的として開発された薬剤であるが、acetate の代謝によって生じる acetyl-CoA は好氣的エネルギー産生のみではなく、リン脂質などの脂質合成にも利用されることが知られていた^{12, 13)}。吉本らは、腫瘍でのエネルギー代謝が解糖系による嫌氣的エネルギー産生への異存が大きいことから、増殖能の高い悪性腫瘍細胞では acetate の代謝が脂質合成にシフトしていると予想し、acetate の腫瘍内代謝と増殖能との関係について基礎的に検討した¹⁴⁾。その結果、腫瘍細胞へ取り込まれた [1- ^{14}C]-acetate は予想通り脂溶性代謝物 (ホスファチジルコリン及び中性脂肪) として認められた。また、[1- ^{14}C]-acetate の脂溶性画分への放射能取り込みは、細胞増殖能の指標である [methyl- ^3H]thymidine の DNA への取り込みと良好な相関関係を示した ($p = 0.0016$)。

[1- ^{11}C]-Acetate は ^{18}F -FDG と異なり、ほとんど尿中への放射能の排泄を認めないことから、膀胱に隣接する骨盤内腫瘍、特に前立腺癌の検出や病期診断を目的とした臨床研究が行われている。Fig.5 に低分化前立腺癌患者における ^{11}C -acetate の臨床画像例を示す¹⁵⁾。上段 ^{18}F -FDG-PET では、原発巣 (A) への ^{18}F -FDG 集積が低く、異常を指摘出来なかった。 ^{18}F -FDG-PET は左腸骨リンパ節転移 (B) と右恥骨への骨転移を検出可能であった。下段 ^{11}C -acetate-PET は原発巣 (D) 左腸骨リンパ節転移 (E) 及び右恥骨の骨転移巣 (F) のいずれも明瞭に描出可能であった。

また、悪性腫瘍では細胞膜リン脂質合成の亢進と一致して、コリン代謝の亢進が確認されている。コリンの腫瘍組織における動態は、多くの MR spectroscopy や生化学的研究から明らかになりつつある。すなわち、活発な細胞分裂を繰り返す腫瘍細胞では、コリンキナーゼ活性が亢進し、choline、phosphocholine、phosphoethanolamine の細胞内濃度が上昇している。コリンは細胞内に取り込まれた後、コリンキナーゼによってリン酸化され、腫瘍組織に滞留

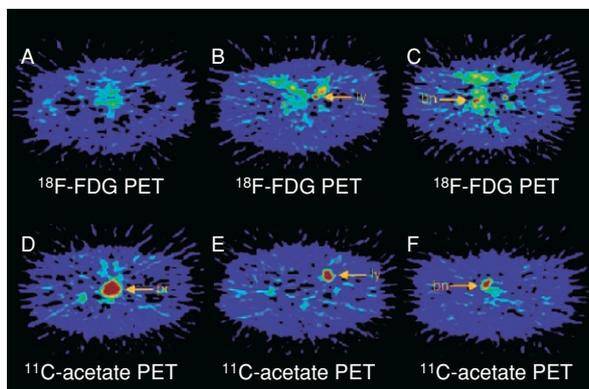


Fig. 5 PET images of prostate, lymph node, and bone metastases obtained using ^{18}F -FDG (upper row) and ^{11}C -acetate (bottom row) from 73-y-old man with poorly differentiated (Gleason sum 7) adenocarcinoma of prostate. bn=bone; ly=lymph node; pr=prostate. (Data from reference¹⁵).

すると推察されている。

原らは ^{11}C -choline (Fig.2)を用いて、コリン誘導体が脳腫瘍や前立腺癌の腫瘍イメージング剤となり得ることを報告した^{16, 17}。更にDeGradoらによって、実用性の高い ^{18}F fluoromethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium (^{18}F -FCH)(Fig.2)が開発された¹⁸。 ^{11}C -Cholineは ^{11}C -acetateと同様に、尿中への放射能の排泄をほとんど認めないことから、コリン誘導体である ^{18}F -FCHの前立腺癌診断への応用が期待されたが、 ^{18}F -FCHは ^{11}C -cholineと異なり、速やかな尿中への放射能の排泄を認め、前立腺癌への応用には限界があると考えられた。

4. DNA合成の画像化

悪性腫瘍の化学療法や放射線治療の治療効果判定をより早期に行うことを目的として、核酸誘導体を用いたDNA合成の画像化の研究が行われている。細胞増殖マーカーとして用いられる[methyl- ^3H]thymidineによるDNA合成評価法にもとづいて、 ^{11}C -thymidineが研究されている。しかし、 ^{11}C の物理的半減期(約20分)の短さに起因するノイズの多さと ^{11}C 標識代謝物の二次分布という問題のため、得られた画像から腫瘍の増殖能を定量評価することは困難であった。この問題点を解決するため、Shieldsらは抗ウイルス薬として開発されていた3'-deoxy-3'-fluorothymidine (FLT)の ^{18}F 標識を試み ^{18}F -FLT (Fig.2)を合成し、ヒトでの増殖組織(骨髄、腫瘍)の画像化に成功した¹⁹。Fig.6には ^{18}F -FLTが初めて非小細胞肺癌患者へ投与された臨床例を示す。左に冠状断像、右に矢状断像、中央に横断像を示す。 ^{18}F -FLTの集積は、増殖能の高い腫瘍と骨髄並びに

代謝・排泄臓器である肝臓と膀胱に認められた。 ^{18}F -FDGは、 ^{18}F -FLTと同様に腫瘍への集積を認めたが、骨髄への放射能の集積を認めなかった。

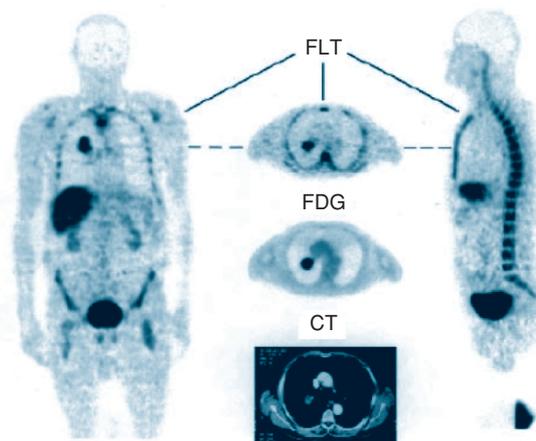


Fig. 6 ^{18}F -FLT images of patient with non-small cell lung cancer. Left: coronal image. Right: sagittal image. Center: transverse image. (Data from reference¹⁸).

^{18}F -FLTは、細胞内で5'-水酸基のリン酸化を受けた後、DNA合成経路に取り込まれるが、3'-水酸基をフッ素で置換しているため、リン酸ホスホジエステル結合が形成されず、DNA鎖の伸長を阻害する。一方、リン酸化後の ^{18}F -FLTは、マイナス電荷のために細胞外へ容易に拡散できないため、細胞内に滞留する。したがって、 ^{18}F -FLTの細胞への集積の程度は、リン酸化酵素のチミジンキナーゼ(TK1)活性を反映し、DNA合成を間接的に表す画像となる。

豊原らは、22種類の異なる増殖能を有する腫瘍細胞株を用いて、TK1活性を反映するFLTの細胞集積が細胞の増殖能を反映するか否かを検証した²⁰。その結果、FLTの細胞内取り込みが、細胞増殖マーカーである% S-phase及び[methyl- ^3H]thymidineの取り込みと良く相関することを見出した。また、RaseyらはFLTの細胞周期依存的な集積を検証する目的で、細胞周期を同調させた非小細胞肺癌細胞株を用いてFLTの取り込みが細胞周期依存的な集積を示すことを明らかにした¹⁹。更に、 ^{18}F -FLTのヒト肺結節への放射能集積と病理組織における細胞増殖マーカーKi-67染色度との間に、高い相関関係($r = 0.87$; $p < 0.0001$)があることも確認された (Fig.7)²²。

これらの知見は、 ^{18}F -FLTによって悪性腫瘍細胞の増殖動態を非侵襲的に画像化可能であることを積極的に支持する結果である。しかしながら、 ^{18}F -FLTの細胞あたりの集積量がde novo合成系の阻害剤である5-fluorouracil (5-FU)やmethotrexate (MTX)によって増大し、集積と細胞増殖動態が乖離する現象

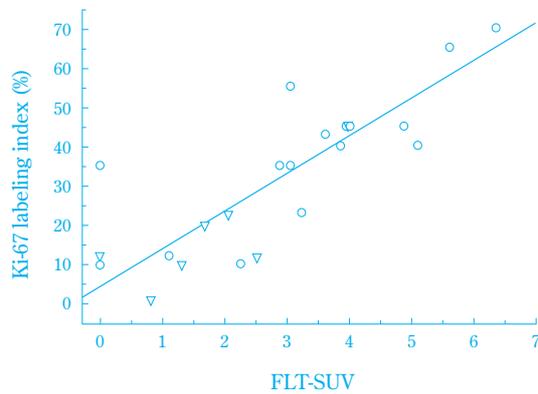


Fig. 7 Linear regression analysis demonstrated a significant correlation between proliferative fraction and ^{18}F -FLT uptake in solitary pulmonary nodule. (Data from reference²²).

も報告されている²³。この現象は、de novo 合成系の酵素阻害によって salvage pathway 系酵素である TK1 の活性が亢進し、 ^{18}F -FLT の細胞あたりの集積量が増大することに起因しており、 ^{18}F -FLT を抗悪性腫瘍薬の治療効果判定に使用する場合には更なる検討が必要であることを意味している。

5. 低酸素状態の画像化

低酸素組織は“構造的には正常範囲であるが、酸素供給不足により可逆的変化が生じている部位”と定義される。悪性腫瘍では血管新生が腫瘍細胞の活発な増殖に追いつかず、低酸素に陥る部分が生じる。低酸素腫瘍は放射線感受性が低く、放射線治療効果が得にくいとされている。したがって、腫瘍の低酸素部位を画像化する意義は、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) における線量分布や照射部位などの治療計画に有益な情報を与える可能性があると考えられている。

低酸素組織イメージング剤としては、放射線増感剤として開発された nitroimidazole 化合物の誘導体である ^{18}F -fluoromisonidazole (Fig.2) が良く使われているが、本来、nitroimidazole 化合物は放射線照射によって細胞内に生じる不安定ラジカルの受容体として開発された経緯もあり、腫瘍への集積機序に関しては不明な点が多い。藤林らは、銅 (Cu) が生体内での酸化還元反応に寄与していることに着目して、 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータで製する、ポジトロン放出核種 ^{62}Cu で標識可能な低酸素組織診断薬剤 ^{62}Cu -diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemicarbazone) (^{62}Cu -ATSM) (Fig.2) を合成し、腫瘍のイメージングに応用した^{24, 25}。 ^{62}Cu -ATSM は腫瘍への高い集積を示すと共に、 ^{18}F -FDG とは異なり、血流の不均一性を反映すると考えられる画像を示した。更に小幡らに

よって、Cu-ATSM の腫瘍細胞における集積機序は、腫瘍細胞で高発現するミクロソームの電子伝達系酵素によって還元を受けることによって滞留することが明らかとなっている²⁶。

6. アポトーシスの画像化

抗癌剤が癌細胞にアポトーシスを誘導することから、アポトーシスは化学療法の治療効果に直接結びつく重要な現象であると考えられている。したがって、抗癌剤の投与後に認められるアポトーシスの程度を画像化可能であれば、抗癌剤感受性の判定、すなわち、治療効果の予測が可能であると考えられる。

インビボにおいてアポトーシスを検出する方法として、Blankenberg らは、アポトーシスの初期に観察されるホスファチジルセリン (PS) の細胞膜表面への発現と、これに強い親和性を有するアネキシン V との組み合わせを応用し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Annexin V を合成し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Annexin V が種々の動物モデルでアポトーシスを検出可能であることを示した²⁷。更に、肺癌 10 名、乳癌 2 名、悪性リンパ腫 3 名を対照にした $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の第 I / II 相臨床試験で、化学療法 1 コース前後における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の集積変化を検討したところ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の集積が増大した (= アポトーシスを検出) 肺癌と悪性リンパ腫の 8 症例では、化学療法が奏効したものの、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の集積増大が認められなかった 5 例では、化学療法が奏効しなかった。一方、乳癌 2 症例では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の集積変化と化学療法の奏効に相関は認められなかった²⁸。以上の結果は、肺癌と悪性リンパ腫においては、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V によって化学療法の効果予測が可能であることを示唆している。Fig.8 に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V の第 I / II 相臨床試験の画像例を示す。抗癌剤治療が無効 (PD) であった非小細胞肺癌症例 (A) では、治療前の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (A1) と比較して治療後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (A2) で腫瘍部位への放射能集積を認めなかった。抗癌剤治療が有効 (CR) であった非小細胞肺癌症例 (B) では、治療前の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (B1) と比較して治療後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (B2) では、矢印で示す頸部の転移巣及び両側肺門リンパ節転移巣への放射能集積を認めた。抗癌剤治療が有効 (CR) であった非ホジキンリンパ腫症例 (C) では、治療前の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (C1) と比較して治療後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V 画像 (C2) では、矢印で示す頸部リンパ節転移巣及び左腋下リンパ節転移巣への放射能集積を認めた。

7. 受容体の画像化

ある種の腫瘍では、特殊な細胞や受容体の存在が確

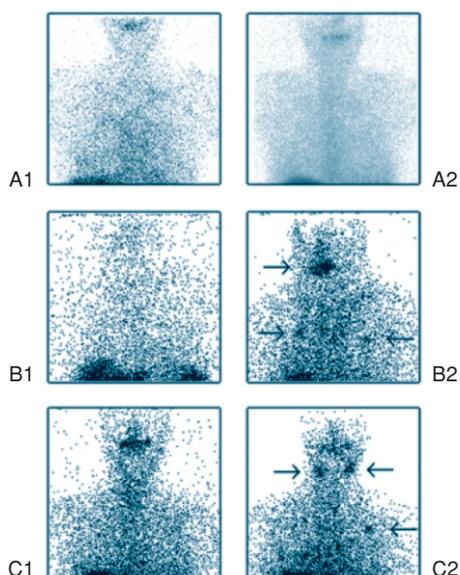


Fig. 8 Example of ^{99m}Tc -AnnexinV imaging studies in responding (B and C) and nonresponding (A) tumors. A and B: Case of non-small cell lung cancers. C: A case of non-Hodgkin's lymphoma. (Data from reference²⁸).

認されている。そこで、対象となる細胞に存在するトランスポーターや受容体に親和性を示す化合物を用いて、それらの腫瘍を画像化することも試みられている。

^{123}I -m-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) は、交感神経遮断性降圧剤であるグアナネチジンを母体にデザインされた化合物で、副腎髄質や交感神経終末にノルエピネフリンと同じ機序で取り込まれることから、副腎髄質のシンチグラフィや心筋交感神経機能の診断に使用されている。MIBG を腫瘍イメージングに応用したのは、Sissonnらによる ^{131}I -MIBGを用いた褐色細胞腫のシンチグラフィの報告が最初である²⁹。以後、褐色細胞腫の診断に用いた多くの報告がなされるとともに、神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌、カルチノイド、肺癌等の局在診断にも役立つことが報告されている。

神経内分泌性腫瘍細胞では、ソマトスタチンの受容体が豊富に発現していることから、このソマトスタチン受容体に結合する放射性化合物は特異性の高い放射性診断薬剤となり得る。ソマトスタチンは14個のアミノ酸からなるペプチドであるが、受容体との結合に必須な部位はPhe⁷-Trp-Lys-Thr¹⁰であること、構成アミノ酸の一部をD体とすることにより体内でのペプチダーゼによる分解に対する抵抗性を持たせた、(D) Phe-Cys-Phe-(D) Trp-Lys-Thr-Cys-The(ol) (octreotide) を母化合物として、N末端側のD-Phe部にキレート部位としてのDTPAを導入し、これを介して ^{111}In を結合させることによって ^{111}In -DTPA-

octreotideが開発された³⁰。この化合物は下垂体腺腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、神経芽細胞腫、傍神経節腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、小細胞肺癌などの神経内分泌腫に高い陽性率を示す。特に、CTやMRIなどでは検出が困難な、膵内分泌腫瘍やカルチノイドの原発巣及び転移巣の診断に極めて有用である。

今日、乳癌症例の2/3がホルモン治療に反応性を示すと考えられ、その反応性はエストロゲン受容体(ER)とプロゲステロン受容体(PR)の発現によって予測可能とされている。したがって、乳癌治療において、ERとPRに関する情報を核医学画像診断で得ることが可能であれば、転移巣など原発巣以外の広範な領域の受容体密度が測定可能と期待されている。現状、PRに対する適当な放射性医薬品は開発されていないが、ERに対しては、 $^{16}\alpha$ -[^{18}F]fluoroestradiol-17 β (^{18}F -FES)(Fig.2)が開発され、 ^{18}F -FESの集積とインビトロの受容体結合アッセイの結果が相関すると報告されている^{31, 32}。Fig.9に、進行乳癌症例での ^{18}F -FDG-PET冠状断像(左)、 ^{18}F -FES-PET冠状断像(右)を示す³³。ER発現陽性は左腋下线リンパ節転移巣の生検で確認されている。 ^{18}F -FESは左腋下线リンパ節転移巣への集積を認めたが、 ^{18}F -FDGが集積を認めた脊椎の骨転移巣を描出できなかった。その後のホルモン療法に対して、左腋下线リンパ節転移巣は反応性を認めたが、骨転移巣は増悪したことから、 ^{18}F -FES-PETは、転移巣におけるER発現の不均一性を検出可能であったと考えられた。

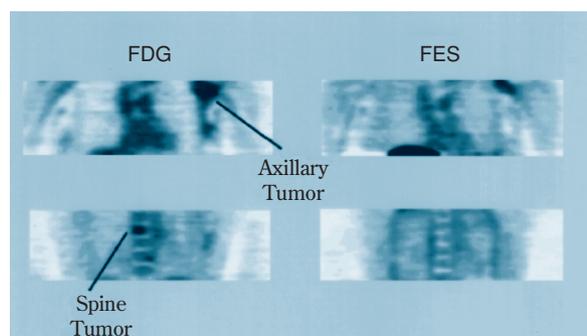


Fig. 9 Heterogeneous ER expression demonstrated by PET imaging. (Data from reference³³).

また、 ^{18}F -FESの集積性とタモキシフェンの作用に相関関係が認められるとも報告されており、治療効果予測診断への可能性も示唆されている³⁴。

8. P-糖タンパク質の画像化

^{99m}Tc -2-hexakis-2-methoxybutyl-isonitrile (^{99m}Tc -MIBI) や ^{99m}Tc -1, 2-bis[bis (2-ethoxyethyl)

phosphino]ethane (^{99m}Tc -tetrofosmin) は心筋血流シンチグラフィ剤として開発されたが、いくつかの悪性腫瘍で集積を示す。また、その集積の程度と集積後の消失の速度が抗癌剤の多剤耐性との関連において注目されており、遅延像において集積の消失率が高い腫瘍ではP-糖タンパク質が発現して多剤耐性の傾向があることが示されている^{35, 36}。

おわりに

21世紀に入り、悪性腫瘍の治療現場にメシル酸イマチニブやゲフィニチブと言った新しいタイプの分子標的治療薬が華々しく登場した。現在、各製薬メーカーの開発候補化合物にラインナップされている薬剤の中には、悪性腫瘍の原因である遺伝子産物を標的とした分子標的薬剤が多い。これは、今後、悪性腫瘍の治療戦略において、腫瘍の生物学的な特徴にもとづいて治療方針を決定する機会がますます増大することを意味している。これに対して、腫瘍局所の生物学的な特徴を画像化するfunctional imagingは、患者QOLの向上や治療成績の向上に役立つ可能性がある。と期待するとともに、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

- 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」
- 大野 ゆう子, 津熊 秀明, 味木 和喜子・他: 日本の癌罹患の将来推計 - ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測。癌・統計白書 - 罹患/死亡/予後/ - 2004 (大島明, 黒石 哲生, 田島 和雄 編), 篠原出版, 東京, 202 - 217, 2004
- Warburg O.: On the origin of cancer cells. *Science* 123, 309 - 314 (1956).
- Waki A. et al.: Recent advances in the analysis of the characteristics of tumors on FDG uptake. *Nucl Med Biol* 25, 589 - 592 (1998).
- Kubota R. et al.: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33, 1972 - 1980 (1992).
- Wieder H.A. et al.: Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 22, 900 - 908 (2004).
- Ott K. et al.: Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: Results of prospective trial. *J Clin Oncol* 21, 4604 - 4610 (2003).
- Smith I.C. et al.: Positron emission tomography using [^{18}F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathological response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 18, 1676 - 1688 (2000).
- Therasse P. et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer National Cancer Institute of the United States National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92, 205 - 216 (2000).
- Wolfgang A. et al.: Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 21, 2651 - 2657 (2003).
- Shoup T.M. et al.: Synthesis and evaluation of [^{18}F]-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med* 40, 331 - 338 (1999).
- Howard B.V.: Acetate as a carbon source for lipid synthesis in cultured cells. *Biochem Biophys Acta* 488, 145 - 151 (1977).
- Long V.J.W.: Incorporation of 1- ^{11}C -acetate into the lipids of isolated epidermal cells. *Br J Dermatol* 94, 243 - 252 (1976).
- Yoshimoto M. et al.: Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: Acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 28, 117 - 122 (2001).
- Oyama N. et al.: ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 43, 181 - 186 (2000).
- Hara T. et al.: PET imaging of brain tumor with [methyl- ^{11}C]choline. *J Nucl Med* 38, 842 - 847 (1997).
- Hara T. et al.: PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 39, 990 - 995 (1998).
- DeGrado T.R. et al.: Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 61, 110 - 117 (2001).
- Shields et al.: Imaging proliferation in vivo with [^{18}F]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 4, 1334 - 1336 (1998).

- 20) Toyohara et al.: Basis of FLT as a cell proliferation marker: comparative uptake studies with [³H]thymidine and [³H]arabinothymidine and cell analysis in 22 asynchronously growing tumor cell lines. *Nucl Med Biol* 29, 281 - 287 (2002).
- 21) Rasey J.S. et al.: Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells. *J Nucl Med* 43, 1210 - 1217 (2002).
- 22) Buck A.K. et al.: 3-deoxy-3-[¹⁸F]fluorothymidine-positron emission tomography for non-invasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 62, 3331 - 3334 (2002).
- 23) Dittmann H. et al.: Early changes in [¹⁸F]FLT uptake after chemotherapy: an early experimental study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 1462 - 1469 (2002).
- 24) Fujibayashi Y. et al.: Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. *J Nucl Med* 38, 1155 - 1160 (1997).
- 25) Takahashi N. et al.: Evaluation of ⁶²Cu labeled diacetyl-bis(*N*⁴-methylthiosemicarbazone) as a hypoxic tissue tracer in patients with lung cancer. *Ann Nucl Med* 14, 323 - 328 (2000).
- 26) Obata A. et al.: Retention mechanism of hypoxia selective nuclear imaging/radiotherapeutic agent Cu-diacetyl-bis(*N*⁴-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM) in tumor cells. *Ann Nucl Med* 15, 499 - 504 (2001).
- 27) Blankenberg F.G. et al.: In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci* 95, 6349 - 6354 (1998).
- 28) Belhocine T. et al.: In vivo imaging of chemotherapy-induced apoptosis in human cancers. *Ann NY Acad Sci* 1010, 525 - 529 (2003).
- 29) Sisson J.C. et al.: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Eng J Med* 305, 12 - 17 (1981).
- 30) Bakker W.H. et al.: [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis radiolabeling and in vitro validation. *Life Sci* 49, 1583 - 1591 (1991).
- 31) Kiesewetter D.O. et al.: Preparation of fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J Nucl Med* 25, 1212 - 1221 (1984).
- 32) Mintun M.A. et al.: Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 169, 45 - 48 (1988).
- 33) Mankoff D.A. et al.: Characterizing tumors using metabolic imaging: PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors. *Neoplasia* 2, 71 - 88 (2000).
- 34) Dehdashti D. et al.: Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 26, 51 - 56 (1999).
- 35) Kao C.H. et al.: P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. *Cancer Res* 61, 1412 - 1414 (2001).
- 36) Fuster D. et al.: Tetrofosmin as predictors of tumour response. *Q J Nucl Med* 47, 58 - 62 (2003).

PROFILE



服部 英史
Hideshi HATTORI
日本メジフィジックス株式会社
総合計画推進室 戦略マーケティング



豊原 潤
Jun TOYOHARA
日本メジフィジックス株式会社
研究開発本部 創薬研究所
副主任研究員 薬学博士

電子顕微鏡の 最新技術と将来展望

住友化学(株) 筑波研究所
本多 祥晃

State of the Art and the Future Technologies of Electron Microscope

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Tsukuba Research Laboratory
Yoshiaki HONDA

Development of nanotechnology necessitates the structural, physical and chemical characterization of constituent advanced materials at the nanometer level. For example, compound semiconductors used to optical and electronic devices are composed of many thin layers in nanometer level. Electron microscopy is one of the most effective methods for these kinds of analysis, which gives direct information of the structure and the elements distribution with high spatial resolution. Recently, new imaging techniques in electron microscope have been developed. This review describes state of the art and future technologies of electron microscope.

はじめに

近年、性質の異なる物質や相をナノメートル (nm) オーダーで組み合わせて、それぞれが持つ機能を複合的に活用することにより先端材料の開発が行われるようになった。当社においても、膜厚や組成を nm オーダーで制御することにより高い性能が実現される化合物半導体系 (GaAs 系等) 電子・発光デバイスや、ミクロ相分離構造の制御により高い性能を得ることができる高分子材料等の先端材料の開発を行っている。

これらの先端材料の構造解析には、サブ nm オーダー (原子オーダー) の空間分解能で形状観察ができる透過型電子顕微鏡 (TEM) は必須の手段となっており、ますますその重要性が増している。さらに最近の技術的な進歩により TEM を用いた元素分析法は nm オーダーの空間分解能を有するに至っており、形状と組成の両面からの構造解析が可能となっている。本稿では TEM を中心とした電子顕微鏡技術の最近の進展とその原理、応用例と将来展望について述べる。

主要電子顕微鏡技術の体系

1. TEM、SEM、EPMA、オージェ、CL

電子顕微鏡内の真空下で電子線が薄い試料に入射す

ると、電子は試料に含まれている元素とさまざまな相互作用を行った後に試料を透過する。この相互作用の結果として試料から放出されるものに、2次電子、反射電子、特性X線、オージェ電子、蛍光等がある。一方、試料を透過した電子には、散乱されなかった電子、エネルギー損失を伴わない散乱を受けた弾性散乱電子、散乱によってエネルギーの一部を失った非弾性散乱電子がある (Fig.1)。

電子線を用いて試料の形状を観察する手法としては、2次電子や反射電子を検出する走査型電子顕微

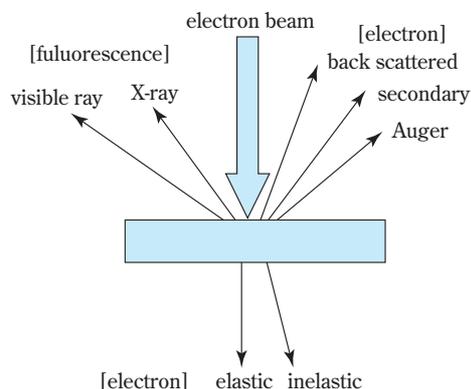


Fig. 1 Interactions of the electron beam and substance

鏡 (SEM) と試料を透過した電子を結像する TEM に大別できる。

SEM では細く絞った電子線を試料表面上で走査させ、この時発生した2次電子または反射電子の強度を走査速度に同期させてモニター上に表示することによって像を得る (Fig.2)。物質の組成によって2次電子の発生効率が異なることと、試料表面の検出器に対する傾きによって2次電子の検出効率が異なることから像のコントラストが得られ、また、入射する電子線の加速電圧によって表面形状によるコントラストが強調されたり組成変化によるコントラストが強調されたりする。電解放出型電子銃を搭載したSEMでは空間分解能は1nmに達しているが、試料内部での電子の散乱により像のぼけが生じる場合があり、実際に得られる像の空間分解能は試料の形態等に依存する部分がある。

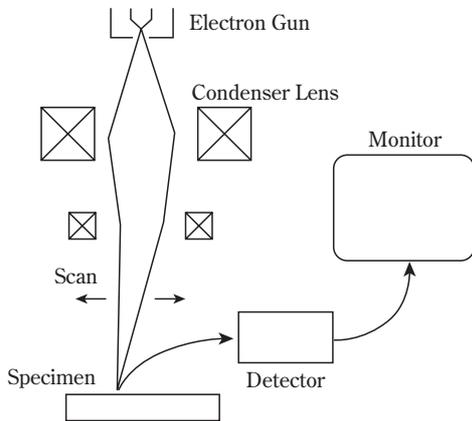


Fig. 2 Schematic of a SEM

TEM では試料に電子線を平行照射し、試料を透過した電子線を磁界レンズを用いて蛍光板上に結像する (Fig.3)。像の記録はネガフィルムを電子線で感光することによって行われるのが一般的であるが、後述の様に最近ではイメージングプレートやCCDカメラによる撮影も行われるようになってきている。像のコントラストは物質の密度や結晶方位により電子線の散乱角度が異なることを利用した回折コントラスト (吸収コントラストとも呼ばれる) と試料中の内部ポテンシャルによって位相が変化した電子線を干渉させることによって得られる位相コントラストがある。TEM 像の空間分解能は主に対物レンズの性能 (球面収差) と入射電子線のエネルギー幅 (色収差) 等によって決まっており、0.1 nm と原子1個を分離して観察可能な空間分解能を有している (Fig.4)。

この他に、細く絞った電子線を試料面上で走査させ、透過した電子を検出する走査透過型電子顕微鏡

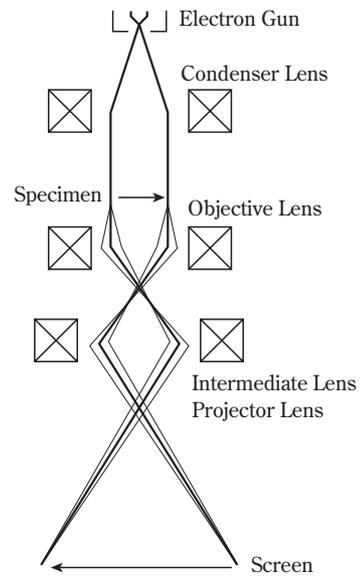


Fig. 3 Schematic of a TEM

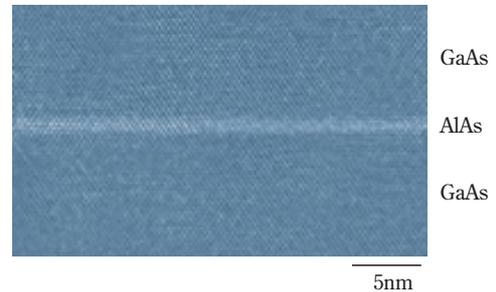


Fig. 4 Example of TEM image. It is seen the arrangement of atoms.

(STEM) がある。STEM 専用機もあるが、多くはTEM またはSEM の付属機能として扱われている。STEM の空間分解能は電子線のプローブ径で決まり、最近の装置では1nm 以下の空間分解能を有するようになっている。

TEM またはSTEM では電子線が透過できる厚さまで観察する試料を薄くする必要があり、また観察時の軸調整等にも熟練を要する。SEM は通常、試料に導電性を持たせるための蒸着処理を行うだけで観察でき、観察時の操作も比較的容易であるためスループットが高い。このため、SEM で可能な観察はSEM で行い、SEM では空間分解能が足りない場合にTEM を用いるのが一般的である。TEM とSTEM では同様の像が得られる場合も多く使い分けが明確で無い部分もあるが、回折現象を利用した解析にはTEM が、組成の違いによるコントラストを強調したい場合にはSTEM が用いられる。

電子顕微鏡による元素分析に広く用いられているのは電子線により励起された特性X線を検出するエネル

ギー分散型X線分光法(EDS)である。SEM、TEM、STEMのどの装置にも付属装置として取り付けられるようになっており、一般的にはLiドープされたSi結晶を用いた半導体検出器でX線のエネルギーに比例したパルス電圧を発生させ、電圧(X線のエネルギー)に対するパルス数(X線強度)をカウントすることによりスペクトルを得ている。特性X線のエネルギーは元素により異なるので、スペクトル上に現れるピークのエネルギー値から電子線照射領域に存在する元素を特定することができる。また、SEMやSTEMで入射電子線を試料上で走査させながら測定することにより、元素がどの位置に存在するかを示す元素マッピング像を得ることができる。バルク試料の場合は試料内部での電子線の拡散により空間分解能は数百nmのオーダーだが、薄膜試料の場合には電子線プローブ径とほぼ同じ数nmの空間分解能が得られている。

同様に特性X線を検出する手法に波長分散型X線分光法(WDS)がある。WDSは結晶によるX線回折を利用して発生したX線をエネルギー(波長)別に分けて検出する。EDSに比べてエネルギー分解能が高いため元素を識別する能力はWDSの方が高いが、EDSより測定に時間がかかり、また分光結晶を機械的に動かす際に振動が生じるため、高空間分解能分析を行うTEMに付けられることはほとんどない。SEMに付けられる場合には像観察の空間分解能よりも元素分析に有利な大電流電子線プローブの安定照射を重視した設計の専用装置(EPMA)として扱われている。

特性X線の代わりにオージェ電子を検出することにより元素分析を行うのがオージェ電子分光法である。分析に用いられるオージェ電子のエネルギーは30~3000eV程度と比較的低いため固体との相互作用が強く、試料内部で発生したオージェ電子のうち、エネルギーを失うことなく真空中まで脱出できる電子は試料表面から数nm以下のごく浅い領域で発生したものに限られる。このため、オージェ電子分光法は電子顕微鏡法というよりも10nmオーダーの空間分解能を有する表面分析法として扱われることが多い。

電子線で励起された可視光領域を中心とした蛍光を検出するのがカソードルミネッセンス(CL)法で、元素分析はできないが、不純物や欠陥のエネルギー準位や濃度、結晶の歪み量等を解析することができる手法である。一般的にはSEMに検出器を付けて測定されるが、TEMに付けられる場合もある。空間分解能は電子線プローブ径の他に発生したキャリアの拡散長が加わるため試料依存性があるが、高いものでは数十nmの空間分解能が得られている。

試料を透過した電子を用いる手法として、電子線をエネルギー別に検出してスペクトルを得る電子エネルギー損失分光法(EELS)により元素分析を行うこ

とができる。原理の詳細はエネルギーフィルターTEMの項で後述する。

以上の様に、電子顕微鏡を用いて電子線を試料に入射した際に生じる相互作用を調べることによって、形態観察のみならず元素組成を中心とした構造情報を得ることができる。

2. FIB加工

TEMで構造解析を行うためには上述したように試料を電子線が透過できる膜厚まで薄くする必要があり、その厚さは通常100nm以下で、薄いほど良好な結果を得ることができる。もともと電子線が透過可能な微粒子であればTEM観察用の支持膜上に分散するだけで観察可能であるが、通常バルク試料の場合には、試料の薄膜化はTEM観察に必須の工程である。このためTEMの開発初期から金属材料に対する電解研磨法、生物材料や高分子材料に対するマイクローム法が開発され、さらに半導体材料を中心にイオンシニング法等、試料の性質に合わせた薄膜化技術が開発、利用されてきた。しかし、近年の材料開発は冒頭にも述べたように異なる性質の材料の組み合わせで行われるようになってきており、例えば高分子とセラミックス等との複合材料を従来の技術で薄膜化することは不可能である。また、半導体デバイスの小型化に代表されるように、欠陥部等の分析対象の微細化に伴って特定の微小部をねらって薄膜化する必要が生じてきた。

このような状況の下、半導体プロセス用に開発が進められていたFIB(Focused Ion Beam)加工法をTEM用の試料作製装置として用いる技術が開発された¹⁾。FIBでは液体金属イオン源として通常Gaが用いられ、加速電圧10~40kV程度で加速されたGaイオンビームをサブミクロンまで収束して試料上を走査させながら照射し、走査範囲の試料をスパッタリングにより削り取って加工する(Fig.5)。イオンビームによって励起された2次電子を検出することにより2次電子像による表面形状の観察ができるため、加工したい部位の形状を確認しながら加工をす

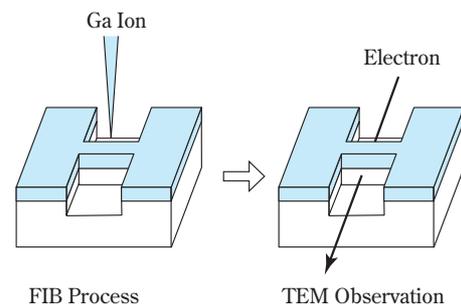


Fig. 5 Schematic of an FIB processing.

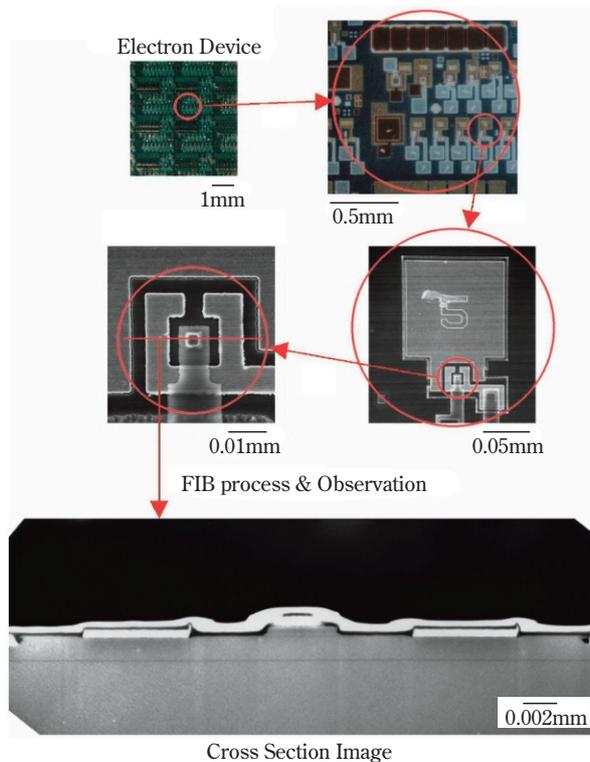


Fig. 6 Example of Observation used the FIB processing

めることができる (Fig.6)。また、性質の異なる材料を同時に均一な厚さに加工することができ、従来の手法では薄膜化できなかった複合材料にも適用することができる。加工速度が速く、通常数時間で $10\mu\text{m}$ 四方の面積を 100nm 程度の厚さまで薄膜化することができるので、サンプリング速度が律速になっていたTEMによる構造解析の速度全体を向上させる効果がある。

FIB加工法の欠点としては、従来のサンプリング法に比べると加工面に入るダメージが大きく、TEM像の質が従来より低下することが挙げられる。良質のTEM像を得るためには、FIB加工の最終段階を低い加速電圧で行う他、FIB加工終了後にイオンシニング法や化学研磨法といった他の手法で加工部表面のダメージ層を取り除く等の工夫が行われている²⁾。

3. 他の局所分析法との位置付け

nmオーダーの空間分解能で元素分析を行える実用的な手法は現在のところTEM以外には存在しないと言える。形状観察という意味では走査型トンネル顕微鏡 (STM) や原子間力顕微鏡 (AFM) でも原子の像が得られており、一部では非常に高いレベルのデータも報告されているが、観察対象が原子オーダーで清浄に保たれた表面に限られるといった制約があり、もちろん元素分析は行うことができない。1次元的な分析に限ればオージェ電子分光法による深さ方向分析

で深さ方向分解能数nm以下が得られているが、分析対象が平坦な表面を有する試料の表面から $1\mu\text{m}$ 弱の深さまでの元素プロファイル、という比較的狭い範囲に限られている。

分析手法ごとにそれぞれ得意とする分野があるものの、試料の形態を確認しながらnmオーダーの元素分析を材料の性質をほとんど問わずに行うことができるTEMは、nmオーダーの構造解析手法として現在最も有力な手法である。

各電子顕微鏡技術の最近のトピックス

SEMの空間分解能は1980年代後半の電解放出型 (FE) 電子銃の実用化によって最高で 1nm 以下と飛躍的に向上したが、初期の装置では対物レンズの内部に試料を挿入する構造であったため、観察できる試料のサイズは数mm以下に限られており、また、試料の極表面の情報を得るために加速電圧を下げると空間分解能が顕著に低下していた。その後、対物レンズの設計が見直される等装置性能が向上し、現在では数cm程度の大型試料をそのまま観察できるSEMでも空間分解能 1nm が実現されており、また、低加速電圧観察に対応するため、最終加速電圧より高い加速電圧の電子線を、試料に与えられた負電圧によって照射直前に減速させる機能が開発され、この機能により加速電圧を 1kV まで下げても空間分解能 1.4nm が得られるようになっている。また、形状情報を多く含む2次電子の検出量と組成情報を多く含む反射電子の検出量の割合を任意に変えて検出する手法も開発された。これらの装置の制御から像の撮影までパソコンで行うことができるようになっており、操作性やスループットが向上している。

TEMにおいてもFE電子銃により高倍率観察時の電子線の輝度、干渉性が向上し、対物レンズの改良も加わって空間分解能が飛躍的に向上した。これに伴って、STEMでも理想的な試料では原子像の観察が行えるようになり、TEM像よりコントラストの解釈が容易な手法として原子位置の解析等に一部では用いられ始めている。またSTEMでは広角に散乱された電子を検出することによる暗視野像観察 (HAADF) を用いることにより元素番号に対応したコントラストが得られるのも特長である。撮像系では従来のネガフィルムよりも高感度でかつダイナミックレンジが広いイメージングプレートやCCDカメラの実用化、高性能化が進められた。これにより、露光中の試料ドリフトによる像のボケが問題になる高分解能像や暗視野像を短い露光時間で撮影できるようになり、また、収束電子線回折 (CBED) を含む電子線回折像を定量的に解析できるようになった。さらに、コンピュー

ターによる装置制御やCCDカメラによる観察により明るい部屋で迅速な観察が可能となり、撮像系の進歩と合わせて解析作業全体の速度が大きく向上した。

EDS分析機能も向上しており、測定中の試料ドリフトを自動補正する機能やピークの重なりが多いEDSスペクトルに対する多変量解析法等が実用化されている。一方、EPMAの電子銃にはFE電子銃の一種であるショットキーエミッション(SE)型電子銃が搭載された。SE電子銃は従来のFE電子銃に比べて電子線のプローブ径はやや太いものの、低加速電圧においても高密度の電子線を長時間安定して得ることができるため、元素マッピングにおける空間分解能の大きな向上が実現されている。

このような進歩の中で、電子顕微鏡を用いた微小部の組成分析法としては、現状、エネルギー分散型X線分光法(EDS)が最も普及しているが、さらに高い性能を求めて後述する電子エネルギー損失分光法(EELS)に基づくエネルギーフィルターTEM(EF-TEM)の開発が精力的に進められてきた。

また、高分子材料のTEM観察においてはコントラストを得るために電子染色が必須であるが、染色条件は高分子の種類により異なっており、新規に合成された高分子系について適切な染色条件を見つけるには多大な時間を要する上、nmオーダーでむらのない染色を施すのは困難であるため、高分子を無染色で観察できる技術も求められていた。これについてもEF-TEMによる解決が図られているところである。

さらに、従来のTEM観察では薄片化した試料の投影像による2次元的な形状観察に限られていたが、3次元的な立体形状の解析という、既存技術だけでは不可能な高いレベルの構造解析が求められるようになってきている。このようなニーズに対しては、近年のTEM装置本体とコンピューターの進歩により、トモグラフィー法による立体形状の観察法が実用化されてきた³⁾。

このような状況の下、当社は文部科学省のナノテクノロジー総合支援プロジェクトに参加する等して、EF-TEMに対する技術的な検討を実施し、解析技術の開発、応用検討等を行ってきたところである。次項にてEF-TEMの測定原理と上記プロジェクトへの参加により得られた結果を示すと共に、その発展としてトモグラフィー法への適用の可能性につき紹介する。

エネルギーフィルターTEM (EF-TEM)

1. 原理

EF-TEMは、試料を透過した電子の内、特定のエネルギーを持つ電子を選んでTEM像を結像する手法であり、nmオーダーでの元素組成の解析やTEM像

の像質改善、コントラスト強調等を行うことができる。試料に入射した電子線は、試料中の原子とFig.7に模式的に示したような相互作用を起こし、その結果、試料を透過した電子は次の5種類に大別することができる。

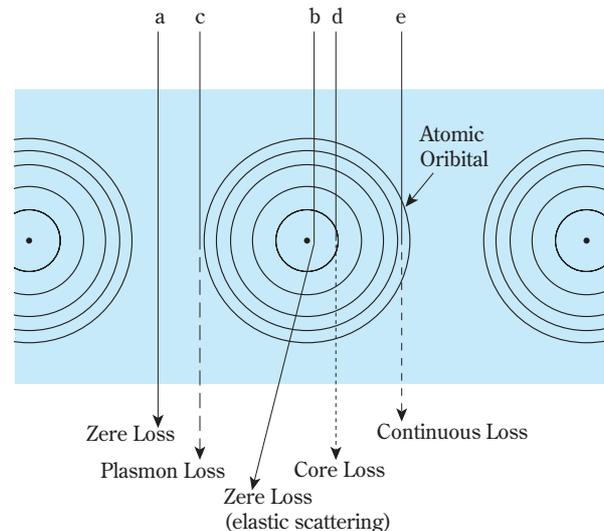


Fig. 7 Classification of the electron that transmitted a specimen

- (a) 原子による散乱を受けずに透過した電子
- (b) 原子による弾性散乱を受けた電子
 - aとbの電子は試料中でエネルギーの損失を受けなかった電子であり、ゼロロス電子と呼ばれる。この電子は試料の化学的な情報(組成等)を含んでいない。
- (c) 試料中の電子雲にプラズモン(電子の集団的振動)を励起した際にエネルギーを損失した電子。プラズモンロス電子と呼ばれる。
- (d) 原子の内殻電子を励起した際にエネルギーを損失した電子。コアロス電子と呼ばれ、エネルギー損失量は元素により異なる。
- (e) 原子の外殻電子を励起することにより連続的なエネルギー損失を受けた電子。この電子は試料の構造に関する情報を含んでいない。

Fig.8は横軸にエネルギー損失量、縦軸に電子線強度をとったEELSスペクトルの実際の例とそれに対応する電子の励起過程を示している。ゼロロス電子のピーク、プラズモンロス電子のピーク、そして連続的なエネルギー損失を受けた電子による大きなバックグラウンドの上にコアロス電子のピークが現れている。

エネルギー損失量が異なる電子を分別するためのEF-TEMの光学系をFig.9に示す。エネルギーフィルターの方式には大別すると、インカラム型とポストカラム型がある。ポストカラム型は電子顕微鏡の下に取り付けられ、電子線を磁場によって90°曲げるタ

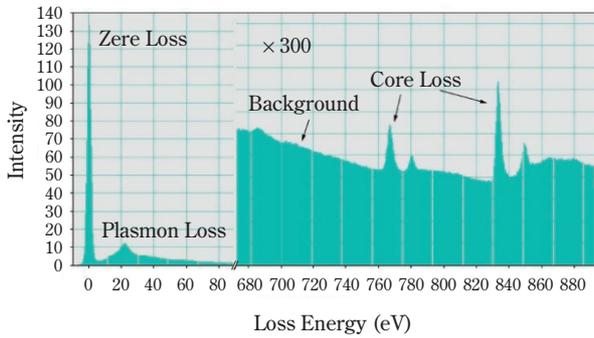


Fig. 8 Example of EELS spectra

イプの通常のEELS検出器に、結像レンズとCCDカメラを増設したものである。インカラム型では主にオメガ(Ω)型フィルターが使われている。中間レンズと投影レンズの間にフィルターが入れられ、一度曲げた電子線を再び元の光軸上に戻しており、撮像には通常の蛍光板やカメラ室等を用いることができる。インカラム型とポストカラム型では基本原理や性能には大差は無いが、操作性にそれぞれの特徴がある。インカラム型では電子線を電子顕微鏡の光軸上に戻すためにフィルター中で生じる像のぼけ(非点)が消失し、また蛍光板全体を使用することができるので広い面積の撮影や回折像の撮影に有利である他、通常のTEM像との切り替えが容易であり、普通のTEMに近い感覚で操作できる。一方、ポストカラム型では検出器に導ける電子線が蛍光板上の1cm程度の範囲に限られ、フィルター中で生じる非点が残る等、検出器側での光軸調整がTEM本体とは別に必要である。インカラム型に比べて操作が難しいために、最近では自動軸調整機能の向上が図られている

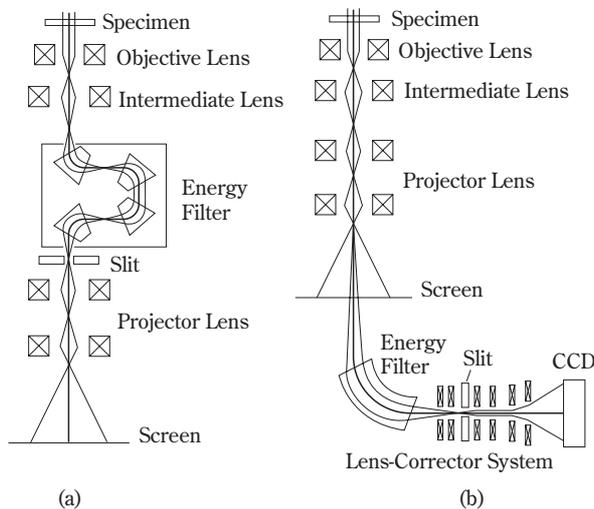


Fig. 9 Schematic of an in-column type EF-TEM(a) and a post-column type EF-TEM(b)

ようである。

型フィルターでは試料を透過した電子は磁場により字状の軌跡を描くが、この時の軌跡の曲率が電子のエネルギーにより異なることを利用してエネルギー分散を生じさせる(Fig.10)。得られたエネルギー分散面にエネルギー選択スリットを挿入することにより、特定のエネルギーを有する電子だけを選別してTEMの結像系に導くことができる。得られた像はネガフィルムではなくCCDカメラにより直接デジタル化されてコンピューターに保存されるのが一般的であり、撮影後に行われる演算処理を実施する際の画像間での正確な位置合わせを容易に行うことができる。

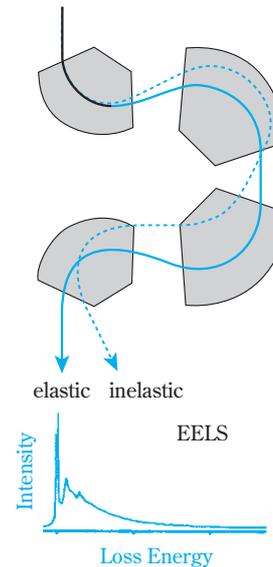


Fig. 10 Ray diagram of an Ω filter

特定元素のマッピング像はエネルギー選択スリットを特定元素のコアロス電子に合わせて撮影し、バックグラウンドを補正することにより得られる。マッピング像の空間分解能にはTEM本来の空間分解能が反映され、nmオーダーでの組成解析が可能である⁴⁾。また、エネルギー選択スリットをゼロロス電子に合わせることでTEM像に用いる電子のエネルギーを揃えることができるため、色収差による像のぼけを防ぐことができ、通常のTEMに比較して明瞭な像(ゼロロス像)を得ることができる。さらに、エネルギー損失した電子線の強度は試料の組成に敏感であるため、エネルギー選択スリットを適当なエネルギー位置に挿入して結像することにより、通常のTEMよりも強いコントラストを有する像(エネルギーロス像)を得ることもできる。

2. 特徴

微小部の組成分析法として最も普及しているEDS

法はこの数年の間に前述したような技術的な進歩はしたものの、S/N比の不足や、散乱電子または発生した1次X線により分析箇所以外で生じる2次的なX線の発生もあるため、数nmの領域中における組成変化を解析することは困難である。EDSの能力はほぼ限界に達しており、性能を現在より大きく向上させるためには根本的な装置改良が必要だが、今のところ数年内に実用化可能と思われるような新技術のめどは立っていない。

これに対してEF-TEMでは単原子レベルでの組成分析例まで報告されており、EDSに比べて高い空間分解能を有する。また、EDSに比べてスペクトルのエネルギー分解能が高いのも特長であり（EDS：130eV、

EELS：0.x eV）異なる元素のピークの重なりを避けられるばかりではなく、化学形態によるエネルギーシフトまで解析が可能である。

現状でのEDSとEELSの性能を同一の顕微鏡を用いて実測により比較した結果をFig.11に示す。Fig.11(a)は高分子に多く含まれる炭素、窒素、酸素のスペクトルを比較した結果で、EDSでは各元素のピークが重なる等解析が困難なデータであるのに対して、EELSでは各元素が明瞭に分離されてS/N比良く検出されている。スペクトル中の着色した部分の電子を用いて結像することにより、各元素の分布を示すマッピング像を得ることができる。Fig.11(b)は誘電体に用いられるチタン酸バリウムの測定例であるが、EDSではチタンとバリウムのピークがほぼ完全に重なっており組成の解析が困難であるのに対して、EELSではやはり明瞭に分離されて検出されており、詳細な解析が可能であることがわかる。

3. 適用例

化合物半導体^{5,6)}

Fig.12(a)は化合物半導体の元素マッピング像の撮影例である。層の厚さを1nmから4nmまで変えたInGaP層を含むInGaP/GaAs多層膜であり、積層膜断面をFIB加工により電子線を透過させる方向（紙面に垂直な方向）に厚さ約100nmまで薄片化させた。撮影に用いる電子線のエネルギー等の撮影条件を最適化することにより、InGaP層中に存在するPとInの分布を明瞭に検出できるようになった。マッピング像のラインプロファイルから求めたピーク半値幅をInGaP層の実膜厚に対してプロットし、実膜厚ゼロの点に外挿することにより、空間分解能は2nm程度と見積もられた。電子線透過方向の試料の膜厚をより薄くし、さらにFIB加工時に生じたダメージ層を取り除く後処理等を行うことにより、空間分解能はさらに改善するものと期待される。

Fig.13は、GaAs基板上に成長された、組成を4段階に変化させたInAlAs層断面の元素マッピング像とそのラインプロファイルである。2atm%程度の組成の変化に対応しても像のコントラストが明瞭に変化しており、EF-TEMが微弱な組成変化に対して敏感な感度を有していることを示している。

高分子材料⁷⁾

Fig.14にポリエーテルスルホン（PES）とポリカーボネート（PC）のブレンドの元素マッピング像の撮影例を示す。試料はマイクロームによって電子線が透過する方向の膜厚を40～90nmに薄片化したものを用いた。酸素組成の差が2wt%程度しかない2種類の高分子のブレンドに対して、相溶部を含めた3種類のコントラストが得られており、EF-TEMが高分

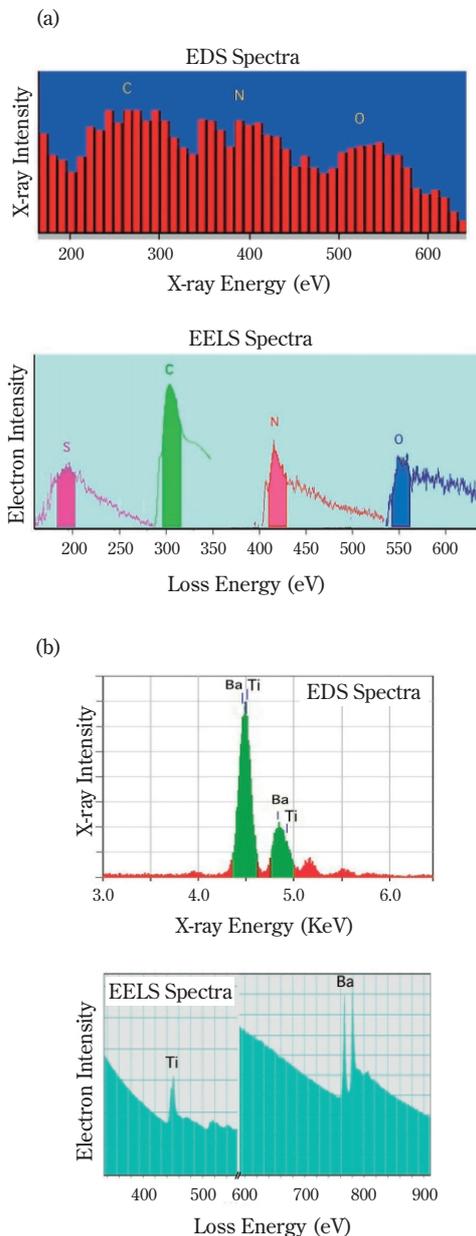


Fig. 11 Comparison of the EELS spectrum and EDX spectrum (a)Polymers, (b)Bariumtitanate

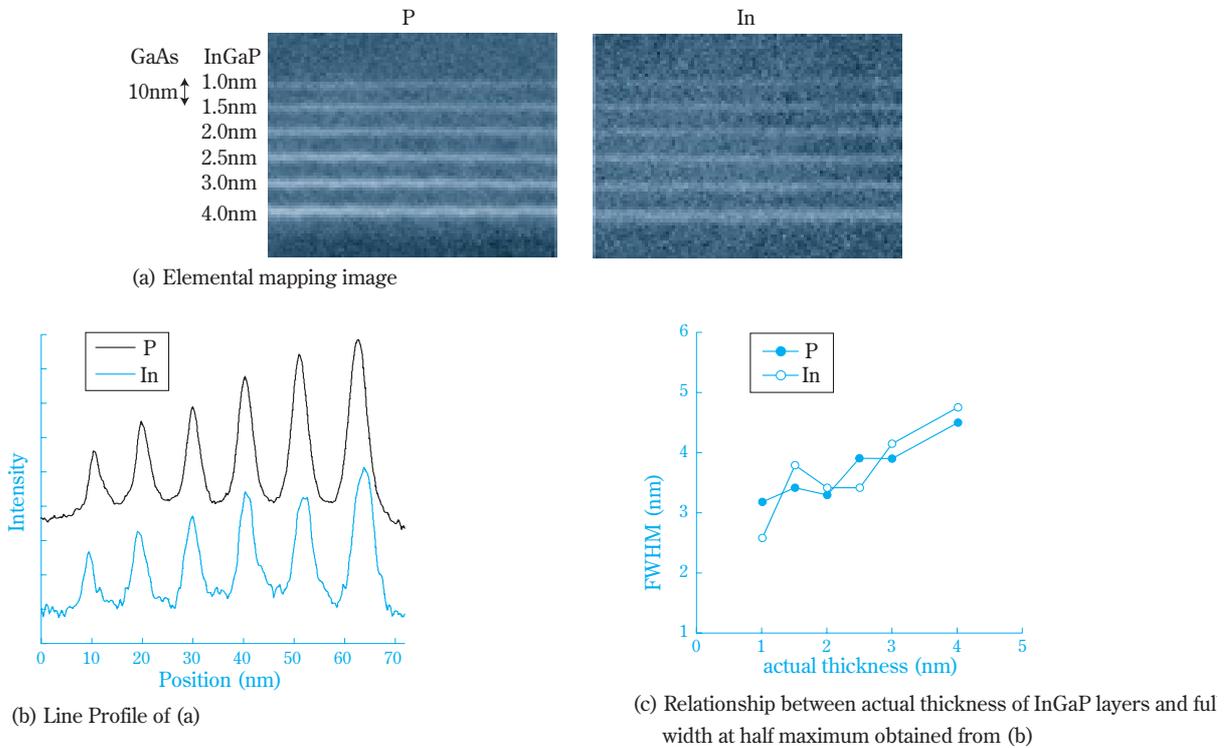


Fig. 12 Example of elemental mapping data by EF-TEM (InGaP/GaAs multi layer)

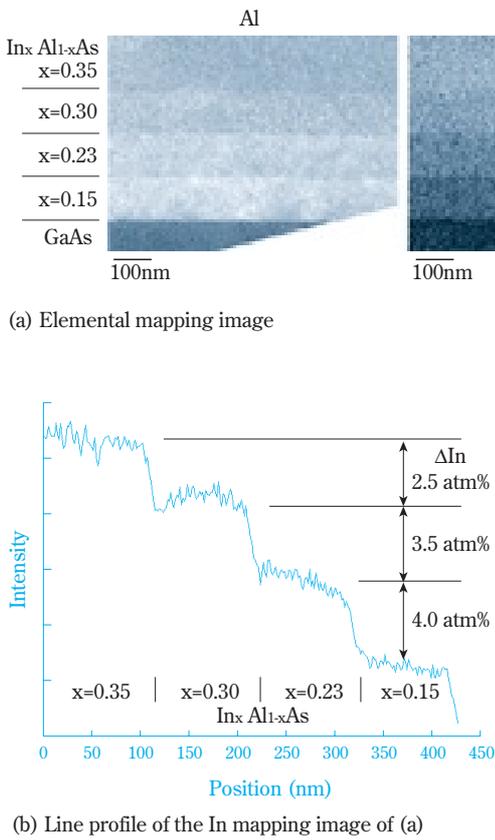


Fig. 13 Example of elemental mapping data by EF-TEM (InAlAs multi layer grown on GaAs substrate)

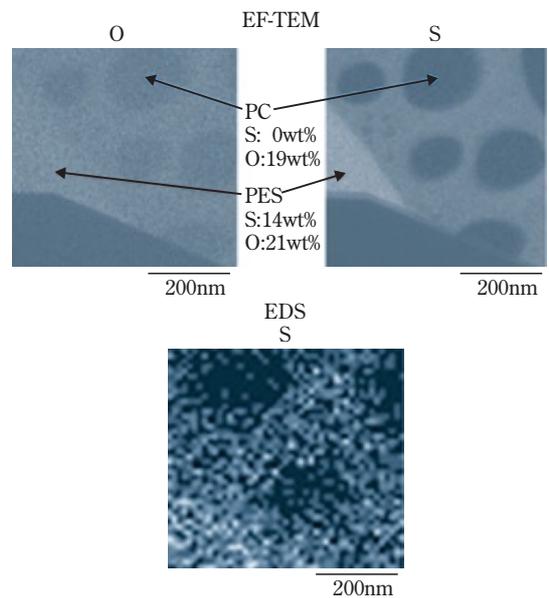


Fig. 14 Elemental mapping images of a polymer blend (PES/PC) by EF-TEM and EDS

子の微弱な組成変化に対しても高い検出感度を有していることが確かめられた。また、マッピング像における相界面のコントラストのダレは10nm以下であり、有機物においても数nmの空間分解能で元素分布の解析が可能であることがわかった。同じ試料をEDSで測定した場合にはノイズの多いマッピング像しか得られず、組成の詳細な解析は困難である。

トモグラフィーを用いた3次元TEM

1. 原理

トモグラフィーの基本原則をFig.15に示す。TEM像のコントラストは観察する試料の密度分布を電子線透過方向へ投影したものと考える。試料の回転軸を投影した直線に対して垂直な方向に投影像を1次元フーリエ変換した関数は、試料の密度分布を回転軸に垂直な面内で2次元フーリエ変換した関数の投影方向に垂直な部分と等しくなる。このことから、多くの方向から投影を行い、それぞれのフーリエ変換を行った関数を円状に並べ変えれば試料の密度分布を2次元フーリエ変換した関数を求めることができ、この関数を逆フーリエ変換することによって試料の3次元的な密度分布を得ることができる。

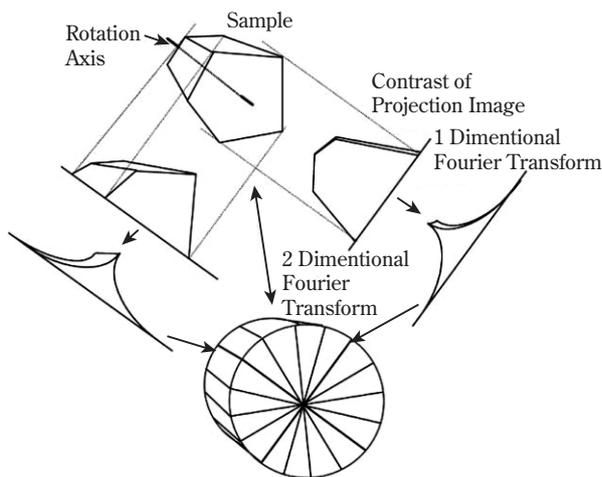


Fig. 15 Principle of tomography method

2. 特徴

1つのトモグラフィー観察を行うためには、試料を傾斜させながら120枚程度のTEM像を条件を揃えて撮影する必要があるが、実際の撮影に際しては傾斜に伴って試料が視野から移動し、また試料の高さも変化してレンズの焦点位置からずれるため、撮影には細心の注意と根気が必要である。また、得られた像はそれぞれの位置が不揃いであるため、そのままではトモグラフィー計算にかけられず、トモグラフィー計算の

前に画像間での位置合わせを正確に行う必要がある。このような技術的な障壁のため、電子顕微鏡によるトモグラフィー観察は1970年頃から研究されていたもの一般には普及せず、近年の試料ステージの精度の向上、CCDカメラやコンピュータの高性能化によってようやく実用化が進んできたところである。

TEM観察においては試料を電子線が透過できる厚さまで薄片化しなければならないため、トモグラフィーの結果得られる3次元形状の厚さも薄片の厚さ以下に制約される。通常用いられる薄片の厚さは数十nm程度であるが、厚くなるほど非弾性散乱電子による像のぼけが大きくなるため、試料の密度分布を正しく反映した投影像が得られなくなる。これを防ぐ手段としてEF-TEMによってエネルギー損失電子をカットしたゼロロス像の利用が検討されている。

3. 適用例⁸⁾

Fig.16にスチレン-イソプレンブロック共重合体のラメラ構造の解析にトモグラフィー法が適用された例を示す。TEM像は投影像であり、観察方向に内部構造が重なって観察されるため粒界におけるラメラ構造が複雑に見えているが、トモグラフィー法を用いることによって奥行き方向の構造を分離することができ、ラメラ相の連続性が明瞭に識別されている⁸⁾。このような構造を詳細に解析することにより、材料の持つ性質の発現機構の解明を進めることができると期待される。

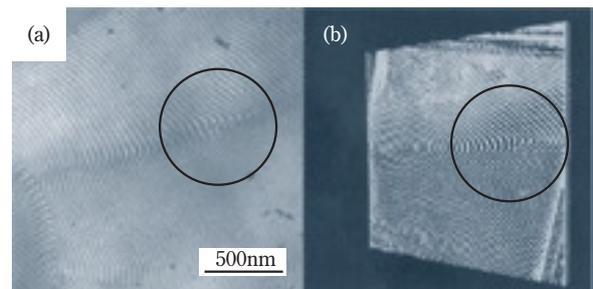


Fig. 16 (a) TEM image of the lamella structure in styrene-isoprene block copolymer
(b) Three dimension reconstruction image that were obtained by tomography method (ref.8)

おわりに

TEMが開発されてから半世紀以上が経過しているが、ナノテクノロジーにおけるTEMを用いた構造解析の必要性が高まる中、現在も日進月歩の技術的な進歩が遂げられている。本稿で記述した技術に関連するところでは、EF-TEMによる元素マッピング像とトモグラフィー法を組み合わせた元素分布の3次元

的な解析例が報告され始めている。

この他に現在進んでいる大きな動きとしては、試料に入射する電子線のエネルギーをモノクロメーターによって均一に揃える技術や、球面収差補正 (Cs コレクター) によりレンズの完全性を高める技術が、欧米諸国が中心となって精力的に開発されている。これらの技術によって、STEM におけるプローブ径や EELS におけるエネルギー分解能、さらに TEM 像の空間分解能も向上させることができ、既に一部では実用化されつつあるところである。

EDS 分析についても抜本的な改良が検討されており、実用には尚数年は要すると思われるものの、超伝導転移を利用したマイクロカロリメトリーを用いた手法では WDS なみのエネルギー分解能を有するスペクトルが報告されており、一方、WDS における検出器をマルチチャンネル型にして TEM に装着する試みも行われている。

このように、電子顕微鏡技術はさらに発展を続けており、先端材料の開発においてその重要性は今後もいっそう増していくものと思われる。

引用文献

- 1) T.Ishitani, et.al. : J.Electron Microscopy, 43, 332 (1994)
- 2) T.Matsutani, K.Iwamoto, T.Nagatomi, Y.Kimura and Y.Takai : Jpn.J.Appl.Phys., 40, 481(2001)
- 3) H.Jinnai, T.Kajihara, H.Watashiba, Y.Nishikawa and R.J.Spontak : Phys.Rev.E Rapid Communications, 64, 010803 (R)(2001)
- 4) Y.bando et.al : Jpn.J.Appl.Phys., 40, L1193 (2001)
- 5) M.Mitome, Y.Bando, D.Golberg, K.Kurashima, Y.Okura, T.Kaneyama, M.Naruse and Y.Honda : Microscopy Research and Technique, 63, 140 (2004)
- 6) 本多 祥晃 : 文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト平成 14 年度実績報告書, 115 (2003)
- 7) 本多 祥晃 : 文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクト平成 15 年度実績報告書, 304 (2004)
- 8) 陣内 浩司, 西 敏夫 : 顕微鏡, 39 (1), 31 (2004)

PROFILE



本多 祥晃
Yoshiaki HONDA

住友化学株式会社
筑波研究所
主任研究員

化学プラントの 静電気危険性の評価と対策

住友化学(株) 生産技術センター
太田 潔

Evaluation and Prevention of Electrostatic Hazards in Chemical Plants

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Process & Production Technology Center
Kiyoshi Ota

Nowadays, electrostatic theories are usefully applied to various industries. On the other hand static electricity cause ESD (electrostatic discharge) problem in high technology industries or fire and explosion in chemical industries. In order to prevent incidents caused by electrostatic discharge, it is important that operators or staffs working in chemical plants find electrostatic potential hazards and have consultations with safety experts. Electrostatic charge and discharge phenomena, countermeasures against static electricity and some methods for evaluating electrostatic hazards are described in this paper.

はじめに

静電気現象は近年の目覚ましい研究成果によって複写機、集じん機等、産業上の有効活用が図られるに至っているが、一方ではESD (Electrostatic Discharge) と呼ばれることが多いエレクトロニクス分野の静電気放電による障害問題や化学産業における火災や爆発トラブルといった静電気災害が今もなお後を絶たない。静電気災害防止のためには専門的な知識もさることながら、工場で実際に生産に携わるオペレーターやスタッフが静電気安全に関する正しい知識を身に付け、静電的な潜在危険要因を発見し、保安防災の専門家に相談することが何よりも重要である。本稿では対象を静電気による火災・爆発防止に限定し、静電気災害防止に関して工場生産現場に携わる人が知っておくべき静電気帯電ならびに放電現象について紹介するとともに、災害防止技術と当社で実施している静電気危険性評価手法について紹介する。

静電気用語解説

ここでは、本稿に関係する静電気に関する用語について簡単に解説する。

1) 体積抵抗率

単位 $\Omega \cdot m$ 。物質の単位断面積、単位長さの抵抗値である。静電気漏洩のし易さの目安になる。導電率 (単位 S/m) と体積抵抗率には逆数の関係がある。

2) 導体と絶縁体

体積抵抗率によって Fig.1 に示すように分類される¹⁾。導体は接地が静電気対策として有効であるのに対し、絶縁体の接地効果は全くないが、殆ど期待できない。なお、接地されていない導体を「浮き導体」と呼び、静電的には大変危険な状態である。人体も浮き導体となることがある。

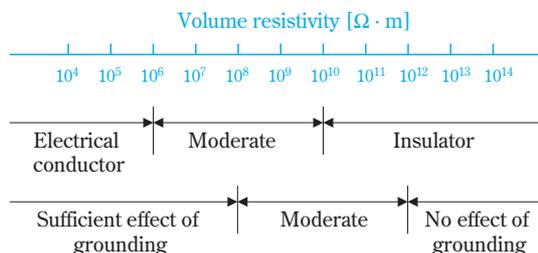


Fig. 1 Volume resistivity and effectiveness of grounding

3) 漏洩抵抗²⁾

漏洩抵抗は、物体自身の抵抗、電極などの接触抵

抗、接地抵抗等をすべて総合した、物体と大地間の抵抗であり、導体の帯電の大きさは一般に漏洩抵抗に依存する。

4) 電位

単位V。静電気帯電の大きさの間接的な目安になる。

5) 帯電量

単位C/g。単位質量当たりの静電気帯電の大きさを表す。

6) 静電容量

単位F。帯電している導体の電荷がQ[C]、電位がV[V]のとき、静電容量C[F]は $C = Q/V$ で与えられる。また、その時導体に蓄えられるエネルギーU[J]は、 $U = 1/2 \cdot C \cdot V^2$ で与えられ³⁾、可燃物の最小発火エネルギーと比較することによって着火危険の評価ができる。

7) 電界強度

単位V/m。任意の2点についてそれぞれの電位が与えられると、電界強度は電位差を2点間の距離で除することによって得られる。放電が発生する可能性があるかどうかの指標として重要である。

8) 誘電率

単位F/m。電気変位Dと電場Eとの関係 $D = \epsilon E$ を与える ϵ をいう。本稿で紹介する電界計算に必要な物性である。

9) 静電誘導

Fig.3(j)に示したように、帯電物体の近くに絶縁された導体があると、帯電物体から静電誘導を受けて導体の表面で電荷分離が起こる。これを静電誘導という。

10) 接地とボンディング

接地は大地と電氣的に接続することであり、ボンディングとは大地と電氣的に接続された導体に電氣的に接続することである。どちらも静電気的安全対策として非常に重要である。接地された導体にボンディングされた導体は接地されたと見なすことができる。漏洩抵抗が $10^6 \Omega$ 以下の導体は静電氣的に接地の状態であると見なすことができる。

静電気の発生機構と帯電列

1) 発生機構

静電気帯電はFig.2に示すように、異種物質同士

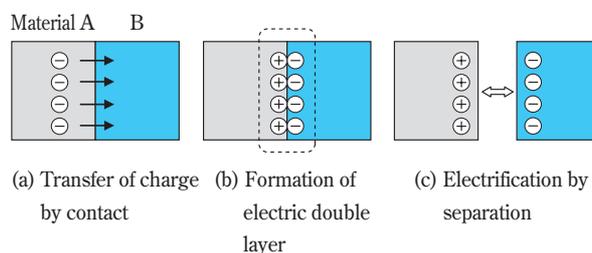


Fig. 2 Mechanism of electrostatic charge

が接触した際に境界面で電荷移動が起こって電気2重層を形成し、次いで両物質を分離すると電荷分離が起こり、両者に等量かつ異符号の電荷の過不足が生じることによって起こる。帯電は実際の取り扱いに応じてFig.3に示すように帯電形態を分類することができる。図中、(a)の摩擦帯電では、フィルムに有機溶媒が含まれている場合や近くで有機溶媒を取り扱う場合には引火の恐れがあるので注意が必要である。その他の摩擦帯電としては、粉体を気流輸送したり、シュートから排出する際の帯電が挙げられる。(b)の流動帯電は配管輸送などで生じるが、帯電が生じる配管内部で引火爆発が生じる可能性は一般には低く、液体移送先のタンク等の気相部での爆発が問題となることが多い。攪拌槽などでも流動帯電は生じるが、攪拌槽でスラリーや液液2層系などを攪拌した場合は、攪拌時の流動帯電よりも後述する攪拌が停止した際の沈降帯電の方が帯電が遥かに大きくなる可能性があるので注意が必要である。(c)の噴出帯電はシャワーボールによる槽内部洗浄、水や海水によるジェット洗浄、スチームの噴出、ベンチュリースクラバーからの液滴あるいはヒュームを含む高速気流噴出、高圧配管のフランジ部からの漏れなどが実例として挙げられるが、電気を通し易く静電氣的に安全と思われがちな水やスチームでも危険性がある点に留意する必要がある。(g)の沈降あるいは浮上による帯電については、Fig.3に図示した例以外には、スラリーや液-液混合層を攪拌中に攪拌が停止した場合、固形分の沈降あるいは液液分離が生じて帯電する危険性がある。平成15年十勝沖地震による北海道製油所のナフサタンク火災は、総務省消防庁の発表によると、泡消火剤の泡が時間の経過とともに消え、水に戻る時に生成した水滴がナフサ中を沈降して生じた沈降帯電が原因である可能性が高いと考えられている⁴⁾。(j)の誘導帯電については、サンプリングノズルからサンプルを受ける金属容器や、強帯電したフレキシブルコンテナ周辺の工具や人体などが非接地の場合に静電誘導を受けて強く帯電することがある。いずれも、周辺に可燃性溶媒やガスが存在する場合には容易に着火源になるので注意が必要である。

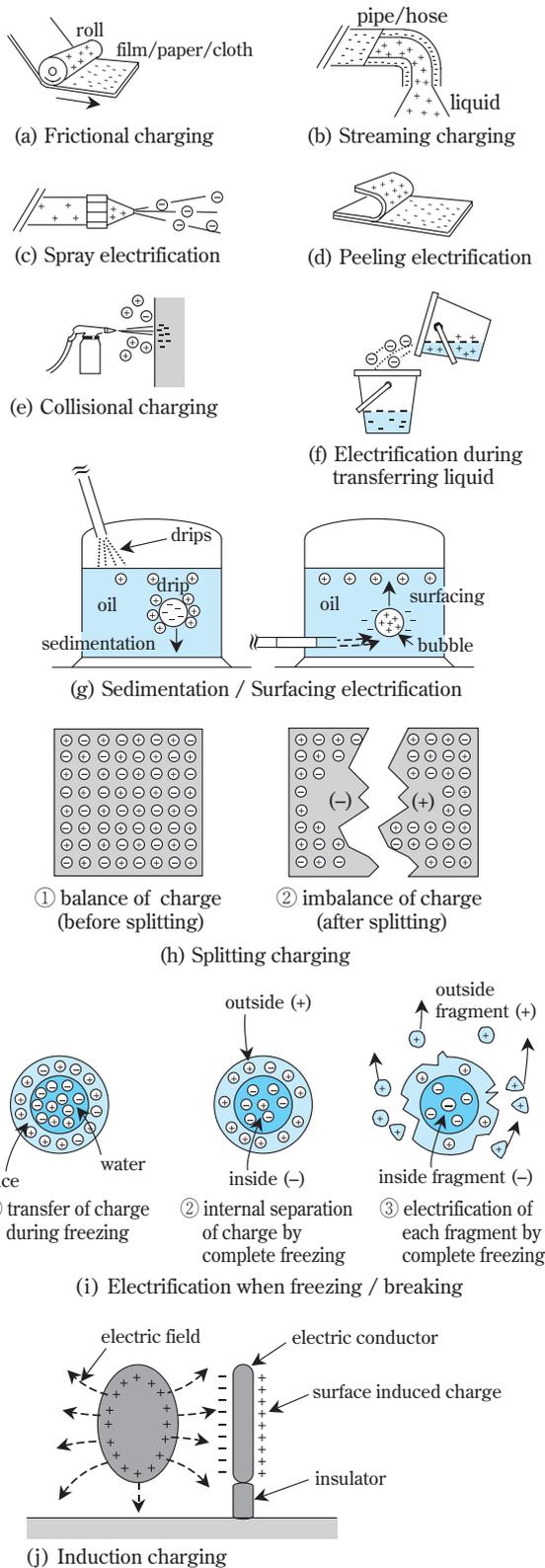


Fig. 3 Example of electrostatic charge

2) 帯電列

静電気帯電は異種物質の接触分離によって発生することは既に述べたが、帯電の大きさには接触する物質同士のいわば相性のようなものがあり、これは帯電列としてまとめられる。Fig.4 に帯電列の例を示し

metal (+)	fiber (+)	native material (+)	synthetic resin (+)
		asbestos	
		hair/fur	
		glass	
		mica	
	wool		
	nylon		
	rayon		
Pb			
	silk		
	cotton	raw cotton	
	hemp		
		wood	
		human skin	
	glass fiber		
Zn	acetate fiber		
Al			
		paper	
Cr			ebonite
Fe			
Cu			
Ni			
Au		rubber	polystyrene
	vinylon		
Pt			polypropylene
	polyester		
	acrylic fiber		
			polyethylene
	polyvinylidene chloride	celluloid	
		cellophane	
			vinyl chloride
			polytetrafluoroethylene
(-)	(-)	(-)	(-)

Fig. 4 Examples of series of frictional electrification

た²⁾。帯電列中の二つの物質を接触分離させたとき、上の物質が正 (+) に帯電し、下の物質は負 (-) に帯電する。帯電量は帯電列の上下位置が離れているほど大きくなる。帯電列の上下関係は物質の種類を超えて有効である。ここで特筆すべきはポリテトラフロロエチレン (テフロン) が帯電列中、負極性の最大に位置付けられることである。粉体を扱う化学プラントではホッパーやシュートの排出性を良くするために内面にテフロン内張りを施すことがあるが、静電的には危険な場合が多々あるため、採用にあたっては粉じん爆発等のおそれがないか、十分検討が必要である。

放電の種類と発生限界

静電気による火災爆発は静電気による放電現象が可

Table 1 Classifications of electrostatic discharge

Types of discharge	Characteristics	Hazards of ignition	Condition for discharge
Corona discharge	It can occur when an electrode with radius of curvature less than 5mm experiences a strong electric field.	not sufficiently energetic to ignite almost materials except several materials which has very small minimum ignition energy such as H ₂ , CS ₂ .	potential : more than several kilovolt
Brush discharge	It can occur between a conductor with radius of curvature in the range 5 to 50mm and either another conductor or a charged insulating surface.	sufficiently energetic to ignite gases and vapors and some dust cloud which has low minimum ignition energy (less than several mJ)	potential : more than dozens of kilovolt average of electric field : more than 1×10 ⁵ V/m
Cone discharge	It can occur along the conical surface of the powder heap during filling of a large silo with powder which has low conductivity.	sufficiently energetic to ignite gases and vapors and some dust cloud which has low minimum ignition energy (less than around 10 mJ)	diameter of powder : around 1-10mm
Lightning-like discharge	It can occur in a large container and a long spark jumps from the cloud to the grounded container wall.	sufficiently energetic to ignite gases and vapors and dust cloud	average of electric field : more than 2.7×10 ⁵ V/m
Spark discharge	transitional discharge phenomenon which lead to arc or glow discharge.	sufficiently energetic to ignite gases and vapors and dust cloud	electric field : more than 3×10 ⁶ V/m
Surface discharge	It can occur along the surface of thin insulating layer backed by a conductor.	sufficiently energetic to ignite gases and vapors and dust cloud	thickness of insulator : less than 8mm surface charge : more than 250μC/m ²

燃性物質の着火源となる。放電には幾つかの形態があり、それらの特徴を理解することは静電気による火災爆発を防止する上で重要である。Table 1 に放電の種類と特徴、着火危険についてまとめた^{1) 5)~8)}。

静電気災害の種類と対策

災害が発生した時の損害は時として甚大なものとなる。人命に関わることは勿論、設備損傷による損害、生産活動停止に伴う損害だけでなく、供給責任問題、工場周辺への影響問題など、企業の社会的信用をも失うことになるため、なんとしても防止しなければならない。火災爆発は酸化燃焼反応であり、燃焼の3要素である①可燃物②支燃物（空気あるいは酸素など）③着火源の3つの条件が満たされた時に発生する可能性がある。どれか一つでも条件が欠ければ火災爆発は起こらない。従って安全対策ではこれらの条件を除去することを考えることになる。以下、災害の種類別に現象の説明と①可燃物除去と②支燃物除去の観点から安全対策について紹介し、最後に③着火源除去の観点から対策について紹介する。

1) 可燃性ガス・蒸気の爆発

可燃性蒸気やガスの最小発火エネルギーは0.2mJ前後のものが多く、ブラシ放電で容易に着火するので、接地などの着火源対策を講じるだけでは不十分であり、安全工学的には着火源がいつ存在してもおかし

くないと考えるべきである。従って、可燃物と支燃物の濃度を制御（典型的な例は窒素シール）して爆発範囲に入るのを回避する必要がある。爆発範囲は三角図で表されることが多い。Fig.5 に例としてメタン - 酸素 - 窒素系の爆発範囲の三角線図を示す⁹⁾。点Aはメタン100%であり、点Bはメタン20%、酸素30%、窒素50%である。この図から爆発下限濃度は酸素と窒素の濃度によらずほぼ一定（メタンでは約5%）であるが、爆発上限濃度は酸素・窒

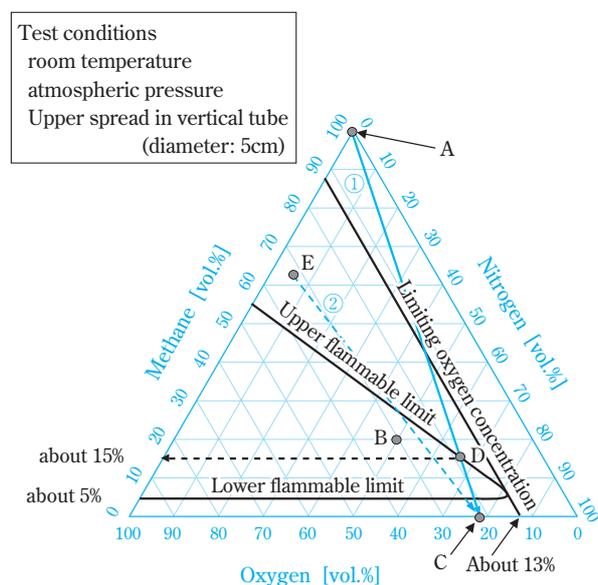


Fig. 5 Flammable limits of methane

素比によって大きく異なることがわかる。これは一般的な多くのガスについて当てはまる。線①は矢印方向にメタンを空気で希釈していった線であり、点Cは空気そのものを意味する。線①と爆発上限界線の交点Dのメタン濃度が空気中におけるメタンの爆発上限界濃度であり、約15%である。限界酸素濃度線は爆発範囲線に接する酸素濃度の線であり、メタンの限界酸素濃度は約13%であることが分かる。酸素濃度が13%よりも小さくなればメタン濃度がどのように変化しようとも爆発範囲に入ることはなく、メタン濃度が約5%未満であれば酸素濃度がたとえ増加したとしても爆発範囲に入ることはない。なお、可燃性ガス濃度管理、酸素濃度管理にはいずれも安全代が必要である。可燃性ガスについては爆発下限界濃度の1/4以下での管理が推奨される。酸素濃度についてNFPA（米国防火協会）の基準をTable 2に示した¹⁰⁾。点Eはメタン濃度が爆発上限界濃度以上であり、爆発範囲に入らないが、装置内部に空気が漏れこんだ場合あるいは点Eの組成に相当するガスが大気中に漏洩した場合は空気で希釈されることになり、三角線図上の経路は線②上を矢印方向に進むことになり、爆発範囲に入ってしまうことになる。爆発上限界濃度以上での管理にはこのような危険を常に伴う。なお、爆発範囲は温度や圧力の影響を受けるのでデータの取り扱いに注意が必要である。

Table 2 Safety margin of oxygen concentration

in case of continually monitoring of oxygen concentration	in case of non-continually monitoring of oxygen concentration
LOC ≥ 5% : LOC - 2%	LOC ≥ 5% : LOC × 0.6%
LOC < 5% : LOC × 0.6%	LOC < 5% : LOC × 0.4%

LOC : Limiting oxygen concentration

2) 可燃性液体の引火火災

可燃性液体の燃焼は液体表面が直接燃焼するのではなく、蒸発した液体と雰囲気（通常は空気）との混合ガスが爆発範囲に入って液体表面近傍の気相部が燃焼し、その燃焼熱によって新たに液体の蒸発が促進されて爆発雰囲気形成して燃焼することが繰り返されることによって燃焼が継続していくと考えられている。従って、可燃性液体の最小発火エネルギーは可燃性ガスと同等であり、静電気による着火源はいつ存在していてもおかしくないと考える。しかし、可燃性液体の蒸気の場合、メタンなどの通常気体状態であるガスとは違い、蒸気圧が爆発下限界濃度に相当する温度を安全管理上のひとつの指標とすることができる。可燃性液体の蒸気圧が爆発下限界濃度に相当する温度を下部引火点、爆発上限界濃度に相当する

温度を上部引火点と定義する。下部引火点よりも低い温度では通常は気相部の蒸気濃度が爆発下限界濃度未満なので引火の恐れはない。なお、比較的強力な着火源が存在する場合は、液温が引火点未満であっても局部的に温度が上昇して引火火災を引き起こす恐れがあるので注意が必要である。また、消防法の危険物第4類判定でも使用されるJISで定められた引火点測定方法は理想的な気液平衡が達成された条件での測定ではないので、真の下部引火点とは誤差がある点に注意が必要である。JISによって得られた引火点をここではJIS引火点と呼ぶことにする。Fig.6は下部引火点とJIS密閉式引火点との差を示したものである¹¹⁾。この図から、JIS引火点20程度の物質は5程度、80の物質は10程度の安全代をとる必要があることが分かる。尚、温度を上部引火点よりも高い温度に保つことは本質的な安全対策とは言い難い。例えば、自動車のガソリンの蒸気圧は爆発上限界濃度よりも高いのでガソリンタンク内は爆発範囲には入っていないと思われるが、給油時にはガソリン蒸気が拡散して付近に爆発性混合気が形成され、人体からの放電によって着火する可能性があるため注意が必要である。なお、灯油の引火点は40程度であり、蒸気圧が爆発下限界濃度を下回っているため、一般生活における移し変え等の作業が可能となっている。なお、可燃性粉じんが共存する場合は爆発性が増大し、蒸気・粉じんそれぞれ単独では爆発下限界濃度未満であっても爆発性を有することがあるので注意が必要である。引火点よりも低い温度に保たれた有機溶媒中に粉体を投入する操作などはこの点に配慮が必要である¹²⁾。

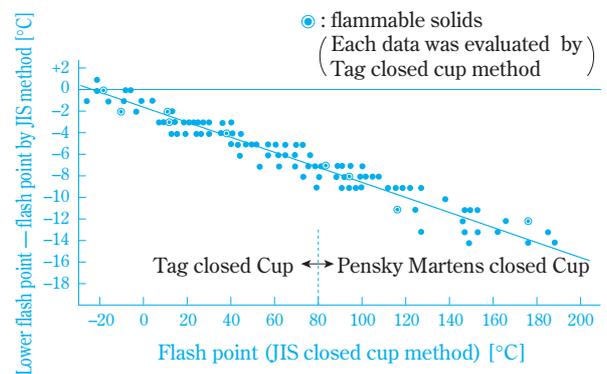


Fig. 6 Relations between flash point determined by the JIS closed cup and lower flash point

3) 粉じん爆発

一般的な粉じんの最小発火エネルギーは数10mJ以上のオーダーであり、一般的な可燃性ガス・蒸気の最小発火エネルギー（0.2mJ程度）よりも一桁以上

大きい。したがって、接地などの静電気対策を講じれば空気中で取り扱うことができる場合がある。粉体を空気中で扱えるかどうかの指標として最小発火エネルギーが重要である。粉じん爆発の最小発火エネルギーの求め方はFig.7に示すように、粉じん濃度を固定して点火エネルギーを種々変更し、粉じん爆発を起こすエネルギーと起こさないエネルギーの境界を求める作業を少なくとも3種類の濃度で行い、爆、不爆の境界を結んで下に凸の曲線を描いた時の極小値のエネルギーとして求める。なお、粉じん爆発性は粒子の大きさの影響を多大に受けるため、微粉で評価を行う必要がある。これまで、200メッシュ（目開き75 μ m）の篩でふるった粉体を用いてデータを取得することが広く行われているが、JIS Z8818の可燃性粉じんの爆発下限濃度測定方法やISO6184の粉じん爆発の爆発指数の測定方法には63 μ mの篩でふるった粉体を用いるように規定されている^{13) 14)}。なお、粉じん爆発性は粒子形状にも影響するので、製造法変更（例えば晶析操作の変更）によって、粒子形状が変わった場合には、最小発火エネルギーの再評価が必要かどうか検討すべきである。微粉を捕集するバグフィルターや比較的大きなホッパーやサイロ等では万に備えて爆発放散口を設置することが多い¹⁵⁾。

なお、空気輸送などでは粉じん濃度を爆発下限濃度未満に制御することも場合によっては有効であるが、手作業による粉体投入等では粉じん濃度の制御は一般に困難である。酸素濃度の制御については可燃性ガス・蒸気と同様、Table 2の酸素濃度の指標をそのまま適用できる。

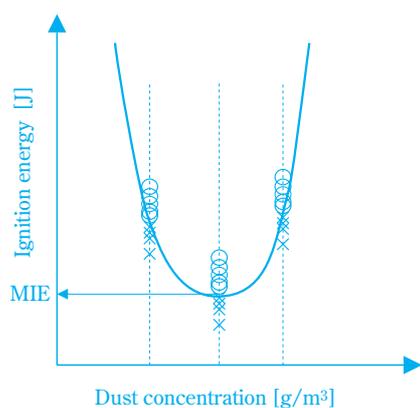


Fig. 7 Estimating method of minimum ignition energy

4) ミスト爆発^{1) 16)}

ミスト爆発では、ミスト濃度の制御は困難な場合が多いので、酸素濃度の管理が最も容易かつ確実な安全対策となる。ミストの最小発火エネルギーは、

安全工学的には可燃性ガス・蒸気なみと考えて、静電気による着火源はいつ存在してもおかしくないと考えるべきである。ミストはFig.3(c)のように、その生成時に静電気が発生する。ミストの周りは空気等の絶縁性の高いガスに阻まれているため、電荷の逸散速度は遅い。従って、体積抵抗率が $10^8 \Omega \cdot m$ よりも小さい水やメタノールなどでも強く帯電することがある。スプレー洗浄ではむしろ、トルエンやヘキサンなどの絶縁性が高い液体よりも純水の方が強帯電する。従って、残留溶媒を水でスプレー洗浄する場合にも帯電した水のミストからの放電によって残留溶媒蒸気に着火する可能性がある。

可燃性液体のミスト爆発の危険性は引火点とは無関係である。ミストの燃焼が伝播するしくみは粉じん爆発と同様であると考えられる。放電によってミストにエネルギーが与えられると局部的に温度が上昇して蒸発または熱分解による分解ガス発生が促進されて局部的に爆発性混合気を形成し、燃焼する。燃焼によって放出される熱が隣接するミストを加熱して新たに爆発性混合気が形成されて燃焼し、それが次々に伝播していく。ミスト間の距離が離れすぎていると（すなわち、ミスト濃度が薄い）、伝播のサイクルが遮断されるため、ミスト爆発は起こらなくなる。この境界のミスト濃度をミスト爆発下限濃度と呼ぶことにする。Fig.8は当社にて開発したミスト爆発試験装置の概要である¹⁷⁾。ミスト爆発の評価は爆発しやすいミスト雲を如何にして形成させるかがポイントとなり、2流体ノズルがその点で優れている。ミスト濃度の測定はノズルからの噴霧停止後、重力落下するミストを捕集してその質量を測定し、浮遊空間の体積で除することによって求めることができる。ミスト爆発は槽内のスプレー洗浄やミストセパレータ内部、配管で移送した液が液跳ねする時などに発生する可能性があるが、その危険性は粉じんやガス、蒸気の爆発、引火性液

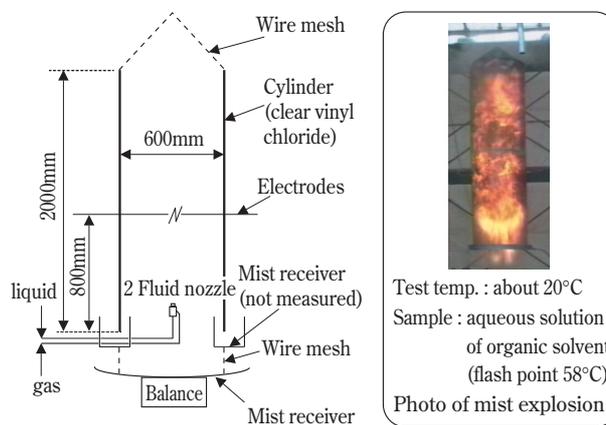


Fig. 8 Example of mist explosion and test apparatus

体の引火火災事故と比較すると発生頻度の低さから見逃されることが多い。

5) 堆積粉じんの火災

火薬類等の自己反応性物質、マグネシウム、アルミニウム、タンタル、ジルコニウムなどの金属粉は電気火花に対する感度が高いものが多く、堆積した粉塵でも静電気放電によって着火する可能性がある。火薬類等の自己反応性物質は窒素シール等による不活性化は効果がないことがある。堆積金属粉じんの中には最小発火エネルギーが極めて小さいものがあるが、酸化燃焼するため窒素による不活性化が有効である。堆積粉じんの火災危険性についての詳細は文献¹⁾を参照されたい。

着火源除去対策

着火源除去対策は種類が非常に多く、状況に応じて使い分ける必要がある。また対策の仕方を誤ると効果が得ることが出来なかったり、かえって逆効果となる場合があるので、出来るだけ静電気の専門家に相談した上で安全対策を決定することが望まれる。以下、紙面の都合上簡単に紹介するに留めるが、詳細は本稿最後に紹介した文献、指針を参照願いたい^{1) 2) 8) 10) 18)}。

1) 電撃防止

電撃は受けた時のショックによって墜落あるいは転倒して重大災害になる可能性があるだけでなく、ガスや粉じん等の可燃性混合気が存在するところで電撃を受けるとそれが着火源となって火災・爆発が発生する可能性がある。人体は導体であるため、人体からの放電はほぼ全ての電荷が放電されると見なされる。例えば静電容量100pFの人体が2kVに帯電したとすると、蓄えられるエネルギーは0.2mJとなり、これは一般的な可燃性ガス・蒸気の最小発火エネルギーに達している。人体の静電気対策が不十分であればこの程度の帯電は容易に生じ得る。人体帯電は、歩行時に床面と靴との摩擦帯電によって絶縁性の靴裏が帯電し、その静電誘導を受けて人体が帯電するケースや絶縁性のフレキシブルコンテナへの粉体出し入れ作業時にフレキシブルコンテナが強帯電し、その静電誘導を受けて人体が帯電するケース等を挙げることが出来る。対策は床の導電率管理、静電靴、静電作業着の着用が挙げられる。別途、人体帯電の評価事例を紹介する。なお、人体の静電気対策が万全であっても、他に帯電した導体や絶縁体があればそれらから電撃を受けるので注意が必要である。化学工場内部で僅かでも電撃を受ける場所や作業があるならば、その原因を追求し適切な対策を講じる必要がある。

2) 金属の帯電防止

接地あるいはボンディングを行う。ボンディングは電氣的に接地された導体に行わないと効果がない点に注意が必要である。

3) 絶縁素材の帯電防止

困難であるため化学プラントでは極力採用しない方が賢明である。やむを得ず採用する場合は専門家に評価を依頼するか、窒素シールを採用する。

4) 配管送液時の液体の帯電防止

初期流速制限(1m/sec以下) 定常状態での流速制限を守る²⁾。必要に応じて緩和パイプを設ける。

5) 手作業による引火性液体のハンドリング

人体の静電気対策を講じる。容器移送後は静置時間を置く。金属容器は接地とボンディングを作業開始前から作業終了まで行う。ドラムポーターなどの可動具が浮き導体になっていないか注意する。絶縁性の高い布などは開放系では使わないようにする。導電率が 10^8S/m 以下の引火性液体のハンドリングについては絶縁性の漏斗やポンプ等は使用しない。その他、作業に合った作業具を正しく使用する。

6) 手作業による粉体仕込み¹⁸⁾

容器や袋に付着した粉体を払い落とす際の静電気帯電に注意する。引火性液体中に粉体を投入する場合は専門家の了解が得られない限り、不活性化対策を採用する。仕込み順序の変更(粉体先仕込み)の可能性も検討する。

7) 帯電防止剤の使用

絶縁素材に対しては練りこむものと、塗布するものがある。液体に対してppmオーダーの添加で効力を発揮する帯電防止剤がある。ただし、製品の品質問題についての検討が必要である。

8) 除電器の使用

専門家に相談し、除電器自体が着火源になる可能性がないか、十分検討した上で採用可否を決定する。

評価事例

1) 電界シミュレーションによる粉じん雲の静電気危険性評価例

粉じん雲やミスト雲からの自己放電によって着火する可能性は電界シミュレーションで評価することができる。電界計算ではFig.9に示す(1)式を解くことによって電位ならびにその勾配である電界強度を求め

Poisson's equation

$$\frac{\partial^2\phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\phi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\phi}{\partial z^2} = -\frac{\rho}{\epsilon} \quad (1)$$

Energy calculation

$$U = \frac{1}{2} \int \epsilon \cdot E^2 dV \quad (2)$$

ϕ : Potential [V] ρ : Space charge density [C/m³]
 ϵ : Dielectric constant [F/m] U : Energy [J]
 E : Electric field strength [V/m]

Fig. 9 Basic formula of electric fields

ることが出来、ブラシ放電や雷状放電が発生する可能性について検討することができる。また、(2)式からエネルギーを求めて最小発火エネルギーと比較することによって生じる放電が着火能力を有しているかどうかを推定することができる。(1)式中の空間電荷密度は粉じんの帯電電荷量と粉じん濃度の積から求められる。例としてFig.10の粉体乾燥機について考える。空間電荷密度は、Fig.11に詳細を示した吸引式ファラデーケージを用いることによって測定ポイントでの空間電荷密度を求めることができる¹⁹⁾。Fig.12は、カナダのInfolytica社のソフトウェアElecNet(代理店(株)アドバンステクノロジー)を用いてFig.10で示した乾燥機内部の電界強度を計算した結果の一例である。色が濃青から黄色を経て赤色になるにつれて電界強度が高くなっている。シミュレーションから、粉体を押出す役目を果たす回転羽根のエッジ部の電界強度が高くなっている様子が分かる。粉じん雲からの自己放電で粉じん雲自体に着火する可能性のある放電形態は雷状放電(Table 1参照)であり、シミュレーションの結果、局部的に空気の絶縁破壊電界強度である 3×10^6 V/m以上の領域を含む平均電界強度 2.7×10^5 V/m以上の領域では雷状放電が発生する可能性がある判断すべきである。ミスト爆発の場合には最小発火エネルギーは可燃性ガス並であるため、ブラシ放電で着火の可能性がある。ブラシ放電は 1.0×10^5 V/m以上の領域で発生する可能性があると考えられる。最新のコンピューターシミュレーションソフトを使用すれば、この電界強度が一定の閾値を上回る連続領域のエネルギーの総和を計算することが出来、最小発火エネルギーと比較することによって、実際に放電が生じた場合の着火可能性について検討することができる。この手法は、空間電荷密度の決定が比較的困難である、複雑な形状のモデリングには労力を有する、などの問題点があるが、重要な安全評価手法である。さらに静電界計算にとどまらず、帯電粒子群が形成する電場の動的シミュレーションに

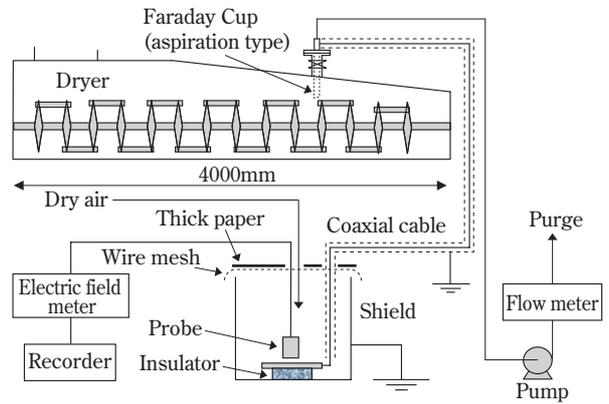


Fig. 10 Measurement of charged density of dust cloud

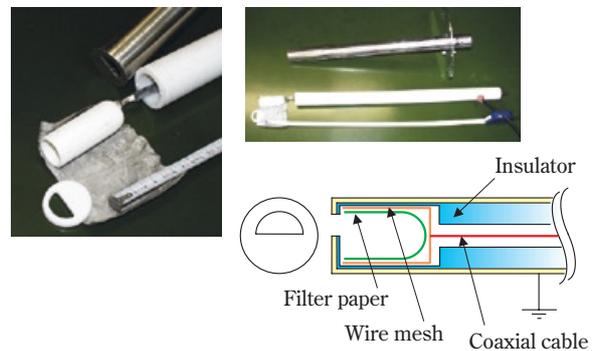


Fig. 11 Details of faraday cup (aspiration type)

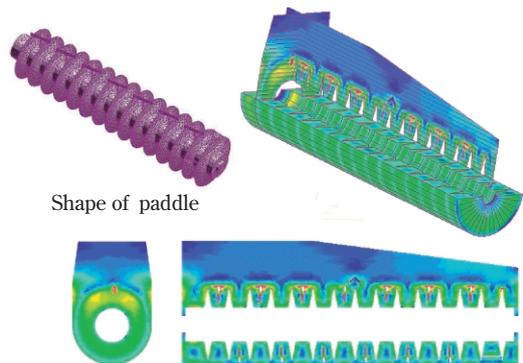


Fig. 12 Simulation results of electric field strength

関する研究も学会等で紹介されており、今後も技術の進歩が期待される分野である²⁰⁾。

2) 人体の静電気危険性評価事例

化学プラントでは人体帯電防止の一般的な対策として、① 取り扱い物質や作業環境に応じた床面の導電性確保、② 静電靴の着用、③ 静電作業着の着用、が採用されている。しかし、感作性の強い粉体の充填や投入作業など、取り扱い物質によっては暴露防止

策を講じるために、通常は使用しない特別な作業着を着用する必要が生じる場合がある。この時、単に人体の安全衛生面のみで作業着を選定するのではなく、火災爆発防止面も考慮して作業着や作業方法を決定する必要がある。ここではポリプロピレン製のつなぎ服を例に挙げ、床面および人体の静電気対策の有無と静電気危険性の関係を調べた結果について紹介する。ポリプロピレン製のつなぎ作業着は実際に販売されているものであり、体積抵抗率は $1.2 \times 10^{15} \Omega \cdot m$ 、表面抵抗率は $2.1 \times 10^{16} \Omega$ であり、絶縁性の高い素材からなる。湿度50%、気温20の実験室内で漏洩抵抗 $9 \times 10^7 \Omega$ のウレタン系床材の上に接地した導電プレートを敷き、その上に静電靴と静電服を着用して乗り、更にポリプロピレン製作業着を着用し、合成繊維製のベストを作業着の上から数回摩擦してポリプロピレン製作業着の表面電位を集電式電位測定器（春日電機KS-533）で測定した結果、ポリプロピレン製作業着表面の電位は約20kVとなった。これはTable 3に示した絶縁体の帯電指標²⁾に記載された最大値である10kVを大きく上回る結果となった。また、同様に人体の電位をFUJIMARU製ELECTRO-STATIC VOLTMETER SR-111にて測定し、静電容量をHEWLETT PACKARD製LCR METER 4332Aにて測定して人体に蓄積されるエネルギーを計算した結果をTable 4に示した。ケース3からケース6については一般的な有機溶媒に着火する可能性のあるレベルのエネルギーが人体に蓄えられていることが判明した。ここで注目すべきはケース6が示すように、ポリ

プロピレン作業着を着用していなくても靴の素材が不適切であればたとえ静電服を着用していても安全が担保されないということである。なお、静電靴や作業着は製品によってその効果に大きな差があるので、採用にあたっては個々に性能を確認することが推奨される。

おわりに

静電気災害は、10数年無事故で操業を継続しているプラントや、人手による手作業を数千回無事故で行っている作業でもある日突然発生することがあり、過去の実績はあてにしてはならない。静電気安全指針²⁾や事故事例の学習などを通してどのような作業にどのような静電気危険が潜んでいるかを知り、化学工場で働く人それぞれが身の回りに潜む静電気危険を発見することが重要である。次に、発見した静電気危険を放置せず、指針やハンドブック等の文献を参照したり、必要に応じて専門家に対策を相談することによって危険性を軽減していくしかない。それが安全成績の向上に繋がっていくのである。本稿がその意味で少しでも読者のお役に立てば幸いである。

引用文献

- 1) 静電気学会：「新版静電気ハンドブック」，(1998)，オーム社
- 2) 労働省産業安全研究所：RIIS-TR-87-1「静電気安全指針」第3版，(1988)，社団法人産業安全技術協会
- 3) Heinz Haase Translated by M. Wald：Electrostatic Hazards Their Evaluation and control，(1977)，VERLAG CHEMIE
- 4) 産業と保安，第20巻 第24号(2004)
- 5) 増田：「最近の静電気工学」，高压ガス保安協会，(昭和49)
- 6) Jones T.B. and King J.L.：Powder Handling

Table 3 Recommendations (potential of insulator)

Minimum ignition energy [mJ]	Indices of potential [kV]
< 0.1	< 1
0.1 ~ 1	< 5
1 ~ 10	< 10
> 10	< 10

Table 4 Results (human charge)

Items	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Floor	polyurethane floor + conductive grounded plate	polyurethane floor	polyurethane floor + conductive grounded plate	polyurethane floor + conductive grounded plate	polyurethane floor	polyurethane floor
Shoes	antistatic shoes	antistatic shoes	antistatic shoes	slippers	slippers	slippers
Clothes	antistatic working wares	antistatic working wares	polypropylene working wares	polypropylene working wares	polypropylene working wares	antistatic working wares
Maximum potential [V]	70	420	940	6100	7420	7970
Electrostatic capacity of human body [pF]	120	98	120	64	60	60
Energy accumulated to human body [mJ]	2.9E-04	8.6E-03	0.1	1.2	1.7	1.9

- and Electrostatics : Understanding and Preventing Hazards, (1991), LEWIS
- 7)Glor M. : Electrostatic Hazards in Powder Handling, (1988), JOHN WILEY & SONS INC.
- 8)NFPA : NFPA77 Recommended Practice on Static Electricity, (2000)
- 9)柳生 : 「ガスおよび蒸気の爆発限界」, 安全工学協会, 50 (1977)
- 10)NFPA : NFPA69 Standard on Explosion Prevention Systems, 7 (1997)
- 11)柳生 : 「労働省産業安全研究所安全資料 RIIS-SD-86, 引火温度と爆発範囲の関係線図」, (1986)
- 12)Rolf K.Eckhoff: Dust Explosions in the Process Industries, second edition,(1997), BUTTERWORTH HEINEMANN
- 13)日本規格協会 : JIS Z 8818 可燃性粉じんの爆発

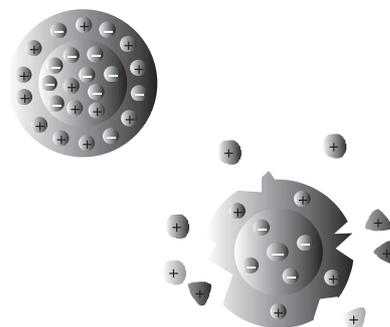
下限濃度測定方法, (2002)

- 14) ISO 6184/1 Explosion protection systems - Part1: Determination of explosion indices of combustible dusts in air, (1985)
- 15)John Barton : DUST EXPLOSION PREVENTION AND PROTECTION, (2002), IChemE
- 16)Daniel A. Crowl and Joseph F. Louvar : Chemical Process Safety: Fundamentals with Applications, (1990), PRENTICE HALL
- 17)太田ら : 第34回安全工学研究発表会講演予稿集, 59 (2001)
- 18)労働省産業安全研究所 : RIIS-TR-85-3 「静電気安全指針 応用編追補」(1986), 社団法人産業安全技術協会
- 19)熊谷ら : 住友化学, 1990-II, 122 (1990)
- 20)Ohsawa A, Powder Tech. 135 - 136, 216 (2003)

PROFILE



太田 潔
Kiyoshi Ota
住友化学株式会社
生産技術センター
主任研究員



ペット病理診断事業と今後の展開

住化テクノサービス(株) 応用動物センター IPAP・ペットケア部
 尾崎 正和 石川 和美
 茶園 義文 中野 実

はじめに

住化テクノサービス株式会社は、住友化学の生物環境科学研究所および農業化学品研究所に係わる研究業務の集約化および効率化を図る目的で平成元年8月に設立された。その後、住友化学の高度な研究技術を新規事業へと展開する窓口として、各種事業を拡大し、現在では全社として約30チームにわたる業務規模にまで展開した。これらのうち、当社外販事業の一つであるIPAP・ペットケア部ペット臨床検査チームの病理診断事業について技術紹介する。

ペット病理診断事業は、住友化学の生物環境科学研究所で養われた実験動物の病理診断技術をペット病理診断技術へと応用し、今後市場拡大が予想されるペット事業進出のための基盤として平成11年5月からアニマルクリニック臨床検査センターとして事業を開始した。

1. ペット病理診断の概略

ペット病理診断とは、動物病院において犬あるいは猫から手術により摘出された腫瘍について病理組織学的な検査を実施し、良性/悪性の鑑別診断、さらに再発や転移の可能性や予後などについて動物病院へ報告する業務を言う。現在は、昨今のペットブームの到来により開業獣医師の数も増加し、動物病院を対象とした病理・臨床検査受託事業に参入する企業も増加している。しかし、病理診断は経験と熟練を要する特殊な検査であることから、その正確性と信頼性が重要となる。

一方、最近では医療ミスなどによる訴訟あるいは賠償問題が、人の医療と同様にペット診療の場においても増加しつつあり、開業獣医師にとっても大きな問題となっている。そのため、適切で正確な診療および治療は必須となり、その手段としての病理検査のニーズは更に高まりつつある。

2. 当社のペット診断事業の特徴

当社検査センターでは、全国で現在約120病院の

会員数を保有している。また、検査依頼件数は現在まで400件/月を越え、事業開始から年々件数の増加を維持し、今後も検査件数の増加が予想される(Fig.1, 2)。検査対象動物としては犬が最も多く、次いで猫、その他フェレット、ハムスター、小鳥、リスなどが依頼されている。また、検査内容としては、犬では乳腺腫瘍あるいは皮膚腫瘍が最も多く、次いで口腔内の腫瘍、消化管腫瘍、皮膚アレルギーや脱毛の原因のための病理検査、さらに血液塗沫、尿沈渣、腹水や胸水などの細胞診も検査対象となる(Fig.3, 4)。なお、病理検査は専門の獣医師2名(1名は日本獣医病理学専門家の有資格者)で実施している。

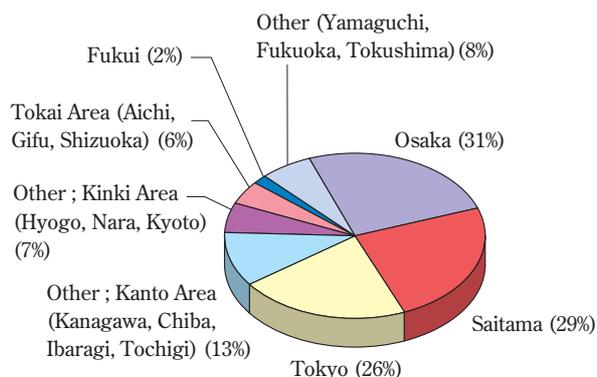


Fig. 1 Distribution of membership in Sumika Technosevice Animal Clinic Support Center

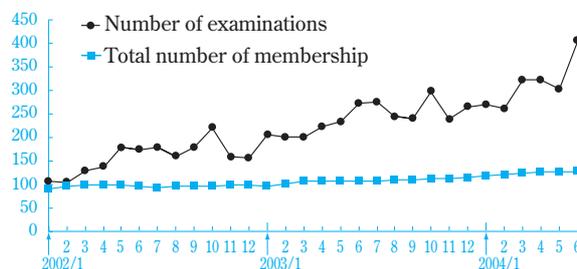


Fig. 2 The number of pathological examinations and membership per month (2002.Jan. to 2004.Jun)

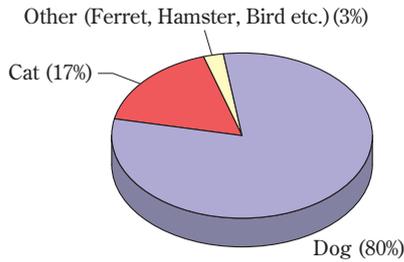


Fig. 3 Animal subjected to pathological examination (2004,Jan to 2004,Jun)

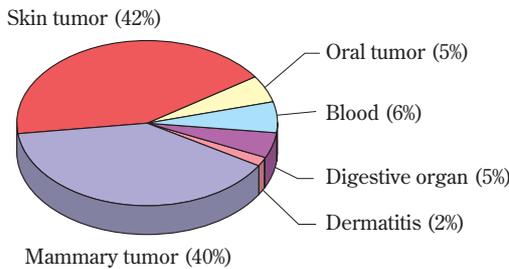


Fig. 4 Major pathological diagnosis in dog (2004,Jan to 2004,Jun)

最近では、病理診断を受託する民間および公共機関は年毎に増加し、全国の獣医大学においても独立法人化制度により積極的に開業獣医から病理検査の受託が進められている。これら多くの既存検査機関の中で病理診断事業として新規参入を成功させるためには、他社との差別化が必要となる。そこで当社検査センターとしては、① 正確性、② 安価、③ 迅速性を3大柱として検査をスタートさせた。特にIT技術を用いたインターネットによる受注&報告システムの構築により迅速な結果報告を成功させた。

当社検査センターでは、市販のネットワークおよび専用のサーバー（Windows NT Server）を所有し、動物病院からの検査依頼、報告書、画像データなどの膨大なデータを管理している。動物病院は、動物からの検体を摘出後直ちに弊社に送付し、その後検査依頼をパソコンから入力することで、早期に病理標本の作製を進めることが可能となった。更に病理検査終了次第、動物病院へ検査データをインターネットを通じて送信することで、動物病院はメールおよびパソコン画面から検査結果が入手できる。また、報告書のPDFファイルをダウンロードすることも可能となった（Fig.5）。これらのシステムにより、最短で検査標本到着の翌日には検査結果の報告が可能となった。

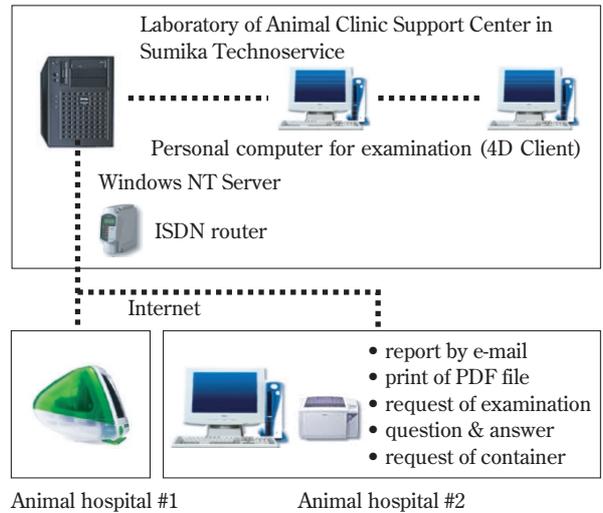


Fig. 5 Order and reporting system using internet

3. 今後の展開

ペット事業の基盤としての病理診断事業が軌道に乗り、今後さらなる会員の増加と検査依頼数の増加が予想される。今後の事業展開として会員である動物病院のネットワークを利用し、新規テーマの探索、市場調査を基に進めていく計画である。現在着手しているのは、ペットのオーナー（飼主）からの希望が最も多い検査のひとつである血液腫瘍マーカーの検査方法の確立である。人では様々な腫瘍マーカーが検討され、ルーチンとしての検査が可能となっているが、動物ではその有用性や信頼性などは研究段階であり、様々な問題を抱えているのが現状である。そのため、市場調査、検査費用のコストダウンとその有用性、新たな腫瘍マーカーの探索を含め、ペット事業の第2ステップとしての検討を進めている。

さらに、遺伝子診断による腫瘍診断、犬に高率に発生する乳腺腫瘍などの予防医学、感染症の診断、

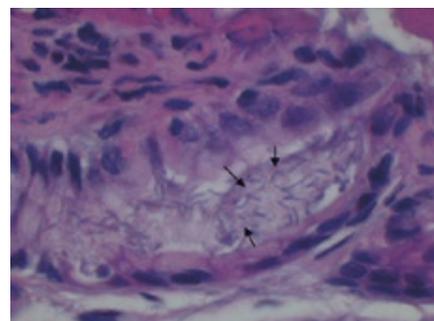
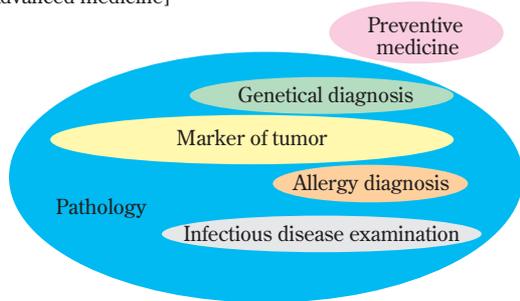


Fig. 6 Helicobacter pylori infection in acute gastritis of dog (H&E stain)

DNA チップの応用、あるいは遺伝子治療などの動物への応用も視野に入れている。最近では、犬あるいは猫の生活ストレスなどにより、急性胃炎や慢性胃

炎、さらにヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 感染発症による胃潰瘍 (Fig.6) も発生している。また生活環境内のアレルゲンによるアトピー性皮膚炎なども多く、そのアレルゲンの特定はさらに難しくなっている。これら拡大する近代病に対するアプローチも将来進めていく方針である (Fig.7)。

[Advanced medicine]



[Present]

[Future]

Fig. 7 Future vision of Animal Clinic Support Center in Sumika Technoservice

ペット臨床検査チーム (アニマルクリニック臨床検査センター) ホームページ

URL <http://acsc.sc-sts.co.jp/>

お問い合わせ先 :

住化テクノサービス株式会社 / 応用動物センター / IPAP・ペットケア部 / ペット臨床検査チーム

〒554-8558 大阪市此花区春日出中3-1-98

TEL : 06-6466-5352

e-mail : med@sc-sts.co.jp



シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の 開発と展開

住友ダウ(株) 四之宮 忠 司

はじめに

近年、“ダイオキシン問題”、“河川汚染”等といった環境への関心が高まってきている。

このうちダイオキシンは環境残留性・生体蓄積性が極めて高く、極く僅かな量でも毒性を示すといわれ、厳しい排出規制を受けている。プラスチック類が関連するとされたダイオキシン問題としては、1980年後半から1990年前半にかけて、ドイツ・北欧を中心にデカブプロモジフェニルエーテル(DBDE：通称デカプロ)と呼ばれる臭素系有機化合物を含むプラスチック類を低温で不完全燃焼させると“臭素系ダイオキシン発生”の疑いがあるといった『デカプロ問題』がクローズアップされていた。

また一時このデカプロ問題から飛び火して、ダイオキシンの発生源がハロゲン系難燃剤全体に拡大解釈され、全てのハロゲン系難燃剤の使用が規制されるのではないかと危惧された時期もあった。

このような背景から、ドイツの“ブルーエンジェル”、スウェーデンの“TCO”等のエコラベル、日本国内においては“エコマーク”(日本環境協会)、“PCグリーンラベル”(日本電子情報技術産業協会JEITA)といった環境ラベルが制定され、有害物質の自主的な規制が進められている。更には、廃棄物の発生抑制・回収/リサイクル・部品等の再使用、グリーン調達といった幅広い取組みを通じて“環境に配慮した製品作り”が進められている。

住友ダウ(株)では、このような環境への配慮を主眼とし、日本電気(株)と共同で、環境調和型のシリコン系難燃ポリカ-ボネ-ト樹脂の開発を行い、上市を行っている。

1. 難燃ポリカーボネート樹脂の技術動向

ポリカーボネート樹脂は、一般に難燃剤を添加しなくても、適当な厚みにおいて自己消火性(UL94V-2)を示す。しかしながら、OA分野でのハウジングやシャーシ等、又、電気・電子分野での絶縁材等に要求される難燃性能は更なる厳しい難燃性が必要とされる。これら更なる厳しい難燃性はULでの安全規格で“V-0”、“5V”、“VTM-0”と称されるものである。このように高い難燃

性が要求される場合、難燃性を発現させる目的で従来から臭素系有機化合物が難燃剤として使用されてきた。

ポリカーボネート樹脂における難燃性の発現機構については種々の説があるが、臭素系有機化合物のようなハロゲン系難燃剤を添加した場合、燃焼時に分解発生したハロゲンガス中のハロゲンラジカルが、燃焼反応時に発生する活性ラジカルをトラップして不活性化し、またハロゲンガスにより雰囲気中の酸素濃度を低下させることで難燃性を発現させると言われている。

このような難燃性発現機構を有する臭素系有機化合物の添加は、ポリカーボネート樹脂の難燃化に非常に有効な手段ではあるが、『デカプロ問題』がクローズアップされて以来、市場では使用される難燃剤の脱ハロゲン化が要望されるようになった。このため臭素系難燃剤に代わる難燃剤としてリン系難燃剤が検討され、これに移行されるようになった。リン系難燃剤は、燃焼時、脱水・炭化によりポリカーボネート樹脂に難燃性を発現させると言われている。

しかしながら、OA分野等で求められる高い難燃性を得る為にはリン系難燃剤を多量に添加する事が必要となり、性能面で見た場合、本来ポリカーボネート樹脂が持つ耐熱性・衝撃強度の低下をもたらす。また、成形加工時においてはリン系難燃剤に起因する揮発成分による金型汚染も懸念されている。

以上の背景から、臭素系難燃剤、リン系難燃剤に代わる環境に優しい難燃剤が求められており、シリコン系難燃剤が環境負荷の少ない難燃剤として注目されてきた。

シリコン系難燃剤は燃焼時、燃焼表面に形成した二酸化珪素層などが酸素遮断膜として作用し、プラスチックの燃焼性を抑制させると言われている。しかしながら、これまでもシリコン系難燃剤の研究は進められてきたが、プラスチックに有効な難燃性を付与するまでには至らなかった。

2. シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の技術開発

(1) シリコン系難燃剤について

住友ダウ(株)のシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂に使用するシリコン系難燃剤(日本電気(株)環境技

術研究所が開発)は、過去主として検討されてきたジメチルシロキサン系のシリコン系難燃剤とは異なり、溶解性・耐炎性の向上を目的にその構造中に芳香族基を含有する事、耐熱分解性の向上を目的に特殊な分岐構造の主鎖を持たせた事、更にはポリカーボネート樹脂との混練時のゲル化を避ける為に末端基の反応性を制御した事により、ユニークな構造を有している。また燃焼時、ポリカーボネート樹脂表面への適度な移行性を持たせるために、芳香族基の含有量、主鎖の分岐度、分子量がそれぞれ最適に調整されている。

住友ダウ(株)では更に独自の配合技術を加味する事により、従来にはなかったポリカーボネート樹脂の機械的強度や耐熱性といった本来の特性を低下させる事なく高い難燃性を発現する環境調和型シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂を開発する事に成功した。

(2) シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の高流動化について

これまで電気・電子・OA機器用途に多く使用されてきたプラスチック材料は、臭素系難燃ポリスチレン樹脂や臭素系難燃ABS樹脂といった成形加工性に優れたプラスチック材料が使用されてきた。しかしながら、軽量化を目的に製品の肉厚が薄くなる傾向があり、機械的強度と併せて成形加工性にも優れた材料が求められていた。このニーズに合致する材料として環境調和型シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂が目ざされ市場にて使用されてきたが、複雑な形状を有する薄肉製品の成形においては従来のシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂では成形加工性の面で製品化が困難なケースもあり、その改良を強く望まれていた。

これまでポリカーボネート樹脂の成形加工性を改良する為に、ABS樹脂やポリスチレン樹脂等の配合や、可塑剤等の成形加工性改良剤の添加が検討されてきた。しかしながら、これらの手法では成形加工性は改良されるものの、難燃性能の低下・製品の表層剥離等による外観の不具合、更には大幅な耐熱性の低下が発生する事が多かった。

住友ダウ(株)では、難燃性能を低下させる事なく成形加工性を改良する事を目的に、流動性の良好なプラスチック材料とのアロイ化や様々な成形加工性改良剤についてのスクリーニング、更には配合技術面での検討を行った。その結果、難燃性能の低下や大幅な耐熱性の低下をもたらす事なく、従来のポリカーボネート樹脂と比較して成形加工性を約1.3倍に向上させた高流動シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の開発に成功した。

(3) 高流動シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の高剛性化について

ノートタイプパーソナルコンピュータに使用されるプラスチック筐体には、筐体が薄肉である事から良好な流動性に加え、曲げ剛性等の機械的特性が高いことも要求される。曲げ剛性等の機械的特性を向上させるため、一般的に、“ガラス繊維”、“炭素繊維”等の充填材が配合されている。しかしながら、これら充填材の配合は機械的特性を向上させるものの、難燃性が低下しやすいという問題があった。これは、着火時に熱が充填材を伝わり充填材近傍の樹脂の粘度が低下し、樹脂の分解の進行とともに燃焼ガスが発生しやすくなり燃焼が継続するため、“蠟燭の芯現象”と呼ばれている。

更に、これらの充填材を配合すると製品表面に“充填材浮き”と称される外観の不具合が発生することもあり、美しい製品外観が望まれる電気・電子・OA機器の筐体等の用途への使用には難がある場合もあった。

このような背景から、住友ダウ(株)では難燃性能を低下させる事なく、かつ、製品の外観を損なわず、更には、機械的特性を従来以上に向上させる充填材の選定、ならびに配合成分の最適化に取り組んだ。その結果、難燃性を維持し製品の外観を損なう事なく曲げ剛性等の機械特性を向上した高剛性タイプの高流動シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の開発に成功した。

3. 住友ダウ(株)の環境調和型シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂

グレードと用途について

住友ダウ(株)では、環境への負荷が極めて少なく、更には様々な特性を付与したシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂を上市している。以下にそれらについて紹介する。

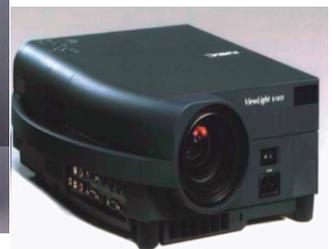
(1) 標準グレード

SDポリカ*875-20(0.95mm厚：V-0、2.5mm厚：5VB)は携帯機器、バッテリーハウジング等への用途展開を考慮した薄肉難燃グレードである。

SDポリカ*876-20(1.5mm厚：V-0、2.5mm厚：5VA)はOA機器筐体等への用途展開を考慮した大型筐体用



LCD Monitor



LCD Projector

グレードである。

SD ポリカ*877-20 (1.5mm厚：V-0、2.0mm厚：5VB) はUL-94 5Vが必須である薄肉筐体グレードである。

現在これらのシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂は日本電気(株)でエコポリカ**の登録商標の下で液晶ディスプレイ等の製品に採用されている。

** 日本電気株式会社の登録商標です。

(2) 高流動、高流動・高剛性グレード

SD ポリカ*SI6001W (1.5mm厚：V-0)、SD ポリカ*SI6011W-F10 (1.5mm厚：V-0)

ノートタイプパーソナルコンピューターの筐体等への用途展開を考慮した高流動グレード、および高流動・高剛性グレードである。

(3) フィラー強化グレード

SD ポリカ*875G20 (1.5mm厚：V-0) はガラス繊維で強化し、機械的強度・剛性を向上したガラス繊維強化グレードである。

SD ポリカ*875G20F (1.5mm厚：V-0) は剛性向上と薄肉成型時の異方性を抑制したそり低減グレードである。

用途としては難燃性と高剛性が要求されるOA分野の筐体部材が挙げられる。

(4) 透明・半透明グレード

SD ポリカ*776-20 (2.95mm厚：V-0) はポリカーボネート樹脂の特徴の一つである透明性、耐衝撃性を生かした透明グレードである。

SD ポリカ*775-20 (1.5mm厚：V-0) は半透明グレードである。意匠性が重要視される製品への適用が期待される。

(5) フィルムグレード SD ポリカ*SI8000L (0.2mm厚：VTM-0相当)

OA機器・AV機器での絶縁フィルム用途向けに開発したグレードである。この用途では従来、ポリ塩化ビニルのフィルムが用いられてきたが、環境面より“脱塩ビ”が叫ばれ、リン系難燃剤で難燃化されたポリフェニレンエーテルのフィルムに移行されてきた。しかしながら、透明性・表面平滑性に劣る事から代替材料が要望されており、今後、これらの分野へのシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の展開が期待される。

(6) 光高反射グレード

SD ポリカ*LR8031V (1.5mm厚：V-0)

液晶部材への適用を考慮した標準光高反射グレードである。従来、本用途では臭素系難燃材料が使用されてい

た事もあり、現在、本用途での需要が拡大している。

SD ポリカ*LR8061V-F10 (1.0mm厚：V-0)

携帯機器・液晶部材への適用を考慮し、標準光反射グレードの薄肉難燃性・剛性向上、更には薄肉成型時の異方性を抑制したそり低減グレードである。

SD ポリカ*LR8041V (1.6mm厚：V-0、1.2mm厚：V-1)

大型液晶部材 ランプホルダーへの適用を考慮した耐光・高反射グレードである。冷陰極管による黄変色低減を目的に耐光性を改良している。

(7) 再生グレード

SD ポリカ*RP876-20 (1.5mm厚：V-0、2.5mm厚：5VB)

廃棄物の発生抑制・回収/リサイクル・部品等の再利用、グリーン調達を考慮し、廃棄対象にあるポリカーボネート樹脂の有効利用を行った環境に配慮した再生グレードである。

SD ポリカ*RP876-20 (1.5mm厚：V-0、1.2mm厚：V-1)

上述同様に更なる環境調和に配慮した再生・高流動・高剛性グレードである。現在ノートタイプパーソナルコンピューターの筐体へ採用されており今後の展開が期待される。

おわりに

従来の環境調和型 シリコン系難燃ポリカーボネート樹脂に新たに成形加工性を大幅に改善したグレード等が加わる事で、これまで以上にシリコン系難燃ポリカーボネート樹脂の用途が拡大し、更なる需要の増加が期待される。

SD ポリカ* は住友ダウの登録商標です。

参考文献

- 位地 正年、芹澤 慎：日経マテリアル, No. 52, (1998)
 武田 邦彦：ファインケミカル, Vol. 25, No. 1, p5 - 31
 中西 清隆：日経メカニカル, No. 15, p56 - 63, (1997)
 森田 好次, 古川 晴彦, 内田 広之：プラスチック, Vol. 47, No. 9
 佐合 正一, 吉岡 大, 四之宮 忠司, 梅山 哲：工業材料, Vol. 47 No. 4 p37 - 40 (1999)
 四之宮 忠司, 川本 直義：プラスチック成形技術 Vol. 18 No. 7 p21 - 27 (2001)

外部表彰受賞紹介

第36回 日化協技術賞総合賞

住友化学工業(株)

業績

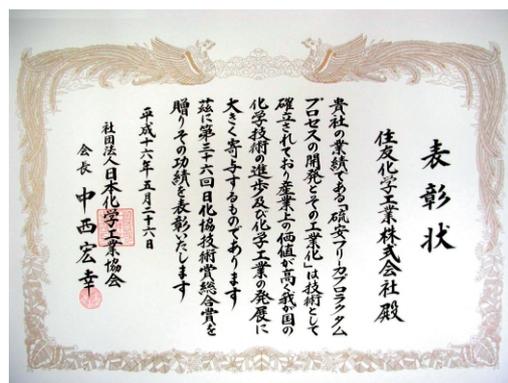
「硫酸フリーのカプロラクタムプロセスの開発とその工業化」

従来、ナイロン6の原料であるカプロラクタムの製造は多量の硫酸アンモニウム（硫酸）の副生が避けられなかった。

当社は、独自に気相ベックマン転位プロセスを開発し、アンモキシメーションプロセスと組み合わせることにより世界初の完全硫酸フリーのカプロラクタム製造プロセスを完成し、年産6万トンの工業化プラントを成功させた。

この画期的なプロセスを商業的に確立したことは、経済的かつ環境負荷を抑えながら有用なものを製造するグリーン・サステイナブル技術として社会に貢献するものである。

今後のカプロラクタム製造法のグローバルスタンダードな技術として、広く世界に展開するものと期待される。



住化ファインケムを吸収合併

当社は、本年7月1日をもって、当社の100%子会社である住化ファインケム株式会社を吸収合併し、精密化学部門の事業と統合いたしました。

同時に精密化学部門の組織を再編して、新中期経営計画に基づいた「高度な有機合成技術を基盤としたSynthetic Specialty Chemicals」へのシフトを強力に推進していくことにいたしました。

医薬原体事業部と医薬中間体事業部を新たに設置し、部門の中核事業として医薬化学品事業を強化してまいります。



大阪工場岐阜プラント



大阪工場岡山プラント

北米でTPEの生産を開始

当社は100%子会社の住友化学アメリカ社を通じて、米国ジョージア州に、軽量で良好な加工特性を有する軟質の合成樹脂である「住友 TPE」の製造設備を建設することといたしました。生産能力は年産約5,000トンで、来年始めに操業を開始する予定です。

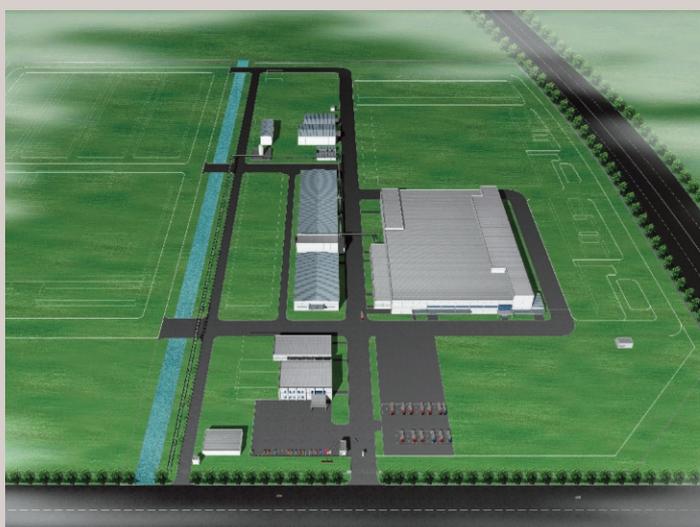
今回の新設備で、当社は北米に、自動車のエアバッグカバー、内装材向けなど「住友 TPE」のすべてのラインナップの生産体制を整えることとなります。



中国無錫市に情報電子材料拠点を設立

当社は、中華人民共和国江蘇省無錫市に「住化電子材料科技(無錫)有限公司」を設立し、情報電子材料の新工場を建設することといたしました。

当社は、情報電子材料を重点分野として、特に液晶関連部材について、需要が大きく拡大しているアジアでの生産拠点の拡充に積極的に取り組んでいます。今回の中国における拠点整備により、日本・韓国・台湾と合わせた四つの拠点で今後急速に拡大するアジア地域の液晶関連部材の需要に柔軟に対応し、各地の顧客に迅速かつ充実した需要家サービスを実施できる体制を整え、これらを最大限に活用し重点事業である情報電子材料事業を成長させてまいります。



住化電子材料科技(無錫)有限公司(完成予定図)

可視光応答型光触媒酸化チタン

TP-S TS-S TC-S

当社の光触媒は紫外光照射下だけでなく可視光照射下でも高い光触媒活性を示し、脱臭、抗菌、抗かび、汚れ分解などの効果を発揮することができます。

そのため、従来の紫外光型酸化チタンでは十分な効果を発揮できなかった屋内や自動車車内などの紫外光の少ない条件下でも、優れた効果を発揮します。既に粉末 (TP-S)、水分散ゾル (TS-S) を販売しておりますが、新たにパイonderを含むコーティング剤 (TC-S) を開発しました。TC-S はガラス板上などに塗布することで常温で光触媒活性を持つ強固な透明コーティング膜を容易に形成することができます。

当社製品は既にブラインド、カーテン、壁紙などに使用されています。

図1 TP-Sと市販酸化チタン(紫外光型)の外観



図2 TC-Sの塗膜物性と外観

塗膜物性	
膜厚 (Filmetrics F20)	約90 nm
Haze	0.8 %
鉛筆硬度 (荷重1kg)	5H
密着性	良好

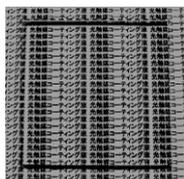
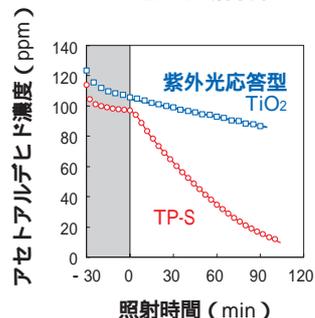


図3 蛍光灯 (UVカット) 照射下でのアセトアルデヒド分解特性



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

単剤添加型加工安定剤

Sumilizer® GP

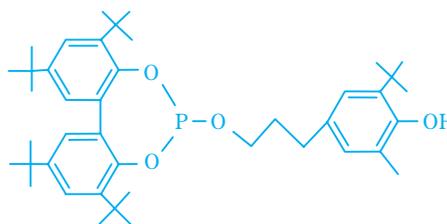
Sumilizer® GP は、フェノール系酸化防止剤とリン系酸化防止剤が一つになった単剤添加型 (SA-System) の樹脂加工安定剤です。

単剤型により高性能化を実現、さらに、以下の特徴を有しています。

特 徴

- ・フェノール/リン系 GP 色相改善
- ・フィルム加工時のフィッシュアイゲルの削減
- ・高い加工安定性 添加量の削減可能
- ・低ブリード性
- ・耐加水分解性に優れる 臭気/味覚へ影響少

コンタクト先：化成品事業部
 〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1
 TEL 03-5543-5641 FAX 03-5543-5916



フィッシュアイゲルの削減を目的としたフィルム加工時の使用例

新規野菜用殺虫剤

プレオ®フロアブル（有効成分名：ピリダリル）

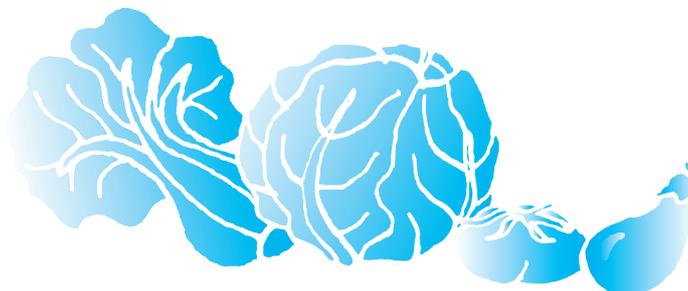
プレオ®フロアブルは住友化学が独自に開発を進めてきた新規野菜用殺虫剤です。野菜の難防除害虫であり、その生産に重大な被害を与えるコナガ、オオタバコガ、ヨトウムシ類等の鱗翅目害虫やミナミキイロアザミウマ等の総翅目害虫に優れた防除効果を示します。また、プレオ®フロアブルは人畜や魚類に対する安全性が高いのはもちろん、寄生蜂類、ハナカメムシ類等の天敵や、ミツバチ等の花粉媒介昆虫に影響が少なく、本剤を用いることにより消費者の指向に沿う減化学農業栽培の手段として注目を集める総合的病害虫管理（IPM：Integrated Pest Management）に適合した薬剤です。当社はプレオ®フロアブルのこれらの特徴を生かし、野菜用殺虫剤の基幹剤として大きく育てていく考えです。



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 03-5543-5682



主な投稿論文・口頭発表

(2004年1月1日～2004年6月30日)

高分子材料

シンクロトロン放射光を用いた加熱延伸過程におけるポリプロピレンの構造変化の追跡
桜井 孝至, 笠原 達也, 山口 登 (石油化学品研究所)
高分子加工, 53(1), 24 - 30(2004)

PP / PE ブレンドの粘弾性とせん断流動下におけるモルフォロジー
城本 征治, 小山 清人* (樹脂開発センター, *山形大学)
成形加工 16(6), 391 - 396(2004)

ポリプロピレンと高密度ポリエチレンブレンドのせん断流動下におけるモルフォロジー観察
城本 征治, 小山 清人* (樹脂開発センター, *山形大学)
高分子論文集 61(3), 177 - 183(2004)

高性能OPPシーラント用材料の開発
江原 健 (石油化学品研究所)
第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)
2004年6月3日 - 4日

ガラス長繊維強化ポリプロピレンの物性に及ぼす酸変性ポリプロピレン構造の影響
北野 勝久, 新 健二, 辻 光慈 (石油化学品研究所)
第33回 FRP シンポジウム (京都), 2004年3月17日 - 3月19日

Impact and Plate-Bending Performances of PP Plain Knitted Fabric Inserted Homo PP Composite using Injection Compression Molding
濱田 泰以*, 仲井 朝美*, O.A.Khondker*, X.Yang*, 白井 信裕 (樹脂開発センター, *京都工芸繊維大学)
日本繊維機械学会第57回年次大会 (大阪) 2004年5月27日 - 28日

無機・金属材料

触媒担体用アルミナ
山西 修 (基礎化学品研究所)
ペトロテック, 27(3), 249 - 254(2004)

中空構造をもつGaNの光学特性評価
坊山 晋也*, 三宅 秀人*, 平松 和政*, 小野 善伸, 土田 良彦 (筑波研究所, *三重大学)
応用物理学会 2004年春季年会 (東京), 2004年3月28日 - 31日

精密化学 (有機ファイン) 関連製品

EVA エマルジョン
柴田 裕 (住化ケムテックス(株))
接着の技術 23(4), 30 - 35(2004)

New Stabilizer Solution for Polypropylene Fiber
木村 健治, 児島 史利, 福田 加奈子* (精密化学品研究所, *化成品事業部)
SPE Polyolefins 2004 conference (米国), 2004年2月22日 - 25日

農業化学関連製品

Methofluthrin: A Potent New Synthetic Pyrethroid with High Vapor Activity against Mosquitoes
氏原 一哉, 森 達哉, 岩崎 智則, 菅野 雅代, 庄野 美德, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所)
Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 68(1), 170 - 174(2004)

New Trifluoromethanesulfonanilide Compounds Having High Miticidal Activity against House Dust Mites
森 達哉, 高田 容司, 波多腰 信, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所)
Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 68(2), 425 - 427(2004)

Synthesis of All Stereoisomers of Norchrysanthemide Acid Methyl Ester
氏原 一哉, 松尾 憲忠, 北原 武* (農業化学品研究所, *東京大学)
Synthetic Communications, 34(6), 1001 - 1010(2004)

イネいもち病菌におけるMBI-D耐性の機構と遺伝子診断法

高垣 真喜一*¹, 相原 穂*², 木村 教男 (農業化学
品研究所, *¹クミアイ化学, *²バイエルクロップサイ
エンス)

植物防疫, 58(1) 24 - 28(2004)

**Metabolism of Diethofencarb (isopropyl 3,4-
diethoxycarbanilate) in Rats: Identification of
metabolites in urine**

樽井 弘和, 冨ヶ原 祥隆, 松井 正義, 磯部 直彦*, 金
子 秀雄*, 三上 信可 (生物環境科学研究所, *技
術・経営企画室)

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52,
538 - 544(2004)

**Photodegradation of Pesticides on Plant and Soil
Surfaces**

片木 敏行 (生物環境科学研究所)

*Reviews of Environmental and Contamination Tox-
icology*, 182, 1 - 195(2004)

**Metofluthrin, new synthetic pyrethroids, an innov-
ative mosquito control agent**

菅野 雅代, 庄野 美德, 石渡 多賀男*, 対馬 和礼 (農
業化学品研究所, *生活環境事業部)

*The American Mosquito Control Association 70th
Annual Meeting (米国)* 2004年2月21日 - 26日

**Field evaluation of papers strip and mosquito coil
formulation impregnated metofluthrin for mosqui-
to control in Malaysia**

庄野 美德, 久保田 俊一, 菅野 雅代, 対馬 和礼, Yap
Hang Heng* (農業化学品研究所, *University of
Malaysia)

*The American Mosquito Control Association 70th
Annual Meeting (米国)* 2004年2月21日 - 26日

**Laboratory and Field Evaluation of Spatial Repel-
lency with Metofluthrin Impregnated Paper Strip
Against Mosquitoes in Lombok Island, Indonesia**

川田 均*, 前川 義秀*, 津田 良夫*, 高木 正洋*,
庄野 美德, 対馬 和礼 (農業化学品研究所, *長崎大
学)

The American Mosquito Control Association 70th

Annual Meeting (米国) 2004年2月21日 - 26日

**Field Trial on Spatial Repellency of Metofluthrin
Impregnated Paper Strip Against Culex Quinque-
fasciatus, Anopheles Balabacensis and An.
Sundaicus at "Beruga" in Lombok Island, Indonesia**

川田 均*, 前川 義秀*, 津田 良夫*, 高木 正洋*,
庄野 美德, 対馬 和礼 (農業化学品研究所, *長崎大
学)

*The American Mosquito Control Association 70th
Annual Meeting (米国)* 2004年2月21日 - 26日

**New Trifluoromethanesulfonamide Compounds
Having High Miticidal Activity against House Dust
Mites**

森 達哉, 高田 容司, 波多腰 信, 松尾 憲忠 (農業化
学品研究所)

フッ素化学国際会議 '04 京都 (京都), 2004年5月9
日 - 11日

**Cyphenothrin Microcapsule Factors affecting its
efficacy against termites and the behavior after
application**

竹林 禎浩, 大坪 敏朗 (農業化学品研究所)

*31st annual meeting & Exposition of Controlled
Release Society (ハワイ)* 2004年6月12日 - 16日

**Study on the Release Profiles of Controlled
Release Fertilizers Coated with Polyurethane**

竹林 禎浩, 大坪 敏朗 (農業化学品研究所)

*31st annual meeting & Exposition of Controlled
Release Society (ハワイ)* 2004年6月12日 - 16日

**A Novel insecticide, Pyridalyl (S-1812); A Poten-
tial Key Component of IPM Program in Japan.**

諫山 真二, 黒田 幸夫, 梅田 公利, 笠松 紀美 (農業
化学品研究所)

*XVTH International Plant Protection Congress (中
国)* 2004年5月10日 - 16日

**One-generation reproductive toxicity study of feni-
trothion in rats.**

岡橋 典子, 宮田 かおり, 佐野 真士*, 玉野 静光*,

樋口 敏浩, 紙田 祐介, 関 高樹 (生物環境科学研究所, *大雄会医科学研究所)

Society of Toxicology 43rd Annual Meeting, 2004
(米国), 2004年3月21日 - 25日

d,d-trans-Cyphenothrin Small Scale Collaborative Study

古田 リツ子, 棕本 麻記子 (有機合成研究所)
48th CIPAC Meeting (チェコ) 2004年6月8日

d-Phenothrin, Prallethrin CIPAC Collaborative Study

古田 リツ子 (有機合成研究所)
48th CIPAC Meeting (チェコ) 2004年6月8日

新規殺虫剤ピリダリル (プレオ®) のIPM資材としての検討 (第3報) ピリダリル剤のキャベツ圃場での天敵類への影響と鱗翅目害虫への防除効果

諫山 真二, 黒田 幸夫, 笠松 紀美 (農業化学品研究所)
第48回日本応用動物昆虫学会大会 (京都) 2004年3月26日 - 28日

新規殺虫原体、メトフルトリンの蚊に対する効力

菅野 雅代, 庄野 美徳, 石渡 多賀男*, 対馬 和礼 (農業化学品研究所, *生活環境事業部)

第56回日本衛生動物学会大会 (福井) 2004年4月5日 - 7日

新規殺虫原体メトフルトリンを含有した自然蒸散製剤及び蚊取線香製剤のマレーシアにおける実効力試験
庄野 美徳, 久保田 俊一, 菅野 雅代, 対馬 和礼, Yap Hang Heng* (農業化学品研究所, *University of Malaysia)

第56回日本衛生動物学会大会 (福井) 2004年4月5日 - 7日

新規殺虫剤ピリダリルに関する研究 (第4報): ハスモンヨトウ幼虫の表皮および昆虫培養細胞 Sf9 の電顕的観察

斎藤 茂, 吉岡 孝文*, 梅田 公利 (農業化学品研究所, *生物環境科学研究所)

日本農業学会第29回大会 (神戸) 2004年3月24日 - 26日

殺菌剤 diethofencarb のラットにおける代謝 / 新規硫黄含有代謝物 thiolactic acid 抱合体の検出

松井 正義, 樽井 弘和, 冨ヶ原 祥隆, 磯部 直彦*, 三上 信可 (生物環境科学研究所, *技術・経営企画室)
日本農業学会第29回大会 (神戸) 2004年3月24日 - 26日

除草剤 flufenpyr-ethyl のラットおよびマウスにおける代謝

永堀 博久, 松永 治之, 冨ヶ原 祥隆, 磯部 直彦*, 金子 秀雄*, 三上 信可 (生物環境科学研究所, *技術・経営企画室)

日本農業学会第29回大会 (神戸) 2004年3月24日 - 26日

いもち病防除剤デラウス® のラットにおける代謝

冨ヶ原 祥隆, 永堀 博久, 磯部 直彦*, 金子 秀雄*, 三上 信可 (生物環境科学研究所, *技術・経営企画室)
日本農業学会第29回大会 (神戸) 2004年3月24日 - 26日

半導体関連製品

Nanoanalysis by a high-resolution energy filtering transmission electron microscope

三留 正則*¹, 板東 義雄*¹, Dmitri Golberg*¹, 倉嶋 敬次*¹, 大蔵 善博*², 金山 俊克*², 成瀬 幹夫*², 本多 祥晃 (筑波研究所, *¹物質・材料研究機構, *²日本電子(株))

MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE 63: 140 - 148(2004)

DUV Raman Microspectroscopy : Characterization of Wide Gap Semiconductors

中島 信一*¹, 奥村 元*¹, 山本 武継, 清水 良祐*² (筑波研究所, *¹産業技術総合研究所, *²フォトンデザイン(株))

Applied Spectroscopy, 58(2), 224 - 229(2004)

光学・表示関連製品

反射防止膜に生じる色むらの定量評価 (第2報)

廣瀬 修 (生産技術センター)

精密工学会誌, 70(3), 359 - 362(2004)

A Monte Carlo Simulation for Liquid Crystal using Extended Inter-Molecular Potential (EIMP)

石飛 昌光 (筑波研究所)

International Conference on Molecular Simulation (茨城) 2004年1月13日 - 15日

医薬・医療関連製品

モルモット単離心室筋細胞を用いた薬物の催不整脈作用評価

辻本 伸治, 杉本 眞一, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

第77回 日本薬理学会 (大阪) 2004年3月8日 - 10日

覚醒イヌにおける電気刺激誘発咳反応に対する薬物の効果

辻本 伸治, 坪内 義, 杉本 眞一, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

第77回 日本薬理学会 (大阪) 2004年3月8日 - 10日

有機合成

Reaction Pathway and Stereoselectivity of Asymmetric Synthesis of Chrysanthemate with the Aratani C1-Symmetric Salicylaldimine-copper Catalyst

末信 克浩, 板垣 誠, 中村 栄一* (有機合成研究所, *東京大学)

Journal of the American Chemical Society, 126 (23), 7271 - 7280(2004)

Lewis Acid Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide. Use of Poly (ethylene glycol) Derivatives and Perfluoroalkylbenzenes as Surfactant Molecules Which Enable Efficient Catalysis in ScCO₂

河本 一郎, 小林 修* (有機合成研究所, *東京大学)

Journal of Organic Chemistry, 69(3), 680 - 688 (2004)

触 媒

カプロラクタムの新製造法の開発

和泉 好高*¹, 市橋 宏, 嶋津 泰基*², 北村 勝 (基礎化学品研究所, *¹愛媛工場, *²生産技術センター) *化学工学*, 68(1), 48 - 50(2004)

イソブタンの部分酸化反応

宇井 利明 (基礎化学品研究所)

触媒, 46(1), 8 - 12(2004)

Coordination Chemistry of Copper (II) Complexes with a Novel Tris (3,5-diisopropyl-1-pyrazolyl) methane Ligand

藤澤 清史*¹, 小野 哲哉*¹, 多田 直樹*¹, 青木 聖*¹, 石川 葉子*¹, 宮下 芳太郎*¹, 岡本 健一*¹, 中沢 浩*², 東村 秀之 (筑波研究所, *¹筑波大学, *²大阪市立大学)

Inorg. Chem. Commun. 7, 330 - 332(2004)

MMAモノマー製造プロセスと触媒

永井 功一 (基礎化学品研究所)

平成16年第1回キャタリストクラブ例会 (大阪) 2004年5月11日

気相ベックマン転位プロセスの開発と工業化

北村 勝 (基礎化学品研究所)

第4回グリーンサステナブルケミストリー (GSC) シンポジウム (東京) 2004年3月9日

高活性なオレフィン重合用不均一系アルミニウム触媒

平島 亘 (石油化学品研究所)

第53回高分子学会年次大会 (神戸) 2004年5月25日 - 27日

Highly Efficient Catalysts for Asymmetric Cyclopropanation

板垣 誠 (有機合成研究所)

Organic Process Research & Development (大阪) 2004年4月19日 - 20日

高分子合成

Synthesis of Ultra-High-Molecular-Weight Poly (α -olefin)s by Thiobis (phenoxy) titanium / Modified Methylaluminoxane system

藤田 正行, 関 吉伯, 宮竹 達也 (石油化学品研究所)

Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry 42(5), 1107 - 1110(2004)

Enhancement of Productivity, Molecular Weight and Stereoregularity of 1-Butene Polymerization by MAO modification

藤田 正行, 関 吉伯, 宮竹 達也 (石油化学品研究所)
Macromolecular Chemistry and Physics 205(7), 884 - 887(2004)

高分子成型加工

Numerical Simulation of Thermoforming Process for a Lightly Cross-linked Poly (methyl methacrylate)

小倉 公司, 谷藤 眞一郎^{*1}, 高橋 雅興^{*2} (基礎化学
品研究所, ^{*1}(株)プラメディア, ^{*2}京都工芸繊維大学)
成形加工学会誌, 16(5) 247 - 253(2004)

New Process for Producing Extrusion Laminated Films Without Any Solvent or Anchor Coats

永松 龍弘, 石橋 文男, 森川 誠, 近成 謙三, 細田 覚
(石油化学品研究所)
POLYETHYLENE 2004 (スイス) 2004年2月16
日 - 18日

A Study on Flow-mark Generation Mechanism of Filler Filled PP Plates

斉藤 卓志^{*}, 佐藤 勲^{*}, 東川 芳晃 (石油化学品研
究所, ^{*}東京工業大学)

*Polymer Processing Society Annual Meeting and
20th Anniversary* (米国) 2004年6月20日 - 24日

New Method of Designing Runner System for Injection Mold Using CAO Technique

永岡 真一, 広田 知生, 東川 芳晃 (石油化学品研究所)
ANTEC 2004 (米国) 2004年5月16日 - 20日

**ガラス長繊維強化ポリプロピレンの物性に及ぼす酸変
性ポリプロピレン構造の影響**

北野 勝久, 新 健二, 辻 光慈 (石油化学品研究所)
第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)

2004年6月3日 - 4日

ガラス長繊維強化ポリプロピレン射出成形品の外観改良
北野 勝久, 新 健二, 大林 義明, 辻 光慈 (石油化学
品研究所)

第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)
2004年6月3日 - 4日

**PP射出成形品に生じる曇りフローマークの発生機構
と材料物性 II**

岡田 祐一^{*}, 大岡 賢一^{*}, 斉藤 卓志^{*}, 佐藤 勲^{*},
東川 芳晃 (石油化学品研究所, ^{*}東京工業大学)

第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)
2004年6月3日 - 4日

**Laser Drawing of Polypropylene Fiber: Drawing
Behavior, Fiber structure and Properties.**

Ahmed Jalal Uddin^{*}, 間嶋 祐介^{*}, 大越 豊^{*}, 後
藤 康夫^{*}, 奈倉 正宣^{*}, 坂本 昭宣, 黒田 竜磨 (樹
脂開発センター, ^{*}信州大学)

第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)
2004年6月3日 - 4日

分析・物性関連

**Characterization of Si/GexSi structure by micro-
Raman imaging**

中島 信一^{*1}, 山本 武継, 小椋 厚志^{*2}, 上嶋 和也^{*2},
山本 豊二^{*2} (筑波研究所, ^{*1}産業技術総合研
究所, ^{*2}日本電気株式会社)

Applied Physics Letter, 84(14) 2533 - 2535(2004)

**線照射 Raman 測定による Si/SiGe/Si 基板の結晶
性評価**

山本 武継, 中島 信一^{*1}, 小椋 厚志^{*2}, 上嶋 和也^{*2},
山本 豊二^{*2} (筑波研究所, ^{*1}産業技術総合研究所,
^{*2}日本電気株式会社)

応用物理学会 2004年春季年会 (東京) 2004年3月
28日 - 31日

極紫外 RAMAN 分光法による AlN/GaN 超薄膜の評価
山本 武継^{*1}, 沈旭強^{*2}, 中島 信一^{*2}, 奥村 元^{*2},

本多 祥晃 (筑波研究所, *¹新機能素子開発協会, *²産業技術総合研究所)
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

DUV ラマン分光とVIS ラマンイメージによる
 AlGaIn/GaN エピタキシャル膜の評価
 山本 武継*¹, 今田 勝大*², 山田 朋幸*², 廣山 雄一*², 中島 信一*³, 奥村 元*³, 鈴木 彰*⁴ (*¹新機能素子開発協会(住友化学 筑波研究所), *²新機能素子開発協会, *³産業技術総合研究所, *⁴立命館大学)
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

DUV ラマン分光とVIS ラマンイメージによる歪
 Si/SiGe/Si 基板の評価
 中島 信一*¹, 山本 武継, 小椋 厚志*², 上嶋 和也*², 山本 豊二*² (筑波研究所, *¹産業技術総合研究所, *²日本電気株式会社)
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

DUV ラマン散乱分光によるSiC 研磨面の損傷評価
 中島 信一*, 山本 武継, 加藤 智久*, 西澤 伸一*, 奥村 元* (筑波研究所, *産業技術総合研究所)
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

DUV-Raman によるSiC 高温イオン注入結晶性の評価
 服部 亮*¹, 村上 和嗣*¹, 黒岡 俊二*¹, 中島 信一*², 山本 武継, 柴垣 真果*³, 芳賀 重崇*⁴ (筑波研究所, *¹イオン工研, *²産業技術総合研究所, *³アネルバ(株), *⁴助川電気)
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

ラマン分光法による歪Si/SiGe/Si 基板の歪測定における励起光波長の選択
 小椋 厚志*¹, 上嶋 和也*¹, 山本 豊二*¹, 中島 信一*², 山本 武継, 清水 良祐*³, 千葉 一郎*³ (筑波研究所, *¹日本電気株式会社, *²産業技術総合研

究所, *³フォトンデザイン(株))
 応用物理学会 2004年春季年会(東京) 2004年3月28日 - 31日

超臨界メタノール分解 - MALDI-TOFMS による紫外線硬化樹脂のネットワーク構造解析
 石田 康行*¹, 北川 邦行*¹, 近藤 洋輔*², 大谷 肇*², 松原 秀樹*³, 滝川 宏司 (筑波研究所, *¹名古屋大学, *²名古屋大学大学院, *³愛知県産業技術研究所)
 第53回高分子学会年次大会(神戸) 2004年5月25日 - 27日

新規LC-MS 用のオンライン前処理装置の開発
 - 不揮発性の移動相条件下でのLC-MS の高感度測定
 岡本 昌彦, 山下 和子, 中井 清 (有機合成研究所)
 第11回クロマトグラフィーシンポジウム(京都) 2004年5月20日 - 21日

コンピューター利用・情報関連

A New Reaction Simulator "LUMMOX" and its Application for Prediction of Catalytic Activities
 本木 隆夫*, 志賀 昭信 (筑波研究所, *技術・経営企画室)
Journal of Computational Chemistry 25, 106(2004)

不斉銅触媒を用いた菊酸不斉合成への計算化学の適用
 末信 克浩 (有機合成研究所)
 日本化学会情報化学部会 部会誌 CICSJ Bulletin, 22 (2) 30 - 33(2004)

ファインケミカル有望中間体の探索方法
 その1: 合成反応設計システムを利用した有望中間体の探索方法
 その2: Chemical Abstracts® 文献を利用した有望中間体の探索方法
 その3: 治験薬中間体ビジネスにおける新規用途調査法 - 治験薬中間体DBの構築 -
 岡 紀子*, 田中 章夫 (有機合成研究所, *(株)住化技術情報センター)
 情報管理

その1 : 47(2) 73 - 81(2004)

その2 : 47(3) 175 - 181(2004)

その3 : 47(4) 229 - 241(2004)

『VINAS NEWS 2004 Spring』ユーザー事例紹介

田中 孝明 (生産技術センター)

VINAS NEWS 2004 Spring

運転データを用いる調節弁固着検出法

久下本 秀和, 山下 善之*¹, 加納 学*², 丸田 浩*²

(生産技術センター, *¹東北大学, *²京都大学)

化学工学会第69年会 (大阪) 2004年4月2日 - 4日

調節弁固着現象のモデル化

久下本 秀和, 加納 学*¹, 丸田 浩*¹, 清水 佳子*²

(生産技術センター, *¹京都大学, *²(株)東芝)

化学工学会第69年会 (大阪) 2004年4月2日 - 4日

CAO手法を用いたプラスチック衝撃吸収部品の設計方法

広田 知生, 永岡 真一, 東川 芳晃 (石油化学品研究所)

第15回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京)

2004年6月3日 - 4日

高度制御導入による電解槽運転最適化

久下本 秀和 (生産技術センター)

ソーダ工業会技術奨励賞審査会, 2004/4/8, 日本ソーダ工業会 (東京)

生物環境安全性評価

Identification of a novel bHLH-PAS factor NXF reveals a Sim2 competitive, positive regulatory role in dendritic-cytoskeleton modulator Drebrin gene expression

大江 師久, 斎藤 幸一, 金子 秀雄* (生物環境科学研究所, *技術・経営企画室)

Molecular and cellular Biology, 24(2), 608 - 616 (2004)

Enhanced rat Hershberger assays appears reliable for detection of not only (anti-) androgenic chemi-

cals but also thyroid hormone modulators

山田 智也, 国松 武史, 宮田 かおり, 藪下 晴津子, 須方 督夫, 川村 聡, 関 高樹, 奥野 泰由, 三上 信可 (生物環境科学研究所)

Toxicological Sciences, 79(1) 64 - 74(2004)

Enhanced rat Hershberger assays appears reliable for detection of not only (anti-) androgenic chemicals but also thyroid hormone modulators

山田 智也, 国松 武史, 宮田 かおり, 藪下 晴津子, 須方 督夫, 川村 聡, 関 高樹, 奥野 泰由, 三上 信可 (生物環境科学研究所)

Society of Toxicology 43rd Annual Meeting, 2004 (アメリカ) 2004年3月21日 - 25日

Sex hormone responsiveness and ductal architecture after exposure to flutamide perinatally in the rat ventral prostate

宮田 かおり, 藪下 晴津子, 佐野 真士*¹, 奥野 泰由, 松尾 昌季*² (生物環境科学研究所, *¹大雄会医科学研究所, *²摂南大学)

日本毒性病理学会・国際毒性病理学会合同学会 (神戸) 2004年2月15日 - 18日

Microarray analysis of amplified RNA from laser-microdissected GST-P negative hepatocellular pre-neoplastic lesion induced by peroxisome proliferators.

須方 督夫, 宇和川 賢, 尾崎 圭介, 住田 佳代, 串田 昌彦, 菊池 薫*¹, 大江田 憲治, 奥野 泰由, 三上 信可, 福島 昭治*² (生物環境科学研究所, *¹住友製薬株式会社, *²大阪市立大学)

日本毒性病理学会・国際毒性病理学会合同学会 (神戸) 2004年2月15日 - 18日

Effect of low-dose DDT on liver carcinogenesis in rats

串田 昌彦, 須方 督夫, 宇和川 賢, 尾崎 圭介, 奥野 泰由, 森村 圭一郎*, 鯛淵 英機*, 福島 昭治* (生物環境科学研究所, *大阪市立大学)

日本毒性病理学会・国際毒性病理学会合同学会 (神戸) 2004年2月15日 - 18日

Association of adrenal pheochromocytoma and lung pathology in inhalation studies with particulate compounds in the male F344 rat

尾崎 圭介, Joseph K. Haseman*, James R. Hailey*, Robert R. Maronpot*, Abraham Nyska* (生物環境科学研究所, * National Institute of Environmental Health Sciences)
日本毒性病理学会・国際毒性病理学会合同学会(神戸) 2004年2月15日 - 18日

コモンマーモセット精子凍結保存法の検討

國枝 孝典*, 安齋 政幸*, 星野 耕平, 細井 美彦*, 入谷 明*, 川澄 みゆり*, 川辺 敏晃* (生物環境科学研究所, *近畿大学)
第51回日本実験動物学会総会(長崎) 2004年5月20日 - 22日

コモンマーモセットの大腿部にみられた間葉系腫瘍の1例

山添 裕之, 尾崎 圭介, 福岡 俊文, 祝迫 隆行, 奥野 泰由, 関 高樹(生物環境科学研究所)
第51回日本実験動物学会総会(長崎) 2004年5月20日 - 22日

ウサギ等の中型動物用経口投与カテーテルの開発とその有用性

細川 義典, 岸本 憲幸, 中野 実, 樋口 敏浩, 関 高樹(生物環境科学研究所)
第38回日本実験動物技術者協会総会(長崎) 2004年5月20日 - 22日

ケタミン/キシラジン麻酔下でのラットの精巢摘出手術における術後の回復性検討

植田 真司, 山田 智也, 山田 奈美, 中山 厚美, 中野 実, 関 高樹(生物環境科学研究所)
第38回日本実験動物技術者協会総会(長崎) 2004年5月20日 - 22日

低用量DDTのラット肝発癌に対する影響

串田 昌彦, 須方 督夫, 尾崎 圭介, 宇和川 賢, 奥野 泰由(生物環境科学研究所)
第93回日本病理学会総会(札幌) 2004年6月9日 - 11日

安全工学

Incompatible Hazard Evaluation of Liquid and Gas Substances

宮田 栄三郎, 田中 則章(生産技術センター)
11th Loss Prevention and Safety Promotion in the Process Industries(チェコ) 2004年5月31日 - 6月3日

インナーフロートガソリンタンクの火災事例

Fire of cone roof tank with inner floating roof containing gasoline
太田 潔(生産技術センター)
45th IPSPG(The International Process Safety Group) Meeting(カナダ) 2004年6月23日 - 6月25日

設備材料工学

化学プラントの余寿命予測と保安管理

岡本 弘(生産技術センター)
化学工学, 68(5), 263 - 265(2004)

現場における腐食診断技術

石丸 裕, 末次 秀彦(生産技術センター)
配管技術 2004年6月号 30 - 37

化学プラントのRBM

政友 弘明(生産技術センター)
Material Information Technology Station Meeting 2004(つくば) 2004年3月15日

化学プラント設備における有機材料の劣化現象とその事例

中田 幹俊, 久保内 昌敏*(生産技術センター, *東京工業大学大学院)
日本材料学会腐食防食部門委員会第237回例会(東京) 2004年3月12日

化学装置のリスク基準の設備管理

石丸 裕(生産技術センター)
高圧ガス保安協会 第14回 設備管理研究会(東京) 2004年2月6日

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									
技術紹介									
外部表彰									
トピックス									
製品紹介									
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下さい。

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
(住友化学株式会社 技術・経営企画室)



PET 検査薬に必要な放射性同位元素を製造する装置、サイクロトロン（日本メジフィジクス株式会社）

住友化学 2004-II 発刊にあたって

住友化学 2004-II 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、なにとぞご批判賜りたく、今後ともよろしくご指導くださるようお願いいたします。

なお、住友化学は、従来の化学工業の枠を超える事業展開を進めており、本年10月1日、社名を「住友化学工業株式会社」から「住友化学株式会社」に変更いたしました。引き続き、一層のご理解とご支援をお願いいたします。

2004年11月

（無断転載を禁ず）

住友化学 2004-II

発行 平成16年11月30日 印刷 平成16年11月25日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 河内 哲

住友化学

住友化学株式会社

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)5543-5272 Fax:(03)5543-5909

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)6220-3494

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

