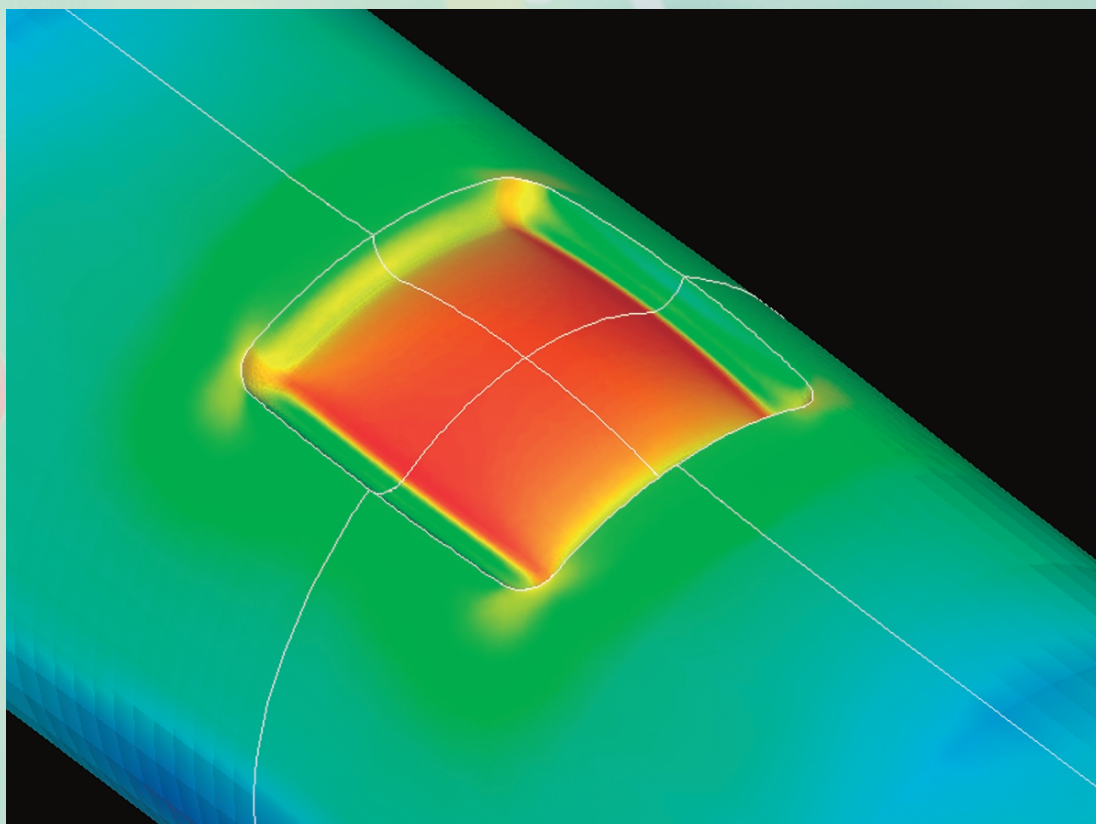


住友化学

2009-II 技術誌



压力容器減肉部の応力分布



住友化学

目次

2009-II

随 想

成長の原動力を考える 住友化学株式会社 常務執行役員 出口 敏久	2
---	---

総説・解説

プロピレンオキサイドプロセスにおける 新規アセトフェノン水素化法の開発	4
ポリプロピレン製造プロセスの変遷と現状	10
高分子添加剤の新展開	19
アレルギー低減化剤の開発	28
合成経路設計システムSYNSUP	38
新規 <i>in vivo</i> 変異原性試験 – コメット試験の検討 –	48
工業製品中の欧州規制対象物質試験法	57
住友化学グループにおける情報セキュリティの確保に向けて	67

製 品 紹 介

高輝度導光板採用LEDエッジライトパネル SAライトパネル®	77
除草剤 ネコソギ®エースX, ネコソギクイック®プロFL	77

トピックス

「ラービグ計画」が稼働を開始	78
大江工場および住化アッセンブリーテクノ(株)が発足	79
飼料添加物メチオニン製造設備の増強	79
展示会などへの出展	80

工場・研究所紹介

情報電子化学品研究所	82
生産技術センター	83

外部表彰受賞紹介

平成20年度 石油学会 学会賞	84
日本レスポンシブル・ケア協議会 第3回レスポンシブル・ケア賞	84
日本トキシコロジー学会 第14回 2008年(平成20年) 田邊賞	85
(財)食品農医薬品安全性評価センター 第23回 望月喜多司記念賞	85

外部発表紹介

.....	86
-------	----



住友化学 抄録

■プロピレンオキサイドプロセスにおける新規アセトフェノン水素化法の開発

日比 卓男、伊藤 真哉、奥 憲章、岩永 清司

小池 弘文 4~9

当社はプロピレンオキサイド(PO)製造プロセスにおいて副生するアセトフェノンを水素化して、スチレンモノマー(SM)の原料となる α -フェニルエタノールを製造する新規固定床水素化プロセスを開発した。また、本プロセスに使用する新規銅系触媒を開発した。新規銅系触媒においては高活性が発現し、副反応である水素化分解の抑制がみられるので、高選択性である。本水素化技術をPO/SMプロセスに組み込むことによって、従来のプロセスと比べ、プロセスのコスト競争力が格段に向上した。

■ポリプロピレン製造プロセスの変遷と現状

佐藤 秀樹、小川 弘之 10~18

代表的な汎用樹脂のひとつであるポリプロピレン(PP)は、比重が低く、剛性、耐熱性、加工性に優れるという物性上の特徴を有し、また比較的低価格であることから、フィルム、自動車・家電などの工業部品、雑貨など、様々な用途に用いられている。近年、PPに対する品質の要求性能高度化に伴い、その製造プロセスにも様々なアイデアや工夫が組み込まれてきている。本稿では、主に特許・文献情報に基づき、PP製造プロセスのこれまでの変遷とその現状について、当社開発技術も交えて概括する。

■高分子添加剤の新展開

高橋 寿也、相馬 陵史、木村 健治、乾 直樹 ... 19~27

高分子添加剤(安定剤)として、顧客ニーズにマッチした独自開発品SUMILIZER® GP、SUMILIZER® GS、SUMILIZER® GM、SUMILIZER® GA-80は、従来にはない特徴を有する製品であり、その特異な性能を生かし、幅広い用途へ展開を図っている。本稿では、ポリオレフィンの安定化メカニズム、市場の環境変化による顧客ニーズの変遷と、それに対する当社添加剤での対応事例、及び、新規なGシリーズの開発に向けての取り組みについて紹介する。

■アレルゲン低減化剤の開発

乾 圭一郎 28~37

ダニアレルゲンの簡易測定システムの開発に続いてアレルゲン低減化剤の開発を進め、酵素免疫測定法を用いてタンニン酸のアレルゲン低減化剤としての評価と製品開発を行った。さらに新規のアレルゲン低減化剤として種々の化合物のスクリーニングを行い、無機系として希土類塩、ジルコニウム塩等を、有機系としてカチオン性化合物等を見出した。またこれらの化合物について、散布剤、フィルターや掃除用具用加工剤等への応用展開を行った。

■合成経路設計システムSYNSUP

高島 哲彦 38~47

SYNSUPは、目的化合物を与えると、逆合成により可能性のある合成ルートを網羅的に探索するシステムである。情報指向型、非対話型という特徴がある。研究者のPCからe-mailでSYNSUPを実行できる環境を構築し2000年に公開した。現在、住友化学(株)、およびグループ会社数社で年間700件程度利用されている。合成経路設計システムの歴史と当社の取り組み、SYNSUPの動作原理、ユーザ実行環境、実行例、および今後の課題について概説する。

■新規 *in vivo* 変異原性試験 - コメット試験の検討 -

松山 良子、緒方 敬子、北本 幸子、太田 美佳 ... 48~56

新規 *in vivo* 変異原性試験として、コメット試験が注目されている。各種臓器で高感度にDNA損傷を検出できるものと期待される一方、標準的な試験法が定められていないという問題もある。近年、標準化された試験法の確立に向け、OECDガイドライン化を視野に入れた国際バリデーション試験が開始され、当研究所もこれに参画している。本稿では、*in vivo* コメット試験採択についての国際的な規制動向や、当研究所における試験手法の検討について紹介する。

■工業製品中の欧州規制対象物質試験法

大西 雅之 57~66

近年、欧州連合(EU:European Union)で環境汚染防止の対策として、特定の物質の使用制限に関する先進的な規制が制定されている。電気電子機器に対するRoHS指令に続き、すべての工業製品に対しても特定の物質の使用制限が検討され、REACH規則が施行された。REACH規則では高懸念物質として15物質を指定している。また、欧州委員会(European Commission)はRoHS指令の改訂版を提案した。改訂版RoHS指令案では従来の6物質に加え、4物質について新たに優先評価が提案された。製品中の物質管理は、このような背景から重要性が益々増大している。本稿では工業製品中のEU規制物質の分析法について紹介する。

■住友化学グループにおける情報セキュリティの確保に向けて

鈴木 龍大 67~76

住友化学グループでは、情報セキュリティ確保を経営課題の一つとして捉え、グループ全体を対象とした情報セキュリティマネジメントを進めてきた。グループにおける情報セキュリティマネジメントは、単一の会社で実施する場合と比べ、考慮すべき点やアプローチが異なる。本稿では、住友化学グループでの事例に基づき、グループにおける情報セキュリティ確保の進め方や課題、課題解決に向けた対策、および、更なるセキュリティ強化に向けた今後の取り組みについて述べる。

成長の原動力を考える

住友化学株式会社
常務執行役員

出口 敏久

Toshihisa DEGUCHI



アメリカンリーグ、マリナーズのイチロー選手が9年連続200本安打を達成したニュースが9月14日に世界中に流れた。100年以上の長い歴史を誇るメジャーリーグの史上初となる輝かしい記録である。今後、この記録の更新をイチロー以外の選手がすることはないだろうと米国民に言わしめるほどの類まれな功績である。イチロー選手は2001年に米国にプレーの場を移して以来、先の新記録以外にも毎年のようにリーグや球団の様々な記録を塗り替え、いまやメジャーリーグの顔として認知されている。

一方、プロゴルフの世界では18歳の石川遼選手の活躍が目を行っている。今年は既に、国内ツアーで並み居る先輩プロを押しのけて上位の常連となり、賞金獲得ランク一位を争っている。同時に、マスターズ、全英プロ、米国プレジデント杯などにも招待さ

れ、プロゴルファーとして世界的な注目を浴びている。また、その成績だけでなくゴルフに取り組む真摯な姿勢が内外で評価されている。石川選手のプロゴルファーとしての成長の速さは特筆すべきであるが、加えて時々コメントする内容には何がここまでさせるのかと思うほどの確で素晴らしいと感じるのは私だけではないであろう。

さて、スポーツ界でグローバルに活躍する二人の選手の成長の原動力は一体何であろうか。天賦の身体的能力、それだけではなさそうである。

二人に共通して言えることがある。謙虚さである。偉業を達成した時のうれしさの表現には、ガッツポーズや涙など色々なスタイルがあるけれども、二人は常に冷静で驕りを感じさせない態度が秀逸である。イチロー選手の言動は時として万人に理解されにくいこともあるが、グラウンドではにかみながら観衆に応える真摯な姿からは彼の野球に対するひたむきな気持ちが伝わってくる。

イチロー選手の9年間にわたる驚異的な活躍や石川遼選手が試合を経るたびに技術的、精神的な成長を遂げていく源泉は、その取り組む姿勢の中に隠れているのではないだろうか。

「日本的ものづくりの起源」と題して様々なコラムを書いておられる川口盛之助氏が面白い分析をしている。ビジネスの世界でよく使われる事業のライフサイクルを表すS字カーブと人の成長との関係である。ご存知のようにS字カーブの下段はゆるゆると立ち上がる萌芽期、中段は一気に立ち上がる拡大期、上段は飽和していく成熟期を意味しているが、氏は事業のライフだけでなく人の成長を含めた多くの生物

の営みも表現できるとしている。例えば、成長を続ける人とそうではない人の違いはそれぞれのステージで自らをどう認識しているかに違いがあるというのである。例えば、新しい仕事に取り組んだとき成長を続ける人はS字の前半部（萌芽期から拡大期前半）では、苦しいなりに「何とかなるさ」と楽観的に構え、S字の後半部（拡大期後半から成熟期）には「こんな簡単なはずは無い。兜の緒を締めなおさないと」と自重と謙遜モードで新たな課題を見出して、次のS字ステップに移って行くという。一方、成長が止まる人は、前半部で「仕事に向いてない」と必要以上に自信喪失となり、後半部では「楽勝」と過大評価して慢心モードになり、成長がストップするという。

話を元に戻すが、イチロー選手と石川遼選手は正に先述の成長する人のパターンを実践しているのではないだろうか。上手く事が進んでいるときに慢心せず謙虚に自分を見直して次の課題と目標を見つけ、これを克服する努力を繰り返していると言えるのではないだろうか。

もうひとつ二人に特徴的なのは、敢えて世界を相手にするという困難に積極的に挑戦して自らを外から評価される立場に置いていることである。自分の知らない世界で受ける様々な批判を謙虚に受け入れることでさらに高次の目標を課して、克服していく事がS字のステップアップの実践に繋がっているのではないと思われる。

さて、実業の世界では日本発の新しい技術がグローバルマーケットで苦戦を強いられている。時々の時代背景や経済環境にも原因はあるが、圧倒的に優位

な技術的シーズとグローバルマーケットのニーズとのギャップをタイムリーに埋め切れなかった事が背景にあると言われている。我々が位置する製造業の根幹は技術にあり、技術を革新し、極めていく事が不可欠であることは言うまでもないが、技術の進展につれ、変化するマーケットに合わせて自分たちの技術をどう活用し、どう改良して行くかについても絶えず思いを馳せることが重要である。

そのためにはイチロー選手や石川遼選手のように、技術の黎明期の平穏な環境に留まることなく敢えて厳しい環境に積極的に挑戦し、そこで受ける批判を謙虚に受け入れ、自らの立ち位置を確認すると同時に課題を克服するための新たな技術革新を繰り返して行かなければならないように思う。

研究開発が事業を発展させる原動力であることは間違いないが、開発の方向が「行く先細い道」となるとは長年の苦勞が水の泡と化す。20年前と比較するとグローバル化の進展により我々が対象とするマーケットは桁違いに大きくかつ広域化している。さらにそのマーケットは拡散という言葉で言い表せるほど速いスピードで変化している。このような時代には、なおさらに行く先を見失って陳腐化したり、競争に乗り遅れたりするリスクをミニマイズしなければと思う。

最後に、日頃から新技術の研究開発に取り組んでおられる各位には釈迦に説法のような話になり申し訳ないが、一技術者としての反省と自戒を込めて書かせていただいた。

冷静かつ柔軟に情勢判断をし、どこに向かうべきか、遅れをとっていないかを常に意識し前進したいと思う。

プロピレンオキサイドプロセス における 新規アセトフェノン水素化法の開発

住友化学(株) 石油化学品研究所
日 比 卓 男
伊 藤 真 哉*¹
奥 憲 章*²
岩 永 清 司
日本オキシラン(株) 千葉工場
小 池 弘 文*³

Development of a New Acetophenone Hydrogenation Process for Propylene Oxide Production

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Petrochemicals Research Laboratory
Takuo HIBI
Shinya ITO
Noriaki OKU
Kiyoshi IWANAGA
Nihon Oxirane Co., Ltd.
Chiba factory
Hirofumi KOIKE

Sumitomo Chemical Co., Ltd. has developed a new fixed bed hydrogenation process for acetophenone, which is the by-product of propylene oxide production process, in order to produce α -phenyl ethanol, the raw material for styrene monomers. A new copper catalyst has been developed for this process. The catalyst exhibits high activity per unit weight and high selectivity because of the suppression of side reactions such as hydrogenolysis. The competitive power of the PO/SM process has become stronger compared to the conventional process by using this new hydrogenation technology.

はじめに

プロピレンオキサイド (PO) は、世界で700万トン以上生産されている主要工業製品である。その用途の約70%はポリプロピレングリコールとしてウレタン原料に使用され、残りはプロピレングリコールとして不飽和ポリエステル原料、食品添加剤、化粧品などに使用される。特にアジアを中心としたウレタン需要の伸びが著しく各国のPOメーカーは相次ぐ新設プラントの稼働計画を発表している。

現在工業化されているPOの製造方法の主な方法は以下の方法である。塩素を用いPOを生産する製造方法、POとともにスチレンモノマー (SM) のような併産品を生産する併産法、および当社で実施されているPO単産法である。

これらの中でもPOとSMを併産する方法は、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、塩化ビニル樹脂に次いで、世界で2500万トン生産されている第4の樹脂であるポリスチレン (PS) の原料モノマーを供給する重要な製造方法である。今後、特にアジアではポリウレタン原料のポリプロピレングリコールとPSの両方の需要が増加すると予想される。

本稿では、既存の工業化プロセスの若干のレビューとともに、当社が今回開発した、PO/SM併産法における新規なアセトフェノン水素化法について紹介する。

既存のPO製造プロセス

以下に、各製造方法を紹介する^{1), 2)}。詳しくは既報があるので参照されたい³⁾。

1. 塩素法

プロピレンと塩素と水を反応させて α -および β -クロルヒドリン混合物 (9:1) を生成させ、次いで

*1 現職：日本オキシラン(株)

*2 現職：ラービグ・リファイニング・アンド・ペトロケミカル・カンパニー

*3 現職：住友化学(株) 千葉工場

アルカリ（例えば水酸化カルシウム）と反応させることによりPOを合成する方法である。

2. 有機過酸化物法

(1) PO単産法

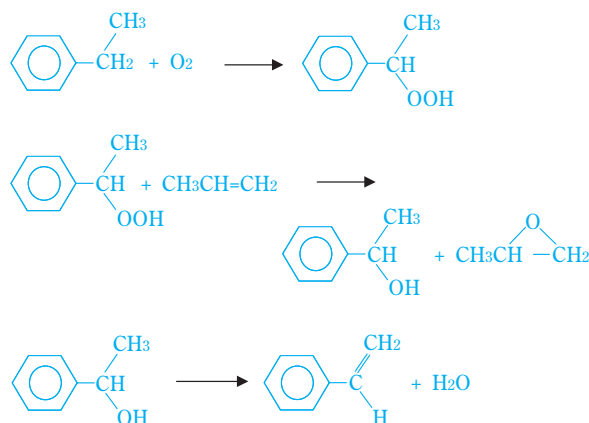
当社では、クメンヒドロパーオキシド（CMHP）を用いるPO単産法を開発した。クメンを空気酸化してCMHPを製造し、CMHPとプロピレンから高性能なTi系エポキシ化触媒を用いて α 、 α' -ジメチルベンジルアルコール（CMA）とPOを得て、CMAを水素化し、クメンとし、クメンを循環して用いる生産方法である。

(2) 併産法

有機過酸化物法は、1970年代にHalcon社とAtlantic Richfield社（後のARCO社）により開発されたのが始めである。エチルベンゼン法においてはエチルベンゼンヒドロパーオキシド（EBHP）を有機過酸化物として用いてプロピレンを間接的にエポキシ化することによりPOを合成する。併産品としてスチレンモノマー（SM）を生成する。PO/SM併産法の代表的なメーカーはLyondellBasell社とShell社であり、国内では日本オキシラン(株)のみが実施している。近年のPO新設プラントは併産物の需要動向を反映してこのPO/SM併産法が採用されている。以下にPO/SM併産プロセスの場合を説明する。

まず、エチルベンゼンを空気酸化してエチルベンゼンヒドロパーオキシドを生成する。この際にアセトフェノンが副生する。次いで、エポキシ化触媒の存在下、エチルベンゼンヒドロパーオキシドとプロピレンを反応させ、 α -フェニルエタノールとPOを生成する。生じた α -フェニルエタノールは酸触媒の存在下で脱水されSMとなる。エポキシ化触媒としては、Mo系の均一系触媒⁴⁾やTi担持シリカ系の不均一系触媒^{5), 6)}が使用されているようである。

この有機過酸化物法はヒドロパーオキシドの酸化力を上手に利用しており、塩素のような副原料



を必要としないという優れた特徴を有する。併産物は、エチルベンゼン法ではPO 1トンあたり約2.5トンのスチレンである。

従来のEBHP法によるPO/SM製造プロセス

Fig. 1（SRI Consulting⁷⁾）にプロセスを示した。

本製造法は下記の工程から構成されている。

- ① エチルベンゼン（EB）を空気酸化して、副生アセトフェノン（ACP）を伴うエチルベンゼンヒドロパーオキシド（EBHP）を得る酸化工程
- ② エポキシ化触媒の存在下、EBHPとプロピレンから α -フェニルエタノール（ α PE）とPOを得るエポキシ化工程
- ③ ACPを含む α PEを脱水してSMを得る反応蒸留工程
- ④ 蒸留分離されたACPを水素化し、得られた α PEを脱水工程へリサイクルする水素化工程
- ⑤ POを精製するPO精製工程

工程④における従来のプロセスでは、副生するACPを高圧（8.4MPa、SRI Consulting）にて α PEに水素化して、脱水工程へリサイクルを行い、EB原単位を向上させている。

以上のPO/SMプロセスではEB酸化工程において5～10%のACPが副生し、また、エポキシ化工程においても数%のACPが副生している。

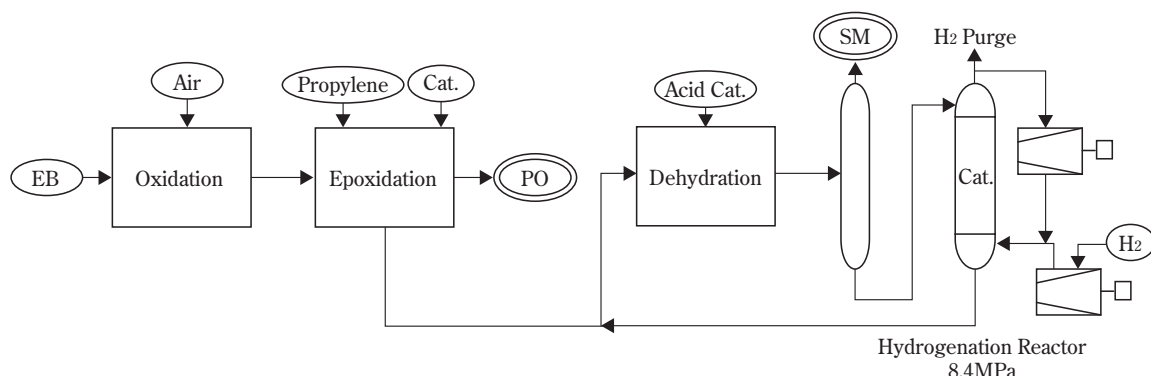


Fig. 1 LyondellBasell process and Shell process (SRI Consulting⁷⁾)

住友化学(株)におけるPO／SMプロセス競争力向上の検討

1. 新規ACP水素化触媒の開発

従来のプロセスではACPを水素化するために高圧の水素とACPに対して過剰の水素を必要とする課題があった。また、反応面においてもEB等の副生があり十分な収率が得られなかった。これらの諸課題を解決するために、高活性で、高選択率な新しい触媒の開発に挑戦した⁸⁾。

(1) 活性の向上

ACP水素化触媒としてはCuO-ZnO (SRI Consulting⁷⁾)、CuO-Cr₂O₃⁹⁾などの銅系触媒が使用できることが知られている。

ACPの水素化に担持貴金属触媒を用いた場合には、Fig. 2に示す様にPd-カーボン粉末で水素化すると最初にαPEが生成し逐次的に酸があると容易に水素化分解を生じEBが生成する。Pdを用いてαPEを選択率良く得ることは難しいとされている。Rh-カーボン粉末を用いると同様にαPEが生成するが逐次的にシクロヘキシルエタノールが生成する^{10), 11)}。

以上の様に担持貴金属触媒の場合にはベンゼン核の水素化、ヒドロキシ基の水素化分解が生じるため、これまで副反応の起こりにくい銅系の触媒が用いられて来た。

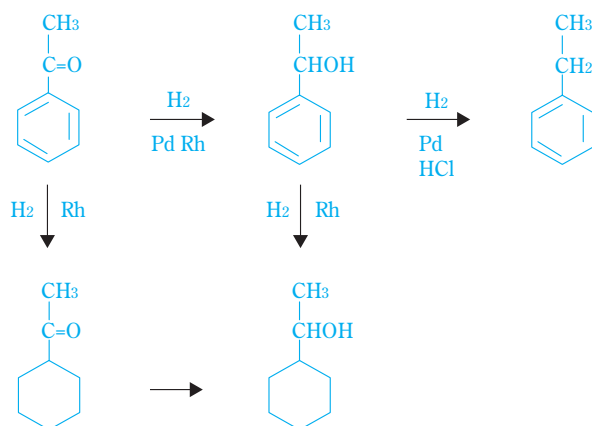


Fig. 2 Hydrogenation of acetophenone over Pd, Rh^{10), 11)}

銅触媒は水素化触媒として、広く用いられて来たが、シタリングが起こりやすいので、ZnO、Cr₂O₃などとの複合酸化物として熱安定性を向上させて実用化されてきた。銅は金属の中でもシタリングが起こりやすい傾向があり、水素還元によっても比較的容易に還元される (Table 1)¹²⁾。

Table 1 Reduction temperatures of metal oxides

Metal	Pd, Pt, Rh, Ru	Ni	Cu	Co
Reduction Temperature/°C	room temp.	350	180	450

近年、環境や人への安全面に対する配慮から脱クロム触媒を指向する傾向にある。我々は、ACP水素化触媒の高活性化の検討においてCuO-SiO₂を基本とする新しい銅系触媒の開発を行った。銅のシタリング防止剤としては古くからZnO、Cr₂O₃以外にもCeO₂、MgOなどの塩基性化合物が知られているが¹³⁾、我々はシタリング防止としてSiO₂と塩基性化合物を併用することを検討した。

Table 2にCuO-SiO₂触媒において塩基性化合物を用いる処理を行った場合とそうではない場合の小実験における比較を示した。塩基性化合物には様々なものが挙げられるがここでは特定の塩基性化合物の場合について比較した。

触媒をオートクレープに入れ、ACPの水素化反応を行い、触媒1g当たりの水素化活性を比較した。

Table 2の結果から塩基性化合物を加えることによって加えない場合と比較して2倍以上活性が向上したことが分かる。しかも、効果はわずかな添加量で現れる。

CuO-SiO₂触媒において、今回の塩基性化合物による処理は既知のZnOやCr₂O₃の添加と同じく銅のシタリングを防止する効果であると考えられる。

Table 2 Effect of basic compounds on ACP hydrogenation activities in batch wise reaction

Cat.	CuO-SiO ₂	CuO-SiO ₂
Basic Compounds	0.1-0.8wt%	none
relative activities	2.5	1.0

Experimental conditions : 180°C, 1MPa
catalyst reduction : 180°C

近年、CuO-SiO₂触媒に対する塩基性化合物による処理に関する研究が報告される様になった (Fig. 3)¹⁴⁾。報告にはCuO-SiO₂に添加する塩基性化合物の含量をFig. 3の(1)から(5)まで増加させると、測定されるTPR (昇温還元) のピーク温度が256°Cから335°Cまで上昇すると記載されている。

このことから、我々の特定の塩基性化合物で処理されたCuO-SiO₂触媒は低温還元において還元される速度が、処理されていない触媒と比較すると遅いことが示され、シタリングに対して耐性があること

がこのキャラクタリゼーションによって間接的に示されたことになる。以上のことから、このような顕著な活性向上効果が得られたことによって、特定の塩基性化合物による銅のシンタリング防止効果が新たに見出され、触媒の高活性化を実現することができたものとする。

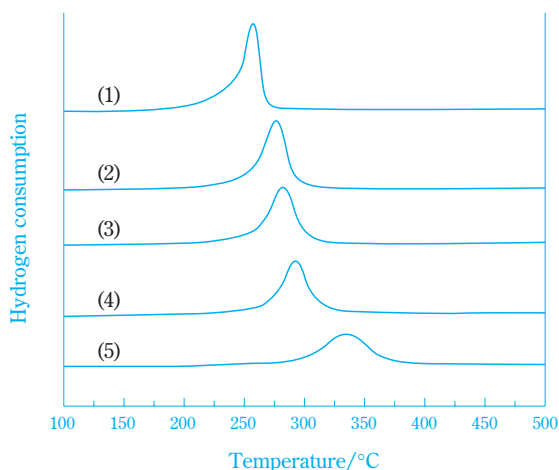


Fig. 3 Effect of basic compounds on TPR of CuO-SiO₂¹⁴⁾

(2) 選択性の向上

既に述べた様にACPの水素化においては、ベンゼン核の水素化が生じない様な触媒が選ばれている。また、触媒が酸性を持つとベンジル位の水素化分解が生じ、EBが副生する（式1）。EBはαPEの水素化分解によって副生する（式2）。ACPからαPEを選択

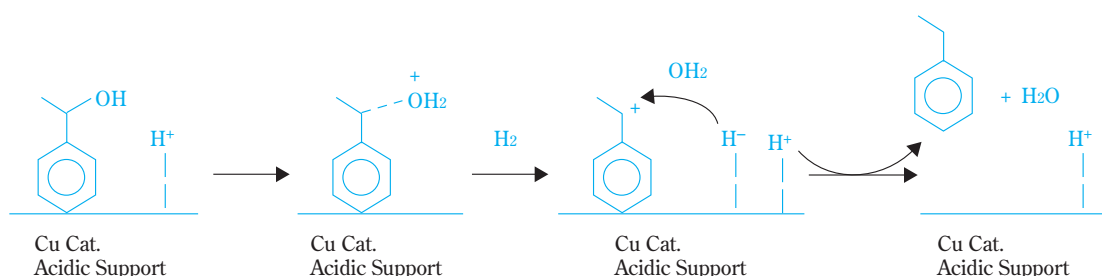
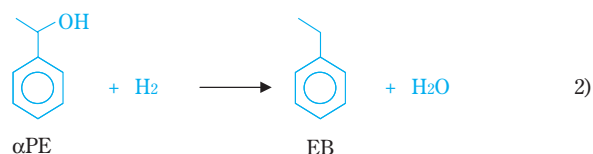
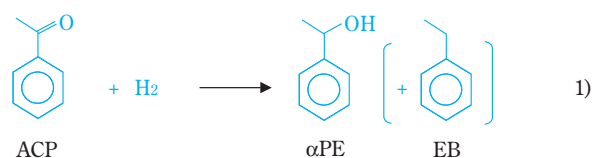


Fig. 4 Scheme of hydrogenolysis of α-phenyl ethanol

率良く得るためには、酸性を持たない銅系の触媒の開発が必要である。

CuO-ZnO触媒は田部らの報告によれば¹⁵⁾、Zn-O結合の電荷のバランスはZn上で正電荷リッチとなりルイス酸性を現すとされている。そのためEBが副生すると考えられる。また、CuO-Cr₂O₃触媒は1-ブテンの異性化反応が生じる程度の酸強度を発現すると報告がある¹⁶⁾。これらの触媒を用いると、ベンジル位のヒドロキシ基は特に水素化分解を受けやすい。一般に液相でのC-O結合の水素化分解では触媒に加えて酸の存在によって促進されることが多い¹⁷⁾ (Fig. 4)。

以上の検討から銅系の触媒で強い酸性を有しないSiO₂を担体とするCuO-SiO₂を基本として、特定の塩基性化合物を用いる処理を行い、高選択率な塩基性のCuO/SiO₂触媒を開発することを目指した。

この触媒を用いて固定床液相流通反応でACPの水素化を行うと、Table 3の通り新規触媒は従来の触媒と比較して高活性でEBの副生しにくい高選択性を示した。

Table 3 Comparison of EB by-product between Conventional Cat. and New Cat. of hydrogenation

	Conventional Cat. CuO-Cr ₂ O ₃	New Cat. CuO-SiO ₂
ACP Conversion (%)	84.0	89.2
mass flow ratio	1.0	2.0
αPE Selectivity (%)	94.1	99.9
EB Selectivity (%)	2.9	0.01

Experimental conditions : 180°C, 2.4MPa,
Pellet, catalyst reduction : 180°C

Table 3に示した通り、触媒を塩基性化合物で処理することによって副生EBの量は極めて低下した。

また、Table 3のデータにおいて新規CuO-SiO₂触媒では従来型CuO-Cr₂O₃触媒における原料流量の2倍となっているが、このことから高活性化していることが分かる。

活性の向上については、触媒調製法に特徴があることも効果を現しているが、触媒をペレット成型する方法にも特徴があることも効果を現していると考えている。

銅系触媒のペレット化については従来困難とされてきたが^{18) - 20)}、バインダーや成型方法の工夫により、シンプルな液相固定床での使用に耐えられる強度を有する工業触媒に仕上げる事ができた。

2. 新規プロセスの開発

小実験で開発した新規触媒を用いて性能を実証するためにベンチ試験を行った。装置は1mの単管2本を備えた固定床低圧水素化設備であり、1年間のライフ試験で気液固相反応のエンジニアリングデータを測定し、実設備へのスケールアップを行った。Fig. 5に示した通り、触媒の活性を現す速度定数は約1000時間までの間は初期失活を示したが、その後は緩やかな活性低下に移行した。しかし、8000時間の間ACPの転化率はほぼ95%を維持し、試験の結果、触媒寿命は目標を達成した。また、得られた反応液中には後工程へ影響を及ぼす不純物もないことも確認した。

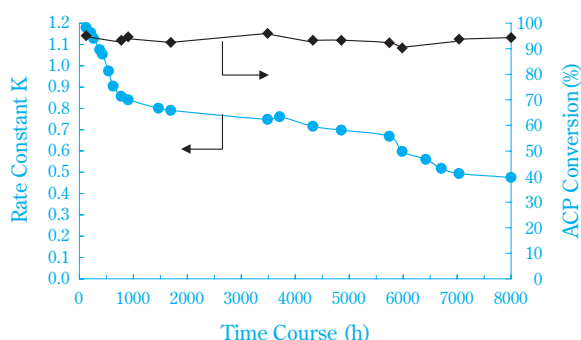


Fig. 5 Rate constant and conversion of ACP hydrogenation (Bench scale test)

新規触媒の開発により、触媒活性が向上し、プロセスの運転圧力が低下したため、反応設備は非常にコンパクトになった。従来の技術（運転圧力は8.4MPa）に比較して、新規水素化プロセスは1~3MPaで運転でき、1. 低圧水素を高圧に圧縮する加圧コンプレッサーが不要となった。ACPに対する過剰水素も不要となり、2. リサイクル水素を圧縮する加圧コンプレッサーも必要ない。以上のことから新規プロセス (Fig. 6) はエネルギーコストの低い、環境に配慮したプロセスに仕上げる事ができた。

次に設備については、上記の通り、1. 加圧コンプレッサーがなくなったことと、さらに反応開始前に触媒を還元処理する方法として、通常行われている気相還元に替えて、新規な液相での還元方法を

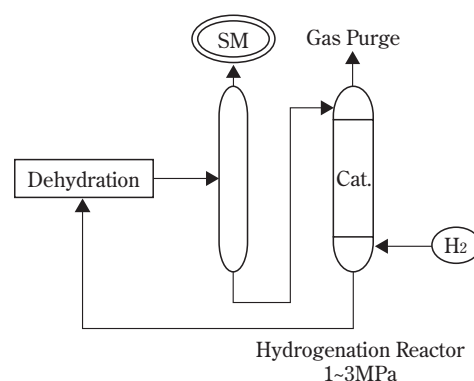


Fig. 6 Sumitomo ACP hydrogenation process

開発することができたため、前還元に必要な 2. 加熱水素ガスを供給するための設備が不要になった。新たに開発した液相による触媒の還元は触媒が液に接しているために伝熱が良好であり、シンタリングが起りにくい。また、従来の設備は反応器内の連続相が気相であったのに対して、新規設備は連続相を液相にし、液滞留時間を十分確保することによって、少ない触媒量で反応を完結させることができた。このことによって 3. ACP水素化反応器をコンパクト化することができた。以上のことにより低圧できわめて設備費の安価なプロセスの建設が可能になり、収率向上と合わせて、エネルギーコスト、設備費共に競争力の高いPO/SMプロセスを作ることができた。

3. PO/SMプロセスの国際的な競争力

新しく開発した新規ACP水素化プロセスは日本オキシラン(株)にライセンス供与し、1998年よりスタートした。同社では技術導入によってPO/SMプラントの競争力が向上するとともに能力増強にも成功し、増産メリットへの貢献もあった。本プロセスは現在も順調に稼働している。また、この新規ACP水素化技術はその競争力の強さを背景に海外にもライセンス供与を行った。今後もPO/SMプラントが新設される際には本技術のライセンス供与を続けて行きたいと考えている。

我々は、これまでPO/SMプロセスにおける各種の技術開発を行って来ており、今回の新規ACP水素化プロセスの開発もその一環であり、当社および関連会社におけるPO/SMビジネスに大きく貢献するものと考えている。

おわりに

当社の新規アセトフェノン水素化技術はわずか1年間余りのベンチ試験において開発した技術である。実設備の流量はベンチ試験のおよそ10000倍以上で、

大幅なスケールアップを行ったが、当初の予定通りの成績を実設備で実現できた。このことは工業化に携わった多くのエンジニア達の技術のレベルの高さを物語っていると改めて感じている。今後も真のグローバルな技術でありつづけるためブラッシュアップに努力していきたいと考えている。

最後に、本触媒開発に当たり、共同研究を実施いただいた日揮触媒化成(株)に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 向山 光昭, “工業有機化学”, 第5版, 東京化学同人 (2004), p.289.
- 2) 石油学会編, “石油化学プロセス”, 講談社 (2001), p.125.
- 3) 辻 純平, 山本 純, 石野 勝, 奥 憲章, 住友化学, 2006-I, 4 (2006).
- 4) Halcon International Inc., U. S. Patent 3350422 (1966).
- 5) Shell, Eur. Patent 345856 (1989).
- 6) 神谷 佳男, 燃料協会誌, 1970, 603 (1970).
- 7) SRI Consulting, “PROPYLENE OXIDE” 2H (2003).
- 8) 住友化学(株), 特許3159010号 (2001).
- 9) Union Carbide, U. S. Patent 2575403 (1951).
- 10) 室井 高城, “工業貴金属触媒”, 幸書房 (2003), p.138.
- 11) P. N. Rylander, and Lillian Hasbrouck, *Engelhard Tech Bull.*, **8** (4), 148 (1968).
- 12) 触媒学会編, “触媒便覧”, 講談社 (2008), p.402.
- 13) BASF, WO2005058853 (2005).
- 14) Hua-Long Xu, Jun-Ming Du, Jing-Jing Huang and Wei Shen, *Huaxue Xuebao*, **65**, 877 (2007).
- 15) 田部 浩三, 清山 哲郎, 笹木 和雄編 “金属酸化物と複合酸化物”, 講談社 (1978), p.407.
K. Tanabe, T. Sumiyoshi, K. Shibata, T. Kiyoura and J. Kitagawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **47**, 1064 (1974).
- 16) N. E. Cross and H. F. Leach, *J. Catal.*, **21**, 239 (1971).
- 17) 触媒学会編, “触媒講座”, Vol.8, 講談社 (1985), p.33.
S. Nishimura, T. Onoda and A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **33**, 1356 (1960).
- 18) 尾崎 萃ほか編, “触媒調製化学”, 講談社 (1980), p.247.
- 19) 日揮化学(株), 特公昭37-16582 (1962), 特公昭40-4804 (1965).
- 20) 野沢 勲, 白崎 高保, 工業化学雑誌, 74, 569 (1971).

PROFILE



日比 卓男

Takuo HIBI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主席研究員



岩永 清司

Kiyoshi IWANAGA

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主席研究員



伊藤 真哉

Shinya ITO

住友化学株式会社
石油化学品研究所
(現職: 日本オキシラン株式会社 製造課課長)



小池 弘文

Hirofumi KOIKE

日本オキシラン株式会社
千葉工場
主任技師
(現職: 住友化学株式会社 千葉工場 主席技師)



奥 憲章

Noriaki OKU

住友化学株式会社
石油化学品研究所
(現職: ラービグ・リファイニング・アンド・
ペトロケミカル・カンパニー セクションヘッド)

ポリプロピレン製造プロセスの変遷と現状

住友化学(株) 生産技術センター
佐藤 秀樹
小川 弘之

Review on Development of Polypropylene Manufacturing Process

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Process & Production Technology Center
Hideki SATO
Hiroyuki OGAWA

Polypropylene (PP) is a typical commodity plastic and has been widely used in many application fields including packaging films, industrial components and miscellaneous goods, due to its excellence in properties such as stiffness, heat resistance and processability in addition to light weight material density and also a relatively low price. The continued demands from the market for higher performances have stimulated, particularly in recent time, the improvement of PP manufacturing processes with newly created ideas. This review describes, mainly based on the information published in literature and patents, an outline of the development history of PP manufacturing processes and an introduction to recent progress, including our own technologies.

はじめに

ポリプロピレン (PP) は、比重が低く、剛性、耐熱性、加工性に優れるという物性上の特徴を有し、また比較的低価格であることから、フィルム、自動車・家電などの工業部品、雑貨など、様々な用途に用いられている。1954年にイタリアのG. Nattaらが高分子量・高結晶性のPPを合成することに成功¹⁾してから50年以上を経て、PPの世界総需要量は、今や約4,700万t (2008年予測) もの量までに至っているが、他の素材や樹脂の代替もさらに進み、今後も年平均6%程度と、汎用樹脂の中で最も高い成長率が見込まれている²⁾。

このようなPP市場の隆盛は、触媒性能の飛躍的な進展とともに成し遂げられた製造プロセスの大幅な改良・簡素化によって支えられてきた。また、上記のPPそのものの特徴に加え、エチレンなどの他の α -オレフィンと共重合することによって透明性や低温での耐衝撃性などを大幅に改良してきたことなども大きな要因であろう。近年、品質に対する要求のさら

なる高度化に伴い、その製造プロセスにも様々なアイデアや工夫が組み込まれてきている。本稿では、主に特許・文献情報に基づき、PP製造プロセスのこれまでの変遷とその現状について、当社開発技術も交えて概括する。

PP製造プロセスの変遷

PP製造プロセスは、主に原料精製工程、重合工程、後処理工程、造粒工程から構成されている。原料精製工程は、プロセスの最上流工程であり、プロピレン等のモノマーや他に使用する溶媒等の原料・副原料から、水、酸素、一酸化炭素、二酸化炭素、硫化カルボニル等のプロセスに影響する微量な不純物を除去する工程である。なお、この工程はPP製造プラントの上流に位置する原料製造プラントに設置される場合もあるが、いずれにしてもプロセス安定化のためには基本的に必要な工程である。重合工程は、プロピレンと、必要に応じてエチレンなどのコモノマーとを、重合活性を有する触媒と接触させて重合させ

る工程である。主触媒は工業的にはほとんどが粒子状のものが用いられる。主触媒は直径数百Åの一次粒子が凝集して数十μmの二次あるいは三次粒子を形成している場合が多い。重合反応は、触媒粒子の活性点で起こり、生成したPPが析出して触媒を一次粒子に分裂してゆくが、触媒形状を逸脱することは少なく、これらは凝集した元の触媒形状に相似なPP粒子として形成される³⁾。後処理工程は、重合工程で得られたPP粒子から、不要な成分である触媒残渣、溶媒、副生されるアタックチックポリマー（略記：AP、プロピレンユニットのメチル基が主鎖に対して不規則に配列した非結晶性ポリマー）を除去する工程である。このうち、触媒を除去する操作を脱灰と称する。また、重合工程で溶媒を使用する場合には、その回収・精製工程も含まれる。造粒工程は、プロセスの下流工程であり、後処理されたPP粒子に添加剤やフィラー等を溶融混練してペレット化する工程である。近年は触媒性能や安定剤賦与方法等の改良によって、造粒せずに大粒径のPP粒子のまま直接出荷される場合もあるが、まだわずかな例に限られており、造粒工程を完全に省略するまでには至っていない⁴⁾。なお、さらに下流には、貯蔵・包装・出荷などの工程も商業

プラントでは不可欠であるが、PP製造プロセスに特有なものではないので、本稿では触れない。

これらの工程のうち、特に後処理工程については、化学製造プロセス進展の代表例の一つに挙げられるほどの大幅な改良・簡素化が図られてきた。PP製造プロセスは、この技術進歩に応じて、第一世代（脱灰・脱AP）、第二世代（無脱灰・脱AP、無溶媒）、第三世代（無脱灰・無脱AP）の三代に区分される。また、重合方法によって、溶媒重合プロセス、バルク重合プロセス、気相重合プロセスに分類される。PP製造プロセスの変遷を、各世代の代表重合プロセスの所要工程によって整理したものをFig. 1に示す。なお、Fig. 1では、いずれのプロセスでも基本的に共通して必要となる最上流の原料精製工程と下流の造粒工程は割愛している。

このようなPP製造プロセスの変遷について、当社が開発した各世代の代表重合プロセスを例にとり、以下に概説する。

1. 溶媒重合プロセス

溶媒重合プロセスは、PP粒子が溶媒中にスラリー状に分散しているため、スラリー重合プロセスとも呼ばれ、かつて主流であった第一世代の代表的な製造プロセスである。Fig. 2に当社で開発した第一世代の溶媒重合プロセスを示す⁵⁾。当社の溶媒重合プロセスは、当初、PPを世界で始めて工業化したイタリアのMontecatini社から技術導入したものであったが、その後当社独自で数多くの技術改良を行い、複数の企業にライセンス供与したものである。

溶媒重合は、リアクターとして攪拌機付きオートクレーブを用い、温度50～80℃、圧力1MPa程度の条件で、重合阻害物質を除去したヘキサンやヘプタンなどの不活性炭化水素溶媒存在下にて行われる。第一世代では、後処理工程として、未反応プロピレンの分離・回収、脱灰（アルコールによる触媒の分解・除去）、水洗、遠心分離、乾燥を経て、PP粒子を得る。また、かつては重合量の1割以上も副生したAPを分離する工程も必要であり、そこでは重合溶媒への可溶性を利用してAPが分離される。このように工程が複雑であるだけでなく、特に脱灰で使用する大量のアルコールや水を回収溶媒から分離精製するためのコスト負担が大きかった。その後、第二世代では、触媒の活性が改良されたことから、脱灰工程が省略され、多量のアルコールや水も不要となった。このようにプロセスの簡素化が図られたものの、副生APを除去する工程までも省略するには、重合活性を上げることに加えて、AP副生割合の低減が可能な高立体規則性を与える優れた触媒の出現を待たねばならなかった。

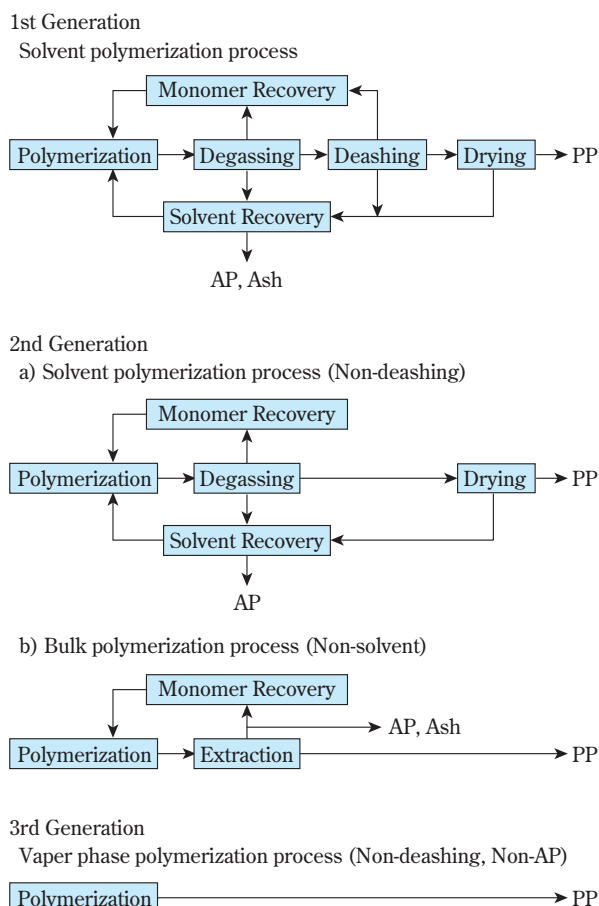


Fig. 1 Polypropylene manufacturing process

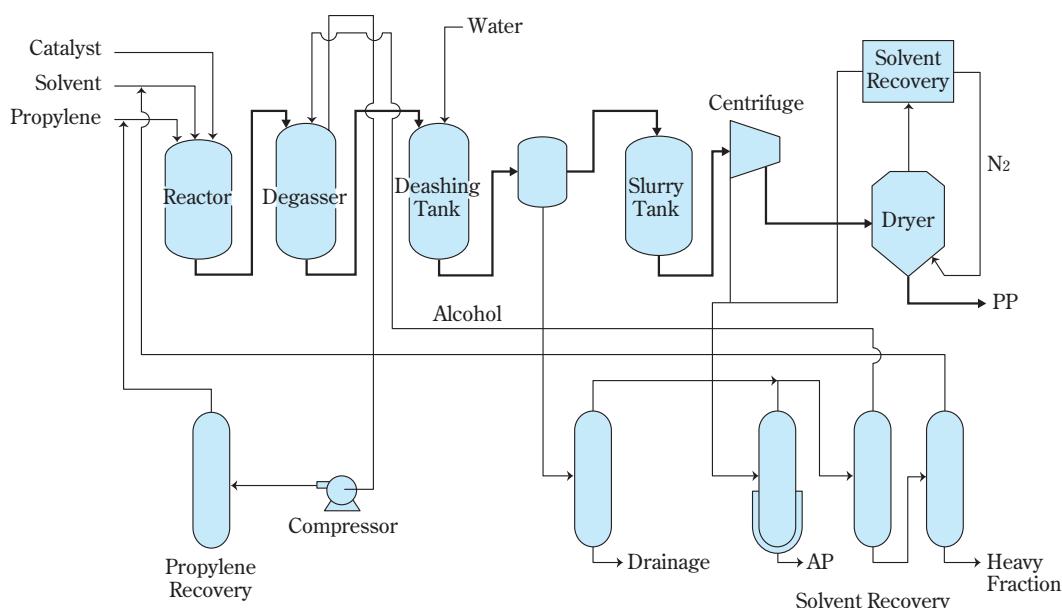


Fig. 2 Schematic flow diagram of Sumitomo's solvent polymerization process

2. バルク重合プロセス

バルク重合プロセスは、塊状重合プロセスとも呼ばれ、ヘキサンやヘプタンなどの溶媒は使用せず、液化プロピレン中で重合するものである。原材料であるプロピレンモノマーを溶媒としても活用することによってプロセスの簡略化を目指したのである。液化プロピレン以外の溶媒を主プロセスでは使用しないため、溶媒回収に要していたスチーム、電気等のエネルギーコストが大幅に低減された。バルク重合プロセスは、第二世代の代表的なプロセスの一つであるが、第一世代とも並存し、第三世代が主流となった現在もプロピレンホモポリマーの製造には有利な場合もあり、多様な商業プロセス群の一翼を担っている。Fig. 3に当社で開発した第二世代のバルク重合プロセスを示すが、第一世代の溶媒重合プロセス(Fig. 2)と比較すれば、非常に簡素化されているこ

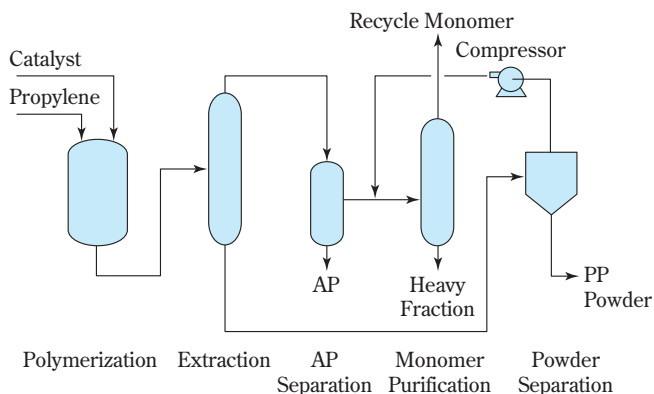


Fig. 3 Schematic flow diagram of Sumitomo's bulk polymerization process

とがわかる。この当社プロセスは、いくつかの企業にもライセンス供与し、非常に高い評価を得ている。独自に開発した特殊な内部構造を有する連続抽出塔を使用していることが特徴である⁵⁾。また、自社開発の高性能触媒を用いることに加え、精製液化プロピレンを用いた向流洗浄工程を設けることで、世界に先駆けて、脱灰、副生AP除去工程を大幅に簡素化させることに成功した。

バルク重合プロセスの一般的な運転条件は、温度が概ね50～80℃、圧力はほぼプロピレンの蒸気圧であり、温度によって変化するが2～4MPaの範囲である。モノマーである液化プロピレンを溶媒に用いるため、重合反応速度が速く、滞留時間も短縮され、容積効率も大幅に改善されることから、同一生産能力を得るためのリアクターサイズは従来に比して小型化できる。ただし、高生産性でありながら装置を小型化すると、重合熱除去に必要な除熱面積が不足してしまう。このため、攪拌槽型リアクターの場合には、ポリマーの付着防止対策を施した特殊な外部熱交換器が採用されている。一方ではまた、反応容積に対して除熱面積が広くできるループ型リアクターも実用化されている。

バルク重合プロセスは、このように多くの利点を有するプロセスであるが、インパクトコポリマーと称すポリマーの製造には不向きである。インパクトコポリマーは、比較的低分子量のプロピレンホモポリマー成分と、比較的高分子量のエチレン-プロピレンコポリマーであるゴム成分との混合物からなり、PP本来の特徴である優れた剛性をできる限り保持しつつ、同時に低温での衝撃強度を改良したもので、

主として自動車用部品をはじめとする射出成形用途に用いられている。工業的には、前者を重合した後、引き続き後者を重合することによって得られ、連続製造する場合には、各々の成分を重合するリアクターが個々に必要である。ゴム成分を重合するには反応組成を高エチレン濃度にする必要があるが、バルク重合では、液化プロピレン中で所要エチレン濃度が得られるまでにエチレンを溶解させようとすると全体の反応圧力が高くなってしまいうため、ほとんど実用化はされていない。また、液化プロピレン中にゴム成分が溶解するため、ゴム成分含量に制限があることも課題であった。

3. 気相重合プロセス

気相重合プロセスは、広義にはモノマー単独で行うバルク（塊状）重合プロセスの範疇に入るが、液化プロピレン中ではなく、プロピレンガス中で重合を行うために、従来のバルク重合とは異なるプロセスとして扱われる。第三世代のプロセスとして位置づけられるが、その歴史は意外と古く、第一世代が主流であった時代に既に技術は存在していた。その頃の気相重合では、非常に多く副生するAPを分離する工程がないために品質面では劣り、製品は特殊用途に限定されていた。しかし、その後の触媒性能の飛躍的な向上によって、脱灰、脱AP操作を完全に省略するとともにプロセスの更なる簡素化も達成され、高性能で多様な品質の製品を製造できる第三世代としての地位を得たのである。Fig. 4に当社で開発した第三世代初期のインパクトコポリマー製造用の気相重合プロセスを示す⁶⁾。インパクトコポリマー製造には少なくとも2基のリアクターが必要であり、ゴム成分も重合できるように、後段のリアクターにはモノマーであるエチレンの供給ラインが設置されている。なお、インパクトコポリマー以外であれば、1基

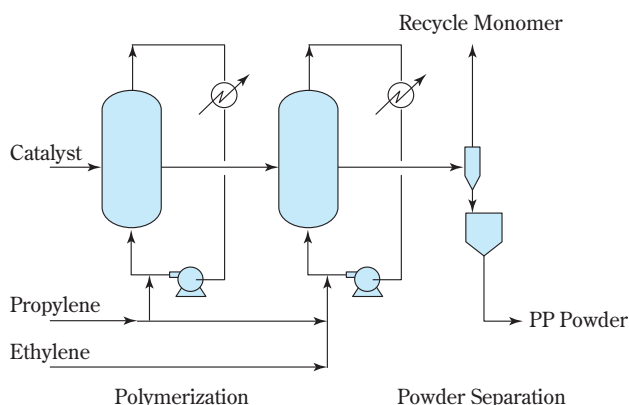


Fig. 4 Schematic flow diagram of Sumitomo's vapor phase polymerization process

のリアクターでも基本的に製造可能である。一般的な運転条件は、温度が50～80℃、圧力が1～2MPa程度の範囲である。リアクターとしては、攪拌槽、流動層等、各社で様々な形式のものが開発されたが、建設費、変動費に多少の違いがあるものの、それらの違いは最終製品のコスト差を決定付けるものではなく、メーカー間の競争は製品の品質面で主に行われていると言われる⁷⁾。当社もプロセスの更なる改良とともに、自社開発の高性能な触媒技術をベースとする多様なポリマーデザインを商業化することにより、品質面での大幅な進展を図っている。

PP製造プロセスの現状

近年、PPの品質に対する要求性能がさらに高度化するに伴い、その製造プロセスにも様々なアイデアや工夫が組み込まれてきている。これらの品質改良に主眼をおいたプロセス開発動向を俯瞰すると、いずれもひとつの方向を目指しているようである。すなわち、分子量分布や組成分布を多様化させるために重合反応の態様や条件を大きく変化させる一方で、それに伴って起こりがちな生成ポリマー粒子構造の不均一化を最小限にとどめる試みがなされている。具体的な方法には大きく二つの方向性がある。ひとつは、循環型リアクターによる生成ポリマー粒子内の均一性改良であり、もうひとつは、滞留時間分布狭化型リアクターによる生成ポリマー粒子間の均一性改良である。

以下に、気相重合プロセスを対象を絞り、要求性能によるポリマー粒子構造の均一性改良を目指したリアクターの形式や構成の違いに焦点を当てつつ、特許・文献情報をもとに、近年開発されてきた技術を当社開発技術も含めてレビューする。

1. 循環型リアクターによる粒子内の均一性改良

生成ポリマー粒子内の均一性改良は、主として分子量分布を多様に制御することを指向したものである。すなわち、成形品の衝撃強度などの物理的特性を改善できることから、PPの分子量は高いほうが望ましいものの、一方で加工が難しくなる。そこで、その改善のためには低分子量成分を適度に含有させることが必要で、結果的に分子量分布の広いPPが望ましい。この概念自体は特に目新しいものではなく、幅広い分子量分布のPPを得るために、従来のプロセスでは、回分式重合において一連の反応の中で分子量を変化させるか、異なる分子量を与える条件に設定した複数の完全混合型リアクターを単純に連結させて連続重合する方法が用いられてきた。ただし、回分式重合は生産性が非常に劣るために、特殊用途

Distribution of Composition/Molecular Weight	Distribution of Residence Time	Model Structure of Particle (Red-color portion indicates schematically a part polymerized in the second stage.)
(a) Perfect mixing type reactor	wide	wide
(b) Circulation type reactor (excluding impact co-polymer manufacturing)	narrow	wide
(c) Narrow residence time distribution type reactor (including batch type reactor)	narrow	narrow

Fig. 5 Schematic structure of polymer particle produced by two polymerization zone type reactor

に限定されて採用されているだけで、広く普及はしていない。連続重合の場合でも、生成ポリマー粒子間には滞留時間分布があるため、粒子ごとに分子量分布が異なり、また、ひとつの粒子内であっても分子量の異なる成分が偏在することは避け難い。これらプロセスにおける生成ポリマー粒子構造の概念図をFig. 5に示す。Fig. 5(a)に示したような、生成ポリマー粒子内における各成分の偏在は、特に高分子量成分と低分子量成分との分子量差が大きい場合には、成形加工においてフィッシュアイと呼ばれる溶融混練不良の欠陥（強度低下、外観不良の原因となる）を生じてしまうことから大きな問題となっていた。このような問題を解決するため、Fig. 5(b)に示したような、粒子内の均一性が改良されたポリマー粒子構造の生成が望まれており、既にいくつかの改善策が実現されてきている。

以下に、その一例として、循環型リアクターの開発事例を紹介する。Fig. 6にその概念を示したリアクター（本稿ではExternal circulation fluidized bed type reactor (1)と呼ぶ）は、燃焼炉や流動触媒接触分解装置（FCC）などで利用されている高速流動層（Riser部）と移動層（Downcomer部）を連結した外部循環流動層をPP製造リアクターに応用したものと思われる^{8), 9)}。

Riser部は、ガス流速が高い（粒子終末速度以上の0.8～5m/s）ため、粒子とガス間の熱伝達係数がかなり大きく（非循環型流動層に比べ3割増）、結果的にエネルギー消費が大きく改善されると言われている¹⁰⁾。しかし、このようなランニングコストの削減以上に、粒子内の均一性の品質面への効果が注目に値するものと思われる。このリアクターでは、Riser部から高速で排出されたPP粒子とガスを内装サイクロンで分離し、液化プロピレンを最上部に供給してガスバリアー

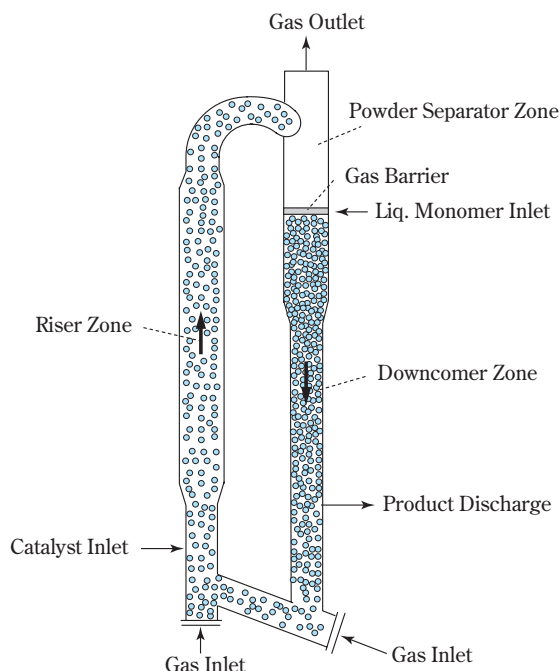


Fig. 6 “External circulation fluidized bed type reactor (1)”

を形成させることで、分子量調節のための連鎖移動剤である水素の濃度を低減させてからDowncomer部へPP粒子を降下させることができる。このため、高水素濃度のRiser部では低分子量成分を、低水素濃度のDowncomer部では高分子量成分を、それぞれ重合することが可能となり、Riser部とDowncomer部の各部の滞留時間を短く、かつ、逆混合なしで繰り返し循環重合させることによって、粒子内における分子量の異なる成分含量を均一にできるとされる^{10), 11)}。なお、このプロセスは、当初はRiser部とDowncomer部をそれぞれ独立したリアクターとして構成されていた¹²⁾が、その後は上記のようなループ状の一体型の構成

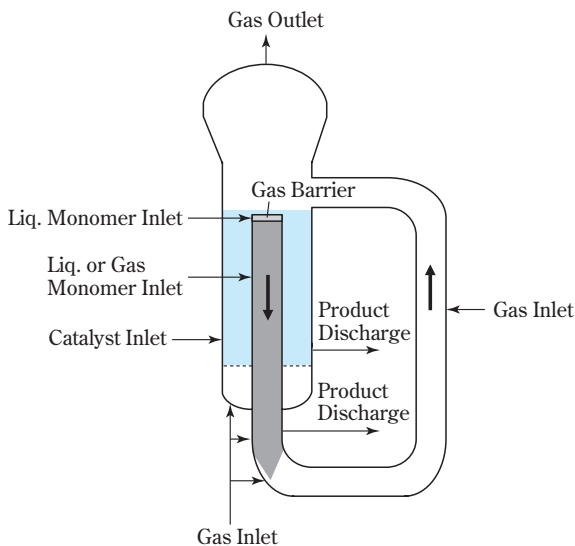


Fig. 7 “External circulation fluidized bed type reactor (2)”

に改良されている。また、Fig. 7にその概念を示すように従来の流動層型リアクターに外部循環機能を付与した構成のリアクター（本稿ではExternal circulation fluidized bed type reactor (2)と呼ぶ）も提案されている¹³⁾。

以上、外部循環流動層の適用例について述べてきたが、内部循環流動層の適用例もいくつか報告されている¹⁴⁾。例えば、Fig. 8にその概念を示すように、従来の流動層型リアクター内に移動層を設けて内部循環機能を付与した構成のもの（本稿ではInternal circulation fluidized bed type reactorと呼ぶ）も提案されている¹⁵⁾。基本的な改良の考え方は、上述した外部循環流動層と同様と思われ、移動層の最上部に液化プロピレンを供給してガスバリアーを形成させて内部循環することにより、粒子内における分子量

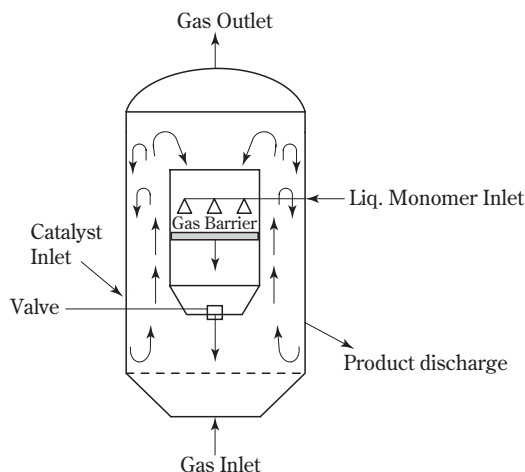


Fig. 8 “Internal circulation fluidized bed type reactor”

の異なる成分の偏在を抑制できるとされる。特に移動層部からのPP粒子の排出量を独立に制御することで、高分子量成分を重合させる移動層部と低分子量成分を重合させる流動層部のそれぞれの滞留時間の比率を任意に制御できることから、ループ型の外部循環リアクターよりもさらに多様なポリマーデザインが可能になるとされる。

これら循環型リアクターは、分子量分布を多様に制御することが可能であるが、同様にモノマー濃度も各重合領域で制御することにより、モノマー組成分布も多様にデザインすることが可能となる。しかしながら、インパクトコポリマーを製造する場合には、ホモポリマー重合領域において、モノマーをほぼ完全に分離する必要があり、循環型リアクターを単独で適用することは困難である。このため、生成ポリマー粒子内の偏在改良までには至らないものの、Fig. 5(c)に示したような、粒子間の均一性が改良されたポリマー粒子構造の生成を目指した、後述するプロセス開発が行われている。

2. 滞留時間分布狭化型リアクターによる粒子間の均一性改良

生成ポリマー粒子間の均一性改良は、上述のように、主としてインパクトコポリマーのような、モノマーをほぼ完全に分離したプロピレンホモ重合領域と、モノマー濃度が高い共重合領域という、組成が大きく異なる重合領域が同時に必要な場合に大きな品質改良効果が期待される。以下、インパクトコポリマーの製造を例に、滞留時間分布狭化型リアクターが必要な理由を説明する。

インパクトコポリマーを連続重合する場合には、比較的低分子量のプロピレンホモポリマー成分と、比較的高分子量のエチレン-プロピレンコポリマーであるゴム成分とを、それぞれ別のリアクターで重合する必要があることは既に述べたとおりである。商業生産プロセスとして採用されているものは、攪拌槽型、流動層型などの形式の違いがあるものの、リアクター内でポリマー粒子は通常は完全混合に近い状態で混合される¹⁶⁾。このため、インパクトコポリマーを生産するために最も単純な2槽連続プロセスでは、各槽の滞留時間分布に起因して最終的に生成されるポリマーは、ホモポリマー成分、ゴム成分の量比が低いものから高いものまで混合したものとなる。高ゴム成分含有ポリマー粒子が含まれると、熔融混練時に分散不良を招き、外観悪化や耐衝撃性の低下といった品質低下を引き起こすことも既に述べたとおりである。このような機構に基づく品質低下を防ぐため、特に前段の滞留時間分布狭化を目的にプロセス改良がなされてきた。

上記の考え方から、高品質のものを製造するべく滞留時間分布を狭化するために、直列に接続する反応装置の数を増やした多槽反応装置が適用されてきた。しかし、PPの高性能化とともに低コスト化への要求も同時に高まっており、単純にリアクター数を増加させる従来の手法では限界がある。このような観点から、より少ない数のリアクターで、しかしながらポリマー粒子の滞留時間分布を狭化できる重合プロセスの開発も行われてきている。例えば、Fig. 9 (a) にその概念を示すような横型多室攪拌気相重合リアクター（本稿ではHorizontal, mechanically stirred type reactor (1) と呼ぶ）が開発されている¹⁷⁾。これは、装置内を仕切り板で複数に分割したもので、粒子の逆混合を完全には抑制できず、滞留時間によって幅があるものの、リアクター1器で完全混合型リアクターを3～5槽直列に配したものと同等程度には滞留時間分布を狭くすることができるとされている¹⁸⁾。Fig. 9 (b) にその概念を示すリアクター（本稿ではHorizontal, mechanically stirred type reactor (2) と呼ぶ）は、上記Fig. 9 (a) に記したリアクターの改良型と言え、仕切り板を下部ではなく、上部に設置することで、上部気相部でのガス混合を抑制して分子量分布や組成分布の制御性を向上できたとされている¹⁹⁾。なお、これら横型多室攪拌気相重合リアクターは、攪拌軸の重力によるたわみの問題などから、スケールアップに難があるとされているが、近年大型化が実現されてきている²⁰⁾。

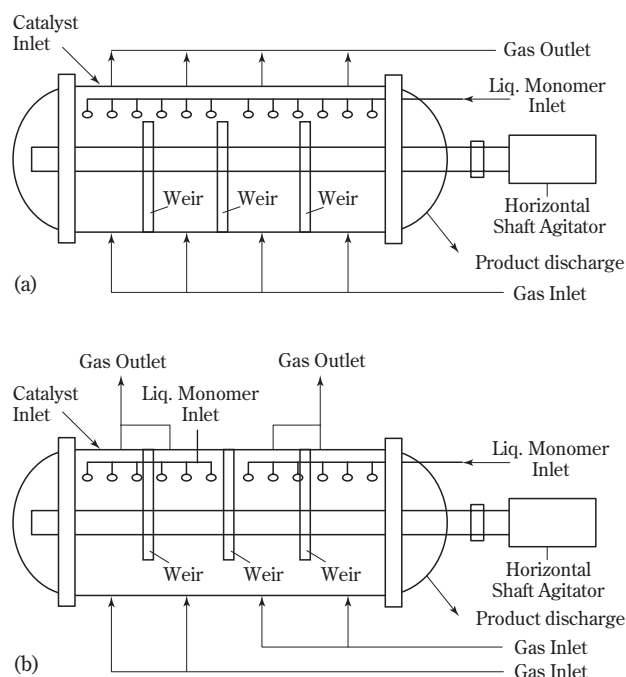


Fig. 9 “Horizontal, mechanically stirred type reactor (1) (2)”

一方、比較的スケールアップが容易な流動層を鉛直方向に多段化したものも報告されている^{21)–24)}。特にFig. 10にその概念を示したリアクター（本稿ではMulti-stage fluidized bed type reactorと呼ぶ）は、各段の滞留時間分布を均一にするために、後段の重合領域となる下部ほど容積を増加させるとともに、各段に仕切り板も多数設置することで逆混合を抑制したものである²⁴⁾。この仕切り板は、平板熱交換器となっており、また、冷却ジャケットも設けることで、重合熱を除去して、各段の温度の均一化も図っている。このように装置構造は非常に興味深いものであるが、複雑である点に難があると考えられる。また、ガス流路が上段ほど小さくなるために、上段ではガス空塔速度が非常に高速となることから、各段に別個のガス排気口も設ける必要があると考えられる。

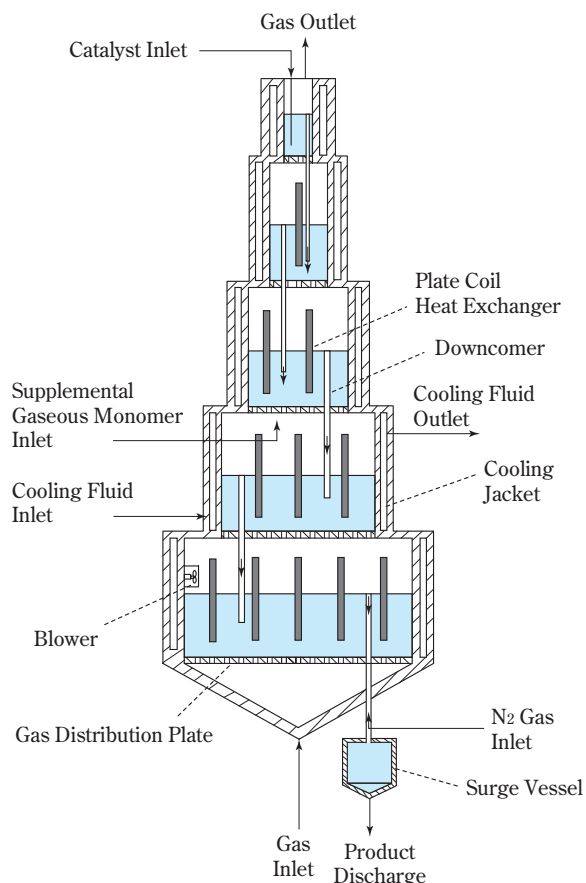


Fig. 10 “Multi-stage fluidized bed type reactor”

また、粒子成長度合いによって生成ポリマー粒子の粒径が異なることから、粒子の分級を利用して滞留時間分布を狭化する方法も報告されている^{25)–29)}。その中でも、Fig. 11に示す当社で開発した一事例（本稿ではFluidized bed type reactor with particle segregation zoneと呼ぶ²⁹⁾）は、従来の流動層型リア

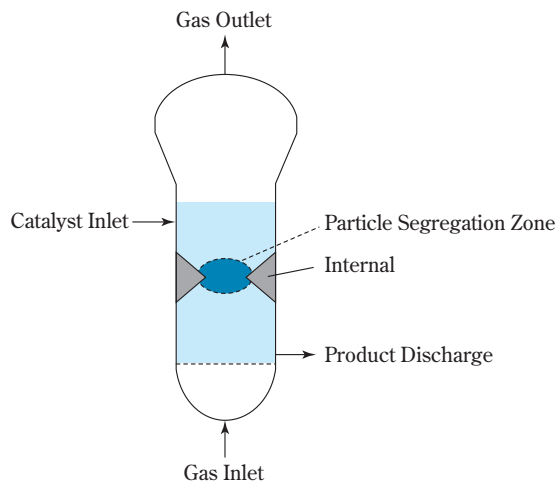


Fig. 11 “Fluidized bed type reactor with particle segregation zone”

クターに内装物を設置して、装置内にガス空塔速度が異なる鼓型の領域を形成させ、その空塔速度差によって粒子を偏析させることで、未成長ポリマー粒子のショートパスを抑制できる、ユニークな発想に基づくものである。既設の従来型の流動層リアクターであっても、簡便な改造で済むことも大きな利点である。

以上のような攪拌槽型、流動層型といった従来からある装置をベースに改良したもの以外にも、例えば Fig. 12 にその概念を示すような管型気相重合リアクター（本稿ではTubular type reactorと呼ぶ）も報告されている³⁰⁾。これは、装置の長さで直径の比が100以上の管型装置であり、一定距離ごとにサイクロンによる固気分離と循環ガスコンプレッサを有するものの、粒子は逆混合がほとんどないことから、滞留時間

分布が極めて狭い。しかし、装置長さが200mでも滞留時間は15分程度と、一般に数時間は必要な気相重合での滞留時間を十分に確保できない点が工業化にあたっての大きな課題になるものと考えられる。

他にも、例えば当社で開発した移動層型リアクターを用いる方法を挙げることができる^{31), 32)}。これは、除熱不良で溶融塊化しない程度までポリマー粒子を従来型装置で成長させた後に、2段目以降で非循環型の移動層型リアクターを用いるというプロセスである。このプロセス構成であれば、2段目以降では滞留時間分布をほとんど生じず、かつ、十分な滞留時間を確保できるものと考えられる。

おわりに

本稿では、PP製造プロセスの変遷と現状について、特許・文献情報に基づき、当社開発技術も交えてレビューした。特に品質改良を目的としたプロセス開発動向に主眼をおいてまとめたが、これ以外にも、安定運転を目的とした多くの技術改良や、プロピレンの超臨界域で運転することでポリマー粒子とモノマーの分離効率を向上させて高温重合を可能にするプロセス³³⁾など、多様なプロセスが開発されてきている。既に巨大な市場が形成されているPPではあるが、その製造プロセスは完成を遂げているわけではなく、絶えることのない市場からの要求に応えるため、また触媒をはじめとする基盤技術あるいは各種の周辺技術の発達に伴って、今後も更なる進化が望まれている。当社においても、これまで蓄えてきた自社技術をさらに磨き上げ、品質面でもコスト面でも、市場において魅力ある商品を提供できるプロセスを開発していきたいと考えている。

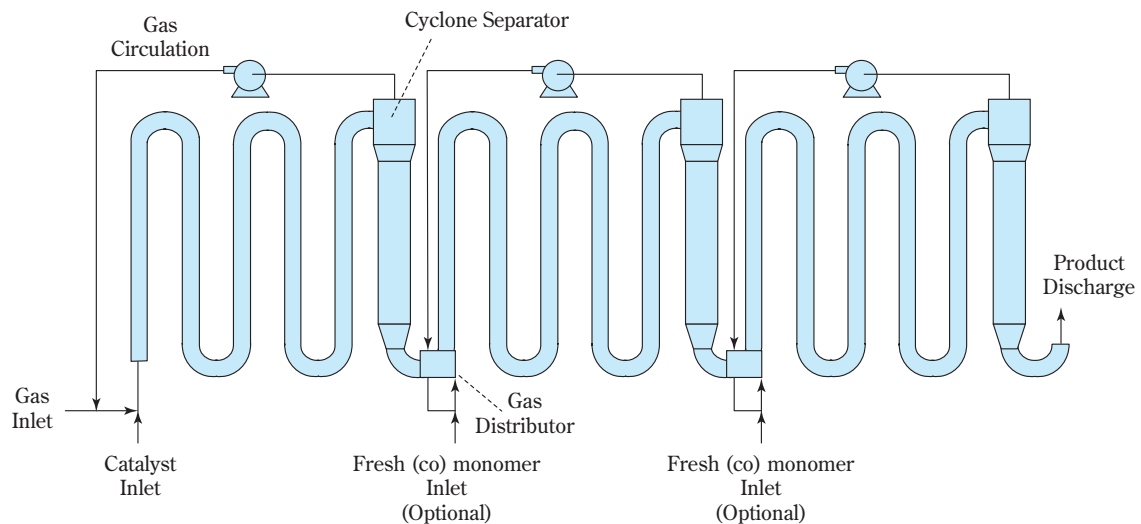


Fig. 12 “Tubular type reactor”

引用文献

- 1) G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, E. Mantica, G. Mazzaniti and G. Moraglio, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1708 (1955).
- 2) “世界の石油化学製品の今後の需要動向”, 経済産業省 (2008).
- 3) 志賀 昭信, 佐々木 俊夫, 住友化学, 1984-II, 15 (1984).
- 4) “平成15年度～16年度成果報告書 地球温暖化防止新技術プログラム「製造工程省略による省エネ型プラスチック製品製造技術開発」”, 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2005).
- 5) 志賀 昭信, 松山 紀由, 角五 正弘, 橋本 渾, 住友化学, 1980-II, 52 (1980).
- 6) 角五 正弘, 貞利 甫, 高良 博征, 磯畑 重蔵, 小川 弘之, 住友化学, 1986-II, 4 (1986).
- 7) K. B. Sinclair, *Hydrocarbon Processing*, **July**, 81 (1985).
- 8) Montell, International Patent WO97/04015 (1997).
- 9) Montell, European Patent 1012195-A (2000).
- 10) M. Covezzi and G. Mei, *Chem. Eng. Sci.*, **56**, 4059 (2001).
- 11) A. de Vries and N. Izzo-Iammarrone, *DECHEMA Monographs*, **137**, 43 (2001).
- 12) Spherliene and Himont, European Patent 574821-A2 (1993).
- 13) Basell, International Patent WO2004/033505 (2004).
- 14) G. Weickert and C. Dittrich, *Chemie Ingenieur Technik*, **77** (8), 977 (2005).
- 15) Universiteit Twente, European Patent 1484343-A1 (2004).
- 16) J. J. Zacca, J. A. Debling and W. H. Ray, *Chem. Eng. Sci.*, **51**, 4859 (1996).
- 17) スタンダード・オイル・カンパニー, 特公昭59-21321 (1984).
- 18) C. J. Dittrich and S. M. P. Mutters, *Chem. Eng. Sci.*, **62**, 5777 (2007).
- 19) チッソ(株), 特許第2504452号公報 (1996).
- 20) 宮崎 耕造, “化学プロセス —基礎から技術開発まで—”, 化学工学会編, 東京化学同人 (1998), p.191.
- 21) Phillips, U.S. Patent 2936303 (1960).
- 22) Union Carbide Chem., International Patent WO98/47611 (1998).
- 23) 住友化学工業(株), 特開2003-277412 (2003).
- 24) Phillips, U.S. Patent 5235009 (1993).
- 25) チッソ(株), 特開昭55-116716 (1980).
- 26) 宇部興産(株), 特開平7-286004 (1995).
- 27) 三菱化学(株), 特開平10-120741 (1998).
- 28) 三菱化学(株), 特開平10-120742 (1998).
- 29) 住友化学(株), 特開2006-348275 (2006).
- 30) Elenac, International Patent WO00/49055 (2000).
- 31) 住友化学(株), 特開2007-84645 (2007).
- 32) 住友化学(株), 特開2007-112976 (2007).
- 33) *Hydrocarbon Processing*, **March**, 136 (1999).

PROFILE



佐藤 秀樹

Hideki SATO

住友化学株式会社
生産技術センター
主任研究員



小川 弘之

Hiroyuki OGAWA

住友化学株式会社
生産技術センター
主席研究員
(現職：嘱託研究員)

高分子添加剤の新展開

住友化学(株)

精密化学品研究所

高橋 寿也
相馬 陵史
木村 健治*
乾 直樹

New Development of Polymer Additives

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Fine Chemicals Research Laboratory

Toshiya TAKAHASHI

Ryoji SOMA

Kenji KIMURA

Naoki INUI

In response to specific customer needs, we have developed SUMILIZER® GP, SUMILIZER® GS, SUMILIZER® GM, SUMILIZER® GA-80 polymer additives (stabilizing agents) as unique products which have properties hitherto unseen. We have utilized these new properties to apply these unique products in a wide range of applications. This paper describes the mechanism of polyolefin stabilizing agents, and also trends in customer needs as a result of changes in the market environment, and presents the responses our company has made in the field of additives due to these factors. We will also introduce some of the steps we have been taking toward development of our new G series.

はじめに

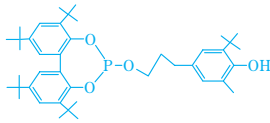
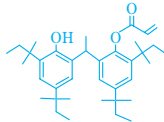
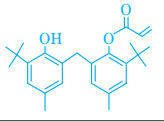
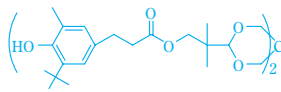
住友化学(株)は、高分子添加剤(安定剤)として、顧客ニーズにマッチした新製品SUMILIZER® GP、SUMILIZER® GS、SUMILIZER® GM、SUMILIZER® GA-80、(以下、GP、GS、GM、GA-80; 総称してGシリーズと略記する)を上市した(Table 1)。当該開発品は、従来にない特徴を有する製品であり、その特異な性能を生かし、幅広い用途へ展開を図っている。

本稿では、ポリオレフィンの劣化機構と安定化効果、加工安定性と安定化メカニズム、市場の環境変化による顧客ニーズの変遷と、それに対する当社添加剤での対応事例、及び、新規なGシリーズの開発に向けての取り組みについて紹介する。

ポリオレフィンの劣化機構

高分子の熱による劣化機構およびフェノール系酸化防止剤(Ar-OH)、リン系酸化防止剤による安定化

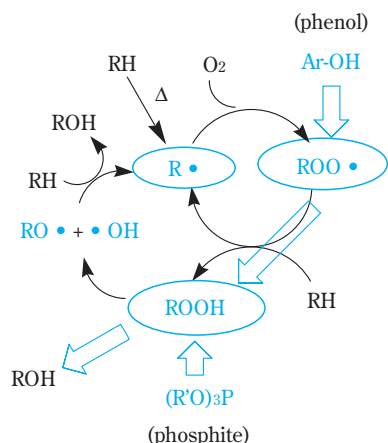
Table 1 Our original development product

Product	Chemical Structure	Main Application
SUMILIZER® GP		LLDPE, HDPE, LDPE, PP
SUMILIZER® GS		SBS, ABS, PS, PP, HDPE
SUMILIZER® GM		SBS, SBR, ABS, BR
SUMILIZER® GA-80		HDPE, PP, PU

機構の概略を、Scheme 1に示す。

ポリオレフィン(RH)は、熱や機械的せん断力等の作用によりアルキルラジカル(R・)を生成する。

* 現職: 化成品事業部



Scheme 1 Auto-oxidation mechanism of polyolefins

さらに酸素共存下では、 $R\cdot$ は酸素と反応して、パーオキシラジカル ($ROO\cdot$) を生成する。ポリオレフィンから生成した $ROO\cdot$ は、 RH から水素を引き抜き、 $R\cdot$ を再生し、自身はヒドロパーオキシド ($ROOH$) となる。

この繰返しにより、高分子の酸化劣化が進行する。また、 $ROOH$ は不安定であり、その分解により新たなラジカル ($RO\cdot$ など) を生成する。これらの新たなラジカルは RH から $H\cdot$ を引き抜き $R\cdot$ を増加させるため、高分子の酸化劣化が加速される。このため、劣化は初め穏やかであっても $ROOH$ の生成を経て、連鎖的に進行することとなり、ポリオレフィンの自動酸化と呼ばれる¹⁾。これに対して、 $Ar-OH$ は、 $ROO\cdot$ に $H\cdot$ を供与し、 $ROOH$ とし、自らは、より安定なラジカルであるフェノキシルラジカル ($Ar-O\cdot$) となり、 $ROO\cdot$ の安定化を図り、リン系酸化防止剤は、 $ROOH$ を、より安定な ROH に分解し、自

らは酸化されることで $ROOH$ の安定化を図ることが、一般的に知られている。

Gシリーズの安定化機構

このような高分子の劣化機構に対応するべく構成されている G シリーズのそれぞれの基本的な作用機構を Scheme 2 に示す。

GA-80 は、 $Ar-OH$ に分類されるもので、Scheme 2 a) に示す通り、 $ROO\cdot$ に $H\cdot$ を供与し、 $ROOH$ とし、自身は安定なフェノキシルラジカルとなることにより、 $ROO\cdot$ の安定化に働く。GP は、リン系酸化防止剤に分類されるもので、Scheme 2 b) に示す通り、 $ROOH$ を安定な ROH に誘導することにより、 $ROOH$ の安定化に働く。GM/GS は、 $Ar-OH$ 、リン系酸化防止剤のいずれにも分類されない $R\cdot$ 捕捉剤であるが、その安定化については後述する。

市場の環境変化による高分子添加剤における顧客ニーズの変化

ポリマー業界は、原料背景、規模等のコスト競争力を背景に、新規に台頭する中東、中国等の大規模後発メーカーとの競争に生き残るため、差別化戦略を進める動きが顕著である。差別化戦略を進める顧客の今後のニーズの方向性は、下記のような環境対応、安全性、高機能に集約されると考えられる。

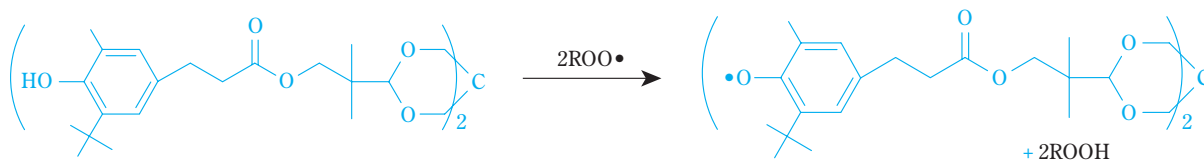
(1) 環境対応

- ・軽量、薄膜化
- ・リサイクル、リユース

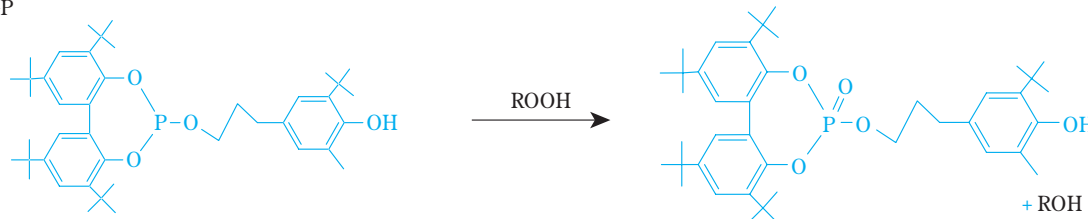
(2) 安全性

- ・低溶出（添加剤（耐ブリード性）、添加剤分解物（耐加水分解性）、樹脂低分子量分）

a) GA-80



b) GP



Scheme 2 Basic stabilizing mechanism of GA-80, GP

- ・低蒸散性 (VOC、金型汚染)
 - ・作業環境 (微粉、臭気対策)
- (3) 高機能・高性能
- ・異素材の代替
 - ・耐変着色性

このような顧客ニーズを実現するためには、従来以上に高度なポリマーの安定化技術が必要となる場合が多い。例えば、軽量化、薄膜化を実現するために、より高温で加工される場合が多いが、この場合、従来の酸化防止剤処方を単に増量により強化するだけでは不十分で、高温でも分解しにくい耐熱性に優れた加工安定剤が必要となる場合がある。また、食品包材用途や電子材料部品用途などでは、一般的に、添加剤およびその分解物、あるいは、ポリマー低分子量分が製品表面に移行し、ブリードアウトにより金型や製品を汚染しないこと、食品への移行が少ないこと等が、従来より、厳しいレベルで求められている。一方、差別化戦略は、従来のポリマーの限界を超える使用、加工条件への挑戦となる場合も多く、ポリマーと添加剤の双方にて取り組むことで解決しなければならない場合も増えてきた。

これに対して、添加剤業界においては、中東、中国等でのポリマー生産量の急増に答えるべく、コモディティーの酸化防止剤を増強する動きは顕著である。しかしながら、これらコモディティーは、差別化に向けての取り組みにより新たに発生する、より高度なポリマーの安定性向上のニーズに対して、必ずしも十分な解決策とは言えない。

当社がこれまでに開発してきた“Gシリーズ”は、より高度な安定化ニーズが必要とされる場合にこそ有用であり、こうした新たに増加する顧客ニーズに応えるべく、Gシリーズの用途開発を行い、顧客の差別化戦略への解決策を提案・提供してきた。

以下にGPとGSを例にとり、その具体事例およびそのユニークな性能を発現する理由を説明すべく、作用機構解析を行ったので、紹介する。

GPによるポリオレフィンの安定化

GPは、直鎖状低密度ポリエチレン (LLDPE) 用のフィルム製膜時におけるフィッシュアイゲル防止剤として、2000年に住友化学(株)が独自に開発・上市した高性能ハイブリッド型加工安定剤である (Fig. 1)。

従来、LLDPEの加工時の安定化剤としては、フェノール系酸化防止剤とリン系酸化防止剤を併用することが一般的であり、リン系酸化防止剤は、ROOH安定化の官能基である3価のリン原子を分子内に持つ構造のものしか無かった (Fig. 2)。

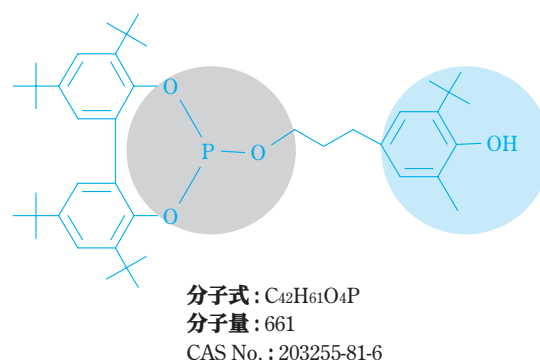


Fig. 1 Chemical structure of SUMILIZER® GP

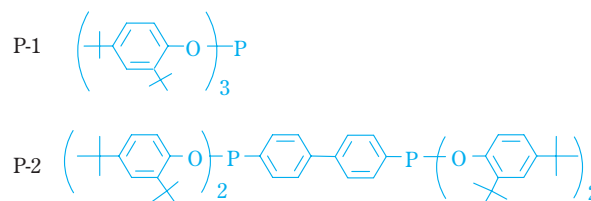


Fig. 2 Chemical structure of phosphite

GPは、分子内にフェノール系酸化防止剤の部位とリン系酸化防止剤の部位を有することから、リン系酸化防止剤の部位によりROO・から生成したROOHを速やかにROHに還元すると考えられ、フェノール系酸化防止剤とリン系酸化防止剤を併用する場合に比べて加工安定化効果を飛躍的に高めている²⁾。

昨今の環境対応より、フィルムの薄肉化が進められているが、薄肉化するためには、従来より加工温度が高温になるため、LLDPEでは、よりフィッシュアイゲルが発生しやすい、目立ちやすい方向になる他、ポリプロピレン (PP) においても、高温加工ではリン系酸化防止剤が熱分解しやすいこともあり、安定性が不十分であるなどの問題が指摘されており、より高性能な加工安定剤が求められていた。

そこで、高温加工の場合に、フェノール系酸化防止剤 (AO-1) とリン系酸化防止剤 (P-1) を併用した場合とGPを単独で使用した場合を比較した評価例を以下に示す。本検討に用いた酸化防止剤の構造式をFig. 3に示す。

高温下での加工安定性能について、250℃と280℃で繰返押出を行い、得られたペレットについて、樹脂の流れ性を示すMFR値で比較した結果をFig. 4, 5に示す。

PPの場合は、劣化により分子切断が起こることから、数字が小さい方が性能良好であることを意味する。

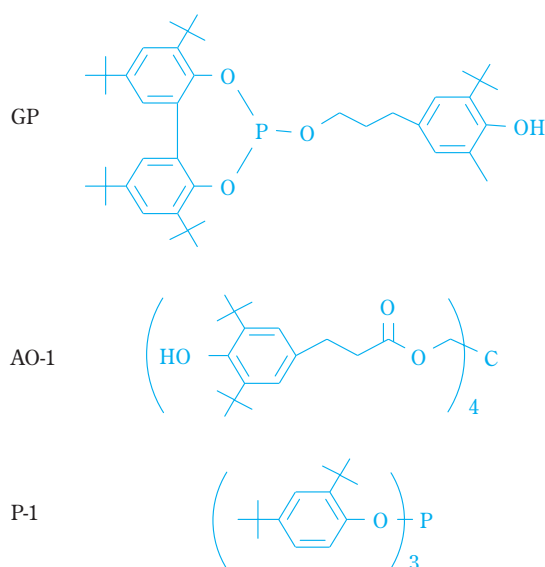


Fig. 3 Stabilizers used in this study

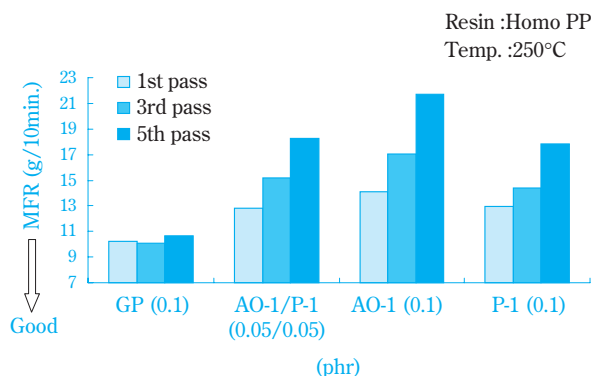


Fig. 4 Processing stabilization of GP when used alone

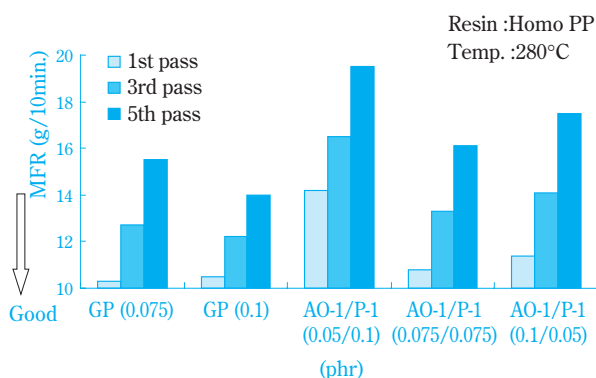


Fig. 5 Processing stabilization of GP in a low loading level

フェノール系酸化防止剤 (AO-1) とリン系酸化防止剤 (P-1) を併用した場合、280℃での繰返押出後のMFR変化は、250℃での繰返押出後のMFR変化に

比べ、その変化は大きく、高温での加工ではAO-1/P-1による安定化効果が低下していることが分かる。これに対して、GPは、280℃の繰返押出の場合でも、AO-1/P-1処方に比べてGPではMFR変化が小さく、より高温でも加工安定性に優れることがわかる。また、その添加量に着目すると、GPを単独使用した場合では、AO-1/P-1の併用添加に比べて、より少ない添加量で、より高い安定化効果が得られており、加工安定性と同時に、耐ブリード性などの低溶出を要求する、高い安全性の志向にも応えるものである。

また、加工安定性を強化する方法として、高温でもより安定なフェノール系酸化防止剤の添加量を増量するという方法も知られているが、一般的には、加工安定性MFRと黄色度YIはトレードオフの関係にある。PPのNO_xガスに暴露後の色相と加工安定性の関係をFig. 6に示す。

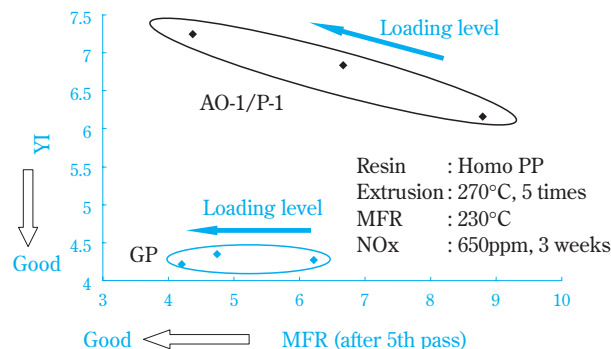
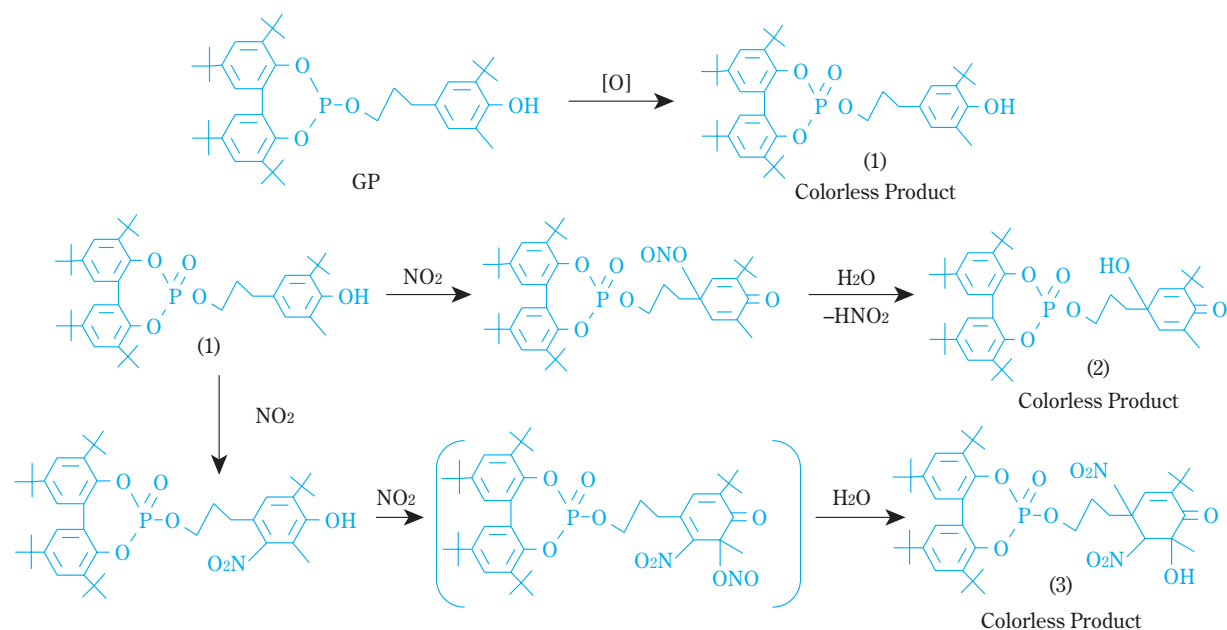


Fig. 6 Trade-off problem between MFR and YI

Fig. 6に示すように、添加量を増加すると、AO-1/P-1処方では加工安定性が改善するのに伴い、YI値が増加し、着色度が増すことが分かる。理由は、フェノール系酸化防止剤の酸化による着色物への変化であると考えられる。例えば、ジブチルヒドロキソトルエン（BHT）での着色機構解析が古くからよく知られているが、フェノール系酸化防止剤であるBHTはNO_xにより酸化され、キノンメチド体を生成し、さらにスチルベンキノン体やジアリールエタンを生成する。このように生成したスチルベンキノン体により着色することが知られている³⁾。

これに対して、GPは、添加量を増加することで、加工安定性を改善しているが、YI値の増加がほとんど見られないことが分かる。この理由としては、GPとNO_xガスとの反応生成物の構造解析を行った結果、GPは、分子内にフェノール部位を有するが、反応生成物は、いずれも無色であるためにNO_xに対して高い色相安定化効果を示すことが判明した (Scheme 3)。



Scheme 3 Estimated reaction mechanism of GP with NOx

GPの安定化機構解析

このように、GPは、より少ない添加量で高温での加工安定性を改善するものであるが、GPが優れた加工安定性を発現する機構を解析するために、リン部位とフェノール部位の寄与を検証した⁴⁾。

まずリン系酸化防止剤と過酸化化物との反応性を検討するため、モデル実験としてクメンハイドロパーオキシド（過酸化化物）に対するGP及びP-1の反応挙動を解析した結果をFig. 7に示す。

GPは速やかにハイドロパーオキシドを分解して、GPの酸化体を生成することが明らかとなった。一方、P-1は相対的にゆっくりとハイドロパーオキシドを分

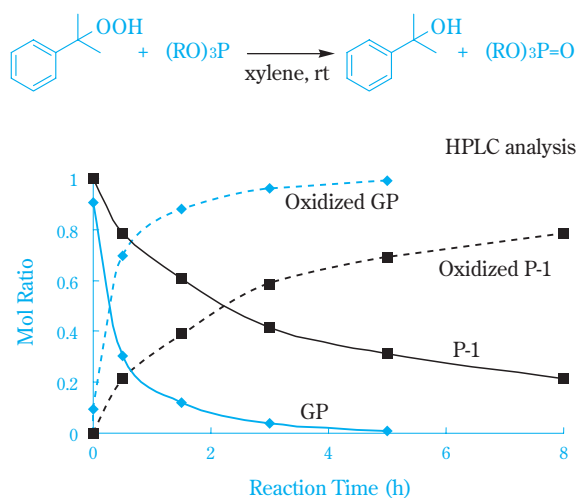


Fig. 7 Decomposition aspect of hydroperoxide with phosphite

解して、P-1の酸化体を生成することが分かった。このことは、GPがP-1に比べて、クメンハイドロパーオキシドの分解が速いことを示している⁵⁾。

次いで、パーオキシラジカルとGPのフェノールとしての反応性を検証するために、酸化誘導時間（OIT）を測定した。AO-1、P-1、GPを含むPPペレットを用いて酸化誘導時間（OIT）を測定した結果をFig. 8に示す。

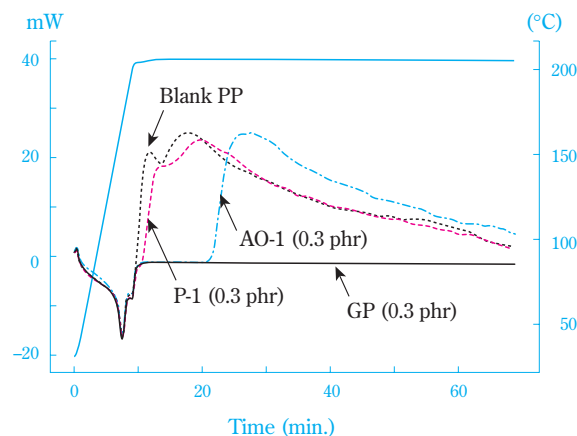


Fig. 8 Oxidation induction time (OIT) by DSC

P-1を含有するペレットでは、速やかに酸化されて吸熱ピークが観測された。この条件での活性種は、パーオキシラジカルと推察される。言い換えれば酸化誘導時間が長いことは、ポリマーパーオキシラジカルとの反応性が高いことを示している。

AO-1を含むペレットで吸熱ピークが観測された時、GPでは吸熱ピークが観測されなかった。このことは、

この時点では、AO-1を含有するペレットは酸化されて、GPを含有するペレットでは酸化されなかったことを示している。すなわちGPは、AO-1よりも効果的にパーオキシラジカルの生成を抑制することが可能であり、フェノールタイプの酸化防止剤として高い安定化効果を有している。

3回繰返押出後の、酸化防止剤の酸化体の量を比較した結果をFig. 9に示す。

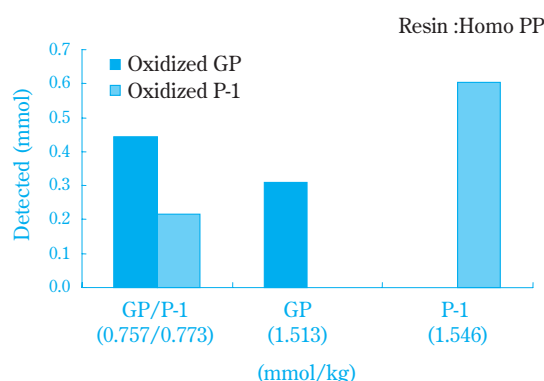


Fig. 9 Detected amount of oxidized antioxidants after extruded 3 times at 250°C

GPはパーオキサイドと高い反応性を有するが、酸化防止剤の酸化体の生成量はP-1よりもGPの方が少ない。このことは、GPがホスファイトとしてだけでなく、フェノールタイプの酸化防止剤として作用していることを意味している。

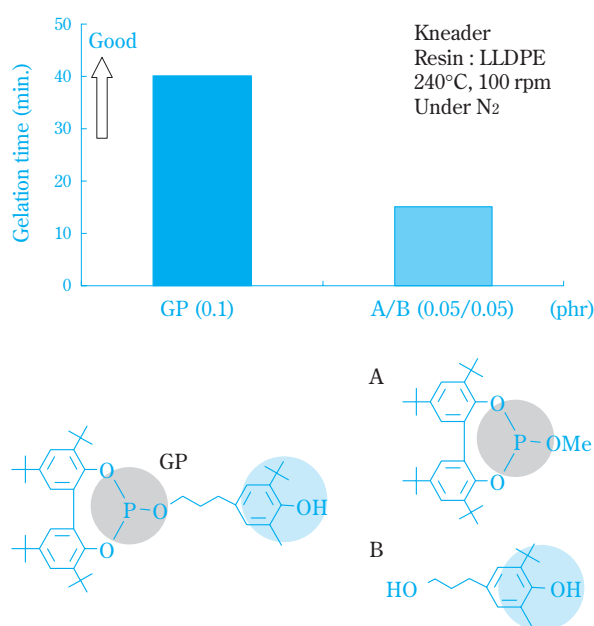


Fig. 10 Gelation time of phenolic and phosphonic moiety

フェノール部位とホスファイトを分子内に有することの優位性を類似骨格の化合物で検証した。各化合物を樹脂に配合してゲル化時間を測定し結果をFig. 10に示す。

GPでは、フェノール部位の近傍にホスファイトが存在するため、生成した $ROO\cdot$ にフェノール部位から $H\cdot$ への供与により $ROOH$ を生成し、速やかに還元することが可能と考えられる。

一方、一般的なフェノールとホスファイトの併用では、ホスファイトが $ROOH$ の近傍に存在しないために、相対的に反応性が低いと考えられる。従って、ホスファイトによる還元なしに $ROOH$ の一部が分解し、別のラジカル種が発生し、ポリマーの劣化に繋がる。

GPの安定化機構を総括すると、GPはフェノール部位を有しており、ポリマー中で生成した $ROO\cdot$ を捕捉する。また、GPはホスファイト部位を有しており、 $RO\cdot$ や $\cdot OH$ を再生する前に $ROOH$ を還元することが可能である。すなわち、GPは自動酸化サイクルを停止し、 $ROOH$ や $ROO\cdot$ の生成を抑制していると言える。GPは同一分子内にフェノール部位とホスファイト部位を有する分子設計により、単剤使用で高い加工安定性を発揮することが考察された。

GPの新たな用途展開

異素材の代替用途での検討事例として、回転成形への用途展開の例を報告する。

回転成形とは、二軸で回転している金型を加熱しながら、熱可塑性樹脂の粉末を成形する方法で、回転成形の利点としては、射出成形、押出成形では不可能な大型成形が可能となる点である。

現在の主な用途は、飲料用等のタンク等であるが、今後の競争激化が予想されることから、意匠性の高い家具などインテリア製品向けなど、従来、樹脂以外の素材が用いられてきた分野を、複雑な成型が可能であるという樹脂の特性を活かし、PEで代替するという差別化用途への取り組みが欧州を中心に始まっている。回転成形は、曲線などの複雑な形状を実現できるという利点を有するが、一方、欠点としては、空気下で行われることが多く、樹脂のヤケが問題となるため、比較的多量の酸化防止剤が使用される。

意匠性の高い用途においては、色相が極めて重視されるため、着色しやすい酸化防止剤は使用できず、従来技術では、性能が良いほど、着色しやすいのが一般的であることは、Fig. 6でも述べた通りである。

Fig. 11に、回転成形をイメージした、高温で、長時間、空気下（230°C、40min）にさらされる条件下のPEの耐着色性に対する各種酸化防止剤の結果を示

した。その結果、GPを配合した樹脂のみが黄変せず初期の色相を維持していることが分かる。

このことから、GPは回転成形など空気下で加熱される成形時の熱劣化を抑制する点においても優れた効果を発揮し、新たな用途展開の可能性を示唆するものである。

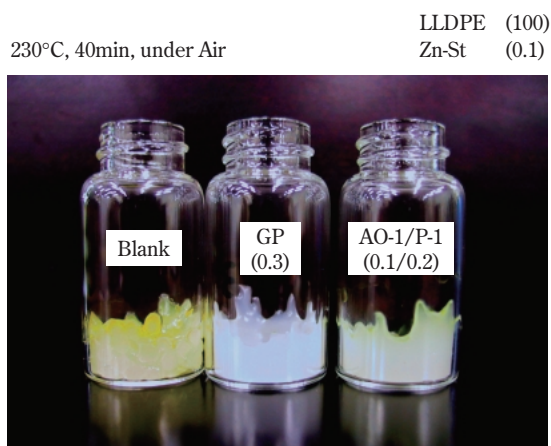


Fig. 11 Heat stabilization effect of GP

GSの新たな用途展開

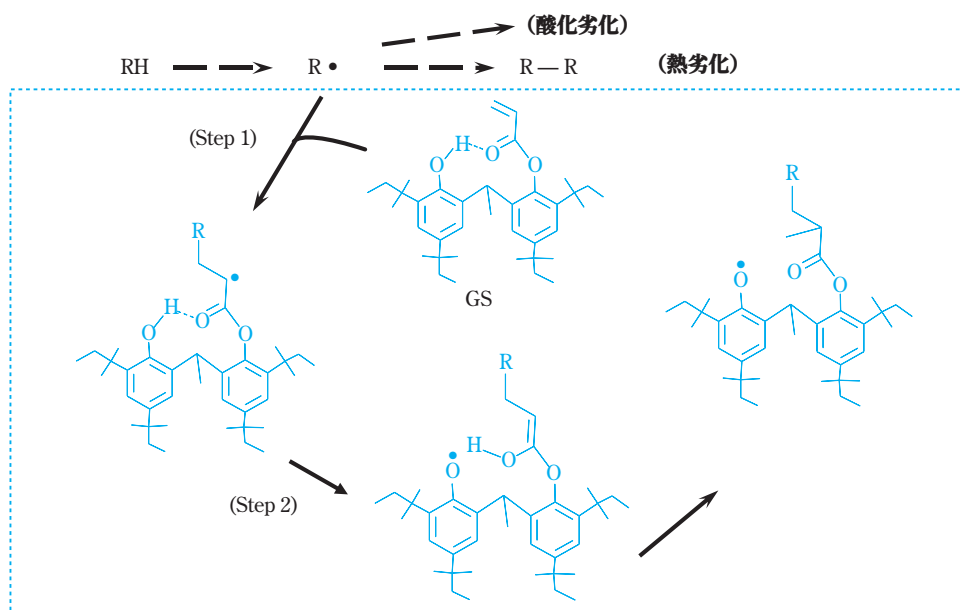
ポリオレフィン (RH) は、熱的作用によりアルキルラジカル ($R\cdot$) を生成する。 $R\cdot$ の寿命が十分長い場合は、 $R\cdot$ 同士のカップリングによる架橋反応が起こりゲルが生成する。

GS (GM) は、Scheme 4に記載のようなメカニズムでアルキルラジカルを効果的に捕捉することで安定化に寄与するものである。

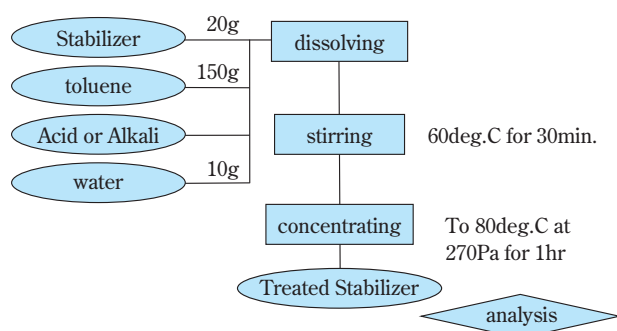
一般には、ポリオレフィンの安定化については、Scheme 1に述べたように、 $R\cdot$ での安定化ではなく、 $R\cdot$ が空気中の酸素と反応して生成する $ROO\cdot$ あるいは、その先の $ROOH$ で安定化するのが一般的である。しかしながら、高分子量化、薄肉化等により高温で加工した場合、主鎖の切断がおこる場合には、 $R\cdot$ の安定化が有効となってくる。

このように、Gシリーズ全体として高分子の劣化機構において重要な3つの劣化種全ての安定化を図ることができる。

GSは作用機構が異なるものの、ポリオレフィンの加工安定剤として、ある条件では、既存の酸化防止剤と併用して、あるいは、既存酸化防止剤にかわって、用いることができる。例えば、リン系酸化防止剤の加水分解が問題となる場合、一般的にはフェノール系酸化防止剤のみが単独で使用されるが、フェノール系酸化防止剤もエステル結合の加水分解が起こる場合がある。Fig. 12 に、GSおよび代表的なフェノール系酸化防止剤の酸・アルカリに対する安定性試験の結果を示した。酢酸、酢酸リチウム、水酸化リチウム水溶液をトルエンに溶解させた安定剤と混合し、加熱攪拌することで、安定剤の回収率を比較したところ、GSでは、酸・アルカリ水に対していずれも極めて安定であることが示された。ただし、GSは酸化防止剤ではなく、あくまで $R\cdot$ 捕捉剤であるため、加工安定剤としての目的で使用することに限定される。



Scheme 4 Basic stabilizing mechanism of GS, GM



Retention (%) of purity after treatment (60deg.C for 30min.)

Stabilizer	CH ₃ COOH	CH ₃ COOLi	LiOH
GS	100.0	99.6	99.4
AO-1	99.6	97.6	90.3

Fig. 12 Hydrolytic Stability of GS

GSは、モノマー捕捉機能も有する。ポリスチレン (PS) など解重合タイプの劣化機構をもつポリマーの場合、劣化によるモノマーの生成が金型汚染などの課題や、製品からのモノマーの抽出量増加などの課題を引き起す。

Fig. 13 に、汎用ポリスチレン (GPPS) と安定剤をドライブレンドし、230℃で押出加工後、300℃で射出成形した樹脂で含有するスチレンモノマーの含量を分析した結果を示す。高温加工時に生成するスチレンモノマー含量の抑制にもGSは、良好な結果を示した。

AO-2では、増量しても効果が見られないが、GSでは、0.2phrでAO-2での約半分量にスチレンモノマーが減少することが判明した。

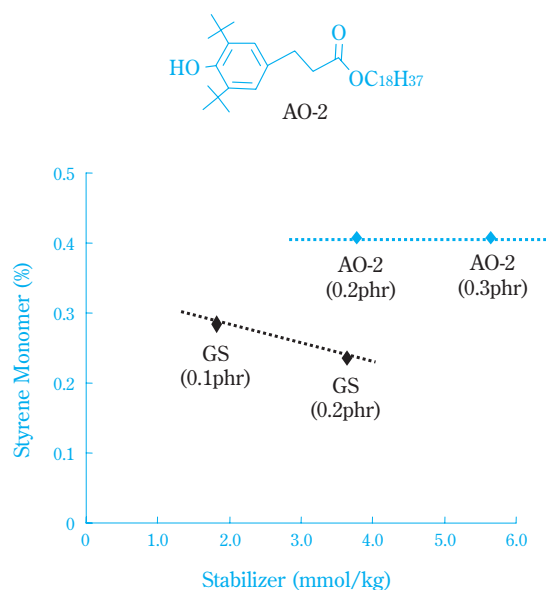


Fig. 13 Effect to reduce Styrene Monomer

これらの結果は、顧客ニーズにマッチするものであり、環境対応からも必要な効果であると言える。ただし、GSはその効果ゆえに、重合時に添加すると重合遅延を引き起こすため、添加時期、回収系での蓄積などには注意を要する。

高性能加工安定剤の開発

スチレン・ブタジエン共重合体 (SBS) は、加工時等の熱により劣化し、ブタジエン部分が架橋する性質を有するが、GM/GSのようなR・捕捉剤を用いることで、極めて小さな“ブツ”の管理を要求されるPETボトル用のシュリンクフィルムにも使用されている。しかしながら、形状の複雑化、高い意匠性、薄膜化により、従来より更に高いレベルでのフィッシュアイゲルの低減が求められる。一方で、環境問題への関心の高まりから、樹脂中の残存溶媒を更に低減するべくより高温で処理すると、架橋が増加することになる。ブタジエン系ポリマーの宿命ともいえるブタジエンの架橋との戦いは、更に高度な抑制技術が求められている。

当社が独自に開発したGSは、他に類を見ないアルキルラジカルを捕捉して、ゲルの生成を抑制するという機能 (Scheme 4参照) を備えており、市場で大きく成長した製品であるが、昨今の高品質への要求、耐蒸散性の観点からも、更なる高性能加工安定剤の開発が望まれている。

SBS樹脂におけるラボプラストミルを用いた混練試験での性能例をTable 2に示す。ラボプラストミルを用いると、高分子のトルク値の変化から加工安定化性能を簡便かつ定量的に把握することができる。SBS樹脂の場合は、このトルクピークまでの時間がより長い程、劣化の進行が遅いことを意味し、トルクピークまでの時間を延ばす高分子添加剤は加工安定化性能が良好であることが分かる。

Table 2に示されるように、開発品Xでは、GSに比較しても、トルクピークまでの時間が約3倍に延びることが明らかとなり、ブタジエンの架橋抑制へのニーズに応えるべく、更に高い加工安定性が得られることが示唆される。

今後、構造の最適化により、顧客ニーズにマッチした新製品開発を継続する。

Table 2 Build-up time of X

SBS (100phr) additive (0.5phr)	250°C Build-up time (min.)
GS	43
X	121

おわりに

GPは、LLDPEの安定化だけでなく、PP、HDPEへの採用実績を踏まえて、今後、海外での拡販、さらに周辺用途への検討を進め、種々の安定化材料としての可能性を高めていきたい。当社はこれまでのGシリーズ開発で培った高分子添加剤の分子設計技術、加工評価技術、配合設計技術を元に、顧客ニーズにマッチした製品形態、ポリマーの技術革新により必要とされる高性能安定剤を開発し世の中に貢献したいと考える。

引用文献

- 1) J. Pospisil and P. P. Klemchuk, "Oxidation Inhibition in Organic Materials Vol.1", CRC Press Inc., (1990), P1-9.
- 2) 福田 加奈子, 三宅 邦仁, 高分子の崩壊と安定化研究討論会 (2001).
- 3) K. C. Smeltz, *Textile Chem. Color.*, 15 (4), 52 (1983).
- 4) R. Soma, and K. Kimura, International Polyolefins Conference (2009).
- 5) 相馬 陵史, 木村 健治, 阿波 秀明, 高分子の崩壊と安定化研究討論会 (2006).

PROFILE



高橋 寿也

Toshiya TAKAHASHI

住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員



木村 健治

Kenji KIMURA

住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員
(現職：化成品事業部)



相馬 陵史

Ryoji SOMA

住友化学株式会社
精密化学品研究所
研究員



乾 直樹

Naoki INUI

住友化学株式会社
精密化学品研究所
研究グループマネージャー
主席研究員

アレルギー低減化剤の開発

住化エンビロサイエンス(株)
開発技術部門 精密化学品技術部
乾 圭一郎

Development of Allergen Denaturing Agents

Sumika Enviro-Science Co.,Ltd.
R&D and Technical Division
Specialty Chemicals Technical Department
Keiichiro INUI

After the development of a mite allergen quick determining system, we carried out the development of allergen denaturing agents. First, tannic acid was evaluated as an allergen denaturing agent using the ELISA method. Then, we investigated various compounds for use as new allergen denaturing agents and identified materials such as rare-earth metal salts and zirconium salts as potential inorganic compounds, and materials such as cationic compounds as potential organic compounds. We also developed applications for these allergen denaturing agents including trigger type liquids and additives for filters and cleaning equipment.

はじめに

アレルギーという言葉はギリシャ語の「allos：奇妙な」と「ergon：反応」を語源とする言葉で、1906年に提唱された概念である。このアレルギーが原因となるアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎など、アレルギーによる疾患は最近大きな問題となっている。このようなアレルギー疾患の原因となるのは環境中に存在する種々のアレルゲンである。アレルゲンには、小麦、卵、蕎麦などの食物性アレルゲン、ダニの糞や死骸、花粉、カビ、ペットのフケなどの吸入性アレルゲン、金属や種々の化学物質などの接触性アレルゲン等、多くの種類がある。これらのうち、アレルギー性鼻炎等のアレルギー症状の原因となるのは吸入性のアレルゲンであり、代表的なものはハウスダストに多く含まれるダニアレルゲンと花粉アレルゲンである（Table 1）。特に家屋内では塵性ダニであるヒョウヒダニ類のアレルゲンは大きな問題となっている^{1), 2)}。また春先に大量に飛散するスギ花粉を初め、多くの種類の花粉もアレルゲンとしてアレルギー性鼻炎を発症させる原因となって、花粉アレルギーに苦しむ人も数多く存在する³⁾。またダニアレルゲン、花粉アレルゲン以外にも、犬や猫などのペット類のフケや毛、ゴキブリ、カビ類なども

アレルゲンとなることが知られている⁴⁾。このようにわれわれが暮らす環境中には数多くのアレルゲンが存在しており、アレルギー疾患の発症を少なくするためには生活環境中にこれらのアレルゲン類がどれだけの量存在するのかを認識し、またその量を少なくすることが重要である。

ダニアレルゲンについては、簡便に定量する方法として当社でマイティチェッカー[®]を開発し、学校等での検査キットとして使用されている⁵⁾。マイティチェッカー[®]はダニのモノクローナル抗体による抗原抗体反応を応用したものである。一般にアレルゲンを定量する方法として同様の抗原抗体反応を利用した酵素免疫測定法が用いられ、ダニアレルゲンだけでなくスギ花粉等のアレルゲンに対しても適用されている。一方、当社ではこれらの免疫学的手法を用い、環境中のアレルゲンのアレルゲン性を低減化する薬剤

Table 1 Sources of inhalant allergens

Mites (body, feces)	Dust mites, Storage mites
Pollens	Cedar, Ragweed, etc.
Fungi (spore)	<i>Alternaria</i> , <i>Penicilium</i> , etc.
Mammals (dandruff, hair)	Pet dandruff, hair (Cats, dogs, etc.)
Insects (body, feces)	Cockroaches, Fleas, Flies, Mosquitoes

(アレルゲン低減化剤)について研究を行い、種々の化合物に効果があることを見出した。本稿ではアレルゲンとその測定方法、さらにアレルゲン低減化剤の開発について報告する。

環境中のアレルゲンについて

1. ダニアレルゲン

室内に棲息するダニの種類は約30種以上と言われており、どこの家庭でもまず存在すると考えてよい。ダニはダニ目の分類として、Table 2のように分類されるが、塵性ダニと刺咬性ダニとに大きく分類することができる。刺咬性ダニは比較的大きいサイズのものでツメダニ類等の種類があり、大きさは0.5mm程度で人や動物を刺咬することによる被害を生ずるが、アレルギーの原因となることは少ない。アレルギーの原因となるのは塵性ダニであり、大きさは大体0.3~0.4mmで刺咬性ダニの餌となる。塵性ダニは人を刺咬することはないが、ダニが排泄する糞やダニの死骸がアレルギーの原因となる。

塵性ダニで代表的な種類はコナヒョウヒダニAmerican house dust mite (*Dermatophagoides farinae*) とヤケヒョウヒダニEuropean house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssius*) である。ダニの繁殖は季節によって大きく変化し、湿度の高い6~9月に最も多く繁殖する。日本は温暖で比較的湿度が高い地域であるため、ダニの繁殖に関しては非常に適していると言える。

アレルギーの原因となるダニのアレルゲンタンパクは分子量により2種類の分画が知られている (Table 3)。主に糞由来となるアレルゲンがDer 1 (Der f1+Der p1) であり、比較的熱に不安定で分解しやすい。Der 2 (Der f2+Der p2) はダニの死骸が

Table 2 Classification of Mites (acarina spp.)

Order	Family	Examples	Notes
Astigmata	Pyroglyphidae	American house dust mite	Dust mites
	Sarcoptidae	European house dust mite	
	Acaridae		
Prostigmata Trombidiformes	Trombiculidae	Chelacaropsis moorei	Biting mites
	Cheyleidae	Cheyletus malaccensis	
	Pyemotidae	Pyemotes tritici	
	Tarsonemidae	Tarsonemus granarius	
	Macronyssidae	Ornithonyssus bacoti	
Mesostigmata	Dermanyssidae	Ornithonyssus sylviarum	
	Ascidae	Dermanyssus gallinae	
	Phytoseiidae	Dermanyssus hirundinis	
Cryptostigmata	Phthiracaridae	Phthiracarus japonicus	
Metastigmata	Ixodidae	Ixodes ovatus	
	Argasidae		

Table 3 Mites causing allergy

	Body length	Allergen
American house dust mite <i>Dermatophagoides farinae</i>	0.37~0.44mm	Der f1 Der f2
European house dust mite <i>Dermatophagoides pteronyssius</i>	0.29~0.38mm	Der p1 Der p2

Table 4 Mite allergens

Group	Molecular weight	Property	Roles
Group 1 (Der 1)	25kD	Unstable by heat	Cystein protease
Group 2 (Der 2)	14kD	Stable by heat	Unknown

由来となるアレルゲンであり、比較的安定である (Table 4)。Der 1のダニにおける役割は消化酵素 (システインプロテアーゼ) と考えられているが、Der 2の役割は明らかになっていない。環境中におけるDer 1とDer 2の存在量は相関があり⁶⁾、どちらを測定しても環境中に存在するダニアレルゲンレベルを調べる事が可能である。

2. 花粉アレルゲン

花粉アレルゲンも吸入性アレルゲンの代表的なものであり、アレルゲンとなる花粉の種類については50種以上が知られている。中でもスギ (Japanese cedar) の花粉は主要なものであり、春先の2月から4月にかけて大量に飛散することにより、スギ花粉によるアレルギー性鼻炎患者数は毎年増加の一途をたどっている。スギ花粉は最も問題となっているが、その他にもアレルゲンとして作用する花粉はヒノキ (Japanese cypress)、ヨモギ (Mugwort)、ブタクサ (Ragweed)、ハルガヤ (Sweet vernal grass)、カモガヤ (Orchard grass) 等があり、一年中アレルギーを引き起こす花粉が飛散していると考えて差し支えない (Table 5)。

Table 5 Plants causing allergy

Family	Plants
Taxodiaceae	Japanese cedar (<i>Cryptomeria japonica</i>)
Cupressaceae	Japanese cypress
Poaceae	Sweet vernal grass, Orchard grass
Compositae	Mugwort, Ragweed

スギ花粉アレルゲンは花粉アレルゲンの中で最も研究が進んでいる。スギ花粉のアレルゲンタンパクの主な分画はCry j1とCry j2の二種類であり、Cry j1は花粉壁外層に主に存在し、Cry j2は細胞質内のデン

Table 6 Cedar pollen allergen (*Cryptomeria japonica*)

Group	Molecular weight	Location	Notes
Group 1 (Cry j 1)	40kD	Cellulose membrane of pollen intine layer	Major allergen
Group 2 (Cry j 2)	40kD	Starch grain of cytoplasm	

ブン粒に存在する (Table 6)。Cry j1の方が主要アレルギーであり、一般にスギ花粉アレルギーの測定にはCry j1が分析される。

3. その他のアレルギー

アレルギーの原因となるアレルギーにはダニや花粉の他に、カビ、犬や猫などのペットのフケ、ゴキブリやユスリカなどの昆虫類等、多くの種類のものが存在する。これらのアレルギーについても種々のアレルギータンパクが分離されており、例えばゴキブリではBla g1やBla g2、イヌアレルギーではCan f1やCan f2、ネコアレルギーではFel d1やFel d2、カビアレルギーではAlt a1やAsp f1等が知られている。

アレルギー測定方法

環境中に存在するアレルギー量は極微量であるため、通常の方法で測定することは非常に困難である。微量のアレルギーを測定する方法としては、抗原抗体反応を利用した酵素免疫測定法 (ELISA法) が用いられている。ELISA法の特徴は、比較的簡便な操作によって高感度で選択的にアレルギーを分析できることである。ELISA法には数多くの測定の型式があり、現在では分類することが困難なほど多くの測定方法が存在する。その中でアレルギーを測定する場合において最も用いられている測定方法がサンドイッチ法である。サンドイッチ法は、固相に結合させた抗体に試料中の抗原を反応させ、次いで酵素標識した抗体を反応させ、さらに反応した標識抗体の酵素を用いて発色させることで対象の抗原量を求める方法である (Fig. 1、2)。この方法は2種類の

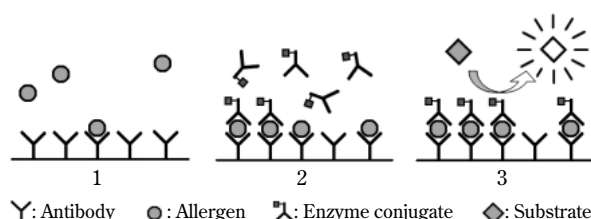


Fig. 1 Image figure of sandwich-ELISA method

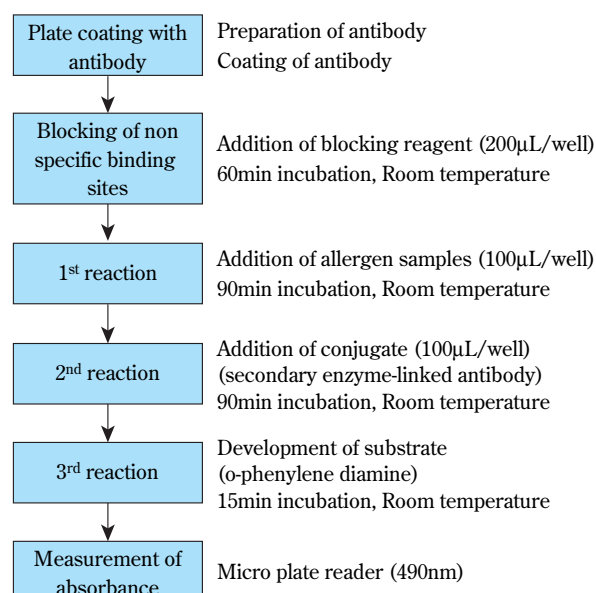


Fig. 2 Protocol of ELISA method

異なる抗体を用いることで2つの抗原決定部位を認識するため、非常に特異性が高い。そのため環境中のアレルギー測定のように、アレルギー以外に数多くの物質が混在している場合にも有効である。下記に説明するようにアレルギー低減化剤の評価においてもサンドイッチELISA法を用いた。

アレルギー低減化剤

当社では虫体由来のダニアレルギーDer f2を簡易に測定することができるマイティチェッカー®を1998年に商品化した。マイティチェッカー®もELISA法と同様にモノクローナル抗体による抗原抗体反応を利用したもので、Der f2を選択的で高感度に、しかも簡便に測定することができるものである。マイティチェッカー®を用いて、病院や学校などの公共施設や一般家庭においても煩雑な操作を行うことなくダニアレルギーレベルを知ることができるようになった⁶⁾。しかしマイティチェッカー®やELISA法でダニアレルギーレベルを測定し、非常に多くのダニアレルギーが検出された場合、防ダニ剤によってダニを減少させる方法は有効な対策であるが残ったダニの死骸や糞はアレルギーとして残存する問題があり、またスギ花粉などのアレルギー等の場合には室内への侵入を防ぐか、あるいは入念に清掃を行うことしか手段がないのが現実であった。掃除を行ってアレルギーを除去することは有効な手段であるが、それだけでは環境中のアレルギーを完全に除去することは難しいことから、散布剤のような薬剤によってアレルギーを除去あるいはアレルギー性を低減させることができるようなものが要望されると考えられた。このようにして環境

中に存在するあらゆる種類のアレルゲンについて、アレルゲン性を低減させることが可能な薬剤（アレルゲン低減化剤）を開発することとなった。

アレルゲンは水溶性のタンパク質であり、特定のアミノ酸配列によって特定の立体構造をとり、抗原抗体反応を起こすことによってアレルゲン性を発現する。アレルゲンは体内に取り込まれ、IgEとの結合によって最終的に肥満細胞からのヒスタミンの放出という形でアレルゲン性を発現するが、体内でのアレルゲン発現を防止するのは医薬の分野である。それに対し、アレルゲンが環境中に存在する間に変性させておいてアレルゲン性を発現しないようにするのがアレルゲン低減化剤である。すなわち、アレルゲン低減化剤は環境改善を行なうための薬剤と考えることができる。

アレルゲン低減化剤の作用機構に関してはいくつかの説が挙げられているが、そのひとつの説ではアレルゲン低減化剤成分がアレルゲンと結合しアレルゲンの立体構造を変化させることによってアレルゲン性を低減させると考えられており、アレルゲンそのものを分解する必要はない。

アレルゲン低減作用を持つ化合物としてはタンパクの収れん作用を持つものが有効であり、この代表となる化合物としてタンニン酸が挙げられる。タンニン酸はいろいろな植物に含有される成分でポリフェノールの一種であるが、天然物系のアレルゲン低減化剤としては一般にポリフェノールを含むものが多く、種々の植物抽出物がアレルゲン低減化効果を示すと考えられる。当社では天然物に限らず、多くの種類の化合物についてスクリーニングを行い、種々のアレルゲン低減化剤となる化合物を見出した（Table 7）。

Table 7 Allergen denaturing agents

Classification	Allergen denaturing agents	Examples
Inorganic	Alkali-earth metal salts	CaCl ₂ , SrCl ₂ , Calcium Pantothenate, etc.
	Rare-earth metal salts	YCl ₃ , LaCl ₃ , CeCl ₃ , DyCl ₃ , HoCl ₃ , etc.
	Zirconium salts	ZrOCl(OH), K ₂ [Zr(OH) ₂ (CO ₃) ₂], etc.
	Aluminum salts	AlK(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O, AlNa(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O, etc.
Cationic	Quaternary ammonium salts	Benzalkonium chloride, DDAC, etc.
	Pyridinium salts	Cetylpyridinium chloride, Laurylpyridinium chloride, etc.
Natural extracts (Plants extracts)	<i>Rhus javanica</i> <i>Olea europea</i> (Olive leaf)	Tannic acid Olive leaf extracts (Oleuropein)

1. 天然抽出物

(1) タンニン酸

植物から抽出されるポリフェノール成分であるタンニン酸は、古くから漢方薬の一種として知られていたものである。その用途は多岐にわたり、食品、紙、インキ、皮革等、広く利用されている。タンニン酸は、縮合型タンニンと加水分解型タンニンに分類することができる（Fig. 3、4）。縮合型タンニンはカテキン類が炭素－炭素結合によって縮合して巨大分子となったもので、タデ科のダイオウ、クスノキ科のケイヒやセイロンニッケイ等に含まれている。加水分解型タンニンは、酸、アルカリ、酵素で加水分解を受けて多価フェノールと多価アルコールになるものであって、多価フェノールとしてさらにガロタンニンとエラジタンニンに分類される。タンニン酸は、茶や柿を始め多くの植物に含まれている成分であるが、良質な原料はウルシ科の植物ヌルデの虫癭（五倍子）であり、タンニン酸（ガロタンニン）が高濃度に含有されている。

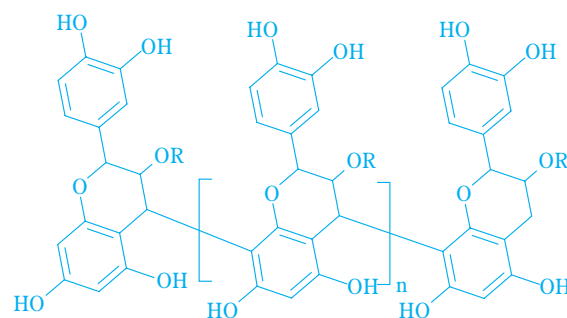


Fig. 3 Structure of tannic acid (Condensed type)

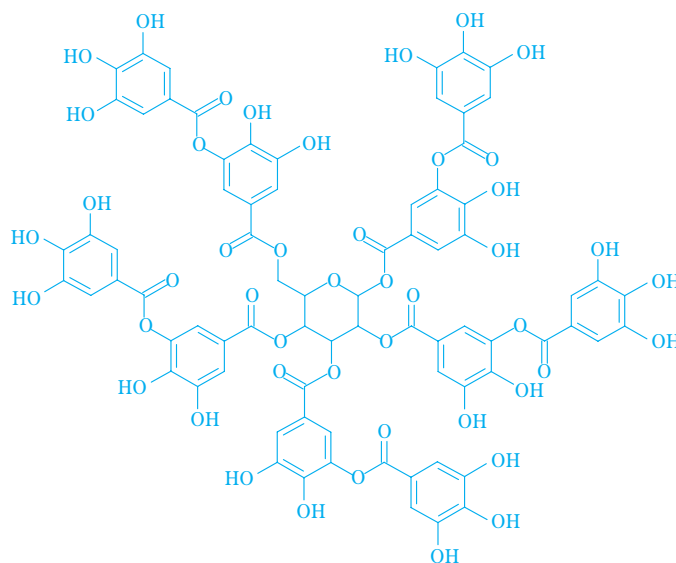


Fig. 4 Structure of Hydrolysable tannic acid (gallotannin) C₇₆H₅₂O₄₆

タンニン酸のタンパク質変性作用は古くから知られていたと考えられ、皮革のなめしや酒類の除タンパク剤等への応用はこのタンパク質変性作用を利用したものである。この作用はタンパク質の一種であるアレルゲンに対しても有効であり、アレルゲンを変性しアレルゲン性の低減に利用可能である。ダニアレルゲンの低減化剤としての応用は、1986年にオーストラリアのシドニー大学のグリーン教授によって提案され、アメリカ合衆国においてアレルゲンの除去剤としてスプレー剤や粉剤が商品化された⁷⁾。これらの商品は日本においても展開することが考えられたが、タンニン酸は褐色に着色しており、しかも日光暴露等によって経時的に着色が進行することや、鉄イオンによって黒色の錯体を形成して着色するという非常に大きな短所があるため、色の白い布団等への処理が用途として期待される日本においては展開が困難であった。しかし当社では着色が問題とならないような用途として、空気清浄機やエアコンのフィルターへの加工剤として応用開発し商品化を行った。

(2) オレウロペイン

ポリフェノール成分は多くの植物に含まれる成分であり、さまざまな植物からの抽出物がアレルゲンの低減化剤としての使用が可能であるとの報告が行われている。当社では、モクセイ科のイボタノキ属またはオリーブ属の植物の葉から抽出した成分に含まれるオレウロペインにアレルゲン低減化効果を持つことを見出した (Fig. 5)。オレウロペインは天然抽出物であるが、タンニン酸よりも着色しにくくハンディワイパーやウェットワイパー等の掃除用具のような分野を含む広範囲の用途への応用が可能となっている。

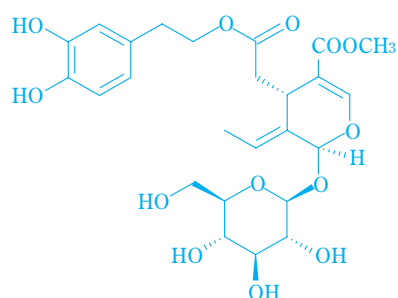


Fig. 5 Structure of Oleuropein

2. 無機系アレルゲン低減化剤

タンニン酸は高いタンパク凝集作用により優秀なアレルゲン低減化剤であり、天然物であることと安全性が非常に高いという長所を持っているが、唯一とも言える短所として褐色に着色していること、また高温や日光により着色が経時的に進行することが

挙げられた。そこで着色を起こさないアレルゲン低減化剤の開発を行うこととなり、そのひとつの候補として無機物の探索を行った。以下に探索の結果見出されたアレルゲン低減化剤として利用できる金属塩について説明する。無機系のアレルゲン低減化剤としては種々の金属塩が候補に挙げられ、その多くはタンパク質のペプチド結合等へのキレート作用によって構造を変性させると考えられる⁸⁾。無機系アレルゲン低減化剤は着色を起こす可能性が低いことと、安定で分解することが少なく、耐熱性も優れている点が長所であり、フィルター材用途だけでなく目に見えるような部材 (建築部材や繊維製品等) への展開が可能となった。また着色を起こす可能性が低い点はスプレー剤への展開に非常に適しており、非常に大きな用途分野として海外においても商品化が行われている。ただし短所として、エマルジョンのような乳化した原料に添加する場合は乳化を破壊することがあり、この点には注意する必要がある。

アレルゲン低減化効果が見出された金属塩について、以下に詳述する。

(1) 第二族元素 (アルカリ土類金属塩)

第二族元素にはベリリウム (Be)、マグネシウム (Mg)、カルシウム (Ca)、ストロンチウム (Sr)、バリウム (Ba) がある。毒性の高いベリリウムとバリウムを除くと、マグネシウム塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩にタンパク質凝固作用があり、例えば塩化マグネシウムや塩化カルシウムは豆腐の製造におけるにがりのような形で利用されている。これらの塩のうち、特にカルシウム塩とストロンチウム塩はアレルゲン低減化剤として有効な効果を示すことを見出した⁹⁾。カルシウム塩は一般的な素材であり、比較的安全性も高いことからフィルター材料のみならずスプレー剤への加工剤として展開が可能で、種々の商品開発を行った。カルシウム塩としては水溶性のものが望ましいことから、使用可能な塩としては塩化カルシウム、パントテン酸カルシウム等が挙げられる。

(2) 第三族元素 (希土類金属塩)

第三族元素は希土類塩として知られ、スカンジウム (Sc)、イットリウム (Y)、ランタン (La)、セリウム (Ce)、プラセオジウム (Pr)、ネオジウム (Nd)、サマリウム (Sm)、ユーロピウム (Eu)、ガドリニウム (Gd)、テルビウム (Tb)、ジスプロシウム (Dy)、ホルミウム (Ho)、エルビウム (Er)、ツリウム (Tm)、イッテルビウム (Yb)、ルテチウム (Lu) の16元素の塩が利用可能なものとして挙げられる¹⁰⁾。希土類塩は抗菌作用を有することが知られており、筆者が

塩化ランタンの抗菌活性を評価していたときに、ランタン塩を添加した液体培地がわずかに濁りを生じて沈殿することに偶然に気がついたことから、タンパク質に対する変性作用を推定しアレルギー低減化機能を見出した。希土類塩は、その名前から存在が「希」であると考えられがちであるが、天然における存在量は多く、特にイットリウム塩やランタン塩、セリウム塩は豊富に存在する。最も存在が少ないとされているルテチウムでさえ、地殻存在度は銀よりもずっと高い。希土類塩のうち、ランタノイドと呼ばれるランタンからルテチウムまでは性質が非常によく似ており、これは最外殻ではない軌道に電子が充填されているためである。希土類金属イオンは種々の作用が知られているが、有機物に対するキレート効果は重要なものであり、この効果がアレルギーの低減化に有効に作用していると考えられる。希土類塩のアレルギー低減化効果は水溶性の塩で効果を示す傾向を示し、リン酸塩や水酸化物等の非水溶性塩では機能が低下することがある。

これらの希土類塩のアレルギー低減化効果はいずれも大きな差はないため、価格的に有利なランタン塩、セリウム塩、イットリウム塩が特に使用可能な塩と考えられる。特にランタン塩は価格的な面と、着色が全くないこと、比較的高いpHまで水酸化物を形成しないことから商品開発の材料として有利である。希土類元素は必須元素ではないが毒性や刺激性は高いものではなく、フィルター材等への加工剤やスプレー剤としての利用が可能である。

(3) ジルコニウム塩

塩化ジルコニル ($\text{ZrOCl}(\text{OH})$) は制汗剤として利用されている化合物で、この効果はタンパク質に対する変性作用による。またこのようなジルコニウム化合物は皮のなめし剤としても使用されており、タンパク質の収れん作用を利用したものである。塩化ジルコニルはアレルギー低減作用を示した。その他のジルコニウム塩として、塩基性炭酸ジルコニウム、水酸化ジルコニウム、酢酸ジルコニウム等にもアレルギー低減化効果が認められた。

(4) アルミニウム塩

ミョウバン ($\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) は古くから収れん剤として知られており、化粧水等に利用されてきた。化粧品原料のリストにも記載されている。ミョウバンに限らず、硫酸アルミニウムや塩化アルミニウム等のアルミニウム塩はアレルギー低減化効果を示す。特にミョウバンは安全性が高いと考えることができ、フィルター材への加工剤やスプレー剤としても展開が可能と考えられる。

3. カチオン系アレルギー低減化剤

殺菌剤には、DNA合成阻害、細胞膜破壊、酵素阻害、電子伝達系阻害、エルゴステロール合成阻害等、種々の機構によって殺菌作用を示す。タンパク質変性作用はそのひとつであり、主にカチオン系化合物はタンパク質変性作用による殺菌剤として知られているものが多い。従ってそのタンパク質変性作用はアレルギーの低減化にも作用すると考えられた。カチオン系の殺菌剤として知られている塩化ベンザルコニウム、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、ポリヘキサメチレンピグアナイド、塩化セチルピリジニウム等はアレルギー低減化剤としても機能する¹¹⁾。カチオン系アレルギー低減化剤は本来殺菌剤であるものが多いため、アレルギー低減化効果と同時に抗菌効果も謳うことが可能である。しかし皮膚刺激性については注意が必要である。また界面活性剤の一種であることから起泡性があり、種々の材料への加工時や製品使用時の泡立ちにも注意が必要である。

アレルギー低減化剤の評価方法

アレルギー低減化剤の性能の評価は、所定量のアレルギーに所定濃度のアレルギー低減化剤溶液を反応させてアレルギーを変性させ、残存するアレルギー量を測定し、初期アレルギー量からの減少量で行うことができる。以下に示すスプレー法によってアレルギー低減化剤の評価を行った。

スプレー法

- ① 標準ゴミ 0.03g を直径6cmのフェルト生地均一に散布し付着させる。
- ② アレルギー低減化剤水溶液約2gをスプレーし、乾燥させる。
- ③ フェルト生地からリン酸緩衝液10mLで抽出を行い、抽出液中のアレルギー量をELISA法またはマイティチェッカー[®]により定量する。

アレルギー量の測定はELISA法を用いて行われ、また簡易的にはマイティチェッカー[®]を利用することも可能である。基準となるアレルギーは、ダニアレルギー (Der f1、Der f2、Der p1、Der p2) とスギ花粉アレルギー (Cry j1) 共に試薬として購入が可能であるが、現実の環境に存在するアレルギーに近いものとしてダニアレルギーの場合には家庭のゴミからふるいによって分別した微細塵、スギ花粉アレルギーの場合にはスギ花粉そのものを使用することもできる。ダニアレルギーについては、一般家庭5軒から掃除機によって集めたゴミを200メッシュのふるいを通し、得られた微細塵を標準ゴミとして調製した。

標準ゴミ中のダニアレルゲン量 (Der f2) はELISA法によって測定を行い、1000~1300 μ g/gの値が得られた。

アレルギー低減化剤成分によってアレルギーが変性されアレルギー性が消失するが、変性されたアレルギーが希釈等により復活すると変性した効果がなくなってしまうため、アレルギー低減化剤によるアレルギーの変性反応は不可逆的であることが必要である。このためアレルギー低減化剤とアレルギーの混合液の透析を行い、透析後もアレルギー量が増えていないかの確認を行った。透析方法を以下に示す。

透析方法

- ① アレルギー低減化剤とアレルギー液の混合液1.5mLを透析チューブ (ヴィスキングチューブ) に封入する。
- ② 生理食塩水5Lに浸漬し、攪拌しながら18時間放置し透析を行う。途中で生理食塩水を一度交換する。
- ③ チューブ内のアレルギー量をELISA法またはマイティチェッカー[®]を用いて測定する。

標準ゴミを用いたスプレー法を用いて無機系のアレルギー低減化剤について評価し、いずれの無機塩も高いアレルギー低減化効果を示し、また透析後においても高い効力を示した (Table 8)。スプレー法では標準ゴミを秤量し、試験するアレルギー低減化剤液をスプレーするため、操作方法がやや煩雑であった。そこでさらに簡易なスクリーニング方法として液-液法を開発した。

液-液法

- ① ダニアレルゲンDer f2またはスギ花粉アレルギーCry j1をリン酸緩衝液で希釈し、所定濃度のアレルギー液を調製する。
- ② アレルギー液1mLに対し、アレルギー低減化剤水溶液150 μ Lを添加する。
- ③ 1時間後、混合液中のアレルギー量をELISA法またはマイティチェッカー[®]により定量する。

液-液法はアレルギー希釈液とアレルギー低減化剤溶液を混合することによってアレルギーの減少量を測定するもので、希釈倍率の設定を任意に行うことができるので、低濃度のアレルギーにおいても試験することができる。このようにして評価した例をTable 9に示す。液-液法では、作用させるアレルギー低減化剤量またはアレルギー量を自由に変化させることが可能となる。タンニン酸について、Der f2濃度を900ngと一定にしてタンニン酸濃度を変化させたときのアレルギー低減化率をFig. 6に示す。タンニン

Table 8 Efficacy of allergen denaturing agents

Agents	Direct method		Dialyzed method	
	Denatured (%)	Score* from Mitey	Denatured (%)	Score* from Mitey
	from ELISA	Checker [®]	from ELISA	Checker [®]
Lanthanum chloride (3%)	94	±	94	±
Cerium chloride (3%)	99	-	90	±
Yttrium chloride (2%)	95	-	96	-
Calcium chloride (3%)	82	-	76	±
Strontium chloride (3%)	84	-	86	±

Amount of initial allergen : 30 μ g

* - : < 1 μ g Der 2

± : ~ 5 μ g Der 2

Table 9 Efficacy of allergen denaturing agents by liquid-liquid method

Allergen denaturing agents	Type	Denatured Der f2 (%)	Denatured Cry j1 (%)
Didecylidimethyl ammonium chloride (10%)	Cationic	97	91
Cetylpyridinium chloride (8%)	Cationic	97	91
Laurylpyridinium chloride (10%)	Cationic	100	98
Lanthanum chloride (8%)	Inorganic	96	82
Zirconyl chloride (5%)	Inorganic	97	100
Tannic acid (2%)	Organic	100	100

Amount of initial allergen Der f2 : 400ng

Cry j1 : 12.5ng

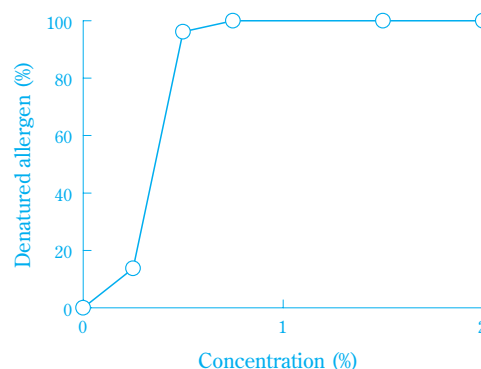


Fig. 6 Efficacy of tannic acid

酸濃度約0.8%でダニアレルゲンの低減化率はほぼ100%に達した。

液-液法はアレルギー低減化剤を評価する上で簡便でありアレルギー低減化剤のスクリーニングを行うのに非常に有効であるが、アレルギー低減化剤を加工した材料が使用される状況を考慮すると、現実に近い状態とは言えない。実際にはアレルギーは環境中で微細な粉体として存在することが多く、粉体の状態でアレルギー低減化剤と接触する。このため、現実に近い状態での試験方法としてドライ法を考案した。

ドライ法

- ① アレルゲン低減化剤を加工した試料（布）20cm×20cmを合板上に固定し、その上に標準ゴミ（ダニアレルゲン）10mgまたはスギ花粉3mgをできるだけ均一に散布する。
- ② 24時間放置し、ごみ取り袋を装着した電気掃除機で試料上から散布したアレルゲンを回収する。
- ③ ごみ取り袋からPBS緩衝溶液10mLを用いてアレルゲンを抽出する。
- ④ 抽出液中のアレルゲン量をELISA法またはマイティチェッカー®を用いて測定する。

ドライ法は、アレルゲン低減化剤自身の持つ効力に加えて、アレルゲンと薬剤とが接触する機会が評価結果に影響する。固体状態での接触であるので一般的には液-液法の結果よりもアレルゲン低減化率は低い値となる。タンニン酸と塩化カルシウムについて加工した不織布（フィルター材料）を用いて評価した結果をTable 10に示す。ドライ法については、アレルゲンを質量で秤量するため、微量のアレルゲンを採取することとそのアレルゲンを評価サンプル上に均一に散布することが技術的に困難であるため、精度の高い評価方法とするにはさらなる工夫が必要と考えられる。

Table 10 Efficacy of allergen denaturing agents by Dry-method

Agents	Allergen	Detected allergen	Denatured (%)
Filter cloth (Blank)	Der f2	4.4 µg	Standard
Filter cloth treated with tannic acid	Der f2	2.5 µg	43
Filter cloth (Blank)	Cry j1	23 ng	Standard
Filter cloth treated with tannic acid	Cry j1	18 ng	22
Cotton cloth (Blank)	Der f2	1.3 µg	Standard
Cotton cloth treated with Calcium chloride	Der f2	1.1 µg	15

アレルゲン低減化剤の用途

アレルゲンは環境中のあらゆる場所に存在する可能性があり、特に室内ではカーペット、ふとん、畳等にダニが繁殖しやすく、アレルゲンの温床となる。また春にはスギ花粉が多く舞い、室内に持ち込まれる可能性が高くなる。

従って、アレルゲン低減化剤の用途としては、

- ① 室内等の環境に散布し積極的にアレルゲンを低減させるためのスプレー剤
- ② 空気清浄機、エアコン等の機器のフィルター材料

- ③ 掃除を行うための用具または器具
- ④ 壁紙、床材等、アレルゲンが存在する場所にある建築部材
- ⑤ 布団、カーペット、枕、シーツ、衣類等の、室内環境に存在あるいは存在する可能性のある繊維製品が考えられる（Table 11）。これらの用途に対して製品としての仕様・要求水準等を以下に述べる。またそれらを考慮して当社では、Table 12に示す種々の製品を開発した。

Table 11 Usage of allergen denaturing agents

Usage	Examples
Spray	Trigger type, Aerosol type
Filters	Air purifier, Air conditioner, Dust bags
Cleaning equipment	Wet tissues, handy wiper
Interior materials	Floor materials, Wallpaper
Textile	Car seat clothes, Carpets, Masks

Table 12 Product list of allergen denaturing agents

Product name	Active ingredient	Usage
Allersave® MAX	Inorganic salts	Spray use
Allersave® T-10	Inorganic salts	Treating use
Allersave® T-50	Natural extract + Inorganic salts	Treating use
Allersave® T-60	Natural extract	Treating use
Allersave® C	Cationic	Treating use
Allersave® L	Natural extract	Treating use

1. スプレー剤

スプレー剤は、室内のカーペット、床材、壁紙、ソファ、布団、寝具、枕へ散布することによって存在するアレルゲンを低減させるものである。この場合には噴霧する場所が目に見えるため、着色が起らず乾燥後に粉立ちがなく、風合いを損なわない



Fig. 7 Allersave® MAX

ことが条件となる。また布団や寝具などの繊維製品に噴霧する場合は人が直接に接触するため、風合いへの影響を特に考慮する必要がある (Fig. 7)。

2. フィルター材料

空気清浄機やエアコンのフィルターは、フィルターとしての機能だけでなく抗菌加工や消臭加工等の機能が付加されてきた。これらの機能に加えてさらにアレルギー低減化剤を加工することは最近になって広がりつつある。実際にアレルギー低減化剤の用途としてフィルター材料は、現在最も需要が多く、室内環境だけでなく自動車に搭載するエアコンのフィルターにも応用され始めている。吸気により空気中に存在するアレルギー物質をフィルター上に濃縮する性格のものであるため、アレルギー低減化剤としても高い効力をもつものを加工することが必要となる。着色しないことは必ずしも必須の条件ではなく、日光に暴露されることもないことからタンニン酸等の成分が利用されることが多い。

3. 掃除用具または器具

掃除用具としてハンディワイパー、ウェットワイパー、ウェットシート、モップ等の日用品雑貨は環境中のアレルギーを除去するツールとして汎用的に使用されており、これらにアレルギー低減化剤を加工することは有効と考えられる。また電気掃除機は排気口からのアレルギーの再放出が懸念されるが、これを防ぐため集塵袋へのアレルギー低減化剤の加工が行われている。

4. 建築部材

室内環境において、アレルギー低減化剤を加工する部材としては、壁紙、床材、天井材等の建築用部材が挙げられる。壁紙は、抗菌、消臭、防汚、マイナスイオン、高耐久性、調湿等のさまざまな機能を付与したものが開発されているが、アレルギー低減化も付与機能のひとつとして材料メーカーで注目されるようになってきた。壁紙の場合には、表面層へバインダーと共に塗布する方法で加工されるため、水性の液剤でも加工することが可能であるが、フロー材の場合には表面UV塗装に混合して加工されるため、UV塗料に相溶性が高いことが必要である。

5. 繊維製品

室内環境にはカーペット、ソファ、布団、枕、ぬいぐるみ等のさまざまな繊維製品があり、これらの繊維製品にアレルギー低減化剤を加工することは環境中のアレルギーを少なくする上で有効である。衣服についてもアレルギー低減化剤を加工する需要

はあると考えられるが、繊維製品においては洗濯耐久性が要求されることが多く、そのためにはアレルギー低減化剤を非水溶化する等の工夫が必要である。

また外出するときに使用するマスクもアレルギー低減化剤の用途として大きな分野であり、アレルギー低減化マスクが開発されている。マスクは人に直接使用するものであり、安全性の高いもの、臭気のないものが要求される。

おわりに

当社ではダニアレルギーの簡易測定キット「マイティチェッカー®」の開発に続き、アレルギー低減化剤の開発を行い、種々の化合物に効果があることを見出してきた。アレルギー疾患は今後も増え続けると考えられ、その原因となるアレルギーを除去することは非常に重要になると考えられる。今後はさらに高活性の化合物で耐水性の高いものが注目されるポイントとなっており、スクリーニングによる新規材料の探索を継続することも重要であるが、製剤の工夫や組み合わせの工夫等の製剤技術の開発にも注力が必要と考えられる。

引用文献

- 1) H. Miyazawa, M. Sakaguchi, S. Inoue, K. Ikeda, Y. Honbo, H. Yasueda and T. Shida, *Ann Allergy Asthma Immunol*, **76**, 170 (1996).
- 2) E. Konishi and K. Uehara, *Experimental & Applied Acarology*, **19**, 275 (1995).
- 3) G. D'Amato, L. Cecchi, S. Bonini, C. Nunes, I. Annesi-Maesano, H. Behrendt, G. Liccardi, T. Popov and P. van Cauwenberge, *Allergy*, **62**, 976 (2007).
- 4) A. Custovic, S. C. O. Taggart and A. Woodcock, *Clinical and Experimental Allergy*, **24**, 1164 (1994).
- 5) 上原 弘三, 寺崎 真理子, 住友化学, 1999-II, 33 (1999).
- 6) 上原 弘三, 村松 学, 庭田 茂, 環境の管理, 第24号, 35 (1999).
- 7) E. R. Tovey, G. B. Marks, M. Matthews, W. F. Green and Ann Woolcock, *Clinical and Experimental Allergy*, **22**, 67 (1992).
- 8) 上原 弘三, 村松 学, 庭田 茂, 環境の管理, 第38号, 33 (2002).
- 9) 住化エンビロサイエンス(株), 特開2001-328936 (2001).
- 10) 住化エンビロサイエンス(株), 特開2001-322937 (2001).

- 11) 住化エンビロサイエンス(株), 特開2006-193624
(2006).

PROFILE



乾 圭一郎

Keiichiro INUI

住化エンビロサイエンス株式会社
開発技術部門 精密化学品技術部
部長

SYNSUP, Synthetic Route Design System

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Organic Synthesis Research Laboratory
Tetsuhiko TAKABATAKE

We have developed SYNSUP and the supporting systems for users to access SYNSUP through both Intranets and the Internet. We herein summarize the history and the current status of the SYNSUP service provided to chemists in our company and also some group companies.

はじめに

化学・製薬企業では日々新規化合物の開発研究が行われている。分子設計・スクリーニングで目的の物性・生物活性を有する候補化合物が決まると、その合成法検討、化学・生物・物性評価、特許出願、安全性試験、工業化検討等を経て、製造、上市されることになる。この一連のプロセス中、化合物のスクリーニング、合成法検討、および工業化検討において、合成経路の検討が行われる。通常、研究者は自身の知識・経験・直感にもとづいて、使用する反応や原料を考え、反応データベース、文献検索により得た反応例を参考に具体的な候補ルートを考え実験を行う。思うように反応しない場合、付随的な問題が発生した場合は、別ルートを考えて実験するというやり方をとっている。最適なルートを得るには、机上検討の段階でできるだけ可能性を網羅した合成ルートマップを検討するのが望ましい。しかし、時間的な制約がある中で机上検討にかけられる時間は限られている。また、優秀な研究者でも人名反応や反応機構をすべて記憶し、化学雑誌で報告される新しい試薬を用いた反応についてキャッチアップするのは至難の業である。

コンピュータを利用すれば、膨大な反応情報を整理して、それをシステムティックに組み合わせて合

成ルートマップを作成することができるのではないだろうか？この思いをもって、我々は合成経路設計システムSYNSUPの開発を進めてきた。その経緯を振り返るとともに、現状のシステムと利用環境の概要について、これまで開発に従事した社内外の関係者を代表して報告する。

合成経路設計システムの歴史^{1)~3)}

1960年代から欧米の大学でコンピュータによる合成経路設計に関する研究が始まった。Harvard大のE. J. CoreyとTodd Wipkeにより発表されたOCSS⁴⁾が嚆矢である。両者により後にLHASA⁵⁾が開発された。これらは、既知の反応を解析したtransform(逆反応)をもとにretrosynthesis(逆合成)を行ういわゆる情報指向型システムである。Toronto大のMalcolm Bersohnも同時期に合成経路設計システムの研究に着手し、Ashmeed Esackと初の自動型逆合成設計システムを開発した^{6), 7)}。

1970年代にIvar UgiとJohann Gasteigerは、反応を結合と電子対の組み換えで取り扱うCICLOPSを報告した⁸⁾。後に、GasteigerによりEROSに発展した⁹⁾。これらは、論理指向型システムの先駆けである。欧州企業がWipkeのシステムに注目し、企業連合を結成してCASPの共同開発を行った¹⁰⁾。

1980年代に入ると、情報指向型システムの派生技術として、反応データベース検索システムREACCS¹¹⁾が開発された。その後継システムISISが今日普及している。

1990年代になると欧米企業は合成経路設計システムから分子設計に関心を移した。一方、国内では船津公人によるAIPHOS¹²⁾の開発が始まった。

2000年代に入ると、医薬品開発のワークフローの一部として合成経路設計システムの利用を提唱する会社が現れた (ROW2 Technologies, Inc.のChem-Spire¹³⁾, Simulated Biomolecular Systems Inc.のARChem Route Designer¹⁴⁾)。各システムの変遷についてはFig. 1参照。

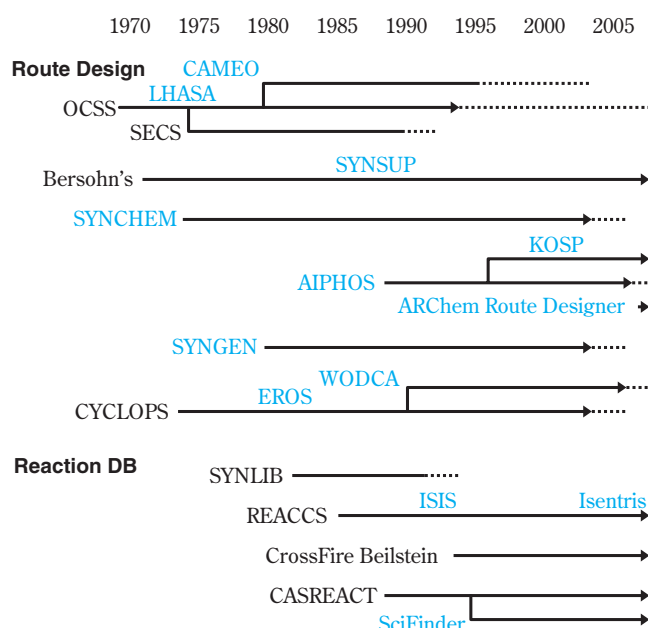


Fig. 1 Transition of major computer aides for organic synthesis

当社での取り組み^{15), 16)}

当社では、1980年代初めに合成経路設計システムの調査を契機として、この分野の研究を開始した。文献調査の他、代表的なシステムの研究者には直接コンタクトを行い、その結果、論理指向型のEROSを1983年に、情報指向型のBersohnプログラムを1984年に導入した。前者は、官能基をもつ化合物の逆合成には不向きであることが分かり、後に、逆合成に特化したWODCA¹⁷⁾を導入した。Bersohnとは、SYNSUP (SYNthesis SUnitomo Program) プログラムとして共同開発を開始した¹⁸⁾。その他、反応予測システムCAMEO¹⁹⁾を導入しpKa予測に利用している。また、不斉化合物の原料提案を行うCHIRON²⁰⁾、

反応機構をモデル化したルールを用いて逆合成を行うSYNGEN²¹⁾の評価を行った。反応データベースとしては、REACCS, ISISなどを導入し合成研究者が利用している。

SYNSUPの評価を目的に、1990年に、LHASAを導入している会社と共同でサンプル化合物のテストランを行い2つのプログラムの結果を比較した。また、1998年には、同様に、SYNCHM²²⁾と比較検討を行った。何れの場合も、SYNSUPがこれら代表的な情報指向型プログラムと遜色がないことを確認した。そこで、ユーザ実行環境を整備して2000年に全社に公開した。その後、順次住友化学グループ会社に利用サービスを拡大してきた。現在、年間700件程度実行されている。Bersohnとの共同研究は2007年末で終了し、それ以降、Bersohnと住友化学(株)の双方で独自にシステム改良を継続している。

SYNSUPの概要

1. 動作概念

SYNSUPにおける処理の流れをFig. 2に示す。目的化合物が与えられると、分子の構造特徴を認識して反応部位認識を行う。ひとつの反応部位を取り上げ関連の反応ルールを適用して前駆体 (原料化合物) を生成させる。このとき位置選択性や化学的選択性のチェックを行う。問題がなければひとつの逆合成が完成する。得られた前駆体が入手可能化合物ファイルに見出されるか、ユーザが指定した条件を満たせば、ひとつのルートが完成したことになる。前駆体が条件を満たさない場合は、それを目的化合物として同様の操作を繰り返す。ひとつのルートが完成すると、一段階前の前駆体に戻って別の反応部位を

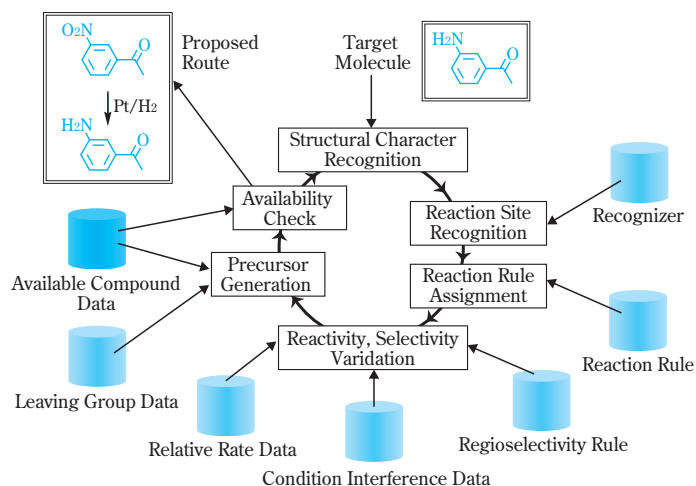


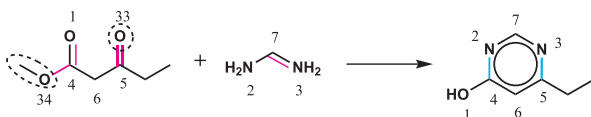
Fig. 2 Illustrative diagram of the search mechanism of SYNSUP

とりあげ同様の操作を行う。最終的に目的化合物、およびすべての前駆体のすべての反応部位が試されたところで探索が終了する。以下、主要な構成要素について概説する。

2. 反応ルール

逆反応を行うために必要なデータを反応ルールと呼ぶ (Fig. 3 参照)。反応の前後で変化する原子およびその反応に必要な部分構造を含めて反応部位と呼び、これを定義したものが反応部位認識コード recognizer である。反応ルールを参照するために反応部位番号を用いる。競争反応のチェックを行うために、原料中で変化する部分構造 (これも recognizer) の番号を列記する。化学的選択性のチェックに用いる反

Reaction Scheme



Reaction Rule

REACTION NUMBER 5632 formamidine cyclization
SUBNUMBERS 2262¹⁾ 136
NEXTSAME 0 NO PREVIOUS REACTION
CONDITIONS 20²⁾ TEMP 25 25
YIELD 67
TESTS 169³⁾ 5 5080 169 6 5080
OPTIONS 1⁴⁾ 9 1 8 10⁵⁾ 2
MAKEBOND 2 4 3 5
BREAKBOND 5 33 5 33 4 34 1 4 3 7
REACTANTFUNG 1 0 4 144 5 136 7 315
TITLE: A 4-hydroxypyrimidine from the condensation of a beta ketoester and formamidine acetate with NaOMe in MeOH at room temp, J. Heterocyclic Chem., 29,1369(1992),M. Butters, Org. Lett., 7,3801(2005),J.C. Yoburn.
Two-step procedure: condensation of a beta ketoester and thioure, followed by desulfurization by Ni/H₂, Org. Synth. Coll. Vol. iv 1963,638.
1) recognizer number
2) alkoxide
3) atom 5 must not be fused with aromatic ring
4) leaving group: 9 (unsaturated oxygen); 8 (methoxy)
5) aromatize the ring with atom 2

Recognizer

case 65: //phenolic OH, oxygen
...
case 282: //N-C=N, central carbon
makesb(mol,2262, // 4-hydroxypyrimidine
1,i,1, //sb[L][1]=i
1,j,7, //sb[L][7]=j
33,1,7,4, //sb[L][4]= NEAREST NBR OF ATOM 1 TO ATOM 7
113,4,6,1,0,0,2,2, //ATOM 4:ARYL C, 2 HETERONBR
3,4,7,2, //sb[L][2]= COMMON NBR OF 4 AND 7
113,2,7,1,0,0,0,0, //ATOM 2:UNSAT'D N, NO HETERONBR
57,2,2582, //RINGINDEX MUST BE 2582
13,4,1,2,6, //sb[L][6]= A THIRD NBR OF 4 NOT 1 OR 2
113,6,6,1,0,1,0,1, //ATOM 6:ARYL C, 0-1 H, 0-1 HETERONBR
7,6,4,5, //sb[L][5]= OTHER RING NBR OF 6 BESIDES 4
113,5,6,1,0,1,1,1, //ATOM 5:ARYL C, 0-1 H, 1 HETERONBR
3,5,7,3, //sb[L][3]= COMMON NBR OF 5 AND 7
113,3,7,1,0,0,0,0, //ATOM 3:UNSAT'D N, NO HETERONBR
0); //SUBSTRUCTURE END

Fig. 3 An example of a reaction rule and the recognizer for it

応条件 (試薬) 番号、および温度範囲を指定する。文献にある典型的な収率を記載する。反応部位を定義するための情報として recognizer だけで不十分な場合は、別に用意したテスト番号を指定する。より基本的な規定は前者で、類似反応の区別には後者を用いる。脱離基が必要な場合は、脱離基情報を指定する。前駆体の構造を生成させるときに必要な結合の生成/切断に関わる原子対を指定する。反応の前後で変化/消滅する不斉中心、幾何異性がある場合は指定する (Fig. 3 の例ではこの項目はない)。反応の前後で変化する官能基について指定する。最後に、反応の説明および参考文献の書誌情報を記載する。

収録している反応は、Organic Synthesis, Collective Volume, I~X、および教科書記載の反応をほぼ網羅している。過去10年は、医・農薬、電子材料で多用されるヘテロ環合成反応に注目して有用な反応ルールを構築してきた。反応ルール合計は5900件余りである。

3. 反応部位認識

反応ルール登録時に、既存の recognizer で適切なものがない場合は新規追加する。反応部位中の2つの構造特徴に着目してその中心原子をアンカーとして、反応部位に含まれる原子の特性を定義する。Fig. 3 に示した recognizer 例では、芳香族ヒドロキシ基の酸素とアミジンの炭素をアンカーとして、ピリミジン環とヒドロキシ酸素の合計7原子からなる反応部位を定義する。

SYNSUP 実行時に、分子の構造が与えられると、分子の結合表の規格化が行われた後、官能基、環、立体的な特徴が認識され、官能基番号、環番号、不斉、幾何異性、環上置換基の cis/trans などの構造特徴データが分子の情報として記録される。反応性に関係する allyl 位、benzyl 位、橋頭位なども記録される。次に、分子中の構造特徴データを用いて、登録されている recognizer 中で該当するものを検索し反応部位番号のリストを作成する。

4. 反応性、選択性チェック

一般的な経験則はルールとしてプログラムしている。例えば、可能な反応点が複数あり、それらが等価でない場合は副生成物が予想されるため反応を却下する。芳香族親電子置換反応のルールでは、環の置換基により原料化合物の反応性を推算し反応ルール適用可否を判断する。

反応条件チェックにおいて、反応部位以外の官能基が反応するとみなされる場合は、副生成物を与えるため却下する。具体的には、2段階でチェックが行われる。まず、反応阻害データ、および競争反応

データにより化学的選択性について詳細なチェックを行う。前者は、反応条件と反応部位番号との組みで、後者は、反応条件と比較する2つの反応部位番号との組みで、それぞれ根拠となる文献書誌情報とともに記載している。もし、該当データがなかった場合は、反応条件の官能基に対する作用について、反応条件180×構造特徴150の配列に整理したデータを参照してチェックを行う。

5. 入手可能化合物ファイル

市販試薬データベースから、SYNSUPで取り扱える、原子数72以下で有機塩やポリマーを除く有機化合物を抽出し、化合物名とサプライヤー名、およびデータがある場合は、価格データ、CAS NUMBERを収録している。具体的には、試薬データベースCAP²³⁾を使用して逐次データ更新している。現状、入手可能化合物ファイルには、90万化合物が登録されており、内30%は価格データ有、12%はCAS NUMBERデータ有である。

入手可能化合物ファイルは、ルート探索時に参照してルート完成の判定に用いる。また、提案ルート出力時に、入手可能な出発物質、および副原料に相当する試薬データの出力に用いる。

6. 探索アルゴリズム

目的化合物で認識された反応部位リストに対して反応ルールを無制限に適用すると、膨大な数のルートが生成することになる。これを防止するために種々の仕組みを有している。反応ルールを9種類に分類し骨格形成反応を優先している (Table 1)。官能基変換反応をやみくもに適用してもルート完成に近づくことができないからである。最下位にある分解反応は、出発物質を指定した場合にのみ参照するようにしている。

より望ましいルートをできるだけ網羅するために、合成樹の探索中に枝の剪定 (pruning) を行っている。目的化合物、およびこれから生成される前駆体すべてについて官能基数、不斉中心数などに基づいてcomplexityを計算する。一つルートが完成すると、各ステップの前駆体のcomplexityが判断指標として利用される。すなわち、逆合成を行う際に前駆体のcomplexityが同ステップ数における最小値を超える場合は、非効率なルートの可能性が高いため探索を中断して次の枝の探索に移るようにしている。以上が網羅的探索アルゴリズムの概要である。

複雑な目的化合物の場合、反応部位が多数含まれ、かつ長大な合成ステップ数を要するため、組み合わせ爆発が深刻である。この解決策として、選択的探索アルゴリズムが開発された。目的化合物の構造特

Table 1 Classification of reactions for the reaction rule

priority	categories	descriptions about the reaction categories
1	specialr	enantioselective or makes more than 1 skeletal bond
2	hbuidler	diastereoselective or makes a skeletal C-Hetero or Hetero-Hetero bond
3	ccbuidler 1	makes a skeletal bond by losing at most 1 leaving group
4	ccbuidler 2	makes a skeletal bond by losing more than 1 leaving group
5	ufgi	makes a reactive group by functional group interchange (e.g., from allyl alcohol to allyl halide)
6	removeprotection	removes a protecting group
7	changfun	functional group interchange, usually trivial
8	removefun	removes a functional group by being replaced by H (e.g., deoxygenation of a ketone)
9	degrade	breaks off a carbon fragment (e.g., ozonolysis)

Reactions to introduce a protective group are classified as one of the categories with priority 1 to 7.

徴認識後、分子のcomplexity中心をもとに戦略的に重要な結合 (key-bond) を判定し、これを含む反応部位を形成する反応を優先的に適用することにより、分枝状 (convergent) 合成ルートの探索を行う戦略である²⁴⁾。このとき、反応性・選択性チェックにより骨格形成反応が適用できない場合は、脱保護、もしくは官能基変換反応を適用してkey bondに反応が適用できるように誘導される。網羅的探索と比較して極めて短時間で終了するのが特徴である。

7. 実行オプション

SYNSUPは目的化合物を与えて実行を開始したらユーザの介在なしに合成経路探索を行うため、探索の停止ルールが必要である。実行オプションの例をTable 2に示す。基本的なオプションは、ステップ数の上限を示すSTEPLIMITと出発原料の条件CATALOGである。STEPLIMIT 2、およびCATALOG 2 (出発原料は入手可能化合物のみ) を初期設定してあるので、ユーザがオプションを指定しなくても実行できる。ルート提案がない場合は、自動的にSTEPLIMITを増やして再実行が行われる。ユーザが不必要に大きいSTEPLIMITを指定すると、冗長なルート探索を行い探索時間が過大になる。また、短工程の望ましいルートが提案されない恐れがある。このような問題を回避するために、STEPLIMITの自動設定方式は非常に有効である。

Table 2 Typical Execution Options for SYNSUP

STEP LIMIT	maximum number of steps acceptable in a route
CATALOG	1 : cataloged compound is treated as available, 2 : only cataloged compound is acceptable as the starting material, 3 : the starting material and all coreactants in a route have to both be cataloged compound and satisfy other options specified
RING LIMIT	number of rings acceptable in the starting material
ATOM LIMIT	number of atoms acceptable in the starting material
FUNCTIONAL GROUP LIMIT	number of functional groups acceptable in the starting material
AROSUBST LIMIT	number of aromatic substituents acceptable in the starting material
NO_LG_VARIATIONS	route variations with only the difference of leaving groups to be rejected
STARTING MATERIAL	exact starting material to be used
ASYMMETRIC ONLY	only enantio- or diastereo-selective reactions to be applied
INDUSTRIAL	only industrially applicable reactions to be used
OMIT	omit the use of specified reactions

ユーザ実行環境

1. ユーザインタフェース

1996年に公開した初期のSYNSUPユーザ実行環境は、各ユーザのPCからUNIXサーバにログインしてグラフィックユーザインタフェースを起動する方式で

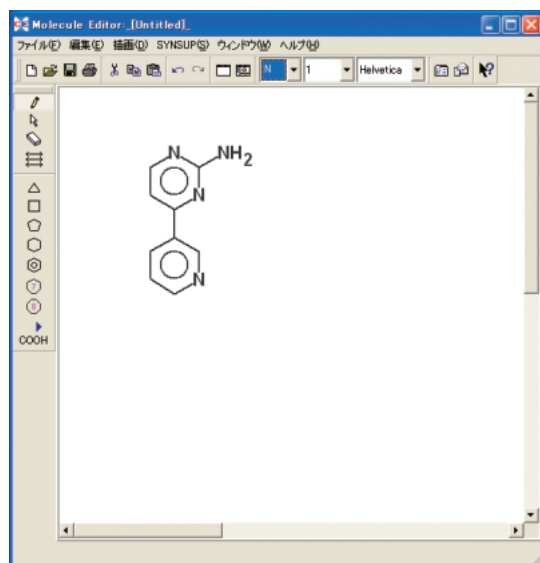


Fig. 4 CMBedit-Molecule editor

あった。しかし、研究所外からのアクセスは通信速度が遅く実用的ではなかった。そこで、PC上で利用できる新インタフェースCMBedit (Chemical Memory Bank edit)を開発した。

CMBeditは、目的化合物の構造を描画するMolecule Editorと提案ルートを表示するSynthesis Viewerから構成されている。前者で、テンプレートと鉛筆ツールを使用して構造式を描画した後 (Fig. 4)、「標準オプション」ウィンドウで、STEPLIMIT、CATALOGなど実行オプションを指定する (Fig. 5)。さらに、「拡張オプション」でAROSUBST LIMIT (芳香環の置換基数の上限) 1を指定して実行した結果をFig. 6に示す。4種類のルート表示方法の一つ「ルートマッ

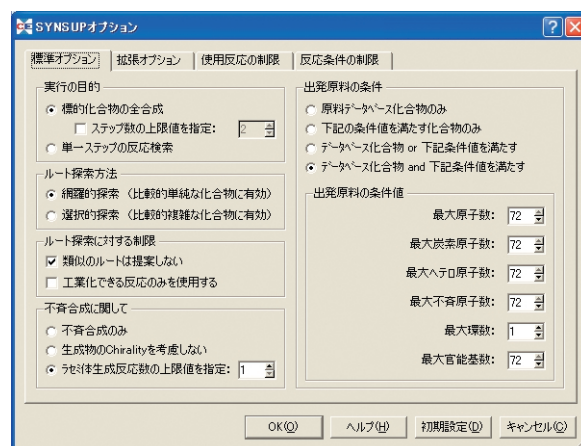


Fig. 5 CMBedit-Molecule editor-Option settings dialog box

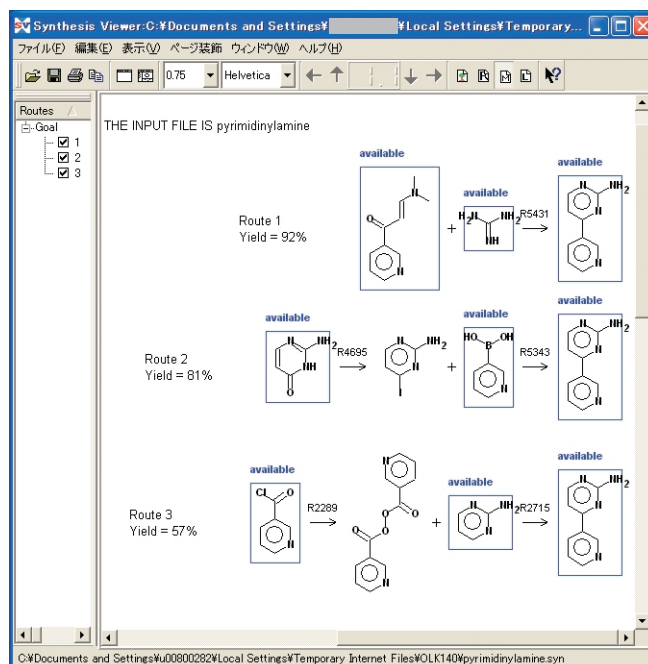


Fig. 6 CMBedit-Synthesis viewer-Map view

ブ表示」である。右上に目的化合物が描画され、反応式の左端が出発原料である。青ボックスで囲まれた化合物は試薬として入手可能であることを示している。その構造式をダブルクリックするとポップアップウィンドウに試薬データが表示される (Fig. 7)。反応式の矢印をダブルクリックすると同様に参考文献の書誌情報が表示される (Fig. 8)。ルートを開覧しながら不要なルートを削除して好みのルートだけをプリントする機能がある。

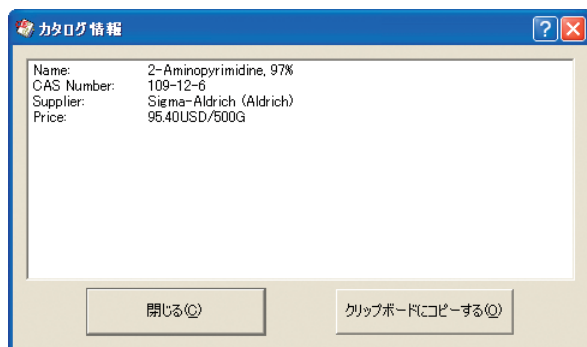


Fig. 7 CMBedit-Synthesis viewer-Catalog info

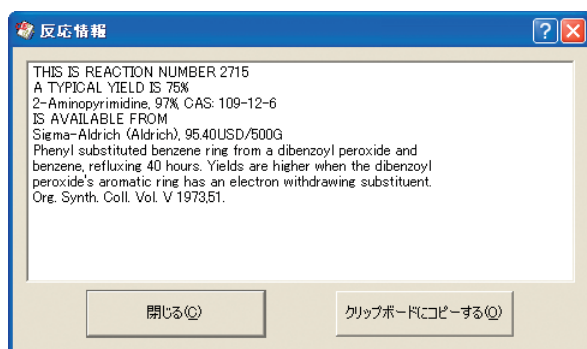


Fig. 8 CMBedit-Synthesis viewer-Reaction info

2. e-mail実行システム

ユーザがPC上で作成したSYNSUP入力ファイルを電子メールでSYNSUPサーバに送信し、サーバ上でSYNSUPを実行した結果を電子メールでユーザに返信するシステムである (Fig. 9)。メールで届いた入力ファイルを処理してジョブ管理システムに渡すプログラムと、実行が終了すると出力ファイルを電子メールでユーザに返信するプログラムを開発し、オープンソースのジョブ管理システムTORQUE²⁵⁾と組み合わせたものである。

3. ユーザ公開

CMBeditとe-mail実行システムを組み合わせることにより実用に耐えるシステムが完成したので、2000年

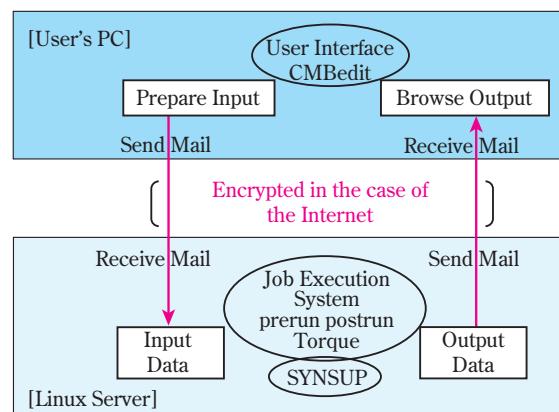


Fig. 9 SYNSUP Job execution system utilizing e-mail for input/output data transfer

からユーザ公開の範囲を拡大した。当社の有機合成研究所、農業化学品研究所を皮切りに、他研究所、および住友化学LANに接続可能なグループ会社に公開した。さらに、SYNSUPホームページを開設し、マニュアル、FAQ等の参照、およびユーザ登録、CMBeditのダウンロード機能を提供してきた。また、ユーザサポート、および統計データ取得を目的にユーザ実行ログ収集システムを運用している。

住友化学LANに接続できないグループ会社からの利用については、インターネット経由でメール送信するため、メールのセキュリティ確保が課題であった。暗号化機能をCMBeditおよびe-mail実行システムに組み込むことにより2008年からグループ会社向けにもe-mail実行システムの運用を開始した。

SYNSUPの実行例

SYNSUPは保有する反応ルールに依存するシステムであるため、必ずしも可能性のあるルートをすべて提案できるわけではないが、合成法のバリエーションを多数示すことで研究者の見落としを補完して最適な合成ルートの選択に寄与することができる。実際に工業化で寄与したものではないが、典型的な実行例を紹介する。

1) アレスロロン²⁶⁾

当社の基幹製品の一つである合成ピレスロイドの中間体である。STEPLIMIT 3, CATALOG 2の条件で実行した結果、23ルート提案された。公知の代表的な2ルートのみ表示させた画面をFig. 10に示す。アルドール反応を用いた閉環反応Route 4など天然物合成的なルートが多い中で、当社の独自技術であるフランカルビノールのフラグメンテーション反応を用いたRoute 17も含まれていた。システムティックに反応

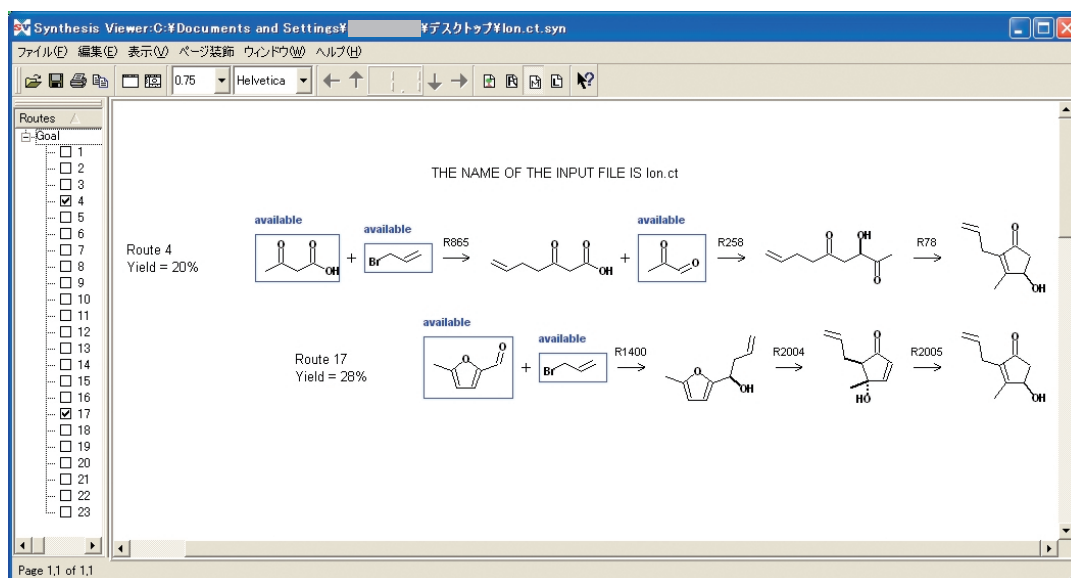


Fig. 10 Execution example 1: allethrolone

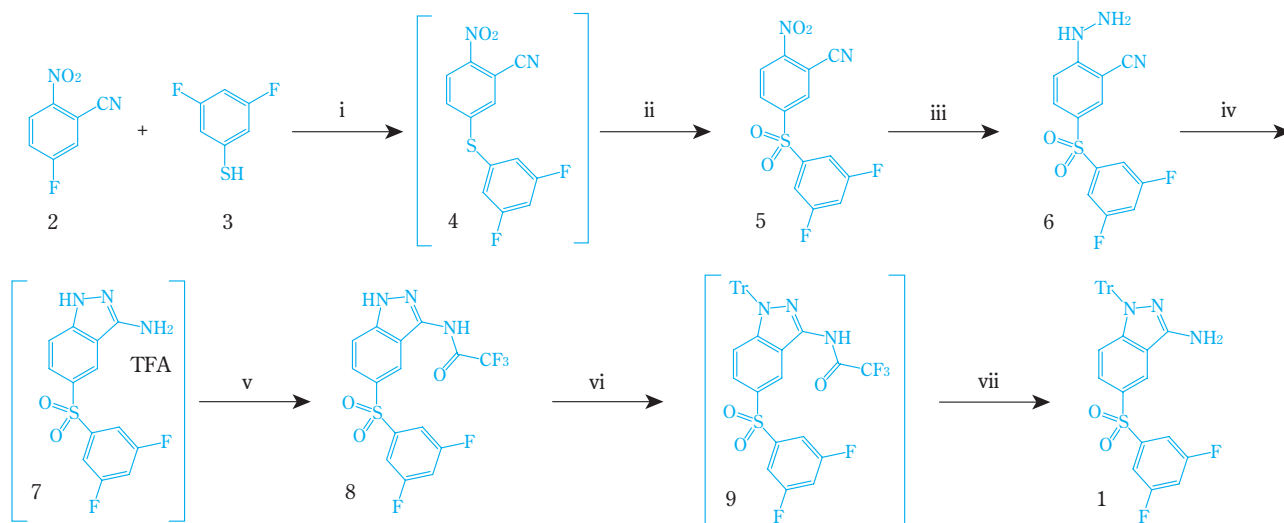
部位を探索することにより、一見隠れている転位反応の可能性を見出すことができるのは、コンピュータシステムを利用するメリットである。

2) a new insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor (amine part)

最近文献で報告された化合物についてテストランを行った。Scheme 1²⁷⁾の1をアミド化、脱保護したものが最終目的化合物である。1のトリチル基を除いた7を目的化合物として、STEPLIMIT 3, CATALOG 2の条件で実行した結果、100ルートを越える提案があった。芳香族クロライドのフッ素置換反応を用いるルー

トが頻出していたため、実行オプションで該当反応のOMIT（使用禁止の指定）をつけて再度実行したところ、25ルートに絞り込むことができた。類似のルートが含まれているため、代表的な5ルートを残して表示を消したものをFig. 11に示す。

Route 1, 8, 20, 21はアミノインダゾール骨格を有する市販試薬からスタートしている。スクリーニング目的の場合は考慮すべきルートであろう。ただし、何れのルートも保護基の検討が必要である。Route 3は、保護基の有無を除けば、文献ルートと同様のルートである。この例のように、好ましくない反応があった場合は、それらをOMITして再実行を行うことで、ルー



Reagents and conditions: i) EtOAc, DIPEA (1.05 equiv), 0 C to rt, 0.5 h; ii) MeCN, water, Oxone (2.5 equiv), 40 C to rt, 24; iii) THF, N₂H₄, 35%, rt; iv) THF, TFA, 5 C, 15 min; v) DCM, TFAA; vi) DCM, TrCl, TEA, rt, 4h; vii) MeOH, TEA, refluxed, 5h.

Scheme 1 Synthesis of a new insulin-like growth factor 1 receptor inhibitor (amine part)²⁷⁾

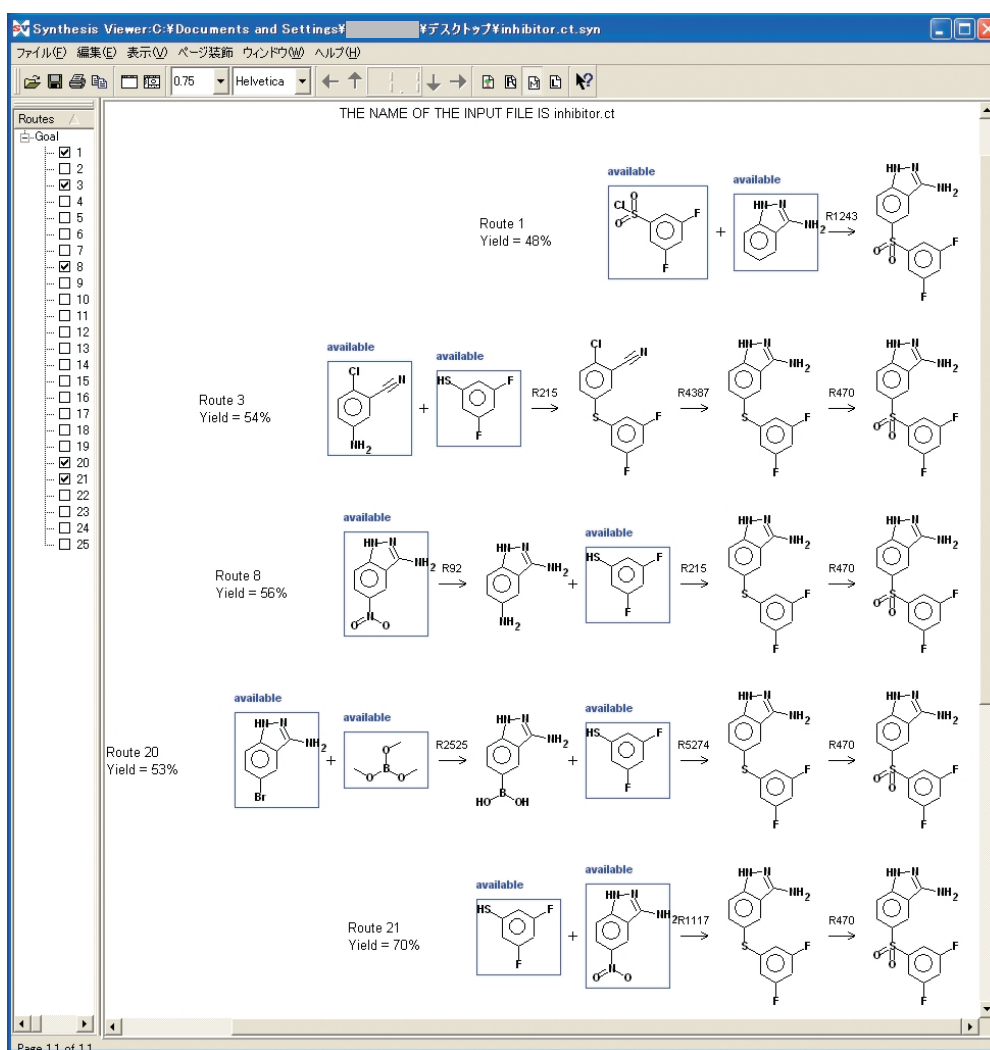


Fig. 11 Execution example 2: an inhibitor

トを絞り込むことができる。また、実行オプションの追加指定により合成樹の剪定が行われた結果、最初の実行では出力されなかったルートを提案することが可能である。

この実行には、Quad-Core Intel Xeon processor X5460 (3.16 GHz) 搭載ワークステーションを使用した。2)の例では、実行時間は1分であった。STEP LIMIT 3の場合、数分以内で終了するのが通例である。しかし、1)の例では1.5時間要した。2)と比較すると一見単純な構造に見えるが、実際は2)よりも反応部位の数、および適用可能な反応ルール数が多いためである。

今後の課題

2006年にユーザアンケートを実施した。回答者の三割は、SYNSUPが「有用な情報ツールである」と回答した。「他のツールを補完するシステムとして有

用」との回答を含めると、ほとんどすべてが肯定的な評価であった。利用回数が多いほど評価が高くなる傾向があった。一方、SYNSUPに対する改善要望として下記の指摘があった。

- ・提案ルートに不適切な反応が使用される場合がある
- ・類似ルートが多数出力される
- ・最近の反応（特に1990年以降）が不足している

SYNSUPに対するユーザ満足度を向上させるためには、可能なルートをできるだけ網羅すると同時に不適切なルートをできるだけ減らすことが重要である。

第1に、反応ルールの拡充が必要である。現状、文献から有用な反応を選択した後、反応ルール作成ツールを用いて対話形式で反応ルールの作成を行っている。また、反応の選択に関しては社外の専門家の協力を得ている。一方、市販の反応データベースから自動的に反応ルールを作成して利用するシステムがいくつか知られている（例、ARChem Route Designer¹⁴⁾, SYNCHEM²⁸⁾, AIPHOS²⁹⁾）。人手をかけずに大量の反

応ルールを作成できるのはたいへん魅力的である。しかし、反応データベース中には類似反応例が多く、また、一部ではあるが誤ったデータが含まれている。有用な反応をどのようにして選別・収集するか、もしくは、実行時に適切な反応ルールをいかに選別するかが課題になっている。さらに、反応データベースのライセンス料を考慮する必要もある。我々は、当面は、有用な文献反応の選択は専門家が行い、反応ルール作成ツールの自動化を進めるのが実際的であると考えている。

第2に、副反応チェックの精度向上が重要である。反応阻害・競争反応データの拡充が必要である。しかし、文献既知の反応条件を利用した場合でも、原料の構造が異なると反応成績が大きく変わる場合があるため、反応ルール作成時に反応の適用範囲を精確に決めるのは容易ではない。よって、SYNSUP提案ルートで選択性の問題が明らかになった場合に、その都度、recognizerの修正、あるいは反応阻害・競争反応データを登録して適用範囲を制限するようにしている。SYNSUP提案ルートの問題点を知るためにユーザのコメントが望まれる。ユーザに負担をかけずに、不適切なルートについてのフィードバックが得られるシステムを今後開発したいと考えている。

おわりに

合成経路設計は本質的に複雑な思考を要する挑戦である。例えば、未知化合物の構造同定の場合、解は一つであるが、合成ルートの場合多数の解が可能である。もし、合成樹の適切な剪定を行わなければ膨大なルートが出力される。一方、新規なルートを網羅するためには、文献や特許で日々更新される新しい反応の知見を収集する必要がある。さらに、目的によりベストなルートの評価基準が異なる。すなわち、スクリーニング化合物の合成には、信頼性の高い反応を組み合わせた最短ステップのルートが望ましい。一方、工業化検討では、原料コスト、設備コスト、安全性等の点から総合的にルートが選定される。

合成経路設計システムの歴史は40年を超えるが、まだ商用ソフトが広く普及する段階には至っていない。合成経路設計システムが有機合成の現場で真に役立つようになるためには、研究者に評価されるようなルートをしばしば提案できるよう、システムのレベルアップをはかる必要がある。そのためには、文献から有用な反応を収集するとともに、合成の達人・成書から合成戦略の発想を学び、そのアルゴリズムを取り込むことが必要である。

今日、大学、および企業の研究室では天然物の全

合成から、新規で有用な機能をもつ化合物の設計と用途開発に関心が移っている。しかしながら、目的化合物が決まったときに経済的な製法を確立するためには、依然として合成経路設計が必要である。今後、文献検索SciFinderや反応検索CrossFire Beilstein、ISISとあわせて合成経路設計システムSYNSUPが合成研究者の有用なツールとして普及していくことを期待する。

謝辞

本研究のベースとなる合成経路設計システムを開発し、24年間にわたり共同開発をご指導いただいたMalcolm Bersohn名誉教授 (University of Toronto) に感謝する。

引用文献

- 1) W. L. Chen, *J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 2230 (2006).
- 2) J. Gasteiger, Ed. "Handbook of Chemoinformatics", Wiley-VCH: Weinheim, Germany (2003).
- 3) 高島 哲彦, 山近 洋, "応用化学講座4「有機合成化学」", 朝倉書店 (1997), p. 209.
- 4) E. J. Corey and W. T. Wipke, *Science* **166**, 178 (1969).
- 5) E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer, III and W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 421 (1972).
- 6) M. Bersohn, *Bull. Jpn. Chem. Soc.*, **45**, 1897 (1972).
- 7) M. Bersohn and A. Esack, *Computers & Chemistry*, **1** (2), 103 (1977).
- 8) J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. D. Gillespie and I. Ugi, "Computer Representation and Manipulation of Chemical Information", W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldmann and E. Hyde, Eds., Wiley, New York (1974), p. 129.
- 9) J. Gasteiger and C. Jochum, *Topics Curr. Chem.*, **74**, 93 (1978).
- 10) P. Gund, E. J. J. Grabowski, D. R. Hoff, G. M. Smith, J. D. Andose, J. B. Rhodes and W. T. Wipke, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **20**, 88 (1980).
- 11) S. E. French, *CHEMTEC*, February, **1987**, 111.
- 12) 船津 公人, 佐々木 慎一, "AIPHOS-コンピュータによる有機合成経路探索", 共立出版 (1994).
- 13) <http://www.row2technologies.com/>
- 14) J. Law, Z. Zsoldos, A. Simon, D. Reid, Y. Liu, S.Y. Khew, A.P. Johnson, S. Major, R.A. Wade and H. Y. Ando, *J. Chem. Inf. Model.*, **49**, 593 (2009).
- 15) 吉田 元二, 高島 哲彦, 石田 雅也, 住友化学, 1990-II, 39 (1990).

- 16) 高島 哲彦, 竹村 年男, 銅金 巖, 住友化学, 1994-I, 69 (1994).
- 17) W.-D. Ihlenfeldt and J. Gasteiger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2613 (1995).
- 18) M. Takahashi, I. Dogane, M. Yoshida, H. Yamachika, T. Takabatake and M. Bersohn, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **30**, 436 (1990).
- 19) T. D. Salatin and W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **45**, 2043 (1980).
- 20) S. Hanessian, J. Franco and B. Larouche, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1887 (1990).
- 21) J. B. Hendrickson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 1286 (1990).
- 22) H. L. Gelernter, A. F. Sanders, D. L. Larsen, K. K. Agarwal, R. H. Boivie, G. A. Spritzer and J. E. Searleman, *Science*, **197**, 1041 (1977).
- 23) CAP: Chemicals Available for Purchase, Accelrys Software Inc.
- 24) A. Tanaka, T. Kawai, T. Takabatake, H. Okamoto and M. Bersohn, *J. Comput. Aided Chem.*, **10**, 104 (2009).
- 25) TORQUE: <http://www.clusterresources.com/products/torque-resource-manager.php>
- 26) 銅金 巖, 山近 洋, 南井 正好, 有機合成化学, **41**, 896 (1983).
- 27) I. Candiani, G. D'Arasmo, F. Heidempergher and A. Tomasi, *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 456 (2009).
- 28) H. Gelernter, J.R. Rose and C. H. Chen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 316 (1990).
- 29) K. Satoh and K. Funatsu, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 316 (1999).

PROFILE



高島 哲彦

Tetsuhiko TAKABATAKE

住友化学株式会社
有機合成研究所
主席研究員

新規 *in vivo* 変異原性試験 ーコメット試験の検討ー

住友化学(株) 生物環境科学研究所
松 山 良 子
緒 方 敬 子
北 本 幸 子
太 田 美 佳

Comet Assay, a New *in vivo* Mutagenicity Test ーRegulatory Significance and Scientific Development

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Environmental Health Science Laboratory
Ryoko MATSUYAMA
Keiko OGATA
Sachiko KITAMOTO
Mika OOTA

A new *in vivo* mutagenicity test, *in vivo* comet assay, has gained particular world wide attention. The comet assay is a promising technique for evaluating *in vivo* DNA damage to multiple organs with high sensitivity. However, there is no validated testing guideline based on the optimized experimental techniques. Recently, to establish a standardized testing method, an international validation study for *in vivo* comet assay has begun with a view to submitting a new OECD test guideline. In this review, we describe the regulatory trends toward this assay for the evaluation of chemical mutagenicity and our investigation of this testing method.

はじめに

化学物質の多様化ならびに需要の増加に伴い、使用される化学物質の数・種類・量は増加の一途をたどっている。これらの化学物質の中には、健康に悪影響を及ぼす化学物質も存在する。このような物質による健康被害を防止するためには、化学物質の的確な安全性評価を行い、適切に管理することが重要である。

化学物質による健康への悪影響として最も大きなものは発がん作用と次世代への遺伝的影響であろう。変異原性 (Mutagenicity) とは生物の遺伝物質であるDNAに傷害を及ぼす化学物質の作用である。傷害を直接または間接的に受けたDNAの傷が元通りに修復されないと、遺伝子の突然変異や染色体の異常を生じるが、これらは細胞がん化の引き金の一つとなっている。したがって、変異原性を有する物質は発がん物質である確率が高い。さらに、遺伝子の突然変異や染色体の異常を生じる物質は、生殖細胞においても同様の作用を現し、次世代に対して遺伝子疾患を引き起こすおそれもある。動物を用いる発がん性

や次世代への影響の有無を調べる試験は多額の費用と時間を要することから、次々に開発される全ての化学物質について、発がん性や次世代への影響を調べる試験を行うことは困難である。そのため、発がん性や遺伝的障害作用の有無が判っていない化学物質を取り扱う場合、変異原性はあらかじめ評価しておくべき毒性の一つに挙げられ、様々な化学物質の登録の際にも評価が必要とされている。変異原性試験は、化学物質の変異原性を検出する方法で、ヒトに対する発がんのリスクと次世代の遺伝子疾患のリスクを予測するために行われるものである。種々の機構で引き起こされる変異原性を検出するため、これまでに複数の *in vitro* あるいは *in vivo* の変異原性試験が開発されてきた。指標で分類すると、①遺伝子突然変異を検出する方法、②染色体異常を検出する方法、③突然変異の初期変化であるDNA損傷性を検出する方法がある。その検出には、細菌、培養細胞、実験動物がそれぞれ用いられる (Table 1)。通常これら試験のいくつかを組み合わせて、ほとんどの変異原性物質が検出できることがわかっている。

上述したとおり各国の規制では、化学物質 (一般的

Table 1 List of mutagenicity tests

Materials	Categories of Mutagenicity Tests		
	Gene Mutation	Chromosomal Aberration	DNA Damage & Repair
Bacteria	• Ames Test	*****	• Rec-Assay
Mammalian Cells	• HGPRT Gene Mutation Test • Mouse Lymphoma Assay	• Chromosomal Aberration Test • Sister Chromatid Exchange Assay	• Unscheduled DNA Synthesis Assay
Animals	• Spot Test • Gene Mutation Assay in Transgenic Mice	• Micronucleus Test • Chromosomal Aberration Test • Sister Chromatid Exchange Assay	• Unscheduled DNA Synthesis Assay • Comet Assay

な化学品、医薬品、農薬、防疫薬など）の安全性を確保するため、登録時に変異原性試験の結果を提出することが定められている。近年、登録のための変異原性試験の一つとして、*in vivo* コメット試験（単細胞ゲル電気泳動試験、Single cell gel electrophoresis assay : SCG）が注目されている。*in vivo* コメット試験はDNAの損傷性を検出する試験の一種であり、哺乳動物の様々な臓器から単離した細胞を用いての評価が可能である。他のDNAの損傷を検出する *in vivo* 試験と比べて、比較的操作が簡便であること、他の試験では評価臓器が限られるのに対し、様々な臓器での評価が可能であること、標的臓器のDNA損傷を感度良く検出できると期待されることから、有用性の高い試験になり得ると考えられている。

本稿では、変異原性試験における *in vivo* コメット試験の位置付け、*in vivo* コメット試験を取り巻く国際動向ならびに当研究所における *in vivo* コメット試験の検討を中心に、コメット試験の現状と課題について紹介する。

化学物質の変異原性評価と *in vivo* コメット試験

化学物質の遺伝物質への傷害性は、がんの発生あるいは遺伝子疾患と密接に関係している。そのため、変異原性の評価は、化学物質の開発、登録、使用において非常に重要である。特に、動物個体で変異原性を示す物質は、ヒトの正常なDNAや染色体を不可逆的に変化させてしまうおそれがあることから、EU（欧州連合）における化学物質の規制REACH（Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals）においては、動物個体で変異原性を示す物質は、重篤なヒト健康被害を及ぼす高懸念物質の一つとして分類され、その他の国においても取り扱いが厳しく規制される。

試験ガイドラインが整備されている変異原性試験としては、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験；Ames test）、哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT Gene Mutation Test、あるいは、Mouse Lymphoma Assay）ならびに染色体異常試験（Chromosomal Aberration Test）、げっ歯類（マウスやラット）を用いる小核試験（Micronucleus Test）がある。細菌や培養細胞を用いる試験（*in vitro* 試験）は、簡便で検出感度が高いため、化合物の変異原性ポテンシャルを評価するため必須の試験とされる。しかし、実際ヒトでの安全性を外挿する上では、動物個体を用いた試験（*in vivo* 試験）で化合物の変異原性が認められるかどうかということが、より重要視される。化学物質の変異原性評価においては、これらの試験結果がすべて陰性であれば変異原性がないと判断できるが、いずれか一つでも陽性結果が得られると、さらなる追加試験が要求され、その化学物質の変異原性についての総合評価が求められる。すなわち、感度の高い *in vitro* 試験で陽性の結果が得られた場合、必須試験である第一の *in vivo* 試験（通常小核試験を実施する）において陰性の結果が得られたとしても、生体にとって問題となる変異原性がないと判断するには証拠が不十分とみなされるため、この場合、第二の *in vivo* 試験を用いた評価が必要となる。

これまで第二の *in vivo* 試験としては、げっ歯類を用いる不定期DNA合成試験（UDS試験）やトランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験などが推奨されてきた。これらの試験の特徴は、EUの規制当局の一つである英国変異原性諮問委員会（UK COM；Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment）から発表された変異原性に関するガイダンス（Guidance on a strategy for testing of chemicals for mutagenicity）^{1), 2)} によると、以下のように評価されている。

<UDS試験（試験ガイドライン有り）>

- ・長い利用の歴史と規制当局により妥当性の高い試験として結果を受け入れられた実績がある
- ・修復の誤りや修復されなかった結果として生じた変異原性は検出されない
- ・肝臓以外の組織の利用は限られている

<トランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験（試験ガイドライン無し）>

- ・十分なDNAが単離できる組織であれば、どの組織でも遺伝子突然変異を検出できる
- ・一般にDNA付加体を測定する方法よりも感度が劣る

・バリデーション（試験の妥当性評価）に関する報告が比較的少なく、組織毎の最適な試験方法が未だ確立されておらず、方法最適化には追加の検討が必要である

これまでUDS試験は第二の*in vivo*試験として最も多く用いられてきたが、肝臓以外の臓器の利用が非常に難しいこと、検出感度の点から陽性となる化合物が極めて少ないことから、UDS試験の有用性に対し一部の規制当局から疑問が投げかけられた。UDS試験の欠点を補うことができる、すなわち、各種臓器で評価でき、感度が比較的良いことが期待されることから、UDS試験に替わる試験として、*in vivo* コメット試験が急速に注目されてきた。

その一つの例として、近年の医薬品の遺伝毒性試験ガイダンスの見直しが挙げられる。2008年4月、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH；International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）により、医薬品の変異原性試験および解釈に関するガイダンス案S2(R1)（Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use S2(R1)）³⁾が提案された。このガイダンス改訂案は、変異原性試験の標準的組み合わせの最適化を目的としている。改訂案における標準的組み合わせでは、オプション1およびオプション2が提案され、オプション2の第二の*in vivo*試験の一つとして、コメット試験が推奨された（Table 2）。これら二つのオプションの検出力は同等とし、どちらを選択しても良いとされている。その他、EU/REACH規制（化学物質、2007年施行）のガイダンスにおいて

も*in vivo*変異原性試験の一つとして*in vivo*コメット試験の推奨が記載されるようになった。

また、近年、動物愛護の観点より動物実験における3R（Replacement（代替）、Reduce（削減）、Refinement（改善））はますます重要となってきた。試験の科学的な価値およびヒトのリスク評価の価値が損なわれない範囲において、反復投与毒性試験等への*in vivo*変異原性試験の組み込み、もしくは同じ動物を使い二種類の指標の異なる*in vivo*変異原性試験の同時実施等を可能な限り行うことで、実験動物の使用数を減らすことも推奨されている。*in vivo*コメット試験は必要とする組織サンプル量がわずかであるという点で、他の*in vivo*変異原性試験、一般毒性試験への組み込みが比較的容易である。また、動物種や系統にもこだわらないためトランスジェニック試験のような特殊な遺伝子組み換え動物も不要である。*in vivo*コメット試験は動物実験の3Rの観点からも、第二の*in vivo*試験として期待されている。

今後、世界各国において、化学物質の安全性評価の一環として*in vivo*コメット試験の使用頻度がますます高まると予想される。

コメット試験とは

コメット試験は、OstlingとJohansonが1984年に開発した、ゲルに包埋した個々の細胞のDNAを電気泳動する方法を基礎としている⁴⁾。その後、1988年にSinghらがpH13以上のアルカリ液を用いた試験法を⁵⁾、1990年にOliveらがその改変法を開発し⁶⁾、アルカリコメット試験の原型が作られた。コメット試験には中性コメット試験（Neutral Comet assay）とアルカリコメット試験（Alkaline Comet assay）がある。中性コメット試験ではpH7-8の中性条件下で電気泳動を行い、主として二本鎖DNAの切断部位、クロスリンク部位の検出が可能である。アルカリコメット試験では、pH13以上の強アルカリ下で電気泳動を行うことで、二本鎖および一本鎖のDNA切断部位、アルカリ不安定部位（Alkali-labile site）、除去修復部位（Excision-repair site）、クロスリンク部位といった多様なDNA損傷を検出することが可能である。なお、現在コメット試験と言えば後者のアルカリコメット試験を意味している。

コメット試験では次のような原理でDNA損傷を検出する。ゲルに包埋し固定した細胞に電流を通すと、マイナスに荷電したDNAは陽極に移動しようとする。このような電気泳動ではDNAは分子量が大きいほど移動しにくく、分子量が小さくなるほど移動しやすくなる。コメット試験はこの電気泳動の原理を利用して、DNA損傷を検出するものである。すなわち

Table 2 Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use S2(R1) (Apr.2008 ICH)

Option 1	
i.	Ames Test
ii.	<i>in vitro</i> Chromosome Aberration Test or <i>in vitro</i> Micronucleus Test or <i>in vitro</i> Mouse Lymphoma tk Gene Mutation Assay
iii.	<i>in vivo</i> Micronuclei or <i>in vivo</i> Chromosomal Aberrations Test
Option 2	
i.	Ames Test
ii.	<i>in vivo</i> Micronucleus Test and a second <i>in vivo</i> assay (Comet assay, Alkaline elution assay, transgenic mouse mutation assays, DNA covalent binding assays, or UDS assay)

* These two options for the standard battery are considered equally suitable.

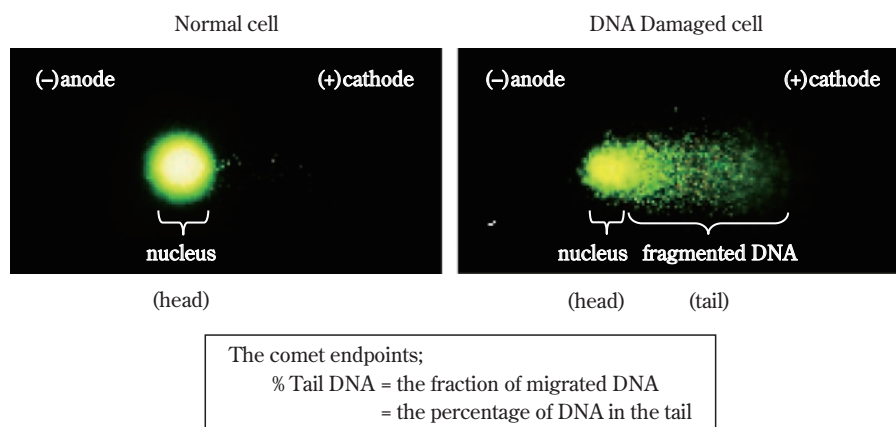


Fig. 1 Single-cell gel electrophoresis assay (Comet assay)

DNAに損傷がない場合、核のDNAは分子量が巨大であるため、ほとんど移動せず核そのままの丸い形を維持する。しかし、DNAに損傷がある場合、損傷により生じたDNA断片は大きさに応じて泳動されるため、コメット（彗星）のような像を呈する（Fig. 1）。

in vivo コメット試験の試験手順は、次の通りである。①化合物を動物に投与し、一定時間後、動物から目的の臓器を採取し、細胞を単離する。②細胞をアガロースゲルに包埋し、スライドガラス上に伸展する。③細胞膜を溶解し、強アルカリ下で電気泳動を行う。④DNAを蛍光染色し、蛍光顕微鏡および画像解析装置により、コメット像の蛍光強度を測定する（Fig. 2）。コメット試験の評価は、コメット像を主核部分（Head）と泳動により生じた尾部（Tail）に分け、それぞれの蛍光強度を求め、% Tail DNA（Tail intensity：コメット全体の明るさに対するTailの明るさの比率）を算出し、この値が対照群に対して有意に増加するかどうかで判定する。

in vivo コメット試験の利点は、細胞を単離すること

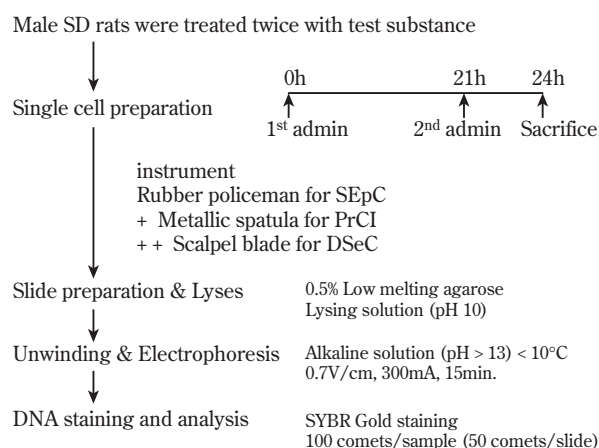


Fig. 2 Alkaline Comet assay

ができれば理論的にはあらゆる臓器を用いることが可能であること、ゲルに包埋した細胞を電気泳動する比較的簡便な方法であること、調べたい臓器のDNA損傷が感度良く検出できると期待されていること、実験動物数の削減にも貢献可能と考えられることである。

一方、問題点としては*in vivo* コメット試験に関するガイドラインは未だ制定されておらず、標準化された試験法がないことである。実施方法は各研究者に委ねられており、これまで実施されているコメット試験のデータに影響する手法のバリエーションも多く、結果の判定法も様々であった。この試験を信頼できる*in vivo* 試験として位置付けるためには、試験法の標準化が必要不可欠である。また、動物実験における3Rの観点から無駄な試験の実施をさけるためにも、統一された信頼できる試験法の確立ならびにガイドライン化が必須である。

JaCVAM国際バリデーション試験

in vivo コメット試験法の標準化の必要性が高まる中、遺伝毒性試験方法に関する国際ワークショップ（IWGTP；International Workshop on Genotoxicity Test Procedures）、コメット試験国際ワークショップ（ICAW；International Comet Assay Workshop）において、コメット試験の標準法について議論がなされた。各ワークショップにおける議論ならびに実施機関における試験法のバリエーションがTiceら（2000）⁷⁾ およびHartmannら（2003）⁸⁾ より報告され、*in vivo* コメット試験は標準法の確立に向け動き出した。

このような状況下、*in vivo* コメット試験国際バリデーションが日本代替法評価センター（JaCVAM；Japanese Center for Validation of Alternative Method）主催で、2006年8月に開始された。この国際バリデーション試験は以下機関の協賛を受け、実施されている。

- ・日本環境変異原学会/MMS研究会 (MMS/JEMS ; Japanese Environmental Mutagen Society/Mammalian Mutagenicity Study Group)
- ・欧州代替法評価センター (ECVAM ; European Center for the Validation of Alternative Methods)
- ・米国代替法評価センター (ICCVAM ; Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)
- ・毒性試験代替法評価センター (NICEATM ; NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods)

本国際バリデーション試験の目的は、*in vivo* コメット試験の変異原性評価能を検証し、プロトコルの標準化を行うことである。最終目標は*in vivo* コメット試験のOECD試験ガイドライン化の提案である。2008年までにバリデーション試験Phase1～3がリードラボにより実施され、試験方法・試験成立条件の検討等がなされた。さらにメインのバリデーション試験Phase4の実施へ向け、参加機関の募集が行われた。

当研究所ではEU/REACH規制や、農業、防疫薬における数年先の規制動向をにらみ、*in vivo* コメット試験の重要性に着目しており、プロアクティブに国際バリデーション試験を活用したいと考えた。国際バリデーション参加を通じて、UDS試験やトランスジェニック試験と比較して有用な試験系であるかどうか確認できること、常に最新の技術やプロトコルの入手が容易になること、さらに外部機関との人脈構築により、正確かつタイムリーな情報収集が可能となると考え、当研究所もこれに参加の意思を示した。バリデーション試験Phase4への参加要件は以下の通りであった。

- 1) GLP施設であること
- 2) コメット画像解析装置を保有すること
- 3) 5化合物以上の*in vivo* コメット試験評価経験

※3) について、*in vivo* コメットアッセイの経験が少ない機関は、以下のプレバリデーション試験を実施し、JaCVAM組織下のバリデーション運営委員会 (VMT ; Validation Management Team) へデータを提出。VMTによる審査を経て国際バリデーション試験への参加資格を取得。

プレバリデーション1, 2 : 陽性対照 エチルメタンスルホン酸 (EMS), 2試験

プレバリデーション3, 4 : コード化された2化合物

しかしながら、当研究所では 1) および 2) の参加要件を満たしたが、3) の5化合物以上のコメット試験の評価経験がなかったため、プレバリデーション試験を実施した。プレバリデーション試験の実施に

あたり、腺胃を用いたコメット試験の手法についていくつか検討を行った。検討内容については次項で詳述する。検討の結果、プレバリデーション1および2 (陽性対照を用いた*in vivo* コメット試験) を実施し、溶媒対照 (SC) 群の評価基準、および、陽性対照群の評価基準を満たし、当所において問題なく*in vivo* コメット試験が実施できることを確認した (Fig. 3, 4)。さらにプレバリデーション3および4 (コード化合物を用いた*in vivo* コメット試験) のデータをVMTへ提出し、国際バリデーション試験への参加資格を取得した。

当社を含む国内外の参加機関が決定し、2009年5月よりバリデーション試験Phase4 (13機関による30–50化合物の評価) が開始された。バリデーション試験Phase4は2010年末を終了目標とし、現在進行中である。

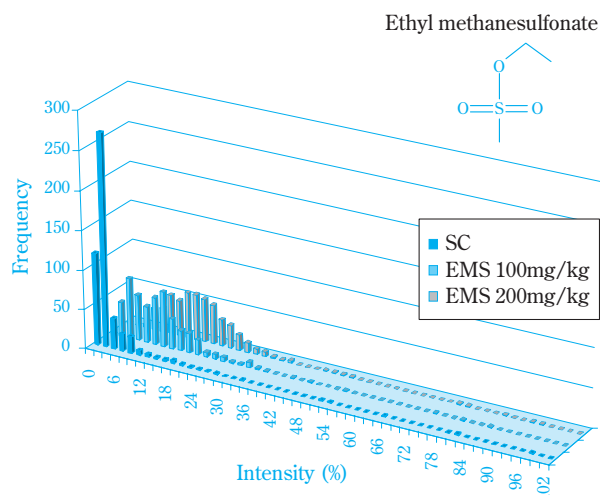


Fig. 3 DNA damage in liver induced by EMS

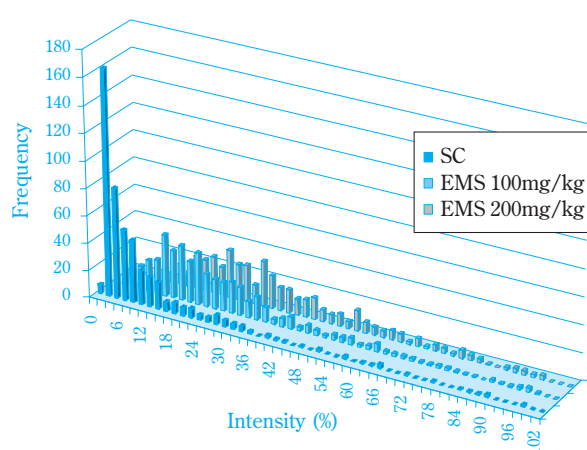


Fig. 4 DNA damage in glandular stomach induced by EMS

腺胃を用いた *in vivo* コメット試験の検討

in vivo コメット試験のバリデーション試験で用いられる標的器官/組織は、肝臓と腺胃である。肝臓は代謝において主要な役割をしており、化学物質の全身の影響を調べるための代表的な器官である。胃は経口投与で最初に直接化合物と接触し、化合物が比較的高濃度で存在すると考えられ、化学物質の直接作用および局所作用を調べるための代表的な器官である。この二つの器官/組織のうち、肝臓は比較的均一な細胞構造の集まりであるため、細胞の採取場所についてはあまり考慮する必要はないが、分化した細胞が層の構造をとる腺胃からコメット試験で評価すべき細胞を単離する方法について、詳細な検討がこれまでなされていなかった。

始めに腺胃組織の構造を説明する。腺胃の粘膜は食道や前胃に隣接する噴門腺、胃粘膜の主体をなす胃底腺および十二指腸に続く幽門腺粘膜より構成される (Fig. 5)。腺胃の粘膜層は大きく分けて、被覆上皮、峽部 (増殖帯)、腺部から成る。各腺の胃内腔側表面から少し深い所に位置する腺峽部の増殖帯の未分化細胞 (PrCI : Proliferating cell zone in isthmus) は、分裂増殖した後、成熟しながら胃内腔側表面の被覆上皮 (SEpC : Surface epithelial cell zone)、もしくはより深い腺部 (DSeC : Differentiated secretory cell zone) へと移動する (Fig. 6)。胃粘膜細胞の寿命は、腺部 (DSeC) の壁細胞や主細胞は200日程度だが、被覆上皮細胞 (SEpC) は3日程度と考えられている。これは腺胃が粘液を出す組織であり、被覆上皮細胞は粘液とともに数日で新しい細胞に置き換えられるためである。そのため、被覆上皮細胞は細胞死 (アポトーシス) の起こった細胞を多く含む部分となる。コメット試験ではアポトーシスによるDNA切断と変異原性によるDNA損傷を区別できない。さらに、被覆上皮細胞の寿命自体が短いことから、この細胞が将来がん化する頻度は低く、変異原性の評価対象としては適切ではないと考えられる。一方、被覆上皮細胞の下層にある増殖帯の細胞は未分化で細胞分裂が盛んであることから、この細胞がDNA損傷を受けることでがん細胞のもととなりうる危険性の高い細胞と考えられる。すなわちこの未分化細胞 (PrCI) を *in vivo* コメット試験の標的細胞とすべきであると考えられた。

腺胃から被覆上皮細胞を除き、未分化細胞を単離する方法についてVMTより提示されたバリデーションプロトコルでは、各研究者の力加減や感覚に依存するところが大きく、また、この方法で実際に未分化細胞だけが採取されているのかの確認もなされていなかった。そこで、当研究所において腺胃を用

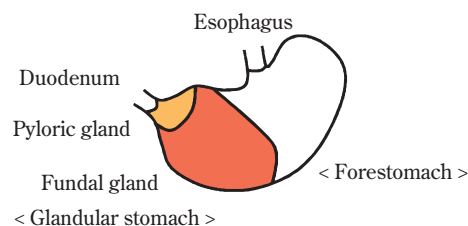
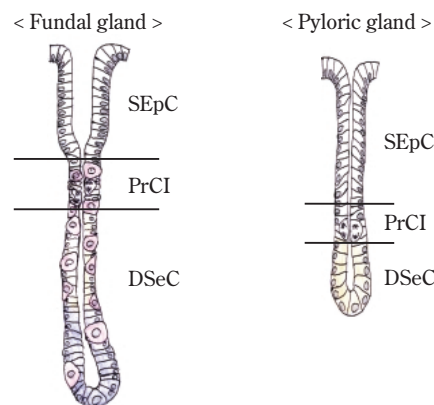


Fig. 5 Compartmentalization of rat's gastric mucosa



SEpC : Surface epithelial cell zone, containing columnar epithelial cells

PrCI : Proliferating cell zone in isthmus

DSeC : Differentiated secretory cell zone, containing differentiated secretory cells

Fig. 6 Target cells of glandular stomach

いた *in vivo* コメット試験について以下の検討を実施した。

<腺胃からの細胞採取方法検討>

まず、腺胃から目的の細胞を採取する方法を検討した。細胞採取器具として、ラバースクレーパー (IWAKI, Cell Scraper, ディッシュプレート用を使用)、金属ヘラ、メスを用いた。細胞採取器具、掻き取りの強さ・回数を変えることで腺胃のどの層まで剥離されているか検討を行った。剥離層の確認は、掻き取り後の組織を用いて病理標本を作製し、病理組織学的検査により行った。その結果、ラバースクレーパーのみを用いて掻き取りを行った場合、掻き取りの強さ・回数を増やしても、粘膜表面にある被覆上皮細胞 (SEpC) は剥離されるが、増殖帯の未分化細胞はほとんど剥離されないことが判明した。そこで、ラバースクレーパーを用いて被覆上皮細胞をきれいに除去した後、さらに金属ヘラを用いて掻き取りを行った。この方法により目的の細胞である未分化細胞 (PrCI) のみを剥離することができた。また、ラバースクレーパーと金属ヘラで掻き取りを行った後、メスを用いて掻

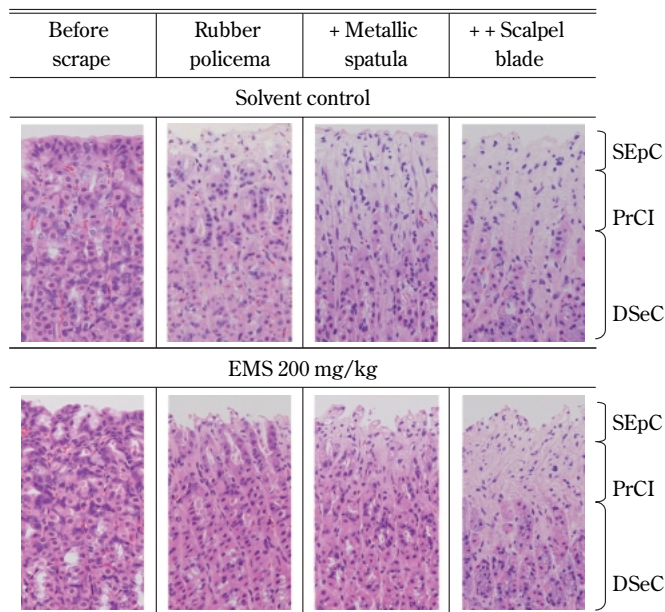


Fig. 7 Histopathological analysis –Fundal gland

き取りを行うと、増殖帯の下層の腺部（DSeC）を剥離できた（Fig. 7）。

＜腺胃の各層の細胞を用いた *in vivo* コメット試験＞

細胞採取器具の検討により、被覆上皮細胞（SEpC）、増殖帯の未分化細胞（PrCI）、増殖帯下層腺部の細胞（DSeC）をそれぞれ採取することができたため、目的の細胞である増殖帯の未分化細胞と目的外の細胞でのコメット試験評価への影響について検討を実施した。被験物質には陽性対照であるEMSを用い、同じ動物から胃底腺の被覆上皮細胞、増殖帯の未分化細胞、増殖帯下層腺部の細胞懸濁液をそれぞれ調製し、コメット試験により細胞層毎のDNA損傷性の比較を行った。その結果、溶媒対照群はDNAが損傷を受けていないにも関わらず、被覆上皮細胞の%Tail DNA値は未分化細胞、腺部の細胞と比較して高い値を示した。これは、被覆上皮細胞は細胞死（アポトーシ

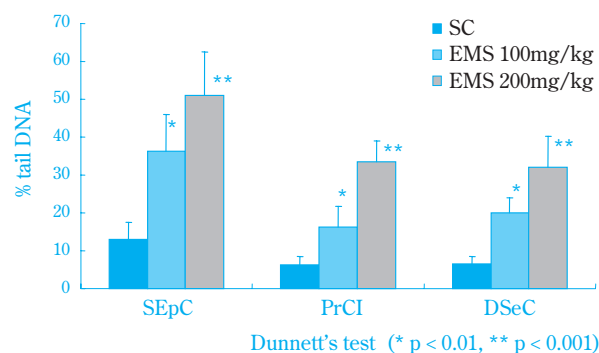


Fig. 8 DNA damage of the layers in fundal glands induced by EMS

ス)を起こした細胞を多く含んでいるため、DNAが化合物による損傷を受けていなくても、アポトーシスによるDNAの断片化が起きているためと考えられる。また、陽性対照群はいずれの細胞を用いた場合でも、溶媒対照群に対して有意な増加が認められ、用量依存性も認められた。なお、陽性対照群の増加の割合はいずれの細胞でも大差はなかった（Fig. 8）。

＜胃底腺および幽門腺を用いた *in vivo* コメット試験＞

腺胃は、噴門腺、胃底腺および幽門腺より構成される。*in vivo* コメット試験のパリデーショナルプロトコルでは、胃底腺および幽門腺を区別せずに腺胃細胞を採取する。発がん物質に対する感受性は胃底腺より幽門腺の方が高いという報告⁹⁾があったことから、胃底腺および幽門腺のそれぞれから増殖帯の未分化細胞を採取し、*in vivo* コメット試験評価への影響を検討した。幽門腺についても、ラバースクレーパーにより被覆上皮細胞を剥離後、金属ヘラにより増殖帯の未分化細胞を剥離した。幽門腺における剥離層の確認は、掻き取り後の組織を用いて病理標本作製し、病理組織学的検査により行った（Fig. 9）。

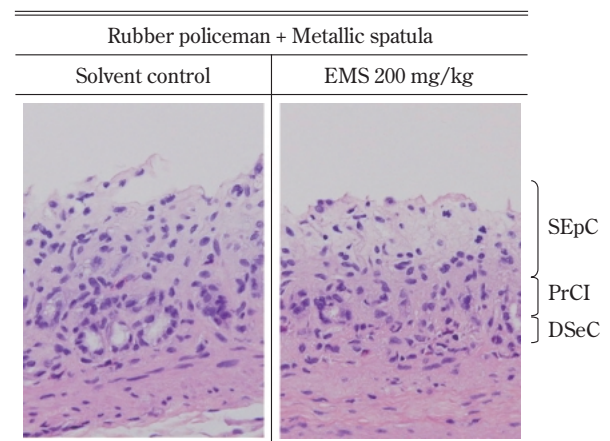


Fig. 9 Histopathological analysis –Pyloric gland

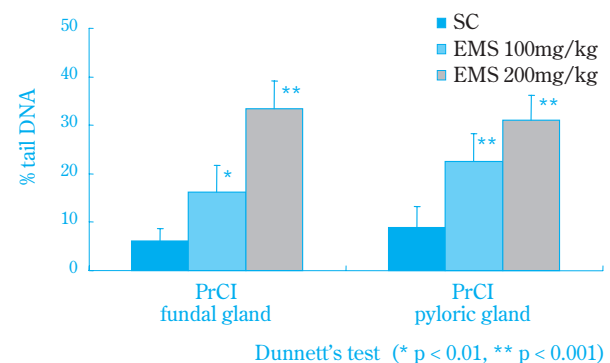


Fig. 10 DNA damage in the fundal gland and the pyloric gland induced by EMS

その結果、胃底腺および幽門腺の溶媒対照群、陽性対照群の% Tail DNA値は同程度であり、DNA損傷性の違いは認められなかった (Fig. 10)。

<2,6-DATを用いた*in vivo*コメット試験>

陽性対照EMSを用いた検討結果から、被覆上皮細胞は未分化細胞と比較して、溶媒対照群、陽性対照群ともに% Tail DNA値が高値を示すことが明らかとなった。これは被覆上皮細胞が胃内腔側表面に位置することや、アポトーシスを起こした細胞を多く含んでいることが関係していると考えられる。被覆上皮細胞が評価に用いられた場合、試験の感受性や結果に影響を及ぼす懸念がある。そこで、明らかな陽性を示すEMS以外の化合物では試験の感受性にどのような影響を及ぼすかを調べるため、さらに被覆上皮細胞と未分化細胞を用いて検討を行った。被験物質は2,6-DAT (2,6-diaminotoluene、Cas No. 823-40-5)を用いた。2,6-DATのこれまで得られている知見では、多くの*in vitro*変異原性試験は陽性であるが、ほとんどの*in vivo*変異原性試験は陰性で、発がん性は認められていない。また、2,6-DATの*in vivo*コメット試験についてSekihashiら (2002)¹⁰⁾による報告では、ラットおよびマウスの臓器 (胃、大腸、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄) のいずれにおいても有意な増加は認められていない。そこで被覆上皮細胞および未分化細胞を用いた*in vivo*コメット試験を行った結果、増殖帯の未分化細胞では2,6-DAT投与群と溶媒対照群とで有意な変化は認められなかったが、被覆上皮細胞では2,6-DAT投与群 (250mg/kg) において溶媒対照群と比較して有意な増加が認められた (Dunnett's test, 片側, $p < 0.05$) (Fig. 11)。被覆上皮細胞はアポトーシスの起こった細胞を多く含むため、アポトーシス細胞含量のふれが結果に影響し、偶発的に有意差がついたものかもしれない。あるいはこの結果は、胃表面にある被覆上皮細胞では、2,6-DATの影響でDNA

損傷が起きていることを示唆するものかもしれない。しかし、たとえ被覆上皮細胞でDNA損傷が生じていたとしても、この細胞の寿命は3日程度であり、細胞のターンオーバーが早いことを考慮すると、将来このDNA損傷が発がんにつながるとは考えにくい。発がん性のスクリーニングを目的とし、胃を用いて化合物の変異原性を調べる上では、DNA損傷をうけることでがん細胞となりうる確度の高い未分化細胞を用いることが適切と考える。実際、2,6-DATには発がん性は認められておらず、被覆上皮細胞のコメット試験結果より、DNA損傷が認められなかった未分化細胞のコメット試験結果の方が発がん性試験結果と関連していると考えられる。2,6-DATは一例ではあるが、目的外の被覆上皮細胞が混入すると正しい結果の得られない場合のあることを示唆している。適切な細胞を用いることで、発がん性のスクリーニングという試験の意義だけでなく、国際バリデーションにおいても精度の向上に寄与し、試験系の信頼性向上にもつながると考える。当研究所における検討により、被覆上皮細胞を除き、増殖帯の未分化細胞を採取する方法を確立したことは、今後の*in vivo*コメット試験の有用性を確認していく上でも意義深いと考える。

おわりに

変異原性を有する化学物質はDNAの構造や機能に直接あるいは間接的に影響を与え、その結果、DNA損傷やDNA修復、遺伝子の突然変異や染色体異常を引き起こす。遺伝子突然変異や染色体異常は、発がんや催奇形性等、様々な疾病を引き起こす引き金となる。化学物質の変異原性の評価において、*in vivo*コメット試験は、これまで第二の*in vivo*試験として最も多く実施されてきた不定期DNA合成試験 (UDS試験) に替わる試験として、注目が高まっている。EUではすでに化合物の登録に*in vivo*コメット試験のデータ要求を行っている規制当局もあり、各国の規制当局も*in vivo*コメット試験の有用性に注目するようになってきた。*in vivo*コメット試験を第二の妥当な*in vivo*試験として定着させるために、試験法の最適化ならびに標準化が必要不可欠である。今後、*in vivo*コメット試験の有用性が確認され、OECD試験ガイドライン化されると、これまで以上に規制当局からのデータ要求が増えると予想される。

当研究所では、規制動向をすばやく感知し、OECDガイドライン化を視野に入れた*in vivo*コメット試験国際バリデーション試験の参加の機会を捉え、プレバリデーション試験を行い、背景データを蓄積した。また、試験方法の最適化のため、腺胃細胞の採取方法について検討を行い、最も適切な部位と考えられ

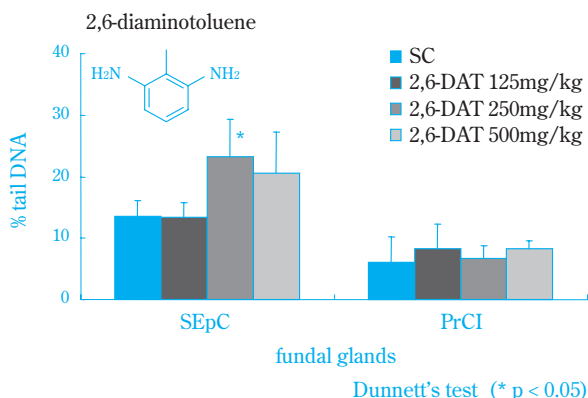


Fig. 11 DNA damage of the layers in fundal gland induced by 2,6-DAT

る増殖帯の未分化細胞の採取法を確立した。当研究所では、2009年から開始されたコメット試験国際バリデーション試験へ参画するとともに、今後の世界的な動向に着目し、*in vivo* コメット試験の変異原性評価能を適切に検証していきたいと考える。

引用文献

- 1) Committee on mutagenicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COM), “UK COM Guidance on a strategy for testing of chemicals for mutagenicity”, (2000).
- 2) 浅野間 光治, 荒木 春美, 大澤 浩一, 中井 康晴, 林 宏行, 若田 明裕, 森田 健, *Environ. Mutagen Res.*, **25**, 45 (2003).
- 3) International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), “Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use S2(R1)”, (2008).
- 4) O. Ostling and K. J. Johanson, *Biochem Biophys Res Commun.*, **123** (1), 291 (1984).
- 5) N.P. Singh, M.T. McCoy, R.R. Tice and E.L. Schneider., *Exp Cell Res.*, **175** (1), 184 (1988).
- 6) P.L. Olive, J.P. Banáth and R.E. Durand, *Radiat Res.*, **122** (1), 86 (1990).
- 7) R.R. Tice, E. Agurell, D. Anderson, B. Burlinson, A. Hartmann, H. Kobayashi, Y. Miyamae, E. Rojas, J.-C. Ryu and Y. F. Sasaki, *Environ Mol Mutagen.*, **35** (3), 206 (2000).
- 8) A. Hartmann, E. Agurell, C. Beevers, S. Brendler-Schwaab, B. Burlinson, P. Clay, A. Collins, A. Smith, G. Speit, V. Thybaud and R R Tice, *Mutagenesis*, **18** (1), 45 (2003).
- 9) 伊東 信行 (編著), “最新 毒性病理学”, 中山書店 (1994), p. 127.
- 10) K. Sekihashi, A. Yamamoto, Y. Matsumura, S. Ueno, M. Watanabe-Akanuma, F. Kassie, S. Knasmüller, S. Tsuda and Y.F. Sasaki, *Mutat Res.*, **517** (1-2), 53 (2002).

PROFILE



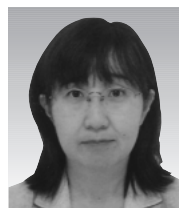
松山 良子
Ryoko MATSUYAMA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究員



北本 幸子
Sachiko KITAMOTO
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



緒方 敬子
Keiko OGATA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究員



太田 美佳
Mika OOTA
住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

工業製品中の 欧州規制対象物質試験法

(株)住化分析センター
愛媛事業所
大西 雅之

Analytical Method for Restricted Substances in Industrial Products Regulated by EU

Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.
Ehime Laboratory
Masayuki ONISHI

In recent years, advanced regulations concerning restrictions on the use of hazardous substances have been enforced in the European Union (EU) as environmental pollution control acts. Subsequent to the RoHS (Restriction of the use of certain Hazardous Substances in electrical and electronic equipment) directive for electric and electronic equipment, restrictions on the use of hazardous substances are being examined in the field of all industrial products, where REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) regulations have been enforced. The use of fifteen substances of very high concern has been restricted by the REACH regulations.

The European Commission (EC) has submitted proposals to amend the RoHS directive and one proposal is to consider adding four substances to the list of restricted substances. The importance of hazardous substances management in industrial products is increasing more and more from such a background.

This paper describes testing methods for restricted substances in industrial products regulated by the EU.

はじめに

1992年にリオデジャネイロで開催された国連環境サミットにおいて21世紀に向け持続可能な開発を実現するために必要な行動計画、「アジェンダ21」が採択されたのを機に、2002年ヨハネスブルクで「持続可能な開発に関する世界会議」が開催された。又、2006年ドバイで「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」が採択され、「2020年」までに「リスク評価」に基づき「予防的取り組み」をキーワードに化学物質を管理していくことが明示された。このような背景のもと、2006年7月に施行された欧州連合（EU）の電気電子機器に関する化学物質指令であるRoHS指令（Restriction of the use of certain Hazardous Substances in electrical and electronic equipment）が発端になり製品中の化学物質管理は、世界各国へ広まり、対象物質も増加していく傾向にある。RoHS以後、ストックホルム条約、REACH規則（Registration, Evaluation,

Authorization and Restriction of Chemicals）などの化学物質管理規則が施行されている。

1. ロッテルダム条約

ロッテルダム条約は、1998年9月に採択され、特定の有害な化学物質について事前の情報に基づく同意手続きに関する条約であり、別名PIC（Prior Informed Consent）とも呼ばれている。特定の化学物質の特性について情報交換を促進し、当該化学物質の輸入及び輸出に関する各国の意思決定の手続を規定し並びにその決定を締約国に周知させ、人の健康及び環境を潜在的な害から保護することを目的としている。ロッテルダム条約では、締約国はロッテルダム条約附属書Ⅲに掲載された40種の化学物質についての輸入意思を条約事務局に登録し、輸出締約国は輸入締約国の輸入意思に従うことを確保する義務等が定められている。2009年2月には付属書に新たにトリブチルスズ化合物が追加された。

2. RoHS指令¹⁾

RoHSとは「Restriction of the use of certain Hazardous Substances in electrical and electronic equipment」の略であり2006年7月1日に施行され、電気電子機器の廃棄物による環境負荷を低減するために、特定の化学物質の使用を制限した法律である。規制対象となる物質は、鉛、水銀、カドミウム、六価クロム、特定臭素系難燃剤2種（ポリ臭化ビフェニル及びポリ臭化ジフェニルエーテル）である。最大許容濃度は鉛、水銀、六価クロム、特定臭素系難燃剤2種で0.1重量%、カドミウムで0.01重量%である。RoHS指令の特徴は、化学物質管理をこれまでの環境中から、製品中へと移行した点である。EUで始まったRoHS指令は、現在、中国版、韓国版、トルコ版等類似規制が世界中に広まり、米国版RoHSも2010年7月頃には施行されると見込まれている。

また、2008年12月、欧州委員会は、RoHS指令の改訂版を提案した。改訂版RoHS指令案では従来の6物質に加え、ヘキサブロモシクロドデカン、フタル酸(2-エチルヘキシル)、フタル酸ベンジルブチル及びフタル酸ジブチルの4物質について新たに優先評価が提案された。そのため今後これら4物質はRoHS指令の禁止物質に指定される可能性がある。

3. REACH規則^{1), 2)}

REACHとは「Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals」の略であり、化学物質の登録、評価、認可、制限に関するEUの総合的な化学物質規制である。電気電子機器中の特定の化学物質のみを対象としているRoHS指令と異なり、REACH規則は、医薬品、農薬及び食品添加物を除く新規ならびに既存の全ての化学物質を対象としており、その目的は「人の健康及び環境の高レベル保護」、「物質の有害性評価のための代替手法の促進（動物試験の代替）」、「EU企業の競争力の強化」及び「EU市場における物質の自由な移動の促進」である。REACH規則は化学物質を包括的に管理する規制であり、以下のような特徴が挙げられる。

- ・既存化学物質及び新規化学物質を同じシステムで管理
- ・登録情報の共有・共同提出
- ・リスク評価の責任が産業側に移行
- ・サプライチェーンを通じた安全管理

さらにREACH規則は、製品中の高懸念物質についても規制の対象としている。高懸念物質は発がん性、変異原性及び生殖発生毒性物質（CMR; Carcinogens, Mutagens, toxic to Reproduction）、難分解性、生物蓄積性及び毒性物質（PBT; Persistent, Bioaccumulative, Toxic）、高難分解性及び高生物蓄積性物質

Table 1 Substances of very high concern in REACH regulation

	Substances name	Reason for proposing
1	Anthracene	PBT*
2	4,4'-Diaminodiphenylmethane	CMR**
3	Dibutyl phthalate	CMR**
4	Cobalt dichloride	CMR**
5	Diarsenic pentaoxide	CMR**
6	Diarsenic trioxide	CMR**
7	Sodium dichromate dihydrate	CMR**
8	Musk xylene	vPvB***
9	Bis(2-ethyl(hexyl)phthalate	CMR**
10	Hexabromocyclododecane	PBT*
11	Alkanes, C10 ~ 13, Chloro (Short Chain Chlorinated Paraffines)	CMR**
12	Bis(tributyltin)oxide	PBT*
13	Lead hydrogen arsenate	CMR**
14	Triethyl arsenate	CMR**
15	Benzyl butyl phthalate	CMR**

* : Persistent, Bioaccumulative, Toxic

** : Carcinogens, Mutagens, toxic to Reproduction

*** : very Persistent, very Bioaccumulative

(vPvB; very Persistent, very Bioaccumulative)、内分泌攪乱物質等の基準に該当する物質の中から選定される。2008年10月、欧州化学品庁は高懸念物質としてTable 1に示す15物質を発表した。

さらに欧州化学品庁は、早くも次の高懸念物質候補としてTable 2の15物質を挙げており（2009年10月現在）、今後も高懸念物質は逐次追加されていく見込みである。

Table 2 Potential substances of very high concern in REACH regulation

	Substances name	Reason for proposing
1	Anthracene oil	PBT
2	Anthracene oil, anthracene, paste, distin. lights	PBT
3	Antracene oil, anthracene, paste, antracene fraction	PBT
4	Anthracene oil, antracene-low	PBT
5	Anthracene oil, anthracene paste	PBT
6	Coal tar pitch, high temperature	PBT and CMR
7	Acrylamide	CMR
8	Aluminosilicate, refractory ceramic fibres	CMR
9	Zirconia aluminosilicate, refractory ceramic fibres	CMR
10	2,4-Dinitrotoluene	CMR
11	Diisobutyl phthalate	CMR
12	Lead chromate	CMR
13	Lead chromate molybdate sulphate red (C.I. Pigment Red104)	CMR
14	Lead chromate yellow(C.I. Pigment Yellow34)	CMR
15	Tris(2-chloroethyl)phosphate	CMR

PBT and CMR are same meaning as Table 1

REACH 規則33条により高懸念物質を成形品中に0.1重量%以上含む場合は、ユーザーへの情報伝達又は45日以内に含有情報を回答しなければならない。そのためREACH 規則対応では製品中の高懸念物質の情報を把握する必要があり、その手段の一つとして分析は重要な役割を果たしている。

本稿では現在REACH 高懸念物質に規定されている15物質のうち有機成分7物質及び次の高懸念物質候補となった15物質のうち有機成分3物質の分析法、改定RoHS指令案で優先評価が提案されたヘキサブロモシクロドデカン及びRoHS 指定対象とはされていないがその有害性が懸念されているテトラブロモビスフェノールAの同時分析法及び2009年2月にロッテルダム条約に追加されたトリブチルスズ化合物の精密分析法について紹介する。

各規制対象物質の試験方法

1. REACH 高懸念物質の試験方法

REACH 高懸念物質はガスクロマトグラフ/質量分析計（GC-MS）を用いて測定できる。本法による測定対象は高懸念物質（アントラセン、ムスクキシレン、フタル酸ジブチル、フタル酸（2-エチルヘキシル）、フタル酸ベンジルブチル、4,4'-ジアミノジフェニルメタン、ヘキサブロモシクロドデカン）に加え、追加候補物質に挙げられた3物質（フタル酸ジイソブチル、

リン酸トリス2-(クロロエチル) 及び2,4-ジニトロトルエン）の合計10物質とした。

(1) 測定方法

測定の第一歩は、工業製品からの目的成分の抽出である。ここでは、有機溶媒による超音波抽出を採用した。この際、試料を凍結粉碎し微粉末化することで、表面積を高め抽出効率をあげる必要がある。抽出液は、GC-MSにて測定する。GC-MSクロマトグラムをFig. 1に、各物質のマススペクトルをFig. 2示す。

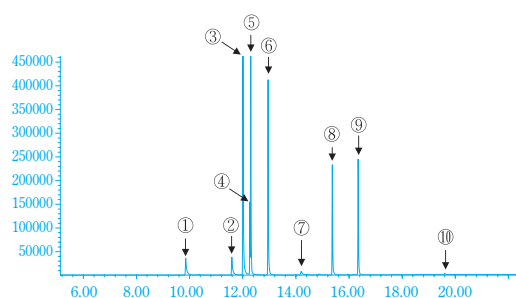
定量は、標準物質（試料中濃度0.01重量%相当）のピーク面積値との比較により行う。定量を行った結果、下限値以上検出された場合はピークの同定を行う。同定は、クロマトグラムの保持時間及びモニターイオンの強度比から行う。さらに、SCANモードでも測定し、そのスペクトルパターンとFig. 2に示した標準物質のスペクトルパターンを比較し、同定することも可能である。

(2) モニタリング調査結果

市販されている工業製品に対して有機成分の定量を行った。今回の調査ではポリスチレン、ABS樹脂など全19種類の材料を測定の対象とした。その結果をTable 3に示す。これより一部の材料から高懸念物質が0.1重量%以上検出された。

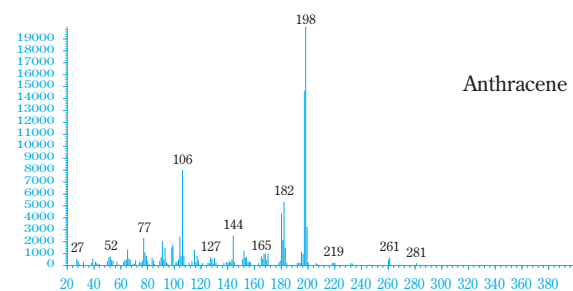
Table 3 Result of determination of substances of very high concern in industrial product (wt. %)

Product No.	material	Anthracene	Musk xylene	4,4'-Diaminodiphenylmethane	Hexabromocyclododecane	Dibutyl phthalate	Benzyl butyl phthalate	Bis (2-ethylhexyl) phthalate	Diisobutyl Phthalate	2,4-Dinitrotoluene	Tris (2-chloroethyl) phosphate
1	Polystyrene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
2	Polystyrene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
3	PET	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
4	PET	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	3.0	< 0.01	< 0.01	< 0.01
5	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
6	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
7	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
8	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
9	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
10	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
11	Polypropylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
12	ABS	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
13	ABS	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
14	ABS	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
15	PVC	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	14	2.1	0.024	< 0.01	< 0.01
16	PVC	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	5.0	< 0.01	< 0.01
17	Polyester and Polyethylene	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.020	< 0.01	< 0.01
18	Styrene acrylonitrile	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
19	-	< 0.01	0.030	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

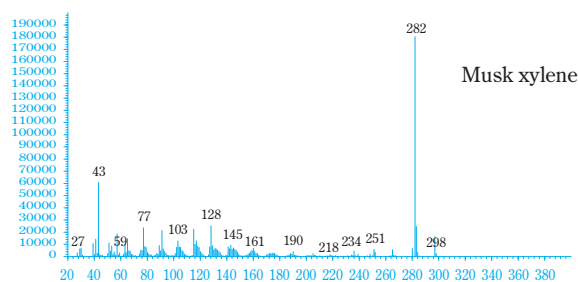


- ① 2,4-Dinitrotoluene
- ② Tris(2-chloroethyl)phosphate
- ③ Anthracene
- ④ Musk xylene
- ⑤ Diisobutyl phthalate
- ⑥ Dibutyl phthalate
- ⑦ 4,4-Diaminodiphenylmethane
- ⑧ Benzyl butyl phthalate
- ⑨ Bis(2-ethylhexyl)phthalate
- ⑩ Hexabromocyclododecane

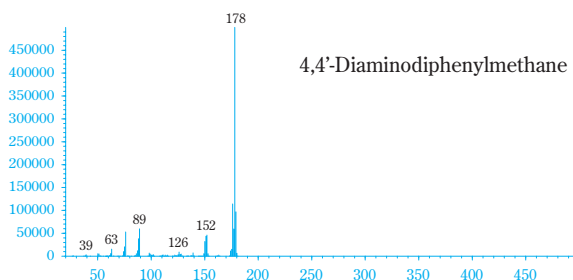
Fig. 1 Typical TIC chromatogram of substances of very high concern by GC-MS



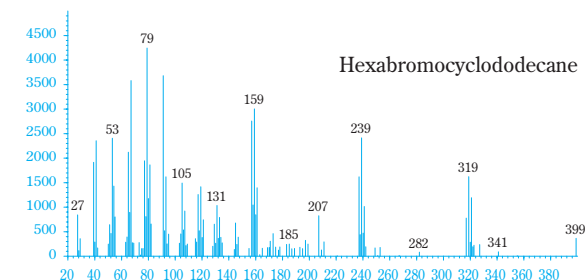
Anthracene



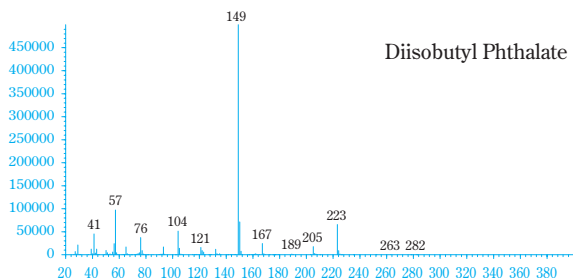
Musk xylene



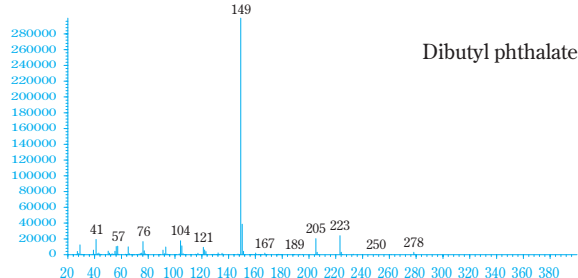
4,4'-Diaminodiphenylmethane



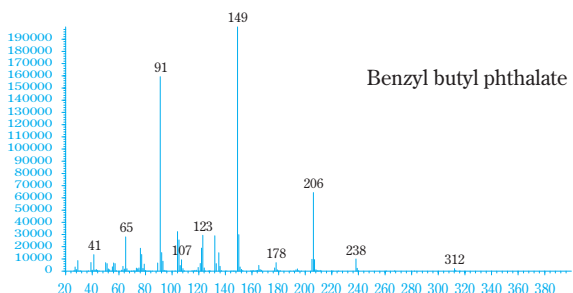
Hexabromocyclododecane



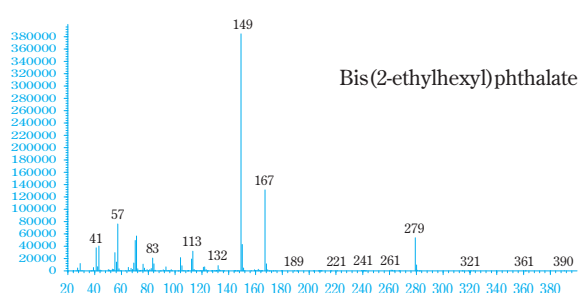
Diisobutyl Phthalate



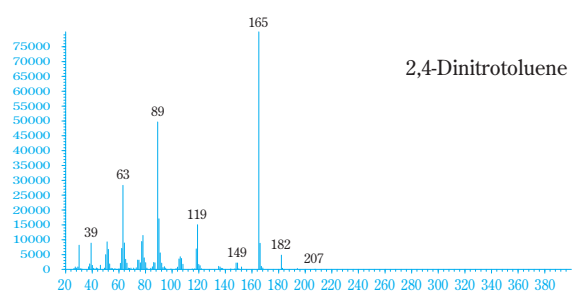
Dibutyl phthalate



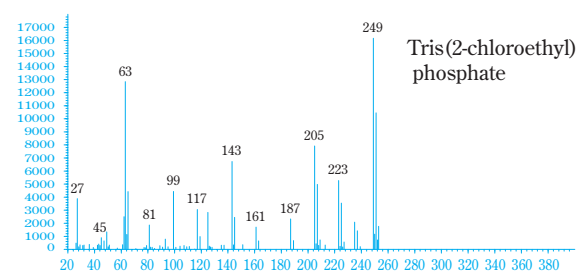
Benzyl butyl phthalate



Bis(2-ethylhexyl)phthalate



2,4-Dinitrotoluene



Tris(2-chloroethyl)
phosphate

Fig. 2 Mass spectrums of substances of very high concern

2. 臭素系難燃剤の試験方法

プラスチックやゴムなどの有機高分子材料を含む部材及び部品は、快適な生活には欠かすことのできない家電製品、自動車、OA機器等に数多く使われている。これは有機高分子材料が加工性や絶縁性が優れていることに加え、材料の軽量化、低価格化に寄与することによる。この基本特性に加え、耐熱性や難燃性の向上により使用量は、さらに増大している。

有機高分子材料に難燃性を与える難燃剤は、無機系、臭素系、塩素系、リン系等が用いられる。これらのうち国内で最も使用量が多いのは、無機系であり臭素系、リン系が続く³⁾。このうち塩素系および臭素系難燃剤の多くは生体への有害性が懸念されていることに加え、様々な材料に使われていることから地球規模で拡散し重大な環境汚染を引き起こす恐れのある物質として注目を集めている。またこれら難燃剤は、燃焼時にダイオキシン類を発生する可能性があることから国際的に使用を規制する動きが強まっている。RoHS指令は、ポリ臭化ビフェニル (PBB) 及びポリ臭化ジフェニルエーテル (PBDE) を特定臭素系難燃剤として指定し、規制値以下であることを求めている。

ヘキサブロモシクロデカン (HBCDD) 及びテトラブロモビスフェノールA (TBBPA) は、このような状況からPBB,PBDEに代わる化合物として注目されてきた。しかし、近年ではこれら2物質に対しても規制の動きが強まりHBCDDは、はじめに述べたようにREACH高懸念物質の1つで、改訂版RoHS指令案の優先評価物質にもなっている。また、TBBPAはノルウェー版RoHS案の規制対象物質に挙げられており、規制動向が注目されている物質の一つである。

本試験において対象となる試料は、原材料から成型品、複合材料まで多種多様であり、試料によってその性状や測定妨害成分が異なるため、同じ前処理方法が適用できるとは限らない。ここでは製品中のHBCDD及びTBBPAの前処理方法について紹介する。

(1) 前処理方法

製品中に含まれる目的成分は、測定する際に製品内部から抽出することが必要である。真鍋ら^{4), 5)}は、特定臭素系化合物 (PBB, PBDE) を樹脂から抽出する為に再沈殿法、超音波抽出法、ソックスレー抽出法などを用いている。HBCDD及びTBBPAの前処理方法は、超音波抽出法で目的成分を十分に抽出できる事を確認し、これを採用した。

次に抽出溶液中に目的成分と共存している試料由来夾雑物質を排除し、目的物質単独の溶液に精製する必要がある。この精製方法として硫酸処理がよく用いられる。この方法は試料中に含まれるポリマー

などの夾雑物質を硫酸により分解し、低分子化して極性を上げ、夾雑物質を硫酸層へと移し、除去する方法である。ただし、夾雑物質が目的成分と同じ挙動を示す場合、完全に除去することは不可能である。そのような場合には活性化したシリカゲルなどを用いて夾雑物質を吸着分離するカラムクロマト処理が有効である⁶⁾。今回の測定では硫酸処理で高い精製効果が得られ、また硫酸により目的成分が分解しなかったことから、硫酸処理を選択した。

(2) 測定及び定量

一般に有機成分を測定する際には、GC-MSを用いることが多い。しかし、HBCDDやTBBPAのGC-MSによる測定では、以下の問題が指摘されている。

- ・ HBCDDの異性体を分離定量できない。
- ・ TBBPA測定にはトリメチルシリル (TMS) 化剤による誘導体化が必須で、その操作が煩雑である。
- ・ TBBPA誘導体化のためのTMS化剤が測定溶液に共存すると、HBCDDの回収率が低下し、TBBPAとHBCDDの同時定量が困難になる (Fig. 3)。

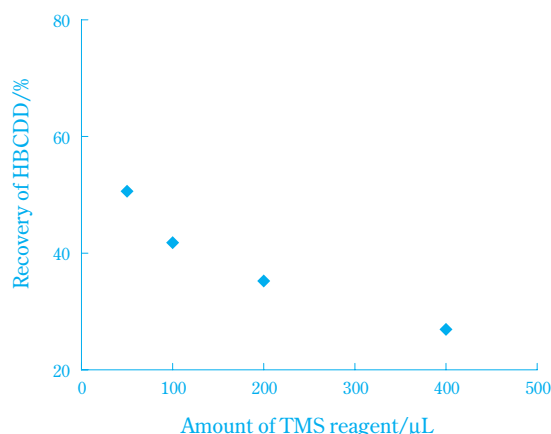


Fig. 3 Recovery of HBCDD with TMS reagent

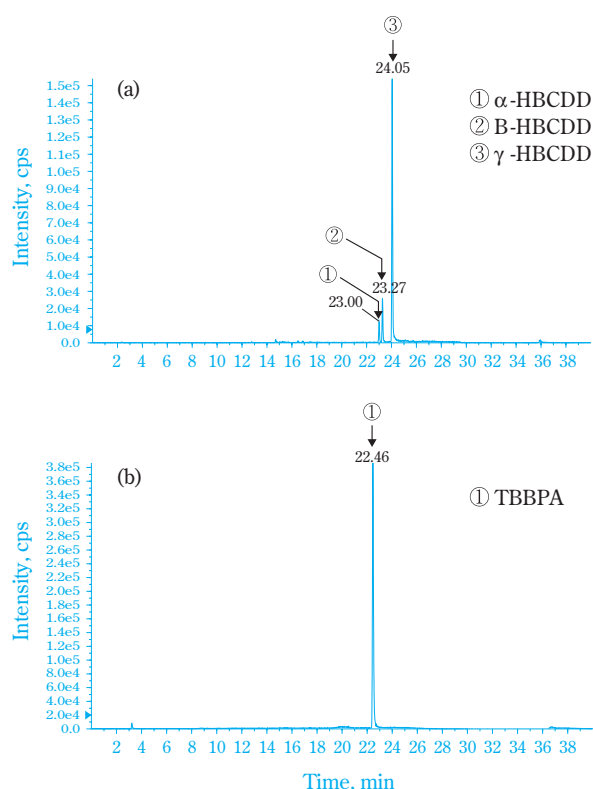
GC-MSの代替法として着目されているのが、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS法) である^{6), 7)}。近年、LC-MS/MSの普及、発展に伴いLC-MS/MSを用いた測定例が多く発表されている。ここでは、LC-MS/MSを用いて測定を行った。測定条件をTable 4に示し、Fig. 4にLC-MS/MSクロマトグラムを示す。この結果からHBCDDの α , β , γ の異性体分離が可能となった。検量線は5ng/mL ~ 1000ng/mLの濃度範囲で良好な直線性を示した。

(3) 添加回収試験

市販品のポリスチレンにHBCDD及びTBBPAの標準物質を添加し、添加回収試験を行った。その結果、

Table 4 Analytical condition for determination of HBCDD and TBBPA

LC system	ACQUITY UPLC system (Waters)			
MS/MS system	Qtrap3200 (Applied Biosystems)			
Column	SUMIPAX ODS D-210MS 5 μ m (2mm I.D. $\times$ 5cm)			
Mobile phase				
A	Acetonitrile			
B	water			
Gradient				
Time/min	0	20	30	40
A conc./%	5	5	100	100
B conc./%	95	95	0	0
Flow rate	0.2mL/min			
Column temp.	40°C			
Injection volume	5 μ L			
Ionization method	ESI			
Mode	MRM (Multiple Reaction Monitoring)			
Polarity	Negative			
Monitoring time	40min			

**Fig. 4** Typical MRM chromatograms of HBCDD and TBBPA by LC-MS/MS
(a) HBCDD, (b) TBBPA

HBCDD 及び TBBPA 共に回収率は90%以上と良好な結果が得られ、本分析法の妥当性が確認できた。

3. 有機スズ化合物の試験法

有機スズ化合物はスズに1～4個のアルキル基などが結合した化合物の総称で、塩化ビニル樹脂の安定

剤や触媒、ガラス被覆剤などとして広く使用されている。特に塩化ビニル樹脂製品では熱や光による分解を防止するために、1～1.5%程度のジブチルスズ及びジオクチルスズ化合物、最近ではジメチルスズ化合物が添加されている。

有機スズ化合物の中でもトリブチルスズ化合物類は毒性が強く、特にビストリブチルスズオキシドはREACH 高懸念物質に指定されている。先にも述べたように、トリブチルスズ化合物は2009年2月1日から有害化学物質等の輸出入の事前同意手続きに関するロッテルダム条約のPIC リストに追加された。このため製品中のトリブチルスズ化合物類の含有情報を把握することが必要となった。

トリブチルスズ化合物を測定する対象試料も原材料から成型品、複合材料まで多種多様である。また、製品の測定例を河村⁸⁾や大野⁹⁾が発表している。ここでは製品などを対象とした測定法を示す。

(1) 前処理方法

工業製品から目的成分の抽出方法として大野⁹⁾はアセトン/ヘキサン (3 : 7) 溶液に塩酸を1～2滴加えて37°Cの温度で一晩静置し、目的成分を溶出する方法を報告している。

また、ポリマー再沈殿法により、ポリマー成分を沈殿・除去した後、塩酸水溶液を加え、液々抽出で、有機スズ化合物を抽出する方法もある。最近ではマイクロウェーブを用いて抽出する方法も発表されている¹⁰⁾。このように種々の方法が提案されているがここでは工業製品を一度完全溶解する再沈殿法を選択した。

次に有機スズ測定においても臭素系化合物の場合と同様に抽出液の精製が必要である。しかし、臭素系化合物とは異なり、有機スズ化合物は硫酸と接触すると分解するため硫酸処理を用いることはできない。Mizuishi ら¹¹⁾は環境試料中のトリブチルスズ化合物を測定する際、活性化したフロリジルを用いたカラムクロマト処理を用いて精製を行っている。そこで、本法でもフロリジルを用いたカラムクロマト処理で精製を行うこととした。クロマト管に充填剤としてフロリジルを充填し、ジエチルエーテル/ヘキサン溶媒でコンディショニングを行い、試料負荷後、ジエチルエーテル/ヘキサン溶媒でトリブチルスズ化合物を溶出した。Fig. 5にカラムクロマトの溶出検討結果を示す。これよりトリブチルスズ化合物は30mLで溶出できることから溶出時の溶媒量は30mLとした。

(2) 測定及び定量

トリブチルスズ化合物の測定はエチル化やプロピル化を行い、GC-MSで定量することが多い。しかし、

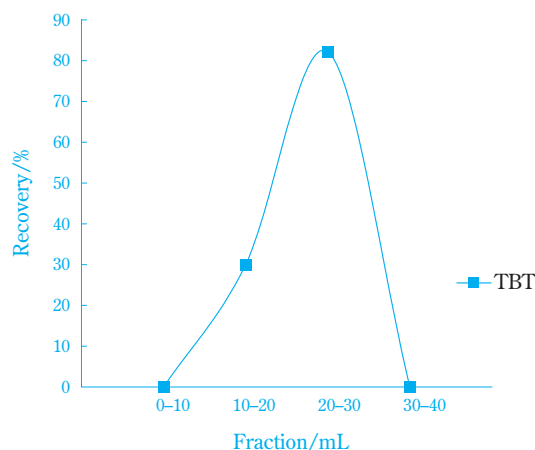


Fig. 5 Elution pattern of TBT from column chromatography

誘導体化は前処理で除去しきれなかった夾雑物質が残ると十分には反応しない。またトリブチルスズ化合物以外の有機スズ類が共存した場合、誘導体化が不十分になるなどの問題がある。そこでここでは誘導体化反応を行わないでLC-MS/MSを用いた方法を検討した。LC-MS/MSを用いて測定したクロマトグラムをFig. 6に示す。これより、誘導体化しないで

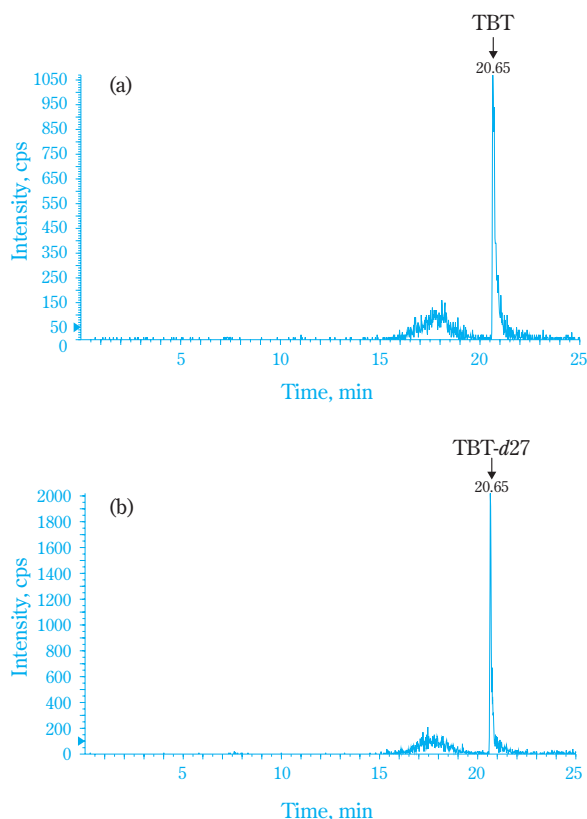


Fig. 6 Typical MRM chromatograms of TBT compound by LC-MS/MS
(a)TBT, (b)TBT-*d*27

直接LC-MS/MSで測定してもトリブチルスズ化合物は測定可能であることがわかった。定量にはトリブチルスズの安定同位体標準物質（サロゲート物質）を内部標準物質として添加した。誘導体の検量線は5ng/mL～1000ng/mLの範囲内で良好な直線性を示した。

(3) 添加回収試験

市販のポリスチレン樹脂に標準物質を添加し、前処理を行った。その結果、回収率は90%と良好な結果が得られ、本試験法の妥当性が確認できた。

4. アゾ染料・顔料から生成する特定芳香族アミン類の試験法

各種製品の着色剤として幅広く使用されているアゾ染料及び顔料は構造中のアゾ基（-N=N-）が開裂反応を起こし、発がん性の芳香族アミン類を生成する可能性がある。欧州規格であるEN14362では生成するアミンのうち、有害とされる芳香族アミン類22種を規制の対象としている（Table 5）。ドイツではドイツ日用品規制の中で、『一つまたはそれ以上のアゾ基が開裂することにより、特定芳香族アミンを生成するアゾ染料・顔料を含む日用品の製造、輸入、販売の禁止』を定めている。また、アゾ染料・顔料から生成する特定アミン類は、日米欧の電気電子団体が作成したJoint Industry Guide (JIG) の対象

Table 5 Specific aromatic amines in EN14362

Specific aromatic amines	
1	4-Aminodiphenyl
2	Benzidine
3	4-Chloro-o-toluidine
4	2-Naphthylamine
5	o-Aminoazotoluene
6	2-Amino-4-nitrotoluene
7	p-Chloroaniline
8	2,4-Diaminoanisole
9	4,4'-Methylenedianiline
10	3,3'-Dichlorobenzidine
11	3,3'-Dimethoxybenzidine
12	3,3'-Dimethylbenzidine
13	4,4'-Methylenedi-o-toluidine
14	p-Cresidine
15	4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline)
16	4,4'-Oxydianiline
17	4,4'-Thiodianiline
18	o-Toluidine
19	4-Methyl-m-phenylenediamine
20	2,4,5-Trimethylaniline
21	o-Anisidine
22	4-Amino azo benzene

(2-A；評価対象)としても規定されており、各社のグリーン調達基準でも使用禁止物質として挙げられている。

このようなことからアゾ染料、顔料を用いている工業製品から特定芳香族アミン類を正確に定量することは重要である。ここでは工業製品から特定芳香族アミン類を測定する手法について紹介する。

(1) 前処理方法

工業製品からアゾ染料、顔料を測定する方法は報告されていない。そこで、布などの繊維からの抽出方法を記載しているEN14362-1法を参考にした¹²⁾。この方法は、水で抽出を行い、亜ジチオン酸ナトリウムで開裂反応を行い、ケイソウ土カラムで精製を行う方法である。特定芳香族アミン類の標準物質を用いてこの前処理法を行った所、EN14362-1法ではほとんどの特定芳香族アミン類について低い回収率となった。その要因として以下の2点が挙げられる。

- ・2,4-ジアミノアニソールや4-メチル-m-フェニレンジアミンなどの分子量の小さいジアミンが顕著に低い値を示したことから測定操作中にアミンが酸化した。
- ・4-アミノアゾベンゼンはアゾ基開裂反応においてアニリン及び1,4-フェニレンジアミンに分解するが、この方法では両化合物共に測定することができない。

また、上記の問題に加え、EN14362-1の手法は水溶液中で抽出を行うため、工業製品は沈降せず、超音波抽出法での抽出は望めない。さらに、水に難溶性である顔料成分は、アゾ基開裂反応が進行しないと推測されるなどの問題がある。

そこで、これらの問題を解決するため新たな測定方法の検討を行った。まず、上記2点の問題解決法を検討した。特定芳香族アミン類の酸化は、アミノ基を保護することを検討した。アミノ基を保護する方法は、アシル化、ベンゾイル化、シリル化、シッフ塩基を生成する方法などがある。ここではアシル化を選択した。サンプル溶媒に有機酸及び無水有機酸を加えることでアシル化反応を行った。特定芳香族アミン類のアシル化反応の反応時間を検討した結果をFig. 7に示す。アシル化反応は標準物質添加後30分以内に終了した。また、この方法を用いることでアニリン及び1,4-フェニレンジアミンについても測定可能となった。

次に、水抽出では工業製品から回収ができないため、有機溶媒抽出に変更できないか検討した。有機溶媒で抽出を行う場合、開裂方法が問題となる。EN14362-1法で用いている亜ジチオン酸ナトリウムは有機溶媒中では反応が進行しにくい。Gowda¹³⁾はア

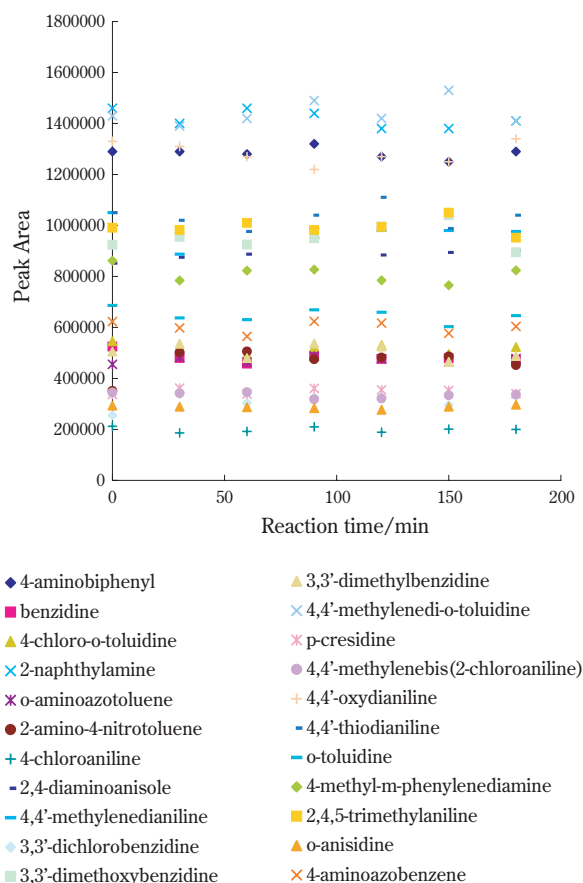


Fig. 7 Effect of reaction time in derivatized reaction of specific aromatic amines

ゾ基開裂反応において亜鉛粉末及び有機酸を用いているので、この方法を適用できないか検討した。有機溶媒中に亜鉛粉末及び有機酸を加え、染料を添加し、開裂反応の反応を検討したところ、有機溶媒中での開裂反応が可能であった。

さらに上記の2つの手法では開裂反応として亜鉛粉末及び有機酸を用い、アシル化反応として有機酸及び無水有機酸を用いていることからこれらの反応を同時に行えるのではないかと考えた。有機溶媒に特定芳香族アミン類の標準物質を加え、有機酸、無水有機酸及び亜鉛粉末を加え、超音波抽出を行った。その結果をFig. 8に示す。今回新たに考案した方法はEN14362-1法よりも高い回収率が得られた。

また、染料を添加し、同様の操作を行った結果をTable 6に示す。この結果、標準物質を用いた場合と同様にEN14362-1法よりも高い回収率が得られた。

(2) 測定及び定量

従来のEN14362-1ではGC-MSで定量を行っているがここでは高感度かつ短時間で分析できるLC-MS/MSを用いた。検量線は5ng/mL～1000ng/mLの範囲内で良好な直線性を示した。

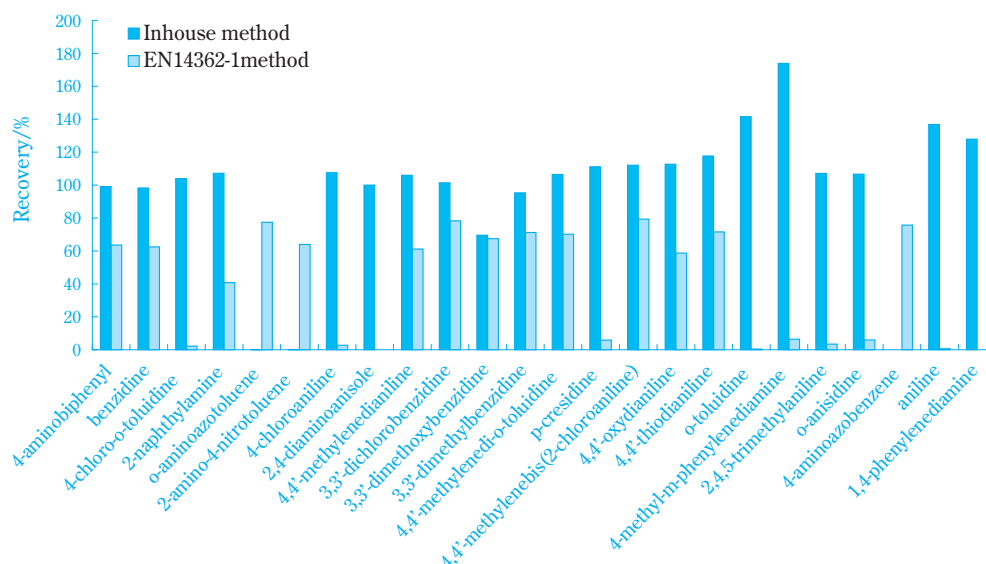


Fig. 8 Comparison of recovery of between Inhouse and EN14362-1 method

Table 6 Recovery of specific aromatic amines from azo dyes

Azo dye	Specific aromatic amine derived from azo dye	Recovery/%	
		Inhouse	EN14362
Direct Red 28 (Congo Red)	Benzidine	106	26
Direct Blue1	3,3'-Dimethoxybenzidine	58	33
Direct Blue2	3,3'-Dimethylbenzidine	50	19
Bismarck Brown R	4-Methyl-m-phenylenediamine	42	3.1
Ponceau 3R	2,4,5-Trimethylaniline	116	32
Sudan R	o-Anisidine	112	13
Sudan III	Aniline	116	10
	1,4-Phenylenediamine	118	0.2

Table 7 Recovery of specific aromatic amines from azo dyes in polystyrene

Azo dye	Specific aromatic amine derived from azo dye	Recovery/%	
		Inhouse	EN14362
Direct Red 28 (Congo Red)	Benzidine	61	—
Direct Blue1	3,3'-Dimethoxybenzidine	27	—
Direct Blue2	3,3'-Diethylbenzidine	31	—
Sudan IV	o-Toluidine	102	0
Bismarck Brown R	4-Methyl-m-phenylenediamine	14	—
Ponceau 3R	2,4,5-Trimethylaniline	79	—
Sudan R	o-Anisidine	108	—
Sudan III	Aniline	119	0
	1,4-Phenylenediamine	108	0

(3) 添加回収試験

市販のポリスチレン樹脂に染料及び顔料を添加し、前処理を行った。染料からの回収試験結果をTable 7に示し、顔料からの回収試験結果をTable 8に示す。

Table 8 Recovery of specific aromatic amines from azo pigments in polystyrene

Azo pigment	Specific aromatic amine derived from azo pigments	Recovery/%	
		Inhouse	EN14362
Benzidine Yellow (Pigment Yellow14)	3,3'-Dichlorobenzidine	40	0
Pigment Red (Pigment Red1)	1,4-Phenylenediamine	77	—
Pigment Red4	2-Chloro-1,4-phenylenediamine	89	0
Pigment Yellow 1	4-Methyl-o-phenylenediamine	67	0

双方共にEN1436-1法よりも高い回収率が得られ、本法は工業製品からの特定芳香族アミン類分析に用いられることが確認できた。

おわりに

本稿ではREACH高懸念物質の測定をはじめ製品に含有される化学物質の試験法を中心に解説した。今後、化学物質の規制は各国で拡大していくものと予測され、製品中化学物質の含有量を把握する上で、化学分析が果たす役割は大きいと言える。今後も世界各国の化学物質規制に関する情報をいち早く入手し、測定法の開発を行っていくことが必要である。

引用文献

- 御園生 誠, “欧州化学物質規制ハンドブック”, (株)エスティーエス (2008).
- 竹中 みゆき, 佐藤 友香, ぶんせき, 16, 285 (2009).
- 日本難燃剤協会 (FRCJ) ホームページ (<http://www.frcj.jp/whats/index.html>)

- 4) 真鍋 秀一朗, 今西 克也, *MATERIAL STAGE*, 4 (1), 79 (2004).
- 5) 小笠原 弘, 田中 桂, 真鍋 秀一朗, 住友化学, 2006-II, 44 (2006).
- 6) M. Frederiksen, K. Vorkamp, R. Bossi, F. Riget, M. Dam and B. Sevensmark, *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, 87 (15), 1095 (2007).
- 7) 橋本 和明, 濱坂 友子, 齊藤 香織, 山岸 陽子, 第18回環境化学討論会要旨集, 524 (2009).
- 8) 河村 葉子, 前原 玉枝, 鈴木 隆, 山田 隆, 食衛誌, 41, 246 (2000).
- 9) 大野 浩之, 鈴木 昌子, 中島 重人, 青山 大器, 三谷 一憲, 食衛誌, 43, 208 (2002).
- 10) Xiupin Wnag, Haiyan Jin, Lan Ding, Huarong Zhang, Hanqi Zhang, Cheling Qu and Aimin Yu, *Talanta*, 75, 556 (2008).
- 11) K. Mizuishi, M. Takeuchi and T. Hobo, *Analyst*, 123, 329 (1998).
- 12) EN14362-1 (2003).
- 13) S. Gowda, K. Abiraj and D. Channe Gowda, *Tetrahedron Letters*, 43, 1329 (2002).

PROFILE



大西 雅之

Masayuki ONISHI

株式会社住化分析センター
愛媛事業所 工業化学グループ

住友化学グループにおける 情報セキュリティの確保に向けて

住友化学システムサービス(株)
ソリューション部
鈴木 龍大

Ensuring Information Security in Sumitomo Chemical Group

Sumitomo Chemical Systems Service Co., Ltd.
Solution Department
Tatsuhiko SUZUKI

Sumitomo Chemical Group treats ensuring information security as one of its business issues, and has promoted information security management in the whole group. When managing information security in the group, points to ponder and approaches to take are different from when managing it in a single company. This article will discuss the approaches, issues, solutions for the issues and future efforts regarding ensuring security management in Sumitomo Chemical Group, by using some case examples in Sumitomo Chemical Group.

はじめに

グローバルケミカルカンパニーとしての飛躍を目指す住友化学グループでは、グローバル連結経営の支えとなるIT基盤の整備が急速に進められており、海外を含めたグループ会社が同一のネットワーク上で業務を遂行する環境が整備されてきた。

しかしながら、海外を含めたグループ会社の中には、まだ十分に情報セキュリティ対策が実施できていない会社も残っており、グローバル連結経営を実現するためには、情報セキュリティを、より一層強化していかなければならない。

また、コンプライアンス経営やCSR経営（Corporate Social Responsibility：企業の社会的責任）の重視、および、会社法や金融商品取引法等による内部統制の強化など、情報セキュリティに係わる社会的要請は、ますます高まってきている。

このような背景の下、住友化学グループでは、情報セキュリティ確保を経営課題の一つとして捉え、グループ全体を対象とした情報セキュリティマネジメントを進めてきた。

本稿では、住友化学グループでの事例に基づき、マネジメントの観点から、グループにおける情報セキュリティ確保の進め方や課題、課題解決に向けた

対策、および、更なるセキュリティ強化に向けた今後の取り組みについて述べる。

情報セキュリティ確保

1. 情報セキュリティとは

ヒト・モノ・カネに次ぐ経営資源である「情報」は、企業競争力を左右するほど重要なものであり、企業活動において効果的に活用することが求められる。しかしながら、情報の重要性の高まりに応じてリスクも高くなるため、情報は、危害や損傷を受けることなく安全な状態で管理する必要がある。このように、情報を安全な状態で管理することを、「情報セキュリティ」という。

情報セキュリティに関する国際規格である「ISO/IEC 27001:2005 情報セキュリティマネジメントシステム—要求事項」¹⁾（以下、ISO/IEC 27001:2005）では、情報セキュリティを「情報の機密性、完全性及び可用性を維持すること」と定義している。Table 1は、ISO/IEC 27001:2005¹⁾に基づく「機密性」、「完全性」、「可用性」の定義を示している。

機密性、完全性、可用性は、情報セキュリティの3要素と言われ、それぞれの要素をバランス良く維持することが重要である。

Table 1 Definition of 3 concepts of information security based on ISO/IEC 27001:2005
ISO/IEC 27001:2005に基づく情報セキュリティの3要素の定義

3 concepts of information security 情報セキュリティの3要素	Definition 説明
Confidentiality 機密性	The property that information is not made available or disclosed to unauthorized individuals, entities, or processes. 認可されていない個人、エンティティ又はプロセスに対して、情報を使用不可又は非公開にする特性。
Integrity 完全性	The property of safeguarding the accuracy and completeness of assets. 資産の正確さ及び完全さを保護する特性。
Availability 可用性	The property of being accessible and usable demand by an authorized entity. 認可されたエンティティが要求したときに、アクセス及び使用が可能である特性。

2. 情報セキュリティ確保に向けた基本的な考え方

前述のとおり、情報は、企業競争力を左右する重要なものであるため、情報セキュリティ確保は、確実かつ優先的に実施しなければならない。しかしながら、企業の経営環境を無視して全ての対策を講じるのではなく、あくまでも経営的な観点からリスクを評価し、費用対効果に見合った対策を実施することが重要である。

また、ITの進歩や事業形態の変化に応じてセキュリティリスクは日々変化していくため、リスクの変化に応じて情報セキュリティ対策を適宜見直し、常に情報セキュリティを最適な状態で維持することも忘れてはならない。

情報セキュリティ対策の実施は、費用対効果を考慮したうえで、経営資源の投資を含め、最終的に経営者が判断する。従って、企業のシステム部門やIT責任者は、経営者がリスクを適切に評価し、正しい意思決定ができるよう、リスク分析の結果やリスク対策の効果などを、分かりやすく、かつタイムリーに経営者に提示することが求められる。

3. 情報セキュリティ確保のための管理手法 (情報セキュリティマネジメント)

情報セキュリティを確保するための管理手法としては、情報セキュリティマネジメントシステム^{*1} (ISMS: Information Security Management System) のフレームワークが、国際規格 (ISO/IEC 27001:2005¹⁾) として定められている。

また、情報セキュリティ確保のための具体的な管理策については、同シリーズの国際規格「ISO/IEC

27002:2006 情報セキュリティマネジメントの実践のための規範」²⁾ (以下、ISO/IEC 27002:2006) で定められた、情報セキュリティ確保のための管理策が広く利用されている。

ISO/IEC 27002:2006²⁾ では、Table 2で示すとおり、情報セキュリティ確保のための管理策を11のカテゴリに分けて定義している。

各企業は、自社の抱えるリスクの分析結果に基づき、それぞれの管理策を参考にして、自社にとって最適な管理策を考案し、導入することにより、情報セキュリティを確保していくのである。

Table 2 Category of controls to ensure information security (ISO/IEC 27002:2006)
情報セキュリティ確保のための管理策のカテゴリ (ISO/IEC 27002:2006)

Category of controls to ensure information security 情報セキュリティ確保のための管理策のカテゴリ	
1. Security Policy セキュリティ基本方針	
2. Organization of information security 情報セキュリティのための組織	
3. Asset Management 資産の管理	
4. Human Resource Security 人的資源のセキュリティ	
5. Physical and environmental security 物理的及び環境的セキュリティ	
6. Communications and operations management 通信及び運用管理	
7. Access Control アクセス制御	
8. Information systems acquisition, development and maintenance 情報システムの取得、開発及び保守	
9. Information security incident management 情報セキュリティインシデントの管理	
10. Business continuity management 事業継続管理	
11. Compliance 順守	

これらの国際規格と、企業における情報セキュリティマネジメントシステムとの関係を整理すると、Fig. 1ようになる。Fig. 1で示すとおり、情報セキュリティの確保は、情報セキュリティに係わる国際規格を参考にして、経営戦略と整合のとれたマネジメントシステムを確立、運営することにより、実現できるのである。

また、ISO/IEC 27001:2005¹⁾ では、「Plan—Do—Check—Act (計画—実施—点検—処置)」(PDCA) モデルを採用しており、組織における情報セキュリティマネジメントを、継続的に発展させていくことが求められている。

^{*1} マネジメントシステムとは、組織の方針、手段およびプロセスを管理し、継続的に改善するためのフレームワークのことである。

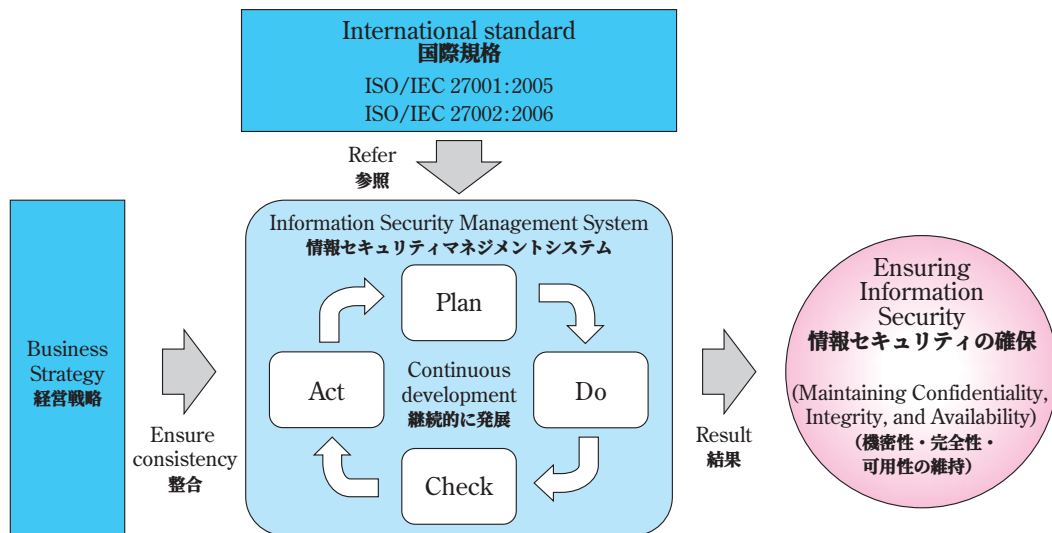


Fig. 1 Image of actions in companies for ensuring information security
企業における情報セキュリティ確保の取り組みイメージ

4. グループにおける情報セキュリティマネジメント

ISO/IEC 27001:2005¹⁾で定められた情報セキュリティマネジメントのためのフレームワークは、特に組織の規模や事業形態を特定していないため、単一の企業だけでなく、グループ全体に適用することも可能である。しかしながら、同一グループ内の企業であっても、事業形態や規模、IT専任要員の有無、ITの利用状況など、グループ各社により、それぞれ置かれている状況が異なるため、一律に同じ対策を適用することは現実的ではなく、グループ特有のアプローチが必要となる。

経済産業省が平成21年6月に公表した「情報セキュリティガバナンス導入ガイダンス」³⁾では、グループにおける情報セキュリティマネジメントを実施するにあたってのアプローチが紹介されている。以下、それぞれのアプローチの要約を示す。

(1) ベースラインアプローチ

「ベースラインアプローチ」とは、情報セキュリティマネジメントのための共通的なベースライン（目的・目標・管理策）を設定し、グループ内の全ての会社において、一律にベースラインをクリアすることを求めるアプローチのことである。

ベースラインアプローチでは、グループの基本方針を満たした、妥当性かつ実効性のあるベースラインを設定することが重要となる。

(2) グループ企業マッピング

「グループ企業マッピング」とは、業種や規模および予算などにより、グループ内の会社を分類し、それぞれのタイプ別に、求められる情報セキュリティ

要件を定め、適用していくアプローチのことである。

グループ企業マッピングの場合、「どの要素を分類軸にしてグループ内の各社を分類するか」という点が重要なポイントとなる。

(3) IT基盤や体制の共通化・統合化

「IT基盤や体制の共通化・統合化」とは、リスク管理やコスト削減の観点から、グループ企業間でIT基盤や体制を、共通化・統合化するアプローチのことである。

また、IT基盤や体制の共通化・統合化以外にも、ユーザ教育のためのコンテンツなどを共有することも有効である。

住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントの取り組み

住友化学(株)（以下、住友化学）では、2000年に自社のセキュリティ規程を整備し、情報セキュリティ確保に取り組んできた。また、2006年より、住友化学グループ全体の情報セキュリティを確保するという方針のもと、グループにおける情報セキュリティマネジメントの確立・運営を進めてきた。

住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントを確立するにあたっては、ISO/IEC 27001:2005¹⁾で定められた情報セキュリティマネジメントのフレームワークに加え、ベースラインアプローチ／グループ企業マッピングといった、グループ全体に対するセキュリティマネジメントのアプローチを参考にし、住友化学グループにとって最適な進め方を採用してきた。

以下、住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントについての基本的な考え方を述べたうえで、PDCAモデルの流れに沿って、その取り組みを紹介する。

1. 情報セキュリティマネジメントの考え方

住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントは、Fig. 2に示すとおり、グループ全体のマネジメントシステムが、グループ各社におけるマネジメントシステムを包含する、階層構造で進めている。

グループ全体、およびグループ各社のマネジメントシステムは、いずれもPDCAモデルを採用しており、各社のマネジメントシステムが、グループ全体のマネジメントシステムのDo（実施）の部分に位置付けられる。

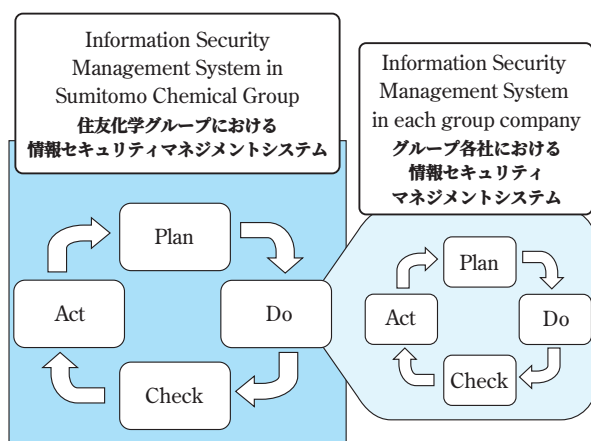


Fig. 2 Information security management structure in Sumitomo Chemical Group
住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントシステムの構造

2. (Plan) 情報セキュリティマネジメントの確立

Plan（計画）フェーズでは、基本方針の定義や推進体制の整備を行う。具体的には、次の3つの点を考慮して活動を進めていく。

- ・グループ全体の基本方針の定義
- ・グループ各社の分類、およびタイプ別のベースラインの設定
- ・コミュニケーションルートや推進体制の整備

以下、上記3つのポイントに沿って、住友化学グループの事例を紹介する。

(1) グループ全体の基本方針の定義

グループ全体の情報セキュリティマネジメントを確立するにあたり、まず、「グループとして、どのような姿勢で情報セキュリティ確保に取り組むのか」といった、情報セキュリティマネジメントにおける、グループとしての基本方針を定義する。

住友化学グループでは、グループ全体で情報セキュリティ確保に取り組むという方針を示している。また、グループ各社における情報セキュリティ確保は、各社が自らの責任で実施し、各社の抱えるリスクに応じたセキュリティ対策を講じるようにしている*2。

住友化学では、情報セキュリティに係わる文書体系をFig. 3のとおり定義しており、グループ各社に対しても、セキュリティ規程を社則として制定し、情報セキュリティマネジメントを確立することを要求している。

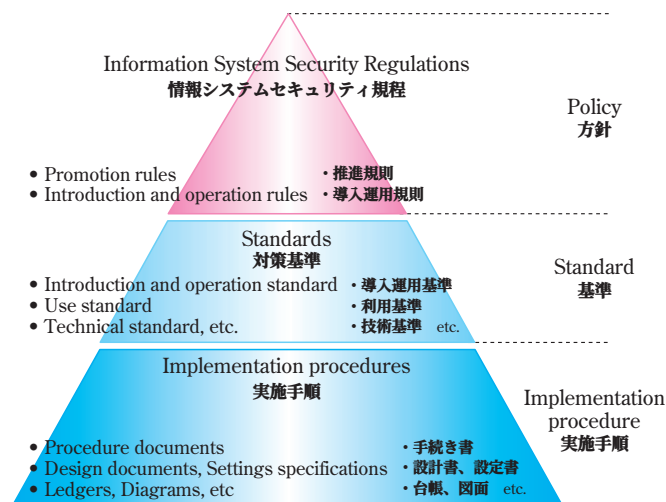


Fig. 3 Documents structure concerning information security in Sumitomo Chemical
住友化学における情報セキュリティに係わる文書体系

(2) グループ各社の分類、およびタイプ別のベースラインの設定

情報セキュリティの確保は、各社の抱えるリスクに応じて、費用対効果に見合った対策を実施すべきである。そのため、グループ全体における情報セキュリティマネジメントを進めるにあたっては、グループ内のすべての会社に一律に同じ対策を実施するのではなく、事業形態や会社の規模等に応じてグルー

*2 住友化学グループでは、情報セキュリティの中でも、特に電子化された情報や情報システムを対象にセキュリティ確保を進めてきたため、「情報セキュリティ」でなく、「情報システムセキュリティ」という表現を用いている。しかし、本稿では、「情報セキュリティ」で統一している。

ブ各社を分類し、タイプ別にベースラインを設定することが有効である。タイプ別のベースラインの設定は、経済産業省の「情報セキュリティガバナンス導入ガイダンス」³⁾で紹介されている、ベースラインアプローチとグループ企業マッピングを組み合わせた方法と言える。

住友化学グループでは、売上規模や事業形態、および各種リスクを考慮して、グループ各社を3つのタイプに分類している。また、住友化学のセキュリティ規程・基準をベースに、これら3つのタイプ別のベースラインを定め、テンプレートとして各社に開示することにより、グループ各社の情報セキュリティマネジメントが円滑に進むようにしている。Fig. 4は、

グループ各社の分類とタイプ別のベースラインの設定を示している。

(3) コミュニケーションルートや推進体制の整備

グループ全体の情報セキュリティマネジメントを確立するにあたっては、グループ各社とのコミュニケーションを十分にとり、グループの基本方針やベースラインなどを徹底する必要がある。そのため、定期的に情報共有や意見交換のためのミーティングを開催し、グループ全体で情報セキュリティに対する意識を高めていくことが有効である。また、グループ全体、およびグループ各社の情報セキュリティマネジメントを推進していく体制を整備することも重要である。

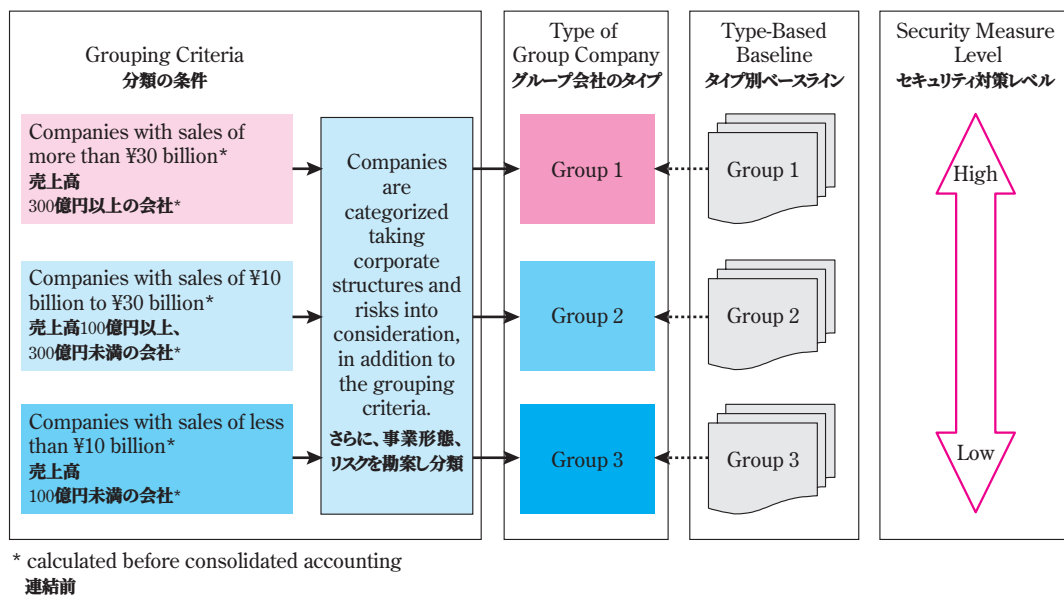


Fig. 4 Category of group companies and type-based baseline setting
グループ各社の分類とタイプ別のベースラインの設定

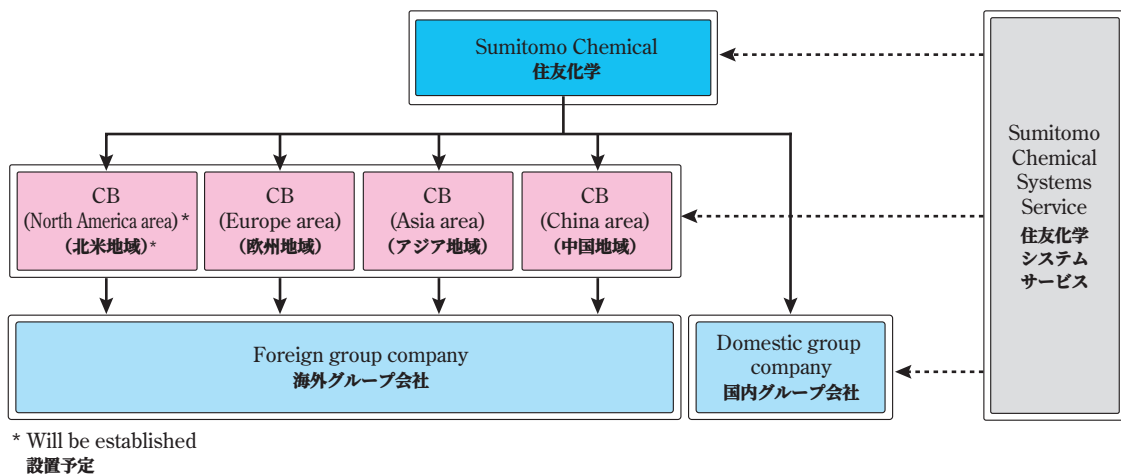


Fig. 5 Information security management promotion structure in Sumitomo Chemical Group
住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントの推進体制

住友化学グループでは、2006年に、住友化学と住友化学システムサービス(株)(以下、当社)が一体となって、国内外のグループ各社に対して、グループとしての基本方針やタイプ別のベースラインなどを説明して徹底を図った。以降、グループ各社との情報共有や意見交換のため、定期的にミーティングを開催している。

また、情報セキュリティマネジメントを推進する体制としては、欧州・アジア・中国にITサポート拠点(Corporate Branch:CB)を設け、近隣地域のグループ各社をサポートする体制を整備している。今後、北米にもITサポート拠点を拡大する予定である。

Fig. 5は、住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントの推進体制を表している。

2. (Do) 情報セキュリティマネジメントの導入・運用

前述のとおり、Do(実施)フェーズは、グループ各社における活動が主体となる。従って、グループ全体としての情報セキュリティマネジメントの導入・運用は、次の2つの点を考慮して活動を進めることになる。

- ・グループ各社における情報セキュリティマネジメントの導入支援
- ・グループ全体の進捗状況の把握

以下、上記の2つのポイントに沿って、住友化学グループの事例を紹介する。

(1) グループ各社における情報セキュリティマネジメントの導入支援

グループ各社の中には、大小さまざまな規模の会社が存在するため、IT専任要員を持たない会社も多数存在する。情報セキュリティマネジメントを導入するにあたっては、ITに関する専門知識が必要となるため、IT専任要員を持たない会社に対しては、セキュリティ規程の整備やリスク分析など、各社における導入作業の支援が必要となる。

住友化学グループでは、グループ唯一の情報システム会社である当社が、グループ各社における情報セキュリティマネジメントの導入を、サービスとして提供することで、グループ各社の活動を円滑に進めるよう支援している。各社の活動を支援するサービスには、セキュリティ規程整備支援、リスク分析・対策検討支援、セキュリティ教育実施支援といったサービスが含まれる。

(2) グループ全体の進捗状況の把握

グループ全体としての情報セキュリティマネジメントを確実に導入するためには、グループ各社の情

報セキュリティマネジメントの実施状況を把握し、何か問題が発生した場合は、適宜対応をとっていく必要がある。

住友化学グループでは、グループ各社における情報セキュリティマネジメントの導入を促進するための手段として、グループ各社におけるセキュリティ規程の整備状況を把握し、定期的に行うミーティングでその進捗を管理している。

3. (Check) 情報セキュリティマネジメントの監視・見直し

Check(点検)フェーズでは、グループ各社における情報セキュリティマネジメントが有効に機能し、情報セキュリティが確保されていることを確認する。また、計画段階で定めたベースラインの妥当性などについても合わせて確認する。

確認のための手段としては、グループの内部監査を利用して、情報セキュリティ監査を実施することが有効である。情報セキュリティ監査の方法論としては、経済産業省が平成15年4月に公表した「情報セキュリティ監査基準」⁴⁾、および、情報セキュリティ監査基準に付随する各種ガイドラインが広く利用されている。

住友化学グループでは、2008年度より、住友化学によるグループ内部監査の一環として、情報セキュリティ監査を実施している。グループ内部監査では、3年を1サイクルとして、国内外のグループ各社に対する監査を実施している。内部監査を、点検のみでなく、助言・啓発の場として利用し、グループ全体の情報セキュリティマネジメントが有効に機能するようにしている。

また、情報セキュリティ監査の手法としては、経済産業省の「情報セキュリティ監査基準」⁴⁾、および情報セキュリティ監査基準に付随する各種ガイドラインを参考にして、住友化学グループとしての監査手順を整備し、監査を行っている。

4. (Act) 情報セキュリティマネジメントの維持・改善

Act(処置)フェーズでは、監査で発見した事実に基づき、必要に応じてベースラインや運営方法の改善を図ることで、グループ全体の情報セキュリティマネジメントを、継続的に発展させていく。

住友化学グループでは、監査で発見した課題を関係者間で共有し、必要に応じて、グループ全体としての情報セキュリティマネジメントの進め方や、タイプ別のベースラインの見直し等を実施している。

具体的な課題や対策の事例は、次章で説明する。

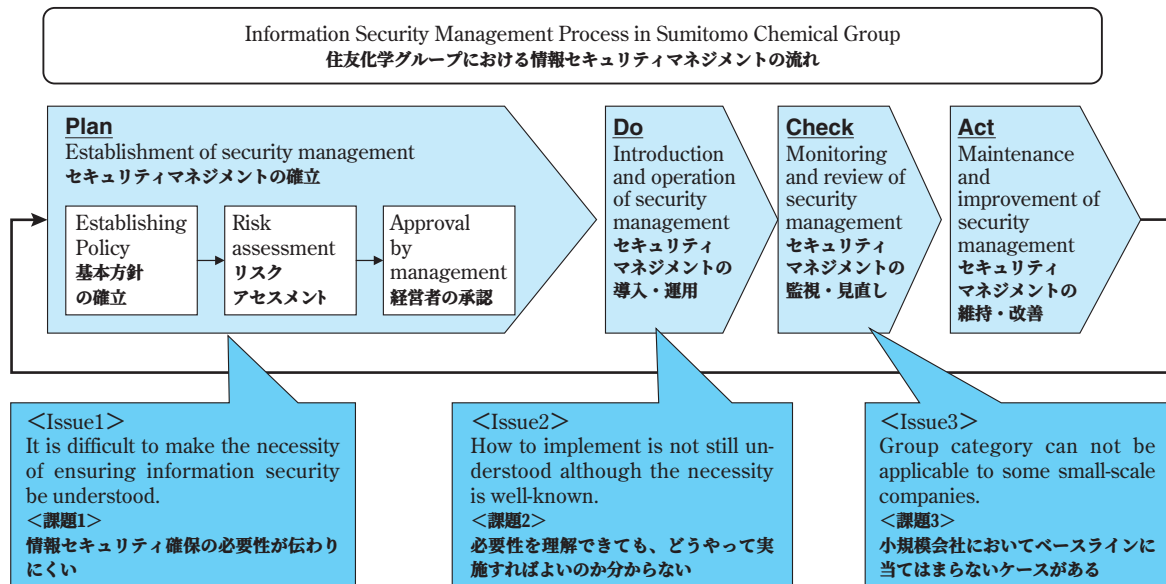


Fig. 6 Issues of information security management in Sumitomo Chemical Group
住友化学グループの情報セキュリティマネジメントにおける課題

住友化学グループの情報セキュリティマネジメントにおける課題と対策

住友化学グループの情報セキュリティマネジメントでは、大小さまざまな課題に対応し、適宜改善を進めている。Fig. 6は、住友化学グループの情報セキュリティマネジメントを確立、運用していくにあたって発生した課題を表している。

以下、Fig. 6で挙げた3つの代表的な課題について解説するとともに、課題解決に向けて実施した対策についても説明する。

1. <課題1> 情報セキュリティ確保の必要性が伝わりにくい

住友化学グループでは、グループ各社における情報セキュリティ確保は、各社が自らの責任で実施し、各社の抱えるリスクに応じたセキュリティ対策を講じるようにしている。しかしながら、2006年にグループの基本方針を示した当初は、グループ各社のセキュリティ規程の整備は順調には進まなかった。

原因として、グループ各社に対して、情報セキュリティ確保の必要性が十分に伝わっていないことが考えられたため、定期ミーティングの場を利用して、セキュリティ被害の動向などを共有することとした。その結果、各社のセキュリティに対する意識が高まり、各社におけるセキュリティ規程の整備状況は、前進し始めた。

情報セキュリティ確保の必要性を伝えるためには、できるだけ身近なテーマでの事例を繰り返し紹介し、

どの会社も似たようなリスクを抱えているという事実について、認識を持ってもらうことが重要である。

2. <課題2> 必要性を理解できても、どうやって実施すればよいのか分からない

グループ各社の中には、規模が小さく、IT専任要員を持たない会社も多数存在する。IT専任要員がない場合、情報セキュリティ確保の必要性（why）は理解できても、何を（what）、どうやって（how）実施すればよいのか分からないため、各社における情報セキュリティマネジメントの導入が進まなかった。

この課題を解決するため、住友化学グループでは、当社がグループ各社における情報セキュリティマネジメントの導入支援として提供しているサービスの内容を見直し、グループ各社のIT責任者に、セキュリティ対策の意義を理解してもらうようにした。具体的には、Fig. 7で示すとおり、セキュリティ対策の内容に加えて、セキュリティ対策の意義や対策実施時のポイントを説明し、IT責任者のセキュリティ意識を向上していった。セキュリティ対策の意義を理解することで、外部に業務委託している作業についても、その妥当性をチェックできるようになる。

IT責任者は、各社における情報セキュリティマネジメントの推進役であり、セキュリティ対策の可否について、経営者が適切な判断ができるよう、正確に情報を伝える責任を担っている。グループにおける情報セキュリティマネジメントの成否は、各社のIT責任者の理解度により大きく左右されるため、IT責任者の意識向上が重要な課題となる。

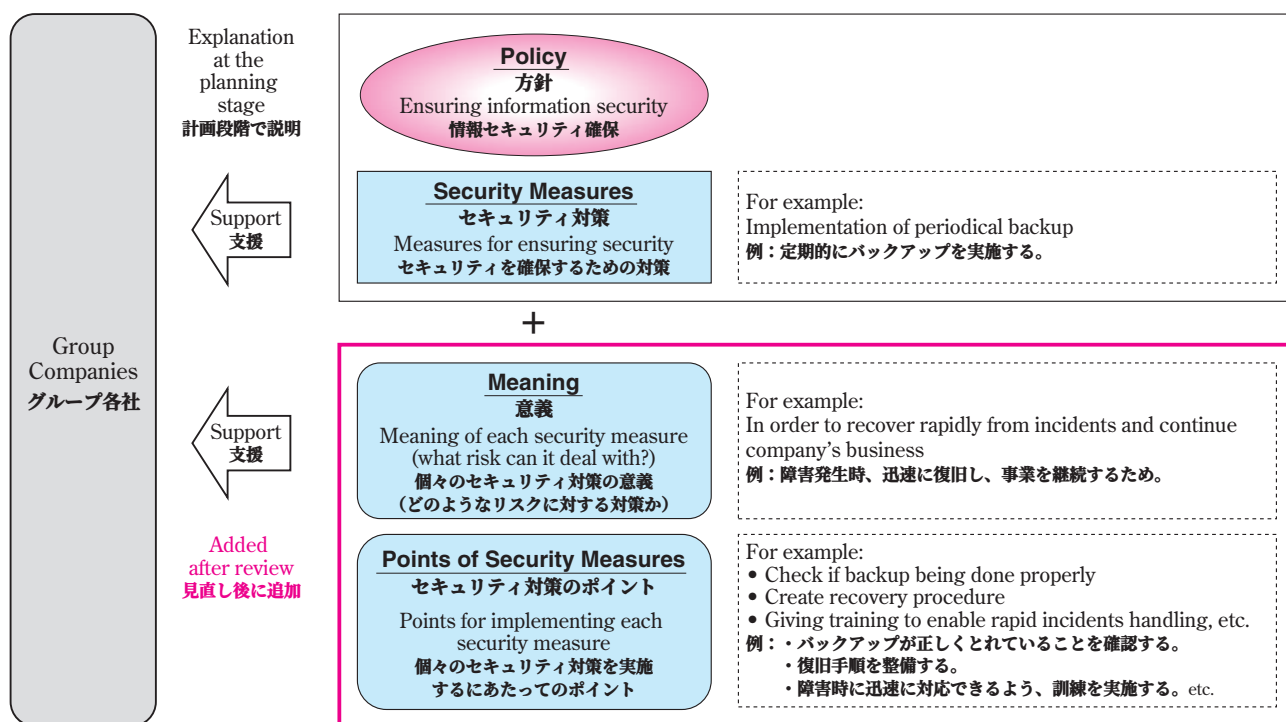


Fig. 7 Review of support for group companies to implement security measures
グループ各社に対するセキュリティ対策支援の見直し

3.〈課題3〉小規模会社においてベースラインに当てはまらないケースがある

住友化学グループでは、売上規模や事業形態などを考慮してグループ各社を3つのタイプに分類し、タイプ別にベースラインを定め、テンプレートとしてグループ各社に配布した。しかし、実際に海外を含めたグループ各社に展開してみると、ITへの依存度が低い会社や、IT資産を自社では殆ど持たない小規模な会社など、ITリスクが想定したよりも低い会社が存在した。

そのため、計画段階で定めたタイプ別のベースラインを見直し、ITリスクが低い会社にも適用できるベースラインを設定した。ベースラインの見直しにあたっては、ISO/IEC 27002:2006²⁾で定められた管理策のカテゴリを意識し、必要な要素は漏らさないようにした。

セキュリティ対策は、企業の抱えるリスクに応じて、費用対効果に見合った対策を講じることが重要である。従って、グループ各社に適用するベースラインについても、各社の状況を把握した上で、現実的かつ実効的なものにしていくことが重要である。

本章では、3つの事例から課題と対策を説明した。共通的に言えることは、「事実を正確に把握し、適宜改善を実施することが重要」という点である。特に、グループ全体を対象とした情報セキュリティマネジメントを進める場合、事実を正確に把握することが

困難になるため、日頃からグループ各社とのコミュニケーションを十分にとっておく事が必要となる。

住友化学グループのセキュリティ強化に向けた今後の取り組み

住友化学グループでは、グループ全体のマネジメントシステムの確立・運用、および、技術的対策の実施等により、大きな被害は防止できる対策を講じている。しかしながら、今後、グループ連結経営を更に進めていくにあたり、より一層、グループ各社の情報セキュリティを強化していく必要がある。

また、今後は、IT基盤や体制の共通化・統合化といった、品質向上やコスト低減の取り組みも進めていかなければならない。

以下、住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントの強化に向けた、今後の取り組みについて述べる。

1. セキュリティ意識をより一層高める

これほど世間で情報セキュリティに関する事故が報道されているにも係わらず、未だに情報漏洩やシステム不具合といったセキュリティ事故が後を絶たない。セキュリティ事故は、社会的信用の低下や巨額の損失につながるなど、一度発生すると、企業にとって取り返しのつかない大きな痛手となることが多い。

住友化学グループの情報セキュリティマネジメントにおいては、これまで実施してきた活動を継続するとともに、セキュリティ意識をより一層高める取り組みを強化することが重要であると考えている。

セキュリティ意識向上の手段としては、内部監査の一環で実施している情報セキュリティ監査に加えて、自己点検（セルフチェック）の有効性に着目している。

自己点検とは、グループ各社のIT責任者が、セキュリティ対策のために実施している自分達の活動状況を、評価シート^{*3}などにに基づき、自ら点検する行為であり、継続的なセキュリティ意識の維持・向上に有効とされている。また、計画段階で定めた作業の漏れの確認や、作業の有効性確認のためにも、自己点検を活用できる。

2. IT基盤の共通化・統合化

住友化学グループでは、IT基盤の共通化や統合化を実現するため、グループ共通のIT標準を整備し、グループ各社への適用を進めている。基幹システムやネットワーク環境においては、既に複数会社で共通化・統合化を実現しているものもあり、グループ各社は、個々にIT基盤を持つのではなく、サービスとして購入し、利用している。

住友化学では、今後、PC管理やウイルス対策ソフトの運用など、国内外のグループ各社向けに、IT基盤の共通化・統合化の範囲を拡大していくことにより、全体最適を進め、更なるコスト低減や合理化を目指している。

3. データの有効活用による効果的かつ効率的なマネジメントの実現

住友化学グループでは、国内外のグループ各社に対する情報セキュリティ監査を実施しているため、グループ各社における情報セキュリティマネジメントの実施状況について、詳細な内容を把握できる。グループ各社に対する監査は、3年を1サイクルとして実施しているため、1サイクルが完了する時点（予定では2011年）では、グループ全体の状況を詳細に把握できることになる。

蓄積したデータを有効活用することで、事実に基づいた対策が講じられるようになるため、先に述べたIT基盤の共通化・統合化などの課題を、より効果的に実施できる。例えば、セキュリティリスクの高い地域を優先してIT基盤の共通化を実施することにより、情報セキュリティを確保し、被害を未然に防ぐ

といった対応がとれるようになる。

今後は、監査からのインプットだけでなく、定期ミーティングや自己点検の結果も随時反映し、データの更新周期を短くすることで、マネジメントの精度を向上することを目指している。

おわりに

本稿では、住友化学グループでの事例に基づき、マネジメントの観点から、グループ全体における情報セキュリティ確保の取り組みを説明してきた。グループにおける情報セキュリティマネジメントは、一朝一夕で実現できるものではない。しかし、一歩一歩確実に進めていくことで、情報セキュリティを確保するだけでなく、グループ各社間の連携強化によるスピード感のあるマネジメントの実現といった、ワンランク上の活動も実現できるようになる。

企業のITへの依存度が高まる中で、ますますセキュリティリスクは大きくなる。また、我が国の政策としても、説明責任の観点から、各社における情報セキュリティマネジメントの状況を社内外のステークホルダーに報告書として開示するといった、情報セキュリティガバナンスの強化が求められる傾向にある。

住友化学グループにおける情報セキュリティマネジメントは、事業環境や法規制の変化にフレキシブルかつスピーディに対応できるとともに、今後のグローバル連結経営を支えるIT基盤として実効性のあるものでなければならない。

そのためには、グループ各社とのコミュニケーションをより一層強化し、互いにセキュリティ意識を高める活動を続け、グループ全体で一体感を持って取り組んでいけるような、全体最適のマネジメントシステムに仕上げていくことが重要となる。

引用文献

- 1) ISO/IEC 27001:2005 情報セキュリティマネジメントシステム—要求事項.
- 2) ISO/IEC 27002:2006 情報セキュリティマネジメントの実践のための規範.
- 3) 経済産業省：平成21年6月、情報セキュリティガバナンス導入ガイダンス.
- 4) 経済産業省：平成15年4月、情報セキュリティ監査基準.

^{*3} 評価シートには、「セキュリティ意識教育を、年1回実施しているか？」など、グループ方針に沿った評価項目が列記されており、各社のIT責任者が評価結果を記入する。これにより、各社のIT責任者自らが、自社のセキュリティ対応状況をチェックできるようになる。



鈴木 龍大

Tatsuhiko SUZUKI

住友化学システムサービス株式会社
ソリューション部

高輝度導光板採用LEDエッジライトパネル SA ライトパネル®

SA ライトパネル®は高透過性導光板を採用したLEDエッジライトパネルで、側方に配置したLEDの点状の光を均一で高輝度な面発光に変換します。ポスター、ウィンドウディスプレイ、屋外大型看板、案内板等のサイン類等の様々な用途にご活用いただけます。

■優れた光学特性を持つ導光板を採用

住友化学(株)が開発した光学特性に極めて優れたPMMAシートを基材に用い、特殊微細加工を施したエッジライト方式高輝度導光板「SA ライトガイド」を採用しています。

■環境対応

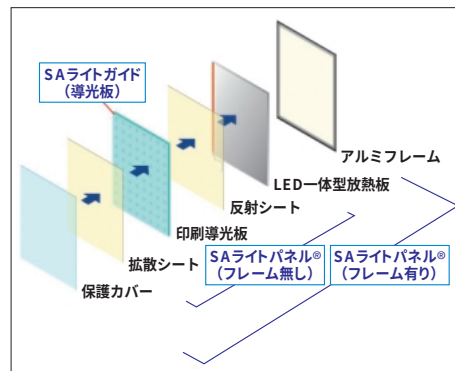
エッジライト光源として採用しているLEDの寿命は、蛍光灯に比べて約5倍長持ちするためメンテナンスの大幅な省力化が図れます。さらに電力消費も約1/2～1/5へと低減されるため、CO₂排出量を削減でき環境保全に貢献します。

■設計施工も自由自在

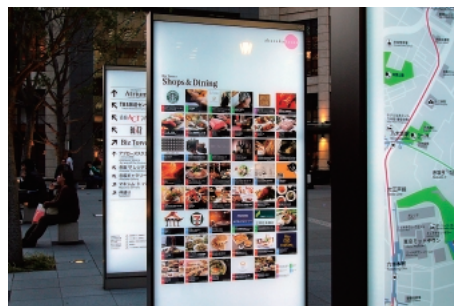
標準製品サイズとしてフレーム有り・無し共にポスターサイズ仕様(B0～A3)を取り揃えています。特注サイズとしては最大3000mm×1200mm(フレーム無しの場合)まで対応可能です。また、発光色は昼白色と電球色の2種類をご用意しており、組合せは自由自在です。

■光をコントロール

導光板にSA ライトガイドを採用することでエッジから入射した光は均一で高輝度な面発光へと変換されます。更にスミベックス®拡散板を使用すれば様々な表情の光を演出する事ができます。



SA ライトパネル®の構造



SA ライトパネル®の採用例ー施設案内サイン

コンタクト先：住化アクリル販売株式会社

〒104-0033 東京都中央区新川1-6-11 TEL：03-5542-8630 FAX：03-5542-8640

除草剤 ネコソギ®エースX, ネコソギクイック®プロFL

しつこい雑草をネコソギ枯らす！長期持続型除草剤 ネコソギ®エースX

ネコソギ®エースXはスギナをはじめ、しつこい雑草を根まで枯らす除草剤です。パラパラまくだけで、長期間雑草の発生を抑えます。毎年草むしりに悩まされている、駐車場や空き地など広い土地の雑草に困っている、管理地が遠方で頻繁に手入れに行けないなどの方々に広くご愛用いただいているのが、このネコソギ®エースXです。

■3種類の成分を配合した非選択性の除草剤で、雑草の地下部まで枯らし、長期間雑草の発生を抑えます。

■雑草の発生前から生育初期(草丈20cm以下)まで幅広い時期で使用できます。



畑や果樹園でも使える液体除草剤！速効性液体除草剤 ネコソギクイック®プロFL

ネコソギクイック®プロFLは速効的な成分が雑草の地上部を素早く枯らし、さらにもう1つの成分により長期間にわたり効果が持続し、雑草の根まで確実に枯らしめます。土に落ちた成分は土壌微生物によって分解され、土壌を介して他の植物に影響を与えることがないので、畑等でも使用できます。樹木の下草の除草にもおすすめです。嫌な臭いも少なく、希釈時の泡立ちも少ないので使いやすい速効性液体除草剤です。

■しつこいスギナなどにも素早くしっかり根まで枯らしめます。

■広範囲の雑草を枯らすのに便利な希釈タイプです。



コンタクト先：レインボー薬品株式会社

〒116-0014 東京都荒川区東日暮里6-60-10 TEL：03-6740-7777 FAX：03-6740-7000

「ラービグ計画」が稼働を開始

サウジアラビアの紅海沿岸のラービグにおいて建設を進めてきた世界最大級の石油精製・石油化学の統合コンプレックスが、2009年4月に稼働を開始しました。

計画の概要

「ラービグ計画」は、サウジアラビア紅海沿岸に位置するラービグにおいて、サウジアラビアン・オイル・カンパニー（サウジ・アラムコ）と合併で、日量40万バレルの原油精製能力を持つ製油所に、HOFCC（流動接触分解装置）を新たに建設することで高度化を図るとともに、エタンガスを分解するエタンクラッカーや各種誘導品の製造設備からなる石油化学プラントを新設するという、世界最大級の石油精製・石油化学



エタンクラッカー（2008年12月撮影）

学統合コンプレックス事業です。日本やアジアの石油化学プラントの主な原料であるナフサと比べて安価なエタンを原料とし、さらにスケールメリットを生かすことで、石油化学事業の競争力を高めることを目指すもので、年産280万トンのガソリン、290万トンのナフサといった石油製品や、90万トンのポリエチレン、60万トンのエチレングリコール、70万トンのポリプロピレン、20万トンのプロピレンオキシドなどの石油化学製品を製造します。販売については、石油製品はサウジ・アラムコが、石油化学製品は主に当社がそれぞれ行います。

石油化学事業の今後の展開

2005年8月にラービグ・リファイニング・アンド・ペトロケミカル・カンパニー（ペトロ・ラービグ）の設立契約をサウジ・アラムコと締結し、着工してから約3年を経て、統合コンプレックスの基幹プラントであるエタンクラッカーが、2009年4月に稼働を開始しました。

これにより、当社は、サウジアラビア（ラービグ）、シンガポール、日本の3カ所の石油化学の拠点それぞれの独自の強みと特徴を生かした販売戦略を推進することで、グローバルな事業展開を進めていく方針です。まず、サウジアラビアについては、世界トップレベルのコスト競争力を生かし、高成長を遂げる中国をはじめとするアジア市場のみならず、地理的に近いヨーロッパでも積極的に事業展開を図ります。シンガポールは、これまで石油化学事業における重要地域の市場ニーズの動きを的確にとらえて事業を展開してきたことから、こうした特徴をさらに強め、プレミアム製品を中心に供給していきます。日本は、高品質・高性能な製品ニーズへの対応で培ってきた技術開発力を生かし、当社の石油化学事業の“マザープラント”として、技術の高度化、製品の高付加価値化を推進していきます。

第2期計画の共同事業化調査をスタート

既に稼働を開始した「第1期計画」の拡張計画である「第2期計画」について、当社はサウジ・アラムコと共同して企業化調査を実施するための基本的枠組みを定めた覚書を2009年4月に締結し、現在、計画の実現に向けた詳細検討を進めています。「第2期計画」は、新たに日量3,000万立方フィートのエタンと、年間約300万トンのナフサを主原料に、さまざまなプラントの新增設を行い、高付加価値な石油化学製品を生産するものです。検討する主な石油化学製品は、EPR（エチレン・プロピレンゴム）、TPO（熱可塑性エラストマー）、MMAモノマー（メチルメタクリレート）、PMMA（メタクリル樹脂）、LDPE/EVA（低密度ポリエチレン/エチレン酢酸ビニール共重合樹脂）、カプロラクタム、ポリオール、キュメン、フェノール/アセトン、アクリル酸、SAP（高吸水性樹脂）とナイロン6樹脂を予定しております。

「第2期計画」は、サウジアラビアで初めて生産する製品も多く含まれており、ペトロ・ラービグのコンプレックスの一段の発展を目指すもので、2010年第3四半期に企業化調査を終了させる予定にしております。当社とサウジ・アラムコの両社にて「第2期計画」の事業性が確認できた場合は、ペトロ・ラービグが計画の主体となり、2014年第3四半期までの操業開始を目途に、建設に着手することとなります。

大江工場および住化アッセンブリーテクノ(株)が発足

当社は、加工組立型事業に最適な製造・技術マネジメントの確立と、技術・人材の蓄積による一層の事業強化を実現するため、愛媛工場大江地区の一部を分離し、2009年4月1日に大江工場を発足させました。

大江工場は、情報電子化学部門の工場として、液晶ディスプレイ用光学フィルムや、二次電池用耐熱セパレータなどの生産を管轄し、製造部門は同日付で設立した「住化アッセンブリーテクノ(株)」(当社100%出資)に移管・委託することで、機動的で柔軟な生産体制を整備しました。

新会社は、光学フィルム、耐熱セパレータのほか、愛媛工場が管轄するMMAシート・キャストも加え、愛媛地区における加工組立型製造事業の受託会社として一本化することで、技術・人材の蓄積・横断的活用を促し、製造体制の一層の強化を目指すものです。

大江地区には、大江工場、住化アッセンブリーテクノ(株)のほか、情報電子化学品研究所(大江)、情報電子化学品質保証室(大江)、光学製品事業部(大江)等の製・販・研の機能が集積しており、海外製造拠点も含めた効率的な運営を行うことで、一層の事業発展を推進してまいります。



大江工場

飼料添加物メチオニン製造設備の増強

当社は、飼料添加物メチオニンの旺盛な需要に対応するため、今般 愛媛工場に新たに製造設備を増強することといたしました。この増強により、メチオニンの製造能力は年14万トンになり、新設備は2010年第1四半期に操業を開始する予定です。

メチオニンは、動物の体内で合成することができない必須アミノ酸の一種で、鶏などの家禽用飼料に広く添加されています。トウモロコシや大豆粕を主原料とする鶏の飼料は、メチオニンの含量が不足していることが多いため、鶏肉や鶏卵の品質や生産性を向上させることを目的にメチオニンが使用されています。また、メチオニンは家畜排泄物中の窒素排泄量削減へ寄与するため、地球環境保全への貢献も期待されています。

世界的な人口の増加や、発展途上国や新興国の経済成長による食肉需要の増大、健康を意識した鶏肉志向の高まり等の理由から、メチオニンの需要はここ数年拡大を続けており、現在 全世界で約75～80万トンといわれる市場は、今後も年率4～5%程度で増加していくものと見込まれています。

従来、旺盛な需要を背景に、顧客の要望に十分に対応できない状況が続いていましたが、今般の新設備の増強により、顧客のニーズに迅速かつ柔軟に対応することで、アジアのトップメーカーとしての地位をさらに強固なものにしていまいります。

また、今後の需要の拡大に対応すべく、事業規模のさらなる拡大と安定供給に努めるため、このたびの愛媛工場の増強に続き、現在、さらなる増強を検討しております。



メチオニン製造設備増強工事 (2009年7月撮影)

展示会などへの出展

◆第1回 次世代照明 技術展（ライティング ジャパン）

会期：2009年4月15日－17日

会場：東京ビッグサイト

主催：リード エグジビション ジャパン(株)

当社は、メタクリル樹脂（PMMA）の製造技術をベースに種々の応用製品への展開を進めています。メタクリル樹脂の大きな用途として、ノートパソコンや液晶モニターに使用される導光板や蛍光灯照明器具のカバーがありますが、メタクリル事業部ではこれら部材をLED光源と組み合わせて照明器具への応用の可能性を検討しています。

今回の展示会では、蛍光灯と同じ消費電力で同等の明るさと光の広がりを持つ照明器具の試作品をはじめ、調光回路を組み込んで周囲の明るさに応じて照度を調整できる照明や、電球色や昼白色など色温度の異なる照明などを展示しました。LED照明は多くの会社から発表されていますが、当社は導光板を使ったエッジライト方式を適用することで、ギラツキの無い柔らかな光を放ち、さらに器具の厚さもわずか10mmと薄く、従来にないデザインが可能な器具となっています。

当社は長年培ってきた光の制御技術を応用することで、照明の分野においても適用場所に応じた様々な光を提案できると考えています。今後もお客様の様々なニーズに対応することでより一層の事業拡大へつなげたいと考えています。



◆グローバルフェスタ JAPAN 2009

会期：2009年10月3日－4日

会場：日比谷公園

主催：グローバルフェスタ JAPAN 2009 実行委員会

共催：外務省、独立行政法人国際協力機構（JICA）、
（特定非営利活動法人）国際協力NGOセンター（JANIC）

このイベントは、「国際協力の日（10月6日）」を記念して開催される国内最大級の国際協力のイベントです。参加型イベントを通じて、国際協力を身近に感じ、その必要性や活動を理解してもらおうという趣旨のもとに開催されており、援助関連政府機関・公益法人、国際機関、大使館等約250団体が参加し、当社も協賛・出展いたしました。

今年のテーマは「環境・気候変動問題」であり、当社はCSR活動や環境問題への取り組みをPRするために、オリセット® ネットや、安全・環境・品質により配慮した製品（クリーンプロダクト）である発泡ポリプロピレン、光触媒、粘着くん® 水和剤、スミフィックス® HF、スーパーエンジニアリングプラス チックスを紹介いたしました。実際に製品を手に取り、直接ご質問いただくことで、ブースを訪れた方々へ、より深く当社の取り組みをPRすることができました。



◆国際光触媒展 2009

会期：2009年10月21日－23日

会場：東京ビッグサイト

主催：光触媒工業会、(株)東京ビッグサイト

当社はこれまで可視光型酸化チタン光触媒を他社に先駆けて事業展開してまいりましたが、一昨年より紫外光型酸化チタン光触媒を加え、製品ラインナップの充実を図っております。更に、可視光型の市場を一層広く喚起するために、従来よりも可視光応答性を大幅に向上させた可視光型光触媒の開発を実施しており、昨年度の同展示会で高性能タイプの可視光型酸化チタン光触媒（商標：iLUMiO®）を発表いたしました。

今回の展示会では、iLUMiO®の新機能を中心にアピールいたしました。iLUMiO®は、当社既存可視光型酸化チタンの5倍程度のVOC分解性能を示すことはこれまで報告してまいりましたが、新たに実空間レベルの可視光照射条件下において、光誘起親水機能および抗菌機能を示すことが明確になりました。今後はこれらの新機能を応用した新たな商品展開（ガラス、フィルム、病院および食品加工施設関連用途等）を図っていく方針です。



◆FPD International 2009 / Green Device 2009（同時開催）

会期：2009年10月28日－30日

会場：パシフィコ横浜

主催：日経BP社（FPD International 2009 共催：SEMI）

FPD International 2009 は、大手フラットパネルメーカーを始め、部品・部材、製造・検査装置メーカーなど、フラットパネルディスプレイ関連各社が出展する業界最大の総合展示会です。また、Green Device 2009は、LEDや有機ELなどの新照明や、太陽電池などの新エネルギーに代表される低炭素社会実現に向けたソリューションが集結する展示会です。

当社も、例年同様、各種部材のトータルサプライヤーとしての技術開発力と、日本、韓国、台湾、中国、ポーランドに製造・研究拠点を展開するグローバルネットワーク、有機ELをはじめとする新技術をアピールすべく、出展いたしました。事業化推進室と情報電子化学部門に属する4事業部のほか、東友ファインケム(株)、サメイション(株)、CDT社などの国内外の関係会社の出展協力を得て、住友化学グループとしての大規模な展示を行いました。



情報電子化学品研究所

大阪（大阪府大阪市）、大江（愛媛県新居浜市）、
筑波（茨城県つくば市）

顧客志向、スピード、 国際化で未来を創出

2001年10月、21世紀最初の年に住友化学(株)は「情報電子化学部門」を設立しました。情報電子関連産業に顧客をもつ事業を集約、再編することにより、製造、販売、研究の連携をいっそう強化して、顧客ニーズに対する総合的なソリューションを迅速かつ的確に提供するためです。情報電子化学品研究所は、情報電子化学部門の研究開発拠点として、部門の発足と同時に設立されました。

情報電子化学品研究所の研究分野と構成

情報電子化学品研究所は、当社が長年培ってきた分子設計、有機合成、高分子合成、無機合成の基盤技術と、高分子機能設計、精密高分子加工、機能性染・顔料、結晶構造制御といったコア技術を巧みに融合させ、液晶・半導体・表示・電子関連新規材料の開発に注力しています。

当研究所は9つの研究グループが大江、大阪、筑波の各地区に分散立地しています。液晶ディスプレイ（LCD）関連の研究グループでは、光学機能性フィルムの設計、開発や表面処理、光学補償、粘着塗工などの要素技術の開発、光源部であるバックライトユニット用の樹脂材料やLCDその他に用いられる光学材料の開発に取り組んでいます。これらの研究グループでは、理論計算に基づいた緻密な材料設計も行っています。



情報電子化学品研究所（大阪）

一方、半導体プロセス材料の研究グループは、半導体の超微細加工に用いられるフォトレジストや、高純度金属を使用した回路用配線材料や有機金属化合物を開発工業化しています。これらプロセス材料では、多くの経験とノウハウに支えられた高純度化技術が非常に重要です。スーパーエンジニアリングプラスチックの研究開発は筑波で行われています。分析物性グループは、これら開発グループと一体になって、研究開発、事業化を支援しています。

開発方針

顧客の視点から設立された情報電子化学部門にとって、顧客志向は必然の課題です。顧客に満足頂ける新機能や技術を他社に先駆けて提案、提供できるか、あるいは大幅なコスト削減につながるブレークスルーを行えるかどうか、が当部門の将来を決定します。現在、情報電子化学品研究所は「革新技術に支えられた安定・高収益基盤の確立」を方針に掲げ、収益基盤構築に資する革新的な研究に注力するとともに、次世代新事業の芽となる探索研究を進めています。そして、住友化学グループ内のみならず、対外的にも種々の国家プロジェクトへの参画や各種研究機関などとの連携を深めながら、その推進に当たっています。

また、情報電子関連産業は国境を越えて事業を展開しており、そのスピードは加速の一途をたどっています。当研究所は海外関係会社の東友ファインケム（韓国）や住華科技（台湾）と、人材交流を含めた共同研究開発体制を構築し、先取りの国際化を進めています。

情報電子化学品研究所は、これらの活動を通じて、情報電子産業の発展に貢献します。



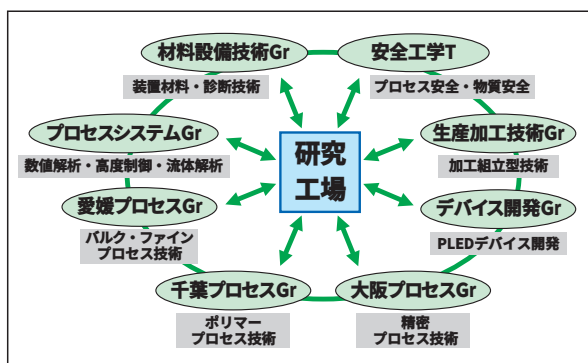
情報電子化学品研究所（大江）

生産技術センター

大阪（大阪府大阪市）、愛媛／大江（愛媛県新居浜市）、千葉（千葉県袖ヶ浦市）

専門家からなる 生産技術開発集団

生産技術センターは化学プロセスの開発・工業化を行う3つのプロセスグループと、機能性フィルム等の加工組立プロセスを構築する生産加工技術グループ、さらに有機ELデバイスプロセスを構築するデバイス開発グループ（2008年9月発足）、及びプロセスの開発や既存のプラントも含めた生産技術を支える安全工学研究室、プロセスシステムグループ、材料設備技術グループで構成されています。



生産技術センターの構成

当センターは、愛媛／大江、千葉、大阪の3地区に分散立地していますが、住友化学(株)の全ての工場・研究所及び住友化学グループ会社の生産技術をサポートする、工業化センターの役割を担っています。開発した各種生産技術や関連する要素技術を武器に、研究部門・生産部門と密接に連携して革新的生産技術の確立を目指しています。

化学プロセス技術

化学品を高品質で安価に市場へ提供するだけでなく、省資源・省エネルギー・廃棄物削減等の環境負荷の低減（「グリーンプロセス」の実現）、プラントの安全・安定操業可否などを、総合的に勘案して生産プロセスを開発・工業化しています。生産に必要な

な要素技術や共通基盤技術を開発し、その深化・発展に注力しています。

近年開発したグリーンプロセスの例として、「気相法カプロラクタムプロセス」、「塩酸酸化プロセス」等が挙げられます。

加工プロセス技術

加工プロセス技術の適用範囲が素材から川下に向けて急速に拡大している状況下、素材としての供給に留まらず使用目的に適う機能を付加し、より価値を高めたものとして製品化することを求められています。また、保有の製膜技術、画像処理等の要素技術を高度化し、世の中に先駆けた組立加工特有の技術開発、最適生産システムの構築を鋭意進めています。

昨年末からは、高効率で高精細の有機ELデバイスを開発すべく、実用的な生産技術の確立にも取り組み始めました。

安全工学

研究開発から生産、廃棄に至る全ステージでの災害を防止するため、化学品やプロセスの危険性に関する試験・評価を行い、安全性の高いプロセスづくりに貢献しています。

プロセスシステム技術

高度制御やプロセスシミュレーション等のプロセスシステム技術を駆使して、新規プロセス開発・既存プロセス合理化において、設備の設計・改良、プラントの運転支援、制御性の向上まで幅広く取り組み、生産性向上と安全・安定操業に貢献しています。

材料設備技術

プラントのライフサイクルを考慮した適材選定、科学的な設備診断技術により、合理的なプラントの設計、操業、保全を実現します。

国内事業所所在地

- 本社・支店
- 工場・研究所

情報電子化学品研究所（大江）
生産技術センター（愛媛／大江）

情報電子化学品研究所（筑波）

生産技術センター（千葉）

情報電子化学品研究所（大阪）
生産技術センター（大阪）



生産技術センター（大阪）

外部表彰受賞紹介

◆平成20年度 石油学会 学会賞

住友化学株式会社

業 績

「クメンを循環使用する新規酸化プロピレン製造プロセスの開発」

新製法は、クメンを循環使用することにより副生物や併産品を生じることなくプロピレンオキシド（PO）だけを生産できる世界初の新しいPO単産法技術である。

プロセスの鍵となる高性能エポキシ化触媒の開発に成功するとともに、全ての反応熱の有効利用を徹底することにより、従来の製法と比べ格段に高い製品収率と省エネルギーを実現した。

2003年に本製法に基づく工業プラント（能力15万トン／年）の稼働が開始され、その後2005年には20万トン／年に能力増強が行われ、順調な稼働が続いている。さらに、サウジアラビアのラービグにおいても、同技術による20万トン／年のプラントが建設され、2009年に稼働を開始した。



◆日本レスポンシブル・ケア協議会（JRCC） 第3回レスポンシブル・ケア賞（RC賞）

大阪工場

大阪工場（現職：（社）日本ボイラ協会）

大阪工場

村田 明

二位 正人

山口 利隆

業 績

「環境保全に関する学生と海外研修生との コミュニケーションの推進」

2007年度から実施された環境省の「エコインターンシップ」制度に初回から参加して、環境問題に関心のある学生をインターン生として受け入れ、化学物質管理とリスクコミュニケーションの体験実習を実施した。またJICAと大阪市が開設した「大気汚染防止研修コース」に参画して1994年から海外研修生を継続して受け入れた。これらの研修を通じて、レスポンシブル・ケア活動への幅広い理解を深める活動を展開してきた。



表彰式にて、左から、山口、二位、村田

◆日本トキシコロジー学会

第14回 2008年（平成20年）田邊賞

生物環境科学研究所
生物環境科学研究所
(財)化学物質評価研究機構
名古屋市立大学大学院
名古屋市立大学大学院

住田 佳代
斎藤 幸一
辻村 和也
朝元 誠人
白井 智之
(共同研究者 他7名)



Kayo SUMIDA



Koichi SAITO

業 績

「Optimization of an animal test protocol for toxicogenomics studies (Ⅱ) ; a cross-laboratory gene expression analysis」

発がん性試験は、高コストで長期間を要し、多数の実験動物を使用するなど非常に負担が大きい。そこで、遺伝子レベルで早期に発がん性を予測するために、DNAマイクロアレイ技術を応用し、90%以上の確度を有する新たな発がん性予測法を開発した。予測法を開発するにあたって、データの再現性や施設間差などを確認するために、バリデーション試験を実施した。本研究はNEDOプロジェクト「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」の一環として実施した。

◆(財)食品農医薬品安全性評価センター

第23回（平成20年度）望月喜多司記念賞

食品・農薬・医薬品の安全性の分野 奨励賞

生物環境科学研究所

山田 智也



Tomoya YAMADA

業 績

「内分泌学的側面からの化学物質の安全性評価研究」

(財)食品農医薬品安全性評価センターは、人類の健康の保持増進、農業生産の向上、そして地球の環境保全を願う崇高な理念を継承するために、望月喜多司記念賞として毎年数名表彰している。受賞者は、化学物質の内分泌系への影響による毒性発現研究を継続的に実施しており、これまでに農薬の精巢発癌機構解明研究や内分泌攪乱作用を有する化学物質の評価系開発研究において、有用な研究成果を得ていることが認められ、今回の受賞に至った。

主な投稿論文・口頭発表

(2009年1月1日～2009年6月30日)

高分子材料

易成形性・高耐久性 ポリプロピレン／ポリ乳酸系アロイ

森富 悟, 亀尾 幸司, 鷲野 光吉 (石油化学品研究所)
Polyfile, 46(539), 40(2009)

Novel Easy Processing PE “EPPE” and its applications

山田 勝大 (石油化学品研究所)
FlexPO2009 Korea (韓国), 2009年4月15日－17日

液晶ポリマーの高機能化とフィルム化技術

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)
高分子学会 第44回プラスチックフィルム研究会講座 (東京), 2009年3月2日－3日

マスターバッチ法にて調製したテラードポリプロピレン／層状珪酸塩ナノコンポジット

中嶋 浩善, L. Xu^{*1}, R. Krishnamoorti^{*1}, E. Manias^{*2} (石油化学品研究所, ^{*1}University of Houston, ^{*2}The Pennsylvania State University)
第17回複合材料界面シンポジウム (京都), 2009年4月23日－24日

リアクティブプロセスングによるポリプロピレン／ポリ乳酸アロイの構造制御

亀尾 幸司, 森富 悟, 鷲野 光吉 (石油化学品研究所)
第20回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2009年6月3日－4日

精密化学 (有機ファイン) 関連製品

Performance and Mechanism of a Hybrid-type Antioxidant

相馬 陵史 (精密化学品研究所)
International Polyolefins Conference 2009 (米国), 2009年2月22日－25日

農業化学関連製品

Uptake of Bait Toxicant, Bistrifluron, by Foraging Workers of *Coptotermes formosanus* (Blattodea: Rhinotermitidae)

久保田 俊一^{*1}, 岡本 央, 後藤 伸宏, 水戸 信彰, 角田 邦夫^{*2} (農業化学品研究所, ^{*1}生活環境事業部, ^{*2}京都大学)
Sociobiology, 53(3), 707(2009)

新規微生物殺虫剤ベキロマイセス テヌイペス乳剤 (ゴッツA[®]) の特長と上手な使い方

西川 章, 齋藤 俊雄, 丸山 威^{*} (農業化学品研究所, ^{*}住化テクノサービス(株))
植物防疫, 63(6), 391(2009)

Field Evaluation of Metofluthrin Resin Emanators

石渡 多賀男, 菅野 雅代, 松本 修, 竹林 禎浩 (農業化学品研究所)
American Mosquito Control Association 2009, 75th Annual meeting (米国), 2009年4月5日－9日

New Biological Evaluation Method for Metofluthrin Passive Emanators

竹林 禎浩, 石渡 多賀男, 菅野 雅代, 松本 修 (農業化学品研究所)
American Mosquito Control Association 2009, 75th Annual meeting (米国), 2009年4月5日－9日

New Ester Compound with Strong Insecticidal Activity against Mosquitoes

森 達哉, 菅野 雅代, 庄野 美徳^{*}, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所, ^{*}ベクターコントロール事業部)
フッ素化学国際会議'09京都 (京都), 2009年5月20日－22日

アブの吸血行動阻害へのシフェノトリンの適用

白石 昭彦^{*1}, 佐々木 均^{*2}, 八木 智彦^{*2}, 中田 一英, 西口 直延 (農業化学品研究所, ^{*1}東北農業研究センター, ^{*2}酪農学園大学)
北日本病害虫研究会 (北海道), 2009年2月17日－18日

ピリプロキシフェン (ブルート[®]) MC剤のクワシロカイガラムシに対する作用特性

諫山 真二, 中村 知史^{*} (農業化学品研究所, ^{*}アグロ事業部)
第53回日本応用動物昆虫学会大会 (北海道), 2009年3月28日－30日

クロチアニジン粒剤のカンショのコガネムシ類に対する効果 (2)

岩田 淳, 坂本 えみ子, 林川 修二*, 馬門 克明* (農業化学品研究所, *鹿児島県農業開発総合センター)
第53回日本応用動物昆虫学会大会 (北海道), 2009年3月28日-30日

新規ダイズ用除草剤フルミオキサジンの作用特性

池田 源, 木澤 悟, 定 由直* (農業化学品研究所, *国際アグロ事業部)
日本雑草学会第48回大会 (岡山), 2009年4月11日-12日

家庭防疫薬を指向した含フッ素化合物の合成研究

森 達哉 (農業化学品研究所)
日本化学会近畿支部 研究最前線講演会 (大阪), 2009年5月15日

天然物をリードとした家庭防疫薬の合成研究

森 達哉 (農業化学品研究所)
新規素材探索研究会 第8回セミナー (神奈川), 2009年6月5日

半 導 体 関 連 製 品

Anisotropic Field-Effect Transistor Characteristics of Oriented Bisazomethine Dye Thin-Film

青山 哲也*¹, 佐藤 未英*², 田中 利彦, 渡辺 哲*³, ジャン・クロード・リヴィエル*¹, 松本 真哉*², 松本 睦良*³, 和田 達夫*¹ (筑波研究所, *¹理化学研究所, *²横浜国立大学, *³東京理科大学)

5th International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics (宮崎), 2009年3月15日-18日

溶融塩電解による高純度シリコン製造プロセスの開発

大石 哲雄, 渡辺 昌樹, 小山 和也, 田中 幹也, 三枝 邦夫 (筑波研究所)

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

脱真空スプレー／CMP融合プロセス技術による有機EL膜の超精密製膜技術 (第1報)

土肥 俊郎*¹, 黒河 周平*¹, 栗塚 和昌*¹, 大西 敏博, 土田 良彦, 佐藤 行一, 宮地 計二*², 山田 隆行*², 小林 義典*² (筑波研究所, *¹九州大学, *²旭サナック(株))
2009年度精密工学会 春季大会学術講演会 (東京), 2009年3月11日-13日

N₂O₂型配位子を有する熾光性白金錯体液晶の合成と発光挙動

松浦 佳宏*, 南 允美, 木下 基*, 池田 富樹* (筑波研究所, *東京工業大学)
日本化学会第89春季年会 (千葉), 2009年3月27日-30日

エ ネ ル ギ ー 関 連 製 品

燃料電池 (PEFC) のMEA組成の最適化研究 (2)

鈴木 隆司*¹, 町田 洋一郎, 森 輝雄*², 園田 泰子*³, 奈須田 敏弘*⁴, 宝泉 誠*⁵ (筑波研究所, *¹パイオニアディスプレイプロダクツ(株), *²森技術士事務所, *³富士フィルム(株), *⁴ヤマハ(株), *⁵ヤマハ発動機(株))
静岡品質工学研究会 発表会 (静岡), 2009年5月12日

燃料電池 (PEFC) のMEA組成の最適化研究 (2)

鈴木 隆司*¹, 町田 洋一郎, 森 輝雄*², 園田 泰子*³, 奈須田 敏弘*⁴, 宝泉 誠*⁵ (筑波研究所, *¹パイオニアディスプレイプロダクツ(株), *²森技術士事務所, *³富士フィルム(株), *⁴ヤマハ(株), *⁵ヤマハ発動機(株))
第17回品質工学研究発表大会 (東京), 2009年6月29日-30日

炭化水素系電解質膜・MEAの開発・評価

齋藤 伸, 栗田 寛之, 谷口 忠彦*, 青木 努* (筑波研究所, *東芝燃料電池システム(株))

NEDO燃料電池・水素技術開発 平成20年度成果報告シンポジウム (東京), 2009年6月30日-7月3日

有 機 合 成

クメンを循環使用する新規酸化プロピレン製造プロセスの開発

石野 勝, 瀬尾 健男* (石油化学品研究所, *技術・経営企画室)

第52回石油学会年会 (千葉), 2009年5月19日-20日

触 媒

New Tantalum Ligand-Free Catalyst System for Highly Selective Trimerization of Ethylene Affording 1-Hexene: New Evidence of a Metallocycle Mechanism

Rocio Arteaga-Muller*, 剣 隼人*, 齋藤 輝彦*, 柳川 正生, 小田 精二, 真島 和志* (有機合成研究所, *大阪大学)

Journal of American Chemical Society, 131(15), 5370 (2009)

ビス(シリル)シクロヘキサジエンを還元剤とした低原子価タンタル錯体によるエチレン3量化反応

剣 隼人*, Rocio Arteaga-Muller*, 柳川 正生, 小田 精二, 真島 和志* (有機合成研究所, *大阪大学)

日本化学会第89春季年会(千葉), 2009年3月27日-30日

遷移金属錯体触媒を用いたC-Cカップリング反応メカニズムの理論研究

田中 章夫(有機合成研究所)

先端研究施設共用イノベーション創出事業【産業戦略利用】成果報告会ならびに先端研究施設共用促進事業シンポジウム(東京), 2009年6月25日

バイオプロセス

メタゲノムを用いた酸化還元酵素遺伝子ライブラリーの構築とその評価

磯谷 健太郎*, 石母田 剛*, 加藤 真輝*, 牧野 祥嗣*, 伊藤 伸哉*, 朝子 弘之(有機合成研究所, *富山県立大学)

日本農芸化学会2009年度大会(福岡), 2009年3月28日-29日

化 学 工 学

新規塩酸酸化プロセスの開発と工業化

森 康彦(生産技術センター)

化学工学会 第74年会(神奈川), 2009年3月18日-20日

高 分 子 合 成

遷移金属錯体触媒を用いる芳香族ポリマーの精密合成

田中 健太, 東村 秀之(筑波研究所)

科学と工業, 83(1), 18(2009)

膜中でのクリック反応によるパーフルオロアルキル鎖を持つポリジフェニルアセチレン膜の合成と酸素選択透過性

木内 基裕*, 佐藤 敬, 寺口 昌宏*, 青木 俊樹*, 金子 隆司*(筑波研究所, *新潟大学)

日本膜学会第31年会(東京), 2009年5月21日-22日

高 分 子 成 形 加 工

SPモールドによる表皮材貼合一体成形技術

小林 由卓(樹脂開発センター)

成形加工, 21(6), 316(2009)

発泡シートを用いたハイブリッド加工技術による自動車部品成形

廣田 知生, 魚谷 晃, 南部 仁成, 大村 吉典(樹脂開発センター)

プラスチック成形加工学会 第111回講演会「製品軽量化がもたらす付加価値向上-材料から成形技術まで-」(東京), 2009年5月14日

射出プレス成形における低圧化技術

小林 由卓(樹脂開発センター)

第20回プラスチック成形加工学会年次大会(東京), 2009年6月3日-4日

加 工 ・ 組 立 て プ ロ セ ス

Effect of Coating Conditions on Particulate Assembly

渋谷 匠(生産技術センター)

IPRIME 2009 Annual Meeting(米国), 2009年5月26日-28日

無機有機ナノコンポジットガスバリア材料の技術と可能性

阪谷 泰一(生産技術センター)

情報機構講演会(東京), 2009年3月12日

分析物性関連

1. CIPAC Collaborative Trial of Clothianidin
2. CIPAC Peer Validation on Analytical Method of Tetramethyl Pyrophosphorothioate (TMPP) in Fenitrothion Technical and Formulations by Gas Chromatography

浅田 泰 (有機合成研究所)

CIPAC Meeting (エルサルバドル), 2009年6月10日

せん断・延伸流動場におけるポリエチレンブレンドの構造形成に関する研究

野末 佳伸, 辻 重幸*, 篠原 佑也*, 雨宮 慶幸* (石油化学品研究所, *東京大学)

第22回日本放射光学会年会 (東京), 2009年1月9日-12日

マイクロビームX線小角-広角散乱同時測定法を用いたバンド球晶の変形過程のその場観察

野末 佳伸, 桜井 孝至, 笠原 達也, 山口 登, 篠原 佑也*, 小川 恭央*, 高見沢 忠*, 雨宮 慶幸* (石油化学品研究所, *東京大学)

第22回日本放射光学会年会 (東京), 2009年1月9日-12日

1. CIPAC Collaborative Trial of Clothianidin
2. CIPAC Peer Validation on Analytical Method of Tetramethyl Pyrophosphorothioate (TMPP) in Fenitrothion Technical and Formulations by Gas Chromatography

浅田 泰 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京), 2009年5月20日

コンピューター利用・情報関連

플랜트 운전 데이터에 기초한 PID 튜닝법

(プラント運転データに基づくPIDチューニング法)

久下本 秀和, 山本 透*, 川田 和男* (生産技術センター, *広島大学)

월간 자동화기술 (月刊 自動化技術), 25(5)(2009年5月号), 72(2009)

Liquid Mixing in a Bubble Column

島田 直樹 (生産技術センター)

7th World Conference on Experimental Heat Transfer, Fluid Mechanics and Thermodynamics (ポーランド), 2009年6月28日-7月3日

シミュレーションを活用した気泡塔設計支援のコツ～失敗を回避するために～

島田 直樹 (生産技術センター)

化学工学会 粒子・流体プロセス部会セミナー (東京), 2009年1月28日

気泡塔内液混合性の数値予測及び検証実験

斉木 理奈 (生産技術センター)

化学工学会 第74年会 (神奈川), 2009年3月18日-20日

高効率有機EL材料の開発

善甫 康成 (筑波研究所)

次世代スーパーコンピュータプロジェクト ナノ分野
グランドチャレンジ研究開発 ナノ統合拠点物性科学
WG連続研究会「TDDFT: 光応答計算の基礎, 応用と展開」(東京), 2009年3月18日

熱劣化を考慮した押出ラミネート加工の数値解析

城本 征治, 筒舘 雅明, 東川 芳晃, 榎谷 泰士, 梶原 稔尚* (樹脂開発センター, *九州大学)

第20回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2009年6月3日-4日

生物環境安全性評価

Perinatal Exposure to PTU Decreases Expression of Arc, Homer 1, Egr 1 and Kcna 1 in the Rat Cerebral Cortex and Hippocampus

小林 久美子, 阿久根 治代, 住田 佳代, 斎藤 幸一, 吉岡 孝文, 辻 良三 (生物環境科学研究所)

Brain Research, 1264, 24(2009)

Sensitive Embryonic Endpoints with in ovo Treatment for Detecting Androgenic and Anti-androgenic Effects of Chemicals in Japanese Quail (Coturnix japonica)

内海 透, 吉村 幸則 (生物環境科学研究所)

Poultry Science, 88, 1052(2009)

Effects of Hyperprolactinemia on Toxicological Parameters and Proliferation of Islet Cells in Male Rats

於勢 佳子, 宮田 かおり, 吉岡 薫, 奥野 泰由 (生物環境科学研究所)

Journal of Toxicological Sciences, 34(2), 151(2009)

Ethanol does not Promote MeIQx-Initiated Rat Colon Carcinogenesis Based on Evidence from Analysis of a Colon Cancer Surrogate Marker

串田 昌彦, 鰐淵 英機^{*1}, 魏民^{*1}, 梯 アンナ^{*1}, 尾崎 圭介, 須方 督夫, 緒方 敬子, 宇和川 賢, 福島 昭治^{*2} (生物環境科学研究所, ^{*1}大阪市立大学, ^{*2}日本バイオアッセイ研究センター)

Journal of Toxicologic Pathology, 22(1), 65(2009)

Metabolism of Flufenpyr-Ethyl in Rats and Mice

永堀 博久, 松永 治之, 富ヶ原 祥隆, 磯部 直彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57, 4872(2009)

Case Study: An Evaluation of the Human Relevance of the Synthetic Pyrethroid Metofluthrin-Induced Liver Tumors in Rats Based on Mode of Action

山田 智也, 宇和川 賢, 奥野 泰由, Samuel M. Cohen^{*1}, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所, ^{*1}University of Nebraska)

Toxicological Sciences, 108(1), 59(2009)

Mode of Action Analysis for the Synthetic Pyrethroid Metofluthrin-Induced Rat Liver Tumors: Evidence for Hepatic CYP2B Induction and Hepatocyte Proliferation

出口 慶人, 山田 智也, 廣瀬 行洋, 永堀 博久, 串田 昌彦, 住田 佳代, 須方 督夫, 富ヶ原 祥隆, 西岡 和彦, 宇和川 賢, 川村 聡, 奥野 泰由 (生物環境科学研究所)

Toxicological Sciences, 108(1), 69(2009)

Comparison of the Effects of the Synthetic Pyrethroid Metofluthrin and Phenobarbital on CYP2B Form Induction and Replicative DNA Synthesis in Cultured Rat and Human Hepatocytes

廣瀬 行洋, 永堀 博久, 山田 智也, 出口 慶人, 富ヶ原 祥隆, 西岡 和彦, 宇和川 賢, 川村 聡, 磯部 直彦, Brian G. Lake^{*1}, 奥野 泰由 (生物環境科学研究所, ^{*1}LFI Molecular Sciences, University of Surrey)

Toxicology, 258, 64(2009)

Maternal Exposure to Anti-Androgenic Compounds, Vinclozolin, Flutamide and Procymidone, has No Effects on Spermatogenesis and DNA Methylation in Male Rats of Subsequent Generations

稲若 邦文, 河部 真弓^{*1}, 高橋 智^{*2}, 土井 悠子^{*1}, 富ヶ原 祥隆, 樽井 弘和, 安部 潤, 川村 聡, 白井 智之^{*2} (生物環境科学研究所, ^{*1}DIMS医科学研究所, ^{*2}名古屋市立大学)

Toxicology and Applied Pharmacology, 237, 178(2009)

Implementation of the OECD GLP Principles at Test Facilities in Japan

坂田 信以 (生物環境科学研究所)

Annali dell'Istituto Superiore di Sanita, 44, 374(2009)

Degradation of Esfenvalerate in Illuminated Water-Sediment System

小高 理香, 菅野 輝美, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)

日本農業学会誌, 34(1), 27(2009)

食品分析における最近の話題, 残留農薬分析における分析上の注意点, 住友化学農薬の残留分析について
門岡 織江 (生物環境科学研究所)

HPC News, 41, 8(2009)

マウスの子宮に発生した高分化組織の形成を特徴とする奇形腫の1例

緒方 敬子 (生物環境科学研究所)

第25回日本毒性病理学会学術集会 (静岡), 2009年1月27日-28日

Bicalutamideにおける生殖毒性に関する考察

稲若 邦文 (生物環境科学研究所)

第23回関西生殖発生毒性フォーラム (大阪), 2009年4月18日

GC-MSによるヒドラジン投与ラット尿および血漿のメタボローム解析 (ターゲット解析)

福田 貴子, 羽子田 真理, 味方 和樹, 西岡 和彦, 堀井 和成*¹, 三上 真一*¹, 坂東 清子*¹, 大瀬 守真*², 井上 義人*², 久原 とみ子*² (生物環境科学研究所, *¹大日本住友製薬(株), *²金沢医科大学)

日本質量分析学会 第57回質量分析総合討論会 (大阪), 2009年5月13日-15日

マウス胚性幹細胞を用いた *In Vitro* 催奇形性試験における判定式の検討

川村 聡, 堀江 宣行, 稲若 邦文, 樋口 敏浩 (生物環境科学研究所)

第49回日本先天異常学会学術集会 (鹿児島), 2009年6月25日-27日

安全工学

事故・トラブル事例の収集と活用

田中 則章 (生産技術センター)

2009産業安全対策シンポジウム「事故・ヒヤリハット事例の効果的な解析と活用の実践」(東京), 2009年2月24日

化学プロセスの静電気危険性と安全対策

太田 潔 (生産技術センター)

平成21年千葉県市原市危険物安全大会 (千葉), 2009年6月11日

設備材料工学

高温・酸化性環境のフランジへの非石綿ガスケット適用の検討

中田 幹俊, 中田 吉彦* (生産技術センター, *千葉工場)

圧力技術, 47(3), 145(2009)

API 579-1/ASME FFS-1の局部減肉評価基準への信頼性手法の適用

戒田 拓洋, 最上 雄一*, 泉 聡志*, 酒井 信介* (生産技術センター, *東京大学)

圧力技術, 47(5), 329(2009)

非破壊検査技術の化学プラントへの適用

多田 豊和, 末次 秀彦, 森 久和 (生産技術センター)

日本非破壊検査協会 第7回保守検査シンポジウム (長崎), 2009年3月5日-6日

化学プラントにおける信頼性とリスクの評価方法

政友 弘明 (生産技術センター)

日本設備管理学会リスクベースメンテナンス研究会 (大阪), 2009年4月4日

磁化プローブによる強磁性体の微小きず検出の検討

森 久和, 末次 秀彦, 多田 豊和, 扇田 侑太郎*, 小坂 大吾*, 橋本 光男* (生産技術センター, *職業能力開発総合大学校)

日本非破壊検査協会 平成21年度春季講演大会 (東京), 2009年5月19日-20日

ライフサイエンス

Characterization of NXF Heterodimer Partners in Brain ; Arntl also acts as Functional Heterodimer Partners of NXF

大江 師久, 斎藤 幸一, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

Biochimica et Biophysica Acta- Gene Regulatory Mechanisms, 1789, 192(2009)

Functional Characterization of Basic Helix-Loop-Helix-PAS Type Transcription Factor NXF *in Vivo*: PUTATIVE INVOLVEMENT IN AN "ON DEMAND" NEUROPROTECTION SYSTEM

大江 師久, 元永 耕三, 小林 健太郎, 斎藤 幸一, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

Journal of Biological Chemistry, 284(2), 1057(2009)

Dynamic Regulation of bHLH-PAS-type Transcription Factor NXF Gene Expression and Neurotrophin Dependent Induction of the Transcriptional Control Activity

大江 師久, 元永 耕三, 小林 健太郎, 斎藤 幸一, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

Biochemical and Biophysical Research Communications, 378(4), 761(2009)

Subcellular Localization of a Novel G Protein
XLG α_{olf}

秋田 一雅, 高橋 康彦, 片岡 正樹, 斎藤 幸一, 金子
秀雄 (生物環境科学研究所)

Biochemical and Biophysical Research Communica-
tions, 381(4), 582(2009)

ラット膵管癌モデル血清を用いたメタボローム解析

宮田 かおり (生物環境科学研究所)

第25回日本毒性病理学会学術集会 (静岡), 2009年1
月27日-28日



真空/雰囲気制御可能な超高温炉を用いた金属/セラミックス材料の結晶制御試験（基礎化学品研究所）

住友化学 2009-II 発刊にあたって

住友化学2009-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。

2009年11月

（無断転載を禁ず）

住友化学 2009-II

発 行 平成21年11月30日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 神田 直哉

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

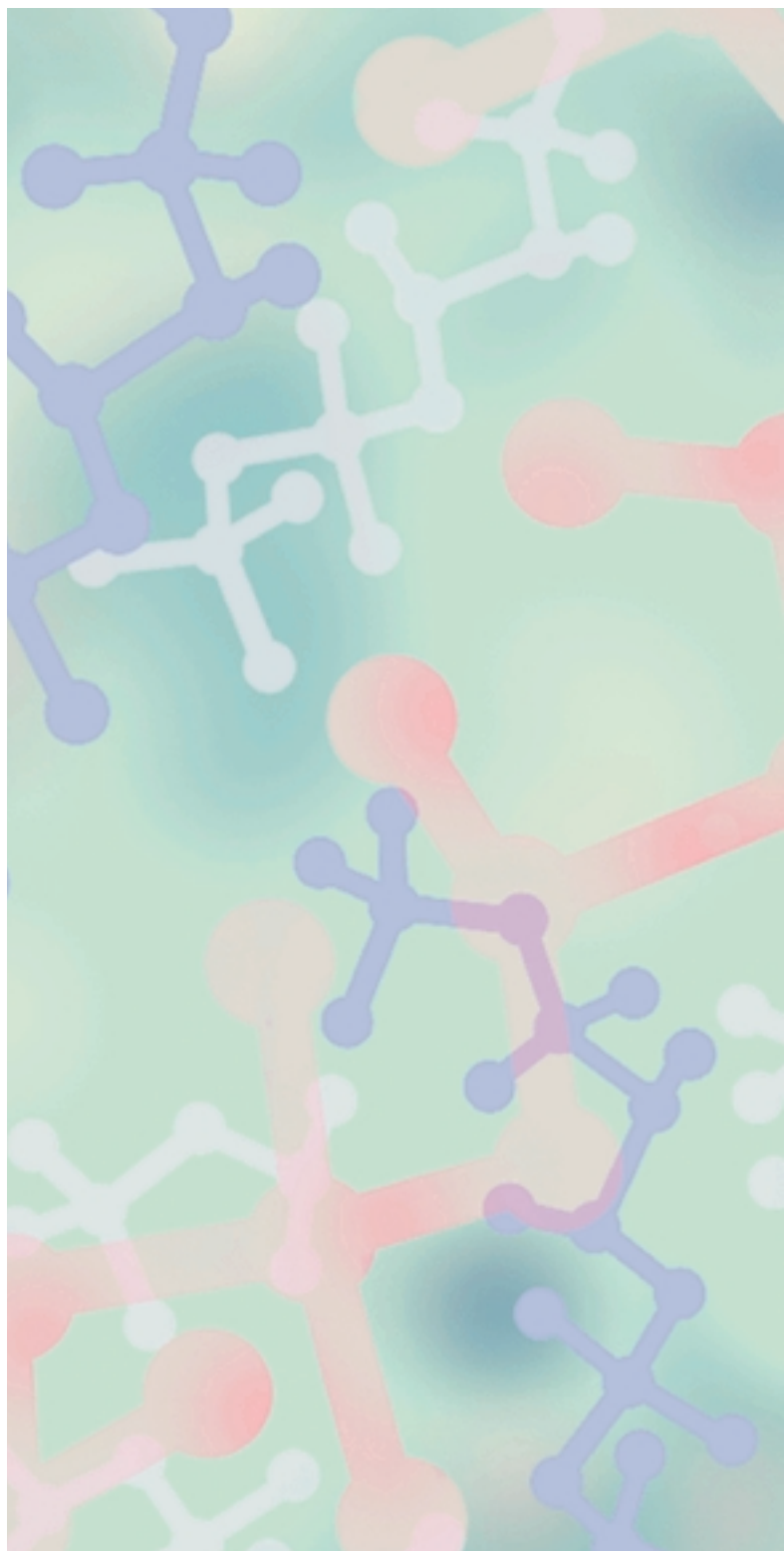
東京住友ソインビル(東館)

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

〒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>



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、
お送り下さいますよう、お願いいたします。

ご提供いただいた個人情報の取り扱いについては、厳正に管理し、第三者に提供することはありません。

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。

2009-II	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									
製 品 紹 介									
ト ピ ッ ク ス									
工場・研究所紹介									
外 部 表 彰									
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)