

住友化学

2011-I 技術誌



FPD International 2010 出品「有機ELデザイン照明」



住友化学

目次

2011-I

随 想

「ミセス・ワタナベ」に聞いてみよう 住友化学株式会社 常務執行役員 野崎 邦夫	2
--	---

総説・解説

新規いもち病防除剤イソチアニル(スタウト®)の開発	4
LCPのLED周辺部材への展開	18
省燃費タイヤ用 溶液重合SBRの開発と展望	31
新規肝細胞癌治療剤ミリプラチンの研究開発	39
農薬の陸圏生態系における影響評価について	49
中性子回折を用いたリチウムイオン二次電池用正極材の結晶構造解析	66
大気拡散計算ツールを活用したガス検知器設置位置の最適化	73

●技術紹介

メタボロミクス研究を支援する代謝パスウェイ解析システム COMPATHの開発	82
---	----

製 品 紹 介

水稻育苗箱専用殺虫殺菌剤 スタウト®ダントツ®箱粒剤, スタウト®ダントツ®箱粒剤08	86
常温揮散性「虫よけネット」	86
光拡散性ポリカーボネート樹脂 SDポリカ™ LD2050	87

トピックス

オリセット®ネット 40万張りをミレニアム・ビレッジへ寄付	88
PMMAの生産能力拡大に着手	88
製品含有化学物質の情報伝達—JAMP MSDSplusの普及推進	89
展示会などへの出展	89

工場・研究所紹介

樹脂開発センター	90
筑波研究所	91

外部表彰受賞紹介

2010 Agrow Awards ‘Best Innovation in Non Crop’	92
平成23年度 日本農薬学会 奨励賞	92

外部発表紹介

.....	93
-------	----



住友化学 抄録

■新規いもち病防除剤イソチアニル(スタウト®)の開発

小川 正臣、門脇 敦、山田 智也、門岡 織江 …… 4~17

イソチアニル(スタウト®)は、イネの最重要病害であるいもち病に対し低用量で優れた防除効果を有する植物病害抵抗性誘導剤である。2005年より当社開発化合物であるクロチアニジンとの混合剤開発を開始し、2010年5月に水稻の主要病害虫に高い殺虫・殺菌効果を有するスタウト®ダントツ®箱粒剤およびスタウト®ダントツ®箱粒剤08の農薬登録を取得した。本剤は、イネに対する安全性が高いため、播種前から移植当日までのいずれの時期でも使用が可能であり、作業の分散化・効率化に貢献できる。本稿では、イソチアニルの基本的性質、防除特性、製剤物性、安全性、動植物代謝および環境挙動などについて紹介する。

■LCPのLED周辺部材への展開

岡本 敏、松見 泰夫、齊藤 慎太郎、
宮越 亮、近藤 剛司 …… 18~30

LEDの用途展開は、LCDのバックライトユニット(BLU)を経て、一般照明、車載用途へと開発がシフトしてきている。今後高出力LEDが不可欠な開発要素技術であり、材料自体の技術革新も求められている。具体的にはパッケージ筐体に用いる樹脂の高耐熱化、実装材料の高熱伝導化などが急務の課題となっており、独自の2つの技術、新製法(触媒法)による樹脂の白色化やLCPの可溶化などを駆使して、それぞれLEDパッケージ筐体、LEDモジュール用超放熱基板への取り組みを開始している。本稿ではその一端を紹介する。

■省燃費タイヤ用 溶液重合SBRの開発と展望

林 真弓、濱 久勝、稲垣 勝成 …… 31~38

省燃費タイヤのトレッド部に用いられる溶液重合SBR(Styrene-Butadiene Rubber、スチレン・ブタジエンゴム)の需要は、世界的に自動車燃費規制が強化される中で急速に拡大しており、2011年には年間35~40万トンが見込まれている。当社は、分子量や分子量分布、末端構造などの一次構造を緻密に設計・制御したSBRを国内外のタイヤメーカーに供給して、高い評価を得てきた。本稿では高性能省燃費タイヤを取り巻く最近の状況を概観した後、著者らのポリマー設計・合成技術、最新の分析技術について紹介する。

■新規肝細胞癌治療剤ミリプラチンの研究開発

田中 一成、国松 武史、島倉 仁、花田 充治 …… 39~48

ミリプラチンは肝細胞癌におけるリビオドリゼーションを効能・効果として2009年に承認された。本剤は脱離基にミリスチン酸を有する脂溶性白金系制癌剤であり、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルへの懸濁性が良好である。肝動脈内に投与された本剤の懸濁液は腫瘍選択的に分布して抗腫瘍効果を示し、肝臓非癌部や全身への影響は少ない。本稿では、本剤の製剤的特徴、非臨床試験の成績および臨床試験の成績について概略を紹介する。

■農薬の陸域生態系における影響評価について

内海 透、宮本 貢、片木 敏行 …… 49~65

農薬の陸域生態系に対する影響評価は安全性評価における最重要課題の一つとなってきた。世界各国の最新規制動向に沿った最先端の手法による評価が求められる中、当社は、生物多様性の保全に基づき、より安全で安心して使用できる農薬の開発の為に、陸域生態系における農薬の安全性を確認している。本稿では、欧米および日本における陸域生態影響に関する影響評価について概説した上で、より精緻な評価を目的として設計された特徴ある高次評価系を駆使して、当社農薬の環境生物に対する安全性を示す事ができた最近の具体例と、今後の新たな取り組みの一端について紹介する。

■中性子回折を用いたリチウムイオン二次電池用正極材の結晶構造解析

塩屋 俊直 …… 66~72

中性子回折手法は、無機結晶の構造を解析する際、強力な手法となり得る。この手法を用いることによって、遷移金属だけでなくリチウムや酸素などの軽元素についての詳細な解析が可能になる。また、遷移金属の種類を区別しての詳細な解析も可能である。当社では、中性子回折に注目し、中性子回折による解析技術の検討に注力している。本稿では、中性子回折の概要を説明するとともに、リチウムイオン二次電池用正極材の解析に適用した事例を紹介する。

■大気拡散計算ツールを活用したガス検知器設置位置の最適化

宮田 栄三郎、森 繁樹 …… 73~81

化学プラントでは、万一、漏洩等の初期トラブルが発生した場合でも、大規模災害への拡大を防止するための各種の緊急措置手段を事前に整備しなければならない。その緊急措置計画の策定に際し、特に毒性ガスの漏洩を想定する場合には、ガス検知器の適正配置が必須条件の一つである。そこで本稿では、大気拡散計算ツールを活用し、プラントの実状に即したガス検知器設置位置の最適化方法について検討した内容を紹介する。

表紙写真「有機ELデザイン照明」について

当社は、当社の強みである高分子有機EL材料の特性を、最大限に引き出すことのできるデバイス構造・プロセスの開発を行っており、FPD International 2010(本誌 p89参照)に当社技術を用いた大型の有機ELデザイン照明(仕様は右表参照)を出品しました。このデザイン照明は、2.8型有機ELパネルを512枚配置し、虹色に動作させたり、様々なパターンを表示させたりすることができるものです。

有機ELは液晶ディスプレイやプラズマディスプレイなどに替わる次世代薄型ディスプレイとしても期待されており、当社ではディスプレイ・照明とも事業化に向けた量産化プロセスの開発を進めています。

有機ELデザイン照明の仕様

展示サイズ	2000mm×1010mm
パネルサイズ	56.3mm×57.8mm×1.2mm
使用枚数	512枚
発光領域	50.0mm×49.9mm(2.8型)
画素数	115RGB×174(1panel)
画素寸法	145 μ m×287 μ m
パネル構造	ボトムエミッション
設定輝度	500cd/m ²

「ミセス・ワタナベ」に聞いてみよう

住友化学株式会社
常務執行役員
野 崎 邦 夫

Kunio NOZAKI



あの震災からまもなく2ヶ月が過ぎようとしています。電力不足という大きな問題を抱えながらも、日常生活はかなり平常を取り戻しておりますが、いまだ被災地では多くの方々が、不自由な生活の中、復興に向けて、ご努力、ご苦勞をされているものと思います。改めまして、あの災害によってお亡くなりになられた方々のご冥福をお祈り申し上げますとともに、被災された多くの方々に対し心からお見舞い申し上げます。

また当社の研究分野におきましては、筑波研究所が被災し、地域のライフラインが寸断されましたが、関係各位の懸命のご努力により早期に研究活動が再開されました。皆様方の強い責任感、使命感に深く敬意を表したいと思います。

さて、あの3月11日から明けた翌週、何度となく余震が続き、原子力発電所の問題は日を追って深刻さを増していきました。日常生活においては計画停電があったり、電車の間引き運行により毎日の通勤に苦勞しておりました。そうしたなか外国為替市場においては、

じりじりと円高が進み、17日早朝には円・ドル相場がそれまでの最高値であった79円45銭をあっさりと更新し、一気に76円台まで急進したことをご記憶でしょうか。前回の最高値が1995年4月、奇しくも阪神淡路大震災から3ヶ月ほど経った頃であったこともあり、地震との関連で様々な憶測が市場で取沙汰されました。例えば、震災直後で何が起こるか分からない状況のため、多くの企業や投資家が外貨建てで持っていた資産を売却して円に替え、手許の流動性を高めているとか、地震保険や生命保険の支払いが巨額にのぼると見込まれることから、日本の保険会社がやはり外貨資産を処分して円に換えている、といった観測がありました。あるいは、中東の不安定な情勢を受けてリスク回避の円買いが行われているとか、むしろ日本のこれからの力強い復興に期待し、日本への信頼が円高につながっているという見方もありました。しかし、冷静に長い目で見た経済情勢を考えたならば、円を買う材料は乏しかったはずで、震災のあとしばらくは経済活動が停滞するものと思われましたし、復興には巨額の資金が必要ですから、それを捻出するためには国家財政の悪化が避けられないと考えるのが常識的であったと思います。政府・日銀の迅速な対応によってG7各国による協調介入が行われ、その後どちらかと言えば円安方向に動いていったことを考えれば、そうした考え方のほうに分があったものと思われそうです。

外国為替市場では、3月17日の円急騰の背景に「ミセス・ワタナベ」の存在があったとも言われています。「ミセス・ワタナベ」とは、日本の外為市場に参加する個人投資家の総称のようなものです。実態はおそらく、まさしく主婦であったり、会社員であったり、あるいは学生であったり様々ですが、ともかくプロではない普通の人たちでしょう。リーマン・ショック以前、2007年頃にその存在が大きくなり、プロのトレーダーもその動きに注目するようになりました。そうした欧米のプロのトレーダーが日本の主婦を思い描いて

「ミセス・ワタナベ」と呼ぶようになったのだそうです。「ミセス・ワタナベ」の多くは、昨年来の円高以降これ以上の円高はないだろうと考えて、ドルを買っていたものと思われます。ただ、個人投資家の場合、相場が思わぬ方向に急速に進んだときには、際限なく損失を蒙る恐れがあることから、一定の幅で損失を負うと直ちに、自動的にこれまでとは反対の取引を行う、いわゆる「損切り」プログラムが強制されるのが通常です。

3月17日早朝、日本時間の6時過ぎ、ニューヨークやロンドン、東京といった巨大市場の挟間にあたる、取引高の最も少ない時間帯を狙って投機筋がドル売りを仕掛けました。2円、3円と円が切り上がっていきなかつた、この損切りプログラムが発動され「ミセス・ワタナベ」の大量のドル売りが出されて、相場の流れを一気に加速させたとみられています。

今回「ミセス・ワタナベ」は、投機筋の悪知恵にされてやられて、大きな痛手を被ったことでしょう。そもそも普通の人たちである「ミセス・ワタナベ」が、世界のプロ中のプロ、それも相場師タイプのトレーダーが並居る外為市場で儲けることなど不可能とも言われています。ただ、こうした人たちは、もちろん常に賢明であるはずありませんが、普段の生活の中で、毎日の買い物や、街行く人々の服装や足取り、周りの人たちと会話することなどから、景気や経済の動きを肌身で感じて行動しています。その結果、専門家が膨大な情報や統計数値の分析を机上で行った結果と異なる答えを出すことがあり、時にそのほうが正解することもあるかもしれません。日々の生活感覚の中で物事を判断するので、時にタイムリーな行動ができるかもしれません。そういえば、足元の景気動向を探るには、タクシー運転手さんに聞くのが一番良いとも言われますが、これもまた日常の生活感覚によるものでしょう。

実際こうした肌身で感じる直感はとても大事で、内閣府でも街角景気指数の発表など、景気ウォッチャー

調査をしています。景気ウォッチャー調査とは、商店街の小売店主やコンビニ店長、レストランの店長やタクシー運転手、それにハローワークの職員など庶民生活に関わりの深い人たちに景況感についてのアンケートを実施するものです。興味深いのは、2002年から2007年にかけて戦後最長といわれる69ヶ月にも及ぶ景気拡大期においても、この街角景気指数はそれほど良くなかったことです。これはおそらく、景気は拡大していても、生活が豊かになり、将来に夢を持てるような実感を、必ずしも日々の生活の中で感じる事が出来なかった、ということなのでしょう。

我々企業の目的の一つは、人々の暮らしが豊かで便利になり、また将来に夢が持てて、環境にも優しい暮らしができるように、それぞれの製品やサービスを通じて社会に貢献することだと思います。もちろんその結果として利益を得られるようにしなければなりませんし、利益を上げることでまた社会への永続的な貢献ができるものだと思います。

我々は、それぞれの職務においては、常にプロフェッショナルであるべきですし、専門性を高める努力を続けなければなりません。とりわけ研究者の皆さんには、そうした日々の努力が求められることでしょう。しかし一方で、豊かで便利な生活、社会の実現を目指す以上は、「日々の暮らし」から離れてしまつては、本当の良い成果は得られないのではないのでしょうか。

生活感覚を失わないためには、いろいろな場面での様々な人たちとのコミュニケーションがとても大切です。しかし、組織の中で専門性の高い仕事をしていると、どうしても直接対話する範囲が限られてしまうのではないかと思います。皆さんの周りの「街角景気ウォッチャー」や「ミセス・ワタナベ」と、ときにはコミュニケーションしてみても如何でしょう。他愛の無い話が大半だろうと思いますが、ひょっとすると何かのヒントが得られるかもしれません。

(執筆 2011年5月6日)

新規いもち病防除剤 イソチアニル(スタウト®)の開発

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

小川 正 臣

門 脇 敦

生物環境科学研究所

山田 智 也

門 岡 織 江

Applied Development of a Novel Fungicide Isotianil (STOUT®)

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Masaomi OGAWA

Atsushi KADOWAKI

Environmental Health Science Laboratory

Tomoya YAMADA

Orie KADOOKA

Isotianil (STOUT®) is a novel fungicide which induces systemic acquired resistance in plants. It has excellent preventive effects at low dosages against rice blast which is one of the most serious diseases in rice. We started a study on its mixture formulation in 2005 with our insecticide, clothianidin, and in May 2010 acquired pesticide registration approval for Stout® Dantotsu® box granule and Stout® Dantotsu® box granule 08 which have excellent efficacy against rice pests and leaf blast in paddy fields. Its low phytotoxicity to rice provides us with a wide range of application timing from seeding to transplanting. These properties enable rice farmers to distribute work and to improve work efficiency. The basic property of efficacy against rice blast, granule formulation properties, and safety evaluations on animals and the environment of isotianil are reviewed in this report.

はじめに

我が国の稲作において、いもち病 (*Magnaporthe grisea*) はイネに発生する最重要病害であり、古来より大幅な減収を度々招いてきた。いもち病の防除薬剤として、今日までに病原菌の特異作用点阻害作用を有する各種薬剤が開発されてきたが、これら薬剤は普及の拡大に伴う耐性菌発生／発達の恐れを抱えている。このため、病原菌への直接的な抗菌作用を示さず、寄主植物（イネ）に全身獲得抵抗性（systemic acquired resistance, SAR）を与えることで病害の発生を防除する薬剤が、近年「植物病害抵抗性誘導剤」として注目を浴びている。

今日までに国内で開発／農薬登録されたイネいもち病に対する植物病害抵抗性誘導剤として、プロベナゾール、アシベンゾラル-S-メチルおよびチアジニルが挙げられる。これら化合物はイネいもち病菌に対して直接的な抗菌作用を示さないが、処理された植物

の感染特異的タンパク質（PR-タンパク質）の活性化およびそれらをコードする遺伝子（PR-gene）のmRNA増幅惹起など植物の各種抵抗性反応を誘導することが知られている¹⁾。

このような状況を踏まえ、イネのいもち病防除剤として新たに開発された新規植物病害抵抗性誘導剤がイソチアニル（スタウト®）であり、既存の植物病害抵抗性誘導剤に比べ低薬量で長期間にわたり効果が持続し、種々の処理方法にも適応できることが大きな特長である。本稿では、その基本的性質、防除特性、製剤物性、安全性、動植物代謝および環境挙動などについて紹介する。

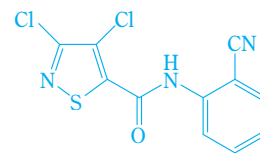
開発の経緯

イソチアニル（isotianil）は、ドイツ・Bayer AG（現 Bayer CropScience AG）により一連のイソチアゾール系化合物の検索から創製された化合物である。既知の

イネいもち病に対する植物病害抵抗性誘導剤と同様に、植物病原糸状菌および細菌に対して直接的な抗菌作用は無く、植物自身が持ついもち病菌に対する防御機能を活性化作用（植物病害抵抗性誘導）を示すと推定している。我が国では、2003年より住友化学（株）およびBayer CropScience AGの日本法人バイエルクロップサイエンス（株）がそれぞれイソチアニルのイネいもち病に対する薬量、施用方法および製剤化に関する社内検討を開始し、既存の植物病害抵抗性誘導剤と比較して低薬量で同等以上の防除効果があることを解明した。また施用方法として、稲体への散布処理および経根処理（種子処理、育苗箱処理および本田での湛水散布）の検討を行った結果、経根処理でより薬量（環境負荷）の低減が図れることが明らかとなった。その後、両社（住友化学（株）およびBayer CropScience社グループ）は2005年にイソチアニルの農薬登録に向けた共同開発に合意し、それぞれS-2310（住友化学（株））およびBYF1047（バイエルクロップサイエンス（株））の有効成分開発コードを用いて各種安全性評価および薬効・薬害試験を進めてきた。

物理化学的性状

イソチアニルは既存の植物病害抵抗性誘導剤であるプロベナゾール、アシベンゾラルーS-メチルおよびチアジニルのいずれとも異なり、イソチアゾール環を持つことが構造的な特徴である（Fig. 1）。浸透移行性を有する剤としては、LogPowが比較的高く、水溶解度も低い。この性質により低薬量で処理しても環境中に失われる成分のロスが少なく、安定した防除効果を持続することを可能としている。

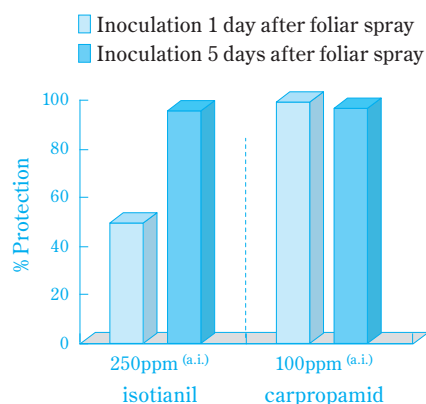


Common name : isotianil
IUPAC name : 3,4-dichloro-2'-cyano-1,2-thiazole-5-carboxanilide
Molecular formula : C₁₁H₅Cl₂N₃OS
Molecular weight : 298.15
Appearance : White powder
LogPow : 2.96 (25°C)
Solubility in water : 0.5 mg/L (20°C)
Vapor pressure : 2.36×10⁻⁷Pa (25°C)

Fig. 1 Chemical and physical properties of isotianil

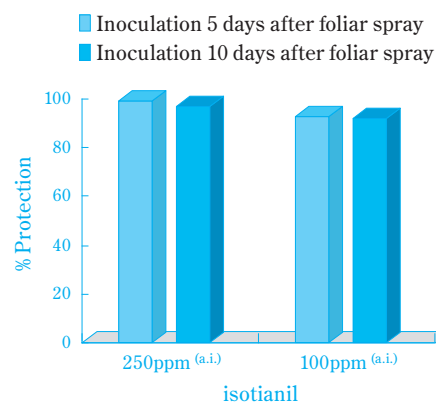
作用機作

イソチアニルは*in vitro*で培地を用いた試験において、イネいもち病菌、白葉枯病菌を始めとする病原糸状菌および細菌に対する抗菌活性を示さなかった（Table 1）。しかし、ポットおよび圃場試験においては、寄主植物を介することによってこれら病害に防除効果を示した^{2),3)}（Table 2）。散布試験において、イソチアニルは散布1日後よりも5日後接種の方が防除効果は高く、効果の発現までには数日が必要と考えられた^{2),3)}（Fig. 2）。イソチアニル処理は、いもち病菌接種の有無に関わらず、イネ葉身内の植物病害抵抗性関連酵素であるリポキシゲナーゼ、フェニルアラニンアンモニアリアーゼ、キチナーゼ活性を亢進させた⁴⁾（Table 3）。遺伝子レベルの研究も徐々に進み、WRKY45を始めとする病害抵抗性関連遺伝子を誘導することも解明されつつある。以上のことから、イソチアニルの病害防除作用機作は植物病害抵抗性誘導剤であると考えられた。



Plant: Rice plant (2-3 leaf stage) cv. Koshihikari

Rice plants were inoculated with a spore suspension of *M. grisea* 1 or 5 days after foliar spray. Disease area was observed 7 days after inoculation.



Plant: Rice plant (2-3 leaf stage) cv. Koshihikari

Rice plants were inoculated with a spore suspension of *M. grisea* 5 or 10 days after foliar spray. Disease area was observed 7 days after inoculation.

Fig. 2 Efficacy against leaf blast on rice by foliar spray/Pot test³⁾

(C) Pesticide Science Society of Japan, reproduced with the permission. (Further reproduction is prohibited without permission.)

Table 1 Antimicrobial spectrum

Filamentous fungus	Antifungal activity
<i>Alternaria mali</i>	–
<i>Aspergillus niger</i>	–
<i>Botrytis cinerea</i>	–
<i>Gibberella zeae</i>	–
<i>Phytophthora cryptogea</i>	–
<i>Magnaporthe grisea</i>	–
<i>Pythium aphanidermatum</i>	–
<i>Rhizoctonia solani</i>	–
<i>Septoria tritici</i>	–
<i>Ustilago avenae</i>	–

Spore suspension of fungi except for hyphal fragments of *P. cryptogea*, *P. aphanidermatum* or *R. solani* was inoculated to potato dextrose broth containing isotianil at 0.1–100 ppm. Two days after incubation, light transmittance of the medium was measured for evaluation of antifungal activity.

Bacteria	Antibacterial activity
<i>Acidovorax avenae avenae</i>	–
<i>Burkholderia glumae</i>	–
<i>Clavibacter michiganensis michiganensis</i>	–
<i>Erwinia carotovora carotovora</i>	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>lachlymans</i>	–
<i>Xanthomonas campestris</i>	–
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>citri</i>	–
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>pruni</i>	–
<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	–

Bacteria were incubated on potato dextrose agar containing isotianil at 500 ppm and incubated for 2 days. The diameter of colony was measured and an antibacterial activity was evaluated.

Efficacy +++ : 100–80% control ++ : 79–70% + : 69–50% (Virus : 69–20%) – : 50% >

Table 2 Efficacy against plant diseases³⁾

(C) Pesticide Science Society of Japan, reproduced with the permission. (Further reproduction is prohibited without permission.)

Target crops	Target Diseases	Pathogen	Efficacy
Rice	Rice blast	<i>Magnaporthe grisea</i>	+++
	Sheath blight	<i>Rhizoctonia solani</i>	–
	Bacterial leaf blight	<i>Xanthomonas. oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	+++
	Brown spot	<i>Cochliobolus miyabeanus</i>	–
	Seedling blight	<i>Rhizopus chinensis</i>	–
Wheat	Powdery mildew	<i>Blumeria graminis</i> f.sp. <i>tritici</i>	+++
	Yellow spot	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i>	–
Potato	Late blight	<i>Phytophthora infestans</i>	–
Cucumber	Downy mildew	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	–
	Anthraxnose	<i>Colletotrichum orbiculare</i>	+++
	Bacterial spot	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>lachlymans</i>	+++
Pumpkin	Powdery mildew	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	++
Strawberry	Anthraxnose	<i>Glomerella cingulata</i>	++
	Powdery mildew	<i>Sphaerotheca aphans</i>	+
Eggplant	Powdery mildew	<i>Sphaerotheca fuliginea</i>	+
Tomato	Powdery mildew	<i>Oidiopsis sicula</i>	+
	Late blight	<i>Phytophthora infestans</i>	+
Soybean	Purple stain	<i>Cercospora kikuchii</i>	–
Chinese cabbage	Alternaria leaf spot	<i>Alternaria brassicae</i>	++
	Bacterial soft rot	<i>Erwinia carotovora</i> subsp. <i>carotovora</i>	–
Citrus	Melanose	<i>Diaporthe citri</i>	–
Tobacco	Spotted wilt	TSWV (tomato spotted wilt virus)	+

Foliar spray to a plant in a pot or a field. Spray concentration : 100–250ppm

Efficacy +++ : 100–80% control ++ : 79–70% + : 69–50% (Virus : 69–20%) – : 50% >

Table 3 Effect of isotianil and pathogen infection on enzyme activities

Chemicals	With/without inoculation of <i>M. grisea</i>	POX*	LOX	PPO	PAL	CHT
isotianil	No	–	↑↑	–	↗	↗
	Yes	–	↑↑	–	–	–
probenazole	No	–	↗	–	↑	–
	Yes	–	↗	–	↗	–
untreated	Yes	–	↗	–	↓	–

Ratio to untreated and no-inoculation control <0.5; ↓, 0.5–1.9; –, 2–3.9; ↗, 4–7.9; ↑, 8 <; ↑↑

* POX : Peroxidase, LOX : Lipoxygenase, PPO : Polyphenol oxidase, PAL : Phenylalanine ammonia-lyase, CHT : Chitinase

Isotianil was mixed with water culture medium at 5 ppm.

A spore suspension of *M. grisea* was sprayed to the foliage of rice 5 days after application.

Leaves were collected and assess enzyme activity over time.

イソチアニルの特長

1. 低薬量で高い防除効果を発現

育苗箱施用の模擬ポット試験により、イソチアニルの葉いもちに対する防除効果を処理薬量別に検討した結果、単位面積当たりの有効成分量が0.5～2.0g a.i./箱（育苗箱20枚/10a換算で10～40g a.i./10a）で既存の植物病害抵抗性誘導剤12.0g a.i./箱（同左：240g a.i./10a）と同等の防除効果を示した（Fig. 3）。実用場面における試験例では、イソチアニル1.0～1.5g a.i./箱の育苗箱施用により、対照の植物病害抵抗性誘導剤（12g a.i./箱）と同等の高い葉いもち防除効果を示した（Fig. 4）。

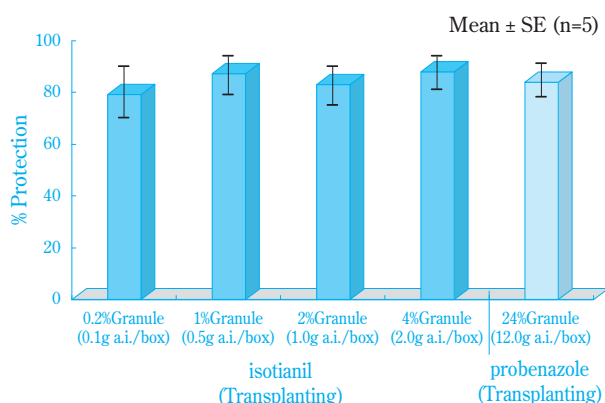


Fig. 3 Efficacy against leaf blast on rice in pots

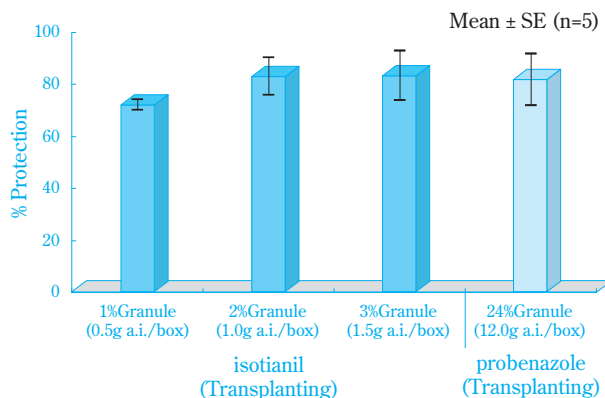


Fig. 4 Efficacy against leaf blast on rice in paddy field³⁾

(C) Pesticide Science Society of Japan, reproduced with the permission. (Further reproduction is prohibited without permission.)

現在、農薬登録されたイソチアニル剤は、単位面積当たりの有効成分量が20～30g a.i./10aであるのに対し、既存抵抗性誘導剤であるプロベナゾール、チアジニルではそれぞれ100～240g a.i./10a、120～180g a.i./10aである。このように、イソチアニルは低薬量で優れた葉いもち防除効果を示すと同時に、環境中へ

の負荷が既存剤に比べて少ない⁵⁾。

2. 各種処理方法に対応可能

現在、開発が進められている多くの水稲箱処理剤は、田植え間際の繁忙期（畦畔の除草作業、代掻き、施肥管理、トラクターや田植え機等のメンテナンス、育苗箱や本田の水管理など）での作業を分散化することを目的に、その処理適期を従来の移植3日前から緑化期あるいは播種時処理へ拡大される傾向にある。イソチアニルについても、これら多くの処理方法に対応すべく、移植当日処理に加え、播種時覆土前処理、播種前の培土（床土・覆土）混和処理による適用性について検討を加えた結果、いずれの処理方法においても高い葉いもち防除効果を示すことが明らかとなった（Fig. 5）。また、育苗期間中および移植後のイネの生育にも悪影響を及ぼすことなく、一製剤で播種前から移植当日までの幅広い処理適期幅で使用が可能となり、労力の分散に寄与できるものと考えている。また、近年では播種作業と同時に育苗箱施用が可能となる施薬機が多くの機械メーカーより開発・上市されており、これら施薬機との併用により、一連の播種作業工程の中で薬剤処理が可能となり、大幅な省力化が図れる⁶⁾。

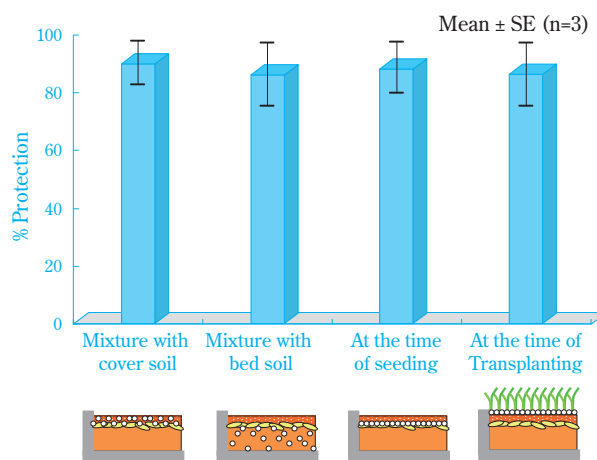
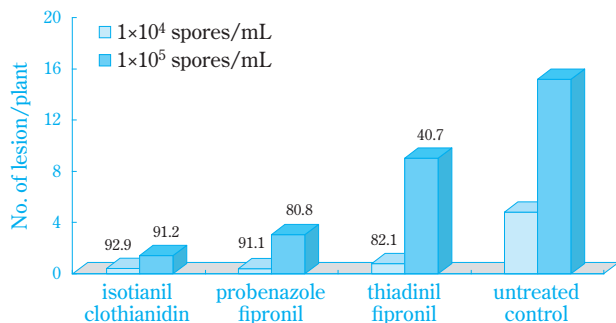


Fig. 5 Efficacy of isotianil against leaf blast with different application timings

3. 防除効果の安定性

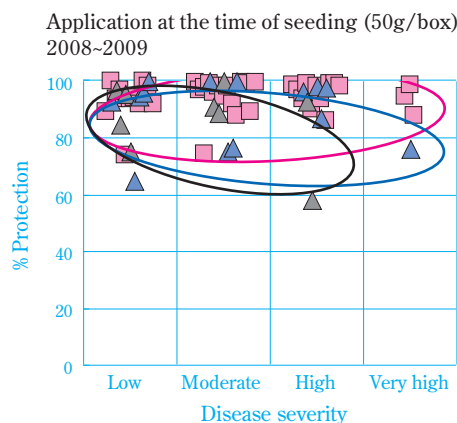
いもち病の発生は、外的要因（気象要因、環境要因、肥培管理など）に大きく左右される。葉いもちの発病条件によりイソチアニルの効果が左右されるのかを検証するため、圃場試験により感染圧と葉いもち防除効果の関係について検討を行った。移植30日後のイネに 1×10^4 個から 1×10^5 個/mLのいもち病胞子懸濁液を噴霧接種した結果、イソチアニルが処理されたイネでは両接種圧ともに株当たりの病斑数が低く抑制され、高い防除効果が確認された（Fig. 6）。また、

2008年から2009年にかけて実施されたイソチアニル粒剤に関する特別連絡試験のデータを解析すると、北海道から九州までの試験結果より播種時、移植時処理と



The number above each bar indicates the protection value

Fig. 6 Efficacy against leaf blast with different inoculation pressure



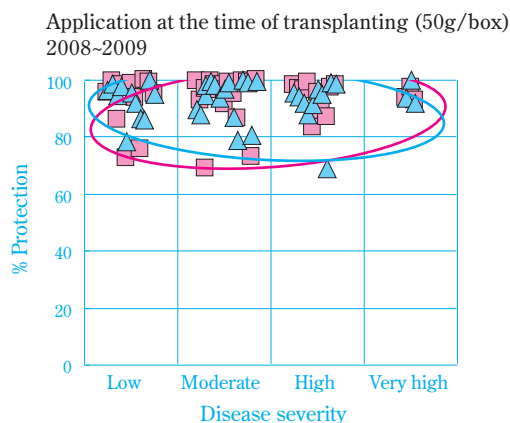
The contour in each graph is bivariate density ellipse ($p=0.95$). All statistical analyses were carried out with JMP software version 5.0.1J (SAS Institute, Tokyo, Japan).

もに少発生から甚発生のいずれの発病条件においても安定した葉いもち防除効果が確認されている (Fig. 7)。これらの結果より、イソチアニルはいもち病の発生様相に大きく左右されることなく、安定した葉いもち防除効果を有する薬剤であると考えられる。

4. 防除効果の持続性

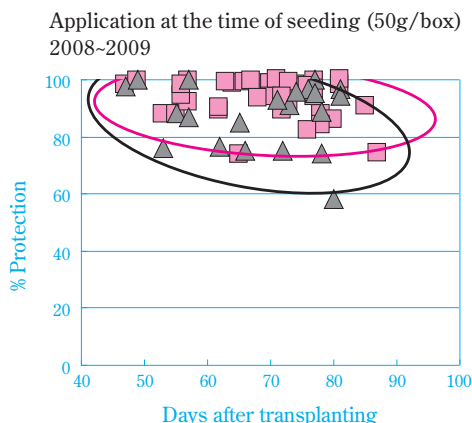
いもち病は、それぞれの地域における栽培環境の違いにより、イネの生育や進展状況が異なるため、必要とされる防除効果の持続性は地域により大きく異なる。

しかしながら、2008年から2009年にかけて日本国内各地で実施されたイソチアニル粒剤に関する特別連絡試験の結果からは、播種時、移植時処理ともに地域を問わず優れた葉いもち防除効果が得られることが明らかとなっている (Fig. 8)。従って、イソチアニルを育

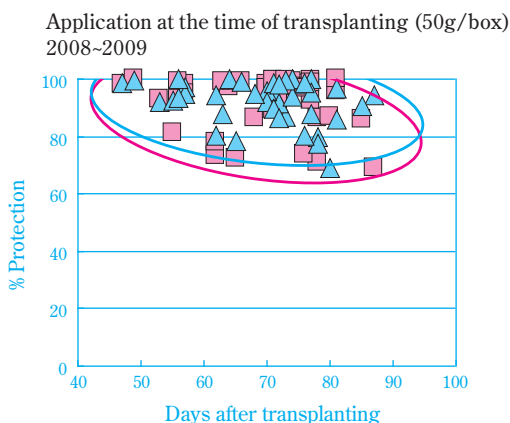


■ isotianil2% GR (at the time of seeding or transplanting)
 ▲ probenazole · fipronil GR (at the time of transplanting)
 ▲ probenazole · fipronil GR10H (at the time of seeding)
 ▲ probenazole · fipronil GR6 (at the time of seeding)

Fig. 7 Efficacy against leaf blast on rice after transplanting to the paddy field (Efficacy and disease severities of untreated control)



The contour in each graph is bivariate density ellipse ($p=0.95$). All statistical analyses were carried out with JMP software version 5.0.1J (SAS Institute, Tokyo, Japan).



■ isotianil2% GR (at the time of seeding or transplanting)
 ▲ probenazole · fipronil GR (at the time of transplanting)
 ▲ probenazole · fipronil GR6 (at the time of seeding)

Fig. 8 Long-lasting efficacy against leaf blast on rice after transplanting to the paddy field.

苗箱処理した場合、通常のいもち病発生年であれば、日本全土を通じて、葉いもちの感染期間をほぼカバーする防除効果の持続性があるものと考えられる。

5. イネに対する安全性

イネに使用される既存の植物病害抵抗性誘導剤は、過剰に投与した場合や極端な気候条件下において、下位葉の黄化や生育抑制などの薬害を引き起こすことが知られている。

イソチアニルは2003年から2010年の8年間に亘り、住友化学(株)およびバイエルクロップサイエンス(株)の両社で多くの諸条件を想定した薬害試験を積み重ねてきた。主要品種（コシヒカリ、ヒノヒカリ、あきたこまち等）、主要培土（ゼオライト培土、びわこ培土、ノバテロン等）との相性、省力化や軽量化に向けた育苗方法（プール育苗、ロックウール育苗等）、健苗育苗に向けた種子消毒剤（プロクロラズ・オキシソニック酸SE、チウラム・ベノミル水和剤等）や灌注処理剤（ベノミル水和剤、ベノミル・TPN水和剤等）との体系または併用処理など、種々の条件について検討を繰り返した結果、実用的に問題となり得る薬害症状は認められなかった⁷⁻⁹⁾（Table 4）。稀に黄化や早期出穂、葉身の褐色斑点など、老化が促進されたような症状が認められることがあるが、そのような場合においてもイネの生育および収量に悪影響は認められない。2003年から2006年までに各地で行った、病害虫の影響を排除した条件での収量調査においても、褐色斑点などが認められた事例が含まれているが、いずれの試験においても無処理区と収量に有意差は認められなかった⁵⁾。

6. いもち病以外のイネ主要病害に対する防除効果

イソチアニルは白葉枯病（*Xanthomonas campestris* P.v. *oryzae*）、ごま葉枯病菌（*Cochliobolus miyabeanus*）による穂枯れ、もみ枯細菌病（*Pseudomonas glumae*）に対しては多くの圃場試験実績があり既に農薬登録を

Table 5 Efficacy of isotianil against diseases on rice

Target Diseases	Efficacy	Developmental status
Bacterial leaf blight	Excellent	Registered (May 19, 2010)
<i>Helminthosporium blight</i> (Panicle)	Good-Excellent	Registered (Nov. 10, 2010)
Bacterial grain rot (<i>P.glumae</i>)	Good-Excellent	Registered (Nov. 10, 2010)
Bacterial seedling rot (<i>P.glumae</i>)	Good	Under evaluation
Bacterial seedling blight	Good	Under evaluation
Bacterial palea browning	Good	Under evaluation
Bacterial foot rot	Poor	None
Sheath blight	Poor	None

取得している。本剤の植物病害抵抗性誘導作用は、これら病害の他、もみ枯細菌病による苗腐敗症、苗立枯細菌病（*Pseudomonas plantarii*）および内穎褐変病（*Erwinia herbicola*）などの難防除病害と位置付けられている細菌性病害に対しても防除効果を示し、適用拡大に向けた開発検討を進めている（Table 5）。

7. 育苗期に発生するいもち病に対する効果

育苗期に発生するいもち病は、種子伝染性の苗いもちと空気感染による葉いもちに分類される。植物病害抵抗性誘導剤は薬剤処理から植物に病害抵抗性が発現するまでに数日を要することが知られている。イソチアニルを播種時処理した場合、これら育苗期のいもち病に対しても時間の経過とともに防除効果を発現し、その程度は既存の植物病害抵抗性誘導剤には優るものの、ジクロシメットや種子消毒剤などの基幹防除剤には劣る（Fig. 9、Fig. 10）。従って、育苗期でのいもち病を防除するためには、①種子更新の徹底、②罹病していない健全種子の使用、③塩水選の実施、④育苗時に育苗ハウス内やその周辺に伝染源となる被害藁や粃殻を放置しないことが重要である¹⁰⁾。

Table 4 Phytotoxicity on rice plant

Chemicals	Application timing	Application weight	Results of several trials			
			Nursery box		Paddy field	
			Germination	Foliage	Root growth	Foliage
isotianil 2% granule	Sowing*2	50g/box	—*1	—	—	—
		100g/box	—	—	— ~ ±	— ~ ±
	Transplanting	50g/box		Not Tested		—
		100g/box				— ~ ±

*1 —: No phytotoxicity, ±: Slight phytotoxicity, +: Severe

Rice cultivar: Koshihikari, Hinohikari, Kinuhikari, Nihonbare, Akitakomachi

Bed soil : zeolite soil, biwako-baido2, Nobateron, Inaho-baido, Honen-baido, Biosumi

Seeding : Nursery box, Nursery box on a tray filled with water, rock wool used as a bed soil, Karukaru-new-line

Additional treatment : Seed treatment (Prochloraz・oxolinic acid, Ipconazole-C, Benomyl・thiuram)

: Soil drench in a nursery box (Benomyl, Benomyl・TPN, Hymexazol・metalaxyl)

*2 Application at the time of seeding before cover with soil, Mixture with bed soil, Mixture with cover soil

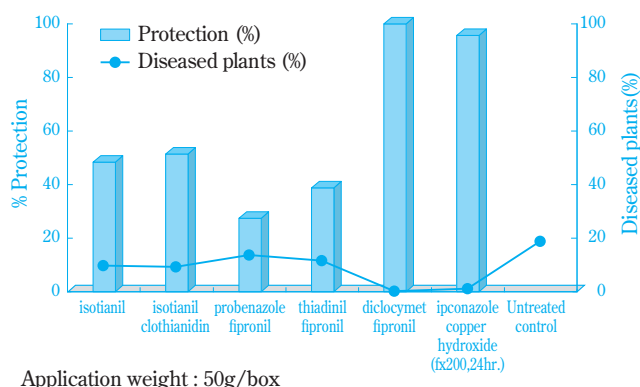


Fig. 9 Efficacy against seed-borne leaf blast in nursery box

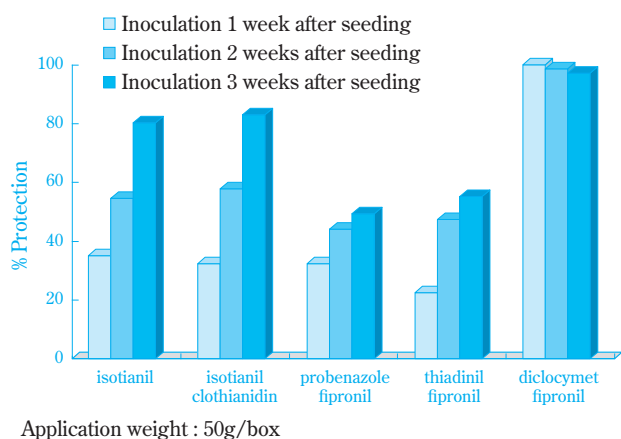


Fig. 10 Efficacy against leaf blast in nursery box with an application at the time of seeding

8. 穂いもちに対する効果

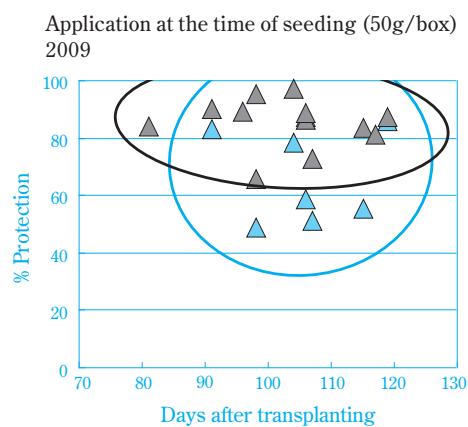
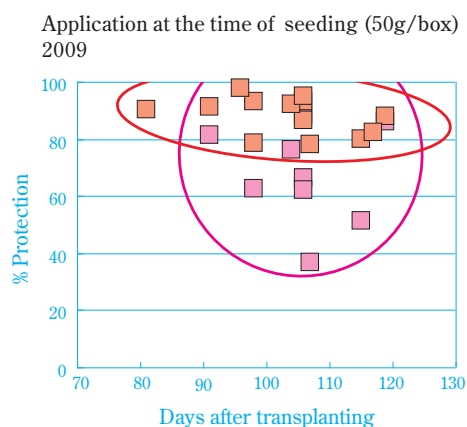
過去に実施した住友化学(株)およびバイエルクロップサイエンス(株)による社内試験および社団法人日本植物防疫協会主催の新農薬実用化試験を見る限り、イソチ

アニルを含めた植物病害抵抗性誘導剤は、穂いもちに十分な防除効果を示すとは言えない。これは穂の組織内では病害抵抗性誘導の系が十分に働いていないためと推測される。2009年に実施したイソチアニル粒剤に関する特別連絡試験の結果を見る限り、イソチアニルの箱処理により多くの試験例で防除効果が認められているが、これは葉いもち防除により穂への感染源を減少させた結果により得られた効果であると推定される。イソチアニルと穂いもち防除剤を体系処理することにより、優れた穂いもち防除効果が認められた (Fig. 11)。葉いもちが多く発生した年には隣接圃場からの病原菌の飛び込みも多くなることから、穂いもちの罹病率も上がる懸念がある。このような場合には、穂いもちを対象とする薬剤との体系防除が必要であると考えられる¹¹⁾。

適用病害と使用方法

スタウト®ダントツ® (イソチアニル2.0%・クロチアニジン1.5%) 箱粒剤およびスタウト®ダントツ® (イソチアニル2.0%・クロチアニジン0.8%) 箱粒剤08の適用病害虫と使用方法をTable 6、Table 7に示した。

混合箱粒剤の主軸であるスタウト®ダントツ®剤については、ダントツ® (クロチアニジン^{12), 13)} の含量の違いによりスタウト®ダントツ®箱粒剤とスタウト®ダントツ®箱粒剤08の2種類があり、対象となる害虫種により使い分けができる。共に2010年5月19日付けで農薬登録 (50g/育苗箱、播種時覆土前～移植当日) を取得した後、2010年5月20日付けの追加申請により、同年11月10日付けで適用病害虫の拡大および播種前の培土混和 (床土・覆土) 処理の登録も取得した。両剤ともに水稻の主要病害であるいもち病、白葉枯病および広範囲の主要害虫を対象に、播種前から移植直前のど



The contour in each graph is bivariate density ellipse ($p=0.95$). All statistical analyses were carried out with JMP software version 5.0.1J (SAS Institute, Tokyo, Japan).

■ isotianil 2%GR
■ isotianil GR + Foliar spray
▲ probenazole 24% or 20%GR
▲ probenazole GR + Foliar spray

Fig. 11 Efficacy against panicle blast with nursery box application and foliar spray

Table 6 Directions for use (isotiril 2.0%・clothianidin 1.5%GR)

Target crops	Target Pests & Diseases	Application weight	Application timing	Number of application	Application method
rice (nursery box)	rice blast	50g/box	Sowing (before cover with a soil) ~ Transplanting	1	Drop granule uniformly from above in a nursery box
	bacterial leaf blight				
	rice water weevil				
	rice leaf beetle		Before Sowing		Mixture with bed soil or cover soil in a nursery box.
	planthoppers				
	green rice leafhopper				
	green rice caterpillar		Three days before transplanting ~ Transplanting		Drop granule uniformly from above in a nursery box
rice stem borer					
	rice leafminer				

Registration situation as of Nov. 10, 2010.

Table 7 Directions for use (isotiril 2.0%・clothianidin 0.8%GR08)

Target crops	Target Pests & Diseases	Spray volume	Application timing	Number of application	Application method
rice (nursery box)	rice blast	50g/box	Sowing	1	Drop granule uniformly from above in a nursery box
	bacterial leaf blight		(before cover with a soil) ~		
	rice water weevil		Transplanting		Mixture with bed soil or cover soil in a nursery box.
	rice leaf beetle		Before Sowing		
	planthoppers				

Registration situation as of Nov. 10, 2010.

の時期でも処理が可能であり、処理時期に関わらず優れた病害虫防除効果を発揮する。

尚、既存の植物病害抵抗性誘導剤の中では、播種前から田植えまでの期間に同じ製剤が使用できる初めての剤であり、農作業の省力化・効率化に貢献できると考えている。

分析法・製剤

1. 分析法

イソチアニル原体の有効成分は、カラムに ODS 系カラム、移動相に水・アセトニトリル・リン酸（500：500：1）を用いる液体クロマトグラフィー内部標準法で正確に精度よく分析できる。また、原体中の不純物は、同じカラムを用いる液体クロマトグラフ法等により分析が可能である。

2. 製剤

処方検討におけるポイントは、朝露によるイネの汚れや薬剤の過剰溶出によって引き起こされる薬害を避けるため、水中に投下しても粒の形状が変化しない、非崩壊型の粒剤とすること、および、最も薬害の出やすい施用場面である播種時処理においても、イネに対して安全性が高く、且つ、長期の持続性を担保できる製剤原料を選抜して粒剤化することであった。これらについては、

実験室と圃場によるスクリーニング評価を実施し、上述した性能を有する製剤処方を確立することができた。また、確立した処方の製剤につき保存安定性を確認したところ、有効成分、物理性ともに問題ないことがわかった。なお、イソチアニルについては、水に対する溶解度が低いことから、薬効・薬害面および製造面を考慮し、数 μm 程度に微粉碎したものをを用いることとした。

工業化検討においては、効率よく製造できる製造プロセスを確立することが重要ではあるが、得られた製品が全て目標とした品質を有するものでなければならない。今回開発した箱粒剤に求められる主要な物理的特性として、施用時のハンドリング性能が挙げられる。箱粒剤は、特に農家の規模によって施用方法が異なり、手で撒く場合もあれば、市販の施薬機を用いて撒くケースもある。手撒きの場合は、ある程度以上の粒数と容量があれば見た目の均一性を確保できるが、施薬機を用いる場合は、これに加えて、ホッパーから製剤を滞ることなく連続的に供給する必要がある。これらの状況から、施薬機内での流動性も考慮せねばならないため、特に粒の形状を制御することが重要となる。今回開発した箱粒剤は押し出し造粒により製造しているので、粒長の制御、特に、長粒の混入比率をできるだけ少なくなるように製造プロセスを仕上げる必要がある。参考までに、以下に施用手手段の違いについて説明する。水稻箱粒剤の散布は、Fig. 12 のように、30 cm×60 cm の育苗箱に 50g の農

薬製剤を田植え間際に処理するのが一般的である。しかしながら、中～大規模農家にとっては数百～数千枚の育苗箱に処理する必要がある、田植え間際の繁忙期には極めて重労働となる。Fig. 13に、全自動播種機による一般的な播種作業工程の写真を示した。育苗箱を写真左側から挿入し、順に、床土、施肥、灌水、播種、覆土の5つの行程をへて育苗箱が完成する。育苗箱は連続的に挿入され、機種毎にスピードは異なるが、概ね200～1500箱／時間でセットすることができる。Fig. 14に、一般的に使用されているホッパー部の拡大写真、Fig. 15に施肥時の写真を示した。ここに事前に一定量計量された箱粒剤が投入され、ホッパー出口に備え付けられた開口部（開口度は調節可能）から粒が自然落下



Fig. 12 Application to nursery box

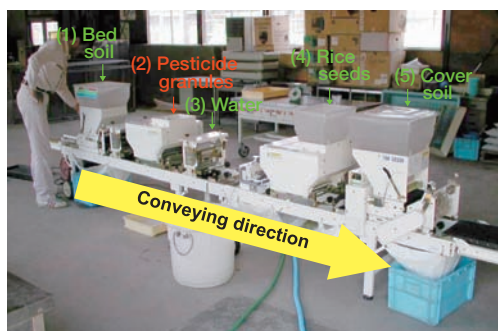
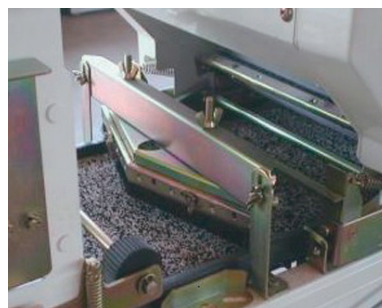


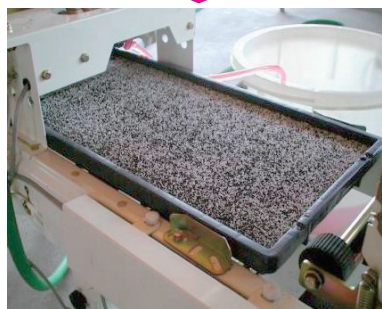
Fig. 13 Automatic sowing system for nursery box



Fig. 14 Feed hopper unit for applying pesticide granules onto nursery box



Granules falling from the feed hopper unit onto bed soil.



Granules applied uniformly on bed soil.

Fig. 15 Granular application part of automatic sowing system for nursery box (STOUT®DANTOTSU® box granule was used)

する仕組みになっている。問題になりやすいのがホッパー内でのブリッジングや開口部での排出不良であり、この原因のほとんどが長粒の多量混入によるものである。そもそも粒剤は、粉剤や水和剤と異なり、使用者等が粉塵に暴露されることを低減させる狙いも併せ持つことから、押し出し造粒の場合、その前工程の練合工程では、十分な硬度を付与すること、および、工程内での微粉の発生を抑制することを目的とし、よく練合した上で造粒することが多い。しかしながら、練合しすぎると長粒の生成率は高くなってしまいうことから、添加する練合水と練合時間の最適化が製造プロセスの重要なポイントの一つとなる。また、整粒工程においても長粒の制御は可能であるが、整粒強度を高くしすぎると、粒が破碎される際に発生する微粉が増加してしまうので、品質が劣化するだけでなく、工程での製品収率も低下してしまう。これらのことを踏まえた上で、製造工程内で考えられるパラメーターをそれぞれ調整して最適化することにより、これら箱粒剤については、高い製造効率および製品収率の製造プロセスを確立することができた。この製造プロセスで得られた製品の代表的な物理化学的性状をTable 8に示した。硬度（ボールミルによる微粉発生率）はいずれの製剤も1%以下と硬く、1190μm以上の粒も存在しなかった。Fig. 15の通り、粒は均一に散布されており、連続稼働も実施したが、ホッパーにてブリッジングや詰まりが発生することはなかった。社団法人

Table 8 Physical properties of STOUT®DANTOTSU® box granule and STOUT®DANTOTSU® box granule 08

Properties	STOUT®DANTOTSU® Box Granule	STOUT®DANTOTSU® Box Granule 08
clothianidin content	1.5%	0.80%
isotianil content	2.0%	2.0%
Appearance	Whitish fine granule	Whitish fine granule
Bulk Density	0.92	0.91
Moisture	0.6%	0.5%
Hardness	0.6%	0.6%
pH	9.4	9.4
Disintegrability in Water	No disintegration	No disintegration
Granule Number	984/g	974/g
Granulometry		
> 1190µm	0%	0%
500~1190µm	99.8%	99.8%
< 500µm	0.2%	0.2%

人日本植物防疫協会主催の新農薬実用化試験においてもハンドリング面で特に問題はなく、薬効および薬害防止の面においても良好な結果が得られている。

以上のように、新規殺菌剤のイソチアニルを含有する箱粒剤の開発にあたっては種々の課題があったものの、いずれも解決し、良好な品質を有し、且つ、安定供給できる箱粒剤の処方および工業化プロセスを確立することができた。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

イソチアニル原体ならびに3%粒剤の急性経口、経皮、吸入毒性試験において、用いた投与量で死亡や毒性症状の発現はなく、急性毒性はいずれも弱かった（Table 9）。ウサギの目に対する刺激性を調べたところ、

イソチアニル原体では実際上刺激性はなく、3%粒剤ではごく軽度の刺激性を示した。一方、皮膚に対しては原体・3%粒剤ともに刺激性はなかった。イソチアニル原体はMaximization法で皮膚感作性を示したが、3%粒剤はBuehler法で陰性であった。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

亜急性および慢性毒性試験の結果（Table 10）、イソチアニル原体の投与により体重の増加抑制が認められたものの神経症状など特記すべき毒性症状の発現はなく、毒性影響は主に胃、肝臓および腎臓に認められた。ラットにおいて前胃の境界部における粘膜上皮の過形成が観察され、別途検討の結果、本剤は当該粘膜上皮細胞に対する細胞増殖亢進作用を有することが明らかになった。しかしながら、その影響には閾値が存在し、また腫瘍性変化に至るものではなかった。ヒトには前胃がないこと、ヒトやイヌの食道はラットの前胃と類

Table 9 Acute toxicity summary of isotianil

Study	Species	Dose	Result
<i>isotianil TG</i>			
Acute oral	rat	2000 mg/kg	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Acute dermal	rat	2000 mg/kg	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Inhalation	rat	5000 mg/m ³	LC ₅₀ > 4750 mg/m ³ of air (4-hour, nose only exposure)
Eye irritation	rabbit	0.043g (0.1mL)/eye	Practically non-irritant
Skin irritation	rabbit	0.5g/skin	Non-irritant
Skin sensitization	guinea pig		Sensitizer
<i>isotianil granule (3.0%)</i>			
Acute oral	rat	2000 mg/kg	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Acute dermal	rat	2000 mg/kg	LD ₅₀ > 2000 mg/kg
Eye irritation	rabbit	0.1g /eye	Minimally irritant
Skin irritation	rabbit	0.5g/skin	Non-irritant
Skin sensitization	guinea pig		Non-sensitizer

Table 10 Subacute and chronic toxicity summary of isotianil TG

Species	Administration route and duration	Dose (ppm)	NOAEL (mg/kg/day)
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	20, 500, 2500, 20000	500ppm (Male: 29.7, Female: 35.1)
Rat	Oral (in diet), 12 months	60, 600, 6000, 20000	60ppm (Male: 2.83, Female: 3.70)
Rat	Oral (in diet), 24 months	2000, 6000, 20000	< 2000ppm (Male: < 79.2, Female: < 105) No carcinogenicity
Dog	Oral (in diet), 13 weeks	500, 2000, 8000	500ppm (Male: 12.2, Female: 13.4)
Dog	Oral (in diet), 12 months	200, 1000, 5000/3000	200ppm (Male: 5.22, Female: 5.33)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	70, 700, 7000	7000ppm (Male: 706, Female: 667) No carcinogenicity

似の組織学的構造を有すると言われており¹⁴⁾、イソチアニル原体の投与によりイヌの食道では影響がなかったことから、ヒトで同様の所見が見られる懸念は実質上ないと考えられた。また肝臓への影響として、イヌ及びラットともに、肝臓重量の増加や肝機能異常を示唆する血中パラメーターの変動が認められ、組織学的には小葉中心性あるいはびまん性の肝細胞肥大、イヌでは加えて胆管増生が見られた。しかし、肝細胞の変性や壊死、腫瘍性変化は見られなかった。腎臓への影響として、腎臓重量の増加や尿細管腔拡張がイヌ及びラットにおいて認められた。これらの肝臓及び腎臓への影響については閾値が認められた。発癌性に関しては、ラット及びマウスにおいて諸器官組織に腫瘍の発生頻度の有意な増加は認められず、発癌性はなかった。

(3) 生殖・発生毒性

ラットではガイドラインの上限投与量（1000 mg/kg/day）で、ウサギでは母動物に対して体重増加抑制が認

められた同用量で、いずれも胚・児致死作用及び催奇形性は認められなかった。尚、ウサギでは母動物への1000 mg/kg/dayの投与で胎児に体重増加抑制が認められた。ラットを用いた繁殖試験では、1000ppm以上のF1児動物において体重増加抑制が認められたが、繁殖能に対する影響は認められなかった（Table 11）。

(4) 遺伝毒性

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験およびマウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった（Table 12）。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物代謝

イソチアニルは、ラット体内で速やかに代謝され、¹⁴Cを指標にした各組織中の半減期は10～100時間であり、特定の組織に残留する傾向は認められなかった。

Table 11 Developmental and reproductive toxicity summary of isotianil TG

Study	Species	Administration route and duration	Dose		NOAEL (mg/kg/day)
Developmental toxicology	Rat	Oral (gavage)	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	Maternal	Systemic NOAEL: 1000
		Days 6-19 of gestation		Fetal	Developmental NOAEL: 1000
	Rabbit	Oral (gavage)	100, 300, 1000 (mg/kg/day)	Maternal	Systemic NOAEL: 300
		Days 6-27 of gestation		Fetal	Developmental NOAEL: 1000
Two-generation reproductive toxicology	Rat	Oral (in diet)	50, 1000, 10000 (ppm)	Parental	Systemic NOAEL: 50 ppm (Male: 3.35, Female: 4.16)
		Male: 10 week before mating to termination (18 weeks)			Reproductive NOAEL: 10000 ppm (Male: 662, Female: 831)
		Female: 10 week before mating to weaning (18 weeks)		Offsprings	Systemic NOAEL: 50 ppm (Male: 3.35, Female: 4.16)

Table 12 Mutagenicity summary of isotianil TG

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA98, TA100, TA102, TA1535 and TA1537 -/ +S9 mix: 16–5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster V79 cells -/ +S9 mix: 7–28 µg/mL	Negative
Micronucleus	CD-1 mice (8-week old) 500, 1000, 2000 mg/kg (orally twice)	Negative

イソチアニル及び代謝物の体外への排泄は投与後48時間目までにほぼ完了し、主要排泄経路は糞であった。主な代謝反応は以下の通り：①フェニル基の水酸化、②アミド結合の開裂、③抱合反応（グルクロン酸抱合及び硫酸抱合）。代謝及び体内動態に性差は認められなかった。胆汁排泄試験の結果から、経口投与されたイソチアニルのラットにおける体内吸収率は72.5～85.9%であった。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識イソチアニルをイネに1回育苗処理し、引き続き2回田面水処理すると、稲体においてアミド結合の開裂を受け、生成した代謝物は広範囲に渡る代謝を受けて低分子化合物またはCO₂となってグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースや澱粉などの植物構成成分に取込まれると推定された。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴C標識イソチアニルは滅菌緩衝液中pH 4で安定であったが、pH 7およびpH 9ではアミド結合の開裂により、それぞれ半減期60.8～71.4日及び53.7～55.0日で分解した。また、光照射下、自然水及び蒸留水に¹⁴C標識イソチアニルを添加すると、それぞれ半減期7.4～9.4日及び7.9日（東京春の太陽光換算値）で速やかに消失し、アミド結合の開裂を含め広範に光分解を受け（半減期：1.8～2.3日）、最終的には¹⁴CO₂まで無機化された。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C標識イソチアニルを好気湛水条件下の水田土壌に処理して25℃暗条件で保存すると、水層及び土壌層でそれぞれ半減期0.3～3.3日及び69.3～92.4日で消失し、系全体では半減期61.9～73.7日で消失した。イソチアニルはアミド結合の開裂を経て脱塩素化された後、さらに分解を受け、最終的には¹⁴CO₂まで無機化されるか、残渣として土壌に強固に結合すると考えられた。

(3) 土壌残留

茨城および高知の2ヵ所の水田圃場にイソチアニル

3%粒剤を1 kg/10 aの割合で計3回水面施用したところ、最高残留値は0.38～2.30 mg/kgであり、消失半減期は0.5～13日であった。

(4) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたイソチアニルの土壌有機炭素吸着係数K_{Foc(ads)}は497～1596 mL/gであった。

(5) 水中残留

イソチアニル3%粒剤を1 kg/10 aの割合で水田ライシメーターに1回水面処理したところ、最高残留値は0.036～0.042 mg/Lであり、消失半減期0.8～3.3日で速やかに減少した。

(6) 作物残留

イソチアニル3%粒剤を50 g/箱の割合で育苗箱処理1回、および1 kg/10 aの割合で本田水面処理を1週間間隔で2回実施した時の玄米中のイソチアニルの最高残留濃度は0.08 ppmであった。また、稲藁中の最高残留濃度は0.84 ppmであった。

(7) 乳汁への移行性

乳牛にイソチアニルを27 mg/頭/日の割合で連続7日間経口投与したところ、投与中及び最終投与5日後までの乳汁中のイソチアニル濃度は、全期間中、定量限界未満（<0.01 ppm）であった。

4. 非標的生物に対する影響

水生生物、鳥類における試験結果をTable 13に要約した。

(1) 水生生物に対する影響

水生生物に対するイソチアニル原体の急性毒性は弱く、コイ 96時間LC₅₀、オオミジンコ 48時間EC₅₀および淡水緑藻 72時間EC₅₀はいずれも>1.0 mg/L（水溶解度を踏まえた試験最高濃度）であった。

また、イソチアニル3%粒剤の急性毒性も弱く、コイ 96時間LC₅₀、オオミジンコ 48時間EC₅₀ および淡水緑藻 72時間EC₅₀はいずれも>1000 mg/Lであった。

(2) 鳥類に対する影響

イソチアニル原体のコリンウズラにおける強制経口投与での急性LD₅₀は、>2250 mg/kgであった。

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

Table 13 Eco-toxicological summary of isotianil on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results
isotianil TG	Carp	Acute (96 hr)	LC ₅₀ > 1.0 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)	EC ₅₀ > 1.0 mg/L
	Green alga*	Acute (72 hr)	EC ₅₀ > 1.0 mg/L
	Bobwhite quail	Acute oral	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
isotianil granule (3.0%)	Carp	Acute (96 hr)	LC ₅₀ > 1000 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)	EC ₅₀ > 1000 mg/L
	Green alga*	Acute (72 hr)	EC ₅₀ > 1000 mg/L

* : *Pseudokirchneriella subcapitata*

おわりに

イソチアニルはその原体特性から、種々の処理方法、処理時期にも適応できる利便性の高い薬剤である。また、植物病害抵抗性誘導剤としては非常に低薬量（有効成分量として20～30g/10a）でイネいもち病に対し長期間の防除効果を持続し、土壌残留や非標的生物に対する影響も問題がないことから、環境負荷の少ない薬剤といえる。

本稿の内容は、住友化学(株)とバイエルクロップサイエンス(株)の共同開発の過程で得られた知見に基づいてとりまとめたものである。2010年5月19日付けで農薬登録を取得した、2剤剤（スタウト®ダントツ®箱粒剤、スタウト®ダントツ®箱粒剤08）はいずれも、上記の利点を最大限に活かした汎用性の高い製剤であり、効率的・省力的ないもち病防除資材として、広く、長く愛用されることを我々は期待している。少子・高齢化や後継者不足の問題が山積する中で、我が国の稲作は益々厳しさを増していくものと考えられるが、農家の作業実態や栽培技術の変遷、水稻病害虫の発生動向を見据えながら、より稲作栽培に貢献できるよう更なるイソチアニル含有製品の開発を続けていきたいと考えている。

謝辞

イソチアニル剤の実用性評価および多くのご助言を頂いた社団法人日本植物防疫協会、各道府県・独立行政法人、大学等の試験研究機関の方々には深く感謝するとともに、なお一層のご指導とご鞭撻をお願いしたい。

引用文献

- 1) 有江 力, 仲下 英雄, 植物防疫, **61** (10), 531 (2007).
- 2) 佐久間 晴彦, 新木 康夫, 田中 桂子, 金原 太郎, 今西 欣也, 執行 拓宇, 久地井 豊, 小川 正臣, 石川 亮, 沢田 治子, 日本植物病理学会報, **74**, 267 (2008).
- 3) 佐久間 晴彦, 第26回農薬生物活性研究会シンポジウム講演要旨, **1** (2009).
- 4) 久池井 豊, 新木 康夫, 佐久間 晴彦, 日本植物病理学会報, **75**, 216 (2009).
- 5) 沢田 治子, 2008年度(社)日本植物防疫協会主催シンポジウム「農薬による病害虫防除対策の新たな展開」講演要旨別冊 (2008).
- 6) 小川 正臣, 浦川 素良, 住友化学, **2004-I**, 31 (2004).
- 7) 小川 正臣, 佐久間 晴彦, 沢田 治子, 石川 亮, 日本植物病理学会報, **74**, 267 (2008).
- 8) 小川 正臣, 久池井 豊, 石川 亮, 北日本病害虫研究会報, **61**, 261 (2010).
- 9) 小川 正臣, 久池井 豊, 木村 教男, 石川 亮, 第62回北陸病害虫研究会 講演要旨 (2010).
- 10) 小川 正臣, 石川 亮, 平成23年度日本植物病理学会大会 プログラム・講演要旨予稿集, **62** (講演番号: 134) (2011).
- 11) 石川 亮, EBC (Evidence-based-Control) 研究会誌, **6**, (2010).
- 12) 采女 英樹, 高延 雅人, 赤山 敦夫, 横田 篤宜, 水田 浩司, 住友化学, **2006-II**, 20 (2006).
- 13) Y. Ohkawara, A. Akayama, K. Matsuda and W. Andersch, *British Crop Protection Council Conference-Pests and Diseases*, **51** (2002).
- 14) D. Proctor, N. Gatto, S. Hong and K. Allamneni. *Toxicol. Sci.*, **98**, 313 (2007).

PROFILE



小川 正臣
Masaomi OGAWA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



山田 智也
Tomoya YAMADA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
上席研究員
獣医学博士



門脇 敦
Atsushi KADOWAKI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



門岡 織江
Orië KADOOKA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

LCPのLED周辺部材への展開

住友化学株式会社

情報電子化学品研究所

岡 本 敏

松 見 泰 夫

齊 藤 慎太郎

宮 越 亮

近 藤 剛 司

Newly Developed Innovative LCP Resins Applied into LED Usages

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

IT-related Chemicals Research Laboratory

Satoshi OKAMOTO

Yasuo MATSUMI

Shintaro SAITO

Ryo MIYAKOSHI

Takeshi KONDO

Recently Sumitomo Chemical Co., Ltd. has developed two types of innovative liquid-crystalline polymer resins (abbreviated to LCP) for use in the area of high-power LED applications. One is a novel catalyst-polymerized LCP and the other one is our original soluble LCP. Catalyst-polymerized LCP has been applied to high-power LED package housing materials by making the best use of the resin whiteness and heat resistance. Some commercial compound grades mainly composed of catalyst-polymerized resin have already been accepted by customers in LED applications such as TVs, lighting and pocket projectors.

On the other hand, by succeeding in the solubilization of LCP and the development of cast films, Sumitomo Chemical has made applications in substrates incorporated into components which use films with a high level loading of inorganic filler compared to extrusion and tubular film processes. By using original techniques, we have developed super high thermal conductive circuit boards for use in high-power LED applications such as BLU and lighting to extend LED lifetimes. In the present report we introduce the latest situation.

はじめに

過去、生活の利便性を追求してきた時代から、地球環境の観点で持続可能な成長にどのように貢献するかが議論されるようになって久しい。その象徴とも言えるべきグリーン・サステナブルケミストリー（GSC）では、サステナブル社会へのロードマップをエネルギー、資源、環境そして生活の4つの切り口で将来への課題に対して検討している。日本政府のCO₂排出削減目標（2020年排出量を1990年比25%削減）にも掲げられている大幅なCO₂排出量の削減は、電子材料、実装材料などの将来展望への明確な指針ともなっている¹⁾。

持続成長可能な分野として注目されている1つにLED（Light Emitting Diode）デバイスがある。LEDはp型半導体とn型半導体を結合したダイオードであり、GaN系の青色LEDが1993年に開発され、1996年に一

般照明に適した白色LEDが実現し、以来その応用範囲が拡大している。LEDはその長寿命、低消費電力、低紫外線、赤外線放出を含んでいないことが特徴である。LEDが消費者である我々の目に触れるまでには発光源であるLEDのチップ化、LEDチップのパッケージ化、LEDパッケージのモジュール化、そしてLEDモジュールの照明器具化の様々なステップを経る。既に当社は、LEDの基板原料となる高純度アルミナ、高純度有機金属化合物MO（TMG（トリメチルガリウム）、TMI（トリメチルインジウム））、導光板用メタクリル樹脂（PMMA）などプロセス材料含む様々な形で各ステップにおける材料の提供に貢献している²⁾。

電飾や照光スイッチから始まった用途展開は、LCDのバックライトユニット（BLU）を経て、一般照明、車載用途へと開発がシフトしてきている。今後、BLUの高輝度化、一般照明、車載用途では大出力のいわゆ

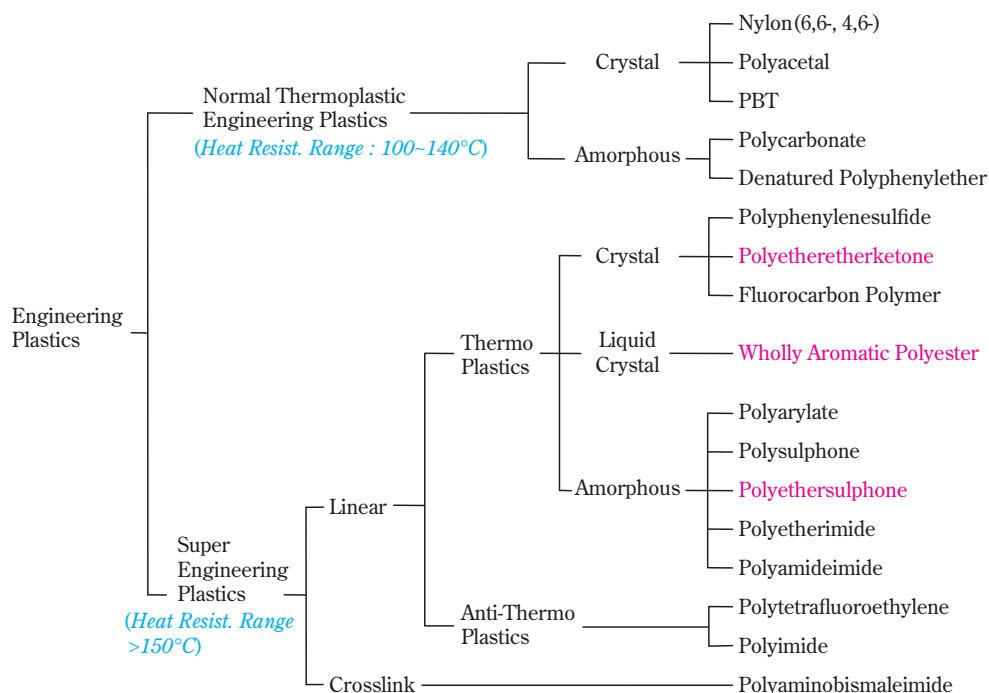


Fig. 1 Standard classification of engineering plastics

る高出力LEDが不可欠な開発要素技術であり、使用される材料に要求される課題も、これまでの小出力LEDは異なったものとなり、材料自体の技術革新も求められている。具体的には発光効率や光束が大幅に向上し、大電流化が進むことによりLEDの寿命に与える周辺材料への影響が非常に大きくなり、実際、パッケージ筐体に用いる樹脂の高耐熱化、実装材料の高熱伝導化などが急務の課題となっている。

当社ではこれらの課題を、1979年以来の事業化実績をもつ液晶ポリマー（LCP）の分子設計、重合、コンパウンド技術を使って現在、積極的に取り組んでいる。具体的には2002年以降次々と発表したLCPに関する独自技術、新製法（触媒法）による樹脂の白色化やLCPの可溶化などの新技術を駆使して、LEDパッケージ筐体、LEDモジュール用超放熱基板などへの取り組みを開始している。本稿ではその要素技術とそれを用いての用途展開の一端を紹介する。

液晶ポリマー（LCP）の分子設計及びその重合技術

1. LCPの分子設計

Fig. 1に示したように殆ど全ての樹脂がポリエチレンなど化学構造で名づけられているのに対し、液晶ポリマーのみ液晶状態をとるポリマーとして唯一熱力学的な状態が名称に現れているが、その化学構造はFig. 2に示すPOB（パラヒドロキシ安息香酸）を主成分とした液晶形成基（メソゲン）を主鎖中に有する全芳香族の共重合ポリエステルである。液晶状態を示すために

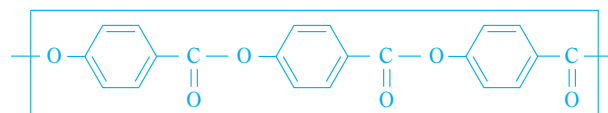


Fig. 2 Chemical structure of liquid crystalline state generator

は、分子の幾何学的な形状が細長い棒状または平板状であることが、分子の平行配列を保持するために適度な分子間力を有していることが必要である。ポリマーの融点が熱分解温度よりも高い場合には溶融成形は不可能である。POBのホモポリマーは融点が500℃以上の高融点になるため、この融点を低下させて溶融成形が可能となるよう、一部にエチレングリコールのような柔軟な脂肪族鎖を導入する方法、ビフェノールなど不規則成分を共重合する方法、対称性の低い成分を少量共重合する方法、芳香族に置換基を導入する方法などが行われている（Fig. 3）³⁾。

実際に市販されている製品としては、かつて米国の調査会社が分類した、耐熱性（荷重たわみ温度）別にタイプⅠ～Ⅲまでに区別されたLCP（Table 1）以外に、現状では様々な構造が市販されており、その市場はコネクタ、リレーなど精密成形して得られる電子部品用途を中心に2010年度で4万トン弱と見込まれている。今後も電子部品の小型化が進む中で、鉛フリーハンダに対応可能な優れた耐熱性、ハロゲンフリーなど環境適合性にも優れ、LCPは当面の間、年率10%以上で市場は伸張すると予測されている⁴⁾。

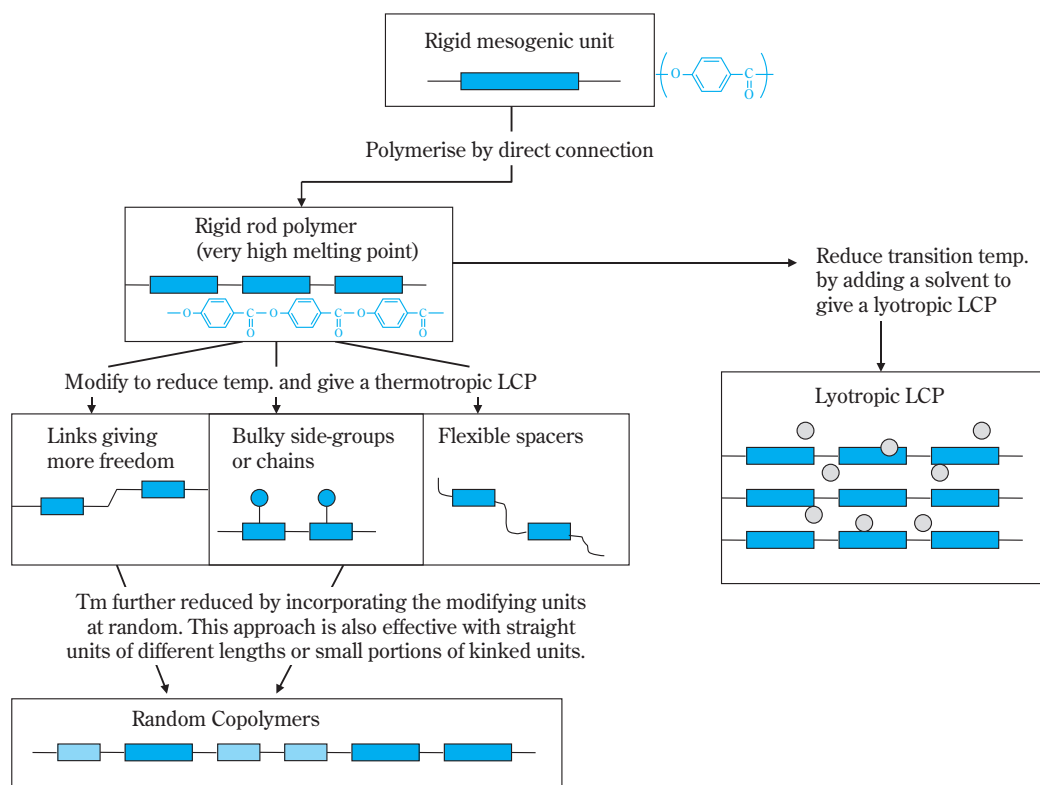


Fig. 3 Schematic description of conventional design of liquid-crystalline polymer

Table 1 Classical classification of standard commercial LCP grade

Type	Chemical Struct.	HDT*	Commercial Grade
Ekonal (Type I)	$\left[\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O}) \right] \left[\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O} \right] \left[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O}) \right]$	300°C ~	SumikaSuper® Xydar®
Vectra (Type II)	$\left[\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O}) \right] \left[\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(=\text{O}) \right]$	240 ~ 280°C	Vectra®
X7G (Type III)	$\left[\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O}) \right] \left[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O} \right] \left[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O}) \right]$	~ 210°C	Rodrun® Novaccurate®

* HDT: Heat Deformation Temperature

2. LCPの重合技術

LCPの製造法は溶融重合法が一般的である。上記POBに代表される芳香族ヒドロキシカルボン酸と芳香族ジカルボン酸、芳香族ジオールなどのヒドロキシ基を無水酢酸によりアセチル化した後加熱し、300℃前後まで昇温して脱酢酸による重縮合反応により製造する(Fig. 4)。このように溶融重合法により製造したものをそのまま成形材料として用いる場合もあるが、溶融重合法により低重合度のオリゴマーで取り出し、それをさらに固相重合法により高重合度化した後、成形材料として用いる場合もある。

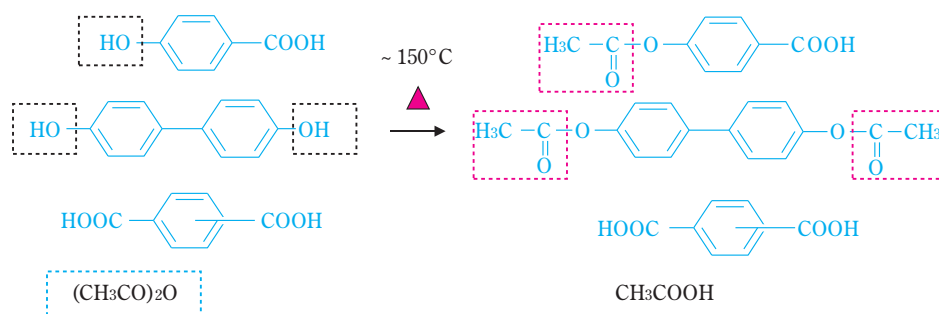
このようにして得られるLCPは、高強度・高弾性率、耐熱性、寸法安定性、良流動性、低バリ性、難燃性、制振性、ガスバリア性など様々な特性を示す。その剛直

な分子鎖からガラス繊維などで強化せずとも高強度・高弾性率であり、自己補強型プラスチックと名づけられるほどである。薄肉で高度に配向させた成形品の比弾性率はアルミニウムなどの金属にも匹敵するレベルであり⁵⁾、耐熱性と合わせて自動車等の燃費向上への取り組みにおける材料の軽量化に伴う金属の代替材料としても、好適な材料である。

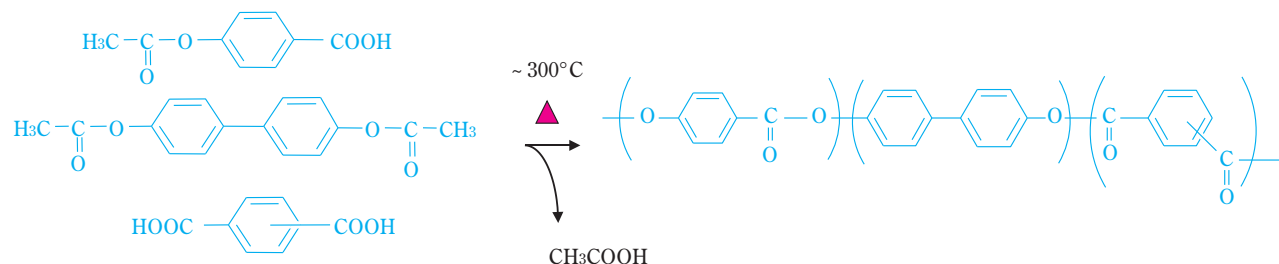
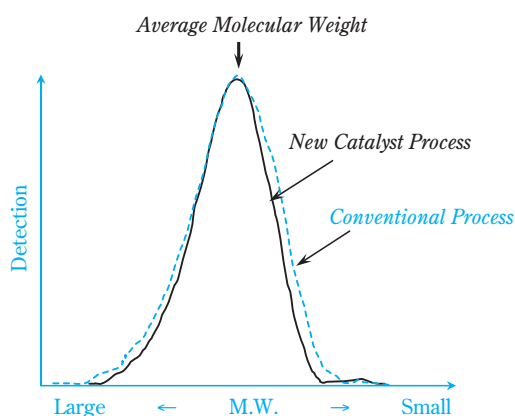
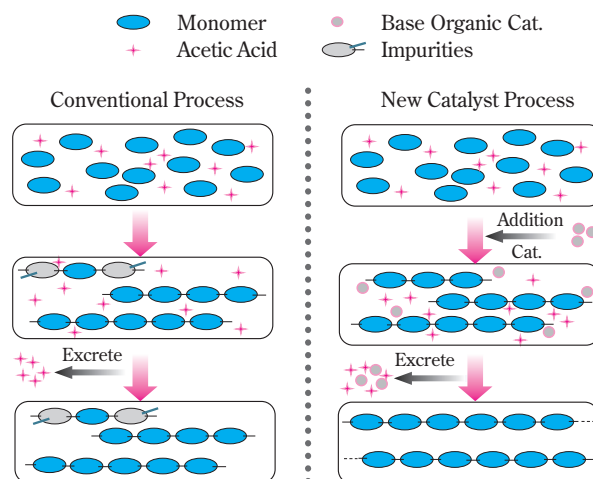
LCPの触媒法による重合技術

LCPの重合プロセスはFig. 4に示したとおり、フェノール性水酸基のアセチル化反応とアセトキシ基とカルボン酸との脱酢酸重縮合反応の2段階のプロセスを経るが、重縮合が300℃と高温での反応を伴うため、一般

Acetylation Reaction

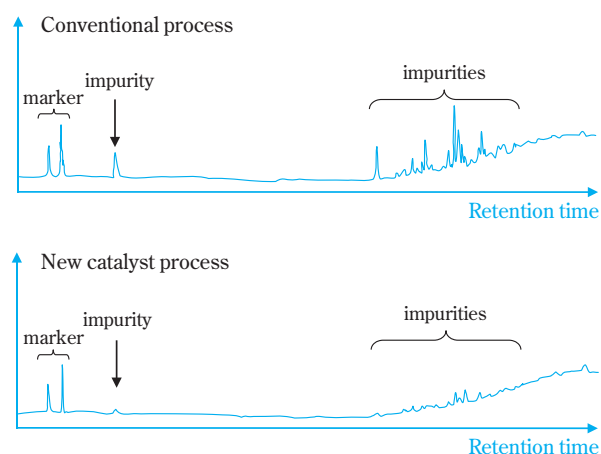


Acidolysis Reaction Melt or Solid Phase

**Fig. 4** Standard LCP polymerization process**Fig. 5** Comparison of molecular weight distribution between conventional and new catalyst process**Fig. 6** Schematic description of comparison between conventional and new catalyst process

的には触媒に有機物を用いず、触媒なしで反応させるか、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機金属を用いることが知られていた。酢酸カリウムなどは重縮合反応には活性はあるものの、one-pot重合にも対応可能なアセチル化、重縮合の両反応に活性な触媒は見出されていなかった。それに対し、当社は2002年10月アセチル化、脱酢酸縮合の両反応に活性をもつ画期的な塩基性有機触媒を見出した⁶⁾。

従来の触媒を使用しない生産方法と比較して、アセチル化反応や重縮合の反応速度が著しく向上し、生産性を大幅に向上すると同時に、反応の選択性向上により分子量分布が狭く (Fig. 5)、副反応も抑さえ不純物も少なく (Fig. 6)、得られる成形品からの発生ガスも少ない品質にも優れたLCPを得ることができた (Fig. 7)。この

**Fig. 7** Specialized chromatography analysis for detection of impurities in LCP

触媒は重合時の昇温過程で副生成物の酢酸とともに反応系外に排出されるためポリマー中に残存せず、発現される優れた流動性 (Fig. 8)、ハンダ工程での耐ブリスター性などを生かし、当時早期にコネクタなど主用途への展開を開始した^{7),8)}。また同時にアセチル化、重縮合時の副反応による着色を押さえることでLCPの色調が向上することも見出し (Fig. 9)、LED用途への展開も検討を開始した。

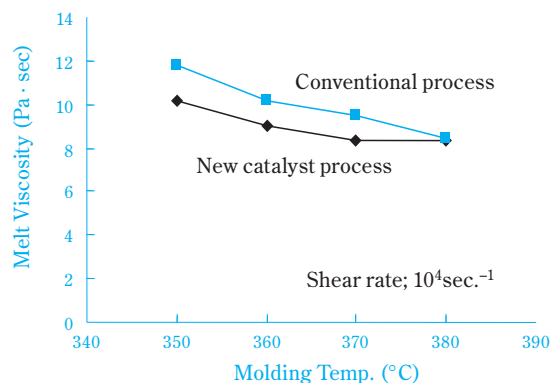


Fig. 8 Comparison of melt viscosity between conventional and new catalyst process (E6006L)

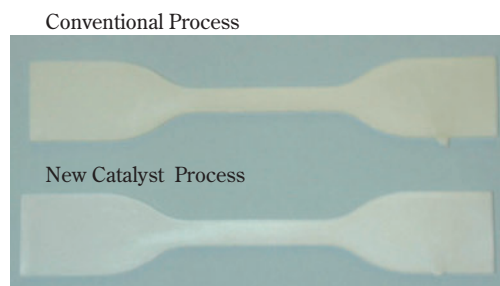


Fig. 9 Picture of neat-resin molded dumbbells of conventional and new catalyst process

LCPの白色グレードとLED用途への展開

1. LCP白色グレードとLED用途への展開

現状、耐熱ナイロンに主役の座を譲り渡しているものの、LCP拡販の歴史上、LEDケースはかつてLCPの市場投入決定へのスプリングボードとなった重要な用

途でもある⁹⁾。かつては樹脂の白色度とコストの面で市場をナイロンに明け渡す形となったが、今でも環境問題の鉛フリー対応で金錫共晶ハンダなど高温実装が必要となるパッケージではメインにLCPが採用されており、最近ではLEDの高輝度化、ハイパワー化がすすむにつれ、ナイロンに比べ、熱による変色の少ないLCPに期待が集まっている。そのような背景から、現在LEDグレードとしては耐熱性において、6Tや9T等のナイロンと明確な差別化が可能な当社スミカスーパー®LCPのようなタイプIのLCPが注目を浴びている (Table 1)。

LCPは従来、300℃以上の高温での重合プロセスで製造されるため、副反応による樹脂の着色が見られる場合があった。その為、LED用途では酸化チタン等を用いて白色度を上げ使用されているが、ナイロンに比べて初期反射率で劣る問題があった。これに対し、当社では上述の塩基性有機触媒を用いた重合法を採用することにより、生産性の大幅な向上のみでなく、副反応も抑え、樹脂の白色化 (Fig. 9)、成形体の反射率の大幅な向上を可能にした。

当社はこの触媒法による白色性を生かしたLCPをベースに用いることによる、高い反射率を有するLEDパッケージ筐体用樹脂とそのコンパウンド技術、LED市場の急速な立ち上がりに対応可能な生産能力（ニート樹脂で9,200t/年）を強みに、ナイロンに主役を譲ったLEDパッケージ筐体用樹脂の市場で巻き返しを図るべく、積極的に拡販を行っている。またパッケージ向け特殊グレードのみでなく、この触媒法の白色性と耐熱性、流動性を活かし、照明用途などでインバーター等とのボード間を接続する高反射率を要するコネクタ用途へも積極的に展開している。

2. LEDパッケージ用コンパウンドグレード

当社は「スミカスーパー®」の高輝度LED用グレード (Table 2) として、昨年2月に超高耐熱で波長460nmにおける反射率82%の標準グレード「SZ4709」及び高耐熱で反射率88%の白色グレード「SZ6709」を開発上市しており、日本だけでなく、台湾、韓国などの海外のLEDメーカーにおいてもポケットプロジェクター、液晶テレビ、ハイパワー用LEDなどに採用されている (Fig. 10はその一部)¹⁰⁾。両グレードともSMT（表面実装）

Table 2 Sumitomo's commercial and R&D LED grades

Grade		Reflectivity @460nm	Heat performance	Applications
SZ4709	For AuSn soldering and SMT use	82%	Highest	Pocket projector Lighting
SZ6709L	For AuSn soldering and SMT use	88%	Higher	TV Lighting
SCG-233 (Codename)	For SMT use	92%	High	Under evaluation at domestic and overseas LED manufactures

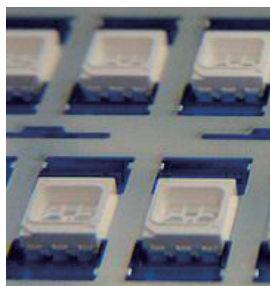


Fig. 10 Picture of LED packages molded by commercial grade

対応であるが、環境問題から鉛フリーハンダとして使われる金錫共晶ハンダに対応できる耐熱性を有している。

また、少量の酸化チタン量で白色化可能なことから、アイゾット衝撃強度、引張強度に優れ、LEDパッケージの強度をアップし、組み立て時のクラックを低減できるという特徴も有している。

さらに当社では2010年8月、この2グレードに加え、SMT対応可能な反射率92%の高白色グレード「SCG-233 (開発コード)」の開発に既に成功している (Table 3)¹¹⁾。

同グレードは加熱後の反射率の低下が少なく、190℃の空気中の雰囲気においても、100時間後の460nmでの反射率の低下は僅か7ポイント減と長期熱エージングによる白色度の低下が極めて少ないのが大きな特徴である (Fig. 11)。またXeランプ照射後の反射率も48時間後で低下は2~3ポイントしか見られない。ASTM D4541に準拠して測定した結果、密着性は実使用上問題なく、機械的強度も問題ないのも特徴である (Fig. 12)。新たに

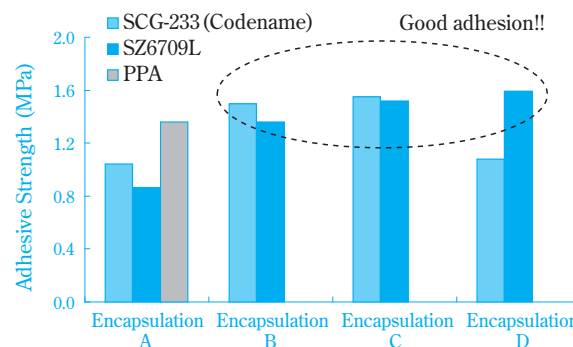


Fig. 12 Adhesive strength to encapsulation resin compared with PPA

Table 3 Summary of physical properties for LED package housing grade including R&D grade

			For AuSn solder use	For SMT use	For SMT use	Others
			SZ4709	SZ6709L	SCG-233 (Codename)	LCP-D
Reflectivity	640nm	JIS	91	92	95	93
	520nm	K7105-1981	87	90	93	91
	460nm		82	88	92	89
Specific gravity		ASTM D792	1.89	1.89	1.99	2.19
Mold shrinkage	MD	Sumitomo Chemical Method	0.15	0.17	0.32	0.23
	TD		1.05	0.80	0.68	0.63
Izod impact strength		ASTM D256	400	310	220	110
Tensile strength		ASTM D638	120	115	100	85
Elongation at break		ASTM D638	6.0	5.0	3.5	2.8
Flexural strength		ASTM D790	140	140	133	110
Flexural modulus		ASTM D790	12.5	11.0	10.3	13.1
DTUL	1.82MPa	ASTM D648	305	265	234	235
	0.45MPa		332	290	273	—
Soldering resistance		Sumitomo Chemical Method	320	300	265	240

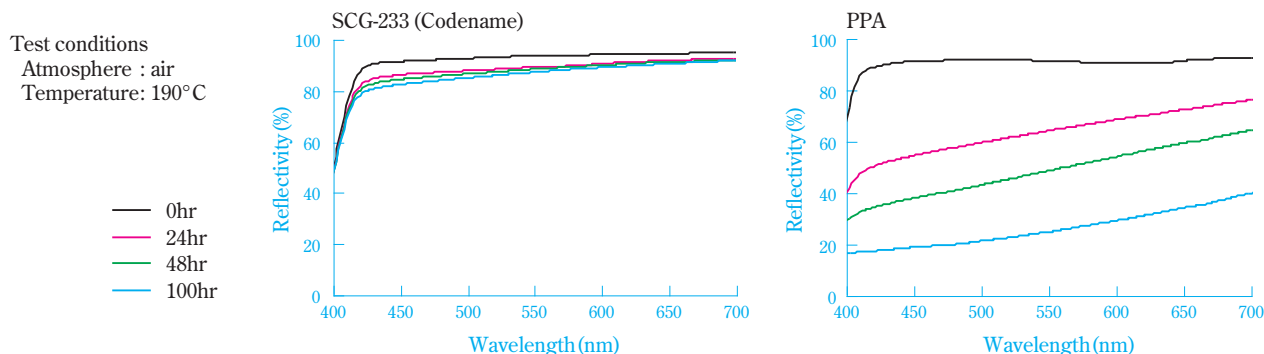


Fig. 11 Reflectivity after thermal aging of SCG-233 (Codename) compared with PPA

「SCG-233 (開発コード)」を投入することにより、既にPCモニター、カーナビモニター、液晶テレビなどをターゲットにサンプルワークを行っているが非常に高い評価を得ている。

LEDにおける放熱材料の役割

LEDは発光部が小さいことから熱発生源が局所的であり発熱密度が非常に高く、放熱設計が十分に施されていないと寿命に大きく影響し、かつ発光効率も影響を受ける。高出力のLEDになるほど放熱設計は重要となり、実装材料としても放熱特性はLEDパッケージ化及びモジュールの工程で重要な要求特性となる¹⁾。

LEDの放熱は伝導によって熱を伝えるメカニズムであり、LEDチップで発生した熱を、各種材料を介し最終的に空气中に放熱する構造となる。熱伝導率の観点から金属系の放熱材料が非常に良く熱を伝達するが、導電性の金属系のみでのLEDの実装はありえない。そこで高熱伝導の絶縁材料がLEDパッケージ並びにモジュールでも非常に重要となる。

LEDパッケージ、チップを実装する放熱基板は、銅やアルミニウムなどの金属を配線層あるいは熱伝導層として用いることで構成されるが、その銅は398W/mK、アルミニウムは240W/mKと熱伝導率が高いが、汎用の基板の絶縁層に用いられるエポキシ樹脂は0.2W/mKと熱伝導率が非常に低く、熱伝達する上でのボトルネックとなっていた (Fig. 13)。その為、高出力LEDでは基板にアルミナなどの20W/mKを示すセラミック絶縁板などが用いられるが、アルミナはLEDを実装するには非常に高コストであることに加え、熱伝導率は高いが実際基板として必要な熱抵抗は厚みが600 μ mと非常に分厚いために大きくなり、熱伝達機能も決して十分でないことが課題となっていた。

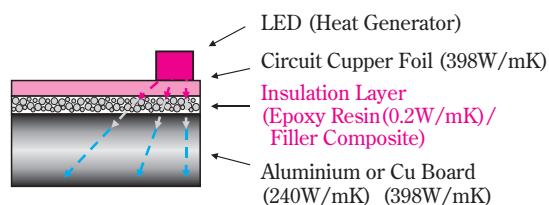


Fig. 13 Constitution of metal-base heat dissipation circuit board

LCPの配向と高熱伝導化

1. LCPの配向と熱伝導性

熱伝達材料には熱伝導フィラーとプラスチックのコンポジット材料が用いられ、熱伝導は主にフィラーがその役割を担うかに見える。しかしながら、コンポジット

材料の場合、マトリックスに用いるプラスチック材料の熱抵抗が大きく、実際はプラスチック材料の熱伝導が及ぼす複合材料への影響が支配的である。その為、マトリックス材料自身の熱伝導を向上させる試みが多くなされている¹²⁾。

一般にマトリックスに用いられる樹脂は、熱伝導に有利な自由電子を持つ金属とは違い、自由電子を持たない為、その熱伝導はフォノンによる伝導が支配することが知られている。フォノン伝導は自由電子による電子伝導と比較して熱伝導が小さいが、中でも樹脂は非晶領域が多く、ファンデアワールス力などで凝集しているため、熱の伝播を担うフォノンが散乱を受けやすく、その熱伝導は各種材料と比較して熱伝導率は小さいことが知られている (Fig. 14)。

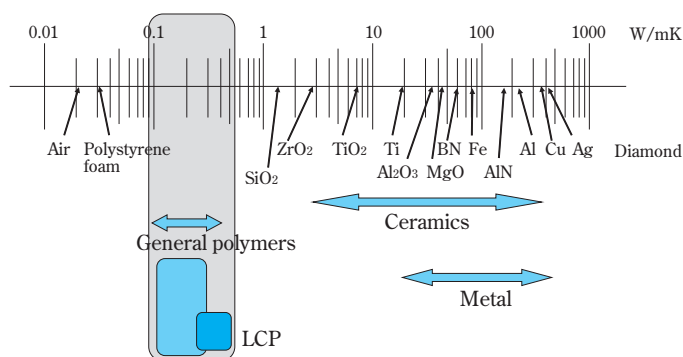


Fig. 14 Thermal conductivity of general polymers and LCP

このフォノン散乱を抑制すべく、樹脂材料中の構造をナノレベルで制御することができれば、樹脂自身の高熱伝導化も可能であると考えられ、その具体的手段として液晶ポリマーの配向制御が研究されている。液晶ポリマーはTable 4に示したとおり、ミクロに周期

Table 4 List of various plastics thermal conductivities

Resin	Thermal Conductivity (W/mK at 27°C)	Resin	Thermal Conductivity (W/mK at 27°C)
Polyethylene	0.33–0.52	LCP	0.3–0.4
Polypropylene	0.12	(Polydomain)	
Polystyrene	0.08–0.14	Soluble LCP	0.4–1.2
PVC	0.13–0.19	(Polydomain)	
ABS	0.2–0.33	PI	0.2
PMMA	0.17–0.25	Epoxy Resin	0.17–0.21
POM	0.23	LC Epoxy Resin	
PBT	0.18–0.29	(Polydomain)	0.28–0.43
PET	0.15	PC	0.19
PA	0.25	Polyurethane	0.31
PPS	0.22	Phenol Resin	0.13–0.25
PPO	0.19	PTFE	0.35–0.42

的に分子が並んだ秩序性の高い結晶性構造であることと、アモルファス構造と結晶性構造が相分離しておらず界面が存在しないことから、マクロには分子が並んだ状態でなくとも通常の樹脂の約2倍以上の熱伝導率を示すが、この樹脂を磁場配向により、配向制御するこ

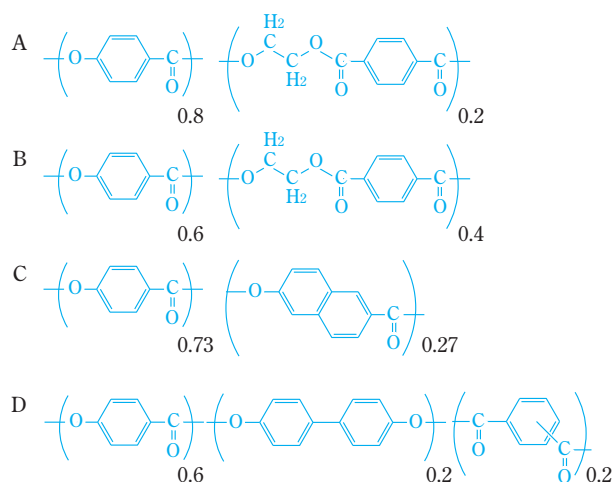
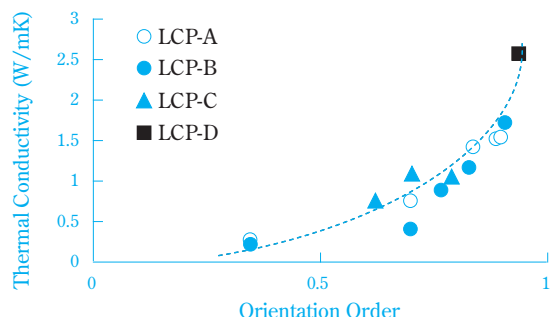


Fig. 15 Relationship between orientation order of various LCP and thermal conductivity

Table 5 Thermal conductivities of various LCP applied 0T or 10 T into Z (thickness)-direction

	Applied magnetic field to Z direction	LCP			
		A	B	C	D
Thermal conductivity (W/mK)	0T	0.26	0.28	0.41	0.20
	10T	1.71	1.51	1.09	2.56
		(0.91)	(0.90)	(0.79)	(0.94)

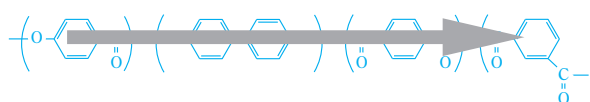
() : Orientation order

Table 6 Comparison of thermal conductivities between LCP and liquid crystal epoxy resin

	At 10T magnetic field applied	
	Thermal conductivity (W/mK)	
	Thermotropic LCP	LC Epoxy Resin
In plane (X-direction)	0.21	0.19
In plane (Y-direction)	0.24	0.32
Thickness (Z-direction)	1.55	0.69

とで熱伝導率として、樹脂単独でも2.5W/mK以上の高い熱伝導率を示すことが既にNEDOのプロジェクトで報告されている¹³⁾ (Fig. 15, Table 5, 6)。実際、射出成形すると分子の流動方向 (MD) は流動に垂直な方向 (TD) に比べて5倍以上の熱伝導率を発現する (Fig. 16)。液晶ポリマーの高熱伝導材料のマトリックス樹脂としての有用性は非常に高い。

Highly thermal conductivity of LCP in oriented direction



	TD	MD
Degree of orientation / %	50	85
Thermal Conductivity / W/mK	0.3	1.6

Fig. 16 Highly thermal conductivity of LCP in oriented direction

2. LCPの高熱伝導性フィラーとのコンポジット化

樹脂/フィラーコンポジットの熱伝導率は、そのモデルにより並列モデル、直列モデル、分散モデルなどに分類されるが¹⁴⁾ (Fig. 17)、いずれのモデルも高熱伝導率化を図るためには、高熱伝導率のフィラーの高充填率が必要となる。Fig. 18 (a), (b)には分散モデルを採用し、金成の式¹⁵⁾を用いて計算したフィラーの充填率と熱伝導率の関係を示す。コンポジットの内部では、主に熱伝導率の高いフィラーを介して熱が伝わるが、フィラー間の界面はマトリックスとなる樹脂で隔てられる。その為、熱の伝達経路ではマトリックス樹脂の伝熱が律速となり、フィラーの熱伝導率を上げるよりもマトリックス樹脂の高熱伝導化を図ることが効果的となる。Fig. 19には具体的にマトリックス樹脂をエポキシ樹脂 (0.2W/mK) と液晶ポリマー (0.4W/mK) とし、フィラーを窒化アルミ (250W/mK) とした場合の計算結果を示す。同じ窒化アルミの充填率でも顕著

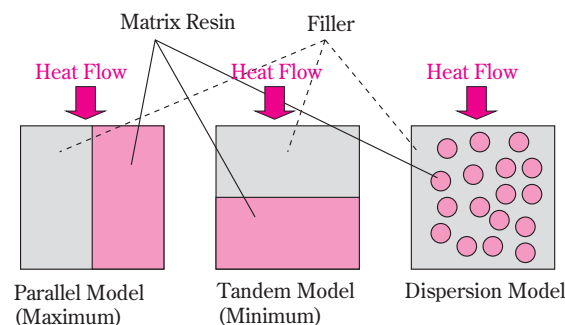


Fig. 17 Various theoretical thermal conductive models for resin/filler composite

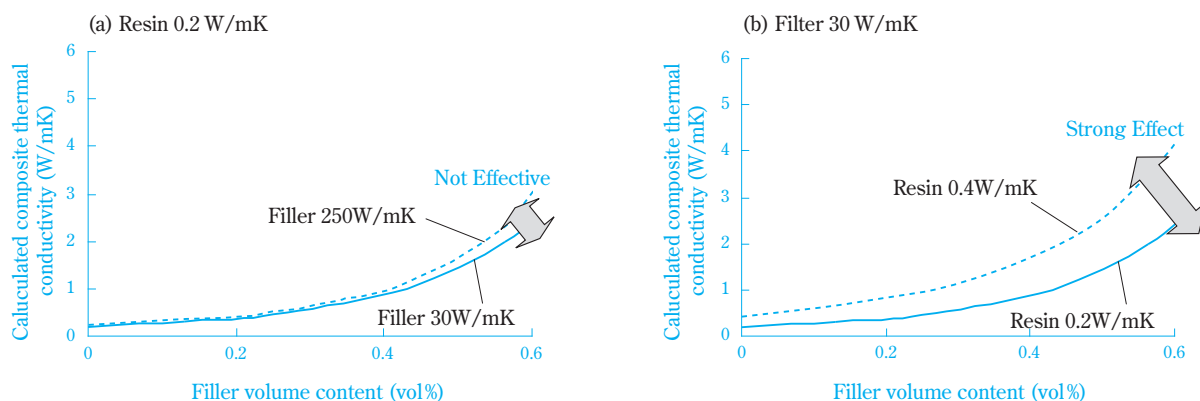


Fig. 18 Relationship between filler content and thermal conductivity estimated using dispersion theory ((a) in case of fixed resin thermal conductivity (b) in case of fixed filler thermal conductivity)

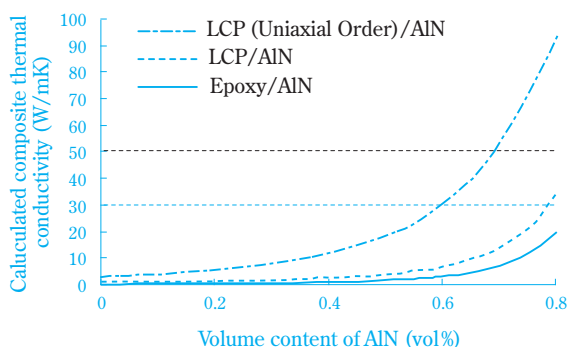


Fig. 19 Comparison between LCP and Epoxy resin estimated by dispersion theory (Thermal conductivity of Aluminum Nitride (AlN) assumed to be 250 W/mK)

に熱伝導率が異なることが分かる。LCPでは30W/mKを超えることが可能であるが、エポキシ樹脂では困難である。また上述のとおり配向制御により、液晶ポリマーは3W/mK近い熱伝導率の発現が可能であり、窒化アルミなどの高熱伝導フィラーを高充填した場合のコンポジットとしての理論上のポテンシャルは50W/mKを超えるレベルに達する。

実用面でも、より少ないフィラー充填量で同じ熱伝導（放熱性）を実現可能であることから、高熱伝導性を示すLCPをマトリックス材に用いることで、プリント配線板などの構成部材に求められる導体との接着性、タック性、柔軟性、強度など樹脂の特徴を生かすことが可能な、材料マージンをより広げることが可能となる。

LCPの可溶化技術と放熱基板

1. LCPの可溶化

液晶ポリマーはフィルムなどに加工する場合、樹脂が溶融時に非常に配向しやすい性質の為、一方向にのみ配向しやすく、フィルムの製造には非常に難しい問題があった¹⁶⁾。その課題を克服すべく、当社はサーモトロ

ピック液晶性の芳香族ポリエステルが溶液中では配向しない性質を利用して、本来難溶性のLCPをFig. 2, 3に示した従来LCPの分子設計を見直し、汎用溶剤に可溶になるよう分子設計することで、溶剤を乾燥して除去しマクロに等方的な物性を発現するフィルムを得ることに成功し、既に2005年に本誌にて報告済みである¹⁷⁾。得られたフィルムは溶剤を除去したas castの状態では透明で、熱処理をした後はミクロに周期的に分子が並んだ秩序性の高い結晶性構造が見られ不透明になるものの、マイクロ波分子配向計で測定の結果、得られたフィルムはマクロに等方的なフィルムであることも確認できた。その結果、電気特性や基板、シートのディメンジョンが安定し、優れた導体との接着性や柔軟性、高い絶縁破壊強度なども示し、従来技術では不可能であった放熱材料としてのフィルムや回路基板の絶縁材、プリプレグなどへの応用展開が可能となった^{18)–33)}。

2. 可溶性LCPを絶縁層に用いた放熱基板

Table 4に示したとおり、液晶ポリマーはエポキシ樹脂やポリイミド樹脂などに比べて優れた熱伝導性を示す。しかしながら汎用のLCPでは高熱伝導化を念頭においた場合、溶媒に全く溶解しないため、溶剤に溶解することで高熱伝導フィラーとのコンポジット化が容易なエポキシ樹脂やポリイミド樹脂に比べて高熱伝導

Table 7 Thermal conductivities of various materials and their filler composite supplier performance

	Soluble LCP	Melt-process LCP Film	Epoxy Resin
Possible Filler Loading Volume	~ 80vol%	~ 50vol%	~ 80vol%
Resin Thermal Conductivity (W/mK)	0.4–1.2	0.3–0.4	0.2
Supplier	Sumitomo Chemical Co.	Several	Several

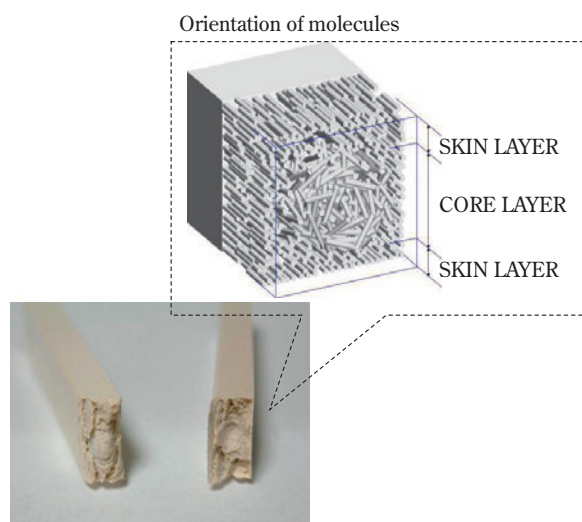


Fig. 20 Cross section view of fracture of molded article

化が困難であった (Table 7)。また熔融状態で加工した場合にできる Fig. 20 に示す層状構造が厚み方向の熱伝導を大きく妨げるなどの欠点もあった。

当社では独自に開発したこの可溶性LCPを用い、高熱伝導フィラーと組み合わせることで高熱伝導性を有するプリント配線板用材料の開発に着手した。高熱伝導性を発現するプリント配線板の開発や、アルミ基板の開発などに目処を得ているが、その一例として開発した、高熱伝導性を有するガラスプリプレグを用いて得られるプリント配線板材料と可溶性LCPを絶縁層に有するアルミ基板の物性表を示す (Table 8, 9)。

ガラスプリプレグを用いて得られるプリント配線板材料は、従来のFR-4基板などと比べ、高熱伝導化のみでなく、可溶性LCPのもつ優れた耐熱性 (リペアハンダ耐熱) や低熱膨張性、導体密着性も兼ね備えている。

Table 8 Physical properties of printed circuit board using soluble LCP compared with FR4

Item	Method	Unit	FR4	Soluble LCP Glass Cross (1078-EGC)	
				Non Filler	Including Alumina
Thermal conductivity	Thermal resist method	W/mK	0.5	0.7	2.6
CTE	TMA (50-100°C)/TD-direction	ppm/°C	22.4	18.1	11.6
Tensile strength modulus	Autograph/MD-direction	MPa	224	242	126
		GPa	8.4	11.7	15.0
Moisture absorption	23°C/24Hr Dipping	wt%	0.57	0.29	0.33
Peeling strength	90° Direction/TD-direction (Cu Foil: 3EC-VLP)	N/cm	15.1	11.2	8.7
Solder resis.	260°C × 30sec Dipping	Blister/Deformation/Coloration	O.K.	O.K.	O.K.

Table 9 Physical properties of aluminum base circuit board using soluble LCP compared with conventional board

Item	Test Method	Condition	Unit	R&D grade		Conventional Base
				8W/mK	15W/mK	2W/mK
Cu	—	—	μm	70	70	70
Insulation Layer	—	—	μm	100	100	80
Al	—	—	mm	2	2	2
Peel strength	JIS C6481	No treatment	N/cm	10	9	20
		PCT24Hr		10	8	—
Dielectric breakdown	JIS C2110	No treatment	kV(AC)	10	10	5-8
		PCT24Hr		10	10	—
Thermal resistivity	Sumitomo's original	No treatment	°C/W	0.19	0.16	0.5-0.6
		PCT24Hr		0.2	0.16	—
Thermal conductivity	Thermal resistivity	No treatment	W/mK	8	15	1.6
Solder resistance	JIS C6481	No treatment		O.K.	O.K.	O.K.
	300°C × 4min.	Boil Water 1Hr		O.K.	O.K.	O.K.
Volume resistivity	JIS C6481	No treatment	Ω · cm	3.00E+16	3.00E+16	2.00E+13
Dielectric constant loss	1MHz	No treatment		4	4.1	4.5
		No treatment		0.01	0.01	0.02
Moisture absorption	JIS C6481	E-24/50 → D-24/23	wt%	0.4	0.4	0.5
Surface resistivity	121°C/97%	Before	MΩ	3.00E+07	3.00E+07	—
	96Hr/DC100V	After		2.00E+07	2.00E+07	—
Solder crack resistance	Sumitomo's original	-40 ↔ 125°C 15min.	Cycles	1000 <	1000 <	—
CTE	TMA	-40 ~ 150°C	ppm/°C	18	15	18
Tg	DMA	-40°C	°C	210	210	130

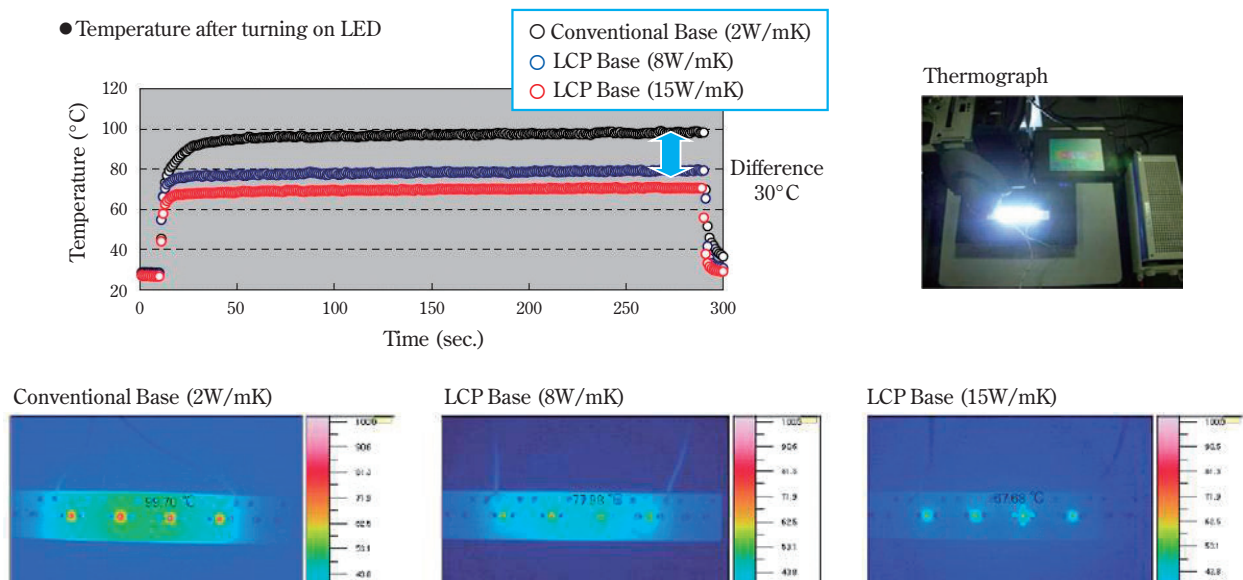


Fig. 21 Heat transfer experiment of developed LCP aluminum base circuit board

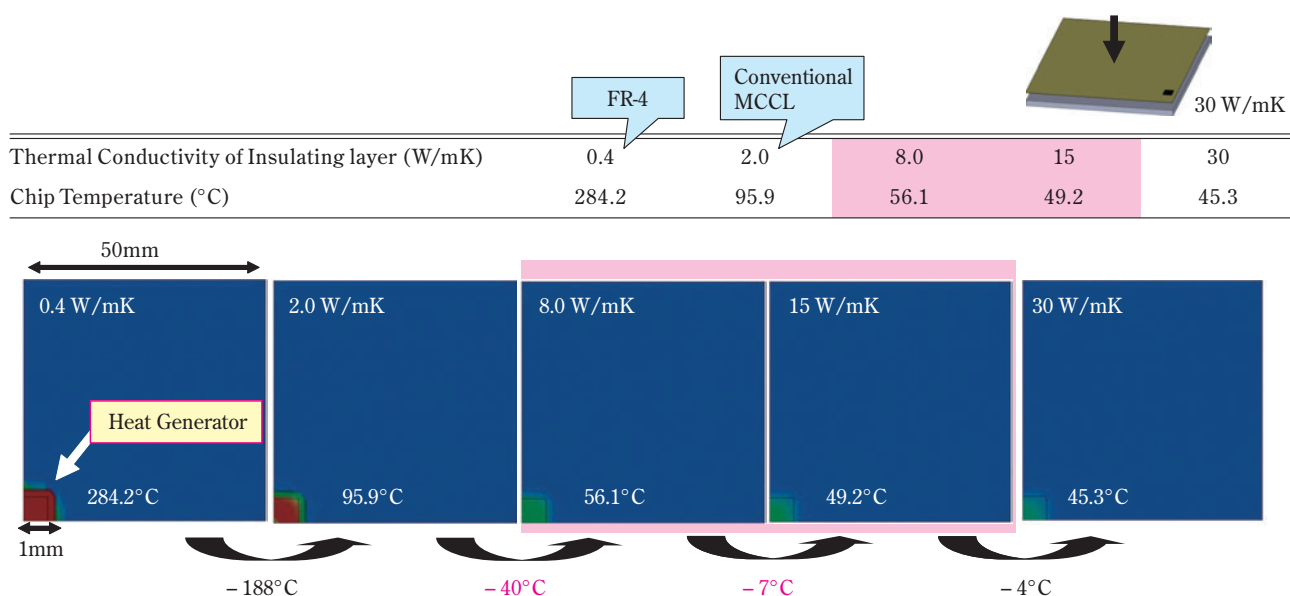


Fig. 22 Theoretical CAE thermal simulation of aluminum base LCP circuit board

アルミ基板については、大手金属ベース基板メーカーとの共同開発でアルミナなどのセラミック基板をも凌駕できる超高熱伝導基板の製品化が決定している。LEDやパワーデバイス等の電子回路の温度上昇の抑制を実現可能であることも、シミュレーション上や実験結果から実証されており（Fig. 21, 22）、FR-4や従来の金属ベース基板に比べ、優れた放熱性を有する基板として市場から注目され始めている。

おわりに

以上、①新製法（触媒法）による樹脂の白色化を適用したLEDパッケージ筐体や②LCPの可溶化を駆使して得られるLEDモジュール用放熱基板を中心に、当社

LCPを用いたLED及び照明用部材への主な2つの展開について紹介してきた。

LEDパッケージ筐体用グレードで当社は今後も、その製法上の特徴（触媒法による白色化）とニート樹脂で1万トンレベルの高い生産能力を強みに、LCPが本来有する成形性、寸法安定性、高耐熱性、低発生ガス、さらに高熱伝導などの機能を活かし、携帯電話等のバックライト光源（サイドビュウタイプ）などの表示用（「SCG-233（開発コード）」で展開）、高輝度LED一般照明用（「SCG-233（開発コード）」、「SZ6709」で展開）、液晶バックライト光源など演色性の照明・表示用（「SCG-233（開発コード）」、「SZ6709」、「SZ4709」で展開）、自動車ヘッドランプなど高出力用（「SZ4709」で展開）の用途で一層需要拡大を図っていきたいと考え

ている。またナイロン樹脂との明確な差別化を図るべく、反射率の向上（94%についてはラボレベルで実現）、耐光性の改善などの研究開発についても継続して取り組んでいきたい。

独自の可溶性LCPを用いた基板用途への展開についても、アルミナなどのセラミック基板をも凌駕できる超高熱伝導基板の開発に成功し、事業基盤となり得る材の開発に漸く目処を得ることができた。

いずれも当社のスーパーエンブラ（SEP）関連ビジネスの大きな飛躍に向けた牽引材として機能させていきたいと考えている。

引用文献

- 1) エレクトロニクス実装学会誌, **14** (1), 2 (2011).
- 2) 住友化学(株), “情報電子化学部門 2010年度上期決算・事業戦略説明会資料”, http://www.sumitomo-chem.co.jp/japanese/ir/pdf/setumeikai/strategy_itrc20101104.pdf, (2010).
- 3) A. M. Donald, A. H. Windle and S. Hanna, “Liquid Crystalline Polymers”, Second Edition, Cambridge Univ. Press (2006), Chap.3 (p.70).
- 4) “エンブラ市場の展望とグローバル戦略”, (株)富士経済 (2010).
- 5) 井上 俊英, 高分子, **43** (10), 730 (1994).
- 6) 住友化学(株)ニュースリリース「液晶ポリマーの新プロセスを開発」, http://www.sumitomo-chem.co.jp/japanese/gnews/news_pdf/20021023_1.pdf, (2002).
- 7) 山内 宏泰, JETI, **51**, 4 (2003).
- 8) 森 俊樹, プラスチックスエージ, 2004年10月号, 105 (2004).
- 9) 岡田 常義, プラスチックスエージ, 2010年10月号, 88 (2010).
- 10) 住友化学(株)電子部品材料事業部HP, <http://www.sumitomo-chem.co.jp/sep/>.
- 11) エンブラニュース, 2010年8月号 (第301号), (2010).
- 12) “特許から見た放熱有機材料の最新動向”, 住ベリサーチ(株) (2009).
- 13) (a) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 平成13年度 材料ナノテクノロジープログラム 精密高分子技術プロジェクト “高磁場による高性能材料の研究開発 成果報告書 (平成14年7月)”, ポリマテック(株) (2002). (b) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 平成14年度 ナノテクノロジープログラム 精密高分子技術プロジェクト “高磁場による高性能材料の研究開発 成果報告書 (平成15年5月)”, ポリマテック(株) (2003). (C) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 平成15～16年度 ナノテクノロジープログラム (ナノマテリアル・プロセス技術) 精密高分子技術プロジェクト “高磁場による高性能材料の研究開発 成果報告書 (平成17年5月)”, (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構 (委託先: ポリマテック(株)) (2005).
- 14) 宮下 貴之, Polyfile, 2009年9月号, 21 (2009).
- 15) 金成, 高分子, **26**, 557 (1977).
- 16) 末永 純一, “成形・設計のための液晶ポリマー”, シグマ出版 (1999), p.150.
- 17) 岡本 敏, 細田 朋也, 片桐 史郎, 大友 新治, 伊藤 豊誠, 住友化学, **2005-I**, 4 (2005).
- 18) 片桐 史郎, 伊藤 豊誠, 岡本 敏, 第16回マイクロエレクトロニクスシンポジウム, 115 (2006).
- 19) 斉藤 昭, 本城 和彦, 全 春虎, 片桐 史郎, 岡本 敏, 電子情報通信学会総合大会講演論文集, B-1-92 (2007).
- 20) 岡本 敏, 伊藤 豊誠, 小日向 雄作, 超高速高周波エレクトロニクス実装研究会, **7**, No.1, 9 (2007).
- 21) 伊藤 豊誠, 岡本 敏, 第15回マイクロエレクトロニクスシンポジウム, 77 (2007).
- 22) 岡本 敏, “液晶ポリマーの改質と最新応用技術”, 技術情報協会 (2006), p.153.
- 23) 岡本 敏, “フレキシブル基板材料の開発技術”, 技術情報協会 (2006), p.71.
- 24) 岡本 敏, コンバーテック, **84**, 409 (2007).
- 25) 岡本 敏, 成形加工, **20**, 270 (2008).
- 26) 沈 昌補, 高橋 奈央, 阿部 武, 伊藤 豊誠, 岡本 敏, 第18回マイクロエレクトロニクスシンポジウム (MES2008), 1A1-2 (2008).
- 27) 岡本 敏, “製品高付加価値化のためのエレクトロニクス材料”, シーエムシー出版 (2009), 第4章3節 (p.140).
- 28) 岡本 敏, “放熱・高熱伝導材料、部品の開発と特性および熱対策技術”, 技術情報協会 (2010), 第3章4節 (p.261).
- 29) 岡本 敏, “剥離対策と接着・密着性の向上”, サイエンス&テクノロジー出版 (2010), 第4章3節 (p.230).
- 30) 岡本 敏, Material Stage, **9**, 1 (2010).
- 31) 岡本 敏, “高分子絶縁材料技術とその実例・評価”, 技術情報センター (2010), 第2章2節 (2) (p.108).
- 32) 岡本 敏, プラスチックスエージ, **56**, 42 (2010).
- 33) 岡本 敏, “高熱伝導性コンポジット材料”, 技術情報協会 (2011), 第8章2節 (p.193).

PROFILE



岡本 敏

Satoshi OKAMOTO

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
上席研究員 グループマネージャー
工学博士



宮越 亮

Ryo MIYAKOSHI

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
研究員
工学博士



松見 泰夫

Yasuo MATSUMI

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
主任研究員



近藤 剛司

Takeshi KONDO

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
研究員



齊藤 慎太郎

Shintaro SAITO

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
研究員
工学博士

省燃費タイヤ用 溶液重合SBRの開発と展望

住友化学株式会社

石油化学品研究所

林 真 弓
濱 久 勝
稲 垣 勝 成

Development and Foresight of Solution SBR for Energy-Saving Tires

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Petrochemicals Research Laboratory

Mayumi HAYASHI

Hisakatsu HAMA

Katsunari INAGAKI

The market for solution styrene-butadiene rubber (S-SBR) which is mainly used for the treads of the energy-saving tires for automobiles has continued to expand rapidly while the fuel efficiency requirements for automobiles have been tightened worldwide. It is estimated that the annual S-SBR demand for 2011 will be between 400 and 350 thousands tons.

We have supplied special S-SBR with controlled molecular weight, molecular weight distribution and quantitative end-functionality to both domestic and international tire manufacturing companies and our S-SBR has been highly regarded.

This review first describes an overview of the recent situation for high performance energy-saving tires, then gives some details of our technology for both polymer design and synthesis and of the latest general analysis technologies.

はじめに

近年、地球温暖化対策、環境保護の観点から世界的に省資源・省エネルギーに関する意識が高まっている。我が国の二酸化炭素排出量の約2割を占める運輸部門に注目すると、そのうちの約9割が自動車による。この背景を受けて、国土交通省は省エネ法に基づき、自動車

の2015年度燃費基準を策定している。この基準により乗用車の燃費は、2015年度には2004年度実績と比べて平均23.5%の改善が求められている（Fig. 1）。自動車業界ではその他にも、省エネルギーに繋がる、様々な施策が試みられてきた。例えば国土交通省により、燃費性能の高い自動車の普及を促進するために「自動車の燃費性能の評価及び公表に関する実施要領」が定められ、

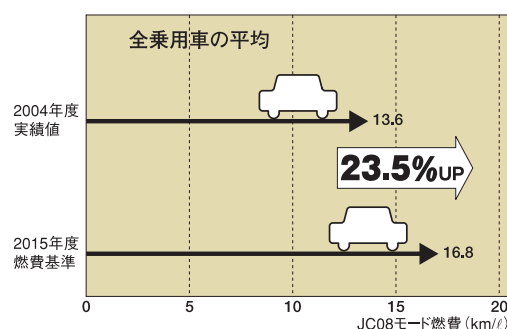


Fig. 1 Target of fuel economy in 2015¹⁾

各自動車の燃費性能がメーカー別・車種別に毎年「自動車燃費一覧」として公表されてきた。その他にも、昨年行われたエコカー減税制度（環境性能に優れた自動車に対する自動車重量税等の減免）は記憶に新しい。

タイヤは自動車が地面に接している唯一の部品であり、エンジンの駆動力を地面に伝え、「走る」「曲がる」「止まる」といった自動車の基本動作を可能にする。これら基本性能を損なうことなく、高まる省燃費性能の要望に応えていくことは、最近のタイヤメーカーの最大の課題であると言っても過言ではない。省燃費タイヤの普及と共に、かつては専門用語であった「低燃費」や「転がり抵抗」などの言葉が、社会一般に認知されるまでになってきた。また近年乗用車用だけでなく、トラック・バスなどの大型車用タイヤにも省燃費性能が求められている。

省燃費性能は、タイヤの基本構造から各種材料に到るまでの様々な改良や工夫によって達成されるが、中でも特に路面接地部であるトレッドの果たす役割は大きい。省燃費性能と安全性に繋がる路面把握力（グリップ）という二律背反の両特性を同時に改良し得るポリマー素材を提供する意味で、タイヤ用ポリマーメーカーに対して最も期待が寄せられている領域でもある。

当社は、主にトレッド部に用いられる溶液重合SBR（Styrene-Butadiene Rubber、スチレンーブタジエンゴム）事業を1983年に開始し、緻密に構造を設計・制御したSBRを国内外のタイヤメーカーに供給して、高い評価を得ている。一方で省燃費タイヤ用SBRの需要は、世界的に自動車燃費規制が強化される中で急速に拡大しており、2011年には年間35～40万トンが見込まれている。とりわけ中国・インド・タイを初めとするアジア諸国では、タイヤメーカーの新增設計画が相次いでいることから、SBR供給能力の早期拡大が期待されていた。このような中、当社はシンガポール・ジュロン島内に新プラントを建設することを決定した。新設するプラントの生産能力は年産4万トン、2013年第4四半期に商業運転開始の予定である。

本稿では高性能省燃費タイヤをとりまく最近の状況を概観した後に、著者らのポリマー設計・合成技術を紹介、最後に最新の分析技術についても触れていきたい。

高性能省燃費タイヤ

1. ラベリング制度

国内では一般社団法人 日本自動車タイヤ協会（JATMA）により「低燃費タイヤ等の普及促進に関する表示ガイドライン（ラベリング制度）」が制定され、2010年1月からスタートしている。対象となるのは、消費者が交換用としてタイヤ販売店等で購入する乗用車用夏用タイヤで、その性能を示す表示（ラベリング）

が付与されることになった。各タイヤメーカーのカタログ等に、タイヤ毎の性能を表すラベリングが表示されることになったこの制度では、一般消費者の目に直接見える形で自主基準として行われることとなった。

ラベリングは「燃費性能（転がり抵抗係数）」と「ウェットグリップ性能」（湿潤路面での制動性能）の二つの性能表示からなり、それぞれの性能をラベル表示している。燃費性能はAAAを頂点に、AA、A、B、Cの5つの等級に区分、またウェットグリップ性能は、aからdまでの4つの等級に区分されている（Fig. 2）。転がり抵抗係数が9.0以下であるA以上で、ウェットグリップ性能がa～dのタイヤが「低燃費タイヤ」と定義されている。



単位 (N/kN)		単位 (%)	
転がり抵抗係数 (RRC)	等級	ウェット グリップ性能 (G)	等級
$RRC \leq 6.5$	AAA	$155 \leq G$	a
$6.6 \leq RRC \leq 7.7$	AA	$140 \leq G \leq 154$	b
$7.8 \leq RRC \leq 9.0$	A	$125 \leq G \leq 139$	c
$9.1 \leq RRC \leq 10.5$	B	$110 \leq G \leq 124$	d
$10.6 \leq RRC \leq 12.0$	C		

Fig. 2 Labeling for “Fuel Efficient Tires” by JATMA²⁾

2011年3月現在、タイヤメーカー8社がこの自主基準に参加しており、24種の製品が低燃費タイヤとなっている。その中で最高の低燃費性能を示すAAAのタイヤは、現状3種である。

このようなラベリング制度は日本を皮切りに、韓国や欧州でも導入される予定となっている。特に欧州では、低燃費性能とウェットグリップ性能に加え、回転騒音（ロードノイズ）の表示が義務付けられる予定である。また米国でもラベリング制度の導入が検討されている。

2. シリカ配合ゴム

タイヤの強度を維持するためには、原料となる生ゴムに加硫を施すことはもとより、強度を向上させるた

めにフィラー（補強用充填剤）を配合することが必要である。乗用車用タイヤトレッドの配合設計は、ここ20年余りで大きな変貌を遂げてきた。フィラー種として、古くから知られるカーボンブラックに替えて、シリカが用いられることが多くなっている。省燃費性能とウェットグリップ性能の観点から、シリカをフィラーとするいわゆる「シリカ配合」が欧州を皮切りに世界に伝播し、高性能省燃費タイヤには必須の技術となってきた。

シリカは表面が親水性のシラノール基で覆われているため、カーボンブラックと比較して、一般に炭化水素系ポリマーとの親和性が低く、良分散が困難であり、そのままでは補強性に劣るという難点を有していた。その解決手段として登場したのがEvonik Degussa GmbHのSi69に代表されるシランカップリング剤である (Fig. 3)。シランカップリング剤は一般に6個のアルコキシシリル基と(S)n結合を合わせ持つポリスルフィド系化合物で、アルコキシシリル基部分がシリカ表面と、(S)n結合が開裂してSBRの二重結合部分と反応することにより、親和性の低いSBRとシリカ粒子とを化学的に結合させる仲立ちをすると考えられている。シランカップリング剤の使用により、シリカ配合ゴムはカーボン配合ゴムでは成し得なかった高度な物性を実現できるようになった。そして開発当初は非常に高価格だったシランカップリング剤も、原料となるナトリウムオリゴスルフィドの画期的な合成方法が高田らにより開発されるなど³⁾、合成技術のブレークスルーにより、安価且つ安定的に供給されるようになり、シリカ配合ゴムは高性能省燃費タイヤの分野を中心に、広く普及することになった。

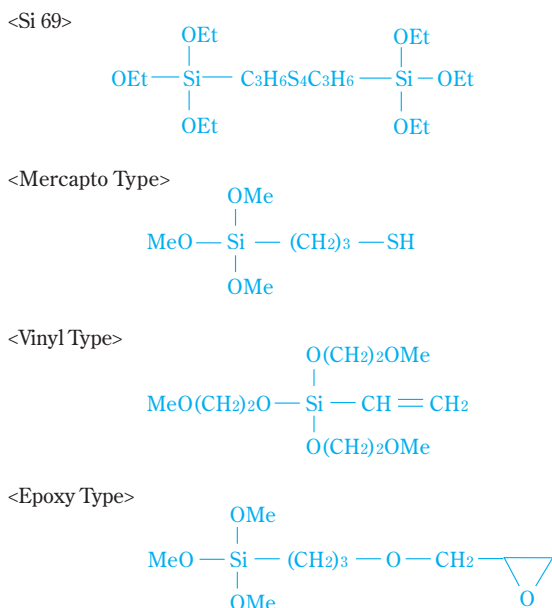


Fig. 3 Various silane coupling agents

また高性能省燃費タイヤの需要の高まりと共に、新規シランカップリング剤の開発も加速している。例えば γ -メルカプト-プロピルトリメトキシシランのようなメルカプト系、ビニルトリス（2-メトキシエトキシ）シランのようなビニル系、 γ -グリシドキシ-プロピルトリメトキシシランのようなエポキシ系など、様々なゴム用シランカップリング剤が開発されている。いずれのシランカップリング剤も、アルコキシシリル基によりシリカと結合する点は従来のポリスルフィド系と同様であるが、SBRとの結合様式が様々な工夫されている。よりシリカの分散性を高め、ポリマーとの結合を自在にコントロールできるシランカップリング剤の開発が期待される。

シリカ配合用 溶液重合SBR

当社ではポリマー構造制御の観点から、シリカ配合用SBRのグリップ性能と省燃費性能向上の両立を目指している。溶液重合SBRはリビングアニオン重合により合成されるため、ポリマー基本骨格（スチレンやブタジエンの組成、ガラス転移点、分子量や分子量分布、ミクロ構造など）を精密に制御することができる⁴⁾。更に新しいシリカ配合用グレード開発に向けて、ポリマー基本骨格とポリマー中への極性官能基導入を検討している。極性官能基を導入してポリマー自体の極性を上げることで、親水性のシリカとの親和性に直接的な好影響が期待できる。シリカ配合の場合、カーボンとゴム成分との間に見られるような物理吸着が期待できないため、ポリマー鎖中への極性官能基の導入は、シランカップリング剤と同様に、より一層重要になってくる。

ポリマー鎖末端への極性官能基の導入は、高い求核性を有する生長末端ポリマーアニオンと求電子試薬である末端変性剤を反応させることにより比較的簡便に達成することができる⁵⁾。この方法では、官能基は重合の停止末端に導入されることになる。一般的な極性基であるアミノ基や水酸基の他、シロキサン化合物、エポキシ化合物、スズ化合物などの導入が報告されており、省燃費性能向上に寄与することが明らかになっている^{6), 7)}。

近年、シランカップリング剤の考え方を応用し、アルコキシシラン化合物を変性剤に用いる試みがなされ、注目を集めている^{8),9)}。新しいシランカップリング剤として先に述べた γ -グリシドキシ-プロピルトリメトキシシランでポリマー鎖末端を変性したSBRの合成なども報告されている。

当社でも独自のアルコキシシラン化合物を用いた検討を行っている。その興味深い重合特性について、ここに紹介したい。

1. アルコキシシリル基変性SBR

SBRのリビングポリマーとアルコキシシリル基との反応では、速やかにポリマーアニオンの求核付加反応が起きて、アルコキシ基が脱離することが知られている。従って、アルコキシ基をポリマー鎖末端に導入するためには、反応系の設計が必要になってくる。我々は、官能基Fを有するジアルコキシシラン化合物およびトリアルコキシシラン化合物 (Fig. 4) を用いて、その反応条件、具体的には添加条件や反応条件等を工夫することにより、様々なポリマーの分子設計を可能にした。



Fig. 4 Di-alkoxysilane and tri-alkoxysilane with functional group (F)

以下にトリアルコキシシラン化合物を例に、説明する (Fig. 5)。SBRのリビングポリマーとトリアルコキシシラン化合物の1個のアルコキシ基が反応すれば、鎖末端に2個のアルコキシ基と官能基Fが導入されたSBR (1) を得ることができる。SBRのリビングポリマーとトリアルコキシシラン化合物の2個のアルコキシ基が反応すれば、2本のSBR鎖が結合し、結合点に残りの1個のアルコキシ基と官能基Fが導入されたカップリングポリマー (2) が生成される。またSBRのリビングポリマーとトリアルコキシシラン化合物の3個のアルコキシ基が等しく反応すれば、官能基Fのみが導入されアルコキシ基を有していない3分岐のスターポリマー (3) が生成される。シリカ配合系における省燃費性能の発現のためには、アルコキシシリル基がより多く導入されたSBR (1) の生成割合を高くすることが重要になってくる。

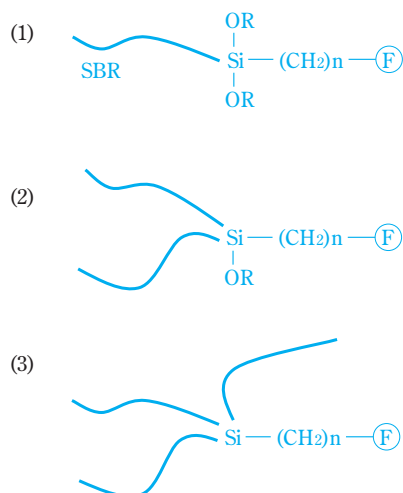


Fig. 5 Resulting SBR structures (1) - (3)

オートクレーブで合成したSBRリビングポリマー中への、活性末端と等量のトリアルコキシシラン化合物の添加速度を変化させた。この場合、トリアルコキシシラン化合物の添加速度が遅く、少量ずつ添加するほどアルコキシ基は不足状態となる。従って、添加速度は速ければ速いほど好ましい。結果は予想通り、添加速度を早くした方がカップリングポリマーが減少することが示された (Fig. 6)。その他にも、攪拌の強弱やSBRリビングポリマーの分子量によっても、カップリングポリマーの生成率が変化することが明らかになった。

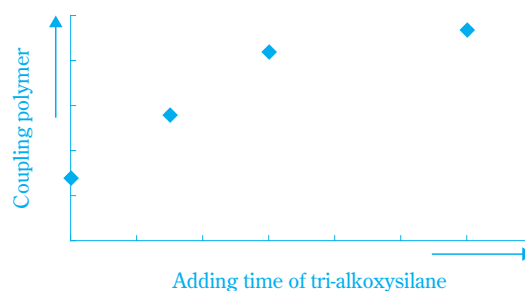


Fig. 6 Coupling polymer against adding time of tri-alkoxysilane

カップリングポリマーには、シリカ表面と結合するアルコキシ基が1個または存在しないため、目的の省燃費性能とグリップ性能の両立には寄与が低い。しかし一方で、分子量が増加することによる強度の向上、分子量分布が広がることによる加工性の改良などの効果が期待できる。当社では種々の合成条件を制御することで、様々な特性のSBR設計手法を見出している。例えば、同じトリアルコキシシラン化合物を用いているにも関わらず、その設計手法を変えることでFig. 7に示したような多様な分子量分布のポリマーを自在に簡便に合成することに成功している。このような多峰性の分子量分布を有するポリマーの合成には、従来はそれぞれの分子量に対応するカップリング剤の選定および、対応する数段階の反応、あるいはポリマーブレンドが必須であった。トリアルコキシシランを用いることに

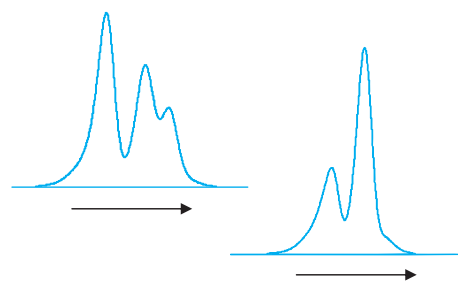


Fig. 7 GPC curves of various functionalized SBR with tri-alkoxysilane

より、分子量分布の制御がより簡便かつ精密にできる可能性があり、SBRの性能向上が期待される。

2. 次世代マルチファンクショナルSBR

当社では鎖末端だけでなく鎖中も含めた複数の箇所に複数個の官能基を導入した、新しい多官能基化ポリマー（マルチファンクショナルポリマー）を他社に先駆けて開発してきた。マルチファンクショナルポリマーは、官能基の種類や個数、導入位置（官能基間の長さ）などを選ぶことで、無限の種類をデザインすることができ（Fig. 8）、その性能と可能性には大きな期待が寄せられている。しかし、個々のマルチファンクショナルポリマーに対する分子設計とその実現に向けては、制御しなければならないファクターが膨大にある。そのため従来ポリマー合成の分野では、特定の個数の官能基を、特定の位置へ導入することは非常に困難であるとされ、僅かにある報告例も複数の煩雑な工程を要するものが多かった。しかし当社では既にマルチファンクショナルポリマー合成のいくつかの画期的な合成法を開発し、まさに‘オーダーメイド’ポリマーの実現を可能にした。その一例である、1,1-ジフェニルエチレン（DPE）化合物を用いたマルチファンクショナルポリマーの簡便な合成法の開発では、産学界で高い評価を得ている^{10), 11)}。

ここでは当社のマルチファンクショナルSBRの設計と性能について紹介したい。

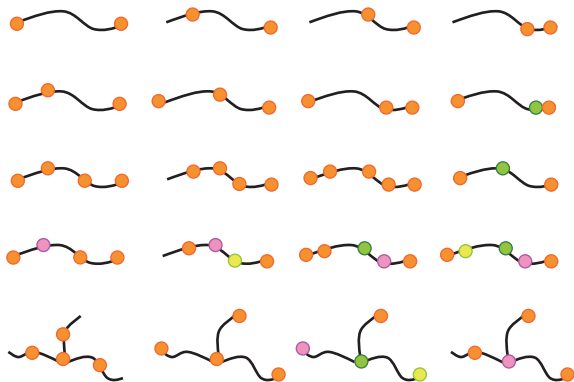


Fig. 8 Various multi-functional polymers

同一種類の官能基を複数個、鎖中の異なる位置に導入したポリマーを合成した（Fig. 9）。具体的には2個の官能基を導入したポリマーとして、ポリマー鎖の両末端に官能基を導入したもの、ポリマー鎖の中央と鎖末端に官能基を導入したものを、3個の官能基を導入したポリマーとして、鎖中にほぼ等間隔に官能基を導入したものを合成した。得られたポリマーの構造および性能評価結果をTable 1にまとめた。省燃費性能のひとつ

の指標となる反撥弾性（Resilience）は、JIS K-6255に従い、60℃でリュプケ式反撥弾性試験機を用いて測定した値を採用した。反撥弾性の値は、大きいほど省燃費性能に優れることを示す。



Fig. 9 Multi-functional polymers synthesized

Table 1 Evaluation results of multi-functional polymers

	Mw	ML ₁₊₄ 100°C	Resilience
	35.7	56	57
	34.8	51	64
	37.7	63	62
	29.5	53	65

2個を導入したポリマーでは、いずれの場合もポリマーの片方の末端には必ず官能基を導入しているのに対し、3個を導入したポリマーではいずれも鎖中に官能基を導入した。今回使用した官能基の場合、反撥弾性値はいずれの場合も、片末端変性ポリマーに比べて良好な結果となった。官能基数が増えるほど反撥弾性値は高くなり、2個の官能基を導入した2種類のポリマーの比較では、両末端に官能基を導入したポリマーの方が、中央と鎖末端に官能基を導入したポリマーよりも、良好な結果となった。この結果は導入する官能基の種類により大きく異なることが予想され、官能基毎の特徴を生かした分子設計により、これまでにない性能を発現させられる可能性がある。

モルフォロジーと力学物性との関係解明に向けた取り組み

高性能省燃費タイヤに必須であるシリカ配合では、先に述べたように、それまでのカーボンブラック配合に比べて、省燃費性能とウェットグリップ性能の高レベルでのバランスの向上が可能である。シリカ粒子は親水性表面を有するために、雨天時のウェットグリップはカーボンブラック配合に比べて良好である。一方、シリカ粒子の親水性は、疎水性のポリマーとの相容性を低下させ、シリカ分散を妨げるため、フィラー凝集体内部のフィラー粒子同士の摩擦によるエネルギーロス、フィラー粒子の凝集による耐摩耗性の低下が懸念される。

しかし前述のシランカップリング剤を利用することや、ポリマー分子鎖に一部変性を施してシリカ粒子の分散性を向上させることで、優れた省燃費性能が達成される。

一方、タイヤメーカー各社では、コンピューターシミュレーション等を用いてタイヤの溝の最適化をはじめ、タイヤ全体の設計を行うことで、タイヤ性能の向上に向けて開発が進められている。

また最近、シリカの分散性とシリカ粒子周辺のゴムの特性に注目した、構造と物性の相関を明らかにするための様々な検討が試みられている。本章では、この構造解析の最近の動向と、今後の展望について述べたい。

1. 粘弾性特性とタイヤ特性との関係

省燃費性能やグリップ性能の機能発現は、タイヤが路面から受ける運動モードにおける材料のヒステリシスロス（ $= \tan \delta$ ）の大きさで決まると考えられている。ヒステリシスロスとは、力学的に周期的な運動を受けた際の材料のエネルギー損失量である。Fig. 10に、ヒステリシスロスの模式図を示す。ヒステリシスロスを小さくすることは、車の運動エネルギーを無駄に消費することなく走行することを意味し、省燃費性能の向上につながる。逆にヒステリシスロスを大きくすることは、運動エネルギーを熱エネルギーに変換することであり、グリップ性能を向上させることができる。

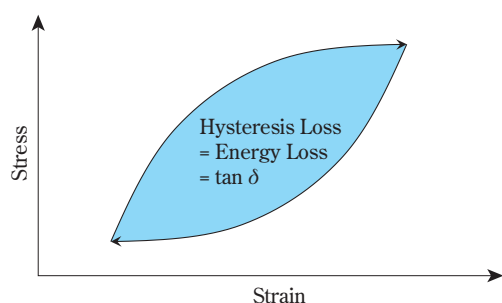


Fig. 10 Schematic image of hysteresis loss

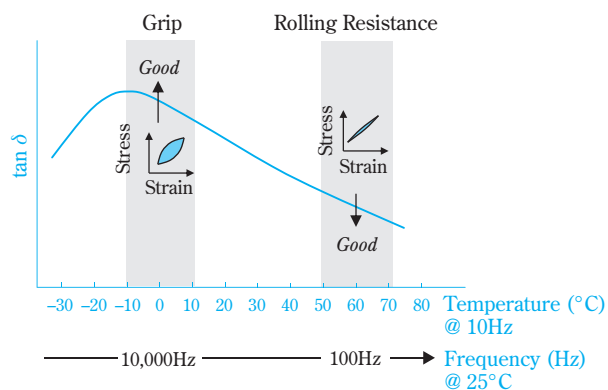


Fig. 11 Relationship between $\tan \delta$ and performance of tire

一見、両者は全く両立しない性能のように見えるが、Fig. 11に示すように、省燃費性能とグリップ性能それぞれの運動モード（周波数）が異なることが知られており、適切に材料を設計することで、高レベルでバランスさせることが可能となる¹²⁾。

2. シリカの分散構造とタイヤ特性との関係

タイヤに配合されるシリカの一次粒子は約20～30nmの大きさであり、先に述べたように水素結合により凝集しやすい性質を有している。したがってゴム中のシリカは、多かれ少なかれ凝集構造を有することが知られている。この凝集サイズが小さければ小さいほどシリカ粒子が分散していることを意味し、省燃費性能やグリップ性能が向上すると考えられている。例として、Fig. 12に変性を施した各種ポリマー中（SBRA、SBR B、SBR C）に分散したシリカを透過型電子顕微鏡によって観察した結果と、省燃費性能とグリップ性能の優劣の比較を示した。

省燃費性能とグリップ性能の二つの性能を高レベルでバランスさせるためには、前述のようにポリマーに効果的な変性を施すことで、シリカ粒子の分散を促すことが重要である。ゴム中のシリカ粒子の分散状態は、透過型電子顕微鏡により観察することができる。しかしこの方法で得られるのは二次元の情報であり、三次元的に広がる粒子の凝集構造の情報を得ることは困難であった。

これを解決したのが、近年開発された三次元透過型電子顕微鏡である。この方法により、シリカの凝集構造に関する立体的な情報を、初めて得ることができるようになってきた¹³⁾。凝集構造の具体的な大きさや、シリカの位置やサイズを“直接”観察できるようになったことで、有限要素法によってゴム中のシリカの凝集構造が及ぼす影響をシミュレーションする報告もなされている¹⁴⁾。

TEM Image

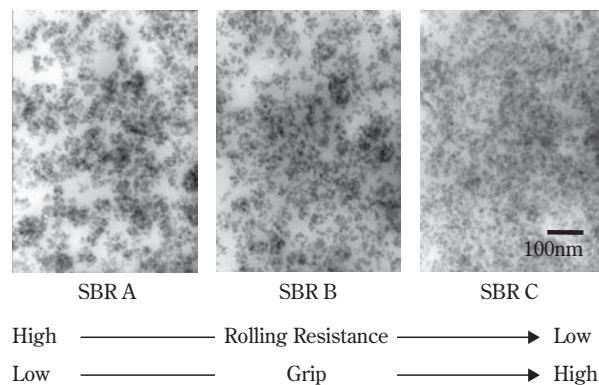


Fig. 12 Relationship between dispersibility of silica and performance of tire

しかし、三次元透過型電子顕微鏡は、視覚的に三次元情報を得る手段としては極めて有効であるが、一方で観察範囲が狭く、統計情報にはやや乏しい。これを補う観点から超小角～小角X線散乱実験による試みもなされてきている。また、シリカ粒子の凝集によって起こるヒステリシスロスの発生過程を明らかにするために、放射光を用いて一軸伸張引っ張り測定とX線散乱測定を同時に行うことによって、ヒステリシスロスとシリカの分散状態との関係を解明する研究がなされてきている¹⁵⁾。

更に、このような実験を通して得られる二次元のX線散乱像から、リバースモンテカルロ法と呼ばれる手法で、シリカの分散配置の変化を追跡する試みもなされ¹⁶⁾、この結果を用い、地球シミュレーターでゴム中のシリカの凝集構造が及ぼす力学物性への影響をシミュレーションする報告もなされている¹⁷⁾。

以上のように、三次元電子顕微鏡や超小角～小角X線散乱の手法とシミュレーションの手法を組み合わせることで、シリカ粒子の凝集を抑え、局所的な歪が抑えられ、ヒステリシスロスを低減できるというメカニズムをシミュレーション上で視覚化することが可能になってきた。

3. シリカに吸着するゴムの役割

ここまで、シリカ配合ゴム中に分散するシリカの役割について述べてきた。一方で古くから、ゴムをカーボンブラックやシリカなどのフィラーと共に混練した場合に、フィラーの周りに吸着するゴムが存在することが知られている。

シリカに強く吸着したゴムがトルエンのような有機溶剤に溶解しない性質を利用して、架硫前のシリカとゴムの混合物中の吸着ゴム量を定量することができる。例として、我々が開発したポリマーが与える吸着ゴム量をTable 2に示す。Fig. 12と比較することで、吸着ゴム量を多く与えるゴムほど、タイヤ特性に優れることが定性的にわかる。

Table 2 Amount of bound rubber after mixing rubber, silica and curing reagents

	SBR A	SBR B	SBR C
Bound Rubber (wt%)	50 – 60	60 – 70	80 – 90

またフィラーに吸着しているゴムは、吸着していないゴムに比べて、ポリマー分子鎖が拘束されることで、ガラス転移点が高くなるといわれている。フィラーに吸着するゴムと吸着しないゴムとが様々な割合で存在することで、各運動モードに対応する温度領域、周波

数の粘弾性特性に影響を与え、結果として省燃費性能とグリップ性能にも影響を与えるのである。分子動力学計算によって、固体表面上のポリマー分子鎖の吸着形態とガラス転移点の相関が検討されている。ここでは、片末端で吸着している場合に比べて、両末端で吸着してループ状になっているものの方が、ガラス転移点が高くなることが報告されている¹⁸⁾。変性ポリマーによって、フィラーへの吸着形態を制御することが可能であり、シリカに吸着する分子鎖形態によっても粘弾性挙動を制御できることを示唆する報告である。

また、吸着ゴムの分子鎖がシリカ粒子表面でどのように拘束されているのかについては、パルスNMRで測定する方法が試みられ、吸着ゴム相のシリカ表面での拘束具合を緩和時間から検証する試みがなされている¹⁹⁾。シリカに吸着したゴム成分は、吸着していないものよりも拘束されている結果である。

一方、シリカの凝集構造の大きさと吸着されたゴムの厚みを測定する方法として、最近、中性子散乱を用いた測定手法も提案されており、吸着ゴム相厚みが具体的に明らかになりつつある^{20), 21)}。この竹中らの検討では、シリカの一次粒子サイズが13.6nm、凝集体サイズが65.4nmに対して、吸着ゴム相の厚みが5.3nmという結果が報告されている。

このような情報をも、シミュレーションに取り入れるることにより、今後さらに精度の高い物性予測が可能になると思われる。

4. 今後の展望

このように、フィラーの分散構造や吸着ゴムの様々な特性を明らかにする手法は確立されつつある。これら様々な因子が作用しあって、タイヤ特性としての粘弾性挙動に影響を与えると考えられるが、どの要因がどのように作用しあって、実際のタイヤ特性に寄与するかを解明するには、各種因子を考慮した様々な検討が必要である。その他にも吸着したゴムと吸着していないゴムのガラス転移温度の差を利用して、力学モデルによる解析の試みがなされている²²⁾。このような手法をさらに発展させると共に、ポリマーや配合物の構造や性質など、様々な情報を考慮することによって、詳細な力学モデルを確立することが重要であると考えられる。

様々な実態に合った情報を取り入れた力学モデルを提案することができれば、好ましい物性を与えるための構造（力学モデル中の好ましいパラメータ）を予想でき、そのためにはどのような因子を工夫すればよいのかがわかる。そうなれば、原料となるポリマー構造の好ましい姿を明らかにすることが可能になるはずである。

特に、昨今、制御されたポリマー構造（一次構造、分岐構造、変性形態）がフィラーの分散構造に代表さ

れる配合ゴムのモルフォロジーに大きな影響を与える可能性も示唆されている。

今後ますます、種々の構造を有するポリマーの精密合成のみならず、配合ゴムの構造解析や物性との関係解明といった多角的なアプローチから、総合的に材料開発していくことが重要となると考えられる。

引用文献

- 1) 経済産業省, 国土交通省, 社団法人日本自動車工業会, リーフレット「乗用車・貨物車の2015年度燃費基準スタート」, <http://www.mlit.go.jp/kisha/kisha07/09/090702/01.pdf> (2007).
- 2) 一般社団法人日本自動車タイヤ協会 HP, <http://www.jatma.or.jp/labeling/outline.html>
- 3) 高田 十志和, 山田 男, 日本ゴム協会誌, **75**, 98 (2002).
- 4) 松田 孝昭, 日本ゴム協会誌, **78**, 18 (2005).
- 5) A. Hirao and M. Hayashi, *Acta Polymer.*, **50**, 219 (1999).
- 6) 藤巻 達雄, 森田 浩一, 日本ゴム協会誌, **71**, 562 (1998).
- 7) 斉藤 章, 日本ゴム協会誌, **71**, 315 (1998).
- 8) 芥川 恵造, 小澤 洋一, 山田 浩, 濱田 達郎, 日本ゴム協会誌, **80**, 395 (2007).
- 9) 服部 岩和, 但 稔弘, 日本ゴム協会誌, **80**, 140 (2007).
- 10) M. Hayashi, *Macromolecular Symposia*, **215**, 29 (2004).
- 11) 林 真弓, 稲垣 勝成, 今井 昭夫, 日本ゴム協会誌, **78**, 91 (2005).
- 12) N. Yoshimura, M. Okuyama and K. Yamaguchi, *122nd Meeting ACS Chicago, Oct. 1982*.
- 13) H. Dohi, H. Kimura, M. Kotani, T. Kaneko, T. Kitaoka, T. Nishi and H. Jinnai, *Polym. J.*, **39**, 749 (2007).
- 14) K. Akutagawa, K. Yamaguchi, A. Yamamoto, H. Heguri, H. Jinnai and Y. Shinbori, *Rubber Chem. Tech.*, **81**, 182 (2008).
- 15) Y. Shinohara, H. Kishimoto, K. Inoue, Y. Suzuki, A. Takeuchi, K. Uesugi, N. Yagi, K. Muraoka, T. Mizoguchi and Y. Amemiya, *J. Appl. Cryst.*, **40**, s397 (2007).
- 16) K. Hagita, T. Arai, H. Kishimoto, N. Umesaki, H. Suno, Y. Shinohara and Y. Amemiya, *Rheo. Acta.*, **47**, 537 (2008).
- 17) Y. Amemiya, Y. Shinohara and H. Kishimoto, *Spring-8 Information*, **14**(2), 149 (2009).
- 18) H. Morita, M. Yamada, T. Yamaguchi and M. Doi, *Polym. J.*, **37**, 782, (2005).
- 19) S. Hayashi and Y. Komori, *Solid State NMR*, **36**, 167 (2009).
- 20) 竹中 幹人, 西辻 祥太郎, 網野 直也, 石川 泰弘, 山口 大輔, 小泉 智, 橋本 竹治, 日本ゴム協会誌, **81**, 334 (2008).
- 21) M. Takenaka, S. Nishitsuji, N. Amino, Y. Ishikawa, D. Yamaguchi and S. Koizumi, *Macromolecules*, **42**, 308 (2009).
- 22) V. Arrighia, I.J. McEwena, H. Qiana and M.B. Serrano Prieto, *Polymer*, **44**, 6259 (2003).

PROFILE



林 真弓

Mayumi HAYASHI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主任研究員 博士 (工学)



稲垣 勝成

Katsunari INAGAKI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主席研究員



濱 久勝

Hisakatsu HAMA

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主任研究員 博士 (理学)

新規肝細胞癌治療剤 ミリプラチンの研究開発

大日本住友製薬株式会社
製剤研究所
田 中 一 成
安全性研究所
国 松 武 史
薬物動態研究所
島 倉 仁
薬理研究所
花 田 充 治

Development of Miriplatin, a Novel Antitumor Platinum for Hepatocellular Carcinoma

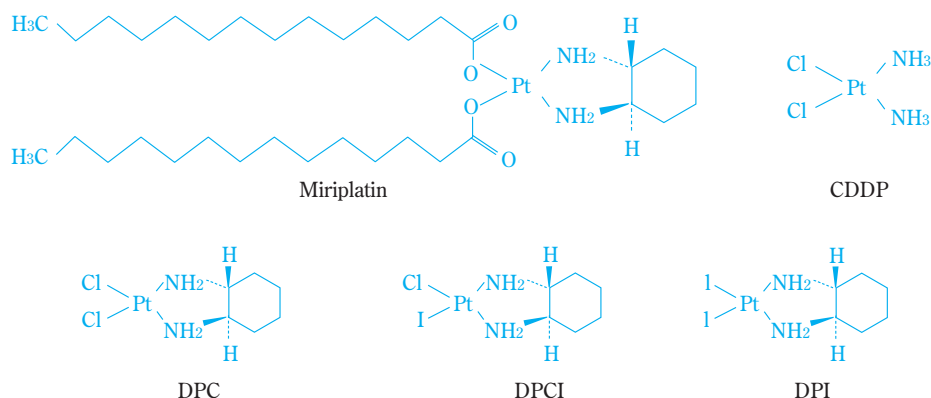
Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
Formulation Research & Development Laboratories
Kazunari TANAKA
Safety Research Laboratories
Takeshi KUNIMATSU
Pharmacokinetics Research Laboratories
Jin SHIMAKURA
Pharmacology Research Laboratories
Mitsuharu HANADA

Miriplatin was approved for lipiodolization for the treatment of hepatocellular carcinoma in 2009. It is a lipophilic platinum complex containing myristates as leaving groups, and can be easily suspended in ethyl esters of iodized fatty acids obtained from poppy seed oil. Miriplatin suspension was active and was retained selectively in rat hepatic tumors after intra-hepatic arterial administration with reduced toxicities in normal livers and the whole body. In this review, we summarize the characteristic formulation, preclinical studies, and clinical studies of miriplatin.

はじめに

肝細胞癌の90%以上は肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎・肝硬変を素地に発生し、治療後も高率に多中心性・異時性再発を繰り返すことから、肝予備能を維持しつつ腫瘍の病勢を制御することが生命予後を改善する^{1),2)}。そのような背景から、現在の肝細胞癌治療アルゴリズムは、肝障害度、腫瘍個数及び腫瘍径の3つの因子を治療の選択基準として組み立てられている³⁾。肝障害度が低度～中等度であり、3 cm以内の腫瘍が3個までであれば、外科切除あるいは内科的局所療法（ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、経皮的エタノール注入療法）の対象となる。また、外科切除や内科的局所療法が適応できない進行肝細胞癌の場合には、肝動脈化学塞栓療法あるいはリポドリゼーションといった肝動脈塞栓療法が広く施行されており、本邦では肝細胞癌の約30%がその治療対象となっている⁴⁾。これらの療法は、正常肝組織が門脈から約75%、

肝動脈から約25%と2重の血液供給を受けているのに対し、肝細胞癌が主に肝動脈から血液供給を受けていること、そして肝動脈内に投与された油性造影剤ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）が腫瘍選択的に滞留することを背景にしている。リポドリゼーションでは、肝細胞癌に滞留した懸濁用液から放出された制癌剤が抗腫瘍効果を担っていると考えられており、これに塞栓物質を併用する肝動脈化学塞栓療法では、更に肝動脈血流の遮断による効果も加わると考えられている。これら肝動脈塞栓療法に汎用される制癌剤は、シスプラチン（CDDP）、エピルピシン、ドキソルピシン、マイトマイシンCあるいはジノスタチン スチマラマー（ZS）等である。これらの中でZSのみが懸濁用液に懸濁して肝動脈内投与する制癌剤として承認されているが、他の制癌剤はいずれも懸濁用液に懸濁して肝動脈内投与する用法・用量では認可されておらず、かつ水溶性であるために、最適な懸濁方法が標準化されていない。そのため、これまで肝動脈塞



Chemical structures of miriplatin (left upper), CDDP (right upper), DPC (left lower), DPCI (middle lower), DPI (right lower).

Fig. 1 Chemical structures

栓療法に汎用されてきたこれら制癌剤では、懸濁用液とともに腫瘍選択的に滞留する利点が十分に活かされていないと考えられた。そこで、懸濁用液への親和性が高い制癌剤を創製することによって、肝動脈塞栓療法において腫瘍局所での抗腫瘍効果を高めつつ、肝臓非癌部や全身への影響を軽減できることを期待し、我々は脂溶性白金系制癌剤の研究開発を開始した。

国立がんセンターの前田らによって見出されたミリプラチン（ミリプラ[®]、(SP4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-*N,N'*] bis (tetradecanoato-*O*) platinum）は、脱離基にミリスチン酸、担体配位子にジアミノシクロヘキサン（DACH）を有する2価の白金系制癌剤である（Fig. 1）⁵⁾。

脱離基に種々の脂肪酸を有する白金錯体を合成し、それら合成化合物の中から、懸濁用液への懸濁しやすさ、懸濁液から生理食塩水への白金放出性、さらに担癌マウスでの延命効果を指標にした *in vivo* 細胞増殖抑制作用の観点で本剤は選択された。本邦において、ミリプラチンは肝細胞癌におけるリピオドリゼーションを効能・効果として2009年に承認され、2010年1月から販売されている。承認されたミリプラチンの用法・用量では、本剤70 mgを懸濁用液3.5 mLに懸濁し、1日1回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了することとし、上限は1回6 mL（ミリプラチンとして120 mg）である。また、繰り返し投与する場合には、4週間以上の観察期間をおく必要がある。

以下、ミリプラチンの製剤的特徴、非臨床試験の成績及び臨床試験の成績について概略を示す。

製剤的特徴

ミリプラチン凍結乾燥製剤は、次の2点をその特徴とする。すなわち、懸濁用液に容易に懸濁可能であり、

かつ懸濁後の分散安定性が良好である。これらを達成するため、製剤化工程に凍結乾燥法を適用している。

ミリプラチン原薬結晶は原薬粒子同士の凝集性のため、超音波処理等の特殊な処理を加えない限り、懸濁用液に均一に分散させることは困難であった。しかし、凍結乾燥法によって得られたミリプラチン製剤は、平均粒子径が10 μm程度の球状微粒子を形成しており（Fig. 2）、粒子の比表面積も増大していた。このような粒子の改質によって、懸濁用液への濡れ性を高めた結果、懸濁用液を添加した直後にバイアルを手で振るだけの簡便な懸濁操作で、均一な懸濁液を調製することが可能となった（Fig. 3）。また、懸濁粒子は懸濁操作後、室温で24時間以上の長時間にわたって分散状態を維持することも確認された。

ミリプラチンが懸濁用液に対して高い親和性を有するのであれば、上述の通り調製されたミリプラチンのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液（ミリプラチン懸濁液）からは緩やかに白金成分が放出されると考えられた。そこで、回転振とう法による *in vitro* 放出試験系を構築し、ミリプラチン懸濁液からの白金成分の放出特性を評価した。最初に、生理食塩水を試験液として選択し、生理食塩水中の白金成分濃度を経時的に測定した。その結果、試験開始から1ヶ月後あるいは3ヶ月後の白金放出率は、それぞれ僅かに1%程度あるいは4%程度であり、ミリプラチン懸濁液からの白金成分の放出が極めて緩やかであることが確認された（Fig. 4-A）。次に、より生体環境を反映した系として、0.1% ポリソルベート80を含有するラット血清を試験液として同様の評価を行ったところ、生理食塩水よりも早い放出速度を示したが、白金放出率は2週間で約50%であり（Fig. 4-B）、ミリプラチン懸濁液が長期徐放性を持つことが示唆された。さらに、試験液を0.5 M塩酸に変更することで、加速的な評価を実施したところ、粒子径が大きい程、放出速度は低下した。90% D値

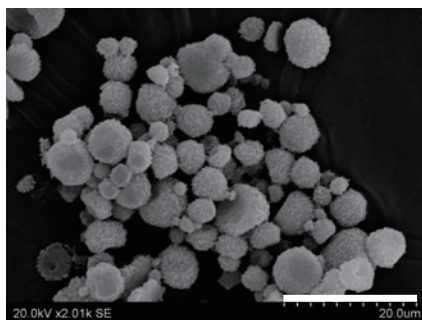


Fig. 2 Scanning electron micrograph of freeze-dried particle of miriplatin

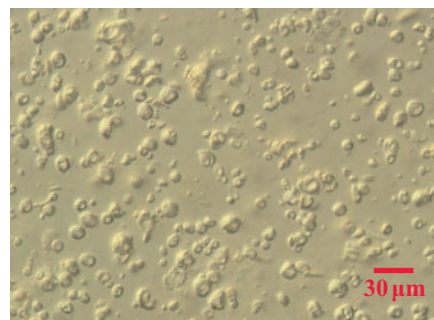
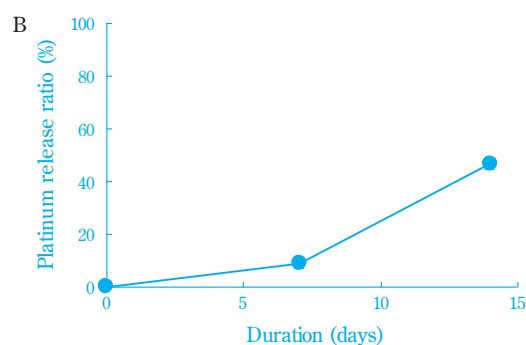
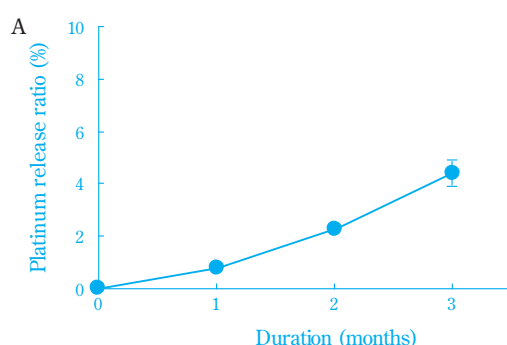


Fig. 3 Differential interference contrast micrograph of miriplatin suspended in ethyl ester of iodized fatty acids obtained from poppy seed oil

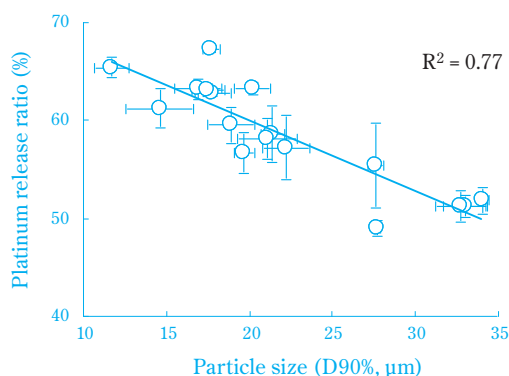


A) 0.1 mL of miriplatin suspension (20 mg/mL) was layered over 10 mL of physiological saline in test tubes. Test tubes were rotated vertically for 1, 2, and 3 months at 5 rpm in an incubator at 37°C.

B) 0.5 mL of miriplatin suspension (20 mg/mL) was layered over 10 mL of rat serum containing 1 % polysorbate 80 in test tubes. Test tubes were rotated vertically for 7 and 14 days at 5 rpm in an incubator at 37°C.

The amounts of platinum in the aqueous phase were quantitatively analyzed by atomic absorption spectrometry. Platinum release ratio (%) was calculated with the following formula: $A/B \times 100$, where A is the amounts of platinum released in the aqueous phase, and B is the amounts of platinum in miriplatin suspension added into test tubes. All results are given as the mean $\pm$ SD (n=3).

Fig. 4 Platinum release profile from miriplatin suspension to physiological saline (A) and rat serum (B)

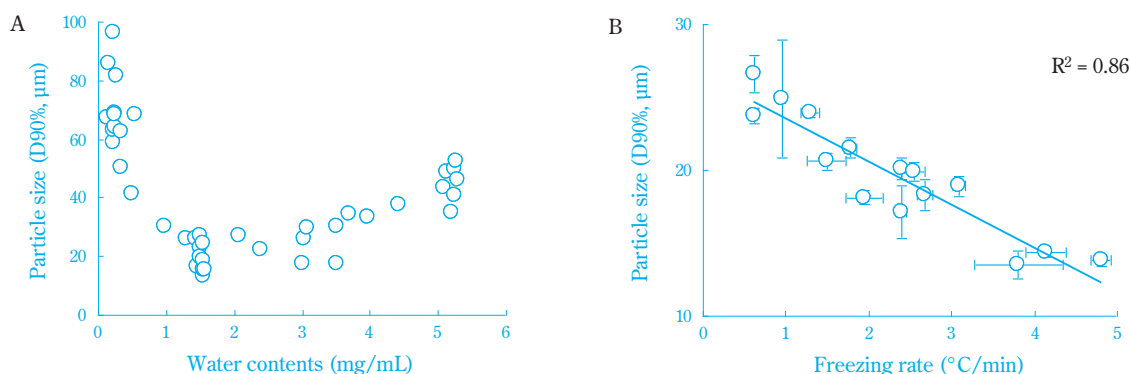


17 profiles of miriplatin with indicated particle size were suspended in ethyl ester of iodized fatty acids obtained from poppy seed oil (iodinated poppy seed oil). 0.1 mL of miriplatin suspension (20 mg/mL) was layered over 50 mL of 0.5 M HCl in test tubes. Test tubes were rotated vertically for 6 days at 15 rpm in an incubator at 25°C. All results are given as the mean $\pm$ SD (n=3).

Fig. 5 Dependence of particle size on platinum release ratio

(全体積分布のうち、粒子径が小さい方から 90%となる粒子径)と試験6日目の白金放出率の関係を確認したところ、両者には高い相関が認められた (Fig. 5)。従って、ミリプラチン懸濁液からの白金成分の放出制御には、製剤粒子径を規定することが重要であると考えられた。

これらの結果を受け、種々の製剤製造パラメータと製剤粒子径の関係を精査した結果、凍結乾燥前に調製する *tert*-ブチルアルコール溶液中の微量の水分含量及び凍結乾燥工程での凍結速度が重要であることが判明した (Fig. 6)。すなわち、適切な製剤粒子を達成するためには、*tert*-ブチルアルコール溶液中の水分含量を一定範囲に保ち、また凍結乾燥工程においては凍結速度を速くすることが必要であった。これらの検討から得られた知見に基づいて、商用生産においても適切な工程管理を設定し、目的とする粒子径を有する製剤の安定的な生産を実現している。



Miriplatin prepared under the indicated conditions was suspended in isopropyl myristate, and analyzed for particle size distribution. D90% represents a value on the distribution such that 90% of the particles have a volume of this value or less. All results are given as the mean in A, and the mean $\pm$ SD ($n=2$ or 3) in B, respectively.

Fig. 6 Dependence of water contents in bulk solution (A), and freezing rates in freeze drying process (B) on particle size distribution

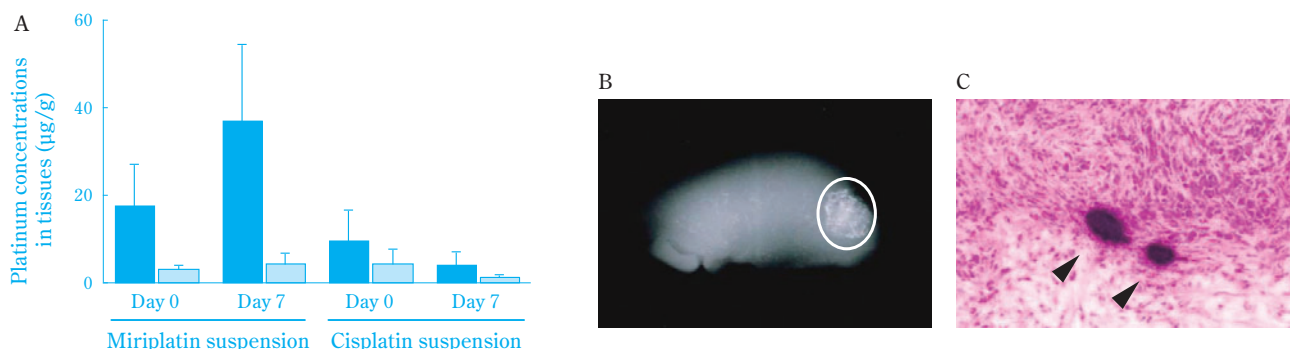
非臨床試験成績

1. 薬物動態

(1) 腫瘍滞留性

ミリプラチンは脂溶性化合物であるとともに、製剤の形状や粒子径が制御されているため、ミリプラチン懸濁液から血清や生理食塩水への白金成分の放出は緩やかに持続した。このようにミリプラチン懸濁液が徐放性を有しているならば、腫瘍滞留性が高まっていることが予想されたため、ラット移植肝癌モデルを用いて、肝動脈内投与後の組織内白金量をミリプラチン懸濁液とCDDPのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液(CDDP懸濁液)との間で比較した (Fig. 7-A) ⁶⁾。

その結果、いずれの薬剤も正常肝組織よりも腫瘍組織の方に高濃度に分布したが、腫瘍組織では、CDDP懸濁液よりもミリプラチン懸濁液の方が高い白金濃度を示した。経時的な変化に関しては、CDDP懸濁液の場合、投与7日後には組織内白金濃度が約1/3に低下したのに対し、ミリプラチン懸濁液の場合には7日後まで殆ど低下しなかった。また、ミリプラチン懸濁液を投与して7日後の肝臓を軟X線撮影すると、懸濁用液が腫瘍組織選択的に滞留していることが明らかとなった (Fig. 7-B)。さらに、 ^{14}C 標識したミリプラチン懸濁液を用いて、薬剤分布をマイクロオートラジオグラフィーで調べた結果、投与7日後には放射能が腫瘍血管内に分布している病理像が観察された (Fig. 7-C)。一方、正常肝に分布した放射能は、マクロファージ様細胞に



- A) Platinum concentrations in tumor and normal liver tissues.
Miriplatin suspension (400 $\mu\text{g}/\text{head}$) and CDDP suspension (400 $\mu\text{g}/\text{head}$) were injected into the hepatic artery of AH109A tumor-bearing rats at the volume of 0.02 mL/head. Immediately and 7 days after the administration, resected livers were divided into tumor tissues (■) and normal liver tissues (□). Tissue homogenates incinerated using nitric acid and hydrogen peroxide were dissolved in 4% aqua regia and introduced to flameless atomic absorption spectrometry. All results are given as the mean $\pm$ SD ($n=7$).
- B) Distribution of iodinated poppy seed oil.
Miriplatin suspension (400 $\mu\text{g}/\text{head}$) was injected into the hepatic artery of tumor-bearing rats at the volume of 0.02 mL/head. Seven days after the administration, resected livers were radiographed with a soft X-ray machine. White circle indicates tumor site.
- C) Distribution of ^{14}C -labeled miriplatin.
 ^{14}C -labeled miriplatin suspension (400 $\mu\text{g}/\text{head}$) was injected into the hepatic artery of tumor-bearing rats at the volume of 0.02 mL/head. Seven days after the administration, resected livers were frozen, sectioned to 5 μm slices, and subjected to microautoradiography. Arrow heads indicate tumor vessels filled with miriplatin suspension.

Fig. 7 Platinum concentrations in rat livers, distribution of iodinated poppy seed oil, and ^{14}C -labeled miriplatin

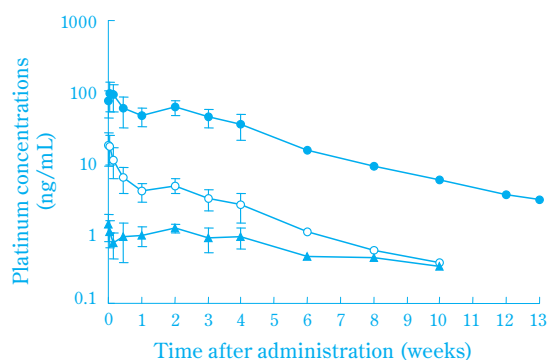
取り込まれている像が観察され、ミリプラチン懸濁液が肝実質細胞には広く分布しないと考えられた。

以上のことから、ミリプラチン懸濁液は、CDDP懸濁液よりも高濃度に長く腫瘍組織選択的に分布することが示された。

(2) イヌにおける薬物動態

ミリプラチンの全身レベルでの薬物動態を検討するため、ミリプラチン懸濁液を、臨床における投与方法と同様の手法、すなわち、大腿動脈からのカテーテル挿入により正常イヌに単回肝動脈内投与し、投与後13週まで、血漿中濃度、組織分布及び排泄率を測定した。

血漿中総白金濃度は低濃度で持続的な濃度推移を示



Total platinum (●), methanol extractable platinum (○), ultrafiltrable platinum (▲). All results are given as the mean $\pm$ SD of six (-day 1) or four (day 3-week 4) animals, or the mean of two (week 6-13) animals.

Fig. 8 Plasma concentrations of platinum after single intra-hepatic arterial administration of miriplatin suspension to normal dogs at a dose of 2.4 mg/kg

し、白金成分の循環血中への移行が緩やかであることを反映していると考えられた (Fig. 8)。血中に放出された白金成分は、類薬であるCDDPやオキサリプラチンなどと同様に、血中で蛋白に不可逆的な結合をされると考えられるため⁷⁾、総白金濃度に加え、メタノール抽出画分濃度 (蛋白可逆結合型成分及び蛋白非結合型成分が含まれる) 及び限外濾過液中濃度 (蛋白非結合型成分が含まれる) を測定した。メタノール抽出画分濃度及び限外濾過液中濃度は、それぞれ総白金濃度の10%程度、数%程度と低く、概ね総白金濃度と並行して推移した。これらのことから、肝動脈内投与後、血中に放出された白金成分は大部分が蛋白結合型で存在し、その多くは有機溶媒で抽出されない不可逆的な結合をしていることが示唆された。

組織分布については、投与後1日では、投与白金量の大部分が肝臓中に分布していた (Table 1)。肝臓以外の組織では、肺、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓皮質などで他よりも高い分布が認められたが、投与量に対する割合はいずれも1%未満であった。この結果から、肝動脈内投与により、ミリプラチン懸濁液が選択的に肝臓内に送達されていることが確認された。投与後日数の経過に伴い、体内に残留する白金量は低下したが、投与後1日と同様、大部分は肝臓中に分布しており、他の組織への分布量はわずかであった。また、投与後13週までに尿中に66.27%及び41.75%、糞中に10.81%及び9.75%、合計77.08%及び51.51%が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。

以上の結果から、肝臓内に選択的に送達されたミリプラチン懸濁液は長期間肝臓内に滞留すること、その間、白金成分は徐々に循環血中へ放出され、主に尿中へ排泄されることが明らかとなった。

Table 1 Tissue distribution and excretion of platinum after single intra-hepatic arterial administration of miriplatin suspension to normal dogs at a dose of 2.4 mg/kg

Samples	Time after administration / Animal number					
	Day 1		Day 28		Week 13	
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
Brain	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Heart	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01
Lung	0.11	0.14	0.17	0.09	0.03	0.04
Liver (total)	82.50	81.95	44.85	40.79	15.38	16.32
Gall bladder	0.01	0.02	0.02	< 0.01	< 0.01	0.01
Spleen	0.05	0.06	0.12	0.06	0.04	0.05
Pancreas	0.03	0.09	0.97	< 0.01	0.20	< 0.01
Kidney (cortex)	0.06	0.09	0.54	0.41	0.39	0.31
Kidney (medulla)	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Excretion ^{a)}	Urine	—	18.36	17.67	66.27	41.75
	Feces	—	4.56	3.46	10.81	9.75
	Total	—	22.92	21.14	77.08	51.51

Results are expressed as % of dose.

a) Cumulative excretion until the sacrifice.

(3) 活性体DPCの生成

一般的に、白金系制癌剤は、脱離基が遊離してDNAと結合すること（白金-DNAアダクト形成）により、抗腫瘍効果を発現すると考えられている。そして、白金系制癌剤の脱離基が生体中の求核因子と置換する求核置換反応は、非酵素的な物理化学的反応であり、オキサリプラチンやテトラプラチンのように担体配位子にDACHを有する白金系制癌剤の場合には、dichloro [(1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-*N,N'*] platinum (DPC) が共通した活性体として報告されている^{7),8)}。従って、ミリプラチン懸濁液から放出される活性体もまたDPCであることが予想された。実際に、ミリプラチン懸濁液をEarle緩衝液（アミノ酸や蛋白質を含まないことを除き、組成は血清や培地と類似した緩衝液）と混合し、水相中へ放出された白金成分を分析すると、DPC、chloro [(1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-*N,N'*] iodo platinum (DPCI) 又は [(1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-*N,N'*] diiodo platinum (DPI) が主成分であり、中でもDPCが最も多かった（Table 2）。また、ミリプラチン懸濁液をラット、イヌ及びヒト血清と混合すると、蛋白結合体やアミノ酸配位体に加えて、DPCが検出された。

Table 2 Formation of DPC after incubation of miriplatin suspension with Earle's balanced salt solution for 7 days

Concentrations in the buffer phase		
Total platinum ^{a)} (μg/mL)		0.85 ± 0.09
Component ^{b)} (μg eq. Pt/mL)	DPC	0.42 ± 0.03
	DPI	0.044 ± 0.003
	DPCI	0.18 ± 0.02
	Total	0.65 ± 0.02

3 mL of miriplatin suspension (20 mg/mL) was layered over 6 mL of Earle's balanced salt solution in test tubes. Test tubes were rotated vertically for 7 days at 5 rpm in an incubator at 37°C. Buffer phase was analyzed by a) atomic absorption spectrometry or b) inductively coupled plasma-mass spectrometry combined with liquid chromatography. Results are given as the mean ± SD of triplicates.

一方で、*in vivo* 血漿試料においては、上述の通り血漿中白金成分の大部分は蛋白結合体として存在し、DPCは検出されなかった。この理由は、ミリプラチン懸濁液からの白金成分の放出が緩やかであることに加え、DPCが蛋白質やアミノ酸と結合し速やかに消失することによって、循環血中DPC濃度としては検出限界未満の極めて低濃度で推移するためであると考えられた。

2. 安全性

ミリプラチン懸濁液は、腫瘍近傍血管（固有肝動脈の可能な限り末梢から投与）を目指した肝動脈内投与

が適用されることから、ミリプラチン懸濁液の安全性評価では、標的組織である肝臓への影響とミリプラチン懸濁液が循環血中に移行した場合の全身への影響について明らかにすることが必要であった。そこで、肝臓への影響については、臨床投与方法と同じ方法によりイヌに肝動脈内投与した系で評価し、全身への影響については、一般毒性評価及び生殖毒性評価では皮下投与で、安全性薬理評価及び遺伝毒性では静脈内投与で評価を行った。また、活性体であるDPCの安全性評価も実施した。

(1) ミリプラチンの安全性評価

(i) 一般毒性評価

① 肝臓における安全性評価

懸濁可能な最大濃度（20 mg/mL）のミリプラチン懸濁液を、臨床での最大投与量に相当する、あるいはそれを上回る投与量で、イヌの肝動脈内に単回及び反復投与（4週間に1回の頻度で計3回、又は計6回反復投与）した結果、単回投与で主として肝臓の血管内への投与液の塞栓によると考えられる変化が見られたが、反復投与によっても、増悪化は見られず、新たな所見も認められなかった。また、投与部位である血管への障害を示唆する所見も認められなかった。

肝細胞癌患者の多くが肝硬変を併発していることから、肝硬変併発時の本剤の安全性を検討するため、チオアセトアミドにより慢性肝炎や肝硬変に類似した肝障害を誘発したイヌを用いてミリプラチン懸濁液を肝動脈内に単回投与した。その結果、正常イヌを用いた試験と同様、主として肝臓の血管内への投与液の塞栓によると考えられる変化が認められたが、肝障害の増悪化並びに新たな所見は認められなかった。

② 全身における安全性評価

全身への高曝露を達成するために実施したラットの皮下投与の系では、1ヵ月間及び6ヵ月間の反復投与を行ったが、血漿蛋白の変動、血漿総コレステロールの増加及び肝臓重量の増加が認められたのみであり、全身性の毒性は極めて弱く、投与期間を延長することによって毒性が増強することもなかった。6ヵ月間投与試験における無毒性量は雄では25 mg/kg、雌では12.5 mg/kgであり、臨床の最大曝露量の約11倍に相当した。

また、安全性薬理評価として、ミリプラチンの各器官系の機能に及ぼす影響を*in vitro*系及び*in vivo*系で評価した。ミリプラチンのエマルジョン製剤をマウス、ラット、ネコ及びイヌへ単回静脈内投与し、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系、泌尿器系及び血液系に及ぼす影響を検討した。*in vitro*試験では平滑筋及び血小板凝集能に及ぼす影響を

検討した。その結果、ミリプラチンに起因すると考えられる作用は認められなかった。

(ii) その他の安全性評価

① 遺伝毒性評価及び生殖発生毒性評価

遺伝毒性評価においては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性であったが、培養細胞を用いた染色体異常試験及びミリプラチンエマルジョン製剤のマウスを用いた小核試験では陰性であった。

生殖発生毒性評価はラット及びウサギへの皮下投与の系で実施した。ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験、及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験を実施した。その結果、ラットの25 mg/kg以上の投与で母動物の機能に及ぼす影響及びそれに伴う出生児の生存性の低下が認められたが、ミリプラチンには胚・胎児致死作用及び催奇形作用はなく、胎児発育にも影響を認めなかった。

② 抗原性試験及び好酸球数増加に関する検討

臨床試験において、ミリプラチン特有の有害事象として、投与後1～3週間をピークとする一過性の好酸球百分率の増加が認められた。そこで、ミリプラチン投与時の抗原性を評価するために、各種抗原性試験を実施すると共に、機序解明を目的として種々の検討を実施した。その結果、ウサギ能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応、ウサギーモルモット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、モルモットASA反応、PCA反応及びマウスラットPCA反応ではすべて陰性であった。また、好酸球数増加の機序解明を目的として実施したウサギの静脈内投与試験、ラットの静脈内投与試験及び肝動脈内投与試験では一過性の血液中の好酸球数増加が認められた。ウサギの静脈内投与により抗ミリプラチン抗体（IgG）の上昇が認められたが、ラットの静脈内投与又は肝動脈内投与では抗体産生を認めなかった。以上により、ミリプラチンがアナフィラキシーのような重篤な抗原性を示す可能性は低いことが示唆された。ラットの肝動脈内投与試験では、投与3日後に好酸球の肝臓への浸潤、投与7日後に血液中及び骨髄中の好酸球数の増加、骨髄中のIL-5陽性細胞（T細胞）の増加が確認された。更に、ヒト好酸球を用いて、ミリプラチンの細胞遊走化能の検討を行った結果、ミリプラチン自身には好酸球の遊走化能がないことが明らかとなった。

これらの結果から、臨床試験で認められた好酸球数の一過性の増加は、ミリプラチン懸濁液の間接的な作用による肝臓への好酸球の遊走化とそれに引き続いて起こる骨髄中IL-5陽性細胞（T細胞）の増加に伴う骨髄中好酸球数の増加に起因する可能性が示唆された。

一方、肝臓への好酸球浸潤は一過性であり、血液学的検査、血液生化学検査に肝毒性を示唆する所見は認められなかったことから、重篤な肝障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

(2) 活性体DPCの安全性評価

活性体DPCについては、全身曝露での毒性評価を実施するため、ラットに皮下投与を行い、DPCの毒性の質的把握を行った。その結果、投与部位への障害性変化及びDPCの細胞増殖抑制作用に起因すると考えられる種々の変化が認められ、反復投与試験における無毒性量は0.03 mg/kgであった。なお、前述のとおり、DPCはミリプラチン懸濁液投与後、蛋白等との反応により速やかに消失し、循環血中には検出されない。また、DPCの安全性薬理評価として、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋及び血液系に及ぼす影響を検討した。その結果、DPCは麻酔イヌの呼吸・循環器系に影響を及ぼしたが、いずれも高用量（3 mg/kg、静脈内投与）で認められた一過性の軽度な変化であった。

以上のように、ミリプラチン懸濁液を用いて、イヌに肝動脈内投与したところ、肝臓の血管内の塞栓によると考えられる変化が認められたものの、反復投与による増悪化は認められず、かつ肝障害のモデル動物を用いても、障害は増悪化しなかった。また、皮下投与により全身への影響を調べたところ、極めて弱いことが判明した。さらに、安全性薬理評価からミリプラチンは種々の器官系に対し、重篤な副作用を予測させる機能的変化を示さなかった。臨床試験で認められた好酸球数の増加は、ミリプラチンの間接的な作用による好酸球の肝臓への遊走化と、それに引き続いて起こる骨髄中IL-5陽性細胞（T細胞）の増加に伴う骨髄中の好酸球数の増加に起因する可能性が示唆され、アナフィラキシーのような重篤な抗原性を示す可能性は低いことも示唆された。

3. 薬効薬理

(1) 活性体DPCの*in vitro*細胞増殖抑制作用

ラットあるいはヒト由来の肝癌細胞株に対するミリプラチン、DPC、DPI、CDDP及びZSの*in vitro*細胞増殖抑制作用を検討した^{6),9)}。Table 3に示したように、IC₅₀値（細胞増殖を50%抑制する薬剤濃度）を指標にすると、DPCの*in vitro*細胞増殖抑制作用は、DPIよりも強く、CDDPやZSと同程度であった。なお、懸濁液を担体として用いない場合、難水溶性のミリプラチンには活性が認められなかった。従って、前述の*in vitro*及び*in vivo*における代謝経路の検討結果に加え、*in vitro*細胞増殖抑制作用の強さからも、ミリプラチンの主な活性体はDPCであると考えられた。

Table 3 *In vitro* antitumor activities of miriplatin, DPC, DPI, CDDP, and ZS against rat and human liver cancer cell lines

Cell Lines	IC ₅₀ (μg/mL)				
	Miriplatin	DPC	DPI	CDDP	ZS
AH109A	> 20	0.14 ± 0.07	0.83 ± 0.32	0.30 ± 0.07	0.13 ± 0.00
HepG2	> 20	0.26 ± 0.24	2.3 ± 1.0	0.96 ± 0.27	0.32 ± 0.19
HuH-7	> 20	1.9 ± 1.8	6.5 ± 2.4	1.2 ± 0.3	0.69 ± 0.18
Li-7	> 20	0.31 ± 0.02	2.1 ± 0.2	0.42 ± 0.03	0.22 ± 0.05

One day after the plating of cells into microplates, miriplatin, DPC, DPI, CDDP, and ZS were added as aqueous solutions. Cells were exposed to agents for three days at 37°C in 5 % CO₂. The IC₅₀ value was defined as the concentration inhibiting cell growth by 50 % compared with control. All results are given as the mean ± SD of triplicates.

(2) ミリプラチン懸濁液の *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

ラット移植肝癌モデル、ウサギ移植肝癌モデルあるいはラット化学肝発癌モデルといった種々の肝癌モデルにおいて、ミリプラチン懸濁液は単回肝動脈内投与により *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用を示している^{6), 9)–11)}。これらの中から、ラット移植肝癌モデルにおいて、ミリプラチンと他剤の効力を比較した結果を **Table 4** に示した。

肝動脈化学塞栓療法やリピオドリゼーションでは、主に腫瘍の大きさ、血流動態、肝障害の程度に応じて投与量が個別に調整されるため、局所における有効性の根拠となる薬剤曝露量（投与量）は、懸濁液中の薬剤濃度により規定されと考えられる。そのため、懸濁液中の薬剤濃度を臨床で使用する濃度と同じに設定して、ミリプラチン、CDDP 及び ZS の 3 剤間で効力を比較した。投与 1 週間後の腫瘍増殖率を指標にすると、懸濁液と比較して、ZS のヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液（ZS 懸濁液、濃度 1 mg/mL）には効果がなく、ミリプラチン懸濁液や CDDP 懸濁液（ともに濃度 20 mg/mL）では、腫瘍増殖率が有意に低下した。また、体重変化については、比較したいずれの場合にも有意な減少は認められなかった。なお、本

モデルにおいては、懸濁液単独では腫瘍増殖への影響は認められなかった。以上のことから、懸濁液中の薬剤濃度を臨床で使用する濃度と同じにした条件下では、ミリプラチン懸濁液の *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用は ZS 懸濁液よりも強いことが示された。

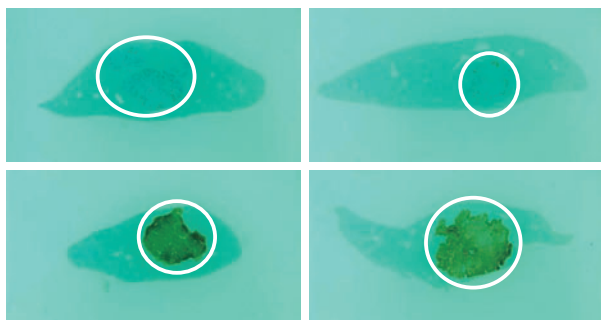
(3) 作用機序

白金系制癌剤の作用機序として、白金-DNA アダクト形成作用やアポトーシス誘導作用が重要であると考えられている¹²⁾。これらの作用について、ラット肝癌細胞株 AH109A やヒト肝癌細胞株 Li-7 を用いて検討した結果、ミリプラチン懸濁液は CDDP 懸濁液と同様に *in vitro* で白金-DNA アダクト形成作用やアポトーシス誘導作用を有することが示された^{6), 9)}。更に、ミリプラチン懸濁液を肝動脈内投与したラット移植肝癌モデルの腫瘍組織において、DNA に結合した白金が、1 μg の DNA あたり 61 ± 52 pg 検出されたことや terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 染色陽性の細胞が認められたことから (**Fig. 9**)、*in vivo* においてもミリプラチンは白金-DNA アダクト形成作用やアポトーシス誘導作用を有することが示された⁶⁾。

Table 4 Antitumor activities of miriplatin suspension, CDDP suspension, and ZS suspension at the therapeutic dose after intra-hepatic arterial administration

Treatment	Dose (μg/head)	Tumor growth rate (%)	Body weight change (%)
Untreated		213 ± 29	-2.8 ± 7.3
Sham-operated		202 ± 106	-1.2 ± 2.1
Iodinated poppy seed oil		185 ± 37	-3.1 ± 3.2
Miriplatin suspension	400	67 ± 24	* -2.9 ± 1.9
CDDP suspension	400	33 ± 23	* -4.7 ± 4.3
ZS suspension	20	175 ± 31	-1.9 ± 1.7

Miriplatin suspension (400 μg/head), CDDP suspension (400 μg/head), ZS suspension (20 μg/head), and iodinated poppy seed oil alone were injected into the hepatic artery of AH109A tumor-bearing rats at the volume of 0.02 mL/head. Seven days later, tumor growth rates and changes in body weight were evaluated. No agent was administered in the untreated group (only measurement of tumor size) or sham-operated group (measurement of tumor size and occlusion of the gastroduodenal artery). All results are given as the mean ± SD (n = 7). A Dunnett test of the tumor growth rate or change in body weight at day 7 demonstrated a significant difference, **p* < 0.01, comparing the group treated with iodinated poppy seed oil alone to those treated with agents.



Miriplatin suspension (400 µg/head), CDDP suspension (400 µg/head), and iodinated poppy seed oil alone were injected into the hepatic artery of tumor-bearing rats at the volume of 0.02 mL/head. Three days after the administration, livers were resected and fixed in formalin. Paraffin sections of livers were stained by the TUNEL method and counter-stained with hematoxylin. Left upper) untreated, right upper) iodinated poppy seed oil alone, left lower) miriplatin suspension, right lower) cisplatin suspension. White circles indicate tumor sites.

Fig. 9 TUNEL staining of rat livers bearing tumors

臨床試験成績

ミリプラチンの第I相臨床試験は、CDDP抵抗性の肝細胞癌症例を対象に、1回あたりの投与量を最大6 mLに固定し、懸濁液中のミリプラチン濃度を漸増するデザインで実施された¹³⁾。その結果、肝動脈内投与1回あたりの最大許容量は20 mg/mL以上と推定されたことから、本剤の推奨用量は20 mg/mL（ミリプラチンとして120 mg）とされた。ミリプラチン投与後の最大血中白金濃度は5.3~14.2 ng/mLと非常に低く、また半減期も18~707日と極めて長かった。この推奨用量で実施された前期第II相臨床試験では、肝細胞癌症例15例中9例（60.0%）が肝癌治療直接効果判定基準のCR（腫瘍縮小効果100%あるいは壊死効果100%）であった¹⁴⁾。安全性については、グレード4以上の重篤な副作用は認められず、ほとんどが投与4~6週間後には回復した。さらに、本剤2回目投与から3ヶ月後に外科切除が行われた1例において、肝臓の非癌部に比べて癌部では組織内白金濃度が約9倍高かった。

続く後期第II相臨床試験では、ZS懸濁液（1 mg/mL）を対照薬とした並行群間比較試験により、ミリプラチン懸濁液（20 mg/mL）の有効性及び安全性が検討された¹⁵⁾。肝癌治療直接効果判定基準に準じて抗腫瘍効果を判定した結果、主要評価項目であるTE V（壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%）の割合は、ミリプラチン懸濁液群（n=83）で26.5%、ZS懸濁液群（n=39）で17.9%であった。また、2年生存率はミリプラチン懸濁液群で75.9%、ZS懸濁液群で70.3%、3年生存率はミリプラチン懸濁液群で58.4%、ZS懸濁液群で48.7%であった。グレード3以上の有害事象の発現割合は、ミ

リプラチン懸濁液群では59.0%（49/83）、ZS懸濁液群では64.1%（25/39）であった。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は、ミリプラチン懸濁液群で10.8%（9/83）、ZS懸濁液群で7.7%（3/39）であった。死亡は、両群各1例に認められたが、ミリプラチン懸濁液群の死亡例についてミリプラチンとの因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、ミリプラチン懸濁液群で8例、ZS懸濁液群では2例に認められた。ミリプラチン懸濁液群8例については、4例が重篤な有害事象発現により2回目の投与を中止したものの、8例とも無処置又は適切な処置により回復しており、2例は治験薬との因果関係が否定された。また、ZS懸濁液群で高率に発現した血管障害がミリプラチン懸濁液群では認められなかった。これらの成績から、ミリプラチンは懸濁用液に懸濁し肝動脈内に投与する唯一の既承認医薬品であるZSと比べて遜色ない抗腫瘍効果を示し、より安全で有用な薬剤であると考えられた。

一般的に、肝動脈化学塞栓療法における塞栓物質は、血流遮断効果による抗腫瘍効果の上乗せが期待できる一方、肝臓非癌部への影響も強めると懸念されている。前述のとおり、ミリプラチンの臨床試験はいずれもリピオドリゼーションで実施されており、塞栓物質の併用経験はなかった。そのため、少数例で塞栓物質を併用した本剤の安全性及び有効性を検討する目的のパイロット試験が行われた¹⁶⁾。その結果、塞栓材併用により抗腫瘍効果は増強される可能性が示唆され、安全性の面においては、リピオドリゼーションで実施した試験と比べて、臨床上問題となる新たな有害事象や肝臓に対して大きな問題となる有害事象も認められなかった。

これらの試験成績をふまえ、塞栓材併用で本剤とエビルピシンを比較する第III相臨床試験が進行中である。

おわりに

静脈内注射剤としてのCDDPは、様々な癌種において標準的な併用化学療法を構成する制癌剤であるが、進行肝細胞癌に対する全身投与での効果は高くない。一方、肝細胞癌治療のリピオドリゼーションに応用されたCDDP懸濁液では、腫瘍選択的な薬剤分布や良好な抗腫瘍効果が報告されているが¹⁷⁾、CDDP懸濁液の調製方法は標準化されるには至っていない。肝動脈塞栓療法が進行肝細胞癌に広く施行されている実態に反して、本療法に使用すべき制癌剤については、臨床エビデンスが十分ではなく、いずれも標準治療薬として確立されているわけではない。そこで、優れた局所療法である肝動脈化学塞栓療法やリピオドリゼーションに使いやすい、すなわち懸濁液の調製が標準化・最適化された制癌剤を目指して、我々は懸濁用液への親和性が高い脂溶性白金系制癌剤をコンセプトにミリプラチンを創製した。

ミリプラチンは、肝細胞癌におけるリビオドリゼーションを効能・効果とする初めての白金系制癌剤である。

肝癌は本邦を含む東アジアで罹患率が高く、財団法人がん研究振興財団の「がんの統計'10」によれば、2005年の国内罹患数は、胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌に次いで5番目に多い。また、原発性肝癌のうち、肝細胞癌が約90%を占めている。進行肝細胞癌では、肝予備能を維持しつつ腫瘍の病勢を制御することが生命予後を改善すると考えられているが、完全な治癒は殆ど見込めない。そして、最近では分子標的薬が導入されたとはいえ、肝細胞癌が極めて難治性である実態は未だ続いている。このような治療環境の中で、新規肝細胞癌治療剤ミリプラチンがより多くの患者にとって福音となることを期待している。

引用文献

- 1) J. M. Llovet, A. Burroughs and J. Bruix, *Lancet*, **362**, 1907 (2003).
- 2) J. M. Llovet and M. Beaugrand, *J. Hepatol.*, **38**, S136 (2003).
- 3) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班, “科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン”, 2005年版, 金原出版 (2005).
- 4) 日本肝癌研究会追跡調査委員会, *肝臓*, **51**, 460 (2010).
- 5) M. Maeda, N. A. Uchida and T. Sasaki, *Jpn. J. Cancer Res.*, **77**, 523 (1986).
- 6) M. Hanada, A. Baba, Y. Tsutsumishita, Y. T. Noguchi, T. Yamaoka, N. Chiba and F. Nishikaku, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **64**, 473 (2009).
- 7) F. R. Luo, T-Y. Yen, S. D. Wyrick and S. G. Chaney, *J. Chromatograph. B*, **724**, 345 (1999).
- 8) S. G. Chaney, S. Wyrick and G. K. Till, *Cancer Res.*, **50**, 4539 (1990).
- 9) M. Hanada, A. Baba, Y. Tsutsumishita, T. Noguchi and T. Yamaoka, *Cancer Sci.*, **100**, 189 (2009).
- 10) S. Kishimoto, M. Fukui, S. Fukushima and M. Nakano, *Reg. Cancer Treat.*, **1-2**, 25 (1992).
- 11) Y. Ono, H. Yoshioka, A. Ohkusa, T. Okafuji, A. Kawakami and O. Ishida, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **27**, 49 (1992).
- 12) V. M. Gonzalez, M. A. Fuertes, C. Alonso and J. M. Perez, *Mol. Pharmacol.*, **59**, 657 (2001).
- 13) S. Fujiyama, J. Shibata, S. Maeda, M. Tanaka, S. Noumaru, K. Sato and K. Tomita, *Brit. J. Cancer*, **89**, 1614 (2003).
- 14) T. Okusaka, S. Okada, T. Nakanishi, S. Fujiyama and Y. Kubo, *Invest. New Drugs*, **22**, 169 (2004).
- 15) T. Okusaka, H. Kasugai, H. Ishii and SM-11355 Japan Study Group, *J. Clin. Oncol.*, **27**, 4583 (2009).
- 16) K. Ikeda, T. Okusaka, M. Ikeda and M. Morimoto, *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **37**, 271 (2010).
- 17) J. Shibata, S. Fujiyama, T. Sato, S. Kishimoto, S. Fukushima and M. Nakano, *Cancer*, **64**, 1586 (1989).

PROFILE



田中 一成
Kazunari TANAKA

大日本住友製薬株式会社
製剤研究所
主任研究員



島倉 仁
Jin SHIMAKURA

大日本住友製薬株式会社
薬物動態研究所
主席研究員 薬学博士



国松 武史
Takeshi KUNIMATSU

大日本住友製薬株式会社
安全性研究所
主席研究員 薬学博士



花田 充治
Mitsuharu HANADA

大日本住友製薬株式会社
薬理研究所
主任研究員 農学博士

農薬の陸域生態系における 影響評価について

住友化学株式会社

生物環境科学研究所

内 海 透*
宮 本 貢
片 木 敏 行

Ecotoxicological Risk Assessment of Pesticides in Terrestrial Ecosystems

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Environmental Health Science Laboratory

Toru UTSUMI

Mitsugu MIYAMOTO

Toshiyuki KATAGI

Ecotoxicological risk assessment of pesticides in terrestrial ecosystems in particular has become one of the most important areas in scientific pesticide evaluation for consideration of biodiversity preservation. In order to develop safer pesticides, Sumitomo Chemical Co., Ltd. has been evaluating our pesticides by utilizing scientific knowledge and state-of-the-art techniques in accordance with the latest regulatory criteria for the ecological risk assessment in complicated terrestrial ecosystems. In this article, outlines of the terrestrial ecological risk assessment procedures in the EU, USA and Japan are comparatively summarized and some examples of higher-tier ecotoxicological studies undertaken to demonstrate that our pesticides are benign to the terrestrial environment are introduced along with the recent progress in our research.

はじめに

世界的な環境保全意識の高まりと共に、化学物質の自然環境に与える影響の評価は益々重要となっており、特に害虫、雑草、並びに病原菌から作物を保護する為に自然環境に意図的に放出される農薬では、欧米を中心に世界各国で陸水両域における環境影響評価が必須の登録要件となっている^{1),2)}。中でも生態影響評価は、事前評価によって生態系への化学物質の影響の有無を把握し、生態系保全の為の適切な諸施策を講じる事を目的としており、生態系を構成する「環境生物」への的確な影響評価が最重要課題である。

農薬の生態影響評価は、散布区域や散布後の移行から、大別して水域と陸域生態系の各々について行われている。水域生態系は、藻類などの生産者から甲殻類や魚類といった多段階の消費者に至る一連の階層構造が比較的考えやすい事に加えて、これら水産動植物を食料としている事から、陸域よりも優先して影響評価手法が世界的に議論されてきた。

一方、陸域生態系は、水域生態系と同様にヒトを含む全ての生物種が生存する場（恵み）である事から、農

薬の陸域生態系に対する影響評価も安全性評価における最重要課題の一つと言える。ただ、大気、土壌および水系の各環境媒体が互い複雑に交錯する中、多種多様な生物種間で捕食、被食、競合、寄生などといった相互関係が保たれている陸域生態系に対する影響評価は、水域生態系での評価に比べて非常に高度かつ複雑なものとなってくる。加えて、養蜂に代表されるように、人間の日常生活や農業・産業活動といった人為的な関わりによる特有の構造と機能を持つ多様な生態系も混在する事が更に複雑さを来す要因となっている。また、その生態系が不明な生物種も少なくなく、陸域生物に対する毒性学的知見が少ない事なども相俟って陸域生態影響評価を一層難しいものとしている。

当社は、生物多様性の保全に基づき、より安全で安心して使用できる農薬の開発の為に、この複雑かつ難解な陸域生態系に対する影響評価を、世界各国の最新規制動向を踏まえつつ、常に最先端の評価手法を駆使して行う事で、その安全性を確認している。本稿では、欧米および日本における陸域生態影響に関する影響評価について概説した上で、より精緻な評価を目的として設計された特徴ある高次評価系を駆使して当社農薬の環境生物に対する安全性を示す事ができた最近の具体例と、今後の新たな取り組みの一端について紹介する。

* 現職：国際アグロ事業部

陸域生態影響評価

1. 陸域生態影響評価の考え方

生態影響評価の対象である生態系、すなわち「自然環境」と「環境生物」の多様性と特徴について概説した上で、基本的な陸域影響評価手法について簡単に紹介する。

(1) 自然環境と環境生物

生物多様性条約³⁾によると、生態系とは、「植物、動物および微生物の群集とこれらを取り巻く非生物的環境とが相互に作用して一つの機能的な単位を成す動的な複合体をいう」とある。陸域生態系の場合、その生物部分は生態系の中で果たしている機能によって種々区分され、一般に緑色植物からなる生産者、従属栄養生物の消費者および両者の排泄や遺体を餌とし無機化する分解者（微生物など）の三つに分けられる。消費者を一次消費者（草食動物）、二次消費者（肉食動物）、三次さらに四次消費者などと食物連鎖（food

chain）の順序に応じて分ける事もある。ただ、生産者から高次消費者に至る一連の生態系の階層構造と食物連鎖の相互関係が考えやすい水域生態系とは異なり、陸域生態系では様々な移動能を有する生物が多様な食性を有し、また、環境条件によって食性を変化させるものなども存在する為に、食物連鎖構造は単純ではなく、入り組んだ食物網（food web）を形成している⁴⁾。

一方、地球上には現在、知られているだけで約175万種、未知のものを含めると3000万種とも言われる生物が生息し⁵⁾、そのうち陸生種の総種数は約1000万種との推定がある⁶⁾。既知の脊椎動物でも例えば哺乳類4500種、鳥類8650種、爬虫類5000種、両生類2000種が知られているが⁷⁾、生活環や生活様式、行動パターン、餌の種類やその摂取比率、繁殖戦略等々の生態が不明な生物種も少なくない。

(2) 基本的な陸域生態影響評価手法

欧米および日本での評価対象と要求評価試験項目⁸⁾⁻¹³⁾の一覧をTable 1に示す。生息種や農業形態、

Table 1 Data requirements in pesticide registration for representative outdoor use patterns in EU, US and Japan

Taxonomic groups		Required data	EU	US	JP
Vertebrates	Birds	Tier-1 Acute: Acute oral study	R	R	R
		Short term: 5-day dietary study	CR	R	CR
		Long term: Reproduction study	CR	R	NR
	Higher tier	Avoidance/Palatability test for bait, granules and treated seeds	CR	NR	NR
		Pen/Cage test	CR	NR	NR
		Wild birds: Field test	CR	CR	NR
	Mammals	Tier-1 Acute: Acute oral study	R	R	NR
		Long term: Reproduction study (or Teratology study)	R	R	NR
		Wild mammals: Acute study	NR	CR	NR
	Higher tier	Pen/Cage test	CR	NR	NR
		Wild mammals: Field test	CR	CR	NR
		Acute oral study	R	NR	R*
Invertebrates	Bees	Tier-1 Acute contact study	R	R	
		Bee brood feeding study	CR	NR	NR
		Residue test	CR	CR	NR
	Higher tier	Cage/Tunnel test	CR	NR	NR
		Field test	CR	CR	CR
	Other arthropods	Tier-1 Standard laboratory study	R	NR	R
		Extended laboratory/Aged residue test	CR	NR	NR
		Field test	CR	NR	CR
	Silkworm	Tier-1 Acute: Acute oral study	NR	NR	R
		Higher tier Residue test	NR	NR	CR
Soil organisms	Earthworms	Tier-1 Acute: Acute study	R	NR	NR
		Chronic: Reproduction study	CR	NR	NR
		Higher tier Field test	CR	NR	NR
	Soil non-target micro-organisms	Tier-1 Soil nitrification and carbon mineralisation study	R	NR	NR
		Higher tier Field test	CR	NR	NR
	Other soil non-target macro-organisms	Tier-1 Collembola/Gamasid mite: Reproduction study	CR	NR	NR
		Higher tier Litter bag test	CR	NR	NR
Plants	Non-target plants	Tier-1 Screening data such as phyto-toxicity, Seedling emergence/Vegetative vigor study	R	R	NR
		Higher tier Field test	CR	CR	NR

R: Required, CR: Conditionally Required, NR: Not Required

*: either of the acute oral or acute contact studies

気候風土、人間社会の文化・思想・価値観・産業などの違いを反映し、様々な違いはあるものの、陸域生態系の基盤である植物、植物を支える土壌の機能と栄養循環を保つ土壌生物、餌生物・受粉媒介生物・天敵・農業資材などとしての役割を担う無脊椎動物、脊椎動物のうち系統分類上最上位に位置づく鳥類や哺乳類など、広範囲の生物分類群が対象である。

一方、複雑で難解な陸域生態系に対する農薬の影響評価を早くから導入している欧米の評価手法の基本的な考え方は共通しており、一部ハザードベースの評価も存在するものの、基本的には各対象生物における毒性と推算される曝露濃度を比較・評価するリスクベースの手法である。

リスクベースの評価は、一般的に Fig. 1 に示したように多段階的に毒性および曝露の両面をより自然環境に近い方向に精緻化する、いわゆる Tier 方式により進められる。初期の低次評価 (Lower tier) では、例えば経済協力開発機構 OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) や米国環境保護局 EPA (Environmental Protection Agency) で定められた標準化試験法により実験室で得られる毒性値と、農薬が最も多量に想定区域に移行すると想定した最悪条件下での環境中予想濃度や曝露予想濃度との比 (毒性値/環境中予想濃度または曝露予想濃度) を求め、各規制当局が定めた保守的な許容基準と比較して評価を行う。この手法で十分な安全性が示されない場合は、より現実に近い高次 (Higher tier) の影響評価を実施する事となる。

高次影響評価では、通常、低次評価で採用した最悪条件下での曝露評価の見直しの観点から、農薬の分配・

分解を含む各種の指標を活用した環境中予想濃度の精緻化が行われる。また、対象となる生物種の生息・食性・繁殖の各行動パターンあるいは実場面条件下での農薬の餌中濃度などの情報を活用した曝露予想濃度の精緻化に影響評価に組み入れる手法もある。一方、低次評価に用いられる標準化された実験条件下でのラボ試験の毒性指標を見直す観点から、より実環境に近い試験条件下での高次試験を通して毒性値を取得し安全性を評価する手法など様々な取り組みが行われている。これら高次評価の試験設計に画一的なものはなく、評価対象種、生態影響における懸念点や度合いを考慮した特殊なものとなってくる。

2. 各地域 (EU、米国、日本) の陸域生態影響評価

農薬登録における生態影響評価には、各地域、生物群ごとの特殊性が認められる。以下に欧米および日本における現在の陸域生態影響評価法を紹介する。

(1) EU

EU は、陸域生態評価手法の体系整備が最も進められている地域の一つと言える。Fig. 2 に EU の農薬登録大綱の基盤となっている陸域生態評価の概念図¹⁴⁾を示す。環境媒体 (compartments) と環境生物 (ecological receptors) との相互関係、および農薬の環境中移動を考慮した概念であり、食物連鎖も加味している。

EU に於いて要求される評価試験項目および評価に用いられる各指標⁸⁾⁻¹⁰⁾を Table 2 に示す。次に、各指標を用いた各生物群での評価法を順次概説する。尚、EU に於いては土壌生物をはじめとする農地内に生息する

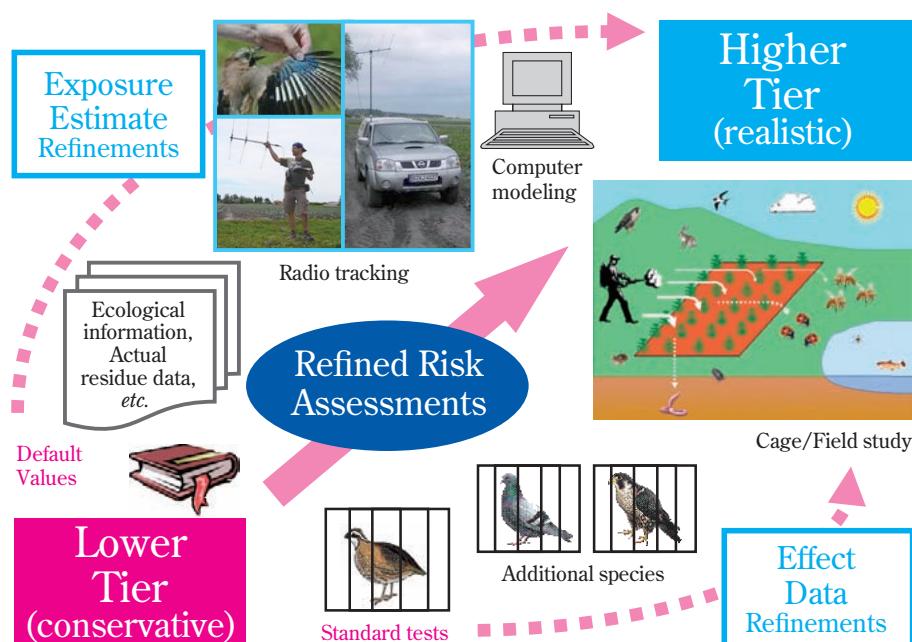
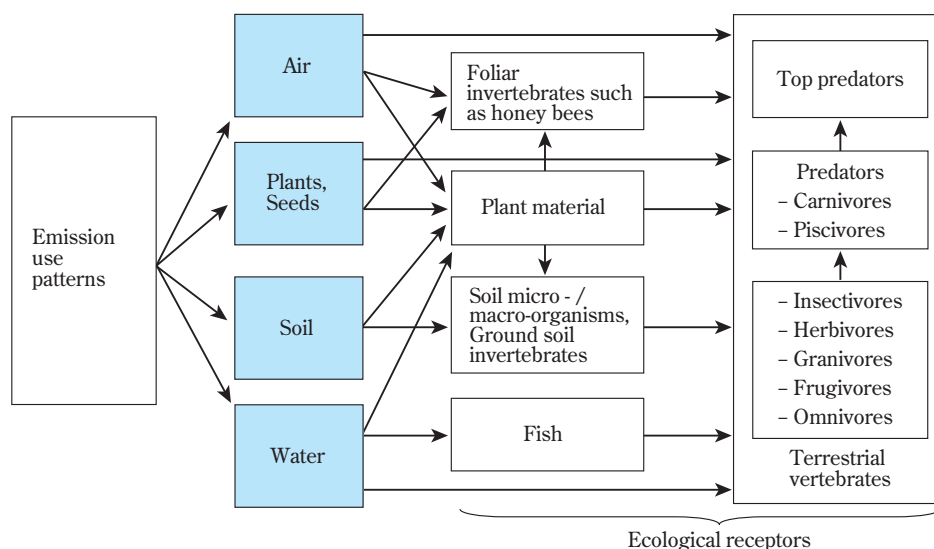


Fig. 1 General principle of the ecotoxicological risk assessment scheme in the terrestrial ecosystems



Chemicals reach the initial exposed compartment (s) (Air, Plants, Seeds, Soil or Water), distribute in the environment and reach ecological receptors.

Fig. 2 EU Conceptual model for the hazard and risk assessments in the terrestrial ecosystems

Table 2 Data requirements and parameters for exposure/risk for the pesticide registration in EU (Tier-1)

Taxonomic groups	Required data	Endpoints	Parameters for exposure	Parameters for risk	Acceptable trigger of TER or HQ
Birds	Acute: Acute oral study	LD ₅₀	DDD	TER	≥ 10
	Short term: 5-day dietary study	LC ₅₀			≥ 10
	Long term: Reproduction study	NOEC			≥ 5
Mammals	Acute: Acute oral study	LD ₅₀	DDD	TER	≥ 10
	Long term: Reproduction study (or Teratology study)	NOEL			≥ 5
Bees	Acute oral and contact study	LD ₅₀	Application rate	HQ	< 50
	Bee brood feeding study	NOEC	Application concentration	TER	≥ 1
Other arthropods	Standard laboratory study	LR ₅₀	Exposure rate	HQ	< 2
Earthworms	Acute: Acute study	LC ₅₀	PEC soil	TER	≥ 10
	Chronic: Reproduction study	NOEC	PEC soil	TER	≥ 5
Soil non-target micro-organisms	Soil nitrification and carbon mineralisation study	NOEC	PEC soil	TER	≥ 1
Other soil non-target macro-organisms	Collembola/Gamasid mite: Reproduction study	NOEC	PEC soil	TER	≥ 5
Non-target plants	Screening data such as phytotoxicity	NOEC	Application rate	TER	≥ 1

DDD: Daily Dietary Dose, TER: Toxicity Exposure Ratio, HQ: Hazard Quotient

PEC soil: Predicted Environmental Concentration in soil

生物やミツバチ・有用節足動物など農業資材も評価対象となっており、また、低次評価の段階から曝露レベルの精緻化手法も示され、影響評価手法に柔軟性を持たせているのも特徴である。

① 鳥類・哺乳類^{8)-10), 15)}

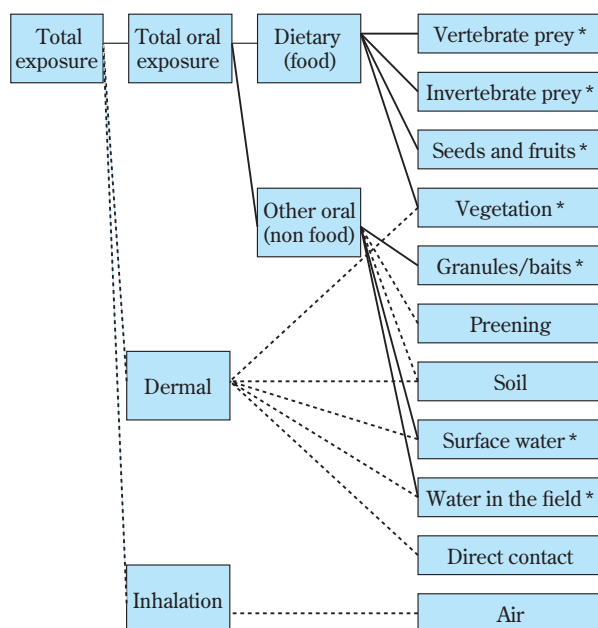
各試験の毒性指標（エンドポイント）と推定理論曝露量の比をTER（Toxicity Exposure Ratio, エンドポイント/推定理論曝露量）として求め、安全性許容基準値（Acceptable trigger value）と比較し安全性を評価する。低次評価では、鳥類1種（コリンウズラあるいはニホンウズラ）の急性経口投与試験データが求められ、農薬の

使用方法によって親動物の曝露や繁殖期の営巣への曝露が否定できない場合は、鳥類1種の繁殖性試験のデータが必要となる。一方、哺乳類評価では、ヒト健康影響評価のため実施されるラットの急性経口投与試験と、2世代繁殖性試験など長期試験のデータを使用する。

各試験のエンドポイントは、急性経口投与試験では半数致死量LD₅₀（Lethal Dose 50%）、繁殖性試験では最大無影響濃度NOEC（No Observed Effect Concentration）または最大無影響量NOEL（No Observed Effect Level）である。そのうち、餌中の濃度単位（mg/kg dietまたはppm）で表記されるNOECについては、摂餌量に基づき体重1kg当たりのNOEL（単位はmg/kg

b.w./day) に変換して評価に用いる。

EUの曝露ルート (Fig. 3) の考え方は、曝露の頻度や量が最も高いと想定される経口を最重要経路と位置づけ、餌および飲水の経口曝露シナリオ、並びに生物濃縮からの曝露シナリオを設定し推定理論曝露量を求める。尚、EU評価法では使用方法 (茎葉への液剤スプレー散布、土壌への粒剤散布、種子処理) に応じた曝露シナリオの例示もあるが、ここでは代表的な使用方法である茎葉へのスプレー散布に絞って紹介する。



* : covered by Tier-1 scenarios

Fig. 3 Relevant exposure routes dependent on the plant protection product to be assessed in EU

例えば、餌の推定理論曝露量DDD (Daily Dietary Dose) の計算は、以下に示した式からも分かるように、体重当たりの摂餌率FIR/b.w.に農薬散布後の餌中予想濃度Cを乗じて求める。忌避係数AV、散布区域内で摂餌する比率PTおよび餌中の餌種類比率PDなどの要因も曝露量の算出に用いられるが、低次評価では初期設定値の1とする。

$$DDD = (FIR/b.w.) * C * AV * PT * PD$$

DDD: Daily Dietary Dose (mg/kg b.w./day)

FIR : Food intake rate of indicator or generic focal species (g fresh weight/day)

b.w. : Body weight (g)

C : Concentration of compound in fresh diet (mg/kg diet)

AV : Avoidance factor (0: no avoidance, 1: complete avoidance)

PT : Fraction of diet obtained in treated area (0~1)

PD : Fraction of food type in diet (0~1)

また、飲水を介する曝露では、植物の葉腋に溜まる散布液および畑内の水溜り液からの曝露を想定したLeafシナリオおよびPuddleシナリオに従い評価する。

もし、これら評価でTERが許容基準を下回る場合には、更に様々な精緻化を通じた安全性の評価を行う事となる。例えば餌曝露の場合には、実際の餌中濃度の実測、公表文献や各種食性などをまとめたBIRD BIBLE¹⁶⁾ やMAMMAL BIBLE¹⁷⁾といったデータベースに基づく初期設定値 (AV、PD、PTなど) の精緻化、施用時期を考慮した実際に曝露されうる対象種の絞込みによる推定理論曝露量の見直し、あるいは追加生物種の試験や既存試験の毒性パターンの解析、個体群モデリング、野外試験の実施¹⁰⁾などが考えられる。

尚、生物濃縮性と食物連鎖の懸念から、logPow (オクタノール水分配係数) > 3の農薬の場合、ミミズを餌とする鳥類・哺乳類の評価、魚を餌とする鳥類・哺乳類の評価および食物連鎖を介した生物蓄積性 (biomagnification) の評価を行う。生物蓄積性に関する評価では、陸生脊椎動物の食物連鎖を想定し、低次栄養段階の動物を捕食するハヤブサやキツネなどの高次捕食者、更にはワシ、オオヤマネコ、オオカミなどの最上位捕食者の評価を段階的に行う。

② ハチ^{8), 9), 15)}

閉鎖空間での貯穀用途や受粉媒介生物のいない温室用途などミツバチへの曝露が考えられない限定使用の農薬以外、セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*) の急性経口および急性接触試験は必須である。影響評価に用いられるエンドポイントはLD₅₀ (μg/bee) で、散布量との比であるHQ (Hazard Quotient, 散布量 (g/ha) /LD₅₀) を算出し、HQが50を下回った場合に安全であると判断される。一方、化合物がIGR (Insect Growth Regulator) の場合は、ハチ幼虫への影響を評価するBee brood feeding試験も必要である。もし、リスク評価でHQ ≥ 50であれば、高次試験である残毒 (Residue) 試験や野外でのケージ (Cage) 試験、トンネル (Tunnel) 試験、圃場試験などで安全性を評価する。

③ 非標的節足動物 (ハチを除く有用昆虫など)^{8), 9), 15), 18)}

ミツバチと同様、曝露が考えられない限定使用の農薬以外は必須の試験である。実施および評価の基準を記したESCORT2ガイダンスドキュメント¹⁸⁾に従い、農薬の使用形態によって供試生物種を選択するが、標準の2種 (寄生性ハチの一種: *Aphidius rhopalosiphii*、捕食性ダニの一種: *Typhlodromus pyri*) を用い、ガラス

板に農薬を塗布した試験を行い、半数致死散布量であるLR₅₀ (Lethal Rate 50%, g/ha) を求める。得られたLR₅₀と曝露予想量 (g/ha) から、in-field (圃場内) と off-field (圃場周辺) のHQ (曝露予想量/LR₅₀) を算出し、HQが2を下回った場合に安全であると判断される。曝露予想量には、in-fieldでは散布量および多回散布係数MAF (Multi Application Factor) を、off-fieldでは散布量、MAF、ドリフト率および植物分布係数を乗じて算出する。尚、HQ算出に於いて、節足動物種の多様性を考慮し、off-field評価で種多様性不確実係数の10を乗じる配慮もなされる。

もし、リスク評価でHQ ≥ 2であれば、供試生物種を増やして高次試験により影響評価を行う。高次試験では、ガラス板ではなく実際の植物の葉を用いた試験 (Extended laboratory test) や残毒 (Aged residue) 試験、野外での圃場試験などで安全性を確認する。尚、高次試験における評価基準は、影響の回復性に着眼され、in-fieldでは1年以内、off-fieldでは生態学的に許容される期間内での回復性となっている。

④ 土壌生物^{8), 9), 15)}

土壌施用あるいは土壌汚染が想定される場合に必須であり、代表種であるミミズの他、土壌微生物、場合によってはミミズ以外の大型土壌生物の評価が必要である。

(i) ミミズ

シマミミズ (*Eisenia fetida*) を供試生物にOECD人工土壌を用いた急性毒性試験からLC₅₀を求め、土壌予想濃度PEC soil (Predicted Environmental Concentration in soil、土深5 cm、土密度1.5) の初期値との比であるTER (LC₅₀/PEC soil) を算出し、TER ≥ 10であれば安全であると判断される。もし、TER < 10であれば、長期試験である繁殖性試験によって影響を評価する必要がある。農薬への長期曝露の可能性が想定される場合 (野外の土壌中DT₉₀ > 365日あるいは農薬の使用回数が年6回を超える場合は必須、DT₉₀ = 100~365日で使用回数3~6回ではケースバイケースで要求され、DT₉₀ < 100日かつ使用回数 < 年3回では不要; DT₉₀、農薬が90%減衰するに必要な期間) も繁殖性試験を行う必要がある。繁殖性試験では、リスク評価上のエンドポイントであるNOECと別途算出のPEC soil初期値とを比較してTER (NOEC/PEC soil) を算出し、TERが5を上回った場合に安全であると評価する。もし、TER < 5であれば、天然土壌を用いたラボ試験や圃場試験などのオプションにより安全性を評価する。

(ii) 土壌微生物

牧草地などから採取した土壌に最大PEC soilを想定した試験濃度の農薬を処理し、二酸化炭素生成量およ

び硝酸体窒素生成量の経時推移により微生物の炭素無機化および窒素変換を指標として、28日から最長100日以内に無処理対照区との差が25%以内になれば安全であると評価される。

(iii) 土壌大型無脊椎動物

野外の土壌中DT₉₀ = 100~365日で、かつ、ミミズ長期TER < 5あるいは土壌微生物への影響 > 25% (対無処理対照区) に加え、非標的節足動物の標準試験HQ ≥ 2の場合、トビムシの一種 (*Folsomia candida*) またはトゲダニの一種 (*Hypoaspis aculeifer*) の繁殖性試験によって影響評価を行う。得られたNOECとPEC soilとを比較し、TER (NOEC/PEC soil) が5を上回れば安全であると評価される。

トビムシまたはトゲダニ試験で安全性が確認できない場合やDT₉₀ > 365日の場合は、高次試験の一つとして、物質循環への影響を評価する観点から有機物分解能を指標とした有機物分解試験 (Litter bag test) による評価を行う。この試験では、シミュレーションモデルにより求められる長期使用後に安定水準に達する農薬の土中濃度 (プラトー濃度) で散布された野外圃場に所定量の藁を埋設し、その後1週間以内に年間最大施用量の農薬を散布して、藁重量の減衰を6~12ヶ月間経時的に無処理対照区と比較しながら評価する。

⑤ 非標的植物^{8), 9), 15)}

殺鼠剤や種子処理剤、温室内での施用など曝露が無視しうる場合を除いて評価が必要となる。薬効・薬害などの初期評価スクリーニング情報が活用される第1段階、6~10種の植物を用いた用量相関性の試験から50%影響用量ER₅₀ (g/ha) を求め散布量と比較する第2段階、野外試験に基づく第3段階といった段階的な評価手法が提示されている。除草剤や植物生長調節剤は第2段階以上の評価が要求される。

⑥ 代謝物の評価⁹⁾

農薬製剤中の有効成分 (いわゆる親化合物) から環境中で生物学的あるいは非生物学的過程を経て形成される分解物 (代謝物) については、その生成量などを踏まえ、影響評価する必要がある。土壌代謝試験などで10%以上認められた主要代謝物 (major metabolite) では急性毒性試験などを通した評価を行うが、10%未満の代謝物 (minor metabolite) については、例えば毒性が親化合物より10倍強いと仮定した場合の仮想毒性値など関連情報を活用して評価する事も行われている。

(2) 米国

米国登録でEPA評価の対象とされる鳥類・哺乳類、ハチおよび非標的植物での評価指標および許容基

Table 3 Data requirements and parameters for exposure/risk for the pesticide registration in US (Tier-1)

Taxonomic groups	Required data	Endpoints	Parameters for exposure	Parameters for risk	Level of concern
Birds	Acute: Acute oral study	LD ₅₀	Dose-based EEC	Dose-based RQ	0.5
	Short term: 5-day dietary study	LC ₅₀	Dietary-based EEC	Dietary-based RQ	(0.1 for endangered species)
	Long term: Reproduction study	NOEC			1
Mammals	Acute: Acute oral study	LD ₅₀	Dose-based EEC	Dose-based RQ	0.5
	Long term: Reproduction study (or Teratology study)	NOEC or NOEL	Dietary-based EEC or Dose-based EEC	Dietary-based RQ or Dose-based RQ	(0.1 for endangered species) 1
Bees	Acute contact study	LD ₅₀	–	–	< 11 µg a.s./bee
Non-target plants	Seedling emergence study	NOEC	Application rate or 3 times EEC	–	< 25% adverse effect
	Vegetative vigor study				

RQ = EEC or Application rate/Toxicity endpoint, a.s. = active substance

準¹¹⁾, 12), 19)–21)の概要を以下に概説する (Table 3)。基本的な考え方はEUと同様であるが、米国での絶滅危惧種への配慮がなされているのが特徴と言える。また、影響評価には、環境中予想濃度/エンドポイントであるRQ (Risk Quotient: TERの逆数) を利用している。

① 鳥類・哺乳類¹¹⁾, 12), 19)–22)

農薬の使用形態によって、鳥類2種 (スズメ目1種、コリンウズラまたはマガモのいずれか1種) の急性経口投与、鳥類2種 (コリンウズラ、マガモ) の5日間混餌投与および繁殖性の試験の実施が必要となる。尚、液体製剤の温室での使用や室内使用の場合は、急性経口投与試験のデータは不要である。一方、哺乳類では、ヒト健康影響評価で実施されるラットの急性経口投与試験や2世代繁殖性試験など長期試験のデータを評価し、その結果次第で野生種を用いた急性毒性試験などが求められる事もある。

影響評価に用いられる鳥類・哺乳類の毒性試験のエンドポイントは急性経口投与試験のLD₅₀、5日間混餌投与試験 (鳥類のみ) のLC₅₀、繁殖性試験ではNOECないしNOELである。これらエンドポイントは、環境中予想濃度EEC (Estimated Environmental Concentration) と比較してRQ (EEC/エンドポイント) を算出し、基準値LOC (Level of Concern) との比較を行う。

米国にもEU同様に処理方法の違い (茎葉への液剤スプレー散布、土壌への粒剤散布、種子処理) に応じた評価シナリオ²²⁾がある。ここでは茎葉へのスプレー散布の場合について述べる。急性経口評価に於いては、鳥類および哺乳類とも小型、中型および大型の各体重サイズ別に補正されたShort grassや種子、昆虫などの餌中残留量Dose-based EECと、エンドポイントを各体重サイズ別に補正したAdjusted LD₅₀とを比較する。短期摂餌および長期影響評価に於いては、鳥類では各種餌中濃度Dietary-based EECとエンドポイント (LC₅₀、NOEC) を、哺乳類ではそれに加えDose-based EECと

Adjusted NOELを比較する。影響評価でRQがLOCを上回った場合、例えば実際の餌中濃度の実測や、初期設定値 (餌中半減期など) の精緻化などにより、曝露レベル軽減による高次評価が図られる事になる。それでも安全性に懸念が残る場合は、野外試験など更なる試験を実施して影響評価を行う事となる。

② ハチ¹¹⁾, 12), 19)–21)

農薬の使用方法によって、セイヨウミツバチの急性接触試験の試験データが必要となる。影響評価に用いられるエンドポイントはLD₅₀ (µg/bee) で、LD₅₀ < 11 µg/beeの場合は、高次試験の残毒 (Residue) 試験や受粉媒介者の圃場試験を通じた評価が必要となる。

③ 非標的植物¹¹⁾, 12), 19)–21)

ハチと同様に使用方法によって、Tier-1評価に位置付けられた実生の出芽試験および生長試験が必要となる。実施用量あるいはEECレベルの3倍量で試験を行い、無処理対照区との比較で25%以上の毒性影響が認められれば、以降段階的に高次試験として用量相関性を評価するTier-2試験や、Tier-3試験として圃場試験によって影響評価を行う。

(3) 日本

日本におけるデータ要求¹³⁾の対象生物群は鳥類、ミツバチ、天敵昆虫および蚤で、農業に関連した産業への配慮が窺える一方で、陸域生態系への定量的リスク評価は行われておらず、現時点では、ハザード評価のみに基づく、製品ラベルへの注意事項によるリスク管理に止まっている。

① 鳥類¹³⁾, 23)

急性経口投与試験を実施し、強い毒性 (LD₅₀ < 300 mg/kg) が認められた場合、混餌投与試験を行う。毒性が弱い場合には、注意事項は不要である。

② ハチ^{13), 23)}

養蜂および受粉用昆虫の双方への影響評価の観点から、セイヨウミツバチに対する急性毒性試験（急性経口試験または急性接触試験）を行う。ただし、農薬の剤型や使用方法などから、ミツバチが当該農薬に曝露される恐れがないと考えられる場合（例：粒剤、倉庫くん蒸剤など施設内でのみ使用）には試験成績の提出は免除される。急性毒性試験の結果、強い毒性が認められる場合には圃場試験が求められる。LD₅₀値が11 µg/bee以上、あるいは農薬登録申請における最高薬量で影響が認められない場合には、注意事項は不要である。

③ 天敵昆虫など^{13), 23)}

生物農薬としての天敵および土着の天敵への影響評価の観点から試験が求められる。捕食昆虫類（双翅目、半翅目、鞘翅目、脈翅目）、寄生蜂類（膜翅目）、クモ目、捕食性ダニ類（ダニ目）から2目3種以上を供試生物として選択し、農薬登録申請における最高薬量で急性毒性試験を行う。急性毒性試験の結果、強い毒性が認められる場合は圃場試験が求められる。毒性が弱い場合には、注意事項は不要である。

④ 蚕^{13), 23)}

農薬登録申請における最高薬量を散布し、風乾した後の桑葉を給餌する急性経口毒性試験を行う。ただし、農薬の剤型や使用方法などから、蚕が桑葉を摂取する事などにより当該農薬に曝露される恐れがないと認められる場合（例：粒剤、倉庫くん蒸剤など施設内でのみ使用）には試験成績の提出は免除される。急性毒性試験の結果、強い毒性が認められる場合は、農薬処理後所定の日数を経過した葉を給餌する残毒試験を行う。蚕影響試験成績の結果、毒性が弱い場合には、注意事項は不要である。

3. 最近の動向

世界的に見ても早くから導入された欧米の評価体系でさえ、自然環境、生物および生態系の複雑さ、生態学的に未解明な点の多さ、その結果として関連する影響評価の困難さから、現行評価体系や評価手法には様々な課題点があり、陸域生態影響評価法の更なる研究・検討、改良・提案が行われている。例えば、EUでは初期設定値を多用する事により極端に保守的な評価になっていた従来の鳥類および哺乳類リスク評価体制を改良し、対象作物の種類や形態、農薬の使用方法や使用時期、並びに曝露されうる動物種の生態学的な特性をそれぞれ組み合わせた広範囲な低次評価シナリオが最近導入された¹⁰⁾。また、非標的節足動物、ミツバチあるいは土壌生物についても、ESCORT3²⁴⁾、

ICPBR²⁵⁾あるいはIRIS²⁶⁾などのワークショップで影響評価法に関する議論が活発であり、それらの動向も踏まえた陸生生物全般に関するEUリスク評価ガイダンスドキュメントの改訂の動きもある²⁷⁾。

一方、試験要求基準の見直しも図られ、米国では最近の基準改定¹²⁾では、Songbirdsへのリスクを直接評価するスズメ目1種の急性経口投与試験が求められようになった（当初、Red-winged blackbirdハゴロモガラスが推奨種と提案されたが、野生種で捕獲する必要があるなど取り扱い上の難しさから具体名は省かれた）。EUでは、嘔吐発現による過小評価の懸念からマガモが推奨種から外れ、鳥類5日間混餌投与試験も得られるデータの生態毒性的意義の不明さおよび動物福祉の観点から標準試験項目から外れた¹⁰⁾。また、土壌生態系では機能面の試験（土壌微生物試験、有機物分解試験）の取り扱いについて審議中で、両生類や爬虫類に対するデータを試験要求項目に組み込もうとする動きもある²⁸⁾。

最近の内分泌攪乱化学物質に関する規制動向では、米国で化学物質の内分泌攪乱（ED）作用の有無を見極めるため内分泌攪乱化学物質スクリーニングプログラムEDSP（Endocrine Disruptor Screening Program）が本格稼動し、その一環であるTier-1スクリーニングデータ要求が2009年に発効され進行中である²⁹⁾。EDSPでは、エストロゲン、アンドロゲンあるいは甲状腺ホルモンに関する機能に対する影響評価を主体として、Tier-1スクリーニングとTier-2テストの2段階の試験体制を採用している。Tier-1スクリーニングは、生物の内分泌系に対する化学物質の作用の検出を目的とした5種類の試験管内（*in vitro*）試験と6種類の動物（*in vivo*）試験より構成され、Tier-2テストは、化学物質の生物に対する有害な影響を確認する為の試験で、現在その妥当性検証が実施されている。これらの中で甲状腺機能への影響を高感度に検出できる系はヒト健康影響試験としても限られ、環境生物のカエルを用いた両生類変態試験（Amphibian metamorphosis assay）がTier-1スクリーニングに組み込まれている。その評価項目の特殊性のみならず、陸域生態系で重要な位置づけの両生類への影響を評価する観点から、カエルを用いた当該試験の重要性が増している。また、陸域生物の影響評価手法として鳥類2世代繁殖性試験法がTier-2テストとして開発中である³⁰⁾。

一方、EUに於いては、生態系に対し潜在的に残留性・生物濃縮性・ED作用など深刻な影響を及ぼす化合物の上市と使用を禁止する一律の基準（cut-off criteria）を農薬登録規則に導入する法律が発効され³¹⁾、上述の定量的影響評価とは別の新たな基準として配慮が必要になっている。

陸域生態影響評価における高次試験、新たな取り組みなどの具体例

1. 高次試験の具体例

農業としての本来の生物活性あるいは環境挙動から、当社の一部の農薬についても陸域生態系への影響が懸念された。しかし、野外圃場を用いた精緻な高次試験を実施する事で、その安全性を示す事ができたEUでの具体例を以下に紹介する。

(1) ピリプロキシフェンのミツバチ野外試験

殺虫剤ピリプロキシフェンのミツバチ成虫に対する急性毒性は非常に弱く（セイヨウミツバチ、 $LD_{50} = 74 \sim >100 \mu\text{g}/\text{bee}$ ）、また、ピリプロキシフェン濃度が25 ppmになるよう人工飼料（花粉）に添加しコロニー（蜂群）に給餌した実験に於いても幼虫羽化に対しては無影響であった³²⁾。ただ、当剤が昆虫幼若ホルモン類縁体に分類される昆虫成長調節剤である事から、実際の場面を想定したミツバチ幼虫の発育および変態に及ぼす影響の有無をより精緻に確認しておく必要があると考えられた。その場合、社会性昆虫であるミツバチの特性、すなわち、コロニーにおける女王蜂と働き蜂が各種内役や外役を分業し、規則性のある幼虫発育を呈し、更に餌である蜜や花粉を複雑かつ上手くエネルギー循環させる^{33)~36)}などの特異な生態を考慮する必要がある。また、実際の使用場面では、作物やその生育状態などによってミツバチの蜜源の有無や作物への嗜好性も異なる為、その点への配慮も必要となる。一方で、ミツバチ幼虫の発育に焦点を当てた野外試験の詳細なテストガイドラインがない事から、ミツバチに関する国際的な標準試験法^{37), 38)}を参考に試験デザインを



Fig. 4 Photograph of the test substance treatment to the testing field



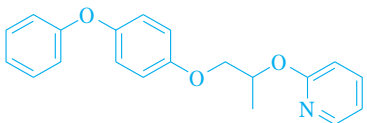
Fig. 5 Photograph of the honeybee hives set aside the testing field with dead bee traps in front of their entrances

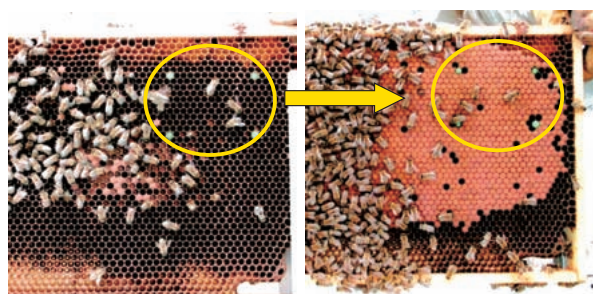
考案した。すなわち、ミツバチの嗜好性が高い標準植物 *Phacelia tanacetifolia* を用い、その満開期にコロニーを用いた野外影響評価試験を実施し、当剤の影響を調査する事とした（Table 4、Fig. 4、Fig. 5）。

評価期間はピリプロキシフェンの作用ポテンシャル、コロニー内での複雑なエネルギー循環および野外試験の不安定さなども踏まえ、標準的な野外試験法の1~2週間^{37), 39)}よりも期間を延長した薬剤処理後2ヶ月間とし、その間の外役蜂の訪花、収穫活性および死亡個体数、並びに幼虫発育サイクルを観察する事でコロニー状態および幼虫発育を評価した。ミツバチコロニーは働き蜂により恒温に保たれ、卵は一定期間で羽化する。女王蜂の産卵した娘蜂の卵は3日間で孵化し、孵化幼虫は内役蜂に給餌され6日後に蛹化すると共に幼虫を収容・養育するセル（巣房）は有蓋化され、その12日後に羽化する³⁵⁾事が知られている。この発育サイクルを踏まえ、巣板中の卵あるいは幼虫の収容されているセルの領域を予め虫ピンを用いて特定し（Fig. 6）、個別セル中の幼虫の発育を2サイクル観察する事で、幼虫の発育への影響を精緻に評価した。

その結果、巣板中で特定した卵および幼虫とも、ピリプロキシフェン処理区は対照区と同様に健全に成虫に発育する事が確認された（Fig. 7）。一例として、ピ

Table 4 Outline of the honeybee field test for pyriproxyfen focusing on brood and colony health

Test Organism:	Honeybee (<i>Apis mellifera</i>)
Test Unit:	Colony (ca. 60,000 – 80,000 worker bees)
Field site:	Germany, 0.5 ha/group, 3 km distance full flowering <i>Phacelia tanacetifolia</i> (bee attractive)
Test substance:	Pyriproxyfen 10%EC, active substance: Pyriproxyfen (insect growth regulator)
	
Test group:	treatment (75 g a.s./ha) and control, 4 colonies/group
Observation:	bee flight activity, foraging intensity, dead bees (hive and field), brood development, frame conditions, hive weight



Marked larval cells in the pre-exposed colony at Day -1

Development of larval cells into capped cells (pupae) in the pyriproxyfen treatment group colony at Day 7

Fig. 6 Photograph of the individual monitoring of honeybee brood development by marking cells in the comb

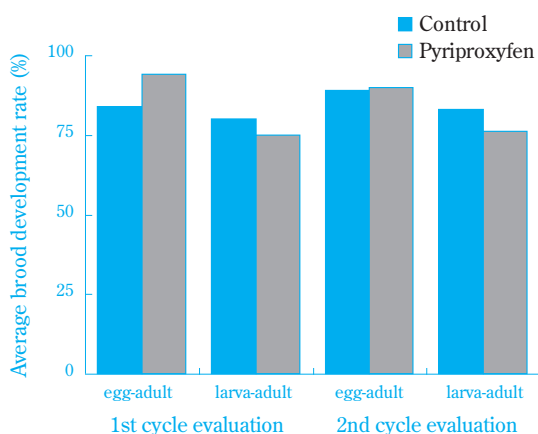


Fig. 7 Honeybee brood development monitored by individual cells in the field test for pyriproxyfen

リプロキシフェン処理区における散布直前から翌週にかけての幼虫収容セルの変化をFig. 6に示す。当初幼虫が観察されていたセルは翌週には予定通り蛹に変態した事を示すセルの有蓋化が確認できた。

また、ミツバチの習性としてコロニー内での死亡個体は羽化不全幼虫なども含めて巣箱入口から外に排除されるが^{37), 39)}、コロニーが移設など環境の変化に敏感に反応して、移設直後に一過性に巣箱入口付近で死亡個体が多くみられる事も知られている³⁷⁾。そこで、そのようなストレス要因の試験評価への悪影響を除く為、巣箱の試験圃場への移設後数日以上馴化させた後に薬剤散布する試験デザインを採用すると共に、確認のため巣箱入口にdead bee trap (巣箱から排除された死亡個体を回収できる装置：Fig. 5の赤いコンテナ部分)を設置し、死亡個体数を観察した。トラップを継続的にモニタリングして得られたピリプロキシフェン処理後のコロニーの平均死亡個体数は、処理前(馴化中)よりも明確に低レベルで、かつ、無処理区と同様であ

り、コロニーへのストレス負荷のない状況下でピリプロキシフェン処理による死亡個体の増加がない事が確かめられた。

更に、経時的に測定した巣箱重量に於いても、ピリプロキシフェン処理区と無処理区に差は全くみられず、健全に季節的な重量増加が認められた (Fig. 8)。

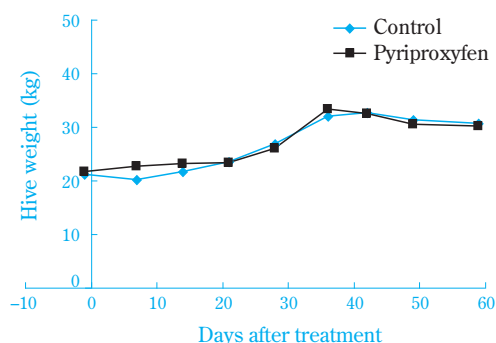


Fig. 8 Hive weight changes monitored during the field test for pyriproxyfen

これらの結果から、野外の現実的な曝露条件下でもピリプロキシフェンはミツバチ幼虫の発育およびコロニーに対して影響を及ぼす可能性は低い事が実証できた。

(2) エスフェンバレートの非標的節足動物野外試験

圃場環境は自然環境とは異なり、植生は偏り密度も調整され、除草や施肥などの人為作業も行われ、これらの要因が圃場に生息する節足動物の個体群の変動に影響を及ぼしうると考えられる。これに関連し、EUの非標的節足動物の影響評価における許容評価基準は、前述したように直接農薬が散布される圃場内 (in-field) と圃場内の生物の移入源であり農薬のドリフトにより微量であるが曝露されうる圃場周辺 (off-field) とで異なり、前者は1年以内の回復性、後者は生態学的に許容できる期間内での回復性と規定されている^{9), 18)}。

ピレスロイド系殺虫剤のエスフェンバレートは、その殺虫活性のためラボで行った高次試験に於いても一部の標準供試生物に対し影響を及ぼし、影響評価での許容基準に達しなかった事から、野外での影響評価試験を実施し、当剤の安全性を確かめる事とした。野外試験を行うにあたっては、EU登録申請上、散布回数および施用量ともに最悪条件と考えられた果樹施用条件下での非標的節足動物の影響を評価する事とし、更に許容基準の異なる圃場周辺での評価も的確に行う為、施用量である15 g a.s./ha試験区に加えて飛散(ドリフト)を想定した7.5および1.5 g a.s./haの試験区を設けた。個体群の評価には有用節足動物である捕食性ダニ、アリマキ捕食昆虫類、寄生種およびその他の捕食者に加え、餌生物や標的生物であるハダニやアリマキも観

Table 5 Outline of the apple field test for esfenvalerate evaluating effects on non-target arthropods

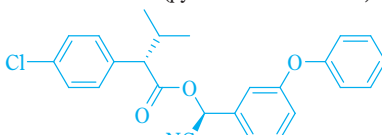
Test Organism:	Natural arthropods in orchard field
Field site:	France, apple field, ca. 81 m ² / plot × 4 plots/group
Test substance:	Sumi-Alpha® 5EC, active substance: Esfenvalerate (pyrethroid insecticide)
	
Test group:	treatment (1.5, 7.5, 15 g a.s./ha) and control, triplicate treatments (2 weeks interval)
Observation:	abundance of arthropods by appropriate methods (leaf sampling, beating tray, visual check); predatory mite & their eggs, aphid predators (e.g. lacewing, ladybird beetle, predatory bug), parasitic wasps, other predators (e.g. spider), prey (i.e. spider mites & aphids)



Fig. 9 Photograph of the test substance treatment by hand-held sprayer to the apple field

察項目に組み込み、餌不足による間接影響の評価も考慮した (Table 5, Fig. 9)。

観察された生物種の一例を Fig. 10 に示す。

捕食性ダニの個体数は無処理区の季節的な変動に比べて散布直後から 7.5 および 15 g a.s./ha 区では僅かな低下が認められたものの 1 月以内に無処理区と同レベルの個体数に回復し、1.5 g a.s./ha 試験区では観察期間を通じて影響は認められなかった (Fig. 11)。また、同時に観察した捕食性ダニの卵数も十分に計数されており、継続的な繁殖能力により個体数が回復する事が確認できた。

クサカゲロウなどのアリマキ捕食者の個体群も捕食性ダニと同様に、7.5 および 15 g a.s./ha 区で散布直後に無処理区に比べて明確な個体数低下が認められたが、真夏には無処理区も含め季節性的な変化で低個体数となった後、無処理区との比較に於いて違いが消失して

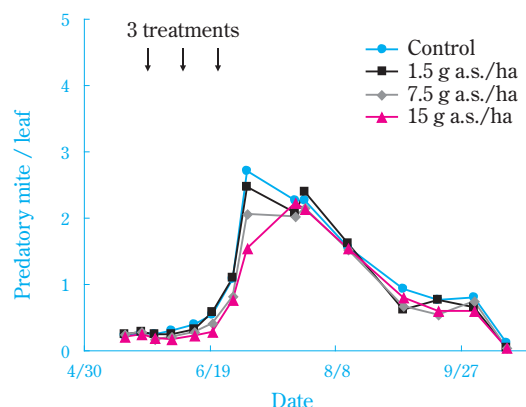


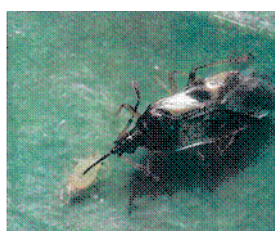
Fig. 11 Number of predatory mites during the apple field test for esfenvalerate



Predatory mite



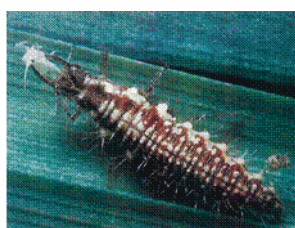
Parasitic wasp



Predatory bug
(sucking on an aphid)



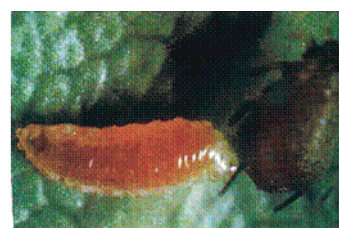
Ladybird beetle
(eating aphids)



Larval lacewing
(aphid predator)



Adult lacewing
(aphid predator)



Predatory midge larvae
(sucking on an aphid)

Fig. 10 Photographs of the typical arthropods observed in the apple field test for esfenvalerate

おり、散布後1ヶ月程度で個体数の回復性が確認できた (Fig. 12)。また、その推移は餌生物であり標的害虫であるアリマキ個体数の低下とも一致しており、別途実施の半野外試験におけるクサカゲロウの低毒性のデータなども踏まえると、アリマキ捕食者の散布直後の個体数低下はエスフェンバレート処理の直接影響ではなく、餌 (害虫のアリマキ) 不足による間接影響の可能性が示唆された。

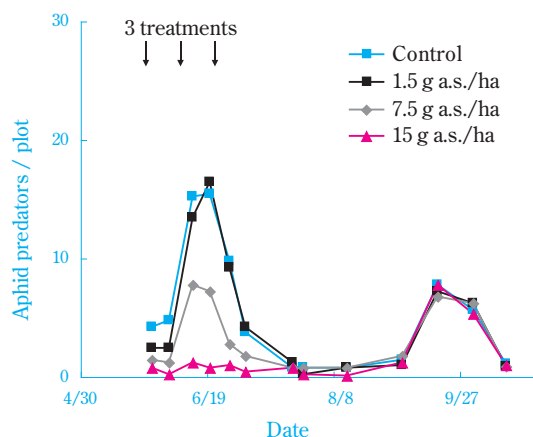


Fig. 12 Number of aphid predators during the apple field test for esfenvalerate

Table 6に示した通り、各種生物種の評価結果から、圃場周辺のドリフトでの曝露を想定した1.5 g a.s./ha試験区は無影響であり、EUにおける使用上の最悪条件での散布量および散布回数である15 g a.s./haの3回散布でも、いずれの生物群も1ヶ月以内の回復が確かめられ、非標的節足動物に対する安全性を確認する事ができた。

Table 6 Summary results of non-target arthropods in the apple field test for esfenvalerate

	Esfenvalerate treatment		
	1.5 g a.s./ha	7.5 g a.s./ha	15 g a.s./ha
Predatory mites	No effect	Recover within 1M	Recover within 1M
Spider mites	No effect	Recover within 1M	Recover within 1M
Aphid predators	No effect	Recover within 1M #	Recover within 1M #
Other predators	No effect	Recover within 1M #	Recover within 1M #
Parasitic wasps	No effect	Recover within 1M #	Recover within 1M #

M: month, #: possibly indirect effect due to food limitation

(3) プロシミドンの土壌の有機物分解機能評価 (Litter bag 試験)

殺菌剤プロシミドンは標準の土壌生物ラボ試験では、いずれの生物群に対しても影響は弱く、シマミズ 14d-LC₅₀ > 1000 mg a.s./kg、56d-NOEC = 3.750 kg a.s./ha (5 mg a.s./kg 相当)、土壌微生物25%影響レベル > 10 mg a.s./kgの良好な結果が得られており、これらのデータを踏まえると土壌生物群に対する影響の懸念は低いと考えられた。また、実際の施用の年間散布回数も少なく、野外における土壌中DT₉₀も1年未満 (349日、n = 3) の結果が得られていたが、土質によって土壌残留性が幾分か変動する可能性も示唆されていたことから、より確実な土壌生態系への安全性を確認しておく為、EU登録要件で高次試験として位置づけられ土壌での物質循環を評価するLitter bag試験と呼ばれる、文字通り藁入りの袋を用いる特殊な野外試験を実施した (Table 7)。

Table 7 Outline of the litter bag test for procymidone evaluating organic matter breakdown

Test Unit:	Litter bags (4 g of dry wheat straw)
Field site & Season:	Switzerland, 25 ~ 30 m ² /plot × 4 plots/group, May ~ November
Test substance:	KIMONO® 50SC, active substance: Procymidone (fungicide)
Test group:	treatment (3.752 kg a.s./ha, 2.5 times annual rate) and control
Treatment:	spray the litter bags on the test field, buried in the soil at 5 cm depth & marked the position
Measurement:	Ash free weight of dry residue of straw (1, 3 and 6 months after treatment)

土壌に埋設した藁束の分解に及ぼす影響を評価する試験で、圃場の土壌生物相の有機物分解の機能に着目したユニークな試験である。元々は1950年代から土壌生態学的な研究手法として始まり、落葉の種類や収容形態などを含めた条件比較などが様々な研究者から発表されている⁴⁰⁾。一般に、土壌における有機物の分解には、土壌微生物のみならずトビムシやダニといった中〜大型土壌動物 (体長0.2~2mm程度) や、ミミズやヤスデなどのさらに大型土壌動物 (体長2~20mm程度) などが関与し、また、生物によっては直接的な分解だけでなくミミズのように土壌の耕耘・攪拌といった条件醸成による間接的な寄与など様々な要因が複雑に関係している⁴⁰⁾。そういった観点から、土壌における有機物分解性は生態系の二つの重要な指標である構造と機能の

うちの後者に着目した有用な評価と言える。Litter bag 試験は、藁束を入れたナイロンメッシュの袋を土壌と共に薬剤スプレー処理した後に土中に埋設し (Fig. 13)、埋設した袋を経時的にサンプリングして、中の藁束の残存量を燃焼灰から定量し分解性を評価する^{9), 41)}。



Fig. 13 Photograph of the test field preparing the nylon mesh bags containing litter

無処理区およびプロシミドン処理区の経時的な藁束の分解率は Fig. 14 に示す通りで、両試験区に違いは認められず、土中埋設6月後には70%の良好な分解が得られ、実施用の圃場に於いても土壌生態系の機能維持に問題ない事が確認できた。

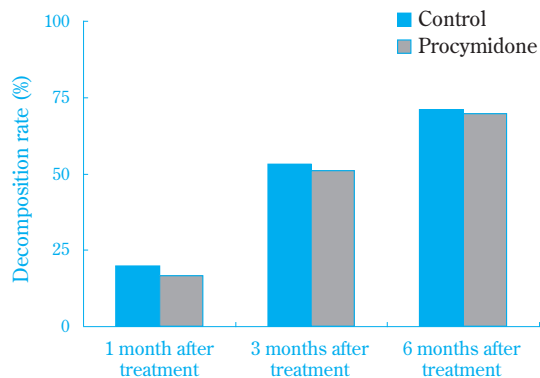


Fig. 14 Decomposition of straw in the litter bag test for procymidone

2. 新たな取り組みの具体例 ～鳥類胚/ED作用簡易評価系の構築～

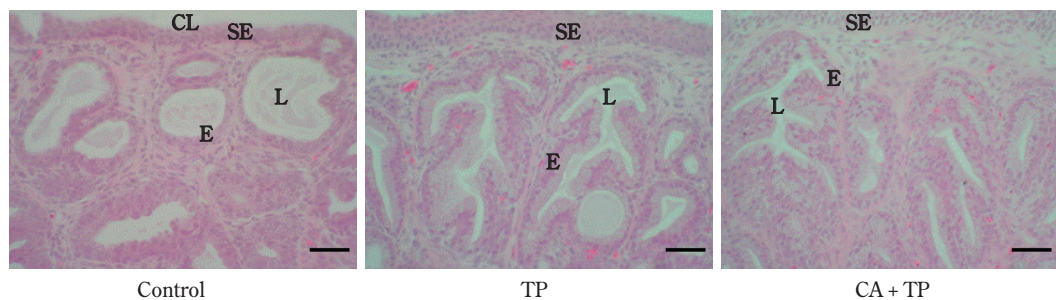
米国におけるEDSPの施行のほか、欧州における化学物質の登録・評価・許可および制限に関するREACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) 規則や農薬登録規則でのED作用の評価要求、国内でのSPEED98に端緒を發するED問題検討など、世界的にED作用に関する規制強化が図られている。このような状況の中、ED作用を的確に検出する為の各種毒性試験法の開発がOECD中心で進められ、

その一環として鳥類の2世代繁殖性試験法の開発が継続されているが確立には至っていない。一方、鳥類の簡便評価系の開発も検討されているが、雌性ホルモン攪乱に関する評価系構築の報告に比べ、雄性ホルモン攪乱ポテンシャルを検出する系の報告例は非常に少ない。唯一の雄性ホルモン攪乱作用の評価手法は成熟動物を用いる *in vivo* 法の為、飼育施設・設備の確保、特殊な実験操作、試験結果の変動など多くの問題点を有する。鳥類に対するED作用ポテンシャルの有無をより簡便かつ定量的に把握できる評価系があれば、剤の特性を開発早期に把握できED作用を見極める為の試験設計の一助とできる。そこで、鳥類における化学物質の雄性および抗雄性ホルモン作用の簡易評価系を検討する事とした。

ニホンウズラ胚における雄性ホルモン関連作用に対する評価指標として、肛門部にある総排泄腔腺 (クロアカ腺) の組織構造変化に着目し、ウズラの受精卵に雄性または抗雄性ホルモン様物質 (各々プロピオン酸テストステロン (TP)、酢酸シプロテロン (CA)) を投与した孵化直前の孵卵16日の胚を詳細に観察した。その結果、孵卵13日にTPを投与すると (TP区)、孵卵16日胚のクロアカ腺が対照区に比べ著しく変化し、腺細胞の丈と細胞質の粘液様物質の増加を伴う構造変化を呈した。一方、孵卵13日のTP投与の前日にCAを投与する (CA+TP区) ことで、TP単独投与で認められたクロアカ腺構造の変化がCAにより抑制される事が知られた (Fig. 15)。この変動する発達したクロアカ腺構造の出現割合を定量的に解析する事で、両作用物質の影響を評価できる事が分かった⁴²⁾ (Fig. 16)。

次に、クロアカ腺が成熟に伴い粘液多糖類を分泌する事に着目し、雄性ホルモンの刺激を受け発達したクロアカ腺細胞の細胞質中に、糖鎖との結合能を有するレクチンが陽性反応を示すかを検討した。十数種類のレクチンを用いてTP区およびCA+TP区の16日胚のクロアカ腺の組織化学検査を行った結果、TP区の発達したクロアカ腺細胞上皮に1種のレクチンが強く反応し、CA+TP区ではその陽性反応が抑えられる事を明らかにした (Fig. 17)。その反応の変動を活用し、クロアカ腺組織の単位面積当たりのレクチン陽性反応面積の割合を顕微鏡画像解析する事で、ウズラ胚における雄性および抗雄性ホルモン作用をより定量的に評価できる事を見出した⁴³⁾ (Fig. 18)。

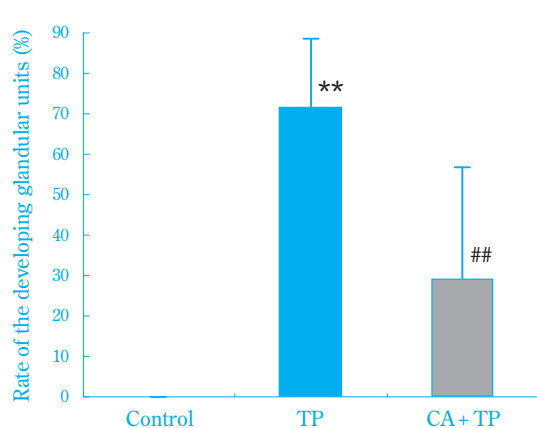
これら評価系の汎用性の実証から、核内雄性ホルモン受容体を介する雄性および抗雄性ホルモン性内分泌攪乱作用を広範囲の化学物質の評価に適用できるものと考えている。また、従前の成熟動物を用いた方法に比べ、生体の術的処理を必要とせず、特別な飼育施設や設備も不要で、簡便な実験施設内で試験を行う事が可能にした。



Hematoxylin and eosin staining. Scale bars = 30 µm.

CL = cloacal lumen, E = glandular epithelium, SE = surface epithelium, L = glandular lumen

Fig. 15 Sections of cloacal glands of Japanese quail embryo treated with corn oil (control), 300 µg of testosterone propionate (TP) or 75 µg cyproterone acetate and testosterone propionate (CA + TP)

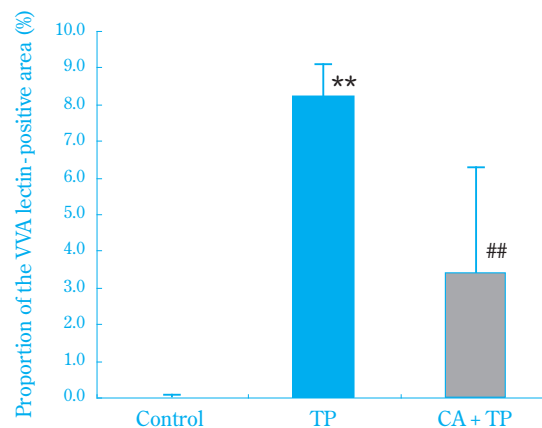


Values are mean ± SD (n = 10) of the ratio (%) of the number of developing glandular units to the total number of glandular units.

** : Significantly different from control (P < 0.01)

: Significantly different from TP group (P < 0.01)

Fig. 16 Effects on corn oil (control), 300 µg of testosterone propionate (TP) or 75 µg cyproterone acetate and testosterone propionate (CA + TP) on the development of the cloacal gland in Japanese quail embryo

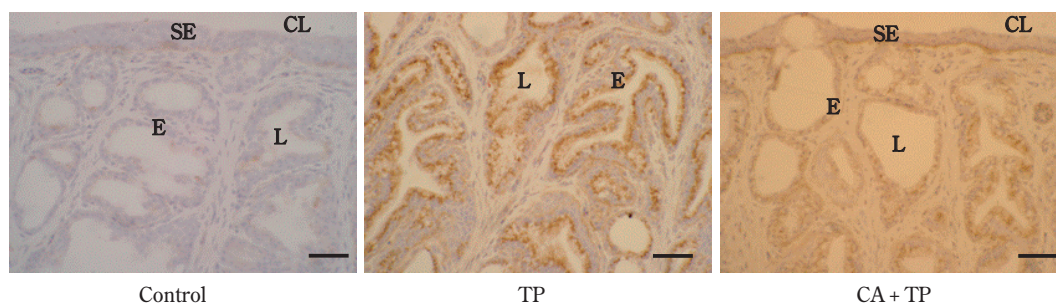


Values are mean ± SD (n = 8) of the ratio (%) of the VVA lectin-positive area in the unit square of the cloacal gland.

** : Significantly different from control (P < 0.01)

: Significantly different from TP group (P < 0.01)

Fig. 18 Effects on corn oil (control), 300 µg of testosterone propionate (TP) or 75 µg cyproterone acetate and testosterone propionate (CA + TP) on the appearance of VVA lectin-positive substances in the cloacal glandular cells in Japanese quail embryo



Scale bars = 30 µm.

CL = cloacal lumen, E = glandular epithelium, SE = surface epithelium, L = glandular lumen

Fig. 17 Sections of cloacal glands of Japanese quail embryo treated with corn oil (control), 300 µg of testosterone propionate (TP) or 75 µg cyproterone acetate and testosterone propionate (CA + TP) stained by *Vicia villosa* (VVA) lectin

今後の展望

農業の陸域生態系に対する影響評価は複雑かつ難解であり、詳細な生態影響評価が実施されている欧米規制当局に於いてでさえ科学の進歩に伴い大幅な改善が日々行われている。OECDテストガイドラインも生態影響試験は30手法に及び、現在もラボ標準試験の新たな試験種や試験法が検討されている。一方、国内の農業規制に於いては、欧米を参考に毒性指標と曝露レベルとを比較するリスクベースの評価を陸域生態系評価に導入する動きがある^{44), 45)}。欧米における評価手法がその地域での生態系に立脚したものである事をよく理解し、科学的評価手法の適切な解釈と日本固有の生態系を反映した現実的な影響評価シナリオの構築が望まれる。

そのような状況の中、陸域生態影響評価の分野に於いて、世界的な関心の高まりからミツバチに対する影響のリスク評価は益々重要になっている。ミツバチの毒性発現の詳細な解析と共に、ミツバチが曝露されうる様々なルートや期間、濃度などを考慮し、最新の関連知見や規制当局の評価なども常に把握・駆使した総合的な影響評価が必要になってくる。また、規制動向を踏まえると、これまで陸域環境生物の指標種としてあげられなかった両生類、中でもカエルを用いた影響評価が重要になっており、その試験系の構築も今後の検討課題である。

新たな取り組みの一例として紹介した鳥類胚を用いた簡易評価系なども含めて、今後より一層のノウハウおよび技術の集積に努め、これらを駆使する事で、当社農業の生態系への安全性を確認し、より環境にやさしい農業の開発を行っていきたい。

謝辞

鳥類胚を用いたED作用簡易評価系の構築に当たって、終始ご懇篤なるご指導を賜った広島大学大学院・生物圏科学研究科/吉村 幸則 教授に深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 宮本 貢, 田中 仁詞, 片木 敏行, 住友化学, **2008-I**, 26 (2008).
- 2) 内海 透, 日本農業学会誌, **35**, 52 (2010).
- 3) 生物多様性条約 (平成5年12月21日発行): (http://www.biodic.go.jp/biolaw/jo_hon.html).
- 4) 河村 武, 岩城 英夫 編, “環境科学 自然環境系”, 初版, 朝倉書店 (1990).
- 5) 環境省, “図で見る環境白書”, (<http://www.env.go.jp/policy/hakusyo/zu/h22/index.html#index>).

- 6) M. Begon, J. L. Harper and C. R. Townsend, “生態学 個体・個体群・群集の科学”, (堀 道雄 監訳), 京都大学学術出版会 (2003).
- 7) 内田 亨, “谷津・内田 動物分類名辞典”, 中山書店 (1988).
- 8) European Commission: Commission Directive 96/12/EC of 8 March 1996 amending Council Directive 91/414/EEC (1996).
- 9) European Commission: Working Document Guidance Document on Terrestrial Ecotoxicology Under Council Directive 91/414/EEC, SANCO/10329/2002 rev.2 (final) (2002).
- 10) European Food Safety Authority: Guidance Document on Risk Assessment for Birds and Mammals on request from EFSA, EFSA Journal 2009; 7 (12) : 1438 (2009).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, Federal Register, Vol. 72, No. 207 (2007).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, Code of Federal Regulations, 40 Part 158 (2008).
- 13) 農林水産省農産園芸局長, “農業の登録申請に係る試験成績について (平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知, 一部改正平成19年4月2日18消安第14851号)” (2007).
- 14) J. V. Tarazona and M. M. Vega, *Toxicol.*, **181-182**, 187 (2002).
- 15) European Commission: Council Directive 97/57/EC of 22 September 1997 establishing Annex VI to Directive 91/414/EEC (1997).
- 16) UK Health and Safety Executive: Bird bible, (http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web_Assets/PSD/registration_guides/Birdbible.pdf).
- 17) UK Health and Safety Executive: Mammal bible, (http://www.pesticides.gov.uk/uploadedfiles/Web_Assets/PSD/registration_guides/MammBible.pdf).
- 18) M. P. Candolfi, K. L. Barrett, P. J. Campbell, R. Forster, N. Grandy, M. C. Huet, G. Lewis, P. A. Oomen, R. Schmuck and H. Vogt: “Guidance Document on Regulatory Testing and Risk Assessment Procedures for Plant Protection Products with Non-Target Arthropods”, ESCORT2 workshop (2000).
- 19) U.S. Environmental Protection Agency, “Hazard Evaluation Division Standard Evaluation Procedure Ecological Risk Assessment, EPA 540/9-85-001” (1986).
- 20) U.S. Environmental Protection Agency, “Pesticide Reregistration Rejection Rate Analysis Ecological Effect, EPA 738-R-94-035” (1994).

- 21) U.S. Environmental Protection Agency, “Ecological Risk Assessment: Technical Overview”, (http://www.epa.gov/oppefed1/ecorisk_ders/), Last updated on Friday, March 7th (2008).
- 22) U.S. Environmental Protection Agency, “ECOFRAM Terrestrial Draft Report”, (<http://www.epa.gov/oppefed1/ecorisk/terrreport.pdf>) (1999).
- 23) 農林水産省生産局生産資材課長, “「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について(平成13年10月10日付け13生産第3986号農林水産省生産局生産資材課長通知, 一部改正平成19年4月2日18消安第14852号)” (2007).
- 24) F.M.W. de Jong, F.M. Bakker, K. Brown, C.J.T.J. Jilesen, C.J.A.M. Posthuma-Doodeman, C.E. Smit, J.J.M. van der Steen, G.M.A. van Eekelen, “Guidance for summarising and evaluating field studies with non-target arthropods, A guidance document of the Dutch Platform for the Assessment of Higher Tier Studies” (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601712006.pdf>) (2010).
- 25) International Commission for Plant-Bee Relationships (ICPBR), (<http://www.eppo.org/PPPRODUCTS/honeybees/honeybees.htm>).
- 26) European Food Safety Authority: “Scientific report of EFSA on the PPR Stakeholder Workshop Improved Realism in Soil Risk Assessment (IRIS) – How will pesticide risk assessment in soil be tackled tomorrow?”, The EFSA Scientific Report, 2009, 338: 1-32 (2009).
- 27) European Food Safety Authority: “Report on the PPR stakeholder workshop Protection goals for environmental risk assessment of pesticide: What and where to protect?”, The EFSA Journal 2010; 8 (7): 1672, (<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/1672.pdf>) (2010).
- 28) European Food Safety Authority: “Opinion of the Scientific Panel on Plant protection products and their residues (PPR) related to the revision of Annexes II and III to Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market - Ecotoxicological studies”, The EFSA Journal, 461, pp. 1-44, (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620770071.htm), (2007).
- 29) U.S. Environmental Protection Agency, Federal Register. Vol. 74, No. 71, (2009).
- 30) OECD, Detailed review paper for avian two-generation toxicity test, OECD Series on Testing Assessment (2006).
- 31) European Union: Regulation (EC) No.1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC (2009).
- 32) 波多腰 信, 岸田 博, 川田 均, 大内 晴, 磯部 直彦, 萩野 哲, 住友化学, **1997-I**, 4 (1997).
- 33) トーマス.D.シーラー (長野 敬・松香 光夫 訳), “ミツバチの知恵”, 青土社 (1998).
- 34) T.D.スィーレイ (大谷 剛 訳), “ミツバチの生態学”, 文一総合出版 (1989).
- 35) K.V.フリッシュ (桑原 万寿太郎 訳), “ミツバチの生活から”, 筑摩書房 (1975).
- 36) 坂上 昭一, “ミツバチの世界”, 岩波書店 (1983).
- 37) EPPO, “Guidelines for the efficacy evaluation of plant protection products PP1/170(3): Side-effects on honeybees; EPPO Standards (updated with ICPBR-recommendations)”, 19 (2000).
- 38) P. A. Oomen, A. De Ruijter, J. Van Der Steen, “Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides”, Bulletin OEPP/EPPO Bulletin **22**, 613 (1992).
- 39) Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Bundesrepublik Deutschland (BBA), “Guidelines for testing pesticides in registration procedures Part VI 23-1, EFFECTS OF PLANT PESTICIDES ON HONEY BEE” (1991).
- 40) 青木 淳一, “土壌動物学 –分類・生態・環境との関係を中心に–”, 北隆館 (1973).
- 41) J. Römbke, F. Heimbach, S. Hoy, C. Kula, J. Scott-Fordsmand, P. Sousa, G. Stephenson G., J. Weeks, “Effects of Plant Protection Products on Functional Endpoints in Soil”, EPFES workshop, Lisbon, April 2002 (2002).
- 42) T. Utsumi, and Y. Yoshimura, *Poult. Sci.*, **88**, 1052 (2009).
- 43) T. Utsumi, and Y. Yoshimura, *Poult. Sci.*, **90**, 168 (2011).
- 44) 環境省, “21世紀環境立国戦略(平成19年6月1日)”, (http://www.env.go.jp/guide/info/21c_ens/21c_strategy_070601.pdf).
- 45) 環境省, “平成20年度環境省予算(案)主要新規事業等の概要ー農薬による陸域生態リスク評価手法確立調査”, (<http://www.env.go.jp/guide/budget/h20/h20-gaiyo-2/124.pdf>).

PROFILE



内海 透
Toru Utsumi

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 農学博士
(現職：国際アグロ事業部)



片木 敏行
Toshiyuki Katagi

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
上席研究員 グループマネージャー
理学博士



宮本 貢
Mitsugu Miyamoto

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

中性子回折を用いた リチウムイオン二次電池用正極材 の結晶構造解析

住友化学株式会社

筑波研究所

塩 屋 俊 直

Neutron Diffraction Study of Cathode Materials for Lithium Ion Batteries

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Tsukuba Research Laboratory

Toshinao SHIOYA

The neutron diffraction method is a powerful tool for analysis of inorganic crystals. This method enables us to discuss details of transition metals as well as light elements, for example lithium and oxygen, in crystals. Moreover, it is possible to analyze crystals consisting of two or more different transition metals using this method. In this paper, a brief overview of the neutron diffraction method is provided and some applications of the method to analysis of cathode materials for lithium ion batteries are shown.

はじめに

リチウムイオン二次電池は高いエネルギー密度や高電圧、高サイクル寿命などの優れた特性をもつため、携帯電話やノート型パソコンをはじめとする携帯型情報端末機器や産業用機器の中で広く用いられている。近い将来、自動車・輸送機器、電力貯蔵、産業用機械・工作機械などにおける大型リチウムイオン二次電池の本格的な使用が予想される。

既に実用化されているリチウムイオン二次電池の例を Fig. 1 に示す。図のように正極、負極、および両極を隔離するセパレータが、電解液に浸された状態で構成されており、正極と負極の間をリチウムイオンが移動し、両極でそれぞれ酸化還元反応が生ずることで充電・放電が行われる。

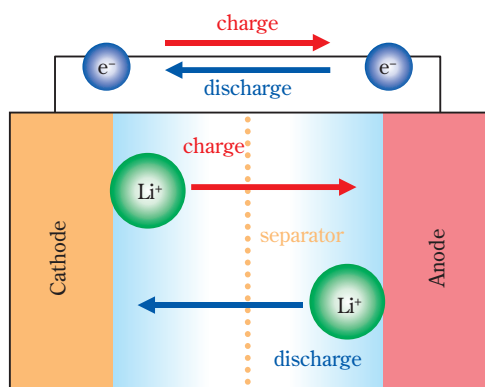


Fig. 1 Schematic of Li ion battery

正極材としては、広くコバルト酸リチウム (LiCoO_2) が用いられている。 LiCoO_2 は優れた特性を有する反面、コバルトが希少元素であることによるコスト高が問題となりつつある。近年、低コスト化を目指して正極材に埋蔵量の豊富なマンガン、コバルトよりは安価なニッケル、リン酸鉄などを使うものが開発されている。これらの正極材は、リチウムと遷移金属との複合金属酸化物の形態をとっており、リチウムの放出や取り込みに適した構造の結晶として用いられている。例えば、層状型構造の結晶のもの (Fig. 2)、スピネル型構造の結晶のものなどが検討されている。

一方、負極材にはグラファイトが広く用いられているが、次世代の材料として、ケイ素材料等も注目されている。ケイ素はリチウムとの合金化反応により、グラファイトの数倍から数十倍の容量を示すことが知られていたが、体積変化が大きく寿命が短いことが課題であった。近年、炭素材料などとの複合化による長寿命化に向けた検討がされている。

セパレータは、正極と負極の間に介在して、両極活物質の接触による短絡を防止する役割や電解液を保持してイオンの移動を確保する役割を担っている。近年の電池容量の高容量化に伴い、安全性を高めるために耐熱性といった機能も要求されてきている。そのようなものとしては、例えば、当社のポリオレフィン基材とアラミド耐熱層を組み合わせた耐熱性に優れたセパレータ (ペルヴィオ®) 等を挙げることができる。

高性能なリチウムイオン二次電池を得るためには、正

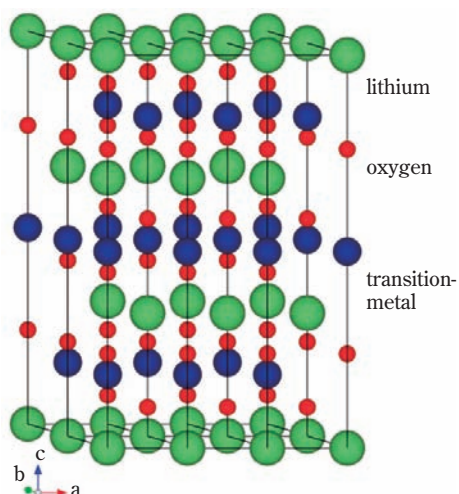


Fig. 2 Crystal structure of layered oxide

極材、負極材、セパレータ、電解液などの各部材の性能を向上する必要がある。負極材や電解液の高性能化には一定の目処が得られており、高性能化、特に高容量化には正極材の性能向上が必須と考えられている。

正極材の特性を向上させるために、遷移金属の一部を異種の金属元素で置換することが検討されている。そのため、置換元素が結晶中のどこに入っているか、また、どれくらい置換されたかなど、正極材の結晶構造を詳細に解析し、電池特性との関連を明らかにすることは高性能な二次電池を開発する上で重要である。また、充電後や放電後の正極材を解析の対象とすることができれば、充放電現象と結晶構造の変化とを関連付けられるため、開発の一層の加速が期待できる。

正極材の結晶構造を詳細に解析するためには、遷移金属の区別はもとより、軽元素であるリチウムや酸素についても解析する必要がある。軽元素と同時に遷移金属の種類も区別して議論できる構造解析手法としては、中性子回折による方法が適している。筑波研究所では、中性子回折に注目し、中性子回折による解析技術の検討に注力している。以下に検討の内容と適用例について述べる。

中性子回折の原理

中性子回折の原理は、X線回折と基本的に同じである。回折測定の詳細な説明は他の文献^{2), 3)}に譲るとして、ここでは、両者の違いを簡単に説明する。

回折現象は、干渉性散乱による。この干渉性散乱長が、X線と中性子では異なる。X線は、原子の電子と相互作用するので、干渉性散乱長は原子番号に比例する。そのため、電子を多く持つ（原子番号が大きい）元素からの散乱は強いが、軽元素からの散乱は弱くなる。これらの性質から、重元素中の軽元素についての定量

的な議論や、原子番号の近い元素を区別して議論することが比較的難しい。

一方、中性子線は原子核と直接作用するので、干渉性散乱長は原子番号に依存しない。そのため、X線では観察が難しい重元素中の軽元素を観察することや、区別が困難な原子番号が互いに近い遷移金属同士を区別することが比較的容易である。また、同位体を利用することで、干渉性散乱長を調節できることも特徴の一つである。

多くの利点を有する中性子回折ではあるが、国内においてその測定ができる施設は、日本原子力研究開発機構（JAEA）等に限られていた。しかし近年、中性子の産業利用推進プログラムやJAEA施設供用利用プログラムによって、産業利用が可能となってきた。また、大強度陽子加速器施設（J-PARC）が立ち上がり、産業利用を中心とした飛行時間（Time of Flight: TOF）型の粉末回折測定装置（BL20、iMATERIA）が茨城県によって導入された。これらにより、中性子回折は産業利用にとって身近なものとなってきた。

粉末回折パターンには、試料の様々な情報が含まれている。この回折パターンを用いてリートベルト解析を行うことによって、結晶の空間群や格子定数等の結晶構造パラメータが得られ、バルクの結晶構造に関する定量的な議論が可能となる。リートベルト解析とは、粉末X線・中性子回折パターンに含まれる情報を抽出するために、構造モデルに基づいて計算（シミュレーション）した回折パターンを実測の回折パターンに当てはめ、その残差二乗和を最小にするパラメータを最小二乗法によって精密化する手法である（Fig. 3）。詳細については、他の書籍^{4), 5)}を参照されたい。

ここで、結晶構造解析において重要な意味をもつ、サイト（site）とサイト占有率（site occupancy）につい

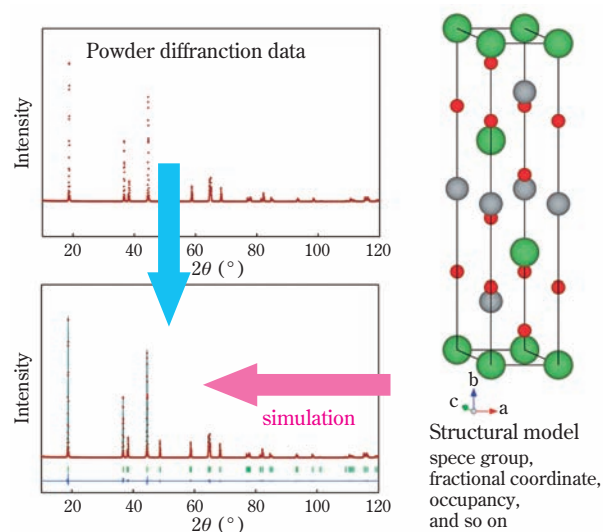


Fig. 3 Schematic of pattern fitting by Rietveld method

て説明する。サイトとは、結晶学的に等価な格子位置のことをいう。その格子位置に、ある原子が存在する場合には、サイトが占有されるといい、そのサイトは占有サイトと呼ばれる。例えば、 LiCoO_2 には3つの占有サイトが存在し、それぞれリチウムサイト、コバルトサイト、酸素サイトと呼ばれる。場合によっては、3aサイト、3bサイト、6cサイトなどと呼ばれる。前述の粉末回折パターンのリートベルト解析等を用いることにより、結晶の空間群とともに占有サイトを特定することが可能である。また、ある原子がそのサイトを占有する統計学的な割合をサイト占有率、または単に占有率ともいう。

リートベルト解析用のソフトウェアとしては、RIETAN-FP⁶⁾、FullProf⁷⁾、GSAS⁸⁾等が挙げられる。この中でも、RIETAN-FPは日本語の情報が充実しており、関連ソフトであるPRIMAや、本稿での結晶構造描画に用いたVESTA⁹⁾と連動して最大エントロピー法(Maximum Entropy Method : MEM)を用いた核(電子)密度の可視化が可能である。TOF型回折データの解析では、装置グループが開発したソフトを用いることになり、iMATERIAについては、Z-Codeパッケージ¹⁰⁾の一部であるZ-Rietveldがその役割を果たすと考えられる。

中性子回折とX線回折の比較

前述した遷移金属元素が複数種含まれる酸化物の例として、 $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ ¹¹⁾を例にとり、X線回折と中性子回折の違いを説明する。

$\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ の結晶構造は、Fig. 2に示すよ

うな層状型構造で、ニッケル、マンガン、コバルトが遷移金属層内に存在している。この遷移金属層内で遷移金属がどのように並んでいるかが電池性能と密接に関係していると考えられ、遷移金属の区別をして解析することが求められている。

遷移金属元素(ニッケル、マンガン、コバルト)が遷移金属層内にランダムに配列すると、規則的に配列するとも報告されている^{12), 13)}。そのような規則性の有無をX線回折だけで議論することは、一般的に言って難しいと考えられる。試しに、規則配列性の有無によってX線の回折パターンに差異があるかをRIETAN-FPを用いてシミュレーションしてみると、違いはほとんどみられない。一方、中性子回折を用いた場合、遷移金属の並び方に規則性があるか無いかは、回折パターンの違いとなって明確に表れることがわかる (Fig. 4)。

適用例

ここでは、中性子回折をリチウムイオン二次電池材料構造解析に適用した事例を二つ紹介する。はじめに、リチウムに着目した $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ の充電状態の解析について紹介する。次に、遷移金属の配列の規則性に着目した構造解析事例を紹介する。

1. $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ の充電による結晶構造変化

正極材は、充電によってリチウムが結晶中から抜けると、格子定数等の結晶構造が変化することが知られており、リチウムの移動と結晶構造変化は密接に関係

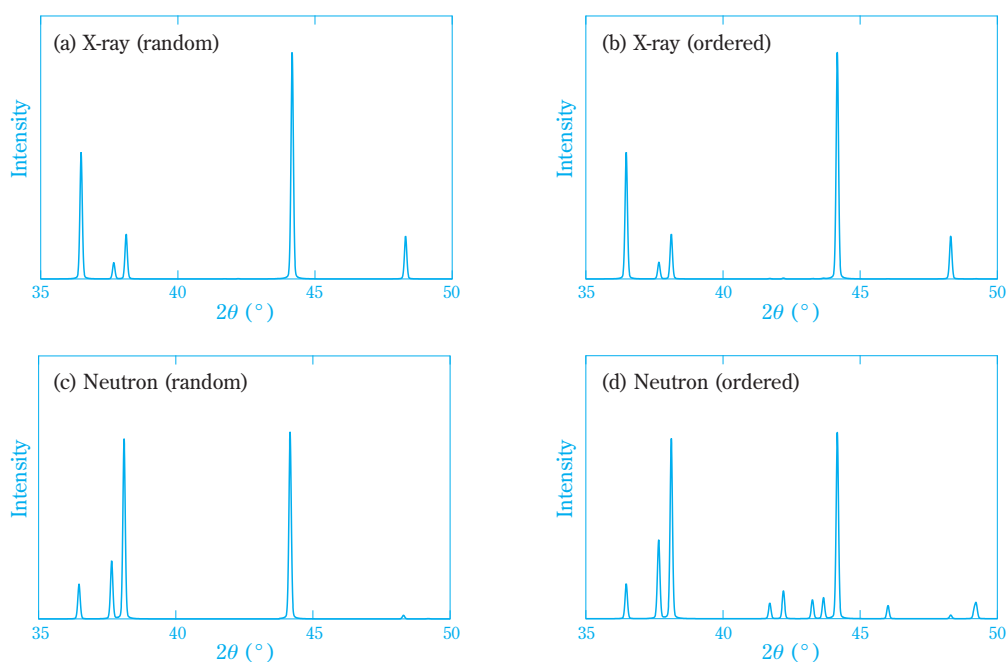


Fig. 4 X-ray diffraction simulations for $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ with (a) random or (b) ordered transition-metal layer and neutron diffraction simulations for $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ with (c) random or (d) ordered transition-metal layer

している。そのため、充電状態の結晶構造と充電前の結晶構造との比較で、充電のメカニズムが明らかになると期待できる。

実際の充電に伴う構造変化を解析するには試料量が多く必要なので、ここでは充電のかわりに化学的にリチウム抽出処理¹⁴⁾を施した試料を調製した。

得られた粉末試料について、それぞれバナジウムキャピラリ (6mmφ×6cm) に充填し、J-PARC 茨城県生命物質構造解析装置 (iMATERIA) において回折測定を行った。測定の結果得られた中性子回折プロファイルと比較すると、リチウム量の変化に伴い回折ピークがシフトしていたことから、リチウム量の変化に伴い結晶構造が変化していることが確認できた。これらの回折パターンを用いたリートベルト解析から、充電に伴う結晶構造の変化について議論することにする。

なお、本解析はJ-PARC中性子ビームライン (BL) 茨城県生命物質構造解析装置 (iMATERIA) の平成22年度下期 (2010B期) の成果公開型課題において実施したものである。

1価のリチウムと2価のニッケルはイオン半径が比較的似ているため、ニッケルの一部がリチウム層に、リチウムの一部が遷移金属層に入る現象が報告されている¹⁵⁾。そこで、未処理粉末について、層状構造モデル ($[\text{Li}_{1-m}\text{Ni}_m]_{3a} [\text{Li}_m\text{Ni}_{1/3-m}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3}]_{3b}\text{O}_2$) を用いて、Z-Rietveldを用いてリートベルト法によるフィッティングを行い、リチウム層の格子位置 (3aサイト) に混在するニッケルの占有率 m を可変パラメータとして解析した。

回折パターンとフィッティングの結果を Fig. 5 に示

す。実測 (上方の赤 +) および計算 (上方の青実線) による中性子回折パターン、両者の残差をそれらの下に示した。なお、18200 sec~19400 sec と 31390 sec あたりのブロードなピークと 21455 sec と 30340 sec の比較的シャープなピークは、装置自体のバックグラウンドやバナジウムホルダーに起因するもので、いずれも試料由来のピークではない。良好なフィッティングが得られており、未処理の $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ は、リチウム酸素八面体層と遷移金属 (ニッケル、マンガン、コバルト) - 酸素八面体層が積層する、空間群 R-3m の結晶構造をとっていると考えられる。

次にリチウム抽出処理後の結晶構造を解析するために、処理粉末についてリートベルト法によるパターンフィッティングを行った。ここでは、 $[\text{Li}_{n_1}\text{Ni}_{m_1}]_{3a} [\text{Li}_{n_2}\text{Ni}_{1/3-m_2}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3}]_{3b}\text{O}_2$ で表される構造モデルを用いて、未処理粉末の結晶構造を初期構造とした。ここでは、各サイトの占有率については、遷移金属元素 (ニッケル、マンガン、コバルト) の占有率を未処理粉末の解析結果に固定して、リチウム (3a) サイトと遷移金属 (3b) サイトのリチウム占有率 (n_1 , n_2) のみ精密化している。Fig. 6 は、3a サイトと 3b サイトのリチウム占有率の変化をリチウム脱離量 (x) の関数で示したものである。リチウムはその大部分はリチウム層から抜けているが、遷移金属層のリチウムも一部抜けていることがわかった。X線回折ではどのサイトからリチウムが抜けているかを精度良く調べるのは難しいが、中性子回折を用いることで遷移金属層からも抜けているということを定量的に議論することが可能である。

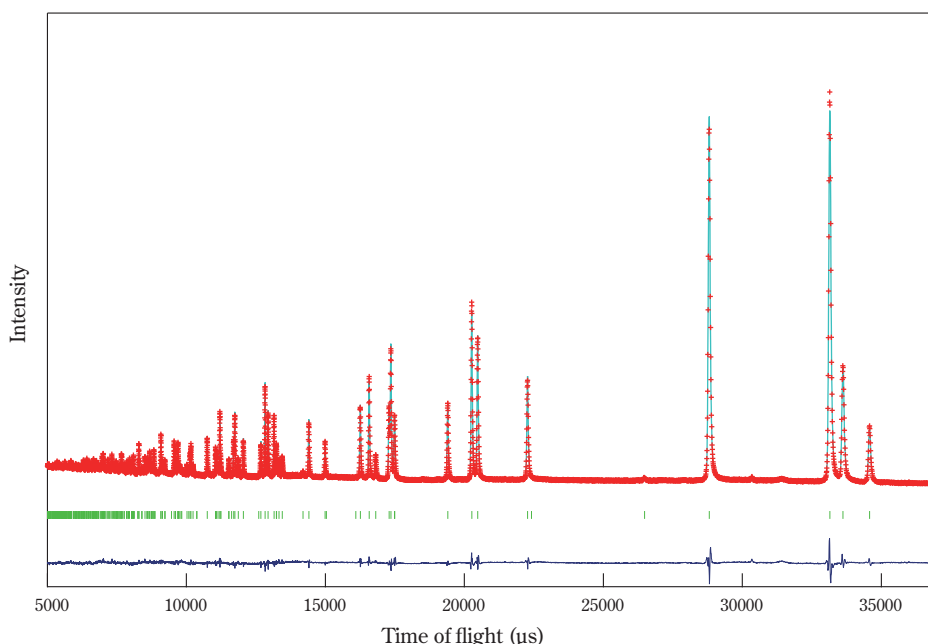


Fig. 5 Rietveld fitting patterns of the neutron diffraction data for the pristine $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$. Plus marks (red) are the observed data and the solid line (blue) is the calculated profile. The bottom line shows the difference between the observed and the calculated patterns.

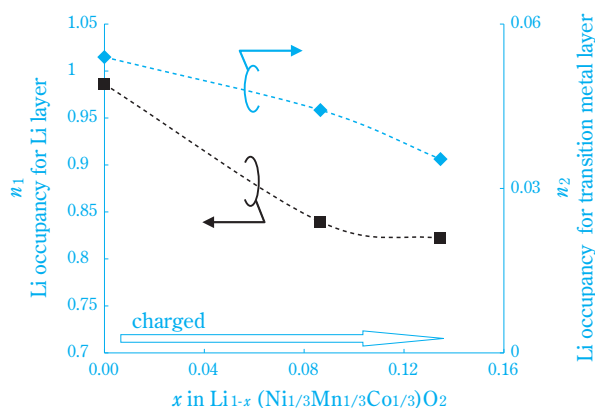


Fig. 6 Li occupancy of (■) the Li site and (◆) the transition metal site as a function of an amount of extracted lithium

一方、 $\text{Li}(\text{Ni}_{1/3}\text{Co}_{1/3}\text{Mn}_{1/3})\text{O}_2$ は、充電によって結晶中のリチウムが減るとc軸方向に伸びることが中性子回折からもわかった。充放電に伴う結晶構造変化が大きい場合、導電材等との接合が壊れるなどして電極構造が劣化することが懸念されるため、サイクル特性の観点からは、正極活物質の結晶構造変化（c軸方向の伸び）は小さい方が好ましいと考えられる。このような観点から充電前後の結晶構造をみると、Fig. 7に示すように、充電によるリチウム脱離量（ x ）の増加にともなって、遷移金属層の厚みが減少する一方、その約1.5倍リチウム層の厚みが増加していた。ここでは、リチウム層、遷移金属層を上下に挟む酸素層間の距離のことを、リチウム層、遷移金属層の厚みと呼んでいる。そのため、充電による構造変化を小さくするためには、充電によって変化するリチウム層の厚みを制御することが効果的であると考えられる。このように、遷移金属を含む結晶中の酸素原子位置を原子レベルで詳細に調べることができる中性子回折を用いると、リチウムだけでなく酸素から得られる結晶構造情報も多い。

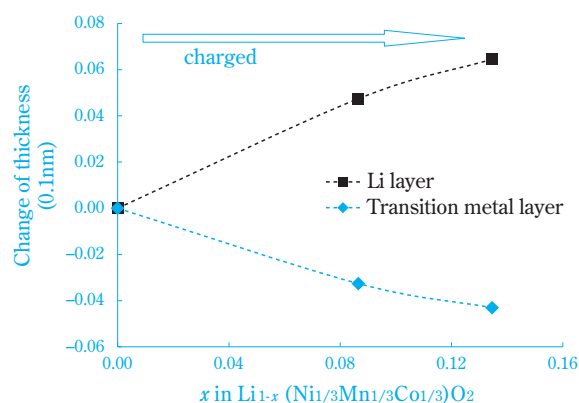


Fig. 7 Thickness of (■) the lithium layer and (◆) the transition metal layer as a function of an amount of extracted lithium

2. 水熱法正極材の充放電に伴う結晶構造変化

無機化合物の合成手法で一般的に広く行われている乾式法に比べ、水熱法は合成温度が150℃～200℃程度と低い。また、反応が水溶媒中で進行するため微粒で凝集の少ない無機化合物粉末が合成できる。リチウムイオン二次電池用正極材では、可動イオンであるリチウムが電解液と接触している正極材粒子表面から結晶内に入り出す。そのため高容量な正極材を得るための一手法として比表面積の大きな正極材を設計することが有望と考えられる。種々の条件検討の末、水熱法によって微粒な層状ニッケル-マンガン系正極材が合成できることが確認された¹⁶⁾。さらに、水熱法正極材は60℃での充放電サイクルにより次第に充放電容量が増加する（～200mAh/g）という特異な挙動が認められた。このような挙動は水熱法正極材に特有なものであり、高容量化メカニズムを明らかにすることで、高容量正極材の開発指針として大いに役立つと期待される。そこで、この容量増加の原因を突き止めるべく充放電前後の結晶構造解析を行った。

(1) 水熱法正極材の充電前の構造

水熱法で得られた正極材の組成は、誘導結合プラズマ（ICP）発光分光分析法による組成分析から、Li:Ni:Mn:Coのモル比は、1.40:0.40:0.49:0.10であった。この粉末について、原子力研究開発機構（東海村）の高分解能粉末回折装置（HRPD）を用いて中性子回折測定を実施した。

水熱法正極材はXRDにおいて、 $2\theta=21^\circ\sim 23^\circ$ 付近（Cu-K α 線源）に、遷移金属層内に遷移金属が無秩序に並んだ構造ではみられない回折ピークが観測されていた。このピークは一定の長周期構造の存在を示す超格子ピークであると考えられ、遷移金属層内に規則性を有する空間群C2/m（単斜晶）の回折に起因すると考えられた。そこで、遷移金属層内に規則性を有する空間群C2/m（単斜晶）の構造モデルを用いて、測定で得られた回折データを基にリートベルト解析を行い、結晶構造パラメータを得ることができた（Table 1）。なお、ここのリートベルト解析は、RIETAN-FPを用いている。

その結果、水熱法で得られた正極材は、 $[\text{Li}]_{4h}[\text{Li}_{0.5}2c[\text{Li}_{0.225}\text{Ni}_{0.147}\text{Co}_{0.128}]_{2b}[\text{Ni}_{0.362}\text{Mn}_{0.638}]_{4g}[\text{O}_{1.0}]_{4i}[\text{O}_{2.0}]_{8j}]$ と表すことができた。Fig. 8 (a)に未充電状態での遷移金属層内の原子配列の模式図を示した。ハニカム骨格（4gサイト）にはニッケルとマンガンがそれぞれ36%、64%の割合で存在することがわかった。また、ハニカム中心（2bサイト）にはリチウム、ニッケル、コバルトが45%、29%、26%の割合で存在することが明らかになった。つまり、コバルトはハニカムの中心にしか存在せず、一方でマンガンはハニカム骨格上にしか存在しない、遷移金属層内に特徴的な構造を持つことがわかった。

Table 1 Crystallographic parameters for (a) the pristine and (b) the discharged cathode active materials via the hydrothermal reaction obtained by the Rietveld analysis. The fractional coordinates, x, y, z are shown in the fourth, fifth, sixth column, respectively. Isotropic displacement parameters, B, are shown in the last column.

before charge

Atom	Site	occupancy	number of atoms per unit formula	x	y	z	B [0.01nm ²]
Li	2b	0.450(2)	0.225	0	1/2	0	4.0(3)
Ni		0.294(2)	0.147				
Co		0.256(2)	0.128				
Mn		0.000(2)	0.000				
Li	2c	1	0.5	0	0	1/2	1.0(3)
Li	4h	1	1	0	0.656(1)	1/2	1.4(2)
Li	4g	0.000(2)	0.000	0	0.162(1)	0	0.19(2)
Ni		0.362(2)	0.362				
Co		0.000(2)	0.000				
Mn		0.638(2)	0.638				
O	4i	1	1	0.2274(7)	0	0.2265(9)	0.63(7)
O	8j	1	2	0.2503(5)	0.3256(2)	0.2236(4)	0.55(4)

after discharge

Atom	Site	occupancy	number of atoms per unit formula	x	y	z	B [0.01nm ²]
Li	2b	—	—	0	1/2	0	0.13(5)
Ni		0.422(5)	0.211				
Co		0.24(5)	0.120				
Mn		0.080	0.040				
Li	2c	0.08	0.04	0	0	1/2	0.13(5)
Li	4h	1.00	1.00	0	0.668(9)	1/2	0.13(5)
Li	4g	—	—	0	0.1686(9)	0	0.13(5)
Ni		0.289(5)	0.289				
Co		0.018(5)	0.018				
Mn		0.573	0.573				
O	4i	1	1	0.263(3)	0	0.210(3)	0.16(3)
O	8j	1	2	0.231(2)	0.328(2)	0.245(1)	0.16(3)

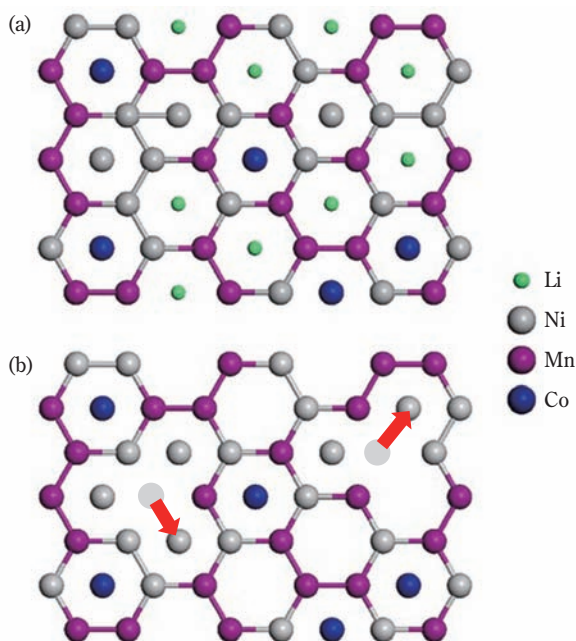


Fig. 8 Schematic of transition metal layers for (a) the pristine and (b) the discharged cathode active materials via the hydrothermal reaction.

(2) 水熱法正極材の充放電後の構造

60℃で4.5V定電流定電圧充電と3.0V定電流放電を2回行った後、4.3V定電流定電圧充電後に3.0V定電流放電した正極材を回収して充放電処理粉末を得た。なお、組成はICP発光分光分析から、Li:Ni:Mn:Coのモル比が0.83:0.40:0.49:0.11となっていた。

充放電処理して回収した粉末は、正極材、導電材、バインダの混合物である。そのため、炭素からの回折が無視できない中性子回折では導電材やバインダ等の副成分の影響を受ける。そこで、解析の精度を向上させるために、中性子回折データと副成分の影響が少ないX線回折データの解析を交互に行って結晶構造パラメータを精密化していった¹⁷⁾。

まず、未充電状態の構造（空間群C2/m）から遷移金属層のリチウムがすべて抜けた構造モデルについて、粉末X線回折のリートベルト解析を行った。ここでは、充放電時に遷移金属が移動する場合のことを考慮して、各サイトの分率座標の算出と4gサイト空孔率の算出を行った。ここで、空孔率とは格子点上に原子が存在しない割合のことをいう。その後、中性子回折とX線回折のリートベルト解析による精密化を交互に行い、各

構造パラメータを精密化させていった。その結果、Table 1 に示す結晶構造パラメータが得られた。充放電後についても遷移金属層内の原子配列の模式図を Fig. 8 (b) に示した。ハニカム骨格 (4g サイト) にはニッケル、マンガン、コバルトがそれぞれ 29%、57%、2% の割合で、ハニカム中心 (2b サイト) にはニッケル、マンガン、コバルトが 42%、8%、24% の割合で存在することが明らかになった。また、ハニカム中心とハニカム骨格はそれぞれ、26%、12% の空孔が存在することがわかった。

充電前と充放電後の結晶構造を比較すると、高容量化に伴って遷移金属層内で原子が移動しており、その移動の大部分がニッケルによるものであることがわかった (Fig. 8)。これらの構造変化と高容量化の関係については今後検討を進めていく必要があると考えられる。

おわりに

本稿では、リチウムイオン二次電池用正極材の構造解析における粉末中性子回折の利用について紹介した。リチウムを含む遷移金属酸化物の結晶である正極材を詳細に解析するためには、遷移金属の区別はもとより、軽元素であるリチウムや酸素についての解析を必要とする。重元素中の軽元素についての議論が可能であることや、遷移金属同士を区別することが比較的容易な中性子回折は強力なツールとなり得る。今後も、高性能な正極材の開発を進める上で、中性子回折技術は重要な役割を果たすと考えられる。

最後に、中性子の産業利用の今後の展望について述べたいと思う。従来の角度分散型回折測定では、測定に必要な試料量が数グラム必要であったが、微量の試料でも測定が可能な大強度 TOF 型回折測定装置 (iMATERIA) は、産業利用に向いていると考えられる。また、現在約 200 キロワットで運転しているが、典型的なリチウムイオン二次電池材料であれば、1 試料あたり 15 分から 30 分程度で測定可能である。例えば、焼成温度や組成を網羅的に変えた試料について、それらすべてを短時間で測定可能であり、通常の実験室 X 線回折測定のように使いやすく、産業利用において強力な分析手段となってきた。将来、メガワット運転へ移行した場合、さらにスループットの向上が期待される。また、大強度中性子源を用いることで、角度分散型では難しかった電池を充放電させながらの In-situ 実験などへの展開も予想され、充放電メカニズムの解明が期待される。

なお、平成 23 年 3 月 11 日の東日本大震災での大地震によって、ライフラインを含めて J-PARC の中性子ビームラインが大きな被害を受けた。各機器や装置の被害は大きく、再稼動までには相当な期間を要するものと推定される。現在、懸命の復旧作業が行われており、一日でも早い復旧が望まれる。

引用文献

- 1) R. Ruffo, S. S. Hong, C. K. Chan, R. A. Huggins and Y. Cui, *J. Phys. Chem. C*, **113**, 11390 (2009).
- 2) 桜井 敏雄, “X 線結晶解析の手引き”, 裳華房 (1983).
- 3) 早稲田 嘉夫, 松原 英一郎, “X 線構造解析 原子の配列を決める”, 内田老鶴圃 (1998).
- 4) 泉 富士夫, “実験化学講座 11 物質の構造 III 回折 第 5 版”, 丸善 (2006).
- 5) 中井 泉, 泉 富士夫編, “粉末 X 線解析の実際 第 2 版”, 朝倉書店 (2009).
- 6) F. Izumi and K. Momma, *Solid State Phenom.*, **130**, 15 (2007).
- 7) J. Rodriguez-Carvajal, *Newsletter*, **26**, 12 (2001).
- 8) A.C. Larson and R.B. Von Dreele, *Los Alamos National Laboratory Report LAUR*, **2000**, 86-748.
- 9) K. Momma and F. Izumi, *J. Appl. Crystallogr.*, **41**, 653 (2008).
- 10) R. Oishi, M. Yonemura, Y. Nishimaki, S. Torii, A. Hoshikawa, T. Ishigaki, T. Morishima, K. Mori and T. Kamiyama, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, **600**, 94-96 (2008).
- 11) T. Ohzuku and Y. Makimura, *Chemistry Letters*, **2001**, 642.
- 12) Y. Koyama, I. Tanaka, H. Adachi, Y. Makimura and T. Ohzuku, *J. Power Sources*, **119-121**, 644 (2003).
- 13) N. Yabuuchi, Y. Koyama, N. Nakayama and T. Ohzuku, *J. Electrochem. Soc.*, **152**, A1434 (2005).
- 14) W. Tang, H. Kanoh and K. Ooi, *J. Solid State Chem.*, **142**, 19 (1999).
- 15) E. Rossen, C.D.W. Jones and J.R. Dahn, *Solid State Ionics*, **57**, 311 (1992).
- 16) 今成 裕一郎, 磯部 敏典, 中根 堅次, 田淵 光春, 辰巳 国昭, 第 51 回電池討論会, 2C03 (2010).
- 17) 住友化学(株), 特開 2010-14414 (2010).

PROFILE



塩屋 俊直

Toshinao SHIOYA

住友化学株式会社

筑波研究所

主任研究員 博士 (理学)

大気拡散計算ツールを活用した ガス検知器設置位置の最適化

住友化学株式会社

生産技術センター

宮田 栄三郎*

森 繁樹

Optimization of Gas Detector Locations by Application of Atmospheric Dispersion Modeling Tools

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Process & Production Technology Center

Eisaburo MIYATA

Shigeki MORI

In chemical plants, adequate emergency response procedures must be prearranged to prevent incidents (e.g. gas leakage) from leading to major accidents. Installing gas detectors at appropriate locations is one of the indispensable conditions for the implementation of emergency response plans. This paper introduces the procedure for optimization of gas detector locations by application of atmospheric dispersion modeling tools which take into account differing plant conditions.

はじめに

化学プラントでは多種多様な可燃性物質や有害性物質が取り扱われており、これらの安全性を確保することは取り扱い者の責務である。そのためには、消防法や高圧ガス保安法等の各種法規を遵守することは当然であるが、近年ではリスク評価を自ら実施し、保有するリスクを許容範囲内に保つための安全システムの構築も求められるようになってきている。それに伴い、リスク評価用ツールが充実してきており、我が国においても、例えば日本化学工業協会により開発されたリスク評価システム^{1),2)}など、様々なツールが公開されている。

リスクを定量的に評価するためには、発生頻度および影響の大きさ（被害の大きさ）を、それぞれ定量的に算定する必要がある。発生頻度は、事故、故障等の各種統計データや、ETA（Event Tree Analysis）等の解析手法を用いて算出する方法が一般的である。一方、影響の大きさは、大気拡散モデルや爆風圧推算モデル、あるいはそれらのモデルをプログラム化したシミュレーションソフトウェア等により算出される。

化学物質の漏洩事故によって引き起こされる危険性には、毒性ガスの大気拡散による急性暴露や、漏洩した可燃性物質に引火して火災や爆発が起こることが挙げられる。この内、毒性ガスの漏洩については、特に漏洩が大規模になるとプラント内のみならず周辺地域社会に対しても大きな被害を及ぼす恐れがある。このような災害のリスクを低減するためには、「漏らさない」ための対策は勿論のこと、万一漏洩が発生した場合でも、その影響を最小限に食い止めることが必要である。そのためには、国内法規に定められた敷地外の住宅等までの安全距離の確保の他、漏洩を早期に検知し、機器の緊急停止や迅速な通報等の緊急措置を確実に実行する必要がある。

この緊急措置計画の策定において重要となる要素の一つに、ガス検知器が適切に配置されていることが挙げられる。例えば、一般高圧ガス保安規則では、ガス検知器の機能、構造および設置場所が例示基準に記されており、設備に応じた必要数を「漏洩したガスが滞留する恐れのある場所」に設置する旨が示されている。当社では、保安をより確実なものにするために、ガス検知器の設置強化・適切配置に取り組んでいる。

本稿では、対象プラントの実状に適したガス検知器設置位置の最適化を目指して、大気拡散計算ツールを活用した検討方法についてまとめ、適用事例を紹介する。

* 現職：レスポンスブルケア室

災害想定手法

1. 国内外のガイドライン

(1) 各国における災害想定の実施状況^{3), 4)}

先に述べた様に、化学プラントで想定される災害としては、可燃性物質あるいは有害性物質の漏洩に伴う火災、爆発、急性暴露等が挙げられる。この内、特に有害性物質の漏洩を対象とした災害想定とは、取り扱い物質の物性、取り扱い条件、漏洩孔の大きさ等から漏洩量を推算し、風速等の気象条件を織り込んで、大気拡散による影響が及ぶ範囲を求めるものである。災害想定の結果、工場の敷地外に影響が及ぶ可能性があるプロセスについては、安全対策の強化が必要となる (Fig. 1 参照)。

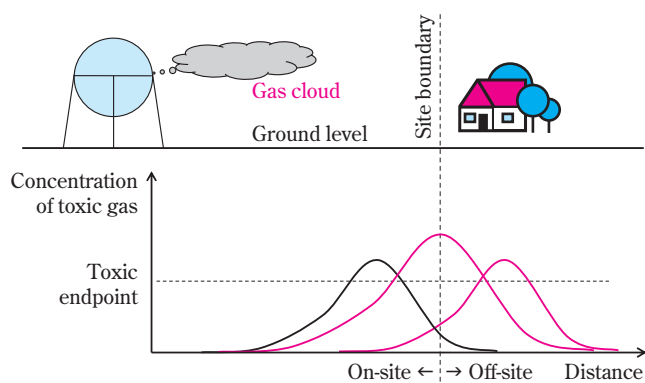


Fig. 1 Schematic of an off site consequence analysis

なお、欧州では、1996年にEC委員会によりセブソII指令が発令されて以降、有害性物質を取り扱う事業者は、事故防止方針と安全マネジメントシステムの確立、リスクアナリシスおよび事故防止対策ならびに緊急事態対応計画を含む安全報告書の提出を義務付けられており、安全報告書には“Major Accident Scenario”

に関する災害想定の実施結果を記載する必要がある。また、米国では、環境保護庁 (EPA) がリスクマネジメントプログラム (RMP) 規則を設けている。この中で、有害性物質の漏洩を対象とした敷地外影響評価においては、全量漏洩を想定し、被害が最も大きくなる気象条件、放出条件を選択する最悪シナリオ (Worst Case Scenario) と、より現実には発生する可能性が高い代替シナリオ (Alternative Release Scenarios) の2種類のシナリオを適用するよう義務付けている。カナダの産業事故対策機関 (CRAIM) の指針では、最悪シナリオの定義を「被害範囲が最大となる、最大保有量のタンクからの全量漏洩」としている。

(2) 急性暴露の評価基準について

日本化学工業協会が開発したリスク評価システム Risk Manager では、「定常時」、「作業時」、「事故時」に分けた評価を取り入れている。この内、「定常時」あるいは「作業時」の排出シナリオの場合には、労働者に対する許容濃度を評価基準とするケースが多い。許容濃度としては、日本産業衛生学会の勧告値や ACGIH (米国産業衛生専門家会議) の TLV-TWA (8時間/日の時間加重平均濃度) が広く用いられている。また、悪臭防止法の指定物質など、法規制による排出基準が適用される場合には、これらの基準をクリアするように評価基準を設定する。

一方、意図せぬ漏洩等の「事故時」を想定したシナリオの場合には、急性暴露に対する評価基準が用いられる。Table 1 に急性暴露に対する代表的な評価基準を示す。なお、これらの急性暴露の評価基準は、基礎データの充足等の理由により数値が改訂されることもあるため、常に最新の情報を入手できるよう努めることが望ましい。例えば、ERPG や AEGL は米国環境保護庁や米国エネルギー省の公的機関のホームページから最新情報を入手することが出来る^{5), 6)}。

Table 1 Acute exposure guidelines

Guidelines	Institute	Outline	Exposure Duration
ERPG	AIHA	・ Exposure limits for all individuals ・ Three levels are defined	1hr
AEGL	EPA	・ Exposure limits for general public, including susceptible subpopulations ・ Three levels are defined for each of five exposure periods	10min, 30min, 1hr, 4hr, 8hr
TLV-STEL	ACGIH	・ Exposure limits for workers that should not be exceeded at any time during a workday.	15 min
IDLH	NIOSH	・ Exposure limits for workers to ensure escape from a given contaminated environment	30 min

ABBREVIATIONS

ERPG	Emergency Response Planning Guideline	AIHA	American Industrial Hygiene Association
AEGL	Acute Exposure Guideline Level	EPA	U.S. Environmental Protection Agency
TLV-STEL	Threshold Limit Value-Short-Term Exposure Limit	ACGIH	The American Conference of Governmental Industrial Hygienists
IDLH	Immediately Dangerous to Life and Health limit	NIOSH	U.S. National Institute for Occupational Safety and Health

本稿の災害想定に適用する ERPG とは米国工業衛生協会 (AIHA) が定めた緊急時の避難計画策定のための指針値である。適用対象は作業者、一般住民を含む全ての人であり、以降記載する ERPG-2 は下記内容で定義されている⁷⁾。

ERPG-2: 最大60分間の暴露で殆ど全ての人が不可逆的な健康障害、あるいは保護具着用等の行動能力の低下を生じない最大濃度

(3) 大気拡散ツール

作成した漏洩シナリオに従い、拡散影響を予測するための手段として、各種機関より大気拡散ツールが公表されている (Table 2 参照)。これらのツールが内蔵する大気拡散モデルは大きく3種類に分類される。

- ①化学物質の漏洩流量から簡易的に影響距離や影響面積を求めるもの
- ②正規分布型プルームモデル等の拡散式に従って大気中の濃度分布を計算するもの
- ③3次元流体コードにより運動方程式や拡散方程式を数値的に解いて気流や大気中の濃度分布を求めるもの

なお、Table 2 に示した評価ツールは、大気拡散計算のみでなく、火災影響や爆発影響も含めた総合的な評価ツールであるものが多い。

Table 2 Modeling tools for atmospheric dispersion

Models	Modeling tools	
Simplified Prediction	Risk Management Program	(EPA)
	Risk Based Inspection	(API)
	Chemical Exposure Index	(Dow)
Gaussian Type	Risk Manager	(JCIA)
	METI-LIS	(METI)
	TRACE™, Real-Time®	(SAFER Systems)
	PHAST	(DNV)
	ALOHA™	(EPA)
	EFFECTS, DAMAGE	(TNO)
CFD	AutoReaGas™	(Century Dynamics)
	fluidyn-PANEPR	(TRANSOFT)
	FLACS	(Gexcon)

ABBREVIATIONS

API	American Petroleum Institute
JCIA	Japan Chemical Industry Association
METI	Ministry of Economy, Trade and Industry of Japan
TNO	Netherlands Organization for Applied Scientific Research

2. 当社における毒性物質取り扱いプロセスの影響評価⁸⁾

当社では、毒性物質取り扱いプロセスを対象とし、科学的知見に基づいた事故時の災害想定フローを策定し、その結果に基づいて優先順位を付け、合理的な安全対策の強化を図っている。影響評価の大まかな流れを Fig. 2 に示す。

(1) 評価対象の選定

取り扱い物質の性質や取り扱い量等に応じて、評価対象を選定する。当社においては、原則として保有量 (kg) を、対象物質の ERPG-2 (ppm) で除した値が一定以上となる設備について災害想定を実施すること、としている。ただし、塩素やホスゲン等、有害性ポテンシャルが高い物質を取り扱う場合には、保有量に関わらず、必要に応じて評価を実施している。

(2) シナリオの作成

実際の設備で起こり得る漏洩条件を定量的に特定することが出来る場合には、その条件に従って影響評価を実施する。一方、条件の特定が困難である場合には、以下の標準シナリオを用いて評価を実施する。

- ①漏洩口径: 25.4mmφ (1インチ※)…配管からの漏洩や機器本体からの漏洩の場合
全断面開孔…内径1インチ未満の配管およびホース類の場合
- ②漏洩時間: 15分…15分以内に内容物が全て漏洩する場合は、それまでの時間
- ③気象条件: 気温=25℃、風速=3m/s、
地表面粗さ=10cm (郊外を想定した数値)
大気安定度=A、D、F の3種類

※米国石油協会 (API) による化学プラントの漏洩事故の統計解析 (一般破損確率推奨値) によれば⁹⁾、口径毎の漏洩頻度が最も高いケースは1インチであったことから、標準シナリオとして漏洩口径=1インチと仮定した。

(3) 敷地外に対する影響評価

大気拡散による影響評価を実施する場合、状況に応じて適した計算モデルを選択する必要がある。例えば数 km オーダーの広範囲での大気拡散影響を対象とする場合には、個々の障害物のサイズに対して計算領域が十分に大きいため、評価範囲内の障害物の影響は地表面粗さのパラメータで代表することが出来る。この場合は、正規分布型モデルを適用する。一方、比較的狭い範囲での大気拡散影響を対象とする場合には、個々の障害物 (大型の建屋、機器、貯槽等) による局所的な風力場の乱れを考慮する必要があり、3次元 CFD モデルを用いて個々の障害物の影響を考慮した評価を実施する。

(4) ERPG-2による判定

対象物質の敷地外での最大到達濃度が ERPG-2 未満となる場合は、続いて事業場内に対する評価を実施する。一方、ERPG-2 以上となる場合は、影響の低減対策を検討する。これは、米国環境保護庁 (EPA) の RMP 規制 (リスクマネジメントプログラム) の指針に準拠するものである¹⁰⁾。

(5) 対策検討

追加の影響低減対策が実施可能な場合は、対策後の敷地外への影響を再評価する。追加対策が困難な場合は、続いてリスク評価を実施する。なお、エンクロージャー（プラントの囲い込み）や配管の2重管化といった、外部への漏洩、拡散そのものを封じ込める対策を講じる場合には、更なる影響評価は必要としない。この場合、手順（6）の事業所内に対する評価も不要となるため、評価終了とする。

(6) 事業所内に対する評価

作業者が常勤している箇所や室内（計器室、詰所等）に、ERPG-2が出現しないことが判定基準となる。

(7) リスク評価

必要に応じ、ETA等の定量評価手法を用いてリスク評価を実施し、リスクが許容範囲内であることを確認する。

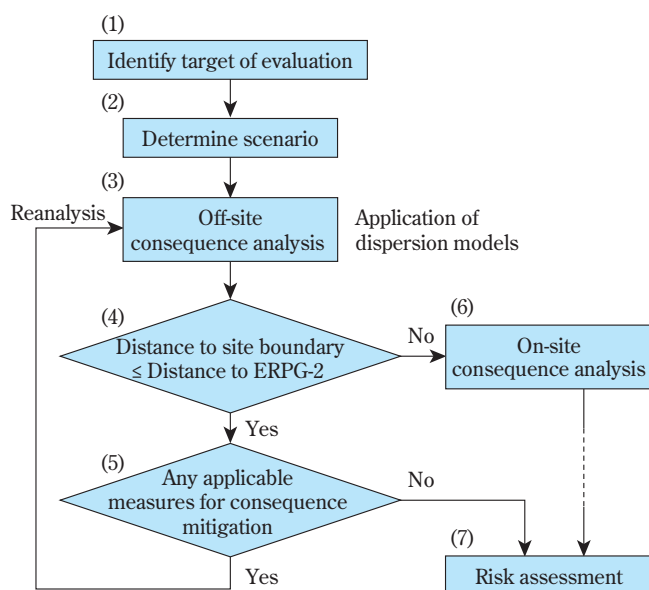


Fig. 2 Sumitomo Chemical's consequence analysis flowchart

ガス検知器設置位置の最適化

緊急措置計画の策定時、とりわけ敷地外の住民へ絶対に被害を与えないようにするためには、ガス検知器による適切な漏洩ガスの検知が必要不可欠である。ここで、ガス検知器とは、可燃性ガスや毒性ガス等の漏洩を検知し、その濃度を指示すると共に警報を発するものであり、固定式と携帯式に大別される。一般高圧ガス保安規則では、毒性ガスを対象としたガス検知器については、例えば下記の性能を要求されている。

- ・一般的に、指示レンジは、毒性ガスの場合には0～許容濃度の3倍の値とする。
- ・一般的に、警報設定値は、毒性ガスの場合には許容濃度とする。

また、ガス検知器の設置位置は、「対象物質の保有設備近傍」、「プラント周辺」および「工場敷地境界」に大別される。以下には、特に敷地外への緊急措置を要する漏洩規模を対象とし、大気拡散ツールを用いてガス検知器位置を最適化する手法について述べる。

1. 解決すべき課題

前述の影響評価手法に基づき、ある特定口径（配管に対する最悪シナリオであれば全破断）からの漏洩を考える（ケース1）。拡散雲の計算結果のイメージをFig. 3 (1)に示す。このような計算結果となった場合には、ERPG-2が敷地境界以遠に到達することが予測されるため、警報発信濃度（Alarm level）の範囲をカバーできる様にガス検知器を設置することになる。

一方、漏洩規模はケース1より小さくても、ERPG-2が敷地境界以遠に達する場合も考えられる（ケース2）。拡散雲の計算結果のイメージをFig. 3 (2)に示すが、この規模の漏洩が発生した場合には、風向き次第では、ケース1を想定して設置したガス検知器では警報発信濃度を検知できない恐れがあることが分かる。

このように、通常の影響評価手法では、最悪シナリオを想定する事が一般的であるが、漏洩ガス検知の観点からは、最悪シナリオの想定では状況を適正に評価できない可能性がある。

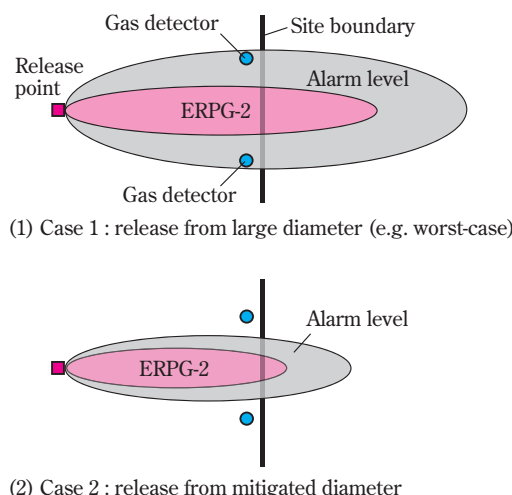


Fig. 3 Effect on alarm actuation by release scale

2. 「限界放出流量」を用いたガス検知器設置位置の最適化手法

一般的な影響評価手法の適用による不具合を改善す

るため、「限界放出流量」という新たな指標を導入したガス検知器設置位置の最適化手法を開発した。本手法の流れを Fig. 4 に示す。

(1) 漏洩箇所の特定制およびガス検知器位置の初期設定
着目ガスを取り扱う圧縮器、ポンプ、反応設備、貯槽、移送配管の接合部等、漏洩しやすい箇所（以下、漏洩想定箇所）を特定する。また、ガス検知器位置の初期設定としては、既設プラントは既設のガス検知器位置を採用し、新設プラントにおいてはプラント内設備配置を考慮した上でガス検知器の位置・数を初期設定する。

(2) 拡散シミュレーションに基づく限界放出流量の決定
各漏洩想定箇所から敷地境界までの水平距離の内、最も短いものを敷地境界最短距離とする。次に、漏洩流量を変えた拡散シミュレーションを実施し、ERPG-2の拡散到達距離が敷地境界最短距離と一致する漏洩流量を「限界放出流量」とする。すなわち、対象プラントエリア内のいずれの箇所から着目ガスが漏洩しても、敷地境界外にERPG-2が到達することのない限界（最小）流量である。

(3) 限界放出流量の妥当性確認

手順(2)で述べた限界放出流量はプロセス条件や漏洩口径とは無関係に求めた流量である。したがって、当該プロセスにおける温度、圧力等の着目ガス取り扱い条件と想定可能な最大口径（例えば配管全破断）にて漏洩流量を推定した結果、限界放出流量での漏洩が

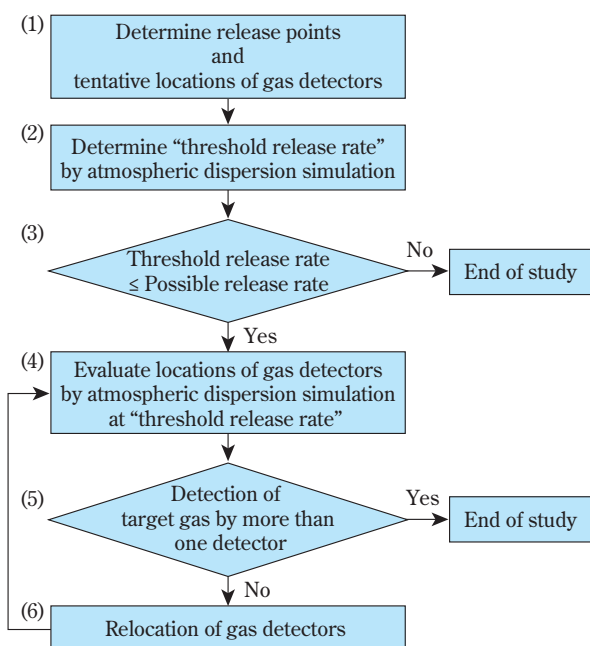


Fig. 4 Flowchart for optimization of gas detector

現実に発生し得ないと判断される場合については評価終了とする。

(4) ガス検知器設置位置の適正評価

限界放出流量を基に、各漏洩想定箇所から気象条件を変えた拡散シミュレーションを実施し、既存のガス検知器設置位置での検知濃度と検知可能台数を推定する。気象条件は、当該プラント設置地域の気象統計データを参考に、複数のケースを考慮する。

(5) 複数のガス検知器での漏洩検知可否の確認

信頼性向上のため、大規模漏洩の発生を判断する上では複数のガス検知器にて、検知器へのノイズレベルを超える濃度を検知できることが望ましい。該当検知台数が気象条件によらず複数台確保できる場合は、既存のガス検知器位置にて必要条件を満たしているものと判断し、評価終了とする。

(6) ガス検知器設置位置の再検討

手順(5)にて該当検知台数が2台以上となるまで手順(4)からの操作を繰り返してガス検知器設置位置を最適化する。

3. 実プラントへの適用事例

上記の手法に基づき、塩酸ガスを対象に Fig. 5 に示すプラントのガス検知器位置最適化を実施した例を以下に示す。

(1) 漏洩箇所の特定制およびガス検知器位置の初期設定

Fig. 5において、A～Cは着目ガスの漏洩想定箇所を示し、①～⑦は既設のガス検知器位置である。

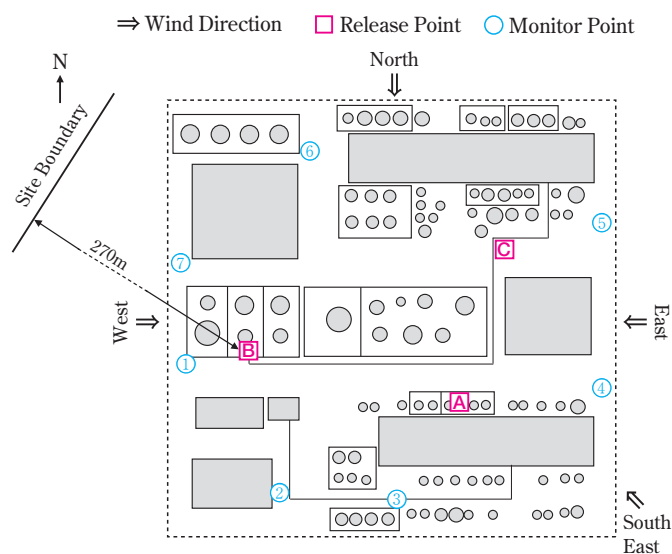


Fig. 5 Location of obstacles for atmospheric dispersion modeling

(2) 拡散シミュレーションに基づく限界放出流量の決定
当該プラントの場合、漏洩想定点Aから敷地境界までの水平距離270mを敷地境界最短距離として限界放出流量を推定した。拡散計算には、米国SAFER Systems社製の正規分布型拡散モデル内蔵ツールである“TRACE™”

Table 3 Modelling tool “TRACE™” input for determination of “threshold release rate”

Category	Parameter	Value
Release source	Gas type	100% HCl
	Gas temperature	10 degree C *
	Release height	Ground level
Meteorology et al.	Ambient temperature	10 degree C *
	Atmospheric stability	D (Neutral)
	Surface roughness	0.1 m (Suburb equivalent)
Site boundary	Distance for evaluation	270 m
	Toxic endpoint	20 ppm (ERPG-2 for HCl)

* Yearly average value at the district

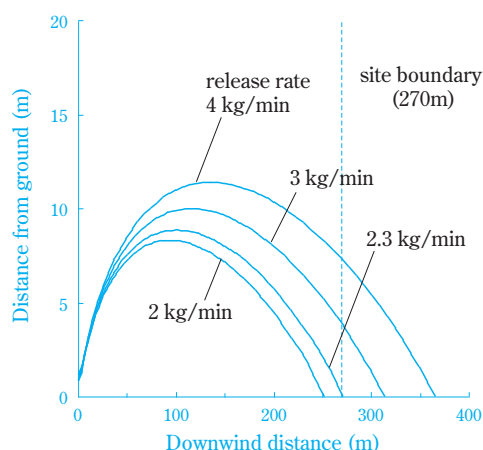


Fig. 6 ERPG-2 contour for each release rate (Wind speed: 2.0 m/s)

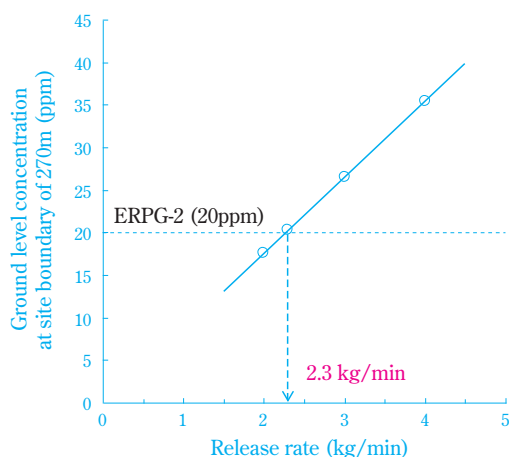


Fig. 7 Determination of threshold release rate (Wind speed: 2.0 m/s)

を適用し、Table 3に示す想定条件にて実施した。なお、漏洩流量および風速については、入力値を変えた各ケースでの検討を行った。計算出力として、Fig. 6に風下距離とERPG-2拡散高度の関係を、Fig. 7に漏洩流量と風下距離270m位置での着地濃度の関係を示す。Fig. 7より、着目物質のERPG-2濃度20ppmが風下距離270mに到達する最小の漏洩流量は2.3kg/minであり、同流量を本事例における限界放出流量とした。

(3) 限界放出流量の妥当性確認

最悪漏洩シナリオを仮定し、当該プラントの移送配管が仮に全破断した場合の着目ガスの漏洩流量を予測した場合の最大漏洩流量が、手順(2)で求めた「限界放出流量」を上回ることから、限界放出流量は当該プラントにおいて想定し得る数値であると判断した。

(4) ガス検知器設置位置の適正評価

(i) 拡散計算条件

限界放出流量2.3kg/minにてA～Cの各漏洩想定箇所から着目ガスが漏洩した場合の拡散予測を実施した。拡散計算には仏Fluidyn社製3D-CFDツール“PANEPR”を用いた。想定条件をTable 4に、計算領域内での各障害物の入力状況をFig. 8に示す。Fig. 8に示された①～⑦は既設ガス検知器と同位置に設置した計算上の出力点である。本事例では、Table 5に示すように、漏洩想定点A～Cそれぞれに対して東、南東、西、北の4種の風向を考慮し、計12ケースの計算を実施した。東風および南東風が当該プラントから最短に位置する敷地境界に向う方向であり、特に重要度が高い条件である。

Table 4 Modelling tool “PANEPR” input for evaluation of gas detectors locations

Category	Parameter	Value
Release source	Gas type	100% HCl
	Gas temperature	10 degree C
	Release height	Ground level
	Release rate	2.3 kg/min
Meteorology	Wind speed	2.0 m/sec
	Wind direction	Case study
	Ambient temperature	10 degree C
Other conditions	Discretization technique	Finite difference method
	Governing equations	Continuity eq.
		Navier-Stokes eq.
		Internal energy eq.
	Turbulence model	k-ε
	Gravitational force	Buoyancy model
	Obstacles in domain	Vertical cylinders (tanks)
		Cuboids (buildings)
		Oil dikes
	Monitor point	7 points (①-⑦ in Fig. 8)

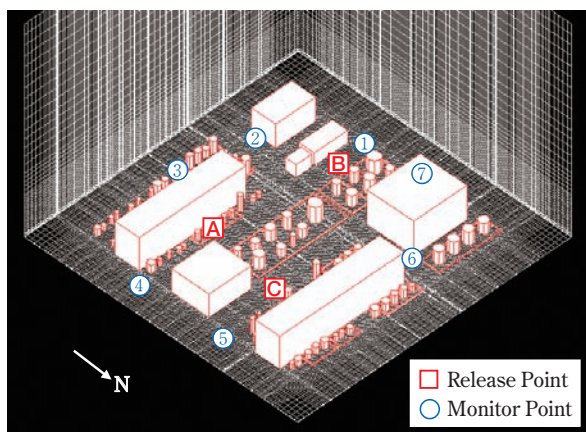


Fig. 8 Location of obstacles in “PANEP” simulation domain

Table 5 Case study in “PANEP” simulation

Case	Release Point	Wind Direction
A-1	A	East
A-2	A	Southeast
A-3	A	West
A-4	A	North
B-1	B	East
B-2	B	Southeast
B-3	B	West
B-4	B	North
C-1	C	East
C-2	C	Southeast
C-3	C	West
C-4	C	North

(ii) 拡散シミュレーション結果

①～⑦の出力点から得られた到達濃度予測値の時間変化の例として Fig. 9 に Case A-1 の出力結果を示す。また、Table 6 には東風および南東風を対象とした6ケースについて、①～⑦の出力点から得られた最高予測濃度をまとめて示す（西風および北風での結果は本稿では省略する）。Table 6 右欄には警報設定濃度として1～3ppmの3レベルを仮定した場合における各レベルに対するガス検知器による予想検知台数を示す。

Table 6 Prediction of released gas detection for original layout of detectors

Case	Maximum concentration for each monitor point (ppm)							Number of detection		
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	1ppm <	2ppm <	3ppm <
A-1	4.1	2.8	0.6	ND	ND	0.7	2.6	3	3	1
A-2	1.6	0.2	0.1	ND	ND	3.9	3.0	3	2	2
B-1	44.9	0.2	ND	ND	ND	ND	5.0	2	2	2
B-2	26.1	ND	ND	ND	ND	0.6	13.5	2	2	2
C-1	2.2	0.6	0.2	ND	ND	4.2	3.4	3	3	2
C-2	0.3	ND	ND	ND	0.3	5.5	0.9	1	1	1

ND : < 0.1ppm

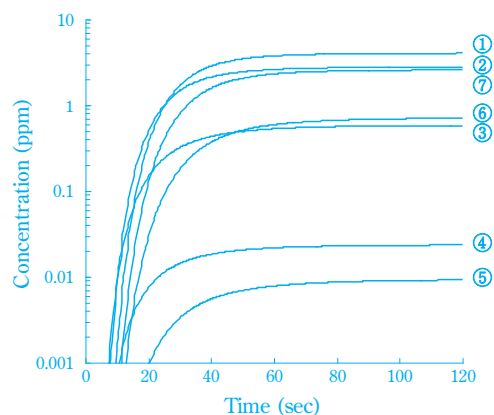


Fig. 9 Case A-1: Time vs concentration at each monitor point

(5) 複数のガス検知器での漏洩検知可否の確認

Table 6 において、警報設定濃度3ppmに着目した場合、Case A-1およびCase C-2の2ケースについては検知台数が1台となることが予想されるため、ガス検知器位置最適化の必要性が高いケースと判断した。

(6) ガス検知器設置位置の再検討

まず、Case A-1におけるガス検知器設置高さ地上0.5mHにおける等濃度線図を Fig. 10 に示す。Case A-1においては、確実に漏洩ガスの検知が可能と考えられるのは漏洩想定点Aに対して風下方向に位置するガス検知器①のみである。したがって、プラント内の設備配置も考慮した上でガス検知器②を等濃度線図においてより高濃度を示す北方向に移設すると効果的であると判断した。

同様に Fig. 11 に示した Case C-2 における等濃度線図においては、ガス検知器⑥に加えて最低もう1台のガス検知器を高濃度領域に移設あるいは増設する必要があると判断した。ここで、Case C-2 においては既設の⑤あるいは⑦のガス検知器を移設した場合に他ケース（他の放出点あるいは風向）における着目ガスの検知台数が減少してしまう弊害が生じるため、新たに⑧の位置にガス検知器を増設することとした。

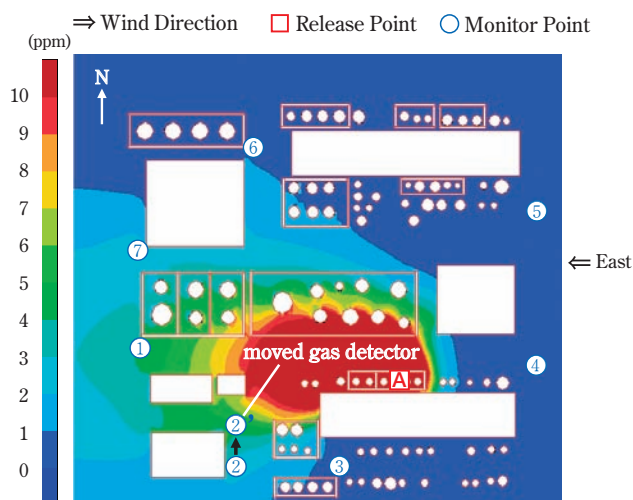


Fig. 10 Case A-1: Concentration contour at 0.5m height above ground

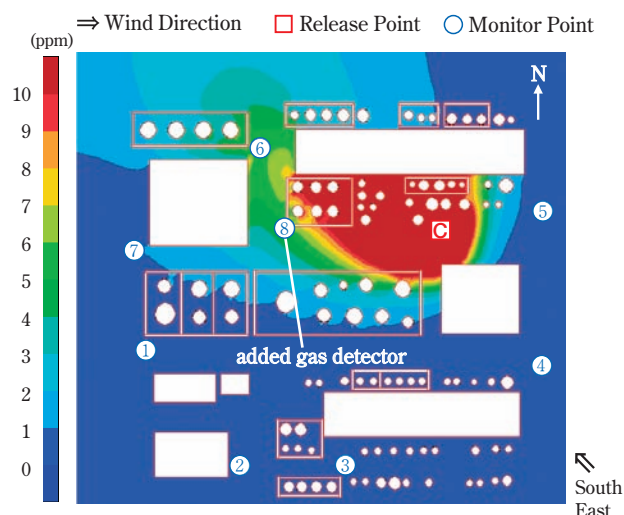


Fig. 11 Case C-2: Concentration contour at 0.5m height above ground

Table 7 Prediction of released gas detection for modified layout of detectors

Case	Maximum concentration for each monitor point (ppm)								Number of detection		
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	1ppm <	2ppm <	3ppm <
A-1	4.1	4.6	0.6	ND	ND	0.7	2.6	1.5	4	3	2
A-2	1.6	0.1	0.1	ND	ND	3.9	3.0	5.8	4	3	3
B-1	44.9	ND	ND	ND	ND	ND	5.0	ND	2	2	2
B-2	26.1	ND	ND	ND	ND	0.6	13.5	ND	2	2	2
C-1	2.2	0.2	0.2	ND	ND	4.2	3.4	8.1	4	4	3
C-2	0.3	ND	ND	ND	0.3	5.5	0.9	4.6	2	2	2

ND : < 0.1ppm

上記ガス検知器の移設および増設によるガス検知器位置の最適化後の漏洩ガス検出予測を **Table 7** に示す。最適化前の **Table 6** に対し、6 ケース全てにおいて検知台数の改善が見られ、いずれも複数台での検知が可能な結果となった。漏洩位置および風向によらない、大規模漏洩の発生をより確実に検知可能なガス検知システムを構築できたと考える。

大気拡散計算ツールの選択

前段の適用事例において、2種類の拡散モデルを使い分けて検討した。“TRACE™”については、比較的遠方への拡散問題を評価対象としており、拡散濃度が正規分布を示す実験データに基づく経験モデルである。短時間で多ケースの評価が可能である一方、評価エリア内に存在する障害物を地表面粗度の1つのパラメータで代表して評価するため、漏洩点周辺に建屋やプラント機器等の比較的大きな障害物が存在する場合においては、拡散結果が実際とは大きく異なってしまう可能性がある。

“PANEPR”は有限体積法をベースとした3次元CFDツールであり、流体の3基礎式および各種乱流モデルを

内蔵していることで、障害物周辺の機械的な乱流構造を再現可能なため、正規分布型拡散モデルでは予測できない障害物の影響を考慮した拡散予測が可能である。一方で、計算時間が長いため、多ケースの検討に対して早期に評価を実施することが難しく、拡散距離が遠方におよぶ場合、遠方での到達濃度の予測値が計算誤差の累積に伴い経験モデルである正規分布式での予測値よりも精度を欠く可能性がある。

以上より、限界放出流量の決定においては上記2種類の拡散モデルでの検討の結果、より低流量を予測した“TRACE™”の計算結果を適用することとした。一方、ガス検知器による漏洩ガスの検知台数の予測においてはモデルプラント内の限定された領域内に多数の障害物が配置されていることを考慮して、3次元CFDツールを選択して検討を行った。

なお、当社では上記“TRACE™”および“PANEPR”に加え、フィジカルハザードの影響評価ツールとして、米国SAFER Systems社製“Real-Time®”システムも導入している。このシステムでは、有害性物質の漏洩時にガス検知器データや気象データをリアルタイムで収集・解析することにより、拡散雲の動向を地図上（GIS

データ)で監視することができる。この情報に基づき、影響を受ける可能性がある構内外の特定対象(プラント計器室や学校、病院等)に対して警報や緊急連絡を迅速かつ効率良く行うことを目的としている^{11), 12)}。

おわりに

化学物質の漏洩に伴う災害リスクを低減する上で最優先すべきは、漏洩リスクの高い機器に対する最適な耐腐食性材料選定や配管の2重化、緊急事態を想定した除害設備の能力確保等のハード対策や、オペレータ教育による操作ミス防止に代表されるソフト対策による「漏らさない」対策を講ずることである。本稿にて紹介したガス検知器設置位置の最適化手法は、万一漏洩が発生した場合でも、その被害を最小限に抑える二次的対策として位置付けられる。大規模漏洩の発生を確実に早期に検出することで緊急措置計画のより円滑な遂行に貢献できれば幸いである。

引用文献

- 1) 花井 莊輔, 安全工学, **41**(6), 387 (2002).
- 2) 若倉 正英, 安全工学, **43**(4), 240 (2004).
- 3) 上原 陽一, 小川 輝繁 監修, “新版 防火・防爆対策技術ハンドブック”, テクノシステム (2004), p.705.
- 4) J. Fidler and R. Wennersten, *Proceedings of Loss Prevention 2007*, Poster 27, CD-ROM.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, <http://www.epa.gov/>
- 6) U.S. Department of Energy, <http://www.energy.gov/>
- 7) AIHA, <http://www.aiha.org/>
- 8) 宮田 栄三郎, 安全工学, **44**(3), 183 (2005).
- 9) API Publication 581, “Risk-Based Inspection, Base Resource Document”, First Edition (2002).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, “Risk Management Program Guidance for Offsite Consequence Analysis”, EPA550-B-99-009 (March 2009).
- 11) 半井 豊明, 住友化学, **2003-II**, 55 (2003).
- 12) 半井 豊明, 化学経済, **2004**(4), 77 (2004).

PROFILE



宮田 栄三郎

Eisaburo MIYATA

住友化学株式会社
生産技術センター
主席研究員 工学博士
(現職：レスポンスブルケア室)



森 繁樹

Shigeki MORI

住友化学株式会社
生産技術センター
研究員

メタボロミクス研究を支援する 代謝パスウェイ解析システムCOMPATHの開発

大日本住友製薬(株) ゲノム科学研究所 中川 博之
村山 一久
研究管理部 樋口 千洋
研究企画推進部 木村 徹

はじめに

メタボロミクス^{1),2)}はゲノミクスやプロテオミクスと同じくオミクスの一分野であり、内因性の低分子化合物(以下、代謝物)の網羅的な変動を研究対象にしている。生体内代謝物は、遺伝子やタンパク質に比べて種類が少なく(Fig. 1)、構造に関する種差が無く、簡単かつ経時的に採取可能な血液や尿等の体液を用いて測定できるという利点がある。さらに、遺伝子やタンパク質と比べて最終の表現型により近いため、病態あるいは薬効や毒性と関連した分子の発見が期待され、バイオマーカー発見の有用な手段であると考えられている。このような背景から、大日本住友製薬(株)では住友化学(株)と共同でメタボロミクス解析技術を構築している³⁾。メタボロミクス解析により多数の代謝物の変動が検出できるようになった一方で、その解釈は容易ではなかった。検出された代謝物と関係が深い代謝経路(パスウェイ⁴⁾)を見出し、その上で代謝物の変動から病態や薬効を考察する“パスウェイ解析”が必要であった。しかしながら、メタボロミクスは最近発展した研究

分野であることから、代謝物に対してパスウェイ解析が可能なシステムは限られていた。しかも変動代謝物の個数に基づいて統計的に計算が行われており、生体内の現象を反映している代謝物の変動の大きさは考慮されていなかった⁵⁾。そこで著者らは、代謝物の変動の大きさを加味してパスウェイを選抜する新規な方法を考案し⁶⁾、これを具現化したシステム“COMPATH”を開発した。COMPATHにより、代謝物変動の客観的な考察が容易になるため、化合物の作用メカニズム解析あるいはバイオマーカー探索などに有効であると考えられる。今回、その概要を紹介する。

パスウェイ解析の概要と問題点

メタボロミクス解析により一度に数百種類の代謝物の変動が検出されるが、従来のパスウェイ解析では、これらの変動代謝物に関わるパスウェイがまず選抜される。次に選抜されたパスウェイにおいて、各代謝物の経時的あるいはサンプル処理の用量依存的な変動の違いが比較される。これらの検討から、生体内で起きている現象について推察が行われる。従来法では、変動代謝物が特定のパスウェイ上に集まる確率が、代謝物の個数に基づいて計算されており(Fig. 2)、代謝物の変動の大きさは考慮されていなかった。そのため物的に検出容易な代謝物が多く存在するパスウェイが優先的に選抜され易くなっていた。しかし、代謝反応は代謝物の存在量と変化量に左右される平衡反応である。従って、変動の大きさを無視して選抜されたパスウェイは、実際に生体内で起きている現象と直接は無関係である可能性が懸念される。そこで我々は、周辺代謝物の検出が困難であっても、変動の大きな代謝物を含むパスウェイが選抜されるように、代謝物の変動の大きさに基づいて“パスウェイの変動”を計算する方法を考案し、この問題を解決した。

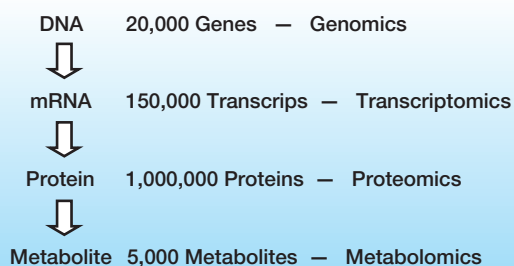


Fig. 1 Central dogma of biological molecules. Metabolomics is a kind of omics technologies that monitors the global changes of endogenous metabolites relating to biological events.

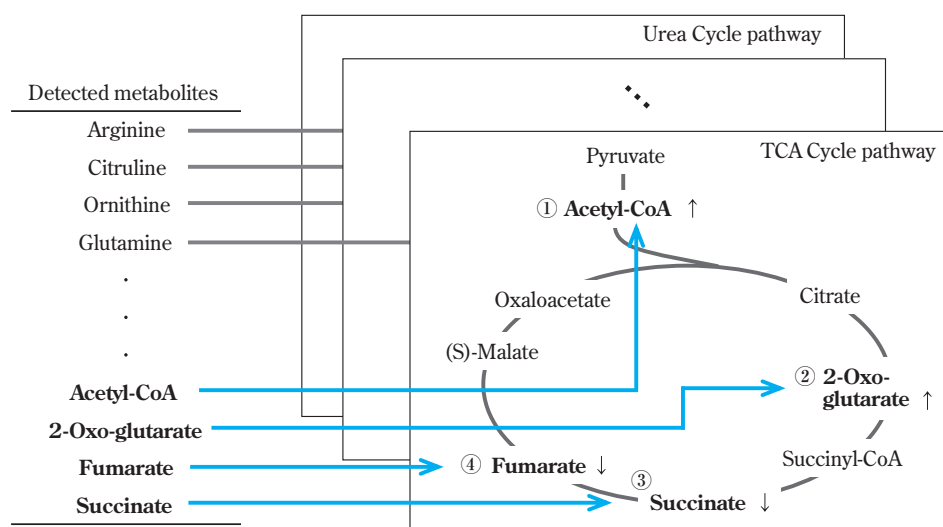


Fig. 2 Metabolic pathway analysis scheme. Step 1: the number of up- or down-regulated metabolites is counted on each pathway. Four metabolites are found on the TCA cycle pathway. Step2: p-value of the pathway is calculated as follows: $(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!/(n!a!b!c!d!)$, where a =number of detected metabolites on the pathway, b =number of other metabolites on the pathway, c =number of detected metabolites excluding those metabolites on the pathway, and d =number of all metabolites on all pathways excluding those in the list. In this figure, $a=4$ and $b=5$.

代謝物とパスウェイの変動

パスウェイの変動は代謝物群の変動を総合したものと考えられる。しかし、代謝物の変動を眺めるだけではパスウェイとしての変動を判断することは難しく、客観的な指標が必要となる。そこで、パスウェイの変動をそのエントロピーの変化と捉えて定量化を試みた。情報理論では、情報量という名前でエントロピーが定義されている⁷⁾。単位はビット (bit) である。

$$\text{情報量} : I = -\sum \log_2 p(x) \quad (1)$$

ここで $p(x)$ は事象 x の生起確率を表す。代謝物の場合、 $p(x)$ を代謝物 x の変動確率とみなし、パスウェイ上の代謝物群の変動確率を与えれば、上式によりパスウェイの変動を表す情報量が求まる。しかし、代謝物変動の事前確率は不明であることから、変動結果から推定することにした。ここで次の二つの仮定を置いた。

仮定1：代謝物の変動確率は変動の大きさに反比例する

仮定2：ある代謝物の実験内の変動確率の合計は1

以上の仮定に基づき、代謝物の変動の大きさの逆数に比例し、実験内の合計が1となる値を代謝物の変動確率として定義した。代謝物 x のある条件での変動を V_i 、代謝物 x の全ての条件での変動の大きさの和を S とすると、 x の変動確率は次式で表せる。

$$p(x) = V_i / \sum (S/V_i) \quad (2)$$

ここで V_i は代謝物 x のある条件間での変動量であり、代謝物 x の条件1での存在量を m_1 、条件2での存在量を m_2 とすると、 $V_i = |m_2 - m_1|$ で求まる。Table 1 および Table 2 は、二つの代謝物AおよびBが、対照に対して異なる三条件で変動した時の変動の大きさから求めた確率 (Probability) と情報量 (Entropy) の例である。この場合、情報量の合計が大きい代謝物Aの変動の方が大きい。変動の大きさの合計が等しくても、条件間での変動の差異が大きい方がより大きな情報量となるため、研究者の直感とも合致する。パスウェイ毎の情報量を比較することで、大きな変動のあったパスウェイを見出すことが可能となった。

Table 1 Entropy of Metabolite A changed by 3 different conditions.

Condition	Change	Probability	Entropy/bits
1	10	0.83	0.28
2	90	0.09	3.45
3	100	0.08	3.60
Total	200	1.00	7.32

Change: Quantitative change of a metabolite between Control (not shown) and Condition 1 or 2 or 3.

Table 2 Entropy of Metabolite B changed by 3 different conditions

Condition	Change	Probability	Entropy/bits
1	40	0.48	1.05
2	60	0.32	1.63
3	100	0.19	2.37
Total	200	1.00	5.05

Change: Quantitative change of a metabolite between Control (not shown) and Condition 1 or 2 or 3.

代謝パスウェイ解析システムCOMPATHの特徴

一般的なパスウェイ解析で採用されている手法に加え、前述のように代謝物の変動の大きさに基づく解析が可能なシステムCOMPATHを開発した。Fig. 3はCOMPATHによる解析結果の概略図である。例えば化合物の投与によって変動した代謝物群のデータをCOMPATHで解析すると、化合物によって大きく変動するパスウェイ、即ち化合物の作用点の有るパスウェイを見つけられる可能性がある。この他、COMPATHはパスウェイの詳細と代謝物の変動を画面上に描く機能を有する。代謝物の目印の色と大きさが変わることによって変動の概要を把握でき、折線グラフおよび棒グラフで経時的あるいは用量依存的な変動を知ることができる。さらに、代謝物の目印にマウスを近づけるとその化学構造が表示され、あるパスウェイに繋がる別のパスウェイの名称をクリックすると、そのパスウェイの詳細と代謝物の変動が描かれた画面に瞬時に切り替わるようになっている。このように簡単な操作により、変動のあったパスウェイに着目し、代謝物の変動を参照しな

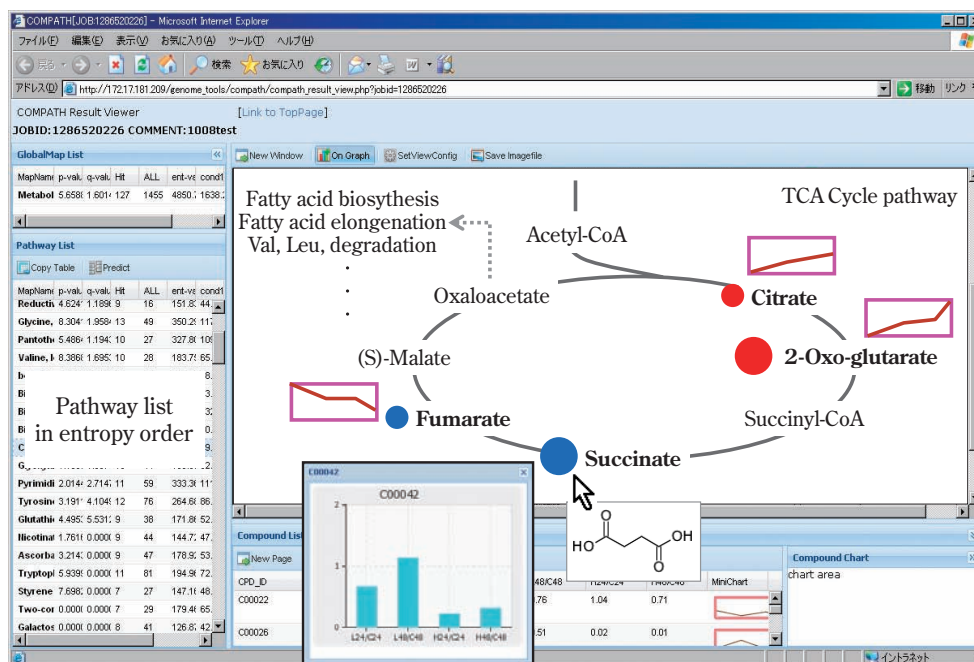


Fig. 3 A typical image of the analysis using COMPATH system. Closed circles indicate up-regulated (red) or down-regulated (blue) metabolites. Line graphs and bar chart show the profiles for quantitative change of metabolites.

がら考察することが可能である。さらにCOMPATHでは代謝物だけでなく、遺伝子やタンパク質の変動データをも解析できるように拡張されている。

おわりに

代謝物の変動の大きさから変動したパスウェイを客観的に選抜する方法を考案し、これを具現化した代謝パスウェイ解析システムCOMPATHを開発した。COMPATHによって、これまで困難であった代謝物変動データの効率的解析と客観的考察が容易になった。さらにCOMPATHは、代謝物の変動をパスウェイ上に自動的に描く機能を有している他、パスウェイ間の関係も容易に把握ができる仕組みになっている。さらに、本システムはメタボロミクスだけでなく、各種オミックスデータを統合的に解析できることから、医農薬化合物の作用メカニズム解析あるいはバイオマーカー探索に威力を発揮するものと期待している。

謝辞

COMPATHシステムの開発に当たり、三井情報(株)総合研究所システムアーキテクト牧口大旭氏に技術支援を頂いた。ここに感謝する。

引用文献

- 1) J.K. Nicholson, J.C. Lindon and E. Holmes, *Xenobiotica*, **29** (11), 1181 (1999).
- 2) D.G. Robertson, M.D. Reily, R.E. Sigler, D.F. Wells, D.A. Paterson and T.K. Braden, *Toxicol. Sci.*, **57**, 326 (2000).
- 3) 十亀 祥久, 坂東 清子, 村山 一久, 味方 和樹, 住友化学, **2010-II**, 71 (2010).
- 4) M. Kanehisa, S. Goto, M. Furumichi, M. Tanabe and M. Hirakawa, *Nucleic Acids Res.*, **38**, D355 (2009).
- 5) Alex Frolkis, Craig Knox, Emilia Lim, Timothy Jewison, Vivian Law, David D. Hau, Phillip Liu, Bijaya Gautam, Son Ly, An Chi Guo, Jianguo Xia, Yongjie Liang, Savita Shrivastava and David S. Wishart, *Nucleic Acids Res.*, **38**, D480 (2010).
- 6) 大日本住友製薬(株)・住友化学(株), 特願2009-255920.
- 7) C. E. Shannon, *The Bell System Technical Journal*, **27**, 379 (1948).

水稲育苗箱専用殺虫殺菌剤

スタウト®ダントツ®箱粒剤, スタウト®ダントツ®箱粒剤08

「スタウト®ダントツ®箱粒剤」および「スタウト®ダントツ®箱粒剤08」は、2010年5月19日に農薬登録を取得した新規の水稲育苗箱専用殺虫殺菌剤です。スタウト®は、住友化学(株)とバイエルクロップサイエンス(株)が共同開発した「イソチアニル (一般名)」を有効成分とする抵抗性誘導型の新規水稲用殺菌剤、ダントツ®は、住友化学(株)が開発した「クロチアニジン (一般名)」を有効成分とするネオニコチノイド系殺虫剤で、水稲害虫をはじめ、野菜・果樹・茶・花きの各種害虫防除剤として既に定評を得ている薬剤です。

本剤は、水稲の主要病害虫に対して優れた防除効果を示し、イネに対する安全性が高く、播種前から移植当日まで処理が可能であり、農家ニーズに対応した商品となっています。

さらに新規剤として「スタウト®ダントツ®ディアナ®箱粒剤」が2011年3月29日に農薬登録を取得し、スタウト®剤ラインナップに加わりました。今後さらなる普及拡大を目指します。

※本誌 p.4~17に「新規いもち病防除剤 イソチアニル(スタウト®)の開発」を掲載しておりますので、あわせてご覧ください。



コンタクト先：住友化学株式会社 アグロ事業部 お客様相談室
〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号 東京住友ツインビル(東館)
ナビダイヤル：0570-058-669
農業支援サイト i-農力：http://www.i-nouryoku.com/

オリセット®ネットに続く 常温揮散性「虫よけネット」

住化ライフテック(株)は、オリセット®ネットの開発・製造に続き、殺虫剤と樹脂とのハイブリッド・ケミストリーによるさらなる展開を継続しています。

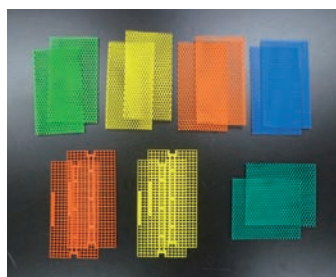
その一つとして、2006年に、常温揮散性ピレスロイド(エミネンス®、フェアリテール®)を練り込んだ樹脂ネット及びプレートを、「虫よけネット」として販売開始しました。

これら住化ライフテック(株)製品を採用して、日本の大手家庭用殺虫剤メーカーである大日本除虫菊(株)等が「虫よけ製品」として商品化しています。

これらの製品は、①使用の手軽さ(利便性)、②殺虫ニーズから予防・忌避ニーズへの変化、という最近の消費者ニーズを的確に捉えた事により、販売開始より数年で全殺虫剤市場の約10%を占めるまでに急成長しており、今後もその市場の拡大が期待されています。

■住化ライフテック(株)製品群

1. エミネンス®含有ネット
(30日用、60日用、100日用、130日用)
2. エミネンス®&フェアリテール®含有ネット
(30日用、60日用、100日用、130日用)
3. エミネンス®含有プレート
(30日用、60日用)



住化ライフテック(株)製品群



市販製品群

コンタクト先：住化ライフテック株式会社
〒541-8550 大阪府中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル
TEL：06-6220-3640 FAX：06-6220-3644

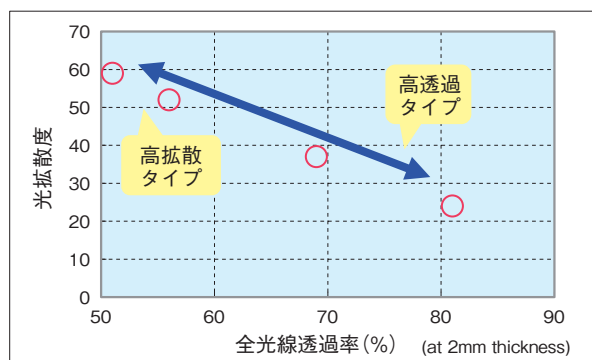
光拡散性ポリカーボネート樹脂

SDポリカ™ LD2050

住化スタイロン ポリカーボネート(株)では、ポリカーボネート樹脂の有する優れた透明性、光学特性等の性能を活かして、照明器具用カバーの用途に適した光拡散性ポリカーボネート樹脂、SDポリカ LD2050シリーズを開発しました。

この樹脂材料は、お客様のニーズや使用環境に応じて、光線透過率あるいは光拡散性を高めたグレード、さらにこれに流動性・離型性・耐候性等の諸特性を付加したグレードに調整可能なことから、各種の照明器具カバーをはじめ、最近ではLED光源を使用したランプ管、サイン表示管、あるいは照明看板などの用途に最適なグレードをご用意することができます。

■LD2050シリーズの光学性能



コンタクト先：住化スタイロン ポリカーボネート株式会社
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町8番8号 中島ビル5階
TEL：03-5644-4750 FAX：03-5644-4821
URL：http://www.sspc.com

■用途例 直管蛍光灯型LED



2011年4月1日に、社名を 住友ダウ株式会社から、住化スタイロン ポリカーボネート 株式会社に変更いたしました。

旧来同様に、ご愛顧の程宜しくお願い申し上げます。



オリセツ®ネット 40万張りをミレニアム・ビレッジへ寄付 ～ミレニアム開発目標の達成に向けて協力～

現在、世界では、年間約2.5億人がマラリアに感染し、約80万人が命を落としています。その9割はアフリカで発生し、なかでも5歳以下の子供が多く犠牲となっています。就業や就学の機会損失による経済的な負担なども大きく、アフリカがマラリアにより被る経済損失は、1年間で120億ドルとされ、マラリア対策は、貧困撲滅のためにも必要不可欠といえます。

当社はコロンビア大学地球研究所、国連開発計画（UNDP）、米国の非営利団体「ミレニアム・プロミス」が中心となって推進している「ミレニアム・ビレッジプロジェクト*」に協力し、アフリカの全ての「ミレニアム・ビレッジ」に対し、マラリア予防用の蚊帳 オリセツ®ネットを、2010年から2011年の2年間で新たに40万張（200万ドル以上に相当）寄付いたします。

今回の寄付は、2006年に行った33万張の寄付に引き続き行われるものです。「ミレニアム・ビレッジ」では、オリセツ®ネットの普及が進んだことなどにより、マラリア感染率が低下したことが報告されており、40万張は、前回配布されたオリセツ®ネットの更新用として活用されるとともに、未使用の家庭にも配布される予定です。

当社は今後も関係諸機関との連携を図りながら、事業を通じてアフリカの貧困撲滅への取り組みを支援してまいります。

*「ミレニアム・ビレッジプロジェクト」は、貧困地域が自立的に発展していくために必要な基盤づくりを行う取り組みで、「ミレニアム・ビレッジ」として指定されたアフリカ10カ国の約80の村で、食糧生産、感染症対策、飲料水や電力の確保に関する総合的な支援が実施されています。



Nigeria, Pampaido Millennium Villageにて

PMMAの生産能力拡大に着手

当社はこのほど、シンガポールにおいてPMMA（メタクリル樹脂）の生産能力を拡大する計画に着手いたしました。新たに建設するプラントの年産能力は50千トンで、商業運転の開始は2012年第3四半期を予定しています。

本増設により、シンガポールにおける生産能力は、今回の増設分を合わせて年産150千トンとなります。日本、韓国を加えた住友化学グループのアジア3拠点全体では年産318千トンとなり、PMMAとしては世界最大規模の生産能力を保有することになります。

近年、PMMAは、液晶テレビの部材である導光板用途の需要が急増しています。これは、液晶テレビの薄型化および省電力化の流れの中で、液晶テレビの光源が従来の冷陰極管からLEDへと急速にシフトしており、それに伴い、画面全体を照らすための部材としてPMMAを使用する導光板が採用されていることによるものです。こうした状況によりPMMAの需要は、本用途において今後年率8%程度の高い伸びが見込まれています。さらに、自動車、家電、雑貨といった従来の用途でも需要の伸びが見込まれ、今回、新プラントの建設により需要の増加に対応することとしたものです。

当社はPMMAの世界最大規模のメーカーとして、今後とも伸長著しい需要に積極的に対応し、MMA事業の一層の強化・拡大に注力してまいります。



シンガポール既設PMMAプラント

製品含有化学物質の情報伝達 －JAMP MSDSplusの普及推進

化学物質管理は、REACH規則、改正化審法に見られるように、従来のハザード管理からリスク管理へと大きく転換してきています。産業界においても化学物質によるリスクの管理をサプライチェーン全体でグローバルに展開する動きが始まっており、製品に含まれる化学物質の正確な情報を迅速に把握、管理することの重要性は益々高まっています。

このような状況のもと、サプライチェーン全体での合理的で効率的な製品含有化学物質の情報伝達を行うことを目的に川下から川上の企業が参加し、JAMP（アーティクルマネージメント推進協議会）が結成されました。JAMPでは、管理ガイドライン、管理対象物質、情報伝達の様式（JAMP MSDSplus, AIS）等を開発しました。

当社は、製品含有化学物質の情報入手、提供においては、JAMPの情報伝達の様式を利用することを原則としており、購買先並びに当社顧客に対して普及を推進しています。2011年3月には、東京本社と大阪本社において、のべ131社、187名の当社購買先の担当の方々にお集まりいただき、製品含有化学物質の情報伝達の重要性とJAMP方式による調査への協力を依頼するための説明会を開催いたしました。

当社は今後もJAMPの設立当初からの中心的メンバーとして、JAMP方式による情報伝達を推進してまいります。



購買先の方々を対象に当社にて開催した説明会
（東京本社）

展示会などへの出展

◆FPD International 2010/ Green Device 2010（同時開催）

会期：2010年11月10日－12日

会場：幕張メッセ

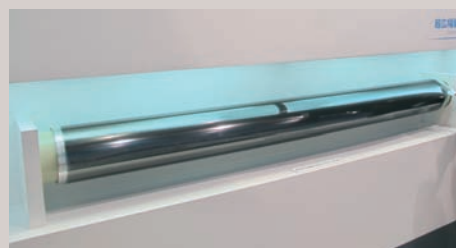
主催：日経BP社（FPD International 2010 共催：SEMI）

FPD International は、大手フラットパネルメーカーをはじめ、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、同時開催のGreen Device は、低炭素社会実現に向け、LED、二次電池や太陽電池などの省エネルギー・新エネルギーに関連する部品・部材、製造・検査装置メーカーが出展する展示会です。今回も例年通り3日間開催され、43000人を超える来場者で賑わいました。

当社は、例年同様、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)、ケンブリッジ・ディスプレイ・テクノロジー社などの国内外の関係会社の協力を得て、住友化学グループとして大規模な展示を行いました。今回も、フラットパネルディスプレイに関連する各種部材や各種電池部材などを展示し、当社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・研究拠点を有するグローバルネットワーク、高分子有機ELをはじめとする新技術をアピールいたしました。その中でも、特に高分子有機ELは、来場者の注目を集めていました。



当社展示ブース



超広幅偏光板

樹脂開発センター

(千葉県袖ヶ浦市)

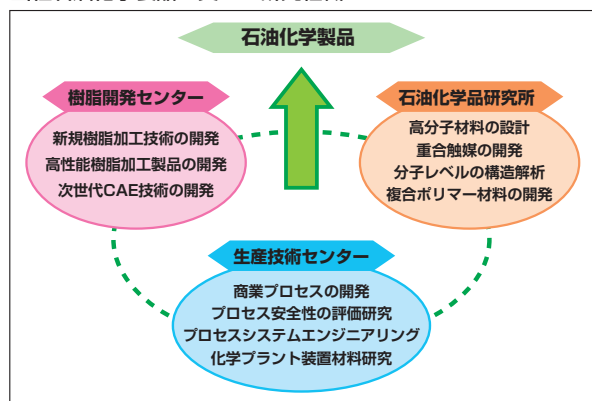
マーケットニーズに応える
技術・製品を提案

沿革

大阪府高槻市に礎をおく樹脂開発センターは1994年に千葉地区に新たな拠点が設置され、高槻地区と千葉地区の2拠点体制となりました。さらに、2002年に千葉地区に新棟を増設して、高槻地区の機能を千葉地区に移転し、現在の陣容を整えました。

樹脂開発センターは、石油化学品研究所、生産技術センター（千葉地区 2004年開設）をはじめとする社内外のネットワークを通じて、住友化学(株)の石油化学製品の開発を担っています。

当社石油化学製品を支える研究組織



研究体制

樹脂開発センターでは、市場ニーズに対応した提案型のプラスチック類の応用・加工研究を行っています。具体的には、軽量化、高強度化、多機能化、生産合理化を目指した新規な樹脂加工技術の提案や、実用加工評価における材料情報や加工技術情報の提供を行っています。

また、次世代プラスチックCAE技術（Computer Aided Engineering）を用い、製品設計の支援だけでなく、高分子の材料設計や衝撃解析等の製品性能評価を行っています。さらには、新しい素材や加工技術を用いた、新機能を発揮する高性能樹脂加工製品やその製品化技術を提案しています。樹脂に限らず、様々な新素材の製品化もあらゆる面からサポートしています。

グローバル化への取り組み

石油化学部門は、サウジアラビアやシンガポールをはじめとして、全世界に積極的なグローバル展開を推

進しています。これを支えるために石油化学品研究所と協調し、全世界の拠点と密接に連携した活動を行い、グローバル要員の育成や、国際学会での発表、交流等も通じて、グローバル化を進めています。さらに、アジア圏での情報収集強化のため、新たに専任要員を派遣し、積極的な情報収集、解析にも取り組んでいます。

将来の展望

石油化学をとりまく環境は大きく変化しており、市場ニーズもまた大きく、急激に変化しています。これらの激動を冷静に見据え、新規な加工技術、材料、製品をスピーディーに開発し、提案していきます。また、付加価値の高い加工技術、加工製品の開発、ならびに次世代CAE技術によって、既存事業の拡大、高収益化にも取り組み続けています。



樹脂開発センター

国内事業所所在地
○ 本社・支店
● 工場・研究所



筑波研究所

筑波(茨城県つくば市)、千葉(千葉県袖ヶ浦市)

独創技術で世界に変革をもたらす技術発信基地

沿革

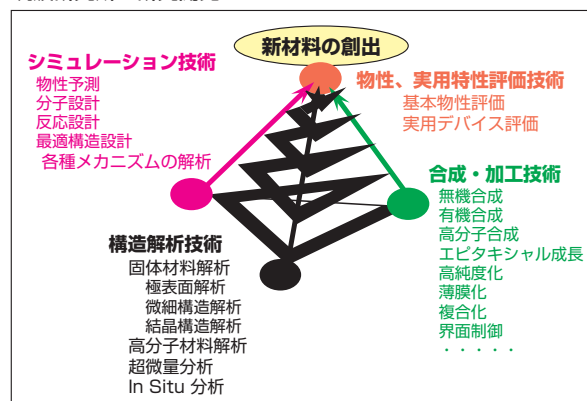
筑波研究所は、「独創的なアイデアを醸成してインパクトのある研究成果を事業成果として発信したい」という思いをこめて1989年に開所しました。当初は愛媛、大阪、千葉など国内の各事業所に分散していた新材料関連のテーマを集約して研究を開始し、高純度アルミナやエンジニアリングプラスチック、化合物半導体用MOエピウエハーなどの研究を行い、事業化を果たしましたが、その後独自の研究テーマに着手しました。現在は、コーポレート部門の4研究所のうち、新規事業分野に進出するための研究開発を主たるミッションとする唯一の研究所です。

茨城県つくば市は、“研究学園都市”として国内はもとより世界的にも有名であり、産業技術総合研究所、高エネルギー加速器研究機構、筑波大学などの国内トップクラスの研究機関が集積しており、これら機関との密接な関係構築や施設利用を頻繁に行えることも当研究所の特徴です。従来は東京とのアクセスが不便なことが課題でしたが、2005年につくばエクスプレスが開業して以来、東京（秋葉原）と最短45分で結ばれることで、東京および国内各地との移動の利便性が大幅に向上し、周辺地域は沿線を含めて発展を遂げています。

研究体制

筑波研究所は先端材料開発の拠点として、現在は、光・電子、情報、エネルギーの分野における高機能な新材料の開発を行っています。具体的には、高分子有機EL、リチウムイオン二次電池、燃料電池、化合物半導体用MOエピウエハーなどです。また、テーマを進める上で、合成・加工、構造解析、材料設計（シミュレーション）、物性・実用特性評価など、材料開発を支える4つの基盤技術の研究にも注力しています。材料の探索から開発、有機合成研究所や生産技術センターと連携した工業化プロセス研究、さらにはダウンストリームを目指したデバイス開発研究を行うなど、幅広い観点で事業化に向けた研究・開発に取り組んでいます。また、筑波地区には情報電子化学品研究所もあり、技術交流を行っています。

筑波研究所 研究開発プロセス



社外との連携も重視しており、つくば地区を含めた国内外の最先端の研究機関と共同研究などの取り組みによる連携を取りながら、最先端情報の入手と開発の加速を図っています。

研究方針

筑波研究所は、当社の将来を切り拓くべく研究所から事業変革を発信することをミッションとしており、異なるコア技術の融合による新たな視点からの研究・開発を行っています。その実現の為に、“安全を全てに優先させる”を基本に、“ユーザーとの協業によるダウンストリームの展開”、“事業構想を描いた戦略的知財活動の実践”、“アイデア重視、起業家精神旺盛な研究風土の醸成”、“企業人である前に人間としての深みを出す”など人材育成にも注力しています。



筑波研究所

外部表彰受賞紹介



授賞式(2010年11月、ロンドン)にて、前列左から2人目が
ベクターコントロール事業部 伊藤

◆2010 Agrow Awards ‘Best Innovation in Non Crop’

住友化学株式会社

業績

「オリセツ®ネット」

Agrow Awards は、農業業界に関するニュース、市場分析などさまざまな情報を提供している Agrow 誌が2009年に創設したものである。第2回目となる今回は、「ベストイノベーション（非農業製品）」部門で事前にノミネートされた会社（他3社）の代表者がタキシード姿で映画界のアカデミー賞のように控える中、防虫蚊帳 オリセツ®ネットの授賞が発表された。同賞は13の部門から構成されているが、日本企業が受賞するのは今回が初めてである。

オリセツ®ネットはマラリアを媒介する蚊から経済的かつ効果的に身を守ることができるため、世界保健機関（WHO）などから使用が推奨されている。独自技術により練りこまれた殺虫剤が蚊帳の表面に徐々に染み出し、効果が5年以上持続する。



Hirohisa NAGAHORI

◆平成 23 年度 日本農薬学会 奨励賞

生物環境科学研究所

永堀 博久

業績

「*in vivo* / *in vitro* / *in silico* 複合評価手法を用いた農薬の哺乳動物における代謝および体内動態の解析」

除草剤フルフェンピルエチル、殺菌剤プロシミドンおよびフラメトピルならびに殺虫剤ピリダリルについて、NMRやMSを用いた微量の代謝物同定を含む*in vivo*代謝試験、CYP発現系や組織画分を用いた*in vitro*代謝試験およびPBPKモデルを用いた*in silico*体内動態予測を実施した結果から、代謝および体内動態を複合的に解析し、ヒトにおける安全性をより正確に評価する方法の確立を目的とする研究を実施した。

主な投稿論文・口頭発表

(2010年7月1日～2010年12月31日)

高分子材料

環境負荷の低減に寄与する易成形性・高耐久性ポリプロピレン／ポリ乳酸系アロイ

亀尾 幸司, 森富 悟, 嵐野 光吉 (石油化学品研究所)
 高圧ガス, 47 (10), 14 (2010)

くるまをエコに変えるポリプロピレン／ポリ乳酸系エコプラスチック

亀尾 幸司, 森富 悟, 嵐野 光吉 (石油化学品研究所)
 工業材料, 58 (11), 44 (2010)

Electronic Structure at Anode Interface in Polymer Light Emitting Diode

林 直樹 (筑波研究所)

ICSM2010 (International Conference on Science and Technology of Synthetic Metals 2010) (京都), 2010年7月4日－9日

TPV for Automotive Body Seal Applications

夏山 延博 (石油化学品研究所)

Automotive TPO Global Conference 2010 (米国), 2010年10月3日－6日

高分子材料の劣化と安定化

佐藤 奈津子 (精密化学品研究所)

日本材料学会「高分子材料の耐久性評価」に関する講習会 (愛知), 2010年11月19日

無機・金属材料

First-Principles Study of Blue Silicate Phosphors

石田 雅也, 今成 裕一郎, 磯部 敏典, 梶原 隆義, 久世 智, 梅田 鉄, 大野 慶司, 宮崎 進 (筑波研究所)

Journal of Physics: Condensed Matter, 22 (38), 384202 (2010)

6Nアルミニウムを素材とする帯溶融精製材の不純物分布と残留抵抗比

稲坂 龍哉*, 中村 格芳*, 李木 経孝*, 田中 喜三郎*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, *広島国際学院大学)

日本鉄鋼協会・日本金属学会 中国四国支部 鉄鋼第53回・

金属第50回 合同支部講演大会 (山口), 2010年8月10日－11日

超高真空溶解法による超高純度アルミニウムの精製

小松 和紘*, 中村 格芳*, 李木 経孝*, 田中 喜三郎*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, *広島国際学院大学)

日本鉄鋼協会・日本金属学会 中国四国支部 鉄鋼第53回・金属第50回 合同支部講演大会 (山口), 2010年8月10日－11日

氷晶石系溶融塩中でのAlおよびSiの挙動とシリカの電解

大石 哲雄*, 猿渡 篤*, 小山 和也*, 田中 幹也*, 三枝 邦夫, 沢辺 佳成 (筑波研究所, *(独)産業技術総合研究所)

電気化学会 第42回溶融塩化学討論会 (北海道), 2010年9月9日－10日

溶融塩電解によるシリコン製造法の開発

猿渡 篤*, 大石 哲雄*, 小山 和也*, 渡辺 昌樹*, 田中 幹也*, 三枝 邦夫, 沢辺 佳成, 秦 雅彦 (筑波研究所, *(独)産業技術総合研究所)

資源・素材学会 資源・素材 2010－平成22年度資源・素材関係学協会合同秋季大会－ (福岡), 2010年9月13日－15日

帯溶融精製法による超高純度アルミニウムの精製

稲坂 龍哉*, 中村 格芳*, 李木 経孝*, 田中 喜三郎*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, *広島国際学院大学)

日本金属学会 2010年秋期 (第147回) 大会 (北海道), 2010年9月25日－27日

高活性可視光応答型光触媒

江川 貴将, 高見 仁, 酒谷 能彰, 奥迫 顕仙, 沖 泰行 (基礎化学品研究所)

光機能材料研究会 第17回シンポジウム光触媒反応の最近の展開 (神奈川), 2010年12月2日

表面修飾による酸化タングステン光触媒の高性能化

阿部 竜*, 鹿目 直子*, 酒谷 能彰 (基礎化学品研究所, *北海道大学)

光機能材料研究会 第17回シンポジウム光触媒反応の最近の展開 (神奈川), 2010年12月2日

Direct Patterning of Zinc Oxide by Inkjet Deposition

井原 大貴^{*1}, 我田 元^{*1}, 大橋 直樹^{*2}, 伊藤 豊, 中根 堅次, 勝又 健一^{*1}, 岡田 清^{*1}, 松下 伸広^{*1} (筑波研究所, ^{*1}東京工業大学, ^{*2}(独)物質・材料研究機構)
第20回日本MRS学術シンポジウム (神奈川), 2010年12月20日-22日

農業化学関連製品

Insecticidal Activity of 8 Household and Hygiene Insecticides against Bedbug (*Cimex lectularius*)

岡本 央, 千保 聡^{*}, 石渡 多賀男, 宮口 純一 (農業化学製品研究所, ^{*}生活環境事業部)
Medical Entomology and Zoology, **61** (3), 245 (2010)

新しい蚊防除剤「メトフルトリン」の探索、開発に携わって

森 達哉 (農業化学製品研究所)
化学と工業, **63** (10), 822 (2010)

Synthesis and Fungicidal Activities of Acylaminoacetonitrile Derivatives Having Fused Heteroaryl Groups

高延 雅人 (農業化学製品研究所)
12th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry (オーストラリア), 2010年7月4日-8日

Evaluation Methods of Herbicide Flowable Formulation for a Paddy Field

岡田 由紀夫, 寺田 貴俊, 加茂 大作, 塚本 修, 水谷 基文^{*} (農業化学製品研究所, ^{*}国際アグロ事業部)
12th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry (オーストラリア), 2010年7月4日-8日

Formulation Study on Microcapsule Containing Clothianidin

井内 誠二, 寺田 貴俊, 高倍 理恵, 小川 雅男 (農業化学製品研究所)
12th IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry (オーストラリア), 2010年7月4日-8日

Influence of Feed Form, Dietary Levels of Crude Protein and Digestible Amino Acids on Growth Performance of Broiler Chickens

中川 一輝^{*}, 渡邊 一正^{*}, 松井 大典, 松田 敦郎 (アニマルニュートリション事業部, ^{*}味の素(株))

The 14th Animal Science Congress of the Asian-Australasian Association of Animal Production Societies (台湾), 2010年8月23日-27日

Bio-Efficacy of Commercial Insecticides against Bed Bug (*Cimex lectularius*)

岡本 央, 千保 聡^{*}, 石渡 多賀男 (農業化学製品研究所, ^{*}生活環境事業部)

The 58th Annual Meeting of the Entomological Society of America (米国), 2010年12月12日-15日

Potential Use of Pyriproxyfen for Control of Mosquito-Borne Diseases: (1) Reduction in Vectorial Capacity of Adult Mosquitoes

大橋 和典, 中田 一英, 石渡 多賀男, 庄野 美徳^{*}, 水戸 信彰 (農業化学製品研究所, ^{*}ベクターコントロール事業部)

The 58th Annual Meeting of the Entomological Society of America (米国), 2010年12月12日-15日

Potential Use of Pyriproxyfen for Control of Mosquito-Borne Diseases: (2) Impact on *Aedes albopictus* Populations in Semi-Field Condition

大庭 伸也^{*}, 大橋 和典, Endang Pujiyati^{*}, 園田 友里^{*}, 川島 恵美子^{*}, 川田 均^{*}, 皆川 昇^{*}, 高木 正洋^{*} (農業化学製品研究所, ^{*}長崎大学)

The 58th Annual Meeting of the Entomological Society of America (米国), 2010年12月12日-15日

新規殺虫剤ディアナ® (スピネトラム) による茶害虫の防除

下川床 康孝, 佐藤 直樹^{*} (農業化学製品研究所, ^{*}アグロ事業部)

第15回農林害虫防除研究会埼玉大会 (埼玉), 2010年7月14日-15日

土着天敵 (ゴミムシ類) を活用した露地葉菜類の害虫防除技術

本藤 勝, 西川 章^{*} (農業化学製品研究所, ^{*}アグロ事業部)

第15回農林害虫防除研究会埼玉大会 (埼玉), 2010年7月14日-15日

Particle Design for Pyriproxyfen Self-Bursting Type Microcapsule

津田 尚己, 大坪 敏朗 (農業化学品研究所)
日本農薬学会 第30回記念農薬製剤・施用法シンポジウム (奈良), 2010年9月16日-17日

4-トリフルオロメチル-2-チアゾリン誘導体の合成と殺菌活性

森 達哉, 佐藤 純一, 松崎 雄一, 松永 礼*, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所, *国際アグロ事業部)
日本フッ素化学会 第34回フッ素化学討論会 (北海道), 2010年10月18日-19日

新規S/O/W型界面重合法による固体原体クロチアニジン含有マイクロカプセル製剤の粒子設計

井内 誠二*, 白神 昇*, 高倍 理恵, 小川 雅男 (農業化学品研究所, *1アグロ事業部, *2有機合成研究所)
粉体工学会 第27回製剤と粒子設計シンポジウム (石川), 2010年10月28日-29日

Pogostemon cablin (パチヨリ) から得られる殺虫性ピロン化合物 Pogostone の合成

氏原 一哉, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所)
日本農薬学会 第25回農薬デザイン研究会 (静岡), 2010年11月5日

縮合複素環を有するアシルアミノアセトニトリル化合物の合成および殺菌活性

高延 雅人 (農業化学品研究所)
日本農薬学会 第25回農薬デザイン研究会 (静岡), 2010年11月5日

半 導 体 関 連 製 品

Extremely-Thin-Body InGaAs-On-Insulator MOS-FETs on Si Fabricated by Direct Wafer Bonding

横山 正史*, 飯田 亮*, 金 相賢*, 田岡 紀之*, 卜部 友二*, 安田 哲二*, 高木 秀樹*, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦, 杉山 正和*, 中野 義昭*, 竹中 充*, 高木 信一* (筑波研究所, *1東京大学, *2(独)産業技術総合研究所)

IEDM2010 (2010 IEEE International Electron Devices Meeting) (米国), 2010年12月6日-8日

Self-Aligned Metal Source/Drain In_xGa_{1-x}As n-MOSFETs Using Ni-InGaAs Alloy

金 相賢*, 横山 正史*, 田岡 紀之*, 飯田 亮*, 李 成薰*, 中根了昌*, 卜部 友二*, 宮田 典幸*, 安田 哲二*, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦, 竹中 充*, 高木 信一* (筑波研究所, *1東京大学, *2(独)産業技術総合研究所)

IEDM2010 (2010 IEEE International Electron Devices Meeting) (米国), 2010年12月6日-8日

Correlation between Channel Mobility Improvements and Negative V_{th} Shifts in III-V MISFETs : Dipole Fluctuation as New Scattering Mechanism

卜部 友二*, 宮田 典幸*, 石井 裕之*, 板谷 太郎*, 前田 辰郎*, 安田 哲二*, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦, 横山 正史*, 田岡 紀之*, 竹中 充*, 高木 信一* (筑波研究所, *1(独)産業技術総合研究所, *2東京大学)

IEDM2010 (2010 IEEE International Electron Devices Meeting) (米国), 2010年12月6日-8日

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

From Electrical Conduction to Light Emission and Energy Conversion Based on Conjugated Polymers

大西 敏博 (フェロー)
ICSM2010 (International Conference on Science and Technology of Synthetic Metals 2010) (京都), 2010年7月4日-9日

Application of Subwavelength Gratings in Liquid Crystal Displays

バナジュー シヤツシテイー (情報電子化学品研究所)
India-Japan Symposium on Emerging Technologies, Indian Embassy Auditorium (東京), 2010年10月7日

有機EL用高分子膜の超平坦化加工への試み - 分子量による影響と熱転写の有用性 -

佐藤 行一, 土肥 俊郎*, 黒河 周平*, 大西 修*, 岩橋 孝則*, 宮地 計二*, 星野 幸一*, 小林 義典* (筑波研究所, *1九州大学, *2旭サナック(株))

2010年度精密工学会九州支部「熊本地方講演会」(熊本), 2010年12月11日

エ ネ ル ギ ー 関 連 製 品

Highly Efficient Solar Cell Based on Conjugated Polymers

加藤 岳仁 (大西フェロー研究室)

ICSM2010 (*International Conference on Science and Technology of Synthetic Metals 2010*) (京都), 2010年7月4日-9日

Effects of Film Morphology on Photovoltaic Performances in All-Polymer Solar Cells with Power Conversion Efficiency of 1.9 %

森 大輔^{*1}, 辨天 宏明^{*1}, 大北 英生^{*1,*2}, 伊藤 紳三郎^{*1}, 三宅 邦仁 (大西フェロー研究室, ^{*1}京都大学, ^{*2}JST さきがけ)

ICSM2010 (*International Conference on Science and Technology of Synthetic Metals 2010*) (京都), 2010年7月4日-9日

Highly Efficient Organic Photovoltaic Cells Utilizing Conjugated Polymers

三宅 邦仁 (大西フェロー研究室)

有機薄膜太陽電池に関するICMSサテライト会議 (京都), 2010年7月4日

Growth and Characterization of p-Type Multicrystalline Silicon Ingot Using Feedstock Intentionally Contaminated with 30 ppma Titanium

小林 慶至^{*2}, LingWei Goh^{*2}, 伴 直樹^{*2}, Marwan Dhamrin^{*2}, 上迫 浩一^{*2}, 三枝 邦夫^{*1}, 恵 智裕, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, ^{*1}筑波研究所, ^{*2}東京農工大学)

25th EU PVSEC (*European Photovoltaic Solar Energy Conference and Exhibition*) (スペイン), 2010年9月6日-10日

Electrochemical Properties of Li₂MnO₃ Reduced by Metal Hydride

久保田 圭*, 菅野 了次*, 今成 裕一郎, 中根 堅次 (筑波研究所, ^{*}東京工業大学)

ACEPS-5 (*5th Asian Conference on Electrochemical Power Sources*) (シンガポール), 2010年9月17日-20日

Highly Efficient Solar Cell Based on Conjugated Polymers

吉村 研 (筑波研究所)

第1回日仏先端工学シンポジウム (*JFFoE*) (フランス), 2010年10月11日-13日

Photovoltaic Performance and Blend Morphology of Highly Efficient All-Polymer Solar Cells

森 大輔^{*1}, 辨天 宏明^{*1}, 大北 英生^{*1,*2}, 伊藤 紳三郎^{*1}, 三宅 邦仁 (大西フェロー研究室, ^{*1}京都大学, ^{*2}JST さきがけ)

2010 MRS Fall Meeting (米国), 2010年11月29日-12月3日

Electrochemical Properties of Li₂MnO_{3-x} Reduced by Metal Hydrides

久保田 圭^{*1}, 平山 雅章^{*1}, 米村 雅雄^{*2}, 菅野 了次^{*1}, 今成 裕一郎, 中根 堅次 (筑波研究所, ^{*1}東京工業大学, ^{*2}高エネルギー加速器研究機構)

The Third International Forum on Multidisciplinary Education and Research for Energy Science (沖縄), 2010年12月9日-14日

住友化学における高分子電解質膜の開発

山下 恭弘 (筑波研究所)

高分子学会 第48回高分子材料自由討論会 (茨城), 2010年7月4日-6日

ポリチオフェンと電子輸送性共役高分子からなる高効率高分子ブレンド薄膜太陽電池

森 大輔^{*1}, 辨天 宏明^{*1}, 大北 英生^{*1,*2}, 伊藤 紳三郎^{*1}, 三宅 邦仁 (大西フェロー研究室, ^{*1}京都大学, ^{*2}JST さきがけ)

高分子学会 第56回高分子研究発表会 (兵庫), 2010年7月16日

高性能有機薄膜太陽電池の開発

三宅 邦仁 (大西フェロー研究室)

JST CREST 有機太陽電池シンポジウム「光・ナノ・バイオ技術から光電変換機能への展開」(京都), 2010年7月16日-17日

共役系高分子を用いたプリンタブル有機太陽電池の開発

三宅 邦仁 (大西フェロー研究室)

高分子学会 高分子エレクトロニクス・有機EL合同研究会 (東京), 2010年7月23日

Development of High Performance Organic Thin Film Solar Cell

三宅 邦仁 (大西フェロー研究室)

フラーレン・ナノチューブ学会 第39回フラーレンナノチューブ総合シンポジウム (京都), 2010年9月5日-7日

燃料電池用高分子電解質膜のモルフォロジー制御

山下 恭弘 (筑波研究所)

高分子学会 第59回高分子討論会 (北海道), 2010年9月15日-17日

正極活物質サイズが電極特性に及ぼす影響

島野 哲, 中根 堅次 (筑波研究所)

電気化学会 第51回電池討論会 (愛知), 2010年11月9日-11日

水熱反応を経由する $\text{Li}_{1+x}(\text{Ni}_y\text{Mn}_{1-y})_{1-x}\text{O}_2$ ($0 < x < 1/3$, $y = 0.1 \sim 0.4$) 正極材料の合成と電気化学的特性

今成 裕一郎, 磯部 敏典, 中根 堅次, 田淵 光春*, 辰巳 国昭* (筑波研究所, * (独) 産業技術総合研究所)

電気化学会 第51回電池討論会 (愛知), 2010年11月9日-11日

金属水素化物を用いた Li_2MnO_3 の還元と電極特性

久保田 圭*, 金子 隆之*, 平山 雅章*, 米村 雅雄*, 菅野 了次*, 今成 裕一郎, 中根 堅次 (筑波研究所, *1東京工業大学, *2高エネルギー加速器研究機構)

電気化学会 第51回電池討論会 (愛知), 2010年11月9日-11日

 NaFeO_2 正極を用いたNaイオン電池特性

黒田 雄太*, 岡田 重人*, 小林 栄次*, 山本 準一*, 山本 武継, 久世 智, 牧寺 雅巳 (筑波研究所, *九州大学)

電気化学会 第51回電池討論会 (愛知), 2010年11月9日-11日

有機合成

Kinetic Resolution of Racemic α -Arylalkanoic Acids with Achiral Alcohols via the Asymmetric Esterification Using Carboxylic Anhydrides and Acyl-Transfer Catalysts

板垣 誠, 椎名 勇*, 中田 健也*, 小野 圭輔* (有機合成研究所, *東京理科大学)

Journal of American Chemical Society, **132** (33), 11629 (2010)**Synthesis and Phosphorescence Properties of Dithienobismoles**

松井 重典*, 山本 朗央*, 水雲 智信*, 大下 浄治*, 倉持 悠輔, 東村 秀之 (筑波研究所, *広島大学)

ICSM2010 (*International Conference on Science and Technology of Synthetic Metals 2010*) (京都), 2010年7月4日-9日**Preparation of Bismuth-Bridged Bithiophenes as Novel Phosphorescence Materials**

大下 浄治*, 倉持 悠輔 (筑波研究所, *広島大学)

ISOCS-24 (*24th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur*) (イタリア), 2010年7月25日-30日

触 媒

Development of RuO_2 /Rutile- TiO_2 Catalyst for Industrial HCl Oxidation Process

関 航平 (基礎化学品研究所)

Catalysis Surveys from Asia, **14** (3-4), 168 (2010)**ルテニウム系塩化水素酸化触媒の開発と実用化**

阿部川 弘明*, 岩永 清司*, 関 航平, 日比 卓男*, 吉井 政之* (基礎化学品研究所, *1有機合成研究所, *2石油化学品研究所)

触媒, **52** (6), 377 (2010)**マンガンを用いた新規重合触媒の開発**

並河 正明, 藤澤 清史* (石油化学品研究所, *茨城大学)

化学工業, **61** (9), 685 (2010)**Ti系酸化物を中心とした4族、5族化合物によるPEFC用非白金電極触媒とその生産技術の開発**

真木 一, 伊藤 豊 (筑波研究所)

NEDO燃料電池・水素技術開発 平成21年度成果報告シンポジウム (東京), 2010年7月7日-9日

ルテニウム系塩化水素酸化触媒の開発と実用化

関 航平 (基礎化学品研究所)

触媒学会 第106回触媒討論会 (山梨), 2010年9月15日-18日

Molecular Design of Olefin Polymerization of Sumitomo (PHENICS)

千田 太一 (有機合成研究所)

第10回 蓼科有機化学会議 (長野), 2010年11月12日 - 14日

高 分 子 合 成

Synthesis and Evaluation of Novel Proton Exchange Membranes Containing the Semisquaric Acid Group

吉村 研, Lanny S. Liebeskind* (筑波研究所, *Emory University)

Macromolecular Rapid Communications, **31** (19), 1725 (2010)

Preparation of Polymers Conjugated with π -Extended Quinone. Optical and Redox Properties of the Polymers

吉川 栄二, Timothy M. Swager* (有機合成研究所, *Massachusetts Institute of Technologies)

ACS Fall 2010 National Meeting & Exposition (米国), 2010年8月22日 - 26日

Preparation of Polymers Conjugated with π -Extended Quinone. Optical and Redox Properties of the Polymers

吉川 栄二, Timothy M. Swager* (有機合成研究所, *Massachusetts Institute of Technologies)

2010 MRS Fall Meeting (米国), 2010年11月29日 - 12月3日

高 分 子 成 形 加 工

金型の表面性状制御による射出成形品の表面品質向上検討

韓 雪 (樹脂開発センター)

日本レオロジー学会 高分子加工技術研究会 第22回高分子加工技術討論会 (名古屋), 2010年10月25日 - 26日

分 析 物 性 関 連

放射光が拓く高分子開発

野末 佳伸 (石油化学品研究所)

学術の動向, **15** (8), 28 (2010)

熱処理に伴う熔融結晶化ポリプロピレンの固体構造変化に関する検討

桜井 孝至, 長門 敬枝 (石油化学品研究所)

高分子学会 第59回高分子討論会 (北海道), 2010年9月15日 - 17日

iMATERIAを用いたリチウム二次電池材料の構造解析

塩屋 俊直 (筑波研究所)

茨城県中性子利用促進研究会 H22年度材料構造解析研究会合同研究会 (東京), 2010年9月30日

キラルLC-CD-NMR: キラルHPLC法最適化への新アプローチ

徳永 隆司, 岡本 昌彦 (有機合成研究所)

クロマトグラフィー科学会 第21回クロマトグラフィー科学会議 (兵庫), 2010年10月21日 - 23日

高分子のX線回折 -バルクから薄膜まで-

吉田 秀和 (筑波研究所)

高分子学会 第25回茨城地区「若手の会」(茨城), 2010年10月27日 - 28日

コンピューター利用・情報関連

分子シミュレーションによる高分子材料の物性予測

宮崎 洋介 (樹脂開発センター)

成形加工, **22** (10), 531 (2010)

企業における分子シミュレーションを用いた物性予測

宮崎 洋介 (樹脂開発センター)

高分子学会 高分子計算機科学研究会 (神奈川), 2010年8月24日 - 25日

混相流シミュレーションの入口へようこそ ~設計支援に向けて~

島田 直樹 (生産技術センター)

高分子学会 押出形成専門委員会 (大阪), 2010年9月3日

Numerical Simulation of Gas Dissolution around a Stationary Single Bubble

ダール アピナーブ, 島田 直樹 (生産技術センター)

化学工学会 第42回秋季大会（京都），2010年9月6日－8日

フィルム加工におけるネックイン現象のモデル解析
城本 征治, 榎谷 泰士, 簡渕 雅明, 東川 芳晃, 梶原 稔尚*
（樹脂開発センター, *九州大学）

高分子学会 第59回高分子討論会（北海道），2010年9月15日－17日

ソフトマテリアル系の大規模電子状態計算

星 健夫*¹, 西野 信也*², 藤原 毅夫*², 善甫 康成*³, 石田 雅也, 山元 進*⁴, 曾我部 知広*⁵, 張 紹良*⁶（筑波研究所, *¹鳥取大学, *²東京大学, *³法政大学, *⁴東京工科大学, *⁵愛知県立大学, *⁶名古屋大学）

日本物理学会 2010年秋季大会（大阪），2010年9月23日－26日

分岐高分子のプリミティブ・チェーン・ネットワークシミュレーション

城本 征治, 簡渕 雅明, 東川 芳晃, 増渕 雄一*（樹脂開発センター, *京都大学）

プラスチック成形加工学会 第18回秋季大会 成形加工シンポジウム'10（神戸），2010年11月12日－13日

離散要素法における付着力を考慮した粒子接触モデルの検討

児林 智成, 田中 敏嗣*（生産技術センター, *大阪大学）
粉体工学会 2010年度秋期研究発表会（東京），2010年11月30日－12月1日

A粒子流動層DEM-CFDカップリングシミュレーションのための動的付着力モデル

田中 敏嗣*¹, 児林 智成, 島田 直樹, 川口 寿裕*²（生産技術センター, *¹大阪大学, *²関西大学）

化学工学会 粒子・流体プロセス部会 第16回流動化・粒子プロセッシングシンポジウム（新潟），2010年12月6日－7日

分子シミュレーションによる高分子の固有複屈折率予測

林 宗弘, 宮崎 洋介, 簡渕 雅明, 東川 芳晃（樹脂開発センター）

高分子学会 2010年度高分子計算機科学研究会・高分子

ナノテクノロジー研究会 合同討論会（東京），2010年12月9日－10日

生物環境安全性評価

Acute Toxicity and Related Metabolism of Pyridalyl in *Chironomus yoshimatsui* and *Hyaella azteca*

宮本 貢, 片木 敏行（生物環境科学研究所）

日本農薬学会誌, 35(4), 441(2010)

Hydrolysis and Photolysis of Insecticide Metofluthrin in Water

西山 真弘, 鈴木 祐介, 片木 敏行（生物環境科学研究所）

日本農薬学会誌, 35(4), 447(2010)

Uptake and transformation of phenols by duckweed (*Lemna gibba*)

藤澤 卓生, 渋谷 桂子, 片木 敏行（生物環境科学研究所）

日本農薬学会誌, 35(4), 456(2010)

Asymmetric Synthesis of ¹⁴C-labeled L-Propargyl-glycine

黒澤 元宏, 田中 克典*, 深瀬 浩一*（生物環境科学研究所, *大阪大学）

RADIOISOTOPES, 59, 721(2010)

Wistar Hannover系ラットの中軸骨格の正常発生

細川 義典, 前田 稔, 稲若 邦文, 川村 聡（生物環境科学研究所）

第50回日本先天異常学会学術集会（兵庫），2010年7月8日－10日

大気中農薬の規制に関する海外の動向

長澤 直子（生物環境科学研究所）

第10回有機化学物質研究会および第27回農薬環境動態研究会（茨城），2010年10月21日－22日

ES細胞の神経分化過程を利用した新規発生毒性代替法試験の検討

鈴木 紀之, 安藤 覚, 斎藤 幸一（生物環境科学研究所）

日本動物実験代替法学会 第23回大会（東京），2010年12月3日－12月5日

発生毒性の代替試験法開発 マウスES細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ系の開発とラット胎児培養法の改良

鈴木 紀之, 斎藤 幸一, 秋田 正治* (生物環境科学研究所, *鎌倉女子大学)

日本動物実験代替法学会 第23回大会 (東京), 2010年12月3日-12月5日

安全工学

化学企業の安全管理

田中 則章 (生産技術センター)

日本化学会 化学安全スクーリング2010, 「化学企業の安全管理」 (東京), 2010年8月10日

設備材料工学

The Reliability Investigation on the Assessment Criteria for Local Metal Loss Based on API 579-1/ASME FFS-1

戒田 拓洋 (生産技術センター)

ASME 2010 Pressure Vessels & Piping (米国), 2010年7月22日

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*¹, 泉 聡志*², 酒井 信介*² (生産技術センター, *¹三菱重工業(株), *²東京大学)

日本機械学会 材料力学カンファレンス (新潟), 2010年10月11日

硫酸環境での各種材料の腐食におよぼす亜硫酸の影響
藤田 和夫 (生産技術センター)

腐食防食協会 第57回材料と環境討論会 (沖縄), 2010年10月20日-22日

炭素鋼製熱交換チューブの渦流探傷技術 ー強磁性管用特殊磁化プローブの開発ー

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

日本機械学会 第9回評価・診断に関するシンポジウム (香川), 2010年12月16日

ライフサイエンス

A Novel Adipokine GM2AP Impairs Insulin Signaling

東 清史, 三上 寿幸*, 山田 徹*, 川島 和*, 木村 徹*, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所, *大日本住友製薬(株))
Biochemical Biophysical Research Communications, 402, 571 (2010)

A Novel Adipocyte-Derived Factor GM2AP Impairs Insulin Signaling

東 清史, 三上 寿幸*, 木村 徹*, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所, *大日本住友製薬(株))

XI International Congress on Obesity (スウェーデン), 2010年7月11日-15日

新規脂肪細胞由来因子GM2APの肥満関連疾患発症への関与

東 清史 (生物環境科学研究所)

第31回日本肥満学会 (群馬), 2010年10月1日-2日

お詫びと訂正

本誌2010-II号に下記のとおり誤りがございました。深くお詫び申し上げますとともに、訂正いたします。

p4/式(2) (誤) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2 + 2\text{COCl}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_4(\text{NCO})_2 + 4\text{HCl}$
(正) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2 + 2\text{COCl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NCO})_2 + 4\text{HCl}$

お手数をおかけして申し訳ございませんが、添付の訂正シールを該当箇所に貼付いただきますようお願い申し上げます。



ナノサイズ粒子の吸入毒性評価を行うための
ナノサイズ粒子評価用曝露チャンバー
(生物環境科学研究所)

住友化学 2011-I 発刊にあたって

住友化学2011-I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。

2011年5月

(無断転載を禁ず)

住友化学 2011-I

発行 平成23年5月31日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 中江 清彦

住友化学

住友化学株式会社

技術・経営企画室

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

東京住友ツインビル(東館)

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

〒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。

2011-I	記事構成について			記事のボリューム			今回のテーマについて		
	よく読む	普通	ほとんど 読まない	多い	適当	少ない	興味あり	普通	なし
随 想									
総 説 ・ 解 説									
技 術 紹 介									
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)