

住友化学

2012 技術誌



Light + Building 2012 「高分子有機EL照明 (60色)」



住友化学

目次

2012

随 想

若い研究者の皆さんに向けて

住友化学株式会社 取締役常務執行役員 大野 友久 2

総説・解説

新規殺虫剤スピネトラム(ディアナ®)の開発 4

構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用 17

偏光板中の未反応ホウ酸分析法の開発 27

有用物質生産のための生体触媒(不斉還元酵素)の開発 36

混相流シミュレーション技術の開発 一気液、固気二相流を対象として 44

甲状腺ホルモン攪乱作用と両生類変態アッセイにおける
病理組織学的検査 51

●技術紹介

WET(全排水毒性)システムの試験法について 59

バイオ医薬品・バイオマーカー測定技術 63

製 品 紹 介

長期残効型蚊帳 オリセツト®クラシック 68

新世代薄型面光源 イルミフェイス® 68

イージーピールシーラントフィルム アシスト® 69

トピックス

シンガポールにおいてS-SBR製造プラントの起工式を開催 70

住化ファーム山形、住化ファーム三重を設立 70

ポーランドにチタン酸アルミニウム製ディーゼル・パティキュレート・
フィルター製造プラントを新設 71

ドイツ・ナバルテック社とアルミナ事業に関して提携 71

展示会などへの出展 72

工場・研究所紹介

健康・農業関連事業研究所 75

外部表彰受賞紹介

平成23年度 農林水産技術会議 会長賞 76

平成24年度 日本農薬学会 業績賞(技術) 76

平成24年度 日本雑草学会賞(技術賞) 77

The 18th International Display Workshops 2011 (IDW '11)
IDW Outstanding Poster Paper Award 77

外部発表紹介

..... 78



住友化学 抄録

■新規殺虫剤スピネトラム(ディアナ®)の開発

下川床 康孝、佐藤 直樹、山口 尊史、田中 仁詞 …… 4~16

スピネトラム(spinetoram)は土壌放線菌*Saccharopolyspora spinosa*が産生する活性物質(スピノシン類)に由来し、Dow AgroSciences社によるスピノシン誘導体の探索研究において、天然物のスピノシン類を化学修飾することによって創製された化合物である。また、本剤は広い殺虫スペクトラム、速やかな効果発現、収穫前日まで使用可能という特長を有している。2005年から住友化学(株)が日本における開発を開始し、2011年3月にディアナ®SC、ディアナ®WDG、スタウト®ダントツ®ディアナ®箱粒剤として農薬登録された。本稿では、その開発経緯、作用特性、実用効果、安全性評価などについて紹介する。

■構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用

桜井 孝至、山越 静人、渡邊 堅二、梅垣 直哉 …… 17~26

ポリプロピレンは代表的な汎用樹脂の一つとして多くの製品で使用されている。近年では、エネルギーや環境問題への関心の高まりから、省エネルギー化や低環境負荷の実現に貢献する付加価値の高いポリプロピレンの材料開発が盛んである。高付加価値化が進むにつれて、材料の構造や物性の発現機構は複雑化してきており、材料開発における解析的な課題に対して、効果的な解析技術をいち早く構築し、適用していくことが重要である。本稿では、構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用について、フィルムや複合材料の解析事例を通して紹介する。

■偏光板中の未反応ホウ酸分析法の開発

國政 誠也、田崎 誠、山田 公美、森本 真次、
梅井 学 …… 27~35

2010年6月に欧州化学品庁がホウ酸をEU REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) 規則の高懸念物質(SVHC)の候補物質に指定した。偏光板において、対象となるのは偏光板中の(未反応)ホウ酸であり、PVA(ポリビニルアルコール)と架橋しているホウ素は対象外であるが、偏光板中の未反応ホウ酸を架橋ホウ素と区別する分析法は未確立であった。我々は、鋭意検討の末、偏光板を凍結粉碎して微粒子化することと、室温でのキレート抽出法を採用することで、固体状態の偏光板から未反応ホウ酸を選択的に抽出し、定量する分析法を開発した。

■有用物質生産のための生体触媒(不斉還元酵素)の開発

朝子 弘之 …… 36~43

産業上有用な化学製品、例えば、医薬や農薬を合成するための標準的な技術として、生体触媒を用いた反応が多く報告されている。生体触媒の優れている点は、一般的に立体選択性や位置選択性が高く、また、温和な温度や圧力条件下で反応を触媒できる点である。本稿では、不斉還元反応に適用可能な生体触媒の最近の開発例について紹介する。

■混相流シミュレーション技術の開発 —気液、固気二相流を対象として—

島田 直樹、児林 智成、鈴田 哲也 …… 44~50

気体、液体、固体が混在して運動するプロセス(混相流プロセス)は化学工業において多様な利用がされてきた。本稿では、当社で取り組んでいる混相流シミュレーション技術を紹介する。事例として特に、これまで注力してきた気泡塔内液混合性のシミュレーション、微粒子流動層のDEM-CFDカップリングシミュレーション、界面追跡型モデルを用いたシミュレーションを紹介する。

■甲状腺ホルモン攪乱作用と両生類変態アッセイにおける病理組織学的検査

宮田 かおり、於勢 佳子 …… 51~58

化学物質の甲状腺ホルモン系(視床下部-下垂体-甲状腺軸:HPT軸)への作用は、ヒト健康および環境生物における内分泌攪乱に関連する重要な毒性として認識されている。両生類変態アッセイは、カエルのみならずヒトを含めた脊椎動物全般におけるHPT軸への作用を評価するOECDおよびEPAガイドライン試験である。本稿では、カエルの変態過程や甲状腺ホルモン制御機構に関する科学的知見の考察に加え、当研究所で検討された本評価技術の内、精度の高い安全性評価に必須である病理組織学的検査手法について紹介する。

表紙写真「高分子有機EL照明 (60色)」について

当社は、高分子有機EL材料とデバイスプロセスの研究・開発に高い技術力を有しており、2012年4月にドイツで開催された「Light + Building 2012」(本誌 p73参照)に「高分子有機EL照明」を出展しました。この展示会では、「日本の色—和の色」をテーマに、世界最先端の高分子有機EL技術を用いて、日本古来の雅やかで洗練された色彩世界を、現代風のアレンジによる茶室の中で、照明の光で再現する画期的な試みを行いました。さまざまな色調を表現したのは、電極以外のすべてを塗布技術により作製した、60色の約10cm×10cmの大型照明パネルです。「柔らかく、目に優しい自然な光」という有機EL照明の特長に加え、高分子有機ELだからこそ成しえた「無限の色調」と、シンプルな製造工程が実現する「環境負荷の低減」も次世代の照明ならではのものです。

若い研究者の皆さんに向けて

住友化学株式会社
取締役常務執行役員
大 野 友 久

Tomohisa Oono



ストレスで苦しんでいる人が年々多くなっていると聞きます。仕事を持っている以上、ある程度のストレスは避けられません。どんな仕事でもそれなりのストレスはありますが、研究職という仕事は特にストレスが大きそうです。とにかく成果が出るのに時間がかかるケースが多いでしょうし、そもそもご自身のテーマに「解なんて存在しないかもしれない」なんて思えてくることもあるかもしれません。この「住化誌」に投稿出来るようになるまでには皆さん大変な苦勞をされたものと思います。私だったら、何度生まれ変わっても研究者にはなりたくないな、というのが率直な気持ちです。

ただし、多くのストレスはその仕事そのものが原因になっているわけではないとも聞きます。仕事が大変だとか、成果がなかなか得られないとかは、確かにストレスの原因のひとつでしょうが、実例では仕事に絡む人間関係などの諸問題が直接の引金になっている

ようです。人間関係というのは社会生活をしている以上常につきまといますよね。小学生にだって難しい人間関係はありますが、ただ単に苦手な奴が居るというだけで病的なストレスに至るわけではないはずです。自身の経験も踏まえて推測すると、個人対個人の問題が、個人対多数の問題に変わる、あるいは変わったように思えてくる時が、人間関係にやっかいな問題を引き起こしているようです。子供のいじめの問題でも、こじれるケースは必ず対象者ひとり対多勢の構造になっているようです。これを会社置き換えると、個人対組織の関係がこじれた時（あるいはそのように感じてしまった時）に問題として顕在化するということなのでしょう。

組織というのは多様な人材で成り立っています。同じ組織にあまり考え方の違う人が多すぎると組織の体をなさないかもしれませんし、職種によっては同質の人材が多く集まった方が効率的ということもあります。程度問題ですが、ライン組織の方が同質的である方が運営は易しそうですし、スタッフ組織であれば少々異分子が入っていても許容的かもしれません。研究の組織はどうでしょうか。こう書いてくれば研究者が同質的であって良い筈がないと多くの人が感じると思います。人材の多様性はイノベーションに不可欠な重要な要素のひとつだと。一方で、テーマアップされた案件に対して、研究組織はライン組織的に動く方がずっと効率的である場合が多いことも事実ではないでしょうか。ここに組織運営としての研究という仕事の持つ葛藤のひとつがあると思っています。

実は、私自身がかなりのストレス体質だと思っています。特に若い頃はストレスをぶつけられる部下もおらず（^^）、結構苦しんだ方でした。研究者でない私の経験がどの程度お役に立つかわかりませんが、私

自身のストレス対処法についてお話してみます。私のキーワードは個人と組織との距離感です。「距離感」というのはわかりにくい表現ですが、自分の考え方を明確に意識していること、あるいは常に自分の価値観／ものさしをしっかりとって軸をぶらさない意識を持つこと、ぐらゐの意味だと考えて頂ければ良いと思います。そういう意識をしっかりと持てれば、組織の考え方に振り回されることは少なくなるはずです。勘違いされる方はいないと思いますが、これは組織の要求に答えなくても良いと言っているわけではありません。組織の要求に答えながら、一方では自分の考え方が何であったのかは明確に意識しておくということです。これは、僕の感覚では、あたかも俳優さんが演技をしている時のようなイメージでした。本来善人の役者が悪役を演じているうちに本当の悪人になってしまうことはないように、組織の要求に違和感があっても、その事実を客観的に眺めている自分を常に意識している状態です。この方法はどなたにでもお勧め出来るものではないかもしれませんが、こういう意識で仕事をしていると、これまでとは違ったものが見えてくるかもしれません。

少し大袈裟に言いますが、私の経験ではこの方法によって多くの反面教師に出会えるというメリットがあったと思っています。反面教師というのは、正面教師（という言葉があるか不安ですが）のように押し付けがましくない分だけ自分のペースで学べるという利点があります。反面教師といっても、それはあくまでもその人物のごく一面であって、多くの場合は素晴らしい人材にもそれなりの欠点があるということです。自分の失敗から学ぶことが多いように、他人の問題点からも多くのことが学べるものです。そういう事実を見極められただけでも価値がありました。これは会社生活を送るうえで貴重な財産です。絶好の反面教師に出会

うというチャンスに恵まれても、いつもその相手とガチンコ勝負をするだけであったり、或いは逃げ回ってばかりでは、つらいことの方が多いはずです。相手を客観的に見ながら、自らは色々な役回りを意識して演じてみると、今までは見えなかったものがたくさん見えてくるかもしれません。

ただし、ずっと俳優を演じているだけでは困ります。皆さん、次第に組織に動かされる立場から、組織を動かす立場に移っていきます。その頃には、自分の考え方で組織を動かせる余地が大きくなります。そういう立場になれば、あなたが考えなくてはいけないことは少し変わってきますが、今回は若手の研究者の皆さんを意識して書いているので、その辺の話は別の機会に譲りたいと思います。とにかく、自分の軸をしっかりと持つことで、その軸との差（これが距離感）を意識しながら、学べるものは何でも学ぶという姿勢を忘れないで欲しいと思っています。

日本経済の閉塞感は事実です。人口減少社会なのだからある程度止むを得ないことです。しかし、これを政府や他人のせいにしても何も変わりません。待っていても自分に好都合に変わる事はないと思った方が良いでしょう。人口減少社会に直面するのは初めての経験です。過去にあった歴史ではないわけですから、誰か先人がうまくやったことを模倣すれば乗り切れるものではありません。企業としては、海外に出て事業を広げていく選択肢しかなさそうですが、日本国内の事業が縮小を続けたままで、本当に繁栄し続けられるのかは疑問です。我々は技術で生きていく会社です。住友化学のみならず、日本全国の若き研究者に日本の将来を託したいと思っています。

新規殺虫剤スピネトラム (ディアナ®)の開発

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

下川床 康 孝

佐 藤 直 樹*

生物環境科学研究所

山 口 尊 史

田 中 仁 詞

Development of the Novel Insecticide Spinetoram (DIANA®)

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Yasutaka SHIMOKAWATOKO

Naoki SATO

Environmental Health Science Laboratory

Takafumi YAMAGUCHI

Hitoshi TANAKA

Spinetoram is a new chemical in the spinosyn class of insecticides. It is a semi-synthetic spinosyn discovered in modification studies of fermenting substances of *Saccharopolyspora spinosa* by Dow AgroSciences LLC.

Spinetoram has good insecticidal properties such as broad insecticidal spectrum, rapid action and short pre-harvest interval. Sumitomo Chemical Co., Ltd. started its development in Japan from 2005. Its formulated products, DIANA® SC, DIANA® WDG and STOUT® DANTOTSU® DIANA® box granule, have been registered since March 2011.

Its insecticidal properties, the best application timing for the control of cabbage insect pests and the safety assessment of spinetoram are introduced in this paper.

はじめに

今日まで様々な農業用殺虫剤が開発されてきたが、長期にわたる使用、あるいは連用によって害虫の薬剤抵抗性が発達し、十分な効果が得られなくなった事例が数多くある。このような抵抗性発達を抑制するために、作用機作が異なる薬剤を用いてローテーション防除を組むことが一般的に推奨されており、各地の指導機関などがInsecticide Resistance Action Committee (IRAC) による作用機作分類などを参考にして散布ローテーションの提案を行っている。しかしながら、全ての作物においてローテーション防除体系が充足できるほど、有効な殺虫剤の種類や数が十分に揃っている状況ではなく、農薬メーカー各社は新規殺虫剤の開発にしのぎを削っているのが現状である。

今回開発した殺虫剤スピネトラム（ディアナ®）は、幅広い殺虫スペクトラムを有し、既存薬剤に対して抵

抗性を発達させた害虫にも効果を示すなど様々な特長を備えており、農産物の安定的生産および品質向上に大きく貢献できるものと期待している。本稿では、その開発経緯、作用特性、実用効果、安全性評価などについて紹介する。

開発経緯

スピネトラム（spinetoram）は土壌放線菌*Saccharopolyspora spinosa*が産生する生理活性物質（スピノシン類）に由来し、Dow AgroSciences社によるスピノシン誘導体の探索研究において、天然物のスピノシン類を化学修飾することによって創製された化合物¹⁾である。

本剤の海外での開発はわが国より先行しており、2007年にニュージーランドにおいて世界で初めて登録が承認され²⁾、以降、米国、カナダ、メキシコ、韓国、マレーシア、パキスタン³⁾、オーストラリア⁴⁾など各国で登録されている。

わが国においては、2005年に住友化学(株)とDow

* 現所属：アグロ事業部

AgroSciences社との間でスピネトラムの共同開発契約が締結され、住友化学(株)が日本の作物、害虫を対象とした作用特性の検討を実施し、それに適した使用方法を研究してきた。2006年からは開発コード番号「S-1947SC」、「S-1947WDG」、「S-8640箱粒剤」として、野菜・茶・果樹・水稻を対象に(社)日本植物防疫協会を通じて新農薬実用化試験における評価を開始した。2011年3月29日に殺虫剤スピネトラム水和剤（商品名：ディアナ®SCおよびディアナ®WDG）、クロチアニジン・スピネトラム・

イソチアニル粒剤（商品名：スタウト®ダントツ®ディアナ®箱粒剤）として農薬登録された。

有効成分

有効成分であるスピネトラムは大環状ラクトン構造を有するスピネトラム-Jとスピネトラム-Lの2化合物から構成される（Fig. 1）。

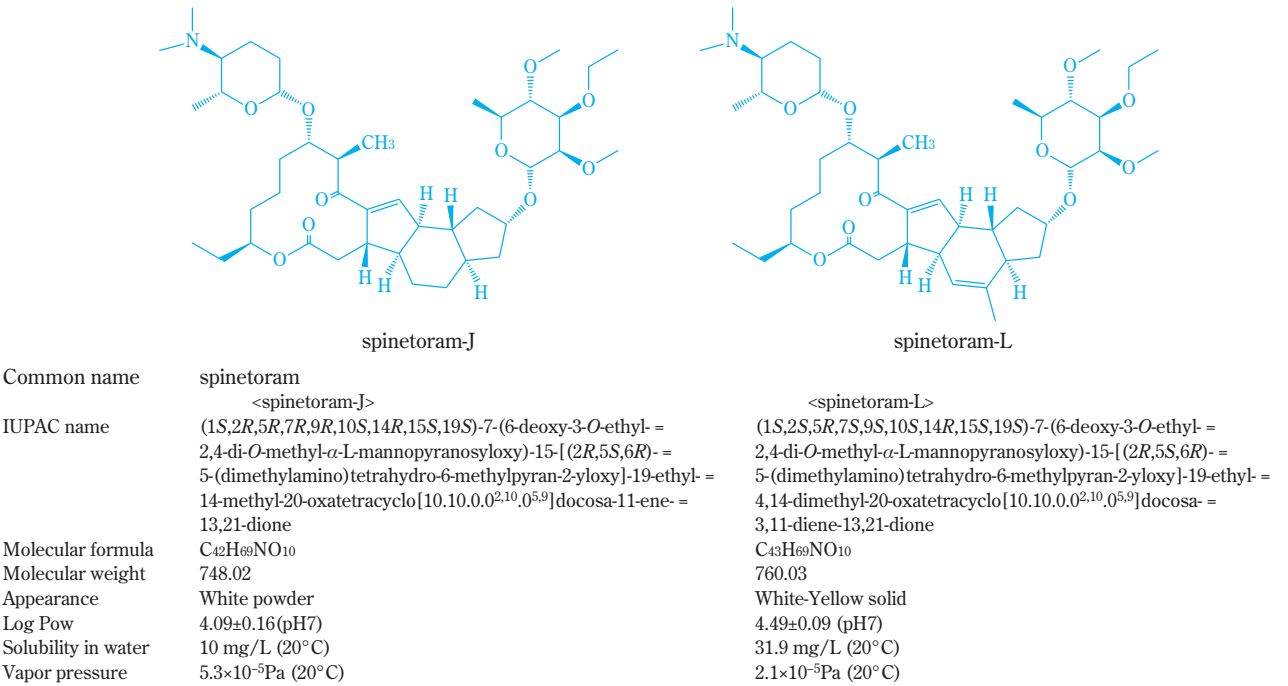


Fig. 1 Chemical and physical properties of spinetoram

Table 1 Insecticidal activity of spinetoram on major pests

Order	Pests			Crops	Methods	Observation	LC ₅₀ (ppm)
	Name	Scientific Name	Growth Stage				
Lepidoptera	Diamondback moth	<i>Plutella xylostella</i>	3rd instar larva	Cabbage	dipping (leaf)	4DAT*	0.01ppm
	Common cutworm	<i>Spodoptera litura</i>	3rd instar larva	Cabbage	dipping (leaf)	4DAT	1.17ppm
	Common white	<i>Pieris rapae crucivora</i>	mid instar larva	Cabbage	dipping (leaf)	4DAT	0.02ppm
	Cotton bollworm	<i>Helicoverpa armigera</i>	3rd instar larva	Cabbage	dipping (leaf)	4DAT	0.08ppm
	Cabbage looper	<i>Trichoplusia ni</i>	3rd instar larva	Cabbage	dipping (leaf)	4DAT	0.01ppm
	Smaller tea tortrix	<i>Adoxophyes honmai</i>	mid instar larva	Tea	dipping (leaf)	10DAT	0.94ppm
	Oriental tea tortrix	<i>Homona magnanima</i>	3rd instar larva	Tea	dipping (leaf)	4DAT	0.87ppm
	Summer fruit tortrix	<i>Adoxophyes orana fasciata</i>	3rd instar larva	Apple	forliar spray	4DAT	0.11ppm
	Rice leafroller	<i>Cnaphalocrocis medinalis</i>	late instar larva	Rice	dipping (leaf)	4DAT	0.06ppm
Thysanoptera	Melon thrips	<i>Thrips palmi</i>	adult	Cucumber	dipping (leaf)	3DAT	0.019ppm
	Yellow tea thrips	<i>Scirtothrips dorsalis</i>	adult	Tea	dipping (leaf)	3DAT	0.038ppm

Order	Pests			Crops	Methods	Observation	Mortality
	Name	Scientific Name	Growth Stage				
Diptera	Tomato leafminer	<i>Liriomyza sativae</i>	early instar larva	Cucumber	dipping (leaf)	3DAT	23ppm:100%
	Pea leafminer	<i>Liriomyza huidobrensis</i>	early instar larva	Cucumber	dipping (leaf)	3DAT	23ppm:100%
Hemiptera	Sweet potato whitefly (biotype Q)	<i>Bemisia tabaci</i>	first instar nymph	Cabbage	dipping (leaf & insect)	4DAT	47ppm: 98%

* Days after treatment

作用特性

1. 殺虫スペクトラム

スピネトラムはコナガ・ハマキムシ類等のチョウ目害虫に加えて、アザミウマ類（アザミウマ目）、ハモグリバエ類（ハエ目）、コナジラミ類（カメムシ目）に対して高い殺虫活性を有している（Table 1）。

このように主要な農業害虫に対して幅広い殺虫スペクトラムを有していることから、複数種の害虫（例えば、チョウ目とアザミウマ目害虫）が発生した場合においても、スピネトラムによる同時防除が可能であると考えられる。

2. 作用機作

スピネトラムは昆虫の神経伝達系におけるシナプス後膜に存在するニコチン性アセチルコリン受容体とγ-アミノ酪酸（GABA）受容体のイオンチャンネルに作用し、異常な神経伝達を引き起こすと考えられている（Fig. 2）⁵⁾。IRACにおける作用機作分類（大きな分類で28のグループと未同定の化合物に分類される。）では、スピネトラムを含むスピノシン類はGroup5に分類

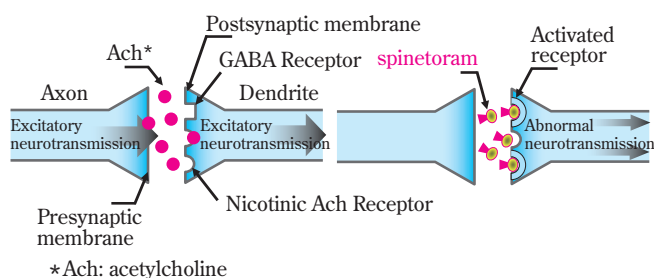
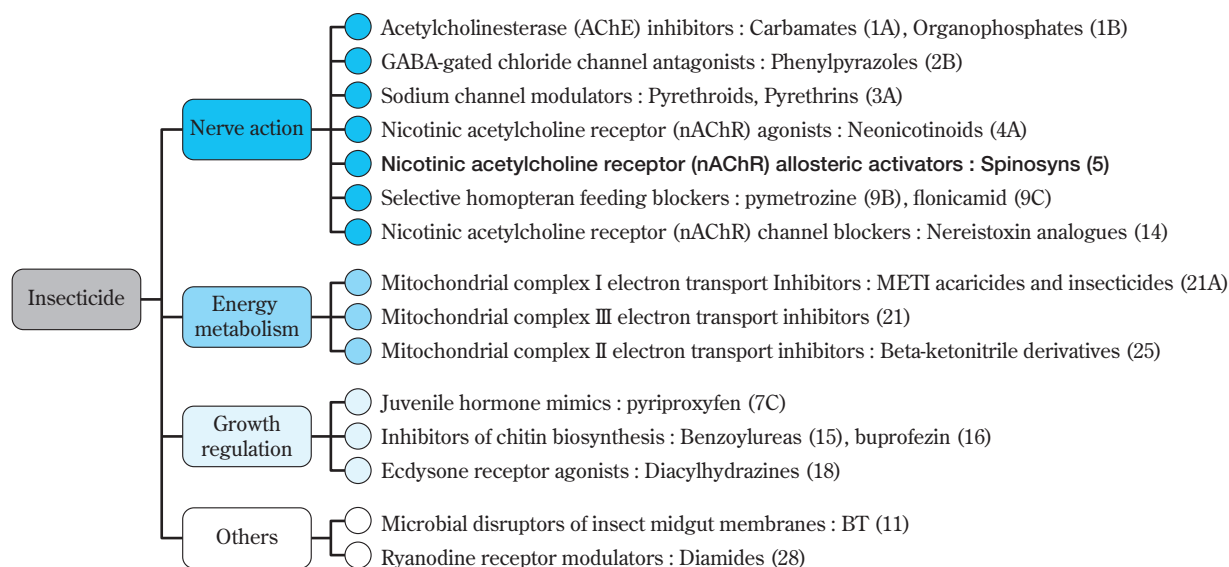


Fig. 2 Mode of action of spinetoram



Source : IRAC MoA Classification ver.7.1⁶⁾

Fig. 3 Major MoA of insecticides

される（Fig. 3）。

なお、薬剤抵抗性管理上の観点からローテーション防除を実施する際には、スピネトラムと同グループに分類されるスピノサドとの連用を避け、他グループに分類される薬剤とのローテーションを実施することが推奨されている。

3. 既存剤抵抗性害虫に対する効果

種々の害虫において一部の既存薬剤に対する抵抗性、すなわち感受性の低下が確認されており、スピネトラムがこれら既存剤抵抗性害虫に対して防除効果を発揮すること、言い換えれば、交差抵抗性を示さないこと、が実際の普及推進場面で重要なポイントとなる。そこで、有機リン剤・キチン合成阻害剤・合成ピレスロイド剤に対して抵抗性を示すコナガ *Plutella xylostella*、及びエクジステロイド剤・ジアミド剤に対して抵抗性を示すチャノコカクモンハマキ *Adoxophyes honmai* を対象に殺虫活性を評価した。

その結果、これらの害虫に対してスピネトラムが高い殺虫活性を示すことが確認され（Fig. 4）、スピネトラムは上述の既存剤に対する抵抗性を示す害虫に対しても、有効であると考えられた。

4. 効果発現速度および食害抑制効果

スピネトラムの害虫に対する効果発現速度についてコナガを用いて試験した。スピネトラムを処理したキャベツ葉にコナガ幼虫を放飼したところ、処理2時間後には行動の停止（中毒症状）が認められ、その後速やかに死に至ることが観察された（Fig. 5）。また、同様の方法でコナガ幼虫による食害を評価の結果、速やかに

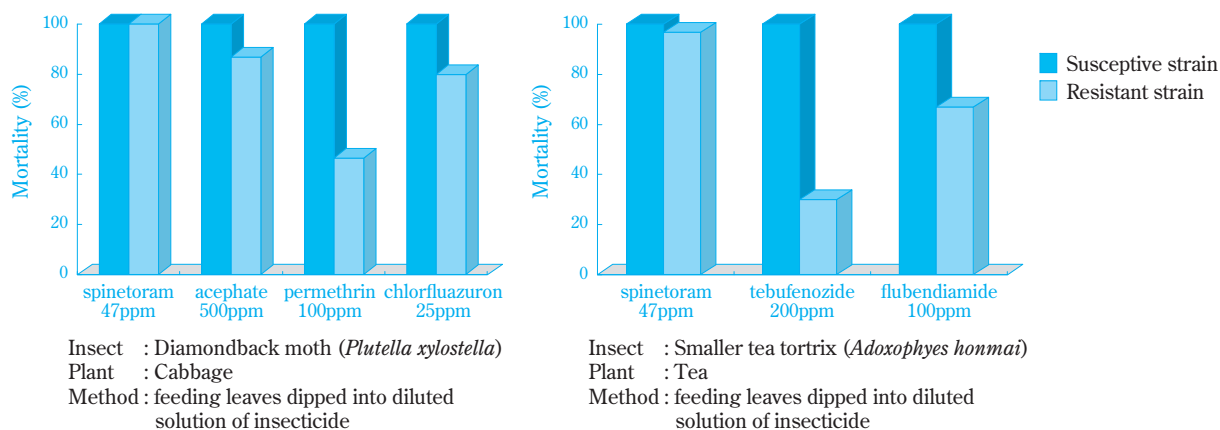


Fig. 4 Insecticidal activity on lepidopteran insects resistant to various insecticides

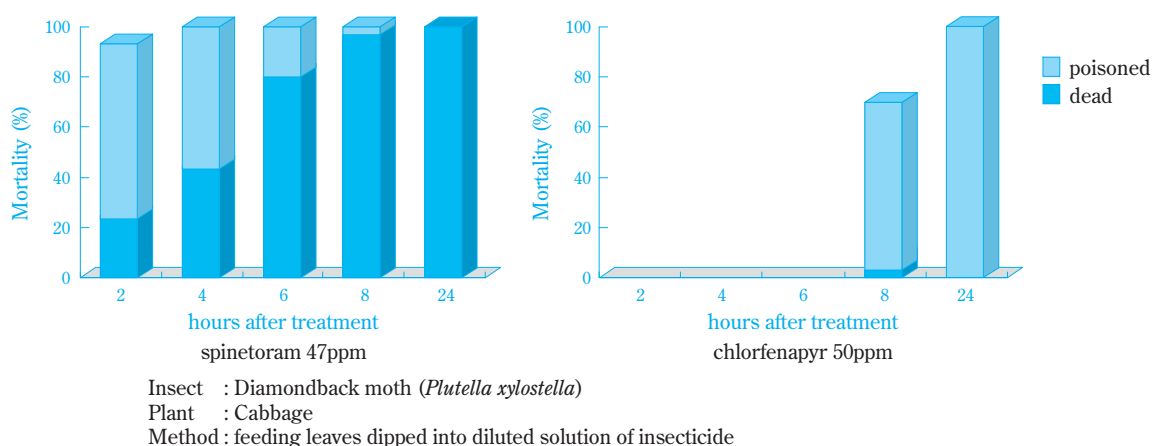


Fig. 5 Rapid action of spinetoram on *Plutella xylostella*

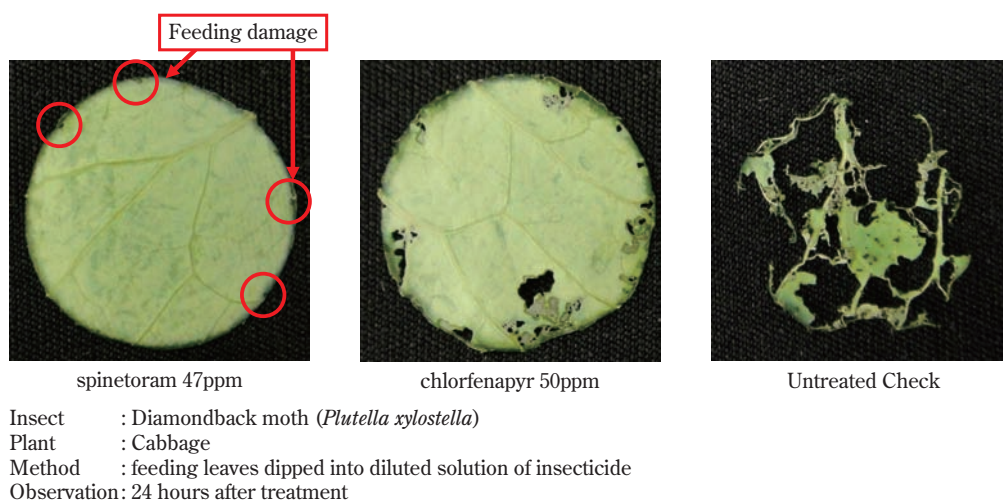


Fig. 6 Suppression of feeding damage of *Plutella xylostella*

摂食が停止することが観察され、高い食害抑制効果が認められた (Fig. 6)。

以上のように、スピネトラムは速やかに効果を発現し、かつ高い食害抑制効果を示すことから、収穫物保護の観点で有用な作用特性を有していると言える。

5. 生育ステージ別殺虫活性

スピネトラムは、チョウ目害虫のコナガ、リンゴコカクモンハマキ *Adoxophes orana fasciata* 等に対しては、卵、若齢期から老齢期の幼虫、成虫の幅広い生育ステージにおいて高い殺虫活性を発揮する (Table 2)。

Table 2 Insecticidal activity of spinetoram on various growth stage

Pests	Mortality (%)				
	Egg ¹⁾	Larva ²⁾			Adult ³⁾
		1st instar	3rd instar	last instar ⁴⁾	
Diamondback moth ^{a)} (<i>Plutella xylostella</i>)	88.2	100	100	100	100
Summer fruit tortrix ^{b)} (<i>Adoxophes orana fasciata</i>)	93.1	100	100	100	100

a) applied spinetoram 47ppm

1) dipped eggs into diluted water of spinetoram for 10 sec.

b) applied spinetoram 25ppm

2) feeding leaves dipped into diluted solution of spinetoram for 60 sec.

3) foliar spray or dry film method

4) Diamondback moth : 4th instar, Summer fruit tortrix : 5th instar

また、ハエ目害虫のトマトハモグリバエ *Liriomyza sativae* に対しては、若齢幼虫および成虫に対して高い殺虫活性を示すことも確認されている。

作物の生産現場においては、多くの場合、複数の生育ステージの害虫が混在しているが、スピネトラムは幅広い生育ステージの害虫に高い殺虫効果を示すため、実使用場面で優れた防除効果を示すことが出来ると考えられる。

6. 作用経路

一般的に殺虫剤の有効成分が害虫の体内に取り込まれる経路は、害虫体表に直接付着した有効成分が体表のクチクラ層などを通して体内に浸透する様式と、有効成分が付着した作物を害虫が摂食し体内に取り込まれる様式の2経路が存在する。直接付着によって殺虫効果を示す薬剤は「接触毒」型、摂食によって殺虫効果を示す薬剤は「食毒」型と呼ばれる。

スピネトラムの作用経路について、ハスモンヨトウ *Spodoptera litura* を用いて試験をした結果、接触毒、食毒のいずれの作用経路でも効果を発揮することが確認された (Table 3)。この特性から、スピネトラムが害虫に直接暴露されなくても、スピネトラムが付着している作物を害虫が摂食すれば薬効を示すことができると考えられる。

Table 3 Dietary and contact toxicity of spinetoram

Chemicals	LC ₅₀ (ppm)	
	Dietary toxicity ¹⁾	Contact toxicity ²⁾
spinetoram	1.92	3.65

Pest : Common cutworm (*Spodoptera litura*)

Crop : Cabbage

Method : 1) feeding leaves dipped into diluted solution of spinetoram

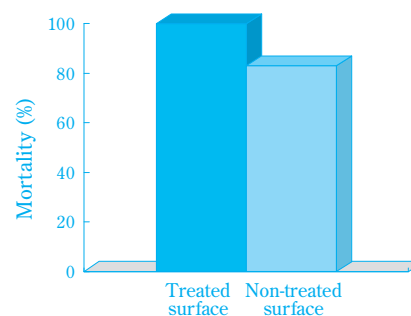
2) Insect body dipping

7. 植物体における移行性

作物の形状によっては、葉表にのみ薬剤がかかり葉

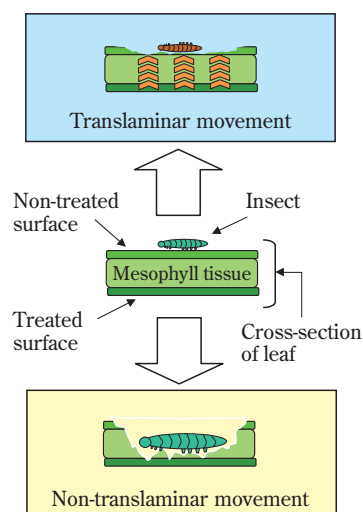
裏には薬剤がかかりにくく、散布ムラが起りやすい場合があるが、殺虫剤の有効成分が「葉表から葉裏へ移行する性質（浸達性）」を有していれば、散布ムラが生じても優れた防除効果が期待できる。

キャベツの葉表だけにスピネトラムを処理し、葉裏に放飼したハスモンヨトウ幼虫に対する薬効を評価した結果、高い殺虫活性が認められ、スピネトラムが葉表から葉裏に移行していることが確認された (Fig. 7)。

Insect : Common Cutworm (*Spodoptera litura*)

Plant : Cabbage

Method : painting diluted solution of spinetoram (47ppm) on one surface of leaf with the brush

**Fig. 7** Translaminar activity of spinetoram on cabbage

また、有効成分が「吸収され植物体の各部へ移動する性質（浸透移行性）」を有していれば、植物自体に殺虫効果を持たせることができ、粒剤を土壤に散布するような省力的な防除法も可能となる。水稲分野において、スピネトラムは根からの浸透移行性を活かし、育苗箱の上から粒剤を均一に散布することによって、チョウ目害虫を防除することを可能にしている。

8. 収穫前使用日数

スピネトラム剤は野菜類、茶、果樹、水稲、花卉で農薬登録を取得しているが、水稲と茶以外の作物ではすべて収穫前使用日数が前日である。キュウリ、ナス、トマト、イチゴのように毎日収穫できるような作物では、収穫期に害虫防除が必要な場合も多い。スピネトラムは植物体での半減期が短いため、収穫前使用日数を比較的気にせずに使用可能であるという特長も有する。なお、後述の現在適用拡大予定の作物についても、全て収穫前使用日数を前日で登録を目指している。

9. 薬害

スピネトラム剤はこれまで実施された新農薬実用化試験において薬害はほとんど認められず、各種作物に対して高い安全性が確認されている。

推奨使用時期と実用効果

前述の作用特性に関する知見を下に、スピネトラム剤の登録申請後から上市に当たっては、主要作物分野における本剤を最も有効に活用できる散布時期を検討した。

以下、葉菜分野で代表的な作物であるキャベツでの検討結果について、説明する。

1. 作物の生育ステージと害虫の発生時期

キャベツの主要産地としては愛知県、群馬県、千葉県など⁷⁾があり、作期から高冷地の夏収穫のキャベツと平地の秋・冬あるいは春収穫のキャベツに大きく分類することができる。平地の秋・冬収穫のキャベツを例にとり、作物の生育と発生する害虫およびその防除に関して紹介したい。

平地の秋・冬収穫のキャベツではFig. 8に示すような栽培が典型的なモデルであり、生育時期に応じて、様々な害虫が発生する。すなわち、苗定植後から生育期にかけては新芽を加害するハイマダラノメイガ*Heliothis undalis*（チョウ目害虫）が中心であるが、生育が進むにつれて葉を加害するハスモンヨトウやモンシロチョウ*Pieris rapae*（何れもチョウ目害虫）が中心となってくる。また、ネギやタマネギの重要害虫として知られていたネギアザミウマ*Thrips tabaci*による被害の

報告が近年増加している。

2. スピネトラムを有効に活用できる使用時期

作物の生育ステージに応じて、望ましいと考えられる薬剤の特性は異なってくる。

Fig. 8に示したモデルの場合、苗定植後から生育期においては、本時期の重要害虫であるハイマダラノメイガが新芽などに潜り込んで加害する。新芽付近は散布された薬剤が掛かりにくい複雑な形状をしているため、浸達性を有する薬剤が望ましい。また、この生育ステージでは植物体のサイズが小さいため、大きく食害されるとその後の生育に影響を及ぼすことから、速やかに食害抑制効果が発揮されることも望まれる。

結球開始から結球期前半においても、本時期の重要害虫であるモンシロチョウやハスモンヨトウが比較的大型で大量の葉を摂食することから、速やかな食害抑制効果を発揮する薬剤が望ましい。

結球期後半から収穫期にかけては、結球の肥大に伴いキャベツの株間が詰まり、繁茂した葉が重なり合うため、散布ムラが生じやすくなることから浸達性を有する薬剤が好ましく、収穫時期が近いことから作物残留の観点から収穫前使用日数が短いことが重要であると考えられる。

以上のような作物の各生育ステージにおいて望ましいと考えられる薬剤の特性を、スピネトラムは全て有していることから苗定植後から収穫期までいずれの時期でも使用可能であると考えられる。ただし、抵抗性発達を回避するために同じ薬剤の連用を避けるという観点から、1回の作期において1つの薬剤の使用回数は1ないし2回に限られるため、スピネトラムの特性が最も有効に活用できる時期に使用することが望ましい。

スピネトラムはチョウ目害虫だけではなく、アザミウマ類に対しても高い殺虫活性を有しており、チョウ目害虫とアザミウマ類が同時発生する時期に、その真価を発揮すると考えられた。そこで、これらの害虫が同時に発生する時期にあたる苗定植後から生育期におけるハイマダラノメイガ及びネギアザミウマに対する防除効果を評価した。

その結果、ハイマダラノメイガに対して、対照剤（エマメクチン安息香酸塩剤、フルベンジアミド剤、クロラントラニリプロール剤）と比較して同等か優る高い効果が確認され（Fig. 9）、ネギアザミウマに対しても、対照剤（フェントエート剤、アセタミプリド剤、トルフェンピラド剤）と比較して同等か優る高い効果が確認された（Fig. 10）。

以上の検討結果から、Fig. 8に示したモデルの場合、苗定植後から生育初期にかけての時期がスピネトラムの特性を最も有効に活用できる散布時期であると考えられた。

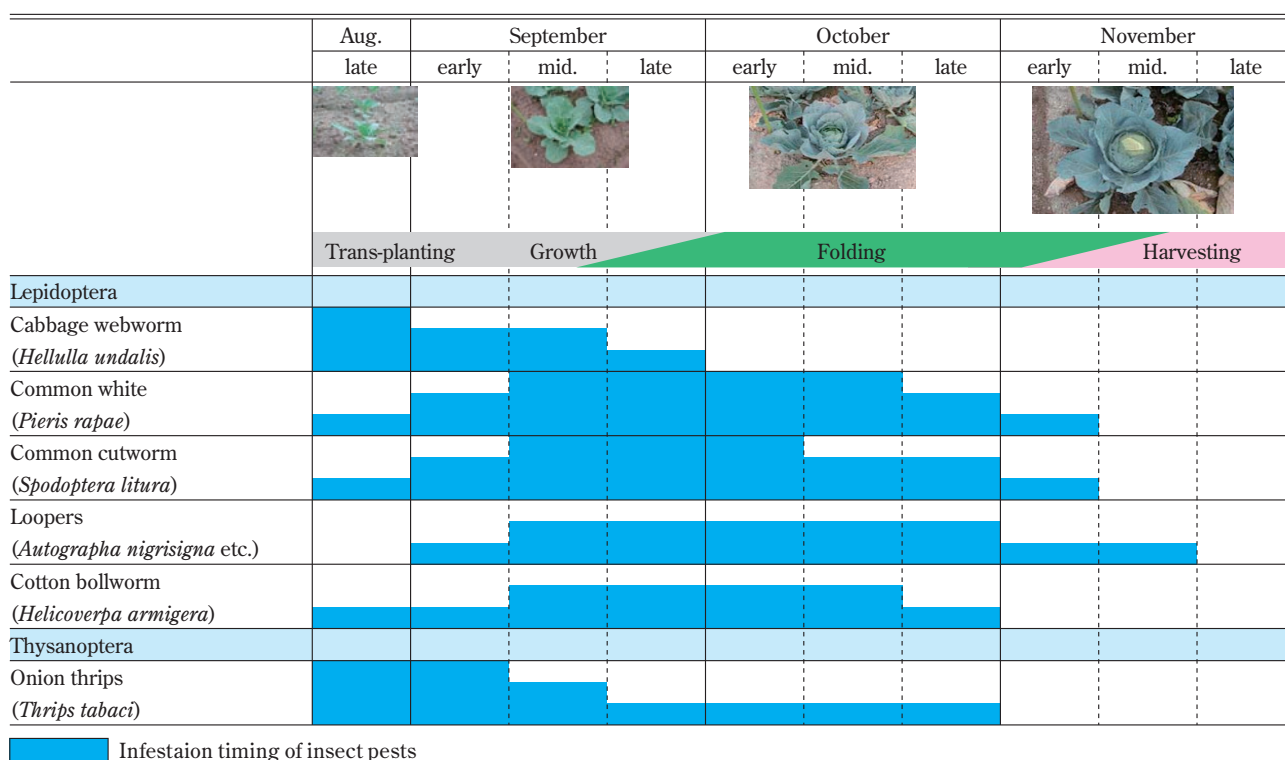


Fig. 8 Infestation timing of insect pests on cabbage in autumn

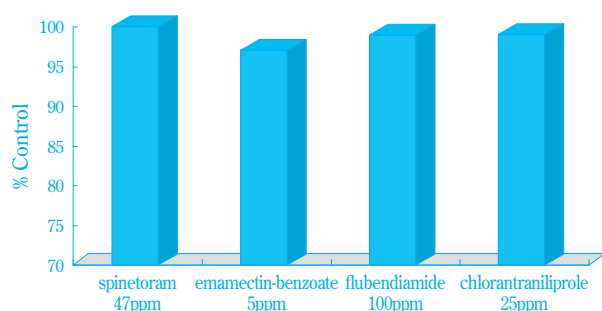


Fig. 9 Efficacy against *Hellulla undalis* on cabbage by foliar spray

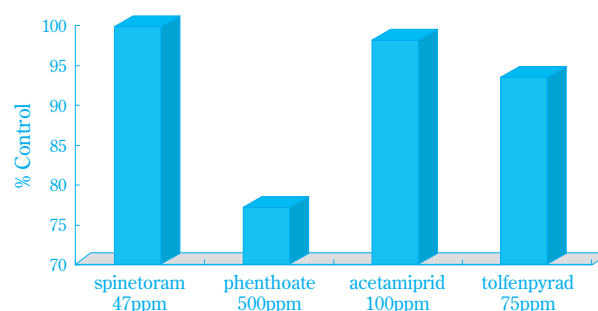


Fig. 10 Efficacy against *Thrips tabaci* on cabbage by foliar spray

このように種々の検討を経て、各作物分野において適していると考えられるスピネトラム剤の散布時期を選定しているが、生育時期と各種害虫の発生の関係は各地域の地勢や気候に緊密に関連しており、地域によって状況が様々であるため、現地において最適となるように適宜修正していく必要はある。

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

スピネトラム原体、25%水和剤（WDG）、11.7%水和剤（SC）及び0.5%粒剤の急性経口、経皮、吸入毒性試験において、高用量でも死亡あるいは重篤な毒性症状の発現はなく、急性毒性はいずれも弱かった。目に

対する刺激性はごく軽度から軽度であった。皮膚に対する刺激性はスピネトラム原体では認められず、25%水和剤、11.7%水和剤及び0.5%粒剤ではごく軽度であった。スピネトラム原体はLLNA法（Local Lymph Node Assay；局所リンパ節増殖試験）で弱い皮膚感作性を示したが、25%水和剤、11.7%水和剤及び0.5%粒剤はLLNA法あるいはBuehler法で陰性であった（Table 4）。

(2) 亜急性、慢性毒性及び発癌性

ラット、マウス、イヌを用いた亜急性、慢性毒性及び発癌性試験の結果（Table 5）、スピネトラム原体を反復投与するとリン脂質症と考えられる毒性学的意義の低い軽微な空胞化、マクロファージ組織球の集簇がリンパ節等の複数組織で認められた。一般的にリン脂質症による空胞化が細胞の機能障害を誘発する可能性は低いと

Table 4 Acute toxicity summary of spinetoram

	spinetoram	spinetoram 25%WDG	spinetoram 11.7%SC	spinetoram 0.5%GR
Test type				
Acute oral (LD ₅₀)	> 5000 mg/kg (rat)	> 5000 mg/kg (rat)	> 5000 mg/kg (rat)	> 2000 mg/kg (rat)
Acute dermal (LD ₅₀)	> 5000 mg/kg (rat)	> 5000 mg/kg (rat)	> 5000 mg/kg (rat)	> 2000 mg/kg (rat)
Inhalation (LC ₅₀)	5500 mg/m ³ of air (rat) (4-hour, nose only exposure)	—	—	—
Eye irritation	Minimally irritant (rabbit)	Mildly irritant (rabbit)	Mildly irritant (rabbit)	Minimally irritant (rabbit)
Skin irritation	Non-irritant (rabbit)	Minimally irritant (rabbit)	Minimally irritant (rabbit)	Minimally irritant (rabbit)
Skin sensitization	Weak sensitizer (mouse)	Non-sensitizer (mouse)	Non-sensitizer (mouse)	Non-sensitizer (guinea pig)

Table 5 Subacute and chronic toxicity summary of spinetoram

Species	Administration route and duration	Dose (ppm)	NOAEL (mg/kg/day)
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	120, 500, 1000, 2000, 4000	Male: 32.4 (500ppm) Female: 9.5 (120ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	50, 250, 500, 750	Male: 10.8 (250ppm) Female: 13.2 (250ppm) No carcinogenicity
Dog	Oral (in diet), 13 weeks	150, 300, 900	Male: 5.73 (150ppm) Female: 4.97 (150ppm)
Dog	Oral (in diet), 12 months	50, 100, 200	Male: 2.96 (100ppm) Female: 2.49 (100ppm)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	25, 80, 150, 300	Male: 18.8 (150ppm) Female: 23.9 (150ppm) No carcinogenicity

Table 6 Developmental and reproductive toxicity summary of spinetoram

Study	Species	Administration route and duration	Dose (mg/kg/day)	NOAEL (mg/kg/day)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage) Days 6-20 of gestation	30, 100, 300	Maternal	Systemic NOAEL: 100 Developmental NOAEL: 300
				Fetal	300
	Rabbit	Oral (gavage) Days 7-27 of gestation	2.5, 10, 60	Maternal	Systemic NOAEL: 10 Developmental NOAEL: 60
				Fetal	60
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	3, 10, 75	Parental	Systemic NOAEL: 10 Reproductive NOAEL: 10
				Offsprings	Systemic NOAEL: 10

考えられており、組織あるいは細胞機能の損失を意味するものではないと考えられた。その他、骨格筋変性、網膜変性、貧血及び血管炎等が認められた。骨格筋変性は高用量で認められた限局性の軽微な変化であり、運動機能に影響を与えることはなかった。また、網膜変性も高用量で認められた変化であり、機能障害を示唆する影響は認められなかった。貧血は再生性変化を伴い、全身状態の悪化は認められなかった。イヌで認められた血管炎も全身状態の悪化につながる重篤な変化ではなく、一部の実験動物に特有な変化であった。また、ラット及びマウスで発癌性は認められなかった。

(3) 生殖・発生毒性

ラット及びウサギを用いた催奇形性試験では、胎児に対して催奇形性は認められなかった。ラットを用いた2世代繁殖試験では、一般毒性学的影響が認められている投与量のみで雌動物の分娩異常、児動物の生存率低下、着床後死亡の増加及び体重減少が認められた。一般毒性及び繁殖性の無毒性量はいずれも10 mg/kg/日であった（Table 6）。

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験及び1年間の慢性

Table 7 Neurotoxicity summary of spinetoram

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/day)
Rat	Acute oral (gavage)	200, 630, 2000 (mg/kg/day)	>2000 mg/kg/day
Rat	Oral (in diet), 12 months	50, 250, 500, 750 (ppm)	Male: 36.7 (750ppm) Female: 44.3 (750ppm)

Table 8 Mutagenicity summary of spinetoram

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 and TA1537 -/ +S9 mix: 1.00 – 5000 µg/plate	Negative
	<i>E. coli</i> WP2uvrA -/ +S9 mix: 33.3 – 5000 µg/plate	
	Chinese hamster ovary cells -/ +S9 mix: 10 – 320 µg/mL	
Gene mutation	Rat lymphocytes -/ +S9 mix: 10 – 80 µg/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative

神経毒性試験では、いずれも特異的な神経毒性作用は認められなかった（Table 7）。

(5) 遺伝毒性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった（Table 8）。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物代謝

¹⁴Cで標識したスピネトラム-J及びスピネトラム-Lは、経口投与するとラット体内で速やかに吸収されて全身に分布するが、速やかに代謝されて大部分が糞中に排泄されて消失し、体内への残留性・蓄積性はなかった。スピネトラム-J及びスピネトラム-Lの主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化であり、親化合物のN-脱メチル化、O-脱エチル化、脱糖、水酸化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化等も認められた。経口投与されたスピネトラム-J及びスピネトラム-Lのラットにおける体内吸収率は、それぞれ71%及び75%であった。

(2) 植物における代謝

¹⁴C標識体を用いて4種類の異なる作物（レタス、かぶ、りんご及び水稻）で代謝試験を行ったところ、いずれの作物においてもスピネトラムの代謝経路はほぼ

同様に、N-脱メチル化、N-ホルミル化およびマクロライド骨格の開裂または開環により代謝されと考えられた。

3. 環境挙動及び残留

(1) 水中における分解

¹⁴Cで標識したスピネトラム-Jまたはスピネトラム-LはpH 5及び7の緩衝液中では安定であり、pH 9の緩衝液中ではN-脱メチル化により分解され、その半減期（25℃）はスピネトラム-Jでは分解が遅く算出不能であったが、スピネトラム-Lでは154日であった。また、¹⁴C-スピネトラムの緩衝液（pH 7）及び自然水（pH 8.5）中での分解は光照射により著しく促進され、N-脱メチル化、forosamine部分の脱離、マクロライド環の開裂により多数の極性分解物に変換された。緩衝液及び自然水中での光分解半減期（東京における春の太陽光換算値）は、それぞれ2.2日及び0.94日（スピネトラム-J）、0.99日及び0.50日（スピネトラム-L）であった。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴Cで標識したスピネトラム-J及びスピネトラム-Lは好氣的湛水条件下で、それぞれ半減期（25℃）193日及び456日で減少し、N-脱メチル化、土壌残渣への結合及びCO₂への無機化により代謝分解された。好氣的土壌中においても¹⁴C-スピネトラムは同様の経路を経て代謝分解され、その半減期（25℃）は、8～29日（スピネトラム-J）及び3～17日（スピネトラム-L）であった。また、¹⁴C-スピネトラムの土壌表面上での分解は光照射により促進され、その光分解半減期（北緯40度における夏の太陽光換算値）は116日（スピネトラム-J）及び18日（スピネトラム-L）であった。

(3) 土壌残留

火山灰土（軽塩土）及び残積性土（砂質塩壤土）の水田圃場にスピネトラム0.5%粒剤を5 kg/10 aの割合で水稻移植直後に1回水面施用したところ、最高残留濃度は0.441～1.35 mg/kgであり、消失半減期は1～95日であった。また、火山灰土（軽塩土）及び風積土（砂土）の畑地圃場にスピネトラム11.7%水和剤の1000倍希釈液を300 L/10 aの割合で計2回散布したところ、最高残留濃度は0.394～0.576 mg/kgであり、消失半減期は9～14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スピネトラムの有機炭素含有量で補正した平均土壌吸着係数 $K_{\text{Foc(ads)}}$ は2290 mL/g（スピネトラム-J）、2690 mL/g（スピネトラム-L）であり、土壌中での浸透移行性は低いと考えられた。

(5) 水中残留

スピネトラム0.5%粒剤を50 g/箱（1 kg/10 a）の割合で育苗箱処理した水稻を移植した水田ライシメーターにおいて、スピネトラムの残留濃度は田面水及び浸透水ともに定量限界（0.0010 mg/L）未満であった。

(6) 作物残留

スピネトラム11.7%水和剤を2500倍希釈し、300 L/10 aの割合で、茶に1回処理したところ、平均残留濃度の最高値は1.26 ppmであった。同希釈液を200～300 L/10 aの割合で、トマト、ミニトマト、なす、キャベツ、レタス、リーフレタス、サラダ菜、ねぎ及びいちごに7日間隔で2回処理したところ、平均残留濃度の最高値は0.05～4.30 ppmであった。スピネトラム25%水和剤の5000倍希釈液を300～500 L/10 aの割合で、りんご、日本なし及びももに7日間隔で2回処理したところ、平均残留濃度の最高値は定量限界（0.02 ppm）未満～0.14 ppmであった。スピネトラム0.5%粒剤を50 g/箱

（1 kg/10 a）で育苗箱処理を1回行ったところ、玄米及び稲わらとも定量限界（0.02 ppm）未満であった。

(7) 後作物残留

スピネトラム0.5%粒剤を50 g/箱（1 kg/10 a）で育苗箱処理した水稻を栽培した水田の後作物としてだいこん及び小麦を栽培したところ、スピネトラムの残留濃度は両作物において定量限界（0.02 ppm）未満であった。またスピネトラム11.7%水和剤の2500倍希釈液を300 L/10 aの割合で、7日間隔で2回処理したトマト栽培圃場の後作物としてかぶ及びきゅうりを栽培したところ、スピネトラムの残留濃度は両作物において定量限界（0.02 ppm）未満であった。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、蚕、天敵昆虫、鳥類における試験結果をTable 9に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

スピネトラム原体のコイ、オオミジンコ及び淡水緑藻の急性毒性値（ $\text{LC}_{50}/\text{EC}_{50}$ ）は、それぞれ3.9、>3.17及び1.060 mg/Lであった。また、スピネトラム25%水和剤での各毒性値はそれぞれ24、>24及び19 mg/L、スピネトラム11.7%水和剤では100、>54及び530 mg/L、スピネトラム0.5%粒剤では>1000、>1000及び>1000 mg/Lであった。これらの値は実施用から予

Table 9 Eco-toxicological summary of spinetoram on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results
spinetoram	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hr)
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)
		Green alga ^{*1}	Acute (72 hr)
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (48 hr)
	Bird	Bobwhite quail	Acute oral
spinetoram 25%WDG	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hr)
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)
		Green alga ^{*1}	Acute (72 hr)
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Residual toxicity test ^{*2}
	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	Residual toxicity test ^{*3}
spinetoram 11.7%SC	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hr)
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)
		Green alga ^{*1}	Acute (72 hr)
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Residual toxicity test ^{*4}
	Natural enemy insects	<i>Paederus fuscipes</i> (adult)	Acute contact (48 hr)
		<i>Harmonia axyridis</i> (larvae)	Acute contact (48 hr)
		<i>Chrysoperla carnea</i> (larvae)	Acute contact (96 hr)
	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hr)
spinetoram 0.5%GR	Aquatic organisms	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hr)
		Green alga ^{*1}	Acute (72 hr)

*1: *Pseudokirchneriella subcapitata*

*2: Potted *Catharanthus roseus* plant sprayed with 50 mg a.i./L solution and aged under outdoor condition

*3: Mulberry plant sprayed with 50 mg a.i./L solution

*4: Potted strawberry plant sprayed with 50 mg a.i./L solution and aged in greenhouse

想される環境水中の濃度よりも充分に高く、スピネトラムの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられる。

(2) ミツバチ、蚕、天敵昆虫に対する影響

スピネトラム原体のセイヨウミツバチにおける接触投与での急性毒性値（LD₅₀）は殺虫活性にも関連し24.8 ng/頭であったものの、実際場面での曝露の可能性を想定し、製剤を茎葉散布後の植物体を用いた残毒試験における残毒期間は3～7日以内と短期間であった。また、蚕の残毒試験における残毒期間は31日以内であった。天敵昆虫に関しては、アオバアリガタハネカクシ成虫、ナミテントウ幼虫、ヤマトクサカゲロウ幼虫の急性毒性の死虫率は0～10%であった。これらのことから、実施用でのスピネトラムのミツバチ、蚕、天

敵昆虫に及ぼす影響は低いと考えられる。

(3) 鳥類に対する影響

スピネトラム原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く経口投与でのLD₅₀値は>2250 mg/kgであった。このことから、実施用でのスピネトラムの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられる。

以上より、スピネトラムは哺乳動物に対する急性毒性は低く、長期にわたって摂取したとしても発癌性・催奇形性及び繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられる。また、環境中での挙動、非標的生物に対する影響評価に基づいて安全な使用が可能であるとされる。

Table 10 Domestic registration of spinetoram 11.7% SC

Target Crops	Target Pests	Dilution rate	Spray volume (L/10a)	PHI* ¹	Maximum number of applications* ²	Application method				
Tomato Grape tomato	Common cutworm	2500 ~ 5000	100 ~ 300	1 day	2	Foliar spray				
	Cotton bollworm									
	Leafminer flies									
	Whiteflies									
Egg plant	Thrips	2500								
	Whiteflies									
	Common cutworm									
	Cotton bollworm									
Cabbage	Thrips									
	Leafminer flies									
	Diamondback moth									
	Common white									
	Cabbage webworm									
	Common cutworm									
	Cabbage armyworm									
Welsh onion	Loopers									
	Cotton bollworm									
	Thrips									
Lettuce Leaf lettuce	Thrips	2500~5000								
	Beet armyworm									
	Stone leek leafminer									
Strawberry	Leafminer flies									
	Cotton bollworm									
Tea	Common cutworm									
	Thrips									
	Yellow tea thrips									
	Smaller tea tortrix									
	Oriental tea tortrix									
	Tea leafroller									
Chrysanthemum	Mugwort looper		200 ~ 400	7 day	1					
	Camellia spiny whitefly									
	Thrips									
Ornamentals (not included chrysanthemum)	Cotton bollworm									
	Leafminer flies		100 ~ 300	—	2					
Ornamentals (not included chrysanthemum)	Cotton bollworm									
	Leafminer flies									

Registration situation as of February 22nd, 2012

*1 Pre-harvesting interval *2 per one cropping period

Table 11 Domestic registration of spinetoram 25% WDG

Target Crops	Target Pests	Dilution rate	Spray volume (L/10a)	PHI*1	Maximum number of applications*2	Application method
Apple	Apple leafminer	5000~10000	200 ~ 700	1 day	2	Foliar spray
	Fruits moth					
	Tortrix					
	Mugwort looper					
	Woolly worm					
Peach	Fruits moth	5000	200 ~ 700	1 day	2	Foliar spray
	Peach leafminer					
Pear	Tortrix					
	Fruits moth					
	Pear psyllid					

Registration situation as of March 7th, 2012

*1 Pre-harvesting interval *2 per one year

Table 12 Domestic registration of spinetoram 0.5% - clothianidin 0.8% - isotianil 2.0% GR

Target Crops	Target pests & diseases	Application weight	Application timing	Maximum number of applications*	Application method
rice (nursery box)	Blast	50g/box	Three days before transplanting ~ Transplanting	1	Drop granule uniformly from above in a nursery box
	Bacterial leaf blight				
	Bacterial grain rot				
	Brown spot				
	Rice leaf beetle				
	Planthoppers				
	Green rice leafhopper				
	Rice skipper				
	Green rice caterpillar				
	Rice stem borer				
	Rice leafroller				
	Rice water weevil				

Registration situation as of March 7th, 2012

* per one cropping period

登録内容

スピネトラム剤の登録内容（2012年3月7日現在）は、**Table 10, 11, 12**の通りである。

今後、ピーマン・だいこん・はくさい・ブロッコリー・こまつな・カリフラワー・メロン・きゅうり・たまねぎ・アスパラガス・ぶどう・かんきつ・おうとう・すもも・ネクタリン・ブルーベリーへの適用拡大を予定しており、適用害虫の拡大も予定している。

おわりに

スピネトラムは、チョウ目害虫に加えてアザミウマ類、ハモグリバエ類およびコナジラミ類など幅広い害虫種に対して防除効果を発揮するため、作物の生産現場において混在する複数の重要害虫を効率的に防除することが可能である。また、収穫前使用日数が短く、作物の被害を速やかに抑えることから、農家にとって使用しやすく、農産物の安定的生産および品質向上に

大きく貢献できるものと期待している。

今後の普及にあたっては、本剤の特長を活かし、各地域の防除事情に合わせた上手な使い方を提案していきたい。

謝辞

スピネトラム剤の開発に当たって、社団法人日本植物防疫協会、各道府県の独立行政法人及び植物防疫協会、大学などの試験研究機関の方々により実用性評価試験や多くのご助言をいただいたことに深く感謝するとともに、今後も引き続きご指導とご鞭撻をお願いしたい。

引用文献

- 1) J. Dripps, B. Olson, T. Sparks and G. Crouse, Plant Health Progress, doi: 10.1094/PHP-2008-0822-01-PS, (2008).
- 2) Agrow, **526**, 21 (2007).

- 3) *Agrow*, 548, 23 (2008).
- 4) *Agrow*, 550, 22 (2008).
- 5) Dow AgroSciences LLC, “SPINETORAM Technical Bulletin”.
- 6) Insecticide Resistance Action Committee, “IRAC MoA Classification Scheme ver.7.1”, (2011).
- 7) 農林水産省 生産流通消費統計課, “平成22年産野菜生産出荷統計（確報）”, (2011).

PROFILE



下川床 康孝

Yasutaka SHIMOKAWATOKO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員



山口 尊史

Takafumi YAMAGUCHI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



佐藤 直樹

Naoki SATO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主任研究員
(現所属：アグロ事業部)



田中 仁詞

Hitoshi TANAKA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員
博士（水産学）

構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用

住友化学株式会社

石油化学品研究所

桜井 孝至
山越 静人
渡邊 堅二
梅垣 直哉

Application of Material Characterization to Research & Development of Polypropylenes

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Petrochemicals Research Laboratory

Takashi SAKURAI

Shizuto YAMAKOSHI

Kenji WATANABE

Naoya UMEGAKI

Value-added polypropylene is one of the industrial materials desirable for saving energy and reducing stress on environment. As the material performance becomes multi-functional and advanced, material characterization plays an important role because of the complicated material characteristics. The speedy application of suitable characterization methods is very effective for promoting the research and development activities. In this article, we introduce some examples of the application to evaluate polypropylene film and compound.

はじめに

ポリプロピレンは、軽量、高剛性、高コストパフォーマンスなどの特徴を生かし、食品包装や家電製品、自動車などの工業部品として、多くの産業分野で利用されている。また、近年では省エネルギー化や低環境負荷の実現に貢献する付加価値の高いポリプロピレンがある。新たな機能性の付与による「高機能化」をはじめ、力学性能の向上による「軽量化」を目指した研究開発が盛んである。今後も、より多くの製品においてポリプロピレンに対する要求は高まっていくことが予想され、そのために、触媒や重合プロセスの制御技術、コンパウンド技術や成形加工技術の更なる高度化が必要とされる。

材料の高付加価値化が進むにつれて、開発における構造解析やシミュレーションなど基盤解析技術の重要性がこれまで以上に高まっている。ポリプロピレンなどの結晶性高分子では、サブナノメートルからマイクロメートルに及ぶ幅広いスケールの階層構造が形成される。ナノスケールで観察される「結晶」、「非晶」構造や複合材料の「界面」構造をはじめ、ミクロンスケールで観察される「球晶」構造や複合材料の「相」

構造などの観察に至る多くの解析対象において、その構造が複雑になるに従い、データの解析、解釈が複雑になってきている。また、構造と物性との相関を解明するためには、実際に材料が変形、固化する過程において構造が変化していく様子をその場観察するといった高度な構造解析技術が必要となってくることが多い。このような状況のもと、当社では、研究開発の成果を効率とスピードをもって事業化するため、既存解析技術のブラッシュアップをはじめ社外研究機関との連携などにより、基盤解析技術の強化に向けた取組みを積極的に進めている。

本稿では、構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用について、フィルムや複合材料における最近の事例を通して紹介する。

フィルムの構造解析

1. キャパシタ向けフィルムへの適用

ポリプロピレンフィルムは、食品包装、産業用資材、医薬品やエレクトロニクス製品など多岐にわたる分野で用いられている。近年では、包装用の薄肉フィルムをはじめとして、キャパシタ向けフィルム、食品用の

レトルトフィルムや工業用プロテクトフィルムといった高付加価値フィルムの需要が市場において拡大している。

「キャパシタ」とは、電荷の貯蔵、放出を担う蓄電器のことであり、日本では「コンデンサ」という名称も広く使用されている。ハイブリッド車の需要拡大や電気自動車の製品化にともない、大容量キャパシタの実現に向けた研究開発が盛んになってきている。**Fig. 1**に、旋回型のキャパシタの概略図を示す。絶縁破壊電圧が高く誘電損失も小さいというポリプロピレンの特徴から、キャパシタの誘電体としてポリプロピレンフィルムが用いられる。

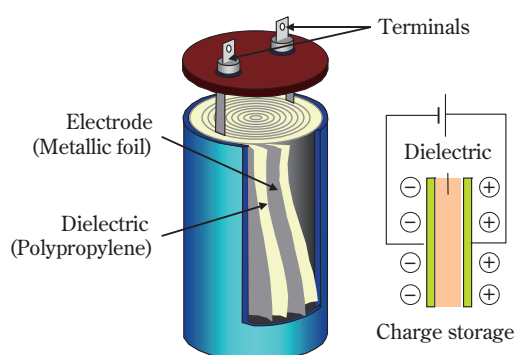


Fig. 1 Structure of a capacitor and mechanism of charge storage

キャパシタ向けポリプロピレンフィルムは、工業的には**Fig. 2**に示すような逐次二軸延伸加工によって製膜される。逐次二軸延伸では、はじめに、ダイから押出された熔融樹脂が固化し原反フィルムが製膜される。次に、縦延伸工程において、複数個のロールを使用し、そのロール回転速度差を利用して原反フィルムを延伸する。その後の横延伸工程において、縦延伸方向と直交する方向にフィルムを延伸することによってフィルムが製膜される。

キャパシタ向けポリプロピレンフィルムでは、絶縁油の含浸性を付与するために、フィルム表面に“適度な”表面粗さを形成させる必要がある。これは表面の平滑性が重要な通常の包装フィルムと比較して、大きな特

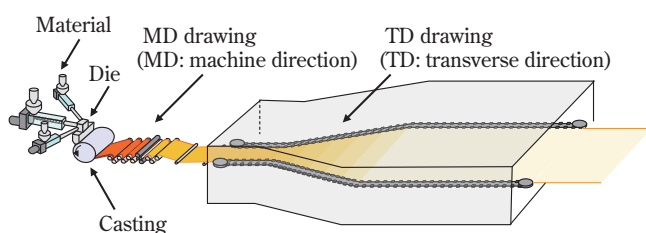


Fig. 2 Schematic illustration of sequentially biaxial drawing process

徴の一つとなっている。なお、表面を粗面化する方法として、ポリプロピレンの「結晶多形を利用する」方法が有効であるとされている。

「結晶多形を利用する」方法では、製膜時に結晶転移などの現象を伴うことから、フィルムの構造制御が非常に複雑なものとなってくる。そのため、粗面化のメカニズム解明や粗面形状の制御技術などを構築するうえで、フィルムの延伸挙動を観察する構造解析技術が重要な役割を果たす。ここでは、「延伸挙動の観察」技術について、キャパシタ向けポリプロピレンフィルムへの適用事例を紹介する。

2. キャパシタ向けポリプロピレンの特徴

食品包装フィルムなどを逐次二軸延伸により製膜する際に用いられる原反シートの多くでは、ポリプロピレンの α 型と呼ばれる結晶 (α 晶) からなる球晶構造 (α 型球晶) が形成されている。しかしながら、キャパシタ向けポリプロピレンの原反シートでは、 α 型とは異なる β 型と呼ばれる結晶 (β 晶) からなる球晶構造 (β 型球晶) もしばしば観察される。**Fig. 3**に、 α および β 晶が混在したポリプロピレンの光学顕微鏡像ならびにX線回折パターンを示す。 α と β 晶では、結晶の複屈折値が異なるため、直交偏光下での単純な顕微鏡観察において、「 β 型球晶」は明るく観察され、「 α 型球晶」と

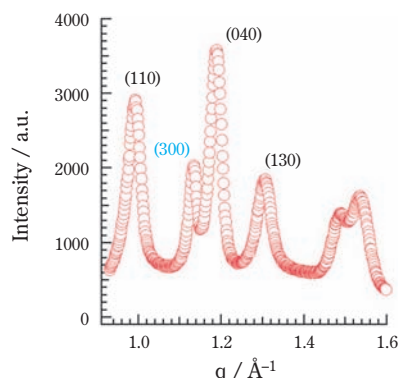
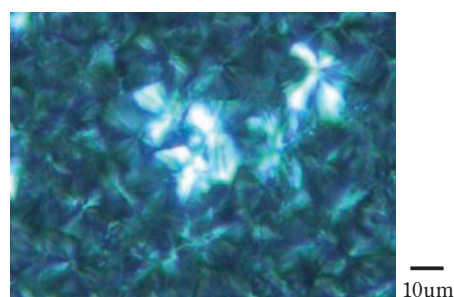


Fig. 3 Optical image and X-ray diffraction pattern of polypropylene with polymorphs: (110), (040) and (130) is the reflection peak of α crystal and (300) reflection is that of β crystal, respectively

識別することができる²⁾。また、 α と β 晶で結晶の単位格子が異なっており、 β 晶に特有な回折ピーク（(300)面）が観測されることから、X線回折パターンより、 β 晶の存在割合などを評価することができる。なお、 β 晶の形成メカニズムについては学術的に未解決な部分が未だに残されているが、原反シートの成形条件や β 晶核剤の添加などによって、 β 型球晶の大きさ、存在割合や分布が変化することが知られている³⁾。

3. 光学顕微鏡による延伸挙動の観察

光学顕微鏡と市販の加熱延伸装置を組み合わせることにより、簡便にフィルムの延伸挙動を観察することができる。このような手法はTOA (Thermo Optical

Analysis) と呼ばれ、キャパシタ向けフィルムの解析にも有効な手法である。Fig. 4に装置の概要を示す。ここでは、逐次二軸延伸の縦ならびに横延伸におけるフィルムの延伸挙動の観察を試みた。

観察された偏光顕微鏡 (POM) 画像をFig. 5に示す。なお、観察に際して、直交偏光下で鋭敏色板を挿入し画像を鮮明化している。縦延伸挙動の観察 (A) では、原反シートの表層部をウルトラミクロトームで切削した厚み20 μm のフィルムを使用し、横延伸挙動の観察 (B) では、実機で製膜した縦延伸フィルム (厚み80 μm) をそのまま用いた。延伸温度は、いずれも140℃である。縦延伸では、高輝度な「 β 型球晶」の領域 (図 (a)) が、ネッキングを起こした際に、暗い楕円

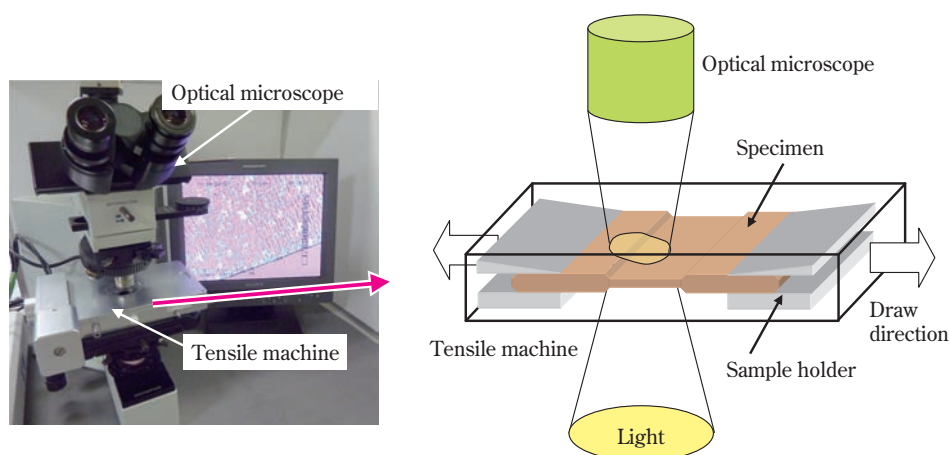


Fig. 4 Experimental system for observing the drawing process by optical microscope

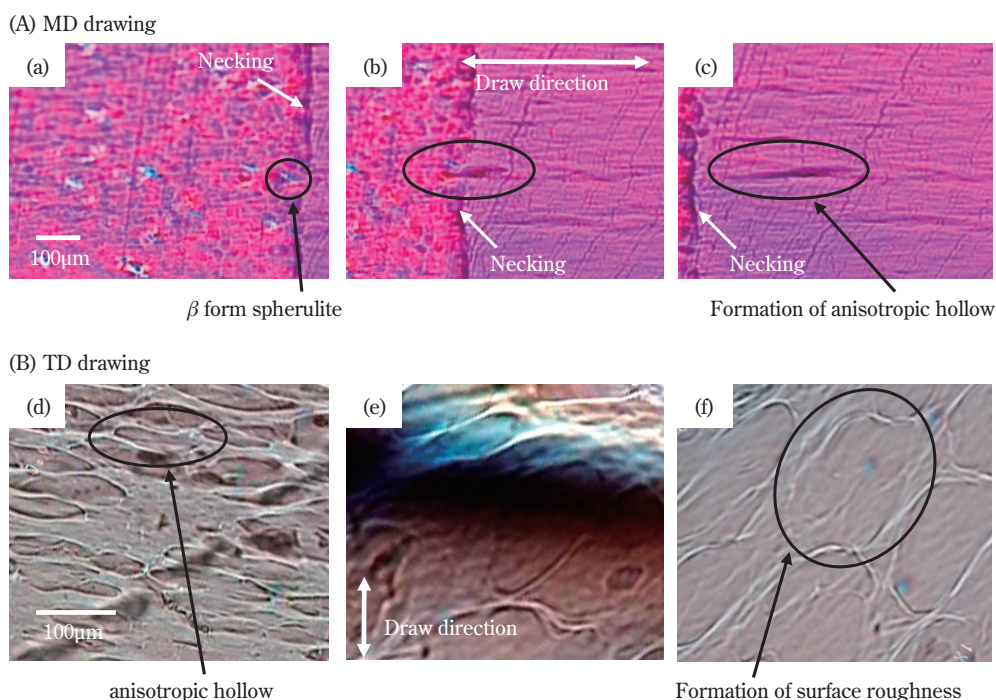


Fig. 5 Optical images of film deformation in (A) MD and (B) TD drawing process

形状 (図 (b)) に変化し、延伸とともにさらに引き伸ばされていく様子 (図 (c)) が観測された。縦延伸した製膜フィルムに形成している「楕円状のくぼみ」(図 (d)) は、「 β 型球晶」によるものであることが推定される。また、横延伸では、楕円状のくぼみがフィルムに「表面荒れ」(図 (f)) を形成する様子が明瞭に観察される。このことから、キャパシタ向けポリプロピレンフィルムに形成される表面粗さは、「 β 型球晶」がきっかけとなり、縦延伸による「楕円状のくぼみ」の形態を経由して、横延伸によって形成されているものと考えられる。

4. 放射光X線を用いた延伸挙動の観察

ポリプロピレンの β 晶は、適当な加熱条件や一定応力下において、 α 晶に結晶転移するなど準安定的であることが報告されている³⁾。一般に、結晶構造の構造解析には、X線回折、散乱法が主に用いられる。その中で、高輝度で高性能な放射光X線を用いた回折、散乱法は、延伸過程における結晶構造の構造変化の様子をより詳細に解析するうえで非常に有用な方法である。その理由の一つに、通常のX線発生装置では測定に数時間を要する結晶構造に関わる情報がミリ秒オーダーで取得できることが挙げられる。これは結晶構造の変化の様子を追跡するに十分な時間分解能である。二つ目の理由として、ミクロンオーダーに細く絞られたX線を線源として、フィルムの局所領域における変形挙動を追跡することが可能となることである。なお、高分子における放射光利用技術の詳細については多くの文献^{4)~10)}があり参照頂ければと思う。ここでは、一般的なミリスケールオーダーの「マクロビーム」ならびにミクロンオーダーに細く絞られた「マイクロビーム」X線を用いて、縦延伸挙動を追跡することを試みた例を示す。

はじめに、「マクロビーム」を線源としたX線散乱の広角、小角同時測定を行った。測定は、高エネルギー加速器研究機構のビームライン (BL06A) にて実施した。Fig. 6は、 α と β 型球晶が混在する原反フィルム (厚み100 μm) を縦延伸 (温度120 $^{\circ}\text{C}$) した際に得られたX線回折 (WAXD) プロファイルの時間発展の様子である。WAXDピークのピークパターンから、結晶多形に関する情報を得ることができる。また、Fig. 7にWAXDピークの半値幅 (FWHM) の時間発展の様子を示す。FWHMから、結晶の秩序性に関する情報を得ることができる。 β 晶のWAXDピークのピーク強度は、フィルムのX線照射位置がネッキングを起こす35secあたりで急激に減少するものの、延伸過程において顕著な変化はない。一方、半値幅は延伸過程で広がっており、延伸に伴い結晶の秩序性が徐々に低下していることがわかる。

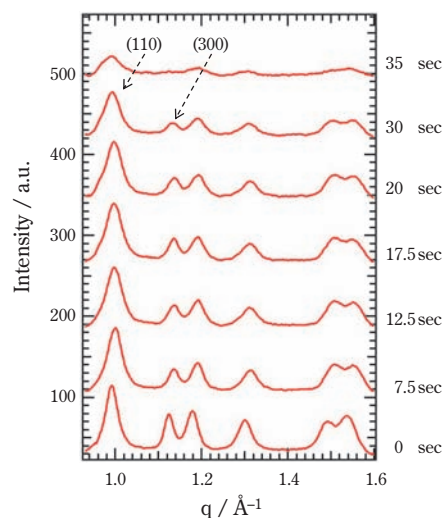


Fig. 6 Time evolution of circular averaged WAXD profiles observed for film with α and β spherulites during MD drawing

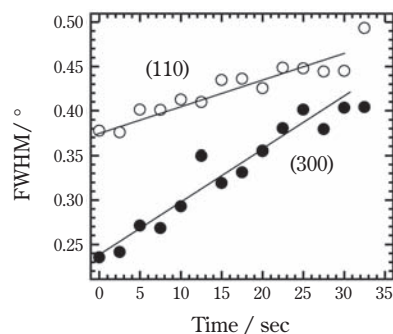


Fig. 7 Time evolution of FWHM (Full width at half maximum) observed for film with α and β spherulites during MD drawing: open and filled circles are (110) reflection of α crystal and (300) reflection of β crystal, respectively

Fig. 8は、小角X線散乱 (SAXS) プロファイルの時間発展の様子であり、 α 型球晶のみの原反フィルムと比較したものである。延伸前の段階では、長周期構造と呼ばれる結晶と非晶の繰返し構造の構造周期に由来の散乱ピークがともに観測される。 α と β 型球晶が混在する原反フィルムの特徴として、12.5secあたりから、長周期構造に由来の散乱ピーク以外に、ミクロボイドに起因すると思われる強い中心散乱が、 $q < 0.2$ の低波数域において観測されることが挙げられる。なお、Fig. 6のWAXDプロファイルに示すように、この時間域において β から α 晶への結晶転移は認められないことから、 β 型球晶内あるいは α と β 型球晶との界面などで何らかの塑性変形が起きていると推測される。

「マクロビーム」による延伸挙動の観察から、フィルムがネッキングする際に β 晶の消失が認められることやネッキング以前から「 β 型球晶」が変形に関与している

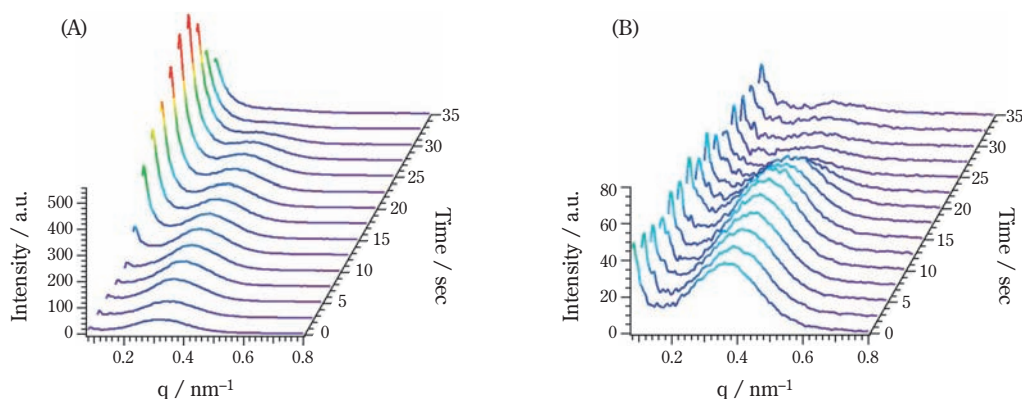


Fig. 8 Time evolution of circular averaged SAXS profiles observed for (A) film with α and β spherulites, and (B) film with only α spherulites during MD drawing

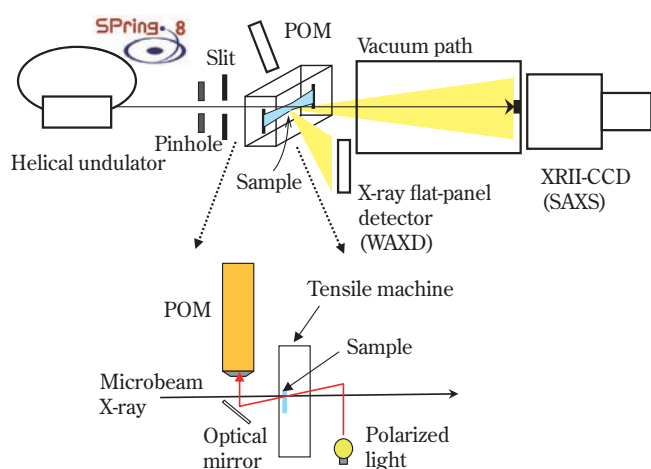


Fig. 9 Experimental system for microbeam WAXD-SAXS and POM simultaneous measurement

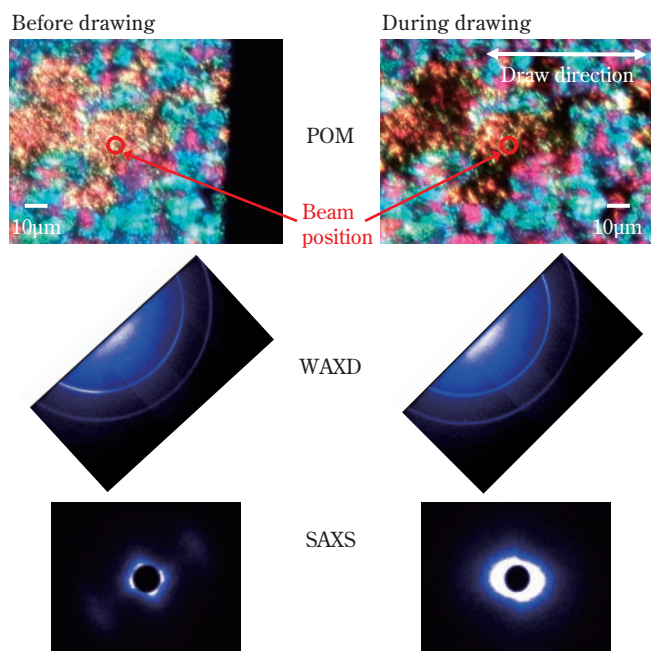


Fig. 10 Representative POM-WAXD-SAXS data sets during MD drawing

ことなどが示唆された。しかしながら、このマクロビームはビームサイズが球晶サイズに比べ2桁相当も大きいことから、「 β 型球晶」が「楕円状のくぼみ」へと構造発展していく様子をはっきりと捉えることはできなかった。

続いて、「マイクロビーム」を線源としたX線散乱のWAXD、SAXS同時測定を行った。測定は、SPRING-8のフロンティアソフトマター開発産学連合ビームライン(BL03XU)において実施した。この専用ビームラインは、高度産業活用を戦略的に行うと同時に、高分子科学の基礎研究を世界一の光源を活かして進めていくことを目的とした「産学連合体」の組織のもと、2010年より稼動したビームラインである^{11), 12)}。当社も19企業のなかの一企業として参画している。我々は、測定に先立ち、BL03XUにおいて顕微鏡観察とX線回折、散乱との同時計測技術を構築することを試みた。光学系をFig. 9に示す。10 μm のピンホール挿入によるマイクロビーム光学系に顕微鏡観察システムの光学系を配置することにより、Fig. 10に示すように、高画質でPOM観察を行いながら局所領域の結晶構造の時間発展を追跡することに成功した。

Fig. 11は、 α と β 型球晶が混在するフィルムを縦延伸した際のPOM像、一つの「 β 型球晶」の“内部”におけるWAXDならびにSAXSプロファイルの時間発展の様子である。ここで、試料には原反シートの断面をウルトラミクロトームで切削した厚み30 μm のフィルムを用いた。延伸温度は100℃である。「 β 型球晶」が選択的に変形している様子がPOM像から観察され、延伸の早い段階から強い中心散乱がSAXSにて観測されることがわかる。また、 α 晶の形成はPOM像において「 β 型球晶」の形態が消失しはじめる10secあたりから認められる。一方、Fig. 12から、一つの「 α 型球晶」の“内部”におけるSAXSプロファイルの時間発展において中心散乱は観測されていないことがわかる。

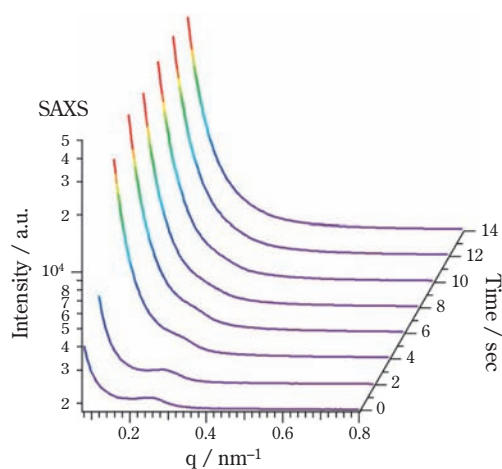
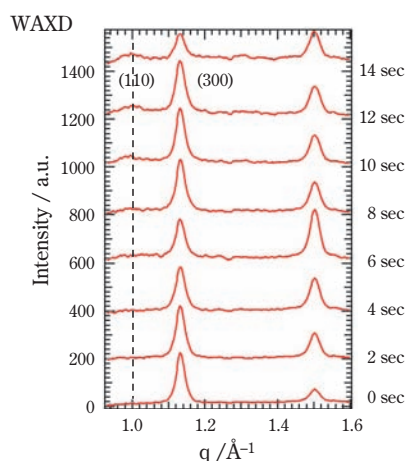
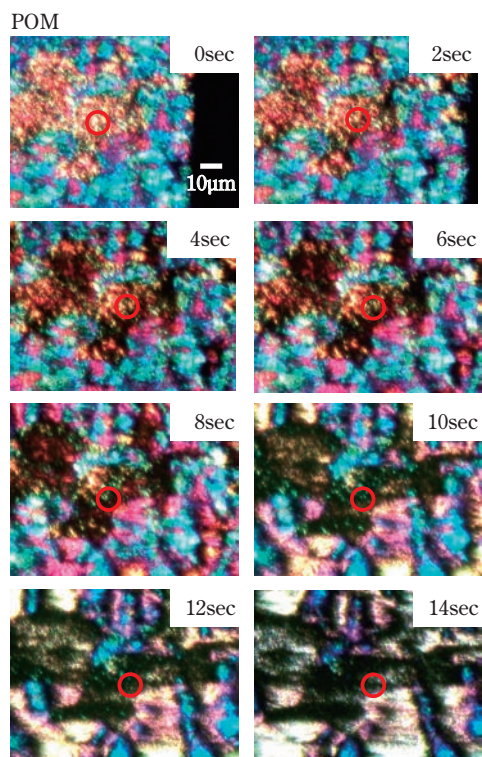
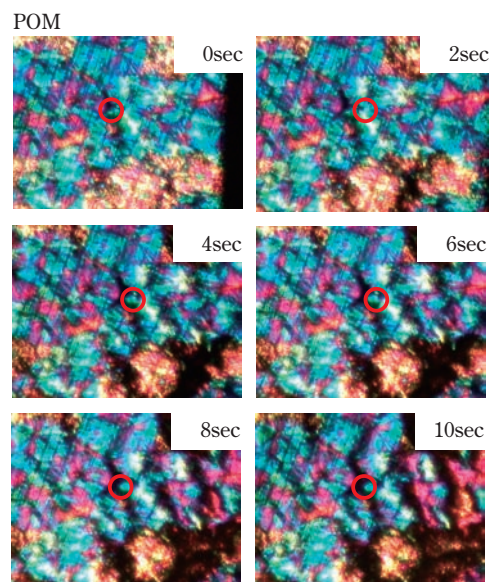


Fig. 11 Time evolution of POM images and circular averaged WAXD and SAXS profiles in “a” β spherulite during MD drawing



Draw direction
○ Beam position

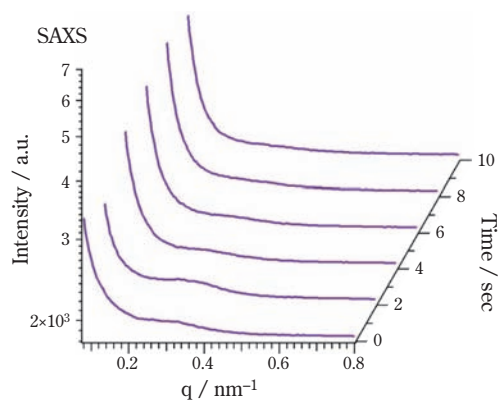


Fig. 12 Time evolution of POM images and circular averaged SAXS profiles in “an” α spherulite during MD drawing

放射光を用いた検討から、キャパシタ向けポリプロピレンフィルムに形成される表面粗さの形成機構に関して有用な知見を得ることができた。今回の実験から、縦延伸過程において「 α 型球晶」と「 β 型球晶」との延伸性の違いが「楕円状のくぼみ」の生成の起源に関与している可能性が示唆された。今後、 β から α 晶への結晶転移が延伸挙動に及ぼす影響など、さらに機構解明に向けた研究が進展していくものと思われる。

複合材料の3次元形態観察

1. 有機繊維強化ポリプロピレンへの適用

環境負荷低減への関心の高まりから、性能や機能など実用特性の向上を図るとともに、「軽量化」も可能とする材料の開発が望まれている。家電製品や自動車部材などの製品においては、金属、エンジニアリングプラスチック等の材料からポリプロピレン系材料への

代替が進んできている。代替するにあたり、ポリプロピレンの機械物性の改良は必要不可欠であり、「繊維との複合化」は効果的な手法の一つである。すでに実用化されているガラス繊維強化ポリプロピレンはその代表例であり、近年では、ケナフをはじめとしたバイオマスや有機繊維との複合化に向けた研究開発も行われている。有機繊維強化ポリプロピレンはガラス繊維強化ポリプロピレンに比べて軽量であり、成形加工性と機械物性を高度にバランスさせることも可能である。よって、これらの実用性の高さから大きな期待が寄せられている。この複合材料の開発において、ポリプロピレン中の繊維の「分散状態」を制御することは重要であり、繊維の分散状態を「非破壊で3次的に観察」する技術が必要となってくる。

X線CT (Computed Tomography) を用いたイメージング法は、複合材料の内部構造を非破壊、マイクロスケールの空間分解能で観察することが出来る有用な手法であり、各種製品の非破壊検査や医療をはじめとして多くの分野で広く利用されている。X線CTを用いて複合材料の内部を観察する場合、材料を構成している物質に対するX線の吸収率により測定法や測定条件が異なってくる。例えば、ポリプロピレンと有機繊維からなる複合材料では、ポリプロピレンと繊維がともにX線に対する吸収率が小さく、またその差が小さいため、より“高感度”で計測することが両者を同時に高繊細に観察するうえでは好ましくなる。

ここでは、新たに開発した有機繊維強化ポリプロピレンについて、X線CTを用いた技術や観察事例を紹介する^{13), 14)}。

2. 有機繊維強化ポリプロピレンの特徴

開発した有機繊維強化ポリプロピレンは、直径30 μm の高強度ポリエステル繊維数千本からなる連続繊維束に高性能ポリプロピレンを含浸し、ストランド状に引抜きながら必要長さ（通常5~15mm）に切断したものをペレットとして製品化したものである。また、汎用の射出成形機やその関連技術により、有機繊維強化ポリプロピレン成形体を量産性高く成形することが可能である¹⁵⁾。こうして作られた有機繊維強化ポリプロピレンの成形体は、繊維含量25重量%で比重0.99、同30重量%で比重1.01という軽さに加え、従来のポリプロピレン材料であるインパネ材やバンパー材の成形体と比べてはるかに高い衝撃強度を備えている。**Fig. 13**は、 -30°C での高速衝撃試験の様子を撮影したものである。通常のインパネ材の成形体が脆性的に完全破壊するのに対し、有機繊維強化ポリプロピレンの成形体は、ウェルド部がひび割れるものの破壊には至らないという性能を備えているのがわかる。

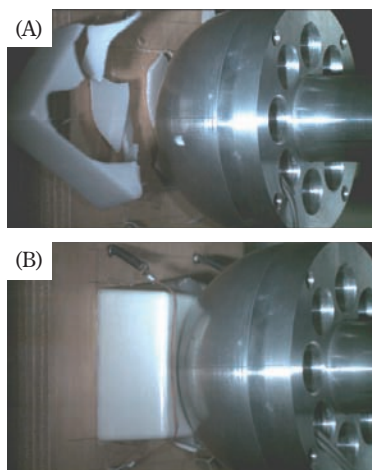


Fig. 13 Snap shots of high-speed impact testing at -30°C for (A) instrument panel made by polypropylene compound and (B) fiber reinforced polypropylene compound

3. 繊維分散状態の観察

X線CTは、「2次元あるいは3次元の被写体は、その投影データの無限集合から一義的に再生できる」というラドンの画像再構成則に由来し、物体を様々な角度からX線で撮影し、その投影像から断面像を画像再構成する技術である。X線のような電磁波が物質を透過する際には、吸収による強度の変化や位相の変化が生じており、市販の産業用X線CT装置はこの吸収によるX線の強度変化（吸収コントラスト）の大きさを画像化している。

Fig. 14に産業用X線CT装置の概略図を示す。X線源と検出器は固定して、試料を回転ステージにより回転する構成である。X線源には、数ミクロン以内の微小焦点（マイクロフォーカス）から放射されるコーンビーム、検出器は、フラットパネル型やベリリウム窓イメージインテンシファイアを搭載したX線CCD検出器が主流である。発生するX線のエネルギーは管電圧（厳密には管電流にも依存）で変化し、産業用X線CT装置では数十~数百kVの範囲である。管電圧が高いほどX線

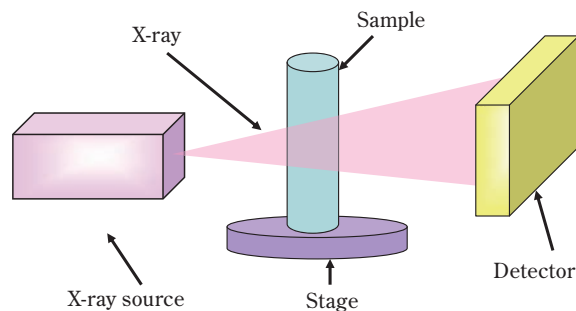


Fig. 14 Schematic illustration of X-ray CT apparatus

のエネルギーは増大し、試料を透過しやすくなる。また、X線検出器に到達したX線のエネルギーが検出器の検出下限より小さいと透過画像を撮影することが困難となる。そのため、金属などの密度が大きい物質や厚い試料を撮影するときにはX線のエネルギーを高く設定し、逆に、密度の小さい物質や微小な試料を撮影する際にはX線エネルギーを低くするのが一般的である。

Fig. 15は繊維含量30重量%の有機繊維強化ポリプロピレン射出成形体（厚み3mm）のX線CT像の一例である。ここで、明るい部分が繊維を示し、暗い部分が樹脂部を示している。なお、有機繊維強化ポリプロピレンを観察する場合、X線のエネルギーはできる限り低くすることが有効であり、装置の設定下限値（20kV）で観察を行っている。ガラス繊維品と比較することにより、有機繊維品の場合には、繊維が湾曲して均一に分散していることや複雑に絡み合っている様子がわかった。有機繊維強化ポリプロピレンの特異な耐衝撃性はこの繊維の絡まりによって発現していると考えられる。

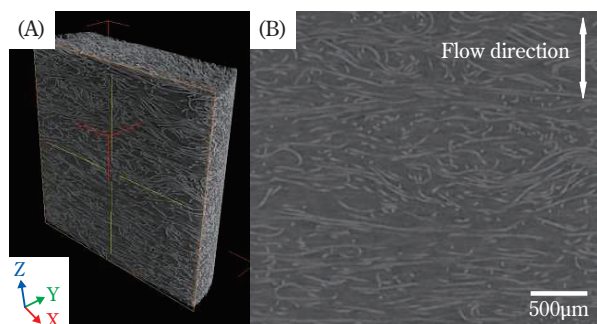


Fig. 15 Representative X-ray CT images of fiber reinforced polypropylene compound: (A) 3D image and (B) cross section of X-Z plane

より、有機繊維品の場合には、繊維が湾曲して均一に分散していることや複雑に絡み合っている様子がわかった。有機繊維強化ポリプロピレンの特異な耐衝撃性はこの繊維の絡まりによって発現していると考えられる。

X線CT法は、ガラス繊維強化ポリプロピレンをはじめ有機繊維強化ポリプロピレンなどの軽元素系複合材料の非破壊内部観察においても有用な手法となることが今回の検討からわかってきた。なお最近では、X線の位相が揃った放射光をX線源として、X線の位相シフトの大きさ（位相コントラスト）を計測して画像化するX線イメージング法が産業応用されるようになってきている。この手法は吸収コントラストに比べて非常に感度が高く、信号ケーブルなどの軽元素と中重元素構成の複合材料において、全ての構成成分を同時に短時間で高繊細に可視化した事例¹⁶⁾が報告されており、今後ますます期待される分野であるといえる。

4. 引張試験後の射出成形体の観察

物性発現機構を考察するうえで、引張試験後の射出成形体の観察は有効である。**Fig. 16** (A)、(B)に引張試験後の射出成形体の“破断点近傍”のX線CT像の一例を示す。なお、図中の成形体(A)は、繊維径33μm、成形体(B)は、繊維径18μm、繊維含量は何れも25重量%である。また、(A)、(B)の面衝撃強度は、それぞれ19.0J、16.5Jである。

Fig. 16 (A)のYZ断層像から、樹脂部で横方向に黒い亀裂が入っていることがわかり、また、XY断層像で

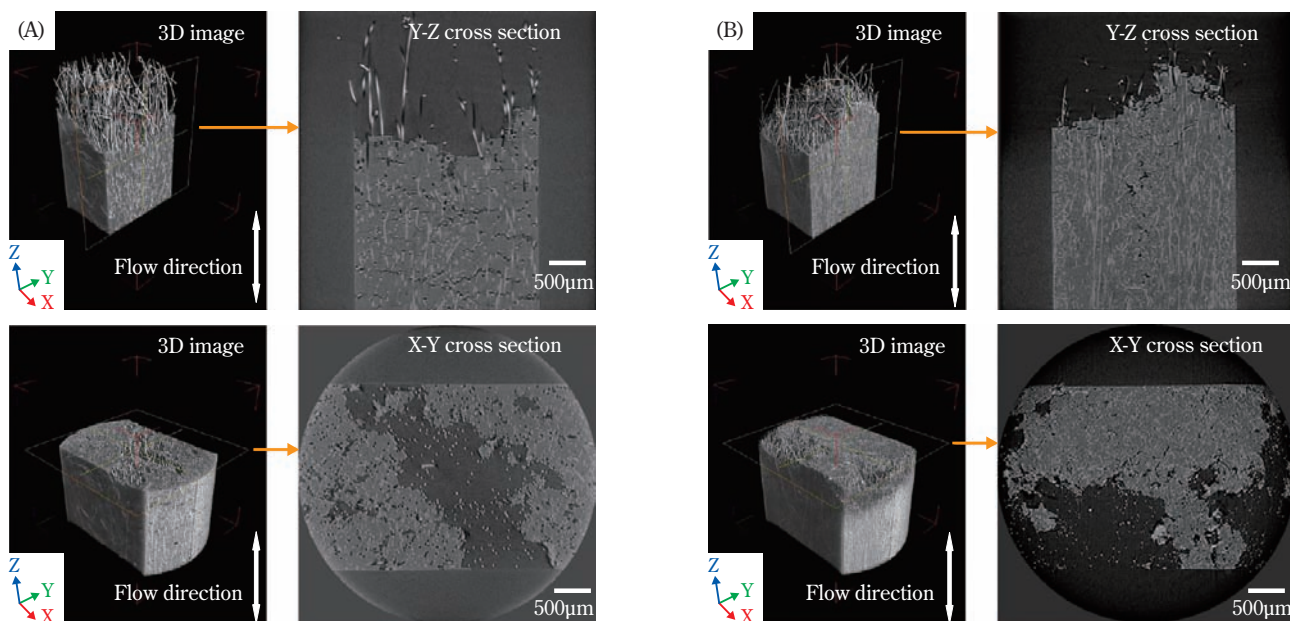


Fig. 16 (A) Representative X-ray CT images of fiber reinforced polypropylene compound (fiber diameter 33μm) after tensile testing
(B) Representative X-ray CT images of fiber reinforced polypropylene compound (fiber diameter 18μm) after tensile testing

は、樹脂部に多数の黒い繊維が抜けた穴が認められる。一方で、Fig. 16 (B)のYZ断層像では、横方向に走る亀裂は見られず、また、XY断層像において繊維が抜けた穴はほとんど見られないことがわかる。繊維径が細い場合には、繊維1本の強度が低いため引張試験により繊維切断が起きている。一方、繊維径が太い場合には、引張試験による繊維切断よりも繊維引き抜けがより多く発生していることから、繊維径によって複合材料の破壊挙動が異なることがわかる。

Fig. 17は射出成形体の破断部から“20mm”離れた部位におけるX線CT像である。破断部下方20mmであっても引張試験片を横切る方向に黒い亀裂が見られることがわかる。また亀裂の拡大図をみると、紙面を貫く方向に配向した繊維から亀裂が発生していることがわかる。この結果は、繊維と樹脂との界面接着が充分でないため、引張方向に対して垂直に配向している繊維と樹脂との界面が応力に抗しきれず剥離し、亀裂の起点になっていることを示唆している。有機繊維強化ポリプロピレンの耐衝撃性を更に改良するためには、引張方向に対して垂直に配向している繊維が亀裂の起点として働かないように繊維の配向を制御することや繊維と樹脂との界面を強化することが有効であることがこの結果からわかる。

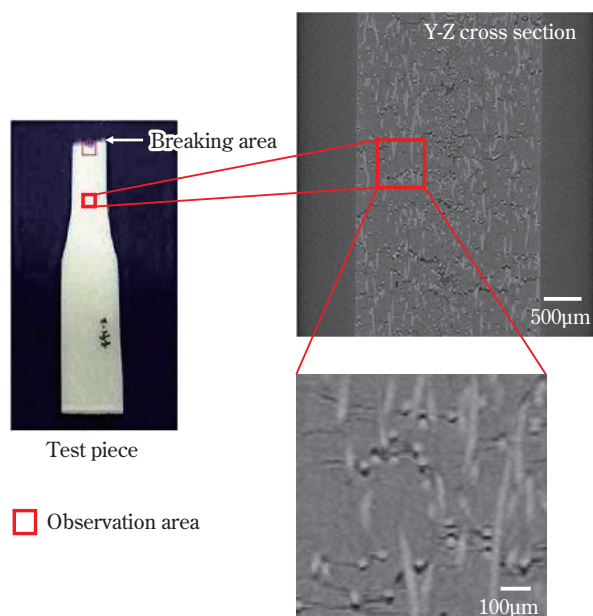


Fig. 17 Representative X-ray CT images of area in 20mm apart from fracture front of fiber reinforced polypropylene compound (fiber diameter 33µm) after tensile testing

5. 界面強化の効果

有機繊維強化ポリプロピレンでは、繊維と樹脂との界面を強化することにより面衝撃強度の更なる向上が認められる^{17), 18)}。界面の改良前後のIzod試験破断面の

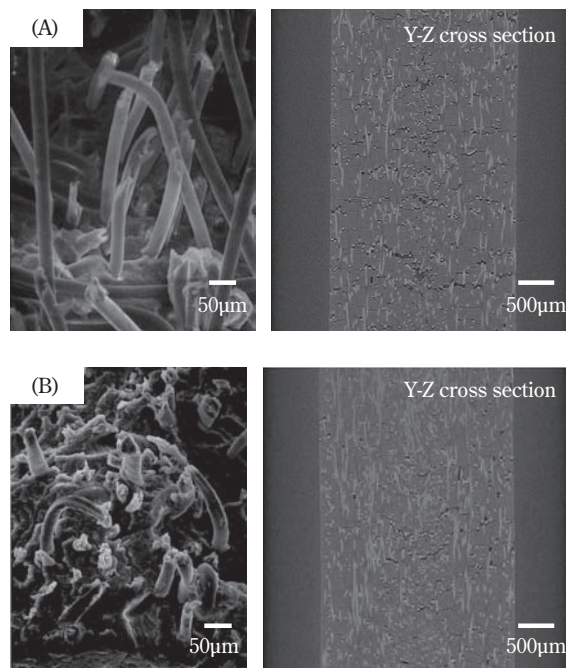


Fig. 18 Representative SEM images on fracture front (left) and X-ray CT images of area in 20mm apart from fracture front (right) after Izod testing: (A) PP/fiber without interfacial reinforcement and (B) PP/fiber with interfacial reinforcement

SEM写真および引張試験破断部下方20mmのX線CT像をFig. 18 (A)、(B)に示す。界面改良前のFig. 18 (A)では、SEM写真で繊維表面への樹脂の付着は確認できず、また、X線CT像において亀裂が認められる。一方、適正な改質材、繊維表面処理剤を適用した界面改良後のFig. 18 (B)では、SEM写真で繊維表面への樹脂の付着が見られ、X線CT像において亀裂が減少していることがわかる。

おわりに

本稿では、構造解析技術のポリプロピレン材料開発への適用と題して、主に、放射光を含むX線や光学的手法を用いたフィルムの延伸挙動の解析、ならびにX線CTを用いた複合材料の3次元形態観察について述べてきた。複数の手法を組み合わせるポリプロピレンの階層構造を一度に同時観察する技術は、構造と物性との相関を解明する上で非常に有用な知見を与えてくれる。また、複合材料の形態を3次元で非破壊観察する技術は、材料設計が複雑で多様化するにつれて、今後ますます重要になってくるものと思われる。近年、構造解析の技術は進展著しいものがある。今後も次世代の放射光光源であるX線自由電子レーザーをはじめとして、ミクロの世界を観察する最先端の顕微鏡観察技術など多くの技術が実用化を迎えようとしており、こ

これらの解析技術の更なる技術革新に大きな期待を寄せている。

最後に、本研究の一部は、SPring-8のフロンティアソフトマター開発産学連合専用ビームラインならびに高エネルギー加速器研究機構での成果公開利用（課題番号：2010G540）により実施されたものです。本研究を実施するにあたりご指導頂きました東京大学大学院新領域創成科学研究科の雨宮慶幸教授ならびに篠原佑也助教に深く感謝致します。また、SPring-8での測定においてご尽力を頂きました財団法人高輝度光センターの増永啓康博士、小川紘樹博士ならびに高野琢博士に深く感謝致します。

引用文献

- 藤山 光美, “フィルム製膜・延伸の最適化とトラブル対策”, 第1版, 日本技術協会 (2007), p. 237.
- 栗屋 裕, “高分子素材の偏光顕微鏡入門”, 初版, アグネ技術センター (2001), p. 121.
- エドワード・P・ムーア・Jr, “ポリプロピレンハンドブック”, 初版, 工業調査会 (1998), p. 159.
- 桜井 孝至, 野末 佳伸, 笠原 達也, 山口 登, 住友化学, **2007-II**, 14 (2007).
- 桜井 孝至, 篠原 佑也, 成形加工, **20** (7), 419 (2008).
- 桜井 孝至, 笠原 達也, 山口 登, 高分子加工, **53** (1), 24 (2004).
- T. Sakurai, Y. Nozue, T. Kasahara, K. Mizunuma, N. Yamaguchi, K. Tashiro and Y. Amemiya, *Polymer*, **46**, 8846 (2005).
- 野末 佳伸, 雨宮 慶幸, 放射光, **19**, 356 (2006).
- Y. Nozue, Y. Shinohara, Y. Ogawa, T. Sakurai, H. Hori, T. Kasahara, N. Yamaguchi, N. Yagi and Y. Amemiya, *Macromolecules*, **40**, 2036 (2007).
- Y. Shinohara, K. Yamazoe, T. Sakurai, S. Kimata, T. Maruyama and Y. Amemiya, *Macromolecules*, **45**, 1398 (2012).
- 杉原 保則, 中尾 俊夫, 櫻井 和朗, 増永 啓康, 小川 紘樹, 高野 琢, *Polyfile*, **47** (562), 21 (2010).
- H. Masunaga, H. Ogawa, T. Takano, S. Sasaki, S. Goto, T. Tanaka, T. Seike, S. Takahashi, K. Takeshita, N. Nariyama, H. Ohashi, T. Ohata, Y. Furukawa, T. Matsushita, Y. Ishizawa, N. Yagi, M. Takata, H. Kitamura, K. Sakurai, K. Tashiro, A. Takahara, Y. Amamiya, K. Horie, M. Takenaka, T. Kanaya, H. Jinnai, H. Okuda, I. Akiba, I. Takahashi, K. Yamamoto, M. Hikosaka, S. Sakurai, Y. Shinohara, A. Okada and Y. Sugihara, *Polymer J.*, **43**, 471 (2011).
- 渡邊 堅二, 桜井 孝至, *Polyfile*, **48** (567), 26 (2011).
- 渡邊 堅二, 次世代ポリオレフィン総合研究, **5**, 97 (2011).
- 住友化学(株), 帝人ファイバー(株), 特開2011-26571 (2011).
- 米山 明男, 上田 和浩, 山崎 孝則, 隅谷 和嗣, 平井 康晴, 武田 徹, 兵藤 一行, 平野 馨一, 原子力eye, **55** (8), 32 (2009).
- 住友化学(株), 帝人ファイバー(株), 特開2012-7152 (2012).
- 住友化学(株), 特開2012-7158 (2012).

PROFILE



桜井 孝至
Takashi SAKURAI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
主任研究員
工学博士



渡邊 堅二
Kenji WATANABE

住友化学株式会社
石油化学品研究所
研究員



山越 静人
Shizuto YAMAKOSHI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
研究員



梅垣 直哉
Naoya UMEGAKI

住友化学株式会社
石油化学品研究所
研究員

偏光板中の未反応ホウ酸分析法の開発

住友化学株式会社

情報電子化学品研究所

國政誠也

田崎誠

山田公美

森本真次

基礎化学品研究所

梶井学

Development of a Quantitative Analysis Method for Unreacted Boric Acid in Polarizing Plates

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

IT-Related Chemicals Research Laboratory

Seiya KUNIMASA

Makoto TASAKI

Hiromi YAMADA

Shinji MORIMOTO

Basic Chemicals Research Laboratory

Manabu TOGAI

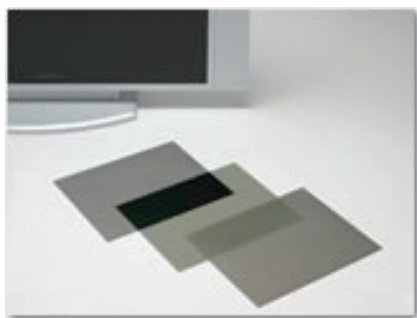
In June 2010, the European Chemicals Agency (ECHA) added boric acid to the candidate list of SVHCs (substances of very high concern) under the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation. In polarizing plates, only unreacted (free) boric acid which is not bound to PVA is considered to be an SVHC.

We developed a quantitative analytical method for unreacted (free) boric acid remaining in polarizing plates. Unreacted boric acid can be extracted selectively from polarizing plates with 2-ethyl-1,3-hexanediol / chloroform, and analyzed by ICP-AES.

はじめに

1. 偏光板とは

偏光板は液晶ディスプレイ (LCD) に不可欠な部材であり、当社情報電子化学部門の主力製品の一つである



Polarizing plates

Fig. 1 LCD panel and polarizing plates

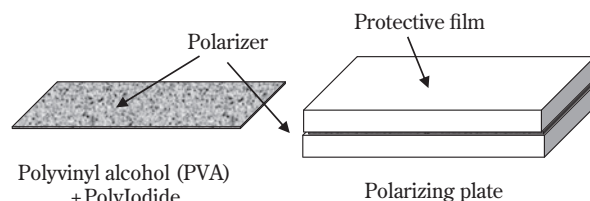


Fig. 2 Polarizer and polarizing plates

(Fig. 1)¹⁾。偏光板の機能は偏光特性を持つフィルム(偏光子)によって発現される。偏光子としては、ヨウ素を色素として用いるポリビニルアルコール (PVA) フィルムが良く知られている (Fig. 2)。

偏光特性とは、細長い分子形状をした色素が一軸延伸されたフィルムの中で配向することにより、配向軸方向だけの光を吸収する機能(二色性)を有することである (Fig. 3, 4)。

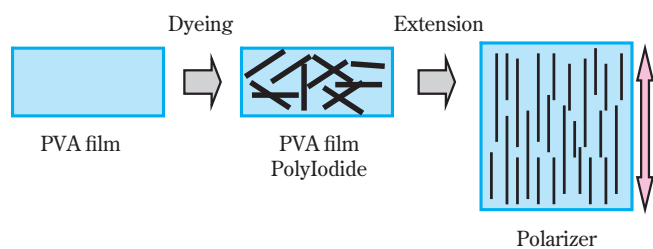


Fig. 3 The production method of polarizer

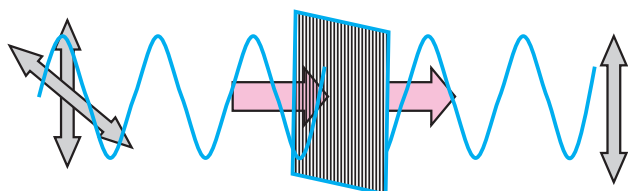


Fig. 4 Dichroism of polarizer

この二色性という光学フィルタ機能を持つ偏光板を液晶セルと組み合わせることで、透過光を電気信号によってON, OFFできるシャッターの役目を果たすことが可能となる。Fig. 5は、TN (Twisted Nematic) 型の液晶パネルの模式図である。液晶パネルの上下面に2枚の偏光板を吸収軸が直交方向となる配置で貼り合わせることで、液晶が画面に垂直に並んだ状態（電気信号ON）の場合は光が透過せず、液晶が画面に水平に90°ねじれて並んだ状態（電気信号OFF）の場合に光が透過する。なお、楕円は棒状の液晶分子を模式的に示しており、長軸方向が液晶分子の長軸方向に該当する。緑色のカラーフィルター部の液晶は電気信号がOFFの状態にあり、液晶分子が90°ねじれて配向することで液晶層を通過する光も90°回転（旋光）するため、液晶パネルを光が透過することができる様子を表している。

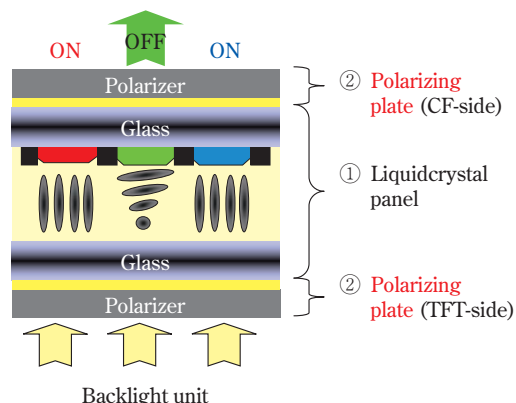
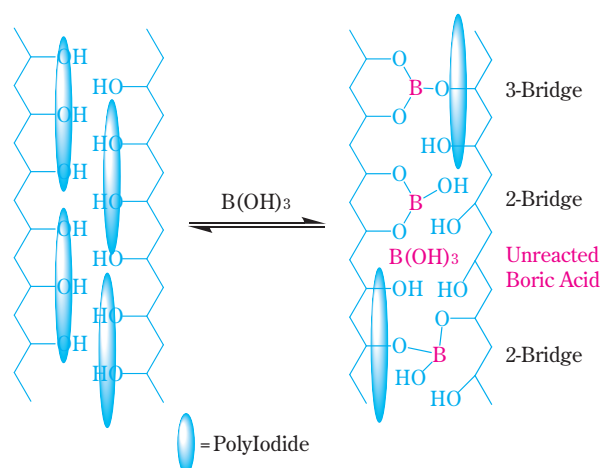


Fig. 5 LCD panel (TN mode)



Scheme 1 The reaction of polarizer with boric acid

さて、実用化されているヨウ素系PVA偏光板では、ヨウ素染色したPVAフィルムをホウ酸溶液中で加熱延伸処理して架橋させたものが偏光子として用いられており、未架橋構造よりも耐久性を向上させている (Scheme 1)。さらに、薄膜である偏光子の機械強度を上げるため、両面に保護フィルムが貼りあわされている。つまり、偏光板はヨウ素とホウ酸を含有するPVAフィルムが2枚の保護フィルムの間に貼り合わせられた積層構造体ということができる (Fig. 2)。

2. 偏光板に関与する可能性のある新規規制項目（ホウ酸）

2010年6月にECHA (European Chemicals Agency) によりホウ酸 (CAS No. 10043-35-3, 11113-50-1) がEUのREACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) 規則の高懸念物質 (SVHC: Substances of Very High Concern) の候補物質に指定された。この規制により、成型品中のホウ酸濃度が0.1%を超える場合には顧客への情報提供義務、さらに年間合計1tを超えるSVHCを含む成型品をEUに輸出している場合には届出の義務が発生するなど、含量に合わせた対応が必要となる恐れが出てきた。

ここで、規制の対象となるのは未反応のホウ酸、つまり $B(OH)_3$ として存在するものだけであり、PVAの水酸基と結合した架橋ホウ酸は対象外である (当社見解)。このような経緯からこの2種類のホウ酸を区別し、前者のみを正確に定量する方法が必要となってきたのである。

さて、先に述べた通り、ヨウ素系PVA偏光板はホウ酸による架橋処理が施されているが、その製造工程において、架橋処理後の洗浄でほとんど未反応ホウ酸は除去できていると考えられる。しかしながら後述するように、偏光板に含まれる未反応のホウ酸を分析しよう

とすると架橋部が加水分解されてホウ酸量が増加したり、分析の加熱前処理で未反応ホウ酸とPVAが反応するなど、正確に分析する方法が無く、これまでに偏光板中の未反応ホウ酸量を定量することはできなかった。

[注釈]

ECHA：欧州化学品庁

REACH：欧州における化学物質の登録・評価・認可・制限を行う制度

3. 目的および結果概要

このようにホウ酸はREACHの規制対象となったが、偏光板中の正確な含量を分析できる方法がない状況下では、不適切な分析前処理で測定を実施して実際の含量とは異なる分析結果がひとり歩きする恐れがあった。規制に対して正しく対応するためにも、偏光板中の未反応ホウ酸の正確な含量分析法を開発することが急務となった。今回、我々はこの要求に応じて、鋭意検討の結果、この目的に合致した偏光板中の未反応ホウ酸の分析法を開発した。

具体的には、偏光板を凍結粉碎して微粒子化することと、未反応ホウ酸のみをキレート化する化合物を用いたキレート抽出法を採用することで、固体状態の偏光板から未反応ホウ酸のみを抽出し、定量することが可能となった。以下、研究の内容を詳細に報告する。

分析検討

ホウ素の定量は①原子吸光、②発色法、③ ^{11}B -NMRなど多くが知られている^{2),3)}。この内、上記目的に合致した方法を選択していくのに最も重要なポイントとなったのは、PVAと架橋したホウ酸は全く観測せず、未反応ホウ酸のみを定量することができる点である。

1. 固体 ^{11}B -NMR測定

架橋ホウ素と未反応ホウ酸を直接分析で区別できる可能性のある固体NMRを検討した。固体のホウ酸と偏光子（架橋ホウ素）の ^{11}B -NMRスペクトルをFig. 6に示す。両者に差はあるものの、同じシフト位置にブロードなシグナルとなっているため、区別して定量することは困難と判断した。また、膨潤させてゲル状態にした試料を溶液NMR同様に測定する手法であるHR-MAS法も検討したが、ブロードなシグナルしか得られず微量成分の定量は困難と判断した（Fig. 7）。

一方で、固体NMRによるヨウ素系偏光板の構造解析は多数行われており、ホウ素の架橋状態解析やPVAの配向性など、光学性能や耐熱性への影響が研究されている⁴⁾。固体NMRの高感度化、高分解能化は著しく進んでいるので、今後、固体NMR解析による固体状態での未反応ホウ酸分析に期待したい^{5),6)}。

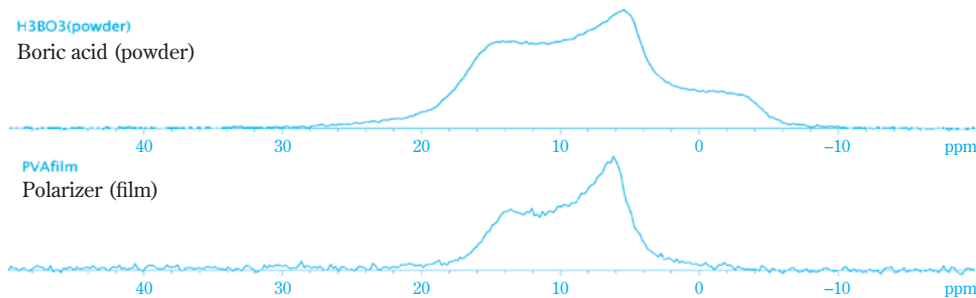


Fig. 6 Solid state ^{11}B -NMR spectrum of boric acid and polarizer

Varian NMR System PS400WB

- 9.4T (400MHz)
- 4mm ϕ Solid State
- 11B (OBNUC)
- MAS (kHz) 0, 5, 16*
- Single Pulse
- 2 to 2048 SCANS

* Solution: 0kHz, Gel: 5kHz,
Film or Solid: 16kHz

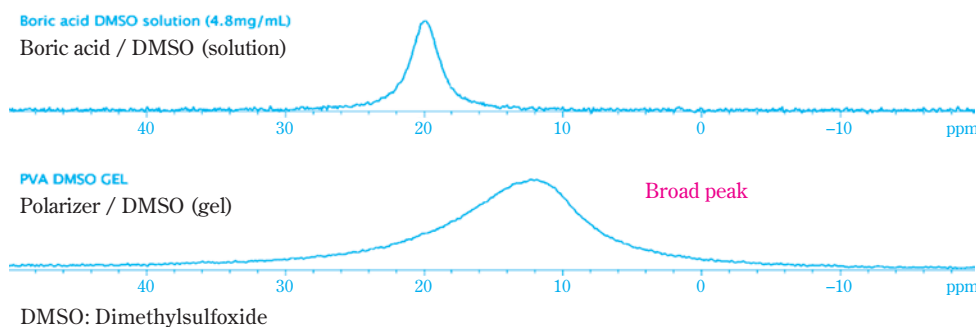


Fig. 7 ^{11}B -NMR spectrum of boric acid (solution) and polarizer (gel)

Varian NMR System PS400WB

- 9.4T (400MHz)
- 4mm ϕ Solid State
- 11B (OBNUC)
- MAS (kHz) 0, 5, 16*
- Single Pulse
- 2~2048 (POINT)

* Solution: 0kHz, Gel: 5kHz,
Film or Solid: 16kHz

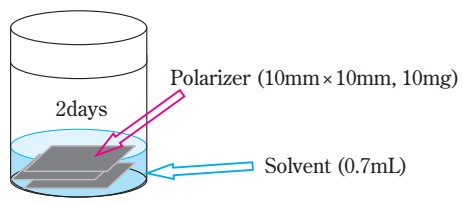
DMSO: Dimethylsulfoxide

2. 溶液¹¹B-NMR測定

偏光子（PVA+ホウ素架橋）から未反応ホウ酸のみ抽出し、定量するための溶媒検討を行った。PVAの溶解挙動も確認できるようにNMR測定によるホウ酸定量検討を行った。

スクリー管にPVA偏光子を約1cm角程度に切り分けたもの（約10mg）を入れ、各種の重溶媒0.7mLに浸して、2日間静置した後に溶液部分のNMR測定を行った（Table 1）。重水では温度によらずホウ素を検出することができた。一方基材であるPVAについては5℃では検出されなかったものの室温条件では微量ながら検出されている。ホウ素の脱架橋とPVAの溶解が考えられることから、経時変化を確認したところ、室温では

Table 1 Solvent and solubility



Solvent	Temp.	¹ H-NMR (PVA)	¹¹ B-NMR (Boric acid)	PVA in Solvent (Polarizer)
D ₂ O	rt	Detected	Detected	Swelling
D ₂ O	5°C	Not detected	Detected	No change
CDCl ₃				
DMSO-d ₆	rt	Not detected	Not detected	No change
Acetone-d ₆				
Methanol-d ₄				

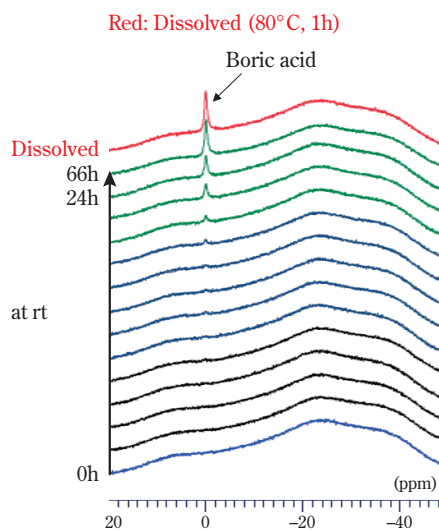


Fig. 8 ¹¹B-NMR spectrum of boric acid (D₂O solution)

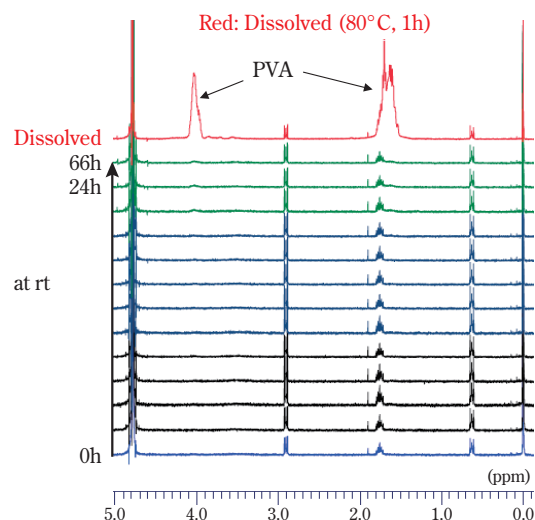


Fig. 9 ¹H-NMR spectrum of polarizer (D₂O)

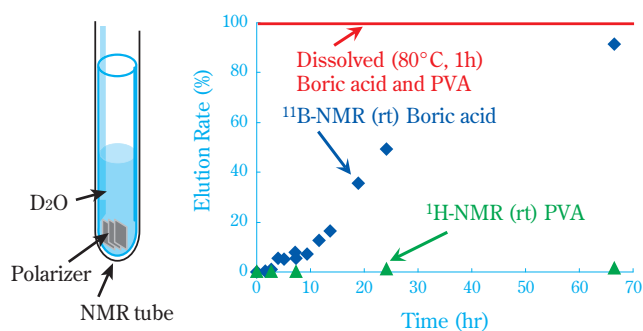


Fig. 10 Correlation of an elution rate and time

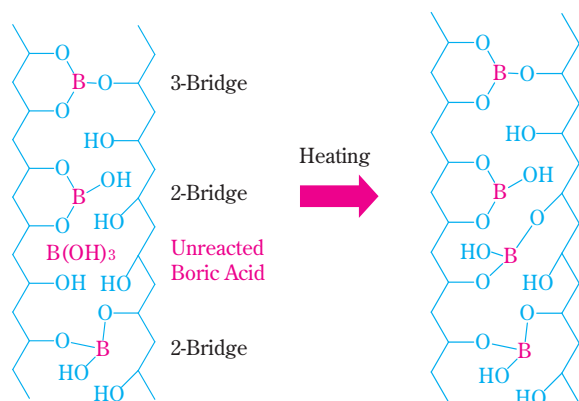
ホウ酸の溶出が早い（Fig. 8）のに比べPVAの溶解が遅い（Fig. 9）ことが判明した。

以上の結果から、抽出溶媒に水を使用すると、PVAの溶解は顕著ではないが脱架橋が起こり、偏光子からホウ酸が溶出することが確認できた（Fig. 10）。従って、PVA-ホウ酸が脱架橋しない溶媒を用いて未反応ホウ酸を抽出させる必要があると判断した。

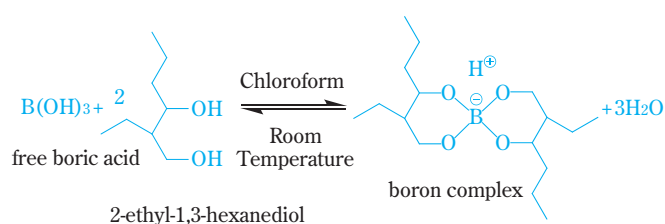
3. キレート抽出法の検討

ホウ酸を分液操作などで直接有機溶媒層に効率よく抽出することは難しいことから、ホウ酸エステルなど有機溶媒等に抽出されやすい誘導体に化学変化させる誘導体化法がホウ酸分析法として良く知られている⁷⁾。しかしながら誘導体化法は加熱前処理を行うのが一般的であり、偏光板が分析対象の場合、加熱前処理でScheme 2のように未反応のホウ酸との架橋反応が進むことが予想される。

一方、他のホウ酸分析法として加熱することなく室温等の緩和な条件でキレート抽出する定量法⁸⁾も種々検討されているが、公知のものは水中のホウ酸の分析法



Scheme 2 The reaction of PVA with boric acid



Scheme 3 The reaction of boric acid with 2-ethyl-1,3-hexanediol

Table 2 Solubility of boric acid

Sample	Solvent	Temp.	¹ H-NMR (PVA)	¹¹ B-NMR (Boric acid)
Boric acid (powder)	CDCl ₃	rt	Not detected	Not detected
Boric acid (powder)	CDCl ₃ + 2-ethyl-1,3-hexanediol	rt	Not detected	Detected

であり、固体中の未反応ホウ酸を有機溶媒中に効率よく抽出する方法はなかった。以下、このキレート抽出法の非水系への応用を試みた。

(1) 非水系抽出法の検討

ホウ素と錯形成してクロロホルムへ可溶化することができる2価アルコールの2-エチル-1,3-ヘキサジオールをキレート剤として抽出検討を行った²⁾ (Scheme 3, Table 2)。

¹¹B-NMRの結果から、ホウ素と2価アルコールが錯形成したキレート錯体は、PVAもホウ酸も溶解しないクロロホルム溶液にホウ素錯体として抽出できることが確認できた。一方でNMRでのホウ素検出では感度不足であり、また実際には固体の偏光板中から効率よく抽出する方法を検討する必要があることが推測された (Fig. 11)。

(2) 凍結粉碎法

一般に成型品状態の固体試料を溶解させずに内部の目的成分を抽出することは困難である。微粒子に粉碎して表面積を大きくしてから抽出する方法が一般的であるが、偏光板の場合、熱による架橋反応の進行や吸湿による脱架橋反応など粉碎操作による試料の変質を考慮する必要がある。

そこで熱の影響を無くすため、凍結粉碎により微粒子化することとした。微粒子サイズについては、高分子中の水溶性成分を評価する方法として知られている化審法の高分子フローズスキームの前処理法を参考とした。以下の手順で偏光板の微粉末を作成することにより、抽出効率が十分に高いと判断できる粒子サイズが得られると考えた (Fig. 12)。

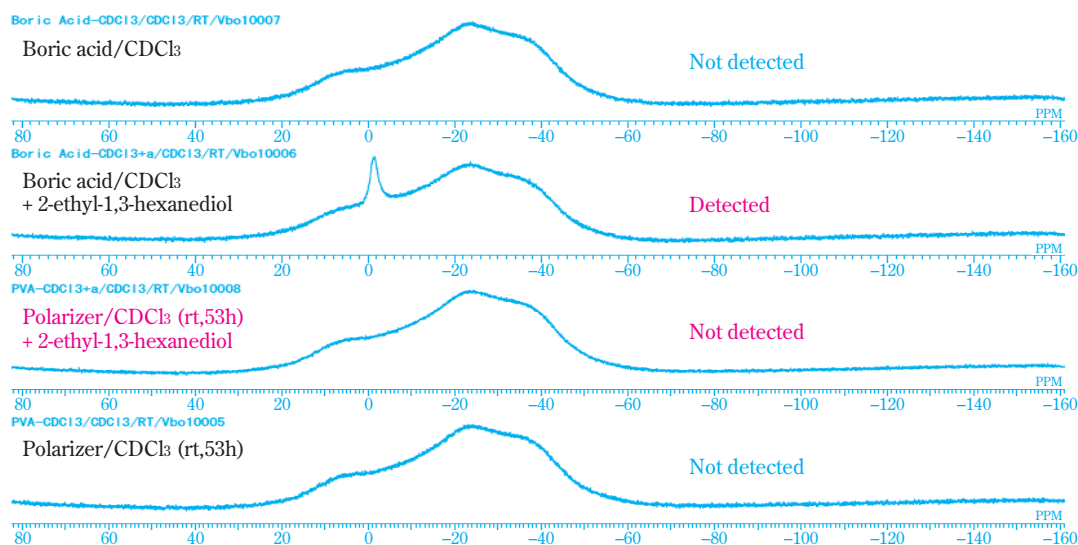


Fig. 11 ¹¹B-NMR spectrum of extraction solution

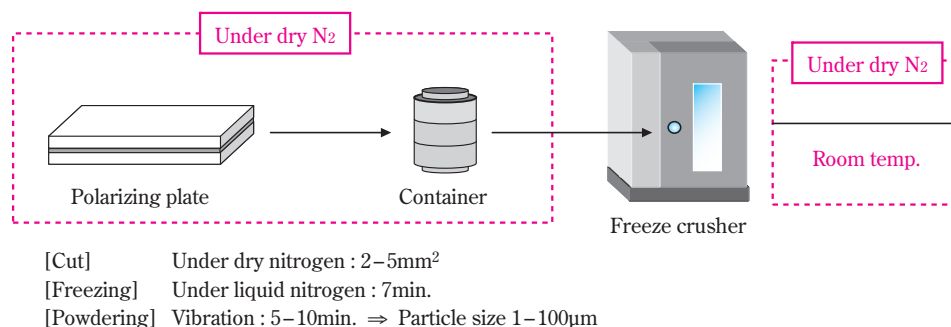


Fig. 12 The preparation method of fine powder

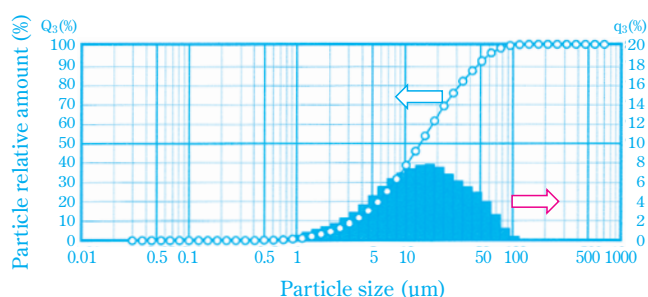


Fig. 13 Particle size of fine powder derived from a polarizer

実際に偏光子を凍結粉碎した際の粒度分布例をFig. 13に示した。高分子フロッスキームの目安である60～80メッシュ（約400～300µm）以下の粒子径サイズの粉碎物が得られており、未反応ホウ酸のキレート抽出の試料として問題ないと考えられる。

[処理手順]

裁 断：不活性ガス雰囲気下で偏光板を2～5mm角に裁断し、粉碎容器に入れる
 凍 結：液体窒素で7分間冷却して凍結させる
 粉 碎：凍結粉碎機で5～10分程度かけて粉碎する
 取り出し：不活性ガス雰囲気のまま室温までもどし粉末試料を取得する

(3) 偏光板の分析

2-エチル-1,3-ヘキサジオールによる抽出法は、分析目的の未反応ホウ酸を選択的にクロロホルム層に抽出できることから、ホウ素を定量すればホウ酸換算により未反応ホウ酸を定量することができる。

偏光板中の未反応ホウ酸が微量であった場合でも高感度分析できることから、ホウ素の含量分析法としてICP-発光測定を選択することとした（検量線：ホウ素標準液、定量下限：1µg/g（1ppm））。

① 凍結粉碎の影響確認

凍結粉碎により微粒子化すると吸湿の恐れがある。そこで粉碎時や分析前処理中の吸湿の影響を確認するために、大気雰囲気での凍結粉碎や微粒子の大気暴露などを行い、ホウ酸含量値の比較を行った。ここでは偏光板よりも雰囲気の影響を受けやすいと考えられる偏光子を試料として、実験を行った。

Table 3に示す通り、粉碎容器に大気雰囲気ですりつぶを入れて粉碎しても、微粒子化した試料を大気雰囲気ですりつぶ放置、溶液調製しても、ホウ酸含量は若干高めの傾向はあるが分析値は変わらなかった。凍結粉碎した試料の吸湿性および脱架橋によるホウ酸の溶出も急激に増加することはなかった。凍結粉碎試料の大気暴露による重量変化も確認したが、数時間で1%程度重量増加（吸湿と推定）するものの、その後は安定しており時間とともに吸湿する傾向は見られなかった。

Table 3 Amount of unreacted boric acid in polarizer

	Freeze Powdering (Condition)	Extract condition	B content (ICP-AES) (µg/g)	B content (wt%)	Measured [B(OH) ₃] (%)
1	Freeze Powdering (Under Air)	Under Air 24 h, at rt	8	0.04	0.2
2	Freeze Powdering (Under Dry N ₂)	Under Dry N ₂ 24 h, at rt	7	0.03	0.2
3	Freeze Powdering (Under Dry N ₂)	Under Air 24 h, at rt	8	0.04	0.2

ICP-AES: Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry
 Extract solution: 2-ethyl-1,3-hexanediol/chloroform (10/90 v/v)

以上の結果から、凍結粉碎によって微粒子化した試料への湿度の影響は予想以上に小さく、粉碎試料への吸湿が未反応ホウ酸分析に及ぼす影響は無視しうる程度と考えられた。

② ホウ酸添加実験

ホウ酸を含まない市販PVA粉末にホウ酸を添加した模擬試料を用いて、クロロホルム抽出-ICP発光分析の妥当性を検証した。PVAに対して0.2%~2%相当量のホウ酸を添加して定量分析した結果、やや高めの数値となるものの良好な回収率が得られた (Table 4)。一定の割合で回収率が高くなった理由はPVA粉末がクロロホルムを吸収することで溶液中のクロロホルムが減少し、見かけのホウ酸濃度が高くなったためと考えられる。偏光子、偏光板と比較して市販PVA粉末はクロロホルムの吸収量が多く、溶液中で膨潤状態となることが確認されている。

③ 偏光板の分析結果

実際の偏光子、偏光板について未反応ホウ酸の定量分析を行った (Table 5)。測定例1のPolarizer 1は、測定例2のPolarizer 2に比べて製造時においてホウ酸架橋処理後の洗浄を強化した偏光子であり、未反応ホウ酸量の違いが分析できている。さらにPolarizer 2で作成した偏光板の測定例3は偏光子と保護フィルムの組成比から計算して妥当な数値であった。

以上の結果から、2-エチル-1,3-ヘキサジオール/クロロホルム溶液をキレート剤として用いた本法によって、偏光板に残存している未反応のホウ酸を正確に定量分析できていると考えられる。

④ 試料前処理の妥当性再確認

Table 5と同じPolarizer 1を用いて、凍結粉碎の効果および抽出溶媒の影響 (2-エチル-1,3-ヘキサジオール/クロロホルム溶液と水との比較) を行った (Table 6)。

Table 4 Amount of boric acid in PVA powder

	Amount of Boric acid addition	Weighing Value (mg)	B Content (ICP-AES) (μg/g)	B Content (wt%)	Boric Acid (wt%)	Addition Recovery Rate (%)
1	0.2%	PVA: 514.0 Boric acid: 1.1	54	0.052	0.29	140
2	1.0%	PVA: 515.3 Boric acid: 5.0	240	0.231	1.30	130
3	2.0%	PVA: 506.5 Boric acid: 10.0	500	0.489	2.75	140

Table 5 Amount of unreacted boric acid in polarizer

	Measurement 1	Measurement 2	Measurement 3
Sample*	Polarizer 1	Polarizer 2	Polarizing plate
Pre-cut	1cm square	2-5mm square	
Freeze powdering	Freeze powdered	Freeze powdered	Freeze powdered
Extract solution	2-ethyl-1,3-hexanediol / chloroform (10/90 v/v)		
Extract condition	24 h, at rt	24 h, at rt	24 h, at rt
Measured [B(OH) ₃]	0.2wt%	0.37wt%	0.054wt%

* Polarizer 1 was rinsed with water more strongly than Polarizer 2.

Polarizing plate consists of the three layer of Protective film A / Polarizer 2 / Protective film B.

Table 6 Amount of unreacted boric acid in polarizer

	Measurement 4	Measurement 5	Measurement 6
Sample	Polarizer 1	Polarizer 1	Polarizer 1
Pre-cut		2mm square	
Freeze powdering	Non Freeze powdered	Non Freeze powdered	Non Freeze powdered
Extract solution	2-ethyl-1, 3-hexanediol/chloroform (10/90 v/v)	D ₂ O	
Extract condition	168 h, at rt	168 h, at rt	1 h, at 80°C
Measured [B(OH) ₃]	< 0.01wt%	8.7wt%	22wt%

凍結粉碎により微粒子化していない試料は1週間抽出溶媒に浸漬させていても未反応ホウ酸をクロロホルム層に抽出することは出来なかった。また水で抽出した場合、室温でも徐々に脱架橋して水層にホウ酸が溶出してくることが確認された。

以上の結果から偏光板中の未反応ホウ酸を定量するには、凍結粉碎による微粒子化と2-エチル-1,3-ヘキサジオール／クロロホルム溶液による非水系抽出法の組み合わせが必須であることが判明した。

まとめ

今回我々が開発した偏光板中の未反応ホウ酸分析法の検討結果を以下にまとめた。本分析法は、水や加熱の影響を受けやすい偏光板から簡単かつ温和な条件で未反応ホウ酸を選択的に抽出できる分析法であり、REACH規制の対応を判断するのに役立つ定量法である。また、本分析法は偏光板に限らず高分子化合物に幅広く適応できる分析法である⁹⁾。

- ① 偏光板（および偏光子）は水と反応して、架橋しているホウ素も簡単に溶出してしまうため、非水系の分析法が必要であった。
- ② 微粒子化した偏光板は安定かつクロロホルムには不溶であった。
- ③ 偏光板中の未反応ホウ素は2-エチル-1,3-ヘキサジオール／クロロホルム（10/90）溶液で選択的にクロロホルム層に抽出され、ICP-発光分析で高感度定量が可能であった。
- ④ 未反応ホウ酸のキレート抽出は室温で効率よく反応が進行した。

おわりに

昨今の分析機器の発展は目覚しく、より高感度で高分解能な装置が次々と開発・発表されている。新規な前処理技術や測定手法などの進歩も速く、より高速に多検体を分析処理したり、反応雰囲気下で「その場」観察が可能であったり、あるいは非破壊で局所解析を行うなど、これまで困難であった分析や解析が可能となってきた。これら最新技術を調査、導入検討することは、分析技術のレベルアップだけでなく、製品開発やトラブル解決への貢献にも効果大きい。

一方で、昔から技術蓄積されてきた一般的な化学分析や前処理法、機器管理体制など技術とノウハウが一体となった分析体制も一朝一夕では得られないものであり、研究動向に合わせて最適な分析法を提供することで研究開発において重要な役割を果たすことが出来ると考えられる。

今回の偏光板中の未反応ホウ酸分析法では、水中の微量ホウ酸分析法であるキレート抽出法やその抽出効率を向上させるための凍結粉碎法など一般的化学分析を活用している。単に高感度分析装置だけでは分析することが難しい案件であり、不安定な試料や平衡状態にある微量な分析対象に対しては、測定試料を安定化させる前処理やサンプリングが重要であると感じた。

今後も最新技術の調査・導入とともに試料ハンドリング技術の蓄積を心がけたい。

[注釈]

なお、本研究の成果は2011年12月に名古屋で開催された国際学会のIDW '11 (The 18th International Display Workshops 2011) で発表され、IDW Outstanding Poster Paper Awardを受賞した。

引用文献

- 1) 住友化学(株)，特開2009-104062 (2009).
- 2) “分析化学便覧”，改訂4版，日本分析化学会編，丸善(株) (1991)，p.259.
- 3) “新実験化学講座9，分析化学1巻”，日本化学会編，丸善(株) (1976)，p.71.
- 4) M. Shibayama, M. Sato, Y. Kimura, H. Fujiwara and S. Nomura, *Polymer*, **29**, 336 (1987).
- 5) K. Yamada, T. Shimizu, K. Deguchi, S. Ando, H. Kamada and T. Kobayashi, *Polymer Preprints, Japan*, **60** (1), 654 (2011).
- 6) T. Ito, T. Miyazaki, D. Ogomi, K. Watanabe, M. Miyatake and K. Tashiro, *Polymer Preprints, Japan*, **60** (1), 1047 (2011).
- 7) L-M. Zeng, H-Y. Wang and Y-L. Guo, *J Am Soc Mass Spectrom*, **21**, 482 (2010).
- 8) JIS K 0102 工業排水試験方法, 184 (2008).
- 9) 住友化学(株)，特開2011-209306 (2011).

PROFILE



國政 誠也
Seiya KUNIMASA

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
主席研究員



森本 真次
Shinji MORIMOTO

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
上席研究員



田崎 誠
Makoto TASAKI

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
研究員



梅井 学
Manabu TOGAI

住友化学株式会社
基礎化学品研究所
研究員



山田 公美
Hiromi YAMADA

住友化学株式会社
情報電子化学品研究所
主任研究員

有用物質生産のための生体触媒 (不斉還元酵素)の開発

住友化学株式会社

有機合成研究所

朝 子 弘 之

Development of Biocatalysts for Production of Fine Chemicals (Asymmetric Bioreduction Systems)

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Hiroyuki ASAKO

Biocatalysis has matured into the standard technology for synthesizing industrially-important chemicals such as pharmaceuticals and agrochemicals. The principal advantage of biocatalysts is their ability to catalyze reactions with high specificity (often enantio- or regio-selectively). Furthermore, biocatalysts have the advantage of operating under mild conditions, typically at ambient temperature and pressure. Here, I present recent industrial applications of biocatalysts to perform asymmetric reduction synthesis.

はじめに

近年、化学品製造メーカーには環境への負荷が少なく効率のよい生産が求められている。これら環境にやさしいグリーンなプロセスは当社でも「気相ベックマン転位プロセス」¹⁾や「塩酸酸化プロセス」²⁾などが開発されている。また、2002年にOECDの検証により、「バイオテクノロジーを応用すると以前よりも環境にやさしいプロセスになった」ことが報告されている。環境負荷を低減する方法としてのバイオテクノロジーとは、酵素や微生物、いわゆる生体触媒を利用した物質生産技術である。生体内では、常温、常圧、水溶媒という極めて穏やかな反応条件下で、高い反応性、厳密な立体認識による物質変換を実践している。このような生体内での反応を触媒するものが酵素と呼ばれる蛋白質である。これら酵素（または、酵素を含む微生物）を利用した化学工業製品の生産は持続可能な将来に貢献する可能性を秘めたテクノロジーとして注目されている。

当社では生体触媒を利用した有用物質生産法として、これまでに、生体触媒法による不斉加水分解技術を用いた合成ピレスロイドの中間体製造法などを開発している³⁾。

本稿においては、医薬や農薬などの中間体として重要な鍵化合物である光学活性アルコールの合成に利用

可能な生体触媒、とくに不斉還元酵素触媒の技術開発について紹介する。また、酵素の工業的利用を可能にするための、酵素の機能改良などの取り組みについても紹介する。

当社の不斉還元生体触媒

光学活性アルコールは医薬や農薬など、有用物質の中間体として重要な化合物の一つである。通常の有機合成化学的手法を用いたケトン還元の場合、光学純度が高くない、いわゆる混合物として、ラセミ体のアルコールが合成されてしまうことが多い。純度の高い光学活性アルコールを得る方法としては、得られたラセミ体アルコールの光学分割、BINAPなどの不斉触媒を用いた不斉合成法⁴⁾などが報告されている。生体触媒を用いた不斉還元法も古くから知られており、パン酵母を用いた β -ケトエステルの不斉還元法などが報告されている⁵⁾。

多くの酵素は触媒能を発揮するために、補酵素と呼ばれる酵素の働きを補うための有機分子の捕因子を必要とする。生体内の酸化還元反応では、補酵素が酸化剤あるいは還元剤として機能し、一般的にNADH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）またはNADPH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸）などが使用される。これら補酵素は、酵素が補酵素として

見分けることが可能なように複雑な構造を有している。このように生体触媒を用いた不斉還元反応では、高価な補酵素が原料と等モル量必要となり、これまで工業的利用を困難なものにしていた。そこで、還元反応に使用された酸化型補酵素（ NAD^+ または NADP^+ ）を還元型に戻すリサイクル反応を共役させることによって、安価でかつ高濃度に目的の光学活性アルコールを合成できるようになった（Fig. 1）。Table 1には当社にて開発した不斉還元酵素の一部とその代表的な還元基質化合物および選択性を示した。全て自然界の微生物からスクリーニングしてきたものであり、SCR-1は β -ケトエステルを選択的に不斉還元する酵素である。また、SCR-2~4は α -ケトエステルを選択的に不斉還元可能な酵素であり、SCR-3、4はオルト位（ R_2 ）に大きな置換基を有する化合物であっても不斉還元可能である。SCR-5、6はアセトフェノンタイプの化合物を不斉還元可能であるが、 β -ケトエステルなども不斉還元可能であり、汎用性の高い酵素である。いずれも工業的に利用可能な触媒能を有し、さまざまな基質に対応するた

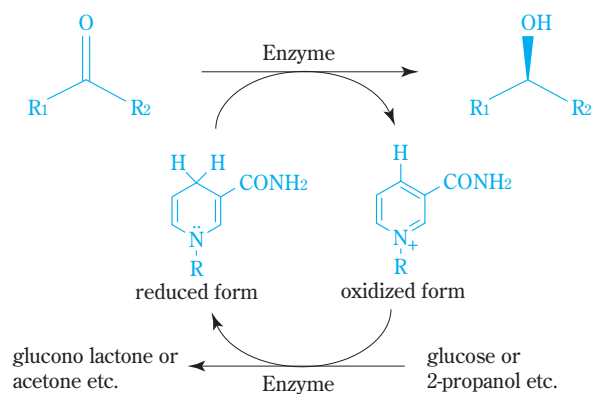


Fig. 1 Asymmetric reduction and recycling of the coenzyme

Table 1 Reductase libraries

Enzyme	Substrate	
SCR-1		99%e.e. (S)
SCR-2		99%e.e. (R)
SCR-3		> 99%e.e. (R)
SCR-4		> 99%e.e. (R)
SCR-5		> 99%e.e. (R)
SCR-6		> 99%e.e. (S)

めに、当社の生体触媒ライブラリーとして活用している。また、これらの野生型酵素の耐熱性や、耐溶媒性などを向上させた機能改良酵素も構築し、活用している。紙面の都合上、本稿においては、SCR-1を中心に、開発の経緯を紹介する。

生体触媒開発の進め方

生体触媒開発ストラテジーをFig. 2に示した。まず、目的の反応を触媒する微生物を自然界の微生物から探索し、最も選択性および反応性が高い微生物を見出した後、目的の反応を触媒する酵素（蛋白質）の設計図である遺伝子をクローニングする。目的の酵素遺伝子を大腸菌などの受け手となる生物（宿主）に導入することにより、目的の酵素を高生産する組換え微生物を構築する。さらに、必要であれば、酵素の機能改良を行い、最終的に組換え微生物の培養検討を行い、大量に生体触媒を生産する方法を確立する。このように生体触媒開発のためには遺伝子組換え技術が欠かせないが、このように遺伝子組換え技術を利用しなければならない理由は、目的の反応を触媒する微生物を見出しても、その微生物中の目的酵素の量は一般的に少なく活性が低いため、工業化するのが困難であることが多いためである。組換え微生物を構築することにより、大量に目的酵素を生産させることができ、また、自在に酵素機能を改良することも可能となる。特に、宿主として利用されることが多い大腸菌は、遺伝子組換え技術が確立しており、培養に関しても多くの技術蓄積があることから、比較的容易に工業的に利用可能な生体触媒の開発を可能としている。現在、世界中で使用されている約9割の酵素が、こうした組換え技術を利用して生産されている。

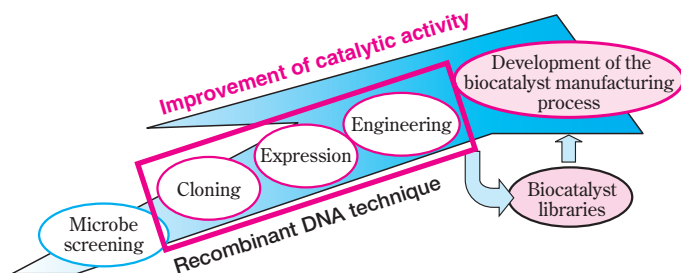


Fig. 2 Strategy for biocatalyst development

生体触媒SCR-1の開発

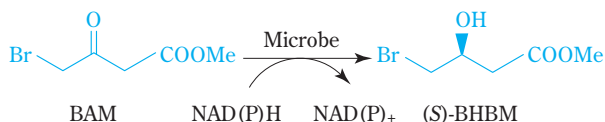
1. SCR-1生産微生物スクリーニング

SCR-1のターゲット化合物である4-ハロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルは高脂血症剤などの医薬品の鍵中間

Table 2 Biotransformation of BAM by acetone-dried microorganisms

Microorganisms	Coenzyme availability					
	NADPH			NADH		
	Molar yield (%)	Stereo- selectivity	<i>e.e.</i> (%)	Molar yield (%)	Stereo- selectivity	<i>e.e.</i> (%)
<i>Arthrobacter paraffineus</i>	4.2	<i>S</i>	54.7	4.1	<i>S</i>	27.7
<i>Bacillus alvei</i>	44.1	<i>R</i>	71.6	30.0	<i>R</i>	95.5
<i>Rhodotorula minuta</i>	10.1	<i>S</i>	82.1	1.0	N.T. ¹⁾	N.T.
<i>Cryptococcus humicola</i>	12.9	<i>S</i>	88.0	0.4	N.T.	N.T.
<i>Penicillium citrinum</i>	36.0	<i>S</i>	98.1	N.D. ²⁾	N.T.	N.T.

1) N.T.: not tested, 2) N.D.: not detected.

**Fig. 3** Asymmetric reduction of BAM to BHBM

体として重要な化合物である。これまでに生体触媒を用いた4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの合成法は多く報告されていたが、当社では、より反応性が高く次工程の化学法に適用が容易な4-ブロモ-3-ヒドロキシ酪酸エステルを合成可能な生体触媒の開発を試みた。

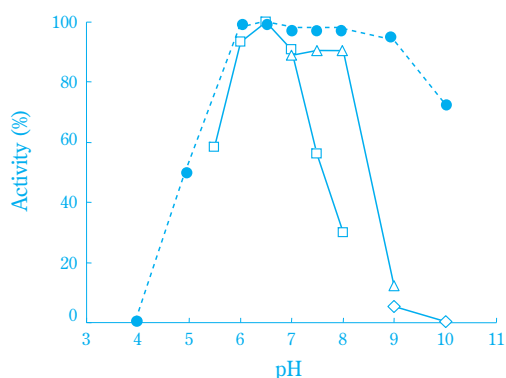
4-ブロモ-3-オキソ酪酸メチル (BAM) を用い、高い光学純度の4-ブロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチル (BHBM) を合成可能な生体触媒法は報告例がなかったことから、まず、天然の微生物を用いてスクリーニングを実施した (Fig. 3)。その結果、*S*体選択的に不斉還元可能な微生物としてペニシリウム属微生物 (*Penicillium citrinum*) を見出した。また、*R*体選択的に不斉還元可能なバシラス属微生物 (*Bacillus alvei*) を見出した (Table 2)。それぞれ、得られたBHBMの鏡像体過剰率は98.1% *e.e.*、95.5% *e.e.*と高い光学選択性を示した。また、補酵素要求性はそれぞれNADPH、NADHと異なっていた。

2. SCR-1遺伝子クローニング

続いて、ペニシリウム属微生物から*S*体選択的BAM不斉還元酵素 (SCR-1) の単離精製を行い、内部アミノ酸配列情報を基に、SCR-1遺伝子をクローニングした⁶⁾。遺伝子配列情報からの推定アミノ酸配列を用いた相同性検索では、アスペルギルス属微生物由来のグリセロール脱水素酵素と最も高い85%の相同性を示したが、本酵素はグリセロールの脱水素活性は有しておらず、新規な還元酵素と考えられた。また、多くのアルド-ケト還元酵素 (AKR) スーパーファミリーと相同性を有しており、また、触媒活性に寄与するアミノ酸残基も保存されていたことから、本酵素はAKRスーパーファミリー (AKR3E1) に属する新規酵素と考えられた。

3. SCR-1遺伝子を導入した大腸菌組換え体の構築および組換えSCR-1の諸性質検討

クローニングしたSCR-1遺伝子を大腸菌に導入し、SCR-1を高生産する大腸菌組換え体を構築した。得られた大腸菌組換え体からSCR-1を単離精製し、種々検討を行った結果、組換えSCR-1はペニシリウム属微生物から単離精製した野生型SCR-1と同じ約37kDaの分子量を有しており、BAMを*S*体選択的に不斉還元可能なことを確認した。また、補酵素要求性はNADPHであった。至適pHは6.5付近で、pH6~10の間では酵素は安定であり (Fig. 4)、40℃、20分間の熱処理にて、初期活性の75%は残存していたが、50℃、20分間の熱処理では失活した⁷⁾。また、本酵素の基質特異性の検討を行った結果、4-ハロ-3-オキソ酪酸エステルに対する還元活性が高く、その他、ジヒドロキシアセトン、1,1-ジクロロアセトンや1-ブロモ-1-インダノンなどに対する還元活性も認められた (Table 3)。



SCR-1 activity (solid lines) and stability (dashed lines) as a function of pH. The activity was measured in the following buffers (0.1 M): KPB (pH 5.5–8.0; open squares), Tris-HCl buffer (pH 7.0–9.0; open triangles), and Tris-glycine buffer (pH 9.0–10.0; open diamonds). The remaining activity of SCR-1 (filled circles) was also measured after incubation in the following buffers at 20°C for 1 h: citrate-K₂HPO₄ buffer (pH 4.0–5.0), KPB (pH 6.0–8.0), Tris-HCl buffer (pH 8.0–9.0) and Tris-glycine buffer (pH 10.0).

Fig. 4 Optimum pH and pH stability of SCR-1

Table 3 Substrate specificity of SCR-1

Substrate	Relative activity (%)
Aldehydes	
Acetaldehyde	2.2
<i>n</i> -Butylaldehyde	3.4
<i>n</i> -Valeraldehyde	2.8
DL-glyceraldehyde	3.2
Pyridine-3-aldehyde	2.0
Ketones	
Ethyl 4-Chloro-3-oxobutyrate	100
BAM	139
Ethyl 4-bromo-3-oxobutyrate	667
Isopropyl 4-bromo-3-oxobutyrate	125
Octyl 4-bromo-3-oxobutyrate	24
1,1-Dichloroacetone	42
Chloroacetone	2.5
3-Chloro-2-butanone	2.4
Methyl 3-oxopentanoate	1.2
2-Bromo-1-indanone	20
Dihydroxyacetone	56

4. SCR-1および補酵素再生用酵素を生産する大腸菌組換え体の構築

次に、SCR-1遺伝子に加え、補酵素リサイクル用酵素としてグルコース脱水素酵素（GDH）遺伝子は大腸菌に導入し、SCR-1とGDHを共発現する大腸菌組換え体を構築した。まず、SCR-1とGDH遺伝子は大腸菌に導入し、酵素として生産させるための環状のDNA（プラスミドDNA）の構築を行った。遺伝子の発現を調節するためのDNA領域（プロモーター）の下流にGDH遺伝子、SCR-1遺伝子の順で配置したプラスミドDNA（Table 4 a）、SCR-1遺伝子、GDH遺伝子の順で配置したプラスミドDNA（Table 4 b）、GDH遺伝子、SCR-1遺伝子の順で配置し、GDH遺伝子の最後の塩基（A）とSCR-1遺伝子の最初の塩基（A）とをカップリングさせたプラスミドDNA（Table 4 c）をそれぞれ構築し、

Table 4 Activities of SCR-1 and GDH of recombinant *E. coli* cells

Plasmid	SCR-1 activity (units/mL of culture)	GDH activity (units/mL of culture)
	2.5	26.1
	11.7	0.8
	6.6	29.0

P: Promoter, SD: Shine-Dalgarno sequence

大腸菌組換え体とした後、BAM還元活性とGDH活性を評価した。その結果、最もバランスよく活性発現が認められた大腸菌組換え体はTable 4 c)のプラスミドDNAを導入した大腸菌組換え体であった（Table 4）。

Table 4 c)のプラスミドDNAを大腸菌に導入した大腸菌組換え体を用い、BAMの不斉還元反応を行った。反応は酢酸ブチルとリン酸緩衝液（pH6.5）との2相系で行い、NADP⁺とグルコースを添加し、30℃で、pHを6.5に制御しながら反応を行った。その結果、反応2時間で(S)-BHBMを化学収率100%、光学純度97.9% *e.e.*で得ることができた。

5. SCR-1の機能改良（耐熱性の向上）

生体触媒を工業的に利用するためには、その安定性が重要となる。そこで、SCR-1の耐熱性の向上を試みた。酵素の機能改良については様々な方法が報告されているが、その一つに酵素の構成要素であるアミノ酸の配列を人工的に変更（置換、欠失、付加など）する方法が知られている。酵素の立体構造が明らかになっている場合は、その立体情報に基づいて蛋白質の機能や特性に関わるアミノ酸残基を特定し、その部分のアミノ酸を特異的に他のアミノ酸に置換などすることによって改良酵素を作製する方法が知られている。しかしながら、SCR-1は新規酵素であり、立体構造が決定できていなかったため、酵素にランダムにアミノ酸置換を導入し、得られたミュータントライブラリーの中から目的とする機能や特性を指標に選抜する手法を用いて改良を行うことにした。

約4000のミュータントライブラリーの中から、40℃、2時間の熱処理でも還元活性が残存している耐熱性の向上したSCR-1改良酵素をスクリーニングした結果、A3-49、A8-39、T1-99の3種類の改良酵素を見出した（Table 5）。A3-49は245番目のアミノ酸がリジンからアルギニンに置換しており（K245R）、A8-39は271番目のアミノ酸がアスパラギンからアスパラギン酸に置換しており（N271D）、T1-99は54番目のアミノ酸がロイシンからグルタミンに（L54Q）、そして、104番目のアミ

Table 5 Thermostability and enantioselectivity of SCR-1 mutants generated by random mutagenesis

Clone	Mutation site(s)	Remaining activity at 40°C for 2 h (%)	(S)-BHBM <i>e.e.</i> (%)
SCR-1	None	1.7	97.1
A3-49	K245R	3.8	97.0
A8-39	N271D	10.1	96.8
T1-99	L54Q/R104C	74.9	99.0

ノ酸がアルギニンからシステインへの（R104C）、2つのアミノ酸置換が起きていたことが明らかとなった。T1-99は最も耐熱性が向上していただけでなく、BAMに対する光学選択性も向上していた。次に、耐熱性をさらに向上させるため、明らかになった耐熱性に寄与する4つのアミノ酸置換を組み合わせた改良酵素を構築した。その結果、最も耐熱性が向上したのが、野生型のSCR-1に3つのアミノ酸置換を導入した改良酵素（L54Q/K245R/N271D）であった（Table 6）。また、

Table 6 Thermostability and enantioselectivity of SCR-1 mutants generated by site-directed mutagenesis

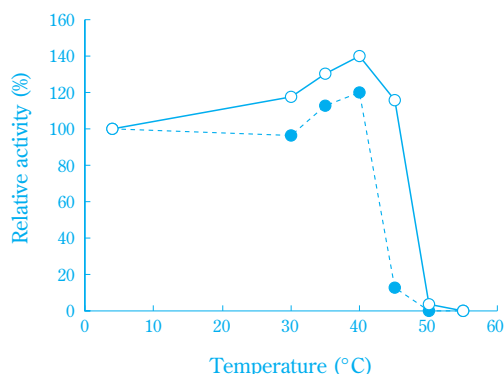
Mutation site(s)	Remaining activity at 45°C for 7 h (%)	(S)-BHBM <i>e.e.</i> (%)
None (wild-type)	0	97.1
L54Q	54.1	98.7
R104C	0	97.7
L54Q/R104C	9.6	99.0
N271D	0	96.8
L54Q/N271D	53.1	98.6
L54Q/R104C/N271D	41.7	98.8
K245R	0	97.0
L54Q/K245R	42.3	98.6
L54Q/K245R/N271D	69.9	98.3
L54Q/R104C/K245R/N271D	18.1	98.7

L54Q置換を含む改良酵素は全て耐熱性および光学選択性が向上していることが明らかとなった。そこで、次に、54番目のロイシンを他の19種類のアミノ酸に置換し、耐熱性と光学選択性に与える影響を調べた。その結果、54番目のアミノ酸をロイシンから正電荷や負電荷を有するアミノ酸（リジン（K）、アルギニン（R）、ヒスチジン（H）、アスパラギン酸（D）、グルタミン酸（E））に置換したときに耐熱性が向上したことから、アミノ酸置換により電気的相互作用や水素結合ネットワークが酵素中で形成され、耐熱性が向上した可能性が考えられた。また、BAMに対する光学選択性が野生型（97.1% *e.e.*）から98% *e.e.*以上にまで向上するアミノ酸置換体が多く認められ、4-クロロ-3-オキソ酪酸エチル（CAE）に対しても、野生型（63.1% *e.e.*）から90% *e.e.*以上にまで向上するアミノ酸置換体（L54S、L54A、L54D、L54E）が認められた（Table 7）。

改良酵素（SCR-1（L54Q））を単離精製し、諸性質検討を行った結果、基質との親和性を表す指標であるKm値は同等であった。また、45°C、30分間の熱処理にて、野生型はほぼ失活したのに対し、SCR-1（L54Q）は、活性が残存しており、耐熱性の向上を確認できた（Fig. 5）。SCR-1の54番目のアミノ酸はホモロジーモデリングの結果から（Fig. 6）、活性中心付近に位置することから、54番目のアミノ酸置換は耐熱性の向上だけでなく、光学選択性の向上にも寄与した可能性が考えられた。

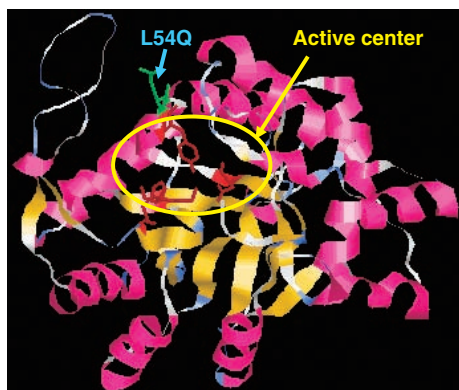
Table 7 Thermostability and enantioselectivity for BAM and CAE of SCR-1(L54) mutants generated by saturation mutagenesis

Mutation	Remaining activity at 45°C for 2 h (%)	BAM		CAE	
		Relative activity (%)	(S)-BHBM <i>e.e.</i> (%)	Relative activity (%)	(S)-CHBE <i>e.e.</i> (%)
None (wild-type)	0	100	97.1	100	63.1
L54G	64.0	113	98.3	127	89.1
L54S	7.7	101	98.8	151	91.2
L54T	2.2	122	97.7	131	70.4
L54C	5.0	67	97.5	123	76.9
L54Y	0	114	98.4	285	86.7
L54N	49.6	90	98.3	102	88.7
L54Q	53.8	153	98.8	245	89.7
L54A	23.5	125	98.7	175	92.6
L54V	0	69	98.8	59	84.8
L54I	0	84	98.6	128	78.1
L54M	9.9	107	98.2	138	83.7
L54P	0	119	97.4	190	80.9
L54F	0	152	95.5	206	67.2
L54W	0	52	96.9	128	74.8
L54K	49.2	100	98.1	74	82.8
L54R	41.3	147	98.6	123	88.6
L54H	51.4	121	97.4	173	82.2
L54D	38.3	97	98.4	124	90.4
L54E	12.9	110	98.9	97	90.3



Purified enzyme was incubated for 30 min at the indicated temperature, and activity was determined

Fig. 5 Effect of temperature on the stability of SCR-1 (L54Q) (open circle) and wild-type SCR-1 (filled circle)



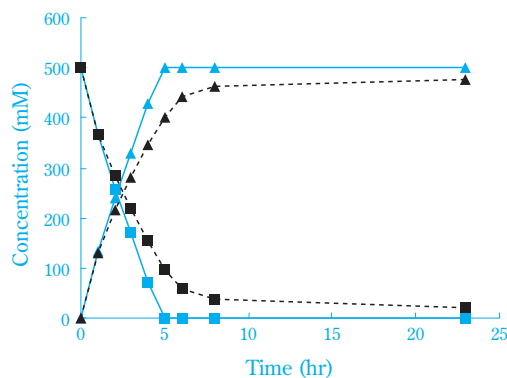
This model based on the crystal structure of AKR4C9 from *Arabidopsis thaliana* (PDB code: 3h7u)

Fig. 6 Homology modeling of SCR-1

6. 改良酵素SCR-1 (L54Q) および補酵素再生用酵素を生産する大腸菌組換え体の構築

Table 4 c)で示したプラスミドDNAのSCR-1遺伝子部分を、耐熱性および光学選択性の向上したSCR-1 (L54Q) 遺伝子に置き換えたプラスミドDNAを大腸菌に導入し、大腸菌組換え体を構築した。得られた組換え体を用い、野生型SCR-1とGDHを共発現する大腸菌組換え体と比較した結果、BAM還元活性（初期反応速

度）、GDH活性（初期反応速度）はほぼ同じであった。BAM不斉還元反応を行ったところ、SCR-1 (L54Q) は反応5時間で化学収率100%、光学純度98%*e.e.*で(S)-BHBMを合成できたのに対し、野生型SCR-1では反応8時間目でBAMの変換反応はほぼ停止し、化学収率は93%、光学純度は97%*e.e.*であった (Fig. 7)。SCR-1 (L54Q) は野生型SCR-1よりも耐熱性が向上し、安定化したことから、生産性が向上したと考えられた⁸⁾。



BAM (filled square), (S)-BHBM (filled triangle)

Fig. 7 Time-course of BAM reduction to (S)-BHBM by recombinant *E. coli* expressing wild-type SCR-1 (dashed line) and SCR-1 (L54Q) (solid line)

7. SCR-5またはSCR-6を用いたBAM不斉還元反応との比較

SCR-1以外に、Table 1に示したSCR-5もBAMをS体選択的に不斉還元することが可能である。SCR-5はさまざまなケトン化合物に作用し、SCR-5自身が有する2-プロパノール脱水素活性を補酵素の再生系に用いることが可能であること、NADPHよりも比較的安価なNADH要求性である特徴を有する (Fig. 8)⁹⁾。また、SCR-6はBAMをR体選択的に不斉還元することが可能であり、SCR-5と同様に基質特異性が幅広く、自身が有する2-プロパノール脱水素活性を補酵素の再生系に用いることが可能であり、NADH要求性である特徴を有する (Fig. 8)¹⁰⁾。

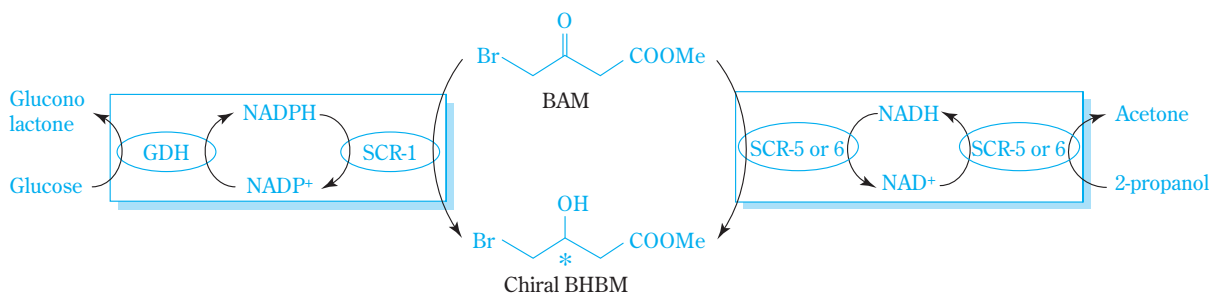


Fig. 8 Asymmetric reduction of BAM and recycling of the coenzyme

Table 8 Biocatalytic reduction of BAM

Enzyme	Coenzyme	Wet cells (w/w-BAM)	Reaction time (h)	Final concn. of BHBM (mM)	Yield (%)	<i>e.e.</i> (%)
SCR-1(L54Q)+GDH	NADPH	0.23	4	589	86	> 99 (S)
SCR-5	NADH	0.55	53	413	97	> 99 (S)
SCR-6(HAR1)	NADH	6.6	10	176	80	> 99 (R)

そこで、これらの生体触媒を用い、SCR-1とのBAM不斉還元反応の比較検討を行った。なお、SCR-1は耐熱性を向上させた改良酵素（SCR-1 (L54Q)）を用い、SCR-6も改良酵素（SCR-6 (HAR1)）¹¹⁾を使用した。反応はすべて、酢酸ブチルと緩衝液を1:1の割合で添加した2相系で実施し、SCR-1 (L54Q) には補酵素リサイクルのため、グルコースを添加し、pHを6.5に制御しながら反応を行った。また、SCR-5とSCR-6 (HAR1) には補酵素リサイクルのため、2-プロパノールを添加し反応を行った。その結果、SCR-1 (L54Q) とGDHを共発現する大腸菌組換え体を用いた場合、反応4時間で化学収率86%（589mM）、光学純度99%*e.e.*以上で(S)-BHBMを合成できた（Table 8）。SCR-5を用いた場合、化学収率97%（413mM）、光学純度99%*e.e.*以上で(S)-BHBMを合成できたが、BAMの変換反応終了までに、53時間を要した。また、SCR-6 (HAR1) を用いた場合、10時間でBAMはほぼ100%変換され、化学収率80%（176mM）、光学純度99%*e.e.*以上で(R)-BHBMを合成できたが、生産性が低く、生体触媒も多く必要であった。以上の結果から、BAM不斉還元反応においては、SCR-1 (L54Q) を用いた系が最も適しており、工業的にも実施可能と考えられた。SCR-1 (L54Q) はSCR-5、SCR-6 (HAR1) と比較し、BAMに対する比活性や、酢酸ブチルと緩衝液の2相系での安定性が高かったため、BHBM生産性が高かったと考えられた（Table 9）¹²⁾。しかし、SCR-5、SCR-6 (HAR1) は前述のとおり、補酵素再生の際の副生物がアセトンであり、反応中のpH制御が不要であること、NADPHよりも安定で、安価なNADHを補酵素として使用することなどから、プロセス、コストの面から有利であり、反応条件のさらなる検討により、BAM不斉還元反応に適したプロセスを確

立できる可能性がある。また、他の有用物質生産への今後の適用が期待される。

おわりに

産業上有用な化学製品は安価な出発化合物から複数の工程を経て合成する必要があり、次工程への繋ぎなども考えた生産プロセスの構築が重要となる。当所では有機合成とバイオプロセスとを組み合わせたハイブリッドプロセスの開発を行い、環境にやさしいトータルプロセス開発を行っている。これまで紹介してきた不斉還元酵素触媒を用いた生産法は1工程のユニットバイオプロセスであるが、本来、生物の多くは温和な反応条件下で厳密な反応制御を行い、生きていくためのエネルギー生産や物質生産を、多段階のケミカルプロセスにも関わらず、見事に生物体内（ワンポット）で行っている。醗酵法はこれらの生物の営む物質代謝機能を巧みに利用し、人類が必要とする有用化合物を安価な原料からワンポットで生産する技術である。また、酵素の中には有機溶媒中でも触媒可能な酵素もあり、さらには、金属触媒との併用で目的産物を効率よく生産する技術も報告されている¹³⁾。このような技術を組み合わせれば、バイオプロセスによって多くの有用物質を効率的に生産できると考えられる。

一方、生体触媒探索については、未だ自然界の微生物から、スクリーニングにより目的の反応を触媒する酵素を見出すことが多いのが現状である。この微生物スクリーニング法は有用であるが、人類が培養可能な微生物は微生物全体の0.1~数%程度¹⁴⁾と言われていることから限界があり、時間と技術（スクリーニングセンス）も要する。これらの問題は、充実した遺伝子、蛋白質データベースからの解析、検索技術、微生物を培養せずに直接DNAを取得、増幅する技術、次世代シーケンサーを用いたゲノムDNAの高速解析技術など、最近の著しいバイオ技術の進展によって、克服できるようになってきている。また、本稿で紹介したように自然界から得た酵素を人工的に改良することにより、性能の向上した酵素の開発も進んでいる。人類が目的酵素を自在に構築するにはまだまだ時間を要すると思われるが、様々な酵素の立体構造と反応作用機構が明らかになっていけば、より精度高く酵素の改良が可能

Table 9 Properties of BAM reduction enzymes

Enzyme	Specific activity for BAM (units/mg protein)	Activity in <i>E. coli</i> cells (units/g wet cells)	Half-life in the two-phase system (h)
SCR-1(L54Q)+GDH	144	179	17
SCR-5	9.1	13	3
SCR-6(HAR1)	0.5	0.4	0.5

になると考えられる。今後、これら生体触媒を用い、環境にやさしい有用物質生産法を確立していきたいと考えている。

謝辞

本研究を実施するに当たり、多大なるご協力、ご指導を賜りました、富山県立大学 伊藤伸哉教授に深く御礼申し上げます。

引用文献

- 市橋 宏, 深尾 正美, 杉田 啓介, 鈴木 達也, 住友化学, **2001-II**, 4 (2001).
- 岩永 清司, 関 航平, 日比 卓男, 磯尾 公太郎, 鈴田 哲也, 中田 幹俊, 森 康彦, 阿部 忠, 住友化学, **2004-I**, 4 (2004).
- S. Mitsuda, T. Umemura and H. Hirohara, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **29**, 310 (1988).
- M. Mikami, T. Korenaga, T. Ohkuma and R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **39**, 3707 (2000).
- S. Servi, *Synthesis*, **1**, 1 (1990).
- H. Asako, R. Wakita, K. Matsumura, M. Shimizu, J. Sakai and N. Itoh, *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 1101 (2005).
- N. Itoh, H. Asako, K. Banno, Y. Makino, M. Shinohara, T. Dairi, R. Wakita and M. Shimizu, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **66**, 53 (2004).
- H. Asako, M. Shimizu and N. Itoh, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **80**, 805 (2008).
- H. Asako, M. Shimizu and N. Itoh, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **84**, 397 (2009).
- N. Itoh, M. Matsuda, M. Mabuchi, T. Dairi and J. Wang, *Eur. J. Biochem.*, **269**, 2394 (2002).
- Y. Makino, T. Dairi and N. Itoh, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **77**, 833 (2007).
- H. Asako, M. Shimizu, Y. Makino and N. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2664 (2010).
- B. M. Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak and J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (24), 8817 (2005).
- 渡辺 一哉, 二又 裕之, 化学と生物, **38** (4), 230 (2000).

PROFILE



朝子 弘之
Hiroyuki Asako

住友化学株式会社
有機合成研究所
主席研究員 博士 (工学)

混相流シミュレーション技術の開発 —気液、固気二相流を対象として—

住友化学株式会社

生産技術センター

島田 直樹
児林 智成
鈴田 哲也

Development of Simulation Method for Multiphase Flows : Application to Gas-Liquid and Gas-Solid Two Phase Flows

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Process & Production Technology Center

Naoki SHIMADA

Tomonari KOBAYASHI

Tetsuya SUZUTA

We have several processes consisting of mixture of gas, liquid and solid, known as multiphase flow processes, in chemical engineering. In this paper, the simulation method used to deal with such processes in our company has been introduced. Following are examples of some applications, (1) Simulation of liquid mixing in a bubble column, (2) DEM-CFD coupling simulation for fluidized bed with small particles, (3) Simulation of single bubble and droplet by using interface tracking type method.

はじめに

気体、液体、固体が混在して運動するプロセス（混相プロセス）は化学工業において多様な利用がされてきた。古くから知られている代表的な混相流装置に気泡塔と流動層がある。Fig. 1¹⁾にこれらの装置例を示す。

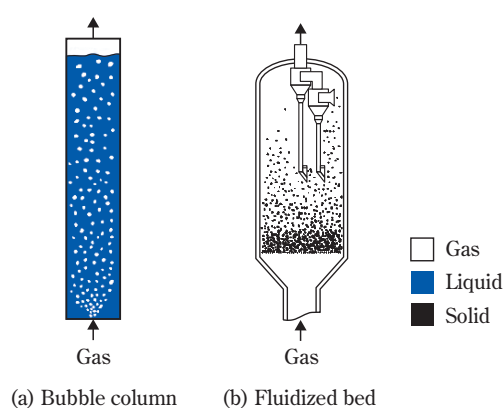


Fig. 1 Multiphase flow reactors¹⁾

混相流は広範囲なスケールにおよぶ様々な現象が内包されており、解決すべき工学的課題はまだ多く残されている。この分野をさらに発展させるため、様々な視点からのアプローチが活発におこなわれている。シミュレーション技術も例外ではない。捉えられたデー

タを良く理解、検証し、上手く活用することで、化学工学にとって強力な設計、合理化支援技術として期待できる。

研究を数値解法に応じて分類したものをFig. 2に示す。Tomiyama²⁾の分類に習い、混相流の数値解法を(1) 界面追跡型モデル、(2) 粒子追跡型モデル、(3) 平

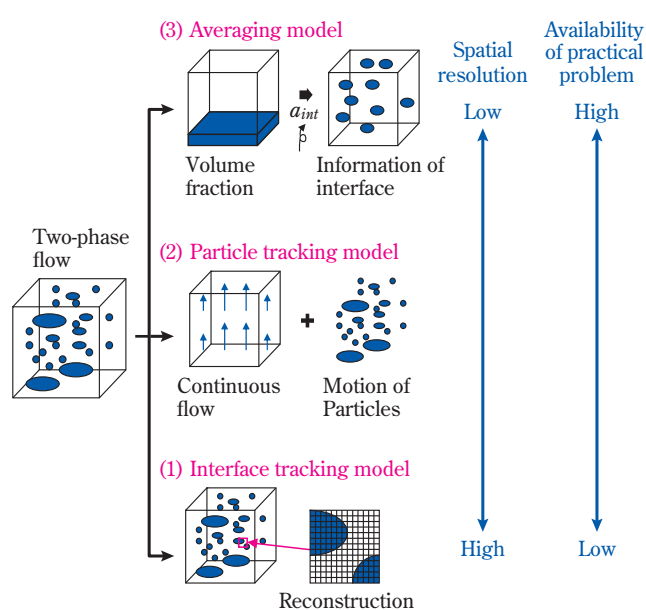


Fig. 2 Classification of computational multiphase fluid dynamics

均型モデルに分けた。(1)は相を分ける界面の形状が捕捉できる方法、(2)は形状一定のまま、分散した気泡、液滴、粒子などを個々に追跡する手法、(3)は相を平均化した値(例えば体積率、数密度)を輸送式から計算する方法である。(1)から(3)へと移るにしたがって流れは粗視化されるが、代わりに実問題への適用性が上がる。その他にも格子ボルツマン法、粒子法、埋め込み境界法など数多くの手法があるが、紙面の都合上、割愛する。

本稿では著者らが取り組んでいる混相流シミュレーション技術を紹介する。事例として特に、これまで注力してきた気泡塔内液混合性のシミュレーション、微粒子流動層のDEM-CFDカップリングシミュレーション(粒子追跡型モデルの一つである離散要素法(DEM: Discrete-Element Method)と流体解析法(CFD: Computational Fluid Dynamics)を組み合わせた方法)、界面追跡型モデルを用いたシミュレーションを紹介する。

混相流シミュレーション

1. 気泡塔内液混合性のシミュレーション³⁾

大規模な工業問題が取り扱いやすい平均型モデル等は、企業等での需要が依然高い傾向にある。本モデルは、統計、時間、空間のいずれかで平均化した相体積率または数密度を基礎式によって求める。したがって、平均化によって失われた界面情報(気泡にかかる力など)を構成式および相関式の形で補わなければならない。

物質の流れおよび混合性は、反応に影響を及ぼす可能性がある。一例として、三種の物質による逐次反応($A \rightarrow R \rightarrow S$)を考える。**Fig. 3**に反応計算例を示す。押し出し流れ(図(a)、逆混合が全く無い流れ)、完全混

合流れ(図(b))、非均一流れ(図(c))を考え、それぞれにおいて、物質Aの反応率とRの選択率との関係を図(d)で比較している。本計算において非均一流れは、流れを20%と80%に分け、前者の領域がもう一方よりも多く反応していると想定している。この比較から、同じ反応率でも押し出し流れ、完全混合流れ、非均一流れの順にRの選択率が低下していることが分かる。

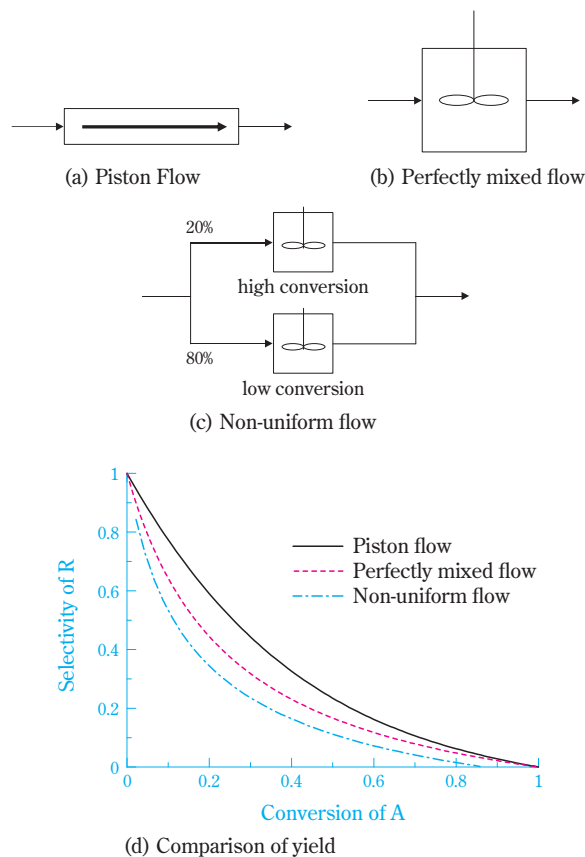


Fig. 3 Effect of liquid mixing on a reaction³⁾

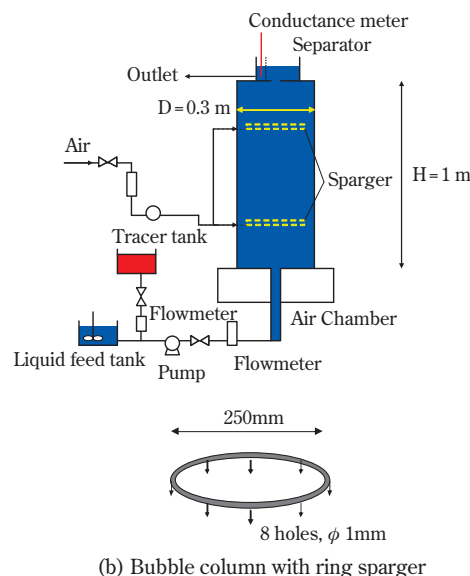
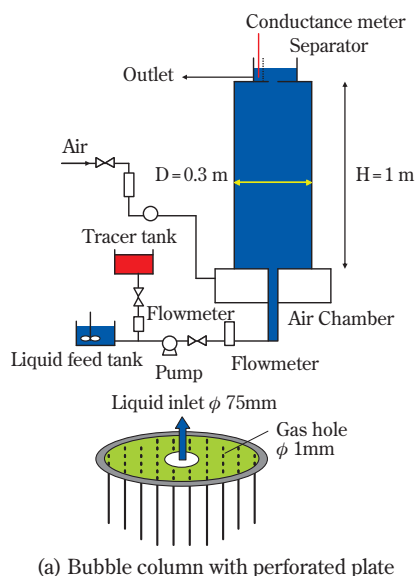


Fig. 4 Schematic of apparatus³⁾

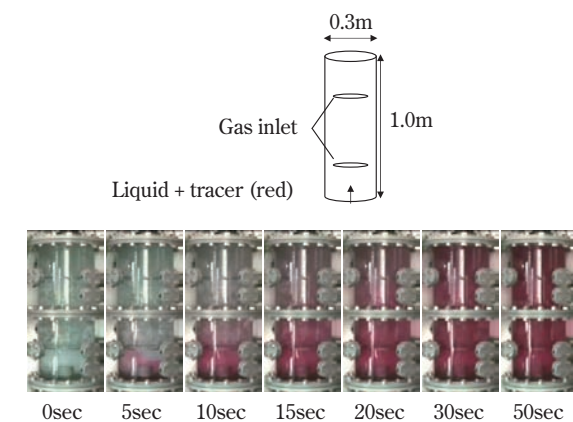
平均型モデルを使えば気泡塔全体で液体がどのように混合しているかを効率的につかむことが可能である。そこで、まずモデルがどの程度まで液体の混合性を予測できているかを検証した。

液体の混合性はFig. 4に示す二種類の装置を用いて検証した。一つは多孔板、もう一つはリングスパージャーを用いて、液体中に気泡を供給している。流体には水道水と空気を使用した。混合性の測定には、トレーサー法を用いた。気液の流れが準定常になったのち、赤い着色剤と食塩を液入口からステップ状に投入し、流出部でその時間変化を調べた。Fig. 5に可視化結果と出口食塩濃度 C の時間変化測定の実例を示す。この測定値から、次式を用いて混合係数 E_L を求めた。

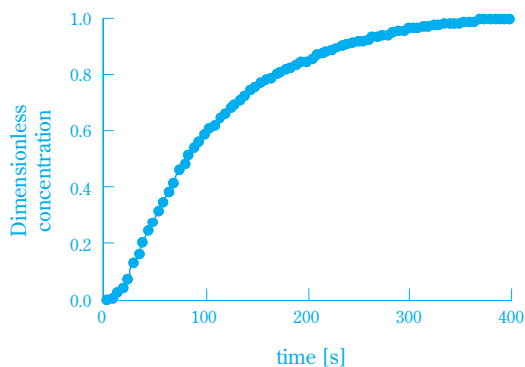
$$\frac{\partial C}{\partial t} + U_L \frac{\partial C}{\partial z} = E_L \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \quad (1)$$

ここで t は時間、 U_L は液体の空塔速度、 z は高さ方向距離である。

測定結果の信頼性を確認するため、 E_L を文献値と比較した。その結果をFig. 6に示す。本実験では、20%程度のばらつき誤差が確認されている。これは他者の文献で提示された差の範囲であることが分かる。



(a) Mixing process of tracers (red-colored)



(b) Transient pattern of salinity at the outlet of the column (Concentration is normalized using steady-state value)

Fig. 5 Example of experiments using tracer method³⁾

この測定結果を、NP2モデル ((N+2)-field Model) で計算した結果と比較した。紙面の都合上、NP2モデルの詳細については、参考文献を参照されたい。結果をFig. 7に示す。図 (a) はガス空塔速度が E_L に及ぼす影響、図 (b) は次式で示すガス供給割合 γ が E_L に及ぼす影響を比較したものである。

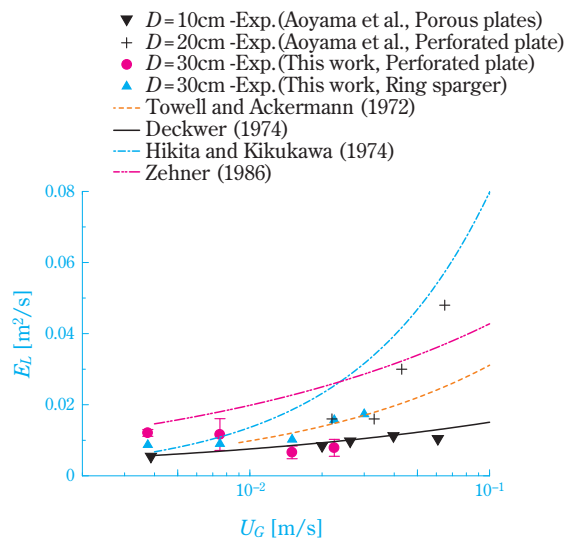
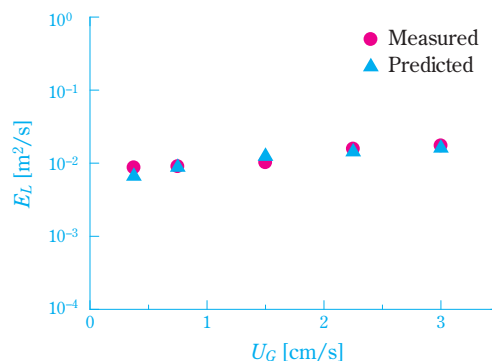
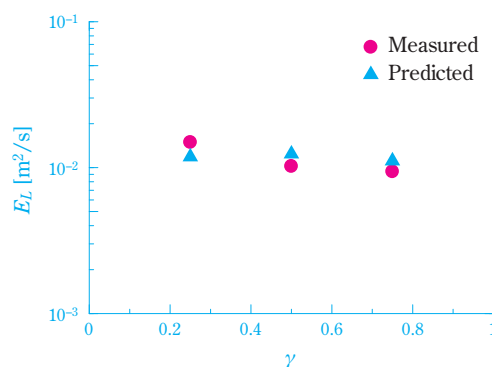


Fig. 6 Comparison of E_L ³⁾



(a) Effect of U_G



(b) Effect of ratio of upper to total gas flow rate γ

Fig. 7 Comparison between simulation and measurement³⁾

$$\gamma = \frac{Q_{\text{upper}}}{Q_{\text{upper}} + Q_{\text{lower}}} \quad (2)$$

ここで Q_{upper} 、 Q_{lower} はそれぞれ上部および下部に設置したスパージャーの流量を意味する。比較結果から分かるように、計算は実験値と良く一致している。

2. 微粒子流動層のDEM-CFDカップリングシミュレーション⁴⁾

次に、流動層に対し、DEM-CFDカップリングシミュレーションの適用に取り組んだ例を紹介する。DEM-CFDカップリングシミュレーションとは、離散要素法 (DEM) と流体解析法 (CFD) を連成させた計算手法である。DEMとは、一個一個の粒子の運動を追跡する手法である。運動はニュートンの運動方程式 ($\mathbf{F} = m\mathbf{a}$ 、 $\mathbf{F}$ は力ベクトル、 m は質量、 $\mathbf{a}$ は加速度ベクトル) に従うものとする。このとき、正確な粒子群挙動が得られるように、各粒子に作用する力を計算しなくてはならない。著者らが使用しているDEMでは、 i 番目の粒子にかかる力 $\mathbf{F}_i$ を次式で計算している。

$$\mathbf{F}_i = \mathbf{F}_G + \mathbf{F}_C + \mathbf{F}_D + \mathbf{F}_{AD} \quad (3)$$

ここで $\mathbf{F}_G$ は重力、 $\mathbf{F}_C$ は粒子間の接触力、 $\mathbf{F}_D$ は流体から受ける力、 $\mathbf{F}_{AD}$ は付着力である。 $\mathbf{F}_C$ は一般的にバネ・ダッシュポットで構成したVoigtモデルが良く使用される。多くの場合、接触距離の計算が単純になるように、粒子は球形で変形しないと仮定する。バネの強さを示す定数 k は計算に重要なパラメータである。線形バネモデルを採用した場合、 $\mathbf{F}_C$ は次式で与えられる。

$$\mathbf{F}_c = -kx - \eta\dot{x} \quad (4)$$

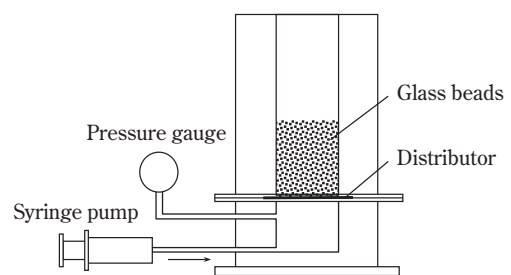
ここで x は粒子接触距離、 η は摩擦係数である。 $\mathbf{F}_D$ は流体の速度を用いて計算される。この速度はCFDから求める。 $\mathbf{F}_{AD}$ は粒子が接触状態から引き離す時に作用する様々な力が考えられる。ここでは、van der Waals力を想定している。

流動層のように、底部から吹き上がるガスによって粒子が舞い上がる計算を実施するためには、式 (3) を介した粒子の接触状態の評価が極めて重要である。すなわち、粒子同士が接触を保てずにガスが粒子間を流れ粒子を複雑に移動させるか、それとも粒子が接触状態を保ったままではあるかは、粒子間の力のバランスの考察が大きく影響する。例えば、上記パラメータのうち、反発を表す k とこれを阻害しようとする $\mathbf{F}_{AD}$ が重要となる。

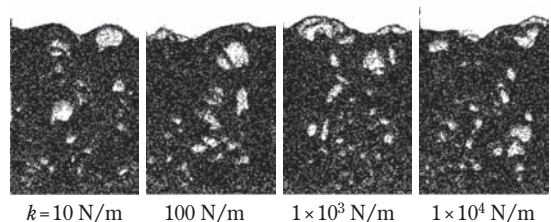
これに対して、これまでの多くの研究⁴⁾では、 k が特段に重要とはみなされてこなかった。これは $\mathbf{F}_{AD}$ がほと

んど効かない粒子 (例えば直径が1mm以上の大きな粒子) の場合、 k の値が粒子の流動性にほとんど影響しないと認識されていたためである。Fig. 8 (a) に対象とした装置の概略図を、Fig. 8 (b) に $\mathbf{F}_{AD} = 0$ とした場合の計算結果の一例を示す。黒い点群は粒子を、白い部分はガス相をあらわしている。Fig. 8 (b) から、 k を1000倍に変更しても、粒子の挙動はほとんど影響を受けていないことが分かる。 k が大きくなると、反発力が増加するため、1回に生じる衝突の時間が短くなる。そのため計算では、 k が大きくなるほど計算の時間ステップを短くし、より長い計算をしなくてはならない。この事情から、ほとんどの計算で k を可能な限り小さくして計算しているようである。

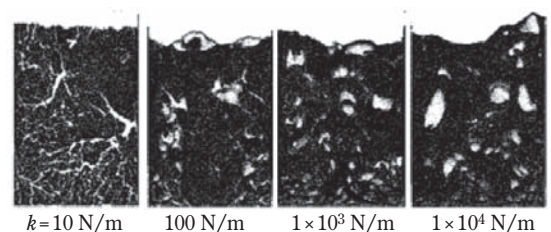
ところが、 $\mathbf{F}_{AD}$ が作用する粒子 (例えば工業触媒のようにGeldartがグループAに分類している粒子) に適用した場合、状況が変わる。Fig. 8 (c) に $\mathbf{F}_{AD}$ に値を入れた場合の計算例を示す。 k が小さくなるほど $\mathbf{F}_{AD}$ の影響が増し、粒子の流動性が低下していることが分かる。Fig. 9に直径60 μm のガラスビーズ粒子に対し付着力を測定した結果を示す。この直径付近の粒子は、触媒や製品として最も多く見られる工業的に重要なものである。



(a) Schematic of apparatus



(b) without adhesion force



(c) with adhesion force

Fig. 8 Effect of k on fluidized behavior⁴⁾

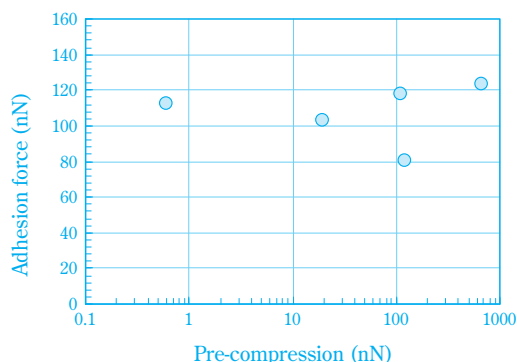


Fig. 9 Measurement of adhesion force ⁴⁾

F_{AD} は約100nNであり、これは自重の約40倍に相当する大きな値であり、0にはできない。これらの結果から、(1) 式 (3) においては F_{AD} を無視できないこと、(2) F_{AD} とのバランスを考慮した k を与えなければ粒子の流動化挙動が予測できないことが分かる。

そこで、著者らは、粒子が壁や他の粒子と接触する間の動的な解析をおこなって k と F_{AD} との関係性を見出し、これをDEM-CFDカップリングシミュレーションに組み込むことを提案している⁴⁾。具体的にはFig. 10および11に示すように、粒子が接触時に反発して離脱するか (Rebound状態)、 F_{AD} によって接触を維持するか (Sticking状態) の境目から k と F_{AD} との関係性を調

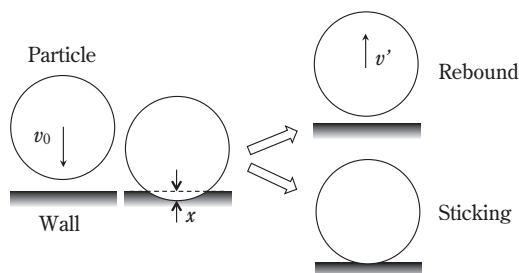


Fig. 10 Stick/rebound behavior after particle-wall collision ⁴⁾

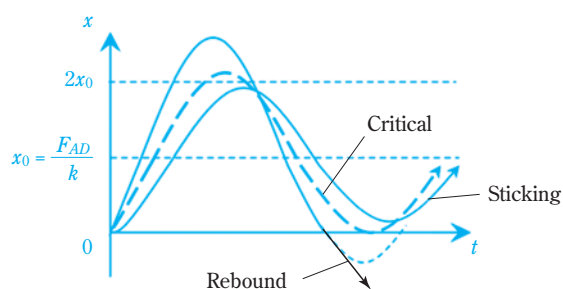


Fig. 11 Particle-wall overlaps in the duration of collision ⁴⁾

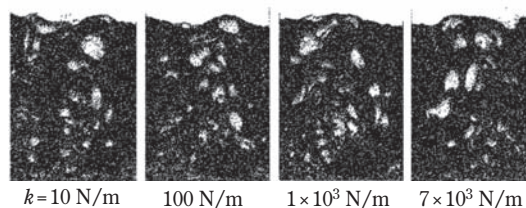


Fig. 12 Simulation with dynamic adhesion force ⁴⁾

べる。これを動的付着力モデルと呼んでいる。詳細なモデルの式は拙著⁴⁾を参照されたい。Fig. 12に本モデルを適用した場合の計算結果を示す。本図から、付着力を考慮しなくてはならない小さな粒子 (触媒、粉) においても、 k に依存しないで気泡流動化が計算できていることが分かる。なお、 $k = 10 \text{ N/m}$ を使用した計算結果は、 $k = 7000 \text{ N/m}$ の場合よりも時間ステップを大きく取れるため、約7倍の計算速度向上を確認している。

3. 界面追跡型モデルを用いたシミュレーション⁵⁾

最後に界面追跡型モデルの事例を紹介する。これまで本法は計算負荷や計算時間の制約が課題となっていたが、近年の計算機能力の飛躍的發展を受け、現象が詳細に把握できる利点を発揮させつつある。界面追跡型モデルには、Front Tracking法、Level Set法、Boundary Fitting Coordinate法など様々な手法⁶⁾が提案されているが、著者らは以下の体積追跡型の方法の適用を試みている。

二相とも非圧縮性流体であり、かつ相間に物質移動はないと仮定した場合、相の指標 α (例えば、空間平均体積率、 $0 \leq \alpha \leq 1$) は次式で輸送される。

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} + \mathbf{V} \cdot \nabla \alpha = 0 \quad (5)$$

ここで t は時間、 $\mathbf{V}$ は流体速度である。この式の左辺第二項は $\mathbf{V}$ による α の対流項を表しているが、以下の条件を満足する必要がある。

- (1) 数値的な拡散がないこと。 α の空間微分 $\nabla \alpha$ は相界面を意味する。多くの場合、界面はほとんど厚さが無いため、 α が時間と共に拡散してはならない。
- (2) 数値的に α の分布がオーバーシュート、アンダーシュートを起こさないこと。すなわち、体積率の意味を持つ α は範囲 $0 \leq \alpha \leq 1$ を外れてはならない。
- (3) 体積保存を満足すること。すなわち、空間 θ において α の出入りが無い場合、 $\int_{\theta} \alpha d\theta$ は一定とならなければならない。
- (4) 多次元においても、形状を正確に輸送すること。

これらを満足する式 (5) の方法として、Xiaoら⁷⁾によるTHINC (tangent of hyperbola for interface capturing) 法に着目した。本手法は上記 (1) ~ (3) をほぼ満

たすことが確認できた。ただし、上記 (4) を満たさない問題があった。そこで、界面の向きに応じてTHINCのパラメータを最適化する機能を加えた、新たな方法を開発した⁵⁾。本手法をTHAINC (tangent of hyperbola for adaptive interface capturing) 法と呼んでいる。

Fig. 13にTHAINC法を用いた計算の一例を示す。単一気泡が上昇する過程で、気泡から物質Oが液体へと溶解している。さらに、溶解したOが液体中の物質Aと反応し生成物Rを、また生成物RがOと反応し副生物Sを生成している。図中の色は各物質の濃度をあらわしている。気泡が上昇することで液体の上昇流を作るため、各濃度に空間分布が生じている様子が分かる。

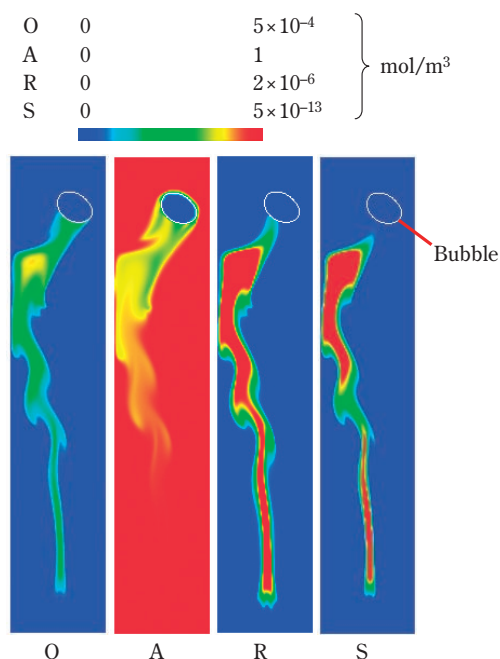


Fig. 13 Simulation of dissolution and reaction process with a single bubble ⁵⁾

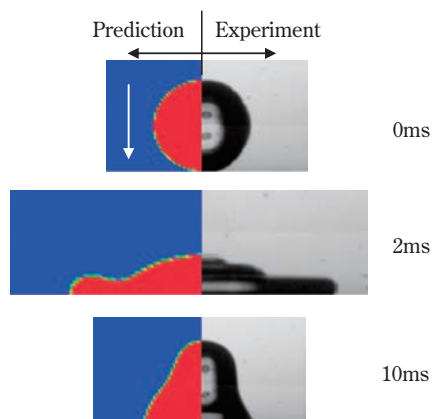


Fig. 14 Simulation of droplet deposition (Experiment by literature 8) ⁵⁾

本手法は、液滴など他の系にも展開できる。Fig. 14は液滴の計算例である。比較のため、実験⁸⁾もあわせて示している。自由落下した液滴が板に衝突し、一旦扁平になるが、表面張力の影響により再度高くなっている様子が計算できていることが分かる。

おわりに

本稿では化学工学で最も良く取り上げられている二つの反応装置として気泡塔、流動層を対象としたシミュレーションの例を紹介した。今後も社内における化学プロセスに対し設計、合理化の有効なツールとして開発、適用を図りたい。さらに、混相流は情報電子、新素材、ライフサイエンス分野のプロセスでも必ず見られる現象である。新たな潮流としてこれらの装置設計に対しシミュレーションの適用展開を図りたい。

引用文献

- 1) “化学工学便覧”, 改訂六版, 化学工学会編, 丸善(株) (1999).
- 2) A. Tomiyama, *Proceedings of 3rd International Conference on Multiphase Flow* (CD-ROM) (1998).
- 3) N. Shimada, R. Saiki, A. Dhar, K. Mizuta and A. Tomiyama, *Proceedings of 1st International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (MMPE)* (USB), L-1 (2011).
- 4) T. Kobayashi, N. Shimada and T. Tanaka, *Proceedings of ASME-JSME-KSME Joint Fluids Engineering Conference 2011*, AJK2011-12011 (2011).
- 5) A. Dhar and N. Shimada, 化学工学会第77年会予稿集 (CD-ROM), N106 (2012).
- 6) “数値流体力学ハンドブック”, 小林 敏雄編, 丸善(株) (2003).
- 7) F. Xiao, Y. Honma and T. Kono., *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, **48**, 1025 (2005).
- 8) K. Yokoi, D. Vadiello, J. Hinch and I. Hutchings, *Physics of Fluids*, **21**, 072102 (2009).

PROFILE



島田 直樹
Naoki SHIMADA

住友化学株式会社
生産技術センター
主任研究員
博士（工学）



鈴田 哲也
Tetsuya SUZUTA

住友化学株式会社
生産技術センター
主席研究員



児林 智成
Tomonari KOBAYASHI

住友化学株式会社
生産技術センター
主任研究員

甲状腺ホルモン攪乱作用と 両生類変態アッセイにおける 病理組織学的検査

住友化学株式会社

生物環境科学研究所

宮田 かおり

於 勢 佳 子

Thyroidal Hormone Disrupting Effects and Histopathological Examination in an Amphibian Metamorphosis Assay

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Environmental Health Science Laboratory

Kaori MIYATA

Keiko OSE

The interference of a chemical with the thyroidal hormone system, that is the normal function of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, is considered as an endocrine disrupting effect. The amphibian metamorphosis assay (AMA), which is an OECD and EPA guideline study, represents a generalized vertebrate model to evaluate such a chemical action not only on wildlife but also mammals. This review deals with the state-of-the-art of frog metamorphosis processes and thyroid hormone regulation, and introduces our attempts, especially the histopathological examination, for more precise evaluation of AMA.

はじめに

化学物質による内分泌攪乱問題では、ヒト健康影響のみならず、野生生物に対する影響についても広範な研究が進められており、数多くの化学物質が脊椎動物の甲状腺ホルモン系（視床下部-下垂体-甲状腺軸：HPT軸）に作用する可能性が報告されていることから、リスクアセスメントを行なうための適切な脊椎動物モデルの確立が喫緊の課題であった。水中で生活するカエル（両生類）の幼生である「おたまじゃくし」は、鰓を介した化学物質の曝露や餌を介した経口曝露に加えて、成体と異なり皮膚が薄く透過性が高いことから経皮曝露も想定される。さらに、おたまじゃくしは変態の過程で幼生組織から成体組織へと構造および機能を新生、退縮、再構築してカエルとなるが、この過程は主に甲状腺ホルモンにより制御されており、おたまじゃくしは甲状腺ホルモンに影響する化学物質に対して極めて高感受性と考えられる。おたまじゃくしの変態における形態的および機能的な変動は劇的であり、変態過程での異常は甲状腺ホルモン系攪乱を反映するパラメータとして有効な情報となり得る。以上の観点から、経済協力開発機構（OECD）と米国環境保護庁（EPA）は甲状腺毒性に焦点をあて、アフリカツメガエル（*Xenopus laevis*、Fig. 1）の変態過程を精査するガイド

ラインを策定した^{1),2)}。毒性試験において病理組織検査の対象となるおたまじゃくし頭部に存在する甲状腺は、両眼を結ぶ線上にあり（Fig. 2）、変態開始時には非常に小さな組織であること、変態が進むにつれて頭部の形状が変わり、それとともに甲状腺の位置が変動することなどから、通常の哺乳動物とは異なり、病理検査のノウハウの蓄積が正確な毒性評価に必須であることが分かった。

以上の観点から、最新の欧米規制動向を考慮し、環境生物を含めた化学物質の内分泌攪乱作用に対するより精緻な安全性評価の一環として、当研究所においてカエルの変態や甲状腺ホルモン制御機構について調査



Fig. 1 A larva and a froglet of African clawed frogs (*Xenopus laevis*)



Fig. 2 Arrows indicate thyroid glands in Stage 51

し、おたまじゃくしを用いた甲状腺ホルモン系に対する化学物質の精緻な評価系を確立した。

甲状腺ホルモンと関連因子

甲状腺ホルモンにはサイロキシン (T4) とトリヨードサイロニン (T3) がある (Fig. 3)。甲状腺では主にT4が合成分泌されるが、末梢組織で脱ヨード化されて生理活性のより高いT3が生成される。甲状腺ホルモンは血液中では輸送蛋白トランスサイレチン (TTR) と結合した形で輸送され、肝臓にて抱合化をうけて胆汁中へ排泄される。ほ乳類についての甲状腺ホルモンとその制御や毒性影響についてはよく知られているが³⁾、脊椎動物の甲状腺ホルモンの構造は完全に保存されており、合成および分泌様式も両生類とほ乳類は基本的に同じである。

甲状腺ホルモンはHPT軸でコントロールされており、その制御機構と影響要因をFig. 4に示している。甲状腺でのヨード取り込み阻害や甲状腺ペルオキシダーゼの抑制は甲状腺ホルモンの合成を攪乱する。また、末梢組織での脱ヨード化酵素の抑制は、T4からT3の生成を抑制する。肝臓薬物代謝酵素の誘導はT4およびT3の胆汁排泄を促進させる。また、化学物質が甲状腺ホルモン輸送蛋白と結合し、甲状腺ホルモンと競合拮抗する場合は、血中の甲状腺ホルモンレベルを減少させる。

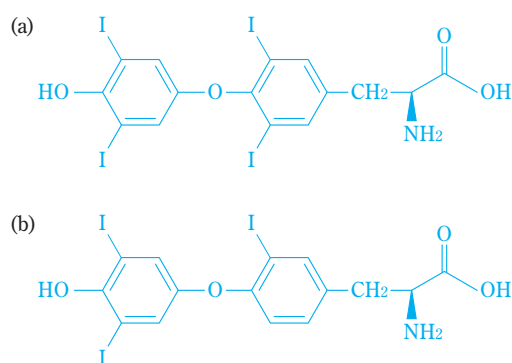


Fig. 3 Thyroxine: T4 (a), and 3,3',5,5'-triiodothyronine: T3 (b)

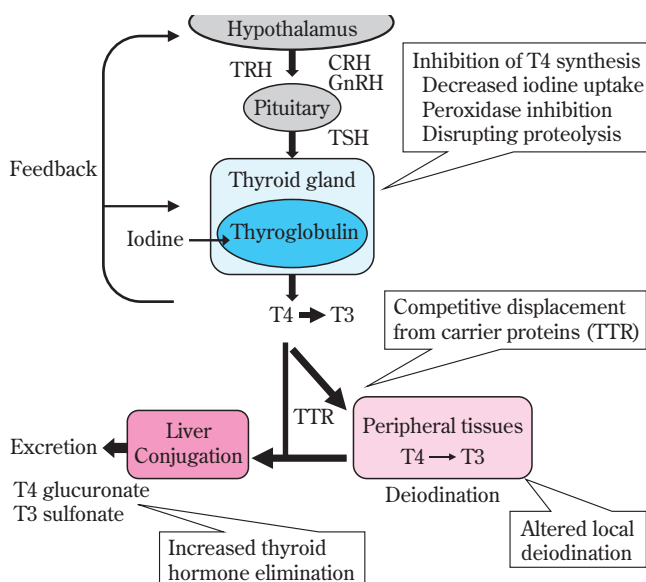


Fig. 4 Overview of the thyroid hormone pathway and regulation

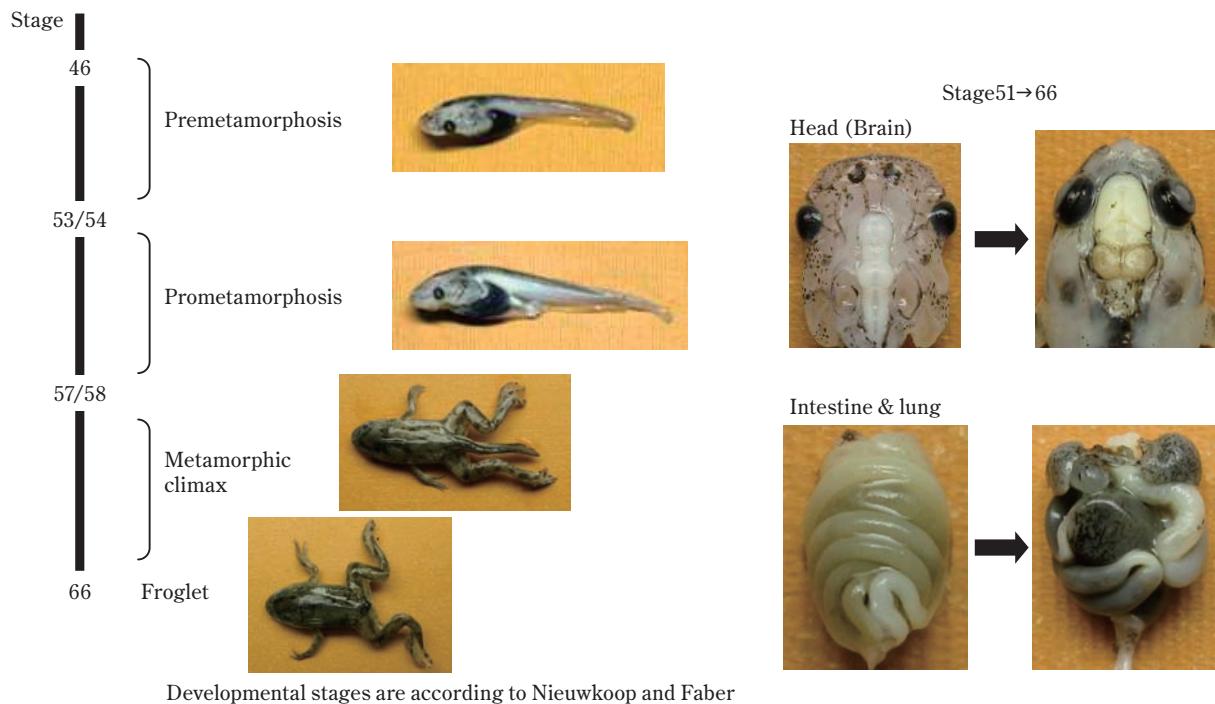
このように、Fig. 4に示したいずれのポイントも甲状腺ホルモンを変動させる要因として、環境中の汚染物質の標的となり得る。

おたまじゃくしでは、脱ヨード化酵素の変動に伴いT3:T4の活性比が発生・変態過程で変動することが知られている^{4),5)}。甲状腺ホルモンは主に肝臓で硫酸抱合されて排泄されるが、いくつかの化合物で硫酸抱合を抑制するとの報告もある⁶⁾。また、おたまじゃくしでは、グルクロン酸抱合についての情報が乏しく、ほ乳類と比較して付加的な代謝経路として特徴付けられているが、本経路の主要酵素群であるグルクロニダーゼはほ乳類と同じく胆汁排泄を通して循環血中の甲状腺ホルモンを減少させると考えられる。その他、ほ乳類と同様にベントバルビタールにより肝ミクロソーム酵素チトクロムP450 2B1が誘導されることが、ある種のカエルで報告されている⁷⁾。

カエルで特徴的な点は、ほ乳類と異なりTTRの親和性がT4よりもT3で高いことである^{6),8)}。TTRとの結合は血清中の遊離型ホルモン濃度に影響し、細胞の取り込みや生物学的反応性、血中甲状腺ホルモンのレベル維持に影響する。数種の化合物⁹⁾⁻¹²⁾はTTRとの親和性が高く、甲状腺ホルモンの攪乱を引き起こす可能性があるとして報告されている。

変態とそれに関わるホルモン

カエルの変態は大きく3つのステージに分かれ、前変態期 (premetamorphosis)、変態始動期 (prometamorphosis) そして変態クライマックス (metamorphic climax) と呼ばれる (Fig. 5)。後肢が現れるまでの甲状



Developmental stages are according to Nieuwkoop and Faber

Fig. 5 The stage of metamorphosis. The premetamorphosis is the period until the appearance of the hind limbs, and the prometamorphosis is from their appearance to that of the forelimbs. During the period of metamorphic climax, resorption of the tail and gills and development of lungs occur.

腺ホルモンによらず到達できる段階までを前変態期、それ以降、前肢が出現するまでを変態始動期、その後、尾と鰓が吸収消失し、肺が出来上がって成体となるまでを変態クライマックスとして分類される。変態の過程で食性が草食から肉食へと変化し、それに伴い腸管は細長いものから太く短くなる。変態始動期以降は甲状腺ホルモンによって変態過程が全身的に制御され、甲状腺ホルモンレセプター拮抗剤に曝露させると変態が阻害されて完全なカエルにならず¹³⁾、逆に甲状腺作用物質に曝露させると変態が誘発される¹⁴⁾。甲状腺ホルモンに対する感受性は変態ステージにより変動し、その上位にある甲状腺ホルモン刺激ホルモン (TSH) の分泌量は変態始動期の後半から変態クライマックスにかけて上昇し、その後減少する¹⁵⁾。

カエルにおいては副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotrophin-releasing hormone : CRH) と性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone : GnRH) が甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) と同様にTSH放出を促進することが知られている^{16)–18)}。また、ほ乳類の黄体ホルモン刺激ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone : LHRH)、男性ホルモンであるアンドロゲン、プロラクチン (PRL)、さらに副腎皮質ホルモンであるコルチコステロイドおよびアルドステロンが変態期の甲状腺ホルモンレベル、あるいは、変態過程に影響しており、おたまじゃくしの変態期には、これらホルモンが複雑に影響しあっている^{17), 19)–21)}。

化学物質の影響

カエルを用いた甲状腺ホルモン攪乱作用の検出は、いろいろな外因性物質による変態への影響の有無を評価することで、過去十数年前から試みられている^{22)–25)}。変態ステージの遅延あるいは促進、後肢長への影響、甲状腺組織の形態変化や下垂体組織中のTSH遺伝子の発現亢進などが報告されている。環境汚染化学物質では、Perchlorate類^{26), 27)}、polychlorinated biphenyls (PCB)²⁸⁾、bisphenol A (BPA)²⁹⁾、polybrominated diphenyl ethers (BDE47) および pentabromodiphenyl ether混合物 (DE-71)³⁰⁾、methoxychlor^{31), 32)}などによる抗甲状腺作用が報告されており、一方、除草剤のacetochlorでは前肢の出現と変態クライマックス期開始の早期化という変態促進作用、すなわち、甲状腺ホルモン様作用が報告されている³³⁾。環境汚染物質による曝露を考えた場合、自治体等から流出される排水中には様々な物質が混在していることから、カエルの変態に影響を与え得ることが指摘されている³⁴⁾。実際、カナダのアルバータ州北部にあるAthabasca Oil Sands地域でのフィールド試験では、原産種のカエルに変態遅延が報告されている³⁵⁾。このように、多くの環境汚染物質が甲状腺ホルモン系に影響するとの報告があるが、これらの多くは自然環境でカエルが曝露する濃度に比べ、はるかに高濃度での実験結果であり、実環境中に存在し得る濃度でも同様に起こり得るかどうかについては、更なる研究調査が必要である。

一方、陰性結果の報告もある。4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) および3-benzylidene camphor (3-BC) といったUVフィルターは環境曝露濃度で、甲状腺ホルモン様作用も抗甲状腺ホルモン様作用も有さず³⁶⁾、除草剤であるatrazineもカエルの変態過程になんら影響しないとの報告がある³⁷⁾。

殺菌剤Triclosanは、その構造が甲状腺ホルモンに類似していることから、環境中への流出や両生類変態への影響に関して注目され、Veldhoenらが後肢の伸長への影響を報告³⁸⁾している一方、FortらはGLPガイドライン試験を立ち上げて環境曝露濃度で変態への影響がないと反論³⁹⁾しており、この論争はまだ決着していない^{40)–44)}。

両生類変態アッセイ、特に病理組織学的検査に対する取り組み

前述した種々のメカニズム、そして種々の化合物は、血中甲状腺ホルモンレベルを変化させ、甲状腺ホルモンが減少した場合には、HPT軸の正のフィードバックが働き、下垂体でのTSH分泌が増加する。カエルのHPT軸を介する機構は、げっ歯類⁴⁵⁾と同様にコントロールされていることから、両生類変態アッセイ (amphibian metamorphosis assay : AMA) はヒトを含む脊椎動物全般におけるHPT軸の機能に基づいた評価試験と言える。TSH分泌増加により甲状腺は大きくなり、濾胞上皮細胞の肥大や過形成を引き起こす。O'Connorらはげっ歯類における甲状腺毒性物質による影響の中で、甲状腺組織像が最も有益な情報であると報告しているが⁴⁶⁾、カエルでも同様に甲状腺組織検査が最も鋭敏な指標であることがこれまでの研究で証明されている⁴⁷⁾。

AMAの試験実施概要をTable 1および2に示した。アフリカツメガエルの成長はNieuwkoopとFaberによる、その形態的特長をもとにしたステージ分類⁴⁸⁾が用いられる。AMAでは後肢がちょうど米粒の形態となるステージ51の時期に曝露が開始される。曝露期間は21日間であり、主要エンドポイントと観察のタイミングは毎日の観察 (死亡率)、曝露7および21日の成長ステージ、後肢長、鼻-排泄口長と体重、曝露21日での甲状腺組織検査である。成長ステージの形態学的指標となる最も特徴的な形態変化は後肢の発達であり、成長ステージと (抗) 甲状腺ホルモン様作用には正の相関があることが報告されている^{49), 50)}。

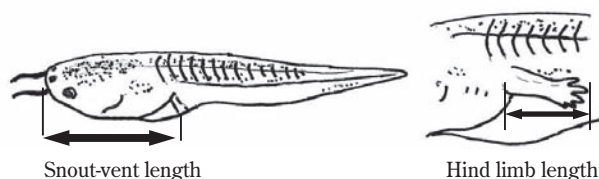
甲状腺組織学的検査では、Table 3に示すようにコアクライテリアに付加的な量的クライテリアを加味して適切にグレード化する必要がある。カエルの甲状腺組織は非常に小さく、肉眼では判別できない。また変態に伴い頭部形状が変化し、甲状腺の位置も微妙にずれていく。

Table 1 Protocol of the AMA

Initial larval stage	Nieuwkoop and Faber stage 51
Exposure period	21 days
Larvae selection criteria	Developmental stage and total length (optional)
Test concentrations	Minimum of 3 concentrations spanning approximately one order of magnitude
Exposure regime	Flow-through (preferred) and/or static-renewal
Test system flow rate	25 mL/min
Larval density	20 larvae/test vessel (5 larvae/L)
Test solution/test vessel	4–10 L (10–15 cm minimum water)/glass or stainless steel test vessel (e.g., 22.5 cm × 14 cm × 16.5 cm)
Replication	4 replicate test vessels/test concentration and control
Acceptable mortality rate in controls	≤ 10% per replicate test vessel
Water temperature	22 ± 1°C
Lighting	12 h Light : 12 h dark, 600 to 2000 lux
Thyroid fixation	Davidson's fixative
pH	6.5 – 8.5
Dissolved oxygen concentration	> 3.5mg/L (> 40% air saturation)

Table 2 Observation time points for primary endpoints in the AMA

Apical Endpoints	Observation time points
Mortality	Daily
Developmental stage	Day 7 and 21, comply with N&F Stage
Hind limb length	Day 7 and 21
Snout-vent length	Day 7 and 21
Wet body weight	Day 7 and 21
Thyroid gland histology	Day 21, comply with guidance for histopathology



それゆえ甲状腺組織観察に先立って、甲状腺を含む頭部を何枚も連続して薄切した病理標本の中から観察に最適な切片標本を選び出す手間が入ってくる (Fig. 6)。また、おたまじゃくしの変態過程では、成長ステージにより甲状腺の形態が異なり、前変態期は非常に小さい組織であるが、変態始動期から徐々に大きくなり、変態クライマックス後半で最大となり、濾胞上皮細胞の丈も最高となる。このように、おたまじゃくしの甲状腺組織学的検査の実施には、特有の技術および知識が必要とされることから、AMAでの標本作製技術ある

Table 3 Diagnostic criteria, severity and grading for histopathology in AMA

Core criteria (severity graded)
• Thyroid gland hypertrophy/atrophy
• Follicular cell hypertrophy
• Follicular cell hyperplasia
Additional criteria (severity graded and/or qualitatively described)
• Follicular lumen area: reduced or increased
• Colloid quality: homogeneous, heterogeneous, lacy or granular
• Follicular cell height/shape: squamous, cuboidal, low/high columnar
Grading (For multifocal or diffusely-distributed alteration, the percentage of tissue area involved should be considered.)
• Grade 0 (not remarkable to minimal, less than 20%)
• Grade 1 (mild, 30-50%)
• Grade 2 (moderate, 60-80%)
• Grade 3 (severe, over 80%)

いは診断法についてのガイダンス^{51), 52)}や、AMAガイドラインをサポートするための甲状腺の組織学・組織病理学の標準法ドキュメントが、変態過程をカバーする時期の正常組織アトラスとともに公表されている⁵³⁾。

当研究所ではAMA試験の評価技術確立を目的に、甲状腺作用物質および抗甲状腺作用物質を用いた所内AMA試験を構築し、病理組織学的検査を実施した。甲状腺ホルモンのT4および代表的な抗甲状腺作用物質のPropylthiouracil (PTU) に曝露したアフリカツメガエルの甲状腺組織像をFig. 7に示す。PTUは甲状腺ペルオキシダーゼ阻害のみならず脱ヨード化阻害を介してT4およびT3の枯渇を引き起こし、フィードバック機構を介して下垂体からのTSH分泌を増加させる。甲状腺では上位からの持続刺激を受け、T4合成分泌は阻害されているものの、ホルモン合成途中までが亢進し、

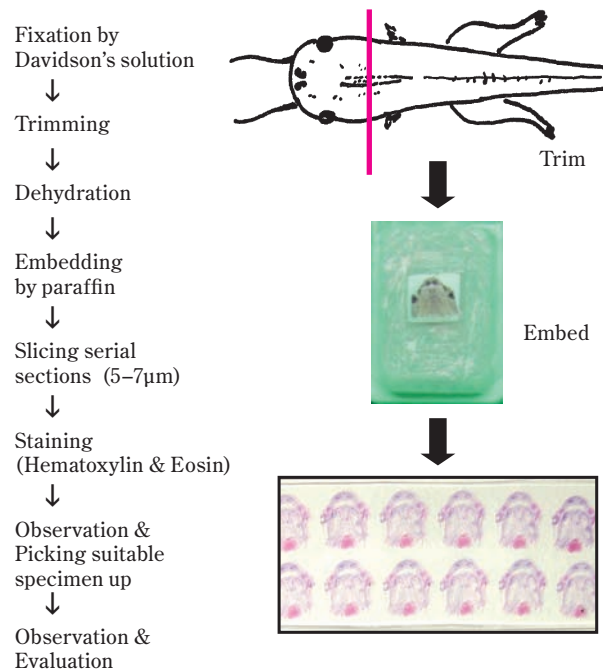
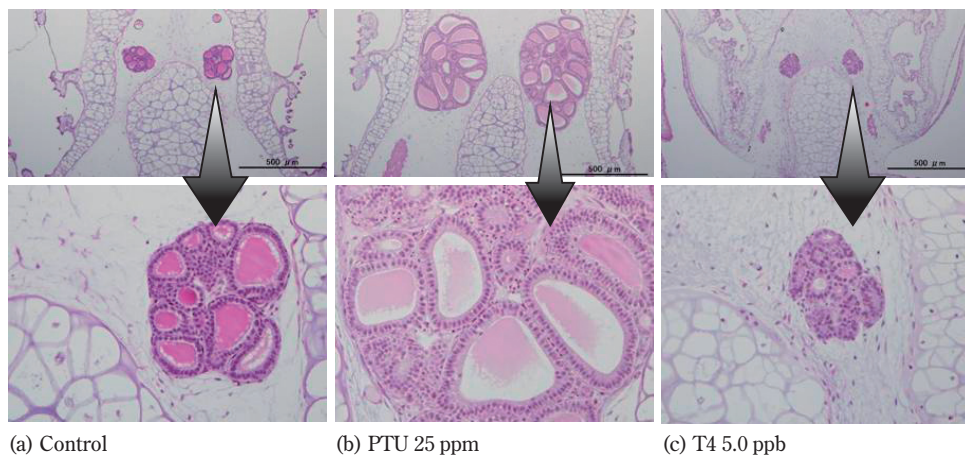


Fig. 6 Histology procedure

結果として甲状腺組織全体は大きくなり、濾胞上皮細胞の肥大・過形成を示す。濾胞上皮に囲まれた領域に貯蔵しているコロイドはその量や濃度が減少するため染色性が低下し、不均一な像を呈する、一方、T4は甲状腺ホルモンそのものであり、体内に過剰量の甲状腺ホルモンが存在することとなり、負のフィードバック機構が働きTSHを減少させる。結果として甲状腺は活動を停止し、甲状腺組織の萎縮および濾胞上皮細胞の萎縮を来す。コロイドを貯める必要もなくなることから、コロイド領域も小型を示す。Fig. 8はスコア化した病理組織学的検査結果を示す。甲状腺ホルモン様作用および抗甲状腺ホルモン様作用とも、曝露濃度に相関した反応を示し、病理組織学的によく捉えられて



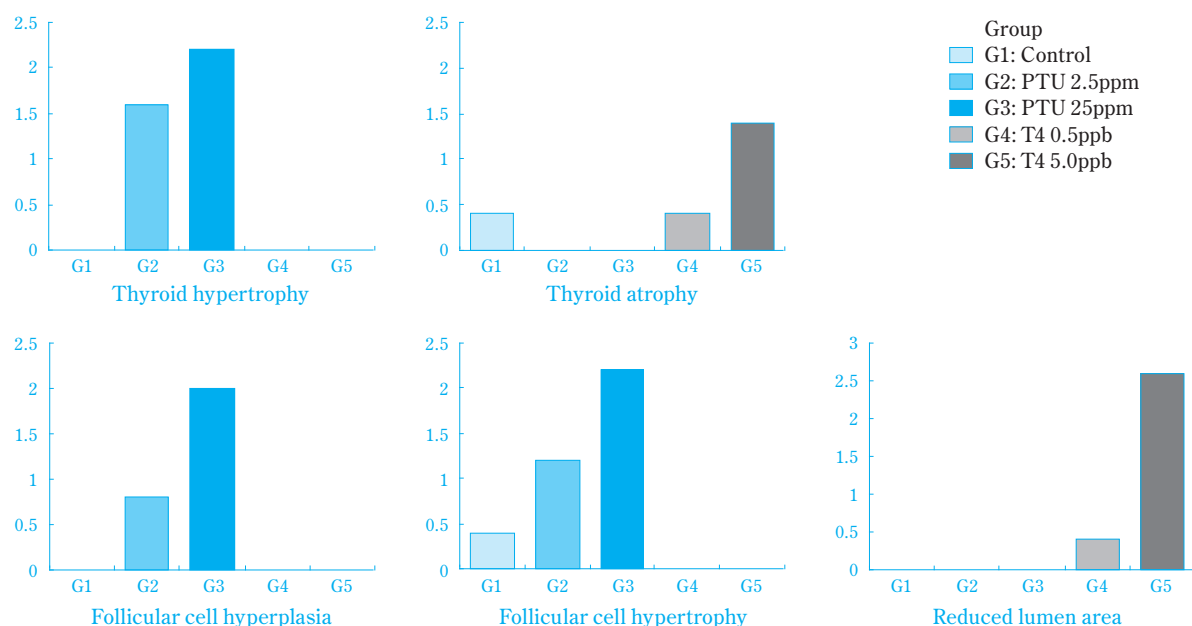
(a) Control

(b) PTU 25 ppm

(c) T4 5.0 ppb

PTU induces thyroid hypertrophy, follicular cell hyperplasia and altered colloid quality. T4 causes follicular atrophy.

Fig. 7 Effect on thyroid histopathology



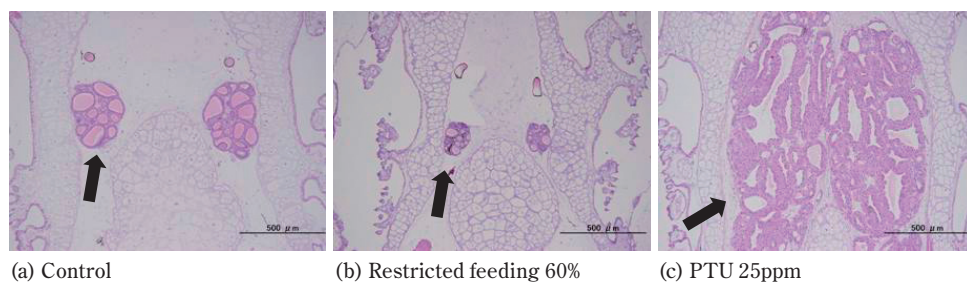
The scores show the mean of grade. Grade: 0~3

Fig. 8 Result of histopathological examination

いることがわかる。成長ステージと後肢長もまた抗甲状腺作用物質の影響に関して重要なエンドポイントであるが、成長ステージの遅延は、成長抑制など2次的な影響も受けることから、これだけで抗甲状腺作用の判断基準にはなり得ず、病理組織学的評価が必須の要素とされる。

カエルの変態過程の甲状腺の病理組織学的検査は非常に複雑である。正常な変態過程のクライマックス時には、下垂体でのTSH合成と分泌、さらに、甲状腺によるT4の合成と分泌が最大レベルとなり、甲状腺の濾胞コロイドの減少と濾胞上皮細胞の丈の増加が生じる⁵³⁾。それゆえ、このような甲状腺組織像が認められた場合、HPT軸への影響を介した変化か、あるいは、単におたまじくしの成長を反映したものかを見分ける困難さが付きまとう。我々はストレスや体重抑制に関連した二次的影響についての知見を得るために摂餌制限下での化合物曝露を検討した。Fig. 9の (b) は化学物質の曝

露なしに、単に餌を60%にまで制限した際の甲状腺組織を示しているが、摂餌制限は甲状腺組織の萎縮を引き起こすことが明らかであった。この変化は甲状腺作用物質曝露時の変化と同一であり、摂餌量の低下が認められた場合には、組織学的変化が化合物による甲状腺影響か、あるいは二次的な影響を介したものかの鑑別が必要となる。さらに、化合物曝露の影響に対して再現性を確認しているが、個体差やロット差も大きいことが判明した。Fig. 9の (c) の像はPTUに曝露した個体の甲状腺であるが、Fig. 7に示した像と比較すると、高度に肥大・過形成を起こしている。Triclosanの論争では甲状腺組織の軽微な肥大、濾胞上皮の変化の有無、そして個体の身体の高さが甲状腺ホルモンへの作用性の解釈を困難にしている^{41), 42)}。個体差の観点からもAMA試験の甲状腺病理組織検査に供試する個体の選択は非常に重要で、ガイドラインにも記載されているように、曝露区の正確な影響評価には、成長ステージを



Restricted feeding induced thyroid atrophy (b). There is considerable morphological differences among individuals affected (c).

Fig. 9 Effect of food intake and individual difference

あわせた対照区と比較することが肝要である。さらに、化合物曝露がおたまじゃくしの成長に影響する可能性も考慮し、各曝露区の成長における個体差も考慮する必要がある。

おわりに

内分泌攪乱の一つの事象として、化学物質の甲状腺ホルモン系 (HPT軸) への作用はヒト健康および環境生物に対する重要な毒性として認識されている。両生類変態アッセイ (AMA) はカエルだけではなく、ヒトを含めた脊椎動物全般におけるHPT軸の機能に基づく評価試験である。当研究所では、より精緻な化学物質の安全性評価に向けて、カエルの変態過程や甲状腺ホルモン制御機構について調査し、精度の高い評価系の確立に向けて取り組んできた。

カエルの変態過程において、甲状腺の組織像は絶えず間なく、また、劇的に変化することから、標本を観察、評価する毒性病理学者は、変態に伴う生理的变化に精通している必要がある。化学物質評価に対し、甲状腺の生理や甲状腺に影響する要因、甲状腺作用物質に対する反応についての知識は勿論のこと、評価の解釈を困難にする個体変動の範囲、成長・餌・ストレスといった二次的影響による変化を熟知している必要がある。以上の取り組みで得られた情報および技術を、今後の化学物質の安全性評価に活かしていきたい。

引用文献

- 1) OECD, "OECD Guideline for the Testing of Chemicals: The Amphibian Metamorphosis Assay. OECD231", (2009).
- 2) U.S.E.P. Agency, "Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines OPPTS 890.1100: Amphibian Metamorphosis (Frog)", (2009).
- 3) "Casarett and Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons (7th Edition)", C. D. Klaassen (Ed.), McGraw-Hill (2008), Toxic responses of the endocrine system.
- 4) L. Cai and D.D. Brown, *Dev. Biol.*, **266** (1), 87 (2004).
- 5) H. Huang, L. Cai, B.F. Remo and D.D. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **98** (13), 7348 (2001).
- 6) F.B. Rahman and K. Yamauchi, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **166** (2), 396 (2010).
- 7) M.A. Khan, S.Y. Qadri, S. Tomar, D. Fish, L. Gururajan and M.S. Poria, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **244** (3), 737 (1998).
- 8) P. Prapunpoj, K. Yamauchi, N. Nishiyama, S.J. Richardson and G. Schreiber, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **279** (6), R2026 (2000).
- 9) K. Yamauchi, P. Prapunpoj and S.J. Richardson, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **119** (3), 329 (2000).
- 10) A. Ishihara, S. Sawatsubashi and K. Yamauchi, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **199** (1-2), 105 (2003).
- 11) Y. Kudo and K. Yamauchi, *Toxicol. Sci.*, **84** (1), 29 (2005).
- 12) Y. Kudo, K. Yamauchi, H. Fukazawa and Y. Terao, *Toxicol. Sci.*, **92** (1), 87 (2006).
- 13) W. Lim, N.H. Nguyen, H.Y. Yang, T.S. Scanlan and J.D. Furlow, *J. Biol. Chem.*, **277** (38), 35664 (2002).
- 14) J.D. Furlow, H.Y. Yang, M. Hsu, W. Lim, D.J. Ermio, G. Chiellini and T.S. Scanlan, *J. Biol. Chem.*, **279** (25), 26555 (2004).
- 15) M. Kaneko, H. Fujisawa, R. Okada, K. Yamamoto, M. Nakamura and S. Kikuyama, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **144** (2), 122 (2005).
- 16) R.J. Denver, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **72** (3), 383 (1988).
- 17) G.F. Jacobs, M.P. Goyvaerts, G. Vandorpe, A.M. Quaghebeur and E.R. Kuhn, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **70** (2), 274 (1988).
- 18) G.F. Jacobs and E.R. Kuhn, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **88** (3), 415 (1992).
- 19) R.C. Jaffe, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **44** (3), 314 (1981).
- 20) G. Jolivet Jaudet and J. Leloup Hatey, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **56** (1), 59 (1984).
- 21) S. Kikuyama, M.R. Suzuki and S. Iwamuro, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **63** (2), 186 (1986).
- 22) G. Carlsson and L. Norrgren, *Aquat. Toxicol.*, **82** (1), 55 (2007).
- 23) R. Opitz, T. Braunbeck, C. Bogi, D.B. Pickford, G. Nentwig, J. Oehlmann, O. Tooi, I. Lutz and W. Kloas, *Environ. Toxicol. Chem.*, **24** (3), 653 (2005).
- 24) R. Opitz, S. Hartmann, T. Blank, T. Braunbeck, I. Lutz and W. Kloas, *Toxicol. Sci.*, **90** (2), 337 (2006).
- 25) S.J. Degitz, G.W. Holcombe, K.M. Flynn, P.A. Kosian, J.J. Korte and J.E. Tietge, *Toxicol. Sci.*, **87** (2), 353 (2005).
- 26) W.L. Goleman, J.A. Carr and T.A. Anderson, *Environ. Toxicol. Chem.*, **21** (3), 590 (2002).
- 27) W.L. Goleman, L.J. Urquidi, T.A. Anderson, E.E. Smith, R.J. Kendall and J.A. Carr, *Environ. Toxicol. Chem.*, **21** (2), 424 (2002).
- 28) A.C. Gutleb, J. Appelman, M. Bronkhorst, J.H. van den Berg and A.J. Murk, *Sci. Total Environ.*, **262** (1-2), 147 (2000).

- 29) S. Iwamuro, M. Sakakibara, M. Terao, A. Ozawa, C. Kurobe, T. Shigeura, M. Kato and S. Kikuyama, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **133** (2), 189 (2003).
- 30) G.C. Balch, L.A. Velez-Espino, C. Sweet, M. Alae and C.D. Metcalfe, *Chemosphere*, **64** (2), 328 (2006).
- 31) D.J. Fort, P.D. Guiney, J.A. Weeks, J.H. Thomas, R.L. Rogers, A.M. Noll and C.D. Spaulding, *Toxicol. Sci.*, **81** (2), 454 (2004).
- 32) D.J. Fort, J.H. Thomas, R.L. Rogers, A. Noll, C.D. Spaulding, P.D. Guiney and J.A. Weeks, *Toxicol. Sci.*, **81** (2), 443 (2004).
- 33) A.O. Cheek, C.F. Ide, J.E. Bollinger, C.V. Rider and J.A. McLachlan Arch, *Environ. Contam. Toxicol.*, **37** (1), 70 (1999).
- 34) A.D. Sowers, M.A. Mills and S.J. Klaine, *Aquat. Toxicol.*, **94** (2), 145 (2009).
- 35) B.D. Hersikorn and J.E. Smits, *Environ. Pollut.*, **159** (2), 596 (2011).
- 36) P.Y. Kunz, H.F. Galicia and K. Fent, *Mar. Environ. Res.*, **58** (2-5), 431 (2004).
- 37) J.A. Carr, A. Gentles, E.E. Smith, W.L. Goleman, L.J. Urquidi, K. Thuett, R.J. Kendall, J.P. Giesy, T.S. Gross, K.R. Solomon and G. Van Der Kraak, *Environ. Toxicol. Chem.*, **22** (2), 396 (2003).
- 38) N. Veldhoen, R.C. Skirrow, H. Osachoff, H. Wigmore, D.J. Clapson, M.P. Gunderson, G. Van Aggelen and C.C. Helbing, *Aquat. Toxicol.*, **80** (3), 217 (2006).
- 39) D.J. Fort, R.L. Rogers, J.W. Gorsuch, L.T. Navarro, R. Peter and J.R. Plautz, *Toxicol. Sci.*, **113** (2), 392 (2010).
- 40) D.J. Fort, M. Mathis and S. Pawlowski, *Environ. Sci. Technol.*, **45** (17), 7602 (2011).
- 41) D.J. Fort, M.B. Mathis, W. Hanson, C.E. Fort, L.T. Navarro, R. Peter, C. Buche, S. Unger, S. Pawlowski and J.R. Plautz, *Toxicol. Sci.*, **121** (2), 292 (2011).
- 42) D.J. Fort and S. Pawlowski, *Toxicol. Sci.*, **123** (2), 603 (2011).
- 43) C. Helbing, J. Wulff, C.M. Bromba, A. Hinther and N. Veldhoen, *Environ. Sci. Technol.*, **45** (17), 7600 (2011).
- 44) C.C. Helbing, G. van Aggelen and N. Veldhoen, *Toxicol. Sci.*, **119** (2), 417 (2011).
- 45) C.C. Capen, *Toxicol. Pathol.*, **25** (1), 39 (1997).
- 46) J.C. O'Connor, S.R. Frame, L.G. Davis and J.C. Cook, *Toxicol. Sci.*, **51** (1), 54 (1999).
- 47) J.E. Tietge, G.W. Holcombe, K.M. Flynn, P.A. Kosian, J.J. Korte, L.E. Anderson, D.C. Wolf and S.J. Degitz, *Environ. Toxicol. Chem.*, **24** (4), 926 (2005).
- 48) P.D. Nieuwkoop and J. Faber, "Normal Table of *Xenopus laevis* (Daudin)", Garland Publishing, Inc. (1994).
- 49) OECD, "Final Report of the Validation of the Amphibian Metamorphosis Assay for the Detection of Thyroid Active Substances: Phase 1-Optimisation of the Test Protocol", (2007).
- 50) OECD, "Final Report of the Validation of the Amphibian Metamorphosis Assay: Phase 2-Multi-Chemical Interlaboratory Study", (2007).
- 51) OECD, "Guidance Document on Amphibian Thyroid Histology Part 1: Technical guidance for morphologic sampling and histological preparation", (2007).
- 52) OECD, "Guidance Document on Amphibian Thyroid Histology Part 2: Approach to reading studies, diagnostic criteria, severity grading, and atlas", (2007).
- 53) K.C. Grim, M. Wolfe, T. Braunbeck, T. Iguchi, Y. Ohta, O. Tooi, L. Touart, D.C. Wolf and J. Tietge, *Toxicol. Pathol.*, **37** (4), 415 (2009).

PROFILE



宮田 かおり
Kaori MIYATA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 薬学博士



於勢 佳子
Keiko OSE

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

WET(全排水毒性)システムの試験法について

住化テクノサービス株式会社 環境科学センター 環境生態部
萩野 哲 籠島 通夫

はじめに

WETとはWhole Effluent Toxicityの略であり、米国で開発された生物応答を利用した水環境管理手法で、水質浄化法の下で早くからこのシステムが運用されている。生物多様性を維持するためにも、水環境を健全な状態に保つことは世界的な課題であろう。わが国でも平成21年度より環境省がWETシステムの導入に向けて制度・運用および技術両面から検討を行っている。

住化テクノサービス(株)環境生態部では環境省の動向に注目してWETシステムのパイロット試験に参画し、当該する3種の試験生物を用いた試験法について首尾よく完遂したので、これらの試験について解説する。

WET概要

米国では、連邦水質汚染防止法改正(1972年)を受け、全国汚染物質排水削減制度(NPDES: National Pollutant Discharge Elimination System)が立ち上がり、1974年よりWETプログラムが開始されたので、既に40年近い歴史がある。現在、46州で承認され、連邦政府、環境保護庁(EPA)を通じ、米国を10地区に分けて運用されている。排水毎に3種生物に対する試験を実施し、環境中に排出される濃度で影響がないことを示すことが必要である。米国でWET試験の適用を受ける工場は、急性IWC(河川中の排水濃度)が33%以上の工業排出者や、製造工程、処理工程、排水またはそれを受ける河川のデータなどに基づいて毒性または河川への影響を持つ可能性があると考えられるその他の排出者が該当する。過去に水生生物に対して毒性を持つ成分が排水中に含まれていたことがある工場も対象となる。試験の頻度は四半期に1度が最も一般的であるが、毒性影響の懸念が大きい場合は実施頻度を高く設定する必要がある。一方、高頻度でWETスクリーニングを実施した結果、毒性影響の懸念が少ないことが確認された工場では、実施の頻度を下げることができる。通常の毒性試験は化学物質ひとつひとつに対応したものであり、実際の環境中での様々な化学物質が混在した状

況については十分に対応しきれていない点があるが、このWETシステムは排水中の化学物質混在状態の毒性を評価することが可能と考えられている。米国以外では、カナダ、欧州10か国(英、仏、独など)、ニュージーランドがWETシステムを導入しており、お隣の韓国でも10年近い検討を踏まえて昨年導入に踏み切った。

環境省の取り組み

環境省では、WETシステムの検討着手に当たって、一般向けのセミナーを2010年2月と2012年1月に開催し、米国や韓国のWETシステムの歴史や現状について紹介するとともに、2010年末に「生物応答を利用した水環境管理手法の制度・運用分科会」(以下、制度運用分科会と略)および「排水(環境水)管理のバイオアッセイ技術検討分科会」(以下、技術検討分科会と略)を立ち上げた。制度運用分科会では、水環境行政における水生生物等を保全するための化学物質管理の仕組み、排水管理における現行制度での問題点などを検討している。一方、技術検討分科会では技術面から排水のサンプリング方法、排水の取り扱い、試験法の立案などを検討している。2011年度には3試験法について複数機関によるパイロット試験が実施された。

WETシステムの試験法

化学物質の影響を調べるための水生生物を用いた通常の試験では、生態系の機能と構造を考慮し、①生産者(藻類など)、②1次消費者(動物プランクトンなど)および③2次消費者(魚類など)から供試生物を選択している。具体的には、①から緑藻類を用いた生長阻害試験(試験期間=72時間)、②からオオミジンコ(*Daphnia magna*)を用いた急性遊泳阻害試験(同=48時間)、③から魚類(コイやメダカ)を用いた急性毒性試験(同=96時間)を実施しており、いわゆる3点セットと称している。WETシステムの試験もこの考えに基づいているが、②および③については急性影響のみならず亜慢性的な影響をも評価するため異なる試験

法が提案されている（後述）。各々の試験法は現段階では案の段階であり確定的なものではなく、今後多少の変更を伴う可能性も残されている。いずれの試験でも、排水はろ過後、段階的に希釈されて試験に供される。以下に、①②および③を用いた試験について、課題を含めて要約する。

① 淡水藻類を用いる生長阻害試験

本試験法はOECD（経済協力開発機構）の化学物質テストガイドライン201などを参考に策定されたもので、通常の化学物質試験で用いられる淡水産緑藻類の1種、ムレミカヅキモ（*Pseudokirchneriella subcapitata*）を供試生物として用いる（Fig. 1）。藻類はその生長に栄養塩と光が必要であるため、培地にはOECD培地を用い、72時間の暴露期間を通して照度60～120 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ の連続光の下で試験を行う。暴露期間中、藻類は分裂を繰り返して細胞数を増やすので、対照区（排水が含まれていない、培地のみ）と比較した排水濃度区の細胞の増え方の阻害率が試験のエンドポイントとなる。暴露開始時の細胞密度は 1×10^4 細胞/mLである。対照区の生物量が暴露期間中に少なくとも16倍に増殖すること、毎日の生長速度の変動係数の平均値が35%を超えないこと、繰り返し間の生長速度の変動係数が7%を超えないことが試験成立条件である。これらの条件はOECD201そのものの条件であり、問題なく対応できた。ただし、今回のパイロット試験では、排水濃度区が5%、10%、20%、40%および80%に指定され、各々藻類の生長に必要な栄養塩を含む通常の培地で希釈して調製したため、例えば、栄養塩を対照区の20%しか含まない80%区では栄養的なハンディキャップにより藻類

の生長が阻害される可能性も考えられる。今後の検討課題であろう。

② ニセネコゼミジンコを用いるミジンコ繁殖試験法

本試験法は米国EPAの試験ガイドラインなどを参考に策定された（Fig. 2）。供試生物としてはオオミジンコと同じミジンコ科のニセネコゼミジンコ（*Ceriodaphnia dubia*）を用いる。7日間の試験であり（今回のパイロット試験では8日間）、産出当日の幼体から暴露を開始し、これらが成長、成熟して産出する生存幼体数がエンドポイントとなる。各試験区1容器に1個体を収容し、10連準備する（計10個体/試験区）。排水の影響がある場合は、産出される幼体数が減少したり、更には親ミジンコが死亡することになる。排水は2日毎に新しいものに換える（半止水式）。この場合、新しい排水を入れた新しい容器を準備しておき、そこに旧容器から生物を移す。供試生物を成長、成熟させるため、給餌する必要がある。対照区において暴露終了時の親ミジンコの死亡率が20%を超えないこと、暴露終了時まで少なくとも親ミジンコの60%が3腹の幼体を産出していること、最初の3腹で平均幼体数15個体を超えること、休眠卵の生産がないことが試験成立条件である。これらの条件については問題なく対応できた。オオミジンコの場合も繁殖試験法のガイドラインが存在する（例えばOECDガイドライン211）が、試験期間が21日間と長期にわたる。より小型のニセネコゼミジンコの場合は短期間で済む点がメリットである。一方で、小型であることや、繁殖間隔が短くなる点で、観察がより難しくなるデメリットもある。また、今後も検討が必要な点としては、幼体産出数と試験期間との関係が

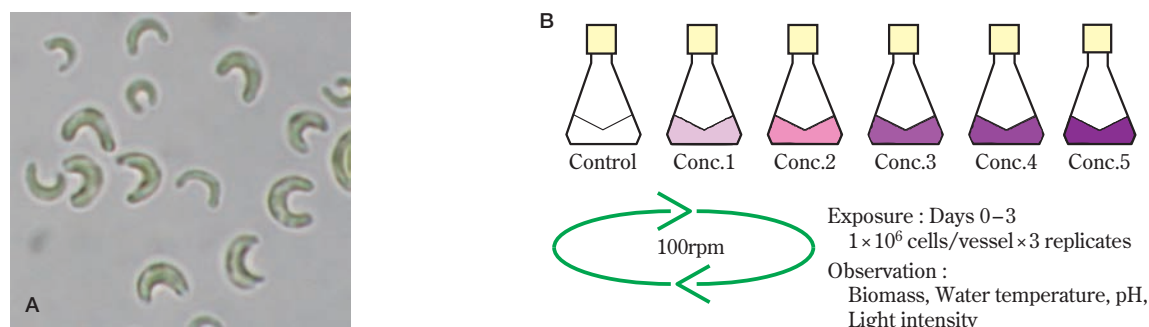


Fig. 1 Summarized diagram of growth inhibition test with unicellular green algae
A. *Pseudokirchneriella subcapitata*, B. Growth inhibition test

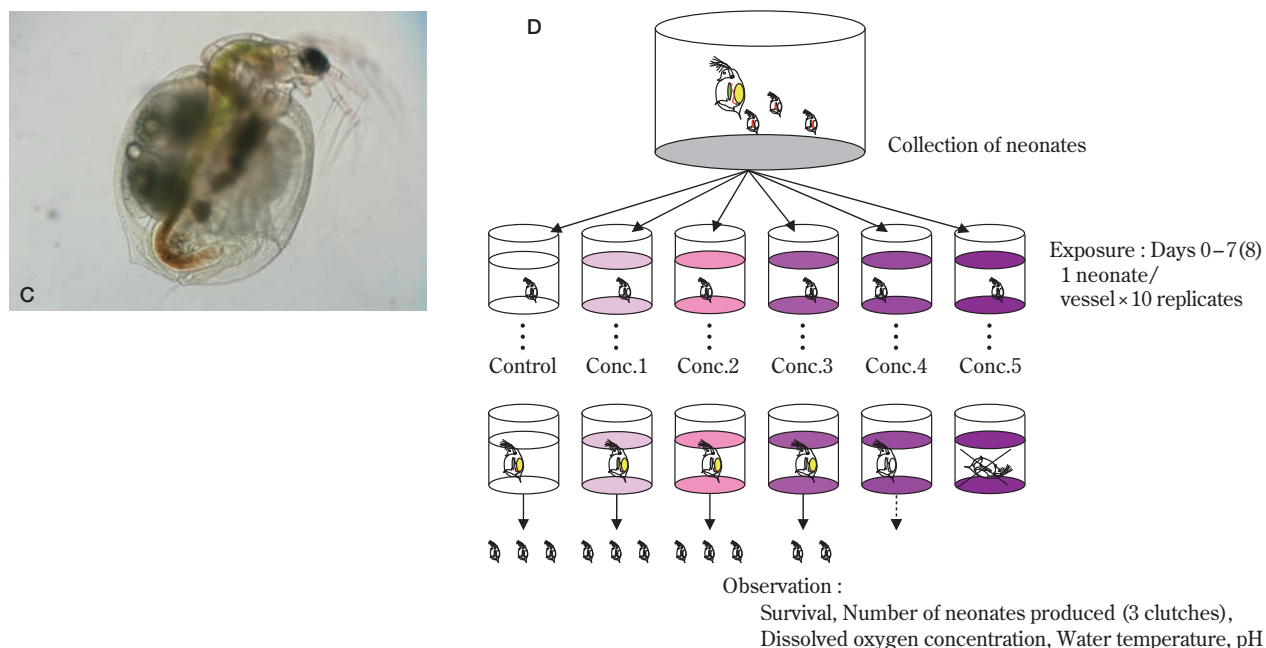


Fig. 2 Summarized diagram of reproduction test using *Ceriodaphnia dubia*
 C. *Ceriodaphnia dubia* (adult female), D. Reproduction test

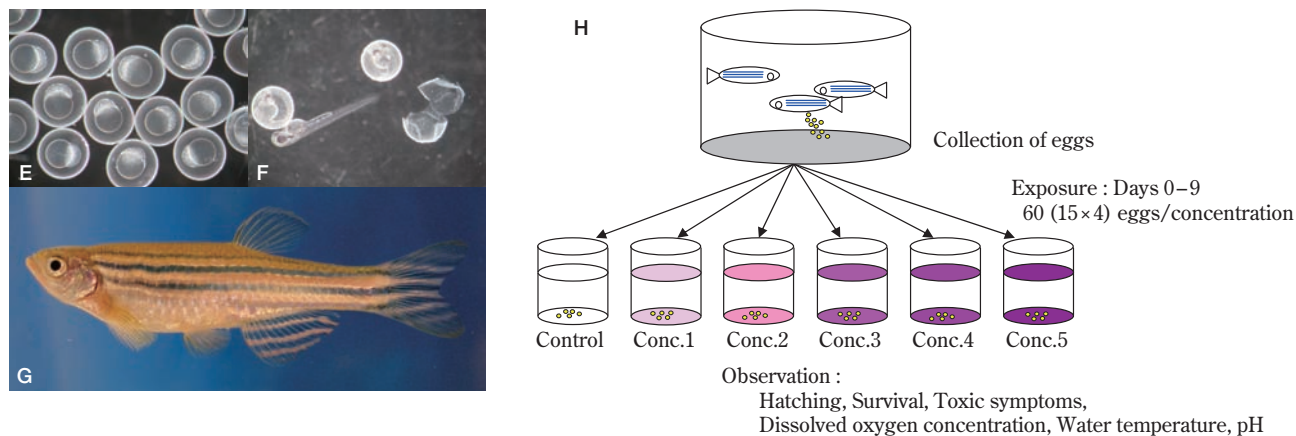


Fig. 3 Summarized diagram of fish short-term toxicity test on embryo and sac-fry stages
 E. *Danio rerio* (embryos, morula stage), F. *Danio rerio* (sac-fry at hatching), G. *Danio rerio* (adult male),
 H. Fish short-term toxicity test

挙げられる。ミジンコ類は試験期間中に生長してサイズが大きくなり、その分、幼体産出数が1腹毎に増加するので、最後の1回を産むか産まないかにより、評価が大きく左右される可能性が大きい。このため、試験期間を7日または8日と日数で規定するか、あるいは幼体産出3腹とするのか決定する必要があると思われる。

③ 胚・仔魚期の魚類を用いる短期毒性試験法

本試験法はOECDガイドライン212などを参考に策定された（Fig. 3）。米国では主にファットヘッドミノー（*Pimephales promelas*、コイ科）が用いられるが、わが国ではゼブラフィッシュ（*Danio rerio*、コイ科）またはメダカ（*Oryzias latipes*、メダカ科）を用いることとして

いる。暴露期間は使用する魚種の卵期の長さに依存しており、卵期の長さが3日程度のゼブラフィッシュの場合は9日間、10日程度のメダカの場合は16日間である。受精後数時間の卵から暴露を開始し、孵化を経て卵黄を吸収するまでの生存率を観察する。各試験区1容器に15個体を収容し、4連準備する（計60個体/試験区）。魚類の試験でも排水は2日毎に新しいものに換える（半止水式）。試験期間中の栄養は卵黄のエネルギーでまかなえるため、給餌は不要である。対照区における孵化率が80%以上であること、暴露終了時の生存率が70%以上であること、溶存酸素濃度が暴露期間を通して飽和酸素濃度の60%以上であることが試験成立条件である。住化テクノサービス(株)の試験ではゼブラフィッシュを用い、上記の孵化率、生存率とも100%であり、問題は認められなかった。

④ 試験結果の評価

今回のパイロット試験では、各々の試験について無影響濃度（NOEC）、すなわち、観察した複数の項目について全く影響が認められなかった濃度を求めた。これによって排水をどこまで希釈すれば影響がなくなるのかわかる。米国では基本的に排水の流入する河川水、すなわち、河川水によって希釈された排水が水生生物に悪影響を与えないことを前提に基準を設けている。基準を超過しなければ問題はないが、基準を超過する排水の場合は、その毒性の低減が義務づけられる。この低減化は毒性削減評価（TRE）として段階的な手順が定式化されており、その過程で毒性同定評価

（TIE）という手法で毒性の原因物質を探索している。原因物質がわかれば、その毒性低減が目標となるのである。日本でも、一定の希釈率以下の濃度で影響が認められた場合、何らかの対応（排水処理施設の改善、etc.）を要求される可能性もあるが、今のところ、環境省からはその辺りの情報は発信されていない。

今後の展開

環境省の技術検討分科会では試料のサンプリング方法や試験方法の改良について議論が進められている。住化テクノサービス(株)では、今回のパイロット試験でWETの3種試験法について技術面での問題はなく対応できた。試験法の項で述べた課題については今後改良や検討が必要であるが、改良・検討後の試験法についても十分に対応可能である。魚類についてもその他のガイドライン推奨種について、いずれも繁殖経験が豊富である。住化テクノサービス(株)では、いつでもWET試験を実施できる体制にあり、今後、試験法や規制動向に関する環境省や諸外国の動向を注視して最新の情報を得るとともに、質の高い試験を実施することによって、お客様の期待に応えて行きたいと考えている。

お問い合わせ先：

住化テクノサービス株式会社
環境科学センター 環境生態部
〒665-0051 宝塚市高司4-2-1
TEL：0797-74-2100

バイオ医薬品・バイオマーカー測定技術

株式会社住化分析センター 医薬事業本部 バイオ技術センター
岡 嶋 孝太郎 曾根原 和彦*

はじめに

医薬品の開発では、探索から、非臨床・臨床開発、申請、市販後の長きに亘る期間で、さまざまな局面が発生するが、その時々判断材料となるのは、信頼度の高い分析データである。したがって医薬品開発における分析の果たす役割は重要である。

従来の医薬品は低分子化合物が中心であったが、特異性に優れ、有効性、安全性が高い新しい化合物を見出す確率は年々低下している。一方、低分子医薬品に代わり、特定の受容体などを標的とした高機能な生理活性タンパクや抗体医薬品などのタンパク性バイオ医薬品が登場してきた。バイオ医薬品は疾患部位への作用の特異性が高く、生体成分を模倣したものでは副作用も比較的少ないことから、薬物療法に新たな選択肢を提供するとともに、製薬企業のパイプラインとして重要な位置付けを占めるようになってきた。更に特定の遺伝子発現を制御する核酸を利用した核酸医薬品開発も進んでおり、2010年代末までに、タンパク性バイオ医薬品や核酸医薬品などの高分子医薬品が世界の新薬の30～50%を占められると予測されている¹⁾。バイオ医薬品、核酸医薬品の分析では、生体成分と類似の高分子であるため、従来の低分子医薬品に用いていたHPLC、GC/MSやLC/MS/MSなどのカラム分析機器を用いるのとは異なる分析法・技術の開発が必要になる。当社では、バイオ医薬品のこれからの発展性に注目し、それらの分析法開発に、いち早く取り組んでいる。

バイオマーカーは、生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療に対する薬理学的反応の正確な指標として用いられるもの^{2),3)}と定義されている。医薬品開発プロセスにおいては、疾患・診断マーカー、薬効マーカー、毒性マーカーとして用いられ、これらを駆使することによって、非臨床段階における薬効・毒性評価、解析レベルの向上、臨床段階においては従来

困難であったヒトの薬効・安全性の評価、予測精度の格段の向上が期待されている。

近年、オミックス技術（genomics, proteomics, metabolomics）の発展・普及により、測定可能なバイオマーカーが増えており、医薬品開発における成功確率の向上、上市の迅速化のためのツールのひとつとして、医薬品開発には欠かせない測定対象となっている。

今回は1. バイオ医薬品の生体試料分析（PK/TK測定）、2. 抗体価測定、3. バイオマーカー測定について当社で行った測定例の一部を紹介する。

1. バイオ医薬品の生体試料分析

糖タンパク質や抗体などのバイオ医薬品の生体試料分析は、免疫学的手法（イムノアッセイ）の抗原-抗体反応を利用したELISA（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay）法、ECL（Electrochemi-luminescence；電気化学発光）法、SPR（Surface Plasmon Resonance；表面プラズモン共鳴）法を用いて実施している。ここでは、ECL法の特徴と測定例について紹介する。

ECL法によるヒト血清中エリスロポエチンの定量

ECL法はあらかじめ検出抗体に標識したSulfo-Tagと呼ばれるルテニウム錯体の電解酸化、還元による発光の検出を原理とする測定方法である。プレート底面に電気を流し、底面に固定化した抗体分子の近傍で起こる結合のみを検出することから、プレート側面等の非特異吸着によるバックグラウンドの影響を受けず、一般的にELISA法よりも高感度に測定することが可能である。ヒト血清中のエリスロポエチン定量をモデル実験としてECL法とELISA法とを比較したところ、ECL法は定量範囲、感度に優れ、マトリックス効果が少なく、短時間での測定が可能であり、しかも使用するサンプル量が少なくすむという結果が得られた（Fig. 1、Table 1）。この結果から、ECL法はバイオ医薬品のPK測定において非常に有用な分析法であり、今後ますます需要が伸びると考えられる。

* 現所属：ファーマ大阪事業所

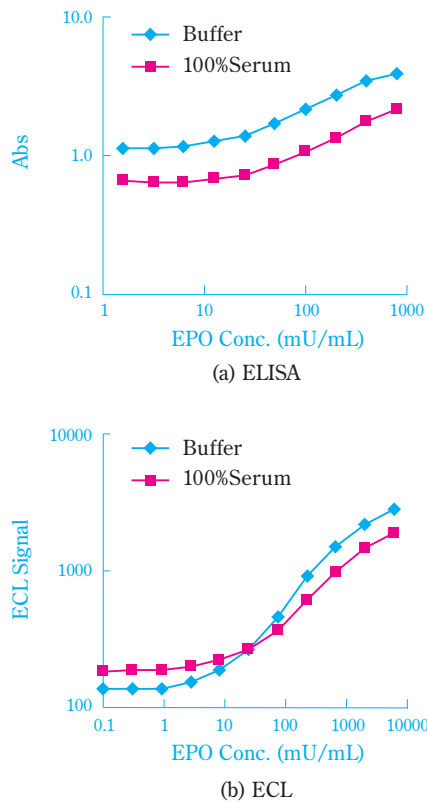


Fig. 1 Calibration curve of EPO using ELISA (a) and ECL (b)

2. 抗体価測定

投与されたバイオ医薬品に対して体内で抗体が産生すると、①抗体との結合による濃度レベル低下や、

Table 1 Comparative results of ECL and ELISA assay

	ECL	ELISA
Sensitivity&range (mU/mL in human serum)	2.74~6000	50 ~ 400
Matrix effect (human serum/buffer ratio at LLOQ)	2.74/2.74 = 1	50/12.5 = 4
Time (h)	4 ~ 5	6 ~ 7
Sample expenditure (μL)	25	100

可逆性結合の結果として持続性発現など、製剤の薬物動態、PK/PDが変化する、②他の類似タンパク製剤での治療が困難となる、③製剤類似の内源性ホルモンや情報伝達物質の活性が消失することがあるといった様々な問題が生じ、稀に生命に関わるほどの重篤な副作用につながることもあるため、免疫原性の評価は必須である。現在までに、インターフェロンやエリスロポエチンといったタンパク製剤のみならず、REOPRO®やRemicade®といった抗体医薬品においても免疫原性が確認されている^{4)~9)}。免疫原性を評価する方法として、ELISA法、ECL法、SPR法などが知られているがそれぞれメリットとデメリットがある (Table 2)。なお、アッセイ法についての規制は現在国際調和の途上ではあるが、EMAガイドライン¹⁰⁾、FDAドラフトガイダンス¹¹⁾並びにWhite paper¹²⁾を参考に、多段階評価 (スクリーニングアッセイ、確認アッセイ、アイソタイピング、

Table 2 Comparison of immunogenicity assay

	ECL	ELISA	SPR・Biacore
Characteristics	Applied plate assay	Popular plate assay	Real-time flow-based detection
	High sensitive	Established method	Label-free
Pros	Wide range	High sensitive	Can detect Low-affinity Abs (early immune response)
	Can detect Low-affinity Abs	Inexpensive equipment	Characterize detected Abs
	High throughput	High throughput	—
	Not yet established	High background	Not yet established
Cons	May not detect all low-affinity Abs?	Limited in ability to detect low-affinity Abs	Moderate Sensitivity
	—	—	Expensive equipment
	—	—	Low throughput relatively
Sensitivity (detection of low-affinity Abs)	570 ± 370 ng/mL	26000 ± 9020 ng/mL	3900 ng/mL

中和抗体アッセイなど)の分析法を構築することが求められている。

EMAガイドライン¹⁰⁾においては、偽陰性を避けるためにECL法、SPR法を用いることを推奨していることから、近年はECL法、SPR法が主流となっている。ここでは、ECL法の利用例として、宿主細胞由来タンパク (HCP, Host Cell Protein) に対する抗HCP抗体の測定を、SPR法の利用例としてヒト血清中抗G-CSF抗体測定について述べる。

ECL法による抗HCP抗体の測定

動物細胞等を用いて製造されるバイオ医薬品では、製造時の宿主細胞 (Host Cell) 由来の不純物であるHCP (Host Cell Protein) が混入することで、重篤な免疫反応や、主剤の免疫原性亢進が引き起こされることがある¹³⁾。そのため、量的な規格だけではなく、臨床試験で抗体の産生が認められた場合など、影響管理が必要なHCPについて、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) により抗HCP抗体の測定を求められる場合がある。HCPは不特定かつ多様な異種タンパク混合物であることから、免疫原としての性質も多様となり、対する抗HCP抗体も、エピトープ、アイソタイプ・サブクラスの多様なものとなる。この多様な抗体を網羅的に検出するために、我々は幅広いアイソタイプ・サブクラスの抗体のFc部位と親和性を有するProteinA/Gに着目した。HCPを固相化したプレートに試料を添加した後、Sulfo-Tagで標識したProteinA/Gを検出試薬として使用したところ (Fig. 2)、動物種差に影響されずに抗HCP抗体をECL法で検出可能となった。定量範囲は100%ヒト血清中濃度換算で $390 \sim 2.0 \times 10^5$ ng/mLであり、FDAドラフトガイダンス¹¹⁾で求められる250~500 ng/mLの定量下限濃度を確保した測定法を確立した (Fig. 3)。

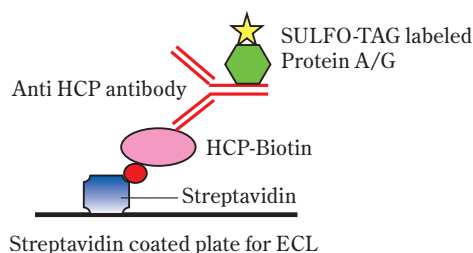


Fig. 2 Assay principle of detection of anti-HCP antibodies

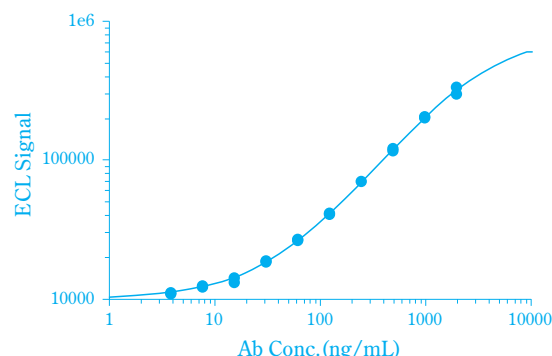


Fig. 3 Calibration curve of anti HCP antibodies in 1% human serum

SPR法によるヒト血清中抗G-CSF抗体測定とそのアイソタイピング

SPR法は、測定を通じて抗原-抗体反応の様子をリアルタイムでモニターすることができることから、低親和性抗体を確実に検出できる唯一の方法である。また、免疫原性試験においては産生された抗体のアイソタイプを評価することが求められるが、SPR法では検体添加後に二次抗体を順次注入するという非常に簡便な方法でアイソタイピングを行うことができる。さらに、陽性対照抗体は結合するものが1種類あればよく、標識の必要もない。一方で、装置が非常に高価であること、また、タンパク質を化学的に固定化することから立体構造が変化し、思うように抗原-抗体反応を観察できないことが稀に見られる。

モデル実験として行ったヒト血清中抗G-CSF抗体測定のバリデーションでは、検量線の真度が0.39から25 µg/mLの範囲で-0.6~4.1%と良好な結果が得られた。一方、再現性の面で、SPR法では、測定ごとに抗原を固定化したセンサーチップを洗浄 (再生) させる必要があり、センサーチップに固定化したタンパクが測定回ごとに劣化するため、何回まで再生溶液の曝露に耐えられるかを評価しておく必要がある。測定直後におけるQC試料の定量値と112回から117回で測定したQC試料の定量値を比較し、その回収率を評価したところ、両濃度ポイントにおいてほぼ100%の回収率が得られた。従って、このセンサーチップでは少なくとも117回までは安定に測定が可能であると判断した。

次いで生成抗体のアイソタイプを評価した。ここで、試料添加後、抗IgM抗体、抗IgA抗体、抗IgE抗体、抗IgG抗体を順に添加しているが、その際のブランク試料

とQC試料におけるレスポンスの変動差に注目する。抗IgM抗体、抗IgA抗体、抗IgE抗体の添加によりブランク試料、QC試料においてほぼ同じレスポンスの変動が見られたが、抗IgG抗体を添加した際、ブランク試料において93.5 RUの上昇が観測されたのに対して、QC試料では1029 RUとブランク試料に比較して有意なレスポンスの上昇が観測された (Fig. 4)。すなわち、センサーチップに固定化されたタンパクに結合したQC試料中の抗体に対して抗IgG抗体が結合したことを意味している。従ってQC試料に含まれる抗体のクラスがIgGであると判断できる。

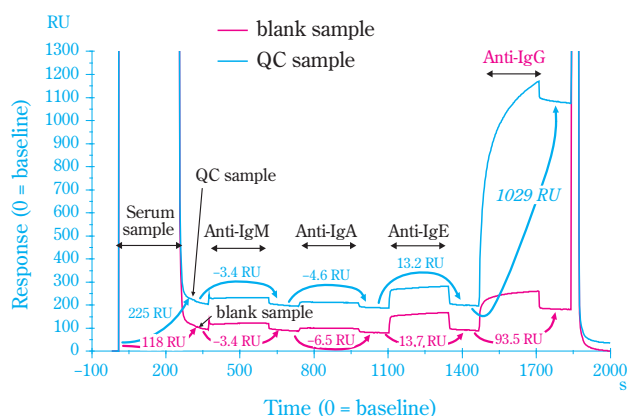


Fig. 4 Sensorgrams of isotyping

3. バイオマーカー測定

当社もオミックス技術によるプラットフォームの充実に注力しており、例えば、mRNA発現解析やSNPs解析はリアルタイムPCR法、液性タンパクはECL法、ビーズアレイ法、LC-MS/MS法、細胞内・表面タンパクはフローサイトメトリー (FCM) 法、低分子はGC-MS法といったように、各種バイオマーカーの性質にあわせた様々な測定プラットフォームを用いて、各種バイオマーカーの測定を行っている。

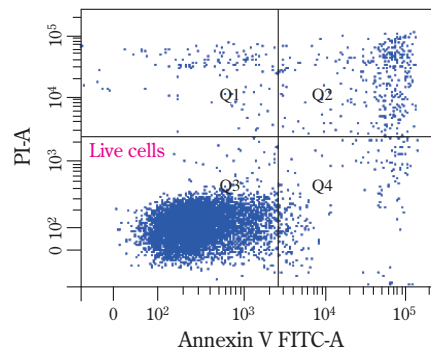
一方、現状ではバイオマーカー測定に体系的に定められた規制はなく、マーカーの品目・分子種および申請資料における位置付けや、参考となる医薬品のガイドライン^{14)~17)}を勘案の上、妥当な測定を行うことが求められる。

ここでは、細胞表面のバイオマーカー解析などに有用なFCM法について紹介する。

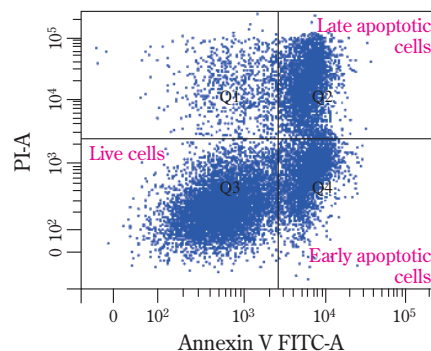
FCM法によるヒト白血病T細胞へのアポトーシス誘発確認

FCM法は、細胞や微小粒子にレーザー光を照射して得られる散乱光や蛍光を利用し、個々の粒子特性を解析する技術である。医薬品開発においても、免疫細胞を中心とする生体内の浮遊細胞や、浮遊系の細胞株を用いた細胞特性解析の有力なツールである。細胞表面の抗原発現量の解析、細胞内のサイトカイン・リン酸化タンパク質の存在量の解析、細胞内DNA含量による細胞周期解析などが可能となる。

ヒトT細胞白血病株 Jurkat cellへの抗がん剤・ビンブラスチン曝露により誘導されたアポトーシスを、細胞膜構造の変化、すなわち、ホスファチジルセリンの細胞膜表面出現を、アネキシンVとの結合反応を利用したアネキシンV法で、FCM法を用いて解析し、がん細胞が抗がん剤の作用により、膜構造の変化・細胞の断片化を経て、細胞死に至るアポトーシス誘発が確認できた (Fig. 5)。



(a) Control cells.



(b) Vinblastine treated cells.

Fig. 5 Apoptosis detection by flow cytometry of (a) control and (b) vinblastine treated cells

おわりに

以上、ますます需要が増加すると推定されるバイオ医薬品及びバイオマーカー測定技術について紹介した。今後、製薬企業のニーズに適合したサービスを作り上げるべく、商品開発と、既存の技術・商品を組み合わせたパッケージ化を進め、医薬品開発に貢献していきたい。

引用文献

- 1) 西村 尚子, “新たなバイオ医薬品開発—最前線レポート”, *Nature 日本語版FOCUS*, *Nature* 2011年6月30日号, <http://www.natureasia.com/japan/nature/ad-focus/110630.php>
- 2) “Biomarkers and Surrogate Endpoints: Clinical Research and Applications”, G. J. Downing (編), Elsevier (2000).
- 3) FDA critical path initiative report.
- 4) S. Porter, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 1 (2001).
- 5) P. Chamberlain and A.R Mire-Sluis, *Dev Biol Basel*, **112**, 3 (2003).
- 6) A. S. Rosenberg, *Dev Biol. Basel*, **112**, 15 (2003).
- 7) H. Schellekens and N. Casadevall, *Dev Biol. Basel*, **112**, 23 (2003).
- 8) H. Frost, *Toxicology*, **209**, 155 (2005).
- 9) A. Kromminga and H. Schellekens, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1050**, 257 (2005).
- 10) European medicines Agency, “Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins, 13 Dec 2007”, http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
- 11) Food and Drug Administration, “draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins, December 2009”, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM192750.pdf>
- 12) E. Koren, H. W. Smith, E. Shores, G. Shankar, D. Finco-Kent, B. Rup, Y. C. Barrett, V. Devanarayan, B. Gorovits, S. Gupta, T. Parish, V. Quarmby, M. Moxness, S. J. Swanson, G. Taniguchi, L. A. Zuckerman, C. C. Stebbins and A. Mire-Sluis, *J. Immunol. Methods*, **333**, 1 (2008).
- 13) E. Koren, L. A. Zuckerman and A. R Mire-Sluis, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **3**, 349 (2002).
- 14) Food and Drug Administration, “Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, May 2001”, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf>
- 15) European Medicines Agency, “Guideline on bioanalytical method validation, 21Jul 2011”, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
- 16) J. W. Lee, V. Devanarayan, Y. C. Barrett, R. Weiner, J. Allinson, S. Fountain, S. Keller, I. Weinryb, M. Green, L. Duan, J. A. Rogers, R. Millham, P. J. O'Brien, J. Sailstad, M. Khan, C. Ray and J. A. Wagner, *Pharm. Res.*, **23**, 312 (2006).
- 17) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 薬食審査発0120第1号, 平成23年1月20日, “医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー: 適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式”, http://www.pmda.go.jp/ich/e/e16_11_1_20.pdf

株式会社 住化分析センター ホームページ
URL <http://www.scas.co.jp/>

お問い合わせ先:
株式会社 住化分析センター 医薬事業本部
医薬事業部営業部 大阪
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17
住化不動産横堀ビル
TEL: 06-6202-1801
医薬事業部営業部 東京
〒113-0033 東京都文京区本郷3-22-5
住友不動産本郷ビル
TEL: 03-5689-1217

長期残効型蚊帳 オリセツト®クラシック

オリセツト®クラシックはマラリアを媒介する蚊から身を守るによりマラリアの予防に効果がある防虫蚊帳です。ケニアでの一般消費者向け商品として2011年10月に現地でプレス・リリースを行い、ケニア国内の主要なスーパーマーケットで販売を開始しています。

当社が1994年に開発したオリセツト®ネットと同様の機能を持ち、独自技術により殺虫剤を練りこんだ樹脂を糸状にしたものを編んで蚊帳に仕上げていることから、殺虫剤が糸の表面に徐々に染み出し、効果が5年以上持続します。また、ポリエチレン製のため丈夫であるほか、熱帯の地域でも使いやすいよう、蚊帳の穴の形状を工夫して通気性を確保するという特長を有しており、世界保健機関（WHO）などから高く評価されています。

色は青と白、サイズは円錐形と四角形の合計18種類を取り揃えており、各家庭はもとより、病院や学校といった公共施設等様々なニーズに適應できることを想定しています。

今後はケニア全土、また周辺地域へとさらなる販売拡大を目指します。



オリセツト®クラシック
ー白色、円錐形



オリセツト®クラシック
ー青色、四角形

コンタクト先：
住友化学株式会社 ベクターコントロール事業部 マーケティング部
〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号
TEL：03-5543-5622 FAX：03-5543-5947

新世代薄型面光源 イルミフェイス®

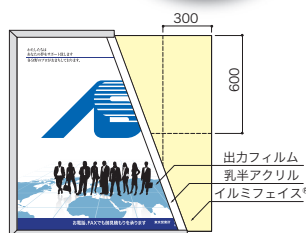
イルミフェイス®は住友化学(株)のMMA光学制御技術と(株)TBグループのLED制御・パッケージング技術の融合により開発された従来にない新世代薄型面光源です。

従来からLEDと導光板を用いた看板やインテリア・エクステリアは存在し、住化アクリル販売(株)も同用途向けに印刷導光板を販売してきましたが、施工業者の技術差や製品としての保証体制、あるいは屋外使用への対応等が問題となり、普及が遅れていました。

我々はその問題点に着眼し、すべてを解決できる新世代面光源であるイルミフェイス®を開発し、2012年4月より住化アクリル販売(株)を通じて販売を開始しました。

今後、看板・ネオンの設置業者と協力し、施工性についてさらなる改良を加え、従来光源である蛍光灯に代わる看板やインテリア・エクステリアの光源（面光源）のスタンダードとなるよう一層の拡販に努めてまいります。

コンタクト先：住化アクリル販売株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川1丁目6番11号
TEL：03-5542-8630 FAX：03-5542-8640
URL：http://www.sumika-acryl.co.jp/index.html



施工例ー看板・案内板例



イルミフェイス® (300×600mm)
点灯時

イージーピールシーラントフィルム アシスト®

アシスト®は、長年培ったポリオレフィンとポリマーアロイに関する高度な樹脂配合技術および成形加工技術によって開発された高性能なイージーピールシーラントフィルムです。

安定した柔らかな剥離感をもつ凝集剥離タイプと密封性に優れた層間剥離タイプを用意し、PS、PP、PE、A-PETなどからなる各種容器の蓋材として活用されています。

■使用例

- 食 品 包 装：乳製品（ヨーグルト、乳酸菌飲料）、デザートカップ、飲料カップ（コーヒーなど）
- 工業部品包装：電子部品（ICチップ、半導体部品など）、トナーカートリッジ
- 医療品包装：医療器具（注射針、シリンジなど）、検査薬、衛生用品

■アルミレス蓋材を開発

- アルミ箔を使用せずに折り曲げ性、保形性を付与し、炭酸ガス削減に貢献
- 容器と蓋をともにプラスチック化することで、分別回収不要
- アルミ箔を使用していないので金属探知機もOK
- 脱ホットメルト化で加工性も向上

本技術を利用し、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（通称：乳等省令）に適合した乳酸菌飲料、ヨーグルトの蓋材用シーラントを開発しました。

さらに高度な成形加工技術を駆使し、お客様からのコストダウンのニーズに応えるべく開発に注力し、一層の拡販を目指します。



アシスト®を利用した食品用容器

コンタクト先：

住化プラスチック株式会社 開発部
〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号
TEL：03-5543-5437 FAX：03-5543-5935
URL：http://www.sumikapla.co.jp



シンガポールにおいて S-SBR製造プラントの起工式を開催

当社は、グループ会社である住友化学アジア（Sumitomo Chemical Asia Pte. Ltd.）がシンガポールにおいて建設する、溶液重合法スチレンブタジエンゴム（S-SBR）製造プラントの起工式および祝賀レセプションを本年2月6日に開催いたしました。

S-SBRは、世界的に自動車燃費規制が強化される中で、高性能省燃費タイヤ用の原料として需要が急速に拡大しています。当社は、中でも成長著しいアジア市場における供給上の地理的優位性や、原料ブタジエンの安定的な確保、当社グループの既存事業との連携といった観点から、シンガポールにおいてS-SBR製造プラントを建設することを2010年11月に決定し、建設用地の埋め立てが完了した2012年1月に着工いたしました。設備の完成は2013年6月、商業運転開始は2013年第4四半期を予定しています。また、将来さらなる需要の増加が見込まれることから、第2期計画の検討も進めています。

独自の製造プロセス技術と高性能化のカギとなるポリマー変性技術を活かしたグレード開発により、当社のS-SBRは高い省燃費性と耐摩耗性を有する優れたタイヤ材料として、顧客である国内外のタイヤメーカーから高い評価を頂いています。国内に保有する年産1万トンの既設プラント、ならびに今後の拡張計画と合わせ、当事業のグローバル展開をより一層推進してまいります。

【S-SBR製造プラントの概要】

立地場所：シンガポール ジュロン島内 メルパウ地区
生産能力：年産4万トン
生産品目：高性能省燃費タイヤ用スチレンブタジエンゴム
製 法：溶液重合法
稼動予定：2013年第4四半期 商業運転開始



起工式にて

住化ファーム山形、住化ファーム三重を設立

当社グループは幅広い農業関連製品やサービスを取り扱っており、安全安心で効率的な農業生産を総合的に支援する「トータル・ソリューション・プロバイダー」ビジネスを展開しています。

そのビジネスを实践する一つの形として、2009年5月に農業法人「株式会社住化ファーム長野」を設立し、農産物の生産販売を行いながら農業経営に関するノウハウを蓄積してまいりました。

このたび、2011年9月に当社グループの4番目の農業法人として、山形県紅株式会社、株式会社丸勘山形青果市場との共同出資により「株式会社住化ファーム山形」を、また2011年11月には5番目の農業法人として当社全額出資で「株式会社住化ファーム三重」をそれぞれ設立いたしました。

設立した両住化ファームにおきましても、これまでと同様に産地育成や新規就農支援等の取り組みを地域の生産者や生産団体、自治体等の関係各方面と協力して行うことにより、引き続き地域農業の活性化に貢献していく考えです。

【新会社の概要】

社 名	(株)住化ファーム山形	(株)住化ファーム三重
設 立	2011年9月7日	2011年11月21日
所 在 地	山形県東村山郡	三重県志摩市
栽培作物	トマト等	みつば
栽培面積	30a	2.5ha



(株)住化ファーム山形での栽培風景



(株)住化ファーム山形で生産されたトマト



(株)住化ファーム三重での栽培風景



(株)住化ファーム三重で生産されたみつば

ポーランドに チタン酸アルミニウム製ディーゼル・パティキュレート・フィルターの 製造プラントを新設

当社は、住化セラミックスポーランド（Sumika Ceramics Poland sp. z.o.o.）において、ディーゼルエンジン車から排出されるすすを除去するチタン酸アルミニウム製のフィルター（ディーゼル・パティキュレート・フィルター、以下「DPF」）製造プラントを建設することを決定し工事を開始いたしました。新設するプラントは2013年第3四半期稼動開始を予定しています。

欧州では、世界で最も厳しい排ガス規制の一つである「Euro6」が2014年に導入され、ディーゼルエンジン乗用車にDPFの標準装備が義務付けられる他、規制の強化により商用車、オフロード車にも対象車種が拡大する見込みです。

当社のチタン酸アルミニウム製DPFは、すすの限界堆積量*1、耐熱衝撃性*2、低圧力損失などの点で、現在主流のシリコンカーバイド製より優れた特性を有しています。2009年の開発以降、複数の自動車メーカーにサンプルを提供するとともに、2012年2月に愛媛工場において年間生産能力17万個のマザープラントを完成するなど、事業化に向けた取り組みを順調に進めてまいりました。既に自動車メーカーの性能評価試験では高い評価を頂いており、ポーランドで工場を新設し、市場が拡大する欧州において2014年初めから本格的に販売を開始する計画です。

当社はアルミナ製品をはじめとする無機材料事業で培ってきた機能性無機材料設計技術を生かし、DPFを将来のコアビジネスの一つとして育成してまいる所存です。

*1 連続で捕集できるすすの量。

*2 捕集したすすを燃焼させ、DPFを再生させる際の急激な温度変化に対する耐性。



当社愛媛工場内のDPFマザープラント

ドイツ・ナバルテック社とアルミナ事業に関して提携

当社は、ドイツに本社を置くNabaltec GmbH（以下、「ナバルテック社」）と、水酸化アルミニウムをはじめとするアルミナ事業に関する提携の協議を開始いたしました。既に、昨年12月1日より当社がナバルテック社から微粒水酸化アルミニウムの供給を受けて、中国、韓国を中心とするアジアで販売することを両社で合意し、サンプルワークを開始しました。

水酸化アルミニウムは、主に、電線被覆材、電子部品（筐体、プリント基板等）、建材などに難燃剤として添加されています。水酸化アルミニウムはハロゲン系の難燃剤と異なり、燃えた場合に有害ガスの発生がないことが特徴です。中でも微粒品は、難燃機能に加え発煙抑制にも寄与する品種であり、電線等インフラ整備が進む中国や、造船業が盛んな韓国を中心に需要が増大しています。

当社はこれまで愛媛工場の能力増強を適宜行ってきましたが、急速に伸長する需要にタイムリーに対応するため、欧米を中心に事業を展開するケミカル用水酸化アルミニウム、アルミナの世界的大手専門メーカーであるナバルテック社から微粒水酸化アルミニウムの供給を受けることを決定したものです。

今後、当社は水酸化アルミニウム、アルミナ事業の一層の強化を目指し、ナバルテック社とさらなる業務提携の協議を進めてまいります。

【ナバルテック社の概要】

社 名：Nabaltec GmbH

設 立：1994年

事業内容：水酸化アルミニウムやアルミナを中心に、環境に配慮した高機能無機材料製品の開発・製造・販売

売上高：2011年：129百万ユーロ

本社所在地：ドイツ・シュヴァンドルフ

従業員数：404名

CEO：Gerhard Witzany, Johannes Heckmann



ナバルテック社の工場（ドイツ）

展示会などへの出展

◆INCHEM TOKYO 2011

会期：2011年11月16日－18日

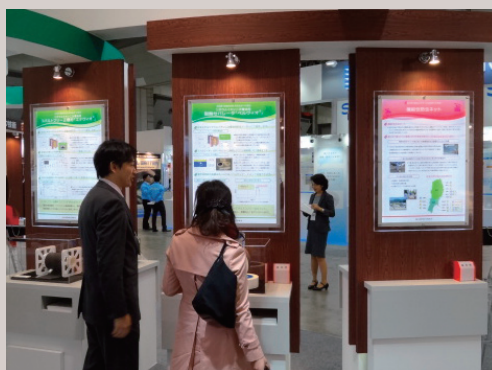
会場：東京ビッグサイト

主催：公益社団法人 化学工学会、社団法人 日本能率協会

INCHEM TOKYO（インケム トウキョウ）は化学技術総合展であり、今回で28回目の開催になりました。

当社は、「創造的ハイブリッド・ケミストリー」をコンセプトに、次世代自動車、エコライフに関連した高機能材料・部材を展示紹介いたしました。次世代自動車関連では、リチウムイオン二次電池の部材として高く評価されている耐熱セパレータ ペルヴィオ®と正極材 エナヴィオ®、燃料電池用のプロトン伝導膜、次世代太陽電池として期待されている有機薄膜太陽電池、高機能プラスチックとして自動車の軽量化に貢献する有機繊維強化ポリプロピレン、そして世界で注目されるディーゼルエンジン車向けのすす除去フィルター（ディーゼル・パーティキュレート・フィルター）を出展いたしました。エコライフ関連では、住化アクリル販売(株)のLED照明器具 スミルック®や、次世代型照明として期待されている高分子有機EL照明、また屋内でも使用可能な可視光型光触媒 iLUMiO®、食品・医療品・工業部品の包装材料のイージーピールシーラントフィルム アシスト®を出品いたしました。前回は上回る約1,000名の方がブースを訪れ、各担当者から製品や技術の魅力をお伝えしました。

（アシスト®については、本誌p69でもご紹介しています。）



◆科学・技術フェスタin京都2011

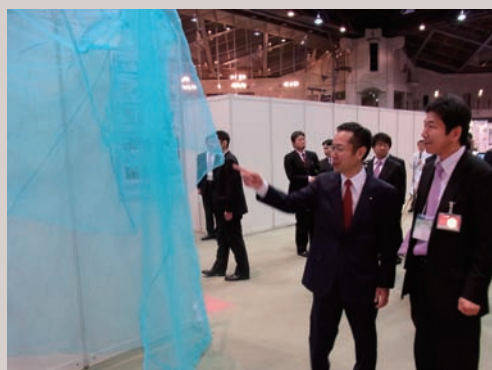
会期：2011年12月17日－18日

会場：国立京都国際会館

主催：内閣府、総務省などの省庁、研究系独立行政法人、ほか

「科学・技術フェスタ」は、日本の最先端の科学技術の成果などの発表や展示等を行うことで、参加者と科学技術に関わる者が直接対話をしながら科学技術に親しみ、また、青少年が科学技術に興味や関心がもてるような場として開催されているものです。2011年は「世界化学年」であったことから、当展示会の中で「Chemistry - our life, our future：化学からのメッセージ」と題した「世界化学年フォーラム」も開催されました。

当社は、「かがくの夢、暮らしの中に」と題して、ノーベル化学賞受賞技術と当社製品との関わりについて、高分子有機ELとオリセット®ネットを取り上げて紹介いたしました。当社ブースには、古川科学技術政策担当大臣（第16代）や、2001年にノーベル化学賞を受賞された野依良治氏等が訪れました。なお、当展示会の2日間の来場者数は延べ5,090人でした。



当社が展示したオリセット®ネット

◆第4回次世代照明 技術展 (ライティングジャパン)

会期：2012年1月18日～20日

会場：東京ビッグサイト

主催：リードエグジビジョン ジャパン(株)

この展示会は、世界の照明メーカーが集い、最新の次世代照明技術・照明器具が一堂に会する展示会として知られています。今回は世界15カ国から338社の出展があり、過去最大規模となりました。

当社は、新世代の導光板式薄型照明光源イルミフェイス®を出展いたしました。イルミフェイス®は、当社の導光板に関する設計技術と、(株)TBグループのLEDコントロール・パッケージ技術(温湿度管理、防雨対策等)を組み合わせ共同開発し、本年4月からの販売開始に先駆けて、今回初出展となりました。同製品には、当社ブースを訪れた多くの方々から大きな興味が示され、好評を得ました。

LEDは、省エネ効果が高く長寿命の光源として、近年、照明や液晶テレビ、看板などへの利用が広がっています。当社は今後も引き続き顧客の様々なニーズに応じた製品開発を行い、事業拡大に努めていきたいと考えています。

(イルミフェイス®については、本誌p68でもご紹介しています。)



当社が展示したイルミフェイス®
—看板・案内板例

◆Light + Building 2012

会期：2012年4月15日～20日

会場：ドイツ メッセ・フランクフルト (Messe Frankfurt)

主催：メッセフランクフルト社

この展示会はドイツのフランクフルトで2年に一度開催される、照明や建築技術の世界最大級の見本市で、照明メーカーや建築技術メーカーを中心に最先端の製品・技術が展示されます。今回も欧州を中心に50の国と地域から2,352の出展者が新製品や新たなアイデアを展示し、世界各国から約20万人の来場者がありました。

当社は今回初めての出展で、展示ブース等の総合プロデューサーに、日本を代表する世界的照明デザイナーの石井幹子氏を迎え、「日本の色—和の色」をテーマに展示を行いました。有機EL照明のもつ「柔らかく、目に優しい自然な光」という特長に加え、当社高分子有機EL照明だから成しえた鮮やかな60色のパネルは、最先端の技術と伝統文化を融合させた展示として、来場者に好評を博し、大きな話題となりました。

なお、茶室をイメージした展示物は、筑波地区研究所のエントランスホールに設置されます。

(高分子有機EL照明については、本誌表紙ならびにp1でもご紹介しています。)



茶室をイメージした展示物

◆自動車技術展： 人とくるまのテクノロジー展2012

会期：2012年5月23日－25日

会場：パシフィコ横浜

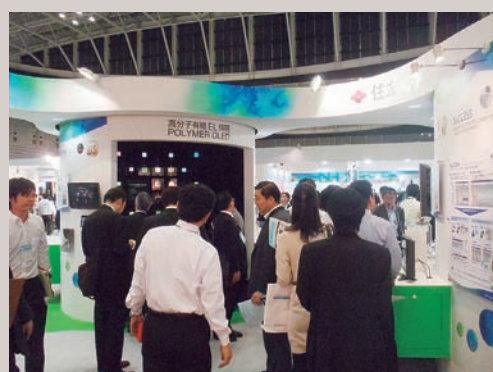
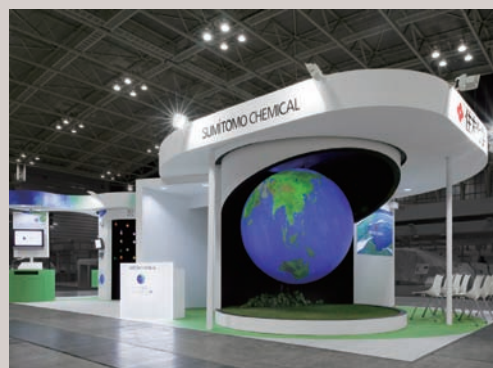
主催：公益社団法人 自動車技術会

「人とくるまのテクノロジー展 2012」は、本年度で21回目となる、くるまに関する最新技術・製品が集う日本最大の技術展で、当社グループは総合化学メーカー各社が参画を開始した一昨年から連続して出展いたしました。

今回は「かがくの夢、暮らしの中に」をコンセプトに社内全部門のメンバーと“夢は何か? ”、“当社は何か出来るのか?” から議論を進め、展示テーマを「あしたの地球に会いに行こう」として当社グループの想いと目指す製品・技術開発の方向性を、パルーン映像、大画面プレゼンテーションや開発製品毎のCGも用いて紹介いたしました。

展示会来場者は一昨年の記録を更新する7万人強の大盛況で、当社グループブースには、MCによるプレゼンテーションも含めて各展示コーナーは常に熱心な質疑応答の人波で溢れていました。

特別セッションとして、今回初の試みである当社、(株)三菱ケミカルHD、三井化学(株)の3社座談会が特設会場で開催され、当社からは川井石油化学品研究所長 兼 樹脂開発センター所長（現 ポリプロピレン事業部長）がパネリストとして、かがくの∞の可能性について質疑応答に参画いたしました。



健康・農業関連事業研究所

宝塚(兵庫県宝塚市)、大阪(大阪府大阪市)

社会に貢献する
新製品・新技術を創出する

研究所の沿革

健康・農業関連事業研究所は、宝塚地区（兵庫県宝塚市）と歌島地区（大阪府大阪市）の2か所に位置しています。宝塚地区では、農業化学品、家庭用殺虫剤や感染症予防技術の開発を行っています。歌島地区では、医薬化学品の効率的な合成法の開発を行っています。

住友化学(株)は農薬の研究を1955年に大阪工場内で開始し、1971年には宝塚地区に研究所を開設して研究拠点を移転しました。2007年に住化武田農薬(株)の農業科学研究所を統合し、今日に至っています。一方、歌島地区における医薬化学品の研究は、2004年に事業統合した住化ファインケム(株)から継承しています。



健康・農業関連事業研究所（宝塚）玄関

研究活動内容と開発した製品・技術

宝塚地区では、殺虫剤、殺菌剤、除草剤、植物成長調整剤、機能性肥料などの農業化学品、衛生害虫や不快害虫を駆除するための家庭用殺虫剤、寄生虫駆除用の動物薬などの分野において、新しい薬剤や技術の創出をめざして以下のような研究活動を行っています。

- ・新規化合物の設計、合成、作用性検討
- ・国内、海外の試験施設を活用した、薬剤の生物活性評価
- ・有効成分を、施用しやすい形態にしたり、徐放化したりするための製剤処方検討
- ・効率的で経済的な合成法の開発
- ・省力的で効果が高く、従来より安全な新規施用方法や新規施用装置の開発

これまでに、殺虫剤スミチオン®、ダントツ®、プレオ®、ディアナ®、殺菌剤スミレックス®、リンバー®、スタウト®、除草剤スミハープ®、フルミオ®、ゼータワン®をはじめとする農薬や、農薬入り被覆配合肥料薬一®等の機能性肥料、ペーパーズリン®、プラル®、エミネンス®/スミワン®、フェアリテール®等の家庭用

殺虫剤分野で多くの画期的な製品を生み出してきました。さらに、殺虫剤を練りこんだ蚊帳オリセット®ネットを開発し、アフリカを中心とするマラリア撲滅活動に大きな進歩をもたらしています。

歌島地区では、当社の誇る以下のような有機合成技術を駆使し、医薬化学品（原体および中間体）の効率的で競争力のある合成法を開発しています。

- ・不斉有機触媒反応
- ・芳香族クロスカップリング反応
- ・酵素反応
- ・高選択的アミド化法

当社は高度の生産技術開発力と合わせ、最先端の品質保証体制を有しており、国内外の多くの製薬会社に医薬化学品を供給しています。

研究所運営方針

健康・農業関連事業研究所は、「食糧・健康・環境への貢献」を長期方針として、「事業創造」「イノベーション」「他社との差別化」をめざして研究に取り組んでいます。「個性を尊重した調和」をスローガンに新規技術の創出に挑戦し、世界の農業生産の向上、人々の健康維持、生活環境の向上に貢献する新製品の継続的かつタイムリーな提供を実現します。



空から見た 健康・農業関連事業研究所（大阪）

国内事業所所在地

- 本社・支店
- 工場・研究所

健康・農業関連事業研究所(宝塚)

健康・農業関連事業研究所(大阪)

外部表彰受賞紹介



Kousei KURODA



Naoki TSUDA



Nobuaki SARTO



Satoshi NAKAMURA



Shinji ISAYAMA

◆平成23年度 農林水産技術会議 会長賞

健康・農業関連事業研究所
(現所属：住化テクノサービス(株))

黒田 幸生

健康・農業関連事業研究所
(現所属：健康・農業関連事業業務室)

津田 尚己

アグロ事業部

齊藤 修省

アグロ事業部

中村 知史

アグロ事業部

諫山 真二

業 績

「新規農薬製剤『プルート®MC』の開発と普及」

本研究成果は、マイクロカプセル製剤（ピリプロキシフェン9%含有）での飛散リスク軽減ならびに販売・普及面からも蚕毒事故の防止に努め、現在まで安全に運用されているうえ、農閑期の冬期に1回1成分での防除で、1シーズンを通して難防除害虫クワシロカイガラムシの防除技術を確立したことである。過去の慣行防除では夏期繁忙期を中心に最大3回6成分で防除していたのに対し、大幅な省力化と農薬成分の軽減を実現した画期的な施用方法である。以上の取り組みが高く評価され、今回の受賞につながった。



Noriyasu SAKAMOTO



Taro HIROSE



Shigeru SAITO



Kimitoshi UMEDA

◆平成24年度 日本農薬学会 業績賞（技術）

健康・農業関連事業研究所

坂本 典保

健康・農業関連事業研究所
(現所属：有機合成研究所)

広瀬 太郎

健康・農業関連事業研究所

齋藤 茂

健康・農業関連事業研究所
(現所属：国際アグロ事業部)

梅田 公利

業 績

「殺虫剤『ピリダリル』の創製と開発」

一般名「ピリダリル」、商品名「プレオ®フロアブル」は、住友化学(株)が独自に発明、開発した新規殺虫剤である。本剤は、野菜、果樹や棉の鱗翅目、アザミウマ目害虫に高い防除効果を示し、既存の殺虫剤に対して感受性が低下した害虫にも効果がある。さらに選択性が高いため、天敵や有用生物への影響も少なく、IPMに適合した殺虫剤である。これまでに日本およびアジア諸国、中東諸国、米国、オランダ等において登録を取得し、さらに登録国を拡大予定である。



Yasushi TANAKA



Hajime IKEDA



Yukari KAJIWARA



Keizaburo MINAMI



Takanori TABUCHI

◆平成24年度 日本雑草学会賞（技術賞）

健康・農業関連事業研究所 (現所属：住化グリーン(株))	田中	易
健康・農業関連事業研究所	池田	源
健康・農業関連事業研究所	梶原	ゆかり
健康・農業関連事業研究所 (現所属：アグロ事業部)	南	圭三郎
健康・農業関連事業研究所	田渕	学典

業 績

「水稻除草剤プロピリスルフロンの開発」

既存のスルホニル尿素（SU）系除草剤と抵抗性が交差しないSU化合物を見出し、それをリード化合物として探索研究を実施した結果、プロピリスルフロンを見出した。プロピリスルフロンは、水稻栽培において問題となるノビエ類、カヤツリグサ科雑草、広葉雑草といった広範囲の雑草に対する防除効果を有する。また、既存のSU化合物に対して抵抗性を発達させたバイオタイプに対しても所期の除草活性を示す。プロピリスルフロンの水稻に対する安全性は高く、水稻用除草剤として実用性を有する。



Seiya KUNIMASA



Makoto TASAKI

◆The 18th International Display Workshops 2011 (IDW '11)
IDW Outstanding Poster Paper Award

情報電子化学品研究所	國政	誠也
情報電子化学品研究所	田崎	誠

業 績

「Method for Quantitative Analysis of Unreacted Boric Acid in Polarizing Plates」

偏光板の必須原料であるホウ酸が、2010年にREACH規則（欧州の化学品法）の高懸念物質の候補物質となった。偏光板中のホウ酸は基材のポリビニルアルコールと結合しており規制の対象外であるが、それと未反応のホウ酸を区別して定量できる方法は未確立であった。今回、我々は偏光板を凍結粉碎し、未反応ホウ酸のみを捕捉するキレート抽出法を適用することで、偏光板中の未反応ホウ酸のみを高精度で定量する分析法を開発した。

主な投稿論文・口頭発表

(2011年7月1日～2011年12月31日)

高分子材料

環境負荷の低減に寄与するポリプロピレン／ポリ乳酸
アロイ

亀尾 幸司 (石油化学品研究所)

高分子, 60 (8), 519 (2011)

環境配慮型接着性樹脂「スミフィット」の開発

森本 順次, 永野 将史 (基礎化学品研究所)

コンバーテック, 2011年9月号, 70 (2011)

Structure Control of PE for Unique Properties

野末 佳伸 (石油化学品研究所)

The 4th Asian polyolefin Workshop 2011 (タイ), 2011
年7月24日－27日

Polypropylene Compounds for Automotive Applications

北山 威夫 (石油化学品研究所)

Asian Workshop on Polymer Processing (AWPP2011)
(中国), 2011年9月4日－7日

Polymer Alloy of Bio-Based Polymer and Polypropylene via Reactive Processing

穂坂 直 (石油化学品研究所)

Asian Workshop on Polymer Processing (AWPP2011)
(中国), 2011年9月4日－7日

Tailored Polypropylene / Layered Silicate Nanocomposites

中嶋 浩善 (石油化学品研究所)

第9回日中先進高分子材料研究討論会 (中国), 2011年
9月17日－20日

Material Innovation for Environmental and Cost Benefits in Airbag Cover Applications

松永 和之 (石油化学品研究所)

SPE Automotive TPO Global Conference (米国), 2011
年10月2日－5日

Manganese Complexes with Scorpionate Ligands for Olefin Polymerization

並河 正明, 藤澤 清史* (石油化学品研究所, *茨城
大学)

International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011) (奈良), 2011年12月4日－8日

有機繊維強化ポリプロピレンの設計

渡邊 堅二 (石油化学品研究所)

第6回次世代ポリオレフィン総合研究会 (東京), 2011
年8月4日－5日

可溶性LCPを用いた高放熱基板の開発

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

第21回マイクロエレクトロニクスシンポジウム MES2011
(大阪), 2011年9月8日－9日

PEN繊維強化ポリプロピレンーX線CTを活用した材料設計ー

渡邊 堅二 (石油化学品研究所)

プラスチック成形加工学会 第19回秋季大会 (秋田),
2011年10月14日－15日

LCPの高熱伝導性を活かした新規用途の開拓

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

日本接着学会 関西H&I研究会 第29回研究会 (京都),
2011年11月1日

LCPの技術革新と新規用途分野の開拓

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

INCHEM TOKYO 2011 産官学マッチングフォーラム
(東京), 2011年11月16日

LCPのLED周辺部材への展開

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

大阪市立工業研究所 第85回ニューフロンティア材料
部会例会 (大阪), 2011年11月17日

無機・金属材料

超高純度金属細線による伝熱冷却Iー高純度アルミニウムー

都丸 隆行*, 星河 浩介, 田渕 宏, 新富 孝和* (基礎
化学品研究所, *高エネルギー加速器研究機構)

低温工学, 46 (7), 415 (2011)

超高真空溶解による6Nアルミニウム素材の高純度化

李木 経孝*, 中村 格芳*, 渡邊 真彦*, 星河 浩介,

田淵 宏, 大園 洋仁* (基礎化学品研究所, *広島国際学院大学)

日本金属学会誌, 75 (10), 539 (2011)

Fabrication and Characterization of a New Yellow Light Emitting Silicate Phosphor with High Humidity Resistance

梅田 鉄, 川上 義貴, 今成 裕一郎 (基礎化学品研究所)
THE PHOSPHOR SAFARI (International Symposium for Phosphor Materials 2011) (新潟), 2011年11月21日-23日

帯溶融精製により一部不純物を除去したアルミニウム素材の超高真空溶解精製

桐畑 敦*, 中村 格芳*, 田中 喜三郎*, 李木 経孝*, 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 中四国支部 鉄鋼第54回・金属第51回 合同講演大会 (岡山), 2011年8月8日-9日

高純度アルミニウムの製法と伝導特性

星河 浩介, 恵 智裕, 田淵 宏, 都丸 隆行*, 佐々木 憲一*, 新富 孝和* (基礎化学品研究所, *高エネルギー加速器研究機構)

低温工学・超電導学会 先端的極低温冷却技術調査研究会 (茨城), 2011年10月6日

帯溶融精製により一部不純物を除去したアルミニウム素材の超高真空溶解精製

桐畑 敦*, 中村 格芳*, 田中 喜三郎*, 李木 経孝*, 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2011年秋期(第149回)講演大会 (沖縄), 2011年11月7日-9日

超高純度アルミニウムの帯溶融精製における溶融帯移動速度の影響

中村 格芳*, 渡邊 真彦*, 田中 喜三郎*, 李木 経孝*, 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2011年秋期(第149回)講演大会 (沖縄), 2011年11月7日-9日

チタン酸アルミニウム製ディーゼル・パーティキュレート・フィルタの開発 -製品設計・特性評価-

小森 照夫, 根本 明欣 (基礎化学品研究所)

自動車技術会 第10回PM測定評価部門委員会 (東京), 2011年11月17日

高活性可視光応答型光触媒「iLUMiO®」の開発

酒谷 能彰 (基礎化学品研究所)

化学工学会中国四国支部, 中国地区化学工学懇話会主催セミナー「次世代の環境・革新的新エネルギー技術」(広島), 2011年11月18日

高活性可視光応答型光触媒「iLUMiO®」の開発と用途展開

酒谷 能彰, 高見 仁, 曾我部 康平 (基礎化学品研究所)
 光機能材料研究会 第18回シンポジウム「光触媒反応の最近の展開」(東京), 2011年12月12日

精密化学 (有機ファイン) 関連製品

A Study on Carbon Black (CB) Filled Natural Rubber Compositions Including S-(3-Aminopropyl) Thio-sulfuric Acid and Its Salt

竹内 謙一 (基礎化学品研究所)

The Kick-off Symposium for the Project "Establishment of Carbon-Cycle-System with Natural Rubber" (ベトナム), 2011年8月2日-5日

Hybrid-Type Antioxidant for Stretch Film

佐藤 奈津子 (基礎化学品研究所)

STRETCH & SHRINK FILM 2011 (米国), 2011年10月11日-12日

農 業 化 学 関 連 製 品

Multimodal Pyrethroid Resistance in Malaria Vectors, *Anopheles gambiae* s.s., *Anopheles arabiensis*, and *Anopheles funestus* s.s. in Western Kenya

川田 均*¹, G. O. Dida*^{2,4}, 大橋 和典, 駒形 修*³, 葛西 真治*³, 富田 隆史*³, G. Sonye*⁴, 前川 芳秀*¹, C. Mwatele*⁵, S. M. Njenga*⁵, C. Mwandawiro*⁶, 皆川 昇*¹, 高木 正洋*¹ (健康・農業関連事業研究所, *¹長崎

大学, *²Maseno University, Kenya, *³国立感染症研究所, *⁴Springs of Hope, Mbita, Kenya, *⁵Eastern and Southern Africa Centre of International Parasite Control, Kenya, *⁶Kenya Medical Research Institute, Kenya)
PLoS ONE, **6** (8), e22574 (2011)

Evaluation of Novel Sulfonylurea Derivatives with a Fused Heterocyclic Moiety as Paddy Herbicides That Control Sulfonylurea-Resistant Weeds

池田 源, 大和 誠司, 梶原 ゆかり, 西山 孝行, 田渕 学典, 田中 易* (健康・農業関連事業研究所, *住化グリーン(株))

Weed Biology and Management, **11** (3), 167 (2011)

Effect of Core Material on Breaking Behavior of Self-Bursting Microcapsules

津田 尚己, 大坪 敏朗, 藤 正督* (健康・農業関連事業研究所, *名古屋工業大学)

Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences, **1** (4), 51 (2011)

殺虫剤概説

田中 嘉人 (健康・農業関連事業研究所)

ペストロジー, **26** (2), 69 (2011)

家庭用殺虫剤の現状と今後の展望

大河原 雄一 (健康・農業関連事業研究所)

都市有害生物管理, **1** (2), 183 (2011)

Propyrisulfuron, a New Sulfonylurea Herbicide for Rice

池田 源, 稲葉 絢子, 梶原 ゆかり, 田中 易* (健康・農業関連事業研究所, *住化グリーン(株))

23rd Asian-Pacific Weed Science Society Conference (オーストラリア), 2011年9月25日-30日

新規水稲用除草剤プロピリスルフロンの含有ジャンボ剤の製剤特性

岡野 祥明, 大脇 真紀*, 門脇 敦, 塚本 修 (健康・農業関連事業研究所, *知的財産部)

日本農薬学会 第31回農薬製剤・施用法シンポジウム (茨城), 2011年9月29日-30日

新規水稲用除草剤プロピリスルフロンの創製

梶原 ゆかり (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 第26回農薬デザイン研究会 (京都), 2011年11月10日

新規水田用除草剤プロピリスルフロンの創製

伊藤 滋之 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 第26回農薬デザイン研究会 (京都), 2011年11月10日

農薬研究開発の現状

采女 英樹 (健康・農業関連事業研究所)

日本化学会 平成23年度北陸地区講演会と研究発表会 (石川), 2011年11月18日

半 導 体 関 連 製 品

Germanium Layer Transfer with Epitaxial Lift-off Technique

前田 辰郎*², 石井 裕之*², 板谷 太郎*², 安田 哲二*², 高田 朋幸, 秦 雅彦*¹ (筑波開発研究所, *¹先端材料探索研究所, *²(独)産業技術総合研究所)

2011 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2011) (愛知), 2011年9月28日-30日

A Chemical Aspect on Epitaxial Growth of III-V Compound Semiconductors Using MOCVD

秦 雅彦 (先端材料探索研究所)

Workshop "Current and Future Technologies of MOCVD" (韓国), 2011年11月10日

Development of Organic Semiconductor Materials

吉川 栄二, Christopher Newsome* (筑波開発研究所, *Cambridge Display Technology, Ltd.)

IWFPE 2011 (International Workshop on Flexible & Printable Electronics) (韓国), 2011年11月16日-18日

光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

Effect of Excited State Interactions on the Efficiency and Lifetime in PLED

秋野 喜彦, 山田 武, 津幡 義昭, 関根 千津 (筑波研究所)

2011 SPIE Optics & Photonics (米国), 2011年8月21日－25日

Finite Difference Time Domain Methods to Solve Problems in Electromagnetic Scattering and Propagation: New Developments and Extensions

James B. Cole*, 岡田 直樹*, 芭奈慈 シャッショティー (情報電子化学品研究所, *筑波大学)

Second International Conference on Trends in Optics and Photonics (インド), 2011年12月7日－9日

π 共役系高分子の現状と将来展望

津幡 義昭, 山田 武 (筑波研究所)

高分子学会 11-1有機エレクトロニクス研究会 (東京), 2011年7月1日

高分子OLED材料・デバイスとパネル応用

山内 掌吾 (筑波研究所)

日本学術振興会 光電相互変換第125委員会本委員会 第213回EL分科会 第39回合同研究会 (東京), 2011年7月15日

光る高分子：高分子有機EL材料の開発と今後の展望

山田 武, 津幡 義昭 (筑波研究所)

2011年秋期第72回応用物理学会学術講演会 特別シンポジウム「有機EL研究開発25年：これまでとこれから」(山形), 2011年8月29日

高分子発光材料の最新技術動向と今後の展望について

山田 武 (筑波開発研究所)

FPD International フォーラム2011 (神奈川), 2011年10月25日－27日

エ ネ ル ギ ー 関 連 製 品

有機薄膜太陽電池とポリマー材料の開発動向

三宅 邦仁, 吉村 研 (筑波開発研究所)

工業材料, 2011年9月号 (Vol.59 No.9), 27 (2011)

Enhanced Chemical Durability of Hydrocarbon Electrolyte Membrane with Pd

栗田 寛之, 齋藤 伸*¹, 中村 明彦, 眞田 隆*² (筑波

開発研究所, *¹技術・経営企画室, *²先端材料探索研究所)

220th ECS Meeting (米国), 2011年10月9日－14日

Influence of Pt Band on the Chemical Durability of Hydrocarbon Electrolyte Membrane

栗田 寛之, 坂井 大雅, 齋藤 伸*¹, 中村 明彦, 眞田 隆*² (筑波開発研究所, *¹技術・経営企画室, *²先端材料探索研究所)

220th ECS Meeting (米国), 2011年10月9日－14日

Highly Efficient Solar Cell Based on Conjugated Polymers

吉村 研, 加藤 岳仁, 三谷 明子*¹, 上谷 保則, 三宅 邦仁, 松本 恵*², 早瀬 修一*², 伊藤 敏幸*² (筑波開発研究所, *¹先端材料探索研究所, *²鳥取大学)

2011 MRS Fall Meeting & Exhibit (米国), 2011年11月28日－12月2日

Highly Efficient Solar Cells Based on Conjugated Polymers

三宅 邦仁 (筑波開発研究所)

21st International Photovoltaic Science and Engineering Conference (PVSEC-21) (福岡), 2011年11月28日－12月2日

Rapid Vapor Deposition of Porous Si Anodes for Lithium Ion Batteries and Control of their Interface with Cu Collector Electrodes

李 重昊*, 松本 慎吾, 山本 武継, 野田 優* (筑波開発研究所, *東京大学)

化学工学会第43回秋季大会 (愛知), 2011年9月14日－16日

定置用燃料電池システムの低コスト化のためのMEA高性能化

中村 明彦 (筑波開発研究所)

NEDO燃料電池・水素技術開発 平成22年度成果報告シンポジウム (東京), 2011年10月3日－4日

高性能有機薄膜太陽電池の開発

清家 崇広 (筑波開発研究所)

電気化学会関東支部 第47回学際領域セミナー「有機

エレクトロニクスデバイスの未来—色素増感太陽電池、有機薄膜太陽電池、有機トランジスタ」(東京), 2011年10月14日

ナトリウムイオン電池用Sn系電極の電気化学特性

松浦 祐多*, 石川 徹*, 村田 渉*, 藪内 直明*, 久世 智, 駒場 慎一* (筑波開発研究所, *東京理科大学)
電気化学会 第52回電池討論会 (東京), 2011年10月17日-20日

アルミニウム-空気電池 高純度アルミニウムの可能性

山口 滝太郎, 島野 哲, 中根 堅次 (筑波開発研究所)
電気化学会 第52回電池討論会 (東京), 2011年10月17日-20日

フレロピロリジン誘導体の軌道エネルギーに対する置換基効果

早瀬 修一*, 松本 恵*, 吉村 研, 上谷 保則, 伊藤 敏幸* (筑波開発研究所, *鳥取大学)
日本化学会 第34回情報化学討論会 (長崎), 2011年11月12日-13日

有機薄膜太陽電池に利用可能なフレロピロリジン誘導体の分子設計

作道 成樹*, 吉村 研, 上谷 保則, 松本 恵*, 早瀬 秀一*, 川面 基*, 伊藤 敏幸* (筑波開発研究所, *鳥取大学)
第38回有機典型元素化学討論会 (石川), 2011年12月7日-9日

有機薄膜太陽電池に利用可能なフレロピロリジン誘導体の分子設計

吉村 研, 作道 成樹*, 松本 恵*, 上谷 保則, 早瀬 秀一*, 川面 基*, 伊藤 敏幸* (筑波開発研究所, *鳥取大学)
中国地域太陽電池フォーラム 産学官ビジネスマッチング交流会 (広島), 2011年12月13日

有機合成

クロスカップリング反応の応用 —高分子発光材料の重合法—

池平 秀行 (フェロー)
月刊ファインケミカル, 2011年12月号, 56 (2011)

Process Development for (R)-Baclofen Using Takemoto Thiourea Catalyst

竹田 昌央, 安岡 順一*¹, 加藤 洋史*², 村上 和夫*³, 池本 哲哉 (健康・農業関連事業研究所, *¹医薬化学品事業部, *²基礎化学品研究所, *³事業化推進室)

The 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2011) (京都), 2011年8月10日-12日

電子求引性置換基を有するジチエノシロール誘導体の合成と発光特性

富永 勇太*, 水雲 智信*, 大下 浄治*, 小林 憲史, 東村 秀之 (先端材料探索研究所, *広島大学)
近畿化学協会 第58回有機金属化学討論会 (愛知), 2011年9月7日-9日

触媒

Novel Oxygen Reduction Catalyst based on Adjacent Dinuclear Complexes for PEFC

古志野 伸能, 松永 忠史, 岩田 真叔, 東村 秀之, 岡田 達弘* (先端材料探索研究所, *(株)つくば燃料電池研究所)

62nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry (新潟), 2011年9月11日-16日

Synthesis of Visible-Light Responsive Metal-Organic Framework (MOF) Photocatalyst for Efficient Hydrogen Production

鳥屋尾 隆*, 齋藤 雅和*, 堀内 悠*, 岩田 真叔, 東村 秀之, 松岡 雅也* (先端材料探索研究所, *大阪府立大学)

International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (奈良), 2011年12月4日-8日

可視光応答型Metal-Organic Framework (MOF) 光触媒の設計と光水素生成反応への応用

堀内 悠*, 鳥屋尾 隆*, 齋藤 雅和*, 岩田 真叔, 東村 秀之, 松岡 雅也* (先端材料探索研究所, *大阪府立大学)

第30回固体・表面光化学討論会（長野），2011年 11月
21日－22日

種々の有機リンカーを用いたMetal-Organic Framework (MOF) 光触媒の創製とその上での水素生成反応
鳥屋尾 隆^{*}，齋藤 雅和^{*}，堀内 悠^{*}，岩田 真叔，東村
秀之，松岡 雅也^{*}（先端材料探索研究所，^{*}大阪府立
大学）

第27回ゼオライト研究発表会（大阪），2011年12月1
日－2日

バイオプロセス

有用物質生産のための生体触媒研究開発

朝子 弘之（有機合成研究所）

触媒学会 第108回触媒討論会（北海道），2011年9月20
日－22日

化学工学

アルカリ熱水によるヒダントイン誘導体の加水分解反応
古泉 善行，和田 真輔^{*}，船造 俊考^{*}（生産技術セン
ター，^{*}中央大学）

化学工学会第43回秋期大会（愛知），2011年9月14日－
16日

無機化学

**Electrochemical Properties of Li_2MnO_3 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）

18th International Conference on Solid State Ionics
（ポーランド），2011年7月3日－8日

**Electrochemical Properties of Li_2MnO_3 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（筑波開発研究所，^{*1}東京工
業大学，^{*2}高エネルギー加速器研究機構）

*62nd Annual Meeting of the International Society of
Electrochemistry*（新潟），2011年9月11日－16日

**Crystal Structure and Electrochemical Properties
of $\text{Li}(\text{Ni}_{0.5-x}\text{Mn}_{0.5-y}\text{Fe}_{x+y})\text{O}_2$ ($0 \leq x+y \leq 0.05$, $x > y$)
Cathode Materials**

今成 裕一郎，中根 堅次，眞田 隆^{*}（筑波開発研究所，
^{*}先端材料探索研究所）

220th ECS Meeting（米国），2011年10月9日－14日

**Combinatorial Exploration of Newly Pseudo-Quin-
tenary Layered-Type Li-Ni-Co-Fe-Ti Oxides**

藤本 憲次郎^{*}，菅野 智之^{*}，池澤 慶太^{*}，伊藤 滋^{*}，
今成 裕一郎，坂井 舞子，中根 堅次（筑波開発研究所，
^{*}東京理科大学）

2011 MRS Fall Meeting & Exhibit（米国），2011年11
月28日－12月2日

**Preparation of Pseudo-Ternary and -Quaternary
 $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_{9+\delta}$ -Type Compounds by Electrostatic Spray
Deposition Method**

櫻井 はるか^{*}，坂井 舞子，伊藤 滋^{*}，藤本 憲次郎^{*}
（筑波開発研究所，^{*}東京理科大学）

2011 MRS Fall Meeting & Exhibit（米国），2011年11
月28日－12月2日

高分子成形加工

**Study on Silver Streak Generation in Downstream
Area of Rib During Injection Molding**

韓 雪（樹脂開発センター）

Asian Workshop on Polymer Processing (AWPP2011)
（中国），2011年9月4日－7日

フィルム加工におけるネックイン現象と粘弾性の関係
城本 征治（樹脂開発センター）

プラスチック成形加工学会第110回企画委員会 ミニ講
演会（東京），2011年8月5日

ウエルドライン制御を目的とした射出成形用金型の最
適設計方法（その2）－複数のウエルドラインの制御
に関する検討－

廣田 知生（樹脂開発センター）

プラスチック成形加工学会 第19回秋季大会（秋田），
2011年10月14日－15日

ポリプロピレン／エラストマー複合材料の射出成形における傾斜構造発現

森富 悟, 片山 新吾 (石油化学品研究所)

第23回高分子加工技術討論会 (愛知), 2011年10月17日－18日

分析物性関連

Method for Quantitative Analysis of Unreacted Boric Acid in Polarizing Plates

森本 真次, 松元 浩二, 國政 誠也, 山田 公美, 田崎 誠, 肥後 篤 (情報電子化学品研究所)

IDW'11 (The 18th International Display Workshops) (愛知), 2011年12月7日－9日

Direct Chiral Separation of Pyrethroid Isomers by HPLC with Chiral Stationary Phases

岡本 昌彦 (有機合成研究所)

242nd ACS National Meeting (米国), 2011年8月28日－9月1日

高出力リチウム二次電池用正極材料の中性子結晶構造解析

塩屋 俊直 (先端材料探索研究所)

中性子産業利用推進協議会 季報「四季」, 13, 4 (2011)

斜入射広角X線散乱装置の性能評価

濱松 浩, 吉田 秀和 (先端材料探索研究所)

フロンティアソフトマター開発専用ビームライン産学連合体 第1回研究発表会 (大阪), 2011年11月8日

コンピューター利用・情報関連

プラント制御診断技術の開発と適用展開

久下本 秀和, 吉村 誠司, 橋爪 悟, 影山 孝, 山本 透* (生産技術センター, *広島大学)

計測自動制御学会論文集, 47 (9), 388 (2011)

遷移金属錯体触媒を用いたカップリング反応メカニズムの理論研究

後藤 文郷 (有機合成研究所)

平成21, 22年度東京工業大学TSUBAME戦略分野利用推進課題成果報告書, (2011)

DEM-CFD Coupling Simulation of Fluidized Behavior of Geldart's Group A Particles –A Contact Force Model for Expressing Adhesion Force–

児林 智成, 島田 直樹, 田中 敏嗣* (生産技術センター, *大阪大学)

ASME-JSME-KSME Joint Fluids Engineering Conference 2011 (静岡), 2011年7月24日－29日

Large-Scale Electronic Structure Calculation with ELSEs and It's Application to Conjugated Polymer

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 (先端材料探索研究所, *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)

The Seventh Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP-VII) (東京), 2011年9月2日－8日

Liquid Mixing in a Bubble Column

島田 直樹, 齊木 理奈, ダール アビナーブ, 水田 敬*¹, 富山 明男*² (生産技術センター, *¹鹿児島大学, *²神戸大学)

1st International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (石川), 2011年10月4日－7日

DEM-CFDカップリングシミュレーションによるA粒子流動層の解析 (動的付着力モデルとその適用範囲について)

児林 智成, 田中 敏嗣* (生産技術センター, *大阪大学)

日本混相流学会年会講演会2011 (京都), 2011年8月6日－8日

有機合成におけるケモインフォマティクス

田中 章夫 (有機合成研究所)

化学工学会統合化学工学分科会 2011年第3回研究会 (東京), 2011年10月7日

新規起業におけるプラント運転訓練シミュレータの開発と活用

平石 康晃, 橋爪 悟 (生産技術センター)

平成23年度 第45回日本芳香族工業大会 技術・研究発表会 (滋賀), 2011年10月13日

遷移金属錯体触媒を用いたカップリング反応の理論研究

田中 章夫 (有機合成研究所)

先端研究施設共用促進事業「みんなのスパコン」TSUB-AMEによるペタスケールの飛翔 共用促進シンポジウム (東京), 2011年10月19日

理論計算に基づく有機半導体材料の開発

栗田 靖之 (先端材料探索研究所)

先端研究施設共用促進事業「みんなのスパコン」TSUB-AMEによるペタスケールの飛翔 共用促進シンポジウム (東京), 2011年10月19日

合成経路設計システムと合成研究における意義

高島 哲彦 (有機合成研究所)

日本化学会 第34回情報化学討論会 (長崎), 2011年11月12日-13日

気泡塔反応装置のシミュレーション

島田 直樹 (生産技術センター)

分離技術会 講習会「気泡塔反応装置の基礎から応用まで」(東京), 2011年11月25日

生 物 環 境 安 全 性 評 価

Analysis of Altered Gene Expression Specific to Embryotoxic Chemical Treatment during Embryonic Stem Cell Differentiation into Myocardiac and Neural Cells

鈴木 紀之, 安藤 寛, 住田 佳代, 堀江 宣行, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

The Journal of Toxicological Sciences, **36** (5), 569 (2011)

Photoinduced Oxidation of the Insecticide Phenothrin on Soil Surfaces

鈴木 祐介, Andrea Lopez*, Marian Ponte*, 藤澤 卓生, Luis O. Ruza*, 片木 敏行 (生物環境科学研究所, *PTRL-West, Inc.)

Journal of Agricultural and Food Chemistry, **59** (18), 10182 (2011)

Degradation of Flumioxazin in Illuminated Water-Sediment Systems

柴田 敦司, 小高 理香, 藤澤 卓生, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)

Journal of Agricultural and Food Chemistry, **59** (20), 11186 (2011)

Evaluation of Novel High-Throughput Embryonic Stem Cell Tests with New Molecular Markers for Screening Embryotoxic Chemicals In Vitro

鈴木 紀之, 安藤 寛, 山下 典久, 堀江 宣行, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

Toxicological Sciences, **124** (2), 460 (2011)

Photodegradation of Insecticide Metofluthrin on Soil, Clay Minerals and Glass Surfaces

西村 博仁, 鈴木 祐介, 西山 真弘, 藤澤 卓生, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会誌, **36** (3), 376 (2011)

ES細胞を用いた毒性試験の開発

斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

第38回日本トキシコロジー学会学術年会 (神奈川), 2011年7月11日-13日

欧米における農薬の生態影響評価・最前線

片木 敏行 (生物環境科学研究所)

日本学術会議 公開シンポジウム「食料生産から生物多様性を考える」(愛知), 2011年7月15日

Developmental Neurotoxicity Guideline Study: Problems in Methodology, Evaluation and Regulation

辻 良三 (生物環境科学研究所)

第51回日本先天異常学会学術年会 DNTシンポジウム (東京), 2011年7月22日

Wistar Hannover系ラットの肝臓に認められた自然発生性鉄沈着の肝細胞へ与える影響

串田 昌彦, 緒方 敬子, 宮田 かおり (生物環境科学研究所)

第152回日本獣医学会学術集会 (大阪), 2011年9月19日-21日

マウスES細胞を用いた新規発生毒性予測試験法

(Hand-EST法およびCmya1-EST法) の施設間差検討試験

鈴木 紀之, 小関 直輝^{*1}, 木村 裕^{*2}, 相場 節也^{*2}, 豊泉 友康^{*3}, 渡辺 美香^{*3}, 太田 亮^{*3}, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所, ^{*1}大日本住友製薬(株), ^{*2}東北大学, ^{*3}(財)食品薬品安全センター)

第24回日本動物実験代替法学会学術大会 (宮城), 2011年11月10日-12日

安全工学

Safety Training in Sumitomo Chemical for Preventing Fire and Explosion

太田 潔, コウハクル ワサナ (生産技術センター)

Hazards AP (The 1st Hazards Asia Pacific symposium) (マレーシア), 2011年9月27日-29日

Development of New Thermal Evaluation Technique

太田 潔, コウハクル ワサナ (生産技術センター)

Hazards AP (The 1st Hazards Asia Pacific symposium) (マレーシア), 2011年9月27日-29日

設備材料工学

強磁性管用特殊磁化プローブの開発

多田 豊和, 末次 秀彦, 森 久和, 小坂 大吾^{*}, 橋本 光男^{*} (生産技術センター, ^{*}職業能力開発総合大学) 検査技術, 2011年11月号, 7(2011)

10年間使用した化学プラント用GFRPタンクの超音波による劣化評価

中田 幹俊, 中嶋 惇^{*1}, 酒井 哲也^{*1}, 矢野 耕也^{*1}, 久保内 昌敏^{*2} (生産技術センター, ^{*1}日本大学, ^{*2}東京工業大学)

第18回日本材料科学会若手討論会 (神奈川), 2011年9月2日

超音波による耐食FRP製機器の劣化評価と検査の有効性

中田 幹俊, 草野 正大^{*1}, 久保内 昌敏^{*1}, 青木 才子^{*1}, 酒井 哲也^{*2} (生産技術センター, ^{*1}東京工業大学, ^{*2}日本大学)

化学工学会第43回秋期大会 (愛知), 2011年9月14日-16日

減肉を生じた化学プラント設備への信頼性手法適用事例

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

日本学術会議 JCROSSAR 2011 (第7回構造物の安全性・信頼性に関する国内シンポジウム) (東京), 2011年10月12日-14日

硝酸、硫酸環境の特徴と事例

矢野 昌也 (生産技術センター)

腐食防食協会 第173回腐食防食シンポジウム「化学プラントの腐食事例とその解析」(東京), 2011年10月13日

ライフサイエンス

Adipokine Ganglioside GM2 Activator Protein Stimulates Insulin Secretion

東 清史, 久保 秀樹, 渡邊 弘幸^{*2}, 藤森 功^{*3}, 三上 寿幸^{*4}, 金子 秀雄^{*1} (生物環境科学研究所, ^{*1}生物環境科学研究所 (現 (株)住化情報技術センター), ^{*2}高知大学, ^{*3}大阪薬科大学, ^{*4}大日本住友製薬(株))

FEBS Letters, **585** (16), 2587 (2011)

XLGaolf Regulates Expression of p27Kip1 in a CSN5 and CDK2 Dependent Manner

秋田 一雅, 高橋 康彦, 高田 尚子, 関口 美知留, 片岡 正樹, 斎藤 幸一, 富ヶ原 祥隆^{*} (生物環境科学研究所, ^{*}人事部)

Biochemical and Biophysical Research Communications, **416** (3-4), 385 (2011)

Effects of DMSO on Gene Expression in Human and Rat Hepatocytes

住田 佳代, 五十嵐 芳暢^{*1}, 鳥塚 尚樹^{*2}, 松下 智哉^{*3}, 阿部 香織^{*4}, 青木 幹雄^{*5}, 漆谷 徹郎^{*1,6}, 山田 弘^{*1}, 大野 泰雄^{*7} (生物環境科学研究所, ^{*1}(独)医薬基盤研究所, トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト (TGP2), ^{*2}エーザイ(株), ^{*3}中外製薬(株), ^{*4}大塚製薬(株), ^{*5}大日本住友製薬(株), ^{*6}同志社女子大学, ^{*7}国立医薬品食品衛生研究所)

Human & Experimental Toxicology, **30** (10), 1701 (2011)

Involvement of GM2AP in the Development of Obesity-Related Disorders

東 清史, 三上 寿幸*², 金子 秀雄*¹ (生物環境科学研究所, *¹生物環境科学研究所 (現 (株)住化情報技術センター), *²大日本住友製薬(株))

第16回アディポサイエンス研究会シンポジウム (大阪), 2011年8月20日

アミノ酸添加低蛋白質飼料がブロイラーの飼養成績および窒素出納に及ぼす影響

高田 良三*¹, 長田 隆*², 高木 智*³, 塔ノ上 毅, 萩森 一郎*⁴ (アニマルニュートリション事業部, *¹新潟大学, *²(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所, *³味の素(株), *⁴(株)NAS研究所)

日本畜産学会第114回大会 (青森), 2011年8月26日－27日

アミノ酸添加低蛋白質飼料のブロイラー排泄ふん尿由来の温室効果ガス発生抑制効果

長田 隆*¹, 萩野 暁史*¹, 高田 良三*², 高木 智*³, 塔ノ上 毅, 萩森 一郎*⁴ (アニマルニュートリション事業部, *¹(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所, *²新潟大学, *³味の素(株), *⁴(株)NAS研究所)

日本畜産学会第114回大会 (青森), 2011年8月26日－27日

がん特異的なDNAメチル化の高感度検出法の開発

樽井 弘和, 佐藤 日出夫, 富ヶ原 祥隆* (生物環境科学研究所, *人事部)

第70回日本癌学会学術総会 (愛知), 2011年10月3日－5日

DNAメチル化を指標としたがんマーカーの探索法の開発

樽井 弘和, 佐藤 日出夫, 富ヶ原 祥隆* (生物環境科学研究所, *人事部)

第70回日本癌学会学術総会 (愛知), 2011年10月3日－5日

アルゼンチンアリにおける繁殖干涉 I, II

砂村 栄力 (健康・農業関連事業研究所)

日本環境動物昆虫学会 第23回年次大会 (宮崎), 2011年11月12日－13日

骨髓細胞に由来する新たな肝線維化改善・再生促進因子の同定と臨床応用

福光 寛*, 東山 礼一*, 中尾 祥絵*, 皆川 香織*, 茂呂 忠*, 三上 健一郎*, 住吉 秀明*, 山岡 華児*, 東 清史, 斎藤 幸一, 稲垣 豊* (生物環境科学研究所, *東海大学)

第25回肝臓洞壁細胞研究会学術集会 (東京), 2011年12月17日－18日



長時間の有機合成反応に対応した新設無人実験設備
(筑波開発研究所)

住友化学 2012 発刊にあたって

住友化学2012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。

2012年6月

(無断転載を禁ず)

住友化学 2012

発行 平成24年6月29日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 石飛 修

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>

