

巻頭言

リスクサイエンス研究教育の拠点形成に向けて

九州大学大学院理学研究院 化学部門
構造機能生化学 教授 下東康幸

この春、九州大学理学研究院を中心として「リスクサイエンス」研究教育拠点の核形成が始まった。はからずも、私とその取りまとめ役を務めており、ここでは「リスクサイエンス研究教育」の理念など、概略をご紹介したい。

高度な科学文明の恩恵を最大限に享受する現代社会において、化学物質、ウイルス、細菌、蛋白質、アレルゲン、動物毒、植物毒、微量金属元素、重金属元素、放射性元素などさまざまな要因が、ヒトを含む動物一般に多種多様な有害なリスク要因となり、生命の安全性や生活の安心・安全性のみならず、地球環境生態系を脅かしている。こうしたなか、統括的、学際的な教育・研究領域「リスクサイエンス」の確立が国際的に切望されている。この「リスクサイエンス」は、①リスク要因およびリスクを科学的に研究、分析する『リスクリサーチ』、②リスクを生み出す原因の特定し、検出する方法の開発、対策・対処方法を開発する『リスクアセスメント』、③原因となる物質についての情報作成・発信、市民の安全・安心保障のためパブリック説明する『リスクコミュニケーション』、さらには、④こうしたリスク物質の管理・運用についての施策対応、安全・安心の確保・指導などをはかる『リスクマネジメント』の4つを骨格とする。

「リスクサイエンス」研究展開の重要性について、例えば、「第3期科学技術基本計画」においては、国民生活の安全性確保のための施策を重要な科学技術振興の推進課題と捉え、「健康と安全を守る～安心・安全で質の高い生活のできる国の実現に向けて～」を最も重要な中心課題の一つに

据えている。そして、「既存の分野区分を越え課題解決に必要な研究者の知恵が自在に結集される研究開発を促進するなど、異分野間の知的な触発や融合を促す環境を整える必要がある」と詠い、こうした「新興領域・融合領域へ機動的に対応しイノベーションに適切につなげていくことに十分に配慮して進める」としている。「リスクサイエンス」学術新領域は、まさにこうした包括的な研究教育の基盤創成を図ろうとするものであり、国際的にも緊要の課題として大きく注目されている。

この度の拠点形成に向けては、「リスクサイエンス」研究の体系的な展開・推進のために、理学、医学、薬学、工学、農学、社会学、経済学、心理学、教育学など、従来の枠を越えた学際的、文理融合型の研究分野、研究領域の結集を呼びかけ、その多くが呼応した。そして、これらを基盤とした「リスクサイエンス」特有の研究教育プログラムの確立、プロジェクト研究の展開を図ろうとしている。さまざまな観点に立脚して初めて新たな芽吹きが可能となる。なかでも、産業界の参加を切要のものとするプログラムとして、産学協同研究教育プログラム (Educational-Industrial Complex Research Program) の推進を必須としている。産官学が「リスクサイエンス研究教育」において大同・拠点化することで有機的連携と実質的協同・共同が可能となり、調和のとれた拠点教育研究の展開から、生命の安全、生活の安心、癒しの環境・生態系が保証される地球を育む活動が可能となる。今、「リスクサイエンス」研究のグローバルな新展開が強く期待されている。

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CONTENTS

●巻頭言 リスクサイエンス研究教育の拠点形成に向けて
九州大学大学院理学研究院 化学部門 構造機能生化学
教授 下東康幸先生

●技術紹介 細菌を用いる光復帰突然変異試験
早期発ガンに関連した遺伝子群のネットワーク解析
新規高性能カラム L-column2 ODS の紹介

●トピックス Peer Review 報告
PFOS問題に関する最新の動向

●部門紹介 化学物質安全部門～日田事業所～

●本機構の活動から 2007分析展出版

●シリーズ解説 材料・製品の評価技術 (2)
～加硫天然ゴムの加硫密度と熱拡散率及び熱伝導率の関係～

●お知らせ 本機構日田事業所落成披露

●編集後記

細菌を用いる光復帰突然変異試験

日田事業所 小椋正造

1. はじめに

化学物質の暴露を受けた後、日光にさらされることにより、ヒトへの毒性を示す、あるいは毒性が増強される化学物質の存在が懸念されています。このような化学物質の毒性影響を評価するには、光の影響を評価できる試験方法の開発が必要です。

光照射による化学物質の毒性影響を評価する試験として、*in vivo*での光感作性試験などが実施されているが、より簡便に評価できる *in vitro*での代替試験として光細胞毒性試験が検討されています。さらに、光照射による化学物質の遺伝毒性を評価する方法として、遺伝毒性試験の中で最も多くの物質について試験が行われている「細菌を用いる復帰突然変異試験」を利用した光遺伝毒性試験の開発が行われています。

光照射による毒性影響の評価が必要な化学物質は、化粧品、医薬品から一般工業化学物質にまで広範囲にわたるため、これらの安全性評価方法の開発及び進展が期待されています。

2. ガイドライン等の現状

光細胞毒性試験は、OECDテストガイドラインに「432, *In vitro* 3T3 NRU phototoxicity test」として2004年に標準化されています。一方、光遺伝毒性試験においては、米国では2000年、FDAのCenter for Drug Evaluation and Research (CDER)が光安全性のガイドランスとして公表しています。このガイドランスでは、ヒトに5年以上使用される可能性のある医薬品で、全身性暴露あるいは直射光に暴露される皮膚に塗布する医薬品については、紫外線により発がん性を増大させるかどうかの評価が必要としており、その評価項目の一つとして光遺伝毒性試験が挙げられています。また、EUではThe European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)のCommittee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)が、2000年に光安全性試験のガイドランスを公表しており、光安全性を光感受性（光刺激性及び光アレルギー）並びに光遺伝毒性/発がん原性と解釈しています。2001年にCPMPが公表したNote for Guidance (NfG)のドラフトには、光安全性試験には、光毒性（光刺激性）、光アレルギー性、光遺伝毒性及び発がん原性の4つ指標があり、物質の特性を含

め、光安全性試験を実施するための試験戦略及び安全性評価に対する当局の考え方が示されています。

以上のように、海外ではいくつかのガイドランスが提出されており、具体的な試験手法については、1999年にワシントンで開催されたInternational Workshop on Genotoxicity Test Procedure (IWGTP)において、試験法の標準化についての国際的調和が図られています。しかしながら、国内では試験法ガイドライン等の制定は未だなく、1980年頃よりキノリン系殺菌剤を主として光遺伝毒性のデータが報告されてきましたが、規制目的ではなく海外動向への対応、あるいは、研究レベルでのデータ収集が主目的でした。

そこで本研究では、光遺伝毒性試験として「細菌を用いる復帰突然変異試験」(Ames試験)の適切な試験条件の確立を目的に検討を行いました。

3. 検討内容

使用菌株は、ネズミチフス菌 *S.typhimurium* TA100, TA98及びTA102の3菌株を用い、リン酸緩衝液に懸濁させて実験に使用しました。試験物質には、既知の光遺伝毒性物質であるChlorpromazine hydrochloride (CPZ)、8-Methoxypsoralen (8-MOP)及びMethylene blue (MB)を用い、以下の3つの実験方法の有効性及び各菌株に使用可能な陽性対照の検討を行いました。

1) 実験方法

①プレート法

試験物質液、試験菌液、リン酸緩衝液及びTop agarを加え、最少グルコース寒天平板培地に重層した後、光照射しました。

②菌懸濁法-1

通常のAmes試験と同じ組成の試験物質液、試験菌液、リン酸緩衝液を培養容器に加え光照射した後、試験管に菌液を分取し、Top agarを加えて最少グルコース寒天平板に重層しました。

③菌懸濁法-2

試験物質液、試験菌液を培養容器に加え光照射した後、試験管に菌液を分取し、リン酸緩衝液及びTop agarを加えて最少グルコース寒天平板に重層しました。

2) 照射強度

光照射による生菌数及び復帰変異コロニー数への影響

を検討し、光非照射対照の約50%以上の生存率及び復帰変異コロニー数が対照の1.5倍以下となるような適切な条件を選択しました。

3) 検討結果

①各実験方法の検討結果

各実験方法での「菌液の調製の簡便性（菌液の調製）」、「各実験での照射する際の操作性（照射操作時間）」及び「ガイドラインで必要とされている最高用量（5000 μg/plate）の確保の可否（最高用量での実施）」の比較検討を行いました。表1にその結果を示します。なお、プレート法を標準にして比較しました。

以上の結果から総合的には菌懸濁法-1が最適な実験方法と考えられました。

表1 各実験方法の比較結果

比較項目	プレート法	菌懸濁法-1	菌懸濁法-2
菌液の調製	○	△	△
照射操作時間	○	◎	◎
最高用量での実施	○	○	△
データの再現性	○	◎	◎

◎：優れている、○：同等、△：劣っている、×：実施不可

②陽性対照の検討結果

試験物質として使用した3種類の化学物質について、陽性対照として適切であるかを復帰変異コロニー数の出現数を指標に検討した結果を表2に示します。

MBについては、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の出現数は適切と判断されたが、黄色灯下にお

いても光変化するために、試験に用いる陽性対照としては、適切でないと判断しました。

したがって、TA100及びTA98ではCPZ、TA102では8-MOPの使用が最適と考えられました。

表2 陽性対照の検討結果

試験菌株	CPZ	8-MOP	MB
TA100	○	×	○
TA102	×	○	○
TA98	○	×	○

○：最適、×：陽性対照として検出できない。

4. 今後の予定

今回の検討により、「細菌を用いる光復帰突然変異試験」の実験条件を確立しました。今後は、既知の光遺伝毒性物質及び非光遺伝毒性物質についての実験を行い、背景データを収集することで確立した実験条件の妥当性を検証する予定です。

5. おわりに

本機構では、今後も遺伝毒性試験で皆様の様々なご要望に迅速にお応えしていきたいと考えています。

今回検討した「細菌を用いる光復帰突然変異試験」につきましても、光照射による化学物質の遺伝毒性影響を評価する有効な安全性試験法ですので、ぜひ一度お問い合わせ下さいますようお願いいたします。

早期の発がん段階に関連した遺伝子群のネットワーク解析

安全性評価技術研究所 齋藤文代

1. はじめに

「トキシコゲノミクス」は、ゲノムプロジェクトで蓄積された遺伝子情報を基に、マイクロアレイなどを用いて化学物質を投与した生体中の遺伝子の発現量を網羅的に測定し、化学物質や医薬品の毒性をメカニズムベースで解析する学問分野です。トキシコゲノミクスは一つの学問として定着しつつあり、現在ではその言葉自体にはそれほど目新しさを感じなくなりましたが、試験法として実用化されている例はまだ少ないのが現状です。今年の2月にFDA（米国食品医薬品局）で、ヒト乳がん診断用アレイとしてMammaPrint®と呼ばれるマイクロアレイが承認されたことは、トキシコゲノミクス技術が実用化の段階に入ったという点で非常に大きなニュースとなりました。トキシコゲノミクス技術は、このような病気の予測診断だけでなく、毒性の予測法への応用としての研究が盛んに用いられてお

り、その中から徐々に実用化されようとしています。

CERIでは2001年から始まったNEDOトキシコゲノミクス研究に参画し、化学物質のリスク評価の重要なエンドポイントとなっている発がん性に関して、従来では2年間の投与期間を要するげっ歯類（主にラット）を用いた発がん性試験を、トキシコゲノミクス技術の導入により1ヶ月の投与期間に短縮し、より安価かつ短期間の発がん性予測法の確立に取り組んできました（CERI NEWS: 2006年春季号）。この研究開発で我々は、バイオインフォマティクス技術を駆使して膨大な遺伝子発現データから早期発がん性予測が可能となるバイオマーカーをいくつか同定し、それを基に予測システムを開発しました。現在、本予測法の実用化に向けて最終的な検証を実施している段階です。これらの研究開発の中で発がん予測に用いるバイオマーカーと発がん性との関連を明らかにすることは、開発した発がん

性予測法がメカニズムベースな方法とするためには欠かせないポイントです。発がん性予測用のバイオマーカーとして選定した遺伝子セットには様々な機能の遺伝子が含まれており、一見すると共通性が見られませんでした。そこで、選定した遺伝子間の体系的に結びつけ発がん性との関連性を考察するために遺伝子ネットワーク解析を行いました。本稿では、トキシコゲノミクス研究における遺伝子ネットワーク解析についてCERIでの取り組みを紹介します。

2. 遺伝子ネットワーク解析とは？

遺伝子ネットワーク解析とは、遺伝子の持つ機能や他の遺伝子との関係性についての情報を基に、遺伝子間の相互関係をつなぎ合わせていくことで、一つのネットワークとして可視化させるものです。この解析によって、一見して無関係に見える遺伝子群についても、直接もしくは間接的に相互作用して生体内で機能を果たしていることを見出すことができ、生体内で起こっている現象を推定することができます。遺伝子ネットワーク解析の概要を図1に示します。図中の楕円やひし形等の記号は個々の遺伝子を示し、それらが直線や点線で結びつけられている場合は相互に作用することを意味します。描かれた遺伝子ネットワークが、生体内でどのような機能を果たしているかを調べ、生命現象を推定します。マイクロアレイを用いた解析では、一度に大量の遺伝子発現データが得られるため、統計学的手法を用いた数値解析の方に注力されがちでしたが、最近ではメカニズムベースで考察を行うために、この遺伝子ネットワーク解析が大きく注目されています。

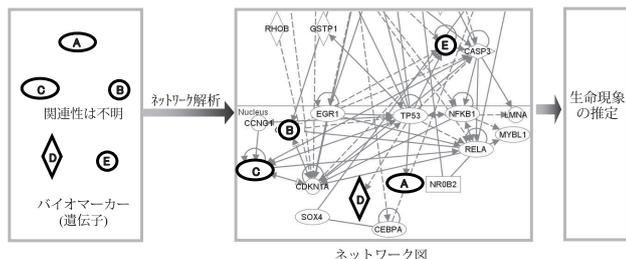


図1 遺伝子ネットワーク解析の概要

遺伝子ネットワークを解析するためのソフトウェアには大きく二種類があります。一つは、自然言語処理法を用いて、論文などのテキストデータから機械的に遺伝子に関連した情報を集めてくるもの、二つ目はキュレーターと呼ばれる専門家が、論文から確実な遺伝子の機能情報を集めてきて、それをデータベース化したものです。前者に該当するソフトウェアとして、Pathway StudioTMやGenomatixなどがあり、広く最新情報を集めることができるという利点があるものの、情報は機械的に収集したものであるため、利用者が一つ一つの情報を確認しなければいけないという

欠点があります。後者には、Ingenuity Pathways Analysis (IPA)TMやKeyMolnet、MetaCoreなどがあり、確度の高い情報を得られるという利点はあるが、最新情報がアップされるまでに時間がかかる、情報が限られているなどの欠点があります。

3. CERIにおける遺伝子ネットワーク解析

CERIではトキシコゲノミクス研究の開始当初から遺伝子ネットワーク解析に着目し、5年ほど前から様々な遺伝子ネットワーク解析ツールを導入して、メカニズムベースの解析を実施してきました。その取り組みの中で、発がん性物質を投与したラットの臓器では特異的に発現変動するが、非発がん性物質を投与したラットの臓器ではほとんど発現変動しない遺伝子ネットワークを見出すことができました。この結果は、発がん性物質を投与した生体内でどのような生命現象が起こっているのかを推定できる一助となり、早期発がん性予測法の実用化に向けて重要課題である発がん性バイオマーカーと発がん性との関連性解明の手がかりを得ることができました。

このようにCERIでは、長年のトキシコゲノミクス研究を通じて、マイクロアレイのデータ解析のツールとして、遺伝子ネットワーク解析が非常に有用であることを見出しました。そこで、これまで蓄積されたノウハウを活かし、遺伝子ネットワークの受託解析を本年度7月より開始しました。受託解析に使用しているソフトウェアとしては、様々な検討を行った結果、多様なニーズに対して有用性が高いと判断されたIPATMを中心に用いています。

CERIのネットワーク（もしくはパスウェイ）受託解析の特徴としては、単にソフトウェアから得られた解析結果を返すのではなく、実験系や解析目的などについてお客様と事前に意見交換を行い、それを踏まえて「ネットワーク解析で得られた結果から何が導き出されたのか？」という考察部分に重点を置いた解析を実施します。既に本受託解析をご利用いただいた方には、『これまで暗礁に乗り上げていた研究が、ネットワーク解析とその考察によって大きく進展した。』とご好評いただいています。

「マイクロアレイを用いてデータを取得したが、どのようにデータ解析をしたらよいか？」等のお悩みをお持ちの方は、是非CERIのHPをご参照ください。

(遺伝子ネットワーク解析：

http://www.cerij.or.jp/07_07_bioinformatics/02.html)

新規高性能カラム L-column2 ODS の紹介

東京事業所クロマト技術部 松田善憲

1. はじめに

本来ODSカラムでの溶質の保持は、疎水性相互作用が主たる作用であるため、溶質の疎水性（例えばlogPowで表される）と保持時間との間にはほぼ相関関係があり、溶出挙動は非常に分かり易く、保持時間も容易に予測できるはずですが、実際は疎水性相互作用以外の残存シラノールや金属不純物による二次的相互作用により溶出挙動が複雑になっており、それを是正するためにHPLCのメソッド開発に熟練が必要でした。そこで、我々はこの二次的相互作用を排除することにより、分かり易い分離機構のカラム開発を行ってきました。そしてエンドキャッピングの反応効率を飛躍的に上げた高温気相反応によるエンドキャッピング法を開発し、残存シラノールがほとんどなく、シリカゲル表面を十分に被覆した充填剤を充填したL-column ODSを17年前に発売しました。

しかし今では、LC-MS/MS等高感度分析装置の普及によって、極微量分析が可能となり、従来であれば問題とならなかった微量な残存シラノールでも分析に影響が出るため、より残存シラノールの少ない充填剤の要求が高まってきました。そこで、新たなエンドキャッピング法を開発することで、新規充填剤を合成することに成功し、新規高性能カラムL-column2 ODSの発売に至りました。



2. 新規高性能カラム L-column2 ODS の特長

新たに開発したエンドキャッピング法により合成した充填剤を充填したL-column2 ODSは、L-column ODSを超えるシラノール不活性と耐久性を持ちます。

この新規高性能カラムとL-column ODSを拡散反射法によるFT-IRスペクトルにより比較したところ、L-column2 ODSのスペクトル面積は、シラノールの吸収領域である3200~3800 cm⁻¹において明らかに小さくなっていました。また、シラノールの中でも孤立シラノールと呼ばれ活性の高いシラノールの吸収が現れる3750 cm⁻¹付近の吸収強度

が、小さくより不活性であることがわかります(図1)。続いて、クロマトグラムによってL-column ODSと比較するため、塩基性医薬品9種類の一斉分析を移動相に中性緩衝液とアセトニトリルを用いて行いました。このような塩基性化合物を分析する場合、アセトニトリルを使うとピーク形状が悪くなるためメタノールを使う例がよくあります。実際、図2にあるようにL-column ODSを使った場合、いくつかのピークがテーリングしています。しかし、L-column2 ODSの場合すべて良好なピーク形状を示し、残存するシラノール量がL-column ODSよりもさらに少ないと考えられます。

耐久性について、移動相に2%TFAを添加し、90℃という高温下で通液し、経時変化を塩基性化合物のアミトリプチリンの理論段数を用い測定しました(図3)。アミトリプチリンを用いることにより、酸加水分解により生じたシラノールの影響が顕著に表れます。その結果、他社カラムは20時間後には既にアミトリプチリンの理論段数が20%以下に低下しました。L-column ODSでも100時間後には60%以下に低下しましたが、L-column2 ODSの場合80%以上を維持し、もっとも耐久性が高いことがわかります。

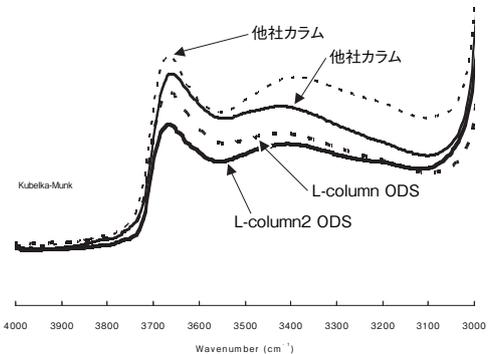


図1 シラノール吸収領域におけるFT-IRスペクトル

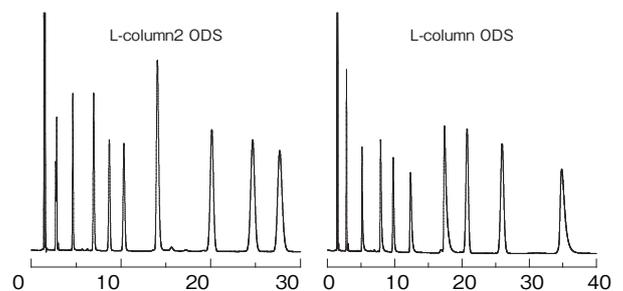


図2 塩基性医薬品の一斉分析による比較

Column : 4.6 x 150 mm (5 μm, 12nm)
 Mobile phase : CH₃CN/25 mM Phosphate buffer pH 7.0 (40/60)
 Temp. : 40 °C Flow rate : 1 mL/min Detection : UV 220 nm
 Sample :
 1) フェキソフェナジン 2) クロルフェニラミン
 3) トリプロリジン 4) ジフェンヒドラミン
 5) ジフェニルピラリン 6) ホモクロルシクリジン
 7) ヒドロキシジン 8) アステミゾール
 9) プロメタジン

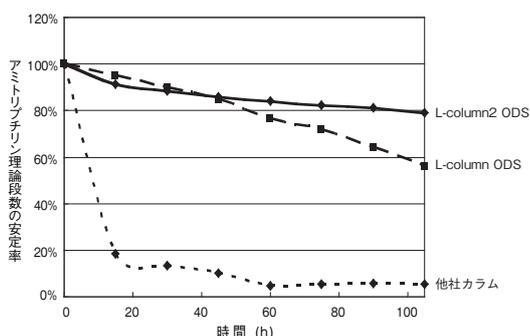


図3 耐久性試験結果

酸性加速試験条件

Column : 4.6 x 150 mm (C18,5 μm)

Mobile phase : 2%TFA in CH3OH/ 2%TFA in H2O (10/90)

Temp. : 90℃

Flow rate : 1 mL/min

3. まとめ

このように新規高性能カラム L-column2 ODS は、新規エンドキャッピングの効率が非常に高く、残存シラノールが驚異的に少ないため、疎水性相互作用のみで分離すると考えられます。したがって、酸性から塩基性、金属配位性化合物を含む一斉分析に関して、すべての成分が吸着なく溶出し、高分離が得られることから、ファーストチョイスとして最適です。

トピックス

Peer Review 報告

1. はじめに

Peer Review とは、“詳細に観察する”などの意味で、国際度量衡の分野では、技術的国際監査のことを示します。なぜ国際監査を化学標準部が受けなければならないかを簡単に紹介すると、化学標準部では、計量法における指定校正機関として、国家標準物質（特定標準ガス、特定標準液）を維持管理し、特定二次標準物質の校正・供給を行うとともに、国際相互承認の観点から、国家標準物質（標準ガス）の正確さや CERI の技術能力を国際度量衡委員会に登録しています（CIPM-Appendix C）。これらが技術的に維持管理されているかを他国の技術専門家により審査“Peer Review”してもらい取り決めとなっているからです。

平成19年8月8日に実施された Peer Review について報告します。

2. Peer Review

化学標準部の業務は、標準物質生産者としてのマネジメントシステム（ISO Guide 34）及び校正機関としてのマネジメントシステム（ISO/IEC 17025）の2つのマネジメントシステムにより運営されています。そして、これらについては、認定機関である独立行政法人製品評価技術基盤機構より ASNITE 認定を受けています。

マネジメントシステムには、管理上の要求事項と技術上の要求事項があり、Peer Review では技術上の要求事項について審査されます。

Reviewer（審査員）は、韓国標準科学研究所の Kim 博士、国際的にトップクラスの研究者です。彼は、CERI が

参加した国際基幹比較（各国国家標準の同等性試験）の結果から、CERI の技術能力を高く評価しているため、審査はスムーズに進行しました。審査の主な対象は、以下の項目でした。

1. 天びんを用いた標準ガス調製手法
2. 国家標準ガスの維持管理方法
3. 特定標準ガスの不確かさ評価方法
4. 特定標準ガスから特定二次標準ガスへの値付け方法
5. 標準ガス調製設備及び校正設備の維持管理

3. まとめ

審査結果については、当日講評があり、指摘事項が1件、観察事項が1件でした。

指摘事項は、一国一機関による CIPM-Appendix C 登録が原則なのに対して、CERI と独立行政法人産業技術総合研究所間の調整不備で二重登録があり、修正することになりました。

観察事項は、天びん室の温度管理の基準が甘過ぎる（ $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ）との指摘。実態は、記録から $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ であるので、実態に合わせて書き換えるように指示がありました。

その他は、技術も環境も国を代表する標準物質の試験所として十分満足できるものであるとの評価を受けました。これからも、自らの技術に驕ることなく研鑽を積み、他者からの批判は真摯に受け止め、国を代表する標準物質供給機関としての技術を伸ばしていきたいと思ひます。

（東京事業所化学標準部 丸山正暁）

PFOS 問題に関する最新の動向

近年、PFOS（ペルフルオロオクタンスルホン酸）や PFOA（ペルフルオロオクタン酸）に対して世界的に規制導入の動きが高まっています。PFOS 及び PFOS 類縁化合物に関しては、日本においても、化審法（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）に基づき、早ければ平成 21 年 11 月に製造・輸入・使用が禁止等される見込みです。各国あるいは地域の規制の動向と、日本の化審法における規制について現在得られる情報をもとに PFOS 問題について調査しました。スウェーデン化学物質監査局（KemI）は PFOS 及び PFOS 類縁化合物を POPs 議定書に追加することを提案しています¹⁾。

現在、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs（ポップス）条約）締約国会議の下部組織である残留性有機汚染物質評価委員会（POPRC（ポップロック））において、世界的な製造・輸出入・使用の禁止等を行うべく作業が進められており、平成 19 年 11 月の第 3 回会合において、付属書への追加を締約国会議に勧告する見込みとなっています。現在、同委員会では締約国会議への勧告案を含む「リスク管理の評価」の作成を進めておりますが、勧告においては、付属書追加後もすべての締約国で一定の条件下で製造又は使用を許容される「許容される目的」と締約国による個別の登録により製造又は使用を許容される「個別の適用除外」（いわゆる「エッセンシャルユース」）も併せて勧告される見込みです。

最終的に、日本では、化審法に基づき、早ければ平成 21 年 11 月に製造・輸入・使用が禁止等されることとなる見込みです。

これを受け、経済産業省では、規制による社会経済的影響が大きな用途についての調査行っています²⁾。

また、アメリカ環境保護庁（EPA）では、2010/15 PFOA 管理計画を 2006 年（平成 18 年）に立ち上げ、PFOA（その前駆物質あるいはより高次の同族体を含む）の利用、製造を 2010 年（平成 22 年）までに 95% 削減するということで、基準を設けました。さらに高い目標として、PFOA、それからその前駆物質と同族体についても、同じく 2015 年（平成 27 年）までには完全になくすことを各企業に対して求めることとなりました³⁾。

カナダにおいては、フッ素テロマーアルコール及びフッ素テロマー由来ポリマーの製造、使用、輸入の禁止を毒性物質禁止規則に盛り込むことが提案されています⁴⁾。また、PFOS 及びその類縁化合物に関しても、「ペルフルオロオクタンスルホン酸及びその類縁化合物規則」として、一部の用途を除きその製造、使用、販売、輸入の禁止が提案されています⁵⁾。EU においては、PFOS、及び PFOA の上市と

使用の制限に関する指令の議会改正案を公表しました（EUROPEAN PARLIAMENT Report A6-0251/2006）。これによると新たに市場におかれることとなる製品に関しては、50ppm という規制がかけられることとなります。

平成 19 年 8 月 30 日にストックホルム条約事務局に対し、日本国政府として代替困難な用途である旨の連絡をしたとの発表がありました⁶⁾。

1. 半導体用途（反射防止膜及びフォトレジスト）
2. フォトマスク（半導体及び液晶ディスプレイ用）
3. 写真感光剤用途
4. メッキ（クロムメッキ等）
5. 泡消火剤
6. 医療機器（カテーテル及び留置針）
7. 電気電子部品（プリンター・複写機用転写ベルト・ゴムローラー等）

平成 19 年 11 月 18 日～23 日に行われる第 3 回残留性有機汚染物質委員会（POPRC3）の審議結果は非常に重要となります。

しかし、エッセンシャルユース（不可欠使用）として認められたとしても厳密な管理を要求されると思います。また、PRTR 法のみならず、排出に関する規制が行われることとなると予測されます。本機構では、排水、排ガスをはじめとする事業所からの排出濃度測定及び作業環境測定からの排出係数の算出、製品に含まれる微量な PFOS 等の含有量測定など、PFOS/PFOA 問題に関してトータルサポートいたします。

【引用】

- 1) http://www.pops.int/documents/meetings/cop_1/chemlisting/sweden/Proposal_for_listing_PFOS.pdf
- 2) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/03kanri/c5.htm
- 3) <http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/pfoastewardship.htm>
- 4) <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20060617/html/regle2-e.html>
- 5) <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20061216/html/regle2-e.html>
- 6) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/03kanri/c05temp4.htm

（東京事業所環境技術部 片岡敏行）

部門紹介

化学物質安全部門 一日田事業所一

1. はじめに

日田事業所は、久留米事業所とともに化学物質安全センターの事業所として、化学物質の安全性に関する試験研究を実施しています。

久留米事業所では、化学物質審査規制法（化審法）申請に必要な分解度試験、濃縮性試験及び生態影響試験を行っており、日田事業所では、主に化審法の健康影響評価に関する試験（哺乳動物や細胞による毒性試験）を行っています。

近年、化学物質の安全性の審査・規制制度は、国際化の進展、国民の安全意識の高まりにより厳しさを増す傾向にあります。また、企業サイドでは、世界市場で競争力が高い化学物質の開発が求められており、加えてそこに化学物質の十分な安全性配慮が必要な時代となりました。

日田事業所では、このような化学物質を取り巻く環境の変化に的確に対応し、本機構の基本理念である「人と化学と環境の調和」を念頭に、新建屋建設による全面リニューアルを実施し、化審法をコアとした業務のさらなる飛躍を目指すことにいたしました。

2. 立地・施設等

日田事業所は、大分県日田市の石井工業団地内にあり、JR久大線日田駅や大分高速自動車道日田インターチェンジから車で約10分のところに位置しています。美しい自然と良質な水環境に恵まれた立地条件は繊細な安全性試験を実施する上で最適といえます。

動物飼育施設は、SPFのラット、マウスの飼育が可能なバリアシステムであり、温湿度の全自動制御により、快適な労働環境と衛生環境の維持はもちろんのこと、動物愛護を十分配慮した飼育管理を可能としています。

なお、新建屋では、すべての業務を明確な作業動線で実施できるよう建屋を集約、2階建構造としました。さらに、外断熱パッケージシステムを導入し、外部の環境の影響を受けない安定した実験環境とするなど最新技術を導入し、試験の信頼性向上を図った設計となっています。

3. 業務について

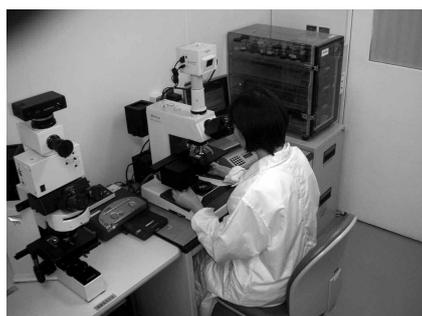
日田事業所は、化審法・安衛法・医薬品・農取法の各優良試験所（GLP施設）として認可を受け、工業化学物質・医薬品・農薬等の“実験動物、培養細胞及び細菌を用いた安全性試験”を実施しています。

試験項目は、一般毒性試験（単回投与毒性試験（急性）及び反復投与毒性試験（亜急性））と、遺伝毒性試験（Ames試験、染色体異常試験、小核試験）を中心に実施、また動物愛護を考慮した新皮膚感作性試験法（マウス局所リンパ節増殖試験）や、光変化物の評価に有用な試験法なども開発、実施しています。また、毒性試験の信頼性担保に不可欠な理化学試験（被験物質の濃度確認、安定性、均一性試験等）は、化審法で蓄積した豊富な経験と実績を背景に高レベルで実施しています。

以下、日田事業所での特徴的な業務について、試験種類ごとに具体的に説明します。

・一般化学工業物質（化審法申請・安衛法申請対応試験）

新規化学物質の化審法申請に必要なスクリーニング毒性試験（復帰突然変異試験（Ames試験）、染色体異常試験、ラットを用いる28日間反復投与毒性試験）をコア事業として実施しています。化審法申請については30年以上に及ぶ豊富な経験と実績を誇っており、適切な試験設計のご提案とスムーズな申請を導く報告書（届出様式）作成体制は、お客様より厚い信頼を得ているところです。また、労働安全衛生法に基づく新規化学物質届出に必要なAmes試験は、お客様の申請計画に合わせた迅速な受託～報告書（届出様式）作成と、適切な価格設定により多大な好評を得ています。



・医薬品・農薬の遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、主に発がんを予測するための短期スクリーニング試験として用いられています。遺伝毒性の作用機序は複雑であるため、日田事業所では試験する材料も細菌から動物まで様々な試験が実施できるよう準備しています。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）は4000件以上、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験は1000件以上、*in vivo*マウス小核試験は100件以上の試験実績を持ち、この豊富な経験を生かした信頼性の高い試験を実施できるこ

とが特徴です。また、培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験、ラットを用いる *in vivo* 小核試験並びに光細胞毒性試験などは、お客様のニーズを敏感に察知し、他社に先駆けいち早く受託を開始しています。さらに、申請用のGLP対応試験ばかりではなく、迅速な結果報告を重視したスクリーニングに特化した試験の設定など、お客様のご要望に応じた柔軟な試験実施体制を敷いています。

・マウス局所リンパ節増殖試験 (LLNA)

化学物質によって誘発されるアレルギーを事前に予測することは極めて重要な課題です。従来、モルモットを用いた皮膚感作性試験が行われてきましたが、動物愛護の観点から、より苦痛を軽減した試験系が必須となっています。日田事業所が実施しているマウス局所リンパ節増殖試験 (LLNA) は化学物質の皮膚感作性を検出する試験法のひとつであり、マウスの耳に感作性物質を塗布した際に、直下にあるリンパ節内の細胞が特異的に増殖することを利用した試験です。LLNAは短期間で結果が得られ、色素などの化学物質であっても測定可能な利点を備えています。特に、本機構が採用しているNON-RI法は、放射性 (RI) を使用する方法に比べ取り扱い及び廃液処理などの点でも有利です。

・ポリオレフィン等衛生協議会申請用試験

食品の容器、包装、器具に用いられるプラスチックの安全性、衛生性向上のため、ポリオレフィン等衛生協議会による自主基準対応の申請用試験 (溶出試験、急性毒性試験、90日間反復投与毒性試験、Ames試験、染色体異常試験) の実施が可能です。

・理化学試験

医薬品GLP適用等の毒性試験実施にあたって同時実施のご要望が多い理化学試験ですが、GLP対応での濃度確認、安定性、均一性試験などはもちろんのこと、難易度の高い物質についての分析手法確立や分析法バリデーションの対応も可能です。

ガスクロマトグラフ (GC)、高速液体クロマトグラフ (HPLC)、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS)、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) などの分析機器を充実させ、信頼性の高いデータ提供が可能です。

4. 今後の展望について

今後の日田事業所は、従来の業務体制を継承しつつ、特に遺伝毒性試験については従来の試験に加え、蓄積技術の応用・拡大によって、あらゆるニーズに対応する多種類の試験が実施できることを目指します。

一例ではありますが、現在、既に受託を開始した光細胞毒性試験に続き、光遺伝毒性試験 (細菌を用いる光復帰突然変異試験等) の実施体制の確立に向け鋭意取り組んでおります。

これは、光照射による毒性影響発現の有無を調べる対象となる化学物質が、化粧品、医薬品から一般工業化学物質にまで広範囲にわたると予想され、今後これらの安全性評価の進展が期待されているからです。

日田事業所は他の事業所・研究所との連携体制をさらに強化し、今後も高品質な試験データの提供はもとより、安全性評価のニーズに最適化した試験の設計と提案を積極的に進めていきたいと考えています。

(日田事業所 稲井恒彦)

本機構の活動から

2007分析展出展

社団法人日本分析機器工業会主催の「2007分析展」が、8月29日から31日までの3日間幕張メッセで経済産業省などの後援により開催され、本機構では、例年と同じく、テーマ展示コーナー「ソリューションコーナー」に、クロマト技術部、化学標準部、環境技術部など分析に関係する業務を中心に出展いたしました。

本機構ブースでは、各部門の業務を紹介したパネルを展示し、さらに各種リーフレットを置き、本機構の業務の一端を紹介させていただきました。

また、分析展と同時に開催された新技術説明会において、クロマト技術部が「L-columnを凌駕した新L-column登

場！」という演題でセミナーを行いました。

多くの方に展示コーナー、新技術説明会に来ていただきまして、本機構を知っていただく良い機会となりました。

会場全体では21,842名の方が来場し、本機構ブースにも多くの方に来ていただきました。この場をお借りいたしま



して、本機構ブースにお立ち寄りいただきました方々に心から御礼申し上げます。

(企画・本橋)

材料・製品の評価技術 (2)

一加硫天然ゴムの加硫密度と熱拡散率及び熱伝導率の関係

東京事業所高分子技術部 松坂奈緒子

1. はじめに

高分子材料の熱物性値は、材料や組成の違いに影響されるのはもちろん、形成されている高次構造に大きな影響を受け、特に熱拡散率や熱伝導率は、結晶化度や分子鎖の配向、結晶相の違いなどによっても値が大きく異なります。また、相転移に伴って値が大きく変化することも知られています^{1)~2)}。

高分子材料の一つとして幅広い分野で使用されているゴムは、一般に加硫剤を用いて加硫し、三次元の高次構造の発現によって特有のゴム弾性が実現、強度や弾性率が飛躍的に向上し、工業的に有用な材料となります³⁾。すなわち加硫による高次構造の著しい変化に伴って、熱物性値も大きく変化することが予想されます。また、強度や弾性率、硬さなどの諸物性は加硫密度依存性を示すことから、熱物性値も加硫密度の影響を受ける可能性が考えられます。しかし現在のところ、熱物性値と加硫密度との関係について詳細に議論された例はありません。

本稿では、天然ゴム (NR) について、未加硫NR及び加硫NRの室温における熱拡散率及び熱伝導率を測定し、高次構造の発現による熱物性値への影響、さらに熱物性値と加硫密度の関係について考察した例をご紹介します。

2. 測定試料

測定試料には純ゴム配合NRを用い、熱拡散率及び熱伝導率の加硫密度依存性を明確にしました。表1にNR配合表を、表2に各試料の加硫条件を示します。加硫密度の異なる試料を得るため、加硫剤である硫黄の配合量及び加硫条件を制御し、加硫密度の異なる6種の試料を作製しました。

表1 天然ゴム配合表

ゴム及び配合剤 phr	試料		
	NR-I	NR-II	NR-III
天然ゴム (RSS#1)	100	100	100
酸化亜鉛	5	5	5
硫黄	2.25	1	4.5
ステアリン酸	2	2	2
TBBS ^{*1}	0.7	0.7	0.7

*1 N-t-ブチル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド

表2 加硫条件と測定試料の加硫密度

試料	加硫条件		加硫密度 (mol/m ³)
	温度 (°C)	時間 (min)	
NR-I (i)	140	14	40
NR-I (ii)	140	25	140
NR-I (iii)	160	6	124
NR-I (iv)	180	2	93
NR-II	140	30	72
NR-III	140	30	196

3. 熱拡散率及び熱伝導率の測定

試料の加硫密度は、修正Flory-Rehnerの式を用いたトルエン膨潤法により測定しました。

物質の熱伝導性を表す物性値である熱伝導率 λ 、熱拡散率 α は、体積比熱 C と合わせて熱の三定数と呼ばれ、これら三定数の間には次の関係が成り立ちます。

$$\lambda = \alpha \times C = \alpha \times \rho \times C_p \quad (1)$$

ここで、 ρ は密度、 C_p は定圧比熱を表します。すなわち熱伝導率は、直接測定して値を得る他に、熱拡散率、密度、定圧比熱のそれぞれを別個に測定し、熱伝導率を算出することでも得られます。本稿では、熱拡散率を測定し、式(1)に従って熱伝導率を算出しました。

熱拡散率測定にはレーザーフラッシュ法(京都電子工業製、LFA-502)を用いました。また、定圧比熱は示差走査熱量計(Perkin Elmer社製、PYRIS Diamond DSC-7)を用いて測定し、密度は水中置換法で測定しました。

4. 加硫密度と熱拡散率及び熱伝導率の関係

各測定試料の加硫密度を表2に示します。硫黄の配合量及び加硫条件(加硫温度、加硫時間)を制御することで、加硫密度の異なる6種の試料を得ました。それぞれの加硫NR試料について、20°Cにおける熱拡散率を測定し、密度、定圧比熱の測定結果と合わせて式(1)より熱伝導率を得ました。また、加硫操作を行わない未加硫NR-I(NR-I(0)とする)についても熱伝導率を測定し、加硫による高次構造の発現と熱伝導率の関係を考察しました。

図1に加硫NRの熱拡散率、図2に密度、図3に定圧比熱の加硫密度依存性を示します。また、式(1)より算出した熱伝導率の加硫密度依存性を図4に示します。未加硫NRのNR-I(0)については、加硫密度を0mol/m³としてプロットしました。図2、図3より、密度及び定圧比熱については、加硫に起因する明瞭な物性値の変化は認められませんでした。一方、図1及び図4より、NR-I(0)と各加硫NRの熱拡散率及び熱伝導率を比較すると、加硫による高次構造の発現によって、熱拡散率及び熱伝導率が急激に上昇することが明瞭に示されました。また、加硫NRのうち、加硫密度が高い試料ほど熱拡散率及び熱伝導率は高い値を示し、加硫密度と熱拡散率、加硫密度と熱伝導率のそれぞれの間に正の相関関係が成り立つことを見出しました。

NRの室温における熱拡散率及び熱伝導率は、高分子材

料の溶融状態における値に近い値を示しています¹⁾。これは、加硫NRが非晶性であるためと考えられます。しかし、加硫操作によってNRと硫黄が反応して加硫点が生成し、三次元の高次構造が発現することで熱拡散率及び熱伝導率が大幅に上昇したこと、また、加硫密度と熱拡散率及び熱

伝導率の間に正の相関関係が成り立つことから、加硫ゴムを含む高分子材料の熱物性値が高次構造に大きく依存することを改めて確認しました。また、加硫NRにおいては、加硫による三次元ネットワーク構造の発現が加硫NRの熱伝導性を向上させることが明らかとなりました。

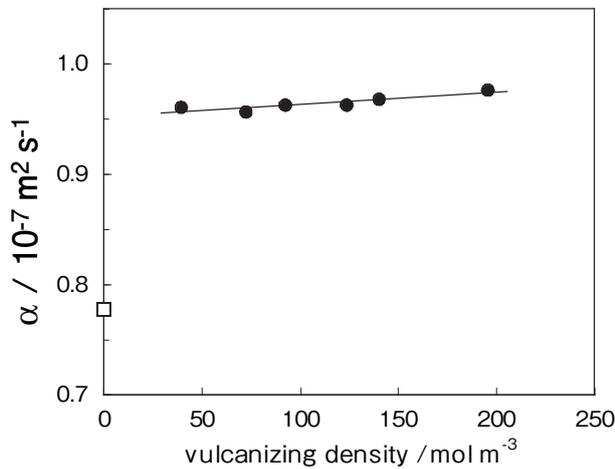


図1 熱拡散率と加硫密度の関係

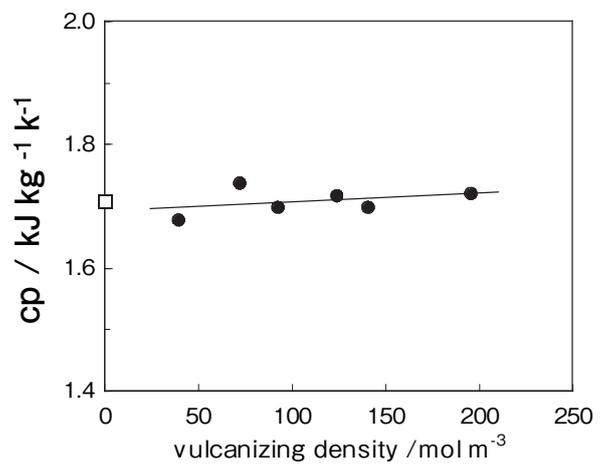


図3 定圧比熱と加硫密度の関係

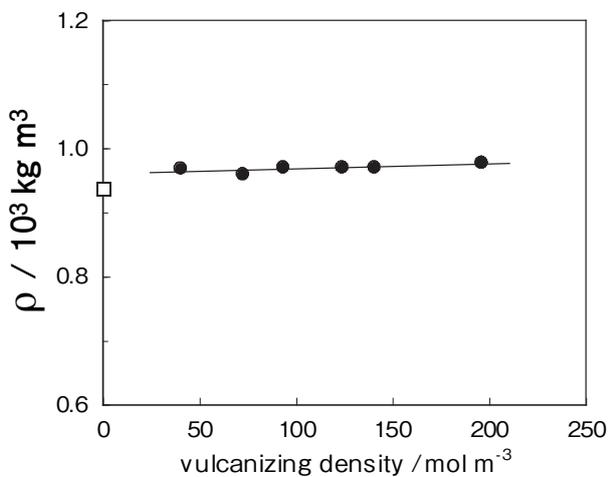


図2 密度と加硫密度の関係

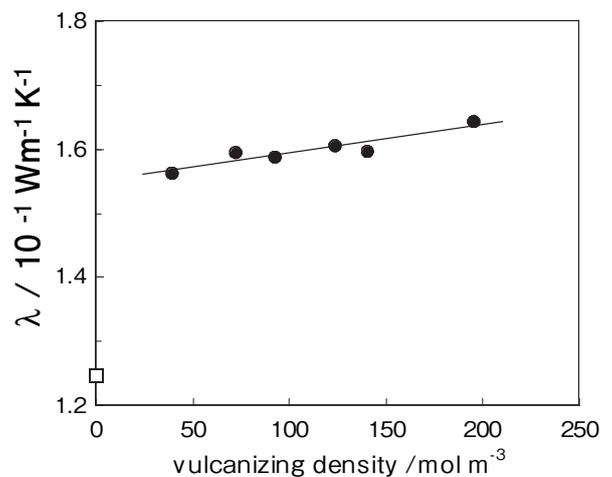


図4 熱伝導率と加硫密度の関係

5. まとめ

純ゴム配合NRについて、未加硫NR及び加硫密度の異なる加硫NRの熱拡散率及び熱伝導率を測定したところ、加硫による高次構造の発現によって、熱拡散率及び熱伝導率が大幅に上昇することを確認しました。また、加硫NRでは、加硫密度と熱拡散率、及び加硫密度と熱伝導率の間にそれぞれ正の相関関係が成り立つことを見出し、加硫による三次元ネットワーク構造の発現が加硫NRの熱伝導性を向上させることが明らかとなりました。

今後の展望として、NRを始めとする各種加硫ゴムは、劣化に伴って加硫密度が変化する場合が多いことから、劣

化を検出する新しい指標のひとつとして熱拡散率及び熱伝導率を適用することを検討しています⁴⁾。

【参考文献】

- 1) J. Morikawa, T. Hashimoto, Polymer, 38, 5397 (1997)
- 2) N. Miyamoto, J. Morikawa, T. Hashimoto, Thermochim. Acta, 431, 62 (2005)
- 3) 日本ゴム協会編：新版ゴム技術の基礎 (2002)
- 4) 松坂、近藤、渡邊、大武：日本ゴム協会誌、投稿中 (2007)

お知らせ

本機構日田事業所新建屋落成披露

本機構日田事業所は、昭和57年に開所して以来、ほ乳動物を用いた安全性試験業務を主な業務として、皆様方の暖かいご支援をもちましてここまで発展して参りました。

しかし、旧建屋は、業務の拡張などにより各施設が敷地内に点在して作業動線が悪くなったことに加えて、一部の施設が建替えの時期を迎えたため、各施設を集約した新建屋を同一敷地内に建築しました。

この新しい日田事業所の建屋の見学会及び落成式を10月26日に執り行いました。見学会及び落成式には、官公庁、企業等から約60名のお客様にご来駕頂きました。落成式は、本機構理事長近藤の挨拶で始まり、ご来賓を代表して大分県知事の広瀬勝貞様、日田市長の佐藤陽一様からのご祝辞をいただきました。つづきまして、感謝状贈呈の後、大分県議会議員桜木博様のご発声で乾杯の後、懇談いたしました。

本機構は、今回の日田事業所の新建屋の完成によりメイン施設すべてのリニューアルが完了し、ハードの充実を図ることができました。

今後は、ソフトの充実を図り、化学物質の安全性の評価・研究分野における社会及び行政からのニーズに対し、迅速に、かつ高レベルで対応し、皆様方のお役に立つよう努力を続けていく所存です。

今後とも一層のお引き立てを賜りますようお願い申し上げます。

(企画・野村)



日田事業所の概観

住所、電話番号、ファックス番号は従来どおりです。

住 所 〒 877 - 0061

大分県日田市石井町3-822

電 話 番 号 0973 - 24 - 7211

ファックス番号 0973 - 23 - 9800

交通のご案内 【 J R 】 久大本線「日田駅」

【高速バス】博多駅バスセンター

～福岡空港～日田駅バスセンター

下車、J R 日田駅から車で約10分

各事業所連絡先

●東京事業所

Tel : 0480-37-2601 Fax : 0480-37-2521
(高分子、環境、標準、クロマト、評価研)

●名古屋事業所

Tel : 052-761-1185 Fax : 052-762-6055

●大阪事業所

Tel : 06-6744-2022 Fax : 06-6744-2052

●化学物質安全センター

Tel : 03-5804-6134 Fax : 03-5804-6140

●久留米事業所

Tel : 0942-34-1500 Fax : 0942-39-6804

●日田事業所

Tel : 0973-24-7211 Fax : 0973-23-9800

●安全性評価技術研究所

Tel : 03-5804-6135 Fax : 03-5804-6139

編集後記

第59号秋季号をお届けいたします。

巻頭言は、「リスクサイエンス研究教育の拠点形成に向けて」について、九州大学大学院理学研究院 化学部門 構造機能生化学 教授 下東康幸様から頂戴いたしました。誠にありがとうございました。

本機構では、10月26日に日田事業所新建屋落成披露を行い、これからも皆様のご要望に迅速に対応していく所存です。また、今回の第59号は落成披露に合わせて発行いたしました。今後とも一層のご指導とご愛顧を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

(企画・渡邊)

<http://www.cerij.or.jp>

CERI NEWS 第59号 発行日 平成19年10月

編集発行 財団法人化学物質評価研究機構 企画部

〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F

Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6139 mail to:cerinews@cerij.jp

古紙配合率100%再生紙を使用しています **R70**