

HITACHI
Inspire the Next

SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS

S
E
P
T
E
M
B
E
R
2
0
2
2

Vol. 65 No. 1

5653

«コラム

多孔質粒子内物質移動速度の単一粒子計測

中谷 清治

5656

燃料電池自動車用高活性・高耐久性Pt系触媒の開発

大門 英夫

5667

電子チャネリングパターン機能を用いた観察と測定

山崎 重人

5674

AS活動を推進するために遺伝子解析と薬物血中濃度を活用しよう！

松元 一明

5681

TDMの質的向上と拡充を目指した取り組み**～教育と臨床のかけ橋を考える～**

松元 加奈

«技術解説

5686

SU8600/SU8700：自動化と情報取得の機能を強化した新FE-SEM

立花 繁明

5691

敗血症検査のゲームチェンジャー Verigene[®]システム

今 奈穂

5696

LM1010高速液体クロマトグラフ

松下 美由紀, 橋本 誠, 森川 悟

«INTERVIEW

「数値」のプロフェッショナルとして—CERIの役割りと活動—

CERI(一般財団法人化学物質評価研究機構)

多孔質粒子内物質移動速度の単一粒子計測

Analysis of Mass Transfer Rate in a Single Porous Microparticle



筑波大学
数理物質系
教授

中谷 清治 (工学博士)

多孔質粒子は大きな比表面積と細孔空間の特異性を利用して、クロマトグラフィーや固相抽出の分離材料、吸着剤、触媒等に使用される。著者らは分離・精製に関わる分析化学の分野で研究を行っており、クロマトグラフィー等で利用されている多孔質粒子系の物質移動に関心を持っている。多孔質粒子／溶液系では、溶質は粒子外溶液相と粒子表面間を物質移動し、粒子表面で細孔に取り込まれ、吸脱着を繰り返しながら粒子内部に拡散する。著者らは、これらを素過程に分離して議論することが重要と考え、 μm サイズの球状単一粒子ごとに顕微鏡下で分光測定し解析を行っている。バルク溶液と μm サイズの粒子表面間の物質移動は、拡散だけであっても定常的な球拡散で効率よく起こるため、粒子内プロセスの解析が容易となる。ここでは、単一粒子計測によるシリカゲル系での細孔内拡散について紹介する。

図1に単一微粒子操作-顕微分光法を示す。この手法を用いると、顕微鏡下で単一マイクロ粒子をマイクロキャピラリー操作法で添加し、単一粒子に分配または単一粒子から放出する過程を、 μm サイズに集光したプローブ光で顕微吸収や(共焦点)顕微蛍光測定できる。粒子が大きい場合はセルの底面に粒子は静止するが、粒子が小さくブラウン運動する場合は、レーザー捕捉法を組み合わせて固定する。添加直後を時間ゼロとし、吸光度または蛍光強度の時間変化から粒子内拡散過程を速度論的に解析する。

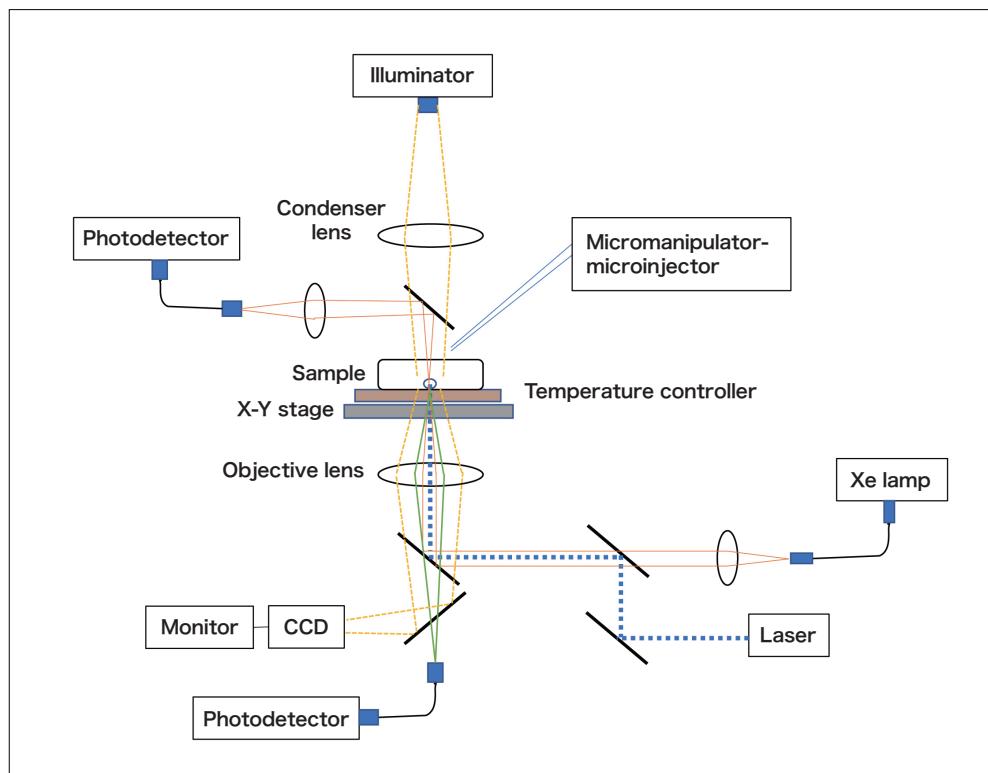


図1 単一微粒子操作-顕微分光法

シリカゲルはシラノール基の解離で負電荷の吸着サイトを有し、カチオン性溶質が吸着する。細孔直径6.5 nm の単一シリカゲル粒子をローダミン6G 水溶液に添加し、共焦点顕微蛍光測定した結果を図2に示す。粒子はセルの底面に存在するので、中心軸の深さ方向の蛍光プロファイルでは、粒子の上面(深さ30 μm が上面、-30 μm が下面)から効率よく中心に拡散する様子が観測されている。粒子内拡散係数 D_o は、粒子外(底面での拡散抑制も考慮)と粒子内の拡散をシミュレーションして求める¹⁾。多孔質媒体中における拡散は、細孔壁と細孔内溶液間での速い吸脱着と、細孔内溶液中の拡散(ポア拡散)、細孔壁に沿った拡散(表面拡散)を考慮したモデルで議論される(図3)。このモデルでは $D_o = D_w H / \{ \tau_w (1+K) \} + D_s / \tau_s$ (D_w : 水相中の拡散係数、 H : 細孔障壁のパラメータ、 K : 分配係数($K \gg 1$)、 τ : 屈曲率)となり、 D_o を1/(1+K)に対してプロットすると、直線の傾きからポア拡散に関係する $D_w H / \tau_w$ が、切片から表面拡散に関係する D_s / τ_s が得られる。 D_o の K 依存性を測定し、ローダミン6G のような低分子では表面拡散の寄与はほとんどなく、ポア拡散に支配されることを明らかにしている。また、シリカゲル細孔壁をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体で被覆し、抽出剤を含浸させた粒子は、高レベル放射性廃液から金属イオンを分離する抽出クロマトグラフィーの担体となる。細孔径が数100 nm、粒径~30 μm の粒子で、Eu(III)、Sm(III)イオン等との錯生成反応が速い抽出剤では、抽出過程はポア拡散律速になることがわかっている²⁾。

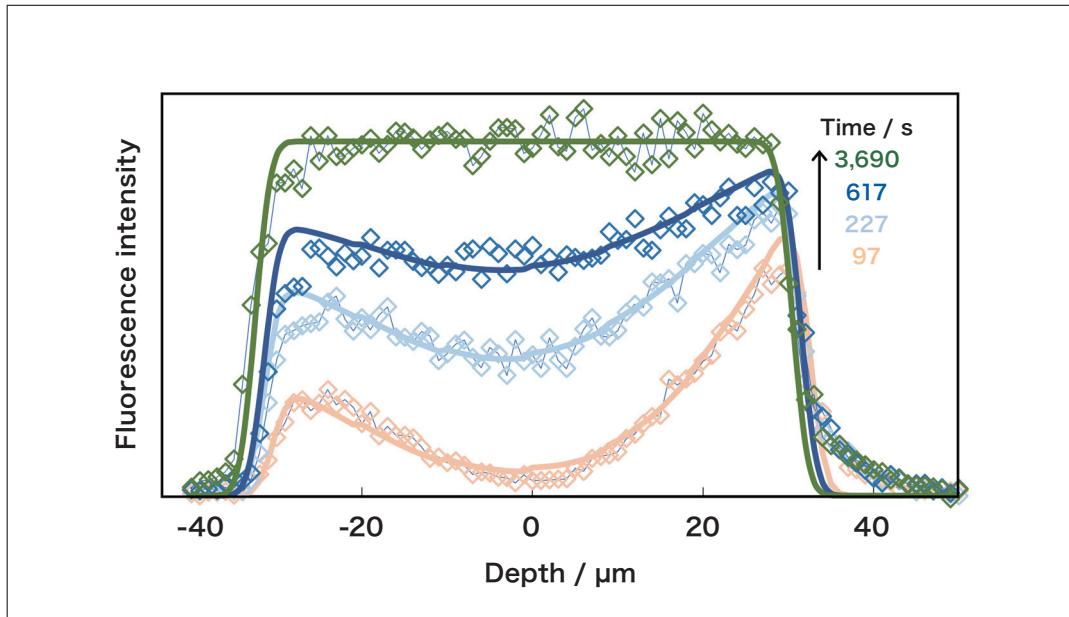


図2 単一シリカゲル粒子中におけるローダミン6Gの共焦点顕微蛍光測定。実線は拡散によるシミュレーション結果を示す($D_o = 6 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$)。

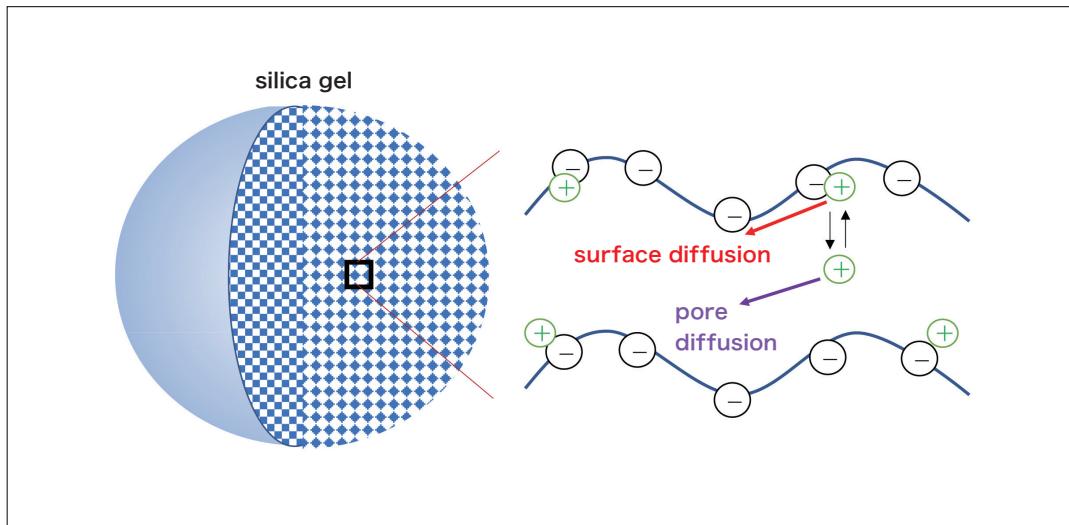


図3 多孔質シリカゲル中における拡散過程

シリカゲル系において、低分子ではなく高分子を用いると細孔内拡散が大きく変化する。ミオグロビンのヘムを亜鉛ポルフィリンに置換した蛍光性球状高分子(直径~4.4 nm)を細孔径15 nmのシリカゲルに分配する速度を測定すると、ポア拡散の寄与が小さく、表面拡散に支配されることを確認している³⁾。

逆相クロマトグラフィーの担体であるODSシリカゲルの単一粒子を溶液中に添加して分配過程を測定すると、粒子の全蛍光強度は時間と共に変化するが、粒子内濃度勾配が観測されない。これは細孔内拡散が非常に速く、この測定方法では粒子外拡散が律速段階になることを示している。このような系では、細孔内拡散を観測するため、分配平衡にある粒子の中心に高強度レーザー光を照射し、光退色させることで分配非平衡状態とし、この緩和過程を共焦点顕微蛍光測定する。粒子内濃度分布を考慮してシミュレーションし、ODSシリカゲル中のクマリン101等の細孔内拡散係数を求め(図4)、細孔壁のODS相を移動する表面拡散の寄与が大きいことを明らかにしている⁴⁾。

今後、多孔質粒子の細孔内物質移動と、分子/細孔径比、分子形状、細孔壁からの電気二重層等との関係を調べ、クロマトグラフィーの分離機構解明等につなげていきたい。

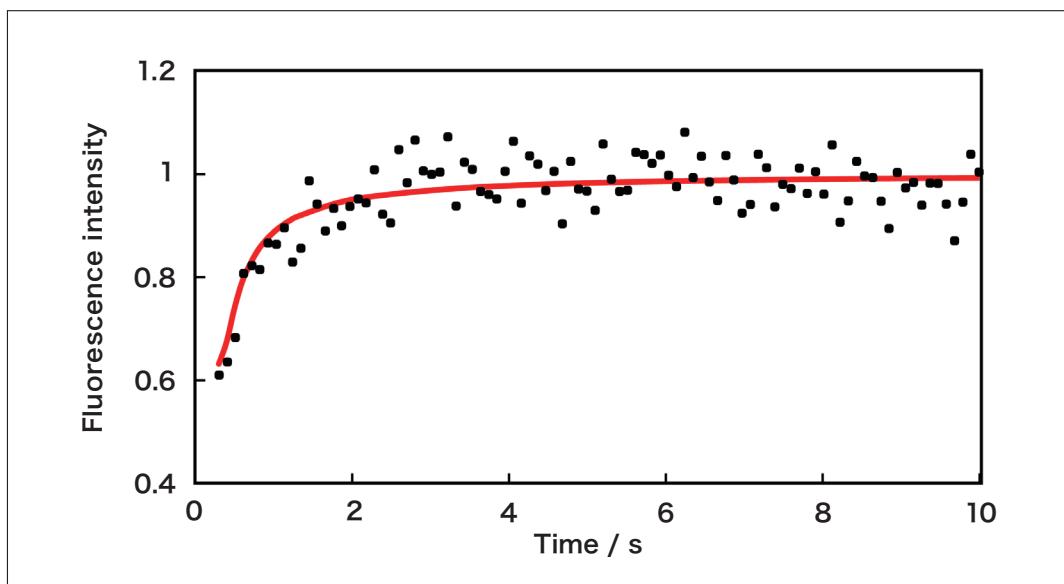


図4 単一ODSシリカゲル粒子(34 μm)中におけるクマリン101の光退色共焦点顕微蛍光回復測定。実線は拡散によるシミュレーション結果を示す($D_o = 2 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$)。

参考文献

- 1) T. Sato, K. Nakatani, *Anal. Sci.*, **33**, 179 (2017).
- 2) T. Otaka, T. Sato, S. Ono, K. Nagoshi, R. Abe, T. Arai, S. Watanabe, Y. Sano, M. Takeuchi, K. Nakatani, *Anal. Sci.*, **35**, 1129 (2019).
- 3) A. Miyagawa, S. Nagatomo, H. Kazami, T. Terada, K. Nakatani, *Langmuir*, **37**, 12697 (2021).
- 4) T. Sato, K. Hata, K. Nakatani, *Anal. Sci.*, **33**, 647 (2017).

燃料電池自動車用高活性・高耐久性Pt系触媒の開発

Development of Highly Active and Durable Pt-Based Catalysts for Fuel Cell Electric Vehicles



同志社大学理工学部
電気化学教室

大門 英夫 (工学博士)

1. はじめに

地球環境保全の観点から、二酸化炭素を排出することなく高効率な電気エネルギー変換システムが求められている。固体高分子形燃料電池(Polymer Electrolyte Fuel Cell: PEFC)は水素ガスと大気中の酸素ガスを化学反応させて水を生成し、その化学反応で生じるエネルギーを直接電気エネルギーとして高効率に取り出すクリーンエネルギー変換デバイスとして着目されている。PEFCは常温から約80°Cの温度領域で発電可能な燃料電池であり、日本では2009年より出力1 kW級の家庭用コジェネレーションシステム(ENE-FARM)が商品化され、2014年からPEFCを搭載した燃料電池自動車(Fuel Cell Electric Vehicle: FCEV)の市販が開始された。PEFCでは水素と酸素から水を生成する化学反応を促進させるため、アノードとカソードに白金(Pt)触媒が使用されている。Pt触媒上のカソード反応である酸素還元反応(Oxygen Reduction Reaction: ORR)はアノードでの水素酸化反応に比べて過電圧(反応抵抗)が大きいため、カソードではより多くのPt触媒が使用されている(アノードで0.05-0.1 mg/cm²、カソードで0.3-0.5 mg/cm²)¹⁾。しかし、Ptは希少で高価な貴金属であるため(¥4,500/g、2022年2月)、FCEVを本格普及させるにはPEFCのカソードで使用されるPt使用量を削減し、低コスト化を図る必要がある。

Pt触媒の使用量を削減するにはそのORR活性とPt利用率を高める必要があり、これまでPtにCoやNi等の3d遷移金属を添加したPt合金触媒²⁻⁵⁾、非Pt金属コア粒子表面にPtシェルを設けたPtコアシェル触媒⁶⁻⁹⁾、特定のPt結晶面を露出させたPt形状制御触媒¹⁰⁻¹²⁾に関して精力的な検討が行われてきた。これらのPt系触媒では、触媒粒子の最表面に存在するPt原子の電子状態を下層に存在する非Pt金属原子との相互作用、具体的には歪効果と電子的効果によってORR活性を高めている。その高活性化機構の詳細については参考文献を参照して頂きたい¹³⁻¹⁵⁾。

PEFCのカソード環境は極めて厳しく、作動温度80°C、pHが約1の強酸性下、電位が0.6-1.0 V vs. Reversible Hydrogen Electrode (RHE)の範囲で変化するため、通常環境で安定なPtが酸化還元される。2014年から市販されたFCEVではPEFCのカソード触媒にPtCo合金触媒が使用されており、Coの酸化溶出を抑制してそのORR活性を維持するため、システムによってカソードに高電位が印加されないよう制御されている¹⁶⁾。したがって、Pt系触媒の耐久性向上は極めて重要な課題であり、これまでPt系触媒表面にSiO₂保護膜¹⁷⁻¹⁹⁾や炭素保護膜²⁰⁻²²⁾を設ける方法、触媒を担持する炭素担体表面にアミノ基等の官能基を導入してPt系触媒粒子を固定化する方法²³⁻²⁵⁾が検討されてきた。また、PEFCカソードでは1.0 V vs. RHE以上の高電位が発生する場合があり、Pt触媒の担体である炭素材料の酸化腐食が加速するため、NbやAsを添加したSnO₂や²⁶⁻²⁸⁾マグネリ相Ti₄O₇²⁹⁻³¹⁾等の電子伝導性を示す安定な金属酸化物担体の検討も行われている。

本稿ではPEFCカソードに使用されるPt系触媒の高活性化と高耐久性化を中心に解説し、高い電池特性を目指した实用触媒への取り組みについて述べる。

2. Pt触媒の微粒子化による高活性化

Ptは希少な貴金属であるため、燃料電池の世界では単位Pt重量当たりのORR活性(ORR質量活性: A/g-Pt at 0.9 V vs. RHE)が重要な指標である。Pt触媒のORR質量活性はその比表面積(m²/g-Pt)と単位面積当たりのORR活性(ORR面積比活性: A/m² at 0.9 V vs. RHE)の積であるため、Pt触媒のORR質量活性を高めると同時にその利用率を向上させる最も有用な手段はPt触媒の微粒子化である。図1に、球体近似したPt触媒の直径とその表面積およびPt利用率(触媒反応は表面で起こるため、表面のPt原子数を全Pt原子数で除した値)の関係を示す。Pt触媒の直径が減少すると(微粒子化すると)表面積と利用率が増加し、直径1 nmのPt触媒では比表面積が280 m²/g、利用率は0.91に達する。

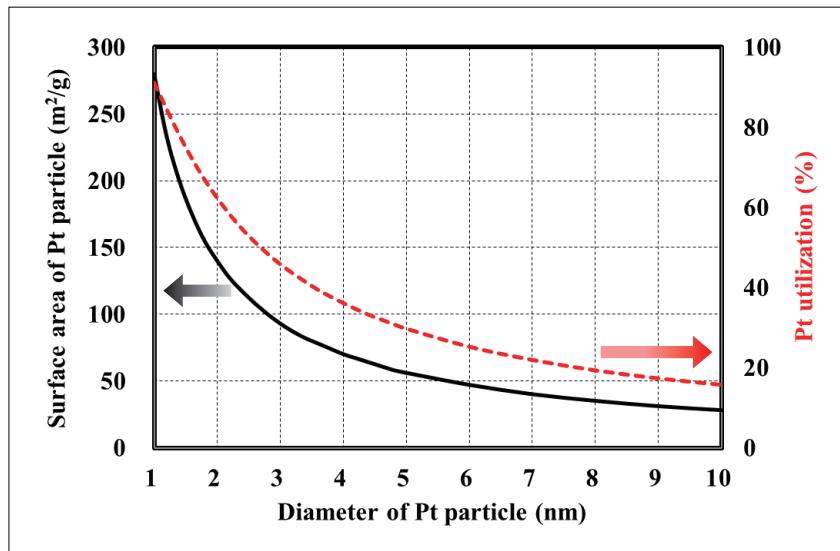


図1 Pt触媒の直径とPt表面積およびPt利用率

しかし、単純にPt触媒の微粒子化によりORR質量活性を高めることはできない。図2に、Ptナノ粒子の安定形態と考えられている立方八面体の直径とその(111)面と(100)面ファセットおよび稜とコーナーを形成する表面Pt原子割合を示す³²⁾。立方八面体の直径が減少するにしたがい、(111)面と(100)面のPt原子割合が減少して稜とコーナーの原子割合が増加し、粒径が2 nm以下になると稜とコーナーのPt原子割合が急増する。稜とコーナーのPt原子は(111)面や(100)面ファセットに比べて配位数が低く不安定であるため、ORR過程で生じる酸素種と強く結合して安定化し、ORRに寄与しなくなる。Pt触媒のORR質量活性は前述したようにその表面積とORR面積比活性の積である。Pt触媒の微粒子化が進行すると表面積は増加するが、その直径が2 nm以下になると触媒粒子表面で低配位数の稜とコーナーのPt原子割合が急増してORR面積比活性が大きく減少する。

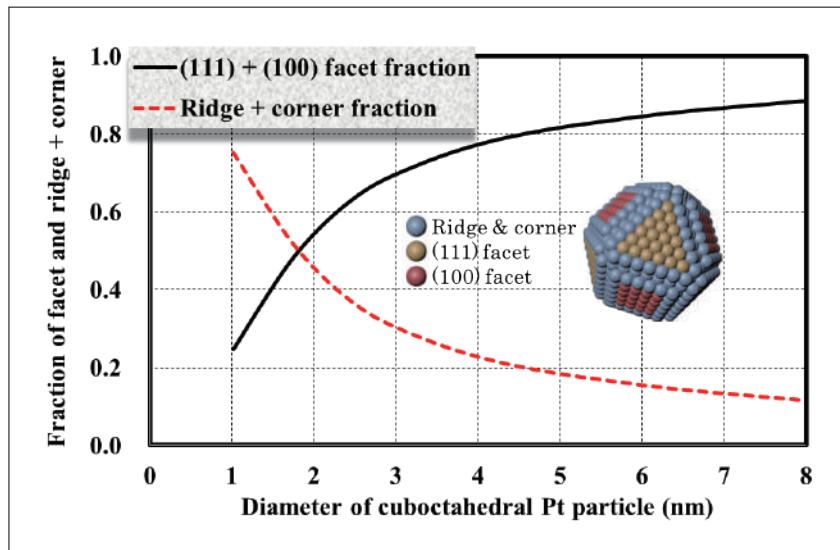


図2 Pt直径と(111), (100)およびステップの表面割合

図3に、直径が異なるPt触媒を合成してORR面積比活性と質量活性を調べた例を示す³³⁾。Pt触媒の直径が2 nm以下になると上述した理由によりORR面積比活性が大きく低下していることがわかる。Pt触媒のORR質量活性は直径が2-3 nmで最大値を示しており、他の研究においてもPt触媒が最大のORR質量活性を示す直径は3 nm前後である^{34, 35)}。Pt触媒の耐久性の観点からも、直径が2 nm以下のPt触媒粒子はPEFCカソードで生じる電位変動(0.6-1.0 V vs. RHE)により溶解再析出(オストワルド成長)を起こしやすく、触媒粒径が増加してORR質量活性が低下する。したがって、Pt系触媒のORR質量活性と耐久性を考慮すると触媒直径は3-4 nmが適していると考えられる。

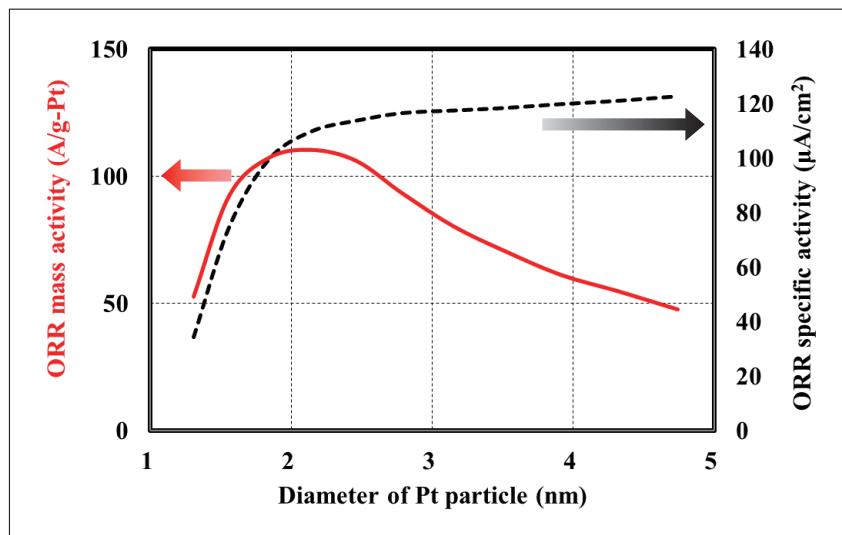
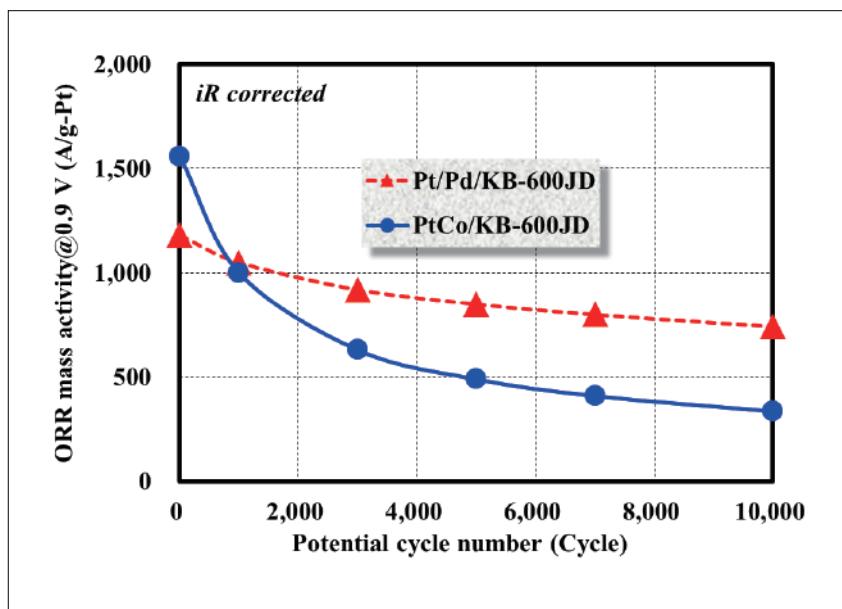


図3 Pt直径とORR面積比活性およびORR質量活性

3. Pt合金触媒とPtコアシェル触媒のORR活性と耐久性

Pt触媒のORR活性を高める手段として、Ptに3d遷移金属を添加したPt合金触媒と非Pt金属コア粒子表面にPtシェルを設けたPtコアシェル触媒が検討されている²⁻⁹⁾。これまでPt合金触媒とPtコアシェル触媒は異なる触媒として分類されてきたが、PEFCカソード環境で両触媒はPtコアシェル触媒として存在している。例えばPtCoやPtNi合金触媒では、触媒粒子表面近傍に存在するCoとNiはPEFCの酸性環境で自発的に酸化溶出するため、触媒構造はPtCo(PtNi)合金コアPtシェル構造に変化する。Pt合金触媒の高いORR活性は、単結晶モデル電極を使用した基礎研究で明らかにされており^{3, 4)}、Ptシェルの下層に存在する3d遷移金属(Co, Ni)が重要な役割を果たしている¹³⁻¹⁵⁾。Ptコアシェル触媒でも同様に、Ptシェルの下層に存在する非Pt金属コアがORR活性を高める役割を担っている。種々の非Ptコア金属を用いた先行研究から、Pdを金属コアに選択した場合、Ptコアシェル触媒のORR活性が高まることが報告されている⁶⁻⁹⁾。

図4に、炭素担体にKetjen Black EC-600JD(KB-600JD)を用いて合成したPtCo/KB-600JD合金触媒とPt/Pd/KB-600JDコアシェル触媒の耐久性を加速耐久性試験(Accelerated Durability Test: ADT, 矩形波0.6 V(3秒) - 1.0 V(3秒) vs. RHE, Ar飽和した0.1 M HClO₄中, 80°Cで10,000サイクル)で調べた結果を示す。PtCo/KB-600JD合金触媒の初期ORR質量活性は約1,500 A/g-Ptと高いが、3,000サイクルまでのADTによりORR質量活性が急激に低下し、10,000サイクル後には340 A/g-Ptまで低下した。このORR質量活性は標準Pt触媒(Pt/C, TEC10E50, 田中貴金属製, ORR質量活性320 A/g-Pt)と同等な値である。一方、Pt/Pd/KB-600JDコアシェル触媒ではADTによるORR質量活性の低下がPtCo合金触媒に比べて小さく、10,000サイクルのADT後においてもORR質量活性は740 A/g-Ptであり、標準Pt/C触媒の2倍以上のORR質量活性を維持している。



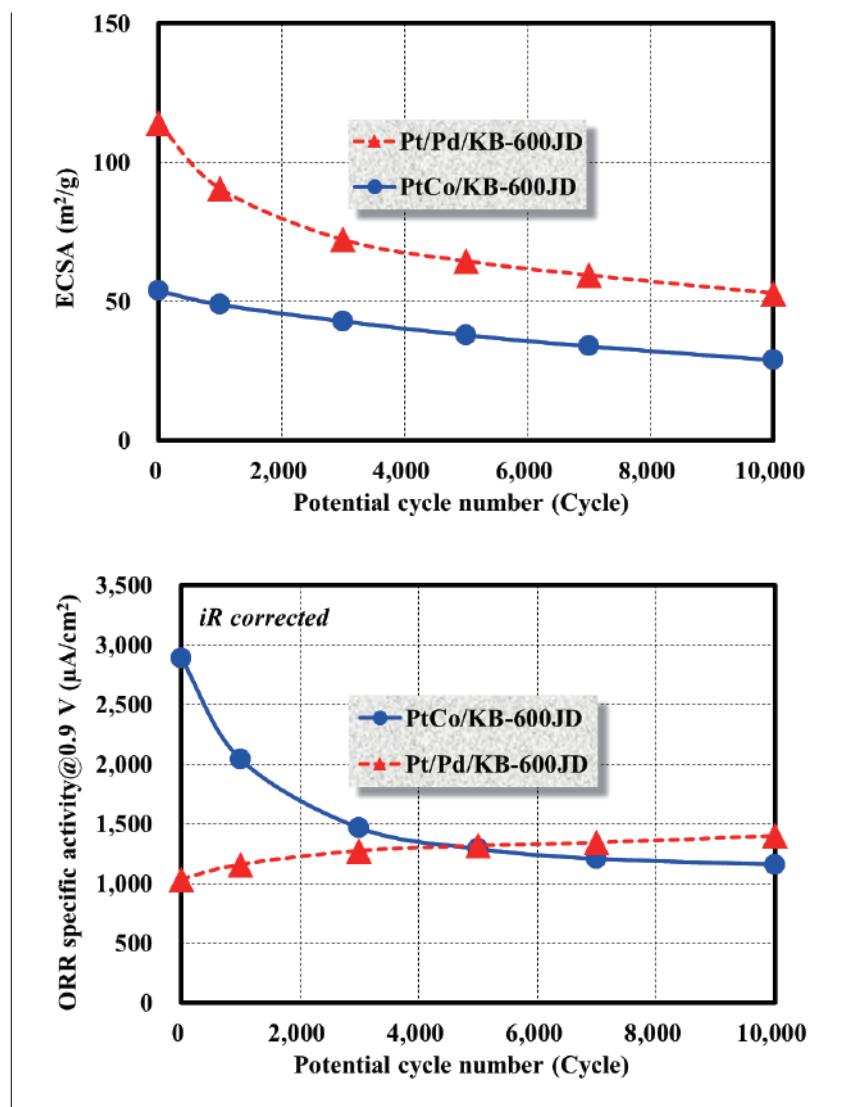


図4 ADTによるPtCo/KB-600JDとPt/Pd/KB-600JD触媒の電気化学特性変化

両触媒で観察されたADT耐久性の差異は、表1に示したCoとPdの酸化還元電位およびPtとの混合熱³⁶⁾で解釈することができる。Coの酸化還元電位はマイナスであり、酸性環境でCoは自発的に酸化溶解する。一方、Pdの酸化還元電位は高いプラスの値であり、酸性環境で自発的に酸化溶出することはない。さらに、CoのPtへの混合熱(組成 Pt₅₀Co₅₀、原子%)はマイナスであり、熱力学的にCoはPtと混合しやすい金属である。一方、PdのPtとの混合熱(組成 Pt₅₀Pd₅₀、原子%)はプラスであり、PdはCoに比べてPtと混合し難い金属である。ADTの電位窓である0.6-1.0 V vs. RHEでは、図5に示したPt/C触媒のサイクリックボルタモグラム(CV)から明らかなようにPt触媒表面が酸化還元される。ADTによって触媒表面近傍でPt原子が酸化還元されることで下層に存在するCoあるいはPdにエネルギーが与えられる。表1に示したPtとの混合熱からCoはPtシェルに移動しやすく、触媒表面近傍に達するとCoのマイナスの酸化還元電位によって自発的に酸化溶出する。一方、PdはPtとの混合熱がプラスでPtシェルに移動し難いことに加え、Pdの酸化還元電位が高いプラスであるため酸化溶出が抑制される。ADT前後の触媒についてTEM-EDXで組成変化を調べた結果、PtCo合金触媒では81%のCoが酸化溶出したのに対し、Pd@PtCoアシェル触媒からのPd酸化溶出は60%であった。図4に示したようにPtCo合金触媒のORR面積比活性が初期ADTサイクルで大きく減少しており、この急激な減少はPtCo合金触媒の高いORR活性を担っているCoが酸化溶出したためである¹⁶⁾。

表1 CoとPtの酸化還元電位およびPtとの混合熱

Element	Redox potential (V vs. SHE)	Heat of mixing Pt ₅₀ M ₅₀ (kJ/mol)
Co	-0.28	-11
Pd	+0.92	+3

4. Pt系触媒の耐久性向上

実用触媒としてPt系触媒の耐久性は極めて重要である。前述した加速耐久性試験ADTの電位窓である0.6-1.0 vs. RHEはFCEVが加速減速する際のPEFCカソードの電位変化に対応しており、図5に示したようにPtが酸化還元される。この酸化還元に伴い、粒径の小さいPt触媒粒子が選択的にPt²⁺イオンとして酸化溶出し、粒径が大きいPt粒子表面に還元析出することで触媒粒径が増加して表面積が減少し(オストワルド成長)、ORR質量活性が低下する。また、PEFCカソードの電位変化に伴って触媒粒子が移動凝集して粒径が増大し、ORR質量活性が減少する。これまでPt系触媒の耐久性を高めるため、Au、RhおよびIr等の貴金属を微量添加する方法³⁷⁻³⁹⁾、SiO₂やカーボン保護膜を設ける方法¹⁷⁻²²⁾およびPt系触媒を担持する炭素担体表面にアミノ基(-NH₂)等の官能基を導入してPt系触媒を固定化する方法²³⁻²⁵⁾が検討されてきた。

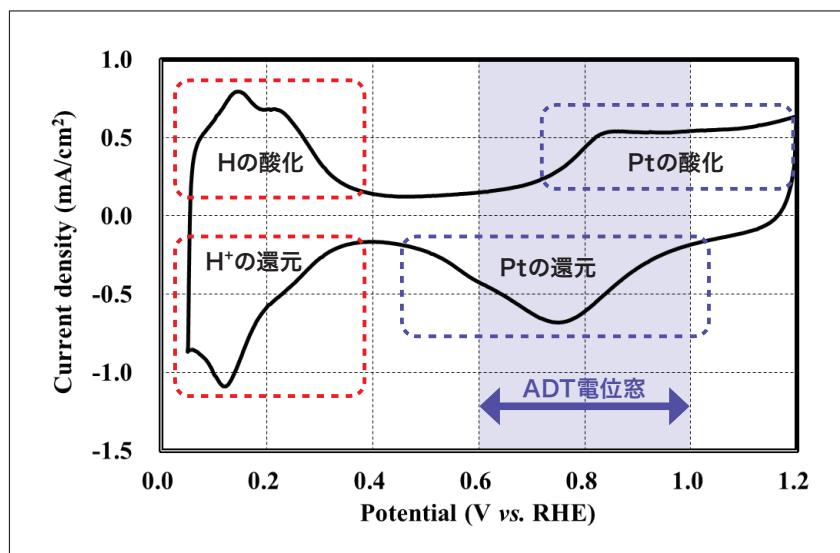


図5 Pt/C触媒のサイクリックボルタモグラム

Au、RhおよびIr等の貴金属を微量添加する方法では³⁷⁻³⁹⁾、添加した貴金属はPt系触媒表面の稜やコーナーといった低配位数Pt原子近傍に存在すると考えられる。Ptは配位数の減少によって酸化還元電位が低下し、酸化溶出しやすくなることが理論計算によって示されている^{40, 41)}。したがって、これらの添加貴金属は稜やコーナーに存在する低配位数Pt原子を選択的に配位してPtの酸化還元電位を高め、耐久性が向上すると考えられる。筆者の研究室で上述した貴金属をPt/Pd/KB-600JDコアシェル触媒に5-10原子%添加して加速耐久性試験ADTを行ったが、80°CのADT耐久性試験では顕著な効果は見られなかった。論文上で行われている加速耐久性試験は常温で行われている場合が多い。現行のPEFCの作動温度が80°Cであることを考慮すると、開発触媒の耐久性を調べる際の試験温度には注意が必要である。

図6に、SiO₂保護膜をPt/Pd/KB-300Jコアシェル触媒に設けてADT耐久性試験を行い、電気化学的表面積(Electrochemical Surface Area: ECSA)の変化を調べた結果を示す¹⁹⁾。SiO₂保護膜の形成により、ADTに伴うECSA減少が抑制されていることがわかる。図7に、ADT前後における触媒のTEM像を示す。SiO₂保護膜を設けていない触媒ではADTの電位変動(0.6-1.0 V vs. RHE)によってオストワルド成長が進行し、微細触媒粒子が消失して粒子密度が低下した。同時に触媒粒子の移動凝集が生じて触媒粒径が大きく増加した。一方、SiO₂保護膜を設けた触媒では、ADTによるオストワルド成長と移動凝集が抑制されて触媒粒径の増加が抑えられており、図6に示したECSAの変化と対応した。図8に、ADT前後のORR質量活性を示す。SiO₂保護膜を設けていない触媒ではADTによりORR質量活性が562 A/g-Ptまで低下したが、SiO₂保護膜形成によりADT後のORR質量活性は960 A/g-Ptであり、標準Pt/C触媒(TEC10E50, ORR質量活性320 A/g-Pt, 田中貴金属製)の3倍の高いORR質量活性を維持した。炭素保護膜ではないがドーパミンを重合させたポリドーパミン保護膜を設けた触媒においても、SiO₂保護膜と同等の効果が得られることが確認している⁴²⁾。

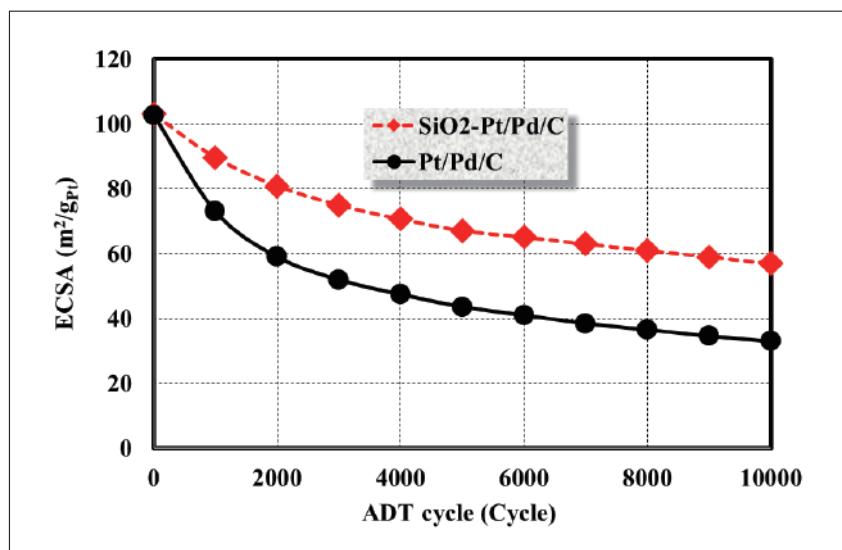


図6 ADTによるPt/Pd/C触媒のECSA変化

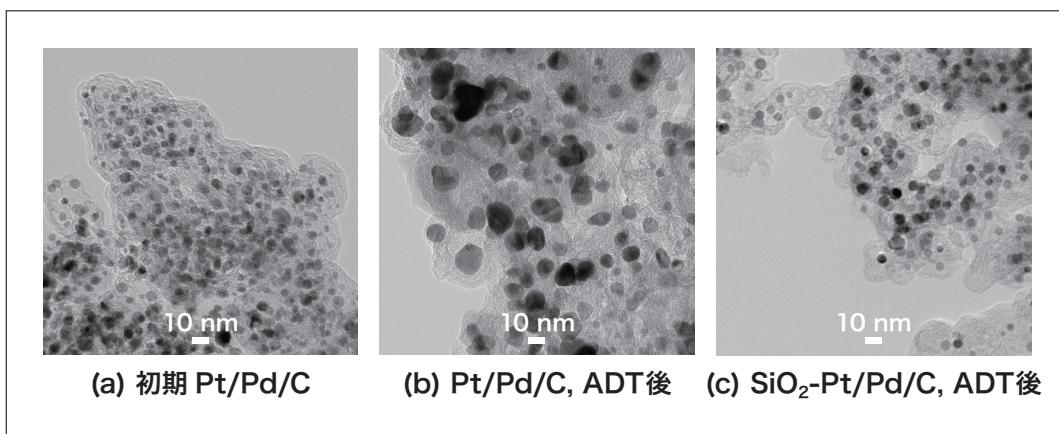


図7 ADT前後のPt/Pd/C触媒のTEM像

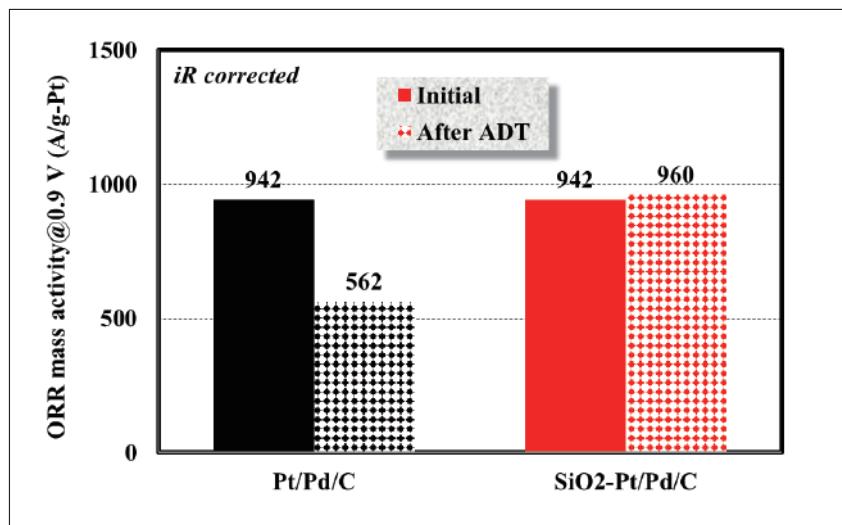


図8 ADTによるPt/Pd/C触媒のORR質量活性変化

Pt系触媒の耐久性に関し、その粒径による差異は極めて大きい。粒径が異なるPt/C触媒についてADT加速耐久性試験を行った際のECSA変化を図9に、ADT加速耐久性試験前後のPt/C触媒のTEM像を図10に示す。粒径2.5 nmのPt/C触媒はADTによりECSAが大きく減少し、10,000サイクル後にECSAは66%減少した。一方、粒径5.1 nmのPt/C触媒ではECSAはADTにより徐々に低下し、10,000サイクルのADTによるECSAの減少率は25%であり、初期粒径が2.5 nmのPt/C触媒に比べて耐久性が大きく向上した。TEM観察から粒径2.5 nmのPt/C触媒ではADTにより粒径が8.5 nmに増加し、粒径5.1 nmのPt/C触媒では7.0 nmの増加に抑えられており、図9に示したECSAの変化と対応している。

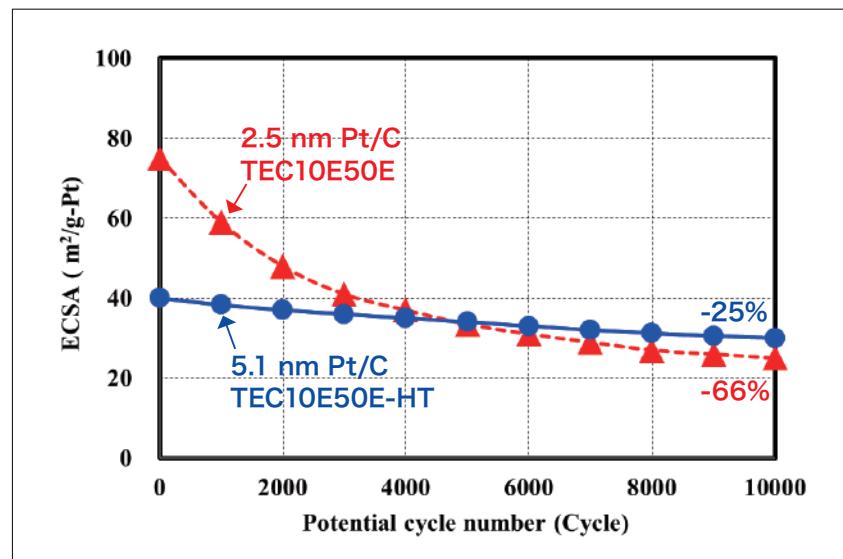


図9 ADTによるPt/C触媒のECSA変化

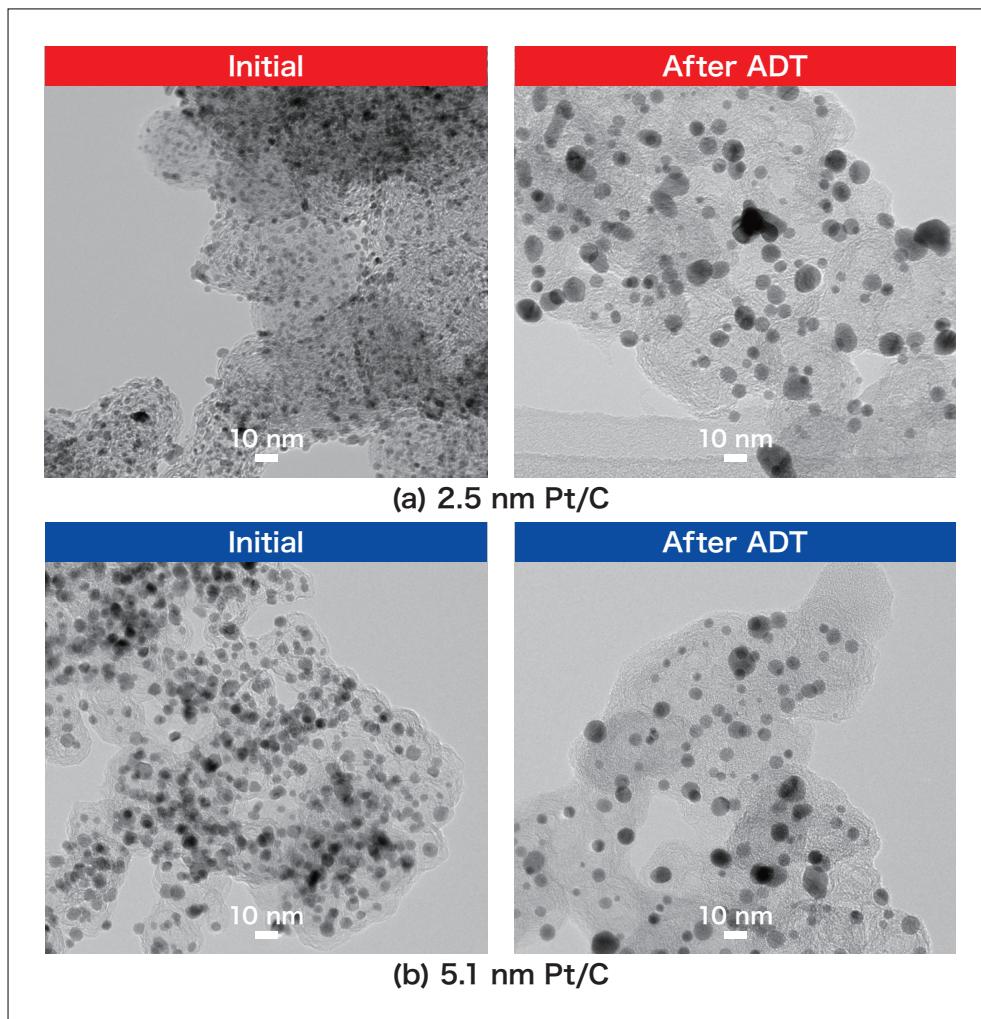


図10 ADT前後のPt/C触媒のTEM像

粒径2.5 nmと5.1 nmのPt/C触媒の初期ORR質量活性はそれぞれ320 A/g-Ptと200 A/g-Ptであり、ADT後のORR質量活性は同等であった(約150 A/g-Pt)。Pt系触媒を微粒子化するとECSAが増加して初期ORR質量活性は高まるが、粒子径効果によって耐久性が低下する。一方、粒径が大きいPt系触媒では初期活性は低いが、上述したように耐久性は高い。高活性で高耐久性を有するPt系触媒の開発では、常にこのジレンマによって悩まされる。

Pt系触媒の担体である炭素材料表面にアミノ基(-NH₂)等の官能基を導入し、触媒粒子を固定化して耐久性を高める検討では、アミノ基に存在する孤立電子対がPt表面と配位結合することで電位変動による触媒粒子の移動凝集を抑制していると考えられる。Xinらは、炭素担体を硝酸酸性水溶液中でp-phenylenediamineと反応させて炭素担体表面にアミノ基を導入した。アミノ基を導入した炭素担体上でPt触媒粒子は高分散に担持されており、高い電位変動耐久性を示すことを示した²³⁾。衣本らは、2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochlorideを水溶液中でラジカル反応させて炭素担体表面にアミジン基を導入した。アミジン基で修飾した炭素担体上に設けたPt触媒粒子は高分散に担持され、高い電位変動耐久性を示すことを報告している²⁵⁾。

5. 担体材料の耐久性向上

炭素は式(1)で示すように、熱力学的には約0.2 V vs. RHEの低電位で酸化してCO₂化する。速度論的には炭素の酸化反応は1.0 V vs. RHE以上の電位で加速するため、PEFCのカソード環境ではPtの触媒作用も加わって炭素担体材料が酸化腐食する。炭素担体が酸化してCO₂化すると担持されていたPt触媒が宙に浮いた状態になり、炭素担体からORRに必要な電子供給が絶たれてORRに寄与することができなくなる。このため、高電位で安定かつ電子伝導性を有するマグネリ相Ti₄O₇とSnO₂金属酸化物が炭素担体の弱点を克服する担体材料として検討されている²⁶⁻³¹⁾。



この解説では金属酸化物担体材料の詳細を論じないが、以下の点を考慮して検討を進めるべきと考える。マグネリ相Ti₄O₇は酸素欠損により電子伝導性が発現しており、SnO₂ではドープしたNb等の効果によって電子伝導性が向上している。この電子伝導性がPEFCのカソード環境で長期間にわたって変化しないことが必要である。FCEVではカソード電極層の厚さを薄くして物質拡散抵抗を低減し、高電流密度領域での電池電圧低下を抑える必要がある。このためには、比表面積が大きい担体材料(≥1,000 m²/g)を使用してPt系触媒を高担持率(≥50 wt.%)で担持させる必要がある。ナノ材料とバルク材料ではその性質が異なるため、金属酸化物担体材料を数十から数百nmまで微細化して比表面積を高めた場合、その表面は安定な酸化物に変化して電子伝導性が低下し、電気抵抗が増加すると考えられる。したがって、PEFCのカソード触媒層ではこの電気抵抗が積算されて抵抗過電圧が増加し、高電流密度領域で電池電圧が低下することが懸念される。この点を考慮した金属酸化物担体の材料開発が必要と考えられる。

6. 高い電池特性を目指した実用触媒への取り組み

2020年12月に発売されたFCEVではカソードにPtCo合金触媒が用いられており⁴³⁾、その担体としてメソポーラスカーボン(Mesoporous carbon: MPC)の一種であるエスカーボン[®]が採用された⁴⁴⁾。MPC担体の利点は高い酸素拡散性を維持しながらメソ孔内に約80%のPtCo合金触媒粒子を担持させることにより、イオノマーが触媒表面に直接吸着することを防いでORR活性の低下を抑えられることである。Pt触媒表面にイオノマーに存在するスルホン酸基(-SO₃⁻)が吸着することでORR活性が低下することがわかっており⁴⁵⁻⁴⁷⁾、MPCはPt系触媒の新しい担体材料として着目されている⁴⁸⁾。図11に、PEFCの電池特性に与える炭素担体の多孔性の影響を概念的に示す。Vulcanは非多孔質の炭素担体であり、Pt触媒粒子は担体の外表面に存在している。このため、水色で示したイオノマーが直接Pt触媒表面に吸着してORR活性が低下しやすい。酸素拡散性はPt触媒粒子が外表面にのみ存在しているため、抵抗成分がなく高い。KB(Ketjen Black)は多孔性の炭素担体であり、一部のPt触媒粒子が細孔内部に存在する。このためVulcanに比べてイオノマー吸着による被毒が軽減される。しかし、細孔内にPt触媒粒子が存在するため、酸素拡散性はVulcanに比べて低下する。図12に、VulcanとKBに担持したPt系触媒の同一視野をSEMとTEMで観察した例を示す⁴⁹⁾。非多孔質炭素担体であるVulcanに担持した場合、Pt系触媒の数はSEM像とTEM像で大差なく、Pt系触媒粒子のほとんどが炭素担体表面に担持されていることがわかる。Vulcanに対して多孔質炭素担体であるKBに担持した場合、SEM像に比べてTEM像で触媒粒子数が多く観察されており、一部の触媒粒子が担体に存在する細孔内に存在していることがわかる。VulcanとKBと比較し、MPCには連通性が高いメソ孔が存在しており、メソ孔内に担持されたPt触媒粒子への酸素拡散は大きく低下しない。さらに、多くのPt触媒粒子がメソ孔内に存在するため(≥80%)、イオノマー吸着による被毒が軽減されてORR活性の低下も抑制される。

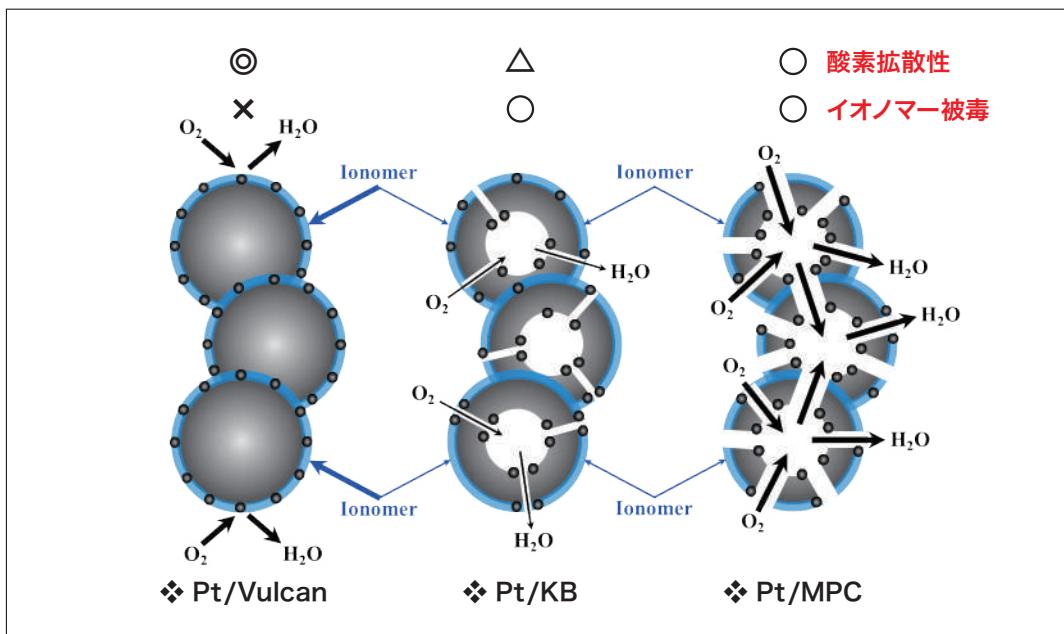


図11 電池特性に与える炭素担体の多孔性の影響

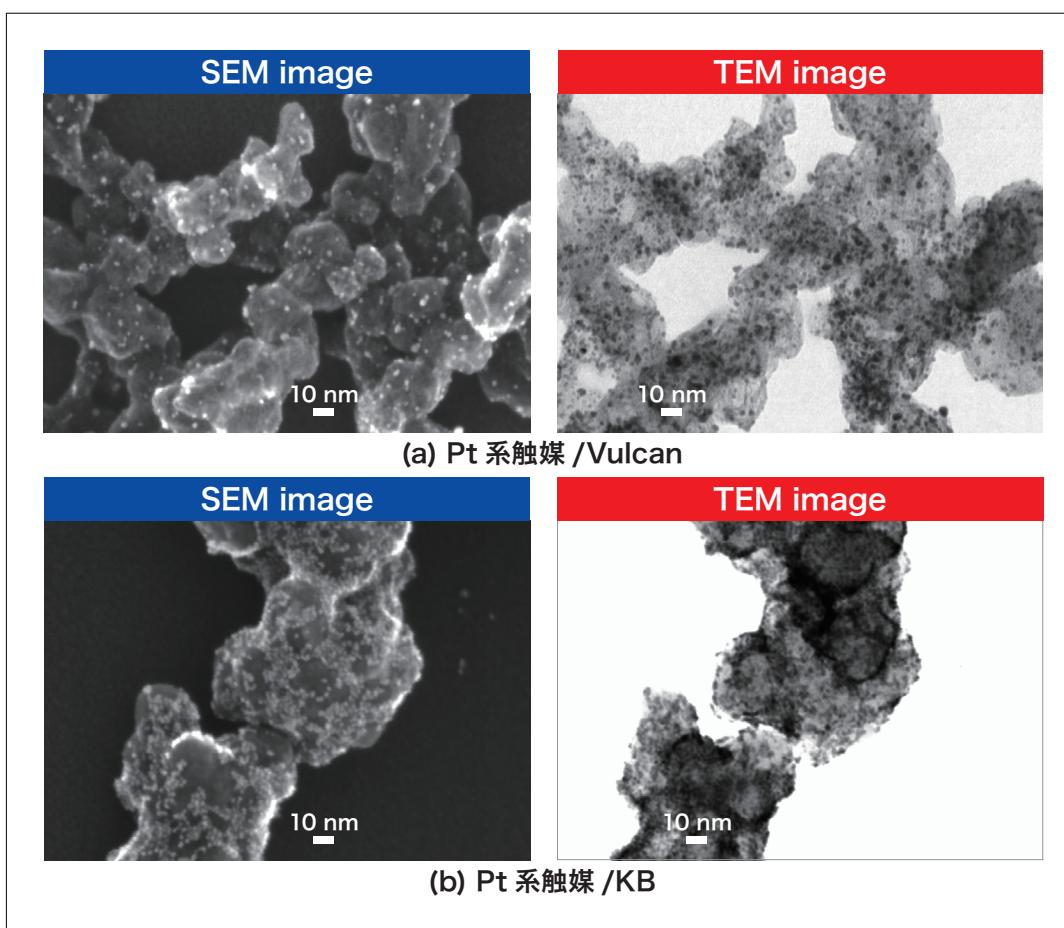


図12 VulcanとKBに担持したPt系触媒の同一視野SEM像とTEM像

これらの理由により MPC 担体への期待が高まっているが、PEFCカソードでは物質拡散抵抗を軽減するため、前述したように高担持率触媒を合成して触媒層を薄膜化する必要がある。したがって、MPCには大きな比表面積、特に、大きな内表面積を有していることが求められる。さらに2030年以降、FCEVの効率を向上させるため作動温度が現行の80°Cから100°C以上に高められる予定である。作動温度が100°C以上のPEFCカソードは低湿度環境に変化するため、イオノマーによるプロトン(H⁺)伝導性を確保することが困難になる。イオノマーがH⁺を伝導するには水が必要であり、低湿度環境ではMPCのメソ孔内に担持されたPt系触媒粒子へのH⁺伝導は一層困難になる。ORR活性を高めるにはPt系触媒粒子を細孔内に存在させてイオノマーの直接吸着を抑える必要があるが、イオノマーからの距離が遠くなると低湿度環境ではH⁺伝導がより困難になり、ORRに寄与できない触媒粒子が増加する。MPCは今後のPt系触媒開発で魅力的な担体材料であるが、メソ孔表面から所定の距離に触媒粒子を偏在させる技術はなく、その多孔性の特長を最大限に活かしたPt系触媒の合成方法は確立していない。今後、MPCに担持したPt系触媒を慎重に分析し、その電池特性評価を行いながらMPCの特長を最大限活かした触媒合成法を開発していき、高い電池特性を示す実用触媒に繋げていきたい。

7. おわりに

新しいPt系触媒を開発する際、その電気化学特性と電位変動耐久性は、まずハーフセルを用いて評価される。ハーフセルはglassy carbon電極にPt系触媒を塗布した作用極、Pt線対極および可逆水素標準電極(RHE)から構成され、電解液には0.1Mの過塩素酸(HClO₄)水溶液が使用される。このため、ハーフセル測定系内にはORRに必要なH⁺が十分存在し、酸素(O₂)はHClO₄水溶液に飽和溶解して存在している。一方、PEFCではアノードで生成したH⁺は、パーフルオロスルホン酸ポリマーである固体高分子電解質膜とイオノマーによってカソードのPt触媒表面に運ばれる。また、O₂は大気からガス拡散層とマイクロポーラスレーヤーを通し、カソード触媒層内にガス拡散によって供給される。したがって、ハーフセルとPEFCでは物質の輸送現象が大きく異なっていることを十分認識しておく必要がある。ハーフセルでスクリーニングしたPt系触媒の実用触媒としてのポテンシャルを見極めるには、電池特性評価によるフィードバックが必須である。

謝辞

本研究の一部はNEDOの支援を受けて実施された。関係各位に感謝の意を表す。

参考文献

- 1) DOE Hydrogen and Fuel Cells Program, FY 2018 Annual Progress Report, April 2019, https://www.hydrogen.energy.gov/pdfs/progress18/fc_borup_2018.pdf.
- 2) T. Toda, H. Igarashi, H. Uchida, M. Watanabe, *J. Electrochem. Soc.*, **146**, 3750 (1999).
- 3) V. R. Stamenkovic, B. Fowler, B. S. Mun, G. Wang, P. N. Ross, C. A. Lucas, N. M. Markovic, *Science*, **315**, 493 (2007).
- 4) V. R. Stamenkovic, B. S. Mun, M. Arenz, K. J. J. Mayrhofer, C. A. Lucas, G. Wang, P. N. Ross, N. M. Markovic, *Nat. Mater.*, **6**, 241 (2007).
- 5) P. Strasser, S. Koh, T. Anniyev, J. Greeley, K. More, C. Yu, Z. Liu, S. Kaya, D. Nordlund, H. Ogasawara, M. F. Toney, A. Nilsson, *Nat. Chem.*, **2**, 454 (2010).
- 6) J. Zhang, Y. Mo, M. B. Vukmirovic, R. Klie, K. Sasaki, R. R. Adzic, *J. Phys. Chem. B*, **108**, 10955 (2004).
- 7) J. Zhang, M. B. Vukmirovic, Y. Xu, M. Mavrikakis, R. R. Adzic, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 2132 (2005).
- 8) A. U. Nilekar, Y. Xu, J. Zhang, M. B. Vukmirovic, K. Sasaki, R. R. Adzic, M. Mavrikakis, *Top Catal.*, **46**, 276 (2007).
- 9) K. Sasaki, H. Naohara, Y. Cai, Y. Choi, P. Liu, M. B. Vukmirovic, J. X. Wang, R. R. Adzic, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 8602 (2010).
- 10) C. Wang, H. Daimon, T. Onodera, T. Koda, S. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 3588 (2008).
- 11) C. Cui, L. Gan, H. H. Li, S. H. Yu, M. Heggen, P. Strasser, *Nano Lett.*, **12**, 5885 (2012).
- 12) Y. Shi, Z. Lyu, M. Zhao, R. Chen, Q. N. Nguyen, Y. Xia, *Chem. Rev.*, **121**, 649 (2021).
- 13) V. R. Stamenkovic, B. S. Mun, K. J. J. Mayrhofer, P. N. Ross, N. M. Markovic, J. Rossmeisl, J. Greeley, J. K. Nørskov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 2897 (2006).
- 14) 大門英夫, 稲葉稔, *科学と工業*, **85**, 340 (2011).
- 15) 大門英夫, 稲葉稔, *触媒*, **54**, 190 (2012).

- 16) R. L. Borup, A. Kusoglu, K. C. Neyerlin, R. Mukundan, R. K. Ahluwalia, D. A. Cullen, K. L. More, A. Z. Weber, D. J. Myers, *Curr. Opin. Electrochem.*, **21**, 192 (2020).
- 17) S. Takenaka, H. Matsumori, K. Nakagawa, H. Matsune, E. Tanabe, M. Kishida, *J. Phys. Chem. C*, **111**, 15133 (2007).
- 18) S. Takenaka, H. Miyamoto, Y. Utsunomiya, H. Matsune, M. Kishida, *J. Phys. Chem. C*, **118**, 774 (2014).
- 19) N. Aoki, H. Inoue, H. Kawasaki, H. Daimon, T. Doi, M. Inaba, *J. Electrochem. Soc.*, **165**, F737 (2018).
- 20) D. Y. Chung, S. W. Jun, G. Yoon, S. G. Kwon, D. Y. Shin, P. Seo, J. M. Yoo, H. Shin, Y. H. Chung, H. Kim, B. S. Mun, K. S. Lee, N. S. Lee, S. J. Yoo, D. H. Lim, K. Kang, Y. E. Sung, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 15478 (2015).
- 21) Y. Cho, W. H. Lee, H. Kim, *J. Electrochem. Soc.*, **164**, F65 (2016).
- 22) Q. Wang, S. Chen, F. Shi, K. Chen, Y. Nie, Y. Wang, R. Wu, J. Li, Y. Zhang, W. Ding, Y. Li, L. Li and Z. Wei, *Adv. Mater.*, **28**, 10673 (2016).
- 23) L. Xin, F. Yang, S. Rasouli, Y. Qiu, Z. F. Li, A. Uzunoglu, C. J. Sun, Y. Liu, P. Ferreira, W. Li, Y. Ren, L. A. Stanciu, J. Xie, *ACS Catal.*, **6**, 2642 (2016).
- 24) H. Schmies, E. Hornberger, B. Anke, T. Jurzinsky, H. N. Nong, F. Dionigi, S. Kuhl, J. Drnec, M. Lerch, C. Cremers, P. Strasser, *Chem. Mater.*, **30**, 7287 (2018).
- 25) K. Matsutori, P. Y. Olu, M. Matsuoka, T. Nakazawa, T. Kinumoto, *Electrochem. Sci. Adv.*, **1**, e2100014 (2021).
- 26) A. Masao, S. Noda, F. Takasaki, K. Ito, K. Sasaki, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **12**, B119 (2009).
- 27) K. Kakinuma, R. Kobayashi, A. Iiyama, M. Uchida, *J. Electrochem. Soc.*, **165**, J3083 (2018).
- 28) G. Shi, T. Tano, D. A. Tryk, A. Iiyama, M. Uchida, K. Kakinuma, *ACS Catal.*, **11**, 5222 (2021).
- 29) T. Ioroi, Z. Siroma, N. Fujiwara, S. Yamazaki, K. Yasuda, *Electrochem. Commun.*, **7**, 183 (2005).
- 30) T. Ioroi, T. Akita, M. Asahi, S. Yamazaki, Z. Siroma, N. Fujiwara, K. Yasuda, *J. Power Sources*, **223**, 183 (2013).
- 31) M. Chisaka, W. Nagano, B. Delgertsetseg, T. Takeguchi, *Chem. Commun.*, **57**, 12772 (2021).
- 32) G. A. Tritsaris, J. Greeley, J. Rossmeisl, J. K. Nørskov, *Catal. Lett.*, **141**, 909 (2011).
- 33) M. Shao, A. Peles, K. Shoemaker, *Nano Lett.*, **11**, 3714 (2011).
- 34) H. A. Gasteiger, S. S. Kocha, B. Sompalli, F. T. Wagner, *Appl. Catal. B*, **56**, 9 (2005).
- 35) Z. Xu, H. Zhang, H. Zhong, Q. Lu, Y. Wang, D. Su, *Appl. Catal. B Environ.*, **111-112**, 264 (2012).
- 36) F.R. de Boer, R. Boom, W. C. M. Mattens, A. R. Miedema, A. K. Niessen, Cohesion in Metals-Transition Metal Alloys, North-Holland, p. 624, Amsterdam, 1988.
- 37) J. Zhang, K. Sasaki, E. Sutter, R. R. Adzic, *Science*, **315**, 220 (2007).
- 38) V. Beermann, M. Gocyla, E. Willinger, S. Rudi, M. Heggen, R. E. D. Borkowski, M. G. Willinger, P. Strasser, *Nano Lett.*, **16**, 1719 (2016).
- 39) Y. Li, J. L. Hart, M. L. Taheri, J. D. Snyder, *ACS Catal.*, **7**, 7995 (2017).
- 40) R. Jinnouchi, E. Toyoda, T. Hatanaka, Y. Morimoto, *J. Phys. Chem. C*, **114**, 17557 (2010).
- 41) R. Jinnouchi, K. Kodama, T. Suzuki, Y. Morimoto, *Catal. Today*, **262**, 100 (2016).
- 42) 大門英夫, 川崎久志, 野口優衣, 土井貴之, 稲葉稔, 第120回触媒討論会, 1H28, 愛媛, 2017年9月.
- 43) CATALER, https://kyodonewspwire.jp/prwfile/release/M106759/202108319444/_prw_PR1fl_277e67h4.pdf, 2021年4月.
- 44) 日鉄ケミカル&マテリアル株式会社, <https://www.nscm.nipponsteel.com/news/pdf/210402.pdf>, 2021年4月.
- 45) R. Subbaraman, D. Strmcnik, A. P. Paulikas, V. R. Stamenkovic, N. M. Markovic, *ChemPhysChem.*, **11**, 2825 (2010).
- 46) A. Ohma, K. Fushinobu, K. Okazaki, *Electrochim. Acta*, **55**, 8829 (2010).
- 47) K. Shinozaki, Y. Morimoto, B. S. Pivovar, S. S. Kocha, *J. Power Sources*, **325**, 745 (2016).
- 48) V. Yarlagadda, M. K. Carpenter, T. E. Moylan, R. S. Kukreja, R. Koestner, W. Gu, L. Thompson, A. Kongkanand, *ACS Energy Lett.*, **3**, 618 (2018).
- 49) H. Daimon, Y. Kurobe, *Catal. Today*, **111**, 182 (2006).

電子チャネリングパターン機能を用いた観察と測定

Observation and Measurement Using the Electron Channeling Pattern Function



九州大学 大学院工学研究院

准教授

山崎 重人 博士(工学)

1. はじめに

結晶性材料の構造解析を行う上で転位の観察は非常に重要である。図1は SEM 電子チャネリングコントラストイメージング (Electron Channeling Contrast Imaging: ECCI) 法により観察されたシリコン中の転位像であり、近年では SEM でも TEM 像と見紛うような鮮明な転位像を撮ることが可能になってきた。しかし、ECCI 法による転位観察を行った研究において観察時の電子線入射条件までを考慮したものは少なく、転位組織解析としては半定量的な取り扱いに留まつたものが多い。転位運動の様式や転位密度を正確に評価するためには、 $g \cdot b$ 解析を用いたバーガースベクトルの決定や観察条件下での転位の可視・不可視の明確化が不可欠である。また、ECCI 像における電子線の侵入深さ (消衰距離) を見積もる際にも正確な電子線入射方位の決定が必要である。こういった情報が得られて初めて、TEM 観察と同様の転位組織解析を ECCI 観察でも行えるようになる¹⁾。

SEMにおいて電子線入射方位を決定する方法には、ECP (Electron Channeling Pattern) 法や SACP (Selected Area electron Channeling Patterns) 法、そして EBSD (Electron Back Scattered Diffraction) 法があり、より高速での結晶方位マッピングを可能とするために ECP/SACP 法から EBSD 法へと発展してきた経緯がある。このように EBSD 法の普及によって一度は活躍の場を失った ECP 法や SACP 法であるが、定量的な ECCI 観察のためには高精度な電子線入射方位の探索・決定が必要となることを受けて、近年再び脚光を浴びるようになってきている。本稿では、電子線傾斜照射機構を用いて取得した SACP を併用した ECCI 観察の実施例について紹介する。

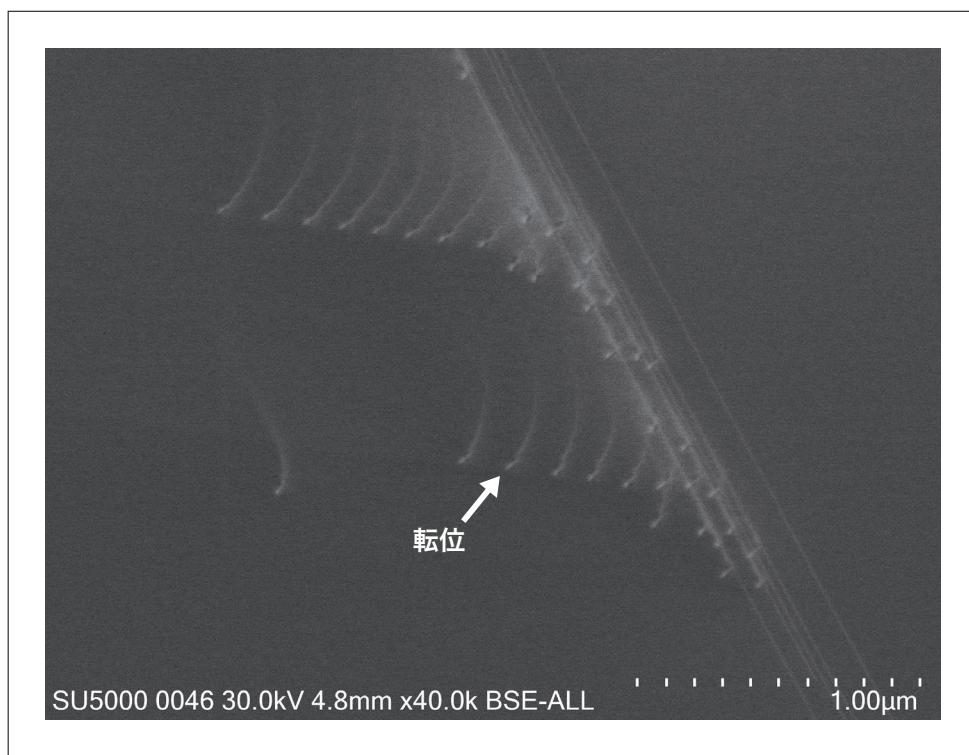


図1 SEM-ECCI法により観察したシリコン中の転位像

2. ECP法とSACP法について

上述したように、SEMにおいて電子線入射方位を決定する方法としてはEBSD法が最も一般的である。しかし、EBSD法によって結晶方位を測定する際には試料を70°程度傾斜する必要があるが、70°傾斜下で測定された結晶方位情報から無傾斜の状態での電子線入射方位を推定する場合、最大で2°程度の誤差が生じることが報告されている²⁾。ECCI観察に適切な電子線入射方位を探索する上で2°の誤差は致命的であり、EBSD法で得られた方位情報をもとに定量的なECCI観察を行うことは不可能ではないものの非常に困難を伴う。

EBSD法以外の電子線入射方位の決定方法としてはECP法やSACP法がある。図2(a)に低倍率(×50)で撮影したSi単結晶の反射電子(Back Scattered Electron: BSE)像を示す。単結晶であるにもかかわらず試料表面上には幾何学的な模様が現れており、これを電子チャネリングパターン(ECP)という。図3(a)の電子線照射方法の模式図に示すように、低倍率でSEM像を観察する場合には入射ビームと試料表面のなす角度が電子線のスキャン位置によって大きく変化する。その際に、電子線の入射角度がたまたまBragg条件を満たしたスキャン位置(入射角度)ではBSE強度が弱くなるため、BSE像には電子線の入射方位に応じた図形、すなわちECPが観察される³⁾。ECPは試料の結晶方位が反映された図形であるため、これを解析することで電子線入射方位の決定が可能である。また、図3(b)に示すように、電子線の照射点を1点に固定した上で、電子線照射の傾斜角度を変化(ビームロッキングと呼ばれる)させた場合にも同様の図形を観察することが可能であり、そのようにして得られた図形を制限視野電子チャネリングパターン(SACP)と言う。図2(b)に図2(a)と同じ位置で取得したSACPを示す。電子線傾斜照射機構を用いることによって、ECPと同様の図形がより鮮明かつシャープな像として得られており、SACPを用いればECPよりもさらに高精度に入射方位を決定することが可能である。

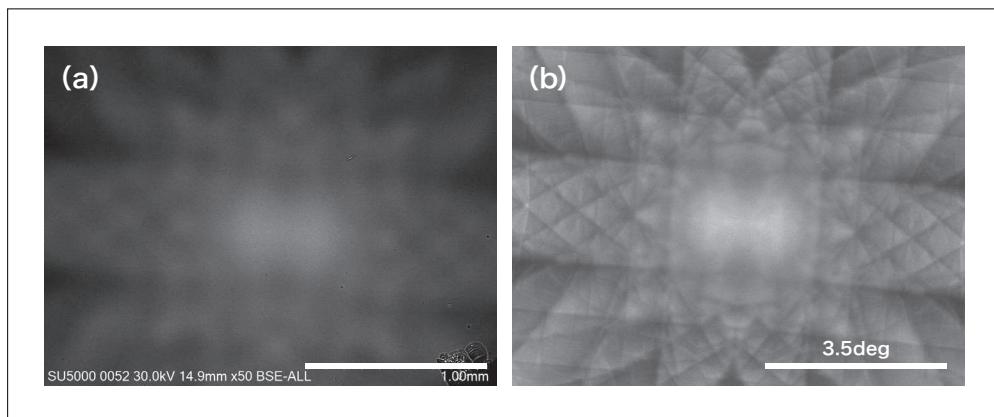


図2 (a)低倍率で撮影したSi単結晶のBSE像と(b)同一試料で取得したSACP

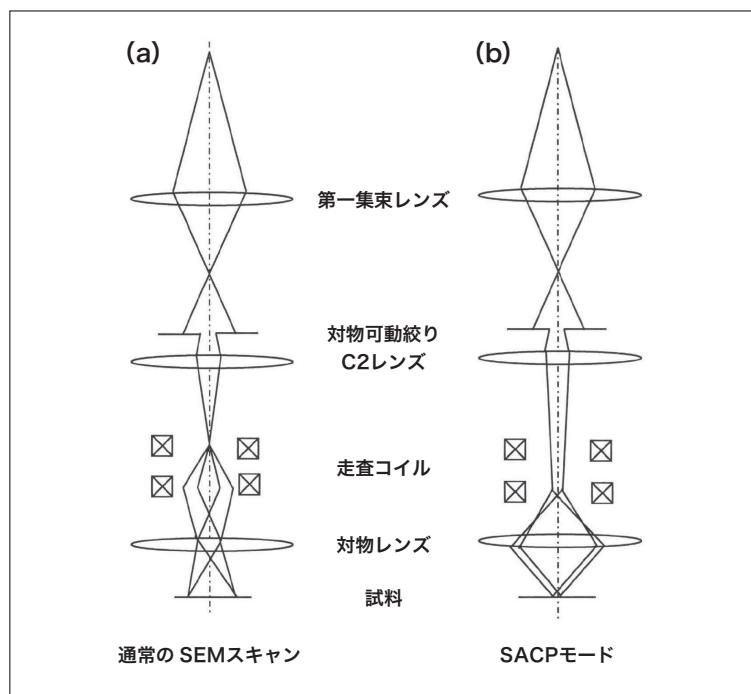


図3 (a)通常のSEMスキャンと(b)SACP取得時の電子線照射方法の模式図
(SU5000 電子線傾斜照射機構 instruction manual より)

また、ECP法と比較した際のSACP法の大きな利点に空間分解能の高さが挙げられる。図2(a)からも分かるようにECP法において十分な電子線傾斜角度範囲を確保しようとするとミリメートルオーダーの視野サイズとなってしまい、実質的には単結晶や極めて粗大な結晶粒径の試料に対してしかECP法による入射方位決定は適用できない。一方、例えばHITACHI SU5000に搭載された電子線傾斜照射機構を用いた場合には、最小で5 μm程度までSACP取得時の照射領域を限定することが可能である。ただし、SACP法において、入射電子線を高角度まで傾斜させた際にはレンズの球面収差の影響が顕著に現れてくるため、SACPモードを搭載する近年のSEMには高角度傾斜と微小領域照射を両立するために球面収差補正機能が付属している。図4に球面収差補正の調整を行った例を示す。調整にはグリッド間隔約25 μm、線幅約5 μmのCuメッシュを使っており、調整途中の図4(a)では視野内にはまだ数本のメッシュが確認されており照射範囲は200 μm程度に広がった状態である。また視野の上下で観察されるメッシュの本数が異なっていることから、等方的な照射が行えていないこともわかる。図4(b)は調整が完了した時点の様子であり、メッシュの交点が視野全体に広がっており、照射領域は5 μm程度まで限定されていることが確認できる。

このように、SACP法を用いれば多結晶中の個別の結晶粒について約0.1°⁴⁾の高精度で電子線入射方位を決定することができる。このとき、試料傾斜などの観察条件を一切変更することなくECCIとSACPの観察モードをボタン一つで切り替えられる点が実用上では極めて有益である。例えるなら、TEM観察においてTEM像と回折パターンを行き来しながら観察条件や視野を探索するのと同じ感覚でECCI観察を行うことができる。

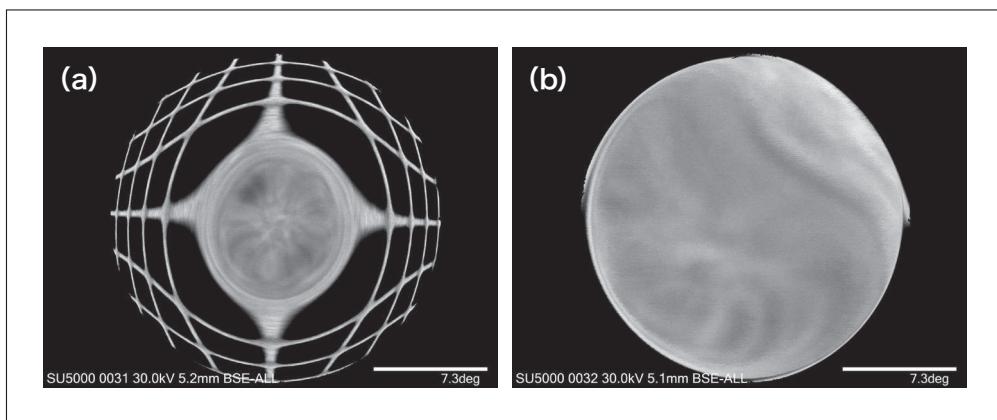


図4 SACPモードにおける球面収差補正の調整
(a)調整途中、(b)調整完了時

3. SACPの空間分解能

図5にECCI像とSACPを交互に使用しながら観察を行った例を示す。試料は多結晶のニッケル基合金である。図5(a)-(c)がECCI像であり、図中の十字はSACPモードでの照射点を示している。図5(d)-(f)は、それぞれ図5(a)-(c)の十字の位置から取得したSACPである。図5(a)および(c)の十字の位置に存在する結晶粒からは明瞭なSACPが取得できており、各SACPの中心の結晶方位がECCI観察における電子線入射方位に対応している。一方、図5(e)は結晶粒界の極近傍で取得したSACPであるが、このパターンには図5(d)と図5(f)のパターンが重畠している。このように、比較的大きな結晶粒の内部からは明瞭なSACPを得ることができるが、粒界近傍や粒径10 μm以下の微細粒などでは隣接粒の影響を受けてしまうことに注意が必要となる。また、変形によって結晶粒内で方位回転が生じている場合にもSACPが不鮮明になってしまう。そのため、近年ではSACPの選択照射領域をより小さくすることを目指した研究も進められており、ビームロッキングとビームシフトを組み合わせた方法^{2, 4)}やステージロッキングを組み合わせた方法⁵⁾を採用することによって、選択照射領域をサブミクロンスケールにまで小さくできることが報告されている。

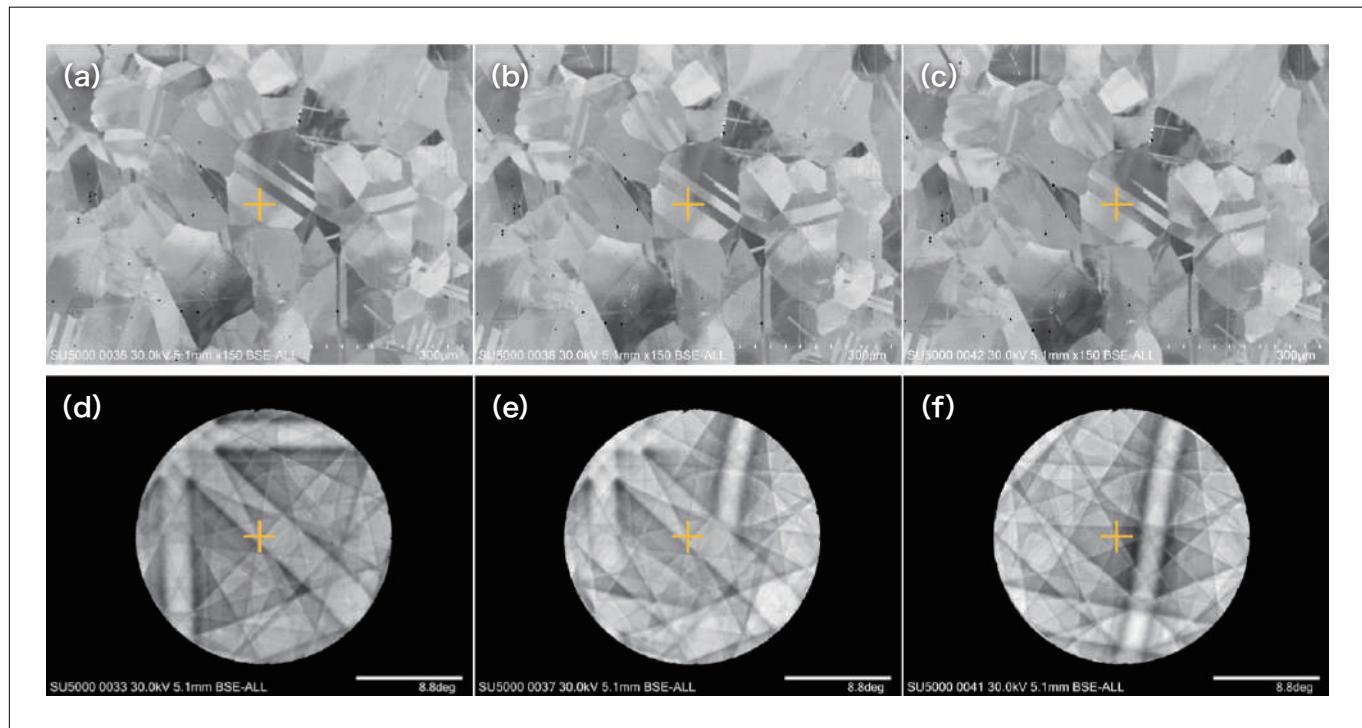


図5 多結晶ニッケル基合金の(a)-(c)ECCI像と(d)-(f)ECCI視野中心部で取得したSACP

4. SACPを利用した入射方位の探索

図5をよく見ると、ECCI像の十字部の結晶粒のコントラストとSACPの十字部のコントラストが一致していることがわかる。これはどちらの像も同様に電子線のチャネリング条件に応じた反射電子の放出量によってコントラストを生じているためである。ECCI法によって転位を観察する場合にはチャネリング条件を満たした結晶粒、つまりECCI像において暗く観察される結晶粒が適している。多結晶の場合は多数の結晶粒の中でたまたまチャネリング条件を満たしている結晶粒を見つけて観察することも可能ではあるが、SACPを併用すれば任意の結晶粒についてチャネリング条件を満たす電子線入射方位へ試料を傾斜して観察することも可能となる。とくにg・b解析など、特定の入射方位に制御する必要がある場合にはSACPは目的の入射方位へ向かうための道しるべとして極めて有用なツールとなる。

TEMの場合、電子回折図形を見ながら α 軸と β 軸の2つの軸を傾斜させて任意の回折条件へ制御することができる。これと同様に、ECCI観察の場合にはSACPを使って特定の入射方位へ試料を傾斜する。ただし、通常のSEMのステージには一軸傾斜の機能しかないため、以下ではステージローテーションと一軸傾斜を組み合わせることで任意の方向へ試料を傾斜させた例を紹介する。

図6にローテーションRと一軸傾斜Tを使って、特定の結晶粒についてチャネリング条件を満たすようにした例を示す。試料は多結晶ニッケル基合金である。この実験では図中の挿入図で示すSACPを参考に回転・傾斜を行っている。図6(a)中の線で囲った結晶粒に着目すると、 $R = 0^\circ$, $T = 0^\circ$ の状態では結晶粒が明るく写っておりチャネリング条件を満たしていない。この結晶粒がチャネリング条件を満たすようにするには、SACP内の暗い部分をパターン中心の十字印の位置に持つければ良い。ここでは、SACP中に描いた三角形の部分がパターンの中心に来るようステージを回転・傾斜する。ステージを反時計回りに35°回転させると図6(b)のようになる。挿入図のSACPを見ると、目標とする三角形のひとつがパターン中心の真下(6時の位置)に来ている。つぎに、図6(b)の位置から少しずつマイナス側に傾斜していく。このときの結晶粒のコントラスト変化と、対応するSACPの変化を図6(c)-(f)に示す。傾斜していくにつれて結晶粒のコントラストが変化しており、 -3.7° 傾斜した時点でパターン中心が目標の三角形の中に入っている。このとき、着目していた結晶粒のコントラストが暗くなっている。チャネリング条件を満たしたことがわかる。図7は図6(f)の状態で倍率を上げて観察したECCI転位像であり、転位線や積層欠陥が明瞭に観察できている。このように、SACPを利用することでチャネリング条件を満たす方位へ試料傾斜を容易に行うことができ、任意の結晶粒での転位観察が可能となる。

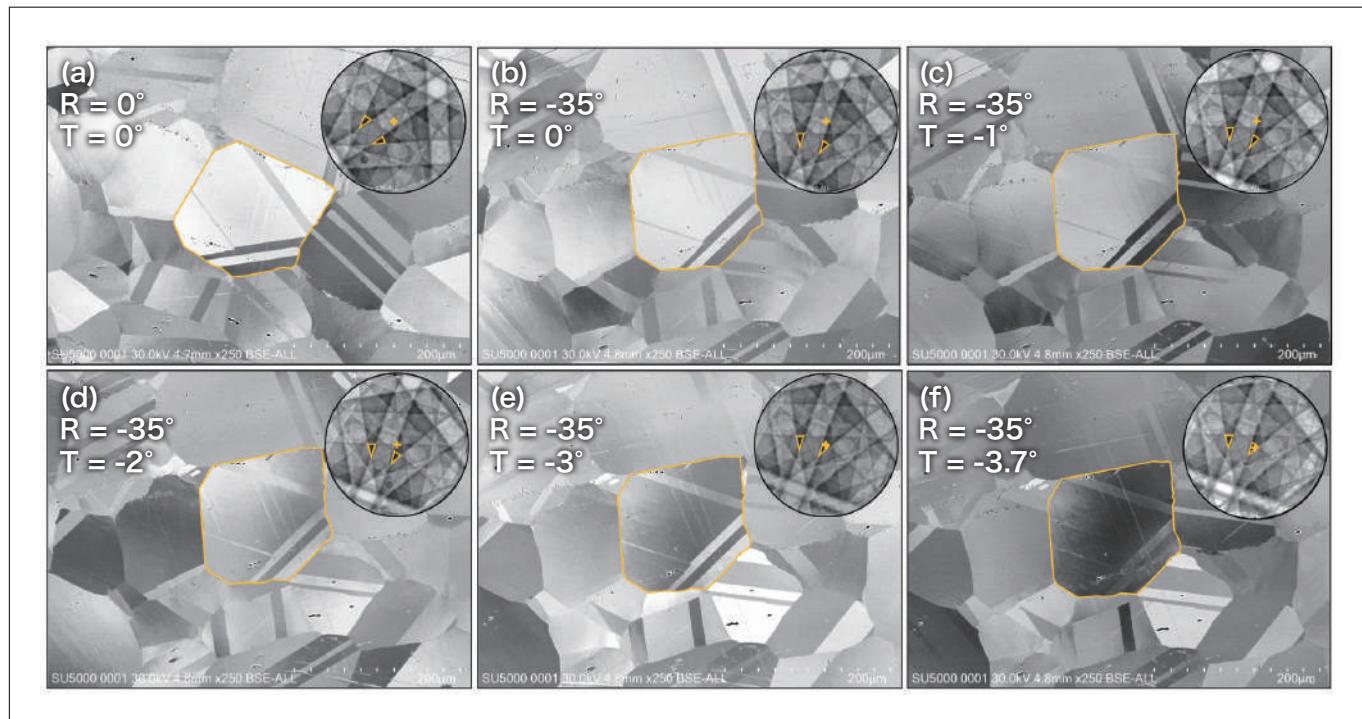


図6 ステージローテーションと一軸傾斜による入射方位制御の例

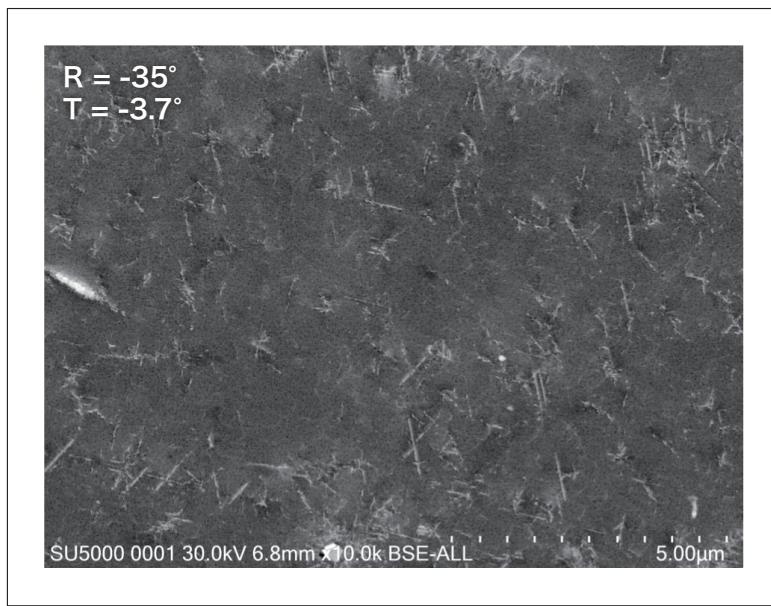


図7 図6(f)の条件下で撮影したECCI転位像

5. 転位のキャラクタリゼーション

SACP を使って任意の入射方位への試料傾斜できることを利用すれば、 $g \cdot b$ 解析による転位のバーガースベクトルの決定をすることも可能である。図8はBCC鉄単結晶内の同一視野を2つの異なる入射方位から観察したECCI像である。図8(a)では明瞭に転位線が観察されているのに対し、図8(b)では転位線は観察されない。SACPと菊池パターンシミュレーションを対応させることで各観察条件での電子線入射方位を決定すると、図8(a)の観察条件では $2\bar{2}0$ が、図8(b)では 220 が励起された条件であることがわかる。転位線が前者では見えて後者では見えないことから、この視野内の転位のバーガースベクトルは $2\bar{2}0$ との内積 $\neq 0$ かつ $\bar{2}20$ との内積 $=0$ になる $\langle\bar{1}11\rangle$, $\langle1\bar{1}1\rangle$, $\langle\bar{1}\bar{1}1\rangle$, $\langle1\bar{1}\bar{1}\rangle$ が候補となる。さらに、ECCI像では表面近傍に位置する転位線ほど明るく観察されるため、観察されている一本の転位線に着目すると左側が表面近傍に右側が試料内部に位置していることがわかる。この配置を考慮すると、観察されている転位のバーガースベクトルは $\langle\bar{1}11\rangle$ または $\langle1\bar{1}\bar{1}\rangle$ であることが明らかとなる。このように、SACP法を併用したECCI観察では、これまでTEMでしか行えなかった転位のキャラクタリゼーションを行うことも可能である。

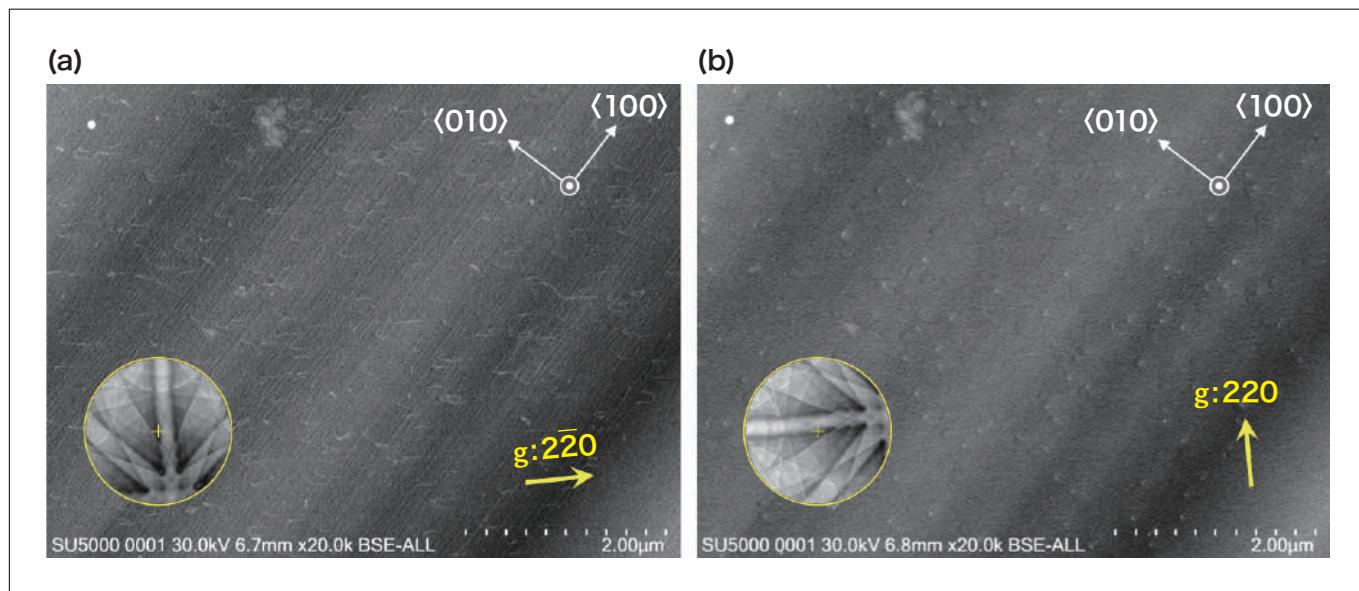


図8 同一視野を異なる入射方位から観察した際のECCI転位像
(a) $g = 2\bar{2}0$, (b) $g = 220$

6. 格子ひずみ解析への応用の可能性

最後に SACP のさらなる可能性について述べる。結晶性試料中の格子ひずみを測定する方法としては XRD や CBED があるが、XRD で得られる情報はバルク試料全体の平均情報であり、CBED の場合には試料が薄膜であるためバルク内でのひずみが正確に反映されていない可能性がある。これに対して SEM 試料サイズのバルク体についてサブミクロン領域の格子ひずみを測定する方法として EBSD を利用した手法 (Wilkinson 法とも呼ばれる) がある。Wilkinson 法では菊池パターン内の注目領域間 (Region Of Interest: ROI) の変位から菊池バンド幅の変化を検出することによって格子ひずみを求めるものであり、材料の弾性定数がわかっていれば EBSD 各測定点での応力分布を可視化することも可能である。

しかし、Wilkinson 法が抱える課題のひとつに格子ひずみの分解能の低さが挙げられる。通常の EBSD カメラの解像度は $1,000 \times 1,000$ ピクセル程度と画像相関法によって変位を測定する上では解像度が十分とは言えず、パターン撮像の倍率も固定である。このことが Wilkinson 法のひずみ分解能を制限している。これに対して、SEM 像は 5,000 ピクセル以上の高解像度でも撮像できる。さらに、SEM 像を使う SACP であれば図9に示すように倍率を上げて撮像することも可能である。このようにして SACP を取得すれば画像相関法によって菊池バンドの変位を測定する際のゲージ長を長くすることが可能となり、ひずみ分解能の向上が期待される。ただし、前述したように現状では SACP の選択照射領域が数ミクロン程度と大きく、領域内に格子ひずみの分布がある場合にはその影響により鮮明な SACP が得られないことが予想される。したがって、SACP を使った格子ひずみ解析を実現するためには、3 節で述べたような SACP の空間分解能向上がより一層重要になってくるものと思われる。

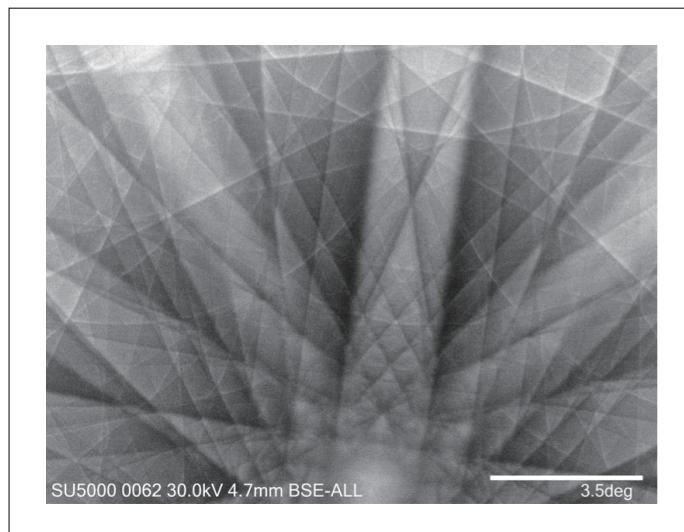


図9 高倍率で撮影したシリコンのSACP

7. おわりに

SACP を使った ECCI 観察の実施例を紹介し、その有用性を示した。ECCI 法による転位組織観察の利点を最大限発揮するためには、本稿で述べたような定量的な解析を容易に行えるようになることが重要であろう。現状では電子線傾斜照射機構を搭載した SEM は非常に少ないが、高速での結晶方位マッピングには EBSD 法を、高精細なパターンの取得と電子線入射方位の制御には SACP 法をといったように、用途や目的に応じてこれらの電子回折パターン取得方法を使い分けられるようになれば SEM による結晶性材料の構造解析の更なる発展につながるものと期待する。

参考文献

- 1) S. Zaefferer and N.-N. Elhami, *Acta Materialia*, **75**, 20-50 (2014).
- 2) J. Guyon, H. Mansour, N. Gey, M. A. Crimp, S. Chalal and N. Maloufi, *Ultramicroscopy*, **149**, 34-44 (2015).
- 3) 柴柳敏哉, 堀茂徳, *軽金属*, **42**, 306 (1992).
- 4) R. D. Kerns, S. Balachandran, A. H. Hunter and M. A. Crimp, *Ultramicroscopy*, **210**, 112915 (2020).
- 5) K. A. Hujasak, B. D. Myers, J. Grovogui and V. P. Dravid, *Scientific Reports*, **8**, 5175 (2018).

会員制サイト“S.I.navi”では、S.I.NEWSのバックナンバーを含む全内容をご覧いただけます。https://biz.hitachi-hightech.com/sinavi/

AS活動を推進するためには 遺伝子解析と薬物血中濃度を活用しよう！

AS : Antimicrobial Stewardship(抗菌薬適正使用支援)



慶應義塾大学 薬学部

薬効解析学講座

教授

松元 一明 博士(薬学)

1. はじめに

人が感染症を引き起こす際には必ず原因となる微生物が存在する。図1に人と原因菌と抗菌薬の関係を示す。原因菌は人に感染症を引き起こし、抗菌薬は原因菌に対して抗菌活性を示す。さらに、人は原因菌に免疫反応を示し、抗菌薬の吸収・分布・代謝・排泄に関わる。一方、抗菌薬は人に副作用を示し、細菌の耐性化を誘導する恐れがある。したがって、抗菌薬は適切に使用すれば感染症の治療薬となるが、不適切な使用は人に対して副作用、細菌に対して耐性化を誘導する。そのため、抗菌薬は適正に使用しなければならない。

抗菌薬適正使用支援(Antimicrobial Stewardship : AS)とは、主治医が抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限にとどめ、いち早く感染症治療が完了できる(最適化する)ようにする目的で、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師が主治医の支援を行うことであり、安易な(不適切な)抗菌薬の使用は耐性菌を発生あるいは蔓延させる原因となるため、ASを推進することは耐性菌の出現を防ぐ、あるいは遅らせることができ、医療コストの削減にも繋がると抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン¹⁾に記載されている。

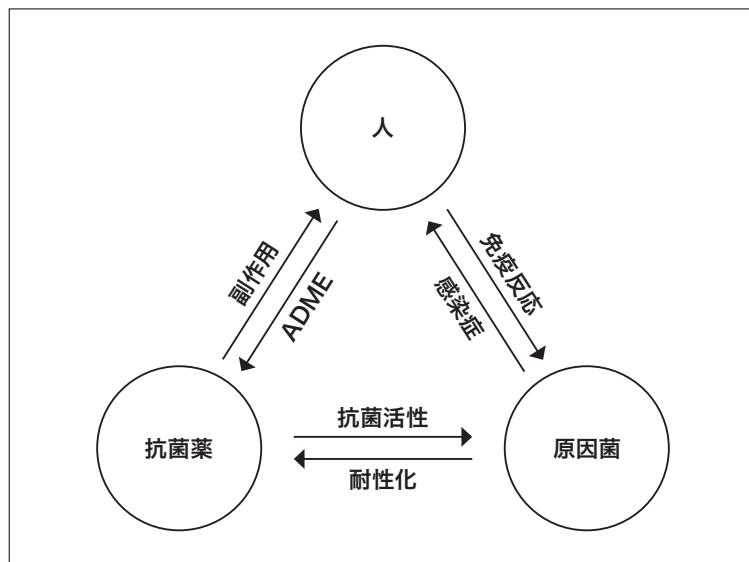


図1 人-原因菌-抗菌薬の関係
ADME : 吸収・分布・代謝・排泄

2. 初期治療と抗菌薬療法

感染症診療で抗菌薬を決定するまでには、まず①感染症であるかどうか吟味する。発熱のみで感染症と診断することはできず、薬剤熱、膠原病、悪性リンパ腫、血栓塞栓症、脱水などを注意深く除外する必要がある。感染症の場合、次に②感染臓器はどこか推定する。感染臓器により原因菌の頻度が異なるため、感染臓器が判明することで、③原因菌を想定することができる。さらに、年齢、基礎疾患、院内か市中かなど感染症に罹患した場所によっても想定される原因菌が絞られる。ターゲットとなる原因菌が想定できれば、④感受性がある抗菌薬を選択する。各種抗菌薬の抗菌スペクトルから、想定される菌に抗菌活性を有し、アンチバイオグラムで感受性が高いものの中から患者背景、抗菌スペクトルの広さ、相互作用などを考慮し選択する。アンチバイオグラムの例として緑膿菌に対するある施設の感受性率を表1に示す。この施設ではカルバペネム系薬の感受性率が低く、治療失敗のリスクが高いため、緑膿菌を想定する場合は、カルバペネム系薬以外を選択する。

表1 アンチバイオグラム(例)

抗菌薬	緑膿菌 感受性率(%)
ピペラシリン	90
セフタジジム	79
セフェピム	82
イミペネム	77
メロペネム	78
ゲンタマイシン	90
アミカシン	95
シプロフロキサシン	82
レボフロキサシン	83

抗菌薬は使用する時間でその治療法の名称が異なる(図2)。予防投与は、感染症には罹患していないが、将来的に発生する可能性のある感染症を予防するための投与である(代表例:手術前投与)。感染症が発症したら上述の①~④の流れで原因菌を想定し抗菌薬を選択する。この原因菌の確定および感受性結果が不明の状態のときの抗菌薬投与を経験的治療と呼ぶ(培養結果待ちの状態での抗菌薬投与)。培養の結果により原因菌が確定し、感受性結果が判明した後に抗菌薬を投与する場合を最適(標的)治療という。

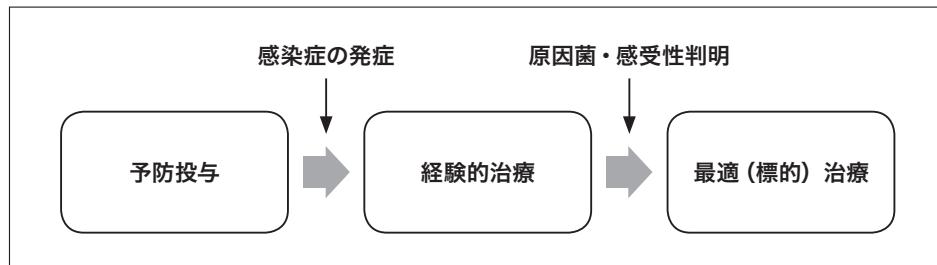


図2 抗菌薬の治療法の名称

3. 細菌検査の迅速化

検体採取から原因菌および感受性が判明するまで3日間を要する(表2)。想定された原因菌に対して経験的治療を始めるが、グラム染色(15分程度)を実施することで、さらに原因菌は絞られる。図3はグラム染色であり、貪食されたグラム陽性球菌を見ることができる。さらに、細菌がブドウのように見えるためブドウ球菌であることが分かる。原因菌の同定、薬剤感受性の判明までは至らないものの、ブドウ球菌であることが分かるため、セファゾリンまたはバンコマイシンの投与を推奨することができる。

表2 細菌培養と抗菌薬治療

日数	培養検査	抗菌薬治療
1日目	検体採取 / 分離培養	経験的治療
2日目	培地確認 / 菌種同定・薬剤感受性試験	
3日目	原因菌判明 / 薬剤感受性判明	最適(標的)治療

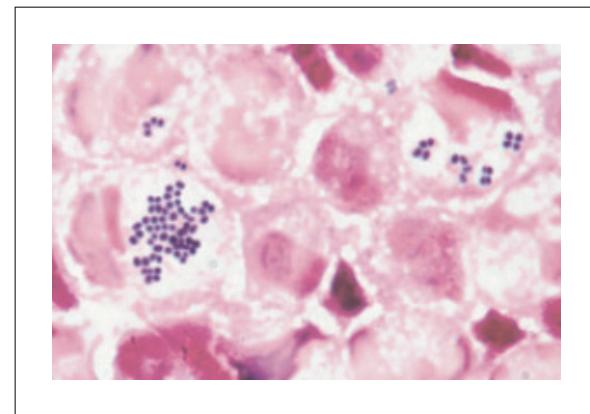
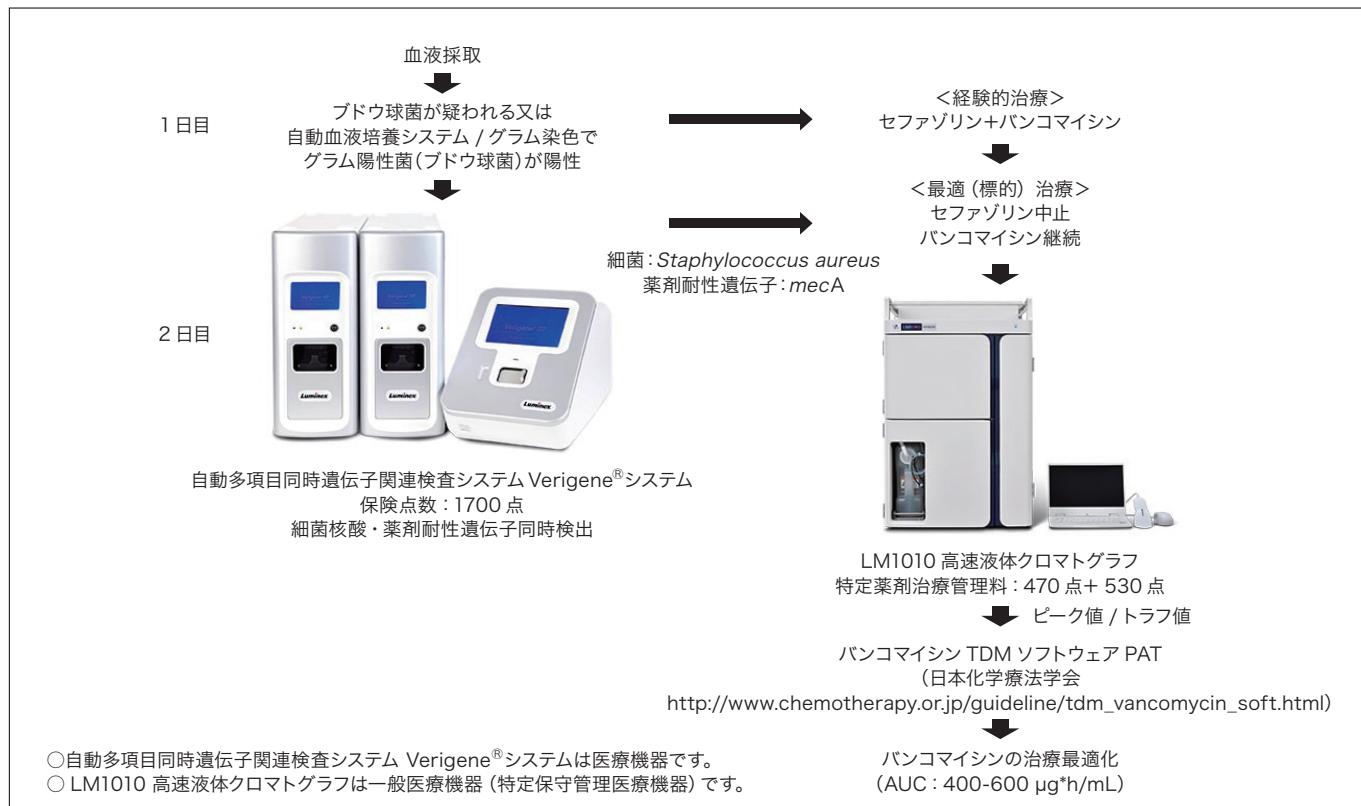


図3 グラム染色によりグラム陽性球菌を検出
永田邦昭. 感染症診断に役立つグラム染色. 15頁, 2006年から引用

敗血症性ショックなど重症感染症では、出来る限り早期に原因菌に対して感受性のある抗菌薬を投与することで患者の生存率を高めることができる²⁾。さらにブドウ球菌に対してはセファゾリンが効果的³⁾、耐性ブドウ球菌にはバンコマイシンが効果的であることを考慮すると重症の場合は両者の併用を考慮する。したがって、重症感染症でブドウ球菌が検出されれば、経験的治療としてセファゾリンとバンコマイシンを併用し、3日目に原因菌と薬剤感受性が判明すれば、最適(標的)治療としてどちらかの単剤治療を行う。最初に述べたが、抗菌薬の不必要的使用は副作用を発現させたり、耐性菌を誘導したり、経済的損失にもなる。抗菌薬の適正使用を加速させるためには細菌検査の迅速化が求められる。

自動多項目同時遺伝子関連検査システムVerigene[®]では、血液培養陽性判定後、マイクロアレイ法により3時間以内に細菌や薬剤耐性遺伝子を同時に検出できる。薬剤耐性遺伝子として、グラム陽性菌では *mecA*, *vanA*, *vanB*、グラム陰性菌では CTX-M, KPC, NDM, VIM, IMP, OXA が検出できる。図4に重症感染症時の細菌検査と抗菌薬選択、治療最適化について示した。例として MRSA 感染症にバンコマイシンが使用された症例を示した。採取された血液からグラム陽性菌が検出され、原因菌 (*Staphylococcus aureus*)、薬剤耐性遺伝子 (*mecA*) が Verigene[®]システムにより翌日には判明する。その時点で、経験的治療として投与されたセファゾリン、バンコマイシンのうち、セファゾリンは中止して、バンコマイシンの継続が決定できる。もし原因菌が *Enterococcus faecium* で、薬剤耐性遺伝子として *vanA* が検出されたら、両者を中止してリネゾリドに変更となる。以上のように、血液採取の翌日には最適(標的)治療ができるシステムは、AS活動の推進に大いに役立つと考えられる。



4. PK/PDに基づいたTDM(例：バンコマイシン)

Therapeutic drug monitoring (TDM) とは、初期投与設計から関わり、投与開始後に薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより、安全で有効な治療を行うことである。目標血中濃度域が狭い薬物が対象となり、抗菌薬ではグリコペプチド系薬、アミノグリコシド系薬、抗真菌薬ではボリコナゾールが対象となる。抗菌薬は有効性・安全性と相関する目標PK/PD(pharmacokinetics/pharmacodynamics)パラメータ値に基づいて使用される。したがって、TDMにおける目標血中濃度域もPK/PDに従って決められている。

PK/PDは、個体内の血中濃度の時間変化(PK)と薬理作用の時間変化(PD)をモデル解析により関連付けて解析することを指す。例えば、安全性の面から副作用発現(PD)と薬物血中濃度(PK)の関係をPK/PD解析により明らかにすることで、副作用を回避できる血中濃度の指標が決定される。その副作用が発現する閾値がTDMの指標にもなる。一方で、有効性の面から、感染症の領域ではPDの指標として原因菌の薬物感受性、いわゆる最小発育阻止濃度(MIC)と薬物動態パラメータを組み合わせ、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)/MIC比、Cpeak(ピーク値)/MIC比、time above MICをPK/PDパラメータと呼んでいる。表3にPK/PDに基づいた抗菌薬の作用様式を示す。濃度依存的に効果を示す薬物にはアミノグリコシド系薬などがある。これらの薬物はCpeak/MICに従い効果を発揮するため、1日量が同じであれば、ピーク値が高くなるように、分割投与より1日1回投与が推奨される。時間依存的に効果を示す薬物には β -ラクタム系薬などがある。これらの薬物はMICを上回る濃度が得られる時間が長ければ長いほど効果があるので、1日量が同じであれば1日1、2回より3、4回に分割して投与することが推奨される。AUC/MICに分類されるものとしてバンコマイシン、リネゾリド、ボリコナゾールなどがある。Scaglioneらは臨床研究により、PK/PDに基づいて抗菌薬が投与された群と投与されなかった群を比較したところ、PK/PD解析実施群では入院期間は短くなり、無効症例数及び死亡症例数も減少し、PK/PDに基づいて抗菌薬を投与することが治療成績向上に繋がることを明らかにしている⁴⁾。これまでの研究成果に基づき、抗菌薬はPK/PDに基づいて投与することが推奨されている。

表3 各種抗菌薬のPK/PDパラメータ

PK-PDパラメータ	抗菌薬
Cpeak/MIC AUC/MIC	アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬、ダブトマイシン、 テイコプラニン、アムホテリシンB、キャンディン系薬
Time above MIC	β -ラクタム系薬(ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬)、 アズtreオナム、クリンダマイシン、エリスロマイシン、フルシトシン
AUC/MIC	バンコマイシン、テトラサイクリン系薬、オキサゾリジノン系薬、 アジスロマイシン、アゾール系薬

PK/PD : pharmacokinetics/pharmacodynamics, Cpeak : ピーク値, AUC : 血中濃度-時間曲線下面積,

MIC : 最小発育阻止濃度

TDM 対象抗菌薬の血中濃度測定日と目標値を表4に示す。TDM 対象薬の中で2021年以降、その指標がかわるものとしてバンコマイシンがある。PK/PDの観点からバンコマイシンの有効性・安全性の両者と最も相関するパラメータはAUCであり、その目標値は400-600 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ と設定されている⁵⁾。これまで実臨床ではAUCの代替指標としてトラフ値が用いられてきた。しかし近年、トラフ値とAUCの関係が見直され、トラフ値のみの測定ではAUCを正しく評価できないことが報告され、AUCを正確に算出するためにはピーク値とトラフ値の2ポイントの測定が必要であることが示された^{6,7)}。ピーク値は分布容積さらにトラフ値との差により半減期を規定しており、AUCを算出する上で重要な因子である。したがって、バンコマイシンの有効性・安全性はAUCで評価し、その目標値は400-600 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ であり、正確にAUCを評価するためにはピーク値とトラフ値の2ポイントが必要である。このことに伴い、AUCに基づいて投与設計ができるソフトウェア(Practical AUC-guided TDM for vancomycin : PAT)が開発された。血中濃度測定はソフトウェアを使用すること前提に定常状態前の3回投与時に実施する。1日2回投与の場合は翌日となる。図4に示すように、血液採取の翌日にVerigene[®]システムによりバンコマイシンの継続が決まれば、LM1010高速液体クロマトグラフで血中濃度を測定し、PATを用いて目標AUCに入るよう投与設計を行い、バンコマイシンの治療最適化を目指す。血液培養検査と異なり、Verigene[®]システムの場合は翌日に耐性菌かどうか判明するので、もしmeC Aが検出されなければバンコマイシンは中止となり、血中濃度測定も実施する必要はなくなり、業務の負担も減る。

表4 TDM対象抗菌薬の血中濃度測定日と目標AUC(μg*h/mL)・ピーク値・トラフ値(μg/mL)

	薬物名	測定日	ピーク値	トラフ値
グリコペプチド系薬	バンコマイシン	2-3	AUC 400-600	
	ティコプラニン	4	-	15-30 重症時20-40
アミノグリコシド系薬	アルベカシン	2	15-20	<1-2
	アミカシン	2	MIC ≤4 の場合 41-49 MIC=8 の場合 50-60	<4
	ゲンタマイシン* トブラマイシン	2	MIC ≤1 の場合 ≥8-10 MIC=2 の場合 ≥15-20	<1
トリアゾール系薬	ポリコナゾール	3-5		1 ≤ , <4

*グラム陽性菌に対する併用治療時はピーク値3-4 μg/mL, トラフ値<1 μg/mLを目標とする。

5. CYP2C19遺伝子多型解析に基づいたポリコナゾールのTDM

真菌感染症治療薬のポリコナゾールにおける主な副作用は肝障害であり、その発現頻度は日本の添付文書には36.0%，米国では12.2%と記載されている。ポリコナゾールの主な代謝酵素であるCYP2C19の野生型は日本人では3-4割，欧米人では7割程度である⁸⁾。すなわち、日本人の6-7割はCYP2C19の変異型であり、ポリコナゾールの代謝能が低く血中濃度上昇に伴い、肝障害が高頻度で発現していると予測される。そのため、ポリコナゾールは抗真菌薬の中で唯一TDM対象薬となっている。

血中濃度測定日は治療開始3-5日目で目標トラフ値は1-4 μg/mLと設定されている(表4)。ポリコナゾールの用法・用量は、初日は負荷投与として1回6 mg/kgで1日2回、2日目以降は維持投与として1回3-4 mg/kgで1日2回投与となっている。我々は母集団薬物動態解析を行い、トラフ濃度が2-4 μg/mLとなる維持量を検討した⁹⁾。その結果、CYP2C19野生型では1回3.6-4.5 mg/kg、変異型では2.2-3.3 mg/kgが推奨された。したがって、野生型が多い米国人では1回4 mg/kgの投与でも安全に使用できるが、変異型が多い日本人では1回3 mg/kgの投与が安全に使用するための目安と考えられた。しかし、重症感染症時は早期の治療が重要であるため治療失敗を避けるためには、野生型を考慮し1回4 mg/kgを維持量として投与する。このようなときに患者の同意のもと遺伝子多型解析ができれば、患者に最適な医療を提供できる。小型キャピラリー電気泳動シーケンサー DS3000は8時間程度でCYP2C19の遺伝子検査結果ができるため、ポリコナゾール投与開始日に遺伝子検査を行えば、2日目の維持量投与から、野生型は1回4 mg/kg、変異型は1回3 mg/kgの投与が可能となる(図5)。その後、投与開始3-5日目に血中濃度測定が実施される。ポリコナゾールはほとんどの施設で外注検査となっており、血中濃度の結果を得るまでに、投与開始から考えると1週間以上かかる。前もって遺伝子多型解析を実施し、その結果に基づいて投与設計ができていれば、安全にポリコナゾールを使用できる。また、LM1010高速液体クロマトグラフの最大の利点の一つとしてポリコナゾールの測定ができることが挙げられる。所有しておけば、その日のうちに測定結果が得られるため、検査結果で患者状態の悪化や肝障害の発現が見られたら、3-5日まで待たず、すぐに血中濃度を確認し、ポリコナゾールの增量または減量、他剤への変更をその日のうちに決められ、ポリコナゾールの治療最適化に貢献できる。



図5 ポリコナゾールのCYP2C19遺伝子多型解析と薬物血中濃度測定に基づいた治療最適化

6. TDM対象外薬リネゾリドのTDM

リネゾリドは、Verigene[®]システムにより薬剤耐性遺伝子として *mecA* や *vanA* の検出により使用できる MRSA, VRE 感染症治療薬である。リネゾリドは1回600 mg で1日2回投与される。主な副作用は血小板減少であり、その発現頻度は8-68%と非常に高い¹⁰⁾。我々は有効性を担保しつつ血小板減少をできる限り回避できるリネゾリドの有効血中濃度域に関する研究を行った。その結果、リネゾリドのトラフ値と血小板減少の発現率の間に相関関係があり、トラフ値8.2 µg/mL で血小板減少の発現率が50% であることを示した。さらに母集団薬物動態解析を実施し、リネゾリドの目標PK/PDパラメータ値であるAUC/MIC ≥ 100 を MIC ≤ 2 µg/mL の株で達成するためにはトラフ値として3.6 µg/mL 以上必要であることを明らかにした¹⁰⁾。他の研究グループの報告と併せて考えると、リネゾリドの有効トラフ値は3-4 µg/mL 以上、6-7 µg/mL 以下と推察される。リネゾリドは副作用発現率が高く使いし難い薬物であるが、目標トラフ値を達成することにより有効性を担保しつつ安全に使用できる。LM1010 高速液体クロマトグラフの最大の利点の二つ目としてリネゾリドの測定ができることが挙げられる。患者の同意のもと投与開始3日目にリネゾリドのトラフ値を測定し、目標トラフ値に入るように投与設計することにより、リネゾリドの治療最適化に繋がると考えられる。

7. おわりに

ASを実践するためには、迅速な遺伝子検査と薬物血中濃度測定が必要不可欠である。これらを実践するための機器は存在しており、その機器を使いこなすことにより、患者の予後改善や細菌の薬剤耐性化抑制、医療コスト削減に繋がる。

参考文献

- 1) 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会, 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス, 感染症学雑誌, 91(5), 709-746(2017).
- 2) Kumar A *et al.*, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, *Crit Care Med.*, **34**, 1589-96 (2006).
- 3) McConeghy KW *et al.*, The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteremia, *Clin Infect Dis.*, **57**, 1760-5 (2013).
- 4) Scaglione F, Can PK/PD be used in everyday clinical practice, *Int J Antimicrob Agents*, **19**, 349-53 (2002).
- 5) Tsutsuura M *et al.*, Target trough concentrations associated with the effectiveness and safety of vancomycin and assessment of the usefulness of AUC-guided or trough-guided monitoring strategy: a systematic review and meta-analysis, *BMC Infect Dis.*, **21**, 153 (2021).
- 6) Neely MN *et al.*, Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.*, **58**, 309-16 (2014).
- 7) Oda K *et al.*, Performance of area under the concentration-time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application, *Pharm Res.*, **38**, 637-46 (2021).
- 8) Shimizu J *et al.*, Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism I. Analysis on frequencies of mutant alleles and poor metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19, *Drug Metab Pharmacokinet*, **18**, 48-70 (2003).
- 9) Matsumoto K *et al.*, Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes, *Int J Antimicrob Agents.*, **34**, 91-4 (2009).
- 10) Matsumoto K *et al.*, Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients, *Int J Antimicrob Agents.*, **44**, 242-247 (2014).

1. 自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene[®] システムは医療機器です。

- Verigene[®] 血液培養グラム陽性菌 薬剤耐性核酸テスト (BC-GP) : 承認番号 22900EZX00040000
- Verigene[®] 血液培養グラム陰性菌 薬剤耐性核酸テスト (BC-GN) : 承認番号 22800EZX00025000
- Verigene リーダー・Verigene[®] プロセッサー SP : 製造販売届出番号 22B3X10009000001

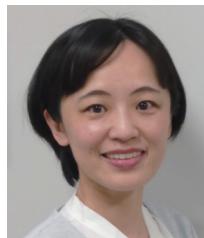
* VERIGENE[®] は、ルミネックス・コーポレーションの登録商標です。

2. LM1010 高速液体クロマトグラフは一般医療機器(特定保守管理医療機器)です。製造販売届出番号 22B3X10009000003

3. 小型キャピラリー電気泳動シーケンサー DS3000 は研究用機器です。医療機器ではありません。

TDMの質的向上と拡充を目指した取り組み ～教育と臨床のかけ橋を考える～

Aiming to Improve and Expand the Quality of Therapeutic Drug Monitoring
– As a Bridge Between Education and Clinical Practice



同志社女子大学 薬学部臨床薬剤学研究室
准教授
松元 加奈 博士(薬学)

1. はじめに

TDMとは、治療薬物モニタリング、therapeutic drug monitoringの略称で、対象となる薬物もしくはその代謝物の血中濃度測定結果に基づく患者個々への投与設計のことである。我が国におけるTDMは、1980年代初頭に医療現場に導入され、さらに特定薬剤治療管理料として診療報酬化されたことにより臨床の場に定着し、その対象薬も約40品目を数えるまでに拡大され続け現在に至っている。さらに近年では、特定薬剤治療管理料算定対象外のいくつかの薬物においてもTDMが実施され、個別化投与設計や科学的根拠のある薬物療法の実践、あるいは薬物動態学的新知見の獲得等に寄与していることは周知の事実である。

言うまでもなくTDMは、採血の手技やタイミング、あるいは採血後の検体の取り扱いが正しくなされているとの前提の上に成り立つものであるが、医療現場では、採血タイミングの大幅なズレをはじめとする採血の手技や検体の取扱いに関するエラーが発生し、さらに、そのエラーにより測定データの解釈に誤りが生じ、患者さんの命を左右しかねない事例を著者らは経験している。

本稿では、著者が今日までに確認し得たTDM時の採血手技や検体取り扱いに関するミスの発生状況を解説するとともに、その現状を打破すべく大学内で取り組んでいるTDM教育の内容を紹介し、教育と臨床現場とのかけ橋について述べる。

2. TDM研究に向けた検体採取の手技やタイミング、あるいはその取り扱いの各段階で発生する医療現場でのミス

著者が主宰する研究室(以下、当研究室)では、図1の①～⑫のような流れで全国各地の医療施設と連携して患者の薬物体内動態(PK)研究を実施している。しかし、各医療施設から送付されてくる血液試料や解析に必要な患者情報等の記載された情報シートに何らかのミスが存在し、適切な薬物血中濃度測定や正確な解析の実施が困難な状況をしばしば経験している。その一例として、造血幹細胞移植の前処置に用いられる抗悪性腫瘍薬であるブスルファンのTDM研究における検体取り扱い等のミス発生状況を図2に示す。全国23の医療施設から当研究室宛てに送付されたブスルファンの血中濃度解析のための145症例から採取された626検体を対象に、ブスルファンが投与され当研究室に検体が届くまで(図1の④～⑨)の間に発生したミスの種類を9項目にわけ、各項目の件数を調査したものである。発生数の多いミスは、患者や検体の情報の記載に関するものであった。これらのうち、情報の誤記入や未記入は医療施設への問い合わせにより解決したが、点滴時間の誤りや採血タイミングの誤り、検体保管法の誤りがあった18例(12.4%)は、結果として最終解析対象データから外さざるを得ず、あくまで参考値としてのみ医療施設へ結果報告するにとどまることとなった。

言うまでもなく、上に紹介した事例は日本全国で日々実施されているTDM件数全体からすれば冰山の一角に過ぎないわけであるが、それでもこれほどまでにミスが多発している現実を目の当たりにするにつれ、国内の医療現場で実施されているTDMデータに基づいた投与設計のうち、信頼性を欠くケースははたしてどれほどに上るのかと、おおいなる不安を抱かざるをえない。このような現状を打破すべく著者が所属する大学(以下、本学)で取り組んでいるTDM教育を次項で紹介する。

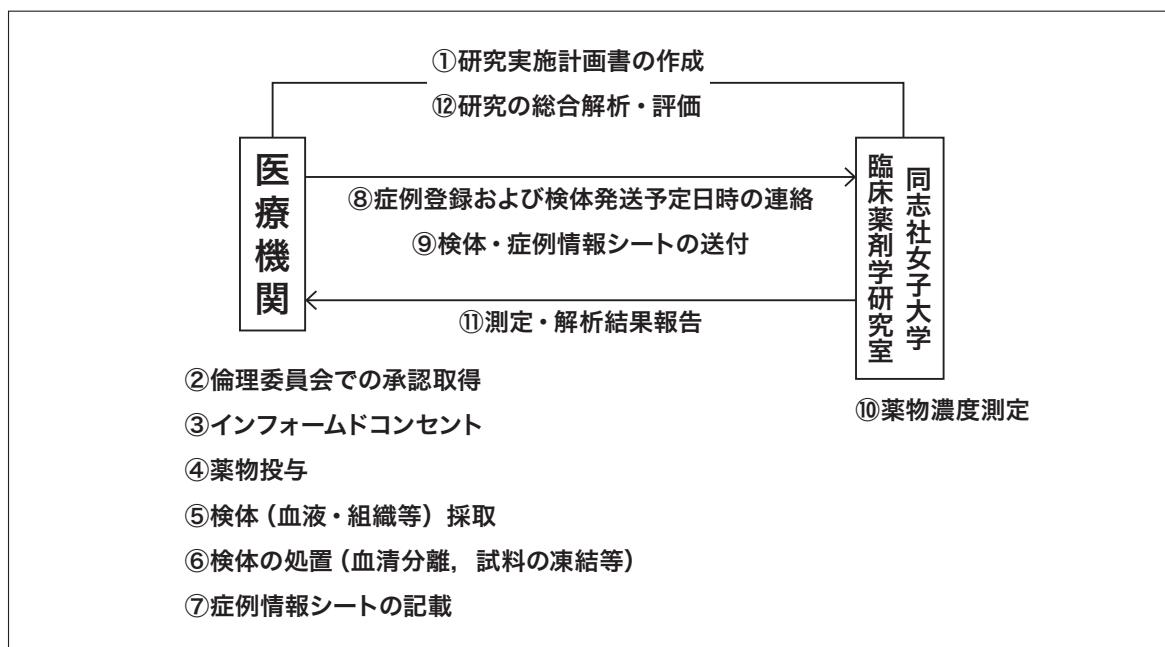


図1 臨床薬物動態研究の流れ

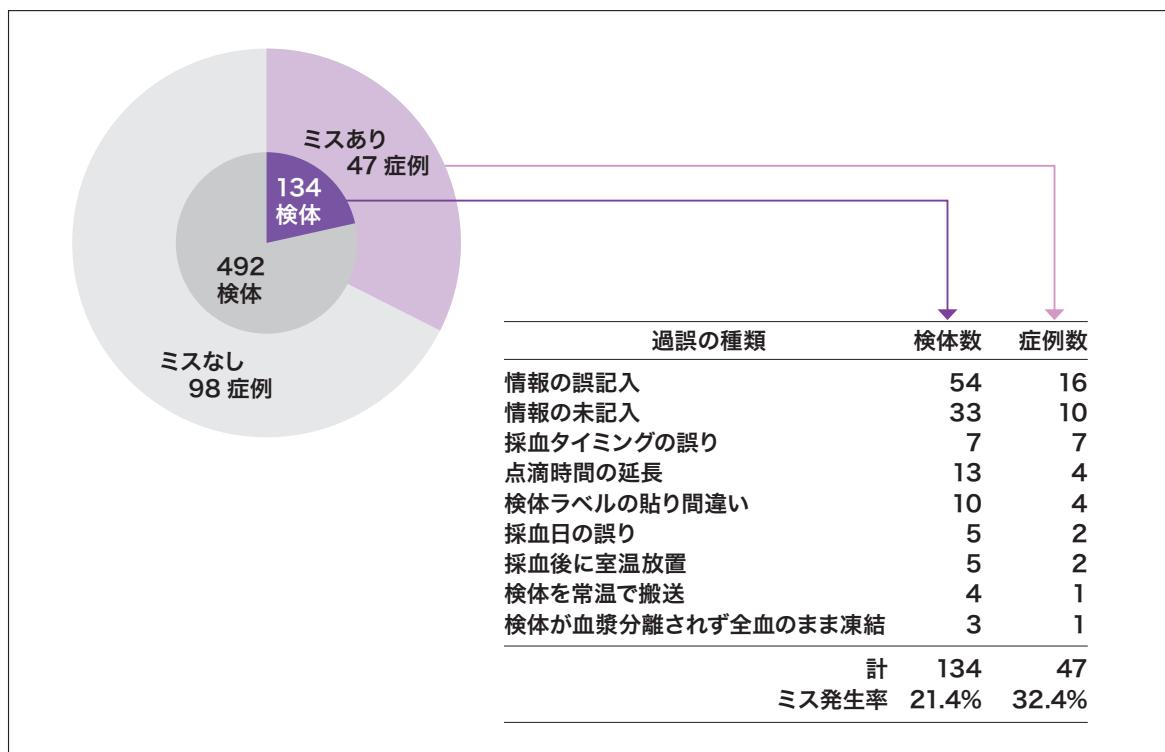


図2 ブスルファンのTDM研究における検体取り扱い等のミス発生状況

3. 本学で実施しているTDM教育

前項で示したようなTDMのための検体の採取や取り扱い時にミスが多発するのは、大学教育において、薬物血中濃度測定データが得られた後の薬物動態学的な解析に重きをおく教育がなされていることに起因するのではないかと考え、本学では、データ解析ばかりではなくTDMの根幹をなす、患者の状況や薬効発現の特性に応じた採血タイミング、あるいは検体の取り扱いに関する事柄を徹底して理解させる教育を実践してきた。その内容の一部を紹介する。

3-1. どのような場合に TDM が必要となるか

まず、TDM 対象に設定される薬物の定義としては、表1に示すように①有効・安全濃度域が狭いこと、②薬物血中濃度と薬理効果とが明確に相関すること、③体内動態の個体内もしくは個体間変動が大きいこと、の3項目を満たしていることが挙げられる。先述した約40品目を数える薬物のいずれもが、これらの観点から保険診療上の TDM 対象薬に指定されている。その上で、これらの薬物の TDM が必要になるのはどのような場合かを列挙すると、表1の④通常の用法用量であるのに効果がみられない場合、⑤中毒症状が疑われる場合、⑥薬物動態学的相互作用が予想される場合、⑦生理学的・病態学的变化が予想される場合、⑧投与剤形・投与法を変更した場合、⑨服薬不履行が疑われる場合、を挙げることができる。

TDM は、上述の④～⑨のような様々な場面で薬物治療の質的向上に貢献し得るツールではあるが、すべての副作用の回避や重篤化の防止が可能になるわけではないことに注意が必要である。⑥に挙げた相互作用を例に挙げると、TDM を通じて察知できるのはあくまで血中濃度の変動を伴う薬物動態学的相互作用に限ってであり、血中濃度変動を伴わない薬力学的な相互作用は察知できないほか、⑤に挙げた中毒(副作用)症状の察知や回避が困難な例として、ボリコナゾールによるフッ素蓄積の副作用^{1,2)}があげられる。この副作用を取り扱った論文¹⁾では、ボリコナゾール血中濃度は平均1.52 µg/mL(指標濃度域は1.5 µg/mL)と血中濃度としてはけっして高値ではなく、副作用発現との関連性は低いといえる。この場合は、薬物血中濃度の高低ではなく、平均21か月にも及ぶ投与期間の長さがフッ素蓄積のリスク因子とされる。

表1 TDMを実施すべき薬物や場合

① 有効・安全濃度域が狭い薬物
② 薬物血中濃度と薬理効果の相関性が高い薬物
③ 体内動態の個体内もしくは個体間変動が大きい薬物
④ 通常の用法用量であるのに効果がみられない場合
⑤ 中毒症状が疑われる場合
⑥ 薬物動態学的相互作用が予想される場合
⑦ 生理学的・病態学的变化が予想される場合
⑧ 投与剤形・投与法を変更した場合
⑨ 服薬不履行(noncompliance)が疑われる場合

3-2. 採血タイミング

一般に TDM で設定されている有効安全濃度域は、その血中濃度が定常状態に到達した段階でのものである。したがって TDM のための採血は、原則として定常状態到達以後の時期に実施され、その値が評価されるわけであるが、図3に示すように定常状態到達前に早々と採血されて得られた測定値(●印)に基づいて、濃度が低すぎるからと安易に增量してしまうと、定常期に到達するころには中毒域にまで血中濃度が上昇してしまうことにつながる。定常状態に到達する時間は薬物により異なり、通常、各薬物固有の消失半減期の4～5倍程度を要するとされる。

一方、重症感染症患者に投与される抗菌薬の場合のように、定常状態に到達するまで気長に待っていたのでは適正用量への変更が遅れ、救えたはずの命も救えない……という本末転倒ともいえる事態につながりかねない。そのような場合には、あえて定常期まで待たずに早期に採血し、血中動態をコンピューターシミュレーションできるソフトウェア等を活用するなど薬物動態学の知識を駆使し、定常状態到達時の血中濃度を迅速に予測し評価する臨機応変な対応も求められる。

このほか、最終投与から採血までの経過時間に留意することも重要である。TDM とは本来、当該薬物が標的となる組織内で薬効(または毒性)を発現し得る濃度に到達しているかを探る目的で実施されているわけであり、このことを考慮すると、測定対象とする血液中濃度と標的となる組織中濃度とが平衡状態に達していることが大前提となる。したがって、両者がまだ平衡に達する前の時間帯で採血し測定された血中濃度では、標的部位での薬効や毒性の発現状態を正確に反映したものとはならないことになる。その典型的な例として、図4にジゴキシン経口投与後の血中濃度推移を示す。ジゴキシン服用後およそ6時間までは、消化管から全身循環への吸収とその後の血中から組織中への分布過程(α相)に過ぎず、この段階の血中濃度はまだ組織中濃度と平衡に達していない。ジゴキシンの TDM では、平衡が成立してからの β 相での採血および評価が必須となる。これらのこととを把握せず、まちまちなタイミングで採血された場合、あたかも日によって血中濃度が大きく変動しているように誤って捉えられてしまう可能性がある。

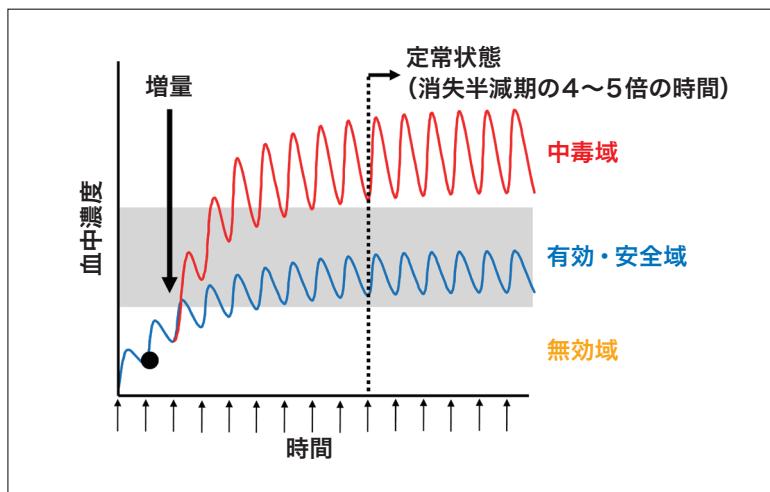


図3 定常状態到達前測定値に基づいての增量投与した例

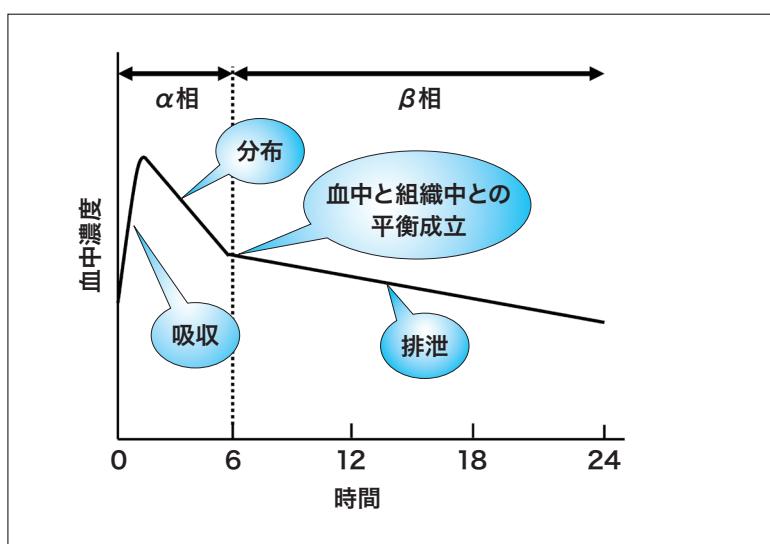


図4 ジゴキシン経口投与後の血中動態

3-3. 血清, 血漿, 全血の区別と検体の保管方法

TDM に供する血液試料の多くは血清もしくは血漿であり、多くの場合どちらを用いても測定値に大きな影響はない。しかし一部の例外があるため、明確にこれら試料の違いを知っておく必要がある。

血漿：EDTA やヘパリンなどの抗凝固剤をあらかじめ添加した採血管に採取された血液を入れ、これを遠心分離することで血球成分を沈降させた後の上澄み。

血清：抗凝固剤を含まない採血管に採取された血液を入れ、約30分間室温で静置することで血球成分を凝固させる。その後遠心分離することで得られる上澄み。

医療機関で実施されている、いわゆる特定薬剤治療管理料対象の TDM では後述する免疫抑制薬の場合を除けば通常、血清が試料として用いられる。すなわち、抗凝固剤を不要とすることから血漿を用いるよりもコスト的にメリットがあるほか、EDTA やヘパリンによる測定妨害を回避できるとの理由があげられる。例えば、薬物自体が陽性荷電しているアミノグリコシド系抗菌薬の場合は、陰性荷電をもつヘパリンと共に存することで複合体を形成し測定が妨害されるおそれがあるほか、血清分離剤入りの採血管の場合は測定対象薬物が血清分離剤に吸着されてしまい正確な測定が困難になるケースもある。一方、著者の研究室で研究対象として医療機関と共同で実施中のメロペネムをはじめとするカルバペネム系抗菌薬^{3,4)}や抗悪性腫瘍薬であるメルファラン⁵⁾などの TDM の場合は、これらの薬物が血液試料中では時間オーダーできわめて速やかに分解するため、採血後、凝固が完了するまで30分間も室温に放置しなければならない血清を試料としたのでは正確な濃度測定が不可能となる。このようなケースでは採血後、速やかに試料を分取できる血漿⁶⁾が望ましいと言える。

その他、全血試料を用いるべき薬物もある。免疫抑制薬のシクロスボリン、タクロリムス、あるいはエベロリムスがその代表例である。これらの薬物は、血液中では赤血球中に存在する特殊なタンパク質に多くが結合する性質を有しており、赤血球内部の薬物濃度も測定する必要があるためである。EDTA が添加された採血管に採取された血液を入れ、これを溶血させることで、赤血球内部から薬物を溶出させて測定が実施される。

3-4. 測定および解析に供する際に必要な情報

実際の薬物血中濃度測定には、免疫学的測定法や高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法)をはじめとする多種の測定法があり、自施設での測定、外注測定など様々なケースがあるが、いずれの方法でも、上記の3-1～3-3で述べた事柄が適切に実施・確認される必要がある。

血中濃度測定が完了すると、次はデータ解析の段階になるが、その際に必要な情報を表2に示す。これらの情報の入手が不十分なまま、数値だけをみて投与設計を行ってしまうと、誤った解釈に陥ってしまう。例えば、血中濃度としては指標域に収まっており妥当な値と判断できるものでも、②の奏効状態が不良であれば、③の最終投与から採血までの経過時間が適切であったかを確認することなどが必要となる。当然のことながら、先述した薬物投与(服用)、採血、検体の取り扱い、測定法に問題がないかも十分に確認した上で、結果をフィードバックしなければならない。

表2 データ解析に必要な患者情報

① 年齢、体重、性別など
② 現在の奏効状態
③ 最終投与から採血までの経過時間
④ 投与開始日から採血日までの日数
⑤ 用法用量、投与剤形
⑥ 併用薬
⑦ 臨床検査値

4. 教育と臨床の現場のかけ橋を考える

前項で紹介した TDM に関する教育内容は本学薬学生に向けたものであるが、当研究室所属の学生に対しては、さらに、実際の患者検体の薬物濃度測定を行い、データ解析から結果報告に至るまでの全行程を経験させ、臨場感ある体験をさせるよう心掛けている。患者検体や患者情報を取り扱い、自らの手で解析した結果を実際の治療に反映させるという TDM 研究に学生時代に携わった経験は、たとえ就職先では自施設での血中濃度測定等が行われていなかったとしても、患者個々に最適な薬物投与設計法の提案に携わる際に活かされるものと確信している。さらには、地域の薬剤師の先生方にも、患者検体を取り扱い、HPLC 等による濃度測定の機会を設ける生涯教育や卒後教育を提供できないかと模索している。

本稿で紹介したような教育を受けた薬学生たちが次世代の薬剤師として教育と臨床とのかけ橋となり、我が国の TDM の質的向上と拡充がなされることを期待したい。

参考文献

- 1) Wermers RA, Cooper K, Razonable RR, et al., Fluoride excess and periostitis in transplant patients receiving long-term voriconazole therapy, *Clin Infect Dis*, **52**, 604-11 (2011).
- 2) Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, et al., Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole, *Blood*, **120**, 2390-4 (2012).
- 3) 富尾貞治, 納田浩司, 上月庸生, 他, Meropenem のヒト体液および組織内濃度測定法, *Chemotherapy*, **40**, 114-22 (1992).
- 4) 松元加奈, 橋本湖澄, 仲村弥栄子, 他, カルバペネム系抗菌薬・メロペネムの血液試料中での安定性に関する研究, 同志社女子大学総合文化紀要, **34**, 180-3 (2017).
- 5) Matsumoto K, Morita K, An evaluation of blood sample preservation methods based on melphalan stability, *Jpn J Ther Drug Monit*, **33**, 100 (2016).
- 6) 扇谷茂樹, 弘末京子, 辻哲, 他, 血漿分析による緊急検査の迅速化, 臨床病理, **28**, 567-70 (1980).

SU8600/SU8700: 自動化と情報取得の機能を強化した新FE-SEM

SU8600/SU8700 FE-SEM

Improved Automatic Acquisition of Large Volumes of Data Contributes to Increased Throughput

立花 繁明

1. はじめに

FE-SEMは、得られる画像の分解能が高く、またその情報の豊富さや試料の取り扱いが比較的簡便なことから、ナノテクノロジー、半導体・エレクトロニクス、ライフサイエンス、材料などの幅広い分野において、微細構造の観察から計測、分析まで多岐にわたって活用されています。近年のマテリアルズ・インテグレーションをはじめとしたその活用分野・用途の広がりに伴い、大量データの短時間取得やそれに要する負荷の低減が求められています。

こうしたニーズに応え、2021年12月に発売したSU8600/SU8700では日立ハイテクがこれまで培ってきた高分解能FE-SEMとしての性能に加えて、大量データ取得を支援する自動化機能を強化しています。

今後、多くのデータを必要とするデータ駆動型研究開発の進展が予想される中、本製品群により大量データの短時間取得やユーザーの負荷低減を支援します。



図1 SU8600(左)、SU8700(右)の装置外観写真

2. SU8600/SU8700 共通の特長

2-1. 電子光学系の自動調整機能を搭載

FE-SEMの観察や分析では対象や目的に応じて観察条件を変更し、その度に電子光学系条件を調整する作業が生じます。調整に要する時間はユーザーの熟練度によって異なり、このことがデータの質やスループットのばらつきを生じさせる一因になっています。SU8600/SU8700には、電子光学系の調整作業を自動化する機能が搭載され、安定した光学条件維持を可能にしています。

2-2. ワークフローに応じた自動データ取得レシピ作成支援オプション「EM Flow Creator」を搭載

装置の性能向上に伴い求められるデータの種類や量も増大している中、多種多量のデータを手動で取得することもユーザーの負担を増大させています。SU8600/SU8700にはレシピ作成を可能にするオプション「EM Flow Creator」を搭載し、ユーザー毎の取得条件に応じた自動データ取得を可能にしています。

連続データ取得の際に任意の場所で検出器を変更して画像取得するなど、目的に応じたレシピ作成を行うことで自由度の高い自動データ取得が可能になります。

2-3. 表示機能の強化

SEM の機能・性能向上に伴い、得られる情報量も増加しています。これらの情報を極力多く表示させるため、SU8600/SU8700では表示機能も強化しています。

- ・2つのモニターに異なる信号の SEM 像を $1,280 \times 960$ 画素数で表示が可能です。
- ・信号は最大で6チャンネルまで同時に表示と保存が可能です。SEM 像以外にもカメラナビゲーション画像や試料室内カメラ像も表示が可能です。
- ・高精細キャプチャオプションにより最大保存画素数として $40,960 \times 30,720$ 画素での画像保存を可能としており、大量情報の取得をサポートします。

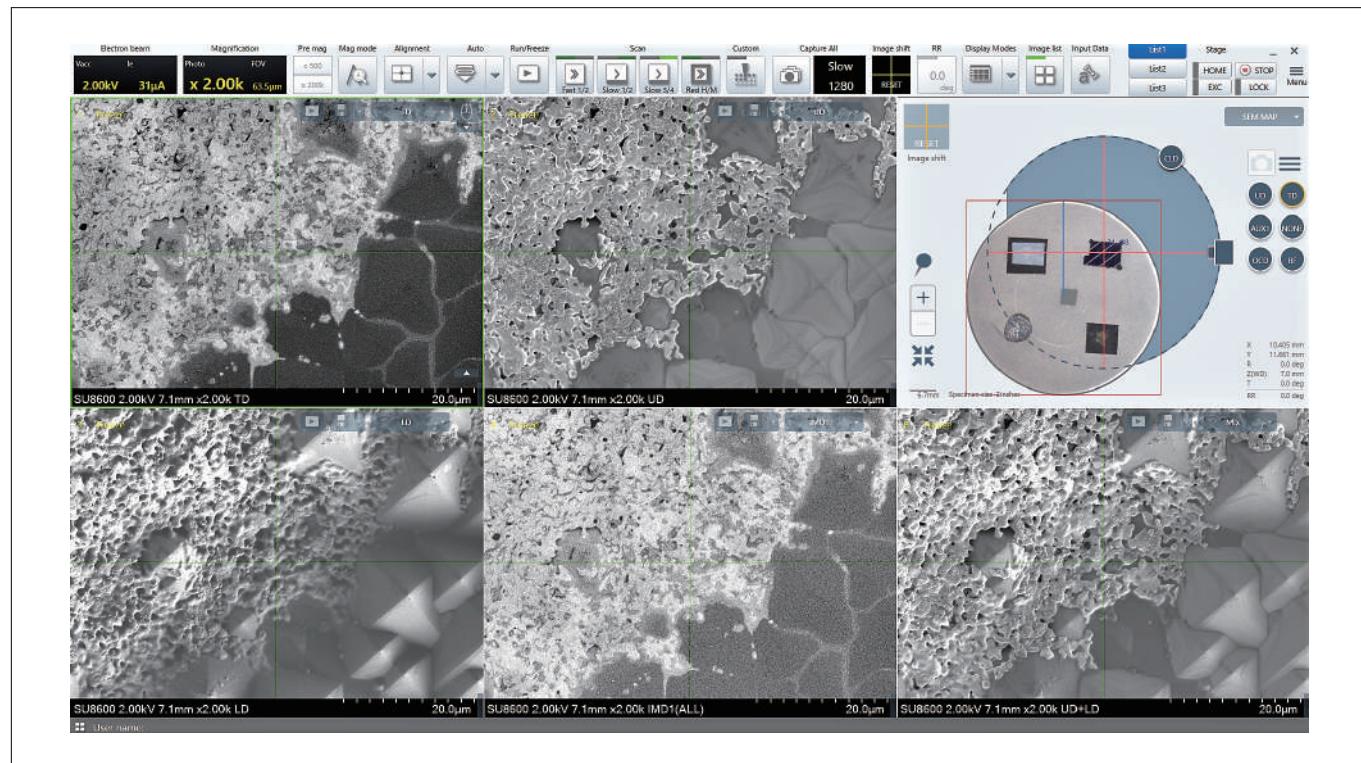


図2 複数の検出器の画像(5チャンネル)とカメラナビゲーション画面を同時に表示した操作画面(試料：太陽電池)
＊画面はSU8600のもの

$40,960 \times 30,720$ 画素数で撮影した図3の左画像の枠線部をデジタル拡大したのが図3の右の画像です。約 $120 \mu\text{m}$ 幅の広い領域から神経細胞のオルガネラなどの内部構造が確認できる像質を維持して観察されています。

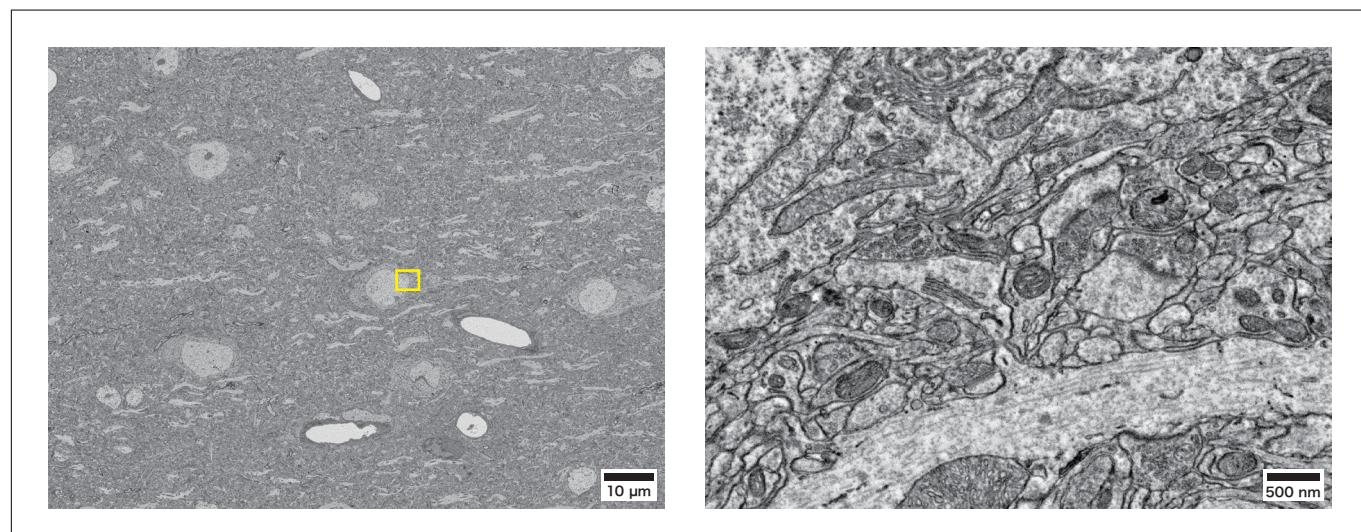


図3 ラット 大脳皮質の高精細キャプチャ事例

＊画像はSU8700で取得

試料ご提供：自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター 電子顕微鏡室・窪田グループ 窪田 芳之 先生

3. SU8600の特長

3-1. 高輝度の電界放出型エミッター搭載電子銃による超高分解能像観察

低加速観察ではエミッターの輝度が重要になります。SU8600では高輝度の電界放出型エミッター（CFE）を搭載することにより、低加速条件下でも超高分解能画像の取得を可能にしています。

3-2. セミインレンズ型対物レンズとExB検出方式の組合せによる、高効率な信号取得

高効率に信号を検出するExBフィールドを鏡筒内に実装することで、セミインレンズ型対物レンズで収集した信号電子を効率的に検出します。短WDでの高分解能観察に効力を発揮します。

3-3. オプション検出器の増強による、取得情報の増加

SEM観察では試料から多様な信号が放出されますが、それらを極力多く取得するため、SU8600では検出器オプションを増強しています。

- ・鏡筒内へのインカラムミドル検出器 (IMD) の搭載により、短WD条件での組成 / 形状情報取得機能を強化しています。
- ・カソードルミネッセンス観察を目的とした光検出器 (CLD) も搭載可能になり、化合物半導体の結晶欠陥など、観察対象や手法が拡張されています。
- ・対物レンズ直下に挿入されるシンチレータ型反射電子検出器 (OCD) は応答性を高めており、組成の異なる構造を高速スキャン条件でも視認可能です。

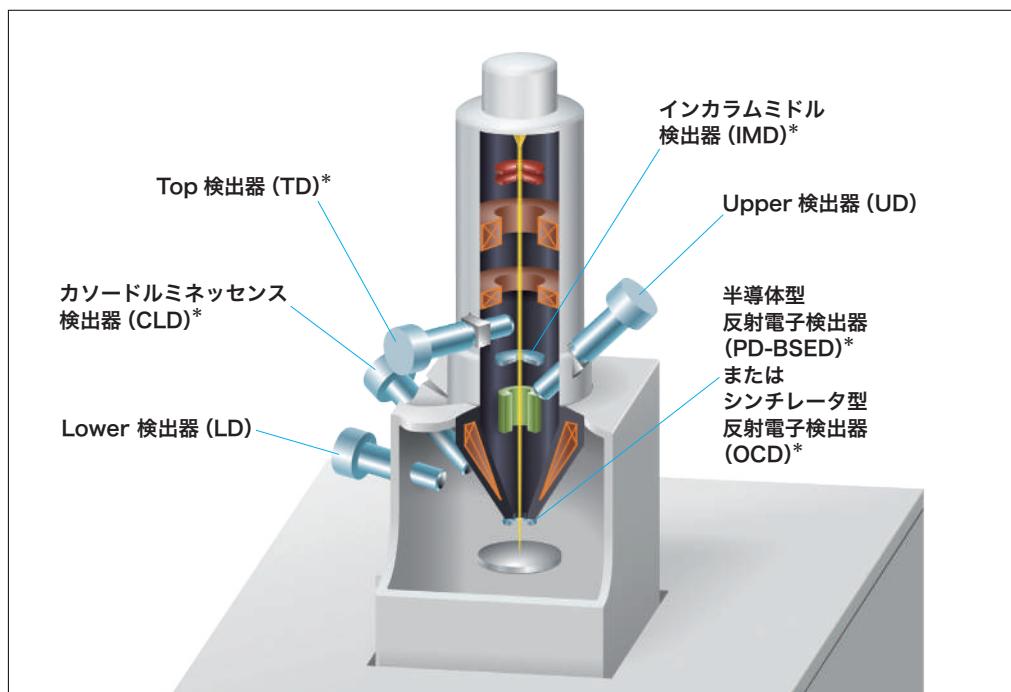


図4 SU8600の鏡筒断面及び検出器配置図

*はオプション検出器

新規開発されたシンチレータ型反射電子検出器 (OCD) を用いた観察では応答速度の向上により、観察部位を特定しやすくなりました。図5の画像の取得時間は1秒未満ですがSRAMの下層配線とFin-FETの構造が確認できています。

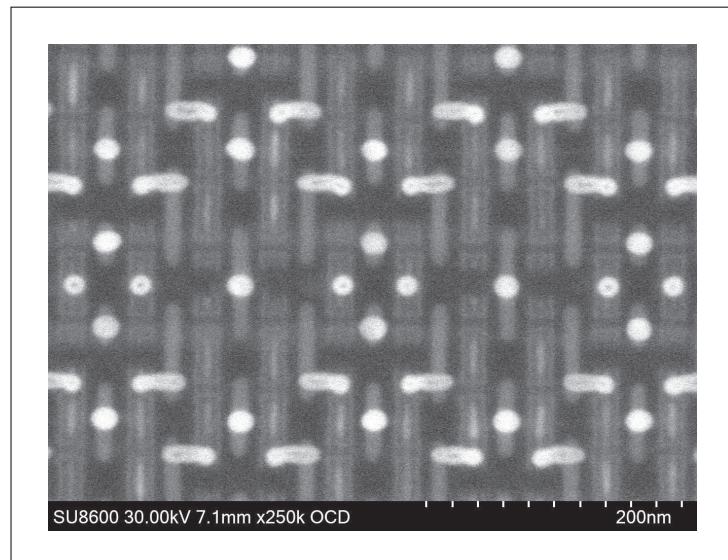


図5 5 nm プロセスSRAM下層配線観察事例

4. SU8700の特長

4-1. ショットキーエミッター搭載電子銃による観察・分析手法を拡張

ショットキーエミッターは CFE に迫る高輝度を有するとともに、照射電流量と安定性に優れています。これを電子銃に搭載することで SU8700 は以下の観察手法を実現しています。

- ・低加速条件での高分解能観察
- ・大照射電流を用いた高速分析
- ・低真空条件での観察

4-2. バイアス印加なしで 100 Vまでの極低加速電圧観察を実現

SU8700 は試料ステージにバイアス電圧を印加せずに最低 100 V の加速電圧設定が可能です。試料形状などの都合でステージバイアスを印加するのが難しい場合でも極低加速電圧観察が可能です。

4-3. 二次電子・反射電子・EDS を同一 WD で検出

各検出器の信号取得を同一 WD(=6 mm) で行えるよう、光学系・検出系を設計しておりスループットの向上を図りました。EDS も WD=6 mm で測定可能なため、観察と分析を同一 WD で実施することも可能になっています。

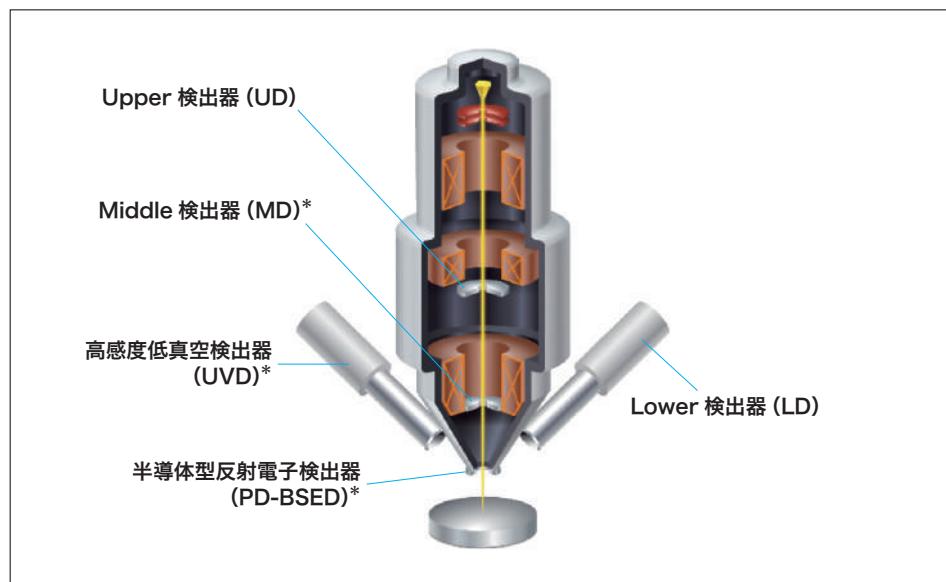


図6 SU8700の鏡筒断面及び検出器配置図
*はオプション検出器

鋼の焼き戻しマルテンサイト組織を二次電子信号で観察した像(図7 左 /UD 像)では析出物の分布状況が高コントラストで確認できており、また同条件で反射電子信号を取得した像(図7 右 /PD-BSED 像)ではチャンネリングコントラストにより各結晶粒のサイズや歪みが反映された情報が得られています。

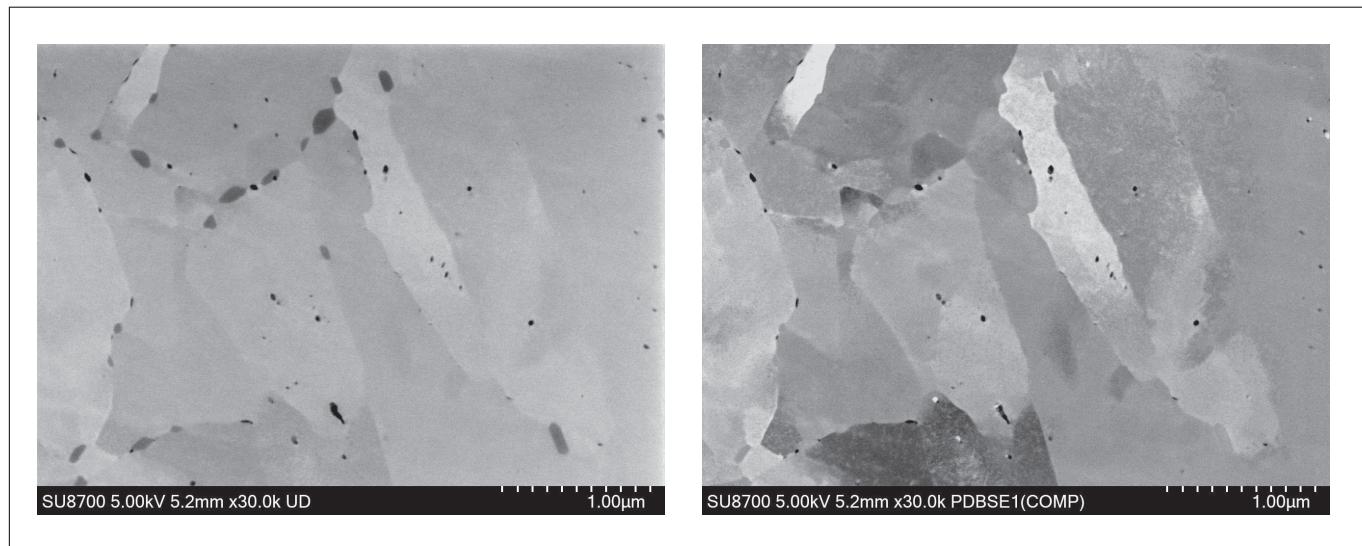


図7 多角的な観察を可能にする検出系
試料：鋼の焼き戻しマルテンサイト組織
ご提供：東京大学 南部 将一様

5. まとめ

SU8600, SU8700はそれぞれの光学系、検出系の特長により、得られる情報量の増加を図るとともに観察・分析手法を拡張しています。

両機種ともに光学条件調整やデータ取得について自動化機能を強化して多種多量のデータの取得を支援し、これからの時代に求められる解析業務をサポートします。

著者紹介

立花 繁明

(株)日立ハイテク コアテクノロジー&ソリューション事業統括本部 解析システム営業本部 解析企画部

会員制サイト“S.I.navi”では、S.I.NEWSのバックナンバーを含む全内容をご覧いただけます。 <https://biz.hitachi-hightech.com/sinavi/>

敗血症検査のゲームチェンジャー Verigene®システム*

*自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene®システム

今 奈穂

1. はじめに

敗血症は血液中における細菌の増殖により全身に炎症が起こる病気である。症状が悪化し重症敗血症・敗血症性ショックになると臓器不全や難治性低血圧を伴い、死亡率も非常に高い病気である。敗血性ショックになると死亡率が45%におよび、適切な抗菌薬が1時間遅れると死亡率が7.6%上昇するという報告もある¹⁾。従来の敗血症の診断は、血液培養検査で陽性になった検体からグラム染色により細菌の形態を分別し、そこから分離培養による菌種の同定、薬剤感受性試験、と時間がかかる検査である。よって時間との勝負である敗血症の診断は、検査の迅速化が大きな課題となっている。近年では質量分析法が開発され、菌種の同定がより早くできるようになった。さらに遺伝子解析法の開発により、細菌と薬剤耐性遺伝子の同時検出が可能になった。自動多項目同時遺伝子関連検査システムVerigene®システム(以下 Verigene®システム)は細菌名と薬剤耐性遺伝子が2時間～2時間半で検出可能であり、敗血症の迅速診断に貢献することができる。本稿では Verigene®システム導入による有用性について紹介する。

2. 自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene®システム

Verigene®システム(図1)は米国の Luminex 社が開発した多項目の遺伝子検査システムである。日本では敗血症パネルの Verigene®血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GP)と Verigene®血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GN)を発売しており、2017年6月より保険適用されている(表1)。



図1 Verigene®システム

自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene®システムは医療機器です。

Verigene リーダー・Verigene® プロセッサー SP 製造販売届出番号: 22B3X10009000001

一般的名称: 遺伝子解析装置

分類: 一般医療機器 特定保守管理医療機器 設置管理医療機器

* Verigene®は、ルミネックス・コーポレーションの登録商標です。

表1 Verigene®システム敗血症パネル

製品	Verigene® 血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト (BC-GP)	Verigene® 血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト (BC-GN)
検出対象	グラム陽性菌 12 項目 薬剤耐性遺伝子 3 項目	グラム陰性菌 9 項目 薬剤耐性遺伝子 6 項目
承認番号	22900EZX00040000	22800EZX00025000
保険点数	1700 点 (2021 年 9 月時点)	
区分	D023 微生物核酸同定・定量検査	
項目	細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出	

敗血症パネルは、血液培養検査で陽性になった検体をグラム染色後、グラム陽性菌と陰性菌それぞれに対応している試薬を使用し、敗血症の主な原因となっている細菌名と薬剤耐性遺伝子を同時に検出することができる Verigene® システム専用試薬である。測定原理はマイクロアレイ法を用いており、検体より核酸を抽出し、断片化、精製し、テストカートリッジのアレイガラス基板のキャプチャーオリゴとのハイブリダイゼーションを金ナノ粒子と銀粒子の散乱光より測定する(図2)。

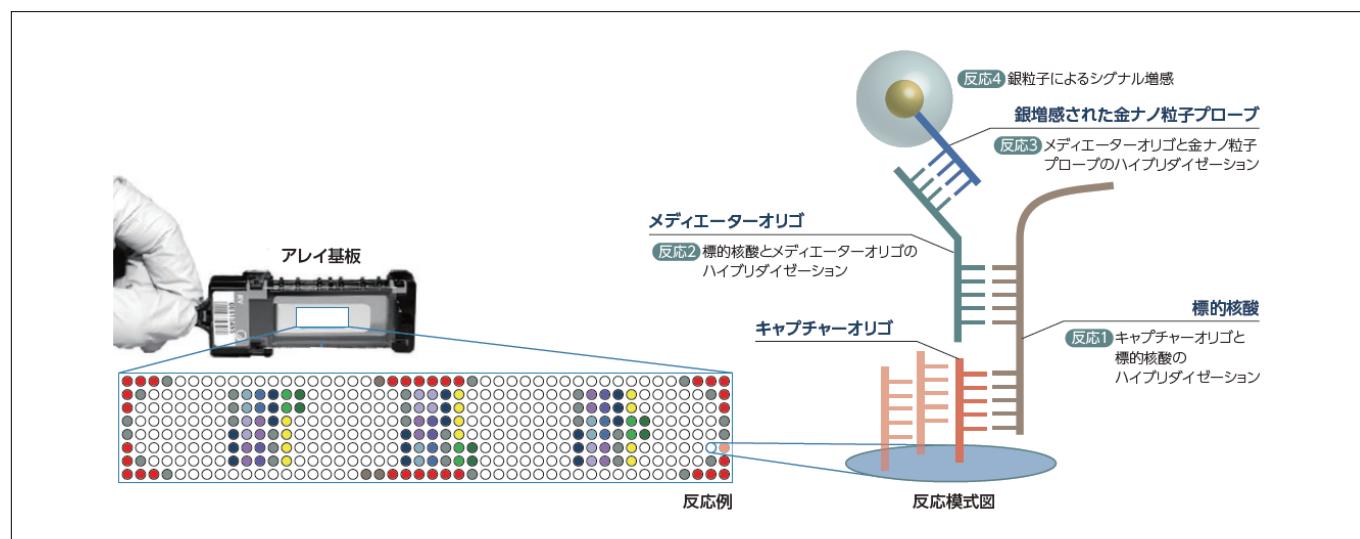


図2 Verigene®システム測定原理

以下、表2に Verigene® システム敗血症パネルの検出項目を示す。

表2 Verigene®システム敗血症パネルの検出項目

グラム陽性菌	グラム陰性菌
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>S. aureus</i>	<i>Citrobacter</i> spp.
<i>S. epidermidis</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>S. lugdunensis</i>	<i>Proteus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. anginosus</i> Group	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	薬剤耐性遺伝子
<i>Enterococcus faecium</i>	CTX-M
<i>Listeria</i> spp.	KPC
薬剤耐性遺伝子	NDM
<i>mecA</i>	VIM
<i>vanA</i>	IMP
<i>vanB</i>	OXA

3. Verigene®システム敗血症パネルの特長

Verigene®システムは、血液培養検査陽性判定後から約2時間から2時間30分で主要な細菌名と薬剤耐性遺伝子を検出することが可能であるため、従来法と比較すると約24～48時間早く起炎菌同定することができる(図3)。また薬剤耐性遺伝子の有無を確認できることにより、起因菌がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌(ESBL)、カルバペネマーゼ産生腸内細菌(CPE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネットバクター属菌(MDRA)、メタローβラクタマーゼ産生菌(MBL)かどうかの判断するための情報が得られる。よって、有効かつ適切な抗菌薬の選択に必要な情報を臨床医に提供することができる。適切な抗菌薬への早期変更により、病態改善や死亡率の低下にも貢献することが期待される。また多剤耐性菌の有無を確認することにより、院内での多剤耐性菌の拡大防止にも貢献する。

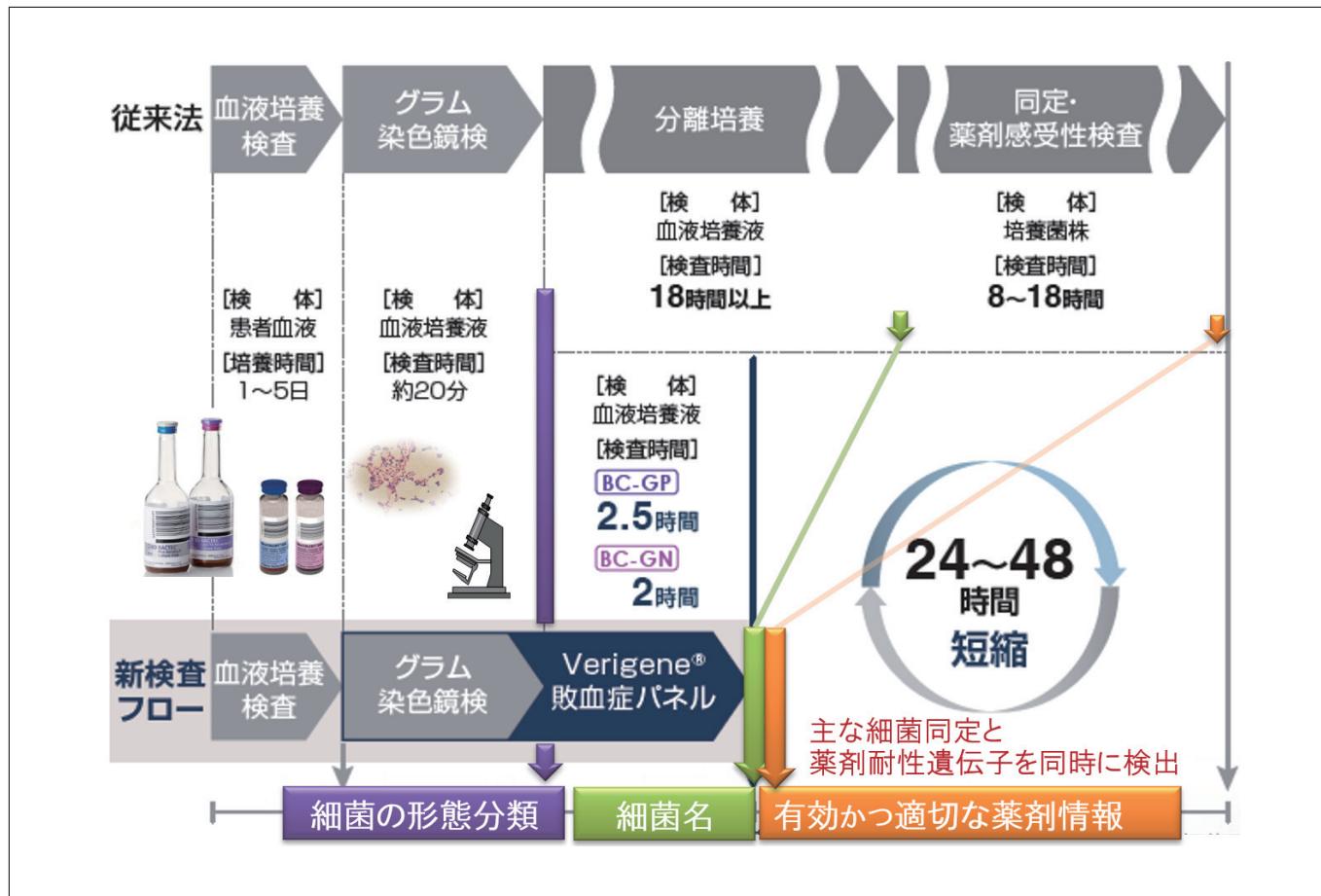


図3 Verigene®システムの検査フロー

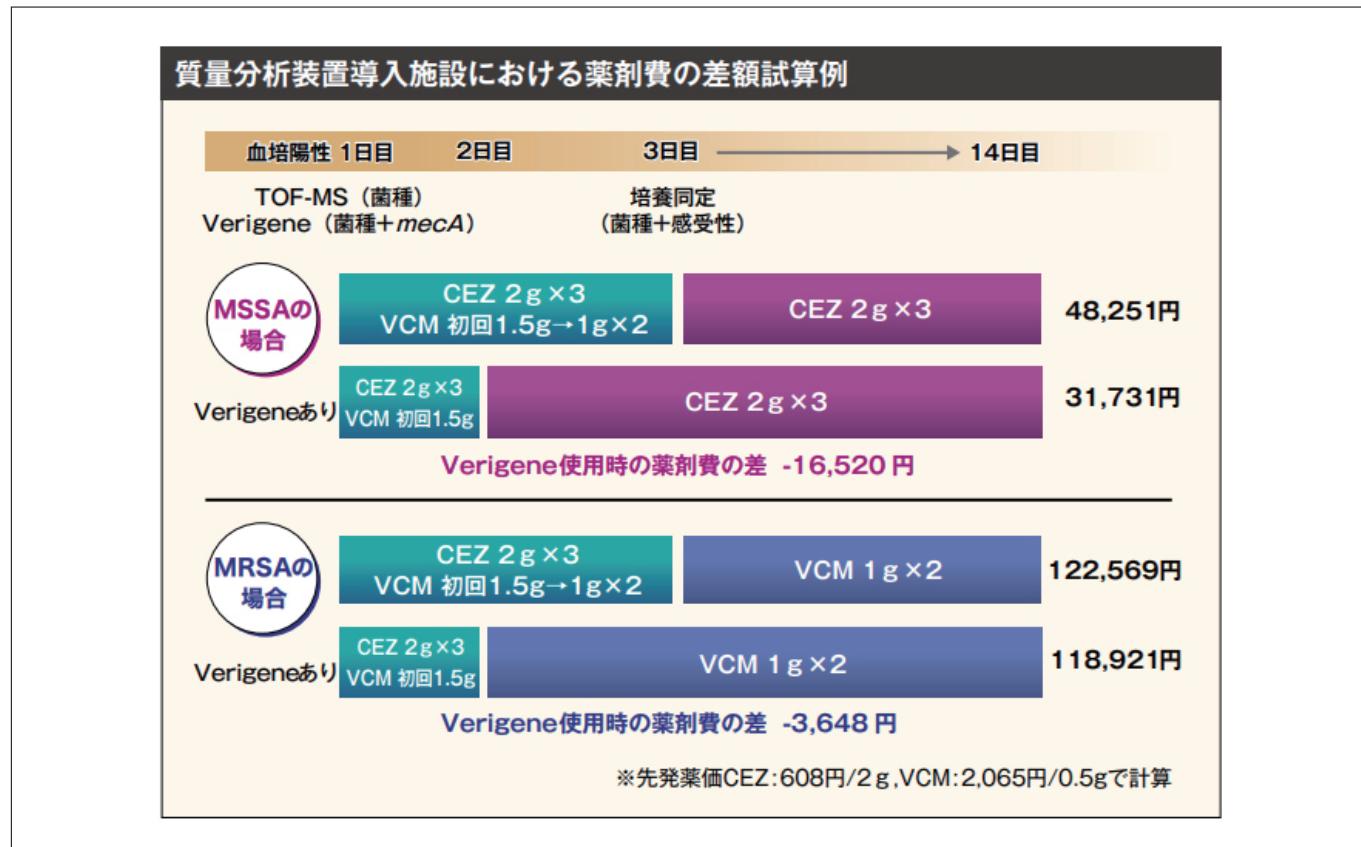
4. Verigene®システム敗血症パネルの有用性

Verigene®システムによって、検査時間および入院日数の短縮、医療費削減の効果、そしてなによりも死亡率の削減に貢献していることをロサンゼルス小児病院が報告している(表3)。適切な抗菌薬投与にかかる時間が短縮されているため、病態の改善へつながり、一般病棟の入院日数が平均で2.5日短縮されており、菌種によっては最大8.5日短縮されている。また不要な抗菌薬使用の削減と入院日数の短縮により医療費の削減へも貢献していることが示されている。この報告ではVerigene®システム導入により、死亡率が5.7%から2.6%と半減している²⁾。

表3 米国におけるVerigene®システムの有用性(ロサンゼルス小児病院)

<検査時間> グラム染色から抗菌薬の最適化の報告まで	既存法	Verigene®敗血症パネル	効果
平均時間	46.5時間	34.2時間	12.5時間短縮
<入院日数>	既存法	Verigene®敗血症パネル	効果
一般小児科	10.4日	8.9日	1.4日短縮
一般小児科(ブドウ球菌)	14.8日	9.2日	5.6日短縮
一般病棟	16.1日	13.6日	2.5日短縮
一般病棟(ブドウ球菌)	15.6日	13.4日	2.2日短縮
一般病棟(腸球菌)	36.7日	28.1日	8.6日短縮
<医療費>	既存法	Verigene®敗血症パネル	効果
一般小児科	\$ 75,954	\$ 35,664	\$ 40,290削減
一般小児科(ブドウ球菌)	\$ 92,855	\$ 45,242	\$ 47,613削減
一般病棟	\$ 120,597	\$ 108,234	\$ 12,363削減
一般病棟(ブドウ球菌)	\$ 90,237	\$ 79,630	\$ 10,607削減
一般病棟(腸球菌)	\$ 69,932	\$ 65,103	\$ 4,829削減
<1か月死亡率>	既存法	Verigene®敗血症パネル	効果
平均	5.7%	2.6%	3.1%減少

第93回日本感染症学会総会・学術講演会 / 共催シンポジウムにおいて、愛知医科大学 山岸 由佳氏より Verigene®システム導入による適切な抗菌薬の選択による医療経済的效果の試算も報告された³⁾。先発薬価セファゾリン(以下 CEZ)608円/2g、バンコマイシン(以下 VCM)2,065円/0.5gとして計算すると、Verigene®システムでバンコマイシンに耐性の遺伝子(mecA)の有無を確認することで、メチシリン感性黄色ブドウ球菌(以下 MSSA)の場合には従来と比較して薬剤費を1万6,520円減額できる結果となった(図4)。

図4 Verigene®システム導入による薬剤費試算³⁾

5. おわりに

Verigene[®]システムの導入より、迅速かつ適切な抗菌薬の選択による不要な抗菌薬の使用量および薬剤費の削減、多剤耐性菌の拡散を抑制することに貢献する。また薬剤耐性遺伝子の有無を確認することにより院内での多剤耐性菌の拡大防止にも貢献することができる。なによりも、有効な抗菌薬を選択することにより、病態の改善や死亡率の低下にも貢献することが期待される。

参考文献

- 1) Anand Kumar, Daniel Roberts, Kenneth E. Wood, Bruce Light, Joseph E. Parrillo, Satendra Sharma, . . Mary Cheang, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock, *Crit Care Med.*, **34**, 1589–96 (2006).
- 2) Susanna Felsenstein, Jeffrey M. Bender, Richard Sposto, Matthew Gentry, Carol Takemoto, & Jennifer Dien Bard, Impact of a Rapid Blood Culture Assay for Gram-Positive Identification and Detection of Resistance Markers in a Pediatric Hospital, *Arch Pathol Lab Med.* (2016).
- 3) 「第93回 日本感染症学会総会・学術講演会 / 共催シンポジウム」, *THE MEDICAL AND TEST JOURNAL*, 第1467号 (2019年6月11日号).

著者紹介

今 奈穂

(株) 日立ハイテク ライフ&メディカルシステム営業本部 バイオシステム一部

会員制サイト“S.I.navi”では、S.I.NEWSのバックナンバーを含む全内容をご覧いただけます。 <https://biz.hitachi-hightech.com/sinavi/>

LM1010高速液体クロマトグラフ

LM1010 High Performance Liquid Chromatography

松下 美由紀, 橋本 誠, 森川 悟

1. はじめに

LM1010システムは、医療現場からの要望¹⁾により開発された、病院、検査センター、研究機関において生体試料を分析するための高速液体クロマトグラフィーシステム(HPLC-UVシステム)である。2020年2月に一般医療機器としてPMDAに届出された(製造販売届出番号22B3X10009000003)²⁾(図1)。

通常、HPLC分析においては、検体の適切な前処理方法・測定条件・操作手順の確立のために専門知識や経験が必要となる。また正しい測定結果を得るために、日常的な性能確認やメンテナンスを行う必要があるが、現場の担当者がこれら全てに対応することは、業務において大きな負担となる。



販売名：LM1010 高速液体クロマトグラフ
一般的な名称：高速液体クロマトグラフィ分析装置
製造販売届出番号：22B3X10009000003
一般医療機器(特定保守管理医療機器)

図1 LM1010高速液体クロマトグラフ

2. LM1010 システムの特長

LM1010システムでは、検体の適切な前処理方法・測定条件・操作手順の確立から日常の精度管理、さらには定期的なメンテナンスを含む、HPLC分析における煩雑な作業の負担を軽減し、かつ測定者の経験や知識に左右されることなく、安定した結果が得られるようサポートしている。特長を以下に示した。

(1) 作業の効率化

システムの準備から測定、結果入手までの各操作ステップをできるだけ単純化することで、操作のルーチン化を追求した。また、測定に必要となる消耗品や一般試薬をセット化して(図2)、共通した測定フローを提供することで(図3)、作業の効率化を図った。

(2) 日常の精度管理

システム起動後、自動コンディショニングからQC(Quality Control)サンプル測定までをワンクリック化することで、測定時のシステム最適化と精度管理を可能とした。

(3) 測定項目の追加

LC法であるため、現場からの要望により測定項目の追加検討も可能とした。



図2 調製済み一般試薬セット

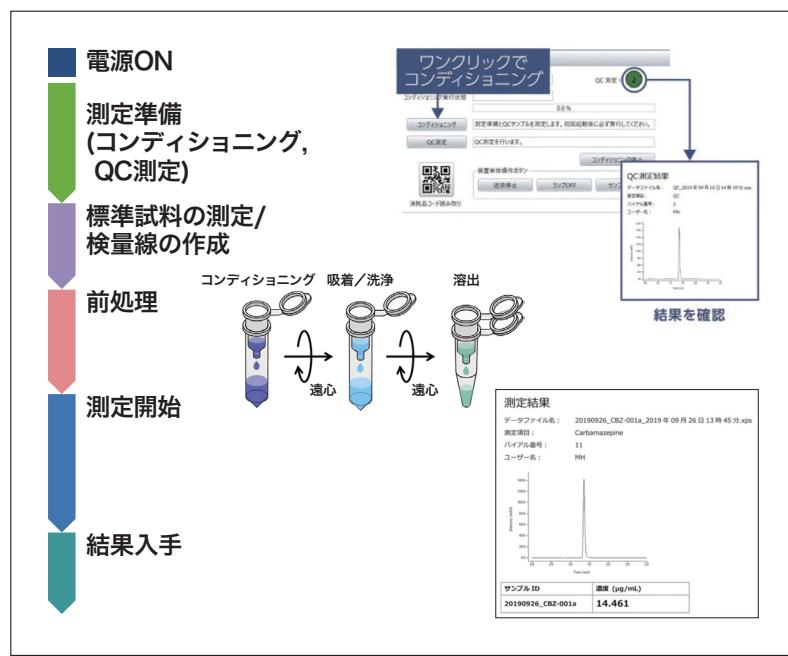


図3 測定フロー(例)

3. 測定の手順

LM1010に移動相と洗浄液をセットしてシステムを起動後、操作画面のコンディショニングボタンをクリックしLM1010用のQCサンプルを測定する。QCサンプル測定がパスすればシステムは正常であり、検体測定をスタートすることが可能となる。QCサンプル測定がパスしない場合はシステムが正常でない可能性があるため、検体測定にはすすむことはできない。ここまでが測定準備である。測定準備が正常に完了したら、測定項目を選択して標準溶液を測定することで検量線が自動で作成される。その後測定項目ごとに提供している操作手順に従って検体の前処理を行い、LM1010にセットして測定すれば、必要な測定値が得られる(図3)。

4. 応用例－感染症治療における抗菌薬の血中濃度測定－

感染症の治療薬に使用される抗菌薬で表1に示す項目については、必要なタイミングに1検体あたり30分程度の所要時間で薬物血中濃度の測定が可能である。抗菌薬の使用においては、治療のための目標血中濃度域が狭い薬物を対象として Therapeutic drug monitoring (TDM) が推奨されている。

- 以下は参考文献(3)より引用 -

「Therapeutic drug monitoring (TDM) とは、初期投与設計から関わり、投与開始後に薬物の血中濃度を測定し、投与設計を見直すことにより、安全で有効な治療を行うことである。目標血中濃度域が狭い薬物が対象となり、抗菌薬ではグリコペプチド系薬、アミノグリコシド系薬、抗真菌薬ではポリコナゾールが対象となる。」

表1 LM1010システムで測定できる抗菌薬(2021年9月現在)

薬物名	分類
バンコマイシン	抗 MRSA 薬
リネゾリド	抗 MRSA 薬
ポリコナゾール	抗真菌薬
ファビピラビル	抗ウイルス薬

一例として、バンコマイシンとポリコナゾールの測定結果を以下に示した。

4-1. バンコマイシン(グリコペプチド系薬)の測定例

バンコマイシン標準溶液で検量線を作成後(図4)、市販の標準血清にバンコマイシンを添加し、1 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL バンコマイシン添加血清とした疑似検体を測定した(図5)。

この結果は、図2に示した一般試薬セットを使用して、提供している操作手順書(テクニカルレポート: AS/LM-012 操作

手順編⁴⁾に従って測定した結果である。1～100 µg/mL バンコマイシン添加血清の測定真度は、94.4～95.5%，精度は1.25～6.58%であった(表2)。

また、図6には、LM1010による疑似検体定量値(µg/mL, 縦軸)とバンコマイシン添加血清(µg/mL, 横軸)の相関について示した。寄与率(R^2)は0.999と良好な結果が得られた。

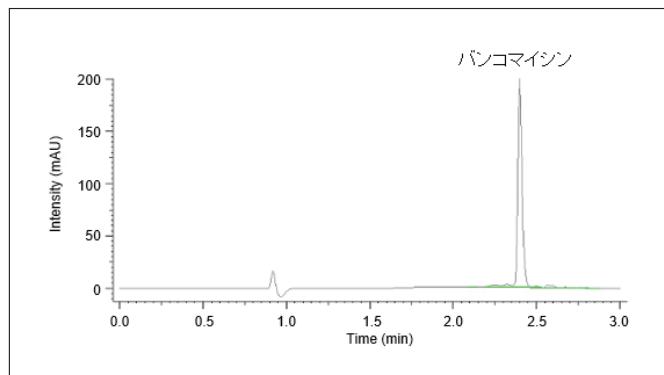


図4 100 µg/mLバンコマイシン標準溶液のクロマトグラム

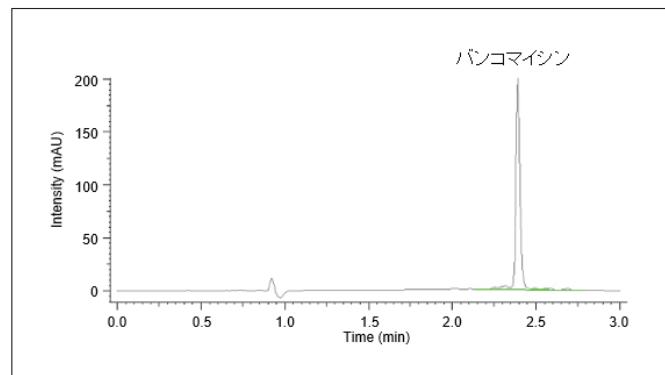


図5 100 µg/mLバンコマイシン添加血清のクロマトグラム
(疑似検体の前処理から測定までは、操作手順書に従った)

表2 LM1010によるバンコマイシン添加血清の定量結果(平均値)

サンプル	定量値 (µg/mL)	真度 (%)	精度 (% RSD)
100 µg/mL 標準溶液	100	—	—
プランク血清(n=3)	0	—	—
1 µg/mL 添加血清(n=5)	0.946	94.6	6.58
50 µg/mL 添加血清(n=5)	47.748	95.5	1.25
100 µg/mL 添加血清(n=5)	94.419	94.4	2.69

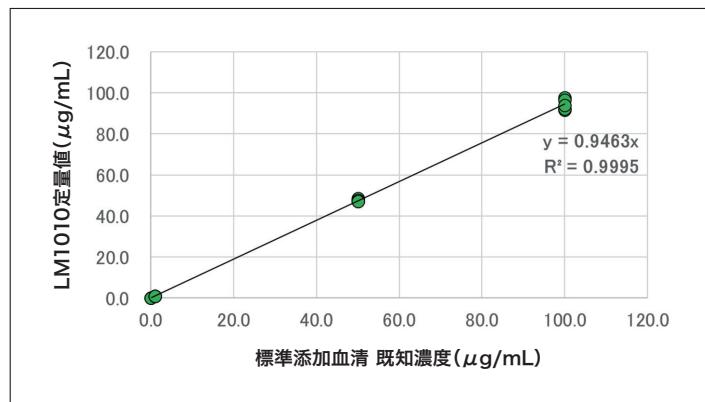


図6 LM1010による定量値(µg/mL)とバンコマイシン添加血清(µg/mL)の相関

4-2. ポリコナゾール(抗真菌薬)の測定例

ポリコナゾールは抗真菌薬の中で唯一TDM対象薬となっている。

ポリコナゾール標準溶液で検量線を作成後(図7)，市販の標準血清にポリコナゾールを添加し，1 µg/mL, 2 µg/mL, 5 µg/mL ポリコナゾール添加血清とした疑似検体を測定した(図8)。

この結果は、図2に示した一般試薬セットを使用して、提供している操作手順書(テクニカルレポート: AS/LM-004 操作手順⁵⁾)に従って測定した結果である。1～5 µg/mL ポリコナゾール添加血清の測定真度は、99.6～104.2%，精度は0.63～1.02%であった(表3)。

また、図9には、LM1010による疑似検体定量値(µg/mL, 縦軸)とポリコナゾール添加血清(µg/mL, 横軸)の相関について示した。寄与率(R^2)は0.998と良好な結果が得られた。

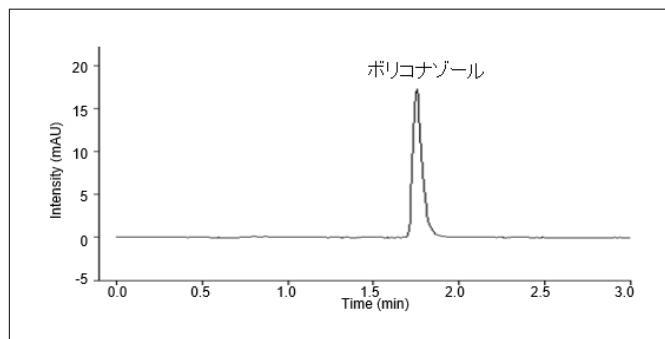


図7 5 μg/mLポリコナゾール標準溶液のクロマトグラム

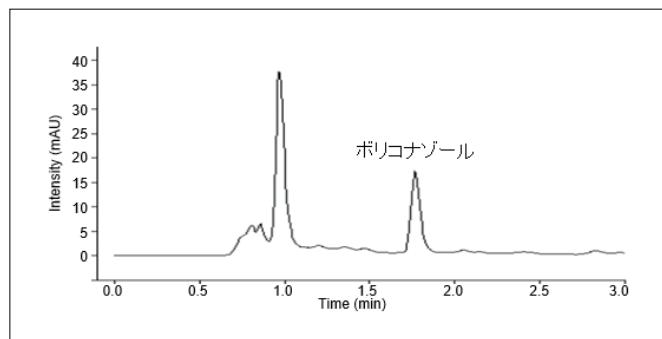
図8 5 μg/mLポリコナゾール添加血清のクロマトグラム
(疑似検体の前処理から測定までは、操作手順書に従って行った)

表3 LM1010によるポリコナゾール添加血清の定量結果(平均値)

サンプル	定量値 (μg/mL)	真度 (%)	精度 (% RSD)
5 μg/mL 標準溶液	5.0	—	—
プランク血清	0.215	—	—
1 μg/mL 添加血清 (n=5)	0.996	99.6	0.73
2 μg/mL 添加血清 (n=5)	1.995	99.8	0.63
5 μg/mL 添加血清 (n=5)	5.211	104.2	1.02

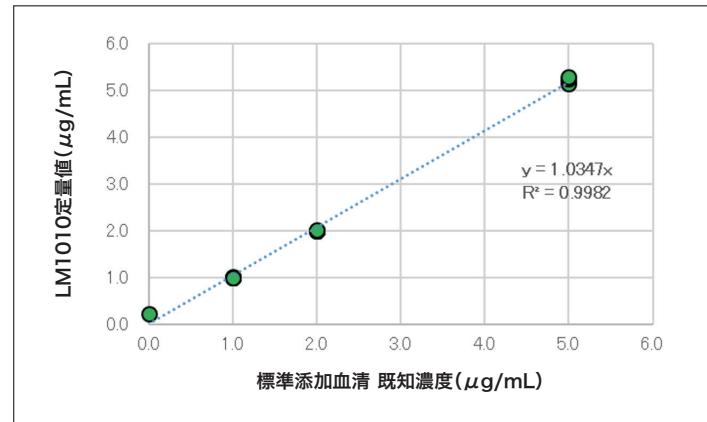


図9 LM1010による定量値(μg/mL)とポリコナゾール添加血清(μg/mL)の相関

5. LM1010システムの活用

ポリコナゾールのように薬物血中濃度の管理が求められる薬物では、必要なタイミングに合わせて迅速な測定を実現することにより、薬物治療の最適化に貢献できる可能性が期待される。

-以下は参考文献(3)より引用-

「ポリコナゾールはほとんどの施設で外注検査となっており、血中濃度の結果を得るまでに、投与開始から考えると1週間以上かかる。前もって遺伝子多型解析を実施し、その結果に基づいて投与設計ができるれば、安全にポリコナゾールを使用できる。また、LM1010高速液体クロマトグラフの最大の利点の一つとしてポリコナゾールの測定ができることが挙げられる。所有しておけば、その日のうちに測定結果が得られるため、検査結果で患者状態の悪化や肝障害の発現が見られたら、5-7日まで待たず、すぐに血中濃度を確認し、ポリコナゾールの增量または減量、他剤への変更をその日のうちに決められ、ポリコナゾールの治療最適化に貢献できる。」

6. おわりに

LM1010システムでは、採血後の血清(あるいは血漿)検体において、1検体あたり30分程度の所要時間で薬物濃度の測定結果が得られる。緊急時や迅速対応が必要とされるタイミングに測定することで、薬物治療の最適化に貢献できる可能性が期待される。今後、これまで以上に現場のニーズに注力しながら、測定項目の追加やシステムの改善について継続して検討を進めていきたい。

表4 LM1010システムで測定できるその他の項目(2021年9月現在)
(参考)

薬物名	分類
カルバマゼピン	抗てんかん剤
フェニトイン	抗てんかん剤
ラモトリギン	抗てんかん剤
ジゾピラミド	不整脈用剤
リドカイン	不整脈用剤
メキシレチン	不整脈用剤
プロカインアミド	不整脈用剤
ソタロール	不整脈用剤
プロパフェノン	不整脈用剤
フレカイニド	不整脈用剤
ミコフェノール酸	免疫抑制剤
パゾパニブ	抗がん剤
カフェイン	鎮痛剤

参考文献

- 1) 森川剛, 「病院内の薬物血中濃度分析のための実用的な HPLC システムの開発」, *THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS*, Vol.63, No.2 (2020).
- 2) LM1010 高速液体クロマトグラフ 添付文書 2021年7月改訂(第3版).
- 3) 松元一明, 「AS 活動を推進するために遺伝子解析と薬物血中濃度を活用しよう!」, *THE HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS*, Vol.65, No.1 (2022).
- 4) LM1010 高速液体クロマトグラフによるパンコマイシンの測定, *Technical Report*, AS/LM-012.
- 5) LM1010 高速液体クロマトグラフによるボリコナゾールの測定, *Technical Report*, AS/LM-004.

著者紹介

松下 美由紀, 橋本 誠, 森川 悟

(株) 日立ハイテクサイエンス サービス販促部 サービス販促二課

会員制サイト“S.I.navi”では、S.I.NEWSのバックナンバーを含む全内容をご覧いただけます。https://biz.hitachi-hightech.com/sinavi/

INTERVIEW

20

「数値」のプロフェッショナルとして – CERIの役割りと活動 –



* CERI: 一般財団法人化学物質評価研究機構

「CERIとしては、存在価値が無ければ、いずれ無くなってしまう。その存在価値が何かということを考えると、それは皆様の役に立たなければならないということです」。

そう話すのはCERIで常務理事を務める四角田和広氏である。

CERIは化学の領域で、依頼者の要望に対して化学分析の手法を用いて、報告書を提出するという業務を行い、また、それら業務に関連した研究・開発を行なう機構である。そう言ってしまえば簡単だが、CERIの扱う化学分析の対象は幅広い。河川や大気といった環境から、身の回りの製品、建築、あるいは水道等のインフラにまで多岐にわたる。加えて、セルロースナノファイバーや生分解性プラスチックといった高分子材料の領域や、ライフサイエンスにおけるオミクス事業、クロマトグラフィーに至るまで、ひとくちに「化学の領域」といっても、その射程は大きく、我々の生活に深く根差したものである。

そして、環境技術部門、高分子技術部門、化学標準部門、クロマト技術部門、安全性評価技術研究所、化学物質安全部門の六部門がその広い領域をそれぞれに分かち、依頼者の目的に沿った「化学分析」と「数値」を日夜追い求め、またそのための試験方法を探究している。

今回は「(化学)分析」のプロフェッショナル、そして「数値」のプロフェッショナルとしてのCERIの「化学分析」、「物質評価」、「数値」の世界を、インタビューの内容とともににお届けしたい。



1. 「国家標準」としての標準物質



Kazuhiro
SHIKAKUME

一般財団法人化学物質評価研究機構
常務理事・工学博士

四角目 和広

「長さ、重さ、速さ…、世の中、何かを『測る』と名のつくものには必ず『標準』があると考えてください」

「化学分析」について考えるとき、大抵ついて回るのは「標準」である。CERIの六つの部門のうちの一つである化学標準部門は、国家標準（一次標準）としての標準物質の製造、維持、管理を行なっている。この標準物質の品質が普遍性を持ち、その名の通り「標準」として機能する限りにおいて、その化学分析の結果、あるいは数値は普遍的な「データ」となり得る。その意味において、化学分析には標準物質が「不可欠」となる。

さて、各研究機関や民間企業の試験室などで用いられる標準物質はこの国家標準よりも下位の標準物質であるが、CERIは国家標準としての標準物質を開発するとともに、下位の標準物質の濃度決定を行っている。それにより、広く

使用される下位の標準物質から国家標準まで遡るトレーサビリティが確保されているのである。

この国家標準とは、国の公共財としての知的基盤^{*}内の計量標準の一つである化学標準物質である。この国家標準に繋がる標準物質は、ISO(国際標準化機構)などの国際規格に沿って標準供給が行われ、標準物質の信頼性が担保されているのである。そして、このトレーサビリティ確保のシステムを JCSS (Japan Calibration Service System) と言い、この制度で供給されたものであることを証明するものとして、JCSSロゴマーク付きの証明書がある。CERIの大きな役割の一つは、この JCSSを維持・管理していくことである。

※知的基盤：

国際競争力の維持・強化、イノベーション促進、企業活動の信頼性向上、中堅・中小企業のものづくり基盤、国民生活の安全・安心の確保等を図るための具体的方策。2021年5月31日、経済産業省から2030年度までを計画期間とする第3期「知的基盤整備計画」が公表された。

「測定」のシステムを構築する

「測定」があれば「標準」があり、この「標準」が普遍的に機能するためのシステムこそこのJCSSであるが、この「標準」のシステムが社会に浸透していくには厳しい道のりがあると四角目氏は話す。

四角目氏が部長を務める環境技術部門は、公害問題に対応した環境測定や、規制物質の測定、オミクス事業まで手がける部門であるが、CERIに限らず環境関連の分析業務を行う事業者のうち、多くの機関が水道水中の規制物質の測定を行っている。水道水の水質測定には、水質基準となる鉛、カドミウム、亜鉛等の「規制物質」があり、検出の対象とする物質毎に様々な測定があり、その試薬にも「標準」が存在する。だが、意外にも水道の水質基準試験においてJCSS標準液の使用が認められたのは平成27年4月になってからだという。

「それまでは定められた方法で自分で調製して作ったものしか使えず、買った試薬は使ってはいけなかったのです。昔は自分で作るのが当たり前で、大学ではそうやって教えられて、みんなが調製できましたが、今はそうではなくなった」。

では、買った試薬を使うとなった時、トレーサビリティ

の確保ということの重要性に目を向ける必要が出てきた。だが、それが理解されるまでの道のりは厳しかった。

平成27年に至る前の話だ。

「いろんな省庁に（JCSSの標準液を）使って欲しいということで、回った時代がありました。どこの省庁に行っても、剣もほろろに『なんじゃそりや』って感じでね（笑）。他の省庁が国家標準と言っているものを知らず、だから『そんなものは使わない』ということでした」。

だが時代は移り、グローバル化の風向きもあり、徐々に標準物質のトレーサビリティの重要性に目が向けられるようになってきた。

試薬となる特定の物質にJCSSマークを付与するかどうかの決定は国に委ねられているが、その決定に関わる物質データを取るのはCERIの大きな仕事の一つである。そして、このJCSSの維持に関わるCERIの仕事は、水道試験で言えば、「試薬会社がきちんと社会に試薬を供給できるようなシステムを構築する」仕事である。そして、そのシステムとはトレースが可能であるという信頼性を担保しているという意味で極めて大きな意味を持つのである。

トレースが可能であることと社会的普及のジレンマも

JCSSおよび標準物質のトレーサビリティの重要性の認知が高まってきてはいるとはいえ、未だ多くの問題が残っていることも事実である。

晴れて、平成27年厚生労働省により水道水質試験ではJCSS標準液が使用できるようになったわけだが、これはJCSS標準液が「追加」されただけに過ぎない。つまり、従来のトレーサビリティの確保という観点では不十分な（自己調製による）試薬は未だ多くの現場で使われ続けているのである。これは水道水質試験だけに留まらない。トレーサビリティの確保可能な化学標準の普及は未だ大きな余地を残したままである。

標準物質の価格の問題もある。信頼性のある確実な標準、それを担保するJCSSのシステムを維持するためにはそれなりのコストが必要となってくる。また、省庁間の壁を超えることの困難。規制を変えることの困難。規制が変われば、使用者が設備を一新しなければならなくなる可能性もある。加えて海外から標準物質が輸入されるようになったという。ではその場合のトレーサビリティ

の確保は？未だ多くの問題を抱える現状だ。

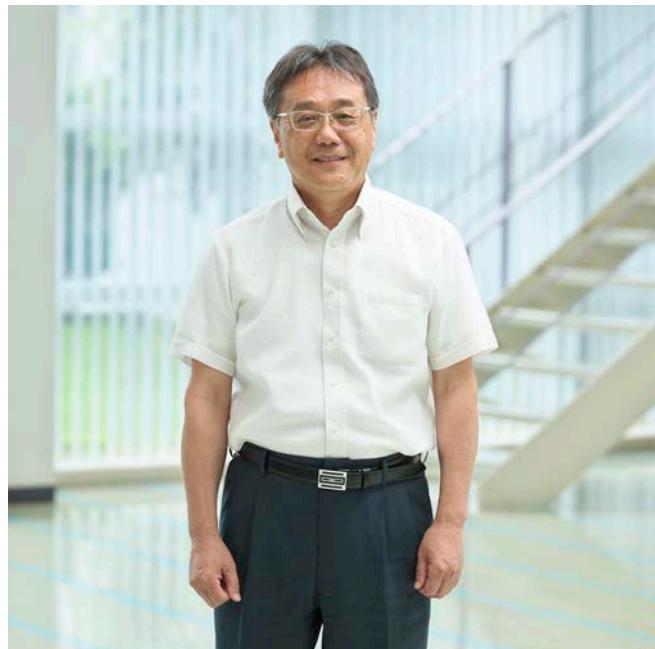
民間の試験者においては、試験におけるコストとデータの信頼性を両天秤にかけたジレンマが悩ましく、普及が進まないことも四角目氏は指摘する。だが、こういった現状は、トレーサビリティを確保できる試験データの重要性が人々に認知される過程の一つの「段階」ではないだろうか。その証左に、グローバル化の進展の中、省庁をまたいだ「知的基盤整備計画」の推進に見られるように、JCSSの整備により各省庁間でも使用されるなど確かな歩みを進めているのである。

そう考えると、未だ問題の残るこの現状は前向きな「パラダイム・シフト」だとは考えられないだろうか。それは、標準物質、試験データの普遍性、あるいは信頼性のある「数値」とは何であるのか、というような「化学分析」を取り巻く、多くの重要なテーマ、あるいはそれに対しての人々の「認識」のパラダイム・シフトである。技術革新や制度の整備を支え、後押しする人々の「意識」、「認識」が変わろうとしているのだ。

CERIが逆境にひるむことのない、頼もしき「プロフェッショナル」である限り、この「パラダイム・シフト」の前向きな歩みは続いていくだろう。冒頭の四角目氏の言葉、

「CERIの存在価値」はこの化学標準の変革期の現代、今後いっそう高まっていくに違いない。

2. 現象への「想像力」と、世界への「広い視野」を持つこと



Takeshi
KONDO
一般財団法人化学物質評価研究機構
常務理事・高分子技術センター長
近藤 武志

「様々な現象を数値化していくことが、我々の仕事です」 「いま使っているものが、どこから来て、そしてどこへ行くのか」

そう話すのは、化学物質評価研究機構・常務理事および高分子技術センター長を務める近藤武志氏である。高分子技術部門は、戦前、国家統制品であったゴムの品質検査・証明に始まり、今ではゴム・プラスチックに加え生分解性プラスチック、カーボンナノファイバー、セルロースナノファイバーに至るまで、様々な「高分子材料」を手がける部門である。依頼された材料を分子レベルで試験検査・証明し報告書を提出する「事業」に加え、様々な高分子材料の開発・研究を行う中で、近藤氏が言う「現象を数値化する」とはどのようなことなのだろうか。

「材料・製品には、特性というものがあります。硬さ、滑りやすさ、摩耗しやすさ、韌性、耐熱性、耐寒性、絶縁性、導電性…。そういった特性をどういった『数値』に置き

換えて、依頼者様に提供できるか。それを考え、その試験方法を選択することが、我々の大きな仕事になります」。あらゆる材料・製品の特性を「数値」として「把握」し、分析結果を報告すること。それが高分子技術部門の仕事である。依頼の中には、「数値化」を要求する特性・項目があらかじめ含まれている。だが、その要求される特性・項目もこちらで考えなければならない場合も多いと近藤氏は話す。

「あらゆる特性は、エンド・ユーザー様にどう使われるのかで変わってきます。そして時として、想定外の特性が要求される場合があります。それが『製品事故』につながるのです」。

近藤氏は「排水管のパッキン」を例に出す。

「製品事故」と想像力

排水管のパッキンとは、管同士をつなぐ、「つなぎ目」のゴム製の部品である。大抵の場合、依頼者の要求項目は「硬さ」、「復元率」、「耐久性」といったものになり、それぞれの要求項目に応じた「圧縮永久歪み」、「耐水性」、「吸水性」などの数値を求め、報告することが求められる。ここで「耐水性」、「吸水性」が挙がるのはエンド・ユーザーの一般的な使用に際して「排水管なので水に触れる」という想定がなされているからである。

さて、こうした分析に基づいて製品化されたパッキンがここにあるとして、次のような使用例はどうだろうか。

たとえば、あるマンションでユーザーが塗装用のシンナーやラッカーを排水口へ流したとしよう。ゴムと溶剤の非常に混ざりやすい性質ゆえ、パッキンは溶剤を吸収していき、膨潤を起こし、結果的に水道管のつなぎ目に隙間が空いて「水漏れ」を起こす。「製品事故」の発生である。

塗装用のシンナーやラッカーのような卑近な例を上げずとも、もっと身近な例もある。たとえば調理用の天ぷら油が排水口に流されて、U字管内で滞留したとしたら。同様の膨潤がパッキンに起きて水漏れが起こる。

「事故というのはそのようにして起こるのです」。

そう、近藤氏は述べる。つまり、エンド・ユーザーの想定使用項目の中に「耐溶剤性」あるいは「耐油性」がなかつたため、想定外の使用に対して製品が対応できなかつた結果、それが「製品事故」なのだ。

「依頼者様の想定に対して、その外の想定項目のご提案をできるかどうか。それがその試験所、研究所のレベルが高いか低いか、というところに繋がってくるのだと思います。ISO規格でも、クライアントだけでなく、カスタマーがその恩恵を受けられるかを考える、という概念がありますけれども、まさしくそれと同じところだと思います」。

その製品がどういう使われ方をするのか、依頼の範囲を超えた「想像力」を持ちうることができるかどうかが、事故を未然に防ぐための試験として大変重要な要素だという。

近藤氏は言う。

「だからウチの若い人には、依頼者様だけを見ないで、その製品がその先、どういう使われ方をするのか、ということは必ず打ち合わせの中に入れるようにと言っています」。

世界に対する「広い視野」

「『いま使っているものが、どこから来て、そしてどこへ行くのか』を考えてほしいと思っています」。

これは近藤氏に環境問題に対しての考えるところを伺った際の言葉である。近藤氏は「タイヤの摩耗粉」を例に出す。「たとえば、自転車・自動車のタイヤはどこから来たか。タイヤはゴムですから、ゴムの木からゴムを取ってきたんだろうと、そこは皆さん想像がつくと思います。では買ったタイヤを使って摩耗して、減ったから新しいのに換える。そこで立ち止まって考えてみて欲しいのが、『じゃあ、減った分のタイヤはどこへ行ったのか?』ということなのです」。

減った分のタイヤ、とは路面との摩擦で削れたタイヤである。言ってしまえば「消しゴムのカス」と同じものだが、車というものが全て地面との摩擦によって動いていると考へると日々世界で生まれる「タイヤのカス」は如何程か。これはマイクロプラスチック問題の大きな原因になっているとも言われる、避けては通れない問題である。

「考えてみれば、削れたタイヤは、路面に落ちて川に流れて、海へ行くとわかる。何も考えなければ、現象として『タイヤが減った』、これで話が終わるわけです。けれど

も、タイヤは消えて失くなっているわけじゃない。タイヤもそうですけど、全てのものにおいて『最後はどこへ行くのか?』ということを考えれば、自ずと環境問題というところに話はつながってくると思います」。

近藤氏の言う「減ったタイヤの行方を考える」とは、あらゆるもの自分の使用の意識の範疇だけで考えず、必ずどこからかやってきて、必ずどこかへ行く、という前提のもとで考えるという広い視野の話であった。言ってしまえば、そういう視野を持つことこそ、最も本質的な意味で「環境意識」を持つということなのかもしれない。

「モノを燃やすことだって同じです。消えて失くなるわけじゃない。燃やせば、ふつう水と炭酸ガスと、あとは必ず灰が出来ます。じゃあ、『その灰はどこへ行くのか?』と。コンクリートに混ぜて再利用されることもあれば、埋立地に行くこともありますよね。では埋立地へ行ったら?海水に晒されて、溶け出でます。じゃあそれは結局海へ行くのでは?と、そういうことです。別に、それでどうする、どう行動に移す、というのは別の問題ですが、誰でも考えることはできます」。

考えてみれば、我々の「使用」を終えて、「消えて失くなる」ものなど一つとしてない。だが我々は、それがひとつたび意識の外に出てしまえば、「消えて失くなったことと同じ」と考えてしまう。それが重大な環境問題を生み出すことの一因を担っていたことは言うまでもないだろう。

思えば、「製品事故を防ぐ」という話の中で何度も出てきた、「製品がその先、どのような使われ方をするか考えて欲しい。」という想像力の話も、この「最後はどこへ行くのか？」という広い視野の話と同じである。近藤氏の話に通底しているのは、常により広く、より外へ想像力と視野を持つという意識・姿勢である。現象を「数値化」するという高分子技術部門の仕事を考えると、この意識は頷ける。

現象を「数値化」することとはすなわち、純粋な「現象」を意識可能な有限個の特性に落とし込むことで、把握可能な数値という形態で表現するということなのだ。パッキンの例同様、その有限個の特性には時に「想定外」があり、

「意識外」がある。そしてそこに対して絶えず注意を払い続けることは、常に慎しく謙虚に「現象と向き合う」ということなのだ。そしてその姿勢は環境問題への意識へつながっていくのである。

「高分子はさまざまな方向へ行くと思います。限りなく液体に近い状態のもの、木材・金属・セラミックの性質に近似したもの、現時点で我々が想像することさえできないような特性のものも生まれるかもしれません。CとHの繊維状の樹脂を固めて“木材状”にすれば『木材を作る』なんてこともあるかもしれません。あるいはカーボンナノチューブが送電線で実用化されれば重量が今の10分の1になって軽トラで運べるようになるかもしれません……」。

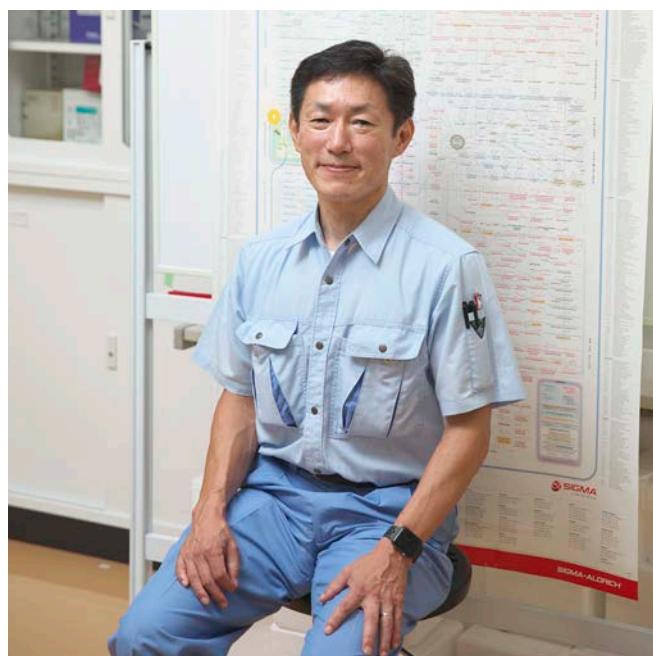
近藤氏の抱く高分子材料の未来はどこまでも果てしない。高分子技術部門の持つ「想像力」、そして世界への「広い視野」のことを考えると、それら未来は全てのエンド・ユーザーと、彼らを含めた環境全体が共に等しく恩恵を受けるような形で、近くやってくるのに違いない。

環境技術部門

環境技術部門の始まりは昭和47年にさかのぼる。当時の公害問題に対応した「環境測定」にはじまり、製品中の有害物質といった「規制」に関わる測定へと展開して来た。今日では人の寿命・長寿といったライフサイエンスの領域へと歩みを進め、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスといった「オミクス事業」に、人間の体内のあらゆる数値を測定することで、参画している。

その、「オミクス事業」の展開について、CERI東京事業所環境技術部技術課、主管研究員である山中秀徳氏に話を伺った。

3. CERIのオミクス科学の日進月歩とともに



Hidenori
YAMANAKA

一般財団法人化学物質評価研究機構
東京事業所 環境技術部
技術課 主管研究員・工学博士

山 中 秀 徳

「有害なものだけを考えるのではなく、良いもの、人々に恵みを与えてくれるものを探すこともオミクスには出来るのです」

そう話すのは化学物質評価研究機構、東京事業所環境技術部 技術課、山中秀徳氏である。

CERIのオミクス事業の歴史は、40年ほど前にバイオサイエンス分野での環境ホルモン等の事業を安全性評価研究所が行っていたことに始まる。2000年ごろにオミクス分野が勃興すると、このオミクス技術を化学物質の安全性、とりわけ発がん性の評価をオミクス解析によって行おうというNEDOプロジェクトに参入することで、本格的にCERIにおけるオミクス事業が始まったという。

「発がん性の評価をより短い期間で行おうというのが問題意識でした。当時、マウスに投与することで物質の発がん性を評価するのには2年間かかり、期間の長さもあって、費用も一つの物質あたり数億円かかりました。これがオミクス解析を用いると、28日間で終わる。しかも、遺伝子発現レベルまでデータがわかるということだったのです」。また、AI・Deep Learningを用いることで網羅的にデータを扱うという点も重要だと山中氏は述べる。

「ゲノム、プロテオーム、メタボローム。いずれにも『網羅的』、『総体』という意味が含まれています。ゲノム(genome)という言葉は、『gene』(遺伝子)と『ome』(総体)という言葉を組み合わせたものです。つまり、『遺伝子総体』なのです。そして、この『総体』、『網羅的』という点が重要です。網羅的にデータを取り、学習させることで未知の物質の性質に関する予測を立てられるようになります。予測率は90%を超えます。けれどもその予測が何に基づいた予測なのか不明な点が多いので、予測結果を用いるのが困難だという問題も現時点では抱えています。『網羅的に取ったデータをどう扱っていくか』がとても大事なのです」。

オミクス事業の次の四つ、ゲノミクス・プロテオミクス・メタボロミクス・リピドミクスはそれぞれ、遺伝子・タンパク質・代謝(物)・脂質を解析の対象としているものだが、その解析そのものが「網羅的」である。否、解析技術が近年飛躍的に向上したことで「網羅的」に解析できるようになった、と言う方が正しい。

例えばゲノム解析にしても、30億塩基対あるヒトゲノム解析は2000年に完了しているが、始まった当初、1990

年頃では、その解析に1,500年から2,000年の期間がかかると言われていた。これが意味するのは網羅的な解析が「ほとんど不可能」だということである。だが、コンピュータの性能の向上など、近年のめざましい技術革新によって、今では次世代シーケンサーによって30億塩基対のヒトゲノムは2週間で解析が可能だ。

「DNAシーケンサーの処理は飛躍的に高速化しました。方法としては『電気泳動法』という40年前、1980年代と変わらないやり方で、現在は『キャピラリー電気泳動』を用いています。やり方は同じですが、コンピュータの処理速度と容量の飛躍的向上の賜物なのです」。

高速化によって、解析の単価も大幅に下がり、今では個人のレベルでゲノム解析も行える時代となったことは、わずか三十年前の「ほとんど不可能」だった状況を鑑みると、凄まじい。

「ゲノムの解析が網羅的に完了していることは、プロテオーム解析においても非常に有意味です。タンパク質は発現した遺伝子から翻訳されるため、参照が可能なのです。これまでタンパク質を解析することそのもののハードルがありましたが、ではそこはクリアしたと。でも、アミノ酸配列が分かったところで『さてこれは何を意味しているのだろう?』となる。ここで遺伝子の解析データを参照すると、タンパク質総体の解析が飛躍的に進展するということなのです」。

網羅的解析が完了していることのほかに、ゲノム解析とは「感度の高い」解析なのだと山中氏はコロナ禍における「PCR検査」を例に話す。

「COVID-19の『PCR検査』は、実はDNAの解析なのです。コロナウイルスのDNAを増加させて、解析しているのです。この『增幅させる』という性質によってPCR検査は感度が高い。けれどもタンパク質は『増やせない』のです。コロナウイルスの『抗原検査』の信頼度が低いという話がありますが、あれはタンパク質の解析だからなのです。そのため、PCR検査と比較すると感度が低い解析となります。でも、増やせないタンパク質を網羅的に解析したい、というときに参照物として『感度の高い』DNAの解析結果が大きな助けになるという訳です」。

事業としてのオミクス

CERIの事業としては、疾患や薬効のマーカー探索試験や、化学物質の生体に対する安全性の解析試験を依頼主より受託する形で行なっている。上述の四つのオミクス事業のうち、環境技術部が行なっているのはプロテオーム（タンパク質総体）解析、メタボローム（代謝物総体）解析、リピドーム（脂質総体）解析である。いずれも、質量分析装置を用いた微量分析による解析が行われるため、環境技術部が担っており、それ以外のゲノム解析は安全性評価研究所が担当している。

がんなどの「疾患マーカーの探索試験」の事業では、がん細胞と正常な細胞のプロテオームを解析する。それにより、がん細胞特異的に発現しているタンパク質や発現とがんの進行度との関連性を解析可能な因子を特定するのである。

化学物質の安全性の解析試験は、ある化学物質を投与することで、その物質が人体にどのような影響を与えるのかを解析する。

「いずれの解析にしても、用いるのは実験動物や培養細胞です。その理由は『帰納的』な解析を行わなければならない、というところにあります。人から採取した血液等のサンプルでは、年齢、性別、人種、生活習慣による個人差がありますが、培養細胞はおよそ均質です。そのため細胞内で惹起されるさまざまな事象について普遍的に解析することが可能なのです。還元的方法に基づくバイオロジーを用

いて影響が未知の物質を解析することはできないため、『帰納的』とはその意味です」。

二つ目の化学物質の安全性の方面で言えば、安全性の調査のほか、薬の発見や薬効の調査といったところも依頼としては多くなるという。

「ご依頼者様は大学、研究所にはじまり、食品会社や製薬会社といった企業様も多いです。健康食品に有効な成分を探したいといったご依頼まであります。我々は網羅的な測定技術を持ち、それを使うことができるというだけで、それをどのように用いていくかについては、こちらからのご提案も含め、ご相談させていただくという形になります」。

山中氏の行う事業・研究の一つが薬品中の不純物のプロテオーム解析であるという。これは不純物の解析にオミクス解析技術を適用したものである。

「コロナウイルス関連でも、抗体という言葉を耳にされる機会が増えたかと思いますが、『抗体医薬品』は動物の細胞を用いて作るものあります。そのため、その動物細胞のタンパク質などが混ざっていると思わぬ副作用を招くことがあり、その不純物を解析するのです。『抗体医薬品』の製造工程で不純物は徹底的に除去されており、製品中に含まれる動物由来の不純物は極めて微量なため、タンパク質が不純物の場合には高感度なプロテオーム解析技術を、脂質であればリピドーム解析を用いることになります」。

科学技術の進歩の速さと CERI

今後の展望について、山中氏に伺った。

「世の中の進歩が本当に加速しているということを感じます。自分が学生の頃は研究を進める際に受託試験に外注することなどあり得ませんでした。ですが、今は世の中の進歩がめざましく、試験や解析は日々高度に複雑になりつつも、高速化によってコストも下がっている。大学などの共有機器では、実施するのが困難なほど解析は高度になり、また機械自体の進歩もめざましい。そして、外注コストも低くなっている。今後、より進歩が加速していくことを考えると、受託試験を上手に利用することが生産性の高い研究をスピーディーに進めるために必須になり、受託試験の需要は高まっていくと思います」。

科学技術の飛躍的な日進月歩は、受託試験による CERI の活躍の場を大きく広げていくだろう。そのような中で今後、CERI が目指していく像について山中氏は次のように語った。

「従来からあるのは、何か特定ターゲットの有害物質若しくは有害性と関連のある生体分子を定量分析するやり方でしたが、今オミクスで行われているのはノンターゲットの網羅的分析です。つまり、悪いもの、害のある激しい影響がある物質のみを考えるのではなく、網羅的な解析結果を帰納的に解析することで、より穏やかな影響=即ち体に良いもの、恩恵を与えてくれるものを見つけていく』ことができるのです。この二つの性質の分析をうまく融合（コンバージェンス）させて、CERI 独自の視点を目指せるのではと考えています」。



高分子技術部門

高分子技術部門の歴史は大正時代に遡る。当時の国家統制品のゴムの品質・特性の検査・証明を行なっていた統制組合から、戦後の輸出検査法のもとで輸出ゴム製品の検査・証明を行なっていたゴム製品検査協会を前身とし、現在ではゴム・プラスチック等の高分子材料、および製品の化学分析・分析試験・品質管理・品質検査・事故調査を行なっている。具体的には、生分解性プラスチックやセルロースナノファイバー・カーボンナノファイバー、耐候性試験などの分野にまたがって、事業・研究を行なっている。

生分解性プラスチックのトピックについて CERI東京事業所高分子技術部技術第二課長、菊地貴子氏、セルロースナノファイバーおよびカーボンナノファイバーのトピックについて東京事業所高分子技術部技術第一課長、近藤寛朗氏、材料・製品の耐候性試験（超促進耐候性試験）のトピックについて CERI東京事業所高分子技術部技術第五課長、伊東寛文氏にそれぞれ話を伺った。

4. イデオロギーと環境問題—プラスチック問題の本質とは



Takako
KIKUCHI
一般財団法人化学物質評価研究機構
東京事業所 高分子技術部
技術第二課長・工学博士
菊地 貴子

『プラスチック＝悪いもの』というイメージが形成されているが、それこそ問題の本質から遠ざかるもの。海洋プラスチックごみ問題とマイクロプラスチック問題は全く別の問題です」

そう話すのは、化学物質評価研究機構（CERI）、東京事業所高分子技術部 技術第二課長、菊地貴子氏である。

近年、巷でもよく聞く「マイクロプラスチック」という言葉。聞けば、マイクロプラスチックは、近年関連論文数も飛躍的に上昇、各種専門誌でも頻繁に取り上げられる注目のテーマなのだという。対して、「海洋プラスチック」と聞いて浮かぶのは、釣り糸に絡まって自由を失い、無惨な最期を遂げた海鳥の写真や、ウミガメ、鯨などの

海洋生物の死体の胃袋の中から未消化のキャップやポリ袋などが大量に見つかった等のトピックである。

だが、この二つが異なるテーマであることをどれだけの人が認知しているだろう。これらを「プラスチックの問題」と一括りにする間違った認識が人々の間に浸透していると菊地氏は警鐘を鳴らす。さて本記事では、マイクロプラスチックと海洋プラスチックごみ問題、それぞれの問題の所在を明らかにすることで、問題の本質に迫りたい。

CERIと生分解性プラスチックの歩み

生分解性プラスチックとは微生物によって分解されるプラスチックである。二酸化炭素と水という分子レベルまで分解されることで、最終的に自然界へと循環していく性質を持ち、海洋をはじめとした自然界へのプラスチックの投棄が問題となる現代、関心の高まる分野である。

そんな生分解性プラスチックの評価とCERIの歴史の始まりは20年前ほど前に遡る。菊地氏は当時を振り返る。「2005年『愛・地球博』で『地球に優しい万博』というものが話題になりましたが、あの頃は生分解性が産業界で流行になった年代でした。それで生分解性プラスチックの識別表示で『グリーンプラ（現生分解性プラ）』というシンボルマークができました。すると、シンボルマークを付与するにあたって、生分解性プラスチックと生分解とそうでないものを識別しなければならないと。それで、その識別試験（生分解度試験）の開発・試験機関として携わったのが始まりになります。」

だが、当初さまざまな機関が参画していた生分解性プラスチック分野だったが、徐々に下火になる。当時、生分解性プラスチックは「聞こえ」は良いものの、コスト的に高く、また成形加工が難しかったという点から市場参入のハードルが高く、多くのメーカーが撤退した。

ここで、あらゆる研究において、「流行」と「採算性」があると菊地氏は語る。

「採算性は低かったのですが、CERIは第三者機関ということで残って研究を行いました。農地のマルチフィルム等のメーカーが開発された材料を堆肥（コンポスト）や土壤に混ぜて問題なく生分解するかという評価試験を続けてきました」。

グリーンプラの識別表示制度に携わり、他の一般の試験機関が撤退する中で研究を続けてきたことは近年の活動につながっていると菊地氏は話す。

菊地氏は生分解性プラスチックにつながる「海洋ゴミ問題」の国内での潮流が直近で急速な変化を迎えていると指摘する。

「日本は海洋ゴミ問題では、ヨーロッパなどの環境先進国にかなり出遅れています。2018年にカナダで開催されたG7において、海洋プラスチック憲章に署名しなかったのは、米国と日本だけでした」。

だが、潮流は2019年を機に大きく変わることとなる。その年開催された大阪サミットにおいて、当時の安倍首相が2050年までに海洋ゴミ汚染をゼロにする『G20大阪ブ

ルー・オーシャン・ビジョン』を提案したのである。この年、6月・7月を機に大きく潮流が変わり、各機関が海洋ゴミ問題に取り組み始め、さまざまなプロジェクトが進行し始めたと菊地氏は話す。

「2019年6月には、経済産業省と環境省主導で『海洋生分解性プラスチック開発・導入普及のロードマップ』が策定され、本格的に動き始めました。さらに、昨年2020年からは現在実現不可能なことに挑戦的に取り組んでいこうという、『ムーンショット型研究開発制度』が内閣府主導で始まり、その中の目標のひとつ『2050年までに、地球環境再生に向けた持続可能な循環資源を実現』の中にも『生分解のタイミングやスピードをコントロールする海洋生分解性プラスチックの開発』が盛り込まれております。我々はそういったところに参画させていただいているところです」。

「ムーンショット型研究開発制度」の中で、高分子分野の権威である東京大学・伊藤耕三教授をプロジェクト・リーダーとした研究開発には、東京大学、九州大学をはじめとした企業を含む19もの機関が参画しており、菊地氏らは東京大学の再委託機関として参画しているのだという。

「具体的には二つあります。まず一つ目が、非可食性の原料を用いたバイオベースのポリマーを開発するということ。これはカーボン・ニュートラル貢献へと繋がるポイントになります。二つ目は『マルチロック型』というもので、これは使用時には強靭な機能をもたせておきながら、自然界での何か複数の刺激が重なると分解が始まるというものです」。

菊地氏によれば、この「マルチロック型」とは今までの「生分解」とは異なり、オンデマンド型の環境分解機能を付与したものなのだという。

「生分解性プラスチックは微生物によって分解が進みます。先程の農地用のマルチフィルムでしたら、土壤やコンポストの中の微生物が分解するわけです。それに対して、『マルチロック型』は生分解とは違って、熱、光、塩濃度といった自然界の条件のうち二つ以上が満たされるとそれがトリガーとなって分解が始まり、その後最終的に生分解して二酸化炭素と水になるというもの。その条件についても試行錯誤中で、これが大変困難な、チャレンジングな開発のため、そういう意味で『ムーンショット型』と言われているわけです」。

また、これまでの生分解性プラスチック等の研究は、より良いものを作ろうという意識はあったものの、それが実

際にどれだけ人々の使用に受け入れられるかという「社会実装」の視点が低かった点を菊地氏は指摘する。だが、今回の「ムーンショット型研究開発」は、それが〈実際に使えるか〉、〈市場に受け入れてもらえるか〉という社会実装面にも重きを置いて進められている。その発想としては、新たなポリマー素材を作る中で、同時にその作られた素材が「社会・市場に受け入れられるため」に、安全性・分解性を〈市場にて受け入れてもらえるような評価方法によって〉評価していくというものであり、「そのために、私たちのような評価機関がお役に立てる」と菊地氏は話す。

「ムーンショット型研究開発制度」とともに菊地氏らが参画するのはNEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization/国立研究開発法人

新エネルギー・産業技術総合開発機構) プロジェクトにおけるISO規格化である。現在、海洋生分解性の分野のISO規格化はどうしてもヨーロッパ主導で進められており、日本は後手後手という現実があるが、ここで国がISO規格化として動き始めたのが、このNEDOプロジェクトである。具体的には、日本発の規格の作成や、現行の規格の問題点の修正・改善といったものであり、CERIとしては現状の問題を見つめ、今後開発していく材料に合わせた規格を作っていくこと、またそれに適した試験方法を見出していくことで、規格作成・開発のサポートを行っていくのだと菊地氏は話す。現状、生分解性プラスチックの分野は盛り上がりを見せ、菊地氏を含めCERIとしても大々的にその動きに参画しているそうだ。



見えづらい問題の本質

さて、冒頭のマイクロプラスチック問題と海洋プラスチックごみ問題であるが、いずれも「海の問題」ということで、これらは日本だけの問題ではなく世界全体の問題である。この二つの問題を一括りに「プラスチック問題」として、プラスチックに対して否定的な風潮が人々の間に広く浸透しつつあるのが現状である。まず、この二つが全く性質を異なるものだということを踏まえた上で、それぞれの問題がそれぞれの特性と困難を抱えており、それゆえに「根深い」ことを菊地氏は指摘する。

「マイクロプラスチック問題に関して言えば、人類がこれだけ日々、プラスチックに囲まれた生活をしているのですから、マイクロプラスチック問題は必ず出てくる。けれども、マイクロプラスチックが何をもって「悪」なのか、どのような影響を生態系に対して及ぼすのか、未だ真に評価されていないのが現状です。ただ単に調査してマイクロプラスチックが出てきました、というような不安を煽るような言説が横行していることも事実です」。

マイクロプラスチックにおいては、例えば、ヨーロッパでは、洗顔剤や歯磨き粉などに含まれる、回収不可能なスクラブ材は「意図的添加」ということで一部規制をかけているが、そういうものと、適切な廃棄をされず自然環境に捨てられたポリ袋やペットボトル等が海に流出して発生したマイクロプラスチック問題とは、区別されなければならないものの、混同されていると、菊地氏は話す。

菊地氏はこのマイクロプラスチック問題の「リスク」を考えるにあたって、思うところがあるのだという。

「『リスク』を考える際に、考慮しなければならない要件は『有害性』と『暴露量（摂取量）』です。どちらかが欠けても、リスクを考えることはできません。『有害性』で言えば、マイクロプラスチックの生態毒性（安全性）をきちんと評価していない、科学的エビデンス自体が圧倒的に不足していることは問題です。では、量の問題はというと、日本は下水処理がきちんと行われているので、下水経路でのマイクロプラスチック流出はある程度抑えられてい

ると。では自然環境に投棄されたゴミなど、下水を通らない経路については、調査はしているものの、経路の洗い出しや実態量の把握は未だ完了していないのです」。

一方の海洋プラスチックごみ問題については、その「事故」性について鋭く指摘した。例えば冒頭あげた、釣り糸に絡まってしまった海鳥や、ストローのプラスチックの誤飲などの例について、菊地氏は「それらは、ごみ処理の失敗による事故なのです」と述べる。

「事故が起きた。だから、プラスチックはNG、という今の風潮には違和感を感じます。例として適切ではないかもしれません、例えば、クルマの事故が起きたらといってクルマの使用はNGとはなりません。事故には必ず原因があって、それは法規制を守らなかったことだったり、事故を起こす『状況』みたいなものだと思うのです。では、その後者に対しては、現在の技術を駆使して、自動ブレーキをつけたりだと、センサーをつけたりだとして対応しようとする。それがひとつのやり方だと思うんです。

海鳥やウミガメの例で言えば、あの写真でプラ問題に対する社会の意識に動きが生まれたことには意味があります

第三者機関として

研究・開発には「流行」や「注目のトピック」があり、またそこには研究の「採算性」があると菊地氏は話す。思えば、プラスチックも、そのような「流行」の波に翻弄されてきた。だが、そのような状況だからこそ、「第三者機関」としてのCERIでの活動に意味があると菊地氏は今後の展望を語った。

「第三者機関として、『生産性』『採算性』に見合はずとも、本当に必要とされている研究ができると感じています。社会においてその研究を必要としている人の数の多い・少ないに関わらず、誰かが必要としている分野に対して、あくまでサイエンティフィックにデータと向き合って、その解決のお手伝いができるのです」。

が、別の意味ではあらゆる混乱を生み、〈プラスチック＝悪〉の図式を植え付けられてしまったと思います。海鳥やウミガメの、ああいった『事故』が起きた原因是『人類がプラスチックを使ったから』ではなく、『正しい使い方・回収を行わなかったから』です。そこは回収やリサイクルシステムの整備・構築をすることで対応するべきだし、事故を起こす『状況』に対しては、例えばムーンショット型の研究開発が取り組んでいるように、プラスチックに分解等の『新しい機能』を搭載させることで、事故になる『状況』を回避しようと。クルマの改良と同じです。これがプラスチック問題のあるべき向き合い方だと私は思います」。

我々が不必要的我慢や無理をしないで済むやり方で、環境問題に取り組んでいくことが、実は実現性と持続性を考える上では、とても大切なことだと菊地氏は話す。

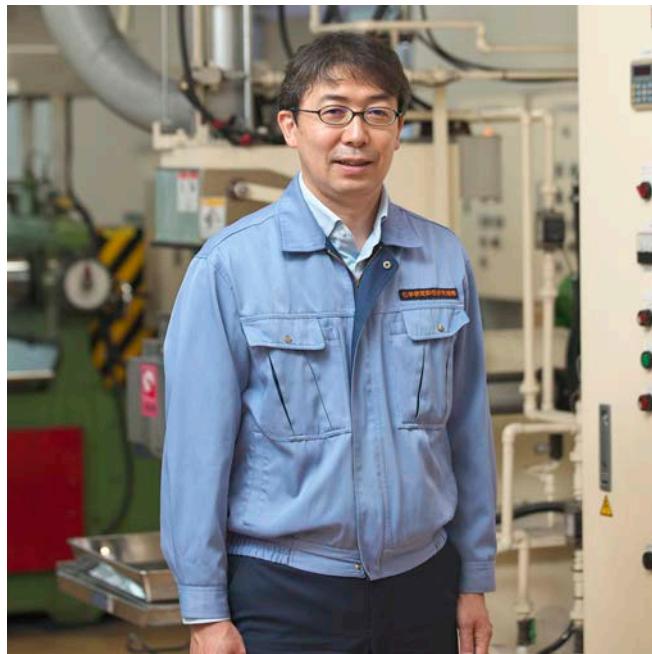
「環境問題は、例えば《プラスチック＝悪》のようなイデオロギーと結びつきやすいもの。割り箸も、一昔前まではNGでしたが、今はそうではない。消費者の皆さんにはそういうイデオロギーに振り回されずに、本質を見極めて、プラスチック問題、強いては持続可能な開発目標SDGSに向き合ってほしい」。

「環境問題」の研究には「流行」や「採算性」があり、またあらゆるイデオロギーと結びついて本質が見えづらい傾向にある。時代に翻弄されることなく、あくまで真摯にデータと向き合い続けることの難しさがそこには表れている。だが、菊地氏の述べる通り、「本当に必要とされている研究」は今も確実に存在し、また日々それらは生まれ続けている。

まずは、プラスチックの不運な汚名が拭われ、問題の本質が社会の中で浮き彫りになり議論されることを祈るばかりである。ムーンショット型の研究開発も含め、CERIの関わるさまざまな仕事の真価が明らかになる日も遠くないだろう。



5. 材料の運命—開発と消費とその後



Hiroaki
KONDO
一般財団法人化学物質評価研究機構
東京事業所 高分子技術部
技術第一課長・工学博士
近藤 寛朗

「『材料の運命』はどうなるのか、ということを考えます。モノが作られ、消費され、劣化して、さてその後、どんな運命を辿るのか、ということです。CERIはそういう考えることができる場所です」

そう話すのは、化学物質評価研究機構、東京事業所高分子技術部 技術第一課長、近藤寛朗氏である。近藤氏は高分子技術のうち、セルロース・ナノファイバー（チューブ）、カーボン・ナノファイバー（チューブ）を専門に研究を進めている。

カーボン・ナノファイバー、セルロース・ナノファイバー、いずれも「ナノ」という言葉に見られる通り、ナノサイズの直径を持った纖維状の物質である。軽量で高強度な性質から、さまざまな高分子材料に対してフィラー（充填材）に混ぜて用いられ、さまざまな性質を付与することができる。カーボン・ナノファイバーで言えば、高い力学強度、導電性があり、セルロース・ナノファイバーで言えば、こちらも高い力学強度を持ち、またバイオベースであることからカーボン・ニュートラルに繋がってくるという側面もある。

「カーボン・ナノファイバーは、常温常圧では凝集する性質があります。けれども、それだと、カーボン・ナノファイバーの強度や導電性といった特性がうまく出てこない。それでカーボン・ナノファイバーを『ほぐす』というプロセスが重要になってきます。ただ、『ほぐす』と言っても凝集した分子を細かく、細かく分ければいいという訳ではなく、『分散をコントロール』することになります

す。つまり、要求される特性とその分散レベルがうまく出るような『適切な分散状態に制御』することです。それが私の研究の中心になっています」。

素材の特性の元となるファイバーの分子の「分散」をコントロールすることで、全体の特性をコントロールしていくという考え方は非常に興味深い。ここに、CERIの「数値」や「化学分析」の領域はどのように関わってくるのだろうか。

「私の担当部署は『成形加工』というところになります。業務として行っているのは、お客様から材料をお預かりして、ゴムやプラスチックなどを『試作』し、出来上がったものをテストケースとして『分析』し、完成物を含め分析結果をご報告することになります。実際に素材を『試作』することと『分析』することを一緒に対応しているところは、特にCERIのユニークな点なのではないでしょうか」。近藤氏によれば、「試作」と「分析」を一緒に行なう点では、「数値」を出していくことと密接な関係を持っているのだという。

「同じ材料で作っているにも関わらず、出来上がりを分析すると数値がばらつくことはよくあります。作る際の条件が違うからなのです。材料は『安定した加工工程』で作ってはじめて、安定した数値を持つのです。すると、一口に

分析と言っても、分析だけを考えていられないわけです。ものを作る過程を知らないと難しい。ある完成された素材を分析してください、と言われても、その素材がどのように作られたか、どのように使われ、材料は何か、そういうことを考えてはじめて、「数値」を出せるのです。それは、その素材が依頼主であるメーカーの手に渡った後で、彼らがその素材を「どう作っていくか」というところに重きを置いているということである。サンプルを単に分析したところで、叩き出される数値は「一例」に過ぎない。どのように作ったから、成果物からこのような数値がでる、というような、生産全体のプロセスを考慮した「因果関係」を分析していると言ってもいい。

「例えば、加工工程のなかで熱や圧力が加えられる。すると物質は変化してしまう。ある物質に、どういうプロセスが与えられると、どういう物質へ変化するのか。そういうデータベースを豊富に持っているのは我々の強みであり、他の分析機関にはない点だと思います。言い換えれば、『答えのわかっている物質』のデータのストックをたくさん持っているということです。我々の歴史は70年ほどありますから、その蓄積にもなかなかのものがあります。そういう成形プロセスを知っているので、完成品をプロセスの前段階へ前段階へとトレースしていくことが可能になります。そして、それは分析を進める上で非常に有益な点になります。」

先に述べた通り、依頼主から預かった材料から試作するというところは重要な「業務」であるが、出来上がった完成品の「数値」・「分析結果」と製作段階との密接な

因果関係を伝えるという意味で、CERIはその試作時のデータおよび、製作におけるさまざまな方法まで、全て依頼主に報告するのがスタンスなのだという。

「我々はメーカーではありませんし、財団法人、公的な立場という意味からも、皆様のお役に立たなければという思いで業務を行なっています。製作工程の方法であったり、数値であったり、さまざまな情報を惜しみなく使っていただいて、いい商品を作っていただき、また特許も取ってもらえば、と思っております。それが我々のスタンスです。」

材料の開発、分析の依頼は、化学メーカー、材料メーカーのほか、自動車メーカーや電機メーカーなど、ほぼ全ての産業と関わっているとのこと。それには一般的に民間のメーカーでは、研究・開発がしにくくなっているという現状が背景にあると近藤氏は指摘する。コンプライアンス上の問題もあり、社内の試験場で各種試験を行うことが難しくなっているのだという。

また、評価の偏りがない中立機関としての側面を生かして、規格に携わる仕事も多いという。近藤氏はゴムのJIS規格、ISO規格の作成に関わってきた。

「標準規格は、試験方法とセットなることが多いですが、使用者でもなく、提供者でもない中立な立場で試験を実施する機関として、標準規格の作成に関わっています。国際標準化戦争という言葉がありますが、多くの規格が日本から提案されるよう、国や産業界の方々と協力して、一緒に開発しております。」



ナノファイバーのこれから——『死の谷』を超えて

冒頭でも紹介した、近藤氏の研究の中心でもあるファイバーだが、これら材料の現状と行方について、近藤氏の考え方を訊いた。

「カーボンナノチューブに期待されている用途は、燃料電池やキャパシタ等の電池、半導体デバイス、自動車、建築材料など多岐にわたります。また、これからますます広がっていく電気社会を担っていく材料だと思います。

セルロース・ナノファイバーで言えば、これは日本が木材の豊富な土地で、利用可能な間伐材も多くあることから木材の有効利用ということで始まりました。自動車の金属に代わる部品として、代替が検討されています。こちらも軽いので、車体が軽量化され、低燃費化となることが期待されています」。

だが、先に述べた通り、凝集して安定するその性質上、「ほぐす」あるいは「分散をコントロールする」ことには大きなエネルギーがかかり、生産エネルギーは高くなってしま

う。当然コストが大きくなるため、材料としての浸透率はあまり伸びてこない現状があるという。「工業界では『死の谷』という言葉があるんですが、例えば、研究段階で大きく注目された技術や材料がある。でも、これが工業化されて製品の中に組み込まれていく間には大きな隔たりがある。多くの技術や材料は、この隔たりの間で落ち込んでしまう。これが『死の谷』です。これが大きいのです。カーボンナノチューブはこれを超えたかな、という感じだと思います」。

以前、塩化ビニール樹脂には安定剤として鉛が用いられており、住宅にはアスベストなどが用いられていたが、いずれも現在では規制されている。環境や人体への影響は無視できないが、安価でかつ性能も良かったそれらの材料に代わる材料を考える上で、「コスト」は無視できないと近藤氏は述べる。「死の谷」とはそういった新しい材料の開発と、その浸透における「ジレンマ」を表している。

『材料の運命』はどうなるのか

「世界のタイヤ会社の老舗、フランスのミシュラン社が2050年までにタイヤを100%持続可能する目標を掲げ、取り組んでいます。これまで破棄されたタイヤは、粉碎されてチップとして道路の舗装に使われたり、燃やされて燃料として用いられていました。タイヤに配合されている材料を原料の状態へ戻す、というのです」。

このように、あらゆる製品について、生産され、消費された「その後」を考慮する動向は、現在世界でも徐々に活発化していると近藤氏は指摘する。

「CERIも基本的な考え方としては、その製品がどう使われ、どう消費され、そしてどこへ行くのかを考えるべきだと。そういうことを私は考えます。『材料の運命』はどうなるのか、ということです。私が担当する成形加工で新しい材料を開発すれば、その材料がどのように劣化していくのか、『耐候性試験』をはじめとした様々な環境における劣化を評価する技術がCERIにはあります。分解がどのよ

うに進むのか、『生分解性』を評価する技術もあります。あるいは環境技術部門や化学物質安全部門では、ある材料が生態系にどのような影響を与えるのか調べができる。他の部署と協力し合うことで、材料の開発だけでなく、その後のこと、「劣化」や「環境への影響」を同時に考えることができる。こういう多視点と広い視野を持つことができるのにはCERIの素晴らしいところだと思います」。ある材料・ある製品の開発から、その終わりまでをそれぞれの部署が分担して分析を行うことで、最後までその開発に「責任」を持つということなのかもしれない。いずれにせよ、その考え方は紛れもない、慎重かつ丁寧な「環境意識」に他ならない。機構全体としてそれを実現可能な仕組みを持つCERIは、現代の世界的な「環境意識」に並行して、大きな役割を社会の中で果たしていくだろう。



6. 材料の「未来の姿」をともに考えること—耐候性試験と転換期の現代



あらゆる素材、製品は時の流れとともに「変化」し、あるいは「劣化」する。これを現実の何倍もの時間のスピードで「再現」するのが「耐候性試験」である。今回はこの「耐候性試験」について化学物質評価研究機構、東京事業所高分子技術部 技術第五課長、伊東寛文氏にお話を伺った。

耐候性試験とは、もともと「答えがあるもの」というのが、基本的な考え方だったと伊東氏は話す。例えば、現実に10年間走行した自動車があったとすると、この現実の世界での10年間の経過の中で自動車には、塗装の色褪せや内装の故障など、さまざまな変化・劣化が訪れる。その「10年後に起きている現象」という答えに対して、10年間ではなく、もっと短い時間で再現しようというのが、耐候性試験の本質的な考え方なのだという。

だが、最近では違った意味合いで考えられることが増えたと伊東氏は話す。

「最近は耐候性試験を『未来予測的な意味』で考える方が多くなりました。例えば新製品が出た、それでこの製品の10年後の劣化した姿が知りたい、といったご依頼があります。でも、よく考えれば、その新製品の10年後など誰にもわからないわけですよね。なので、そこには『答え』はありません。10年後にわかる『未知の未来を予測する』ということですね」。

耐候性試験には、次の三要素がある。

一つ目は促進性である。これはどれだけ早く、短い時間で



その再現を行えるかであり、例えば現実の10年間は、条件次第では最速で1週間で再現できるのだという。

二つ目は相関性である。文字通り、現実での結果と、試験結果にどれだけの「相関性」があるか、ということであり、「いかに正確に再現されたか」という点でもある。

三つ目は再現性であり、これは同じ試験を行った時に、同じ結果が出せるか、ということである。例えば、屋外での耐候性試験の場合、北海道で行う場合と沖縄県で行う場合では、日照時間、太陽の高度(=光量)、紫外線量などあらゆる要素が異なる。また、僅かな差であっても、「促進」されることで結果としては大きくなる。この条件差を考慮しなければならないということである。

だが、この三要素のうち、「促進性」と「相関性」はトレードオフ的なものだと伊東氏は話す。

「より、正確な結果を求めれば、時間がかかるてしまい、より早く結果を求めれば、高い相関性を求めるることは諦めなければならない。この二つを含めた三要素全てを高い水準で保証する耐候性試験は未だありません。だからお客様のニーズを考えて、最適な試験とソリューションをお届けしなければなりません」。

伊東氏の業務、耐候性試験の業務は、依頼された試験を行うというものだが、それは依頼に対して最適な試験を提案するということに近いと伊東氏は話す。

「これまで行われた膨大な試験データの蓄積から、お客様が望まれる耐候性試験のイメージにぴったりのものをお

探しします。三要素のうち、どれを取り、どれを切るか、その塩梅によって最適な試験を一緒に考えていくのが私どもの大きな仕事のひとつです」。

依頼主のニーズは、例えば、一口に「劣化」といっても、それは様々だ。物性の低下、色の変化、表面の見え方など、あらゆる変化がある。依頼主の最も知りたい劣化が、そのうちのどれなのかということも勿論、考慮に入れなければならない。

「耐候性試験の中で、水を噴霧することで、雨による影響を試験するものがあります。それで最近、水の代わりに過酸化水素を噴霧すると促進性が上がる、という方法が出て来ました。これは酸化チタンを含む白い塗膜に対して、酸化チタンの光触媒作用により促進性が向上するもので

す。沖縄県における5年間を約1週間で再現出来るのですが、ただこのやり方ですと、表面の荒れ方については再現性が高いのですが、色の変化についての再現性は高くありません。それは過酸化水素の漂白作用のせいで白化してしまい、経年による黄変などが再現されにくくなるからなのです。つまり、この方法は表面の荒れ方を知りたい方には相応しいものの、色の変化を知りたい方には他の方法をご提案しなければならないのです」。

また、この方法は、酸化チタンを含む白い塗膜に対するデータはあるものの、例えばポリプロピレンやポリエチレンなどのその他の材質に対してはデータがない。そのデータ録りにも取り組んでいるという。



再現性の差の問題

また耐候性試験を行うための試験機の問題も考えなければならないという。各メーカーの試験機同士で、やはり特性差があるため、結果が変わって来るのだという。「電子レンジの600wで2分の結果が各メーカーで多少なりとも異なるのと同じです。電子レンジであれば2分だが、試験機は数週間から数年の期間となるため、結果の差は大きくなる。

この結果の差、つまり「再現性」は昨今の日本で、重要な問題になってきていると伊東氏は話す。「耐候性試験のニーズは大きな傾向として国ごとに差があるようで、例えば欧米は多少時間がかかるても良いので、再現性の高い結果を求める。これに対して日本は、より長期間先の結果をより早く知りたいというような、超促進性を求める傾向があります。

例えば今の建材は長いものだと50年保証のような長期保証を謳っているものがあります。これを従来の耐候性試

験で再現しようとすると試験期間が10年近くかかり、評価期間が長すぎて現実的ではありません。そこで日本では超促進試験を行って50年分を半年～1年で結果を出したりするケースがありますが、設置位置や機差など再現性のわずかな差がとても大きくなってしまうのです。電子レンジでも、2分でしたら微々たる差が、1時間としたら、大きな差になります」。

どの試験機が正しいというものではないが、CERIは銚子（千葉県）、旭川（北海道）、宮古島にある屋外曝露の標準試験場の結果との比較を行いながら、データ録りを進めている。

「でも、屋外曝露でも、2019年と2020年の一年では気候差が違うので、結果もやはり異なってきます。かなりファジーな分野ではあります。

試験機の選択、試験方法、期間含めて、最もお客様に有益な方法をご提案できればと思っております」。

パラダイム・シフトと CERIとしてのこれから再現性の差の問題

「有機材料を扱う我々としては、昨今よく言われておりますSDGsやエネルギー問題とは、密接に関わっていくと考えています。例えば、我々のお客様でご依頼をよく頂く自動車産業、あるいはサプライヤーメーカーですが、材料消費で言えば国内でも大変大きな存在です。エネルギー問題を考えると、今後電気自動車へと移行していく中でホースもベルトもほとんど不要になり、産業界としても大きな転換期になるのだと思います」。

そんな転換期に、「傍観者」でいたくはない、積極的に産業界に対して貢献できることを模索していきたいと伊東氏は話す。

また昨今、耐候性試験における安全基準の高まりも見られるという。

「我々の行う試験などの業務は、メーカーさんにとってのアウトソーシングとなるかと思いますが、その範囲は昨今拡大しているように思います。以前はメーカーさんが自前で行うことができていた試験などが安全基準の高まりの中で行えなくなったという背景があります。そういう状況の

中で、これまで関わることのなかった業界の方面からもご依頼を頂くことが増えたと感じています」。

高分子技術部門の課が増えたことも、その流れに並行してのものだという。これまで全体でしか扱えなかった「ニッチな範囲」を、課を分けることでそれぞれの専門性の高まりの中で対応できるようになったと伊東氏は話す。

「耐候性試験で言えば、『お客様の特殊な状況・条件・ニーズ』は多くの受託会社では受託しない(できない)ケースが散見されます。けれども、そういうニーズ、ケーススタディになるような特殊なケースこそCERIの出番だと考えています。その解決とご提案を、受けるだけでなく、一緒に考えていくことが我々の仕事です」。

耐候性試験とは、依頼者の個別のニーズを反映させたものであるべきだ。CERIの「ニッチさ」はそういう個別性に見事に対応している。エネルギー問題と、実験のコンプライアンスと、二つの転換に挟まれた現代、CERIは着実に活躍の場を広げている。



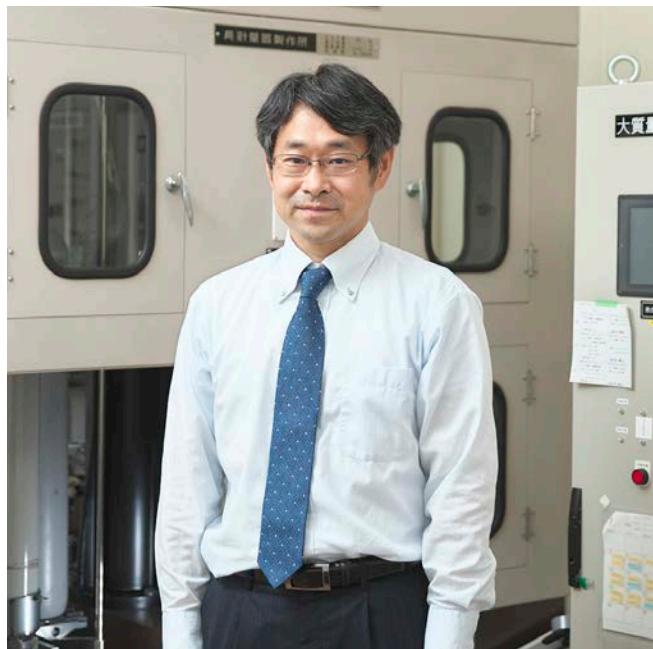
化学標準部門

国の公共財として経済産業省が整備する「知的基盤」における計量標準のうち、化学標準に大きく関わっているのがCERI・化学標準部門である。

化学分析の領域で用いられる標準物質の、国家標準（一次標準）を維持・管理している。一般的に民間で用いられる標準物質は三次標準であるが、国家標準まで連なる上位の標準へのトレーサビリティを担保するという意味で大きな役割を担っている。

経済産業省の推進する第3期知的基盤整備計画について、今後の標準物質との関わりも含めて、CERI東京事業所化学標準部次長、上原伸二氏に話を伺った。

7. 第三者機関として、JCSS 標準物質の普及を—CERI と標準物質整備計画



Shinji
UEHARA
一般財団法人化学物質評価研究機構
東京事業所 化学標準部
次長
上原 伸二

「JCSSの維持・普及が我々における大きな使命です」。そう話すのは化学物質評価研究機構、東京事業所化学標準部 次長、上原伸二氏である。

化学標準部門の扱う標準物質は標準液と標準ガスがある。それらは特定標準物質（一次標準物質）と呼ばれ、化学標準部門ではそれらを製造し、基準としてその品質の維持・管理を行なっている。だが、一般ユーザーが解析・分析において用いる実用標準物質を化学標準部門が製造・供給することは難しい。そのため、登録事業者が、品質の担保された特定標準物質によって値付けられた特定二次標準物質の品質の維持・管理を行い、実用標準物質の品質を担保する。これによって、標準物質の品質は最高位の特定標準物質までトレースが可能になり、品質は担保される。このシステム及び制度をJCSSという。



また、CERIにて製造される標準物質は国による標準物質整備計画により決定されてきたもので、この整備計画にCERIは参画して来た。この標準物質整備計画は、現在、第三期が始まっている。この計画を第一期、第二期と振り返り、CERIと標準物質整備の歩みをここに確認してみよう。



標準物質整備計画

第一期標準物質整備計画は1996年から2010年にかけて（後の）経済産業省主導で行われた。当初、日本は欧米に比べて標準物質の種類の数自体がとても少ない状況で、この種類を増やすというところから第一期計画は始まった。その数については2010年までに欧米に並ぶ250種類程度まで増やす、という一定の数値目標を含む「計量標準整備計画」が公表され、この目標を上回る種類の標準物質の整備がなされ、第一期計画によって、日本の標準物質整備の状況は欧米レベルまで引き上げられたといえよう。

第二期計画は、前第一期計画によって標準物質の種類の数は増えたということで、有識者へのヒアリング、意見交換を含め、よりユーザー・ニーズに沿った標準物質の整備へと移行していく。「量から質への移行」であり、この第二期計画は2012年から2022年までの計画で、未だに現行である。

そして今回の第三期計画は、現行の第二期計画に対して前倒しの形で始まっている。これまで開発された標準物質をいかに効率的に使ってもらえるようにするかがポイントである。

事業としての標準物質

「CERIの事業としてはまずJCSSのシステムとしての管理業務があります。この場合のご依頼者は登録事業者様です。登録事業様からご依頼頂いた二次標準物質に『値づけ』を行い、証明書を発行するという形になります。

標準物質には必ず、特定標準物質の値が先行して存在します。例えば気体の標準ガスであれば、値（濃度）の決め方にはいくつか方法があり、代表的なものとしては『質量比混合法』があります。容器に成分ガスと希釈用のガスを順次充填し、それぞれの質量を大型精密天びんで秤量しその

「この整備計画は経済産業省の管轄ですが、第一期の頃などは他の省庁でJCSSは全く普及していなかったのです。例えば水道法関連で言えば厚生労働省など、省庁の壁を超えて用いられるようになったのは第二期以降です。もっとその壁を超えて、JCSSが普及し、より広い分野で用いられるようになればと思います」。

上原氏によれば、JCSSがあらゆる分野で普及していくことは産業効率の側面でも大きな意味があるという。

「JCSSの普及前というものは標準液を自ら調製して調査を行わなければならなかった。そして今は、ある分野ではJCSSのトレース可能な標準物質が使えるが、ある分野では使えないというような過渡期でもあります。当然事業者様の多くは、あらゆる分野を横断して業務を行われますので、JCSSの使用の可否が分野別で混じっているという状況が改善されてJCSSで統一されることには業務の効率化の側面では大変意味があります。

JCSSの普及においては、産業技術総合研究所、製品評価技術基盤機構、日本品質保証機構といった関係機関様と講習会などを通じて啓蒙活動を行なっております」。

結果から、特定標準ガスの値を求めます。次に特定標準ガスで分析計を校正し、特定二次標準ガスの値付けを行います。そうして校正された二次標準から、ユーザー様の用いる三次標準への「値付け」を登録事業者様が行います。登録事業様もISO/IEC 17025という規格に基づいて、審査をクリアした事業者様であり、それにより一次から二次、二次から三次へとトレーサビリティの担保が完成します」。また、JCSSの維持管理のほか、化学標準部では特定標準物質の開発・製造を行なっているが、分銅などの「標準」と

は異なり、「使えば無くなってしまう標準」である標準液や標準ガスについては、「均質なものを作り続けなければならない」と上原氏は話す。

「製造としては、定期的に特定標準物質を作り続ける。維持・管理としては直前の標準物質と比較して、値を確認することで、常に精確な標準物質というものを維持しなければならないのです」。



第三者機関として、標準物質の普及を

JCSSのトップとして、第三者機関の立場で標準物質を扱うCERIの責務には大きなものがある。最近ではグローバル化の流れから「国際比較」にも産業技術総合研究所から指名された指名計量標準機関という立場で参加し、扱う物質の種類や濃度についての議論にも参画しているという。そんな化学標準部の今後の展望を上原氏に聞いた。「やはり、省庁の壁を超えて、広く標準物質を普及させなければならない、それがCERIの化学標準部としての役割だと考えています。第三期整備計画と同じく、産業技術総合研究所と協力し、現場でのユーザー・ニーズを把握し、JCSSへ反映させていかなければならないと考えています」。

また、このコロナ禍の中で、先述の「啓蒙活動」や「講

習会」はある種の困難に立たされていながら、新しい形での意味も持つようになっているという。

「より多くの方に、計量標準及び化学標準物質に対する『正しい認識』を知ってもらうため、積極的な啓蒙活動に励んでいかなければならないと考えています。特に、この現代のコロナ禍においてWEBによる講習会などが多く開かれるようになったと聞いていますが、その中にはあまり正しいとは言えないような『標準に対する認識』を流布するものもあるといいます。啓蒙活動においては、このコロナ禍はひとつの障壁になっていることもあるのですが、WEBでの配信も含めて積極的に標準物質について多くの方へ発信していかなければと考えています。JCSSの普及が我々における大きな使命です」。



クロマト技術部門

クロマトグラフィーのうち、とりわけガスクロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィーにおいて用いられるカラムの製造・供給を行なっており、CERIにおいては唯一製品の販売を行なっている部門となる。そのため、製品としてクロマトグラフィー及びカラムの研究・開発を行なっている。

安全性評価技術研究所

CERIにおいては、企業における「総合研究所」のような立ち位置であり、事業を行うよりも研究がメインとなる部門である。他の事業部で行われる測定・解析等の事業に対して研究という形で貢献している。具体的には、化学物質の安全性評価を中心に、遺伝子やタンパク質、代謝産物に加え、発がん性など主にバイオサイエンスの領域での測定や試験方法の開発を行い、民間での受託も可能な形で整備を進めている。

(インタビュー・文：新居進之介)

会員制サイト“S.I.navi”では、SINEWS のバックナンバーを含む全内容をご覧いただけます。
<https://biz.hitachi-hightech.com/sinavi>



◎ 株式会社 日立ハイテク

本社(サポートセンタ) 東京 (03)3504-7211 中部支店 名古屋 (080)8420-6408
北海道支店 札幌 (080)8021-5427 関西支店 大阪 (080)8020-3544
東北支店 仙台 (080)8438-0969 九州支店 福岡 (080)9564-0285

分析機器に関する各種お問い合わせは…
お客様サポートセンタ 電話(03)3504-7211
受付時間 9:00~11:50 12:45~17:30
(土・日・祝日および弊社休日を除く)

本ニュースに関するお問い合わせは、下記へご連絡ください。

HITACHI SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS September 2022 VOL. 65 No. 1

発行日 2022年9月30日

発行 株式会社日立ハイテク

編集人 許斐麻美

〒105-6409

発行人 五十嵐真人

東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門ヒルズ ビジネスタワー

電話(03)3504-7211

ホームページ URL: www.hitachi-hightech.com/jp/science/