



kju:

SCAS NEWS

2021-Ⅱ

(通巻54号)

テーマ

人のココロとカラダに 寄り添うサイエンス

提言 P.1

感性工学と価値創造

関西学院大学 長田 典子 先生

未来へ繋ぐ P.3

メタボロミックスのバイオマーカー探索への応用

国立医薬品食品衛生研究所 齊藤 公亮 先生

FRONTIER REPORT P.7

- ユーザが望む触感実現のための感性価値評価
ー多次元触感物性計測法の開発と
階層モデリングによる触感予測ー
- 細胞医薬品に求められる品質・安全性評価
ー規制動向と最新技術トピックスー
- サイトカイン測定の意義とその留意点

規制&標準化の潮流 P.21

- ますます厳しくなる医薬品の不純物管理
ー元素不純物ー

SCAS NOW P.22

- 精密質量分析計を用いたナノLC-MSによる
プロテオーム解析
- 新商品：高感度、高精度、高速起動を実現した
元素分析装置SUMIGRAPH®NCH-Ci
- PMDA対面助言サポートサービス

TOPICS P.25

- 「循環腫瘍細胞(CTC)分離・解析」
サービス開始のお知らせ
- 近畿化学協会 第21回 環境技術賞受賞
「燃料電池自動車(FCV)の水素品質評価用
簡易サンプリング技術の開発」

PICKUP! TOPICS 巻末

- 新分析棟 稼働
- 高圧ガス吸着測定装置の導入



感性工学と価値創造

1 はじめに

SDGs（持続可能な開発目標）は、貧困、格差、資源といった世界全体の諸課題を経済、社会、環境の面から統合的に解決するための目標であるが、ここで核心をなすのは「人間中心の開発」（人々の生活の質の向上）ということである。また SDGs の達成に向けて日本が未来社会の姿として描いた「Society5.0」でも、科学技術イノベーションで新たな価値を創造し、人間中心の社会を実現すると謳われている。例えば AI、IoT、ビッグデータ技術を活用して CPS（サイバーフィジカルシステム）を構築し、個々人の多様で潜在的なニーズに対し、モノやサービスを必要な人に、必要な時に、必要なだけ提供する。それと同時に、社会システム全体を最適化する「個別最適化」によるエコシステムを目指すとされている。こうした人間中心の考え方における価値創造では、人の気持ちや感じ方における価値の探求が不可欠である。これを人の感性という側面から捉えて計測・定量化・モデル化する技術分野が感性工学である。

2 感性工学：日本発の技術分野

感性工学（Kansei/Affective Engineering）は、人間の感性という主観的で論理的に説明しにくい反応に、科学的手法によって価値を発見し、活用することによって社会に資することを目的とした学問であり、1980年代に日本で始まり世界へ伝わった比較的新しい技術分野である。広島大学 長町三生名誉教授がマツダ株式会社とともに自動車開発でコンセプトブレイクダウンに応用した事例がよく知られており、他にも建築、家電、服飾分野など広範囲にわたってデザイン支援や感性評価の成功例が示された。90年代には筆者の恩師である、大阪大学 井口征士名誉教授らが立ち上げた感性科学の研究分野が国の重点領域研究やプロジェクトに指定され、情報学、工学、心理学、映像音楽メディア、デザイン学などの多くの研究者が協力して学際的な取り組みを行った。

その後、1990年～2000年代の産業構造の大きな変化を受け、2007年からは経産省が主導する「感性価値創造イニシアティブ」が推進された。日本のものづくりが追求してきた高性能、高信頼性、低価格という3つの価値が競争力を失ったことを改めて振り返り、生活者にとっての「良い商品、良いサービス」を検討した結果、生活者の感性に働きかけ、感動や共感を呼び起こすものであると再定義し、この第4の価値（付加価値）を「感性価値」と表現した。例えば匠の技、Japan テイスト、細部へのこだわりなどがこれにあたり、感性価値を付与した商品開発とその海外展開が推進された。この流れはアニメ、ゲームといったクールジャパン戦略（2010年～）にも繋がっている。そして現在の感性研究では、計測・定量化・モデル化技術に留まらず、感性心理学、感性生理学、感性脳科学、感性社会学、感性教育、あるいは AI やマイニング技術による感性分析といった多岐にわたる学術分野に拡大展開されている。

3 感性工学：業種・ジャンルを問わない共通技術

感性工学を応用した筆者らの価値創造事例を紹介する。

- (1) 感性 AI（ファッション分野）：ユーザが自分の服をデザインしてオーダーしたり、それを他者に販売したりするファッションオンデマンドプラットフォーム上で、数千もの布地の柄から好みのものをイメージ（華やかな、シックな等）で検索・生成できる技術を、深層学習と心理統計を組み合わせて開発した。本技術を搭載したタブレット端末を百貨店のスーツオーダーの店頭に設置し、注文から製造、配送までを一気通貫するスマートファクトリの実現に寄与した。
- (2) 素材開発（自動車・家電・化粧品分野）：素材の触り心地と表面性状の関係を解析する

装置を開発し、感性価値を高める車の内装や家電品の質感デザイン、化粧品処方開発を支援した。

- (3) 個人の好み推定（自動車・音響・化学・食品・観光分野）：色、音、香り、味などの好みの違いを主観評価や脳波データからタイプ分類し、個人のタイプを推定する技術を確立した。これによりタイプ別の高精度な商品推薦が可能になる。またインバウンド誘致を目的とした世界各国の観光動機タイプと国内観光資源のマッチングによる観光サービスを提供した。

このように感性工学の適用対象には、五感やその複合感覚、また好悪、快不快や動機をはじめとする広い意味での価値も含まれる。またバリューチェーンの視点から考えると、ニーズ推定技術（企画・開発）、意匠設計支援（製品設計）、熟練者の暗黙知分析（生産・組立）、個人タイプに基づく推薦技術（流通・販売）、ビッグデータによる満足度分析（保守）というように、あらゆる工程において感性工学手法が付加価値を生み出す可能性を持つ。すなわち本技術が業種やジャンルを問わない共通基盤技術であると言える。

4 物理・化学・感性分析の三位一体による人間中心の価値創造

2018年3月に住化分析センターより、感性工学の手法を物理分析・化学分析に組み合わせたいとの打診をいただいた。まさにSDGsやSociety5.0に通底する、経済、社会、環境のバランスをとりつつ人間中心の価値創造を実現する新しい分析サービスの可能性を示唆する提案であった。直ちに筆者を含めた感性分析チームが発足し、2年間の共同研究と技術移転を経て、2020年4月に感性評価サービスがスタートした。

折しもコロナ禍に直面することになったが、この危機によりDXが進み、リアルとバーチャルの融合世界における五感やコミュニケーション等人間らしさの再現が一層求められることになった。コロナ後のニューノーマルではHX（ヒューマニティトランスフォーメーション）とも呼ぶべき新しい世界の構築が進むだろう。感性価値を拡張するものづくりやサービスづくりは、さらなるニーズを喚起し新しいビジネスモデルを生み出すと期待される。一方、感性工学もまた、AIやビッグデータ等諸技術の進展により大きく花咲こうとしている。そのためには大量のデータ、現場の良質なデータを必要としており、サービスと技術とがスパイラルアップの関係にある。

今、感性評価サービスは絶好の好機を迎えている。貴社の先見性と行動力に心から敬意を表するとともに、感性評価サービスと感性工学技術の両輪で、豊かで持続可能な社会の実現に尽力したい。

- 略歴**
- 1983年 京都大学理学部数学系卒業
 - 1983年 三菱電機株式会社入社
 - 1996年 大阪大学大学院基礎工学研究科博士後期課程修了
 - 2003年 関西学院大学理工学部情報科学科助教授
 - 2007年 関西学院大学理工学部情報科学科教授
 - 2009年 米国バドュー大学客員研究員
 - 2013年 感性価値創造研究センター長
 - 2015年 革新的イノベーション創出プログラム「感性とデジタル製造を直結し、生活者の創造性を拡張するファブ地球社会創造拠点」サテライトリーダー
 - 2020年 感性価値創造インスティテュート所長

受賞歴（主なもの）

- 2013年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（科学技術振興部門）
- 2014年 日本音楽知覚認知学会論文賞
- 2014年 日本オペレーションズ・リサーチ学会事例研究賞
- 2014年 グッドデザイン賞
- 2016年 平成28年度地方教育行政功労者表彰



メタボロミクスの バイオマーカー探索への応用

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第2室長 齊藤 公亮

代謝物を網羅的に測定・解析するメタボロミクスは、分析機器性能・技術の向上により様々な分野への応用が広がっている。疾患や医薬品による有害作用のバイオマーカー探索もそのひとつで、著者らを含めて論文が数多く報告されてきた。一方、メタボロミクスによって同定されたバイオマーカーが表立って実用化された例は未だ存在しない。そこで本稿では、著者らが実施したメタボロミクスによるバイオマーカー探索の実例と、実用化に至らない原因、そして普及に向けた動きについて著者らの経験を含めて紹介したい。



1 はじめに

メタボロミクスは代謝物を網羅的に解析するオミックス手法（網羅的解析手法）のひとつであり、セントラルドグマの最下流に位置するタンパク発現変動によって引き起こされる代謝物の変動を眺望可能にする。ここ20年における解析システムの飛躍的な進歩に伴って分析可能な代謝物数が飛躍的に増加し、医学、薬学、農学をはじめ様々な分野へと応用が広がってきた。疾患や医薬品による有害作用などのバイオマーカー探索もそのひとつで、“metabolomics/lipidomics”と“biomarker”をキーワードにして検索すると、2002年の5報から年々飛躍的に増加し、2020年は2,345報が報告されるに至っている（図1）。バイオマー

カーを探索するうえでのメタボロミクスの利点は、代謝物はタンパク発現変動の下流に位置し、表現型との関連性が各種オミックスの中で最も高いと考えられる点、体内を循環するため、血液、尿や脳脊髄液など、リキッドバイオプシーによって評価ができる点があげられる。

一方で、ヒトから検出された代謝物は現在のところ10万分子を超えるが¹⁾、ひとつのプラットフォーム（以降、PFと略す）で連続的かつ定量的に評価できる分子は最大でも1,000分子に満たない。また、1検体あたりの代謝物カバレッジ（測定代謝物数）とスループット（検体数・測定時間）は相反関係にあり、目的に応じてPF構成（試料導入量、前処理法、測定対象代謝物、分離法、分析時間など）の調整が必要となる。

メタボロミクスを用いて代謝物バイオマーカー探索を行う場合、まず解析対象となる検体数と種類、病態などの特性から、PF構成を選択する。ただ解析PFは一朝一夕で構築できるものではなく、保有しているPFのうち有効そうなものを直接あるいはマイナーチェンジして用いたり、論文等で公開されているPFから導入できそうなものを模倣したりするが多い。最近では受託機関も増えてきており、外注するという手段もある。いずれにせよ選択したPFについて、定量性や測定分子の同定確度などの特性をよく理解したうえで用いることが有用なバイオマーカー候補を得るうえで重要である。例えば、質量電荷比 m/z や MS^2 情報のみで代謝物をライブラリー照合した場合は、同一保持時間に得られる別分子のフラグメントやアダクト、あるいは構造

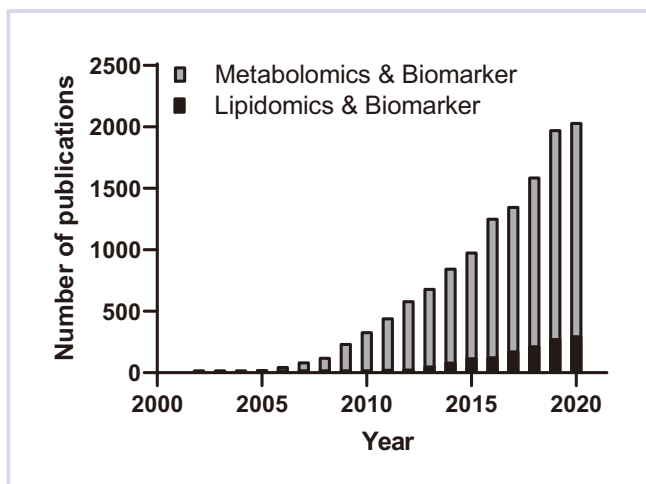


図1 キーワードによるPubmed検索結果

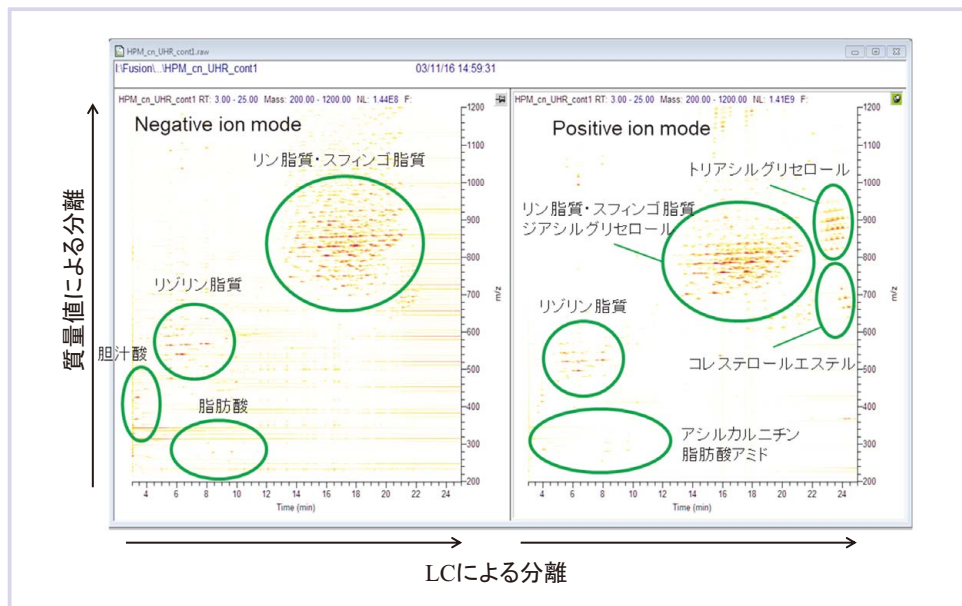


図2 ヒト血漿のメタボロミクスデータ取得例

異性体であることがありうるし、標準品で照合したとしても分離が不十分な場合は、構造異性体のような別分子をバイオマーカー候補として取り違えてしまうこともありうる。

2 代謝物バイオマーカー探索の実例

以上を踏まえて、脂質を対象としたノンターゲットPFを用いてヒト血漿を解析すると、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、中性脂質を中心に数百分子の測定結果を得ることができる(図2)。分離部の保持時間と質量電荷比(m/z)をxy軸に取り、検出イオン量に応じた色の濃淡をつけるとちょうど2次元電気泳動のような図になる。当然アダクトやフラグメントを含むが、この図の1ドットが1分子に相当することとなる。導入量を増やせば測定可能な分子数を1,000分子以上に増やすことは可能であるが、質量分析計の汚れによる感度低下やイオン量の飽和のため、連続測定や定量的な評価が難しくなる。図3は薬物性肝障害症例の急性期検体と回復期検体から得られた網羅的な脂質分子を、効果量 g と有意水準 p を用いてプロットした結果を示す。同図における効果量の絶対値が高く、有意水準の低い分子がバイオマーカー候補になるが、PLS-DA (partial least squares - discriminant analysis) や OPLS (orthogonal projections to latent

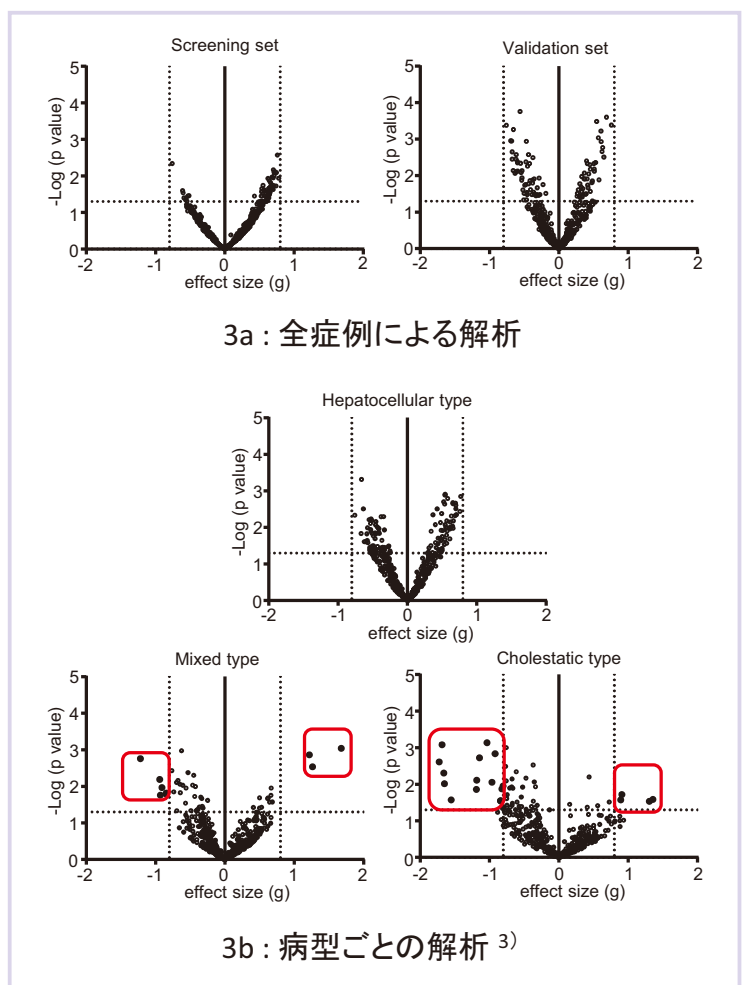


図3 薬物性肝障害急性期と回復期における血漿中脂質レベルの比較
2群間の比較結果を有意水準(p)の $-\log$ 値と効果量(g)でプロットした。効果量0.8以上、有意水準0.05以下を有望なバイオマーカー候補として抽出している(赤枠内)

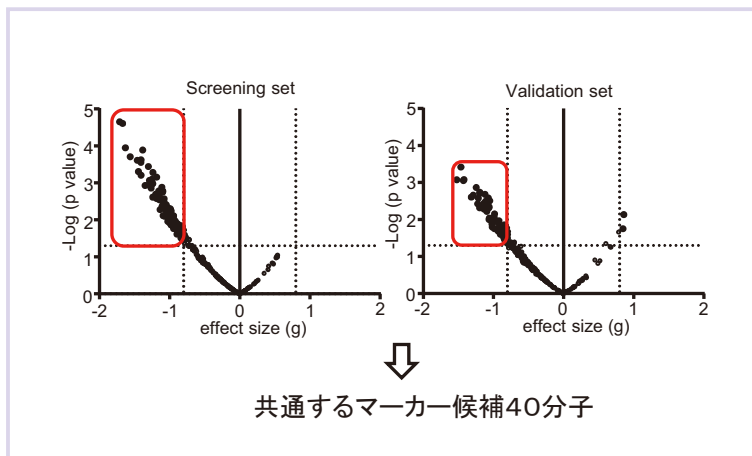


図4 薬剤性間質性肺炎急性期と回復期における血漿中脂質レベルの比較
2群間の比較結果を有意水準 (p) の -Log 値と効果量 (g) でプロットした。効果量 0.8
以上、有意水準 0.05 以下を有望なバイオマーカー候補として抽出している (赤枠内)。

structures) -DA を行い、ローディングプロットや VIP (variable importance for prediction) から寄与の大きい分子を選ぶ方法もある²⁾。図 3a に示す通り、薬物性肝障害全症例を収集施設からスクリーニングセットとバリデーションセットに分けると、設定した閾値 ($|g| \geq 0.8$ および $p \leq 0.05$) を満たす分子は存在しなかった。一方、図 3b に示す通り、薬物性肝障害症例をタイプごとに分けると混合型および胆汁うっ滞型で閾値を満たす分子が存在し、症例数が少ないため検証はできていないが、混合型および胆汁うっ滞型のバイオマーカー候補として、それぞれセラミドおよび奇数長脂肪酸含有ホスファチジルコリンを得た³⁾。

一方、図 4 は薬剤性間質性肺炎症例の急性期検体と回復期検体から得られた網羅的な脂質分子を効果量 g と有意水準 p を用いてプロットした結果を示す。図に示す通り、薬物性間質性肺炎症例を収集施設からスクリーニングセットとバリデーションセットに分けると設定した閾値 ($|g| \geq 0.8$ および $p \leq 0.05$) を満たす分子が存在した。現在論文投稿中のため分子名は出すことができないが、有望な分子について、非発症例や健康成人との比較、その他の肺疾患の比較、既存バイオマーカーとの比較を行い、その結果をもとに医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のバイオマーカーとしての適格性評価を受ける予定である。

3 代謝物バイオマーカーが実用化に至らない原因

上述の通り、実用化に有望な薬物性間質性肺炎症例の発症を反映するバイオマーカーを得ることができた。しかしながら、筆者らの研究グループを含めて、年間 2,000 報以上も論文報告があるものの、メタボロミクスによって

同定されたバイオマーカーが、アメリカ食品医薬品局 (FDA) や欧州医薬品庁 (EMA) の qualified biomarker (PMDA の適格性評価は未公開) として記載されたケースはいまだに存在せず、体外診断薬として承認されたものもほとんど存在しない。従って、論文化から実用化には大きな壁が存在しており、その壁の要因は大きく分けて A) バイオマーカー探索過程に起因する要因と B) バイオマーカーの特性に起因する要因に大別できると考えられる。その代表的な例を以下で述べる。

3-A バイオマーカー探索過程に起因する要因

実用化に至らないケースはまず、得られたはずのバイオマーカー候補がそもそも症例群と対照群の差を反映しないバイオマーカーであるケースが考えられる。このようなケースでは探索過程になんらかの問題が存在することが多い。例えば、用いた検体の質や数が不十分である場合には、症例群と対照群の本来の差ではなく、単純な個人差の偏りや、検体の採取保管条件の差をバイオマーカー候補として選択してしまうことがありうる。実際に過去の論文では、採血から血漿あるいは血清分離までの条件 (時間、温度、遠心速度、検体保管温度等) のわずかな差によっても消失や生成が起きる分子が存在することが示唆されているが^{4)~6)}、検体収集施設が異なる例、偏りがある例、同一の収集施設であっても採取からの保管期間・条件が異なる例が論文で散見されることから、このようなケースでは異なる検体セットでのバリデーションをしたうえでないと実用化を目指すことも難しい。

この他にも、2 項でもふれた同定の確度の低さや、症例群あるいは対照群に特異的なマトリックス効果やボイド効果など、取得したメタボロミクスデータの特性に関する理解不足も症例群と対照群の差を反映しないバイオマーカーを選択してしまう要因としてあげられる。

3-B バイオマーカーの特性に起因する要因

次に、選択したバイオマーカー候補が実際に症例群と対照群の差を反映するバイオマーカーであったとしても、得られる分析結果が実用化に資さないケースが考えられる。まず挙げられるケースが、前処理を含めた分析の再現性や信頼性が得られないケースである。原因は多様ではあるが、例を挙げると、選択したバイオマーカーが採取・保管を含めて前処理において不安定であるケースや、物性や存在量の

少なさから複雑な前処理が必要であり安定的な回収ができないケースなどがある。

また、選択したバイオマーカー候補にバイオロジカルな(統計的な)差は明らかであっても、実際に臨床で識別・判別に供せるほどの差がないケースも多い。図5は抗がん剤奏功性の事前予測バイオマーカー候補として報告した分子の血中レベルを示しているが、全体を見れば差は明確であるものの、個々の症例に目を移せば有効か無効か判断がつかない症例がでてくる。このようなバイオマーカー候補では知見としては有用なので論文化は可能であっても、実用化の意義は小さい。

さらに、バイオマーカー候補の性能が高いとしても、既存のバイオマーカーの性能がより高く、より広く普及しており、用途の使い分けができないケースもある。代表的な例としては、代謝物ではないがGLDH(グルタミン酸デヒドロゲナーゼ)が上げられ、肝障害のバイオマーカーとしての性能は高く、ミトコンドリア障害というメカニズムを示唆することができるものの、今のところALTなどの既存バイオマーカーに対する優位性を示せておらず、FDA qualified biomarkerとして収載されるには至っていない。既存バイオマーカーに有用なものがない症例こそメタボロミクスによるバイオマーカー探索が活用され、そのうえで安定的に分析でき、単純に症例と対象の識別・判別性能が高いバイオマーカー候補の探索を行うことが必要と考えられる。

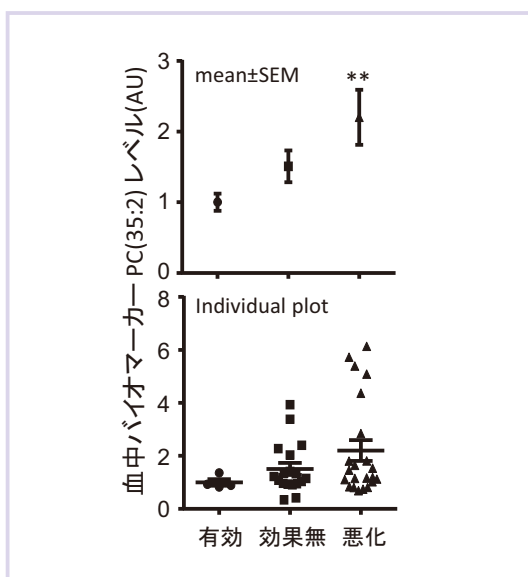


図5 ソラフェニブの奏効性を予測する代謝物バイオマーカーの投薬前血中レベル

ソラフェニブ投薬前血漿を用いて代謝物レベルを測定し、投薬後のフォローアップにより判定した奏効性との関連性を評価して得たバイオマーカーについて、各群をまとめたプロットと個別の症例データを表示。

4 おわりに

前述した通り、メタボロミクス解析を用いたバイオマーカー探索はまだ道半ばという状況である。一方で、その重要性は認知されつつあり、代謝物バイオマーカーなどを対象とした分析バリデーション法に関する留意点文書がFDAの関連機関であるCritical Path Instituteから公表された⁷⁾。また、我が国においても筆者も参画している産官共同によるAMED研究班において「バイオマーカーの分析法バリデーションに関する概念文書」が作成されて近日公開予定であり、メタボロミクス解析によって得られたバイオマーカーが普及していく基盤が整いつつある。また、エクソソームのような精製された血中画分からバイオマーカーを探索する手法も開発され、より標的とする臓器などにおける変動・変化を反映する画分を捉えることが可能になってきた。有用なバイオマーカーが存在しない疾患や医薬品等による有害作用の判別・識別、早期診断、予測に対して、メタボロミクス解析が、新たなバイオマーカーを生み出していく原動力となることに期待したい。

なお、本稿は経験に基づく個人的な見解を述べており、必ずしも厚生労働省や国立医薬品食品衛生研究所の公式見解と同じではないことを末尾に付させていただきます。

文 献

- 1) D. S. Wishart, Y.D. Feunang, A. Marcu et al.: "HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018", p.608, (2018), (Nucleic Acids Research).
- 2) K. Saito, K. Goda, A. Kobayashi et al.: *J Appl Toxicol.*, **37**, 943 (2017).
- 3) K. Saito, T. Kagawa, K. Tsuji et al.: *Metabolites*, **10**, 355, (2020).
- 4) S. Takehana, H. Yoshida, S. Ozawa et al.: *Clin Chim Acta.*, **455**, 68, (2016).
- 5) B. Burla, M. Arita, M. Arita et al.: *J Lipid Res.*, **59**, 2001, (2018).
- 6) K. Saito, S. Ueno, A. Nakayama, et al.: *J Pharm Sci.*, **108**, 3737, (2019).
- 7) S. P. Piccoli, J. M. Sauer: "Points to consider document: scientific and regulatory considerations for the analytical validation of assays used in the qualification of biomarkers in biological matrices", (2019), (Critical Path Institute).

著者略歴

- 2008年～ National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Science, Predoctoral Fellow
 2010年 千葉大学 医学薬学府 創薬生命科学専攻 博士課程修了 博士(薬学)
 2010年～ National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Science, Postdoctoral Fellow
 2012年～ 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 研究員
 2014年～ 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官
 2017年～ 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

〈研究領域〉
 メタボロミクスを用いたバイオマーカー探索
 バイオマーカー分析の標準手法の開発

〈学会活動等〉

- 2018年～ 日本薬物動態学会 代議員
 2021年～ 日本薬学会 関東支部会 幹事

ユーザが望む触感実現のための感性価値評価 —多次元触感物性計測法の開発と階層モデリングによる触感予測—

技術開発センター 東 秀幸・山本 悠

ヒトの感性に寄り添った製品開発が注目されている。当社は、2020年4月に、ユーザの感性的な観点から望まれるモノやコトを導き出す感性価値評価サービスを開始した。感性価値評価は製品の開発方針決定、高付加価値化に貢献する技術である。本稿では、感性価値評価の中でも製品開発において大きなウェイトを占める触感評価について、多次元触感物性計測法の開発および柔らかさ感の要因解析と、階層モデリングによる触感予測として持ち心地を含めた触感の構造化について述べる。

1 はじめに

近年、製品評価はハード重視からソフト重視へシフトし、“感性価値”が注目されている。製品開発には、従来からの性能面、機能面の向上に加え、ユーザの感性に寄り添った設計が重要となっている。この“感性価値”の評価には、製品に対する漠然としたヒトの気持ちや感じ方（感性）を感性工学・心理学・統計学などの「科学」に基づいて評価する『感性価値評価技術』を用いる。

図1に感性価値の階層構造モデルを示す。感情層、印象層（高次と低次に分かれる）、物理要因層からなり、上位の感情および高次印象層が感性価値と呼ばれている¹⁾。この階層構造は、モノの持つ諸性質（物理要因）がヒトの印象を喚起し、その印象によって価値判断（感情）が生じるとする因果関係を示している。例えば、ヒトが製品に対して抱く感情「好き」は、印象「美しい」から喚起され、印象「美しい」は物理要因「光沢度」からもたらされる、と関係づけられる。この印象層を介することが、ヒトの感情とモノの物性の対応関係の把握を容易にし、製品へのフィードバック（設計情報への反映）が可能になるとされている²⁾。

感性価値評価では、上記モデルに従い、ヒト側の評価（心理評価）では客観的な評価尺度（アンケートにおける質問項目に相当）を作成した上で感性を数値化・可視化する。モノ側の評価（物理要因の評価）では感性表現に十分な、複数の物理要因を選択し数値化・可視化する。さらに、それら感性価値と物理要因との関係を定量化した予測モデルを構築することで、感性価値を実現する物理要因の制御を提案する。本技術により、製品に感性的な価値を付与することができ、一般化やユーザに合わせたカスタマイズも可能となる。

ヒトの感性は視覚、聴覚、触覚、味覚、嗅覚といった各種の感覚器官から生み出されている。その中でも特に触覚が関係

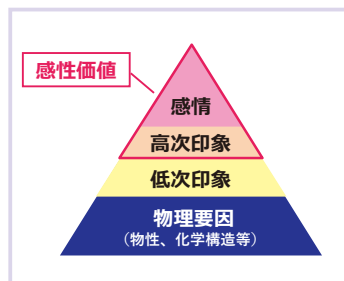


図1 感性価値の階層構造モデル

する触感の評価は、ヒトが多くのモノに触れて生活している現代の製品開発においては必須である。触覚（図1の低次印象層に相当）は、マクロ粗さ、マイクロ粗さ、硬軟、摩擦、温冷等の多次元空間で構成されると言われている^{3) 4)}が、触れ方によって経時変化する物理要因がどの次元の情報としてどのように統合されて知覚されるか、さらに、高次印象層、感情に至るか、未だ解明されていない部分も多い。従って、触感を解釈し製品開発に活かすには、製品の種類やその使用場面を理解し、感性表現を網羅する複数の物理要因を取得し、ヒトの心理との関係式を作り、的確に触感空間を構造化する必要がある。本稿では、ユーザが望む触感実現の一助として、前半では多次元触感物性計測法の開発および柔らかさ感の要因解析を、後半で階層モデリングによる触感予測として持ち心地を含めた触感の構造化について述べる。

2 多次元触感物性計測法の開発 —スポンジの柔らかさ感の要因解析—

触感物性計測においては、実使用環境の動作を再現することが重要である。例えば、「モノを触る行動」について、開始してから終了するまでの圧力、スピード、方向等の力学的エビデンスに基づいた計測を実施すると、ヒトの心理データと整合性がとりやすい。また、触感は、複数の物理要因で総合的に解釈する

表1 サンプルの特徴

試料名	使用用途 特徴	写真	
		全体像	表面拡大
A	断熱/吸音/バックイン 表面コーティング加工		
B	吸音用フォーム 細かいメッシュ		
C	フィルター材 粗いメッシュ		

必要がある。例えばヒトが感じる柔らかさ、すなわち「柔らかさ感」では、モノの弾性率だけでなく、接触面積、接触面内の圧力分布に伴う指の変形、それらの経時変化、さらには、摩擦や温冷が関係すると言われている^{5)~7)}。

これらの要求に応えるべく多次元触感性計測法を開発した。本手法は、測定方向・速度変化が可能な静・動摩擦測定機に多次元の指型センサーを組み合わせた触感試験機を用いるものである。指型センサーは人の指を模したサイズ、形状、弾力を有し、実使用環境の動作を再現しやすい。さらに、この試験機では、指先の摩擦、圧力、振動、熱流束、温度変化を同時検出することが可能である。

開発した多次元触感性計測法により、スポンジの柔らかさを評価した事例を示す。評価試料は、表1に示すとおり、用途と特徴が異なる3種のウレタン製スポンジである。これらは、心理評価において、ヒトが柔らかさの差異を感じながらも単に「柔らかい」という評価尺度だけでは有意な差が見られなかった試料である。これらの試料について、触感試験機を使用し、押し込み往復動作における各種データを同時測定した。測定はサンプル毎に繰り返し3回実施した。図2に押し込み時の圧力、振動、熱流束

の測定結果を示す（縦軸は信号値で無次元とする）。また、有意水準5%未満で一元配置分散分析・多重比較を行い、図中に有意差が確認された箇所を示した（*： $p < 0.05$ ，**： $p < 0.01$ ）。圧力は $A < B < C$ となり、圧力だけ見るとAが柔らかい、Cが硬いと推測される。一方、主に表面形状に伴う摩擦由来と推察される振動は $A < B < C$ ，熱流束は $A < B < C$ となり、圧力以外に振動や熱流束が柔らかさ感に影響を与えている可能性も示唆された。

さらに、柔らかさ感の性質を明らかにするため、圧力センサーにより、指型センサーがスポンジに接触した時の圧力分布および接触率の経時変化を確認した。押し込み時の接触面の圧力分布（指型センサーによるスポンジの押し込みを上側から見て表示したもの）を図3に示す。この分布では、黄色に近いほどスポンジの反発が強く指型センサーが押し込まれて凹んでおり、青色に近いほど指型センサーが押し込まれた箇所の影響で膨らんでいることを示している。また、圧力分布から算出した接触率の変化を図4に示す。接触率は、指型センサー内蔵の圧力センサー総数に対する、設定した閾値以上の圧力を示した接触点の割合を示す。

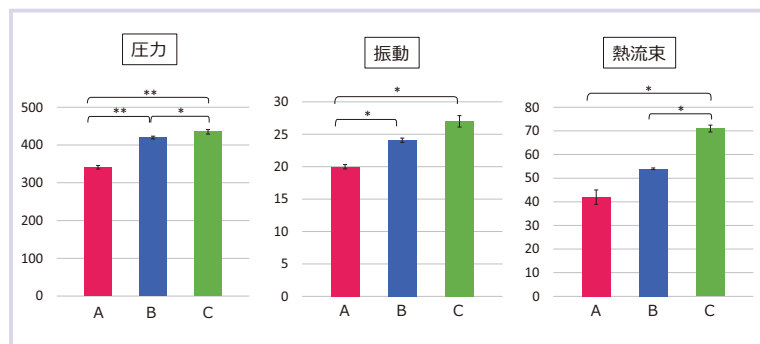


図2 触感試験機による測定結果 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

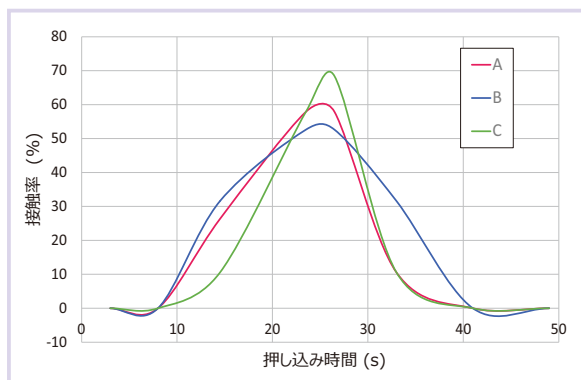


図4 押し込み時の接触率の変化

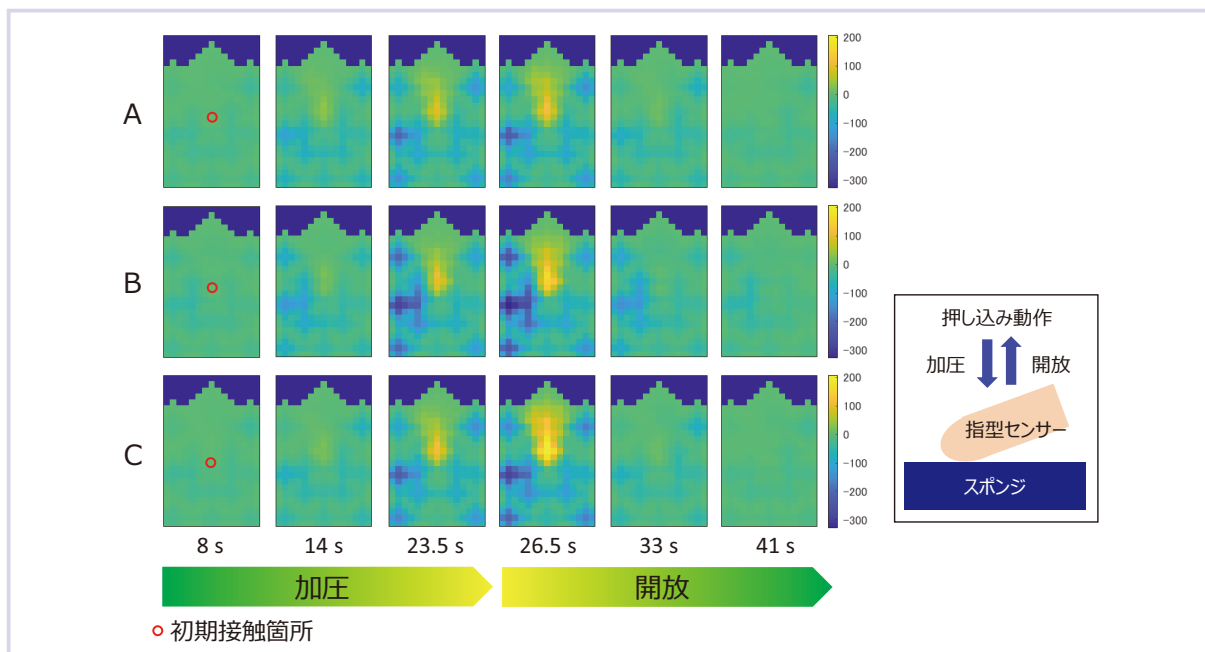


図3 接触面における圧力分布の経時変化

圧力分布・接触率の経時変化を比較すると、A、B、Cにおいて、圧力分散のしやすさ、押し込みに対する形状の追随しやすさ、元の形状への戻りやすさが顕著に異なっていた。

Aは、圧力分布において黄色（指型センサーに対するスポンジの反発・押し込み）および、青色（スポンジの反発・押し込みによる指型センサーの膨らみ）の領域が狭く、接触率の上昇が速い。Aは、押し込み圧力に従い、指型センサーの形に沿ってスポンジが包み込むように変形し、接触面積が大きくなることで圧力が均等に分散したと推察される。すなわち、変形しやすく柔軟であることがわかる。

一方、B、Cは、Aと比べて、圧力分布において青色、黄色の領域が広く確認されたが、接触率の経時変化を見ると全く異なる挙動であった。

Bは、圧力分布において黄色や青色の領域が広く、接触率の上昇が速かった。これは、押し込み時に、スポンジに反発力があり圧力分散されにくいものの、柔軟性もあり指型センサーに沿ってスポンジが変形したと推察される。また、A、Cと比較し押し込み圧力の開放時、接触率がゆっくり低下していることから、形状が復元されにくい性質があることがわかる。

Cは、3試料の中で圧力分布における黄色の領域が一番広く、接触率の上昇は遅かった。すなわち、Cは、指型センサーを包み込まず、スポンジ表面が指型センサーの形に沿わず変形したため、圧力分散がされにくかったと推察される。Cは、A、Bと比べてやや硬く変形しにくい性質であることがわかる。

以上、開発した多次元触感物性計測法により複数の物理要因を同時に取得することで、柔らかさ感の解明と制御に繋がれると考えられる。柔らかさ感、ふわふわ、もちもち、プルプル等の様々な種類があり、低反発、高反発のマットレスの触感を想像するとわかるように、触れた時の経時変化も影響する。心理評価において、ヒトが柔らかさに違いを感じたものの「柔らかい」の評価尺度だけでは試料の差を明確に判別できなかったのは、柔らかさ感に評価軸が多数あることに起因していると推察される。本手法は、このような複雑な触感の多角的な評価に貢献できる。

3 階層モデリングによる触感予測 —スマートフォンケースを持った触感の構造化—

触感の前章で述べたような素材に対する手触り・肌触りを基本とするが、さらに握り心地・持ち心地など、使用感・機能性に近い触感もある。握り心地・持ち心地を含めた触感研究は人間工学の観点の研究が多いが、ヒトの嗜好や満足、快適性を含めた感性価値評価も製品設計においては重要である。図1に示した階層構造モデルのもとで感性—物理モデルを構築すれば、その製品の使用場面でどのような感性価値が必要か、どの物理要因を変化させれば所望の感性価値を高められるのかが明確になり、直接製品設計に反映できる。ここでは、特定の使用場面におけるスマートフォンケースの触感について、素材の触り心地だけでなく持ち心地も含めた触感を構造化した事例を紹介する。

3.1 心理評価（ヒト側の評価）

ヒト側の心理を評価する、すなわち感情・印象を数値化する手順は、評価語の収集と代表語の選定による評価尺度の作成、次にその評価尺度を用いた主観評価実験、そして因子分析による

潜在因子の抽出となる。

まず、スマートフォンケースの触感を表現するのに適した感情評価語・印象評価語を網羅的に収集するため、対象の認知から感情の喚起に至る因果関係を視覚化する評価グリッド法に基づくインタビュー⁸⁾を行った。インタビューは男女2名ずつの計4名を対象とし、試料はのちの主観評価実験で使用されるスマートフォンケースのうち特徴的な触感をもつ4種をスマートフォンのモックアップに

装着して提示した。実験参加者には視覚の影響を遮断するため、暗室内に置かれたケースを触ってもらった。教示は「スマートフォンでニュースを検索して読むことを想定し、片手で保持、普段スマートフォンを使用する時と同じように自由に触り、触り心地について、思ったこと、感じたことを自由に述べてください。」とし、4種を比較しながら回答してもらった。得られた言葉の表記ゆれを統一し、意味の重複した言葉や評価語として適切でないと思われる言葉を除外した結果、111語が収集された。収集された評価語を、評価グリッド法による評価語間の因果関係図を参考に階層分けし、さらに性質分類を行ったのち、最終的に各性質カテゴリーの代表語として表2に示す評価語を選定した。

主観評価実験には図5に示す11種類のケースを用いた。これらは素材の違いに着目した評価とするために網羅的に収集したもので、手帳型や多機能型のケースは排除し、スマートフォンの背面・側面のみを覆うシンプルなものに限定した。また、基本的には背面と側面で同一素材のものを用いることとし、サンプル#5のみ、素材の違いを実験参加者が認識できるかどうかをみるために背面・側面異素材のものとした。実験参加者は10名（男性

表2 選定された代表語

分類	代表語
感情語 (3語)	持っていて手が疲れる 触り心地が良い 好きな
高次印象語 (6語)	持ちやすい 手にフィットする 安っぽい 装着感がない 保護性がある スリムな
低次印象語 (11語)	厚みがある ごっごっ 冷たい しっとり 硬い 弾力がある さらさら べたべた つつる 摩擦感がある 滑らか



※ PC:ポリカーボネート, TPU:熱可塑性ポリウレタン
※ #5のみ背面/側面で異素材

図5 主観評価実験に使用したスマートフォンケース

表3 因子負荷量（高次印象）

	因子 1	因子 2
手にフィットする	0.97	-0.37
持ちやすい	0.84	0.04
装着感がない	0.76	0.16
スリムな	0.64	0.69
保護性がある	0.28	-0.52
安っぽい	0.05	0.24
因子寄与	2.7	1.0
累積寄与率 (%)	45.4	61.8

因子相関行列

	因子 1	因子 2
因子 1	1	
因子 2	-0.05	1

因子 1：手になじんで持ちやすい
因子 2：薄くて保護性がない

表4 因子負荷量（低次印象）

	因子 1	因子 2	因子 3
滑らか	0.98	0.18	-0.05
つるつる	0.93	-0.25	0.02
ごつごつ	-0.88	-0.30	0.01
摩擦感がある	-0.74	0.28	0.44
冷たい	0.60	-0.54	0.14
硬い	0.03	-1.04	0.31
弾力がある	0.11	1.01	-0.05
しっとり	0.51	0.52	0.41
さらさら	0.29	0.23	-0.95
べたべた	0.34	-0.24	0.92
厚みがある	-0.03	0.43	0.48
因子寄与	4.0	3.1	2.3
累積寄与率 (%)	36.1	64.3	85.5

因子相関行列

	因子 1	因子 2	因子 3
因子 1	1		
因子 2	-0.02	1	
因子 3	-0.13	-0.15	1

因子 1：平滑性、因子 2：クッション性、因子 3：粘着性

5名、女性5名)とし、暗室内でランダムに提示された各ケースを、表2に示した各評価語について5段階(5点:当てはまる~1点:当てはまらない)で評価してもらった。その際、感情語・高次印象語についてはサンプルごと、低次印象語についてはサンプルの背面・側面ごとにそれぞれ評価してもらった。

続いて、高次印象語6語の参加者間平均評定値データ・低次印象語11語の同評定値データをそれぞれ因子分析することで、高次印象評価・低次印象評価の判断基準となった心理要素(共通因子)の抽出を試みた。因子分析の条件として、因子抽出法に最尤法、因子回転にpromax回転、因子得点推定法にAnderson-Rubin法をそれぞれ採用した。因子数については、平行分析結果と因子の解釈可能性を考慮し、高次印象層2因子(表3)、低次印象層3因子(表4)とした。

高次印象語について、因子1は「手にフィットする」「持ちやすい」などの手やスマートフォンへのフィット感や使用感に関する評価項目への関連度合い(負荷量)が大きいため、「手になじんで持ちやすい」因子と名付けた。因子2は「スリムな」「保護性がある(斜体字は負荷量が負であることを表すこととし、この場合は「保護性がない」と解釈できる)」などのスマートフォンの保護性に関する評価項目の負荷量が大きいため、「薄くて保護性がない」因子と名付けた。評価項目「スリムな」はどちらの因子とも強い正の関係を持っており、スマートフォンケースの持ち心地評価においては支配的な要因だったことが示唆された。逆に「安っぽい」はどちらの因子でも負荷量が小さく、視覚印象を排除した触感のみの評価ではヒトの違いを感じ取れなかったことが分かる。因子相関行列を見ると、2因子間の相関係数は-0.05と低く、互いにほぼ独立な因子が得られた。触感の高次印象因子としては一般に評価性・力量性・活動性が見出されることが多い⁹⁾が、今回は持ち心地を含めた触感に着目したため、使用感・機能性に寄った因子が抽出されたと考えられる。

低次印象語について、因子1は「滑らか」「つるつる」などの平滑性に関する評価項目の負荷量が大きいため、「平滑性」因子

と名付けた。因子2は「硬い」「弾力がある」などの硬軟性に関する負荷量が大きいため、「クッション性」因子と名付けた。因子3は「さらさら」「べたべた」などの手触りに関する負荷量が大きいため、「粘着性」因子と名付けた。相関係数はどの因子間でも小さく、互いに独立に近い因子が得られた。

3.2 物理要因の評価(モノ側の評価)

上記の心理評価結果を踏まえ、スマートフォンケースの触感に影響する可能性のある物理要因として、前章の多次元触感物性計測法で得られる摩擦、振動、マクロ粗さ(高さ方向の変位)、タック性、圧力、熱流束、温度変化および、ケースの重さや厚さ、段差を測定した。どの物理要因を変数として階層モデルに含めるかの判断には、F値を基準としたステップワイズ法を用いた。さらに、強い相関がみられた物理要因(「押し込み圧力」「熱流束」「温度変化」など)はのちの共分散構造分析

において近似的な多重共線が生じないように、一つの物理要因を代表として使用した。その結果、「静止摩擦係数」「押し込み圧力」「タック性」「マクロ粗さ」「重さ」「段差」が選出された。「静止摩擦係数」「押し込み圧力」「タック性」「マクロ粗さ」はケースの背面・側面それぞれで測定した。「段差」は背面・側面間に段差があるサンプル(#1, #5)についてはその幅を、その他のシームレスなサンプルはゼロで表した。

3.3 共分散構造分析による階層モデル構築

階層モデル構築に用いる統計解析法には、物理要因が印象を介して(間接的に)感情に働くという因果連鎖を考慮するため、共分散構造分析を採用した。モデリングに用いるデータは感情語「持っていて手が疲れる」「触り心地が良い」の平均評定値、高次印象語の共通因子「手になじんで持ちやすい」「薄くて保護性がない」の因子得点、低次印象語の共通因子「平滑性」「クッション性」「粘着性」の因子得点、および3.2節で選定した6つの物理要因の計測値である。これらのデータを標準化した上、共分散構造分析に供した結果を図6に示す。要因間の因果関係は矢印(パス)で表され、数値(パス係数)はその因果関係の強さ、符号は正の因果関係か負の因果関係かをそれぞれ表している。矢印のない要因間の因果関係は統計的に有意でない。各要因に付記した R^2 は決定係数であり、その要因が因果関係のある下層の要因でどれだけ説明されているかの割合を表している。モデルの適合度指標のひとつであるGoodness of Fit Index(GFI, モデル全体の決定係数に相当)は0.78であった。

まず感情語「持っていて手が疲れる」につながるパス構造からは、高次印象「手になじんで持ちやすい」が強い負の影響をもち、「手になじまず持ちづらい」印象が「手が疲れそう」という感情を喚起していることが分かった。低次印象からは「平滑性」「粘着性」が、物理要因からは「段差」がそれぞれ弱い正の影響をもち、「滑らかでべたべた」した印象と「背面・側面間の段差」の存在が「やや手が疲れそう」という感情を喚起すると

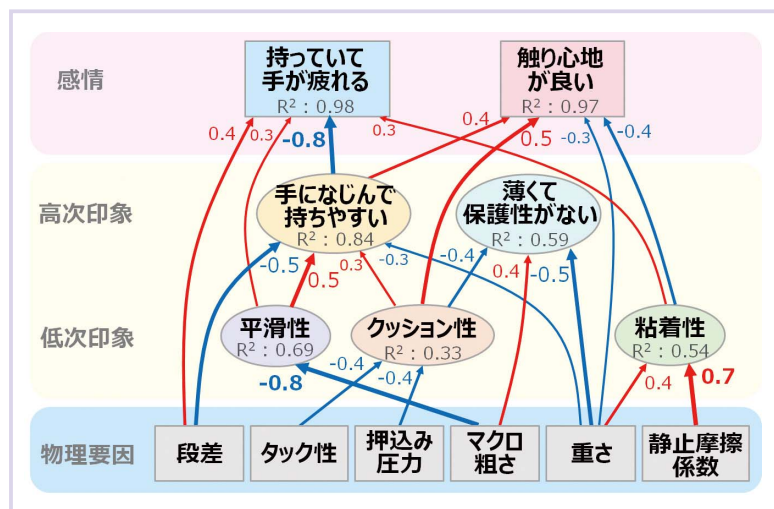


図6 スマートフォンケースの触感評価の階層モデル

解釈できる。「平滑性」は「手になじんで持ちやすい」を経由した影響も及ぼしており、「手になじんで持ちやす」くはあるが、滑らかさ故にホールド性がなく、持っているとき疲れそう、という微妙な心理を表している可能性が考えられる。また、持ちやすさに貢献しそうな「粘着性」が弱い正の影響を持っていることは持ち心地という概念がそれほど単純でないことを示唆しており、スマートフォンケースの使用感・機能性にも着目したからこそ見出された価値構造と言える。物理要因については、すべての要因が直接的・間接的に影響を及ぼしていることが分かるが、要因ごとに直接効果・間接効果の和をとると、「段差」や「マクロ粗さ」、「重さ」が比較的強い影響を持つことが分かった。このことから、「持っていて手が疲れる」感情を軽減するためには、「平滑性」を経由してプラスにもマイナスにも影響する「マクロ粗さ」を除くと、「背面・側面間の段差」をなくし、「重さ」を軽くすることが重要であると結論付けられた。

次に感情語「触り心地が良い」につながるパス構造では、「手になじんで持ちやす」く、「クッション性」はあるが「粘着性」はなく、「重」くない（軽い）ほど「触り心地が良い」感情が喚起されることが分かった。この感情語にもすべての物理要因が直接的・間接的に関係しているが、影響の大きい要因としては「重さ」「静止摩擦係数」などが挙げられる。すなわち、「触り心地が良い」感情を喚起させるためには「重さ」を軽減し、「静止摩擦係数」を低下させることが重要だという結果が得られる。「重さ」と「触り心地」のパスの解釈は難しいが、今回の場合は、軽くて触り心地の良いサンプル（#7,8 など）の評価が反映された結果と考えられる。

これら感情語の決定係数はいずれも1に近く、印象層・物理層でほぼ完全に説明できており、スマートフォンケース使用時の感情を高い精度でモデル化できたことがわかる。一方、印象因子のいくつかは決定係数が低く、中でも「クッション性」の決定係数は0.33と、今回選出した物理要因だけでは十分に説明できていないことがうかがえる。柔らかさは先述のとおり複雑な知覚過程と考えられているため、階層モデルの高精度化には、印象層と適切に結び付く物理要因のさらなる収集が必要と考えられる。

以上、スマートフォンケースの持ち心地を含めた触感について、ヒトが抱く印象を明らかにし、感性価値構造の定量的な階層モデルを構築することができた。これにより、感性価値を高めるにはどの物理要因をどれだけ変更すればよいかの具体的な指針を提案できると考えている。

4 おわりに

製品の触感表現のための感性価値評価として、複雑で多義性のある触感を解釈するための、多次元触感物性評価法と階層モデリングによる触感予測を示した。本稿では、評価事例としてスポンジやスマートフォンケースの触感を示したが、本技術は、樹脂、フィルム、塗料、繊維、製紙、自動車、化粧品、日用品、医療機器、医薬品などヒトが触れる様々な材料や製品の触感、それを拡張した使用感の評価に活用できる。また、本稿では触感に限定して紹介したが、あらゆるモノからコトまでの様々な感覚モダリティの感性価値評価にも応用できる。感性価値評価を通じて、ヒトの感性に寄り添った製品・サービス開発に貢献したい。

5 謝辞

3章は、関西学院大学感性価値創造インスティテュート（所長：長田典子工学部教授 URL: <https://ist.ksc.kwansei.ac.jp/nagata/kvc/about/index.html>）の技術指導によるものです。ここに謝意を表します。

文献

- 1) 山田篤拓, 橋本翔, 長田典子: 日本感性工学会論文誌, **17**, (5), 567 (2018).
- 2) 長田典子: 電子情報通信学会誌, **102**, (9), 873 (2019).
- 3) 永野光, 岡本正吾, 山田陽滋: 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, **16**, (3), 343 (2011).
- 4) 倉光慶太郎, 會田悠城, 野々村 美宗: *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, **49**, (4), 319 (2015).
- 5) 岡本正吾: システム/制御/情報, **64**, (4), 121 (2020).
- 6) 白土寛和, 前野隆司: 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, **9**, (3), 235 (2004).
- 7) K. Horiuchi, A. Kashimoto, R. Tsuchiya, M. Yokoyama, K. Nakano: *Tribology Letters*, **36**, (2), 113 (2009).
- 8) 讃井純一郎: 品質, **33**, (3), 13 (2003).
- 9) 日本基礎心理学会: “基礎心理学実験法ハンドブック”, p.166 (2018), (朝倉書店), など



東 秀幸
(あづま ひでゆき)
技術開発センター



山本 悠
(やまもと ゆう)
技術開発センター

細胞医薬品に求められる品質・安全性評価 ～規制動向と最新技術トピックス～

大阪ラボラトリー 西岡 由紀 / 技術開発センター 北中 淳史・塩谷 幸弓・岩田 美紀

細胞医薬品に求められる品質・安全性評価はガイダンスや指針に示されているが、原料細胞の由来、製品の種類や製造方法によって必要な評価項目に違いがある。そこで、本稿では細胞医薬品を分類し、それぞれに必要な品質・安全性評価項目を整理するとともに、未分化性の評価のためのアルカリフォスファターゼ染色、STR解析を用いた細胞認証および混入細胞の評価、PCR法を用いたウイルス否定試験や遺伝子導入ベクター残存および核型異常の検出を取り上げて紹介する。当社では開発初期から商用生産までの各段階で求められる品質・安全性試験や試験法検討などの分析サービスを提供する体制の整備を進めている。

1 はじめに

再生医療等製品とは、ヒトまたは動物の細胞に培養等の加工を施した細胞加工製品と *in vivo* 遺伝子治療用製品に分類することができる。なお *ex vivo* 遺伝子治療用製品はヒト細胞加工製品に含まれる。本稿では、再生医療等製品のうちヒト細胞加工製品を「細胞医薬品」とする。

細胞医薬品は生きた細胞を含むため、製造工程の変動の影響を受けやすく、製品自体のばらつきが大きくなる。このような特徴を持つ製品は、最終製品の規格試験のみで品質を管理することが困難である。したがって、原料等の品質管理、中間製品の評価といった工程管理により、最終製品の品質や安全性を確保することが必要となる。そのためには、製品の種類、特性、臨床適用法などを踏まえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであるが、必要かつ十分な試験項目の選択やデータの評価は容易ではない。適切な評価項目の設定には、「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項」（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）¹⁾ が参考になる。一方、試験法についても、

原料細胞の由来（iPS細胞、体性幹細胞、体細胞等）や製造方法が多様であることから、製品の特性を把握して最適な手法を選択しながら評価法を構築することが求められる。本稿では、細胞医薬品の品質・安全性評価に焦点を当て、関連する規制動向や分析技術について紹介する。

2 細胞医薬品に求められる品質・安全性評価

細胞医薬品には、細胞を懸濁状態で投与する製品（細胞製品）のほか、組織を再構築して移植する製品（組織製品）がある。さらに、細胞製品は細胞移植に用いられるものと *ex vivo* 遺伝子治療に用いられるものに分けることができる（図1）。これら細胞医薬品の品質・安全性評価で求められる評価項目について、厚生労働省の「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて」³⁾ および「品質及び安全性の確保に関する7つの指針」^{4)～10)} をもとに、由来となる原料細胞、製品の製造方法や種類の違いごとにまとめ直した（表1）。原料細胞や製品で求められる微生物学的評価、遺伝子導入ベクター残存および造腫瘍性試験は、原材料として

細胞を用いることや細胞に処理を加えることで起こり得るリスクを管理するために実施される。その他の評価項目は最終製品の品質を一定に保ち、恒常的な有効性を確保することを目的に実施される。

各分類で実施の要否や実施内容に違いのある評価項目として、未分化性・分化能、遺伝子導入ベクター残存および造腫瘍性試験がある。未分化性・分化能は原料細胞で実施が求められる評価項目であり、体性幹細胞を分化誘導させる場合や多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）において必要である。代表的な評価方法として、体性幹細胞の場合は骨や脂肪など目的の細胞に分化できることを確認する方法が、多能性幹細胞の場合は未分化マーカーを用いて未分化性を

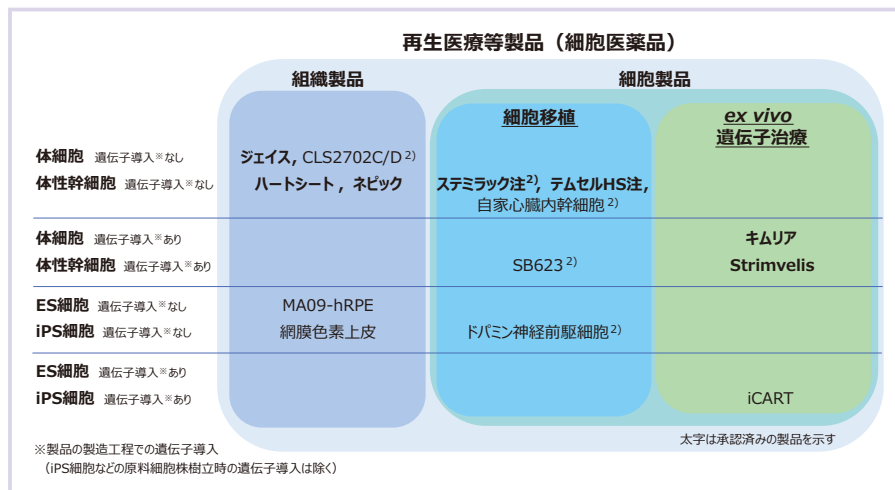


図1 細胞医薬品の種類

表1 細胞医薬品に求められる品質・安全性評価

由来細胞	特性解析		採取収率 生存率	微生物学的 評価	遺伝子導入 ベクター 残存	細胞以外の原材料, 製造関連物質	
	未分化性・分化能	その他 ^{※1}				品質評価	安全性 微生物学的評価
体細胞, 体性幹細胞	—	○	○	○	—	○	○
体性幹細胞 (加工時に分化誘導)	○	○	○	○	—		
ES 細胞	○	○	○	○	—		
iPS 細胞	○	○	○	○	△ ^{※2}		

※1 形態学的特徴, 増殖特性, 生化学的指標, 免疫学的指標, 特徴的産生物質, HLA タイピング, 遺伝型, 表現型などから適宜選択
 ※2 細胞株樹立時にウイルスベクターを用いた場合は確認する

製品

由来細胞	遺伝子 導入の 有無	製品の種類	含量	確認試験	細胞の 純度試験	製造工程 由来 不純物	目的外 生理活性 物質	安全性			力価試験 効能試験 力学的適合性 試験
								微生物学的 評価	遺伝子導入 ベクター 残存	造腫瘍性 試験	
体細胞	無	組織製品, 細胞製品 (細胞移植)	○	○	○	○	○	○	—	○ ^{※3}	○
体性幹細胞	有	細胞製品 (細胞移植, <i>ex vivo</i> 遺伝子治療)	○	○	○	○	○	○	○	○ ^{※3}	○
ES 細胞	無	組織製品, 細胞製品 (細胞移植)	○	○	○	○	○	○	—	○	○
iPS 細胞	有	組織製品, 細胞製品 (細胞移植, <i>ex vivo</i> 遺伝子治療)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※3 原材料として混入する未分化多能性幹細胞の残存確認は不要

確認する方法がある。残存する遺伝子導入ベクターの評価は、ウイルスベクターを用いて細胞株を樹立した iPS 細胞や、製造工程において外来遺伝子の導入が行われている場合に必要であり、*ex vivo* 遺伝子治療に用いる細胞製品でも必須の評価項目となる。造腫瘍性試験は腫瘍形成のリスクとなる造腫瘍性細胞の存在と生着部位での投与細胞の腫瘍形成リスクを確認するために実施する。造腫瘍性細胞には形質転換細胞および未分化多能性幹細胞があり、未分化多能性幹細胞の残存量を確認する試験は多能性幹細胞である ES 細胞や iPS 細胞由来の製品のみで求められる。また、原料細胞には自己由来と同種由来がある。両方で求められる評価項目にほとんど差はないが、同種由来細胞の場合はドナー由来のウイルスを否定する必要性が高い点、免疫拒絶反応を回避するために必要に応じて HLA タイピングが重要となる点が異なる。ただし、これらの評価項目はあくまでも必要な品質特性を網羅した一般例であるため、取り扱う細胞や細胞医薬品の特徴を把握したうえで十分に考慮して設定する必要がある。

3 技術トピックス

最終製品で評価する主な品質試験項目については、本誌既刊 SCAS NEWS 2018- II 「多様化する再生医療等製品～評価方法の開発～」¹⁾ で紹介済みであるが、本稿では原料管理, 工程管理, 製品品質管理で必要となる試験を含め、新たに提供可能となった試験項目とその分析技術を紹介する。図2に細胞の採取から製品化までのどの段階で利用可能な分析技術であるかを示した。

3.1 未分化性の評価：アルカリフォスファターゼ染色

細胞医薬品の原材料となる ES 細胞および iPS 細胞などの多能性幹細胞は、未分化性を維持していることの確認が必要となる。アルカリフォスファターゼは未分化な状態の多能性幹細胞で高発現することから、未分化マーカーのひとつとして用いられている。モデル細胞として iPS 細胞を未分化維持培養し、アルカリフォスファターゼ染色を行った結果、顕微鏡観察で染色が確認できた (図3)。以上より、本手法は原料細胞の未分化性の確認に使用可能な方法と判断した。

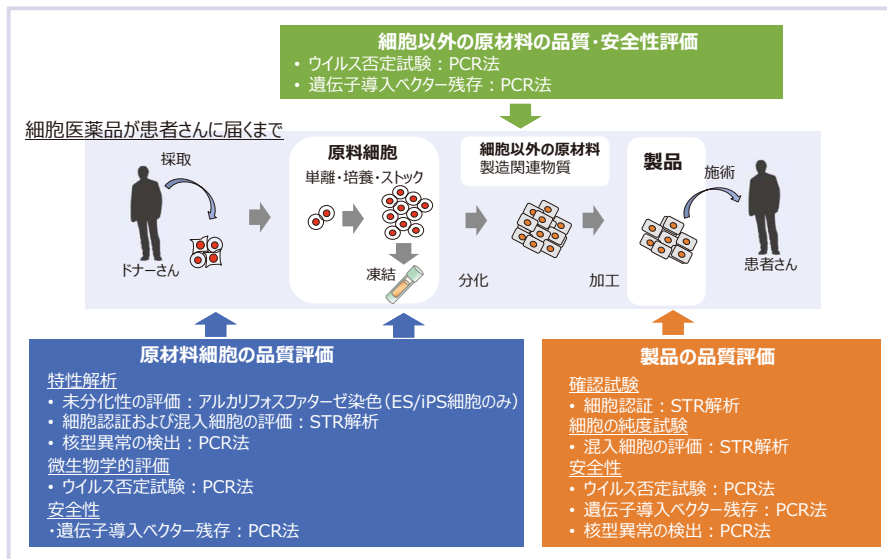


図2 本稿で紹介する分析技術

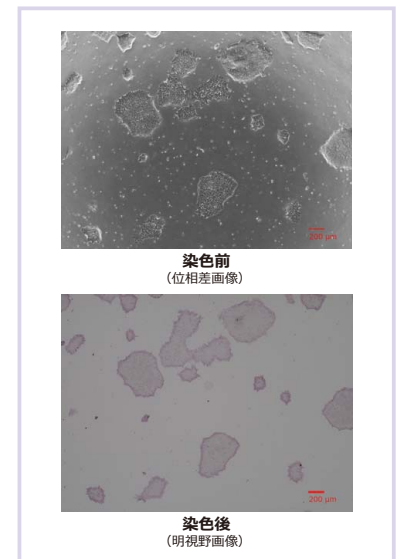


図3 アルカリフォスファターゼ染色例

3.2 細胞認証および混入細胞の評価：STR解析

STR (Short Tandem Repeat) とはゲノム上に存在する数塩基単位での繰り返し配列で、人によりその繰り返し回数が異なることから個人識別のために法医学分野で利用されてきた。細胞医薬品は原料細胞の入手から製品化までに、細胞採取施設、臨床用セルバンクの調製施設、製品の製造施設など複数の施設間の運搬が発生する。さらに拡大培養等で培養が長期にわたり、分化誘導などの複雑な培養工程を経ることもある。いずれの工程も GMP 対応により管理が徹底されるが、細胞の取り違えやクロスコンタミネーションのリスクが存在する。そこで当社では、各工程で細胞の由来を確認する方法として STR 解析の手法を用いた細胞認証および混入細胞 (クロスコンタミネーション) 検出法の開発に取り組んだ。

1) 細胞認証

各細胞から抽出したゲノム DNA をテンプレートとして PCR により 24 ローカスを増幅・蛍光標識し、キャピラリーシーケンサーを用いて電気泳動することで STR 解析を行った。細胞認証データベース¹²⁾を参考に、Evaluation Value (EV) (式 1) が 0.8 以上の場合には同一人物由来細胞の可能性が高いと評価した。

$$EV = \frac{(2 \text{ 種の細胞間でピークの出現位置(反復回数)が一致した場合の数}) \times 2}{2 \text{ 種の細胞で観察されたピークの総数}} \quad (\text{式 1})$$

細胞種の同異に関わらず由来が異なる細胞は EV が 0.8 未満となり、異なる施設で培養した場合でも由来が同じ細胞では EV が 1.0 となった。以上より、本手法は由来が異なる細胞の取り違えの検出に利用可能であると判断した (表 2)。

2) 混入細胞 (クロスコンタミネーション) の検出

クロスコンタミネーションを確認する手法の一つとして STR 解析が有用と考え、評価法の検討を行った。2 種の株化細胞を表 3 に示す各割合で混合し、細胞混合液からゲノム DNA を抽出

し STR 解析を行った。5% 以上由来が異なる細胞が混入した場合、3 本以上ピークが検出されたローカスが 1 箇所以上観察された (表 3)。以上より、STR 解析によりクロスコンタミネーションを検出できる可能性が示唆された。

3.3 ウイルス否定試験：PCR 法

細胞医薬品の原材料であるヒト細胞や、ヒト・動物由来の製造関連物質はウイルスに汚染されている可能性がある。また、製造工程中にウイルスが混入するリスクもある。一方、原材料となる細胞や製品は生きた細胞を含むことから、バイオ医薬品のように製造工程中でウイルスの不活化/除去を厳密に行うことは困難である。したがって、微生物学的評価として、原材料や中間製品および最終製品でウイルス否定試験を実施し、ウイルスに汚染していないことの確認が必要となる。

当社ではウイルス否定試験として核酸増幅法 (NAT) を実施している。ここでは、Virus Test Kit (HIV, HTLV, HCV, HBV, ParvoB19) Ver.2 (タカラバイオ株式会社) (リアルタイム PCR 法) を用いたウイルス検出法の検討例を示す (表 4, 図 4)。間葉系幹細胞 (MSC) 中の、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV) およびパルボウイルス B19 (ParvoB19) の否定試験として評価した。これら 5 種のウイルスは、厚生労働省の「品質及び安全性の確保に関する指針」^{4)~10)}において混在の可能性を否定・確認することが要求されているウイルスである。ブランクおよびウイルス陰性の細胞では未検出となり、特異性に問題はなかった。さらに、MSC からの核酸抽出液に Kit 付属のポジティブコントロール (各ウイルスの合成核酸) を添加して直線性を確認したところ、濃度依存的に検出することができ、ウイルスの検出が宿主となる細胞に干渉されないことも確認できた。以上より、本検出法はウイルス否定試験として利用可能と判断した。加えて、ポジティブコントロールの 1/5000 相当のコピー数が検出可能であった。

表2 STR解析による細胞の由来の判断

評価細胞	比較細胞	EV 値	
由来が異なる細胞	BM-MSC (P 社)	PANC-1	0.27
		MIA PaCa-2	0.25
		HeLa	0.40
	MSC (L 社)	PC-9	0.08
		PANC-1	0.33
		MIA PaCa-2	0.26
		HeLa	0.28
		PC-9	0.31
		BM-MSC (P 社)	0.35
	hiPSC Cell line18	PANC-1	0.46
		MIA PaCa-2	0.39
		HeLa	0.28
PC-9		0.17	
BM-MSC (P 社)		0.37	
由来が同じ細胞	hiPSC Cell line18 (当社ワーキングセルバンク)	同細胞 (他機関ワーキングセルバンク)	1.00

表3 STR解析による細胞混入検出例

混合比 PANC-1:MIA PaCa-2 (少ない方の割合・混入率 (%))	95:5 (5)	90:10 (10)	75:25 (25)	25:75 (25)	10:90 (10)	5:95 (5)
PANC-1 単独以外のピーク数	2-4	6-11	17-18	22	22	22
MIA PaCa-2 単独以外のピーク数	25	25	25	24	14-17	2-3
3ピーク以上 (※) のローカス数	1-3	4-5	10-11	11	7-8	2-3

※染色体は 2 本の組み合わせ = 1 種の細胞の場合はローカス当たりのピーク数は最大 2 本。1 ローカスに 3 本ピークが検出されると由来が異なる細胞の混入の可能性が示唆される。

表4 ウイルス否定試験の検討例 (特異性)

サンプル名	CT	サンプル名	CT
HIV pol	BL	UND.	UND.
	MSC	UND.	UND.
		UND.	UND.
	PC	34,346	34,320
		33,843	34,227
	MSC+PC	33,246	34,359
34,113		34,185	
HIV LTR	BL	UND.	UND.
	MSC	UND.	UND.
		UND.	UND.
	PC	32,357	33,766
		31,845	33,341
	MSC+PC	32,309	33,160
32,067		33,306	
HIV2	BL	UND.	UND.
	MSC	UND.	UND.
		UND.	UND.
	PC	34,495	33,288
		34,602	33,177
	MSC+PC	34,942	33,966
35,037		33,603	
HBV	BL	UND.	UND.
	MSC	UND.	UND.
		UND.	UND.
	PC	34,802	33,888
		33,888	33,888
	MSC+PC	34,756	34,438
34,438		34,438	

BL : ブランク (水)
 MSC : 間葉系幹細胞からの核酸抽出液
 PC : ポジティブコントロール (各ウイルスの合成核酸)
 UND. : 未検出

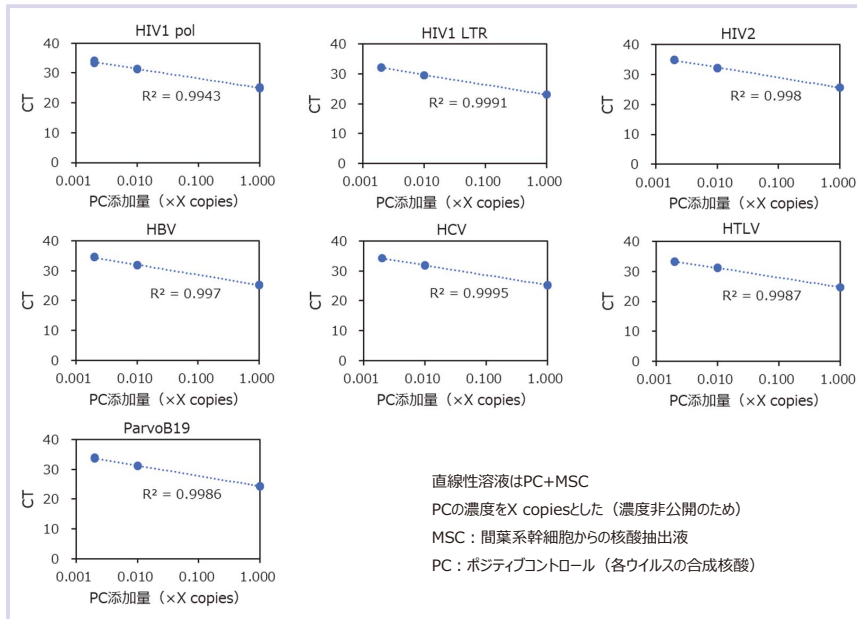


図4 ウイルス否定試験の検討例（直線性）

3.4 遺伝子導入ベクター残存：PCR法

遺伝子導入に用いられるベクターが最終製品中に残存していると、造腫瘍性や増殖性ウイルス出現のリスクとなる。そこで、製造工程でベクターの希釈または除去の状況を確認するために残存の評価が必要となる。今回、遺伝子導入した細胞製品の導入ベクター残存のモデルとして、MSC から抽出した DNA に市販のプラスミドベクター（残存ベクターと想定）を添加したサンプルを用いて検討した事例を紹介する。測定にはドロップレットデジタルPCR（ddPCR）およびリアルタイムPCR（qPCR）を使用

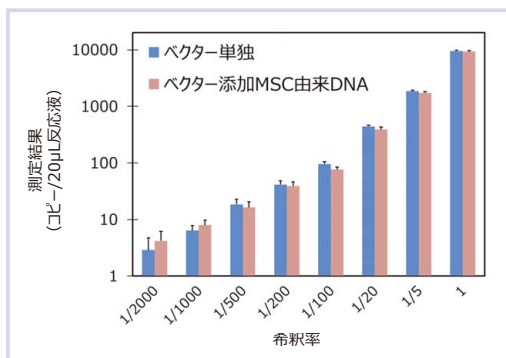


図5 遺伝子導入ベクター残存（ddPCR法） 測定例

表5 遺伝子導入ベクター残存におけるddPCR法とqPCR法の比較

	ddPCR法	qPCR法
概要	絶対定量（検量線作成は不要）	絶対定量（検量線作成が必要）
PCR 阻害物質	1 コピー毎の増幅の有無を見ているので、影響を受けにくい	測定がサイクル数に依存するため、影響を受ける
感度	20 µL 反応液中1 コピー以上で検出可能で、定量下限 ^{*1} は7 コピー /20 µL 反応液	定量下限 ^{*2} は41 コピー /20 µL 反応液 但し、Nested PCR ^{*3} が設定できれば、数コピー /20 µL 反応液の濃度でも検出可能

*1 信頼性のある定量下限をばらつきが30%の濃度と設定した場合
 *2 信頼性のある定量下限をCT値が35以下の濃度と設定した場合
 *3 2種類のプライマーセットを用いて2段階でPCRを行うことで、特異性および収量を高める方法

した。MSCから抽出したDNAにプラスミドベクターを添加したものとプラスミドベクター単独を測定した結果、ddPCRおよびqPCRのいずれもMSC由来のDNAがプラスミドベクターの検出に影響を及ぼさないことが確認できた。測定結果はddPCR法のみ示した（図5）。両者の検出感度を比較するために、定量下限を確認したところddPCR法では7コピー/20µL反応液であったのに対し、qPCR法では41コピー/20µL反応液であった。以上より、残存ベクターはqPCR法でも評価できるが、より高感度で定量下限の低いddPCR法の方が適していると考えられる（表5）。

3.5 核型異常の検出：PCR法

ヒト細胞では培養により核型変化などの染色体異常が生じることが知られている。核型異常は造腫瘍性リスクに関する潜在的ハザードと推定され、原料細胞やセルバンク作成時の評価だけでなく、核型変化のリスクがあるとされる細胞加工後の評価にも重要視されている。遺伝的安定性試験として実施される頻度が高いGバンド核型解析法は1細胞の染色体数の変化や転座などを確かめることができ、遺伝的安定性の指標として有用であるが、評価に日数がかかる点、定量性に欠ける点に課題がある。近年、PCR法を用いて簡便に遺伝子異常をスクリーニングできるキットが市販され、利用されている。各検出法の特徴を比較し、一覧表にまとめた（表6）。

hPSC Genetic Analysis Kit (STEMCELL Technologies Inc.) はPCR法を分析原理とし、ES/iPS細胞でよく報告されている8つの染色体領域の変異にターゲットを絞っている。簡便であることに加え、形態観察やGバンド核型解析法で異常が認められなくても変異を検出することができる場合がある。ここでは、当社で保管・管理しているiPS細胞の品質確認のために本Kitを用いてPCR法にて核型異常の検出を実施した事例を紹介する。継代数の異なる細胞（継代数：24回、29回、37回）の測定を行った結果、各染色体領域のコピー数に変化は認められず、iPS細胞は適切に管理されていることが確認できた（図6）。

表6 核型異常検出法の比較

Assay	検出対象	特徴
Gバンド法	逆位、重複、欠失、転座、異数性	一般的な手法としてよく用いられている、1細胞の染色体数の変化や転座などの確認が可能 数十個の細胞を解析、低解像度（5Mb以上）、解析が主観的、約1週間の培養が必要
M-FISH法	転座、異数性、逆位、重複、欠失	転座や異数性の解析が容易 解析が主観的、約1週間の培養が必要
アレイCGH法	重複、欠失、異数性、不均型転座	高解像度、微細な領域の判定が可能 高価な試薬・装置が必要
シーケンス法（NGS）	逆位、重複、欠失、不均型転座、異数性	高解像度、微細な領域の判定が可能 データ解析が複雑、高価な試薬・装置が必要
PCR法	重複、欠失、異数性、不均型転座	簡便、短時間で結果が得られる 既知の核型異常のみ検出可能（ターゲット領域）

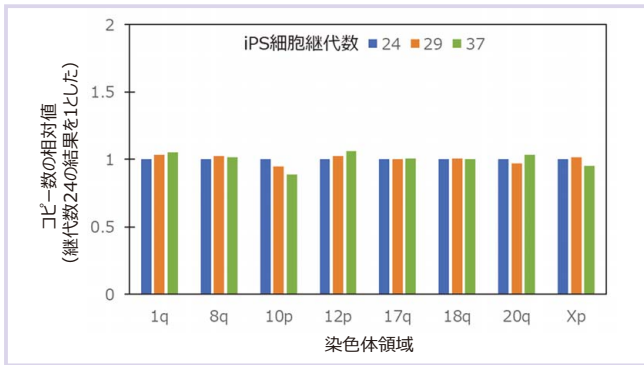


図6 核型異常の検出結果 (PCR法)

4 おわりに

細胞医薬品は、懸濁状態の細胞製品だけでなく、細胞塊やシート状に培養したもの、異なる細胞を秩序良く配列した立体構造を持つ組織製品など多様化しており、品質・安全性評価は製品の特性や製造方法にあった試験法を設定しなければならない。当社では様々な分析技術を応用した試験法の開発を行っており、これまでの医薬品品質評価サービスでの経験を活かして、新規技術についてもデータインテグリティを含め GMP および信頼性基準に対応して試験ができる体制を整えている。さらにバイオ医薬品および再生医療等製品に特化した GMP 対応施設を新規増設 (2021 年 6 月稼働) し、当該分析・評価サービスを強化している。今回技術トピックスとして紹介した評価方法が提供可能となったことで、原料細胞から最終製品まで評価できるようになり、ガイダンスや指針に示された試験項目はほとんど GMP 対応で実施可能となった (表 7)。以上より、細胞医薬品の治験から市販後の製造における品質・安全性評価だけでなく、原料細胞や製造工程で求められる試験やそれらの試験法検討も含めて、開発初期からお客をサポートできると考えている。引き続き、細胞医薬品の多様性に応じた分析・評価技術の開発を進め、再生医療の発展や再生医療等製品の普及に貢献したい。

表7 当社にて対応可能な試験項目と分析技術

評価項目	試験項目	分析技術
含量	細胞数, 細胞生存率等	細胞計測 フローサイトメトリー法
確認試験	性状, 細胞表現型, 未分化性・分化能, 細胞種等, 細胞認証 (STR 解析)	観察・免疫染色 アルカリフォスファターゼ染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
純度試験	細胞表現型, 異常増殖等, 混入細胞の確認 (STR 解析)	観察・免疫染色 PCR 法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
製造工程由来不純物	製造工程由来不純物質 (血清由来アルブミン, 抗生物質等)	LC/MS GC/MS ICP-MS 法 ELISA 法 PCR 法
目的外生理活性不純物	生理活性物質等	LC/MS, GC/MS, ELISA 法等
安全性	染色体異常, 未分化細胞の混入, 軟寒天コロニー形成能, 遺伝子導入ベクター残存, ウイルス, マイコプラズマ, エンドトキシン, 無菌等	核型解析 (G-band, Q-band) * 核型異常の検出 (PCR 法) PCR 法 微生物関連試験 日局準拠 迅速無菌試験
力価試験 効能試験	タンパク質発現, 生理活性物質の分泌能, 分化能, 細胞表現型, 細胞増殖能等	ELISA 法, 細胞アッセイ等

細胞認証および混入細胞の評価 (STR 解析) (キャピラリーシーケンス法) については GMP 対応検討中
青字: 技術トピックスとして紹介した項目 ※外部委託 (信頼性基準対応)

文献

- 1) ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性等評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項, available from < <https://www.amed.go.jp/content/000075909.pdf> > (accessed 2021-04-07) .
- 2) 再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000235380.pdf> > (accessed 2021-04-15) .
- 3) 厚生労働省: “再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質, 非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて”, 平成28年6月14日 薬機発第0614043号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 4) 厚生労働省: “ヒト (自己) 由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について”, 平成20年2月8日 薬食発第0208003号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205396.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 5) 厚生労働省: “ヒト (同種) 由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について”, 平成20年9月12日 薬食発第0912006号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205398.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 6) 厚生労働省: “ヒト (自己) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について”, 平成24年9月7日 薬食発0907第2号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205400.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 7) 厚生労働省: “ヒト (同種) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について”, 平成24年9月7日 薬食発0907第3号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205401.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 8) 厚生労働省: “ヒト (自己) IPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について”, 平成24年9月7日 薬食発0907第4号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205402.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 9) 厚生労働省: “ヒト (同種) IPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について”, 平成24年9月7日 薬食発0907第5号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205403.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 10) 厚生労働省: “ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について”, 平成24年9月7日 薬食発0907第6号, available from < <https://www.pmda.go.jp/files/000205404.pdf> > (accessed 2021-03-19) .
- 11) 岩田 美紀, 寺井 織枝, 北中 淳史: SCAS NEWS 2018-II, **48**, 7 (2018) .
- 12) 日本組織培養学会 品質管理等普及委員会: “Evaluation valueとは”, 細胞認証データベース, available from < <https://jrcbcelldata.nibiohn.go.jp/str/> > , (accessed 2021-04-05) .



西岡 由紀
(にしおか ゆき)
大阪ラボラトリー



北中 淳史
(きたなか あつし)
技術開発センター



塩谷 幸弓
(しおや さゆみ)
技術開発センター



岩田 美紀
(いわた みき)
技術開発センター

サイトカイン測定の意義とその留意点

大阪ラボラトリー 白井 雅子・川口 美和・大岡 香織・曾根原 和彦

サイトカインは造血系や免疫系への機能を持つ分泌型糖タンパク質であり、最新の分類では6つのファミリーに分類される。サイトカインそのもの、またはサイトカイン受容体を標的とする医薬品が上市されているほか、臨床検査、免疫療法における副作用指標に利用されるなど、生体試料中のサイトカイン測定の意義が高まっている。Multiplexを含むligand binding assayでの測定が汎用されているが、測定バリデーションに関する規制、測定結果に影響を与える種々の要因に注意を払う必要がある。当社はお客様の求める分析仕様を第一に考え、サービス提供してまいります。

1 はじめに

サイトカインについては、1950年代におけるIFN(interferon)- α の発見から半世紀超を経て、関係するリガンド・受容体の構造や、細胞内伝達形式の知見が集まり、その機能・分類の整理が進んだ。30種類に迫る治療応用も実現し、アンメット・メディカル・ニーズすなわち、それまでに有効な治療方法がないとされていた疾患に対する医療ニーズの、充足の一翼を担って来た。また、一昨年からSARS-CoV-2の感染症(COVID-19)の報道により、サイトカインストームという言葉も広く認知されるようになった。本稿では生体試料中のサイトカイン測定の意義と分析における留意点について述べる。

2 サイトカイン

2.1 サイトカインとは

サイトカインは造血系および免疫系にて炎症反応を制御する細胞間メッセンジャーとして機能する分泌型糖タンパク質である。「cytokine」という用語は、ギリシャ語の「細胞と運動」を語源とし、免疫細胞を感染と炎症の部位に動員する能力を意味する¹⁾。サイトカインの一種であるinterleukin(IL)は、特異的な受容体に結合し、白血球間の情報伝達を担うタンパク質の意味で名付けられている²⁾。ケモカインは、化学誘因性サイトカイン(chemoattractant cytokines)のファミリーで、血液・組織間の小静脈を介した細胞移動、および化学物質に応答した細胞運動の誘導に重要な役割を果たす³⁾。

2.2 サイトカインの分類

サイトカインは、配列の相同性、受容体鎖の類似性または機能特性に基づいて各ファミリーに分類される。サイトカインの主要なファミリーは次の6つ、すなわちTNF(tumor necrosis factor)類、IL-1ファミリーメンバー、TGF- β (transforming growth factor- β)類、受容体チロシンキナーゼを介して

シグナルを伝達する因子類、ケモカイン、およびJAK/STAT(Janus kinase/ signal transduction and activator of transcription)経路を介するサイトカイン類に分類される²⁾。

TNFおよびTNF受容体(TNFR)スーパーファミリーは、19のリガンドと29の受容体を含む。TNF- α との配列相同性に基づいて、LT- β (lymphotoxin-beta)、CD27L、CD30L、CD40L、FasL、4-1BBL、OX40L、RANKL、APRIL、EDA-A1、EDA-A2、LIGHT、BAFF、TRAIL、TWEAK、TL1A、GITRLなどのメンバーが同定された⁴⁾。

IL-1およびIL-1受容体(IL-1R)スーパーファミリーは、11種のサイトカイン(IL-1、IL-18、IL-33、IL-37、IL-38等)と10種の受容体より構成され、自然免疫と呼ばれる炎症性および宿主防御特性を担い、非特異性を特徴とする^{5) 6)}。

TGF- β ファミリータンパク質は33の遺伝子にコードされ、TGF- β アイソフォーム、inhibin β 、BMP/GDFファミリーを含むとされる⁷⁾。

M-CSFとIL-34の受容体であるCSF1Rは、受容体チロシンキナーゼのType III(PDGFファミリー)に位置づけられる⁸⁾。

IL-8類、MCP(monocyte chemoattractant protein)類を含み、50種以上が同定されているケモカイン類の受容体は、ヒト7回膜貫通Gタンパク質共役型構造を持つ。サイトカイン類(ILsの名前を冠するものを除く)が機能に基づき定義されているの対照的に、ケモカイン類は一次構造で定義される。ほとんどが70~80アミノ酸より成り、N末端システインの数と間隔に応じて4つに細分して名付けられている(CXCL、CCL、XCL、CX3CL)⁹⁾。

50種を超えるJAK/STAT関連のサイトカインは、IL-2、IL-3、IL-6のファミリーを含むClass Iサイトカインと、IFN類及びIL-10ファミリー等を含むClass IIサイトカインに分類される²⁾。

3 サイトカイン測定の意義

3.1 医薬品とその分子標的としてのサイトカイン

サイトカインそのもの、あるいはサイトカイン受容体等を分子標的とする医薬品が多数上市されている（表 1）。サイトカインの遺伝子組換えタンパク質自体が医薬品であるものは、その薬物動態特性の確認の目的で濃度測定が行われる。また、サイトカインあるいはその受容体に対する抗体が医薬品である場合は、その抗体医薬品の効果や濃度測定に与える影響の有無評価のため測定されることがある。

3.2 臨床検査におけるサイトカイン

非ホジキンリンパ腫、成人T細胞性白血病（ATL）、急性リンパ球性白血病（ALL）における sIL-2R、アトピー性皮膚炎における TARC、COVID-19 の重症化リスクに対する IFN- γ 3、全身性炎症反応症候群、多臓器障害、敗血症における IL-6 は、各疾患の指標として臨床検査の保険項目に記載されている。これらは CLEIA（chemiluminescent enzyme immunoassay）などの方法にて測定されている。

3.3 副作用指標としてのサイトカイン

免疫チェックポイント阻害薬、Bispecific T-cell Engager（BiTE）法、Car-T 療法などの強力な免疫療法の臨床応用に伴い、潜在的に致命的な副作用、特にサイトカイン放出症候群（CRS）の認識が高まっている。

CRS のグレーディングは CTCAE（有害事象共通用語規準）において、軽度より Grade 1（全身症状の有無は問わない発熱）、Grade 2（輸液反応性低血圧、（40% 未満の）低濃度酸素投与反応性の低酸素症）、Grade 3（昇圧剤反応性低血圧、（40% 以上の）要高濃度酸素投与の低酸素症）、Grade 4（生命を脅かす結果、人工呼吸器等の要緊急処置）と規定されている¹⁰⁾。

Grade 1, 2 では、T 細胞の活性化や免疫細胞の溶解により、IFN- γ や TNF- α の放出が誘導される。それに続き、マクロファージ、樹状細胞、その他の免疫細胞、内皮細胞が活性化され、炎症性サイトカインが放出される。Grade 3, 4 では、特にマクロファージと内皮細胞は大量の IL-6 を産生し、正のフィードバックループにて T 細胞や他の免疫細胞を活性化しサイトカインストームを引き起こす¹¹⁾。

開発段階でのサイトカイン放出プロファイルの確認が、免疫療法の潜在的リスクの推定や、有害事象発生時の処置準備の手助けとなる。

4 サイトカイン測定の実際

4.1 測定方法

4.1.1 汎用測定法

血清または血漿などの生体試料中のサイトカイン類の測定には、抗原-抗体の特異的結合を利用した LBA（ligand binding assay）法が実用的に用いられている。特異的な 2 種の抗体で analyte を検出するサンドイッチイムノアッセイの市販キットの活用が可能である。単一 analyte を分析する ELISA（enzyme-linked immuno sorbent assay）kit の他、多項目同時測定が可能な ECL（electro chemiluminescence, Meso Scale Diagnostics, LLC）、Luminex（Luminex Corp.）、EllaTM（Protein Simple）等の kit が、対応 analyte、検体種、感度等を勘案の上、選択される。

表 1 サイトカインに関係の医薬品

	分類	適応症
サイトカイン・ホルモン	IFN- α （Interferon alfa）	C 型慢性肝炎、胃癌他
	IFN- β （Interferon beta）	C 型慢性肝炎、芽腫、多発性硬化症等
	IFN- γ （Interferon gamma 1a）	腎癌
	EPO（Epoetin）	腎性貧血
	G-CSF（Filgrastim）	各種好中球減少症
	IL-2（Celmoleukin, Teceleukin）	血管肉腫
	bFGF（Trafermin）	褥瘡、皮膚潰瘍
	GH（Somatropin, Somapacitan）	下垂体性小人症他
	Leptin（Metreleptin）	脂肪萎縮症
抗体	抗 TNF- α 抗体（Infliximab, Adalimumab, Golimumab）	関節リウマチ他
	抗 IL-6R 抗体（Tocilizumab）	関節リウマチ他
	抗 IL-12/IL23-p40 抗体（Ustekinumab）	尋常性乾癬他
	抗 IL-1 β 抗体（Canakinumab）	クリオピリン関連周期性症候群他
	抗 CCR4 抗体（Mogamulizumab）	T 細胞リンパ腫他
	抗 IL-17A 抗体（Secukinumab）	尋常性乾癬
	抗 IL-5 抗体（Mepolizumab）	気管支喘息他
	抗 IL-17 抗体（Ixekizumab）	尋常性乾癬他
	抗 IL-17R 抗体（Brodalumab）	尋常性乾癬他
	抗 IL-6R α サブユニット抗体（Sarilumab）	関節リウマチ
	抗 IL-4R α サブユニット抗体（Dupilumab）	アトピー性皮膚炎他
	抗 IL-5R α サブユニット抗体（Benralizumab）	気管支喘息
	抗 IL-23 抗体（Guselkumab）	尋常性乾癬他
抗 IL-23 α （p19）サブユニット抗体（Risankizumab）	尋常性乾癬他	
pH 依存的結合性抗 IL-6R 抗体（Satralizumab）	視神経脊髄炎スペクトラム障害	
融合タンパク質	可溶性 TNFR-Fc 融合タンパク質（Etanercept）	関節リウマチ
	TPO（Fc-TPOR アゴニストペプチド融合タンパク質）（Romiplostim）	血小板減少
低分子	CCR5 阻害剤（Maraviroc）	HIV 感染症治療薬
	CXCR4 拮抗薬（Plerixafor）	末梢血中への動員促進薬

4.1.2 超高感度測定法

サイトカイン類は一般にその血中濃度が数十 pg/mL 以下と低いことから、市販の汎用キットではしばしば検出限界以下となる。S-PLEX (Meso Scale Diagnostics, LLC.), Simoa (Quanterix), SMCxPro (Merck KGaA), Immuno-PCR (RayBiotech, Inc.) などの測定プラットフォームでは、一部のサイトカインの Single-plex でサブ pg/mL 以下の超高感度測定が可能であり、その性能が期待される。

4.1.3 サイトカインの LC-MS での測定

サイトカイン類は、血漿プロテオーム中での存在量が数十 pg/mL 以下と低く、albumin や IgG などの HAP (高濃度タンパク質) の除去や、affinity 精製等による前処理を介した多次元 MS を経ても実用的な解析が困難である¹²⁾。上位 14 HAPs (albumin, IgG, transferrin, haptoglobin, alpha 1-antitrypsin, IgA, fibrinogen, alpha2 macroglobulin, alpha 1 acid-glycoprotein, IgM, apolipoprotein AI, apolipoprotein AII, complement C3 及び transthyretin) の multiple affinity removal system (MARS-14) immuno-depletion column (Agilent Technologies, Inc.) での除去など、種々の除去法が試みられている¹³⁾。

4.1.4 *In vitro* サイトカイン誘導アッセイ

臨床でのモノクローナル抗体医薬品の重篤なインフュージョンリアクションや、治療用オリゴヌクレオチドに対する全身性のサイトカイン反応の予測の手段として、*In vitro* 全血アッセイ (WBA: whole blood assay) の有用性が提案されている^{14) 15)}。

4.2 サイトカイン測定の留意点

4.2.1 Multiplex 測定の留意点

サイトカイン等の multiplex 測定では、単一 well 内で複数の LBA を実施するため、測定試料の希釈倍率は均一な 1 条件で実施せざるを得ず、一部の項目にて希釈超過による感度不足や、希釈不足によるマトリックス効果で希釈直線性を得られないことがある。正確な定量値取得のため、該当項目について別途アッセイを設定する必要がある。また、サイトカイン等の multiplex 測定の市販キットに内包の calibrator の中には、analyte がカクテルになっているものもある。calibrator を用いて QC 試料を調製する際の濃度は、複数の analyte について、感度、レンジ、内因性濃度を考慮の上決定する必要がある。

4.2.2 アイソフォーム

IFN- α は、ヒトにおいて 23 のアイソフォーム (異分子種) が報告されている¹⁾。特定の分子種 (医薬品の IFN- α 2) の pharmacokinetics, toxicokinetics 測定などの目的でなく、バイオマーカーとしての広範な I 型 IFN 類の測定を目的とする

場合、multi-subtype 検出のキットを選択する必要がある。多数の分子種のあるその他のサイトカインについても同様である。

4.2.3 翻訳後修飾

サイトカインの市販のキットに内包の calibrator は、ヒト細胞あるいはヒト生体試料由来のもの以外に、大腸菌, CHO (Chinese hamster ovary) または昆虫細胞から製造されたものがある。後者の場合、ペプチド骨格のリン酸化やグリコシル化など翻訳後修飾の様相がヒト由来のものとは異なることにより、タンパク質の安定性、タンパク質間相互作用、タンパク質の折り畳み及び抗原性に影響を与える可能性がある。

4.2.4 サイトカイン試料の安定性

一部のサイトカインについて、採血管の種類、 -80°C 凍結保存期間、凍結融解回数がその測定結果に大きな影響を及ぼすとの報告がある¹⁶⁾。

4.2.5 サイトカインの可溶性受容体

サイトカインの受容体は、免疫細胞の表面受容体として存在する他、多くのサイトカインで可溶性受容体の存在が報告されている。それらは受容体をコードする遺伝子から自然に生成されるもの、あるいは膜受容体の派生物などである。それらの大多数は受容体阻害的に機能するが、受容体のダウンレギュレーションを起こすもの、受容体アゴニスト活性を示すもの、サイトカイン結合タンパク質として機能するものもある¹⁷⁾。疾患やモデル実験での可溶性受容体 sIL-6R の IL-6 作用の増強の報告もある¹⁸⁾。サイトカインの可溶性受容体は、サイトカインの機能や測定値だけでなく、疾患状態にも影響することを考慮する必要がある。

4.2.6 サイトカインと自己抗体

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者、癌患者のみならず、健康人血清中に、I, II 型 IFN 類 (IFN- α , IFN- β , IFN- γ 等) の IgG 及び IgM タイプの自己抗体の存在報告があり¹⁹⁾、IFN 類の機能や、定量値への影響を考慮する必要があるかもしれない。サイトカインの multiplex 測定における NIBSC/WHO standards と定量値の解離の改善策として、Ig (免疫グロブリン) 結合タンパク質である Protein L による前処理が奏功との報告もある¹⁶⁾。

4.3 サイトカイン測定のバリデーションに関する規制

サイトカインを含む狭義のバイオマーカー (流体ベースのバイオマーカーすなわち血漿, 尿, 唾液などに可溶性タンパク質, ペプチド, 脂質またはその他の化学物質) の医薬品等の申請資料への活用のための測定のバリデーションに関して Lee et al. (2006)²⁰⁾, FDA (2018)²¹⁾, Piccoli et al. (2019)²²⁾ の報告は重要である。その骨子として、context of use (利用

状況)を勘案の上、fit for purpose (目的に合致)にて、バリデーションの実施が求められる。また、生体試料中の薬物濃度測定との相違点として、内因性濃度、平行性、キットのロット間差について特に留意が必要となる。

4.4 サイトカイン測定結果の統計評価

測定法の感度不足や、減少方向への作用にて定量値が定量下限未満 (BLQ) となった場合、区間打ち切りデータとしての BLQ に、ある値を代入すること (deterministic imputation) により平均値、SD、CV などの算出・評価が可能となる。BLQ の取扱 (0, LLOQ (定量下限), LLOQ/2, 除外) による統計値に与えるバイアスの大きさや方向を把握し、事前に取り決めておく必要がある²³⁾。

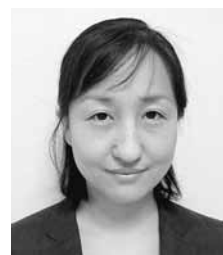
5 おわりに

現在もサイトカイン類を分子標的とする新規治療の開発候補は少なくない。また創薬ニューモダリティの拡大に伴い、サイトカインに関するバイオマーカーの評価法も多様化している。当社では、最新の技術・知識と豊富な経験を活かし、お客様の多様な分析ニーズに応え、問題解決に助力することにより、新規治療の開発に貢献していく。

文献

- 1) R. Morris, N. J. Kershaw, J. J. Babon : *Protein Science*, **27**, 1984 (2018) .
- 2) M. Akdis et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **138**, (4) , 984 (2016) .
- 3) K. Oldham : "Chemokines: Introduction" , *British Society for Immunology*, available from <<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/receptors-and-molecules/chemokines-introduction>>, (accessed 2021-5-28) .
- 4) C. Dostert, M. Grusdat, E. Letellier, D. Brenner : *Physiol. Rev.*, **99**, (1) , 115 (2019) .
- 5) C. A. Dinarello : *Immunol Rev.*, **281**, (1) , 8 (2018) .
- 6) F. L. van de Veerdonk, M. G. Netea : *Front. Immunol.*, **4**, (167) , (2013) .
- 7) M. Morikawa, R. Derynck, K. Miyazono : *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, **8**, a021873 (2016) .
- 8) S. H. Mun, P. S. U. Park, K.H. P. Min : *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1239 (2020) .
- 9) F. Bachelier et al. : *Pharmacol. Rev.*, **66**, (1) , 1 (2014) .
- 10) National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*, available from <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50>, (accessed 2021-5-28) .
- 11) A. S. Vornhagen et al. : *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **6**, (56) , (2018) .
- 12) N. L. Anderson, N. G. Anderson : *Mol Cell Proteomics*, **1**, (11) , 845 (2002) .
- 13) S. B. Ahn, A. Khan : *EuPa Proteomics*, **3**, 78 (2014) .
- 14) Y. Iwata et al. : *The journal of toxicological science*, **41**, (4) , 523 (2016) .
- 15) C. Coch, et al. : *Plos One*, **8**, (8) , e71057 (2013) .
- 16) W. de Jager, K. Bourcier, G. T Rijkers, B. J Prakken, V. S. Margolis : *BMC Immunol*, **10**, (52) , (2009) .

- 17) M. L. Heaney, D. W. Golde : *Journal of Leukocyte Biology*, **64**, 135 (1998) .
- 18) T. Tamura et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **90**, 11924 (1993) .
- 19) C. Ross, M. B. Hansen, T. Schyberg, K. Berg : *Clin. exp. Immunol.*, **82**, (1) , 57 (1990) .
- 20) J W Lee et al. : *Pharmaceutical Research*, **23**, (2) , 312 (2006) .
- 21) FDA. : "Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation" , (2018) , available from <<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>>. (accessed 2021-5-28) .
- 22) S. P. Piccoli, J. M. Sauer, Biomarker Assay Collaborative Evidentiary Considerations Writing Group, Critical Path Institute : "Points to Consider Document: Scientific and Regulatory Considerations for the Analytical Validation of Assays Used in the Qualification of Biomarkers in Biological Matrices" , (2019) , available from <<https://c-path.org/wp-content/uploads/2019/06/evidconsid-whitepaper-analyticalsectionv2019.pdf>>, (accessed 2021-5-28) .
- 23) 橋本敏夫, 山田雅之, 笠井英史 : 計量生物学, **36**, S19 (2015) .



白井 雅子
(しらい まさこ)
大阪ラボトリー



川口 美和
(かわぐち みわ)
大阪ラボトリー



大岡 香織
(おおおか かおり)
大阪ラボトリー



曽根原 和彦
(そねはら かずひこ)
大阪ラボトリー

ますます厳しくなる医薬品の不純物管理～元素不純物～

テクニカルソリューション本部 大神 泰孝

1 はじめに

ヒトの生命維持には、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu) など微量でも必須な元素があることが知られていますが、その一方で、重篤な障害を引き起こす元素もあり、過去には、公害病として、カドミウム (Cd) によるイタイイタイ病、メチル水銀 (Hg) による水俣病がよく知られています。医薬品では、鉛 (Pb) などの重金属やヒ素 (As) は、以前より規制されてきました。しかし、サプライチェーンのグローバル化により、医薬品の品質に影響を及ぼす可能性のある元素が原材料等中へ混入することに起因する安全性への懸念が高まってきました。また、多元素を個別に高感度で精度よく同時に定量分析できる誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-OES) や誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が登場したことも、元素不純物がより厳しく規制されるようになった理由でしょう。

2 元素不純物の規制について

医薬品には、その製造工程や添加剤などから元素不純物が混入する可能性があります。有効成分である原薬や添加剤の製造で用いた金属触媒の医薬品中への残留を規制するガイドラインが欧州医薬品庁より 2008 年に発出され、2009 年には米国薬局方 (USP) において、ビッグ4と呼ばれ環境から混入する可能性のある Pb, Cd, Hg および As の許容限度値が分析手順と共に提案されました^{1) 2)}。

このような状況の中、公衆衛生の観点より元素各々の毒性に基づいた管理が必要であることや無機不純物の国際的基準はまだなかったことなどから、医薬品規制国際調和会議 (ICH) において 2010 年より議論が開始されました²⁾。日米欧の規制当局に毒性と化学の専門家を加え、議論が重ねられ、2014 年 12 月に元素不純物のガイドライン (ICH-Q3D) が最終合意に達し、公表されました³⁾。ICH-Q3D では、Pb, Cd, Hg 及び As を含む 24 元素 (表 1 参照) の一日許容曝露量 (PDE : Permitted Daily Exposure) が経口、注射及び吸入の投与経路についてそれぞれ設定され、元素不純物の混入経路やその量のリスクアセスメントの方法、さらにそれらの管理戦略などについても記載されています。今後、皮膚および経皮の投与経路についての PDE が追加される予定です。

ICH-Q3D は日本では 2017 年 4 月 1 日以降に承認申請される新医薬品に適用され³⁾、その後、2020 年 12 月に既存剤への適用に関する通知⁴⁾ が発出されました。既存剤については、第十八改正日本薬局方の公表後 36 か月の猶予期間を経て、2024 年 6 月までに対応することが求められています。このため、医薬品 (製剤) の製造業者、ならびに原薬、添加剤及び容器施栓などの供給業者にも、供給製品のリスクアセスメントの概要や混入量の情報を、医薬品 (製剤) の製造販売業者に可能な限り情報提供を行う必要があるとされています。

3 おわりに

医薬品中の不純物については、製造工程由来および保存中に分解生成する有機不純物、残留溶媒などが規制対象でした。これらに加え、本稿で紹介した元素不純物のほか、潜在的発がんリスクを低減するために DNA 反応性 (変異原性) 不純物の管理も求められ、医薬品中の不純物の管理はますます厳しくなっています。

当社は、ICH-Q3D 制定前から、最新のガイドラインや規制動向に関する情報を収集しつつ、医薬品専用のクリーンルームにおいて前処理操作から ICP-MS 測定までを行い、医薬品中の元素不純物を分析してきました。分析対象としては原薬や添加剤のほか、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、吸入剤、貼付剤、軟膏剤など各種製剤に対応しており、24 元素のスクリーニング試験から、PDE 値より算出した管理閾値 (許容限度値の 30%) を十分に満たす感度での試験法検討と分析法バリデーションなども、医薬品の製造管理及び品質管理の基準 (GMP) 等の規制に準拠し実施しています。さらに、リスクアセスメントレポートの作成、管理戦略の立案支援、国内外向け申請資料作成などのサービスも提供しています。

文献

- 植西祐子 : PHARM TECH JAPAN, **29**, 2579 (2013)
- 四方田千佳子 : PHARM TECH JAPAN, **30**, 2667 (2014)
- 厚生労働省 : “医薬品の元素不純物ガイドラインについて”、平成 27 年 9 月 30 日 薬食審査発 0930 第 4 号, available from < https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?datald=0Otc1338&dataType=1&pageNo=1 >, (accessed 2021-5-24) .
- 厚生労働省 : “医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて”、令和 2 年 12 月 28 日 薬生薬審発 1228 第 7 号, available from < https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?datald=0Otc5561&dataType=1&pageNo=1 >, (accessed 2021-5-24) .

表 1 元素不純物のクラス分け

クラス	元素	特徴
Class 1	Cd, Pb, As, Hg	毒性物質であり、医薬品製造において使用制限がある。潜在的起源及び投与経路全般にわたるリスクアセスメントが必要。ただし全ての構成成分に関し実測を必須とはしていない。
Class 2	2A Co, V, Ni	製剤中に存在する可能性が高く、潜在的起源及び投与経路全般にわたるリスクアセスメントが必要
	2B Ti, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	天然存在量が少なく、製剤中に存在する可能性が低い。意図的に添加された場合にのみ評価が必要
Class 3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	比較的毒性が低く、注射剤、吸入剤においてのみリスクアセスメントが必要

注 釈

- ・ICP-OES : Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry
- ・ICP-MS : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
- ・USP : United States Pharmacopeia
- ・ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use



大神 泰孝
(おおがみ やすたか)
テクニカルソリューション
本部

精密質量分析計を用いたナノLC-MSによる プロテオーム解析

大阪ラボラトリー 一番ヶ瀬 智子

1 はじめに

「プロテオーム解析」を簡単に定義づけると「タンパク質を網羅的に解析すること」です。それでは網羅的に「解析する」とはどのような意味でしょうか？これは「プロテオーム」の言葉の成り立ちにヒントがあります。ご存じの方も多いかもしれませんが、もともと「プロテオーム (proteome)」とは protein (タンパク質) と genome (ゲノム) を組み合わせた造語で、ゲノムが一個の生物の持つ全ての遺伝情報を指すのに対し、プロテオームは、細胞内で発現している (発現する可能性をもつ) 全タンパク質を指します。すなわち、発現している全てのタンパク質を「同定」し、個々のタンパク質の「機能」およびタンパク質同士の「機能的なつながりを解明する」ことが、網羅的に「解析する」の意味になります。

2000年初頭から罹患者と健康人におけるタンパク質発現の比較 (いわゆる発現プロファイリング) を行うことで、創薬標的分子や疾患バイオマーカーなどの疾患関連タンパク質に関する研究が盛んに行われました。しかしながら、推定 100 万個以上とされているヒトタンパク質¹⁾の全てを同定し、機能を解明、更には相互作用まで調べるのは現実的ではなく、実際には存在量の多いタンパク質しか同定できませんでした。このように技術的に不完全であるにもかかわらずタンパク質の解析がなぜ必要なのでしょう？それは、生体内の実働分子であるタンパク質を直接的に解析できること、さらにはゲノム情報だけでは分からないタンパク質の相互作用や翻訳後修飾の状態が分かるからです。このようなプロテオーム解析の必要性から、ここ数十年で LC/MS/MS の技術は飛躍的に向上し、現在は先に挙げた制約が少しずつ解消されています。最近では DNA などのゲノム創薬研究ではなく、タンパク質に関連する様々な解析手法が創薬研究における様々な課題解決に一役買っています²⁾。例えばタンパク質発現プロファイリングや薬剤の結合タンパク質を同定するケミカルプロテオミクス、MS のプロダクトイオンを連続かつ選択的に検出する技術を用いた個別タンパク質定量、リン酸化プロテオミクスなどに代表される翻訳後修飾解析、タンパク質複合体解析などがあります。



図1 Ultimate3000RS nanoLC- Q Exactive™ MS 外観

2 分析装置・システムの例

当社では、バイオ医薬品、法医中毒学研究、臨床およびトランスレーショナル研究、環境および食品検査の複雑なマトリックスアプリケーションで低量化合物のターゲット分析およびハイスループット分析に最適な機能を有する Q Exactive™ 質量分析計を使用しています (分解能: 140,000, 質量精度 (内標準): < 1 ppm)。これに微量の試料で感度が得られるようにナノ LC システムを接続しています (図 1)。プロテオーム解析ソフトとしては Thermo Scientific™ Proteome Discoverer™ を採用し、タンパク質とペプチドの同定から翻訳後修飾解析、等圧質量タグ付け、安定同位体標識とラベルフリーの両方の相対定量まで、複雑な生物学的サンプル中のタンパク質の同定と定量を行っています。

近年では、細胞外小胞 (エクソソーム) の分離精製からエクソソーム内包タンパク質のプロテオーム解析を実施し、分画遠心した隣がん細胞エクソソーム内から GTP 結合タンパク質 (Ras ファミリーなど) や膜タンパク質 (テトラスパニン群、インテグリン、SLC トランスポーターなど) を見出しています³⁾。

3 おわりに

未だに治療方法が確立されていない疾病の医薬品に対する社会的ニーズ、いわゆるアンメット・メディカル・ニーズに対応する新薬の創出には、タンパク質に関する情報は重要です。特に、「がん」や「遺伝子疾患」の分野において、遺伝子変異の結果翻訳されたタンパク質がどのようにホメオスタシスを破断させ、機能異常に繋がるのかを探索するには、ゲノム解析から得られる結果だけでなく、プロテオーム解析で得られる情報が重要となります。その他、疾患発症の分子メカニズムの解明ができれば、治療標的の探索やバイオマーカーの開発も可能となります。当社は miRNA や遺伝子変異解析も併せて実施することによりお客様のニーズにお応えしてまいります。

文 献

- 1) O. N. Jensen: *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **8**, 33 (2004) .
- 2) 横田博之: *Proteome Letters*, **3**, 31 (2018) .
- 3) 高橋昭博, 丸谷隼子: SCAS NEWS 2017-II, 21 (2017) .



一番ヶ瀬 智子
(いちばんがせ ともこ)
大阪ラボラトリー

新商品：高感度，高精度，高速起動を実現した 元素分析装置SUMIGRAPH®NCH-Ci

大阪ラボラトリー 日下 義哉

1 はじめに

有機元素分析は、物質構造の基礎的情報を得るために、あるいは各種化学工業製品や原材料などの構成成分確認のために、最も基本的で重要な分析法として広く用いられています。なかでも窒素(N)、炭素(C)、水素(H)は有機物の基本的な構成であるため古くから測定されている元素です。

当社は、窒素、炭素、水素を測定対象とする燃焼法元素分析装置スミグラフシリーズを製造・販売してまいりましたが、この度、高感度化のご要望に応え極少量の試料でも精度よく安定して測定可能なSUMIGRAPH®NCH-Ci (スミグラフ エヌシーエイチ シーアイ)をラインナップに加えましたので、ご紹介します(図1)。



図1 SUMIGRAPH®NCH-Ci外観

2 装置の紹介

燃焼法元素分析装置では、試料を純酸素中で燃焼して窒素は窒素酸化物、炭素は二酸化炭素、水素は水に変換後、さらに窒素酸化物を窒素へ還元し、カラムで分離して、熱伝導度検出器で測定します。

スミグラフは当社独自の技術である酸素循環燃焼方式によって試料を完全燃焼させ、ガスクロマトグラフによって燃焼後の混合ガスを確実に分離することで長期間安定した性能を発揮し、高精度かつ低ランニングコストを実現しています。今回、これらの技術をさらに進化させ、業界最高レベルまで定量下限を下げ、少量試料での高感度測定を可能にしました。NCH各元素の定量下限は0.5 µgであり、試料量が1.00mgの場合で0.05%まで定量が可能です。

また自動起動/終了機能を搭載し、さらに待機モードの採用によって高速起動を可能にしました。測定において無駄となる起動・終了時の待機時間を削減できる使い勝手の良い装置となっています。

3 測定例

有機元素分析用標準試薬の測定例を表1に示します。窒素濃度が高いCaffeine、爆燃するAntipyrine、フッ素を含む燃焼ガスが

不安定であるp-Florobenzoic acid等を測定した結果、全てのデータにおいて理論値と、測定平均値との差が±0.3%以内(有機元素分析業界の許容誤差)に収まり、高精度に測定できることが確認できます。

4 まとめ

作業する方の使い勝手を分析者の目線で開発したSUMIGRAPH®シリーズは、便利な機能を搭載し、低ランニングコスト、省メンテナンスであって、操作性に優れ、さらには消耗品等の安定提供と充実したサポート体制を整えております。

今回シリーズに加わったSUMIGRAPH®NCH-Ciは高感度、高精度、高速起動を実現しており、お客様のご期待に沿えるものとなっております。デモ分析、装置見学なども可能です。何なりとお問い合わせください。

表1 有機元素分析用標準試薬の測定例

単位：%

試料名 (化学式)	試料量 (mg)	対象 元素	理論値	測定値			平均値	C.V.	理論値 -平均値
L-Homoserine (C ₄ H ₆ NO ₃)	1.1722	N	11.76	11.67	11.68	11.72	11.69	0.18	0.07
	1.0729	C	40.33	40.34	40.30	40.35	40.33	0.05	0.00
	1.0676	H	7.62	7.63	7.59	7.65	7.62	0.33	0.00
Guaiacol carbonate (C ₁₅ H ₁₄ O ₅)	1.1872	N	0.00	-0.05	-0.07	-0.06	-0.06	—	—
	1.0268	C	65.69	65.92	65.82	65.84	65.86	0.06	-0.17
	1.0406	H	5.14	5.12	5.10	5.10	5.11	0.24	0.03
Vanillin (C ₉ H ₈ O ₃)	1.0221	N	0.00	-0.06	-0.06	-0.05	-0.06	—	—
	1.1485	C	63.15	63.17	63.21	63.03	63.14	0.12	0.01
	1.1709	H	5.14	5.22	5.26	5.23	5.24	0.33	-0.10
Caffeine (C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂)	1.0139	N	28.85	28.61	28.80	28.86	28.76	0.36	0.10
	1.0462	C	49.48	49.38	49.39	49.45	49.41	0.07	0.07
	1.0104	H	5.19	5.19	5.15	5.13	5.16	0.55	0.04
Antipyrine (C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O)	1.0345	N	14.88	14.93	14.93	14.91	14.93	0.05	-0.04
	1.0815	C	70.19	70.18	70.15	70.16	70.16	0.02	0.03
	1.0814	H	6.43	6.40	6.45	6.46	6.43	0.42	0.00
Methyl α-D-glucopyranoside (C ₇ H ₁₄ O ₆)	1.1019	N	0.00	-0.08	-0.06	-0.07	-0.07	—	—
	1.1895	C	43.30	43.29	43.35	43.29	43.31	0.07	-0.01
	1.1572	H	7.27	7.32	7.39	7.35	7.35	0.35	-0.08
p-Florobenzoic acid (C ₇ H ₅ FO ₂)	1.0932	N	0.00	0.02	0.05	0.08	0.05	—	—
	1.1462	C	60.01	59.82	60.19	60.47	60.16	0.44	-0.15
	1.0621	H	3.60	3.45	3.51	3.50	3.49	0.66	0.12

製品ラインアップや対象試料・特徴は
WEBサイトで詳しくご紹介しています。

スミグラフ

検索



日下 義哉
(くさか よしや)
大阪ラボラトリー

PMDA対面助言サポートサービス

健康・安全事業部 佐古 智弥 / 安全性評価部 島村 尚史

1 はじめに

2020年1月に、医療機器の生物学的安全性評価に係る国内ガイドランス¹⁾が改正されました。この改正では、医療機器の生物学的安全性評価の国際規格であるISO-10993-1²⁾と同様に、一部の安全性試験（動物試験）を化学的手法（ケミカルキャラクタリゼーション～医療機器を構成する各部材に由来する溶出物は生体に影響を及ぼすリスク因子であることから、その溶出物を化学的手法により明らかにすること）で代用する生物学的安全性評価の可能性とその考え方が示されています。

しかしながら、医療機器は適用される身体の部位・期間や使用される材料などが多種多様であるため、生物学的安全性評価はそれぞれの特性に応じて評価手法を検討する必要があり、どのような場合にどのような化学的手法が代用できるかなど詳細については、あいにく本ガイドランスやISO 10993-1にも示されていません。

このような事情もあり、日本国内の承認申請においてケミカルキャラクタリゼーションを用いた生物学的安全性評価を実施する場合には、審査当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）が行う相談制度（対面助言）の活用が推奨されています。

2 PMDA 対面助言サポートサービス

医療機器の承認申請においては、その製品の品質・安全性・有効性を検証した上で、検証データをまとめあげた申請資料を審査当局であるPMDAに提出する必要があります。また、医療機器は主に患者さんに使用されるものであるが故に、その安全性の担保が医療機器開発における最も重要なポイントの一つとなります。

上述の通り、ケミカルキャラクタリゼーションを用いた生物学的安全性評価を行う際、PMDA対面助言によってその妥当性（申請データとして充足しているか）を確認することが薬事申請への近道ですが、相談内容の性質上、化学分析、毒性さらには薬事戦略といった様々な観点からPMDAに説明する必要があります。

当社では、化学分析・毒性・薬事のエキスパートが一つのチームを組み、それぞれの専門的視点から、使用場面に応じた分析方法の妥当性確認と分析結果に基づく安全性評価を踏まえた申請戦略を提案します。そのうえで、これらの内容を盛り込んだ対面助言用資料の作成や、必要に応じて対面助言への同席ならびにPMDAへの説明など、お客様の課題解決に向けた対面助言をサポートいたします。

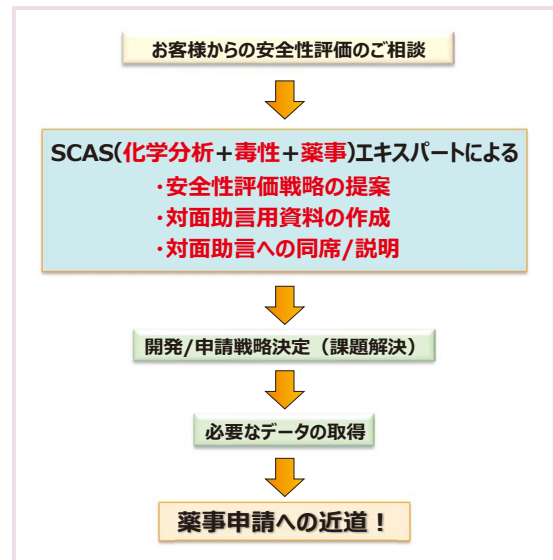


図1 SCASによるPMDA対面助言サービス

3 おわりに

薬事申請におけるケミカルキャラクタリゼーションは、動物福祉に対する意識の高まりからも、欧米を中心に今や生物学的安全性評価の1st stepとして不可欠な項目となりつつあり、その活用による開発期間の短縮や開発費削減の期待が高まっています。

当社は従来から提供してきました化学分析および毒性学的評価³⁾に加え、薬事申請に関する業務も支援することで、医療機器の開発から薬事申請に至る各プロセスで生じる様々な課題に寄り添って強力的にサポートいたします。

文献

- 厚生労働省：“医療機器の製造販売承認申請等に必要医療機器の生物学的安全性評価の考え方についての改正について”，令和2年1月6日 薬生機審発0106第1号，available from < <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200128I0010.pdf> >，(accessed 2021-6-29)。
- ISO 10993-1：“Biological evaluation of medical devices – Part 1：Evaluation and testing within a risk management process”，(2018)
- 福永辰也：SCAS NEWS 53, 7 (2021)。



佐古 智弥
(さこ ともや)
健康・安全事業部



島村 尚史
(しまむら ひさふみ)
安全性評価部

▶「循環腫瘍細胞（CTC）分離・解析」サービス開始のお知らせ

リキッドバイオプシー（Liquid Biopsy）とは、血液や尿などを用いて診断を行う技術で、身体への負担が小さい低侵襲性のため近年注目されています。Liquidは液体、Biopsyは生検を意味します。リキッドバイオプシーでは、目的対象を迅速に、精度良く測定することが重要です。

当社ではリキッドバイオプシーによるがん診断の主要なターゲットの一つである循環腫瘍細胞（CTC：Circulating Tumor Cells）に着目し、マイクロ流路チップ・セルソーター「On-chip™ Sort」（株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ製）を用いた CTC 分離・解析サービスを開始いたしました。



図1 マイクロ流路チップ・セルソーター「On-chip™ Sort」の外観

CTCは、原発巣から遊離して血液中を循環するがん細胞であり、体内のがん転移に関与する可能性があることから以前より注目されてきました。しかし、CTCは血液細胞全体の5,000万分の1にも満たない非常に希少な細胞で分離が非常

に難しく、そのため血液中から CTC を高純度で分離する技術が長年求められていました。

「On-chip™ Sort」は世界初の使い捨て交換型マイクロ流路チップを採用したセルソーターで、細胞ロスが少なく、高純度で希少な細胞を分取することが可能です。この装置を用いて当社にて検証した CTC 分離法により、CTC の高純度な分離と高精度な解析サービスを提供することが可能となりました（図2）。

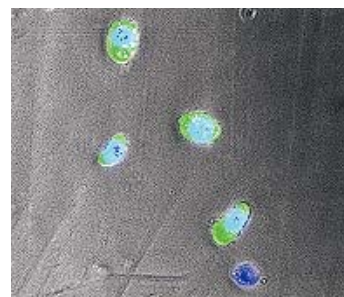


図2 分取したCTC（蛍光顕微鏡写真）
青：細胞核、緑：CTC

本サービスをご利用いただくことで CTC の表面マーカータンパク質の発現を把握することができ、「治療導入効果」や「薬剤有効性」を評価できます。また、定期的に分取した CTC 内のがん変異遺伝子をモニタリングすることで、がん病態の進行に沿った患者層別化や薬剤選択に役立つことが期待できます。

当社ではリキッドバイオプシーとして CTC 以外にもがん診断に有用な細胞外小胞（エクソソーム）の分離・解析サービスを提供しており、合わせてセルフリー DNA（cfDNA）の分析評価サービスも提供できるよう体制整備を進めております。これらの総合的な受託分析評価サービスを提供することで、がん治療開発を手掛けるお客様のニーズにお応えし、幅広く研究開発を支援してまいります。

当社ではリキッドバイオプシーとして CTC 以外にもがん診断に有用な細胞外小胞（エクソソーム）の分離・解析サービスを提供しており、合わせてセルフリー DNA（cfDNA）の分析評価サービスも提供できるよう体制整備を進めております。これらの総合的な受託分析評価サービスを提供することで、がん治療開発を手掛けるお客様のニーズにお応えし、幅広く研究開発を支援してまいります。

▶近畿化学協会 第21回 環境技術賞受賞 「燃料電池自動車（FCV）の水素品質評価用 簡易サンプリング技術の開発」

水素ガスを燃料とする燃料電池自動車（FCV）は、走行時にCO₂を排出しないクリーンエネルギー自動車のひとつとして注目されています。FCV 普及には水素ステーションの整備が不可欠ですが、水素品質管理分析における安全性の確保と費用の低減が課題となっていました。

当社では、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託事業「水素ステーションにおける水素ガス品質管理方法の国際標準化に関する研究開発」の成果として、水素ステーションで供給される燃料水素を簡便に採取および分析が可能なサンプリングキットを開発しました。

開発したキットは、水素ステーションの高圧水素ガスを小型 SUS 製シリンダに低圧で採取する仕様とし、従来必須であった高圧ガスの輸送を不要としました。また、当社独自の溶液を使用しない小型固体捕集サンプラーを採用し、輸送時の液漏れリスクをなくしました。本キットを用いて水素品質管理項目の分析を一括して行うことで、採取から分析迄の期間を短縮し、分析費用を低減しております。

このたび、本技術ならびにその社会貢献度が評価され、近畿化学協会の環境技術賞を受賞いたしました。今後も本技術を通して、水素エネルギー利用を促進することで、地球環境の保全に貢献してまいります。



【謝辞】

本研究は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託事業「水素ステーションにおける水素ガス品質管理方法の国際標準化に関する研究開発」で得られた成果です。ここに謝意を示します。

主な投稿論文・口頭発表等

2020.11→2021.4

投稿論文

【医薬分野】

Development of a bioanalytical method for an antisense therapeutic using high resolution mass spectrometry

Yuchen Sun*1, Shin-ichiro Nitta*2, Kosuke Saito*1, Ryuta Hosogai*2, Keiko Nakai*2, Ryoza Goda*3, Masaaki Kakehi*4, Kazuyuki Murata*5, Takeru Yamaguchi*5, Takeshi Okuzono*6, Shinichi Yamane*6, Yoshimasa Enoki*7, Mitsuhiro Kawabata*7, Kentaro Takahara*8, Shimpei Sato*9, Tokuyuki Yoshida*10, Takao Inoue*10 and Yoshiro Saito*1 (*1 Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, *2 LSI Medicine Corporation, *3 Daiichi Sankyo Company, LIMITED, *4 Takeda Pharmaceutical Company, Limited, *5 Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., *6 Sekisui Medical Co., Ltd., *7 Shin Nippon Biomedical Laboratories, LTD., *8 Thermo Fisher Scientific K.K., *9 Shimadzu GLC Ltd., *10 Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences) [Bioanalysis] (Future Science Ltd 発行), 12 (24) P1739-1756 (2020)

核酸医薬品の開発数は増加しており、そのバイオアナリシスの手法として LC/MS 法が注目されている。しかしながら、核酸医薬品は分子量の大きさと極性の高さなどから、LC/MS 法による分析開発の難易度は、低分子医薬品より高くなる。今回、AMED (国立研究開発法人日本医療研究開発機構) の研究事業の一つとして、国立医薬品食品衛生研究所が中心となり核酸医薬品: ミボメルゼンをモデル化合物として、LC/MS 法によるラット血漿中の濃度分析法を確立したので、それについて紹介した。

【マテリアル分野】

ラミノグラフィによるスラリー乾燥過程の観察

小林秀雄, 東 進介, 三下泰子, 末広省吾, 漆原良昌* (株式会社分析センター, *公益財団法人ひょうご科学技術協会) [塗装工学] (一般社団法人日本塗装技術協会発行), 55 (11), P424 (2020)

X線 CT では困難なスラリー塗工後の乾燥過程について分析評価を行うため、平板状試料の内部構造を観察可能なラミノグラフィ測定を行った。加えて、放射光を用いることで時間分解測定を可能とした。その結果、乾燥過程における膜厚や空隙率の変化を評価できた。塗工工程最適化の一助として、ラミノグラフィによる評価が有用であると言える。

有機半導体の分子配列の評価

高橋永次 (大阪ラボトリー) (書籍) [材料開発のための分光法] (株式会社サイエンティフィック発行) 第3章, P108-117 (2020)

有機デバイスでは有機半導体分子の薄膜を用いており、分子の配列が機能発現に重要である。有機薄膜の評価では、分子構造・膜厚・観測領域に応じた適切な評価方法の選択が必要である。有機化合物の分子配列評価法として、電子スピン共鳴分光法、軟X線吸収分光法、斜入射X線回折法について紹介した。

パリア性評価と有機 EL 素子劣化解析への応用 (API MS を利用)

高萩 寿 (筑波ラボトリー) (書籍) [材料開発のための分光法] (株式会社サイエンティフィック発行) 第3章, P117-128 (2020)

高感度/リア性評価法である API-MS 法を応用し、有機 EL 素子内部に接着部から侵入する大気中の水蒸気と素子の劣化状態の相関性を解析した評価技術を紹介した。

電子スピン共鳴分光法

高橋永次 (大阪ラボトリー) (書籍) [材料開発のための分光法] (株式会社サイエンティフィック発行) 第4章, P219-223 (2020)

電子スピン共鳴分光法を利用するための基本的な原理、測定、解析について紹介した。

HPLCによる1-アリールエチルアミン類の鏡像異性体分離におけるキラル固定相の性能比較

西岡亮太 (大阪ラボトリー) [LCとMSの知恵] (日本分析化学会 液体クロマトグラフィ研究会発行), 1 (1), P41-49 (2020)

クラウンエーテル形とアセチル化β-シクロデキストリン形のキラル固定相は、共にアミン類のキラル分離に有効であるが、置換基の異なる1-アリールエチルアミン類に対して、互いに相補的な分離特性を有する事が認められた。各固定相の特性を相対して選択する事により、多くのキラルアミンの分離が可能になると期待される。

Topological defects and unique stacking disorders in honeycomb layered oxide K₂Ni₂TeO₆ nanomaterials: implications for rechargeable batteries

Titus Masese*1, 宮崎吉宣*2, Godwill Mbiti Kanyolo*3, 高橋照央*2, 伊藤美優*2, 妹尾 博*1, 齋藤智浩*2 (*1 国立研究開発法人産業技術総合研究所, *2 株式会社分析センター, *3 国立大学法人電気通信大学) ACS Applied Nano Materials (米国化学会発行), 4, P279-287 (2021)

(WEB 公開: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsnano.0c02601>)

世代蓄電池として期待されているカリウム電池材料である K₂Ni₂TeO₆ を当社の収差補正 STEM で観察、構造解析を実施した。その結果、XRD で確認されていた P2 構造に加え、新たに P3 構造が存在することが確認された。さらに、この材料独特の欠陥構造や転位構造、屈曲欠陥などが確認された。

Unveiling structural disorders in honeycomb layered oxide: Na₂Ni₂TeO₆

Titus Masese*1, 宮崎吉宣*2, Josef Rizell*3, Godwill Mbiti Kanyolo*4, 高橋照央*2, 伊藤美優*2, 妹尾 博*1, 齋藤智浩*2 (*1 国立研究開発法人産業技術総合研究所, *2 株式会社分析センター, *3 チャールズ工科大学, *4 国立大学法人電気通信大学) Materials (Elsevier), 15, P101003 (2021)

(WEB 公開: <https://doi.org/10.1016/j.mtl.2021.101003>)

次世代蓄電池として期待されているカリウム電池材料である Na₂Ni₂TeO₆ を当社の収差補正 STEM で観察、構造解析を実施した。その結果、特徴的な積層欠陥と非周期構造が観察された。

in situ XAFS 実験系に対する水蒸気導入の検討

東 進介, 小林秀雄*, 末広省吾 (技術開発センター, *筑波ラボトリー) [Spring-8/SACLA 利用研究成果集] ((公益財団法人) 高輝度光科学研究センター発行), 9 (2), P158-161 (2021)

in situ XAFS 実験において、水蒸気を導入しながら測定を行う実験系を構築し、Pd/Ce_{0.2}Zr_{0.8}O₂ の Pd K 吸収端の測定を行った。測定系に接続した四重極質量分析器から導入ガス中の水が観測されたため、測定セルの水蒸気導入に成功したと考えられる。同実験系を利用した Pd/Ce_{0.2}Zr_{0.8}O₂ を対象とした in situ 実験で測定した Pd K 吸収端の XANES, EXAFS においては、CO ガスと水蒸気が同時に導入されたことによる試料の化学状態変化を観測した可能性があるが、厳密な議論は困難であった。

【健康・安全分野】

Non-target environmental analysis by liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry with a mass fragment database

Shigeru Suzuki*1, Atsuko Hasegawa*2, Michiko Uebori*1, Miho Shinomiya*3, Yasuko Yoshida*4, Kaori Ookubo*5, Masahiko Takino*6, Hitomi Hasegawa*7, Mari Takazawa*1*8, Shusuke Takemine*9 (*1 中部大学, *2 神奈川県環境科学センター, *3 埼玉県立大学, *4 株式会社分析センター, *5 佐賀県衛生薬業センター, *6 アシレント・テクノロジーズ(株), *7 名古屋環境科学調査センター, *8 国立研究開発法人土壌研究所, *9 埼玉県環境科学国際センター) Journal of Mass Spectrometry (一社) 日本質量分析学会発行), 56 (2) (2021)

(WEB 公開: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jms.4695>)

プロダクトイオンおよびニュートラルロステータデータベース (PNDB) を使用した液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析法 (LC/HRMS) により、環境中の未知の物質を特定するための非ターゲット分析法を開発した。また、本法を MassBank に登録されている150物質を対象とした LC/HRMS スペクトルのシミュレーションによって評価した。

製薬機器の粒子封じ込め (コンデンシメント) 性能評価

田中佑子 (健康・安全事業部) 月刊「クリンテックノロジー」(日本工業出版(株)発行), 31 (3), P60-63 (2021)

医薬品の製造・開発現場において、高薬理活性物質の取扱いが増加しており、作業者への曝露 (労働安全衛生面) や交差汚染 (品質面) を防止するために封じ込め対策が必要である。空気中を飛散・浮遊し呼吸によって体内へ取り込まれる、あるいは交差汚染を起こす粉体に対する封じ込め性能評価について紹介した。

口頭発表等

【医薬分野】

CTC を用いた表面マーカー及び遺伝子変異解析受託サービス

丸谷唯子 (技術開発センター)

第5回 Liquid Biopsy 研究会 (オンライン開催), 2021年1月23日

【マテリアル分野】

化学プラントの定量的リスクアセスメント

菊池武史 (マテリアル事業部) 特定非常活動法人安全工学学会主催 第42回安全工学セミナー「プラント安全講座」(オンラインセミナー), 2020年11月12日

キラル分離メソッド作成時の注意点を踏まえた分かり易いキラル固定相の選択法

梅原一宏 (大阪ラボトリー) JASIS 2020 新技術説明会 (幕張メッセ国際展示場), 2020年11月13日

分析技術による異物問題への対処法

末広省吾 (大阪ラボトリー) 株式会社情報協会主催セミナー (オンラインセミナー), 2020年12月11日

熱硬化性接着剤の硬化度・硬化学動と硬化物の接着強度の評価事例紹介

瀬尾亮平 (千葉ラボトリー) 橋頭接着・精密接着研究会 2020年度 第3回研究講演会 (オンライン開催), 2021年1月21日

Multifaceted approaches to quantitative surface characterization of as-grown and acid treated single-walled carbon nanotubes

〇ノ橋和文*1, 飯原陽子*1, 廣田和敏*2, 森森直樹*2, 島本一弘*2, 古閑康将*2, 森本崇宏*1, 岡崎俊也*1 (*1 国立研究開発法人産業技術総合研究所, *2 株式会社分析センター) 第60回記念フラーレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム (オンライン開催), 2021年3月2日

【健康・安全分野】

米国の食品接触材料規制の現状と実務対応

清水英之 (健康・安全事業部) 化学工業日報社主催「海外法規制セミナー」(オンラインセミナー), 2020年11月5日

欧州の食品接触材料規制の現状と実務対応

吉村千鶴 (健康・安全事業部) 化学工業日報社主催「海外法規制セミナー」(オンラインセミナー), 2020年11月5日

オーストラリア AICIS : 化学品規制の概要・最新動向

野口眞子 (健康・安全事業部) 化学工業日報社主催「海外法規制セミナー」(オンラインセミナー), ロシア、インドの化学物質管理の現状 (オンラインセミナー), 2021年2月17日

ロシア EAEU REACH (TR EAEU 041/2017) 化学品規制の概要・最新動向

宮崎由紀 (健康・安全事業部) 化学工業日報社主催「海外法規制セミナー」(オンラインセミナー), ロシア、インドの化学物質管理の現状 (オンラインセミナー), 2021年2月17日

インド REACH/GMS 規則 (案) : 化学品規制の概要・最新動向

山岸優紀江 (健康・安全事業部) 化学工業日報社主催「海外法規制セミナー」(オンラインセミナー), ロシア、インドの化学物質管理の現状 (オンラインセミナー), 2021年2月17日

株式会社分析センター主催セミナー

【マテリアル分野】

SUMICHIRAL オンラインセミナー

西岡亮太 (大阪ラボトリー) オンラインセミナー, 2020年11月30日

【健康・安全分野】

医療機器・材料のケミカルキャラクタリゼーション

福永辰也 (千葉ラボトリー) オンラインセミナー, 2021年2月19日

編集後記

今号は大阪ラボトリーが企画を担当し、「感性」そして「医薬」に注目した記事を中心に掲載致しました。どちらも、未来をより豊かに生きるために重要なキーワードです。

新型コロナウイルス感染症の影響で、最も大きく変わったのは「距離感」でしょうか。社内では、オン

ライン会議を利用したミーティングや教育が増えました。直接対面して侃々諤々 (かんかんががく) 技術論を交わすことや、口角泡を飛ばす会議が少なくなっているのは残念ですが、一方でお客様に向けてオンラインセミナーやオンライン形式のインハウスセミナーで当社の技術を紹介させていただく機会が非常に増えました。URLをクリックするだけで、物理的な距離に関係なく気軽にご参加いただけます。当社営業

担当者に「こんなセミナーをやってほしい」など、是非ご要望をお伝えください。

住化分析センターは来年7月に創立50周年を迎えます。大きな変化の時代を迎え、より豊かに生きる未来のために、どんな変革のお手伝いができるか、私たちが変わるか、様々な取り組みを進めています。本誌を通じ当社サービスの一端を知っていただけたら幸いです。(Y.Y.)

▶ 新分析棟 稼働

当社の大阪ラボラトリー(大阪市此花区)内に、分析新拠点が完成し、2021年6月から本格稼働いたしました。

新分析棟(鉄骨造6階建、建築面積:約720m²、延床面積:約4,000m²)は、当社がマテリアルサイエンスおよびライフ



図1 新分析棟外観



図2 クリーンルーム(5F)



図3 細胞培養室(3F)

サイエンスの両分野において、最先端の分析技術を獲得し、より高品質で信頼性の高いサービスを提供し続けるための重要な拠点の一つとなります。

本分析棟5Fには超微量金属不純物定量用のクリーンルームを完備し、マテリアルサイエンス分野の高度な顧客ニーズに対応すべく、自動化設備を始めとした技術イノベーションを推進していきます。

また本分析棟2F/3Fにおいては、中高分子医薬品、再生医療等製品についての専用実験室(前処理室、バイオセーフティ実験室、細胞培養室、機器室など)を設置し、試験法開発から分析法バリデーションの実施、安定性試験や出荷試験などの一連の品質評価を国内外の規制に準拠して実施します。また、技術開発部門と分析実施部門を併設し、両部門が一体となってモダリティの特性に応じて求められる多様なお客様のニーズに対応する体制としています。

当社は高度な分析評価技術を駆使して課題を解決するソリューション型サービスを提供し、今後も引き続きサステナブルな未来に貢献するとともにお客様のニーズにお応えしていきます。

▶ 高圧ガス吸着測定装置の導入

混合ガスから二酸化炭素など目的の成分ガスを取り出す「ガス分離・回収」は、カーボンニュートラルの実現や、エネルギー問題への取り組みにおいて重要な技術であり、近年、注目を集めています。ガスの分離・回収方法には、蒸留法や化学吸収法、物理吸着法などがありますが、その中でも、ゼオライトや活性炭などの固体吸着剤を用いた物理吸着法は、他の手法と比べて装置構造が簡易であるというメリットに加え、高性能な材料開発による大幅なコスト低減が期待されることから、精力的に研究・開発が進められています。

固体吸着剤の吸着性能評価法としては、吸着等温線測定が広く利用されます。吸着等温線は、一定温度下で、固体吸着剤が吸着するガスの量と圧力の関係を表しており、吸着等温線を比較することで、使用条件に適した吸着剤の選定などが可能となります。

当社はこれまでに、大気圧(100kPa)まで

の吸着等温線測定サービスを提供してきており、このたび、新たに900kPaの高圧力まで測定が可能な装置(マイクロトラック・ベル社製 BELSORP-Max II-HP)を導入致しました(図1)。本装置で取得したデータ、活性炭の25℃における窒素ガス吸着等温線を図2に示します。これまで行ってきた幅広い温度範囲での測定に加え、高圧条件での測定が可能となったことで、より

多様な条件における吸着量情報を評価できるようになりました。

また、法律上取り扱いに制限のある可燃性ガスを収容するための防爆シリンダーキャビネットも設置しており、メタンガスや水素などの吸着試験を行うことも可能です。これら装置や設備を用いて、様々な条件でのガス吸着量情報をご提供し、ガス分離・回収技術の開発に貢献します。



図1 高圧ガス吸着測定装置の装置外観

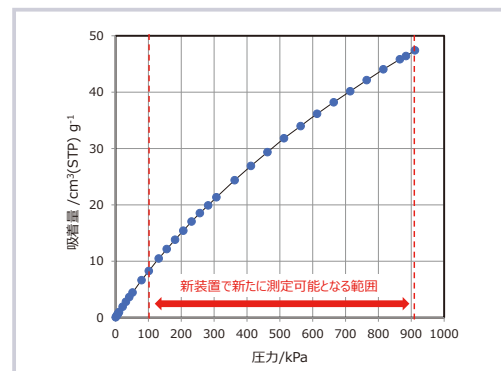


図2 活性炭の25℃における窒素ガス吸着等温線

分析サービス・製品に関するお問合せ

Web <https://www.scas.co.jp/contact/>
 ■ お問合せフォーム ■ 依頼票ダウンロード

☎ 電話 03-5689-1219

☎ FAX 03-5689-1222

✉ メール marketing@scas.co.jp

企業情報

Web <https://www.scas.co.jp/company/>
 ■ 所在地案内 ■ 会社概要 など

SCASNEWS誌に関するお問合せ

✉ メール scasnews@scas.co.jp

☎ 03-5689-1212 ☎ 03-5689-1222

SCAS NEWS 2021-II (通巻54号)

発行 2021.8.27

発行者 株式会社住化分析センター

〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17 住化不動産横堀ビル

編集担当 技術・経営戦略室

SCAS Sumika Chemical
Analysis Service

はアインシュタインの疑問符です。彼のあくなき好奇心と探求心こそが、宇宙真理発見の原動力だったのかもしれない。

[無断転載禁止]