

化学物質の安全管理に関するシンポジウム
- 化学物質安全管理の新展開 -

2次元GC計測を用いた 複雑混合物スクリーニング評価

産業技術総合研究所

安全科学研究部門

頭士 泰之

複数の化学物質が混ざり合って形成されるもの

米国の食品品質保護法や安全飲料水法, 欧州のREACH規制や水枠組み指令(WFD), 化学品分類・表示の世界調和システム(GHS)などで, 複数物質や混合物の表示努力義務・規制・評価を含めた取扱いの議論が2000年ごろから始まっている。

「化学組成の観点」から、下記のように分類できる*

「単純混合物」：2～10個程度の物質から成る

「類似混合物」：10個より多く、構造の似た物質から成る

「複雑混合物」：構造不明物を含む様々な物質から成る

「便宜的な観点」から、下記のように分類できる

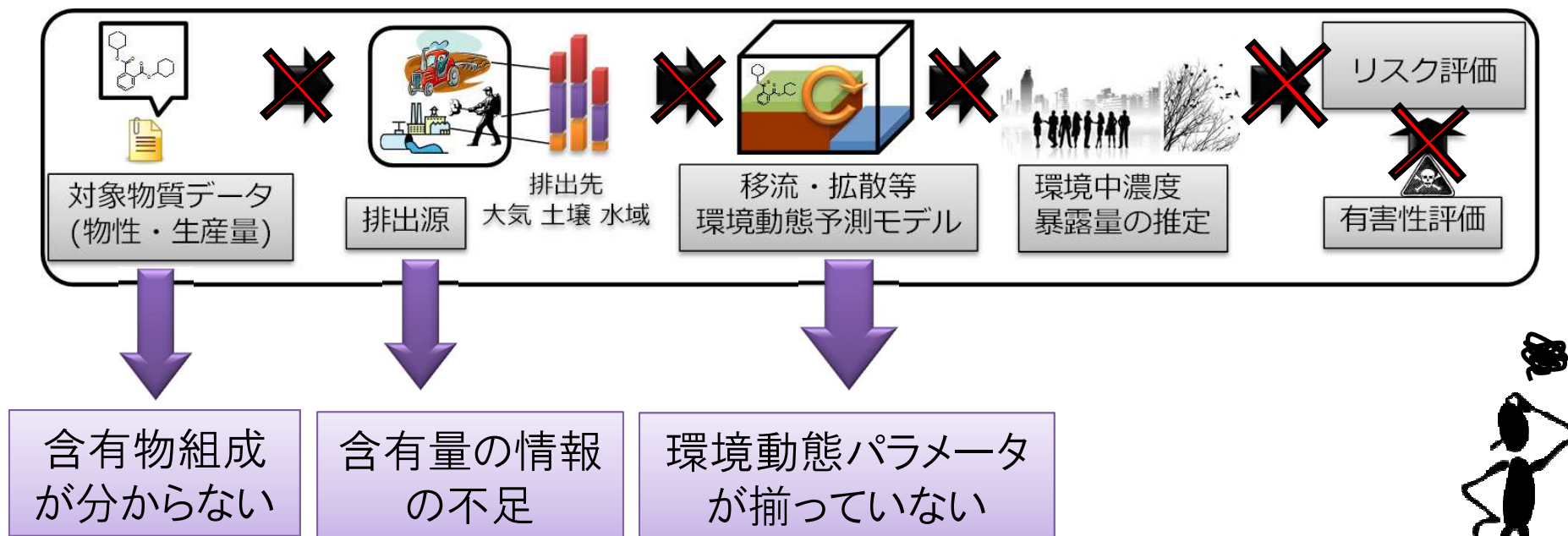
「製品混合物」：化学工業原料や衣類・家電製品など成形品

「環境混合物」：排水・屋内外大気・排ガス・廃棄物など

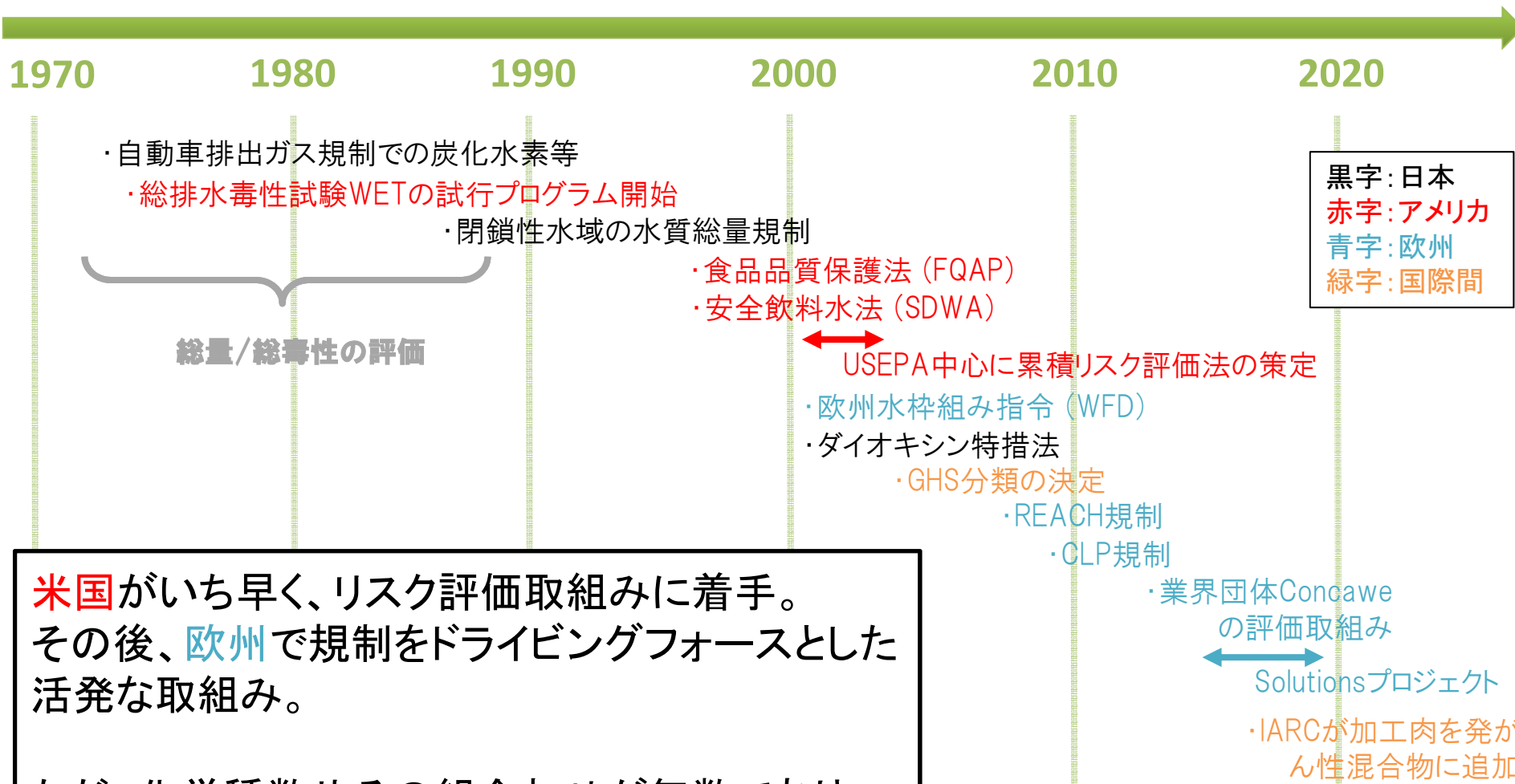


身の回りの混合物

*ATSDR, (2001) *Guidance for the Preparation of an Interaction Profile*, 86pp.



従来の単体物質のリスク評価フローと混合物への適用における課題



製品中の混合物

製品表示成分に基づくリスク評価
含有成分中のキー成分のみの評価

国際: REACH規制やGHS分類
国内: 日化協, 経産省の取組み
(JAMPやchemSHERPA利用)

問題点

- 簡便だが製品由来以外は評価範囲外
- 製品由来でも環境変化体などは未考慮

環境媒体中の混合物

バイオアッセイによる総毒性での評価
TOC等指標による総量規制

国際: 水枠組み指令(WFD)に絡め,
影響指向分析EDAなど
国内: 環境省の取組み(WETなど)

問題点

- 影響に注目⇒「原因」把握が困難
- 直接計測でリスク予測などの展開が困難

対象成分のもれ

評価アプローチ間で
各々異なる課題

含有成分が不明

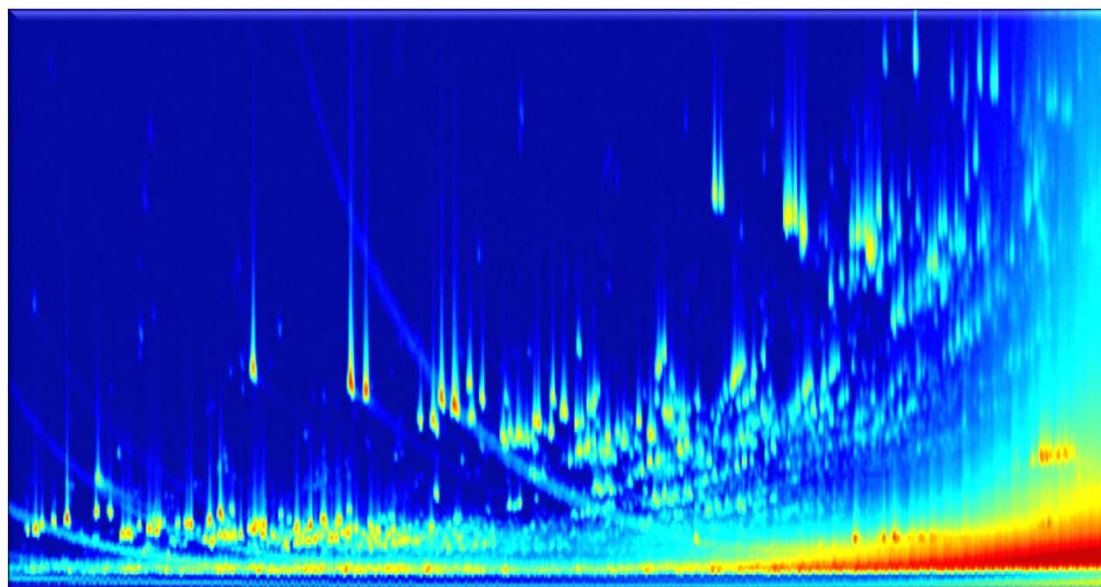


- ☑ 混合物の組成情報
- ☑ 各成分の含有量
- ☑ 各成分の物理化学性状や有害性情報

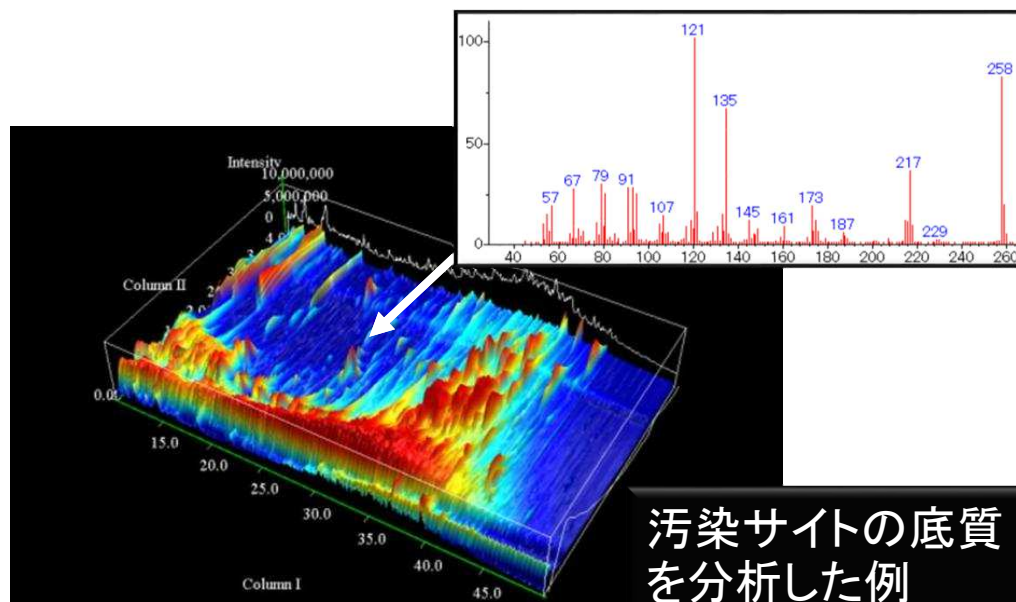
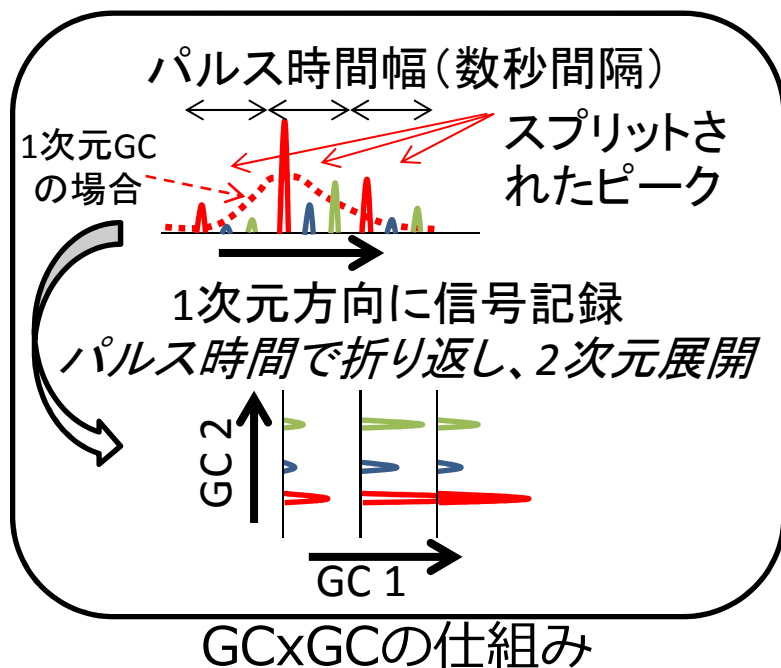
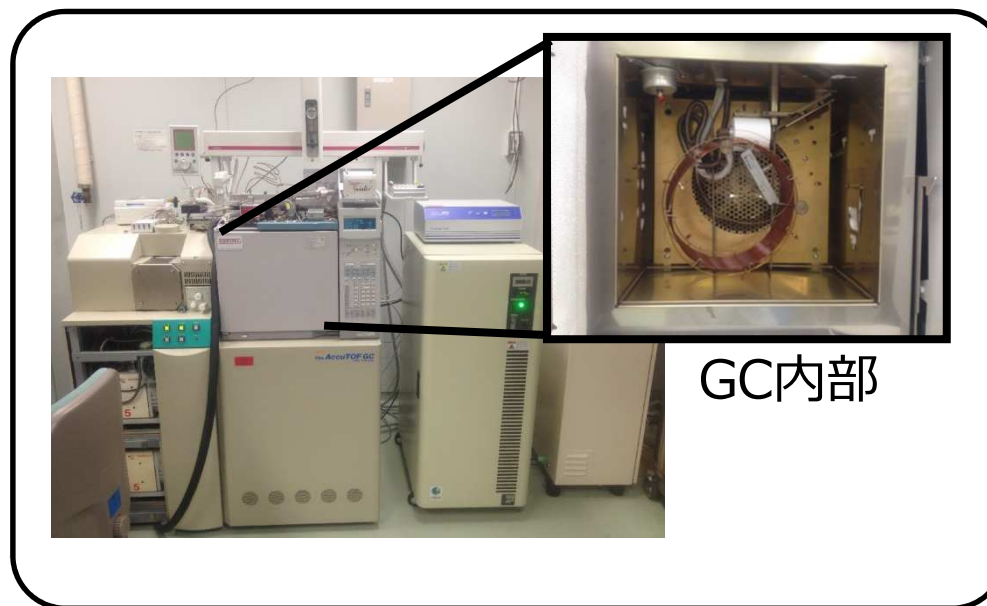
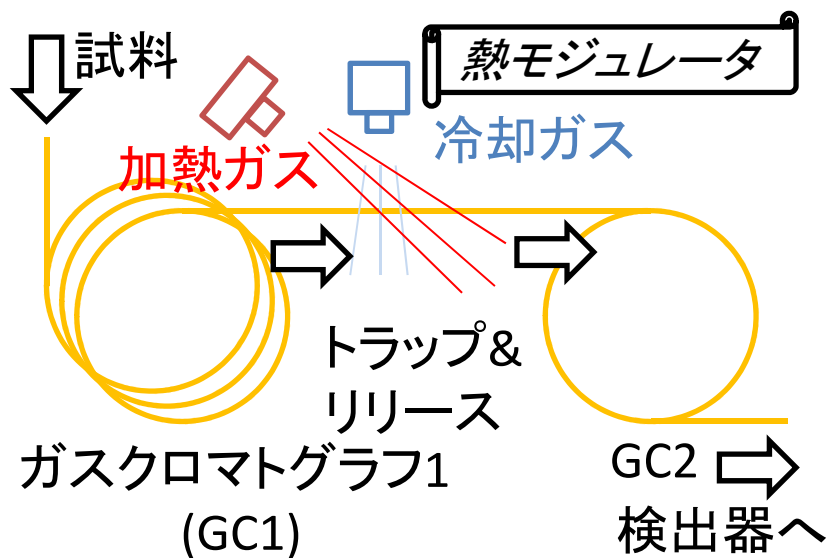
- ☑ 上記の迅速・簡便・低コスト入手

- ☑ 必要時、原因に迫れるか
- ☑ 見逃しを抑えられるか
- ☑ リスク予測へ展開可能か

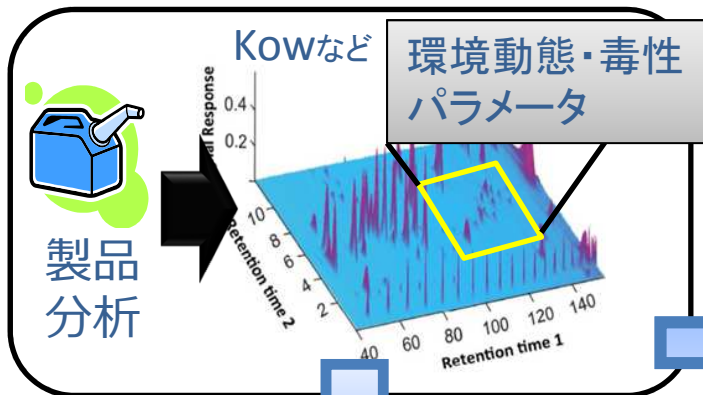
- 有機物分離定量に用いられてきた従来のガスクロマトグラフィーを、2つ連結して分析能力を向上させたもの。
- 網羅的分析のために環境分析などで用いられる。
- 2次元データとなるため視覚的判断がしやすい。



石油溜分製品を分析した様子



複雑混合物・データ
不足物質への対応



毒性値の推定

環境動態パラメータの推定



LFER理論：Linear Free Energy Relationship (線形自由エネルギー関係理論)

広義には「ある一連の反応の反応速度定数or平衡定数の対数はギブス自由エネルギーと線形相関する」

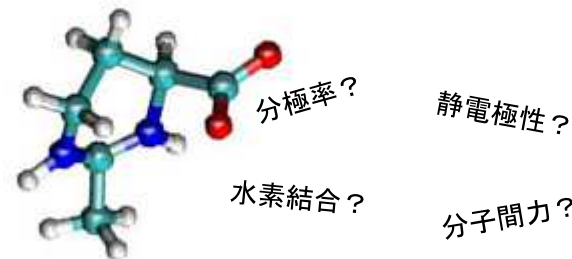
LFER式 (広義)

$$\log K = \Delta G/RT + c$$

狭義には「置換基定数は平衡定数（いわゆる物性）と線形相関する」

AbrahamのLFER式 (狭義の一つ)

$$\Delta G/RT + c = \log K_{xy} = eE + sS + aA + bB + lL + c'$$



K: 標的溶質の平衡定数

E, S, A, B, L: 標的溶質の記述子 (E: n-アルカンと同程度の大きさの分極率についてそれを上回る分の溶質の分極率、S: 分極率と静電極性の混合寄与、A: 水素結合供与キャパシティ、B: 水素結合受容キャパシティ、L: 溶質のヘキサデカン-空気分配係数)

e, s, a, b, l: 各パラメータの係数

主成分分析によるLFER式の簡素化

限定的な水素結合キャパシティしかもたない化合物（例えば疎水性化合物）は、より少ない記述子で書き下すことが可能*

*Nabiらは、79個の分子についてAbraham溶質パラメータを揃え、79x6[E,S,A,B,V,L]のデータマトリクスに、特異値分解を適用することで、2つの主成分で99.9%の全分散を帰属できることを発見。

2パラメータLFER式へ

水素結合能の低い非極性物質について、記述子を統合可能であり、2変数モデルが適用可能

$$\Delta G/RT + c = \log K_{xy} = eE + sS + aA + bB + lL + c'$$

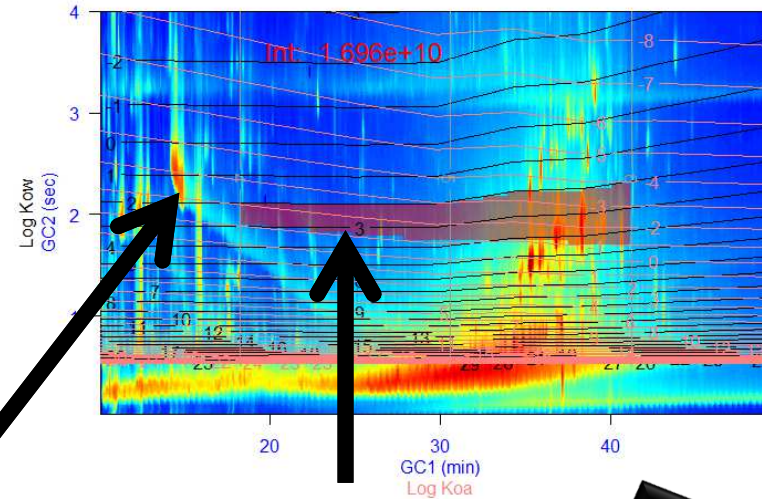
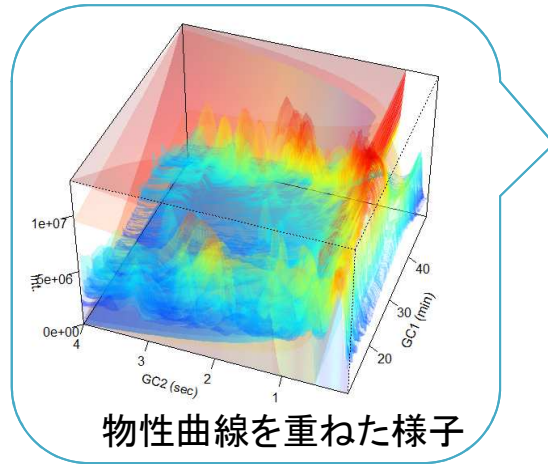
$$\log K_{xy,i} = \lambda_1 u_{1,i} + \lambda_2 u_{2,i} + \lambda_3 \quad * \lambda \text{は係数}$$

変数 u は、GCxGCの2種類のカラムの固定相におけるそれぞれの気相分配係数で置換可能

⇒ GCxGCの保持時間(GC1とGC2における各保持時間)で代替可能

*Nabi, D. et al. (2014) *ES&T*, 48, 6814-6826.

- 環境動態パラメータの推定とリスク評価への展開可能性 -

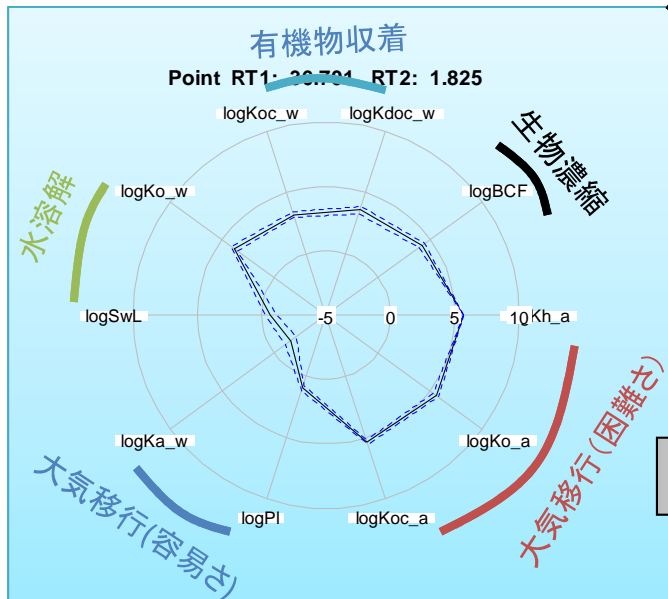


(Nabi et al. ES&T, 2014)を改良実装

任意座標の特性が瞬時に分かる

特定の物性範囲にある物質も算出可能

- ☑ 成分の概略
- ☑ 物性や環境動態の推定
- ☑ 成分の含有量
- ☑ キー成分の同定
- ☑ 閾値との比較 (リスク比)



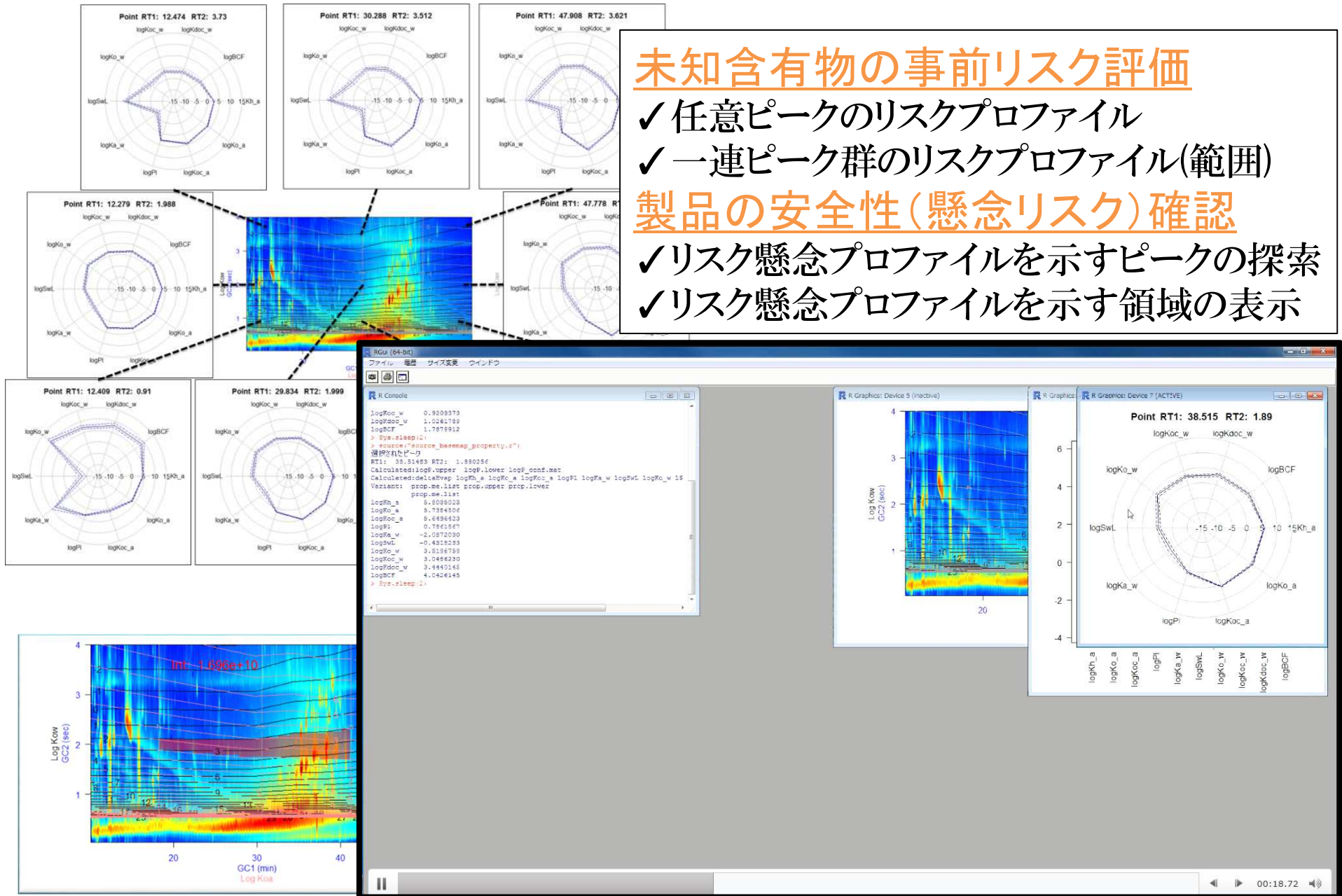
化合物の検出位置から、暴露評価に関わるパラメータを推定可能

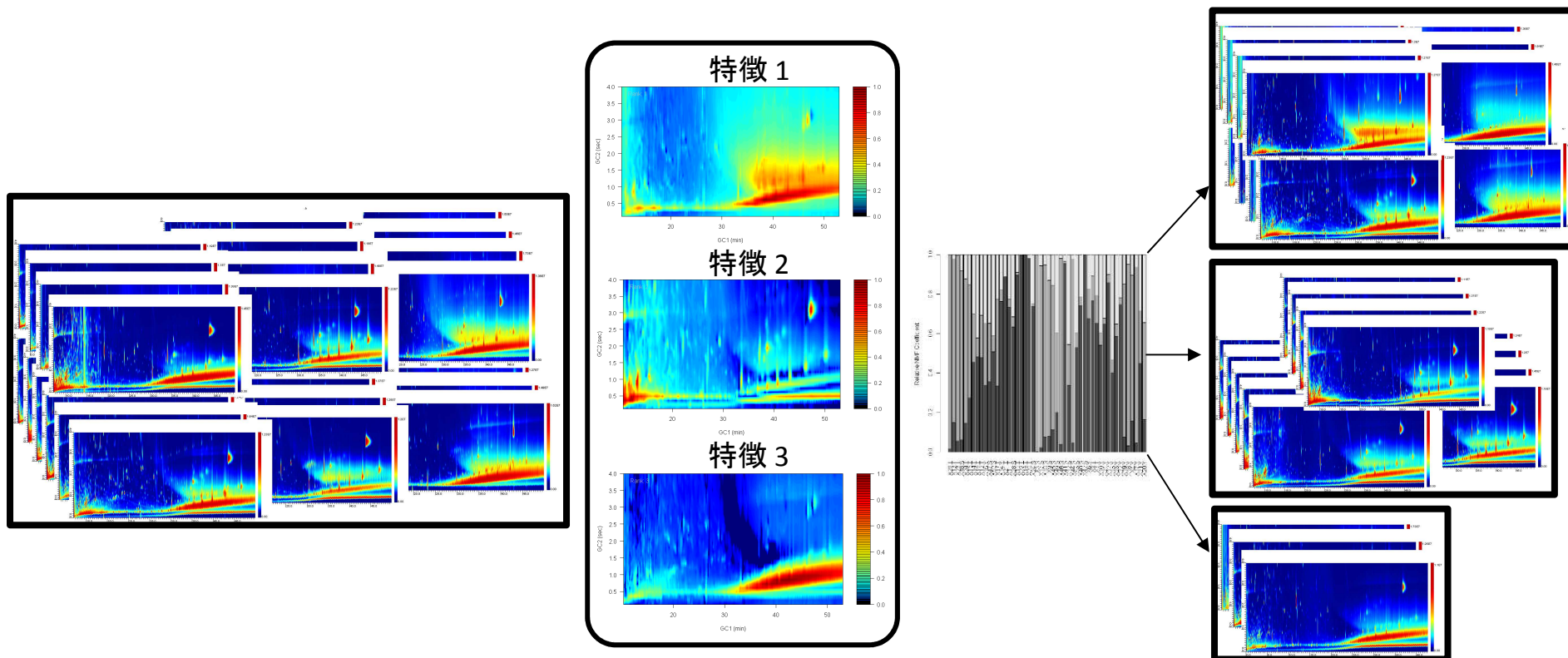
未知含有物の事前リスク評価

- ✓ 任意ピークのリスクプロファイル
- ✓ 一連ピーク群のリスクプロファイル(範囲)

製品の安全性(懸念リスク)確認

- ✓ リスク懸念プロファイルを示すピークの探索
- ✓ リスク懸念プロファイルを示す領域の表示





教師なし学習

特徴抽出

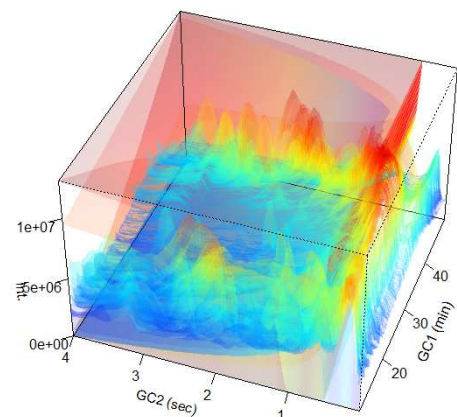
各サンプル
スコア化

分類

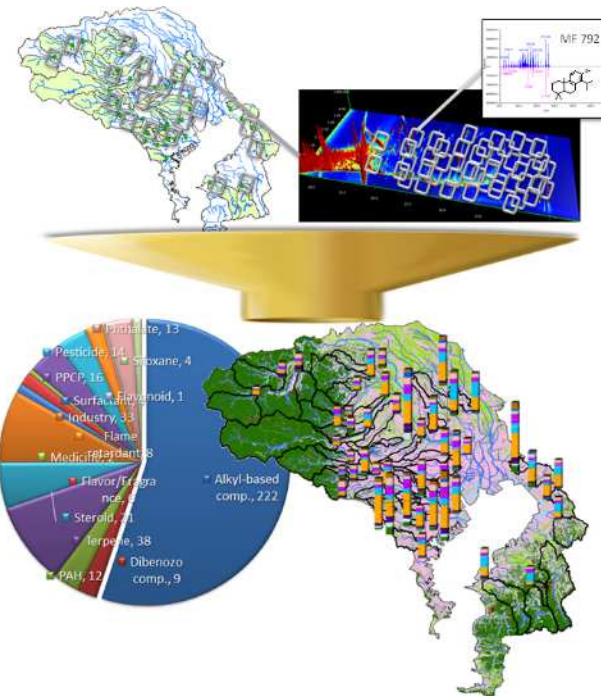
新サンプル
へ適用

画像解析による特徴抽出
各特徴との差異をスコア化・分類

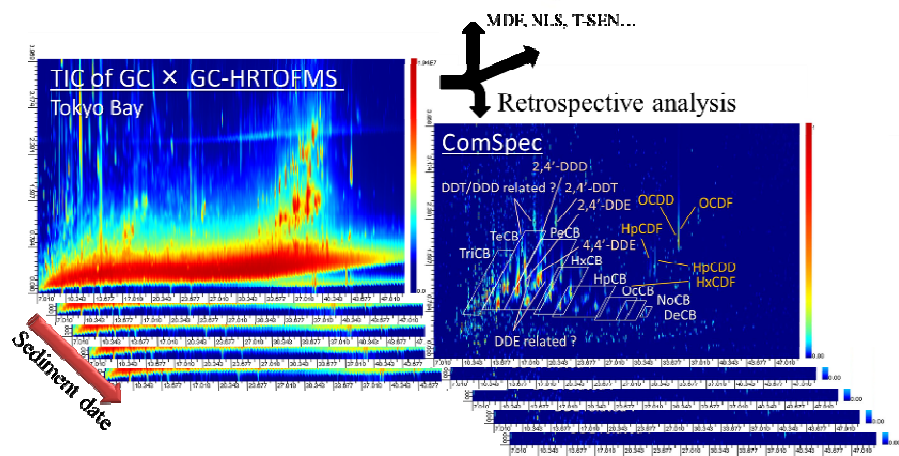
- 環境診断
- バイオマーカー診断



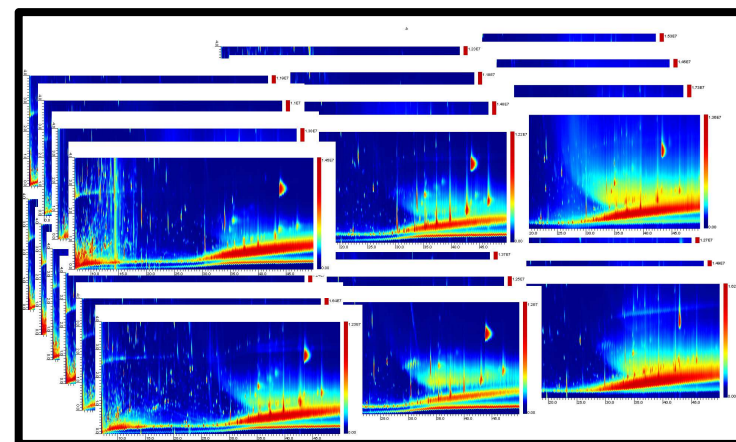
混合物

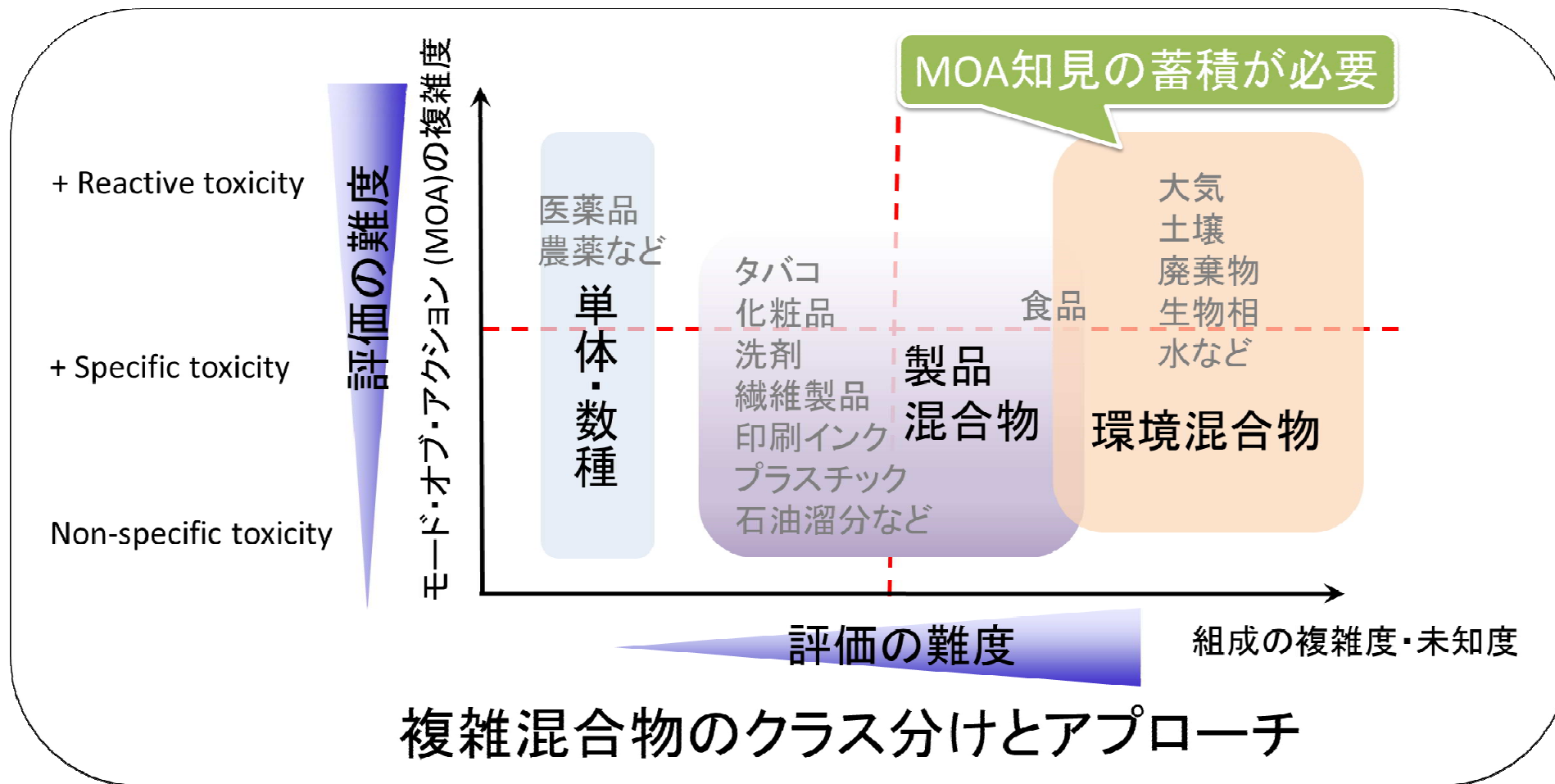


Chemosphere (2016) 398-406.



JCA (2014) 117-126.





ご清聴ありがとうございました。

本発表には、日本学術振興会(JSPS)科研費により研究助成頂いた内容および国立環境研究所との共同研究の内容を一部使用させて頂きました。ここに謝意を表します。