



日本農薬(株) 総合研究所の放射線施設内 動物実験施設

井原 智美

1. はじめに

これまでに岡山大学及び金沢大学の放射線施設内の動物実験施設をご紹介いただいた。今回は民間企業からということで、筆者が勤務する日本農薬(株)総合研究所における放射線施設(管理区域)内の動物実験施設の様子をお伝えしたい。

2. 日本農薬(株)¹⁾

日本農薬(株)は国内唯一の農薬専業メーカーである。1920年代初頭、古河電気工業(株)が古河鋳山(株)(現古河機械金属(株))で行なわれていた銅精錬副産物利用の研究を足がかりに農業用薬品の研究・開発を始め、その後農業用薬品事業を旭電化工業(株)(現(株)ADEKA)で事業化したことをきっかけに、1928年、旭電化工業(株)農業薬品部門と藤井製薬(株)の合併により日本初の農薬専業メーカーとして日本農薬(株)が創業された。売上高の約10%を継続的に研究開発に投資し、3年に1剤のペースで新しい農薬を生み出すことを目標に、日々研究活動に励んでいる(図1)。

3. 農薬と放射性同位元素

もしかすると、新入社員時代の筆者のように農薬と放射線の関係性に疑問をお持ちの方もおられるか



図1 日本農薬 総合研究所全景

もしれない。

ある化合物を農薬として世に出すに当たっては、作物の病害虫には良く効く一方、人間を始めとする有用な動植物には安全で、土壌や河川のような環境中には長く残留しないという性質が求められる(図2)。この性質を農薬の「安全性試験」を行うことで評価・証明する。130種類を超える安全性試験を実施し、農林水産省に試験成績を提出、様々な評価を経て承認を受け、ようやく農薬の製造、販売、使用が認められる。

「安全性試験」のうち「動態試験」では、動物、植物、環境中で農薬化合物が代謝・分解された結果どのような構造の代謝物・分解物を生じ、どの位の量がどの部位に残留するのか調べる。動態試験は、農薬の有効成分の一部を放射性同位元素(多くは¹⁴C)に置き換えた標識体を用いるトレーサ実験で実施する。動態試験には「環境動態試験(土壌,水)」「植物代謝試験(各種植物)」「動物代謝試験(ラット)」

図1 散布された農薬の動き

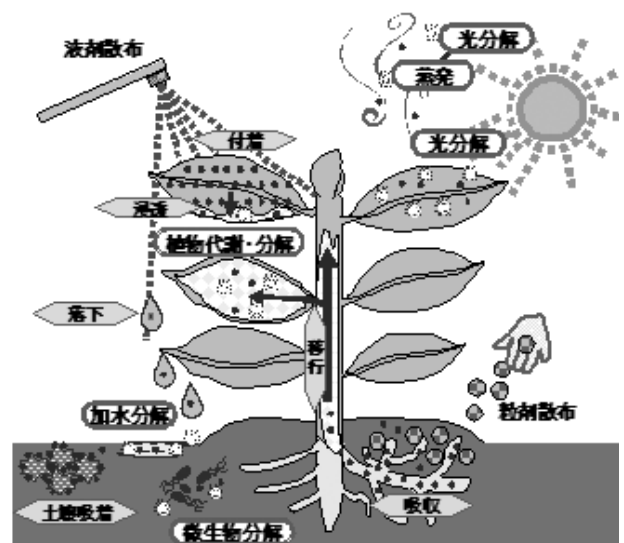


図2 農薬の代謝、分解(農薬工業会 HP より)²⁾



図3 温室（水稻栽培中）

「家畜代謝試験（ヤギ、鶏）」がある。スペースの都合上飼養できないヤギや鶏を使用する家畜代謝試験以外は管理区域内で実施、完遂できる設備を整えている。例えば、植物代謝試験では栽培中の植物に農薬の標識体を処理するため、室内でも正常に植物が生育できる環境が必要である。このために、太陽光を透過する石英ガラスでシーリングした温室を設置している（図3）。

4. 日本農薬の動物実験に関する規定

これら安全性試験は、データの信頼性を保証するために「農薬 GLP（Good Laboratory Practice、毒性試験の適正実施に関する基準）」³⁾ に従い実施されるので、弊社の管理区域は放射線障害予防規程に加えて農薬 GLP にも基づく管理・運営が求められる。施設の管理や試験計画策定、各種機器使用手順等、試験実施に関連する手順が SOP（Standard Operation Procedure、標準操作手順書）に定められ、これを遵守し試験を行う。更に、動物を使用する試験は「日本農薬（株）動物実験規則」にも従い実施する。これは放射線管理区域外で実施される動物実験でも遵守すべき規則である。動物実験の実施が決まったら、まず動物実験計画書を提出し、動物実験委員会の承認を得る。承認後動物実験番号が付与され、動物の購入が許可される。購入した動物は、一旦動物飼育施設（管理区域外）で受け入れ、検疫後管理区域内

の動物実験施設に搬入される。管理区域内での動物飼育は、実験に使用されるまでの間、一時的に給餌・給水を行うのみである。管理区域では主にラットを使用する試験を行うが、マウスも使用可能なので、必要かつ動物実験委員会の承認を得ることができれば、使用できる。

5. 放射線施設での動物実験

動物（ラット）を使用する「動物代謝試験」は、投与された標識体の動物体内での分布及び排泄、代謝物の消長を調べる試験である。「動物代謝室（図4）」と称した実験室で行う。土壌や水、植物、動物では



図4 動物代謝室



図5 ラット専用代謝ケージ

代謝や分解の様式が異なるため、生じる代謝物・分解物が異なる場合がある。互いの試料汚染を防ぐため、試験内容により実験室を分けている。

投与された農薬によってはCO₂にまで代謝・分解されるものもあるため、動物からの呼気も捕捉できる特殊なガラス製のラット専用代謝ケージ(図5)に1匹ずつ入れて試験を行う。

動物代謝試験1試験当たり、一般的に代謝ケージを8台使用する。なお、施設のスペースから最大15台まで設置可能である。

試験後の屠体は冷凍保管後乾留装置(図6)で炭化させ、日本アイソトープ協会に特殊廃棄物として回収を依頼する。乾留装置は安全で後処理も簡単であるが、既に10年以上稼働しているため、まだ不具合は無いものの後継機を検討中である。

新しい農薬になれる化合物は、数万化合物を合成した中からようやく1つ見つかる程度と言われている。動物代謝試験は、このようにして見つかった化合物を農薬として農林水産省に申請するために実施する試験なので、試験の頻度は高くない。しかし、標識体を使えば化合物の代謝・分解研究が容易になるため、ある程度見込みのある化合物が見つかった段階で少量の標識体を合成し、各種動態研究に早期に着手できるようにしている。試験が途中で中止に



図6 乾留装置

なることもあるが、結果的には代謝研究のレベル予備研究員の経験値向上につながっている。

直近3年間の動物搬入実績は表1のとおりである。なお、すべての動物が農薬申請のための試験に使用されたものではないことを申し添える。

表1 管理区域内への動物搬入実績

年	マウス (匹)	ラット (匹)
2019	20	14
2020	0	28
2021	0	41

6. 分析機器

動物代謝試験で得られた試料は以下①～④の流れで操作を進め、各段階で得られた試料等を分析する。分析に使用する代表的な機器、手法を以下に例示する。

①投与：投与液中の放射能濃度の測定；液体シンチ



図7 液体シンチレーションカウンタ



図8 サンプルオキシダイザ

レーションカウンタ (LSC) (図7)

- ②解剖：臓器，組織を採取，放射エネルギーを測定；LSC
 - ③抽出：臓器・組織を有機溶媒で抽出し，含まれる化合物を取り出す。抽出しきれずに臓器・組織に残った放射能は，可溶化剤で溶解させ放射エネルギー測定，又は燃焼し二酸化炭素 ($^{14}\text{CO}_2$) にして放射エネルギーを測定；LSC，サンプルオキシダイザ (図8)
 - ④分析：③の抽出液に含まれる代謝物の含有量や構造を調べる；HPLC-UV (図9)，HPLC-MS/MS (図10)，ラジオルミノグラフィ (図11)，核磁気共鳴装置 (NMR) (図12)
- 代謝物や分解物の構造が分からない場合，各種機

器分析により構造同定する。代謝物や分解物も放射性化合物であり管理区域外に持ち出して機器分析はできない。よって，必要な分析機器をすべて管理区域内に設置し，標識体の投与から分析，代謝物・分解物構造同定までをすべて管理区域内で完了できる体制を整えている。

前述のとおり，放射線障害予防規程に加えて農業GLP基準にも基づき施設を管理している。分析機器にもすべて標準操作手順書 (SOP) が作成され，実験の際は作業手順を間違わないように手元にSOPを置かなければならない。SOPは紙に印刷され，更新される度に印刷，再配布となり，版番号の管理



図9 フラクションコレクタ付き HPLC-UV



図11 スキャナタイプ画像解析装置 (ラジオルミノグラム作成)

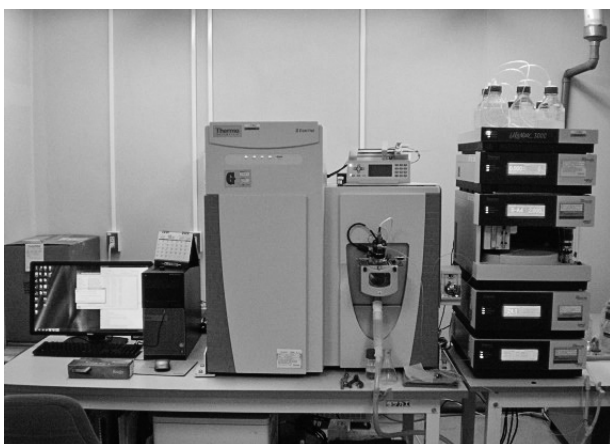


図10 HPLC-MS/MS (高分解能)



図12 NMR

も煩雑である。今年から施設内でも Wi-Fi が開通した。オンラインで最新の SOP を閲覧できる体制を整えたいと考えている。なお、機器を使用する度に使用記録に記入しなければならないが、利便性の面からしばらくは紙に記録する方法になりそうである。

7. 今後の課題

幸い、動物実験施設を含め管理区域内において解決すべき課題は今のところないが、今年で運用 29 年目になり、老朽化が認められる。建替えるにも廃止手続や除染の経験がある社員がいない。施設の新設も簡単ではないので、入念な準備が必要と認識している。

弊社の放射線取扱主任者は研究業務も兼務しており多忙のため、3 名を選任し協力して管理に当たっている。しかし常に異動や転勤の可能性があるため、十分な人数の主任者を継続して選任するには、計画的な資格取得者の育成が必要である。また、スムーズ

な引継ぎのために事前に備えておくことや、日頃からの知識・経験の継承も重要な課題である。

8. 謝辞

筆者は 5 年前に現部署に異動になり、放射線取扱主任者の任を解かれた。その後、より一層安全管理に尽力されている日本農薬(株)総合研究所の放射線取扱主任者の皆さん、日々安全に実験し、多くのデータを生み出し続ける業務従事者の皆さんに感謝いたします。

9. 参考

- 1) https://www.nichino.co.jp/ir/page_10149.html
- 2) https://www.jcpa.or.jp/qa/a2_05.html
- 3) https://www.jcpa.or.jp/qa/a5_09.html

(日本農薬(株) 市場開発本部 登録部)