

生物化学剤の除染法

瀬戸 康雄

Decontamination of Chemical and Biological Warfare Agents

Yasuo SETO

National Research Institute of Police Science, 6-3-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan

(Received August 15, 2008)

Chemical and biological warfare agents (CBWA's) are diverse in nature; volatile acute low-molecular-weight toxic compounds, chemical warfare agents (CWA's, gaseous choking and blood agents, volatile nerve gases and blister agents, nonvolatile vomit agents and lacrymators), biological toxins (nonvolatile low-molecular-weight toxins, proteinous toxins) and microbes (bacteria, viruses, rickettsiae). In the consequence management against chemical and biological terrorism, speedy decontamination of victims, facilities and equipment is required for the minimization of the damage. In the present situation, washing victims and contaminated materials with large volumes of water is the basic way, and additionally hypochlorite salt solution is used for decomposition of CWA's. However, it still remains unsolved how to dispose large volumes of waste water, and the decontamination reagents have serious limitation of high toxicity, despoiling nature against the environments, long finishing time and non-durability in effective decontamination. Namely, the existing decontamination system is not effective, nonspecifically affecting the surrounding non-target materials. Therefore, it is the urgent matter to build up the usable decontamination system surpassing the present technologies. The symposiast presents the on-going joint project of research and development of the novel decontamination system against CBWA's, in the purpose of realizing nontoxic, fast, specific, effective and economical terrorism on-site decontamination. The projects consists of (1) establishment of the decontamination evaluation methods and verification of the existing technologies and adaptation of bacterial organophosphorus hydrolase, (2) development of adsorptive elimination technologies using molecular recognition tools, and (4) development of deactivation technologies using photocatalysis.

Key words—chemical warfare agent; biological warfare agent; decontamination terrorism

1. はじめに

1995年の東京地下鉄サリン事件^{1,2)} 2001年の合衆国郵便物炭疽菌事件³⁾においては、大量破壊兵器である化学兵器用剤 (chemical warfare agent: 化学剤)⁴⁻⁶⁾ や生物兵器用剤 (biological warfare agent: 生物剤)⁷⁾ が用いられ、戦闘員ではなく一般市民に多大な被害 (サリン事件: 12名死亡, 約5000名負傷; 炭疽菌事件: 5名死亡, 十数名負傷) が引き起こされ、全世界に強烈なテロの脅威を与えた。これら生物化学テロ事件で用いられた剤の量 (サリン事件: 5車両で約3kg サリン; 炭疽菌事件: 封筒内炭疽菌芽胞) は少ないが、日常には接しない特殊な危険物であるために、当時の対処は適切

であったとは言い難い。また、生物化学テロの発生頻度はかならずしも高いとは思われないが、9.11同時多発テロ以降、テロの発生を前提として行政はその対策の強化をはかっている。Figure 1に生物化学テロ対処のタイムフレームを示すが、適切なテロ対処には様々な対応・準備が必要となる。その一環として、対応する科学技術施策の推進が明確に求められているが、テロ対処の中では、特に使用された生物化学剤の検知 [事前管理 (危機管理: crisis management) の危険物モニタリング, セキュリティチェック, 感染症サーベイランス; 事後管理 (consequence management) の現場検知 (on-site detection)] と特定 [事後管理, 事件管理 (incident management) の分析, 診断] が重要視されており、米国を中心として先進諸国では取り組みがなされている。生物化学剤の現場検知,^{8,9)} ラボ分析に関しては,^{10,11)} 筆者らが解説している。薬学関係者が関与

科学警察研究所 (〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-1)
e-mail: seto@nrps.go.jp

本総説は、日本薬学会第128年会シンポジウム S10 で発表したものを中心に記述したものである。

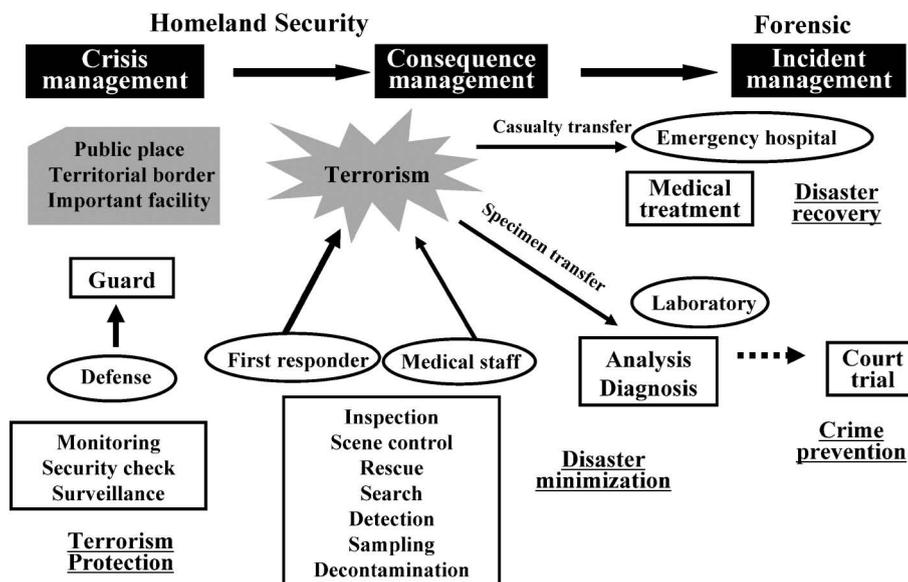


Fig. 1. Chemical and Biological Terrorism Countermeasure

するものとしては、治療に関連して解毒薬やワクチンの開発があり、欧米では積極的に研究開発が行われているが、わが国ではその対応が十分とは言えない。さらに、除染や防護に関しては、従来の経験に基づいて行われているのみであり、科学的なメスは入っていない。現場からのニーズも高く、安心で安全な社会の実現を目指すためには、産学官挙げて早急に取り組むべき課題である。本論文では、まず対象となる生物化学剤の特性、特に物性と毒性に関して述べ、次にテロ現場における除染のニーズとコンセプトを解説する。そして、除染の現状、技術について解説し、最後に筆者らが実施している除染法の開発研究を紹介する。

2. 生物化学剤の特徴¹²⁾

2-1. 化学剤の特徴 化学剤⁴⁻⁶⁾は低分子の合成化合物であり、作用により、神経ガス (nerve gas)、びらん剤 (blister agent)、窒息剤 (choking agent)、血液剤 (blood agent)、くしゃみ剤 (嘔吐剤, vomit agent)、催涙剤 (暴徒鎮圧剤, tear gas, lacrymator)、無力化剤 (incapacitating agent) に分類される。物性的にも、常温常圧で気体である窒息剤、血液剤、揮発性の液体である神経ガス、びらん剤、難揮発性の液体、固体であるくしゃみ剤、催涙剤、無力化剤と様々である。本総説では、精神作用を持ち毒性作用が他と異なり化学兵器としての作用に疑問が持たれている無力化剤 (3-キヌクリニジル

ベンジラートなど) は除外する。化学テロにおいては、蒸気又はエアロゾルとして剤が散布され暴露を受けた被害者が吸入などで体内に摂取して毒性を受けるので、Fig. 2 に構造式とともに物性としては 20°C での揮発度 (mg/m^3)¹³⁾、毒性値としては吸入半数致死濃度 (LCt_{50} , $\text{mg} \cdot \text{min}/\text{m}^3$)⁴⁾ を示す。ただし、カプサイシンの揮発度は蒸気圧測定不能の理由によりデータはない。揮発度の小さい化学剤は液体、固体を分散させたエアロゾルとして散布される。これら物性、毒性面で様々な化学剤は、民生用途が高いものから日常では使用しない特殊なものまで幅広く、民生用途のない毒性の特に強い神経ガス、びらん剤は、化学兵器禁止条約¹⁴⁾を受けて制定された化学兵器禁止法 (化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律, 1997年3月19日施行) において「特定物質」のうちの「毒性物質」として指定され、その製造、所持、使用は禁止されている。¹⁵⁾

ガス性化学剤のうちの「窒息剤」は、鼻、喉、肺等の呼吸器系に傷害を与え、呼吸を困難にする作用により毒性を発揮する。分子内に活性な塩素原子を有し、水や生体分子と反応して刺激性の塩酸を発生し粘膜を爛れさせ、生体分子を塩素化し機能を阻害する。第一次世界対戦において兵器として使用された塩素、ホスゲンや、農薬などの燻蒸剤としてわが国で広く用いられているクロルピクリンなどがあ

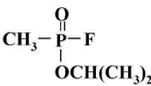
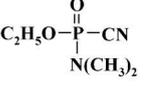
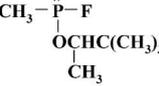
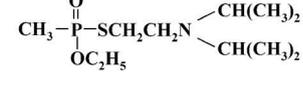
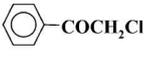
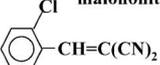
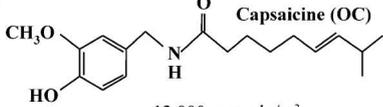
(A) Blood agent			
Cyanogen chloride (CK) CNCl	Hydrogen cyanide (AC) HCN	Arsine (SA) AsH₃	
Volatility: 3.4×10^6 mg/m ³ LC _{t50} : 11,000 mg·min/m ³ acute	9.0 × 10 ⁵ mg/m ³ 4,500 mg·min/m ³ acute	4.7 × 10 ⁷ mg/m ³ 5,000 mg·min/m ³ acute	
(B) Choking agent			
Phosgene (CG) COCl₂	Chlorine (CL) Cl₂	Chloropicrin (PS) CNO₂Cl₃	
Volatility: 6.3×10^6 mg/m ³ LC _{t50} : 3,200 mg·min/m ³ delayed	1.7 × 10 ⁷ mg/m ³ 19,000 mg·min/m ³ acute	1.6 × 10 ⁵ mg/m ³ 2,000 mg·min/m ³ acute	
(C) Nerve gas			
Sarin (GB) 	Tabun (GA) 	Soman (GD) 	VX 
Volatility: 1.6×10^4 mg/m ³ LC _{t50} : 150 mg·min/m ³ acute	330 mg/m ³ 300 mg·min/m ³ acute	4,000 mg/m ³ 60 mg·min/m ³ acute	10 mg/m ³ 40 mg·min/m ³ acute
(D) Blister agent			
Mustard gas (HD) (ClCH₂CH₂)₂S	Lewisite 1 (L1) ClCH=CHAsCl₂	Nitrogen mustard HN-1 (ClCH₂CH₂)₂NC₂H₅ HN-2 (ClCH₂CH₂)₂NCH₃ HN-3 (ClCH₂CH₂)₃N	
Volatility: 630 mg/m ³ LC _{t50} : 1,500 mg·min/m ³ delayed	4,400 mg/m ³ 1,500 mg·min/m ³ acute	120~2,500 mg/m ³ 1,500~3,000 mg·min/m ³ delayed	
(E) Vomit agent			
Diphenylchloroarsine (DA) 	Diphenylcyanoarsine (DC) 		
Volatility: 48 mg/m ³ LC _{t50} : 15,000 mg·min/m ³ acute	2.8 mg/m ³ 10,000 mg·min/m ³ acute		
(F) Lacrymator			
2-Chloroacetophenone (CN) 	<i>o</i> -Chlorobenzylidene malononitrile (CS) 	Capsaicine (OC) 	
Volatility: 42 mg/m ³ LC _{t50} : 7,000 mg·min/m ³ acute	3.5 mg/m ³ 61,000 mg·min/m ³ acute	13,000 mg·min/m ³ acute	

Fig. 2. Structures and Properties of Chemical Warfare Agents

る。ホスゲンは遅効性であり、刺激のないままに肺胞に取り込まれ、数時間後塩酸を生成し肺気腫を引き起こす。反応性が比較的に高いので、水中で加水分解させると毒性に必要な揮発性と反応性が失われる。

「血液剤」は即効性であり、血液成分のヘモグロビンを介して細胞の正常な酸素消費を阻害して毒性を発揮する。青酸や塩化シアンは呼吸酵素チトク

ロームオキシダーゼと結合し活性を阻害することにより、アルシンは赤血球を破壊することにより毒性を示す。金属のメッキ加工に使われるなど民生用途の高い青酸、工業用途で使われる塩化シアン、アルシンなどがある。青酸は、第一次世界大戦でも初期に兵器として用いられたが、大気比重が低いために戦場ではすぐに拡散・散逸しその有用性は低いと判断され、戦争ではあまり用いられなかった。揮発で

消失しない限り、適度の反応性のために比較的に残留しやすいが、加水分解や酸化による分解して毒性を失う。

「神経ガス」は、¹⁶⁾ 神経シナプスのコリンエステラーゼ活性を阻害し、アセチルコリンを蓄積させ、神経伝達をかく乱する作用により毒性を発揮する。¹⁷⁾ 化学剤の中では即効性であり、最も毒性が高く、揮発性の高いサリンから中揮発性のソマン、タブン、難揮発性の VX と物性に幅がある。殺虫剤として民生用途に用いられている有機リン剤と化学的には同じであるが、揮発性・猛毒性に特徴がある。サリン、ソマン、タブンなどの G 剤 (NATO 軍のコードネーム) は第二次世界大戦前中にドイツで開発されたが戦争では使われなかった。VX などの V 剤は戦後米英で開発された。現在、これら神経ガスは冷戦の負の遺産として米露を中心に備蓄され、その廃棄がすすめられている。毒性機構、解毒剤の研究開発も盛んであり、少量の神経ガスの暴露では体内では血液中コリンエステラーゼ (ChE)、肝臓中カルボキシエステラーゼとの不可逆的結合、血液中パラオキシナーゼ (POX)¹⁸⁾ による加水分解を通して解毒される。予防的に ChE や POX などの加水分解酵素、カルバメート剤を事前に注射したり、予防・治療としてオキシム剤やコリン作動性神経のアンタゴニストなどを注射したりして神経ガス暴露による中毒を回避する医学的防護方法も研究されている。神経ガスは加水分解速度が高く (水分子又は水酸化イオンによるリン原子への求核反応)、¹⁹⁾ 中性条件下でサリンの半減期は 1 日程である。アルキルメチルホスホン酸などに分解して揮発性・毒性を失う。²⁰⁾ 神経ガスの分解は、アルカリ性では顕著であり、除染剤として水酸化ナトリウムや炭酸ナトリウムなどのアルカリ性試薬が用いられる。神経ガス分解物のリン-炭素結合は、化学反応²¹⁾ 又は微生物作用²²⁾ により解裂することができる。VX は比較的加水分解性が低く、難揮発性と併せて残留性が高い要因となっており、酸化剤での分解が有効である。²³⁾

「びらん剤」は、皮膚、目及び呼吸器に作用して、その接触面をびらんさせる作用により毒性を発揮する。ヘテロ原子と活性塩素を持つが、遅効性のマスタード系化合物 (マスタードガス、²⁴⁾ 窒素マスタードなど) は、水中で脱塩素により中間体として反応

性の高いアルキル化剤であるサイクリックエチレンスルホニウム (アミニウム) イオンを生成し、生体高分子 (タンパク質、核酸など) をアルキル化する。水と反応すれば、塩素は水酸基となり毒性作用は失われる。ルイサイト 1 は、²⁵⁾ 反応性の高いヒ素-塩素結合を 2 個有し、水中では瞬間に分解するが、体内ではシステインなどのチオール基と結合してタンパク質の機能を押えるか、又は分解生成物である塩酸の作用でびらんとなる。ルイサイト 1 の加水分解物の 2-クロロビニルアルソン酸はアルキル化活性があり、さらに酸化を受けてアルシン酸にならないと毒性は失われない。なお、分解されてもヒ素は残るためにその処理が問題となる。マスタードガスとルイサイト 1 は第一次世界大戦後半から使われ始め、現在も大量に備蓄されている。旧日本軍も大量に製造、使用しており、第二次世界大戦終了間近に化学兵器砲弾を中国満州地区や日本国内に遺棄し、現在はその遺棄化学兵器処理が日本政府の責務となっている (担当：内閣府遺棄化学兵器処理室)。²⁶⁾

難揮発性の化学剤の中の「くしゃみ剤」は、呼吸器粘膜や眼を刺激し、くしゃみ、咳、吐き気、頭痛を催させる作用により毒性を発揮する。有機ヒ素化合物であり、3 価のヒ素に 1 個の塩素又はシアノ基が結合した化合物であり、即効性であるが毒性はびらん剤と比較して高くはない。ジフェニルクロロアルシン (DA)、ジフェニルシアニアルシン (DC)、アダムサイトなどがあり、吸湿性が高く、水と反応してアルシンヒドロキシドとなりくしゃみ作用は消失し、最終的にアルシン酸となる。なお、DA 又は DC 分解物のジフェニルアルシン酸に関しては、茨城県神栖市における汚染井戸水によるヒ素中毒の原因で有名となったが、この分解物は神経毒性を有する。²⁷⁾

「催涙剤」は、²⁸⁾ 眼、鼻及び咽頭の粘膜を刺激して、流涙、くしゃみ、咳を生じさせる作用により毒性を発揮する。2-クロロアセトフェノン、*o*-クロロベンジリデンマロノニトリルなどの合成化学物質は、戦争や暴徒鎮圧に用いられているが、天然物の唐辛子抽出物のカプサイシンは護身用途に市場化、流通しており、催涙スプレーを用いた強盗などの犯罪も多発している。粘膜刺激性は高いが毒性は低く、この作用濃度と毒性濃度の大きな開きが特徴である。合成催涙剤は生体高分子をアルキル化し毒性

を示すが、加水分解して毒性作用を失う。天然物カプサイシンは特有のレセプターを介して催涙作用を示すが、同じく加水分解などを受けると薬理作用を失う。²⁹⁾

2-2. 生物毒素の特徴 生物の産生する毒素(生物毒素)は,³⁰⁾ 分子量が 300 以下のガス性、揮発性、難揮発性化学剤と比較して、分子量も大きく、構造的に複雑であり、極性化合物である。世の中には多数天然の毒素は存在するが、生物化学兵器として用いられ、テロ対処においてその使用が想定されているものは一部である。すなわち、化学兵器禁止法において特定物質として指定されているサキシトキシンとリシン、世界保健機構 (WHO)³¹⁾ や米国疾患管理予防センター (CDC)³²⁾ が生物テロに使用される可能性のある毒素として指定しているボツリヌス毒素、黄色ブドウ球菌腸毒素 B (Staphylococcal enterotoxin B; SEB) などである。過去の事例、物性、毒性、環境中安定性、保存安定性、入手可能性のみならず、政治的な事情も影響してノミネートされたものである。Figure 3 に毒素の構造と特徴を示す。

「サキシトキシン」は、³³⁾ 麻痺性貝から得られる

分子量 299 のグアニジウム系化合物であり、貝が食する渦鞭毛藻が生産する。この種の毒素には構造異性体が多く、最強の毒性を持つサキシトキシン以外の異性体も麻痺性貝中毒において毒性の原因として考慮される。細胞膜のナトリウムチャンネル機能を阻害して神経伝達を妨げる作用で毒性を発揮する。経口投与では、1 時間後には知覚麻痺、弛緩性麻痺に始まり、2 時間で呼吸麻痺に陥る。マウスの静脈投与半数致死量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

「リシン」は、³⁴⁾ タンパク性の植物毒であり、ヒマ (*Ricinus communis*) の実であるトウゴマ中に主要なタンパク質として含有される。分子量約 3 万のリボヌクレアーゼ活性本体の A 鎖と分子量約 3 万のガラクトース結合性レクチンである B 鎖がジスルフィド結合したヘテロダイマーであり、体内の末端ガラクトース糖鎖と結合して細胞にエンドサイトーシス機構で侵入し、ゴルジ体膜を通過して細胞質に移り、リボソーム RNA の特有の塩基部分をリボヌクレアーゼ活性で切り出し、タンパク合成を阻害して細胞を死滅させる作用により毒性を発揮する。マウスの腹腔内注入半数毒性量は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、摂取後 1 日程度で多臓器不全などの症状が表れ

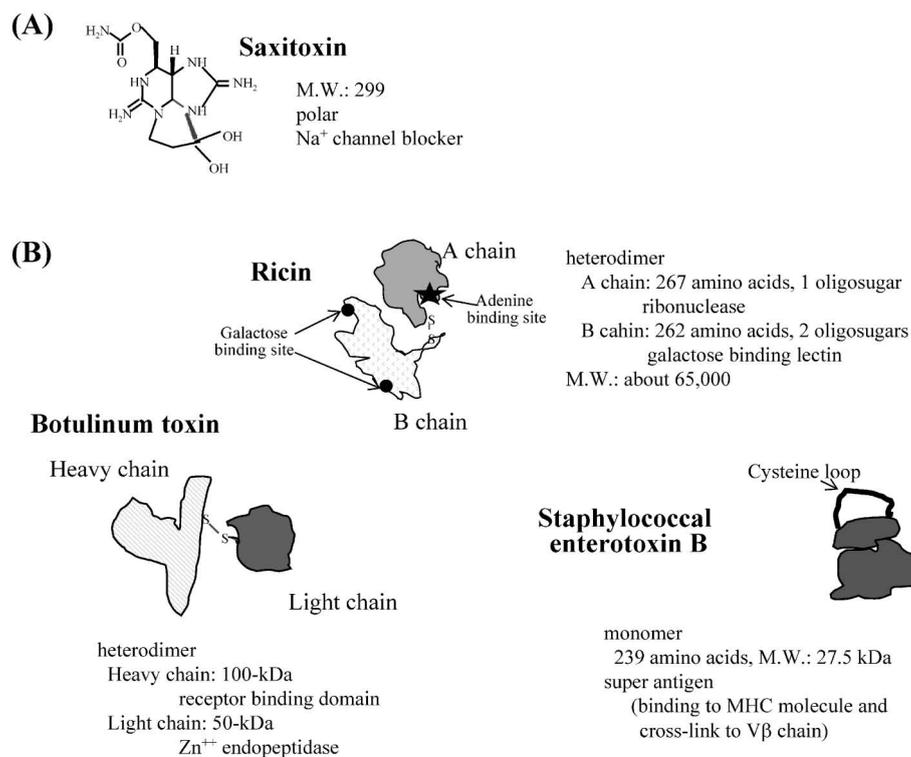


Fig. 3. Structures and Properties of Biological Toxins

(A): Low-molecular-weight toxin, (B): high-molecular-weight proteinous toxins.

る。

ボツリヌス毒素は、³⁵⁾ 嫌気性グラム陽性芽胞形成菌である *Clostridium botulinum* が産生するタンパク毒素であり、A型からG型のサブタイプがあり、抗原特異性、分子構造、毒性（強度、作用する動物種）などにおいて差がある。分子量はおおむね十数万である。N末端の分子量約5万の軽鎖とC末端の分子量約10万の重鎖がジスルフィド結合したヘテロダイマーであり、重鎖でコリン作動性神経節前細胞のレセプターに結合し細胞にエンドサイトーシス機構で侵入し、リソゾーム膜を軽鎖が通過して、アセチルコリン小胞の放出を司る細胞質タンパク質をプロテアーゼ作用で分解してアセチルコリン放出を抑制し神経伝達を阻害する作用で毒性を発揮する。最も毒性の高いボツリヌス毒素Aのマウスの腹腔内注入半数毒性量は1 ng/kgであり、摂取後1-数日で呼吸麻痺などの症状が表れる。

SEBは、³⁶⁾ 通性嫌気性グラム陽性桿菌である *Staphylococcus aureus* が産生する分子量3万程度の非致死性タンパク毒素であり、抗原性の違いからA型からE型まで存在する。リンパ球刺激性のSuper antigen作用により毒性を発揮するが、ヒトが30 μg摂取すれば数時間で中毒症状である吐き気、腹痛、下痢が起こる。B型の毒性、安定性が高いため、SEBが非致死性の生物兵器として使われるようになった。

2-3. 細菌、ウイルスの特徴¹²⁾ ウイルス、リケッチア及びクラミジア、細菌、真菌、寄生虫など、遺伝情報を持った増殖性超高分子である生物の中で、ヒトへの感染性、毒性が高く、容易に伝播するもので、WHO³¹⁾ 及びCDC³²⁾ が生物テロに使用される可能性のある生物剤として登録しているものを脅威の生物剤と呼び、本総説では真菌、寄生虫は除外する。Figure 4にウイルス、細菌の構造を示す。

ウイルスは、超顕微鏡的濾過性病原体として発見され、偏性細胞内寄生体であり液体感染素として結晶化も可能である。ウイルスは、細胞外では主にタンパク質、脂質からなるエンベロープ内に含まれる複数分子の核酸である不活性感染粒子として存在し、細胞内では複製される核酸として存在する。核酸の種類によって、一本鎖DNA、二本鎖DNA、一本鎖RNA、二本鎖RNAウイルスに分類される。大きさは長さ20 nmから300 nm程度まで、形

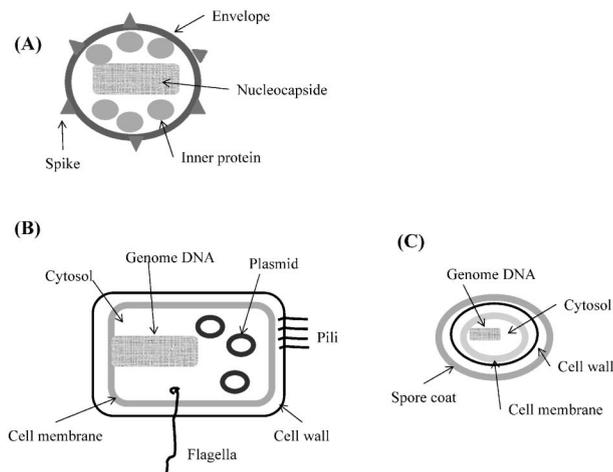


Fig. 4. Structures of Biological Agents
(A): Virus, (B): bacteria, (C): bacterial spore.

状は球形を中心に様々である。天然痘、エボラ出血熱、マールブルグ病（ウイルス性出血熱）、ベネズエラ脳炎、西部ウマ脳炎、東部ウマ脳炎などが生物剤ウイルスである。天然痘（small pox, Variola major と Variola minor）は、直径230 nm、長さ400 nmの楕円形粒子で、外部はタンパク質の突起を持つエンベロープ（リポタンパク質）と、内部は線状2本鎖DNAとタンパク質からなり、空気・飛沫・接触により強い感染性を示す。吸入では最低10個程度で感染すると言われている。平均12日間の潜伏期間を経て、倦怠感、発熱、頭痛、発疹に続いて、特徴的な紅斑、膿疱を生じ、30%程度が出血で死ぬ。天然痘ワクチン接種が、予防と初期の治療に有効である。乾燥や低温に強く、加熱で失活する。出血熱ウイルス（viral hemorrhagic fever）は、80-800 nmの長さの紐状のRNAウイルスで、接触感染で致死率は高く、平均7日間の潜伏期間を経て、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛を経て嘔吐、下痢へと進み、最終的に全身出血で死亡する。死亡率は50-90%であるが、環境中では不安定である。

リケッチア、クラミジアは、偏性細胞内寄生性の細菌であり、節足動物の媒介の有無により両者に分類される。Q熱（*Coxiella burnetii*）は、大きさがサブμmの桿菌リケッチアであり、動物の糞尿などを介して1個の粒子を吸入しただけで感染し、2-4週間の潜伏期間を経て、高熱、悪寒、倦怠感となり、肺炎や肝炎を呈することがあるが、致死率は低い。熱、消毒、乾燥に比較的強く、環境中で比較

的に安定である（ $-52-40^{\circ}\text{C}$ ，乾燥，5-60日）。発疹チフス（*Rickettsia prowazekii*）は、シラミを媒介として感染するルケッチアであり、1-2週間の潜伏期間を経て、発熱、頭痛、悪寒、手足の疼痛となり、全身に発疹が広がる。致死率は20-40%である。

細菌は、細胞膜の外に堅い細胞壁を持ち、細胞内に核を持たずDNAを遺伝物質とする増殖性の原核生物であり、グラム染色により陽性菌と陰性菌に分かれる。炭疽菌、ペスト菌、野兎病菌、ブルセラ病菌、鼻疽菌、類鼻疽菌などがある。炭疽菌（anthrax, *Bacillus anthracis*）は、大きさは $1-1.5 \times 3-10 \mu\text{m}$ のグラム陽性芽胞形成桿菌であり、侵入経路により肺炭疽、皮膚炭疽、腸炭疽に分類され潜伏期間、症状、致死率が異なる。肺炭疽は、最低8000個の芽胞吸入で発症し、1-7日の潜伏期間を経て、初期の発熱、悪寒、咳、嘔吐、腹痛などとなり、後期では症状が進行し呼吸困難、髄膜炎、肺水腫などとなり、致死率86%以上で死亡する。大きさ $1 \times 1.5 \mu\text{m}$ の芽胞は、各種殺菌処理に抵抗性を示し、環境安定性も高く、肺胞マクロファージに貪食されても生き残る。炭疽菌の特徴は、芽胞安定性に加え、莢膜形成（体内抵抗性）と毒素（防御抗原、浮腫因子、致死因子）産生にあり、遺伝子はともにプラスミドにコードされている。ペスト菌（plague, *Yersinia pestis*）は、大きさは $0.5-0.8 \times 1.5-2 \mu\text{m}$ の通性嫌気性グラム陰性桿菌であり、ノミを媒介として感染する。臨床的に腺ペスト、敗血症ペスト、肺ペストに分類され潜伏期間、症状、致死率が異なる。肺ペストは、最低100個の菌吸入で発症し、1-6日の潜伏期間を経て、頭痛、高熱、嘔吐、嘔吐、呼吸困難、喀痰などとなり、続いて呼吸不全、敗血症、多臓器不全などとなり、致死率100%で死亡する。ペスト菌は環境中では抵抗性は低く通常の消毒処理で死滅する。

3. 除染のコンセプトと現場ニーズ

生物化学テロにおいては、剤がエアロゾルとして発散される、固体・液体状の剤が現場にばらまかれる、飲食物に混入されるなどが主要な散布形態である。このようなテロに対して、テロ対処の事前管理、事後管理では危険物の検知を実施し、生物化学剤が検出され、暴露被害が明確になった場合には、被害の最小化のために「除染」が実施される。除染のコンセプトは、「Detection」（検知）-「Contain-

ment」（封じ込め）-「Decontamination」（除染）-「Disposal」（廃棄）であり、現場除染作業に関する手順を除外して、本論文では研究・技術的な面を考慮して「Decontamination」に特化して考える。除染は、散布された危険物による被害者や施設・設備の汚染拡大を防ぐことであるが、生物化学テロ対処の現場では、散布された生物化学剤の毒性・感染性を押え込み、被害のない状況に復旧させることもミッションとして除染活動が実施される。しかし、現状のテロ対策関係者にとっては対象の生物化学剤の特性が不案内でありどのように対処してよいかそもそも分からない、現在用いている除染方法が適切か判断できないなど、除染活動が科学的には的確に捉えられていないと言える。テロ現場での散布状況にしても、使われた剤の種類、その濃度と量、散布形態（気体、液体、固体、媒体）、散布場所（密閉空間、屋外）、散布環境（季節、天候）などにおいて違いがある。除染達成目標にしても、許容残留程度（完璧か、被害の軽減か）、時間、手間、経費などにおいて違いがある。除染方法は大きく、「Physical」（物理的）と「Chemical」（化学的）に分けられ、前者は汚染場所から生物化学剤を隔離するもので、除去（Removal）という表現が適切であり、剤としては毒性・感染性が失われなくても現場から生物化学剤を除去・捕集して、別途不活性化する。後者は、物体として別のものに変換して毒性・感染性を失わせるものであり、化学構造の変化、高分子物質の三次元構造の変化、超分子（細胞など）構造の破壊などにより毒性・感染性が失われてしまう。Figure 5に、生物化学剤の除染機構を示す。生物化学剤は、散布されたあとに固体表面に吸着・堆積して表面素材に取り込まれるが、その汚染された素材を「Coupon」と呼び、除染効果に大きな違いが出る。現場の散布場所の表面の代表的な素材として、木材、カーペット、天井タイル、壁板、煉瓦、陶器、ステンレス、プラスチックなどがある。堅いステンレスに吸着した場合は除染は比較的容易であるが、プラスチックに化学剤が溶け込んだり、カーペットに生物剤が取り込まれると完全な除染は難しいと思われる。

ガス性化学剤の窒息剤や血液剤は、ガスとして消散することにより物理的に除染されるが、ガスを水に通気・溶解させて水と反応させ、化学的に分解除

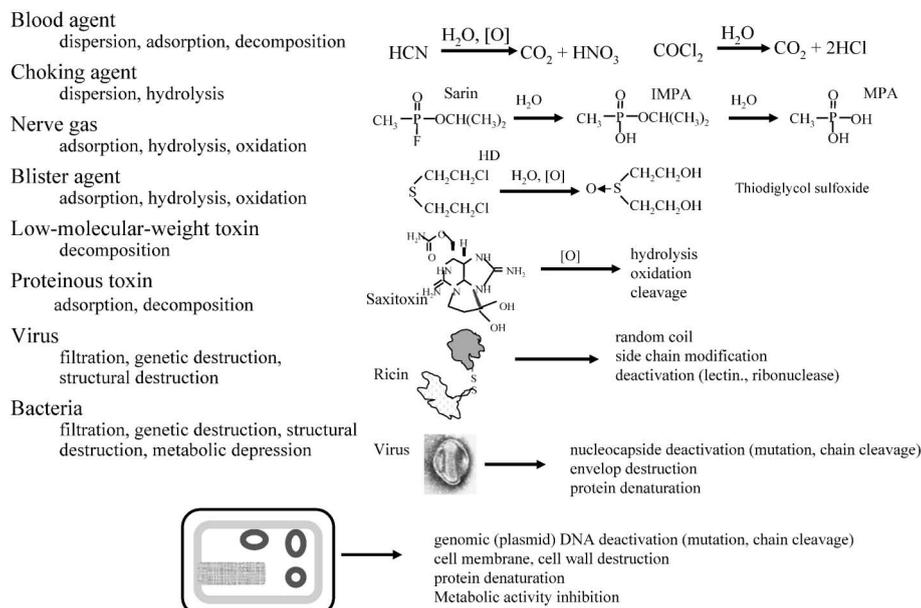


Fig. 5. Mechanism for Decontamination of Chemical and Biological Agents

染できる。加水分解物は塩基性化合物で中和できる。青酸は水中で安定であり、酸化反応などで分解・無毒化する。

揮発性化学剤である神経ガス、びらん剤、³⁷⁾ 難揮発性化学剤であるくしゃみ剤、催涙剤は、吸着剤に吸着させ物理的に除去する。また、毒性マシナリーの反応基である神経ガスの脱離基、活性塩素原子を求核反応で脱離させ、化学的に無毒化する。³⁸⁾ 一部の剤 (VX, 窒素マスタード, 2-クロロアセトフェノン) を除いて、水中安定性は低く、¹⁹⁾ また水溶解性も高いので、水で洗い流せば除去可能である。ただ、ヒ素剤は分解しても毒性の有するヒ素は残る。分解物中間体のヒ素化合物は、微生物によって分解することも可能である。³⁸⁾ また、カプサイシンは反応性が低く、加水分解し難い。これらの剤は酸化反応により非特異的に化学構造が破壊され、無毒化される。毒性の低い催涙剤の処理に関しては、酸化剤である次亜塩素酸塩を用いるとかえって毒性の高い分解物を生じる可能性があるため塩素剤は用いない。³⁹⁾

生物毒素のうち低分子のサキシトキシンは、吸着剤に吸着させ物理的に除去する。また、サキシトキシンは安定な化合物であり、加水分解・熱抵抗性を示し、酸化反応で分解して無毒化する。

タンパク性の生物毒素は、吸着剤に吸着させたり凝集沈殿させたりして物理的に除去する。また、タ

ンパクの変性である3次構造を破壊すれば毒性を担う酵素活性、細胞・レセプター結合活性が失われて無毒化する。加熱や界面活性剤などで変性するが、抵抗性を示す安定なSEBなども存在する。強力な酸・アルカリ処理によって強制的に3次構造を破壊したり、酸化剤や側鎖反応試薬で修飾することにより無毒化される。筆者らは、タンパク性の生物毒素が、加熱、低濃度の次亜塩素酸塩、高濃度のホルムアルデヒド処理で抗体反応性 (BTA 免疫ストリップによる検知) が消失することを確認している。⁴⁰⁾

ウイルスは、吸着剤に吸着させたり、フィルターに捕集し物理的に除去する。化学的には、遺伝物質の核酸を変異させる、エンベロープ内部の核酸・タンパク質を変性させる、宿主認識分子を破壊する、外部エンベロープを破裂しウイルス構造を破壊するなどにより、感染性、宿主細胞内増殖性を抑えれば除染となる。どの作用、どの構造変化がウイルス生物活性の破壊と関連するかは十分解明されていない。なお、環境中不安定なウイルスは、ヒトに摂取されずに落下した場合には数日以内に自然に (通気, 日光, 高熱) 失活する。ウイルスの中では天然痘は環境中安定性が高い。物理的処理 (加熱, 短波光線照射, 高圧, 超音波), 化学的処理 (界面活性剤による細胞膜破壊, アルデヒドによるアミン系官能基の破壊, 酸化剤による非特異的修飾) によりウイルスは容易に失活する。

細菌、リケッチアは、サイズが大きくフィルターに捕集し物理的に除去する。化学的には、ゲノムやプラスミッドの核酸を変異させる、細胞質の核酸・タンパク質を変性させる、細胞質・細胞壁の一部を破裂し細胞構造を破壊する、宿主認識分子を破壊する、細胞代謝・増殖活性を阻害するなどにより、生命機能、増殖機能、感染性、宿主内増殖性を押えれば除染となる。ウイルスと同様に、どの作用、どの構造変化が細菌の生物活性の破壊と関連するかは十分解明されている訳ではなく、消毒、除菌、静菌、殺菌などという表現が使われる。細菌の種類により環境や各種処理に対する抵抗性に差があり、増殖中の細菌は比較的除染し易い。環境中では細菌、リケッチアは比較的に不安定であり、ヒトに摂取されずに落下した場合には数日以内に自然に死滅する。休眠中などの状態、例えば芽胞形態ではその細胞壁外の特異な構造（芽胞膜）と細胞内代謝の抑制により除染抵抗性が高く、各種除染処理に抵抗性を示す。

このように、化学的な除染法により生物化学剤の毒性・感染性に必須のマシナリーを破壊するだけで十分除染が達成される訳であり、物質的に完全に破壊することは必要ではない。なお、生物化学剤を完全に破壊するためには、低分子に対しては燃焼を含めた酸化反応により二酸化炭素、水、硝酸、硫酸、リン酸まで変換し、高分子に対しては完全酸化又は高温加圧処理で完全に変性させる。

除染は、散布された現場において生物化学剤の毒性・感染性を抑え被害を低減することにより、物理的な除去と化学的な変性・分解の2通りの過程による訳であるが、生物化学剤が現場の様々な素材である coupon に吸着・侵入して、一時的に毒性・感染性が隠されることがある。例えば、サリンがプラスチックに溶け込んだり、炭疽菌芽胞がカーペットに入り込んでしまったりする場合で、すぐには脅威とはならない。しかし、時間とともにサリンが再気化したり、炭疽菌が再度空気中へ舞い上がらないとも限らない。このような物理的に隔離された状態では生物化学剤は毒性・感染性を保持しており、紫外線照射や化学試薬処理によっては物理的に接触する程度が低く十分な除染効果は現れない。

化学的な除染は、対象の生物化学剤の無毒化の過程であり、「毒は毒を持って制する」ように、猛毒な生物化学剤を反応性の高い試薬と反応させる方式

で行う。この除染剤もヒト、環境にとって無毒ではなく毒性を有するものであり、場合によっては曝露被害者の除染の過程で中毒に陥ったり、環境が破壊されたりする。

4. 生物化学テロ現場除染の実際

生物化学剤の除染は、^{4,41)} そのミッションとする目的により、戦争型、労働環境対策型、生活安全確保型、環境保全型、そしてテロ対処型に分けられるが、戦争型と労働環境対策型では除染が既に実践されている。すなわち、生物化学戦では生物化学兵器砲弾が使用された場合を想定して、戦争に有利になるように兵士と什器兵器の除染方法がマニュアル化され、日頃訓練で除染作業手順が徹底されている。生物化学剤を取り扱うラボ、製造所では、剤の使用後、使用後での除染が実践されている。両者ともに、使用される生物化学剤の量は想定可能であり、それに見合った除染プログラムの策定、実行がなされる。一方、生物化学テロにおいては、用いられた剤の種類すら正確には把握できず、量の情報に至っては現場では想定することは難しく、安全を見越して過剰な除染を行わざるを得ない状況である。併せて、除染の検証は難しく、生物化学剤の無毒化を確認できる状況にはない。テロ対策では、戦争での除染作業に関する情報を基に経験的に取り組んでいる程度である。

松本サリン事件では特に除染は行われず、サリンの自然の消散・分解に任せられた。東京地下鉄サリン事件では、被害者が搬送された医療機関では医療従事者はサリン曝露の二次災害を受けた。テロ現場の地下鉄車両内の除染は、自衛隊員により炭酸ナトリウム水を用いて中和作業が行われた。合衆国郵便物炭疽菌事件では、炭疽菌芽胞がばらまかれた建物は、二酸化塩素の燻蒸により除染が行われた。養鶏場でのトリインフルエンザ発生時には、消毒液による徹底的な除染が行われている。

現状では、ガス性の化学剤に対しては単純な揮散・消失という受け身の除染対応しか望めない。施設表面に高濃度に吸着している場合や暴露被害者に対しては、水で洗い流す。ガス性化学剤以外の生物化学剤は、テロ現場で残留し易いものなので、除染は必須となる。まず、現場検知によりテロで使用された剤（不審物件も含めて）の種類や濃度情報を得る。^{8,9)} 揮発性化学剤はイオンモビリティスペクト

ロメーターなどの現場検知器を用いて汚染現場の大気を自動検知できる。一部の剤の特定は現場型ガスクロマトグラフ-質量分析計を用いて可能であるが、現場試料を採取して専門ラボに搬送して機器分析により確定することが望ましい。難揮発性化学剤の現場検知は一部の装置（逆流型大気圧化学イオン化質量分析法）を除いて不可能であるが、これらの剤の毒性は高くなくこれまでは除染のシナリオには登場していない。生物毒素は、現場の試料（液体、固体）を一部取り水溶液に溶かし、免疫クロマトグラフィーストリップ（Lateral flow immunoassay）などの現場検知資機材で検知する。ただ、免疫法を用いているので、特異性が高い反面、ストリップの種類は限られることから検知可能な生物毒素の種類は少ない（リシン、ボツリヌス毒素、SEB、サキシトキシン）。同様に、現場試料を採取して専門ラボに搬送して機器分析により確定することが望ましい。ウイルス、リケッチア、細菌に対しては、エアロゾルは専用の捕集器で緩衝液に捕集・濃縮して湿式で、液体、固体は一部取り水溶液に溶かし、免疫クロマトグラフィーストリップやリアルタイムPCRで生物剤の検知を実施する。ただ、脅威の生物剤の種類は多くそれに対応できる検知資機材のレパートリーは限られるので、現場試料を採取して専門ラボに搬送して微生物検査により検出する。現場での生物剤検知に関しては、特異性の高い免疫法、分子生物学的方法を実施する前に、スクリーニング的にタンパク発色キット、核酸発色キット、フローサイトメーター、生物発光キットを用いた検査も有効である。

このように、被害状況や検知状況に基づき、除染を実施する。肉眼で確認できる液体・固体に対しては、物理的に剥ぎ取って密閉容器に移し封をして隔離し、プラスチックシートをかぶせて剤の拡散を防ぐ。液体状の化学剤に対しては活性白土、小麦粉などの微粉末状吸着剤を振りかけることにより吸着・除去でき、揮発を防げる。一般的には、酸化剤である次亜塩素酸塩が生物化学剤全般の分解・失活除染に使われる。有効塩素濃度として5%以上のナトリウム塩溶液、漂白剤やさらし粉を水に溶かして用いる。生物剤に対しては、グルタルアルデヒドなどのアルデヒドも使われる。

被害者に付着した生物化学剤に対しては、衣服を

脱がして密閉容器に隔離し別途処理する。地下鉄サリン事件においては、被害者治療に当たった医療機関で搬送された被害者の衣服からサリンが再気化して2次災害となった苦い経験がある。被害者はその後全身の皮膚を温水や石けん水で洗浄する。皮膚に付着した生物剤は有効塩素濃度0.5%の次亜塩素酸ナトリウム溶液で10分程度拭き、除菌することもある。0.5%濃度は人体への影響と除染効果のバランスを考えての濃度である。

密閉空間に揮発し一部表面素材に吸着した化学剤に対しては、水や薄い濃度の次亜塩素酸ナトリウム溶液をシャワー、スプレーして除染する。気化した化学剤を有効にトラップできるかは除染剤との接触効率に依存する。また、除染液を噴霧しただけで、表面素材へ溶け込んだ化学剤の分解除染が十分達成できるかが不確定である。泡状にした除染液が開発されており、比較的に長時間除染ボリュームが確保できるために有効であると言われている。上記の方法では屋内施設、設備品の再使用が不可能となるので、除染剤は使わずに空調装置を用いて汚染空気を強制排気し、屋内吸着・気化化学剤を外部へ拡散させる場合もある。

細菌・ウイルスの除染は、一般的には加熱や消毒剤を用いた消毒により行われる。天然痘ウイルスは、60°C、30分加熱で不活化する。一般のウイルスは、80°C、30分加熱、0.1%四級アンモニウム塩中30分、0.5%次亜塩素酸塩中10-15分処理で不活化する。一般の細菌は、117°C短時間加熱、80°C、10分加熱、0.1%四級アンモニウム塩中30分、0.5%次亜塩素酸塩中10-15分、1%フェノール、0.5%次亜塩素酸塩で数分処理により死滅する。芽胞は抵抗性が高く、140°C、60分加熱でようやく死滅する。芽胞殺菌にはヨウ素や塩素も有効である。生物毒素も加熱や消毒剤に弱く、ボツリヌス毒素、リシンは100°C及び80°Cで10分加熱により失活する。SEBやサキシトキシンは100°Cで30分加熱しても失活しない。ボツリヌス毒素、リシン、SEB、サキシトキシンは、0.5%次亜塩素酸塩中15分で失活する。

密閉空間に飛散した生物剤に対しては、バイオ施設で行われる燻蒸処理が一般的である。ホルマリンなどのアルデヒド、過酸化水素などの過酸化物質、二酸化塩素などの酸化性物質、エチレンオキシドや臭化メチルなどのアルキル化剤が用いられる。燻蒸中

での生物剤の残存濃度は、除染ガスの濃度と処理時間の積に依存して低下する。有効な除染剤の濃度と処理時間の積の値は、二酸化塩素では 8000 ppm・h、過酸化水素では 1000 ppm・h と言われている。燻蒸終了後は、十分換気して危険な除染剤を完全に排気する。

テロ対処初動措置隊の資機材などの除染には、次亜塩素酸塩を用いた湿式処理を行う。コンピューターなどの精密機械の装置内部の除染は不可能であり、風乾により揮発性化学剤を除去するか、乾式の燻蒸処理で生物剤を不活化するが、燻蒸では電子基板などがダメージを受けることが十分考えられる。

除染ではないが、生物化学剤からの防護として防護服、防護マスクなどの個人防護設備を着用して現場テロ対処活動を実施する。化学テロにおいては、完全密閉で化学剤耐久性の防護素材からなり加圧式一体型呼吸装置を用いるレベル A 防護服、化学剤耐久性が落ちるレベル B 防護服、履顔式空気清浄マスク、活性炭式防護服からなるレベル C 防護服が用いられる。生物テロにおいては、HEPA (high efficiency particulate air) フィルターなどの感染粒子を通過させない素材が用いられる。

原則としては、毒性の高い次亜塩素酸塩が生物化学剤の万能の除染剤として用いられる。最近では、大量の水で汚染被害物を洗い去る方法が現場では最初に行われる。被災者に対しては、温水シャワーをかけて全身を洗う。生物化学剤は水に溶け易いので、生物化学剤を除去することが可能である。ただ、生物化学剤を含有する洗浄排水の処理が問題となっている。難分解性の化学剤や生物剤は排水中で残留し危険であるために、現場の排水溝に垂れ流すことは許されず、テロ対処部隊は何十 m³ もの量の洗浄排水を集めて持ち帰り、産廃として処理できる場合はよいが、危険物として引き受け手がない場合には処理が困難となる。

実際に運用されている除染方法に加えて、民間などで開発・市場化した除染剤、研究開発中で論文などに発表された技術を紹介する。効果のある試薬を組み合わせ調査した除染剤が開発され、既に実用化されている。内容物の詳細は明示されていないが、界面活性剤、アミン、酸化剤などからなるものであり、化学剤全般に対しての不活化効果があり、生物剤に対してもある程度有効であると言われている。

さらに、この除染剤を現場で 2 剤混合式に散布するときに「泡」にして持続効果を上げる製品 (商品名: EasyDECON, MODEC DECON) も登場し、ミリタリーのみならずテロ対策にも導入されている。「過酢酸」は、過酸化水素に代わる除染剤として既に医療分野で消毒・殺菌剤 (商品名: アセサイド) として使われているが、生物テロ対策にも活用できる。過酢酸の疎水性が増した分だけ、細菌の細胞壁・細胞膜透過性が高まり、過酸化水素よりも除染効果が高く、かつ安全性も高い。活性白土などと比較して吸着性能が高い素材が開発されており、「酸化チタン粒子」剤 (商品名: FAST ACT) が市場化されている。液体状の化学剤に振りかけることにより速やかに吸着・不動化する。深層水を電氣的にアルカリ水と酸性水に分離させ、極端な pH 性状に関わらず皮膚侵襲性の低い安全な作用水として開発されている。アルカリ水は、水酸化ナトリウム水と同様な神経ガス分解性能を示す。古くは、アミン⁴²⁾や金属^{43,44)}が神経ガスの分解活性を有することが報告されている。植物体内での神経ガスの分解についても報告されている。⁴⁵⁾ 特殊な酵素は、化学剤分解活性を有する場合があります。特に猛毒な神経ガスの分解に活用されている。土壌から単離された細菌が有機リン系殺虫剤を分解することが見い出され、⁴⁶⁾ 本酵素の基礎的研究、神経ガス分解に利用する応用研究がなされている。⁴⁷⁾ 最近では、既存の除染剤に安定性に優れた本酵素がカクテルされて除染の付加価値をあげている。^{48,49)} 可溶化酵素のみならず、本酵素を細胞表面に発現させた細菌自身の活用も進められている。⁵⁰⁾ 本酵素 Organophosphorus hydrolase (OPH) は、⁵¹⁾ サリンの加水分解活性が高く、VX 分解活性が低いために、活性中心のアミノ酸を一部変異させ、VX に対しても分解活性のある改変酵素の作製も試みられている。⁵²⁾ 神経ガスを分解する抗体の作製も報告されている。⁵³⁾

5. 現場除染法の研究開発

このように、現状で行われている生物化学剤の除染方法は十分とは決して言えず、問題点として、1) 方法と効果が検証されていない、明確な除染の科学的なデータがない、2) ヒトや環境に対して安全ではない、次亜塩素酸などの除染剤は毒性が高くしかも環境への負担が高い、3) すべての生物化学剤に有効ではない、長持続性・高抵抗性の剤が存在する

(VX, 炭疽菌芽胞など), 4) 効率的でない, テロ現場の緊急性に反して, 完全な除染に長時間を要する, 5) 一般の除染剤は持続性が低い, 効果は一過性である, 6) 現場の大量の洗浄排水の処理が困難であるなどを指摘することができる. テロ現場の除染ニーズは, ヒト・環境に安全で, 剤全般に有効で, 効率的で, 持続性があり, 大量の洗浄排水の処理が現場で短時間にできる方法を確立することである. もちろん, コストパフォーマンスも重要である.

生物化学剤の除染法開発研究に関しては, まとまったプロジェクトとしてわが国では全く試みられておらず, 現場ニーズが高いにも係わらず, 理由もなく諸外国のシステムを模倣している程度である. すなわち, 証拠のない非科学的な状況である. 先進諸外国でも特に研究開発が進んでいるとは言い難く, 多分に経験的に行われている程度であり, 単発的に研究発表がなされるか, 十分な検証もされないままに新しい除染剤として市場に登場する程度である. 除染の分野に対しても, 科学的なメスを入れて, evidence based decontamination の研究開発を行うことが必要である.

筆者らは, 文部科学省科学技術振興調整費重要課題解決型研究プロジェクトの平成 18 年度募集に対して, 「生物化学テロにおける効果的な除染法の開発」という提案課題で応募し採択され, 現在研究を推進中である. 本プロジェクトの産学官体制は, 現

場のニーズ, 生物化学剤の標品, 取扱施設, 検知技術開発実績を有する科学警察研究所 (科警研) を代表機関として, 危険物質処理に対応可能な分子認識技術, 光触媒技術, 解毒酵素技術で最先端の産業界技術総合研究所 (産総研), 千葉大学, 関東学院大学, 佐賀県窯業技術センター, 素材の製造実績を有するジーエルサイエンス(株), (株)アクティスカンパニーが参画機関として, 最先端の技術を駆使して, 有機的に連携して総合的な研究を展開している. Figure 6 に, 研究プロジェクトのコンセプトを示す. 以下に, 研究内容の詳細と一部成果に関して紹介する.

5-1. 除染評価方法の構築 既存の除染法の評価, 新規の除染法の開発を行うに当たっては, 除染評価方法を構築する必要がある. 現状では, 危険であり法的規制のかかる化学剤の代わりに物性の似た擬剤を用いて, 有機溶媒抽出物の GC-MS 法による基質の残存量の測定により除染効果が評価されている. 炭疽菌に対しては枯草菌が擬剤として使われ, コロニー形成能測定が用いられている. 生物毒素に関しては, 有効な擬剤や方法はないのが現状である. 化学剤の擬剤に関しては, 既に筆者がその検知について述べているように, 実剤に代わり得る有効な擬剤はなく, 結局は実剤を用いた実験が必須である. 除染に関しても同様であり, 実剤と擬剤はその反応性に大きな差がある.

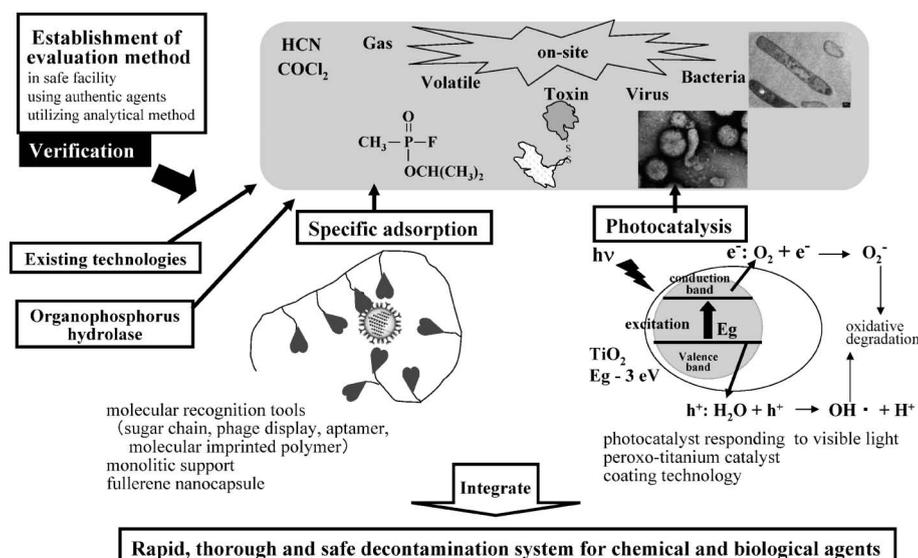


Fig. 6. Outline of Research and Development of Effective Decontamination Methodology Devoted for Chemical and Biological Terrorism Countermeasure

ガス性化学剤である窒息剤や血液剤に対しては、吸着・分解したのちの残存化学剤を定量することにより、除染の評価ができる。GC法やテープ光電光度法⁵⁴⁾を用いて定量をする。

揮発性化学剤である神経ガスやびらん剤、難揮発性化学剤であるくしゃみ剤や催涙剤に対しては、吸着・分解したのちの残存化学剤、反応生成物の定性・定量をすることにより、除染の評価、分解機構の推定ができる。残存化学剤や揮発性分解物はGC-MS法⁵⁵⁾を用いて分析し、極性分解物はLC-MS法⁵⁶⁾を用いて構造を推定する。

低分子の生物毒素に対しては、吸着・分解したのちの残存毒素、反応生成物の定性・定量をすることにより、除染の評価、分解機構の推定ができる。残存毒素や分解物はLC-MS法⁵⁷⁾を用いて分析し、残存毒性はバイオアッセイ法⁵⁸⁾などを用いて測定する。

タンパク毒素に対しては、吸着・無毒化したのちの残存毒素、反応生成物の定性・定量をすることにより、除染の評価、分解機構の推定ができる。残存毒素や処理毒素は、分光光度法(タンパク、有機物指標)、ELISA法⁵⁹⁾により定量し、キャピラリー電気泳動法⁶⁰⁾、ゲル電気泳動法⁶¹⁾、表面プラズモン共鳴(SPR)法⁶²⁾、LC-MS法⁶³⁾、マトリックス支援レーザー脱離イオン化MS法^{60,61)}で定性分析する。残存毒性は、セルバイオアッセイ法^{64,65)}や酵素活性測定法^{66,67)}などにより測定する。

ウイルスに対しては、吸着・無毒化したのちの残存ウイルス粒子、処理ウイルスの定性・定量をすることにより、除染の評価、分解機構の推定できる。⁶⁸⁾ 残存ウイルス、処理ウイルスは、プラーク形成試験により増殖性の定量をし、電子顕微鏡により形態観察をする。宿主細胞吸着活性は、SPR法などによるレセプター結合能測定法を用いて行う。遺伝子核酸は、ゲル電気泳動法やリアルタイムPCR法により検査する。

細菌、リケッチアは、吸着・無毒化したのちの残存細菌粒子、処理細菌の定性・定量をすることにより、除染の評価、分解機構の推定できる。⁶⁸⁾ 残存細菌、処理細菌は、ATP生物発光法⁶⁹⁾により生細胞定量をし、コロニー形成試験(微生物本)により増殖性の定量をし、各種染色後光学顕微鏡⁷⁰⁾、電子顕微鏡により形態観察をする。毒性に関連する生物活性は、酵素活性測定などにより行う。遺伝子核酸

は、ゲル電気泳動法やリアルタイムPCR法⁷¹⁾により検査する。

5-2. 既存除染法の検証 既存の除染剤のなかで最も頻繁に使用されているものについて、その除染性能、最適な使用法を検証し各除染技術の長所、短所を特徴化して、現場での活用法として整備し、初動措置隊にその情報を提供し、現場の指針とすることが求められる。筆者らは、次亜塩素酸塩及び水酸化ナトリウム水溶液の揮発性化学剤に対する湿式分解性能を実験的に検討した。サリン、ソマン、タブン、VX、マスタードガス、窒素マスタード1, 2, 3を最終60 mg/ml濃度とし除染剤水溶液に添加して、密閉下25°Cで一定時間振とうしてジクロロメタンで残存化学剤を抽出し(VX, 窒素マスタードに対してはトリスヒドロキシアミノメタンを抽出前に添加)、内部標準物質としてノナデカンを用いてGC-MS(微極性キャピラリーカラムを用い40°Cからの昇温、電子イオン化)で定量した。⁵⁵⁾ 中性水溶液中では、揮発性化学剤は3時間振とうではほとんど分解しないが、神経ガスはアルカリ性条件下で水酸化ナトリウム濃度依存的に分解した。2分間反応での半減化濃度はサリン、ソマン、タブンに対して1-2 mM, VXに対しては数百mMであった。マスタードガス、窒素マスタードはpH非依存的に分解した。マスタードガス、窒素マスタード3は水溶液中不安定で半減期は約10分であった。次亜塩素酸塩は揮発性化学剤を分解し、2分間反応での半減化濃度はマスタードガス、タブン、窒素マスタード1, サリン、ソマンに対して有効塩素濃度0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.005%, 0.03%程度であった。VX, 窒素マスタード2,3に対しては0.2-0.5%であった。VXや窒素マスタードは除染剤に抵抗性である。

枯草菌(*Bacillus subtilis*)は、炭疽菌と同様*Bacillus*属細菌であり、炭疽菌の安全な擬剤として検証に用いられる。枯草菌の栄養細胞と芽胞を調製し、次亜塩素酸塩溶液に 1×10^9 個/mlとなるように添加して、25°Cで30分間振とうし、滅菌水で洗浄後コロニー形成能を調べた。栄養細胞と芽胞に対する半減化濃度は、0.002%以下、0.1%程度であった。

関東学院大学工学部と科警研は、*Flavobacterium*属細菌由来のOPHに注目して、本遺伝子の改変も

見据えて、本 OPH 遺伝子を pET32b プラスミドに組み込み、この遺伝子組換え大腸菌に OPH を発現させ、⁷²⁾ 神経ガス分解性能を検討している。発現酵素は、元株細菌から調製した OPH 試料と比較して金属イオン（コバルト、亜鉛）要求性に関して異なったプロフィールを示すが、同程度の比活性値でパラオキソン加水分解活性を有し、G 剤の分解活性が顕著で、VX 分解活性は見い出せなかった。部位特異的変異を導入して、VX に分解性を示し酵素安定性を付加するように、最適な変異酵素の設計、作製を行う。また、OPH を支持体に固定する技術を確立し、バイオリクター方式の神経ガス除染法を開発する。

5-3. 新規吸着技術の開発 生物化学剤の除去は、除染として有効であり、低分子揮発性有機物の活性炭による吸着、細菌のフィルターによるろ過除去が民用用途に用いられ、生物化学剤の除去にも適応可能である。しかし、これら除去技術は非選択的であり、テロ現場に共存する夾雑物の影響が大きく、除去素材のキャパシティを超えると、生物化学剤は破過して除去能が消失する。特に、現場では大量の水で生物化学剤を洗い流した洗浄廃液の処理に困っており、有効な除去処理技術が確立されればテロ対策に大きく貢献する。本研究プロジェクトでは、生物化学剤のみを特異的選択的に認識して結合・吸着し、テロ現場から速やかに除去する吸着技術を開発することを目的とした。対象の化学剤、生物毒素、細菌、ウイルスの毒性・感染機構を鑑みて、宿主細胞への結合機構を利用した、多くの生物毒素タンパク質や細菌、ウイルスは標的分子や宿主細胞の特異な糖複合体を認識して結合し毒性・感染性を発揮することが知られているので、このような毒性・感染性原理を除染原理に応用し、対象の危険物に特異的に結合する糖複合体を検索して、候補分子の設計を行い、効率的な合成ストラテジーを開発するものである。本誌上シンポジウムにおいて、共同研究者の産総研バイオニクス研究センターの鶴沢浩隆氏が紹介する。糖鎖は、生物毒素の現場検知法としても有用な分子認識ツールとなる。⁷³⁾ ツール生物化学剤の分子認識素子として糖鎖を利用できない場合には他のツールを検索する。強い結合活性と特異性を持つ抗体が候補となるがその安定な供給、素材としての安定性に問題があるので、ファージデ

イスプレイ法⁷⁴⁾を用いて、対象の生物剤に結合する機能性ペプチドを設計する。その他の分子認識素子として DNA 及び RNA アプタマー⁷⁵⁾やモレキュラーインプリンティングポリマー法⁷⁶⁾も活用する。候補として得られた分子認識素子について、モノリス担体への高密度な固定化方法を考案し、吸着支持体と調製する。併せて、水や溶媒に溶解し難い欠点があるフラーレン分子を修飾して両親媒性分子に導き、水中において安定な擬似リポソーム様の超分子である、有機ナノカプセル（直径 40-50 nm）を創製し、⁷⁷⁾ 最適条件下で金属イオンや有機分子を内包する能力と開放する能力を発揮し、生物毒素、細菌、ウイルスに対して、短時間で効率的に変性・殺菌を可能にする素材を設計する。ジーエルサイエンス㈱、産総研、科警研、千葉大学農学部で共同研究を進めている。

5-4. 新規光触媒技術の開発 次亜塩素酸塩のような酸化性試薬は、物質を酸化して分解・変性させ無毒化させるもので、生物化学剤全般の除染に有効な試薬である。しかし、その毒性は高く、その使用はテロ現場の人体・施設・環境に少なからずダメージを与えてしまい、毒性を低減した酸化剤の活用が望まれる。光触媒技術はわが国の得意とする基盤技術であり、基礎的研究に加えて環境・衛生分野への応用研究も盛んであり、光触媒技術・素材・装置が既に市場化され、普及している。⁷⁸⁾ 光触媒素材は、主に酸化チタンからなり、人体に対する毒性が低い、比較的安価であることが特徴であり、紫外線の照射によりその酸化還元活性は半永久的に継続する。爆発的な酸化力はないが、長期に渡る環境浄化・除菌が達成され得る。本研究プロジェクトでは、光触媒を基盤技術とした除染技術を開発することを目的とする。生物化学剤の除染に光触媒が活用された研究はほとんどなく、もちろん実用化までには至っていない。本誌上シンポジウムにおいて、共同研究者の産総研環境管理技術研究部門の竹内浩士氏が紹介する。

酸化チタン粒子を一定の大きさに成型した光触媒素材を設計・試作し、生物化学剤を用いて、分解、変性、殺菌の効果を評価し、光触媒素材の最適化を図る。テロ現場の除染作業においては、紫外線が得られない状況を考慮し、可視光応答型光触媒技術（他元素ドーパ酸化チタン）⁷⁹⁾並びに高性能な可視光

応答型光触媒（ペルオキシチタン系光触媒）⁸⁰⁾を開発する。また、無機支持体を検索して、適切な素材を選択し、試作し、除染効果を検証する。さらに、光触媒コーティング技術を改良して、初動措置隊が現場で活用する資機材（防護服、防護マスク）に塗布して自然除染作用を付加させることにより、資機材の軽量化が可能となり、効率的な現場活動に寄与できる。加えて、現場で強制的に紫外線を照射する条件下で吸引エアロゾル中の生物化学剤を効率よく除染するシステムを設計して、救護所などで用いる空気清浄装置、自走式洗浄型ロボットを製造する。

6. おわりに

生物化学剤が用いられるテロの現場においては、猛毒であり種類が多岐に渡る生物化学剤を、安全に、効率的に、効果的に除染することが被害の拡大防止、現場の復旧に求められる。しかし、従来行われている方法は経験則に基づく科学のメスの入っていない方法であり、最先端の科学技術を活用して、現場ミッションを満たす除染法を早急に確立することが、安全・安心な社会の構築に求められる。筆者らは、実剤を用いた評価方法の確立、新規な特異的吸着技術、新規な光触媒技術を開発して、上記の目的達成に向けて研究を推進している。薬学関連の技術をベースとして他研究分野も取り込み、産学官体制を構築して、欧米技術を凌ぐ現場で使える除染法の開発を目指している。薬学会が安心・安全な社会の構築に貢献することが大いに期待される。

謝辞 本研究は、文部科学省科学技術振興調整費資金を受け、重要課題解決型研究プロジェクトとして平成18年から3ヵ年計画で実施しているものである。中核機関の科学警察研究所の化学第四研究室及び生物第五研究室、参画機関の 独産業技術総合研究所のバイオニクス研究センター及び環境管理技術研究部門、関東学院大学工学部、千葉大学農学部、ジーエルサイエンス(株)、佐賀県窯業技術センター、(株)アクティスカンパニーにおいてなされたものであります。皆様の努力に感謝申し上げます。研究遂行に当たりまして、独科学技術振興機構、文部科学省の担当の皆様、研究運営委員会の先生方からはご指導、ご鞭撻を賜っております。心より感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) National Police Agency, White Paper 1995, 1996.
- 2) Seto Y., Tsunoda N., Kataoka M., Tsuge K., Nagano T., "Natural and Selected Synthetic Toxins -Biological Implications," eds. by Tu A.T., Gaffield W., American Chemical Society, Washington, DC., 2000, pp. 318-332.
- 3) Inglesby T. V., O'Toole T., Henderson D. A., Bartlett J. G., Ascher M. S., Eitzen E., Gerberding A. M., Hauer L., Hughes J., McDade J., Osterholm M. T., Parker G., Perl T. M., Russell P. K., Tonat K., *J. Am. Med. Assoc.*, **287**, 2236-2252 (2002).
- 4) Stewart C. E., Sullivan Jr. J. B., "Hazardous Materials Toxicology -Clinical Principles of Environmental Health," eds. by Sullivan Jr. J. B., Krieger G. R., Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, pp. 986-1014.
- 5) Somani S. M., "Chemical Warfare Agents," Academic Press, San Diego, 1992.
- 6) Marrs T. C., Maynard R. L., Sidell F. R., "Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment," John Wiley & Sons, Chichester, 1996.
- 7) Franz D. R., Jahling P. B., Friedlander A. M., McClain D. J., Hoover D. L., Bryne W. R., Pavlin J. A., Christopher G. W., Eitzen E. M., *J. Am. Med. Assoc.*, **278**, 399-411 (1997).
- 8) Seto Y., *Bunseki Kagaku*, **55**, 891-906 (2006).
- 9) Seto Y., Kanamori-Kataoka M., Tsuge K., *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **56**, 91-115 (2008).
- 10) The Pharmaceutical Society of Japan, "Standard Methods of Analysis in Poisoning with Commentary 2006," Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo, 2006, pp. 283-294.
- 11) Seto Y., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 1279-1299 (2006).
- 12) Society for Countermeasure against Chemical, Biological, Radiological, Nuclear and Explosive Terrorism, "Nuclear, Biological and Chemical Terrorism Countermeasure Handbook," Shindan To Chiryō Sha, Tokyo, 2008.
- 13) Ellison D. H., "Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents," CRC Press, Boca

- Raton, Section II, 2000.
- 14) Organization for the Prohibition of Chemical Weapons: (<http://www.opcw.org>), chemical weapon convention, 29 July, 2005.
 - 15) Ministry of Energy, Trade and Industry: (http://www.meti.go.jp/polycy/chemical_management/cwc/200kokunai/202horitu_gaiyo.htm), outline of The Law of the Prohibition of Chemical Weapons and the Regulation of Specific Substances, 9 April, 2003.
 - 16) Chambers J. E., Levi P. E., "Organophosphates –Chemistry, Fate, and Effects," Academic, SanDiego, 1992.
 - 17) Tayler P., "Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics," 9th ed., eds. by Hardman J. G., Limbird L. E., McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 161–176.
 - 18) Davies H. G., Richter R. J., Keifer M., Broomfield C. A., Sowalla J., Furlong C. E., *Nat. Genet.*, **14**, 334–336 (1996).
 - 19) Society for Countermeasure against Chemical, Biological, Radiological, Nuclear and Explosive Terrorism, "Nuclear, Biological and Chemical Terrorism Countermeasure Handbook," Shindan To Chiryō Sha, Tokyo, 2008, pp. 82.
 - 20) Munro N. B., Talmage S. S., Griffin G. D., Waters L. C., Watson A. P., King J. F., Hauschild V., *Environ. Health Perspect.*, **107**, 933–974 (1999).
 - 21) Cordeiro M. L., Pompliano D. L., Frost J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 332–334 (1986).
 - 22) Zhang Y., Autenrieth R. L., Bonner J. S., Harvey S. P., Wild J. R., *Biotechnol. Bioeng.*, **64**, 221–231 (1999).
 - 23) Yang Y.-C., Szafraniec L. L., Beaudry W. T., Rohrbaugh D. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6621–6627 (1990).
 - 24) Dacre J. C., Goldman M., *Pharmacol. Rev.*, **48**, 289–326 (1996).
 - 25) Goldman M., Dacre J. C., *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **110**, 75–115 (1989).
 - 26) Abandoned Chemical Weapons Office, Minister's Secretariat, Cabinet Office, Japan: (<http://www8.cao.go.jp/ikikagaku/>), July 2008.
 - 27) Ishii K., Tamaoka A., Otsuka F., Iwasaki N., Shin K., Matsui A., Endo G., Kumagai Y., Ishii T., Shoji S., Ogata T., Ishizaki M., Doi M., Shimojo N., *Ann. Neurol.*, **56**, 741–745 (2004).
 - 28) Olajos E. J., Salem H., *J. Appl. Toxicol.*, **21**, 355–391 (2001).
 - 29) Govindarajan V. S., Sathyanarayana M. N., *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **29**, 435–474 (1991).
 - 30) Paddle B. M., *J. Appl. Toxicol.*, **23**, 139–170 (2003).
 - 31) World Health Organization, Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance, 2004, (<http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/index.html>).
 - 32) Centers for Disease Control and Prevention, Categorization of bioterrorism agents of public health importance, www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp (2000).
 - 33) Kodama M., "Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection," ed. by Botana L. M., Dekker, New York, 2000, pp. 125–149.
 - 34) Load J. M., Roberts L. M., Robertus J. D., *FASEB J.*, **8**, 201–208 (1994).
 - 35) Arnon S. S., Schechter R., Inglesby T. V., Henderson D. A., Bartlett J. G., Ascher M. S., Eitzen E., Fine A. D., Hauer J., Layton M., Lillibridge S., Osterholm M. T., O'Toole T., Parker G., Perl T. M., Russell P. K., Swerdlow D. L., Tonat K., *J. Amer. Med. Assoc.*, **285**, 1059–1070, (2001).
 - 36) Balaban N., Rasooly A., *Int. J. Food Microbiol.*, **61**, 1–10 (2000).
 - 37) Yang Y.-C., Baker J. A., Ward J. R., *Chem. Rev.*, **92**, 1729–1743 (1992).
 - 38) Kohler M., Hofmann K., Volsgen F., Thurow K., Koch A., *Chemosphere*, **42**, 425–429 (2001).
 - 39) Ellison D. H., "Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents," CRC Press, Boca Raton, pp. 312; 316–317, 2000.
 - 40) Sano Y., Yamashiro S., Komano A., Maruko H., Sekioka H., Takayama Y., Sekioka R., Tsuge K., Ohsawa I., Kanamori-Kataoka M., Seto Y., Satoh S., *Forensic Toxicol.*, **25**, 76–79 (2007).
 - 41) Sidell F. R., Patric W. C., Dashiell T. R., "Jane's Chem-Bio Handbook," 2nd ed., Jane's Information Group, Surrey (2003).

- 42) Epstein J., Cannon Jr. P. L., Sowa J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 7390–7393 (1970).
- 43) Epstein J., Mosher W. A., *J. Phys. Chem.*, **72**, 622–625 (1968).
- 44) Ward J. R., Szafranec L. L., Beaudry W. T., Hovanec J. W., *J. Mol. Catal.*, **58**, 373–378 (1990).
- 45) Hambrook J. L., Howells D. J., Utley D., *Pestic. Sci.*, **2**, 172–175 (1971).
- 46) Cheng T.-C., Rastogi V. K., Defrank J. J., Sawiris G. P., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **864**, 253–258 (1998).
- 47) LeJeune K. E., Swers J. S., Hetro A. D., Donahey G. P., Russell A. J., *Biotechnol. Bioeng.*, **64**, 250–255 (1999).
- 48) LeJeune K. E., Dravis B. C., Yang F., Hetro A. D., Doctor B. P., Russell A. J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **864**, 153–170 (1998).
- 49) LeJeune K. E., Russell A. J., *Biotechnol. Bioeng.*, **62**, 659–665 (1999).
- 50) Cho, C. M.-H., Mulchandani A., Chen W., *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 2026–2030 (2002).
- 51) Raushel F. M., *Curr. Opin. Microbiol.*, **5**, 288–295 (2002).
- 52) Gopal S., Rastogi V., Ashman W., Mulbry W., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 516–519 (2000).
- 53) Vayron P., Renard P.-V., Teran F., Creminon C., Frobert Y., Grassi J., Mioskowski C., *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, **97**, 7058–7063 (2000).
- 54) Nakano N., Nagashima K., *Bunseki*, **2001**, 7–14 (2001).
- 55) Seto Y., Iura K., Kanamori-Kataoka M., *Jpn. J. Forensic Sci. Technol.*, **10**, 49–61 (2005).
- 56) Kanamori-Kataoka M., Seto Y., *Jpn. J. Forensic Toxicol.*, **23**, 21–28 (2005).
- 57) Dell'Aversano C., Hess P., Quilliam M. A., *J. Chromatogr. A*, **1081**, 190–201 (2005).
- 58) LeDoux M., Hall S., *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.*, **83**, 305–310 (2000).
- 59) Shyu H.-F., Chiao D.-J., Liu H.-W., Tang S.-S., *Hybrid. Hybridom.*, **21**, 69–73 (2002).
- 60) Na D. H., Cho C. K., Youn Y. S., Choi Y., Lee K. R., Yoo S. D., Lee K. C., *Toxicon*, **43**, 329–335 (2004).
- 61) Kanamori-Kataoka M., Ohsawa I., Seto Y., *Jpn. J. Forensic Sci., Technol.*, **11**, 131–138 (2006).
- 62) Uzawa H., Ohga K., Shinozuka Y., Ohsawa I., Nagatsuka T., Seto Y., Nishida Y., *Biosens. Bioelectron.*, **24**, 929–933 (2008).
- 63) Seto Y., Kanamori-Kataoka M., *J. Health Sci.*, **51**, 519–525 (2005).
- 64) Kageyama A., Kusano I., Tamura T., Oda T., Muramatsu T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 835–839 (2002).
- 65) Sheridan R. E., Deshpande S. S., Smith T., *J. Appl. Toxicol.*, **19**, S29–S33 (1999).
- 66) Heisler I., Keller J., Tauber R., Sutherland M., Fuchs H., *Anal. Biochem.*, **302**, 114–122 (2002).
- 67) Keller J. E., Nowakowski J. L., Filbert M. G., Adler M., *J. Appl. Toxicol.*, **19**, S13–S17 (1999).
- 68) Stanier R. Y., Adelberg E. A., Ingraham J., “The Microbial World,” 4th ed., Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1976.
- 69) Fujinami Y., Kataoka M., Matsushita K., Sekiguchi H., Itoi T., Tsuge K., Seto Y., *J. Health Sci.*, **50**, 126–132 (2004).
- 70) Itoi T., Kanamori-Kataoka M., Seto Y., *Rept. Natl. Inst. Police Sci.*, **56**, 13–18 (2006).
- 71) Ellebrok H., Nattermann H., Ozel M., Beutin L., Appel B., Pauli G., *FEMS Microbiol. Lett.*, **214**, 51–59 (2002).
- 72) Mulchandani A., Kaneva I., Chen W., *Biotechnol. Bioeng.*, **63**, 216–223 (1999).
- 73) Uzawa H., *Membranes*, **29**, 34–41 (2004).
- 74) Hoess R. H., *Chem. Rev.*, **101**, 3205–3218 (2001).
- 75) Mukhopadhyay R., *Anal. Chem.*, **77**, 114A–118A (2005).
- 76) Haupt K., *Anal. Chem.*, **75**, 376A–383A (2003).
- 77) Kato H., Kaneta N., Nii S., Kobayashi K., Fukui N., Shinohara H., Nishida Y., *Chem. Biodivers.*, **2**, 1232–1241 (2005).
- 78) Hashimoto K., Ohtani F., Kudo A., “Photocatalysis Fundamentals, Material Development and Applications,” Enu Thi Esu Co., Tokyo, Japan, 2005.
- 79) Sano T., Negishi N., Koike K., Takeuchi K., Matsuzawa S., *J. Mater. Chem.*, **14**, 380–384 (2004).
- 80) Ichinose H., Taira M., Furuta S., Katsuki H., *J. Am. Ceram. Soc.*, **86**, 1605–1608 (2003).