

# ホタテ貝殻から創製した物理－化学的識別物質

下野 功、高橋志郎、森千太郎\*、佐藤克行\*、小林淳哉\*\*、都木靖彰\*\*\*

## Physical - Chemical Identifier prepared by Scallop Shells

Isao Shimono, Shiro Takahashi, Sentaro Mori\*, Katsuyuki Sato\*,  
Junya Kobayashi\*\* and Yasuaki Takagi\*\*\*

### 要 旨

ホタテ貝殻から創製した光る炭酸カルシウムは、単にカルシウム強化を目的とする健康補助食品や医薬品用添加物に止まらず、偽造の抑止効果をもった識別物質として役立つことが期待され、その応用に向けた試験分析や技術開発に取り組んだ。試作した光る炭酸カルシウムは、食品添加物公定書及び医薬品添加物規格に準拠した、炭酸カルシウムの規格に適合することを確認した。また、ラットによる急性毒性試験を行い、単回経口投与におけるLD50値は、雌雄ともに2,000mg/kgを超える結果を得た。更に、復帰突然変異試験を行い、遺伝子突然変異誘発性は、陰性と判定された。最後に、偽造の抑止効果をもった物理－化学的識別物質として、この光る炭酸カルシウムを錠剤に組み込む方法について提案した。

### 1. 緒 言

著者らが暮らす道南地域は、水産業が盛んで、特に噴火湾ではホタテの養殖が有名である。水揚げされたホタテは、地元の水産加工会社でボイルホタテなどに加工され、日本国内はもとより海外にも輸出しており、地域経済を支えている。一方、不要となった貝殻は、厄介者と呼ばれ、その活用に悩まされてきた。現在は、この貝殻を砕いて石灰肥料として活用しているが、その価格は、製造元で1kgあたり約10円と安く、製造コストをカバーできないのが現状である。価格が安い理由は、貝殻の主成分が石灰石と同じ炭酸カルシウムであり、貝殻から出来た製品が石灰製品と競合すると、価格競争に陥り、そこからの脱出は容易なことではない。本研究は、地域の厄介者であるホタテ貝殻を、物質転換反応によって価値あるものへ変化させ、もって水産・海洋科学による地域イノベーションの創出に寄与することを目的とする。

ホタテ貝殻を用いた製品開発において、大量に出る廃棄物を利用するという視点から、石灰肥料のように安くても沢山使用される製品も重要であり、その製造コストをカバーするという視点から、少量でも付加価値の高い製品も重要である。著者らはこれまでに、前者として融雪剤の開発<sup>1)2)</sup>、後者として蛍光体の開発<sup>3)~5)</sup>に取り組んできた。この二つの製品開発において、既に融雪剤は実用化されたが、蛍光体は未だ実用化に至っていない。その理由として、著者らがこれまでに示した蛍光体の応用に関する提案は、石灰製品との競合は避けられたものの、既存の応用製品に止まり、今度は既に市販されている蛍光体との価格面及び特性面での競合が生じた。ホタテ貝殻を用いた蛍光体を実用化するためには、単に光る貝殻で出来た素材を社会に提供するだけでなく、海洋生物由来という強みを活かし、社会に役立つ新たな使い方とセットで提案することで、社会に普及させ、変

\* 株式会社浅井ゲルマニウム研究所

\*\* 函館工業高等専門学校

\*\*\*北海道大学大学院水産科学研究院

責任著者連絡先 (Isao Shimono) : shimono@techakodate.or.jp

化の先頭に立って競争的優位性を獲得することを目標に取り組むことが必要と考える。このような方針に基づき、著者らが考える新たな応用の提案を次に示す。

近年、偽造医薬品が世界的に流通していると見られ、WHOによると、その額は、2010年に約750億ドルにも達するとの予測が報告された<sup>6)</sup>。1ドル100円とすると、7兆5000億円にもなり、これは同じ2010年の日本国内における医薬品の総生産額(約6兆8000億円<sup>7)</sup>)を上回る。正規医薬品を製造する製薬メーカーでは、パッケージに特殊な偽造防止マークを施すなどして、偽造品が消費者のもとへ渡るのを防ごうと対策を講じている。しかし、こうした特殊な偽造防止マークにも偽造品が発見され、解決には至っていない<sup>8)</sup>。そこで、FDA(Food and Drug Administration)は、偽造の抑止技術として、パッケージではなく、薬に直接PCID(Physical-Chemical Identifiers)と呼ばれる物理-化学的識別物質を組み込む方法を推奨している<sup>9)</sup>。PCIDとは、例えば、紙幣を刷る際に、偽造防止目的で使われる蛍光インクの如く、本物と偽物を見分けるための鍵となる物質のことである。著者らは、海洋生物由来のホタテ貝殻を原料に用い、紫外線励起により蛍光を放つ新規な炭酸カルシウムを創製し、この炭酸カルシウムがPCIDとして有望と考え、その応用に向けた試験分析や技術開発に取り組んだ。本報では、本研究で得られた新たな知見について報告する。

## 2. 実験

### 2.1 試料の作製

本研究では、北海道噴火湾で水揚げされたホタテ貝殻(以後、貝殻と記す)を用いた。貝殻表面の付着物を取り除き、水で洗浄した後、自然乾燥させ、その後二回の焼成を行った。一次焼成は、有機基質の炭化・灰化を目的とするもので、マッフル炉を用い、大気中500℃で1時間保持した。二次焼成は、賦活を目的とするもので、雰囲気制御式管状炉を用い、炭酸ガス雰囲気中835℃で1時間保持した。ここで、炉内の圧力を一旦10Pa以下まで下げ、そこにCO<sub>2</sub>ガス(食品添加物用、純度99.5%以上)を導入することで、炉内を炭酸ガス雰囲気とした。二次焼成後の試料は、メノウ乳鉢を用いて解砕し、粉末状にした。本報では、

この試料を貝殻焼成炭酸カルシウムとも呼ぶことにし、試料と貝殻焼成炭酸カルシウムは同じものを指すものとする。

### 2.2 試験分析及び特性評価

試料の粒度分布及び平均粒子径(累積50%の値)を知るために、レーザー回折式粒度分布計(マイクロトラック社製HR-A)を用い、粒度分布測定を行った。分散用溶液には、ヘキサメタリン酸Na水溶液を用いた。この測定から得られた粒度分布及び平均粒子径を確認するために、電界放射型走査電子顕微鏡(FE-SEM、日本電子製JSM-6320F)を用い、試料の観察を行った。観察の際、チャージアップを防ぐため、試料表面に金をコートし、加速電圧10kV、作動距離15mmで、試料の二次電子像の観察を行った。また、粉末X線回折装置(XRD、日本電子製JDX-8020)を用い、試料の結晶相の同定を行った。粉末状の試料を試料ホルダーに充填し、CuK $\alpha$ 線(40kV、25mA)を用いて、15~90°までの2 $\theta$ 範囲を測定した。更に、試料の光学特性として、励起・蛍光スペクトルの測定を行った。励起・蛍光スペクトルの測定には、分光蛍光光度計(日本分光製FP6600)を用いた。ここで、励起スペクトルを測定する際には受光側の光学系を蛍光スペクトルのピーク波長に固定し、220~400nmの波長範囲を、一方、蛍光スペクトルを測定する際には照射光側の光学系を励起スペクトルのピーク波長に固定し、300~800nmの波長範囲をデータ取込幅1nm、走査速度100nm/minで測定した。蛍光スペクトルは、データ解析ソフト(HULINKS社製PeakFit)を用いて、3つの発光帯(420nm、490nm、580nm)を非線形最小二乗法により分離し、ピークの位置や面積等を求めた。

尚、試料の定量分析(原子吸光光度法、ICP発光分光法、硫酸バリウム重量法、電位差滴定法、還元気化原子吸光光度法)、安全性試験(単回急性毒性試験、復帰突然変異試験)、食品添加物公定書の炭酸カルシウム規格試験(含量、性状、確認試験、純度試験(塩酸不溶物、遊離アルカリ、重金属、アルカリ金属及びマグネシウム、バリウム、ヒ素)、乾燥減量<sup>10)</sup>)及び医薬品添加物規格の炭酸カルシウム規格試験(含量、性状、確認試験、純度試験(塩酸不溶物、遊離アルカリ、重金属、

アルカリ金属及びマグネシウム、バリウム、ヒ素)、乾燥減量)<sup>11)</sup>については、外部機関(一般財団法人日本食品分析センター)にて実施された。ここで、安全性試験の方法について説明する。

単回急性毒性試験では、ラットによる急性経口毒性試験を行った。5週齢のラットを試験群と対照群についてそれぞれ雌雄5匹ずつ用意し、約1週間の予備飼育を行い、異常の無いことを確認した後、試験に供した。ラットに投与する試験液は、5 mg/mLのハイドロキシプロピルメチルセルロース溶液(HPMC溶液)に、試料を100mg/mLとなるように懸濁させたものを用いた。ラットは、プラスチック製ケージに収容し、室温(20~26℃)にて飼育した。飼育中、飼料(ラット用ガンマ線照射飼料)及び飲料水(水道水)は、自由に摂取させた。試料の投与量として、2,000mg/kgを投与する試験群、及び溶媒対照としてHPMC溶液を投与する対照群を設定した。雌雄ラットは、投与前に約18時間絶食させ、体重を測定した後、試験群には試験液を、対照群にはHPMC溶液を、それぞれ20mL/kgの投与容量で、胃ゾンデを用いて強制単回経口投与した。観察期間は14日間とし、投与日は頻回、翌日からは1日1回の観察を行った。投与後、7及び14日に体重を測定し、t検定により有意水準5%で群間の比較を行った。観察期間終了時に、全ての動物を剖検した。

次に、試料の遺伝子突然変異誘発性を調べるために、細菌を用いた復帰突然変異試験を行った。菌株には、*Escherichia coli* WP2uvrA 1菌株、及び *Salmonella typhimurium* TA系4菌株(TA100、TA98、TA1535、TA1537)の計5菌株を用いた。試験は、代謝活性化法によらない場合及び代謝活性化法による場合について、プレインキュベーション法により行った。陽性対照物質には、AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA、2-AAを、溶媒には、DMSO及び注射用水を用いた。試験液0.5mL、注射用水(陰性対照)0.5mL、又は陽性対照物質溶液0.1mLを試験管に入れ、これに、代謝活性化法によらない場合は、0.1mol/LのNa-リン酸緩衝液(pH7.4)0.5mLを、代謝活性化法による場合は、S9mix 0.5mLを混合し、更に菌培養液0.1mLを加え、37℃の振とう恒温水槽中で約20分間振とうした。次いで、トップアガー2mLを加えて混合し、最小グルコース寒天平板培地上に一様に広げて固

化させ、37℃の恒温機中で48時間培養し、コロニーを計数した。試験回数は1回としたため、計数した値の統計処理は実施しなかった。判定基準については、試験区のコロニー数の平均値が陰性対照と比較して2倍以上に増加し、かつ、その増加に容量依存性が認められた場合は陽性と判定し、2倍未満の場合は、陰性と判定するものとした。

### 3. 結果及び考察

#### 3.1 ホタテ貝殻の蛍光

はじめに、著者らがこれまでに取り組んできたホタテ貝殻の蛍光に係わる研究開発<sup>3)~5)</sup>について、その成果の概要を三つにまとめて説明する。

一つ目の成果は、大気中、高温で焼成したホタテ貝殻に紫外線を当てると、蛍光を放つことを発見した<sup>3)</sup>。ここで、貝殻が光る仕組みは、蛍光灯が光る仕組みを用いて説明すると理解しやすい。蛍光灯は、フィラメントから飛び出した電子が水銀に衝突することで紫外線が発生し、その紫外線がガラス管の内側に塗布した蛍光体を励起し、フォトルミネッセンスと呼ばれる物理現象によって、蛍光体が可視光を放つ。焼成したホタテ貝殻も、これと同じ仕組みで光っている。実は、この光る貝殻は、食品添加物の既存添加物リストに載っている焼成貝殻カルシウムのものである。食品添加物公定書に書かれている製造方法に倣い、ホタテ貝殻を大気中、高温で焼成し、乳鉢で解砕して粉末状にし、これに紫外線を当てると青白い蛍光を放つ。では何故、今までそのことに気づけなかったのだろうか。その理由は、次の二つ目の成果のところで説明する。

二つ目の成果は、炭酸ガス雰囲気中で焼成することで耐水性が向上した<sup>4)</sup>。上述の光る貝殻は、実験室に3日も放置しておくで風化し、蛍光も失われてしまう。したがって、大気中、高温で焼成したホタテ貝殻は、風化と消光を起こす前に紫外線を当てなければ、蛍光を放つことは無い。これが、今まで光る貝殻に気付かなかった理由と考えられる。さて、この風化と消光であるが、貝殻を空气中、高温で焼成すると、貝殻の主成分である炭酸カルシウムは、酸化カルシウムへと変化し、その後、この酸化カルシウムが空気中の水分と反応して水酸化カルシウムへと変化したことが原因で起こったと考えられる。その対策として、ホタ

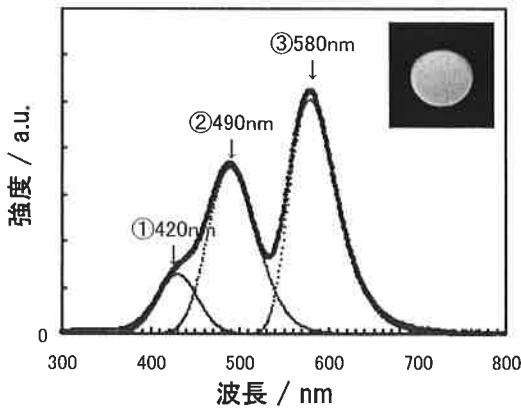


図1 ホタテ貝殻の蛍光スペクトル

ホタテ貝殻を炭酸ガス雰囲気中で焼成し、炭酸カルシウムから酸化カルシウムへの変化を抑制することで、耐水性の向上を図ることに成功した。

三つ目の成果は、光る貝殻に含まれる発光中心が何かをほぼ解明した<sup>5)</sup>。光る貝殻の代表的な蛍光スペクトルを図1に示す。この蛍光スペクトルは、紫色(420nm)、青色(490nm)、橙色(580nm)の、3つの発光帯からなる。ここで、各発光帯の最適な励起波長は、約250nmであった。固体状の蛍光体は、母体と呼ばれる結晶に、発光中心と呼ばれる少量の不純物が固溶した物質である。光るホタテ貝殻の母体は炭酸カルシウム、発光中心は貝殻に含まれる微量のミネラル(マンガン、銅、塩素)と推察される。

以上の三つの成果を、図2の写真にまとめて示す。図2(a)は、中央に生のホタテ貝殻を、その周囲には、炭酸ガス雰囲気中で焼成した4枚の貝殻を、さらに四隅には、種々の製造条件で作製した4つの貝殻粉(円形の試料ホルダーに入れたもの)を配列した写真である。これらを暗箱の中に入れ、紫外線(波長254nm)を当て撮影した写真を図2(b)に示す。生の貝殻は、紫外線を当てても変化がなく、暗く見えないが、焼成により賦活した4枚の貝殻は、蛍光を放ち、光って見える。それぞれの貝殻を良く観察すると、場所により橙色や青色の異なる蛍光色が観察される。蛍光色の違いは、図1で説明した蛍光スペクトルの3つの発光帯の強度比が異なるために生じる。ここで、3つの発光帯の強度比を意図的に変えるには、焼成条件を変更する方法と、貝殻にマンガン、銅、塩素を含む試薬を加えて、ミネラル成分が補われたものを焼成する方法がある。四隅の、紫、青、橙、

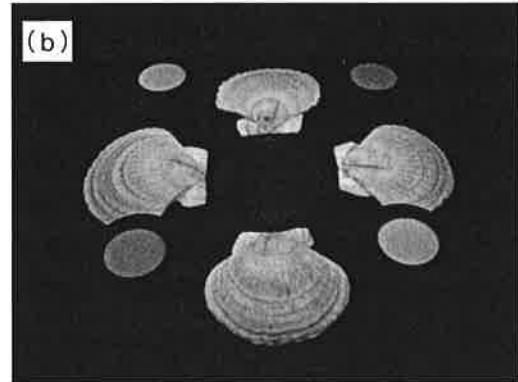
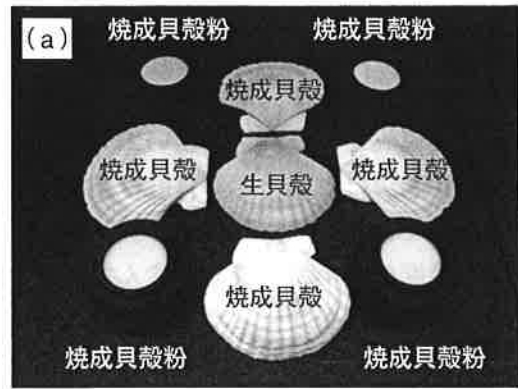


図2 ホタテ貝殻及び貝殻焼成炭酸カルシウムの外観並びにその蛍光

(a) 可視光照射下

(b) 紫外線(λ = 254nm)照射下

黄色に光る貝殻粉は、このようにして製造した試料である。例えば黄色は、焼成条件を変更して製造したもので、3つの発光帯の強度比は、①:②:③≒ 0 : 3 : 7であった。

比較のため、石灰石を炭酸ガス雰囲気中で焼成し、紫外線を当ててみたが、蛍光は見られなかった。また、炭酸カルシウム試薬(純度99.99%)を用い、マンガン、銅、塩素を含む試薬を加えてミネラル成分を補い、これを焼成し、炭酸カルシウム試薬の賦活を試みたが、蛍光は見られなかった。石灰石や炭酸カルシウム試薬が賦活せずに、ホタテ貝殻だけが蛍光を示した原因を解明する一つの試みとして、次のような実験を行った。貝殻は、炭酸カルシウムを主成分とする無機物と、タンパク質や糖などの有機物から出来ている。貝殻を強アルカリ性の水溶液(1N-NaOH水溶液)に浸漬すると、貝殻から有機物を取り除くことが出来る。その後、この貝殻を焼成すると、蛍光が著しく弱くなることが分かった。これより、貝殻、石灰石、炭酸カルシウム試薬の中で、貝殻だけが焼成によって賦活した理由として、有機物の存在

が重要と考えられる。それでは、他の貝殻はどうか。本研究では、アサリ、ハマグリ、ホッキ、アワビ、シジミといった貝殻を用い、ホタテ貝殻と同じ条件で焼成を試みたが、弱い蛍光は見られたものの、ホタテほど強く光る貝殻は無かった。その理由として、ホタテ貝殻のみが賦活剤として働く適当な濃度のミネラル成分を含んでいる、または、他の貝殻にはキラーと呼ばれ、発光を妨げる別のミネラル成分が含まれている等が考えられるが、未だ推測の域を出ない。何れにせよ、ホタテ貝殻は、石灰石、炭酸カルシウム試薬、他の貝殻と比較し、その優位性が示され、光る炭酸カルシウム剤を製造するためには、ホタテ貝殻が必要であることが示された。

### 3.2 光る貝殻焼成炭酸カルシウム

食品添加物公定書<sup>10)</sup>に貝殻未焼成カルシウム及び貝殻焼成カルシウムが掲載されているように、焼成及び未焼成のホタテ貝殻粉末は、既にカルシウムの補給等を目的に食経験を持つ。ここでは、本研究で試作した貝殻焼成炭酸カルシウムの、食品添加物及び医薬品添加物としての各種確認試験の結果について説明する。

まず、試料の形状及び性状について説明する。図3に試料のレーザー回折式粒度分布測定結果を、図4に走査型電子顕微鏡による試料の二次電子像を示す。試作した試料は、白色の微細な粉末で、平均粒径（体積率50%）は約50 $\mu\text{m}$ であった。一つ一つの粉末を観察すると、様々な形状のものが見られ、一様ではない。臭いや味は特に無く、水には不溶であるが、酸性液（例えば酢など）には容易に溶ける。

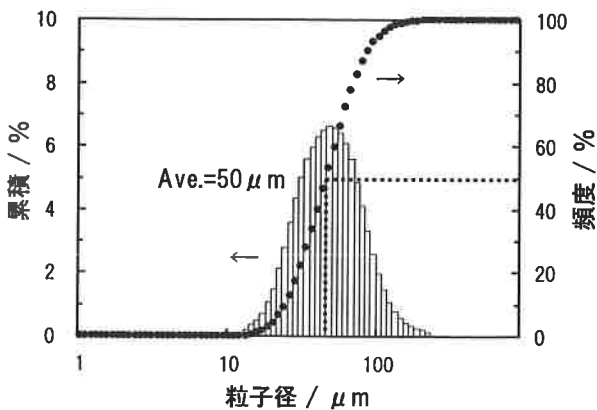


図3 貝殻焼成炭酸カルシウムの粒度分布

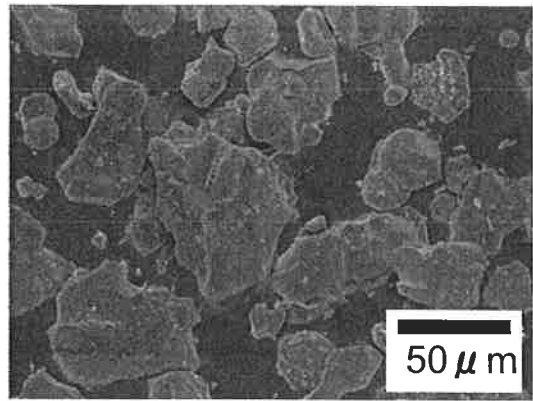


図4 貝殻焼成炭酸カルシウムの二次電子像

次に、試料の定量分析結果を表1に示す。主成分はカルシウムで、同じアルカリ土類金属のストロンチウム、マグネシウムも検出された。続いて、リンと硫黄が検出され、これより、リン酸カルシウム及び硫酸カルシウムの存在が示唆された。そこで、確認のために行った、試料のX線回折パターンを図5に示す。全ての回折ピークはカルサイト型炭酸カルシウム（JCPDS No.5-586）に帰属し、リン酸カルシウム及び硫酸カルシウムの存在は認められない。これより、上記二つの相は、X線回折測定により確認できるほどは存在しないため、確認されなかったと推察される。その他として、ナトリウムが0.01%、3d遷移金属のマンガン、鉄、銅、亜鉛がppmオーダーで検出された。ここで、銅の共賦活剤と考えられる塩素については、電位差滴定法の定量下限（50ppm）において、検出されなかった。尚、この結果は、貝殻中の塩素の存在を否定するものではなく、より定量下限の低い分析の実施が必要である。更に、重金属分析の結果を表2に示すが、各元素の定量下限において、

表1 貝殻焼成炭酸カルシウムの成分分析結果

| 元素 | 質量(%)   | 下限値   | 分析方法      |
|----|---------|-------|-----------|
| Na | 0.015%  |       | 原子吸光度法    |
| Mg | 0.062%  |       | ICP発光分析法  |
| Al | 検出せず    | 10ppm | ICP発光分析法  |
| Si | 検出せず    | 0.05% | ICP発光分析法  |
| P  | 0.032%  |       | ICP発光分析法  |
| S  | 0.030%  |       | 硫酸バリウム重量法 |
| Cl | 検出せず    | 50ppm | 電位差滴定法    |
| K  | 検出せず    | 50ppm | 原子吸光度法    |
| Ca | 38.7%   |       | ICP発光分析法  |
| Mn | 6.5ppm  |       | 原子吸光度法    |
| Fe | 1.7ppm  |       | ICP発光分析法  |
| Cu | 0.36ppm |       | 原子吸光度法    |
| Zn | 1.7ppm  |       | 原子吸光度法    |
| Sr | 0.113%  |       | ICP発光分析法  |

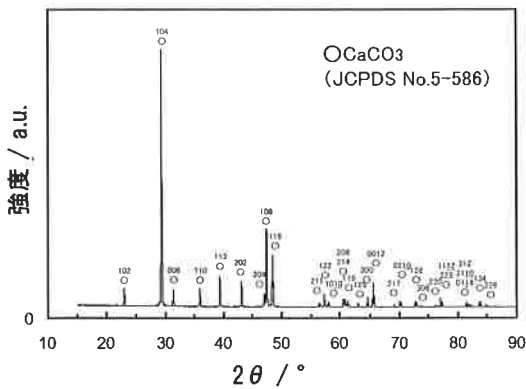


図5 貝殻焼成炭酸カルシウムのX線回折パターン

ヒ素、鉛、カドミウム、水銀は、検出されなかった。

次に、食品添加物公定書<sup>10)</sup>、及び医薬品添加物規格<sup>11)</sup>に準拠した、炭酸カルシウムの規格試験の結果を表3及び表4に示す。これより、本研究で試作した貝殻焼成炭酸カルシウムは、両規格に適合することを確認した。

続いて、試料の安全性試験の結果について説明する。まず、単回急性毒性試験の結果であるが、観察期間中、雌雄ともに死亡例、及び異常は認められなかった。投与後7及び14日目に体重測定を行い、試験群は、対照群と比較して、雌雄ともに体重値に差は認められなかった。観察期間終了時の剖検では、全てのラットにおいて、雌雄ともに異常は見られなかった。以上のことから、ラットを用いた単回経口投与において、試料のLD50値

表2 貝殻焼成炭酸カルシウムの重金属分析結果

| 元素    | 質量(%) | 下限値     | 分析方法        |
|-------|-------|---------|-------------|
| As2O3 | 検出せず  | 0.5ppm  | 原子吸光光度法     |
| Pb    | 検出せず  | 0.5ppm  | 原子吸光光度法     |
| Cd    | 検出せず  | 0.1ppm  | 原子吸光光度法     |
| Hg    | 検出せず  | 0.01ppm | 還元気化原子吸光光度法 |

表3 貝殻焼成炭酸カルシウムの食品添加物規格試験結果

| 分析試験項目             | 結果 |
|--------------------|----|
| 性状                 | 適  |
| 確認試験               | 適  |
| 純度試験 (塩酸不溶物)       | 適  |
| " (遊離アルカリ)         | 適  |
| " (重金属)            | 適  |
| " (アルカリ金属及びマグネシウム) | 適  |
| " (バリウム)           | 適  |
| " (ヒ素)             | 適  |
| 乾燥減量               | 適  |
| 含量                 | 適  |

表4 貝殻焼成炭酸カルシウムの医薬品添加物規格試験結果

| 分析試験項目              | 結果 |
|---------------------|----|
| 確認試験(1) (カルシウム塩(1)) | 適  |
| " (カルシウム塩(2))       | 適  |
| " (カルシウム塩(3))       | 適  |
| " (カルシウム塩(4))       | 適  |
| 確認試験(2) (炭酸塩(1))    | 適  |
| 純度試験 (酸不溶物)         | 適  |
| " (重金属)             | 適  |
| " (バリウム)            | 適  |
| " (マグネシウム及びアルカリ金属)  | 適  |
| " (ヒ素)              | 適  |
| 乾燥減量                | 適  |
| 含量                  | 適  |

は、雌雄ともに2,000mg/kgを超えるものと評価された。尚、本研究では、ラットによる反復毒性試験は実施していないので、参考までに、著者の一人が試料の反復服用を行った。ここで、ラットには一度に2,000mg/kgの量を投与したが、これを体重65kgの成人男性に換算すると130g(カルシウムとして52g)に相当し、この量は、厚生労働省が示す成人男性の1日の耐要上限量(カルシウムとして2,300mg)を遥かに超える。そこで、1日に服用する量を500mg(カルシウムとして200mg)とし、1年間の服用で合計182.5g(カルシウムとして73g)を呑むことにした。既に1年間の服用を終え、特に体調の変化はない。続いて、復帰突然変異試験であるが、本試料は、陰性対照に比べて、復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照は、陰性対照に比べて、顕著な復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。以上の結果から、上述の試験条件下における本試料の遺伝子突然変異誘発性は、陰性と判定された。

### 3.3 物理-化学的識別物質への応用

健康補助食品や医薬品の包装容器には、製品名、メーカー名、有効期限など、色々な情報が記されている。しかし、緒言でも述べたように、正規品を製造する製薬メーカーの包装容器をそっくりに見つけた偽造品が見つかっていることから<sup>8)</sup>、消費者サイドからは、偽造品の服用を防ぐために、包装容器と中身の同一性を確認したい、メーカーサイドからは、偽造品が消費者のもとへ渡るのを防ぐために、包装容器と中身の同一性を証明したい、という潜在的なニーズがあるものと思われる。ここでは、光る貝殻焼成炭酸カルシウムを用い、FDAが推奨する物理-化学的識別物質として応

用するための具体的方法について提案する。

本研究で試作した貝殻焼成炭酸カルシウムと、従来からある局方炭酸カルシウムを用い、これに局方バレイショデンプンを増粘剤として加え、ペースト剤を作製した。次に、ディスペンサー装置を使って錠剤表面に塗布し、9つの点状の印を付けた。図6(a)に、その外観写真を示す。ここで、写真の○印、①～③、及び矢印は、説明の都合上、後から写真に付け加えたものである。これを案箱に入れ、紫外線(波長254nm)を当てると、図6(b)に示す貝殻焼成炭酸カルシウム剤は光るが、図6(c)に示す局方炭酸カルシウムは光らない。光った点を1、光らなかった点を0とすると、これらの点は、識別番号とみなすことが出来る。例えば、図6(d)に示すように、貝殻焼成炭酸カルシウム剤で描いた点と局方炭酸カルシウムで描いた点を交えたものは、101-010-101という識別番号になる。この方法は、偽造医薬品の服用を防ぐための抑止技術として期待される。例えば、薬の箱にQRコードを、薬そのものには、上述した方法で識別番号を記す。このQRコードと識別番号をスマートフォンやタブレットで読取り、製薬メーカーのホームページにアクセスし、情報を入力することで、正規品か否かの判定に使用することが出来る。ここで説明した方法は、一例に過ぎず、更に複雑な真贋判定方法も可能と考えられる。

海洋生物由来のホタテ貝殻から付加価値の高い新たな製品を創製するという、この取り組みは、素材の開発を終え、まだ研究開発段階ではあるが、

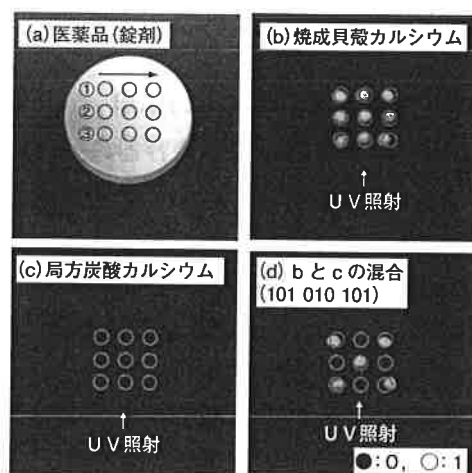


図6 貝殻焼成及び局方炭酸カルシウムを塗布した医薬品(錠剤)

(a) 可視光照射下  
(b)、(c)、(d) 紫外線( $\lambda = 254\text{nm}$ )照射下

サンプルを試作し、健康補助食品メーカーや製薬メーカーに提案できるところまで来た。現在、ディスペンサー装置を使った錠剤への塗布技術の高精細化を目指し、その技術開発に取り組んでいる。この素材が早く社会に役立つよう、今後も実用化に向けた取り組みを継続して行っていきたいと考えている。

#### 4. 結 論

本研究では、ホタテ貝殻から創製した光る炭酸カルシウムが、健康補助食品や医薬品用の偽造を抑止する効果をもった識別物質として役立つことが期待されることから、その応用に向けた試験分析や技術開発に取り組んだ。本研究で得られた新たな知見を以下に記す。

(1) 本研究で試作した貝殻焼成炭酸カルシウムは、白色の微細な粉末で、平均粒径(体積率50%)は約 $50\mu\text{m}$ であった。臭いや味は特に無く、水には不溶であるが、酸性液(例えば酢など)には容易に溶けるものであった。

(2) 本試料の主成分はカルシウムで、同じアルカリ土類金属のストロンチウム、マグネシウムも検出された。続いて、リン、硫黄及びナトリウムが少量検出され、更に3d遷移金属のマンガン、鉄、銅、亜鉛がppmオーダーで検出された。一方、重金属分析の結果、ヒ素、鉛、カドミウム、水銀は、検出されなかった。

(3) 本試料を検体に用い、食品添加物公定書及び医薬品添加物規格に準拠した、炭酸カルシウムの規格試験を実施し、両規格に適合することを確認した。

(4) 本試料を検体に用いた単回急性毒性試験の結果、ラットへの単回経口投与におけるLD50値は、雌雄ともに $2,000\text{mg}/\text{kg}$ を超えるものと評価された。また、復帰突然変異試験を行い、遺伝子突然変異誘発性は、陰性と判定された。

(5) FDAが推奨する物理-化学的識別物質として、この光る炭酸カルシウムを錠剤に組み込む方法について提案した。

#### 謝 辞

本研究は、文部科学省「地域イノベーション戦略支援プログラム(グローバル型)」の研究サブテーマとして実施されました。

参考文献

- 1) 下野 功、高橋志郎、河野一長、大江芳正、高橋昱彦、田中孝：北海道立工業技術センター研究報告、第10号(2008)、p.74~77
- 2) 下野 功、高橋志郎、五十嵐一長、高橋昱彦、田中孝：北海道立工業技術センター研究報告、第11号(2010)、p.42~47
- 3) 下野功、高橋志郎、菅原智明、高村巧、宮原則行：北海道立工業技術センター研究報告、第8号(2004)、p.1-5
- 4) 下野功、高村巧、保坂知世子、小林淳哉、都木靖彰、山元明：北海道立工業技術センター研究報告、第9号(2006)、p.29-34
- 5) 下野功、高橋志郎、清水健志、高村巧、小林淳哉、都木靖彰：北海道立工業技術センター研究報告、第10号(2008)、p.26-32
- 6) Janice Abel (著者)、川上浩司 (監修)、片田紘貴 (翻訳)：PHARM TECH JAPAN、Vol.28、No.8(2012)、p.43-46
- 7) 日本製薬工業会：製薬協ガイド2012-2013(日本の製薬産業－その規模と研究開発力－)、URL; <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide12/>
- 8) 正札研一、荒金克己、猪狩康孝、松本欣也、伊藤和也：YAKUGAKU ZASSHI、Vol.134、No.2(2014)、p.203-211
- 9) U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Incorporation of Physical-Chemical Identifiers into Solid Oral Dosage Form Drug Products for Anticounterfeiting, URL; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM171575.pdf>
- 10) 日本添加物協会発行：第8版食品添加物公定書、p.468-469
- 11) 株式会社日本薬事日報社発行：医薬品添加物規格2003(ISBN978-4-8408-0741-8)、p.419-420