

# **化学物質ってどれくらいあるの？**

**ケミカルアブストラクトサービス (CAS)に登録された物質**

**約1億4千万 (2018年5月)**

**厚生労働省労働安全衛生法に基づいて公表された化学物質**

**約6万7千 (2018年2月)**

**※天然物、副生成物、代謝物、不純物については全く不明**

# 環境基準の例（項目数）

## 水質（27項目）有機化合物16

項目	基準値
カドミウム	0.003mg/L 以下
全シアン	検出されないこと
鉛	0.01mg/L 以下
六価クロム	0.05mg/L 以下
砒素	0.01mg/L 以下
総水銀	0.0005mg/L 以下
アルキル水銀	検出されないこと
P C B	検出されないこと
ジクロロメタン	0.02mg/L 以下
四塩化炭素	0.002mg/L 以下
1,2-ジクロロエタン	0.004mg/L 以下
1,1-ジクロロエチレン	0.1mg/L 以下
シス-1,2-ジクロロエチレン	0.04mg/L 以下
1,1,1-トリクロロエタン	1 mg/L 以下
1,1,2-トリクロロエタン	0.006mg/L 以下
トリクロロエチレン	0.01mg/L 以下
テトラクロロエチレン	0.01mg/L 以下
1,3-ジクロロプロペン	0.002mg/L 以下
チウラム	0.006mg/L 以下
シマジン	0.003mg/L 以下
チオベンカルブ	0.02mg/L 以下
ベンゼン	0.01mg/L 以下
セレン	0.01mg/L 以下
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	10mg/L 以下
ふっ素	0.8mg/L 以下
ほう素	1mg/L 以下
1, 4-ジオキサン	0.05mg/L 以下

## 大気（10項目）有機化合物 4

物質	環境上の条件(設定年月日等)
二酸化硫黄(SO <sub>2</sub> )	1時間値の1日平均値が0.04ppm以下であり、かつ、1時間値が0.1ppm以下であること。(48.5.16告示)
一酸化炭素(CO)	1時間値の1日平均値が10ppm 以下であり、かつ、1時間値の8時間平均値が20ppm 以下であること。(48.5.8告示)
浮遊粒子状物質 (SPM)	1時間値の1日平均値が0.10mg/m <sup>3</sup> 以下であり、かつ、1時間値が0.20mg/m <sup>3</sup> 以下であること。(48. 5.8告示)
二酸化窒素(NO <sub>2</sub> )	1時間値の1日平均値が0.04ppmから0.06ppmまでのゾーン内又はそれ以下であること。(53. 7.11告示)
光化学オキシダント (OX)	1時間値が0.06ppm以下であること。(48.5.8告示)

物質	環境上の条件
ベンゼン	1年平均値が0.003mg/m <sup>3</sup> 以下であること。(H9.2.4告示)
トリクロロエチレン	1年平均値が0.2mg/m <sup>3</sup> 以下であること。(H9.2.4告示)
テトラクロロエチレン	1年平均値が0.2mg/m <sup>3</sup> 以下であること。(H9.2.4告示)
ジクロロメタン	1年平均値が0.15mg/m <sup>3</sup> 以下であること。(H13.4.20告示)

物質	環境上の条件
微小粒子状物質 (PM <sub>2.5</sub> )	1年平均値が15 μg/m <sup>3</sup> 以下であり、かつ、1日平均値が35 μg/m <sup>3</sup> 以下であること。(H21.9.9告示)

# GCxGC-ToFMSによるノンターゲット環境 モニタリングの試みと課題

○橋本俊次(国立環境研究所・環境計測研究センター)

## 従来の環境監視

法的根拠、確実、厳格 ↔ 後追いの、疎点的



科学的知見の集積、分析法の開発、法整備

限られた物質の精密分析

## 新しい環境監視

網羅的、積極的、早期対応 ↔ 精密分析による追試



ノンターゲット  
(ワイドターゲット) & アッセイ

異常検出と物質検索が  
同時進行

- ◆ コスト・時間・労力の削減
- ◆ 被害拡大の阻止
- ◆ 迅速な対応

# ノンターゲット環境モニタリング

## 常時モニタリング

ケース：事故〔原因〕探求（発生源が不明）

事故(原因)

物質測定

被害発生  
(異常検出)

常時モニタリング

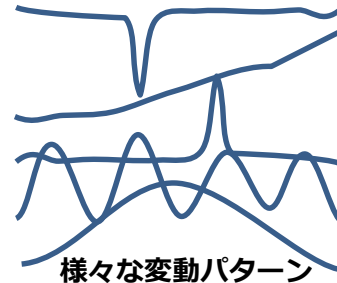
ノンターゲット

因子抽出

物質検索・同定

異常の検出と主因物質の同定

常に測る（常時監視、高頻度、間欠的）  
比べる（差の検出）  
影響物質の洗い出し（影響との比較）  
物質同定は後（優先順位）



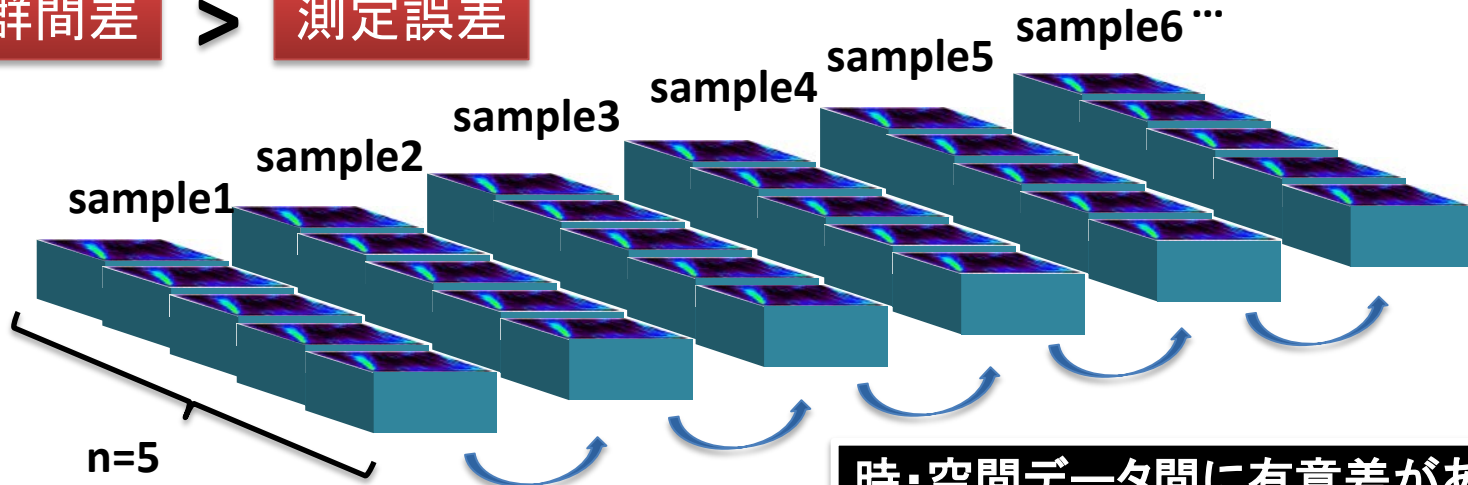
普通(定常状態)を定義する必要がある

数多く測定し、比較することが重要

群間差

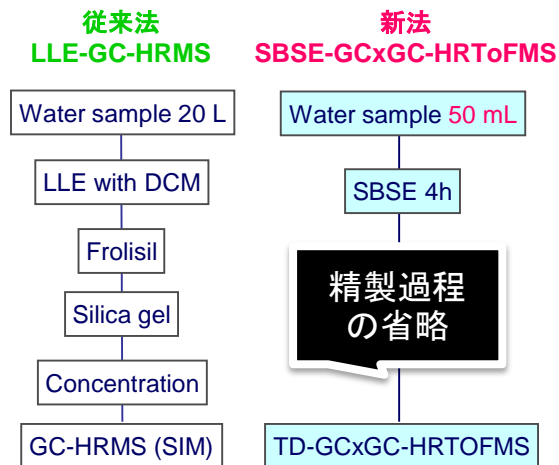
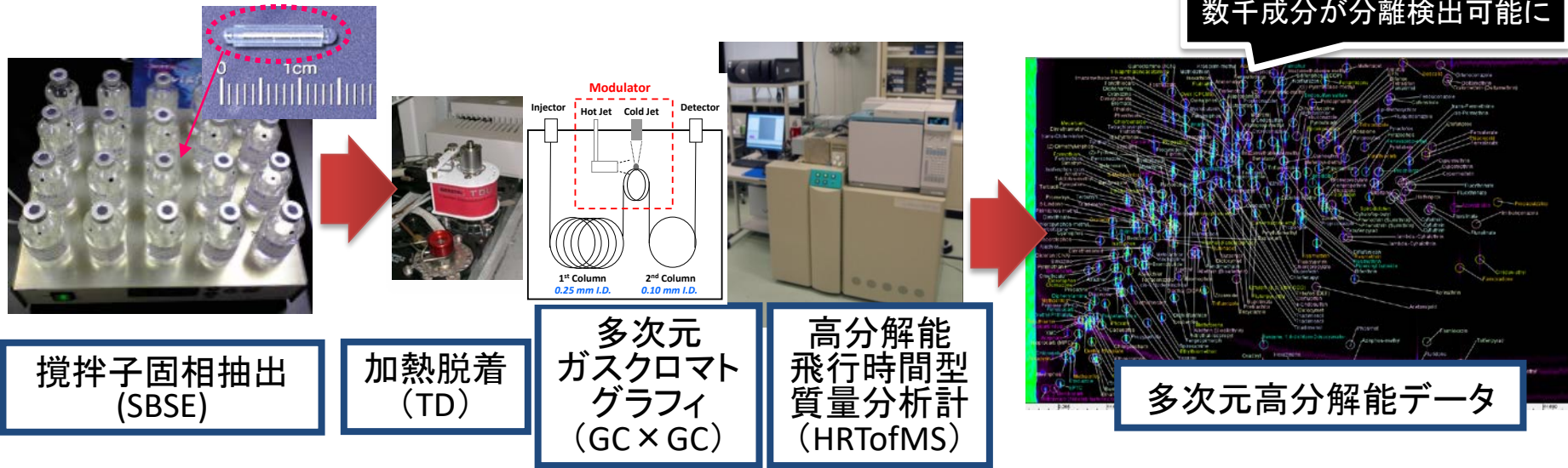
>

測定誤差



時・空間データ間に有意差があるか？

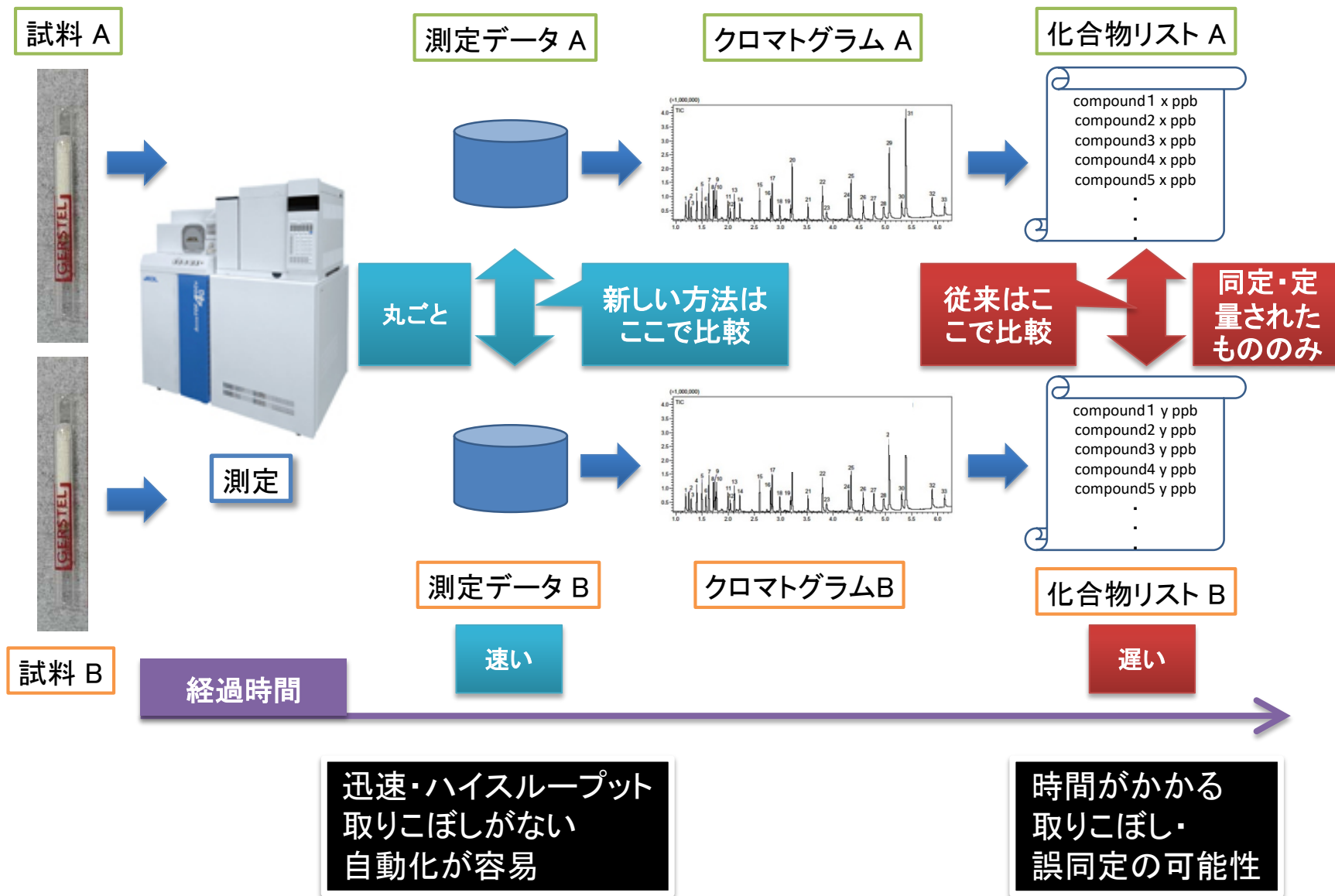
# ターゲット環境モニタリングへの 網羅分析法の応用



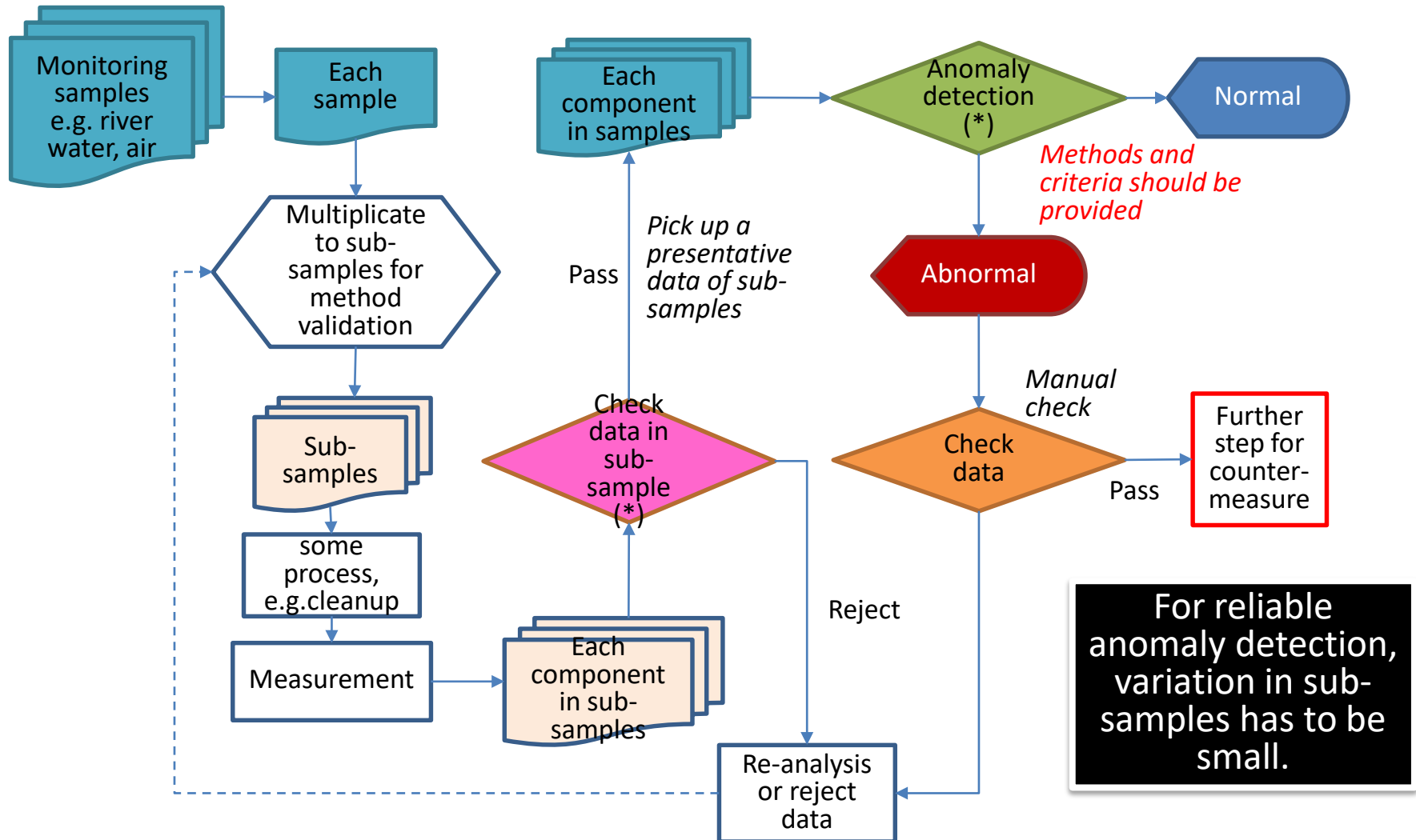
## これまでの成果

- ◆ 精製過程の省略により、時間、コスト、資源の削減を達成 (1/10-100)
- ◆ PCBs, PBDEs, PAHsおよびその他のPOPsの一斉定量の実現
- ◆ GC×GC-ToFMSデータからの数千種類の化合物の選択的抽出

# データの比較(概念図)



# ハンターゲットモニタリングの 異常検出までの流れ





# 河川水モニタリングへの応用による手法の検証





# 再現性、試料間差の評価 — データの概要 —

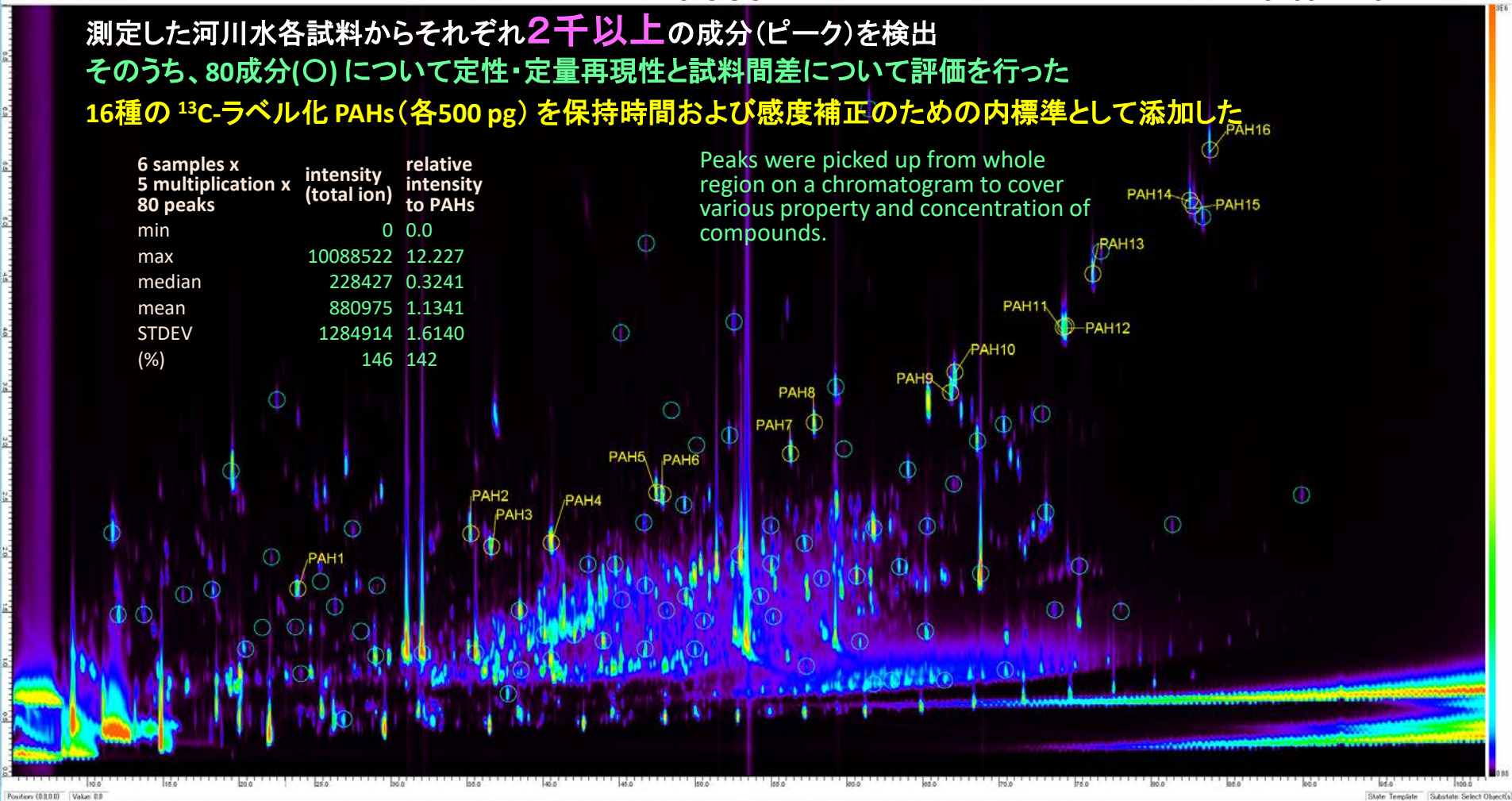
2015.8.5 -1

20160422-02

測定した河川水各試料からそれぞれ**2千以上**の成分(ピーク)を検出  
そのうち、**80成分(○)**について定性・定量再現性と試料間差について評価を行った  
**16種の  $^{13}\text{C}$ -ラベル化 PAHs(各500 pg)** を保持時間および感度補正のための内標準として添加した

6 samples x 5 multiplication x 80 peaks	intensity (total ion)	relative intensity to PAHs
min	0	0.0
max	10088522	12.227
median	228427	0.3241
mean	880975	1.1341
STDEV	1284914	1.6140
(%)	146	142

Peaks were picked up from whole region on a chromatogram to cover various property and concentration of compounds.



x軸: GC1の保持時間 (5-100分) ...abt.857data points

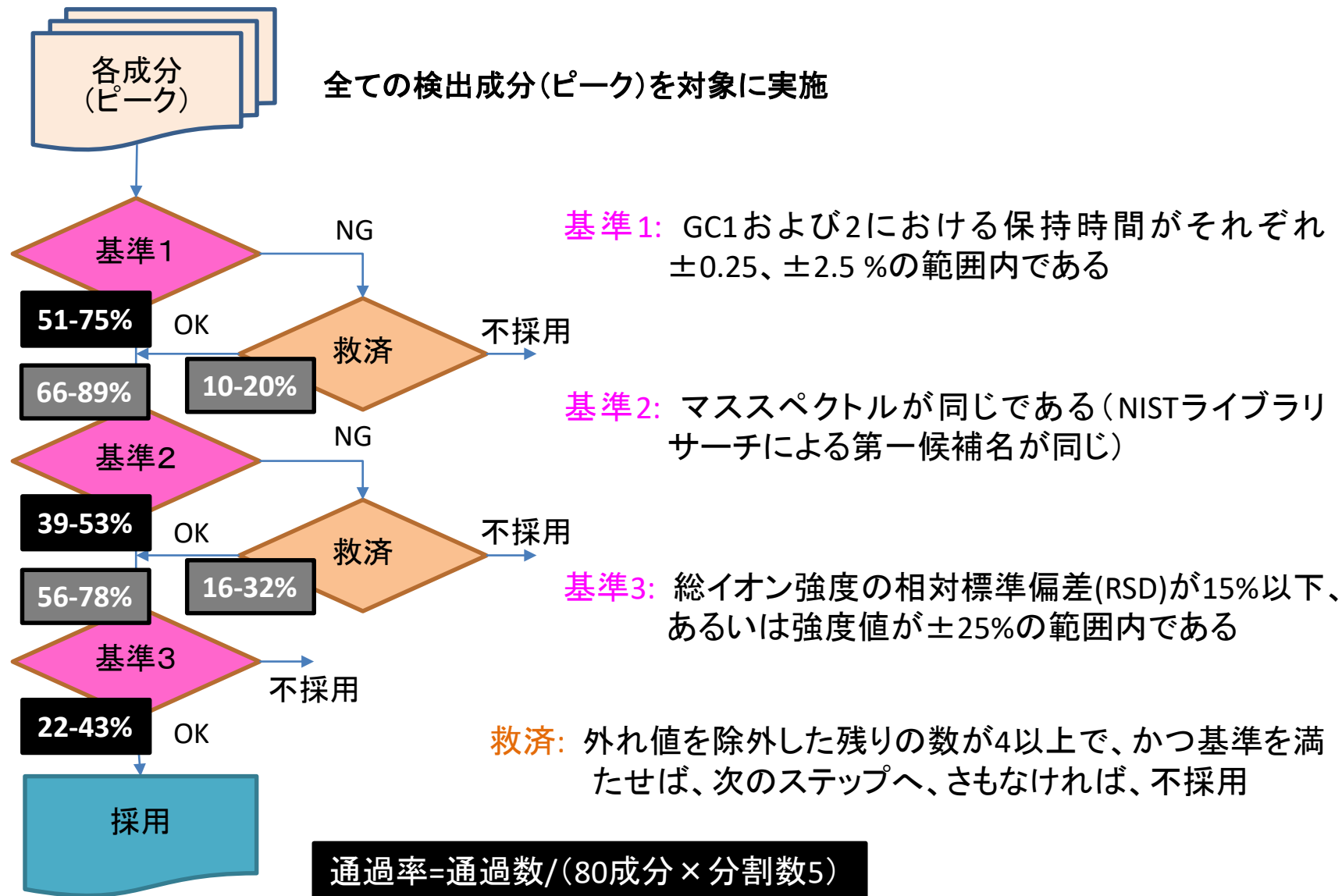
y軸: GC2の保持時間 (0-7秒) ...231data points

データサイズ: 857x231x16,800

abt.198,000 total time data points

abt.16,800 total mass data points @m/z=1-1000, resolution...10,000

# 分割試料(n=5)の測定再現性の評価



# 分割試料(n=5)の測定再現性の評価<成分強度>

RSD of each peak intensity in sub-samples was evaluated for method reproducibility.

ID Name	Peak Value RSD(%)						ID Name	Peak Value RSD(%)					
	20150805BZ	20150812BZ	20150819BZ	20150825BZ	20150828BZ	20150830BZ		20150805BZ	20150812BZ	20150819BZ	20150825BZ	20150828BZ	20150830BZ
chk01	26.3911	23.5902	22.6557	49.2643	18.4307	8.8493	chk41	36.3220	52.6395	40.4323	30.7350	22.6230	33.3241
chk02	19.4159	19.1028	11.9636	44.2046	7.5936	13.4090	chk42	28.2523	55.6098	30.4721	26.1262	113.9463	70.8917
chk03	17.8035	5.5583	3.9090	10.9377	10.8311	17.8585	chk43	6.2172	8.6575	79.2312		4.0480	
chk04	15.6943	20.5902	18.1123	44.2773	15.8574	13.7843	chk44	8.0997	9.4077	15.5101	17.8603	18.0932	27.2003
chk05	14.4521	9.6700	11.6930	10.9512	16.4529	14.5138	chk45	7.0054	8.8061	15.1716	17.3405	13.1622	18.5253
chk06	39.8966	10.5359	8.5632	79.8192	7.2705	4.9132	chk46	6.1610	6.2425	14.4796	7.3433	13.3659	13.5441
chk07	10.8861	7.5312	14.9426	11.6623	12.1894		chk47	42.6513				27.6883	
chk08		16.8018		41.8876	18.5890	34.8348	chk48	8.4293			14.3870	13.1799	23.0741
chk09	5.9211		78.5430		134.8599		chk49	5.9790	7.4140	3.3176	79.1255	11.1941	13.3527
chk10	23.2414	27.0286	105.7351	127.2973	104.1834	67.6117	chk50	12.6089	23.0182	12.4113	20.3970	11.0507	
chk11		34.7985	56.7256	57.3942		69.0901	chk51	38.4835	29.3671		51.2274	21.5887	
chk12	7.0634	18.9874	30.1270	24.5629	4.0404	17.7192	chk52	39.9008	78.7094	46.2072	42.4353	93.2361	76.5693
chk13	75.1321	72.5146	50.9189	111.8547	76.7851	36.6802	chk53	5.1187	6.4879	4.0556		9.4404	11.8764
chk14	6.1674	15.3038	13.5027		14.1147	24.0102	chk54	10.5307	9.9337	19.4911	20.0250	18.9583	25.1615
chk15		18.4204	57.9817	50.3379	55.0665	9.1715	chk55	15.4423	13.0106	11.4172	12.4206	9.2155	19.0401
chk16		12.7510			25.0677	14.8610	chk56	14.9349	13.7364	22.1256	21.1092	21.1342	32.8391
chk17			38.6134	37.7601	28.7547		chk57	7.6486	9.0530	20.2974	62.4180	16.0088	20.6707
chk18							chk58		17.7967		7.0121	5.8447	7.4550
chk19	39.5051	26.5121	27.8162	29.6609	10.9860	23.5587	chk59	4.9575					
chk20		147.4176	11.1286	72.1073	27.2445	43.4146	chk60	6.8686	28.5166	16.6836	16.1982	38.8556	23.5717
chk21		21.1148	13.9151	10.0508	7.3582	10.7876	chk61				42.1295		
chk22	44.5921	25.8030	36.1756				chk62	29.4706	14.9646	50.7901			
chk23	7.7682	5.6833	6.8169		7.9314		chk63				39.1804		30.1078
chk24			12.7534	36.6567		28.5931	chk64		7.4087	16.1294			
chk25	9.5929	9.6885	18.3441	8.2484	8.9521	11.1474	chk65	28.6450	23.2320	19.4584	37.9740	39.3871	53.7160
chk26	4.7855	4.6852	13.3135	11.3431			chk66	19.5445	21.6858	17.8203	39.4285	17.7687	66.5883
chk27	10.8598	10.3700	12.1410			17.0442	chk67	76.6485			67.3912		160.0000
chk28	7.5729	10.2497	7.8054	73.3786	12.1062		chk68	30.1462	41.4207	2.2493	20.8741	42.9717	
chk29	6.7128	9.2145	34.5569		36.1148	14.7082	chk69			51.2052	13.4082	19.1093	32.0615
chk30	28.2761	64.5657	46.6093	25.6748	136.9148	47.5366	chk70		9.6420			17.6270	26.8045
chk31		1.8681		12.3974		11.2677	chk71	17.1910		11.9058	9.8239	15.8170	19.6159
chk32	21.4291	3.3464	13.2201	48.7302	11.0763	37.8760	chk72	43.2227	22.2125	6.0214	21.8092	11.1418	29.8583
chk33	10.6527			43.4591	65.8192	33.9994	chk73	6.3164	5.5762	21.6927	16.0173	16.9890	
chk34	27.7095	55.0573	90.2089		125.6242	60.8110	chk74	0.4985	6.8376		10.9090	16.3032	22.9272
chk35	8.4673		18.2004	10.2121	14.3746	15.0419	chk75		10.0936			31.5072	30.3032
chk36		61.4220	56.4942	28.5181	121.0170	30.8900	chk76	7.3573	6.2508	6.5384	7.1304	7.6357	12.3045
chk37	6.7233	4.7284	14.2067	9.3265	10.9751	13.5877	chk77						
chk38	17.7719	12.8504	10.7771	13.9157	25.5413	19.2805	chk78	42.9318		17.5751	10.3042	9.4028	30.8804
chk39	8.7632		11.8427	7.6939	44.9323	24.2172	chk79	22.8382				7.7353	
chk40	15.5358	5.6360	26.8769	25.0474	21.8398	35.8991	chk80		18.6696				

**Criterion 3:**  
Peak intensity

**15% >= RSD**

154/480

**50% >= RSD > 15%**

169/480

**100% >= RSD > 50%**

38/480

**RSD > 100%**

11/480

約 1/3 の成分については、比較的良好な再現性が得られたが、大半の成分の強度偏差が大きく、改善が必要

# 各成分の試料間差の検出

Kruskal-Wallis test\* was attempted to find difference inter samples.

Peak ID	p-value	Peak ID	p-value	Peak ID	p-value	Peak ID	p-value
chk01	0.006444	chk21	0.001783	chk41	0.001175	chk61	
chk02	0.002514	chk22	0.1475	chk42	0.04261	chk62	0.01758
chk03	0.002047	chk23	0.003898	chk43	0.009716	chk63	0.754
chk04	0.04562	chk24	0.2365	chk44	0.001159	chk64	0.002259
chk05	0.1296	chk25	0.00451	chk45	0.0006528	chk65	0.002325
chk06	0.05233	chk26	0.002817	chk46	8.98e-05	chk66	0.05313
chk07	0.4522	chk27	0.0008761	chk47	0.01438	chk67	0.0001814
chk08	0.9728	chk28	0.00624	chk48	0.0006691	chk68	0.003126
chk09	0.5207	chk29	0.0006098	chk49	0.001176	chk69	0.005857
chk10	0.08511	chk30	0.01129	chk50	0.001054	chk70	0.006965
chk11	0.1458	chk31	0.004617	chk51	0.03218	chk71	0.117
chk12	0.01787	chk32	0.003214	chk52	0.01389	chk72	0.004403
chk13	0.05921	chk33	0.1006	chk53	0.0003541	chk73	0.0012
chk14	0.1177	chk34	0.04687	chk54	0.0005728	chk74	0.0009064
chk15	0.08166	chk35	0.07135	chk55	0.001726	chk75	0.2364
chk16	0.008723	chk36	0.04133	chk56	0.001121	chk76	4.615e-05
chk17	0.1835	chk37	0.04261	chk57	0.0006396	chk77	
chk18		chk38	0.001424	chk58	0.0919	chk78	0.003564
chk19	0.005396	chk39	0.0117	chk59		chk79	0.00329
chk20	0.1492	chk40	0.0881	chk60	0.0145	chk80	

測定再現性は必ずしも良くないが、多くの成分で試料間差は検出可能であった

$p < 0.01$  : 40/75

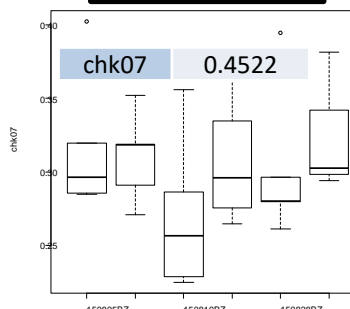
$0.01 \leq p < 0.05$  : 13/75

$0.05 \leq p$  : 22/75

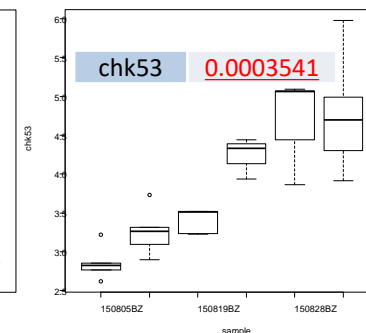
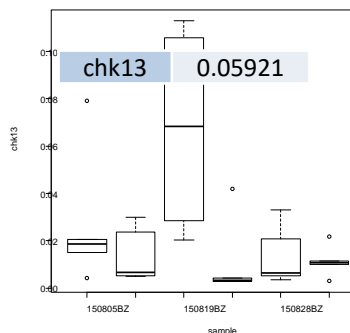
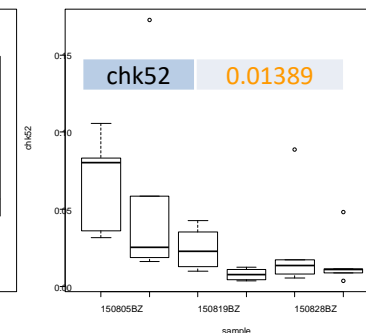
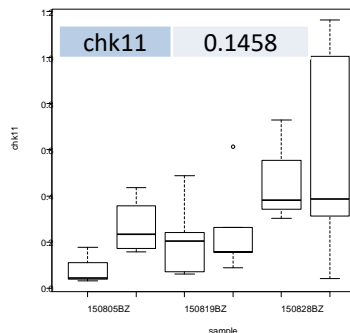
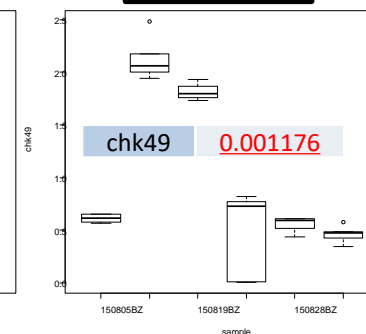
R 2.2.3 was used for Kruskal-Wallis test.

\*Kruskal-Wallis test is a non-parametric method for testing whether samples originate from the same distribution. It is used for comparing two or more independent samples of equal or different sample sizes.

not significant



significant



## まとめ（進行中）

- 少量の環境水試料の撈拌子抽出（SBSE）、加熱脱着-多次元ガスクロマトグラフィ-飛行時間型質量分析法（TD-GC×GC-TofMS）による河川水の**ハイスループットノンターゲットモニタリング**の可能性について検討を行った
- GC×GC-TofMSによる河川水の網羅分析の結果、約2,000成分が分離検出され、そのうちの80成分について再現性と試料間差の評価を行った
- 分析法の再現性、測定可能物質と感度、分析時間のさらなる短縮など、改良の余地があるものの、Kruskal-Wallis test の結果、**多くの成分で試料間差が検出可能**であった
- （物質同定前の）測定データの直接比較により個別成分の異常検出が可能であることが確認でき、ノンターゲット環境モニタリングにおける異常検出の自動化の展望が開けた

# 課題

- 分析法の再現性の向上
- 測定可能物質数の拡大と感度の向上
- 分析時間のさらなる短縮
- 手法の一般化（普及機器による計測、メディアムスペックPCでの処理）
- 目的や地点に応じて、対象範囲を絞る、最適化を図ることが必要  
（複数の条件セットを用意する必要）
- GCMSで測れない物質への対応
- 確度が高く、ハイスループットな物質検索法が必要



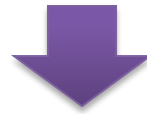
# 謝辞

大塚宜寿 博士はじめ埼玉県環境科学国際センターの皆様、  
頭士泰之 博士(産総研)、家田曜世 氏、鬼塚弓子 氏はじめ国  
環研の皆様、

柏木宣久 先生、金藤浩司 先生、池田思朗 先生(統計数理研  
究所) に感謝申し上げます。

なお、本研究はJSPS科研費 17H00796の助成を受けたものです。

差が見つかったら  
(次のステージへ)



差(異常)があった成分の検索同定



当該成分の毒性調査  
当該成分の発生源調査



当該成分の監視、抑制対策

# 作成したソフトウェア

2017.8.1現在

ソフト名	概要	種別	動作環境	2D※	HP公開
CBEx (MDF含む)	同位体組成に基づきCl,Brを含むマスペクトルを抽出する	定性	スタートアップ Windows	対応	公開中
CFEx	CF <sub>2</sub> の連続脱離マスフラグメントを検索しPFCsのマスペクトルを抽出する	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
NLSim	任意の質量差のマスフラグメントを検索し合致するマスペクトルを抽出する (中性ロスキャンを模擬)	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
MolCalc	指定した質量数に近い組成式と精密質量、誤差を計算する (候補組成のリストアップ)	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
S_Filter	分子状イオウ(S <sub>8</sub> )のマスペクトルを除去する	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
Si_Filter	シロキサン(SiO(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> のマスペクトルを除去する	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
STFix, NRTof	データ抜けの補正、ノイズスペクトルの除去を行う (JEOL-MSデータ専用)	定性	スタートアップ Windows	対応	未公開
T-SEN	マスペクトルと保持時間情報に基づき物質を自動検索、自動定量を行う	定量	スタートアップ Windows	専用、GC対応予定	公開中
ComSpec	マスペクトルに基づき物質を自動検索、自動定量を行う	定量	スタートアップ Windows	専用	公開中
NMFwithDBcreator	非負値行列因子分解(NMF)によるGCxGCクロマトグラムピークのデコンボリューションを行う	定性	スタートアップ Windows	専用	公開中
DataNMF	GC( x GC)-HR(TOF)MSデータの特徴づけを行い、差 (異常値) の検出を支援	定性	スタートアップ Windows	専用	開発中
ChlorineFunc.plugin	同位体組成に基づきCl,Brを含むマスペクトルを抽出する	定性	GCIImage用 プラグイン	専用	
NIES-BlobMSTable.plugin	GCIImage上で指定したピークのマスペクトル情報を多形式でエクスポートする		GCIImage用 プラグイン	専用	
(GCIImageに機能追加)	GCIImage上でGCxGCクロマトグラムピークの保持時間合わせを行う	定性 定量	GCIImage	専用	製品公開 予定

# 作成した(作成中の)ソフトウェア(続き)

2018.4現在

ソフト名	概要	種別	動作環境	2D※	HP公開
ComEX2, comEX3	組成式から同位体を含む <b>精密質量マスペクトル</b> を生成し、データから <b>一致するマスペクトル</b> を抽出あるいは除去する	定性	スタンドアロン Windows	対応	未公開
ChainGen	$(CH_2)_n$ , $(SiO(CH_3)_2)_n$ , $(CF_2)_n$ など <b>鎖状分子の組成式</b> を生成する	定性	スタンドアロン Windows	対応	未公開
<b>MassCalib (改良)</b>	指定した精密質量を用い、データの質量をシフトあるいは一時線形補正する。 <b>高精度化</b>	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開
<b>NLSim Multi (改良)</b>	任意の質量差のマスフラグメントを検索し合致するマスペクトルを抽出する( <b>中性ロススキャンを模擬</b> ) <b>複数の置換基に対応</b>	定性	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開
<b>CBEx (改良)</b>	同位体組成に基づき <b>Cl, Brを含むマスペクトル</b> を抽出する <b>Cl, Br混合スペクトル検索可能</b> 、質量、同位体比 <b>計算精度向上</b>	定性	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開
<b>NMFDeco (新規)</b>	非負値行列因子分解(NMF)によりGCxGC-(HRTOF)MSデータの <b>マスペクトルデコンボリューション</b> を行う	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	専用	未公開
<b>DataGen (新規)</b>	組成式(フラグメントも含む)を記述することにより <b>任意のGCxGC-MSデータを生成</b> する (ソフト検証用)	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開
<b>2DPad (新規)</b>	<b>2次元目の保持時間ズレ</b> を液相溶出スペクトルを基準に <b>自動補正</b>	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	専用	未公開
<b>DataPrep64 (新規)</b>	精密質量ズレと2次元目の保持時間ズレを自動補正	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	専用	未公開
<b>2Display (新規)</b>	GCxGC-MSデータの簡易ビューワー	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	専用	未公開
<b>KDFilter (新規)</b>	<b>質量欠損</b> 、 <b>Kendrick Scale</b> の利用により、 $CH_2$ , $CH$ , $CF_2$ , $CF$ , $CCl_2$ , $CCl$ , $CBr_2$ , $CBr$ のユニットから成る物質のマスペクトルを抽出、削除、検出する	定性	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開
<b>CDFTrim (新規)</b>	指定した時間範囲のnetCDF形式データを切り出す	定性 定量	スタンドアロン Window 64bit	対応	未公開

※ 2D: 対応・・・GC、LCなどの1次元データとGCxGC、LCxLCなどの二次元データの両方に対応  
専用・・・GCxGC、LCxLCなどの二次元データのみに対応

<http://www.nies.go.jp/analysis/downloads.html>

謝辞: 本研究の一部はJSPS科研費 26241026、17H00796の助成を受けたものです。