

毒性検査システム

Toxicity Study Laboratory Automation System

As toxicological potentiation of food additives and medicaments engages greater concern of the public it has become difficult for conventional toxicity check systems using rats and mice to meet increasing demands for such check.

In order to cope with this situation Hitachi, Ltd. has developed a toxicity study laboratory system named HILAS-TX (Hitachi Laboratory Automation System—Toxicity Study) consisting of Hitachi mini-computer 10-II.

In this article the characteristics of the toxicity study and the construction of the HILAS-TX are described referring to a practically designed unit of HILAS-TX installed at Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health.

松家 敬* *Takashi Matsuie*

山本 誠* *Makoto Yamamoto*

1 緒 言

最近重要な社会問題となっている食品公害や、産業廃棄物などの毒性とともに、医薬品、農薬、食品添加物および化粧品などの安全性への関心が特に高まりつつある。これらの毒性の試験や安全性の確認には、実験小動物による毒性試験が必要で、その要求は増大の一途をたどっている。これらの試験要求の増大に対処するには、従来ほとんど人手によって行われていた動物実験の観察および研究の効率向上が強く要請される。

日立製作所では、病院の臨床検査室の自動化のため、自動分析装置の開発、さらにはミニ コンピュータ（以下、ミニコンと略す）による臨床検査室自動化システム（HILAS）を開発してきたが、さらにこれにてんびんによる実験小動物の日常管理を加えた毒性試験システムを開発した。開発したシステムは、財団法人残留農薬研究所および東京都立衛生研究所に納入し、好調に稼（か）動中である。以下に、毒性試験および開発システムの概要と、その具体的な応用例につき述べる。

2 動物実験による毒性試験

医薬品、農薬などの毒性を調べる場合、短期間の毒性を調べる急性毒性と、長期にわたって動物に投与してその影響を見る亜急性あるいは慢性毒性、さらに数世代にわたって催奇性を試験する場合がある。

急性毒性の検査には、調べるべき化合物を数濃度に調整し、各濃度ごとに1群約10匹の動物に投与してその死亡率を観察し、半数の動物が死亡する量LD₅₀を統計的に計算する。このLD₅₀が低いほど化合物の毒性が強いことになる。

慢性毒性の試験では、調べるべき化合物を粉末飼料中に混入し数濃度の化合物添加飼料を作り、動物に投与する。実験動物としては、イヌやウサギが用いられることもあるが、主としてラットおよびマウスが用いられる。化合物濃度ごとに雌雄各10匹程度の群で試験され、化合物を添加しない飼料を与える群も同時に観察するため一実験に100～120匹程度の動物が用いられ、長期実験ではその3～4倍が必要になる。

これらの動物は5～6匹程度ごとに一つのケージに入れ、飼料と水が与えられる。動物が実際に摂取した飼料量と飲水量を週2～3回ごとに測定し、また1週おきに動物の体重計

量を行なう。

亜急性毒性では、3ヶ月後、慢性毒性試験では、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月および24ヶ月の適当な間隔をおいて、実験動物を解剖し、各臓器の重量を計測するとともに、同時に採血した血液について血清生化学検査および血液学的検査が行なわれる。血清生化学検査は肝、腎（じん）機能などにつき6～10項目の検査が、また血液学的検査では、赤血球、白血球、ヘモグロビンおよびヘマクリット値などが測定される。

催奇性試験では、妊娠した25匹程度の第一世代の1群から胎仔（じ）観察のため約20日間の妊娠期間に適当な間隔で15匹を解剖し、残りの10匹より生まれた80～100匹の第二世代の授乳期の約20日間につき観察する。このうちから第二世代の親25匹を選択し、約100日間放置後妊娠させ、以下このサイクルをくり返す。この試験は慢性毒性に準じて行なわれる。

このように毒性試験では一実験に100～数百匹の実験動物が用いられ、しかも半年から2年に及ぶ長期にわたるため、いくつかの実験が並行して行なわれる。このため試験室としては、1～数万匹の飼育能力をもっているのが普通で、これらの1匹1匹についてのデータを保持し処理することになる。

3 毒性試験の省力化

3.1 体重、飼料摂取量などの計量

2.で述べたように、毒性試験では、1～数万匹の動物につき1匹ごとに7～15日ごとの体重計量と、亜急性あるいは慢性毒性では、実際の被試験化合物の摂取量を推定するため、5～6匹単位のケージごとに、飼料の残量やこぼした量を、2～3日ごとに計量することが必要になる。

実際に行なわれている体重計量の手順は、上記の計量頻（ひん）度を達成できるようなケージ群の計量プログラムを作り、それに従って、その日の計量すべきケージ群から順次1匹ずつ取り出し、デジタル式の上皿（ざら）てんびんで体重計量し、データを採取し、1匹ごとの変動グラフに記録される。また飼料の摂取量については、ケージの下受皿を取り出し、糞（ふん）などの混入物を除いた後のこぼし量を計量し、投与した量から実際の摂取量を算出し推定する。

このように体重や飼料摂取量の計量では、てんびんによる

* 日立製作所那珂工場

計量作業と、そのデータの記録、計算などのデータ処理作業の二つに大別される。

前者については、

- (1) 生きた動物を扱う。
- (2) 目による生態観察が重要な試験項目である。
- (3) 飼料の場合、糞など他の混入物との選別が必要である。
- (4) 大量のしたがって空間的に広がった場所から計量される。

などの理由から、たとえばロボットなどによる自動化は、現状では技術的にも経済的にも不可能である。このため省力化の要点は後者のデータ処理の部分に絞られる。

データ処理については、データ処理装置にデジタル式てんびんをオンライン的に接続し、1匹ごとの毎計量時のデータを収集記憶して、他の試験結果とともに処理されたデータの報告書を作成することで目的が達せられる。しかしこの際には、次の2点が問題になる。

- (i) 空間的に広がって飼育されているため、てんびんを移動するか、てんびんを固定しておき動物を運搬して計量するか。
 - (ii) 動物が運動するためにてんびんの指示値が安定しない。
- (i)の問題は、オンライン接続した際のケーブルの処理の問題があるが、全体的な省力の観点から見た場合は、てんびんを移動させるほうが望ましい。
- (ii)の問題は、1回の計測で、いくつかのデータをサンプルし、その平均値を取るなどのデータ处理的に解決することが考えられるが、てんびんのダンピングと、動物の運動が一定でないため妥当なデータを再現性よく得ることはむずかしい。省力上に少く問題があるが、測定者が目で見てリクエストスイッチを押し、その時点で指示値を固定してデータを取り込むほうが実際的である。

3.2 解剖、生化学、血液学的各検査

1～数万匹の動物による毒性試験が行なわれると、解剖、生化学および血液学的各検査も、毎日50～100例程度に達する。したがって生化学検査、血液学的検査では、自動分析装置の導入が考えられる。前者としては日立400形自動分析装置あるいは同500形自動分析装置が、後者としては、コールタカウンタS形などが使用される。これらの自動分析装置は、データ処理装置にオンラインで接続され、データ処理および報告を自動化する。また解剖についても、臓器重量のデータ収集および処理は、てんびんをオンライン的に接続することで行なわれる。

3.3 省力効果

以上のようなデータ処理と自動分析装置導入による省力効果は、体重および飼料摂取量の計量については、従来のすべて人手による場合では、計測1日、データ処理3日計4日の作業が、計測1日、データ処理(判断など)1日計2日で済むので、50%の効果を期待できる。また生化学検査、血液学的検査では、検査とデータ処理で3日必要であったものが1日で十分となり67%の効果が期待できる。

4 毒性検査システム(HILAS-TX)の概要

4.1 システムの機能

4.1.1 データ収集

本システムでは次の各項目のデータをオンラインで収集する。

- (1) 飼料投与量および飼料こぼし量
- (2) 飲水量
- (3) 初期体重および体重変化
- (4) 臓器重量
- (5) 血液生化学分析結果
- (6) 血液学的分析結果

4.1.2 データの計算および処理

本システムの標準的なデータ処理は次の各項である。

- (1) 実験動物とデータのトラッキング
- (2) 体重のトレンド記録
- (3) 飼料摂取量の算出：飼料投与量よりこぼし量および残量を差し引き群の摂取した飼料量を算定
- (4) 飲水量の算出：給水量と残量より算出
- (5) 被検化合物摂取量の算出：飼料摂取量および化合物濃度より算出
- (6) 分析装置出力の濃度換算：コントロール血清による検量線設定と濃度換算および直線化
- (7) 統計処理：データの精度を管理するため、平均値、標準偏差、F検定およびt検定の統計処理を行なう。

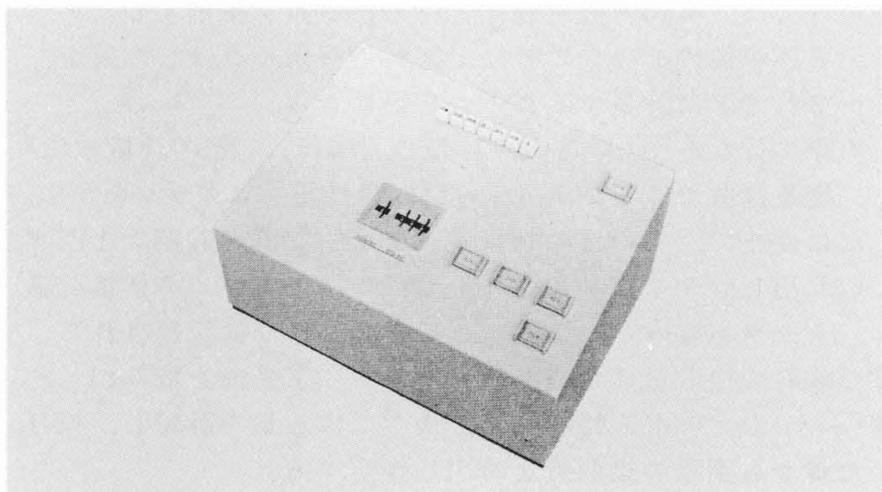
4.1.3 データの記憶およびその検索

動物のデータは、識別キーとともにカセットテープに記憶され、報告書作成の段階で、指定された全データを検索する。

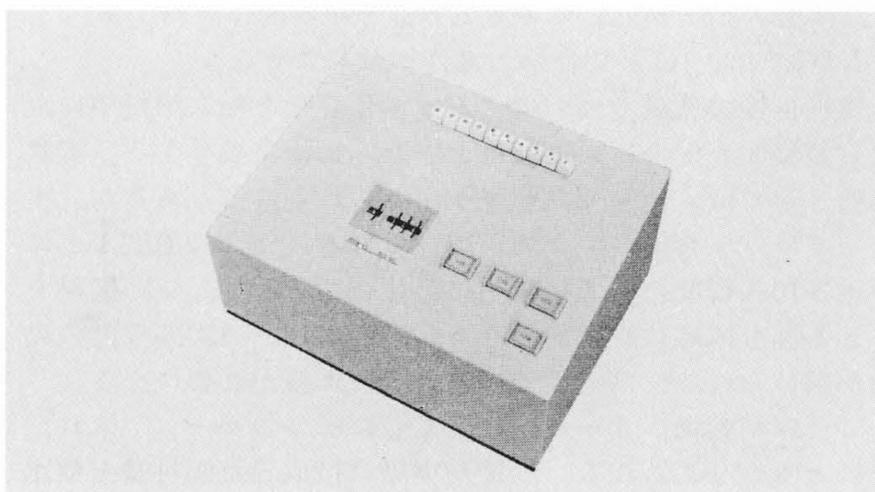
4.1.4 報告書の作成

本システムの標準の報告書としては次が用意される。

- (1) 体重増加報告書、飼料、飲水および化合物各摂取報告書
- (2) 血清生化学報告書および血液学分析報告書



(a) 体重、給餌量用



(b) 臓器重量用

図1 毒性検査用およびデジタルてんびん用オペレータ コンソール 幅420×奥行300×高さ200(mm)で、てんびんとともに台車に乗せられ、測定に際し検体識別番号、計量の種別(体重、投与飼料量、臓器名称など)の情報と計量時点のオペレータの要求を計算機に入力する。

Fig. 1 Operator's Console for Digital Weight Balance Meter of Toxicity Study

- (3) 臓器重量報告書
- (4) 統計データ報告書

4.2 ハードウェア構成

4.2.1 中央処理装置

オンラインのデータ収集を主体とするため“HILAS”からの進展でミニコンHITAC 10IIのコア8k語を標準としている。補助メモリは131k語の磁気ディスクあるいは、磁気ドラムを用いる。これはデータが長期に渡るため、その記憶はカセットテープに記憶されるが、報告書作成の際に、検索を容易にするため、データを整理してカセットに落とすため1日分のデータをたくわえるために用いられる。

4.2.2 オンライン データ収集インタフェース

(1) デジタルてんびん

デジタルてんびんは、その計量場所から二つに分けられる。その一つは、体重と食餌(じ)量を計量するものであり、他は臓器重量の計量に用いるものである。データとともに計算機に必要な情報は、動物を識別する番号と、なんのデータかである。二つのデジタルてんびんについていえば、体重用では、体重、給餌量、飼料残量、飼料こぼし量、給水量および水の残量などであり、臓器用についていえば、脳、心臓および肝臓など、臓器そのものの区別である。また前述したように、体重計測においては、動物の運動のために、指示値が安定しないので、測定者により、指示値をやめて取り込む方法でデータを送る。これらの付属情報の入力や、データ転送を行なうため、図1に示すような簡単なオペレータコンソールを介して接続している。

図1(a)は体重、給餌用であり、(b)は臓器用である。

(2) 自動分析装置

生化学用としては、標準は日立400形あるいは500形自動分析装置を、血液学検査には、コールタ カウンタ S形を用いる。これらはいずれもデジタル プリンタの出力を持っており、そのデータを、プリント コマンドの外部割込信号として、割込処理で取り込む。検体識別は、だいたい検査はあらかじめプログラムされて行なわれるので、最初の検体の識別番号とコントロール血清、ブランクなどの順番を除けば、シーケンシャルな番号として処理される。したがって試験開始にあたり、これらの情報をテレタイプライタから入力し、シーケンシャルに処理する。

4.2.3 その他の周辺機器

本システムに標準的に用意されるその他の周辺機器は次のようなものである。

- (1) テレタイプライタ：自動分析装置の付属情報の入力や、各タスク要求の入力、メッセージプリント出力に用いる。
- (2) カセット テープ記憶装置：動物のデータを記憶
- (3) 出力タイプライタ：報告書を作成

5 東京都立衛生研究所の実用例

東京都立衛生研究所の毒性部では、ラットおよびマウスの1万匹の飼育能力を持つ毒性試験室が、本年6月に新しく開所した。ここにHILAS-TXを納入し、稼動中であるので、その概要について以下に紹介する。

システム構成は、図2に示すとおりで、中央処理装置は、コア8k語、補助メモリは磁気ドラム65k語である。処理能力としては、体重計量、給餌量計量は、1日1,000検体で、解剖

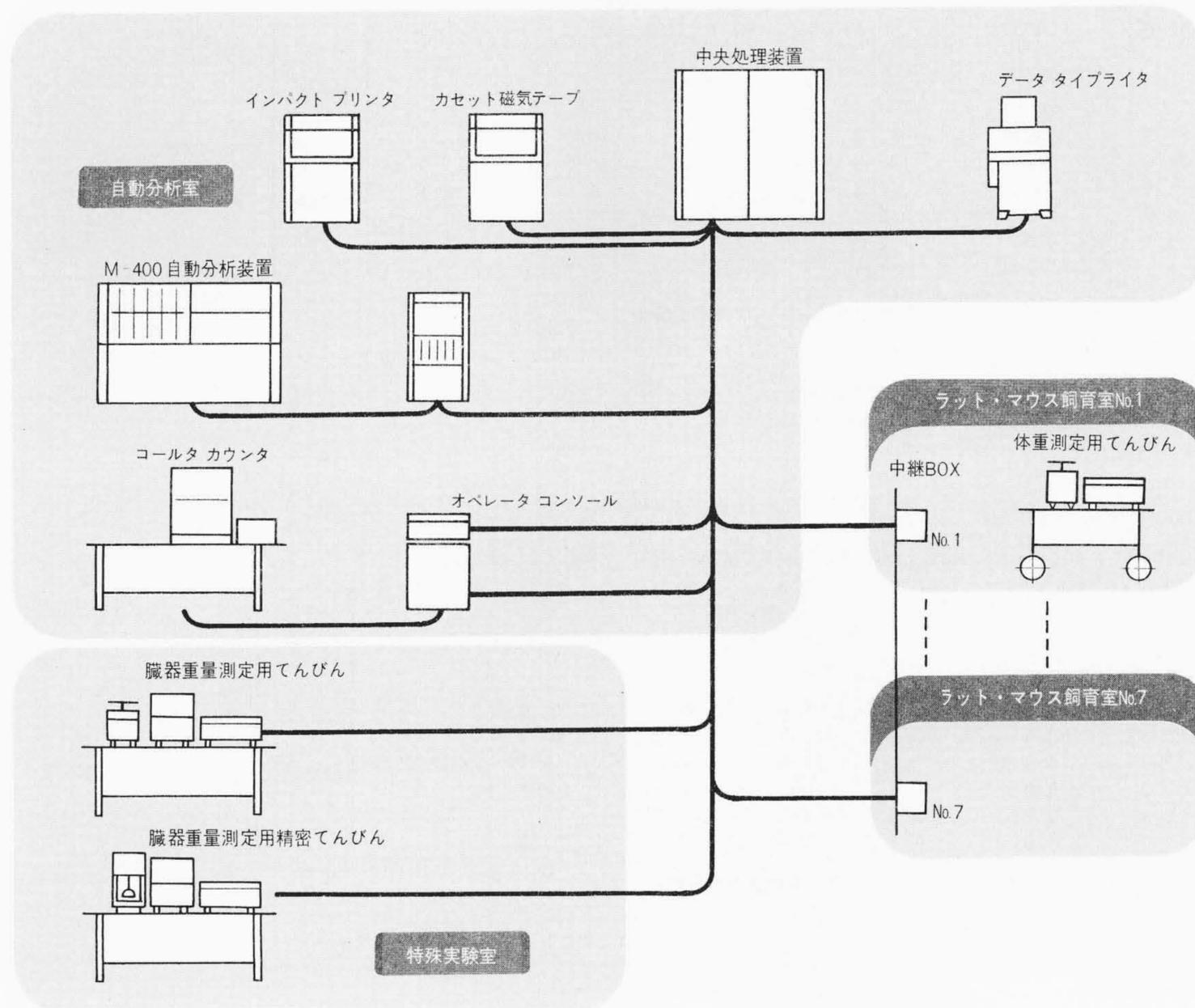


図2 東京都立衛生研究所納め HILAS-TX システム構成図 400形自動分析装置、コールタカウンタ S形分析計および臓器重量計量てんびん2式、体重用てんびん7式がオンラインで計算機システムに接続される。

Fig. 2 Schematic Diagram of HILAS-TX Installed at Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

(臓器計量)検査, 生化学検査および血液学的検査は, 1日150検体である。システム外観は図3に示すとおりで, 本室内に, 400形自動分析装置およびコールタカウンタS形分析装置も設置されている。

飼育室は図4に示すように7室から成り, 各室ごとに移動式デジタルてんびんが設置されている。



図3 東京都立衛生研究所納め“HILAS-TX” 自立密閉キュービクル2面とテレタイプライタ, 出力タイプライタおよびカセットテープ入出力装置から成り, 400形自動分析装置(左端)とコールタカウンタS形分析計(中央左寄り)が同一室内に設置されている。

Fig. 3 HILAS-TX Installed at Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

同所における報告書のフォーマットは図5に示すようなものである。

このシステムのソフトウェアとしては, 図6に示すドラムマップがある。飼育1万匹と比較的小規模のため, 65k語の磁気ドラムで計画されたが, 相当に窮屈であり, 毒性試験の標準システムとしては131k語が妥当と考えられる。



図4 毒性検査動物飼育室 実験動物は, 幅11×高さ1.9×奥行0.57(m)の飼育たなで約400匹飼育され, 移動台車に載せられたてんびんで体重, 給餌量が随時測定される。

Fig. 4 Toxicity Tests Room

73.06.10 BIOCHEMICAL REPORT

(ID.NO)	GOT(K.U)	GPT(K.U)	UN(mg/dl)	LAP(G.U)	CHE(*PH)	ALP(KA-U)	
SPM01100-01	40.6	40.7	50.0	10.1	12.3	40.6	測定値
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
SPM01109-01	39.8	42.6	47.3	10.4	14.0	41.7	グループ単位
SX1	104.0	112.1	122.3	99.4	45.0	121.0	
X	10.4	11.2	12.2	9.9	4.5	12.1	
S2	9.6	8.0	8.1	8.2	3.1	10.0	
SX	3.1	3.0	2.0	2.1	2.6	3.0	
S 2	1.1	2.1	1.4	1.5	1.7	1.9	

注: S×1=統計 X=平均 S2=分散 S=標準偏差 S×2=平均値の標準偏差

M-400 測定値報告書フォーマット

(a) 生化学検査報告

73.06.10 HEMATOLOGICAL REPORT

(ID.NO)	WBC(10*3)	RBC(10*6)	HGB(g/dl)	HCT(%)	MCV(μ³)	MCH(mmg)	MCHC(%)	
SRM01100-01	40.6	40.7	50.0	10.7	40.0	17.3	10.9	測定値
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
SRM01109-01	41.2	39.0	47.0	9.0	35.1	16.1	9.9	グループ単位
SX1	123.5	64.3	70.2	110.5	140.2	90.9	144.2	
X	12.3	6.4	7.0	11.0	14.0	9.1	12.3	
S2	10.0	5.5	6.1	10.1	12.9	8.5	11.0	
S	3.1	2.2	2.9	3.1	3.8	2.7	4.5	
SX2	1.0	0.9	1.1	1.4	1.5	1.0	2.1	

注: S×1=総計 X:平均 S2=分散 S=標準偏差 SX2=平均値の標準偏差

コールタカウンタ 測定値報告書フォーマット

(b) 血液学検査報告

73.05.11 BODY-WEIGHT REPORT		給餌量 TOTAL-DIET REPORT		餌残量 REMNANT-DIET REPORT		餌こぼし量 DROPE-DIET REPORT		結水量 TOTAL-WATER REPORT		給水残量 REMNANT-WATER REPORT		測定値	グループ単位
(ID. NO)	DATA(G)												
SLF01200-00	40.3	SLF01201-00	41.3	SLF01202-00	32.2	SLF01203	45.0						
SX1	300.1	X	40.1	S2	3.6	S	1.7	SX2	1.1		SX2=1.0		

注：SX1=統計 X=平均 S2=分散 S=標準偏差 SX2=平均値の標準偏差

体重データ報告書フォーマット

BODY ARITH-REPORT													グループ単位
G.T.(%)	FOOD(g)	FOOD-g/kg	WATR(g)	WATR-g/kg	CHE(mg)	CHEng/kg	BODY-W(g)	TOTL-D(g)	REMN-D(g)	DROP-D(g)	TOTL-W(g)	REMN-W(g)	
SRF01100-00		*1 406											
100	9.5	23.1	5.9	16.1	0.01	0.01	420	13.0	1.5	2.0	10.0	4.1	
SRF01101-00		*1 41.2											
101	3.4	20.2	6.2	17.2	0.02	0.02	419	14.1	1.4	1.9	11.0	4.2	
N													
2	2	2	2	2	2	2							
SX1													
202	12.9	43.3	12.1	33.3	0.03	0.03							
X													
101	6.4	21.6	6.0	16.6	0.01	0.01							
S2													
5	0.5	0.6	0.6	0.2	0	0							
S													
2	0.7	0.7	0.7	0.4	0	0							
SX2													
1	0.3	0.3	0.3	0.1	0	0							

注：SX1=統計 X=平均 S2=分散 S=標準偏差

SX2=平均値の標準偏差

*1: 体重初期値

体重演算データ報告書フォーマット

(c) 体重データ

73.06.10 ORGAN-REPORT

(ID. NO)	BRAIN(mg)	HEART(mg)	LUNG(mg)	LIVER(g)	KID-L(mg)	KID-R(mg)	SPLEN(mg)	TYPO(mg)	HYP0(mg)	THY0(mg)	測定値	グループ単位
SRM11001-20	133.5	105.2	95.6	1.113	10.00	5.02	95.0	3.01	9.12	9.00		
SRM11010-20	142.6	101.1	80.6	1.100	10.11	6.10	90.0	3.02	10.11	8.98	統計値	
SX1												
X												
S2												
S												
SX2												
(ID. NO)	TESL(mg)	TES-R(mg)	ADR-L(mg)	ADR-R(mg)	PROS(mg)	OVAR(mg)	UTERU(mg)	X(mg)	Y(mg)	Z(mg)	測定値	
SRM11001-20	140.2	24.6	109.2	34.5	66.7	111.2	104.0	99.2	34.6	11.2		
SRM11010-20	130.1	19.9	190.8	32.6	60.6	110.9	112.3	101.0	30.8	11.9	統計値	
SX1												
X												
S2												
S												
SX2												

注： SX1=統計 X=平均 S2=分散 S=標準偏差 SX2=平均値の標準偏差

臓器重量測定値報告書フォーマット

(d) 臓器重量

ORGAN BODY REPORT

(ID. NO)	BRAIN(mg)	HEART(mg)	LUNG(mg)	LIVER(g)	KID-L(mg)	KID-R(mg)	SPLEN(mg)	TYHM(mg)	HYP0(mg)	THYR(mg)	測定値および演算データ (臓器重量/体重)
SRM11001-31	134.0	111.0	64.0	2.0	100.0	300	85	623.0	113.0	205.0	
*1230	5.8	4.9	0.3	0.01	4.6	14.1	3.7	28.0	5.3	13.1	統計データ
(IO. NO)	TES-(mg)	TES-R(mg)	ADR-L(mg)	ADR-R(mg)	PROS(mg)	OVAR(mg)	UTERU(mg)	X(mg)	Y(mg)	Z(mg)	
SRM11001-31	140.2	24.6	109.2	34.5	66.7	111.2	104.0	99.2	34.6	11.2	
	6.2	1.1	4.3	1.7	2.6	4.8	4.3	4.2	1.3	0.5	
SX1	1038.0	999.6	842.1	1011.1	1240.0	923.0	1099.0	811.3	240.8	13.4	
X	977.8	980.8	950.0	750.0	888.8	941.0	780.1	990.7	34.0	24.6	
S2											
S											
SX2											

注： 1. SX1=統計 X=平均 S2=分散 S=標準偏差 SX2=平均値の標準偏差

2. *1=体重データ

(e) 臓器重量統計

図5 報告書フォーマット 登録された実験動物の初期体重、識別番号のテーブルで約半分を占める。

Fig. 5 Format Examples of the Reports

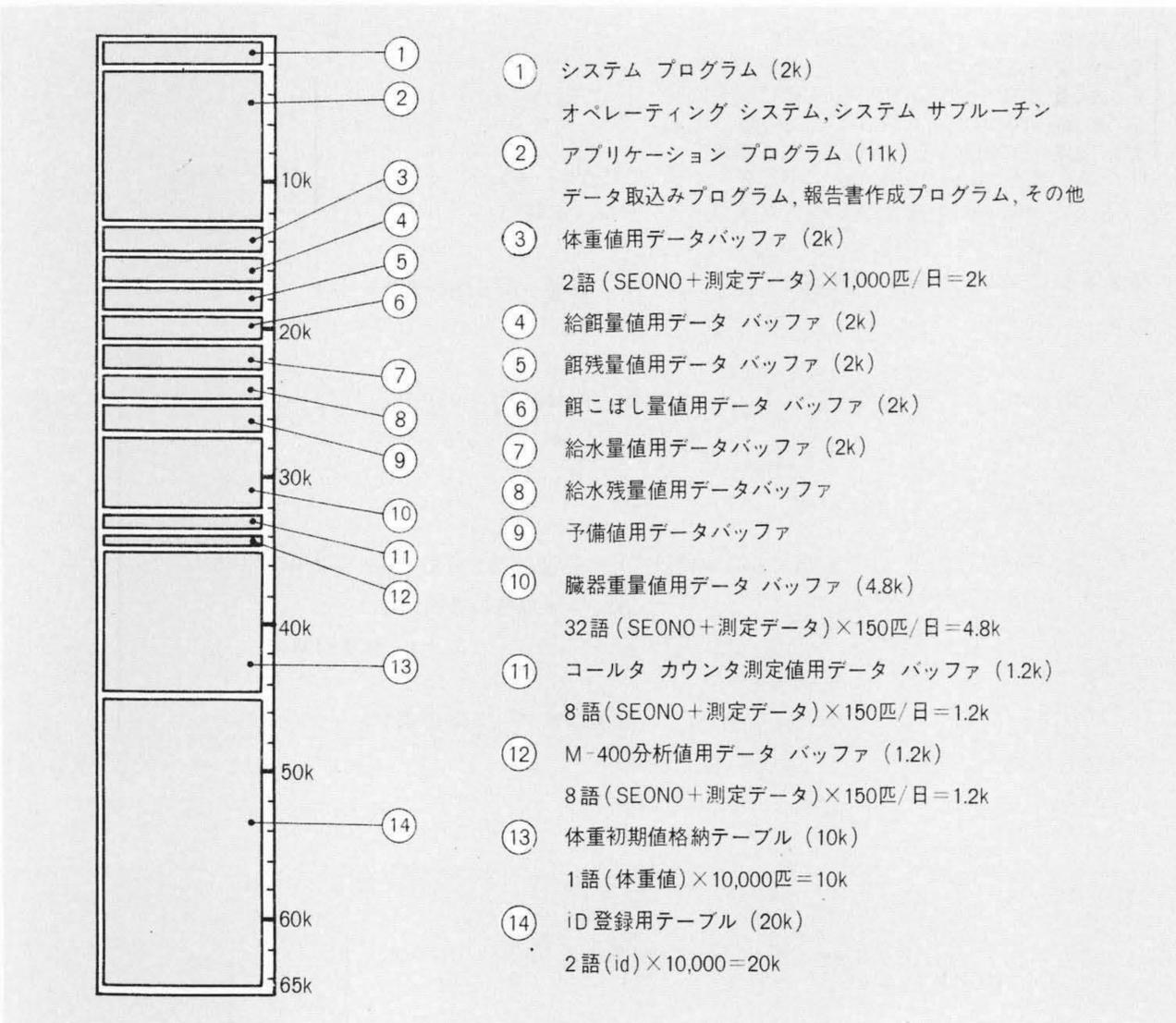
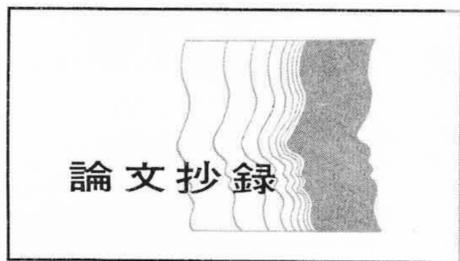


図6 東京都立衛生研究所納め“HILAS-TX”ドラムメモリマップ 報告はいずれも測定データとともにグループごとの統計データを同時に印字する。

Fig. 6 Drum Map for “HILAS-TX” Installed at Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

6 結 言

実験動物による毒性試験の省力化では、作業の非常に大きな部分を占める動物の体重および給餌量の計量自動化は現状では不可能であるが、そのデータ処理をミニコンで行なうことおよび生化学検査、血液学的検査に自動分析装置の導入と、そのデータ処理をあわせ行なうことで、少なくとも従来の50%以上の省力を図ることができる。魚類の汚染問題や、新しい医薬品の開発など毒性検査の必要性はますます拡大する昨今、新しく開発したHILAS-TXがその威力を発揮していくものと確信する。本報告を終るにあたり、毒性検査について種々ご指導いただき、かつ有意義なご意見を賜った財団法人残留農薬研究所毒性部白須部長ならびに東京都立衛生研究所毒性部平賀部長の両氏に深謝する次第である。



大規模集積回路の設計上の諸問題

日立製作所 永田 穰 岡部隆博

電子通信学会誌 55-4, 513 (昭47-4)

大規模集積回路（以下LSIと略す）の設計上の問題点はすべてLSI自身の特殊性より派生する。すなわち、一方ではチップ寸法の増大に伴う著しい歩どまりの低下、他方では回路の複雑さに帰因する設計時間の大幅な増大がそれである。前者に対してはプロセス技術の向上のほかには設計面ではコスト的にみた最適集積度の決定とそれにとつた設計法が、後者に対しては計算機による設計者へのバックアップ、すなわちCAD (Computer Aided Design) 技術の導入が必要不可欠である。

まず集積度の増大化に対処する設計方式は大別してハイブリッド形とモノリシック形がある。製造技術が向上してくると一括処理による工程の簡素化が可能なモノリシック形のほうが経済的に有利になる。以下は主としてモノリシック形を対象としている。この形には実にさまざまな方式が提案されている。いずれの設計方式も一長一短はあるが、設計の自由度、集積度と性能、

経済的実現性などの総合的見地から取捨選択しなければならない。現在のところ、MOS・LSIにはビルディングブロック方式という設計方式が最も多く用いられている。これはセルを単位としてゲートの配置を行ない、これらを相互配線するもので、マスクの設計に関しては拡散層から配線までを一貫して設計する。この設計方式では数百ゲートのLSIまで設計が可能で計算機処理がしやすい特徴を持っている。

次に歩どまりに帰因した最適集積度については次のようである。LSIの集積度を上げれば、パッケージなどのコストはゲートあたりに換算すると安くなる。他方、シリコンチップの面積は増大するので、取得数や歩どまりの低下につながりコストの上昇を招く。したがってそこにはおのずからコスト的にみた最適な集積度が存在し、これをねらって設計しなければならない。そのためには歩どまりの正確な予測が必要不可欠である。筆者らはシリコンウエハ内の欠

陥分布を考慮することによって、より精度よく歩どまりを評価しうることを示し、予測される最適集積度を導いている。

最後にCAD技術の必要性については次のようである。数ゲート程度で品種数も少ないICの時代には人手で設計しても十分であった。しかし今日では数百ゲート以上のLSIを短期間に多品種開発せざるを得なくなっている。したがって設計原価と開発期間の短縮およびそろった品質を保証するためにはCAD技術を導入することが必要不可欠である。このように集積度が著しく増大してくると、単に半導体技術だけにとどまらず、システム設計技術的な様相をも帯びてくるようになる。このことは逆にLSIの設計についても計算機処理に向けた方式を再検討しなければならないことを示しているともいえよう。現在LSIメーカーはCAD技術を導入し、設計能力を高めるため努力を続けている。