

標準物質協議会

# 会報

2017・11  
第 78 号

Japan Association of Reference Materials

## 目次

1. バイオ計測・臨床検査におけるトレーサビリティと標準物質・・・1
2. 国際単位系のこれまでと将来の改定・・・17
3. 編集後記・・・24

## 【シリーズ】産総研における標準物質の供給とSIトレーサビリティ-5 バイオ計測・臨床検査におけるトレーサビリティと標準物質

国立研究開発法人 産業技術総合研究所  
高津章子

### Metrological Traceability and Reference Materials in Bio-analysis and in Laboratory Medicine

Research Institute for Material and Chemical Measurement, AIST  
Akiko TAKATSU

#### 1. はじめに

機器分析においては、多くの場合、標準液を用いて得られた応答を求める物質の濃度に変換する。従って、これらの標準液の値について、厳密に評価された普遍的な値を基準とする体系を整備することにより、普遍的な計

測の実現が可能となる。このような考え方に基づいて、化学分析においては、正しく純度や濃度が値付けされた標準物質、あるいはそれらに計量計測トレーサビリティが確保された標準物質の整備が進められている。一方で、計量標準が必要とされる分野は、従来の一般

化学分析の範疇ばかりではなく、医学や生物学などの分野へと急速に拡大しつつある。それに伴って、測定対象も、従来のガス成分や金属元素、化学物質といわれる有機化合物から、タンパク質や核酸などの生体高分子、さらには細胞や微生物なども視野に入れるなど、大きく拡大しつつある。

これらの対象についても、普遍量に基づいた標準物質は、それらに基づいて測定を行うことにより、製品、製造者や値付けの方法、場所、時期による違いなどを超えた整合性を提供すると考えられる。一方で、これらの分野においては、基本的な視点は一般の化学計測と同様であっても、対象の特性や、測定の性質などに応じた計測のシステムが求められる。本稿では、バイオ計測や臨床検査における計量計測トレーサビリティや国際的な枠組み作りなどの状況について解説するとともに、産業技術総合研究所計量標準総合センター（NMIJ）における取り組みについて紹介したい。

## 2. 臨床検査における計量計測トレーサビリティ

臨床検査（体外診断）においては、血液や尿などの臨床検体を用いて含まれる成分などを分析する。これらの検査においては、病気であるかないかを判断できればよいという点では、必ずしも真値を得る必要はない。一方で、従来から同じ項目においても、検査に用いる装置や試薬によって正常範囲が異なるなどの問題点が指摘されており、データの互換性を求められていた。また、標準物質についても、ロット更新に伴って値が変わってしまう、などの問題点も指摘されている。こうした課題を解決する手段として「普遍的な」標準物質の重要性が認知されており、診断基準の統一化や、長期間の健康状態の追跡のための検査データの利用、あるいはグローバル社

会に対応した検査などの観点からも、普遍的な臨床検査データへの期待は高まっているといえる。

臨床検査において測定される「対象」となるのは、単一の物質として規定されるものとは限らず、診断の観点からの共通の特性を持つ分子種の混合物に関連していたり、同一物質でも選択の基準が「活性」の有無であるなど、測定項目自体があいまいで、「普遍量」としての定義や測定が困難であるものも多い。しかし、対象項目が十分に解明され、特定の物質の濃度などの国際単位系（SI）で表示できるものも多くあり、電解質やグルコース、コレステロール等の代謝物、ステロイドホルモン、ペプチド、タンパク質、薬物等の項目が該当する。ISO 17511<sup>1)</sup>には、臨床検査における種々のケースについての計量計測トレーサビリティが示されているが、この中で、純度を決定できる低分子化合物での代表的なスキームを図1に示す。ここでは、標準物質と測定法の組み合わせにより連鎖が構築され、純度が決定された標準物質が最上位に位置し、SIへ結びつける標準物質としての役割を果たしている。（最上位の標準物質は純物質に限らず、標準液の場合もあるなど、図1のすべての階層を必要とするものではない。）SIとして表示できない測定項目についても、上位を除けば同様のスキームが成り立つ。この場合、一次標準測定法は存在しないが、利用可能ならば最高位の測定法や校正用標準物質は、国際機関や国家計量機関、国際的な学術団体によって承認された標準測定操作法や標準物質であるのが理想である。酵素に代表される「活性」測定においては反応条件によって得られる値が変化するが、反応条件を定めることによりSIに関連付ける合理性を確保できる。反応条件の決定は、国際臨床化学連合や学会などの専門家の団体がを行い、勧告法や標準法などとして提唱されている。一方、ワク

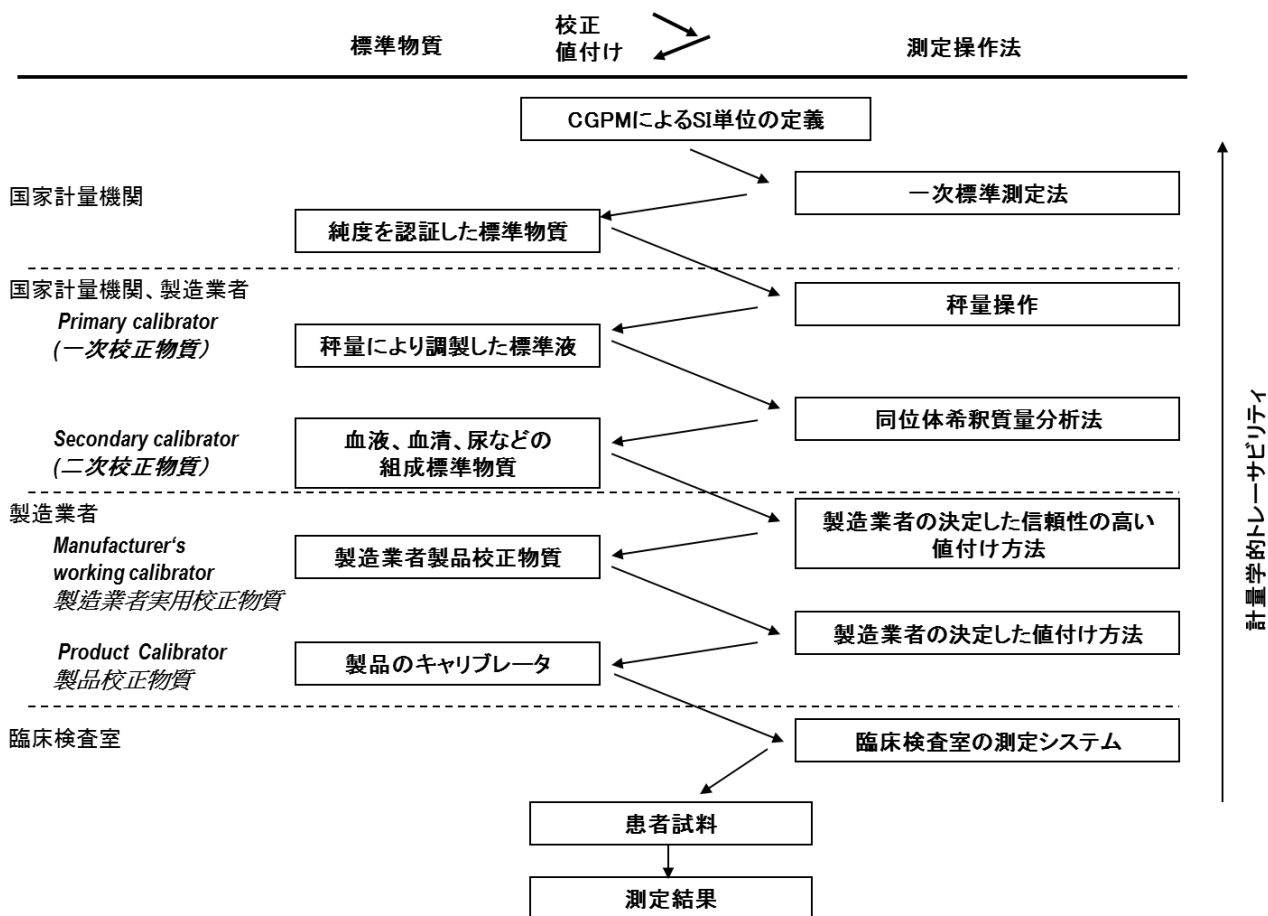


図1 臨床検査における計量計測トレーサビリティ

チンや抗体などの「力価」では、生体反応や生物学的な反応を利用して測定するため、科学的に合理的な基準となる測定法は存在しない。こうした対象については値付けのプロトコルによる「合意」にもとづいた標準物質を基準とすることになり、世界保健機関 (WHO) の国際的な生物学的標準品 (International biological standards) の多くがこれに該当する。

臨床検査においては、検査の現場 (日常検査) では、検体を直接かつ短時間に測定する必要があるため、手間のかかる分析法を取り入れることは困難である。また、測定のお多くは自動化されており、試薬はキット化され、キットにキャリブレーション (校正用標準) が付属し、ユーザー自身が自ら標準物質を選定・調製して装置を校正する (検量線を作成する)

ことはあまりない。また、例えば血清・尿といった生体試料がそのまま分析に供され、測定法が試料の性状に合わせて設定されているため、校正に用いる標準物質として測定試料に近い、いわゆる「実試料系 (組成) 標準物質」が用いられることが多い。従って、臨床検査医学における計量計測トレーサビリティは、基本的に、最上位の純物質系標準物質から、同位体希釈質量分析法 (IDMS) などの原理的にも優れた高位の測定法を利用して「実試料系標準物質」への値付けが実施され、臨床検査試薬メーカーによる実際の臨床検査室で使用される校正物質 (キャリブレーション) への値付けへとつながっていく図1に示したようなスキームとなる。高位の測定法を設定して用いる考え方は、少なくとも 1970 年代後半には、同位体希釈質量分析法を基準法

(Definitive method) と位置付けて、それらを最高位の測定法とする考え方が提唱されている<sup>2,3)</sup>。すなわち、臨床検査医学分野においてはトレーサビリティの考え方は比較的古くから根付いていたともいえる。

このように、いくつかの異なる種類の標準物質によりトレーサビリティが構築されるのがこの分野の特徴であるともいえる。逆に言えば、この分野のトレーサビリティの構築には、さまざまな標準物質の整備が必要である。

### 3. 国際的な活動状況

#### 3.1 国際度量衡委員会物質質量諮問委員会 (CIPM/CCQM)<sup>4)</sup>

メートル条約組織の最高機関は国際度量衡総会 (CGPM) である。国際度量衡委員会 (CIPM) は国際度量衡総会の決定事項に関する代執行機関であり、また、事実上の理事機関でもある。国際度量衡委員会の下には技術分野ごとに諮問委員会が設置されており、各分野の標準に関する国際的な研究課題を検討する任務を持つ。物質質量諮問委員会 (CCQM) は、化学計測に関する諮問委員会として、以下のような課題の検討を担うため、1993年に発足した。

- ①定量的化学計測の正確さと SI トレーサビリティに関わる問題を CIPM に助言する
- ②各国の国家計量標準機関の活動を調整する
- ③不確かさの概念及び化学計測における不確かさについての理解を広め、他の国際機関と互いに尊重し協調しつつ地域又は国際水準で値の客観性を確保する、
- ④これらの活動を支援するための国際度量衡局 (BIPM) 業務計画の必要性和妥当性を審議する

CCQM が対象とする分野は、化学計測の多様性から健康関連 (臨床診断薬など)、食品 (農

薬、トキシン、飲料水など)、バイオテクノロジー (遺伝子組み換え食品、DNA プロファイリング、診断など)、環境 (水、大気、土壌、地球温暖化等)、先端材料 (半導体、合金、プラスチック)、消費材 (オイル、セメント、貴金属)、鑑識化学 (薬物、爆発物、呼気分析、DNA)、医薬品、応用化学 (純度、pH、同位体標準など) など極めて幅が広く、年々拡大する傾向にある。また、最近では、化学のみならず生物学に関連する計測を対象にすることを明確に表明している。

メートル条約に基づく「国家計量標準と国家計量標準研究所の発行する校正証明書の相互承認取り決め」(グローバル MRA (Mutual Recognition Arrangement)) では、各国の国家計量標準の同等性を確認しあい、各計量機関が発行する校正証明書を相互に受け入れることを目指した活動が展開されている。このためには、主要な量の国際比較を実施して参加機関の技術能力と測定結果の同等性を確認すること、およびその機関において品質システムが整備されていることが求められる。さらに、これらの結果は、国際度量衡局 (BIPM) の国際データベース (KCDB : Key Comparison Database) として登録し、Web 上で公開することにより国際的な活用をはかることが進められている。化学分野に関しては、CCQM において、数多くの各国標準研究所間の国際比較 (基幹比較) が行われて、データベース上で結果が公開されている。

CCQM には、無機分析 (IAWG)、電気化学 (EAWG)、ガス分析 (GAWG)、有機分析 (OAWG)、バイオ分析 (BAWG)、表面分析 (SAWG)、基幹比較及び CMC (KCWG) の作業部会 (WG) が設置されていたが、このうち、BAWG は、2015 年からは、タンパク質計測、核酸計測、細胞計測の 3 つの WG にさらに分かれて活動している。また、微生物計測に関するアドホックのグループも設置

されている。臨床検査は各国の標準研究所において重要な分野であり、有機分析 WG (OAWG) においても、血清中コレステロールやステロイドホルモン測定に関する基幹比較が実施されてきた。また、純度測定はトレーサビリティの起点という観点から重要であるため、ステロイドホルモンやアミノ酸などの生体物質の純度測定に関する基幹比較も実施された。バイオ分析 WG (BAWG) は 2001 年に創設され、核酸、タンパク質、細胞の計測についてのトレーサビリティや計測の国際同等性についての実験や議論を行い、それらは現在の 3 つの WG に引き継がれている。BAWG で最初に取り上げられたのは定量 PCR による DNA の定量であり、その後、アミノ酸分析によるタンパク質定量、フローサイトメトリーによる細胞計測などが取り上げられている。表 1 には、これまでに BAWG で取り上げられた主な国際比較をまとめた。BAWG においては、国際同等性の確認のための基幹比較よりもその前段階ともいべき試験比較が数多く実施されている状況である。

### 3.2 検査医学におけるトレーサビリティ合同委員会 (JCTLM)

検査医学における測定結果の同等性を実現には計量計測トレーサビリティの構築が不可欠である。医療計量における計量計測トレーサビリティのスキームは、すでに 2. で述べたように、その構築には、高位の標準物質 (reference material) とそれらの値付けを行う信頼性の高い参照測定法 (reference measurement procedure)、およびそれらを用いた測定を行う試験室 (reference laboratory) が必要である。そのための国際的な枠組を整えることを目的として、メートル条約の下で国際度量衡委員会 (CIPM) と国際臨床化学連合 (IFCC)、および国際試験所認定協力機構 (ILAC) の合同委員会とし

て「検査医学におけるトレーサビリティに関する合同委員会 (Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine: JCTLM)」が 2002 年に設立された。JCTLM では、高位と認められる標準物質、測定法および測定サービスをリストアップし、データベースとして Web 上 (<http://www.bipm.org/jctlm/>) で提供する活動を行っている。

高位標準物質と測定法のリストアップはほぼ 1 年に 1 回行われている。申請は標準物質生産者が行い、項目のカテゴリごとに設置されたレビューチームにおいて標準物質については ISO 15194:2009<sup>5)</sup>、測定法については ISO 15193:2009<sup>6)</sup> に基づいて審査を行っている。

登録されている標準物質の総数は 300 以上、参照測定法は 160 以上にのぼり、登録数は年々着実に増加している。代謝物や電解質、微量金属、ホルモンなどは、SI トレーサビリティが明確で、一次標準測定法をはじめとする高位の測定法の概念が確定していることもあり、標準物質、測定法とも登録されている件数が多い。一方、計量計測トレーサビリティの考え方や高位の測定方法がまだ確定していないカテゴリに関しては、まだ登録がないものもある。

標準物質のリストにおいては、純物質や標準液と実試料 (血清等) 標準物質が登録されている。異なる機関の複数の標準物質が登録されている項目も多くあり、データベースは認証項目による検索が可能である。複数の認証値を持つ標準物質は項目ごとに登録されている。標準物質の生産機関を見ると、代謝物やホルモンなど SI トレーサビリティが明確な項目では、米国国立標準技術研究所 (NIST) や EU 標準物質・計測研究所 (IRMM) をはじめ、日本、中国、英国、オーストラリアなどの計量機関が多く、一方、血液型や凝固因

表1 CCQM バイオ分析関連 WG で実施された国際比較

基幹比較		
番号	内容	実施年
CCQM-K61	定量PCR	2006-07
CCQM-K86(/P113.1)	ゲノムDNAの相対定量(遺伝子組換えとうもろこし)	2010
CCQM-K115	合成C-ペプチドの純度	2015-

試験比較		
番号	内容	実施年
CCQM-P44	定量PCR	2003
CCQM-P44.1	定量PCR	2004-05
CCQM-P53	DNAのプロファイリング	2004-05
CCQM-P54	合成オリゴヌクレオチドの分子量測定	2004
CCQM-P54.1	IDMSIによる合成オリゴヌクレオチドの定量	2006
CCQM-P55	アミノ酸分析によるペプチド定量	2006
CCQM-P55.1	アミノ酸分析によるペプチド定量	2008-11
CCQM-P58 Phase 1	ELISAにおける蛍光測定(蛍光物質)	2004-05
CCQM-P58 Phase 2	ELISAにおける蛍光測定(抗原抗体反応)	2006-07
CCQM-P58.1	EIISAにおける蛍光測定(トロポニン)	2008-11
CCQM-P59	CDによる蛋白の構造	2004-05
CCQM-P59.1	CDによる蛋白の構造	2007
CCQM-P60	DNA抽出法	2005-06
CCQM-P94	メチル化DNAの定量(ステージ1)	2006-07
CCQM-P94.1	メチル化DNAの定量(ステージ2)	2008-10
CCQM-P94.2	メチル化DNAの定量	2012-13
CCQM-P102	フローサイトメトリーによる細胞計測	2010-11
CCQM-P103	バイオマーカー計測(単一 RNA)	2008-10
CCQM-P103.1	バイオマーカー計測(multiple RNA)	2010-11
CCQM-P113	ゲノムDNAの相対定量	2007-08
CCQM-P123	固体表面の細胞計測	2013-
CCQM-P137	アミラーゼの活性測定	2015-
CCQM-P154	低濃度DNAの定量	2013-
CCQM-P155	がん細胞バイオマーカー計測	2014-
CCQM-P156	細胞計数	2015-

子はほとんどが英国生物製剤基準管理研究所 (NIBSC) のものである。日本からは、検査医学標準物質機構のグルコース、コレステロールや電解質などの血清標準物質、酵素標準物質、NMIJ の代謝物、脂質やステロイドホルモンなどの高純度物質や、血清コルチゾールなどが登録されている。

参照測定法としては、主に血清等の測定法が文献とともに記載されている。ホルモンや代謝物などでは主に同位体希釈質量分析法 (IDMS) であるが、IDMS が適用できない例えば LDL、HDL-コレステロールやビリルビンでは、それぞれに応じて定められた測定法が登録されている。また、C-ペプチドなどのタンパク質 (ペプチド) についての IDMS も登録され始めた。

検査医学において計量計測トレーサビリティの必要性については多くの人の理解を得られつつあるが、実際の構築においては、最高位の標準供給を担う計量機関、標準物質生産機関、医療関係者や医療機関、検査機関、IVD 企業や規制当局の密接な連携が不可欠である。JCTLM の活動はこのような視点で関係者との合同会議を持ちながら運営されている。今後も、高位測定法や標準物質についての議論が継続され、技術開発の進展による新たな高位測定技術の導入についても JCTLM において国際的な合意形成が行われていくものと考えられる。

### 3.3 国際標準化機構 (ISO)

ISO においては TC212 が臨床検査と体外診断システムについての技術委員会であり、4 つのワーキンググループが設置されている。TC212 では、臨床検査や体外診断システムに関する適合性評価やリファレンスシステムについての規格策定も行っており、上述の ISO 17511<sup>1)</sup>、ISO 15193<sup>6)</sup>、ISO 15194<sup>5)</sup> など、計量計測トレーサビリティや標準物質、高位

の測定法についてこの分野特有の性質や注意点を考慮した規格を定めている。また、ISO 15189<sup>7)</sup> や ISO 15195<sup>8)</sup> は臨床検査室やリファレンスラボの品質マネジメントシステムに関する規格であり、このうち ISO 15189 への適合性評価については、国内においては日本適合性認定協会 (JAB) が認定機関となっており、各臨床検査室の認定を行っている。

## 4. 産総研計量標準総合センターにおける取り組み

### 4.1 NMIJ 認証標準物質の開発

我が国においては、平成 15 年に日本学会会議が標準研究連絡委員会報告として「バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の整備一次世代のニーズおよび中長期技術開発を目指した方針」<sup>9)</sup> をまとめて、この分野の標準物質整備への取り組みについて提言を行った。さらに、すでに述べた CCQM や JCTLM などの国際的な動向を踏まえて、NMIJ においてはバイオメディカル標準研究室を設置し、臨床検査やバイオ分析分野の標準物質開発を行っている。

NMIJ においては、臨床検査の多様な項目のうち、SI トレーサビリティが確保できる検査項目 (すなわち、物質の量として明確に定義できる項目) について、最上位または上位の標準物質を整備することを基本方針としている。表 2 に 2015 年 12 月時点で NMIJ から供給される標準物質のリストを示すが、コルチゾール分析用血清標準物質を除き、純物質または単純な組成の標準液である。4.2 以降には、それぞれの標準物質の具体的な開発の内容を簡単に紹介する。

標準物質の開発においては、目的に合致した原料の選定 (調製)・小分け、均質性試験、安定性試験、特性値の決定、認証といったプロセスを経て認証標準物質とする。NMIJ 認証標準物質の開発にあたっては、標準物質生

表2 産総研計量標準総合センターから供給される臨床検査・バイオ分析関連の標準物質

標準物質番号	標準物質名	認証値	内容量
代謝物・脂質関連純物質標準物質			
NMIJ CRM 6001-a	コレステロール	純度:0.999 ± 0.001 (kg/kg)	1 g
NMIJ CRM 6005-a	クレアチニン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	2 g
NMIJ CRM 6006-a	尿素	純度:0.999 ± 0.001 (kg/kg)	10 g
NMIJ CRM 6008-a	尿酸	純度:0.996 ± 0.003 (kg/kg)	2 g
NMIJ CRM 6009-a	トリオレイン	純度:0.994 ± 0.003 (kg/kg) トリグリセリド純度:1.000 ± 0.002 (kg/kg)	250 mg
ステロイドホルモン類純物質標準物質			
NMIJ CRM 6007-a	ヒドロコルチゾン	純度:0.993 ± 0.002 (kg/kg)	200 mg
NMIJ CRM 6002-a	テストステロン	純度:0.9984 ± 0.0015 (kg/kg)	300 mg
NMIJ CRM 6003-a	プロゲステロン	純度:0.993 ± 0.003 (kg/kg)	300 mg
NMIJ CRM 6004-a	17β-エストラジオール	純度:0.984 ± 0.003 (kg/kg)	300 mg
アミノ酸純物質標準物質			
NMIJ CRM 6011-a	L-アラニン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6012-a	L-ロイシン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6013-a	L-イソロイシン	純度:0.997 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6014-a	L-フェニルアラニン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6015-a	L-バリン	純度:0.998 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6016-a	L-プロリン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6017-a	L-アルギニン	純度:0.998 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6018-a	L-リシン塩酸塩	純度:0.998 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6019-a	L-チロシン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6020-a	L-トレオニン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6021-a	L-セリン	純度:0.991 ± 0.002 (kg/kg) 光学純度を考慮しない純度:0.998 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6022-a	グリシン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6023-a	L-メチオニン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6024-a	L-ヒスチジン	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg



NMIJ CRM 6025-a	L-シスチン	純度:0.998 ± 0.003 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6026-a	L-グルタミン酸	純度:0.998 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
NMIJ CRM 6027-a	L-アスパラギン酸	純度:0.999 ± 0.002 (kg/kg)	500 mg
血清標準物質			
NMIJ CRM 6401-b	コルチゾール分析用ヒト血清(4濃度レベル)	濃度: レベル1 21.0 ± 0.6(μg/L)	各0.5 mL (4本セット)
		濃度: レベル2 48.3 ± 1.1(μg/L)	
		濃度: レベル3 91.4 ± 2.2(μg/L)	
		濃度: レベル4 188.8 ± 4.4(μg/L)	
タンパク質・ペプチド			
NMIJ CRM 6201-b	C反応性蛋白溶液	濃度:40.0 ± 1.6 (μmol/kg)	2 mL
NMIJ CRM 6202-a	ヒト血清アルブミン	質量濃度:74.3 ± 2.1 (g/L)	
NMIJ CRM 6901-a	C-ペプチド	質量濃度*: C-ペプチド:100 ± 5 (mg/L) 質量濃度*: C-ペプチド類:102 ± 5 (mg/L) *)認証書記載の方法で調製した溶液の濃度	(凍結乾燥品)1 mLの水で溶解
核酸			
NMIJ CRM 6204-a	定量解析用リボ核酸(RNA)水溶液	Sample 1 (RNA500-A) 総RNA濃度:30.6 ± 3.1 (ng/μL)	各300 μL (5本セット)
		Sample 2 (RNA500-B) 総RNA濃度:27.3 ± 2.4 (ng/μL)	
		Sample 3 (RNA500-C) 総RNA濃度:32.4 ± 3.2 (ng/μL)	
		Sample 4 (RNA1000-A) 総RNA濃度:58.3 ± 4.9 (ng/μL)	
		Sample 5 (RNA1000-B) 総RNA濃度:59.5 ± 5.3 (ng/μL)	

産のための国際的な規格である、JIS Q0035:2008 (ISO Guide 35:2006)<sup>10)</sup>に従うとともに、JIS Q0034:2012 (ISO Guide 34:2009)<sup>11)</sup>に基づく品質システムを整備し、運用している。

## 4.2 純物質標準物質

### 4.2.1 脂質関連

脂質関連では、コレステロールとトリオレイン標準物質を供給している。コレステロール標準物質は、NMIJとして最初に供給開始した臨床検査用標準物質である。通常のコレ

ステロール試薬は類似のステロイドを多く含む場合が多く、測定試薬によってそれらに対する反応性が異なる。そこで、本標準物質の開発においては、高純度なコレステロールを得るために、臭素化反応を行って類似ステロイドの除去を行った。それでも、数種類のコレステロールの類縁化合物が含有されているが、ほぼすべての不純物化合物を同定し、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) や高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて定量している。純度決定は、一次標準測定法の一つである凝固点降下法によって行

っている。

トリオレインは、中性脂肪の一つであり、国内においては、日本臨床化学会の勧告法<sup>12)</sup>において基準とされているものの、これまで認証標準物質は供給されていなかった。そこで、極めて純度の高いトリオレインを原料として、本標準物質開発を行っている。中性脂肪の測定においては、1分子のグリセロールに種類を問わず脂肪酸が3分子エステル結合したトリグリセリドを測定するため、中性脂肪の測定時に必要な「トリグリセリドとして」の純度と、不純物として含まれるオレイン酸以外の脂肪酸について評価を行って決定した「トリオレイン」としての純度の2つの値を認証値とした形で供給している。

#### 4.2.2 アミノ酸

アミノ酸は、基本的な生体物質であり、医療、食品、生化学など種々の分野で測定される。タンパク質やペプチドの定量的な評価にも不可欠であり、特に近年は、タンパク質やペプチドの標準物質の濃度決定にも利用されている。また、臨床検査分野においては生体液中のアミノ酸濃度測定の重要性が増しつつあることから、NMIJ においてはタンパク質加水分解アミノ酸 17 種類について純物質標準物質の開発を行った<sup>13)</sup>。

アミノ酸標準物質においては、国内のアミノ酸製造メーカーより提供された高純度アミノ酸を用い、これらをアルゴン雰囲気下で小分け、瓶詰めし、アルミニウムラミネート袋に封入したものを使用している。なお、一部の吸湿性の高いアミノ酸については、小分け前に乾燥させ、乾燥雰囲気下で瓶詰めを行っている。認証標準物質として供給している 17 種類のアミノ酸に関しては、低湿度雰囲気における水分値の変動は少ないことを確認しており、開封直後には、特に乾燥等を行うこと

なく使用することが可能である。ただし、湿度の高い雰囲気では容易に吸湿するアミノ酸もあることから、開封や取り扱いの雰囲気には注意が必要である。

純度決定において、予想しない不純物成分を見落とす可能性を小さくするため、可能であれば、純度に近い値が得られる方法をできるだけ採用する方針にしている。アミノ酸は窒素化合物であり、弱い塩基性化合物であることから、これに該当する方法として窒素分析法(ケルダール法)と非水滴定法を用いた。一方、これらの方法では、特に類似の構造を有する不純物は区別することができないことから、主として HPLC を用いてこれらの不純物に関する評価を行った。アミノ酸は、種類によって性質が大きく異なり、含まれる不純物も異なるが、各アミノ酸中の検出された不純物をみると類似の構造のアミノ酸がわずかに含まれているケースがみられる。液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS)や市販の標準液の分析結果などと比較するなどして定性できたアミノ酸については、イオン交換カラムを用いるアミノ酸分析法などを利用して定量を行い<sup>14)</sup>、また、類似の構造であることが示唆されるものの、同定に至らなかった不純物が含まれる場合には、化合物間の感度差を考慮するなどして、不純物濃度の見積もりを行った。図2には値付けのスキームと計量計測トレーサビリティをまとめたものを示す。

さらに、グリシンを除き、アミノ酸には光学異性体が存在し、本標準物質の原料はいずれも L 体である。そこで、D 体についての評価も行い、L 体アミノ酸の純度と、光学異性体を考慮しない場合のアミノ酸純度の2つを認証値としている。これは、多くの分析においては、光学異性体まで区別しないことを考慮したものである。但し、実際には D-体の寄

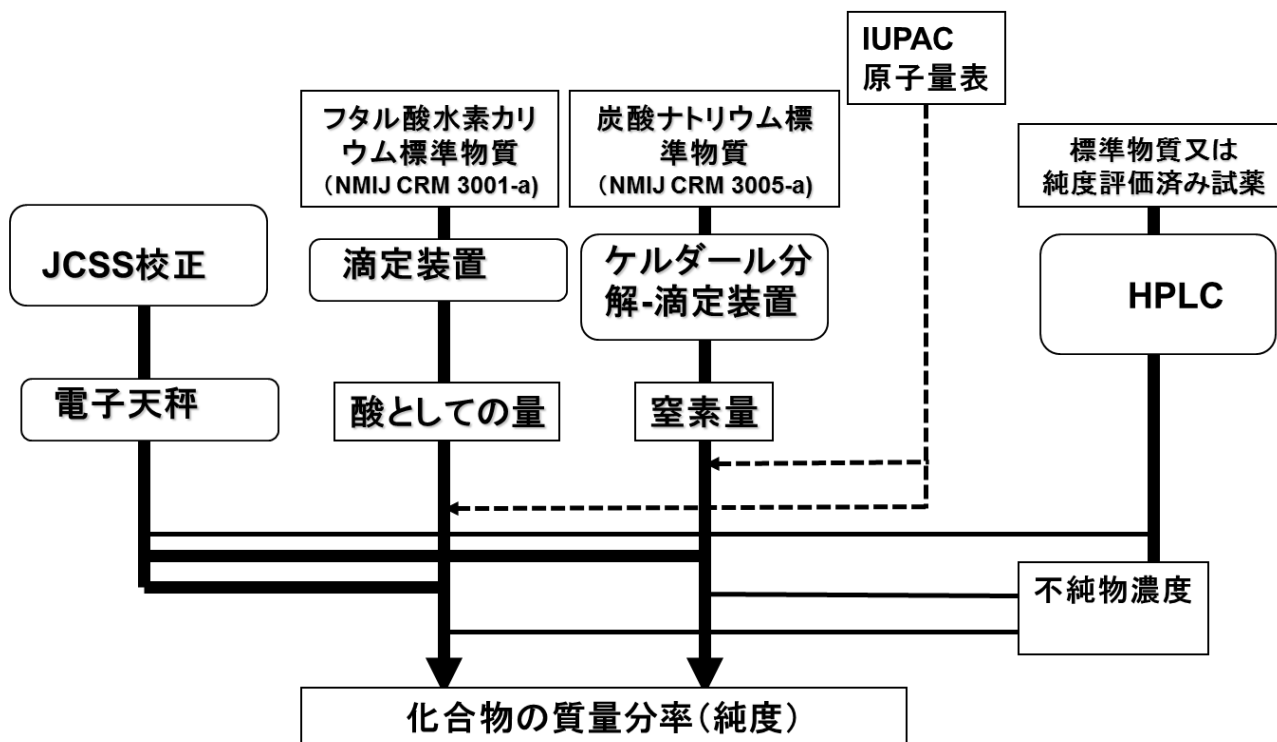


図2 アミノ酸標準物質の開発における値付けのスキーム

与は小さく、L-セリンを除き、2つの認証値は同じ数値となっている。

#### 4.2.3 窒素含有代謝物

クレアチニンと尿素は、いずれも腎臓機能のマーカーとして臨床検査の基本的な項目である。純度の決定法は、アミノ酸で用いた方法と同様であり、非水滴定法と窒素定量法を用いた測定結果から、HPLCにより定量された類似不純物を差し引いている<sup>15)</sup>。

尿酸は痛風のマーカーであるが、弱い酸であることから滴定法（逆滴定法）と、窒素定量法を利用した純度決定を行っている。

#### 4.2.4 ステロイドホルモン

ステロイドホルモンは生殖腺や副腎においてコレステロールから生合成され、性ホルモン、副腎皮質ホルモンとして様々な生理作用にかかわる重要な物質であり、臨床検査にお

ける重要度も増しつつある。NMIJでは、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、エストラジオール、プロゲステロン、テストステロンの4物質を純物質として供給している。値付け（純度測定）においては、不純物を定量する差数法によるほか、物質によって示差走査熱量計(DSC)による凝固点降下法や核磁気共鳴(NMR)法も利用して純度を決定している。ステロイドホルモン類においては類似構造の不純物が多数含まれていることが多いため、それらの不純物を可能な限り同定して値付けを行っている。

このうち、副腎皮質ホルモンの一つであるコルチゾールは生体機能の調節にかかわる重要なホルモンであると同時に、ストレスを受けた際に分泌されることでも知られている。熱分解性があり、特徴的な官能基を持たないため、いわゆる「一次標準測定法」による直接の純度決定が困難な物質であった。また、

試薬レベルのコルチゾールは、低濃度ではあるものの多種類の類似物質を含むことから、標準物質開発においては、再結晶により、精製原料のうちのかかなりの不純物を取り除いた。取り除くことができなかつた不純物については、LC/MSによる分子量の推定や購入可能な標品との比較などをもとに含まれる不純物の同定を行い、残留溶媒（エタノール）、水分等を含めた不純物の測定結果を基に、純度の算出を行った。

### 4.3 血清標準物質

血清コルチゾール測定の計量学的トレーサビリティにおいては、図1に従えば、純度が決定されたコルチゾール標準物質（4.2.4）が最上位に位置し、これを校正用標準物質として一次標準測定法である同位体希釈質量分析法(IDMS)により、実試料標準物質としての性能を有した血清試料の血清標準物質に値付けする。これを試薬キットメーカーの社内標準測定操作法での校正に用い、最終的に試薬キットの製品校正物質（キャリブレーター）の値付けを行う。すなわち、最上位の純物質標準物質だけでは日常検査法に用いられる試薬キットまでつながるトレーサビリティを構築できないことになる。

一部の疾病の診断においては低濃度の血清コルチゾール値が重要であり、診断基準の見直しに伴い血清コルチゾール測定値の信頼性確保の要望がなされていたことから、NMIJではコルチゾール分析用ヒト血清標準物質（4濃度レベル）の開発を行った。開発した標準物質は約20 µg/Lから200 µg/Lの濃度範囲の4種類の血清試料であり、低濃度域のコルチゾール分析用血清標準物質開発の要望に応えるため、活性炭吸着法で処理した血清と未処理の血清を適量ずつ混和することによりコルチゾール濃度を調整した血清試料を調製して用いた。NMIJで開発したコルチゾール

純物質標準物質を校正用標準として用い、LC/MSを用いるIDMSを適用して値付けを実施した。LC/MS測定においては、固相抽出からLC/MS測定までをオンライン化して自動化するとともに、タンデム質量分析法を用いることにより、選択性の高い測定を行った<sup>16)</sup>。なお、GC/MSを用いたIDMS<sup>17)</sup>での測定結果との比較も実施し、値の信頼性を確保した。

### 4.4 タンパク質・ペプチド

タンパク質やペプチドは種々のマーカーやホルモンとして臨床検査においても多く測定されていることから、関連の標準物質の開発が必要とされている。そのためには、低分子化合物と同様に、タンパク質やペプチドの純度又は濃度を決定する必要がある。しかし、タンパク質は結晶化が困難である場合も多い上、秤量によって正確な濃度既知の標準液を調製するには、タンパク質結晶中に含まれる水分や塩濃度が問題となる。そこで、構成成分であるアミノ酸に着目し、タンパク質の加水分解により生ずるアミノ酸を定量することにより、溶液試料中のタンパク質濃度を直接決定している。正確な濃度決定のためには完全にアミノ酸に加水分解されることが必要であるため、加水分解条件については目的タンパク質ごとに詳細に検討を行ったり、気相加水分解やマイクロ波加熱加水分解などの複数の装置を用いたりしている。また、安定同位体で標識されたアミノ酸を使用する同位体希釈質量分析法を適用するとともに、分解などの影響を受けにくく、定量に適したアミノ酸を選定することで、信頼性の高いタンパク質定量法を確立している<sup>18,19)</sup>。

炎症マーカーとして測定されるC反応性蛋白は、5量体構造を有するタンパク質であり単量体は206のアミノ酸から構成される。標準物質の開発においては、候補品としては、オリエンタル酵母工業製組換え型ヒトC反応

性蛋白緩衝溶液<sup>20)</sup>を選定した。この製品は、天然型と同等の反応性を持ち、遺伝子組換えによる製品であるため不純物の混入が少なく、天然物と比較したロットの安定性、安全性、種特異性などの点からも優れている。C 反応性蛋白濃度の決定には、2 種類のアミノ酸分析法を用いた<sup>21)</sup>。

C-ペプチドは 31 アミノ酸からなるペプチドであるが、インスリンが合成される前段階の物質（プロインスリン）が、分解されてインスリンが生成する際に副生される物質であり、インスリン分泌のマーカーである。この C-ペプチド標準物質開発においては、ペプチド合成により製造された高純度 C-ペプチドを用い、凍結乾燥の形態とした。ユーザーは、認証書での記載にしたがって、一定量の水を加えて溶液として使用する。濃度の決定は、上述の通りアミノ酸分析によるが、わずかに含まれている構造変換体（脱アミド体やピログルタミル化体）については、主に HPLC を用いて含有率を算出し、C-ペプチド（構造変換体を含めないもの）と C-ペプチド類（構造変換体を含めたもの）という 2 つの認証値を付与した<sup>22)</sup>。

さらに、平成 26 年度にはヒト血清アルブミン溶液の標準物質整備を行った。

#### 4.5 核酸

デオキシリボ核酸やリボ核酸といった核酸分子は、遺伝情報をつかさどり、タンパク質の合成に関与するなど生体内における重要な分子である。近年、核酸計測は、研究における利用のみならず、遺伝子組換え食品の表示や臨床検査におけるウィルス検査や、がんの検査やバイオマーカーとしての遺伝子発現解析など、身近な検査としての利用の広がりにつれて、標準化や標準物質の導入が必要とされている。

核酸については配列、長さ、濃度など種々

の特性があるが、高分子である核酸分子については、どの特性に関しても評価の手法が十分確立されているとは言い難い。核酸濃度については、通常は吸光光度法などがよく用いられているが、トレーサビリティが確保されている方法とは言えない。また、たとえば「配列」のような大きさを持たない特性についての計量的な観点からの議論は、今後の課題となっている。

このような状況ではあるが、NMIJ においては「総核酸濃度」に着目した核酸の定量用 RNA と DNA を開発した。これらの標準物質には、自然界に存在する既知のゲノム配列などとの類似性が低い人工的な塩基配列として設計された配列を持つ DNA や RNA を用いた。このことにより、定量分析時にスパイクイン標準として利用されることを想定している。配列については、シーケンスにより確認を行っており、またゲル電気泳動や想定される不純物の評価などを行い、ほぼ単一の核酸分子と言えることを確認している。核酸濃度の値付けには、核酸の構成成分であるモノマーを利用した同位体希釈質量分析法によるヌクレオチド測定<sup>23)</sup>と、誘導結合プラズマ質量分析法による核酸分子内りん測定<sup>24)</sup>の二つの測定法を開発して適用し、SI トレーサブルな濃度決定を行った。

#### 4.6 今後の計画

経済産業省において公開されている整備計画<sup>24)</sup>においては、今後、低濃度ステロイドホルモン分析用血清標準物質、インスリン、腫瘍マーカーなどが計画されており、この計画は毎年更新されることになっている。また、特に生体高分子に関する標準物質開発は始まったばかりであり、複雑な生体分子の評価・分析ができるよう分析技術の開発をさらに行っていく必要がある。

## 5. おわりに

ガス成分や金属元素などから、種々の有機化合物、さらには生体高分子と標準物質が必要とされる対象は測定分野とともに複雑なものへと拡大している。産業活動や健康で安全な生活を支えるものとして標準物質の整備に終わりはなく、分析値の信頼性確保を支える基盤として、今後も地道にかつ着実に整備を進めていく必要がある。同時に、これらの標準物質には計量学的な要求事項だけではなく、利用される分野での必要事項との両者を満足させることが必要であり、また、利用を進め、役立てていくためには、日常の分析にかかわる人との協力が欠かせない。臨床検査における計量計測トレーサビリティ構築においては、いくつかの種類標準物質が必要とされ、計量機関や試薬の製造メーカ、臨床検査室など臨床検査にかかわる様々な機関や人々の役割が明確化されている。他の分野と比較すると特異なものであるようにも思えるが、計量計測トレーサビリティは関係する人々の協力のもとに構築されることはどの分野にも共通である。すなわち、今後、さまざまな分野において、計量標準分野と関連応用分野の関係者ならびに関係機関との密接かつ有機的な連携のもとに、標準整備やトレーサビリティの構築を推進していくことがより一層求められているといえる。

### 付記

NMIJ CRM の内容や最新の情報は、NMIJ のウェブサイト <https://www.nmij.jp/service/C/> で知ることができる。また、標準物質のニーズ調査については、ウェブサイト <https://www.nmij.jp/request/2015/> をご参照ください。

### 参考文献

1) ISO 17511:2003 In vitro diagnostic

medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.

2) Cali JP, Rationale for Reference methods in clinical chemistry, *Pure & Appl. Chem.*, 45, 63-68 (1976).

3) Tietz NW, A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry, *Clin. Chem.*, 25, 833-839 (1979).

4) メートル条約に基づく組織と活動のあらまし(2015年2月5日) 独立行政法人 産業技術総合研究所 計量標準管理センター 国際計量室

<https://www.nmij.jp/~imco/cgi-bin/event/index.cgi?id=1333428544>

5) ISO 15194:2009 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation

6) ISO 15193:2009 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Requirements for content and presentation of reference measurement procedures

7) ISO 15189:2012 Medical laboratories -- Requirements for quality and competence

8) ISO 15195:2003 Laboratory medicine -- Requirements for reference measurement laboratories

9) 標準研究連絡委員会報告「バイオ医薬品及び人の健康に関する標準物質の整備一次世代のニーズおよび中長期技術開発を

目指した方針一]

<http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/18youshi/1803.html>

- 10) JIS Q0035:2008 (ISO Guide 35:2006) 標準物質—認証のための一般的及び統計的な原則
- 11) JIS Q0034:2012 (ISO Guide 34:2009) 標準物質生産者の能力に関する一般要求事項
- 12) 日本臨床化学会試薬専門委員会 血清中の中性脂肪濃度測定 of 勧告法、臨床化学 25 : 39-51 (1996) .
- 13) Kato M, Yamazaki T, Kato H, Eyama S, Goto M., Yoshioka M., Takatsu A: Development of high-purity certified reference materials for 17 proteinogenic amino acids by the traceable titration methods, Anal. Sci., 31, 805-814(2015).
- 14) Kato M, Yamazaki T, Goto M., Yoshioka M., Kato H, Takatsu A: Comparison of three amino acid analysis methods and their application to the amino acid impurity analysis for the development of high purity amino acid certified reference materials, Accred. Qual. Assure., 18, 481-489 (2013).
- 15) Takatsu A, Eyama S, Saeki M: Preparation and certification of creatinine and urea reference materials with certified purity as a traceability source in clinical chemical measurements. Accred. Qual. Assure., 13, 409-413 (2008).
- 16) Kawaguchi M, Eyama S, Takatsu A: Automated isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry with on-line dilution and solid phase extraction for the measurement of cortisol in human serum sample, J. Pharm. Biomed. Anal., 96, 220-223 (2014).
- 17) Kawaguchi M, Takatsu A: Development of candidate reference measurement procedure for analysis of cortisol in human serum sample by isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry, Anal. Sci., 25, 989-992 (2009).
- 18) Kato M, Kato H, Eyama S, Takatsu A: Application of amino acid analysis using hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with isotope dilution mass spectrometry for peptide and protein quantification; J. Chromatogr. B, 877, 3059-3064 (2009).
- 19) Kinumi T, Ichikawa R, Arimoto H, Takatsu A: Traceable amino acid analysis of protein and peptide by isotope-dilution mass spectrometry using pre-column derivatization reagent, Anal. Sci., 26, 1007-1010 (2010).
- 20) 松尾 雄志, 田中 俊夫, 影井 道雄: 組換えヒトCRPの生産と臨床検査への応用、臨床病理, 50, 13-19 (2002).
- 21) Kato M, Kinumi T, Yoshioka M, Goto M, Fujii S, Takatsu A: Development of C-reactive protein certified reference material NMIJ CRM 6201-b : Optimization of a hydrolysis process to improve the accuracy of amino acid analysis, Anal. Bioanal. Chem., 407, 3137-3146(2015).
- 22) Kinumi T, Goto M, Eyama S, Kato M, Kasama K, Takatsu A: Development of SI-traceable C-peptide certified reference material NMIJ CMR 6901-a using isotope-dilution mass spectrometry-based amino acid analysis. Anal. Bioanal. Chem., 404,

13-21 (2012).

- 23) Kinumi T, Narukawa T, Fujii S, Eyama S, Saeki M, Takatsu A: Quantification of oligonucleotide containing sequence failure product: comparison of isotope dilution mass spectrometry with other quantification methods, Eur. J. Mass Spectrom., 15, 399-407 (2009).
- 24) [http://www.meti.go.jp/policy/economy/hyojun/techno\\_infra/k-portal-index.html](http://www.meti.go.jp/policy/economy/hyojun/techno_infra/k-portal-index.html)

本稿は、一般社団法人日本環境測定分析協会が発行する「環境と測定技術 / Vol.43 No.1 2016」から許可を得て転載したものです。内容は、2015年ごろ(原稿作成時期)のものであり、内容を変更せずに会報用に編集して掲載したものです。転載について快諾下さった一般社団法人日本環境測定分析協会及び執筆者に感謝いたします。

- ・ 所属：国立研究開発法人産業技術総合研究所物質計測標準研究部門
- ・ 名前：高津章子
- ・ 連絡先：TEL 029-861-4349、  
FAX 029-861-4137、  
E-mail kiko-takatsu@aist.go.jp
- ・ 経歴：2001年より産業技術総合研究所において環境標準物質をはじめとする標準物質開発に従事。現在は、臨床検査やバイオ分析のための標準物質の開発を担当。専門は分析化学。



# 国際単位系のこれまでと将来の改定

国立研究開発法人産業技術総合研究所  
計量標準総合センター 計量標準普及センター 計量標準調査室  
清水 由隆

## 1. はじめに

国際単位系 (SI) のいくつかの基本単位について、定義が改定されようとしていることを皆さんご存知でしょうか。本稿では、国際単位系及び今後予定されている 4 つの SI 基本単位の定義改定について簡単にご紹介いたします。なお、本稿は国立研究開発法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター (NMIJ) のホームページ内の特設ページ<sup>1)</sup>あるいはそのリンク先で紹介されている内容を簡単にまとめたものです。本稿は、現時点での特設ページの内容に基づいておりますが、最新情報をお伝えするために今後も順次拡充していく予定ですので、詳細な情報が知りたい方はぜひ特設ページをご確認ください。

## 2. 国際単位系について

日常生活でも様々な量を取り扱うこととなりますが、その量の値は一般に数字と単位の積として表されます。この単位は、単にその量の基準となる特別な例のことであり、数字は「単位」に対する「量の値」の比を表しています。そのため、例えば同じ 1 時間であっても  $1 \text{ h} = 60 \text{ min} = 3\,600 \text{ s}$  と表現できるように、ある量について異なる単位で表現することが可能です。ただし、ある量を表現する際には、誰もがたやすく用いることができ、時間や場所によらず一定であり、高い精度で容易に実現できるように単位は選定されなければなりません。<sup>2)</sup>

国際単位系は科学・技術・通商・安全など

の計測にかかわる諸問題の国際的な円滑化を進めるために確立されました。国際単位系のようにひとつの単位系を確立するためには、各量を関係付ける一連の関係式を含め、量の体系を最初に構築することが必要となります。<sup>2,3)</sup>

今日の SI に至るまでの各歴史的段階での主要な事項の要約を、NMIJ のウェブページから引用します。<sup>3)</sup>

- フランス革命の時代における十進法によるメートル法の創設, 引き続き 1799 年 6 月 22 日付けでのメートルとキログラム原器の国立公文書館への保管。
- 物理学者達の推奨を受けた英国科学振興協会(BASS)による、物理学における一貫性のある単位系として、天文学から定義される秒を合わせた  $\text{cm}$ ,  $\text{g}$ ,  $\text{s}$  による三元系単位系としての CGS 単位系とそれら単位の 10 進の倍量及び分量を与えるマイクロからメガまでの接頭語の導入に関する提案。
- 第 1 回 CGPM(1889)による CGS 単位系と同様の  $\text{m}$ ,  $\text{kg}$ ,  $\text{s}$  を基本単位とする力学系の三元 MKS 単位系の提示。
- ジオルジ(Giorgi)(1901)による、アンペア又はオームのような第四の電気系単位を基本単位に加えた一貫性のある有理化四元系単位系の提案。
- CIPM(1946)によるメートル, キログラム, 秒及びアンペアに基づいた四元系単位系(MKSA 単位系)の承認。

●第 10 回 CGPM(1954)による長さ (メートル), 質量 (キログラム), 時間 (秒), 電流 (アンペア), 熱力学温度 (ケルビン), 光度 (カンデラ) に基づいた六元系国際単位系の採択。

●第 14 回 CGPM(1971)に国際純正・応用化学連合 (IUPAC) の要請に基づいて, 物理化学分野への対応を図るため導入した物質の単位 “モル” の基本単位への追加。

上記のような変遷を経て, 七元系による今日の SI の骨格が定まりました。

SI が今日のように広い支持を得るに至ったと考えられる特長についても, 同ウェブページから引用します。<sup>3)</sup>

- (1) 各分野の基礎となる合理的で信頼度の高い実現性 (再現性) をもつ SI 基本単位が選ばれている。
- (2) 組立量の単位 (組立単位) が基本単位の乗除だけで組み立てられる一貫性のある単位系 (例外的に, セルシウス温度の単位セルシウス度 °C は組立単位に位置づけられている) で, 各量の単位相互の換算関係に数係数が入り込まず簡明である。
- (3) 多数定義される SI 組立単位の中で, 22 個の単位に固有の名称とその独自の記号を与えている。
- (4) SI 単位の  $10^{-24}$  から  $10^{24}$  までの大きさの分量・倍量単位を表すための 20 個の SI 接頭語を導入し, 実用上手頃な大きさの単位を作ることができる。

### 3. 現在の SI 基本単位の定義における課題

国際単位系では, 基本単位と呼ばれる 7 つの単位によって単位系を定義し, そのほかすべての量の単位を組立単位と呼ばれる基本単位のべき乗の積として定義しています。国際単位系を定義するために用いられる基本単位

に対応する基本量は長さ、質量、時間、電流、熱力学温度、物質の単位であるモルの定義には質量の単位であるキログラムが用いられています。

表 1 に示したように, これらの基本単位の定義は物理定数または物質定数に基づくものがほとんどですが, 唯一質量だけは国際キログラム原器という人工物で現在も定義されています。これらの SI 基本単位の定義は特定の物理定数あるいは (国際キログラム原器を物質と考えれば) 物質固有の性質を定義しているとも考えられます。SI 基本単位がどのような量を定義しているかを表 2 に示します。定義が定められた当時では最良の測定法の実情を反映していたとしても, 日々の研究開発の積み重ねにより, より正確な単位が実現できるようになった場合にはその定義も改定されてきました。その定義の改定の中で特に意識されてきたのが, 自然界に由来する不変の標準を採用することです。決して変わることのない物理定数や物質定数に基づいて定義することで計量単位の長期的不変性が確保されます。その一例としてはメートルの定義が挙げられます。国際キログラム原器と同様にかつては長さの単位の定義に用いられてきたメートル原器は 1960 年に廃止され, 物理現象に基づく定義に改定されました。<sup>1,2,4)</sup>

SI の基本単位の定義が最後に改定されたのは 1983 年のことであり, 計測技術の向上などにより現状の定義では精度の向上が見込めない, そもそも定義通りにその単位が実現されていないといった課題があることが明らかとなっています。<sup>4)</sup> その実例として, キログラム, アンペア及びケルビンにおける課題

を紹介します。

#### (1) キログラム

キログラムは、国際キログラム原器と呼ばれる白金イリジウム合金製の分銅の質量により定義されていますが、表面汚染の影響などにより製造されてからの100年ほどの間に質量が変動してきたと考えられています。そのため、国際キログラム原器による定義の長期的な安定性は、相対値として $5.0 \times 10^{-8}$ の変動幅を有すると考えられています。<sup>5)</sup>

#### (2) アンペア

アンペアは、実際にはジョセフソン効果電圧標準と量子ホール効果抵抗標準によりそれぞれから実現される「ボルト」と「オーム」の2つを用いた組み立て量として「アンペア」が導かれています。現実的には電圧と抵抗から電流を実現する方が不確かさが小さく、アンペアはSIの基本単位であるにもかかわらず、定義のとおりを実現されていません。<sup>6)</sup>

#### (3) ケルビン

ケルビンは水の三重点により定義されていますが、この水の三重点は物質固有の性質ではありますが、水の純度や同位体組成によってその三重点は変動します。<sup>7)</sup>

国際キログラム原器といった人工器物に依存するキログラムやそのキログラムに依存した定義を持つモル、水という物質に固有の量で定義されていますが実際には水の純度や同位体組成比に依存して変動するケルビン及び、定義に基づいた実現がなされていないアンペアについては、それらの課題を解決するために定義の改定が予定されています。<sup>1,8,9)</sup>

### 4. SI 定義改定の概要

7つのSI基本単位のうち定義の改定が予定されているのは、キログラム、ケルビン、ア

ンペア、そしてモルの4つのSI基本単位です。これらの単位の新しい定義は、現在、長さの単位であるメートルが真空中の光の速さで定義されているのと同様に、すべて物理定数または物質定数に基づくものになります。

<sup>1,8,9)</sup> 2011年に開催された第24回CGPMにおいて示された定義改定に向けた方針を表3に示します。<sup>10)</sup>また、改定後の定義と物理定数または物質定数の関係については、国際度量衡局のウェブページ<sup>8)</sup>においてその関係が分かりやすく示された図がロゴ(図1)として公開されています。

改定後の定義に用いられる物理定数の値は科学技術データ委員会(CODATA: Committee on Data for Science and Technology)の基礎物理定数作業部会において各国の計量標準研究機関などからの報告値をもとにして調整されます。2017年10月に公表されたCODATA 2017の調整値とSIの定義改定のための値を表4に示します。<sup>11)</sup>改定後の定義に用いられる物理定数と現在の各単位の定義とは無関係であるため、CODATAに示されている物理定数の調整値には不確かさが付与されています。



図1 SI基本単位とその定義改定後の定義に用いられる物理定数または物質定数

表1 現在の SI 基本単位の定義<sup>2)</sup>

基本量	基本単位	記号	定義
長さ	メートル	m	メートルは、1秒の299 792 458分の1の時間に光が真空中を伝わる行程の長さである。
質量	キログラム	kg	キログラムは質量の単位であって、単位の大きさは国際キログラム原器の質量に等しい。
時間	秒	s	秒は、セシウム133の原子の基底状態の二つの超微細構造準位の間遷移に対応する放射の周期の9 191 631 770倍の継続時間である。 補則：この定義は温度0 Kのもとで静止した状態にあるセシウム原子に基準を置いている。
電流	アンペア	A	アンペアは、真空中に1メートルの間隔で平行に配置された無限に小さい円形断面積を有する無限に長い日本の直線状導体のそれぞれを流れ、これらの導体の長さ1メートルにつき $2 \times 10^{-7}$ ニュートンの力を及ぼし合う一定の電流である。
熱力学温度	ケルビン	K	熱力学温度の単位、ケルビンは、水の三重点の熱力学温度の1/273.16である。 補則：この定義は下記の物質量の比により厳密に定義された同位体組成を持つ水に関するものである：1モルの $^1\text{H}$ あたり0.000 155 76モルの $^2\text{H}$ 、1モルの $^{16}\text{O}$ あたり0.000 379 9モルの $^{17}\text{O}$ 、および1モルの $^{16}\text{O}$ あたり0.002 005 2モルの $^{18}\text{O}$ 。
物質量	モル	mol	1. モルは、0.012キログラムの炭素12の中に存在する原子の数に等しい数の要素粒子を含む系の物質量である。 2. モルを用いるとき、要素粒子が指定されなければならないが、それは原子、分子、イオン、電子、その他の粒子又はこの種の粒子の特定の集合体であってよい。 補則：この定義の中で、炭素12の原子は結合しておらず、静止しており、基底状態にあるものを基準とすることが想定されている。
光度	カンデラ	cd	カンデラは、周波数540テラヘルツの単色放射を放出し、所定の方向におけるその放射強度が1/683ワット毎ステラジアンである光源の、その方向における光度である。

表 2 SI 基本単位により定義される量<sup>2)</sup>

基本量	基本単位	基本単位により定義される量	定義値
長さ	m	真空中の光の速さ	299 792 458 m s <sup>-1</sup>
質量	kg	国際キログラム原器の質量	1 kg
時間	s	セシウム 133 原子の 基底状態における超微細分離	9 192 631 770 Hz
電流	A	磁気定数	$4\pi \times 10^{-7}$ H m <sup>-1</sup>
熱力学 温度	K	水の三重点の熱力学温度	273.16 K
物質量	mol	炭素 12 のモル質量	12 g mol <sup>-1</sup>
光度	cd	周波数 $540 \times 10^{12}$ ヘルツの 単色放射に対する分光視感度	683 cd sr W <sup>-1</sup>

表 3 CGPM-24 で示された定義改定の方針<sup>10)</sup>

基本単位	定義改定の方針
kg	キログラムは今後も質量の単位として使用されるが、その大きさは、SI 単位 m <sup>2</sup> kg s <sup>-1</sup> で表したときのプランク定数の値を正確に $6.626\ 06X \times 10^{-34}$ (=J s) と定めることによって設定される。
A	アンペアは今後も電流の単位として使用されるが、その大きさは、SI 単位 s A で表したときの電気素量の値を正確に $1.602\ 17X \times 10^{-19}$ (=C) と定めることによって設定される。
K	ケルビンは今後も熱力学温度の単位として使用されるが、その大きさは、SI 単位 m <sup>2</sup> kg s <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> で表したときのボルツマン定数の値を正確に $1.380\ 6X \times 10^{-23}$ (=J K <sup>-1</sup> ) と定めることによって設定される。
mol	モルは今後も、要素粒子（原子、分子、イオン、電子その他の粒子またはそれらの粒子の特定の集合がありうる）の物質量の単位として使用されるが、その大きさは、SI 単位 mol <sup>-1</sup> で表したときのアボガドロ定数の値を正確に $6.022\ 14X \times 10^{23}$ (=mol <sup>-1</sup> ) と定めることによって設定される。

X : 最新の CODATA 調整に基づいて、 $h$ 、 $e$ 、 $k$ 、及び  $N_A$  の数値に 1 または 2 以上の桁が加えられることを示す。

表4 CODATA 2017 で公表された改定後の定義に用いられる物理定数の調整値と定義改定に用いられる値<sup>11)</sup>

物理定数	記号	調整値*	定義改定用の値
プランク定数	$h$	$6.626\ 070\ 150(69)\times 10^{-34}\ \text{J s}$	$6.626\ 070\ 15\times 10^{-34}\ \text{J s}$
電気素量	$e$	$1.602\ 176\ 6341(83)\times 10^{-19}\ \text{C}$	$1.602\ 176\ 634\times 10^{-19}\ \text{C}$
ボルツマン定数	$k$	$1.380\ 649\ 03(51)\times 10^{-23}\ \text{J K}^{-1}$	$1.380\ 649\times 10^{-23}\ \text{J K}^{-1}$
アボガドロ定数	$N_A$	$6.022\ 140\ 758(62)\times 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$	$6.022\ 140\ 76\times 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$

\*調整値のカッコ内の数字はカッコ前の数値の最後の二けたで表された標準不確かさ

しかしながら、現在のメートルの定義に用いられている真空中の光の速さと同様に、これらの物理定数は今後の定義改定以降、不確かさを持たない定数として定義されます。

一方で表2に示した基本単位により定義される量のうち、定義が改定される4つの基本単位によるものは改定により不確かさを有する測定値となります。なお、キログラムの改定後の定義に用いられるプランク定数の決定にはNMIJも大きく貢献しています。<sup>9,11)</sup>

これらの値をもとに2018年11月に開催される第26回国際度量衡総会では定義の改定が審議されます。もしこの会議で新たな定義への移行が決議された場合、2019年5月20日の世界計量記念日をめどに新たな定義へ移行することが計画されています。<sup>9)</sup>

## 5. まとめ

SI基本単位に関して現在の定義やその課題、今後の定義改定について簡単に紹介しました。新たな定義への移行が決議された場合、2019年には新たな定義へ移行することになります。この定義改定により日常生活や従来の計量計測に直ちに影響するわけではありませんが、新しい定義は、微小質量計測など様々な分野でイノベーションを起こす可能性を秘めたものであり、計量計測分野の発展に寄与することが期待されています。

## 6. 参考文献

1. 新時代を迎える計量基本単位—新SI (国際単位系) —  
URL : <https://www.nmij.jp/transport.html>
2. 国際文書第8版(2006) 国際単位系 (SI)  
URL : <https://www.nmij.jp/library/units/si/R8/SI8J.pdf>
3. 国際単位家に関する説明  
URL : <https://www.nmij.jp/library/>
4. 国際単位系 (SI) の体系紹介と最新動向(概論) 臼田孝、計測と制御 **53(1)** (2014)  
URL : [https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE\\_1\\_201401.pdf](https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE_1_201401.pdf)
5. 質量標準の現状キログラム (kg) の定義改定をめぐる最新動向  
藤井賢一、計測と制御 **53(2)** (2014)  
URL : [https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE\\_2\\_201402.pdf](https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE_2_201402.pdf)
6. 電流 (A) についての基礎解説と最新動向  
金子晋久、計測と制御 **53(3)** (2014)  
URL : [https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE\\_3\\_201403.pdf](https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE_3_201403.pdf)
7. 温度 (K) についての基礎解説と最新動向  
山田善郎、計測と制御 **53(8)** (2014)  
URL : [https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE\\_8\\_201408.pdf](https://www.nmij.jp/library/SICE/SICE_8_201408.pdf)
8. 国際度量衡局のSI定義改定に関するホームページ (英語)

URL : [http://www.bipm.org/en/  
measurement-units/rev-si/](http://www.bipm.org/en/measurement-units/rev-si/)

9. 質量の単位「キログラム」の新たな基準となるプランク定数の決定に貢献

URL : [http://www.aist.go.jp/aist\\_j/  
press\\_release/pr2017/pr20171024/pr20171024.html](http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2017/pr20171024/pr20171024.html)

10. Resolution 1 of the 24th CGPM (2011)  
(英語)

URL : [https://www.bipm.org/en/CGPM/  
db/24/1/](https://www.bipm.org/en/CGPM/db/24/1/)

11. The CODATA 2017 Values of  $h$ ,  $e$ ,  $k$ , and  $N_A$  for the Revision of the SI  
(Accepted Manuscript)

D. B. Newell, F. Cabiati, J. Fischer, K. Fujii, S. G. Karshenboim, H. S. Margolis, E. de Mirand'és, P. J. Mohr, F. Nez, K. Pachucki, T. J. Quinn, B. N. Taylor, M. Wang, B. M. Wood, Z. Zhang,  
*Metrologia* (2017)

URL : [http://iopscience.iop.org/article/  
10.1088/1681-7575/aa950a/pdf](http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1681-7575/aa950a/pdf)



## 編集後記

関東地方も夕方 5 時ごろには、かなり暗くなり、朝夕の通勤時には空気の冷たさを感じる季節となりました。風邪にも注意が必要な季節となりましたが、皆さまいかがお過ごしでしょうか。会報第 78 号をお届けいたします。

高津様には、産総研が供給する標準物質の中で、有機系の化学標準物質の供給の現状とトレーサビリティについてご紹介いただきました。

有機分析の範囲の広さゆえのトレーサビリティ確保の大変さと必要性の認識の遅れなどのご指摘は、今後も私たちが十分に考えていく必要のある重要な内容と思います。



(バラ：ブルームーン 埼玉県宮代町)

(高津様には、産総研における標準物質シリーズ第 5 弾を転載いただきました。第 77 号では、NMIJ 沼田様に第 3 弾を書いていただきましたが、第 4 弾の NMIJ 井原様原稿につきましては、本誌から「環境と測定技術」への転載でしたので、第 3 弾の次は第 5 弾とさせていただきます。

清水様には、国際単位系の改定に関する内容を書いていただきました。最新情報については、NMIJ のホームページの特設ページでご紹介があるようですので、注視したいと思います。

皆様方のご協力によりまして第 78 号を発行することができました。引き続き、皆様からのご寄稿をいただきたく、よろしくお願い申し上げます。

(四角目)

〒345-0043

埼玉県北葛飾郡杉戸町下高野 1600 番地

一般財団法人化学物質評価研究機構内

標準物質協議会 事務局 四角目和広

Tel. 0480-37-2601 Fax. 0480-37-2521

E-mail shikakume-kazuhiro@ceri.jp