

THE CHEMICAL TIMES

KANTO CHEMICAL CO., INC.



2012 No.2 (通巻224号)

ISSN 0285-2446

フラットパネルディスプレイ概論(8) FPDの製造技術(1)a-Si TFTアレイ製造	鵜飼 育弘	2
感染症四方山話(3): 感染症研究との出会い — 常在菌と病原菌の狭間に魅せられるまで —	菊池 賢	8
SILC(Supported Ionic Liquid Catalysts)の開発: 均一系触媒の温和かつ持続可能な固定化	萩原 久大	15
新製品紹介 / 編集後記		28



フラットパネルディスプレイ概論(8)

FPDの製造技術(1) a-Si TFT アレイ製造

Introduction to Flat Panel Display (8) Production Technology of FPD (1) a-Si TFT Array Manufacture

Ukai Display Device Institute 代表 工学博士 鵜飼 育弘

YASUHIRO UKAI Ph.D.

Ukai Display Device Institute

1. はじめに

FPDとして揺るぎない地位を確立したa-Si TFT-LCDの製造技術としての工程と装置に関して、今回と次回で概説する。今回は、TFTアレイ製造工程と装置に関して述べる。第1世代と呼ばれる300mm角からスタートしたガラス基板は、今や第10世代(約3m角)と大型化し、面積では100倍となった。正しく、Giant Microelectronicsが大きく花開いた結果といえる。製造装置の原理は基板サイズが大

型化しても変わらず、スケールアップしてきた。このことが、一大産業としての地位を確立した大きな要因といえる。

2. a-Si TFT-LCDの製造工程

TFT-LCDは一般に、図1に示すように、ガラス基板上にa-Si TFTのスイッチング回路を作り込むアレイ工程と、別のガラス基板上にRGB3原色の層を作り込むカラーフィルタ(CF)工程、アレイ工程で完成したアレイ基板とCF基板を

TFT-LCDはLSIと同様、クリーンな環境下でいくつもの工程を経て製造される

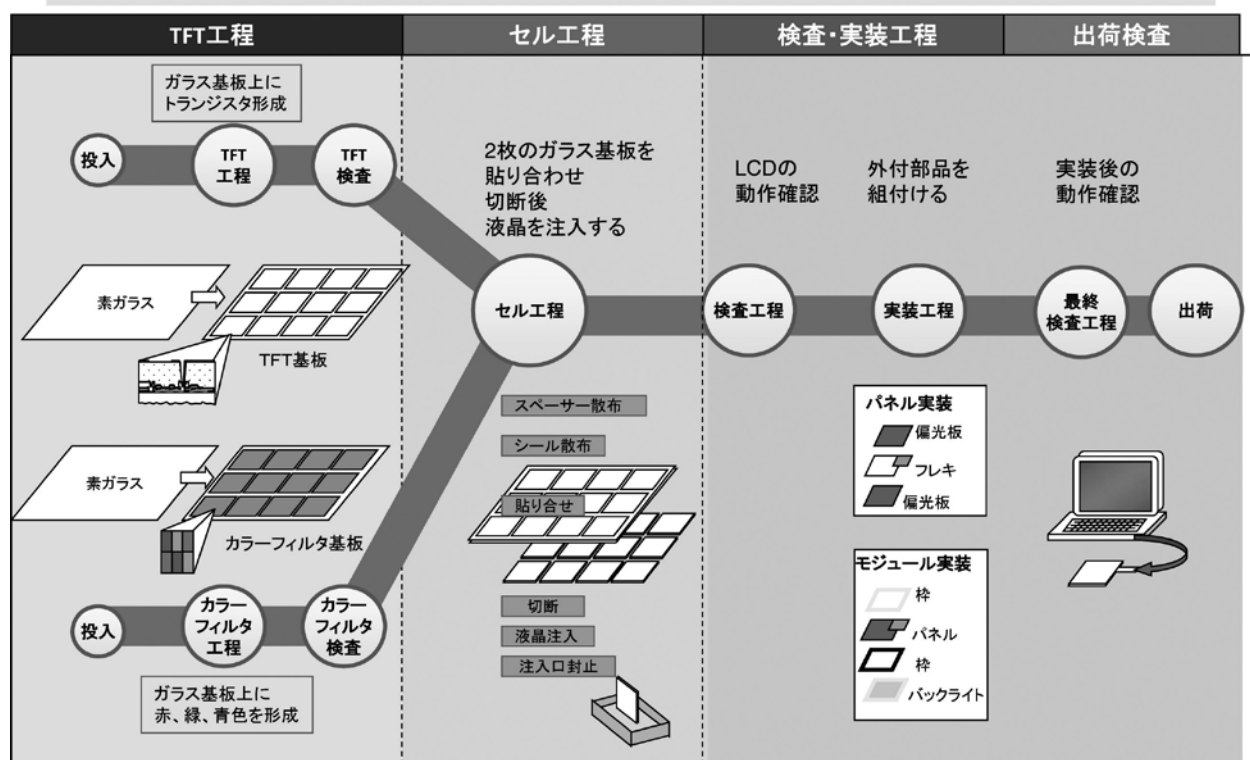


図1 TFT-LCDモジュールの生産工程

貼り合わせて液晶を注入する液晶セル工程、および完成した液晶セルにドライバー(駆動回路)や、バックライトユニット(BLU)等を組み込んでディスプレイにするモジュール工程の4工程で生産される。各工程の製造プロセスの概要を図2(次頁)に示す。大型a-Si TFT-LCDの生産では、大画面化、高精細化、高画質化(特LC-TV用途として高輝度、高コントラスト、広視野角、高速応答等)、コストダウンに対応するため、ガラス基板の大型化とこれに対応した製造装置、高画質化を実現するIPS(In-Plane Switching)、VA(Vertical Align)モード等の液晶表示モードに対応した製造工程など、製造装置・工程は大きく進展してきた。

3. TFTアレイ製造工程と装置

アレイ工程は、洗浄、成膜、パターニング、エッチングの一連の工程が、ゲート電極、半導体、ソース・ドレイン電極、保護膜、画素電極工程と、数回繰り返して行われる。各工程には工程検査が、最後にはアレイ検査が行われる。さらに検査後に修正が行われることもある。この傾向は、パネルサイズの大型化と面取り数の減少に伴う歩留まりの低減を防ぐ目的で増している。一般に洗浄、パターニング、エッチング等ウェットプロセスの装置は、各工程とも同型の装置が用いられることが多い。

3.1 成膜工程・装置

まずは、成膜プロセスとしてのプラズマCVD(PECVD: Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition)装置およびスパッタリング(PVD: Physical Vapor Deposition)装置について説明する。これら真空を使った装置は、過去第1世代から第2世代に移行する際に大きなイノベーションがあった。それは、図3に示すような、インライン式から枚葉式へのコンセプトの変更である。

インライン式のコンセプトでは、一つのトレーに複数枚の基板を載せ、加熱や成膜のため真空室に送り込まれて処理が行われた。この場合、基板の搬送にトレーを使うため、搬送時の機械的摩擦や、長時間付着した膜が剥がれ落ちるなどの原因で不良が発生することが多かった。

一方、装置自体のサイズも大きく、複数枚基板のバッチ処理ということもあって、ガラス基板の大型化には向いていなかった。このような欠点を改善したのが第2世代から登場した枚葉式の装置である。枚葉式の装置は、前面にあるカセット・ステーションからガラス基板のみを取り出し、

真空排気室に送り込む。その後、中央の真空室をコアにして、その周囲に配置された加熱室・成膜室に順次送り込まれ処理が行われる。インライン式の装置と比べたメリットは、装置のフットプリントが小さいことと、複数室での処理と基板の出入れが並行して行うことで生産効率が上げられること、ガラス基板のみを搬送するためにトレーから発生するパーティクルがないこと、などである。一方、課題としては、ガラス基板を直接ハンドリングすることによる基板へのダメージやハンドリング・ロボットからのパーティクルの発生、成膜室内での膜付着によるパーティクルの発生、などである。また、生産性向上のために、タクトタイムの高速化が求められロボットの高速化、加熱・成膜処理の高速化などで対応してきた。

現在、基板サイズが約3m角と大型化しているが、基本構造は何ら変化なくスケールアップが行われてきた。

(1) プラズマCVD(PECVD: Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition)

PECVD装置は、真空中に排気されたプロセスチャンバー内に混合した反応ガスを導入し、高周波放電によりプラズマを励起し、数百～数千Åの膜厚で薄膜を成膜する装置である。膜特性はTFTのスイッチング特性の優劣を決定するため、プラズマCVD技術はa-Si TFTのアレイ工程の中でも最も重要な技術である。a-Si TFT製作には3から4工程のPECVD装置が必要である。特に、積層膜の形成はTFTのスイッチング特性を決める重要な工程である。この膜は滑らかで、ダングリングボンド密度が小さく、かつ化学量論的組成であることが要求される。また、個々の膜境界には清浄な界面特性が求められることから、真

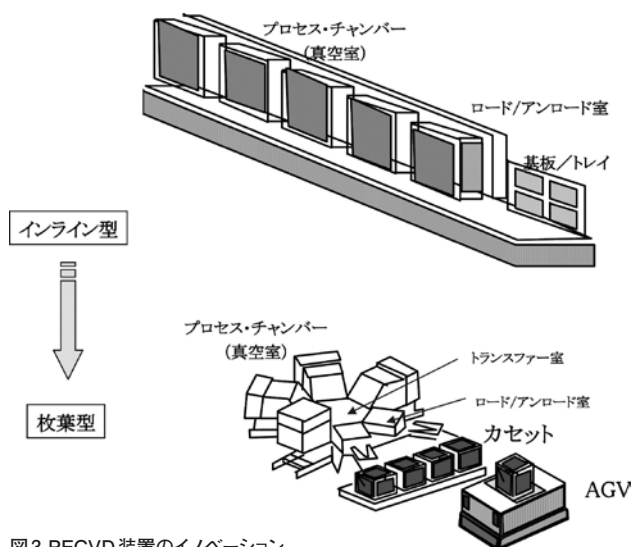


図3 PECVD装置のイノベーション

空中で連続して成膜することが必要とされる。

TFT-LCDの量産に用いられているPECVD装置は前述のように、インライン式から枚葉方式に変わってきた。プラズマ励起用電極は、大面積に均一なプラズマを安価で得るために、主に13.56MHzの高周波放電での平行平板電極方式が用いられている。ガラス基板は高周波電極と対向した接地電極(アノード)側に設置される。

図4にAKTのプロセスチャンバーの断面模式図を示す。膜質は、①ガス流量、②プロセス圧力、③高周波電力、

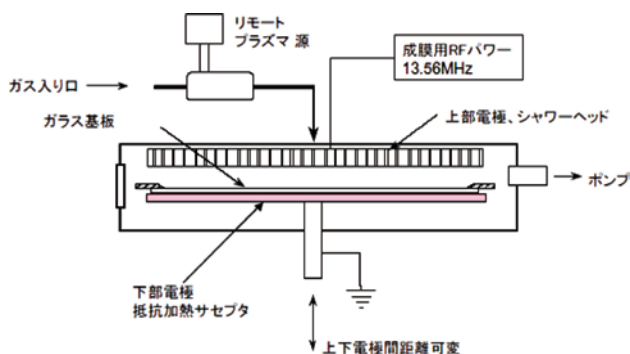
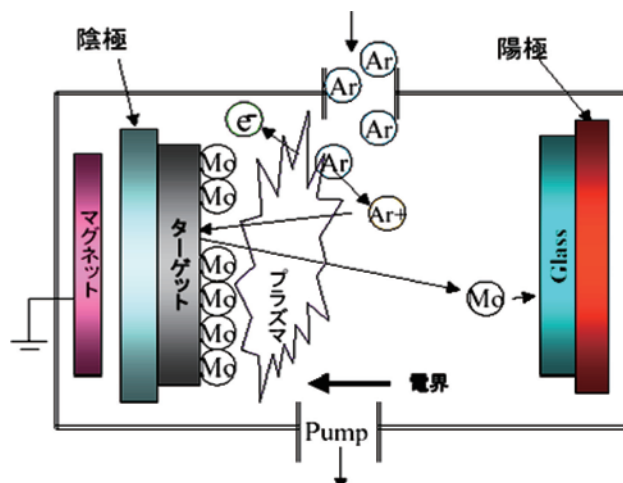


図4 AKT PECVD プロセスチャンバー断面

(AKT 資料)



1. チャンバー内を高真空排気し、Ar ガスを添加
2. 2極間に高電圧を印加し、プラズマを発生させる。
3. プラズマによりAr イオン(Ar+)と電子(e-)が発生する。
4. Ar+はターゲットに向かって加速され、ターゲットに衝突する。
5. この衝撃によって、ターゲット材原子が弾き飛ばされる。
6. 弾き飛ばされたターゲット材原子がGlassに付着し、薄膜が形成される。

図5 スパッタリング(PVD)の原理

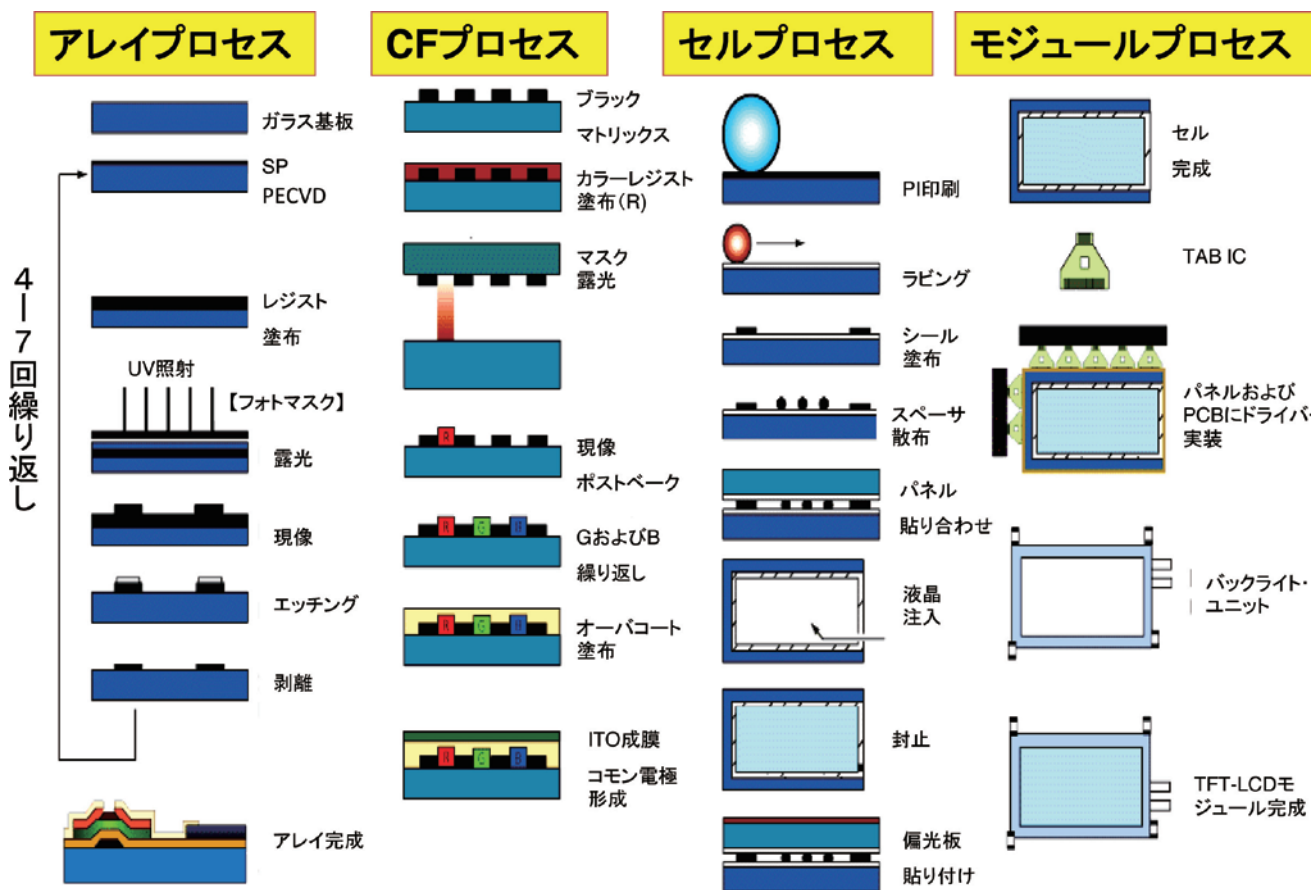


図2 TFT-LCD モジュール製造プロセス

④電極間距離、⑤基板温度の各パラメータを最適化することによって制御される。AKTのPECVD装置で最も特徴のある機能は、リモート・プラズマ・ソース・クリーニング(RPSC)技術である。チャンバ内のウェットクリーニング無しに一ヶ月かそれ以上連続して安定した成膜が得られ、また、チャンバ内の部品寿命も長い。

(2) スパッタリング(Sputtering)

スパッタリングとは、図5に示すように高エネルギーの粒子を衝突させて物体の表面から原子を放出させて、TFTアレイの金属配線などとなる薄膜を形成するプロセスである。TFT-LCDの製造工程においてスパッタリング(SP)装置を利用するのは、①TFT側ゲート、ソース/ドレインの配線電極とITO(透過型)もしくはAlやAg(反射型)の画素電極、②カラーフィルタ(CF)側のITO電極とブラックマトリックス(BM)膜である。第1世代のラインでは、TFT側、CF側のどちらもインライン装置であったが、第2世代では、TFT側は前述のように枚葉式が開発され主流になった。TFT側の基板は基板全面をスパッタリングするために枚葉式の採用が有利となるが、CF側はマスクスパッタリングが必要なため枚葉式のような搬送方法が取れないためである。

3.2 フォトリソグラフィ工程・装置

フォトリソグラフィ(Photolithography)とは、光に対して化学反応をする材料を用いて、エッチング、イオン注入な

どに対する保護膜の形成(パターンニング)を行うプロセスである。フォトリソグラフィ(フォトリソあるいはリソとも略す)は、洗浄(前処理)、レジスト塗布、プリベーク、露光、現像、ポストベークの工程からなる。図6にフォトリソグラフィ工程の概念を示す。

歩留まりに大きく影響するパーティクル管理に関しては、アレイ工程中最も頻繁に基板が通過するフォトリソ工程での管理が重要である。レジスト塗布前・塗布中のパーティクルや露光前のパーティクル付着、現像工程のミストなど、装置ごとの対応と共にフォトリソ・ライン・トータルとしての考えが重要である。

(1) 露光

露光装置とは、TFT-LCDの製造工程において、液晶を制御するのに必要なTFTアレイパターンをガラス基板上に転写するためのものである。露光装置は、微細なパターンを基板上に転写するための露光光学系、マスクと基板を高精度に位置合わせするためのアライメント系、マスクと基板の自動搬送系より構成される。

露光装置のタクト・タイムを落とさないためには、マスクの大型化が必要であるが、それ以外にも、単位面積当たりの露光エネルギーを一定に保つためにランプ・パワーを上げていくこと、ステージの大型化に伴い精度を保持するためにはステージが強固なものになり、重量が増すなどの課題がある。

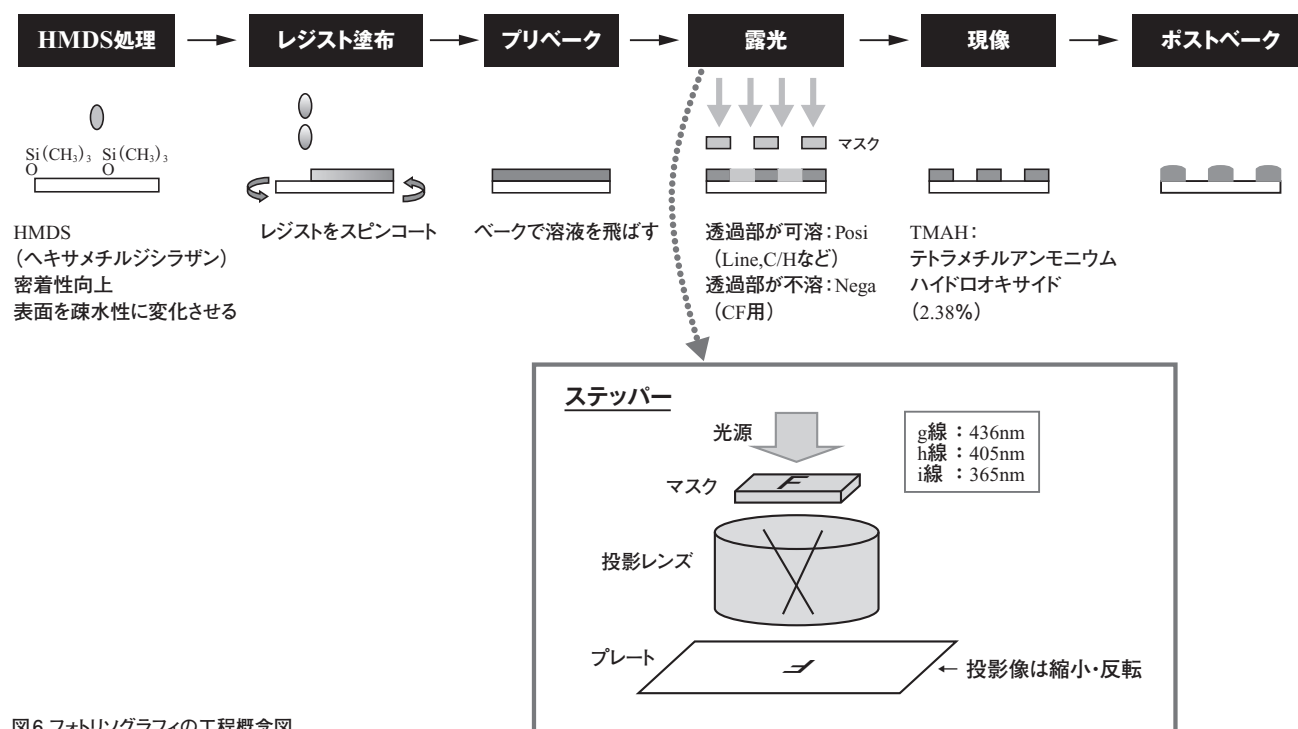


図6 フォトリソグラフィの工程概念図

マスクの大型化に関しては、マスク1枚当たりのコストが非常に大きくなり、マスク・コストがパネルに占める影響が大きくなる。基板大型化による露光装置自身の投資生産性と共にマスクのコストアップを慎重に見積もる必要がある。一方で、前述のマスク数削減や高精細化の流れの中では、プロセス精度の向上が要求されており、フォトマスクのパターン精度と合わせて露光装置のパターン精度の向上が必須になってきている。

特に、現在実用化されている4枚マスクのプロセスでは、TFTのチャネル部分に「中間調露光いわゆるハーフトーン露光」を適用するために、間隔の狭いスリット状のパターンを必要としている。このため、フォトマスク上に描かれるパターン精度が、これまでの $\pm 0.5 \mu\text{m}$ 程度から、その半分以下の精度が要求されている。本装置によりTFT-LCDの表示性能およびコストは大きく左右される。露光方法には、図7に示したように3種類がありいずれの方式も量産に用いられている。

(2) 洗浄

TFT-LCD製造プロセスでは、各種の洗浄装置が必要とされる。カラーフィルタも含めると、初期受け入れ洗浄、成膜前洗浄、レジスト塗布前洗浄、剥離後洗浄、配向膜塗布前洗浄、ラビング後洗浄、仕上げ洗浄など20回以上にも及ぶ洗浄工程がある。これらの洗浄はその後のプロセスの歩留まりに大きく影響するため非常に重要である。パーティクルについては洗浄前に比較し除去率で99%、クラス10対応が必要である。また、成膜プロセスに

おいてはコンタミネーションの影響も大きく、膜の密着性が歩留まりのみならず表示デバイスの信頼性にも重要であり、半導体並みかそれ以上の要求もあり、プロセスの鍵を握っている。

洗浄方法は汚染物により異なり、大別すると物理的洗浄方法と化学的洗浄方法の2種類がある。物理的洗浄方法にはブラシ洗浄、超音波(US)洗浄、高圧ジェット、ドライ洗浄などがある。化学的洗浄方法にはオゾン水洗浄、中性・酸・アルカリ洗剤、化学洗浄液などのウェット処理と、UV照射による O_3 の有機分解によるドライ処理とがある。洗浄目的の汚染物質と、特にTFT基板の場合は

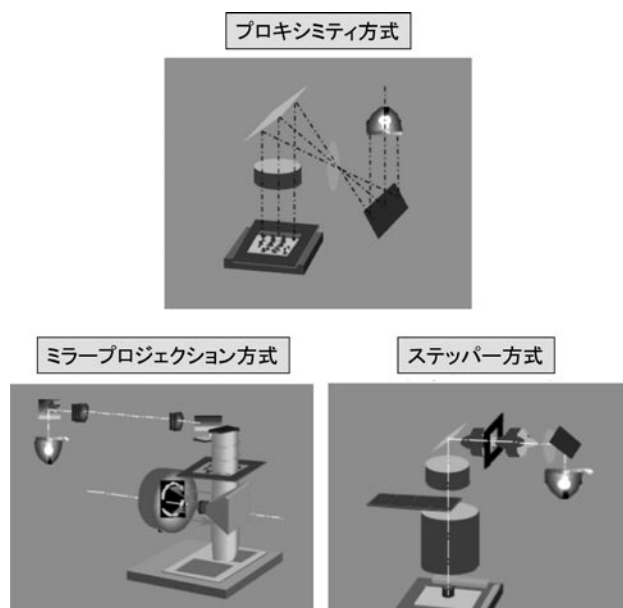


図7 露光方式の種類

- スピン(Spin)方式
 - ・ レジスト中央滴下→Spin
- Extrusion & Spin方式
 - ・ レジスト全面Scan塗布→Spin
- Extrusion方式 新方式(2004年～)
 - ・ レジスト全面Scan塗布のみ (Spin-less)

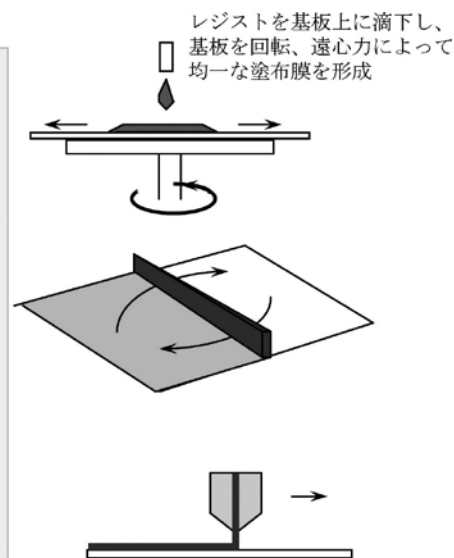


図8 レジスト塗布方式の変遷

静電ダメージなどを考慮し、物理的洗浄方法と化学的洗浄方法を組み合わせた洗浄を行う必要がある。

(3)レジスト塗布

レジスト塗布の方式は、図8に示すように、ガラス基板の大型化に伴って、スピン方式からスリット方式へと変遷してきた。この方式は、レジストを基板中央部にある程度のレジストを滴下した後、ガラス基板を回転させ遠心力によって基板全体に塗布するものである。しかし、実際に塗布される量はほんの僅かであり、90%ものレジストが捨てられている。次に登場したのは、基板を静止した状態で基板の広い面積にわたってスリット状のノズルを移動させながら塗布し、その後従来通りガラス基板を回転させてレジストを広げるものである(Extrusion & Spin)。最近の大型基板用では、スキャン塗布のみでレジストを基板全面に塗布する(Extrusion)、いわゆるスピンレス塗布(Spin-less)が主流になっている。

(4)現像

現像工程では、露光されたフォトリソ剤やカラーレジストの現像処理をして、エッチングに必要なレジストパターンを形成する。現像装置も上述の洗浄装置等と同じように、ガラス基板サイズの大型化に伴ってスピン方式から平流し方式に変遷してきた。現像の均一性に関しては、現像液の塗布開始から終了までを出来るだけ短時間で行わなければならない。

(5)ベーク装置

ベーク装置は、洗浄後のデハイド・ベーク、塗布後のプリベーク、現像後のポストベークに用いられる。通常は、レジスト塗布装置、現像装置に組み込まれて使用される。オープン面の温度均一性は、プリベークユニットに於いて $\pm 3^{\circ}\text{C}$ が求められる。

(6)エッチング・剥離

エッチング工程は、ドライ・エッチング方式とウェット・エッチング方式に大別される。また、ドライ・エッチング後のレジスト剥離工程としても、アッシング方式やウェット剥離方式がある。このアッシング処理は、ドライ・エッチング処理に続いて同一装置で行うことがある。

ドライ・エッチングとウェット・エッチングを比べることにする(表1参照)。ドライ・エッチングではプロセス性能としてエッチングの制御性、面内均一性に関しては優れており、基板の大型化が進むTFTアレイ工程において非常に有利である。特に、フォトマスク数の削減などのプロセス・イン

テグレーションに必要な多層膜のエッチングに関しても、エッチング・ガスの切り替えだけで容易に対応できる。また、膜質の違いに左右されずテーパー形状が制御し易いと言う点でもドライ・エッチング方式が優れており、今後のプロセス・インテグレーションには必須の技術と言える。

一方、レジストや下地膜への選択比では、ドライ・エッチングの方が小さい。メタル系材料のエッチングにおいては、特にレジストの熱的なダメージ(変質)が起りやすいため、エッチング・レートを大きくすることができない、と言う不具合もある。

表1 ドライエッチングとウェットエッチングの比較

	ドライエッチング	ウェットエッチング
エッチング溶媒	ガス	液
加工精度	良好	膜質に依存
テーパー加工法	可能	材料、膜質に依存
サイドエッチ量	小 (異方性エッチ)	大 (等方性エッチ)
選択比	比較的小	比較的大
プロセスダメージ	大きい (プラズマダメージ)	小さい
装置価格	高価(真空装置)	安価

4. おわりに

日本の装置メーカーおよびディスプレイメーカーの技術者の寝食を忘れた努力の成果として、a-Si TFTの生産技術が確立した。しかし、今や日本からスタートしたこのビジネスは、韓国、台湾および中国に拡大し、日本の地位は日々沈下している。しかも、装置を購入すれば物を作れるようになり、この技術は完全にコモディティ化してしまった。

しかし、過去を嘆いては何も始まらないことをよく自覚し、未来を信じて前進することが今求められている。技術者には、「温故知新」の言葉の意味をよく理解し、ロマンを抱いて「Never Give-Up」の心意気が必要である。

感染症四方山話(3):感染症研究との出会い

Various Topics concerning Infectious Disease (3) an encounter with infectious diseases research

— 常在菌と病原菌の狭間に魅せられるまで —

— *until be charmed with between indigenous bacteria and pathogenic bacteria* —

順天堂大学医学部 感染制御科学／細菌学／総合診療科学 准教授 菊池 賢

KEN KIKUCHI, MD, PhD.(Associate Professor)

*Associate Professor, Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology,
Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Juntendo University*

1. はじめに

最近、臨床で感染症を志向する若手の医師が増えている。その一方、私の思い過ごしなら良いのだが、自分達の中から感染症の研究、新しい知見を世界に発信していく意気込みを持った人はまだまだ少ないように感じている。私は現在、感染症医を目指す大学院生を数名指導しており、私が感染症の道に入ったきっかけなどを話す機会も増えた。私は一人でも感染症研究に携わる方が増えることを切望しており、何らかの参考にならねばと、自分の経緯をこの「感染症四方山話」で取り上げてみることにした。そのような訳で、今回の話は学術的な内容にはほど遠いが、これも一興とお付き合い願いたい。

2. 感染症との出会い

私が感染症の道に入ったきっかけはひょんなことであつた。私は1985年に信州大学医学部を卒業し、東京女子医科大学内分泌内科に入局した。内分泌内科を選んだ理由は、学生の時、生理学の授業で使用したJay Teppermanの教科書(Metabolic and Endocrine Physiologyだったか)で読んだcyclic AMPを介した情報伝達システムにいたく感激を受けたからで、女子医大内分泌内科に入局していた母校の先輩を訪ねてくると、「まあいいんじゃない」と言われ、あまり深く考えずに決めたのだった。ところが、いざ入局してみると、内分泌内科の病棟なのに内分泌患者は1/3もいない。肺炎、高血圧、脳梗塞、心不全など何でも診るいわば「総合

診療科」の様相を呈していた。内分泌内科には内視鏡やカテーテル検査のように診療科の高度な専門的技術、平たく言えば「飯の種」になるような術がほとんどない。甲状腺の超音波検査がある位だ。このまま研修のローテート(当時は自分の医局で半年研修をした後、消化器内科、血液内科、呼吸器内科、神経内科、腎臓内科、糖尿病内科、循環器内科でそれぞれ3ヶ月間研修していた)に出て、医局に戻ってきても、何らかのsubspecialityがないと、臨床医として将来、飯を食うのも大変かも知れない、そのような漠然とした不安を抱えていた。

1986年当時、私は研修医の2年目で血液内科をローテートしていた。当時の研修医仲間にはお互い切磋琢磨するマニアックな勉強会のグループがあつた。循環器内科某研修医(今ではアブレーションの権威として海外にまでその名を轟かせている)主催による「心電図勉強会」が中でも好評で、私にも「何かやってみないか」とのお誘いがかかった。丁度良い機会だ。人がやらない分野で、皆が困っていることはないか? あつた。それが「感染症」だったのだ。最初に日頃から疑問に思っていることの多かった血液培養について、取り組んでみた。当時は血液培養の自動検出機器などなく、病棟毎に置いてある様々な培養ボトルを選択して、採取した血液を分注していた。女子医大ではRocheのSepti-Check series 以外に、栄研化学の1号ボトル、OxoidのSignal bottleも見た記憶がある。Rocheのbottleは非常に種類が多く、TSB, BHI, BHI+sucrose, Columbia, Shaedlerなどの名前が記されていた。ところが、誰もどのbottleを選べば良いのか、知らないのである。TSBが何を意味

するのか、誰に聞いてもわからない。血液も「多く入れた方がよい」とする人も「抗菌薬が入っているから減らした方がよい」とする人もおり、研修医仲間ではいつも混乱していた。調べて初めて書いてあるのは培地の種類であり、嫌気性菌用、好気性菌用、L型菌検出用、などの目的があることを学んだ。ところが、文献や教科書を調べてもわからないことは次々に出て来る。当時、女子医大検査部には後の私の感染症の恩師、清水喜八郎先生がいらした。誰に聞いても疑問は解決出来ないの、私は清水先生の元に日参することになる。毎回毎回、質問に行っても先生は嫌な顔1つせず、私の疑問に1つ1つ丁寧に答えてくれた。その回答は非常に理路整然としており朝靄が、すーっと晴れ渡って行くような爽快さをいつも感じさせてもらっていた。ある日、いつものように質問を抱えて教授室に赴くと、「感染症に興味を持っているなら、実験でもしてみないか？ 内分泌を専門にしてもsubspecialityがあった方が良からう」という、有り難い申し出。ここから私は細菌を初めて扱うことになったのである。

3. 病院感染に取り組む

当時、病棟では病院感染として多剤耐性の *Serratia marcescens* が猛威を振るっていた(図1)。MRSA が病棟で暴れ出すのは数年後のことである。私は研修先の

指導医、教授に許可をもらい、菌のタイピングから伝播経路を明らかにする仕事を片手間に始めたのである。パルスフィールド電気泳動などの分子疫学的解析手法はほとんどなく、表現系、血清型と様々な抗菌薬の感受性パターンから同じクローンを類推する検討であったが、泌尿系を介した手技、特に膀胱洗浄が感染を拡大させている可能性が高いことをつきとめ、閉鎖経路を取り入れることにより、収束に向かったこと、治療には当時、発売になったばかりのアミノグリコシド系抗菌薬 *astromicin* が有効であること、などを明らかにできた。自分の受け持ちが *Serratia* の敗血症になり、生死をさまよった時に、自分でMICを測定した *astromicin* が劇的に奏効したことをよく覚えている。この経験からMIC測定の手法などを学び、疫学解析の重要性を認識できた一方で、血清型、表現系による分類ははっきりとした結果にならないことが少なくないこと、より確実な安定した解析手法が必要なことを痛感した。結果は当時発足したばかりの日本環境感染学会で発表し、これが私の学会発表デビューとなった。

4. 内分泌内科医から感染症医への転向

研修医も終わり、内分泌内科に帰局して、本業の視床下部―下垂体の成長ホルモン調節機構の研究に取り組んだが、感染症をsubspecialityではなく専門としたいとの想いは日毎に募る。結局、最終的に清水先生の元、

Schematic Representation of the Floor H

□ : the patient infected by *Serratia marcescens*

↑ : the site of the R strain detected

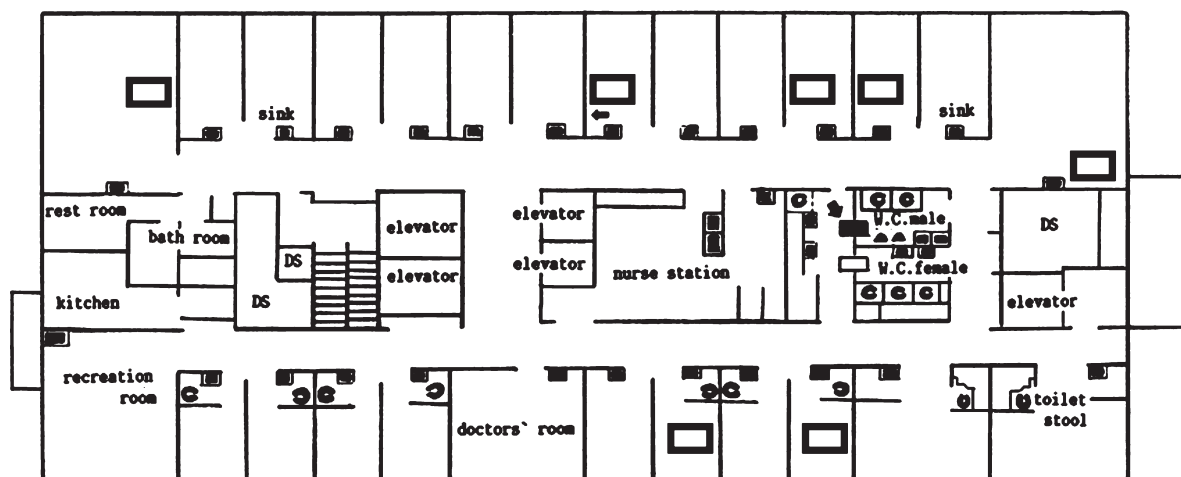


図1 *Serratia marcescens*による病院感染

臨床検査部と内分泌内科(第二内科)の兼務ということになり、外来や当直、回診などの内分泌内科の臨床業務に検査部での学生実習を担当する傍ら、感染症研究を主な仕事とする新たな生活が始まった。卒業して4年が経っていた。

5. 緑膿菌実験感染モデルに取り組む

移籍して最初に与えられたテーマは緑膿菌実験感染モデルに対する抗菌薬治療の理論構築である。私は感染動物実験など今までやったことがない。当時、さる製薬企業の主任研究員であったW博士が教室に向向してきており、彼が私の様々な実験技術の指導者となった。W博士には微生物の基本的な取り扱い方、マウスの扱い方から実験プロトコルの立て方、薬物動態解析手法まで、ありとあらゆる項目を教わった。cyclophosphamideを投与して白血球をほぼ0にしたマウス的大腿に緑膿菌を注射する。大腿内では液体培地内でのようなスピードで菌の増殖が起こる。緑膿菌や*Klebsiella*などの場合、マウスは24時間以内に菌血症—敗血症を起こして死亡した。マウス的大腿は解剖して取り出すのが簡便で、大きさも揃っており、超音波破砕機で生理食塩水と一緒に碎くと、生菌数を測定することができた。丁度in vitro killing curveのように時間毎に病巣での菌数の変化を追うことが可能であり、抗菌薬の評価には非常に有用な実験系だった。この実験系を用いて緑膿菌に対する抗菌薬の併用療法(相乗効果が知られていたアミノグリコシド系と β -ラクタム系)の理論を確立しようというのである。pharmacokinetics, pharmacodynamicsなどの考えは登場して間もなく、抗菌薬を投与するタイミングなどは検証されていなかった。アミノグリコシドの用量依存性殺菌力と β -ラクタムの時間依存性殺菌力をうまく組み合わせるにはアミノグリコシドの1日1回投与と β -ラクタムの分割投与の組み合わせが良く、投与順序としてはアミノグリコシドを最初に投与し、菌の細胞膜に大きなダメージを起こさせることでアミノグリコシドが血中から消失した、いわゆる postantibiotic effect (PAE) phaseに sub-MIC levelでの β -ラクタムの作用が増強する(postantibiotic sub-MIC effect)ことを見いだした^{1) 2)}。私はこの一連の仕事で学位を取得し、次に何をやろうか、考えていると、清水先生から「昔のレ

ンサ球菌(viridans group streptococci: VGS)による感染性心内膜炎(infective endocarditis; IE)はペニシリンをそんなに使用しなくてもよく治ったのに、最近の症例は随分治療に抵抗するものが多い。何か理由があるのではないか。ちょっと調べてみてくれないか。」との提案がなされた。その少し前、帝京大学臨床病理学の紺野昌俊先生がブドウ球菌研究会特別講演で「口腔咽頭のviridans group streptococci(VGS)にはmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)に対する抗菌活性のある物質(バクテリオシン)を産生する株があり、MRSA定着を阻止してくれている」という非常に斬新な話をされた。この細菌干渉(bacterial interference)が当時、広がり始めたMRSA制御に大きな可能性を秘めているという新規性に非常に感銘を受けており、VGSの名は頭の片隅に焼き付いていた。しかし、私は当時までIEの症例をほとんど経験したことがなく、VGSという菌も自分で扱ったことはなかった。さて、これをどうしたものか。まずは細菌検査室に保存してあったVGS 10数株とIEの症例のカルテを解析することから始まった。これが後々、研究テーマとして長い付き合いになるレンサ球菌と私との最初の遭遇であった。

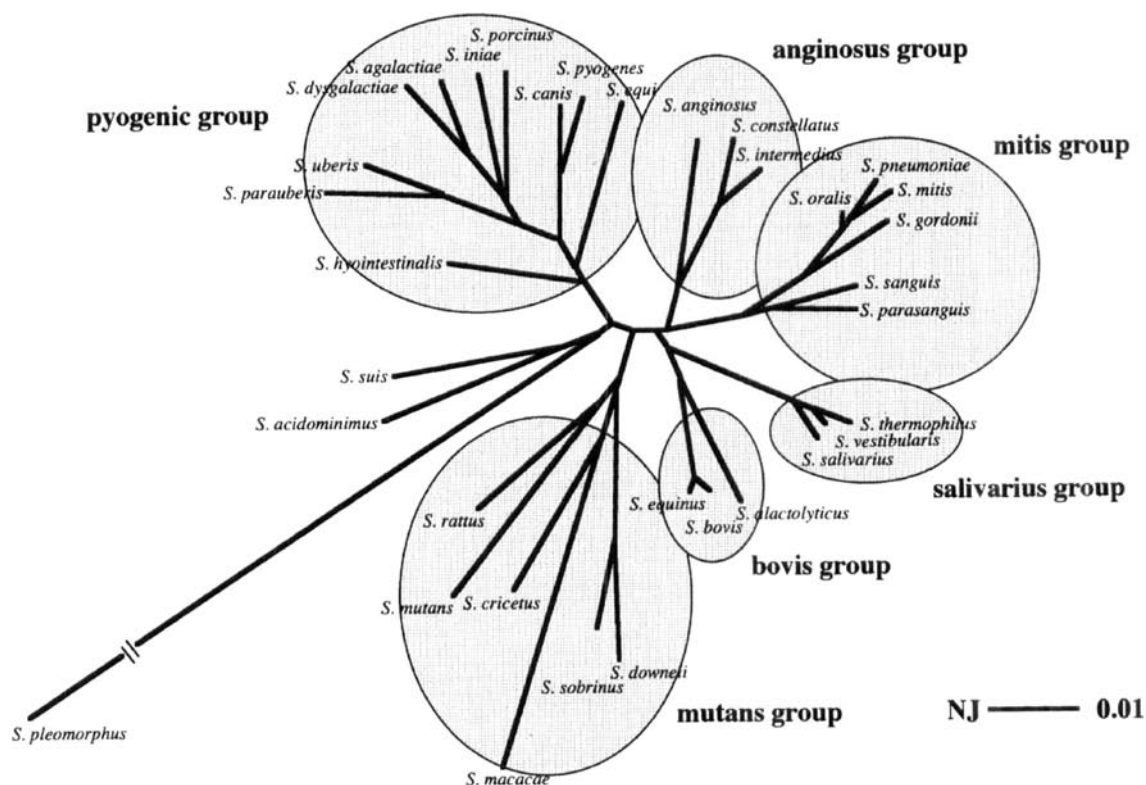
6. あなたはだあれ?

女子医大病院では当時、年間20例程のIE患者があり、他施設の協力もあってIE由来VGS株は100株近くが集まった。ところが、菌名が決まらないのである。そもそもVGS自体は菌名ではない。元々はラテン語で緑を意味する“viridans”—即ち、血液寒天上でコロニー周囲に緑色の変色域を形成するレンサ球菌の総称として用いられていたが、いわゆる病原性の高いとされる化膿性レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*や肺炎球菌など)以外のその他大勢のレンサ球菌(当時で20菌種程)を一緒にくたに入れられた「レンサ球菌のゴミ箱」の様相を呈していたのである。肺炎球菌は代表的なVGSの*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*と類縁で、緑色の変色域を生じる点でVGSに入れても良いのだが、病原性が高いことから、化膿性レンサ球菌に入れられることが多かった。また、レンサ球菌の分類には血液寒天上での溶血性を指標にした α (不完全溶血—緑色を呈するのは実際には

不完全溶血ではなく、菌の産生する過酸化水素による変性ヘモグロビンの色調であった)、 β (完全溶血)、 γ (非溶血)-streptococciというVGSの本来の元になった分類以外にLancefieldが開発した血清型分類(主に β 溶血性レンサ球菌の分類・同定に用いられ、臨床検査室ではA, B, C, D, F, Gの6つの抗血清が用いられている。例えば、 β 溶血でLancefield Aを示す菌の代表が*S. pyogenes*である。しかし、 β 溶血でLancefield Aを示す菌には*S. dysgalactiae*, *S. anginosus* groupがあり、Lancefield A群=*S. pyogenes*ではない。ややこしいことに*S. anginosus* groupには α 、 β 、 γ -streptococciのいずれもが含まれている)や、存在箇所による“oral streptococci”といった名称が混沌として用いられていた。グループとしてではなく、正確な菌種名を記載すれば良いのだが、これもうまくいかない。例えば、あるレンサ球菌同定キットで「*Streptococcus sanguis* IIの可能性58%, *Streptococcus mitis*の可能性42%」などと結果が出て、それを区別するための推奨方法をやってみると、今度は「そのいずれでもない」となってしまう。論文や教科書、分類学の本などを片端から読んだが、例えば、現

在の*Streptococcus mitis* groupに属する*S. mitis*, *S. oralis*は“*Streptococcus mitior*”、“*Streptococcus sanguis* II”などと記載され、しかもある論文では“*S. mitior*”は正式な菌名ではないと書かれている。*anginosus* groupもその正式な菌種名よりも通称の“*S. milleri*”の方が通りが良く、“*Streptococcus MG*”などの菌名もあり、結論として「VGSの分類がそもそもよくわかっていない」ことが理解できたのであった。現在でも細菌の系統分類学は学問としては「ランクの低い、重要性に欠けるもの」と認識されがちであるが、そんなことは決してない。研究の基盤を間違えていれば、研究の結論自体が砂上の楼閣にしかないのは当然である。この底なし沼の経験は私に菌の同定に関する重要性を強く印象づけ、以後の研究の礎になっている。

私は岐阜大学医学部微生物学を訪ね、「菌種同定の gold standard」であるDNA-DNA hybridization (DDH) 法を学んだ。これでVGSの菌種の分類が可能となり、ようやく研究基盤の第一歩ができたのである³⁾。VGSに取り組んでから2年程が経っていた。DDHは現在も新菌種の記載には欠かせない手法であるが、実験



Kawamura Y et al. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **45**, 406-408 (1995).

図2 Molecular phylogenetic position of VGS

手技が非常に煩雑であること、純化したDNAがまとま
て必要なこと、実験間誤差が小さくないこと、から一般的
な菌種同定に用いられることは少なくなっている。現在
は、VGSを含め、分類が混沌としていた菌種同定には進
化的意義を加味したhouse keeping geneの系統樹解析
手法が一般的になっている。河村らにより16S ribosomal
RNA 遺伝子の塩基配列に基づいたレンサ球菌のクラ
スター分類がなされ(図2)、① anginosus group(*S.*
anginosus, *S. constellatus*, *S. intermedius*)、② mitis
group(*S. mitis*, *S. oralis*, *S. pneumoniae*など)、③
mutans group(*S. mutans*など)、④ salivarius group(*S.*
*salivarius*など)がVGSと分類されるようになった⁴⁾。
VGSには現在、およそ30種類程の菌種登録がされてい
るが、今後も菌種数は増加すると思われる。このクラ
スター分類は、菌の病原性や分布を推定する上でも非常
に有用であることがわかってきた。例えば、IE由来VGS
のほとんどはmitis groupに属し、IEと血液悪性疾患患
者以外の患者に発症する敗血症の起因菌では
anginosus groupが多い⁵⁾。その一方、各クラスターに含
まれる個々の菌種同定は16S ribosomal RNA 遺伝子
解析ではできない。国際細菌命名委員会の規定では
それぞれの16S rRNA geneが97%以下のhomology
であれば、違う菌種であると判断される。例えば、
mitis groupの*S. mitis*と*S. sanguinis*は96.7%の
homologyなので、菌種としては異なる。ところが、*S.*
*mitis*と*S. pneumoniae*, *S. oralis*の16S rRNA geneの
homologyは99%を越えているので、これでは菌種が違
うとの判断ができない。16S rRNA geneはヒト病原細菌
のほぼすべての菌種の配列が登録されており、誰でも
利用可能なデータベースが最も充実しているのである
が、必ずしも菌種同定には十分でないことを認識してお
く必要がある。

7. VGSによるIEは本当に治療抵抗性を獲得しているのか?

IEはペニシリン開発前には確実に死に至る疾患とし
て恐れられていた、今でこそ治療可能になったと言
え、治療期間は長く、脳出血、脳塞栓などの致死的な合
併症頻度も少なくない。まだまだ大変な感染症であるこ
とに変わりはない。ペニシリンが治療の中心であるが、治
療開始後すぐに解熱し、通常の治療期間終了後に再燃

も認められない良好な経過を取るものから、治療後も
中々臨床症状、炎症所見が軽快せず、血液培養陰性
化にも時間がかかり、治療終了後にしばしば再燃して、
手術が必要な症例まで千差万別である。調べてみると、
起因菌にペニシリン耐性はほとんど観察されなかった。
これは最近でも同様の傾向であり、IE由来VGSのペニ
シリン耐性率はこれまでにほとんど変化がない。類縁で
肺炎球菌が急速にペニシリン耐性を獲得したのとは非
常に対照的である。肺炎球菌のペニシリン耐性起源は
IE患者から分離されることの多い*S. mitis*, *S. oralis*など
と想定されていることから、IEを起こしやすいVGSには
ペニシリン耐性を生じ難い何らかのメカニズムがあるこ
とも推察される。

それでは何が治療抵抗性を規定しているのであろう
か。IEは疾患の幅が広く、診断がつくまでの経過の長さ
やその間に使用された不十分な抗菌薬治療の種類、
期間などがおそらくは病態に大きく影響している。また、
感染を起こした弁の部位、合併症の有無によっても(例
えば右心系と左心系では治療期間も異なる)、治療へ
の反応性は宿主側の要因が大きい。その一方で、宿主
要因をなるべく排除して菌側の要因を解析すると、菌側
にも何らかの要素が関わっている可能性が出てきた。候
補に溯上したのが「ペニシリン・トレランス」である。「ペ
ニシリン・トレランス」とは本来、殺菌的に作用するペニ
シリンが静菌的にしか効かない現象で、肺炎球菌や*S.*
*pyogenes*では以前から知られていた。実験的にはMIC
と最小殺菌濃度(minimal bactericidal concentration:
MBC、接種菌量の99.9%が殺菌される最低濃度)に
32倍以上の乖離が認められるものを「トレランス」と定義
している。IE患者由来のVGSにはこのペニシリン・トレ
ランスを示す株が多く、更にMIC近傍の低濃度よりも高濃
度のペニシリンの方が殺菌されにくい「Eagle効果」を呈
する菌が少なくないことが明らかになった⁶⁾。こうしたトレ
ランス株ではペニシリンに対するpostantibiotic effect
(PAE), postantibiotic sub-MIC effect(PASE)がほと
んど消失しており、治療抵抗性の一因となっているこ
とが推察された⁷⁾。そこで、トレランス株と非トレランス株の
IEの臨床経過を比較してみると、トレランス株による症例
では、解熱、炎症所見改善までの期間が長く、治療開
始後の血液培養陽性例がしばしばみられた。逆に診断
確定時の炎症所見はむしろトレランス株例の方が低く、

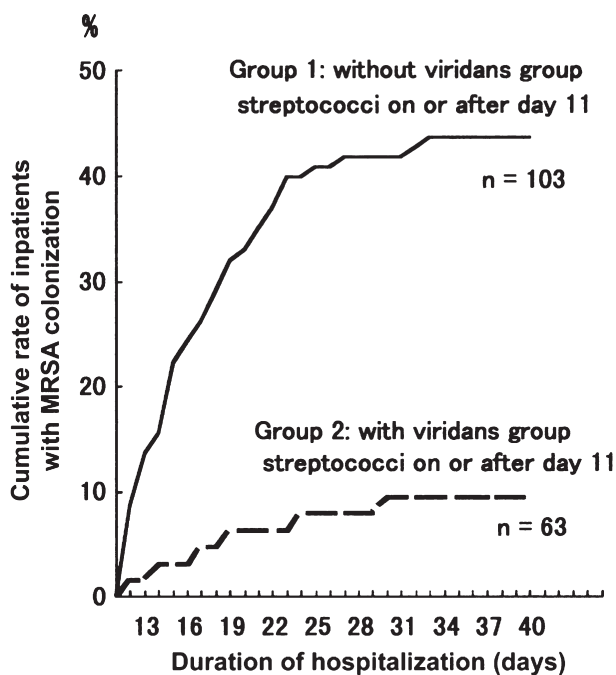
宿主の免疫反応はむしろ弱かった。このことは、トレランス株では宿主に認識されにくく、ペニシリンによる治療抵抗性と併せ、難治性となっていることを示唆している。

トレランスはVGSの中でも、*S. sanguinis*, *S. gordonii*に多く認められ、*S. oralis*, *S. salivarius*では少ないなど、菌種による違いも見いだされた。ここで前述した菌種の同定が役立っている訳である。トレランス株にペニシリンの殺菌性を発揮させる為にはアミノ配糖体の併用などが必要となり、IE由来株に対しては臨床検査室で検査をすることが推奨されるが、手技が非常に煩雑であり、日常業務内で行うには無理がある。簡便な検査方法の開発が次の課題であると考えている。ちなみにトレランスの機序は肺炎球菌では自己溶解酵素発現調整の異常であると考えられているが、VGSでのトレランスが同じ機序によるのかどうか、またその調整機構異常の引き金となるのが何であるのかなど、まだ不明な点は多い。我々は最近、oxidative stress応答がトレランスとリンクしていることを見いだしており(未発表)、この解明は次の検討課題である。

8. VGSによる生体防御機構

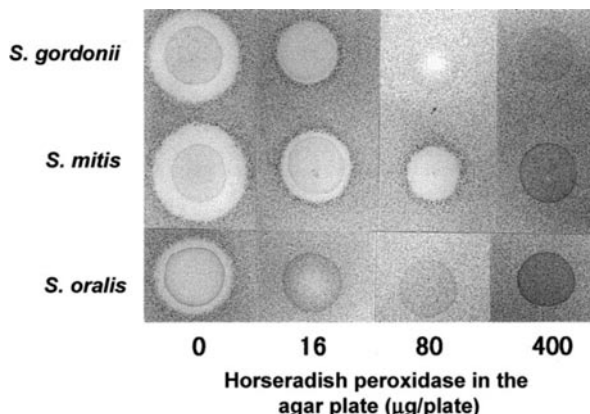
我々の体内で腸管内に次いで多種多様な常在菌が存在する場所は口腔・咽頭である。その一方で口腔・咽頭常在菌による感染防御機構等は腸管常在菌に比して、ほとんど研究されていない。前述した紺野先生の仕事にあったVGSの持つMRSAとの細菌干渉は私がこの菌の存在を強く印象づけられた最初の出来事であった。予備実験から、この現象は嫌気培養すると検出されなくなることから、過酸化水素だろうと思っていたのだが、何故、過酸化水素を分解するカタラーゼ陽性のMRSAが殺菌され、自身は殺菌されないのかが不思議に思っていた。その後、当時、長野県立こども病院にいらした上原良雄先生から、「新生児室のMRSA保菌状態を調べているのだが、どうも保菌者と非保菌者の間にVGSの定着の有無が関与しているようだ。でもVGSをMRSAと培養しても、何の変化もみられない。」という質問を受けた。手法を聞くと、VGSを培養するのに発育が良くなるように、嫌気培養をしていた。これでは過酸化水素は産生されない。「好気条件でやってみれば」との提案を即座にすると同時に、私としても永年抱いていたVGSの別の

側面―細菌干渉について、一緒に取り組む機会を得たのである。新生児集中治療室(NICU)に入室している新生児達はほとんどが帝王切開で生まれてくる。即ち、母体の産道を通りせず、無菌状態で出生する。しかし、NICUに入室した子供でも母親や看護師、医師などとの接触により、VGSが常在菌として定着する子供も出て来る。VGSが定着した子供達はほとんどMRSA保菌者にならなかったが、非定着者はすぐにMRSA保菌者となっていた(図3)⁸⁾。嫌気培養ではMRSA発育阻止はまったく観察できなかったが、好気培養では明らかにMRSAの発育を阻止しており、しかもその作用は殺菌的であった。この殺菌作用はカタラーゼやペルオキシダーゼにより完全に消失した(図4)。しかし、ここで疑問が生じた。口



Uehara Y, Kikuchi K, et al. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1399-407 (2001).

図3 VGS are critical for acquired MRSA carriage in neonates.



Uehara Y, Kikuchi K, et al. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1408-13 (2001).

図4 Hydrogen peroxide plays an anti-MRSA effect in VGS.

腔・咽頭粘膜表面には多量のカタラーゼやペルオキシダーゼが分泌されている。もとより過酸化水素は活性酸素の一つで、組織傷害性も強い。VGSが産生した過酸化水素がそのまま粘膜に作用したら、粘膜はぼろぼろになってしまうであろう。しかし、粘膜表面に出た過酸化水素は上記酵素により瞬時に分解され、消失するのである。では、どうしてVGSはカタラーゼ・ペルオキシダーゼ存在下でMRSAを殺菌できるのであろうか。調べてみると、非常に興味深い事実が明らかになった。VGSは唾液に多量に含まれる分泌型IgAを利用して自己凝集し、その凝集塊中にMRSAを閉じ込める。MRSAは直接、VGSに羽交い締めになれながら多量の過酸化水素攻撃を受け、死滅する⁹⁾。IgAによって過酸化水素は更に強力なラジカルであるオゾンに転換されていることも明らかとなった¹⁰⁾。口腔・咽頭でVGSがMRSAと繰り返し戦っていることは決して常在菌単独ではなく、宿主との共同作業であることが明らかになった。

実際に、プロバイオティクスで乳酸菌製剤を内服するように患者にVGSを噴霧器(霧吹き)で投与すると、反復性扁桃炎や上気道炎の治療や再発防止につながることを示されている^{11,12)}。このことは、常在菌叢を回復させることが様々な病原菌や病院感染を起こす耐性菌定着阻止につながることを示唆している。常在菌を口腔・咽頭に噴霧するには抵抗があるかもしれない。だが、想像して欲しい。健康な人の唾液では 10^6 CFU/ml以上、歯垢には 10^8 CFU/g以上のVGSが含まれる。我々は何の抵抗も無く腸球菌や乳酸菌を薬、サプリメント、あるいは食品として摂取している。口腔洗浄剤やガム、グミなどに混ぜてVGSを投与する道はないのであろうか。耐性菌に対する手だてが限られてくる中、常在菌を用いた感染制御は如何に水際でその定着を阻止し、新たな感染症に発展させない新たな手法として期待される。

9. おわりに

VGSは常在菌にも病原菌にもなりうる存在だが、同じ菌種でも常在菌叢を構成する株と感染病巣から分離される株が同じ細菌学的背景を持つかどうか、まだ明らかにされていない。*S. pyogenes*のような病原性の高い菌種に比べれば、VGSの多くの病原性は極めて低い。が、それも急性感染症に限っての話である。VGSによる

IEでは様々な血管炎が惹起され、その実態は局所の感染ではなく免疫複合体病であることが明らかにされている。VGSに属する *anginosus group* の中で、*S. intermedius* は比較的病原性が高く、深部臓器の膿瘍を形成することから臨床ではよく知られている。その一方で *S. intermedius* は菌周病のような慢性感染にも関与する。VGSによる慢性炎症がどのように全身疾患に影響を及ぼすのかについても大いなる興味が湧く。我々はこの数年、この *S. intermedius* が自己免疫疾患発症に大きく関与している知見を得ており、動物モデル作製、菌のゲノム解析を含めた総合的プロジェクトを実施している。これらの話は、また、別の機会に紹介したい。

参考文献

- 1) 菊池賢, 感染症学雑誌, **65**: 216-225, (1991).
- 2) 菊池賢, 春木宏介, 柴田雄介, 長谷川裕美, 江成唯子, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 渡辺忠洋, 日本化学療法学会雑誌 **41**: 948-954, (1993).
- 3) Kikuchi K, Enari T, Totsuka K, Shimizu K, *J Clin Microbiol* **33**: 1215-1222, (1995).
- 4) Kawamura Y, Hou X G, Sultana F, et al., *Int. J. Syst. Bacteriol.* **45**: 406-408, (1995).
- 5) 菊池 賢, 小野由可, 大串大輔, 化学療法の領域 **25**: 168-173, (2009).
- 6) Kikuchi K, Shimizu K, *J Infect Chemother* **2**: 8-17, (1995).
- 7) Kikuchi K, Enari T, Minami S, Haruki K, Shibata Y, Hasegawa H, Katahira J, Totsuka K, Shimizu K, *J Antimicrob Chemother* **34**: 687-696, (1994).
- 8) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, et al., *Clin Infect Dis* **32**: 1399-1407, (2001).
- 9) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, et al., *Clin Infect Dis* **32**: 1408-1413, (2001).
- 10) Uehara Y, Agematsu K, Kikuchi K, et al., *J Infect Dis* **196**: 98-107, (2006).
- 11) Falck G, Grahn-Hakansson E, Holm SE, Roos K, Lagergren L., *Acta Otolaryngol.* **119**: 944-948, (1999).
- 12) Bernstein JM, Haase E, Scannapieco F, Dryja D, Wolf J, Briles D, King J, Wilding GE., *Ann Otol Rhinol Laryngol* **115**: 350-356, (2006).

SILC (Supported Ionic Liquid Catalysts) の開発: 均一系触媒の温和かつ持続可能な固定化

SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst): a Benign and Sustainable Protocol for Immobilization of Homogeneous Catalysts

新潟大学名誉教授 萩原 久大

HISASHIRO HAGIWARA

Professor Emeritus, Niigata University

1. はじめに

均一系有機金属触媒の進歩は、現代の有機合成化学の発展に大きく寄与してきた。中心金属への有機配位子の配位は金属に脂溶性を与え、さらに配位子の構造をチューニングすることにより多彩な触媒機能の発現に成功した。触媒の分析とデザイン、反応の解析を分子レベルで比較的容易に行うことができるようになったためである。その結果、エナンチオ選択性を含め高い選択性と効率を示す多くの触媒が開発されてきた。しかし、これらの素晴らしい触媒にも問題点が無いわけでは無い。溶媒に可溶なため回収再使用が容易ではない。幾つかの有機金属触媒は安定性に欠け、配位子が脱落し中心金属がクラスター化し活性が失われる。不活性ガス雰囲気中、禁水条件を用いなければならないものもある。実験室規模で素晴らしい成績を取めたとしても、プロセススケールへの展開となると難しいものも少なくない。

均一系触媒に安定性と持続性を与えるためには、液相あるいは固体担体への固定化が有効である。なかでも液相担体への固定化は、既知の触媒をそのまま溶かし込むだけで済むので容易である。化学構造を変える必要が無く触媒活性も変わらないので、これまで蓄積されてきたさまざまなノウハウを生かす事ができる。

液相担体としての条件は、基質と触媒を溶かす事、生成物を抽出する溶剤に溶けない事などであり、また触媒も抽出溶剤に溶けない事が必要である。これらの要件を満たす液体として、イオン液体、フルオラス系溶剤、ポリエチレングリコール、水などが挙げられる。これらにはそれぞれ固有の特徴があるが、非脂溶性、非水溶性、不揮発性

を合わせ持つイオン液体の汎用性は高い¹⁾。反応で無機塩が生成すれば水洗により除く事ができる。蒸気圧が小さいため VOC の心配が無い。反応後、蒸留により生成物を直接取り出し、触媒とともに次の反応に使う事もできる。適切に使用すれば環境中に漏洩する事は無い。不燃性のため大量使用しても安全性が高い。極性が高い液体なので無機塩のような極性物質を良く溶かし、また反応の極性中間体を安定化させる。イオン液体のカウンターアニオンの負電荷は非局在化しているので配位力は弱く、金属錯体も安心して使える。マイクロ波の吸収効率が極めて高いのも特徴の一つである。

このようなイオン液体の特徴的な性質をふまえて、イオン液体を触媒の液相担体として用い、リサイクル使用に成功した例が数多く報告されている¹⁾。既知のあらゆる触媒反応がイオン液体中で試されてきたと言っても過言では無い。

本稿では、上述の様なイオン液体の液相担体としての使い方をさらに発展させ、均一系触媒を固体担体へ固定化し不均一化する固定化法、SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst) の開発と応用について、われわれの例を紹介したい(図1)。

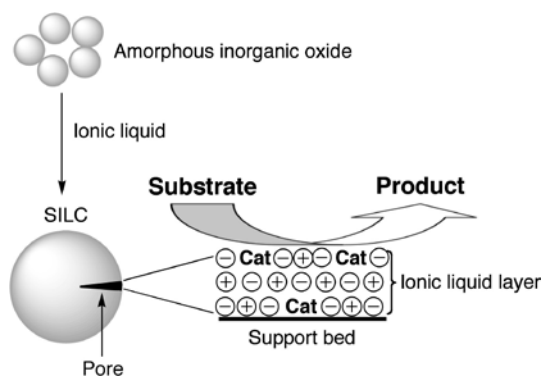


図1 SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst)

2. イオン液体を反応媒体とする溝呂木–Heck 反応

溝呂木–Heck 反応はパラジウムを用いる触媒反応の中でも最も基本的な反応の一つで、主としてアリールあるいはビニルハロゲン化合物と電子欠損オレフィンとのクロスカップリング反応である。生成物は、医薬品、香料あるいは有機電子材料用のファインケミカルとして用途が広い。そのため非常に多くの方法が報告され²⁾、さらに開発が進められつつある。反応は他の官能基に影響される事無くまた影響を与える事も無く進行し、位置および立体選択的に生成物を与える。この反応の問題点を挙げるとすると、パラジウム触媒のクラスター化による失活と低い触媒回転数(TON)である。反応活性化のために用いられるリン系の配位子のコストと毒性も問題点となる。

それらの点を踏まえて、イオン液体を液相担体とするリサイクル可能な溝呂木–Heck反応を検討した(図2)。

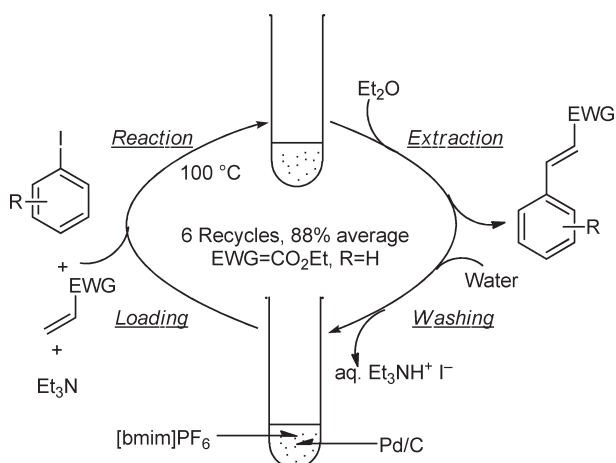


図2 Pd/Cを触媒とするイオン液体中での溝呂木–Heck 反応とリサイクル

Table 1 The Mizoroki-Heck reaction catalyzed by Pd/C in [bmim]PF₆

Entry	R	EWG	Time (h)	Yield (%)
1	4-Ac	CO ₂ Et	24	65
2	4-MeO		12	69
3	4-Me			53
4	H		1	92
5	H	CN	12	92
6	4-MeO			86
7	H	CH=CHCO ₂ Et		49
8	H	Me, CO ₂ Et		70
9	4-Me	Ph	24	59
10	4-MeO			59

ヨードベンゼンとアクリル酸エチルとの反応をベンチマークとし、イオン液体 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (以下[bmim]PF₆とする)中で幾つかのパラジウム触媒を検討した結果、安定かつ安価な接触還元用Pd/Cが高い活性を示した³⁾。外部配位子の添加は必要無かった。生成物はエーテルを用いてイオン液体相より抽出した。Pd/Cはイオン液体中に均一に分散し、エーテルでは抽出されなかった。PdのリーチングはICP-AES分析によると0.3%であった。

この反応は、ヨウ化アリールの置換基の電子的性質にかかわらず進行した(Table 1)。また、オレフィン側も不飽和エステルのみならず不飽和ニトリル、スチレンなどが対応した。

Pd/Cを懸濁したイオン液体は平均収率88%で6回まで使用できた(図2)。4回目から収率が若干低下したが、[bmim]PF₆相を水洗し生成したトリエチルアンモニウム塩を除いたところ、触媒活性を回復させる事ができた。

3. イオン液体によるパラジウムのシリカ細孔内への担持–Pd-SILCの調製

前述の様にイオン液体は触媒の液相担体として触媒のリサイクル使用に有効である。このような一般的な使い方から、さらに液相担体としてのイオン液体の特徴を生かしつつその潜在力を伸ばしてゆく事を期待し、触媒を溶かしたイオン液体を無機固体担体の細孔内に閉じ込め、再度固定化する事を検討した(図3)⁴⁾。この固定化法は、前述のリサイクル反応場を固体担体内のミクロの場に発現させるものと考えて良い。その結果、イオン液体と生成物の分離をろ過により行うことが出来、生成物の単離が容易となった。粘性が高く二相系となるイオン液体からの生成物の溶媒抽出は、あまり効率的では

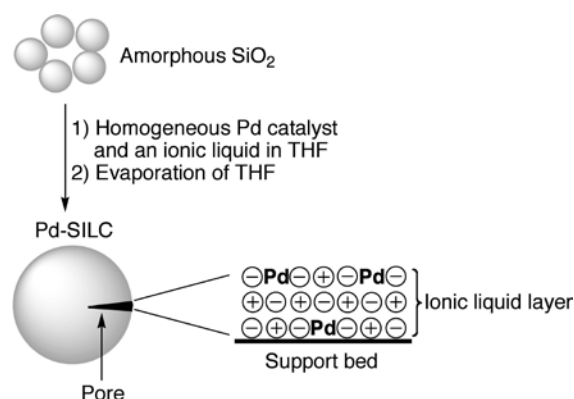


図3 イオン液体によるPd触媒のシリカ細孔内への担持–Pd-SILC

ない。加えて、イオン液体のコストの削減もメリットの一つとなる。担体としては、大きな細孔容量を持つ事、広い内部表面積を持つ事、機械的に安定である事、膨潤しない事、安価である事などから、シリカゲルやアルミナなどの無機酸化物が好適であった。

固定化法は簡単である(図4)⁴⁾。触媒とイオン液体のTHF溶液にシリカゲルを懸濁させ、溶液の色がシリカゲルに移行するまで攪拌する。その後THFを減圧留去し、表面をエーテルで濯ぐ。エーテルを室温で飛ばすと、サラサラした流動性のある粉体を得られる。この方法により、Palladium(II) acetate(以下Pd(OAc)₂とする)、Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(以下Pd(PPh₃)₄とする)、Pd blackなどを固定化することができた。Pd(OAc)₂と[bmim]PF₆の担持量はグラム当たりそれぞれ約0.25mmolおよび100mgであった。イオン液体を加えすぎると流動性が失われた。他のイオン液体としては1-Hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate(以下[hmim]PF₆とする)、1-Butyl-3-methylimidazolium bromide(以下[bmim]Brとする)、1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide(以下[bmim]NTf₂とする)などが対応した。本稿ではこれらの固定化触媒をSILC(Supported Ionic Liquid Catalyst)と称する。

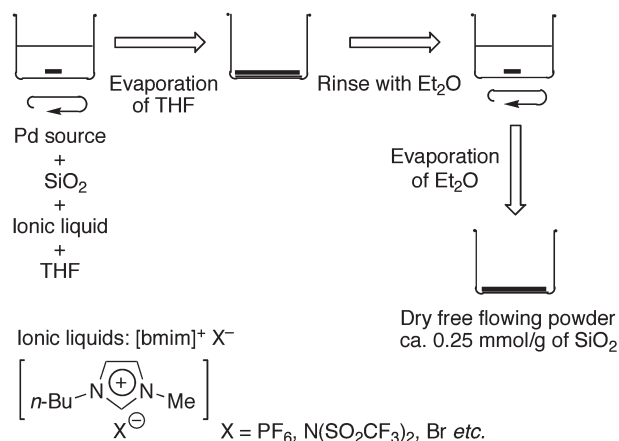


図4 Pd-SILCの調製

電子線マイクロアナライザー(EPMA)で観測するとパラジウム、フッ素、リン原子を見る事ができた(図5)。また走査型電子顕微鏡(SEM)によると平滑な表面が見て取れる(図5)。取り込まれた[bmim]PF₆の量(シリカゲルに対し10wt%)はシリカゲル細孔容積の9%程度であるため、[bmim]PF₆の大部分は細孔内に薄く広がっているものと考えられる(図3及び11参照)。SILC

のサラサラした性状も、これを支持している。したがって、Pd-SILCによる触媒反応は、シリカゲル細孔内の触媒イオン液体相に基質が分配して進行しているものと考えられる(図1)。

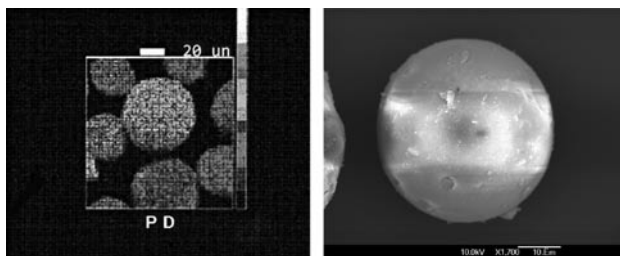


図5 電子線マイクロアナライザーによるPdの検出(左)と走査型電子顕微鏡写真(右)(10Kv, X1,700)

では[bmim]PF₆はどのような相互作用でシリカゲル細孔内に固定されているのだろうか。後述するようにPd-SILCを沸騰水中で用いると、[bmim]PF₆は水中に流出してしまった。シラノールとの強い親水性相互作用のため、水がシリカゲル細孔表面のイオン液体相とシリカゲル表面の間に入り込み、溶離させたものと考えられる。同じ現象は、1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate([mbmim]PF₆)や4級ホスホニウム系イオン液体を用いたSILCでも見られた。一方、[bmim]PF₆はアミノプロピル残基をグラフトした逆相シリカゲルに取り込まれ熱水中でも安定であったが、ヘキシル残基をグラフトしたシリカゲルには取り込まれなかった。イミダゾリウムカチオンの2位の水素の酸性度は高く、pKa 21~23とイソプロピルアルコールに匹敵する⁵⁾。これらの事実から、[bmim]PF₆はイミダゾリウムカチオンの2位の水素とシリカゲル表面との水素結合により取り込まれているものと考えている(図6)⁶⁾。静電的相互作用は2次的なものと考えられる。

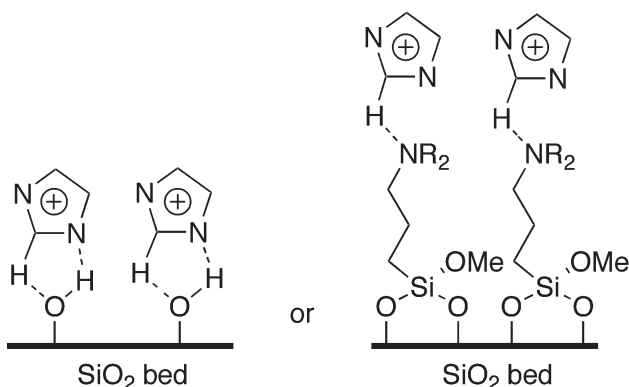


図6 イミダゾリウムカチオンとシリカ表面との相互作用

イオン液体を用いた触媒のこのような固定化は、当初 Mehnertrらにより Rh 触媒の固定化に用いられ水素化^{7a)}やヒドロフォルミル化^{7b)}に適用された。それ以来 SILC や SILP (Supported Ionic Liquid Phase) の略号のもとに主として流通系の気相反応に用いられて来た。その後ヒドロアミノ化^{7c)}や不斉エポキシ化^{7h)}が加わった。シリカゲル以外の担体としては、モレキュラーシーブス^{7d)}、ケイソウ土^{7e)}、メソポーラスシリカ^{7h)}などが使われている。これらを用いる反応は気相反応であるため、酸化度の少ない低分子量化合物の工業的規模での合成に向いている。これに対し、医薬品や有機電子材料などのプロセス合成は、基質が高度に官能基化され揮発性が無いため、主としてバッチ法による液相反応で行われる。ここに述べる我々の SILC 法は、液相反応に特化したものである。

4. Pd-SILC を用いる溝呂木–Heck 反応

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ を用いて無定形順相シリカゲルに固定化した Pd-SILC は、溝呂木–Heck 反応に高い活性とリサイクル性を示した (図 7)⁴⁾。反応はドデカ

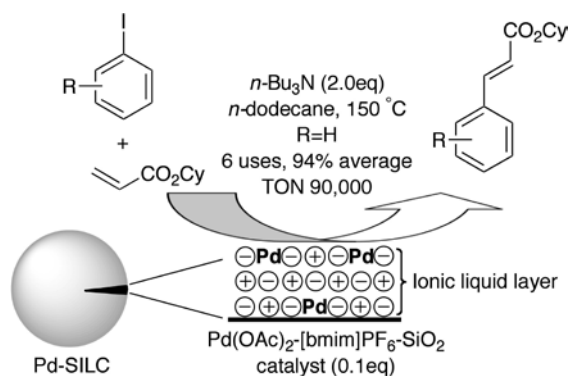


図 7 Pd-SILC を用いる溝呂木–Heck 反応

Table 2 The Mizoroki-Heck reaction in *n*-dodecane catalyzed by the Pd-SILC

Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	4-Br	1.3	82
2	4-I	6	68
3	4-Ac	2.5	96
4	4-MeO	1.3	81
4	4-Me	2	86
5	H	15	96
6	1-naphthyl iodide	2.5	88
7	1-bromo-4-nitrobenzene	3	86

ン中 150℃、トリブチルアミン存在下に高収率で進行した。配位子の添加は必要無かった。生成物の単離は有機相のデカンテーションにより行い、粘性の高い $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 相からのエーテル抽出の必要が無くなった。反応条件の基質一般性には問題無く、さまざまなヨウ化アリールが対応した (Table 2)。

Pd-SILC の安定性とリサイクル性は高く、デカンテーションのみで回収され平均収率 94% で 6 回のリサイクルが可能であった (図 8)。しかし、リサイクル 3 回目で Pd-SILC の流動性が失われ、収率が若干低下した。これはヨウ化アンモニウム の SILC 表面への沈着と考えられたためアルカリ水溶液で洗ったところ、流動性と収率を回復させる事ができた。パラジウムの有機相へのリーチングは 0.28%、TON は 90,000 と高い値を示した。

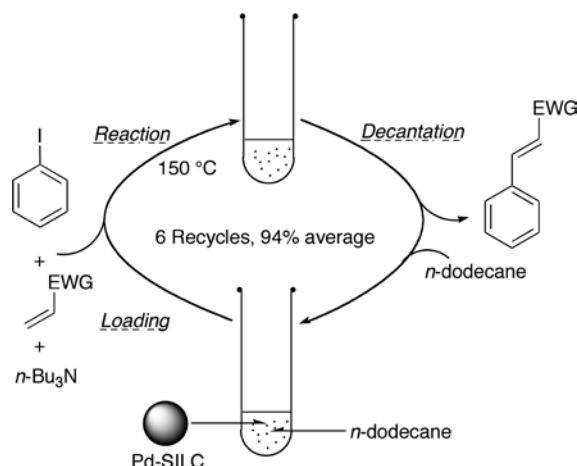


図 8 Pd-SILC のリサイクル

5. Pd-SILC を用いる水中での溝呂木–Heck 反応

水は高い凝集力や大きい誘電分極を示し、無毒かつ不燃性、低価格であるため、環境対応型の反応媒体として近年大きな注目を集めている⁸⁾。SILC 固定化に用いられた $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ は疎水性が強いいため、水中での溝呂木–Heck 反応への展開が期待された。

水中での最初の反応は短時間かつ高収率で進行した。しかしリサイクル使用したところ、イオン液体は Pd-SILC から水相に流れ出てしまった。これは親水性のシラノールと水との相互作用が強すぎるためであると考えられた。そこでシリカゲル表面をシランカップリング剤でグラフトした逆相系シリカゲルへの固定化を検討したところ、*N,N*-ジエチルアミノプロピル残基で修飾したシリ

カゲル(NDEAP)に固定化したPd-SILCの耐久性の良
いことが分かった(図9)。

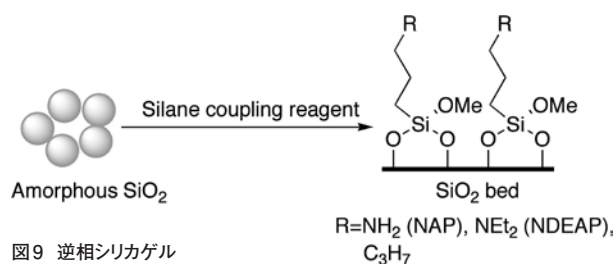


図9 逆相シリカゲル

逆相シリカゲルに固定化したPd-SILCは、水中での
溝呂木-Heck反応において満足すべきリサイクル性を
示した(図10)⁹⁾。[bmim]PF₆は沸騰水中でもリーチン
グしなかった。生成物は、水相をデカンテーションしエー
テル抽出する事により単離した。反応で生成するアンモ
ニウム塩は水に溶けるため、ドデカン中での反応と異な
りSILC表面に沈着する事は無い。Pd-SILCはそのまま
前処理する事無く再使用できた。また、反応温度を前
述の150℃から100℃へと下げる事ができた。最初の使
用後にPd-SILCの活性が向上し、その後のリサイクル
使用はより短時間で反応が終了した。このためパラジウ
ム*N*-ヘテロサイクリックカルベン錯体の生成が示唆され
たが、Pd-SILCを塩基などの各反応成分と別々に前処

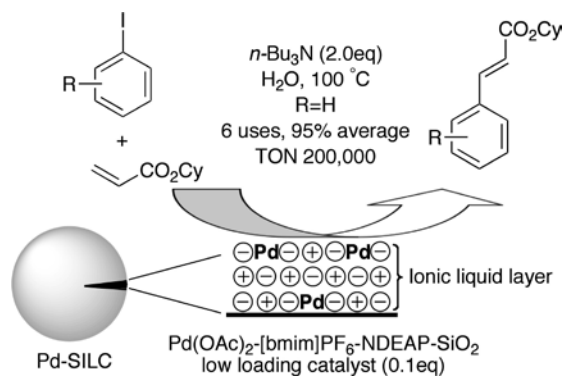


図10 Pd-SILCを用いた水中での溝呂木-Heck反応

Table 3 The Mizoroki-Heck reaction in water catalyzed by the Pd-SILC

Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	4-Br	2.5	61
2	4-I	5.5	89
3	4-Ac	9	76
4	4-MeO	2	74
5	4-Me	2.5	90
6	H	10.5	93

理してもこのような活性化はおこらなかった。

Reetzとde Vriesは、パラジウム触媒反応においてパラ
ジウムのクラスター化を防ぐため低濃度での使用を提案し
ている¹⁰⁾。そこでPd(OAc)₂をシリカゲル1グラム当り
0.04mmolに下げたPd-SILCを調製したところ、反応時間
はさらに短縮された。反応の一般性をTable 3に示した。

この逆相系Pd-SILCは水中での反応で安定であり、
96%の平均収率で5回のリサイクル使用が可能となっ
た。リサイクル使用に際しPd-SILCや基質を脱水する
必要が無く、簡便に連続して反応を行うことができる。

水中でのPd-SILCの高い反応性は、TONが200,000
にまで上昇した事からも伺える。反応初期では基質が
Pd-SILC表面に沈着し、反応の進行に伴って均一溶液
となっていった。水の溶媒効果、表面沈着による濃度効
果、アンモニウム塩生成による界面活性効果などが相
乗的に作用し、高い活性を示したものと考えている。パラ
ジウムのリーチングはわずか1ppmであった。

6. Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

鈴木-宮浦反応は、基本的にはパラジウム触媒によ
るハロゲン化アリールとアリールボロン化合物とのクロス
カップリング反応である¹¹⁾。反応後の廃棄物は毒性の
無いボロン酸であり、そのため医薬品や有機電子材料な
どの合成に汎用されている¹²⁾。通常は不活性ガス雰囲気
下、リン系配位子を加え加熱条件で反応を行う。したが
って、より温和で環境に対応した反応条件が常に求め
られている。

4-ブromoアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応を
ベンチマークとしてPd-SILCの最適化を検討したとこ
ろ、*N,N*-ジエチルアミノプロピル残基でグラフトした粒状
アルミナ(NDEAP-Al₂O₃)と[bmim]PF₆の組み合わせ
が高い触媒活性を示した(図11)¹³⁾。この反応は50%
エタノール中2当量の炭酸カリウム存在下、室温で速や
かに進行した¹⁴⁾。不活性ガスや配位子の添加は必要
無かった(図12)。ベージュ色の粒子は反応開始後す
ぐに還元されPd(0)を示す黒色となった(図11)。反応
の一般性は高く、さまざまな基質が室温かつ短時間で
反応した(Table 4)。反応温度が低いため、この反応で
しばしば副成するフェニルボロン酸由来のホモカップリン
グ生成物は、完全に抑えられた。

本反応条件下、Pd-SILCの活性は極めて高く、TON 2,000,000、TOF 30,000 h⁻¹を記録した。また、特別な前処理を行うことなく平均収率95%で5回のリサイクル使用を行う事ができた。

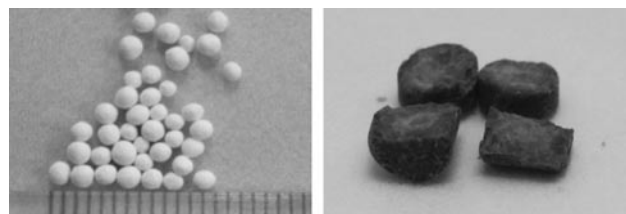


図11 使用前のNDEAP-Pd-SILC粒子(左)と使用後の切断図(右)

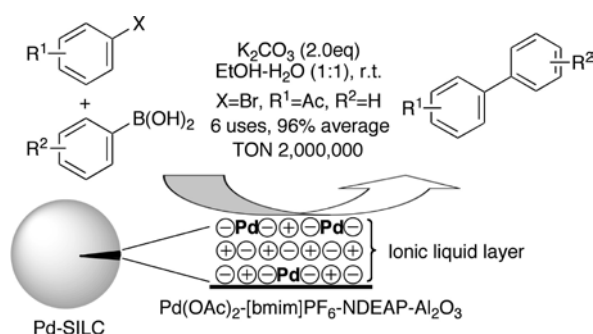


図12 水/エタノール中でのPd-SILCによる鈴木-宮浦反応

Table 4 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by the Pd-SILC

Entry	X	R1	R2	Time (min)	Yield (%)
1	I	4-Ac	H	40	97
2		4-MeO		15	78
3	Br	4-Ac		1	100
4		4-MeO		180	83
5		4-Me		100	61
6		4-NO2		60	92
7		4-Ac	4-Ac	10	96
8			4-MeO	15	98

7. ナノシリカデンドリマーへ担持したPd-nano-SILCの調製と鈴木-宮浦反応

ナノサイズのシリカゲル粒子は、その大きさから均一系と不均一系シリカのハイブリッド的な性状を持っており、新しい触媒担体としても期待が持たれている。溶剤中で凝集しゲル化しやすい性質は、有機残基で表面修飾をすれば改質できる。およそ直径12nmのナノシリカゲル表面をアミノプロピル基で修飾し、そこからアクリル酸メチルとエチレンジアミンを交互に吹き付ける事によりポリアミドアミン残基を伸ばし、2種の3世代のデンドリマーをグラフトし

た¹⁵⁾(図13)。一つは末端がアミノ基(PAMAM)もう一つはジメチルアミノ基(PAMDMAM)となっている。

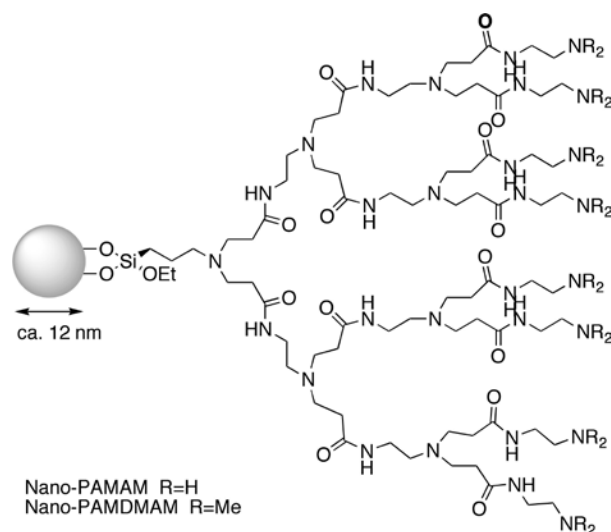


図13 ナノシリカデンドリマー

Pd(OAc)₂を[bmim]PF₆を用いて両ナノシリカデンドリマーに固定化すると、フワフワして流動性のあるPd-nanoPAMAM-SILCおよびPd-nanoPAMDMAM-SILCを得ることができた¹⁶⁾。両nanoPd-SILC共に50%エタノール中に均一に分散し透明な液となった。そのうちPd-nanoPAMDMAM-SILCが鈴木-宮浦反応に対し高い触媒活性を示した。反応は室温、空气中、炭酸カリウム存在下、配位子を加えることなく進行した(図14)。特に興味深いのは、立体的に混んだオルト置換臭化アリールやボロン酸が反応した点である(Table 5)。通常オルト置換ビフェニルの合成には、配位子の添加と加熱が必要である。Pd-nanoPAMDMAM-SILCの反応性は一般的であり、基質の電子的性質には左右されない。一方、[mbmim]PF₆を用いて固定化されたPd-nanoPAMDMAM-SILCの触媒活性は中程度であった。また、Pd(OAc)₂はイオン液体を用いなくてもナノシリカデンドリマーに固定化できるが、触媒活性は低かった。これらの事実は、パラジウムのNHC錯体の関与を示唆している。

触媒は2,000回転程度に遠心分離するだけで容易に沈殿し、デカンテーションにより平均収率93%で5回のリサイクルができた。パラジウムのリーチングは2.4ppmであった。Pd-nanoPAMDMAM-SILCはマイクロリアクターでも使用可能と考えられる。

Pd-nanoPAMDMAM-SILCの透過型電子顕微鏡画像(TEM)では、1~2nmの大きさのナノパラジウムを含む3次

元の worm hole 型のクラスター構造が観測された(図15)。これに対し、Pd-nanoPAMAM-SILCにはそのような構造は見られなかった。また、リサイクル後の Pd-nanoPAMDAM-SILC のTEM画像では、worm hole 型の構造が消失していた。従って、このクラスター構造が高い活性発現に寄与しているものと考えている。

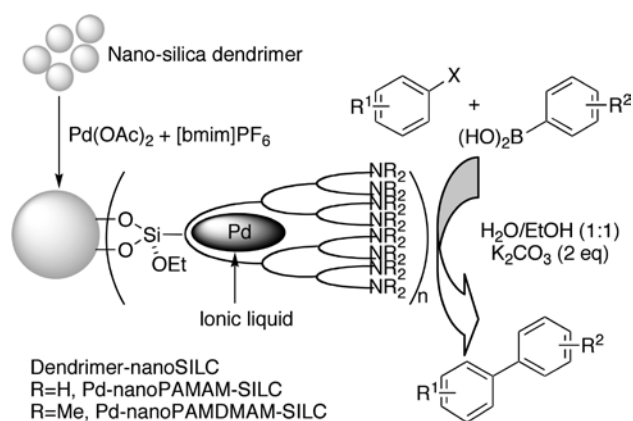


図14 Pd-nano-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

Table 5 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by Pd-nanoPAMDAM-SILC

Entry	X	R ¹	R ²	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Br	4-Ac	H	r.t.	0.5	100
2	I				0.5	100
3	TfO			r.t.~60	6	93
4			2-Me	60	3	83
5			2-Ph		2	93
6	Br				1	92
7		4-Ac	2-Me	r.t.	1	98
8			2-Ph		10	98
9			4-MeO		0.5	90
10			2-MeO		4	73
11			2-i-Pr		6	95
12			B(OH) ₂		0.5	99
13		2-Me	H		5	62
14		2-MeO		r.t.~60	8	68
15		4-NO ₂		r.t.	5	88
16			Br		4	86

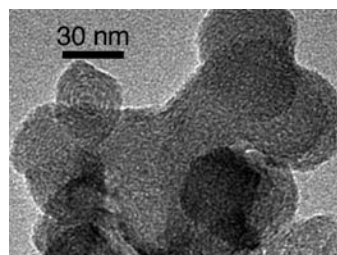


図15 Pd-PAMDAM-nanoSILCのTEM画像(100kV)

8. ポリマー被覆Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

実践的な鈴木-宮浦反応を目指し、Pd-SILCに化学的および機械的耐久性をより与えるべく表面のポリマー被覆を検討した。粒状のPd-SILCをポリスチレン(PS)のヘキサン飽和溶液あるいはポリエチレンテレフタレート(PET)のヘキサフルオロイソプロピルアルコール飽和溶液に浸して引き上げて風乾し、表面を被覆した¹⁸⁾。その中で、特にNDEAPシリカに固定化したPd-SILCをPETで被覆したPET-Pd-SILCが、満足すべき反応性および耐久性を示した。SEM観測によると、被覆の厚みは約60 μmであった(図16)。

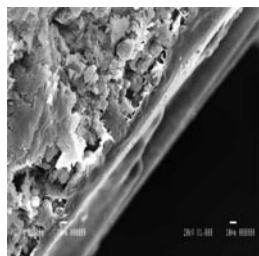


図16 PET被覆Pd-SILC粒子の切断面SEM画像(20Kv, x1,000)

鈴木-宮浦反応は前述と同じ条件、室温、50%エタノール中で行われた。ポリマー被覆の影響のためか反応時間が若干延びたが、基質一般性はPd-nanoSILCの場合と変わらなかった(図17およびTable 6)。オルト置換体はもとより、反応性の低いトリフェート体も基質として対応した。PET-Pd-SILCは4-ブロモアセトフェノンと2-メチルフェニルボロン酸との反応において、平均収率98%、平均反応時間4時間で10回のリサイクル使用が可能となった。パラジウムのリーチングは検出されなかった。PS-Pd-SILCの場合TONおよびTOFは170,000、2,400 h⁻¹となり、高い活性が示された。

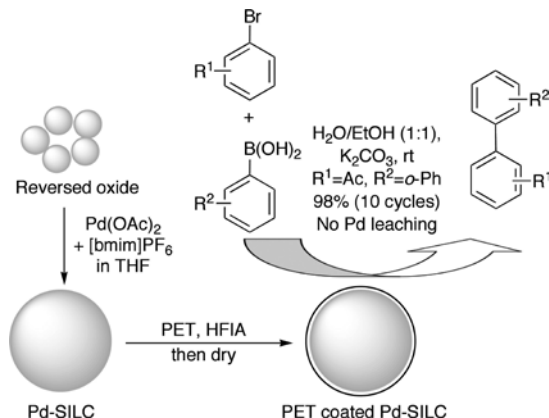


図17 高分子被覆Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

Table 6 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by PET-Pd-SILC

Entry	R ¹	R ²	Support	Time (h)	Yield (%)
1	4-Ac	H	SiO ₂	2.5	100
2				1	96
3				19	81
4	4-Ac		SiO ₂	4	70
5				5	63
6		2-Me	Al ₂ O ₃	0.5	100
7		2- <i>i</i> -Pr		3	100
8		2-Ph	SiO ₂	1.5	98
9			Al ₂ O ₃	1.3	96
10 ^a		2-Me	SiO ₂	23	59

a トリプレート使用

9. Pd-SH-SILCを用いる接触還元反応

数あるパラジウム触媒反応の中で最も基本的な反応が接触還元反応である。その汎用性のため、持続的でより選択的な触媒の開発に常に関心が寄せられている。SILC法による接触還元反応の例は知られているが^{8a,d}、低分子量の単純な構造の化合物に限られ、あるものはリサイクル性に乏しい。幾つかの無機担体とイオン液体との組み合わせを検討した結果、[bmim]BF₄を用い酢酸パラジウムをメルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカゲル細孔内に取り込ませたPd-SH-SILCが、持続性と高い活性を示した¹⁸。メルカプトプロピルシリカゲルは、Pdとイオウとの親和性のためかアミノプロピル残基修飾シリカゲルよりも多くのパラジウムを取り込んだ¹⁹。[bmim]BF₄は[bmim]PF₆より水素の溶解度が4倍高いことが知られており²⁰、実際[bmim]PF₆で担持したPd-SH-SILCよりも水素化反応が早く完了した。順相シリカゲルやアミノプロピル残基修飾シリカゲルへの担持と異なり、Pd-SH-SILCの色は2価パラジウムを示すオレンジ色が持続した。そのためあらかじめ水素で還元して黒色となったものを水素化用を使用した。この触媒は室温で数ヶ月保存しても活性は変わらず、また空气中に置いて安定で発火する事は無かった。Pd-SH-SILCは、シクロヘキセンの還元において45分、100%の転化率で、ろ過により10回のリサイクル使用が可能であった(図18)。反応後のICP-AES分析では、パラジウムは検出されなかった。TONおよびTOFは40,000および555 h⁻¹に達した。本還元反応は様々なオレフィンに対し一般的であり、また様々な官能基

や保護基は安定である(Table 7)。特にベンジル系の保護基やアルデヒドは長時間かけても還元されずに残った。天然物合成などの多官能性基質の選択的な還元に適している。また、芳香族ハロゲン化物、アリールアルコールやエーテル、アリールプロミドなどは加水素分解されない。温和かつ選択的な一方で、4置換エノンを室温かつ常圧で還元するという活性の高さを持っている。

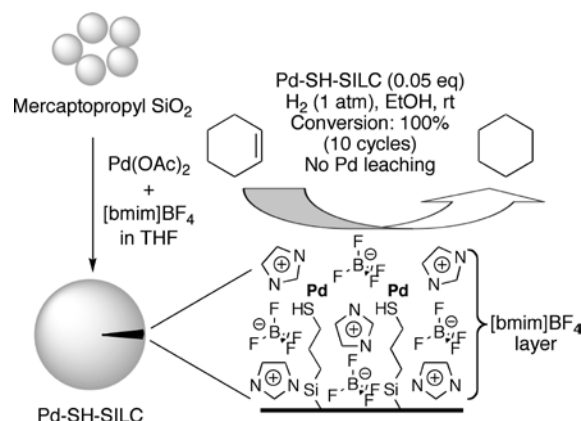
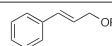
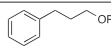
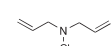
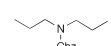
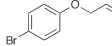
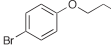
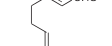
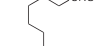
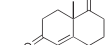
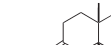
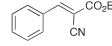
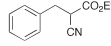
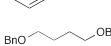


図18 Pd-SH-SILCによる接触還元反応

Table 7 Catalytic performance of Pd-SH-SILC for hydrogenation

Entry	Olefin	Product	Time (h)	Yield (%)
1			2	100
	R=H	R=H		
2	R=Ac	R=Ac	0.5	97
3	R=TBS	R=TBS	0.5	96
4	R=Bn	R=Bn	0.5	97
5	R=Bn	R=Bn	24	97
6			24	99
7			1	94
8			3	86
9			2	100
10			1	98
11			24	82
12			0.5	94

10. 臭化銅を担持したCu-SILCの調製と[3+2]クリック環化付加反応

1価の銅を触媒とし、塩基の存在下にアジドとアセチレ

ンとから1,2,3-トリアゾールを与えるHuisgen[3+2]環化付加反応は、クリック反応の代表的な存在である²¹⁾。この反応では2つの有機残基を確実に素早く結びつける事ができるため、有機合成化学のみならず高分子化学や生体関連科学分野でも広く用いられている。そのため、より環境に優しくリサイクル性のある銅触媒の開発に関心が寄せられ、銅(I)-tren 錯体^{22a)}、可溶性ポリマー^{22b)}、イオン液体^{22c)}、アンバーリスト^{22d)}、ゼオライト^{22e)}、活性炭^{22f)}などへの固定化が報告されている。

リサイクル使用可能なCu-SILCのチューニングは、ベンジルアジドとジメチルプロパルギルアルコールとの反応をベンチマークとして検討した。その結果、臭化銅ジメチルスルフィド錯体(CuBr-Me₂S)を10 wt%の[bmim]PF₆を用い、メルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカ細孔

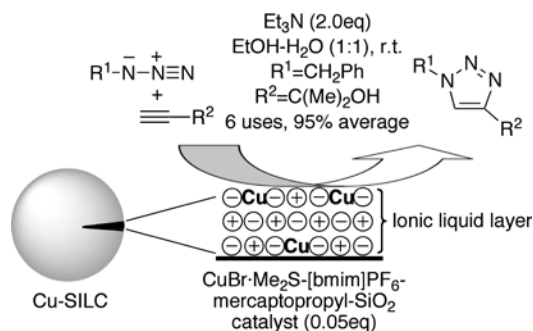


図19 Cu-SILC を用いるクリック反応

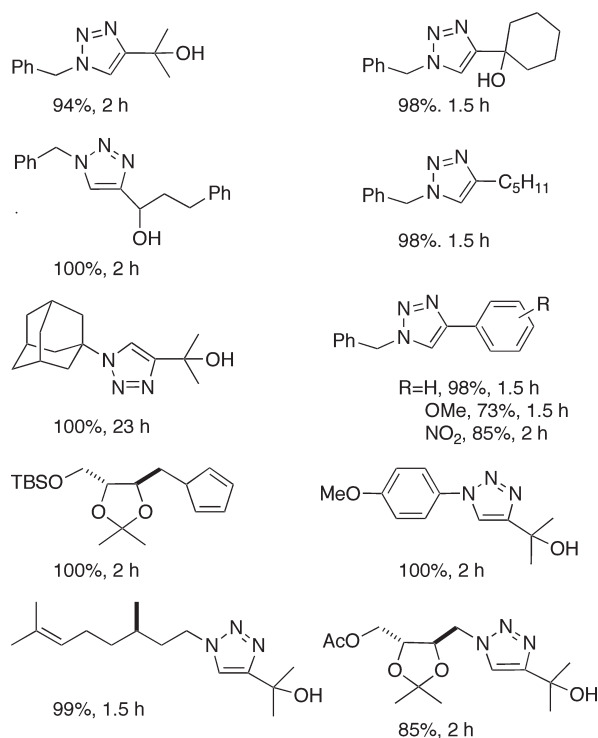


図20 水/エタノール中でのCu-SILCを用いるHuisgen[3+2]クリック反応一般性の反応

内に取り込ませたCu-SILCが好適であった(図19)。この反応は50%エタノール中室温で進行し、平均収率93%で5回の再使用が可能であった。ICP分析ではCu(I)のリーチングはわずか0.1%であり、懸念される一価の銅の細胞毒性を考えると生体関連物質の合成に適している。

Cu-SILCは様々な末端アセチレンとアジドとのクリック反応に有効で、1,4-ジ置換1,2,3-トリアゾールのみを与える。通常この反応は加熱条件で行われるが、本反応は室温で進行するため位置選択性が高い。基質の電子的あるいは立体的性質に左右される事も無い(図20)。

11. Grubbs触媒を担持したRu-SILCの調製とオレフィンメタセシス反応

オレフィンメタセシス反応は2つの二重結合の再結合反応であり、平衡反応のため熱力学的に安定な二重結合が再形成される。かつては低分子量化合物の気相系での反応に限られていたが、GrubbsとSchrockによるルテニウムおよびモリブデンカルベン錯体の開発により大きく発展した²⁴⁾。現代の有機合成化学の方法論を大きく変えた触媒と言っても過言では無い。これらの錯体は他の官能基に影響される事もなく影響も与えず、二重結合とのみ反応する。同一分子内に二重結合が存在すると環化反応が進む(閉環メタセシス反応=RCM)。特にこれまで極めて困難であった大環状化合物の合成に特徴がある。そのため複雑な構造を有する天然有機化合物の全合成の鍵反応として利用されて来た。しかしこれらの素晴らしい触媒にもアキレス腱がある。触媒は安定性に乏しく、触媒回転数は低い。カルベン型の中性の均一系触媒であり有機溶媒に良く溶けるため、リサイクル使用が難しい。さらに高価であるうえに分子量が大きく、コスト的に不利である。

そのような問題点を解決するため、液相担体や固体担体に共有結合的あるいは非共有結合的にGrubbs Ru触媒を固定化する試みがなされてきた。非共有結合的な固定化の例としては、1)イオン液体への溶解²⁵⁾、2)ポリマービーズを用いたカプセル化²⁶⁾、3)ポリジメチルシロキサンへの吸蔵²⁷⁾、4)スルホン酸型樹脂へのイオン結合²⁸⁾、などが代表的なものである。しかし、リサイクル性に乏しいものや大環状化合物合成例の無いものなどもある。共有結合で固定化した例もあるが、そのためのカ

ルベン錯体の化学変換には難しさが伴う。

そのような背景のもとに、Ru-SILCの調製とメタセシス反応への展開を検討した。ジアリルマロネートのRCM反応を用いてRu-SILCをチューニングした結果、順相の無定形アルミナと粘度の高い[hmim]PF₆を用いてGrubbs第一世代触媒を担持する事ができた。このRCMでは、ベンゼン加熱還流条件下、平均収率78%でRu-SILCを6回再使用する事が可能であった(図21)²⁹。副生成物は回収原料のみである。TONは154となり、均一系で使うよりもSILC化により活性が向上した。Ruのリーチングは0.5%となり、低いレベルである。

この反応条件は様々な末端ビスオレフィンに対し一般的であった(図22)。しかし9員環や11員環化合物の合成は本質的に難しく、高希釈条件でも分子間2量体が生成した。3置換オレフィンへのRCMはGrubbs第2世代SILCを用いて行うことができた。

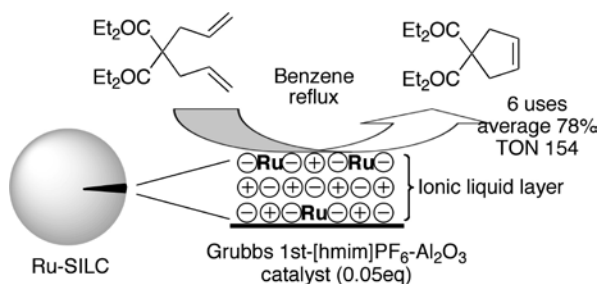


図21 Grubbs 1st-Ru-SILCを用いる閉環メタセシス反応

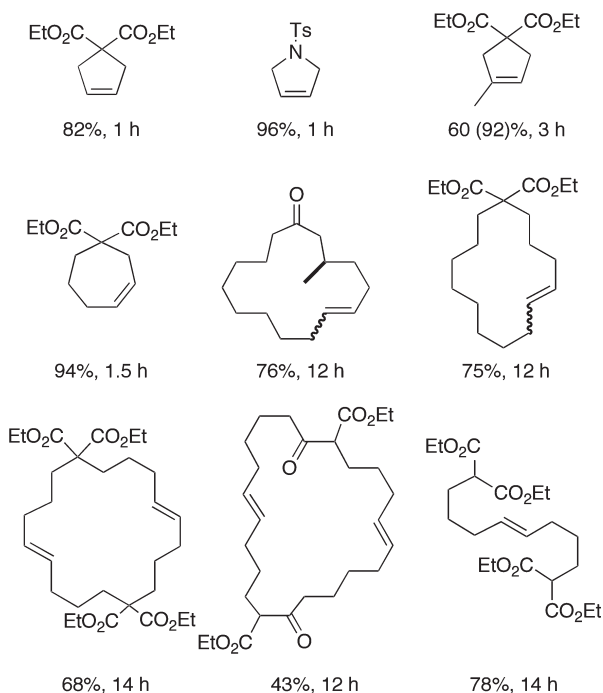


図22 Grubbs 1st-Ru-SILCを用いた末端ビスオレフィンの閉環メタセシス反応 (カッコ内は回収原料に基づく収率)

置換基を持たないマクロラクトン類は、高貴な香りを持つ香料成分として珍重されている。安価なオレイン酸と不飽和アルコールとのエステルを出発原料とし、Ru-SILCを用いて13から18員環までのマクロラクトンを合成した。幾つかの反応では、均一系触媒よりも高い活性を示した(図23)³⁰。

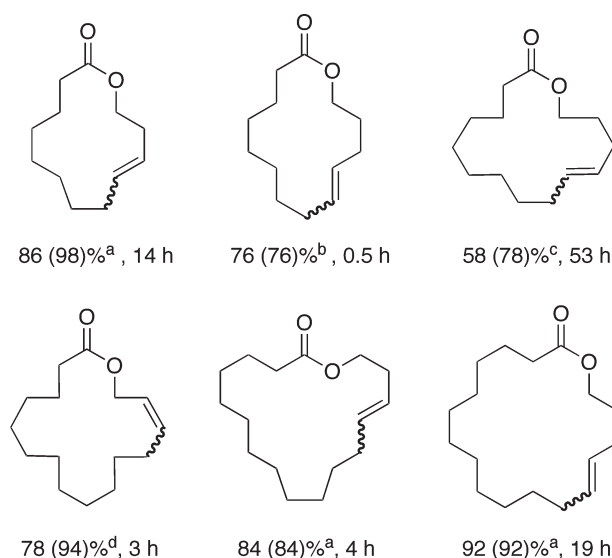


図23 Grubbs Ru-SILCを用いたオレイン酸エステルからの大環状ラクトン合成。

^aGrubbs 2nd-Ru-SILC。 ^bHoveyda-Grubbs 2nd-Ru-SILC。 ^cGrubbs 1st-Ru-SILCを5回リサイクル。 ^dGrubbs 1st-Ru-SILC。(カッコ内は回収原料に基づく収率)

12. MacMillan触媒を担持したMac-SILCの調製と不斉Diels-Alder反応

均一系の有機分子触媒は、設計と再生産が容易な事、重金属を用いない事、廃棄が安全にできる事、従ってコスト的にも有利な事などから、近年開発に拍車がかかっている³¹。均一系有機金属触媒の持つ特徴と、相補う存在である。しかし有機分子であるための低い安定性、均一系触媒であるためのリサイクル性の問題、低いTONの問題など考慮すべき点は多い。そのため、さまざまな方法による固定化が検討されてきた。

MacMillan イミダゾリジノン³²は汎用性の高い有機分子触媒であり、Diels-Alder反応、1,3-双極子環化付加、Friedel-Craftsアルキル化、アルデヒドの α -ハロゲン化、分子内Michael反応などを高不斉選択的に進める³²。このMacMillan触媒に持続性を与えるため、Janda-Jel³³、PEG³⁴、ポリマーカプセル³⁵に共有結合で結ぶ方法や、非共有結合的にイオン液体に溶解させる方法³⁶などが報告されてきた。しかし、いずれもリサイクル性と

触媒活性に問題を残している。

シクロペンタジエンと桂皮アルデヒドとの Diels-Alder 反応を用いて、MacMillan-SILC の最適化を検討した。その結果、20wt% の [bmim]NTf₂ を用いて、無定形シリカゲルに、MacMillan イミダゾリジニオンの塩化物を固定化した Mac-SILC が好適であった (図 24)³⁷⁾。Mac-SILC は *t*-アミルアルコール中、室温で均一系反応と同等な触媒活性を示し、平均化学収率 81%、エンド体 87% ee、エキソ体 80% ee で 6 回のリサイクル使用が可能であった。Mac-SILC の触媒活性は一般的で、さまざまなジエンおよびジエノフィルに対応した (図 25)。均一系では生成物を与えない *p*-メキシ桂皮アルデヒドとの反応にも対応した。反応性の低いイソプレンやシクロヘキサジエンも問題無かった。

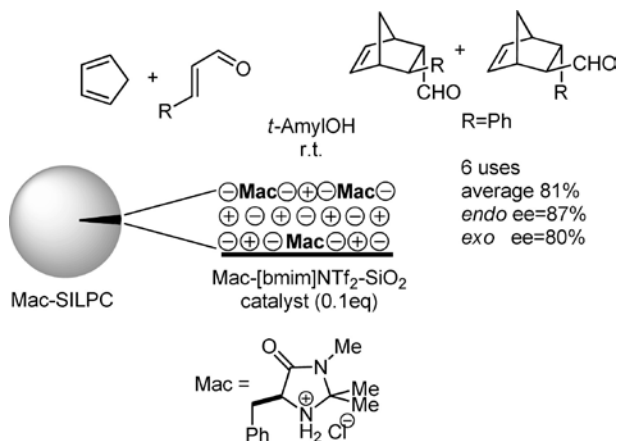


図 24 Mac-SILC を用いる不斉 Diels-Alder 反応

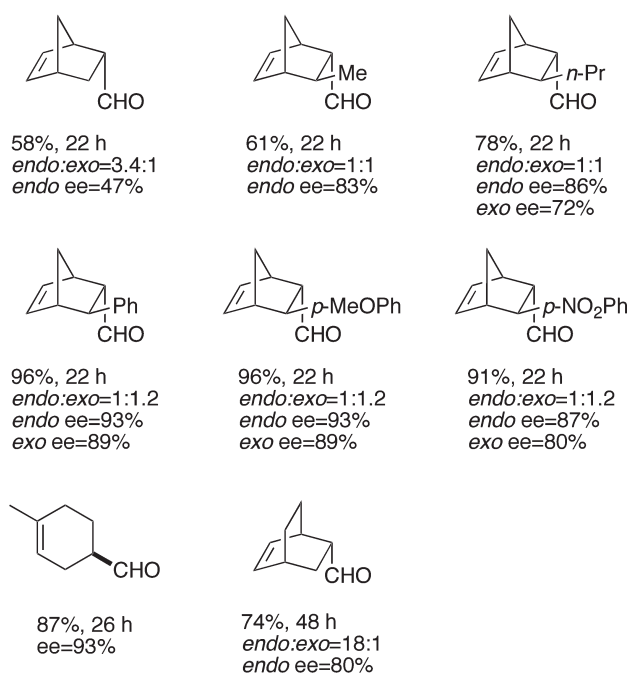


図 25 Mac-SILC を用いる不斉 Diels-Alder 反応の一般性

13. おわりに

さまざまな均一系触媒を、イオン液体を用いて SILC として非共有結合的に無機固体酸化物の細孔内に固定化することができた。この固定化により、均一系よりも触媒活性と安定性の増強が認められた。固定化には大量のイオン液体を使う事が無いので、経済的な方法である。共有結合でポリマーなどに固定化する場合と異なり化学反応を用いないため、担持操作は簡単である。基本的には、イオン液体に可溶な全ての均一系触媒がこの SILC 固定化法に対応できる。また反応に際しては、均一系反応でこれまでに蓄積されて来たノウハウをそのまま生かす事ができる。特にこの方法は、単なる含浸法では固定できなかった複雑な配位子を持ち耐久性に欠ける有機金属触媒に対し有効である。それぞれの均一系触媒に対応した固定化条件の細かいチューニングが必要であるが、多様な触媒の固定化に適用可能である。SILC 化により触媒活性が強化される。これは、表面積の広い固体担体内に薄く広くひろがったイオン液体相に触媒が分配される事によるものであると推察している。SILC による反応はすべて液相系で行われているため、官能基化された高分子量の化合物の合成に適している。水^{38a)}、ポリエチレングリコールやエチレングリコール^{38b,c)}などが SILC と同じコンセプトのもとに触媒の固定化に用いられているが、SILC 法はイオン液体の独立した性質のため有用性が高い。今後の更なる展開が期待される。

謝辞

イオン液体研究の端緒を与えていただいた東北大学多元物質科学研究所、横山千昭教授、無機固体担体について多くのご教示をいただいた北海道大学触媒化学研究センター、清水研一准教授にこの場を借りて感謝いたします。本研究は筆者が新潟大学大学院自然科学研究科在任中に行われたものであり、共同研究者の皆さんには深甚の謝意を表明します。また、文部科学省特定領域研究 (イオン液体の科学) および新潟大学プロジェクト研究の支援を受けており、財政的な支援に感謝します。

参考文献

- (a) Malhotra, S. V. Eds. *Ionic Liquids in Organic Synthesis*, ACS Symposium Series 950, American Chemical Society: Washington D. C., (2007) (b) Wasserscheid, P.; Welton, T. Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, (2008) (c) Rogers, R. D.; Seddon, K. R.; Volkov, S. Eds. *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, Kluwer: Dordrecht, (2003) (d) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **419**, 182–183, (2002) (e) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **102**, 3667, (2002) (f) Rogers, R. D.; Seddon, K. R. Eds. *Ionic Liquids: Industrial Applications to Green Chemistry*, ACS Symposium Series 818, American Chemical Society: Washington D.C., (2002) (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **99**, 2071, (1999)
- (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **100**, 3009, (2000) (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **57**, 7449, (2001)
- Hagiwara, H.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Ohkubo, K.; Yokoyama, C. *Tetrahedron Lett.* **42**, 4349, (2001)
- Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Isobe, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Org. Lett.* **6**, 2325, (2004)
- Muldoon, M. J.; Gordon, C. M.; Dunkin, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 433, (2001)
- (a) Gozzo, F. C.; Santos, L. S.; Augusti, R.; Consorti, C. S.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. *Chem. Eur. J.* **10**, 6187, (2004) (b) Lungwitz, R.; Spange, S. *J. Phys. Chem. C* **112**, 19443, (2008)
- Recent representative advances on SILC: (a) Mehnert, C. P.; Mozeleski, E. J.; Cook, R. A. *Chem. Commun.* **2002**, 3010, (2002) (b) Mehnert, C. P.; Raymond, A. C.; Dispenziere, N. C.; Afeworki, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 12932, (2002) (c) Riisager, A.; Wasserscheid, P.; van Hal, R.; Fehrmann, R. *J. Catal.* **219**, 452, (2003) (d) Huang, J.; Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Liu, Z.; Wu, W.; Chang, Y.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 1397, (2004) (e) Breitenlechner, S.; Fleck, M.; Müller, T. E.; Suppan, A. *J. Molecular Catal. A: Chemical* **214**, 175, (2004) (f) Riisager, A.; Fehrmann, R.; Flicker, S.; van Hal, R.; Hanmann, M.; Wasserscheid, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 815, (2005) (g) Mehnert, C. P. *Chem. Eur. J.* **11**, 50, (2005) (h) Lou, L. -L.; Yu, K.; Ding, F.; Thou, W.; Peng, X.; Liu, S. *Tetrahedron Lett.* **47**, 6513, (2006) (i) Gu, Y.; Li, G. *Adv. Synth. Catal.* **351**, 817, (2009) (j) Zhang, Q.; Zhang, S.; Deng, Y. *Green Chem.* **13**, 2619, (2011)
- (a) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **93**, 2023, (1993) (b) Lubenau, A.; Auge, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741, (1994) (c) Li, C. -J.; Chan, T. -H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley: New York, (1997) (d) Grieco, P. A., Ed. *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic and Professional: London, (1998) (e) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299, (2001) (f) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **102**, 2751, (2002) (g) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **35**, 209, (2002) (h) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Chem. Eur. J.* **8**, 4094, (2002) (i) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **105**, 3095, (2005) (j) Li, C. -J.; Chan, T. -H. *Organic Reactions in Aqueous Media* 2nd ed., Wiley: Hoboken, NJ, (2007) (k) Lindström, U. M., Ed. *Organic Reactions in Water*, Blackwell: Oxford, (2007) (l) Minakata, S.; Komatsu, M. *Chem. Rev.* **109**, 711, (2009)
- Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **2005**, 2942, (2005)
- (a) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **5**, 3285, (2003) (b) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559, (2004)
- For recent reviews on Suzuki-Miyaura reaction, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **95**, 2457, (1995.) (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 4176, (2002) (c) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **219**, 11, (2002) (d) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **102**, 1359, (2002) (e) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **58**, 9633, (2002) (f) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419, (2004) (g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **64**, 3047, (2008) (h) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **41**, 1461, (2008)
- Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **82**, 49, (2004)
- For recent representative example of ligandless Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by heterogeneous catalyst on a solid support: (a) Kudo, D.; Masui, Y.; Onaka, M. *Chem. Lett.* **36**, 918, (2007) (b) Kazmaier, U.; Hähn, S.; Weiss, T. D.; Kautenburger, R.; Maier, W. F. *Synlett* **2007**, 2579, (2007) (c) Artok, L.; Bulut, H. *Tetrahedron Lett.* **45**, 3881, (2004) (d) Daku, K. M. L.; Newton, R. F.; Pearce, S. P.; Vileb, J.; William, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **44**, 5095, (2003)
- Some selected Suzuki-Miyaura reactions in aqueous alcohol: (a) Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **35**, 3277, (1994) (b) Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B. *J. Org. Chem.* **71**, 3994, (2006) (c) Zhang, G. *Synthesis* **2005**, 537, (2005) (d) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Collins Jr., M. J. *Tetrahedron* **61**, 9349, (2005) (e) Chanthavong, F.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1909, (2006) (f) Hagiwara, H.; Ko, K. H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, 618, (2008)
- (a) Tsubokawa, N.; Ichioka, H.; Saitoh, T.; Fujiki, K. *Reactive Functional Polym.* **37**, 75, (1998) (b) Murota, M.; Sato, S.; Tsubokawa, N. *Polym. Adv. Technol.* **13**, 144, (2002)
- Hagiwara, H.; Sasaki, H.; Tsubokawa, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Tsuda, T.; Kuwabata, S. *Synlett* **2010**, 1990, (2010)
- Hagiwara, H.; Sato, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2011**, 2545, (2011)
- Hagiwara, H.; Nakamura, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Green Chem.* **13**, 1133, (2011)
- Ho, T. -L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press: New York, (1977)

- 20) Berger, A.; de Souza, R.F.; Delgado, M.R.; Dupont, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1825, (2001)
- 21) Some representative reviews: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2004, (2001) (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51, (2006) (c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **108**, 2952, (2008) (d) Lutz, J. -F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 1018, (2007) (e) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmüller, E.; Hawker, C. J.; Russell, Y. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **38**, 3663, (2005) (f) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **8**, 1128, (2003) (g) Loaiza, P. R.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Comb. Chem.* **8**, 252, (2006)
- 22) (a) Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J. -M. *Chem. Commun.* **2008**, 741, (2008) (b) Bergbreiter, D. E.; Hamilton, P. N.; Koshti, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 10666, (2007) (c) Zhao, Y. -B.; Yan, Z. -Y.; Liang, Y. -Y. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1545, (2006) (d) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **8**, 1689, (2006) (e) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **9**, 883, (2007) (f) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 8235, (2006)
- 23) Hagiwara, H.; Sasaki, H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2009**, 643, (2009)
- 24) Some recent representative reviews: (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **100**, 2963, (2000) (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **34**, 18, (2001) (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **60**, 7117, (2004) (d) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3748, (2005) (e) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3741, (2005) (f) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3760, (2005) (g) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahamanand, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **63**, 3919, (2007) (h) Clavier, H.; Grela, K.; Kirschning, A.; Mauduit, M.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 6786, (2007)
- 25) (a) Buijsman, R. C.; van Vuuren, E.; Sterrenburg, J. G., *Org. Lett.* **3**, 3785, (2001) (b) Sémeril, D.; Olivier-Bourbigou, H.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **2002**, 146, (2006) (c) Miller II, A. L.; Bowden, N. B. *Chem. Commun.* **2007**, 2051, (2007)
- 26) Gibson, S. E.; Swamy, V. M. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 619, (2002)
- 27) Mwangi, M. T.; Runge, M. B.; Bowden, N. B. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 14434, (2006)
- 28) Michrowska, A.; Mennecke, K.; Kunz, U.; Kirschning, A.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13261, (2006); Kirschning, A.; Gulajski, L.; Mennecke, K.; Meyer, A.; Busch, T.; Grela, K. *Synlett* **2008**, 2692, (2008)
- 29) Hagiwara, H.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, 1813, (2008)
- 30) Hagiwara, H.; Nakamura, T.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Helv. Chim. Acta* **93**, 175, (2010)
- 31) (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 3726, (2001) (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675, (2001) (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **37**, 518, (2004) (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **37**, 526, (2004) (e) List, B. *Acc. Chem. Res.* **37**, 548, (2004) (f) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **37**, 580, (2004) (g) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **37**, 601, (2004) (h) Agarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **37**, 611, (2004) (i) Tian, S. -K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **37**, 621, (2004) (j) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 4639, (2008)
- 32) (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243, (2000) (b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2458, (2002) (c) Jen, W. S.; Wiener, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 9874, (2000) (d) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 4370, (2001) (e) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 1172, (2002) (f) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15051, (2005) (g) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **39**, 79, (2006) (h) Poisson, T. *Synlett* **2008**, 147, (2008)
- 33) Selkala, S. A.; Tois, J.; Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 941, (2002)
- 34) (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cinquini, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 149, (2002) (b) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567, (2004) (c) Benaglia, M. *New J. Chem.* **30**, 1525, (2006)
- 35) Selkala, S. A.; Tois, J.; Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Org. Lett.* **9**, 3449, (2007)
- 36) Park, J. K.; P. Sreekanth, P.; Kim, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **346**, 49, (2004)
- 37) Hagiwara, H.; Kuroda, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 909, (2010)
- 38) (a) Arhancet, J. P.; Davis, M. E.; Merola, J. S.; Hanson, B. E. *Nature* **339**, 454, (1989) (b) Acres, G. J. K.; Bond, G. C.; Cooper, B. J.; Dawson, J. A. *J. Catalysis* **6**, 139, (1966) (c) Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **145**, 69, (1999)

新製品紹介

腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*; EHEC) はベロ毒素を産生する大腸菌であり、下痢症や出血性大腸炎、それに続発して起きる溶血性尿毒症性症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脳症等の腸管外へも関与するヒトの重症感染症起因菌です¹⁾。これまで多種のEHEC血清型が報告されていますが、本邦における最も代表的な血清型はO157で、このほかO26、O111などが比較的高頻度に認められています。本邦では稀ですが、outbreaksの報告があり、かつ疾患との関連頻度の高い血清群としてはO103、O121そしてO145が報告されています²⁾。

そのような状況の中、平成20年6月18日には、大量調理施設衛生管理マニュアル(厚生労働省: 食安発第0618005号)が改正され、O157以外の血清型も含めた検査への移行が急務とされました。関東化学は、本邦で比較的高頻度に認められる主要3血清群(O157、O26そしてO111)を簡便に鑑別分離できる酵素基質培地(クロモアガーSTEC, 図1)を発売致しました。本培地におけるEHEC主要3血清群についての検出感度は

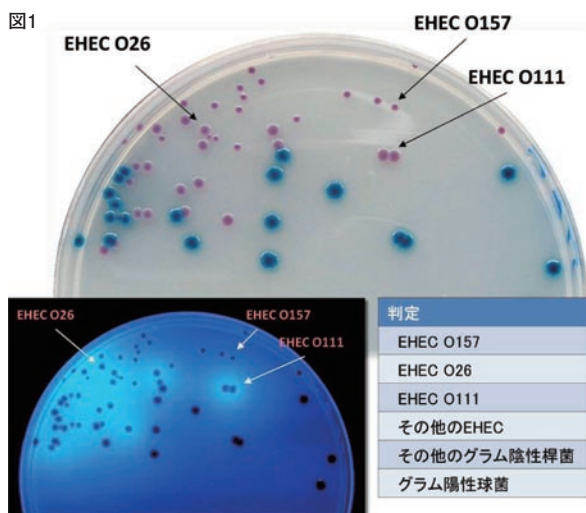
(藤色コロニー形成率)99.0%、今後注目されるであろうO103、O121そしてO145についても80%以上の検出感度を有しております(表1)。本培地は大量調理施設衛生管理マニュアルに則したキャリアー検索のみならず、患者検体におけるEHEC検索にも非常に有用性が高いと報告され³⁾、多くのお客様にご愛顧頂ける製品となりました。

今後も、皆様のご要望にお応えできる製品作りに鋭意活動してまいりますので、今後ともご指導・ご鞭撻のほど宜しくお願い致します。

引用文献

- 1) Edelman R., M.A. Karmali, P.A. Fleming. From the National Institutes of Health. Summary of the International Symposium and Workshop on Infections due to Verocytotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 157, 1102-1104 (1988)
- 2) Gyles C.L. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *J. Anim. Sci.* 85, E45-E62 (2007)
- 3) 巽 則雄, 近藤 好, 山田 貴子, 杉浦 康行, 犬塚 和久, 金子 孝昌, 腸管出血性大腸菌感染症患者糞便中の原因菌量と酵素基質培地クロモアガーSTECの有用性. 感染症誌, 85, 664-669 (2011)

図1



判定	コロニー色調	UV照射所見
EHEC O157	藤色	蛍光なし
EHEC O26	藤色	蛍光あり
EHEC O111	藤色	蛍光あり
その他のEHEC	藤色、一部非発育	蛍光あり
その他のグラム陰性桿菌	抑制、無色、もしくは青色	
グラム陽性球菌	抑制	

表1

O型別	藤色	その他の色 / 非発育	(%)
O157	269	2	99.3%
O26	94	1	98.9% 99.0%
O111	36	1	97.3%
O145	17	3	85.0%
O103	40	12	76.9% 81.4%
O121	13	1	92.9%
others	62	49	55.9%
TOTAL	600		

【感度集計協力施設】

- ・安城更生病院
- ・岡崎市保健所
- ・東京顕微鏡院
- ・福岡県保健環境研究所
- ・江東微生物研究所
- ・National Reference Lab. (敬称略)

表紙写真

タカネヤハズハハコ(高嶺矢筈母子) (キク科 ヤマハハコ属)

8月上旬に北アルプス槍ヶ岳・槍沢での撮影です。写真は開花前の花がまだ紅色ですが、次第に白く変わってくるものもあります。この花は姿が名高い「ウスユキソウ」に似ていることからタカネウスユキソウとも呼ばれますが、それとは全く無関係で紛らわしい事です。更に母子草の語源は母子とは無関係で、毛羽たつ茎や葉からホウコグサと呼ばれていたものがハハコグサと訛ったそうです。また矢筈とは射る矢の尾の部分の矢筈と呼びこれが写真のように開花前の花の形と似ていることから名付けられました。(写真・文 北原音作)

編集後記

本誌が皆様のお手許に届く頃には、桜前線も駆け足で北上中のことと思います。やはり春は花咲き揃い、気持ちも明るく軽やかになるもの。待ち遠しいもの。今も尚復興に取り組む東北の皆様にとってはなお更のことと存じます。

そして5月の連休明けには、いよいよ東京スカイツリーの営業が開始されること、展望ツアーは既に予約が取れない状況のようですが、世界に誇る「技術の国日本」の象徴として立ち聳える姿には力づけ

られます。

本号では、鵜飼先生の「フラットパネルディスプレイ概論(8)」、菊池先生の「感染症四方山話(3)」ならびに萩原先生の「SILC(Supported Ionic Liquid Catalysts)の開発」を掲載させていただきました。

この度、弊社は総合カタログ「The Index of Laboratory Chemicals No.27」を発行いたしました。本誌同様、皆様方のご愛顧をお願い申し上げます。



関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング
電話 (03)6214-1056 FAX (03)3241-1029
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>
編集責任者 原田 義美 平成24年4月1日 発行

「無断転載および複製を禁じます。」