

THE KANTO CHEMICAL CO., INC. Cica CHEMICAL TIMES

2014 No.1 (通巻231号)

ISSN 0285-2446

新年を迎えて	代表取締役社長 野澤 学	2
感染症四方山話(7): Geomedical science—その2	菊池 賢	3
イオン液体を用いた植物葉からの天然有機化合物の新規獲得法	藤田 正博 臼杵 豊展	7
尿中カテコールアミン類及びその代謝物における酸性蓄尿用添加剤「酸性ユリメジャー・T」の適用評価	中浦 秀章 加藤 雅子 粗 恭子 高笠 信之	13
カテキンブロープの効率的合成と分子イメージングによる動態解析	菅 敏幸 浅川 倫宏 奥 直人 清水 広介 塚田 秀夫	18
最近のトピックス		24



新年を迎えて

代表取締役社長 野澤 学



新年あけましておめでとうございます。

ケミカルタイムズをご愛読の皆様におかれましては、さぞかし良いお正月をお迎えになられたことと心よりお喜び申し上げます。

昨年は世界最大のスポーツイベントであるオリンピック・パラリンピックの東京開催が決まり、歓喜に沸きました。その事実を噛み締めるたびに誇らしい気持ちが湧き上がってまいります。これからの7年間、様々な形で国民に希望を与え、何よりも未来を担う若者たちに大きな夢を与えてくれるはずに違いありません。2016年のオリンピック開催がリオデジャネイロと決まった前回の招致活動では、日本は不景気で日本開催の支持は今一つだった気がしますが、今回は国、経済界、スポーツ界が一体となって以前の苦い経験を生かし、東京に招致するために、周到な準備とロビー活動を上手に進めた結果、他の立候補国に優ったと思います。自ら行動を起こす『コト』を作り上げる大切さを再認識させてくれました。

さて、当社は本年11月13日に創立70周年を迎えます。1944年(昭和19年)に関東化学株式会社として設立以来、科学の進歩を支える化学薬品メーカーとして、お客様から生まれる新たなニーズに応え、技術を駆使した多くの製品を世に送り出してまいりました。昭和30～40年代の高度経済成長期には、世界で初めての電子工業用薬品グレード(EL規格)となる高純度薬品の製造販売を開始、半導体産業の成長に貢献してまいり

ました。その後も各種分析用試薬、合成用薬品、臨床検査薬、食品添加物、医薬品原薬・中間体等の研究・開発を進め、また関連する製品の品揃えも実施し、現在は『総合試薬メーカー』として約50,000品種もの研究用試薬・キットを取り揃えております。

現在、国内にはメイン工場である埼玉・草加工場以外に、岩手、伊勢原、三重、岡山、大牟田工場の6ヵ所が稼働しておりますが、海外においては昨年8月、関連会社Kanto-PPC上海による中国・蘇州工場を立ち上げました。これにより米国、台湾、シンガポールに続く電子工業用薬品の新しい生産拠点を配置できました。各拠点で生産される製品には当社のブランドである『Cica』マークが付与され、着々と命が吹き込まれております。これからも国内外の関東化学グループが一丸となって、世界に向けてCica製品の品揃えと販売網を拡大させ、科学技術の進歩と世の中の発展に積極的に貢献し続けていく所存でございます。これまで叱咤激励およびご愛顧いただいた皆様に感謝を申し上げますとともに、今後も皆様のご要望に的確に応えるために、私どもならではの『モノ(製品)』と『コト(顧客感動)』作りを実践し、お役に立ってまいりたいと考えております。引き続き、今後のご指導ご鞭撻を頂戴できれば幸いに存じます。

皆様におかれましては、この一年が光輝に満ちた幸多い一年でありますように祈念し、新年のご挨拶といたします。

感染症四方山話(7): Geomedical science – その2

Various Topics concerning Infectious Disease (7) Geomedical science - part 2 -

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)

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

1. はじめに

2011年 No.3 に書いた感染症四方山話(2)は「Geomedical science」という大風呂敷を掲げていた。中身を読まれた方はさぞかし肩すかしを喰らったことであろう。「感染症関連」にこだわり、鉱物学と医学の融合たる本筋については前口上で逃げていたからだ。折角、「好きなことを書いて良い」という編集部の有り難い方針もあることだ。今回は、「感染症四方山話」の趣旨から多少(?)逸脱するが、そこはご勘弁頂くとし、医学領域で最近使用されるようになった「鉱物」についての雑文を書き連ねてみたい。

2. 薬として用いられてきた鉱物

古来より、植物などの「生薬」同様、鉱物は「薬」として珍重されてきた。金、銀、銅、鉛、錫、アンチモン、水銀、砒素などの鉱物、岩塩、水晶など、実に多くが使用されている。鉱物は今も昔も「結晶」が「不変」「永遠」の象徴とされ、それにあやかりたいとの願いもあったことだろう。

紀元200年頃に成立したとされる中国の本草誌「神農本草経」には丹砂(鉱物名:辰砂 cinnabar, HgS —不老長寿の薬)、雲母(鉱物名同 mica, 花崗岩ペグマタイトなどに産する白雲母 muscovite, $\text{KAl}_2(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ 、黒雲母 biotite $\text{K}(\text{Mg},\text{Fe})_3\text{AlSi}_3\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ —鉱物学的には後述する金雲母と鉄雲母 annite $\text{KFe}_3\text{AlSi}_3\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ の固溶体(端成分の2種類以上の鉱物が一定の割合で互いに溶け合い、均一な固相を呈するもの。合金にも見られる)、トリチア雲母 lepidolite—鉱物学的にはトリリチア雲母 trilithionite, $\text{KLi}_{1.5}\text{Al}_{1.5}\text{AlSi}_3\text{O}_{10}\text{F}_2$ 、ポリリチア雲母

polyolithionite, $\text{KLi}_2\text{AlSi}_4\text{O}_{10}\text{F}_2$ 、の固溶体、石灰岩などの水成岩と花崗岩の接触変成帯などに産する金雲母 phlogopite, $\text{KMg}_3(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH},\text{F})_2$ などがある。—いずれも薬として使用、脳卒中に有効、五臓を活性化する)、石胆(鉱物名:胆礬 chalcantite, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ —眼疾患、生理痛治療に)、滑石(鉱物名同: talc, $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ —利尿効果)、白石英(鉱物名:石英 quartz, SiO_2 —咳止め)、紫石英(鉱物名:螢石 fluorite, CaF_2 —咳止め)、白青(鉱物名:藍銅鉱 azurite, $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ —駆虫薬)、雄黄／雌黄(鉱物名:orpiment-石黄, As_2S_3 ／realgar-鶏冠石, As_4S_4 、後述するように「雄黄」「石黄」「雌黄」の和名との対応が未だに混乱している。薬効はほぼ同じ皮膚疾患等に使用)、慈石(鉱物名:天然磁石:磁性を帯びた磁鉄鉱 magnetite, $\text{FeFe}^{3+}_2\text{O}_4$ のこと—関節痛などに)、石膏(鉱物名同: gypsum, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —精神安定に)、石灰(鉱物名:方解石 calcite, CaCO_3 —疥癬、腫瘍の治療)、代赭石(鉱物名:赤鉄鉱 hematite, Fe_2O_3 —腸管疾患の治療)、戎塩(鉱物名:岩塩 halite, NaCl —眼疾患の治療)、青琅干(鉱物名:孔雀石 malachite, $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ —皮膚疾患の治療)など、多くの鉱物が記載されている。我が国でも正倉院に残る種々薬帳にも多くの鉱物が薬として紹介されており、正倉院宝物には雲母粉、雄黄(こちらは realgar)、鍾乳石(鉱物学的には方解石と霰石 aragonite CaCO_3 —化学組成は同じだが、結晶系が異なる)、滑石、寒水石(ここでは方解石)、白石英(水晶)、理石(繊維石膏—繊維状を呈する石膏)、芒硝(鉱物名:舎利塩 epsomite, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ —便秘、利尿薬)が現存する。

現代医学からすると、使用する根拠に乏しく、毒性の強いものも少なくないので、その有効性には疑問があるが、そ

れを差し引いても、鉱物の姿に魅了された人々に与える精神的治療効果は大きかったのだろう。

3. 医療に用いられてきた砒素鉱物

砒素は亜砒酸として現在も防虫剤(農業分野でのダニ退治など)、クロム化砒酸銅として防腐剤、砒化ガリウムとして半導体合成に欠かせない。砒素を主成分として含む砒素鉱物は中国、インド、古代ギリシア等で古くから「薬」として利用されてきた^{1,2)}。その一方、強い毒性があることも同時によく知られており、自殺、暗殺などにも用いられてきた負のイメージも強い。

鉱物としては、orpiment(黄色の鉱物—鉱物学上では「石黄」「雄黄」が当てられているが、古来、「雌黄」が使われてきた。明治時代、鉱物名に和名を当てる際に取り違えたらしく、鉱物名と古来の本草学での名称が異なっている。混乱を避けるため、以下 orpiment と realgar は英名で記載する)、鶏冠石:realgar(鮮紅色の鉱物—但し、光等により分解すると黄色くなるので、必ずしも色で

orpimentと区別出来るとは限らない。「雄黄」と呼ばれてきた)に加えて、砒華、方砒素鉱または方砒素華:arsenolite, As_2O_3 (本草では砒石、白砒、白信、信石、砒霜などと呼ばれる。白色の鉱物、天然産の三酸化二砒素、水に溶けると亜砒酸)が用いられてきた。我々鉱物愛好家からすると、orpiment, realgarは鮮やかな色調、中国などに産する迫力ある巨大な結晶が目を引くので、誰しも憧れる存在である



図3 砒華 ドイツザクセン州フライタール産



図1 realgar(鮮紅色), orpiment(黄色～橙色)—群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産



図4 硫砒鉄鉱—大分県大野郡緒方町尾平鉱山産



図2 若林鉱(図1と同じ標本) 鮮黄色の繊維状集合体が確認できる—群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産



図5 硫砒鉄鉱—茨城県西茨城郡七会村高取鉱山産

が、砒華となるとマニア以外はあまり馴染みがない。むしろ、鉱物としては硫砒鉄鉱 *arsenopyrite*, FeAsS 、硫砒銅鉱 *enargite*, Cu_3AsS_4 、砒四面銅鉱 *tennantite*, $\text{Cu}_{12}\text{As}_4\text{S}_{13}$ 、砒鉄鉱 *loellingite*, FeAs_2 、自然砒 *native arsenic*, As 、スコロド石 *scorodite*, FeAsO_4 などの産出の方が一般的だろう。硫砒鉄鉱の鉄を同じ鉄族元素のコバルト、ニッケルで置き換えた輝コバルト鉱 *cobaltite*, CoAsS 、ゲルスドルフ鉱 *gersdorffite*, NiAsS 、砒鉄鉱の鉄を置き換えたサフロ鉱 *safflorite*, CoAs_2 (但し、天然産出のものは微量の鉄を含んでおり、端成分に近いものは結晶系の異なる斜サフロ鉱 *clinosaflorite* である)、ランメルスベルグ鉱 *rammelsbergite*, NiAs_2 はコバルト、ニッケルの主要鉱石である。淡紅銀鉱 *proustite*, Ag_3AsS_3 のような重要な銀鉱石も含まれる。

実際の砒素鉱物を私のコレクション (Kikuchi Mineral Collections) からご覧にいれよう。

図1は *realgar* (鮮紅色)、*orpiment* (黄色～橙色) 両者の混在した標本である。噴気性鉱床 (火山活動に伴って地表近くで形成された鉱床: 硫黄、*realgar*, *orpiment*, 重晶石 *barite*, BaSO_4 などが稼行対象となる) である群馬県甘楽郡下仁田町西ノ牧鉱山産。北海道定山溪温泉、青森県恐山、宮城県文字鉱山等からも類似の産状が知られている。同じ標本には図2に示す日本原産の新鉱物で鉱物学者、若林弥一郎博士の名を冠した若林鉱 *wakabayashilite*, $[(\text{As}, \text{Sb})_6\text{S}_9][\text{As}_4\text{S}_5]$ を伴っている。黄色の繊維状結晶を呈する。こちらは世界的に非常に産出が稀な鉱物である。

図3は砒華の標本である。ドイツザクセン州フライタール産。白い細かい正八面体の結晶の集合体を成している。石炭層に含まれていた *realgar* ないし *orpiment* が石炭中に含まれる黄鉄鉱の酸化などによる熱で分解し、昇華したもの。我が国でも自然砒や *realgar*, *orpiment* の分解物として、福井県、群馬県等からの産出がごく僅かに知られている。

図4 (大分県大野郡緒方町尾平鉱山産)、図5 (茨城県西茨城郡七会村高取鉱山産) は硫砒鉄鉱の結晶である。尾平鉱山は長柱状の世界的に有名な結晶を産した。これはごく小さな物。高取鉱山のものも単結晶が重なった硫砒鉄鉱としてはやや特異な柱状結晶を呈する。

砒素鉱石としては硫砒鉄鉱が重要で、これを焼却し、酸化蒸散した亜砒酸を冷却昇華させて回収する。国内では戦前 (1930 年代) の最盛期に年間 4000 トンが生産された³⁾。この精錬の際、漏れ出た亜砒酸を含んだ煙による鉱

害 (慢性砒素中毒) が世界各国で発生した。我が国では宮崎県土呂久砒毒事件が有名で、同じ宮崎県の松尾鉱山でも報告がある。現在は 100% 輸入に頼っており、主な輸入先はオーストラリアである。

4. 近代医学における砒素の利用

現代の感染症治療 (やっとう四方山話に関係ある内容が出てきた) において、そのほとんどの基礎理論を築いたのがパウル・エーリッヒである。コッホやパスツールらによって、感染症の原因微生物が 19 世紀末には次々に明らかにされる一方で、治療薬の開発は遅れていた。エーリッヒは様々な細菌を区別する染色法から、「色素が細菌だけを染めることができるということは、その色素は細菌の特有の部位に結合する筈である。細菌に特異的に結合する色素であれば、その中に細菌だけを倒す薬剤があるに違いない。」という考えに至る。これこそ化学療法の基本である「選択毒性」の嚆矢であった。彼はこの理想の薬剤を「*Magic Bullet*: 魔法の弾丸」と名付け、その発見に奔走する。ピーチャンプにより合成されていた有機砒素化合物 アトキシルは当初、癌や皮膚疾患の治療薬として治験が行われた。動物実験から亜砒酸に比べ、遥かに毒性が低く (致死量は 1/40 以下)、その後、トリパノソーマ治療薬として有効なことがわかり、アフリカ睡眠病 (*Trypanosoma brucei* 感染症) への有効性が示されていた⁴⁾。当時のドイツは最先端の化学合成技術を誇っていた。エーリッヒはこの薬物に注目し、様々な誘導体を合成し、遂に No. 606 サルバルサン (アルスフェナミン) がトリパノソーマ、梅毒スピロヘータに有効であることを日本人研究者の秦佐八郎と共に発見した。1910 年には製品化され、最初の梅毒治療薬として上市されている⁴⁾。サルバルサンは注射薬であったため、その後、水溶性のネオサルバルサン (No. 914) が経口薬として開発されたが、ペニシリンの臨床導入後は用いられなくなった。しかし、アトキシル誘導体の有機砒素化合物、メラルソプロールは現在もアフリカ睡眠病の治療薬として使用されている⁴⁾。

無機砒素化合物は、亜砒酸が 18 世紀から 20 世紀初頭まで、ファーラー液 (亜砒酸の炭酸水素カリウム液) として乾癬、梅毒、癌治療薬として用いられ、現代でも外用薬 (商品名: ネオアルゼンブラック) が歯科領域の歯髄失活剤として使用されていた^{1,2)}。亜砒酸の毒性は極めて高く (ヒト

の致死量は100～300 mg)、現在は外用薬としては製造されていない。

5. 亜砒酸(三酸化二砒素)の現代医学への再登場

急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia; APL)は成人の急性白血病の10～15%を占める白血病である。白血病細胞から多量に産生されるトロンボプラスチン類似物質により凝固が亢進し、全身の血管がつまる播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)を起こすことで、顕著な出血傾向をきたす。15番染色体にあるpromyelocytic leukemia gene(PML)と17番染色体にあるretinoic acid receptor- α が転座という形で融合遺伝子となり、その産物である異常タンパク質PML-RAR α が骨髄での血球分化において、前骨髄球以降への分化を妨げることで白血病となる⁵⁾。以前は急性白血病の中でも最も予後の悪い疾患であったが、近年、ビタミンA誘導体の全トランス型レチノイン酸(トレチノイン、商品名:ベサノイド)が導入されて以来、「治る白血病」となった。しかし、全トランス型レチノイン酸無効例や単独での再発例が少なくないことから、新しい治療薬が求められていた。民間療法として中国では白血病治療に亜砒酸が1970年代から用いられてきた経緯があり、1990年代に、中国から亜砒酸(三酸化二砒素)のAPLに対する高い有効性が報告された。その後、米国などで追試が行われ⁵⁾、2000年に米国、2002年にEUでAPL治療薬として承認された。我が国でも2004年に承認され、日本新薬からトリセノックスとして発売されている(図6)。

正確な作用機序は不明な点が多いが、白血病細胞にアポトーシスを誘導すること、PML-RAR α 融合遺伝子産物



図6 注射用亜砒酸(三酸化二砒素)トリセノックス®

を分解して白血病細胞を分化させることがわかっている。全トランス型レチノイン酸と亜砒酸の併用療法は高い有効性と寛解導入率を示すことが明らかにされた。亜砒酸は多発性骨髄腫、成人T細胞性白血病(adult T-cell leukemia: ATL)、急性骨髄性白血病などの他の血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膀胱癌、肺癌、子宮頸癌、食道癌、メラノーマなどへの有効性も検討されている^{6,7)}。

「毒を持って毒を制する」である。中国伝統医療でさえもかつて内服薬としての亜砒酸治療にはかなり慎重を期していた。それをいきなり静脈内投与してしまうというのには、どのような発想の転換があったのか。開発経緯に大変興味を持たれる。APL治療に光明をもたらした全トランス型レチノイン酸の発見もそういえば中国からだった。マラリアの伝統的治療から発見されたアルテミシニン(青蒿素)もそうだ。「中国伝統医療、侮りがたし」である。

6. おわりに

鉱物と医療の関係を書き連ねていて、ページが尽きた。アンチモン、セレン、テルル、ランタノイドなど、実は亜砒酸以外にもgeomedical science(というよりmineral medicineと言った方が適切?)のネタはつきない。どんどん感染症四方山話から外れて行くが、続きは編集部のお許しがあれば「Geomedical science-その3」として、紹介したいと思う。

参考文献

- 1) 宮下 振一, 貝瀬 利一. “ヒ素と医薬品”. 日本新薬(株)資料. 2008, 1-11.
- 2) Liu, J.; Lu, Y.; Wu, Q.; Goyer, R.A.; Waalkes, M.P. J. Pharm. Exp. Ther. 2008, 326, 363-368.
- 3) 石原 舜三. 資源地質. 2011, 61, 121-127.
- 4) Riethmiller, S. Chemotherapy. 2005, 51, 234-242.
- 5) Soignet, S.L.; Maslak, P.; Wang, Z.G.; Jhanwar, S.; Calleja, E.; Dardashti, L.J.; Corso, D.; DeBlasio, A.; Gabrilove, J.; Scheinberg, D.A.; Pandolfi, P.P.; Warrell, R.P.Jr. N. Engl. J. Med. 1998, 339, 1341-1348.
- 6) Emadi, A.; Gore, S.D. Blood. Rev. 2010, 24, 191-199.
- 7) Chaa-Khan, A.A.; Borrello, I.; Lee, K.P.; Reece, D.E. Br. J. Haematol. 2010, 151, 3-15.

イオン液体を用いた植物葉からの天然有機化合物の新規獲得法

Extraction and isolation of natural products from plant leaves utilizing ionic liquids

上智大学理工学部物質生命理工学科 准教授 藤田 正博
Masahiro Yoshizawa-Fujita (Associate Professor)

准教授 臼杵 豊展
Toyonobu Usuki (Associate Professor)

Department of Materials and Life Sciences, Faculty of Science and Technology, Sophia University

1. はじめに

イオン液体は100℃以下に融点を有する塩であり、その名の通りイオンのみからなる液体である。水、有機溶媒とは異なる特徴を多数有する。例えば、蒸気圧が極めて低いこと、難燃性であること、数百℃にわたる液体範囲をもつことなどが特徴として挙げられる。さらに、イオン伝導性や電気化学的安定性、有機・無機化合物の溶解性にも優れる¹⁾。ただし、これらの特徴は全てのイオン液体が等しく有するものではなく、イオン液体を構成するイオンの性質に依存するため、目的に応じて適切なイオン構造を選択する必要がある。これを前向きにとらえれば、イオンの分子デザインを通じて、目的に合致するイオン液体を誰もが開発できることになる。実は、イオンの組み合わせは無数にあるという特徴が、多くの研究者を引きつける大きな魅力ではないだろうか。

現在のイオン液体研究の発端となった論文は、アメリカ空軍アカデミーのWilkesら²⁾とIBMのCooperら³⁾によって1992年に報告された(イオン液体に関する最初の論文は、1914年にドイツの化学者Waldenにより報告されたと言われており⁴⁾、今年は100周年の記念すべき年であるが、アラバマ大学のRogersらは、イオン液体の定義の観点から異議を唱えている⁵⁾)。その後、日本では電解質材料を中心にイオン液体の研究が活発化した。欧米ではイオン液体中での化学反応、触媒反応、分離・抽出など環境に優しいグリーン溶媒としての研究が盛んになった。今では、イオン液体の研究はバイオ関連分野にも展開してきており、応用分野は多岐にわたる⁶⁾。それらの中でも、イオン液体を用いたバイオ

マス処理技術が、ひととき大きな注目を集めている。

バイオマスとは、いずれ枯渇すると想定されている石油に代わるエネルギー源として、植物との共生を意識したエネルギー変換に使用される資源である。代表的なバイオマスは、地球上で最も豊富に存在するセルロースである。セルロースはグルコースなどの有用な物質を生産できるため、各種エネルギー源として注目を集めている。しかし、セルロースはグルコースが β -1,4結合で重合した多糖類であり、分子内および分子間で多数の水素結合を形成している。そのため、セルロースは水や汎用の有機溶媒には不溶である。バイオマスの有効利用が社会的要請としてあるものの、強酸とともに高温・高圧下で処理を行う既存の技術では、多大なエネルギーを投入する必要があるため、実質的なエネルギー獲得には至っていない。

2002年、前述のRogersらは、イオン液体にセルロースが溶解することを報告した⁷⁾。この発見がブレークスルーとなり、イオン液体を用いたバイオマス処理技術の研究が活発化した。これまでの研究から、イオン液体のアニオン構造がセルロース溶解性の鍵であることがわかっていく。つまり、アニオンのルイス塩基性(電子供与性)が高いイオン液体ほど、セルロースの溶解性に優れる⁸⁾。種々のイオン液体を用いてセルロース溶解度を検討した結果、Rogersらは塩化物イオンがセルロースの溶解性に優れていることを明らかにした。その後、酢酸アニオン⁹⁾やギ酸アニオン¹⁰⁾からなるイオン液体が塩化物系イオン液体と同等のセルロース溶解性を示すことが報告された。さらに東京農工大学の犬野らは、亜リン酸類が有力なアニオンの候補であることを見出した¹¹⁾。

セルロースを溶解するイオン液体の代表的な構造を図1に示す。

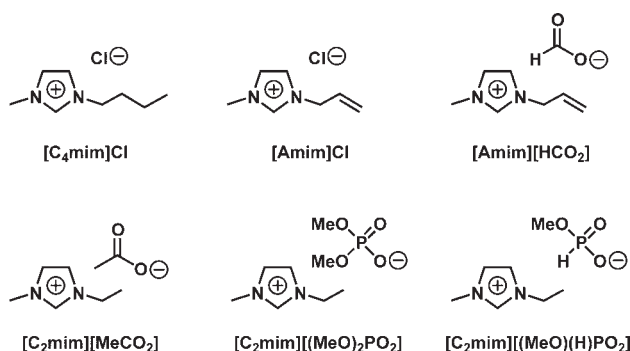


図1 セルロースを溶解する代表的なイオン液体の構造

イオン液体とセルロースをキーワードにした研究は、セルロースの活用および有用物質への変換のみに注力されているのが現状である。最近になって、イオン液体を用いて植物から天然有機化合物を抽出する研究が報告されるようになった¹²⁾。しかし実際に、天然物の単離まで至った報告はごく僅かである。イオン液体は難揮発性の液体であり、植物からイオン液体相に抽出した有機化合物を単離するのが困難であることが主な原因として考えられる。Rogersらは、イオン液体を用いてオレンジの皮からオレンジ精油の主成分であるリモネンを抽出した¹³⁾。オレンジの皮をイオン液体に溶解させ、所定の温度で攪拌後、ただちに減圧蒸留を行った結果、揮発成分であるリモネンだけを単離できた。イオン液体の難揮発性という特徴を活用した良い例である。

我々は、セルロースを溶解するイオン液体を用いて、植物葉から未だ誰も成し得ていない不揮発成分の天然有機化合物を効率的に抽出・単離する方法論を検討してきた。本稿ではその一例として、生命力が強く入手が容易なイチョウの葉から、インフルエンザの特効薬「タミフル®」の原料物質であるシキミ酸に着目し、その効率的獲得法について紹介する(図2)¹⁴⁾。

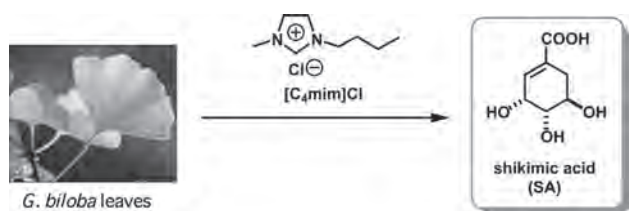


図2 イオン液体を用いることによりイチョウ葉からシキミ酸を効率的に獲得できるか?

2. シキミ酸

シキミ酸は、1885年にEijkmanによりシキミ(檳)の果実から初めて単離された天然有機化合物である¹⁵⁾。仏事などでよく用いられるシキミは主に日本に生息する植物で、その学名は*Illicium religiosum*であり、毒性を有することが知られている。シキミ酸は、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸^{16,17)}やアルカロイド、フラボノイド、リゲニンなど¹⁸⁾の生合成過程における重要な中間体であり、多くの植物に含有されている。173種の植物の特定部位におけるメタノール抽出物のうち、97種類の植物においてシキミ酸が検出されたという報告がある¹⁹⁾。例えば、*Illicium religiosum* (シキミ、モクレン科)、*Illicium verum* Hook f. (トウシキミ、モクレン科)、*Terminalia arjuna* (アルジュナ、シクンシ科)、*Pistacia lentiscus* (マルティクス、ウルシ科)、*Ribes aureum* (ゴールデンカラント、スグリ科)、*Symphytum officinalis* (ヒレハリソウ、ムラサキ科)、*Actaea pachypoda* (アクタエア・パキポダ、キンポウゲ科)、*Alangium salvifolium* (シログキウリノキ、ウリノキ科)、*Ginkgo biloba* (イチョウ、イチョウ科)、*Dipsacus laciniatus* (ディプサクス、マツムシソウ科)、*Agastache urticifolia* (アガスタキ、シソ科)、*Inula helenium* (オオグルマ、キク科)など、多種多様の植物にシキミ酸が含まれていることが知られている。

現在、製薬企業ロシュは、シキミ酸を出発原料として12段階でインフルエンザの治療薬 oseltamivir (オセルタミビル、通称タミフル(図3))を工業的に生産している。中国南西部の広西、四川、雲南、貴州省にある4つの山中に生息しているスターアニス(八角または唐檳とも言う、図4)からシキミ酸を抽出することで、全供給の70%を得ている²⁰⁾。栽培条件が最適なこれらの山で採取されたスターアニス30kgから、シキミ酸1kgを得ていることをロシュは報告している。一方、残りの30%は、大

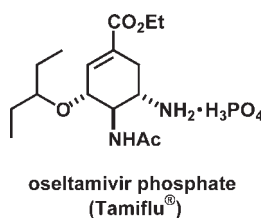


図3 タミフルの分子構造



図4 スターアニス(八角、または唐檳)

腸菌を用いた発酵法で得ている。ところが最近では、スターアニスの乱獲による資源の枯渇や昨今の生物資源問題を抱えている。また、潜在的なインフルエンザの世界的流行を鑑みると、シキミ酸の定常的な供給が必要である。さらに、多くの国々がタミフルを余分に貯蔵していることも問題視されている²¹⁾。少し古いデータになるが、2004年の第1四半期において、タミフルの全売り上げに占める日本の割合は、80%に達しているとの報告がある²²⁾。シキミ酸を出発原料としないタミフルの合成法は多数報告されてはいるが²³⁾、いずれも未だに工業化されていない。最近では、化粧品メーカーのコーセーがシキミ酸を有効成分とする美白剤の特許を公開している²⁴⁾。シキミ酸はタミフルの原料だけではなく、様々な用途への応用が期待されている。

スターアニス以外の天然資源からシキミ酸の供給源を確保することは、上記の問題解決につながる。そこで我々は、地域偏在性が低く、シキミ酸を豊富に含むイチョウに注目した。イチョウは、現存する植物の中でも最も原始的な種類に属し、約二億年前から生息するほど生命力の強い植物で、「生きている化石」とも言われている。また、世界的にみたイチョウの分布に関して、少なくとも年平均気温0℃がその限界温度となっている²⁵⁾。つまりイチョウは地球上の広い地域で生息でき、簡単に入手できる植物だといえる。当然、東京・千代田区の上智大学四谷キャンパスも例外ではなく、立派なイチョウ並木がある。イチョウは、本研究のターゲットとして極めて魅力的な存在である。

3. シキミ酸の抽出

イチョウ葉の採取は上智大学四谷キャンパス構内で行った。イチョウ葉の性別は葉の形で区別し、本研究においてはメスのみを用いた。イオン液体は1-butyl-3-methylimidazolium chloride ([C₄mim]Cl)を用いた。イオン液体との比較のため、水、メタノール、およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を用いてシキミ酸の抽出実験を行った。イチョウの葉からシキミ酸を抽出する手順を図5に示す。まず、イチョウ葉を液体窒素で凍結させた後、粉碎した。そのイチョウ葉を[C₄mim]Cl中で1時間加熱攪拌し、加熱温度は、100℃、130℃、150℃とした。加熱攪拌後、イオン液体の粘性を下げるためにメタノールを加え、室温で30分攪拌し、セライトにより濾過した。濾液を回収しメタノールを留去することで、イオン液体を含むイチョウ葉抽出物を得た。一方、水や有機溶媒を用いた抽出実験では、各溶媒の環流条件下で1時間加熱攪拌した。加熱攪拌後、セライトを用いて濾過を行い、除媒することでイチョウ葉抽出物を得た。各方法で得たイチョウ葉抽出物の分析は、逆相HPLCで行った。

イチョウ葉抽出物のHPLCチャートを図6に示す。比較のため、シキミ酸および[C₄mim]ClのHPLCチャートも示す。標品のシキミ酸の保持時間は約4分であった。[C₄mim]ClのHPLCチャートの場合、顕著なピークは観察されず、保持時間が3分前後においてベースラインが少し乱れた程度であった。シキミ酸と重なるピークが

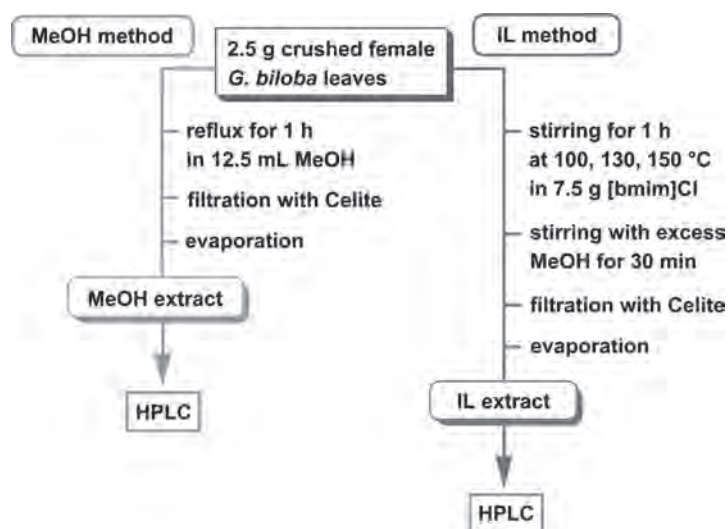


図5 シキミ酸の抽出手順
DMF、水を用いた抽出実験の場合、加熱温度以外の条件はメタノールと同様の手順で行った。

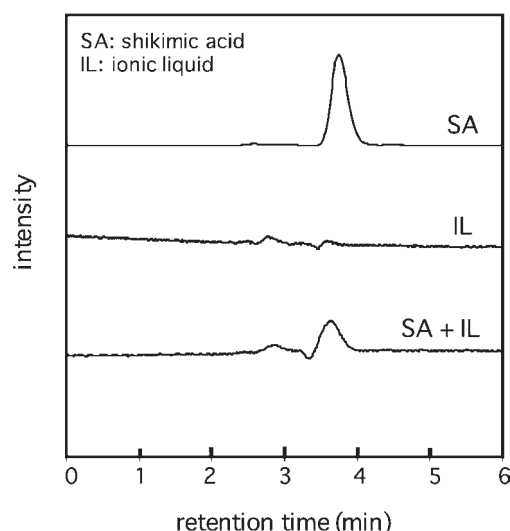


図6 シキミ酸の標品、イオン液体、およびイチョウ葉抽出物のHPLCチャート

ないことを確認した。イオン液体を含むイチョウ葉抽出物のHPLCチャートでは、シキミ酸の保持時間と一致する位置にピークを特異的に観察することができた。

イチョウ葉の重量に対するシキミ酸の抽出率と撹拌温度の関係を図7に示す。標品のHPLCチャートを用いて検量線を作成し、イチョウ葉の重量に対するシキミ酸の抽出率を求めた。 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ 中、 100°C で撹拌した場合、シキミ酸の抽出率は2.0%であった。加熱温度が同等のメタノールや水の場合、シキミ酸の抽出率は、それぞれ1.5%、1.7%であり、 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ (100°C)と同等の抽出率であった。ところが $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ の場合、加熱温度を 130°C 、 150°C と上昇させたところ、シキミ酸の抽出率は3.4%、4.2%となり、温度の上昇とともに増大した。加熱温度の効果だけで抽出率が向上したのではないかと考え、DMF中、 150°C でイチョウ葉を撹拌したが、シキミ酸の抽出率は1.2%であり、メタノール、水の抽出率と同等の結果であったことから、単純な加熱効果だけではないことがわかった。このように、イチョウ葉を $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ 中で加熱撹拌することで、シキミ酸の抽出率が既存の溶媒よりも2倍以上向上することがわかった。

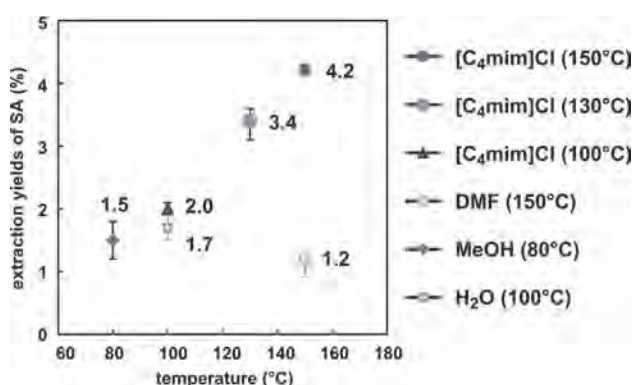


図7 イチョウ葉の質量に対するシキミ酸の抽出率と撹拌温度の関係

4. シキミ酸の抽出機構

イオン液体中でイチョウ葉を煮込むとシキミ酸の抽出率が向上するのはなぜか? $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ はセルロースを溶かすという事実が鍵を握っているのではないだろうか。つまり、 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ が細胞壁の主要成分であるセルロースを溶解することで、細胞内の成分を抽出しやすくなったと考えられる。抽出実験後のイチョウ葉を乾燥させ、それら葉の表面をSEMで観察した(図8)。比較のため、抽出実験前のイチョウ葉表面も示す。未処理のイチョウ葉表面には、粒状組織の塊が観察された。メタノール中で撹拌した後のイチョウ葉表面にも、未処理のイチョウ葉表面と同様の粒状組織の塊が観察された。一方、 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ 中で撹拌した後のイチョウ葉表面には粒状組織の大きな塊は観察されず、比較的平坦であった。 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ がセルロースを溶かしたことで粒状組織が消失したものと考察した。

水はセルロースの貧溶媒であり、 $[\text{C}_4\text{mim}]\text{Cl}$ に水を加えるとセルロースの溶解性は顕著に低下することが知られている²⁶⁾。したがって、イチョウ葉に含まれる水分は極力除くことが理想的であるが、採取したイチョウ葉は全く乾燥せずに実験に用いた。そこで、イオン液体中にイチョウ葉を加え、所定の温度で1時間撹拌した後、カールフィッシャー水分計で含水率を測定した。 100°C 、 130°C 、 150°C で撹拌した場合、含水率はそれぞれ5.9 wt.%、3.1 wt.%、1.3 wt.%であった。撹拌温度の上昇に伴い含水率が低下したことから、セルロースの溶解性が向上し、シキミ酸の抽出率が増加したと考えられる。そしてこの結果は、SEM観察によるイチョウ葉表面の形状の傾向と一致した。しかしながら、シキミ酸の抽出機構の全容解明には至っておらず、今後より詳細な検討が必要である。

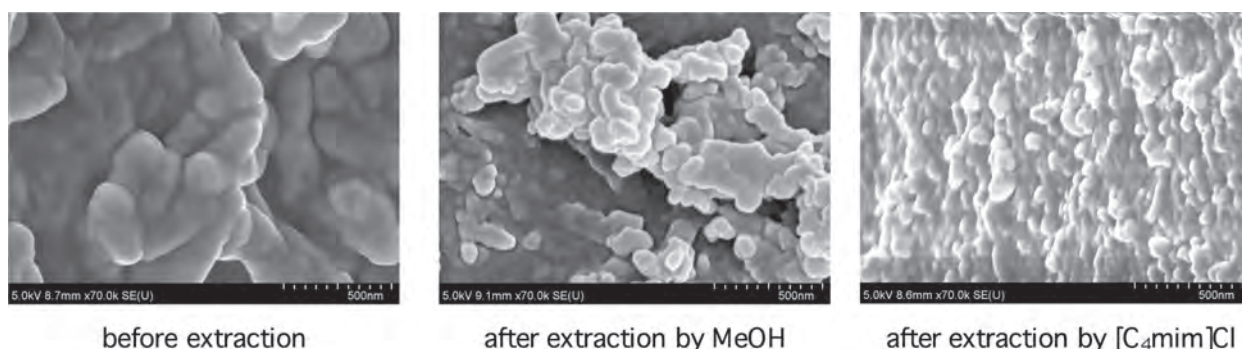


図8 イチョウ葉表面のSEM写真

5. シキミ酸の単離

すでに述べたように、イオン液体を用いた植物葉からの天然有機化合物の獲得に関する報告は徐々に増えている。しかし、目的化合物を単離した報告は稀である。イオン液体の特徴である難揮発性が、単離を難しくしているためだろう。我々は、イオン交換樹脂を用いて、[C₄mim]Clからシキミ酸を単離する方法を検討した²⁷⁾。イオン交換樹脂には、アニオン交換樹脂であるAmberlite IRA 400を用いた。まず、[C₄mim]Clを含むイチョウ葉抽出物をイオン交換樹脂に担持し、シキミ酸を吸着させた。メタノール、次いでイオン交換水を通液し、[C₄mim]Clや不純物を洗い流した。その後、25%酢酸水溶液を通液し、シキミ酸を溶出させた。この溶液を濃縮し、抽出物の¹H NMR測定を行った(図9)。比較のため、標品のNMRスペクトルも示す。[C₄mim]Clが除去されたことは確認できたが、3~4ppmの範囲に不純物に基づくピークが観察された。そこで、イオン交換樹脂から回収したシキミ酸をHPLCにより精製した。その結果、不純物に基づくピークは消失し、シキミ酸の標品と同等のNMRスペクトルとなった。このように、イオン液体中に含まれるシキミ酸の単離に成功した。

6. おわりに

本稿では、セルロースを溶解する[C₄mim]Clを用いて、イチョウ葉からタミフル原料物質シキミ酸を効率的に抽出・単離する革新的な方法について紹介した。本成果は、イギリス王立化学協会のChemistry World誌にも特集された²⁸⁾。タミフルヘビーユーザーである日本で、シキミ酸の新規獲得法を開発することは意義深いと考えている。また最近になって我々は、シキミ酸のような水溶性天然有機化合物だけでなく、植物葉からイオン液体を用いた非水溶性天然有機化合物の効率的な抽出・単離にも成功している。続報を期待されたい。

東京のと真ん中に居ながら、よもや生物資源を得ようとは夢にも思わなかった。これまで、我が国は資源の少ない国だと教えられてきた。確かに、石油や鉱物資源に乏しいことは間違いない。しかし技術の進歩に伴い、メタンハイドレートやシェールガスなど、新しいエネルギー源の探索や獲得方法の開発が急ピッチで進められている。バイオマスの有効活用についても、セルロースを溶解するイオン液体の登場により、益々注目を集めるようになった。最近、我々は水存在下、非加熱でセルロースを溶解できるイオン液体を開発した²⁹⁾。イオン液体がバイオマス処理技術の発展と我が国に眠る天然

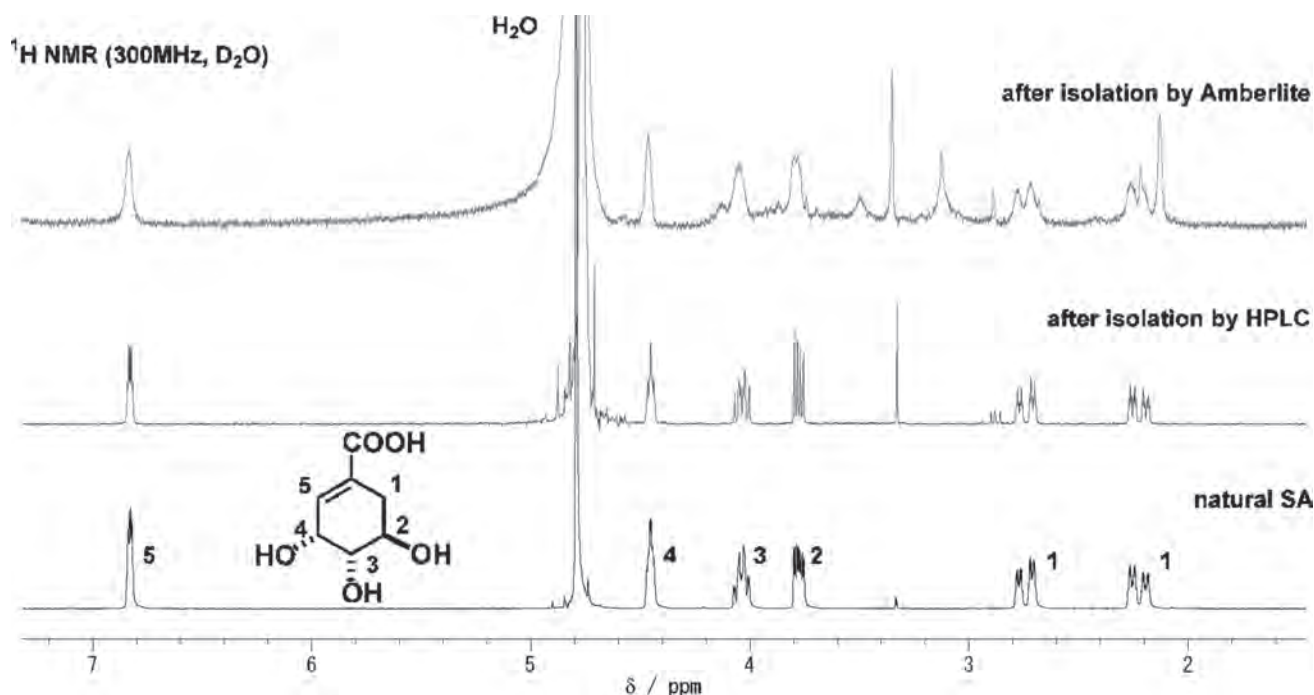


図9 標品および各精製段階におけるシキミ酸の¹H NMRスペクトル

資源獲得に大いに貢献できるものと期待している。

最後に、本研究にご助言くださいました陸川政弘教授(上智大学理工学部)に深謝いたします。また、本稿で紹介した研究を強力に推進してくれた保田菜々絵氏(上智大学大学院理工学専攻化学領域)に深く感謝いたします。彼女の情熱とアイデア無くして、これらの成果を挙げることはできませんでした。さらに、研究に関わってくれた佐藤麻希子氏(同化学領域)、岸えりな氏(同応用化学領域)、佐藤遼平氏(同応用化学領域)、小野祐太氏(同応用化学領域)に感謝いたします。

参考文献

- 1) Wasserscheid, P.; Welton, T. eds. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH, 2003.
- 2) Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 965-967.
- 3) Cooper, E. I.; O'Sullivan, E. J. M. *Molten Salts VIII*. Gale, R. J.; Blomgren, G.; Kojima, H. eds. *The Electrochemical Society Proceeding Series*. PV 92-16, 1992, 386-396.
- 4) Walden, P. *Bull. Acad. Imp. Sci. St. Petersburg*. 1914, 405-422.
- 5) Sun, N.; Rodriguez, H.; Rahman, M.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* 2011, 47, 1405-1421.
- 6) 大野弘幸 監修. *イオン液体III—ナノ・バイオサイエンスへの挑戦—*. シーエムシー出版, 2010, 243p.
- 7) Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4974-4975.
- 8) Ohno, H.; Fukaya, Y. *Chem. Lett.* 2009, 38, 2-7.
- 9) (a) Zhao, H.; Baker, G. A.; Song, Z.; Olubajo, O.; Crittle, T.; Peters, D. *Green Chem.* 2008, 10, 696-705. (b) Vitz, J.; Erdmenger, T.; Haensch, C.; Schubert, U. S. *Green Chem.* 2009, 11, 417-424.
- 10) Fukaya, Y.; Sugimoto, A.; Ohno, H. *Biomacromolecules*. 2006, 7, 3295-3297.
- 11) Fukaya, Y.; Hayashi, K.; Wada, M.; Ohno, H. *Green Chem.* 2008, 10, 44-46.
- 12) (a) Du, F. Y.; Xiao, X. H.; Li, G. K. *J. Chromatogr. A*. 2007, 1140, 56-62. (b) Du, F. Y.; Xiao, X. H.; Luo, X. J.; Li, G. K. *Talanta*. 2009, 78, 1177-1184. (c) Lu, Y.; Ma, W.; Hu, R.; Dai, X.; Pan, Y. *J. Chromatogr. A*. 2008, 1208, 42-46. (d) Ma, W.; Lu, Y.; Hu, R.; Chen, J.; Zhang, Z.; Pan, Y. *Talanta*. 2010, 80, 1292-1297. (e) Zeng, H.; Wang, Y.; Kong, J.; Nie, C.; Yuan, Y. *Talanta*. 2010, 83, 582-590. (f) Dai, Y.; van Spronsen, J.; Witkamp, G.-J.; Verpoorte, R.; Choi, Y. H. *J. Nat. Prod.* 2013, 76, 2162-2173.
- 13) Bica, K.; Gaertner, P.; Rogers, R. D. *Green Chem.* 2011, 13, 1997-1999.
- 14) (a) Usuki, T.; Yasuda, N.; Yoshizawa-Fujita, M.; Rikukawa, M. *Chem. Commun.* 2011, 47, 10560-10562. (b) 学校法人上智学院. 白杵豊展, 藤田正博, 保田菜々絵. シキミ酸取得方法及びシキミ酸製造方法. 特開2012-188374. 2012-10-04.
- 15) Eijkman, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1885, 4, 32-54.
- 16) Davis, B. D. *J. Biol. Chem.* 1951, 191, 315-325.
- 17) Bohm, B. A. *Chem. Rev.* 1965, 65, 435-466.
- 18) Knaggs, A. R. *Nat. Prod. Rep.* 1999, 16, 525-560.
- 19) Avula, B.; Wang, Y.-H.; Smillie, T. J.; Khan, I. A. *Chromatographia*. 2009, 69, 307-314.
- 20) "Factsheet Tamiflu". F.Hoffmann-La Roche, Ltd. website. http://www.roche.com/med_mbtamiflu05e.pdf.
- 21) Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7330-7334.
- 22) F.Hoffmann-La Roche, Ltd. website. <http://www.roche.com/pages/downloads/investor/pdf/presentations/irp1q04e.pdf>.
- 23) 代表的なものとして、(a) Yeung, Y. Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6310-6311. (b) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6312-6313. (c) Cong, X.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5365-5368. (d) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 5734-5736. (e) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 1304-1307.
- 24) 株式会社コーセー. 間庭史雄, 板倉研. シキミ酸を有効成分とする美白剤. 特開2009-215266. 2009-09-24.
- 25) 十亀好雄. 世界におけるイチヨウの分布. 甲子園短期大学紀要. 1984, 4, 1-14.
- 26) Mazza, M.; Catana, D. A.; Vaca-Garcia, C.; Cecutti, C. *Cellulose*. 2009, 16, 207-215.
- 27) Enrich, L. B.; Scheuermann, M. L.; Mohadjer, A.; Matthias, K. R.; Eller, C. F.; Newman, M. S.; Fujinaka, M.; Poon, T. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2503-2505.
- 28) (a) "New source of Tamiflu". Royal Society of Chemistry. <http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2011/August/25081101.asp>. (b) "New source of Tamiflu". *Chemistry World*, 2011, October, p.5.
- 29) Kishi, E.; Yoshizawa-Fujita, M.; Takeoka, Y.; Rikukawa, M. in preparation.

尿中カテコールアミン類及びその代謝物における 酸性蓄尿用添加剤「酸性ユリメジャー・T」の適用評価

Evaluation for adaptability of "Acid UriMeasure-T" as the additive agent for urine collection for measurement of urinary catecholamines and their metabolites.

株式会社エスアールエル 免疫化学部 機器分析1課 中浦 秀章、加藤 雅子

Hideaki Nakaura, Masako Kato

Instrumental Analysis Section 1, Immunochemistry Testing Department, SRL, Inc.

関東化学株式会社 試薬事業本部 ライフサイエンス部 粗 恭子、高笠 信之

Kyoko Hobo, Nobuyuki Takagasa

Diagnostics Development LifeScience Dept., Kanto Chemical Co., Inc.

要旨

臨床検査における尿中カテコールアミンおよびその代謝物の測定では、24時間蓄尿を検体として使用する。その際、内容成分の安定化の目的で、尿を酸性とする必要があり、添加剤として6N塩酸が使用されてきた。

しかしながら6N塩酸は劇物に該当するため、運用上における安全面および管理面の課題を抱えていた。

このたび、毒劇物に該当しない酸性蓄尿用添加剤「酸性ユリメジャー・T」(関東化学)が入手可能となったことから、「酸性ユリメジャー・T」の分析結果への影響の有無、カテコールアミンおよびその代謝物に対する安定化効果について評価を行った。

その結果、酸性ユリメジャー・Tを添加した尿は、分析結果に影響を与えず、目的成分の安定化においても6N塩酸添加と同等の効果が認められた。

よって、酸性ユリメジャー・Tは、6N塩酸に代わる酸性蓄尿用添加剤としての有用性が高い。

はじめに

尿は、非侵襲的であり患者への負担が少なく容易に採取できることから、日常検査において検体としてよく用いられるが、生理的日内変動を認める項目では、臨床的意義の高い結果を得るため24時間蓄尿が行なわれる。蓄尿を行う際、検査目的に応じて様々な添加剤が使用されるが、その1つに6N塩酸がある。6N塩酸を用いた蓄尿は酸性蓄尿と呼ばれ、代表的な酸性蓄尿項目として以下の項目が挙げられる。

カテコールアミン分画である尿中のアドレナリン(A)、ノルアドレナリン(NA)、ドーパミン(DA)、メタネフリン分画であるメタネフリン(MN)、ノルメタネフリン(NMN)およびバニリルマンデル酸(VMA)、ホモバニリン酸(HVA)等は、いずれも褐色細胞腫や神経芽細胞腫の診断目的で測定される。

褐色細胞腫とは、副腎髄質あるいは傍神経節の細胞で発生する腫瘍であり、腫瘍細胞から大量にカテコールアミン(A、NA、DAの総称)が分泌されることにより、交感神経の興奮状態が続く結果、高血圧、動悸、頭痛、発汗などを引き起こす疾患である。

一方、神経芽細胞腫とは、小児がんの一種であり、褐色細胞腫同様、神経堤細胞に由来した腫瘍の影響で多量のカテコールアミンが生成される疾患である。

これらの疾患ではカテコールアミンが大量に生成されるため、尿中に通常より多量のカテコールアミンが排泄される。したがって、尿中カテコールアミンおよびその代謝関連項目であるMN、NMN、VMA、HVAの測定は、上記疾患の診断や治療方針を決める上で重要な検査に位置づけられている。

この他に、同じように内分泌ホルモン過剰生成を引き起

こす腫瘍としてカルチノイド腫瘍(消化管腫瘍)が知られている。カルチノイド腫瘍は小腸のホルモン産生細胞やその他消化管細胞にできる腫瘍で、トリプトファンから多量のセロトニンを産生する。その結果、セロトニンおよびその代謝物が過剰となり尿中に排泄されてくるため、セロトニンの最終代謝物である5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)が診断に用いられている。この5-HIAAも酸性蓄尿項目の1つである。

一般的に尿検査では、一回の排泄で得られる部分尿を検体として用いることが多い。

部分尿では、水分摂取、発汗、運動等といった病態とは関係のない要因により、目的成分濃度が変動することがある。そのため部分尿を検体とする場合は、再吸収がなく一日排泄量が約1gと安定しているクレアチニンを利用し、目的成分濃度を尿中クレアチニン濃度で補正した値を代用する方法がある(CRE補正)。確かに、CRE補正は患者負担が少ない優れた方法ではあるが、代用の適否は項目により異なり、腎疾患患者や小児では24時間蓄尿の結果を反映しにくい等の問題もある。

先述のA、NA、DA、MN、NMN、VMA、HVA、5-HIAAといった内分泌ホルモンおよびその関連物質は、生理的日内変動を認めるためCRE補正での評価が難しいとされている。

カテコールアミンおよびその代謝物質では、24時間蓄尿における一般的な問題である細菌や真菌の繁殖による目的成分の分解、変性の抑制に加え、当該成分が中性～アルカリ性条件下で不安定となる問題を解決しなければならない。たとえ、排泄された尿がアルカリ尿ではなかったとしても、その後の細菌増殖に伴うアルカリ化により検査データが低下するケースが確認されている。このため、これまで臨床現場では6N塩酸を添加し蓄尿を行ってきたが、6N塩酸は劇物であるため、その取扱いと管理は容易ではなかった。

長年、6N塩酸に代わる安全な尿添加剤の市販が望まれていたものの、適当な代用添加剤はこれまでなかった。

この度、安全性の高い酸性蓄尿用添加剤「酸性ユリメジャー・T」(関東化学)が開発されたのを機会に、その日常検査への適用可否に関する評価を行った。

I 材料および方法

1. 試薬

尿添加剤には、6N塩酸、酸性ユリメジャー・T(酸性UMT;関東化学)を用いた。

2. 測定試料

酸性UMTの性能評価の各試験には、社内ボランティアの新鮮尿を用いた。

3. 検査項目

A、NA、DA、MN、NMN、VMA、HVA、5-HIAAを高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

4. 測定装置

各検査項目の測定には、HPLCシステム(島津製作所、日立製作所、日本分光)を用いた。また、カラムについては8項目共通でC18(和光純薬工業)を使用した。その他として、A、NA、DAに陽イオン交換カラム(東ソー)、MN、NMNにイオン交換カラム(和光純薬工業)、VMA、HVAに強酸性陽イオン交換カラム(ラボコーテック)を用いた。

5. 測定条件

社内試験法により測定を行った。

6. 酸性UMTの性能評価

1) 測定内再現性

ボランティア3名(a,b,c)の新鮮尿75 mLに酸性UMTを1/2包溶解した。なお、このときの酸性UMT濃度は、酸性UMT 1包を1500 mLの尿に添加したときの10倍濃度に相当する。次にボランティア3名(a, b, c)の新鮮尿45 mLに対し、それぞれの酸性UMT液を5 mL添加後転倒混和した後、25℃で24時間放置*した。この検体について、n=10で測定し、平均値(Ave.)±標準偏差(SD)、変動係数(CV)を求めた。

*25℃で24時間放置することで24時間蓄尿の扱いとした。

2) 測定間再現性

測定内再現性試験で調製した試料をそれぞれ5本の試験管に分け、-20℃で凍結させた。この試料を1日それぞれ1本ずつ融解し、n=2の平均値を求めた。この操作を5日間実施し、5日間のAve.±SD、CVを求めた。

3) 酸性 UMT 添加尿の 6N 塩酸添加尿との相関性

ボランティア 100 名の新鮮尿を用い、下記 2 種類の試料を調製した。

(1) 6N 塩酸添加尿

尿 9.9 mL に対し 6N 塩酸を 0.1 mL 添加した。

(2) 酸性 UMT 添加尿

尿 9 mL に対し酸性 UMT 液を 1 mL 添加した。

(1) および (2) で調製した試料を 25℃ で 24 時間放置後、

各項目を測定した。相関分析は、塩酸添加尿の値を X、酸性 UMT 添加尿の値を Y とし、線形回帰式 ($Y=aX+b$)、相関係数 (r) を求めた。

4) 各測定項目の保存安定性

a、b、c の 3 検体を用い、酸性 UMT 添加検体と塩酸添加検体を調製した。各調製試料の凍結 (−20℃、28 日間) 保存における各項目の酸性 UMT 添加検体と塩酸添加検体の変動について比較した。

II 結果

1. 測定内再現性

各検査項目の Ave. ± SD および CV を表 1 にまとめた。

表 1 測定内再現性

	検体 a		検体 b		検体 c	
	Ave. ± SD	CV	Ave. ± SD	CV	Ave. ± SD	CV
A ¹⁾	7.03 ± 0.08	1.17%	12.64 ± 0.18	1.41%	14.71 ± 0.20	1.34%
NA ¹⁾	122.84 ± 2.73	2.22%	63.88 ± 1.02	1.59%	194.63 ± 3.53	1.81%
DA ¹⁾	194.63 ± 3.53	1.81%	14.71 ± 0.20	1.34%	589.15 ± 7.77	1.32%
MN ²⁾	0.072 ± 0.004	5.56%	0.057 ± 0.005	8.77%	0.101 ± 0.003	2.97%
NMN ²⁾	0.218 ± 0.004	1.83%	0.106 ± 0.005	4.72%	0.375 ± 0.011	2.93%
VMA ²⁾	3.44 ± 0.05	1.51%	1.87 ± 0.05	2.57%	4.64 ± 0.05	1.12%
HVA ²⁾	4.66 ± 0.05	1.12%	2.28 ± 0.04	1.84%	4.53 ± 0.07	1.48%
5-HIAA ²⁾	2.47 ± 0.07	2.71%	1.11 ± 0.03	2.88%	5.89 ± 0.13	2.19%

単位: 1) $\mu\text{g/L}$ 2) mg/L

2. 測定間再現性

各検査項目の Ave. ± SD および CV を表 2 にまとめた。

表 2 測定間再現性

	検体 a		検体 b		検体 c	
	Ave. ± SD	CV	Ave. ± SD	CV	Ave. ± SD	CV
A ¹⁾	7.02 ± 0.10	1.38%	11.92 ± 0.41	3.46%	13.97 ± 0.67	4.77%
NA ¹⁾	124.36 ± 2.75	2.21%	60.75 ± 2.23	3.67%	186.41 ± 8.54	4.58%
DA ¹⁾	633.62 ± 30.29	4.78%	328.01 ± 14.52	4.43%	563.75 ± 21.29	3.78%
MN ²⁾	0.063 ± 0.004	6.35%	0.055 ± 0.005	9.09%	0.105 ± 0.004	3.81%
NMN ²⁾	0.211 ± 0.004	1.90%	0.103 ± 0.004	3.88%	0.367 ± 0.008	2.18%
VMA ²⁾	3.38 ± 0.10	2.87%	1.89 ± 0.02	1.16%	4.86 ± 0.17	3.44%
HVA ²⁾	4.74 ± 0.11	2.28%	2.36 ± 0.07	3.14%	4.60 ± 0.09	2.04%
5-HIAA ²⁾	2.39 ± 0.07	3.10%	1.12 ± 0.03	2.41%	5.98 ± 0.05	0.75%

単位: 1) $\mu\text{g/L}$ 2) mg/L

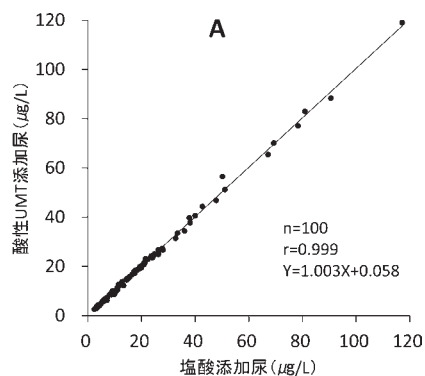


図1 アドレナリン(A) 相関図

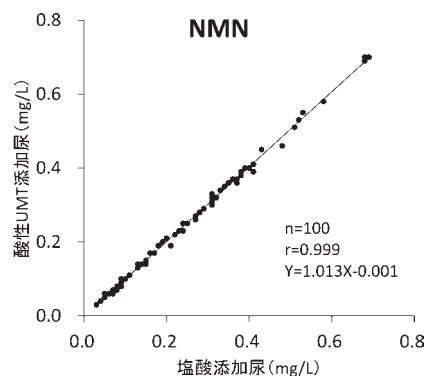


図5 ノルメタネフリン(NMN) 相関図

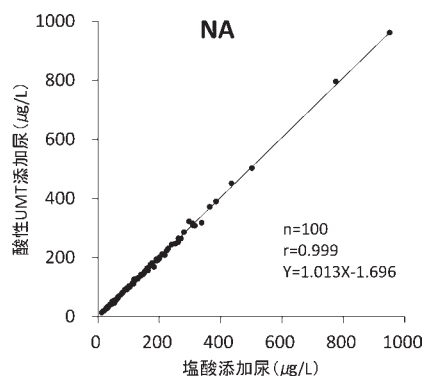


図2 ノルアドレナリン(NA) 相関図

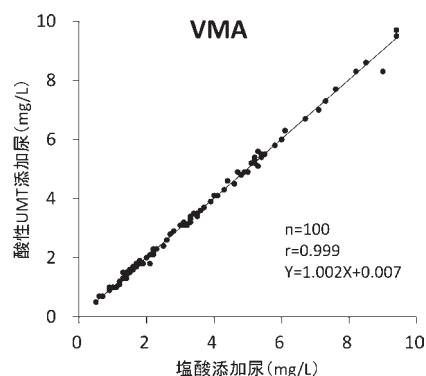


図6 バニルルマンデル酸(VMA) 相関図

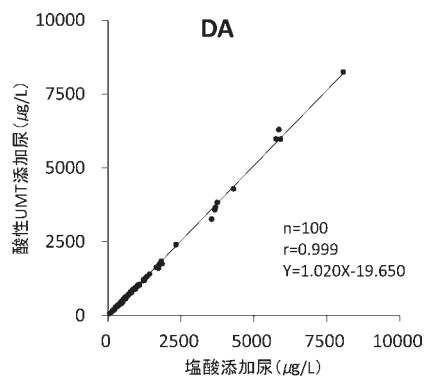


図3 ドーパミン(DA) 相関図

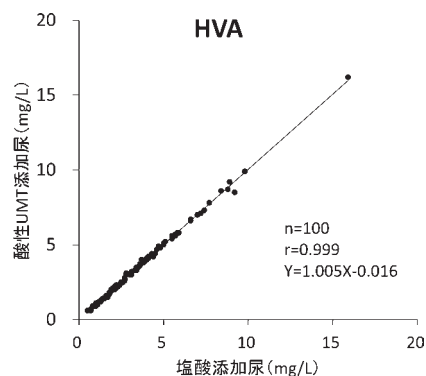


図7 ホモバニリン酸(HVA) 相関図

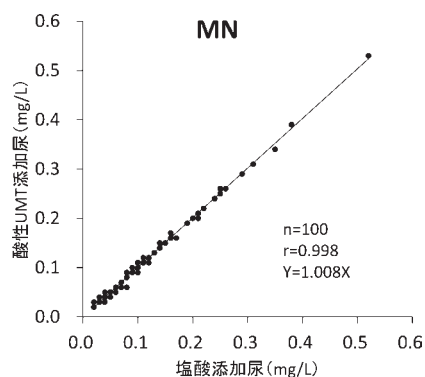


図4 メタネフリン(MN) 相関図

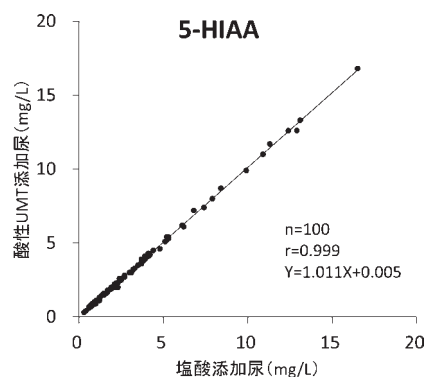


図8 5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA) 相関図

3. 酸性 UMT 添加尿の 6N 塩酸添加尿との相関性

A では $r = 0.999$ および $Y = 1.003X + 0.058$ 、NA では $r = 0.999$ および $Y = 1.013X - 1.696$ 、DA では $r = 0.999$ および $Y = 1.020X - 19.650$ 、MN では $r = 0.998$ および $Y = 1.008X$ 、NMN では $r = 0.999$ および $Y = 1.013X - 0.001$ 、VMA では $r = 0.999$ および $Y = 1.002X + 0.007$ 、HVA では $r = 0.999$ および $Y = 1.005X - 0.016$ 、5-HIAA では $r = 0.999$ および $Y = 1.011X + 0.005$ となった (図 1~8)。

4. 各項目の保存

全ての項目において、酸性 UMT 添加尿、塩酸添加尿ともに、凍結保存で 28 日間の変動は認められなかった。

III 考察

尿中の A、NA、DA、MN、NMN、VMA、HVA、5-HIAA の 8 項目の測定では、検体として 24 時間蓄尿を用いることが臨床上有意義である。これらの項目はアルカリ性条件下では不安定であり、蓄尿時に細菌繁殖による尿のアルカリ化が進行すると、濃度が低下する。このため現在は、尿に 6N 塩酸を添加し、尿を酸性に保つ方法がとられている。

しかし、6N 塩酸は劇物指定品であり、外来患者の自宅蓄尿用に譲渡することが困難であった。また入院患者の蓄尿であっても劇物管理が必要なため、検査科や薬剤科では負担となっていた経緯がある。

そこで、毒劇物に該当しない安全な尿防腐剤として酸性 UMT に注目し、日常検査への適用可否について評価を行った。尿添加剤としての要件は、分析法である HPLC に影響を与えないこと、6N 塩酸と同等の測定対象物質の安定性が得られることが挙げられる。

酸性 UMT 添加尿の測定精度への影響については、測定内および測定間再現性の結果、いずれの項目に対しても影響を与えないことが確認された。

また、酸性 UMT の 6N 塩酸に対する同等性評価を相関性試験により確認した結果、今回検討した項目の全てにおいて良好な相関性が得られ、かつ乖離検体も認められなかったことから、酸性 UMT は従来と同等の性能を有すると判断した。さらに、長期間の検体保存安定性 (凍結) についても、A、NA、DA、NM、NMN、HVA、5-HIAA、VMA の 8 項目全てにおいて酸性 UMT は 6N 塩酸とほぼ同等の

成績が得られた。

このことから、酸性 UMT は 6N 塩酸に代わる尿添加剤として、日常検査に十分使用可能であり、さらに劇物に該当しない点については検査業務の効率化の観点から非常に有用である。特に安全確保の点において、医療従事者、患者ともにリスク管理における経済的、精神的負担の軽減につながると期待される。

IV 結語

これまで、酸性蓄尿において安全管理上の問題であった 6N 塩酸に代わる尿添加剤として、「酸性ユリメジャー・T」が入手可能となった意義は大きい。酸性蓄尿項目以外においても、防腐剤添加は必要不可欠であるが、特に精度保証と安全管理において同様の課題を抱えている。

蓄尿用防腐剤は経費増につながるとの考えから、何も添加されていない蓄尿が検査に用いられることが少なくない。検査における精度保証および安全管理といった基本要件に対しては、経済事情のみを優先することなく、総合的に判断すべきである。

参考文献

- 1) 中井利昭. 検査と技術. 1992, 20(6), 218-220.
- 2) 山内穰滋, 大石誠一, 佐藤辰男. 検査と技術. 1992, 20(6), 221-223.
- 3) 吉村学. 検査と技術. 1992, 20(6), 224-225.
- 4) 重富秀一. 検査と技術. 1992, 20(6), 226-227.
- 5) 堀内裕次, 増渕純一, 田中一世, 屋代剛典, 今野幸浩, 鷹箸孝一, 及川信次, 菱沼昭. 医学検査. 2012, 61(6), 1002-1009.
- 6) 小寺恵美子, 戸松宏明, 松島佳子, 中村明子, 森口洋子, 高笠信之, 森下芳孝, 西岡淳二, 中谷中, 登勉. 日本臨床検査自動化学会会誌. 2010, 35(5), 880-883.

カテキンプローブの効率的合成と分子イメージングによる動態解析

Efficient Synthesis of Catechin Probe and its Molecular Imaging

静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 教授 菅 敏幸、助教 浅川 倫宏
Toshiyuki Kan (Professor), Tomohiro Asakawa (Assistant Professor)
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

静岡県立大学 薬学部 医薬生命化学教室 教授 奥 直人、助教 清水 広介
Naoto Oku (Professor), Kosuke Shimizu (Assistant Professor)
School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

浜松ホトニクス(株)中央研究所 塚田 秀夫
Hideo Tsukada
Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics K. K.

1. はじめに

近所のスーパーのお茶売り場には、「インフルエンザ予防：緑茶でうがいをしましょう」と書かれたポスターが、同僚の顔写真付きで貼られている。たしかに、緑茶のカテキン類はインフルエンザウイルスの感染を阻害することが証明されている。また、静岡特産の「緑茶」を多く飲む土地の人はガンや糖尿病になりにくいと言われ、その有効成分であるエピガロカテキンガレート(以下、EGCg)(図1中、化合物1)は抗ガン作用や抗菌活性作用などの多彩な生理活性を有していることも古くから知られている。そのため、EGCgの抗ウイルス作用、抗菌作用研究あるいは、がん細胞の増殖抑制作用に代表される様々な生理作用研究は盛んに行われてきた。しかし、EGCgの生体内や細胞で

の詳細な動態解明研究例は少なかった。我々は、カテキンに目印を付けたプローブ分子を合成することにより、生理的条件下での動態解明が可能になると考え、研究に着手した。さて、菅らの研究室では2005年の赴任後より、カテキン類の合成研究を開始していた。その過程で、図1に示すA環部に水酸基の無いデオキシEGCG(以下、DOEGCg)(2)が1とほぼ同等のインフルエンザウイルス増殖抑制活性を有することを明らかにした¹⁾。さらに、その結果を基にして種々のプローブユニットの導入が可能となる第一級アミン含有の側鎖を有する(-)-アミノペンチルデオキシEGCG(以下、(-)-APDOEGCg)(3)を設計、合成した²⁾。プローブ前駆体となる3はフェノール性水酸基を保護することなく、様々なプローブユニットの導入が可能であった。特に、蛍光発色団(Tokyo Green)と連結

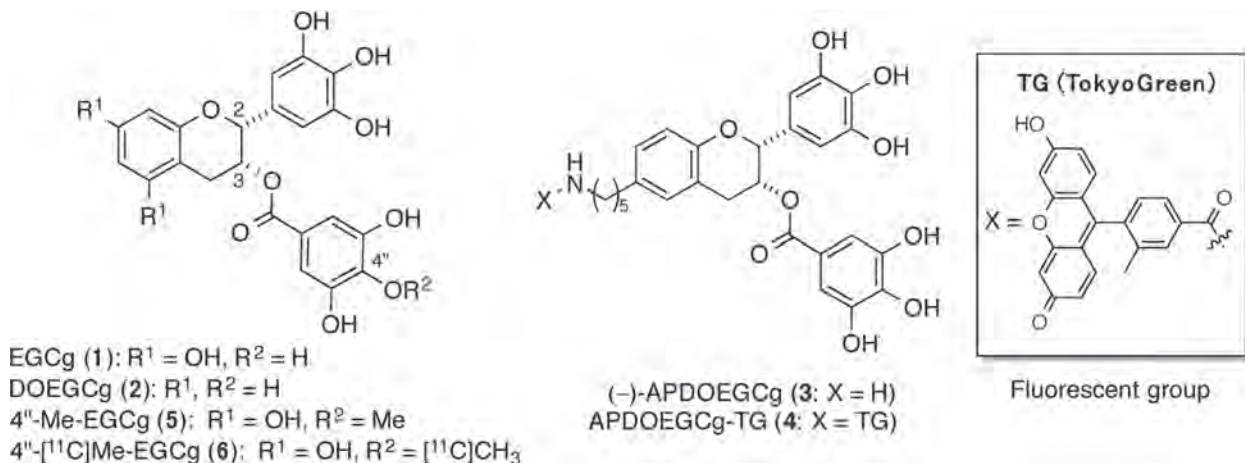


図1 エピガロカテキンガレート(1)とその誘導体の構造

することで蛍光プローブ(以下、APDOEGCg-TG) (**4**)を合成し、ヒト臍帯静脈内皮細胞(以下、HUVEC)におけるEGCg-TGの細胞内動態を解析した。また、独自に開発したニトロベンゼンスルホニル(以下、Ns)基³⁾をフェノール性水酸基の保護基として用いることにより、EGCgの水酸基に位置選択的にメチル基を導入する方法を開発した⁴⁾。さらに、この方法により合成したメチル化EGCg(**5**)を指標とすることで、**1**から¹¹Cメチル化EGCg(**6**)の迅速合成を達成し、ラットへの経口と静脈内投与によるポジトロン断層(PET)解析に成功した。

2. カテキン蛍光プローブ

これまでの我々の合成の知見⁶⁾を基にすることで、2位

と3位の立体化学を制御して4つの異性体を作り分けることが可能となった。図2で示したように、まず、A-環部**7**とB-環部**8**を Julia-Kocienski 反応により連結しトランスオレフィン体**9**を得た。引き続き、リンカー部分となる側鎖は**9**への鈴木-宮浦反応により導入した。さらに、側鎖末端の窒素官能基は、筆者らが開発したNsアミド⁷⁾との光延反応により導入した。次に、AD-mix- β により光学活性ジオールとした後、没食子酸を導入した。本反応では、位置選択的なエステルは得られなかったが、2位と3位の混合物のまま塩基処理すると転位反応が進行し、立体障害の小さい3位の水酸基がエステル化された共通中間体**11**へと収束した。続いて、鍵となる**11**からのピラン環の構築は、隣接基関与を利用することでシス・トランスの両異性体を選択的に構築可能となった。すなわち、**11**に酸を作用さ

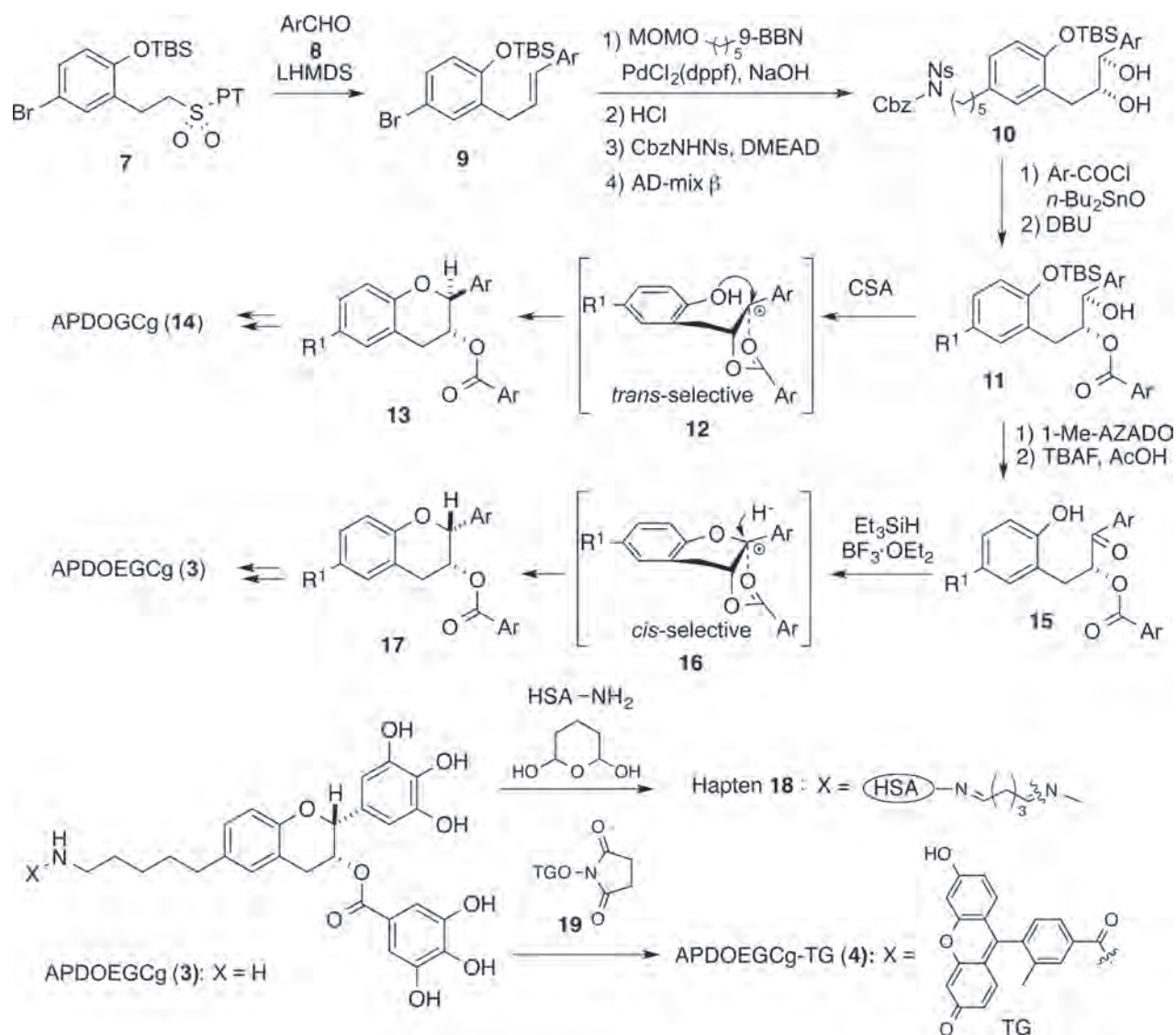


図2 APDOEGCg(3)の合成とプローブ分子への変換

せるとキノンメチド中間体 **12** を経由した環化が進行し、トランスのジヒドロベンゾピラン環 **13** が得られた。一方、**11** を酸化してケトン **15** にした後、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) 存在下でトリエチルシラン (Et_3SiH) を作用させると中間体 **16** を経由して、ガロイル基の反対側からヒドリドの攻撃が進行しシス体のピラン **17** を構築した。同様の隣接基関与を利用したピラン環のシス・トランス選択的構築は、糖の C-グリコシル化反応で報告されている⁸⁾。さらに、窒素上の Ns 基をチオフェノール (PhSH) にて脱保護した後、ベンジル (Bn) とカルボベンジルオキシ (Cbz) 基を水素添加反応により同時に除去し、プロープ前駆体となる **3** を合成した。得られた **3** は、天然物の **1** や合成品の **2** より、さらに強いインフルエンザ感染阻害活性を有していることが明らかとなり²⁾、A 環部の修飾によって活性が失われていないことも確認した。また、この **3** は、フェノール性水酸基を保護することなく、様々なプロープユニットの導入が可能な特徴を有している。まず、グルタルアルデヒドをリンカーとしたキャリアータンパク質 (ヒト血清アルブミン:HSA) と結合を行い、ハプテン **18** を合成した。この **18** を抗原としてマウスに免疫することで、モノクローナル抗体の作製にも成功した。次に、蛍光プローブの合成では、多くの既存の蛍光発色団の中から合成が容易な Tokyo Green (TG)⁹⁾ を選択した。**3** のアミノ基の高い反応性を利用することで、フェノール性水酸基を保護することなく TG-活性エステル **19** とのアミド化反応が進行し APDOEGCg-TG (**4**) が得られた。また、本合成方法は高極性なプローブ合成に煩雑な精製操作を必要としない特徴も有している。

次に Tokyo Green で標識した **4** を用いて HUVEC における **4** の細胞内動態を解析した⁴⁾。図 3 に示したように、**4** はドット状に細胞に取り込まれ、時間と共に蛍光強度が増強した。また 37℃、24 時間のインキュベーションで細胞質に広く分布していた。このことからカテキンはエンドソームに取り込まれ、細胞質に広がることを示唆されるが、細胞質全体に広がっていないので、その詳細についてはさらなる検討が必要である。なお、4℃のインキュベーションでは、37℃のインキュベーションでみられる強い蛍光は観察されなかったことから、エンドサイトーシスによる **4** の取り込みが示唆された。さらに遊離の TG を用いた場合には **4** のような強い蛍光は観察されず、またその分布は一部アクチンと共局在していた (図 3)。遊離の TG の分

布が **4** の細胞内動態とかなり異なることから、**4** の細胞内分布は EGCg の分布を反映している可能性が大きいと考えられる。

3. カテキン PET プローブ

「べにふうき」とよばれる茶は、含有するメチル化 EGCg (**5**) に強力な抗アレルギー活性を有しているため、花粉症に有効な茶として大きな注目を集めている。当研究室では、これまでのカテキン類合成の知見と、独自に開発した Ns 基³⁾ をフェノール性水酸基の保護基として用いることで、以下のメチル化 EGCg の合成を達成した⁴⁾。図 4 に示したように、まず、没食子酸エステル **20** の 3 位と 4 位への選択的なメチル基の導入を行った。**20** に炭酸リチウム存在下、ヨウ化メチルを作用させると最も反応性の高い 4 位選択的にメチル基が導入される。一方、ホウ酸存在下にて反応を行うと、カテコールのホウ酸エステルの架橋中間体を経由して、3 位選択的にメチル化反応が進行した。これらメチル基を導入した没食子酸の 2 つのフェノール性水酸基を Ns 基にて保護した後、カルボン酸へと変換して **22** と **25** を合成した。さらに、安価かつ容易に得られるカテキンの Ns 保護体 **26** と **22** と **25** の縮合は円滑に進行し、**27** と **28** が得られた。さらにチオフェノールと炭酸セシウムを作用させると、エステルの分解や 2 位のエピメリ化が進行することなく、Ns 基の除去が進行し **5** と **29** の合成を達成した。また、同様の手法にて B-環の水酸基にも区別してメチル基の導入が可能となった。

さて、PET 解析はガン診断にも使われる、リアルタイムかつ三次元でイメージング可能な有効な方法である。しかし、ポジロン放出核種の ^{11}C の半減期が 20 分と短時間であるため迅速なプローブ合成が強く求められている。そこで、合成した ^{12}C メチル化 EGCg (**5**) を指標に、短時間での **1** への ^{11}C メチル基の導入を試みた。種々条件を検討した結果、図 5 に示すように、 $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ を塩基として用いジメチルスルホキシド (DMSO) 中、ヨウ化メチルを作用させると、D 環ガレート部 4 位に選択的なメチル化が進行し、3 分で終了した。引き続き、高速クロマトグラフィー (HPLC) による短時間での単離精製は、アスコルビン酸を添加することで達成した。本メチル化と単離精製の条件を浜松ホトニクスホットラボにて実施することで、 ^{11}C メチル化 EGCg (**6**) の高速合成に成功した。

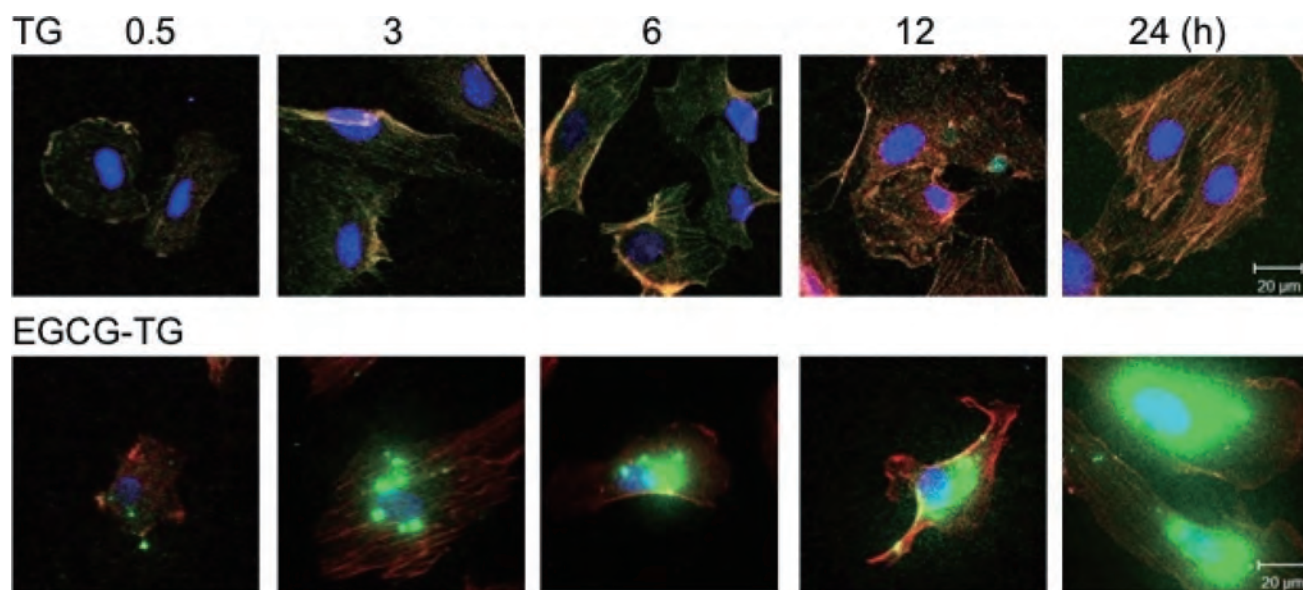


図3 HUVECとTGやAPDOEGCG-TG(4)との複合体
HUVECを1μMのTG(上段)またはAPDOEGCG-TG(4)(下段、緑色)と37°Cでインキュベートし、細胞固定後にローダミン/パロイジン(赤色)およびDAPI(青色)によりアクチン及び核の染色後、共焦点レーザー顕微鏡にて確認。

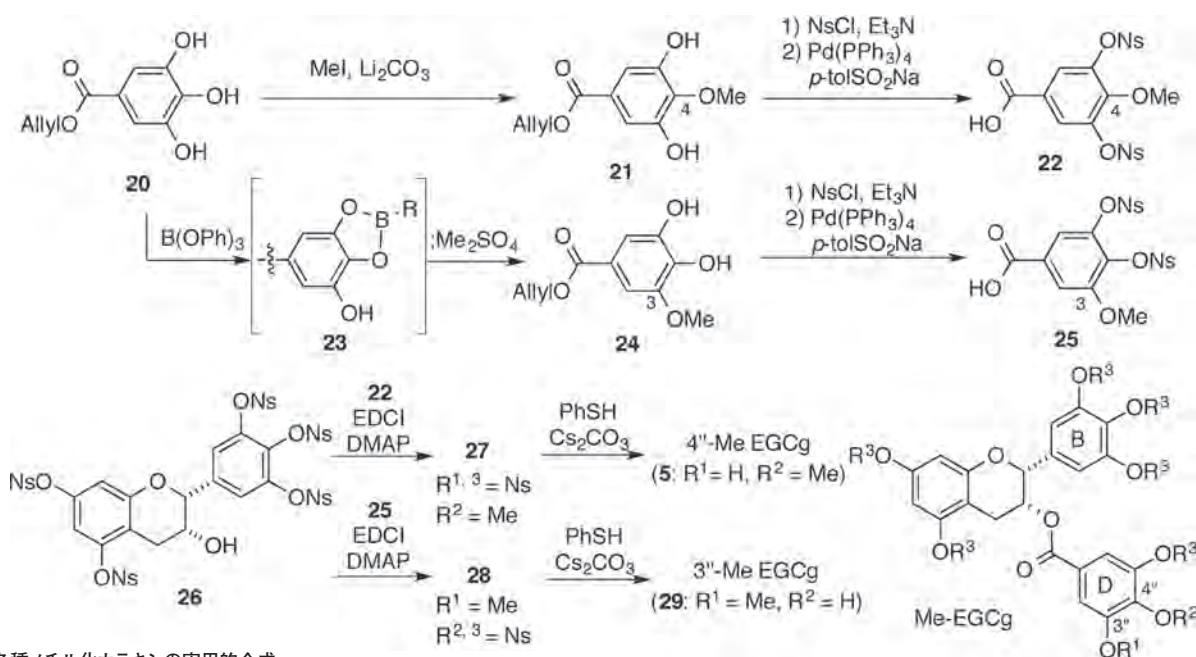


図4 各種メチル化カテキンの実用的合成

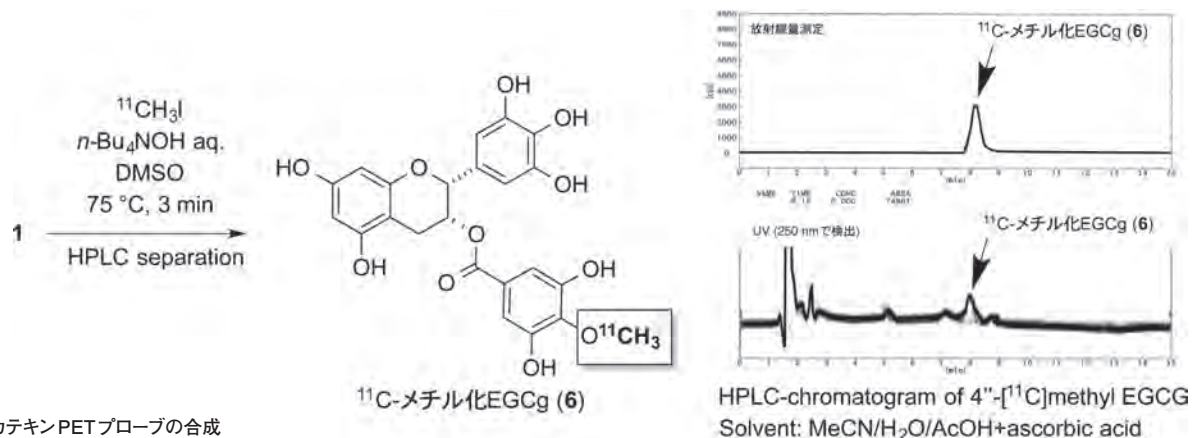


図5 カテキンPETプローブの合成

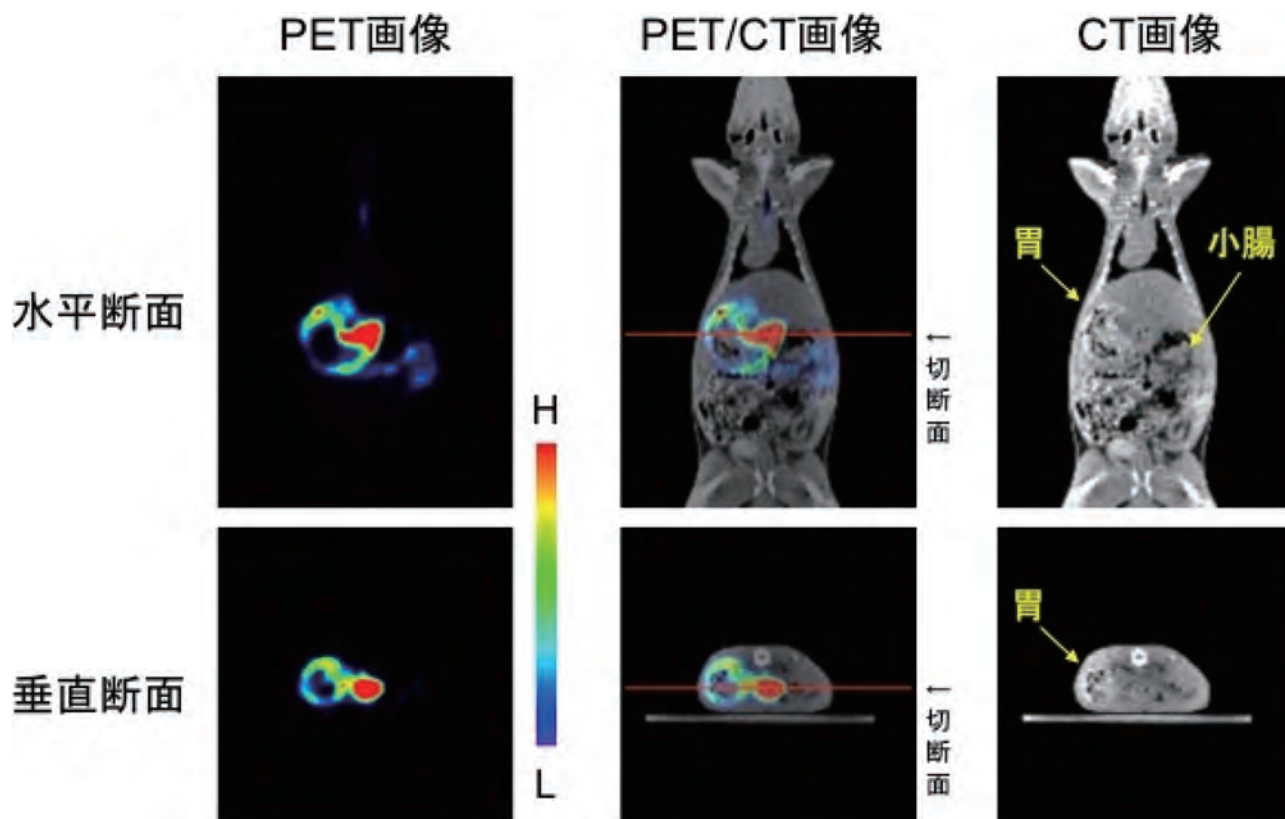


図6 ^{11}C メチル化EGCg(6)をラット経口投与後の5-15分の集積画像

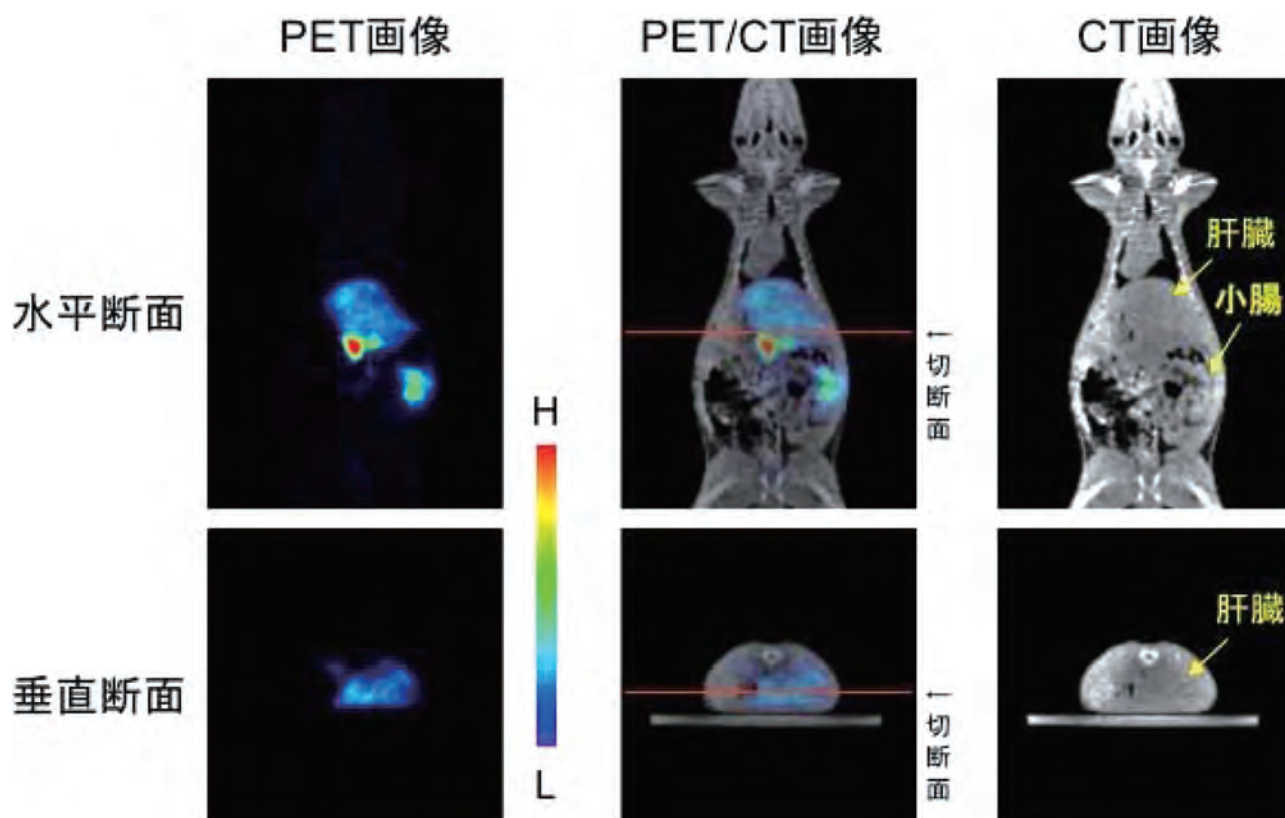


図7 ^{11}C メチル化EGCg(6)をラット尾静脈内投与後の5-15分の集積画像

引き続き、合成した**6**を普通飼育したラットに経口投与し、その動態を測定した。図6は、投与後5–15分の集積画像を示している。**6**は胃に滞留し、徐々に小腸に移行する様子が観察された。別にラット(n=4)を用意し、投与1時間後に解剖して定量的解析を行ったところ、約40%の放射活性が胃から回収され、約10%の放射活性が小腸から回収された。体内に吸収された**6**はごく少量と考えられることから、その分布を画像から判断することは難しい。そこで放射活性から定量的解析を行ったところ、放射活性の約0.1%が肝臓から回収され、血中からも全量の10分の1程度が回収された。このことは**6**の一部が吸収され肝臓で代謝されることを示唆している。また腎臓からは約0.05%の放射活性が回収された。

経口投与後の動態解析結果をさらに裏付けるために、次に**6**を静脈内に投与し、血中の**6**がどのように分布し代謝されるかを検討した。図7は、投与後5–15分の集積画像を示している。**6**の放射活性は主に肝臓で観察された。投与5分後及び1時間後に解剖して得られた定量的解析結果では、放射活性回収の絶対量は異なるものの経口投与後と類似の体内組織分布パターンを示したことから、経口投与で吸収された**6**が、血中から肝臓に移行して代謝されることを示唆した。さらに、**6**の静脈内投与後のPET画像変化を追うと、肝臓から小腸に放射活性が移行する様子が観察され、投与30分後には小腸の放射活性が肝臓よりはるかに高くなるという像が観察された。すなわちEGCg(正確にはガロイル基あるいはガロイル基に結合したメキシ基)は、肝臓で代謝された後に、速やかに胆汁中に排泄されることが強く示唆された。

4. おわりに

以上、述べてきたように蛍光標識カテキンの細胞内動態の可視化、およびPETを用いることでカテキンの吸収と体内分布を可視化することに成功した。我々は、機能性を有する他の食品成分の体内動態PET解析にも成功しており¹⁰⁾、PETを用いて食品成分の体内動態を可視化する分子イメージング技術は、食品成分の機能性を解明する上で、非常に貴重なデータとなると確信している。本稿では¹⁴Cメチル化EGCg(**6**)を用いて経口投与時と、カテキン摂取後の動態を知るために静脈内投与の実験を行った。また、種々の食品等の摂取時にカテキン吸収が

どのように変化するかを調べるなど応用範囲は広く、本研究は今後のカテキン研究や機能性食品成分の研究の発展に大きく貢献するものと考えている。

謝辞

本研究は、文部科学省「21世紀COEプログラム：先導的健康長寿学術研究推進拠点」と「グローバルCOEプログラム：健康長寿科学教育研究の戦略的新展開」のプロジェクトとして開始された。日頃より叱咤激励いただいた元拠点リーダーの木苗直秀教授(静岡県立大学学長)に深謝します。さらに、本研究は「独立行政法人科学技術振興機構の地域結集型研究開発プログラム：静岡発 世界を結ぶ新世代茶飲料と素材の開発」の支援も受けました。ご指導頂いた企業化統括の原征彦客員教授と代表研究者の中山勉教授に感謝します。また、本研究が世界に誇れる「静岡のお茶」に貢献できれば、著者らにとっての大きな喜びです。

参考文献

- 1) Furuta, T.; Hirooka, Y.; Abe, A.; Sugata, Y.; Ueda, M.; Murakami, K.; Suzuki, T.; Tanaka, K.; Kan, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 3095-3098.
- 2) Yoshida, A.; Hirooka, Y.; Sugata, Y.; Nitta, M.; Manabe, T.; Ido, S.; Murakami, K.; Saha, R. K.; Suzuki, T.; Ohshima, M.; Yoshida, A.; Itoh, K.; Shimizu, K.; Oku, N.; Furuta, T.; Asakawa, T.; Wakimoto, T.; Kan, T. *Chem. Commun.* 2011, 47, 1794-1796.
- 3) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* 2004, 40, 353-359.
- 4) Aihara, Y.; Yoshida, A.; Furuta, T.; Wakimoto, T.; Akizawa, T.; Konishi, M.; Kan, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 45, 4171-4174.
- 5) Piyaviriyakul, S.; Shimizu, K.; Asakawa, T.; Kan, T.; Siripong, P.; Oku, N. *Biol. Pharm. Bull.* 2011, 34, 396-400.
- 6) Hirooka, Y.; Nitta, M.; Furuta, T.; Kan, T. *Synlett.* 2008, 3234-3238.
- 7) Fukuyama, T.; Cheung, M.; Kan, T. *Synlett.* 1999, 1301-1303.
- 8) Lewis, M.D.; Cha, J.K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4976-4978.
- 9) Urano, Y.; Kamiya, M.; Kanda, K.; Ueno, T.; Hirose K.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4888-4894.
- 10) Asakawa, T.; Hiza, A.; Nakayama, M.; Inai, M.; Oyama, D.; Koide, H.; Shimizu, K.; Wakimoto, T.; Harada, N.; Tsukada, H.; Oku, N.; Kan, T. *Chem. Commun.* 2011, 47, 2868-2870.

最近のトピックス

血液化学検査とビオリス15iネオ

血液化学検査は、患者の組織や臓器の状態を把握するのに有効な手段となることから、病気の診断や治療効果の確認等に広く用いられています。

しかし、いわゆる汎用生化学自動分析装置は、それ自体が大型でかつ高価であるため、医院や診療所といった小規模施設では導入が難しく、検査を外部に委託しているケースが殆どです。また、外部委託となると検査結果を受け取るまでにタイムラグが生じてしまうため、検査結果に基づく診断や治療の迅速性に影響し、患者サービスの低下に繋がる可能性があります。



Biolis 15i neo

液状試薬の採用 QRコードによる試薬管理

以下にご紹介する、卓上型血液化学検査装置“ビオリス15iネオ”は、様々な特長を備えており、小規模医療施設や検査専任スタッフがいない施設向けとして最適です。

① 卓上型で設置が容易

新聞見開きサイズ(高435×幅520×奥行605mm)。設置には特別な工事を必要としません。

② カラータッチパネルを用いた簡単操作

シンプルボタン配置で直感的な操作が可能。臨床検査技師以外の方でも簡単に操作することができます。

③ キャリブレーション操作不要

試薬のQRコードから検量線情報を読み込むシステムを採用。お客様によるキャリブレーション操作は不要です。

④ 試薬情報の一元管理

有効期限や残テスト数を装置で自動管理。その状況はいつでも確認することができます。

⑤ ウォークアウェイシステムの採用

付きっきりする必要なし。分析をスタートさせた後は、結果が出るまで他の作業が行なえます。

⑥ 基幹病院・検査センターとの高いデータ互換性

弊社試薬は、大学病院・検査センターといった大規模検査室に対し多くの採用実績があります。ビオリスは同じ試薬を使用しているので、これら施設との高いデータ互換性を持ち合わせています。

また、ビオリスは「ヒト用」だけでなく、コンパニオンアニマルや家畜向けの動物用医療機器をご用意しています(商品名:ビオリス15iネオV:農水省承認)。動物は自分の症状を訴えることが出来ないため、ヒト以上に検査が重要とされます。また、体外診断用医薬品以外にも、研究用試薬として“イヌCRP測定試薬”や“βカロテン測定試薬”を発売しています。

ビオリス15iネオは、先のビオリス12iの後継機であり、検査処理速度や画面構成等が大幅に改良され、更に進化いたしました。

今後、ビオリスを通じて様々な業界・施設に対し貢献できるよう日々誠意努力してまいります。



タッチパネル画面

ビオリス専用試薬 一覧 (平成25年10月時点)

AST	D-BIL	Na	※2
ALT	UA	K	※2
GGT	UN	Cl	※2
CK	CRE	CRP	
LD	TG	GLU	
ALP	T-CHO	HbA1c	
AMY	HDL	m-TP	
ChE	※1	LDL	ALB-M
CK-MB	※1	NEFA	※1
TP		IP	イヌCRP
ALB		Ca	βカロテン
T-BIL		Mg	

※1 発売準備中 ※2 ISE-U(オプション)が必要