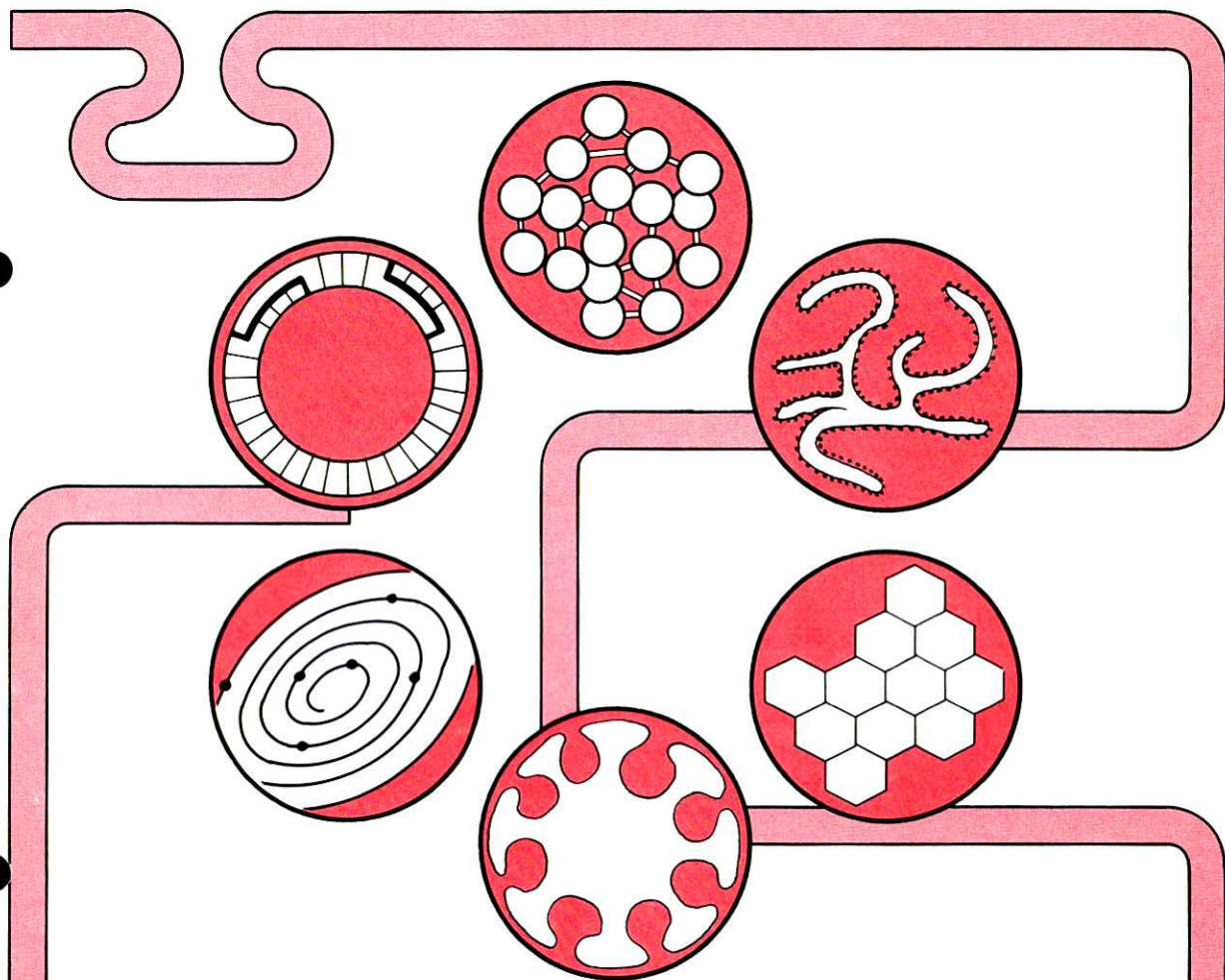


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446
KANTO CHEMICAL CO., INC.
1982年 No.2 (通巻104号)



目次

アルドール反応における最近の進歩……………東京工業大学資源科学研究所 教授 工学博士	伊香輪恒男…1858
東京工業大学資源科学研究所 工学博士	鈴木寛治
尿中の薬毒物の分析(XVI)……………科学警察研究所法科学第一部長 医学博士	丹羽口徹吉…1863
ポリアミンの生化学(I)……………東京薬科大学 助教授 農学博士	山川敏郎…1866
ヨーロッパの野草と薬草—その3……………明治薬科大学 助教授 薬学博士	奥山徹…1870
——スイス人の健康管理と健康茶——	
有意な化学計測システムと標準物質及び試薬……………工業技術院化学技術研究所 工学博士	間宮真佐人…1874
薬学ゆかりの外国人(6)……………薬学博士	根本曾代子…1878
シーボルト Philipp Franz von Siebold	
~~~~~	
ニュースコラム・編集後記……………	1880

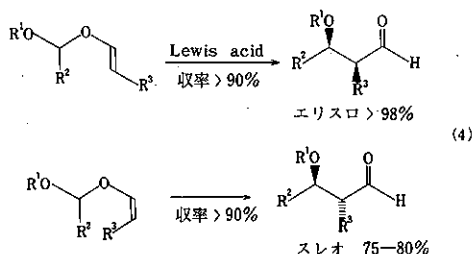
# アルドール反応における最近の進歩

## Acyclic Stereoselection (2)

東京工業大学資源化学研究所 教授 工学博士 伊 香 輪 恒 男

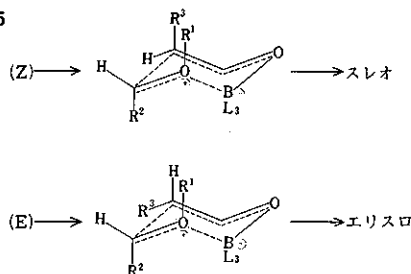
東京工業大学資源化学研究所 工学博士 鈴 木 寛 治

筆者らは、ルイス酸触媒による1-アルケニル アルキルアセタールの1,3-アルキル移動反応でアルドール型の生成物が得られることをすでに報告しているが、この反応においても立体選択性が観察され、(E)-体のアセタールからは高い選択性でエリスロ体が、(Z)-体のアセタールからは選択性は若干低下するがスレオ体が生成する(式4)¹²⁾



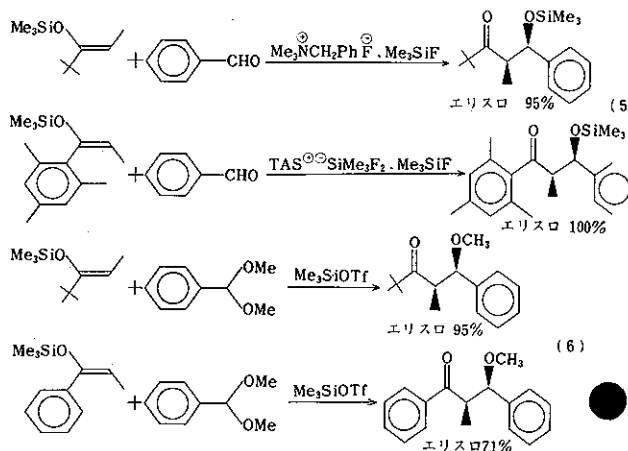
この反応の立体選択性は図5に示すような静電的な相互作用によって形成された6員環遷移状態を考える事によって説明される。なお、アセタールの開裂で生成するオキソニウムイオンは安定な(E)-型をとっているものと考えられる。静電的相互作用による6員環遷移状態は、四級アンモニウム塩を触媒とするシリルエノラートとアルデヒドの反応に対しても提唱されており、メタルカチオンによるキレート構造ほど堅固な6員環遷移状態でなくとも、十分に高い立体選択性を発現することが報告されている¹³⁾

図 5



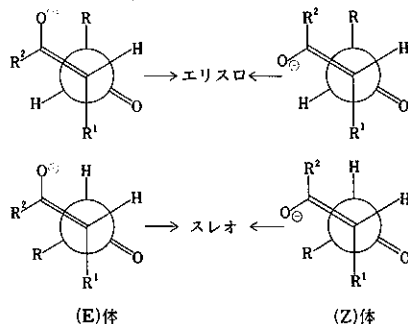
これまでに述べてきたように環状の遷移状態を経由するアルドール反応においては速度論支配の条件下では生成物の立体化学(スレオ-エリスロ)は出発原料であるエノラートのgeometry(E-Z)に依存する。これに対し、鎖状の遷移状態を経由する場合、及び、たとえばキレート

形成によって6員環遷移状態をとることが出来ても配位子L(図4)が極端に高く、R¹、R²との立体反発が遷移状態のconformationに影響を与えるような場合には、エノラートのgeometryに関係なく、一方のジアステレオマーのみを与えることがある。野依らは、第4級アンモニウム或いは第3級スルホニウム塩を触媒とするシリルエノラートとアルデヒドの反応では[O=C-C=C-O]⁺型の遷移状態を経て¹³⁾ またトリメチルシリルトリフラートを触媒とするシリルエノラートとアセタールの反応では[M-O-C=C-O-E]⁺型の遷移状態を経て¹⁴⁾ いずれの場合もエノラートのgeometryに関係なくエリスロ体のアルドールが選択的に生成することを報告している(式5、式6)。



これらの立体選択性は、遷移状態のNewman投影(静電的反発によって酸素末端同士を最も遠ざけた形で考える)から容易に理解できる。図6に[O=C-C=C-O]⁺型(式5に相当)の遷移状態を示した。

図 6



TSUNEO IKAWA  
HIROHARU SUZUKI

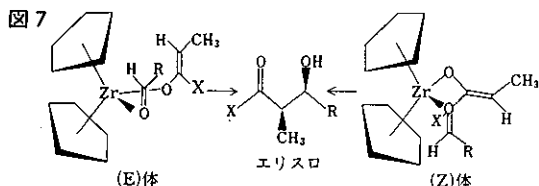
Research Laboratory of Resources Utilization,  
Tokyo Institute of Technology

Evansらは、 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  とリチウムエノラートの反応でジルコニウムエノラートを発生させたのち、アルデヒドと反応させると、原料のエノラートの geometry に関係なくエリスロ体のアルドールが生成することを見出した。^{6b,15)} 結果を表 3 に示す。

表 3 ジルコニウムエノラートとアルデヒドの反応

カルボニル化合物	エノラート	
	Z/E	アルドール エリスロ/スレオ
	10 / 90	93 / 7
	5 / 95	87 / 13
	5 / 95	72 / 28
	>98 / 2	90 / 10
	>95 / 5	95 / 5
	81 / 19	>98 / 2

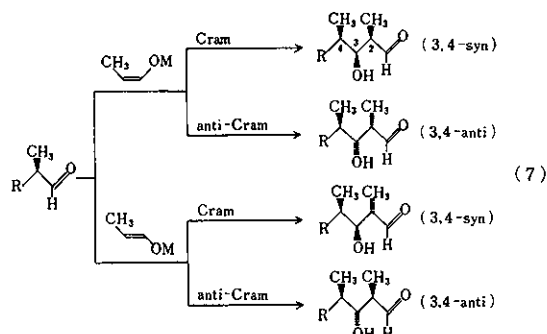
このような立体選択性は、ジルコニウム上の配位子(シクロペンタジエニル基)が非常に嵩高いため、6員環キレート遷移状態の conformation(通常は chair-form)が変化することによって生ずるものと考えられる。すなわち(E)-体のジルコニウムエノラートの場合は pseudo-boat 型の遷移状態を経由し、(Z)-体のジルコニウムエノラートの場合は pseudo-chair 型の遷移状態を経由して反応が進行し、エリスロ体のアルドールを与えるものと考えられる(図 7)。⁶⁾



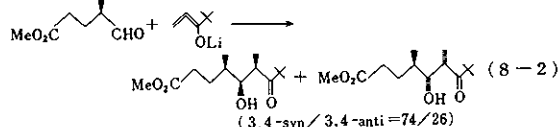
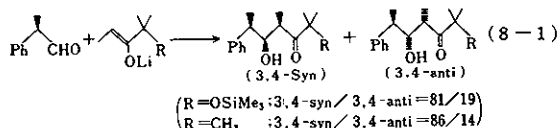
【補】 エリスロ、スレオの名称は2個の不斉炭素に由来するジアステレオマーについて定義されているものであるが、不斉炭素の数が3個、あるいはそれ以上になると命名は非常に複雑となる。この問題を選けるために、主鎖をジグザグ型に紙面に配置し、隣り合う炭素上の置換基が紙面の同じ側にある場合を syn-、反対側にある場合を anti- とする命名法が用いられることもあり、本稿で用いているエリスロは syn- に対応し、スレオは anti- に対応している。なお、野依らはスレオ、エリスロの命名に一般性を持たせるため、新しい定義を提案している。¹⁶⁾

## 2. アルドール反応における3,4-ジアステレオ選択性

これまでに、アルドール反応における  $\text{C}_2\text{-C}_3$  の立体化学の制御について述べてきたが、アルデヒドの  $\alpha$ -炭素上に不斉中心が存在する場合には、さらに、 $\text{C}_3\text{-C}_4$  の立体化学の制御という新たな問題が生じてくる。 $\text{C}_2\text{-C}_3$  の立体化学は(Z)-体と(E)-体のエノラートを使い分けることにより満足すべき選択性で制御することが可能となった。従って、 $\text{C}_3\text{-C}_4$  の立体化学を制御することができれば、連続する3つの炭素中心、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$  の立体化学を一義的に決定することができ、ポリオキソマクロライド等の合成に際し、非常に有力な手段を提供することになる。 $\alpha$ -炭素上に不斉中心を持つアルデヒドとエノラートの反応では、エノラートの立体化学(Z/E)および、アルデヒドに対するエノラートの攻撃方向によって、次の例(式7)に示すような4種の異性体の生成が予想される。



1977年にHeathcockらは8式に示す反応を行ない、いずれの場合もCram則にのっとり3,4-syn体が優先的に生成することを報告した。¹⁷⁾



一方、正宗らは(式9-1)に示すように、光学活性なアルデヒドとボロンエノラートの反応を行ない、わずかではあるがCram則に反する3,4-anti体が過剰に生成することを見出した。¹⁸⁾ 種々のアルデヒドに対しても同様な結果(式9-2)が得られたことから正宗らはアルドール反応の立体化学(3,4-ジアステレオ選択性)を制御する要因の1つとしてアルデヒドの3-位の立体配座を考え図8に示すような遷移状態を考えると同時にこれらアルデ

ヒド分子全体の立体配座に由来する立体選択性を conformational selectivity と名づけた。

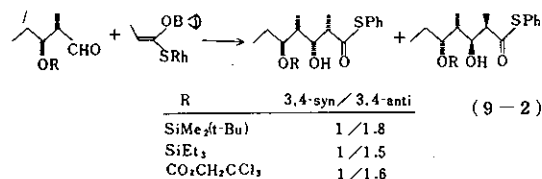
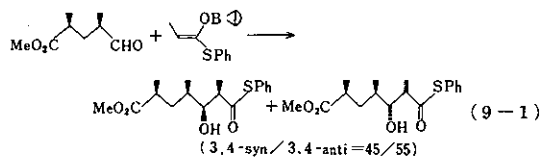
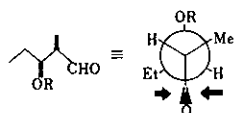


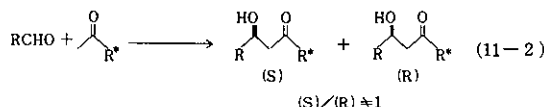
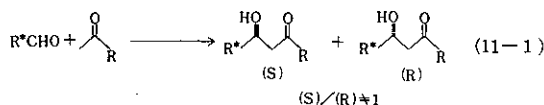
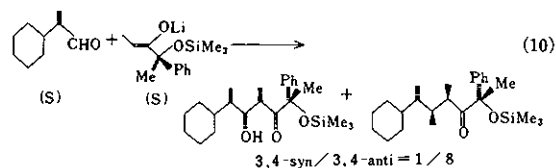
図 8



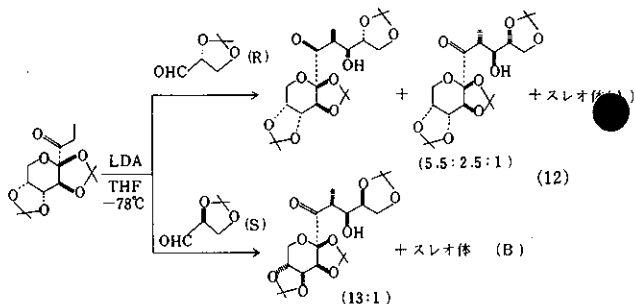
すなわち、図 8 に示した遷移状態 (式 9-2 に相当) では 3-位に置換されている嵩高いエチル基の影響により、エノラートの攻撃はメチル基の側 (anti-Cram 則) から起こり易いものと考えられる。正宗らは、これに基づき、エノラートに不斉炭素を有する置換基を導入することによりアルデヒドに対する攻撃の方向を規制 (後述のエナンチオ選択性に相当) すれば、conformational selectivity との相乗効果により、より高い 3,4-ジアステレオ選択性が発現するものと考え、不斉な置換基を持つ種々のエノラートとアルデヒドの反応について検討した結果、アルデヒドとエノラートの特定な組み合わせにおいて高い 3,4-ジアステレオ選択性が得られることを見出した (式 10)¹⁹⁾。すなわち (S)-体のアルデヒドと (S)-体のエノラートとの反応では 3,4-anti 体の選択性の向上 (3,4-syn / 3,4-anti = 1 / 8) が見られた。

同様の結果が (R)-体のアルデヒドと (R)-体のエノラートの反応についても得られたが、(R)-体のアルデヒドと (S)-体のエノラート、あるいは (S)-体のアルデヒドと (R)-体のエノラートといった具合に、組み合わせを代えた場合には選択性の向上は見られなかった (syn / anti = 1 / 1.5 あるいは 1.5 / 1)。Heathcock らは正宗らとは独立に同様な結果を見出し、これを double stereodifferentiation と名づけた。²⁰⁾ すなわち、キラルなアルデヒドとアキラルなケトンとのアルドール反応では、(S)-ケトンと (R)-ケトンが等量生成するのではなく、いずれか一方がより生成し易く (式 11-1) (S)-体のケトンをより多く生成するアルデヒドを "S-選択性" アルデヒド、R-体のケトンをより多く生成するものを "R-選択性" アルデヒドと名づける。逆にアキラルなアルデヒドとキラルなケトンの反応においても (S)-ケトン、(R)-ケトンのいづ

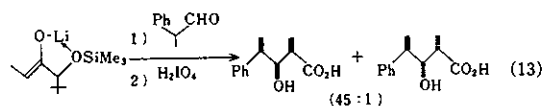
れか一方がより多く生成する (式 11-2) (アルデヒドの場合と同様に "S-選択性" ケトン、"R-選択性" ケトンと名づける) ことに基づき、"S-選択性" アルデヒドと "S-選択性" ケトン、あるいは "R-選択性" アルデヒドと "R-選択性" ケトンの組み合わせで反応を行なうことにより、選択性をより高めようとするものである。



この考え方の正当性は、(R)-フルクトースから誘導したキラルなケトンとキラルなアルデヒドとの反応により実証された。(R)-体のアルデヒドとの反応では 3 種のジアステレオマーが 5.5 : 2.5 : 1 の割合で得られるのに対し (式 12-A)、(S)-体のアルデヒドとの反応では 2 種のジアステレオマーが生成するのみで、しかもその割合は 13 : 1 と選択性は大幅に向上した (式 12-B)。



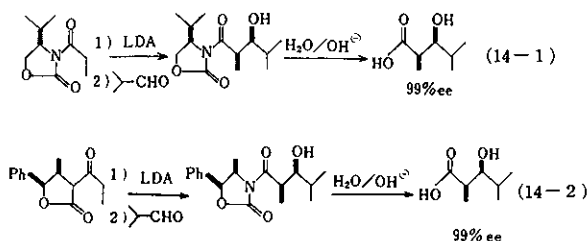
Heathcock らは、さらに、キラルなケトンから誘導したエノラートとキラルなアルデヒドとの反応で、3,4-syn の付加体 (ラセミ体) をほぼ単一の生成物として得た。²¹⁾



これまで例を挙げて示したように、ケトンとアルデヒドの適当な組み合わせを選べばdouble stereodifferentiationによって高い選択性が得られるが、組み合わせが良くない場合には選択性はさほど高くない。いずれにしろ、正宗、Heathcock らによる研究は極めて示唆に富んだものである。

### 3. アルドール反応におけるエナンチオ選択性

アルドール反応の立体選択性に関しては、先に述べた2,3-ジアステレオ選択性、3,4-ジアステレオ選択性と並んで、エナンチオ選択性が大きな問題となる。2節で述べた正宗、Heathcock らによる3,4-ジアステレオ選択的なアルドール反応においては同時にエナンチオ選択性も達成されている。一般に、エナンチオ選択性を達成するために採られている方法は、反応場（遷移状態）を不斉にするものであり、アルドール反応においては図4に示されるようにエノラートの置換基R¹が遷移状態でaxial方向に位置することから、これに不斉炭素を導入するのが最も効果的であると考えられる。この様な観点から Evans²¹、Meyers²³らは不斉炭素を有する種々のカルボン酸等価体を用いて反応を行ない良好な結果を得ている(式14)。



このように、高いエナンチオ選択性を達成するすぐれた方法も見い出されてはいるが、これらはいずれも化学量論的に不斉源を必要としており、触媒に不斉を導入した形でのエナンチオ選択的なアルドール反応の開発が待たれる。

### 文 献

- 12) 高橋満、鈴木寛治、諸岡良彦、伊香輪恒男、日化第43春季年会要旨 2 D 16 (1981)、東京。
- 13) (a) R. Noyori, K. Yokoyama, J. Sakata, I. Kuwajima, E. Nakamura, and M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1265 (1977).  
(b) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, and M. Nishizawa, *Nishizawa, J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1223 (1980).  
(c) R. Noyori, I. Nishida, and J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2106 (1981).
- 14) S. Murata, M. Suzuki, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3248 (1980).
- 15) Y. Yamamoto, and K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4607 (1980).
- 16) 村田静昭、野依良治、"高選択的反應"、野崎一、向山光昭、野依良治共編、化学同人、1981、P.P. 117.
- 17) (a) W. A. Kleschick, C. T. Buse, and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 247 (1977).  
(b) C. T. Buse and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8109 (1977).  
(c) C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, and J. Lampe, *J. Org. Chem.*, **45**, 1066 (1980).
- 18) M. Hirama, D. S. Garvey, L. D.-L. Lu, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3937.
- 19) (a) S. Masamune, Sk. A. Ali, D. L. Snitman, and D. S. Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 557 (1980).  
(b) S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, and B. Imperial, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1566 (1981).  
これを利用した 6-deoxyerythrulose B の全合成については S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, Sk. A. Ali, and D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1568 (1981).
- 20) (a) C. H. Heathcock and C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7076 (1979).  
(b) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, and D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981).  
(c) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, and S. D. Young, *J. Org. Chem.*, **46**, 2290 (1981).
- 21) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, S. D. Young, and J. E. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7077 (1979).
- 22) (a) D. A. Evans and T. R. Taber, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4675 (1980).  
(b) D. A. Evans, J. Bartroli, and T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2127 (1981).  
(c) D. A. Evans and L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2876 (1981).
- 23) (a) A. I. Meyers and P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2501 (1979).  
(b) A. I. Meyers and Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4278 (1981).

MERCK



サンプル前処理用プレバックカラム

Extrelut[®]-1

尿、胃液、全血、血清、血漿、動植物組織、  
食品、製剤、その他生体試料

0.1~1mlのサンプル抽出

クリーンで高回収率のガラスカラム

NEW

- 可塑剤等によるクロス・コンタミネーションなし
- エマルジョンの生成なし
- 操作が簡単、時間を節約
- max. 6mlと少ない溶媒量、高い回収率

抽出条件：血清0.5ml+リン酸バッファー(pH6)0.5mlを、エクストレルート-1  
カラムにチャージし、クロロホルムで抽出

【c】は血清のかわりに0.5mlの水を使用】

- 低濃度の薬剤を添加したヒト保存血清の抽出試料
- ヒト保存血清の抽出試料
- ブランク抽出試料

ピーク：ES=エトサキシミド、PR=プリミドン、PRS=プロピサキシミド  
(内部標準)、PB=フェノバルビタール、CZ-EPOXIDE=カルバマゼピン-  
エポキシド、HB=ヘキシバルビタール(内部標準)、DPH=フェニト-  
イン、CZ=カルバマゼピン

(ピーク上の数字は、血清/ml中の物質量を $\mu$ g単位で表示)

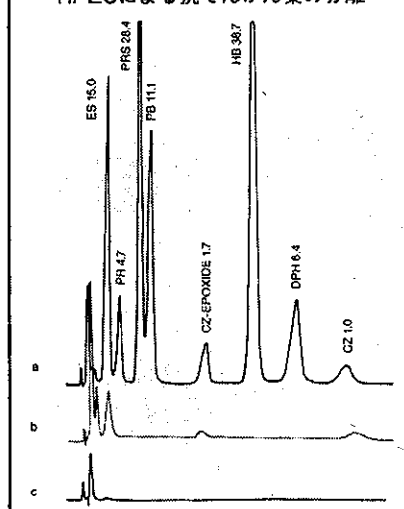
HPLC条件：ハイパーカラムRT125-4、リクロソルブRP-8(5 $\mu$ m)

溶離液：0.01mol/lリン酸バッファー(pH5.3)83.6%+アセトニトリル16.4%

カラム温度：72℃ 流量1.28ml/min. 検出：204nm

製品番号	製品名	包装	価格
15371	エクストレルート-1 カラム 1 Pack(5本入り)		¥ 2,500
	(エクストレルートプレバックカラム)		

HPLCによる抗てんかん薬の分離



詳細はパンフレットをご請求下さい

関東化学株式会社 メルク試薬部

103 東京都中央区日本橋本町4-6 東興ビル 03(663)7631  
541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796

MERCK

## 尿中の薬毒物の分析(XVI)

科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

### e) モルヒネのグルクロン酸抱合体

モルヒネを服用した際、その尿中には少量の未変化モルヒネの他に、主代謝物として3位のフェノール基が抱合を受けたモルヒネ-3-グルクロナイドが排泄され、また少量の代謝物として6位のアルコール基が抱合されたモルヒネ-6-グルクロナイド及びモルヒネ-3-サルフェートが排泄されることは前述した²³⁹⁾とおりである。これら抱合体のうち、3位の抱合体はいずれも鎮痛作用を示さないが、モルヒネ-6-グルクロナイド²⁴⁰⁻²⁴²⁾は、モルヒネよりも強い鎮痛作用を有することが見出された。また、このものはモルヒネと同程度に耐性を形成することや、相互の交叉耐性を生ずることも明らかにされた²⁴³⁾。一般に薬物は、生体内で抱合体が形成されることによって水溶性が高まり、腎臓からの排泄が早まって薬理作用が低減するか、または失われるものとされていたので、上述の結果は大きな反響をよんだ。

更に、このように薬理作用が増強された抱合体の体内分布および尿中排泄についても検討された。その結果、鎮痛作用が最高時の肝臓分布量および血中濃度はモルヒネと差はなかったが、脳中のモルヒネ分布量は6-グルクロナイドの約5倍(投与量の0.04%および0.008%)で、腎臓内では同じく約7.5倍(10.4%および1.4%)であることが報告され、また投与後24時間尿中排泄物は、未変化の抱合体と遊離のモルヒネであることが明らかにされた。²⁴⁴⁻²⁴⁶⁾

### f) 尿中モルヒネ及びその代謝物の抽出

裁判化学上、ある人が麻薬であるモルヒネを摂取したかどうかを識別する一つの方法として、尿の検査が行われている。尿中には前述のとおり、代謝物である抱合体が多く排泄されているので、まず抱合体を遊離モルヒネに変えた後、抽出することが必要である。抱合体を遊離型にするためには、酸による加水分解の方法または酵素を用いる方法が行われている。

酸による加水分解は次のように操作する。試料の尿に塩酸を加えて塩酸濃度を15%となるようにし、酸化防止のため少量の酸性亜硫酸ナトリウム溶液を加えて水浴上で30分間加温する。

また、酵素法では、尿のpHを4~4.5とし、 $\beta$ -グルクロニダーゼを100~300U/ml加え、37°で48時間インキュベートする。

酸処理した尿はpH 4とし、また $\beta$ -グルクロニダーゼ処理した尿はそのままで1回クロロホルム抽出を行う。水層は一たん水酸化ナトリウムを加えてpH 12とし、2回クロロホルムで抽出して塩基性化合物を除く。この抽出

で例えばコデイン等はクロロホルム層へ移行する。次に水層に塩酸を加えて中性としてから、アンモニア水を加えてpH 9とし、クロロホルム-イソプロパノール混液(1:1、 $V/V$ )で3回抽出する。有機溶媒層を合して無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物を分析のための試料とする。²⁴⁷⁾この抽出操作中には、エマルジョンを生成することが多いので、それを避けるため効率のよい液体抽出器が考案されている。²⁴⁸⁾

尿中に排泄される遊離モルヒネとモルヒネグルクロナイドをそのままの型で単離するためには、イオン交換樹脂を用いる方法が開発されている。弱酸性にした試料の尿を、アンバライトIRA 411 (Cl型)樹脂のカラムに注加してグルクロナイドを保持させ、その際の流出液を同じIRA 411 (OH型)樹脂カラムに通して遊離モルヒネを保持させる。前者のカラムには塩酸-メタノール(44:500、 $V/V$ )を、後者には0.5N塩酸をそれぞれ流し、モルヒネのグルクロナイド及び遊離モルヒネを別々に得ることができる。^{247,249)}

### (B) コデイン

#### a) 来歴

あへんの主成分であるモルヒネを抽出していたRobiquetは、1832年、不純物として初めてコデインを単離した。コデインもモルヒネと同様、けし以外の植物から発見されていない。あへん中にコデインは1.3~5.4%含有されており、イラン、インド産のものに多く含まれている。

1881年にGrimauxは、モルヒネのアルカリ性溶液にヨウ化メチルを加えてメチル化し、コデインを得ることに成功している。現在、コデインは鎮咳剤として広く用いられているが、その大部分はモルヒネにトリメチルフェニルアンモニウムクロリドを作用させて作られた²⁵⁰⁾ものである。

このようにコデインはモルヒネの3位のフェノール性OHがメチル化されたもので、遊離のものはmp 154~158°の無色針状晶、また1分子の結晶水を含むものは比較的大きい菱角八面体晶で、エタノール、エーテル、クロロホルム、ベンゼン等の有機溶媒に溶け易く、水にわずかに溶ける。鎮咳剤として用いられているものは、りん酸コデインで、このものは白~帯黄白色針状晶で、苦味を有し、水に溶け易く、エタノールにわずかに溶ける。

#### b) 薬理作用

作用はモルヒネに似ているが、はるかに弱く、鎮痛作用はモルヒネの約 $\frac{1}{4}$ 、呼吸抑制作用、睡眠作用もそれぞれ約 $\frac{1}{4}$ とされている。悪心、嘔吐等の副作用もモルヒネの約 $\frac{1}{4}$ 以下で、耐性を生じ難く、麻薬中毒に陥る危

陰性も少ないとされている。これらの作用に反し、鎮咳作用は保たれているので、気管支炎等のせき止めに用いられている。

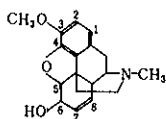
### c) コデインの代謝

コデインは動物肝臓において主として3つの経路によって代謝される。²⁵¹⁾第1は抱合化の生成で、6位のグルクロン酸抱合体を生ずることである。第2はO-脱メチル化を受けてモルヒネを生じ、さらにその大部分はモルヒネの場合と同様、抱合化を生ずる経路である。第3はN-脱メチル化を受けてノルコデインを生じ、さらにその大部分が抱合化される経路である。排泄は比較的早く、投与量の約 $\frac{1}{2}$ は投与後6時間以内に排泄されるが、微量の抱合体は数日間の尿中に検出されている。

ヒトにおける主代謝物はコデイン抱合体で、投与量の約50%がグルクロナイドとして尿中に排泄される。²⁵²⁾また投与量の10数%はモルヒネ及びその抱合体となって尿中に排泄され、²⁵²⁻²⁵⁵⁾約15%はノルコデイン及びその抱合体となって排泄される。²⁵⁶⁾脱メチル化はいずれも肝ミクロソームの薬物代謝酵素系によるものであることが確かめられているが、²⁵⁷⁾犬はモルヒネを尿中に排泄しない。²⁵⁸⁾

### d) 尿中コデイン及びその代謝物の抽出

前述したように、コデイン及びその代謝物の大部分は抱合体となって尿中に排泄されるので、モルヒネの場合と同様、尿を酸または酵素を用いて加水分解し、遊離塩基とした後に抽出を行う。この際、抽出される遊離塩基としては、コデイン、モルヒネ及びノルコデインがあげられるが、モルヒネとノルコデインとは、薄層クロマトグラフィあるいはガスクロマトグラフィによって分離し難いので、抽出の際分離する必要がある。即ち、最初加水分解後の尿を水酸化ナトリウムアルカリ性とし、クロロホルムで抽出すれば、コデイン及びノルコデインが抽出される。次に水層に塩酸を加えて一たん中性とした後、アンモニアアルカリ性とし、クロロホルム-イソプロパノール (1:1,  $\frac{1}{v}$ ) で抽出すればモルヒネが溶媒に移行してくる。このようにして得られた各抽出分画分をそれぞれの分析用試料とする。



コデイン

## (C) ジアセチルモルヒネ (ヘロイン)

### a) 来 歴

ジアセチルモルヒネは1874年Beckett、Wright が初めてモルヒネから合成したもので、1897年にはDresser がその強力な鎮静作用を確認し、翌年ドイツBayer社からheroischをもじって“ヘロイン”の商品名で市販されるようになった。このものは、モルヒネを110~115°で乾燥して1分子の結晶水を除き、無水酢酸を作用させてモルヒネの3位と6位の2個の水酸基をアセチル化して

作られる。

遊離のジアセチルモルヒネはmp171°で、クロロホルム、ベンゼン、熱エタノールに溶け、水、エーテルには溶け難い。塩酸塩は白色結晶性粉末でmp229~232°で、水、エタノール、クロロホルムに溶ける。

### b) 薬理作用

鎮痛作用はモルヒネより強力である。しかし陶醉感が強く、耐性も生じ易いので依存を起こして麻薬中毒に陥るのもモルヒネよりは早い。ジアセチルモルヒネの慢性中毒患者は、興奮、精神発揚が強烈で、治療が難しいと言われている。従ってわが国では、多くの諸外国と同様に、麻薬取締法によってその製造、所持、使用等のすべてが厳重に規制されている。

### c) ジアセチルモルヒネの代謝

ヒトにおいては、体内で速やかに脱アセチル化され、尿中にはモルヒネとその抱合体が排泄される。中毒患者では、投与量の約50%がモルヒネグルクロナイドとして、また約7%は遊離モルヒネとなって尿中に排泄される。^{259, 260)}この脱アセチル化は血清中でも進行することが確かめられており、²⁶¹⁾最初は3位が脱アセチル化されて6-アセチルモルヒネとなり、次いでモルヒネになることが明らかにされている。²⁶²⁾

### d) 生体試料中のジアセチルモルヒネ及び代謝物の抽出・確認

前述の代謝の結果から、尿を試料としてジアセチルモルヒネを摂取したかどうかを判定することは、現在のところ非常に困難である。しかし、ジアセチルモルヒネを摂取後、30分以内の血液を採取することができれば、血液中から6-アセチルモルヒネを検出することが可能であると報告されている。²⁶³⁾また、最近のように超微量分析の手法が開発され、発展してくれば、尿中からも超微量の未変化体及び6-アセチルモルヒネの検出も可能となる^{264, 265)}ことが考えられる。実験的には2mg/kgのジアセチルモルヒネを投与したラットの24時間尿を、アンバーライトXA D-2で処理した後、マスフラグメントグラフィを行って超微量のジアセチルモルヒネ及び6-アセチルモルヒネを確認した例が報告されている。²⁶⁶⁾更に最近、中毒患者の尿をモルヒネのときと同様に溶媒抽出し、得られた抽出物についてマスフラグメントグラフィを行い、超微量のヘロイン、6-アセチルモルヒネ及び相当量のモルヒネを検出した例が報告されている。²⁶⁷⁾

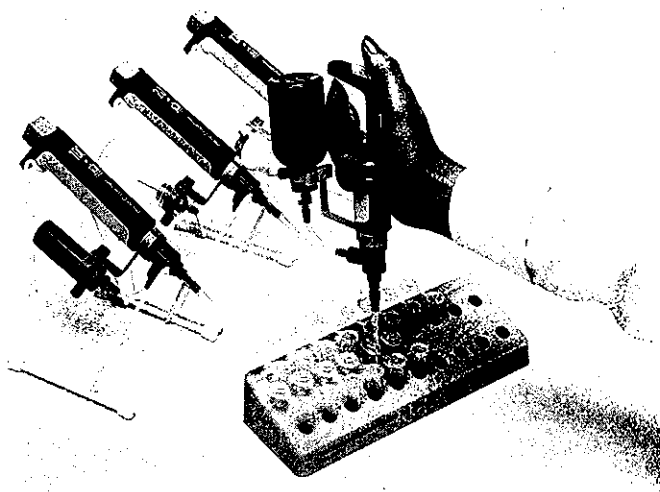
## 文 献

- 239) 丹羽口：本誌、99、1750 (1981)
- 240) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Tetrahedron Lett., 483 (1968).
- 241) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Chem. Pharm. Bull., 18, 209 (1970).
- 242) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Chem. Pharm. Bull., 16, 2114 (1968).



- 243) K. Shimomura, O. Kamata, S. Ueki, S. Ida, K. Oguri, H. Yoshimura, H. Tsukamoto : Tohoku J. Exptl. Med., 105, 45 (1971).
- 244) H. Yoshimura, S. Ida, K. Oguri, H. Tsukamoto : Biochem. Pharmacol., 22, 1423 (1973).
- 245) 飯田, 小栗, 吉村 : 薬誌, 95, 564 (1975).
- 246) 飯田, 小栗, 吉村 : 薬誌, 95, 570 (1975).
- 247) 日本薬学会編 : 薬毒物化学試験法注解, P. 186, 南山堂, 東京 (1974).
- 248) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Chem. Pharm., Bull., 14, 62 (1966).
- 249) H. Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Biochem. Pharmacol., 18, 279 (1969).
- 250) 石川, 丸田 : 衛生試験, 38, 1 (1931).
- 251) T. K. Adler, J. M. Fujimoto, E. L. Way, E. M. Baker : J. Pharmacol., 114, 251 (1955).
- 254) C. G. Mannering, A. C. Dixon, E. M. Baker, T. Asami : J. Pharmacol., 111, 142 (1954).
- 255) S. Y. Yeh, L. A. Woods : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 173, 21 (1970).
- 256) T. K. Adler : J. Pharmacol., 110, 1 (1954).
- 257) J. Axelrod : Biochem. J., 63, 634 (1956).
- 258) L. A. Woods, H. Muehlenbeck : J. Pharmacol., 110, 54 (1954).
- 259) F. W. Obert : J. Pharmacol., 79, 266 (1943).
- 260) K. D. Parker, C. H. Hine, N. Nomof, H. W. Eliotto : J. Forensic Sci., 11, 152 (1952).
- 261) C. I. Wright : J. Pharmacol., 71, 164 (1941).
- 262) E. L. Way, J. W. Kemp, J. M. Young, D. R. Grassetti : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 129, 144 (1960).
- 263) G. R. Nakamura, T. Ukita : J. Pharm. Sci., 56, 294 (1967).
- 264) S. Y. Yeh, R. L. McQuinn : J. Pharm., 64, 1237 (1975).
- 265) S. Y. Yeh, C. W. Gorodetzky, R. L. McQuinn : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 196, 249 (1975).
- 266) 渡辺, 牧野, 箭内, 岡本 : 薬誌, 93, 695 (1973).
- 267) 渡辺, 医用マス研究会講演集, 4, 83 (1979).

## 微量・半微量試薬の添加に **BRAND-micro-Dispenser[®]**



- 取扱い操作が至って簡単 ● 高い正確度
- ゴム栓密封・ネジロビンから直接分注



西独 BRAND 社輸入総発売元

**関東化学株式会社**

〒103 東京都中央区日本橋本町3-7  
〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地

☎03(279)1755  
☎06(231)1672

# ポリアミンの生化学 (I)

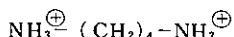
東京薬科大学 助教授 農学博士 山 川 敏 郎

## 1. はじめに

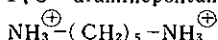
ポリアミン(polyamine)はアミノ基を有する強塩基性、水溶性の低分子化合物で、核酸やタンパク質に強い親和性を有し、高等動植物から微生物にいたる生物界に普遍的に存在する。ポリーとは云うものの、スベルミジン(spermidine)、スベルミン(spermine)が代表例であるが、プトレッシン(putrescine)やカダベリン(cadaverine)のジアミンを包括して取り扱っている(図-1)。

図-1 ポリアミンの構造

Putrescine (1,4-diaminobutane)



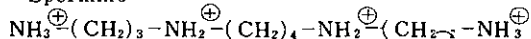
Cadaverine (1,5-diaminopentane)



Spermidine



Spermine



ポリアミンの発見は古く、顕微鏡を発明したvan Leeuwenhock が1674年にヒトの精液中にスベルミンのリン酸塩を見出ししている(精液中のフォスフォリルコリンが酵素的加水分解により無機リン酸を遊離し、難溶性のスベルミンリン酸塩を形成、精液(sperm)から由来してspermineとした)。しかし、生理活性アミン(アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、カテコールアミン類など)の様に顕著な薬理作用を有せず、かつ無細胞系では前述の如き物質の特性故に非特異的な生体成分と結合するため、その生物活性が解析し難く、しかも、腐敗の際検出されるので“腐敗アミン”と呼称されていた。

近年、細胞の増殖と密接な関連を有することが判明されつつあって、臓器特異性、臓器再生、発生分化、加齢、疾病とくに癌化、などに特異的な挙動を示すことが認められている。とくに腫瘍に関しては臨床生化学的検査、治療効果の判定などから注目されつつある。

また、自然界には前述の四種以外のポリアミンも発見されており、それらの存在状態も遊離型、アシル化体、タンパク質との抱合体などが知られている。

## 2. 生合成系

ポリアミンは生理活性アミンと同様に、アミノ酸の脱炭酸反応により生成されるアミノ酸の非タンパク性窒素代謝物質である。

プトレッシンスベルミジンスベルミン系は、尿素サイクルとも関連している(図-2)。

また、カルバモイルリン酸経路のピリミジンヌクレオチド合成にもつながる。プトレッシンの合成は、動物細胞ではオルニチン脱炭酸酵素関与が主経路であり、植物・微生物細胞ではそれに加えてアルギニン脱炭酸酵素-アグマチンウレアヒドロラーゼ関与経路もあって、後者が主経路と云われている。動物細胞でのオルニチン脱炭酸酵素は他の酵素に比して著しく半減期が短く¹⁾(図-3、表-1)、しかも種々の要因に対して速やかな酵素活性上昇を示す。

スベルミジン、スベルミンはプトレッシンにアミノプロピル基を順次転移して生成される。S-アデノシルメチオニンの脱炭酸酵素によりできるS-アデノシルメルカプトプロピラミンがアミノプロピル基の供与体であり、スベルミジン合成酵素で、次いでスベルミン合成酵素で触媒される。スベルミンは $\text{N-C}_3\text{-N-C}_3\text{-N-C}_3\text{-N}$ であり、アミノプロピル基が対称型に入ったものである。カダベリンはリジン脱炭酸酵素によって生成される。いずれもポリアミン合成系にはいくつかの脱炭酸酵素が関与しており、補酵素としてリン酸ピリドキサルが必要である。

## 3. 細胞増殖因子としてのポリアミン

ポリアミンの生物活性については、体内分布(表-2、-3)から代謝活性の高い臓器器官に多いこと²⁾また後述の如く発生分化、加齢、再生、腫瘍、ホルモンや薬物の投与などの例に見られる様に細胞増殖に密接な関係がある。細胞増殖には核酸合成、タンパク質合成の促進が前提としてあり、しかもポリアミン合成→核酸合成→タンパク質合成の系が見られ、核酸合成に先立って細胞内のポリアミン量の増加が認められている。

### (1) 核酸との親和性

強塩基性のポリアミン(正の荷電)と核酸中のオルトリン酸(負の荷電)との間に荷電的に親和性があり、核酸に対するポリアミンの分子内および分子間の相互作用が分子レベルでいくつか観察されている。しかし、単なるカチオンとしての働きであればメタルイオンもその作用を有する。ポリアミンはメタルイオンと置換できる作用と、それ特有の作用とを有する。

TOSHIO YAMAKAWA, Ph. D.

Department of Biochemistry,  
Tokyo College of Pharmacy,  
Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-03

図-2 ポリアミンの生合成系

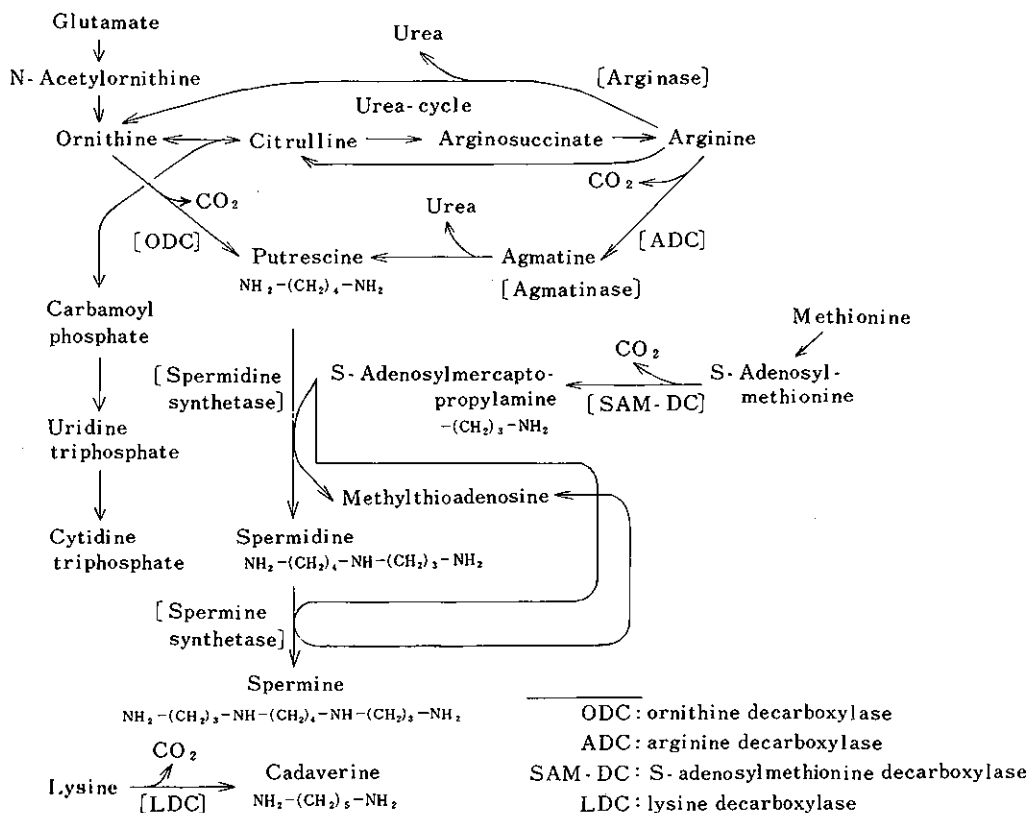


図-3 タンパク生合成阻害剤 (サイクロヘキシイミド)  
投与後のネズミオルニチン脱炭酸酵素 (Orn DCase)  
活性の低下

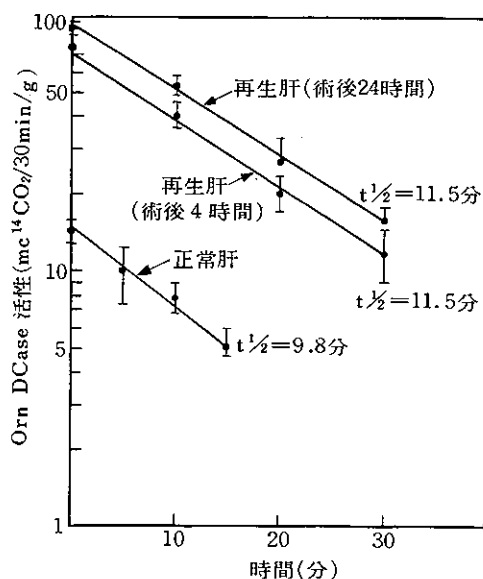


表-1 肝臓中酵素の半減期

酵 素	半減期
Orn DCase*	10~12分
	21分
Ad-met DCase*	60分
	35分
δ aminolevulinate synthetase	67~72分
tyrosine transaminase	1.5時間
tryptophan pyrrolase	2~3時間
serine dehydratase	5.2時間
dihydroorotase	12時間
glucokinase	12時間
glucose-6-phosphate dehydrogenase	15時間

(ネズミ)

*測定者によって若干異なる。

表-2 ヒト組織のスペルミン含量

組 織	スペルミン含量 ( $\mu\text{mol/g}$ 湿重量)	組 織	スペルミン含量 ( $\mu\text{mol/g}$ 湿重量)
前立腺	2.40	胃	0.14
骨髄	0.73	血液	0.10
脾	0.55	心	0.08
胸腺	0.30	肺	0.08
肝	0.28	甲状腺	0.08
脾	0.22	子宮	0.08
副腎	0.19	筋肉	0.07
睪丸	0.16	卵巣	0.06
唾液腺	0.16		
腎	0.15		

表-3 動物組織のポリアミン含量

組 織	ポリアミン の 種 類	ポリアミン含量 ( $\mu\text{mol/g}$ 湿重量)				
		マウス	ラット	モルモット	イヌ	ヒト
脾	スペルミジン	2.8	8.6	2.1	2.0	
	スペルミン	1.0	1.0	1.4	2.7	
前立腺	スペルミジン		7.7		0.2	
	スペルミン		5.7		0.8	
精液	スペルミジン					痕跡
	スペルミン					16.3
肝	スペルミジン	1.4	1.6			
	スペルミン	1.1	1.2			
腎	スペルミジン	0.5				
	スペルミン	0.7				
睪丸	スペルミジン		0.4			
	スペルミン		0.5			

図-4 DNAの二重らせん構造に対するスペルミンの配位模式図

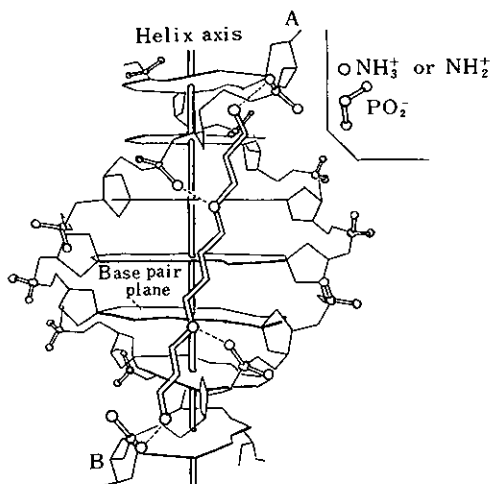
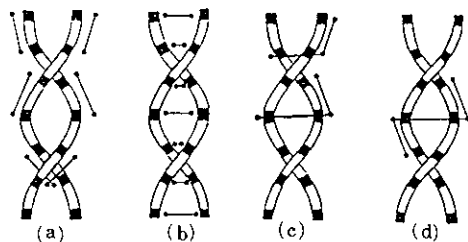
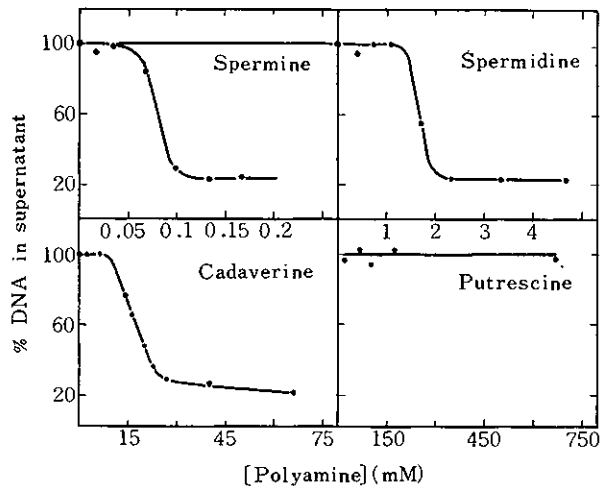


図-5 DNA二重らせん構造に対するポリアミンの相互作用



ジアミン: (a), (b) トリアミン: (c) テトラアミン: (d)

図-6 DANに対するポリアミン添加による凝集作用



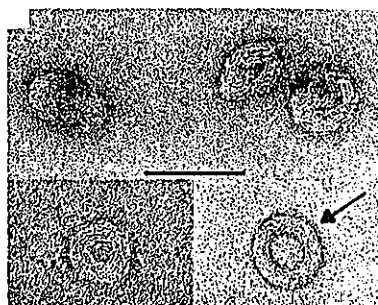
DNA に各種ポリアミンを添加した後、上清に残存する DNA 量を 100% としている。ポリアミン種によってそれらの量の自盛の異なることに注意。

遺伝子の化学的本体であるデオキシリボ核酸 (DNA) との分子内相互作用を図-4³⁾、図-5⁴⁾に示した。その結果、 $T_m$  値(二重らせん構造を支えている塩基対 A::T、C::G を形成している水素結合が温度上昇により切れる目安)が高くなる現象がみられる。

DNA の分子間作用については、ポリアミン添加によるファージ T₂ DNA の凝集沈殿現象⁵⁾(図-6) およびファージ P4 の頭部区分に対応して DNA がポリアミンによってパッキングサイズにまとまること⁶⁾(図-7)が観察されている。また DNA の高次構造形成に必要な酵素である gyrase はスペルミジンを要求する⁷⁾。

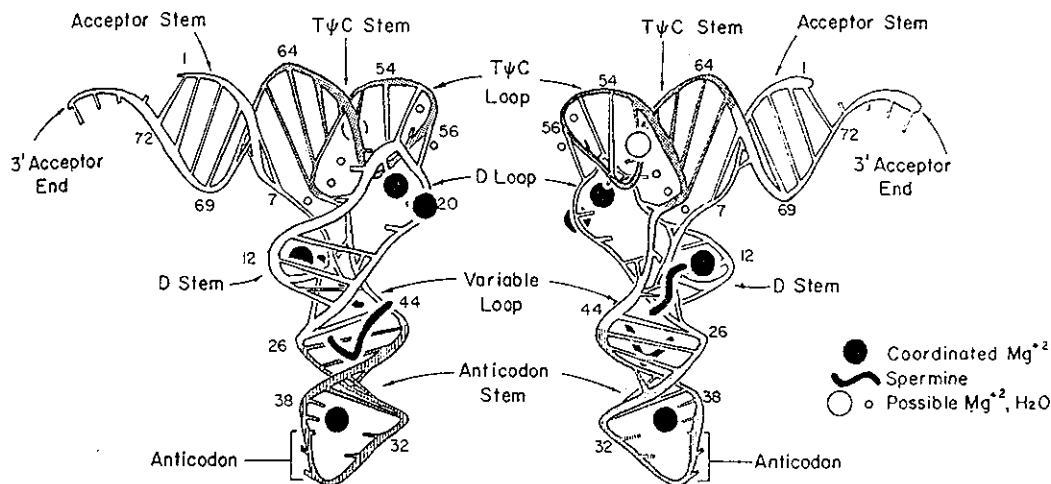
図-7 ファージP4DNAに対するスペルミジンの凝集作用

矢印は典型的なドーナツ形を示す。  
黒線は 0.1mm を表わす。



リボ核酸 (RNA) との相互作用としては、タンパク質生合成の場であるリボソームと強く結合していること、アミノ酸を運ぶ転移リボ核酸 (tRNA) と結合しているこ

となどが知られている。とくに tRNA についてはスペルミジンによる Tm 値の上昇⁹⁾が、さらに X 線回折から分子構造での結合部位⁹⁾が報告されている (図-8)。

図-8 酵母由来 tRNA^{Phe} に対するスペルミン会合の模式図

## (2) タンパク質生合成系

前述の様にタンパク質生合成系に必要なリボソームや tRNA と強くポリアミンが結合していること、タンパク質生合成系にポリアミンを添加することにより合成能が促進することが知られている。とくに、アミノ酸と tRNA とを結合させるアミノアシル-tRNA 合成酵素がポリアミンによって活性増大になることが報告されている¹⁰⁾さらに tRNA の methylase や情報の担い手である伝令リボ核酸 (m-RNA) 合成を触媒する DNA-依存 RNA 合成酵素などに促進的に作用することが知られている。

## 文献

- 1) 井上秀夫: 代謝, 9 (11), 1010-1017 (1972)
- 2) 竹田義明: ibid, 9 (11), 1042-1050 (1972)
- 3) M. Tsuboi: Bull. Chem. Soc. Japan, 37 (10), 1514-1522 (1964)
- 4) L. Stevens: Biol. Rev. 45, 1-27 (1970)
- 5) A. Osland & K. Kleppe: Nucleic Acids Research, 4 (3), 685-695 (1977)
- 6) D. K. Chattoraj, L. C. Gosule & J. A. Schellman: J. Mol. Biol, 121, 327-337 (1978)
- 7) M. Gellert, K. Mizuuchi, M. H. O'Dea & H. A. Nash: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (11), 3872-3876 (1976)
- 8) T. T. Sakai & S. S. Cohen: Prog. Nucleic Acid. Res. & Mol. Biol., 17, 15-42 (1976)
- 9) G. J. Quigley, M. M. Teeter & A. Rich: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75 (1), 64-68 (1978)
- 10) 竹田美文: 生物物理, 17 (2), 83-95 (1977)

## ヨーロッパの野草と薬草——その3

### スイス人の健康管理と健康茶

明治薬科大学 助教授 薬学博士 奥 山 徹

#### 良く利用される薬草茶剤 Kräutertee

子供が突然吐き出したのでビックリして飛び起きた。熱も高かったので夜があけるのを待って近くの Doctor に電話を入れた。熱はと聞かれたので37.8度と言った所、「その程度の熱では病院に連れて来るまでもない」と軽く断われた。2軒目も異口同音であった。こちらにしていれば、外国に来て間も無い時期に子供の突然の病気、しかも真青な顔をして吐いている子供と不安な一夜を過ごし、明るくなるのを待っての電話、しかしその返事はいとも簡単に「すぐに治るでしょうから御安心を」といった具合。途方にくれ同じWohnungに住む屋主に聞いた所、この国ではそれが普通ですよという事で、そんな時にはこれを飲ませなさいと、非常に芳香性のあるバック

を渡し、これにお湯を注いで飲ませなさいという事であった。

その時は無我夢中であつたのでそのバックが何であるのか全く考えても見なかったが、今となって見るとあれが薬草茶剤（日本で言う健康茶）であつたものと思う。欧米では日本のように簡単に病院に行く事はせず、自分の健康は自分自身で管理するという習慣が身に付いているようで、その分だけ薬草茶剤Kräuterteeがよく愛用されているものと思われる。

薬草茶剤は薬局に限らず、スーパー等でもいとも簡単に安く入手出来る。ここでは写真に示したようにZürichで手に入れた3種の健康茶(Kräutertee, Lindenblüten, Kamillen)について紹介する。



Zürich市内で入手した薬草茶剤と薬草に関する本

写真の3種の薬草茶剤にはつぎのような記載が見られる。

#### Kräutertee

Inhalt : Krautertee-Mischung in Aufguss-Beutel.  
25 Beutel á 1.2g=30g

(25×1.2g=30g)

Zusammensetzung : Brombeerblätter, Süßholz, Lindenblüten, Sternanis, Fenchel, Klatschrosen, Malvenblüten, Melissenblätter, Spitzwegerichblätter, Thymian

Anwendung: Pro Tasse /Glass /Beutel mit frisch kochendem Wasser übergriessen und 3-5 Minuten ziehen lassen

Hinweis: Kein Boilerwasser benutzen (Geschmacksverminderung)

Nährwert (pro /dl Fertiggetränk): Protein, Fett, Mineralstoffe sind nicht vorhanden Kohlenhydrate 0.1g

Energiewert: pro /dl Fertiggetränk 4 KJ (1 Kcal)

Lagerung: Vor Feuchtigkeit und Fremdgerüchen schützen

Haltbarkeit: Spätestes Konsumationsdatum siehe Preisetikette

### Kamillen

Inhalt: Kamillen in Aufguss-Beutel 25 Beutel á 1g=25g

Zusammensetzung: Kamille getrocknet

### Lindenblüten

Inhalt: Lindenblütentee in Aufguss-Beutel 25 Beutel á 1g=25g

Zusammensetzung: Lindenblüten getrocknet

これら薬草茶剤の特徴は、(1)使用されている原料がすべて典型的な薬草であるにもかかわらず、どのような健康状態に使用したらよいかという記載が全く見つからない、(2)Nährwert、Energiewert:蛋白質、脂肪、炭水化物等の含量とその栄養価が記載されている。(3)薬よりは清涼飲料品としての概念で、その使用目的は各自にまかされている。

ここでは最も多く市販されている1. Kräuterteeについて紹介する。この中には浸剤用小袋が25個(1個につき1.2g)入っており、つぎのような薬草が混入されている。

**Brombeerblätter:** キイチゴ (*Rubus caesius* L.,バラ科)の葉、白い花を咲かせた後、8~9月にかけて特徴ある複果をつけ、始めは赤く、やがて紫がかった黒色の実を沢山つける。薬用としては、前剤として葉、若い枝、花をうがい薬として使用する。熟した果実は口腔やのどの炎症に利用する。キイチゴの実は、そのままでもよく食べられるが砂糖付けやジャムとしても利用される。

**Sussholz:** カンゾウ (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*, マメ科)、代表的な漢薬で中国はもとより日本でも数多くの医薬品にあるいは医薬品以外としては、ソースやショウ油等に甘味剤として使用されている。

**Lindenblüten:** ボダイジュ (セイヨウシナノキ)

(*Tilia europaea* L., シナノキ科)の花、ボダイジュはヨーロッパではよく見かける街路樹である。ボダイジュの花と葉が用いられるようになったのは18世紀頃からであり、それ以前は樹皮しか利用されていなかった。ボダイジュには鎮痛、鎮痙作用がある。

**Sternanis:** アニス (*Pimpinella anisum* L., セリ科)の種子、白またはピンク色の花を咲かせる。その実は体の機能を刺激し分泌を促すため、特に消化器官を刺激し消化不良に効あるとされている。また喘息、気管支炎、血行障害に効ある。

**Fenchel:** ウィキョウ (*Foeniculum vulgare* Mill var. *vulgare*, セリ科)の種子。この基原は越年生の草木で地中海地方の原産であるが、現在は多くの土地で栽培されている。ウィキョウはさわやかな甘味があり、香気と共にそれはアニスと非常によく似ている。その作用は食欲増進作用、利尿作用、刺激作用、強壮作用、鎮静作用、寄生虫の駆除作用があり、駆風剤としても用いられる。また、祛痰作用を応用して特に幼児に使われる。駆風薬として用いる時以外は茶剤、油糖剤として使われる。

——日本では焼いたケシの種子をのせた「アンパン」があるが、ヨーロッパでは、ウィキョウの種子で覆い尽くされたようなそれも大きなパンが売られており、当地の人は好んでよくそれを食べていた。しかし私には、まずそれを払い落としてから口にしたものの強烈な刺激とあの臭いには全く閉口してしまった。——

**Klatschrosen:** オニゲシ (*Papaver orientale* L., ケシ科)の全草、高さ70cm、全株粗毛を被む。根生葉は羽状深裂、上葉は長楕円形、花はケシ (*Papaver somniferum* L.) よりも大きく橙紅色、果はケシよりもはるかに小さく、morphineを含まない。(ヨーロッパで最も広くしている種は *Papaver rhoeas* L.である。この点については次回に紹介する予定である)。

**Malvenblüten:** ウスベニアオイ (*Malva sylvestris* L., アオイ科)の花。ヨーロッパの中でも比較的温暖な地方に野生しているが、スイスでは多くの家庭で庭植えされており莢色やピンク色の花を咲かせている。多量の粘液質を含み、Pharmacopoea Helvetica VI (スイス薬局方VI)には、Flos und Folium Malvae (ゼニアオイの花およびその葉)として収載されており、緩下剤および鎮咳剤として用いられる。さらに抗炎症作用があり、浸剤・煎剤として使われ、湿布薬、浣腸薬、ハップ剤・目薬などの外用としても用いられる。また火傷、虫さされ、苔癬、咽頭炎、膈炎に効ある。

**Melissenblätter:** メリッサ (セイヨウヤマハッカ) (*Melisa officinalis* L., シン科)の葉。melisaはギリシャ語で「ハチ」という意味で、白ないしは薄ピンク色の花には沢山のハチが集まって来るという。30~60cmの高さの草木で原産地は地中海東岸地方で西ヨーロッパ地方を中心に野生化あるいは栽培されている。メリッサの浸剤は生理不順に特効があり、他にメリッサ製剤と酒精メリッサの製剤の形で家庭薬として非常に多く使われている。メリッサ酒は弱

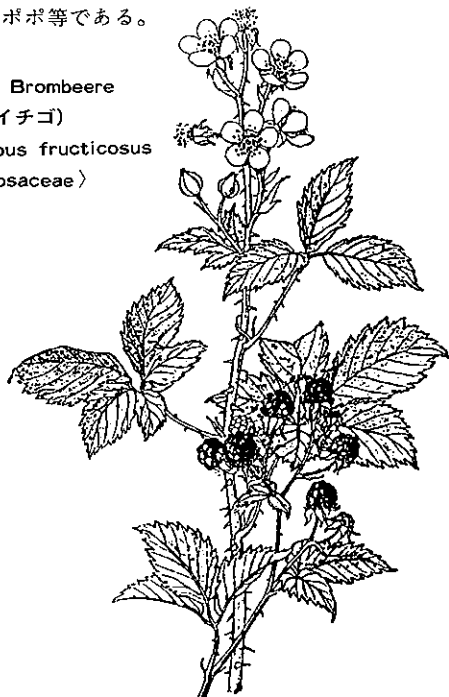
いながらもカミツレとハッカ酒に似て鎮静、鎮痙作用がある。

**Spitzwegerichblätter:** ヘラオオバコ (*Plantago lanceolata* L., オオバコ科)の葉。欧州原産で日本にも帰化して野生化している。葉は根生、披針形、有毛、花茎は長さ50~70cmで、穂状花序はオオバコよりも短い。全草を鎮咳薬、腸カタルに用いる。

**Thymian:** タチジャコウソウ(タイム) (*Thymus vulgaris* L., シソ科) ピンク色の花、まれに白色の花を咲かせる。多年生の20~30cmの半低木。地中海地方を原産とし、フランス、ドイツを始めノルウェー北部でも栽培されており、その葉を用いる。本植物にはチモールに代表される多くの精油を含み、強い匂いと芳香性の苦味がある。神経系や循環器系統の衰弱あるいは消化器系に効がある。強力な殺菌力を応用して外傷、膿瘍、火傷等に用いられる。また料理用として肉にかけたりソースやスープに香りをつけるのに用いる。

つぎに薬草茶全般について見ると、生薬単品の例もあるが多くの生薬の調合物として用いられる。一般的にはつぎのような薬草が茶剤の原料としてよく使われている。即ち、サルビア、カミツレ、*Betula* (シラカンパの類)、アニス、*Euphrasia* (タチコゴメグサの類)、セイヨウノコギリソウ、セイヨウメギ、セイヨウオトギリソウ、セイヨウハッカ、セイヨウヒメスノキの果実、サルビア、ヒメウイキョウ、ウイキョウ、フキタンポポ (*Tussilago farfara* L.)、グアヤク木、ヒソップ、ペルシャグルミ、ラベンダー、メリッサ、チリメンハッカ、キイチゴ (*Die Brombeere*—*Rubus fruticosus*、写真参照)、ウスベニアオイ、セイヨウスモモ、セイヨウタンポポ等である。

Die Brombeere  
(キイチゴ)  
*Rubus fruticosus*  
(Rosaceae)



スイスの記念切手に取り上げられた“*Heilpflanzen des Waldes* (野の薬草)”について

1976年にスイスで発行された記念切手*Heilpflanzen des Waldes*—*Medicinal forest plants* 野の薬草 入手することができた。さてここに登場する4枚の切手には、スイスで発行されたにもかかわらず、スイスという国名が全く見当たらない。事実このような切手にもかかわらず、スイスで使用されている「切手」、「硬貨」には、*Helvetia* というラテン語が使われている。その理由はまずこの記念切手の見本のタイトルを見てわかるように、ドイツ語、フランス語、イタリア語、英語で記載されている。このようにスイス国内で使われている言語は、ドイツ語70%、フランス語19%、イタリア語10%、レトロマンシュ語1%である。しかも国名の表現は、ドイツ語では*Schweiz*、フランス語で*Suisse*、そして英語では*Switzerland* となっているこのような煩雑さを考慮し、スイスの古い国名であるラテン語の*Helvetia* が使われるようになった。似たような例として「スイス薬局方」は“*Pharmacopoea Helvetica*”となっている。

*Heilpflanzen des Waldes*  
*Plantas medicinales de la forêt*  
*Plante medicinale del bosco*  
*Medicinal forest plants*



Pro Juventute  
1976



20Rp. -Wert (1SF=100 Rp. =125円)

*Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae, メギ科)

*Berberitze* (独名)—*barberry* (英名)—セイヨウメギ 1.5~3mの灌木で黄色味を呈し直立して密に分枝する。葉は2~5cmの楕円形できょ歯がある。枝は細長で3岐した大型の鋭い刺を持つ。5~6月に円筒形(シリンダー状)でオレンジ味を呈した赤色の花を咲かせ



る。液果は長楕円形で初冬に紅熟する。果実はジャムとして用い、樹皮や茎は黄色色素の原料となる。

40Rp. —Wert

*Tilia europaea* L. (Tiliaceae, シナノキ科)

Lindenblüten—lime(linden) —ボダイジュ (セイヨウシナノキ)。本文薬草茶剤の項参照。

40Rp. —Wert

*Sambucus nigra* L. (Caprifoliaceae, スイカズラ科)

Schwarzen Holunder—common elder—セイヨウニワトコ、ヨーロッパに広く分布する高さ7m程の小高木、枝に軟質白色の髄がある。花は黄白色、液果は赤紫色に熟し、球形あるいは楕円形で長さ約4mm。日本のニワトコ(*Sambucus sieboldiana* Blume)に似る。葉、花、果実、樹皮は多くの地方で下剤、洗滌剤、殺虫剤、染料として用いられる。花と果実はワイン製造に、葉は茶剤とし温服し発汗薬とする。

80Rp. —Wert

*Pulmonaria officinalis* L. (Boraginaceae, ムラサキ科)

Lungenkraut—lungenwort—アルニカ (肺臓草)。

広くヨーロッパに産し、毛深い葉を茂げらす。4～6月にかけてピンク～青紫色の花を咲かせる。サリチル酸、カルシウム塩、デンプン、タンニンを多量に含む。タンニンを多量に含むことから糞皮剤として用いさらに咳嗽、気管支炎、肝炎、貧血症に用いられる。

以上のように今回は、スイス人が健康管理の1つとして愛用している薬草茶剤とはどのようなものか、しかもその素材となっている原料はどのような薬草であるかという点から説明を加えて見た。もう1つは1976年にスイスで発表された“*Heilpflanzen des Waldes* (野の薬草)”と題した記念切手に見られる4種の薬草を話題として取り上げた。  
—以下次号に続く—

Diagnostica

グルコース測定試薬

**Gluc-DH**

(Gluc-DH method)

**S**

Cica-MERCK

Gluc-DH

項目 グルコース

特 徴

- 直 線 性 3～1000mg/dl
- 検 体 血清, 血漿, 尿, その他の体液
- 安 定 性 室温4週間, 冷所12週間
- 反応モード エンドおよびレート
- 自 動 化 あらゆるタイプに適用可能
- 経 済 性 各成分を別々に購入可能

グルコース定量用試薬 System Gluc-DH

コードNo.

77003	System	Gluc-DH®	Gluc-DH 溶液	2.5ml × 6
77004	System	Gluc-DH®	NAD/ムタロターゼ	250ml × 2
77005	System	Gluc-DH®	緩 衝 液	1 l



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-7

〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地

☎03(279)1751

☎06(231)1672

# 有意な化学計測システムと標準物質及び試薬

工業技術院 化学技術研究所 間 宮 真 佐 人

物質の化学的量を測定することは化学の基本として日常絶えず行っていることである。従来はこの測定を定量分析と言っていたが最近では化学計測(Chemical measurement)と呼ぶようになった。化学量の計測は物理計測と異なり一般社会の人が直接計測しそのデータを利用することは稀れで、化学的知識を持った人が特定の目的で計測するのが普通である。又そのデータは物質の合成研究であればその収率のみを、工程管理であれば管理に有効なデータを得ればよく、企業の間でもメーカーとユーザーが測定方法を話し合い両者が納得すれば必ずしも真の値が得られない方法でも実用上有効な測定法として利用できる。しかし近年公害問題や毒物、食品添加物など化学物質が人の健康に影響するものはその量を法律で規制したり、臨床検査のように一般社会人に直接関係する化学計測は物理計測のように一定の計測システムの下に統一され、何処の測定機関が計測しても一定のデータが得られる計測法でなければならない。

我が国の化学量の測定はJIS薬局法など測定の方法を規格化して測定データの適正化が行なわれてきたが、測定対象は多種多様であり、この方式で全てを統一compatibility(互換性)のあるデータを得ようとするのは困難である。最近米国のNBSで“正確さ”を基に有意な化学

計測システムが提唱され、その思想は臨床検査の分野にも浸透してきている²⁾。化学量の計測に試薬は試料の分解分離、測定操作などの反応に、又滴定などでは測定メジャーの役割もする重要なものであり、その計測がどの方向に行きつつあるかNBSの考え方などを紹介し、御理解を得たい。

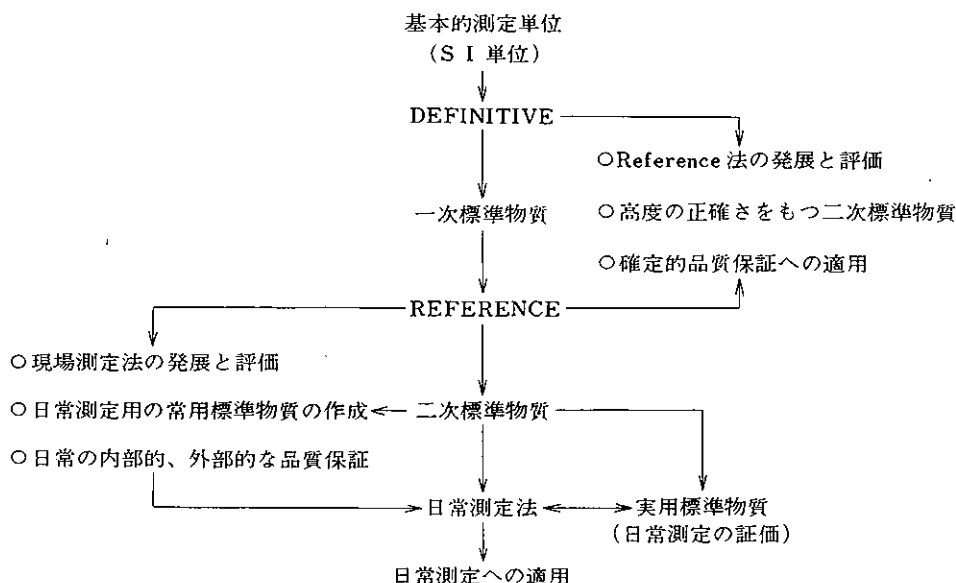
* 日本化学会では昭和56年春季年会より分析・計測のセクションを設けている。

## 1. NBSの有意な化学計測システム

NBSでは多くの種類の標準物質(Standard Reference Materials)を作成、配布しており、この計測システムも標準物質と測定法との組合せからなっている。

計測の基本は国際単位系(SI)の基本単位(長さ、質量、時間、電流、熱力学的温度、物質量及び光度)とその誘導単位で測定することである。物質を対象とする化学量の計測は物質質量molで測定することが望ましいが、現実には分子、原子、イオンなどを1つ1つ計数することはできない。分析化学の基本である重量、容量分析は測定対象の純度や溶解度の項を除けばSI単位と直結できる。クロマトリーは外殻電子の出入を伴う系での測定はよ

表1 NBSの真値を基礎にした理想的有意な計測システム



い方法であり、同位体希釈質量分析法は安定同位体が入手できる系では質量とイオン電流から確実な測定ができる方法である。これらの直結測定をdefinitive法と名付け真値を正確に求める方法としている。この方法は測定コストを度外視した真値追求型の計測で実用法とはなり難い。そこで安定かつ化学的特性が明確な物質を標準物質としてその成分をdefinitive法により正確に計測し、一次標準物質とする。次のReference法は測定のバラツキが日常測定法に比べ小さい高度な測定法で、そのデータは正確差のよいものが望まれるが、ある片寄りがあったとしてもその補正をすれば真値が求められる方法である。

Reference法の決定に当っては分析化学としてその方法を充分検討するのは勿論であるが、一次標準物質を用いて測定値の信頼性を高める必要がある。二次標準物質はReference法により標準値を決定する。日常測定法は二次標準物質を基準に測定方法を決め、その信頼性を裏付けに測定すべきである。その他より測定ランクの低い迅速法、簡易法などの測定法は三次（作業）標準物質を用いて、いわゆるtraceabilityのある計測又は分析をすれば、それらのデータは互換性(compatibility)のある有意なものとなるとの考え方である。

表4 標準試薬検査標定システム

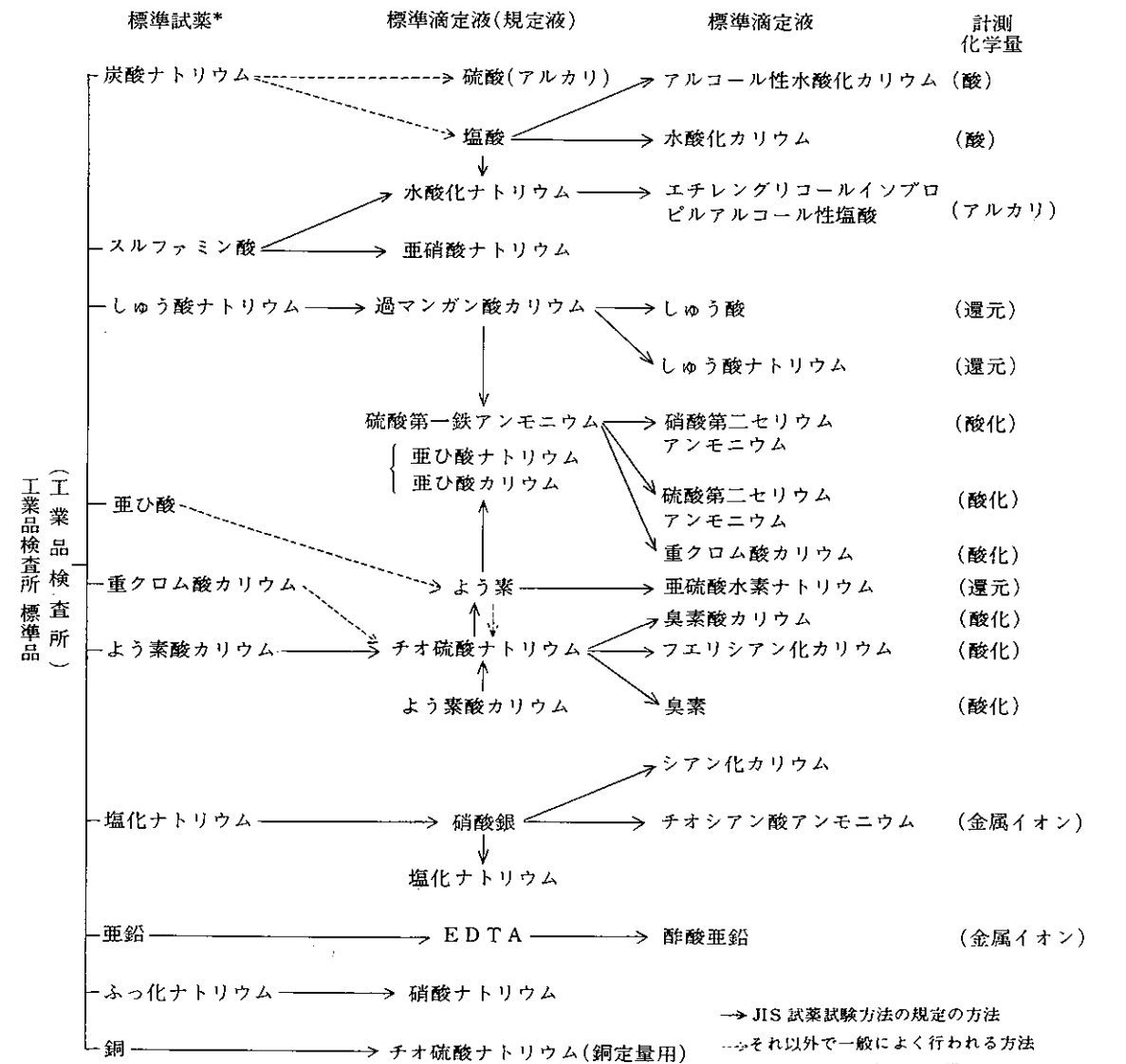


表2 NBSのdefinitiveとreference法

definitive 法		reference 法
カルシウム	ID- Mass	原子吸光
重金属	クーロメトリー	電流滴定
塩素	クーロメトリー	電流滴定
鉛(血漿中)	ID- Mass	原子吸光
リチウム	ID- Mass	炎光光度法
マグネシウム	ID- Mass	——
カリウム	ID- Mass	炎光光度法
ナトリウム	重量分析	炎光光度法
グリコール	ID- Mass	Hexokinase/G-6-PDH
尿素	ID- Mass	——
尿酸	ID- Mass	Uricase (uv)

## 2. 我が国の化学計測

我が国の化学計測・分析は先に述べたようにJISなどのペーパー標準が基本である。しかし公害が社会問題になった昭和40年代初め、その測定を適正化するため、国は計測機器を計量法による濃度計に指定し、国家検定により計測値の統一、compatibilityの向上を策した。現在pH、非分散赤外、紫外、溶液導電率などの機器の検定が実施されている。計測法の主体は質量計すなわち“はかり”であり、これは検定合格のものを年1回標準分銅を用いて定期検査し使用公差(測定精度)を維持しているものであるが、公害計測計の濃度計ではその標準分銅に相当するものがない。そこで標準ガスの検定制度が作られ、現在化学品検査協会で高圧容器詰標準ガスの検査が、機械電子検査検定協会で標準ガス発生装置の検査が実施されている。これらの標準ガスは窒素又は人口空気(窒素-酸素混合ガス)と汚染ガスの2成分系であり、実際測定するガスの複雑な組成とは異っている。濃度計は必ずしも完全に選択測定できるものではなく、例えば溶液導電率式二酸化硫黄濃度計では試料中の二酸化硫黄を過酸化水素稀硫酸溶液中に硫酸として吸収捕集して測定するものであるが、試料ガス中にアンモニアが含まれていれば1つの誤差を与えるし、二酸化炭素や二酸化窒素などの酸性ガスは10の誤差を与える。標準ガスで校正した濃度計は必ずしも正しい濃度を与えるものではないのである。濃度計の検定はその性能を保証できても、それを扱う人の化学計測のskillsによって得られるデータの質(精度)は異なる。このため環境計量士の制度が設けられたが、ペーパーテストでは知識偏重にならざるを得ない。

## 3. 自動計測機器と標準物質

近年化学計測機器が発達し、一般化学測定のJIS等も従来の化学分析から大部分機器分析にその測定法は変ってきた。この傾向は測定コスト等の面から当然の変化である。しかし機器測定の大部分は化学量に対応する物理

量を測定するものであり、その測定には標準ガスのような標準物質でその相関すなわち検量線の作成が必要である。この標準物質(溶液)の作成は測定者が作成するのが普通であるが、原子吸光用標準液のように試薬メーカーで作られたものである。この濃度は正確であるが、使用に際して液の組成、試料に適した配合など充分注意して行わないと折角の標準値の質を落とすこともあり、注意が必要である。機器分析は試料の前処理が重要であることは言うまでもないが、この正否をチェックするには試料と類似の組成の標準試料を用い、分析してそのデータが適合しているかどうか判定する以外にない。特に最近エレクトロニクスの技術が急速に進歩し、この試料の前処理や測定データの処理もマイクロコンピュータ等を使って自動的に行う自動測定機器が出現し、試料をセットすれば求める測定データが印字又はディスプレイ上に表示される装置が実際に使われるようになってきた。このような自動測定機器では試料がどのように処理され、そのデータがどんな処理をされて測定データとなるのかそのソフトウェアはメーカー任せでユーザーにはブラックボックスであることが多い。これをチェックし正否を判断するにも標準試料は必要不可欠なものである。

学問、技術の進歩によって計測はより高精度、より多くのデータが要求される。その好例は臨床検査であろう。医者の勤に頼っていた病気の診断、治療に多くの検査データが活用されているが、この測定は公害計測と同様、選択反応などを利用して生体試料中の成分を直接測定する方法が採られている。又その性質から試料は少量しか得られないなど計測方法としては大変難しい測定である。表3はR.K. Gilbert³⁾と1976年アスペンで開催されたアメリカ病理学会で決められた臨床検査の誤差に対する提言である。我が国の実状は素人で解らないが、相当の誤差があることは予想される。これらの測定精度を高めるには単なる機械校正用の標準溶液では駄目で、臨床検査のための生体標準試料が大切である。これは均一性、安定性、表示値決定法など多くの問題があるが、臨床化学の公設国際機関(International Federation of clinical chemistry)で関係者は国際的に協力しこの標準試料の作成及び確立に努力されている。

*NBSのreference法にランクされる化学的に正しい分析方法により均一な組成でかつ安定な物質を分析して標準値(表示値)を決定した標準物質を標準試料(analysed reference samples)と言う。

## 4. 化学計測と試薬

機器を用いる測定の基礎は標準物質、標準試料であり、この標準(表示)値は化学的手法を使うreference法又はdefinitive法によらなければならない。我が国の化学量論的標準物質はJISK 8002の容量分析用標準試薬である。これは表4に示すように炭酸ナトリウムなど10品目が規定され、通産省工業品検査所で同所に保存されている標準品と対比又は規定された方法により不純物測定が

表3 臨床検査の測定誤差に対する提言

	アルブミン	りん酸アルカリ	カルシウム	塩素	コレステロール	クレアチニン	グルコース	鉄
測定範囲	2-5 g/dl	正規の範囲	8-11 mg/dl	99-110 mmol/l	150-250 mg/dl	0.5-1.6 mg/dl	50-120 mg/dl	30-130 μg/dl
バラツキ 3)			1.5%	1.5%	6.0%	6.7%	3.0%	5.0%
正確さ 3)			2.0%	1.0%	4.0%	6.7%	5.0%	5.0%
再現性 4)	1.4%	13.0%	0.9%	1.5%	10.0%	5.1%	3.1%	18.0%
繰返性 4)	1.4%	1.8%	0.9%	1.1%	2.4%	2.2%	2.2%	13.0%

	マグネシウム	りん	カリウム	ナトリウム	チロキシン	全蛋白	尿索性窒素	尿酸
測定範囲	2.0 mg/dl	2-8 mg/dl	3-6 mmol/l	130-150 mmol/l	3-13 μg/dl	6-8 g/dl	7-25 mg/dl	4-8 mg/dl
バラツキ 3)	5.0%	5.0%	3.0%	1.1%		3.3%	10.0%	6.3%
正確さ 3)	5.0%	5.0%	2.0%	0.7%		3.3%	5.0%	3.8%
再現性 4)		3.4%	2.8%	0.4%	7.0%	2.0%	10.0%	5.2%
繰返性 4)		2.9%	2.2%	0.4%	3.8%	1.5%	6.2%	3.7%

行われ、その含量(純度)を決定、封印されて市販されている。これはNBSの測定システムのようにSI単位と直結したdefinitive法で純度決定がなされるべきものであるが我が国特有の国の基準物質との対比で値付けされ、一応の品質が保たれている。物質を扱う際、常に問題となるのは大気中の水蒸気であり、この容量分析用標準試薬も吸湿していることを前提に規定の方法により乾燥して使用しなければ折角の表示値の精度を維持することはできない。

##### 5. 標準物質、試料の問題

我が国にはNBSのように標準物質、試料を専門に扱う国立機関がなく、必要上やむを得ず業界や学会のボランティア活動により鉄鋼標準試料など各種の標準試料が作成、配布されている。これらの値決めにはそれに適したdefinitive法reference法が検討され、その方法で測定、表示値の決定がされている。これには多くの試薬が使われるが、その品位はJIS、通産省認証などで保証された試薬を予備テストして使用、特に大きな問題は生じていない。標準試料の作成で困難なのは機器分析全盛となり、化学分析の熟達者が極端に少なくなったことである。特に業界学会に依頼している現状ではその対策は皆無で近い将来標準試料の作成は不能になることが危惧される。このためにもNBSの提唱している化学計測のシステムを我が国でも確立し、少なくともdefinitive法と一次標準物質又は国の機関で行ないできればreference法の評価決定二次標準物質の作成に協力して化学計測のtraceabilityの確立とデータのcompatibilityの改善を行ない物理計測のような統一された化学計測データを測定、使用するようにしたいものである。もちろんNBSの有意な計測システムは理想であり、この系に入らない化学計測、標準物質がある。しかし真値を測定することを前提として測定方法や表示値の決定を心掛ければこの系から逸脱

することは少なく有意な計測データが得られるものである。このような裏付けがあり、それとの相関や偏り(バイアス)が明確にして置けば簡便法、迅速法など計測目的のために便法を用いることは差し支えないことである。

この稿は日本分析化学会標準物質研究懇談会で長沢佳熊前委員長、多田格三委員長をはじめ委員諸先生の意見を借用纏めたものである。ここに示して感謝の意を表する。

##### 文 献

- 1) G. A. Uriano and C. C. Gravatt: CRC Critical Reviews in Analytical chemistry 1977. 365 oct.
- 2) J. O. Westgard: CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory sciences 1981 283 April
- 3) R. K. Gilbert: Am. J. clin. pathol. 63, 960 (1975)
- 4) F. R. Elevitch Ed.: CAP Aspen Conference 1976
- 5) 長沢佳熊, 間宮真佐人, 吉森孝良, "標準物質と公害計測" 1980, 日本規格協会



## 薬学ゆかりの外国人(6)

シーボルト Philipp Franz von Siebold.

薬学博士 根本曾代子

### 日本研究の執念

鎖国時代に渡来した多くの蘭医の中で、シーボルトが日本近世史上に特筆される要因は、関係者数十人をまきぞえにして投獄させた、いわゆるシーボルト事件によっている。

彼は6年間の滞日中、わが国に初めて西洋臨床医学教授の家塾を開き、薬に関する寄与も見逃せない。その反面、来日の主目的である日本研究の成功を急ぐ余り、資料収集の度が過ぎて、禁制品に目がくらみ、ついに破局を迎える。

このような冒険をあえてした彼の執念は、決して徒勞には終らせなかった。帰国後おびたしい資料をもとにした龐大かつ精細な著書「ニッポン」および「動物誌」「植物誌」その他、当時の鎖国日本の状況を世界に紹介した貢献度は、没後116年経った今もなお高く評価されている。それを裏書きして、多数に上るシーボルトを偲ぶ関係文献が彼の遺業を不朽のものにしている。

### 医学者の家系

シーボルトは1796年2月17日、南ドイツ・バイエルン王国の学都ヴュルツブルクのテアトル町で生まれた。

祖父はヴュルツブルク大学の解剖学、外科学、産科学の第一流の教授として知られる。孫のフィリップが生誕した頃はベルリン大学に招かれていた。

父は同じ大学の生理学教授で多数の著書があり、新進気鋭の医学者として嘱望されていた。父の弟は同大学の外科、解剖学教授、次の弟は同じく産科学教授、2人の従弟は後にマールブルク大学教授とミュンヘン大学教授になるという医学者ぞろいの環境で、シーボルトは生まれながらにして医学の道が運命づけられていた。

### 遠征計画の動機

間もなく不幸が襲った。シーボルトの満2歳の誕生日を前にして、父は31歳の若さで惜しまれつつ病没した。

実家に身を寄せる母と別れて、彼は伯父が司祭を務める教会で幼年時代を送る。13歳になると生地のギムナジウムに学び6年間修業する。19歳で父の遺志を継ぎ、ヴュルツブルク大学で医学研修に専心努力する。

亡父の親友で同大学の生理学、解剖学のデリンガー教授は、胎生学の権威で、哲学にも造詣が深く、枢密顧問官の要職にあった。シーボルトは教授宅に寄宿して勉強

する援助を受けたが、彼の人格形成や自然科学志向は、父に代わって教授の包容力に負うところが多い。その間、教授を訪ねる知名の自然科学者に接する機会に恵まれたことも、自然科学とくに動物・植物研究に志向する動機となる。

1820年10月、24歳で大学の課程を優秀な成績で修了、内科・外科・産科学に対し、医学博士の学位を受領する。父が存命であれば、従弟と同様研究を続けて、教授の将来を約束されていたに違いない。

しかし資力の関係でやむなく母の住む町で医院を開業して、地域医療に努めることになった。もともと学究的な血の流れは、世俗的な開業医に徹し切れないものが反発を誘った。医学と並ぶ自然科学の分野で家名を揚げする方法を熟考した結果、ヨーロッパではすでに動植物分野は入り込む余地がないほどであった。そこでケンペルやツェンペリーの先人にならって、オランダの日本貿易に便乗する決意を固める。

### 日蘭貿易の推移

ここでシーボルトと関係の深い日蘭貿易について、ざっと触れておきたい。徳川幕府が鎖国を断行(寛永16年:1639)した頃は、オランダは東洋の海上権を掌握する世界の強大国で、中国は別であるが、西欧諸国を押えて日本との貿易を独占していた。

その後世界の潮流は大きく変わり、18世紀末にはオランダはフランス革命軍に征服されて、パタヴィア共和国となる。日蘭貿易も米船を雇って継続したが、1811年には蘭領東インドもイギリスに占領されたため、日蘭貿易も停止のやむなきに至る。1813年ナポレオンが敗退してオランダは独立し、蘭領東インドも復帰して、1817年から日本との貿易が再開する。

このような国際情勢から、当時蘭領東インド総督府は警戒して、オランダ人以外の入国を許可しなかった。優れた他国人を蘭医に採用して日本に派遣した先例としては、前述のドイツ人ケンペル(1690~'92)、スウェーデン人のツェンペリー(1775~'76)らが著名である。

幸いシーボルトが東洋雄飛を決意した頃は、蘭領東インド政府は復興途上で、外国人でも有能な人材を物色していた。シーボルトは経歴を飾る意図と思われるが、恩師デリンガー教授の斡旋で、アカデミー会員に推薦される一方、バイエルン国王から出国許可を得た。

### バタビアから日本渡航

恐らく母は独り息子が医療に努めてくれることを切望したであろうが、シーボルトは2年足らずで盛業中の医院を閉じて1822年6月、背水の陣をしく冒険の旅に母国をあとにした。26歳であった。

ウエルツブルクからフランクフルト、ボンなどの各大学の著名教授に研究の指導援助を依頼するほか、全博物学会員証を入手するなど、研究上有利な用意も抜かりなく、7月中旬オランダの王宮所在地ハーグに到着する。

前もって亡父の門下で当時オランダ国王の侍医で陸海軍軍医総監ハールパウルの有力な紹介で、植民地大臣から蘭領東インド陸軍外科軍医少佐に任命されると同時に植民地での自然科学研究を委嘱される便宜が与えられる。

この年9月下旬、ロッテルダム出帆の船に乗り組み、喜望峯を迂回する航海中、船医の務めを果たすかわら、オランダ語の練習に励む。翌1823年4月、蘭領東インドのジャワ島の首都バタビア（ジャカルタの旧称）に上陸する。

彼は東インド総督の命令でジャワの砲兵第五連隊付軍医と東インド政府の自然科学調査官を兼ね、バタビア芸術科学協会会員となる。間もなく陸軍大佐スチュルレルは長崎の蘭商館長、シーボルトは同医員に任命される。シーボルトの日本研究は先人をしのぐ学問的野心の固まりであろうが、それを逆用する東インド政府は彼の日本研究に絶大な支援をして日本の国情を探らせようとする意図は、当時の国際情勢から考えられる常套手段であろう。

こうして日本研究に関しては最良の条件に恵まれて、目的達成に必要な医療用機器や多数医薬品類、理学、数学用機器および書籍などを準備した。6月下旬、重要な日本貿易の任務をおびた一行は2隻の帆船に分乗して、季節風に乘ってバタビアを出航した。

### 長崎での行動半径

1823年8月12日（文政6年7月7日）長崎に上陸して、隔離された出島のオランダ商館に駐在し、長崎奉行所の監視の下に貿易事務に従事する。

蘭医の役割は、商館員の健康管理と、長崎奉行所の蘭通詞らに蘭語で医学、自然科学などを制約された範囲で伝習する。シーボルトは早くも通詞の協力で多数収集した日本産動物・植物についての新知見を東インド政府に報告する一方、協力を必要とする薬剤師と画家の派遣を要請する。着任早々奉行所の斡旋で、絵師川原慶賀がシーボルトの要望に答えていた。

シーボルトの学才を聞き伝えて、蘭学研究的士が各地から道遠しとせず、続々長崎にやって来た。好意的な長崎奉行高橋越前守は異例の計りで、郊外鳴滝に家塾の開設を許した。勇躍して臨床講義を始めたが、その指導要領は、症状を分類して適応する治療薬を指示する実際に役立つ方式は、学徒に歓迎された。彼らは熱心にノートを取り、それぞれ医学訳書を刊行して、蘭方医学の普及に寄与した。

シーボルトは内科の治療のほか、腹水穿刺、兔唇、乳癌その他の癌腫、瘻孔などの手術を行なった。とりわけ眼科は、オランダ製の水牛と象牙でつくったという精巧な解剖眼球模型を使って講義を行った。白内障手術に瞳孔散大薬を用いたのは日本で初めての試みであった。

牛痘接種の技法も伝授したが、持参した痘苗が腐敗して実効を示すに至らなかった。しかし、その学統は門人伊東玄朴、戸塚静海らに受け継がれて、30年後の安政5年（1858）5月、江戸府民の天然痘を救済する種痘所を設立する。これが変遷を経て、近代医学薬学教育の門戸を開く東京大学医学部薬学部の源流となるのである。

ところで、シーボルトが慣用した薬品は、門人たちの記録によれば、約230種があげられる。主なものを抜き出すと、阿魏、烏頭、阿仙薬、アニス、阿片、アルコール、アルテア、オレフ油、カスカリラ、甘黍、甘草、續草、桂枝、胡椒、コロンボ根、サフラン、山帰来、サレップ、ジギタリス、シナ花、麝香、酒石酸、硝酸、小豆蔻、樟腦、水銀、セネガ、センナ、大黄、陳皮、丁子、テレピン油、吐根、肉豆蔻、馬錢子、ペラドンナ、芒硝、マグネシア、マンダラ葉、マンナ、没薬、ヤラッパ、蘆薈……等々。

シーボルトの処方に従って調剤を担当したのは、バタビア陸軍病院薬剤官であったDr. H. ビュルゲルで、理化学、鉱物学に精通していた。鉱物の鑑定、鉱泉分析、気象観測、山の高度測定法など日本での理学分野開発の業績は卓越しており、資料収集面でもシーボルトの最上の協力者であった。

シーボルトは研究材料の手段として、門人らに日本の医学、自然科学、歴史、地理、人類学その他、広範囲にわたる論文を提出させ、その代償に修了証書を与えた。優秀なものはバタビア学会に送り、さらにヨーロッパへ日本人の業績を紹介した達見は特筆に値する。美馬順三の産科に関する論文が先頭に立った。二宮敬作が初めて富士山の標高を測定した業績は、ヨーロッパで日本人初の理学者として評価された。

出島の植物園には日本各地から集めた約1,000種の植物が栽培され、フランス人画家がスケッチを担当した。鳴滝塾の庭には薬草が多数移植され、採集して製薬する方法を伝授した。

### 江戸参府のエピソード

貿易交渉のオランダ使節として、将軍に謁見する慣例に従って、商館長にシーボルト、ビュルゲルが随行して、文政9年1月9日長崎を出立した。一行は護衛の奉行所役人、通詞らに、シーボルトは門人ら数名、絵師、動植物標本作成係を随伴させた。この行を最大限に利用するため、医学・理学機器、薬品類、贈物などを万端取りそろえた。

道中熱田宮で尾張本草家水谷豊文、伊藤圭介らとの出会いは、水谷がリンネの分類法による精細な植物図を披露して印象づけた。江戸では1カ月余りの滞留中、宿舍

に島津重豪らの大名や幕府関係の蘭学者、桂川甫賢、土生玄碩、宇田川榕菴、大槻玄沢、最上徳内、高橋景保、間宮林蔵らが訪れた。シーボルトは機器類を示して各自の質疑に精力的に応じる一方、交換条件を求めた。

將軍家侍医眼科土生玄碩は、シーボルトが白内障手術に未知の散瞳薬ベラドンナを使用する方法を知り、その薬品の伝授を懇願する。シーボルトは水谷の写生図にあったハシリドコロを教え、その返礼に土生が着用した將軍家拝領の葵の紋服を指さした。発覚すれば身の破滅は必定であったが、医学の進歩のために決然とその要求に応じた。天文方、高橋景保は英書を贈られて国禁の日本地図を進呈した。

### 追放から再訪

シーボルトは滞日5年の間に多くの人びとの援助で、美術工芸品や日本各地の多種多様の動植物の標本類1万点余を手中に収めた。誇るに足る日本のコレクションを東インド政庁に送るために、2隻の蘭船に積み込んだ。

時は文政11年(1828)9月8日、不測の猛烈な台風が襲来して、長崎の町は甚大な被害をこうむり、停泊中の蘭船が座礁した。流出したコレクションの中から禁制品が発見されて、数十人の関係者が牢獄に捕われ、シーボルトも幽閉の身となる。翌文政12年12月、国外追放の宣告を受け、熱愛する妻子や門人らと別れて、悄然と日本

を去る。

バタビアで静養してオランダに戻り、国王から勲章を授けられた。優遇措置の恩典に浴し、ライデンに大邸宅を構えて研究助手数人を採用し、流失を免れた大量の資料をもとに、1832年から「ニッポン」の編集に着手し、20年間に20分冊を仕上げる。「動物誌」「植物誌」も共同研究者と稿を進め、それぞれ10数年後に完結する。その他、多数の著作がある。

日本を追放されてから30年、著述に専念したシーボルトは62歳、忘れえぬ日本の開国で、再訪する機会がめぐって来た。安政5年(1858)の日蘭通商条約調印を機に、オランダ貿易会社長崎代理店顧問となる。翌安政6年7月、長男アレキサンダーを同伴して出島に上陸、鳴滝の旧宅に入る。悲恋に終わった日本人妻タキと医学修業の娘イネと劇的再会をする。

シーボルトは幕府の要請で、半年余り江戸で外国事務顧問を務めた。その間、幕府医官に抜擢された旧門人の戸塚静海、伊東玄朴、竹内洞海らに請われて、医学伝習に携わった。30年の医学の空白を超えて、シーボルトは師弟の情誼に胸を熱くしたことであろう。

文久2年(1862)3月懐旧の情に堪えない長崎を離れた。4年後の1866年10月18日、ミュンヘンで波瀾に富んだ70歳の生涯を閉じた。

Cica

### 鹿児島営業所開設

このたび鹿児島営業所を下記に開設致しましたのでご案内申し上げます。本年2月から業務を開始致しました。関係者一同、需要家各位のご要望にお応えするように心掛けております故、よろしくお引立の程、お願い申し上げます。

住所：〒899-43 鹿児島県国分市府中平田328

名称：関東化学(株) 鹿児島営業所

T E L (09954) 7-1641~2

### 〈編集後記〉

新年を迎えたばかりと思っていたら寒気厳しい如月を経て、もう彼岸過ぎの陽光らかな今日この頃です。ケミカルタイムス2号(通巻104号)をお手許にお送り致します。今回は特に紙面を増やして諸先生の多彩な玉稿を掲載させて頂きました。今回新たに東京薬大の山川先生にご寄稿頂きました。最近腫瘍の診断、治療効果の判定などに関して注目を浴びつつあるポリアミンの生化学につ

### 〈お知らせ〉

近年、糖質の研究が、医学、薬学、農学、理工などあらゆる分野で急速に進展しつつあります。まだ、それらの成果も山積している有様で研究者にとってもその体系全般を把握することは至難のことと考えます。

その一助として、また教育的立場からこのたび静岡大学農学部 水野先生が「糖類の化学合成」について系統的にまとめられましたものをご厚意により弊社の学術的刊行物として発行させて頂きました。ご希望の方は、送料切手350円同封の上、下記にお申し越し下さい。ただし部数に限りがありますので、この旨ご承知下さい。その節はご連絡申し上げます。

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地

関東化学株式会社 学術部 宛

いて2回に亘って書いて載くことになりました。そのほか、伊香輪、鈴木先生の前号の続き「アルドール反応…」丹羽口先生の「尿中薬毒物の分析XVI」奥山先生の「ヨーロッパの野草と薬草 その3」などなど間宮先生、根本先生のお話を入れて6篇、盛り沢山の内容です。

ご愛読者の皆様に春の増大号としてお送り申し上げます。(山田)



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地  
電話 (03) 279-1767

編集責任者 山田 博 昭和57年4月1日 発行