

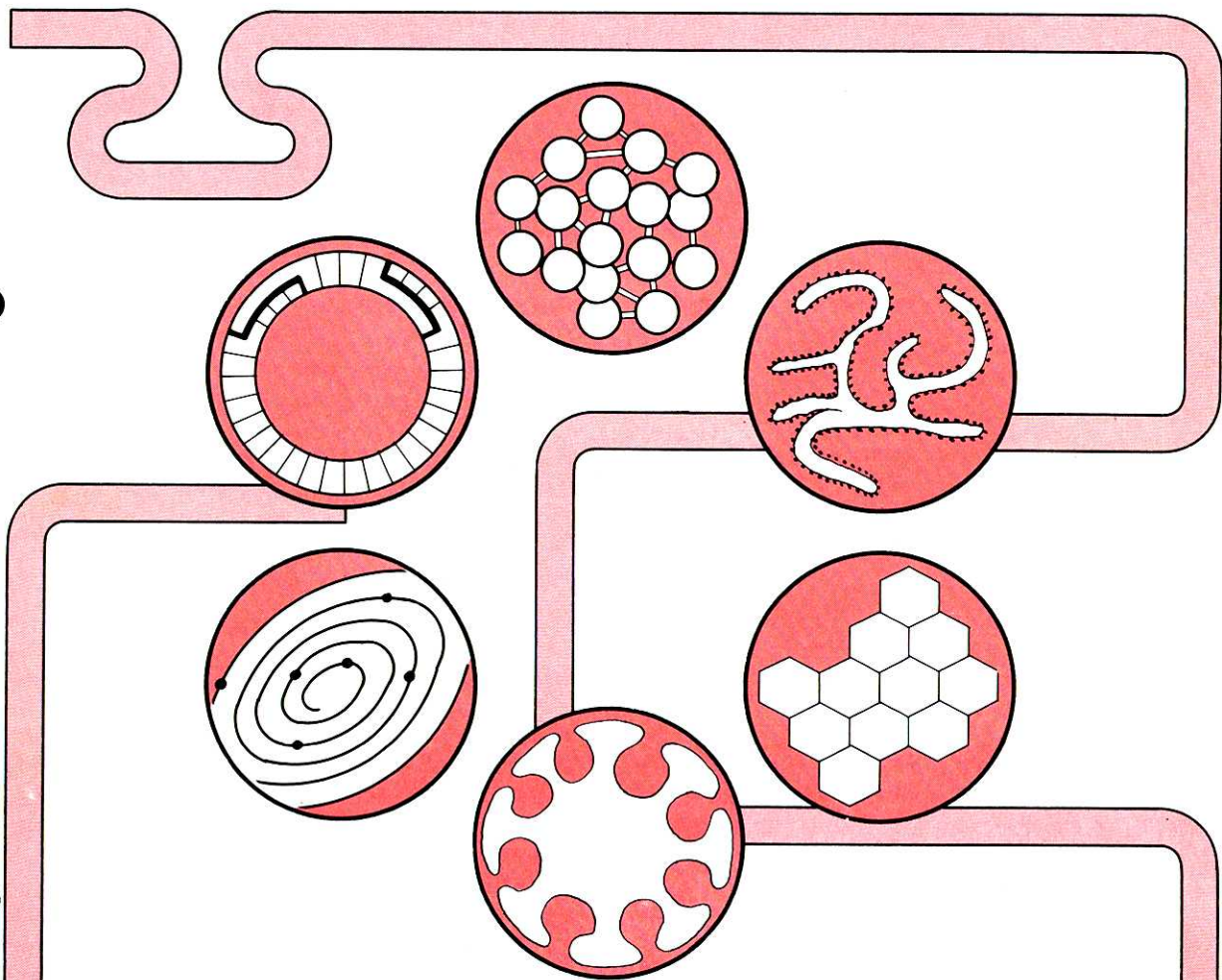
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1983年 No. 1 (通巻107号)



目次

工業分析化学随説(LXVI)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤 多喜雄	1922
	茨城大学工学部教授 理学博士 武井 信典	
β -D-グルカンの構造と制癌活性(II)	静岡大学農学部教授 農学博士 水野 卓	1925
——免疫賦活による癌への挑戦——		
遺伝子工学と医学(I)	三重大学医学部教授 医学博士 中島 邦夫	1929
アミラーゼインヒビター	東京大学応用微生物研究所助教授 農学博士 大石 邦夫	1932
——自然界における分布とその作用特異性——		
分析化学における標準としての試薬	工業技術院化学技術研究所 工学博士 間宮 真佐人	1936
化合物の番号と記号(VII)	株式会社三菱化成安全科学研究所 理学博士 松隈 昭	1940
薬学ゆかりの外国人(9)	薬学博士 根本 曾代子	1942
——ゼルチュルネル Friedrich Wilhelm Adam Sertürner		

ニュースコラム・編集後記		1944
--------------------	--	------

謹賀新年

昭和58年元旦

取締役社長 野澤 俊太郎

工業分析化学随説(LXVI)

東北大学名誉教授 理学博士 加藤 多喜雄

茨城大学工学部教授 理学博士 武井 信典

溶媒抽出法が金属イオン、陰イオン等種々の溶質の分離、濃縮、定量のための方法として分析法の中に広く利用され、大きな効果を示していることは今更事改めて記すこともない、周知のことである。

この溶媒抽出法は操作が簡単で、分離、濃縮の効果が高い等、多くの優れた点を有するために、取り扱う量の少ない分析法でなく、大量を処理する工業的規模においても利用され、大きな力を発揮している。

そこで今回は分析化学以外の分野で利用されている溶媒抽出法の一、二について見ることにする。

1. 膜分離法

近年薄膜の示す種々の特性を利用した技術が盛に研究され、実用化されている¹⁾。分析化学の分野からもガラス膜の機能を利用した H^+ 、 Na^+ 、 NH_4^+ 等の濃度(活量)測定用のガラス電極、難溶性の硫化銀、ハロゲン化銀、金属硫化物の固体膜を用いた Ag^+ 、 S^{2-} 、ハロゲン化物イオン、金属イオンの測定用電極、液状イオン交換体等を含む液体膜を用いた Ca^{2+} 、 K^+ 、種々の陰イオンの測定用の液体膜電極等を膜の利用例として挙げる事ができる。

この膜の特性を利用した技術の中の一つとして分離法がある。例えば逆浸透膜法による脱塩、排水中の有機物の回収等、イオン交換膜を用いた脱塩、電解NaOH製

造等がその一例である。逆浸透膜法ではこの目的のために調整された高分子膜が逆浸透圧により溶媒である水丈を透過して、溶質である種々のイオン種を通さない性質が利用されており、イオン交換膜法では陽イオン交換膜、陰イオン交換膜がそれぞれ陽イオン、陰イオンだけを選択的に通す性質が利用されている。従って、此等の膜の示す挙動の中には溶媒抽出の機構は含まれてはいない。

これに対し、膜による分離が溶媒抽出の機構によるものがある。この方法では水相にある分離を目的とするイオン種を膜に含ませた有機溶媒に可溶性電気的に中性な化学種として膜中に抽出し、取り込まれた化学種は濃度勾配により膜中を拡散して、膜の反対側に移動し、ここで逆抽出の機構により、分離を目的とするイオン種は反対側の水相に移される。このような動きが連続的に起るようになっているのが溶媒抽出の機構による膜分離法である。従って、イオン種の選択的、効果的な抽出が行われるための抽出剤の選択、膜の調製が問題となってくることになる。そうした点から二・三の違った形の溶媒抽出機構による膜分離法の報告を紹介することにする。

a: 金属キレート生成を利用する例

溶媒抽出法に利用されている反応には種々の型があり、その分類法も色々報告されている²⁾。それらの分類法の中最も簡単なものはMorrison、Freiserによるもので、

TAKIO KATO

Department of Industrial Chemistry
Faculty of Engineering
Tohoku University

SHINSUKE TAKEI

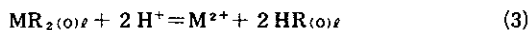
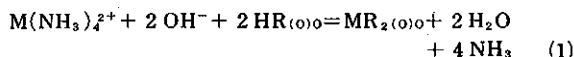
Department of Industrial Chemistry
Faculty of Engineering
Ibaraki University

キレート抽出系、イオン会合体抽出系、及びその他の抽出系、となっている。そこで、ここではこの分類法に従って溶媒抽出の機構による膜分離法を見てゆくことにする。

そこでまずキレート抽出反応を利用した膜分離法であるが、分析化学の領域で、キレート抽出系に属する抽出試薬の数は極めて多い。これはキレート抽出反応により抽出される金属イオンの数が多いことと共に、抽出反応を利用する目的が分離、濃縮の外に定量も含まれていることと、扱う量が少ないために、余り価格の点を気にしないで、各種各様の試料に対し目的に合致するより良い試薬を用意しようとしてきた結果かと考えられる。しかし膜分離法が扱う量は一般には分析的規模の少量ではなく、工業的規模の量を目指としている。従って利用しようとするキレート試薬は専ら分離を目的として、反応の選択性の外に抽出反応速度、必要経費等も考慮して選択されていると思われる。そのため、具体的に検討されている試薬の例は多くはない。ここでは Cu^{2+} の分離を検討した報告を紹介することとする。

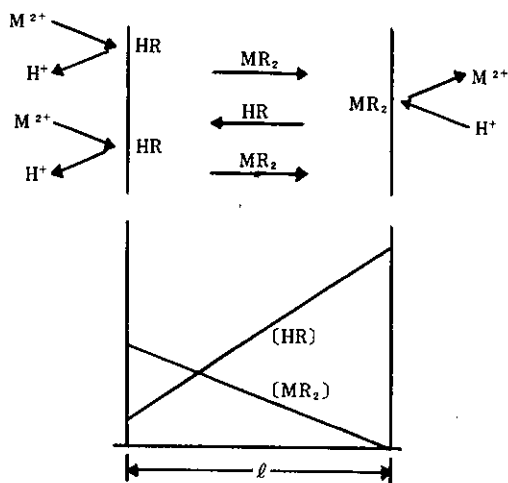
まず Lee 等³⁾は銅の湿式精錬法で抽出分離剤として利用されているキレート化剤 Lix 65N (benzophenoxime) と Lix 64N (Lix 63, α -hydroxy aliphatic oxime と Lix 65N の混合物)を用いた Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 混合溶液からの Cu^{2+} の選択的膜分離を検討している。なお、この報告で Lee 等の用いたキレート化剤の一つである Lix 64N は Lix 65N による Cu^{2+} の抽出速度を大きくするために Lix 65N に少量の Lix 63 が加えられたもので、抽出速度を大きくする Lix 63 の働きは抽出反応における触媒作用として、抽出反応の工業的利用を図る分野で盛に検討されている。これは次の機会に紹介したいと考えている。この報告で Lee 等は膜の形態として二つの型を検討している。一つは通常の隔膜型のもので、他方はエマルジョン型のものである。

まず隔膜型では平均径 0.04μ 、空隙率 45%、厚さ 25μ の多孔性ポリプロピレンの膜に Lix 64N あるいは Lix 65N の炭化水素溶媒で希釈した溶液を担持させ、この膜の両側を試料溶液と濃縮液が流れる。試料溶液は Cu^{2+} 、 Ni^{2+} の NH_3 錯体を含む NH_3 溶液であり、濃縮液側は 0.5 M の H_2SO_4 を用いている。このような系における Cu^{2+} の膜分離法の原理は図 1 に示すようであり、次のような機構により Cu^{2+} 、 Ni^{2+} は試料液側から濃縮液側に移動する。



ここで M^{2+} は Cu^{2+} 、 Ni^{2+} を、(o) は膜相を示し、 ℓ は膜厚であって、o、 ℓ は夫々膜が試料溶液、濃縮液と接している面を示す。このような機構で Cu^{2+} 、 Ni^{2+} が膜を透過して濃縮液側に移ると、これと等量の H^+ が逆に濃縮液側から膜を通過して試料液側に移動することになる。Lee 等

図 1



は膜の両界面における金属イオンの抽出、逆抽出の反応が十分に速く、又、膜内における錯体の濃度差による拡散(2)の速度が Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 両錯体により変わらないとすれば、膜内における錯体の流束は次のように簡単に表わせるとした。

$$j_{\text{MR}_2} = \frac{D}{\ell} ([\text{MR}_2]_{\text{o.o}} - [\text{MR}_2]_{\text{o.\ell}}) = \frac{D}{\ell} [\text{MR}_2]_{\text{o.o}}$$

上式で D は錯体の膜内における拡散定数を示す。従って、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 両錯体の流束の比は次のようになる。

$$\frac{j_{\text{NiR}_2}}{j_{\text{CuR}_2}} = \frac{[\text{NiR}_2]_{\text{o.o}}}{[\text{CuR}_2]_{\text{o.o}}} = \frac{K_2[\text{Ni}(\text{NH}_3)_4^{2+}]}{K_1[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}]} \quad (5)$$

ここで K_1 、 K_2 は夫々 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} についての反応 (1) の平衡定数である。(5)式から上に示した条件が成立するときに、 Cu^{2+} に対する膜分離法が選択的であるためには (1) の抽出反応が選択的でなければならないことになる。なお、(5)式は両錯体の膜相内での流速の比と試料溶液中の両金属イオンの濃度比は直線関係にあり、その傾斜は (1) の抽出反応の平衡定数の比に等しいことになるが、これは実験的に確かめられたと報告されている。この他 Lee 等は膜内の Cu^{2+} 錯体の流束がキレート化剤の濃度の増加に伴って直線的に増加するが、高濃度域では直線性からずれることを認め、これは膜相(有機相)内でキレート化剤が多量体をつくるようになるためと推定されている。そして、膜の両面に試料液と濃縮液を流すことによって試料液中の Cu^{2+} 濃度を 165ppm から 50ppm に落とし、濃縮液中の Cu^{2+} 濃度を 700ppm 以上とすることができたと報告されている。

次で Lee 等はエマルジョン型液体膜による Cu^{2+} の分離も検討しているが、これは次のような内容の方法である。炭化水素系溶媒にキレート化剤を溶解した溶液に数%の乳化剤(界面活性剤、span 80(sorbitan monooleate))を加え、これを金属錯体の逆抽出液(0.1M H_2SO_4)中で激しく攪拌して、内部に H_2SO_4 の微小液滴を含む分散

液滴をつくる。次でこれを Cu^{2+} 、 Ni^{2+} の NH_3 アルカリ性溶液に加えゆっくり攪拌すると、分散液滴は隔膜法における液体膜と同様に Cu^{2+} を錯体として選択的に取り込み、取り込まれた Cu^{2+} 錯体は内部に拡散して H_2SO_4 の微小液滴との界面に到達して分解され、 Cu^{2+} は H_2SO_4 滴中に濃縮される。このような抽出、逆抽出を続けて、液滴内部の H_2SO_4 微小液滴中に Cu^{2+} を濃縮してから攪拌を止めると、分散液滴は上層に分離してくるので、これを集めて Cu^{2+} を捕集する、というのがこの方法の骨子である。この方法では分散した液滴が液体膜の役割を果すことになり、キレート化剤溶液単位量当りの膜面積が非常に大きく、抽出速度を大きくすることを期待できる。しかしこの方法を成立させるためには内部に逆抽出液の微小液滴を含み、上に示したような機能を果す分散液滴を安定に得ることが条件となる。そのためLee等はキレート化剤、乳化剤及び各種の有機溶媒の濃度比を種々にとった極めて多数の実験を行い、液滴中の Cu^{2+} の流束が試料液中の Cu^{2+} 及び NH_3 濃度に依存し、 Cu^{2+} 流束と直線関係を示す液滴中のキレート化剤の濃度範囲が著しくせまい等、隔膜型の場合と異なる結果を与えるとし、更に、実験の再現性の悪いことも指摘している。そしてこのような結果を与える理由として、キレート化剤及びその金属錯体の濃度の増加が液滴の大きさ、液膜の厚さを大きくするためではないかと推定している。そして、隔膜型とエマルジョン型を比較すると隔膜型の方が安定した結果を与え、優れているとLee等は結論している。

このようにLee等の報告ではエマルジョン型は余り高い評価は与えられていないが、分散液滴の広い表面積と薄い液体膜が得られることから物質移動の面からは有利であるとして、色々検討されている。その一つとしてStrzelbicki等⁴⁾はdi-(2-ethylhexyl) phosphoric acid (HA) をキレート化剤として用いる Cu^{2+} の分離、濃縮に利用する分散液滴を安定に得るため、液組成について種々検討している。逆抽出液として内部に2 Mの HNO_3 の微小液滴を含む分散液滴を分離、濃縮の過程で安定に保ち、しかも Cu^{2+} の回収効率を高めるための因子として乳化剤(span 80)の濃度、溶液の粘度、抽出操作時の攪拌条件等を挙げている。そして乳化剤の濃度が低いと分散液滴表面のキレート化剤が動き易くなって Cu^{2+} 流束を大きくすることができ、又、液膜を薄くできるので膜内の化学種の濃度拡散過程も促進できるが、液滴が不安定なため内部の逆抽出液が失なわれ易くなる。又一方、乳化剤の濃度の増加は Cu^{2+} の回収率には影響はないが、抽出に要する時間が長くなるとしている。溶液の粘度が低い時は Cu^{2+} の回収率は下り、抽出時間は長くなり、又、分散液滴は不安定となる。一方、粘度が高くなると分散液滴は安定化するが、液膜が厚くなり、 Cu^{2+} の回収に負に働くようになる。以上のような結果から最適条件としてHA 6.3% (vol), span 80 1.0% (vol) ~ cyclohexane-polybutadiene (粘度 3.1cp) といった組成を得、抽出時の攪拌条件も検討している。そしてこのような分散液滴を用いることにより、 Cu^{2+} に対し化学量論的に必要な量

の半分のキレート化剤で95%の Cu^{2+} を回収できたとしており、一つの操作の中に抽出、逆抽出が含まれ、キレート化剤が効果的に利用されることを示している。なお抽出反応に及ぼす乳化剤の影響は高橋等⁵⁾によっても検討されている。高橋等はLix-65Nによる Cu^{2+} の抽出、逆抽出何れの反応に対しても乳化剤span 80の添加は抑制効果を示すことを認めている。そしてこれは乳化剤が水相~有機相の界面に優先的に吸着され、 Cu^{2+} とLix-65Nとの反応 Cu^{2+} ~Lix-65N錯体と H^+ との反応が抑制されるためとしている。従って抽出反応は界面における反応が律速段階となり、物質移動に対する抵抗は無視でき、乳化剤濃度1% (wt) 以上では見掛け上の反応速度定数は乳化剤を含まぬときの10%以下にもなるとしている。この外にも近藤等⁶⁾がbenzoylacetone~span 80~toluene系による Cu^{2+} の抽出の反応速度を種々検討しているが省略する。

このエマルジョン型の液体膜による分離法は炭化水素混合物の分離法として当初は提案⁷⁾されており、液体膜への取り込み(抽出)は中性分子の溶解度の差を利用している。従って、金属キレートの抽出系への利用はその変法であり、今後その応用範囲を拡げてゆくものと期待されているようである。

文 献

- 1) 丹沢, ふんせき, 725 (1978).
仲川, 表面, 18, 475 (1980).
国武, 有機合成化学, 39, 477 (1981).
浦上, 表面, 20, 368 (1982). 等.
- 2) G. H. Morrison, H. Freiser "Solvent Extraction in Analytical Chemistry" (1957) John Wiley & Sons Inc. Y. Marcus, Chem. Rev., 63, 139 (1963).
Y. Marcus, A. S. Kertes, "Ion Exchange & Solvent Extraction of Metal Complexes" P 429 (1969).
T. Sekine, Y. Hasegawa, "Solvent Extraction Chemistry" P. 99 (1977) Marcel Dekker Inc.
- 3) Kyung-Hee Lee, D. F. Evans, E. L. Cussler, AIChE J., 24, 860 (1978).
- 4) J. Strzelbicki, W. Charewicz, J. Inorg. Nucl. Chem., 40 1415 (1978).
- 5) 高橋, 大坪, 竹内, 化学工業論文集 8, 399 (1982).
- 6) K. Kondo, K. Kita, I. Koida, J. Irie, F. Nakashio, J. Chem. Eng. of Japan, 12, 203 (1979).
- 7) 片岡, 化学工学, 41, 178 (1977).

β -D-グルカンの構造と制癌活性(II)

——免疫賦活による癌への挑戦——

静岡大学農学部教授 農学博士 水 野 卓

4. β -D-グルカンの構造と制癌活性

吾々が、サルノコシカケ熱湯抽出液から分別単離した中性多糖類: β -D-グルカン、 α -D-グルカン、フコガラクトン、マンノフコガラクトンの理化学性とSarcoma 180/マウスに対する制癌試験結果を表6に纏めた。²⁾強い制癌活性を示す多糖は、分子量 $10^4 \sim 10^6$ 台の β -D-グルカン画分だけであった。そこで、これら β -D-グルカンの化学構造を究明するため、メチル化分析、過沃素酸酸化、

Smith分解、 ^1H と ^{13}C -NMR解析、酵素分解などの組合せ法を試みた。特に、吾々が採用した β -(1 $\rightarrow$ 6)モノグルコシル分枝鎖を証明した β -D-グルカンの構造決定法の大略を図3に示した。³⁾

今日までに単離された強い制癌活性を示す β -(1 $\rightarrow$ 6)モノグルコシル分枝鎖をもつ β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの名称と化学構造を表4と図4に示した。⁴⁾さらに、現在判明している β -D-グルカンの構造特性と制癌活性の関係を表

表6 サルノコシカケから分離された多糖類の制癌性²⁾

サルノコシカケ	多糖体	DP	$\{\alpha\}_D^{25}$ (H ₂ O)	投与量 (mg/kg) ×回数	Sarcoma 180/ICR-JCLマウス		
					抑制率 (%)	完全退縮 率(頭数)	ID ₅₀ (mg/kg)
K _f	Ex	—	—	100×10	100	6/6	—
	G-1 β	6500	+8	3×1	62	3/5	1.90
	G-2 β	1900	+23	1×1	100	5/5	0.15
	G-3 β	15	+10	20×10	-48	0/6	—
	G-1 α	1850	+208	10×10	13	0/5	—
	FG	290	+108	20×10	7	0/6	—
	MFG	290	+87	20×10	-5	0/6	—
K _m	Ex	—	—	42×1	55	2/5	—
	G-1 β	6500	+9	10×1	100	5/5	0.74
	G-2 β	6500	+11	3×1	76	3/5	2.10
	G-1 α	6500	+219	10×10	23	0/5	—
T _f	Ex	—	—	100×10	32	0/7	—
	G-1 β	6500	+10	3×1	61	3/5	2.50
	G-2 β	3700	+14	1×1	100	5/5	0.21
	G-3 β	270	+16	20×10	92	2/6	—
	G-1 α	6500	+182	10×1	13	0/5	—
	FG	260	+109	20×10	10	0/5	—
	MFG	260	+78	20×10	23	0/5	—
M _f	Ex	—	—	50×1	53	2/5	—
	G-1 β	6500	+10	50×1	91	4/5	3.24
	G-2 β	500	+18	50×1	79	4/5	4.46
	G-3 β	50	+12	50×1	11	0/5	—
	G-1 α	6500	+196	50×1	28	0/5	—
	FG	300	+126	50×1	21	0/5	—
	MFG	300	+61	50×1	21	0/5	—

(略号) K: コフキサルノコシカケ、T: ツガサルノコシカケ、M: マンネンタケ、f: 子実体、m: 菌糸体、G α or G β : α - or β -グルカン、G-1、G-2、G-3: MW 10^6 、 10^5 、 10^4 台のグルカン、FG: フコガラクトン、MFG: マンノフコガラクトン、Ex: 熱湯抽出エキス
ID₅₀: 50%抑制率を示す投与量 (mg/kg)

TAKASHI MIZUNO

Department of Agricultural Chemistry,

Faculty of Agriculture, Shizuoka University.

図3 a β -(1 $\rightarrow$ 6)モノグルコシル分枝鎖を持つ β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの構造研究⁴⁾

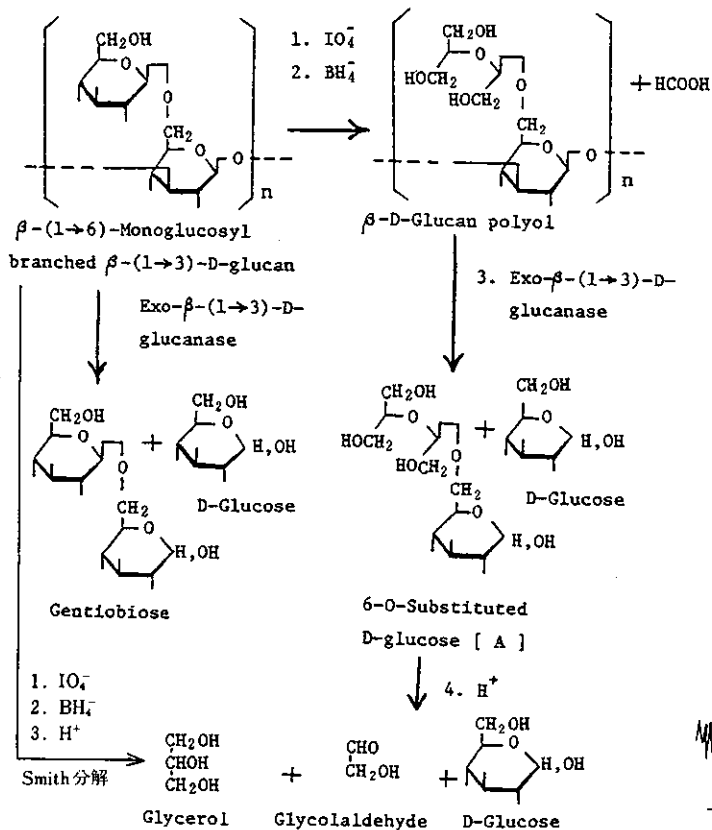


図3 b 6-O-Substituted D-glucose [A] の ^{13}C -NMRスペクトル⁴⁾

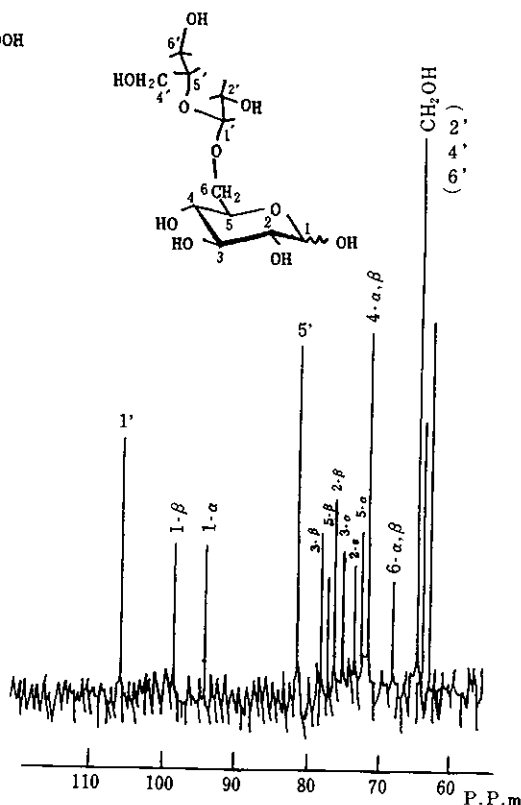
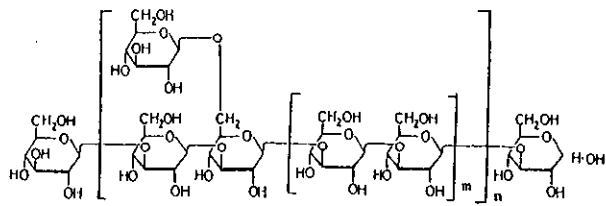


図4 制癌活性を示す β -(1 $\rightarrow$ 6)分枝した β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの構造^{2,6)}



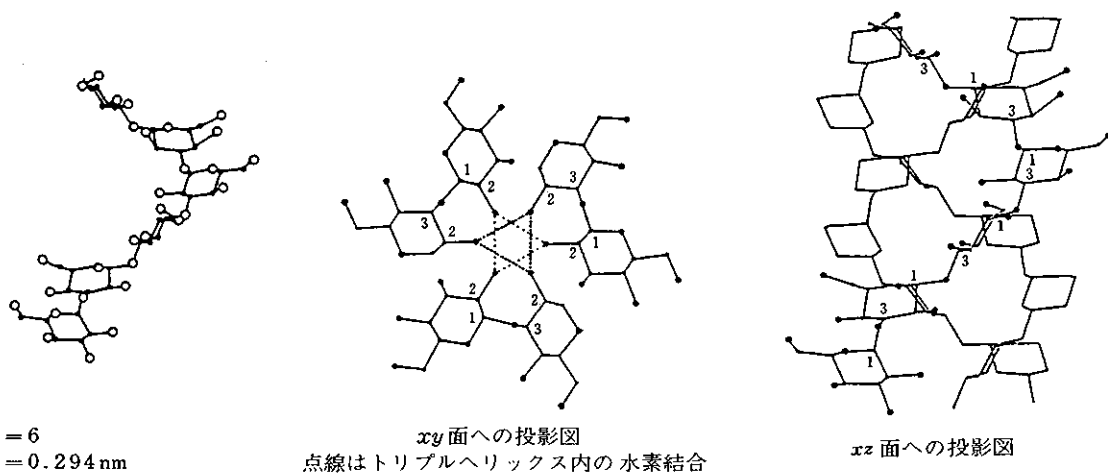
繰返し単位の m と n の値が給源によって異なる。
 $m = 0$, Glucan I (キクラゲ)
 $m = 0.5$, Lentinan (シイタケ), Schizophyllan (スエヒロタケ), Curdlan (細菌)
 $m = 1 \sim 1.5$, G-1 β , G-2 β (コフキ, ツガ面サルノコシカケ, マンネンタケ)
 $m = 5$, G-1 β , G-2 β (コフキサルノコシカケ菌糸体)
 $m = 20 \sim 30$, Pachyman (茯苓), 不活性
 n は表6の重合度参照

7に纏めた。また、X線回折によって解明された β -D-グルカンの立体的結晶構造のモデルを図5に示した。²²⁻²⁵⁾ すなわち、Lentinan, Schizophyllan, Curdlanなど制癌活性の強い β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカン直鎖は、三本鎖右手巻トリプルヘリックス構造をとっており、一本鎖のリボン状シングルヘリックス構造をとる β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンには制癌性が認められていない。また、一方、天然に存在するすべての結合様式の α -D-グルカンには制癌性は認められていない。なお、 β -D-グルカンであっても β -(1 $\rightarrow$ 3)と β -(1 $\rightarrow$ 4)で混成結合したグルカンや β -(1 $\rightarrow$ 4)-D-グルカンなどのように三本鎖のトリプルヘリックス構造がとれないグルカンには、何れも制癌活性の発現が認められていない。

活性 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの構造特性が、宿主の複雑な免疫系のどこにどのように働きかけ影響して、制癌機能の発現が起るのか興味深いことで、免疫学的な解明が待たれる。

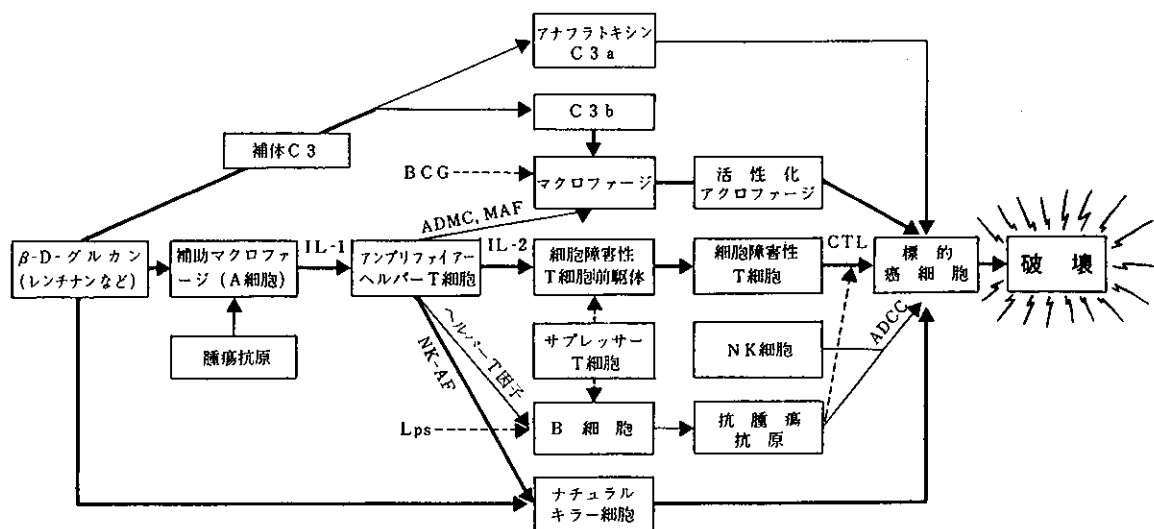
5. β -D-グルカンの制癌機構

β -D-グルカンの制癌機構は、宿主に本来備わっている自己防御機構すなわち免疫機能を賦活増強することによって癌細胞の増殖を抑制ないしは破壊して排除しようと

図5 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンの立体的結晶構造²²⁻²⁵⁾

A : 一本鎖右手巻きらせん構造
制癌活性なし (Laminaran など)

B : 三本鎖右手巻き三重らせん構造
制癌活性あり (Lentinan, Schizophyllan, Curdlan など)

図6 β -D-グルカン投与による宿主の癌免疫応答¹⁾

する所謂免疫療剤に属するものである。主としてLentinan, Schizophyllan, Krestinなどについて制癌機構の解明が進んでいる。不明の所も多いが一応図6と表8に纏めて図説表示した。^{1,26)}

癌の種類、動物の種類や系統の違いによっても制癌効果に大きな開きがあることが指摘されている。また、Lentinanについては、制癌効果の他に細菌、ウイルス、寄生虫など感染症に対する抵抗性をも増大させる効果も認め

られている。IFNインジューサー活性、免疫アジュバント活性、抗ウイルス、抗バクテリオファージ活性を推測する研究者もある。

6. 癌の予防、治療への展望

発癌は、免疫能低下に伴う、老化の一現象であるといわれている。物理的、化学的な発癌因子を極力排除すべきであることは論を待たない。毎日、ビタミン、ミネラルなど栄養バランスのとれた食餌の摂取につとめ、何時

表7 制癌活性 β -D-グルカンの構造と特性

1. β -(1 $\rightarrow$ 6)モノグルコシル分枝鎖を持つ β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカン
 2. 分岐度は β -(1 $\rightarrow$ 3)直鎖1~12 unit 当り1ヶの範囲
 3. 結晶構造は三本鎖右手巻きトリプルヘリックス構造
 4. β -(1 $\rightarrow$ 6)モノグルコシル分枝鎖は、ポリアルコール分岐鎖に誘導しても活性
 5. 分子量は1万~100万台の範囲($\times 10^4 \sim 10^6$) (重合度は60~6000オーダー)
 6. 水溶性で高分子量ほど活性は大きい
 7. 制癌活性は、免疫能強化(B細胞、T細胞、マクロファージ由来)に基く免疫療法剤の効果
 8. 水に不溶性の誘導体になると不活性化する
 9. どのようなルートで投与しても毒性や副作用無し
 10. 微量投与(0.1~10mg/kg, i.p.)で効果大
- 以上、Sarcoma 180/ICR-JCLマウスによる動物試験による。

までも若々しい健康体を維持することに努めることが癌予防への近道かも知れない。常に健康体ならば、自身を保持している免疫能で、DNAのコピーミスなどによる正常細胞の悪性化(癌化)は十分に抑制できる筈である。必要ならば、 β -D-グルカンをはじめPS-K、OK-432、IFN、BCG、SSMなど免疫強化剤を、平常から使用する予防策も考えられる。たとえ、発癌しても、初期に診断し発見できれば、外科療法、放射線療法、化学療法、それに免疫療法の適切な組合せ治療によって可成りの成果が期待できる筈である。

将来は、末期癌についても、正常細胞には損傷を与えないで選択的に癌細胞だけを破壊できる物質3'-Deoxyadenosine, 3'-Deoxyguanosineなどの発見や、癌化した細胞を正常細胞に戻す作用のある所謂脱癌剤(Thiopropineなど)の開発が待たれている。

発癌について突然変異説、ウイルス説、老化説などが唱えられている現在、癌の種類、素性、性質も多様である。困難な癌の予防や治療へ多方面からの挑戦が望まれる。

文 献

- 1) 千原良郎: 制がん多糖, がん征圧への化学, フアルマシアレビューNo.6, 119 (1981), 日本薬学会: 癌と免疫増強, p.49~88 (1980), 講談社.
- 2) 水野 卓: 化学と生物, 20, 420 (1982); 第5回糖質シンポジウム要旨集 p.32 (1982).
- 3) 水野 卓ら: 静岡大農報, 18, 113 (1968); 30, 41 (1980); Agric. Biol. Chem., 44, 1965 (1980).
- 4) 水野 卓ら: 静岡大農報, 31, 49 (1981); Agric. Biol. Chem., 45, 323 (1981); Carbohydr. Res., in press (1982).
- 5) 水野 卓ら: 静岡大農報, 32, 印刷中 (1982).

表8 β -D-グルカンの制癌機構^{1,26)}

免疫能増強(生体防禦機能充進)に基く

- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1. 免疫応答 | リンパ球(T、B細胞)
抗体生産 |
| 2. 食食機能 | 白血球(マクロファージ)
大食細胞 |
| 3. 免疫アジュバント活性 | リンパ球、白血球、免疫増強 |
| 4. インターフェロンインジューサー活性 | 抗ウイルス能、抗癌性増強 |
| 5. 癌細胞膜に影響 | 認識機能刺激、賦活 |

免疫増強剤: BCG、SSM、OK-432、PS-K、レバミソール、多糖類(グルカン、マンナン)

- 6) 水野 卓ら: 静岡大農報, 32, 印刷中 (1982).
- 7) 水野 卓ら: 静岡大農報, 31, 65 (1981); Carbohydr. Res., 92, 103 (1981); J. Biochem., 89, 1029 (1981).
- 8) 難波恒雄: 原色和漢薬図鑑下巻, p.239~248 (1980), 保育社.
- 9) 酒井平一: 総合多糖類科学下巻(原田, 三崎編), p.584~593 (1974), 講談社.
- 10) R. L. Whistler et al: Adv. in Carbohydr. Chem. Biochem., 32, p.235~275 (1976), Academic Press.
- 11) 千原良郎: 日本臨牀, 27, 1739 (1969).
- 12) G. Chihara et al: Nature, 222, 687 (1969); Carbohydr. Res., 47, 99 (1976); 58, 293 (1977).
- 13) N. Komatsu et al: Gann, 60, 137 (1969); 農化, 44, 337 (1970); 45, 162 (1971).
- 14) P. P. Singh et al: Carbohydr. Res., 37, 245 (1974).
- 15) G. Chihara et al: Nature, 225, 943 (1970).
- 16) S. Shibata et al: Chem. Pharm. Bull., 16, 2362 (1968); 17, 1910 (1969); 18, 1431 (1970); 20, 2445 (1972); Gann, 59, 421 (1968); Carbohydr. Res., 89, 166 (1981).
- 17) T. Sasaki et al: Cancer Res., 38, 379 (1978).
- 18) T. Miyazaki et al: Chem. Pharm. Bull., 22, 1739 (1974).
- 19) 平瀬 進ら: 薬誌, 96, 413 (1976).
- 20) Y. Sone et al: Agric. Biol. Chem., 42, 417 (1978); Carbohydr. Res., 92, 115 (1981).
- 21) T. Miyazaki et al: Carbohydr. Res., 65, 235 (1978); 69, 165 (1979).
- 22) T. L. Bluhm et al: Can. J. Chem., 55, 293 (1977).
- 23) R. H. Marchessault et al: Can. J. Chem., 55, 300 (1977); Macromol., 13, 1466 (1980); Carbohydr. Polymers, 1, 31 (1981).
- 24) H. Saito et al: Macromol., 11, 1244 (1978).
- 25) T. Sato et al: Carbohydr. Res., 95, 195 (1981).
- 26) 宮崎利夫: 化学と生物, 17, 749 (1979).

遺 伝 子 工 学 と 医 学 (I)

三重大学医学部教授 医学博士 中 島 邦 夫

はじめに

ここ数年の間、遺伝子工学を応用してヒトのインシュリン、成長ホルモン或はインターフェロンといったものが生産されるようになった。本年に入ってからこれらの物質をクスリとして使用するための臨床試験が盛んに行われている。今まで糖尿病に使われていたのは主にブタのインシュリンであったし、成長ホルモンはヒトの下垂体から抽出されていたので数量が限られていた。また、インターフェロンはウイルス病や癌の特効薬として期待されていても極く微量しか得ることが出来なかったのである。

1968年ごろから種々の細菌中に数多くの「制限酵素」が見出され始めて以来、遺伝子工学が勃興して来たのであるが、そのうち一部分とは云えわずか十年余で上記のように実用段階を迎えた。これから先、遺伝子工学が更に発達して行くに従い、人類に益々いろいろな形で恩恵をもたらすことが考えられる。

上記の3つの物質は全てたんぱく質(ペプチド)であるが、遺伝子とはどのような関係にあるのであろうか。また遺伝子そのものはどのような物質であるのであろうか。遺伝情報はどのような機構で発現されるのであろうか。さらに遺伝子工学とは具体的にどのようなことが行われているのであろうか。その場合、微生物はどのように応用されているのであろうか。本文では生命現象を化学的な面から見て生体機能の発現の基本を念頭におきながら、現在おこなわれている遺伝子工学のあらましを概観してみたいと思う。

I. 生体の機能とたんぱく質

ヒトは約200兆個の細胞から成り立っていると云われるが、生命現象をはじめとするいろいろな機能は一つ一つの細胞単位の機能に基づいている。細胞の機能を支えているものとしては、各細胞内にさまざまな形で存在しているたんぱく質、特に酵素、ホルモン類を中心とした機能たんぱく質の働きが最も重要である。例えば何千種類も存在する酵素の一つでも先天的に欠けていたり、不完全なものであると重篤な病気になる。ホルモンが欠落していても同様である。また、私達の体温が37℃前後に保たれ、細胞内外のpHが7.4附近の中性に保たれているのも全て酵素類の働きに最も都合が良い条件であるからである。

たんぱく質は周知のごとく、全て20種類のアミノ酸が

いろいろな組合せで連結したペプチド鎖からなっている。ペプチド鎖の長さやアミノ酸の配列順序は各たんぱく質(ペプチド)によって決っている。アミノ酸が約90個以上集って出来ているペプチド鎖(分子量は約1万以上)をたんぱく質と呼び、それ以下の短いものはペプチドと呼ばれる。一般にホルモンはペプチドである場合が多く、酵素などのたんぱく質には分子量が数万前後の大きなものが多い。

ペプチドやたんぱく質の種類は二十種類のアミノ酸の組合せによって無数に出来得る。例えばアミノ酸が百個連結している分子量約1万1千の小さいたんぱく質ですら、 20^{100} 即ち $2^{100} \times 10^{100}$ 種類と天文学的数字の組合せが存在する。しかしごく一部の組合せが実際のたんぱく質、ペプチドとして存在していて、大々がいろいろな酵素やホルモン、また物質の運搬蛋白或は筋肉や細胞内の構造蛋白としての生理的機能を発揮している。同じ酵素活性を持つ酵素でも生物の種が違って来るとその一次構造(アミノ酸の配列)が一部異なってくるし、ホルモンでも別の種のもものでは一次構造が異なる。例えばウシやブタの成長ホルモンはヒトの成長ホルモンと約三分の一の部分の構造が異なり、ヒトには効果がない。また同一種でも、個体発生の時期や存在部位などにより一次構造が一部異なった酵素やホルモンが存在し、アイソザイムやバリエーションと呼ばれている。

これらの酵素として、ホルモンとして或は他種のたんぱく質としての機能は全てアミノ酸の配列によって規定されていて、人工的にアミノ酸を同じ順序でつなげてやれば全く同じ活性を得ることが出来る。ここで重要なのは、そのアミノ酸の配列順序は遺伝子によって全て決定されていることである。ペプチド鎖を形成しているアミノ酸が一つでも入れ替わると、機能が大いに異なってくる場合が多い。ヒトの赤血球の中にあり酸素を結合して運ぶヘモグロбинは α と β の二種のペプチド鎖が二つずつ計四つ集って $\alpha_2\beta_2$ という構造を持っている。そのうち β 鎖を構成する150個のアミノ酸のうちグルタミン酸が一つ遺伝的にバリンに替っていると、重篤な鎌状赤血球性貧血となる例は有名である。

そこで生体の機能は各細胞の機能に支えられ、細胞の機能は各種たんぱく質の機能に依存し、たんぱく質の機能はそのアミノ酸配列によって決って来るという大ざっ

ばな図式を書くことが出来る。そしてこのたんぱく質のアミノ酸配列順序が、遺伝子によって決められるのである。

II. 遺伝子の構造

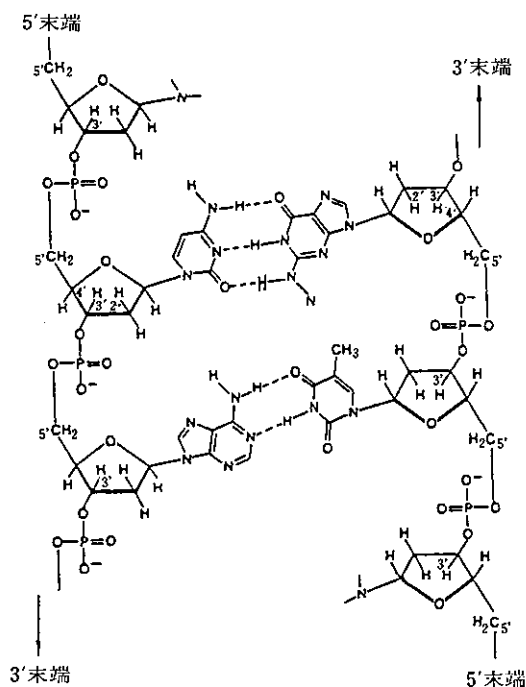
次に遺伝子の構造を見てみよう。ヒトの遺伝子は、大部分が細胞の核内にある23対、46本の染色体に存在している。ごく一部がミトコンドリア顆粒内にもある。染色体は長いデオキシリボ核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)の鎖に五種類のヒストンたんぱくをはじめとするたんぱく質が数珠玉のように結合したものである。このDNAが遺伝子の本体であり、この中に遺伝情報が組込まれている。

DNAの構造をみると三つの構成成分からなっていることが分る。2'-デオキシリボースと塩基とリン酸である。2'-デオキシリボースは五炭糖の一つで、2'の炭素にはOH基がなくH₂の形となっている。塩基にはアデニン、グアニン、チミン及びシトシンの四種があり、前二者はプリン核を持ち、後二者はピリミジン核を持っている。リン酸は、デオキシリボースの3'と5'のOH基で結合し、リン酸ジエステル結合でヌクレオシド(五炭糖と塩基が結合したものをいう)を重合させている。こうして一本鎖のDNAが形成されるが、デオキシリボースの5'の炭素が付いている方向を5'側といい、3'のOHが付いている方向を3'側という。

DNA鎖を構成するデオキシリボースとリン酸は同じものが並んでいるが、塩基はいろいろ替わってアデニン(A)、グアニン(G)、チミン(T)、シトシン(C)の四つのうちどれか一つである。実はこのA、G、T、Cの塩基の並び方が信号であり、遺伝情報となっているのである。三つの塩基の組合せは4×4×4=64通り存在する。この中三つを除いた61通りが20個のアミノ酸を指定する信号となっている。例えば(3')CGA(5')、CGG、CGT、CGCの4通りの信号は全てアラニンを指定し、CTT、CTCの二つがグルタミン酸を指定し、TACのみがメチオニンを指定しているといった工合である。64通りのうち、ATT、ATC、ACTの三通りの組合せは、遺伝情報はここで終りという終止の信号となっている。これらの信号は人間が決めた訳でもなく全生物にほぼ共通となっており、創造の神の数多いアイデアの中の一つと云うべきであろうか。

DNAのもう1つの重要な性質は、二本のDNA鎖が、塩基部分で水素イオン結合をして二本鎖になっていることである。二本のDNA鎖が5'の方向と3'の方向とが逆向きになった状態で向き合くと、塩基のCとG、TとAが水素イオン結合で結合して二重鎖を形成する(図1)。水素イオン結合はG-C間、A-T間でそれぞれ三つ及び二つあり、 $-N-H\cdots O=$ 或は $-N-H\cdots N=$ という

図1 DNAの水素イオン結合による二重鎖形式



ぐあいに形成される。細胞内に存在するDNAは、必ずこのようにGとC、AとTが“相補的”に向い合った二重鎖である。例えば一方が(5')…AAGCTGGG…(3')という構造であればその相手側は(3')…TTCGACCC…(5')となっている。これは酵素のDNAポリメラーゼがDNA鎖を合成するとき、必ず一方を鋳型としてそれに相補的な鎖を作っているからである。そしてこの二本はどちらも遺伝子として働き得るのである。

水素イオン結合を形成している二本鎖DNAは、原子間の距離から物理的に右巻きの二重らせん構造 Double helixを取っている。二重らせん構造は、最初の提唱者の名をとってWatson-Crickのモデルとも呼ばれている。このような遺伝子DNAの構造が明らかとなって来たのは、わずかここ30年のことであるのにはむしろ驚かされる。

III. 遺伝子の発現

遺伝子の情報が発現される、即ち形質として姿を現わすするには、先ずメッセンジャーRNA(Messenger Ribonucleic Acid, mRNA)に情報が写されなければならない。この重要な段階を転写といい、RNAポリメラーゼという酵素がその役割を担っている。

図2に示したように、遺伝子である二重鎖DNAのうち遺伝情報を伝達する方をセンス鎖という。RNAポリメラーゼが遺伝子のプロモーター部位(アンチセンス鎖

図2

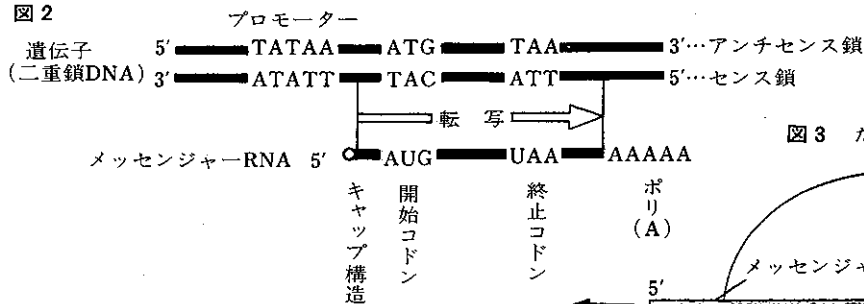
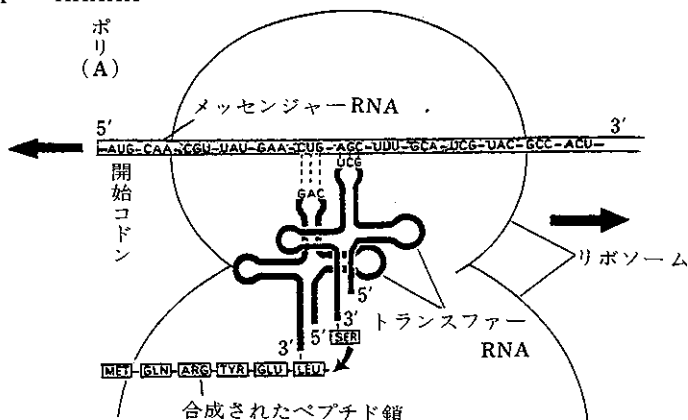


図3 たんぱく質の生合成 (翻訳)



に(5') TATAA (3')という配列があるのが特徴)に結合すると、少し離れたところから二重鎖をほどきながら、センス鎖を3'→5'の方向に情報を読み始める。そしてセンス鎖を鋳型としてそれに全く相補的な mRNA 鎖を5'→3'の方向に作ってゆく。例えばセンス鎖が(3') TCCTT TACTA...(5')であれば mRNA 鎖は(5') AGGAAAUGA U...(3')となる。

RNA は DNA と基本的には構造が同じであり、よく似ている。DNA との相異点は、① 2'-デオキシリボースがリボースとなっているので、2'の位置に OH 基が付いている。② 塩基にチミンはなく、チミンの5'の位置のメチル基が水素に代ったウラシル(U)がこれに替っている。UはTと同様Aと水素イオン結合をすることが出来る。③ 通常一本鎖で存在する(一部の RNA ウィルスに二重鎖 RNA が存在する)。

転写された RNA 鎖が mRNA として機能を発揮するためには、たんぱく質合成の開始の信号(開始コドン AUG、メチオニンを指示する)と終止の信号(UAA、UAG、UGAのうちどれか1つあればよくアミノ酸は指示しない)が含まれていることが必要である。RNA 鎖が転写されてから、5'末端にキャップ構造が、3'末端にポリ(A)の尾が付けられて mRNA が完成する。多くの mRNA は完成する前に不必要な部分(イントロンと呼ばれる)が切り取られ、必要な部分(エクソンと呼ばれる)だけが継ぎ足されるという操作が行われる。この操作はスプライシングと呼ばれ、ヒトなどの細胞の核内で行われる。例えばヒトの成長ホルモン mRNA は4ヶ所のイントロンが切り取られ、5ヶ所のエクソンが継ぎ足されて完成している。

このようにして完成した mRNA は、核から細胞質の方

へ出てたんぱく質合成に使われる。

IV. たんぱく質の生合成

細胞質に出た mRNA はリボソームと呼ばれるたんぱく質からなる大きな分子に結合する。リボソームはたんぱく質合成の工場ともいわれる。ここで mRNA の開始コドン AUG が認識され、これに対して相補的なアンチコドン(3') UAC (5')を持っているトランスファー RNA (Transfer RNA、tRNA) がコドン-アンチコドンの水素イオン結合で結合する。tRNA は mRNA と同様リボヌクレオチドの重合したものであるが、図3に示したようなクローバーの葉のような構造をしている。各 tRNA の3'末端には特有なアミノ酸、この場合はメチオニン(Met)、がそれぞれ結合している。そこへ次のコドン(図3では CAA)に相補的な(3') GUU (5')というアンチコドンを持った tRNA が結合し、その先に付いているアミノ酸はグルタミン(Gln)であるのでこれが最初のアミノ酸のメチオニンとペプチド結合を形成する。こうして mRNA はリボソームの上を動きながら、次から次へと順にコドンに附合するアンチコドンを持った tRNA を結合させてゆく(従ってコドンに特有なアミノ酸を選んでペプチド鎖を延長させてゆく)。

図3に示されたように、コドン CGU、UAU、GAA、CUG、AGC、UUU に対して指定されるアミノ酸はアルギニン(Arg)、チロシン(Tyr)、グルタミン酸(Glu)、ロイシン(Leu)、セリン(Ser)、フェニールアラニン(Phe)である。

このようにしてリボソーム上で、mRNA の開始コドンから終止コドンまでに至る遺伝情報をペプチド鎖(たんぱく質)に忠実に写しとる作業(翻訳)が行われる。

(以下次号)

アミラーゼインヒビター

——自然界における分布とその作用特異性——

東京大学応用微生物研究所助教授 農学博士 大石 邦夫

今年10月6日の朝日新聞夕刊に「“やせ薬”販売させぬ、米地裁副作用続出で判決」という、ニューヨーク発共同のニュースが出た。読むと、「販売中止の対象となったのは、一般的に“スターチ・ブロッカー”（でんぷん消化抑制剤）と呼ばれているすべての商品。この“薬”は、生の豆から抽出したエキスを、でんぷん質の消化速度を抑制するため、食事を制限せずにやせられる——というのが宣伝文句。」とあり、〈注〉に「米国で問題とされたのは、インゲン豆からの抽出食品。しかし、類似の乾燥大豆たんぱく食品が、日本でも約一年前から、自然食品店や通信販売で本格的に流通しており、同じような問題ををはらんでいる」となっている。この記事だけから判断すると、アメリカでも日本でもでんぷん消化（加水分解）酵素の阻害剤がやせ薬として本格的に商品化されており、その原料はインゲン豆や大豆であるようにとれる。

でんぷん加水分解酵素（アミラーゼ）は、でんぷんの α -1,4グルカン結合や α -1,6グルカン結合を加水分解する酵素群の総称で、その作用の形式に応じて図1のような4群に分けられている。当然予想されることであるが、グルコースの誘導体やアナログにはアミラーゼ作用を阻害する物質が存在する。

村尾の総説¹⁾によると、放線菌やバチルス属細菌のような微生物には、グルコースを含むオリゴ糖ないし糖ペプチド、あるいはグルコース類似のアミノ糖など、比較的分子量のアミラーゼインヒビターを生産するものがある（表1）。青柳も、微生物の生産する類似の阻害剤を紹介している²⁾。これらの中には、阻害の機構があまり明確でないものもあるが、まず拮抗阻害を示すものと考えてよからう。代表的な例を図2にあげる。放線菌から得られたインヒビター S-AI は、細菌の液化型 α -アミラーゼ（BLA）の活性中心に図のような形で結合し、阻害を示すと考えられる³⁾。ここで S-AI-X と書かれているのは、S-AI の構造未知の部分である。種々のアミラーゼに対する S-AI の作用を、表2に示す。ここに明らかにように、S-AI は実験した範囲内で動・植・微生物起源の全ての α -アミラーゼに対し有効であるが、 β -アミラーゼとイソアミラーゼには無効である⁴⁾。全ての α -アミラーゼに有効なことは、これらの酵素の活性中心の構造が相互によく似ていること、イソアミラーゼに無効なことは活性中心が α -アミラーゼと似ていないことを示すものであろう。また、 β -アミラーゼに無効なのは、この酵素が

図1 アミラーゼの分類と作用¹⁾

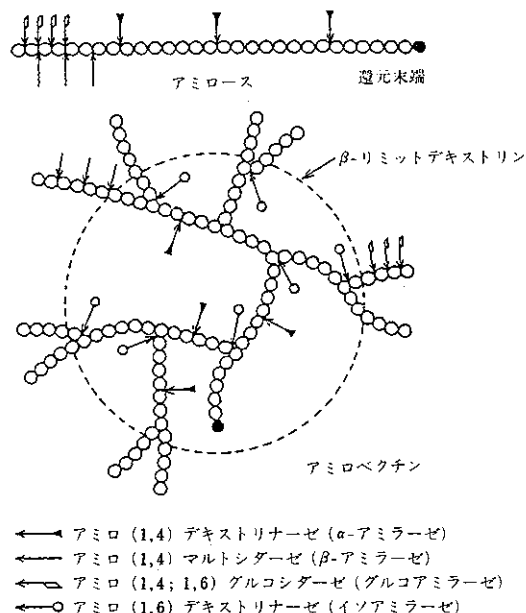
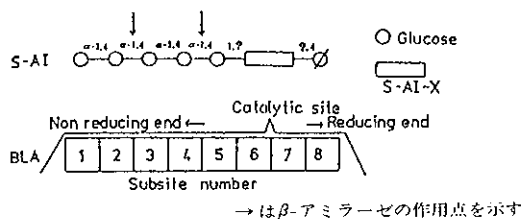


図2 S-AIと細菌液化型 α -アミラーゼ(BLA)の結合の想定図³⁾

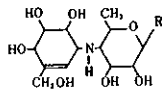
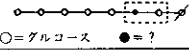


S-AIを分解するから、つまり β -アミラーゼに対しS-AIは阻害剤ではなく基質であることが考えられる。図2には、S-AI上の β -アミラーゼの作用点を示してある。

一方、上記微生物由来の、糖からなる低分子アミラーゼインヒビターよりずっと古くから、植物におけるたんぱく質性高分子インヒビターの存在が知られていた。もっともよく研究されているのは、ムギ科とマメ科のインヒビターである。

1943年に Kneen and Sandstedt は、小麦種子中に α -アミラーゼを阻害するたんぱく質が存在することを見出し

表1 微生物の生産するアミラーゼ阻害剤¹⁾

名称	生産菌	阻害される酵素	構造、その他	研究者
	<i>Actinoplanaceae</i> SE 50	動物起源の α -アミラーゼ	 $R = (\text{グルコース})_n$ $n: 1-7$	ベルナー・フロマー (1975)
	<i>St. flavochromogenes</i> 近縁菌 No. 280	動物起源の α -アミラーゼ グルコアミラーゼ 細菌糖化型 α -アミラーゼ	MW { A : 1,000—1,500 糖ペプチド B : 3,000—3,500 グルコース C : 1,000—1,500 が主	上田、木場 (1973)
	放線菌	グルコアミラーゼ	オリゴ糖、グルコースが主 MW=600	上田、牛腸 (1973)
S-AI	<i>St. diastaticus</i> subsp. <i>amylostaticus</i>	動植物、微生物起源の α -アミラーゼ グルコアミラーゼ	MW 1,500、グルコースを主とする  ○=グルコース ●=?	村尾、大山 (1973)
ノジリ マイシン	<i>St. roseochromogenes</i> <i>St. lavendulae</i>	β -グルコシダーゼ強 α -グルコシダーゼ弱 グルコアミラーゼ 10^{-4} M BSA 10^{-2} M	 m.p. 120—130°C	丹羽ら (1970)
B-PI	<i>Bacillus circulans</i>	プルナーゼ	MW { 1,500 オリゴ糖(グルコースが 2,000 主) 3,000 $K_i: 10^{-9}$ M	村尾ら (1976)

た⁵⁾。その後、研究は一時停滞したが、1970年代に入
て分析技術の発展に伴い再び活況を呈するに至った。

Buonocoreらの総説⁶⁾によると、小麦種子中のインヒビ
ターの運命は次のようである。i) ほとんど胚乳部、つま
りでんぷんの存在する部位に存在し、でんぷんと相互関
係にある。ii) 受粉後8日で生成が開始される。iii) 種
子の成熟に伴って増加し、最大に達する。iv) 種子の発
芽と共に減少を始める。v) 発芽種子の根や子葉鞘には
検出されない。

小麦粉から水またはエタノールで簡単に抽出されるア
ルブミン性のインヒビターは、ゲル透過、イオン交換、
電気泳動などの分離操作で、活性な2画分に分けるこ
とができる。異なるグループが異なる方法で非常によく似
た2画分を取っているが、注目すべきことは、この2
種のインヒビターの阻害特異性が異なることである。

表3によると、後者は哺乳動物、鳥類、昆虫などの α -
アミラーゼを広く阻害し、前者は昆虫の α -アミラーゼのみ
を阻害する。そして、いずれも植物や微生物の α -アミ
ラーゼを阻害しない。このような阻害特異性は、微生物の
生産する糖型のインヒビターでは見られなかったところ
である。異なる方法によって、分子量1.2万、2.4万、6
万の3種のインヒビターを得たグループもある。この
場合も後2者はヒト唾液と昆虫の両酵素を阻害したが、
最初のは昆虫酵素のみを阻害した。

このようなイソインヒビターの存在は、ライ麦でも見
られる。ライ麦種子からも、イオン交換によって2種の
インヒビターが得られ、その阻害特異性は表4に示すよ
うなものであった⁷⁾。

小麦やライ麦のアミラーゼインヒビターの哺乳動物、
鳥類、昆虫、植物、微生物等の酵素に対する阻害特異性
は、生理学者たちの興味の対象となった。インヒビターの
ムギ穀粒中での生理的意義は、これを食害する昆虫への

表2 種々のアミラーゼに対するS-AIの作用⁴⁾

Enzyme (Origin)	+ 80~100%阻害		- 0%阻害	
	pH	Inhibition	pH	Inhibition
α -Amylase				
Bacterial liquefying amylase	5.5	+		
Bacterial saccharifying amylase	5.5	+		
Taka-amylase A	5.5	+		
<i>Asp. niger</i> , acid stable amylase	5.5	+		
<i>Asp. niger</i> , acid unstable amylase	5.5	+		
<i>Bacillus stearothermophilus</i> , amylase	5.5	+		
Malt amylase	5.5	+		
Saliva amylase	7.0	+		
Hog pancreas amylase	7.0	+		
β -Amylase				
Wheat	5.5	-		
Soy bean	5.5	-		
Gluco-amylase				
<i>Rhizopus niveus</i>	5.5	+		
Isoamylase				
<i>Aerobacter aerogenes</i>	5.5	-		

自己防御にあると考える人々がいる⁸⁾。ゾウムシに対する
抵抗性と、穀粒のインヒビター含量の間に相関関係があ
るという報告もある⁹⁾。この人々は、インヒビターの含
量の多い品種を育成すれば、保蔵面で有益だと考えてい
るにちがいない。ヒトの α -アミラーゼを阻害するインヒ
ビターは“やせ薬”になると発表している学者は、当然
いるわけである²⁾。

どういふ α -アミラーゼイソインヒビターを持っている
かというプロフィールによって、小麦の系統分析を試みた
報告がある¹⁰⁾。このような地道な研究は、今後とも出て
くるであろう。また、イソインヒビターによる阻害のプ
ロフィールから、 α -アミラーゼの分子構造を知ろうとい
う試みも発展するであろう。 α -アミラーゼ精製のためのア
フィニティリガンドとする試みは、すでに報告されてい
る¹¹⁾。

食糧、あるいは加工食品分野での麦アミラーゼインヒ

表3 小麦由来のアミラーゼインヒビターの阻害特異性⁶⁾

Species		Amount of inhibitor (ng) that gives 30% inhibition of 1 amylase unit	
Scientific name	Trivial name	0.19	0.28
<i>Homo sapiens</i>	man (saliva)	387	No inhibition
<i>Canis familiaris</i> L.	dog	495	Not tested
<i>Felis domesticus</i>	cat	744	Not tested
<i>Cavia cobaya</i>	guinea pig	No inhibition	No inhibition
<i>Gallus gallus</i> L.	chicken	433	No inhibition
<i>Coturnix c. c. turnix</i> L.	quail	566	Not tested
<i>Meleagris g. gallopavo</i> L.	turkey	No inhibition	Not tested
<i>Passer Italiae</i> Vieill.	sparrow	No inhibition	No inhibition
<i>Calandra oryzae</i> L.	rice weevil	86	38
<i>Tenebrio molitor</i> L.	yellow mealworm	212	74
<i>Tribolium confusum</i> Duv.	confused flour beetle	36	38
<i>Blattella germanica</i> L.	german cockroach	386	496
<i>Periplaneta americana</i> L.	american cockroach	368	68
<i>Oryzaephilus surinamensis</i> L.	sawtoothed grain beetle	14	30
<i>Sepia officinalis</i> L.	a variety of cuttlefish	139	88
<i>Cardium tuberculatum</i> L.	red nosed cockle	52	120
<i>Cytherea chione</i> L.	cock	42	162
<i>Natica hebraea</i> Martyn	snail	89	Not tested
<i>Murex trunculus</i> L.	murex	101	Not tested
<i>Maja verrucosa</i> M. Edwards	a variety of crab	72	Not tested
<i>Octopus vulgaris</i> Lam.	a variety of octopus	50	No inhibition
---	wheat kernel	No inhibition	No inhibition
<i>Aspergillus oryzae</i>	fungus	No inhibition	No inhibition
<i>Bacillus subtilis</i>	bacterium	No inhibition	No inhibition

表4 ライ麦由来の α -アミラーゼインヒビターの阻害特異性⁷⁾

Source of alpha-amylase	Relative inhibitor activity	
	Fraction 1	Fraction 2
Hog pancreas	++++	++
Human pancreas	++++	++
Human saliva	±	+++++
<i>Tenebrio molitor</i>	+++++	++++
<i>Bacillus subtilis</i>	++	++++
(saccharifying amylase)		
<i>Helix pomatia</i>	±	++++
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	0	0
<i>Aspergillus oryzae</i>	0	0
Rye	0	0
Barley malt	0	0

表5 市販小麦粉加工品中のアミラーゼインヒビター活性¹²⁾

小麦粉の種類	製品の名称並びに入手先	U/g
強力粉	ミルクパン(T店)	27
"	スイートパン(S店)	23
"	コッペンパンNo 1(M店)	18
"	同 上No 2(M店)	15
"	学童パン(京都市指定)	4
"	角パン(A店)	6
"	同 上(K店)	3
"	同 上(M店)	2
中力粉	うどんの玉(T店)そのまま	8
"	同 上 ゆでたもの	8
薄力粉	ホットケーキ(M店)	20

ビターに関するデータを、2、3示しておく^{12, 13)}(表5、6)。

小麦、ライ麦以外の穀類、マメ類、イモ類、その他の食用植物におけるたんぱく質性アミラーゼインヒビターの分布と、その栄養学的な問題は、Powers and Whitakerの報告¹⁴⁾の序に大変手ざわよくまとめている。マメ科のインヒビターは、1945年に Bowman¹⁵⁾によりインゲン豆中に初めて見出された。上述の報告¹⁴⁾によると、95のマメ科栽培植物のうち79種に活性が認められたが、一番活性が強かったのはインゲン豆であったという。長弘は我が国で入手できるマメ類で、10ngの微量でも検出できる方法を用い、アミラーゼインヒビターの分布を調べた¹⁶⁾。これによると、インゲン豆に属する15種のマメ種子、すなわち白インゲン(大福)、うずら(中長)、うずら、と

ら豆、金時、白金時、紅紋り金時、本金時、白花豆、トッブクロップ、新江戸川菜豆、平さや尺五寸菜豆、つるなし長うずら菜豆、つる有穂高菜豆、早生菜豆マスターピースの全てにインヒビター活性が認められたが、インゲン豆に属しない7種のマメ、すなわちソラマメ、ダイズ、アズキ、ラッカセイ、エンドウ、きぬさやエンドウ、エビスグサからは活性を検出できなかった。ここから、10月6日の新聞記事の不正確さは、ただちに指摘できる。インゲン豆のうち、白花豆のみは2種のインヒビターを持っていたが、他は1種のみであった。

インゲン豆インヒビターは10%弱の糖を含む糖タンパクで^{14, 17)}、分子量は4.5-5万というところだが、SDS電気泳動の結果から判断すると、分子量1.1-1.5万のサブユニットの4量体であろう^{14, 18)}。アミノ酸組成はムギの

表6 穀物食品中のアマラーゼインヒビター活性¹³⁾

Sample	Units/g
Whole wheat flour	351
Wheat flour	590
Whole rye flour	186
Barley flour	0
Oat flour	0
White bread, central part	54
White bread, peripheral part	30
Whole wheat bread, central part	0
Rye bread, central part	60
Rye bread, peripheral part	30
Spaghetti	248
Boiled spaghetti (15 min)	3
Brown rice	0

表7 インゲン豆アマラーゼインヒビターの阻害特異性

Source of amylase	inhibition (%)		
	ref 17	ref 14	ref 18
<i>α</i> -Amylase			
Human saliva	94	97	98
Human pancreas	100		
Hog pancreas	97	100	98
<i>Helix pomatia</i>	97		
<i>Tenebrio molitor</i>		76.5	
Malt (Sigma)		84.6	
Malt (Klages)		0	
Malt (Northwest Trail)		0	
Rye	0		
Barley malt	0		
<i>Phaseolus vulgaris</i>			0
<i>Aspergillus oryzae</i>	3	0	0
<i>Bacillus subtilis</i>	0	0	0
<i>B. amyloliquefaciens</i>	3		0
<i>B. licheniformis</i>	0		
<i>β</i> -Amylase			
Barley		0	
Sweet potato			0

インヒビターとはかなり異なる。

インゲン豆インヒビターの阻害特異性に関する報告^{14, 17, 18)}をまとめると、表7のようになる。これによると、動物の α -アマラーゼには有効だが、植物酵素には1例を除いて無効であり、微生物酵素にも効かない。 β -アマラーゼにも効果はない。

けっきょく、植物由来のたんぱく質性アマラーゼインヒビターは、一般に動物の α -アマラーゼのみに有効ということになり、これは動物酵素と植物、微生物酵素間の深い溝を反映しているといえる。これら2種の酵素群の間の違いは何なのか、なぜ植物インヒビターは動物酵素のみに有効なのかという問題は、動物の中でも昆虫の酵素のみに有効なイソインヒビターの生理的役割と共に、多大の興味をそそる。

酵素、インヒビター間の相互関係を解析することにより、酵素及びインヒビター自体の構造と機能にせまろうと試みる場合、材料はもちろんなるべく簡単なことが望ましい。そのためには、より小型のインヒビターが得られると都合がよい。最近、村尾らは放線菌からこの目的

表8 Haim I と II の阻害特異性¹⁹⁾

Enzyme (Origin)	Inhibition	
	Haim I	Haim II
<i>α</i> -Amylase		
Hog pancreas	+	+
Hog blood	+	+
Human saliva	+	+
Human pancreatic juice	+	+
Human urine	+	+
Horse pancreas	+	+
Cow pancreas	+	+
Cat pancreas	+	+
Bacterial liquefying	—	—
Bacterial saccharifying	—	—
Taka-amylase A	—	—
Malt	—	—
<i>β</i> -Amylase		
Wheat	—	—
Sweet potato	—	—
Glucamylase		
<i>Rhizopus niveus</i>	—	—

により近づいた Haim I 及び II というインヒビターを得た¹⁹⁾。これは分子量約 8,500 の単純たんぱく質で、その阻害特異性は表8に示すごとくであり、微生物から植物型インヒビターが得られた最初の例である。今後の研究の発展が期待される。

引用文献

- 1) 村尾沢夫, 科学と工業, 51, 215 (1977).
- 2) 青柳高明, 酵素阻害物質, 共立全書, 共立出版 (1978).
- 3) S. Murao and K. Ohyama, *Agric. Biol. Chem.*, 43, 679 (1979).
- 4) S. Murao and K. Ohyama, *Agric. Biol. Chem.*, 39, 2271 (1975).
- 5) E. Kneen and R. M. Sandstedt, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1247 (1943).
- 6) V. Buonocore, T. Petrucci and V. Silano, *Phytochem.*, 16, 811 (1977).
- 7) J. J. Marshall, *Carbohydr. Res.*, 57, C27 (1977).
- 8) V. Silano, M. Furia, E. Gianfreda, A. Marci, R. Palescandolo, A. Rab, V. Scardi, E. Stella, and F. Valfre, *Biochim. Biophys. Acta*, 391, 170 (1975).
- 9) M. A. Yetter, R. M. Saunders, and H. P. Boles, *Cereal Chem.*, 56, 243 (1979).
- 10) L. Vittozzi and V. Silano, *Theoret. Appl. Genetics*, 48, 279 (1976).
- 11) V. Buonocore, E. Poerio, F. Gramenzi, and V. Silano, *J. Chromatography*, 114, 109 (1975).
- 12) 別所秀子, 黒沢祝子, 栄養と食糧, 20, 65 (1967).
- 13) P. E. Granum, *Food Chem.*, 4, 173 (1979).
- 14) J. R. Powers and J. R. Whitaker, *J. Food Biochem.*, 1, 217 (1977).
- 15) D. E. Bowman, *Science*, 102, 358 (1945).
- 16) 長弘美智子, 栄養と食糧, 34, 341 (1981).
- 17) J. J. Marshall and C. M. Lauda, *J. Biol. Chem.*, 250, 8030 (1975).
- 18) K.-H. Pick and G. Wöber, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 359, 1371 (1978).
- 19) S. Murao, A. Goto, Y. Matsui, and K. Ohyama, *Agric. Biol. Chem.*, 44, 1679 (1980).

分析化学における標準としての試薬

工業技術院化学技術研究所 工学博士 間 宮 眞佐人

1. はじめに

試薬は化学の試験、研究に使われる薬品であるが、分析屋の著者は分析化学の前処理、測定に用いるものと限定する習性がある。

この考えを許容して頂くと試薬には使用目的により2つの異った特性が必要である。すなわち前処理用の試薬はその化学活性を利用し分析対象物質を溶解、分離、測定条件に調整するものであり、測定用のものは容量分析用標準試薬やイオン電極、比色、原子吸光などの機器測定の検量線作成用の試薬など分析、測定のメジャーの役割をもつものである。いずれにしろ分析に用いる試薬は高純度なものをを用いた方がよいことは言う迄もない。

最近試薬の分離、精製法や容器などの保存法の研究進歩により関東化学株式会社の UGR, E. Merck 社の Suprapur, J. T. Baker 社の Ultrex のような超高純度の試薬も入手できるようになったが、これらは高度な精製とその純度を維持するため、容器を厳選したり、アルゴンなどの不活性ガスを充填するなど特殊な注意が払われており、価格も JIS 特級品より1桁以上高価なものである。日常の分析にこれらの超高純度試薬を用いることは経済的に不可能であり、又分析の要求される精度から超高純度試薬を用いても無駄なこともある。前処理用の試薬は分析目的の成分や化学種及び妨害物質の含有量が分析精度に影響を与えないことが必要で、他の不純物はある程度存在しても許容される。測定の標準とする試薬も同様であるが、その標準値(純度、含量)が正しくなければ意味がない。前回米国 NBS の有意な化学計測システムの紹介をした¹⁾が、最近日本分析化学会は化学分析の標準化の体系を決定した²⁾(図1)。化学分析は標準物質(試薬)を基に行われるものであり、その標準値は化学分析により決定される。したがって日常用いている分析方法を逆上れば国際単位系(SI)の基準単位又は国際標準物質に到達するトレーサビリティの確立が示されている。確かにこの体系は論理的であり、異論を差込む余地はない。しかし我が国の分析法はJISを主体とする公定法が中心であり、理想通りには行かない。

2. 分析の要求する精度と試薬の品位

分析は目的によって要求される精度が異なるものである。例えば JIS K 8005 の容量分析用標準試薬の分析法と JIS K 0098 排ガス中の一酸化炭素分析法などの検知

管法ではその分析精度は雲泥の差がある。分析方法を精度の面から見ると表1のように分類される。これに使用する試薬もそれ相当の品位のものをを用いれば経済的である。

分析法は重量分析、クロマトリーなど少数の例外を除いて最終測定は試薬を用いて測定する。すなわち機器測定の大部分は物理量の測定であり、これを化学量に変換するには試薬を用いた標準液などにより、いわゆる検量線を作成して行っている。したがって、試薬の品位が分析値に直接影響するのである。

Kanto Chemicals No. 14 を見ると試薬の品位は表2のように11の表示規格により分類されている。標準を含め

図1 化学分析の標準化の系統図

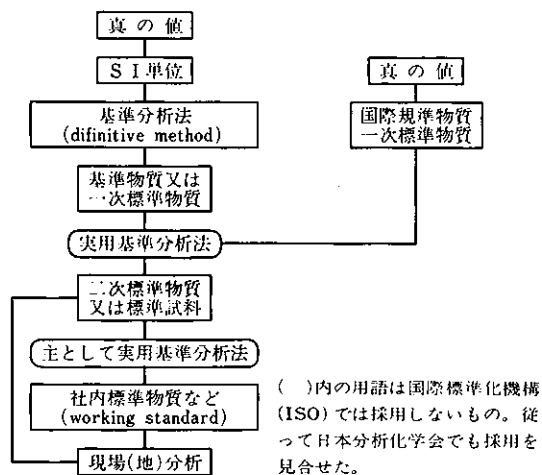


表1 分析方法の精度による分類

分析精度	目的成分の存在濃度		
	> 1%	1~0.01%	100~1ppm
±1/10,000	A		
±1/50000~1/2000	B	A	
±1/1000 ~1/200	C	BC	AB
±1/100 ~1/20	D	CD	BC
±1/10 ~1/5	E	DE	CD
±1/3 ~1/2	F	E	E

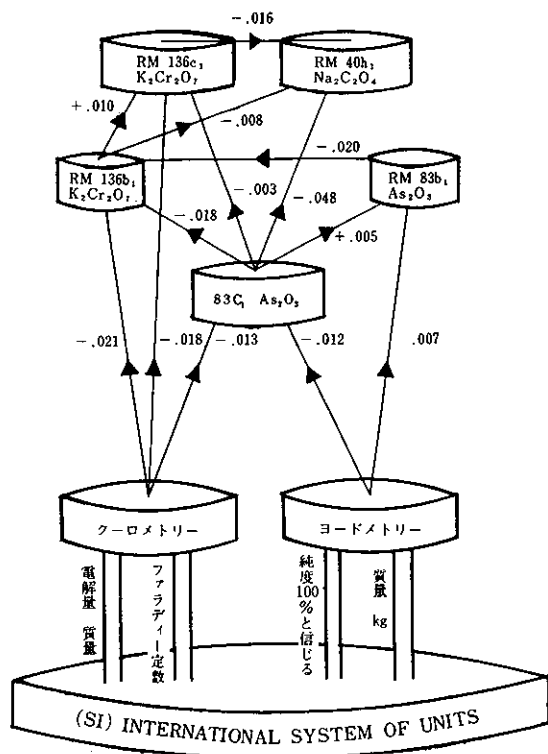
A: 超高精度分析 B: 最高精度分析 C: 高精度分析
D: 通常分析 E: 半定量分析 F: 定性分析

表2 試薬の品位区分

表示規格	品 位
㊟ 特 級	㊟マーク表示許可品*
特 級	JIS 試薬
㊟ 1 級	㊟マーク表示許可品*
1 級	JIS 試薬 1 級規格適合品
U G R	関東化学精密分析用試薬規格適合品 (Ultrapure Grade Reagent)
鹿特級、G R	関東化学規格特級、G R 適合品
鹿 1 級、E P	関東化学規格 1 級、E P 適合品
㊟	試薬認証制度に認証試薬
標 準	容量分析用標準試薬
E L	関東化学電子工業用薬品規格適合品
各種用途表示	特殊用途試薬

特殊用途試薬

有害金属測定用 (PMA)、原子吸光分析用、高速液体クロマトグラフ用 (HLC-SOL)、吸収スペクトル測定用 (UVIR)、けい光分析用、非水滴定用、PCB 分析用、残留農薬試験用、コレステロール測定用、トリハロメタン分析用、オキシダント測定用、窒素酸化物測定用、ホルモン測定用、薄層クロマトグラフ用、カラムクロマトグラフ用、元素分析用、発熱量測定用、水分測定用、など
* JIS マークは工業標準化法に基づき主務大臣が指定商品の製造、検査の設備、品質管理等を審査し、現在のみでなく将来とも JIS 適合品を製造できることを確認、許可したものの。

図2 NBS の一次化学標準の比較測定例³⁾

た各種用途別表示の試薬はその用途に適合して用いれば問題はない。しかし図1の化学分析の体系には完全に入っていないのである。

NBSは有意な化学計測システムに準拠し Definitive 法により値を決めた一次、実用及び二次化学標準 (標準試薬) を配布している。(表3) NBS の標準試薬の思想はIUPAC(International Union of Pure and Applied chemistry) の分析化学部会で提唱された酸-アルカリ滴定の標準試薬の考え方が含まれている。IUPAC では標準試薬を表4のように分類している⁹⁾。NBSの標準試薬のうちこのC級に相当するものは表3の中の*を付したものである。

我が国では未だ化学分析の体系は整っていないが、国として検査制度を実施しているものがある。表示規格の標準、容量分析用標準試薬である。これはJIS K8005により試薬メーカーが製造したものを通商産業省工業品検査所が同所に保管している基準試薬と対比して検査し、合格した試薬である。この試薬の含量について東理大の吉森氏は精密クーロメトリー (Definitive 法) により測定した結果D級以上であることを証明している⁹⁾。したがって基準試薬はC級、市販のものはD級の標準試薬であると云える。高圧容器詰標準ガスも検査制度を施してい

る⁹⁾が、これは±2%を許容しており、F級より低い標準物質である。多くのJIS分析法には測定機器の検量線を作成するため標準原液、標準液の作成法が規定されている。これに用いる試薬は標準試薬と名記したもの以外JIS特級品を使うことになっている。JIS試薬の試験はJIS K8001~8004の試薬通則、試験用溶液類、基準原液及び試薬一般試験方法を基に各規格により行われている。ある程度バイアス加わった値となることは否定できず化学標準としてはF級以下のものである。しかし指定しているJISの測定精度には支障のない規格値である。問題なのは一般ユーザーが入手、開封後の試薬の保持管理である。通常の試薬は光、温度、大気中の湿気、酸素、二酸化炭素などにより変化するのが普通であり、保管が完全でないものは経時変化し標準としては使用できなくなるが、それに留意して標準液を作成している人は残念ながら少ないのが現状である。各種用途表示の試薬(液)はそれぞれの用途に適するようメーカーで製造されたものであり、一般ユーザーが標準試薬を用いて作るより信頼性が高い。原子吸光用標準液などは製造した溶液を容量分析用標準試薬を用いた滴定、重量分析法などの実用基準分析法で濃度を検査しており、化学分析の体系に含まれる標準試薬である。又保存中の経時変化も検討⁷⁾さ

表3 NBSの標準試薬

SRN No.	試薬名	保証した使用法	化学量論的純度%
	しょ糖	施光度値	a
	しょう酸ナトリウム	還元標定値	99.95*
	ぶどう糖(D-glucose)	"	b
	三酸化ヒ素	"	99.996*
	フタル酸水素カリウム	酸標定値	99.99*
	重クロム酸カリウム	酸化標定値	99.98*
	安臭香酸	酸標定値	99.99*
	金属プルトニウム	検査	99.968
	硫酸プルトニウム4H ₂ O	検査	100.00
	塩化ルビジウム	検査、同位体	99.90
	塩化カリウム	検査、標準	99.98
	炭酸ストロンチウム	検査、同位体	99.98 cl 99.99
	酸化ウラン(U ₃ O ₈)	酸化ウラン定量値	99.94
	金属ウラン	検査、同位体	99.99
	ほう酸	酸標定及びほう素同位体値	100.00

*純度 $100 \pm 0.02\%$ で IUPAC の C 級標準試薬に相当するもの。

a : 水分 0.01% 、還元性物質 $< 0.02\%$ 、灰分 : 0.003%

b : 水分 0.07% 、灰分 0.002%

表4 IUPAC による高純度化学標準物質(試薬)の5分類

A 級 : 原子量基準 SI の基本単位の mol のような哲学的標準である。

B 級 : A 級に最も近づく標準物質(ultimate standard)で実存する。(図2の高純度よう素のようなもの)

C 級 : 高価ではあるが希望者に配布できる純度 $100 \pm 0.02\%$ の純度をもつ標準試薬(工業品検査所の基準試薬)

D 級 : 純度が $100 \pm 0.05\%$ の実用標準試薬(JIS 容量分析用標準試薬)

E 級 : d 級より低い、c 又は d と対比測定し標準値を決めて使う標準試薬(原子吸光用標準原液など)

図3 質量設定値の流れ

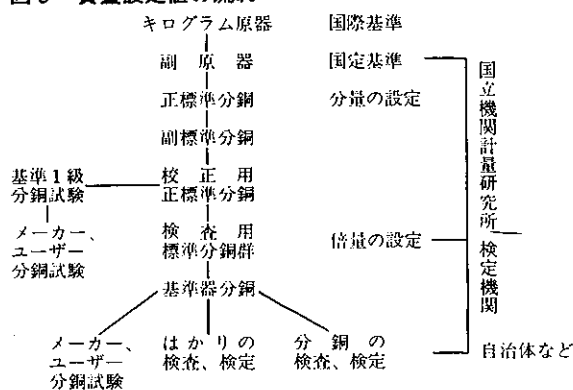
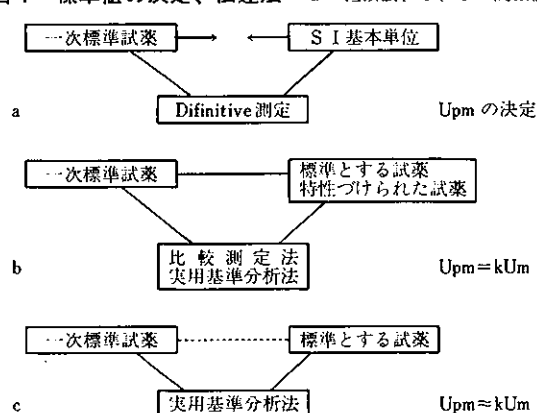


図4 標準値の決定、伝達法 a : 直接法、b、c : 間接法



れ充分な安定性が保証されている。しかし指定された用途以外の標準に使用することは十二分の調査が必要で、例えば原子吸光用けい素標準液はある程度ポリマー化してもフレーム中で解離するが比色分析ではモノマーで存在しなければ発色せずポリマー化したならば標準の意味はない。

この標準液も標準とする試薬と同様、開栓後の正しい使用、保管がなされなければ標準値を維持することはできない。使用するピペットなどによる標準液の汚染、密栓不備による溶液の蒸発など多くの要因による標準値の変動が危惧され、経済的に許されるなら開栓、使用したら残液があっても捨てる、使い捨にするのが望ましい。

JIS などの一般分析で要求する分析精度は表1のD級である。これは比色分析や原子吸光法の機器測定の精度に相当する。最近これらの機器にもマイクロプロセッサが内蔵され、測定値をデジタル表示又は印字する機種が普及し、中には3桁以上のデータを出力するものもある。これは装置の数値で、光源のふらつき、吸収セルや

フレームの光路長の不現実性、検出器のノイズ、信頼性などを考慮すれば測定データの精度は $\pm 1/100$ を得るには相当の注意を払わなければならない。測定の技術として多数の繰返し測定による積算、平均化処理による S/N の向上などで有効数字を増加することもできるが、統計的数値として得られるものであり、分析測定の真のデータは1回ごとの値である。この良否が分析精度を決めるものであり、D 級精度の分析の標準には特級試薬又は標準液でよいが、C 級の分析の正確さ、精度を求めるにはより高度な容量分析用標準試薬なみの標準値をもつ試薬を用いなければ得られない。

標準とする試薬や溶液は分銅と同じ役割をもったものである。質量測定は分析測定に較べ精度が高い。その理由は表示値の決定方法にある。図3は分銅の検定システムである。化学天秤、分銅は商取引のはかりと異なり計量法の適応は受けないが、検定機関への試験依頼又はメーカーの検査によって質量基本であるキログラム原器へトレーサビリティが確立している。厳密な分析者は基

準一級分銅をもち、定期的に計量研究所へ試験依頼してその正確さを保持しサンプリング、重量分析などの精度を持っている。しかし一般の分析では測定効率から分銅を直接使用する等ひ天秤は使われず、レディーメイドの分銅を用いる直示天秤で質量測定するのが普通である。

測定値が直示されるとその値は正しいものと思いがちであるが、研究室で使っている4台の直示天秤を100mgの分銅を用いて検査したところ、最小値と最大値とでは2.5mgの差が生じていた。化学分析では分析者は専用の天秤を使用し、相対測定するのが普通であり、分析データにこの誤差は直接量として影響することは少ない。しかし標準を作成する場合は秤量精度は標準値の精度に直結する。直示天秤を用いる時は使用前に投影目盛りいっぱいに相当する正確な分銅を用いて正しく表示するかをチェックして使用すべきである。

化学標準の試薬や溶液は標準値の値決めに不確実性があり、又保存中の経時変化が大きいことなど標準値の信頼性は薄い。現在ユーザーが容易に入手し得る確実な化学標準は容量分析用標準物質であるが、これも規定の乾燥条件を忠実に守って初めてその値が生きるものである。このような高度な標準があればその値を下位の試薬に伝達するのは比較測定法により容易に行える。すなわち図4のように一次標準と同種の試薬であれば測定値 U_m は係数 R により一次標準の値 U_{pm} と等価となり、異種の試薬であればそれが比例関係となる。正しい分析値を得ることに使命を燃している分析者はこの標準値の伝達を常に行っているが、分析をする全ての人にこの実行を求めることは困難である。一度天秤メーカーが自社基準分銅を基に値決めをするようにJIS試薬のうち標準に用いる試薬は現行の規格試験によるものでなくメーカーにおいて化学分析の体系に基づいて決定した高次の標準を用意してそれと対比して表示値を決めて頂きたいものである。

更にその使用時の恒量化（乾燥法など）の条件も検討明示してもらえれば分析値の正確さ及びデータの互換性の向上に役立つことと思う。

むすび

現在の分析は完全な機器分析（自動分析法）でなくとも測定に機器を使うことが多い。その大部分の機器は物理量を測定するものであり、これを化学量に変換するには試薬を標準とするのが普通である。機器分析の普及と共に分析関係者の化学知識、判断は低下する傾向にあり、又マイクロコンピュータなどのエレクトロニクスの進歩により、全く化学的素養のない人でも分析機器を操作しデータを出す時代となり、標準とする試薬をどんな状態のものでもラベルの表示値を鵜呑みにして使用しているのを散見する。正しい分析値を得るには標準に対する認識をより深め、その試薬は化学分析の標準化の体系に合った分析法で標準値（含量）を決め、それを正しく、かつ容易に使用できるようにすべきである。現在試薬メーカーでは各種用途別試薬として標準液が市販され、その値は正しく多くのユーザーは便利に使用している。この液のJIS化、検査制度などの動きもあるが、より高度な液を自作、使用、管理している分析の専門家がいないことを忘れてはならない。

文 献

- 1) 関宮眞佐人：本誌 104, 1874 (1982).
- 2) 日本分析化学会編“分析化学用語辞典”産業図書近刊。
- 3) K. M. Sappenfield, G. Marinenko, J. L. Hague; NBS Special Publication 260-24 P. 72 (1972).
- 4) Analyst 90, 251 (1965) 参照。
- 5) 吉森孝良：ぶんせき 1975, 551; Z. Chem. (Leipzig) 18, 251 (1978).
- 6) 化学品検査協会：標準ガス検査制度 (1980).
- 7) 公害計測用等化学標準物質の標準化のための調査報告書 (昭和51, 52, 53年) 化学品検査協会。

関東化学の標準溶液

原子吸光分析用標準原液（水溶液）

原子吸光分析用有機金属標準（非水溶媒溶解性）

トリハロメタン分析用標準原液

塩化ビニルモノマー（VCM）分析用標準溶液

塩化ビニリデンモノマー（VDCM）分析用標準溶液

MERCK 社製トリハロメタン

NANOGEN社各種標準溶液

■ お問合せ：(03)663-7631

試薬事業本部学術部

化合物の番号と記号(VII)

株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭

以上分類1～5について配列をしらべることによる目的化合物の発見の可能性をみてみたが1～3においては或る程度可能であるのに対し4、5においてはその可能は極めて小さいことを明らかにした。なお6～9については言及しなかったがこれも無作為配列であると考えてよい。

なお意識して構造的にまとめられているグループにおいては必ずその化合物群だけかと云うとそうでない例もある。たとえば分類3において30～103には芳香酸ハロゲン炭化水素が列記されているが、その中に3-63としてTris (tribromophenyl) phosphate や3-73としてTerephthalate (Na and K salt) が混入している。また2-2341 Hexachloroacetone は脂肪酸 Sn 化合物2230～2356の中に一つだけ入っている。このような化合物を索引なしでみつけ出すためには結局全部をみるべきであると云える。

〔3〕の分類の誤りはそれがある限り名簿から探し出すことだけについて考えれば致命的とも云える。但しこれも既存化学物質ハンドブックによって救われよう。それはともかくこの誤りを二、三の例で示す。

①4-Dodecyloxy-1-butanefulfonic acid sodium salt は3-1881となっているがこの化合物には炭素環がなく脂肪酸であるため分類2に入るべきであり分類3に入っているのは完全に誤りである。

②Ethylene oxide は2-218となって脂肪酸化合物に分類されている。しかもこのものは既存化学物質ハンドブックにおいても飽和多価アルコールの中のアルキレンオキシドの項に分類されており脂肪酸化合物として扱われているが分類5に入るのが本当であろう。なおその他のエポキシド化合物やグリシジルエーテルなど数百種の化合物に同様の問題をのこしている。

③Succinic anhydride は2-921となっているが、これも前述のEthylene oxide と同様にヘテロ環化合物であり5分類に入るべきである。さらにPhthalic anhydride (3-1344)、Trimellitic anhydride (3-1362) をはじめ多くの二塩基酸無水物は分類5に入るべきである。

しかし本名簿においては特に説明はないものの明らかにこれらEpoxide や diacid anhydride は環が開いた場合の分類に入れられていることを知っていれば問題は無い。一方環が開いた場合の分類をすべてに適用しているわけではない。たとえばγ-Butyrolactone は5-3337に登録されていてヘテロ環として認識されているし、アルキル(C₁～C₉)メチルケトンペルオキシド(5-667)は1、

2、4、5、Tetraoxane 環をもっているから分類5は正しいのであるが、この点は前記のエポキシサイトや酸無水物と続いたあつかい方がされていないようである。もっともこの5-3337のKetone peroxide は既存化学物質ハンドブックの第2版においては36頁に脂肪酸…価ケトンとして分類しなおされている。

〔4〕の化合物群の呼称の問題はその化合物を登録申請する側に立って考えると包括的であり、極めて便利であるが名簿から探す側に立ってみると不便である。たとえばAcetone であるがこれはアセトン、メチルケトン、ジメチルケトン、プロパノン、オキソプロパンのいずれを探してもみあたらない。なぜなら2-542アルキル(C=1～16)メチルケトンとして掲載されているからである。このような表現の化合物は全体の10%以上を含めており、目的物を探すのを困難にしている。

特にこのような表現で実際は複数の分類項目にわたるべきものが1つだけで終わっているときは問題である。たとえば2-2018「多価アルコール(グリセリン、ポリグリセリン、ソルビトール、ソルビタン、マンニトール、マンニタン、ショ糖、トリメチロールプロパン、ペンタエリトリール)脂肪酸エステル、リン酸エステル塩(Na、K、Ca)」においてまずソルビタンとマンニタンはヘテロ環化合物で分類5に入るべきであること、また多価アルコールのリン酸エステルは一般に環状エステルになる場合が多いことから分類5に入れるべきであり、本項は分類2と分類5の二つにまたがっている化合物群であるのに分類2にのみ記載されていると云う問題がある。

同様に4-57「ポリ(1～3)アルキル(C₁～C₃)ポリ(1～3)ヒドロキシポリ(1～5)フェニル」において最後のポリ(1～5)フェニルはn=1の場合ベンゼン核が1つになるから分類4でなく分類3にも入るはずであり、Cresol(3-499)、Ethylphenol(3-500)、Isopropylphenol(3-503)等は同時に4-57の番号をもつことになる。ところがOrcinol や5-Methylpyrogallol はこの4-57以外に登録番号はみあたらない。

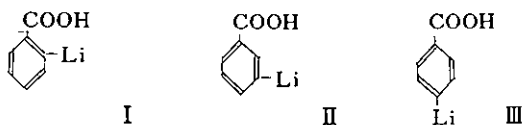
これら以外に一見包括的とはみえないもので実は包括的なのが多数ある。例えば2-4にはn-Butane と Isobutane の二つが含まれていることをのべたが「ブタン」の一語の中にこの二つが入っているのである。同様に3-41ジクロロベンゼンはo-, m-, p-の3種のDichlorobenzene を、3-415ニトロキシリジンは4-Nitro-2, 3-Xylidine をはじめ16種の異性体を含む。

このように包括的呼称は1項目で多くの化合物を収録

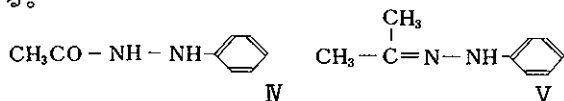
することができる。一方 TSCA 登録の化合物においてはこのようなものが極めてわずかしかないために番号に包括されている化合物を個々にあげて行くと TSCA の化合物より既存化学物質の方がはるかに多いことになる。

〔5〕の呼称が統一されていないことはいろいろな混乱を生じ、且つそれをもとにして誤りを生ずる原因となる。代表的な例として m-Chloroaniline とその塩酸塩である m-Chloroaniline hydrochloride について調べてみると、前者は 3-194 「クロロアニリン」としてみいだされるが後者は 5-2297 「アゾイック DC-2」としてみいだされる。しかしこの二つの項目の記載について全く誤りはないからそれぞれの命名規則を知っていれば探し出せるはずである。これが 3-2973 「フタル酸クロライド」と 3-2974 「イソフタル酸ジクロライド」になると少し首をかしげたくなる。実はこの両者の呼称は単独で記載する限り決して誤ってはいないものの両者を並記する限り前者に「ジ」を入れるか後者から「ジ」をとるかはいずれかにすべきであろう。もっともこの場合は番号が続いているので実質的には混乱をひきおこさないが。

しかし 3-1273 「リチウム安息香酸」になってくると確実に問題が提起される。リチウム安息香酸とはその命名法にしたがって構造式をかくと下記の o-(I)、m-(II)、p-(III) の 3 種を示すことができる。



ただしこれらの化合物は極めて不安定で、極めて短時間の寿命で存在することはあっても試薬として、或いは工業薬品として存在することはあり得ない。したがってこの場合 2-1273 は当然「安息香酸リチウム」すなわち「リチウムベンゾエート」を指しているものと推定される。



これが 3-467 「アセトンフェニルヒドラジン」になると少くともこのような化合物は存在しないが、おそらく Actophenylhydrazine (VI) または Acetophenylhydrazone (V) のいずれかであることは容易に推定される。

しかし IV と V のいずれかであることは決定できない。なお IV は 9-25 としても登録されている。

4-41 「水酸化トリフェニル」になると構造式も書けず何を示しているのか全くわからなくなる。ただしこのものはハンドブックにおいては水素化トリフェニルに訂正されているので結果的に単なるミスプリントである。

以上のように単なるミスプリントから呼称の不統一による混乱等の例を示した。本稿はそのような混乱や誤りを指摘するのが目的ではないが、実際には番号を基本にして化合物を探すときの参考としてのべた。

〔6〕の同じものが別名で重複している例も多数あるがその中の数例について示すことにする。まず 4-785 のギベレリン A₃ と 9-2556 のジベレリンはドイツ語式表音と英語式表音の差でしかない。また 2-1736 のエチレン尿素は 5-431 の 2-イミダゾリドンと同じである。エチレン尿素と云う呼称は脂肪酸化合物を想起させるが決してそうではなく分類 2 は誤りである。また 2-172 の「1-クロロ-2-(N,N-ジエチルアミノ)エタン」と 2-174 の「β-ジエチルアミノエチルクロライド」は全く同じものである。なおこのものは遊離塩基として純粋な状態で工業的に扱うことは不可能であり、実際はその塩酸塩が工業的にとりあつかわれている。

染料およびその中間体で 5-1180 から始まるシリーズ化合物には既に登録されている化合物と重複しているものも少くない。以下にその中の一部の例を番号だけあげて示す。すなわち 5-2296 は 3-803 に、5-2298 は 3-261 に、5-2302 は 3-401 に、5-2303 は 3-407 に、5-5112 は 4-1263 にそれぞれ包含される。

以上のべてきたように既存化学物質番号は 9 つに分類されている以外無作為配列に近い状態であり、一見何の説明も不要のようにみえるが、よくみるといろいろ問題点があることがわかる。そうしてそれらの問題点を充分把握すれば必要な化合物を探し出しやすくなることが理解されたと思う。

薬学ゆかりの外国人(9)

ゼルチュルネル Friedrich Wilhelm Adam Sertürner

薬学博士 根本 曾代子

モルヒネ発見の意義

世界最古の文明が発祥したメソポタミヤ、エジプトの出土品の資料の中に、阿片、桂皮、その他、アジア産の薬品が記録されて、東西交流の医薬事情が推知される。同時に有史以前から悠久の時間と空間を経て、自然環境の中で原始人がそれらの薬用性を発見した鋭敏な直観力や知性に驚かされる。

とりわけケシの未熟な果実から滲出する乳液を固めて阿片をつくる手法も非凡であろうが、阿片特有の強烈な麻酔性と鎮痛の卓効は、本体が不明のまま、神秘的な治療薬として重用されてきた。

18世紀後半から19世紀にかけて、科学の進歩にともなう、植物成分を研究する植物化学が発展した。スウェーデンの薬剤師で、同国王立アカデミー会員のC. W. シェーレ(1742~1786)は、近代化学の先駆者のひとりであるが、植物成分を化学的に分離できることを証明した植物化学の創始者として知られる。

シェーレの発見は、ヨーロッパ学界に少なからず刺激を与えた。期せずしてフランスとドイツの薬剤師が、最も興味ある阿片の本体のなぞを探る研究に挑戦した。ついに阿片の有効成分であるアルカロイド・モルヒネを単独分離することに成功したのは、表題のドイツの薬剤師ゼルチュルネルであった。

モルヒネの発見によって、薬学領域に画期的なアルカロイド研究の分野が開発されるとともに、近代薬学の進歩をうながした。昔から用いられてきた生薬や薬用植物から抽出した純粋な有効成分は、少量で扱い易く、成分が安定して薬効が確認できる上、医薬品の合成が可能になるなどの利点が、薬学・医学の発達にいちじるしく寄与した。

薬局の徒弟制度

フリードリヒ・ウィルヘルム・アダム・ゼルチュルネル(1783~1841)は、西ドイツのウエストファリア郊外のパデルボルンに生れた。イタリア生れの父は技術者であった。ウエストファリアは石炭・亜鉛・鉛・銅などを産出し、重工業・醸造業が盛んな地域であった。

18世紀後半のドイツはまだ統一国家に達するに至らず、北方最大のプロイセンを盟主とする大小の国々が分立してドイツ連邦を組織していた(1871年ドイツ帝国成立)。

ゼルチュルネルは義務教育を終えて16歳になると、薬剤師を志望して、生地パデルボルンの薬局徒弟となった。日本の薬局の概念からは奇異に感じられるが、18世紀から19世紀にかけて、ヨーロッパの著名な化学者や薬学者の履歴に、薬局徒弟とか薬局出身などと記載される例を

散見するが、ゼルチュルネルの場合もその範疇に属している。

これは西欧の薬局のあり方によるものであろうが、医薬分業が規制されていたドイツの薬局は、地域の人口比によって、数が制限されていた関係で、強力な既得権を持っていた。薬局は調剤、薬品管理等の本来の業務運営のほかに、製薬研究を行う化学実験室を併有していた。

19世紀に入るまでは、ドイツ各地の総合大学では化学の講義は始められていたが、化学実験室を設備した大学は皆無であった。有機化学を創めたJ. von リービッヒも薬局出身者であるが、さらにパリ大学教授で理学・化学の大家J. L. ゲー・リュサックの完備した実験室で研究した後、故国南ドイツのヘッセン国王の指名で、同国ギーセン大学助教授に任命されたのは1824年21歳の時であった。翌年教授に昇任して、ドイツの大学にさきがけて、ギーセン大学に初めて化学実験室を建設する使命の遂行に全力を傾注した。リービッヒの教室には聴講生が殺到して、席の争奪戦が演じられたという。リービッヒの高弟、A. W. ホフマン(前掲¹⁾)がベルリン大学で化学実験室の創設に着手したのは1865年である。同大学薬学教室はさらに遅れて新設された。

ところで、このような状況下では、応急手段として設備のよい薬局実験室を大学で借用する例が少なくなかった。学識経験豊かな薬局経営者すなわち薬剤師を大学教授に委嘱することも珍しくなかった。必然的に薬学教育制度が確立し、薬学校が普及するまでは、有力な薬局を薬剤師養成機関に指定した措置は、近代化へ移行する過程と言えよう。

しかし、薬局は商業に属する関係上、中世ヨーロッパの慣習に準じて、ギルド(同業組合)的組織を形づけているため、薬局での薬学教育は、一般的な徒弟制度の教育法に準じていた。薬局主である薬剤師が教師をもって自他共に任じ、薬剤師見習の徒弟の指導に当たることが義務づけられた。要するに薬局の徒弟制度は、薬学・化学志向の少年にとって、業務に従事しながら、化学実験を行う便宜が与えられ、薬剤師受験資格が修得できる一種の育英制度的要素を持っていた。薬学校教育が制定されてからも、薬局での研修は、薬剤師受験に必須の要項に課されていた。

青年薬剤師の視点

ゼルチュルネルはパデルボルンの薬局で、着実に業務に励むかわら、熱心に勉学に打ち込み、成年に達した1803年、待望の薬剤師試験に合格して薬剤師の資格を取得した。

薬局で行う製剤の方法は、昔ながらの生薬を浸出したり煎出して薬剤をつくり、患者に投与するのが最も普遍的な方法であった。または濃縮エキスをしたり、生薬を蒸留して精油をつくる方法なども薬局実験室での主な製剤工程であった。これらの比較的単純な操作によって得られる生成物は、純粋な有効成分には程遠い前近代的なものであった。

ゼルチュルネルは、シェーレの偉大な業績と人生観に傾倒して、理想像に描いていたと思われる。シェーレは終生“corner druggist”（町の薬剤師）をもって任じ、堅実に薬局経営の守備位置を固める一方、植物化学の創始および他の追従をゆるさぬ多くの優れた発見によって、薬学・工業方面に巨歩を遺した。顕著な業績を抜き出すと、酸素、塩素、タングステン、モリブデン、グリセリンその他の無機物、クエン酸、酒石酸などの有機酸の発見、または鉄とマンガンの分離によって分析学上の貢献も大きい。

ゼルチュルネルはシェーレの論文集を重要な参考文献として、研究方法を学び、実験設備や技術などを試みながら体得していったと思われる。

生薬の中でも特に薬効と毒性の両極を共有する、例えば、阿片、ホミカ子（ストリキニーネ）などの生薬の有効成分を取り出す研究は、興味をそそられるテーマに違いなかった。

時あたかも1803年、ゼルチュルネルは20歳。ドイツとフランスで時を同じくして同じテーマの研究を進めていたのは偶然の一致であろう。しかし、フランスの薬剤師ドローネが機先を制して、阿片の有効成分を抽出したと豪語し、ドローネ塩と称して発表したのがあった。これは後に麻酔性のないナルコチンとの混合物であることが判明したのである。

薬局経営者となって

ゼルチュルネルはフランスに先を越された対抗意識に気負い立って、薬局勤務の余暇を実験室にこもり、阿片に潜在する神秘的な本体をさぐる実験を克明に積み重ねた。研究に明け暮れた3年の歳月が流れ、ついに阿片からアルカリ性物質を抽出した。猫で実験して麻酔性を確認すると、これこそ阿片の有効成分であろうと自信を強めた。時に1806年で彼は23歳であった。

ゼルチュルネルは研究報告第1報を、ドイツで最初に発刊した薬学雑誌 *Journal der Pharmacie* (1794年創刊)の主幹、J. B. トロムスドルフに送った。すでにドローネが同じテーマの研究発表のあとだけに、23歳の無名のゼルチュルネルの立場は不利なことが予想されたが、トロムスドルフは激励する意図から同誌に紹介の労を取った。果たしてドローネは最初の発見者であることを主張し反論した。

その批判に応えるとともに、学界に自説の正当性の承認を得るためには、異論をはさむ余地のない、独創的な発見以外に方法はないと、心に深く誓ったのであった。一層阿片の研究に集中するためには、研究活動を支える資力を確保することが先決問題であった。

そこで薬局経営面の実力の蓄積をはかる周到な準備工作を進めた。傍系から一定数の薬局の仲間入りをするには、欠員補充の機会を逃さず、信用と多額の資金を要した。彼は26歳の時にアインベックの薬局の権利を譲り受けて、経営者となる念願を果たし、安定した社会的地位を得て、研究に没入できる有利な態勢をととのえた。

アルカロイド研究の発展

阿片の有効成分の特質は、強烈な麻酔性を有することが第一条件であった。彼は抽出物を得ると、そのつど服用して自ら人体実験を試み、麻酔性の強弱を計った。3人の青年の同意を得て人体実験を試みた時、あとから考えると致死量に近い過量であったといわれる。

4人が極限状態の麻酔から覚めて、意識が戻った瞬間、彼は研究の完成を直感するとともに、ギリシアの眠りの神モルヒウスの伝説が浮び、モルヒネと命名したと伝えられている。1803年20歳の時に阿片研究のとりこになって以来、すでに14年経ってゼルチュルネルは34歳になっていた。

モルヒネ発見の1817年、彼は研究論文を発表して、阿片の有効成分モルヒネが無色結晶状の化合物で、水にはわずかに溶解し、窒素を含む塩基性でアルカリに類することを明らかにした。

ドイツの薬剤師 K. F. W. マイスネルは1818年、“アルカリに類する”この種植物の有効成分をアルカロイド（植物塩基）と命名し、今日も通用されている。

フランスの J. L. ゲー・リュサックは、ゼルチュルネルの業績を高く評価して、学問には国境がない巨視的な見地から、率先して推薦の斡旋の労をとり、フランス学会から褒賞が贈られた。

ゼルチュルネルもドローネとの確執を氷解して、最良の贈物に改めて業績の喜びを噛みしめたことであろう。多年の緊張感から解放されて、再び研究の労苦への意欲を失ったのか、第2の研究発表を期待した人々を失望させたことであろう。平穏な薬局経営のかたわら、裏の実験室で研究を愉しむゆとりある境地に浸っていたのかも知れない。

ゼルチュルネルが一石を投じたモルヒネ発見が皮切りとなって、植物の有効成分研究が薬学者の意欲を奮い立たせた。早くも1817年、フランスの薬剤師でパリ大学生薬学教授 J. ベレチエらがアメーバ赤痢の特効薬・吐根のアルカロイド・エメチンを発見した。翌1818年ベレチエらはホミカ子からストリキニーネ、次いでマラリアの特効薬キナ皮のアルカロイド・キニーネを抽出し、政府から表彰された。

続いてドイツ・フランスの薬剤師が主となり、生薬や薬用植物から薬理効果のある有効成分の抽出に力を注ぎ、アルカロイド研究が展開された。ドイツの E. メルク薬局はいち早く自家実験室でアルカロイドの医薬品製造を開始した。1832年から順次製品化したモルヒネ、キニーネ、エメチン、ストリキニーネを市場に出した。始めて不慣れな自由貿易を開始した日本へは幕末から明治にかけて輸入された。

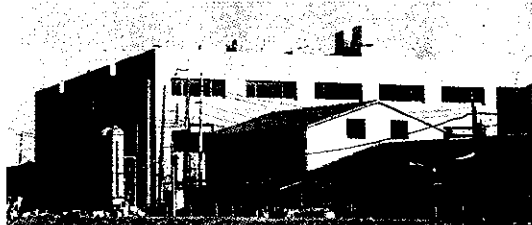
Cica ニュース コラム

新試薬製造工場完成——草加工場

弊社草加工場の長期整備計画に基づいて建設を進めてきました試薬製造工場(RC.3階建、建築面積1383m²。延面積4083m²)が昨年(昭和57年)12月18日に竣工しました。

この一階は、試薬金属塩作業室及び食品添加物作業室、局方室等になっております。二階は、一般試薬作業室、精密室等になっており、一階・二階の中央部には三層の架台を設け、今迄各職場に分散していた装置を集約致しました。三階は、分析室、試薬開発室等になっております。

この新設工場の完成により、無機試薬製造は集約化・効率化され、従来の多品種少量生産から、今後は装置に



よる量産化が可能となります。更に製品の品質向上及びコスト低減に結びつくことが期待されます。

また、西独試薬メーカーE.メルク社との協業により製造販売を開始し着実に成果を上げつつある、Cica-Merck製品の検討・開発をはじめ、顧客各位のニーズにお応えする用途別及び高純度試薬の開発等にもより一層効果的に対応できることになりました。

<新製品紹介>

Cica-MERCK Hibar prepac column

—高速液体クロマトグラフィー用充填カラム—

今まで西ドイツより輸入販売しておりましたE.メルク社製“ハイパーカラム”を、このたび弊社ではE.メルクとの技術提携により国産化し、Cica-MERCKのブランドで発売するに至りました。

このCica-MERCK ハイパーカラムはメルクで開発された専用大型充填機により多カラム一斉充填を行い、コンピュータコントロールによるカラム毎のQCを行い、全世界共通の品質をもったスタンダード化された製品をお届け致します。

充填剤はクロマトグラフィーの文献に最も多く現れるリクロソルブが採用され、吸着、順相・逆相分配、水系GPCと幅広い分離モードをカバーする、RP-18、RP-8、NH₂、Diol、Si 60の製品群があります。

ハイパーカラムはシンプルで堅牢な構造をもち、どのメーカーの液クロ装置にも簡単に接続でき、かつ高い分離能を引出します。

<編集後記>

あけましておめでとうございます。

1983年が皆様にとりまして良い年になりますよう、ご健勝とご多幸を心からお祈り申し上げます。

昨年来の世界的不況の中で、わが国は最良の状況にあるとはいわれながらも、国内では政治的、経済的諸問題が山積している有様であります。殆んどどの企業がこの嵐を切り抜けるべく必死の努力をしているのが現状で、新年といっても手ばなしで、お屠蘇気分浸ってばかりはいられない心境であろうと思います。

このような厳しいお正月を迎えて、ご愛読の皆様にはそれぞれの業務に尚一層ご精励の決心をかためておられることと

Guaranteed performance

Cat. No.	Product name (packing)	Minimum number of plates per metre	Price
50388	LiChrosorb Si 60, 5 μm	55000	¥40,000
50387	LiChrosorb Si 60, 10 μm	15000	¥39,000
50332	LiChrosorb RP-8, 5 μm	55000	¥45,000
50341	LiChrosorb RP-8, 7 μm	35000	¥44,000
50318	LiChrosorb RP-8, 10 μm	20000	¥43,000
50333	LiChrosorb RP-18, 5 μm	55000	¥45,000
50394	LiChrosorb RP-18, 7 μm	35000	¥44,000
50334	LiChrosorb RP-18, 10 μm	20000	¥43,000
50330	LiChrosorb DIOL, 10 μm	15000	¥45,000
50376	LiChrosorb NH ₂ , 5 μm	25000	¥45,000
50331	LiChrosorb NH ₂ , 10 μm	10000	¥43,000

お問い合わせ 試薬事業本部学術部

拝察しております。

本新年号は恒例によりまして、増ページ(24ページ)で諸先生のいづれも大変興味あるお話を掲載させて頂きました。

大変なご繁忙にも係らず、貴重な興味深い玉稿を賜りました諸先生に厚く厚くお礼申し上げます。昨年行いましたアンケートで、また読者の方からの有難いアドバイスやおほめの言葉をお手紙で戴いております。重ねてお礼申し上げます。今年も許される限り内容を豊富にし、読者の皆様のご期待にお応えしてゆくつもりですのでよろしくご指導の程お願い致します。

新年に当り、お祝とお礼を心から述べて戴きました。

(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58年1月1日 発行