

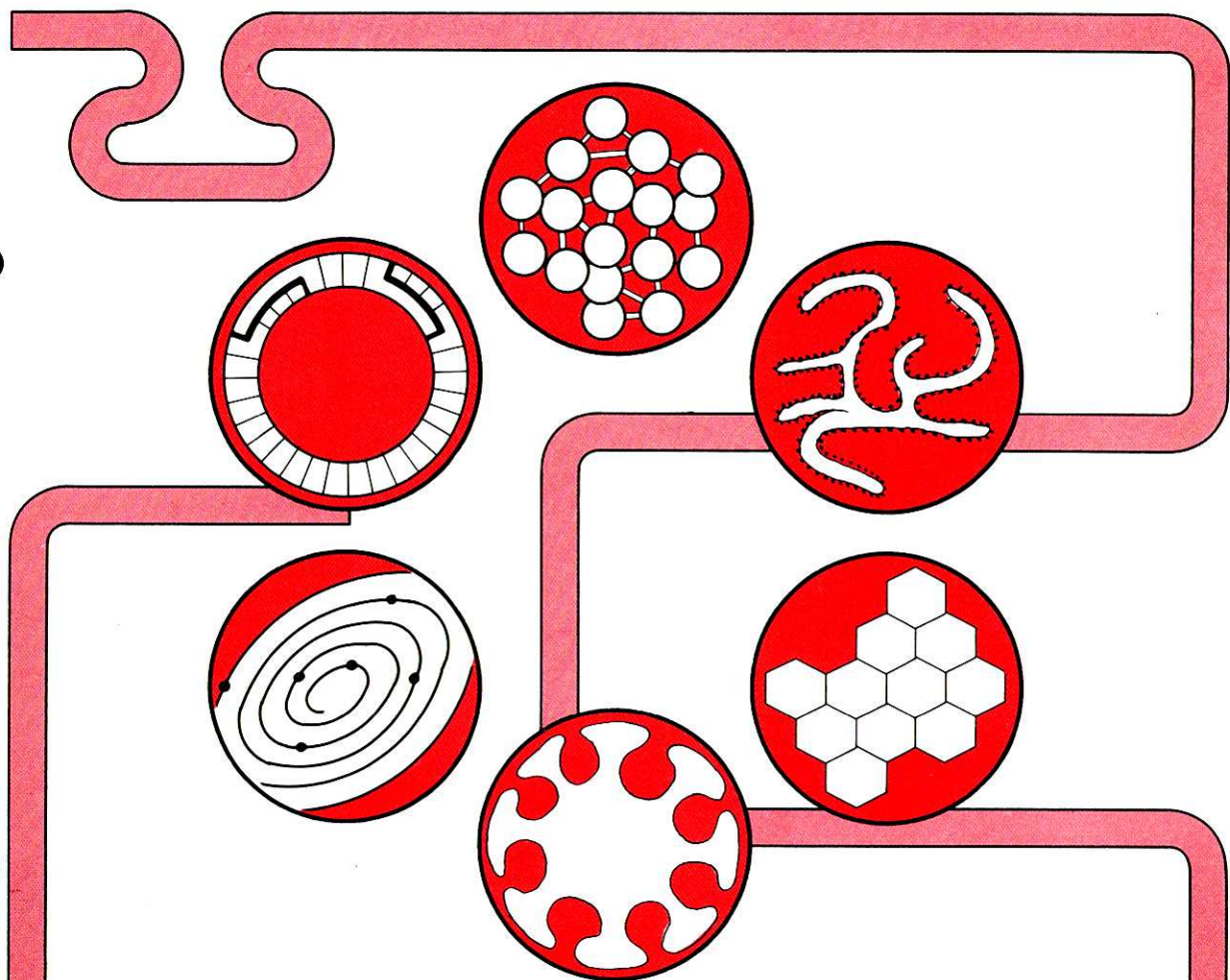
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1983年 No. 2 (通巻108号)



目 次

遺伝子工学と医学(Ⅱ).....	三重大学医学部教授 医学博士 中 島 邦 夫...1946
ジメチル(メチルチオ)スルホニウムフルオロボレート 早稲田大学理工学部 教授 理学博士 佐 藤 匡...1950	
尿中の薬毒物の分析(XⅧ).....	科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽口 徹 吉...1954
化合物の番号と記号(Ⅷ).....	株式会社三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭...1957
クレアチンキナーゼアイソザイム(その1).....	関東化学株式会社 臨床検査薬事業部 成 松 一 久...1960
——CK-MBと心筋梗塞——	
薬学ゆかりの外国人(10).....	日本薬史学会 薬学博士 根 本 曾代子...1962
リービッヒ Justus Freiherr von Liebig	

編集後記.....1964

遺伝子工学と医学(Ⅱ)

三重大学医学部教授 医学博士 中島邦夫

V. ヒトの遺伝子の大腸菌内への移入と大量生産

ではここで遺伝子工学のあらましを見てみよう。

(1) 特定の遺伝子情報の抽出、精製

ヒトのインターフェロンや成長ホルモンなどをコードする夫々の遺伝子をどのようにして取り出すことが出来るのであろうか。ヒトの遺伝子は全体で実に約28億塩基対の長さを持っている。インターフェロン及び成長ホルモンは夫々アミノ酸が165個及び191個からなるペプチド鎖であるので、これに相応する遺伝子 DNA の長さは $165 \times 3 = 495$ 個及び $191 \times 3 = 573$ 個の塩基からなるヌクレオチド鎖である。遺伝子の構造としては、シグナルペプチドに相応する部分や5'側及び3'側にコードしない領域もあるし、スプライシングで切り出されるイントロン部分なども含んでいる。従って、通常上記のコード領域の3倍、即ちともに約1,500塩基対前後の長さである。それにしても DNA 全体の長さに比べれば極く一部にすぎないので DNA として選別することは容易ではない。

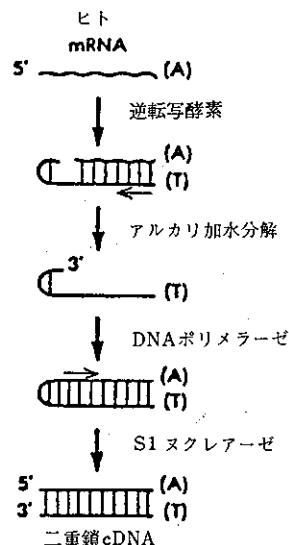
そこで通常行われる方法は、mRNA を選別抽出する方法である。インターフェロンはリンパ球で多く作られているし、成長ホルモンは脳下垂体前葉で全て作られている。つまりそれぞれの遺伝子の転写は、ある特定の細胞で行われている場合が多い。肝臓、筋肉、神経などヒトのどの臓器の細胞をとっても、染色体は共通であり、中に含まれている DNA (遺伝子) は同じものである。それにも拘らず細胞が分化してくるに従い、発現される遺伝子が夫々異ってくる。この点は細胞分化の分子機構或は遺伝子発現の調節機構として重要で、今後大きな研究課題となるであろう。

例えば成長ホルモン mRNA は、脳下垂体前葉細胞中の全 mRNA の実に10から30%もの割合で含まれている。このように特定の臓器細胞からならば、特定の mRNA をより容易に抽出することが出来る。

(2) 相補的 DNA 鎖の作製

さて特定のたんぱく質をコードするヒトの mRNA を抽出精製して、次の段階は相補的な塩基配列を持つ相補 DNA (Complementary DNA, cDNA) の人工的な作製である。これには、図4に示したように、トリ白血病毒 (AMV) から抽出した逆転写酵素 (Reverse transcriptase, RNA-依存性 DNA ポリメラーゼ) が使われる。mRNA には3'末端にアデニンヌクレオチドが重合したポリ(A)の尾が存在している。このポリ(A)部分に10~20個のチミジンが重合したオリゴd(T)を水素イオン結合させる。オリゴd(T)を出発物質(プライマー)とし、mRNA を鋳型として、mRNA に相補的な DNA 鎖(cDNA)を試験管内で合成させる。出来上った DNA 鎖は、鋳型の mRNA

図4 mRNAから相補DNA (cDNA) の作製



と水素イオン結合でハイブリッドを形成したままであるので、アルカリで処理をすると mRNA だけが分解する。

一本鎖になった cDNA に大腸菌から抽出した DNA 合成酵素である DNA ポリメラーゼを加えてやると、cDNA に相補的な DNA 鎖 (即ち mRNA と同じ塩基配列を持った DNA 鎖) が出来て cDNA と二重鎖を形成する。一端が折れ曲った構造であるので、折れ曲った部分を S1 ヌクレアーゼで切ると、二重鎖 cDNA が完成する。こうしてメッセンジャー RNA を逆転写することによって出来た人工的な遺伝子の長所は、切り出されるべき余分な塩基配列であるイントロンを持っていないことである。

(3) 制限酵素

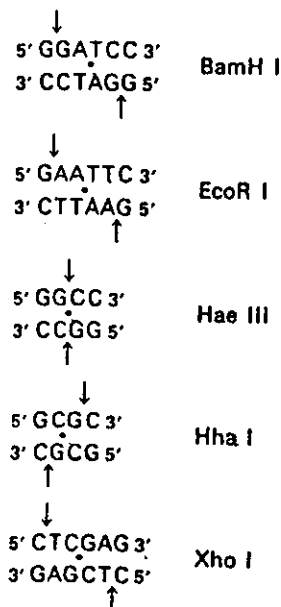
遺伝子を特定の場所で切ったり、他の DNA とつないだりする遺伝子操作に不可欠なものに制限酵素 Restriction enzyme がある。制限酵素は冒頭にも触れたように種々の細菌中に見出される酵素で、二重鎖 DNA を切断する。切断部位は塩基配列に極めて特異的であり、しかも各種の細菌がそれぞれ特有な制限酵素をいくつか持っている。

図5にその一部を紹介したが、切断部位は矢印の所である。二重鎖 DNA の塩基配列を見てみると、中に示した点を中心として全て対称的になっていることに気付く。Bam HI は *Bacillus amyloliquefaciens* H から抽出した制限酵素 No. 1 の略であり、Eco RI は *Escherichia coli* (大腸菌) から抽出した制限酵素 No. 1 といった工合である。

制限酵素という名は細菌に感染するいろいろなウイルス(Bacteriophage, 矢張り二重鎖DNAをその遺伝子として持っていることが多い)の菌体内での増殖を制限する酵素という意味に由来する。後にこれらは、侵入してくる外敵の遺伝子DNAを切断しているためと分った。また、自己の遺伝子DNAの切断部位にはメチル化をほどこすことによって、酵素の作用を受けないしくみになっている。

ヒトの遺伝情報を持った人工的な遺伝子(二重鎖 cDNA)と制限酵素の他に、もう一つ重要な実験道具は大腸菌である。

図5 制限酵素切断部位の塩基配列



(4)大腸菌とプラスミド

大腸菌は身近に存在する細菌であり、その遺伝学的解析も最も進んでいるのでよく使われる。ただし遺伝子工学に使われるものは殆んど病原性を持たず、試験管外へ出せばすぐ死んでしまうような弱い菌(K12株など)が使用されている。大腸菌は繁殖させ易いと同時に、染色体遺伝子DNAの他にプラスミドDNAを持つことが出来、自由に菌体内へ移入してやることが出来るので大変便利である。しかもプラスミドの中にはテトラサイクリンなどの抗生物質を不活性化する酵素たんぱく質を作るよう指令する遺伝子を含んでいるものがある。この遺伝子を組換えDNAと一緒に組込んでおくと、それを移入された大腸菌は抗生物質を含んだ培養液でも繁殖するので選別に極めて有利となる。

図6に一つの例があげてある。レプリケーター(複製遺伝子)とテトラサイクリン抵抗遺伝子を持ったプラスミド(pSC101)を大腸菌から抽出して制限酵素EcoRIで切断する。一方、ヒトの特定たんぱく質をコードする遺伝子を含んだ二重鎖cDNAを同じ制限酵素で切断して、プラスミドの断端と同じ断端を持たせる。制限酵素で切

断すると、必要な遺伝子部分も切れてしまう場合には、cDNAの両端に例えばポリ(G)の鎖を一本ずつ結合させ、プラスミドの両端にそれに相補的なポリ(C)を一本ずつ結合させるという方法もある。

いずれにしても互いに水素イオン結合をし易い断端を持ったプラスミドDNAと、cDNAを試験管内で一緒にして65℃から段階的に冷やしてやると、両者は水素イオン結合でのり付け(アニーリング)されて一つの環状DNAを形成する。リン酸の部分は離れたままであるので、DNA鎖をリン酸ジエステル結合でつなぐ酵素DNAリガーゼを作用させて完全な組換えDNA(プラスミドキメラ)を作製する。

この段階までは試験管内での実験操作である。次いで、出来たプラスミドキメラを今度は生きた大腸菌に取り込ませるのであるが、その際に大腸菌を塩化カルシウムで処理すると、菌膜が弛緩して組換えDNAを通し易くなる。この操作をトランスフォーメーションと呼ぶが、図に書かれたようにヒトの遺伝子をうまくとり込んだ大腸菌は100%の確率で出来る訳ではない。

そこでトランスフォーメーションの処理をした大腸菌を抗生物質のテトラサイクリンを含む培養液で増殖させる。それによってヒトの遺伝子とテトラサイクリン抵抗遺伝子をとともに持った、即ちトランスフォームした大腸菌だけを選択的にいくらでも殖やしてゆくことが可能となる。

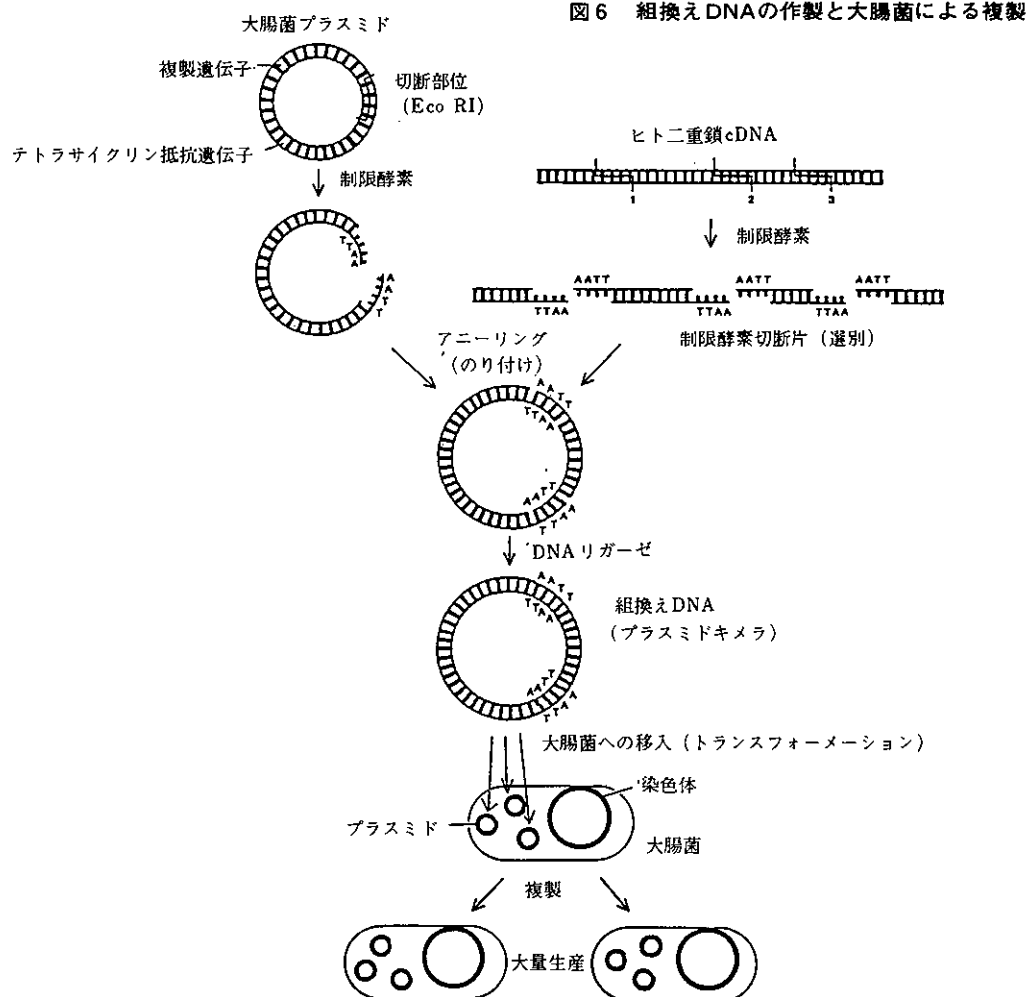
プラスミドの替りに、細菌へ感染するウイルスであるファージ類(入ファージなど)も全く同じように外来遺伝子の移入に利用することが出来る。このように遺伝子大腸菌(ホスト)へ運びこむ役を担っているプラスミドやファージはベクターと呼ばれる。

(5)大腸菌内におけるヒト遺伝子の発現とヒトたんぱく質の大量生産

特定の遺伝子DNAの複製と大量生産は、遺伝子工学を使った手法の云わば前半の部分である。後半の更に難しい部分は、大腸菌内でDNAを増やすだけでなく、その遺伝情報を発現させることである。即ち、目的とする遺伝子を転写させてmRNAを合成させ、次いでそれを翻訳させてたんぱく質を大量に作らせることである。これには更に三つの工夫が必要となってくる。

まず第一には、大腸菌内でヒトの遺伝子が転写され易いように遺伝子に細工をほどこす。つまり大腸菌のRNAポリメラーゼがRNA合成を始め易いように、遺伝子のすぐ前にTATAATという塩基配列を含むプロモーター領域を結合させておくことである。これには、大腸菌の他の遺伝子のプロモーター部分を切りつないで利用する方法がよい。この操作によって組込んだ遺伝子に相応するmRNAが菌体内で作られることになる。

第二の工夫は、転写されたmRNAが効率よくたんぱく質へ翻訳されるようにするものである。4項で触れたように蛋白質が合成されるのには、mRNAはリボソームへ結合することが必要である。その際にmRNAは、蛋白合成開始コドンAUGより5'側の先導領域で、リボソームに



含まれている16SリボソームRNAの3'末端側と、水素イオン結合による塩基対形成で結合する(図7)。ところがヒトなどの真核生物と大腸菌などの単核生物とでは、mRNAの5'先導領域とリボソームRNAの3'末端領域の塩基配列が少し異なっている(それぞれの遺伝子の特徴が異なっている)。そこで大腸菌内で転写されたヒトのmRNAの5'先導領域に、図7に示されたようなAGGAGGUという塩基配列を切り継ぎして組込んでおく必要がある。尚、16SリボソームRNAの3'末端のACCUCCUはShine-Dalgarnoの塩基配列と呼ばれている。この操作によって、転写されたmRNAは大腸菌内で効率よくたんぱく質にまで翻訳されることが出来る。

最後の工夫点は合成された蛋白質の構造についてである。ヒトの細胞でも大腸菌でも、新しく合成された蛋白質が細胞外へ分泌される運命の分泌たんぱく質(ホルモン、血清蛋白質、消化酵素など)であれば、膜を通過して外へ出なければならぬ。その際に、ペプチド鎖のN末端側のアミノ酸配列20個乃至30個が疎水性のもので、

脂質からなる膜へ入り込み道案内をすると考えられている(Blobelの仮説)。図8に示されたように、リボソームがmRNAに結合してたんぱく質を合成し始めると、それが分泌たんぱくであれば、ペプチド鎖の始めの部分が非常に疎水性であるので(この部分をシグナルペプチドと呼ぶ)直ちに膜の脂質内へ入り込む。合成されるペプチド鎖はそれに続いて膜を通過するが、シグナルペプチド部分は膜に結合している蛋白分解酵素であるシグナルペプチダーゼで切断される。シグナルペプチドを切り離されて始めて、ホルモンとして或は分泌蛋白として活性を表わす場合が多い。

ここで問題となるのは、ヒトの遺伝子由来のシグナルペプチドは大腸菌膜に対するシグナルとならない場合が多いことである。従って菌体内でどんどん合成されるヒトのたんぱく質は、菌体外へ分泌されずに蓄積して来て、シグナルペプチドを付けたままであることが多い。

図9に、実際に大腸菌で大量生産に成功したヒト白血球インターフェロンのシグナルペプチド部分を例として

図7 mRNAの大腸菌リボソームRNAへの結合

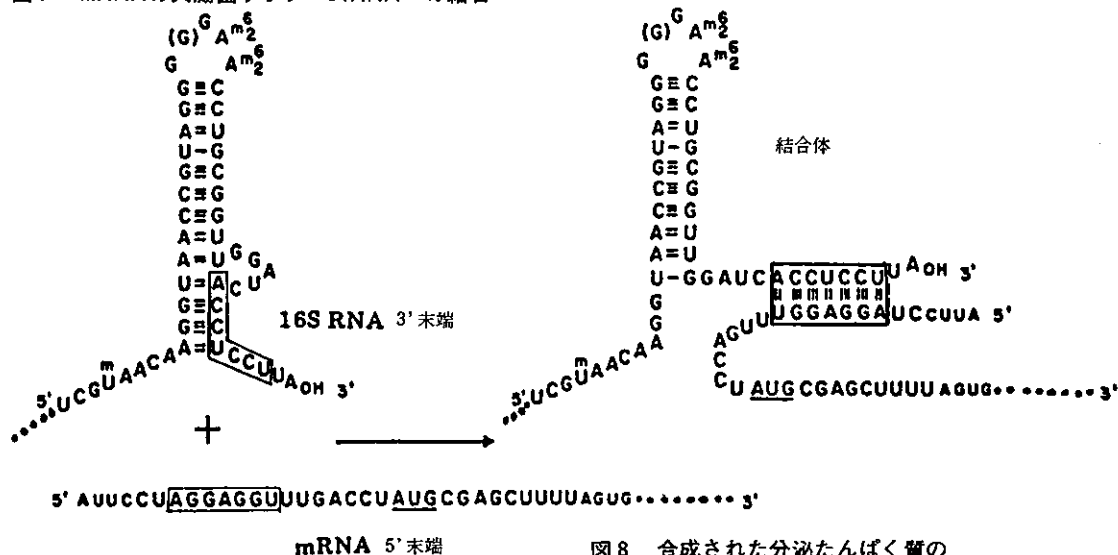
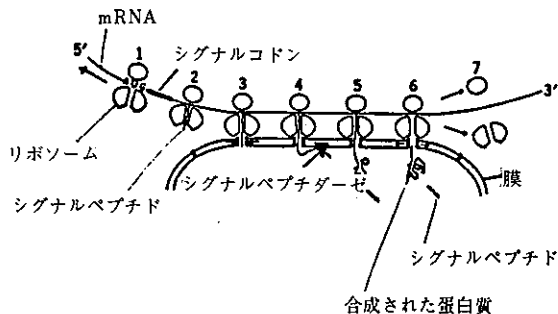


図8 合成された分泌たんぱく質のシグナルペプチドによる膜透過 (Blobelの仮説)



示す。S 1からS 23までのアミノ酸配列が白血球から分泌される場合には切り取られる。構成アミノ酸にロイシンやバリンなど疎水性のアミノ酸が矢張り多い。しかし大腸菌で合成させると、シグナルペプチドがうまく作動しないのか、菌体外へは分泌されず菌体内へ貯溜して来たのである。

シグナルペプチドを結合させたままのインターフェロンは矢張り抗ウイルス作用が低いので、組込むインターフェロン遺伝子に工夫をほどこす必要がある。即ちS 2からS 23までのシグナル部分の遺伝子を始めから切り取っておき、Cysコドンの直前に開始コドンAUG (メチオニン) のためのATGをつないでおくことである。このようにして合成させたインターフェロンは大腸菌内に貯溜してくるとしても、N末端の構造はMet-Cys-Asp-Leuとなり、極めて活性の高いものが得られるのである。

以上のように、遺伝子を切ったりつないだり自由自在に操作しながら、遺伝子を増やしたり、構造や転写活性を調べたり、いろいろなたんぱく質にまで翻訳させることを研究するのが遺伝子工学であるが、今やこの技術を医学に応用する段階に至って来たのである。

VI. 遺伝子工学の今後

遺伝子やたんぱく質を増やしてゆく宿主 (ホスト) には大腸菌ばかりでなく、枯草菌や酵母なども応用されつつある。また少くとも培養細胞の段階では、ヒトの遺伝子をヒトの細胞へ、或はサルや細胞へと自由に取り込ませることも可能になって来た。他の遺伝子を取り込ませた細胞を再び体内へもどすなどの技術が発達してくると、重篤な遺伝病の根治法への道もひらけてくる可能性もある。この分野の研究は21世紀にかけて益々発達してゆき、予想だにしない成果をあげることが考えられる。

おわりに

遺伝子工学の勃興と殆んど同時に、これも米国で遺伝子工学の行き過ぎ、有害性の論議がはげしくなされた。つまり、有害な遺伝子を創り出したり、猛毒な細菌を作ってしまう取り返しのつかなくなることがありはしないかという議論である。

そのため米国の国立衛生院 (NIH) では1976年に、実験内容をきびしく規制する実験指針を示し、世界各国もそれにならって夫々実験指針を定めた。

ところがいろいろ実験を行ってみると、そのような心配は殆んどないらしいことが分って来た。そのため米国を始めとして各国で規制を逆に段々と緩めている。上記のような有害な遺伝子や生物が出現する可能性は、何億年という地球上の生物の歴史の中における突然変異によって既に試し尽され、その結果が現在の生物界の姿であるという論議も出されている。

つまり現在の人知をもってしては、例えばバクテリアや人間よりも恐ろしい生物を創り出すことは不可能であろうという訳である。まずは目出度しと言わなければならない。

ジメチル(メチルチオ)スルホニウムフルオロボレート

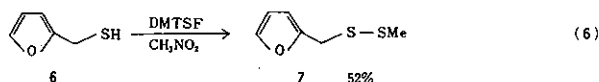
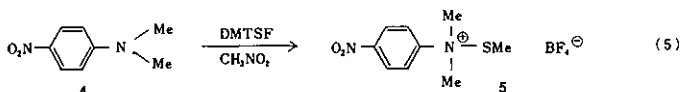
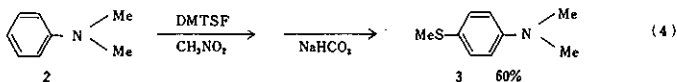
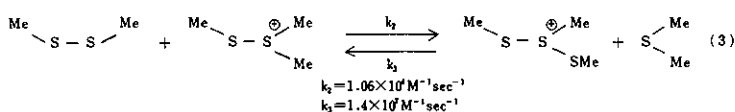
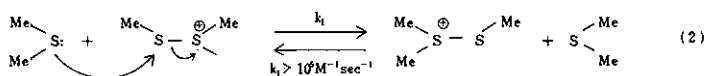
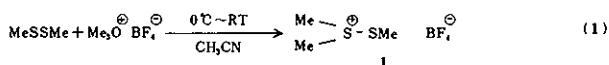
早稲田大学理工学部 教授 理学博士 佐 藤 匡
同 工学博士 村 山 榮 五 郎

1) はじめに ジメチル(メチルチオ)スルホニウムフルオロボレート(DMTSF, 1)は合成と精製が容易で、アセトニトリル、ニトロメタン等の有機溶媒に可溶な塩である。従来、スルフェニル化試薬として用いられてきたスルフェニルハライド(RSX)より取扱いが簡単なうえ、オレフィンと反応して安定な付加物12または13を生成し、チオケタールと反応するとチオニウムイオン38を与えることから、これらを中間体として用いた優れた合成反応が最近開発されてきた。今後もDMTSFを用いた多くの反応の展開が期待されるので、本稿ではその合成法とこれまでの反応の概要をまとめてみた。

2) 合成法 DMTSFの合成法としては、ジメチルジスルフィドとトリメチルオキシニウムフルオロボレート¹⁾をアセトニトリル中、0℃～室温で反応させるのが最も簡便で大量合成にも適している²⁾。DMTSFの生成とともに均一な反応溶液となるので反応の終点を知ることがで

きる。エーテルを加えてDMTSFを析出させ窒素下で分別、室温で減圧乾燥すればそのまま合成反応に用いることができるが、精製したいときはアセトニトリルと1, 2-ジクロロエタンから再結晶すれば無色板状結晶(mp. 86～88℃)が得られる。フルオロボレート1の他に2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホナート^{3a)}、パークロレート^{3b)}およびヘキサクロアンチモナート^{3c)}の合成も報告されている。

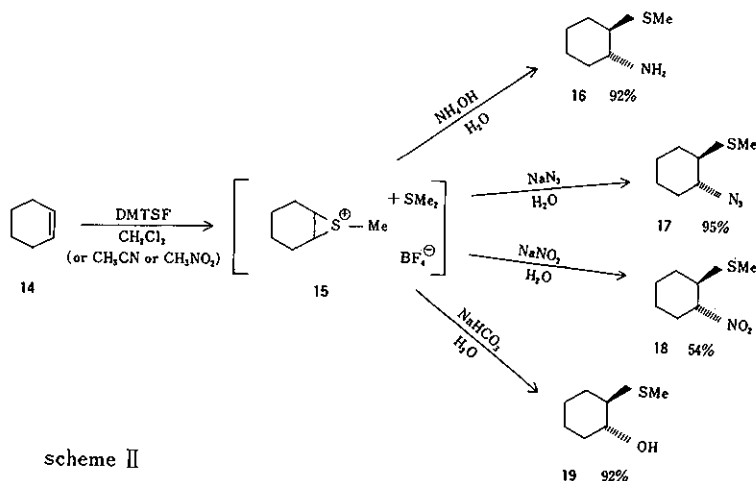
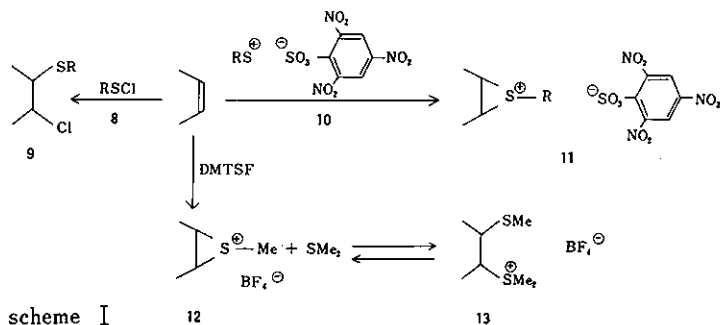
3) 弱い求核試薬との反応 DMTSFはスルフィド、ジスルフィド、アミン等の弱い求核試薬と反応してS-S結合で開裂する。例えば、CD₃CN中でDMTSFとジメチルスルフィドは(2)式に示す平衡状態にあることがNMRの研究から明らかにされている⁴⁾。ジメチルジスルフィドとの間にも同様な平衡が存在する⁵⁾((3)式)。これらの結果はジメチルスルフィドの方がジメチルジスルフィドよりも求核性が高い($k_1 > k_2$)ことを示唆していて興味深い。

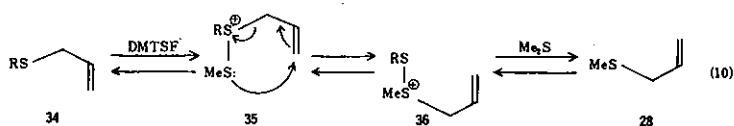
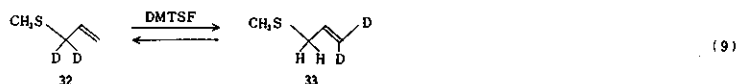
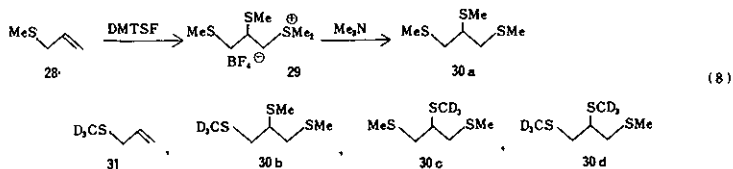
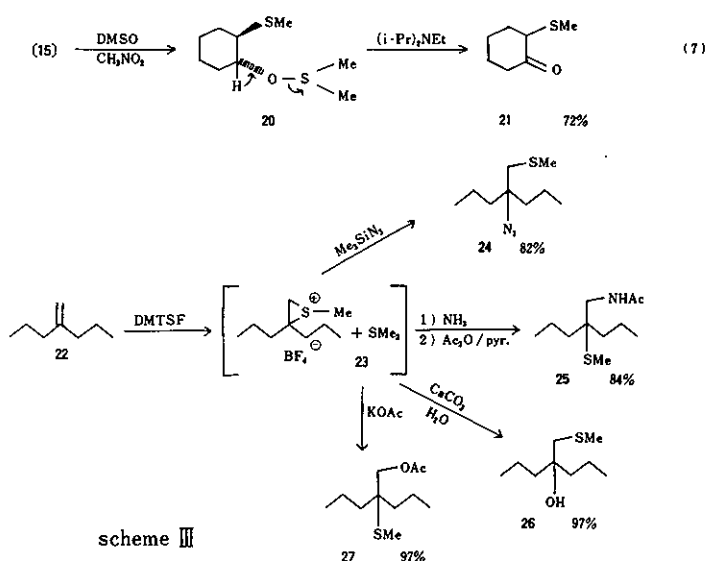


N,N-ジメチルアニリン(2)とは芳香族求電子置換反応を起こしてp-メチルチオ-N,N-ジメチルアニリン(3)を与え、p-ニトロ-N,N-ジメチルアニリン(4)とは四級アンモニウム塩5をつくる。また、メルカプタン類と反応させると非対称ジスルフィドを合成することができる。

4) オレフィンとの反応 スルフェニルクロリド8はオレフィンと反応して付加物9を与え、求核性の弱い陰イオンをもつスルフェニル-2,4,6-トリニトロベンゼンスルホナート10は、やはりオレフィンと反応して安定で単離可能なエピスルホニウム塩11を与える⁹⁾(scheme I)。DMTSFも10の場合と同様、エピスルホニウム塩12を生成し、これがジメチルスルフィドと反応してできるスルホニウム塩13と平衡にあるものと思われる。^{10) 12, 13}どちらも単離されていないが、これを中間体として用いた合成反応が見出されている。^{11) 12)}例えば、シクロヘキセン(14)とDMTSFを塩化メチレン(またはアセトニトリルまたはニトロメタン)中、0℃～室温で反応させ減圧下で溶媒を除去すると、エピスルホニウム塩15と思われるものが安定に取り出せる。この際、溶媒に少量のジメチル

ルフィドを加えておくと、DMTSFと生成物15の両方が安定化され((2)式およびscheme I)副反応を抑えることができる。つぎに、この中間体を水溶液中で水酸化アンモニウム、ナトリウムアジド、亜硝酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムの様な弱い求核試薬と反応させると、それぞれトランス付加物16～19が高収率で得られる(scheme II)。また、15はニトロメタン中でDMSOとも反応し、Moffat酸化¹³⁾の場合と全く同様な中間体20を経てジイソプロピルエチルアミンによりα-スルフェニルケトン21を与える。これらの反応はすべてone-potで行なうことができ、しかも、オレフィンに一度に2つの官能基を導入することができるという点で合成的価値が高い。さらに、scheme IIIに示すように、アザスルフェニル化およびオキシスルフェニル化どちらの場合も、求核試薬を適当に選ぶことによって付加の位置選択性を制御することができる。2-プロピル-1-ペンテン(22)から得られる中間体23は、求核性の弱いトリメチルシリルアジドおよびCaCO₃・H₂OとはMarkovnikovタイプの付加物24と26を与えるのに対して、比較的求核性の強いアンモニアおよび酢酸カリウムとはAnti-Markovnikovタイプの生成物25と27を与える。





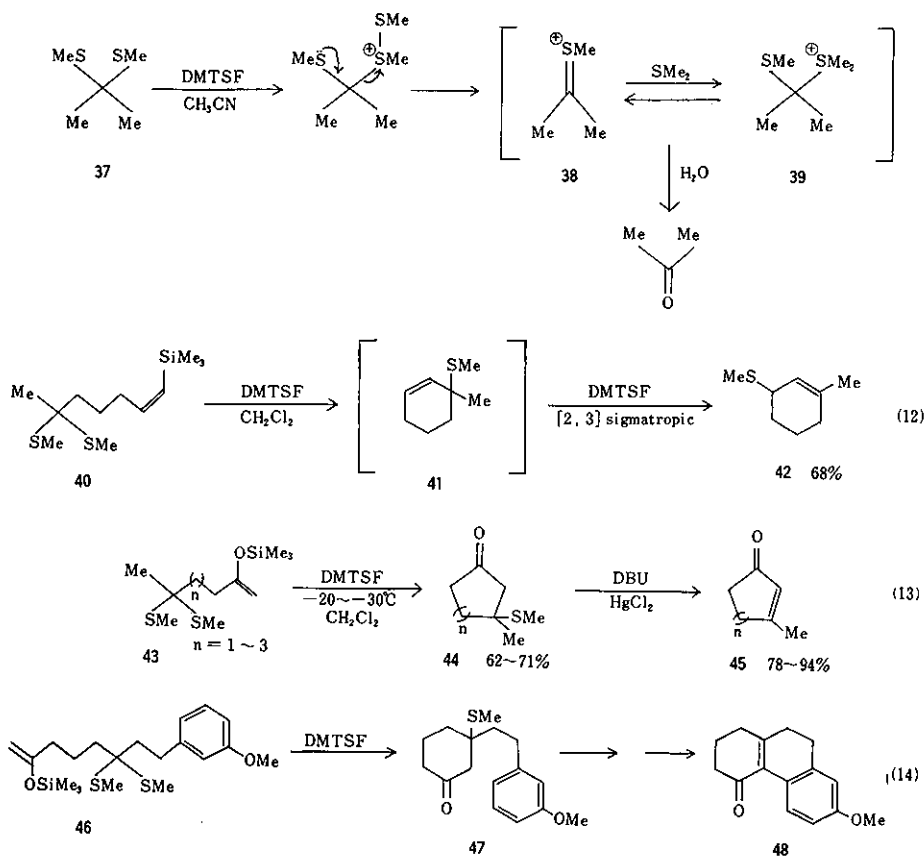
5) アリルスルフィドとの反応¹⁰⁾ DMTSFはスルフィドと置換反応し((2)式)、オレフィンとは付加物を形成する(scheme I)ので、アリルスルフィドとはどのように反応するか興味深いところである。アリルメチルスルフィド(28)の場合、オレフィンとの付加物29を経て、トリメチルアミンで脱メチル化すると1,2,3-トリス(メチルチオ)プロパン(30a)を与える。しかし、実際にはこの反応は非常に複雑で、メチルチオ基の水素を重水素化したアリルスルフィド31を用いて反応を行なうと、30a~dの4種のスルフィドが得られる。また、メチレン水素を重水素化したアリルスルフィド32はDMTSFの存在下で33と互変異性を行なっている。これらの事実から、[2,3]シグマトロピック転位を含む(10)式のような平衡の存在が明らかにされている。

6) チオケタールとの反応 アセトンのメチルチオケ

タール37はDMTSFと反応してチオニウムイオン38を与える。38はジメチルスルフィドとの付加物39と平衡にあるものと思われるが¹⁵⁾どちらも単離不可能である。しかし、これらを中間体として環化に利用した合成反応が開発されている。¹⁶⁾チオケタール40にDMTSFを室温で反応させると、生成したチオニウムイオンとビニルシランが分子内で反応、環化した後トリメチルシリル基が脱離してアリルスルフィド41を与え、次いで、(10)式のような[2,3]シグマトロピック転位を経て熱力学的安定形の環化物42が得られる。この反応でチオニウムイオン生成のためにLewis酸など多数の試薬が試みられたが、DMTSF以外では環化のまえに脱シリル化等が起ってしまい、反応が極めて複雑になる。分子内にシリルエノールエーテルを含むチオケタール43の場合は、 β -スルフェニルシクロアルキルケトン44を与える。この場合もDMTSFは、反応性の高いシリルエノールエーテルではなく、

チオケタールを選択的に攻撃している点が興味深い。硫黄原子への官能基選択性に特に優れていることがDMTSFの特徴の一つで、今後の合成試薬としての発展が期待される。44をDBUと塩化水銀(II)で処理すれば、容易に α, β -不飽和ケトン45を得ることができる。従って、

これらの反応((13)式)はRobinson Annulation¹⁷⁾に相当するが、この場合は7員環の環化も収率よく進行することが特筆すべき点である。シリルエノールエーテルとチオニウムイオンとの反応は、フェナンスレノン骨核の合成に応用されている¹⁸⁾((14)式)。



文 献

- 1) T. J. Curphey, *Org. Syntheses*, 51, 142 (1971).
- 2) H. Meerwein, K. F. Zenner, and R. Gipp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 688, 67 (1965). G. K. Helmkamp, H. N. Cassey, B. A. Olsen, and D. J. Pettit, *J. Org. Chem.* 30, 933 (1965).
- 3) a) G. K. Helmkamp, D. C. Owsley, W. M. Barnes, and H. N. Cassey, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1635 (1968). b) H. Minato, T. Miura, and M. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1975, 1055. c) G. Capozzi, O. Delucchi, V. Lucchini, and G. Modena, *Synthesis*, 1976, 677.
- 4) J. L. Kice and N. A. Favstritsky, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1750 (1969).
- 5) S. H. Smallcombe and M. C. Caserio, *ibid.* 93, 5826 (1971).
- 6) H. Minato, T. Miura, and M. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1975, 701.
- 7) P. Dubs and R. Stussi, *Helv. Chim. Acta* 59, 1307 (1976).
- 8) W. H. Mueller, *Angew. Chem.* 81, 475 (1969). *Int. Ed., Engl.* 8, 482 (1969).
- 9) D. J. Pettitt and G. K. Helmkamp, *J. Org. Chem.* 29, 2702 (1964).
- 10) M. C. Caserio and J. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 3231 (1982).
- 11) B. M. Trost and T. Shibata, *ibid.* 104, 3225 (1982).
- 12) B. M. Trost, T. Shibata, and S. J. Martin, *ibid.* 104, 3228 (1982).
- 13) A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165.
- 14) J. K. Kim, M. L. Kline, and M. C. Caserio, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 6243 (1978). J. K. Kim and M. C. Caserio, *J. Org. Chem.* 44, 1897 (1979). J. K. Kim and M. C. Caserio, *Tetrahedron Lett.* 22, 4159 (1981).
- 15) J. K. Kim, J. K. Pau, and M. C. Caserio, *J. Org. Chem.* 44, 1544 (1979).
- 16) B. M. Trost and E. Murayama, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 6529 (1981).
- 17) M. E. Jung, *Tetrahedron* 32, 1 (1976).
- 18) B. M. Trost and E. Murayama, *Tetrahedron Lett.* 23, 1047 (1982).

尿中薬毒物の分析(XVIII)

科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

(E) コカイン

a) 来歴、性状

コカイン (benzoylmethylecgonine) は南アメリカのアンデス山脈西斜面に原産するコカノキ科 (*Erythroxylon coca* Lamark および *Erythroxylon novogranatense* Hieronymus) の葉に含まれているアルカロイドの一種である。これらの植物は、現在、ペルー、ボリビア等の南アメリカで広く栽培されており、その他にもメキシコ、インドネシア等で栽培されている。1855年、Gaedecke はコカ葉から粗コカインを分離、さらに1860年にはNiemann が結晶状にコカインを単離し、このものは舌の知覚を鈍麻することを認めている。コカ葉に含まれるアルカロイドは乾燥葉の約1.5%で、その大部分はコカインである。

コカ葉は古代インカ帝国のころから宗教的儀式の際に使用されてきたと言われているが、16世紀ごろからは嗜好品の扱われ、南アメリカではコカ葉を噛む習慣が一般化されたようである。

コカインは局所麻酔作用、中枢興奮作用を有し、多幸感をもたらすことから、強い精神的依存性を形成する。近年、欧米諸国ではその乱用が急増し、大きな問題となっている。日本では麻薬取締法で麻薬に指定されているが、現在までのところ、その乱用が社会問題になったことはない。

コカインは苦味を有し、エタノール、エーテル、ベンゼン、クロロホルム、アセトン、石油エーテルに溶けやすく、水には溶け難い。mp98°。その塩酸塩は水に溶けやすく、エタノール、クロロホルムに溶ける。mp183°。

b) 薬理作用

局所作用: コカインを皮下注射するか、創面や粘膜に塗布すると、薬物は速やかに吸収されて知覚神経末梢を麻痺させて知覚を鈍麻する。しかし正常な皮膚から薬物は吸収されない。また、コカインは味覚を麻痺させ、苦味、甘味、鹹味、酸味が、この順序で鈍麻される。その他、嗅覚に対しては最初敏感に、次いで一過性の麻痺をもたらす。2〜3%のコカイン溶液を眼に滴下すると、瞳孔は散大し、眼球が突出して貧血をきたす。

中枢作用: 全身的投薬の場合には中枢興奮作用が現われ、ヒトにおいては興奮、軽快感、多弁、多動等とともに筋力が増し、時にはふるえ、けいれんがみられることがある。また、心理的に陶酔感、多幸感をもたらすことがコカインの特徴である。しかし、このような興奮状態は一時的なもので、そのあとに麻痺的な作用が現われて不活発な状態となり、これをぬけ出すために再びコカインの服用を熱望するようになる。

c) 中毒作用

急性中毒: 麻酔に用いる用量は個人差が大きいこともあって急性中毒の例も比較的多い。急性中毒の最初には多弁、多動、多幸感、感覚の鋭敏化、頭痛、頻脈、嘔気、散瞳等がみられ、次いで不安感、錯覚、妄想特に被害妄想、追跡妄想、幻覚特に幻聴、幻触等が現われ、さらにけいれん、昏睡状態となり、呼吸麻痺で死に至る。致死量は、個人差が大きく、約1.2gとされているが、0.1g〜0.3gで死亡した例もある。また、過敏な人は急性中毒症状を現わすことなく、顔面蒼白、冷汗、呼吸困難等の急激なショック症状を起こして死亡することがある。

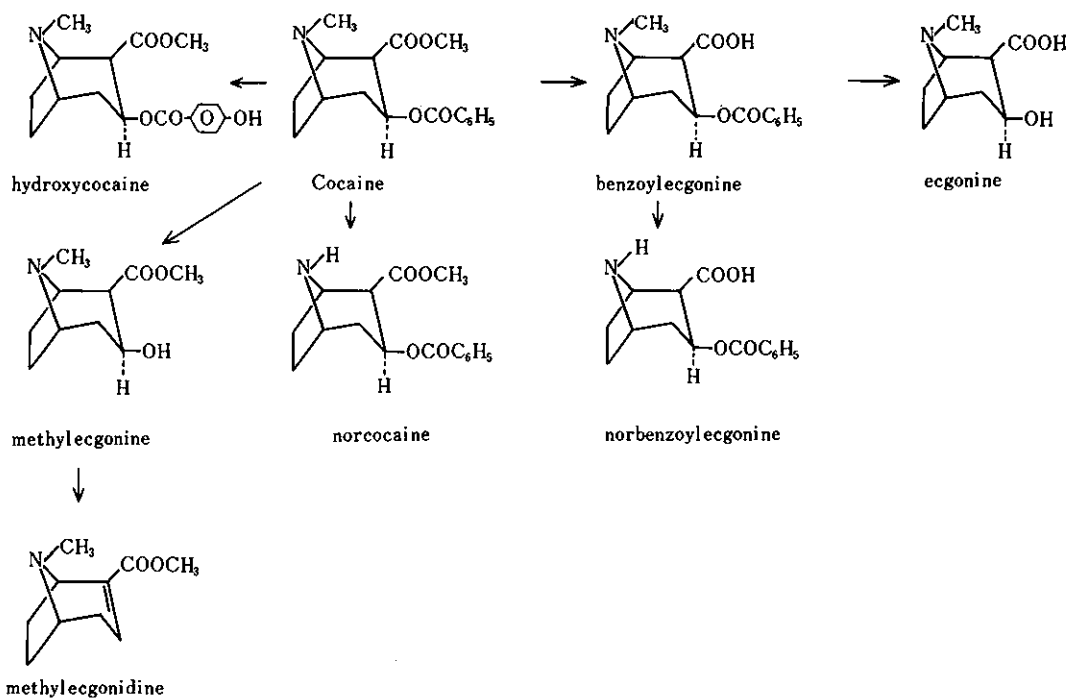
慢性中毒: WHOの依存性薬物に関する専門委員会では、コカインに対する耐性はないとされている。しかし、ある程度の服用量増加がみられる例もあり、また逆に敏感となる逆耐性のような現象がみられたという例もある。また、精神的依存性は非常に強く形成されるが、身体的依存性は形成されない。症状としては不眠、胃腸障害、性欲亢進、妄想、幻覚等がみられ、多幸感をもたらし、超人的な感覚をもつ心理状態になり、アンフェタミン類の慢性中毒に似た状態を呈する³⁰³⁾。

d) 代謝

コカインは生体内で肝臓および血漿のエステラーゼによって速やかに代謝され、benzoylecgonine、methylecgonine、ecgonine等となって尿中に排泄される³⁰³⁻³⁰⁷⁾。その他に代謝物としてN-脱メチル化されたnorcocaine^{303,304,308)}、芳香環が水酸化されたhydroxycocaineとその抱合体および脱ベンゾイル化されて脱水素化されたmethylecgonidine^{302,309)}等が確認されている。未変化コカインの尿中排泄量は、尿のpHによって異なるが、ヒトの場合、24時間尿中に投与量の1〜12%で^{303,306,310)}最も多く排泄されるのはbenzoylecgonineである³⁰³⁾。これらの代謝物のうちnorcocaineはコカインと同様の薬理作用を有していることが明らかにされている^{311,312)}。臨床的に局所麻酔薬としてコカインを用いた場合、血漿中のコカイン最高濃度は120〜470ng/mlに達する。また、乱用者(鼻孔に用いる)のそれは100ng/mlであった³¹³⁾。

e) 尿中コカインおよびその代謝物の抽出

尿中に最も多量に排泄される代謝物のbenzoylecgonineは、アミノカルボン酸構造を有する両性化合物で、非常に極性が高い。また、コカインはpH10以上では加水分解を受けて減少することが明らかにされている³¹⁴⁾。さらに、尿中に含まれているコカインは保存する温度によって分解される。例えば、健康なヒトの尿にコカインを添加し、4°に保存した場合には20時間で14%が分解されるが、37°

コカインの代謝経路³⁰⁹⁾

に保存した場合には、1時間で20%、8時間で40%、20時間では80%分解することが確かめられている。³¹⁵⁾従ってこれらの諸点を考慮して抽出を行わなければならない。

最近、Chinnらは生物体試料中のコカインと benzoyllecgonine をガスクロマトグラフィー化学イオン化質量分析 (GC-CIMS) によって分析するために、抽出、エステル化、精製、再抽出の4段階からなる抽出法を報告している。³¹⁶⁾すなわち、試料に50% K_2HPO_4 溶液を加えてアルカリ性とし、食塩を飽和させてクロロホルム-イソプロパノール (9:1, v/v) で20分間振とう抽出、遠心分離、有機溶媒層を分取、減圧下溶媒を留去〔抽出〕、残渣に dimethylformamide di-n-propyl acetal を加える〔エステル化〕。0.5N H_2SO_4 を加え、トルエン-ヘプタン-イソアミルアルコール (76:20:4, by vol.) と振とう、遠心分離、水層を分取、NaOH と K_2HPO_4 でアルカリ性とし、前述の3種混合溶媒で抽出、遠心分離、有機溶媒層を分取、減圧下で溶媒を留去〔再抽出〕、残渣にクロロホルムを加えて溶かし GC-CIMS の試料とした。定量分析にはコカイン d_3 を内部標準物質として用いた。³¹⁶⁾また、コカインと norcocaine とを同時に分析する際には、試料に K_2HPO_4 溶液を加えてアルカリ性とし、3種混合溶媒を加えて振とう抽出、遠心分離、有機溶媒層を分取、この一部を GC-CIMS に用いた。³¹⁶⁾また、尿、血漿等の生物体試料中のコカインだけを分析するために、試料に飽和硼酸ナトリウム溶液を加えて pH 8~9 とし、シクロヘキサンを加えて振とう抽出する方法を行い、好結果を得ている。

尿中10~1000ng/ml のコカインの本法による回収率は95~102%であった。³¹⁵⁾その他、尿の pH を8~9とし、クロロホルム-エタノール (8:2, v/v)、³¹⁷⁾クロロホルム-イソプロパノール (3:2, v/v)、³¹⁸⁾等、極性の高い溶媒を用いて未変化体、代謝物を抽出する方法が報告されている。

f) 分析法

f-1) イムノアッセイ

benzoyllecgonine-ヒツジγ-グロブリン結合体を抗原とし、ヒツジまたは家兎に免疫して抗 benzoyllecgonine 抗血清を得ている。このものは ecgonine には benzoyllecgonine の1/2、コカインには1/5、benzoylnorecgonine には1/10、norcocaine と methyllecgonine には1/50以下の親和性を有している。この抗血清を用い、¹²⁵I-benzoyllecgonine を標識化合物としてラジオイムノアッセイを行い、尿中25~100ng/ml の benzoyllecgonine の定量が可能であった。また、本法は血漿等の体液中の benzoyllecgonine の分析にも抽出等の前処置なしに應用できることが明らかにされている。^{319,320)}

Enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT, Syva Corp., Palo Alto, Calif.) でもコカイン乱用者の尿のスクリーニングテスト用キットが商品化されており、尿中1μg/ml の benzoyllecgonine を検出することができる。³²¹⁾

f-2) 薄層クロマトグラフィ (TLC)

一般にはシリカゲルの薄層を用い、展開溶媒として (I) メタノール-28%アンモニア水 (100:1.5)、(II)

ベンゼン-ジオキサン-エタノール-28%アンモニア水 (50:40:5:5)、(Ⅲ) エタノール-酢酸-水 (6:3:1)、(Ⅳ) エタノール-ベンゼン-水 (40:20:10)、(Ⅴ) 酢酸エチル-シクロヘキサノール-メタノール-28%アンモニア水 (70:15:10:5)、(Ⅵ) クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (100:20:1) 等を用いる。検出には (Ⅰ) ドラージェンドルフ試薬、(Ⅱ) 塩化白金酸・ヨウ化カリウム試薬、(Ⅲ) 濃硫酸、(Ⅳ) 1%ヨード・メタノール溶液等が用いられる。^{303,317,322,323)}尿のクロロホルム-エタノール抽出物についてTLCを行った場合、0.5 μ g/ml以上のコカインおよびbenzoylecgonineを検出することができた³¹⁷⁾また、他の局所麻酔剤³²⁴⁻³²⁷⁾カフェイン、バルビツール酸系催眠剤、ヘロイン、フェンシクリジン、アンフェタミン等の混在するものでも、TLCによってそれぞれを分離同定^{325,328,329)}することができる。

f-3) ガスクロマトグラフィ (GC)

前述したように、コカイン服用者の尿中には未変化体の排泄量が少なく、通常のFID付きのGCでは検出限界以下であることもある^{305,330)}従って検出器には感度の高いnitrogen sensitive detector等を用いることが推奨されている^{303,313)}また、主代謝物であるbenzoylecgonineは、誘導体としてGCを行わなければならない^{306,313,314)}例えば、尿からの抽出物をプロピル化し、benzoylecgonineをプロピルエステルとし、3%SE-30/Supelcoportをカラム充てん剤としたFID-GCを行い、コカインとともに定量している。検出限界は0.2 μ g/mlであった³¹¹⁾また、抽出物にpentafluorobenzoyl bromideを加えて誘導体を作製し、3%OV-225または3%OV-22をコーティングした担体をカラム充てん剤としてECDまたはnitrogen sensitive detector付きのGCを行い、尿中5~10ng/ml以上のコカイン、benzoylecgonineを検出している³³²⁾特殊なコカインの定量法として、抽出物中のコカインをLiAlH₄で1,2-dihydroxymethyl tropineに還元、heptafluorobutyric anhydrideでアシル化してECD-GCを行う方法が報告されている。本法によれば尿中20ng/ml以上のコカインを定量することができる^{315,332)}コカイン4~8mgを投与したヒト(5人)の投与後9時間尿から投与量の0.2~1.4%の未変化体が排泄されたことを認めている³¹⁵⁾また、3%OV-17または0.5%SE-30をコーティングした担体を用いてGCを行い、他の局所麻酔剤等と分離同定している。^{322,324)}

f-4) ガスクロマトグラフィ-質量分析 (GC-MS)

GC-MSまたはGC-CIMSによってコカインおよび代謝物を確認し、マスフラグメントグラフィ(MF)で定量する方法が検討されている。

GCのカラムに1.5%OV-1または3%OV-17/Gas Chrom Qを用い、benzoylecgonineはethylbenzoylecgonineとしてGC-MSを行い、コカインとbenzoylecgonineを同定している。尿中それぞれの化合物の定量には重水素化したコカイン-d₃およびbenzoylecgonine-d₃を用いてMFを行い、2ng/mlおよび5ng/ml以上で定量している³¹⁴⁾また、この方法によって他の局所麻酔剤

との分離同定を行った例が報告されている³³⁵⁾

前述したように、試料の尿について4段階の抽出、エステル化、精製、再抽出を行い、コカイン、benzoylecgonineおよびnorcocaineを確認、定量した例が報告されている³¹⁶⁾尿をtetrahexylammonium hydrogen sulfateを含むNaOHでアルカリ性とし、iodoethaneを含むメチレンクロリドで抽出し、一段階の操作でbenzoylecgonineをエチルエステルとし、抽出物についてMFを行い、主代謝物を定量している³³⁶⁾また、微量の代謝物として尿中に排泄されるhydroxycocaine、methylecgonineおよびnorcocaineの確認、定量にGC-MSおよびGC-CIMSが用いられた。^{309,337)}

f-5) 高速液体クロマトグラフィ (HPLC)

尿からのクロロホルム-エタノール抽出物を、逆相カラム充てん剤(octadecyl silica)を用いたHPLC装置に注入、17%アセトニトリルを含むリン酸緩衝液(pH2.7)で溶出、UVで検出してコカインおよびbenzoylecgonineを分離している。また、ethylbenzoylecgonineを内部標準物質とし、尿中0.1 μ g/ml以上のコカインおよびbenzoylecgonineを定量している。実際にコカインを鼻孔投与したヒトの尿に本法を応用し、EMITの結果と比較し、よく一致した値を得ている³³⁸⁾

生物体試料中のコカイン、benzoylecgonine および norcocaineをクロロホルム-イソプロパノール(3:2, v/v)で抽出、抽出物について逆相カラム充てん剤を用いたHPLCを行って好結果を得ている。定量にはリドカインを内部標準物質として使用している³¹⁸⁾

文 献

- 303) S. G. Mule: "Cocaine: Chemical, Biological, Clinical & Treatment Aspects", CRC Press, Cleveland, Ohio (1977).
- 304) M. A. Evans, R. D. Harbison: Toxicol. Appl. Pharmacol., 45, 739 (1978).
- 305) F. Fish, W. C. C. Wilson: J. Pharm. Pharmacol., 21, 135S (1969).
- 306) J. E. Wallace, H. E. Hamilton, D. E. King, D. J. Bason, H. A. Schwertner, S. Harris: Anal. Chem., 48, 34 (1976).
- 307) N. N. Valanju, M. M. Baden, S. N. Valanju, D. Mulligen, S. K. Verma: J. Chromatogr., 81, 170 (1973).
- 308) P. K. Nayak, A. L. Misra, S. J. Mulé: J. Pharmacol. Exp. Ther., 196, 556 (1976).
- 309) W. T. Lowry, J. N. Lomonte, D. Hatchett, J. C. Gariott: J. Anal. Toxicol., 3, 91 (1979).
- 310) E. G. C. Clark: "Isolation & Identification of Drugs" The Pharmaceutical Press, London (1978).
- 311) R. L. Hawks, I. J. Kopin, R. W. Coburn, N. B. Thoa: Life Sci., 15, 2189 (1974).
- 312) A. L. Misra, R. K. Nayak, R. Block, S. J. Mulé: J. Pharm. Pharmacol., 27, 784 (1975).
- 313) P. Jatlaw, D. N. Bailey: Clin. Chem., 21, 1918 (1975).
- 314) M. L. Bastos, D. B. Hoffmann: J. Chromatogr. Sci., 12, 269 (1974).

- 315) J. I. Javid, H. Dekirmenjian, J. M. Davis, C. R. Schuster : *J. Chromatogr.*, **152**, 105 (1978).
- 316) D. M. Chinn, D. J. Crouch, M. A. Peat, B. S. Finkle, T. A. Jennison: *J. Anal. Toxicol.*, **4**, 37 (1980).
- 317) J. E. Wallace, H. E. Hamilton, H. Schwertner, D. E. King: *J. Chromatogr.*, **114**, 433 (1975).
- 318) M. A. Evans, T. Morarity: *J. Anal. Toxicol.*, **4**, 19 (1980).
- 319) B. Kaul, S. J. Millian, B. Davidow: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **199**, 171 (1976).
- 320) S. J. Mulé, D. Jukofsky, M. J. Kogan, A. de Pace, K. Verebey: *Clin. Chem.*, **23**, 795 (1977).
- 321) E. T. Maggio: "Guidelines for Analytical Toxicology Programs, Vol. II" ed. by J. J. Thoma, P. B. Bondo, I. Sunshine, CRC Press, Cleveland, Ohio (1977).
- 322) 日本薬学会編: "薬毒物化学試験法注解" 南山堂, 東京 (1982).
- 323) M. L. Bastos, D. Jukofsky, S. J. Mulé: *J. Chromatogr.*, **89**, 335 (1974).
- 324) P. B. Baker, T. A. Gough: *J. Forensic Sci.*, **24**, 847 (1979).
- 325) R. C. Gupta, H. S. Montgomery, G. D. Lunberg: *Clin. Toxicol.*, **7**, 241 (1974).
- 326) C. L. Winek, T. Eastly: *Clin. Toxicol.*, **8**, 205 (1975).
- 327) G. V. Alliston, A. F. F. Bartlett, M. J. de Faubert
- Maunder, G. F. Phillips: *Analyst*, **97**, 263 (1972).
- 328) D. W. Johnson, A. Gunn, J. Gunn: *J. Forensic Sci.*, **17**, 629 (1972).
- 329) N. C. Jain, W. J. Leung, R. D. Budd, T. C. Sneath: *J. Chromatogr.*, **115**, 519 (1975).
- 330) H. E. Sine, N. P. Kubasik, J. Waytash: *Clin. Chem.*, **19**, 340 (1973).
- 331) D. L. Von Minden, N. A. D'Amato: *Anal. Chem.*, **49**, 1974 (1977).
- 332) M. J. Kogan, K. C. Verebey, A. C. De Pace, R. B. Reswick, S. J. Mulé: *Anal. Chem.*, **49**, 1965 (1977).
- 333) J. I. Javid, H. Dekirmenjian, E. G. Brunngraber, J. M. Davis: *J. Chromatogr.*, **110**, 141 (1975).
- 334) S. P. Jindal, P. J. Vestergaard: *J. Pharm. Sci.*, **67**, 811 (1978).
- 335) S. P. Jindal, T. Leute, P. J. Vestergaard: *J. Chromatogr.*, **179**, 357 (1979).
- 336) J. E. Graas, E. J. Watson: *J. Anal. Toxicol.*, **2**, 80 (1978).
- 337) F. K. Rafla, R. L. Epstein: *J. Anal. Toxicol.*, **3**, 59 (1979).
- 338) P. I. Jatlow, C. Van Dyke, P. Barash, R. Byck: *J. Chromatogr.*, **152**, 115 (1978).

化合物の番号と記号 (Ⅷ)

株式会社 三菱化成安全科学研究所 理学博士 松 隈 昭

9. 公表化学物質番号

我国においても、また外国においても可成り以前から或る種の化学物質を取りあつかっている労働者に職業病としての癌やその他の障害の発生がみとめられ、社会問題化してきた。

このようなことを防止するため有害化学物質が作業環境に導入される前にその有害性を把握して適切な防護措置を講ずる必要が生じてきた。このことについて従来の労働安全衛生法ではその第58条に「事業者は労働者の健康障害を生ずるおそれのある場合は必要措置を講ずるよう努めなければならない」と云っているぐらいであった。化学物質の安全性をチェックするために最初に公布された法律は前項にのべた化審法であるが、この法律は化学物質の環境経路による慢性毒性障害の発生を防止することを主眼として公布されたものであって工場内における化学物質の取扱いについての規制はしていない。

しかしこれでは不充分なので昭和52年7月1日「労働安全衛生法及びじん肺法の一部を改正する法律」(法律第76号)が公布された。そうしてその中で化学物質の有害性を調査することが規定され、昭和54年6月30日から施行された。その結果昭和52年12月1日までに製造または

輸入された化学物質で使用者から申請のあったものについては労働省告示第9号(昭和54年2月5日)(これを労告9[昭54. 2. 5]と略記。以下同じ)(全159頁)にまず15824の化学物質が、またこの労告9の改正および追加として同じく昭和52年12月1日までに製造または輸入された化学物質のリストとして労告49(昭54. 5. 31)(全50頁)に前記労告9についての削除111、名簿訂正240、追加4189物質が、また同時に、昭和52年12月2日から昭和54年2月28日までの追加申請分として労告50(昭和54. 5. 31)(全19頁)に1554物質が、さらに昭和54年3月1日から同年6月29日までの追加申請分として労告98(昭54. 8. 31)(全22頁)に1603物質が公表化学物質として登録された。これらを総計すると23059物質になるが同一化合物が異なった名称で二重、三重、場合によっては四重に重複して登録されているものもあるのでこれら重複分2761項を差引き且つ一番号一物質と仮定した上で計算すると実数は20298である。この公表化学物質23059に前記化審法における既存化学物質20311物質(昭和57年3月31日までの実登録数とする)を加えた43370物質およびこれ以外に別に規定した物質(例えば元素等)は工場内において使用が既に行なわれていたものとし、労働者に対しての安

全性試験をとりあえずしなくても使用して可とされた化学物質である。

化審法における既存化学物質は9分類されただけであるが労働安全衛生法における公表化学物質は大分類で12、小分類では58になる。このことは化学特に有機化学を専門とする人にとっては公表化学物質を探し出すのに便利であるがそうでなく化学については専門外であってこれらの分類の内容を理解することが不得手な人にとっては問題となることである。それはともかく以下にその分類を示す。

1. 無機化合物

- (1) 錯化合物
- (2) 有機金属化合物
- (3) その他の無機化合物

2. 有機鎖式低分子化合物

- (1) 炭化水素
- (2) オニウム塩
- (3) リン、ヒ素、ケイ素又はホウ素と炭素との結合を有する化合物
- (4) カルボン酸、スルホン酸若しくはスルフィン酸又はその塩
- (5) 有機酸（カルボン酸、スルホン酸及びスルフィン酸を除く）又はその塩若しくは誘導体
- (6) カルボン酸、スルホン酸又はスルフィン酸の誘導体
- (7) 無機酸エステル
- (8) アルデヒド（アセタールを含む）、ケトン、ケテン、アルコール（アルコラートを含む）、チオアルデヒド、チオケトン、チオケテン又はチオール（チオラートを含む）
- (9) 過酸化化合物
- (10) アミン、イミン、シッフ塩基、ニトロ化合物、ニトロソ化合物、ヒドロキシルアミン又はオキシム
- (11) ヒドラジン誘導体、ヒドラゾ化合物、アゾ化合物、アゾキシ化合物、ジアゾ化合物、ニトロアミン、ニトロソアミン、尿素誘導体、チオ尿素誘導体、又はグアニジン誘導体
- (12) エーテル、スルフィド、ジスルフィド、ポリスルフィド、スルホキシド又はスルホン
- (13) その他の有機鎖式低分子化合物

3. 炭素単環低分子化合物

- (1) 三員環炭化水素又はその誘導体
- (2) 四員環炭化水素又はその誘導体
- (3) 五員環炭化水素又はその誘導体
- (4) 六員環炭化水素又はその誘導体
- (5) 環を構成する炭素原子の数が七以上の炭化水素又はその誘導体

4. ベンゼン誘導体である低分子化合物

- (1) 炭化水素
- (2) オニウム塩
- (3) リン、ヒ素、ケイ素又はホウ素と炭素との

結合を有する化合物

- (4) カルボン酸又はその塩
- (5) スルホン酸、スルフィン酸又はその塩
- (6) 有機酸（カルボン酸、スルホン酸及びスルフィン酸を除く）又はその塩もしくは誘導体
- (7) カルボン酸の誘導体
- (8) スルホン酸又はスルフィン酸の誘導体
- (9) 無機酸エステル
- (10) アルデヒド（アセタールを含む）、ケトン、ケテン、アルコール（アルコラートを含む）、フェノール（フェノラートを含む）、チオアルデヒド、チオケトン、チオケテン又はチオール（チオラートを含む）
- (11) 過酸化化合物
- (12) アミン、イミン、シッフ塩基、ニトロ化合物、ニトロソ化合物、ヒドロキシルアミン又はオキシム
- (13) ヒドラジン誘導体、アゾ化合物、アゾキシ化合物、ジアゾ化合物、ニトロアミン、ニトロソアミン、尿素誘導体、チオ尿素誘導体又はグアニジン誘導体
- (14) エーテル、スルフィド、ジスルフィド、ポリスルフィド、スルホキシド又はスルホン
- (15) その他のベンゼン誘導体である低分子化合物

5. ナフタレン誘導体である低分子化合物

6. アントラキノン誘導体である低分子化合物

7. 炭素多環低分子化合物

- (1) 縮合環を有する化合物
- (2) 架橋環又はスピロ結合を有する化合物
- (3) 二以上の環が炭素鎖を介さずに直接結合している化合物
- (4) 二以上の環が炭素鎖により結合している化合物

8. 複素環低分子化合物

- (1) 主複素環のヘテロ原子として窒素原子のみを1個含む化合物
- (2) 主複素環のヘテロ原子として窒素原子のみを2個含む化合物
- (3) 主環素環のヘテロ原子として窒素原子のみと3個以上含む化合物
- (4) 主複素環のヘテロ原子として酸素原子のみを1個含む化合物
- (5) 主複素環のヘテロ原子として酸素原子のみを2個以上含む化合物
- (6) 主複素環のヘテロ原子として、イオウ原子のみを含む化合物
- (7) 主複素環のヘテロ原子として、窒素原子並びに酸素原子、イオウ原子又は酸素原子及びイオウ原子を含む化合物
- (8) 主複素環のヘテロ原子として、酸素原子及びイオウ原子のみを含む化合物

(9) その他の複素環低分子

9. 有機重合系高分子化合物

10. 有機縮合系高分子化合物

11. 化工テンパン、加工油脂又は生物体成分抽出物

(1) 香料

(2) 酵素

(3) 生薬抽出物

(4) その他

12. その他の化合物

以上の分類を通覧すると化審法における既存化学物質の1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9は労安法における公表化学物質の1, 2, (3+4), (5+6+7), 8, 9, 10, 11, 12に相当していることがわかる。なおこれらの分類は労告9できめられたものであるが例外として11-(3)は労告49において挿入されたものである。したがって労告9における11-(3)は本表における11-(4)である。

公表化学物質は第1番目の番号が1-(1)-1の「亜硝酸パラジウム(II)ナトリウム」ではじまり、23170番目の12-608「松脂の水酸化ナトリウム処理物」で一応終る。これを見てわかるように既存化学物質番号は1-1のようにハイフンが一つの番号システムであるのに対し、公表化学物質番号の大部分は1-(1)-1のようにハイフンが二つで且つ二つのハイフンにかこまれている数字は小括弧でかこむことになっているが、大分類で5, 6, 9, 10, 12においては小分類がなくハイフンが一つの番号システムであり、特に大分類で5, 6, 9においては既存化学物質番号と区別がつかなくなる。例として下記にそれらの重複している番号を示し、次に既存化学物質名を㊦で、また公表化学物質名を㊧で示したものをいくつか示す。

5-2 ㊦ エチレンジイミン

㊧ 3-(2-アセチルアミノ-4-アミノフェニル)-1,5-ナフタレンジスルホン酸、ナトリウム塩(一塩又は二塩)

5-119 ㊦ ビログルタミン酸アルキル(又はアルケニル)(C=8~24)エステル

㊧ 4-アミノ-5-トミルオキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸ナトリウム塩(一塩又は二塩)

6-1 ㊦ ポリエチレン

㊧ 4-(p-アセチルアニリン)-1-アミノアントラキノ-2-スルホン酸

9-1 ㊦ 6-アザウラシル

㊧ アクリルアミド・アクリル酸共重合物(アルキル(C12)スルフィド基末端を有するもの)

次に分類における物質名の配列であるが既存化学物質においては結果的に無作為配列となっているものの分類1の無機物においては元素記号のアルファベット順に、分類2~5の各項においては一応化学構造別に配列しようとしたことがみとめられたと述べた。しかしこの公表化学物質においては各小分類ごとにアイウエ順に配列

してある。但しこれも3回追加訂正が行なわれているため厳密に論ずれば無作為配列になっていると云えるが一応アイウエオ順の配列が最高4回くりかえされた形をとっている。

既存化学物質においても公表化学物質においても一つの物質が複数の取扱い業者から同一名称で届出された場合は一つの番号で登録された。しかし既存化学物質においては同一物質がことなった名称で届出され、且つそれらが同一物質とは気付かれずに告示されたのち、それらが実は同一物質であるとわかったときは改めて告示を出して一方の番号を抹消すると言う措置がとられた。そのため最終的には既存化学物質番号は全登録数の7.4%にあたる1629項が欠番となったものの同一化合物が別名で重複して登録されている例はそれほど多くない。ところが公表化学物質においては同一物質が別名で届出され、且つそれが受け付けられると、以後の告示において名称を統一し、一方の番号を廃止すると言う措置はとれていない。したがって重複分は全登録番号の11.9%にあたる2761項になった。そのかわり労告9で削除になった欠番は全体の0.6%にあたる111項しかない。これらの抹消は告示において誤った分類をしたため登録分類番号が明かに不都合なものにのみ限定されている。たとえば2-(11)-1 1-アセチル-4-フェニルチオセミカルバジドはベンゼン環を有するものに鎖状化合物を意味する大分類2で一旦告示されたが、これは労告9において削除された。但し同じ労告9において同一名称で新たに4-(6)-231として追加登録されている。

また既存化学物質においては同族体化合物群は複数の使用者から届出されたものについてもまとめて一つの番号としているのが多数ある。例えばアセトン、メチルエチルケトン等を含む2-542「アルキル(C=1~16)メチルケトン」はその代表例である。ところが公表化学物質においては使用者が個々の物質についての届出事項を尊重し、受け付けの際とりまとめるようなことはしていない。たとえば2-(4)-97~112, 199~246, 287~289, 301~333, 335~349, 386~401, 405~446, 619, 693の計165項を既存化学物質におけるとりまとめの思想にしたがってまとめてみると次のような名称で1番号にまとめることができる。

「2-エチル-2-メチルヘプタン酸、2-メチル-2-プロピルヘキサン酸、2,2-ジメチルオクタン酸のいずれか1種または2種、および3種すべての酸の組合せによってつくられる3価希土類元素(Yb, Y, Er, Gd, Sm, Dy, Ce, Tm, Tb, Nd, Pr, Ho, Eu, La, Lu)の複合塩。但しCeの場合は4価を含む」

以上のように公表化学物質は既存化学物質とはことなった考え方で分類、呼称、その他の取りあつかいがなされている。なお公表化学物質と深い関係があるものとして「化合物登録コード番号」なるものがあるがこれについては次の第10項で説明する。

クレアチンキナーゼアイソザイム(その1)

—— CK-MBと心筋梗塞 ——

関東化学株式会社 臨床検査薬事業部 成 松 一 久

はじめに；欧米では早くから心筋梗塞が大きな社会的問題となっていました。最近では日本においても食生活の変化などから心臓病による死亡が増加してきており、死因では癌、脳出血に次いで第3位を占めています。心臓病の場合、治療コストが非常に高くなることから医療費の増大とからんでその診断を早期に的確に行なうことが非常に重要になります。心筋梗塞の診断にはもっぱら心電図が用いられてきましたが、より迅速かつ正確なパラメーターとして血中酵素のCK-MBアイソザイムがとりあげられるようになりました。今回は心筋梗塞とCK-MBの関連についてのべ、次回にCKアイソザイムに関する最近の生化学的な面からのトピックについてのべてみたいと思います。

〔現代社会と心筋梗塞〕

心臓疾患による死亡数は日本においても増加の一途をたどっており、特に社会で最も責任ある年齢層にある日突然襲ってくる、しかもその死亡率が極めて高いという恐ろしい病気です。何故このような病気がふえているのでしょうか。それは現在の複雑な社会環境に大きく根ざしているようです。多くの人が喫煙の習慣を持ち、しかも運動不足になっています。また食生活は一昔前と比べ完全に変化し、脂肪分の多い食物が好まれ、さらに多量のアルコールが消費されるようになりました。また睡眠時間も短くなり多量のコーヒーを飲み、またストレスの量も大幅に増えてきています。

これらは心臓病にとってはまるで詭え向きの条件になっています。中でも現代の文明病といわれる心筋梗塞が一番死亡率が高いわけですが、では一体どのようにして心筋梗塞になるのでしょうか？

まずいろいろな因子により動脈硬化症がおこると血管の内壁が非常にもろくなり、小さな裂け目が出来るようになります。この裂け目に血液がふれるとそこで凝固がおこり、あたかも壁紙をはりつけたような状態になり、さらにその上に凝固がおこります。何かの拍子にこの血液のかたまりがはがれると血液と共に移動し、血管の狭くなった部分にひっかかるとそこにいわゆる血栓を生じます。ちょうど血管内にコルク栓がつまった格好になりそれより先に血液が届かなくなります。この血管によって酸素とかエネルギー分を供給されていた細胞は数分以内に死んでしまいます。心臓は心筋という筋肉から成っ

ていますが、この筋肉に酸素やエネルギー分を送るために冠状動脈という血管系が網の目のようにとりまいています。この冠状動脈に血栓ができるとその場所より先の筋肉細胞に十分なエネルギー分がいきわたらず、働けなくなり、その他の部分に無理がかかるようになります。つまり血圧が下がって脈拍が早くなります。このような状態になるとしばしば激痛を経験するようになります。心筋梗塞の痛みは形容しがたい類のもので必ずしも一ヶ所に定まりません。胸骨の後ろを錐でもまれるように痛いとか左肩や、首筋、左腕に痛みが走ったりすることもあります。背中や腹部にも痛みを感じたりします。狭心症の時の発作も同じですが、これは安静にするとおさまるのに対し心筋梗塞の発作は睡眠中にもおきてきます。痛みは数時間続くこともあり、呼吸が苦しくなり、脈拍は不規則で早くなったり、遅くなったりします。顔面は蒼白になり冷汗をうかべて苦しむようになります。

ヒトの心臓は約300gでこぶし大の大きさですが、日夜休みなく血液を送り出しています。この量は1分間に約1ℓで1時間に60ℓ。年間に直すと30tonタンク貨車約18両分の血液を送り出している大変な働き者です。それだけに冠状動脈の一部に血栓ができ血液や酸素が供給されなくなると上述の発作というSOSを発するようになるわけです。もちろんこの発作の程度にはいろんなものがあります。意識のない状態で運びこまれた患者の場合、それが心筋梗塞なのか、あるいは血栓が肺の大きな血管につまっておこった肺栓塞なのか診断するのは容易なことではありません。両者の場合の処置は全く違ったものになるでしょうし、心電図でもボーダーラインにある場合ではなかなか見分けがつきません。生化学的な検査を行えば何か疾病に関連ある異常値が見つかるかもしれませんが。しかし問題は、すぐにその検査結果がでてくるかどうかです。患者の容態は一刻を争うものなのです。たとえ心筋梗塞の軽い発作だとわかったとしても、常に再発作の危険があります。心筋梗塞の典型的な徴候がなかった場合でも、その後で本当は心筋梗塞だったとわかる例もあります。

〔心筋梗塞の診断〕

このように今にも死にそうな顔面蒼白の患者がかつぎこまれた場合、医師はこの患者をICUに入れるか否かをすみやかに判断しなければなりません。日本でも年間約

60万人の人がこのような発作をおこしていると考えられます。しかしその大部分は死をまぬがれています。心臓マッサージ、人工呼吸、強心剤などの処置によって助かっているのです。心筋梗塞の場合、他の疾患よりも早い時期に迅速な手当を行なうことが重要になります。このためには迅速でかつ正確な診断が必要になります。

ドイツ・メルク社の研究陣は1970年以来この問題に取組み、心筋梗塞であるかないかを迅速確実に確認する診断法の開発に努めてきました。そして酵素の1つ、正確には1つのアイソザイムを測定する方法の開発に成功しました。

〔心筋に特異的なアイソザイムCK-MB〕

酵素は人間の体内での化学反応の触媒として働く大きな蛋白質の分子です。人間の体の中には1000種類以上の酵素があるとされていますが詳しく研究されたのは約100種です。その中でもクレアチンキナーゼ (CK) と呼ばれる筋肉中のエネルギー代謝反応を触媒する酵素は、東大の杉田、江橋先生らによって最初に臨床的意義が研究されたもので日本と関係の深い酵素の1つです。この酵素が筋肉の病気や、筋肉の損傷時に血中に高くなることが報告されました。従って血液の中のこの酵素活性を測れば筋肉の病気や損傷の程度がわかるというわけです。確かに心筋梗塞でもCKは高くなりますが、残念なことにCKが高くなったからといって心筋梗塞であるとは限りません。つまり心筋梗塞の診断に対しては特異性が低いということになります。ところがこの酵素をもう少し詳しくみてみると2つの分子のかたまりがあたかもシャム双生児のような形にくっついた形であることがわかりました。人間の場合、この分子のかたまり (=サブユニット) にはM型とB型があり、そのくっつきかたに3種類あることがわかりました。つまりMM型、MB型、BB型の3種です。これらの触媒としての働きは全く同じです。このように酵素としての働きは同じでも、分子構造の違うものをアイソザイムと呼びます。日本人でも九州、東北、北海道とあるのに似ています。CKのアイソザイムもそれぞれ存在する場所が異なりCK-MMは骨格筋に、CK-MBは心臓にCK-BBは脳にあります。メルクの研究陣はこのCK-MBが心臓に多量にあるという事実に着目しました。もしこのCK-MBだけを他のアイソザイムであるCK-MM、CK-BBから区別して測定できれば、その診断学的な価値は非常に大きいはずで、なぜならばCK-MBは心臓だけに存在することから、血中にCK-MBがあれば、それは確実に心筋の損傷すなわち心筋梗塞を反映することになるからです。問題は血中に出てきているCK酵素があった場合、それをCK-MMではなくCK-MBだといかにして判定するかです。これを患者の治療開始に充分間に合うようにいかにして迅速に判定できるようにするかです。CK-MBを他のアイソザイムから分離する方法としては電気泳動法とカラムクロマトグラフィー法がありましたが、それらからわかることはCK-MBがあ

るかないかの定性的な結果のみで、どのくらいの量が存在するかの定量的な結果は得られず、心筋梗塞のための正確な情報とはいいいがたいものでした。

〔CK-MBアイソザイム測定法の開発〕

問題点は次のようにしばられてきました。“血清中のCK-MBを定量的に測定でき、しかも臨床検査室で簡単に行なえるような方法はないだろうか”と。

最終的に血中のM-サブユニットだけを何らかの方法でブロックしてCK-Bだけを測定したらよいということになり、その方法として免疫学的手法、つまり抗原抗体反応が考慮されました。抗原抗体反応は非常に高い特異性を示すことが注目されたわけです。抗原抗体反応は我々の身近にあるもので、予防注射、アレルギーなどの原因となる生体のしくみです。体の中に外から異物がはいるとそれに対して抗体ができます。この異物を抗原と呼びます。抗体はこの抗原をしっかりと覚えていて再度異物がはいってくるとただちに攻撃し無毒化します。このしくみはまだ完全には解明されていません。

さてこの抗体の学習能力と記憶能力をCK-MBの特異的な測定に応用しようというわけです。しかしこれにも条件があります。つまりCK-Mサブユニットだけに反応し、CK-Bサブユニットには決して悪さをしない抗体でなくてはならないということです。この条件を満たす抗体を得るのに、いろんな種類の動物で試験がなされ、長期にわたる研究の結果ヤギの抗体がこの条件をみたすことがわかりました。すでに多数のヤギが飼育され、多量の抗体が得られるようになりました。この抗体を使ったテストキットがMerck-1-Test[®] CK-MB、Merckotest[®] CK-MBです。このテストを使えば血清100μlで20分以内に、普通のUVホトメーターでCK-MBの値がわかることから上述の条件を完全に満たしているといえます。

医師はCK-MBがある値をこえると患者は心筋梗塞の疑いがあると判断でき、しかもその値をモニターすることが出来ます。CK-MBは下がりつつあるのか、上がりつつあるのか、梗塞は進行しているのか、おさまりつつあるのかなどの情報が確実に得られ、適切な処置が取れるわけです。単に心筋梗塞と他の病気との鑑別診断にとどまらず、開胸手術後のモニタリングや、交通事故などでの心筋の損傷チェックなどにも応用できるわけです。このテストは免疫学的手法を診断学に応用した画期的な成果の1つであると言えます。



薬学ゆかりの外国人(10)

リービッヒ Justus Freiherr von Liebig

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

有機化学の父

リービッヒは化学史上に有機化学を創始して体系を与え、“有機化学の父”の英名を永遠に伝えて、今から110年前の1873年(明治6)4月、任地のミュンヘンで静かに70歳の生涯を閉じた。

同じころ日本の近代薬学の源流が滑り出したところで、リービッヒの有機化学の恩恵にあずかったことは言うまでもない。明治初年、政府の第1回留学生に選抜された柴田承桂、長井長義両氏はベルリン大学に留学して、リービッヒの高弟A. W. ホフマン教授(前出(1))に師事して有機化学を学び、帰国して薬学教育の基礎づくりに努めた。言ってみれば、ホフマンを介してリービッヒの基本理念が日本の薬学の形成に影響を与えたことは否定できない。現在、世界水準を抜く薬学の有機化学とその原点の関わりが想起される。

明治期の薬学研究者にとって、世界学界に発表する学術論文誌として有名なリービッヒのアンナレーン *Annalen der Chemie* (化学年報)は、29歳の1832年に *Annalen für Chemie und Pharmacie* (化学および薬学年報)として発刊したのを改題したもので、彼は創刊以来没するまでの40年間主幹をつとめ、化学振興に寄与した。その間、化学の新分野に関する多面的の著作を遺したが、それらは日本および各国語に翻訳され、世界の人々に読まれた。

リービッヒは実験に効率的な各種機器を考案したが、なかでも“リービッヒの冷却器”として愛用されたものは、利用価値の高い特長から一世を風靡した。

非凡な資質と最大限の努力を傾けて有機化学の分野を創始した軌跡をたどってみたい。

化学志向の芽ばえ

リービッヒは1803年4月、西ドイツのヘッセン大公国の首都ダルムシュタットに生まれた。父は塗料や医薬品の製造販売を業としていた。その頃ドイツは強大なプロシア王国を中心に諸国が分立してドイツ連邦を組織していた。リービッヒが世を去る3年前の1870年、ドイツは普仏戦争に勝利を収め、盟主のプロシア王ウィルヘルム1世が皇帝となり、翌年統一国家ドイツ帝国が初めて成立するに至るのである。

ところで少年時代のリービッヒは、父の仕事を手伝いながら学校へ通ったが、授業よりも仕事場での化学実験の興味に心を奪われていた。図書館で読んだ化学知識をもとに爆薬をつくり、教室で爆発させたことから退学処

分になった。しかし、この爆薬実験が後年、雷酸銀の組成を確認して有機化学への芽ばえとなる。一説には中退の口実を自分から買って出たともいわれるが、ともかく目的を果たして、父の知人の薬局の徒弟として働くことになった。時に14歳であった。

化学志望のリービッヒ少年が薬局徒弟を選んだのは、ドイツの薬局には化学実験室が併設されていたからであった。その頃ドイツの大学では化学の講義は行われていたが、実験室の設備がないため、薬局徒弟になるのは化学実験のできる便法があり、かつ薬剤師試験の受験資格の必須条件でもあった。

ゲイ・リュサックに師事

リービッヒは17歳のとき新設されたボン大学に入り、カストナー教授の下で化学を学んだが、実験をとまなわぬ机上の理論に終始して彼を失望させた。間もなく教授はバイエルン王国のエランゲン大学に転任したので、彼も教授に従った。ここでも実験は期待を裏切られたが、良き友に恵まれ、文学、哲学、語学など情操豊かな教養をたくわえることができ、将来大成する視野の広い人格が磨かれて、天分を伸ばす幸運が訪れた。

リービッヒは19歳のとき、その才能を認められてヘッセン国王の援助を受け、あこがれのパリに遊学する好機をつかんだ。ソルボンヌ大学で物理・化学の権威ゲイ・リュサックをはじめ錚々たる教授の講義に耳を傾け、学問修業にひたすら励んだ。

リービッヒ学生の非凡な学才に注目したドイツの著名な人文科学者でベルリン大学創設者のW. フンボルトの紹介で、待望のゲイ・リュサックの完備した研究室の一員となり、その指導を受けて、少年時代からの宿願であった爆薬の雷酸銀の研究に没頭した。その結果、組成をAg₂ONCとし、雷酸をHONCとして発表した。

同じ頃、F. ウェーラーが発見したシアン酸銀はAgOCNで、リービッヒの雷酸と同一組成であることが判明した。しかし、リービッヒの雷酸銀は打撃や熱を加えると爆発するのに反して、ウェーラーのシアン酸銀はそのような反応を示さなかった。この疑問点について研究の結果、二つの化合物の組成は同じでも構造が異なるためという意見の一致を見た。この過程で意気投合した二人は終生変らぬ金蘭の友情に結ばれ、共同研究によって有機化学の進歩に寄与するところが極めて大きかった。ウェーラーは尿素の合成(1828)で有名である。

ギーセン大学化学教室の栄光

1824年21歳のリービッヒは2年間のフランス遊学を終えて帰国早々、フンボルトの推薦で母国ヘッセンのギーセン大学に招かれて化学の助教授となり、翌年22歳で正教授に任命されて化学教室設営の大役を任された。リービッヒにとっては多年の夢が実現できるか否かの力量を問われる試金石でもあった。

フランスに遅れをとったドイツの大学に先駆けて、ギーセン大学に模範的な化学教室を創設する名誉ある使命感に勇躍したが、早くも目前に難関が迫っていた。化学に対する認識不足の当局が教室用に提供したのは、不用になった兵舎と馬小屋であった。今から約160年前のドイツの大学化学教室の歴史はここから始まるのである。

持ち前の熱誠をこめて最善の方法を講じ、昼夜兼行の精励によって着実に修理改造の工程を進めた。学生実験室、講堂、研究室など化学教室の体制が整備されるにつれて、リービッヒ教授の学識と名声を慕って、待ち構えたドイツ国内はもとより国外からも化学志望の学生が、ギーセン大学目指して我勝ちに殺到してきたのである。激しい座席の争奪戦は珍しくない教室風景であった。教授は講義や実験指導や研究の合間に教室の増設計画に心身を労さねばならなかった。教授の学殖と人格に傾倒する学生の中から、後年著名な化学者に大成する多くの人材が育成されていったのである。

リービッヒは教室設営に忙殺された初期のころ、臭素の新元素発見の名誉を逸する不覚を取った。食塩製造の際の母液が臭素であるとは気付かず、そのままにしていた。ところが翌1827年フランスのパラールが海水から塩を採集する研究工程で、液体元素の臭素発見の報告を読み、リービッヒは先に見いだしたものが臭素であることを確めたが、すでに後の祭りであった。

失敗を補って余りある業績のうち、有機化合物の分析法の発明は簡単な装置であるが、短時間で正確な成果が得られた。彼自身も数百の実験によって組成を定めたが、有機化学研究者にも大きな利点を与えた。

ギーセン時代にウェーラーとの共同研究で著名なのは、1832年にリービッヒの研究室で行ったラジカル説その他がある。その骨子は、苦扁桃に含まれるアミグダリンは配糖体であることを明らかにしたが、その分解によってできるベンツアルデヒド C_6H_5CHO の研究から、例えば安息香酸の組成は C_6H_5COOH であっても、基になる C_6H_5CO は一団として離れないで作用することを認めた。両氏はこれをベンゾイル根(基) benzoyl radical と名づけた。このラジカル説はリービッヒが模索していた有機化合物の構造発見の序説となるものであった。

ウェーラーがイヌに安息香酸を与えて排出した尿酸の酸化生成物について、構造的関係を追求した大規模な共同研究(1838)は、有機化合物研究の範例として、ウェーラーの師、ベルツェリウスに高く評価された。リービッヒが後年、生化学的分野に応用した動機がここに根ざしていると思われる。ウェーラーは1836年ゲッティンゲン大学教授に招かれ、終生その任を全うした(1800~1882)。

出藍の逸材たち

宇宙の真実を探究して、人類の幸福に寄与する有機化学の新分野の開発に、学者の生命を賭けたリービッヒ教授は、不眠不休の研究活動によって、28年の間に所期の目的を達成することができた。ギーセン大学の化学教室で教授の厳しい積極的な実験指導の訓練を受け継いだ門下たちによって、師の学風は各地に伝播され、さらに発展していった。こうしてリービッヒが主導した、実験によって理論づける実験第一の化学教室の新体制は、化学教育の向上とともに、ドイツの化学工業が他の国々を圧して優先する地歩を築いたのであった。

イギリスは1842年リービッヒ教授を自国に招いて、化学振興の方法について指導を請うた。この年39歳のリービッヒは、イギリス各地を旅行して講演を行い、また有力者と会談して、工業発展に不可欠の要素は化学教育が先決問題であると強調し、研究者の養成機関の設置を勧告した。

その指示に従って1845年、実験設備の完備したイギリス王立化学学校が設立され、校長にリービッヒの高弟ホフマンが推薦された。27歳のホフマンは2年前にドクトル試験に合格して、研究室でコールタールの溜液の研究に没頭し、特筆されるアニリン研究に結論づけた。ボン大学に講師として赴任早々、師命でイギリスの化学教育に寄与することになった。王立化学学校長に赴任直後コールタールの溜液からベンゾールを発見(1845)した。Benzol と命名したのはリービッヒである。

ホフマンはそれから20年間、英王室の厚遇に應えて、イギリスの化学工業発展に並々ならぬ貢献をした。1865年帰国してベルリン大学教授に就任して、ドイツの化学振興に粉骨し、リービッヒの学風を継承して世界的名声を揚げた。日本人留学生との機縁は前に触れた。

リービッヒ門下でホフマンと肩を並べるA. ケクレは師と同じゲルムシュタットの出身である。ベルギーのガン大学教授を経て、西ドイツのボン大学教授に終身留任した。著名な業績は1865年、夢幻の間にヒントを得たという Benzol (benzene) C_6H_6 の亀甲式を発見して構造を決定した。

リービッヒの教室から大成した化学者が輩出したが、ギーセン大学の後継者となったウィルを初め、ウィスバーデンのフレゼニウス、フランスのウルツ、ジェラルム、イギリスのウィリアムソン、フラン克蘭ド、ロシアのジニンなど多士済々である。フレゼニウスの定性定量分析書は明治期の参考書として親しまれた。

ミュンヘン大学での後半生

リービッヒは21歳から28年間、ギーセン大学で化学の基礎づくりの使命達成に精魂を傾け尽くした。功成り名遂げた境地に到達したが、多年の過労から体力の限界を痛感して、営々と築き上げた想い出深い化学教室を去った。1852年49歳であった。教室は前述のウィルが継承した。

待ち構えたように、南ドイツのバイエルンのミュンヘン

ン大学教授に懇招された。受諾の条件として、健康上業務の実験指導は不可能で、化学の講義に限定することで成立した。

それから21年間、碩学に対するバイエルン王家の尊敬と優遇を受けて、化学の講義以外は自適の研究生活の中で、応用化学に意欲を示した。有機化学を農業に应用する農芸化学の領域を開発し、土壌や肥料を調査して農産物の改良を図るなどの講演や指導を行い、市民の信頼を深めた。

また、国民保健の面から栄養化学の代謝の研究に力を入れ、実験室で食品の有効成分を分析して栄養素の測定

を行った。幼児用のスープやクリーム、肉スープなどの栄養食品の研究も新しい試みであった。

名文家で知られる文筆活動は晩年まで衰えることなく、専門書のほか通俗的な化学史、教養書など、多くの読者層から支持された。

火花の散るようなギーセンでの前半生に比べて、哲学的境地に沈潜したミュンヘンで、70歳の誕生日を前に1873年4月18日永遠の眠りについた。ゆかりの大学化学教室付近の緑の木立の中に、偉大な業績を顕彰する大理石像が面影を伝えている。

〈編集後記〉

この冬は暖冬だといわれながらも、2月に入ってから全国各地に大雪があり、東京でさえも一、二度吹雪模様の日がありました。2月末から3月始めは、風が冷たく感じられましたが陽光は暖かく梅も各地ではころび、春は早くも来たという陽気でした。今はもう4月、列島南部は桜の季節となり、春は真盛りというところです。しかし国内景気の方は長期の世界経済の景気後退の影響で低迷し、それに加え、米国、E C諸国などとの貿易摩擦

の増大でますます不透明度を加えつつあります。

この様な近況下にも従来通り本誌を発行できることはご愛読者各位ならびにご執筆下さいます諸先生のご好意の賜と深く感謝致しております。本1983第2号も前号、前々号に引続き中島先生、丹羽口先生、松隈先生、根本先生の大変興味深い数々のお話に加えて、新たに早稲田大学工学部の佐藤、村山岡先生の新しい合成試薬DMTSEFの話の収載させて頂きました。

〈山田記〉

心筋梗塞の診断に

Merck-1-Test®

CK-MB / CK NAC activated
(UV test)

Diagnostica

1

Cica-MERCK

**CK-MBが20分で
測定できます!**

- 特別な装置を必要としません。
- 面倒な分離操作がいりません。
- 信頼性の高い結果が定量的に簡単に得られます。
- 誰でも測定できます。
- 心筋損傷の発見、モニタリングに最適です。

14332 メルク-1-テスト CK-MB 30回測定用

14328 メルク-1-テスト CK 30回測定用



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4月1日発行