

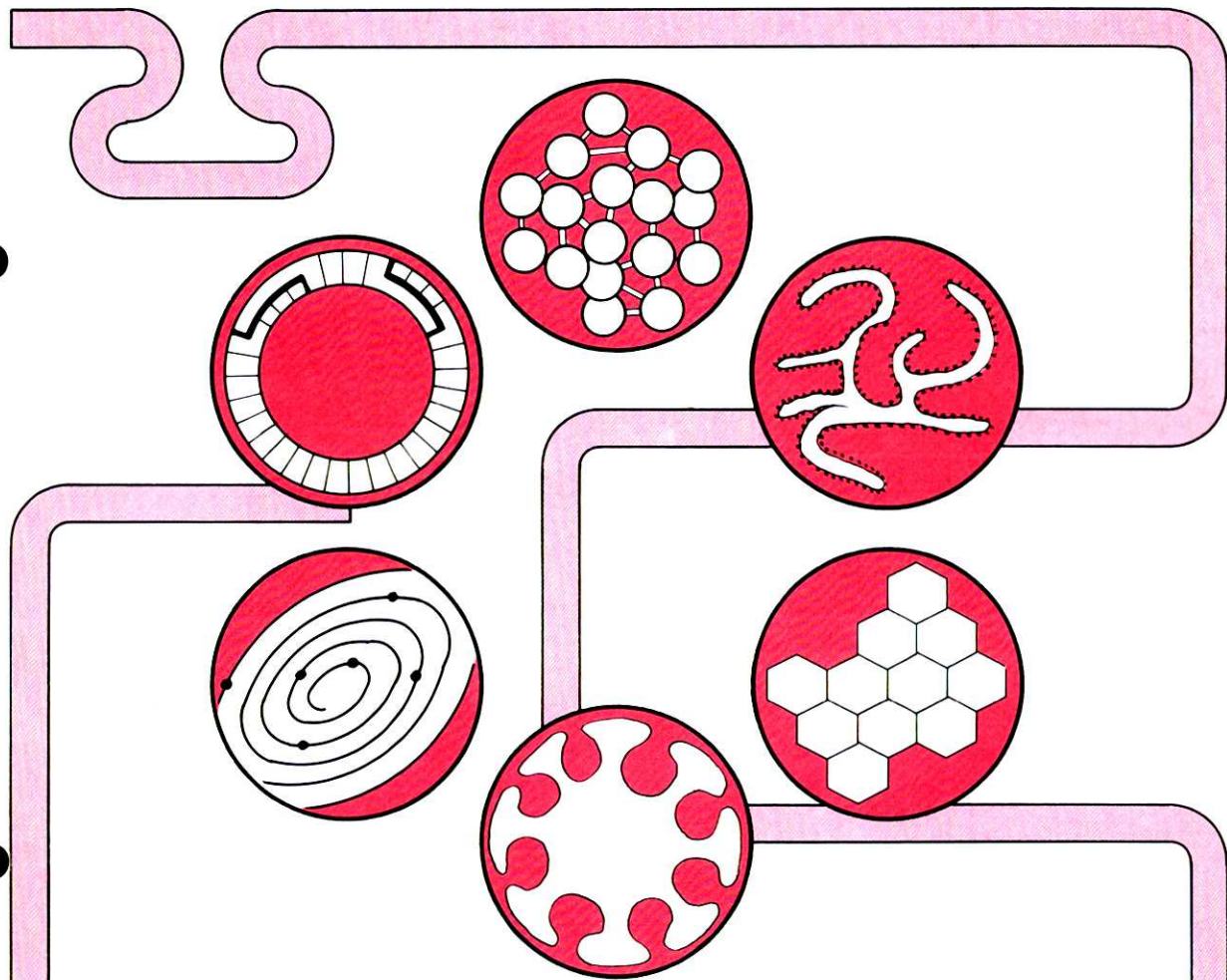
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1987年 No.1 (通巻123号)



目 次

新年を迎えて.....	野 澤 俊太郎.....	2
臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....	佐々木 禎 一.....	2
2. 国際的臨床化学会の活動の現状		
「分子をいかにしてフッ素で修飾するのか」 Part II, III.....	北 爪 智 哉.....	8
	山 崎 孝.....	
DNA の化学合成.....	関 根 光 雄.....	17
くすりの文化交流(1).....	根 本 曾代子.....	22
——シルクロードはくすり道——		
新製品紹介.....		24
編集後記.....		24

新年を迎えて

取締役社長 野澤 俊太郎

明けまして、おめでとうございます

1987年の新春を迎え、謹んで皆様方のご健勝をお慶び申し上げます。昨年わが国では、円高の影響によって輸出関連産業が多大なダメージを受け、一方国内需要も今一つ盛り上がり欠け、全般的に底冷えのする厳しい情勢となりました。

こうした中で当社としましては、昨春、可能な限りの近代工法を取り入れた、最新鋭の設備による半導体用薬品の専門工場の完成をはかり、今後の半導体関係の、より高度な技術に対応できる態勢をとることができましたが、これもひとえに皆様方のご支援の賜と、厚く感謝する次第でございます。

今年の経済状況も昨年と同様、円高デフレによる厳しい基調が続くものと予想されますが、当社としましては全社一丸となって、新製品の開発、技術の向上を図り、より優れた製品をお届けして、皆様方のご期待に副へようとする所存でございますので、更に倍旧のご愛顧を賜りたく、また「ケミカルタイムス」の内容につきましても、諸先生方のご協力を仰ぎまして、より充実したものにしていきたいと念願しておりますので、尚一層のご指導ご鞭撻をお願い申し上げます。

最後に皆様方には、本年もよりよい年でありますようお願いして、新年のご挨拶と致します。

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

2. 国際的臨床化学会の活動の現状

一特に第3回アジア太平洋臨床生化学会議(1985年)の印象から一

札幌医科大学附属病院 検査部 助教授 医学博士 理学博士 佐々木 楨 一

I. はじめに

臨床化学ではヒト生体構成成分を知り、その濃度を求め分布状況を調べ、さらに生体内での代謝の様相を探索している。具体的には健康者でのこれ等データと、病的状態での成績との比較から、疾病での異変を知り、疾病の診断、経過の観察並びに治癒の判定に結びつけている。この様な臨床化学の応用領域として、臨床化学検査があり、臨床診断学における重要な武器となっている。

ところでこの様な臨床化学に関してのわが国の学会組織はどんなものであろうか。それは「日本臨床化学会 Japan Society of Clinical Chemistry (JSCC)」であり、「国際臨床化学会 International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)」に加盟してその下部組織になっている。わが国における臨床化学に関する学会組織の必要性は、早くから強調されてきたが、比較的最近になり、この分野での活動をしていた幾つかの学術団体が集まって組織化されたものである。このあたりの経緯については、後日改めて紹介できるものと思う。

II. 臨床化学関係の国際的学会組織とその活動の概要

ここで国際的な臨床化学会の現状を知ることを目標に、

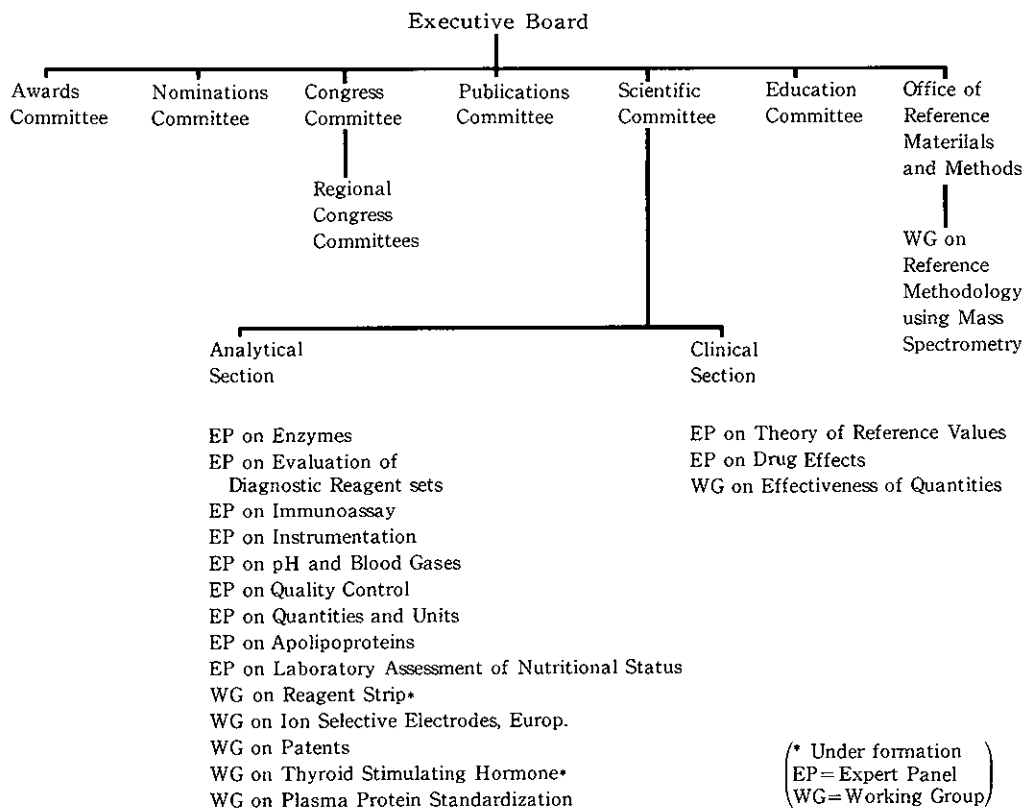
筆者が時折参加している国際臨床化学会議 International Congress of Clinical Chemistry (ICCC)、欧州臨床化学会議 European Congress on Clinical Chemistry (ECCC)、アジア太平洋臨床生化学会議 Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry (APCCBC)、並びにアメリカ臨床化学会 American Association for Clinical Chemistry (AACC) 等について紹介しよう。

1. 国際臨床化学会 IFCC:

臨床化学に関する国際的学会組織としてまずこの IFCC が挙げられる。IFCC はその組織傘下にある世界各国の加盟臨床化学会（現在46カ国が加盟している）と連繋を保ちながら、臨床化学に関する研究や技術の向上および啓蒙を目標に、国際的視野から活動を続けている。現在の会長はアメリカの Dr. Donald S. Young であるが、具体的な活動としては次の様なものがある。

(1) 国際臨床化学会議 ICCC の開催——IFCC では3年に1回の割合で ICCC を開催している。筆者は第8回の ICCC (1972年, Copenhagen) に初めて参加し、第9回 (1975年, Tronto) は欠席したが、第10回 (1978年, Mexico City)、第11回 (1981年, Wien) および第12回 (1984

表 1. 国際臨床化学会(IFCC)の組織図 (1986年 4月現在)



年, Rio de Janeiro)と連続参加している。参加者はもちろん世界各国から集まり、臨床化学に関する興味深いトピックスをとり上げた特別講演、教育講演 Plenary lecture, Symposium, Workshop, 夜間や昼食時間帯を有効に利用した Night seminar や Luncheon seminar が生まれ、他に一般演題の発表もちろんある。さらに新しい分析機器や診断試薬等を中心とした展示や広汎な紹介もあり、極めて得るところが多い。

しかもこの分野の著名な研究者や、世界各国からの参加者との交流も実り多いもので、臨床化学分野における現況を把握し、最新の知識を吸収し、自らの研究成果を発表して斯界に信を問うことができる。筆者も時間的制約や経済的にもかなりの負担を乗り越えて、極力出席する様努力している。

(2)各種委員会活動——現在 IFCC には表 1 の様な各種の専門委員会 Expert panel を設置し、それぞれの現況調査、新しい測定法や単位、標準法や標準物質、分析測定機器等につき調査研究を重ね、それを基盤にして必要な発表やコメントを提出している。

例えば Expert Panel on Instrumentation (EPI) には、大阪市大の奥田清教授の後を継いで、筆者が 1985 年より

専門委員となっている。年にはほぼ 2 回このための会議があり、その中ではかなり濃厚な討議が行われる。

(3)普及教育活動——IFCC は以前から世界保健機構 WHO 等と一緒に、開発途上国での臨床化学の教育、臨床化学検査技術の修練や普及等にも努力を傾注している。例えば英国の Prof. Whitehead やデンマークの Prof. Per Lous は、以前から東南アジア地域での教育活動に努力を重ね、その成果と実績は国際学会の席上で時折紹介されたり、報告されたりして高く評価されている。

2. 欧州臨床化学会議 ECCC の開催:

現在世界の臨床化学をリードしているのは、アメリカと伝統ある北欧諸国 (Sweden, Finland, Denmark および Norway) と復興著しい西ドイツ、加えてわが国等であろう。従って欧州ではこの様な背景により、10 余年前から欧州を中心に臨床化学の国際会議 ECCC が持たれている。

第 1 回は 1974 年 München において生化学分析機器展の Biochemische Analytik '74 と合同で開催されたが、その後表 2 の様に西欧のみでなく東欧圏諸国も開催地となり、2 年毎に行われてきた。この間第 4 回の ECCC は第 11 回の ICC 兼 1981 年 Wien で開催され、同時

にその直後に第3回の国際臨床酵素学会議 International Congress for Clinical Enzymology (ICCE) を行ない (Salzburg), 参加者の便を図ったり, また第6回の ECCC は 2nd Congress of The International Society of Animal Clinical Biochemistry 並びに第5回 ICCE と平行して同一場所で行なっている。

現在までのところ東欧圏 (例えば Praha, Budapest) で開催される場合, 参加者の内容, 会議の運営或いは印刷物等の面で見劣りがし, どうしても不便さがつきまとうことは仕方ないであろう。筆者も偶々機会に恵まれ, 第1回から第5回まで連続出席してきたが, 昨1985年の Jerusalem での第6回 ECCC には, 日程の都合上どうしても参加できず残念であった。なお少くとも第1回から第5回まで出席した日本人は筆者のみであった。

表2. 従来の欧州臨床化学会議 (ECCC) の開催地と開催年度

回	開催地	年度
I.	München	1974
II.	Praha	1977
III.	Brighton	1981
IV.	Budapest	1983
V.	Jerusalem	1985

3. アジア太平洋臨床生化学会議 APCCBC の開催:

これは欧州で開かれる ECCC に対しアジア太平洋地区諸国の間で開催される国際会議で, 第1回は 1st South-East Asia & Pacific Congress (SEAP Congress) of Clinical Biochemistry と称し1979年 Singapore で開かれた。地元 Singapore の熱意は仲々のもので, 少ない人数ながら手際よく運営された。これ等地域の日本, 台湾,

香港, タイ, Indonesia のみならず, アメリカや欧州からの参加者も多く, 一部中近東, Africa, 南米, Australia, New Zealand からの出席もあり, 国際的なスケールで行われた。

Australia, New Zealand の臨床化学もこの地域では一応リードしているともみられるが, 何といってもわが国の果すべき役割は大きいはずで, この点この地域の各国から期待の熱い眼差しが注がれている。しかし少くとも筆者の実感としてはわが国の意欲は今一歩という風な印象が強かった。

第2回からは APCCBC と名称を変えて1982年に再び Singapore で行われ, そして第3回目は1985年 Indonesia の Bali 島で開かれた。今回は1988年香港と中華民国(台湾)で開かれる予定であるが, そう遠くない時機にわが国でも開催されるものと思われる。

4. その他の関連国際学会:

その他最近進歩の著しい臨床酵素学 Clinical Enzymology に関する国際学会 International Congress for Clinical Enzymology (ICCE) も開催されている。以前は不定期開催であったが, 最近では1981年第3回 (Salzburg), 1983年第4回 (Washington, D. C.), そして1985年に第5回が Jerusalem でとかなり頻ぱんに開かれている。1988年はわが国で開催との声もあり, 準備委員会も作られている。

また筆者も参加したことがないのでその内容が不明であるが, International Meeting on Clinical Laboratory Organization & Management (第5回は1985年 Hafia, Israel で開催された) という国際的な meeting もある。

一方検査技師達の世界的組織である The International Association of Medical Laboratory Technologists (IAMLT) というのがあり, この組織で世界会議が3年毎に開催されるが, 前回は1985年 Stockholm で行

表3. 第3回アジア太平洋臨床生化学会議 (1985年) の全日程

年月日 時間 (曜)	1985年 9月16日(月)	9月17日(火)	9月18日(水)	9月19日(木)	9月20日(金)
8:30~9:15	PL-1	PL-2	PL-3	PL-4	PL-5
9:15~9:30					PL-6
9:30~11:00	S-1 S-2	S-5 S-6 SS-2	LA7 Federation Meeting	S-9 S-10	ブレーク S-12 S-13
11:00~11:30	ブレーク, PO-1	ブレーク, PO-2		ブレーク, PO-3	
11:30~12:30	FC ₁ FC ₂ FC ₃	FC ₅ FC ₆ FC ₇		FC ₉ FC ₁₀ FC ₁₁	
12:30~15:00 昼食	LA ₁ LA ₂ LA ₃	LA ₄ LA ₅ LA ₆		LA ₈ LA ₉ LA ₁₀ LA ₁₁ LA ₁₂	
15:00~17:00	S-3 S-4 FC ₄	S-7 S-8 FC ₈		S-11 FC ₁₂ FC ₁₃	
17:00~17:30	PO-1	PO-2		PO-3	
19:00~21:00	SS-1				

註) PL: Plenary lecture, S: Symposium, SS: Special session, PO: Poster discussion,
FC: Free communication, LA: During lunch activities

われた。この会議も1988年わが国(神戸)で開催されることになっており、わが国の臨床衛生検査学会の関係者はその準備に忙殺されている。

5. アメリカ臨床化学会 AACC:

AACCの年会は国際学会ではないが、毎年夏に開かれている。現在世界中で臨床化学の最先端に行く集会であり、米国内のみでなく世界中から多くの参加がみられる。筆者は以前このAACC会員になったが、常時はわが国から一人のみで、その後徐々に増えて現在10数名の日本人が正会員となっている。

このAACCでのtopicsは2~3年後にわが国での重要なtopicsになることが多く、従って毎年わが国から試薬や機器関係のメーカーやdealer、さらに民間の検査センターの人々が多く参加しており、最新の情報と智識の吸収に役立っているのが実情である。

Ⅲ. 第3回アジア太平洋臨床生化学会議

APCCBC (1985年) の印象

APCCBCの概要は既に述べたが、去る1985年9月第3回の会議がIndonesia共和国のバリ島で開かれた。筆者もsymposistの一人として、また自分のfree paper 2題を発表するため参加することができた。臨床化学並びに臨床化学検査の傾向と現況を知ることのできる国際的な会議であるので、そのoutlineを簡単に紹介してみようと思う。

1. 会議の日程と開催地:

今回のAPCCBCは過去2回Singaporeで開催した後を受けて、Indonesiaの臨床化学会が世話して1985年9月15日から20日にわたって(表3参照)バリ島で開かれた。バリ島は以前から風光明媚な、民族的にも宗教的にも深い伝統に裏付けられた人情味溢るる南海の楽園として知られた処、現地の人々のexoticなもてなしや親切な心は定評があった。

会議自体は約1週間足らずの期間であったが、丁度その直前にわが国内で日本臨床検査自動化学会年会(神戸)が、その直後に日本臨床病理学会総会(松本)がびったりとついており、バリ島行きの調整には随分と苦労した。

2. 参加者と参加国(表4参照):

会議参加者はやはり地元のIndonesia(118名)並びにアジア地区(144名)を中心に、計538名が途中調査で確

認されたが、最終的にはもう少し多く700~800名位かと思われる。わが国からの参加者は64名で、Plenary lectureに1名、Symposiaに6名が招待演者として参加した。また後述の様にFree communication(口演)に10題、Poster sessionに27題の発表があった。

表4. 国別の参加者数

AMERICA		EUROPE	
1. Argentina	— (1)	1. Austria	1 (1)
2. Canada	2 (1)	2. Belgium	3 (3)
3. Mexico	1 (—)	3. Denmark	7 (5)
4. U. S. A.	23 (17)	4. Finland	2 (2)
Total	26 (19)	5. France	45 (47)
ASIA		6. Germany	28 (22)
1. Bahrain	1 (1)	7. Italy	5 (8)
2. Bangladesh	1 (1)	8. Netherland	6 (7)
3. Brunei	— (2)	9. Norway	5 (3)
4. China(Beijing)	3 (5)	10. Poland	3 (3)
5. HongKong	13 (3)	11. Rumania	1 (—)
6. India	11 (5)	12. Sweden	6 (3)
7. Japan	49 (64)	13. Switzerland	9 (9)
8. Korea	1 (2)	14. United Kingdom	10 (5)
9. Malaysia	9 (12)	Total	131 (118)
10. Pakistan	2 (4)	INDONESIA	
11. Philippines	6 (6)	1. Indonesia	262 (190)
12. Singapore	35 (26)	OTHERS	
13. China(Taiwan)	17 (8)	1. Iran	2 (—)
14. Thailand	6 (5)	2. Kuwait	2 (3)
Total	154(144)	3. Libya	1 (1)
AUSTRALIA		4. Saudi Arabia	5 (5)
1. Australia	53 (58)	Total	10 (9)
Total	53 (58)	TOTAL: 636* (538**)	

(*: 前もって登録した人数)
(**: 9月18日現在の実際の参加人数)

表5. Plenary Lecture(PL)の内容

月日(曜)	No.	講 演 テ ー マ	演 者
9月16日(月)	PL-1	Ion selective electrodes	A. H. J. Maas(オランダ)
9月17日(火)	PL-2	タン白分画法の新しい進歩	D. S. Young(U. S. A.)
9月18日(水)	PL-3	臨床生化学における分子生物学	K. Matsuoka(日本)
9月19日(木)	PL-4	高血圧症に関する最近の新しい話題	L. J. Beilin(オーストラリア)
9月20日(金)	PL-5	ウイルス診断学の地域毎の取り組み	N. J. Marchette(U. S. A.)
9月21日(土)	PL-6	臨床検査室における健康と安全性の問題	J. Widyahrsana(インドネシア)

表6. Symposium (S) の内容

No.	発表 演題数	タ イ ト ル	備 考
S-1	3	「微量金属—最近の進歩」	野本昭三: Analytical method. 菅野剛史: Hereditary Enzyme Deficiencies in The Red Cells. 石川栄二: Enzyme Immunoassay. 宮井 潔: Separation of Clonotype Antibody by Isoelectric or Chromatofocusing Techniques and Its Application to Immunoassay.
S-2	3	「赤血球の臨床化学」	
S-3	4	「イムノアッセイ」	
S-4	4	「免疫学」	
S-5	3	「酵素」	佐々木禎一: Separation and Quantitation of Isoenzymes. 白井敏明: Experience in Japan.
S-6	3	「分離技術」	
S-7	4	「臨床検査室の管理におけるコンピュータの利用」	
S-8	4	「腎疾患」	
S-9	3	「薬剤の使用並びに濫用のモニタリング」	(計 42演題 日本人スピーカー 6名)
S-10	3	「スポーツ医学」	
S-11	4	「胎児並びに新生児」	
S-12	4	「小臨床検査室」	
S-13	3	「レファレンス値」	

3. 教育講演 Plenary Lecture (PL):

教育講演の内容は、表5の様な最近の7種の関心事をテーマにしたものであった。わが国の松原教授(阪大)は「臨床生化学における分子生物学」の講演をした。臨床生化学の分野でも分子生物学の智識、技術、或いは応用が不可欠となっている現在、極めて示唆に富んだものであった。

4. Symposium (S):

symposiumはS-1~S-12の様なテーマで、各テーマ毎に2~3名宛の講演があった(表6参照)。

symposistとしては野本昭三(信州大医技短大)、菅野剛史(浜松医大)、石川栄二(宮崎医大)、宮井潔(阪大)および白井敏明(長崎大)の各教授と筆者とがspeakerに指名され、それぞれの専門分野での講演をした。因みに筆者はIFCCの会長のDr. Youngの司会で行われた「分離分析技術 Separation Technique」で、「Isoenzymeの分離と定量」のテーマで約30分の講演をした。

期間中毎日発行している「Congress Daily News」には、毎日のPL或いはSの中から興味深いものが紹介されるが、図1は筆者のSの内容を紹介したものである。これ以外のテーマのsessionでも適切なspeakerと思われる日本の臨床化学者が結構多いはずである。

5. Free Communication (FC) と Poster Discussion (PO):

FCはいわゆる一般発表(口演)で、13種のtopics毎に分類されて発表する。全部で68の発表があったが、わが国からの発表は10paperのみで、少々少なく思われた。一方POは壁発表ともいわれ、紙(poster)に書いて一定時間張り出して置き、指定時間に発表者はその場で質疑や討議に対応するやり方で、現在各分野で広く行われている方法である。このPOでは全部で92発表があり、わが国から27発表がありFCでの発表より多い様である。これは一般的に語学特に口演に弱い日本人にはFCよりPOの方が便利であるからとすることができる。

図1. Congress Daily News に紹介された Symposium の印象

**CONGRESS
DAILY NEWS**



Wednesday 18, 1985

REPORT ON YESTERDAY'S SYMPOSIA

Many types of human enzymes are present according to their location in the cell or organ specific. The most enzymes found in human body are probably having their respective isoenzymes. For separating the respective isoenzyme, Teicho Sataki, from Japan, reported several methods for analysing those multiforms of enzymes i.e. electrophoresis, column chromatography, immunological methods, enzyme chemical methods, and others. He also gave illustrations of several enzymes with their isoenzymes and their clinical significance.

In the same room, Mark Adams from Sweden discussed the Fast Protein Liquid Chromatography (FPLC) as a new technique with a number of special features, e.g. separation of constituents of body fluid. Furthermore C.K. Lim from U.K. emphasized on the more important role of HPLC in the clinical biochemistry laboratory.

In a separate room, Robert Rej informed the IFCC recommendations in standardisation of enzymes.

W. Gruber from West Germany, on the other hand, proposed alternative methods for the analysis of lipase and alpha amylase. The symposia session on the use of computers in the clinical laboratory brought forth several subjects of discussion to be solved.

6. Special Session (SS):

SSは表7に示した様に夕方や朝方を利用して、最近関心の持たれているテーマについて、試薬や機器メーカーやWHOの様な団体がorganizerとなって開かれるものである。今回は僅か3テーマであったが、筆者はDry chemistryのsymposiumでAustraliaのDr. Thomasと2人で司会をした。この場合臨床化学分野での大物であるProf. Lous (Denmark, WHO顧問), Prof. Dybkaer (Denmark, 前IFCC会長), Dr. Free 夫妻(米国, 試験紙

の開発者、夫人は AACC の役員)、Dr. Geary (Australia, IFCC の Expert Panel on Instrumentation の前委員長) および Prof. Whitehead (英国, 前 ESCC 会長, WHO 顧問) 等が参加して、内容ある討議が展開され実り多い symposium であった。

7. During Lunch Activities (LA) :

LA は毎日の lunch time を有効に利用したもので、特

別のテーマについての symposium 或いは講演会である。この際に buffet style の luncheon が用意される。従って今回の様に市街地から離れた hotel を会場にしている場合には、昼食場所を探し出すに苦勞することもなく、その便利さも手伝って結構多くの人々が参加(利用?)するのが常である。その内容を表 8 に紹介したが、「Heterogeneous enzyme immunoassay の進歩と自動化」の

表 7. Special Session(SS)の内容

月日(曜) 時 間	No.	テ ー マ (担 当)	備 考
9月16日(月) 19:00~21:00	SS-1	「Dry Chemistry の最近の局面に関するシンポジウム」 ——Böhringer-Mannheim——	司会: 佐々木(日本), Thomas(オーストラリア) (同一時刻に開催)
9月16日(月) 19:00~21:00	SS-1	「高速液クロ(HPLC)とその臨床的応用に関するシンポジウム」 ——Waters——	
9月17日(火) 9:30~11:00	SS-2	「臨床化学に関連した WHO の活動状況について」 ——Per Lous, Erik Magid——	

表 8. During Lunch Activities (LA) の内容

月日(曜)	No.	講 演 ・ 討 議 テ ー マ	Organizer	備 考
9月16日(月)	LA ₁	ウィルス学における自動化と ELISA(S)	Behringwerke AG	宮井教授司会
	LA ₂	Heterogeneous Enzyme Immunoassay の進歩と自動化(S)	Boehringer Mannheim GmbH	
	LA ₃	日常検査における精度管理(W)	Nyegaard Co. AS	
9月17日(火)	LA ₄	精度管理における地域的データベースと正確度ベースのセットアップ(Meeting)	T. D. Geary (IFCC EP on I)	
	LA ₅	Enzyme-Linked Fluorescent Assay における進歩(S)	Dynatech Laboratories	
	LA ₆	Cobas Fara/Cobas Mira 分析系(W)	Roche Diagnostica	
9月18日(水)	LA ₇	胆汁酸と肝疾患(S)	Nyegaard Co. AS	大管教授司会
	LA ₈	イオン選択電極による電解質の分析(W)	Miles Laboratories Ames Division	
	LA ₉	Discrete Flow Technology: 検査室への新しいアプローチ(W)	Technicon	
9月19日(木)	LA ₁₀	臨床検査室における Dry Chemistry (W)	Miles Laboratories Ames Division	
	LA ₁₁	Atopic Allergy の診断における IgE の役割(W)	Pharmacia Diagnostic	
	LA ₁₂	高性能のタンパク電気泳動法の臨床的応用(W)	Helena Laboratories	

S : Symposium, W : Workshop

symposium では宮井教授(阪大)が、また「胆汁酸と肝疾患」では大管教授が、それぞれ座長として活躍されていた。

8. 全般的印象 :

今回 Indonesia で開催された第 3 回の APCCBC は、その運営に慣れた先進国(?)からみると、設備、環境、運営等の点で気になる点も無きにしもあらずであったが、地元の臨床化学者、臨床検査技師その他の臨床化学や臨床化学検査に関係ある人々が、会議の成功のために一生懸命に尽力し、また新しい智識や技術を吸収しようと努力している点、高く評価できるもので補って余りあるものであった。そしてさらに温い hospitality、素晴らしい

南海の景勝と自然、exotic な宗教的 feeling と遺跡の散けんさとは、参加したわれわれに強烈な印象を与えたといえよう。

IV. まとめ

現在の臨床化学並びに臨床化学検査の概要を説明することを目的に、この分野の国際的な学会や symposium 等を紹介し、さらに具体例として昨年行われた第 3 回アジア太平洋臨床生化学会議を取り上げて解説した。関連分野が広いため、もちろんこの他にも幾つかの学会や symposium もあろうが、いずれ別に紹介する機会もあると思う。

「分子をいかにしてフッ素で修飾するのか」 Part II, III

東京工業大学 工学部 生物工学科 助教授 工学博士 北 爪 智 哉
工学博士 山 崎 孝

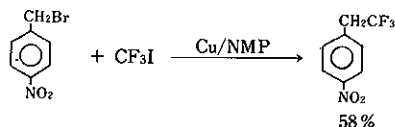
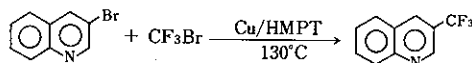
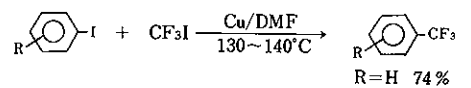
Part II 一分子のCF₃修飾

—はじめに—

分子内をひとつのフッ素で修飾した分子の合成法について Part I で述べてきたが、フッ素で修飾した生理活性物質の探索を研究対象とするとき見逃してはならない領域に CF₃ 修飾分子がある。事実、医薬品として、また医薬品中間体としての CF₃ 修飾分子は数多く知られており詳しいことは他の総説にゆずり、この小文では、“いかにしてほしい CF₃ 修飾分子を作るのか”に的をしばって述べてみたい。

ウルマン型反応

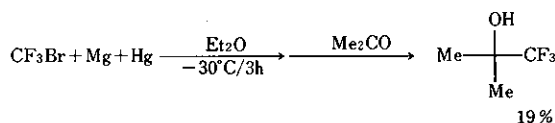
炭化水素系においてもウルマン型反応は重要な合成法として知られているが、フッ素化学においてもペルフルオロアルキル基 (Rf 基) の芳香核あるいはヘテロ環上への導入法として便利な方法である⁵⁶⁻⁶⁴⁾。勿論、芳香核やヘテロ環上を CF₃ 修飾するためにこのウルマン型反応が利用でき、原料として CF₃I (高価) や CF₃Br (安価) が入手可能である。但し、このウルマン型反応では用いる銅の精製が重要であり炭化水素系ウルマン型反応の一般的な実験例を参照してほしい。さらに CF₃ 修飾の際には、溶媒の選択と CF₃X (X=I, Br) の選択も考慮することが大切である。



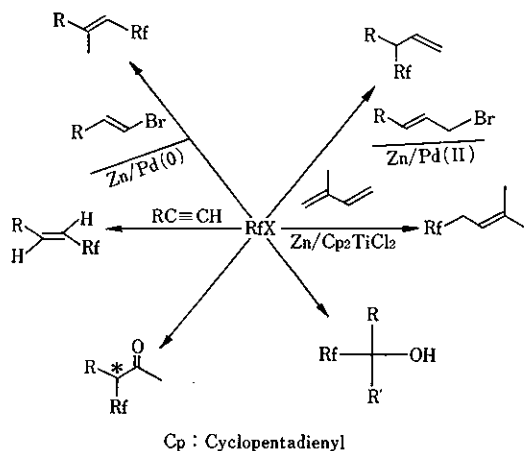
亜鉛を用いるグリニャール型反応

ハイドロカーボン系化学とフルオロカーボン系化学との相違点が様々論じられているが、何とんでもグリニャール型反応にその相違が大きく表われている。フルオロカーボン系では RfMgX が不安定でありただちに MgXF とフルオロオレフィンへと分解してしまうためグリニャール型反応を合成法として利用することが困難である。CF₃MgX も同様であり20数年前の報告を引用するし

か報告がない⁶⁵⁾

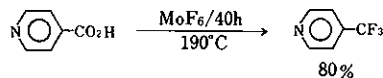


フルオロカーボン系では RfZnX の方が実用的であり、CF₃ZnX も CF₂Br₂, CF₃Br, CF₃I 等からの合成法が知られている。最近、筆者によって展開された超音波照射促進反応による分子の CF₃ 修飾も便利な方法である⁶⁶⁻⁶⁹⁾。しかしながら亜鉛化合物の反応性の弱さからケトン類との反応はなかなか困難である。



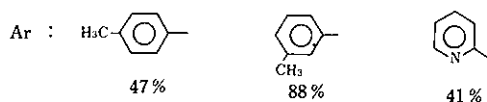
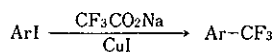
CO₂H 基から CF₃ 基への変換

分子内の CO₂H 基あるいは CO₂R 基を CF₃ 基へ変換することも可能である。試薬としては SF₄¹⁹⁾, MoF₆¹⁹⁾ 等が使用されるが SF₄(bp -48°C) は毒性が強く実験室での使用には注意深さが必要である。比較的使用できるのが MoF₆ ではないだろうか。

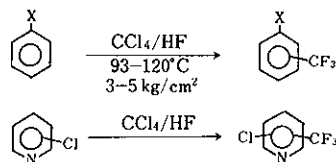


他の芳香核の CF₃ 修飾法

トリフルオロ酢酸ナトリウム塩 (CF₃CO₂Na) を利用する方法も実験室的には有用な方法であり操作も難しくない⁷⁰⁾

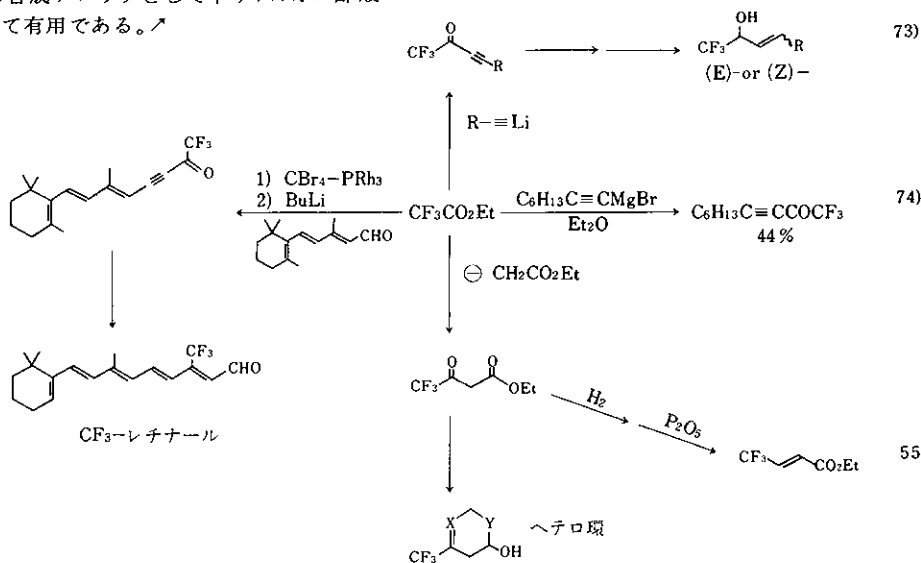


勿論、無水フッ酸が使用出来るのなら次のフリーデルクラフト反応が最も便利な方法である^{71,72)}



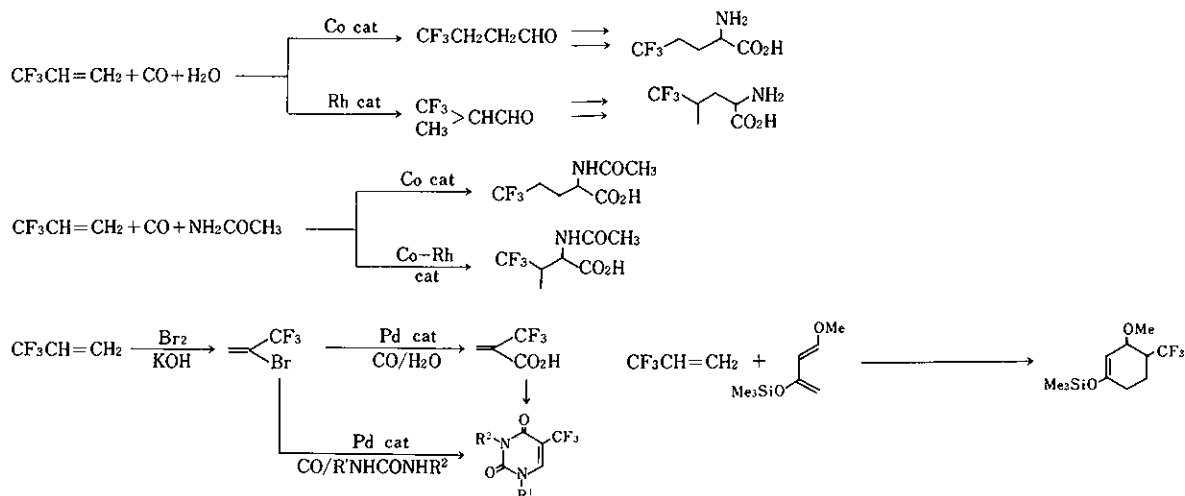
トリフルオロ酢酸誘導体から

有機合成には合成ブロック法と呼ばれる手法があり、分子の CF₃ 修飾の合成ブロックとしてトリフルオロ酢酸が安価な原料として有用である。⁷⁾

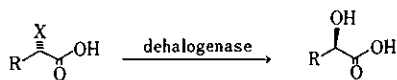


遷移金属触媒を利用して

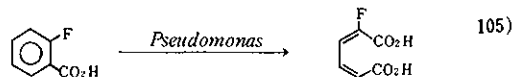
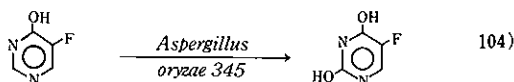
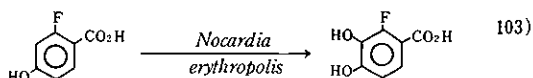
3, 3, 3-トリフルオロプロペンも入手可能な原料であり遷移金属触媒の種類により全く異なる生成物が得られ、各種の CF₃-アミノ酸、CF₃-ウラシル類が合成されている⁷⁵⁾



て2-ヒドロキシ酸を生成する⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾



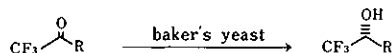
これらの結果は、生物化学的手法による有用物質への変換が、有機ハロゲン化合物においても可能であることを示唆している。合成化学的立場から、分子のフッ素修飾体における生物化学的変換をながめてみると、芳香核のフッ素修飾体の酸化反応が知られているが、合成化学的手段としては利用出来ないが、代謝の立場から興味深い例が多い。^{101,102)}



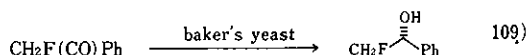
生物化学的方法が、注目され始めたのは、温和な条件下での不斉合成法としてであり、立体制御という立場にたったフッ素修飾体での実用的な生物化学的変換について次に述べたい。

カルボニル基から水酸基への変換

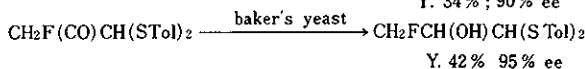
炭化水素系における通常の有機化学で利用されている有用な合成手段がフッ素で修飾した分子では有効に利用出来ず、不斉合成(誘起)もそのひとつである。例えば、不斉還元剤を用いてのカルボニル基の不斉還元もフッ素で修飾した分子では電子リッチのフッ素原子への金属の配位が原因となりラセミ体を与える。しかしながら、Torre等によってパン酵母によるカルボニル基の還元はCF₃基で修飾した環状の分子においても可能であることが明らかにされた。^{106,107)} 鎖状の分子への展開は筆者らによって検討され分子の一部にハイドロカーボン系のグループが含まれる分子はパン酵母により不斉還元をうけることが明示され、しかも光学純度も期待したものよりも高い結果となった。¹⁰⁸⁾ 実験方法は単純であるが、使用するパン酵母は乾燥したものか、生のものかは注意すべきであり、製造会社にも気をくばる必要がある。パン酵母を利用する還元では、立体的因子が光学純度に大きな影響を与え、さらにフッ素修飾が増すに従って酵母により識別されペルフルオロアルキルケトン類は酵母に取り込まれず還元は困難である。



R = cyclohexyl : (R) - 99% ee ; Ph : (R) - 44% ee α-naphthyl : (R) - 66% ee



Y. 34% ; 90% ee



Y. 42% 95% ee

Table 1. Asymmetric reduction of perfluoroalkyl alkyl ketones by baker's yeast

ketone	product	Yield	O. P. (% ee)	[α] _D	bp (°C/mmHg)
CF ₃ (CF ₂) ₂ COCH ₃	CF ₃ (CF ₂) ₂ CH(OH)CH ₃	68	87	-18.3	101-103
CF ₃ (CF ₂) ₆ COCH ₃	CF ₃ (CF ₂) ₆ CH(OH)CH ₃	74	91	-17.6	90-91/25
CF ₃ COCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	CF ₃ CH(OH)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	92	96	+20.4	88-90/21
C ₂ F ₅ COCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ F ₅ CH(OH)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	83	92	+12.6	97-99/17
CF ₃ CO(CF ₂) ₇ CF ₃	no reaction				
CF ₃ CF ₂ CO(CF ₂) ₃ CF ₃	no reaction				

CF₃基あるいはCH₂F基で修飾された光学活性体の創製

分子内にCF₃基やCH₂F基を有する光学活性体は、それぞれフッ素で修飾されたエタノール誘導体を原料とする生物化学的変換すなわち不斉加水分解によって両鏡像体を創製する方法が筆者らにより見い出されている。¹¹⁰⁾

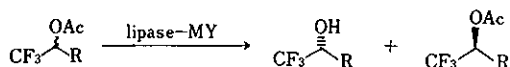
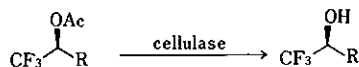


Table 2. Optical resolution with lipase-MY

Substrate	Hydrolysis ratio (%)	Time (h)	$[\alpha]_D/\text{MeOH}$	Optical purity % ee	Absolute configuration
PhCH(OH)CF ₃	40	24	-11.8 (c 1.91)	57	R
PhCH ₂ CH(OH)CF ₃	46	6	+44.7 (c 2.07)	94	
PhCH ₂ CH ₂ CH(OH)CF ₃	44	6	+69.2 (c 1.55)	98	R
PhCH(OH)C ₂ F ₅	23	23		0	
PhCH(OH)C ₃ F ₇		24	no reaction		
n-PrC≡CCH(OH)CF ₃	41	6	-1.85 (c 1.06)	67	
n-BuC≡CCH(OH)CF ₃	47	6	-1.39 (c 1.67)	55	
(E)-PhCH=CHCH(OH)CF ₃	37	6	+39.6 (c 1.84)	93	R
(Z)-PhCH=CHCH(OH)CF ₃	35	6	+38.3 (c 1.83)	90	R
n-C ₈ H ₁₇ CH(OH)CF ₃	22	6	+50.0 (c 1.57)	85	R
CF ₃ CH(OH)CH ₂ CO ₂ Et	41	2.5	+20.4 (neat)	96	R

Table 3. Preparation of (S)-enantiomers

Substrate	Yield (%)	Method	Time (h)	$[\alpha]_D/\text{MeOH}$	Optical purity % ee
PhCH ₂ CH(OH)CF ₃	99	A	48	-39.0 (c 1.80)	82
PhCH ₂ CH(OH)CF ₃	95	B	6	-47.4 (c 1.76)	98 ^{b)}
PhCH ₂ CH ₂ CH(OH)CF ₃	99	A	24	-60.7 (c 1.55)	86
PhCH ₂ CH ₂ CH(OH)CF ₃	94	B	6	-70.2 (c 1.67)	99 ^{b)}
(E)-PhCH=CHCH(OH)CF ₃	97	A	24	-23.9 (c 1.76)	56
(Z)-PhCH=CHCH(OH)CF ₃	97	B	24	-26.0 (c 1.87)	61
CF ₃ CH(OH)CH ₂ CO ₂ Et	99	A	12	-16.6 (neat)	80
CF ₃ CH(OH)CH ₂ CO ₂ Et	90	B	2	-15.6 (neat)	75

a) Method A: aq. NaOH/acetone; Method B: cellulase. b) (S)-acetate with the hydrolysis ratio (55-60%) by lipase-MY was used.

用いる加水分解酵素を使い分けることにより望む絶対配置を有する光学活性合成ブロックが創製できる。しかしながら CH₂F 基で修飾した分子ではフッ素原子のミミック効果が表われ期待した程高い光学純度のものが創製できない。¹¹¹⁾

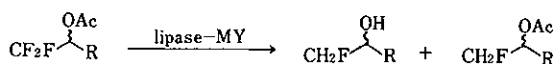


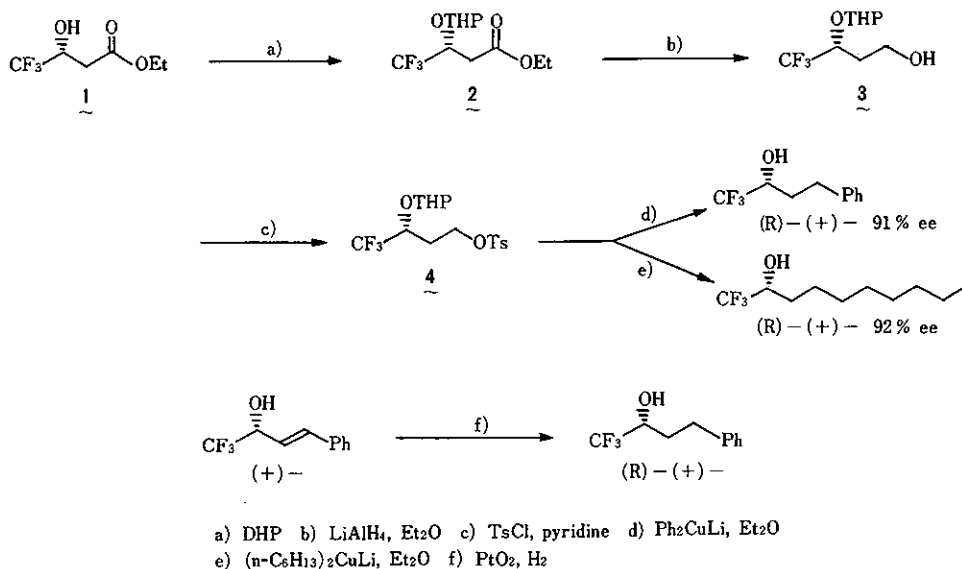
Table 4. Asymmetric hydrolysis

Carbinol	Hydrolysis ratio (%)	Time (h)	$[\alpha]_D/\text{MeOH}$	Optical purity (% ee)
CH ₂ FCHPh OH	34	1.5	+20.74 (C 0.94)	26
CH ₂ FCHCH ₂ CH ₂ Ph OH	34	2.5	+22.12 (C 1.85)	81
CH ₂ FCH(CH ₂) ₅ CH ₃ OH	34	2.5	+ 3.67 (C 1.08)	24

絶対構造の決定

得られた光学活性体の絶対構造を決めるため、下式のスキームに従って (R)-(+)- or (S)-(-)-ethyl 4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyrate¹¹⁰⁾ を出発物質として各種

の目的とする光学活性体を合成し、酵素により創製された光学活性な CF₃ 基を有する物質の絶対構造を決定した¹¹¹⁾



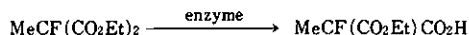
Scheme 1

CH₂F 基で修飾された光学活性体の絶対構造は (R) - (-)-マンデル酸から目的とする化合物を合成し決定した¹¹²⁾

不斉炭素上へフッ素原子を組み入れる

立体制御を行いながら分子内の目的とする位置へフッ素原子を組み入れるためには、実用的な光学活性合成ブロックを創製することが必要となる。この目的のために

生物化学的変換のもつ特徴をいかすことを考え、ジエステル類を光学活性なモノエステル類へと変換した。各種の酵素を活用した光学活性体の創製を表に示したが、ここでもフッ素原子のミミック効果が明確に表われ、塩素や臭素修飾体では立体的因子の効果が表われ酵素による加水分解が進行しなかった^{113,114)}

Table 5. MeCF(CO₂Et)₂ → MeCF(CO₂Et)CO₂H

Triacylglycerol lipase (EC 3. 1. 1. 3)

Origin	Method	Yield (%)	[α] _D /MeOH	Optical purity (% ee)
<i>Candida cylindracea</i> ^{a)}	A	87	-20.9(c 2.81)	91
<i>Candida cylindracea</i>	B	60	-20.6(c 1.95)	91
<i>Porcine pancreas</i> ^{b)}	B	23	-12.0(c 1.20)	61
<i>Aspergillus sp.</i> ^{c)}	B	80	-6.46(c 1.11)	28
<i>Chromobacterium viscosum</i> ^{d)}	C	67	0 (c 1.87)	0
<i>Rhizopus delemar</i> ^{e)}	A	no reaction		
α-Chymotrypsin ^{b)} (EC 3. 4. 21. 1)	D	82	-16.0(c 1.70)	70

Cellulase (EC 3.2.1.4)

Origin of enzyme	Method	Yield (%)	$[\alpha]_D/\text{MeOH}$	Optical purity (% ee)
<i>Trichoderma viride</i> ^{a)}	A	60	+13.1 (c 2.24)	56
<i>Trichoderma viride</i> ^{c)}	A	53	+9.97 (c 2.34)	44
<i>Aspergillus niger</i> ^{c)}	A	52	+4.39 (c 1.54)	19

Method

A : 3g of lipase/10 mmol of substrate/100 ml of buffer solution (pH 7.3), 40–41°C, 6h,

B : 2g of lipase/10 mmol of substrate/50 ml of buffer solution (pH 7.3), 40–41°C, 3h.

C : 3mg of lipase/10 mmol of substrate/70 ml of buffer solution (pH 7.3) 40–41°C, 23h.

D : 100 mg of α -Chymotrypsin/6 mmol of substrate/60 ml of buffer solution (pH 7.8) 27°C, 5h.

a) Meito Sangyo Co. Ltd. b) Sigma Co. Ltd. c) Amano Seiyaku Co. Ltd. d) Toyo Jozo Co. Ltd.

e) Tanabe Seiyaku Co. Ltd. f) Yakult Pharmaceutical Industry Co. Ltd.

Table 6. Asymmetric Hydrolysis

Substrate ^{a)}	Origin of enzyme	Method	Yield %	Bp °C(mmHg)	$[\alpha]_D/\text{MeOH}$	Optical purity % ee
MeCF(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i> ^{b)}	A ^{g)}	87	88–89(0.6)	–20.9 (c 2.81)	91
	<i>Candida cylindraceae</i>	B ^{h)}	60		–20.6 (c 1.95)	91
	<i>Porcine pancreas</i> ^{c)}	B	23		–12.0 (c 1.20)	61
	<i>Aspergillus sp.</i> ^{d)}	B	80		–6.46 (c 1.11)	25
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}	A	60		+13.1 (c 2.24)	56
MeCF(CO ₂ Me) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	A	74	98–101(2)	–23.2 (c 2.84)	95
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}	A	83		+12.5 (c 2.70)	46
CHF(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	A	70	100–102(1)	+11.4 (c 1.56)	82
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}	A	74		+5.33	38
	<i>Trichoderma viride</i> ^{f)}	A	51		+8.12	58
EtCF(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	A	87	94–95(0.7)	–14.0 (c 1.86)	93
	<i>Candida cylindraceae</i>	B	62		–13.8 (c 2.08)	93
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}	A	no reaction			
	<i>Trichoderma viride</i> ^{f)}	A	no reaction			
EtCF(CO ₂ Me) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	A	87	105–108(4)	–18.1 (c 1.97)	99
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}	A	no reaction			
n-PrCF(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	B	30	108–111(1)	–2.90 (c 1.51)	33
n-BuCF(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	A	78	93–97(0.7)	–1.53 (c 2.26)	11
MeCCl(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	B	no reaction			
MeCBr(CO ₂ Et) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	B	no reaction			
CF ₃ CH(CO ₂ Me) ₂	<i>Candida cylindraceae</i>	B	no reaction			

a) Each structure was determined by means of IR, NMR and mass spectral data. b) Meito Sangyo Co. Ltd. .

c) Sigma Co. Ltd. d) Amano Seiyaku Co. Ltd. e) Yakult Pharmaceutical Industry Co. Ltd. f) Meijiseika

Co. Ltd. g) Method A : Substrate (10 mmol)/Lipase or Cellulase (3 g)/Buffer solution (100 ml)/6 h. h) Method

B : Substrate (10 mmol)/Lipase or Cellulase (2 g)/Buffer solution (50 ml)/3 h.

絶対構造について

ジエステル類の PLE での不斉加水分解において生成する光学活性体の絶対構造についての一般則が Tamm らによって報告されている。¹¹⁵⁾ 彼らの報告は、下図に示した規則に従って、相当する絶対構造の光学活性体を与えている。この規則をフッ素で修飾した分子へ適用

すると 2-フルオロ-2-メチルマロン酸ジエステル¹¹⁴⁾からは (S)-体が 2-フルオロマロン酸ジエステル¹¹⁶⁾からは (R)-体が生成することが示唆されるが、この結果は、筆者らの別途ルートによる絶対構造の決定結果と合致している。

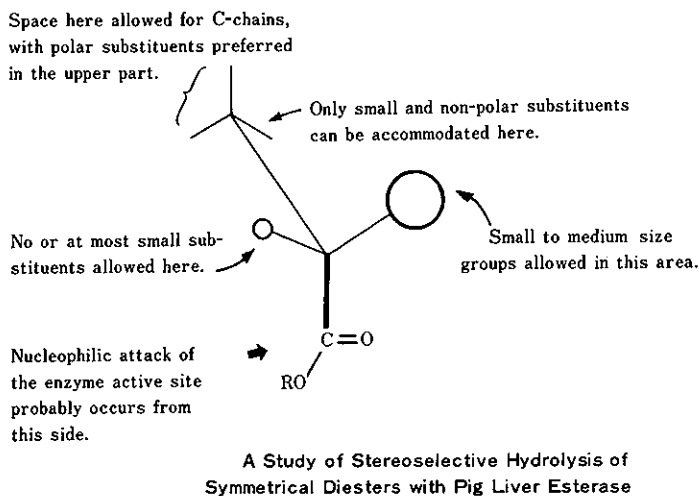
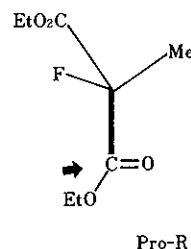


Fig 1



不斉マイケル付加反応

非天然型の物質が生体のシステムへと導入されると微生物や酵素がそれらの物質を資化するために内在させている様々な機能を発現してくることが考えられる。分子をフッ素で修飾すると微生物や酵素にどのような変化をひき起こすのか。基質として 2-トリフルオロメチルプロペン酸を用いた研究が我々のグループによって行われた。¹¹⁷⁾ その結果、各種の加水分解酵素は不斉マイケル付加反応と縮合反応の触媒活性を発現させ、分子内への不斉誘起という Biosynthesis での新しい展開をひき出した。

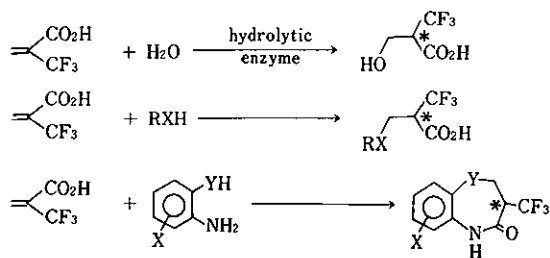


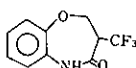
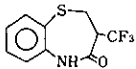
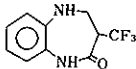
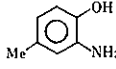
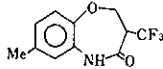
Table 7.

enzyme	Substrate	Product ^{a)}	Reaction time (h)	Yield (%)	[α] _D /MeOH	Optical purity % ee
<i>Candida cylindracea</i> ^{c)}	H ₂ O	HOCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	34	48	+5.70(c 1.52)	70
<i>Pig liver esterase</i> ^{b)}	H ₂ O	HOCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	52	54	+4.90(c 1.50)	60
<i>α-Chymotrypsin</i> ^{b)}	H ₂ O	HOCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	169	77	+3.91(c 1.75)	49
<i>Candida cylindracea</i> ^{c)}	EtOH	no reaction	48			
<i>Pig liver esterase</i> ^{b)}	EtOH	no reaction	48			
<i>Candida cylindracea</i> ^{c)}	Et ₂ NH	Et ₂ NCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	92	47	+0.61(c 1.56)	71
<i>Pig liver esterase</i> ^{b)}	Et ₂ NH	Et ₂ NCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	92	39	+0.58(c 1.85)	69
<i>Candida cylindracea</i> ^{c)}	PhNH ₂	HOCH ₂ CH(CF ₃)CONHPh	40	76	+0.51(c 0.77)	39
<i>Pig liver esterase</i> ^{b)}	PhSH	PhSCH ₂ CH(CF ₃)CO ₂ H	24	64	+0.13(c 2.60)	50

a) Structures of these compounds are established from spectral data.

b) Sigma Co. Ltd. c) Meito Sangyo Co. Ltd.

Table 8.

Substrate	enzyme	Product ^{a)}	Reaction Time (h)	Yield (%)	[α] _D /MeOH	Optical purity % ee
	<i>Candida cylindracea</i> ^{b)}		21	83	+2.74 (c 0.45)	41
	Pig liver esterase ^{c)}		16	69	+2.41 (c 1.21)	36
	<i>Trichoderma viride</i> ^{d)}		2.5	94	+3.74 (c 1.35)	56
	<i>Trichoderma viride</i> ^{e)}		11	61	+2.01 (c 0.87)	30
	<i>Aspergillus niger</i> ^{e)}		11	90	+4.48 (c 0.47)	67
	<i>Candida cylindracea</i> ^{b)}		20	86	-0.92 (c 1.15)	47
	<i>Trichoderma viride</i> ^{d)}		6	72	-0.70 (c 0.70)	36
	<i>Candida cylindracea</i> ^{b)}		24	56	+0.66 (c 0.89)	38
	<i>Trichoderma viride</i> ^{d)}		24	52	+0.76 (c 1.01)	44
	<i>Candida cylindracea</i> ^{b)}		20	71	+0.56 (c 1.54)	25
	<i>Trichoderma viride</i> ^{d)}		20	57	+0.83 (c 1.07)	37

a) Structures of these products are established from spectral data. b) Meito Sangyo Co. Ltd.

c) Sigma Co. Ltd. d) Yakult Pharmaceutical Industry Co. Ltd. e) Amano Seiyaku Co. Ltd.

バイオテクノロジーの利用が大きくクローズアップされ、フラスコと試剤という化学的操作でおこなわれて発達してきたテクノロジーに、大きな転換の時期が到来したことはまちがいない、フッ素で修飾された分子においても生物体とのかかわりを明らかにせずして過ごすことは出来ないように思われる。すでに微生物によるフッ素修飾法についてもその第一歩が踏み出され新しい領域への開拓は始まっているのである。

文 献

- 56) V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetrahedron*, **25**, 5921 (1969).
- 57) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, K. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 536.
- 58) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4071.
- 59) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, T. Asai, N. Nakano, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1980**, 2755.
- 60) N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupol'skii, *Synthesis*, **1980**, 932.
- 61) M. Hudlicky, *J. Fluorine Chem.*, **18**, 383(1981).
- 62) T. S. Kin, Y. S. Gao, *J. Med. Chem.*, **26**, 598(1983).
- 63) P. L. Coe, N. E. Milner, *J. Fluorine Chem.*, **2**, 167(1972/73).
- 64) T. Fuchikami, I. Ojima, *J. Fluorine Chem.*, **22**, 541(1983).
- 65) E. T. McBee, R. D. Battershell, H. P. Braendlin, *J. Org. Chem.*, **28**, 1131(1963).
- 66) T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5186 (1985).
- 67) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1981**, 1679.
- 68) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 137.
- 69) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 1653.
- 70) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1981**, 1719.
- 71) 特開 昭55-36495(バイエル).
- 72) A. E. Feiring, *J. Org. Chem.*, **44**, 2907(1979).
- 73) T. Kitazume, T. Sato, *J. Fluorine Chem.*, **30**, 189(1985).
- 74) P. Margaretha, C. Schroder, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.*, **48**, 1925(1983).
- 75) T. Fuchikami, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi, **42**, 775 (1984).
- 76) R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2856; *ibid.*, **1950**, 3037; *ibid.*, **1951**, 588.
- 77) T. Fuchikami, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 303(1984).
- 78) J. D. Park, F. E. Rogers, J. R. Lacher, *J. Org. Chem.*, **26**, 2089(1961).
- 79) W. O. Godtfredsen, S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 1786(1961).
- 80) V. I. Poqov, V. N. Boiko, L. M. Yagupol'skii, *J. Fluorine Chem.*, **21**, 365(1982).
- 81) D. Cantacuzene, C. Wakselman, R. Dorme, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1977**, 1365.
- 82) T. S. Everett, S. T. Purrington, C. L. Bumgardner, *J. Org. Chem.*, **49**, 3702(1984).
- 83) D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5014(1985).
- 84) H. L. Jensen, *Acta. Agr. Scand.*, **10**, 83(1960).
- 85) 堀内信生, *生 化*, **34**, 92(1962).
- 86) K. Tonomura, F. Futai, O. Tanabe, T. Yamaoka, *Agric. Biol. Chem.*, **29**, 124(1965).
- 87) P. Goldman, *J. Biol. Chem.*, **240**, 3434(1965).
- 88) P. Goldman, G. W. Milne, M. T. Pignataro, *Arch. Biochem. Biophys.*, **118**, 178(1967).
- 89) P. Goldman, *Science*, **164**, 1123(1969).
- 90) H. Kawasaki, N. Tone, K. Tonomura, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 29(1981).
- 91) H. Kawasaki, N. Tone, K. Tonomura, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 35(1981).
- 92) H. Kawasaki, N. Tone, K. Tonomura, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 543(1981).
- 93) H. Kawasaki, S. Hayashi, H. Yahara, F. Minami, K.

- Tonomura, J. *Ferment. Technol.*, **60**, 5(1982).
- 94) L. P. Hager et al., *J. Biol. Chem.*, **241**, 1769(1966).
- 95) R. Theiler et al., *Science*, **202**, 1094(1978).
- 96) N. Alexander, *Anal. Biochem.*, **4**, 341(1962).
- 97) D. J. Hardman, J. H. Slater, *J. Gen. Microbiol.*, **123**, 117 (1981).
- 98) P. Goldman, G. W. A. Milne, D. B. Keiser, *J. Biol. Chem.*, **243**, 428(1968).
- 99) M. Little, P. A. Williams, *Eur. J. Biochem.*, **21**, 99(1971).
- 100) K. Motosugi, N. Esaki, K. Souda, *J. Bacteriol.*, **150**, 522 (1982).
- 101) K. Souda, et al., *Kagaku*, **35**, 86(1980).
- 102) C. Walsh, *Tetrahedron*, **38**, 87(1982).
- 103) R. B. Cain, et al., *Biochem. J.*, **106**, 203(1968); *ibid.*, **106**, 211(1968).
- 104) A. Capek, B. KaKac, *Folia Microbiol.*, **10**, 267(1965).
- 105) P. Goldman et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **118**, 178 (1967).
- 106) G. Torre et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 456.
- 107) G. Torre et al., *Synthesis*, **1983**, 897.
- 108) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1983**, 237.
- 109) G. Guanti, L. Banfi, A. Guaragna, E. Narisano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 138.
- 110) D. Seebach, et al., *Her. Chim. Acta.*, **67**, 1843(1984).
- 111) T. Kitazume, J. T. Lin, *J. Org. Chem.*, to be submitted.
- 112) T. Kitazume, J. T. Lin, M. Asai, T. Yamazaki, *J. Fluorine Chem.*, to be submitted.
- 113) T. Kitazume, T. Sato, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1984**, 1811.
- 114) T. Kitazume, T. Sato, T. Kobayashi, J. T. Lin, *J. Org. Chem.*, **51**, 1003(1986).
- 115) P. Mohr, N. Waespe-Savcevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. K. Gawroski, *Helv. Chim. Acta.*, **66**, 2501(1983).
- 116) T. Kitazume, K. Murata, T. Ikeya, *J. Fluorine Chem.*, **31**, 143(1986).
- 117) T. Kitazume, K. Murata, T. Ikeya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, in press.

DNA の化学合成

東京工業大学 総合理工学研究科 理学博士 関根光雄

はじめに

DNA は 4 種類のデオキシリボヌクレオシド(dT, dC, dA, dG) が下図に示すように 3'-5' ホスホジエステル結合により連結された高分子化合物である。DNA の化学合成¹⁻⁶⁾にはその構造に含まれる 3' および 5' 糖水酸基や塩基部位のアミノ基, リン酸基等の各官能基を必要に応じて適当に保護しリン酸基と糖水酸基間で脱水縮合させる必要がある。このため, 高度な位置選択的保護および脱保護操作が要求される。縮合反応にも強酸であるリン酸基 (pKa ca. 1) を活性化する必要がありペプチド合成のアミド結合生成反応と比較するとかなり様相が異なる特殊な反応条件が必要である。本稿では DNA 合成の歴史的な背景を述べ今日合成法が確立されているトリエステール法およびアミダイト法等の合成法について概説する。

DNA 合成の歩み

1972年に Khorana ら⁷⁾は酵母アラニン tRNA の DNA 遺伝子を化学合成して以来今日の遺伝子工学の急速な発展とともに DNA の合成技術は著しく進歩を遂げた⁸⁾。十数年前は 10 量体程度の DNA フラグメントを合成するためには莫大な経費と時間を費し高度に熟練された合成技

術をもってはじめて可能であった。しかし, その後高速液体クロマトグラフィー等による機器分析が進歩し原料

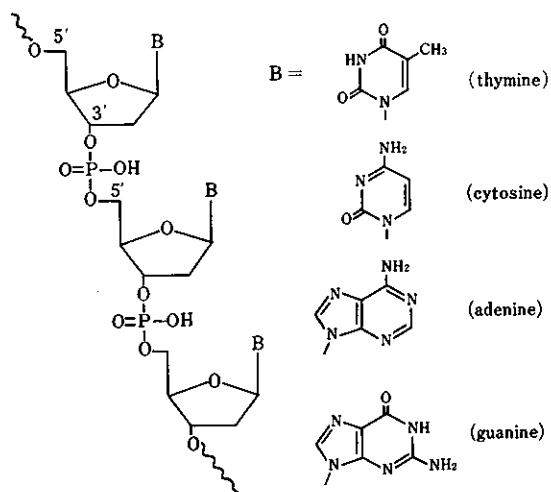


図 1

となるヌクレオシドも比較的安価に入手できるようになった。したがって核酸そのものを量的にスケールアップして詳細に研究できるようになり、しだいに DNA 合成に於ける合成化学上の本質的な問題点が明らかにされた。その結果、改良のための研究上の方向性が具体的に示されてきた。たとえば、当時長鎖 DNA の合成には Khorana らの開発した“ジエステル法”⁹⁾と呼ばれる合成法(図2)が一般化していたが、本法によるとヌクレオチド成分の方をヒドロキシル体より常に過剰(2~50 当量)用い縮合反応も長時間かける必要があった。

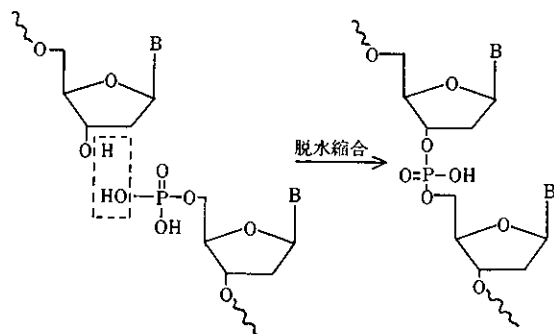


図2 ジエステル法

ジエステル法はその名の示すとおりヌクレオシド糖水酸基とヌクレオチドのリン酸基を脱水縮合させ3'-5'リン酸ジエステル結合を構築する方法である。したがって、ヌクレオチド側のリン酸基が全く保護されていないため縮合反応中残存するリン酸基の水酸基が縮合剤によりさらに活性化され複雑な副反応が起こり、長鎖 DNA の合成には不向きであることがしだいに認識されるようになった。

一方、Letsinger ら¹⁰⁾はこの点を本質的に解決するた

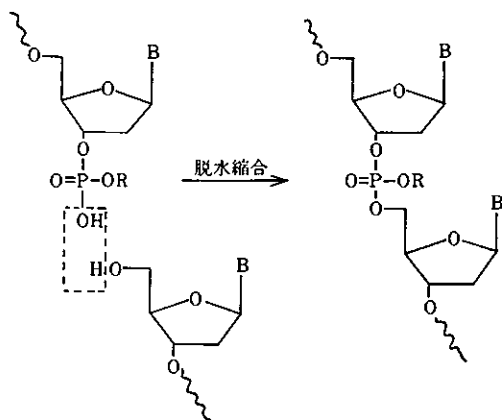


図3 トリエステル法

めヌクレオチド成分のリン酸基の2個の水酸基のうち1個を一旦保護しそのあとヒドロキシル体と縮合させるいわゆる“トリエステル法”を開発した。この方法の導入によりヌクレオチド成分(ジエステル体と呼ぶ)はヒドロキシル体に対して少過剰(1.5~3 当量)用いるだけで縮合反応ができるようになった。

ジエステル法では縮合生成物が水溶性であるためその分離精製にイオン交換クロマトグラフィーを用いなければならない大変な根気と時間が必要であった⁹⁾しかし、トリエステル法ではリン酸基が完全に保護されているため中性物質として取り扱え通常有機化学者が用いているシリカゲルを充てん剤とするカラムクロマトグラフィーを用いて迅速に分離することができる¹¹⁾ところが、このようなトリエステル法のいくつかの利点にもかかわらず実際にはあまりこの方法は普及されなかった。これは恐らく当時としては Khorana の tRNA 遺伝子合成の極めて困難な仕事も従来のジエステル法でなんとかできるという実績に基づく長い間の固定観念がありなかなか方法論の転換がスムーズにいかなかったようである。

初期のトリエステル法の一例¹²⁾を次に示す。たとえば、5'水酸基をモノメトキシトリチル(MMTTr)基で保護したヌクレオシド(1)の3'水酸基をシアノエチルリン酸で塩化2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル(TPS)を用いリン酸化しその結果得られたジエステル(2)と3'水酸基がβ-ベンゾイルプロピオニル基で保護されたヌクレオシド(3)を縮合させると2量体(4)が得られる⁹⁾この2量体から酸処理あるいはヒドラジン処理すると5'あるいは3'ヒドロキシル体を得ることができ適当に5'あるいは3'方向にオリゴヌクレオチド鎖を伸長させることができる。しかし、この方法であると3'方向の伸長反応をおこなおうとすると3段階の操作が必要となる。

Catlin ら¹³⁾は1973年3'および5'方向にも容易に伸長反応が可能な“ユニット”合成法を開発した。この方法は異なる条件で除去できる2種類の保護基をもつリン酸基を3'水酸基に導入した“ヌクレオチドモノマー”ユニットを3'および5'方向の伸長反応に共通の出発原料として用いる方法である。

たとえば、ヌクレオチドモノマーユニット(5)の5'位を保護しているジメトキシトリチル(DMTTr)基を酸で除去したヒドロキシル体(6)とシアノエチル基を除去して得られたジエステル体(7)を縮合剤を用いて反応させると2量体(8)が得られる。この2量体から同様にして5'末端のDMTTr基あるいは3'末端のシアノエチル基を除去したものの同志を縮合させれば4量体を得ることができる。Catlin らの報告のあと相次いでリン酸基の保護基をかえたユニットが数多く発表されている¹⁴⁻³⁴⁾これらのユニットのうちp-クロロフェニル基とシアノエチル基の組み合わせを用いるユニットが最もよく使われている。

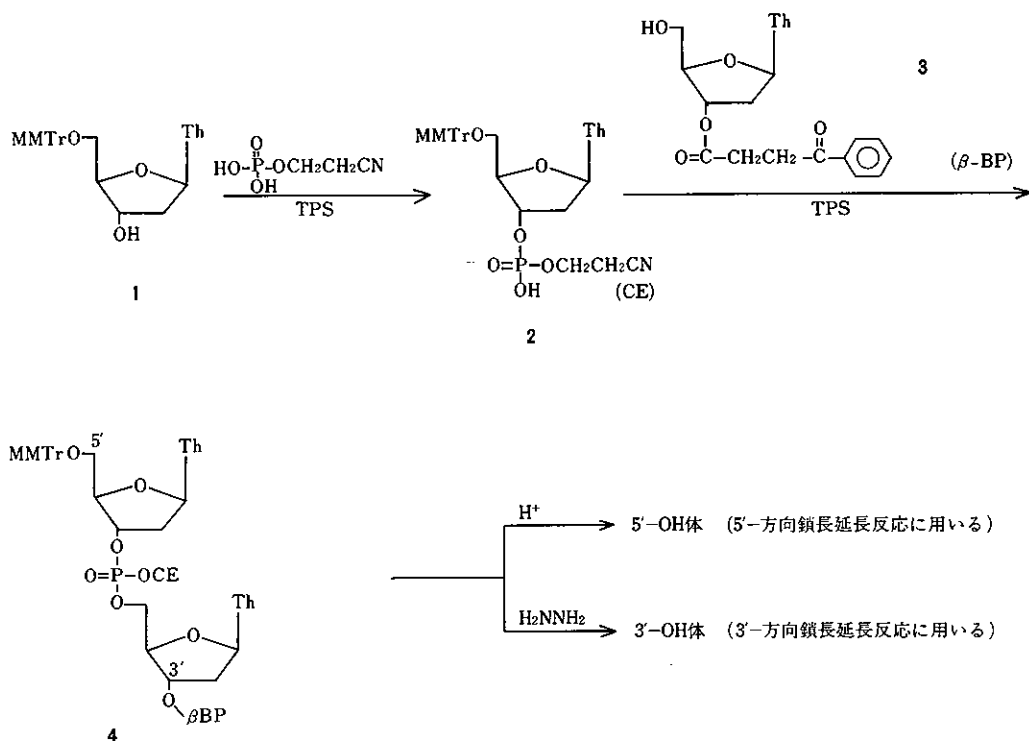


図 4

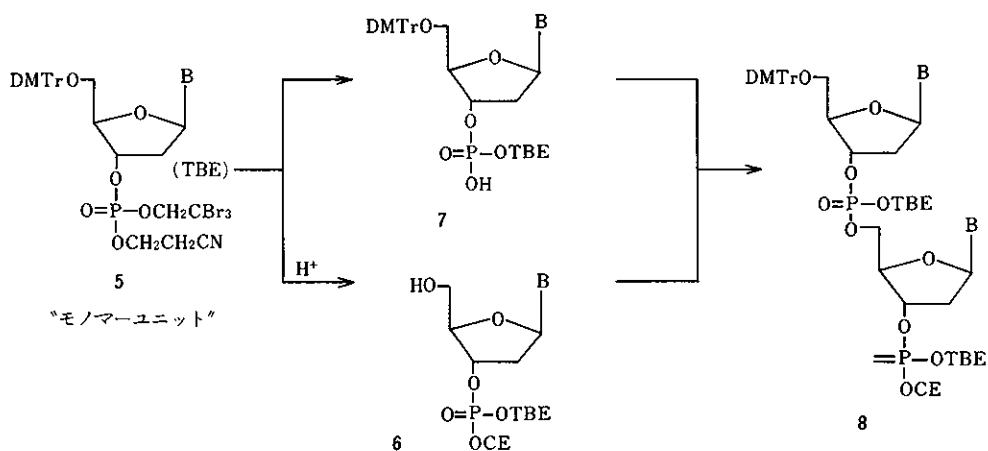


図 5 Catlin らのユニット合成法

このユニットを用い Narang や Itakura らによりラクトースオペロン^{35,36)} ペプチドホルモンのソマトスタチン³⁷⁾ ヒトのインシュリン³⁸⁻⁴⁰⁾ ヒトの成長ホルモン⁴¹⁾ インターフェロン⁴²⁾ などの DNA 遺伝子フラグメントが次々と

合成された。ユニットとしては現在 p-クロロフェニル基よりも o-クロロフェニル基の方が除去し易いため後者の保護基がよく用いられている。

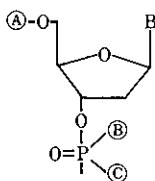


表1 トリエステル法に用いるヌクレオチドモノマーユニット

A	B	C	Cの脱保護条件	研究者	発表年文献
DMTr	OCH_2CCl_3	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	0.1M NaOH-Py (1:4), 5分	Catlin	1973 ⁽¹³⁾
MMTr		$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	0.1M NaOH/ $\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 0.5分	Itakura	1973 ^(14,15)
DMTr		$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$		Itakura	1974 ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾
		OCH_2CCl_3	Zn-TPSOH/Py 3分	van Boom	1976 ^(19,20)
MMTr			$\text{ONONO}_2/\text{Py-ACOH}$	Zielinski	1976 ⁽²¹⁾
DMTr		$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{Et}_3\text{N}/\text{Py}$ 2~3h	Stood	1977 ⁽²²⁾
		OCH_2CBr_3	Zn-TPSOH/Py 0.5分	van Boom	1979 ⁽²³⁾
MMTr			$\text{NaH-CO}_2/\text{Py}$ 1h	Zielinski	1980 ⁽²⁴⁾
MMTr			$\text{PAO-Et}_3\text{N}$	Pfleiderer	1980 ⁽²⁵⁾
Pixyl			$\text{Et}_3\text{N}/\text{Py}$ 3h	Balgobin	1981 ⁽²⁶⁾
MMTr	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{Ph}_2$		0.1M NaOH/ $\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 1h	Honda	1981 ⁽²⁷⁾
DMTr			$\text{H}_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-/\text{Py}$ 1h	Sekine	1981 ⁽²⁸⁾
DMTr			$\text{ONONO}_2/\text{Py-ACOH}$ 2~2.5 h	Ohtsuka	1981 ^(29,30)
MMTr	S-CNMe_2	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{Et}_3\text{N}/\text{Py}$ 6h	Takaku	1981 ⁽³¹⁾
Tr		OCH_2CCl_3	Zn-Anthranilic Acid/Py	Wolter	1983 ⁽³²⁾
DMTr			$\text{PAO-TMG}/\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 16h	Takaku	1983 ⁽³³⁾
DMTr			$t\text{-BuNH}_2/\text{Py-H}_2\text{O}$ 1.5h	Takaku	1985 ⁽³⁴⁾

文献

- 1) C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143 (1978).
- 2) M. Ikehara, E. Ohtsuka, and A. F. Markham, Ad. Carbohyd. Chem. Biochem., **36**, 135 (1978).
- 3) E. Ohtsuka, M. Ikehara, and D. Söll, *Nucleic Acids Res.*, **10**, 6553 (1982).
- 4) S. A. Narang, *Tetrahedron*, **39**, 3 (1983).
- 5) 池原森男, 上田亨, 大塚栄子, “核酸有機化学”, 化学同人 (1979).
- 6) 畑辻明, 松崎淳一, 有合誌, **42**, 429 (1984).
- 7) H. G. Khorana, K. L. Agrwal, H. Buchi, M. H. Caruthers, N. K. Gupta, K. Kleppe, A. Kumar, E. Ohtsuka, U. L. RajBhandary, J. H. van de Sande, V. Sgarabella, T. Terao, H. Weber, and T. Yamada, *J. Mol. Biol.*, **72**, 209 (1972).
- 8) H. G. Khorana, *Pure Appl. Chem.*, **17**, 349 (1968).
- 9) M. J. Gait, “Oligonucleotide synthesis, a practical approach”, IRL Press, Oxford (1984).
- 10) R. L. Letsinger and K. K. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4801 (1967).
- 11) R. L. Letsinger and K. K. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3350 (1969).
- 12) R. L. Letsinger, K. K. Ogilvie, and P. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3360 (1969).
- 13) T. Catlin and F. Cramer, *J. Org. Chem.*, **38**, 245 (1973).
- 14) K. Itakura, C. P. Bahl, N. Katagiri, J. J. Michniewicz, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *Can. J. Chem.*, **51**, 3649 (1973).
- 15) K. Itakura, N. Katagiri, C. P. Bahl, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7327 (1975).
- 16) K. Itakura, N. Katagiri, and S. A. Narang, *Can. J. Chem.*, **52**, 3689 (1974).
- 17) N. Katagiri, K. Itakura, and S. A. Narang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 325.
- 18) N. Katagiri, K. Itakura, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7332 (1975).
- 19) J. H. van Boom and P. M. J. Burgers, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4875 (1976).
- 20) J. F. M. de Rooij, G. Wille-Hazeleger, P. H. van Deursen, J. Serdijn, and J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **98**, 537 (1979).
- 21) W. S. Zielinski, Z. J. Lesnikowski, and W. J. Stec, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 773.
- 22) A. K. Sood and S. A. Narang, *Nucleic Acids Res.*, **4**, 2757 (1977).
- 23) R. Arentzen, C. A. A. van Boeckel, G. van der Marel, and J. H. van Boom, *Synthesis*, **1979**, 137.
- 24) Z. J. Lesnikowski, W. J. Stec, and W. S. Zielinski, *Synthesis*, **1980**, 397.
- 25) E. Uhlmann and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1181 (1980).
- 26) N. Balgobin, S. Josephson, and J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1915 (1981).
- 27) S. Honda and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2093 (1981).
- 28) M. Sekine, J. Matsuzaki, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3209 (1981).
- 29) E. Ohtsuka, Z. Tozuka and M. Ikehara, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4483 (1981).
- 30) E. Ohtsuka, S. Shibahara, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2440 (1981).
- 31) H. Takaku, M. Kato, and S. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **46**, 4062 (1981).
- 32) A. Wolter and H. Köster, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 873 (1983).
- 33) H. Takaku, K. Kamaike, and M. Suetake, *Chem. Lett.*, **1983**, 111.
- 34) H. Tsuchiya, S. Ueda, H. Kobayashi, and H. Takaku, *Chem. Lett.*, **1985**, 347.
- 35) K. Itakura, N. Katagiri, S. S. A. Narang, C. P. Bahl, K. J. Mariani, and R. Wu, *J. Biol. Chem.*, **250**, 4592 (1975).
- 36) H. L. Heyneker, J. Chien, H. M. Goodman, H. W. Boyer, J. Rosenberg, R. E. Kikerson, S. A. Narang, K. Itakura, S. Y. Lin, and A. D. Riggs, *Nature*, **263**, 749 (1976).
- 37) K. Itakura, T. Hirose, R. Crea, A. D. Riggs, H. L. Heyneker, F. Bolivar, and H. W. Boyer, *Science*, **198**, 1056 (1977).
- 38) R. Crea, A. Kraszewski, T. Hirose, and K. Itakura, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **75**, 5765 (1978).
- 39) H. M. Hsiung, R. Brousseau, J. Michniewicz, and S. A. Narang, *Nucleic Acids Res.*, **6**, 1371 (1979).
- 40) W. L. Sung, H. M. Hsiung, R. Brousseau, J. Michniewicz, R. Wu, and S. A. Narang, *Nucleic Acids Res.*, **7**, 2199 (1979).
- 41) D. V. Goeddel, H. L. Heyneker, T. Hozumi, R. Arentzen, K. Itakura, D. G. Yansura, M. J. Ross, G. Miozzari, R. Crea, and P. H. Seeburg, *Nature*, **281**, 544 (1979).
- 42) D. V. Goeddel, H. M. Spearc, E. Yelverton, D. Leung, R. Crea, A. Sloma, and S. Pestka, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 4057 (1980).

くすりの文化交流(1)

—シルクロードはくすり道—

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

神話の世界

近年、日本文化および日本民族のルーツを探究する考古学や古代史研究が盛んである。全国的に行われる年間の発掘調査は2万件を超えるといわれる。各専門分野も広範にわたっており、くすり文化史研究もその例外ではない。一説によれば、日本の国の発祥は、約1万年程前に大陸から分離して、島国になった時点に始まる。それから悠久の時間と空間が経過して神話の世界に到達する。本年は干支の丁卯に当たるので、兎に因んだ薬の起源に触れてみたい。

よく知られているように、出雲神話に登場する“因幡の白兎”の伝説は、「古事記」(712)にも見えるが、戦前の国定読本にも載っていた。隠岐島から因幡に渡ろうと一計を案じた白兎が、海上に並べた鰐鯨の背を跳び終えようとした寸前、だまされたことを知った鰐鯨に皮を剥ぎ取られた。

八十神の指示に従って海水で洗うと、一層苦痛を増した。兄の八十神の荷物を負って来た大国主命は、傷口を真水で洗い、ガマの花粉を塗布する治療法を教えた。

水中に自生する多年草のガマ *Typha Latifolia* Linné の花粉は、蒲黄(ホオウ) *Typhae Polle* と称し、止血薬として、蒲黄散を内用または外用する。日本産の蒲黄は主としてヒメガマ *T. angustata* et *Chauberd* から採取されるといわれる。

「古事記」や「日本書紀」(720)によれば、高天原を創めた造化三神のうち、医薬は高皇産靈神を祖神としている。その子、少彦名命(大陸渡来人)が大国主命と協力して、人民の病氣治療に努め、温泉の効能を教えたり、厄除けのまじないの法を定めた。これらの貢献によって二神は医薬祖の祭神に祀られている。また、百薬の長として重用する酒を、初めて麴による醸造法を教えたことから酒の神としてうやまわれている。

古事記には種々の動物、植物が散見する。例えば、イネ、アワ、アズキ、ブドウなどは重要な食品であると同時に、その薬用価値も知覚していた。

我が国の建国については、種々の論議が分かれる所であるが、明治5年(1872)日本書紀の記載にもとづいて、神武天皇の即位の年を紀元元年(皇紀)と定めた。キリスト紀元(西暦)より660年前にさかのぼる。

史によれば、それより以前に、大陸から農耕を生計の糧とする弥生民族が渡来して、先住の縄文式文化を営む狩猟民族の間に農作が広まり、弥生式の農耕文化が形づ

くられて、大和民族の起源となったと思われる。

素朴な埴輪や住居址などの発掘によって、原始人の生活様式が類推できる。彼らは不可解な病気を神や悪魔の仕業と信じた。絶対に人力では及ばぬ天体運行や自然現象に畏怖して、太陽信仰や無形の神を尊信する風習が生活に深く根をおろしていた。

薬の発見には、中国の伝説の神農のように、我が国でも賢者が周辺にある草根木皮や鉱物、動物などを試食して中毒したり、塗布するなどして、実際に経験、考察して薬効を伝えたものであろう。

的確な民間薬として伝承されてきた、例えば、ドクダミ(十薬)、センブリ(当薬)、ゲンノショウコ(現の証拠)などは、いつ頃誰が発見したのか、年代も人名も不詳である。既にこれらの薬効の主成分は明確に分析の結果、日本薬局方に収載されている。

ドクダミ *Houttuynia cordata* Thunberg の全草を花期前に採集し乾燥したものを局方品のジュウヤクという。特異の臭気の主成分デカノイルアセトアルデヒドは抗カビ性、抗菌性があり、葉のクエルチトリンは強力な利尿作用及び血管補強作用がある。

センブリ *Swertia japonica* Makino は全草を薬用とするが、局方品のセンブリは苦味健胃薬とする。

ゲンノショウコ *Geranium thunbergii* Siebold et Zuccarini は、夏期に根を除いた全草を乾燥したものを、収斂性下痢止め、または保健的健胃薬として多用される。

これらの和薬の発祥は不明であるが、薬文化を含めて歴史を跡づける最大の要素は、言うまでもなく文字の発現であった。

3世紀頃から大和朝廷が政権を掌握したが、応神天皇の16年(285)百済から来朝した王仁博士が千字文、論語を献上して、皇子に漢学を教えた。漢字、漢文導入の始まりである。

シルクロードを経て、仏教の伝来(一説に538)に伴い百済から医・薬・易・暦などの専門家および各種技術者の渡来が相次いだ。こうして原始国家から仏教を基調とする古代文化国家へ進化し、薬文化もシルクロードの峻路を駱駝で運ばれて来た貴重な正倉院薬物に象徴される。

古代の医薬の境界

前6世紀に、インド・ヒマラヤ南麓のカピラ城主の子として生まれた釈迦は、流行病で路傍に山積する奴隷の惨状を座視するに忍びず、衆生(一切の生物)救済の一

念発起して、王族の地位を捨てた。難行苦行の末、宇宙の真理を把握する覚りを開き、仏教の開祖となった。釈迦は孔子、ソクラテス、キリストと共に世界四聖の一人。仏教はキリスト教、イスラム教と並ぶ世界三大宗教の一つで、信者は最も多い。

釈迦が説いたインド哲学を象徴する四大病理説の真理は、要約すると、現在の生命科学の基本的な概念に通じる合理性が考えられる。

釈迦入滅後約1千年経った頃の日本も、インドと同様の惨禍を呈した。聖徳太子は仏教の基本理念に深く共鳴して、庶民を不可抗力的な病難から救済するために、593年難波に四天王寺を建立した。療病院、施薬院を創設して、薬草栽培を始めた。

太子は607年奈良に法隆寺を創建した。現存する世界最古の木造建築物で、推古様式の金堂、五重塔中心の西院と、天平様式の夢殿中心の東院に区分される。金堂の薬師如来、釈迦三尊及び夢殿観音などは病氣平癒祈願の守り本尊の信仰を集めた。いずれも古代美術の至宝で、国宝は数百点に及んでいる。

611年5月5日、推古天皇は百官を率いて、大和菟田野で初めて薬狩を催した。主目的は鹿茸(ロクジョウ、鹿の新生角、強壯薬)を採取する狩猟であった。薬狩の公式行事によって、季節に応じた薬草採集行事の先触れとなった。

天平9年(737)の天然痘の大流行は、参議の藤原四兄弟が死に、百官が患い、一時政治の空白を来たしたという歴史に残る事件であった。庶民の惨状は言うまでもない。

聖武天皇は仏教に深く帰依して、天平15年(743)東大寺金銅盧遮那仏の铸造を発願、天平勝宝4年(752)壮麗な大仏開眼供養が行われた。病魔退散を祈願する読経は重要な保健行事であった。

光明皇太后が天平勝宝8年(756)先帝聖武上皇の追福に、上皇遺愛の唐伝来の貴重な美術品と共に、60種の薬物を東大寺大仏に施薬として寄進された。それらは正倉院に宝物として保管されている。特筆されることは、



鑑真像(唐招提寺蔵)

8世紀頃の薬物は中国では既に亡失しているが、正倉院薬物は戦後の科学調査によって、今日でも使用に堪える優良品であることが証明された。

木造の正倉院の構造の合理性と、勅封という管理体制が適合して、1,200年の風雪に堪えた地上最古の世界に誇る薬物として、未来永劫に生きつづけるであろう。

さかのぼって、これらの優良薬物の鑑別には、754年^{かん}天皇家の授戒の師として唐から招かれた失明の高僧、鑑真の高邁な識見によることが伝えられている。

正倉院薬物の特色

唐伝来の薬物は天皇家の専有品で、皇太后が大仏に献納された薬物は、施療に供する慈悲が込められていた。60品目の薬名と数量を列記した「種々薬帳」には「伏して願わくは此の薬を服す者は万病悉く除かれ、千苦悉く救われん」という意味の大仏の加護を祈る願文が付記されている。効能も定かでない薬の万全の効果を大仏の加護に託した古代の薬物概念の限界があった。

現代の生薬は植物が大半を占めるが、正倉院薬物の特色は、植物は6割で、鉱物(石薬)が3割、動物が1割という比率である。石薬は不老長生の仙薬を意味する。

産地は中国産が多いが、インド、インドネシア方面に及び、唐文化圏の広い領域にわたる分布状態によって、シルクロードが薬の道であった感を深くする。

例えば、インド原産の胡椒、蔗糖(砂糖)、阿麻勒、訶梨勒、菴摩羅(マンゴー)、色豆、熱帯アジアの紫鉱、インドネシアの檳榔子、白檀、モルッカ諸島の丁香(丁香)などは特に珍重される。正倉院薬物の多様性を示すとともに、唐の多方面の交易状況を物語っている。これら高利の対象となる南方産薬物を狙う当時の商人たちは、3世紀から7世紀に繁栄したササン王朝時代のペルシャ(現イラン)人に、アラビア人と唐商人らが我勝ちに争奪にしのぎを削った。

もともと正倉院薬物は願文に示すように、衆生の病苦を救うために施療の薬が下付された。多用される生薬の保有量は「種々薬帳」によれば、人参(544斤、注・1斤は約600g)、桂心(桂皮、560斤)、大黄(991斤)、甘草(960斤)、芫花(320斤)、罌蜜(蜜蠟、593斤、膏薬の原料)訶梨勒(1,000枚)などが抜群で、他は希少性から少量に過ぎない。

「種々薬帳」に記録される60種の品目も、調査の結果、胡椒、蔗糖、紫雪、訶梨勒など20種が費消されて、麝香、犀角、朴消など40種が現存することが判明した。補充したと思われる滑石、雄黄、丁香、木香、丹、白檀など16種が見付かった。

薬文化の夜明けをもたらした、12世紀以前の天平時代における舶来薬品の希少価値は、薬が溢れる現代感覚では、計り知れないものがある。

特に砂糖は良薬口に苦い通念を覆して、甘味の良薬の数量はわずか2斤余が記載され、たちまち消失したことは想像に難くない。砂糖は江戸中期に国産化に成功するまで、薬種として輸入された。莫大な消費額による銀の流出が幕府の財政に影響を及ぼしたほどで、甘味への欲

求をうかがわせる。

砂糖と同じく正倉院に名を留めるだけで実在しない阿梨勒は、インド産の *Terminalis cherbula* の果実で、眼病、風邪、止瀉の薬用効果がある。平安時代に中国から万病薬として輸入され、時の関白太政大臣藤原道長が阿梨勒を受用したことが日記に見える。室町時代には、象牙や銅などで阿梨勒の形に造り、美しい絹の袋に入れ、厄除けに座敷に飾る風習があった。

黄金が主薬で製剤する紫雪は淡紫色の散剤で、解熱・解毒・不老長生薬で、貴族の常備薬であった。正倉院の紫雪の処方、黄金、石膏、寒水石、滑石、慈石、犀角、羚羊角、青木香、沈香、玄参、升麻、甘草、丁子、朴消、消石、麝香、朱砂の17味である。

江戸中期の加賀藩の老薬舗で、家伝の秘薬の一つとして、古式により紫雪を調製していた、近年まで継続されたが、材料が小判を用いるので出費がかさみ中止したという。昨年1月、テレビで実演放映された。

年初の保健慣習

新春の行事も生活様式の簡素化につれて、伝統の慣習は薄れたが、それでも名ごりはとどめている。元旦に祝

う屠蘇酒も、元は中国から伝来した一年の息災を祈る保健行事であった。嵯峨天皇の弘仁年中(810~823)に初めて宮中の儀式として行われた。時代の推移とともに庶民の間に広まった。

屠蘇はシナの名医華佗の処方と伝えられる。山椒、防風、肉桂、桔梗、赤小豆などを、アカネ染めの絹の袋に入れ、味酢を加えた酒に浸した酒剤である。赤色染料に用いるアカネ根はオキシアントラキノン色素を含み、漢方では浄血、解熱、強壯の薬効がある。

七草がゆの行事もわずかに名を留めるに過ぎないが、医薬が不備で、生活水準も低かった頃、昔の人の経験と直観によって、世界をめぐる風邪 Pandemic influenza が日本に侵入して来ないうちに、祈りを込めて栄養補給を図ったと思われる。陰暦1月7日の早春の野原から摘んで来た七草を、俎の上で叩きながら、「唐土の鳥が渡らぬ先に……」と威勢よく囃し立てる、1年の風邪予防の健康行事であった。

参考

清水藤太郎「日本薬学史」(南山堂, 1949) 他。

＜新製品紹介＞

カルボジイミド過塩素酸塩

カルボジイミド化合物は古くからペプチドの合成や蛋白質の修飾など生化学領域で多用されて来ました。また最近ではカルボキシル基の特異的呈色反応に応用されています。代表的なカルボジイミド化合物としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC), 1-エチル

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド過塩素酸塩(EDC・HCl)がありますが、前者は水に不溶で、後者は潮解性が強いという欠点を持っています。

この度当社では、これらの問題を解決し、水及び有機溶媒に溶解性を持ち、且つ、非吸湿性のカルボジイミド化合物として次の製品を発売致しましたのでご紹介致します。

Cat. No. 55909	1-Cyclohexyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Perchlorate	<CDC・HClO ₄ >	文献
	1-シクロヘキシル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド過塩素酸塩		Y. Kasai et al., Chem. Pharm. Bull., 33, 5375(1985)
	$\text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HClO}_4$	FW: 309.79	
	生化学用 (Assay: min. 97%)	5g ¥12,000	
Cat. No. 55910	1-Isopropyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Perchlorate		
	1-イソプロピル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド過塩素酸塩	<IDC・HClO ₄ >	
	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{N}=\text{C}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HClO}_4$	FW: 269.73	
	生化学用 (Assay: min. 97%)	5g ¥15,000	
Cat. No. 55911	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Perchlorate		
	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド過塩素酸塩	<EDC・HClO ₄ >	
	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{N}=\text{C}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HClO}_4$	FW: 255.70	25g ¥18,000
	生化学用 (Assay: min. 97%)	100g ¥58,000	5g ¥5,000

＜編集後記＞

明けましておめでとうございます。

昨年は円高の影響や貿易摩擦などによって構造不況となり、厳しい一年が続きました。今年も経済的問題が山積して、昨年と同様の厳しい情勢が続くものと思われるが、皆様にとりましては、明るい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。

本新年号も引き続き増ページとし、諸先生方の各方面にわたる記事を掲載させていただき、お蔭をもちましてバ

ラエティーに富んだ内容のものとなりました。厚くお礼申し上げます。また今回初めて執筆をお願いした関根先生には、難解な技術を平易に解説していただき有難うございました。

今年もより豊富な内容と、読み易い誌面にするよう検討を進めており、今後とも尚一層のご愛顧ご鞭撻をお願い申し上げます。最後に本年1月1日より下記の通り、本社の住居表示が変更になりましたので、ご留意下さい。

＜松田記＞



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号
電話 (03) 279-1751

編集責任者 松田 三郎 昭和62年1月1日 発行