

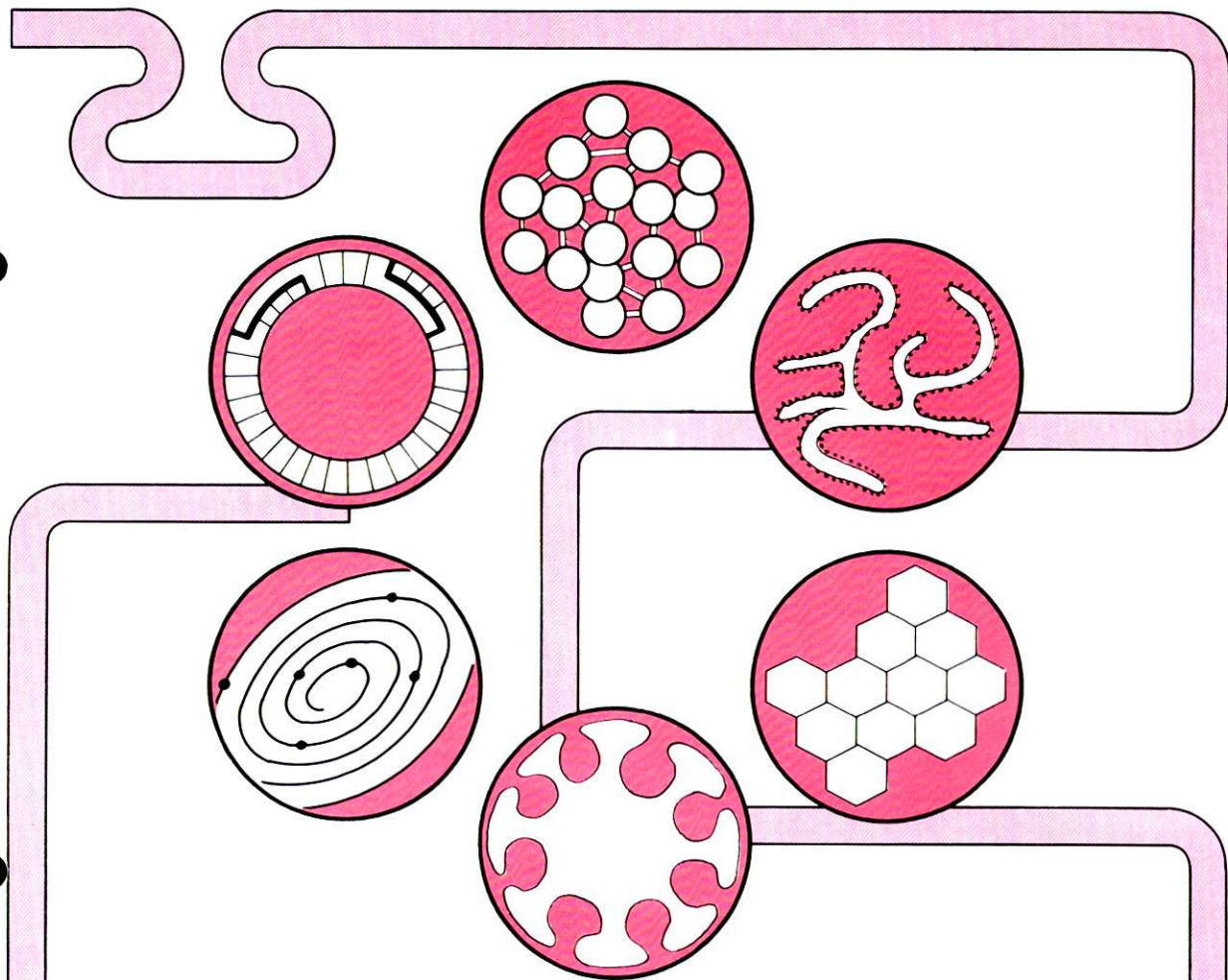
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1987年 No. 3 (通巻125号)



目 次

DNA の化学合成(Ⅲ)	関 根 光 雄.....50
半導体の加工と薬品中の塵あい	小 野 貞 正.....54
私の古生物誌(7)	
——毛に被われた翼竜——	福 田 芳 生.....60
食べ物でガンを防ぐ(Ⅰ)	
——癌と食生活——	水 野 卓.....64
くすりの文化交流(3)	
——夏の花の毒とくすり——	根 本 曾代子.....70
編集後記	72

DNA の 化 学 合 成 (Ⅲ)

東京工業大学 総合理工学研究科 理学博士 関 根 光 雄

ホスファイト法によるDNAの合成

1975年 Letsinger ら¹⁾は「ホスファイト法」と呼ばれる新しい縮合反応の方法を報告した。本法はトリエステル法がリン酸基と糖水酸基の縮合形式をとるものであったのに対し、酸化度が1段階低い亜リン酸の酸塩化物を反応中間体として用い糖水酸基と3級アミン存在下脱塩化水素反応により縮合し中間に生成するホスファイトトリエステル(2)をヨウ素により酸化して得るものである(図1)。

トリエステル法が従来アレンスルホニルアゾール系の縮合剤の開発とともに著しく反応時間が短縮されたがまだ迅速性の点で満足できるものではなかった。これにくらべ、ホスファイト法は液相に於てはわずか数分以内で反応が完結することが報告され、とくに長鎖DNAの固相合成への応用に期待が高まった。しかし、液相法では-78℃の低温で反応を行う必要もあり、またDNA合成の出発物質であるデオキシヌクレオシドの亜リン酸塩化物(1)が安定性に欠けるため再現性や取り扱い上の問題が残された。

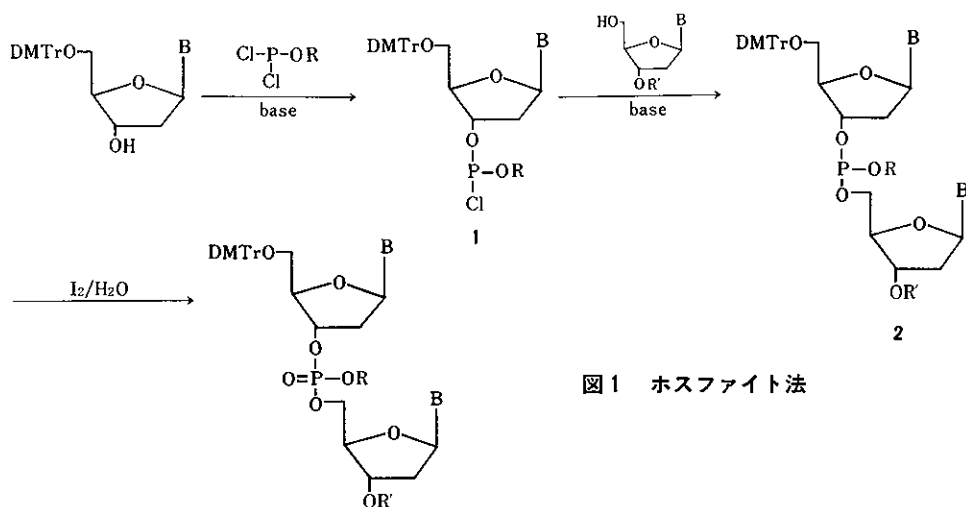


図1 ホスファイト法

アミダイト法によるDNAの合成

上述したホスファイト法の問題点を解決するため Caruthers ら²⁾はデオキシヌクレオシドの亜リン酸アミド(図2)(3)を合成ユニットとして用いる新しいDNA合成法を開発した。この方法はユニット(3)を縮合反応の際テトラゾールなどの弱い酸触媒を加えP-N結合を活性化し糖水酸基と結合させる方法であり、ホスファイト法のユニットのP-Cl結合の代りに、より安定なP-N結合を導入し

たものである。

本法は、はじめ亜リン酸アミドのジアルキルアミノ基としてジメチルアミノ基²⁾が用いられていたが、やはり湿気に対し不安定で長期間保存ができないため、その後電子吸引効果で安定化されたモルホリノ基^{3,4)}や立体障害の高いジイソプロピル基^{3,5)}が使われるようになった。前者はシリカゲルやCPG(Controlled pore glass)等の無機固相担体上で15~30分程度、後者は2~10分程度の反

応時間で縮合できる。アミダイト法の代表的固相合成の縮合サイクルを表1に示す。

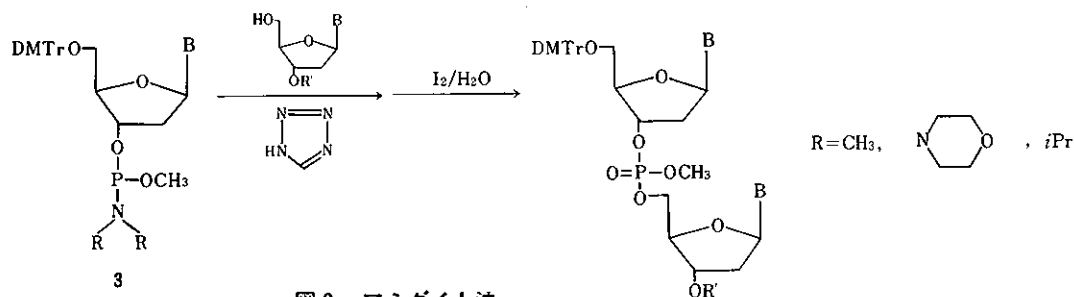


図2 アミダイト法

ホスファイト法およびアミダイト法の場合リン酸の保護基としてトリエステル法では用いることのできなかった最も単純なメチル基が使用できる。この保護基はトリエチルアミン存在下ベンゼンチオールにより容易に除去できる²⁾。また、 β -脱離により除去できるシアノエチル基^{6,7)}も用いることができ、この場合アンモニア処理だけで塩基とリン酸基の保護基の他、リンカーのエステル結合も同時に除去することが出来る。

目的とする DNA オリゴマーは先に述べた高速液体クロマトグラフィーやゲル電気泳動等の分離手段を用いて単離されている。

本法は固相担体としてはポリスチレン系のものよりも上述したシリカゲルや CPG ゲルの方が良好な結果を与える。これらの無機担体の場合、各操作後の試薬の洗浄が極めて簡単であり、その結果、一回の縮合サイクルは完全自動合成機を用いれば十数分で行える。マニュアルの場合には20分程度で行える。現在アミダイト法を用いて60量体程度の DNA オリゴマーが合成されている。

DNA 合成の最前線

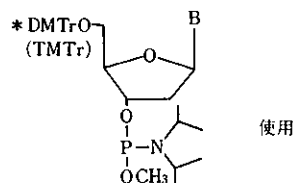
最近、トリエステル法の反応速度をさらに改善するため種々の検討がなされている。

Efimov らはアレンスルホニルクロリド (ArSO_2Cl) に N-メチルイミダゾールを加えると著しく縮合反応が向上することを見いだしている^{8,9)}。この縮合系を用いて液相法により62量体、固相法により42量体の DNA フラグメントが合成された¹⁰⁾(図3)。

一方、Matteucci ら¹¹⁾は N-メチルイミダゾールの強力な反応促進効果に着目しリン酸の保護基に N-メチルイミダゾール残基を含ませた新しいタイプの保護基である 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェニル基を開発し、これにより数分で固相上での縮合を可能にした。しかし、この保護基の除去には、 α -クロロフェニル基よりもはる

表1 アミダイト法によるオリゴヌクレオチドの合成サイクル⁵⁾

操 作	量(ml)	時間(分)
1 0.2M ジクロロ酢酸/ CH_2Cl_2	2	2
2 CH_2Cl_2 , CH_3CN 洗浄	5	
3 CH_3CN N_2 圧下洗浄	2	
4 アミダイト* (15eq)/ CH_3CN + テトラゾール (40eq)/ CH_3CN	0.25 + 0.25	2
5 CH_3CN 洗浄		
6 0.1M I_2 /ルチジン-THF- H_2O (1:2:2)	1	1
7 CH_3CN , THF 洗浄	5	
8 0.1M DMAP/THF + AC_2O -ルチジン (1:2)	1 + 0.5	
9 CH_3OH , CH_2Cl_2 洗浄		



かに過酷な条件を必要としている(図4)。

さらに、ごく最近 Efimov ら¹²⁾はアゾール類のかわりに縮合反応の助剤としてピリジン-N-オキシド系の化合物がきわめて反応速度を高める効果があることを見出した。とくに反応助剤として4-(ジメチルアミノ)ピリジン-N-オキシドや4-エトキシピリジン-N-オキシドがすぐれている。これらの助剤とアレンスルホニルクロリドとの組み合わせによる新しい縮合反応系を用いて20量体の DNA フラグメントが迅速に合成された¹³⁾(図5)。

しかし、このようなトリエステル法の改良にもかかわらず依然として縮合剤による5'スルホニル化の副反応が終局的な問題として残されている。また、反応速度が向上した分、塩基部位の縮合剤等による修飾反応も無視できなくなり新たな問題も生じてきた。前者の5'スルホ

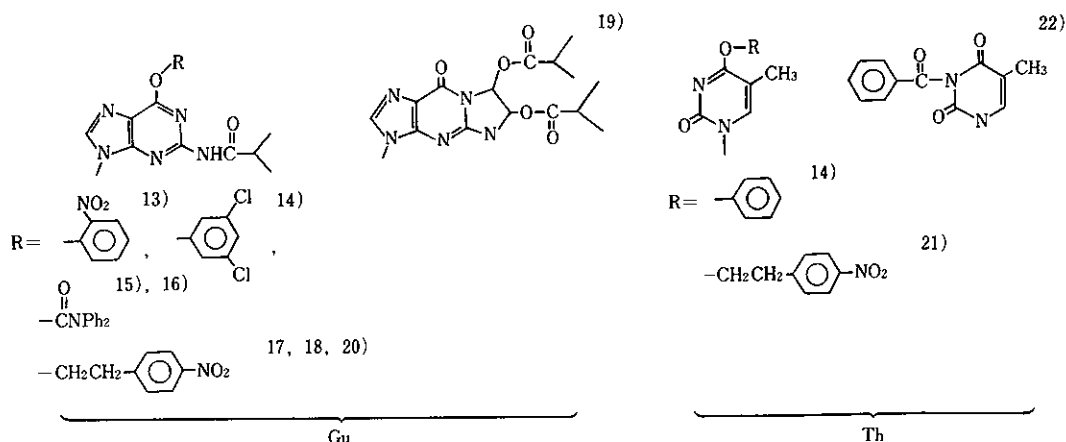


図6 副反応を防ぐヌクレオシド塩基の新しい保護基

一方、アミダイト法でも技術的には～60量体程度のDNAが合成できるところまで方法が確立されてきたが、この方法に於ても詳細に検討すると縮合系や脱保護操作にまだ問題があることが指摘されている。前者の問題はトリエステル法と同じくグアニン塩基への副反応²⁰⁾であり、後者の問題としてはチミン塩基のメチル化反応²³⁾(リン酸基の保護基にメチル基を選んだ場合)などが報告されている。

無機担体を用いるアミダイト法の場合には反応が速いわりに縮合効率の悪さから大過剰のヌクレオチドユニット(10～20当量)が必要であり、液相法にくらべ操作が簡単かわりにユニットの消費量が大きく大きな問題となっている。このため一旦使用したユニットの再利用も含めて、回収方法や本質的にユニットの使用量を減らせる固相担体の開発等種々の試みがなされている。上述したこれらの問題点は現在急ピッチで解決されようとしている。分子生物学の分野で役にたつ“ミックスドプローブ”の合成法も多くのアプローチが開発されている²⁴⁾。また、“ユニバーサル”塩基とも言うべきデオキシイノシンを含むオリゴマーを用いる特定のDNA遺伝子とハイブリダイゼーションできる新しいプローブの開発など^{7,25)}合成化学と生化学が有機的に結合した研究も数多く報告されている。近い将来、200量体程度のDNAフラグメントが容易に合成される時代が到来すると思われる。

追記

本稿を書き終えた頃 Matteucci²⁶⁾により低濃度のヌクレオチドユニットでもきわめて迅速に縮合できるヌクレ

オシドホスホネートを用いる新しいDNA合成法が報告された。今後、発展が期待できる新反応と思われる。

文献

- 1) R. L. Letsinger, J. L. Finnan, G. A. Heavner, and W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3278 (1975).
- 2) S. L. Beaucage and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1859 (1982).
- 3) L. J. McBride and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 245 (1983).
- 4) T. Dörper and E. L. Winnacker, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 2575 (1983).
- 5) S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder, G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 661 (1983).
- 6) N. D. Sinha, J. Biernat, and H. Köster, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5843 (1983).
- 7) N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, and H. Koster, *Nucleic Acids Res.*, **12**, 4539 (1984).
- 8) V. A. Efimov, S. V. Reverdatto, and O. G. Chakhmakheva, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 961 (1982).
- 9) V. A. Efimov, S. V. Reverdatto and O. G. Chakhmakheva, *Nucleic Acids Res.*, **10**, 6675 (1982).
- 10) V. A. Efimov, A. A. Buryakova, S. V. Reverdatto, O. G. Chakhmakheva, and Yu. A. Ovchinnikov, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 8369 (1983).
- 11) B. C. Froehler and M. D. Matteucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 278 (1985).
- 12) V. A. Efimov, O. G. Chakhmakheva, and Yu. A. Ovchinnikov, *Nucleic Acids Res.*, **13**, 3651 (1985).
- 13) S. S. Jones, C. B. Reese, S. Sibanda, and A. Ubasawa, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4755 (1981).
- 14) C. B. Reese and P. A. Skone, *J. Chem. Soc., Perkin 1* 1263 (1984).

- 15) T. Kamimura, M. Tsuchiya, K. Koura, M. Sekine, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2775 (1983).
- 16) T. Kamimura, K. Urakami, K. Koura, M. Sekine, K. Shinozaki, K. Miura, and T. Hata, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4552 (1984).
- 17) B. L. Gaffney and R. A. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2257 (1982).
- 18) T. Trichtinger, R. Charubala, and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 711 (1983).
- 19) M. Sekine, J. Matsuzaki, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5287 (1982).
- 20) R. T. Pon, M. J. Damha, and K. K. Ogilvie, *Nucleic Acids Res.*, **13**, 6447 (1985).
- 21) B. S. Schulz and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3587 (1983).
- 22) J. Matsuzaki, H. Hotoda, M. Sekine, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4019 (1984).
- 23) X. Gao, B. L. Gaffney, M. Senior, R. R. Riddle, and R. A. Jones, *Nucleic Acids Res.*, **13**, 573 (1985).
- 24) Y. Ike, S. Ikuta, M. Sato, T. Hung, and K. Itakura, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 477 (1983).
- 25) E. Ohtsuka, S. Matsuki, M. Ikehara, Y. Takahashi, and K. Matsubara, *J. Biol. Chem.*, **260**, 2605 (1985).
- 26) B. C. Froehler and M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 469 (1986).

半導体の加工と薬品中の塵あい

東海大学 工学部 通信工学科 教授 工学博士 小野 員 正

最近の半導体デバイスでは、周知のようにメモリを初めとして多くの機種で極めて大規模、高密度の集積がなされている。そのためデバイス素子の設計寸法も著しく微細化し、種々の難しい問題を生じている。すなわち加工技術上だけでなく、製造環境、装置、使用資材等にも著しい制限を必要とし、それらの設備費、購入費等の高騰を招いている。なお加工技術面の困難度は将にその極に達した観さえあり、担当方面の日夜を分かたぬ努力によってようやく支えられているのが現状である。

以下に微細加工の現状と、これに関連した室内および薬品中の塵あいの問題について述べ、さらにクリーンルームに対する考え方を説明して参考に供したい。

1. 微細化の変遷と現状

微細化の特に著しいメモリ素子を中心に話を進める。

10数年前に日電公社が電子交換機用として開発した4 Kbメモリ(n-channelで担当会社はN.H.F.O.の4社。交換機用メモリとして半導体素子を用いた世界最初のものである。)では、最小加工寸法が $7\mu\text{m}$ から $10\mu\text{m}$ の範囲であったが、当時の加工技術では、これでも会社によっては自由自在に実現し得る寸法ではなかった。このメモ

リ素子はn-channel型であることも含めて、各メーカーに半導体メモリ開発競争を促し、現今のような半導体メモリの全盛時代へのトリガーとなった歴史的なものである。4 Kbメモリで確立した $7\mu\text{m}$ 技術は、その後の16 Kb, 32 Kbメモリの試作検討を通じて $5\mu\text{m}$ 技術の確立につながり、やがて $3\mu\text{m}$ 時代に入っていくことになったのである。このような変遷に要した時間は、技術が流れに乗ったこともあって比較的短く、高々2年間位ではなかったかと思う。半導体メモリを搭載した交換機の実用化が終了して一息ついたとき、IBMの超大型メモリ開発情報が飛び込んできて、日電公社の技術陣はその対策を迫られることになったのである。IBM情報にあるところのフル・ウェーハ型は無理としても、現有の $3\mu\text{m}$ 技術を駆使した64 Kbメモリ素子実現への挑戦が始まることになったのは確か1974年であった。N.H.F.3社との共同研究が実際に動き出したのは翌1975年であったが、このとき最小加工寸法をどの程度にするかは、各メーカーの技術差もあって、一番論議を呼んだところである。各社同時に実現して、公社の交換機に適用させるのが狙いであったので、当初は確実性の高い $3\mu\text{m}$ ルール使用が決定されたのである。しかしこれで設計を始めたところ、

電氣的性能が目標値（アクセス・タイム150ns.）から可成り外れ、300ns.をも下回り兼ねないことがわかってきた。

以上のシミュレーション結果は、直ちに担当メーカーに通知され、急ぎ電氣的性能の確保の観点から設計のやり直しが行われ、最小寸法1.5 μ m案が具体化することになった。

設計側は机上計算であるから変更にかからむ問題は少なかったが、加工側の私はこの数字の実現の困難度を思い、重苦しい気持ちになったのを覚えている。設計側との協議を続け、何とか数値の緩和を取り付けようと努力したが、この寸法の実現が不可能なら、意味のあるメモリの実現も不可能であるという設計側に押し切られた形で、計画はスタートしたのである。

微細加工装置（電子線描画装置、X線露光装置、プラズマエッチャー等々）、使用資材（電子線用レジスト、大口径Siウエーハ等）の開発を併行させながら加工法の検討を行い、3年後の1978年春に予定通りアクセス・タイム100ns.の64Kbメモリを電電の研究所を含めた4者が夫々手にすることができたのである。

このようにして1.5 μ mの加工寸法を克服した半導体加工屋は、これを適用して256Kbメモリを完成し、さらに加工技術の向上を図り可成りの規模で1Mbメモリや4Mbメモリの試作品も世に出しつつある。

因に1Mb素子では1~1.2 μ m、4Mb素子では0.8 μ m程度の加工寸法でついに1 μ mを割る所謂サブミクロンの加工寸法の確立が急速に達成されようとしている。

さらにチップ形としては最終的なものと考えられている16Mbメモリ素子では、0.2 μ m程度の最小寸法が必要になると推定されているが、恐らくこのバリアも日ならずしてクリアされることになるであろう。

16Mbの次にくるものは、フル・ウエーハ形乃至は3次元形になるであろうことが予想されている。こうなると必要な最小加工寸法は、さらに微細化するか、全く新しい回路設計や加工技術の出現が要求されることになる。いずれにしても現在の半導体加工寸法は、極度に微細化し、環境からの影響を受け易くなっているのも、その取り扱いには極めて慎重な配慮が要ることになるのである。

2. 塵あい粒径とその管理

その存在がパターンの欠落やピンホール等の発生原因になる塵あいは、その粒径の管理目標をパターン寸法の約1/10におけると云われている。したがって現在取り扱われている1 μ mの加工寸法に対しては0.1 μ m以上の塵あ

いが除去目標と考えられている。4Mb、16Mbメモリに必要なサブミクロン加工では、それ相当に管理粒径の限界が厳しいものになるのは当然である。塵あいは上述したような物理的障害になるばかりでなく、加工工程中に気化したり、溶剤に溶けてイオン化したりして広範なインパクトを与えることも考えられる。（詳しくは後述）

このような場合は粒径の大小はそれ程問題でなく、塵あいを構成する組成物質が何であるかの方が重要である。

例えばNaまたはこれを含む物質は電氣的性質を損なう原因になり、熱処理時に気化するようなものは、不純物源となって拡散し、基板特性を変化させてしまう恐れもある。

このような観点からすると、塵あいを単に粒径で管理し制御することは必ずしも万全でないことになる。すなわち塵あいは制御可能なら全ての粒径にわたって行われべきものであると考えられるのである。

3. 塵あい源

半導体加工における周囲環境の塵あいには、元来大気中に含まれていて空気フィルターで除去し切れないで残ったものと、クリーンルーム内で新たに発生するもののが考えられる。

大気中に含まれる塵あいについては、HEPAフィルターの高度のものをを用いた全面ダウンフロー形式等の採用で可成りの成果が得られている。問題はクリーンルーム内で作業中に発生するものであるのもので、その発生原因について考えて見ることにする。

発生源の第1は作業者であろう。人間は生命体であるのでその体は常に新陳代謝を繰り返している。すなわち汗、唾液、ふけ、脱毛等が常時体外に排出されている。これらの排出物には先に問題にしたNaが多量に含まれたり付着している他に溶剤に不溶の物も多い。どんなに完全な防塵服でもこれらが全く外へ出ないような構造にすることは現状では不可能に近い。人体に関する上記の物の他にも服地の相互摩擦による繊維屑発生は避けられない。

第2はクリーンルーム内へ搬入使用される機材や機器に伴う塵あいである。当然クリーンルーム内へ搬入する前には、洗浄等の処置がなされるであろうが、これが完全でないことが多い。また薬品などに含まれるものは、ユーザーとしては手の打ちようがないので、そのまま持ち込まれることになる。

第3は作業操作によって装置内やクリーンルーム内に発生する塵あいである。

これらは加工操作に伴うものであるから、簡単には避けようのないものである。装置の構造や作業のやり方を

工夫して、発生塵あいの影響を出来るだけ少なくするように努力する以外にない。この場合注意しなければならないのは、新しく発生し目に見える様なものよりも、作業前から装置内等に残留するものの始末がどうなされているかであろう。

装置内部は一般に複雑な構造になっていて、普通には細部にわたる掃除はし難い状態になっていることが多い。

特に真空蒸着装置などのように排気するものでは、機構の陰に残留した塵あい等が内部空気の排出に伴って舞い上がり、折角清浄にしたウエーハ等の表面に堆積したり付着することが考えられる。これは直接人手で制御できない密閉容器内での現象であるので、起こってしまうと処置の仕様が無いのである。装置の構造や種類は使用者によって異なるので、共通的な処方は困難である。したがって各使用者ごとに装置に適した効果的な対策を考え実行することが望まれる。要するに各作業段階のスタートで装置内塵あいの残留度チェックを注意深く行い、その除去に慎重な配慮をすることであろう。

4. 薬品中の塵あいと微細加工

実を云うと、現時点での諸薬品中の塵あいが、通常の半導体加工において重大な支障を来したということは、寡聞にして余り聞かないし経験もしていない。しかし実際には失敗の原因が薬品にあるのか、作業者の技術にあるのか分明的でない場合には数多く遭遇している。障害の原因が確実に薬品にあるとは云えないが、半導体屋の多くが使用薬品の品質に神経を尖らせているのも事実である。

これは前述したように極端なまでに微細化した加工寸法を間違いなく実現するためには、あらゆる点で出来るだけのことをするべきであり、薬品も例外ではないとする考え方から出ている。すなわち「疑がわしきは罰する」とする考え方が基になっている。それでも実際問題として、他の資材に比べると薬品への風当たりがソフトなのは、薬品がある程度満足すべき性能を持っているほかに、極端な微細加工部分がドライ化されたことに主な原因があるように思われる。

すなわち従来は殆どあらゆるエッチ加工に用いられた液体薬品は、徐々にではあるが微細加工への適用範囲をドライ・エッチング法に譲り、比較的大きな加工や処理にのみ用いられることが多くなったためと考えられるのである。とは云え、まだ液体薬品の適用領域はかなり広く、その品質の向上、確保の如何は半導体産業に重大なインパクトを与える可能性を持っている。特に以下の加工工程では、例えそのような微細加工デバイスでも現

在の加工法を踏襲する限り、必ず液体薬品が用いられるので、薬品中の汚染原因は製品の性能や歩留まりに直接的な影響を及ぼす恐れがある。

(1) 酸化の前処理

酸化処理前のエッチング剤や洗浄剤中の塵あいは、場合によるとウエーハ表面に残留し、以後の酸化膜成長において膜質に不均質性を与え、微細加工の精度を低下させ、時として所期のパターン形成を不可能にすることさえある。微細な絶縁物粒子は、自己帯電によってウエーハ表面に可成り強固に付着し、水洗や有機溶剤の洗浄では除去できないばかりか、ライト・エッチングを施しても完全には除去されないことは、私も経験したところである。

また汚染源は酸化加熱時に気化したり、分解したりしてウエーハ内や酸化膜内に拡散などで侵入することも考えられる。こうなるとウエーハや酸化膜の特性の不安定性の発生にも結び付くので軽視できない。

(2) レジスト塗布処理

レジスト膜の塗布時にも、それ以前の薬品処理の操作でウエーハ上に固形異物でも持ち込まれるとすると、場合によっては重大な結果を招くことになる。すなわち酸化膜形成の場合と同じように異物の介在は機械的にレジスト膜の均質性を損ない、正確なレジスト・パターンの形成が不可能になる。また異物が露光用の光に対して不透明なものであると、レジスト剤の感光状態にも影響し、露光部の残るネガ型では、異物部の露光不足によるパターンの欠落が起こり、一方露光部が除去されるポジ型では、露光とは余り関係ないが、パターン部のレジスト膜に厚さの不均一を生じてピンホール等の発生につながる恐れがある。さらにレジスト剤に溶解するような異物はネガ型、ポジ型を問わずに膜質の劣化を来し、パターンの形成不良やウエーハからの膜の剥離等の原因になることが考えられる。

(3) 拡散処理

半導体デバイス作成には、接合を作る目的以外にも抵抗値の調整、異極性（基盤と）領域の形成等数多くの不純物拡散工程が必要である。拡散域の露出基盤面の汚れは、高温処理によって除去されるものと、不純物と同時に基盤内部へ拡散して拡散領域の不純物分布に異常を生じる原因になるものがある。一般に前者は殆ど問題にならないが、後者の場合はその影響が接合部に及ぶと、接合は部分的に不均一になり、電気的特性が所期値からずれることにもなり兼ねない。

またこの後者のような汚染源が高温処理時に気化するようなものであると、被害は拡散炉心管全体に波及して、多数のウエーハ特性を不良にするなどの重大な事故にな

ることもあり得ることは酸化膜の項でも述べた通りである。

5. 最近のクリーンルーム

以上のような微細加工の作業をする最近の半導体工場は、極端なまでに塵あいを排除したクリーンルームを主体として構成されている。

一般にクリーンルームの清浄度の尺度としては、古く米国のNASAが決めた1立方フィート当りに存在する直径 $0.5\mu\text{m}$ 以上の塵あいの個数を以て表わす所謂「クラス」がある。

我が国でクリーンルームを採用している産業では、半導体分野が質、量共に最高を誇っているが、この領域のクリーンルームでもその清浄度は近々10年位前までは最高でもクラス100位であった。すなわち1立方フィート中に直径が $0.5\mu\text{m}$ 以上の塵あいが最低100個程度は存在するものであったのである。特別に塵あいを嫌う部分の加工処理はクリーンベンチを併用して対処した。

しかし半導体デバイスの製造加工寸法が微細化するにつれて、これでは対処できなくなって来、再び塵あい対策問題が表面化し、空気フィルター等に一段の改良が加えられることになったのである。その結果得られる清浄度が上昇して、クラス数が1以下にもなる状態が実現するようになった。元来クラスという単位は正の整数の概念において決められたものであるから、それを小数で表わさざるを得なくなると直観的に理解し難くなる。しかも半導体屋の清浄度に対する要求は止まるところを知らず、 $0.5\mu\text{m}$ 粒径で決めたクラスの概念は益々実際と遊離することになってきたので、最近では計測尺度である塵あい粒径を $0.3\mu\text{m}$ にして表現されたクラスを用いるようになっていた。前述したようにこのクラスの名称は $0.5\mu\text{m}$ 粒径に対するものであるが、 $0.3\mu\text{m}$ 粒径によって換算すると大気塵あいの場合略々一桁程度大きくなると云われている。

現実には $0.3\mu\text{m}$ 粒径でクラス1からクラス数万という数値がクリーンルームのクリーン度として管理の対象になっているから、 $0.5\mu\text{m}$ 粒径を基準尺度とした時代からすると、その管理限界は遙かに厳しいものになっているのである。

因に $0.3\mu\text{m}$ 粒径でのクラス10は、現在ではそれほど珍しい雰囲気ではなく、通常の作業域にも適用されているが、これを $0.5\mu\text{m}$ 粒径でのクラスに換算すると略クラス1となつて、64Kbを試作したときには極めて実現困難であった数値になる。 $0.3\mu\text{m}$ 粒径でクラス1乃至はこれより高いクラスの雰囲気も、特定の作業域用としては実

現されつつある。 $0.3\mu\text{m}$ 粒径で計測されているクリーンルーム用の空気フィルターは、原理的には $0.3\mu\text{m}$ 粒径以上のろ過能力をもっていればよいわけであるが、これでは不十分で、実際には $0.1\mu\text{m}$ 粒径以上のろ過能力有するものが用いられている。

$0.3\mu\text{m}$ の尺度もやがて $0.5\mu\text{m}$ 尺度と同じ運命を辿ることになるのは、火を見るよりも明らかであつて、極めて近い将来 $0.1\mu\text{m}$ 尺度の導入が必要にならう。清浄度が上がる度に新しい粒径尺度を必要とするような現行のクラス表示は廃止すべきではないかと考えている。

以上述べたように極端な制限化に置かれたクリーンルームはもはや部屋と云うより、製造装置の一種と考えるべきであろう。

このような雰囲気内で、上述した微細加工対象物に対して使用される薬品が如何にあるべきかを容器の問題も含めて十分に考慮しなければならないことは論をまたないところであろう。

6. あとがき

最近の薬品製造工場では、遅ればせながらクリーンルームを採用するところがでてきたが、以上のような半導体加工の実状をよく把握し、単にクリーンルームを設備するだけでなく、その目的が果たされるような運用がなされなければならない。

すなわち顧客の利用場所まで、如何にして薬品を汚染から守るかを容器、運搬方法も含めて総合的に検討し、これを実現するための処置をクリーンルーム内で講ずるようにすべきであろう。このためのクリーンルームの役割をどうするか、またクリーンルームの機能をどのようにしなくてはならないかをよく考えて運用する必要がある。一般的に考えられる薬品関係工場クリーンルームの役割は大きく分けて次の2通りになる。すなわち(1)薬品の製造中の塵あい混入防止、(2)薬品の容器充填中の塵あい混入防止を内容とする第1グループと、(1)容器類の汚染防止、(2)運搬中の汚染防止に関する第2グループとである。

第1グループは薬品の中味に関するものであり最も重要なものである。

製造中の塵あいや汚染源の混入防止には使用材料の吟味が第1であろうが、それにもまして、それらを取り扱う環境の清浄化が必要なことは当然で、ここにクリーンルームの役割が存在するのである。

また容器への充填作業中の塵あいの混入は、主として反応装置内で進行する製造過程の場合と異なり、外気中での操作になるので極めて高い頻度で起こる可能性があ

り注意を要する。

この過程では容器内壁に付着している塵あいの有無の検査すなわち容器洗浄度のチェックと容器内空気の清浄化が絶対に必要な項目である。

このような観点からすると、充填環境の清浄度維持がどのようになされるかが問題になるが、これはクリーンルームの果たす役割そのものである。

大型で複雑な製造装置類を全てクリーンルーム内に収容することは事実上不可能であろうから、清浄化の必要工程を選別し、個々に効果的な処置を講ずることが望まれる。

第2グループの処置はどちらかと云うと、使用する段階での煩雑な操作をユーザーに課さないためのものである。

一見第二義的な事柄のように見えるが、ユーザーである半導体屋にとっては直接的、効果的事項になるのである。

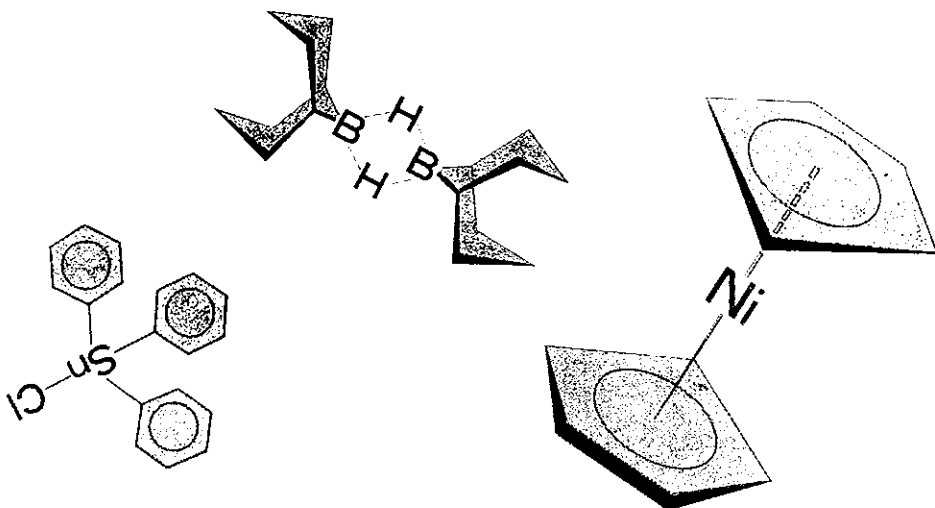
すなわちクリーンルームへ搬入される薬品容器類に伴う塵あいを除去するためには、特別な洗浄等を行っているのが現状である。もしメーカー側で十分な防塵対策を講じてあれば、これらの工程を省くことができるばかりでなく、突発的な要求にも迅速に応じられるので、洗浄備蓄的なことも避けられ時間的、経済的な効果が大きいと考えられる。最近では容器の大型化に進んでいるので、以上のような処置の効果のほどを低く評価する向きもあるが、大型であるからこそ一旦汚染するとその及ぼす影響は大であるし、他に少量容器を要する薬品も多いので、

十分な配慮が欲しいところである。クリーンルームの適当な利用がなされれば、可成りの効果が期待できることは明らかである。但しクリーンルーム設置や諸々の検査項目の付加で、薬品の価格が高くなることは厳につつしんでもらいたい。薬品には本来汚染源が入っていないのが、当たり前であると言う考え方に立つことを希望する次第である。

半導体屋はやたらに高級な薬品より、一定品質の薬品を欲していることを理解すべきであろう。実際には、塵あい等は薬品よりも周囲環境の方から導入されることの方が多いが、現在のような超微細加工においては、考えられるあらゆる部門の管理を徹底することが必要であるので、薬品と共に導入される僅かな塵あいや汚染源でも厳しく制御されることが望まれるのである。特に薬品の場合は、半導体屋は与えられた受け身の形でしかタッチできないので、薬品メーカー側の十分な管理施策を期待するところが大きなのである。

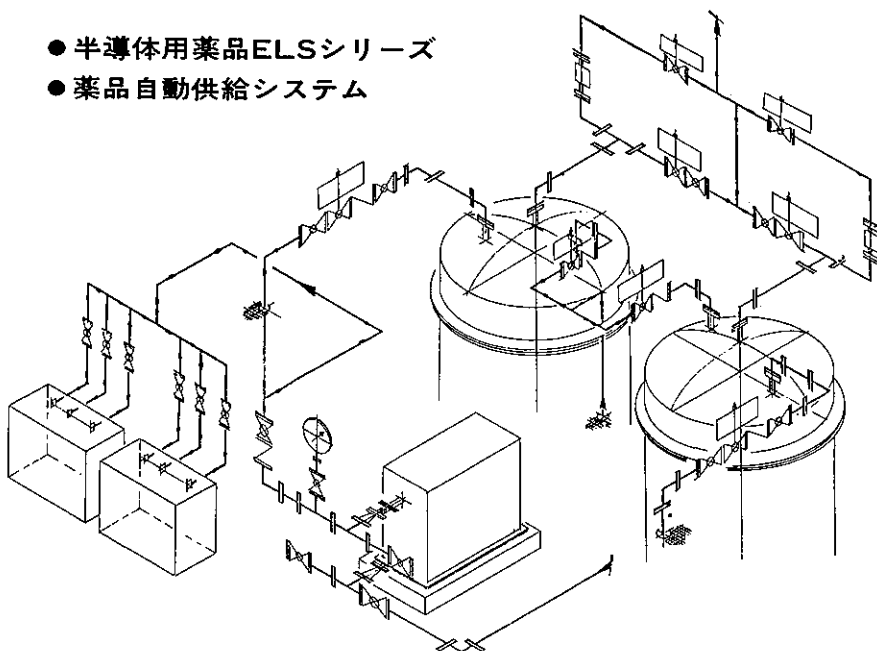
薬品内に汚染源が存在することへの批判を緩和する理由として、薬品処理後は必ず純水による徹底した洗浄が行われるということがある。この純水洗浄は処理後に残留する有害物を除去する効果を有するものも確かであるが、問題は薬品中の汚染源が、薬品の活性に及ぼす微妙な影響や反応生成物の組成に与える影響が、超微細加工においてどのようなインパクトを生ずるかである。

すなわち同一条件、同一反応ということに薬品内不純物が物理的、化学的にどのような関わりをもつかははっきりしない限り、一応厳しく監視されるべきであろう。



M-bitへのステップ

- 半導体用薬品ELSシリーズ
- 薬品自動供給システム



装 置 薬品供給装置にはCicaカートリッジフィルター(フッ素系樹脂製)を備えており、いつでも、ダストフリーの薬品が供給できます。薬品の取出しはユースポイントからの電気的信号により容易に行なえます。

- 大型自動薬品供給システム：客先仕様により設計・施工
- 中型自動薬品供給システム：LS-100(100ℓ×2)
- 小型自動薬品供給システム：S-wagon(15~20ℓ×2)

フィルター フッ素系樹脂製カートリッジフィルター(各種ポアサイズ)

- Cicaカートリッジフィルター
- Cicaカートリッジフィルターユニット：2本組、4本組、8本組、その他(フィルター内部は使用薬品にて前処理いたします。)

薬 品 酸・アルカリ・一般溶剤

- ELシリーズ
- ELSシリーズ(ダストフリー)



関 東 化 学 株 式 会 社

本 社 〒103 東京都中央区日本橋本町3-2-8

☎(03)279-1751(大代)

電子材料事業本部 〒103 東京都中央区日本橋大伝馬町3-2

(秀和第2日本橋本町ビル) ☎(03)667-6811(代)

私の古生物誌(7)

——毛に被われた翼竜——

千葉県衛生研究所 医学博士 福田 芳生

翼竜の発見

大空を自由自在に飛んでみたいという願いは、どうも人間ばかりではなく爬虫類にもあったようです。人間は智慧を働かせて、機械の力で空を飛ぶようになりました。でも、爬虫類は自分自身の身体を飛行に適するように変えざるをえません。

始祖鳥として知られているアルケオプテリックス(古代の翼)は羽搏くための胸筋が未発達で、単に木の枝から枝へ滑空するトカゲというにすぎません。翼に付いている3本の鉤爪は、物をつかむのに用いたのでしょう。樹上にいる昆虫やトカゲを鋭い歯で捕えて、食べていたというわけです。始祖鳥の歯を調べた学者は、その磨耗の様子が、同様な食性を持つ小型のトカゲにそっくりなことを報告しています。時には地上の爬虫類や魚の腐肉も食べたことでしょう。もちろん、現在の鳥類に見られるような“砂ぎも”は存在していませんでした。

鱗が形を変えた羽毛は滑空する際、飛翔能力を高めることと、体温の低下を防いだのです。そして、温血であったと考えられています。

このアルケオプテリックスとは別に、大空を目指した一群の爬虫類がいました。それは翼竜と呼ばれているもので、今から2億年以上昔の古生代末に最古の翼竜が姿を現わしています(図1)。それは現代のコウモリに似た姿をしていました。1784年に物好きなイタリア人、コスモ・コリーニが、ドイツのパヴァリア地方にあるジュラ

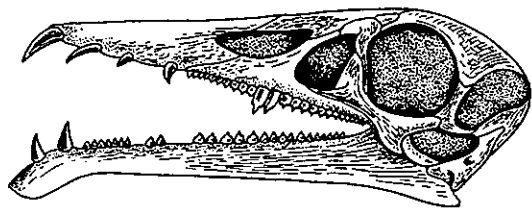


図1：世界最古の翼竜、ユーディモルフオドンの頭骨。北部イタリアの二疊紀産(ペーター・ヴェルンホーファーより改写)

紀の地層から偶然の機会に手に入れた翼竜の化石が、人類が翼竜に接した世界最初のものでされています。

コリーニは当初、得体の知れない海の怪物の遺骸であるという、全く見当はずれな意見を述べていました。フランスの著名な解剖学者キュヴィエ男爵は、コリーニが手に入れた化石を丹念に調べました。細長い上下の顎には鋭い歯が並び、頭の両側に大きな目を持ち、トカゲに良く似た背骨と足がありました。第4番目の指が異常に伸長して軽い管状の骨に変わり、コウモリのような翼を持った爬虫類であることが明らかになり、翼竜と名付けられたのです(図2)。翼竜の大きさは種によって異なりますが、大体カモメからオオコウモリぐらいの間と考えれば良いでしょう。

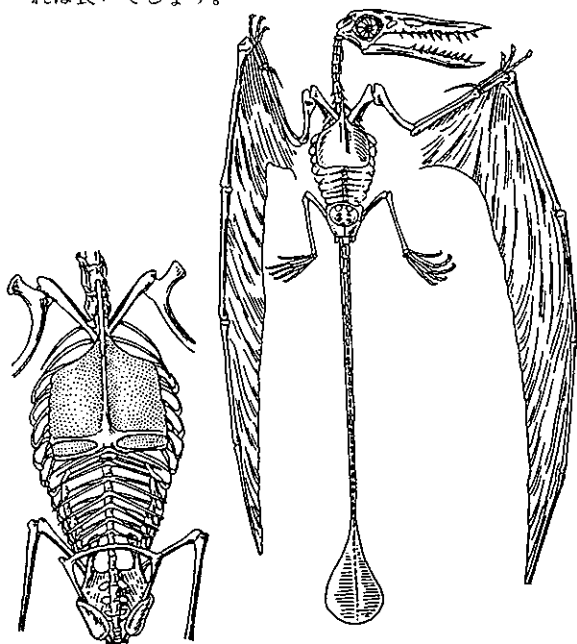


図2：翼竜、ランホリンクスの骨格復元図(ウイリストンによる)、左はランホリンクスの腹側の骨格を示す(ストローマーによる)

YOSHIO FUKUDA, M. D.

Chiba Prefectural Institute of Public Health,
Nitona-cho 666-2, Chiba City 280

翼竜は左右の翼にある爪の生えた3本の指を動かして物をつかんだり、木にぶら下る時、身体を支えたでしょう。翼竜は湯や海岸の高い岩場に巣を造って、ギャーギャーとやかましく鳴き叫びながら、群をつくって生活していました。バヴァリアのゾルンホーヘンは、きめの細かい石灰分を含んだ灰白色の頁岩層が発達していて、ジュラ紀後期の保存の良い化石産地として有名です(ジュラ紀後期には、このような灰白色の頁岩層が広く分布しているので、白ジュラと呼ぶことがあります)。

ゾルンホーヘンはもともと、印刷用の石版石の採掘場であったのです。きめの細かい頁岩の表面に印刷用の文字や図を刻んで、インクを付けてプレスすると、次から次へと本や新聞が刷り上るというわけです。

この石版石を採掘している時、作業場の石工はしばしばすばらしい化石に巡り合うことがあります。それを監督の目の届かない所にそっと隠しておいて、仕事が終わってから持出し、町の好事家に値よく売りつけるわけです。

翼竜は本当に毛で被われていたのか

さて、今から150年以上も前に、ボン大学で動物学を担当していたゲオルク・ゴルトフス博士は、ゾルンホーヘンの石切り場から出てきた翼竜ランホリンクスの飛翔用の皮膜表面にある奇妙なブツブツに目を付けました。

それをゴルトフス博士は細かな毛穴の痕に違いないと考え、翼竜に毛が生えていた動かぬ証拠を見つけたとして、学界で発表しました(写真1)。

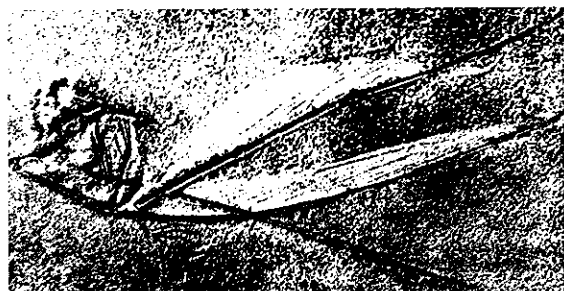


写真1：みごとな翼の皮膜の印象を残したランホリンクスの化石(クーンによる)

会場のあちらこちらから失笑と嘲りの混った声があがり、翼竜に毛が生えていたとするゴルトフス博士の見解は葬り去られてしまいました。更に悪いことに、1908年になってミュヘン大学の教授カール・ワンデラー博士がドレスデンの博物館まで出掛け、ゴルトフス博士の主張したランホリンクスの毛の痕跡と称するものを、疑い深

そうに目を細めて調べたのです。

最初から、こいつは怪しいとにらんで調べるのですから、そこから出てくる答えはゴルトフス博士の主張と真向から対立するものでした。「こんな下らんものに時間を割いた私が馬鹿だった、これは化石を運んでくる途中に、岩の一部が剥離した痕にすぎん」というものでした。カール・ワンデラー教授が軽く鼻であしらった標本について、古生物学のプロ、フェルディナンド・プロイリー博士は、再びゴルトフスの説を支持し、「なんならコウモリの毛穴と比較して決着をつけましょう」と意気まいたのですが、学界から何の反応も得られませんでした。それは時期が悪かったとしか言いようがありません。その頃ドイツでは、ヒトラーの率いるナチスが台頭し、世情が騒然としていて、とても浮世離れした古生物学の論争どころではなかったのです。

遂に毛に被われた翼竜が見つかる

激しい第二次世界大戦が終って平和が訪れ、ふとした事からゴルトフス、プロイリー両博士の主張の正しかったことが認められる日がきたのです。それは1970年になって、ソ連の古生物学者シャロフ博士が中央アジアのカザフスタンで、ジュラ紀後期に属する湖の堆植物の中から、すばらしく保存の良い翼竜の化石を発見したことによって、生意気なカール・ワンデラー教授の鼻をあかすことになったのです。

シャロフ博士の見つけ出した小型の翼竜の皮膜表面には、細かい毛がびっしりと生えていました。そして、ソルデス・ピロススという学名が付けられたのです(図3)。ソルデス・ピロススというのは、不潔な毛を意味します。どうして不潔なのか理解に苦しみますが、ロシア語では毛の生えた悪魔ということになるのだそうです。筆者はロシア語の方が現実的な気がします。この標本は現在、ソ連で国宝級の扱いを受けています。

翼竜はハンググライダーのように空を飛びます。その時、冷たい空気にさらされるので、保温のために毛が必要だったのです。今日、私達を悩ませている毛ジラミの起源は、このソルデス・ピロススの時代まで遡って考える必要があるでしょう。翼竜は鳥類と同様、温血動物であって、絶えず一定量のエネルギーの供給を受けていたと考えられています。

翼竜の生活

翼竜の脳は鳥に似ていて、小脳が大きいことが特徴です。それは飛行のため、平衡感覚が特別に発達しなければならなかったからなのです。翼竜の食物は魚でした。

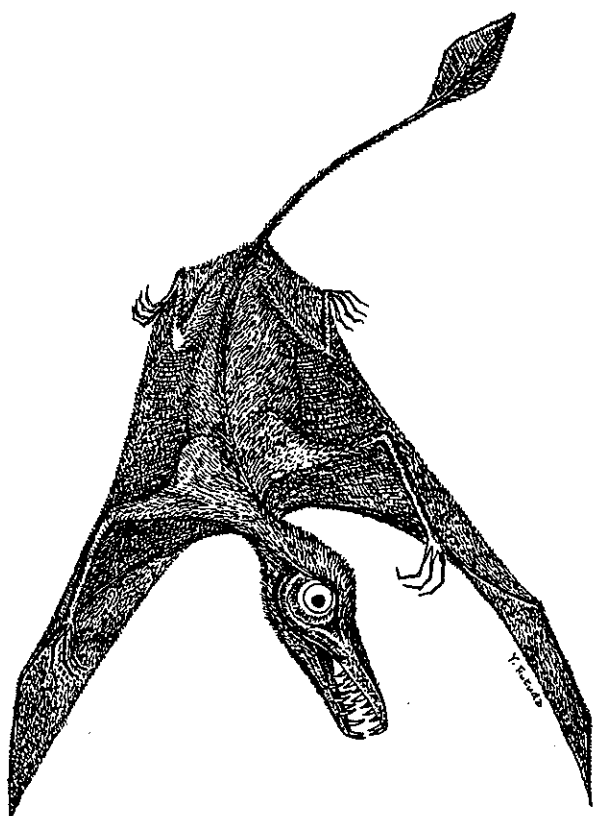


図3：全身細かな体毛で被われた翼竜，ソルデス・ピロス（ソヴィエト科学アカデミーの好意による）

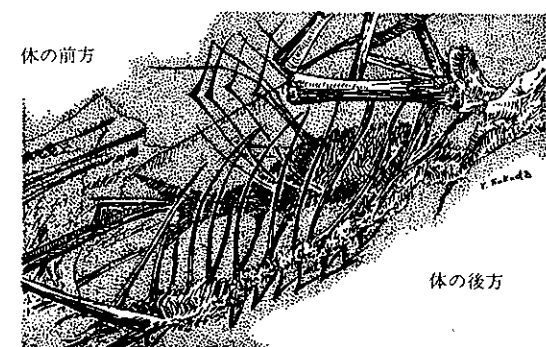


図4：頭から魚を丸呑みにした翼竜，ランホリンクス。胃の存在していた肋骨の間に魚が見える（ペーター・ヴェルンホーファーより改写）

ドイツの若い古生物学者ペーター・ヴェルンホーファー博士は、バヴァリアから出てきた翼竜の胃の中に、頭から丸呑みにされた魚が入っている遺骸について報告しています（図4）。このヴェルンホーファー博士の研究によって、翼竜はうまく気流に乗って海面を低く飛び、鋭い口ばしで魚を捕え丸呑みにしていたことがわかりました（図5）。翼竜の口ばしにある歯は獲物を噛み切るのではなくて、専ら獲物を保持するための装置なのです（図6）。

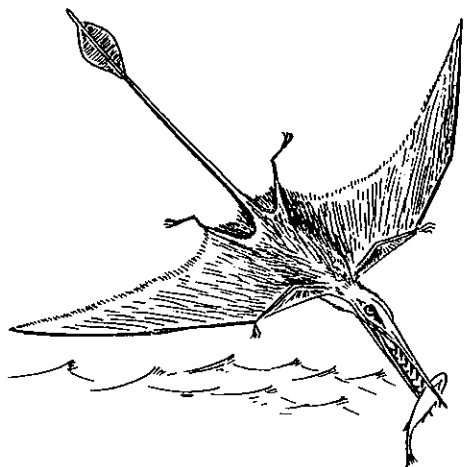


図5：魚を捕食する翼竜，ランホリンクス

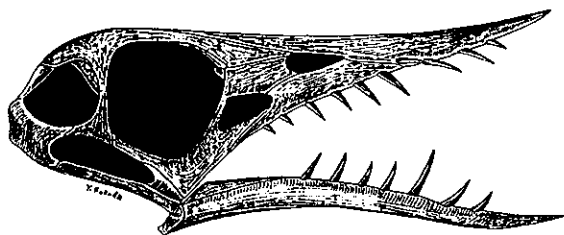


図6：翼竜，ランホリンクスの頭骨。鋭い針のような歯が外側に向かって生えていることに注意されたい（ペーター・ヴェルンホーファーより改写）

消化管は短かく、排泄物を腸内に溜めておく事は無かったと思われます。バヴァリアから出てくる翼竜に、クテノカスマ・グラシルがあります（図7）。この学名は、くしの歯を意味します。このクテノカスマ・グラシルはランホリンクスやプテロダクチルス（写真2）、スカホグナサスとは全く異なっています。細長い上下の口ばしの内側に、ヒゲクジラに見られるような細いブラシ状の突起が密生しているのです。

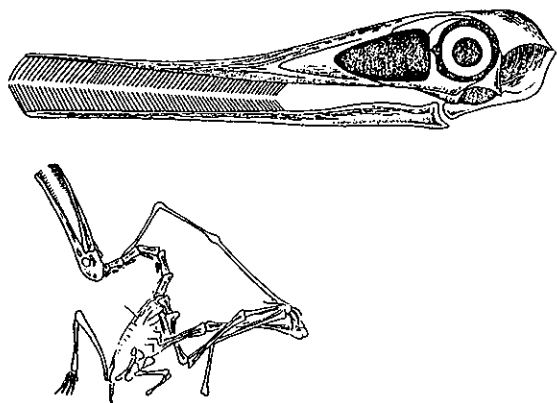


図7：翼竜，クテノカスマ・グラシルの頭骨，下は地層中より発掘された時の様子(F. ブロイリーより改写)



写真2：バヴァリアのソルンホーヘン産の翼竜，プテロダクチルス(クーンによる)

多分，クテノカスマ・グラシルは海中に突入してアミのような小型の甲殻類をさっとすくい取り，細長い突起の間から海水を流し去って，口中に残った餌を吞込んでいたのでしょう。あるいは浅瀬で，フラミンゴのように口ばしで小魚やエビを捕える際に使用したのかもしれませんが。

翼竜は海面を低空飛行していたため，運悪く首長竜の

餌になったものもありました。夜が明けると陸地を離れて海上に出て餌を漁り，日が傾くと巣に戻るといった毎日を送っていたことでしょう。卵を産んで繁殖したと考えられます。もし胎性であれば，長期間子供を体内に宿したまま飛び続けなければならないのですから，その負担は翼竜にとって大変なものだったと思います。喉の所にペリカンのような袋があって，捕えた魚を貯えておくことができました。きっと，巣の中で持っているヒナに餌を運んでいたのかもしれませんが。

翼竜はあくまでハンググライダーのようなもので，気流に乗って飛行していたのです。翼竜は最後まで，現代の鳥のように強い胸筋を持ち，自力で飛行することはありませんでした。

翼竜は毛で被われた皮膚が破れると，もう飛行できませんでした。もし飛行を再開できても，それは傷が治った場合のことです。それまで，じっと休んでいなければならないのですから，ひどく能率の悪い飛行装置と言っても良いでしょう。また，強風の時は思わぬ方向に運ばれることもあったでしょう。陸地から100キロ以上も離れた海成層から見つかった翼竜は，その可能性があります。そして，現代の海鳥のように塩分泌腺を持ち，余分の塩分を体外に排出したに違いありません。

1970年代に入って，アメリカのテキサス州にある白亜紀後期の地層から，翼の全長が15メートルにも達する，まるで現代のジェット戦闘機ほどもある超大型の翼竜の化石が発見されました。この翼竜はケツアルコアトラスと命名されたのです。それは，ヘビに似た身体に翼を持った怪物として知られている，メキシコの最高神の名前です。

ケツアルコアトラスは，上空から腐肉の臭いを嗅ぎつけると，急降下して肉塊をくわえ，そのまま着陸することなしに舞上ったと考えられます。餌にありつくために着地した場合，アホウドリのようにヨタヨタと歩いたと思われますから，主客転倒してたちまち肉食性恐竜の餌となったことでしょう。それは正に，自殺行為と呼んでも良いでしょう。

この翼竜も，現代形の鳥類が大空に進出し始めると，たちまちのうちに駆逐されてしまいました。筆者はワイオミング州の湖の堆積物のなかから出てきた，約5千万年前の鳥の羽毛を手に入れ，電子顕微鏡で観察したのですが，羽毛はフィルム状になっていて，どうしても写真撮影に成功しなかったのがっかりしたことがあります。初期の鳥の羽毛は，電子顕微鏡下に一体どんな微細構造を示すのか，機会があれば再度挑戦したいと思っています。

食 べ 物 で ガ ン を 防 ぐ (I)

—癌 と 食 生 活—

静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓

1. はじめに

現代人にとって、ガンは予防法のない最大の難病である。ガンにかかったら特效薬はない。日本人の死因のトップはガンであり、1985年には187,642人/死亡752,259人(4人に1人が、3分間に1人の割合)が死んでいる。

中でも胃がん(死者約4万人)が欧米諸国に比べて格段に多い(アメリカの8.2倍)。次いで肺ガン、子宮ガン、肝臓ガン、腸ガン、乳ガン、膵臓ガンの順で、消化器系統のガン(死亡約66,000人)が非常に多い。

アメリカでの調査資料から、食物とガンには相互関係があり、動物実験からも因果関係が極めて大きいことが判明した。食物(35%)に次いで、喫煙(30%)がガンの原因であり、禁煙と食生活の工夫で65%のガンが予防できるとしている(NCI/NRC報告書, 1982年)。

発ガン性のチェックに、短期間に判定の出る“エームス法”(Ames法, Rec法)¹⁾が開発された。

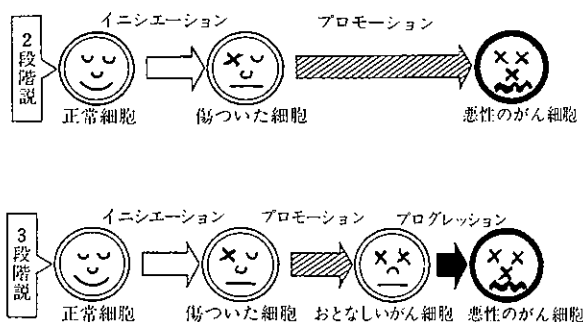
60年間に約5,000種の化合物が試験され、2,000種(40%)に発ガン性の疑いが指摘された。サルモネラ菌の遺伝子(DNA)を狂わせ変異を起こさせるので変異原物質(Mutagen)と呼ばれ、変異原物質=発ガン物質(Carcinogen)の可能性が高い²⁾。その強さも2,000万倍の差がある。多くの食物に発ガン物質が含まれるのは事実である。しかし、一方では、タバコを吸い、酒を飲み、変異原物質を含む食物を毎日食べながらも、ガンにならない人がある。むしろ、そういう人の方が多い。その理由の第一は、人間の体には本来、ガン化に対して防衛力(免疫能)が備わっているからである。免疫能が低下したためにガンになる。第2の理由は、発ガン物質を解毒したり、排泄したりする能力が食品の中に含まれ、体内にもあるからである。ガン科学の進歩は、ガンの最大原因が食物にあり、また、ガンを予防するのも食物であることを示した。化学発ガンの予防(発ガンの抑制因子)が食品科学のレベルでやっと論じられるようになってきた²⁾。

2. ガンになる要因

物理的、化学的、生物学的要因が、正常細胞に働いて、不可逆的にこれを悪性の細胞(自製の効かない増殖と転移)に変貌させることが発ガンである。特に、食物中の発ガン物質が問題になる。

これには2種類ある。一つは、仕掛人(火付け役、初発因子, Initiator), もう一つが促進人(扇動者、促進因子, Promoter, 代表的なものとしてホルボール類とテレオシジン類がある)であるという説である³⁾。更に、第三の因子として完成人(熟成因子, Manifestor, 進展因子, Progressor)を考える学者もある。これらは、単独作用ではガンにならない。この1, 2, 3の順序で働く場合にガンとなり易い(図1)。

図1 ガン発生の過程



ヒトは、生れつきガン遺伝子(Oncogene)⁴⁾を持っていることが明らかにされた。遺伝子(DNA)にガン化暗号(24ヶの塩基配列が解読された)が組み込まれており、発ガン物質にさらされたり、放射線に当たったりすると、突然活動を開始してガンの誕生となる。更に、ガンウィルスにより伝染するヒトのガンも発見された⁵⁾。ホーキット・リンパ腫(EBウィルス、アフリカの子供)、成人T細胞白血病(ATLウィルス、九州)の二つで、他にもウィルス関与のガンが指摘されている。最近、ガン抑制遺伝子(Antioncogene)の存在が判明し興味深い。

TAKASHI MIZUNO

Department of Agricultural Chemistry,
Faculty of Agriculture,
Shizuoka University, Shizuoka 422, JAPAN

— 16 —

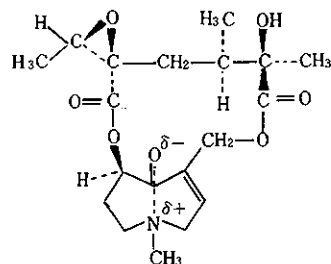
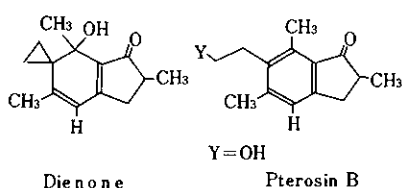
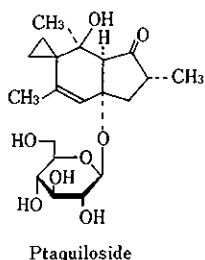
Be Careful about One's Diet for the Protection and
Prevention against Cancer (I)

— Cancer and Dietary Life —

3. ガンになり易い食生活

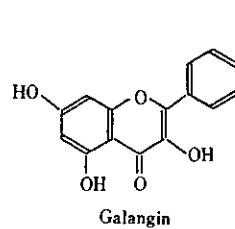
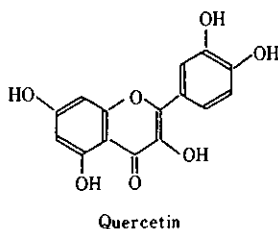
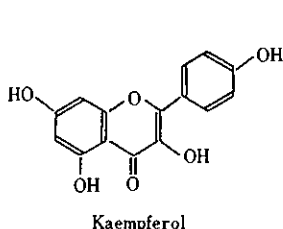
日本人には消化器ガン（食道、胃、小腸、大腸、直腸、肝臓、胆嚢、膵臓ガンなど）が圧倒的に多い（60%以上）。いずれも、食物と常に接している器官なので関係深い。食べ物によってガンになる場所が異なる。それは、発ガン物質（発ガン要因）によって働き易い場所と働きにくい場所があるからである。タバコを吸う人、米飯ばかり多く食べる人、塩辛い物をよく食べる人は胃ガンになり易い。熱い食事や強い酒を常に飲んでいる人は食道ガンになり易い。また、アルコールとタバコの相乗作用で食道ガンの発生率を高めている。欧米人に乳ガンが多いのは、動物性脂肪の摂り過ぎである。乳ガン発生率は、日本人は欧米人の1/5以下で、死亡率も1/4以下と日本では少ない。また高齢女性の肥満が乳ガンの危険率をたかめている。未婚、晩婚、非授乳なども乳ガン発生と関係深い。動物性高脂肪と高蛋白（特に牛肉）は大腸ガンの発生と促進の危険度を増加させる。輸入ナッツ類の発ガン物質としてアフラトキシンが問題となったが、汚染微生物が生産するマイコトキシン、それに合成染料などは肝臓ガンの原因となる。膵臓ガンはコーヒーの飲み過ぎやアルコールの消費量と相関が高く、膀胱ガンとコーヒーやサッカリン、前立腺ガンや子宮ガンと多脂肪食事、肺ガンと排ガス、など関係が深い。

図 2-a 植物起源の発ガン物質⁹⁾



ブタキロサイドの化学構造とその作用本体(ワラビ)

フキタンポポの発癌性アルカロイド



変異原性を示すフラボン類

4. 発ガン性食品

食物（食事）が発ガン要因となるのは、次の7つの危険因子が考えられる^{6,7)}。

- (1) 発ガン物質を含むもの（ワラビ、ソテツの実）
- (2) 保存などが悪く微生物汚染で発ガン成分が生成したもの（ナッツ類のアフラトキシン）
- (3) 調理によって発ガン物質が生成したもの（焼け焦げ物質）
- (4) 食べ合わせによって体の中で発ガン物質が生成する（ニトロソアミン）
- (5) 発ガン物質の運搬役（アルコール）
- (6) 発ガンの促進役をするもの（脂肪）
- (7) 食べ方のアンバランスや食事の仕方がガンの素地をつくる（高食塩、熱い食べ物）

(イ) 食品に含まれる発ガン物質⁸⁾

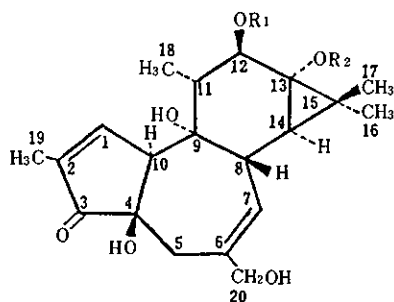
ワラビ（ブタキロサイド）⁹⁾：若い芽に多く含まれ、調理によって毒性は少なくなる。大量のワラビを食べなければ心配はない。膀胱ガン、腸ガン、肺ガンを起こす。フキノトウ、コンフリー、コショウ、パセリ、イチジクなどの新芽にも存在が報告されている（図2-a）。

ソテツの実（サイカシン）⁸⁾：発ガン物質として最強のものの一つで、動物実験では胃ガン、肝臓ガン、腸ガンを起こす。

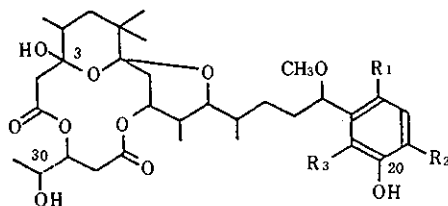
図2-b 植物起源の発癌プロモーター²¹⁾

ホルボール類 (Phorbols)

タコウダ科のハズ (*Croton figlium*)
の油から最初に見いだされた発癌プロモーターである。



アブリシアトキシン類 (Aplysiatoxins)

海藻 *Lyngbya majuscula* から単離された。

	R ₁	R ₂	R ₃
デプロモアブリシアトキシン	H	H	H
アブリシアトキシン	Br	H	H
プロモアブリシアトキシン	Br	Br	H
ジプロモアブリシアトキシン	Br	Br	Br

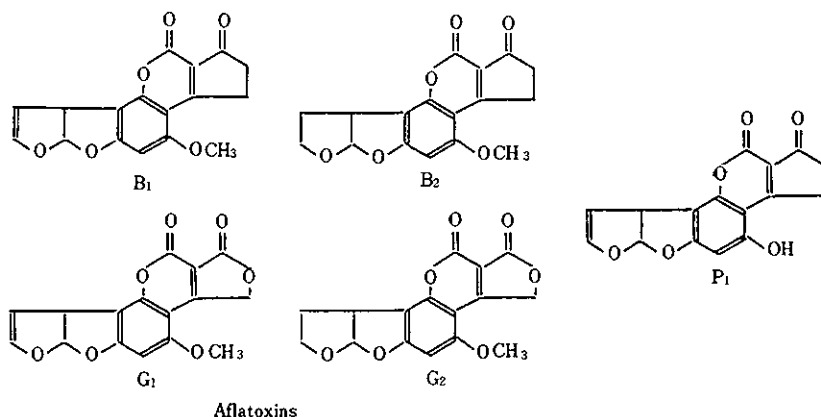
	R ₁	R ₂
TPA*	tetradecanoate (CO-(CH ₂) ₁₂ -CH ₃)	acetate (COCH ₃)
APT	acetate	tetradecanoate
PdiC ₈ (PDD)	octanoate	octanoate
PdiC ₁₀	decanoate	decanoate
HPA	hexadecanoyl	acetate
PdiC ₂	acetate	acetate
Pdibenz	benzoate	benzoate
PdiC ₄	tetradecanoate	tetradecanoate
PDBu	butyrate	butyrate
Phorbol	H	H

* Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ともいう。

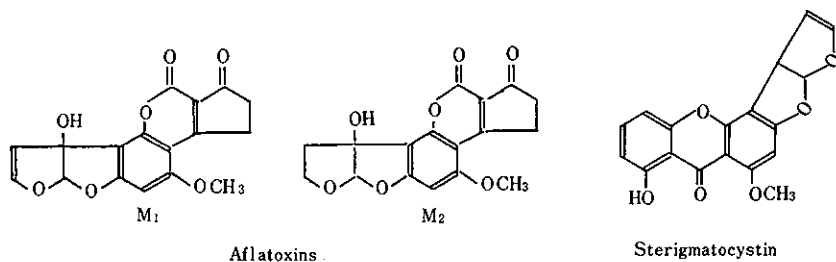
水道水 (トリハロメタン): 水道水に含まれる発ガン物質で、殺菌剤の塩素 (カルキ) がフミン物質と反応して生成する。クロロホルム, トリクロロエチレン, テトラクロロエチレンなどは肝臓ガンを起こす。一方, トリハロメタンは焼け焦げの発ガン物質を解毒する作用 (善玉) があることがわかった。

食物につくカビの発ガン性 (アフラトキシン B₁ などのマイコトキシン): ナッツ類, 古米, ハトムギ, 味噌などの汚染により肝臓ガン (図3-a)。

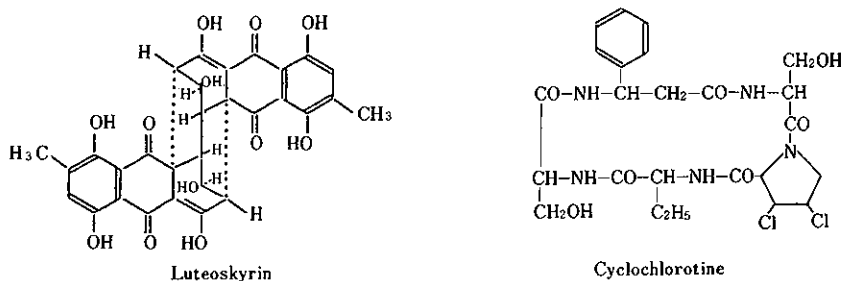
図3-a 微生物起源の発ガン物質



Aflatoxins



ピーナッツのカビ *Aspergillus flavus* の生産毒素(発癌性)

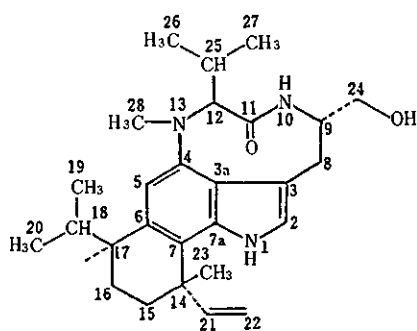


黄変米の発癌成分

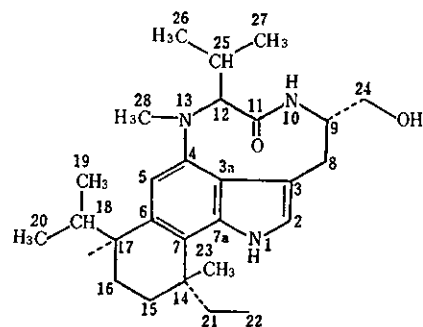
図 3-b 微生物起源の発癌プロモーター²¹⁾

テレオシジン類(Teleocidins)

放線菌 *Streptomyces mediodicicus* の菌糸体から分離された。



テレオシジン B (Teleocidin B)



ジヒドロテレオシジン B (Dihydro-teleocidin B)
21, 22位に水素添加したもの

焼け焦げに発ガン性¹⁰⁾: アミノ酸焦成物質に変異原性大なることが発見された(表1)。トリプトファンから Trp-P-1, Trp-P-2 (ベンゾピレンの300倍), グルタミン酸から Glu-P-1, Glu-P-2 (ベンゾピレンの700倍), リジンから Lys-P-1, オルニチンから Orn-P-1, フェニルアラニンから Phe-P-1が見い出された。また, 丸干しイシ

から IQ, MeIQ, 大豆グロブリンから AαC, MeαC, 牛肉から MeIQx など。動物実験で, 魚や肉など蛋白質の焼け焦げ物質を食べさせると肝臓ガン, 肺ガン, 腸ガン, 肉腫などが発生した。

変異原補助物質: 細胞に直接変異を起こさないが, 他の物質に狂いを起こすことを助ける物質がある。ハルマ

ン (1-メチル- β -カルボリン) やノルハルマン (β -カルボリン) が焼いたパン、タバコのヤニ、焼いた牛肉やイワ

シ、焦げた牛乳、マッシュルーム、日本酒などに含まれる。

表1 焼け焦げ成分から単離された変異原物質¹⁰⁾

化 合 物 名	略省名	構 造 式	加熱材料
3-amino-1, 4-dimethyl- 5 <i>H</i> -pyrido[4, 3- <i>b</i>] indole	Trp-P-1		DL-トリプトファン
3-amino-1-methyl- 5 <i>H</i> -pyrido[4, 3- <i>b</i>] indole	Trp-P-2		DL-トリプトファン
2-amino-6-methyldipyrido- [1, 2- <i>a</i> : 3', 2'- <i>b</i>] imidazole	Glu-P-1		L-グルタミン酸
2-aminodipyrido-[1, 2- <i>a</i> : 3', 2'- <i>d</i>] imidazole	Glu-P-2		L-グルタミン酸
4-amino-6-methyl-1 <i>H</i> -2, 5, 10, 10 <i>b</i> -tetraazafluoranthene	Orn-P-1		L-オルニチン
2-amino-5-phenylpyridine	Phe-P-1		L-フェニルアラニン
2-amino-9 <i>H</i> -pyrido[2, 3- <i>b</i>] indole	AaC		大豆グロブリン
2-amino-3-methyl-9 <i>H</i> -pyrido- [2, 3- <i>b</i>] indole	MeAaC		大豆グロブリン
2-amino-3-methylimidazo- [4, 5- <i>f</i>] quinoline	IQ		丸干しイワシ
2-amino-3, 4-dimethylimidazo [4, 5- <i>f</i>] quinoline	MeIQ		丸干しイワシ
2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5- <i>f</i>] quinoxaline	MeIQx		牛 肉

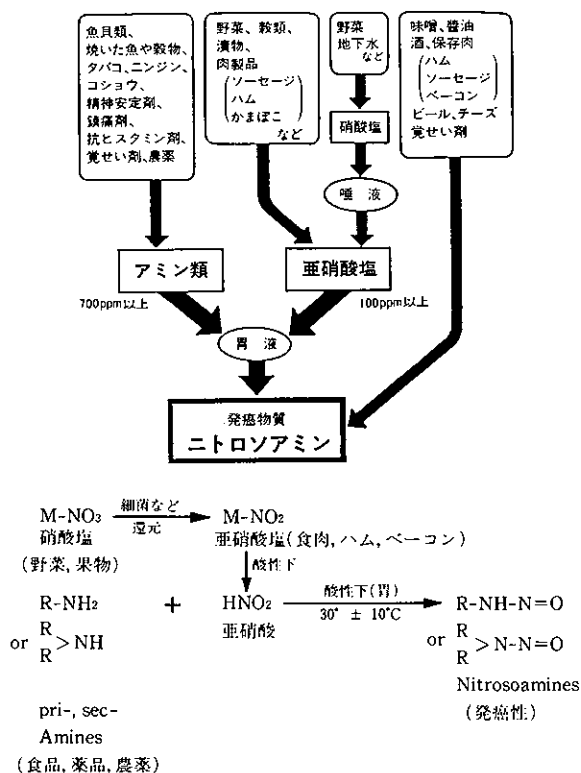
(ロ) 食べ合わせ発ガン食品¹¹⁾

ニトロソアミン²⁾：図4に示したように、食品に含まれる亜硝酸とアミン類によってつくられる強力な発ガン物質である。亜硝酸塩は、ハム、ソーセージなどの変色防止剤、防腐剤であり、単独では発ガン性は無い。また、野菜などに含まれる硝酸塩に口の中の細菌が作用してもつくられる。アミン類はアミノ酸の一種、魚貝類に含まれ、解熱剤(アミノピリン)、精神安定剤、抗ヒスタミン剤などがこれに属し、いずれも口に入る物質で、単独では発ガン性はない。この二つが、胃の中など酸性の場で化学反応を起こして強力な発ガン物質ニトロソアミンになるから恐ろしい。

ニトロソアミンは60数種もあり、種類と濃度が異なるとガン化の様子も違ってくる(脳腫瘍、肝臓ガン、食道ガンなど)。ビール、味噌、醤油、日本酒、ベーコン、チーズなどにも含まれる。

相乗悪作用：飲酒+喫煙の例がある。強いアルコールで食道粘膜がただれ、タバコの煙に含まれる発ガン物質がアルコールに溶け、消化器から透過し易くしている。口腔、咽頭、食道、肝臓ガンの発生率が高くなる。脂肪の取り過ぎが乳ガン、大腸ガン、前立腺ガンの発生率を高める。

過酸化脂質はガンの促進因子として働く。コレステロールは腸内細菌によって促進因子に変化する。胆汁酸(コール酸)にも促進作用がある。更に、食べかたのアンバランスがガンの素地をつくる。食塩の摂り過ぎ、良質の蛋白の不足、常に熱いものを飲み込んだりしていると胃ガンになりやすい。

図4 発ガン性ニトロソアミンの生成経路¹¹⁾

参考文献

- 1) B. N. Ames, J. McCan and E. Yamasaki: *Mutat. Res.*, **31**, 347 (1975).
- 2) 長尾美奈子: 癌'80, I, 化学発癌 2, 1301 (1980); 癌'84, I, 化学発癌 3, 699 (1984) [中山書店].
- 3) 山崎 洋: 癌'80, I, 化学発癌 3, 1311 (1980). [中山書店].
- 4) 高野利也: 発癌遺伝子, p. 40 (1984) [講談社サイエンティフィク]; 清水憲二: 蛋白質核酸酵素, **31**, 473 (1986); 佐々木博己: 化学と工業, **39**, 627 (1986).
- 5) Y. Hinuma *et al.*: *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, **78**, 6476 (1981).
- 6) 水野 卓: *The Chemical Times*, **90**, 1569 (1978); **91**, 1583; **92**, 1608; **93**, 1629 (1979).
- 7) 高山昭三: 癌'80, I, 化学発癌 1, 1293 (1980). [中山書店].
- 8) 広野 巖: 癌'81, I, 化学発癌 1, 775 (1981). [中山書店].
- 9) 広野 巖: 癌'85, I, 化学発癌 3, 719 (1985). [中山書店].
- 10) 若林敬二: 癌'82, I, 化学発癌 1, 939 (1982). [中山書店].
- 11) 西 満正, 山根一真: ガンになる危ない食べ合わせ, pp. 1~140, pp. 141~243 (1986) [青春出版社].

くすりの文化交流(3)

—夏の花の毒とくすり—

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

花と人間

最近の推計によれば、戦後生まれの人数が、総人口の約60%に達したといわれ、8月15日の終戦記念日の歴史的意識も薄れつつある。遠いあの日の追憶の中に、夏の盛りの烈日に燃えるような夾竹桃の真紅の花影が、象徴的な共感を誘う。

戦後の名状し難い苦難から立ち上がり、経済大国に飛躍したのもつかの間で、貿易摩擦の矢面に立たされて、国際的な広い視野と良識が求められている。

一方、科学技術の日進月歩で地球は狭くなり、限られた資源開発の自然破壊の中で、改めて空気や陽光や雨水などの偉大な自然の恵みを思わずにいられない。

素朴な野の花にも心の安らぎや愛着を覚えるのは、花も人間も造物者によって出現し、共存する自然の一分子の存在感が本能的に甦るからであろう。祝福に花束を贈り、仏前に香華を手向ける真情の披露が慣習に定着した。

原始人の知性と本能によって、花に潜在する薬用性を発見した。体系化する過程で、薬は不可解な病氣退散の宗教的手段に用いられた。しかし薬が諸刃の剣で、用法を誤れば薬変じて毒性を現わす微妙な組成も天の配剤にほかならない。

余談はさておき、夏に咲く花は草本類が多いなかで、インド原産の夾竹桃は常緑の花樹で、観賞用のほかに薬用成分がある。夾竹桃の名は、披針形の硬質の葉が竹葉に近似することに拠る。強心配糖体を含有する葉は強心薬に用いる。

日本列島は北と南の気候風土の多少のずれから、花の品種や開花期にも影響を及ぼしているが、在来種から外来の種類も多様化して特色づけている。

薬用と毒成分を含む夏の花のなかから、目ばしいものを抜き出すと、ハス、アサガオ、ザクロ、ガマ、ニンドウ、クちなシ、クコ、ユリ、ドクダミ、ゲンノショウコ、ケシ、ドクゼリ、ドクニンジン、マンダラゲ、タケニグサ、タバコなど多種である。

ハスの永遠の生命力

インド原産のハス *Nelumbo nucifera* Gaertn. は、東洋各地の池や沼に自生し、水田に栽培される多年生草本で、夏の朝まだき、清麗な大輪の美花がボンと音を立てるように鮮やかに開花する。



蓮の図

伊達政宗が1607年仙台に造営した桃山様式の大崎八幡神社(国宝)の天井図の一(模写)。

泥中の汚濁に染まぬハスの花の一種荘厳な自然現象を、仏教では蓮華とって、人間が様々の試練を乗り越えて到達する極楽浄土の理想郷にたとえた。極楽世界の象徴である阿彌陀如来は、蓮華文様をかたどった蓮華台座に鎮座して、衆生の生・老・病・死の四苦を救済する守り本尊として信仰をあつめた。

仏教の伝来(583)にともなって、種々の大陸文化が導入されたが、漢薬はとりわけ重要な渡来品であった。漢薬のなかでも、ハスの果実(蓮実)と、その果皮を除去した蓮肉は、強壮薬、婦人薬として重用される。葉は蓮葉、または荷葉の名称で、止血、解毒、または夜尿症に用いる。

ハスの根茎つまり蓮根は、今はもっぱら食料品に属しているが、昔は滋養強壮剤であった。その成分研究によって、アスパラギン(約2%)その他のアミノ酸が検出

され、経験によって体得した古代人の叡智に敬服させられる。

奈良の当麻寺に約1230年前、藤原豊成の娘中将姫が参籠して、蓮糸で繊細な極楽浄土図を織ったという“蓮糸曼茶羅”が、国宝として伝わっている。

ハス博士として著名な植物学者、故大賀一郎博士(1883~1965)がハスの研究に生涯を賭けた動機は、明治42年(1909)東京帝国大学理科大学植物学科を卒業後、大連の満鉄に在職中、普蘭店から出土した古いハスの果実(蓮実)との出会いが発端となった。

戦後、東京女子大学教授に転じた昭和25年、千葉滑川から1200年前の蓮実が発掘された。更に翌年同検見川から2000年前の蓮実の発見を機に、博士はハス研究のとりことなった。2000年の悠久を生きつづけたハスの強靱な生命の再現にひたむきに打ち込んだ。ついに昭和27年(1952)検見川から出土した蓮実の発芽に成功し、見事に開花して“大賀ハス”として、植物学者の名声を高めた。

博士のハス研究の意欲は、当麻寺蔵の国宝、蓮糸曼茶羅が果たして脆弱な蓮の繊維だけで、精細な浄土世界像を織り得たかどうかに興味が集中した。熱意を傾けた調査研究の結果、蓮糸と絹糸を用いたことが解明された。この顕著な業績によって昭和36年、大賀博士は紫綬褒章を受けた。

夏の風物詩アサガオの利用価値

ヒルガオ科のアサガオ *Pharbitis nil* Choisy は、熱帯アジア原産で、nil はアラビア語の藍色の意から、原種は青色花だったといわれる。アサガオは早朝開花の語意から和名である。

中国には1500年前頃に伝わり、牽牛花という名の薬草として栽培された。種子は漢薬の牽牛子で下痢、利尿剤とする。牽牛子は1000年前の平安期に渡来して、貴族たちの常備薬に大量輸入されるようになった。当時の舶来薬品は庶民には手の届かない貴重薬であった。

江戸中期には貿易や商業の発達によって、幕府の財政を支える富裕商人が台頭し、町人文化が栄えた。そのような風潮の中で、朝の早い勤勉な庶民にとっては、寝覚めをさわやかにする色とりどりのアサガオは、庶民の夏の風物詩として愛好された。どこの家にも観賞用のアサガオを栽培して花を競い合った。種子は家庭薬として家族の健康に備えた。

花も実もあるアサガオへの郷愁は、今も台東区入谷の朝顔市の賑わいに偲ばせている。

石榴皮 pelletierine 余話

イラク、インド原産のザクロ *Punica granatum* L. は、

中国では石榴の名で薬用効果が研究され、石榴の根皮、つまり石榴皮の条虫駆除の効能が確認された。日本には条虫駆除の漢薬・石榴皮として渡来した。赤色の果実は食用にするが、果皮にも根皮より劣るが同様の薬効がある。和名のザクロは落葉高木の園芸用に栽培される。

1860年フランスの薬剤師 J. Tanret は石榴皮のアルカロイドを発見して pelletierine と命名した。大先輩のパリ大学生薬学教授 J. Pelletier は1820年、Caventou と共にキナ皮からキニーネ、ホミカ子からストリキニーネその他、最も多くのアルカロイドを発見したが、一つも特許を取らず、治療界に裨益した功績により、フランス政府は2人の立像を建造して顕彰した。

Tanret はこの Pelletier の人格に傾倒して、自身の発見した石榴皮のアルカロイドに誇り高き Pelletierine と命名したのであった。

漢薬の山梔子はクチナシの実

アカネ科のクチナシ *Gardenia jasminoides* Ellis は常緑の花木で、大輪のふくよかな白色の花冠は芳香を放ち、観賞用にふさわしい。赤褐色の果実は、熟しても口を開かぬので、クチナシの名の由来である。果実は漢方の山梔子で、消炎、止血の効果がある。薬用のほかに山梔子は無害の黄色着色料として、沢庵などの食品着色に用いる。また古米、山梔子の黄色色素は衣類の染料として使用された。

クコの根皮は地骨皮

広く各地に自生するクコ枸杞 *Lycium chinense* Mill. は、ナス科の落葉低木で、薬用に栽培される。葉腋に淡紫色の5弁花をつける。赤色卵形の果実はベタインを含み、強壮剤で食用にするが、酒に浸して枸杞酒を造る。果実を乾燥したものは、漢方の枸杞子である。葉にはルチンを含み、乾燥した枸杞葉も漢方で強壮薬とする。

根皮を乾燥したものは地骨皮で、ベタイン、ステロールなどの成分を含み、解熱、強壮剤としている。

江戸幕府の毒薬取締

昔は洋の東西を問わず、毒殺が公然の秘密のように、一服盛る物騒なささやきが交わされた。大名の家督相続をめぐるお家騒動には、毒薬が暗躍した。日頃から主君の食事は、自分の命に代えて、腹心の毒味役が入念に食味する重要な役割であった。

江戸幕府は庶民の保健政策には無関心で、売薬の取締も放任主義であった。ただ、毒薬と似せ薬(贗薬)の売買に関しては厳禁し、犯した者は容赦なく極刑をもって対処した。たとえ同類でも訴え出た者には褒美を与えるという制度であった。正徳元年(1711)幕府がこの禁令を箇条書きにした制札を各地区の辻に建てると、世間で

は毒薬札と呼んだ。

寛保2年(1742)に定めた“徳川百ヶ条”の中には、一、毒薬売り候者は、引廻しの上獄門(晒し首)、一、似せ薬種売り候者は引廻しの上死罪で、最も重い刑罰が科された。

ケシの魔性

地中海沿岸地方原産のケシ *Papaver somniferum* L. は、トルコ、インド、中国東北部で栽培された。阿片は人類の歴史が始まった数千年前の古代バビロンやエジプトの医薬の記録に表われ、人間との深い関わりが類推される。

日本に最初に阿片が輸入された確かな記録は見当たらない。幕府が享保7年(1722)和薬の流通事情を調査するため、江戸、京都、大阪、堺、駿府(静岡)の5都市に、和薬改会所を設置した。“薬種六ヶ条”の中に、今後通用すべき和薬の項に、和阿片(ケシのやに)として、京都の薬種問屋の帳簿に、天明6年(1786)テリアカ(阿片製剤)、寛政3年(1791)阿片1斤8分とあるに過ぎない。

ひるがえって19世紀初頭、ドイツの薬剤師 F.W.Sertürner が、神秘的な阿片の麻酔作用や鎮痛、鎮痙などの有効成分の解明に挑戦して、罂粟を含むアルカリ様の塩基性物質を発見した。危うく死を免れた昏睡から覚めた人体実験から、ギリシャの眠りの神にちなんで、モルヒネと命名した。この1817年の発見は、まさに近代薬学の夜明けを告げる画期的のものであった。

間もなく東洋では清国の存亡に関わる阿片戦争が起こった。イギリスが清国から多量に茶を輸入した見返り物資として、植民地のインド産の阿片を大量に輸出した。清国政府は阿片吸飲の害毒を取締ったが、既に阿片の悪習が滲透して密輸が横行した。やむなく1839年広東にあった英人所有の阿片を焼却したことが開戦の導火線となった。敗戦の結果、1842年の南京条約で香港を割譲し、巨額の賠償金の外に、インド阿片の輸入を認めざるを得なかった。

その風聞は鎖国日本にも伝わったが、幕府は近代文明の発達した列強の圧力に屈して、開国に踏み切りざるを得なかった。安政元年(1854)米英を初め各国と和親条約に続いて、締結した通商条約の条文中に、必ず阿片輸入禁止の条件が明記された。

明治政府も直ちに明治元年(1868)閏4月19日付の太政官布達で、阿片煙草厳禁令を告示した。販売者は斬罪に処した(明治3年)。医療用阿片の国産化については、明治8年(1875)11月、内務省令で全国的に調査を命じて以来、逐次峻厳な制度が強化された。

マンダラゲ曼陀羅華の毒とくすり

熱帯アジア原産の *Datura alba* Nees は日本各地に帰化して、チョウセンアサガオ、マンダラゲ、キチガイナスビその他、特有の各種名称で栽培された。白色、淡紫色のアサガオ様の五弁花を開く。全草とくに種子は猛毒で、スコポラミン、ヒヨスチアミン等のアルカロイド類及び脂肪油の原料とする。漢方の曼陀羅葉は鎮痙、喘息煙草に用いる。

江戸後期の漢方医は手術の麻酔薬に、マンダラゲの花と葉の浸剤・麻沸湯を使用した。華岡青洲(1760~1835)が創製した麻酔薬・通仙散の処方、マンダラゲ、烏頭、当帰、白芷、川芎を配合した。最初の人体実験は、妻の自発的な献身によって成功したが、副作用で妻は失明の犠牲を甘受したのであった。

文化2年(1805)青洲は初めて麻酔薬・通仙散によって、乳岩(癌)の手術を成し遂げて、英米に40年先んじた世界的業績は、医学界に高く賞賛された。米国の歯科医モルトンは1844年エーテルを麻酔薬に、英国のシンプソンは1847年クロロホルムの麻酔法に成功して、40年後青洲の後塵を拝した。

不朽の哲理

夏に小白花が群がって咲くドクニンジン *Conium maculatum* L. は、全草にアルカロイド・コニインを含み、毒性が強く、中枢神経を麻痺させる。中毒死因は呼吸麻痺による。

古代ギリシャでは、処刑者の毒殺にドクニンジンエキスをを用いた。古代ギリシャの偉大な哲学者ソクラテス(前469~前399頃)は、人倫道徳の実践を主唱したが、国是に反ずるとして告発され、死刑を宣告された。彼は信念を曲げず従容と、ドクニンジンエキスを盛った毒杯を仰いだのであった。

〔編集後記〕

このところの政宗ブームで、今夏はさぞかし東北地方は大変な人出で賑わうことでしょう。皆様方もバカンスで何処かへご旅行のご計画の方も多いことと存じます。

さて今回は前号より引続いて、関根、福田、根本の各先生方と、新たに、小野、水野両先生に執筆をお願い致しました。小野先生には半導体加工における使用薬品的重要性、また水野先生にはガンと食生活のかかわりについて、夫々の専門分野から興味深い玉稿を賜り、内容的にもバラエティーに富み、皆様方のご期待に副い得るものと確信しております。

加えて本号より活字を若干大きくして見易く致しましたので、今後共尚一層のご愛読をお願い申し上げます。

〈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7月1日 発行