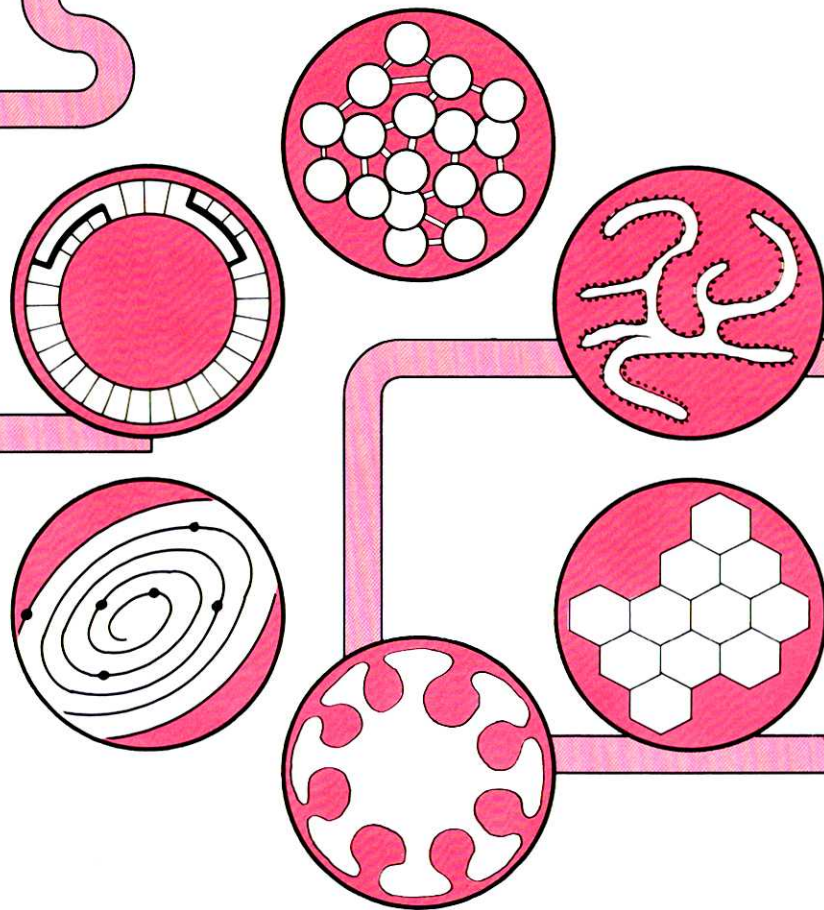


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1987年 No. 4 (通巻126号)



目次

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

3. 正常値、正常範囲の考え方、求め方およびその利用	佐々木 禎	74
ヌクレオシドの配位した有機金(III)および白金(II)錯体の配位化学	小 宮 三四郎	83
食べ物でガンを防ぐ(II) —— 癌と食生活 ——	水 野 卓	87
E・メルク社と製品開発	W・バードルフ	92
くすりの文化交流(4) —— 秋の薬草 ——	根 本 曾代子	94
編集後記		96

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

3. 正常値, 正常範囲の考え方, 求め方

およびその利用

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 禎 一

I. はじめに

臨床化学検査の分野ではどんな検査項目がどんな方法で測定されているのか, そして検体の採取, 保存にはどんな注意が必要か, また現在臨床化学に関係する国際的学会並びに組織はどんな活動をしているのか, 等について前報まで述べてきた。

各測定項目の測定法や診断的意義について解説する前に, 今回は得られた測定成績を解析判読する (interpret) のに基準となる, いわゆる正常値について解説してみよう。日常の臨床化学検査室では, 医師の求めに応じて患者から採取した検体試料 (血清, 尿, 髄液その他) の中の目的成分の量, 或いは酵素の場合はその活性を測定し, 得られた成績を臨床側に報告している。一方臨床側では, この報告された個々の検査データについて, 検査伝票等に記載されている正常値 normal value, 或いは正常範囲 normal range (以下それぞれ N.V., N.R. と略記) 内にあるかどうか, 若し範囲から外れたならばどの程度外れているかを念頭において, データの解析をし, それを診断情報として多角的に利用している。すなわち, その成績が正常 normal であるか, 異常 abnormal なのか, 或いは健常 healthy なのか病的 unhealthy なのかの尺度としている。そうすると検査成績の, 臨床診断的視野に立っての判読のための基準の設定が不可決となり, その基準が N.V. 或いは N.R. である。

N.V. の理解には多面的な見方があり, またその算定には computer を駆使したものまで含めて, 多くの手法もあるが, ここでは基本的なこと, 並びに日常の検査室で接近できる様な内容のものに絞って話を進めていきたいと思う。

II. 正常値の呼び方

いわゆる N.V. 或いは N.R. の意義については, 後述の様にいろいろの見方があり, また呼び方も表 1 の様に各種のものがある。臨床化学の分野で世界をリードしてい

る米国臨床化学会 American Association for Clinical Chemistry (A.A.C.C.) では, 最近主に reference interval という言葉を用いている。

表 1. 正常値と同様な意味の言葉

1. 正常値 normal value
2. 正常範囲 normal range
3. 基(規)準値 reference value
4. 臨床基(規)準値 clinical reference value (range)
5. most frequent (probable, common, useful, habitual, typical) value
6. 臨床参照値 clinical reference value
7. 健康参照範囲 reference interval
8. predict value
9. その他

これ等の呼び方は, 厳密に言えばその意味合いは違うが, 日常は便宜上 “いわゆる N.V. 或いは N.R.” という表現をしている向きが多い。また N.V. と N.R. はほぼ同じ意味に用いられているが, 本文中では特に必要な以外は N.V. として表現することにした。

III. 正常値の分布

いま健常と思われる対象人の或る検査項目について測定された値の分布をみると, 図 1 の様に左右対称 symmetric な正規分布 normal distribution (図 1 (a)), 或いは高(低)値に tailing した左右不対称 asymmetric な対数正規分布 log-normal distribution (図 1 (b)) となる。

血清中の生化学成分の場合, 大部分がこの (b) の分布を示すが, (a) の例も少なくない。典型的な (a) の場合には, 十分例数の健常人を対象とすると, その平均値 $\bar{x}$ を中心に標準偏差 standard deviation (S.D.) の $\pm$ S.D. の範囲内には 62.8%, $\pm 2 \times$ S.D. には 95.5%, そして $\pm 3 \times$

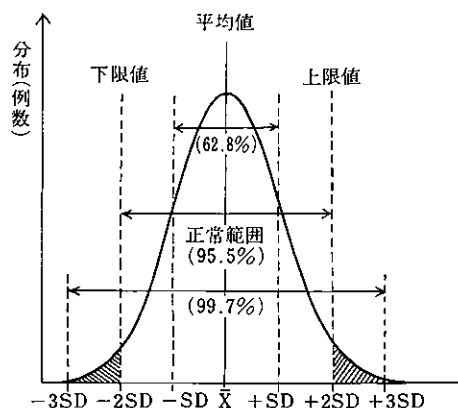
S.D. には99.7%が含まれる。従って通常はこの健常と思われる母集団について測定した成績から、 $\bar{x} \pm 2 \times \text{S.D.}$ の範囲をもって N.R. とすることが多い。そしてこの $\pm 2 \times \text{S.D.}$ の範囲から外れるものを possible abnormal, $\pm 3 \times \text{S.D.}$ の範囲から外れるものを probably abnormal,

$\pm 2 \times \text{S.D.}$ と $\pm 3 \times \text{S.D.}$ の間に分布しているものを疑惑値 equivocal value と呼んでいる。

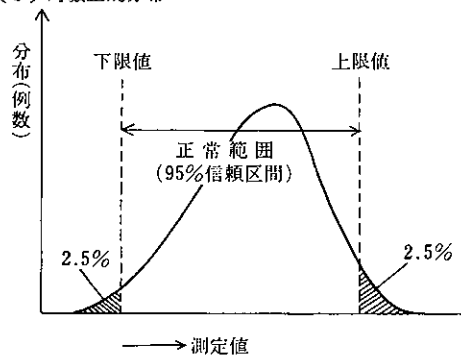
この左右不対称の分布型が得られた場合には、健常者のデータの中から除外すべき異常値を持った諸異常因子

図1. 測定成績の分布と正常範囲の設定

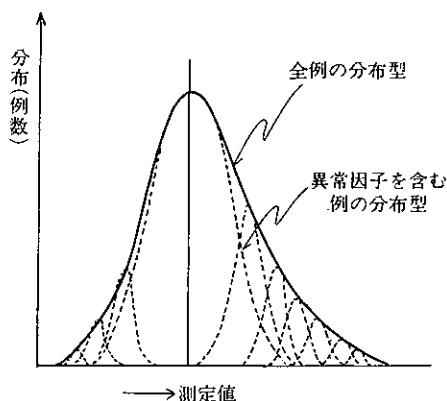
(a) 正規分布:



(b) 対数正規分布:



(c) 対数正規分布と含まれる異常因子:



(図1(c)中の点線の分布)を含んでおり、これ等が合併されて正規分布からずれた不対称な分布型(図1(c)中の実線の分布)となったとみることができる。事実これ等の異常因子例を母集団から除外していくと、序々に正規分布型に近付いていく幾例かが認められている。例えば alanine aminotransferase (AST)** の正常値設定の場合、対象から既往歴のある者や大酒飲みの者等を除いていく

と、また血清膠質反応の ZTT の場合、既往歴のある者や黄疸例等を除いていくと、正規分布型になっていく実例が報告されている。

IV. 母集団の選択と異常者の除外

健常者と思われる者を対象として N.V. を設定しようとする場合、その中に異常因子群を含んでいることが想

*対象とした全例(N)の測定成績 $x_1, x_2, \dots, x_n$ の平均値($\bar{x}$) = $\sum x_i / N$ (ただし $i=1, 2, \dots, n$) を求め、さらに標準偏差 (S.D. 或いは σ)、および変動係数 coefficient of variation (C.V., %) を、それぞれ

$$\text{S.D.} = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{N}}, \quad \text{C.V.} (\%) = \frac{\text{S.D.}}{\bar{x}} \times 100$$

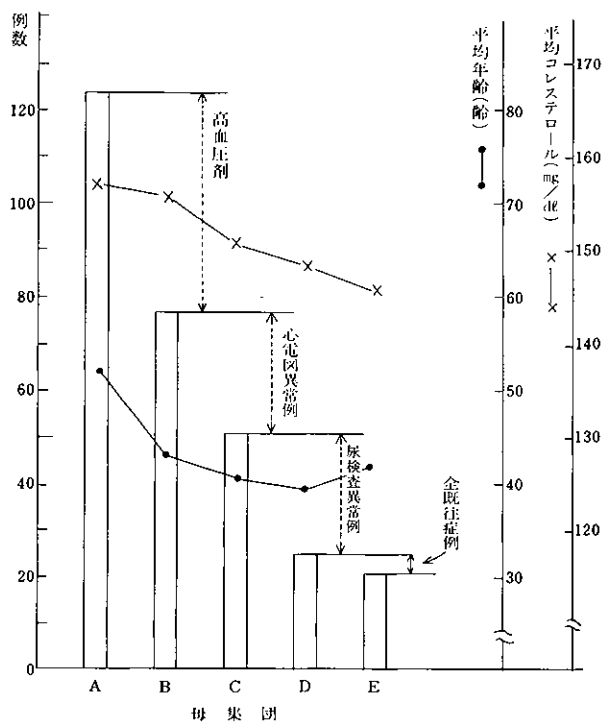
として算出する。

**従来 glutamate-oxalacetate transaminase (GOT) と呼ばれていた。

定され、それ等を除去していくと分布 histogram も正規分布に近付くことを述べたが、血清 cholesterol の N.V. を求める目的で母集団の選別をしていった例を説明してみよう。

図2に示した様に、124名の母集団Aを対象とし、それから高血圧者、心電図異常者、尿検査異常者、および既往歴のある者を順次除外していくと、残る「健常者」の数は漸減し母集団 B, C, D および E となる。同時に平均年齢も減少し、平均 cholesterol 値も低下の傾向を示す。従って血清 cholesterol の N.V. は異常者や高齢者を除くと低目となるわけで、母集団の内容によりかなり影響を受ける。この場合血清 cholesterol が高値を示す様な疾患（冠動脈硬化、高血圧、ネフローゼ、閉塞性黄疸等）はもちろん、影響するかどうかははっきりしない様な疾患を有する者、かつて罹患した者、或いは疑われる者まで母集団から除いた方がよさそうである。

図2. 血清 Cholesterol を求める際の母集団より異常者群の除外と内容の変化傾向



この様により適切な N.V. を設定するには、母集団より各種の異常者群を除去することは重要な点となるが、この場合あまり厳格に除外すべき異常因子を拡大すると、残存する健常者は極端に少なくなり、果して日常診断上の基準となる N.V. を設定するための健常者母集団として適切といえるかとの疑問がでてくる。また逆に除外すべき異常因子をルーズにすると、母集団中にそれだけ異常者群の混入率が大きくなってしまう。

従って一般に、日常健康な生活を送っている様な人々を母集団にして、統計処理計算の段階でその中の異常者群を除去することがなされている(図1(c)参照)。そして健常集団の対象としては、表2の様な集団があげられるが、特に病院従業者や学生、或いは目的によっては地域住民が対象となることが多い。さらに老人や乳幼児の N.V. が必要な場合には、当然同様な対象群が不可欠である。

表2. 正常値算出の際対象とする母集団

1. 全国民	a. 新生児
2. 地域住民	b. 乳幼児
3. 官公庁役人	c. 成人
4. 従業員	d. 老人
5. 学生	e. その他
6. 軍人	
7. その他	

V. N.V.(N.R.)の求め方

この様に理解すると N.V. というのは、健常者母集団について目的成分を測定し、その分布 histogram を作り、 $\bar{x} \pm 2 \times S.D.$ の範囲を算出すれば得られることになる。しかし健常と思われる母集団の選別は極めて難しく、この段階でつまづいてしまう。

しかし日常の診断に、さらに健康診断に、いわゆる N.V. はどうしても必要である。そのため日常 N.V. を設定するにはどうしたらよいか。以下よく用いられる N.V. の求め方について紹介しよう。

1. パーセンタイル法:

左右不対称の対数正規分布例(図1(b))も含めて、高値および低値域の各2.5%を除いた95%の範囲(95%信頼区間)内を N.R. とする。この方法はパーセンタイル法或いは nonparametric 法ともいい、近似的ではあるが分布型に関係なく、算出が簡単で便利である。実際上例数が300以上必要で、異常値の混入が少ない場合に限られている。

2. 確率紙を用いる Probit analysis :

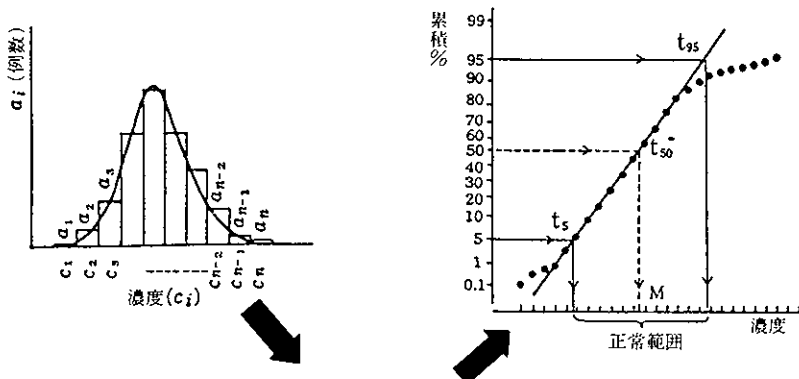
母集団の選別が実際上問題が多いので、病院での多数のデータを用いて算出する実用性の高い方法が考えられている。これは病院でのデータは総て患者のものではなく、N.R.を持つ健常人或いは患者も結構含まれているので、これ等の分布の中から健常者の示す分布を探し出

し、統計的に N.R. を導出するという方法である。

この算出法の概要を図3に示したが、患者、健常者を問わずその検査室で日常実施されているのと同じ方法、試薬、技術で測定して、全データ(N)を累積加算していく方法であり、例数が多い方が望ましい。この算定法を説明してみよう。

図3. 患者データから Probit Analysis による正常値の算出法

(1) 測定成績の分布ヒストグラムの作成： (3) 累積%のプロットと図上からの正常範囲の決定：



(2) 測定成績の累積加算：

測定濃度 (c_i)	濃度毎の例数 (a_i)	累 積 数	累 積 %
c_1	a_1	a_1	$a_1/a_i \times 100$
c_2	a_2	$a_1 + a_2$	$(a_1 + a_2)/a_i \times 100$
c_3	a_3	$a_1 + a_2 + a_3$	$(a_1 + a_2 + a_3)/a_i \times 100$
c_4	a_4	$a_1 + a_2 + a_3 + a_4$	$(a_1 + a_2 + a_3 + a_4)/a_i \times 100$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
c_{n-2}	a_{n-2}	$a_1 + a_2 + a_3 + a_4 \cdots a_{n-2}$	$(a_1 + a_2 + a_3 \cdots a_{n-2})/a_i \times 100$
c_{n-1}	a_{n-1}	$a_1 + a_2 + a_3 \cdots a_{n-2} + a_{n-1}$	$(a_1 + a_2 + a_3 \cdots a_{n-2} + a_{n-1})/a_i \times 100$
c_n	a_n	$a_1 + a_2 + a_3 \cdots a_{n-2} + a_{n-1} + a_n$	$(a_1 + a_2 + a_3 \cdots a_{n-2} + a_{n-1} + a_n)/a_i \times 100$

①まず病院での検査値(濃度や単位) $c_1, c_2, \dots, c_n$ 毎の例数 $a_1, a_2, \dots, a_n$ を求め、測定成績の分布 histogram を作製する。

②各例数を累積加算し、その累積数の全体例数に対する比率(相対累積度数%)を算出する。

③各濃度(単位)段階毎に、相対累積度数%を確率紙の縦軸にプロットする。正規分布が考えられる場合には正規確率紙を、対数正規分布の場合には対数確率紙を用いる。

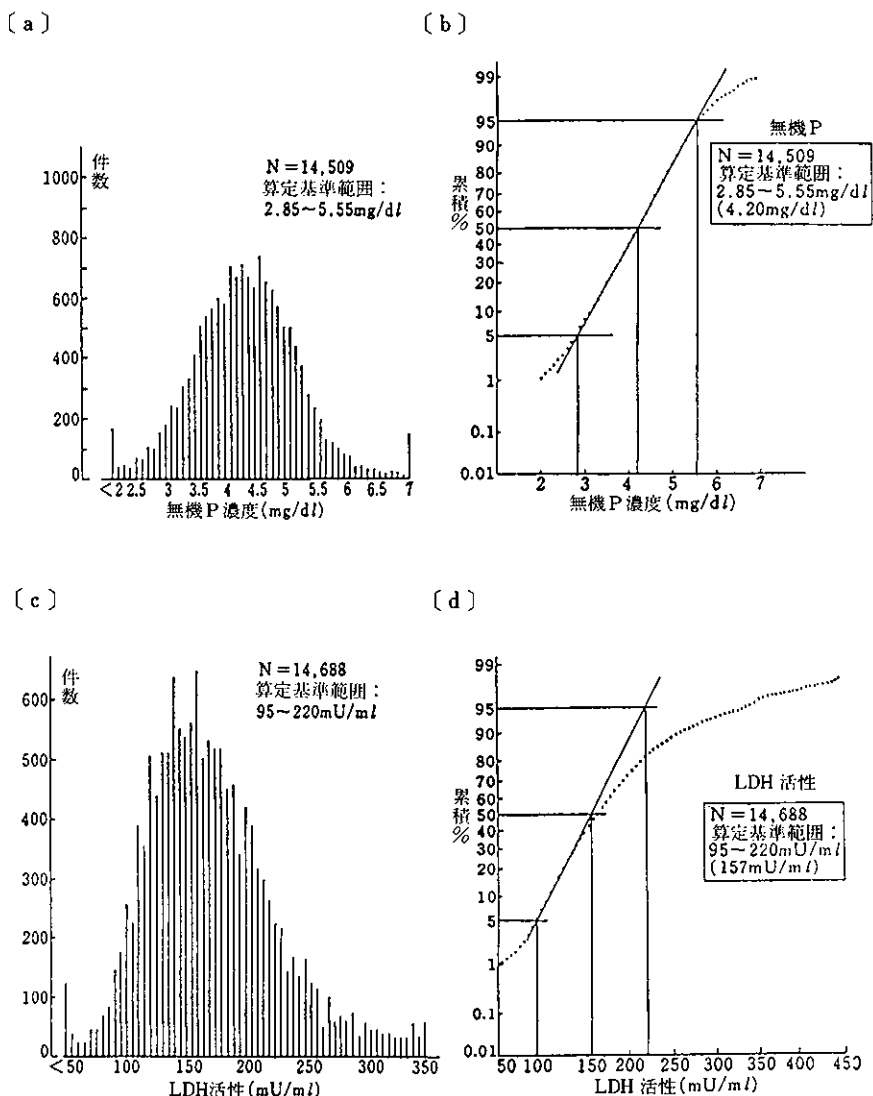
④各点がほぼ直線上に並んだ部分(複合分布 histogram 中の健常者群による左右対称の分布 histogram を表わす)に、most reasonable に接線をひく。

⑤累積%の上下各5%をカットした5~95%の範囲と

交差する接線上の点(t_5, t_{95})から、下した垂線が横軸と交わった2点の範囲内をもって N.R. とする。

この方法では健常集団をどの様にして選別するかという難問はなく、患者データを含む病院での全データを用いて、比較的簡単に N.R. を求め得る実用的な方法である。図4に、1万数千例の病院データを用いて probit analysis で算出した、無機 P と LDH 活性の場合を例示したが、無機 P は正規分布、LDH 活性は対数正規分布を示しており(図4(a), (c)参照)、それぞれ2.9~5.6mg/dl, 95~220mU/l の N.R. を算出できた(図4(b), (d)参照)。

図 4. Probit Analysis による無機 P および LDH 活性の正常値の設定例



3. Parametric 法:

この方法も実用的で、最もよく用いられている。その設定手順は次の様である。

- ①全測定データから平均値($\bar{x}$)および S.D. を算出する。
- ② $\bar{x} \pm 3 \times \text{S.D.}$ の範囲から外れるデータを除く。
- ③残ったデータで再び $\bar{x}$, S.D. を求める。
- ④その $\bar{x} \pm 1.96 \times \text{S.D.}$ の範囲を N.R. とする (近似的には $\bar{x} \pm 2 \times \text{S.D.}$ でもよい)。

対数正規分布を示すデータの場合には、予め各データ

の対数を用いて同様な計算をし、 $\bar{x} \pm 1.96 \times \text{S.D.}$ の範囲の上限値と下限値を指数変換(10^x)するとよい。

VI. 正常値を左右する因子

N.V. についての考え方, N.V. を求めるための母集団の選別並びに算出法については既に述べたが、得られた N.V. は何時どこでも通用するとは限らない。N.V. は表3の様な多くの状態や因子により左右される。N.V. は測定の方法や技術によっても左右され、また検査成績のバラ

ツキの原因となる様な因子は N.V. を動かすことにもなる。さらにどんな母集団を対象にしたか、対象とした健康人母集団の生理的環境条件から、年齢差、性差、地域差、さらに人種差まで考慮しなければならない。以下幾つかの N.V. を左右する因子について説明してみよう。

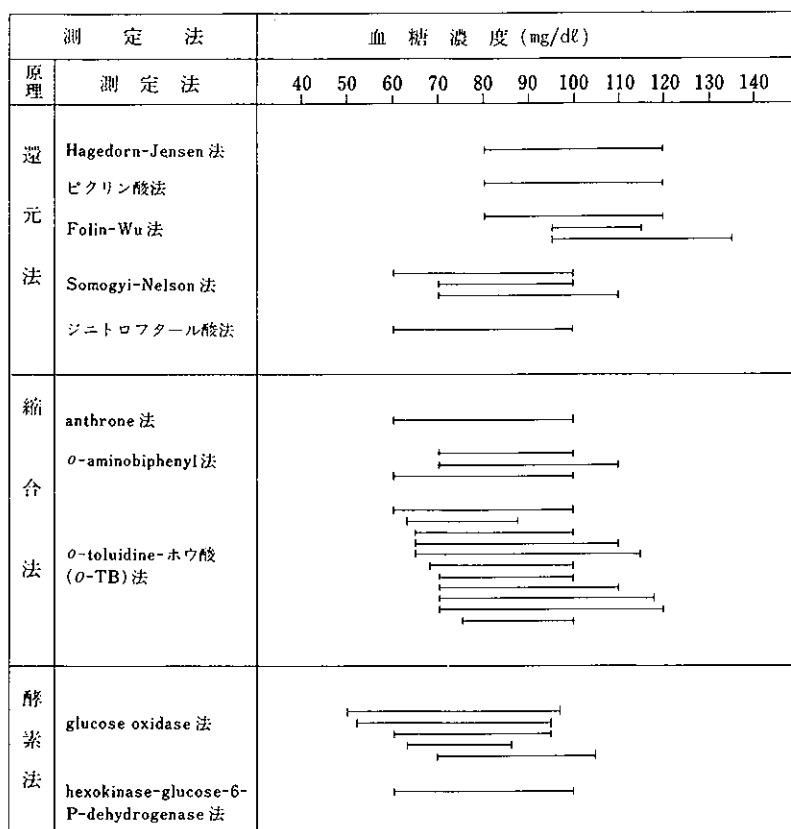
表 3. 正常値を左右する諸因子

1. 測定法	7. 妊娠
2. 表現単位	8. 体位
3. 測定技術	9. 食事
4. 民族、人種および地域差	10. 運動負荷
5. 個体差と生理的変動	11. 生活様式および環境
6. 日内リズム	12. その他

1. 測定法:

検体は同じであっても、測定法が原理的に或いは操作上で異なれば、また測定成績の表現単位が違えば、N.R. も当然変わってくる。図 5 は各測定法毎に報告されている血糖の N.R. をまとめてある。原理からも理解できるように、還元法より縮合法の方が、さらに酵素法の方が、低目の N.R. を示すことが一目瞭然である。従って N.R. は測定法毎に設定しておく必要がある。特に酵素活性の場合には、反応原理によるのみでなく、測定条件(pH、温度、緩衝剤の種類、rate assay か end point assay か、或いは測定 analyzer)により異なることを念頭におくべきである。

図 5. 血糖正常値 — 各測定法毎の —



2. 民族, 人種或いは地域差:

民族, 人種が異なれば N.V. が異なることは十分考えられるが, 少なくとも遺伝学的根拠によると思われる明確な報告は概して少ない。むしろ地域差 (生活条件の差等) とか, 食生活を中心とした生活環境の差によるとみられ

るものが多い。例えば cholesterol の N.V. に関して以前図 6 の様な報告があったが, 現在ではこれ等の差が, 民族や人種の差によるものでなく, 食生活の差であることがはっきりしている。

図 6. 血清 Cholesterol 正常値と地域差

地 域	成 績	cholesterol 値 (mg/dl)						性別	平均年齢
		50	100	150	200	250	300		
外 国	イタリヤ							M	34.5
	米 国							M	40~50
	英 国							M	66~85
	スペイン							M	40~59
	アフリカ							M	41~50
	インド							M, F	
日 本	東 京							M	55~64
	千葉, 秋田, 長野, 山形							M	

3. 年齢差と性差:

N.V. が年齢により, また男女間で明差がある項目も少なくない。血清 cholesterol の N.V. は, 図 7 に示した様に男女間で差がある他, 年齢により増加する傾向を示し, その変化の様相は男女間で異なっている。従って血清 cholesterol の N.V. は年齢毎に, また男女別に設定するのが望ましいことになる。男女間で N.V. に明差がある生化学検査項目としては, 性ホルモンは当然のことであるが, 他に尿酸, creatinine, ZTT, および creatine kinase (CK), γ -glutamyl-transferase (γ -GT) 等一部の酵素が知

られている。また alkaline phosphatase (ALP) や無機 P は幼児期に高値を示し (骨の発育と関連している), それ程顕著でないとしても, LDH, AST, cholinesterase (ChE) 並びに leucine aminopeptidase (LAP) 等の酵素も年齢により変動することが指摘されている。性ホルモンや前立腺由来の酸性ホスファターゼ (prostatic acid phosphatase) は, 成人において高値を示し幼少期の値は極めて低い。さらに年齢によるのみでなく, 乳幼児等では月齢, 週齢および日齢に伴う N.V. の変化を考慮する必要であり, 老人のための N.V. の設定も現在では不可欠なものとなっている。

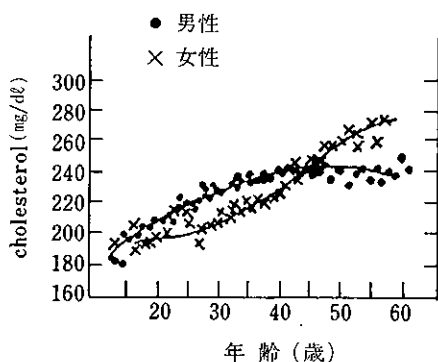
4. 日内変動:

幾つかの血清生化学成分は, 生体内での代謝の日内変動を反映して, 日内の時間帯により濃度が変動する。cortisol は早朝 20 μ g/dl と最高値を示すが, 夜間にはほとんど 0 となる。また血清鉄の値は午前中には高値を示すが, 昼間次第に減少して午後から夜間にかけて半減してしまう。従ってこれ等の測定および N.V. の設定には日内の一定時間に採血しなければ, データとしては無意味となる。

5. 妊娠:

妊娠時には血清中諸成分の変動が指摘されている。脂質や 2,3 の酵素の活性は高値を示し, 逆に総蛋白や尿素等は減少する。また妊娠で thyroglobulin 量が増加する

図 7. 血清 Cholesterol 値の
性差および年齢差



ため、甲状腺機能検査の一つであるtriiodothyronine (T₃) 摂取率の値は低目となってしまふ。

6. 食事：

食事の後、血糖や血清 triglyceride の値が顕著に増加することはよく知られている。前者は食後30分程で最高値となり、以後減少して3時間後は食前の値にもどる。一方後者は食後7時間以上にわたり高値を持続し、10時間以上経過しなければ元の値に復帰しない。従って血糖測定には朝食を抜いて、triglyceride 測定には前日の夕食時に食事内容を注意し朝食を摂らないで採血しなければならない。無機Pや遊離脂肪酸は、食後に低値となる。通常の採血は早朝空腹時に行なう最大の理由は、この点にある。

7. 体位：

採血時の体位も測定成績に影響を与える。立位では重力の影響を受け、一般的には蛋白成分（酵素および蛋白結合性の脂質等）が約10%少々高目となる。従って安静時臥位で採血を行なうことが望ましい。aldosterone も採血時の体位によりかなりの変動を示すことが知られている。

8. 運動負荷：

運動負荷により測定成績が変動することも種々知られている。特に激しい運動の後には筋肉内の酵素が逸脱 release してくるため、CK, LDH, AST 等の値が増加してくる。CK の N.V. は、日常生活を営んでいる健常者群よりも、安静療養中の患者の方がかなり低いことはよく経験するところである。血清 CK 活性は激しい運動の後、数倍から10倍位も高くなる例もあり、さらに高値の持続は1週間にも及ぶことがあるので、CK の正常値の上限を決めることは仲々難しいことである。

9. 生活環境：

上述の他に多くの生活環境、例えば食生活、気候、風土や多種多様のストレス、職業的な影響因子等によっても左右されるので、N.V. の設定やそのための母集団の選択等、測定に際しては十分考慮しなければならない。最近日本人の食生活が欧米化するに従い、血清 cholesterol や尿酸の N.V. は高くなり、それに応じて関連諸疾患の発症率が上昇している。

10. 薬剤干渉：

投与した薬剤およびその代謝産物が測定値に影響を与えることが非常に多い。特に日常多くの人々が摂取している大衆薬や風邪薬等の干渉は、N.V. の設定にも影響を与えることは考えておく必要がある。

11. 生理的変動幅と個体差：

N.V. を基準として測定成績を解析する際、多くの生理

的変動の幅を無視することはできない。

従来用いられている N.V. はいずれも集団の N.V. であり、各個人の持つ N.V. はこれよりかなり狭い範囲にあることが十分想定される。図8には集団の N.V. と個人の生理的変動幅を比較して示したが、電解質は恒常性が高いため一般に個人の生理的変動の幅がかなり狭く、従って集団の N.V. と70%以上の合致をみせている。すなわち集団の N.V. と各個人の N.V. との間には大きな開きはないことを示している。一方酵素類は集団の N.V. と個人の生理的変動幅との合致率は低く、集団の N.V. と各個人の N.V. との差はかなり大きいことが分る。

北村等は健常者各個人毎に、血清生化学成分値を1年間にわたり頻回に測定して求めた個人毎の生理的変動幅が、集団の N.V. の範囲よりかなり狭い範囲にあり、また個人差も大きいことを確認し、集団の N.V. を無雑作に個人の正常かどうかの判定に適用することの危険性を指摘している。

図8. 集団の正常範囲に対する個体内変動幅

(北村らのデータより作成)

成 分		個体内変動幅(%)*			
		20	40	60	80 100
電 解 質 ・ 無 機 質	Na	84%			
	K	73%			
	Cl	95%			
	無機P	73%			
蛋 白 ・ 含 N 化 合 物	総蛋白	58%			
	A/G 比	47%			
	ZTT	33%			
	TTT	43%			
	尿酸	52%			
酵 素	LDH	72%			
	AST (GOT)	59%			
	ALT (GPT)	53%			
	Amylase	43%			
	Cholinesterase	38%			
	Alkaline phosphatase	30%			
その他	Cholesterol	25%			

*集団の正常範囲に対する個人の生理的変動の平均範囲の割合を%で表わした。

VII. まとめ

以上生体試料中諸成分の N.V. につき、血清生化学成分の場合を例にとり、N.V. 或いは N.R. の概念とその算出法、並びにそのための母集団の選択の仕方等の解説をした。

厳密に考えると正常人（健常人）および N.V. の定義は容易でなく、その概念は多様である。また健常人とみなした母集団を対象にして、しかるべき算定法に基いて得られた N.V. 自体も、測定方法、対象者の遺伝的因子（人種差、性別、個体差）並びに時間的因子（日内、日差、季節、年齢、性周期、その他）、および各種の生理的条件、周囲の環境条件等の多くの因子により、大幅に左右され

ることは無視できない。そのため測定方法毎、対象とする母集団毎にはもちろん、少くとも性別、年齢別および住民毎の N.V. の設定が必要であるとの意見は十分根拠があり、かつ正しい考え方である。

この様に考えると納得できる N.V. の設定は極めて大変な仕事であり、事実日常用いられている N.V. が、文献或いはキット添付資料から引用したもののがかなり多い。しかし日常検査データの interpretation の基準となるべき値、すなわち『いわゆる N.V.』の設定は、不可避のものである。実際には上述の諸点を理解した上で N.V. を設定し、日常の検体データの解析と判読を行なっていることも事実である。

γ - GT (New)

溶血の影響を回避

[特 長]

- 溶解性の高い基質を使用
(L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide)
- 試薬調製後、冷所で1ヵ月安定
- IFCC 処方に準拠
- あらゆる装置に適応可能
- 日立736シリーズ、TBA-Sシリーズ
AU5000シリーズの専用ボトル使用
- ワンタッチで簡単な試薬調製



関東化学株式会社

東京都中央区日本橋本町3-2-8 Tel. 03-270-6500

Cica-MERCK

ヌクレオシドの配位した有機金(III) および白金(II)錯体の配位化学

東京農工大学 工学部 資源応用化学科 助教授 小宮 三四郎
工学博士

生物体の主要構成要素はいくまでもなく水と有機化合物であるが、Na, K, Ca, Mg などのアルカリ金属やアルカリ土類金属もかなりの割合で含まれている。しかし生命保持のためにはこれらの他に微量必須元素と呼ばれる Zn, Mn, Mo, Cu, Fe, Co, V, B などの諸元素が必要である。これらの主として第一遷移元素を含む金属の生体内での役割の解明には生物学的アプローチのみならず、無機化学の分野からの寄与が大きい。とくに最近注目されてきた生物無機化学の発展はこれらの分子レベルでの解明に大きなメスを入れたとも言える¹⁾ なかでも微量元素の多くは遷移金属でもあることから、金属酵素のような触媒としての働きが注目されている。一方、生物体における金属化合物と生体内に存在する核酸やたんぱく質との相互作用も大変重要である。たんぱく質構成成分であるアミノ酸やペプチド、DNA 成分である核酸塩基、リボース、リン酸等は基本的にはすべて遷移金属に配位することができる物質である。これらたんぱく質や核酸は分子量が $10^3 \sim 10^7$ もある高分子で、生物の特異性の決定や遺伝子情報を支配する最も重要な成分であるが、それらの反応の分子レベルでの解明はその高次構造のため複雑かつ難解である。

さて、最近、有害物質として世間からは嫌がられてきた重遷移金属化合物が制ガン剤等の医薬として脚光を浴びている。たとえばシスプラチン(シス-ジクロロジアンミン白金(II))、cis-DDP は睾丸腫瘍や卵巢腫瘍等に特に効果が高く臨床にも使用されている²⁾。またオーラノフィンと呼ばれる金錯体(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノサト-S)(トリエチルホスフィン)金(I)はリウマチの特効薬として使用されている³⁾。これらの金属錯体の医薬への応用はいくつかの総説にまとめられており参照されたい⁴⁾。とくに前者の制ガン剤の改良研究は盛んで、最近、より効果が高く副作用の少ないイプロプラチンやカルボプラチンが開発されている⁵⁾。これらの制ガン効果の発現は DNA 中のグアニン N7 位での特異的相互作用とされており、ごく最近 Lipperd 等

は cis-DDP の制ガン効果はトランス体には見られない強い分子内二重交叉結合したものの長期的修復阻害効果によるのではないかと提案している⁶⁾。

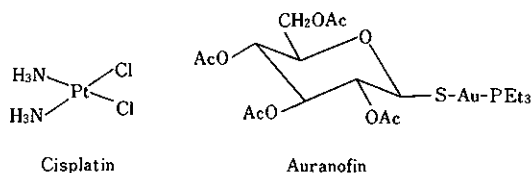


図1. シスプラチンとオーラノフィンの構造

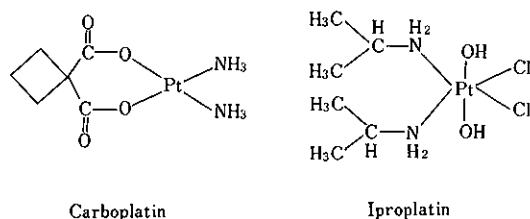


図2. カルボプラチンとイプロプラチンの構造

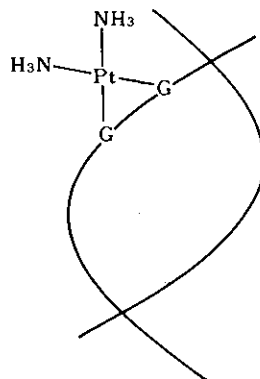


図3. DNA 鎖へのシスプラチンの分子内交叉結合

SANSHIRO KOMIYA

Department of Applied Chemistry for Resources,
Tokyo University of Agriculture and Technology.
2-24-16 Nakamachi, Koganei, Tokyo 184

- 11 -

Coordination Chemistry of Organogold(III) and -platinum(II)
Complexes Having Nucleoside Ligands.

位した白金錯体の X 線構造解析によるものが報告されている。¹⁴⁾ アデノシンの場合は化学シフトの変化が小さく配位位置の決定は難しい。

さて、これらの錯体と対応するヌクレオシドの 1:1 混合

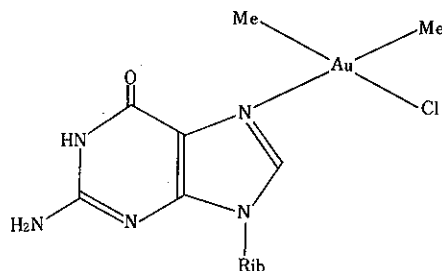


図 7. シス-ジメチルクロロ(グアノシン)金(III)錯体の構造

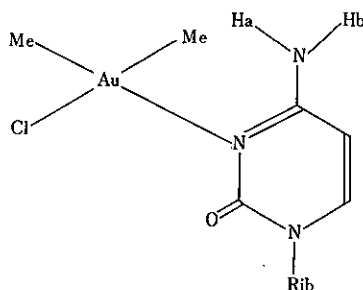


図 8. シス-ジメチルクロロ(シチジン)金(III)錯体の構造

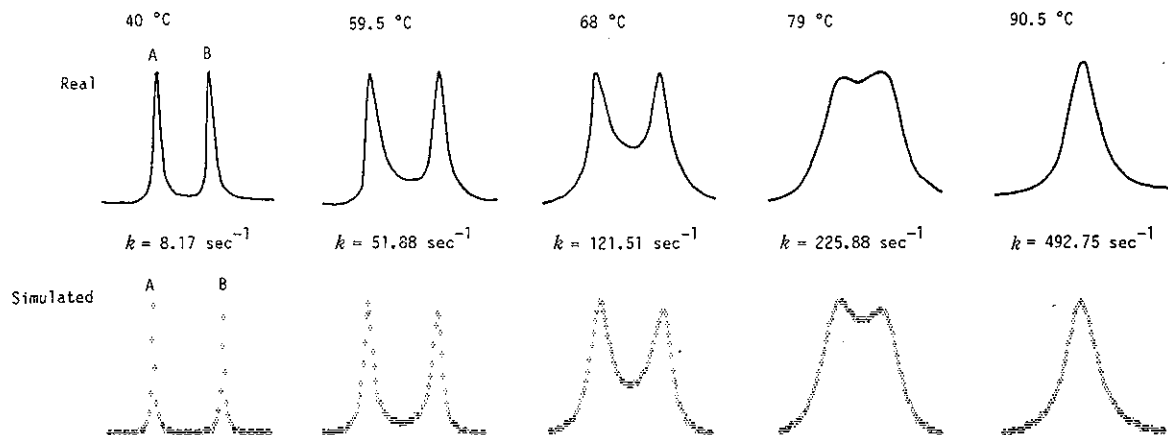
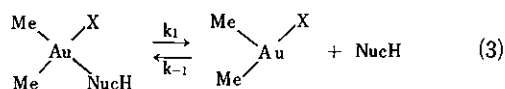


図 9. cis-AuMe₂Cl(Guo)および Guo の 1:1 混合物の ¹H-NMR(H8 プロトン) における温度変化とそのシミュレーション。

(A: 配位グアノシン, B: 遊離グアノシン,
k: 解離速度定数)

DNMR による検討の結果、このヌクレオシドの可逆的交換反応は解離型で進行しているものと考えられた。¹⁵⁾ 図 9 にマイコンを用いたそのシミュレーションの結果を示す。実測スペクトルと計算スペクトルの間での良い一致



が見られる。これらのスペクトルの温度変化から、解離

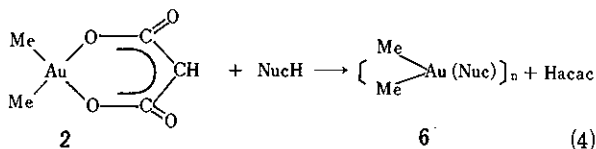
物の ¹H-NMR では各々のシグナルが別個に観測されるが、温度の上昇とともに一体化する。このことはお互いの間に速い配位子交換反応が存在していることを示している。

速度に対する活性化パラメータが求められるが、 $\Delta E \approx 60-100 \text{ KJ/mol}$ であった。また、一体化温度の違いから NucH の解離のしやすさは $\text{Cyd} \leq \text{Guo} < \text{Ado} \ll \text{dThd}$ であると推定される。

一方、[AuMe₂XL] 型の錯体は熱分解により配位子の前解離を伴った機構でエタンを生成することが知られており、その動力学的検討により配位子の解離のしやすさに関する情報が得られる。実際これらのヌクレオシド

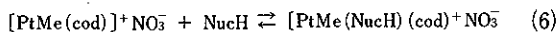
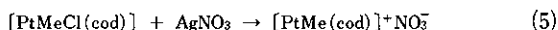
の配位したジメチル金(III)錯体の熱分解も同様に進行することが分った。その動力学から各ヌクレオシドの金への相対的配位力(安定度定数, K^{-1})は $\text{Cyd} > \text{Guo} > \text{Ado} \gg \text{Thd}$ となり速度論的解離速度の傾向と一致する。即ち、熱力学的にも動力的にも Cyd が最も安定な錯体を形成すると言える。

次に錯体 2 とヌクレオシドの反応であるが、この場合には単なる配位ではなく、ヌクレオシドの脱プロトン化を伴って進行する。即ち遊離の 2,4-ペンタンジオンの生成を伴いヌクレオシドが二座で結合したキレート錯体、6 を与える¹⁶⁾



脱プロトン化の位置は生成錯体の NMR における面積比の減少やその位置をメチル置換した場合の反応性の減少等から Ado では NH_2 、Guo では N1 位、Cyd では NH_2 であると考えられる。キレート構造の詳細は不明であるが、これらの N 原子を含むものと考えられる。

さて、メチル白金(II)錯体の場合であるが、中性の $[\text{PtMeCl}(\text{cod})]$ はヌクレオシドとは全く反応しない。しかし Cl^- を Ag により引き抜きカチオン型にしたメチル白金(II)錯体、3 はメタノール中で容易に反応し、新しいヌクレオシドの配位した有機白金錯体を与えた¹⁷⁾

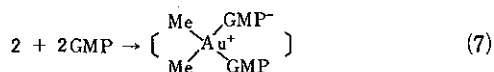


この場合にもヌクレオシドの配位置は金の場合と同様であった。さらにこの場合にも配位子の解離型の交換反応が DNMR により明らかとなった。このような解離的配位子交換反応は d^8 -平面 4 配位型錯体においては珍しく興味深い。多くの場合会合型の 5 配位中間体を通るとされているが、ヌクレオシドの場合の解離機構はその高さに由来するのではないと思われる。

2. 有機金(III)錯体とヌクレオチドの反応

次にヌクレオシドの代わりにリン酸基をもつヌクレオチドと有機金錯体の反応を行ったところ、錯体 1 では同様の反応が起き 1:1 錯体を生成し、その配位力等も類似であり、リン酸基の効果はほとんどないことが分った。しかし、錯体 2 との反応では、脱プロトン化が核酸塩基部では起きず選択的にリン酸部で起きた。しかし、その配位結合位置はリボースやリン酸部ではなく、塩基部であると考えられた。この錯体は 6 で見られたようなキレ

ート構造とはらず、錯体 5 に類似の 1:2 錯体であり、分子内でイオン対をつくっているのではないかと推定される¹⁹⁾



リン酸部と遷移金属の強い相互作用はメタロセン化合物の反応の場合にもあることがごく最近報告されている⁸⁾

3. 有機遷移金属化合物の制ガン活性

既に述べたようにビタミン C 白金錯体、イリド錯体、メタロセン化合物ではその制ガン活性が報告されている。ここで述べた有機金(III)および白金(II)錯体のガン細胞障害性についても検討したが、残念ながら若干の効果を示したのみで cis-DDP を超えるものではなかった。しかしシクロオクタジエン配位子をもつ錯体ではその効果がマウス P388 に対し効果があったことおよびシクロオクタジエンを修飾した錯体では制ガン効果の報告があること¹⁰⁾ などから、今後さらに新しい有用な化合物が開発されることを期待したい。

4. おわりに

以上述べてきたようにこれらの有機金(III)および有機白金(II)錯体は諸種のヌクレオシドやヌクレオチドと多様な反応性を示し、与えられた反応場によって中性の 1:1 錯体やカチオン型の錯体、塩基部の脱プロトン化を伴ったキレート錯体およびリン酸部の脱プロトン化による 1:2 錯体等を生成することが分った。もちろん反応の pH に対する依存性や塩基間水素結合への効果等の多くの興味ある問題点がある。一方実際の生体系では Cl^- イオンの効果も考慮しなければならない。さらにはこれら錯体の細胞への取り込みや廃出の問題など有機遷移金属錯体と生体構成要素との相互作用およびその医薬への応用に関しては不明の点ばかりであるのが現状である。ここで紹介した結果は有機遷移金属錯体に関する生物無機化学との接点における基礎的知見でしかないが、今後よりすぐれた役に立つ錯体が開発されることを期待したい。また、本稿が内容的に若干粗雑かつ貧弱となってしまったことをお許しいただきたい。最後にこのような新しい可能性に対して少しでも興味をお持ち頂き、何らかの参考にして頂ければ幸いである。

以 上

文献

- 1) 田中, 中原, 福井共編, Bioinorganic Chemistry, 化学増刊 61, 化学同人(1974); 中原, 柴田共編, 金属錯体の合成と配位子の反応性, 化学の領域増刊 90, 南江堂, (1970); 喜谷, 田中, 中原, 金属イオンの生物活性, 化学増刊 95, 化学同人(1982)

- 2) R. Rosenberg, J. E. Trosk and V. E. Mansour, *Nature*, **222**, 358(1969); A. W. Prestayko, S. T. Crooke and S. K. Carter ed., "Cisplatin", Academic Press, New York(1980).
- 3) B. M. Sutton, E. McGusty, D. T. Walz, M. J. DiMartino, J. Med. Chem., **15**, 1095(1972).
- 4) A. E. Martell, "Inorganic Chemistry in Biology and Medicine", ACS Symp. Ser. 140, American Chemical Society, Washington, 1980; S. J. Lipperd ed., "Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents", ACS Symp. Ser. 209, American Chemical Society, Washington, 1983.; 今井, *The Chemical Times*, **119**, 2167(1986); 同, **120**, 2195(1986)
- 5) 小川, *ファルマシア*, **22**, 866(1986); 長谷川, 秋元, *ファルマシア*, **22**, 357(1986).
- 6) S. J. Lipperd, *Biochemistry*, **24**, 7533(1985); *Science*, **230**, 412(1985); *Chem. Eng. News*, Dec. 16, 1985, p. 20.
- 7) S. J. Hollis, A. R. Amundsen and E. W. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 274(1985); A. R. Amundsen and E. W. Stern, US Patent 4457926(1984).
- 8) J. H. Toney, C. P. Brock and T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7263(1986).
- 9) 山本, 沼崎, 村上, *日本化学会誌*, **38**, 625(1985).
- 10) 公開特許公報, 昭61-152625.
- 11) Y. Mizuno and S. Komiya, *Inorg. Chim. Acta*, **125**, L13(1986).
- 12) S. Komiya and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7599(1976); S. Komiya and A. Shibue, *Organometallics*, **4**, 685(1985).
- 13) S. K. Miller and L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, **29**, 242(1985).
- 14) M. Nee and J. D. Roberts, *Biochemistry*, **21**, 4920(1982); E. Sinn, C. M. Flynn, Jr. and R. B. Martin, *Inorg. Chem.*, **16**, 2403(1977); K. H. Scheller, V. S. Krattiger and R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6833(1981); M. Sabat, K. A. Satyshur and M. Sundralingam, *ibid.*, **105**, 976(1983).
- 15) 水野, 小宮, 未発表
- 16) 水野, 小宮, 日化第52春季年会(東京)1986; 小宮, 水野, *日本化学会誌*, 投稿中.
- 17) S. Komiya, Y. Mizuno, and T. Shibuya, *Chem. Lett.*, **1986**, 1065; 渋谷, 水野, 小宮, 日化第52春季年会(東京)1986; 日化第54春季年会(東京)1987.
- 18) 水野, 小宮, 日化第54春季年会(東京)1987.

食 べ 物 で ガ ン を 防 ぐ (II)

——癌 と 食 生 活——

静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓

5. ガンになり難い食べ物

(1) 発ガン抑制食品¹¹⁾ 人体には、本来ガンをはねのける防衛力(免疫機能)が備わっている。また、発ガン物質を解毒したり排泄する能力も備わっている。ビタミンCやEには、胃の中でニトロソアミンが作られるのを阻止し、ビタミンAは発ガン物質やその前駆体を解毒する働きがある(化学発ガン予防)。ビタミンC¹²⁾には、出来てしまったガン細胞を直接抑えこんだり、ガンが広がらないよう周辺のコラーゲン組織を強化したりする働きもあることが分かった。繊維質¹³⁾に富んだ食物は腸内に停滞している発ガン物質を吸着して、便とともに速やかに排泄させる力を持っている。

(2) 免疫強化食品 キのこ類、海藻類、その他或種の植物性食品には、動物が本来備えている免疫機能を刺激し強化することによって、発ガンやガン細胞の増殖や転移を抑える作用(免疫賦活能)¹⁴⁾があることが、次々と発見された。

これは、ガンを予防できる食物があることを示すもので、今後大きな期待が持たれている。中でも、シイタケ、マツタケ、エノキタケ、それに古くから和漢薬として重宝がられているサルノコシカケ(梅寄生、胡孫眠、靈芝、舞茸など)¹⁵⁾などのきのこ類が、ガンを予防し、ガンに効く健康食品として注目されている(表2)。

TAKASHI MIZUNO

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

— 15 —

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

—— Cancer and Dietary Life ——

表2 サルノコシカケから単離されたグルカンの制癌性
(Sarcoma 180/マウス, ip 投与法)^{15,23)}

グルカン	平均 重合度	比旋光度 〔α〕 _D	給源	投与量 mg/kg 回数	腫瘍 抑制率 (%)	腫瘍 完全消失率 (頭数)	ID ₅₀ * mg/kg
F-I-1a-1β	6,500	+ 8°	<i>Ganoderma applanatum</i> コフキサルノコシカケ (天然子実体)	3×1	62	3/5	1.90
F-I-1a-2β	1,900	+ 23°		1×1	100	5/5	0.15
F-III-2	15	+ 10°		20×10	-48	0/6	—
F-I-1a-1α	6,500	+208°		10×10	13	0/5	—
F-Ia-1β	6,500	+ 9°	<i>Ganoderma applanatum</i> コフキサルノコシカケ (培養菌糸体)	10×1	100	5/5	0.74
F-Ib-1β	6,500	+ 11°		3×1	76	3/5	2.10
F-Ia-1α	6,500	+219°		10×1	23	1/5	—
F-Ia-1β	6,500	+ 10°	<i>Ganoderma lucidum</i> マンネンタケ (栽培子実体, 霊芝)	50×1	91	4/5	3.24
F-IIIa	500	+ 18°		50×1	79	4/5	4.46
F-Ia-1α	6,500	+196°		50×1	28	0/5	—
F-II-1	185	- 21°		100×1	100	5/5	8.3
F-III-1	12,000	+ 16°		100×1	85	4/5	6.5
F-III-2	12,000	- 56°		100×1	100	5/5	6.7
F-III-3a	370	- 12°		100×1	100	5/5	12.8
F-I-1a-1β	6,500	+ 8°	<i>Fomitopsis pinicola</i> ツガサルノコシカケ (天然子実体)	3×1	61	3/5	2.50
F-I-1a-2β	3,700	+ 14°		1×1	100	5/5	0.21
F-II-3	267	+ 16°		20×10	92	2/6	—
F-I-1a-2α	6,500	+182°		10×1	13	0/5	—
F-Ia-β1	6,000	+ 13°	<i>Grifola frondosa</i> マイタケ (栽培子実体)	20×1	84	4/5	2.87
FA-Ia-β1	4,000	- 5°		40×1	100	5/5	2.03
F-Ia-α1	6,000	+188°		80×1	-17	0/5	—
F-II-3	310	+ 56°		100×1	100	5/5	23.8
F-III-1a	1,500	+ 76°		100×1	88	4/5	20.0
F-III-2c	309	- 11°		100×1	100	5/5	9.3

* 投与量(mg/kg)と腫瘍抑制率(%)から作図して求めた腫瘍の50%抑制を示す多糖の投与量(mg/kg)。

6. 制ガン食事健康法

(1) 緑色野菜にガン予防栄養素 野菜の絞り汁が焼け焦げ変異原物質の発ガン力を失わせることが確かめられた。その本体を変異原不活性物質 (Desmutagen)¹⁶⁾ と呼ぶ。この作用はビタミンA, C, Eなどによる解毒作用であることが分かった。また、ビタミンAが不足すると細胞がガン化し易いことも判明した。焼き魚、塩辛、漬け物などを多く摂っていても、生野菜をタップリ食べている農村では発ガンの危険度が低いことが確かめられている。

(2) 腸ガン予防に食物繊維 欧米先進国では、肺ガンに次いで大腸ガンの死亡率が第2位を占め、日本でも急増している。その原因として繊維成分(Dietary fiber)¹³⁾の摂取不足が指摘された。アフリカ人が大腸ガンにならないのは、多くの食物繊維を摂っているからである。便中の水分を保持してかさ張り、発ガン物質など有害物を

吸着して、腸管を刺激して排便(蠕動運動)を早めるのである。果物、野菜、穀類、イモ類の中に存在する食物繊維(不消化性のセルロース、ヘミセルロース、リグニン、ペクチン、ガム、アルギン酸、マンナン、ラミナランなど)(表3)が結腸ガン、直腸ガンなどを予防する(図6)。

(3) 藻類 コンブ、アラメ、ヒジキ、ワカメ、アサクサノリ、クロレラなどに発ガン抑制作用(主として多糖体による)のあることが確認されている。ガン予防や便秘に役立つ食物繊維(アルギン酸、ラミナラン、フコイダンなど)が多く、有用なミネラル(カルシウム、ヨウ素、シュウ素ほか)やビタミンAにも富んでいる。

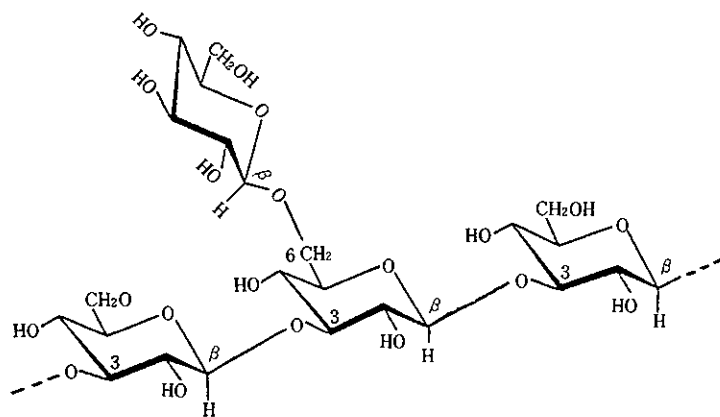
(4) 緑茶¹⁷⁾ ガン予防に効果があるという報告がある(表4)。茶産地、静岡県大井川上流の中川根町周辺では胃ガン死亡率が全国平均の1/5であり、天竜川上流や安倍川上流でも1/3から1/9と著しく低く、毎食時以外にもお茶

(5) ヨーグルト¹⁸⁾ ガンの予防に役立つと言われている。乳酸菌が腸内の有害細菌(毒素生成)を抑制し、老化が予防される(メチニコフ, 1908年, 不老長寿説)。ブルガリア菌, ビフィズス菌などの乳酸菌の菌体成分がガ

ン抑制作用を示すと言われている。ニトロソアミンをつくるアミン類の生成を抑え、ヨーグルトが腸の蠕動運動を高めて便通を良くするからである。

表5 制癌性 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンとその構造^{15,23)}

β -D-グルカン名	DP	[α] _D (°)	給 源	Sarcoma 180/マウス に対して		
				投与量 (mg/kg)×回数	抑制率 (%)	完全退縮 率(頭)
Lentinan	5800~ 6500	+20 ~22	シ イ タ ケ	1×10	95	6/10
Schizophyllan	250~ 430	+2	ス エ ヒ ロ タ ケ	1×10	81	7/10
Scleroglucan	110	-1	菌 核 菌	0.5×10	92	7/10
Pachymaran	255	+23	茯 苓	5×10	96	4/9
Pachyman	700	+22	茯 苓	10×10	55	0/8
Lichenan	60	+12	ツ ノ マ タ ゴ ケ	200×10	100	10/10
Lichenan	40~ 50	+11	エンライタイ	200×10	99	5/6
Curdlan	540	+31	細 菌	10×10	100	5/6
Laminaran	35	-35	ア ラ メ	100×1	4	0/5
Coriolan	250	-35	カ ワ ラ タ ケ	200×10	78	4/8
Glucan I	8600	-10	キ ク ラ ゲ	8×10	97	3/4
GU-2	3100	+58	チョレイマイタケ	1~5×10	70	7/10
AP-1	—	—	チョレイマイタケ	10×10	100	2/7
PS-1426	1500~ 6200	+35	クロチャワンタケ	2×5	100	5/5
GF-1	—	—	マ イ タ ケ	2×10	94	7/11



制癌性 β -D-グルカンの繰返し基本構造¹⁵⁾

(6) きのこと類^{6,15,23)} シイタケ, エノキタケ, ナメコ, マツタケ, ヒメマツタケ²⁴⁾ のほかに, 特にマンネンタケ, マイタケ, コフキサルノコシカケ, ツガサルノコシカケなどのいわゆるサルノコシカケ類には, 免疫賦活作用を示す抗ガン成分(多糖の一種 β -1, 3-D-グルカン)が注目されている(表5)。

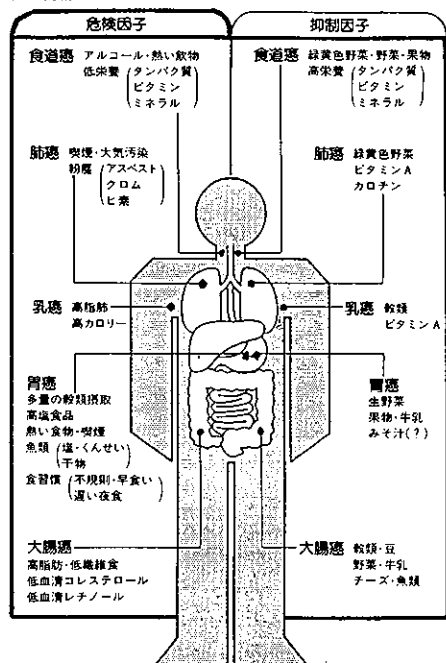
クレスチン (PSK, カワラタケ) に続いてレンチナン(シイタケ)とシゾフィラン (SPG, スエヒロタケ)が免疫療剤¹⁴⁾として認可され, ガンの治療に使用されてい

る。ピシパニール (OK-432), BCG-CWS (山村ワクチン), SSM(丸山ワクチン), INF (インターフェロン) などと同等以上の効果が期待できる。

(7) キチン質²⁰⁾ エビ, カニなどの甲殻類, イナゴなどの昆虫, それにきのこの類の細胞構築成分にはキチン質が多い。キチンおよびその脱アセチル誘導体キトサン, 分解産物であるキトオリゴ糖類には抗腫瘍活性や免疫賦活活性¹⁴⁾を示すことが報告された。キチン質には食物繊維としての効用と併せて制癌活性が注目される(図8)。

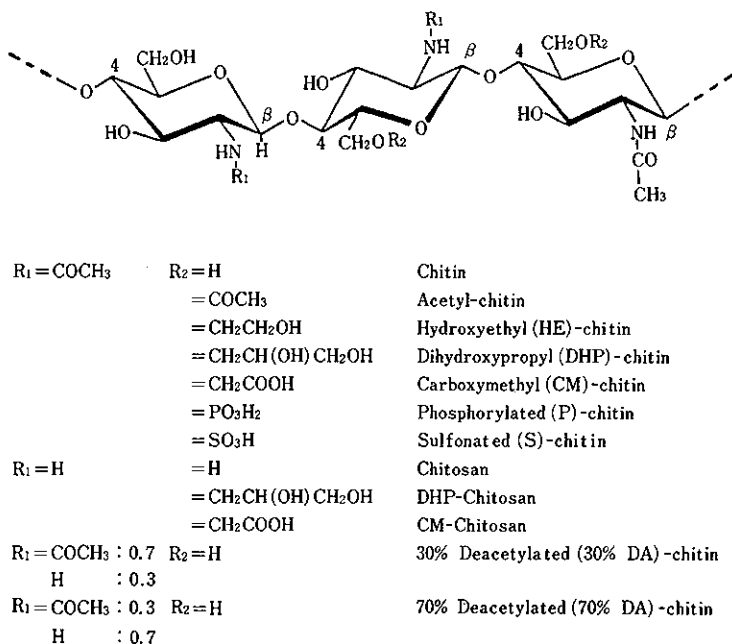
図7 ガン予防の決め手は食物にある¹¹⁾

癌と食物



「ガン」からの科学・No121 河内孝・本評論社・1985年による

図8 免疫活性を示す化学修飾キチン¹⁴⁾



7. まとめ

ガンになってからでは遅過ぎる。ガンにかからないように日頃から心掛けるべきである。ガンになる原因の70%は食生活に関係している(図7)。これまでにガンになり易い食事, なり難い食べ物, ガンを防ぐ食品などについて述べてきた科学的裏付けをもとに, 解り易くして, ガンを予防する食べ方八か条を掲げる。

- 一、バランスのとれた栄養をとる
- 二、毎日, 変化のある食生活を
- 三、食べ過ぎを避け, 脂肪はひかえ目に
- 四、お酒はほどほどに
- 五、適量のビタミンと繊維質を多く摂る

六、塩辛いものは少な目に, 熱いものはさましてから

七、焼け焦げ部分は避ける

八、カビの生えたものに注意

これを実行する目安として「5・1・1・3食事」が推奨されている。即ち, 主食を5, 動物性蛋白食品を1, 植物性蛋白食品を1, 野菜・海藻類を3の重量比で摂ると良いというものである。腹八分目, できれば1日2食にするのが望ましい。

食事以外のガン予防4箇条を加えて, ガン予防十二箇条として提示された(国立ガンセンター)。

九、たばこを少なくする

十、日光に当たり過ぎない

十一、適度にスポーツをする

十二、体を清潔に

以上を励行して、ガンにならないで、天寿を全うしたいものである。

本総説は、'86静岡大学公開講座「からだと健康」(昭和61年10月11日、浜松市)における講義要旨とスライドに加筆して纏めたものである。

参考文献

- 1) B. N. Ames, J. McCann 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]; 清水恵二: 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 敏: 癌 '81, I, 化学発癌 **1**, 775 (1981). [中山書店].
- 9) 広野 敏: 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].
- 12) E. Cameron, L. Pauling 共著, 村田 晃, 木本英治, 森重福美共訳: ガンとビタミン C, pp. 1~300 (1981) [共立出版].
- 13) G. V. Vahouny, D. Kritchevsky: *Dietary Fiber—Basic and Clinical Aspects*—pp. 1~566 (1986) [Plenum Press]; D. P. パーキット, H. G. トローウエル編, 細谷憲政監修, 阿部岳・阿部啓子訳: 食物繊維と現代病 pp. 1~385 (1982) [自然社].
- 14) 山村雄一編集: 免疫の研究, p. 397 (1986) [同文書院]; 戸倉清一, 西村紳一郎: 蛋白質核酸酵素 **30**, 1621 (1986).
- 15) 水野 卓: 化学と生物, **21**, 473 (1983); **23**, 797 (1985); ドーゲンニュース, **34**, 1 (1985).
- 16) 賀田恒夫: 癌 '84, I, 化学発癌 **2**, 689 (1984). [中山書店].
- 17) 林 栄一: お茶の効き目, p. 14 (1975) [ベストブックス社].
- 18) 光岡知足: ファルマシア, **22**, 735 (1986); 腸内菌の世界, p. 1~342 (1980) [業文社]; 腸内細菌の話, pp. 1~212 (1978) [岩波書店].
- 19) 印南 敏: 暮らしと健康, **6**, 13 (1986).
- 20) K. Nishimura *et al.*: *Vaccine*, **2**, 93 (1984); K. Suzuki *et al.*: *Carbohydr. Res.*, **151**, 403 (1986); 西村恵子, 東 市郎: 化学と生物 **61**, 616 (1987).
- 21) 藤木博太: 癌 '81, I, 化学発癌 **2**, 785 (1981); 癌 '85, I, 化学発癌 **2**, 709 (1985) [中山書店]; 永田親義: ガン発生の機構 pp. 164~178 (1982) [サイエンス社].
- 22) 河内 卓: ガンにならない食事学, pp. 1~149 (1986) [女子栄養大学出版部]; 市川平三郎, 久道 茂: ガンの一次予防と二次予防, pp. 1~329 (1987) [篠原出版].
- 23) 水野 卓: 食の科学, **110**, 44 (1987).
- 24) 水野 卓ら: 第10回糖質シンポジウム講演要旨集, B3 (1987).
- 25) 池ヶ谷賢治郎: 食品と開発, **22**, 20 (1987).

E. メルク社と製品開発

関東化学(株) 製品企画部長 Dr. W. バードルフ

日本において関東化学(株)と協業している E. メルク社は世界の各地に事務所、工場、研究所を設置し、試薬、臨床検査薬、医薬品、その他の化学製品等を発売。人類に多くの貢献をなし、顧客の信頼を得ていることに誇りを感じている。全ての活動の原点は1668年にメルク家が創業したエンゲル薬局より始まった。この歴史的背景については、「ケミカルタイムス」115号に、根本曾代子薬学博士が詳しく記述されているので参考にしたい。

19世紀初頭に、科学、経済界にいわゆる産業革命を形

成する大きな変化が起こった。こうした時期に6代目を継いだハインリッヒ・エマヌエル・メルクは、モルヒネ、キニーネほかの重要なアルカロイドの抽出、精製、化学的同定について研究し、当時ヨーロッパ全土に湧き起こっていた要求に応じて、1827年これらアルカロイドを純良医薬品として製造を開始した。これが今日ダルムシュタット市にある E. メルク社の出発点となった。こうした初期の頃から特に研究開発には情熱を注ぎ、その成果として「セビオン」(ビタミンC)、「ビガントール」(ビタミンD)を市場に出し、1904年にはもう液晶を生

Dr. Walter Bardorff
(Delegate of E. Merck, Darmstadt)
Manager of Product Management Dept.,
Kanto Chemical Co., Inc.

産しているといったように、過去150年にわたる成長と隆盛の礎のひとつとなっている。

最近では、メルク製蒸着用薬品は宇宙飛行士のヘルメット処理に使用され、新しく開発された鼻腔鬱血緩和剤「ナシピン」はアポロ宇宙船の薬箱に納められている。研究開発費として現在総売上高の約8%に相当する330億円を計上しており、1981年には5.8%、1986年には8%と1980年代に入ってから総売上高の伸び率を上廻った成長率を示している。このことから E.メルク社がいかに研究開発を重視しているかを認識して頂けるものと思う。この比率はドイツ産業界の平均の2倍である。また研究開発に従事する研究者は世界中で2,175名にも上り、これは全従業員の10%強に相当する。

更に革新的な製品開発にとって、品質保証はメルクの信用を支える第二の柱である。中央品質管理研究室は、ルーチン業務として100種類以上の分析工程を採用しており、一日に150以上の試料、年間300万件にも上る測定を行なっている。一方、既存の方法による分析力をアップさせ新しい分析技術を開発するよう努力がなされている。

次に様々の分野におけるメルクの研究活動のうち、特に関東化学と緊密な提携関係にある試薬、臨床検査薬について述べてみたい。

生命科学の領域では、アイソザイムを測定する免疫阻害法を開発し、今日 CK-MB テストは心筋梗塞の早期発見に役立っている。最近新しい炎症マーカー「PMN エラスターゼ」が加えられた。臨床検査薬キットばかりでなく新しい治療薬の開発も手がけ成功をみている。ごく最近ではβブロッカーであるビソプロロールを導入している。

クロマトグラフィーに関しては数十年にわたる研究陣の活躍があり、TLC, HPTLC, HPLC等の製品を数多く市場に出してトップの座を定着させている。昨年は生物活性物質の液液分離(リパゲル、リパソルブ製品ライン)の新しい担体が追加された。

バイオテクノロジーの分野で、多くのプロセスは、例えば食品産業にはインペルターゼ、血糖検査にはGLuc DH、分子生物学の研究にはプロテイナーゼKといった酵素の生産を利用している。最近は癌の治療にも直接利用し得る抗体と、関連した生体内防御システムについての研究も成果をあげている。

E.メルク社は多分、多くの研究者のパートナーとして世界中で最も知られている存在である。研究用試薬の分野では国際的にリーダーとしての地位は揺ぎないものと信じており、当然、分子生物学の研究所で使用される試薬の開発も行なっており、酵素、補酵素、基質のような従来の生化学用試薬に加えて、ヌクレオチドの合成、分析にも着手している。

メルクの研究陣では、有機合成化学の領域に入り込むのにバイオテクノロジーを利用し始めている。野心的なプロジェクトとして特別に製造した酵素を利用して液晶製造のための絶対的な立体化学的パリティを有する原料を製造する試みがあり、これもまた E.メルク社の革新性を示す一面である。

最後に優秀な技術力と開発力を持つ関東化学をパートナーとして持ち得たことは、E.メルク社にとっても心強いことであり、両社の技術陣が互いに切磋琢磨することによって、共に発展を続けていくものと信じて疑わない。



E・メルク研究所(ダムムシュット)において関東化学社員と同研究所職員との打合せ風景。

くすりの文化交流(4)

— 秋の薬草 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

不老延寿の菊酒の伝説

菊は東洋で最も古い栽培植物で、古代中国の伝説によると、菊の花に宿った極めて微量の芳香の露を、不老長寿の菊の雫と称して珍重したといわれる。

漢方では菊の頭状花を菊花といって、頭痛、めまい、耳鳴りなどの鎮静薬に用いる。

菊花が貴重な薬剤として日本に渡来したのは、奈良時代に遣唐使が持ち帰って、宮廷で用いられたのが始まりといわれる。

花の栽培は平安時代に入ってからで、これも中国の宮廷で重要な保健行事として伝わった五節句の一つで、陰暦9月9日の重陽の節句、つまり菊の宴が催されたことが、伝説を裏付けている。菊の花を浸した酒を不老延寿の菊酒として酌み交わし、お互いの長寿を祈る儀式であった。

高貴な菊が一般に観賞植物として愛好されたのは、町人文化が栄えた江戸中期以後で、園芸品種の向上多様化に栽培技術を競い、著しい成果が今日の基礎を築いた。世界的な先端技術を駆使し、今は1年中需要に応える多種多様の菊花は、最早秋の花のイメージを失った。薬用性は伝統を堅持しているが、芳香と美しい菊花は栄養食品として好まれている。

ヒガンバナの花影に

古今の人びとに愛され、気品のある菊の花に比べて、秋の山野に踏みしだかれるヒガンバナは、無心の花にも様々の運命を物語っている。もちろん花は人間の好悪の念などは超然として、自然界の法則に従って、与えられた使命を忠実に果たして他意は全く無いわけである。燃えるような鮮紅色のヒガンバナの群落を眺めていると、素朴な花の姿に愛着がわいてくる。

ヒガンバナ *Lycoris radiata* は時を違えず、秋の彼岸頃に鱗茎から葉の無い花茎が一本、スクスク30cm余り伸びて、頂端に真紅のそり返った細い花卉が丸く交錯し、数本の雄しべと雌しべが突き出して、線香花火のような奇観を呈する。花が終ってから葉が群生し、翌年春に枯

れる変った生態である。

曼珠沙華の別名は古代インド語のサンスクリットの“天上の華”とか“赤い花”の意の由で、彼岸にあるという極楽への道しるべなのかもしれない。

古く中国から渡来したヒガンバナの鱗茎は、漢方で石蒜と称し、吐剤、祛痰剤とするが、毒性がある。上尾庄次郎薬学博士はヒガンバナの有毒成分を研究して、主成分のリコリン、リコラミン等10種のアルカロイドを単離確認された研究によって、昭和45年、日本学士院賞を受賞された。

鱗茎には良質の澱粉が含まれるので、十分水洗して有毒成分を除き、食料や糊料にする。

江戸時代の農村は貧困で、旱魃や洪水の天災には処置がなく、凶作による飢饉が頻発した。幕府は食料対策に救荒植物の栽培を勧め、その中にヒガンバナがあった。しかし、毒性に対する認識不足や水洗などの取扱いが不注意のため、不測の中毒死に遭遇した痛ましい事件が多かったと見える。

そのような恐怖心や怨みつらみなど、うっぷんを罪のない花に投げつけるしかなかった極限の心情が、地方によって思い思いのヒガンバナの代名に表現されている。たとえば、シビトバナ、ユウレイバナ、ソウシキバナ、シタマガリ、カミソリバナ、捨子花などなど、食料史の暗い断面を物語っている。

秋の七草の起源

お彼岸が過ぎて大気が澄み、月が輝きを増して、実りの秋、味覚の秋の訪れである。

戦前の10月17日は神嘗祭の祝祭日で、収穫の秋の幕開けであった。瑞穂の国の発祥を象徴して、天皇陛下が収穫された新穀を伊勢大神宮に奉納する儀式が宮中で行われる。

新米が出回り、百薬の長の新酒が醸され、新そばが秋の香味を漂わせて登場する。四季折々の微妙な気象の変化に合わせて、独自のあらゆる日本文化が創造され伝承されてきた。

古来、秋の七草として親しまれてきた植物を伝えた原典は、万葉集（奈良時代編、現存最古の歌集）に、著名な歌人、山上憶良の詠んだ2首の歌に拠っている。難解な万葉仮名の現代語訳からの引用である。

「秋の野に咲きたる花をおよび折り かき数うれば七くさの花」（巻8-1537）

「萩の花、尾花、葛花、撫子^{スズシロ}の花、女郎花^{オシロイ}また藤袴^{フジバカマ}、朝貌^{アサガオ}の花」（巻8-1538）



撫子と桔梗
大崎八幡神社天井画(模写)

1200年前に憶良が選んだ秋の七草のうち、アサガオは夏の花で秋草にはふさわしくないという異論があった。憶良の真意は那边にあるか、推測の域を出ない。学界でも議論の分かれるところであった。現在のアサガオと対比した季節論では同意を得られなかった。結論として、アサガオは奈良時代には実在しなかったという史実証が決め手となった。

そもそも和名のアサガオの発端は、平安時代に漢名の牽牛花の種子で、漢薬の牽牛子として中国から渡来したのが始まりで、奈良朝には影も形も無かったわけであった。牽牛子は下剤として貴族の常備薬に大量に輸入されたが、花については記載がない。アサガオが庶民に愛好されたのは江戸中期以後で、種子の薬用効果の一石二鳥から栽培が広まり定着した。

このような確証から、識者の間で、山上憶良が名指したアサガオに代る、秋の七草にふさわしい花選に議論をつくした。その結果、多数決で最も適当なキキョウが選ばれた。キキョウについては順を追って述べることにしたい。

漢薬の宝庫、正倉院と大仏と万葉集

万葉集の編纂に協力した宮廷歌人、山上憶良は43歳の時、官命で遣唐使として派遣された。学識豊かで、透徹

した眼で、貧窮の切実な人生社会を詠んだ多くの秀歌を万葉集に遺している。彼の生きた奈良時代は、仏教を国是として貧富の差が甚だしく、健康は仏に祈るしかない庶民の生活は貧苦に満ちていた。

七草の歌も単なる花の観賞に終始せず、背後にある利用価値がうかがえる。七草の首位においた萩の花は、彼自身なやかな花の風情に心ひかれたからであろう。また、歌集にも萩を詠んだ歌が最も多く、人気の高かったことを如実に示しており、その評価に敬意を表したのであろう。七草の多くは薬用効果が認められるのに、萩の茎葉はむざんにも家畜の飼料となるほかなかったようである。

ところで、憶良は733年に74歳で没した。死後21年経って、754年に唐僧鑑真が来朝して、宮廷の唐渡りの漢薬を精密に鑑別した。また、典薬頭以下諸生に薬物の知識を教えた。

聖武上皇は東大寺に戒壇院を設けて、光明皇太后とともに、鑑真の戒律を受けた。天平勝宝8年(756)上皇の七七忌に皇太后が先帝遺愛の唐渡りの逸品のほか、鑑真が精選した漢薬60種を施薬料として、それぞれ東大寺大仏に献納された。これが地上世界最古の正倉院宝物の起源となった。

それから3年後の天平宝字3年(759)、約500年代にわたって集めた、20巻4,500首の歌を収録した最古の歌集「万葉集」が大成したのであった。憶良の死後26年経っていた。

秋草の特質

尾花はイネ科の多年生草本で、ススキ *Miscanthus sinensis* ANDERS の花穂で、穂の形を獣の尾になぞらえた名の由来である。ススキの別称はカヤ。漢名は芒。

山野に銀白の尾花の群落が、秋風にしなやかに揺れる景観は神秘が漂う。尾花の薬用効果は定かでないが、伝説によると、平安朝の宮廷で陰暦8月7日、流行病予防に尾花の黒焼をまぜた尾花がゆの慣例があった。江戸時代の庶民の間で、尾花の黒焼に黒胡麻をまぜた尾花がゆを食する行事も、疫病除けと思われる。

ススキの茎葉は、カヤ葺屋根の建材として活用された。

クズ（漢名・葛）はマメ科の多年生のつる状草本で、紫紅色の芳香性の花は、漢薬の葛花 *Pueraria hirsuta* で、酒毒を消すのに用いる。肥大な根は葛根で、発汗、解熱、緩和剤とするが、特に感冒で、うなじ、肩、背の凝りに効果がある。根から採るクズデンプンは良質で栄養に富み、病人食のクズ湯に賞用されたが、生産量が少なく高価なため、今はもっぱらジャガイモデンプンが代用されている。

ナデシコ *Dianthus superbus* L. (撫子) (漢名・瞿麥) は多年草で、淡紅色の清楚な花は観賞用とする。果実は熟すと裂けて種子(瞿麥子)が飛散する。瞿麥子は漢方で、消炎、利尿、通経薬とする。妊婦が用いると流産の恐れがある。

女郎花は国字で、漢名は黄花竜芽。オミナエシは和名で、名の由来は、花茎の端に黄色の小粒の花が栗飯を盛ったように咲く形から、オミナメシ(女飯の意)と命名され、オミナエシに定着したといわれる。

オミナエシ *Patrinia scabiosaefolia* の根は、漢方で敗醬と呼んで、利尿剤、排膿、浄血剤に用いる。

フジバカマ *Eupatorium fortunei* TURCZ. (藤袴) の花は淡紫紅色で、開花時に採集して乾燥したものを蘭草(漢名)と称し、利尿、通経薬とする。クマリン、クマリン酸を含有するので芳香がある。

中国では蘭草を香料として身につけたり、浴剤として芳香を楽しむという。

この蘭草の効用から、奈良時代に中国から渡来した帰化植物の中では、藤袴が繁茂したというのは、薬用よりも香料の需要が多く、栽培に力を注いだことが考えられる。

類推されるのは正倉院宝物の中に、聖武天皇が唐から入手された豪華な蘭奢待(伽羅)である。仏教の香料のほかに、身嗜み用として正倉院の華麗な銀香爐が暗示している。衣裳に香を焚きしめる独特の道具である。それらは天皇家の専有で、宮仕えの人々に蘭草が愛用された事情が窺える。時代の推移で、今は七草の藤袴は絶滅に瀕しているようである。

キキョウ *Platycodon grandiflorum* A. DC. は、前述のようにアサガオに代って七草に登場してから久しく、園芸品種として清楚な花が親しまれている。根を桔梗根 *Platycodi Radix* と称し、漢方で祛痰薬に用いる。

〔編集後記〕

「雨のこるべったら市の薄れ月」秋桜子

10月19日から20日にかけて、弊社の近くにある恵比須神社の附近で毎年べったら市が立ち、秋の風物詩になっています。いよいよ秋本番です。

さて本号は佐々木先生には臨床化学検査の正常値の問

唐がらしの薬味成分

最近のアンケートで、年齢を問わず好まれる献立について、週に1~2度はカレーライスという答が、その普及度を示している。特に若い層で、強烈な刺激を求める「激辛」を競い合っているとか。暑い夏にカレーに食指が動くのは、もともとカレーの発祥がインドという発想に結びつくわけで、辛味が暑さの感覚を舌や脳で麻痺させるばかりでなく、辛辣な薬味成分が、悪疫予防につながる一挙両得の狙いも無視できない。

本場のインドカレーの処方は、それぞれの店の企業秘密で自慢の工夫を凝らして、数十種に上る香辛料を調合した独自の風味を宣伝している。一般に知られる香辛料で漢薬に属するものは、カレーの黄色の原料となる薑黄、胡麻、胡椒、芥子、丁香などで、いずれも南方系の原産で、それぞれ独特の薬用効果がある。

特に注目に値するのは、激辛カレーの原料が唐がらしというのは意外であった。唐がらしは江戸時代から親しまれてきた「七味唐がらし」の通念から、日本特産と思っていたら、15世紀末、コロンブスがアメリカ発見やげで、南米原産の唐がらしを持ち帰ったのが、世界に広まるきっかけとなった。日本へは16世紀半ば、鉄砲伝来を契機に始まった南蛮貿易によって運ばれてきた。

七味唐がらしは時代の推移で、洋風の食卓から除外されたが、季節の新そばの風味を添える風物詩として欠かせない。「薬味」という名称も、七味がそれぞれ薬用成分の調合で、味覚とともに食中毒を予防する心配りがあった。七味の処方、唐辛子、陳皮、薑黄、胡椒、山椒、菜種の七種が配合されている。

トウガラシ *Capsicum annum* L. の辛味成分は果皮と種子に多く、ビタミンCを含み、皮膚刺激剤、辛味健胃剤の薬用に供する。

題、小宮先生には有機遷移金属錯体に関する諸問題、また水野、根本両先生には前号に引続いて夫々執筆をお願いしました。尚今回は特に E. メルク社より当社に派遣されているバードルフ博士にお願いして同社の製品開発状況について寄稿していただきました。読者の皆様方の参考になれば幸いです。 <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10月1日 発行