

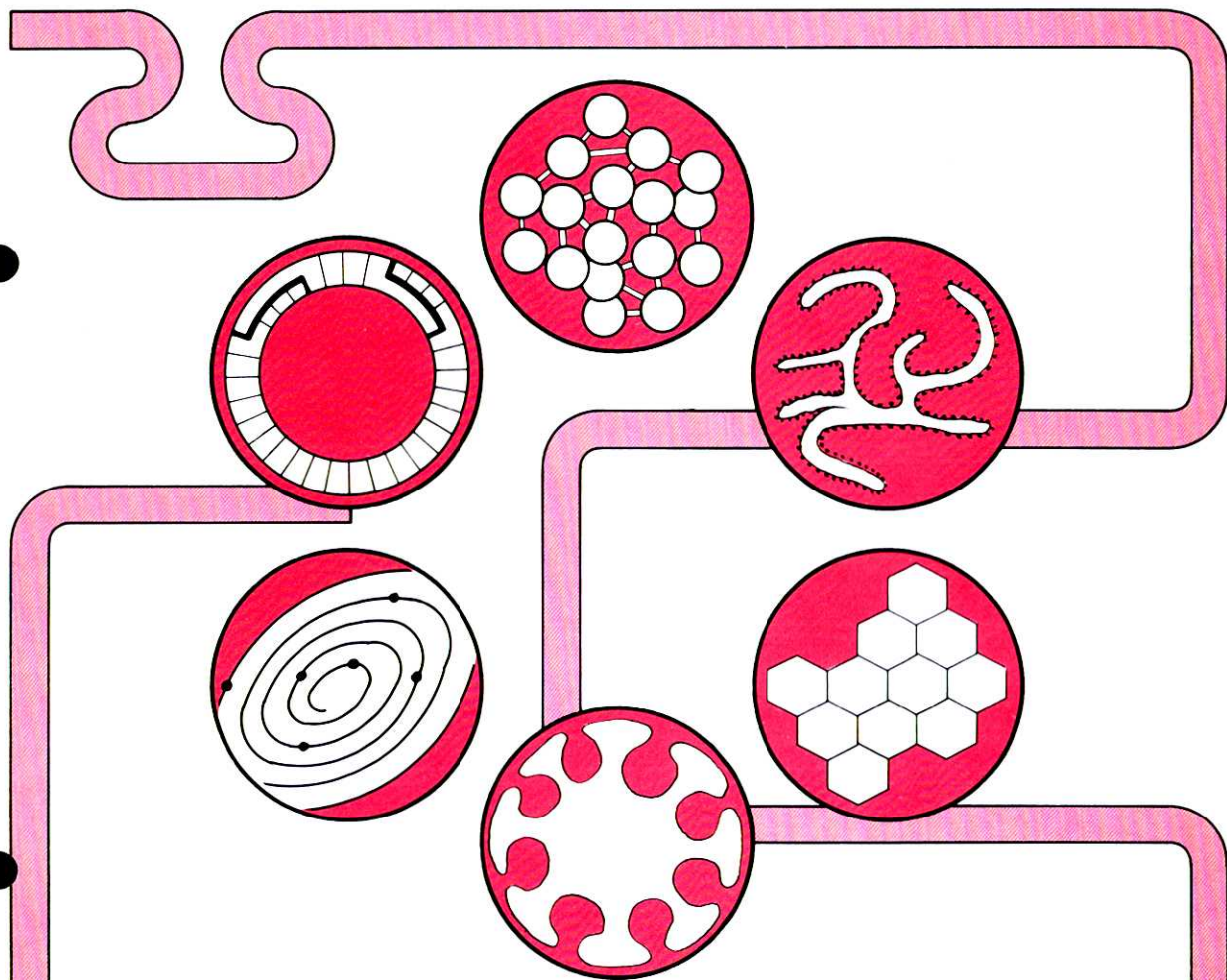
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1988年 No.4 (通巻130号)



目 次

臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....佐々木 植 一.....74

4. 含窒素化合物(非蛋白性窒素, 尿素窒素および尿酸)の臨床検査

酸化タングステン膜のエレクトロクロミズム(III).....三 宅 清 司.....82

酸化タングステン膜の着色現象

ヘテロ原子の特性を利用した有機電解合成(2).....淵 上 寿 雄.....87

電解反応の有機フッ素化合物合成への応用

くすりの文化交流(8).....根 本 曾代子.....94

—— 爽秋夜話 ——

編集後記.....96

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

4. 含窒素化合物（非蛋白性窒素， 尿素窒素および尿酸）の臨床検査

札幌医科大学附属病院 検査部 佐々木 禎 一

I. はじめに

血清や尿、その他の生体試料に含有されている諸成分中には、構造上Nを含有している物質、すなわち含窒素化合物の種類はかなり多い。量的に圧倒的に多い各種の蛋白類を中心に、表1に示した様なその他の諸成分が含まれており、検査項目としては、総蛋白、albumin、A/G比、非蛋白性窒素、尿素窒素、尿酸、creatinine、creati-

nine, ammonia 並びに bilirubin 等が、代表的なものである。

今回は日常臨床検査に使用されている項目の中から、蛋白を除いた含窒素化合物（非蛋白性窒素、尿酸および尿酸）について、その生理的並びに診断的意義を略述し、主な測定法を紹介してみよう。

表1. 血清(漿)中含窒素化合物と検査項目

	含窒素化合物	検 査 項 目	備 考
蛋 白	albumin globulin 総蛋白	albumin globulin 総蛋白(T.P.) A/G比 蛋白分画 免疫 globulin (Ig) 類	albumin + globulin albumin/globulin cellulose acetate 電気泳動法
非 蛋 白 性 含 窒 素 化 合 物	尿素(尿素窒素) 尿酸 creatinine creatinine その他 非蛋白性窒素	尿素窒素(UN) 尿酸 creatinine creatinine { アミノ酸, ammonia, indican, 核酸塩基, hormon 類, その他 非蛋白性窒素(NPN)	ammonia: 緊急検査として多く用いられる 現在ほとんど測定しない

II. 非蛋白性窒素 non-protein nitrogen (NPN)

1. 生理的並びに診断的意義:

血液(全血, 血漿, 血清)中の蛋白成分を除蛋白剤で処理し、生成沈殿除去上清(或いは濾液)中に含まれる含窒素化合物をN量で表わして非蛋白性窒素 non-protein nitrogen (NPN) と呼ぶ。各非蛋白性含窒素化合物をNとしてみれば、表1の様に尿素(約50%)を中心に、アミノ酸N(約25%)およびその他の含窒素化合物(尿酸, creatinine, creatinine, ammonia, その他)から成っている。

血清中のNPNの上昇した状態を高窒素血症 azotemia と呼び、蛋白代謝の亢進によりNPNの生成が増加した

場合にNPN値が高くなるが、腎での排泄が障害を受けた腎機能不全(腎炎, 尿毒症等)では顕著な上昇を示す。また肝機能不全, 胃腸出血時, その他でも上昇がみられる。

しかしNPNの上昇は、腎機能不全症では尿素やcreatinineの変動がその主役となっているので、診断的にも個々の含窒素化合物を監視する方が便利であり、現在では非常に複雑なNPNの測定は回避されるようになっていく。測定法としては、Kjeldahl-Parnas法, Kjeldahl-Nessler法やRappaport法が使用されていた。

正常範囲は血液で27~45mg/dl, 血清で20~35mg/dlである。

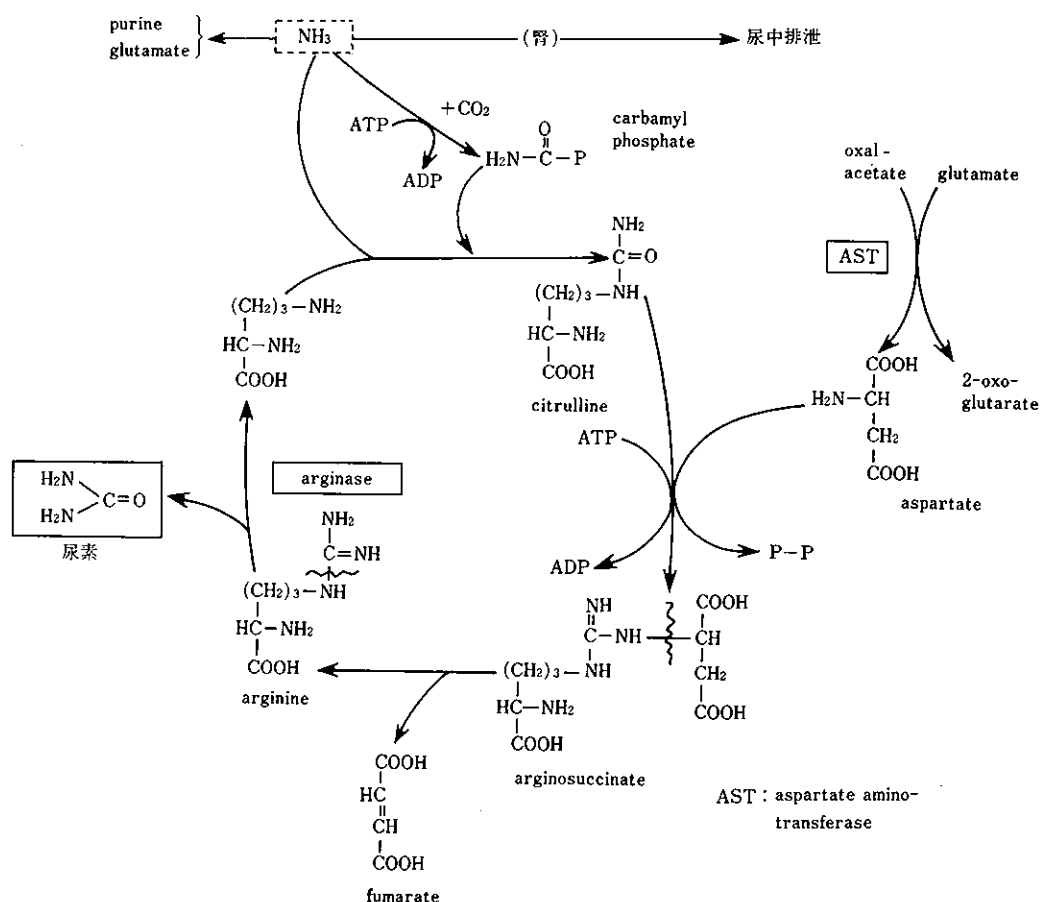
Ⅲ. 尿素或いは尿素窒素

1. 生理的並びに診断的意義：

生体内では食事蛋白や組織の分解により, amino acid (s) が生成され, それが脱アミノ反応により NH_3 を離脱

する。この NH_3 は有害であり, 肝臓内で ornithine (或いは尿素) 回路により尿素となる(図1 参照)。従って尿素は蛋白の代謝最終産物として肝臓で生成され, 腎を通して尿中に排泄される。

図1. ornithine cycle による尿素的生成



尿素は血液(清)中の NPN の大半を占めており, 尿素は腎を通して尿中に排泄されるが, 腎機能不全ではその分泌排泄能が低下し, 血清中の尿素(BUN)* 値が高くなる。従って糸球体腎炎, ネフローゼ症候群, 腎結石, 尿閉塞で BUN は増加し, 腎炎や尿毒症の際の診断上の重要な指針となっている。

また肝硬変末期等では肝機能が極度に低下することが原因となって, NH_3 から尿素への変化が阻害され BUN

* 通常血中尿素の窒素値として, blood urea nitrogen (BUN) と称している。

値は低くなり, 血中のアミノ酸 N や $\text{NH}_3\text{-N}$ 等は高値を示す。

BUN の正常範囲は 8 ~ 20mg/dℓ で, これに 2.14 を乗ると尿素的値 (mg/dℓ) が得られる。男性は女性より若干高く, 年齢増加に伴い漸増の傾向がある。また新生児では成人より低い。

2. 尿素窒素 BUN の測定法：

BUN の測定には従来から多くの方法が用いられてきた(図2 参照)が, ここ 20 年間程の間に検査室では, 微量拡散法, Unigraph 法から diacetylmonoxime(DAM-

O) 法 (用手法および自動化法), urease-indophenol 法, 或いは urease-glutamate dehydrogenase (GLDH) 法等が用いられてきた。検査室では DAMO 用手法を主に, そして緊急検査の目的や小規模検査室では Unigraph 法が用いられていたが, 最近は余り使用されていない。urease-indophenol 法は高感度で, 一時用いられていたがその後利用度は落ち, 現在再び利用頻度が高くなってきた。目下ほとんどの検査室では自動化が普及しており, urease 法が中心である。

以下代表的測定法について, その反応原理を紹介しよう。

(1) xanthidrol 比濁 (比色) 法——その反応原理を図 3 に示した。尿素は xanthidrol と酸性下縮合反応をして不溶性の dixanthylurea を生成するので, これを比濁する (660nm) か, 或いは一度 50% H_2SO_4 で溶解してからその黄色溶液を 440 nm で吸光度測定する。一時簡易法として用いられた時期もあるが, NH_4^+ の影響を受け直線性も劣るため, 現在は用いられていない。

(2) p-dimethylaminobenzaldehyde 比色法——図 4 の様に, 1 分子の尿素は 2 分子の p-dimethylaminobenzaldehyde と反応して, 黄色物質を生成するので, 440 nm で吸光度測定する。

(3) DAMO (或いは diacetyl) を用いる比色法——最も広く用いられていた方法であるが, 図 5 の様に尿素は DAMO 或いは diacetyl と反応して, 黄色の pyrimidine 誘導体を生成するので, 480 nm 近辺で吸光度測定をして尿素量を求める。しかしこの際に生成される還元性の NH_2OH hydroxylamine が酸化反応を阻害するので, HClO_4 , H_2O_2 , 過シュウ酸カリウム等の酸化剤を加えて防止する必要がある。さらに thiosemicarbazide, glucuronate 或いは antipyrine を添加した改良法が多く報告されており, 測定精度はかなり向上させることができた。用手法のみならず連続流れ方式 continuous flow system の自動化法にも適用され, 本法の欠点の一つである悪臭もかなり回避される様になっている。

図 2. 尿素測定法のまとめ

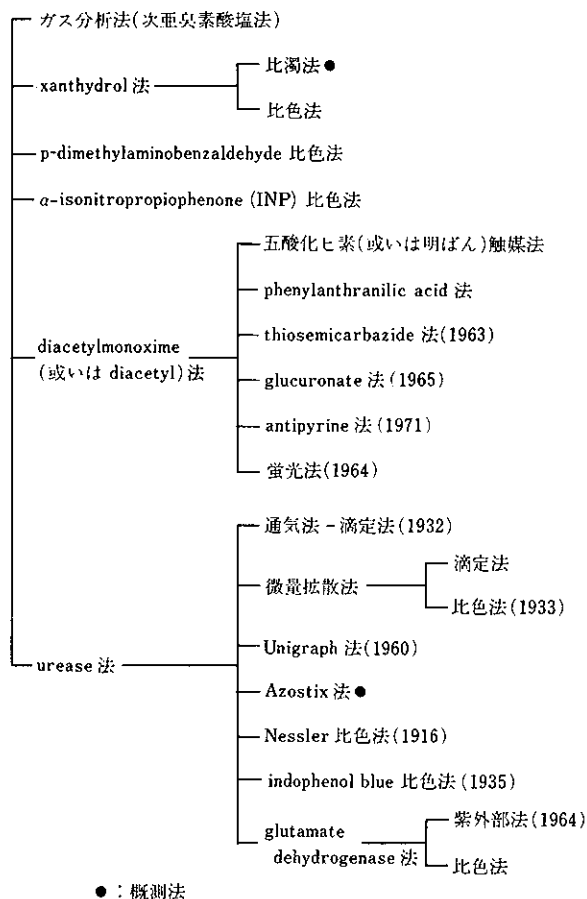


図 3. Xanthidrol 比色(比濁)法による尿素の測定原理

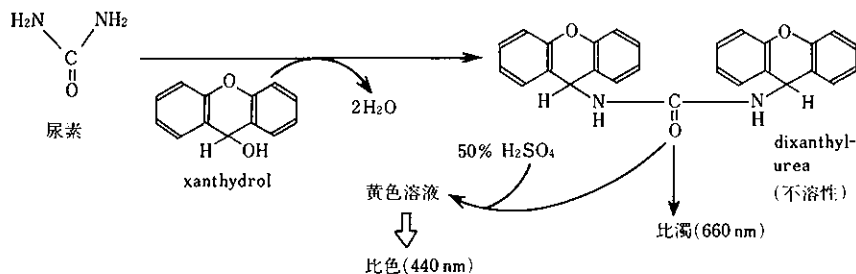


図4. p-dimethylaminobenzaldehyde を用いる尿素測定法の反応原理

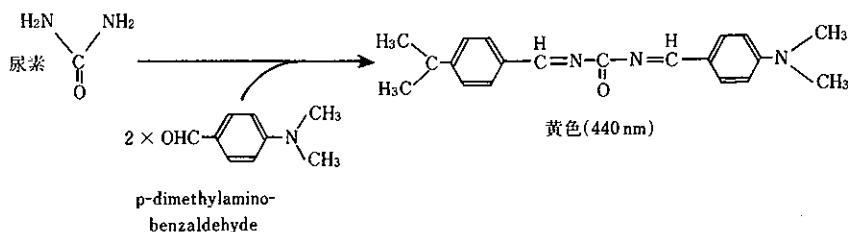
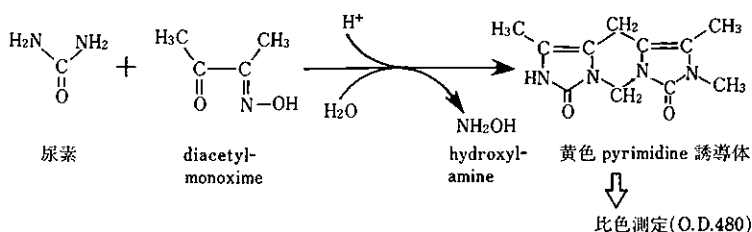


図5. diacetylmonoxime を用いた尿素測定法の反応原理



(4)urease を用いる比色法, 紫外部測定法——尿素は urease (EC3.5.1.5) により分解され NH_3 (2 分子) と H_2CO_3 となる(図6 参照)。生成した NH_3 は図6中①, ②或いは③の様な指示反応で測定して, BUN 量を知ることができる。

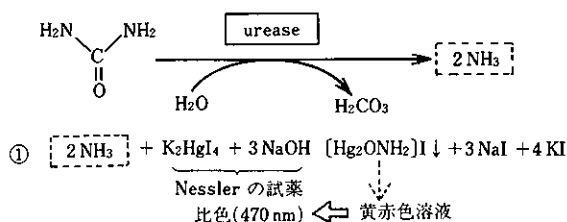
① urease-Nessler 法: NH_3 に K_2HgI_4 と NaOH (Nessler の試薬) を働かせて, $[\text{Hg}_2\text{ONH}_2]\text{I}$ の沈殿としますが, これは低濃度なら溶液となるので, それを 470 nm で比色測定する。試薬の調整も難かしく再現性も悪く, 現在は使われていない。

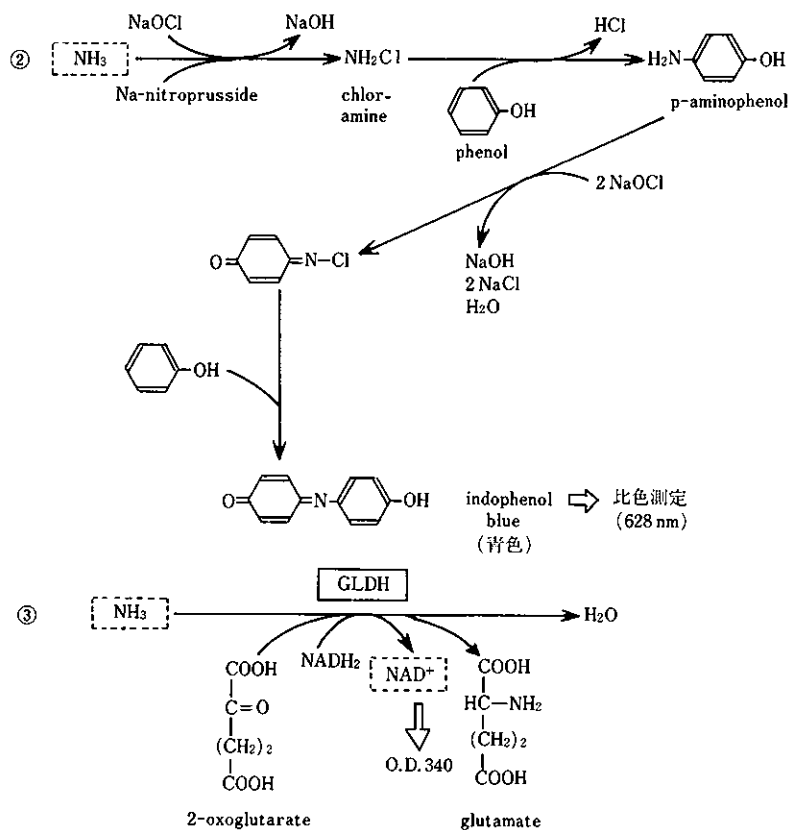
② urease-indophenol 法: 生成した NH_3 を次亜塩素酸ナトリウム NaOCl で酸化して chloramine NH_2Cl とし

てから, Na-nitroprusside の触媒作用の下過剰の phenol と反応させ, 生じた青色の indophenol blue を 620 ~ 630 nm で吸光度測定する (Berthelot 反応)。高感度で, 呈色も安定で, 多くの改良法も報告され, 自動化測定も含めて現在最もよく利用されている方法である。

③ urease-GLDH 法: 生成 NH_3 を NADH 共存下で GLDH (EC1.4.1.2) の触媒作用により 2-oxoglutarate (α -ketoglutarate) と反応させて, glutamate, H_2O および NAD^+ とする。この際の $\text{NADH}_2 \rightarrow \text{NAD}^+$ の反応に伴う 340 nm における吸光度の減少を rate assay して求める。

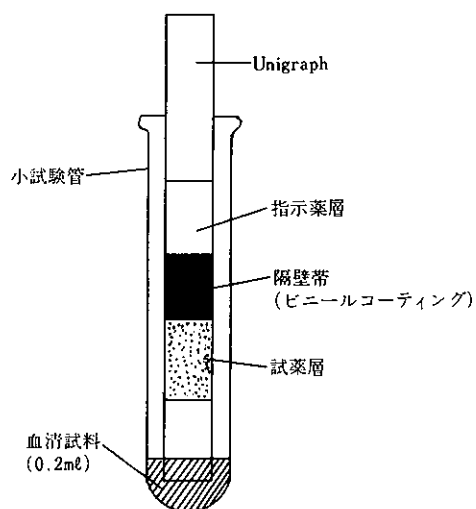
図6. urease を用いる各種の尿素測定法の反応原理





(5)“Unigraph” 法 (簡易測定法)——“Unigraph” は図 7 の様に、試薬層 (urease と K_2CO_3 を含む)、指示薬層 (bromocresol green を含む) 等から成る試験紙で、これを血清入り的小試験管中に立て、室温で一定時間静置し、指示薬層の変色部分の底部からの高さから NH_3 量、すなわち BUN 値を読みとることができる。簡便で精度も高く、ごく最近まで小規模の検査室や緊急用として、よく利用されていた。通常 75mg/dl までが測定限界で、それ以上の濃度では血清希釈や反応時間短縮等の工夫が必要である。

図 7. “Unigraph” の概要



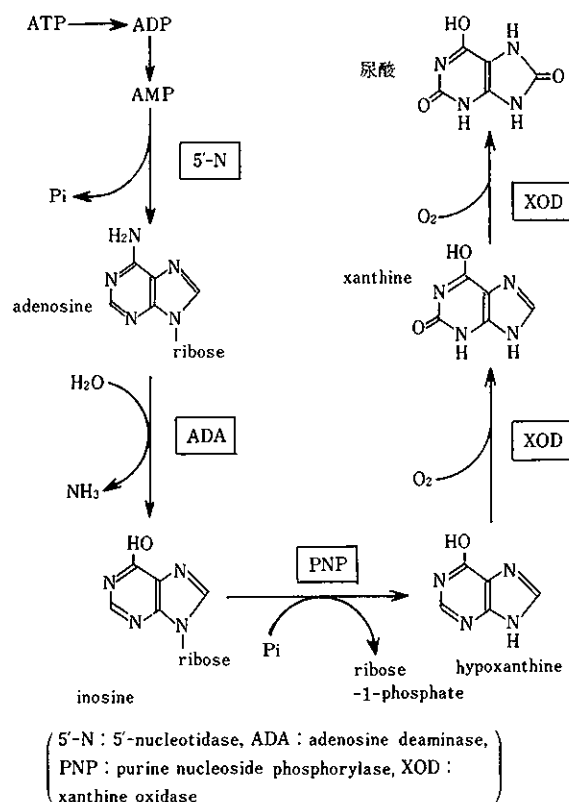
IV. 尿酸

1. 生理的並びに診断的意義:

尿酸は図 8 に示した様に、purine 体の代謝最終産物として生成される。具体的には肝臓を始め、骨髄、筋肉等で合成されるが、

- ① 食物からの摂取
- ② 体組織核蛋白の崩壊
- ③ 体内での glycine やギ酸等からの合成により増加する。

図 8. プリン代謝と尿酸の生合成



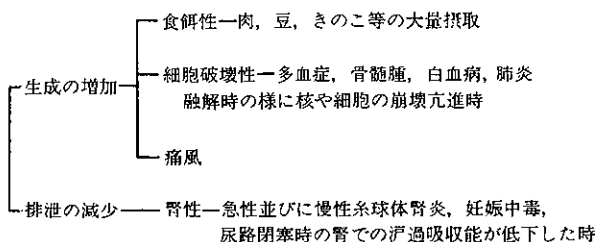
血中尿酸の60~70%は腎を経て尿中に排泄され、20~30%は胆汁成分と共に腸内に分泌される。血中尿酸量の増加は、高尿酸血症 hyperuremia と呼ぶ。高尿酸血症の病因は図9の様にまとめることができるが、最近わが国では食生活の変化に伴い肉食が多くなり、血清尿酸値は高くなり、それに従って痛風患者が増加傾向にある。

正常範囲は男性4~6 mg/dl, 女性3~5 mg/dlと、通常男性の方が1 mg/dl程度高値となる。還元法は特異性に問題があり、その測定値は一般に酵素法によるものよりも高目である。

2. 尿酸の測定法:

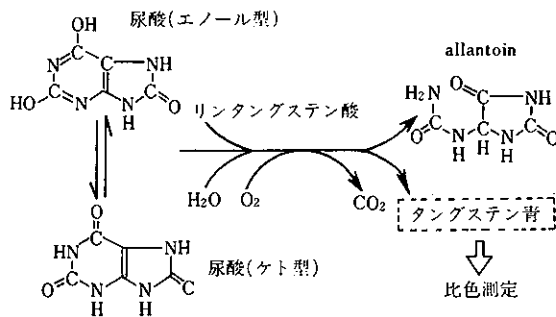
尿酸の測定法としては、古くは金属イオンと不溶性の沈殿を作ることを利用した重量法や、面倒な滴定法もあったが、繁雑の上不正確でもあり用いられていない。臨床検査の分野では幾種かの還元法が中心であったが、最近酵素的測定法が次々と開発され、かなりの普及をみせている。

図 9. 高尿酸血症の病因



(1)還元法——尿酸がアルカリ溶液中で示す還元性を調べる方法で、図10の様にリントングステン酸を還元すると allantoin とタングステン青を生成するので、これを710nm 近辺の波長で吸光度測定をして、尿酸値を求める。除蛋白剤、呈色剤、アルカリ剤の選択や、還元性物質の干渉、呈色の不安定さ、その他に問題が多かったが、現在は直接法となり、簡便性及精度も確保されているといえよう。しかし最近の傾向として、uricase を用いる酵素法が広く普及している。

図10. リントングステン酸法による尿酸測定法の反応原理



(2)酵素的測定法——尿酸から uricase (EC1.7.3.3) を用いて生成した CO₂ を potentiometry で測定したり、292nm における紫外外部吸収の消失をみる方法もあるが、最も利用されているのは生成した H₂O₂ を定量する方法で (図11参照)、その種類も多い。

① NAD⁺-peroxidase を用いる方法: 図12に示した様に、生成した H₂O₂ に NADH₂ 共存下で NAD⁺-peroxidase (EC1.11.1.1) を働かせて、その際の NAD⁺ の生成量を 340 nm における吸光度の減少から求めて、H₂O₂ 量ひいては尿酸量を算出する。

② peroxidase 系を用いる比色法: 現在臨床化学検査

の分野で最もよく用いられている peroxidase (EC 1.11.1.7) 系を利用する H_2O_2 測定法で、図13に示した様に多くの反応系を共役させた方法がある。反応原理は、主に 4-aminoantipyrine (4-AAP) と phenol 若しくは aniline の誘導体を用いた H_2O_2 の酸化的縮合反応で、生成した

赤～赤紫色～青色の quinone 色素を、500, 550 nm 近辺 或いは >600 nm の波長で吸光度測定をして求める。通常一連の反応に必要な uricase からの全試薬が 1 試薬系に組み込まれた one step 反応によっており、キットも多く開発市販されている。

図11. uricase による尿酸の酸化反応

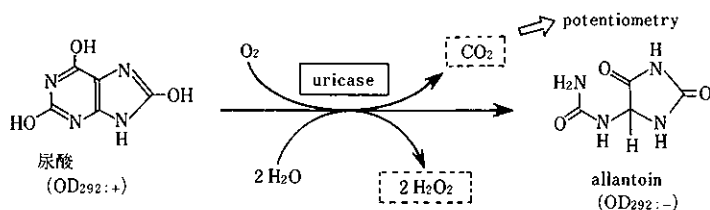


図12. 尿酸の酵素的測定— NAD^+ -peroxidase を用いる方法

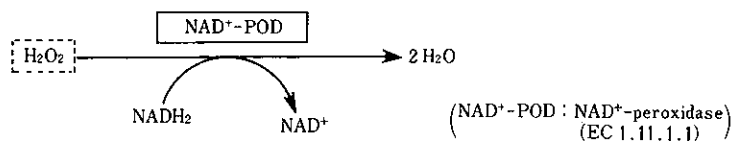


図13. uricase-peroxidase 系による尿酸比色測定法の種類

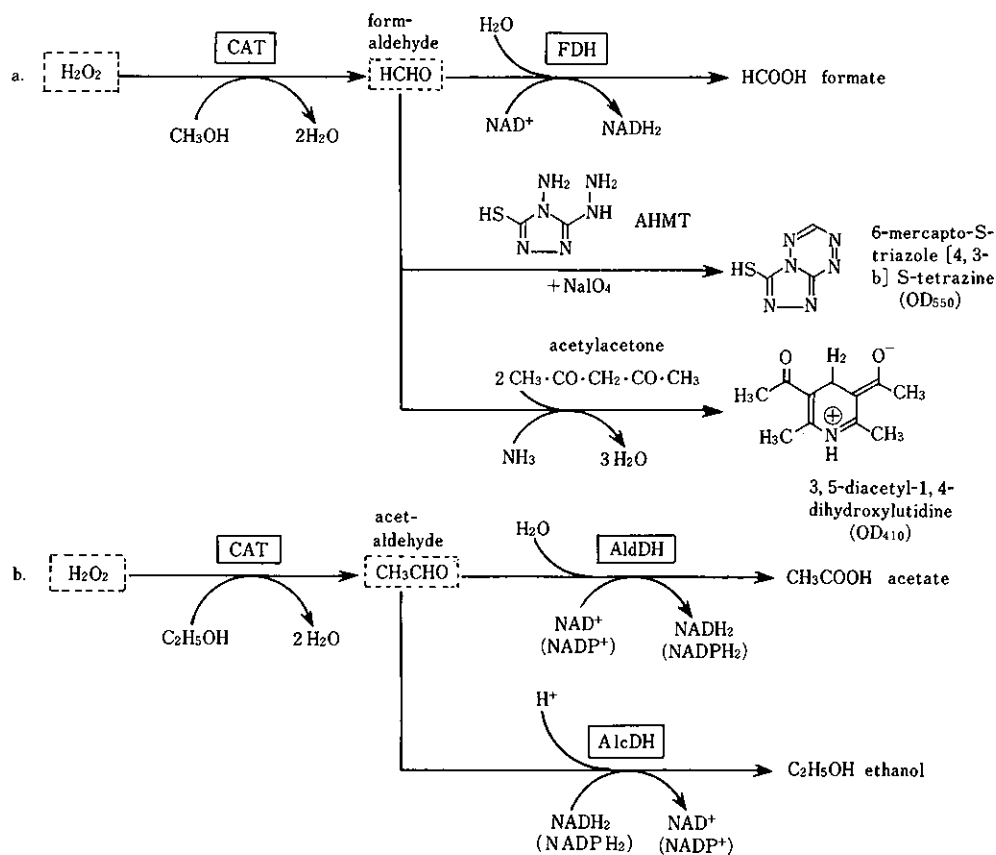
反応系	波長	略名の説明
MBTH/DMA	600, 660 nm	MBTH : 3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazine DMA : N, N-dimethylaniline
BCMA	755 nm	BCMA : bis [3-bis-(4-chlorophenyl) methyl-4-dimethylaminophenyl] amine
2, 4-DCP/4-AAP	500 nm	2, 4-DCP : 2, 4-dichlorophenol 4-AAP : 4-aminoantipyrine
DEA/4-AAP	550 nm	DEA : N, N-diethylaniline
MEHA/4-AAP	550 nm	MEHA : 3-methyl-N-ethyl-N-(β-hydroxyethyl)aniline
EMAE/4-AAP	500, 535, 555 nm	EMAE : N-ethyl-N-(3-methylphenyl)-N'-acetyl-ethylenediamine
EHSPT (TOOS) /4-AAP	550 nm	EHSPT (TOOS) : N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfo-propyl)-m-toluidine-Na
o-dianisidine	555 nm	
その他		

③catalase 系を用いる比色法および紫外外部 rate assay : catalase 系を用いる測定系を図14にまとめて示した。図14 a 法では、 CH_3OH の存在下 catalase (EC 1.11.1.6) を働かせて H_2O_2 を HCHO とし、さらに NH_3 と acetylacetone を添加して縮合させて (Hantzsch 反応)、生成された lutidine 誘導体の黄色を 410 nm で吸光度測

定する。この際 formaldehyde dehydrogenase (FDH; EC 1.2.1.1) を利用して、 $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}_2$ の反応速度を追跡する紫外外部 rate assay も可能である。また H_2O_2 を $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ の存在下で catalase により CH_3CHO とし (図14 b 法)、これを acetaldehyde dehydrogenase (Ald. DH; EC 1.2.1.3), 或いは alcohol dehydrogenase (Alc.

DH; EC 1.1.1.1) を用いて、紫外分光 assay して求めることができる。uricase-catalase 系による測定法の中では、acetylacetone を用いる方法が、最も広く利用されている。

図14. uricase-catalase 系による尿酸の酵素的測定法



(CAT: catalase; FDH: formaldehyde dehydrogenase; AHMT: 4-amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazole; AldDH: acetaldehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase); AlcDH: alcohol dehydrogenase)

V. まとめ

今回は蛋白を除く含窒素化合物の中、NPN, BUN および尿酸の臨床化学検査について、生理的並びに診断的意義、代表的測定法の概説を試みた。次回はそれ以外の非蛋白性含窒素化合物として ammonia, creatine, creatinine および bilirubin を取り上げて解説する予定である。

酸化タングステン膜のエレクトロクロミズム(III)

酸化タングステン膜の着色現象

元山口大学教授 三宅清司

1. まえがき

種々の方法で製作した透明な酸化タングステン膜は電気化学的に容易に着色する。すでに述べたように、真空蒸着法により製作する場合、膜の基板温度を 400°C 以上に維持し膜を堆積すると青色に着色した酸化タングステン蒸着膜ができる。また、カソードスパッタ法により製作する場合でも、スパッタ雰囲気中の酸素濃度が低いときは、青色に着色した酸化タングステンスパッタ膜ができる。このような、膜の製作中に着色する酸化タングステン膜はその組成が化学量論的組成よりずれたものであり、その着色は酸素原子の不足に伴うカラーセンターの生成によるものと推測されている。

ここで述べる酸化タングステン膜の着色現象は膜の製作中に着色する現象ではなく、負に印加された酸化タングステン膜に、電解質溶液より、例えば、水素イオンが注入され、膜の反対側の面より電子が注入され結合し HxWO_3 なる組成の水素タングステンブロンズが生成されることによる着色現象、すなわち、エレクトロクロミズム (Electrochromism) である。¹⁾

これまで行なわれた多くの研究では、主として、真空蒸着法により製作された酸化タングステン膜が用いられ、応用を目的としたため、その膜厚も限られたものであった。また、透明な酸化タングステン膜であっても、製法によって物理的性質が異なり、電気化学的手段による膜の着色が、膜の中での、例えば、水素イオンの電界による移動がかかわると考えられているため、着色特性も膜の製法に依存すると推測される。以下、そのあらましについて述べるが、初めに、酸化タングステン膜の着色はタングステンブロンズの生成によるものであり、膜の光の透過率や着色するため注入される電荷はある飽和状態に達することを示す。

2. 酸化タングステン膜の電気化学的着色

酸化タングステン膜を電気化学的に着色するためには、導電性の基板上に膜を堆積する必要がある。また、酸化

膜の光学的性質を調べるためには、導電性の膜は透明である事が望ましい。そのため、酸化タングステン膜は透明導電膜の上に堆積する。透明で導電性ある膜として多くの光電変換装置の透明電極に利用されているものは酸化スズあるいは、酸化インジウムを主成分としたものである。

酸化タングステン膜を重ねた透明導電膜を片方の電極とし、対向する他の電極にも透明電極を用い、スペーサ

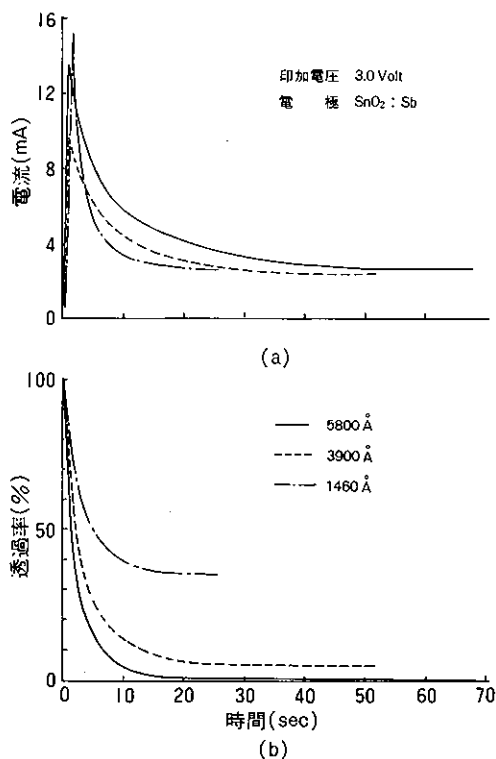


図1. 酸化タングステン膜の電気化学的着色による電流と光の透過率の変化 (波長 5000Å)。a) 電流と時間, b) 透過率と時間, の関係

一をはさんで電解液を入れると酸化タングステン膜の着色現象を調べるのに都合のよい実験用エレクトロケミクロミックセルが出来る。^{2,3)} 図1はこのような実験用セルを用い、酸化タングステン膜を負に、対向する透明電極を正とし電圧を印加したとき、セルに流れる電流と酸化タングステン膜の光の透過率との時間的変化を示したものである。

実験用セルに用いた酸化膜の厚さは1460, 3900, および, 5800 Å, 膜の有効面積は1.8 cm², 電解液は1N H₂SO₄, である。両電極に用いた透明導電膜はSnO₂:Sb膜で、その面積抵抗は約10オーム/sq, また、両電極間の距離は2mm, 印加電圧を3Vとしたとき、セルの電流の時間的変化を示したものが図1(a)である。また、電解液を封入していない同様のセルを参考用セルとし、ダブルビーム自記分光計を用い波長5000 Åの光に対する透過率の減少の様子を測定した結果が図1(b)である。

図1(a)に示すように、電圧印加と同時に電流は最大値を経て徐々に減少しある定常値に達する。電流の定常値はセルに用いた酸化タングステン膜の厚さに依存せず、ほぼ一定である。他方、定常値に達するまでの時間は膜厚に依存し、厚い膜のセルほど定常値に達するまでの時間が長い。他方、図1(b)から明らかなように、光の透過率が定常値に達するまでの時間は電流が定常値に達するまでの時間とはほぼ同じであって、厚さ3900 Åの膜からなるセルの場合50 secである。透過率の定常値は膜厚に依存し、膜厚の薄いほど高く、厚さ1460 Åの膜からなるセルは40%に近いが、5800 Åの膜のセルの値は1%にも達しない。

このように、セルに電圧が印加されると電解液との界面から酸化タングステン膜に正電荷、すなわち、水素イオンが注入され、また、膜の他の面より電子が注入されると膜の透過率は減少し始める。そして、膜の厚さによって決まるある値の電荷量が注入されると膜の透過率の減少、言いかえると、膜の着色の進行は止まり定常状態に達する。この様子を示したものが図2である。縦軸の光学密度は膜の透過率の初期値 T_0 を一定時間電流を流した時の透過率 T で割った値の対数、 $\log(T_0/T)$ である。横軸の注入電荷量はクーロン計で測った電荷量をセルの酸化タングステン膜の有効面積で割った値、すなわち、膜の単位面積当り注入された電荷量である。

図に示した各曲線の最大電荷量とそれに対応する光学密度は、それぞれの厚さの膜からなる実験用セルの透過率および電流がそれぞれ、定常状態に達したその時の光学密度 T_s と、それまでに注入された単位面積当りの電荷量 q_{ss} を示すものである。例えば、厚さ5800 Åの酸化

タングステン膜を用いたセルの定常状態における透過率は初期値の1%未満であり、それまでに注入された単位面積当りの電荷量は160 mC/cm² 余りである。

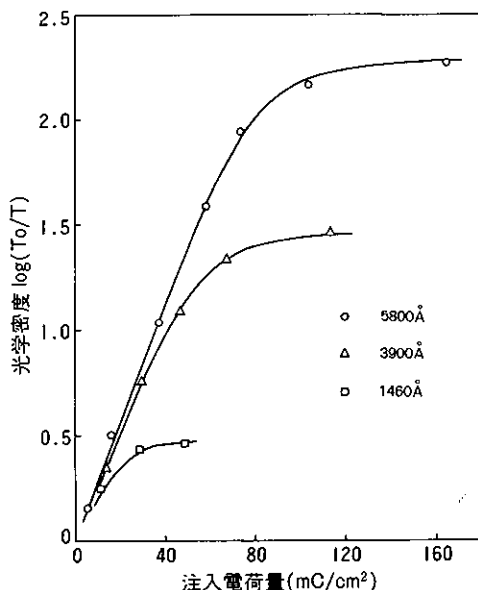


図2 酸化膜への注入電荷量と膜の光学密度の関係。

T_0 , 膜の透過率の初期値。T, 一定量の電荷を注入したときの膜の透過率。

このように、酸化タングステン膜の着色は膜厚によって決まる一定電荷量の注入により一定の状態、言いかえると、着色の度合は飽和する。この現象は酸化膜中に入り得る水素原子の濃度が一定であり、 H_xWO_3 なる水素タングステンブロンズの生成を示唆するものである。

3. 着色の飽和とタングステンブロンズの生成

図3は種々の膜厚の酸化タングステン膜を用い、対向電極にSnO₂:Sb透明導電膜、または、直径0.2mmのインジウムの細線を、また、電解液として1N H₂SO₄を用いた幾つかの実験用セルを着色した結果を示したものである。用いた酸化タングステン膜は、いずれも蒸着膜で、SnO₂:Sb電極を使用したセルの場合は3.0V、インジウム線を電極としたときは0.1Vを印加した。図の縦軸は膜の着色の度合が飽和するに要した単位面積当りの注入電荷量 q_{ss} , 横軸は使用した各実験用セルの酸化タングステン膜の厚さである。

図に示すように、酸化タングステン膜の着色の度合が飽和に達するまで膜に注入される単位面積当りの電荷量

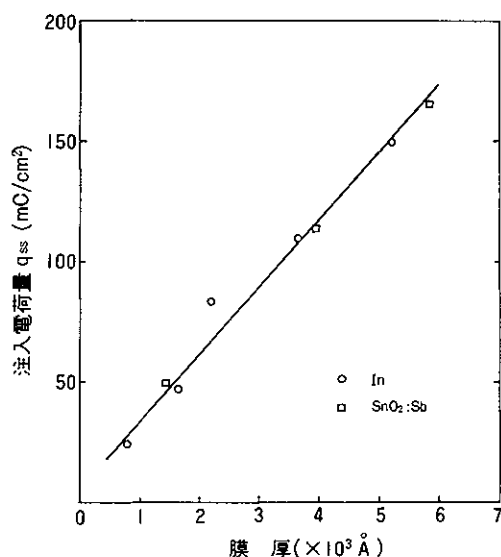


図3. 酸化タングステン膜の厚さと着色の度合を飽和するに要した電荷量の関係。 q_{ss} , 単位面積当りの注入電荷量。

はその膜厚に比例し、膜厚の大きい膜ほど着色を飽和させるに必要な注入電荷量が多い事がわかる。また、この関係は、使用する対向電極の種類や印加電圧にも依存しない。いま、それぞれの実験用セルに使用した酸化膜の厚さとその着色を飽和させるに要した単位面積当りの注入電荷量とから膜の単位体積当りの電荷量を計算すると約 $2.8 \times 10^3 \text{ C/cm}^2$ で、ほぼ一定の値となる。図1に示すように、膜の着色が次第に深まりその度合が飽和し、また、電流は次第に減少し着色の度合と同時に一定となる事が、電解液に接する酸化タングステン膜の面より水素イオンが、膜の他の面より電子が注入され、膜中の水素原子の濃度が次第に高くなり一定の値で飽和する事を意味するならば、これらの実験的事実は矛盾しない。

図4は酸化インジウム透明導電膜の上に高周波スパッタ法で堆積した酸化タングステン膜の電気化学的着色前後のX線回折パターンを示したものである。用いた酸化タングステン膜は厚さ 5200 Å で、 $\text{Ar} + 50\% \text{ O}_2$ の混合ガスを雰囲気とし、 $4 \times 10^{-2} \text{ Torr}$ の全圧の下で、 WO_3 の粉末を加圧成形したターゲットを用いスパッタしたものである。図に示すようにこの膜は $\text{WO}_3(001)$ の面方位を持つ微細結晶からなる。この膜に $1 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ を電解液とし 1 cm^2 当り 200 mC の電荷、すなわち、着色の度合が飽和するに必要な量を越えた電荷を注入した後、膜のX線解析をした結果が図の下に示す回折パターンである。

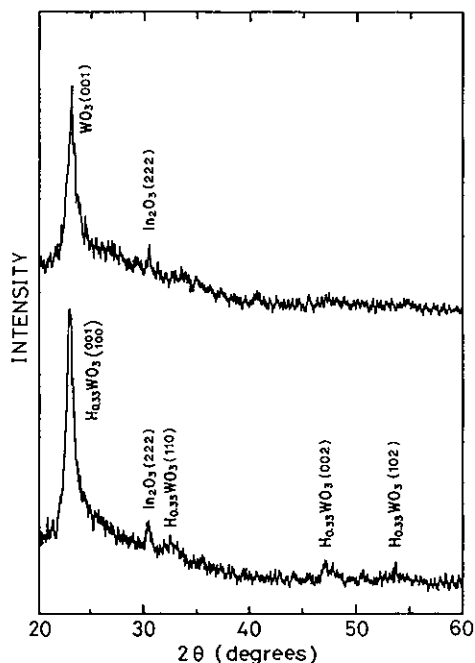


図4. 微細結晶からなる酸化タングステン膜の電気化学的着色前のX線回折パターンと着色後のパターン。膜厚は 5200 Å 。注入電荷量 200 mC/cm^2

これらのX線回折パターンからわかるように、結晶性の三酸化タングステン膜を電気化学的に着色し、その度合が飽和に達した膜は水素タングステンブロンズに変化していることがわかる。その化学組成も、これまで、 H_xWO_3 として表現されてきたが、 $\text{H}_{0.33}\text{WO}_3$ なることを示す4つの特性ピークがあることから確定されたことになる。このような着色前後の結晶性酸化タングステン膜のX線解析により、反応性スパッタ法による膜も、また、蒸着法による膜も $\text{H}_{0.33}\text{WO}_3$ なる組成の水素タングステンブロンズ膜に変化することが確められた。

他方、非晶質酸化タングステン膜が着色し水素タングステンブロンズ膜に変化することは、二三の仮定の下に、着色に有効な注入電荷量と膜の厚さを知ってその組成を推定することが出来る。すなわち、厚さの異なる酸化膜に着色の度合が飽和するまで電荷を注入し、その電荷量から着色には寄与せず酸化膜と電解液の境界面で電子と結合し水素ガスとなる電荷量を差引き単位体積当りの有効注入電荷量を求める。次いで三酸化タングステンから化学量論的に僅かに水素の不足した非晶質膜が変化し水素タングステンブロンズ膜が生成されると仮定しその化学

組成を求めると $HxWO_3$ の x の値として 0.36 を得ることが出来る。この x の値は結晶性の膜の値、0.33 にほぼ近く合理的な値であるが、推定をするための仮定については、なお、今後の検討が必要である。

4. 酸化タングステン膜の組成構造と着色特性

酸化タングステン膜の組成や構造はその製法により異なるもので、 WO_3 粉末を加熱蒸発させる真空蒸着法による場合は、通常、非晶質の膜が出来る。金属タングステンをターゲットに用いる反応性スパッタ法による場合は雰囲気中の酸素濃度が低いとき、一般には非晶質の膜が出来るが、濃度が高いときは結晶性の三酸化タングステン膜が出来る。 WO_3 粉末を加圧成形したターゲットを用いる高周波スパッタ法による場合は、アルゴンと酸素の混合ガス雰囲気的全圧力と酸素濃度により組成や構造の異なる膜が出来る。^{4,5)}

酸化タングステン膜を電気化学的に着色するとき、比較的容易に着色する膜は非晶質のものであって、その組成は化学量論的組成の WO_3 より僅かに、酸素が不足したものと推測されている。他方、透明な酸化タングステン膜を電気化学的に着色すると青色にみえるが、それは、着色前、可視光から近赤外光の各波長領域に亘り高い透過率を示したものが、水素原子の注入によりタングステンブロンズが生成され近赤外光および長波長の可視光の透過率が減少することによるものである。

図5の上部の三つの曲線は、非晶質または微細結晶からなる膜厚4800~5300 Å の酸化タングステン膜の電気化学的着色前の可視および近赤外波長域における分光透過

率を示したものである。いずれの膜も、着色前はこの波長領域で90%程度の高い透過率を持つことがわかる。図中、実線は、非晶質の膜の透過率をあらわし、点線および鎖線は WO_3 および $WO_{2.83}$ の微細結晶からなる膜の透過率を示す。

これらの膜は、いずれも、 WO_3 粉末を加圧成形したターゲットを用い $Ar+O_2$ の混合ガス中で高周波スパッタし製作したものである。非晶質の膜は酸素濃度0.5%、全圧 4×10^{-2} Torr の混合ガスを、また、微細結晶からなる $WO_{2.83}$ 、および、 WO_3 の膜は、それぞれ、酸素濃度5%、全圧 1×10^{-2} Torr、および、酸素濃度50%、全圧 4×10^{-2} Torr の混合ガスを用いスパッタし、酸化インジウム透明導電膜の上に堆積したものである。

これらの酸化タングステン膜を用い実験用セルを作り、電流を流し着色させるとセルの分光透過率は注入電荷量に応じ図5の下部に示すように変化する。すなわち、非晶質の膜よりなる実験用セルに 25 mC/cm^2 、および、約 67 mC/cm^2 の電荷を逐次、注入すると近赤外波長域での光の吸収が強くなり、 25 mC/cm^2 の電荷の注入だけで光の透過は青色を示す範囲の波長に限られ、約 67 mC/cm^2 の電荷が注入されると、この厚さの膜でも光が殆んど透過しなくなるほど濃く着色する。

これに対し、微細結晶からなる WO_3 の膜のセルは、非晶質の膜のセルに比較すると同じ量の電荷の注入による着色の度合は著しく弱く、特に、微細結晶の $WO_{2.83}$ の膜は非晶質の膜とほぼ同量の 63 mC/cm^2 の電荷を注入しても着色の度合は非晶質の膜の着色に比較すると無いに等しいことがわかる。このように、酸化タングステン膜

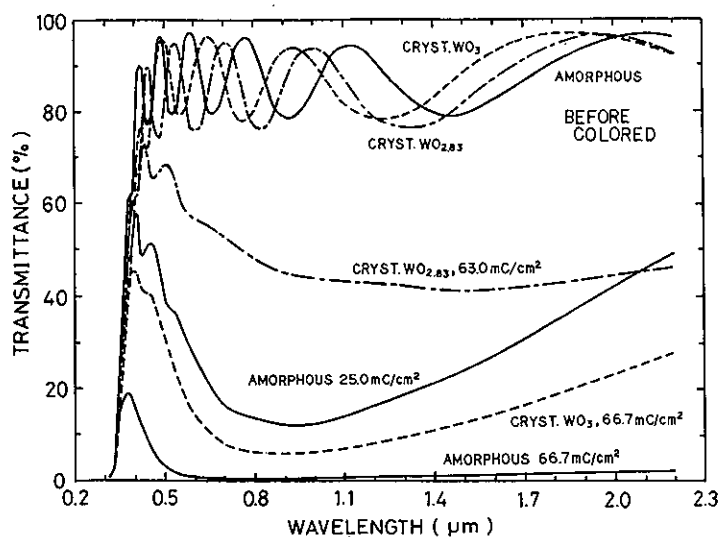


図5. 非晶質および結晶性酸化タングステン膜の電荷注入による分光透過率の変化。実線は非晶質膜、点線は結晶性 WO_3 膜、鎖線は結晶性 $WO_{2.83}$ 膜の分光透過率曲線を示す。曲線に沿った数字は注入した電荷量。膜厚は4800~5300 Å。

の電気化学的着色特性は膜の構造や組成によって異なり、一般に、非晶質で WO_3 に近い組成を持つ膜は着色しやすく、結晶性の膜は着色しにくい。

図6は酸化タングステン膜の組成構造による電気化学的着色の難易を示す一例である。これらの酸化膜は、いづれも、加圧成形した WO_3 粉末ターゲットを用い高周波スパッタ法で酸化インジウム透明電極上に堆積したもので、膜厚は $4700 \sim 5400 \text{ \AA}$ である。非晶質、および、 $\text{WO}_{2.83}$ の微結晶からなる酸化膜は 0.5% の酸素を含む $\text{Ar} + \text{O}_2$ 混合ガスを用い、それぞれ、 $6 \times 10^{-2} \text{ Torr}$ 、および、 $1 \times 10^{-2} \text{ Torr}$ の全圧の下で製作したものである。また、 WO_3 の微結晶からなる膜は、50% の酸素を含む全圧 $6 \times 10^{-2} \text{ Torr}$ の混合ガスを用いスパッタし製作したものである。実験用セルはこれらの酸化膜を陰極とし、対向電極には直径 0.2 mm のインジウム線を用い、電解液は $1 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ 、スペーサは 2 mm 、また、印加電圧は 0.2 V である。²⁾

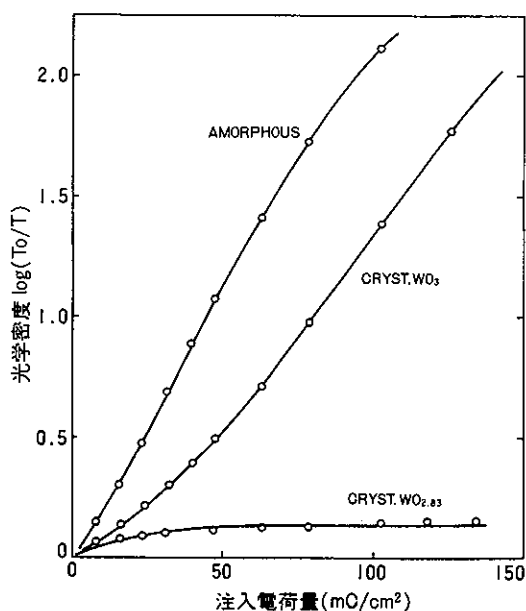


図6. 酸化タングステン膜の組成構造と電気化学的着色特性。波長 $5000 \text{ \AA}$ の光に対する光学密度と注入電荷量の関係。膜厚は $4700 \sim 5400 \text{ \AA}$ 。

図の縦軸は波長 $5000 \text{ \AA}$ の光に対する透過率から求めた光学密度、横軸は単位面積当りの注入電荷量である。図から明らかなように、同一電荷量の注入による光学密度の値は非晶質の酸化膜が最も大きく、極めて着色しやす

いことがわかる。これに対し、結晶性である $\text{WO}_{2.83}$ の組成を持つ膜は初め、僅かに着色がみられるが、間もなく飽和する。また、結晶性の WO_3 の膜は、非晶質の膜と同様に、極めて深い着色が得られるが、着色の初期の効率、すなわち、単位電荷量の注入による光学密度の増加が非晶質の膜に比較すると著しく小さい。このように、膜の組成構造による着色特性の差異は製法の如何には関係せず同様であるが、結晶性 WO_3 の膜の着色特性は微細結晶の面方位に関係すると思われる。⁶⁾

5. むすび

酸化タングステン膜の電気化学的着色はタングステンブロンズ膜の生成によるものであることは、結晶性の膜については明らかであって、電解液に H_2SO_4 を使用するとき、その化学組成が $\text{H}_{0.33}\text{WO}_3$ となることもX線解析によって確認できる。しかし、非晶質の膜については、二三の仮定を設けその組成を推定する他は無いが、 $\text{H}_{0.36}\text{WO}_3$ との示唆はすることは出来る。

他方、電解液中の水素イオンが電界により酸化膜中を移動し他の面より注入された電子と結合し水素原子となり膜中に固定される様子は別の実験により確認できる。この場合、水素イオンの移動は膜の厚さ方向ではなく、面方向である。したがって、膜の着色部分と未着色部分との境界、すなわち、カラーフロントは極めて鮮明な青色の着色で目視でき、電荷の注入によるその移動も観測できる。

酸化タングステン膜の電気化学的着色特性は、ここで述べたように膜の組成構造により明らかな差異があり、エレクトロクロミズムの応用の観点からすれば非晶質の膜の利用が望ましいが、非晶質の膜でも何れの方法により如何なる条件で製作したものが最も優れているかを知る必要がある。その応用範囲も可成り広く、また、必要とされる機能も複雑になりつつある現在、今後の研究に期待されることが多い。なお、エレクトロケミクロミックセルの特性についてはこの次に述べる。

参考文献

- 1) B. S. Faughnan, *et al.*, RCA Rev., **36**, 177 (1975).
- 2) H. Kaneko, K. Miyake, & Y. Teramoto, J. Appl. Phys., **53**, 4416 (1982).
- 3) H. Kaneko & K. Miyake, Appl. Phys. Lett., **49** (2) 112 (1986).
- 4) 三宅清司, "The Chemical Times" 関東化学 K.K. No.1, 17 (1988).
- 5) 三宅清司, *ibid.*, No. 2, 34 (1988).
- 6) H. Kaneko, F. Nagao & K. Miyake, J. Appl. Phys., **63**, 510 (1988).

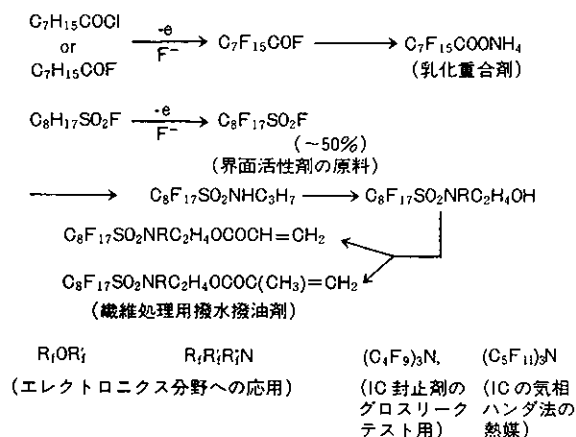


図 1

2) モノフルオロ化合物の合成⁶⁶⁾

"Mild Fluorination" と呼ばれ、フッ化物イオン存在下有機溶媒 (MeCN, MeNO₂, スルフォランなど) 中、主

として白金電極により有機化合物を電解酸化するとモノフッ素化体が選択的に得られる。"Hard Fluorination" が F⁻ の放電により開始されるのに対し、基質の放電により反応が進行する。従って、反応は基質のみが酸化され F⁻ が酸化されないような電位で電解酸化を行なう必要がある。支持電解質としては Et₄NF や Et₃N・HF が主として用いられるが、Et₄NBF₄ も時として使用される。

モノフルオロ化は式 1 のいずれかの機構により進行するものとされている。

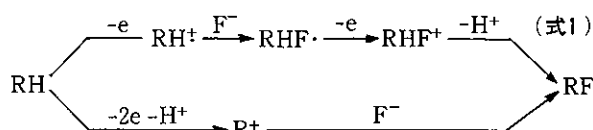


図 2 に芳香族⁶⁷⁾、ヘテロ芳香族⁶⁸⁾および脂肪族化合物⁶⁹⁻⁷²⁾の電解モノフルオロ化の例を示す。

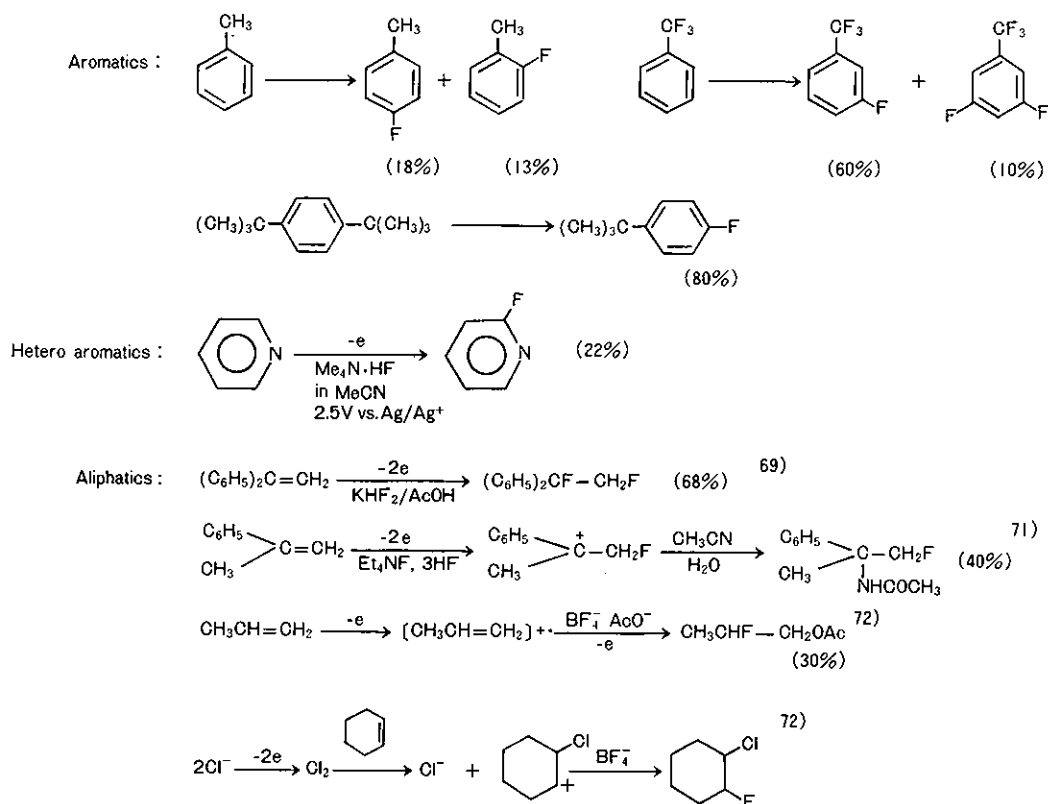


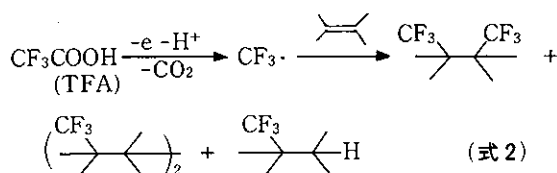
図 2

1.2 電解トリフルオロメチル(CF₃)化

電解反応による CF₃ 化に関する研究は部分フルオロ化の中で最も多い。これらは安価で入手容易な CF₃COOH (TFA) を出発原料とし、陽極酸化により CF₃・を発生させ基質に CF₃ 基を導入する型の反応が大半を占め、基質としてオレフィン類の他にヘテロ環化合物や活性水素化合物にも適用できる。

1) オレフィン類への CF₃ 基の導入

オレフィン類への CF₃ 基の導入反応は式 2 で表わさ



れ、一般に単一生成物を与える事は少なく、とくに溶媒に含水アセトニトリルを用いた場合には、混合生成物を与える場合が多い(図 3)⁷³⁻⁷⁵⁾が、極く最近、低電流密度下で電解酸化を行なうと生成物の選択性、収率が向上することが見出されている(図 4)⁷⁶⁾。

一方、含水アセトンやメタノール中で電解を行なうと二量化が抑制され、図 5 のような反応を行なうことができる⁷⁷⁻⁸⁰⁾。

2) ヘテロ環への CF₃ 基の導入

ウラシル⁸¹⁾やピリジン環⁸²⁾への電解 CF₃ 化が知られており、前者は収率も良好である(図 6)。

3) 活性水素化合物への CF₃ 基の導入

オクチルアセトアセテート (OAA) 存在下、TFA を電解酸化すると CF₃ 化された OAA とその加水分解生成物であるトリフルオロプロピオン酸エステルが比較的収率良く得られることが最近見出された(図 7)⁸³⁾。

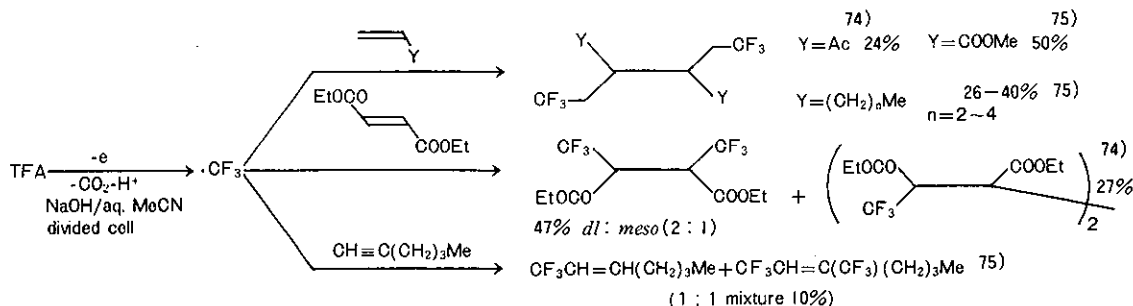


図 3.

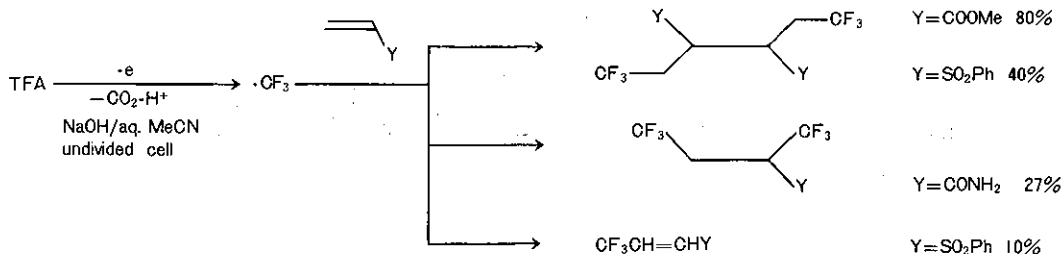
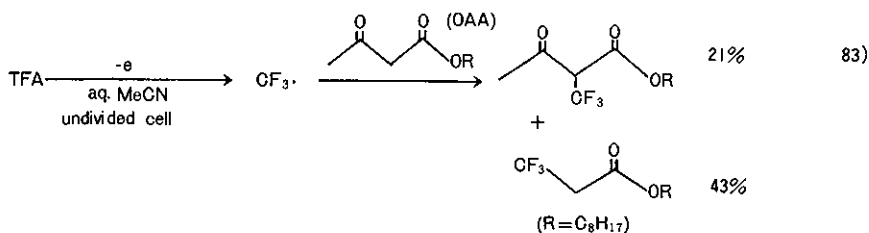
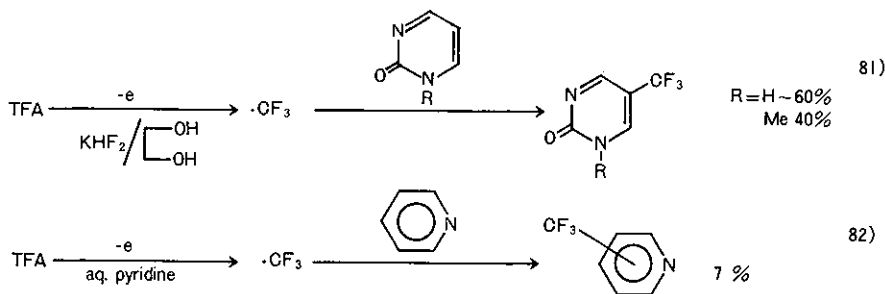
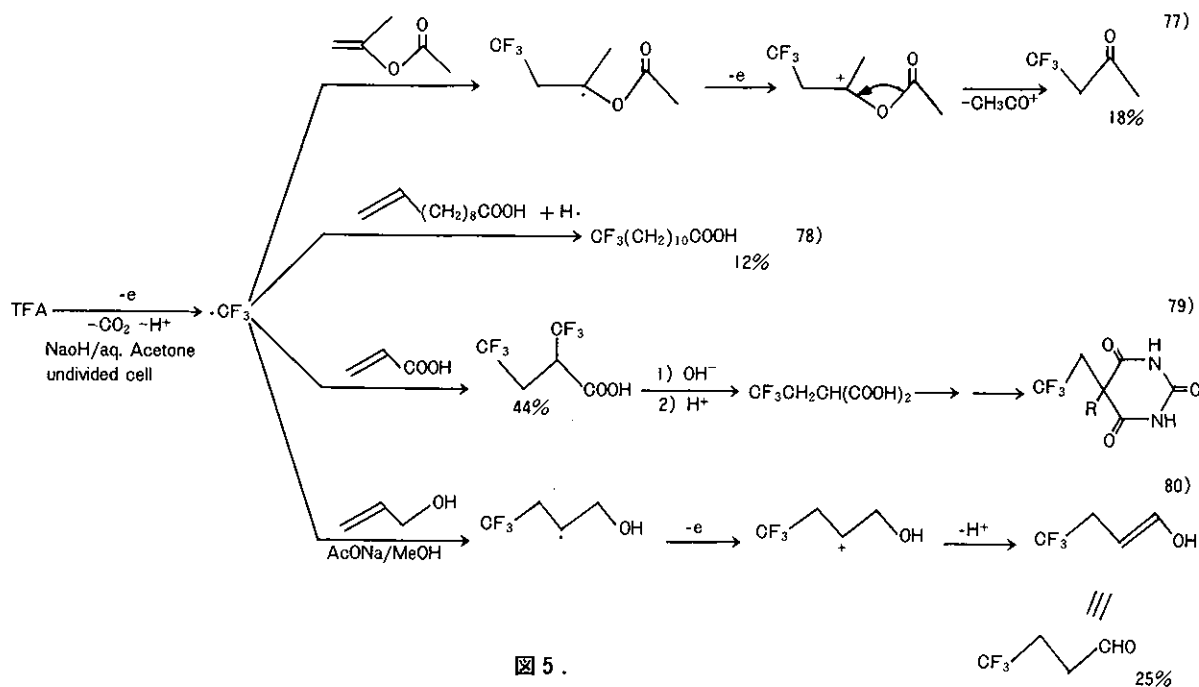


図 4.



4) 陰極 CF₃ 化

電解還元による CF₃ 化は殆んど知られていないが、電極の酸化溶出を利用する "Sacrificial Anode" に亜鉛電極を用いることにより、アルデヒドやケトンに CF₃ 化で

することが見いだされている⁸⁴⁾。反応は Reformatsky 型類似の機構で進行しているものと思われるが、単純な反応様式ではない(図 8)。

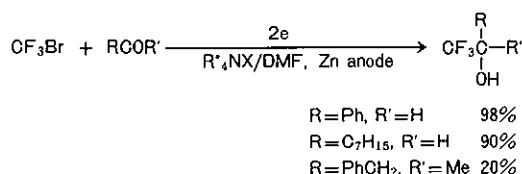
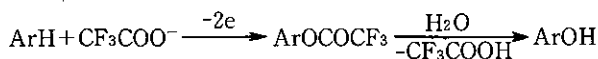


図 8.

5) その他

CF_3 化ではないが、陽極トリフルオロアセトキシ (CF_3COO) 化は芳香族化合物に幅広く適用でき、加水分解により水酸基へ容易に変換される^{9,85)}。



1.3 新しい含フッ素ビルディングブロックの開発

特異な生理活性が期待される“部分フルオロ化合物”の合成法として、含フッ素ビルディングブロックを用いて目的とするフッ素化合物を構築する手法が賞用されている^{63,86,87)}。これはごく普通の有機合成的手法が活用できるからであるが、フッ素化合物は他のハロゲン化合物とは反応性が大きく異なるため通常の化学的手法では目的反応を行なう上で困難に遭遇する場合が多い。たとえば CF_3 基の α 位での置換反応は求核、求電子のいかににかかわらず両者とも一般に生じしがたく、このことが含 CF_3 化合物合成上、大きな制約となっている⁶⁵⁾。

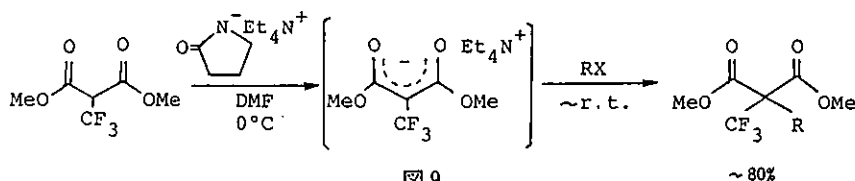
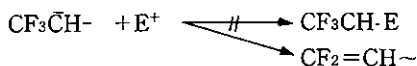
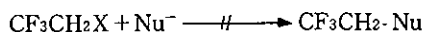


図 9.

2) トリフルオロエチルスルフィド類の陽極メトキシ化およびアセトキシ化^{89,90)}

安価なトリフルオロエタノール (TFE) から誘導されるトリフルオロエチルスルフィド類が容易に陽極メトキシ化やアセトキシ化を受けることを見出し、 CF_3 基の α 位に酸素官能基を効率良く導入することに成功した。非フッ素系スルフィドではメトキシ化は全く起らないことから、 CF_3 基が陽極置換を容易にすることが示唆された (図10)。トリフルオロアセトアルデヒドは TFE の酸化によっては得られず、現在 TFA を LAH で還元して製造されている。本反応は安価な TFE を出発原料とし、電解反応によって付加価値の高いトリフルオロアセトアル



従って、1) いかにして CF_3 基の α 位での置換反応を行なわせるか？ 2) いかにして α 位における C-C 結合の形成を行なうか？は“有機フッ素化学の重要な課題の一つと考えられる。

筆者らはこのような問題解決に電解反応を適用することを着想し、以下のような反応を見出し新しい含フッ素ビルディングブロックを開発した。

1) 電解発生塩基 (EGB) を用いた安定 α - CF_3 エノラートの発生とアルキル化⁸⁸⁾

CF_3 基の α 位にアニオンが生成すると F^- がただちに β -脱離するため、 α - CF_3 エノラートを安定に発生させることは困難とされていたが、4級アンモニウムイオンを対カチオンとするピロリドン EGB を用いることにより、 α - CF_3 マロン酸エステルから安定な α - CF_3 エノラートを発生させることができ、アルキル化が室温下良収率で進行することを見出した。得られたアルキル化体は、含 CF_3 ヘテロ環化合物などのビルディングブロックとして有用である (図9)。

デヒド等価体へ変換したことを意味する (図11)。このヘミチオアセタールは図12のような含フッ素化合物の合成に利用できるが、通常非フッ素系化合物では円滑に進行する C-C 結合形成反応は CF_3 基が強い電子吸引性のため全く進行しなかった (図13)。

そこで、次に α -カチオンを強く安定化することが知られている窒素化合物について陽極メトキシ化を行ないヘミチオアセタールに相応する化合物の合成を試みた。

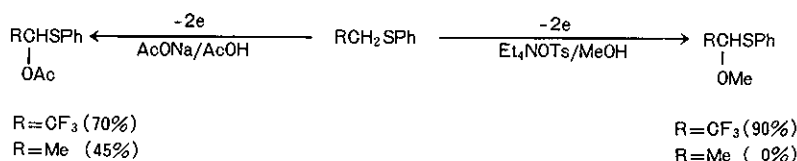


図10.

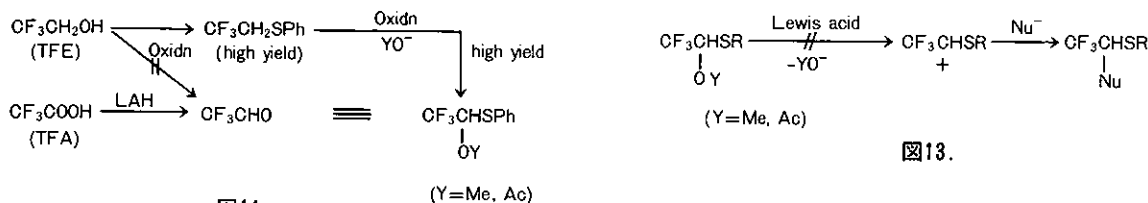


図11.

図13.

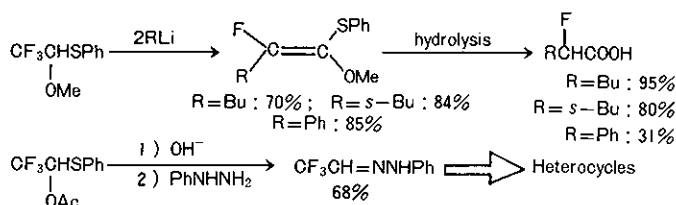


図12.

3) トリフルオロエチルアニリン類の陽極メトキシ化^{91,92)}

N, N-ジアルキルアニリン類をトリフルオロアセチル化後、ボランで還元して得られるトリフルオロエチルアニリン類をメタノール中、定電流で電解酸化するとメトキシ基がCF₃基のα位にのみ導入されることを見出した(図14)。前述したようにCF₃基はα-置換を困難にす

ることが定説であったが、陽極置換反応ではCF₃基がむしろ反応を促進しており興味深い。得られたメトキシ化体は図15に例示するようにCF₃基のα位におけるC-C結合形成を行なうのに有用なビルディングブロックとなりうることを見出した。

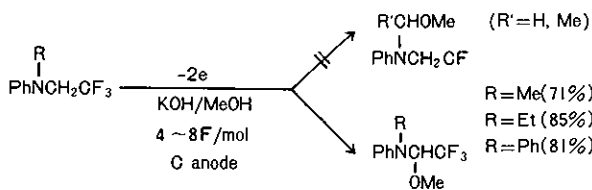


図14.

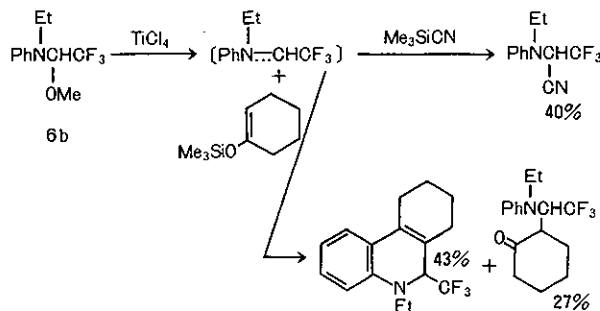
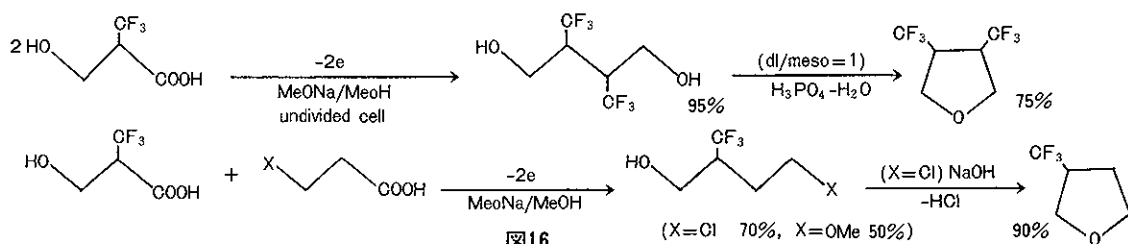


図15.

4) Kolbe 反応によるCF₃基のα位でのC-C結合形成

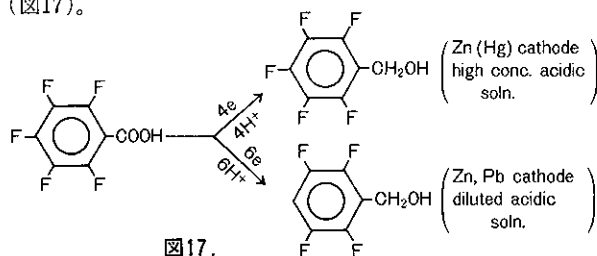
TFAを用いた交差Kolbe反応は効率が低いが、ごく最近、久保田ら⁹³⁾は図16に示すようなKolbe反応が非常に高い効率で進行すること、また、交差カップリング

の場合には非フッ素系のカルボン酸を大過剰に用いることにより良好な収率でCF₃基のα位でカップリングした生成物が得られることを見出している。ここで得られた二量化体は含CF₃ヘテロ環化合物の合成に有用である。



5) ポリフルオロ安息香酸からポリフルオロベンジルアルコールへの選択的電解還元^{94,95)}

医薬品合成の中間体であるペンタフルオロベンジルアルコールとテトラフルオロベンジルアルコールは、相応する安息香酸を LAH で還元することにより得ることができるが、大量生産の観点からは高価な LAH を無水のエーテルまたは THF などの有機溶媒中で使用しなければならないなど問題が多い。野中や筆者らはペンタフルオロ安息香酸を出発原料とし、陰極液の酸濃度や陰極材料などの電解条件を選ぶことにより、2種のベンジルアルコールをそれぞれ高選択的に合成することに成功した(図17)。



一おわりに一

電解反応が有機フッ素化合物の変換に極めて有効であることがお分りいただけたことと思う。筆者らは、有機電気化学という境界領域を通して、ヘテロ原子の特性を利用し精緻な合成デザインを行なうことにより、“有機フッ素化学”および“ヘテロ原子化学”の新しい展開がなされてゆくものと期待している。

文 献

- 62) 石川延男, 小林義郎, “フッ素の化合物—その化学と応用”, 講談社(1979).
- 63) 日本化学会編, 化学総説, “新しいフッ素化学”, 学会出版センター(1980).
- 64) 梅本照雄, 有合化, **41**, 251(1983).
- 65) T. Umemoto, Y. Goto, *J. Fluorine Chem.*, **31**, 231(1986).
- 66) “Organic Electrochemistry”, 2nd ed., ed. by M. M. Baizer, H. Lund, Marcel Dekker, N. Y. (1983), p. 805.
- 67) I. N. Rozhkov, I. Y. Alyer, *Tetrahedron*, **31**, 977(1975).
- 68) J. R. Balliger, F. W. Teare, *Electrochim. Acta*, **30**, 1075(1985).

- 69) H. Schmidt, H. D. Schmidt, *Chem. Tech.*, **5**, 454(1953); *J. Prakt. Chem.*, **2**, 250(1955).
- 70) I. N. Rozhkov, I. Y. Alyer, I. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser Khim.*, 1369(1971).
- 71) A. Bensadat, G. Bodennec, E. Laurent, R. Tardirel, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3799.
- 72) V. R. Koch, L. L. Miller, D. B. Clark, M. Fleischmann, T. Joslin, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.*, **43**, 318(1973).
- 73) C. J. Brooks, P. L. Coe, A. E. Pedler, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1978**, 202.
- 74) R. N. Renaud, P. J. Champagne, M. Sarard, *Can. J. Chem.*, **57**, 2617(1979).
- 75) C. J. Brooks, P. L. Coe, D. M. Owen, A. E. Pedler, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 323.
- 76) 宇根山健治, 南部博美, 日化第54春季年会, 予稿集(II) p. 1268(1987).
- 77) N. Muller, *J. Org. Chem.*, **48**, 1370(1983).
- 78) N. Muller, *J. Org. Chem.*, **49**, 2826(1984).
- 79) N. Muller, *J. Org. Chem.*, **51**, 263(1986).
- 80) N. Muller, *J. Org. Chem.*, **49**, 4559(1984).
- 81) H. Lothar, C. Dieter, *Z. Chem.*, **17**, 415(1977).
- 82) J. H. P. Utley, R. J. Holman, *Electrochim. Acta*, **21**, 987(1976).
- 83) K. Uneyama, K. Ueda, *Chem. Lett.*, **1988**, 853.
- 84) S. Sibille, Ed' Incan, L. Lepoint, J. Perichon, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3129(1986).
- 85) 鳥居 滋, “有機電解合成” 講談社(1981) p. 136.
- 86) 淵上 高正, 有合化, **42**, 775(1984).
- 87) 田中 潔, 三橋啓了, 有合化, **45**, 269(1987).
- 88) T. Fuchigami, Y. Nakagawa, *J. Org. Chem.*, **52**, 5276(1987).
- 89) T. Fuchigami, Y. Nakagawa, T. Nonaka, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3869(1986).
- 90) 淵上寿雄, 中川祐毅, 野中 勉, 第8回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 講演要旨集, p. 61(1986).
- 91) T. Fuchigami, Y. Nakagawa, T. Nonaka, *J. Org. Chem.*, **52**, 5489(1987).
- 92) 淵上寿雄, 中川 祐毅, 藤田 靖, 野中 勉, 第9回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 講演要旨集 p. 40(1987).
- 93) T. Kubota, R. Aoyagi, H. Sando, M. Kawasumi, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1987**, 1435.
- 94) T. Iwasaki, A. Yoshiyama, N. Sato, T. Fuchigami, T. Nonaka, M. Sasaki, *J. Electroanal. Chem.*, **238**, 315(1987).
- 95) 岩崎俊昭, 佐藤則雄, 野中 勉, 淵上寿雄, 吉山明子, 佐々木正典, 日化第54春季年会 講演要旨集II, p. 1259(1987).

くすりの文化交流(8)

— 爽秋夜話 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

酒のルーツと民俗性

戦前の10月17日の神嘗祭は、11月23日の新嘗祭とともに、稔りの秋の恵みを象徴する国の祝祭日であった。今や日本は世界の富裕国になり、米に対する観念や食習慣の変化につれて、伝統の祭日の意義も薄れた。11月23日は既に普遍的な国民の勤労感謝の祝日に定着している。

もともと神嘗祭は、瑞穂国日本の発祥にさかのぼる皇室の恒例で、伊勢神宮に新穀や新米で醸した白酒、黒酒を献じる古式である。新嘗の祭祀は、天皇が宮中で天神・地祇に自然の恵みを感謝して新穀や新酒を供え、親しく召し上がる伝統の行事である。

ところで、洋の東西を問わず、原始時代から民族特有の酒を造り、その陶酔の香味と薬用性を神聖視する価値観は、風習の差はあれ、世界に一脈相通じる底流となっている。

古代中国では、酒を“百薬の長”（漢書食貨志）と称えた。日本でも古来、御酒、神酒と尊称して、酒は奇しに通じるクスリの語源であり、神と同義語であった見地から、酒は祭事には不可欠の伝統が受け継がれている。

日本酒（清酒）は、中国の紹興酒、西洋のビール、ワイン（ブドウ酒）とともに、穀類や果実の醸酵作用を利用した歴史的な醸造酒として、世界的名酒に数えられている。

とくにワインとビールは世界最古の醸造酒として、伝説の起源は世界文明が発祥したメソポタミア地方で、紀元前5,000年頃に醸成され、エジプト、ギリシアを経て、ヨーロッパ各地に伝わった。周知のように、バックスはローマ神話のブドウ酒の神である。キリスト教ではブドウ酒を儀式に用いる。

日本の酒の神は、紀元前数世紀頃の神話時代の医薬神に祀られる大国主命と少彦名命を主神としている。「古事記」に、神功皇后が皇子（15代応神天皇）誕生の歡喜に酔う祝歌の中で、酒の神が“口で醸む”酒造りを伝えたと感謝が溢れている。

“醸む”という本能的な生理作用からヒントを得て、

人為的な醸造技術を発見した原始人の叡智に驚かされる。“醸む”ことから起因して、新しい“醸す”という字句が造られた。

端的に言えば、穀類や果実などを口で噛み、唾液の糖化作用で醸酵する方法は、原始の世界に共通する醸造酒の原点であった。ビールは麦芽を用い、日本酒は米を原料とする民俗の相違は別として、酵素の作用による科学的变化などは、人智を超える神秘的な現象であった。何よりも陶然と酔わせる魅力から、民族特有の酒造りが世界に伝播した。

因みに、フランスのL. パストゥールが微生物学を確立したのは、今から100年余り前である。イギリスのSir. L. フレミングが青カビからペニシリンを発見したのは60年前の1929年である。

日本酒の文化性

“口醸み”の神話に始まる酒造りは、時代とともに合理的な手法が試みられて来た。米を蒸した麴カビで澱粉を糖化し、糖分を酵母でアルコールと炭酸ガスに分解する醸酵現象を会得したのであった。酵素の作用による未知の化学的变化に人智の及ばぬ祈りを込めて、周到綿密な工程で品質の成果を期したに違いない。良酒を醸造する第一条件は、純良な米と良質の水と麴カビの原料を精選することであった。

「古事記」にカシの木で作った臼で酒を醸したことが見える。中世には濾過しない濁り酒（どぶろく）が普遍化した。江戸時代の清酒の容器は材質の優れた吉野杉で作った。酒造は神助による伝承から、酒蔵に酒神を祀り、入口に杉の葉の薬玉を飾り、その芳香で邪気を払い、精進齋戒して心魂を傾けた。

特に摂津（兵庫県）の伊丹、灘地方は、優良な水質と米の産地に恵まれ、かつ優秀な酒造りの技術によって、“灘の生一本”の評価を得て、特に江戸市民に愛好された。新米の収穫とともに醸成した新酒を、待ちかねる江戸に一刻も早く送り届けるために、新酒を満たした四斗樽を満載した船を大阪港から出荷させた。人目を引く快

速船で樽回船と呼ばれた。

明治9年(1876)ドイツから東京大学製薬学科教師として来任したO. コルシェルトは、ビール醸造会社技師の前歴から、日本酒の醸造に関心を寄せ、余暇に各所の酒造家を歴訪した。綿密に醸造工程を調査して、麹菌の化学的分析を行い、伝統の醸造技術が、近代科学の原理に適合していることを「東京薬学新誌」に発表した。日本酒の醗酵作用による研究の先駆である。コルシェルトは更に日本酒の防腐剤に、サリチル酸が適していることを具体例をあげて解説している。

学生時代にコルシェルトに学んだ丹波敬三東京帝大薬学科教授は、大蔵省商議員として、日本酒の防腐剤について諮問を受けた。同僚教授らと協議して、サリチル酸を答申すると間もなく、明治39年(1906)1月24日、サリチル酸を清酒の防腐剤とする旨が公示された。

前年の明治38年(1905)9月、日本は大国ロシアに戦勝して列強に伍したことから、新薬類を初め先進文化の輸入が急増した。日本の製薬業界はまだ旧態依然のカレヌス製剤、無機薬品、生薬類の家内工業の域を出なかった。

そのころ長井長義教授は薬化学教室で、主力のエフェドリンの構造・合成研究を初め、各種成分の研究指導に努めていた。灘産清酒の芳醇な成分研究は、協力者の木村彦衛門氏(後の大阪薬学専門学校長)が、樽詰めの際の清酒を教室に運んだ。分析試験の結果、芳醇の成分はコニフェリン、プレントスカテキン、ワニリン様の酸化物などで、樽の材料の吉野杉からも同様の成分が確認された。木村氏は更に研究を進めて「東京化学会誌」(1911)に論文を発表した(金尾清造「長井長義伝」1960)。

図らずも大正3年(1914)7月、第1次世界大戦が勃発して、ヨーロッパは最大の苛烈な戦場と化した。戦火は極東にも飛び、日本は日英同盟の関係から8月23日、ドイツに宣戦を布告すると即日、ドイツは報復手段として、医薬品及び重要物資の輸出禁止を発令し、海運を妨害する挙に出た。

戦局は日本の勝利に帰したが、とくにドイツに依存した重要医薬品の輸入停止で、在庫が不足して価格が暴騰し、医薬界の混乱は必然的であった。

政府は不測の緊急対策を迫られ、内務省管下の東京・大阪両衛生試験所に製薬部を設置して、自給化を図ることになった。合成医薬品生産は未知の分野で、外国文献を参照して、原料や機器類の調達から始めなければならなかった。特に緊急を迫られるサリチル酸を筆頭に、モルヒネ、キニーネを初めとするアルカロイド類、石炭酸、クレオソートほか多数の重要医薬品の製造試験の結果を

官報に発表し、薬業家の指針とする方法を講じた。

特にサリチル酸は医薬のほかに、清酒の公認防腐剤として、国産化の成否は酒造家のみならず、有力な国庫財源となる酒税に関わる大問題であった。ドイツでも19世紀中頃までは冬緑油から製していたが、1874年コルベ法によるサリチル酸を量産化する工業的製法が開発された。東京衛生試験所製薬部はコルベ法によって、まずサリチル酸の試製に成功した。

これより先、政府の要請で、東大薬学教室ではいわゆる産学協同の態勢をととのえ、基礎的な合成医薬品の教育指導に力を注いだ。薬業家も従来の輸入依存から脱して、未知の新薬開発の近代製薬工業の難関に挑戦して、今日の基盤が築かれたのであった。

葡萄唐草の由来

科学・技術を国際的に競う進歩の高まりから、植物栽培の技術開発も世界の味覚を先取りする競争時代である。色鮮やかな稔りの秋のくだものの豊熟した香味にも、文化史の流れが漂う。



薬師如来台座の葡萄唐草(上)

下は宝華文

奈良薬師寺

現在世界各地で栽培されるブドウ科 Vitaceae のブドウ *Vitis vinifera* L. の品種は多種類に上るが、原産地は西南アジアのペルシャ(現イラン)といわれる。風土に適して主産するブドウの糖分が、自然にアルコール醗酵を起こす現象を見つめて、ブドウ酒を醸成したのは、周辺のメソポタミアの原始民族の発見であった。敬虔な祈りに似た、厳しい自然観による原始宗教の通性によって、ブドウ酒は起死回生の霊薬として価値づけられた。

その真剣な自然観察は、近代科学によって、人体の血液中に一定量の葡萄糖が含まれている真理に通じるものであった。葡萄糖液を心臓衰弱、虚脱などに注射する処置は、原始の起死回生薬に類する天の配剤に相関するも

のと言えよう。赤色ブドウ酒は医療に衰弱や虚弱の場合に用いるが、白ブドウ酒は製剤用に供することは言うまでもない。

ブドウ酒を靈薬視した西アジアのブドウ原産地では、ブドウに対する根強い信仰から、象徴として葡萄唐草の文様が案出された。ブドウの実や葉につるを絡ませた唐草模様の図案が流行して、神聖な寺院の彫刻や装飾に盛んに応用され、ヨーロッパにも広まった。

葡萄唐草の文物がシルクロードの難路を経て中国に運ばれたのは、後漢の2～3世紀頃といわれる。日本には仏教伝来とともに7世紀の飛鳥、奈良時代に渡来し、仏教文化の隆盛とともに葡萄唐草の彫刻も花開いた。法隆寺金堂天蓋(国宝)や薬師寺本尊(同)台座に刻まれた葡萄唐草は、数千年の世界のくすり文化交流の歴史を如実に伝える貴重な史料である。当時の仏教寺院は、政治・文化・医療を司る中枢機関で、薬師信仰は病氣平癒祈願の本尊であった。

中国からヨーロッパ系の栽培品種のブドウが、甲斐国八代に伝わったのは、12世紀末の鎌倉初期とのことである。甲州ブドウの基礎は、明治の近代化の波に乗り、地味に適したアメリカ系品種を導入して、新種の栽培に努めたのが功を奏したという。

葡萄唐草模様は江戸庶民の生活文化に愛され、戦前まで名ごりを留めた。

ザクロのアルカロイド・ペレチエリン

秋の味覚を誘う店頭のみずみずしい内外産の果実に目を楽しめながら、ルーツの幻影を追ってみた。

日本的なカキも中国原産で古く渡来した。見るからに頑強に口を割らないクリは、希少価値の在来種のようなものである。生活程度の低かった古代では、くだものは庶民には高嶺の花であった。とりわけ外来品は薬用効果が珍重された。

カキのへた(萼)は、漢方の柿蒂で、吃逆(しゃっくり)に用いる。因みに、カキノキ科のカキの学名、*Diospy-*

ros Kaki Thunb. は、安永4年(1775)長崎オランダ商館医として来任中のスウェーデンの植物学者で医学者のC.P. ツェンペリーの命名である。ツェンペリーはリンネの高弟で、日本植物研究に熱意を傾け、サザンカ、ツルドクダミ、ドクダミその他に学名を与えた。

ザクロは秋のくだものの中では、量産するブドウ、リンゴ、カキなどの比ではないが、くすり文化史の面では比肩するに足る要素を持っている。

ザクロ科のザクロ *Punica granatum L.* の原産は、イラン、インド地方で、古くからヨーロッパに渡り、中国には漢の時代に西域から伝わったといわれる。日本へは平安末期に、石榴、柘榴の名で渡来した。セキリュウが転化して、ザクロの和名が定着したと考えられるが、ザクロの漢字は石榴である。

石榴は古くから観賞用の花樹として愛好された。初夏に鮮やかな黄赤色の花を開き、秋には美しい果実が割れて、小粒の赤い実がこぼれるばかりに詰まっている風情が共感を誘い、多産の象徴として、インド、エジプト、ギリシアなどで信仰の対象となったという。インドの伝説では、訶梨帝母(鬼子母神の化神)が多くの子供を食べたので、釈迦が戒めて子供の代りにザクロの果実を与えたという説話が日本にも伝わり、鬼子母神は子供の守護神として信仰をあつめた。

漢薬ではザクロの果皮を石榴果皮、または石榴皮といって、条虫駆除薬に用いる。薬局方では根皮と果皮をザクロヒという。

ヨーロッパでも条虫駆除にザクロの根皮と幹皮が有効であることをシュレーダーが報告して以来、広く用いられた。フランスの薬剤師 Ch. J. タンレーは、先輩のペレチエがキニーネほか多くのアルカロイド発見の功に刺戟されて、1860年、新鮮な石榴の根皮と幹皮から有効性の揮発性アルカロイドを発見した。ペレチエにあやかって、ペレチエリン *Pelletierine* と命名して、医薬の発展に寄与したのであった。

〈編集後記〉

今夏は全国的な異常気象で、例年になく降雨の日が多く気温も余り上がらず、本格的な夏の到来を感じる事が少ないまま何時の間にか秋の気配が濃厚となりました。このような季節の変化には人間は無力で、更めて自然の

偉大さに敬虔な気持を抱かせます。

さて今回は前号に引続いて淵上先生と、前にもご投稿頂いた三宅、佐々木両先生の経験豊富な専門的内容の記事と、更に根本先生のお酒に関する興味ある記事を掲載することができ厚くお礼申し上げます。〈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63年10月1日発行