

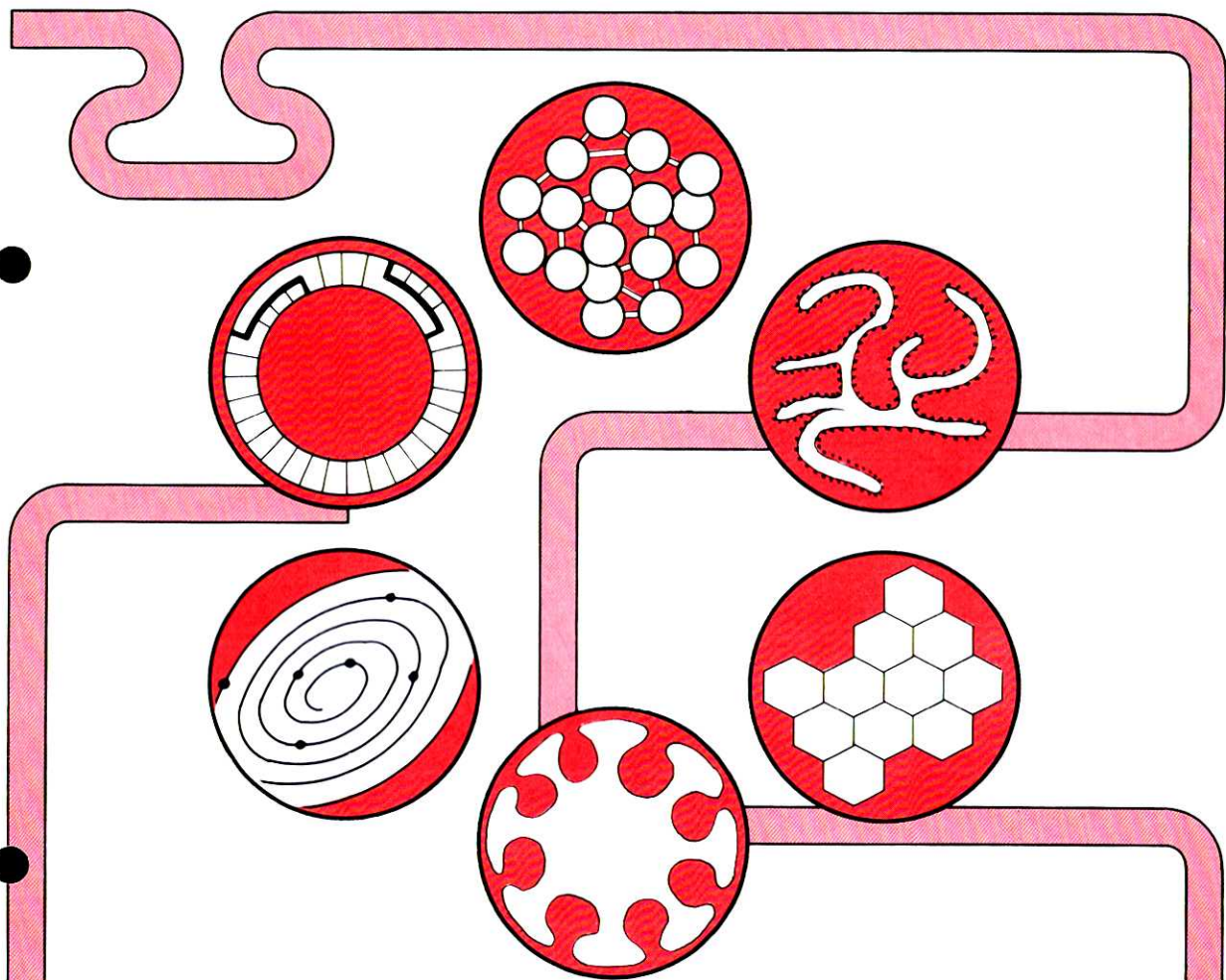
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1989年 No.3 (通巻133号)



目 次

キノコ類の薬効・食効とその利用(2).....	水 野 卓.....	50
合成試薬としてのアニオン性有機スズ化合物.....	佐 藤 匡.....	61
1. トリメチルスタニルメチルリチウム.....	箕 村 雅 史.....	
生体中に存在する常量必須元素の機能(I).....	今 井 弘.....	65
くすりの文化交流(11).....	根 本 曾代子.....	70
—— 自然の開発 ——		

編集後記.....		72
-----------	--	----

キノコ類の薬効・食効とその利用(2)

静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓

II. マンネンタケ (万年茸, 靈芝)

学名 *Ganoderma lucidum* (Fr.) Krast

さるのこしかけ科(Polyporaceae)

目 次

1. “靈芝”の由来と効用
2. 靈芝の人工栽培
3. 靈芝の薬理活性成分

4. 靈芝の抗腫瘍活性物質

5. 靈芝の利用

文献

1. マンネンタケ“靈芝”の由来と効用

マンネンタケはヒダナシタケ目、さるのこしかけ科に属する担子菌の一種であり、その子実体(Fruiting body)を“靈芝”という。

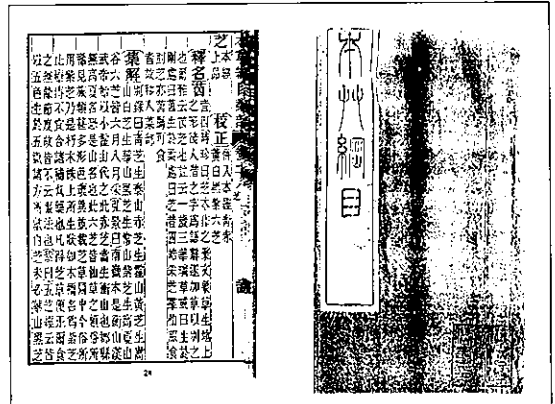
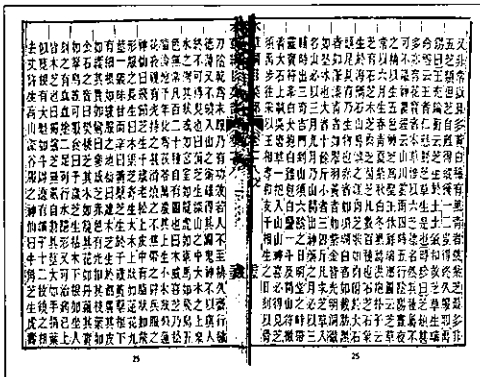
万年茸, 幸茸, 福茸, 三枝, 神芝, 玉来, 吉祥茸, 三茎, 不死草, 端芝など, めでたい名称で呼ばれており, 天然品は希少である。昔は, 山野で採取されると宮中へ献上し, 恩赦が出たほどである。古くから, 和漢薬, 民間薬(生薬, 煎薬)の上薬(神薬, 仙薬)にランクされ, その煎薬(エキス)には, 数々の薬効が伝承されている。特に, 癌に効くキノコとして珍重されてきた。

最近の研究^{1,2)}によって, 靈芝が示す制癌性の本体が多糖体の一種 β -(1→3)-D-グルカンであることが判明した。従来の制癌剤(化学療法)と異なり, 宿主に対する毒性や副作用が皆無であり, 宿主の免疫能賦活に基づく効果である点, 新しいタイプの制癌剤(免疫療法)として実用化に期待が寄せられている。この他, 靈芝には血圧や血糖値の降下作用, 脱コレステロール, 抗血栓作

用(血小板凝集抑制活性), 肝炎治癒, 強壯など, 広く生体のホメオスタシスとフィジスを増進強化する作用物質が存在することも証明されつつある。^{3,4)}

古くからの和漢薬(生薬)としての実績(仙薬, 上薬)と, 近年の健康食品ブームも手伝い, 機能性食品さらに薬品開発素材としても, 日本だけに止どまらず中国においても最も注目されているキノコである。

マンネンタケは, 種菌は同じであっても, 温度, 光線, 湿度, 炭酸ガス濃度など栽培条件の違いによって, また, 原種の産地, 系統の相異によっても, その子実体(靈芝)の形状, 色沢, 肉質, 苦味などが微妙に変化したものが生産されている。それらは, 色沢の違いによって青芝, 赤芝, 黄芝, 白芝, 紫芝, 黒芝とか, 形状の違いによって鹿角芝, 牛角芝, 雲芝, 肉芝のようにも区別されている(写真1~4)。当然のことながら, それらの品質と内容成分には, ばらつきが見られる。しかし, 内容成分の分析値だけによって, それらを評価判定することは, かなり困難である。



TAKASHI MIZUNO

Department of Applied Biochemistry, Faculty of Agriculture, Shizuoka University, 436 Ohya, Shizuoka 422 JAPAN.

- 2 -

Development and Utilization of Bioactive Substances from Medicinal and Edible Mushroom Fungi(2).

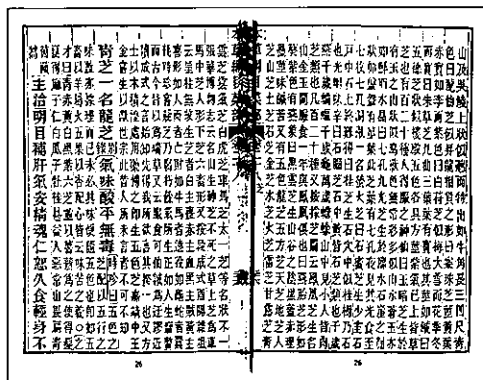
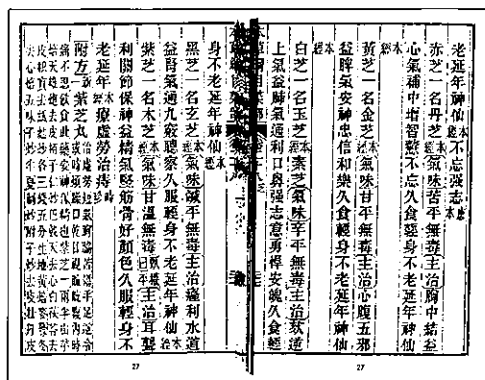
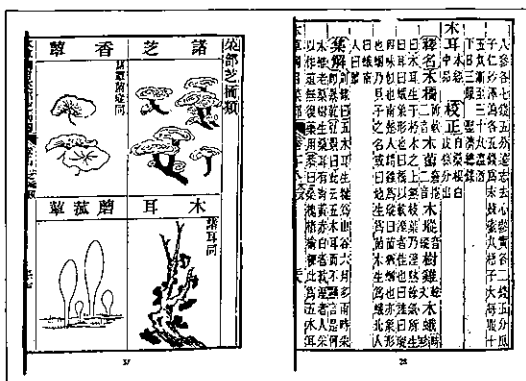


写真1. 李時珍：本草綱目 pp. 24~28(1590) には青・赤・黄・白・黒・紫芝の解説と薬効の記載がある。

〔中国，長春中医学院，中薬博物館所蔵，提供〕



将来は、キノコの細胞培養（クローン）、細胞融合（育種）、遺伝子組み換え（新しいキノコの創製）などバイオ及びバイオテクノロジー技法を駆使することによって、利用目的にマッチしたマンネンタケあるいは、これを凌ぐ新種のキノコが育成培養され、大規模栽培されるようになるものと思われる。

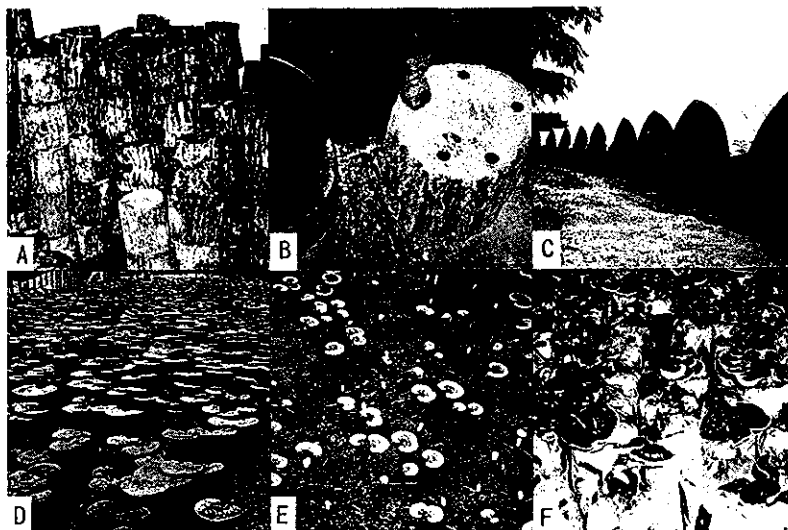


写真2. 靈芝の栽培法

A 原木(栢木), B 種菌の接種, C ハウス栽培, D 収穫期のハウス内, E 露地栽培, F ピン栽培
〔黛文丸氏 提供〕

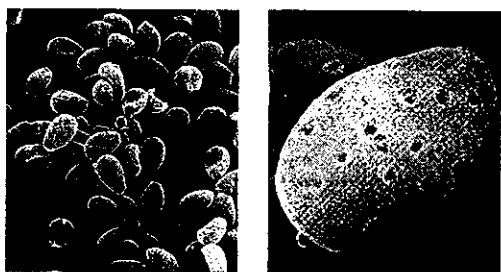


写真3. マンネンタケ胞子の電顕像
〔直井幸雄氏 提供〕



上

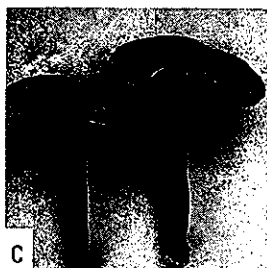


下



A

B



C



D



E



F

写真4. 同一菌種から発生する霊芝のいろいろ

上 鑑賞用霊芝, 下 色の異なる霊芝

A 自然発生の霊芝, B 櫓木に生えた霊芝

C~F 色, 形の異なる霊芝

〔黛 文丸氏, 直井幸雄氏 提供〕

2. 霊芝の人工栽培

マンネンタケの人工培養と栽培は、1937年、逸見武雄らによって初めて試みられた。1971年、直井幸雄によって、種菌をオガくずにポット栽培することによって量産に成功した。その後、多くの人々の研究によって櫓木あるいはオガくずを用いる栽培法が確立された。現在は、一部オガくず菌床を用いるビンあるいは袋栽培によっているが、良質の霊芝を大量栽培するには、ミズナラ、クヌギ、クリ、ウメなどの原木を用いる櫓木法による露地あるいはハウス栽培が実用化されている。霊芝栽培の概略を写真2に示した。1987年の国内の生産量は約100トンとされている。一方、中国や台湾においても、我が国と時を同じくして霊芝栽培が盛んになってきた。

3. 霊芝の薬理活性成分

(1) 霊芝の一般化学成分⁵⁾

マンネンタケ子実体（霊芝）の一般成分の分析例と遊離アミノ酸組成を表1と表2に示した。

天然の自生霊芝と栽培霊芝では、当然のことながら、内容成分の含有量に差が見られるし、霊芝の系統や生産地の相異、栽培条件などによってもそれらの化学成分が質的にまた量的にも差異が認められる。

表1 霊芝の一般化学成分(乾物%)

	乾物%
粗灰分 ^{*1}	1 ~ 5
粗脂肪	2 ~ 6
粗蛋白	6 ~ 12
粗繊維	50 ~ 65
可溶性炭水化物	20 ~ 30
熱湯抽出物	7 ~ 10
水溶性全糖	1 ~ 5
エルゴステロール	0.3 ~ 0.4
Cal/100g	122 ~ 222

* 1 灰分組成は表8~11参照

表2 霊芝の遊離アミノ酸組成²⁴⁾
($\mu\text{mol/g}$ 乾物)

	$\mu\text{mol/g}$ 乾物		$\mu\text{mol/g}$ 乾物
アスパラギン酸	1.6	システイン	0.2
スレオニン	2.5	イソロイシン	1.0
セリン	2.7	ロイシン	1.1
アスパラギン	1.3	チロシン	1.1
グルタミン酸	1.2	フェニルアラニン	1.5
グルタミン	2.3	リジン	0.2
プロリン	1.4	ヒスチジン	0.5
グリシン	1.5	アルギニン	0.2
アラニン	4.0	シスタチオニン	0.1
バリン	2.3	γ -アミノ酪酸	2.1
		合 計	28.8

表3 霊芝の薬効(直井幸雄, 1971~1981年調査による)

浄血, 利尿, 解毒, 保肝, 整腸, 強心, 調血压, 強壯, 抗寒, 抗菌, 消炎, 鎮静, 鎮痛などの諸作用並びにそれらの複合作用, 相乗効果が知られている。

作用系	本草綱目記載	改善される症例	作用系	本草綱目記載	改善される症例
脳神経系 (脳)	安神 不 忘 強 志 意	不眠症, 精神不安, 神経衰弱, 健忘症, 脳震盪後遺症, 脳溢血	代謝系 (肝・肉・骨)	補肝氣 堅筋骨 補中	頭痛, 冷え症, 肩こり, しみ, にきび, はきけ, むくみ, 寝汗, のぼせ, 耳鳴り, 疲労感, 倦怠感, 貧血, 高血圧, 低血圧, 瘰癧症, 動悸, 虚弱, 不眠症, ヒステリー, ノイローゼ, 婦人科疾患, 腰痛, 神経痛, 生理痛, 生理異常, 流産癖, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 異常肥満, 異常消瘦, 脳溢血, 骨ずい炎
感覚系 (目・鼻・耳・口・皮)	明目 好顔色 通利鼻口	乱視, 老眼, 白内障, 緑内障, 眼底充血, 蓄膿症, 難聴, 中耳炎, 歯痛, 口内炎, 歯槽膿漏, にきび, しみ, 吹出物, 皮膚乾燥	代謝系 (胆・腺)	安精魂	むくみ, 肩こり, 動悸, 不眠症, 疲労感, 倦怠感, 精神不安, ノイローゼ, ヒステリー, 神経衰弱, 胆のう炎, 胆石, 脚気, 肝炎, 脳溢血, 動脈硬化, 肋膜炎, リューマチ, 腰痛, 更年期障害, てんかん, 脾臓炎, 糖尿病
呼吸系 (喉・肺)	益肺氣 通利鼻口 療虚勞	頭痛, 気管支炎, 喘息, アレルギー疾患, 肺炎, 関節炎, 肺結核	排泄系 (腎)	益腎氣 利水道	頭痛, むくみ, 冷え症, 尿量異常, 頻尿, 高血圧, 腎炎, 腎不全, 前立腺肥大, 夜尿症, 腹水, ネフローゼ, 神経痛, 腰痛, 陰萎, 尿路結石, 溢血, 心臓衰弱, 精力減退
循環系 (心・血)	心腹五邪 治痔 安神	頭痛, 冷え症, 肩こり, のぼせ, 耳鳴, 動悸, 高血圧, 低血圧, 貧血, 白血球減少症, 心筋硬塞, 動脈硬化, 脳溢血後遺症, 心不全, 不眠症, 精神不安, 生理異常, 不妊症, 婦人科疾患, ネフローゼ, 残尿感, 腰痛, 神経痛, 痔, 脱肛	排泄系 (膀)	利水道 利関節	むくみ, 冷え症, 少尿, 残尿感, 腰痛, 膀胱炎, 膀胱カタル, 関節炎, リューマチ
消吸系 (胃・腸)	心腹五邪	頭痛, 食欲不振, 消化不良, 腹満, 胃内停水, 下痢, 軟便, 便秘, しぶり腹, 冷え症, 肩こり, 倦怠感, アレルギー疾患, 胃腸虚弱, 胃炎, 胃潰瘍, 胃カタル, 胃酸過多, 腸炎, 腸潰瘍, 腸カタル, 消化器癌, 不眠症, 心悸亢進, 精神不安, 夜尿症, 更年期障害, 脱毛, 二日酔, 腹膜炎, 座骨神経痛	生殖系 (器・毛)	輕身不老	生理異常, 生理痛, 排尿痛, 婦人病, 性欲減退, 陰萎, 脱毛
消吸系 (脾)	益脾氣	疲労感, 黄疸, 胃炎, 腸炎, 肝炎, 腎炎, 頻尿, 腹水, 腹膜炎			

(2) 霊芝エキスの薬効

古くから和漢薬（仙薬）として伝承されてきた霊芝の煎液やそのエキス（収率は霊芝乾物当たり10%前後）が示す薬効を表3にまとめた。

これら薬効を著す成分を純粋に分離した研究は少ない。最近、マンネンタケの培養や栽培が可能となり、その薬理活性成分の研究が盛んになってきた。これら活性成分について順を追って説明する。

特に、最近、研究成果の挙がっている抗腫瘍活性物質については、別に4項で詳しく述べる。

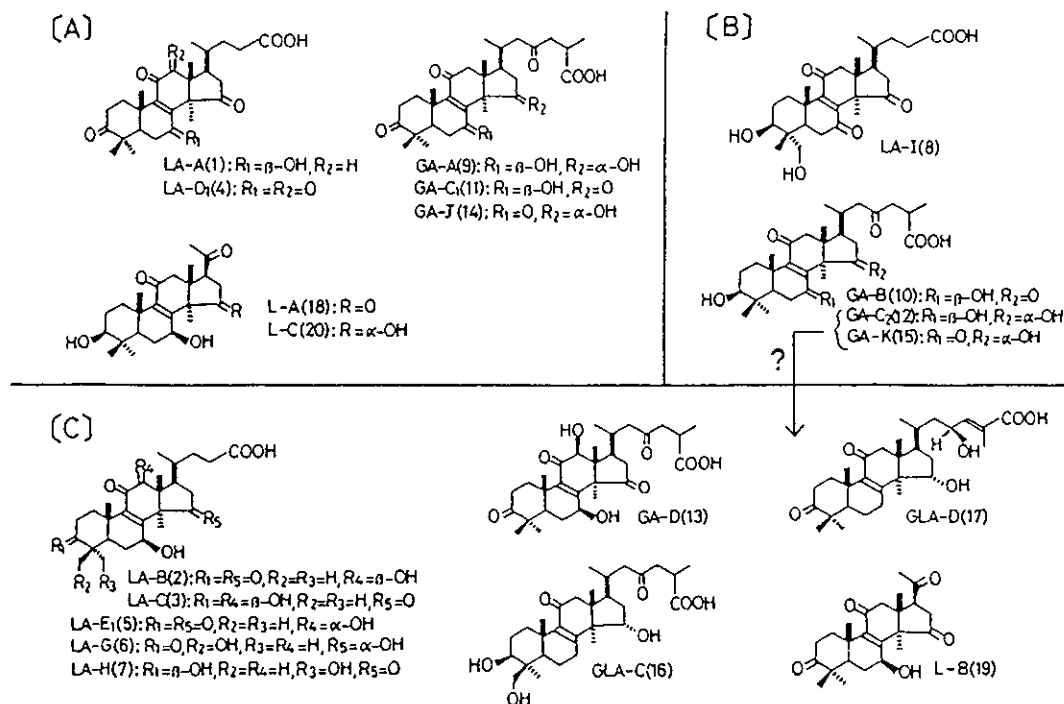
(3) 苦味テルペノイド³⁻¹²⁾

マンネンタケの子実体（霊芝）は、ほかのキノコには見られない可成り強い苦味を呈し、その産地、栽培条件、系統などによって苦味の質的な相異が認められる。しかし、培養した菌糸体やその培地生産物には苦味は感じられない。

苦味と薬理効果については不明な点が多いが、霊芝の薬理学的評価、品質の化学的判定、*Ganoderma* sp. および var. の化学分類学上、一つの指標物質として興味か持

表4 霊芝トリテルペノイド類の名称と構造式⁶⁾

名 称	略 号	構造式
ルシデニン酸A	LA-A	(1)
" B	LA-B	(2)
" C	LA-C	(3)
" D	LA-D	(4)
" E ₁	LA-E ₁	(5)
" G	LA-G	(6)
" H	LA-H	(7)
ガノデリン酸A	GA-A	(9)
" B	GA-B	(10)
" C ₁	GA-C ₁	(11)
" C ₂	GA-C ₂	(12)
" D	GA-D	(13)
" J	GA-J	(14)
" K	GA-K	(15)
ガノルシデニン酸C	GLA-C	(16)
" D	GLA-D	(17)
ル シ ド ン A	L-A	(18)
" B	L-B	(19)
" C	L-C	(20)

図1 霊芝テルペノイド類の構造と苦味相関⁶⁾

LA: ルシデニン酸, GA: ガノデリン酸, GLA: ガノルシデニン酸, L: ルシドン

(A) 非常に苦い, (B) 僅かに苦い, (C) 非常に僅かに苦いか苦くない

たれている。

霊芝のエタノール抽出物から、各種クロマト法によって苦味成分並びに関連化合物として45種（その内35種が新規化合物）のラノスタン系トリテルペノイドが単離された。⁶⁾ 苦味の程度と化合物の炭素数、酸化様式の違いによって、幾つかのグループに分類された(表4, 図1)。苦味を呈するテルペノイドは酸性物質のガノデリン酸とルシデニン酸、それに中性物質ルシドンであり、それらの閾値を表5に示した。最も苦味の強いのはルシデニン酸 D₁ (5×10^{-10} M/10%エタノール液) であった。

このほかに、マンネンタケから得られたトリテルペノイド成分のあるものについて抗アレルギー作用¹⁰⁾、抗ヒスタミン作用、抗男性ホルモン作用¹¹⁾、抗高血圧作用¹²⁾、養毛作用²⁷⁾ などについての研究が見られる。

表5 霊芝トリテルペノイド類の苦味閾値⁶⁾

トリテルペノイド	構造式	濃度 (M/10%エタノール液)
ルシデニン酸 A	(1)	2×10^{-6}
" D ₁	(4)	5×10^{-10}
ガノデリン酸 A	(9)	1×10^{-8}
" C ₁	(11)	5×10^{-6}
" J	(14)	1×10^{-6}
ルシドン A	(18)	1×10^{-6}
" C	(20)	1×10^{-5}
ナリンギン		2.5×10^{-5}
キニーネ硫酸塩		8×10^{-6}

(4) ステロイド¹³⁾

霊芝には、プロビタミン D₂であるエルゴステロールが0.3~0.4%含まれる(表1)と報告されているが、その後の分析では、ステロイド画分の主体は24-methylcholesta-7,22-dien-3 β -olであり、エルゴステロールと24-methylcholesta-7-en-3 β -olは副成分であるとされた。最近、ステロイドとしてガノデステロンも得られた。

(5) ヌクレオチド¹⁴⁾

霊芝には、他のキノコと同様に塩基性成分として、アデノシン、5'-GMP、5'-XMP、RNAなどが存在し、いずれも呈味(旨味)に関係ある成分である。

(6) 血糖降下活性プロテオグリカン¹⁵⁾

霊芝の熱水抽出液にエタノールを加えた時沈澱する高分子成分を、さらにカラムクロマト法によって精製した二種類の多糖-蛋白複合体 Ganoderan B と C には、Std: ddY 系の雄性マウスを用いた ip 投与によって強い血糖降下活性が見いだされた。

Ganoderan B は $[\alpha]_D -25.8^\circ$ 、分子量 40万のグルカン：

蛋白(55.4:44.4%)であり、Ganoderan C は $[\alpha]_D -20.1^\circ$ 、分子量40万のガラクトグルカン：蛋白(72.5:25.5%)であった。ともに多糖部は β -(1 $\rightarrow$ 6)-、 β -(1 $\rightarrow$ 3)-グルカン鎖が主体であることが判明した。

我々は、霊芝から水溶性多糖、3%NH₄-oxalate 可溶性ヘテロ多糖、5% NaOH 可溶性ペプチドグリカンを分別し、さらに、これらを各種クロマト法によって細分画精製した。得られたヘテロ多糖画分のあるものに強い抗腫瘍活性¹⁾と血糖降下活性を認めた¹⁵⁾(表6)。

これら活性ペプチドグリカンの抗腫瘍活性と血糖降下活性相関あるいはそれらの多糖含量と蛋白含量との間には、必ずしも一定の相関は見られなかった。両活性のアクチブサイトが多糖鎖にあるのか、ペプチド鎖にあるのかを究明するのが急務であろう。

(7) 血圧安定化成分¹⁶⁻¹⁸⁾

霊芝には、降圧成分と昇圧成分が共存していると推定されている。いわゆるホメオスタシス効果である。その熱水抽出エキスには、ウイスター系ラットおよび SHR 高血圧ラットにおいて緩和な血圧下降作用を示す分子量10万のペプチドグリカンが分離された。また、本態性高血圧患者に霊芝エキスを投与したところ、約半数が下降したという報告例もある。最近、Ganoderic acid B, D, F, H, K, S, Y のほか、Ganoderal A, Ganoderol A, B が血圧上昇に関与しているアンジオテンシン-1変換酵素に対する阻害活性を示すことが見いだされた。

(8) ゲルマニウム(Ge)成分¹⁹⁾

古くから、和漢薬として珍重されている朝鮮ニンジンやサルノコシカケなどの生薬類には、Ge 含量が高いことが指摘されている(表7)。特に、マンネンタケには Ge の濃縮性が確認されている²⁰⁾。

最近、マンネンタケから顕著な抗腫瘍活性を示す多糖体 β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンやその蛋白複合体が単離された(4項(2)参照)。その抗腫瘍活性と Ge 含量との相関にも興味を持たれており、中でも、Ge には癌末期症状の痛みを緩和する作用があるとも言われている。脳の組織中にエンケファリネースが生成し、エンケファリンを分解可溶化するために、痛みを感じさせる。この酵素の阻害剤として微量の Ge が働くため鎮痛効果があるのである。Ge がどんな形態(蛋白複合体、無機あるいは有機酸の塩類などが推定される)で存在するのかは証明されていない。

我々は、発光分光分析(ICP法)によって、さるのこしかけ科などの自生あるいは栽培されたキノコ標品について、さらに、日本各地から収集した栽培霊芝30点の Ge 含量とミネラル組成を分析した(表8~10)。既に、報告されているような Ge 含量の高い(10~4,000ppm)キノコ

表8 薬用キノコの灰分組成とゲルマニウム含量¹⁹⁾

t : trace

キノコ名	Total ash(%)	Mineral Content (%* or ppm for dry matter)											Ge (ppb)
		K	Na	Ca	Mg	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo	P	B	
コフキサルノコシカケ	3.10	2050	35	9306	1056	72	118	24	43	0.7	849	7.6	182
ツガサルノコシカケ	1.01	1359	40	220	3933	54	10	23	3	0.7	573	3.3	40
ホウロクタケ	0.65	890	119	854	350	39	28	13	3	t	271	5.5	31
ヤニタケ	2.63	8033	90	63	1852	t	1	0.1	t	t	2233	5.7	97
マイタケ	6.17	(2.49)*	94	3	325	7	0.4	15	12	0.2	6632	27.2	49
ニンギョウタケ	6.78	(2.73)*	95	18	455	0.1	2	0.2	t	0.2	2977	0.9	20
マンネンタケ	1.47	2967	11	1333	611	45	105	14	8	t	2796	2.4	78
マンネンタケ(台湾産)	1.10	3139	58	550	824	36	5	19	4	0.1	3436	0.5	42
ヒメマツタケ	6.64	(2.97)*	118	157	528	6	2	9	14	0.1	7480	9.4	28
ソクリタケ	10.70	(5.60)*	526	74	13	81	6	85	39	t	(1.50)*	8.8	22
ヤマブシタケ	3.92	77	8989	261	936	29	16	189	2	t	7913	2.0	32
ヤマブシタケ(中国産)	9.41	(3.23)*	122	10	514	27	6	72	37	0.3	9621	3.8	79
ヒラタケ(中国産)	9.28	(3.01)*	393	2039	1494	128	59	42	4	0.2	4403	3.3	16

表9 栽培産地別霊芝の灰分組成とゲルマニウム含量¹⁹⁾

t : trace

産地(県)	Year	Total ash(%)	Mineral Content (ppm for dry matter)										Ge (ppb)	
			K	Na	Ca	Mg	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo	P		B
宮崎	1979	1.26	1635	19	553	284	37	12	9	4	t	786	4.1	42
滋賀	1980	1.35	2884	20	1366	401	20	22	14	8	t	1640	3.9	55
群馬	1983	0.97	3012	19	1196	410	36	44	12	10	t	1816	0.6	22
埼玉	1983	1.46	5922	24	246	347	10	2	14	8	t	2151	7.5	13
静岡	1984	1.66	1697	21	568	604	35	28	7	0.4	0.2	2811	8.0	41
富山	1984	1.31	2822	79	1369	411	18	38	17	11	0.3	1738	1.3	53
群馬	1984	2.21	4194	39	701	920	70	21	19	0.5	t	4351	5.7	49
埼玉	1984	1.59	4122	37	410	719	50	9	27	14	0.2	3613	11.0	48
佐賀	1984	1.04	587	37	1877	485	39	31	4	2	0.1	765	5.7	57
長野	1984	1.24	2303	55	1680	357	43	23	7	7	t	1363	5.2	52
群馬	1985	0.80	1915	81	715	359	17	18	17	29	0.2	937	2.3	19
群馬	1985	1.66	2616	54	1498	580	15	85	16	8	0.3	2293	5.8	28
静岡	1986	2.69	4265	84	415	770	115	47	47	6	t	3250	5.5	32
台湾	1986	1.10	3139	58	550	824	36	5	19	4	0.2	3436	0.5	42
台湾	1986	0.86	2996	111	328	389	21	7	14	4	t	1825	0.5	38

表10 生育時期別霊芝の灰分組成とゲルマニウム含量¹⁹⁾

t : trace

産地(県名)	Total ash(%)	Mineral Content (ppm for dry matter)											Ge (ppb)
		K	Na	Ca	Mg	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo	P	B	
長野	1.17	5072	23	1365	536	34	34	14	7	t	2200	3.7	53
"	1.29	4136	27	1186	457	32	23	18	14	t	1480	6.2	25
"	1.18	1340	31	1410	919	39	32	4	0.2	t	2309	2.2	55
群馬	2.24	5279	25	1186	452	9	8	28	11	0.2	2232	0.3	43
"	1.27	3611	31	1150	287	15	8	13	7	t	1350	1.8	35
"	1.15	2285	44	1124	320	23	50	10	6	0.3	1223	1.7	56
"	1.36	3140	201	957	398	7	31	11	9	0.2	1224	3.5	53
岐阜	1.05	2708	13	1596	439	31	45	16	11	0.2	2069	2.7	61
"	1.18	3175	16	1327	505	24	56	15	9	0.2	2503	1.4	50
滋賀	1.47	2967	11	1333	611	45	105	14	8	t	2796	2.4	78
"	1.33	3455	12	1365	514	47	86	12	7	0.2	2369	3.0	70
静岡	1.66	3701	51	391	389	58	13	23	8	0.1	2698	1.4	25
"	4.85	1617	87	797	286	107	8	59	12	t	1586	3.8	28
"	4.01	8673	78	491	687	42	6	22	17	0.3	4567	8.3	16
"	2.16	3896	103	813	821	26	49	17	9	0.2	2677	5.9	21

表11 Ge 榎木から霊芝へのゲルマニウム集積¹⁹⁾

Test No.	Prefecture	Year	Total ash(%)	Mineral content (ppm on dry basis)								P	B	Ge (ppm)
				K	Ca	Mg	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo			
1	Kanagawa	1986	1.33	3393	561	647	55	19	19	10	0.2	2471	15.6	13.9
2	Kanagawa	1986	1.23	2936	1276	389	43	30	13	14	0.2	1839	1.4	0.058
3	Kanagawa	1986	1.04	3175	966	480	33	29	15	16	0.1	2129	3.2	0.046
4	Kanagawa	1986	1.26	3945	672	655	52	29	21	11	0.2	2623	8.7	0.050

(Note)

- 1 : Nagano-strain was cultivated on the woody medium treated with the Ge-132 aqueous solution.
 2 : Nagano-strain was cultivated on woody media by normal method.
 3 : Tsurumi-strain was cultivated on the woody medium sprayed the electric field-treated water.
 4 : Tsurumi-strain was cultivated on the woody media by standard method.

4. 霊芝の抗腫瘍活性物質

(1) 細胞毒性のテルペノイド

マンネンタケ(子実体, 菌糸体)には, 種々の低分子成分が含まれている。含水アルコール, 含水アセトン, 水などで抽出される低分子成分として単糖, 糖アルコール, オリゴ糖, アミノ酸, 有機酸, ステロイド, 脂質, テルペノイド, クマリン, タンニン質などが知られている。

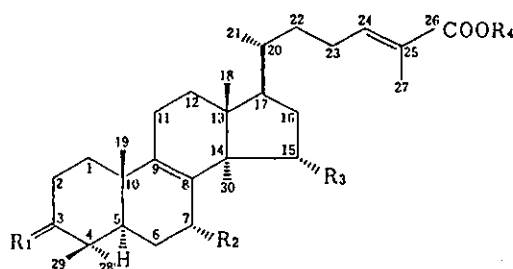
マンネンタケの培養菌糸体から分離されたトリテルペノイド類 Ganoderic acid-R, -T, -U, -V, -W, -X, -Y, -Z には, 肝癌 (Hepatoma cells) に対して細胞毒性に基づく抗癌活性が報告された(図2)⁹⁾。

(2) 抗腫瘍活性多糖類^{1, 21, 22)}

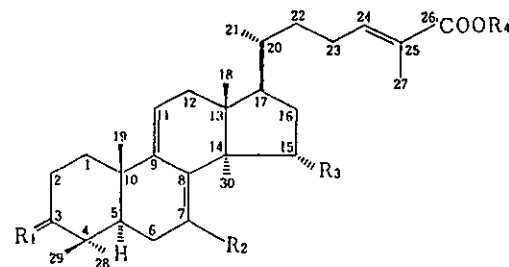
霊芝の高分子成分のうち, 熱水, 塩類, アルカリ, ジメチルスルホキシド (DMSO) などによって抽出され, さらに各種クロマトグラフ法によって細分画精製されたいろいろの多糖類について, Sarcoma 180/mice, ip or po 法によって宿主伸介性の抗腫瘍活性 (BRM 物質, 免疫療法剤) がスクリーニングされた。その結果, β -D-グルカン, グルクロノ- β -D-グルカン, キシロ- β -D-グルカン, マンノ- β -D-グルカン, キシロマンノ- β -D-グルカンなどの β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカン鎖を活性発現コアとする各種ヘテロ- β -D-グルカン並びに, これらの蛋白複合体に強い抗腫瘍活性が見いだされた。これらの多糖体には, 化学療法剤のような薬害や著しい副作用はなく, しかも, 抗原性もなく, 新しい抗腫瘍剤 (免疫賦活剤) の開発素材として, 特に, 霊芝が注目されている(表12参照)。

さらに, 免疫賦活に基づく抗腫瘍活性や抗炎症作用を示す多糖体は, 水溶性の β -D-グルカンだけに止どまらず, 水不溶性でアルカリや DMSO によって溶出され, しかも, 高収率で得られるヘミセルロース, 即ち, いわゆる, 食物繊維として表示される画分にも高い抗腫瘍活性を示す多糖類が量的にも多く含まれる。

この活性多糖のほかに, 単体では抗腫瘍活性は認めら



- GA-U $R_1 = \alpha\text{-OH}, R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{H}$
 GA-V-Me $R_1 = \text{O}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OAc}, R_4 = \text{CH}_3$
 GA-W $R_1 = \alpha\text{-OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OAc}, R_4 = \text{H}$
 GA-Z $R_1 = \beta\text{-OH}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$



- GA-X-Me $R_1 = \alpha\text{-OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OAc}, R_4 = \text{CH}_3$
 GA-Y $R_1 = \beta\text{-OH}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$

図2 マンネンタケ(菌糸体)から得られた抗癌活性 (Hepatoma cells) トリテルペノイド "ガノデリン酸 U~Z"⁹⁾

れないが, α -(1 $\rightarrow$ 6); α -(1 $\rightarrow$ 4)-D-グルカン(グリコーゲン様多糖), フコガラクトン, マンノフコガラクトン, フコキシロマンナン, キシロマンノアラビノガラクトンなど多くの多糖体の単離あるいはその存在が報告^{4, 23)}されて

いる。これらは、霊芝中では活性 β -D-グルカンと共存しており、その溶解性、保護作用、消化吸収などに関与しているものと推定される。

霊芝の細胞壁多糖は、他のキノコと同様に、セルロースではなくて、主にキチン質と β -D-グルカンから構築されている。キチン質（菌類キチン）は、本質的には、エビ、カニ、昆虫などに存在する動物キチンとの相異は見られない。キノコから得られたキチンあるいはキトサンは水不溶性であり、また、その酸分解あるいは酵素分解によって生成する N-アセチルオリゴ糖類(DP2~8)、キトオリゴ糖類(DP2~8) には、Sarcoma 180/mice, ip法によってスクリーニングしたが、抗腫瘍活性は認められ

なかった。²¹⁾

以上に述べた研究成果は、霊芝の抗腫瘍活性成分は、水溶性成分だけに止まらず、水に不溶性成分の中にも、多くの種類の、量的にも多くの活性ヘテロ多糖体が存在することを示した。従って、霊芝の煎液や抽出エキス(乾物当たりの収率10%前後) だけを利用するのではなくて、霊芝全粉(全成分)を活用できるように工夫すべきであろう。

なお、タンク培養法が工業化され、バイオ技法が進歩すれば、マンネンタケ菌糸体の生産と培地生産物についても新しい利用法や、その応用分野が開かれることを期待している。

表12 霊芝の制癌活性多糖類^{1,3,21)}

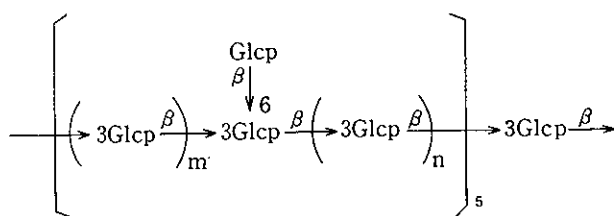
多 糖 体	名 称	収 率 (%対子実体)	分子量 (MW $\times 10^{-4}$)	投与量, ip (mg/kg $\times$ 日数)	Sarcoma 180/マウス		
					抑制率(%)	完全退縮率 (T/C)	ID ₅₀ (mg/kg)
水溶性	FI-1a β	0.002	100	50 $\times$ 1	100	5/5	2.8
	FA-1a β	0.005	35~45	40 $\times$ 1	100	5/5	22.2
水不溶性	FII-1	0.4	1~3	100 $\times$ 1	100	5/5	8.3
	FIII-1a,b	8.6	200	100 $\times$ 1	85	4/5	6.5
	FIII-2a,b	0.8	200	100 $\times$ 1	100	5/5	6.7
	FIII-3a	0.4	3~6	100 $\times$ 1	100	5/5	12.8
食物繊維	FIV-2	2.4	6	100 $\times$ 1	66	2/5	42.5
	FV-1	1.6	16	100 $\times$ 1	95	5/5	34.1

(3) マンネンタケの菌体外生産多糖体²⁾

単糖(グルコース、ガラクトース、マンノース、キシロースなど)や二糖(蔗糖、麦芽糖、乳糖)を炭素源(5%)とし、これに麦芽エキス(0.4%)、酵母エキス(0.1%)、その他無機塩を含む液体培地(pH6.8)にて、マンネンタケ菌糸体(収率は2~4 g/ℓ培養液)を振とう培養(28°C, 7日間)したとき、その培地に多糖体が生産された(収率850 mg/ℓ培養液)。

得られた乾燥多糖体は、水不溶部(47%)と可溶部(53%)に分別された。水不溶多糖画分は、 β -(1 $\rightarrow$ 6)-分枝した β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカン(図3, 分岐度1:3)であり、その10 mg/kg $\times$ 10, ip 投与によって、Sarcoma 180/mice の腫瘍増殖抑制率92%, 完全腫瘍退縮率 4/6 の高い抗腫瘍活性を示した。このグルカンは、ポリオール多糖に誘導することによって抗腫瘍活性が増大した(5 mg/kg $\times$ 10, ip 投与によって抑制率97%, 完全退縮率 5/7 となった)。一方、水可溶部は、グルコース:マンノース:ガ

ラクトース=1.0:0.5:0.13(モル比)からなるヘテログルカンであったが抗腫瘍活性は認められなかった。



$$m+n=2$$

$$\beta(1\rightarrow6)\text{-Glc}:\beta(1\rightarrow3)\text{-Glc}=1:3$$

強い抗腫瘍活性を示した。

図3 マンネンタケ菌体外生産 β -D-グルカンの繰り返し構造²⁾

5. 靈芝の利用

(1) 和漢薬として

子実体（靈芝）の使用形態として、靈芝の姿詰め、粉末、粉末あるいは、顆粒のティバック、焙焼靈芝などがあり、これらを、そのまま服用するか、水と煎じていわゆる「レイシ茶」（煎液）として飲用するものである。また、薬効が期待できる他の素材と混合した製品が多く市販されている。さらに、靈芝を熱水あるいは含水アルコールによって抽出したエキスまたはその濃縮物、噴霧乾燥したその原末、真空凍結乾燥した顆粒、さらに、カプセル、シロップ、アルコール飲料（靈芝酒、靈芝ビール）、それに、ドリンク剤（缶詰めの靈芝茶、靈芝ウーロン茶、ファイバー靈芝茶など）、靈芝入りキャンデー類（ハッカや梅肉配合）など、など多くの利用法が試みられている。

最近、我々は、靈芝粉末をトウモロコシや大豆蛋白をベースにして、クロレラなども配合して、二軸エクストルーダー処理することによって、中～高年向きのスナック風の「健康菓子」、「機能性つまみ」（靈芝クロレラ、クロレラ靈芝など）を試作した²⁶⁾。靈芝の食物繊維はエクストルーダー処理前に比べて大幅に解砕されており、可溶性成分の増加も見られ、その風味、食味、歯ざわりなどが改善されており、好評を得ている。

(2) 靈芝の煎じ方・飲み方

色艶、形状の良い、充実した、苦味の強い、良質の靈芝を常用するのがよい。但し、黒芝は苦くない。

姿靈芝は約0.5～1cm²角に刻む。粉末はティーバック式にしたもの25g当たり、水400mlとともに3～5分間沸騰させて煮出す。煎液は別の容器に移す。さらに、水200mlを加えて第2回、第3回目を同様に煮出す。煎液全量(800ml)を、1日2～3回、60～100mlずつを空腹時に飲用する。靈芝100～300gは、20～30日分の目安である。

なお、靈芝2～10g/1人/1日の煎液（エキス粉末では0.2～1g）を標準使用量とする。高価であるので、健康な人は2～3g/日、虚弱な人は4～5g/日、病気の人には6～10g/日を一応の目安として使い分けると良い。

(3) 鑑賞用靈芝

昔から縁起ものとして、結婚式や結婚を贈る際のノシの代用、女性のイヤリングやブローチ、男性のネクタイピンなどの装飾品が試作されている。高価な置物（写真4、上）として、また、生け花材料として靈芝が珍重されている。

文 献

- 1) 水野 卓ら：農化，58, 871(1984); 59, 1143(1985); 63, 861(1989).
- 2) Y. Sone et al: *Agric. Biol. Chem.*, 49, 2641(1985).
- 3) 水野 卓ら：化学と生物，23, 797(1985).
- 4) ヒキノヒロシ：漢方医学，10, 26(1986).
- 5) 直井幸雄ら：僊探会研究報告，Vol. 2, 1(1984).
- 6) T. Nishitoba et al: *Agric. Biol. Chem.*, 52, 367, 1791(1988); 50, 2887(1986); 49, 1574, 1793(1985); 48, 2905(1984); *Phytochemistry*, 26, 1777(1987).
- 7) T. Kubota et al: *Helv. Chim. Acta*, 65, 611(1982).
- 8) T. Nishitoba et al: *Agric. Biol. Chem.*, 50, 2151(1986).
- 9) J. O. Toth et al: *Tetrahedron Lett.*, 24, 1081(1983); *J. Chem. Res. (S)*, 1983, 299; *J. Chem. Res. (M)*, 1983, 2722.
- 10) T. Nishitoba et al: *Agric. Biol. Chem.*, 51, 619, 1149(1987).
- 11) H. Kohda et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 1367(1985).
- 12) T. Kikuchi et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2624, 2628(1985); 34, 3695, 4018, 4020(1986).
- 13) D. Kac et al: *Phytochemistry*, 23, 2686(1984).
- 14) 陳 文為ら：中西医結合雑誌，3, 106(1983); J. H. Kim et al: *CA.*, 101, 22648x (1984).
- 15) H. Hikino et al: *Planta Med.*, No. 4, 339(1985); 第9回糖質シンポジウム講演要旨集，A04, 11 (1986).
- 16) 河北新医大学老年慢性気管炎研究組：新医薬研究，(3), 46 (1972).
- 17) 有地 滋ら：基礎と臨床，13, 4245(1979)., 公開特許公報(A), 昭56-57801 昭56. 5. 20 公開.
- 18) 上松瀬勝男ら：薬学雑誌，105, 942(1985).
- 19) 水野 卓ら：静岡大農研報，38, 37(1988).
- 20) 数野千恵子ら：食品工誌，31, 208(1984).
- 21) 水野 卓ら：静岡大農研報，36, 77(1986); 38, 29(1988).
- 22) T. Miyazaki et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 3611(1981).
- 23) T. Miyazaki et al: *Carbohydr. Res.*, 109, 290(1982).
- 24) 阿部広喜ら：栄養と食糧，33, 169(1980).
- 25) V. Crescenzi et al: *Carbohydr. Polymer*, 9, 169(1988).
- 26) 水野 卓ら：靈芝を用いた加工食品の製造方法、特許出願（昭和63年10月14日），（株）日本製鋼所.
- 27) 宮本 達ら：公開特許公報(A), 昭60-94907, 昭60-94908（昭和60. 5. 28 公開），鐘紡（株）.

合成試薬としてのアニオン性有機スズ化合物

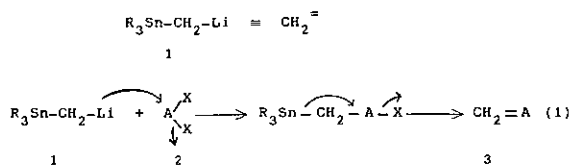
I. トリメチルスタンニルメチルリチウム

早稲田大学理工学部 応用化学科 教授 理学博士 佐藤 匡
箕村 雅史

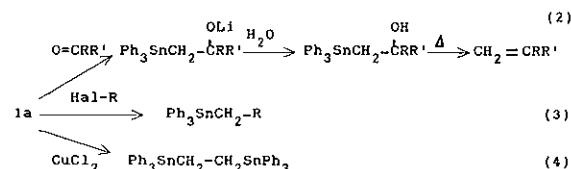
有機合成化学の分野におけるケイ素化合物の有用性に刺激されてケイ素以外のⅣ族化合物の化学についても大きな関心が持たれるようになり、中でも特に有機スズ化合物の化学について多くの研究がなされている¹⁾。しかし有機合成化学の面で研究されているスズ化合物は、従来からケイ素化学で有用な反応試剤として知られているアリルシラン、ビニルシラン、およびシリルエノールエーテルなどに相当するスズ化合物が多い。これら化合物の反応では、位置選択性や立体選択性の点でスズ化合物がすぐれた結果を示す場合が知られているが、両者で反応形式が本質的に異なる例はそれ程多くは見当たらない。スズの特徴的な反応として代表的なものをあげるとアリルエーテル結合を持つスズ化合物の転位反応、またアリルスズ化合物の脱離反応、ホモリスを経由するカップリング反応、トランスメタリゼーション²⁾ などがある。著者らは、ここ数年、本質的にスズ化合物に特有な反応を求めて研究を行ったので、最近の結果をまとめてみた。一般にスズ化合物において、スズ原子は炭素原子に対して陽性を示すため炭素—スズ結合は極値しており、炭素原子はカルバニオン性を示すことが知られている。しかしこの分極はあまり大きくなく、したがってカルボニル化合物のような親電子基質と自発的に反応することはない。これに対し、スズ原子に求核試剤を反応させることにより隣接する炭素原子のカルバニオン性を高めるか、またはルイス酸などの作用により親電子基質の親電子性を高めるかにより、これらスズ化合物は初めてカルバニオンとして反応するようになる。そのため炭素—スズ結合をもつアニオン性の試薬を用いれば、この試薬は本来のアニオンとしてのみならず、炭素—スズ結合による潜在的なカルバニオン性を合わせて二重のアニオンとして反応させることが期待できる。我々はこの考えのもとに α -スタンニルカルバニオンおよびスタンニルアニオンの2種について検討を加えた結果、いずれも合成試薬として極めて特徴的な反応をすることがわかった。これらの反応は多くの場合、相当するケイ素化合物ではおこらない特異な

反応である。特にいくつかの系では炭素骨格の転位を伴っており、合成反応として有用である。今回は、まず α -スタンニルカルバニオンについて紹介し、次回にスタンニルアニオンについて紹介する。

α -スタンニルメチルリチウム(1)は式(1)に示すように2つの脱離基を有する電子受容体と反応し、メチレン化物3を生成する。この式から明らかなように、この試薬はメチレンダブルアニオン等価体と考えられる。

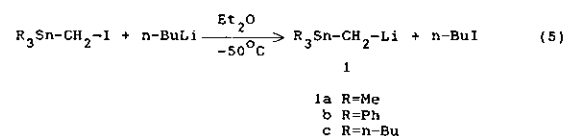


1はKauffmannらにより合成され、式(2)–(4)のような反応が報告されている³⁾。



このうち式(2)の反応は、1がメチレンダブルアニオンとして作用したことになる。我々はこのほかにもいくつかの基質について反応を行い、メチレンダブルアニオンとしての反応性を確認すると共に、合成試薬としての有用性について検討した。

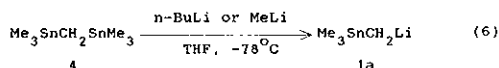
Kauffmannらは式(5)に従って、相当するヨード化合物から1a-cを合成している。



我々はこのうちトリメチルスタンニル体 1a が最も反応性がよく、またメチル基の NMR シグナルによりスズ原子の行方を追及できるので 1a を用いている。以下この合成法を記す。

1. α -スタンニルメチルリチウム(1)の合成

我々は、E. J. Bulten らにより報告されている⁴⁾ ビス(トリメチルスタンニル)メタン 4 に、THF 中、*n*-BuLi あるいは MeLi を作用させることにより 1a を合成している(式 6)。



E. J. Bulten らはトリエチルアンチモンを触媒として、ジヨードメタンと臭化スズ(II)を反応させ、中間に得られるハロゲン化合物にメチルグリニヤ試薬を用いメチル化を行うことにより 4 を合成している。我々は触媒としてトリエチルアンチモンの代わりにトリエチルアミンでもよいことを見出し、以下の方法で大量合成を行っている。

ジヨードメタン (60.3g/0.225 mol) にトリエチルアミン (1.5 ml/0.011 mol)、臭化スズ(II) (125.4g/0.45 mol) を 3 回に分けて交互に加え、その後 140°C で 15 時間攪拌し、これにヨウ化メチルマグネシウムエーテル溶液 (1.8 mol) をカニラーを用いて滴下し、60°C で 1 時間攪拌する。その後反応溶液を氷水中にあげ、4N-塩酸で中和し、有機層をヘキサンで抽出し、これを塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、真空で溶媒を除去し、蒸溜により精製する (47.5g, 収率 60%, 沸点 84-85°C (18mm Hg))。

2. α -スタンニルカルバニオンと各種の親電子基質との反応

I) ケトンとの反応⁵⁾

1 は THF 中カルボニル化合物 5 と反応して 6 を生成する。これをシリカゲルで処理するとメチレン化合物 7 が得られる(式 7)。形式的には、Wittig 反応、Peterson 反応と同一であるが、これらの反応では立体障害やエノール化のため進行しない系や、異性化を起こす系についても、本反応は満足に進行する(表 1)。また HMPA 存在下で反応を行えば、熱力学的に不安定な *cis*-1-デカロンも異性化することなく高収率でメチレン化物を与える。(run 5)

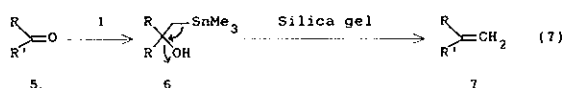


表 1.

run	R	R'	7 Yield(%)
1	PhCH=CH-	H	87
2	p-MeO-C ₆ H ₄ -	H	94
3	Ph	Et	78
4			91
5			91

II) オキシランとの反応⁶⁾

1 の求核性はあまり大きくなく、THF 溶媒中ではオキシラン 8 とは反応しないが、HMPA の存在下では、容易に反応して 9 を生成する(式 8)。これに THF 中、三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いるか、またはピリジン中、塩化メシルを用いることによってシクロプロパン誘導体 10 が得られる(表 2)。9 の閉環反応は既に知られているが⁷⁾、9 は従来 β -スタンニルケトンから合成されており、オキシランから出発する本法は新しい骨格形成反応である。

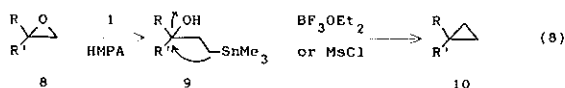


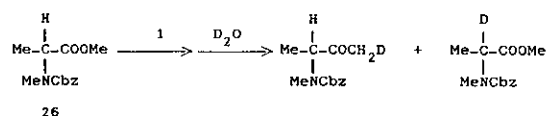
表 2.

run	R	R'	9 Yield (%)	10 Yield (%)
1	Ph	CH ₃	78	98
2	Ph	Ph	75	97
3	n-C ₁₆ H ₂₁	H	54	76

III) α -クロルケトンとの反応⁸⁾

1 は α -クロルケトン 11 と反応して、アリルアルコール 12 を与える(表 3)。 α -クロルケトンは、Wittig 試薬と作用させると複雑になることが知られている。本反応は式(9)で示すようにオキシラン中間体を経ているものと思われる。アリルアルコールは有用な合成中間体であるので、本法の応用が期待できる。

本反応で基質として α , β -エポキシエステルを用いた場合, エポキシ環は開環せず, また光学活性な乳酸エステル誘導体ではラセミ化は起っていない。1 とアミノ酸エステルとの反応では, 保護基によりその反応性は制限される。アミノ基の2つの保護基のうち, 一方を酸アミド結合で保護したアミノ酸エステルでは, メチルケトンに比べ, 原料回収量が多くなる (~60%)。また双方ともアルキル基で保護した場合は, メチルケトンの収率は向上するが, 原料はやはり ~15% 程回収される。これは1が, 塩基として作用し α -水素を引き抜いてしまうためと考えられ, 事実26について反応後, 重水で処理すると α -水素が重水素化されており, このことが確認された。



またこのために, 得られたメチルケトンも旋光度を殆ど示さず, ラセミ化していることがわかった。そこでアミノ基に1個のプロトンを残した基質について過剰の試薬を用いて反応を行ったところ, 原料は残らず光学活性なメチルケトンが得られた(表6)。これは, まず1当量目の試薬1がアミノ基から脱プロトン化するため, 主反応の際に α -水素の引きが起こらないためと考えられる。

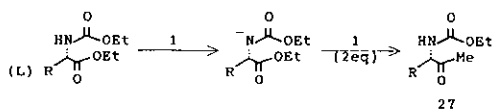


表6.

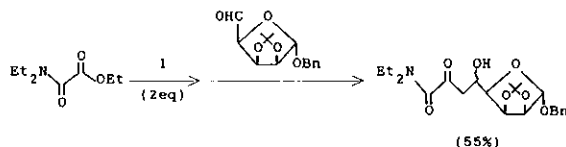
run	R	27 Yield (%)
1	Me	60
2	Me ₂ CH	86

1 とエステルとの反応系中に直接アルデヒドを加えると, アルドール体が得られる。L-乳酸エステルのようにエステル部分にキラル中心をもつものについては, 新たに生じる不斉中心のジアステレオ選択性はあまりよくないが(run 3, 4, 5), D-グリセルアルデヒドのようにアルデヒド部分にキラル中心をもつものについては, ジアステレオ選択性は高く, 一方のみを主生成物として与える。本反応は酸アミド基に対しては反応性を示さないで, ジカルボン酸でも一方をアミドとしたエステルを用いるとエステル部分のみを反応させることができる。

表7.

run	Ester	Aldehyde	22 Yield (%)	diastereomer ratio
1	PhCOOEt	PhCHO	71	
2	n-C ₇ H ₁₅ CO ₂ Et	PhCHO	98	
3	BnO C=O OEt (L)	PhCHO	60	2 : 1
4		MeCHO	60	3.2 : 1
5		EtCHO	66	4.5 : 1
6		O ₂ C C=O OEt (D)	63	one diastereomer

我々はこの反応を応用して, エステルとしてシュウ酸エステルアミドを, またアルデヒドとしてアルデヒド糖を用いることにより, 生理活性物質である KDO 誘導体の合成を行った。現在立体化学について検討中である。



本反応はエステルとアルデヒドをメチレン基で連結することにより, アルドール体が得られるので, 種々のアミノ酸やオキシ酸, またアルデヒド糖などを組み合わせて生体物質に関係の深い種々の含酸素, 含窒素化合物合成への応用が期待出来る。

文 献

- 1) スズ化合物の反応について最近単行本が出版された。M. Pereyer, J. P. Quintard, A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworths(1987). そのほか下記にもまとめられており, その中に主な総説なども引用されている。
山本嘉則, 化学増刊96有機合成の新反応剤, 155(1982).
- 2) 山本 忠, 幸本重男, 山田和俊, 有機スズ化合物のトランスメタル化を経由する有機合成, 有機合成化学協会誌, 46, 1134 (1988).
- 3a) T. Kauffmann and R. Kriegemann, *Chem. Ber.*, 115, 1810 (1982).
- b) T. Kauffmann, H. Ahler, R. Joussen, R. Kriegemann, A. Wahrehorst, and A. Woltermann, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4399.
- c) T. Kauffmann, R. Kriegemann, A. Woltermann, *Angew. Chem. Ind. Engl.*, 16, 862(1977).
- 4) E. J. Bulten, H. F. M. Gruter, and H. F. Martens, *J. Organomet. Chem.*, 117, 329(1976).
- 5) 村山栄五郎, 菊池恵祐, 佐々木光太郎, 佐藤 国, 日化第48回秋期年会, 予稿集II (1983).
- 6) I. Fleming and C. J. Urch, *J. Organomet. Chem.*, 173, 285, (1985).

- 7) T. Sato, T. Kikuchi, N. Sootome, and E. Murayama, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 2205.
 8) 嘉悦 厚, 辻田浩志, 佐藤 匡, 第34回有機金属討論会予稿集 PB207(1987).

- 9a) T. Sato, H. Matsuoka, T. Igarashi, and E. Murayama, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 4339.
 b) T. Sato, H. Matsuoka, T. Igarashi, M. Minomura, and E. Murayama, *J. Org. Chem.*, 53, 1207(1988).

生体中に存在する常量必須元素の機能(I)

関西大学工学部 教養化学教授 工学博士 今 井 弘

1. はじめに

生体内に存在する必須元素、とくに微量必須元素に対する欠乏と過剰障害、生理活性ならびに Mn, Fe, Co, Cu, Zn を含有する金属タンパク質の生理作用についてすでに述べた¹⁾。しかし、アルカリ金属元素(1A 族)とアルカリ土類金属元素(2A 族)の生体内における挙動に関しては紙面の関係で述べるができなかった。今回これらの元素について、説明する機会が得られたので、前回に引続いて述べることにしよう。

動植物体に広く分布し、そして必須元素と考えられている 1A 族と 2A 族元素に Na, K ならびに Mg, Ca がある。これらは電解質元素とも呼ばれていて、生体中に比較的多量に存在し、ヒトの体重の約 1% を占めているので、常量必須元素という。Na⁺ や K⁺ は体液の pH ならびに浸透圧の調整、核酸やタンパク質の構造安定化などの重要な役割をもっている。一方、Mg²⁺ は植物中の光反応の触媒であるクロロフィルの構成元素の一つとして欠かすことのできないものである。また、動物体においても、これが不足すると神経過敏症や痙攣症になることが知られている。さらに、Ca²⁺ は動物体の骨格の形成や血液凝固作用、筋収縮作用などに関与している。

これらの 4 元素の生体内における挙動として、とくに興味あるのは、細胞膜を通して細胞内外への輸送現象である。これは一般に、“Na⁺, K⁺-ポンプ”とか“Mg²⁺, Ca²⁺-ポンプ”とか呼ばれているもので、最近この方面に関する研究が進み、それにとまって種々の生理作用が明らかになりつゝある。そこで、本稿においても、この点を中心にして解説することにした。

2. 細胞の構造

生体は細胞という単位体からできている。この細胞が集まると、ある種の機能をもった組織が形成される。したがって、組織の機能に応じて多種類の細胞が存在し、その形状も異なる。ここで、代表的な細胞のモデルを図 1 にあげる。

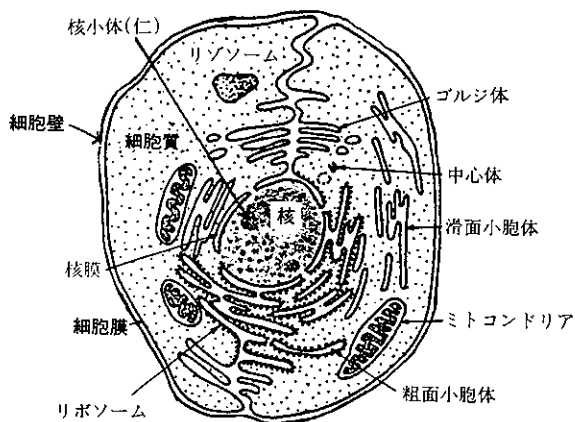


図 1. 細胞のモデル図

細胞の主成分はリン脂質とタンパク質であって、つぎのような構造になっている。

細胞	細胞壁	細胞膜の外側にある
	細胞膜	細胞質を包み込んだ膜様物質
	細胞質	ミトコンドリア, ゴルジ体, 小胞体, リゾソーム, リボソームなどからなっている
	細胞核	核膜 核の周りを取り囲む膜
		核液 { 染色体 DNN とタンパク質の複合体
		核小体(仁) RNA に富む

細胞壁はセルロース, ヘミセルロース, ペクチンからできている。

細胞膜はコレステロール, 糖脂質, 糖タンパク質からなる疎水性の二分子膜構造であって, その厚さは約70 Åである。これは細胞代謝や諸活動を維持するために重要な働きをするとともに, イオンや糖類, アミノ酸などを選択的に取り入れて内部へ送り込み, また不必要な物質や他の場所で使用される物質を放出する。この膜のなかには, 物質を選択的に輸送し, また拡散させるために必要な輸送体も存在する。

細胞質は細胞核以外の部分の総称で, 粘性のあるコロイド様のものからなっている。その主成分は脂質, 糖質, RNA, タンパク質, 無機質, 水などである。この部分は細胞の呼吸, 物質代謝の主要場所であって, 核膜の小孔を通して細胞核に連なっている。

細胞核は細胞の働きの中心, すなわち核酸代謝をする大切な場所で, 分裂すると均等に2分される。この中に色素で染色できる染色体とタンパク質合成に重要なリボソームを合成する核小体がある。

大抵の細胞は以上のようなものから構成されているが, 必ずしもこのような構成でないものもある。たとえば, 赤血球は核をもたない細胞である。最も変わったものに神経細胞がある。

3. 細胞内外への物質輸送

Na^+ と Ca^{2+} は細胞外に多く存在しているのに対して, K^+ と Mg^{2+} は細胞内に多く存在している。たとえば, ヒトの赤血球の内外におけるこれらのイオン濃度(m mol/dm³)はつぎのような値である。ただし, (内)は細胞内部, (外)は細胞外部を示す。

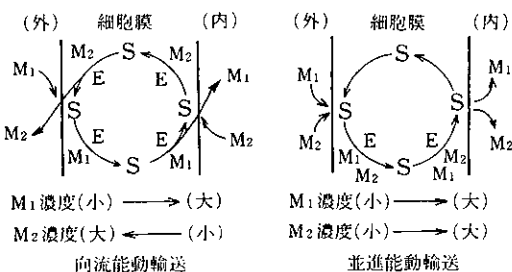
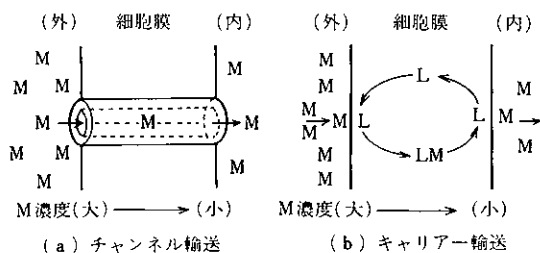
$\text{Na}^+(\text{内})/(\text{外})$	$\text{K}^+(\text{内})/(\text{外})$	$\text{Mg}^{2+}(\text{内})/(\text{外})$	$\text{Ca}^{2+}(\text{内})/(\text{外})$
20/140	150/5	2.5/1.0	$\ll 10^{-3}/3.0$

このようなイオンをはじめ, 種々の物質は細胞膜を通して輸送される。現在, 活発に議論されている物質輸送の機構には, つぎの3つがある。

(1) チャンネル輸送機構, 細胞膜には図2(a)に示したような管状の細孔があつて, 低分子物質やイオンはこの細孔を通して移動するので, チャンネル輸送機構という。この場合, 物質は濃度の高いところから低いところへ移動(濃度勾配にしたがって移動)するので, 受動輸送(positive transport)といわれている。この場合, 物質の輸送にエネルギーを必要としない。このチャンネルには, 通過させる物質の大きさを選択するために, フィルターのようなものがある。また, 細胞膜がある一定の活動電位に達したとき, はじめて特定物質の通過を許すゲートもある。

(2) キャリヤー輸送, 細胞膜を通過しようとする物質が図2(b)に示したように, 膜内に存在するある種の物質L(これをキャリヤーという)によって捕捉され, 脂溶性化合物を形成する。これが膜の脂質流動層を利用して移動するので, キャリヤー輸送機構という。これは濃度勾配にしたがって移動するとともに, LM(錯体)となって移動が促進されることから, 受動輸送に促進輸送(facilitated transport)も加わることになる。このLMは膜の他方へ移動するとMを放出し, Lは再びもとに戻って輸送に関与する。

このように, Lは錯体を形成する能力があるので, 一種の配位子である。この場合, Lをとくにイオノホア(ionophore, イオン担体, phoreとは持参人, 使者の意味)と呼ばれる。



E: エネルギー
(c) ポンプ輸送

図2. 輸送機構

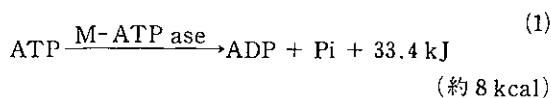
イオノホアは電解質イオン、とくに Na^+ や K^+ と結合して疎水性の錯体を形成し、膜の脂質流動層を通過することによって透過性を高めている。イオノホアを分類すると、(i) 中性イオノホア、(ii) カルボキシイオノホア、(iii) チャンネル形成イオノホアなどがある。イオノホアが電解質イオンと結合して非常に安定な錯体を形成すると電解質イオンを容易に放出しないが、ある種のイオノホア(図3参照)は適度の安定性をもった錯体を形成するので、容易に電解質イオンを放出する。

(3) ポンプ輸送機構。これは物質を濃度の低い側から高い側へ汲みあげるようにして移動(濃度勾配にさからって移動)するので、これをポンプ輸送機構という。この場合、エネルギーを必要とするので能動輸送(active transport)と呼ばれていて、図2(c)にあげたように2つある。

まず、向流能動輸送は細胞膜内に存在するある種の酵素Sが被輸送物質 M_1 を選択的に捕捉し、エネルギー(E)を受けて M_1 を濃度の高い方へ移動させて放出する。それと同時にSは M_2 を捕捉し、再びエネルギーを受けて M_2 を濃度の高い側へ移動させて膜外に放出する、いわば対面通行による輸送である。

もう一つの並進能動輸送は膜内に存在するSが M_1 と M_2 を選択的に捕捉し、エネルギーを受けて濃度の高い側へ移動させて放出する、いわば一方通行の輸送である。

このような、能動輸送をスムーズに進める酵素として、ATP ase (ATP phosphohydrazase, ATP加水分解酵素)がある。これは選択的に被輸送物質をとらえて活性化し、これがATPを加水分解させ、そのときに発生したエネルギーを用いて物質を高濃度の方へ輸送する。



また、この酵素は逆にADPをATPにする反応にも関与する。ここで、Piは無機リン酸を示す。

以上のように、細胞膜を通して物質を細胞内外へ輸送するのに、3つの方法が知られているが、細胞の種類によって、これらの3つの方法のうちのいずれかが優先される。現在のところでは、能動輸送で説明される場合が多いが、まだ詳しいことはわかっていない。

4. ナトリウム、カリウムの生理作用と輸送

一般に、植物体は発育を阻害する Na^+ よりも、 K^+ を多く必要とする。これに対して、動物体は両方を必要

とする。この両元素は血液中ならびに細胞内に存在し、それぞれ重要な生理作用を営んでいる。

4・1 Na^+ ならびに K^+ の生理作用

ヒトは Na^+ をおもに食塩から摂取する。その量は大人1日当り10g以内が適当とされている。この元素は生体内で浸透圧やpHの調節を行い、また組織中の水分を適正に保つ役割をしている。さらに、神経刺激を伝達する役目をもっている(5・2参照)。したがって、不足すると、脱水症状があらわれ、また協調性の欠如、反射機能の不良などの症状もあらわれる。 Na^+ は核酸やタンパク質の陰イオンと結合し、これらの構造安定化にも役立っている。

一方、 K^+ は主として植物性食品から摂取されていて、体重70kgのヒトで、約170g含まれている。血液中には約9g、また組織中には約3g存在している。この元素が細胞内に多量存在しているのは、細胞内で必要なグリコーゲンを生成するビルビン酸キナーゼが K^+ を要求すること、細胞内の機能を正常に働かせるためのエネルギー源であるグルコースの分解、すなわち解糖作用に K^+ が関与すること、さらにリボソームにおけるタンパク質の合成を助けること、などに関係しているからである。また、 K^+ はある種の酵素の活性剤となってタンパク質の陰イオンと結合し、また酵素の立体構造の安定化にも役立っている。

Na^+ と K^+ は体液のpHを約7.4に保つために酸-塩基平衡の調節役をしているほかに、つぎのような功罪が知られている。

Na^+ の過剰摂取は高血圧の原因となり、脳出血や心臓疾患にかかりやすくなる。一方、 K^+ は血圧を低下させるとともに、筋肉の調節作用と心臓の作動をよくする役割をもっている。このようなことから、 Na^+/K^+ の比が大きくなると、高血圧になる頻度が高くなるといわれている。そこで、食塩の摂取量を少なくした方がよいという議論がなされ、 K^+ の適正な摂取の必要性が指摘されている。以上のことから、 K^+ は高血圧の予防に効果があるということになる。 Na^+ と K^+ の功罪は臨床的に知られているだけであって、根本的な因果関係はまだ十分に解明されていない。

しかし、細胞内外への Na^+ と K^+ の輸送現象については、かなり研究が進んでいる。細胞外液の陽イオンの濃度は $\text{Na}^+ \gg \text{K}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$ の順に低くなり、また内液は $\text{K}^+ \gg \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+ > \text{Ca}^{2+}$ の順に低くなっている。言うまでもなく細胞内液の陽イオンは細胞膜を通して外液から浸入し、ある種の作用が完了すると、余分の陽イオンは外液へ戻され、これと同時に他の陽イオンが取

り込まれるという相互作用が働いている。

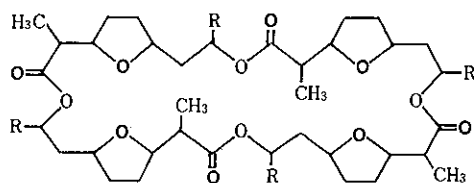
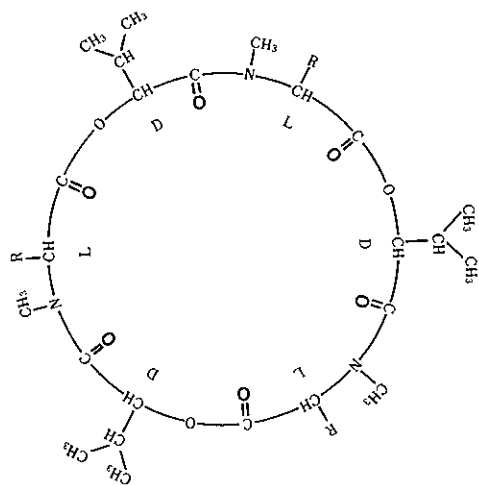
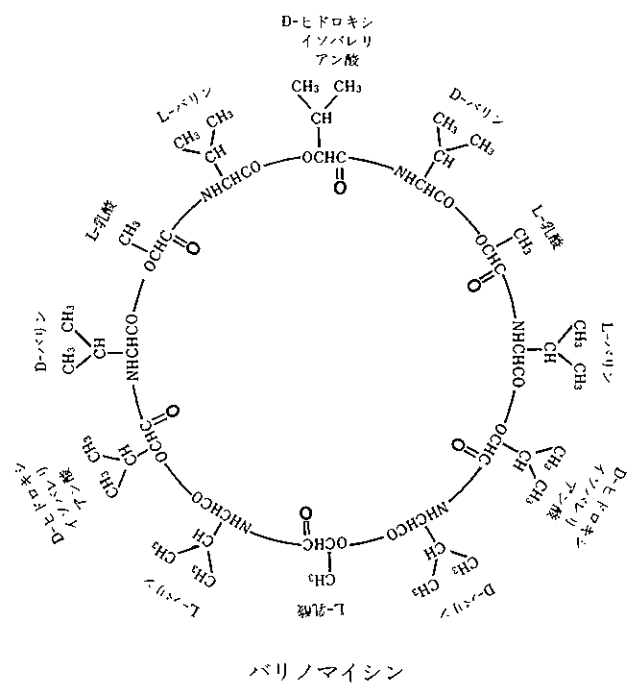


図3. イオノホア

4・2 Na^+ , K^+ の細胞内外への輸送

すでに述べたように、細胞内外への物質輸送は細胞の種類によって異なるが、 Na^+ と K^+ の輸送を一般的な細胞に限って説明すると、受動輸送と能動輸送の両方またはそのいずれかによるものと考えられている。

両イオンの細胞内への移動として、まず考えられるのはキャリア輸送機構である。これは Na^+ や K^+ がタンパク質や脂質からなる細胞膜を通過するために、イオノホアと結合して脂溶性になることである。ここで、現在知られている代表的なイオノホアを図3にあげる。

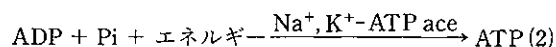
これらはいずれも環状構造になっている。抗生物質であるバリノマイシン (valinomycin) はエステル結合の酸素で Na^+ や K^+ と結合し、そしてペプチド結合の窒素と酸素は水素結合に関与する。また、天然物であるエンニアチン (enniatin) やノナクチン (nonactin) はカルボニル酸素で Na^+ や K^+ と結合する。その結合間距離 ($\text{K}^+\text{-O}$) が測定されているので、参考のためにあげておく。

	バリノマイシン	エンニアチン	ノナクチン
$\text{K}^+\text{-O}$ の結合間距離(nm)	0.27~0.28	0.26~0.28	0.27~0.29

細胞膜中に存在するイオノホアは Na^+ よりも K^+ と選択的に配位し、脂溶性の錯体になって細胞質へ受動輸送される。

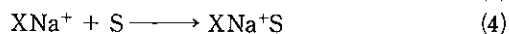
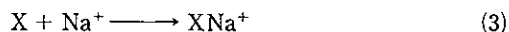
ついで、 Na^+ や K^+ が濃度勾配に逆らって輸送される場合である。この輸送に関与するのが1957年、Skou²⁾によって発見された Na^+ , K^+ -ATPase であって、ほとんどの細胞膜中に存在している。この酵素は細胞内に存在する $\text{Mg}^{2+}\text{ATP}^{2-}$ と Na^+ によって、また細胞外に存在する K^+ によって活性化され、式(1)に示したように ATP を ADP と P_i に分解し、このとき発生したエネルギーを用いて Na^+ を細胞外へ放出し、同時に K^+ を細胞内へ取り込む。このように、 Na^+ と K^+ は向流能動輸送によって細胞膜中を移動する。これを Na^+ , K^+ -ポンプ機構という。この機構は実験的にも証明されていて、1分子の ATP の分解によって、2個の K^+ が細胞内に取り

り込まれ、同時に 3 個の Na^+ が細胞外へ放出される。この Na^+ 、 K^+ -ポンプが逆回転すると、ADP から ATP が合成される。

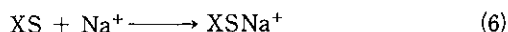


また、つぎのような輸送現象も知られている。細胞外は Na^+ 濃度が高いので、これに追従して糖類(S: グルコース)とアミノ酸が Na^+ の濃度勾配にもとづいて細胞内に運搬される(受動輸送)。これにはつぎの 2 つのキャリア輸送機構が考えられている。

まず、輸送担体 X に Na^+ が結合して XNa^+ という複合体ができる。この複合体は S と親和性が高いので、S と結合して Na^+ とともに細胞内部へ運ばれる。



もう一つは、X に S が結合して XS が生成すると、X の立体配置が Na^+ と結合しやすい構造となり、 Na^+ と結合して XSNa^+ のような三元複合体になって細胞内へ運ばれる。



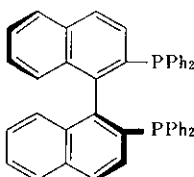
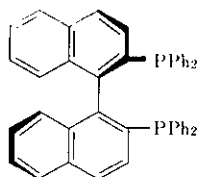
アミノ酸もグルコースと同じような過程で細胞内へ運ばれる。

運ばれた糖類は解糖作用によってエネルギーを発生する。このエネルギーは核酸やタンパク質の合成に使われる。一方、アミノ酸はリボソームでタンパク質合成のために用いられる。ここで、一つの作用を完了した Na^+ は Na^+ 、 K^+ -ポンプによって細胞外へ放出される。

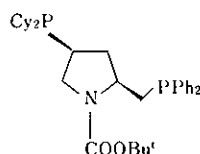
(註) 参考文献および参考図書については次回(134号)に掲載します。

Organics / 触媒配位子

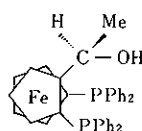
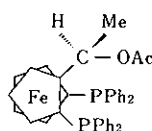
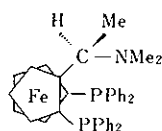
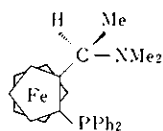
■BINAP



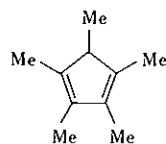
■BCPM



■Ferrocenylphosphine



■Cp*



※詳細につきましては下記までお問い合わせ下さい。



関東化学株式会社 試薬事業本部

103 東京都中央区日本橋本町3-2-8 03(663)7631
541 大阪市中央区瓦町2丁目5番1号 06(222)2796

くすりの文化交流(11)

— 自然の開発 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

芭蕉の不易流行論

俳人松尾芭蕉は、俳句修業を厳しい人生の旅にたとえて、野宿も覚悟のみのちのくの旅を思い立った。行脚の道中に備えて、当時はすでに初老の46歳の体力づくりに、庶民の健康法であった三里に灸をすえて旅支度をととのえた。

今からちょうど300年前の元禄2年(1689)陰暦3月27日、門人の河合曾良を伴い、江戸深川の芭蕉庵を出立して奥州街道の起点の千住から、奥の細道への一步を踏み出したのであった。未知の旅先で展開する森羅万象への新鮮な期待と、不測の事態に不安の交錯する発足であった。

各地の名所旧跡を歴訪して、感慨を込めた句作に余念がなかった。平泉の中尊寺の金色堂は、それより500年前の1189年、源頼朝に滅ばされた藤原三代の栄華を偲ぶ唯一の遺宝に感動して、「夏草やつわものどもが夢の跡」の一句を先人の霊にささげた。平泉から山形を経て北陸路を回り、美濃大垣から伊勢参宮への半年にわたる念願の旅は終わりを告げた。

芭蕉は5年後、旅先の大阪で51歳の生涯を閉じた。没後8年経った元禄15年(1702)門人らが師の遺志を継いで、「奥の細道」と題した優れた俳文紀行が発刊された。

芭蕉は独自の透徹した自然観察と識見による俳諧論や俳句集を刊行した。今も文学的に高い評価ばかりでなく、彼が主唱した「不易流行」の理論は、現代にも通じる意義をもつものとして、教育理念にも取り入れられている。

芭蕉が体得した万古不易つまり不変の理念は、宇宙の法則につながる真理の世界である。対照的な流行の意図は、人間の知能による変化であり進歩である。沈滞した俳風を知的に高める条件として、季語すなわち、不易の季節感を盛る卓見が光っている。

最近、国際的に20世紀末の緊急課題として、フロンガスや熱帯雨林の伐採などによる、環境破壊の緊急対策が論議を呼んでいる。技術革新によって開発されたフロンガスの利点よりも、オゾン(O₃)層を破壊して、紫外線

による皮膚がんの被害が指摘された。4億年前に形成されたという地球が、宇宙の原理の限界を超えると、自縛自縛の苦境に突き当たる。

灸灸の不思議

「奥の細道」の前書きに、三里に灸をすえたことが見える。灸治は奈良時代に唐から伝わったが、普及したのは元禄時代に独自の漢方医学を創めた後藤良山と門人の香川修徳が、庶民の治療法に着目して広めた。治療に結びつく壺と称する全身に及ぶ灸点は別として、膝頭の下の方の三里の灸点は、庶民的な保健法として親しまれた。

飛躍するが、当時鎖国の元禄3年(1690)9月、新進気鋭のドイツ人医師E. ケンペルが、オランダ東インド会社から、長崎出島のオランダ貿易商館付医師として派遣された。ケンペルは余暇に日本研究の資料収集と実情調査に熱意をかたむけた。

2年間の滞日中、商館長とともにオランダ使節として、5代将軍綱吉に謁見した時、将軍から体内の腫瘍の処置とか、シナの史話の不老不死薬がヨーロッパにもあるかとの質問を受けて所望された。

ケンペルは東海道を馬で通行中、小田原名物として評判の妙薬「ういろう」(透頂膏)の金看板を飾り立てた薬店に立ち寄った。ういろうはオランダにも輸出されて販路を広めていた。唐の秘伝の処方と伝えられる内容は、インド産の阿仙薬が主剤で、東インド産の龍腦や日本の竜涎香などを配合した製剤で、健胃薬、口中清涼剤などの効用がある。

ケンペルは東海道を著名な江州(近江国)梅ノ木の定斎(和中酸)の本舗を訪ねた。処方方は内密にしていたが、彼が調べたところでは、インド産の木香などが調合されていた。腹痛の妙薬というので、ためしに服用してみたが、ドイツ人の腹痛には、常備薬ほどにも効かなかったと評している。

ケンペルの意欲的な労作「日本誌」(今井正氏訳)の中で、「日本でよく行われている灸灸」と題して、医師の見地から詳細に論じている。一端を引用すると、西洋

医術から考えると、患部に最も近い個所に灸をすえるのが妥当と思われるのに、実際は全く異なった部位に灸点(壺)があるので、まことに不思議に堪えないと述べている。

そのころ西洋でも、灸 kju とか 艾 Moxa などの和名が知られていた。灸術に重要な艾の原料は、キク科のヨモギ *Artemisia vulgaris* (若草はモチグサ) の芳香性のある葉の裏の毛が重要成分である。葉は艾葉^{アイヤフ}という漢薬で、腹痛、止渴、止血などの効があり、浴湯料に用いる。

艾の作り方の概要は、薬効のあるヨモギの葉が緑濃く生育したころ、陰暦5月5日に採集して天日で乾燥する。つき砕いて堅い葉脈を取り除き、よく揉んで毛を綿のように柔らかくにして、艾に仕上げる。それにしても、ささやかな天然物に着目して、薬効を探究した先人の鋭い感性がうかがわれる。

産業革命の波紋

士農工商の階級制度が厳しかった江戸時代は、一見して服装や髪型で身分を表明していた。庶民の旅姿は道中笠をかぶり、雨よけの合羽をまとい、薬効のある天然藍染めの手甲脚絆を着けて、害虫や陽ざしから身を守り、草鞋ばきの膝栗毛の道中風景であった。庶民の不断着や野良着の素材は、一般に天然藍染めの無地か縞の木綿が使われた。



江戸末期の庶民の旅姿(廣重画より)

現在は合成インジゴ染料で染めたジーパンが青年層に定着している。日常語に使われているジーパンの語源は、ジーンズ jeans, つまり堅牢な綾織り木綿(デニム denim)製のズボンという意味である。実用的な作業服地として世界中に受けているジーンズは、もともとイギリスが開発した。初めは天然インジゴで染めたが、需要に追いつかず、合成インジゴ染料に依存せざるを得なくなった。

さかのぼって、洋の東西を問わず、それぞれの民族特

有の生活様式が営まれてきたが、家族の衣服をつくる機織りは、主婦の手仕事に委ねられてきた。

その転機のきっかけとなったのは18世紀後半、イギリスが産業革命のさきがけを告げた紡績機械の発明であった。昔ながらの機織りの家内工業から、大量生産の技術革新による機械工業に発展したのである。量産された製品の新しい市場を求めて、欧米諸国は争って東洋進出を企てたのであった。

時を同じくして19世紀初め、米人フルトンが蒸気船を発明して、それまで帆船による航海術が高度化して遠征が可能になり、貿易の発展をうながした。前後して英人スチブンソンが蒸気機関車を発明して鉄道が開通した。海陸の交通の近代化は、世界文化の交流を速かにするとともに、世界の潮流は、鎖国日本の開国を圧力で迫ったのであった。

合成インジゴの利点

わが国の藍染めの歴史は古く、8世紀の奈良時代に遣唐使によって伝わった。藍は紫草、茜草とともに、薬用成分を含む最古の天然色素植物として珍重され、当時は皇室の専有であった。栽培法や薬効、染色などの知識や技術が導入され、時代の推移につれて次第に広まった。

ムラサキとアカネの薬効と色素成分は根に含まれている。藍の果実すなわち、藍実^{アヲモノ}は漢方で解熱、解毒等に用いる。新鮮な藍葉^{アヲモノ}の液汁は民間薬として、害虫の刺傷や腫毒に外用するほか、薬効のある天然藍染めとして、町人文化の栄えた江戸の人気をあつめた。

藍染め流行の背景に、海外との交流を極度に制限された鎖国政策に対応して、資産を蓄積した町人は、もっぱら国内消費に制約されるため、奢侈に流れる一方、江戸文化を特色づける文芸、染織、美術工芸などの興隆をうながした。

一方、非生産的な武士階級の間に、経済的な行きづまりを生じ、各藩は競って対応策を講じた。そのなかで阿波25万石蜂須賀藩は、需要の多い藍染めに着目して、製藍事業を藩の重要産業に取り上げ、保護奨励に力を注いだのであった。

ところで、藍特有の科学反応は、インドでは紀元前2千年頃に実用化されていたという。薬用と染料に供する藍の原植物は、インド原産の灌木状の木藍 *Indigofera tinctoria* と、一年生草本の蓼藍 *Polygonum tinctorium* Lour. があり、主成分はインジゴである。

阿波藩はそのような品種の区別や原理を知る筈もなく、伝来の蓼藍の大規模栽培を始めた。藍の生葉は青色を呈しないが、加水分解によって醗酵する過程で青藍色に変化する。全草に含まれる配糖体インジカン indican が、

加水分解によって生じたインドキシル indoxyl が、空气中で酸化されてインジゴ indigo になる。indigo の語源はインド原産の木藍 Indigofera によるといわれ、古代インド人によって真理のとびらが開かれた。

元へ戻して、阿波藩は昔ながらの製法で生産が軌道に乗り、江戸・大阪市場を独占するほどで、巨利を占めた藍商人が、藩の財政に少なからず寄与した。

天然藍染めの人気は明治になっても衰えなかったが、20世紀(明治34年)以降、合成インジゴの攻勢に屈せざるを得なくなった。要因は、合成品は原料供給の大規模栽培を要しない上に量産が可能で、染色が簡単で色彩が鮮明などの利点があり、近代化の波に乗ったのであった。

医薬品工業への転機

日本に比べるとインドの天然インジゴの合成インジゴによる影響は甚大であった。発端は19世紀半ば、インドがイギリスの統治下におかれてから状況が一変したのである。伝統の天然インジゴ生産は、苛酷な植民地政策による強制労働によって、量産化が進むとともに輸出額が増大していった。19世紀末には年間の輸出額が1万トンに達したが、最高記録に終わった。ドイツで開発された合成インジゴの出現によって、イギリスの天然インジゴは、世界市場の王座を譲らざるを得なかったのであった。

天然藍の主成分インジゴの合成研究を完成したのは1878年(明治11)、ドイツの化学者で、ミュンヘン大学教授であったバイヤー Adolf von Baeyer (1835~1917)で、当時43歳であった。

バイヤー伝によれば、生涯の研究テーマとなったインジゴとの出会いは、13歳の誕生日に貰ったお小遣いで手に入れた、インジゴの神秘的な天然色素に魅せられた印象が動機になったといわれる。

〈編集後記〉

根本先生の文中にもあるように、今年は芭蕉が「奥の細道」へ旅立った300年目にあたり、その足跡が見直されている。「五月雨を集めてはやし最上川」という句は余りにも人口に膾炙され有名であるが、今やその梅雨の真っ最中である。大雨が降って災害がでたり、空梅雨で田植に影響があるのは困りものだが、適当な自然の恵みは有難いものである。

少年の日の夢を追いつけて30年、ついにナフタリンを原料として、数段階を経てインドキシルをつくり、インジゴの合成に到達して、新境地をひらく研究が完成したのであった。更に化学構造を決定して、工業的製法を完成した学勲に対し1885年、政府から世襲貴族の称号が贈られた。続いて1905年にはノーベル化学賞を受けた。

バイヤー教授は達識の化学教育家として、後進育成に力を注いだ。その門下から多士済々のE. フィッシャー、V. マイヤー、R. ウィルステッター、C. グレーベ、C. リーベルマンらの錚々たる有機化学者が輩出した。

特にグレーベとリーベルマンはバイヤー研究室で1869年、アントラキノンから、アカネの天然色素(黄赤色)の成分、アリザリン alizarin の合成につづいて、工業的製法も完成し名声を高めた。

1897年(明治30)ドイツのバジッシェ・アニリンソーダ会社は、合成インジゴおよび合成アカネの染料工業生産を開始して、天然染料を衰退に追いやる転換期を迎えたのであった。同時に合成医薬品の工業化も活況を呈するに至る。20世紀初頭のドイツ化学工業の発展は、世界で消費する医薬品・染料の80%を生産し、確実な品質による世界的信用を得た。

わが国の医薬品、染料工業は微々たるもので、ドイツ製品の依存度は高まり輸入超過を招いた。折しも大正3年(1914)の第1次世界大戦勃発とともに、敵対国ドイツが輸出を禁止したため在庫が欠乏し、価格が暴騰して市場の混乱と医療界の危機を招いた。

政府は国産化の急務に迫られ、学者、薬業家の総力を結集して、無機化学の手工業から、有機合成の開発に全力を傾注し、今日の医薬品工業、化学工業発展の基礎を築いた。

さて今回は水野先生の「キノコ類の薬効・食効とその利用」、佐藤・箕村両先生共著の「合成試薬としてのアニオン性有機スズ化合物」、また今井先生には「生体中に存在する常量必須元素の機能(1)」、そして根本先生には連載で「くすりの文化交流」という何れもバラエティーに富んだ興味ある記事を掲載することができました。

向暑の折柄、皆様方にはますますご健勝でこの夏を過ぎになるよう心からお祈り申し上げます。〈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 平成元年7月1日発行