

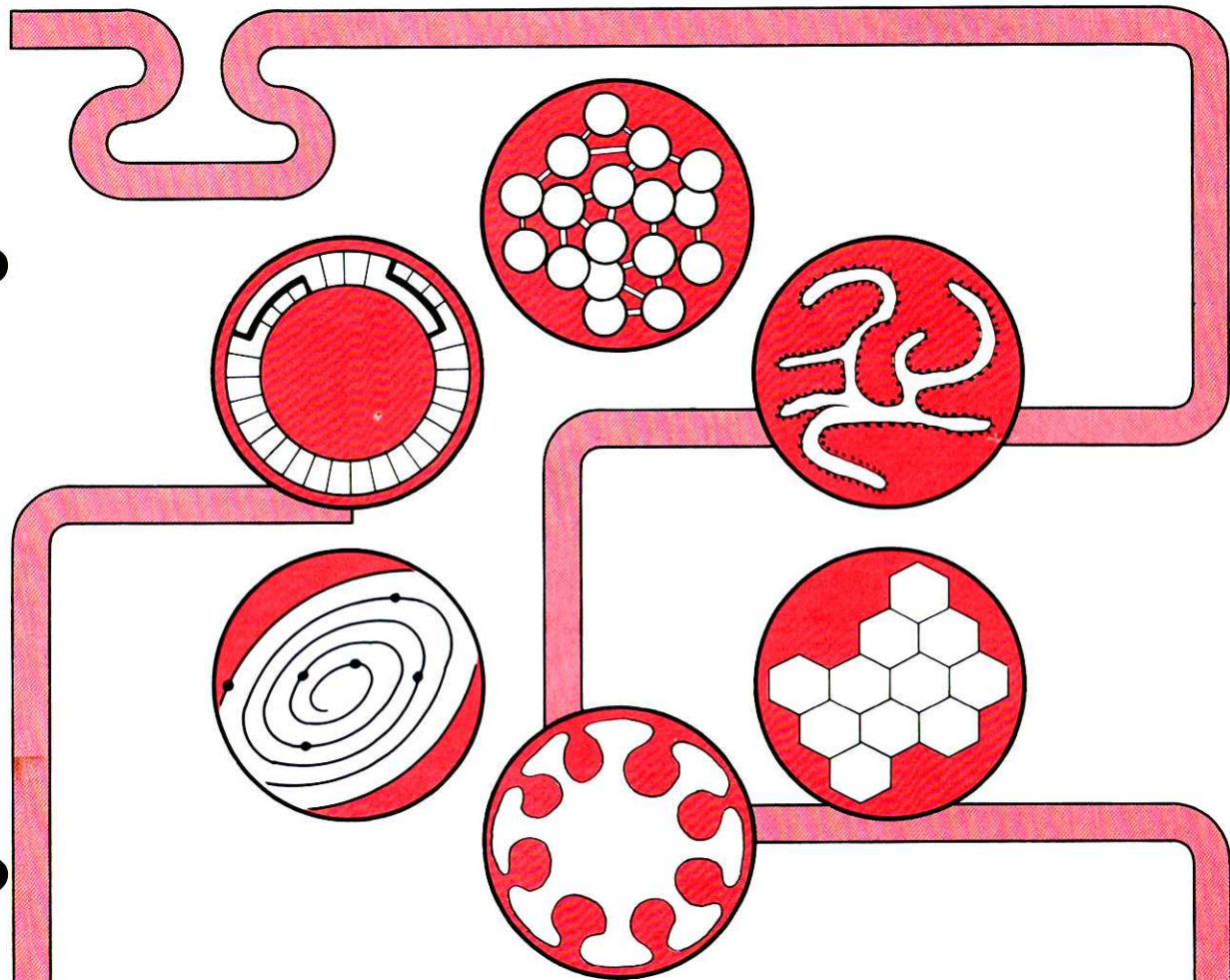
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1990年 No. 1 (通巻135号)



目 次

初春を寿ぎて.....	野 澤 俊太郎.....	2
キノコ類の薬効・食効とその利用(3).....	水 野 卓.....	3
臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....	佐々木 楨 一.....	13
6. その他の含窒素化合物 (Polyamine)		
電子工業用薬品の展望.....	伊 藤 秀 朗.....	17
新製品紹介“キラル”.....		20
くすりの文化交流(13).....	根 本 曾代子.....	22
—— 自然の恵み ——		

編集後記.....		24
-----------	--	----



初春を壽ぎて

取締役社長 野澤 俊太郎

謹んで新年のご挨拶を申し上げます

昨年は参議院選挙で自民党が過半数を大きく割り込み、加えて首相も1年間に3人も変わり、その間消費税の導入実施、年号も昭和から平成へと、好景気の続く中非常な波乱含みの年でありました。

世界に目を向けても、アメリカ大統領のレーガン氏からブッシュ氏への交代、ソ連のペレストロイカによる東西の接近等、平和ムードの中にも、片方ではハンガリー、ポーランドなど東欧諸国の政治改革が見られる等、国際的にも激変の続く一年であったと思います。

一方我国の経済は、こうした政治の混迷、為替や株式の乱高下等、かなりのリスクを秘めていながらも、至って好況裡に推移してきており、ご同慶の至りと考えております。

お陰様で弊社も順調に推移発展しており、これも偏にユーザーの皆様方のご愛顧の賜物と厚く御礼申し上げます。

しかしながら弊社を取り巻く環境は、科学技術の日進月歩の向上に対応するため、尚一層の企業努力の必要性があり、平成2年度は当社にとりましてかなり重要な試練の年と覚悟しております。皆様方のご期待に副い得る生産量の確保、それに伴う設備投資等の合理化の促進、新製品の開発、品質管理のより優れたレベルアップ等、従来にも増して積極的に取り組みこれらを一步一步解決、地道に積み上げて少しでも皆様方のお役に立つよう前進していく所存でございます。

ケミカルタイムスも発刊以来既に40年を経過135号に達しており、このように長期間皆様よりご愛読を得ておりますのは、皆様方のご支援と、もう一つには執筆者の諸先生のお陰と厚くお礼申し上げます。

今後とも社員一同更に一致団結して、日頃のご愛顧にお応えすべく努力していく覚悟でございますので、尚一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

本年は皆様方にとりまして、何卒良いお年でありますようお願いし、新春のお慶びと致します。

キノコ類の薬効・食効とその利用(3)

静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓

Ⅲ. シイタケ(椎茸, 椎茸, 柯茸, 香茸, 香椎, 香菇, 香菌, 香蕈)

学名 *Lentinus edodes* (Berk) Sing.

きしめじ科 (Tricholomataceae)

目 次

はじめに

1. 栄養素

2. 呈味物質

3. 香気成分

4. 抗腫瘍多糖

(1) 子実体から β -グルカン "レンチナン"(2) 菌糸体から α -マンナンペプチド "KS-2"

(3) 菌糸体・培養基から糖蛋白 "LEM" と "LAP"

5. 抗ウイルス性核酸

6. 血小板凝集抑制物質 (抗血栓作用)

7. 脱コレステロール作用物質 (抗脂血症)

8. 子実体形成誘導促進物質

9. 食物繊維

10. 酵素

11. その他

文献

はじめに

シイタケは、過去300年間、日本で開発が進められてきた最も普及している栽培食用キノコである。マッシュルーム(94万トン)に次いで世界第二位の生産量(19万トン, 1981年)を誇っている。日本での生産量は生78,000トン, 乾シイタケ14,000トン(1985年)であり, ここ10年間は殆ど伸びていない。

生あるいは干しシイタケとして日本料理や中華料理の

素材にそれぞれの持ち味と香りが生かされている。

ナラ, クリ, クヌギなどの切り株や枯木に生える自生品と楢木栽培された生シイタケでは, その風味や歯ざわりに差がないが, 最近出回っているオガクズ栽培(菌床栽培)されたシイタケは肉質が柔らかく, 香りや旨味も劣るといわれている。

古く, 明の呉瑞の著書日用本草第3巻(1620年)に『椎茸は氣を益し, 飢えず, 風を治し, 血を破る』との記載があることから, シイタケが不老長寿の妙薬のごとく言われているが, 科学的根拠があったわけではない。

1970年代に入り, 主に日本において, 癌に有効なキノコの活性本体が β -グルカンであることが判明してから, 急にキノコの薬理活性成分研究が活発になってきた。シイタケ(子実体)だけにとどまらず, その胞子, 培養菌

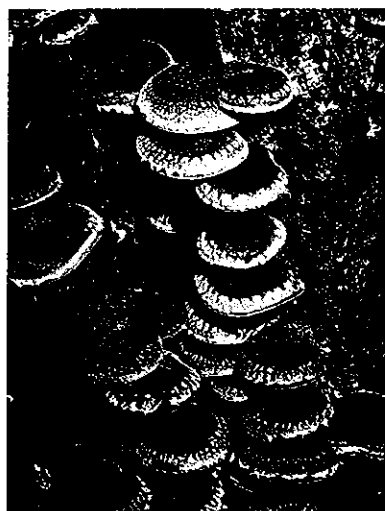


写真1. シイタケの楢木栽培

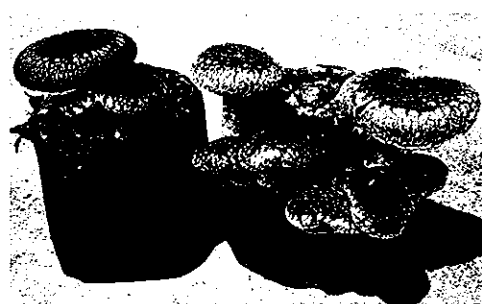


写真2. シイタケの菌床栽培

TAKASHI MIZUNO

Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of
Agriculture, Shizuoka University, 836 Ohya, Shizuoka 422
JAPAN

- 3 -

Development and Utilization of Bioactive Substances
from Medicinal and Edible Mushroom Fungi (3)

糸体, さらに培地生産物についても詳細な研究が行われるようになり, 幾つかの新しい活性物質が見出された。

先ず, シイタケの栄養特性と嗜好特性について述べ, 続いて, 最近, 特に注目されている薬理活性物質を中心に紹介する。

1. 栄養素

生シイタケ(可食部)は, 約90%の水分を含む。内容成分¹⁾を乾物当たりの平均値(%)で示すと, 主成分は糖質59.2であり, 次いで蛋白質22.7(消化率80~87%と良好である), 繊維質10.0, 脂質3.2, 灰分4.7(内訳はK 2352, P 302, Na 21, Ca 13, Fe 5mg%), ビタミンとしてはプロビタミンD₂(エルゴステロール) 325mg%が最も多く, これは, 紫外線と加熱によってタキステロールを経てカルシフェロール(D₂)が生成する(図1)。この他, ナイアシン20.2, B₂1.9, B₁0.6mg%を含むが, AとCは殆んど含まれていない。

遊離糖類²⁾としてトレハロースの他にグリセロール, マンニトール, アラビニトール, グルコース, マンノース, アラビノースが検出されている。

シイタケではCd, Zn, Cu, Fe, Mn, Ni など特定元素を濃縮する機構があることが, 原木と子実体の元素濃度を比較することによって知られた³⁾。

シイタケの脂質組成とそれらの脂肪酸組成は表1⁴⁾のようである。なお, シイタケの総脂質(3.38g/100g乾物)の脂肪酸組成(%/全脂肪酸)⁵⁾はリノール酸(18:2)が72.8で大半を占め, 次いでパルミチン酸(16:0)が14.7,

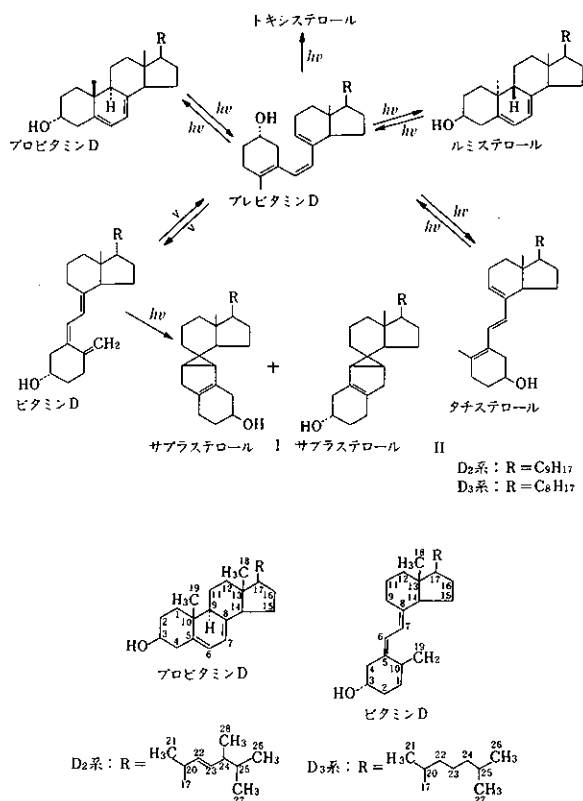


表1. シイタケの脂質組成とそれらの脂肪酸組成⁴⁾

脂質 脂肪酸	総脂質 *1		脂質 *2						中性脂質 *3			
			傘部			柄部						
	傘部	柄部	NL	GL	PL	NL	GL	PL	MG	DG	TG	SE.
12:0	±	±	0.1	0.4	±	±	0.4	±	0.1	0.3	0.1	0.1
14:0	0.3	0.2	0.4	1.1	0.2	0.4	0.8	0.4	0.8	0.7	0.5	0.3
15:0	2.8	0.7	1.0	1.4	0.7	2.7	2.5	2.4	1.4	2.8	0.9	0.5
16:0	19.1	15.8	19.9	29.1	14.2	18.2	38.6	19.1	15.9	20.7	21.8	8.1
16:1	0.7	0.5	0.5	1.1	0.5	0.5	1.2	0.5	1.1	1.2	0.8	0.8
17:1	0.1	0.1	0.1	0.9	0.1	0.1	1.0	0.1	±	0.1	0.3	±
18:0	0.7	1.1	1.8	4.3	0.7	0.9	5.2	0.7	0.6	2.4	4.7	0.9
18:1	4.8	5.0	5.3	6.7	4.9	4.6	7.7	5.2	4.8	4.5	6.8	1.5
18:2	71.0	75.6	70.2	58.0	77.9	72.1	46.0	71.1	75.8	67.1	68.2	91.9
20:0	±	±	±	0.5	±	±	0.6	±	±	±	±	±
未知酸	0.8	0.7	0.5	0.9	0.8	0.4	0.8	0.8	0.8	0.5	0.5	0.2
その他	0.2	0.8	0.2	0.6	0.5	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2
飽和酸	22.5	17.9	23.8	87.7	15.9	22.1	44.1	22.7	18.8	26.5	28.3	5.4
不飽和酸	76.5	18.1	76.0	60.8	83.3	77.2	54.9	76.8	81.2	72.8	70.8	94.2

(次頁につづく)

脂肪酸	中性脂質 *3				リン脂質 *4							
	柄 部				傘 部				柄 部			
	MG	DG	TG	SE	CA	PE	PC	LPC	CA	PE	PC	LPC
12:0	±	0.3	0.1	0.1	0.1	±	±	±	0.1	±	±	±
14:0	0.4	0.6	0.5	0.2	0.5	0.3	0.1	1.0	0.5	0.3	0.1	1.1
15:0	1.9	2.2	0.8	0.4	0.9	0.9	0.3	1.5	0.9	1.1	0.2	1.7
16:0	11.7	16.3	20.8	3.3	14.3	19.9	9.4	15.6	14.8	20.9	10.8	16.0
16:1	0.5	1.2	0.3	0.3	0.9	0.5	0.7	2.4	0.9	0.5	0.9	2.6
17:1	±	0.1	0.5	±	0.1	0.1	±	0.6	0.1	0.1	±	0.6
18:0	1.7	1.1	4.2	0.7	0.9	0.9	0.5	2.2	0.9	1.0	0.6	2.2
18:1	6.3	4.9	6.4	1.6	4.9	6.1	4.4	8.2	4.9	6.5	4.9	8.8
18:2	76.8	72.4	65.2	92.1	77.0	70.8	83.7	67.1	76.2	69.0	81.8	65.7
20:0	0.1	±	±	±	±	0.2	±	0.3	±	0.2	±	0.2
未知酸	0.4	0.3	0.4	0.6	0.2	0.4	0.5	0.4	0.6	0.2	0.3	0.4
その他	0.2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.4	0.7	0.1	0.2	0.4	0.7
飽和酸	15.8	21.1	26.9	4.7	16.8	22.3	10.3	21.2	17.3	23.6	11.7	21.8
不飽和酸	83.6	78.5	72.4	94.5	82.8	77.2	88.8	77.0	82.0	76.0	87.6	77.1

*1 傘部4.58%、柄部2.65%、乾物換算

*2 NL 47.6~48.8%、GL 9.2~9.5%、PL 42.0~43.8%

*3 MG 1.1~1.3%、DG 5.8~6.0%、TG 58.0~58.5%、SE 16.9~17.4%

*4 CA 12.8~14.0%、PE 58.3~60.2%、PC 17.3~19.5%、LPC 4.8~6.6%

NL: 中性脂質, GL: 糖脂質, PL: リン脂質

MG: モノグリセリド, DG: ジグリセリド, TG: トリグリセリド, SE: ステロールエステル

CA: カルシオリビン, PE: ホスファチジルエタノールアミン, PC: ホスファチジルコリン

LPC: リンホスファチジルコリン

オレイン酸(18:1)が3.0, (14:1)酸が1.6, ステアリン酸(18:0)が0.9, ミリスチン酸(14:0)が0.1である。

シイタケの水溶性多糖類⁶⁾含量は乾物当たり1~5%であり、その種類はグリコーゲン様多糖(α -1,4;1,6-D-グルカン)抗腫瘍多糖(レンチナン, β -1,3;1,6-D-グルカン)の他に、 β -1,3;1,4結合を持つ β -1,6-D-グルカン、ヘテログルカン、ヘテロガラクトン、ヘテロマンナン、キシログルカンなどが同定されている。さらに、水には不溶で、酸やアルカリによって抽出されるヘテログリカン、ポリウロナイド、 β -グルカン、さらにキチン質、リグニン質にいたるまで、不消化性のいわゆる食物繊維と称される多糖類が50%にも達する(表2)⁷⁾。

表2 シイタケ多糖類の分布(g/100g 乾物)⁷⁾

画 分	傘 部	柄 部
酸可溶部 (グリコーゲン)	4.8	5.2
5%NaOH可溶-酸可溶部	9.0	13.8
5%NaOH可溶-酸不溶部 (S-グルカン)	5.5	3.2
熱10%NaOH可溶部	6.5	8.4
熱キ酸可溶部 (R-グルカン)	9.7	15.5
キチン質	3.9	5.2
総多糖	39.4	51.8

なお、シイタケを通気深部培養した菌糸体(水分86.8%)の成分は、乾物当たり粗蛋白52.8, 糖質26.5, 粗繊維10.6, 灰分6.8, 粗脂肪3.4%であり⁸⁾、子実体と比較して蛋白含量が多くなっている。シイタケの深部培養に際し炭素源として蔗糖、グルコース、エタノール、メタノールなどが使用されている(培地組成の一例を表3に示した)⁹⁾が、菌糸体の生育と蛋白含量に差が認められる(表4)¹⁰⁾。SCP源(バイオマス)として利用するには必須アミノ酸が少なく満足すべきものでないと言われている。

表3 シイタケの深部培養用培地組成⁹⁾

培 地 成 分	含 量
Thiamine-HCl	1 mg/l
KH ₂ PO ₄	1 g/l
CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.5 g/l
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.5 g/l
FeSO ₄ · 7H ₂ O	10 mg/l
MnSO ₄ · 6H ₂ O	7.2mg/l
ZnCl ₂	4 mg/l
CuSO ₄	1 mg/l
Starch	70 g/l
Corn Steep Liquor	10 g/l
Glucose	20~30 g/l
or Sucrose	70 g/l
Initial pH	5.5

表4 シイタケ菌糸体の一般成分(乾物%)¹⁰⁾

	グルコース培地	エタノール培地
粗蛋白	32.2	55.1
糖 質	42.8	22.8
粗脂肪	7.4	3.8
粗繊維	8.0	8.2
粗灰分	9.6	10.1

2. 呈味物質

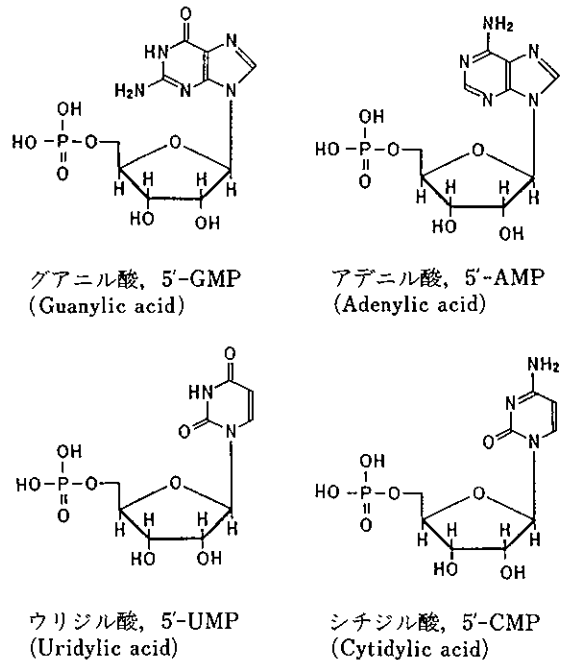
シイタケの旨味成分として5'-ヌクレオチド、遊離のアミノ酸、低分子ペプチド、有機酸、糖類などが同定されており、これらの質的、量的な構成割合がその食味(旨味)を規定している。

シイタケの煮だし汁には5'-GMP, 5'-UMP, 5'-AMP, 5'-CMPなどの呈味ヌクレオチド(図2)が存在し、5'-GMPが旨味の主体である。生シイタケは5'-GMP 0.51~1.25, 5'-UMP 0.41~0.78, 5'-AMP 0.62~0.84, 5'-CMP 0.28~0.45 $\mu\text{mol/g}$ を含有し、干しシイタケでは生ものに比べて2~3倍多く含まれている。これは乾燥工程中に核酸がヌクレアーゼやホスファターゼによって分解されて生成したものである¹¹⁾。これらのヌクレオチドは、グルタミン酸などのアミノ酸との相乗効果も期待できるし、呈味性のある低分子ペプチドにも興味あるものが多い。

干しシイタケの遊離アミノ酸含量($\mu\text{mol/g}$ 乾物)として、Gln 31.3, Glu 14.6, Orn 14.4, Asp 10.4, Ala 6.9, Asn 6.7, Ser 5.7, Lys 5.4, Gly 5.3, Arg 4.7, His 3.1, Val 2.5, Leu 2.2, Phe 1.9, Pro 1.9, Cys 1.5, Ile 1.0, Tyr 0.6, γ -ABA 0.6, シスタチオニン 0.5, Met 0.1, その他少量の β -Ala, β -アミノイソ酪酸, 1-メチルヒスチジン, 3-メチルヒスチジンなどが分析されている¹²⁾。

また一方、収穫時の生シイタケの総遊離アミノ酸含量の分析例として1.54 g/100 g 乾物がある。その内訳は、Gln 363.2, Glu 316.4, Orn 248.6, Asp 165.6, Ala 111.0, Arg 107.4, Thr 74.8, Lys 64.8, Ser 61.0, Asn 57.4, Leu 45.6, Ile 42.0, Val 38.6, Phe 35.6, Tyr 34.4, His 33.4, Gly 17.6, γ -ABA 15.8, Met 7.2 mg %/乾物であった¹³⁾。貯蔵によって蛋白質が酵素分解されるため、グルタミン酸などの遊離アミノ酸含量が著しく増加する。

シイタケには、微量であるが旨味を呈する有機酸であるコハク酸の他にリンゴ酸、フマル酸、クエン酸、 α -ケトグルタル酸、シュウ酸、乳酸、酢酸、ギ酸、グリコール酸などの酸味成分が確認されている¹⁴⁾。さらに、

図2. シイタケの呈味5'-ヌクレオチド¹¹⁾表5 シイタケ蛋白質のアミノ酸組成($\mu\text{mol}\%$)¹⁵⁾

構成アミノ酸	子実体	菌糸体
Asp	5.44	3.58
Thr	3.90	13.2
Ser	3.90	11.7
Glu	31.8	—
Pro	2.35	trace
Gln	0.54	6.59
Ala	24.9	29.2
Val	2.79	7.91
Cys	0.96	trace
Met	0.66	2.07
Ile	2.43	5.27
Leu	5.22	11.3
Tyr	1.03	3.95
Phe	3.60	3.58
Lys	2.43	1.69
His	1.40	—
Arg	1.99	—

前述の遊離糖類(甘味成分)なども存在しており、3項で述べる香気成分とともに、これら低分子成分のバランスがシイタケ特有の風味を形成しているものと思われる。

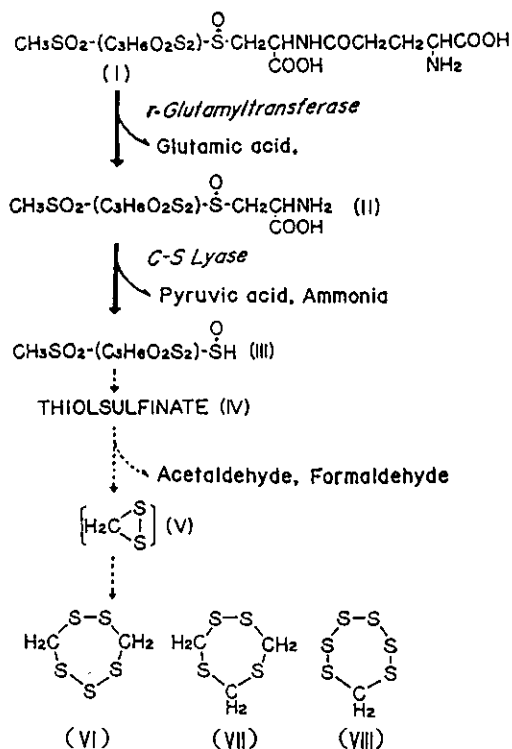
シイタケの子実体と菌糸体に含まれる蛋白質のアミノ酸組成は表5¹⁵⁾のようである。子実体では旨味に関係す

るグルタミン酸やアラニンが特に多く、菌糸体ではアラニン、スレオニン、ロイシン、セリン含量が高い。

3. 香気成分

シイタケの揮発成分として、多くのアルコール類、ケトン、スルフィド、アルカン、高級脂肪酸などが検出されているが、香気の主成分はマツタケオールとエチル-*n*-アミルケトンである。さらに、フレーバー増強物質として5'-GMP、5'-AMP、グルタミン酸なども関与していることが判明している。

シイタケフレーバーの生成 乾燥したシイタケを微温湯に浸しておいたり、生シイタケを切り刻んだまま放置しておくで発生する特有の香気(フレーバー)は、環状イオウ化合物である1,2,3,5,6-ペンタチエパンと同定され、



lentinic acid (I)
des-glutamyl-lentinic acid (II)
thiosulfonate (III)
thiosulfinate (IV)
1,2-dithiepane (V)
lenthionine, 1,2,3,5,6-pentathiepane (VI)
1,2,4,6-tetrathiepane (VII)
1,2,3,4,5,6-hexathiepane (VIII)

図3. シイタケフレーバーの生成経路¹⁷⁾

レンチオニン (Lenthionine) と命名された¹⁶⁾。その後、フレーバー前駆体としてレンチニン酸 (Lenticinic acid, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_4$, mp 157~158°C 分解) が単離され、これからレンチオニンを生成するフレーバー発生の酵素反応系が解明された(図3)¹⁷⁾。

最近、生シイタケの破碎物から揮発性のイオウ化合物として図4に示した18種の鎖状及び環状化合物が、キャピラリーカラムを用いたGC法とGC-MS法によって同定された¹²⁾。これらのうち13種がシイタケからは初めて見い出されたイオウ化合物(*印)である。主成分は、レンチオニン(15)をはじめ11, 13, 8などの環状イオウ化合物である。

4. 抗腫瘍多糖

(1) 子実体からβ-グルカン "レンチナン"¹⁸⁾

1969年、子実体から図5の方法によって、抗腫瘍多糖が単離され、シイタケの学名に因んでレンチナン(Lentinan)と命名された。分子式 $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ 、平均分子量 5×10^5 ダルトン、 $[\alpha]_D + 20 \sim 22^\circ$ (NaOH) の電気泳動的に、また、超遠心的にも単一なβ-D-グルカンであった¹⁹⁾。化学的手法と機器分析技法によって、その構造はβ-(1→6)-モノグルコシル分岐鎖を持つ(分岐度2.5)β-(1→3)-D-グルコピラナンであり、右手巻き三重螺旋構造をとることが確定した²⁰⁾。

レンチナンの抗腫瘍活性(表6、表7)は、宿主の免疫機能を賦活をする作用によることが判明した²¹⁾。即ち、β-D-グルカンは、リンパ球表層や特定の血清蛋白と結合して、マクロファージ、T細胞、NK細胞などのエフェクター細胞の活性化や抗体産生の促進、さらに、エフェクター細胞の活性化に関与するインターロイキン(IL-1, IL-2)、インターフェロン(IFN-γ)などの産生を増強する。このように、宿主の免疫能を賦活するために制癌効果が顕れるものと考えられている。これら制癌性を調べる動物試験では腹腔内投与(ip)とともに、中には経口投与(po)でも有効な場合もある。癌の化学療法剤に比べて、多糖体制癌剤(免疫療法剤)には毒性や副作用が殆ど見られない利点に注目したい。

さらに、純粋なβ-グルカンには抗原抗体反応の発現性が無く、アレルギー、ショックなどの弊害が見られない。

(2) 菌糸体からα-マンナンペプチド "KS-2"²²⁾

シイタケ菌 (*L. edodes* KSLE 007株) の培養菌糸体を熱水抽出してから、エタノールで沈澱させることによって多糖体KS-2が得られた。ECTEOA-CelluloseとSephadex G-100カラムによって精製され、その構造が解明された。MW 6~9.5×10⁴, $[\alpha]_D + 62^\circ$ (c=0.5, 水)

を示す α -Mannan-peptide であり、ペプチド鎖にはセリン、スレオニン、アラニン、プロリンなどのアミノ酸を含んでいる。Ehrlich 腫瘍, Sarcoma 180 に対して ip,

po どちらの経路による投与でも有効であり、その効果はインターフェロン誘起活性に基くものであると言われている。

1 methanethiol *f	C ₁	1* CH ₃ SH	2* CS ₂	3* CH ₃ SSH	4* HSCH ₂ SH
2 carbon disulfide*					
3 methyl hydrosulfide *g	C ₂	5 CH ₃ SSCH ₃	7 CH ₃ SSSCH ₃	9* CH ₃ SSSSCH ₃	
4 dithiomethane *g					
5 dimethyl disulfide	C ₂	6*	8	11*	13*
6 1,3-dithietane *g	(cyclic)				
7 dimethyl trisulfide					
8 1,2,4-trithiolane					
9 dimethyl tetrasulfide*		15			
10 1,3,5-trithiane *f					
11 1,2,4,5-tetrathiane *h					
12 2,3,5,6-tetrathiaheptane *g	C ₃	12* CH ₃ SSCH ₂ SSCH ₃			
13 1,2,3,5-tetrathiane *h					
14 1,2,4,6-tetrathiepane	C ₃	10*	14	17*	18*
15 lenthionine	(cyclic)				
16 1,2,4,7,9,10-hexathiadodecane *g					
17 1,2,4,5,7-pentathiocane *g					
18 1,2,3,5,6,8-hexathionane *g	C ₆	16*	CH ₃ SSCH ₂ SCH ₂ CH ₂ SCH ₂ SSCH ₃		

* シイタケから初めて見いだされたイオウ化合物を示す

図 4. 生シイタケの含イオウ化合物⁴²⁾

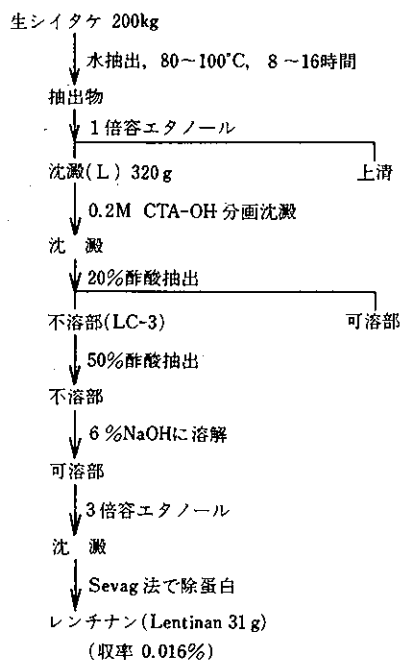


図 5. 生シイタケからレンチナンの分画精製法¹⁸⁾

表 6 レンチナンの抗腫瘍活性 (Sarcoma 180/JCR-JCL マウス)¹⁹⁾

投与量 mg/kg E, ip	投与時期 *	体重変化 (g)	平均腫瘍 (g)	腫瘍阻止 率 (%)	完全退縮 匹/匹
2 × 10	+1~+11	+4.3	0.0	100	9/10
1 × 10	+1~+11	+4.5	0	100	10/10
対照群	—	+77	11.6	—	0/10

* Sarcoma 180 細胞を 0 日に移植した。

表 7 レンチナンの抗腫瘍活性 (Sarcoma 180/Swiss albino マウス)²¹⁾

投与量, ip mg/kg × 10	体重変化 (g)	腫瘍退縮率 (%)	完全腫瘍消失 数 (匹/匹)
25	+1.8	73.0	2/9
5	+1.2	97.5	7/9
1	+2.7	95.1	6/10
0.2	+4.1	78.1	6/10
生食水	+6.7	—	0/10

(3) 菌糸体・培養基から糖蛋白“LEM”と“LAP”⁴³⁾

バガス：米ぬか(5:1 w/w)の固形培地に、シイタケ菌糸体を20℃、90~120日間培養し、子実体が発生する前に破碎し、菌糸体内の酵素によって40~50℃にて60時間、菌体を自己消化させるとともに、培地をも部分水解する。反応後、60℃の温水で抽出した濾液を凍結乾燥した薄褐色の粉末を“LEM”と名付けた。LEMの収率は培地1kgから約6gであった。次いで、LEMの水溶液に4倍量のエタノールを加えて得られた沈澱を“LAP”呼んでいる。LAPの収量は0.3g/g LEMであった。さらに、LAPをSephrose 6Bカラムにてゲル濾過してLAP 1(収量0.3g/g LAP)とLAP 2に分画した。LAPはグルコース、ガラクトース、キシロース、アラビノースなどを構成糖とする糖蛋白(糖:蛋白=57.6:24.8 w/w)である。

LEMはラットの肝癌形成を抑制し、また、ラット腹水肝癌細胞の増殖を50%抑制した。LAPも肝癌細胞の増殖を抑制し、ラットの生存率を大幅に上昇させた。LEM, LAPとも前述のレンチナンやKS-2と同様に効果は宿主依存型である。従って、免疫力を高め、癌の増殖を抑制し、B型肝炎の治療にも役立つとしている。

バガス⁴⁴⁾からも、米ぬか⁴⁵⁾からも抗腫瘍活性多糖が分離されているし、これらを培地として生育したシイタケ菌糸体にも活性多糖体が存在する。従って、これら三者由来の多糖体がシイタケ菌体の酵素作用(自己消化)によって可溶化したものがLEMあるいはLAPなのである。

最近、“LEM”を再分画してEP3なる免疫活性物質が得られた。EP3は蛋白質10%、糖質12%、リグニン80%からなるリグニン複合物であり、糖と蛋白を分解しても活性の低下が見られないが、リグニンを分解すると活性が低下することから、活性発現の本体は多数のカルボキシル基を持った水溶性リグニンであるとしている⁴⁶⁾。

5. 抗ウイルス性核酸²³⁾

シイタケ子実体および胞子の水抽出液には、マウスインフルエンザA/SW15感染症を、高率に治癒させる物質が存在することが見出された(表8)²³⁾。その本態は、二本鎖RNAによるINF誘起活性(免疫能賦活作用)に起因するものである。その他、シイタケ菌糸体からTMV感染阻止効果を示す糖5%を含む塩基性蛋白が単離されて“レンチミン”と命名された²⁴⁾。他方、菌糸体から抽出された糖蛋白がエイズウイルス(HIV)に対してアジドチミジン(AZT)より高い治療効果を持つことが見出されている²⁴⁾。

表8 シイタケ胞子(RNA)のインフルエンザA/SW15マウスに対する抗感染効果²³⁾

試料	投与料, ip mg/kg×3	マウス数	生存率 (%)
水抽出物	5	18	33
	2.5	20	50
Amantadine-HCl*	8	10	40
生食水	—	36	5
RNA 画分	8	21	54
	4	20	45
Amantadine-HCl*	8	10	20
生食水	—	42	7

*抗ウィルス剤

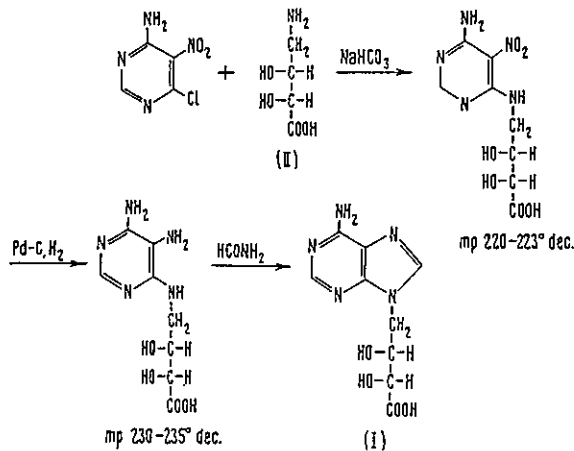
6. 血小板凝集抑制物質(抗血栓作用)

毛利ら²⁵⁾、早川ら²⁶⁾は、シイタケ抽出液中の核酸成分を液体クロマト法によって分画し、ATP, ADP, UDPG, 5'-GMP, 5'-UMP, 5'-CMP, 5'-AMP, ウリジン, レンチナシン, デオキシレンチナシンなどを同定した。その中でレンチナシン, デオキシレンチナシン, 5'-AMP, 5'-GMPには強い血小板凝集抑制効果(抗血栓活性)があることを認めた。なお、これらの低分子核酸成分はシイタケを加熱乾燥(酵素作用)するとき増加するとしている。

7. 脱コレステロール作用物質(抗脂血症)^{27,28)}

血清コレステロール値を低下させる作用物質として、シイタケ子実体の80%エタノール抽出物から、Amberlite IR-120(H⁺)カラムに吸着させ、4% NH₄OHで溶出させることによってアデニン誘導体“レンチナシン”(Lentacin, I)〔“レンチシン”(Lentysine), “エリタデニン”(Eritadenine)とも呼ばれている〕が単離された。水からの結晶は mp 261~263℃, C₉H₁₁O₄N₅, MW 253, λ_{max} 261.5 nm (ε=14,508), そのNa塩は mp 266~268℃ (decomp.), [α]_D+45.5° (c=1, H₂O)。6N HCl分解(110℃, 72h)によってグリシンと新アミノ酸(II)に分解する。(I)の全合成も図6のように行われた²⁹⁾。

エリタデニンはマウスの血清コレステロール値を低下させる作用があることが確認されているが、その作用は、青カビから分離されたコンパクトン(Compactin, ML-236 B)³¹⁾のようにコレステロールの生合成を阻害するのではなく、摂取したコレステロールの排出促進と、代謝分解の促進によるものとされている³⁰⁾。

図6. レンチナシンの合成経路²⁹⁾

8. 子実体形成誘導促進物質

亜硫酸パルプ廃液、コーヒー酸、フェルラ酸、シナピン酸などのリグニン由来物質がシイタケの子実体形成に有効に働くと言われている。一方、子実体抽出液中に存在するヌクレオチドである3'-AMPや3', 5'-c-AMP、また、干しシイタケのフレーバー成分としてレンチオニンとともに生成する1, 2, 4, 6-テトラチエパンや1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサチエパンにも発芽誘導促進活性が見いだされている³²⁾。

9. 食物繊維

ヒトが摂取しても消化吸収されない多糖類、リグニンなどの高分子物質を総称して食物繊維と呼ぶようになった。それには従来の栄養価値はないが、飽食時代の今日、ノンカロリー食の素材として、さらに、その物理的、薬理的效果が注目されるようになり、生理的効用を期待して第六番目の栄養素とも言われている。

キノコ類には、食物繊維含量が高いものが多い。シイタケの食物繊維成分としては、水溶性のβ-グルカン、ペクチン質；水溶性であり塩類、酸やアルカリで初めて抽出されるポリウロナイド(酸性多糖)、ヘミセルロース、ヘテロ糖鎖を持つβ-グルカン、リグニン質、それに細胞壁構成成分であるキチン質などその分布は多種多様である。シイタケの傘部と柄部の分析例を表2に示した⁷⁾。

食物繊維は、不消化性のためエネルギー源にはならないが、腸管内ではかさ張り糞便中の水分を保持し、緩下作用を示すため、便秘を予防する。さらに、発癌物質などの有害成分を吸着してその吸収を妨げ、しかも早く排出する作用も見逃せない。

また、キノコの食物繊維中には抗腫瘍活性のあるβ-グルカンがかなりの量存在するので、結腸癌や直腸癌の予防に効果的に働いているものと思われる。食物繊維は腸内細菌の良い培地として働き、上述のことも考え併せ、総合的には動脈硬化、血栓症、高血圧、糖尿病などの成人病の予防にも役立っていると考えられている。

7. 項で述べたシイタケの脱コレステロール作用は、摂取したコレステロールが食物繊維に吸着されて排泄量が増大するためだと考えられる³⁰⁾。

10. 酵素

シイタケ(子実体、菌糸体)を緩衝液とともにホモゲナイザーにかけ、蛋白質を抽出した濾液には種々の酵素、特にプロテアーゼ活性³³⁾がかなり強い。抽出液から硫酸飽和による分画沈澱と各種クロマト法によってSDSゲル電気泳動的に均一なまでに精製された酵素について以下に説明する。

(1) プロリンイミノペプチダーゼ³³⁾

子実体から精製された。分子量190,000(ゲル濾過法)、49,000×4サブユニット(SDS電気泳動法)。等電点pH 4.9、4°C、2時間 pH 6~10にて安定なも酸性側では失活する。Hg²⁺、Cu²⁺、Zn²⁺によって阻害されるが、過剰のEDTA添加により回復する。

(2) 金属プロティナーゼ³³⁾

菌糸体から精製された。分子量45,000。等電点pH 5.3。メチオニン残基を含まず。His-Leu(10-11, 5-6), Leu(17)-Val(18), Ala(14)-Leu(15)などの酸化インスリンB-鎖を水解する。

(3) カルボキシプロティナーゼ³⁴⁾

菌糸体から精製された酵素は分子量43,000。等電点pH 3.4、至適pH 2.7~7.0である。

子実体から得られた酵素は、分子量42,000、等電点pH 4.5、リジンとヒスチジン含量が高く、アルギニンは含まない。至適pH 2.5~2.8、37°C、3時間の処理ではpH 3.1~5.7で安定である。

シイタケの子実体、菌糸体、培養液に生産される五種のプロテアーゼを、全て電気泳動的に単一なまでに精製し、それら酵素の性質が比較された(表9)¹⁵⁾。傘の開きや胞子の成熟と酸性プロテアーゼ活性の上昇には密接な因果関係があるらしい。

シイタケには、菌体外および菌体内ポリフェノールオキシダーゼ活性(カテコラーゼ、クレゾラーゼ、チロシナーゼなど)が測定されている¹⁵⁾。

また、ヌクレオチド成分による旨味発現とヌクレアーゼ²⁵⁾、ホスファターゼ³⁶⁾活性との関連が報告されている。

表9. シイタケ子実体、菌糸体、培養液に生産されたプロテアーゼの比較¹⁵⁾

性 質	起 源 プロテアーゼの種類	培 養 液			子 実 体	
		酸 性	酸 性	金 属	酸 性	金 属
1) 至適pH: ヘモグロビン : カゼイン		2.9 2.7	2.7 2.5	7.4 7.0	2.8 2.5	7.5 7.0
2) pH安定域(37°C, 10分)		3.2-5.2*	2.8-5.0	5.4-8.2	3.1-5.7*	4.5-9.5
3) 至適温度(Opt. pH, 30分)		50°C	50°C	40°C	50°C	50°C
4) 熱安定性 (酸性: pH4.0) (メタル: pH6.5 30分)		42°C	34°C	38°C	47°C	40°C
5) 阻害剤		なし	S-PI DAN EPNP	MK-I EDTA	S-PI DAN EPNP	MK-I EDTA
6) 分子量(SDS電気泳動)		40,000	43,000	45,000	42,000	40,000
7) 等電点		4.2	3.4	5.3	4.5	4.2
8) アミノ酸組成		His, なし	Met, なし	Met, なし His, 多い	Arg, なし Lys) 多い His)	Met, なし
9) インシュリンB鎖に 対する特異性		Tyr ₁ Len (35%)	Phe ₁ Phe (47%)	His ₁ Leu Leu ₁ Val	Leu ₁ Tyr (70%)	Phe ₁ Phe Ala ₁ Leu

* 3時間

()内の数字は総分解量に対する割合

DAN : Diazoacetyl-DL-norleucine methyl ester

EPNP : 1,2-Epoxy-3-(p-nitrophenoxy) propane

MK-I : Microbial metallo proteinase inhibitor

S-PI : Streptomyces-ペプシンインヒビター

EDTA : Ethylenediaminetetraacetate

11. その他

キノコのあるもの(ショウロ)は、著量のサイトカインを生成するが、シイタケにもツェアチンとツェアチンリボシドの存在が認められている³⁷⁾。

キノコにはチアミナーゼ活性(ビタミンB₁破壊因子)の高いものが多いが、シイタケには抗チアミン物質としてフレーバー生成の中間体チオスルフィネートが証明されている³⁸⁾。

シイタケの変異・発癌物質³⁹⁾としてアガリチン、ギロミトリン、o-メチルニトロソアミノベンズアルデヒドなどが見出されているが含量は僅少で問題にはならない。

シイタケからのポリアセチレン系抗菌性物質としてレンチナマイシンAとB⁴⁰⁾が知られている。

シイタケからフィトヘマグルチニン(レクチン)による細胞幼若化の阻害物質として核酸塩基関連のD-4(6-アミノプリン-9-イル)-2-ヒドロキシブチル酸が発見された⁴¹⁾。

文 献

- 1) 香川 綾監修: 四訂食品成分表(1989) 女子栄養大学出版部. p. 181~184.
- 2) 脇田正二: 農化, 36, 96(1962); 吉田 博ら: 食工誌, 29, 451(1982).
- 3) 数野千恵子ら: 食工誌, 31, 208(1984).
- 4) 橋口 亮ら: 食工誌, 31, 436(1984).
- 5) 小山尚子: 食工誌, 31, 732(1984).
- 6) 渡辺保人: 農化, 32, 178(1958); 志田万里子ら: 農化, 45, 454(1971).
- 7) 吉田 博ら: 食工誌, 33, 414, 519(1986).
- 8) 寺本四郎ら: 発酵協会誌, 26, 62(1968).
- 9) 阪本礼一郎ら: 農化, 52, 75, 83(1978).
- 10) 杉森恒武ら: 発工誌, 49, 435(1971).
- 11) 中島宣郎ら: 農化, 35, 797(1961); 住田愛明: 食工誌, 14, 263(1967); 武田薬品工業(株)食品事業部: リボタイド文献集, p. 96(1967).
- 12) 阿部宏喜ら: 栄養と食糧, 33, 169(1980).
- 13) 山下市二ら: 食工誌, 34, 834(1987).
- 14) 吉田 博ら: 食工誌, 29, 451(1982); 数野千恵子ら: 食工誌, 34, 42(1987).
- 15) 寺下隆夫編: きこの生化学と利用, p. 67, 100, 108(1988), 応用技術出版.

- 16) K. Morita et al: *Tetrahedron Letters*, 1966, 573; *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 988(1967).
- 17) K. Iwami et al: *Agric. Biol. Chem.*, 35, 1059, 1070(1971); 39, 1933, 1941, 1947(1975); *Phytochemistry*, 16, 1351(1977); 農化, 51, R39(1977); 化学と生物, 16, 361(1978).
- 18) G. Chihara et al: *Nature*, 222, 687(1969); *Cancer Res.*, 30, 2776(1970).
- 19) T. Sasaki et al: *Carbohydr. Res.*, 47, 99(1976).
- 20) Y. Deslandes: *Macromolecules*, 13, 1466(1980); V. Crescenzi et al: *Carbohydr. Polymers*, 9, 169(1988).
- 21) 羽室淳爾: 化学と生物, 8, 602(1970).
- 22) T. Fujii et al: *J. Antibiotics*, 31, 1079(1978); 32, 1336(1979).
- 23) A. Tsunoda et al: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 173, 719(1973).
- 24) 川合正充: きのこの利用, p. 88(1988), 築地書館.
- 25) 毛利威徳ら: 微量栄養素研究, 3, 49(1986).
- 26) 早川道彦ら: 日本老年医学会雑誌, 22, 151(1985).
- 27) I. Chibata et al: *Experientia*, 25, 1237(1969).
- 28) T. Kamiya et al: *Tetrahedron Letters*, 53, 4279(1969).
- 29) 高崎林治: 化学と工業, 23, 440(1970).
- 30) 蒔田節子ら: 栄養と食糧, 24, 477(1971).
- 31) 遠藤 章: 農化, 63, 214(1989).
- 32) 村尾沢夫: 発酵と工業, 43, 43(1985); 化学と生物, 24, 215(1986); 農化, 63, 874(1989); 越島哲夫: 化学と生物, 24, 72(1986); 川合源四郎: 農化, 60, 1027(1986).
- 33) 橋本洋一: 蛋核酵, 28, 1224(1983); T. Terashita et al: *Agric. Biol. Chem.*, 49, 2293(1985).
- 34) T. Terashita et al: *Agric. Biol. Chem.*, 45, 1929(1981); 48, 2639(1984).
- 35) K. Endo et al: *Agric. Biol. Chem.*, 44, 1545(1980).
- 36) 沢田崇子ら: 食工誌, 34, 801(1987).
- 37) I. S. Dua et al: *Sci. Hortic.*, 10, 301(1979).
- 38) 岩見公和ら: 農化, 56, 905(1982).
- 39) 中村克哉編: キノコの事典, p. 104(1982), 朝倉書店.
- 40) 竹内富雄ら: 発酵と工業, 34, 843(1976).
- 41) 毛利威徳: 農化, 53, 183(1979); 昭和52年度農化大会講演要旨集, 1 K-27(1977).
- 42) C.-C. Chen et al: *J. Agric. Food Chem.*, 34, 830(1986).
- 43) N. Sugano et al: *Cancer Letters*, 17, 109(1982); 27, 1(1985).
- 44) T. Tanaka: *Gann*, 58, 1(1967); S. Oka et al: *Gann*, 59, 35(1968).
- 45) 伊藤悦男ら: 薬誌, 105, 188(1985); S. Takeo et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 3609(1988).
- 46) 鈴木春己ら: 日本農芸化学会1989年度大会講演要旨集, p. 41, 2 Fp-17, 農化, 63, 361(1989).

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

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

6. その他の含窒素化合物(Polyamine)

札幌医科大学附属病院 検査部 佐々木 禎 一

I. はじめに

前報までは、血清その他の生体試料液中の含窒素化合物(尿素、尿酸、ammonia、creatine および creatinine)の測定について、その生理的・臨床的意義と共に解説を加えてきた。さらに今回は最近各種の腫瘍の場合よく測定されるようになった尿或いは血清中の polyamine 類について述べてみよう。この臨床検査としての polyamine 類の測定は比較的新しいもので、若干詳しく紹介してみよう。

II. polyamine(s) の諸性状と生理的、臨床的意義

1. polyamine(s) の諸性状：

一般に amine 類は、塩基性 amino acid を中心に、各種の amino acid $R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ から decarboxylase により、 CO_2 を遊離させて生成されるもので $R \cdot CH_2NH_2$ で表わされる。これ等は強い生理的作用を持つものが多く、表1に示した様に ornithine, lysine, arginine, histidine や tyrosine, tryptophan から、それぞれ各種の amine を生成する。これ等の大部分は腐敗毒と呼ばれる。

表1. 生体内アミン類とその生理作用

amino acids	amines	生理的作用
ornithine	putrescine*	腐敗毒
lysine	cadaverine*	
arginine	agmatine	
histidine	histamine	
tyrosine	tyramine	
dihydroxyphenyl-alanine (DOPA)	dopamine	adrenaline 合成へ
tryptophan	tryptamine	血管収縮
5-hydroxytryptophan	serotonin	
aspartic acid	β -alanine	pantothenic
glutamic acid	γ -aminobutyric acid (GABA)	acid 生成へ 脳作用
ornithine ~putrescine	spermine* spermidine*	

* 臨床検査用として測定されている polyamine

—NH₂ 1個の monoamine に対して—NH₂ が2個以上含むものが polyamine で、現在 putrescine (Put.), cadaverine (Cad.), spermidine (Spd.), および spermine (Spm.) が臨床検査の対象となっている。

2. polyamine の代謝と生理的意義：

Put., Spd., Spm. は図1(a)の様に ornithine から生成される。ornithine は ornithine decarboxylase (ODC; EC 4.1.1.17) により脱炭酸して Put. となり、これは S-adenosyl-methionine から生成された decarboxylated polyamine fragment とから、spermidine synthetase により Spd. 次いで Spm. となる。一方 Cad. は lysine から lysine decarboxylase (LDC; EC 4.1.1.18) により、脱炭酸的に生成される(図2(b))。

polyamine(s) はどの細胞でも合成されるが、特に前立腺、骨髄、胸腺等に多く含まれ、細胞分裂や核酸合成に関与している細胞増殖因子である。polyamine への関心は、1678年 A. von Leeuwenhoek がヒト精液中に Spm. のリン酸塩結晶を見出した時に始まる。

3. polyamine(s) の臨床診断的意義：

各種 polyamine 類中 Put., Cad., Spd., および Spm. が現在腫瘍マーカーとして、主に尿中でのこれ等の濃度を測定している。他の腫瘍マーカーの様に特定の腫瘍を対象としているのではなく、むしろ polyamine(s) はほとんどのタイプの悪性新生物に認められる幅広いマーカーである。

通常尿中には Put., Cad., Spd. と微量の Spm. が存在しているが、各種の悪性疾患(急性白血病、悪性リンパ腫、肉腫、悪性黒色腫、消化器癌、肝癌、肺癌、肺癌、乳癌、腎癌等)で上昇が知られている。尿中総 polyamine の正常範囲は表2に示したが、女性の方が僅かに高目である。例えば胃癌では68%、大腸癌69%、を中心に、各種の癌で高い陽性率を示し、胃癌の stage I, II, III, および IV ではそれぞれ27, 50, 63, および85%の陽性率を示し、進行につれて高率となっている。従って胃癌では carcinoembryonic antigen (C. E. A.) よりも有用性が高いと評

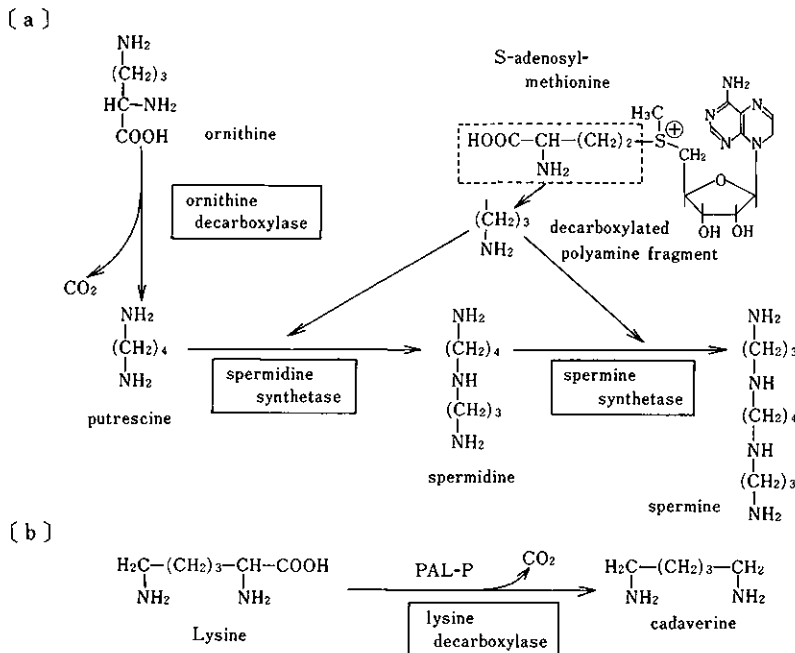
表 2. 尿中総 polyamine の正常範囲

	n	$\bar{x}$ *	S. D.*	正常範囲*
男 性	1,757	21.2	6.9	12 ~ 33
女 性	636	28.7	10.1	15 ~ 48
計	2,393	23.2	8.5	12 ~ 38

* $\mu\text{mol/g creatinine}$

価されている。一方肝臓癌での陽性率は低く(22%), 彼の適切な腫瘍マーカーと組み合わせてその診断率を高くすることが試みられている。子宮頸癌では別出手術の後に、尿中総 polyamine 値の低下が認められており、一般的に化学療法の有効例では、尿中総 polyamine 量は一過性の上昇の後に低下を示すので、手術や化学療法の効果判定や再発の予知にも適すといわれている。腫瘍以外にも、例えば糖尿病でも上昇が指摘されている。

図 1. Putrescine, Spermine および Spermidine の代謝経路



III. polyamine 類の測定法

従来生体試料中の polyamine 類の測定には、高速液体クロマトグラフィ(HPLC), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), radioimmunoassay (RIA), thin layer chromatography (TLC) や amino acid 分析法等が用いられていた。これ等の測定法は、幾種かの polyamines や関連 amino acids との同時分析には有効であるが、検体の前処理が複雑であったり、測定時間が長い等の点から、少くとも臨床検査の目的には敬遠されていた。比較的最近酵素を用いる簡単な polyamine(s) の測定法が開発され、臨床検査の分野でもかなり普及してきた。

1. putrescine oxidase/peroxidase 比色法:

尿中の polyamine 類は複合型(主に acetyl-抱合型)

となっているので、測定に先立ち加水分解して遊離型にする必要がある。酵素的測定法では、図 2 の様に acyl-polyamine amidohydrolase (APAH; EC 1.1.1.1) により 37°C, 60 分間処理して、遊離型の polyamine としてから測定する。図 2 には Put. の場合を例としているが、弱酸性カチオン交換カラムで処理をして、尿中の還元性物質等を除去して、putrescine oxidase (Put-OD EC 1.4.3.10) で酸化して 4-aminobutyraldehyde と H_2O_2 とを生成させ、この H_2O_2 量を peroxidase (POD; EC 1.11.1.7) の共存下で 4-aminoantipyrine (4-AAP) と 2, 4-dichlorophenol (DCP) と酸化縮合させて赤色キノン色素とし、510 nm で吸光度測定をして求める。

この Put-OD を用いる方法では、尿中の Put., Cad., および Spd. の総量を求めることができる(図 3 参照)が、

尿中には Put. と Spd. が多く、またその大部分が acetyl-型となっているので、総 polyamine 濃度の測定法としては役立つことになる。

2. Put・OD/luminol 系による化学発光分析測定法：

前述の APAH および Put・OD で生成した H_2O_2 を、 $K_3Fe(CN)_6$ と luminol で化学発光分析系に持っていく酵素学的測定法である(図2参照)。

全血を検体とし、溶血後 Bio-Rex 70 カラムで前処理をして精製してから、発光分析により血中遊離型 polyamines を測定することもできる。

図3. 各 polyamine に対する oxidase の作用

(↓polyamine oxidase, ⇓putrescine oxidase)

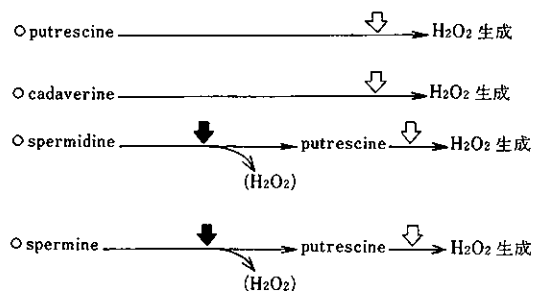
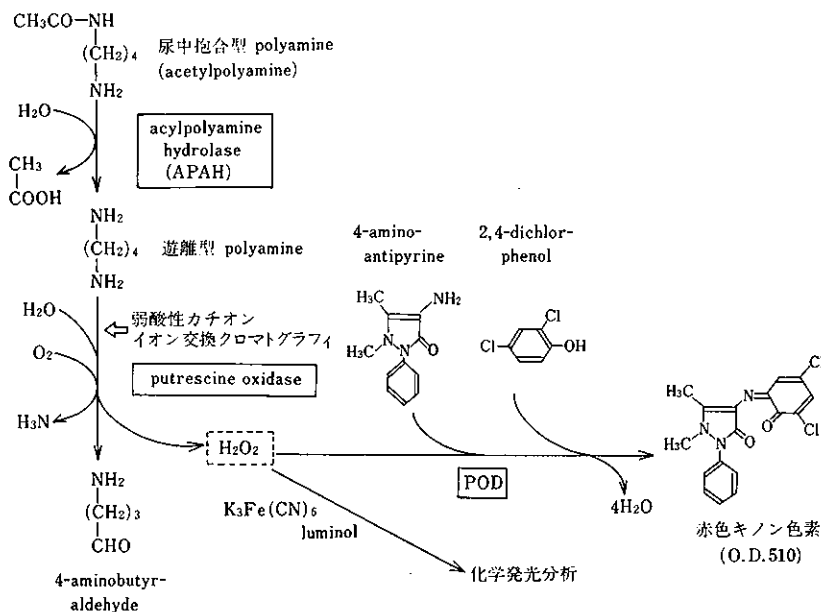


図2. 尿中 polyamine 類の酵素的測定法の反応原理—putrescine oxidase/oxidase 比色法



3. 血中 polyamine 類の酵素的測定法：

血中 polyamines の大部分 (>95%) は Spd. と Spm. で、しかも血球画分中に遊離型で存在している。従って前述の Put・OD を用いる方法は血中 polyamines 測定法としては適さない。このため Put・OD と基質特異性の異なる polyamine oxidase (PAO; EC —, —, —, —) を用いる方法が開発されている。

Put・OD は Put., Cad., および Spd. を測定できるが、Spm. には働かず、一方 PAO は Spd. と Spm. とに働き、図4 [a], [b] に示した様にそれぞれ1分子、2分子の H_2O_2 を生成して Put. になる。生成 H_2O_2 は無色の化合物に変

換消費されるが、生成した Put. を Put・OD を反応させて H_2O_2 の生成に導く、一方 PAO が働かない Cad. と Put. は、そのまま Put・OD を働かせて同じく H_2O_2 の生成に導く(図4 [c], [d] 参照)。その結果各 polyamine から生成した H_2O_2 を、適切な共役反応で発色させ吸光度分析をする。図4 [e] は最近開発された1反応例で、 H_2O_2 を POD の存在下で bis(3-bis-(4-chlorophenyl)-methyl-4-dimethylaminophenyl)amine (BCMA) と反応させて緑色色素とし、それを 755 nm で吸光度分析をする方法である。この方法では血中および尿中の総 polyamine の量を求めることができる。

図4. 血中 polyamine 類の酵素的測定法-1

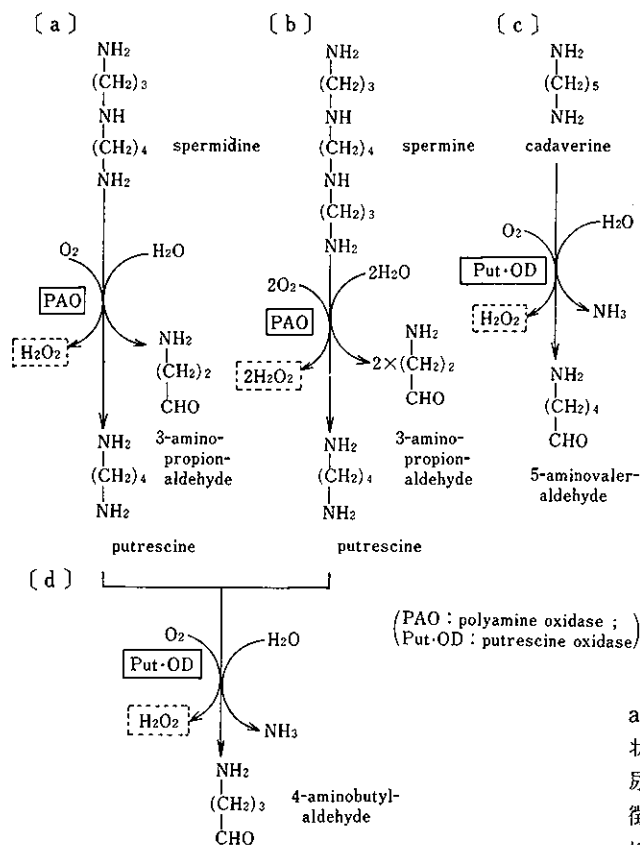
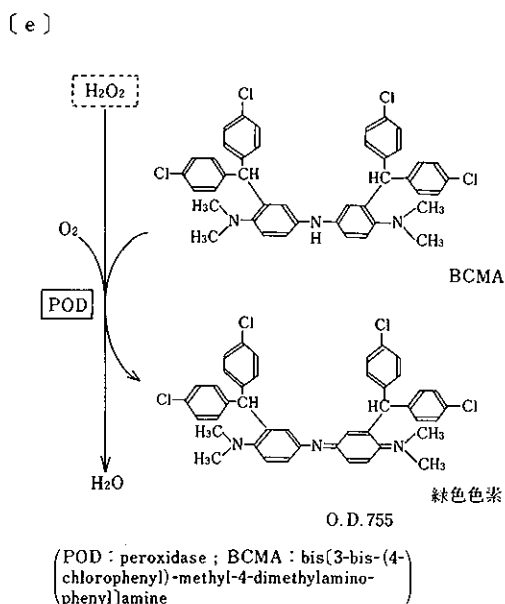


図4. 血中 polyamine 類の酵素的測定法-2



polyamine類は以前から腐敗毒の原因となる有毒性amine類として知られていたが、それ以外の生理的諸性状も興味深いものであった。その後各種の腫瘍の場合に尿中或いは血清中での濃度が高くなることがわかり、特徴ある腫瘍マーカーとして注目される様になった。さらに最近になり、polyamine類の酵素的測定法が開発され、容易に測定できるようになり、日常の臨床化学検査へ仲間入りし、臨床的にも大きな関心が持たれることになった。今後さらに重視される可能性があるかと推定されている。

IV. まとめ

含窒素化合物の臨床化学並びに臨床化学検査に関して、今回は polyamine 類について解説を加えた。

関東化学(株) アメリカ事務所開設

今般下記の通り、弊社アメリカ事務所を開設しましたので、皆様方のご利用をお待ちしております。

事務所名: KANTO CHEMICAL CO., INC, Portland Office

住 所: Security Pacific Plaza, Suite 1000

1001 S. W. Fifth Avenue Portland, Oregon 97204

電 話: (503) 224-3224

F A X: (503) 228-2058

電子工業用薬品の展望

関東化学㈱ 中央研究所 伊藤 秀朗

1. はじめに

LSI はいよいよ 4 MDRAM の量産時代を迎え、その製造プロセス技術はパターンの微細化と超高密度化を目指して、本格的なサブミクロン時代に突入している。

LSI の集積度とデザインルールの変遷を図 1 に示す。4 MDRAM のデザインルールは $0.8\mu\text{m}$ 程度であり、次世代の LSI に向って $0.5\mu\text{m}$ の微細加工の生産技術の確立に努めている。やがて $0.2\sim 0.25\mu\text{m}$ にいたることは時間の問題とされている。

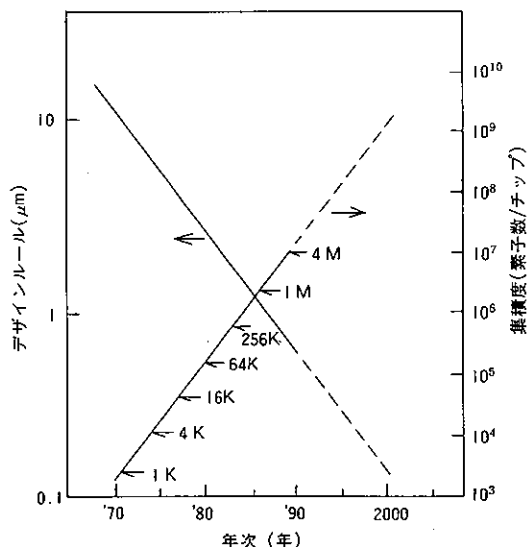


図 1. DRAM の集積度とデザインルールの変遷¹⁾

このような LSI の趨勢に対して、クリーンルームをはじめとして、製造装置、使用材料、ガス、超純水等、すべての面について見直しが行われ、より高度な要求がなされるようになって来ている。LSI 製造に使用される電子工業用薬品についても、より厳しい高品質の薬品の供給が要求されている。ここではこれらに対処するため

の種々の要因から、LSI 製造プロセスにおける汚染に関連する薬液中の微粒子、アルカリ金属や重金属イオンの存在の微細加工にともなう諸問題について概説する。

2. 薬液中の微粒子

LSI の製造プロセスにおいて、加工寸法の微細化にもなって、その製造歩留と微粒子の存在が密接に関係するようになってきている。²⁻⁵⁾ ウエット方式におけるエッチングあるいは洗浄工程においても、それに用いる薬液中の粒子数の減少や、微粒子の発生および混入を防ぐための器具、装置の改良が行なわれている。

一般に薬液中の微粒子は、その粒径が LSI の最小パターン寸法の 1/10 以上のものを除去するように要求されている。これに対して、たとえば 256 KDRAM の最小パターン寸法 $2\mu\text{m}$ に対し、薬液中の最大微粒子径を $0.2\mu\text{m}$ 以下とする程度までは良く要求に応じて追従して来たが、それ以降においては大きな困難に直面している。

薬液中の最大粒径を管理するためには、その計測技術が先行しなければならないが、その限界に近ずいている。薬液中の微粒子の粒径計測の、現状における信頼限界は $0.2\mu\text{m}$ 程度であり、そのため商用の電子工業用薬液の保証最小粒子径は $0.5\mu\text{m}$ になっている。しかしこれでは LSI の進歩に追いつかれ、16 MDRAM 時代には最小パターン寸法と微粒子径が同じになってしまう事態を惹きおこしてしまうのである。

近時、 $0.1\mu\text{m}$ の計測可能な薬液用パーティクルカウンタの発表がなされ、⁶⁾ さらに $0.1\mu\text{m}$ をきる計測技術の向上に期待がもてるようになって来ている。粒子径が微小になるのにもない散乱光が減少して来るため、レーザー光の密度を高くする必要から、レーザービーム径をしばっている。このため薬液の液量に対して、レーザー光を照射して計測している部分の体積比率が減少し、信頼における平均粒子数の計測に長時間を必要とし、実用的な高感度のパーティクルカウンタを実現するための障害となっている。また薬液の種類によってそれぞれの屈折率が

異なるので、集光点のずれが生じ、空気あるいは純水中の微粒子の計測とちがって、薬液の種類によって最小計測粒径の違いがでてくるといふ厄介な問題がある。

一方従来のレーザ散乱光を用いた計測方法とは原理を異にした、レーザブレイクダウン音響法を用いた超微粒子計数装置が開発されつつあり、⁷⁻⁸⁾ これによると $0.03\mu\text{m}$ までの微粒子が計測可能とされており、実用化がまわっている。

その他薬液中の微粒子の除去のための微細フィルタの開発、微粒子の混入の生じない充填システムや、容器の開発等が併行して行なわれなくてはならない。現状において微粒子に対する最も有効な対策は、最終ユースポイントの直前にもう一度ろ過して使用することであるとされている。

薬液中の粒子数の減少化がなされるとともに、製造プロセスにおける装置、治具から来る粒子の混入、レジスト残渣、ドライ加工による飛沫なども留意しなければならない污染源となる。

薬液処理後は必ず水洗、乾燥が行なわれるのであるから、最終的かつ総合的なウエハー上の付着粒子数の測定は、レーザ光散乱方式表面検査装置が広く用いられている。その一例を図2に示す。この場合 $0.2\mu\text{m}$ までの計測ができている。

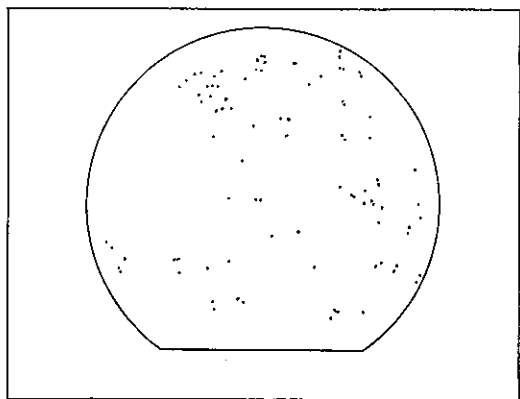


図2. レーザ光散乱式表面検査装置によるウエハー上の付着粒子数の計測例

薬液中の微粒子の組成の一例を表1に示す。一般には、普通の塵埃が主体であり、その他に個々の薬液固有の成分のものが加わっている。⁹⁾ このことは通常のろ過工程の微粒子除去に対する有効性を示すとともに、個々の薬液の微粒子を含めた品質向上対策に有力な指針を与えるものである。

表1. 各種薬品中の微粒子の構成元素⁹⁾

薬品名	EDS 検出元素	
	主成分	副成分
硫酸	Si, Al	S, (Na, Ca)
りん酸	S, Si	Al, Mg, Na, K
塩酸	Si, Al	Na, K, Ca
硝酸	Si, Al	Na, K, Ca
ふっ酸	(Si, F)	
ふっ化アンモニウム	(Si)	
過酸化水素水	Si, Al	Fe, Na, K, Ca
メタノール	Si	Fe, Cr, Ni
I PA	Si, Al	Fe, Cr, Ni
トリクレン	Cl, Fe, Cr, Ni	S, Ca, Si
アセトン	Si	Fe, Cr, Ni

() : 微量検出

3. 薬液中の不純物

半導体デバイスの製造プロセスにおける汚染は、デバイスの特性、信頼性の低下につながる。たとえば Na イオン（アルカリ金属）による MOS デバイスの V_{TH} シフトの発生や、Fe イオン（重金属）による PN 接合のリーク電流の増加などはよく知られていることである。¹⁰⁾

我国における電子工業用薬品中の不純物は、殆んどの不純物元素について数十PPb以下に管理されており、この面では極めて高品質である。しかし半導体工業の進歩はさらに高純度品質の実現を要求している。これは技術的にどのイオンをいくら以下にすると、どのような効果があるという根拠の下に議論される性質のものではなく、薬液に関しては、不純物に配慮をしなくてもよいという状態を達成するためのものであり、不純物が少なれば少ないほど良いという限界のない要求となってくる。このような要求を達成するためには、製造された薬液の品質を上げる工程を加えるのではなく、今一度品質管理の原点に立ち返って、薬液を製造する工程において高品質をつくり込むことが基本となってくると考えられる。

薬液の高品質を保証するための、より高度な、かつ簡易な分析方法の確立を先行させる必要がある。また高純度品になればなるほど、周囲の容器、ウエハーその他から来る汚染を溶解し易くなるので、高品質品を使用する意味が全く失われてしまうことになる場合も多い。殊にレジストをアッシングしたウエハー等ではその危険性が高い。

4. 微細加工と薬液

LSI の超高密度化が進むとともに、従来はたかだか配

線による程度の高低差をもつに過ぎなかった、比較的平滑なウェハー表面が、複雑な立体幾何学的形状をもつようになってきている。たとえば DRAM の電荷蓄積容量や素子間分離で、サブミクロンの開口部に 5～10 のアスペクト比の深いトレンチ構造が用いられるようになってきている。このような場合には、薬液がトレンチ内に流入し循環するのか、トレンチ内に付着した微粒子、金属イオン等が除去されるのか、等々の問題が発生する。その後の洗浄、乾燥にも従来とは異なった現象を伴うようになってきており、種々の考察、検討が発表されている。^{11,12)}

これらの現象に対応するため、当社においては表面張力を低下させた硫酸を開発した。硫酸は過酸化水素水と混合して使用すると、強力なレジスト剥離および洗浄効果を示すので、この種の低表面張力硫酸の使用は、大きなメリットが期待されている。この低表面張力硫酸の主な物性値を表 2 に示す。この中の主要指標である表面張力は 6 ヶ月放置では全く変化が見られないという安定なものである。さらに低表面張力硫酸 (89%) 4 容と過酸化水素水 (30%) 1 容を混合した溶液を 80～130℃ に加温した場合の表面張力の経時変化の様子を図 3 に示したが、実用上支障なく使用できることを示している。

表 2. 低表面張力硫酸の物性

項 目	単位	低表面張力硫酸	硫酸(89%)(従来品)
比 重(15/4℃)		1.817	1.817
粘 度 (25℃)	cP	21.23	21.30
表面張力(20℃)	dyn/cm	16.5	64.0
凝固点	℃	-4	-4
接触角(シリコン)	°	32.5	54.4

このような混合溶液を用いて、シリコンウェハー上に塗布したレジストの剥離を行なった場合、通常の硫酸を用いた場合と同等な剥離効果を示し、さらに洗浄後のウェハー表面をレーザ光散乱方式表面検査装置を用いて計測すると、通常の硫酸を用いた場合に較べて 0.2μm 以上の粒子数が 1～2 桁減少することが示されている。これらのことから、この低表面張力硫酸がトレンチ構造等に使用した場合に優れた効果を表すことが期待されるが、オンラインでは、イオンのにも微粒子付着についても、有効な計測手段のない現状においては、実際のデバイスでの評価結果がもたれる。

薬液によって処理する場合、薬液中に持ち込まれる不純物は、微粒子としてウェハー表面に付着する他イオンの形で吸着する。薬液中の異物はウェハー表面が親水性になると付着しにくい、表面張力を低下させた薬液

にもこの効果があるものと推定できる。これをウェハー表面のゼータ電位と関連させた報告もあって、¹²⁾この方面の検討も興味ある課題である。

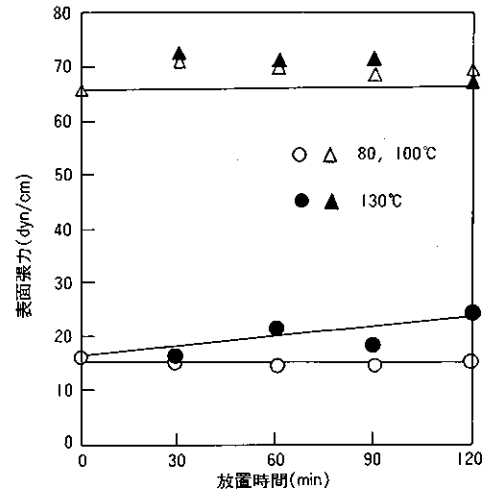


図 3. 低表面張力硫酸(89%) 4 容と過酸化水素水(30%) 1 容との混合溶液の表面張力の経時変化

5. まとめ

電子工業用薬品について薬液中の微粒子、不純物、さらにこれらと微細加工にともない発生する若干の問題との関連について述べた。この他にも電子工業用薬品については、薬液中の細菌の挙動、個々のイオンの動向、薬液の使用効率の向上、回収を含めた公害対策、環境保全など幾多の課題が山積している。さらにはより精細な微細加工のためにますます発展するドライ加工との協調など、薬液に関連する化学的・物理的プロセスの検討は盡きるところを知らない。これらに対し積極的な研究開発がなされるところにのみ、これからの半導体工業の発展に追随することが許されるのであろう。

文 献

- 1) 角南英夫, 電子情報通信学会, エレクトロニクス講習会, (1988年春季).
- 2) C. H. Stapper, Proc. ISSCC. 168(1986).
- 3) 岡田隆博, 永田稔, 嶋田正三, 電気学会誌, 92-C, 399(1972).
- 4) 服部毅, Semiconductor World 1986年12月号 P. 119.
- 5) 鈴木道夫, 「クリーン化技術」MOSLSI 製造技術 P. 183 日経マグロービル社(1985).
- 6) 興和株式会社, セミコン・ジャパン '89展示.
- 7) Takehiko Kitamori, Kenji Yokose, Kazumichi Suzuki, Tsuguo Sawada and Yohichi Gohshi, Jpn. J. Appl. Phys. 27, 6, L983(1988).
- 8) 北森, 坂上, 横瀬, 松井, 古賀, 西垂水, 第31回応用物理学関

係連合講演会予稿集 (1989年) 1p-PC-25~27.

- 9) 三井嘉之, 森清人, 電子情報通信学会技術研究報告 SDM 88-62(1988年) P. 49.
10) 服部毅, '87クリーンテクノロジーシンポジウム予稿(1987年) 4-1-1.

- 11) 中島裕一, 相原一洋, 堀浩一郎, 大森雅司, 小柳正俊, 阪部茂一, 電子情報通信学会技術研究報告 SDM89-87(1989年) P. 39.
12) 広瀬裕一, 中尾一郎, 海本博之, 同上 SDM87-189(1987年) P. 39.
13) 田村, 齋木, 同上 SDM 87-190(1988年) P. 45.

〔新製品紹介〕

光学異性体分離用 HPTLC プレート “キラル”

分析ないしはマイクロ分取を目的とした光学異性体の分離はキラル固定相を持つ薄層クロマトグラフィープレート上で迅速かつ経済的に行なえるようになった。

このような光学異性体の TLC 分離は、とりわけ一方の異性体が有効で、他方が毒性を示すような光学活性な薬効成分を分離する上で非常に重要な手段となる。

メルク HPTLC プレート “キラル” 濃縮ゾーン付きは、配位子交換クロマトグラフィーの原理に基づいており、分離にさきだち試料を誘導体化したり、展開溶媒にキラル試薬を添加することなく、光学異性体混合物を 1 時間以内に分離できる。

R-, および S-異性体混合物の分離はキラルプレート上での展開過程で、それぞれの異性体がプレートに含浸処理させた銅と “キラルセレクト” (ここでは光学活性なヒドロキシプロリン誘導体) とジアステレオメリックな錯体を形成しながら移動してゆき、そのさい R-錯体ないし S-錯体の安定性が異なり、固定相への保持の差

が生じることから R-体、S-体がそれぞれに分離される。

「メルク HPTLC プレート “キラル” は HPTLC グレードのシリカゲル 60 をベースとして調製したプレートで、ここで用いられているシリカゲル 60 にはさらに C18 シラン処理後、銅塩と “キラルセレクト” を含浸させてある。

この HPTLC プレート “キラル” はアミノ酸ほか多様な試料の分離に用いることができ(文献 1), また、下図に示すように両光学異性体の量が非常に異なる試料混合物中の一方の痕跡量の微量成分を検出することもできる。

文献 1: M. Mack, H. E. Hauk, and H. Herbert J. Planar Chromatogr. 4/88 (1988) 304-308.

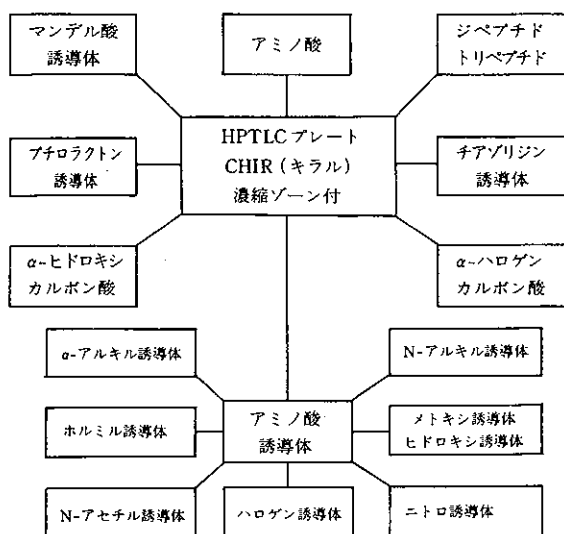
製 品: メルク社 Art. 14285

HPTLC プレート “キラル” 濃縮ゾーン付
10x10cm, 濃縮ゾーン 2.5cm x 10cm (25枚)

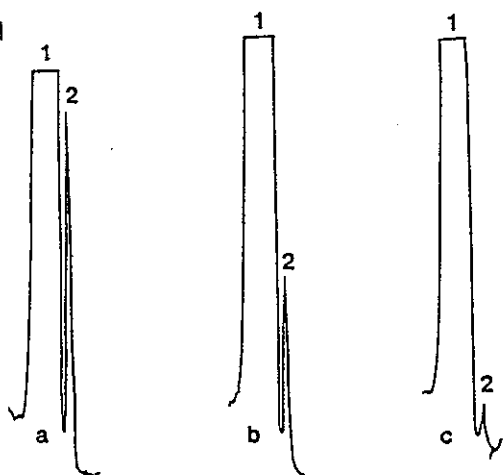
パンフレット:

光学異性体分離用 HPTLC プレート

HPTLC プレート “キラル” の応用範囲



図

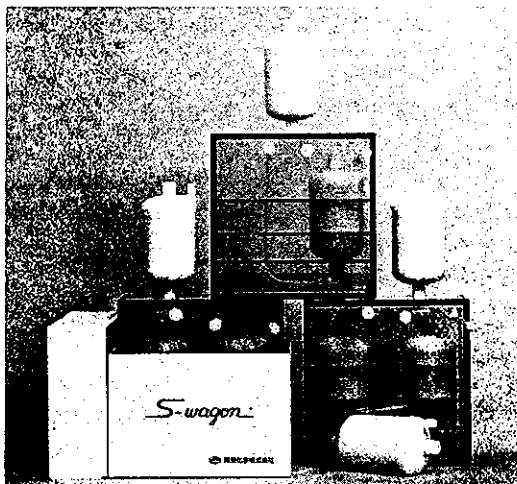


Determination of enantiomers of DL-tryptophan with extreme proportion of components (a: 1:100, b: 1:200, c: 1:1000):

Layer: HPTLC pre-coated plates CHIR with concentrating zone

Sample substances:	a)	b)	c)	
1 D-Tryptophan	10 µg	10 µg	10 µg	per 1 µl solution
2 L-Tryptophan	100 ng	50 ng	10 ng	

オールふっ素樹脂製 Cica カートリッジフィルター



特長

酸、アルカリタイプ

- すぐれた微粒子除去性能
- コンパクトな設計
- 交換容易なディスプレイタイプ
- 接着剤、O-リングを使用せず、全ての構成部材はふっ素樹脂製

■酸、アルカリ用

型式番号	孔径	膜面積
KFE-2100	1.0 μm	2,000 cm^2
KFE-2020	0.2 μm	2,000 cm^2
KFE-8010	0.1 μm	8,000 cm^2
KFE-8005	0.05 μm	8,000 cm^2
KFP-6010	0.1 μm	6,000 cm^2
KFP-6005	0.05 μm	6,000 cm^2

■溶剤用

型式番号	孔径	膜面積
KFS-HA KFS-HB	0.05 μm ~1.0 μm	4,000 cm^2 又は 8,000 cm^2

■フィルターユニット

親水処理、薬液置換したのち透明塩化ビニル (PVC) に収納したフィルターユニットです。
LC-2 (2本組) LC-4 (4本組)

Cica 関東化学株式会社

電子材料事業本部

〒103 東京都中央区日本橋大伝馬町3-2(秀和第2日本橋本町ビル) TEL03-667-6811(代表)

くすりの文化交流(13)

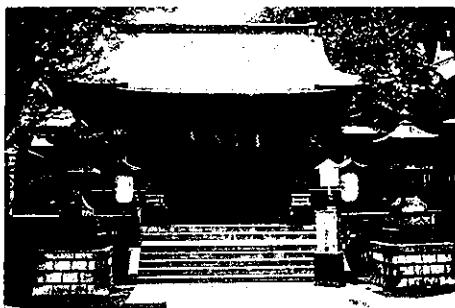
— 自然の恵み —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

原始の発見

正月休みを常夏のハワイへ翔び立つ若人は別として、温泉で初湯を浴びて、のんびり1年の健康を祈る人さまさまの新春風景である。

日本は経済大国に発展して物資がゆたかになるとともに、医薬の科学の進歩によって、温泉の効力や期待に対する考え方も、多分に精神面の寛ろぎに傾いている。さかのぼって歴史的に名のある温泉場には、医薬や温泉の効力や使用法を原始の人々に教えたという大国主命や少彦名命を神として祀っている。その一方では現代医薬学によって、長期療養を必要とする病氣治療を目的とした温泉療養病院や研究所を設置して、日本独自の天恵の温泉療法の研究が行われている。



医薬神を祭る五条天神社（東京上野）

ひるがえって、最古の温泉が登場するのは、「日本書紀」(720)に、第7代孝靈天皇（前342～前215）につづいて、第12代景行天皇（前13～130）が、摂津国（兵庫県）の有馬温泉に行幸されたことによっている。

6世紀半ばに仏教の渡来を受け容れられた29代欽明天皇につづいて歴代天皇は、有馬や伊予（愛媛県）の道後温泉に行幸されている。仏教とともに医薬文化も導入されたが、実質的に不明で、温泉の実効が愛好されたのであろう。「古事記」(712)に神功皇后が詠まれた歌の中

に、酒を「クシの神」と表現されている。理解を超える陶酔作用から酒を百薬の長に位置づけるとともに、異名のクシがクスリの語源になったという原始の発見がある。

天然の保健資源

日本は世界で最も豊富な温泉国として、自他ともにゆるしている。全国各地に特有の泉質や医治効能をもった無数の温泉・鉱泉が涌出して、天然の保健資源に恵まれている。

いうまでもなく日本は火山帯に位置する地勢上、活火山の付近から温泉・鉱泉がわき出す天然現象は、民族特有の天の配剤にほかならない。ちなみに温泉と鉱泉の区別は、温度が摂氏25度を接点として、以上を温泉、以下を鉱泉としている。地質によって温泉の成分が異なり、医治効能も変わるのには理の当然と言えよう。

ところで、山間の温泉宿に熊の湯とか鷺の湯などの看板を見かけるのは、傷ついた鳥獣類が本能的に温泉で癒やしたという温泉発見の伝説や由来を物語っている。甲斐の武田信玄のかくし湯は、大將が温泉療養をしていることが敵方に洩れれば、虚をつかれる危惧から、秘中の秘であつたに違いない。

徳川家康は天正18年（1590）8月、江戸城主に納まると、ただちに江戸の護りを固めるため、城下の区画整理に着手した。城の周辺は譜代、外様諸侯の屋敷を配列し、町割りは職業別によって指定された。薬種街は大名屋敷町に近い江戸本町一帯が割り当てられたのは、医薬に関心の深い家康の思慮がうかがえる。こうして江戸以来300年の伝統のある日本橋本町周辺の薬種街は、医薬の進歩とともに21世紀に向けて発展の一途をたどっている。

家康は江戸近辺で鷹狩を催しており、熱海温泉で湯治をしたことが伝えられている。慶長8年（1603）征夷大將軍に任じられて江戸幕府を開くと、江戸城の増築に要する伊豆産の石材の運搬を諸大名に命じた。熱海を幕府の直轄領としたため、参勤交代で江戸滞在中の諸大名が熱海へ湯治に訪れた。家康は將軍職を2年で秀忠に譲り、駿府（静岡）に隠居とは名のみの大御所の勢威をふるっ

た。李時珍の「本草綱目」(1590)を精読して、薬に対する造詣を深めた。

3代将軍家光は熱海に御殿を建てたが、江戸城を離れられない事態から湯治を断念した。すでに豊臣秀吉以来、キリスト教信者の増強の背後にある日本侵略の不穏の形勢を察知して、徳川幕府はキリスト教徒を断圧する一方、しばしば鎖国令を発した。寛永14年(1637)天草のキリシタン農民一揆に端を発した島原の乱の頑強な反撃で、幕軍は苦戦を強いられ、将軍家光を苛立たせた。平定した寛永16年4月、幕府はキリスト教厳禁の令に次いで7月、最後の鎖国を断行する布告を発した。中国、オランダ両国に限り、幕府の支配下で厳重に制限された交易が行われた。

一応事件が納まった段階で、幕府直轄の熱海役所では、将軍に温泉を献上するお湯汲みの儀式が行われた。慎重に樽詰めにした温泉献上の行列を組み、船便で江戸城へ運ばれたという。今も秋の祭礼に古式の行事を伝えている。領内に温泉のある各藩では、入湯税を徴収する形で領民の湯治を許していた。

ところで幕府の鎖国政策は220年の間に世界情勢の変化によって維持困難となり、終止符を打たざるを得なくなった。貿易市場として開国を迫る欧米諸国の近代文化の威力に屈して、安政5年(1858)通商条約に調印せざるを得なかった。翌年、横浜、長崎、箱館(函館)の開港を待ち構えた各国の貿易商らが、先を争って居留地に乗り込んで来た。国内では開国を阻止する尊皇攘夷と開国佐幕両党がしのぎを削る血闘を展開していた。正に内憂外患の維新前夜の転換期であった。

アオキの日英の仲立ち

日本の開港を待ち望んでいたのは、野心的な欧米の政府や貿易商ばかりではなかった。伝道目的の宣教師のほか、医師や科学者などの顔ぶれも多彩であった。そのひとり、イギリスの著名な園芸学者 R. フォーチュンの最大目的は、日本特産のアオキの雌木を本国へのプレゼントとする構想で胸を躍らせていた。

ロンドンのアオキは雄木で実をつけないので、日本から雌木を持ち帰って、冬につややかな鮮紅色の実でイギリス中のアオキを飾りたいのが念願であった。光沢のあるアオキの葉は火傷や創傷などに効果があり、赤い実をつける雌木は観賞用の庭木で、そのころこの家にも植えられていた。

開港の翌万延元年(1860)来日したフォーチュンが、日本のアオキ *Aucuba japonica* thunb. の存在を知ったのは、発見者の C. P. ツェンペリーの著書によったと思われる。スウェーデン人の医師で植物学者のツェンペリ

ーは、それより85年前の安永4年(1775)オランダ商館医として1年余り、長崎出島に駐在中、江戸参府の機会に日本研究の資料を多数収集した。発見した日本産植物の品種に自身の名を付けた学名も少なくないが、薬用植物はアオキのほか、ドクダミ、スイカズラ、ヤマノイモなど10数種を数える。

当のフォーチュンは、先人の日本探求の足跡を偲びながら、更に新しい発見を求めて、長崎、横浜、江戸周辺を好奇の目と鋭敏な感覚で精力的に探索した。帰路北京に立ち寄った詳細な見聞録「YEDO AND PEKING」三宅馨訳「江戸と北京」は興味深い。特に幕末のゆれ動く政情を背景に、季節の行事や風俗描写など共感を誘われる。路次裏のどこの家にも競って、四季折々の花を楽しんでいる花好きの国民性の文化の高さを称えている。

更に日本人の生活の必須条件のように、たっぷりの湯を浴びる風呂好きは、清潔感と疲れを癒やす健康法と察知している。ヨーロッパの入浴習慣から奇異に感じたのかもしれない。そして温泉利用も入浴よりも飲用が優先的なのは、国民性の相違で一概に言えないが、温度が低かったり、涌出量にも関連があると思う。

温泉利用の再発見

厚生省は21世紀に向けて、高齢化社会の医療対策の一環と思われるが、平成2年度から温泉利用の認定基準を判定する内意が発表された。医学薬学の限らない進歩と、技術革新による優良医薬品の開発は目覚ましい。一面、原始から民族が湯治と称して恩恵を受けた天然資源を見直し、科学的調査によって活用するのは、温泉効果の再発見につながると思う。

歴史をさかのぼって、117年前の明治6年(1873)当時文部省所管であった医務局は、国民保健の見地から、古来、湯治と称して、精神療法を兼ねた温泉の効果を、近代科学面から見直して、有効に利用する施策を進めた。当時は、温泉・鉱泉の区別なく、一律に鉱泉と称していた。

その年明治6年7月3日付の文部省達第96号を以て、全国各府県知事宛に通達を発送した。ちなみに、明治4年7月14日に行われた当時の廃藩置県によって、3府302県に分割されたが、11月下旬には3府72県に整理された。この年1月には3府に郵便規則制度が発足したが、明治5年9月、新橋・横浜間に鉄道が開設して、文明開化が走り出したところであった。

文部省から各府県知事に通達した概要は、各地鉱泉(温泉)の名称、起原、伝説、温度(ハーレンヘート氏寒暖計を用いる)、効能、入湯客の概数、入湯税の額、無税の場合はその理由などについて報告を依頼した。

この画期的な施策は反響を呼んで、宣伝効果をねらって各地鉱泉の分析試験を願い出る件数が多数に上った。文部省は応急に東京司薬場（明治8年7月内務省移管、国立衛生試験所の起原）で、ドイツ人技師 G. マルチンの指導の下に、初めて近代科学による鉱泉分析試験が緒についたところであった。

一例として、筑摩県飛騨国益田部の小坂鉱泉の試験成績によると、1 リーテル中、固形分1.84、硫酸、珪酸、鉄、アンモニア、有機物（以上痕跡）、塩酸多量、炭酸石灰、アルカリ（以上少量）、硝酸極少量、苦土極痕跡、の成分が解明された。

しかし、原泉の採取方法が不備であったり、交通事情から運搬に日数がかかり、検体の変質などの理由から、現地出張試験の必要に迫られた。明治8年（1875）7月11日、東京司薬場教師マルチンに、試験掛の三崎精輔、村井純之助が同行して、足柄県伊豆国熱海と箱根の鉱泉の定性定量分析試験が行われた。

当時の記録によると、熱海鉱泉1 リートル中の含有成分は塩類泉で、コロルナトリウム3.750、コロルマ

グネシウム2,500、コロルカリウム1,810、コロルカルシウム1,767、硫酸、石灰、珪酸（微量）、第1コロルマンガン、ブロームカリウム、ブロームナトリウム、有機物（痕跡）などが検出された。

箱根は東海道五十三次の有名な宿場で、旅の疲れを癒やす名のある温泉場も11を数える。泉質は酸性泉、硫酸泉、塩類泉、単純泉に大別される。日本は全国到る所に多種多様の成分を含有する温泉鉱泉が湧出して、日本国民の健康を支えてきた。この恵まれた温泉を最大限に活用して、現代医学薬学の見地から研究を進め、副作用のない長期医療に新生面の開発が望まれる。

内務省衛生局は引き続き、司薬場改め試験所で全国鉱泉の分析研究調査を進めた。集大成を編纂して、明治19年（1886）「日本鉱泉誌」上中下3巻が発刊の運びとなった。

試験所は明治20年（1887）、内務省直属の東京衛生試験所となり、明治44年（1911）「独文日本鉱泉誌—Die Badeund Luftkurorte Japans」を刊行した。鉱泉分析研究はその後も重要課題として継続された。

〈編集後記〉

今年の干支は「午」で、じっと若草が萌える日を待つ雪原を駆け巡る駿馬に想いを寄せるとき、冬空の烈風にたてがみを靡かせ、颯爽と疾走する勇姿こそ、現在の日本の象徴であり、特に新春にふさわしい一幅の絵ではないでしょうか。

昨年は内外ともに、政治的にも経済的にも波乱の多い年でした。世界は東西ともに大きく変化しようとしていますが、幸い日本の経済は比較的恵まれ、好況の内に推移してきており、このような状態が将来にわたっていつまでも続くことを期待したいものです。

さて今回は、水野先生の「キノコ類の薬効・食効とその利用（3）シイタケ」を132号に続いて掲載することができました。日常生活に料理としてよく用いられる「シイタケ」に関して学問的なお立場から、ご造詣の深い興味ある玉稿を賜り厚くお礼申し上げます。

また佐々木先生にはお忙しい中、「臨床化学並びに臨床化学検査への接近」と題して、その6、Polyamineについて詳細にかつ専門的な記事を頂戴し、人命の尊厳に

取り組まれ、より高度化される臨床化学検査と、それに対応してご研究をつづけられる先生に、絶大なる拍手をお送りしたいと思います。

根本先生には「くすりの文化交流（13）」を連載して頂いておりますが、今回は一自然の恵み—というサブタイトルで、いつもながらの含蓄のある華麗な文を掲載することができ、多くの読者の皆様方を魅了し、更に新しいファンが増えたのではないかと存じます。

今回は弊社からも、中研所所属の伊藤が「電子工業用薬品の展望」というテーマで、微力ながら皆様方のご参考の一助にでもなればと考え発表させて頂きました。大方のご叱声を頂ければ幸いです。

本年は冒頭で述べましたように午年です。どうか皆様方にとりまして躍動感の溢れる充実した良いお年でありますようにお祈りし、更にケミカルタイムスにつきましても一層のご支援ご愛読を賜りますよう、心からお願い申し上げます。

〈松田記〉



関東化学株式会社

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

編集責任者 松田 三郎 平成2年1月1日発行