

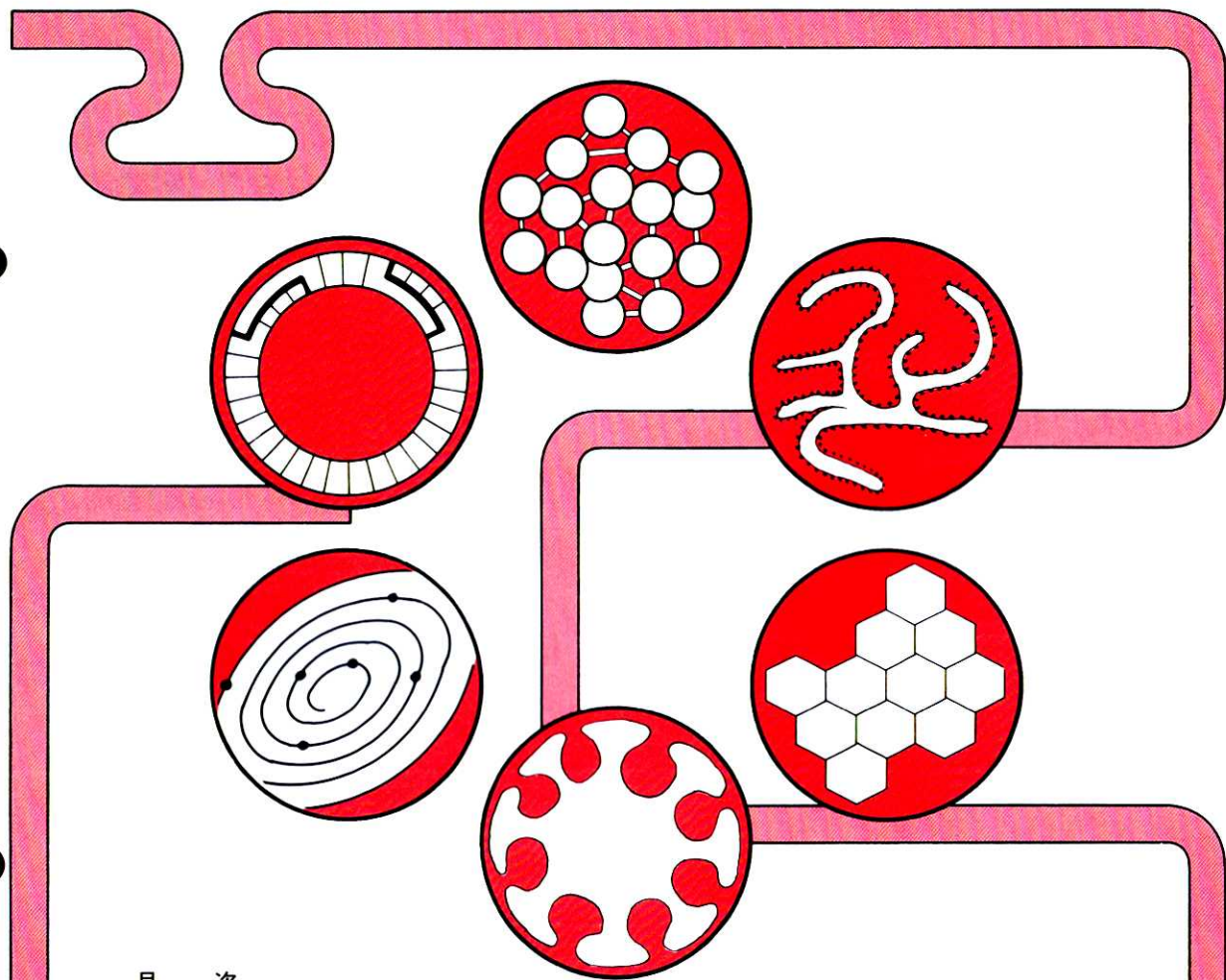
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1990年 No.2 (通巻136号)



目 次

宇宙の彼方に生命を求めて.....	小 池 惇 平.....	26
その1. 宇宙のプロフィール		
生物発光と化学発光.....	笠 井 佐 夫.....	30
臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....	佐々木 禎 一.....	36
7. その他の含窒素化合物 (Bilirubin, その他)		
広島営業所移転のご案内.....		40
化合物の番号と記号 (XIII).....	松 隈 昭.....	41
合成試薬としてのアニオン性有機スズ化合物.....	佐 藤 匡.....	43
II. トリメチルスタンニルリチウム		
くすりの文化交流(14).....	早 田 聡 宏	
—— 春の風物 ——	根 本 曾 代 子.....	46

編集後記.....		48
-----------	--	----

宇宙の彼方に生命を求めて

その1. 宇宙のプロフィール

東京工業大学 理学部 生命理学科 理学博士 小池 惇 平

1. はじめに

近年、宇宙科学の進展は目をみはるものがある。20年前にアポロによって米国が有人月面着陸に成功して以来多数の宇宙探査機や人工衛星が打上げられた。つい先日も惑星探査機ボイジャー2号が、12年かかって70億キロもの飛行の末に、海王星までわずか5千キロ足らずの距離まで大接近し、数多くの映像やデータを送ってきたのを我々は居ながらにして、このエキサイティングな出来事をテレビで見ることが出来た。ボイジャーはこの後太陽系を離れ、宇宙の彼方に孤独な旅をつづけている。宇宙のどこかで文明を持った生物に遭遇した時の為に、観測機器の他に地球人からのメッセージも積まれている。はたして、宇宙の彼方から返信が来るのかどうか興味深い。けれどもボイジャーが最初に行き着く恒星まで4万年以上かかる計算になり、今さらながら宇宙の広大無辺さが思い知らされる。

ここでは、この広大な宇宙空間がどの様になっているのか、又我々地球はこの宇宙のどこに存在し、どのような惑星であるのかなど思いつくままに記すこととする。さらに、最近我々は変った発想のもとに実験的検証を行った。つまり、地球上の生物は宇宙空間で生きながら

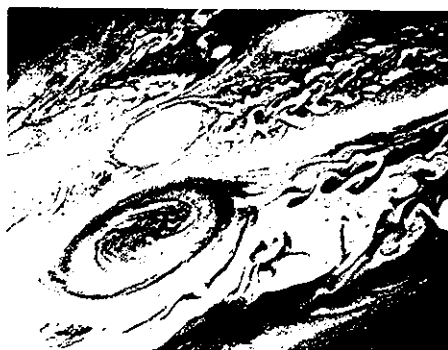


図2 木星の大赤斑、この大赤斑は地球が2つともはいるくらい大きい



図3 ボイジャー探査機からみた土星のリング

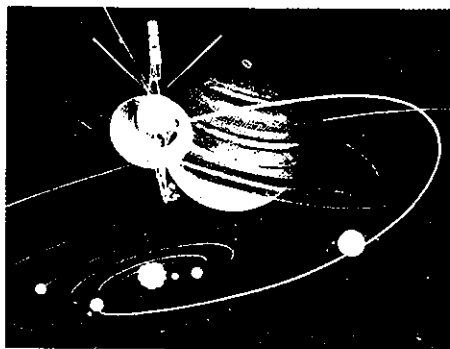


図1 地球を出て木星、土星へと飛んでいくボイジャー探査機の想像図

える事が出来るかどうかといった事である。もしも相当な期間生存可能であるとする、地球由来の生物は星間分子雲に乗って宇宙旅行が可能となる。そもそも地球の生命は宇宙から来たというパンスペルミア説を古くから提唱した科学者もいる訳であるから、宇宙のどこか生物のいる惑星から、地球の生命の起源である生物が宇宙空間を何億年も何十億年もただよって、今から35億年前に地

球におりたち、それが原始地球の生命発生の基となったとしてもあながち不思議ではない。

もうひとつ我々の興味をひいた疑問として、宇宙探査機や人工衛星の打上げと共に、宇宙に飛出した地球由来の生物は惑星探査や宇宙ステーション計画の実現とともに、いわば宇宙汚染といった現象を引き起こす原因となりはしないかという懸念である。近年、地球の環境汚染は一大テーマとしてクローズアップされている。一方、宇宙汚染に関しては今はまだ誰も提唱していないが、こうした問題は汚染が生じてしまってからではすでに手遅れなのであって、事前のしかるべき対策が必要である。アポロが月面着陸に成功し、宇宙飛行士が月面におり立った瞬間にもうすでに月は汚染を受けているかもしれない。だとすれば、次に月に行った時にはすでに純粋な月の生物の探索は不可能である。こうした理由から、我々は宇宙の検疫制度の重要性を提案している。

一見風変りな発想ではあるが、こうした発想こそ科学の進歩をうながす基になっていると、我々は自負して日夜研究にいそしんでいる訳である。以後、本文の各論においてもっと具体的に説明してゆくつもりであるが、こうした問題はだつたらとか、だとしたら的な説明が非常に多い。その点はあくまでもデータの貧弱さゆえと、はじめにおことわり願っておく。

2. 宇宙は広いな大きいな

宇宙空間は約100億から200億光年（光の速度を30万キロメートル／秒として計算すると、光が1年間に進む距離すなわち1光年は約10兆キロにあたる）の広がりを持ち、200億年前に誕生して以来、今でもまだ広がりつづけていると云われている。そこには大小無数の銀河団が存在している。つい先日、米科学誌「サイエンス」にハーバード大天体物理学研究センターのグループが5億光年の大きさを持つ超銀河団を見つけたという報告がのっていた。ちなみに、我々太陽系が所属している銀河系は直径約10万光年の比較的小さなうず巻状星団である。そして宇宙には天文学的数値に近い数の恒星、惑星、衛星、彗星といった構造体が存在し、新しく誕生したり消滅したりしている訳である。我々銀河系だけ見ても、太陽のように自分で光をはなつて常に同じ位置に見える恒星が1千億個とも2千億個存在するとも云われている。それに惑星や衛星、彗星の数を加えると大変な数である。

さてこの辺で、我々地球がある太陽系を見てみよう。太陽系は銀河系の中心から3万光年離れた比較的郊外の淋しいところにあつて、太陽を中心に地球を含めて9つの惑星と、正確な数はわからないが数千個の小惑星と衛

星から構成された小さな構造体である。ここで宇宙を地球の大きさに例えると、我々の銀河系は直径100メートルのグラウンド位であり、太陽系ともなるとわずかに1ミリの800分の1であるから、まさに針の穴よりもっと小さなものである。ほとんど確認出来ないといった方が正しいであろう。その太陽系は太陽を中心に半径60億キロの小さな星群である。太陽は地球から1億5千万キロの彼方にあり半径69万6千キロ（地球の109倍）、質量 1.9891×10^{27} トン（地球の約30万倍）、全表面から絶えず流れ出している光のエネルギーは毎秒キロワットであらわすと1兆の3800億倍（38の数字の後に0が22個並ぶ）というものすごい量である。これだけのエネルギーを太陽系の誕生を45億5千万年前とすると、その間ずっと出し続けてきたことになる。もちろん太陽の寿命は1千億年くらいだといわれているからこれから先もこの莫大なエネルギーを出し続けることになる。このエネルギーは核融合反応によって作り出されている。太陽の中心部の温度は1500万度、気圧は4000億気圧弱で表面からはガスのジェット流が噴出し、それが1万キロ以上の高さに吹き上がっている。こうした数字をみると我々は改めて太陽の偉大さを思い知らされる訳であるが、宇宙全体から見ると太陽は大きくもなく、かといって小さくもなくて中ぐらひの恒星である。

かくのごとく宇宙は広大で、我々は宇宙のことに關してほとんど無知に等しい。現在、我々が知り得る宇宙に関する知識は、せいぜい太陽系のまわりだけである。それも、太陽から45億キロ（約1/2000光年）離れた海王星について先日、米国の宇宙探査機ボイジャー2号が最接近して、鮮明な映像を送ってきたのが近年最大のトピックスである。さてここで少し余談ではあるが、もし光と同じ速度の宇宙船が開発されたとすると、太陽までは8分20秒、太陽系の一番外れの冥王星までも5時間半足らずで行くことが出来る（新幹線で東京から博多へ行く時間より短い）。さらに、太陽系に一番近いお隣りの恒星であるシリウスでも8年半程で着く、あるいは七夕の星で有名な、こと座の織女（ベガ）には26年という様にけっこう遠くまで行ける計算になる。とはいえ、人間の一生をかけて宇宙旅行にいとみ、せいぜい長生きして80歳まで生きたとしても80光年である。これでは10万光年もある銀河系では、大海原を笹舟で航海するようなものである。つまり、光より1万倍速い宇宙船でないと我々の銀河系さえも通過出来ないことになる。現実問題として、そんな速い宇宙船は不可能である為、我々人類の宇宙旅行はせいぜい太陽系の内にかざられるであろう。

現在米国が21世紀に火星の有人探査を行う為に開発し

ている核融合ロケット（小型の水爆ロケットを後部で次々に爆発させて前進する）でも秒速40～60キロである。ちなみに、60キロ／秒の速度で最短距離を通過して冥王星

に行くとなると、3年半かかる計算になる。この程度の年数であれば行って帰ってくることも可能であるが、太陽系の隣のシリウスまで行くのには4万8千年かかる。

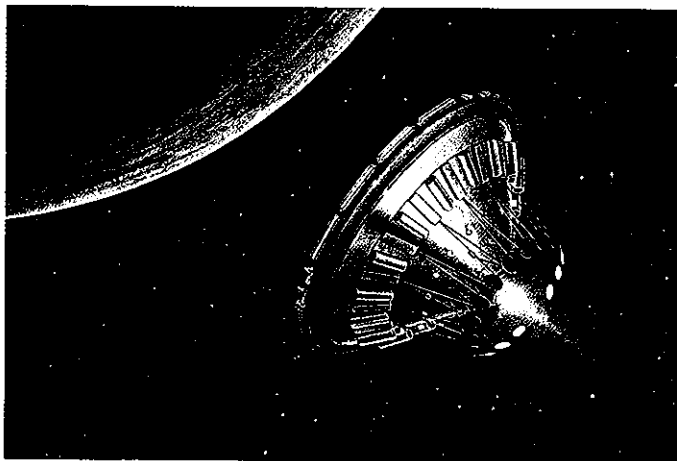


図4 米国立研究所が2020年火星探査用に設計した核融合ロケット
(朝日新聞平成元年8月26日夕刊より)

これはとても通常的手段では行き着かない訳で、何か特殊な方法で生命を延ばす一例えば、少々SF的発想になるが凍結人間の状態で何万年か休眠する一などの方法を用いなければ、とても我々の銀河系から脱出して他の星団に行き着くことは不可能であろう。

3. 宇宙に生物はいるのかな？

さて、それではこの大宇宙に生物はいるのか、地球によく似た惑星は存在するのだろうかという疑問はだれしも一度は持ったことがあると思う。この点に関しては、諸説あってそれなりにおもしろい。ある資料によれば、数千億あっても不思議ではないという人もいるし、地球という惑星は非常に特殊であって、大宇宙といえども、地球と同じような惑星は存在しないという人もいる。つまり、良くわからないというのが現状である。

少なくとも、太陽系の惑星には生物はいないようだというのが最近の定説である。しかし、これとても確かな証拠があって云っている訳ではない。以外と小惑星群(火星と木星との間にあって、太陽のまわりを地球と同じように公転している数百メートルから数百キロメートルの直径を持つ小さな惑星群、現在までに数千個見つけられている)かあるいは最近宇宙探査機によって初めて見つかったような、惑星のまわりを廻っている衛星に見つかるかもしれない。いづれにしても、このとてつもなく巨

大な宇宙空間には様々な星団が天文学的数(これこそ真正銘の天文学的数字である)存在している訳であるから、なかには生物のいる惑星があっても不思議ではない。いや、そう考えた方がSF的で夢があるではないだろうか。

地球生命の起源の有力な仮説の一つに宇宙からの飛来説がある。これは今世紀初めにアレニウスによって提唱されたものでパンスペルミア説(胚種広布説)と呼ばれ、今では広義にパンスペルミアという生命の地球外起源説を総称して用いられている。それほど地球外起源説には多種多様な説が提案されている。アレニウスのパンスペルミア説以前には隕石による宇宙生物飛来説がもっぱら有名であった。これはケルビンの隕石説が有名であるが、オパーリンは名著『生命の起源』において次のような点をあげて隕石説を否定している。まず隕石中に生命や生物の痕跡を示すような有機物の存在が証明されていないこと、さらにたとえ生物がいたとしてもそれが隕石のなかに閉じ込められて惑星から脱出してくることはありえないことなどを数え上げて否定している。つい先日、日米の科学者が南極の水の中から掘出した隕石を分析して、それが月から飛んできたことを証明した。月の石かどうかは、アポロの宇宙飛行士が月面から拾ってきた石や、無人の宇宙船ルナがとってきた石の成分との比較から判定されたとの事である。地球に落ちてから7万年から17万

年位たっていることも同位体分析から証明された。月の石がどうして地球まで飛んできたのか、これはあくまでも推測であるが、小惑星や彗星が月に衝突して月の一部を削り、そのときの衝撃でとばされた岩石が、月の重力を振り切って宇宙空間に投げ出され、百万年から1億年宇宙をさまよったすえに地球に落ちてきたらしいと報告している。月の他に火星から飛んできたものもあるらしいとの事である。こうした最近の科学の成果から、オパーリンが隕石説を否定した有力な根拠となっていた惑星からの脱出は、これで証明されたことになる。しかし、生物の痕跡を示す証拠はまだ見つかっていない。現在でも南極の氷の中から隕石を採取して、その中に生命体の存在を証明しようとしている研究者もいることであるから、いつか朗報がもたらされるかもしれない。この隕石説の後に、ホイール等によって彗星説が提唱された。これは彗星で生命が生まれ、地球に降ってくるというもので、彼等によると今でも地球に降り続けているという。その証拠としてインフルエンザの突然の流行を上げている。最近でも、エイズウィルスは宇宙からきたということをまじめに提唱している科学者もいるほどで、こうした仮説は一時的な話題作りとしてはおもしろいが、いづれも科学的な根拠に乏しく、信用するにはイマイチといった感がある。その他にも、宇宙人が運んできたとか、UFOの地球訪問の際の残りのものから生命が発生したとか、諸説まことに賑やかである。こうした仮説も絶対的に否定出来ない以上、仮説として葬り去るわけにはいかないだろう。最近、東京工大の大島らは、おもしろい事を試みた。それは、生命の根源は遺伝子であるから、その基本であるDNAに何か宇宙からのメッセージが隠されているのではないかと考え、4種類の塩基と20種類のアミノ酸からなる遺伝暗号のコンピューター解析を試みた。その結果は、しかるべき反響がないところをみるとあまり話題性がなかったのかもしれない。

生命の起源の研究はこうしたカスミを食べるようなパンスペルミヤがもっぱら行なわれていた訳ではない。もっと地道な努力がなされていることを、最後に付け加えておかなければいけないと考える。20世紀はじめに、オパーリンによって地球上の生命は原始地球上で自然発生的に生まれたという有名な生命の起源説が提唱された。その後、ミラーによる有名な火花放電の実験で、原始地球大気を模したメタン-アンモニア-水素より有機物が出来ることが証明され、にわかにこの分野が注目された。ミラー以降様々な研究がなされアミノ酸や核酸塩基などの生成が報告された。最近、横浜国大の小林らは、原始地球大気に宇宙線の主成分である加速陽子線を照射して、

高率よく数種類のアミノ酸と核酸塩基の出来ることを証明した。又、三菱生命研究所の柳川らは、4種類のアミノ酸を用いて、原始地球上の干潟の環境を模して、80℃で加熱、蒸発、乾固、原料の添加を20回繰返したところ水に不溶性の薄い膜様構造が形成されたと報告している。さらに、深海底の熱水噴出孔周辺で独立した生態系が発見されたことから、アミノ酸水溶液を高温高压処理したところ、マリグラニールとよばれる微小球状体が形成されたとの報告もある。こうした様々な実験結果から、地球生命の起源は地球から発生したと提唱したオパーリンの説は徐々にではあるが証明されつつある。しかしながら、依然として生命の根源である核酸や蛋白質のような高次構造を持った重合体は証明されていない。

では地球生命は一体どこで生れたのであろうか？

他の惑星から飛んできたのか？

空から生れたのか？

海底から湧いてきたのか？

その答が得られれば、宇宙に生命が存在するかどうかの有力な示唆が得られるだろう。こんなアヤフヤな話は科学の領域に入らないかもしれないが、現在の科学がこうした問題に対してどこまで答えられるかを考えるのも意義のあることと思う。

参考文献

- 1) 現代天文学講座 第4巻「惑星探査と生命」清水幹夫著 恒星社
- 2) 宇宙との対話「現代宇宙論講義」小尾信弥、半村 良著 朝日出版社
- 3) 太陽系、宇宙はいま「ハレー彗星、ブラックホールから宇宙論まで」伊藤謙哉著 共立出版社
- 4) 惑星と生命「生命の誕生する星を求めて」宮本正太郎著 講談社
- 5) 生命はどこからきたか 大島泰郎著 科学54巻388-392頁 1984年

生物発光と化学発光

大阪市立大学 工学部 笠井 佐夫

はじめに

人類の特徴のひとつに火を扱えることが挙げられるが、人類が火を獲得したとき熱と同時に光を獲得した。火と人類の長い付き合いの中でわれわれの頭の中では光すなわち熱(暖かさ)という回路が出来上がってしまったようである。したがってわれわれにとって、ほとんど熱の発生を伴わない発光(冷光)はきわめて不思議な現象と感じられる。われわれに最も身近な冷光は生物発光に見られる。一方、燃焼反応以外でも化学反応にともなって発光が観察される場合があり、これを化学発光という。また、生物発光は基本的には化学発光の1種である。本稿では生物発光および化学発光の基礎と最近盛んになってきたこれらの応用について展望する。

1) 発光生物

人類が火(光)を獲得するよりはるか以前に、おそらく人類の誕生以前に、種々の生物が光を、しかもよりエレガントな光を獲得していたことは驚きである。発光生物を概観するとこれらは微生物および動物に分類され、便宜上植物に分類される微生物を除けば植物に分類されるものはない。

発光微生物としては発光細菌、発光キノコ、ヤコウチュウやウズオビムシなどの発光原生動物が知られている。発光細菌は古くから知られた発光生物で、アリストテレスが種々の食物が暗所で光ることを記載している。もちろん当時はこの発光が細菌によるものであることは知られていなかったが、のち、細菌の存在が認識されるようになり、食物が発光するのは発光細菌が食物中で繁殖しているためであることがわかった。細菌の分類方法が完成していない時代には多種の細菌が発光するとされていたが、現在では整理されておこな発光細菌は *Vibrio* 群に分類されている。これらの細菌は海水程度の NaCl 濃度(約3%)下に生育可能なことを特長とし、グラム陰性、通性嫌気性の桿菌で、コレラ菌などに近縁の細菌であるが、病原性はない。発光細菌が発見された当初はお

もに獣肉などに繁殖した状態で見いだされたが、のち、広く海洋細菌として存在することが知られるようになった。発光細菌は海水中に独立生活をするものも多いが、後に述べるように種々の動物に寄生や共生をするものも多い。

発光キノコも古くから知られた発光生物である。発光キノコは子実体のみならず、菌糸も発光することが多いので森の朽木などが発光していることが古くから認識されており、記載されている。わが国ではツキヨタケが有名であるが、熱帯アジアには多種の発光キノコが見られるという。

発光性の原生動物ではヤコウチュウやウズオビムシがよく知られている。これらの生物は大量に発生すると海全体が発光し、常時発生し易い海域では名所になっているところもある。しかし、大量に発生し過ぎると赤潮の原因ともなる。

動物では一般の人が考えているよりもはるかに多くの発光種が知られている。これら発光種は腔腸動物から脊椎動物まではほぼすべての動物門にわたって存在するが、系統的には存在せず、すなわち、存在は散発的である。このような存在形態は動物の進化上興味ある現象である。

発光動物がいかに広く分布しているかは以下の例を見ればわかる。すなわち、腔腸動物ではクラゲ、ウミシイタケ、ウミサボテンなどに、環形動物ではミミズやゴカイに、軟体動物では二枚貝(カモメガイ)、巻貝、頭足類(イカやタコ)に、節足動物では甲殻類(ウミホタル、オキアミ、エビなど)、多足類(ムカデ)、昆虫類(ホタル、コメツキムシ、ツチボタル(二翅類)など)に、棘皮動物ではヒトデに、原索動物ではギボシムシやホヤに、また、脊椎動物では魚類にそれぞれ発光種が知られている。これら発光生物については羽根田の著書⁶⁾に詳しい。

発光生物の発光様式はいくつかの型に分類される。たとえば発光生物は自ら発光するもの(自発光)と共生する発光生物により発光するもの(共生発光)とに分類される。共生発光における共生生物は発光細菌で、魚類や

頭足類など、意外と多くの発光生物が発光細菌の光によって発光している。また、発光細菌による発光の特殊な例として、諏訪湖などで見られた、生きたヌカエビに発光細菌が寄生し発光するホタルエビが挙げられる。発光生物の光はホタルのように発光器からのみ発せられるのではない。たとえばウミホタルやオワンクラゲなどの発光は刺激に対して分泌された発光物質が体外で発光する。すなわち、前者は体内発光、後者は体外発光である。威嚇や攪乱などを目的として体外発光を行う発光生物はかなり多い。ゲンジボタルやヘイケボタルなど多くのホタルの発光が明滅すること（パルス発光）はよく知られた現象であるが、このような明滅は個体間の情報交換や性行動として意味がある。一方、発光細菌などの発光は連続的（連続発光）であるが、共生発光によって発光する、ヒカリキンメダイやフォトブレファロン（光る臉の意）などでは発光器（共生場所）の表面をメラニンの黒い膜で覆い、これを開閉することによって連続発光をパルス発光に変換していることは大きな驚きである。

2) 化学発光

無機、有機を問わず蛍光物質に種々の放射線を照射すると蛍光が見られる。これは言うまでもなく放射線のエネルギーによって蛍光性分子が励起されて励起状態となったものが基底状態に戻る際にエネルギーを光として放出することによる現象である。一方、化学反応にともなう解放されたエネルギーが光に変換される場合があり、この現象を化学発光という。すなわち、化学反応にともない励起一重項状態の蛍光性分子（イオン）が生成し、これが基底状態に戻る際に蛍光を発する現象である。励起一重項蛍光性分子（イオン）が生じるには図-1に示すように2通りの経路がある。1つは直接化学発光で、反応生成物そのものが励起一重項蛍光性分子（イオン）の場合である。他の1つは間接化学発光で、共存する酸化され易い蛍光物質が励起一重項状態に励起される場合である。

励起に要するエネルギーは酸素または過酸化物による酸化、もしくは過酸化物の分解によって供給されるのが

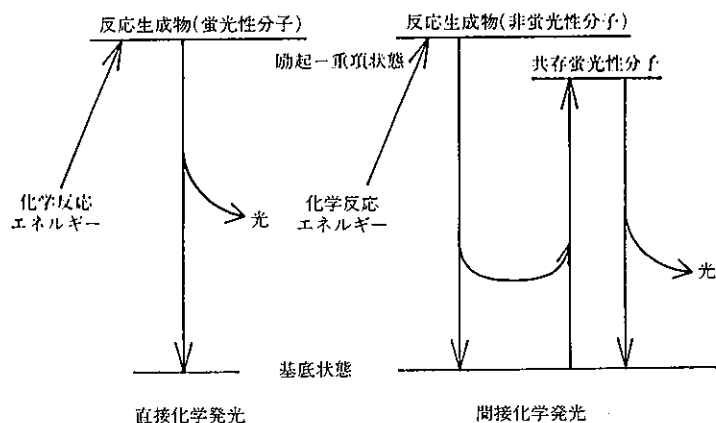


図-1 直接化学発光と間接化学発光

一般的である。これは可視光が放出されるには一度に40～70 Kcal/mol という大量のエネルギーが必要なためである。化学反応で解放されたエネルギーの光エネルギーへの変換効率を量子収率（反応により発せられる光量子数/反応分子数）という。量子収率は同じ反応であっても、反応溶媒、pH、温度、共存物質（不純物の有無）等によって大きく変化する。

直接化学発光では、一般にはルミノールの発光がよく知られている。すなわち、塩基性ルミノール溶液に触媒存在下に過酸化水素を加えると発光が見られる。いろいろな物質がこの反応を触媒するが、血液もその一つで、

法医学で、血痕の検出にこの反応系が用いられることはよく知られている。一方、多くのルミノール誘導体がより量子収率の高い発光体の開発を目指して合成されており、ベンゾペリレン誘導体などでは目的が達成されている。

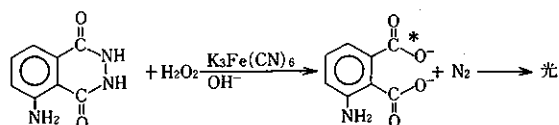


図-2 ルミノールの発光

1,2-ジオキセタンは開裂分解し、2個のオキソ化合物となるが、その際に発光が見られる。多くのジオキセタン化合物が合成されているが、これらは一般に室温で不安定である。しかし、ジオキセタンの両側にアダマンチル基のような強固で高い置換基が結合しているとかなり安定化する。これらのジオキセタンは加熱することにより光を放ちながら分解するので、現在、後に述べるよ

うにこのような性質を利用した種々の分析系が開発されつつある。

ジオキセタンは他の多くの化学発光の発光機構を説明する際に中間体として考えられている。古くから知られているロフィン、ルシゲニン、インドールなどの化学発光やホタルを始めとする種々の生物発光はジオキセタン経由の発光機構によって説明されている。

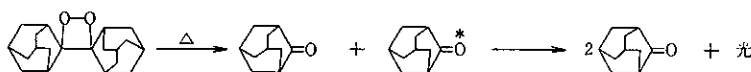


図-3 1,2-ジオキセタンの発光

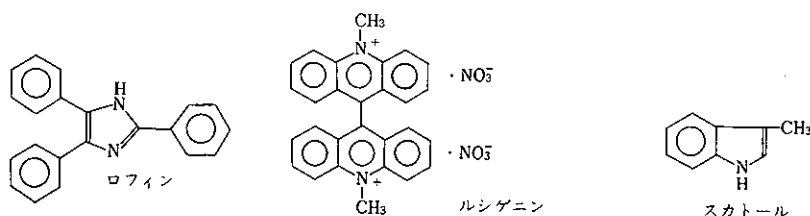


図-3 種々の化学発光物質

間接化学発光は比較的新しく発見された現象である。すなわち Chandross は、シュウ酸クロリドと過酸化水素の反応においてわずかながら発光がみられるが、これに9,10-ジフェニルアントラセン (DPA) などの酸化されやすい蛍光物質が共存すると強い発光がみられることを見いだした。この発光反応の機構はのち、Koo らによって明らかにされた。すなわち、彼らはジフェニルベル

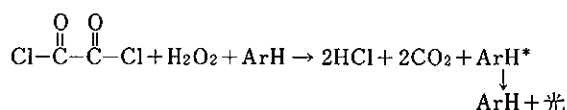


図-4 間接化学発光 (過シュウ酸クロリドを用いる系)

オキシドの熱分解に際し、DPA (活性化剤) を加えると分解速度が加速され、発光が観察されることを見いだした。この反応の速度は加える活性化剤の酸化還元電位に支配され、活性化剤の1電子酸化還元電位が低いほど反応速度が増大することから、この反応はまず、活性化剤から基質に電子が移動し、続いて基質が分解した後に活性化剤と基質分解物の電荷が中和消滅する際に励起状態の活性化剤が生じるものと考えられる。このような発光反応機構を Chemically Initiated Electron Exchange Luminescence (CIEEL) 機構と呼び、広く発光反応機構

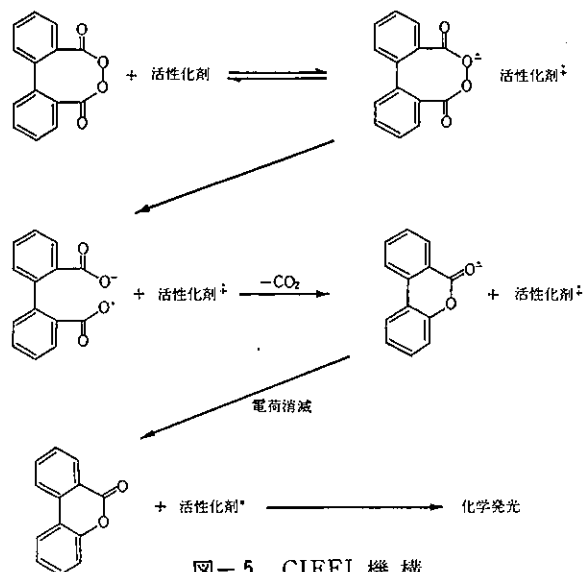


図-5 CIEEL 機構

ジフェニルベルオキシドに活性化剤としてたとえば DPA を加えておくと、両者の間に電子の授受があり、ベルオキシドの分解が促進されるとともに発光がみられる。

の説明に用いられている。

シュウ酸クロリドを用いる発光系はその後 Rauhut らにより改良され、大きく発展した。すなわち、シュウ酸

クロリドの代わりに、より安定なシュウ酸ジエステルが用いられるようになり、また、添加する蛍光物質を種々変えることによりいろいろな色の光が得られるようになった。表-1に示すように化学発光(直接化学発光)は生物発光に比ベ量子収率が低いというのが常識であったが、シュウ酸ジエステルを用いた間接化学発光は生物発光に比べても遜色のないくらい高い量子収率を示す。

表-1 種々の発光反応の発光量子収率

	量子収率
化学反応	
ルミノール (直接化学発光)	0.036
過シュウ酸エステル 化学発光系 (間接化学発光)	0.34
生物発光	
バクテリア	0.12~0.17
ウミシイタケ	0.05
オワンクラゲ	0.23
ウミホタル	0.28, 0.4
ホタル	0.88

3) 生物発光

発光生物により発せられる光は体外発光であれ、体内発光であれ、化学発光に基づく光である。ただし、生物発光の場合には酵素の関与する反応であり、それ故、従来のルミノールなどの発光に比べ、発光の量子収率が非常に高い。発光に関与する酵素をルシフェラーゼ、また、その基質をルシフェリンという。これらの用語は包括的なもので、それぞれの発光生物により固有のルシフェリンやルシフェラーゼが存在するのが一般的である。後に述べるように、たとえばオワンクラゲの発光の一見、ルシフェリンがなくても発光するような発光系もあり、このようなルシフェラーゼは発光蛋白と呼ばれている。しかし、発光蛋白においてはルシフェリンがルシフェラーゼ中に最初から結合しているにすぎず、発光系は基本的にはルシフェリン-ルシフェラーゼ反応と変わらない。オワンクラゲ以外にツバサゴカイや発光オキアミなどいくつかの発光生物がこのような発光系を持つ。

生物発光の生化学的研究は初期においてはルシフェリンの単離、構造決定が盛んに行われた。その結果、現在では多くの発光生物のルシフェリンの化学構造が明らかとなり、生物発光現象をかなり統一的に理解できるようになってきた。図-6に代表的なルシフェリンの構造を示す。

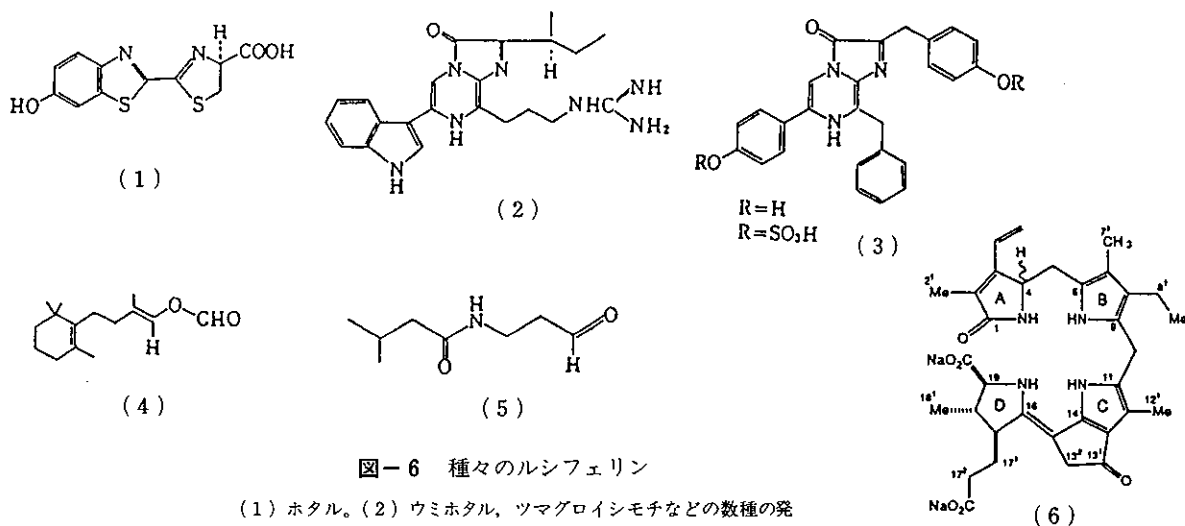


図-6 種々のルシフェリン

(1) ホタル。(2) ウミホタル、ツマグロイシモチなどの数種の発光魚。(3) オワンクラゲ、ウミシイタケなどの発光腔腸動物、発光エビ、など多くの海産発光生物がこのルシフェリンを共有している。ホタルイカでは硫酸エステル化されている。(4) 発光貝(Latia)。(5) 発光ミミズ。(6) 渦鞭毛虫。

現在、多くの発光生物においてルシフェリンおよびルシフェラーゼが抽出され、*in vitro* で発光させることができる。しかし、ルシフェラーゼの精製および酵素化学的研究は一部の発光生物を除き、あまり進んでいない。

最初に精製されたルシフェラーゼは北米産ホタル *Photinus pyralis* のもので、この蛋白は分子量 62,000、一本鎖の単純蛋白である。その後遺伝子のクローニングが盛んになるにしたがって、本ルシフェラーゼの cDNA もクローニングされるに至った。一方、日本のゲンジボタルのルシフェラーゼ遺伝子についても最近クローニングが成功している⁹⁾。これらのクローニングはルシフェラーゼの安定、大量供給という観点からも興味深いものがある。発光反応は図-7 に示すように発光に先立ち ATP による基質の活性化を必要とする。それ故、後に述べるようにホタルの発光系は ATP の高感度、選択的定量に用いられる。

オワンクラゲのルシフェラーゼ (エクオリン) はすでに述べたように補欠分子としてルシフェリンを結合しており、発光蛋白と呼ばれている。クラゲを刺激するとエクオリンが分泌され、海水中の Ca^{2+} と反応して発光が

みられる。エクオリンは一本鎖分子量 21,000 の蛋白で、1 分子当り 3 個の Ca^{2+} を結合してコンホメーションが変化することにより発光反応が引き起こされると考えられる。エクオリンについても cDNA のクローニングが成功し、本蛋白の 1 次構造が決定された。

発光細菌ルシフェラーゼはきわめて活発に研究されているルシフェラーゼである。大部分の発光細菌は *Vibrio* 群の 2 属 (*Vibrio* 属および *Photobacterium* 属) に分類されるが、これらのうち 4 種の細菌のルシフェラーゼ遺伝子がすでにクローニングされている。これら 4 種のルシフェラーゼはいずれも α および β の 2 つの異なるサブユニットから構成され、おのおのの分子量は 40,000 強と、40,000 弱で、補欠分子を含まない単純蛋白である。発光反応は教科書を始めとする多くの文献には図-8 に示すように、長鎖アルデヒド (テトラデカナル)、還元型 FMN が分子状酸素で酸化され、対応するカルボン酸、FMN、および水が生じ、その際発光が見られると記載されている。しかし、筆者は以下に記す理由から少なくとも細胞内においては発光反応はこれとは異なるものであ

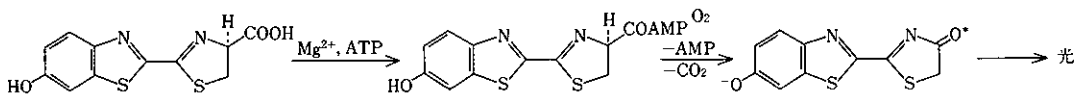


図-7 ホタルの発光反応

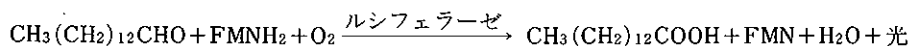


図-8 現在考えられている発光細菌の発光反応

と考えている¹⁰⁾。すなわち、1) この反応式では光受容器 (眼) を持たない細菌が大量のエネルギーを消費しながら連続的に発光していることになり、合目的性という観点から、発光がきわめて不可解な現象と感じられる。2) よく発光した菌体から抽出したルシフェラーゼは P-フラビンというフラビン誘導体を結合しており、このフラビンの構造は FMN とミリスチン酸が結合したものである。3) P-フラビンと構造的に類似のフラビン誘導体 Q-フラビンを補欠分子とする蛋白 FP 390 が発光が誘導される条件で誘導され、しかもこの蛋白をコードする遺伝子 (*lux F*) は発光に関与する遺伝子群 (*lux* オペロン) 中に存在する。これらをまとめると、少なくとも菌体内においては発光反応産物は P-フラビンで、*lux* オペロンの最終的な目的は補欠分子をも含めた FP 390 の生産と考えられる。したがって、発光は付随的なものでそれ自体が目的とされるものではない。本仮説は現在完全に確立されたものとはいえないが、多くの現象を無理なく説明

でき、筆者は今後、定説とするための多くの実験事実を集積したいと考えている。

以上述べてきたルシフェラーゼ以外に種々の渦鞭毛虫、ウミシイタケ、発光貝などのルシフェラーゼの精製が試みられている。

4) 生物発光および化学発光の利用

光は非常に感度よく検知され、また、光量は広い範囲にわたり正確に測定可能なので、生物発光もしくは化学発光は最近、分析に広範囲に利用されつつある。発光を利用した方法は感度のよい点、光を検知または定量する点などが放射性同位元素 (RI) の利用と共通の部分が多く、放射線の危険を避けるという観点から本法は RI を用いる方法に置き換えられつつある。

生物発光反応ではルシフェラーゼの基質のいずれかが分析の対象となる。たとえば、いくつかの例外を除いて発光反応には酸素が必要なので酸素を必要とする生物発

光反応を用いると微量酸素の定量が可能である。生物発光分析のより魅力的な点は、体液のような非常に複雑な混合物中で、目的のものだけが定量できることである。たとえば、ホタルの発光系を用いると、先に示したように発光反応には ATP が必要なので ATP の定性および定量が可能である。本法は生物発光の分析への利用としては革新的なもので、現在では多くの試薬会社より測定用のキットが市販されている。また、エクオリンを用いると Ca^{2+} の定性および定量が可能で、本酵素もこの目的のために市販されている。発光細菌ルシフェラーゼを用いると FMNH_2 や長鎖アルデヒドの高感度定量が可能であるが、より注目されているのは本酵素を用いた NAD(P)H の定量である。すなわち、 NAD(P)H-FMN 還元酵素により NAD(P)H 量を FMNH_2 量に変換し、これを定量するという方法である。種々の生体物質につきこれらを基質とする脱水素酵素が知られており、この酵素を用いるとおのおのの生体物質量が NAD(P)H 量に変換されるので、本発光系を利用すると多くの生体物質の高感度分別定量が可能となる。現在のところ分析に用いる酵素の供給が不十分であったり、高価なため、まだ一

般的な方法ではないが、近い将来、現在行われているような多くの項目の臨床検査がごくわずかな採血量で可能になるものと期待される。

化学発光は一般に生物発光に比べ量子収率が低いので感度は落ちるが、試薬が安価で変質しにくいこと、有機溶媒中で反応が行えることなど多くの利点も持っている。直接化学発光、間接化学発光いずれの化学発光も分析に用いられ、直接化学発光が用いられる場合はルミノールやアクリジニウムエステル、およびその誘導体を用いた過酸化水素の定量に導かれることが多い。また、間接化学発光の利用では過シュウ酸エステルおよび蛍光物質からなる発光系を用いて、過酸化水素を定量する方法に導かれることが多い。

最近、アダマンチルジオキセタンを用いた巧妙な化学発光分析法が開発された。先に述べたようにジオキセタンは一般に不安定な化合物であるが、アダマンチル基のような強固で嵩高い置換基が結合していると安定化する。図-9に示すように一方にアダマンチル基、他方にフェニールリン酸エステルが結合したジオキセタンも安定であるが、エステルが加水分解されると不安定となり、分

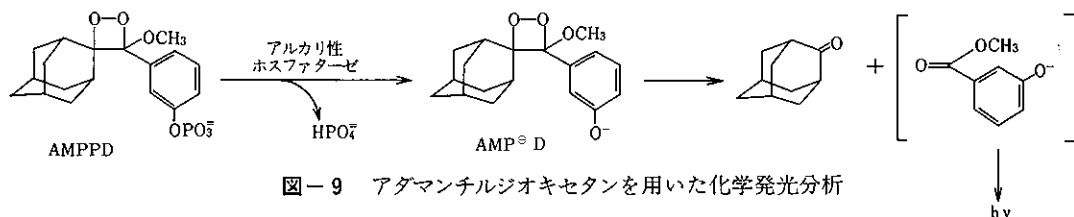


図-9 アダマンチルジオキセタンを用いた化学発光分析

解して発光がみられる。この原理を利用してホスファターゼの定性および定量が可能になった¹¹⁾。また、フェニールリン酸エステルの代わりにフェニールガラクトシドを用いても同様の効果がみられる。この場合はガラクトシダーゼによって発光がみられる。これらのジオキセタン誘導体は市販されており関東化学でも取り扱っているという。今後、本試薬の幅広い利用が期待される。

生物発光や化学発光の定量分析への利用も重要であるが、RIに換わる発光系による標識もきわめて重要なものである。上に述べた発光系のすべてがこのような標識に利用できる。発光標識が利用されている例として、酵素免疫測定法(エンザイムイムノアッセイ)、RI利用におけるオートラジオグラフィーに対応する手法、DNAプローブやマーカー遺伝子、などが挙げられる。

このように高感度分析への生物発光や化学発光の利用はますます盛んになりつつあるが、他の分野においても一部利用されている。すなわち、間接化学発光は量子収率が高いので緊急用などの特殊な目的で照明用として利

用されている。これは元来米国 ACC 社で開発されたものであるが、わが国(日本化学発光)で小型化に成功し、光る釣具や玩具としても利用されている。

文 献

生物発光および化学発光について1)~8)のような一般的な参考文献がある。

- 1) 今井一洋編：生物発光と化学発光(廣川書店)(1989)。
- 2) 後藤俊夫：生物発光(共立出版)(1975)。
- 3) 笠井佐夫、渡辺治夫：蛋白質、核酸、酵素, 32, 1234-1249(1987)。
- 4) Deluca, M. A. (ed.): Methods Enzymol., 57(1978)。
- 5) Deluca, M. A., & McElroy, W. D. (ed.): Methods Enzymol., 133(1986)。
- 6) 羽根田弥太：発光生物(恒星社厚生閣)(1985)。
- 7) Herring, P. J. (ed.): Bioluminescence in Action (Academic Press)(1984)。
- 8) 神谷功：化学発光(講談社)(1972)。
- 9) 中野衛一：バイオサイエンスとインダストリー, 46, 3190(1988)。
- 10) 笠井佐夫：ビタミン, 63, 650(1989)。
- 11) Bronstein, I., & McGrath, P.: Nature 338, 599(1989)。

臨床化学並びに臨床化学検査への接近

7. その他の含窒素化合物(Bilirubin, その他)

札幌医科大学附属病院 検査部 佐々木 禎 一

I. はじめに

含窒素化合物数種類(尿素, 尿酸, ammonia, creatine, creatinine および polyamine 類)の臨床化学検査について解説を加えてきたが, 今回はもう一つの大切な含窒素化合物といえる bilirubin (Bil.) について述べてみよう。Bil. の臨床検査はかなり以前から実施されているもので, 日常診断的にも重要な臨床検査項目である。

また最後にその他の含窒素化合物についても, 簡単に言及する予定である。

II. Bilirubin (総, 遊離型および抱合型 Bilirubin)

臨床検査で Bil. の測定というと, 主に総 Bil. (T-Bil.) を指すが, 遊離型および抱合型の Bil. もよく測定されている。

1. Bilirubin の生理的並びに診断的意義:

(1) Bil. の生合成と代謝——

Bil. は赤血球が細網内皮系で分解され, 図1の様に hemoglobin (Hb) が分解して生成される。Hb 分子から蛋白質部の globin が外れて体内蛋白プールへと利用され, また Fe^{2+} は解離して含鉄化合物の合成に用いられ, 一方開環した porphyrin からは biliverdin を経て Bil. が生成される。

この Bil. は遊離型である (free bilirubin; F-Bil.) が, 肝臓内で glucuronic acid で抱合化され(構造上 propionic acid の $-\text{COOH}$ に結合する)抱合型 Bil. (conjugated bilirubin; C-Bil.) となる。

Bil. はその後胆汁中に排泄され, 腸管を経てまた肝臓に戻ったり(腸肝大循環), 或いは尿や糞便中に排泄される。この際 Bil. は還元されて mesobilirubin, mesobilirubinogen を経て, 尿中では urobilinogen, urobilin となり, また糞便中では stercobilinogen, stercobilin となって排泄される。

(2) Bil. の分類と各種の呼び名(表1参照)——

上述の様に代謝の過程で F-Bil. と C-Bil. とを生成するが, 従来臨床分野ではこれ等を diazo 反応による検査の

際の化学反応の性状から, それぞれ間接型 Bil. (indirect bilirubin; ID-Bil.) および直接型 Bil. (direct bilirubin; D-Bil.) と呼んでいた。前者は何等かの反応促進剤すなわち溶解補助剤を加えて始めて呈色し, 後者は glucuronic acid 1 分子結合したものの (monoglucuronide) と 2 分子結合したものの (diglucuronide) とがあり, 呈色反応の速度が異なることから, それぞれ遅延(15分)直接反応型 Bil. 或いは迅速(1分)直接反応型 Bil. と呼んでおり, 又以前前者は Pigment I, 後者は Pigment II 或いは chole-Bil. と称したこともあった。

臨床側では F-Bil., C-Bil. をそれぞれ ID-Bil., D-Bil. と呼んでいることが多い。

(3) Bil. 測定の診断的意義——

異常に Bil. が増加すると, いわゆる黄疸症状を呈するので, 血清中或いは尿中の Bil. を測定すると, 黄疸の確認とその程度を知ることができ, ひいては黄疸の原因となった疾患の診断に役立つ。通常は先づ T-Bil. を測定するが, 黄疸の鑑別診断には F-Bil. や C-Bil. の分別測定が不可欠である。すなわち Bil. の成因から想定できる様に, 溶血の亢進が原因である場合は溶血性黄疸と呼ばれ F-Bil. の増加が特徴である。また肝細胞における異変等により抱合化能が低下する場合の黄疸は肝細胞性黄疸で, 矢張り F-Bil. の上昇が顕著である。一方閉塞性黄疸は, 癌や胆石等により肝から胆管への胆液(Bil. を含む)の排泄過程が障害された結果で, 肝後性黄疸と呼ばれ特に C-Bil. の上昇が特徴である。

その他新生児黄疸の際の血清中 Bil. (特に F-Bil.) の測定成績は, 交換輸血が必要かどうかを早急に決めるのに不可欠な緊急検査である。

成人の正常値は T-Bil.: 0.3~1.1 (中心値 0.6), C-Bil.: 0.0~0.6 (0.2), F-Bil.: 0.0~0.6 (0.2) mg/dl である。

図 1. Hemoglobin から Bilirubin および Urobilin 等の生成

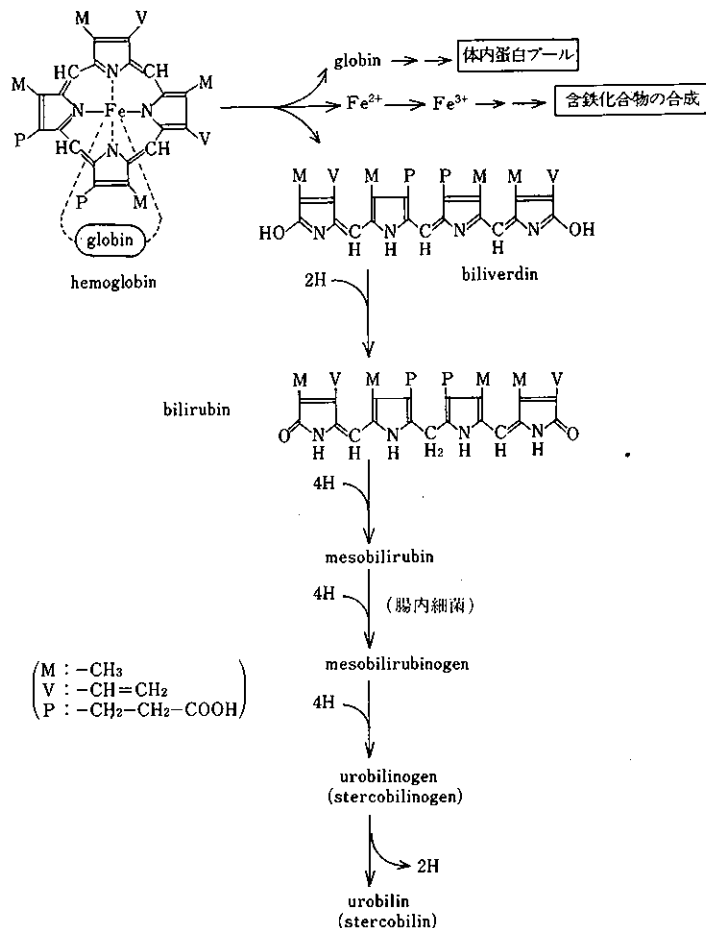


表 1. Bilirubin の分類と各種の呼び名

生 化 学 的 呼 び 名	総 bilirubin		
	遊離型 Bil. (Free Bil.)	抱合型 Bil. (Conjugated Bil.)	
臨床分野で使われてきた呼び名 (化学反応性による)	間接型 Bil. (Indirect Bil.)	直接型 Bil. (Direct Bil.)	
化学構造上の呼び名	bilirubin	Bil.-glucuronide	
		Bil.-mono-glucuronide	Bil.-di-glucuronide
反応型による呼び名	—	遅延直接反応(15分) Bil.	迅速直接反応(1分) Bil.
体内存在部位による呼び名	hemo-Bil.	—	chole-Bil.
そ の 他	—	Pigment I	Pigment II

2. Bilirubin (T-Bil., F-Bil. および C-Bil.) の測定法:

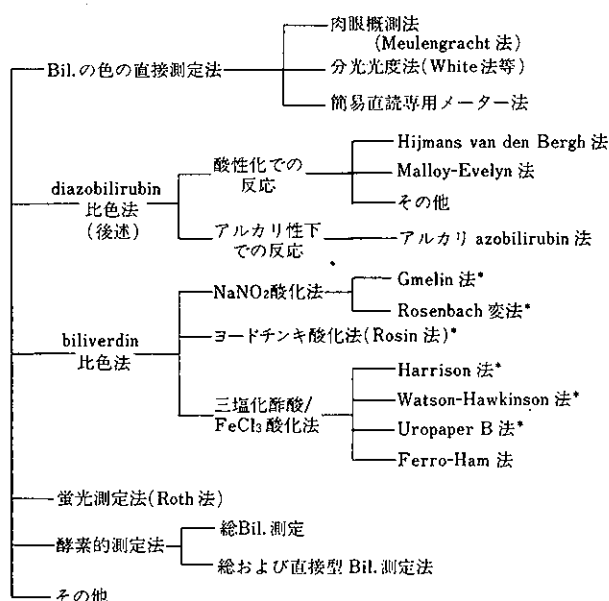
T-Bil., F-Bil., および C-Bil. の測定法は、古くから数多く報告されているが、従来は diazobilirubin として比色する測定が中心で、一部 Bil. 自体の色調を測定する簡便法も利用されている。最近酵素を用いる方法が開発され注目されている(図 2 参照)。また尿中の Bil. の簡易測定には酸化剤で biliverdin として緑色を判定する方法が多かった。

(1) Bil. 自体の色を比色する方法 —

Bil. 自体の示す色を測定する方法で、当初肉眼比色する方法 (Meulengracht 法) があり、標準液と対比して同じ色調になるまで希釈し、その際の希釈倍数を以て黄疸指数 icteric index (I.I.) として表現してきた。さらにより特異的な Bil. の定量を念頭に、比色法や分光光度測定法 (White 等, 1958) が利用されるようになった。例え

ば pH 7.4 の M/15 リン酸緩衝液で希釈して 455nm で吸光度測定をする。またこの際 575nm で補正すると溶血の干渉を回避できる。微量測定に適し、新生児黄疸のチェックにはよく利用されている。またこの原理を利用した幾種かの Bil. 直読専用メータがある。

図 2. Bilirubin 測定法の種類

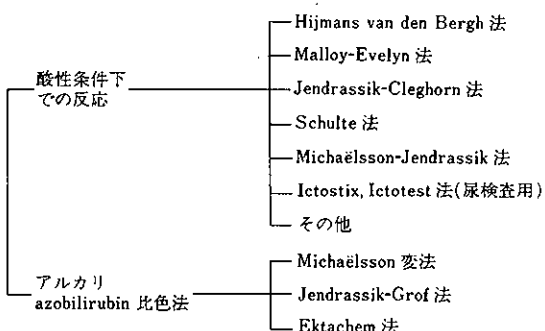


* 尿中 bilirubin 測定用(定性～半定量)

(2) azobilirubin 生成による比色測定法 ——

Bil. は酸性条件下 (主に HCl 酸性下) で diazo 試薬と反応して、いわゆる azobilirubin となるので、その赤色～青色を比色測定する方法である (図 3 参照)。古くは Hij-

図 3. Azobilirubin 比色法の種類



mans van den Bergh (1913) による半定量から、広く使用されている Malloy-Evelyn 法、およびその改良法各種である。近年はアルカリ条件下での呈色 (青色) による方法、いわゆるアルカリ azobilirubin 法がその中心である。以下その概要を述べてみる。

① Hijmans van den Bergh 法: 初めに出された方法で、酸性下で Ehrlich の diazo 試薬 (*p*-dimethylamino-benzaldehyde) と反応して赤色となる。かつては概測法として利用されていた。

② Malloy-Evelyn 法 (1937): この方法での血清中の T-Bil. と D-Bil. (C-Bil.) の測定操作を表 2 に示した。希釈血清に CH₃OH を添加してから diazo 試薬 (HCl 酸性化で NaNO₂ で diazo 化した sulfanilic acid 液; 図 4 参照) を添加して azobilirubin とし、反応を停止させずに生成した赤色を 520 nm で吸光度測定し、T-Bil. 値を求める。添加した CH₃OH は溶解補助剤 (俗称促進剤) で、F-Bil. の呈色に必要であり、後述の様に caffeine, diphylline, その他多くの試薬が用いられている改法がある。一方 CH₃OH の代わりに H₂O と diazo 試薬を添加すると、C-Bil. のみが呈色する。この反応では Bil. や mesobilirubin は反応するが, biliverdin は反応しない。

Malloy-Evelyn 法は便利で早くから広く用いられていたが、検体盲検が必要で、感度も不十分で、溶血の干渉があり (Hb 値が高くなると Bil. は低値を示す)、また蛋白濃度により発色が異なり、混濁も起こる等の諸点が指摘されている。

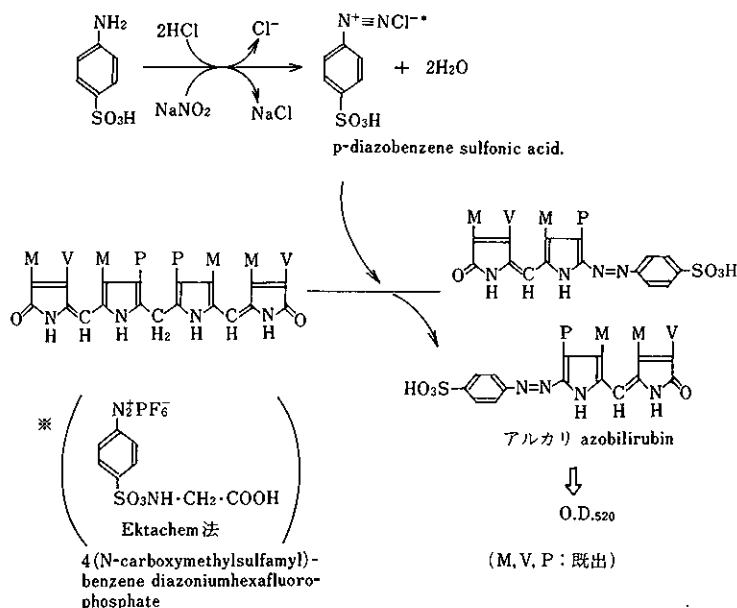
③ 溶解補助剤の種類: CH₃OH は溶解補助剤として用いた場合バラツキが大きく、必ずしも適切でない。その後多くの改良試薬が考案されている。すなわち caffeine (Jendrassik-Cleghorn 法), caffeine + Na-benzoate + Na-acetate 混液 (CBA 試薬; Schulte 法), diphylline [7-(2,3-dihydroxypropyl) theophylline] (Michaelsson-Jendrassik 法), Triton X-100 (Ektachem 法), その他 anti-pyrene, 尿素, Na-acetate + CH₃OH + H₂O, 尿素 + Na-

表 2. Malloy-Evelyn 法による T-Bil. および D-Bil. の測定操作法

	T-Bil.		D-Bil.	
	検体盲検	検 体	検体盲検	検 体
CH ₃ OH	(ml)	(ml)	(ml)	(ml)
H ₂ O	2.5	2.5	—	—
0.18 N-HCl	—	—	2.5	2.5
diazo 試薬	0.5	—	0.5	—
希釈血清	—	0.5	—	0.5
	2.0	2.0	2.0	2.0

acetate + glycine, 尿素 + ethylene glycol, acetoamide + glucose 等の混合液が報告されている。

図4. azobilirubin 生成比色法の反応原理



④ diazo 試薬の種類：通常は前述の様に、 NaNO_2 と sulfanilic acid で diazo 化して調製するが、sulfanilic acid の代わりに、p-dimethylaminobenzaldehyde, 2, 4-dichloroaniline (Ictostix 法), 1, 5-naphthaleine disulfonate/dimethylsulfoxide, その他を用いる方法がある。

⑤ アルカリ azobilirubin 比色法：HCl 酸性下での比色は感度、特異性等幾つかの問題点があるので、比色に先立ちアルカリ性にして測定する改良法 (Michaelsson 変法) が考案され、現在の Bil. 測定の主流となっている。この変法では CH_3OH の代わりに CBA 試薬を用いて diazo 化し、F-Bil. は CBA 試薬の代わりに H_2O を用いている。過剰の diazo 試薬は HCl-hydroxylamine を添加して分解する。C-Bil. は CBA 試薬の代わりに H_2O を用いる。生成した diazo 色素は Zn^{2+} を添加して金属-azo 色素とし、ammonia 或いはアルカリ緩衝剤 (酒石酸/NaOH 緩衝液等) を添加して青色とし、600 nm で吸光度測定をする。感度は上昇し、混濁や Hb の干渉は回避でき、検体盲検も不要となる。ascorbic acid 添加により過剰の sulfanilic acid を、またアルカリで過剰の ascorbic acid を破壊することができる。

⑥ Ektachem 法：最近フィルム上に滴下した血清中の Bil. を測定する、いわゆる dry chemistry 系が開発されているが、その中の Ektachem (Eastman-Kodak 社) では、図4の様な反応によっており、フィルム上での呈色を 520 nm で反射光測定している。この際の反応原理は diphylline (溶解補助剤) および 4-(N-carboxymethylsulfamyl)-benzene diazoniumhexafluorophosphate (diazo 試薬) を用いて FBil. を、生成した azobilirubin を 540 nm で測定する。また caffeine, Na-benzoate 並びにカチオン系ポリマーを用いて、albumin と結合していた Bu(F-Bil.) と Bc(C-Bil.) の濃度を求めることができる。

(3) biliverdin 生成測定法

Bil. は酸化剤で酸化されると biliverdin となるので、その緑色を判定、或いは吸光度測定する方法である。この反応は尿中の Bil. の簡易半定量用に、比較的早くから用いられていた方法で、酸化剤としては HNO_3 , NaNO_2 , ヨード或いは三塩化酢酸 (TCA)/塩化第二鉄 FeCl_3 等が用いられた。血清中 Bil. 測定用の Ferro & Ham 法は、この TCA/ FeCl_3 を用いる方法で、TCA 酸性条件下で FeCl_3 により酸化されて得られた緑色の biliverdin を 660 nm

で比色測定する。しかし Hb 等の干渉があるので、 CHCl_3 で抽出した上清について methylcellosolve の存在下で発色させ、血清盲検値を除去する配慮が必要である。

(4) 蛍光測定法 (Roth 法) —

M. Roth (1967) が報告した方法で、Bil. は 85% H_3PO_4 で蛍光 (Exc.: 435, Flu.: 503 nm) を発するので、その蛍光強度を測定する方法である。通常 20 μl の血清に 250 μl の 85% H_3PO_4 を添加し、混和 1 分後 H_2O 2.0 ml で希釈して、血清を盲検として蛍光測定をする。

(5) 酵素的測定法 —

最近 Bil. も酵素的測定が可能となってきた。当初 T-Bil. のみであったが、現在は C-Bil. もその対象となっている。

① T-Bil. の酵素的測定法：試料中の Bil. は bilirubin oxidase (BOD; EC 1.3.3.5) の作用により酸化されて biliverdin となる (図 5 参照)。この際反応前は 450 nm に吸収極大を有していたのが、反応後 biliverdin となるとその吸収はほぼ消失してしまう (図 6 参照)。450 nm での吸光度の減少は Bil. の酸化と平行するので、 $\Delta\text{O.D. 450}$ から Bil. 濃度を求めることができる。

図 5. T-Bil. の酵素的測定法の反応原理

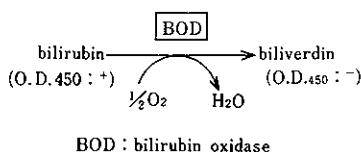
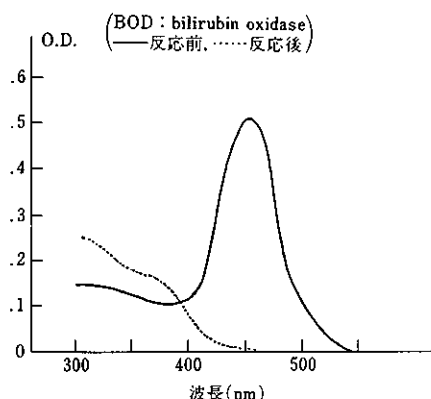


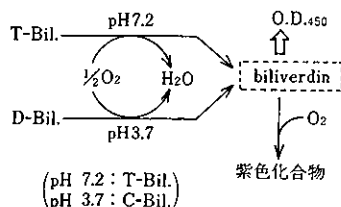
図 6. Bilirubin の BOD 反応前後の吸収スペクトル



② T-Bil. 並びに C-Bil. の酵素的測定法：BOD. は C-Bil. も F-Bil. も酸化するが、図 7 の様に反応を pH 7.2 および 3.7 で進めると、その際の $\Delta\text{O.D. 450}$ はそれぞれ T-

Bil. および C-Bil. の値を表わす。従って T-Bil. および C-Bil. の値を、さらにその差から F-Bil. の値を知ることができる。

図 7. T-Bil. と C-Bil. の酵素的測定法の反応原理



III. その他の含窒素化合物

以上述べてきた含窒素化合物の他、後述する蛋白ももちろん代表的なものである。他に頻度はあるかに少ないが、各種の amino acids (特に尿中) の測定も実施されることがある。肝疾患の際血中の branched amino acid (valine, leucine, isoleucine 等) の濃度の変動が注目されている。

また腎不全や腎透析患者では、尿中の guanidinoacetate や methylguanidine 等、いわゆる guanidine 化合物の変動も重視され、その測定も或る程度普及している。これ等は日常検査の分析系と別途に、特別な測定機器で測定されることが多い。

さらに最近 carnitin (CH_3)₃N⁺ · CH₂ · CH(OH) · CH₂ · COOH が脂質代謝並びにそれに関連する諸反応に関係深いものと注目されており、酵素的測定法も開発されている。

広島営業所移転のご案内

「広島営業所」が下記の通り移転しましたのご案内申し上げます。

新所在地

〒739-02 広島県東広島市志和町大字奥屋2353-1

TEL (0824) 33-5351 (代)

FAX (0824) 33-5340

今後とも一層のお引立をお願い申し上げます。

化合物の番号と記号(XIII)

松隈化学技術士事務所 理学博士 松隈 昭

前回において関東化学(株)、及び関連会社であるところの E. Merck 及び Kodak のコード番号について解説しました。今回はそれ以外の会社のコード番号について解説をすることにします。但し Aldrich 社の試薬は多くの研究者が利用するのでやや詳しく説明しますがその他については簡略に述べるにとどめます。

Aldrich Chemicals

この会社のカタログに記載されている試薬のコード番号は二本立てになっている。ひとつはアルファベットが一字と適当な間隔をおいてつけられた番号であり、もうひとつは 10000-5 から始まる一連の番号である。

このなかの前者は20年以上前に既に新設することをやめて後者のシステムに切り替えているが、古くからある試薬でしかも規格が変わっていないものについては昔からのコード番号をそのまま使用しているにすぎない。これらはそのコード番号の冒頭のアルファベットで始まる名称を主名とし、そのつぎにくる番号順に配列されているのが原則である。この原則は最近まで守られていたが1984/85年版カタログより例外が生じるようになった。これは化合物の複雑化にともない、従来使われていた名称では満足な表現ができなくなったため、名称を変更したことによる。具体例として A 8340-7 は1982/83年版カタログにおいては primary active Amyl alcohol となっていたが1984/85年版においては (S)-(-)-2-Methyl-1-butanol となりコード番号から直接に搜し出すことができなくなった。また D 10495-7 の 10, 11-Dihydro-5H-dibenzo [a, d] cycloheptene は Dibenzosuberane と名称が変更され順序がいかかわってしまった。またこれに類似する名称をもった D 10497-3 と D 10498-1 についても名称を示すのを省略するがやはり順序が入れ替わった。

10000-5 から始まる後者の方は無作為につけたものであるから説明の必要はないであろう。ただ 85000-0 番号以降は生化学関係の試薬をまとめているようにみえる。しかしそれも以前につけられたものについてはそのよう

な区別はなされていなかったのでコード番号から試薬の種類や用途を判別できるとは限らない。

Aldrich 社の1988/89年版カタログについて整理したデータの手持ちがないので、その前の1984/85年版で統計をとると前者は A 10-1 から始まり、以下 A 20-1, A 40-6, A 80-5, A 90-2, A 100-2, A 105-3, A 140-1 とすみ最後は Y-20-8 で終わっている。そうしてその総数は3183もある。この数は1988/89年版では減少することはあっても増大することはないであろう。一方後者は 10000-5 から始まり一連番号をつけて 27516-6 に達している。但しその後廃止したものも少なくなくその総数は8545しかない。それでも前者の3倍弱はあることになる。1988/89年版においてはその最終番号は不明であるが少なくとも 32675-5 をこえていることから5000以上の数が増えていると考えられる。なお 85001-1 から始まっている生化学関連試薬は 86217-7 までであるがその総数は446になる。

その他の試薬会社

Aldrich 以外の試薬のコード番号は以下にまとめて論ずることにする。

試薬のコード番号は各社独自のつけ方があるが、結局は以下の7通りしかない。すなわち試薬をアルファベット順に配列したのち

- ① 初めから一連番号をつける。
- ② A で始まるものについては A 1 (あるいは A 01, A 001, A 0001 など) で始まる一連番号をつける。B 以下も同様にする。
- ③ 間隔をあけて番号をつけ、追加される試薬は該当する場所に挿入して中間の番号をつける。
- ④ A で始まるものについては A をおいたのち間隔をあけて番号をつけ、追加される試薬は該当する場所に挿入して中間の番号をつける。
- ⑤ 試薬の名称に関係なく③の方式においてコード番号の最高位の桁を数字でなくアルファベットにする。
- ⑥ 用途別、原メーカー別、品質別などで番号をわけ

てつける。

⑦ 全く無作為に番号をつける。

以上①から⑦までですべてであるが次にどの会社がこの方式をとっているかについて説明してみよう。

①の方式をとっていた(敢えて過去形にする)のは既に述べているところの Kodak の前身である Eastman Chemicals である。しかし追加が多くなるにつれて結局は⑦になってしまった。

②の方式をとっている例としては Sigma や東京化成工業がある。しかしこれも結局はそのアルファベットの中で無作為配列になってしまう。

③の方式は多くの試薬カタログにおいてとりあげられている。例えば Fluka, Chemalog, Rudipond, Farchan などがある。但し Fluka の場合、ドイツ語の名称で配列をきめたため、のちになって英語に編集しなおした時点で結局無作為配列になってしまった。

④の方式は前述の Aldrich の古い型にみられるほか、Pfaltz & Bauer や Fairfield Chemicals にその典型的な形をみることができる。

⑤の方式はあまりないがそれでも J. T. Baker にはその形をそのままとしている。

⑥の方式だけでコード番号を設定することはないが、他の方式と併用しているカタログはすくなくない。関東化学をはじめ日本のたいていの試薬会社のカタログはこの方式を多少なりとも部分的に採用しているし、外国のカタログでもすくなくない。ただこれについて具体的に説明するためにはかなりの紙面をさかないとかえって中途半端になるのでこれだけにしておく。

⑦の方式を初めからとっているカタログは以外に少なく K & K と Lancaster ぐらいであろう。また Aldrich も途中からこの方式に切り替えたことについては既に述べた。ただ結果的にこのようになってしまったカタログは多数ある。次に上記 3 社の最初のコード番号とその化合物名をしめす。

Aldrich 10000-5 (Mechoxy methyl) triphenyl phosphonium chloride

K & K 1001 Diethyl β -phenylethylmalonate

Lancaster 0101 1,3-Diphenyl iso benzofuran

これらをみると名称と番号との間に関係がないことがわかるであろう。

なお、コード番号の末尾にコンピュータにインプットしたとき誤記をチェックするための数字が付いている場合がある。具体例で示すと 1-Heptyne のコード番号は次のようになる。

Aldrich 24, 441-4

Janssen 22. 346. 36

Farchan 155708

これらのなかで -4 ; 36 ; 8 はそれぞれその役割の数字である。なお末尾ではなく番号の中間の数字にその意味をもたせている例もある。

以上内外の各試薬会社が発行しているカタログにおけるコード番号についてきわめて大雑把ながら概説した。これらの説明では分からないことではあるが、筆者が各カタログを詳細にみて感じたことを次に述べて本文をしめくくことにする。

コード番号の桁数が最も多いのは Aldrich や Janssen の 7 桁である。これは提供者からみれば決して長いとは言えないが利用者からみれば長すぎる。これについてのひとつの解決策として Kodak で採用している化合物につけたコード番号と包装単位などの情報を加味した別系統のコード番号の併用は賢明なやり方であろう。

なお利用者側に立った都合を述べるならば前述の②または③の方式にしたがったコード番号が最も使いやすく且つ便利である。ただし命名法を完全に確立し、しかも一貫してその方式にしたがうことが必要であるが、もし一つでも従わないものがはいつてくるとかえって混乱のもとになるであろう。どうせそのようになるのなら初めから⑦の方式をとったほうがましであると考えられる。

後記

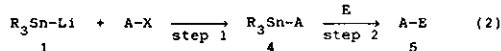
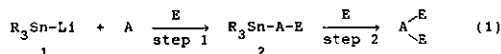
表記の題で筆を起しましたのが昭和54年でした。その後連載したりしばらく間があいたりしたこともありましたがとにかく12回を執筆し、あと1回で終りというときになって怠慢をきめこみ、5年を経過してしまいました。その間いろいろな変動があり、補正すべきことが沢山でてまいりました。しかし色々な事情から表記の題での連載はこれをもって終りとします。次回より題を新たにしてお目に掛かることにします。

合成試薬としてのアニオン性有機スズ化合物

II. トリメチルスズニルリチウム

早稲田大学理工学部 応用化学科 教授 理学博士 佐藤 匡
早田 聡 宏

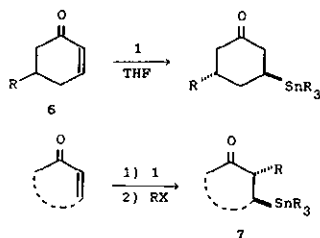
前回 (1989年, No. 3) は, アニオン性スズ化合物としてのトリメチルスズニルリチウムが, メチレングラブアニオン等価体として反応することについて述べたが, 今回はダブル電子としての反応性を示すトリメチルスズニルリチウム(1)について紹介する。下記に示すように, 試薬1は電子受容性の親電子基質Aに付加したり(式(1)), 脱離基を有する親電子基質A-Xと反応し(式



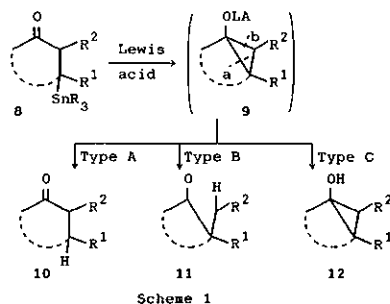
(2)), それぞれ中間体2および4を生成する。これらの中間体はさらに親電子試薬Eと反応し, それぞれ3および5を生成する。この反応式から明らかなように, 試薬1はダブル電子の等価体として反応したことになる。本稿では, 親電子基質として α, β -エノン, および, 潜在的なカチオン中心をもつシラートを用いた場合の反応について述べる。

1. α, β -エノンに対する反応

Still は試薬1がTHF中, α, β -エノン6と反応して1, 4付加体を与えることを見だし, その機構や立体化学について明らかにしている。¹⁾ さらに1, 4付加によって得られるエノラート中間体にハロゲン化アルキルを作用させると, アルキル基はスズ原子に対シトランス位に導入された7を生成することも報告されている。²⁾ 我々はこ

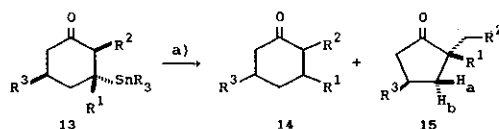


のようにして得られるスズ化合物8に対し, 塩化メチレン中, 塩化チタン(IV)を作用させるとケトン体10および11が得られることを見出した(Scheme 1).³⁾ なお特殊な場合にはシクロプロパノール体12が得られることもある。



この反応は8の炭素-スズ結合がカルボニル炭素を攻撃して生成したシクロプロパノール中間体9を通り, a またはbの位置で開裂し10や11を与えたものと思われる。12の生成はこの機構を裏付けている。これらをそれぞれType A, Type BおよびType C反応と呼ぶことにする。スズ化合物の γ 位に水酸基などのついた陽性炭素をもつ化合物にルイス酸を作用させると, 三員環化合物が得られることは多く報告されているが,⁴⁾ 本報告で認められたようなケトン生成反応は知られていない。特にType B反応では, 元の基質とは炭素骨格の異なるケトン体を与えることになり, 合成反応として有用と思われるため詳細な研究を行った。

結果を表1に示す。ルイス酸として塩化チタン(IV)を用いた場合, R¹が水素である基質については, Type AおよびType B反応がおり, 6員環, 5員環の両者が



TADASHI SATO, PhD
TOSHIHIRO HAYATA

Department of Applied-Chemistry, School of Science
and Engineering, Waseda University

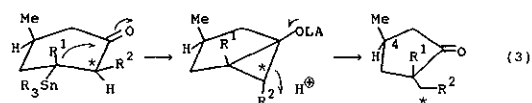
Run	Starting material (11)			Lewis acid	Product (yield%)	
	R ¹	R ²	R ³		Type A 14	Type B 15
a	H	H	H	TiCl ₄	40	6
b	H	Me	H	TiCl ₄	16	49
c	H	H	Me	TiCl ₄	24	25
d	"	"	"	TMSOTf	0	59
e	Me	Me	H	TiCl ₄	0	61
f	Me	Me	Me	TiCl ₄	0	60
g	Me	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Me	TiCl ₄	15	49
h	"	"	"	TMSOTf	2	34
i	Me	CH≡C-CH ₂ -	Me	TiCl ₄	19	53
j	"	"	"	TMSOTf	2	45
k	Me	PhCH ₂ -	Me	TiCl ₄	26	35
l	"	"	"	TMSOTf	3	63
m	PhCH ₂ CH ₂ -	H	Me	TMSOTf	0	59

a) Lewis acid/CH₂Cl₂/-78 °C

生成するのに対し (Run a-c), R¹ にアルキル基をもつ基質については, 選択的に Type B による 5 員環生成物のみが得られた (Run e, f). これはシクロプロパノールにおいて, 開裂反応は, より置換基の少ない炭素側で起こるという一般則に一致する。⁵⁾ しかしこの選択性は R² が飽和のアルキル基の場合にのみ認められることで, R² に不飽和結合や芳香環をもつ置換基が導入されると, その選択性は悪くなる (Run g, i, k). そこで種々のルイス酸について検討した結果, トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) を用いた場合, いずれの場合においても高い選択性でシクロペンタノン誘導体 15 を与える Type B 反応が優先して進行することがわかった (Run, h, j, l).⁶⁾ その他, Run d や Run m においても TMSOTf により, 選択的に 5 員環化合物のみを与えた。注目すべきことに, このようにして生成したスズ化合物 13 およびシクロペンタノン誘導体 15 は ¹³C-NMR 分析により立体的に単一物質であることがわかった。そこでつぎにこの反応の立体化学を検討した。

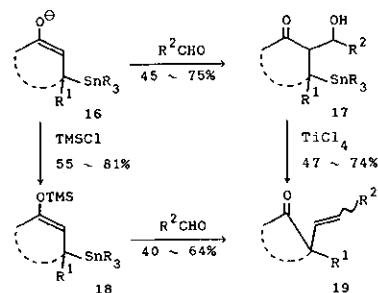
β スタンニルケトン 13 の立体構造については前述のように 2 位および 4 位の置換基はスタンニル基の対してトランス位である。生成物の立体構造については, 15c を市販品および既知のデータと比較することにより, トランスであると決定した。また 15l と 15m は互いにジアステレオマーであるが, 15m について 2 位のメチル基と Hb との間に, また, 4 位のメチル基と Ha との間にそれぞれ NOE が観測されたことから, それぞれの立体構造式が確認された。なお Run l や, Run m の反応において, 生成物中に相手の異性体はまったく含まれておらず, 反応の選択性は極めて高いことが認められた。一般にスズ-炭素結合が求核的に反応する場合, その炭素原子の立体配置が反転することが確認されている。⁴⁾ この事実を基

にすると, 式 (3) に示した反応経路により, 原料中の C 2 炭素 (*印) は, 生成物中では 4 位の置換基に対しトラ



ンス位を占めることが予想されるが, 本実験結果はこの予想と一致する。本反応は明確な立体配置をした四級炭素をもつシクロペンタノン誘導体の合成法としてその応用が期待される。

さらに我々は Type B 反応を優先させるため, 9 において R² に脱離基を導入することを試みた。すなわち, α, β-エノンに試薬 1 を共役付加させて得られるエノラート 16 にアルデヒドを作用させると, スズを含むアルドール 17 が得られた。この化合物では水酸基の脱離性により,



Scheme 2

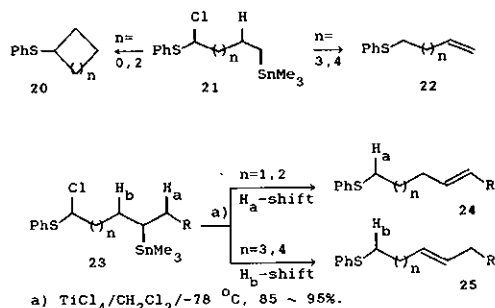
Type B 反応が優先することが期待される。実際このアルドールに塩化チタン (IV) 作用させると, Type B 反応のみが起こり, 骨格転移を伴って β, γ-エノン 19 を生成した (Scheme 2).³⁾ 得られた β, γ-エノンは通常シストランスの混合物として得られるので, その選択性を調べる目的で基質としてベンザルアセトンを用いて詳細な実験を行った。生成するアルドールは, NMR スペクトルから 2 種のジアステレオマーの 1:1 混合物であることがわかった。α, β-エノンに試薬 1 を共役付加させて得られるエノラートにアルキル基を導入した場合, 鎖状化合物の場合でもアンチ体が生成することがわかっているの⁴⁾ この 2 種のジアステレオマーは水酸基の立体配置のみによる立体異性体であると考えた。それぞれのジアステレオマーは -100°C では反応性に差が出るので, この温度において一方のみを反応させることにより, β, γ-エノンのシス, トランス体を作りわけることが出来るが, 詳細については検討中である。

2. 潜在的なカチオン中心をもつ化合物との反応

試薬1は脱離基を有する化合物と求核置換反応をおこなす。この反応機構は詳細に検討されており、一般にハロゲン化合物とは先ず電子移動の過程を経て反応が進行するのに対し、トシラートとは完全な立体反転を伴った S_N2 反応で進行することが知られている。⁷⁾ この反応により、分子内に種々な官能基を有するスズ化合物の合成が実施出来る。これらの官能基がカチオン性を示す場合、分子内でこの官能基が炭素-スズ結合の反応性に影響をおよぼし、特異的な反応型式を示すことがわかったので、これらについてさらに研究をすすめた。

我々はカチオン中心の発生法としてチオニウムイオンによる方法、およびヨードニウムイオンによる方法について検討した。

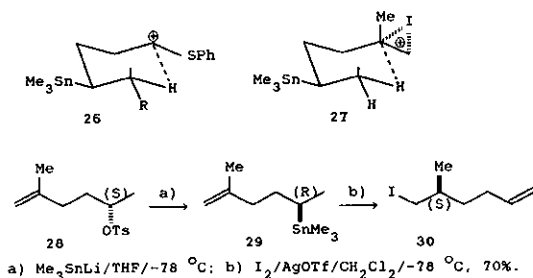
一般にフェニルチオ基の隣接位は N-クロロコハク酸イミドにより塩素化されるが、これを塩化チタン(IV)で処理すると塩化物イオンが脱離し、安定なチオニウムカチ



オンを生成する。我々は一級スズ化合物21についてこの反応を行ったところ、 $n=0$ または 2 の場合は閉環反応が優先して20を与えるのに対し、 $n=3$ または 4 の場合はヒドリド移動が優先して22を生成することを認めた。⁸⁾ これに対し、同条件下二級スズ化合物23については閉環反応はおこらず、常にヒドリド移動がおこる。この際、 n の大きさによって移動する水素の位置が厳密に決められ、 $n=1$ または 2 の時は H_a が移動して24を生成するのに対し、 $n=3$ または 4 の時は H_b が移動して25を生成する。この位置選択性は極めて高く、他の位置異性体は全く生成しない。明らかに1,5-および1,6-ヒドリド移動が優先しておこっていることがわかる。また生成するオレフィンもトランス選択性が極めて高いことがわかった。

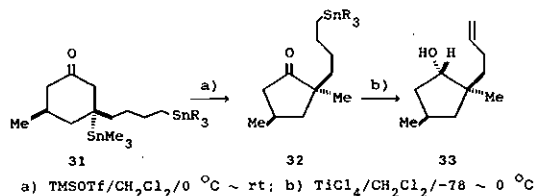
この高い選択性は中間に環状遷移状態26を仮定することにより、よく説明される。すなわち1,5-ヒドリド移動では、6員環遷移状態において、アルキル基Rおよびト

リメチルスタニル基がエクソトリアルの配置をとり、またヒドリド移動する水素はトリメチルスタニル基に対し、antiperiplanar な配置をとって反応するものと思われる。



ところで、この環状遷移状態を仮定すると、スズ原子をもつ炭素の不斉中心がカチオン中心へ移動することが期待できる。しかし、そのためにはカチオン中心をプロキラルにする必要があるため、29のようなオレフィンにヨウ素カチオンを作用させたところ、予想通りヒドリド移動が認められた。そこで光学活性オキシランから28を経て合成した(R)配置をもつキラリなスズ化合物29について反応を行ったところ、生成物30は75% ee の光学純度をもつことがわかった。そしてその立体配置は(S)型であることが(S)-シトロネラルからの別途合成により確認された。⁹⁾ 明らかに本反応は環状遷移状態27を経て進行していることがわかる。このような遠隔位へのキラリティートランスファー反応としては、シグマトロピー反応において知られているが、非共役系での反応の例は少ない。

さらにこの系の拡張としてカチオン中心としてカルボニル基を用いる反応を検討した。ジスタニル化合物31に TMSOTf を作用させると、前述の反応により32が唯



一の生成物として得られる。これに塩化チタン(IV)を作用させると1,5-ヒドリド移動がおこり、不飽和アルコール33が得られた。400 MHz-NMR よりこの化合物は立体的に純粋な化合物であることが確認された。現在この立体化学や、鎖状のカルボニル化合物についての反応を検討している。

以上2回に亘ってアニオン性を有する有機スズ試薬の合成的応用について概説した。これらの試薬はいずれも分子内にリチウムとスズの、それぞれ顕在的および潜在的アニオン性を共有していることが特徴的である。この両者の反応性に大きな差があるため、式(1)や(2)において第2段目の反応(スズの反応)を行う際、A内に存在するカチオン性部分の影響により、反応に種々の多様性をもたせることが可能であり、合成試薬としての有用性が期待できる。

なお著者は最近これらの試薬についての総説をまとめたので、参照して頂ければ幸いである。¹⁰⁾

文 献

- 1) Still, W. C. Mitra, A. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2659.
- 2) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4836 (1977); Wickham, G.

- Olzowy, H. A. Kitching, W. *J. Org. Chem.*, **47**, 3788 (1982).
- 3) Sato, T. Watanabe, M. Murayama, E. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1621 (1986). Sato, T. Watanabe, M. Watanabe, T. Onoda, Y. Murayama, E. *J. Org. Chem.*, **53**, 1894 (1988).
- 4) Davis, D. D. Johnson, H. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7576 (1974). Fleming, I. Urch, C. J. *J. Orgmet. Chem.*, **285**, 173 (1985). Fleming, I. Rowley, M. *Tetrahedron*, **42**, 3198 (1986).
- 5) Gibson, D. H. Depuy, C. H. *Chem. Rev.*, **74**, 605 (1974). Werstiuk, N. H. *Tetrahedron*, **39**, 205 (1983).
- 6) Sato, T. Watanabe, T. Hayata, T. Tsukui, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1989**, 153; *Tetrahedron*, **45**, 6401 (1989).
- 7) Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.*, **21**, 414 (1988). Filippo, J. S., Jr. Silbermann, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2831 (1982).
- 8) Murayama, E. Uematsu, M. Nishio, H. Sato, T. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 313 (1984).
- 9) Sato, T. Haramura, M. Taka, N. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4892 (1989).
- 10) Sato, T. *Synthesis*, **1990**(4), in press.

くすりの文化交流(14)

— 春 の 風 物 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

梅の花と梅干

春を告げる香り高い梅花が散って梅の実が熟すると、紫蘇の葉と塩漬けにして出来上がった梅干は、保存食品として自家製が近年まで年中行事になっていた。朝茶に梅干は1日の健康を祈る期待が込められていた。

梅はもともと中国原産で、古代中国では芳香のある花木として愛好されていた。高潔な君子の風格になぞらえて、梅・菊・蘭・竹の四君子の筆頭に挙げられ、画や詩に好んで描写された。



五条天神社の格天井に描かれた花の図

日本へは遣唐使らによって渡来したと思われるが、古くから観賞用に各地で栽培された。梅花を愛誦する歌が、「万葉集」(759)に多数収載されて、日本の風土に根づいた故事来歴を物語っている。花の観賞から梅干の登場までには、それからまだ数百年の過程が考えられる。

江戸時代の庶民には手の届かなかった高価な舶来の漢薬に代わって、創意工夫を凝らした民間薬が伝承された。梅の果実を焼酎に浸して造る梅酒も民俗の所産で、今も果実酒として愛用されている。科学的には梅の実には、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸などの有機酸が含まれている。

梅干の起原は定かでないが、梅干の効用を創案した知恵者は、漢薬の烏梅にヒントを得たのではなかろうか。烏梅は梅の未熟果実を煤煙で燻製にしたもので、解熱、鎮痛、去痰、駆虫薬、収斂などの効用がある。

梅干と烏梅の製法の相違点は、梅干は黄熟した果実を原料としている。未熟の梅の実で中毒する事例から、成熟した生の梅の実を用いる製法を案出した昔の人の知性が偲ばれる。未知の中毒の薬理作用は近代科学によって、未熟の種子に含まれる amygdalin による誘因と判明した。

桜の成分研究

江戸名ごりの桜餅は、餡入りの餅を包んだ桜の葉に漂う独特の風味が好まれている。無味の生葉を塩漬けにして、特有のほのかな佳香を案出したのは、江戸の庶民の才覚であった。

長井長義教授は明治27年(1894)東京帝国大学薬化学教室で、桜の花と葉の香気の実験に取組んだ。桜の生葉を水蒸気蒸溜によって、溜液から正体のクマリンが検出され、桜餅の風味の成分を突きとめた。

このように桜餅、椿餅、柏餅など、季節の風味を盛りあげる葉をあしらった趣向は、単なる思いつきでなく、その背後に遠い昔から、時代とともに進歩して来た民俗の生活文化史のひとつに、庶民の才気が漂っている。万葉集にも「筥に盛る飯」と歌われた意図は、1200年前の庶民の旅は野宿で、筥(食器の意)の代わりに木の葉に飯を盛ったという故事にちなんでいる。

桜の話題を付け加えると、明治38年(1905)当時、東京帝大の各学部教室は順次、近代式建築に改装中であった。木造平屋建ての旧式な薬学教室も、当時最新式の2階建ての赤煉瓦教室の新築工事に着手した。大学構内は元加賀百万石の前田邸跡で、薬学教室の敷地も、昔を偲ばせる風雅な庭園にあった見事なソメイヨシノ桜が、惜し気もなく数株伐採された。

薬学科生薬教室を主宰する下山順一郎教授は、伐り倒された桜の樹皮の成分研究を、朝比奈泰彦助手(後任教授、文化勲章受章者)に命じた。桜の樹皮は漢方で桜皮と称し、収斂、鎮咳、去痰、皮膚病薬などに用い、また解毒の効がある。漢薬成分研究の口火を切った桜皮の研究に力を注ぎ、サクラニンなど新しいフラバノン配糖体の重要成分を発見した。

図らずも下山教授の急逝によって、後任となった朝比奈教授は、恩師の遺志を継承して、重要な漢薬数種の成分研究に没頭した。新しい領域を開発した一連の業績に対して、大正12年(1923)帝国学士院から恩賜賞を贈られた。

砂糖の文化交流の今昔

糖分の摂取率が文化生活の水準に比例するという考え方は、も早時代錯誤のものとなった。既に経済大国に発展して、飽食といわれる現代は、むしろ糖分の摂り過ぎによる傾向から、糖尿病や成人病が懸念されている。糖尿病の遺伝説が聞き捨てならないのは、小児の糖尿病との関連から、おふくろの味はなつかしいが、糖分を過度に好む血筋は争われないのではなからうか。

時代をさかのぼって、希少価値の極めて高い甘味が、美味な薬種としてもてはやされた古代人が、素朴な甘味

料として発見したのは、甘茶と甘葛であった。伝説によると、4月8日の釈迦の誕生日には、天から甘雨が降るというのが灌仏会の起原である。花御堂に安置された釈尊の誕生仏に甘茶を注ぐ花祭りの由来になっている。

ユキノシタ科の甘茶の甘味成分は、葉を揉んで醗酵させて採取する。その甘味はサッカリンの2倍もあり、糖尿病の甘味料その他、矯味薬などに用いる。甘葛は既に幻の甘味となり、ウリ科のアマチヤヅルが代用される。

ところで、舶来の砂糖の最古の記録は8世紀にさかのぼる。聖武天皇は仏教を国是と定め、総国分寺の東大寺建立を発願すると共に、教理の師僧として、唐から高僧鑑真(687~763)を招請した。この年天平14年(742)渡航を企てた鑑真が用意した携帯品目の中に、「蔗糖(砂糖)500余斤、甘蔗(サトウキビ)80束、蜂蜜10石、石蜜(氷砂糖、数量不明)」など、甘味料の最古の記録が伝わっている。当時の甘味料は貴重な薬剤であったが、風任せの帆船が難破して海中の藻屑と消えた。鑑真は数度の海難にも屈せず、天平勝宝6年(754)12年目に奈良の都に着き、天皇に謁した時は既に過労から失明していた。しかし彼の学殖は鋭敏な嗅覚によって、薬物鑑定を誤らなかったといわれる。

天平勝宝8年(756)天皇の七七日に、光明皇太后が天皇遺愛の唐渡りの美術品などのほか、施薬料として60種の漢薬類を東大寺に寄進された。当時の東大寺は政治、文化、医薬厚生を司る中央集権の政庁であった。これらの献納品は正倉院に収蔵されて、「正倉院宝物」(756)として、世界に誇る文化遺産が日本の歴史を雄弁に物語っている。

それから12世紀経って、未曾有の戦後復興の一助にと、宮内省(現宮内庁)企画の「正倉院宝物展」開催に先立って、各界専門家による綿密な調査が行われた。薬物関係は昭和23年(1948)から3年にわたって、朝比奈泰彦博士を団長とする専門家10数氏によって精密な科学的調査が行われた。既に中国でも亡失した地上最古の漢薬類の品質が、1200年経ってもなお使用に耐える優良品種が確認されたことは驚嘆に値する。「正倉院薬物」60種の記帳の中に、「蔗糖(砂糖)2斤12両3分」の実物は既に消費されていた。

正倉院種々薬帳や鑑真の記録による蔗糖の伝来経路をさかのぼると、蔗糖の原料の甘蔗サトウキビ *Saccharum officinarum* L. はインド原産であるが、甘蔗の栽培と製糖は中国で開発された。8世紀に世界最強の文明国であった唐から奈良朝廷に、美味な薬種として蔗糖が献納された。庶民の甘味は甘葛や甘茶であった。

日本の製糖事業の発端は、17世紀初めの江戸初期のこ

とになる。伝説によれば、薩摩藩領の奄美大島の人々が中国に漂着して、甘蔗の栽培と製糖法を習得した。ひそかに持ち帰った甘蔗の苗を栽培して黒糖を作り精製に努めた。薩摩藩は商品価値の極めて高い砂糖に目を付け、年貢米に代えて砂糖を上納させる一方、厳しい犯則を科して、量産化を奨励した。

薩摩藩は江戸、大阪、京都など主要都市の薬種問屋に砂糖の販売を委託したので、砂糖は各薬店で甘味の薬として売り広めた。“薬食い”とか“薬まんじゅう”などの流行語が砂糖の普及に拍車をかけた。砂糖業者が急増したので、薬種問屋に所属していた砂糖商人が脱退して、文化4年(1807)独立体制の砂糖問屋を結成するに至った。

牡丹皮ペオノール合成の先駆

春の花の中でもひととき華麗な大輪の牡丹を、原産地の中国では“花王”として誇っている。淡彩な桜を国花として愛好する国民性との相違が、花の好みにもおのずと反映しているのかも知れない。牡丹は花の鑑賞ばかりでなく、漢方では根皮を牡丹皮 *Moutan Cortex* として、鎮痛、鎮痙、浄血剤などに用いる要剤である。

日本に渡来したのは9世紀初めの平安初期と思われるが、花を鑑賞する園芸植物としてでなく、暗褐色の管状の漢薬牡丹皮であった。相次いで多数の漢薬が輸入される一方、国産化を図った。それを裏付けるのは、宮中の儀式・行事などを精細に記録した「延喜式」(927)の中に、毎年進貢する年貢として、自家栽培によって生産した230種に上る薬種を上納している。恐らく栽培して初めて牡丹の花の美しさに驚嘆したであろうが、花よりもひたすら貢進料としての薬種の栽培に忙殺されたに違いない。花を鑑賞する余裕は、江戸時代に入ってからである。

ちなみに、漢薬牡丹皮の成分研究に着目したのは、明

治17年(1884)ドイツ留学から帰国早々のドクトル長井長義(前出)であった。ベルリン大学で指導を受けたA. W. ホフマン教授の指示で、研究テーマを日本独自の漢薬成分に絞った。麻黄は自身の終生の研究テーマとしたが、牡丹皮、苦参、黄连、商陸はか10数種の成分を発見し、門下たちにテーマを与えて研究指導を行なった。

牡丹皮から発見した成分ペオノール *paeonol* は、内務省東京試験所(現国立衛生試験所)の田原良純技師に託した。間もなく所長に昇任して公務に忙殺され、研究の余暇が得られなかった。明治23年(1890)から3年間、田原所長はヨーロッパの衛生事情視察の用命で渡欧中、ドイツのフライブルク大学のE. パウマン教授の研究室で、念願のペオノールの合成(当時人工製造と言った)研究に成功した。学会で発表したが、日本人では最初の成果であった。同研究室では、福寿草の根茎 *Adonis Radix* から有機配糖体アドニンを発見した。強心利尿剤とする。

更にミュンヘン大学教授のA. バイヤー研究室で、ペオノールの構造研究に没頭して、ついに *Paeonol* $C_{10}H_{10}O_3$ を突きとめた。日本人としては初めて有機化合物の合成と構造研究の先駆者となった。

明治32年(1899)薬学博士の学位令が制定された。田原所長はこれらの先駆的業績に対し、帝国大学総長の推薦で、下山順一郎、丹波敬三、長井長義の3教授と共に最初の薬学博士の栄誉を受けた。

田原博士はそのころ所長の公務の寸暇をさいて、当時の不備な実験装置でフグ毒成分の研究に熱意を注いでいた。毒素はアルカロイドや蛋白質でもない未知の物質を発見した。フグの学名 *Tetradodon ocellatus* にちなんで、テトロドトキシン *Tetradotoxin* と命名して、明治42年(1909)学会に発表した。本研究によって帝国学士院賞が贈られた。更に純粋な結晶によって化学構造研究を進めたが、結論に達しないうちに天命が尽きた。

〈編集後記〉

かなり難産の末、2月末より海部新内閣がスタートしましたが、それらを象徴するかのように株式も乱高下して、多難な前途を想わせます。どうかしっかりした舵取でこの荒波を乗り越えてほしいと願って止みません。

さて今回は、従来のケミカルタイムスの内容とはいささか趣きを異にして、小池先生の広大無辺な宇宙の話題、

また笠井先生の発光に関する科学的な記事など異色なテーマと、以前から執筆をしていただいております、佐々木先生、松隈先生、佐藤・早田両先生、更には根本先生と何れも興味深い内容の記事を併せ掲載することができ、皆様にお届けすることができました。執筆者の諸先生は勿論のこと、読者の皆様にも日頃のご愛顧のお礼と、尚一層のお引立をお願い申し上げます。〈松田記〉



関東化学株式会社

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

編集責任者 松田 三郎 平成2年4月1日発行