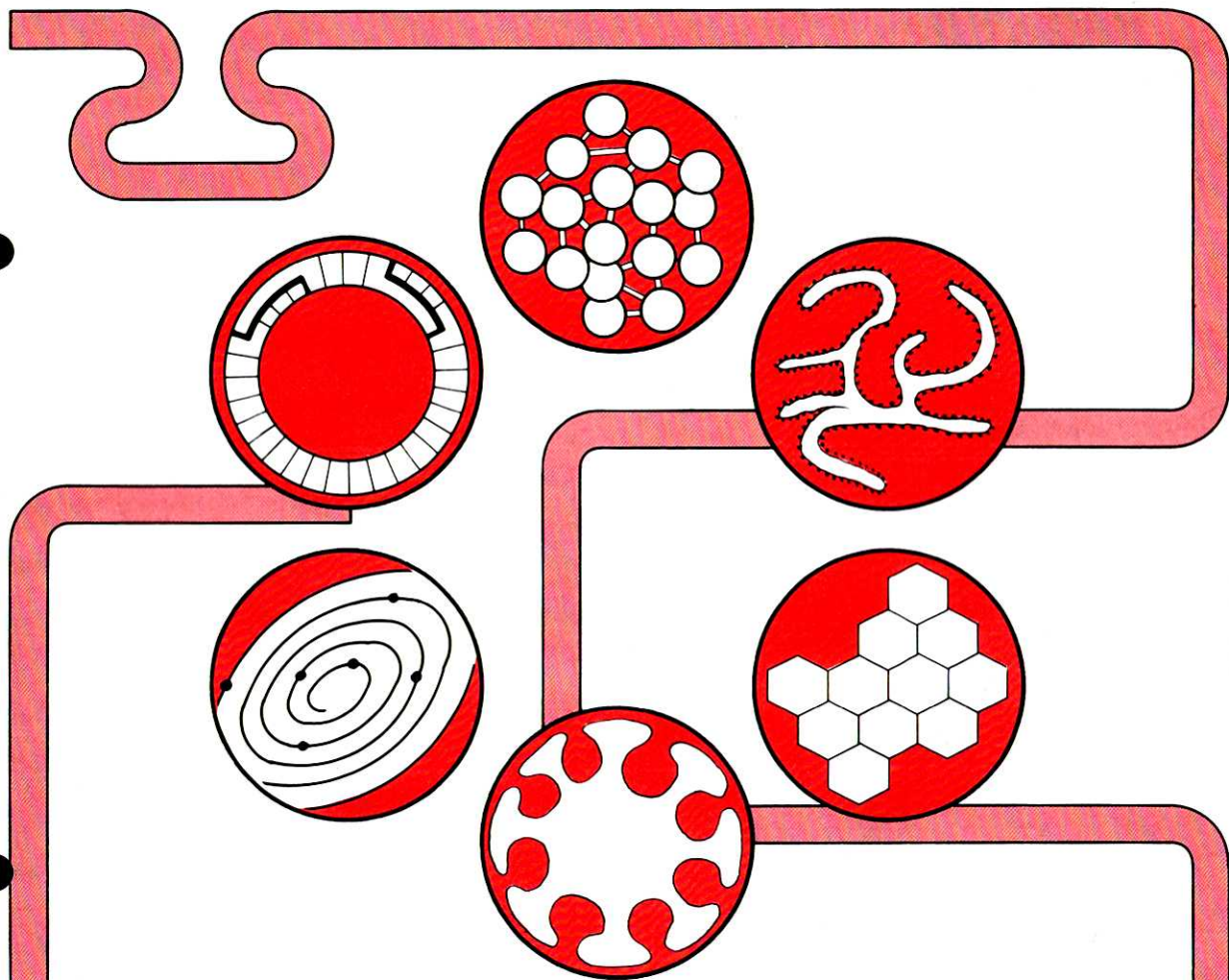


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1992年 No. 1 (通巻143号)



目 次

新年を迎えるにあたって.....	野澤 俊太郎.....	2
生体内での活性酸素種の挙動(1).....	今井 弘.....	3
福岡支店開設のご案内.....		7
キノコ類の薬効・食効とその利用(7).....	水野 卓.....	8
エキストレルートカラムの有機化学実験への応用.....	功刀 彰.....	14
その2 —— カラム内有機合成反応 ——	田部井 克己	
化学者のためのBASIC プログラミングアイディア(3).....	木藤 武利.....	18
くすりの文化交流(20).....	根本 曾代子.....	22
—— 造化の妙 ——		



新年を迎えるにあたって

取締役社長 野澤 俊太郎

謹んで新春のご挨拶を申し上げます

このところ世界は激動しており、昨年も1917年のロシア革命以来、74年間に及んだソ連共産党による一党支配の幕が降ろされ、共産主義の崩壊、バルト三国の独立、ユーゴの内紛等、目まぐるしく変化しております。

また国内におきましても海部内閣から宮沢内閣に政権が交代され、国民の期待が大とはいっても、その前途は諸問題が山積し多難な様相を呈しております。

一方日本経済は、昨年まで何とか続いてきた「いざなぎ」を越す大型景気も、急に減速、その翳りが色濃く見え始め、銀行不正融資問題、証券会社の不祥事件等バブル経済のツケが一挙に表面化し、大きな社会問題になってきております。

'92年度は、最近の各社の決算状況、設備投資の手控え、今後の見通し等から不況色が一段と深くなるのではないかと杞憂しており、厳しい年になりそうです。当社にとりましても、その影響をまともに受けるものと考えており、全社一丸となって気持ちを引き締め、この難関に対処していきたいと決意しております。

こうした中、当社では昨年暮れ福岡市に支店を開設、東京本社、大阪支店と相俟って国内の体制を整備、営業の充実を図る事にしております。更に、既にアメリカに設立しています Kanto Corporation とともに、台湾にも進出して、提携関係にある独エー・メルクと合弁会社メルクカントーアドバンスドケミカル (MKAC) を設立、工場を建設して半導体関係の薬品とその関連事業を行う予定にしており、皆様方のお役に立てばと願っております。

どうか皆様方にとりましては、尚一層のご指導ご鞭撻を賜り、更にケミカルタイムスにつきましても同様のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、本年は皆様方にとりましても、何卒良いお年でありますようお願いして新年のご挨拶とします。

生体内での活性酸素種の挙動(1)

関西大学工学部 教養化学 工学博士 今井 弘

1. はじめに

すでに、“宇宙の彼方に生命を求めて”という表題で、興味ある記事が本誌に載ったことがある¹⁾。それによると、約40億年前に誕生したという地球の生命は、(1)惑星から飛んできた、(2)空からやってきた、(3)海底から生まれた、という3つの説が述べられている。

オパーリンによれば、「生命」は原始地球上で自然に発生したという説を提唱し、さらにシラーは原始地球の大気を想定して、 $\text{CH}_4\text{-NH}_3\text{-H}_2$ 系で火花放電すると、数種のアミノ酸ができることを証明した。このことから現在では、当時の還元性雰囲気のもとで、自然界中のエネルギーによって生成したアミノ酸のような有機物が海水中に溶け込んでタンパク質が作られ、これが物理的、化学的進化によって原始生物をつくりだした、という海洋説が有力になっている²⁾。

約40億年前の地球の大気は還元的な雰囲気であって、当時の大気中に酸素は存在していなかった。このような環境のもとで誕生したのが有機物を利用する嫌気性生物である。嫌気性生物にとって、酸素は有害であったと思われる。やがて、このような有機物が利用つくされると、自然界は太陽エネルギーを利用して二酸化炭素を固定させる光合成生物が出現し、さらに酸素を発生する藍藻が出現する。このような生物の光合成反応によって、水は光化学的酸化を受け、嫌気性の大気中に酸素を供給しはじめることになる。したがって、当時の藍藻のような生物は酸素の発生機構を備えていたのと同時に、酸素毒性による防御機構も備わっていたものと思われる。

大気中の酸素濃度が徐々に増加し始めると、還元的雰囲気から酸化的雰囲気へと移行する。この酸素の出現は嫌気性生物にとって有害となり、生存は次第に不可能になる。これに代って、酸素を利用する好気性生物が出現する。これが今から20億年前のことである。酸素の蓄積が徐々に進むにつれて、オゾン層が形成されはじめる。このオゾン層は300 nm以下のエネルギーの強い紫

外線を吸収し、地上に到達しなくなって好気性生物の生存に好適な環境がととのい始めてくる。大気中の酸素濃度が現在の濃度に近づくにつれて、生物はすべて真核性になる。このように、酸素を利用する好気性生物にとって、生存の環境がととのい、さらに物理的、化学的進化によってエネルギー効率の高い酸素呼吸系をもつ好気性生物の出現へと進んでいく。好気性生物にとって、酸素は必須元素であるが、細胞内における化学反応や紫外線、放射線による物理的要因によって、反応性に富んだ活性酸素種が発生する。これらの活性酸素種は生体に種々の障害をあたえることから、これを無毒化しようとする酵素が生れてくる。

20%の酸素を含む大気中で生活しているヒトを始め、地上に生棲している多くの動植物体には、酸素毒性を防御する機構ができあがっている。しかし、この防御機構が崩れると、生体内に種々の障害があらわれてくる。

最近、このような活性酸素種について多大の関心がはられ、多くの総説や単行本が出版されている³⁾。また、これに関連した研究も活発におこなわれ、生体組織から生じる活性酸素種を生存状態で検出できるようになれば、ヒトの健康に大きく貢献できるものと思われ、重要な課題の一つになっている。そこで、今回は活性酸素種とはどんなものか、そして生体にどのような毒性を与え、またどのような有益な挙動を示すのか、などの点について解説することにした。

2. 活性酸素種

基底状態における酸素分子($^3\text{O}_2$)の電子配置を分子軌道で示すと、図1のようになる。

通常の酸素分子は不対電子を2個もつ三重項状態で、非常に安定である。我々が空気中から呼吸作用によって吸収する酸素はこのような電子配置になっている。しかし、2個の不対電子の配置状態に変化があらわれ、または還元されると、いちじるしく不安定になる。このような酸素を活性酸素という。活性酸素には4種類あって、

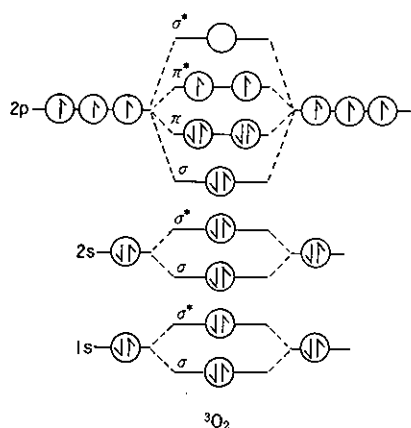
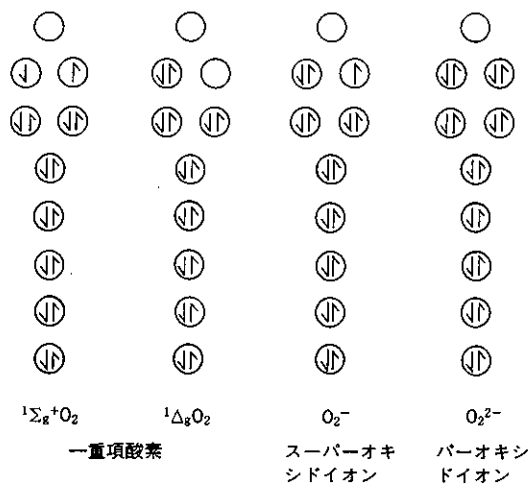
図1. O_2 分子の電子配置

図2. 活性酸素

それらの電子配置を図2に示す。

一重項酸素(1O_2)には、不対電子のスピン方向が逆になっている $^1\Sigma_g^+O_2$ と、不対電子が対になっている $^1\Delta_gO_2$ とがある。これらは親電子性が強いので、電子密度の低い部位をもつ化合物と容易に反応する。三重項の酸素分子が一電子ならびに二電子還元を受けると、スーパーオキシドイオン(O_2^-)ならびにパーオキシドイオン(O_2^{2-})になる。このような陰イオンも反応性が高く、 $\cdot OH$ や H_2O_2 を発生する。

しかし、活性酸素種といえば、つぎのように多くの種

類があって、生体にいろいろな影響をあたえている。

種類： 1O_2 (一重項酸素)

O_2^- (スーパーオキシドイオン)

$\cdot OH$ (ヒドロキシラジカル)

$\cdot O_2H$ (パーヒドロキシラジカル)

H_2O_2 (過酸化水素)

$\cdot OR$ (アルコキシラジカル)

$ROOH$ (ヒドロパーオキシド)

金属- O_2 (酸素錯体)

生体への影響：(1)代謝作用、プロスタグランジンの生成、ミクロソームでの水酸化、白血球の食菌作用など

(2)毒作用、核酸の変質、生体膜の過酸化、老化、炎症など

活性酸素種を代謝作用の面から考えると、多くの有用な面があるが、酸素毒性も強い。そこで、生物が酸素を利用するためには無毒化が必要である。無毒化する物質として、生物が物理的、化学的進化した過程で獲得したスーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase, SOD), カタラーゼ, パーオキシダーゼなどの酵素やアスコルビン酸 (AsA, ビタミン C), グルタチオンなどがある。これらをスカベンジャー (scavenger) と呼んでいる。

ここで、活性酸素間の標準酸化還元電位をまとめると、図3のようになる。

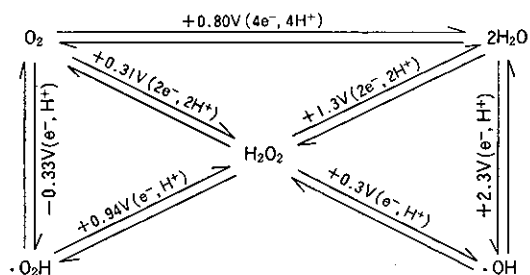


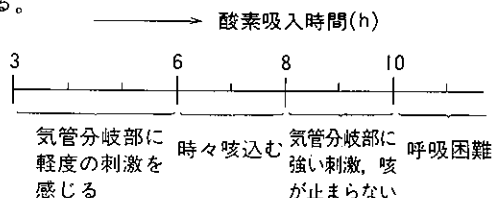
図3. おもな活性酸素種の酸化還元電位

O_2 を一電子還元する物質は、酸化還元電位が依存性デヒドロゲナーゼよりも低い物質、たとえばフェレドキシン⁴⁾である。 O_2 が酸素毒性の作用種になるには、酸化還元電位が非常に低い物質またはラジカルと相互作用したときである。一方、 O_2^- 、 $\cdot O_2H$ (O_2^- にプロトンが結合した型で、 O_2^- よりも反応性に富んでいる)、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ は O_2 よりも酸化還元電位が高いので、強い酸化力を持ち、酸素毒性になる原因物質である。

近年、酸素毒性を示す活性酸素種の生体内における挙

動が徐々に解明され始めてきた。ここで、酸素毒性に対する二、三の例を紹介しよう。

燃焼の研究から酸素の本質を解明した Lavoisier は 1783 年、モルモットを高圧酸素気流中で飼育すると肺に炎症が生じ、充血と硬変が生じることを発見した。これが酸素毒性に対する初めての実験ではないかと思われる。近年に至って、Clark (1971 年) は健康な人に 2 気圧の酸素を吸入させた結果、つぎのような経過を報告している。



また、動物においても高濃度の酸素によって呼吸器に異常があらわれることもわかってきた。たとえば、酸素 100% のもとで、ラットを飼育すると、一週間以内ではほとんど死滅する。これは生体内における活性酸素の濃度増加によるものであると説明されている。しかし、85% のもとでは耐性が生じ、長期間飼育することができる。このような現象は、生体内で発生した O_2^- を除去する SOD 活性が上昇したためであろうと解釈されている⁵⁾。このように、生体内では活性酸素種の毒性に対する防御機構が備わっているが、限度を越えると作用し難くなることを示している。

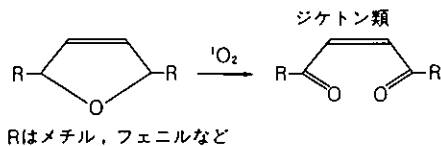
反対に、空気中の酸素濃度が 10% になると意識障害を起し、5% になると卒倒するといわれている。

3. 活性酸素種の測定

すでに述べたように、活性酸素種には多くの種類があるが、これらのなかで、特に重要な種と考えられているものに、 1O_2 , O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$ がある。そこで、この 4 種類の測定方法を以下に要約する。

3.1 一重項酸素。一重項酸素である $^1\Sigma_g^+O_2$ の寿命は 10^{-10} s 以下、 $^1\Delta_gO_2$ の寿命は約 $4\mu s$ であるといわれていることから、水溶液中で反応に関与するのは後者である。

(a) フラン誘導体法。ジメチルフランやジフェニルフランは 1O_2 と反応すると、ジケトン類を生成する⁶⁾。これ



フラン誘導体法

を薄層クロマトグラフ法で分離して定量しようとする方法である。しかし、ジケトン類よりもむしろ、ヒドロキシヒドロペルオキシド誘導体を確認しなければ、 1O_2 の存在を確認したことにならないともいわれている。

(b) ESR 法。2,2,6,6-テトラメチルピペリジンは 1O_2 と反応すると、安定なニトロオキシラジカルができるので、これを ESR 法で検出する⁷⁾。

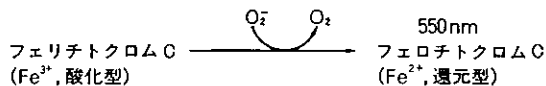
このほかに、コレステロールと 1O_2 との反応を利用して測定する方法もあるが、困難な点が多い。また、 1O_2 は通常の酸素 (3O_2) よりもエネルギーが高いため、可視部から紫外部領域にかけて発光する。これを利用して 1O_2 を検出しようとする試みもある。

3.2 スーパーオキシドイオン。 O_2^- は不安定で、水中ではすみやかに不均化して H_2O_2 と O_2 になる。また、水中で酸化還元反応を起こしやすい。したがって、 O_2^- の測定はこのような反応を利用する場合が多い。その方法には、約 20 種類あるので、その目的に応じて選択する必要がある。その代表的なものとして、まず酸化反応を利用した測定法がある。

(a) エピネフリン法。エピネフリンは O_2^- で赤色のアドレノクロムに酸化されるので、480 nm の波長に対する吸光度から定量する⁸⁾。この方法は、生理的 pH のもとで O_2^- の酸化力が弱いので、 O_2^- の検出に適しないともいわれているが、チトクロム C 法で検出できなかった試料に対して、この方法が適用される。

つぎに、還元反応を利用した測定法がある。

(b) チトクロム C 法。チトクロム C 中の $Fe(III)$ を O_2^- によって $Fe(II)$ に還元して還元型のチトクロム C にする。この物質は 550 nm のところに強い吸収があるので、この波長を用いて吸光度を測定する⁹⁾。

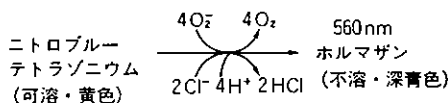


チトクロム C 法

この反応は 1 mol の O_2^- で 1 mol のチトクロム C を還元する。しかし、実際は O_2^- に対して比較的多量のチトクロム C を必要とする。生体試料中に酸化還元物質が多い場合、たとえばミクロゾームやミトコンドリアを含む細胞内顆粒から生じる O_2^- の測定は妨害を受けやすい。このようなことから、この方法は半定量的であるともいわれているが、比較的広く利用されている。

(c) ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 法。NBT は O_2^- によって還元されやすく、このときに生じたブルーホルマザンを 560 nm の波長で吸光度測定する方法である¹⁰⁾。

この方法は O_2^- の発生源にキサンチン-キサンチンオキシゲナーゼを用いると、NBT の一部が還元されるという欠点がある。したがって、生体試料中に酸化還元酵素があれば、妨害されるので注意しなければならない。



NBT 法

一方、ブルーホルマザンは水に難溶であるために、測定用のキューベットが汚れるという難点がある。そこで、著者は生成したブルーホルマザンを有機溶媒に溶かし、その溶液の吸光度を測定することによって定量する方法を検討中である。

(d) テトラニトロメタン (TNM) 法。TNM は O_2^- によって一電子還元を受けて $C(NO_3)_3^-$ になる。この反応を利用して 366 nm の波長で吸光度を測定して定量する方法である¹¹⁾。なお、TNM はチロシンやシステイン残基と直接反応するので、注意しなければならない。

(e) その他の方法。無水亜硫酸が O_2^- によって SO_3 に酸化されるときに酸素消費量から定量する亜硫酸法¹²⁾、乳酸脱水素酵素 (LDH) の働きで、還元型のニコチンアミドアデニンヌクレオチド (NADH) を O_2^- で酸化し、そのときの吸光度の減少を 340 nm の波長で測定する乳酸脱水素酵素法¹³⁾、ウミボタルルシフェリン誘導体などを用いる化学発光法¹⁴⁾、さらに ESR 法 (高濃度の試料と低温を必要とするので、あまり一般的ではない)¹⁵⁾ などがある。

3.3 過酸化水素。一般に、 H_2O_2 は酸化還元電位の高い物質に対して還元剤として働き、一方低い物質に対して酸化剤として働く。古典的な定量法として、ヨード滴定がよく知られているが、微量の H_2O_2 を検出ならびに定量するには、つぎのような方法が用いられる。

(a) カタラーゼ法。カタラーゼは H_2O_2 との反応によって O_2 を消費するので、その量をオキシゲノメーターで測定する方法である。この方法は簡便なので、 H_2O_2 の生成を確認するのによく利用されるが、定量には適しない。

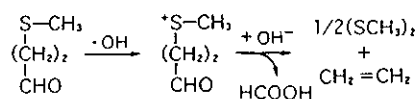
(b) チトクロム C-ペルオキシダーゼ法。チトクロム C-ペルオキシダーゼは H_2O_2 と反応して、比較的安定な酵素- H_2O_2 複合体になるので、402~419 nm の範囲内の波長を用いて、吸光度の増加を経時的に測定して定量する方法である¹⁶⁾。

(c) 蛍光法。西洋ワサビペルオキシダーゼは H_2O_2 の存在のもとで、スコポレチン (蛍光物質) を酸化して非

蛍光物質にするので、このときの蛍光強度の減少から H_2O_2 を定量する方法である¹⁷⁾。一方、還元型のジアセチルジクロロフルオレッセインは H_2O_2 によって酸化されると、蛍光強度が増加するので、これを利用して H_2O_2 を定量する方法である¹⁸⁾。この方法は $10^{-9} \sim 10^{-10} M$ の H_2O_2 を定量することができるので、顆粒球の食菌時やミトコンドリアから生じる H_2O_2 の定量に適している。

3.4 ヒドロキシラジカル。水中における $\cdot OH$ の寿命は短い、非常に反応性に富んでいるので、多くの無機化合物や有機化合物から電子を引き抜いて酸化したり、また水酸化したりする。定量はかなり困難であるといわれている。

(a) メチオナル法。メチオナルは $\cdot OH$ と反応すると、酸化されてエチレンを発生するので、これをガスクロマトグラフ法によって定量する¹⁹⁾。



メチオナル法

この方法はキサンチン酸化酵素や白血球の食菌作用系での $\cdot OH$ の検出に適している。

(b) p-ニトロソジメチルアニリン (PNDMA) 法。最大吸収波長が 440 nm にある PNDMA は $\cdot OH$ と反応すると酸化されて無色の生成物になる。これを 440 nm の波長で吸光度の減少を測定して $\cdot OH$ を定量する方法である²⁰⁾。

(c) サリチレート法。これは金属塩類 (特に $CuSO_4$) を触媒にして、キサンチン-キサンチンオキシダーゼ系から生成した $\cdot OH$ にサリチレートを反応させ、生成したヒドロキシサリチレートをエーテルで抽出し、これを 510 nm の波長で吸光度定量する方法である²¹⁾。この定量法は生体触媒の研究に応用される。

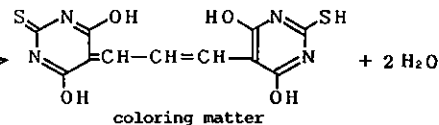
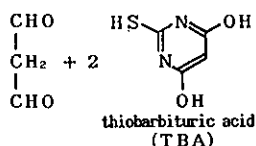
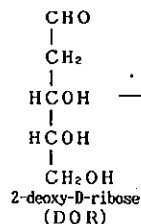
なお、本法に用いられる $\cdot OH$ の発生源として、つぎの3つがある。

- i) ハイポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系を用いると、 O_2^- の共存下で $\cdot OH$ が発生する
- ii) $CuSO_4$ を触媒にして KO_2 水溶液から $\cdot OH$ を発生させる
- iii) $CuSO_4$ を触媒にして AsA 水溶液から $\cdot OH$ を発生させる

(d) チオバルビツール酸 (TBA) 法。金属塩類を触媒にして、 H_2O_2 から発生した $\cdot OH$ に 2-デオキシ-D-リボースを反応させてマロンジアルデヒドにする。これを TBA と反応させて、トリメチン赤色色素にして 532 nm の波

長を用いて吸光度を測定する方法である²²⁾。

この方法は・OHを定量するために、適当な標準物質が指定されていないので、検量線を作成することができない。そのために、相対値しか求めることができない。



coloring matter

TBA法

そこで、著者は、1,1,3,3-テトラメチルプロパンが加水分解すると、定量的にマロンジアルデヒドになることに着目し²³⁾、これを標準物質にして検量線を作成し、・OHの定量方法を検討した²⁴⁾。

参考文献ならびに文献

- 1) 小池 稔平, 本誌, 136 (No. 2), 26 (1990).
- 2) 今井 弘, 本誌, 127 (No. 1), 8 (1988).
- 3) 江上不二夫, “生命を探る”, 岩波新書, 第2版 (1984); B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, 訳, 松尾光芳, 嵯峨井勝, 吉川敏一, “フリーラジカルと生体”, 学会出版センター, (1988); 加藤金芳, 嶋本典夫, 武田研究所報, 47, 27 (1988); 大柳啓彦, “活性酸素と病気”, 化学同人, (1989); 八木国夫, 中野稔監修, “活性酸素”, 医師薬出版 KK, (1989); 日本化学会編, “活性酸素種の化学”, 化学総説, No. 7, 学会出版センター, (1990); 浅田浩二, 生化学, 48, 226 (1976); 中野 稔, ふんせき, 1990, 944; B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge, *Molec. Aspects. Med.*, 8, 89 (1985).
- 4) 今井 弘, 本誌, 128 (No. 2), 26 (1988).
- 5) J. D. Crapo, D. Tierney, *Am. J. Physiol.*, 226, 1401 (1974).
- 6) T. Noguchi, Y. Takayama, M. Nakano, *Biochem. Biophys. Rev. Commun.*, 78, 418 (1977).
- 7) Y. Lion, M. Delemille, A. van de Vorst, *Nature*, 263, 442 (1976).
- 8) G. L. Loschen, A. Azzi, C. Richter, L. Flohe, *FEBS Lett.*, 42, 68 (1974); H. P. Misra, I. Fridovich, *J. Biol. Chem.*, 247, 3170 (1972).
- 9) E. J. Land, A. J. Swallow, *Arch. Biochem. Biophys.*, 145, 365 (1971); J. Bulter, G. G. Jayson, A. J. Swallow, *Biochim. Biophys. Acta.*, 488, 215 (1975).
- 10) C. Beauchamp, I. Fridovich, *Anal. Chem.*, 44, 276 (1971).
- 11) J. M. McCord, I. Fridovich, *J. Biol. Chem.*, 244, 6049 (1969).
- 12) J. Goodman, P. Hochstein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 77, 797 (1977).
- 13) B. E. Bielski, P. C. Chan, *J. Biol. Chem.*, 250, 318 (1975).
- 14) 中野 稔, 炎症, 5, 277 (1985); A. Nishida, H. Kimura, M. Nakano, T. Goto, *Clin. Chim. Acta.*, 179, 177 (1989).
- 15) R. N. Bagchi, A. M. Bond, F. Scultz, R. Stosser, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8270 (1989).
- 16) A. Boveris, N. Oshio, B. Chance, *J. Biochem.*, 128, 617 (1972).
- 17) R. K. Root, J. A. Metcalf, *J. Clin. Invest.*, 60, 1266 (1977).
- 18) A. S. Kenston, R. Brandt, *Anal. Biochem.*, 11, 1 (1965).
- 19) A. I. Tauber, B. M. Babior, *J. Clin. Invest.*, 60, 374 (1977).
- 20) W. Bors, C. Michel, M. Saran, *Eur. J. Biochem.*, 95, 621 (1979).
- 21) R. Richmond, B. Halliwell, J. Chauhan, A. Darbre, *Anal. Biochem.*, 118, 328 (1981); D. A. Rowley, B. Halliwell, *Arch. Biochem. and Biophys.*, 225, 279 (1983).
- 22) J. M. C. Gutteridge, S. Wilkins, *Biochim. Biophysica Acta.*, 759, 38 (1983).
- 23) 今井 弘, 荒井善一, 分析化学, 40, 143 (1991).
- 24) 荒井善一, 今井 弘, 田村 裕, 日本化学会第59春季年会講演予稿集 I, 2A303 p. 148 (1990).

福岡支店開設のご案内

このたび当社では下記の通り、九州地区の営業活動統括部門として、福岡支店を開設(平成3年12月2日より)しましたのでご案内申し上げます。

名 称 関東化学(株) 福岡支店

所在地 〒812 福岡市博多区山王1丁目1番32号
博多堀池ビル内

電 話 092-414-9361 FAX 092-414-9356

福岡支店開設に伴い、従来の九州地区営業所につきましては次の通り変更します。

(1)九州営業所 「熊本営業所」に名称を変更(所在地等は従来通りです)

(2)福岡営業所 福岡支店に吸収し、同支店に業務を引き継ぎます

(3)鹿児島営業所 従来通り変更ありません

キノコ類の薬効・食効とその利用(7)

静岡大学農学部 教授 農学博士 水 野 卓

VII. ヤマブシタケ (山伏茸, 山武士茸, 猴頭, 猿頭)

学名 *Heridium erinaceum* (Bull.: Fr.) Pers.

はりたけ科 Hydnaceae, ひだなしたけ目 Aphyllophorales,

担子菌類 Basidiomycetes

目 次

- | | |
|-----------------------|-------------|
| 1. 由 来 | 4. 免疫機能調節成分 |
| 2. 培養と栽培 | 5. 抗腫瘍多糖類 |
| 3. 薬理活性成分 | 6. レクチン |
| 3.1 HeLa-cells 増殖阻害物質 | 7. 利用法 |
| 3.2 NFG 合成誘導促進物質 | 7.1 和漢薬として |
| 3.3 花粉管発芽生長阻害物質 | 7.2 食用として |
| 3.4 ミネラル組成とゲルマニウム含量 | 文 献 |

1. 由 来

ヤマブシタケ (*Heridium erinaceum*) は、日本や中国全土に広く分布している食用キノコの一つである。本菌はナラ、カシ、ブナ、クルミなど広葉樹の立ち木及び腐木に発生し、心材の白腐れを起こす木材腐朽菌の一種でもある。

日本では山伏 (山武士) が着る蓑懸衣の胸に付ける飾りに似ているところからヤマブシタケ (山伏茸, 山武士茸) と言われている。この他、形状から連想してジョウゴタケ (漏斗茸), ウサギタケ (兎茸), ハリセンボン (針千本) などとも呼ばれている。

中国では、その子実体が猴 (猿, テナガザル) の子供の頭に似ているので猴頭の名があり、漢方薬としてそれを乾燥したものの薬物名も“猴頭” (Houtou, シシガシラ) と呼んでいる。水で煎じたもの、あるいは醸造酒 (黄酒) に浸漬したものが健康飲料として服用されている。

近年、日本ではキノコの^{原木}栽培とともにビンや袋を用いる菌床栽培法が確立され、ヤマブシタケも一年中市場に出廻る栽培キノコの仲間入りをした (市価1,000~1,500円/生鮮kg)。

2. 培養と栽培

2.1 種菌の培養

培地は米糠エキス (米糠50~100gに水500mlを加え、30分間煮沸させ、三枚重ねのガーゼにて濾過した濾液) 500ml, グルコース25g, ペプトン10g, 食塩5g, 寒天15~20g, 水1000ml (pH6.0) を使用し、ペトリ皿あるいは試験管にて菌糸体 (野生のキノコから純粋分離する) を培養したものを種菌とした。

2.2 菌床栽培

ビンあるいは袋を用いるオガ粉栽培法による。1100ml容のポリプロピレンビンに入れた木粉培地 (広葉樹のオガ粉: 麩: コーンブラン = 100: 50: 15 w/w/w, 水分63.0%) に植菌し、温度を22→16→15℃ (相対湿度75→80→95%) の三段階にそれぞれ調節され、換気の充分に行われている培養室にて、45日間栽培した。収量はビン1本当たり生キノコ (水分95%) 100g前後であった (写真1-A及び-C)。

2.3 原木栽培 (原木栽培)

玉切りした原木 (コナラ, クヌギ; 長さ30cm, 口径20cm前後) に植菌し、仮伏せしてから、2本ずつ積み重ねる直立伏せ (1/3位は地中に埋める) してキノコを発生させた (写真1-B)。

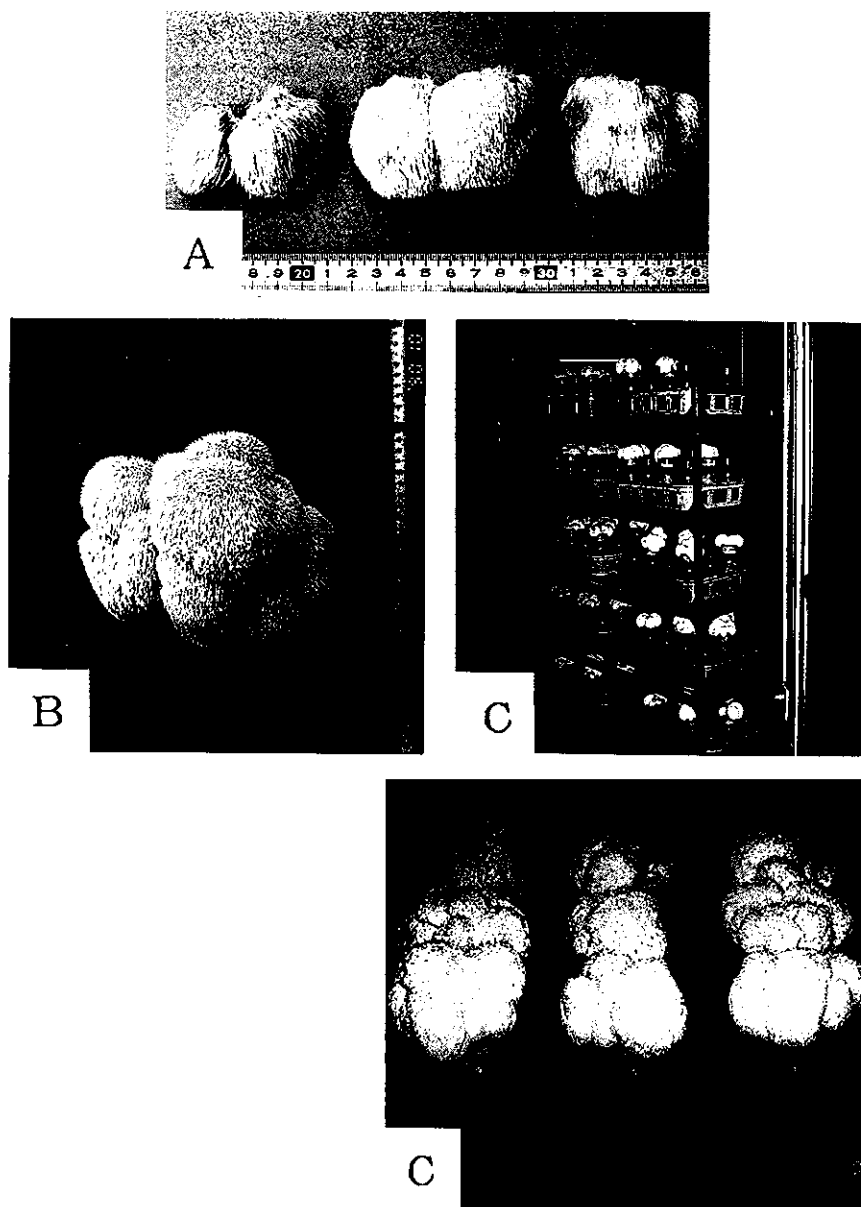


写真1. ヤマブシタケの子実体(A), 櫛木栽培(B)
及びオカ粉を用いたビン栽培(C)

3. 薬理活性成分

3.1 HeLa-cells 増殖阻害物質

キノコには普遍的にエルゴステロール（プロビタミンD）が存在するが、カワラタケから分離されたその誘導体の一つに、肝癌細胞 Hepatoma-cells に対する殺細胞

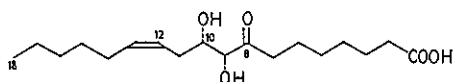
効果が見いだされた¹⁾。また、ヒメマツタケからも子宮頸癌 HeLa-cells に対して殺細胞効果を示すエルゴステロール誘導体が報告されている²⁾。

我々は、HeLa-cells 法によるスクリーニングによってヤマブシタケ子実体から活性の強い3種の酸性物質 Y-

A-2, ヘルセノン A 及び B (構造式 I, II 及び III) を単離し構造を明らかにした(図 1)^{3,4,5)}。

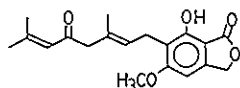
化合物 I, II, III の HeLa 細胞増殖阻害活性

化合物	最少阻害濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
I	100
II	100
III	6.3



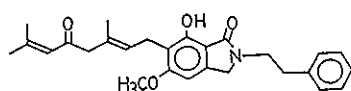
(9R,10S,12Z)-9,10-Dihydroxy-8-oxo-12-octadecenoic acid (I)

(Y-A-2)



6-[(2'E)-3',7'-Dimethyl-5'-oxo-2',6'-octadienyl]-7-hydroxy-5-methoxyphthalide (II)

(Hericenone A)



6-[(2'E)-3',7'-Dimethyl-5'-oxo-2',6'-octadienyl]-7-hydroxy-5-methoxy-N-(2''-phenylethyl)-1-isoindolinone (III)

(Hericenone B)

図 1. ヤマブシタケから得られた HeLa-cells 増殖阻害物質

なお、酸性物質 Y-A-2 (I) には HeLa-cells 増殖阻害活性のほかに、その 125 ppm 濃度以上においてチャの花粉管生長阻害活性を示すことが認められた⁴⁾。

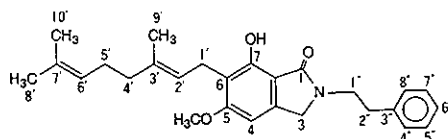
分離方法：生の子実体 7.3 kg を 85% エタノールとともにホモゲイナズし抽出した。この抽出物を濾過後、濾液を減圧濃縮した。濃縮物は、クロロホルム 11 で 2 回、酢酸エチル 11 にて 2 回、順次分別抽出した。HeLa-cells に対する毒性を指標にして最も活性の強かったクロロホルム抽出物 (4.99 g) を、シリカゲルカラムクロマト法 (展開溶媒ヘキサン→クロロホルム→クロロホルム/アセトン=8/2 にて順次溶出した) に供した。活性の強かった画分の再結晶 (溶媒はクロロホルム/エーテル) を繰り返すことによって 3 種の活性物質 Y-A-2, ヘルセノン A と B (I, II 及び III) を得た(表 1)。

表 1. ヤマブシタケから HeLa-cells 増殖阻害物質

名 称	Y-A-2	ヘルセノン A	ヘルセノン B
融点(℃)	48—50	100—102	136—138
分子 量	328	330	433
分子 式	$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$	$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
構 造 式	I	II	III

3.2 神経成長因子 (NGF) 合成誘導促進物質

新しいバイオアッセイ法の一つとしてアルツハイマー型痴呆症との関連で注目されている NGF 合成誘導促進活性を示す 6 種の物質ヘルセノン C, D, E, F, G および H (構造式 IV, V, VI, VII, VIII 及び IX) が報告された⁶⁾ (図 2, 表 2)。これらの活性物質は、前述 3.1 の方法で得たクロロホルム抽出物をシリカゲルカラムクロマト法にて細分画することによって得られ、IR, NMR, MS スペクトルデータや分解反応などによって構造が確定された。



6-[(2'E)-3',7'-Dimethyl-2',6'-octadienyl]-7-hydroxy-5-methoxy-N-(2''-phenylethyl)-1-isoindolinone (X) (Hericerin)

図 3. ヤマブシタケから得られた花粉管生長阻害物質

表 3. ヤマブシタケから花粉管発芽生長阻害物質

名 称	ヘリセリン (Hericerin)
融点(℃)	138—140
分子 量	419
分子 式	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
構 造 式	X

3.3 花粉管発芽生長阻害物質

ヤマブシタケ子実体 (生 500 g) のアセトン抽出物から酢酸エチルによって分画された中性画分にチャやマツの花粉管発芽阻害活性が見い出された。シリカゲルカラムクロマト法と分取薄層クロマト法、さらにベンゼン-酢酸エチル=8:2 v/v を用いた再結晶法によって、活性本体のヘリセリン (Hericerin) 25mg が単離され、その構造が決定された⁷⁾ (図 3, 表 3)。

ヘリセリンは、クロマトやチャ花粉管発芽試験において 100 mg/l の濃度で 96% の阻害活性を示した。

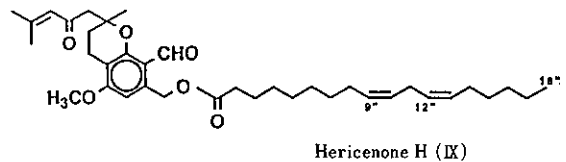
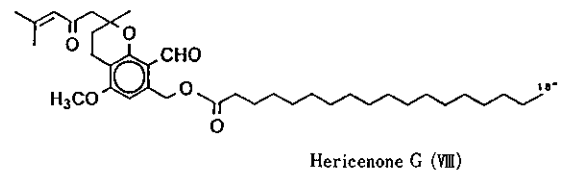
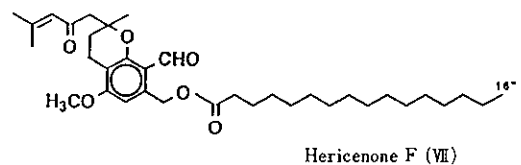
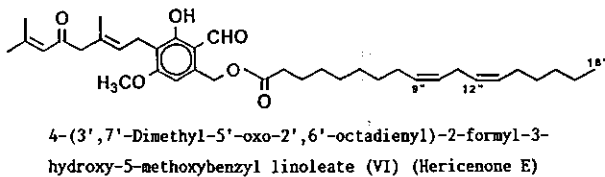
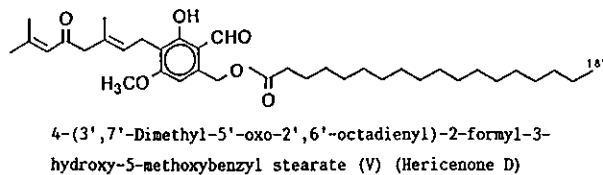
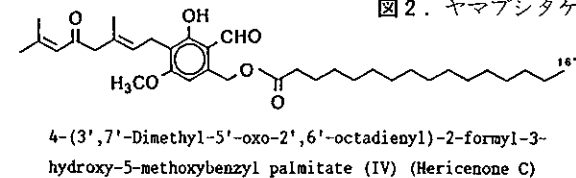
化合物 IV, V, VI, VII, VIII, IX の NGF
合成誘導促進活性

化 合 物	最適濃度(μg/ml)
ヘルセノン C (IV)	>100
ヘルセノン D (V)	33
ヘルセノン E (VI)	>100
ヘルセノン F (VII)	>100
ヘルセノン G (VIII)	>100
ヘルセノン H (IX)	>100

表 2. ヤマブシタケから NGF 合成誘導促進物質

名 称	ヘルセノン C	ヘルセノン D	ヘルセノン E	ヘルセノン H
融点(℃)	38-40	41-43	—	56-58
分 子 量	570	598	594	598
分 子 式	C ₃₅ H ₅₄ O ₆	C ₃₇ H ₅₈ O ₆	C ₃₇ H ₅₄ O ₆	C ₃₇ H ₅₈ O ₆
構 造 式	IV	V	VI	IX

図 2. ヤマブシタケから得られた NGF 合成誘導促進物質



3.4 ミネラル組成とゲルマニウム(Ge)含量

薬用キノコには、Ge 含量が高いと言われている。また、或種のキノコには Ge の濃縮性が確認されている。我々は、中国及び日本での栽培品について無機成分組成を分析し、特に発光分析法によって Ge 含量などを比較した⁸⁾(表 4)。

キノコに含まれる Ge の化合形態は明らかになっていないが、蛋白などの高分子複合体が推定されている。Ge の化合形態や含有量によっては、人体に対して毒にも薬にもなることが指摘されている。

一方では、低毒性の有機ゲルマニウム化合物にはインターフェロン (INF) 誘起能に基づく制癌効果、末期癌患者の鎮痛効果 (Ge がエンケファリネースの阻害剤として働く) のほかに、発癌予防効果 (抗突然変異作用) があることも指摘されている。その含有量は低いがヤマブシタケの Ge 化合物にも注目したい。

4. 免疫機能調節成分(BRM 効果)

ヤマブシタケの子実体 (YF)、菌糸体 (YM) および菌糸体培養濾液 (YE) から高分子画分 (熱水抽出、アルコール

表 4. ヤマブシタケの灰分組成とゲルマニウム含量

無機成分	全 灰 分 (%) * 3	ミネラル含量 (% * 3, ppm 対乾物)											Ge (ppb)
		K	Na	Ca	Mg	Fe	Mn	Zn	Cu	Mo	P	B	
中国産 * 1	9.41	3.23 * 3	122	10	514	27	6	72	37	0.3	9621	3.8	79
日本産 * 2	3.92	77	8989	261	936	29	16	189	2	t	7913	2.0	32

* 1 中国、吉林省での栽培品 (1987年、李 敬軒氏提供)

* 2 長野県飯山市での栽培品 (1985年、栗岩寛男氏提供)

* 3 %対乾物 t: 痕跡存在

ル沈澱画分)を調製し、それらの免疫細胞に対する作用や効果が調べられた⁹⁾。脾臓細胞に対する幼若化反応はYF, YM, YEの3画分とも陰性であったが、チオグリコレート培地で誘導した腹腔内マクロファージのグルコース消費及びインターロイキン(IL-1)産生についてはYEにのみ強い活性が認められた。腫瘍壊死因子(TNF)産生の促進による腫瘍細胞増殖阻止作用はYF, YM, YEともに活性化していた。

5. 抗腫瘍多糖類

今日までに、サルノコシカケ科、シメジ科、ハラタケ科などに属する幾つかのキノコ(子実体、菌糸体、培地への生産物)から、Sarcoma 180/mice, ip or po法によってスクリーニングされた結果、顕著な抗腫瘍活性を示す β -D-グルカン、ヘテログリカン、糖蛋白、核酸などの高分子成分が報告されている¹⁰⁾。

表5. ヤマブシタケ子実体から抗腫瘍多糖類 (Sarcoma 180/mice, ip 法)

多 糖 *	腫瘍抑制率% (28日目)	完全退縮率 (28日目)	延命率% (61日目)	死 亡 率 (61日目)
対 照 区 (生理食塩水)	0	0/10	100	10/10
FI ₀ -a- α	65.9	3/7	178	2/7
FI ₀ -a- β	73.0	4/7	186	1/7
FI ₀ -b	63.8	2/7	170	3/7
FII-1	67.9	1/7	181	1/7
FIII-2-b	75.9	3/7	175	0/7

* 腫瘍細胞 6×10^6 /mice を接種24時間後から、多糖10mg/kg/day を10日間投与した。

我々は、菌糸栽培(ビン栽培)されたヤマブシタケ子実体を熱水(100℃)、1%酢酸アンモニウム液(100℃)および5%苛性ソーダ液(30℃)にて順次抽出することによって多糖類FI, FII, FIII-1及びFIII-2を分別した。次いで、これらをイオン交換クロマト法、ゲル濾過、アフィニティクロマト法などによって細分画精製し、15種

の多糖を調製した。得られた多糖画分について抗腫瘍活性試験を実施したところ、5種の多糖、即ちFI₀-a- β , FI₀-a- α , FI₀-b, FII-1, FIII-2-bに比較的高い抗腫瘍活性とともに良好な延命効果が認められた¹¹⁾(表5)。さらに、これら活性多糖の理化学性を調べるとともにIR, NMR解析によってFI₀-a- β はグルコキシラン、FI₀-a- α はキシラン、FI₀-bはヘテロキシログルカン、FII-1はグルコキシラン蛋白複合体で、FIII-2-bはガラクトキシログルカン蛋白複合体であることを確認した¹¹⁾(表6)。

6. レクチン

近年、糖残基や糖鎖に対して結合特異性を示す、幾つかのキノコレクチンが単離され、その応用に興味を持たれ、話題になっている¹²⁾。

ヤマブシタケ子実体からもレクチン(HEL)が単離された。子実体の生理的食塩水抽出部から硫酸分画、DEAE-イオン交換クロマト法、最後にMono-Sを用いたHPLC法によってHELが精製された¹⁴⁾。

赤血球凝集試験を行ったところ、血液型による特異性は示さなかったが、単糖ではN-アセチルノイラミン酸による凝集阻害が、また、フェツイン、ムチン及びそれらのアシアロ体など糖蛋白による強い凝集阻害が見出された。HELは分子量15,000及び16,000の二つのサブユニットからなるテトラマーであり、pH 5.0~10.5、温度75℃以下では比較的安定であった。

他方、ヤマブシタケ子実体のエタノール抽出物からは、水と酢酸エチルによって溶媒分画を行うとき、水可溶部にはHELの赤血球凝集を阻害する物質の存在が判明した。その本体の精製が進められている¹⁴⁾。

7. 利用法

7.1 和漢薬として

中国では、ヤマブシタケの一種小刺猴頭(Xiaoci Houto, 学名 *Heridium caputmedusae*)を深部液体培養して生産した菌糸体から熱水抽出されたエキス製剤“胃楽新沖剂”

表6. ヤマブシタケ抗腫瘍多糖の理化学的性質

多 糖	平均分子量 * 1 (MW)	蛋白 * 2 (%)	全糖 * 3 (%)	構成糖比(モル比) * 4			
				Glc	Xyl	Man	Gal
FI ₀ -a- α	89,000	51.5	40.5	—	100	4	—
FI ₀ -a- β	175,000	4.2	89.7	100	233	58	13
FI ₀ -b	65,000	22.1	74.3	100	95	8	16
FII-1	155,000	5.7	91.4	100	179	—	17
FIII-2-b	30,000	20.2	75.7	100	51	—	32

* 1 ゲル濾過法

* 2 Lowry 改良法

* 3 フェノール硫酸法

* 4 ガスクロマト法

(Wai Le Xin Chong Ji; 吉林省長春市自來恩医科大学製薬工場製造)が慢性胃病の妙薬として市販されている(写真2)。

一方、スポーツドリンク“猴頭菇”(写真3)が第11回アジア体育大会(1990年)で採用された。

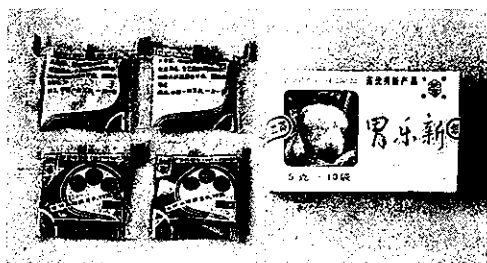


写真2. ヤマブシタケ菌糸体からの薬剤
“胃楽新沖劑”(中国)



写真3. ヤマブシタケ子実体からスポーツ用
ドリンク“猴頭菇”10ml(中国)

また、ヤマブシタケ子実体の多糖(HEPS)には免疫機能調節に基づく抗癌作用(胃癌、食道癌、肝臓癌、皮膚癌などに対して)が知られている^{12,13)}。

さらに、最近、我国で研究が進展しているヤマブシタケ(子実体、菌糸体、培地生産物)に含まれる低分子薬理成分として、培養癌細胞に毒性を示す新規のフェノール類³⁾(ヘルセノンAとB)及び新規の脂肪酸⁴⁾(Y-A-2)には癌の化学療法剤としての可能性が見い出された。

一方、ヤマブシタケから分別された多糖のうち、キシラン、グルコキシラン、ヘテロキシログルカン及びそれらの蛋白複合体にはBRM(Biological Response Modifier)としての特性が見られ、副作用の少ない癌の免疫療法剤開発の期待がかかっている^{10,11)}。

また、神経成長因子(NGF)の合成誘導促進活性を示すフェノール関連化合物⁶⁾(ヘルセノンC, D, E, F, G, H)

にはアルツハイマー型痴呆症改善効果が期待されている。

ヤマブシタケ(子実体)から単離された酸性物質(Y-A-2)⁴⁾及び中性物質(ヘリセリン)⁷⁾には低濃度で花粉管発芽生長阻害活性が確認されており、植物細胞に対する生長調節効果にも注目したい。農業としての利用が考えられる。

7.2 食用として

ヤマブシタケ(子実体)は、その形状に特徴があり、多少苦味があるが、歯切れ、口当たり、味も良いので、吸い物、ワサビ醤油などで賞味されている。

ヤマブシタケの人工栽培法(楯木法、菌床法、液体培養)の確立とその薬理活性成分研究の進展に伴い、薬効を期待した薬膳料理の素材としても有望であろう。さらに、液体培養によって簡単に得られる菌糸体マットなどには、子実体とは一味違った新しい利活用が考えられよう。

文 献

- 1) J. Valisollao, B. Luu and G. Ourisson: *Tetrahedron*, **39**, 2779 (1983).
- 2) H. Kawagishi, R. Katsumi, T. Sazawa, T. Mizuno, T. Hagiwara and T. Nakamura: *Phytochemistry*, **27**, 2777 (1988).
- 3) H. Kawagishi, M. Ando and T. Mizuno: *Tetrahedron Letters*, **31**, 373 (1990).
- 4) H. Kawagishi, M. Ando, T. Mizuno, H. Yokota and S. Konishi: *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 1329 (1990).
- 5) 水野 卓, 河岸洋和, 末田隆司, 吉田知史, 鈴木千春: 日本公開特許公報(A)平3-157347, 平3-157367, 平3-157379 (1991) 7月5日.
- 6) 安藤基治: 静岡大学大学院農学研究科, 修士論文, p. 144 (1991); 農化, **65**, 364 (1991); 化学と生物, **29**, 640 (1991).
- 7) 木村靖夫, 西部政彦, 島田淳巳, 中島広光, 浜崎 敏, 常田昭彦: 農化, **65**, 309 (1991); *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 2673 (1991).
- 8) 水野 卓, 太田原紳一郎, 李 敬軒: 静岡大農研報, **38**, 37 (1988).
- 9) 佐藤泰広, 飯森武志, 町田 誠, 八代 洵, 馬替純二, 山崎真狩, 永井和夫: 農化, **65**, 363 (1991).
- 10) 水野 卓: *SUT Bulletin*, **9**, 21 (1989); *The Chem. Times*, **131**, 12 (1989); **133**, 50 (1989); **135**, 3 (1990); **137**, 2 (1990); **139**, 6 (1991); **141**, 50 (1991).
- 11) 水野 卓, 和佐哲也, 伊藤 均, 鈴木千春, 鶴飼暢雄: 静岡大農演習林研報 投稿中 (1991); *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**(2) 掲載予定 (1992).
- 12) 劉 波著, 難波恒雄, 布目慎勇訳: 中国の薬用菌類, p. 58 (1982), 自然社(東京).
- 13) 顧 学義, 顧 茂瑜, 林 東海, 白 実煥: 抗衰老, 抗癌中薬的研究及展望, p. 172 (1989), 中国医薬科技出版社(北京).
- 14) 森 啓信: 静岡大学大学院農学研究科, 修士論文, p. 21 (1991); 農化, **64**, 312 (1990); **65**, 573 (1991).
- 15) H. Kawagishi, A. Nomura, T. Mizuno, A. Kimura and S. Chiba: *Biochimica et Biophysica Acta*, **1034**, 247 (1990).

エキストレルートカラムの有機化学実験への応用

その2 —— カラム内有機合成反応 ——

東京薬科大学 助教授 薬学博士 刃 刀 彰
 " " " 田部井 克 己

前稿では Extrelut[®] を用いるカラム抽出法の概要とその有機化学実験への応用について学生実習および薬局方確認試験法への利用例等について紹介させて戴いた。¹⁾

エキストレルートカラムのような抽出用カラム内では充填剤の無数の細孔内に保持された固定相である水溶液とその外側を流れる移動相である有機溶媒との緊密な接触による有機化合物の2相間移動が連続的に進行している。さて、学生実習でお馴染みの「硫硝酸(混酸)を用いるベンゼンのニトロ化反応」のような不均一系反応では混酸水溶液とベンゼンをフラスコ内で激しく振り混ぜ、水相と有機溶媒相を相互に接触させながら反応を行なうのが普通である。この場合、2相間の接触の程度、つまりフラスコの振り方が温度管理と共にニトロベンゼンの収率に大きく影響することは良く経験するところである。

2相間の接触の問題はカラム抽出法をはじめ液/液抽出法の基本原理であるから、抽出用カラムを反応容器として用いれば、フラスコを激しく振りながら行なう不均一系反応を効率良く実施することが可能であろう。そこで、保持容量が大きく、しかも pH1~13 の範囲で使用可能なエキストレルートの特長を活かし、これを反応容器として利用する方法をカラム内反応 (On-column reaction) と名付け有機合成法の改良法として検討してきた。本稿では学生実習に導入したカラム内反応を中心にその概要と利用について紹介させて戴く。

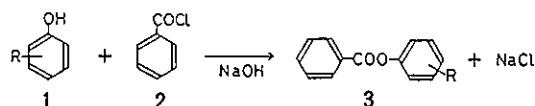
カラム内反応には利点と共に多くの制約があることは否めない。即ち、

- (1) 2相間の不均一系反応に限られる。
- (2) 常温常圧で行い、加熱加圧が出来ない。
- (3) 溶媒抽出の出来ないものには使えない等。

しかし、1本のカラムで反応と生成物の分離抽出を連続的に行なえる点は適当な反応さえ選べば、以下にご紹介するような誘導体の合成など確認試験法等への応用が期待できるものと思われる。

1.1 エキストレルートカラムを用いるフェノールのベンゾイル化反応—カラム内シュotten-バウマン反応²⁾

有機分析ではフェノール類の確認のためにベンゾイル化して結晶性誘導体である安息香酸エステル類に誘導し、その融点を測定する方法が利用される。この場合、通例、フェノール類のアルカリ水溶液と過剰の塩化ベンゾイルのエーテル溶液を冷却下に激しく振り混ぜて行なう Schotten-Baumann 法が用いられている。³⁾ また、相間移動触媒を利用するフェノールのベンゾイル化法が Yeadon らにより報告されている。⁴⁾ これらの反応操作を簡略化する目的でエキストレルートカラムを用いるフェノールのカラム内シュotten-バウマン反応について検討した。



0.01モルスケールの反応は図1のように行なう。10~15gのエキストレルートを用い、カラム抽出法の一般操作法に従ってカラムを調製する。0.01モルのフェノール(1)を15mlの10% NaOH水溶液に溶かし、カラムに注入し固定相とする。10分間静置して安定化後、0.01モルの塩化ベンゾイル(2)のエーテル溶液(5ml)を徐々に注入する。室温で5~10分間放置してベンゾイル化させた後、エーテルを流し溶出液40mlを集める。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗ベンゾイル化体に適当な再結晶溶媒を加えて再結晶し、安息香酸アリル(3)の精製品を得る。

12種のフェノール類について行なったカラム内ベンゾイル化反応の結果は3例を除き好収率であった。(表1)

本法では固定相の水酸化ナトリウムは4~5倍モル用いるが、フェノール類と塩化ベンゾイルは正確に1:1モル比で反応させている。そのため未反応のフェノール類も未反応の塩化ベンゾイルから生じた安息香酸もナトリウム塩の形で固定相中に捕捉され、溶出液中には中性

物質であるベンゾイル化体だけが存在する。従って、粗ベンゾイル化体の析出したフラスコに溶媒を直接加えて再結晶を行なう等、フラスコの移し替えや粗生成物の濾

集などの操作を省略できるので収率の向上や所要時間の短縮できる利点がある。

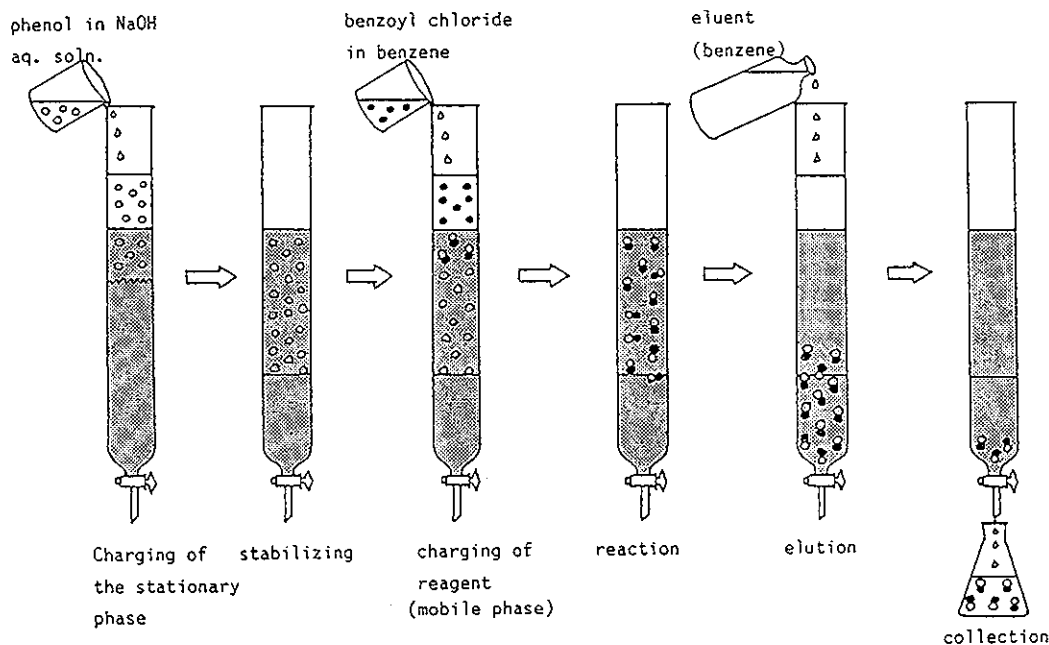


図1. フェノールのカラム内 Schotten-Baumann 反応の操作

表1. フェノールのカラム内 Schotten-Baumann ベンゾイル化反応

原料: フェノール (1)	生成物: 安息香酸エステル (3)	m. p. (°C) [Ref.] ¹⁾ 収率 (%)	
1a phenol	3a	69 [71]	94
1b p-cresol	3b	71 [72]	93
1c m-cresol	3c	70 [71]	78
1d p-chlorophenol	3d	90 [88]	91
1e p-bromophenol	3e	102 [104]	93
1f 2,4-dichlorophenol	3f	97 [97]	88
1g p-methoxyphenol	3g	87 [87]	95
1h m-nitrophenol	3h	95 [95]	81
1i 2-naphthol	3i	107 [107]	93
1j o-nitrophenol	3j	55 [55]	5
1k p-nitrophenol	3k	114 [114]	7
1l resorcinol ²⁾	3l	117 [117]	3

カラム: エキストレレート (15g)、移動相: ベンゼン又は CH_2Cl_2
 流速: 3 mL/分、温度: 室温、反応時間: 1時間

1) 参考文献 3)

2) 2倍モルの塩化ベンゾイルを反応させた

o-およびp-ニトロフェノールの場合、これらのナトリウム塩が水に難溶性で固定相内に結晶として析出してしまい、反応は殆ど進行しなかった。また、レゾルシンは0.02モルの塩化ベンゾイルを用いたが、固定相のアルカリ水溶液内で酸化反応が先行したためかカラムが緑色に着色し、ジベンゾイル化体の収率は僅かに3%だった。

学生実習において、フェノールのベンゾイル化反応に本法を採用したところ収率85%以上、所要時間3時間以内であり、収率や所要時間に個人差が少なく、失敗がない点が極めて好評であった。

3.2 カラム内反応の薬局方確認試験への応用

日本薬局方の医薬品には確認試験法として結晶性誘導体を造り、その融点を測定するように規定されたものがある。それらの中で本法を適用できるものとして、エチニルエストラジオールとアセトアミノフェンのカラム内ベンゾイル化反応を検討した。⁵⁾

1. エチニルエストラジオール (0.02 g) を水酸化カリウム水溶液 (1→20; 30mL) に溶かし、この液をエキス

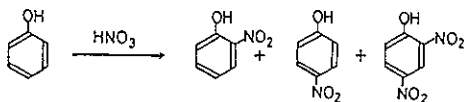
トレートカラム (15 g) に注入し固定相とした。これに塩化ベンゾイル (0.01 g) のジクロロメタン (10ml) 溶液を移動相として注入し、30分間接触反応させた後、ジクロロメタンで溶出し、溶出液30mlを集めた。減圧下に溶媒を留去し、残留物にメタノールを加え再結晶し、3-ベンゾイルエチニルエストラジオールの白色結晶を得た。〔収率 58%, 融点 202°〕

2. アセトアミノフェン (5 g) を水酸化ナトリウム水溶液 (1→20: 5 ml) に溶かし、この液をエキストレレートカラム (5 g) に注入し固定相とした。塩化ベンゾイル (0.18 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を移動相として加え30分間接触反応させた後、ジクロロメタンで展開し溶出液30mlを集めた。減圧下に溶媒を留去し、粗結晶をエタノールから再結晶し、p-ベンゾオキシアセトアニリドの白色結晶を得た。〔収率 72%, 融点 166°〕

なお、アセトアミノフェンの場合、薬局方の規定ではp-ニトロ塩化ベンゾイルを用いるが、普通のベンゾイル化の方が操作も容易であり、生成物の溶解性が高く、融点(166°)もp-ニトロベンゾイル化体(211-218°)ほど高くなく扱い易いといえる。

3.3 エキストレレートカラムを用いるフェノールのニトロ化反応⁶⁾

実験書によるとフェノールのニトロ化は希硝酸(19%)中に発熱を避けつつフェノール水溶液を滴加しながら反応させ、得られた赤褐色の油状物を水蒸気蒸留して黄色のo-ニトロフェノールを単離し、次に母液を濃縮しp-ニトロフェノールを結晶化させる方法で行なう。⁷⁾この方法ではo-体の収率は良いがp-体の収率は低い。これはp-体が比較的水に溶けやすいためと、樹脂状物の生成が著しいためやニ状物からの分離精製に手間どるからであろう。そこでフェノールのカラム内ニトロ化反応をとりあげた。



1~30%硝酸 (10ml) をエキストレレートカラム (15 g) にチャージして固定相とし、これにフェノール (0.9 g) のベンゼン溶液 (5 ml) を移動相として加え、10~60分間接触ニトロ化させた後ベンゼン展開し、溶出液40 mlを集めた。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲル/n-ヘキサン・水飽和酢酸エチル (75:25) 系 HPLC 法で分離すると o-ニトロ、2,4-ジニトロ、p-ニトロフェ

ノールの順で溶出した。硝酸の濃度を変えた場合の各生成物の収率を表2に示す。

表2. フェノールのカラム内ニトロ化反応¹⁾

希HNO ₃ ²⁾ (%) (ml)	エキストレレート 規格(g)	全体	生成物の収量 (mmol) ³⁾		
			o-ニトロ	p-ニトロ	2,4-ジニトロ
10	29	20	9.36	4.80	4.37
11	26	20	9.32	4.78	4.26
12	24	20	9.42	4.82	4.23
13	22	18	9.42	4.80	4.16
14	21	18	9.47	4.81	4.10
15	19	17	9.49	4.80	4.01
16	18	17	9.47	4.80	3.91
17	17	16	9.45	4.80	3.87
18	16	15	9.54	4.83	3.79
19	15	15	9.43	4.78	3.58
25	12	15	8.39	3.88	2.95
30	10	15	8.46	3.92	2.52

1) 室温で1時間反応させた結果である。

2) 45-50mmolのHNO₃を含むように容量を加減したので充量剤量もそれに応じて段階的に調整した。

3) 溶出液 100ml中の量(mmol)を HPLC法で定量した。

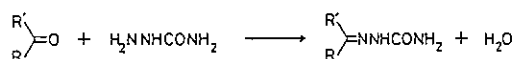
この結果から、10%程度の希硝酸を用いて反応時間を長くする方が樹脂状物の生成やジニトロ体の生成を防止し、o-およびp-ニトロフェノールの総収率が高いことがわかる。

また、この実験条件下では2,4-ジニトロフェノールがp-ニトロフェノールから生成すること、その際、微量存在する未反応のフェノールがジニトロ化の触媒的役割を果たすことが判明した。さらにクレゾール、ハイドロキノン、レゾルシン、BHA、BHT等のフェノール性化合物も同様の触媒作用を示すことが明らかとなった。⁸⁾なお、フェノールのカラム内ニトロ化反応は青森の高校でTLC実験と併せて化学実験の一項目に採用し好評を得ている。

3.4 ケトン類のカラム内セミカルバゾン合成反応⁹⁾

ケトン、アルデヒドにカルボニル試薬を作用させてセミカルバゾンやオキシム等の結晶性誘導体に誘導し、その融点を測定する方法がよく知られている。³⁾その場合、一般にカルボニル試薬の水溶液にケトンやアルデヒドを直接又はアルコール溶液として混合し室温あるいは加温下に反応させる。有機分析実習でケトンのセミカルバゾン合成させると、溶媒としてエタノールやメタノールを使い過ぎて結晶が析出せず、収率が低下する例が多い。そこで技術的な面で個人差を少なくするため、カラム

内反応法の採用を検討した。



塩酸セミカルバジドと $NaHCO_3$ から製したセミカルバジド水溶液 (0.05モル, 10ml) をエキストレルートカラム (15 g) にチャージして固定相とし, 安定化後, ケトン (0.01モル) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を移動相として注入した。10~60分間反応させた後, ジクロロメタンで展開し溶出液100~300mlを集めた。減圧下に溶媒を留去し, 残留物をメタノール, 含水メタノール, 酢酸エチル, n-ヘキサン・酢酸エチル混液等から再結晶して対応するケトンセミカルバゾンの白色結晶を得た。(表3)

表3. カラム内反応によるケトンセミカルバゾンの合成¹⁾

原料ケトン [b. p. (°C)]	セミカルバゾン m. p. (°C)	収率 (%)	溶出液 (ml)
acetone [56.2]	187	89	150
2-butanone [79]	145	93	150
2-pentanone [102]	109	86	200
3-methyl-2-butanone [79]	110	96	150
3-pentanone [102]	139	97	100
cyclopentanone [130]	205	91	300
cyclohexanone [155]	166	97	150
cycloheptanone [179]	163	74	150
2-hexanone [126]	121	69	250
3-methyl-2-pentanone [118]	96	71	200
3,3-dimethyl-2-butanone [106]	157	38 ²⁾	250
4-methyl-2-pentanone [116]	132	41 ²⁾	150
2-methylcyclohexanone [163]	194	40 ²⁾	250
3-methylcyclohexanone [169]	178	62 ²⁾	250
4-methylcyclohexanone [170]	197	49 ²⁾	250
4-heptanone [144]	133	20 ²⁾	250
2,4-dimethyl-3-pentanone [124]	150	45 ²⁾	250
2,6-dimethylcyclohexanone [170]	184	14 ^{2, 3a)}	250
cyclooctanone [195]	164	27 ^{2, 3b)}	250
acetophenone [202]	198	26 ^{2, 3c)}	250
propiophenone [215]	174	4 ^{2, 3d)}	250

1) 反応時間: 1時間 (室温)

2) 固定相の上部に白色結晶が析出した。

3) 未反応の原料ケトンの回収率 a: 45%, b: 22%, c: 63%, d: 90%

C₃~C₆ の直鎖及び環状脂肪族ケトンの場合, 10分間の反応でも90%以上の好収率で対応するケトンセミカルバゾンが得られた。

一方, 枝分かれケトンやメチルシクロヘキサノンの場合や収率が低く, 60~70%台であった。これらのケト

ンの場合, 反応は容易に進行するが, 生成したセミカルバゾンがジクロロメタンに難溶性で, 移動相を注入すると間もなくセミカルバゾンの結晶がカラム上部に析出してくる。そのため展開すると溶けた結晶の分からただらと溶出し, テーリングが著しく, 収率が低下したものである。

この結果は「溶媒に溶けない物質に適用できない」本法の制約をよく顕している。

また, 芳香族ケトンやC₇以上の脂環状ケトン類の場合は室温では反応が進行し難く, 未反応のケトンが多量に回収された。同様に薬局方医薬品の確認試験法であるプロカインアミドのベンゾイル化とプロゲステロンのジオキシム化にも本法で試みたが, これらの反応は加熱しないと進行せず, 満足すべき結果は得られなかった。

このように本法には幾つかの基本的な制約があるが, 薬局方の確認試験等, 特定の反応で適用可能な場合には, 操作性や再現性の良さ, 所要時間の節約等, 本法の特長を生かすことが出来よう。今後, 各種の規格基準書等に本法が積極的に採用されることを願っている。

参考文献

- 1) 功刀 彰, 田部井克己, The Chemical Times (関東化学ニュース).
- 2) A. Kunugi and K. Tabei, *J. Chromatogr.*, **398**, 320(1987).
- 3) R. Shriner, R. C. Fuson and D. Y. Curtin, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1964
- 4) A. Yeadon, T. A. Turney and G. Ramsay, *J. Chem. Educ.*, **62**, 518(1985).
- 5) 功刀 彰, 今田和江, 田部井克己, 日本薬学会第109年会(名古屋)にて発表: 5KB 10-2
- 6) 功刀 彰, 田部井克己, 化学と教育, **35**, 251(1987).
- 7) 山口誠太郎, 実験有機化学, 南江堂, 228(1936)
- 8) A. Kunugi, C. Tsuji and K. Tabei, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2661(1988).
- 9) 功刀 彰, 田部井克己, 化学と教育, **37**, 303(1989).

化学者のための BASIC プログラミングアイデア(3)

九州工業大学 工学部 物質工学科 工学博士 木 藤 武 利

5. 訂 正

5-1 全面訂正

間違って入力したとき、どのようにして訂正すればよいか、方法は色々あるが、最も簡単な全面訂正から始め

よう。リスト5-1-1を先ず入力する。これは化学の基礎的な問題で、元素記号を与えられたとき、その原子番号と元素名（ただし小文字の英語名）を書く。このプログラムは一部を抜き取って作ったので、未成品である。

```

10 '■■ LIST 5-1-1 ■■
100 WIDTH80,25
110 RANDOMIZE(TIME)
120 DATA "H","1","hydrogen","He","2","helium"
130 DATA "Li","3","lithium","Be","4","beryllium"
140 DATA "B","5","boron","C","6","carbon"
150 DATA "N","7","nitrogen","O","8","oxygen"
160 CLS
170 PRINT@ (30,0),&H3835,&H4147,&H352D,&H3966
180 RESTORE 120
190 I=I+1
200 FOR J=1 TO 8
210 READ EL$(J),AN$(J),NA$(J)
220 NEXT J
230 M=INT(RND(1)*8+1)
240 SYMBOL(50,25*(I-1)+32),EL$(M),2,2,7
250 LINE(200,25*(I-1)+30)-(300,25*(I-1)+50),PSET,0,BF
260 LINE(200,25*(I-1)+30)-(300,25*(I-1)+50),PSET,6,B
270 AA$="":A$="":S=0:KOTAE$=""
280 LINE(200,0)-(300,20),PSET,0,BF
290 PRINT@ (220,0),&H3836,&H3B52,&H4856,&H3966
300 A$=INKEY$
310 IF A$="" THEN 280
320 A=ASC(A$)
330 IF A=13 THEN 370
340 AA$=AA$+A$:S=S+1
350 SYMBOL(230+16*(S-1),25*(I-1)+32),A$,2,2,7
360 GOTO 280
370 GOSUB 630
380 IF YN$="N" OR YN$="n" THEN 250
390 IF AA$=AN$(M) THEN CL=4 ELSE CL=3
400 LINE(200,25*(I-1)+30)-(300,25*(I-1)+50),PSET,CL,BF
410 SYMBOL(230,25*(I-1)+32),AN$(M),2,2,7
420 LINE(400,25*(I-1)+30)-(500,25*(I-1)+50),PSET,0,BF
430 LINE(400,25*(I-1)+30)-(500,25*(I-1)+50),PSET,6,B
440 AA$="":A$="":S=0:KOTAE$=""
450 LINE(400,0)-(500,20),PSET,0,BF
460 PRINT@ (405,0),&H3151,&H386C,&H4C3E,&H2124,&H3E2E,&H4A38,&H3B7A
470 A$=INKEY$
480 IF A$="" THEN 450
490 A=ASC(A$)

```

```

500
510 IF A=13 THEN 570
520 IF A=32 THEN A$=""
530 KOTAE$=KOTAE$+A$
540 S=S+1
550 SYMBOL(405+16*(S-1),25*(I-1)+32),A$,2,2,7
560 GOTO 450
570 GOSUB 630
580 IF YN$="N" OR YN$="n" THEN 420
590 IF KOTAE$=NA$(M) THEN CL=4 ELSE CL=3
600 LINE(400,25*(I-1)+30)-(570,25*(I-1)+50),PSET,CL,8F
610 SYMBOL(405,25*(I-1)+32),NA$(M),2,2,7
620 GOTO 180
630 PRINT$(0,180),&H2433,&H246C,&H2447,&H2468,&H246D,&H2437,&H2424,&H2447,&H2439
,&H242B,&H214A,&H2359,&H213F,&H234E,&H214B
640 YN$=INPUT$(1)
650 LINE(0,180)-(639,199),PSET,0,8F
660 RETURN

```

RUNすると180-200で130のデータを読み取って、210でその中の何番を表示するかを決め、画面左に元素記号と、その右に黄色の枠が出る。その上に“原子番号”の字が点滅している（その方法は2を参照）。もし“C”なら答は“6”なので“6”とリターンキーを押す。合っていたら枠内が緑になり、誤っていたら紫になり（370で決まる）、正解が表示される。その右にまた黄色の枠が出て、上に元素名の文字が点滅する。同様に答を書いてリターンキーを押す。

このいずれの場合もリターンキーを押したあと“訂正

```

10 ' ■ LIST S-2-1 ■
500 IF A=8 THEN 670
670 L=LEN(KOTAE$)
680 IF S=0 THEN S=1
690 LINE(405+16*(S-1),25*(I-1)+32)-(405+16*S,25*(I-1)+48),PSET,0,8F
700 IF L=1 OR L=0 THEN KOTAE$="":S=0:GOTO 450
710 KOTAE$=LEFT$(KOTAE$,L-1)
720 S=S-1
730 GOTO 450

```

原子番号のときは前回と同じ方法で訂正するが、元素名のときはバックスペースキーを使う、何字前に戻ってもよい（戻り過ぎることはない）。その処理は650からのサブルーチンである。この場合、次のことに注意する。

a) バックスペースキーを1つ押すと、1字前の字が消える。

b) 同時に答も1つ前に戻る。

a) でバックスペースキーを押すと470でA=8となるので、480から650に飛ぶ。そこで現在ある答の長さを測り、670で最後の文字を消去。690で答から最後の文字を切り取り、Sを1つ減らす。もし答が文字1つあるいは空白なら、エラーが出ないように680で処理する。

しますか”と聞いてくるので、“Y”、“y”を押すと枠内が全て消えるので、最初から答を書く。この時プログラム内では、230または400の初期状態に戻っている。

5-2 部分訂正 (1)

一字間違ったからといって5-1のように正しい個所まで消すのは、時間のロスである。特に長い答なら、再入力にかなり時間を費してしまう。そこで、一字ずつ消す方法を考えてみた。リスト5-1-1にリスト5-2-1を追加する。

5-3 部分訂正 (2)

4-4で使ったリスト4-4-1を再度使おう。環状構造を書くときもし間違えたなら、“Y”、“y”を押す。すると今書いた元素記号（炭素のときは●）と結合が消えてしまう。そこで改めて矢印キーを操作する。

“Y”、“y”が押されたことは2030で分かり、2820~2910で2重結合があれば結合を消去（なければ無駄な処理になるが）、2080~2100でポイントと結合を消去、2110~2120で答とポイントの座標列を修正、1990,2000で2点を表示する。この場合の訂正は5-2と異なり、1つ前にまでしか及ばない。

リスト4-4-1には、もう1つ修正処理がある。それは

間違いの訂正ではないが、二重結合があるときその前後の原子の混成軌道を $sp^3 \rightarrow sp^2$ にする処理であり、4170~4310がそれに該当する。

6. 判 定

6-1 最も簡単な判定法

“1+1=?” のとき “2” のキーを押してリターンキーを押す。もちろん正解である。でもコンピュータはそれが正解であることを、どのようにして知るのであろうか。たとえばリスト 6-1-1 の場合、答は C の中に入っており、200 行で判定できる。ついでに 140, 150 は乱数の発生。

```
10 ' ■ LIST 6-1-1 ■
100 CLS
110 WIDTH 40,20
120 RANDOMIZE(TIME)
130 FOR I=1 TO 5
140 A=INT(RND(1)*9+1)
150 B=INT(RND(1)*9+1)
160 COLOR 7
170 LOCATE 0,I:PRINT A;" + ";B;" = "
180 C=A+B
190 LOCATE 12,I:INPUT D
200 IF D=C THEN CO=4 ELSE CO=2
210 COLOR CO
220 LOCATE 18,I:PRINT "●"
230 NEXT I
240 COLOR 7
250 END
```

しかしこのような場合、判定の仕方には 2 通りある。1 つは数字としての判定、2 つ目は文字としての判定である。たとえば今の場合解答者が 3 と入力したとする。判定はもちろんバツ。では正解を見ようとして “? C” とすると “ 2 ” と表示され、2 の前が 1 字あいている。この空いたところには符号がくるが、“+” は省略されるので 1 字分空く。

もし 190, 200 行が

```
190 LOCATE 12,1:INPUT D$
200 IF D$=C THEN CO=4 ELSE CO=2
```

とあれば、“Type mismatch in 200” がでる。しかし 190 行はそのままで

```
185 C$=STR$(C)
200 IF D$=C$ THEN CO=4 ELSE CO=2
```

であればどうであろうか。当然マルが出ると思ったら、結果はバツ。それは $C\$ = " 2 "$ であり、 $D\$ = "2"$ なのでイコールにはならないのである。

```
185 C$=RIGHT$(STR$(C),1)
```

ならばマルとなる。でもそれならば 2 桁の答のときはど

うするか。そのときのことを考えて、 $CS=STRS(C)$ の CS の長さ L を測り (LEN コマンドで)

```
C$=STR$(C)
```

```
L=LEN(C$)
```

```
C$=RIGHT$(C$,L-1)
```

とするとか、あるいは $D\$ = " "+D\$$ として D\$ の前に 1 つ空白を強制的に入れておくとかする (ABS コマンドを使ってもダメ)。

6-2 化学式の判定法 (1)

リスト 4-1-1 を再利用する。ただし 240-260 を 240 → 250, 250 → 260, 260 → 240 とした方がよい。次のプログラムを追加する。

```
350 KOTAE$=KOTAE$+A$
360 GOTO 220
370 SEIKAI$="Na2SO4+2H2O"
380 IF KOTAE$=SEIKAI$ THEN CO=4
    ELSE CO=2
390 SYMBOL(500,14),"●",2,1,CO
440 END
```

この場合正解を 370 で用意しておき、リターンキーを押したとき 380 で、SEIKAI\$ と KOTAE\$ が一致するかどうかで判定する。

正解が 2 つあるときはどうするか。そこでもう 1 つ正解を作る ($SEIKAI2\$ = "2H2O+Na2SO4"$)。380 は

```
380 IF SEIKAI$=KOTAE$ OR SEIKAI2$=
    KOTAE$ THEN
    CO=4 ELSE CO=2
```

となる。もし正解が 1 つであったり、3 つであったり、数が決まっていないときは? 最大 5 つと仮定すると、SEIKAI5\$ までを作っておく。もし 5 つもないときは、他は $SEIKAI4\$ = ""$ のようにする。

ところがある人が答が分からなかったので、直ぐリターンキーを押してしまった ($KOTAE\$ = ""$)。当然バツのはずがマルが出た。なぜか? その理由は $SEIKAI4\$ = ""$ も正解の中に入っていたからである。それを防ぐには他の正解がないときは $SEIKAI4\$ = "-"$ とでもしておく。しかしこれでも安心は出来ない。“-” の後リターンキーを押す人もいるだろうから。

6-3 化学式の判定法 (2)

INSTR コマンドを使ってみよう。INSTR は $C=INSTR([検索開始位置], 文字式1, 文字式2)$ で、文字式 1 の中から文字式 2 を探し、あればその位置を、なければ $C=0$ となる (開始位置は省略できる)。これを使うと 6-1 にあったような、複数の答があるときの判定が容易になる。

リスト4-1-1を利用しよう。このときは文字としての判定のみとなる。解答者が入力した答は4040から4140, 4150に保存されている。2990で $C > 0$ となったとき, 3180で判定する。4-4でも少し触れたが, 問題を ϵ -caprolactam とする。正解は, SEI\$="1 2 ●●●●●●" である (1, 2の数字の意味は1570にあるように, 1は $C=0$, 2は NH)。解答者はこれを KOTAE\$="2 ●●●●●● 1" の順に書いた。これも正解である。もし判定を6-3の方法で行うならば, 上のSEI\$以外にあと6つの組み合わせを作っておく必要がある。"IF SEI\$=KOTAE\$ OR... OR SEI7\$=KOTAE\$ THEN..." では判定が複雑である。そこで4-4でも述べたように, KOTAE\$=KOTAE\$+KOTAE\$, すなわち KOTAE\$="2 ●●●●●● 1 2 ●●●●●● 1" を作れば, この中に用意した正解が必ずあるはずだ。いまの場合前に述べた INSTR コマンドで, $C=7$ となる。ではもし解答者が逆に KOTAE\$="2 1 ●●●●●●" と書いたらどうなるか。そのためのために, KOTAE2\$ を4150で作っている。もし3190で $C=0$ なら, 次は3220で判定する。こうすれば, 正解は1つ用意しておけばよい。しかしまだ問題はあ。もし悪賢い解答者が KOTAE

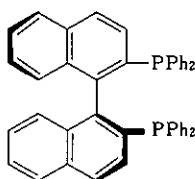
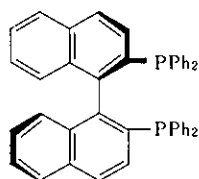
\$="●●●●" とする。もち論 $C > 0$ となる (見掛け上は正解)。ただしこのときは三員環だから RIN=3 (3090)。正解は R=7 (SEI\$と共に, あらかじめ用意しておく。4350以降を参照)。だから3150でバツとなる。

6-4 答の作り方

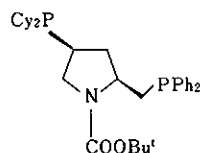
6-3, 6-4でみたように, 判定法はよく気を付けないと思わぬ落とし穴がある。リスト4-2-1を使ってみよう。t-Butyl alcohol を書くとき, 主鎖は"CH3CCH3", 2つの側鎖はそれぞれ"- - -CH3"と"- - -OH"の組み合わせであるから, ANS\$="CH3CCH3 - - -CH3 - - -OH"か"CH3CCH3 - - -OH - - -CH3"である。しかし故意に主鎖を"CH3CCH3 - - -"とし, 側鎖の1つを"CH3 - - -", もう1つを"OH"と書くこともあるかもしれない。それを防止するために, 主鎖の前, 主鎖と側鎖, 側鎖と側鎖の間に STR\$(L)を, 最後に何か記号 (リスト4-2-1にはその機能はない) を入れておく。したがって2つある内の答の1つの例は ANS\$=" 1CH3CCH3 2 - - -CH3 3 - - -OH# " となる。特に INSTR コマンドで判定するときは, 是非このようにしておいた方がよい (もちろん正解もこれに合わせて作っておく)。

Organics / 触媒配位子

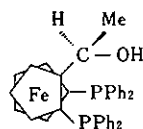
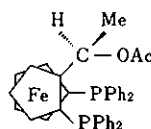
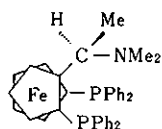
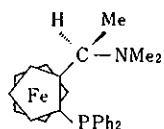
■BINAP



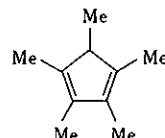
■BCPM



■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(3563)7631
541 大阪府中央区瓦町2丁目5番1号 06(222)2796

くすりの文化交流(20)

— 造化の妙 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

海上の初日

新しい年が明けて、相模灘を一望にする東の空が鮮麗な茜色に彩られると見る間に、荘厳な陽光を燦然とまき散らしながら天空に昇る。波間が金波銀波にまぶしく揺れて、自然が演出する神聖な造形美が、古代人の太陽神崇敬を想起させる。

宇宙の現象

日常、無意識に無償に受けている太陽の恩恵は計り知れない。しかし、功利的に自然の法則に反すると、思いがけないしっぺ返しによって、反省を促がされる。

例えば、光合成によって、人間が排出した炭酸ガスを植物が吸収し、植物が放出する酸素が人間の生命補給に不可欠の要素になるという天の配剤の妙に、改めて敬虔の念を抱かざるを得ない。

周知のように、当面の利益のために、森林を乱伐することによって、有害な紫外線の防護にも影響を及ぼす環境問題に発展した。

約4億年前に出現したという地球を永遠に守護するために、現代の科学は、薬学も有力な一翼として、知能と努力の最善を尽くさねばならない。一例であるが、ドイツの有名な Tiergarten (森林公園) の着想の科学性は範とすべきであろう。

ところで、地球に最初に発生した生物は、苔類につづいて、魚類が出現し、松柏類の樹木が繁茂するとともに、巨大な動物類が横行したという原始の時代は、博物館の模型などによって想像される。

現代の感覚では計り知れない超絶した地球の年代を経て、類人猿が出現したのは約50万年前といわれる。そして47万年前頃に最古の北京人類が現われたことが、発掘によって定説になっている。つづいてヨーロッパ各地でも人類の発現の遺跡が発見され、次第に各地に波及した。

いわゆる旧石器時代のざっと数10万年の間に、原始人は山野を馳駆して狩猟したり、海や川で魚介類を取得して生活したことは想像に難くない。次第に部族間の拠点の争奪が行われて、勢力を扶植するとともに、生活の向

上を図った過程が考えられる。

その間、必然的に生活のリズムは、各種民族によって異なるが、定期的に移り変わる季節に対応して、直感的に民族独自の慣習が次第に定着したことは想像に難くない。

同時に人力の及ばぬ、生活現象の基本となる天体の運行などの自然現象に畏怖して、民族特有の根強い宗教観が定着して、生活や思想の基本理念に密着した過程の必然性は否めない。

人間の歴史の条件

原始人類が地球上に発現してから、約40数万年を経て、ようやく人間の歴史が現実のものになったのは、数千年前にさかのぼる。

それを可能にしたのは、人智の進歩とともに、記録にとどめる文字が発明されたからにはほかならない。

世界最古の文字を発明したのは、周知のように、文化度の高いスメル人といわれる。その文字は独特の楔形と称する書体であるが、世界に先がけた文字の発明は、スメル人が前5,000年にメソポタミヤを建国したことから相まって、最初の文明発祥の歴史に輝いている。

今は歴史に名をとどめるメソポタミヤの旧位置は、まだ記憶に新しい湾岸戦争によって、世界を震撼させたチグリス・ユーフラテスの流域周辺に強力な地歩を占めていた。世界最古の文明国家を形成したが、前2,000年頃にバビロニアに屈して滅亡した。

こうして世界史から埋没したメソポタミヤの世界最古の文明が立証づけられたのは、今世紀に入ってからであった。4,000年余り地中に埋没されていた遺跡の発掘によって、出土した粘土板が解決の糸口となった。

粘土板に刻まれた楔形文字の解読によって、原始国家特有の制度や生活の状態などが推測された。茫漠たる沙漠地帯の涯での地平線から昇る太陽に対する威圧感は、生活を律する絶対的な存在であった。自然現象に順応する生活の中で、必然的に民族特有の宗教観が定着して、生活を律する風潮が根強く形成され、伝承されていった

と思われる。

病気の原因も不明で、薬も多分に呪術的な感覚で用いられたことは必然的な傾向といえる。

粘土板の記録の中には、桂皮、甘草等の中国産の薬が、東西文化交流の状況を推測させる。特筆されるのは、阿片の記録が歴史上最古の意義を印象づけている。阿片の母植物のケシ *Papaver somniferum* L. は、地中海沿岸地方に原産する地域感覚から、恐らく阿片の発見者は知能の優れたスメル人ではなかろうか。

妖艶なケシの花が散って、未熟な蒴果から滲出する麻酔性の成分に未知の発見の胸を躍らせたに違いない。しかし政教一致の原始社会では、阿片の陶酔性は宗教行事に神秘的作用が重視されたようである。

ちなみに、古代中国の農業と医薬を創始した偉功によって祀られる神農は、周知のように、「百草を嘗めて七十毒に遭う」という危険を冒した伝説によって、原始時代の先駆者の犠牲的研究精神が数千年の歴史を超えて、現代に生きている。

紙の発明

メソポタミア、バビロニアに次いで、第三の古代国家を形成した古代エジプトの歴史が明らかになった端緒は、1799年、ナポレオンがエジプトに遠征したことが発端となった。

従軍兵士が偶然、ナイル河口のロゼッタで、いわゆる“ロゼッタの碑”を発見したことから、予期しない古代歴史のなぞを解明する糸口となった。

不明な文字で刻まれた碑の由来を解明するため、フランス軍が帰還の際に、ロゼッタ石を持ち帰った。

こうしてフランス人シャンポリオンが熱心に解読した結果、碑面の文字の内容が判明した。文字は、象形文字、デモティク(民用文字)、ギリシャ語の三書体で刻まれていた。

総合すると、ロゼッタの石碑は、古代エジプトの王プトレマイオス五世の顕彰碑であることが解読された。

こうして図らずも不明のまま放置されていた象形文字が解明されたことによって、それまで不問に付されていた古代エジプトの歴史解明の機運が盛り上がって来た。必然的に史書編纂に不可欠の紙に類する資料の作成が緊急の問題となった。

記録するために必要な耐久性のある品種を選択した結果、ナイル河畔に群生するパピルス(カミガヤツリ)を原料とすることに決定した。純白の茎の繊維を縦横に配列して、耐久性に富む風雅な紙の代用となるパピルスの大量生産に成功した。パピルスは後年、西洋の paper の原点となったことで知られる。

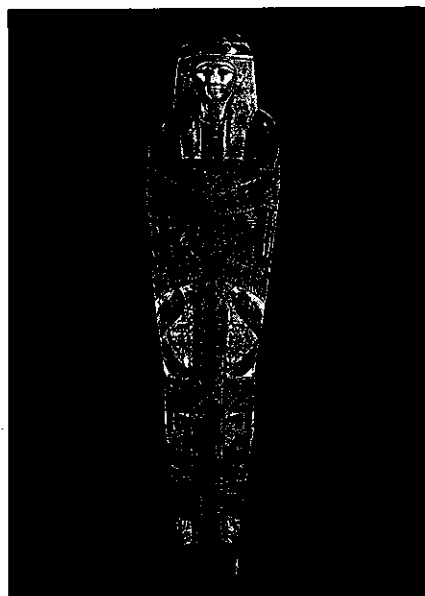
序でに付記すると、日本紙の製法に影響を受けた中国の紙の起原は、紀元 100 年頃の後漢の時代に、蔡倫が樹皮や麻屑などから製紙したのが始まりと史は伝えている。

中国の紙質は更に向上洗練されて、著名な詩文の書とともに、上質の紙の永遠性を物語っている。日本でも和紙の高雅な気品を如実に示しているのは、光明皇后の御筆になる正倉院御物(756)に実感を深くする。恐らく当時の和紙は唐からの舶来であろうが、日本各地でも特産の和紙の生産を開拓したことは周知の通りである。

ミイラとピラミッド

古代エジプトでは、象形文字の解読可能とともに、記述の材料となるパピルスの生産が可能になったのを機に、歴史的文献の解釈と改編が行われた。医薬に関する文献も多く、特にドイツのエベルスが入手して解読した“エベルス・パピルス” *Eberus-papyrus* (前1522年頃)には、多数薬剤が記載されて著名である。阿片も記載されるが、薬剤の使用法も不明で、原始宗教の療法に使用されたことは、想像に難くない。葡萄酒などは、すでに酩酊の技法を会得していた。

ところで、古代の前2500年頃から1世紀頃まで、古代エジプトでは、王侯貴族や神官の間で、永遠の生命を信じる儀式として、ミイラ造りが重要な儀式として定着した。専門のミイラ造り師が、腐敗を防ぐために内臓を摘出して、特産の没薬 *myrrh* ミルラや乳香などの香料や薬剤を詰め込んで、一定の方式で入念にミイラに造り上げる。



神官のミイラ (古代エジプト展)

別に故人を偲ぶ人型に精彩を施した特殊のミイラ棺に納めて、墓室に立像として安置する慣習が古代エジプトに定着していた。

特に権力者のミイラは墓室を納めたピラミッドの大小によって、在世中の権勢の基準が推測された。すでに墓室に納めた金銀財宝は盗掘され尽くして、ピラミッドが観光用の遺跡として歴史を物語るに過ぎない。

現存する最古のピラミッドのうち、ナイル河周辺のメンフィスに、前3000年頃の約75基が現存する。三角形、五角形などのピラミッドが往時を偲ばせている。灼熱の沙漠を人力のみで巨石を運び建設した苦役が想起される。

中でも最大のピラミッドは、ピゼーの大小の四稜の3基である。特筆される驚くべき直観力というか、超能力ともいふべき古代人の鋭敏な知性には理解を超えて驚嘆するばかりである。羅針盤その他、建設資材は皆無で、数人でも持ち運びの困難な巨石を、正確に東西南北の四稜を指向する巨大なピラミッドに築き上げた古代人の透徹した感覚に敬服のほかはない。

古代エジプトは多産する金属資源によって、ピラミッドにも貴金属が多数使われたが、既述のようにすべて盗掘によって失われた。

敏感な盗賊の目から逃れたのは、王陵の谷に潜在した第18王朝の王、ツタンク、アーメン(前1358～前1349)のミイラを納めた世界で最も豪華な黄金の棺であった。1922年、英国の考古学者カーターによって、エジプトの世界に誇る国宝が、3300年余を経て、地下から発掘されたのであった。

阿片余話

前述のように、阿片は人間の歴史以前に既に発見され

た原始的な薬である半面、強力な薬効と毒性の両面を持つ重用性においては、原始的な薬用性と新しい薬用効果を開発する使命感と、古くて新しい示唆に富んでいる。

古代人は人智の及ばぬ激痛の緩和に感激して、耽溺の窮地に自ら落ち込んだ。鎮痛、麻酔の神秘的な薬効から、阿片の研究に先んじたのは、1803年フランスのデローネであった。しかし彼が見いだした阿片の成分は、期待に反して、麻酔性のないナルコチンの混合物に過ぎなかった。

デローネと時を同じくして、ドイツの薬剤師F.W.ゼルチュルネルは23歳の時、阿片アルカロイドから、アルカリ性で麻酔性の強い物質を取り出した。

モルヒネと命名した研究報告を、師のJ.B.トロムスドルフが主宰する研究所の学会誌(1794年、トロムスドルフがドイツで最初に発刊した薬学雑誌)に発表した。

更に研究を進めて、1817年34歳で、自身で麻酔作用を人体実験によって確認した。この新発見の研究発表はフランス学会で高く評価されて賞牌を受けた。

早くも着目した英国は貿易商品価値を認め、植民地インドで、阿片の量産化に力を注いだ。清国の茶と交換する高圧的な通商条約を締結した。

中国は術策とは知らず、初めは阿片タバコの需要が増すにつれて、深刻な弊害に気付いた時すでに遅く、強硬に輸入を制止したことから、英国とのいわゆる阿片戦争(1840～1842)が勃発した。清国の敵対は及ばず、ついに香港を割譲して、敗北のやむなきに至った。

この先例から、日本幕府は安政5年(1858)米国を筆頭に諸外国と通商条約を締結した条項の中に「阿片の輸入厳禁」を特記している。

<編集後記>

明けましておめでとうございます。昨年の同時期の編集後記には、'91は落着いた明るいそして経済的にも飛躍できる年でありますように。と述べておりましたが、1年経過した現在全く逆で、世界はソ連共産主義の崩壊等による激変、国内では、バブル経済のハジケによって生じた景気後退や社会的歪み等、どれをとっても明るい良い風景に、縁遠かったように思います。

はたして今年は如何でしょうか。本年はサル年で昔からよく言われる「見ざる」「聞かざる」「言わざる」とい

った消極的な姿勢では、日本も湾岸戦争の折のように世界の国々から指弾されるのは必定、「世界の中の日本」として積極的に見聞し、発言し、実行してもらいたいものです。

さて今回は、過去何回か登場していただいた先生方によって、興味ある記事を掲載することができ厚くお礼申し上げます。読者の皆様にもききとご愛読いただけるものと考えております。皆様方にとりましては、今年も良い年でありますようにお祈りし、ケミカルタイムスに對し、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) 3279-1751

編集責任者 松田 三郎 平成4年1月1日 発行