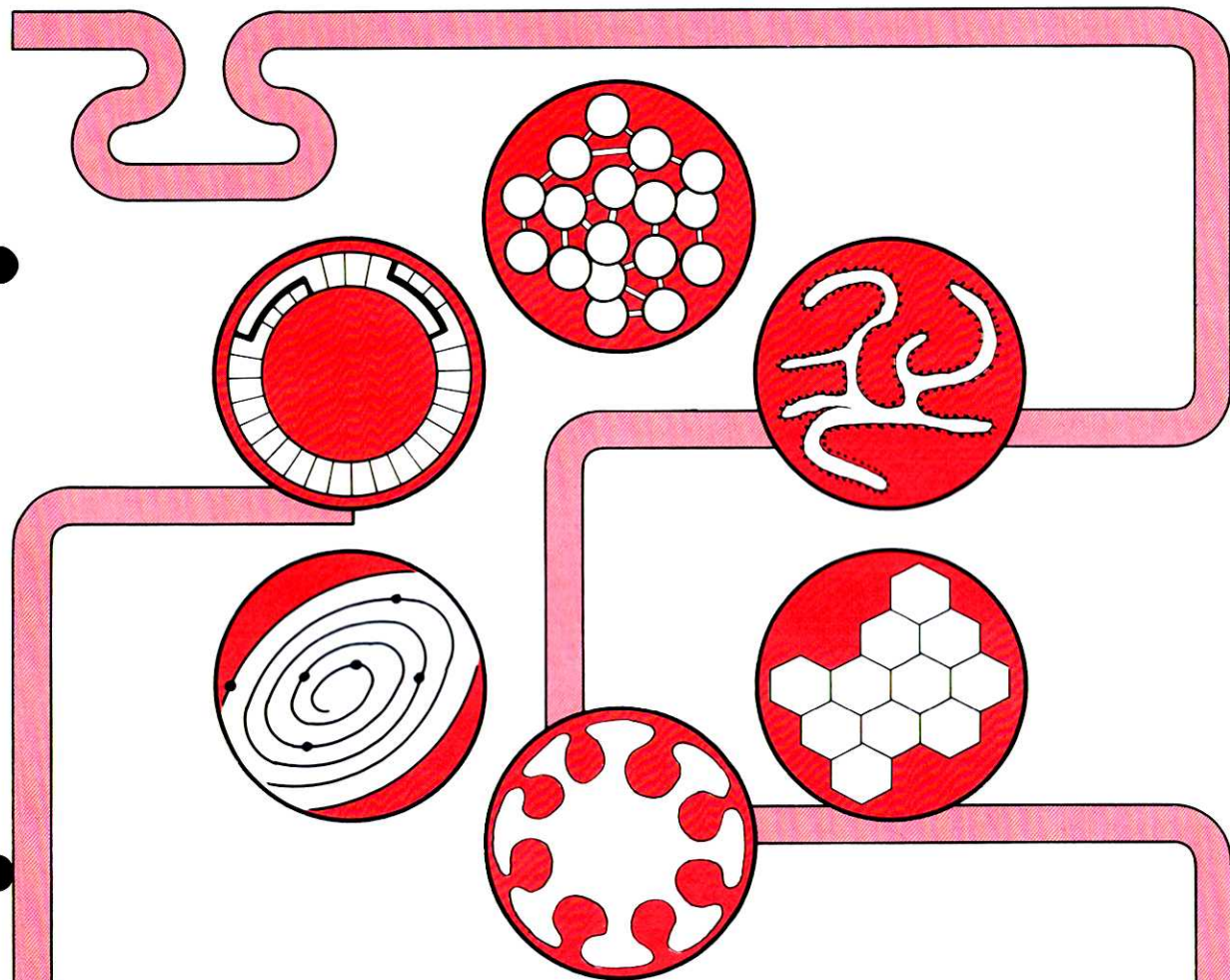


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1993年 No.2 (通巻148号)



目次

エンジンの不定胚分化.....	川原良一.....	26
がんの死亡率を抑えられるか.....	駒嶺 稔	
F.F. ルンゲーアニンとクロマトグラフィーの発見者(II).....	奥山 徹.....	33
くすりの文化交流(25).....	原田 馨.....	37
——春日遅遅——	根本 曾代子.....	46

編集後記.....		48
-----------	--	----

ニンジンの不定胚分化

東北大学理学部生物学科

川 原 良 一

東北大学理学部生物学科教授 理学博士

駒 嶺 稔

はじめに

植物細胞は受精卵のみならず、体細胞も分化全能性という性質をもっている。分化全能性とは一個の細胞からあらゆる組織、器官が分化し得る能力のことで、多くの動物では受精卵のみが分化全能性をもっているのとは対照的である。高等植物ではこの分化全能性は不定胚形成という現象においてよく示されている。不定胚形成とは、分化した体細胞が、受精卵からの胚発生と類似した形態的变化を経て完全な植物体を再生する現象である。この不定胚形成は1958年に、ニンジン (*Daucus carota* L.) の培養細胞を用い、Reinert と Steward ら^{1), 2)} によりそれぞれ独立に報告された。それ以来、様々な植物種で不定胚の形成が確認されている。

不定胚は、受精卵由来の胚とは異なり周囲を子房などに被われておらず、培養液中で発生が進むので、①観察が容易である、②外部環境を制御できる、③機械的な操作を加えることができる、④材料を比較的大量に得られる、など多くの優れた点をもち、植物の胚発生のモデルとして考えられてきた。特に、不定胚形成の誘導が容易なニンジンの培養細胞を用いて不定胚形成機構の研究が活発に行われてきた。筆者らも、ニンジンの懸濁培養細胞からの不定胚分化誘導系を用いて解析を進めている。ここでは主に筆者らの研究室で得られた結果をもとに、ニンジンの不定胚分化過程について述べる。

1. ニンジンの懸濁培養細胞と不定胚形成

(1) 懸濁培養細胞

筆者らはニンジンの芽生えの胚軸から直接懸濁培養細胞を誘導している(図1)。方法を簡単に述べると、まずエタノールと次亜塩素酸で種子を滅菌し、無菌的な芽生えを得る。その胚軸から1cmほどの長さの断片を切り出し、液体培地中に入れる。培地は、Lin & Staba 改変培地³⁾(表1)を用いており、オーキシンとして2,4-Dが添加してある。しばらくすると、断片から細胞が増殖しはじめる。断片から分離した細胞はさらに分裂、増殖する。

細胞が十分に増えたら、その一部を新鮮な培地に移植し増殖させる。通常、筆者らは、1週間毎に移植を繰り返して、細胞を維持している。

図1. ニンジンの芽生えの胚軸からの懸濁培養細胞の誘導

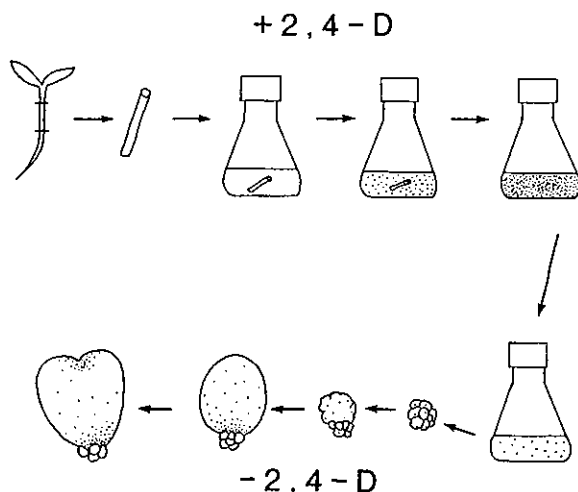


表1. Lin & Staba の改変培地³⁾

	mg/l		
KNO ₃	5,560	Na ₂ -EDTA	37.8
NH ₄ Cl	268	KI	0.375
MgSO ₄ ·7H ₂ O	185	Na ₂ MoO ₄ ·2H ₂ O	0.127
CaCl ₂ ·2H ₂ O	220	CuSO ₄ ·5H ₂ O	0.01
KH ₂ PO ₄	68	CoCl ₂ ·6H ₂ O	0.01
MnSO ₄ ·4H ₂ O	9.42	Thiamine·HCl	3.0
ZnSO ₄ ·4H ₂ O	4.05	Nicotinic acid	5.0
H ₃ BO ₃	2.40	Pyridoxine·HCl	0.5
FeSO ₄ ·7H ₂ O	27.8	Sucrose	20,000
		pH	5.7

(2) 不定胚分化

不定胚の分化は、懸濁培養細胞を、オーキシンスなわち2,4-Dを含まない培地に移植することにより誘導される(図1)。懸濁培養細胞中には様々な細胞が含まれているが(写真1)、不定胚は細胞質に富んだ細胞からなる細胞塊から形成される(単細胞や、液胞化した細胞からなる細胞塊は分化せず、また増殖もしない)。2,4-Dを含まない培地に移植してしばらくすると、細胞塊の一部の細胞が分裂して、球状胚ができる(写真2)。球状胚は大きさを増した後、その上部(将来根になる側を下部とした場合)において外側の部分が隆起して、心臓型胚となる(写真3)。隆起した部分はさらに発達し(将来葉になる)、一方、下部は伸長して、魚雷型胚ができる。この後、根、茎、葉の形成が進んで、やがて幼植物体となる(図2)。



写真2. 球状胚

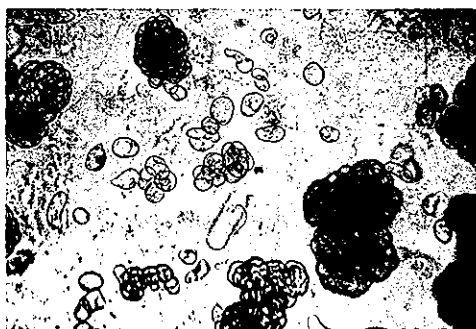


写真1. 懸濁培養細胞

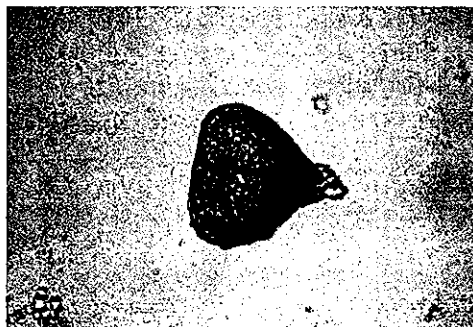
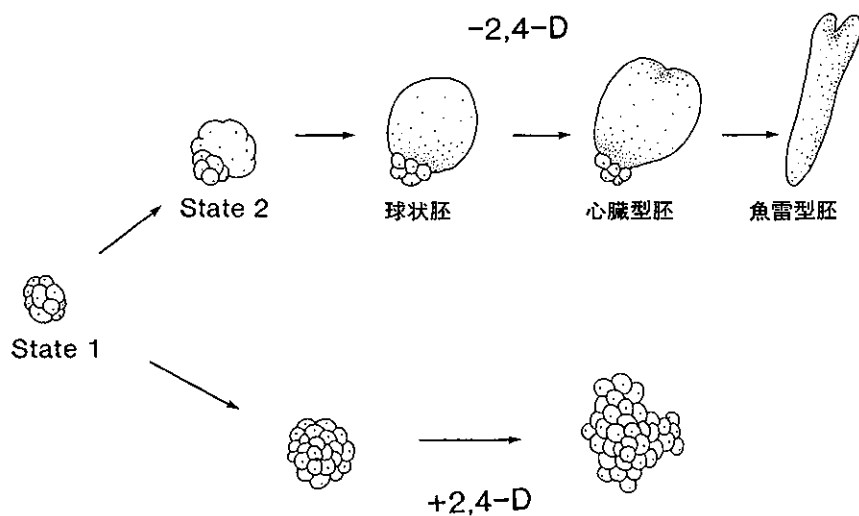


写真3. 心臓型胚

図2. 不定胚分化過程の模式図



(3) 高頻度・同調的な不定胚分化の誘導

不定胚の形成過程を生理・生化学的に解析するためには、同じ発生段階にある胚を大量に得る必要がある。しかし、上記のように、懸濁培養細胞中には不定胚に分化しない細胞が含まれており、そのままでは分化率は低い。また、出発材料の細胞集団が不均一なため、分化の進行は非同調的である。

Fujimura と Komamine⁴⁾ は次の様な方法でニンジン
の不定胚分化の同調化・高頻度化を行った（以下で述べる実験では全て、この方法で不定胚を得ている）。まず懸濁培養細胞をナイロン篩でろ過分別することにより30～50 μm の細胞塊を得た。この大きさの細胞塊1個からは、1個の不定胚が形成され、また大きさが揃っているので、同調的に分化が進行する。次に、液胞化した細胞からなる細胞塊を除くために、Ficoll とショ糖の水溶液による密度勾配遠心を行い、沈澱する細胞塊を回収した（図3）。こうして得られる細胞塊（細胞質に富み十数個の細胞からなる）をState 1 細胞塊（写真4）と呼んでいるが、これを2, 4-D を含まない培地に移植すると、その90%以上が同調的に不定胚に分化する（図4）。State 1 細胞

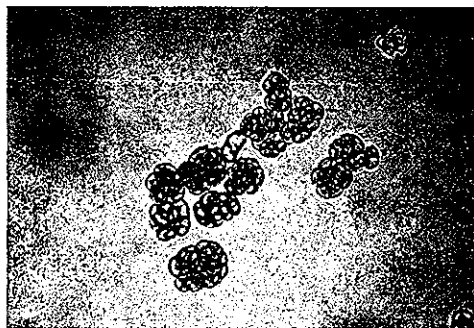
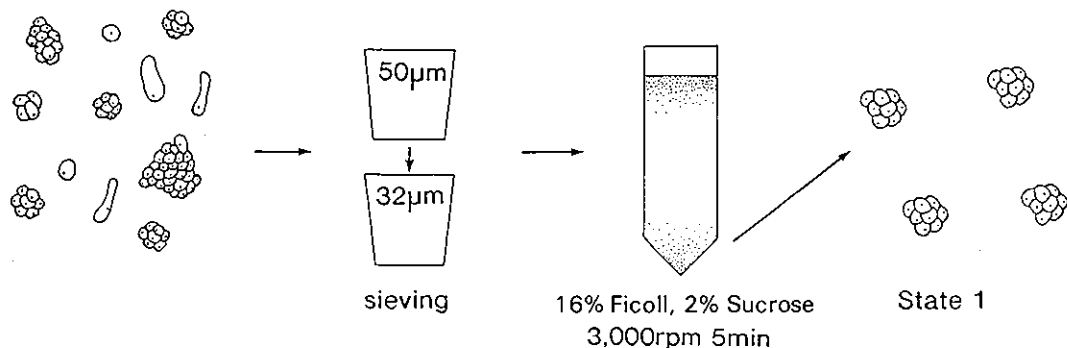


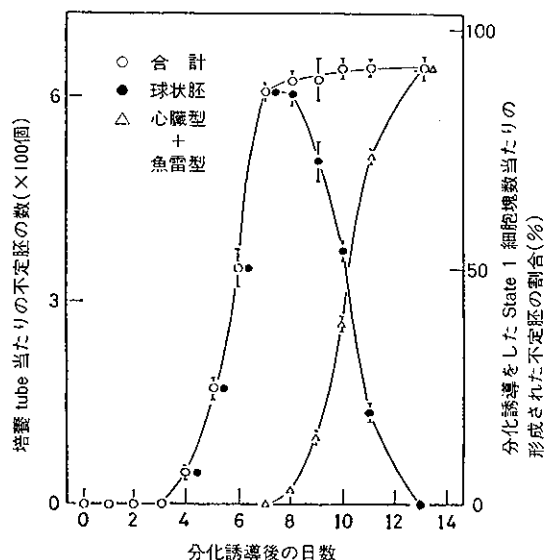
写真4. 分画により得られた State 1 細胞塊

図3. ナイロン篩と密度勾配遠心による高頻度同調的な不定胚分化の誘導



塊を2, 4-D を含んだ培地に移植した場合には、不定胚は形成されず、細胞は未分化的な増殖をする（図2）。

図4. State 1 細胞塊からの同調的な不定胚分化⁴⁾



2. 不定胚分化初期過程の極性的な細胞分裂

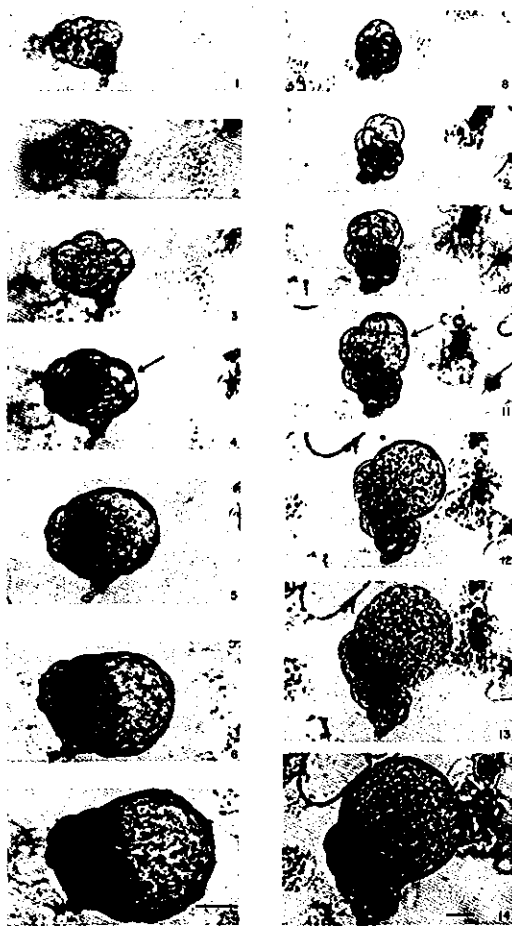
(1) 不定胚の連続観察⁵⁾

植物細胞は、細胞壁をもっており、細胞が植物体の中で自由に移動することができない。そのため、形態形成はほとんどの場合、細胞の分裂および伸長・肥大成長によって行われる。不定胚分化の初期では、数個の細胞から植物体の原型となる魚雷型胚がつくられるため、特に細胞の分裂が重要である。

図5はState 1 細胞塊から球状胚が形成される過程の連続観察を行ったものである。分化誘導後2日目までは

形態に大きな変化はみられないが、3日目になると細胞塊の一部が膨らみはじめ(残りの部分は球状胚以降も胚に付いており、受精卵由来胚との対比から、胚柄様構造と呼ばれているが、付いている側が将来の根になる)、その後急激に大きくなって球状胚ができることがわかる。この過程での細胞数の変化を調べ(図6)、細胞の倍加時間を計算すると、分化誘導後3日目までは58時間、3日目から4日目まで6.3時間、4日目以降が20時間であった。State 1細胞塊を2, 4-Dを含む培地に移植したものの倍加時間は38時間であったので、初期の不定胚では細胞は活発に分裂しており、特に分化誘導後3日目から4日目にかけて非常に速い細胞分裂が起こっていると考えら

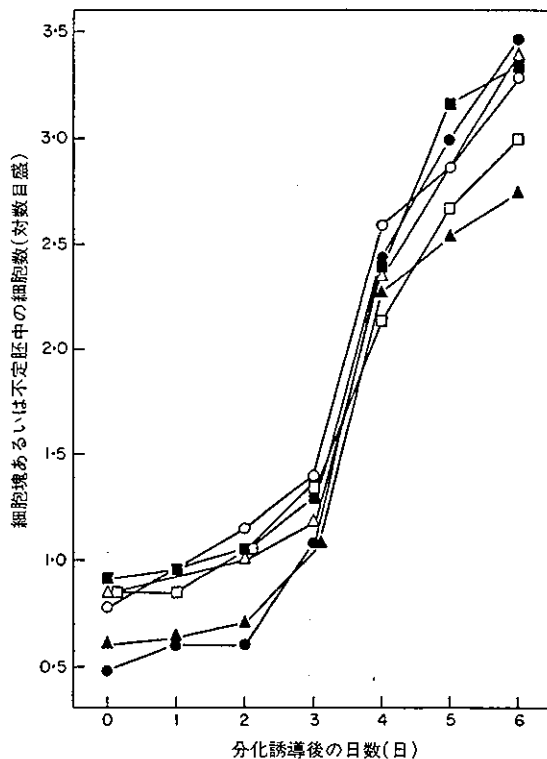
図5. State 1細胞塊から球状胚が形成される過程の連続観察⁵⁾



1～7, 8～14はそれぞれ分化誘導後0～6日の細胞塊あるいは不定胚。

れる。この分化誘導後3日目の、球状胚を形成する直前の細胞塊をState 2細胞塊と呼んでいる(図2)。

図6. State 1細胞塊から球状胚期にかけての細胞数の変化⁵⁾



■, △, □, ○, ▲, ●はそれぞれ異なるサンプルについての結果。

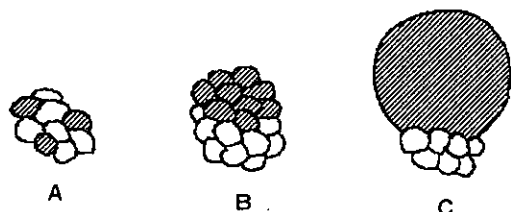
(2) ^3H チミジンによる核の標識

さらに不定胚形成初期過程における細胞の分裂が以下の様な方法で調べられた。まず分化誘導後いろいろな時期の培地中に、 ^3H で標識されたチミジンを添加し、その24時間後に細胞塊を収穫した(チミジンは細胞分裂に先立ってDNA合成を行っている細胞-S期の細胞-の核に取り込まれる)。次に細胞塊から連続切片を作製して、オートラジオグラフィーを行い(標識された核をもつ細胞は、分裂しようとしている細胞か、標識期間中にDNA合成を行って分裂した細胞であると考えられる)、オートラジオグラムをもとに細胞塊の輪郭と標識された核の位置をコンピューターに入力して三次元再構築を行った。これにより、不定胚形成各時期の細胞塊(不定胚)内で分裂している細胞を知ることができる。同様の再構築像

は、標識後チミジンを含まない培地で培養して24時間あるいは48時間目の細胞塊（不定胚）についても作成された。後者のオートラジオグラムでは、強く標識された核をもつ細胞は、標識後の培養期間中ほとんど分裂しなかったと考えられ、一方、弱く標識されているか、ほとんど標識がみられない核をもつ細胞は、標識後の培養期間中細胞分裂を繰り返した（そのため希釈されて核当たりの ^3H チミジンの割合が減った）と考えられる。

オートラジオグラムおよび再構築像から次のようなことがわかった。State 1 細胞塊から State 2 細胞塊に至る過程では、分裂している細胞はランダムに分布している（図7・A）。ところが State 2 細胞塊から球状胚ができる段階で、分裂は局在化し、細胞塊の一部の細胞のみが分裂を行うようになる（図7・B）。それらの細胞からは球状胚の球の部分ができあがる。残りの部分は胚柄様構造となるが、これ以降ほとんど分裂しない。球状胚では、球の部分全体にわたって、細胞分裂が盛んに起こっている（図7・C）。

図7. 不定胚分化初期過程の極性的な細胞分裂



斜線は分裂している細胞(A, B), あるいは細胞分裂が活発な領域(C)を示す。A: State 1 細胞塊, B: 球状胚を形成しつつある細胞塊, C: 球状胚

以上の結果から筆者らは、分化誘導直後、State 1 細胞塊を構成する細胞は均一で、まだ軸（茎↔根）の決定はなされておらず、軸は State 2 細胞塊になる過程で決定されると考えている。球状胚の胚柄様構造の側が将来根になることから、State 2 細胞塊からの急速な分裂の後、胚柄様構造の関与によって軸が決定される可能性もあるが、少なくとも、State 1 細胞塊から State 2 細胞塊に至る過程で、不定胚を形成する細胞が決定されると考えてよいであろう。

3. 不定胚分化過程における遺伝子発現

(1) cDNA のクローニング

1, 2 節で述べたように、ニンジンの不定胚分化過程では、その初期に極性的で急激な細胞の分裂が起こり、

その後球状胚、心臓型胚、魚雷型胚と形態形成が進んでいく。これらは“発生プログラム”（受精卵由来の胚で働くものと同じものと考えられる）に従って様々な遺伝子が発現し機能した結果であることは容易に想像される。それらの遺伝子の単離と解析は、不定胚形成の機構を解明する上で必要不可欠である。

不定胚分化過程で不定胚の形成に伴って発現してくる遺伝子としては、その初期の劇的な形態変化に関わるもの(a)、その後期、根、茎などの器官の分化に関わるもの(b)などが予想される。それらの遺伝子を単離するために次のような方法(differential screening)が試みられた。

まず不定胚(初期球状胚)、ニンジンの芽生えの胚軸、根それぞれから cDNA ライブラリーを作製した。次に(a)の遺伝子を得るために、初期球状胚および State 1 細胞塊を 2, 4-D を含む培地で培養したもの(未分化の増殖をしている)から抽出した mRNA をもとに cDNA プロブを合成し、不定胚のライブラリーに対してハイブリダイゼーションを行った。そして初期球状胚のプロブでシグナルが強く、未分化の増殖をしている細胞のプロブではシグナルが弱いクローンを選択した。また(b)の遺伝子を得るために、胚軸と根のライブラリーに対し、それぞれの cDNA プロブを用いてハイブリダイゼーションを行い、胚軸のライブラリーからは胚軸のプロブで、根のライブラリーからは根のプロブでシグナルが強いクローンを選択した。その結果(a)として1個(CEM1)、(b)として胚軸から2個(CAR3, CAR4)、根から2個の cDNA クローンが得られた。

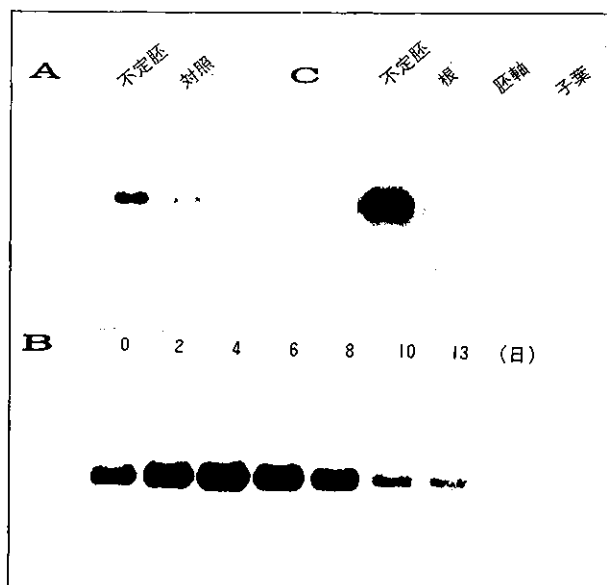
(2) CEM1 の発現様式と機能⁶⁾

不定胚分化と CEM1 の発現との関係を調べるために、まずノーザンプロット解析を行った。分化誘導後5日目の初期球状胚と、State 1 細胞塊を 2, 4-D を含む培地で5日間培養したものを比較すると、前者で強く発現していた。しかし後者でも発現がみられ、不定胚分化に特異的に発現しているものではないことがわかった(図8・A)。不定胚分化過程では、不定胚分化誘導後3日目(State 2 細胞塊)から上昇しはじめ、球状胚から心臓型胚にかけて強くなり、その後減少していた(図8・B)。このことから、CEM1 の発現は球状胚期から心臓型胚期にかけての著しい形態変化に関わっていると考えられた。植物体での発現は、根で弱いシグナルがみられたが、不定胚と比較するとかなり低いものであった(図8・C)。

次に cDNA の塩基配列を決定した。CEM1 は約1.7 kb で1.3 kb の ORF を含むほぼ全長の cDNA であることがわかった。塩基配列から予想されるアミノ酸配列をもとに、タンパク質のデータベースを検索したところ、

CEM1は、真核生物のポリペプチド鎖伸長因子1 α (elongation factor 1 α ; EF-1 α)とホモロジーをもつことがわかった。EF-1 α は真核生物のタンパク質合成過程において、アミノアシルtRNAがリボソームのアミノアシル部位に結合する際に働くタンパク質因子である。その類似度が高いことから(様々な生物種のEF-1 α のアミノ酸配列と比較すると、最低でも70%以上のアミノ酸が同じであった)、CEM1はニンジンのEF-1 α をコードしていると考えられる。

図8. CEM1のノーザンブロット解析⁶⁾



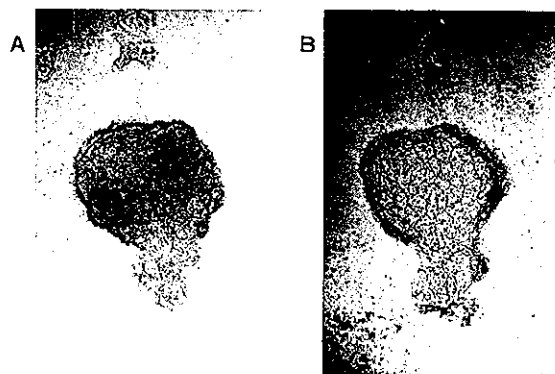
A, B, C各レーンには、同じ量の全RNAをブロットしてある。Aの“不定胚”は分化誘導後5日目の初期球状胚, “対照”はState 1誘導塊を2, 4-Dを含む培地で培養して5日目のもの。Bの数字は分化誘導後の日数を表す(6: 球状胚, 8: 心臓型胚, 13: 魚雷型胚)。Cの“不定胚”は分化誘導後5日目の初期球状胚。根, 胚軸, 子葉は播種後7日目の芽生えのもの。

さらに CEM1 の不定胚内での発現を調べるために、*in situ* ハイブリダイゼーションを行った。球状胚の切片に対し、cDNA をもとに合成した ³⁵S 標識 RNA プロブを用いた。センスプロブではシグナルはみられなかったが(図9・A)、アンチセンスプロブでは、球状胚の球の部分に強いシグナルがみられた(図9・B)。この部分では細胞が活発に分裂しているので(2節参照)、CEM1

すなわち EF-1 α 遺伝子の発現は、細胞の分裂に関係していると考えられる。

CEM1 が、State 2 細胞塊から球状胚が形成される際に急激に分裂する細胞、球状胚が大きくなる際に活発に分裂している細胞、および心臓型胚で上部外側から隆起してくる(分裂によると考えられる)部分の細胞において強く発現しているとする、不定胚形成過程でのノーザンブロット解析の結果をよく説明できる。そういった細胞では、タンパク質合成が活発でより多くの EF-1 α を必要とし、また分裂により細胞当たりの EF-1 α 分子の数が半分になるので細胞の成長と共に EF-1 α を増やさなければいけないことなどにより、EF-1 α 遺伝子の発現が上昇しているのであろう。

図9. CEM1の*in situ* ハイブリダイゼーション⁶⁾



分化誘導後6日目の球状胚に対し、³⁵Sで標識したRNAプロブを用いた。A: センスプロブ, B: アンチセンスプロブ。

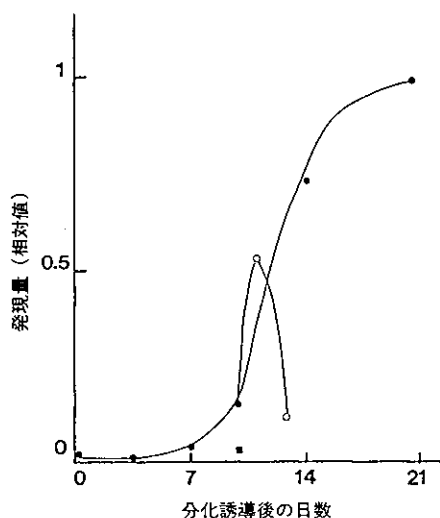
(3) 器官特異的遺伝子の発現

器官に特異的に発現している遺伝子の発生過程での発現様式としては、i) 器官を構成する組織の分化に伴い発現量が増加する、ii) 器官が完成した後に、発生プログラムに従って、あるいは外部のシグナルにより発現が誘導される、などが予想される。根と胚軸の比較から得られたクローン CAR 3, 4, 5, 6 の不定胚分化過程での発現をノーザンブロット解析により調べたところ、いずれのクローンも i) の様式であった。図10は胚軸に特異的な CAR 4 の発現量の変動をグラフ化したものである。分化誘導後1週間目ぐらいの、球状胚から心臓型胚が形成される時期から発現しはじめ、分化の進行とともに発現量が増加することがわかる。このことから、外見上、

根や胚軸といった構造が明らかではない不定胚分化のかなり早い時期から、器官を構成する組織の分化が始まっていると考えられる。

2, 4-DはState 1細胞塊の不定胚への分化を阻害するが、不定胚分化の途中に培地に添加すると不定胚の発達を阻害する。例えば心臓型胚期に添加した場合、分化はそれ以上進行せず、しばらくすると細胞は未分化的な増殖をするようになる(懸濁培養細胞と同じ状態)。この時の各クローンの発現の変動を調べると、2, 4-Dの添加により全てのクローンの発現が抑制された。このうちCAR 5を除く3つのクローンは添加後1日目では発現量が上昇し、2日目で減少した(図10)。すなわち、抑制にはある程度の時間が必要であった。CAR 5の場合は、添加後直ちに発現が減少した。この2, 4-Dによる器官特異的遺伝子の発現の抑制は、2, 4-Dによりまず器官、組織の分化が阻害され、その結果としておこる、という間接的な場合と、2, 4-Dによって器官特異的遺伝子の発現が直接抑えられ、そのために器官の分化の進行が停止するという場合が考えられる。この2, 4-Dの効果は、発生プログラムにおける遺伝子の発現制御を考える上で興味深い。

図10. CAR 4の発現様式



ノーザンブロット解析の結果が、相対値で表されている。●：不定胚分化過程，○：分化誘導後10日目(心臓型胚)に2,4-Dを培地に添加した場合，■：State 1細胞塊を2,4-Dを含む培地で10日間培養したもの。

CAR 4とCAR 5はその塩基配列が決定されている。CAR 4は、データベースに類似の配列はみられなかったが、コードしていると考えられるタンパク質のアミノ酸配列には、疎水性のアミノ酸に富み、N末側にプロリンの繰り返し配列があるという特徴がみられた。細胞壁に関連したタンパク質の中にプロリンに富むものがあり、CAR 4がコードしているタンパク質が細胞壁に関連したものである可能性がある。CAR 5は、膜のチャネルタンパク質をコードしていると報告されているcDNAと高い類似性を示した。このことから、CAR 5がコードしているタンパク質は、根に特異的な物質輸送や、シグナル伝達に関与していることが考えられる。

おわりに

これまで不定胚に関しては、ニンジン材料にしたものに限っても、様々な研究の報告があり、多くのことが明らかにされているが、極性の発現や形態形成の機構といった最も興味深い問題に関しては、まだほとんど何もわかっていない。これは植物細胞が細胞壁をもつこと、動物の発生の研究で用いられたような手法を適用することが難しいことなどの理由による。しかし、近年、突然変異体の解析や分子生物学的手法を用いた解析などからの知見が蓄積されてきており、今後その様な不定胚分化の本質的な問題も解明されていくであろう。

References

- 1) Reinert J (1958) Untersuchungen über die Morphogenese an Gewebekulturen. Ber Dtsch Bot Ges 71 : 15.
- 2) Steward FC, Mapes MO, Mears K (1958) Growth and organized development of cultured cells. II. Organization in cultures grown from freely suspended cells. Amer J Bot 45 : 705-708.
- 3) Fujimura, T. and Komamine, A. (1975) Effects of various growth regulators on the embryogenesis in a carrot cell suspension culture. Plant Sci Lett 5 : 359-364.
- 4) Fujimura T, Komamine A (1979) Synchronization of somatic embryogenesis in a carrot cell suspension culture. Plant Physiol 64 : 162-164.
- 5) Fujimura T, Komamine A (1980) The serial observation of embryogenesis in a carrot cell suspension culture. New Phytol 86 : 213-218.
- 6) Kawahara R, Sunabori S, Fukuda H, Komamine A (1992) A gene expressed preferentially in the globular stage of somatic embryogenesis encodes elongation factor 1 α in carrot. Eur J Biochem 209 : 157-162.

がんの死亡率を抑えられるか

明治薬科大学 生薬学教授 薬学博士 奥 山 徹

日本人の死亡率の変遷

日本人の死亡率は、1981年に脳卒中や心臓病のそれを追越して「がん」がトップを占めて以来12年になろうとしている。世界的に見ても、制癌剤の研究には莫大な人員と予算を注ぎ込んでいるにも関わらず、その後もがんによる死者は増え続け、91年は約22万3千人で、死者全体の約27%を占めた。4人に1人以上が、がんで亡くなっている事になる。年齢別に見ると、20才代以外はすべてがんが1位を占めている。

三大成人病が死因に占める割合(%)

	がん	脳卒中	心臓病
1989年	27.0	15.3	19.9
1986年	25.5	17.2	19.0
1985年	25.0	17.9	18.8

厚生省「人口動態統計」(1990年)

健康に自信ありますか？ あなたはどの世代！

	1 位	2 位	3 位
50 才	がん	心臓病	脳卒中
40 才	がん	心臓病	自殺
30 才	がん	自殺	不慮の事故
20 才	不慮の事故	自殺	がん

厚生省「人口動態統計」(1992年)

難治性がんの増加

がん死亡率は1960年代から1990年代にかけて男女の合計がほとんど横ばいである。しかし男女間に大きな開きが見られる。すなわち、60年代の両者の比率は1.4倍であったものが、90年代になると約2倍と大きく開いてきていることになる。女性が減少しているにも関わらず、男性が急激に増加しているが、この原因は果たして何なのだろう。

日本人が罹患するがんの中では、胃がんが最も多く91年の集計によると、男性はがん死者の約23%、女性は約20%を占めている。一方、急速に増えているのが肺、

肝臓、胆のう・胆管、すい臓がん。いわゆる治療成績が良くない「難治がん」。中でも肺がんは、図1からも明らかのように、あと2～3年で胃がんを追抜くと見られている(昨年の朝日新聞の報道を参照)。

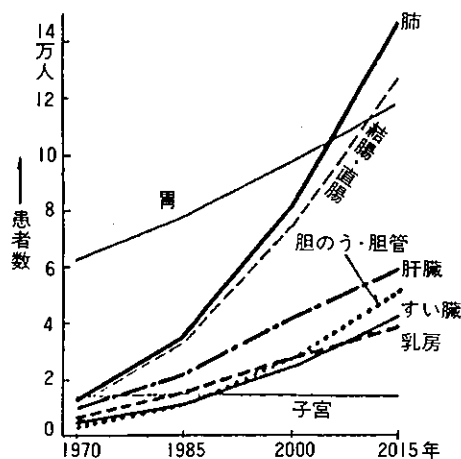
高齢化が進む現在、がんで死ななくても、がんにかかる人は今後益々増えると予想される。このような時にあって、今後のがん対策は、早期発見・早期治療から、

“がんの発生を減らす”

“悪性腫瘍の予防”

に力を入れる必要があると考えている。

図1. がん患者数の推移と予測



化学発癌物質としてのイニシエーター・プロモーター
がん発生原因の70～80%は外部からの環境因子や食べ物等のがん原性物質の影響を受けて、正常細胞が腫瘍化され、次に発癌する(化学発癌)といわれている。

化学発癌にはイニシエーションとプロモーションという全く異なる少なくとも2つの過程が関与し、イニシエーター及びプロモーターと呼ばれる化学物質によって誘

起されるとする「発癌二段階説」が知られている。イニシエーションは、代謝活性化されたイニシエーターがDNAと不可逆的に結合して潜在的腫瘍細胞に変えられ、更に刺激顕在化、そして目に見える腫瘍細胞へと変えるのがプロモーターである。

「発癌二段階説」は1941年 Berenblum と Mpttram によって実験的に確立された。最近では、プロモーターを更に昂進させ、第二段階で良性腫瘍を悪性腫瘍に変えるプログレッション（進展）を組入れて考える「発癌多段階説」が唱えられている。平均寿命の長いヒトにおける発癌、特に日本人に多い潜在がんの解明には必要な機構と思われる。「発癌多段階説」も基本的にはイニシエーションとプロモーションの両過程が介在していると考えられる。

抗腫瘍活性を指標にした天然薬物の研究

筆者の研究室では次の様な流れで、制癌剤の開発と応用研究を行なっている。

1. 細胞増殖阻害活性を指標にしたスクリーニング試験
植物・動物・昆虫由来の生薬、並びに民間伝承薬を用いて、幅広くスクリーニング試験を行なう。

○ HeLa-S₃ 細胞を中心とした細胞増殖試験

2. 発癌プロモーター抑制作用物質の研究

香辛料・ハーブ、Allium 属植物、セリ科植物等を中心とした活性試験。

○ 発癌プロモーター TPA 等による、放射性無機リン(³²Pi)のリン脂質への取込昂進に対する抑制試験 (in vitro の系)

○ マウス皮膚による発癌二段階実験 (in vivo)

○ マウス肺発癌二段階実験 (in vivo)

○ 活性物質の作用メカニズムの解明

3. 医食同源の観点から、動物への長期経口投与。

医食同源（薬食同根）の観点から、上記活性生薬、及び活性物質を飼料に混ぜてマウス、ラットの飼育を行ない、長期投与の及ぼす影響を検討する。

発癌プロモーター抑制作用を指標としたセリ科植物の成分研究

セリ科 (Umbelliferae) 植物は、世界で275属、約3,000種が知られており、主に北半球温帯、亜寒帯に分布する草本である。セリ科由来の植物としては、柴胡、当帰、川芎、白芷、前胡等の代表的な生薬を初めとして、茴香、大茴香、コエンドロ、イノンドのように薬用だけではなく香辛料として古くから用いられて来たものがある。また、セリ、セロリー、ミツバなどは代表的な野菜でもあ

る。

ここでは、当研究室で行なっているセリ科由来植物の薬理活性に関する研究のうち、発癌プロモーター抑制活性物質の研究について紹介する。

- 1) セリ科植物・セリ科由来生薬の発癌プロモーター抑制作用を指標にしたスクリーニング試験

14種のセリ科植物と10種のセリ科由来生薬を極性の低い方から順次抽出を行ない、対応するそれぞれのn-ヘキサン、エーテル、酢酸エチルエステル、メタノール、水エキスを得た。各エキスについて、発癌プロモーターとしてのTPAによる培養細胞の放射性無機リン(³²Pi)のリン脂質への取込昂進に対する抑制試験 (in vitro の系)を行なった(表I、II参照)。

この結果、紫花前胡、唐白芷、アシタバ(根)の脂溶性画分に約100%の、白花前胡、アマニウ(根)、和白芷、当帰、毒人參の脂溶性画分に約80%の抑制効果が認められた。¹⁾

次に、活性が強く認められた試料について活性成分の検索を行ない、単離した活性物質についてはマウスを用い皮膚発癌二段階実験を行なった(この実験については次回報告の予定)。

- 2) 唐白芷の活性成分

「白芷」の基原植物はヨログサ *Angelica dahurica* 等を当てており、唐白芷、和白芷、抗白芷等に分類される。鎮静、鎮痙、感冒、頭痛、顔面神経痛、止血及び浄血薬として用いられる。また、産前・産後、通経薬に用いられる漢薬である。

白芷の活性エーテルエキスから単離した、フロクマリン imperatoin, isoimperatoin に強力な発癌プロモーター抑制作用が認められたので、種々構造活性相関について検討を加えた。¹⁾

- 3) 当帰の活性成分

「当帰」は、当帰芍薬散、当帰湯、四物湯などの漢方薬に配合される重要な生薬で、鎮痛、鎮静、強壯、通経薬として用いられる。

当帰の活性フラクションから単離した、acutilobin と名付けた新規クマリンと decursin に強力なリン脂質合成阻害作用が観察された。decursin の ID₅₀ 値は 6 μg/ml であったが、acutilobin の ID₅₀ 値は 3 μg/ml と、ここで述べる化合物の中で最強の強さを示した。²⁾

参考文献

- 1) T. Okuyama, M. Takata, H. Nishino, A. Nishino, J. Takayasu and A. Iwashima, Chem. Pharm. Bull., **38**, 1084 (1990).
- 2) T. Okuyama, M. Takata, H. Nishino, A. Nishino, J. Takayasu and A. Iwashima, Shoyakugaku Zasshi, **44**, 346 (1990).

表 I. Inhibitory Effect of Extracts Obtained from Umbelliferous Plants on
TPA-Enhanced ^{32}P i Incorporation into Phospholipids of HeLa Cells (TPA 50nM)

Sample name	Extr.	Inhibition (%)	Sample name	Extr.	Inhibition (%)	Sample name	Extr.	Inhibition (%)
Chinese Drug								
Bai-Hua Qian-Hu	He	63.1	Bai-Hua Qian-Hu	He	42.4	Zi-Hua Qian-Hu	He	100
白花前胡	Et	49.7	白花前胡	Et	60.7	紫花前胡	Et	100
Q-I Type	Ac	38.5	Q-II Type	Ac	56.4	Q-III type	Ac	50.3
	Me	3.9		Me	37.2		Me	36.4
	Wa	14.9		Wa	1.7		Wa	5.4
Tang-Bai-Zhi			He-Bai-Zhi			Kang-Bai-Zhi		
唐白芷	He	100	和白芷	He	56.3	抗白芷	He	63.0
	Et	100		Et	61.5		Et	66.1
	Ac	100		Ac	32.1		Ac	60.7
	Me	1.5		Me	2.2		Me	15.6
	Wa	0		Wa	18.1		Wa	39.1
Dang-Gui			Du-Huo			Qiang-Huo		
当归	He	79.8	独活	He	0	羌活	He	0
	Et	72.9		Et	80		Et	0
	Ac	29.1		Ac	0		Ac	1.8
	Me	1.0		Me	0		Me	0
	Wa	0		Wa	0		Wa	0
Fang-Feng			Bang-Fang-Feng			Chai-Hu		
防风	He	34.3	汉防风	He	40.3	柴胡	He	19.7
	Et	26.0		Et	21.1		Et	27.9
	Ac	7.7		Ac	13.3		Ac	0.3
	Me	5.2		Me	0.5		Me	15.7
	Wa	0		Wa	0		Wa	0
Chuan-Xiong								
川芎	He	1.1						
	Et	1.6						
	Ac	5.7						
	Me	0						
	Wa	0						

表 II. Inhibitory Effect of Extracts Obtained from Umbelliferous Plants on
TPA-Enhanced ^{32}P i Incorporation into Phospholipids of HeLa Cells

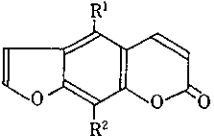
Sample name	Extr.	Inhibition (%)	Sample name	Extr.	Inhibition (%)	Sample name	Extr.	Inhibition (%)
Umbellifeare plants								
Ashita-Ba	He	100	Ashitab-Ba	He	23.9	Ashita-Ba	He	9.2
明日葉	Et	*	(茎)	Et	74.8	(葉)	Et	26.9
(根)	Ac	91.9		Ac	51.3		Ac	18.9
	Me	18.9		Me	10.9		Me	11.3
	Wa	1.9		Wa	5.5		Wa	8.0
Ama-Nyuu			Ama-Nyuu			Ama-Nyuu		
アマニユウ	He	72.7	(茎)	Ac	64.0	(葉)	He	47.8
(根)	Et	66.8		Et	72.5		Et	52.5
	Ac	57.1		Ac	43.1		Ac	38.7
	Me	24.4		Me	14.0		Me	11.0
	Wa	0		Wa	15.0		Wa	11.5
Ama-Nyuu			Du-Qin			Du-Ren-Shen		
(種子)	He	75.5	毒芹	He	25.2	(毒人參)	He	52.8
	Et	83.1	(全草)	Et	8.4	(全草)	Et	43.6
	Ac	39.5		Ac	6.7		Ac	25.8
	Me	25.0		Me	0		Me	11.4
	Wa	6.9		Wa	4.6		Wa	6.6

Extracts He : n-hexane, Et : Et₂O, Ac : AcOEt, Me : MeOH, Wa : water

* This extract could not be evaluated, because it showed strong toxicity to HeLa cells.

HeLa cells cultured in Petri dishes were incubated with one of the test compounds (final concentration : 50 $\mu\text{g/ml}$). After 1 hr, ^{32}P i (10 $\mu\text{Ci/culture}$) was added with or without TPA (50 nM). Incubation was contained for 4 hr, and then radioactivity incorporated in the phospholipid reaction was assayed. Data are mean values of duplicate experiments and are expressed as % inhibition.

表III. Inhibitory Effect of Coumarins obtained from "Tang-Bai Zai"
(唐白芷) on TPA-Enhanced ^{32}Pi -Incorporation into Phospholipids
of HeLa Cells (TPA ; 50 nM).

Coumarins (50 $\mu\text{g/ml}$)			Inhibition (%)
	Chemical Structure	Substituents	
	imperatorin	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	86.5
	isoperatorin	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{R}^2 = \text{H}$	94.1
	oxypeucedanin	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{R}^2 = \text{H}$	31.9
	pabulenol	$\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2, \text{R}^2 = \text{H}$	36.7
	byakangelicin	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0
	neobyakangelicin	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	2.9
	psoralen	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$	12.9
	bergapten	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$	15.7
	xanthotoxin	$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OCH}_3$	23.8

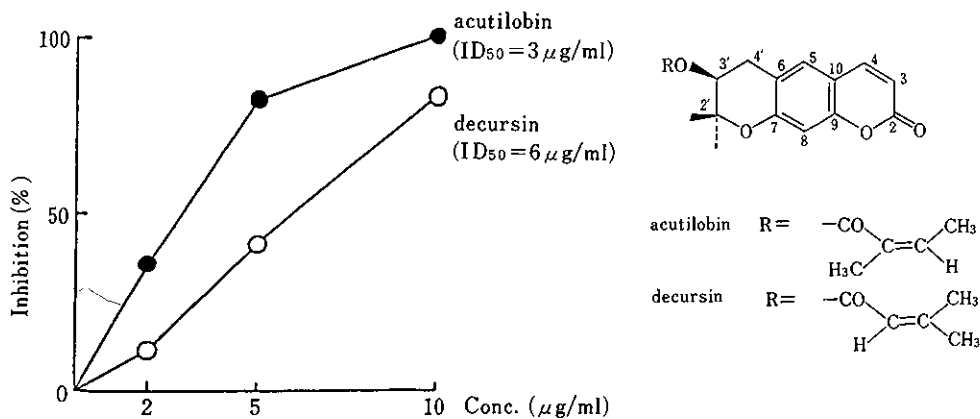


图2. Dose-Response Curves of acutilobin (●) and decursin (○)
Each Point is the Average of 3 Experiments

F.F. ルンゲ——アニリンとクロマトグラフィーの発見者 (II)

筑波大学名誉教授 松陰女子学院短期大学教授 原 田 馨

目 次

- | | |
|---------------------|------------------|
| 6. ルンゲの石炭タールの研究 | 10. オラニエンブルクの博物館 |
| 7. クロマトグラフィーの創始者ルンゲ | 11. オラニエンブルクの墓地 |
| 8. ルンゲの生地 | 12. ルンゲの著作 |
| 9. オラニエンブルクの工場跡 | |

6. ルンゲの石炭タールの研究

ルンゲはオラニエンブルクの「王立海外貿易会社」の化学製造部門の主任となり、幸い彼の興味のまま自由に研究を行うことが出来た。化学製造工場の支配人がルンゲの友人、商業顧問官ヘムペルであったからである。1832年に出版された Handbuch Farabenchemie の第一巻はこのヘムペルに捧げられている。会社はオラニエンブルクの古い王宮にあり、ルンゲは昔の王宮に住み実験を行った。自由度は大であったが、やはり会社側からのいろいろな注文が彼を悩ませた。1834年石炭タールの分別蒸留により Kyanol と命名した塩基性の物質を得た。小説「アニリン」ではルンゲの石炭タールの研究は彼を愛するシャルロッテの示唆により始まったことになっている。キアノールはアニリンであるが、その他の塩基性物質としてキノリン、ピロールを得、更に酸性物質としてフェノールを発見した。このようにルンゲは石炭タールから多くの有用な有機化合物を発見した。そしてルンゲの時代が終った1860年頃から石炭タールを原料とする大化学工業がドイツ各地で起こることになる。

その後 K. フリッチェ (K. Fritzsche) はインジゴを苛性アルカリの存在下で蒸留分解し生成する塩基をアニリンと命名した。アニールとはアラビア語で青を意味する。ロシアの化学者 N. ツイニン (N. Zinin) はニトロベンゼンを硫化アンモニウムで還元してベンジダム (Benzidam) と命名した物質を得た。石炭タールから得られる化学物質について研究していた A. W. ホフマン (A. W. Hofmann) はウンフェルドベンのクリスタリン、ルンゲのキアノール、フリッチェのアニアリン、ツイニンのベンジダムはすべて同じ物質であり、今日のアニリンであ

ることを明らかにした [(A. W. Hofmann, Ann. Chem., 47, 37, 1843)]。これをまとめると表のようになる。

ア ニ リ ン 発 見 の 歴 史

発 見 者	年代	方 法	物 質 名
ウンフェルドルベン	1826	インジゴの熱分解	クリスタリン①
ルンゲ	1834	石炭タールの分溜	キアノール ②
フリッチェ	1840	インジゴの熱分解 (KOH 存在)	アニリン ③
ツイニン	1842	ニトロベンゼンの還元	ベンジダム ④

① O. Unverdorben, Ann. Physik., 8, 397 (1826).

② F. F. Runge, Ann. Physik., 31, 65, 497; 32, 308 (1834).

③ K. Fritzsche, Ann. Chem., 36, 84 (1840).

④ N. Zinin, J. Prakt. Chem., 27, 140 (1842); Ann. Chem., 44, 283 (1842)

7. クロマトグラフィーの創始者ルンゲ

クロマトグラフィーはツウェット (Mikhail Semenovich Tsvett, 1872—1920) により始められたと云われている。彼はロシア人を父に、イタリア人を母としてイタリアに生まれ、スイスで学んだ後、ワルシャワに移り住んだ植物学者であった。彼の最大の貢献は植物色素混合物をアルミナカラムに入れて適当な溶媒を流すと吸着力の差により植物色素は移動しカラム上で分離することを発見したことである。この分離法のことをクロマトグラフィーと云う。「クロマトグラフィー」とは「色に現われる」と云う意味である。ツウェットは本来 Tsvett と書くが Tswett と書かれることがある。この Tswett はロシア語で色を意味すると云う。ツウェットが色に現れるカラムクロマトグラフィーを



カラムクロマトグラフィーの創始者
M. S. Tsvett, 1872-1920

発見したこと、彼の名前が色であることの一致は偶然とはいえず興味あることである。

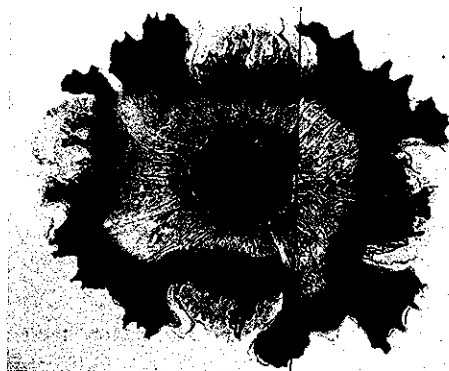
M. Tswett, Tr. Warsawsk Obst. Jestesv. Biol., 14, 20(1903).

M. Tswett, Ber. Dtsch. Botan. Ges., 24, 316, 384 (1906).

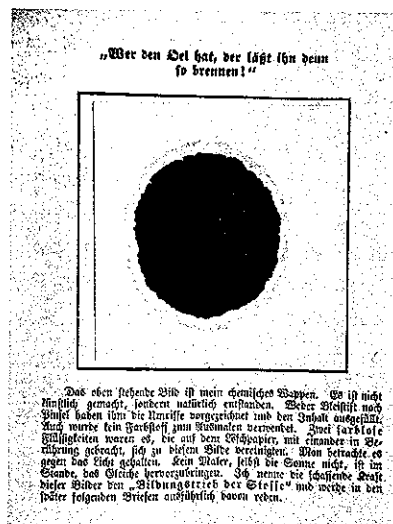
この分離方法は暫く人々に知られずにいたが、ヴィルシュテッター (Richard Willstätter, 1872-1942) やクーン (Richard Kuhn, 1900-1968) が複雑な天然有機化合物の分離に成功することにより次第に利用されるようになった。

ルンゲはツウェットよりも半世紀以前に多孔質のろ紙を利用する着色物質の分離を行っている。彼は「Zur Farbenchemie」と題する本を1850年に出版しているが、この本にはろ紙の毛管作用による物質の分離について記述し、また実際のペーパークロマトグラムを切り取ってそれぞれが本に張りつけられている。これらの本を出版することによりルンゲは石炭タール化学の創始者であるばかりでなく、近代化学における一つの強力な分離方法であるクロマトグラフィーの創始者でもあることを自ら証明することになった。ルンゲのクロマトグラフィーは液滴試験 (Tüpfel Prove) の発展したものであった。このクロマトグラフィーはツウェットによりカラムクロマトグラフィーとなり、更にペーパークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高压液相クロマトグラフィーへ更にはガスクロマトグラフィーへと発展した。それぞれのクロマトグラフィー

における固定相の発展には目ざましいものがある。最近の大きな発展はキラルな固定相が一般的に利用され、立体化学における光学異性体の分離が容易に行うことができるようになったことである。何れにせよ最近の書物にはクロマトグラフィーの創始者としてルンゲの名が挙げられるようになった。ルンゲの色素分析の実物はドイツのヘキスト社の博物館の展示品の中にあり、また BASF (バーデン・アニリン・ソーダ会社) の会社を紹介する書物にも図入りで記載されている。ルンゲのクロマトグラフィーへの貢献の評価はすでに定まったと云うことができる。



ルンゲのろ紙分離法で得られたクロマトグラム



ルンゲの「家政通信」に添付されたクロマトグラム。彼はこれを「化学的ワッペン」と称している。そしてこの模様は人工的につくったものではなく自然に生成したと説明している。

昭和22~24年頃のことである。たまたま筆者の家に寄宿していたOさんと云う方が毛管分析法と云うる紙を利用する着色物質の分離の仕事を大阪薬学専門学校で教授の指導のもとにやっておられ、多くのクロマトグラムを見せてもらったことがある。Oさんは大変な努力家で、研究家タイプの方であり、丁寧にクロマトグラムを整理保存し、また学園祭に展示する準備をしていたことを思い出す。あとから考えればそれはルンゲのろ紙分析法であり、プロトタイプのペーパークロマトグラフィーであった。この戦後すぐの日本での毛管分析法の研究より数年前、1944年にイギリスのマーチン (Archer John Porter Martin, 1910-?) とシンジ (Richard Laurence Miligton Synge, 1914-?) はアミノ酸のペーパークロマトグラフィーによる分離技術を完成し、タンパク質化学に大きな貢献を果たし、二人は1952年ノーベル賞を受けた。毛管分析法とペーパークロマトグラフィーは物理現象としては全く同じものである。しかし分析法としてのペーパークロマトグラフィーは新しい視点に立つものであった。

8. ルンゲの生地—ルンゲゆかりの地を訪ねる—

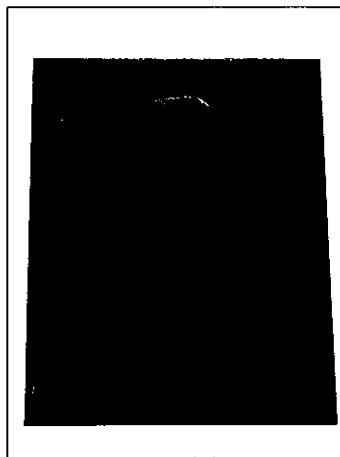
ルンゲは1795年ハンブルクの近くのビルヴェルデル (Billwerder) に生まれた。ハンブルクの南部を流れるエルベ川は非常に複雑な水路をつくっているが、その一つの水路にビレ (Bille) がある。ヴェルデル (Werder) とは中州のことであり、ビレヴェルダーはハンブルク近くの低い水際の地と云うことになる。地下鉄線 U3 とタクシーを使って探しながらルンゲの生家のある Billdeich 140 番地を訪ねた。ハンブルク生まれの知人のドイツ人は辺りな所だと顔をしかめていたが、確かに不便な所だ。提防に沿って家がぼつぼつと並んでいる所がルンゲの生地であった。白い三階建の家にルンゲの記念板が掲げられている。ルンゲの父は牧師であり、彼が生まれたのは牧師館であったが、この家が昔のままの生家であるかどうかわからない。ルンゲはここで (hier) 生まれたとあり、この家で (in diesem Haus) 生まれたと書かれていないが、どうだろうか？ この場所とこの家とをドイツ人は厳密に区別しているだろうか？ 左向きのルンゲのレリーフのある記念版は70cm×90cm位の大きなもので、その下に次のように記されている。

Chemiker Friedlieb Ferdinand Runge
wurde hier am 8 Februar 1794 geboren
durch seine Entdeckung des Anilins und anderer
wertvoller Stoffe im Steinkohlenteer hat er
die Grundlagen der deutschen chemischen

Industrie mit geschaffert. Er hat die Natur-
Wissenschaften durch zahlreiche Werke
und Forschungen gefoerdert.



Billwerder のルンゲの生家。壁に掲げられた黒い板が記念板である。



生家の壁に掲げられた記念板

レリーフのルンゲは50才位に見え、彼の髪は長く首の下まで下っている。この碑文は科学と産業の両面におけるルンゲの寄与を讃えている。

ハンブルクの中央駅まで帰り、次の列車を待っていると古い蒸気機関車が煙と蒸気を吹きながら入って来た。ドイツ人にも珍しいのだろう大勢がまわりに押しかけ駅の

二階にも人々がずらりと並んで見物している。その大きさは日本の機関車の二倍はあるだろう。特に長さが長い。真っ黒でよく手入れされており見るからに力強そうである。30分ほど停り、旅客に十分見物させた後、煙を吐きながら出て行った。



巨大な蒸気機関車がハンブルク中央駅に入ってきた。人々には思いがけない見物の機会であった。

9. オラニエンブルクの工場跡

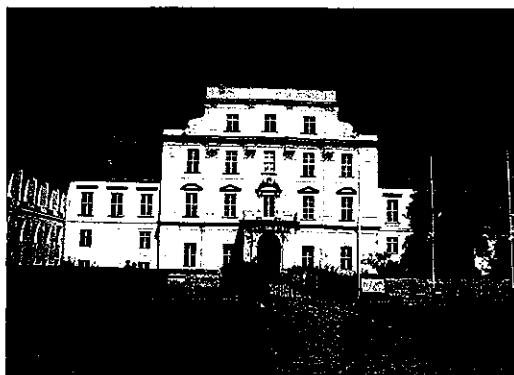
ルンゲが後半生を過ごしたオラニエンブルクはベルリンの北50km位のところにある。1991年の夏、ベルリン自由大学の科学史の研究者 Dr. E 夫妻と共にオラニエンブルクにルンゲの足跡を訪ねることになった。Dr. E. は特にベルリンの化学史が専門であるが、未だオラニエンブルクには行っていないとのことである。ベルリンの壁があった時には西ベルリンの人はオラニエンブルクに行くのは大変なことであり、博物館や工場跡を訪ねることも困難であった。特にカメラを使うことが出来なかったと云う。知人のZ氏はハノファー市の文書館に長く勤めた人で、ベデカーの旅行案内書のハノファーの部分を書いた人である。彼は東ドイツのマグデブルク出身であり、近く故郷を訪ねるので、マグデブルクにある O.フォン・ゲーリケ (Otto v. Guericke, 1602-1686) の銅像の写真を撮ってくれるように頼んだところ、東ドイツでは西ドイツの市民がカメラを持っているだけで疑いを受ける可能性があり危険なので、写真を撮ることはできないと云われたことを思い出す。これは僅か数年前のことであった。DDR の時代にはそのようなわけで、科学史の専門家の Dr. E もベルリンから50kmのオラニエンブルクを見ることができなかったのである。1991年8月22日(木) Dr. E 氏夫妻と私の三人は壁のなくなったドイツのオラニエンブルクへ車で出発した。西ベルリンと旧



化学工場と城を望む煙突から黒い煙が出ている (1830年頃)

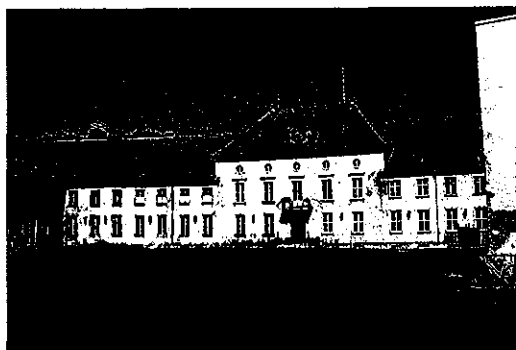


川越しに見た城とまわりの影色、薬品の入った容器を運んでいる (1833)



城の正面からA棟を眺める。

東ドイツの接点は道路が非連続であったが、新たに連続する道路をつくりつつあった。途中高速道路以外の道は凸凹であり、ようやく石畳のオラニエンブルクに入る。この町の建物全体がくたびれていて壁がくずれ落ち中のレンガが露出している家が多い。先ずルンゲが働き研究した場所である古い城を訪ねる。この城もくたびれている。中に入れないので城の周りを歩く。城の建物はA、Bに二分される(図)。Bの背後は現在草の生えたサッカー場となっているが、恐らくこの場所にも昔は工場があったと思われる。Bの建物には出口があり、ここからルンゲは出入りして工場へ行ったのではないかと想像する。このオラニエンブルクの城は1802年以来工場の建物となった。1814年にはこの城の工場で鉛室法による硫酸の製造が始まった。そして1832年から1852年の20年間この「オラニエンブルク化学製品工業所」(Chemischen Produkten-Fabrik zu Oranienburg)の技術主任がF.F.ルンゲであった。

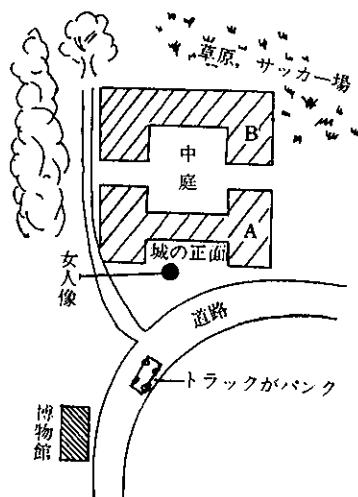


城の中庭からB棟を眺める。ルンゲの研究室はこの棟にあったと思われる。



城の裏側は草原のサッカー場であった。

城の建物の配置図



この入口からルンゲが出入りしていたかも知れない。

小説「アニリン」ではこの会社に出資しているフォークト夫人と娘のシャルロッテがオラニエンブルクへ泊まったのは建物Aの一室であり、ルンゲの研究室と居住区は建物Bとするとルンゲの研究室に一晚中燈がついていたのをシャルロッテが見たと云う小説の記述によく合致する。作者のシェンチンガーはオラニエンブルクのこの城を利用した工場を実際に取材したのではないと思う。城の周りを見物して城の正面まで戻ると正面の道路を大型トラックが走って来たが、突然目の前で大音響と共にパンクし停車した。巨大な音と共に黒いタイヤの破片が私の近くまで飛び散った。近寄って拾うと黒いタイヤの破片

は相当な高温であり表面が指に粘りついた。Dr. Eは「東ドイツの道路は悪いからなあ」と云ったが、こんなに派手なパンクを見るのは始めてであった。パンクの原因は道路だけではないだろう。

10. オラニエンブルクの博物館

城の近くに博物館がある。いわゆる郷土博物館である。オラニエンブルクを紹介する物品があると云うので開館時間まで待ち、博物館に入る。9室ほどあるが、何れも展示は質素なものであった。美術品に類するものは殆どない。その第7室はルンゲが関係するオラニエンブルクの産業の展示がある。化学器具として大きなつぼにガラスのレトルトがあり、壁に丸いルンゲの石膏のレリーフがあり、他は印刷物の展示である。面白いのはルンゲが合成ワインを飲んでる写真である。ルンゲはろうそく、石鹼を作り、また肥料を作ろうとしたが、合成ワインを作ったとは知らなかった。

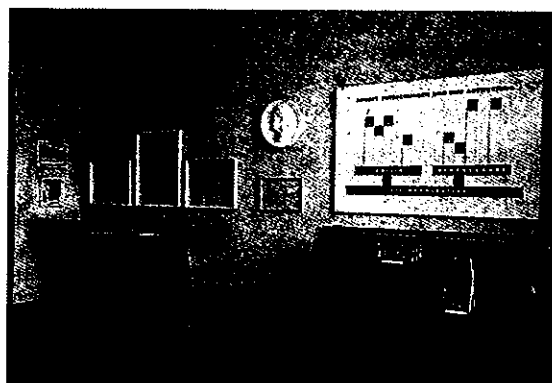
ここで私達は意外なことに出くわす。写真を撮ろうとすると撮影は禁止であると告げられた。理由を聞くと「写真を撮って金儲けをする者がいるからだ」と云う。そもそも博物館とは知識を一般の人々に広める公共の施設であり、この目的のためには他の人々に迷惑をかけず、また展示に有害でない限り写真をどんどん撮らせることが望ましいことは云うまでもない。事実一般の博物館では撮影を許可しているのが普通である。オラニエンブルクの展示品をあの条件下で撮影し商品になるような写真が撮れると思っているのだろうか？ またどれほどの人がその写真を欲しがらるだろうか？ 我々が訪ねた時博物館の入館者は我々だけであった。ともかく我々には理解し難い撮影禁止がこの小さな町の博物館では大真面目に強制されていたのである。写真を撮らせないのなら、それに代わる博物館についての種々の書物、写真があるかと云えばそれも十分ではない。ただルンゲの最後の著作である「家政通信」(Hauswirtschaftliche Briefe, 1866)のプリント版があったので購入する。この本には一枚のろ紙クロマトグラフィーの実物が添付してある。

11. オラニエンブルクの墓地

Dr. Eと共にオラニエンブルク墓地(Friedhof Oranienburg)にゆきルンゲの墓を探す。Dr. Eはその場所の概略を知っていたので短時間で探すことが出来た。この墓は1867年彼の死んだ年にドイツ化学会により建てられたものと云う。墓石には大きな左向きのルンゲの青銅のレリーフがはめ込まれている。ルンゲの名と生年、没年及び誕生の地が書かれているのみである。ルンゲの像



城の近くにある郷土博物館「Kreismuseum」



博物館の第7室はルンゲの展示室である。

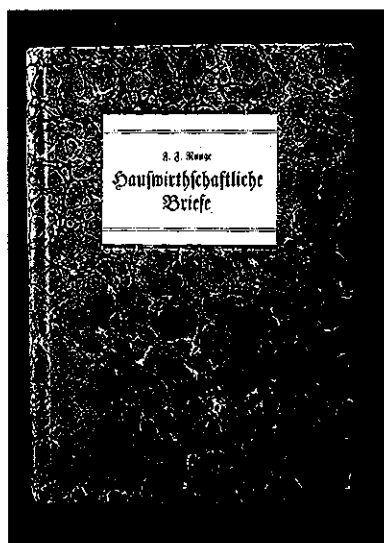


ルンゲが1855年に出版した書物⑩の紹介ポスター、博物館第7室。

は彼の生地ビルヴェルデルの生家にあるものと同じように長髪である。二つのレリーフを較べるとよく似ているが異なる作品であることがわかる。レリーフは真っ黒で写真を撮ることが極めて難しい。



オラニエンブルク墓地にある F. F. ルンゲの墓



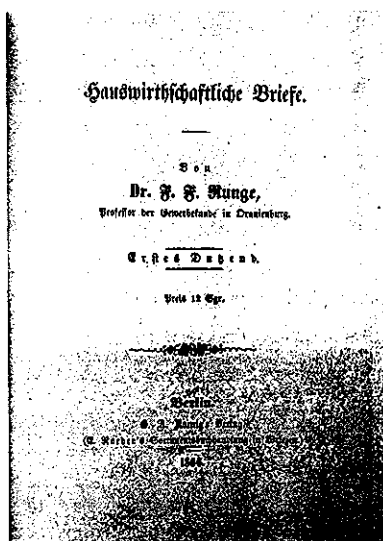
ルンゲの最終の書物「家庭通信, 1866」のプリント版(1966)。

12. ルンゲの著作

F. F. ルンゲは好奇心に富む研究家であり、化学にもまた応用化学にも同様に挑戦し大きな研究成果をあげた。一方彼は目だたないアカデミックな人物であり、多くの著作を発表している。この著作には彼の研究結果が書きこまれており、著書は研究発表の場でもあった。代表的な著作を表にすると以下ようになる。

F. F. Runge の著作

- ① 1820—1821 Neueste phytochem. Entdeckungen zur Begründung einer wiss. Phytochemie (2 Bd.).
- ② 1830 Grundlehren der Chemie für Jedermann.
- ③ 1832—1850 Farben-Chemie.
Bd. 1: Die Kunst zu färben,
Bd. 2: Die Kunst zu drucken,
Bd. 3: Die Kunst der Farbenbereitung.
- ④ 1836 Einleitung in die techn. Chemie für Jedermann.
- ⑤ 1838—1839 Techn. Chemie der nützl. Metalle für Jedermann (2 Bd.).
- ⑥ 1843 Grundlehren der Chemie für Jedermann. ②の改訂版
- ⑦ 1845 Chem. techn. Monographie des Krapps.
- ⑧ 1846 Grundriss der Chemie (2 Bd.).
- ⑨ 1850 Zur Farbenchemie: Musterbilder für die Freunde des Schönen und zum



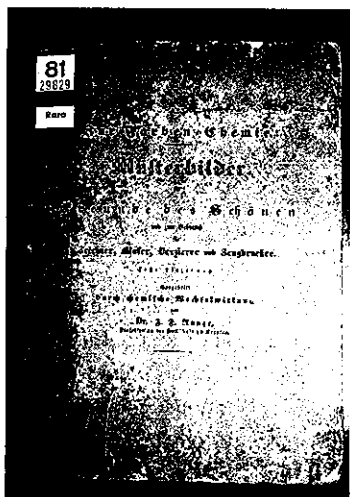
「家政通信」の中表紙

- ⑩ 1855 Gebrauch für Zeichner, Maler, Verzierer und Zeugdrucker. 1. Lieferung. Dar- gestellt durch chemische Wechselwirkung
- ⑪ 1859 Der Bildungstrieb der Stoffe, ver- anschaulicht in selbstständig gewaschenen Bildern.
- ⑫ 1866—1867 Der Bildungstrieb der Stoffe in gewaschenen Bildern. Hauswirtschaftl. Briefe.

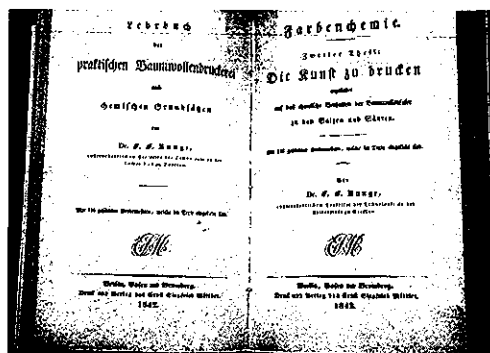
これらの著作のあるものはベルリン自由大学の図書館の希観本書庫で見ることができた。それらは⑦の Farben-Chemie の一卷と二巻及び⑨の Zur Farben-Chemie である。③の Farben-Chemie の第三巻 (1850) にはルンゲのクロマトグラムが出ているとのことであるが、これを見ることができなかった。しかし同じ年(1850)に出た⑨ Zur Farben-Chemie には 100 種以上のクロマトグラムの実物が一頁について六枚ずつ整理して示してある。珍しい書物である。⑨の書物のタイトル及び 1855 年に出版した⑩のタイトルから推察してルンゲにはこの色素が分離し拡散してゆく現象が不思議でならなかったのではないかと思う。これは物質の持つ不思議な力であり、出来上がったクロマトグラムは一つの自然が形成した芸術品だと考えたのではないだろうか？ ルンゲにおいて「自然による造形」に力点があるのであれば物質の分離または分析と云う観点から希薄になるのかもしれない。ルンゲは溶媒で展開することにより現れる図柄の形成が物質の持つ一種の形成力であり、これらは化学相互作用に基づくと考えていたのである。これらの書物のタイトルからもルンゲは好奇心に富み、驚きを感じる実行型の人物であったことが推測される。そして彼は次から次へと色素をろ紙上で展開し、その美しさと分離の不思議に没入していたのであろう。

謝辞

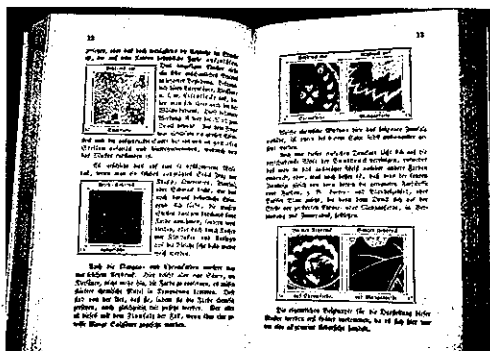
ルンゲの取材のために御助力を頂いた Dr. Michael Engel (Berlin Freie Universität) に感謝します。



1850年刊の「Zur Farben Chemie」の表紙。



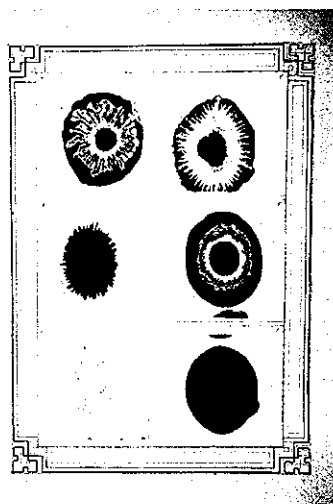
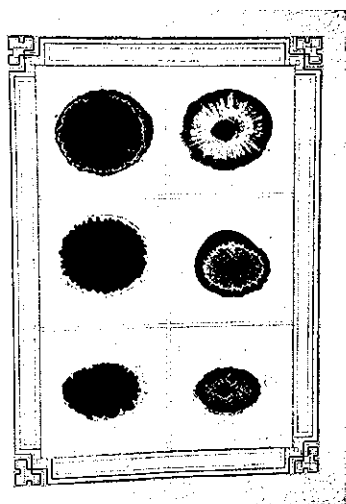
ルンゲの「Farberchemie」の第2巻(1842)の中表紙



ルンゲの「Farbenchemie」の第2巻には染色された布の小片が張りつけられている。



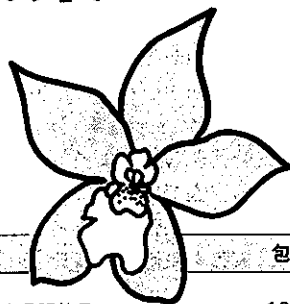
1850年刊の「Zur Farben Chemie」の中表紙。



「Zur Farben Chemie」には100種以上の色素分離のクロマトグラムの実物がはりつけてある。

関東化学の植物培養用試薬

弊社では、生長調節剤をはじめとする各種用途別の植物培養用試薬を幅広く取揃えてお届けしております。



Cat.No.	製 品 名	包装
11340-96	5,6-Dichloro-3-indoleacetic Acid 5,6-ジクロロ-3-インドール酢酸 $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_2\text{COOH}$...244.08 >97.0%(HLC)	植物生長調節用 10mg
24275-96	Methyl 5,6-Dichloro-3-indoleacetate 5,6-ジクロロ-3-インドール酢酸メチル $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$...258.10 >97.0%(HLC)	植物生長調節用 10mg
8115-1M	Cefotaxime Sodium Salt セフトキシムナトリウム塩	生化学用 1g >97%(HLC)
17611-13	Gellan Gum ジェラン ガム	植物組織培養用 250g

総合パンフレットをご請求下さい。

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(3663)7631
541 大阪府中央区瓦町2-5-1 06(222)2796
812 福岡市博多区山王1-1-32博多堀池ビル 092(414)9361

くすりの文化交流 (25)

— 春 日 遅 遅 —

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

御成婚を祝福して

平成5年の新春早々、国民がひとしく心待ちしていた、皇太子殿下のおめでたい御成婚の儀が整い、和やかな春光のような祝福の気運に満ちている。

日本の高い国際的地位から、平和日本の限りない未来の発展のために、思慮深い殿下の国際感覚にふさわしい、理知的な美しい理想の妃殿下を選ばれた周到なご配慮がうかがえる。

科学文明の限りない進歩とともに、地球の距離は時間的に接近する一方、民族間の思想や利害の相違による一触即発の世界情勢の渦中において、基本的な平和国家の国際的見地からも、理想の御成婚に心から祝福を禁じ得ない。

輝かしい御結婚の盛儀は、皇祖、天照大神を祀る宮中三殿の賢所で古式ゆかしく、皇太子殿下は黄丹の袍、妃殿下は十二単の王朝ゆかりのご正装で、神前で厳粛な儀式が行われる。

袍は、平安時代の官制によって、天皇、皇族以下、文武百官の正装の上衣で、色彩によって位階が識別された。中でも高貴の紫は、天帝を表徴するという古代中国の伝承によって、天皇を象徴する高貴のいわゆる「紫色」であった。

皇太子の黄丹の袍は、華やかな未来を祝する紅黄色で、ひととき鮮麗に輝く意図が窺える。古代の階級制度によって、緋、赤、青、深緑などの色は皇族専用で、臣下にとっては、禁じられた高貴の色であった。

平安時代の染料の科学性

古代の色階制度の最高の紫の原料の紫草の栽培は、官有の施設で厳重に管理されていた。

紫色素の原植物の紫草、ムラサキ *Lithospermum officinale* L. の紫色の根で、紫草根、または紫根と称する。漢方では、解熱、解毒薬に用いる。腫瘍、火傷などに肉芽の発生に効果があるところから、外用剤として、紫雲膏が重用された。

黄丹の袍の染料は、クチナシ *Cardinia jasminoides* の

美しい紅黄色の果実である山梔子と紅花を混合した高貴の色素で、奈良時代から重用された。山梔子は漢方で、利尿、止血薬、解熱などの効がある。

キク科のベニバナ *Carthamus tinctorius* L. は、エジプトの原産で、中国、インドに産し、日本の山形の生産量は少ない。夏季、頭状花を採集して、黄色素を除去し、紅色部分を圧搾乾燥したもので、ベニバナ *Carthami Flos*、または紅花と称する。古来、紅色染料のほか、唇の荒れを防ぐ植物性口紅として、特に寒紅が愛好された。婦人病、更年期障害等にも効がある。

古代人が発見した天然染料の利用価値は典雅で、かつ薬効のある活用の知性が自然観察の熱意を示すとともに、希少価値から実益には適さない。大量生産される合成染料は、天然色素よりも色調が鮮明であるが、薬用価値は期待できない。

古事記の周辺

第43代元明天皇(女帝)は、和銅3年(710)、当時世界最強の文化国家であった唐の善美を尽くした長安の都に模して、東西八里、南北九里に及ぶ壮麗な花の都、平城京(奈良の都)を創設して遷都された。

天皇は歴史の編纂にも意を注がれて、博士太安万侶に、神代に始まる天皇家の史書の編纂を命じられた。

そのほか、各地に伝わる史話や伝説、産物などの実情調査を命じて、特有の風土記の編纂にも意を注がれた。

さかのぼって、応仁天皇の16年(285)、百済から王仁が千字文、論語などの漢字による文物の献上によって、初めて文字が意を伝える文化である画期的な認識であった。

それまでは宮廷では、記憶によって史実を後世に伝える「語部」という職制があった。もちろん漢字が普及するまでは必然的に、以後も語部の存在は重要であった。

本筋に戻して、元明天皇の至上命令で、神代以来の日本歴史の編纂に身命を賭した太安万侶は、語部の中でも抜群の記憶力をもって自他共に任じる語部の第一人者、神田阿礼に依頼した。

安麻侶は、阿礼が物語る神代時代からの歴史を、全身を耳にして傾聴し、歴史の変遷をひたすら謹記して、3年目ようやく、推古天皇(628年逝去)までの歴史2巻を完成した。和銅5年(712)、元明天皇に捧呈した。

神話時代の説話の中で、薬の歴史の原点が記載されて興味ぶかい。周知のように、医薬祖神の大国主命が、ワニを騙した因幡の白兔が、皮を剥ぎ取られた痛みで七転八倒しているのを憐れみ、真水で洗滌して、ガマの穂籬(ガマの花粉)にくるまれと指示したという神話は、現代の治療法にも適合している。

ガマ *Typha latifolia* L. の花粉の蒲黄は、止血薬として、内服薬または外用薬としている。

ここで疑問視されるのは、温帯の日本に棲息しないワニが登場するので、論議されたり、サメと解する説も生じてくる訳である。しかし、物の本によると、ワニはサメの古名ということである。文字のない神話の口傳の真偽を正すのは難しい。

インドやアフリカなどの熱帯産のワニは、その威力から南方では天女や太陽神の乗る神に祭られる霊獣となっていたという。

ワニはサンスクリット(古代インド語)で、*Kumbhira* はワニを意味している。薬師12将の一人、金毘羅大将是、航海の安全を守る神で、香川県琴平神宮の本尊である。

猛獣を神格化するのは古代人の共通性で、中国漢代の方位を示す四神は、東の青龍、西の白虎、南の朱雀、北の玄武(亀)はそれぞれ病魔災厄を防ぐ守護神である。

千余年の平安京の真都

元明天皇が長安の都を模して、714年に善美を尽くして造営された平城京(奈良の都)は、百年経たぬ間に、遷都の運命が訪れた。

第50代桓武天皇(713~806、在位25年)は、地の利から平城京の将来の発展を考慮して、遷都を決断されたと思われる。

規模は平城京にならって、世界最大の長安の都を模した構想で、理想の新都の地域を物色した結果、北部の靈峰、比叡山に連なる東山連峰を仰ぎ、賀茂川の清流が山紫水明の新都開発にふさわしく、建設の緒についた。

南北10里、東西8里の広大な地域に、新都平安京(京都)の造営工事は慎重に進められた。

区域内の北部に大内裏が配置された。域内の最北の位置に内裏(皇居)が造営され、周辺に諸官庁が配置された。内裏から南へ中央を貫通する朱雀大路は、平安京の南端の朱雀門で、外界との通行を遮断する。朱雀は孔雀に類似した架空の霊鳥で、病魔の侵入を防ぐ祈りが込められていた。

北端に位置した皇居の中でも、最も重要な紫宸殿は歴代の天皇が即位の大礼を行われた正殿で、その慣例は、第124代の昭和天皇をもって終りを告げた。

平安京の時代にさかのぼって、朱雀大路の左右に左京、右京の市が建設され、大路の通路によって往来が可能であった。当時の商業形態は、まだ貨幣がない経済発展の初期の段階で、平城京以来の踏襲によって、一定の日に市が立って、物物交換が慣習になっていた。平安京も踏襲したが、追い追い定着した店が町を形成していった。

皇室の制度や文化を形成するための遣唐使の派遣とともに、唐商人も唐文化の新しい市場開拓に先を争って乗り込んで商魂を発揮した。朝野を問わず、当時「唐物」と称して珍重した舶来品であった。

この傾向は、唐が滅亡(907)して、五代十国の群雄割拠の戦国時代を経て、宋代(960~1271)に入ると、日宋貿易が開始された。しかし、交易の相手国は変わっても、舶来品は旧称の「唐物」として珍重された。

主な唐物は、麝香、丁香、白檀、巴豆、訶梨勒、紫雪、丹などの薬物に、香料の龍腦、青木香などのほか、染料の蘇芳(紅色)、群青などのほか、華麗な衣裳や各種装飾品などが主な品目である。

訶梨勒はインド、インドシナ産のシクンシ科の果実で、眼病、風邪などの薬用のほか、装飾用の材料に用いる。紫雪は黄金を主剤として多数配剤した不老長寿薬で、正倉院薬物(756)の記録にも載っている。

日宋貿易の特徴は、新しく鋳造された宋銭が流通して、商業や手工業の発達をうながした。それらの品物の販売が、従来の市や行商では不便なことから、各種商店が定住し、渡来人による薬店も現れた。

平安時代の保健行事

桓武天皇が794年、平安京を創建されてから400年の間に日本文化の基礎が確立し、いわゆる平安時代の政治・経済・文化の中心として、文字通り平安の都として栄えた。

しかし、政権は1192年、源頼朝が開府した鎌倉幕府から江戸幕府に至るまで、その主権を失われた。かつ応仁の大乱(1467~78)によって、京都は廃墟と化し、皇居も灰燼に帰した。

皇居は安政2年(1855)に再建された。慶応3年(1867)10月、徳川幕府の大政奉還によって、16歳で皇位につかれた明治天皇は、王政復古の大号令を発せられた。

翌慶応4年(1868)7月、江戸を東京と改称、9月、明治と改元された。

明治天皇は10月、東京に行幸、江戸城を皇居と定め、東京城と改称された。こうして千余年の間、王城の地としての誇りと、特有の雅びの王朝文化が栄えた京都は、

精神的にも言い知れぬ衝撃を受けたことは否定できない。
ところで、時代の流れをさかのぼって、平安京時代の薬に関する話題に視点を当ててみたい。

延喜の治世で知られる英邁な第60代醍醐天皇(885～930)の勅命によって、延喜5年(905)宮中および国々の諸式全般を収載する「延喜式」の編纂に着手し、延長5年(927)50巻が完成した。

薬に関する事項として、典薬寮の項に、「諸国の進年料の雑薬」として、全国7道54ヵ国から、年々朝廷に進貢した235種の薬品名と数量が記されている。

全般的に見て、その内容が、江戸時代から近代に至るまで常用された国産目録と殆ど変わっていないということから、この時代に既に薬物の調査が相当に開発されていたことを裏書きしている。

その頃、歴代の天皇家で滋養強壮剤として、バターに類する酥を「醍醐味」として愛用されていた。仏教では釈迦が苦行の悟りの境地の疲れを、牛乳で癒やしたという伝説から、仏教では肉食を禁じるが、牛乳は滋養剤として愛用されていた。

醍醐天皇は特に酥の愛好で知られ、御追号のゆえんである。当時、官設の牛舎のあった醍醐には、天皇の御陵があって、往時を偲ばせるが、牛舎は跡形もない。

ところで、医薬・衛生の進歩しなかった古代は、平均寿命は短く、かつ伝染病が蔓延すれば、予防措置も不明で、神仏に祈願したり、今では想像を絶する惨状を呈した。

必然的に保寿の祈りを込めて、様々の季節の行事が生活に密着していた。まず、元旦の屠蘇酒から始まり、7日の七草がゆ、3月3日の雛祭は女兒の健康を祈り、5月5日の菖蒲(尚武)の節句は、男児の健やかな将来を

祈念して、鐘馗の絵や甲冑を飾り、鯉のぼりを天空に泳がせて将来を祝福する。

鐘馗は唐時代の伝説の人物で、見るからに病を撲滅するような威容で、玄宗の夢に現れて病を癒やしたという伝説に拠っている。

尚武に因んで、菖蒲は季節の薬用植物であるが、花を賞美するアヤメとは別種で、根は芳香性健胃薬のほか、芳香性から菖蒲湯は薬湯としても入浴は保健に適して、昔の人の知恵が彷彿と現代に伝わってくる。



鐘 馗

〈編集後記〉

今冬の長期予報では厳しい冬型の筈であったが、年が明けて暖冬に訂正され、一気に春がやってきた感じがします。緑が映え、花が綻ぶことは喜ばしいことですが、環境破壊が四季の変化に影響を及ぼしていないかも知いになるところです。環境保護にはお互いに気を配り、住みよい地球環境を保ち続けたいものです。

今回は、新たに駒嶺先生、川原先生の植物培養に関する記事や、従来からご執筆いただいている奥山先生、原田先生、根本先生よりの興味ある記事を掲載させていただきました。

尚、本号から前任者に代り私が編集を担当することになりました。今後共、前任者同様ご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。 〈山田記〉



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 山田 和夫 平成5年4月1日 発行