

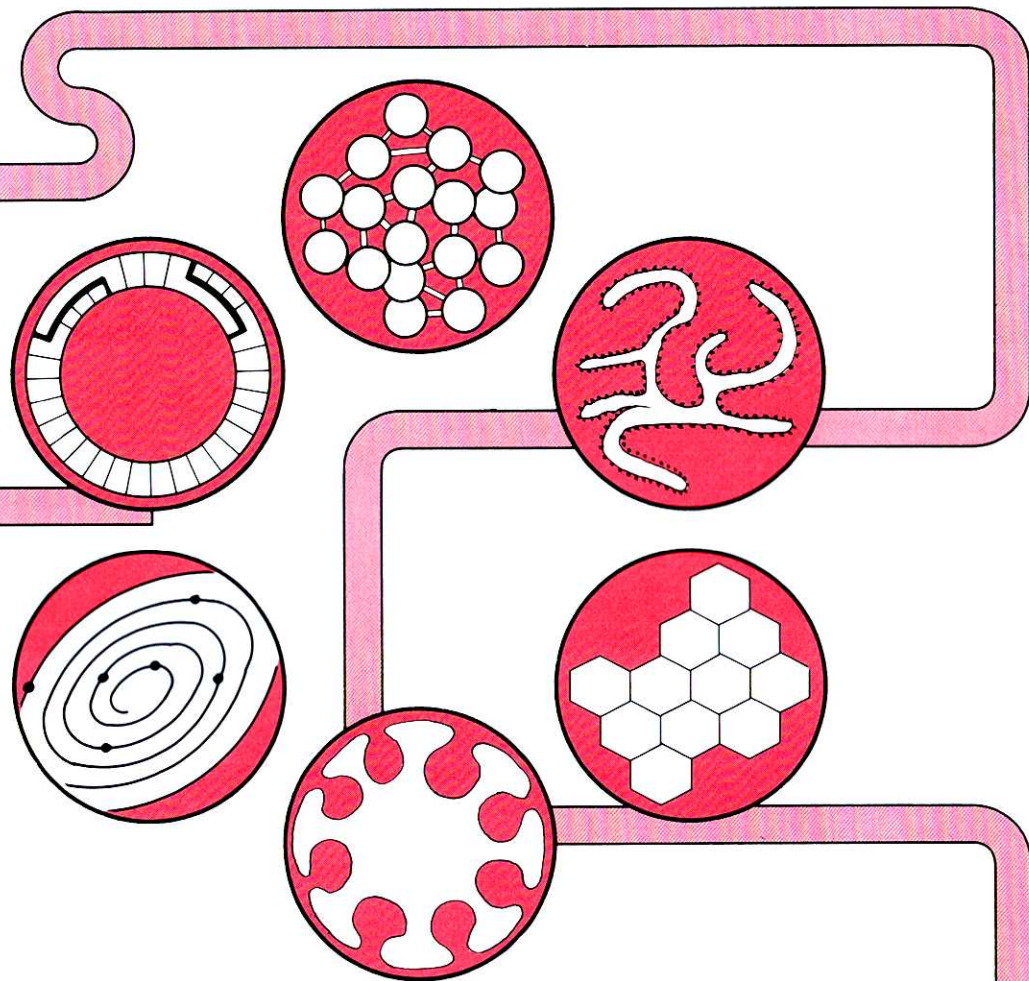
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1994年 No.4 (通巻154号)



目 次

フッ素化学と分子軌道計算	山 崎 孝	2
電子材料と電子デバイス; 研究開発とその成果	三 宅 清 司	7
マイクロエレクトロニクスとその工業的發展(I)		
ミルクオリゴ糖(乳中少糖)の比較生化学(I)	齋 藤 忠 夫	13
—— 化学構造的特徴とその利用性 ——		
くすりの文化交流(30)	浦 島 匡	22
日本薬剤師会初代総理・正親町実正小伝		

編集後記	根本 曾代子	24
------	--------	----

フッ素化学と分子軌道計算

東京工業大学 生命理工学部 生物工学科 助手 工学博士 山崎 孝

有機合成化学者の目指す最終到達点の一つとして、望む化合物を平面構造のみならず立体構造まで含めて自在にかつ効率的に合成できる手法の開発が挙げられる。こうした目標を達成するため、幾多の方法論がこれまでに展開されてきたわけであるが、解決されるべき問題はいまだに少なからず残されている状況にある。ところで我々が新しいアイデアを得るために最も頻繁に用いる方法は、紙面上にモデルを書くというものである。この作業の簡便さや有用性はもちろん疑うべくもないのであるが、三次元的に反応系を捉えたり、分子軌道エネルギーや電子密度などの情報を得ることにより、その効率や的確性が更に向上していくことは容易に予想できよう。

こうした目的には、コンピューターによる分子軌道計算が最も適しているが、近年のハードならびにソフトウェアの急激な発展は、複雑な計算を大学の研究室や会社のオフィスでかなり簡単に行なえるまでにした。この事実は、最近の学術雑誌に分子軌道計算関連論文が多数含まれるようになった主要因の1つであると考えられる。さて、単に分子軌道計算と言っても、この範疇には半経験的ならびに非経験的分子軌道法 (*ab initio*) という2つの手法が含まれている。後者は、パラメーター等を一切用いないので一般に精度の高い解を与えるのであるが、計算に要する時間を考慮して必要最低限の要素を含んだモデルを用いて計算を実行するのが普通である。一方前者は、近似や経験的パラメーターを使用することにより、精度は非経験的手法に比べて多少落ちるものの、計算時間が大幅に短縮でき、かなり大きな分子まで適用可能となっている。

我々は、各種分野で最近脚光を浴びている含フッ素有機化合物に関する研究を続けているが、本稿では、フッ素の特色として予想されるプロトンや金属種に対する配位が、分子軌道計算によってどのように再現されるかという話題に焦点を当て、最近の関連論文を紹介していきたい。

1. フッ素原子の水素結合能力

フッ素原子は、あらゆる原子中で最大の電気陰性度を有しているため、ルイス塩基として作用して各種金属やプロトンと相互作用することが予想できる。こうした事柄を定量的に評価している報告は、残念ながらこれまでほとんどなかったものの、80年代後半頃から次第に散見されるようになってきている。

1989年に Vázquez らは¹⁾、1-フルオロ-2-プロパノール (1-FP) と2-フルオロプロパノール (2-FP) の *ab initio* 法による構造最適化を報告した (Figure 1)。その結果、いずれの化合物の場合にもフッ素と水酸基が *gauche* の関係にあるコンホマー (1a と 1b ならびに 2a と 2b) が最安定もしくは2番目に安定な配座であることが判明した。この時の OH……F 間の距離は、Figure 1 に示してあるように 2.25~2.28 Å であり、水素とフッ素の van der Waals 半径の和である 2.55 Å よりも10%以上短いという事実は、水素結合の存在を明確に表わしているものである。ここでは、各化合物の対応するコンホマー (1a と 1c や 1b と 1d など) を比較することにより、水素結合の強さは3から4 kcal/mol 程度と見積ることができる。

一方 Dixon らは²⁾、2-フルオロエタノールならびに2-フルオロアセトアルデヒドのエノールの非経験的分子軌道計算を通して、分子内水素結合の強さを評価している (Figure II)。本計算では、Z-4a や上述したようなフッ素と水酸基が *gauche* の関係にある 3a が最安定であり、両者とも分子内水素結合が可能な立体配座であることが明らかとなっている。フッ素=水素間距離は上述したフルオロプロパノール類の場合よりやや長く 2.52 と 2.37 Å であるが、この値はやはり van der Waals 半径の和より短くなっており、H……F 水素結合の存在を明確に支持している。後者では、*trans* 体よりも *cis* 体の方が水素結合の有無にかかわらず安定であるという興味ある結果が得られているが、1,2-ジフルオロエチレンの場合にもまったく同様な傾向が見出されている³⁾。

Figure I

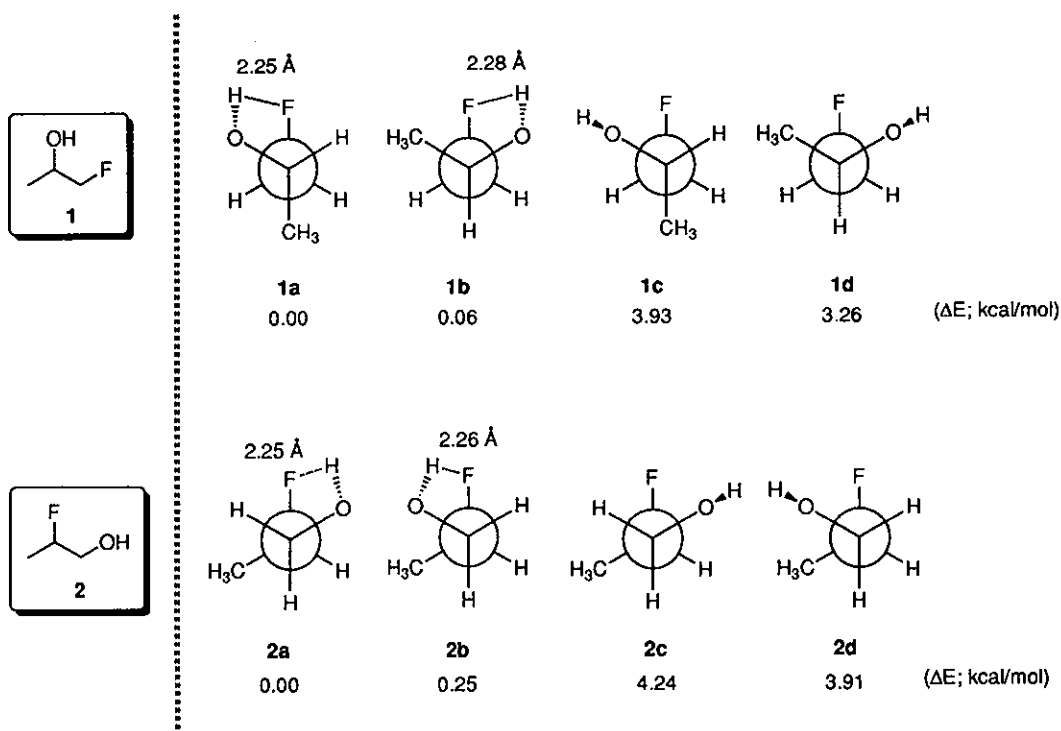
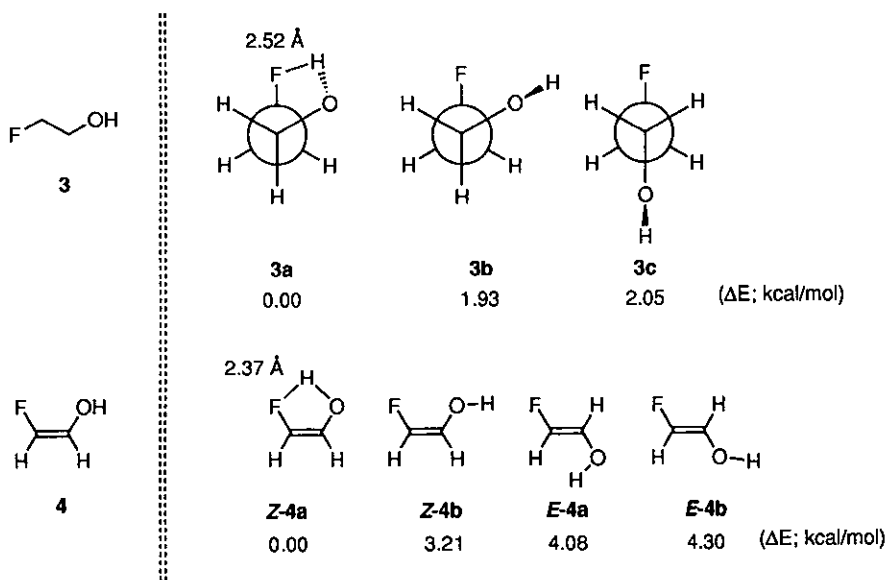


Figure II

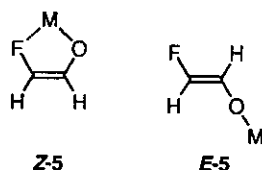


2. フッ素原子の金属に対する配位能力

上述したように、フッ素原子を有するアルコールは分子内水素結合を形成することにより安定化されることが支持された。一方、これまでに多数の含フッ素金属化合物のX線結晶構造解析データが発表されており、リチウム⁴⁾やナトリウム⁵⁾、カリウム⁶⁾、バリウム⁷⁾、アルミニウム⁸⁾、チタン⁸⁾などがこれらの中に含まれている。これら金属へのフッ素の配位能は各データから明らかであるが、果たして分子軌道計算はこうした特色を再現するであろうか。

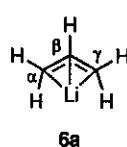
前出のDixonらは⁹⁾、Figure IIに示したエノールを金属エノラートとしても計算を行なっている。ここでも、エノールと同様にいずれの場合にも *cis* 型 (**Z-5**) が対応する *trans* 体 (**E-5**) よりも安定であり、その差は10から14 kcal/molにも達している (Figure III)。また *cis* 型のエノラートでは、すべての場合においてフッ素と金属間の

Figure III

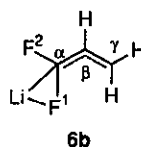


M	ΔE (kcal/mol)	M...F (Å)
—	1.8	—
Li	13.2	1.86
Na	13.6	2.21
K	10.8	2.62

Figure IV



$C_{\alpha}-C_{\beta}$	1.396 Å
Li- C_{α}	2.157 Å
Li- C_{β}	2.117 Å



$C_{\alpha}-C_{\beta}$	1.482 Å	$C_{\alpha}-F^1$	1.601 Å
Li- C_{α}	2.004 Å	$C_{\alpha}-F^2$	1.432 Å
$C_{\beta}-C_{\gamma}$	1.320 Å	Li-F	1.768 Å

こうした相互作用は、他にもいくつかのグループから報告されている。Schleyerらは¹¹⁾、一置換ベンゼンのリチオ化がオルト位でのみ選択的に進行する反応過程を分子軌道計算により追跡し、フルオロベンゼンのオルトならびにパラリチオ化の遷移状態を水素化リチウムとの反応をモデルにして計算した (Figure V)。結果は、まず両者が複合体である **7a** を形成し、遷移状態 **7b** を経てオルトリチオ化体 **7c** を与えるようになっているが、**7d** のパラリチオ化体生成のための活性化エネルギーが17.9 kcal/mol であるのに対して、**7c** の場合には高々6.5 kcal/mol であるため、後者の反応経路を優先的に経由してリチオ化が進行することが明確になった。この時、フッ素とリチウムの相互作用は最終生成物のみならず複合体や遷移状態においても確認され、1.86から1.90 Å という原

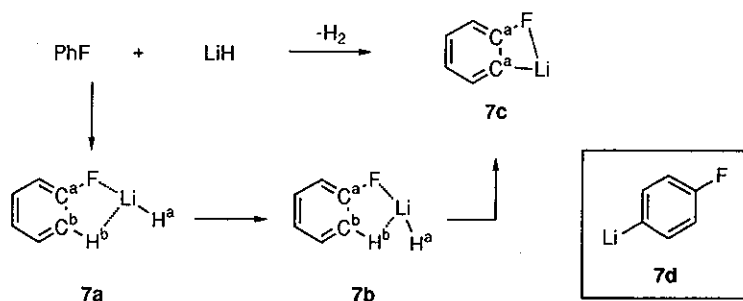
相互作用が観測されており、そのため金属=酸素間距離も *trans* 体比して0.13 Å程度延びている。

Tonachiniらは、フッ素を末端に2つ含むアリル陰イオンの分子軌道計算を発表しているが¹⁰⁾、その中でリチウムを対カチオンとした場合も検討している (Figure IV)。**6a** のアリルリチウムでは分子は対称形をしており、炭素炭素結合長は一般的な単結合 (1.54 Å) と二重結合 (1.32 Å) の中間的な値である1.40 Å となっている。しかしながら、ジフルオロ体 (**6b**) では電子はより局在化しており、 $C_{\alpha}-C_{\beta}$ と $C_{\beta}-C_{\gamma}$ はそれぞれほぼ通常の単結合と二重結合に近い状態となっている。従ってリチウムは C_{α} にのみ結合していると考えて差しつかえない。この時、フッ素とリチウムはかなり接近してくるはずであるが、事実両原子間の距離は1.77 Å であり、かなり強固な相互作用の存在が予想できる。

子間距離が得られている。

このSchleyerらの反応系に類似した半経験的分子軌道計算がSaaらによっても報告されている¹²⁾。最初にも述べたが、半経験的分子軌道計算は非経験的なものに比べて精度はやや劣るものの、原子数の制限がかなり緩和されるため、より実際の系に近い状態での計算が可能となる。彼らは、1, 3-ジフルオロならびに1, 3-ジメトキシベンゼン類とメチルリチウムの2量体 (対応する4または6量体よりも反応性に富むという報告がある¹³⁾) の反応によるオルトリチオ化の遷移状態 **8a** ならびに **8b** を求めている (Figure VI)。ここでもやはりフッ素とリチウムの相互作用は強く、その原子間距離は2.11~2.26 Å であると計算されている。この値は対応する **8b** における Li...O 間距離である2.45~2.47 Å よりも更に短い

Figure V



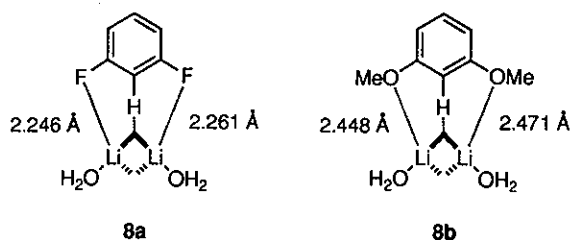
	7a	7b	7c	7d
C ^a -F	1.368 Å	1.411 Å	1.422 Å	1.338 Å
Li-F	1.862 Å	1.860 Å	1.901 Å	
Li-C ^b		2.215 Å	1.993 Å	1.992 Å
Li-H ^b	3.043 Å	1.669 Å		

が、フッ素と酸素の van der Waals 半径(1.35と1.40Å)を考慮に入れると、Li·····F間の相互作用はLi·····Oのそれよりはるかに強力であり、これが8aと8bの間の著しい活性化エネルギー差(約20 kcal/mol)を生じさせている原因であると推測されている。

我々は、3-トリフルオロメチルアクリル酸エステルへの立体選択的 Michael 付加反応^{14,15)}において、反応中間体がこうした金属=フッ素間の相互作用によって非常に安定化されているという仮説を立て、モデル化合物を用いて非経験的分子軌道計算を行なった¹⁴⁾(Figure VII)。その結果、立体的にはより混みあってはいるものの、リチウム=フッ素の相互作用が可能なコンホマーである9aならびに9bの方が他より安定であることを明らかにした。しかも2つのフッ素が同時にキレーションしている前者は、後者よりも10 kcal/mol程度安定であることが判明した。一方我々は、半経験的分子軌道計算結果を*ab initio*法と比較したところ、各コンホマーの安定性や構造に関してはほぼ同一の傾向が見られた。しかしながら、エネルギー値の過大評価やリチウムに関する結合長などには無視できない誤差が見い出されている。

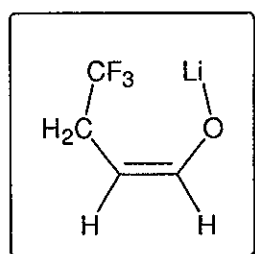
以上概観してきたように、フッ素がプロトンや各種金属と強固な相互作用をすることは分子軌道計算によって強く支持されている。ところが、通常の計算は単に1分子のみを扱っているため、分子間相互作用等の考慮に入れるべき因子を無視することになる。それゆえに、計算

Figure VI

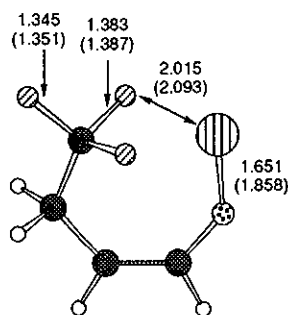
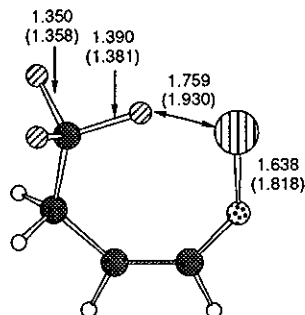
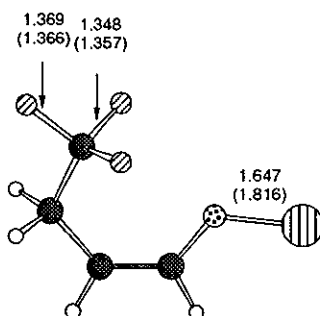
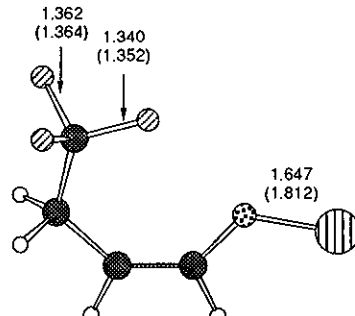


上得られるエネルギー値にはある程度の誤差が含まれることを忘れてはならない。またこうした値は、非経験的分子軌道法における基底関数や半経験的手法でのハミルトニアンの種類への依存性が高いことも事実である。とは言うものの、上記の結果が得られたものよりも高精度が期待される手法を経由したとしても、数10 kcal/molという金属=フッ素間の配位による安定性が否定されるような結果になることはまずあり得ないであろう。こうした誤差は、分子軌道法における最近のトピックスである溶媒効果を考慮した計算方法¹⁶⁾を始めとする新たな理論を取り入れたり、ハミルトニアンの精度を高めることなどで徐々に改善されていくものと期待される。

Figure VII



モデル化合物

9a $\Delta E = 0.00$ (0.00)9b $\Delta E = 10.35$ (7.24)9c $\Delta E = 16.47$ (38.53)9d $\Delta E = 25.57$ (43.79)

各コンホマーは6-31G*基底関数系で求めた。エネルギー差はkcal/mol、結合長はÅ単位で示しており、カッコ内は、半経験的分子軌道法(MNDO)による結果を表わしている。

参考文献

- 1) B. Fernández, R. A. Mosquera, M. A. Ríos, and S. A. Vázquez, *Tetrahedron Comp. Method.*, **1989**, 2, 85.
- 2) D. A. Dixon and B. E. Smart, *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, 1609.
- 3) D. A. Dixon, B. E. Smart, and T. Fukunaga, *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, 125, 447.
- 4) D. Stalke and K. H. Whitmire, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 833.
- 5) P. Murray-Rust, W. C. Stallings, C. T. Monti, R. K. Preston, and J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3206.
- 6) H. L. Carrell, J. P. Glusker, E. A. Piercy, W. C. Stallings, D. E. Zacharias, R. L. Davis, C. Astbury, and C. H. L. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 8067.
- 7) F. Labrize, L. G. Hubert-Pfalzgraf, J.-C. Daran, and S. Halut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1556; A. Drozdov and S. Troyanov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1619.
- 8) F.-Q. Liu, H. Gornitzka, D. Stalke, and H. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 442.
- 9) D. A. Dixon and B. E. Smart, In *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry*, J. T. Welch, Ed.; ACS, **1991**, 18.
- 10) G. Tonachini and C. Canepa, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5163.
- 11) N. J. R. von Eikema Hommes and P. v. R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 755.
- 12) J. M. Saá, P. M. Deyá, G. A. Suñer, and A. Frontera, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 9093.
- 13) J. F. McGarrity and C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1805; J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, and H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1810.
- 14) T. Yamazaki, J. Haga, T. Kitazume, and S. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1991**, 2171.
- 15) T. Yamazaki, J. Haga, and T. Kitazume, *Chem. Lett.*, **1991**, 2175.
- 16) C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8794; D. L. Severance, and W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10966; M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, and K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3330.

電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

マイクロエレクトロニクスとその工業的發展(I)

元帝京大学教授 理学博士 三宅清司

1. まえがき

エレクトロニクスの発展を支えているものは、言うまでもなく、集積回路の発達であるが、その限界は集積回路の製作に用いる装置と環境から決まるものと推測される。現在、集積回路と云われているものはモノリシック集積回路と呼ばれるもので、そのほとんどはシリコンを材料としたプレナー(planar)型、つまり、平面構造の固体電子回路である。

現在の技術で、集積度の極めて高いものは、一つの単結晶シリコンチップに数10万個の能動素子や受動素子が組込まれているが、上に述べた限界は、これらの素子の精密加工と環境浄化の限度で決まるものであって、現在、工業的には、既に、その極限近くに達していると考えられる。かつて、真空管がトランジスタに取ってかえれると見直されたのは、工業的立場からすると、ゲルマニウムのpn接合が合金法により作られた翌年、すなわち、合金接合型pnpトランジスタが初めて作られた、1952年の事である。その発明者はJ.S. Sabyである。¹⁾

1948年、J. Bardeen と、W. H. Brattain が、“The Transistor-A Semiconductor Triode”の表題でPhysical Review Letterで発表した²⁾それを契機になされた極めて多くの研究者達のトランジスタとその関連する懸命の努力は、トランジスタの工業的發展にはそれほど大きな貢献をするものではなかった。³⁾同様の事はシリコントランジスタなど、個別素子、および、集積回路を対象とした極めて多くの研究開発努力についても云える事である。

現在のシリコン・モノリシック集積回路は、特別の用途に使用するガリウム・砒素(GaAs)等を用いたデバイスを除き、その材料と構造に特別の変更が起きるとは考えられない。その理由は、シリコンを用いたデバイスの信頼度は高く、プレナー構造が多量生産、あるいは、自動製造(automated production)に適しているからである。

シリコンを材料とした、これら個別半導体素子および集積回路では、素子の表面が酸化シリコン膜でおおわれ

ており、化学的に不活性である。他方、プレナー構造のデバイスを作る際、素子を構成するn型、p型の領域を形成するため不純物を表面から拡散するが、このシリコン酸化膜は、不純物の不要部分への拡散をマスクする効果を持つものである。この効果を見出したのは、C. J. Froch と L. Derick であって、⁴⁾この技術を使いシリコン・プレナートランジスタを発明したのがJ. A. Hoerni である。⁵⁾それは、1960年、ワシントンでの学会で発表された。

現在のモノリシック集積回路の原型は、1959年、ほぼ同時に、Texas Instrument のJ. S. Kilby と、Fair child のR. N. Noyceにより発明された。しかしながら、工業的立場からすると、現在のシリコンを用いたプレナー型、モノリシック集積回路(monolithic integrated circuits)に発展した発明はNoyceのものである。monolithic とは、monolith (single block of stone)の言葉からきたもので、その構造の集積回路は一つのシリコンチップの中に電子回路を埋め込んだもので、その具体的概念においてはKilbyよりNoyceの方が遙に優れたものであった。^{6,7)}

他方、米国国防省は軍用電子装置の小型化を進めるため、1960年当時、民間にその研究を委託した。マイクロモジュール(micromodule)、固体回路(solid circuit)、および、モレクトロニクス(molelectronics)の三つである。これらの研究と共に、上に述べたモノリシックの概念を用いたマイクロサーキット(microcircuits)の研究も進展し始めた。1960年から1970年に至る10年間の事である。⁸⁾

マイクロエレクトロニクスの工業的發展について話を進める上で集積回路の全般とトランジスタ等については、前以てその概略に触れておく方がマイクロエレクトロニクス全般を理解する上で都合がよいと思われるので、それらについて述べておくことにする。

2. マイクロエレクトロニクスの発端

現在、我々が見聞きする電子機器、電子装置に使用されている集積回路は大別すると、モノリシック集積回路

(monolithic integrated circuits) とハイブリッド集積回路 (hybrid integrated circuits) の二つに分けられる。前者は、通常、集積回路 (IC) と呼ばれているもので、後者は混成集積回路 (HIC) と呼ばれている。hybrid とは、後で述べるように、thing composed of incongruous elements, つまり, similar でない要素部品からなりたったものである。

これら集積回路の発展には、先に述べた米国、国防省により計画された電子回路、あるいは、電子部品の超小型化 (microminaturization) を目的とする開発努力の貢献が大きいと考えられる。この研究は、1960年当時のエレクトロニクスメーカーである三つの民間会社によって進められたもので、RCA はマイクロモジュール、Westing House はモレクトロニクス、Texas Instrument はソリッドサーキットと名付け、それぞれ、独立に研究開発に着手した。

Fairchild の Noyce の発明は、Texas Inst. の Kilby の発明と同時にあったが、モノリシックの概念をより具体的に、シリコンプレナー型トランジスタ、ダイオード、および、抵抗、コンデンサーを用いたもので、その構成は、現在の集積回路に極めて近く、モノリシック集積回路に対する Noyce の寄与は極めて大きい。この事は、両者の特許明細を比較すれば明らかであって、Noyce によって示された電子回路は、先に述べたマイクロサーキットと云える。

他方、ハイブリッド集積回路は厚膜集積回路 (thick film integrated circuits) と、⁹⁾ 薄膜集積回路 (thin film integrated circuits) とに、¹⁰⁾ 分けられる。前者はアルミナセラミックを基板とし、トランジスタなどの能動素子 (active elements) はチップ状で、また、抵抗などの受動素子 (passive elements) はチップ状、またはセラミックにメタライズ (metallize) したもので、各素子間はメタライズした金属導線で接続されたものである。この集積化の方法は、後で述べるマイクロモジュールの集積方法の発展したものと考えられる。

後者の薄膜集積回路は、1960年代の初めには、薄膜の能動素子、現在の薄膜トランジスタ (thin film transistor) が実用化されていなかったため、能動素子としてはチップ状のものをを用い、ガラス基板の上に溶着し、受動素子には薄膜の素子を用いた。現在では、薄膜トランジスタを用いる事が出来るようになったので薄膜混成集積回路 (thin film HIC) として実用されている。¹¹⁾ その例は液晶表示装置であるが、薄膜トランジスタの性能が充分でないため、その他の電子装置にまでは応用されていない。なお、薄膜トランジスタは、後で述べる電界効果ト

ランジスタの一種である。

これに対し、厚膜集積回路は、薄膜集積回路に比較すると、電子部品の集積度が低い、取扱える電気エネルギーが薄膜集積回路に比較して極めて大きいので、応用できる電子機器、あるいは、電子装置の範囲は極めて広い。¹²⁾ 図1は、現時点で実用化されている固体電子デバイスの分類の概略を示したものである。能動素子にはバイポーラー (bi-polar) 型とユニポーラー (uni-polar) 型とがあり、前者は電子と正孔の両方が、後者は、そのいずれか一つが電界により移動し電流となり、その機能を果たすものである。

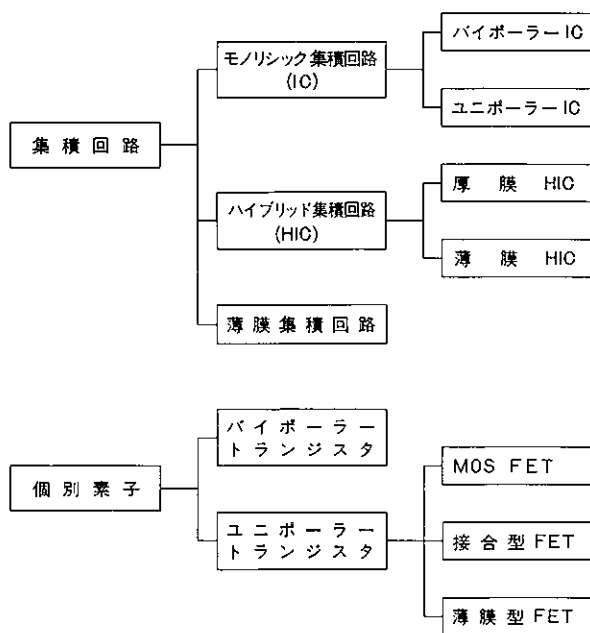


図1. 集積回路および個別トランジスタの分類。
ユニポーラー IC は MOS IC である。また、
FET は電界効果トランジスタである。

個別半導体素子は、現在、なお多くの用途に使用されているが、その主なものは、取り扱うエネルギーが Watt 以上の電力用であると考えてよく、その大きさ、つまり、電子部品の小型化の立場からすると、対象の範囲外のものである。エレクトロニクスの分野で、現在、比較的進歩の遅れている個別素子は、電力用トリオード、つまり、パワートランジスタである。電力用ダイオードは電子管、つまり、整流管を取り換える事が出来たが、固体トリオードは電力用、放送用の電子管を取り換えるまでに至つ

ていない。¹³⁾

先に述べたように、電子回路の小型化は、能動素子の小型化が不可欠であり、電子機器に使用される電気信号の伝達と増幅に用いる小型の真空管はトランジスタに取り換えられる事になった。トランジスタは大きさも小型真空管 (miniature tube; MT 管) の 1/10 もなく、寿命も長い。特に、真空管と同様、工業的大量生産を可能とした合金接合型ゲルマニウムトランジスタの発明、および、シリコンプレナー型トランジスタの発明はエレクトロニクスの発展の上で極めて重要な意義を持つものである。

1949年、W. L. Shockley は bulk material, つまり、固体材料としての pn 接合を使用し、その整流性とトランジスタ作用が得られる可能性を示したが、この理論的な重要なステップが多くの pn 接合を形成する研究を刺激する結果となった。しかしながら、得られた結果の多くは、工業的立場からすると、合金接合型トランジスタより優れたものは無く、これより先に発表された W. Shockley, et al による成長接合型トランジスタの工業的発展は見られなかった。¹⁴⁾

3. バイポーラートランジスタの工業的発展と MOSFET

図2は合金接合型 pnp ゲルマニウムトランジスタの構造を模型的に示したものである。トランジスタはトリオードの名前からわかるように、三つの電極を持ち、チップ状の単結晶ゲルマニウムのベースに電荷担体である電子または正孔を放出するエミッタ、それを集収するコレクタの三つの部分からなっている。真空管のステムに相当するものがベースタブを支持するヘッダー（図示していない）である。三つの電極は、それぞれ、リード線で接続されている。¹⁵⁾

合金接合型ゲルマニウムトランジスタは工業的に見て、

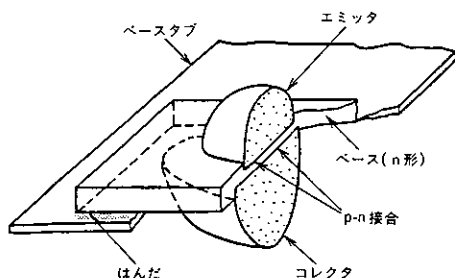


図2. 合金接合型 pnp ゲルマニウムトランジスタの断面構造

その構造と p, n の領域の製作が簡単ではなく、性能向上のため必要な微細加工が次第に難かしくなり、トランジスタの組立に顕微鏡を用いる度が多くなった。特に、トランジスタの基体である 2~3 mm 角のゲルマニウムのベースチップの両面にインジウムの粒を用いエミッタ、コレクタ部分を合金する工程は、作業上、極めて複雑であり、種々の改良が加えられたが、1960年代の初めで、その発達は行きつまった。

表1は半導体工業の発展の見地から、その貢献度の高いと考えられる発明、特許等を掲げたものである。ユニポーラートランジスタに関しては MOS 型電界効果トランジスタ (MOSFET) 以外は掲げていない。表に見られるように、シリコンプレナー型トランジスタは1958年、J. A. Hoerni が発明したものであるが、それ以前からシリコントランジスタの研究は始められており、特に、C. J. Frosch と L. Derick により発明された酸化シリコン膜の不純物拡散に対するマスク作用は極めて重要な意義を持つものであった。⁴⁾

表1. トランジスタ、集積回路の工業生産に寄与の大きい発明、特許など

年代	研究者	発明、特許などの内容
1928	E. Lilienfeld	電界効果トランジスタの基本概念を持つデバイスの特許
1948	J. Bardeen & W. H. Brattain	点接触トリオードの発表
1951	J. S. Saby	合金接合型 pnp ゲルマニウムトランジスタの発表
1952	J. I. Pankove	電流利得をよくするためコレクタ面積をエミッタ面積より大きくする事の特許
1957	C. J. Frosch & L. Derick	不純物の選択拡散と酸化シリコン膜のマスク効果の発見
1958	J. A. Hoerni	プレナー型シリコントランジスタの発明
1960	D. Kahng & M. M. Atalla	MOS 型電界効果トランジスタの発表
1961	R. N. Noyce	モノリシック IC の特許 (patented Apr. 25, 1961)
1964	J. S. Kilby	モノリシック IC の特許 (patented June 23, 1964)
1964	K. Miyake	MOS 型電界効果トランジスタを用いた IC の着想
1964	K. Miyake	多連リードフレームの発明

先に述べたように、1960年代の初めの、microminaturization (超小型化) の計画の下に始められた開発の一つに Kilby の固体回路があったが、電子工業の発達に対する貢献度は、Noyce の発明に比較すると極めて低い。しかし、現在のシリコンプレナー・モノリシック IC への発

展の一過程として触れておく必要はあるかと考えられる。同様に、ハイブリッド IC への発展過程にあったと見られる RCA のマイクロモジュールにも触れ、電子回路の超小型化、特に、マイクロサーキットはモノリシック IC の発展の前段として扱う事とし、別途、述べる事にする。

他方、表1の MOS 型電界効果トランジスタは D. Kahng と M. M. Atalla により1960年発表として掲げてあるが、¹⁶⁾ 電界効果型トランジスタ (field effect transistor; FET) の発明は極めて古く、その基本概念と構造は1926年、J. E. Lilienfeld により示されたものである。^{17,18)} 電界効果トランジスタには、現在、なお開発中の薄膜型を除き二つの型があり、電流を制御するためのゲート電極が絶縁物をかいしてシリコン表面にある絶縁ゲート型と、pn 接合の性質を利用し、逆方向に電界を加え電流を制御する接合型とがある。表1に接合型の FET を入れてないのは、マイクロエレクトロニクスには関係が少ないからである。これに対し MOS (Metal oxide Semiconductor) 型 FET は MOSIC として集積化され大きく発展した。

電界効果トランジスタは二つの領域と、それをつなぐチャンネル (channel) とからなるもので、電極は、それぞれの領域、ソース (source) とドレイン (drain)、およびチャンネル上の酸化膜上に設けられてある。図3は MOS 型電界効果トランジスタの基本的断面構造を示したものである。チャンネルは、ソースとドレインの間を電流が流れる通路であって、シリコン表面に形成された酸化膜との境界面 (interface) に自然に生じるもので、基体のシリコンの導電型とは逆の導電性を持つものである。図に示した基体のシリコンは p 型であるから、境界面に生じるチャンネルは n 型の導電性を持つ。

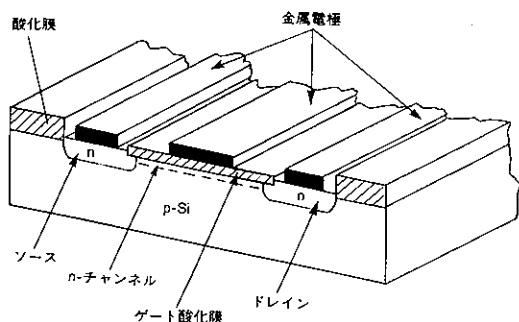


図3. シリコン MOS 型電界効果トランジスタの断面構造

図から判るように、トランジスタとしての構造は極めて簡単であり、シリコンチップの一つの表面のみを利用した平面構造、つまり、プレーナ型である。ソース領域、ドレイン領域は、基体のシリコンと逆の導電性を特にするため、その表面から不純物を拡散させ添加する。この方法は、後で述べるプレーナ型シリコントランジスタの製作と同じ技術であって、先に述べた Forsch と Derick の発明による不純物の熱拡散の方法を用いる。

基体のシリコンが p 型である時は、ゲート酸化膜とシリコンとの境界面には n 型のチャンネルが生じ、ソース領域に対し、ドレイン電極を正の電位にすれば、チャンネルを通り電子が流れる。ゲート電極に外部から電気信号を加えれば、その大小によりチャンネルを通れる電流が制御される。もし、基体のシリコンに n 型のものを使用すれば、ソース、ドレイン領域は p 型とし、ゲート酸化膜との境界面に生じるチャンネルは p 型であるから、流れる電流は正孔によることになる。

電界効果トランジスタには、図1に示したように、MOS 型、接合型の他に薄膜型の三つの型があり、薄膜型のもは薄膜集積回路に使用され、電荷担体の通路には、現在、主として、シリコン薄膜が利用され非晶質で、通常の電子機器に應用できるほどには特性がよくない。その構造も幾つかあり、その製法、材料は、なお今後の研究開発により進歩するものである。MOSFET と同様、ゲート電極が絶縁物膜をかいして電流を制御する型の薄膜型電界効果トランジスタは1961年、P. K. Weimer により発表され、また、集積回路への応用についても触れているが、実用的には、先に述べた液晶表示装置のみである。^{11,19)}

4. プレーナシリコントランジスタと接合の基本的特許

図4はプレーナ型シリコントランジスタの断面構造を示したものである。²⁰⁾ 図から明らかなように、トランジスタとしての機能を持つエミッタ、ベース、および、コレクタの各領域は単結晶のシリコンチップの一表面を利用し形成したものである。ゲルマニウム合金接合型トランジスタと異なり、シリコンチップである基体にコレクタの領域があり、コレクタ領域の中にベース領域、ベース領域の中にエミッタ領域が形成されている。

個別素子としてのこのトランジスタは、コレクタである部分が金属タブに熔着され、図に示すベース、エミッタの両電極は、通常、金のリード線でトランジスタ・ケースのヘッダーにあるリード線につながれている。プレーナトランジスタの発明は、前にも述べたように、1958年、Hoerni によるものであるが、図に示したシリコンの表面酸化膜は、酸素を含むガス雰囲気中で熱処理され生

成されたもので、その研究に大きな貢献をしたのは、M. Atalla である。²¹⁾

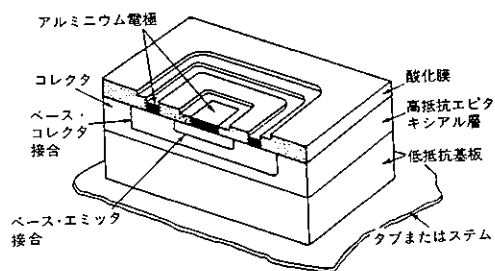


図4. プレナー型シリコントランジスタの断面構造

図に示したように、この酸化膜は二つのpn接合の上端をカバーしている。この事は、ゲルマニウムトランジスタの特性維持の上で最も困難な技術的問題であったpn接合、つまり、平面的に見ると、pn接合が、ゲルマニウム、あるいは、シリコンのチップ表面に出た線である接合部を外気に対して保護している事になる。シリコン酸化膜は、云うまでもなく、化学的に不活性である。

プレナー型シリコントランジスタの製作は概略、次の順序でされる。(i) シリコン基体の一表面に酸化膜を形成する。(ii) エミッタ領域になる部分を含むベース領域上の酸化膜を去除し、その部分にガス状で不純物を含む雰囲気を高温で接触させ、不純物をシリコン基体中に拡散させる。その結果、必要な導電型と電気伝導度のベース領域が作られる。(iii) 同様の方法を繰り返しエミッタ領域を作る。(iv) ベース、エミッタ領域の上に電極を形成する。(v) トランジスタチップのコレクタ部の下面を金属タブに熔着し、また、ベース、エミッタ電極は外部導線にリード線を用い接続する。

図にある高抵抗エピタキシャル層がシリコン単結晶チップ内のトランジスタ部であって、低抵抗基板はコレクタ部分とタブを連結する導線に相当する。タブは外部導線に接続される。(i) から (v) までのプロセスは、現在の工業では、直径10数cmの単結晶ウエハの状態で行なわれており、電極の形成された後、一つ一つのチップに分離されている。その一つのチップの大きさは1mm角から数mm角の大きさの程度である。

多くの分野でもそうであるように、エレクトロニクス、トランジスタの発達の上で、必要不可欠、しかも、必ず実施されている基本的な発明や特許がある事は余り知られていない。発明は必ずしも特許されず、特許されても、一定期間が過ぎると特許権はなくなる。これは、自然科

学の進歩促進のためにも、発明者の努力を保護するためにも、必ずしも望ましい事ではない。トランジスタの発明者としては、Schokley の名前は知っていても、シリコンのpn接合を発見したJ.S.Ohl,^{22,23)} ゲルマニウムの合金接合トランジスタを発明したSaby, 現在の集積回路に最も貢献したNoyceの名前を知っている人は少ない。そのような基本的な発明で特許されているものの一つに、表1のJ.I. Pankoveの発明がある。²⁴⁾

図2、図4にそれぞれ示した合金接合型ゲルマニウムトランジスタ、および、プレナー型シリコントランジスタの構造で、ベースがコレクタに接している面積が、エミッタがベースに接している面積がより広い事が推測できる。これは、トランジスタの性能をより高くするためには、コレクタ・ベース接合の面積を、エミッタ・ベース接合の面積より大きくする事が必要であるためであって、Pankoveは五つのトランジスタ試料を用いその事

表2. PNP合金接合型ゲルマニウムトランジスタ試料による電流利得の実験結果*

試料トランジスタ	電極の直径 (inch)		電流利得**
	コレクタ	エミッタ	
1	0.025	0.025	0.70~0.85
2	0.045	0.015	0.75~0.87
3	0.085	0.015	0.97
4	0.125	0.015	0.91~0.98
5	0.015	0.045	0.17~0.33

* 試料は厚さ0.006 inch, 固有抵抗3オーム・センチ。

** コレクタ電極の面積が増加すれば電流利得は1に近くなり良い特性が得られる。

を実証した。表2は特許明細に掲げられたデータである。

プレナー型のシリコントランジスタは、発明当時は、silicon planar passivated transistor と呼ばれており、ゲルマニウムトランジスタに比較して極めて信頼度が高く、また、より高温状態でも使用できる事が知られていた。さらに、工業的には、製造の各段階での取扱い、特に、機械的な取扱い(handling)が容易で、それまで手工業的であったトランジスタの生産は装置工業の対象として考慮できるようになった。

現在の大規模集積回路 (large scale integrated circuits; LSI) が製造可能となったのは、ゲルマニウムトランジスタの小型化、高性能化の努力と平行して、シリコントランジスタの研究が進み、同時に、プレナー型トランジスタ製造の基本的技術の進歩があったためである。しかし、始めに指摘したように、モノリシックICの集積度

も限界に近くなった。これに対し、ハイブリッドICは、モノリシックICの進歩により大規模のハイブリッドICへの発展が望めるようになった。現時点で、ハイブリッドICの技術的見直しが必要である。

5. あとがき

電子工業の発展は云うまでもなく、半導体工業の発達によりもたらされたものであるが、半導体工業の発展は、第一には純度の高い半導体材料が得られるようになったからである。ゲルマニウムを材料としたトランジスタの研究は、初期においては、pn接合の形成法に、次いで、特性の向上、特に、周波特性の改良に向けられた。

しかしながら、多くの研究のうち生残った技術は極めて僅かであって、それは工業生産の立場より見て、より優れたもののみである。そのよい例が合金接合法によるpn接合の形成技術であり、他の形成法は自然に消滅していった。その例の一つが成長接合の利用である。この方法ではpn接合は単結晶のインゴットのp型部分とn型部分の境界部しか利用できず、材料の利用効率が極めて低いからである。

これに対し、合金接合法は、ゲルマニウム・ウエハーを単結晶インゴットから多数切り出し、そのウエハーを縦、横に裁断して多数のチップを作り、それをベース領域とすると同時に基体とし、そのチップの両面に、エミッタ、コレクタを合金法で作ったトランジスタとする事が出来た。その生産性は、成長接合法による場合とは比較にならないものであった。この事は、シリコントランジスタでも同じであった。シリコンチップの両面を利用するシリコントランジスタも、初期にはあった。

プレナー型シリコントランジスタは、インゴットから切り出したウエハーの片面のみを利用し、異なる導電型の領域を形成するに不純物を含む気体を使用する事でトランジスタの製作を可能とした。これは、製造の機械化、さらに、自動製造を可能にするもので、プレナー技術が現在の半導体デバイスに全面的に利用されている理由はここにある。

工業的に優れた技術は、出来るだけ単純で、加工条件が容易に制御し得るものである事が極めて大切である。研究開発に当って、高度の技術、複雑な手法を必要とする技術は生残れない事を技術者、研究者は特に注意する必要がある。

なお、表1に掲げた「MOS電界効果トランジスタを用いたIC」を着想したのは筆者であるが、その開発手段の途中で²⁵⁾、その職を辞した。また、多連リードフレームの発明は、エポキシ樹脂封止のトランジスタの自動製

造の構想に伴うもので、関連する特許と共に、「エレクトロニクスの発端」の副題の中で、別途、述べる。

参考文献

- 1) J. S. Saby, Proc. IRE, Vol. 40, p. 1358, (1952).
- 2) J. Bardeen & W. H. Brattain, Phys. Rev., Vol. 74, p. 230, (1984).
- 3) J. N. Shive, "The Properties, Physics, and Design of Semiconductor Devices", p. 174, D. Van Nostrand Comp., Inc., New York, (1959).
- 4) C. J. Frosch & L. Derick, J. Electrochem. Soc., Vol. 104, p. 547, (1957).
- 5) J. A. Hoerni, Electron Devices Meeting, Washington D. C., October, 1960.
- 6) R. N. Noyce, U. S. Patent 2, 981, 877, Apr. 25, 1961.
- 7) J. S. Kilby, U. S. Patent 3, 138, 743, June 23, 1964.
- 8) J. Watson, "Semiconductor circuit Desing", p. 156, Adam Hilger Ltd., Bristol, (1977).
- 9) 三宅清司, "薄膜の基礎技術", p. 251, 朝倉書店, 東京, (1968).
- 10) 三宅清司, 全上, p. 275.
- 11) B. J. Lechner, et al, IEEE, Vol. 59, No. 11, p. 1566, (1971); 堀田定吉, 他, 応用物理, Vol. 59, No. 10, p. 1294, (1990).
- 12) J. Lyman, NIKKEI ELECTRONICS, no. 407, p. 203, (1986).
- 13) 大橋弘通, 電子情報通信学会誌, Vol. 71, No. 5, p. 471, (1988); 上西明夫, 他, NIKKEI ELECTRONICS, no. 501, p. 215, (1990).
- 14) W. Shockley, et al, Phys. Rev., Vol. 83, p. 151, (1951).
- 15) 三宅清司, OHM ジャーナル, No. 7, p. 32, (1967).
- 16) D. Kahng & M. M. Atalla, IRE Solid State Device Research Conference, Pittsburgh, Penn., (1960).
- 17) J. E. Lilienfeld, U. S. Patent 1, 745, 175, Oct. 8, 1926.
- 18) S. M. Sze, "Physics of Semiconductor Devices", p. 505, John Wiley & Sons Inc., New York, (1969).
- 19) S. M. Sze, 全上, p. 567.
- 20) 三宅清司, OHM ジャーナル, No. 8, p. 27, (1967).
- 21) M. M. Atalla, et al, Bell System Tech. J., Vol. 38, p. 749, (1959).
- 22) J. S. Ohl, U. S. Patent 2, 402, 839, Mar. 27, 1941.
- 23) E. F. Kingsbury & R. S. Ohl, Bell System Tech. J., Vol. 31, p. 802, (1952).
- 24) J. I. Pankove, 特許公報 昭29-2680; Proc. IRE, Vol. 42, p. 907, (1954).
- 25) 三宅清司, 応用物理, Vol. 58, p. 571, (1989).

ミルクオリゴ糖（乳中少糖）の比較生化学（I）

—化学構造的特徴とその利用性—

東 北 大 学 農学部 助教授 農学博士 齋 藤 忠 夫
 帯広畜産大学 農学部 助教授 農学博士 浦 島 匡

1. はじめに

哺乳動物の最大の特徴は、分娩（出産）後にミルク（乳汁）を分泌し、その仔（幼動物）に与え育てることである。この時分泌されるミルクは、分娩後1週間位に限って分泌される特別な「初乳（colostrum）」と、その後分泌される「常乳（normal milk）」とに大きく分けられる。さらに細かくは、初乳と常乳期の間のミルクを「移行乳」、常乳期でも泌乳の最盛期乳を「成熟乳（mature milk）」および常乳期を過ぎ乾乳期までのミルクを「末期乳」などと呼ぶ場合もある。

我々ヒトのような動物種では、胎盤を通して免疫抗体（免疫グロブリン（immunoglobulin）: Ig）の移行する動物（先天性免疫動物）であるため、ウシのような胎盤を通して免疫抗体の移行しない動物（後天性免疫動物）と比較して、初乳の生理的位置付けとその重要性がまったく異なっている。すなわち、ウシなどの動物種では、初乳1リットル中に約60グラムという大量の免疫グロブリンが含まれ、この初乳抗体を十分に摂取することで免疫体系が確立し、仔牛は重度の下痢症などにかからずに、その後の成長も順調となる。

一般の哺乳動物乳では、この初乳期のミルク中に限って、特徴的な一連の化学構造をもつ「ミルクオリゴ糖（乳中少糖）」と呼ばれるラクトース（後述）およびこの誘導体が含まれている。ヒトのミルク（人乳）では、全泌乳期を通してこのラクトース以外的高级ミルクオリゴ糖類が含まれているが、一般の動物種では初乳に限って含まれているようである。このように、哺乳動物種間におけるミルクオリゴ糖の存在の意義・重要性やその生合成・分泌・生理作用などについては、いまだ未解明の点が多い。本稿では、歴史的に最も構造研究の進んでいるヒトミルクオリゴ糖についてのこれまでの知見を紹介し、ついで近年著者らにより徐々に明らかにされてきた哺乳動物種（ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよび有袋類（ワラビー）など）¹⁾や単孔目（ハリモグラ、カモノハシ）のミルクオリゴ糖について、その特徴的な存在と化学構造、生

合成系およびそれら生理機能とその利用などについて述べることにする。

2. ヒトミルクオリゴ糖の種類とその特徴

1) ラクトースについて

人乳中に最も多く含まれているミルクオリゴ糖は、ラクトース（乳糖）である。ラクトースのミルクにおける含有量は、それぞれの動物種により非常に特徴的であり、ヒトは最もラクトース含量の高いミルクを分泌することが知られている。JennessとSloan²⁾により報告されている、18の哺乳動物種乳中のミルクオリゴ糖含量を表1に示した。この研究では、ラクトースとその他のミルクオリゴ糖の合計値を示してあるが、カンガルーなどの有袋類（後述）では、ラクトース含量は極めて少なく、実際にはラクトース単位を含む3糖以上的高级ミルクオリゴ糖が多いので、初期の研究結果の解釈には注意が必要である。これらの点は、次回にまとめて述べることにする。

表1. 各種哺乳動物乳におけるラクトース含量の差異

動 物 種				ラクトース含量(‰/w%)
ヒ			ト	7.2
カ	ン	ガ	ル	6.7
ウ			マ	6.2
ブ			タ	4.9
ウ			シ	4.8
ネ			コ	4.8
ゾ			ウ	4.7
コ	ウ	モ	リ	3.7
イ			ヌ	3.1
モ	ル	モ	ッ ト	3.0
ク		ジ	ラ	1.3
ハ	リ	モ	グ ラ	0.9
ウ		サ	ギ	0.9
ジ	ャ	コ	ウ ジ カ	0.4
ク			マ	0.3
オ	ッ	ト	セ イ	0.1
カリホルニア	・	シーライオン		0
カ	モ	ノ	ハ シ	0

この表からも明白のように、ラクトースがミルクにおいて必須成分でない動物乳もある。とくに、海獣類（アシカやアザラシなど）のミルクはラクトースを含まないことが特徴的であり、糖質の代わりに脂肪が多量に含まれており、エネルギー獲得系や代謝系が他の動物種と異なっていると考えられている。しかしながら、陸棲動物の知能の高い動物種では、そのミルク中に比較的高濃度のラクトースが含まれていることも大変興味深い点である。人乳では、全泌乳期を通してこのラクトースに加えてミルクオリゴ糖が存在するのも、知性ととの関係で説明する学説も存在する。

ラクトースの化学構造は、六単糖である D-グルコピラノース (D-Glc) に D-ガラクトピラノース (D-Gal) が $\beta 1 \rightarrow 4$ 結合しており (図 1), そのユニークで特徴的な化学的諸性質に関しては、既に伊藤³⁾ により述べられている。後述するが、ヒトミルクオリゴ糖における最大の構造的

特徴は、ほとんど全てのオリゴ糖がこのラクトースを構造単位として還元末端に有している点にある (他の動物種では異なっており、また後述するがヒトでもわずかに例外が最近見出されてきている)。

2) ヒトミルクオリゴ糖の研究の経緯

1950年代に入り、ペーパークロマトグラフィーによる分離技術の進展により、人乳中のミルクオリゴ糖の相互分離がある程度可能となり、単離されたオリゴ糖の構造研究が進められた。当初の研究は、ヒト腸内で生育する主要な有用細菌である *Bifidobacterium* (ビフィズス菌) の特異的増殖因子 (ビフィズスファクター) を人乳中に検出し、その物質の本体を解明するといった小児栄養学的な目的から出発した。Malpress と Hytten⁴⁾ は、人乳から10種類のラクトース以外の中性ミルクオリゴ糖を分離し、その総量はおよそ 0.6 g/100 mL であると推定した。その後、Montreuil らや Kuhn の2つの研究者グループにより、ミルクオリゴ糖研究は進められた。これらの研究に続いて、木幡らの研究グループによる緻密な研究成果と相まって、現在までに60種類を越えるミルクオリゴ糖の存在が人乳中に確認されている (図3・文末参照)。約7年前に著者らがヒトミルクオリゴ糖の種類に関してまとめた際には、40数種であった⁵⁾ ことを考えると、この分野での研究の進展の早さに驚かされる。

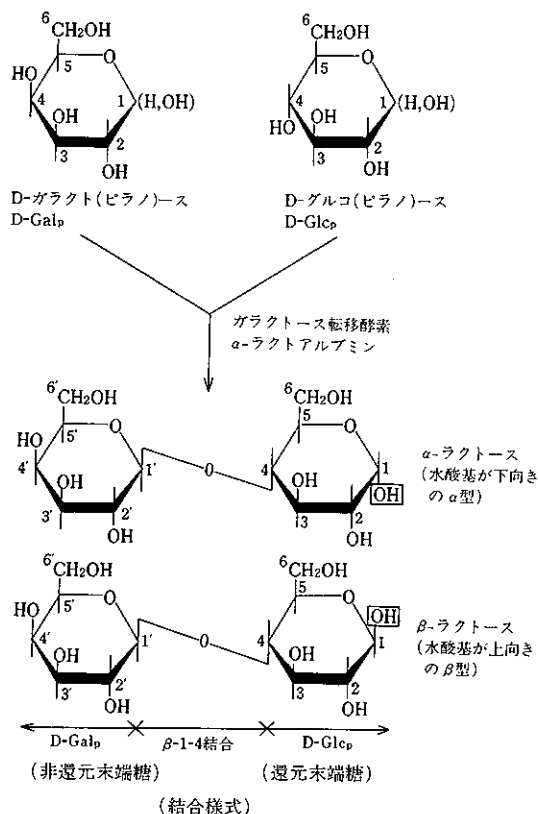
3) ヒトミルクオリゴ糖の分類とこれまでに明らかにされた化学構造

2つのオリゴ糖の例外 (図4・文末参照) を除いてヒトミルクオリゴ糖の化学構造は、ラクトースを基本骨格としており、その構造上の特徴から「10種類のグループ」に大別されている。図2には、これらの10系列を代表する最も基本的なオリゴ糖の化学構造を示してある。ヒトミルクオリゴ糖は、これらの基本オリゴ糖を母核として、さらに N-アセチルグルコサミン (GlcNAc), マンノース (Man), フコース (Fuc), D-Gal または N-アセチルノイラミン酸 (NANA) などの糖質がつぎつぎと結合していき、一連の複雑なミルクオリゴ糖群が生成・分泌されていると考えられている。図3には、これまで文献的に明らかになっている、10系列に分類された人乳ミルクオリゴ糖の全種類とその化学構造を示してある。とくに、⑩のマンノオクタオース系列の各種オリゴ糖の正確な化学構造は、まだ決定されていないが Man を非還元末端に結合するユニークな構造が予想されている。

4) ヒトミルクオリゴ糖の生合成

ヒトミルクオリゴ糖の存在意義とその生合成経路についてはまだ不明の点が多く、議論が分かれる点である。しかしながら、多くのヒトミルクオリゴ糖の化学構造が、

図1. ガラクト (ピラノ)ース, グルコ (ピラノ)ース およびラクトース ($\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Glc}_p$) の化学構造 (Haworth の表示法による)



細胞表層に存在する糖タンパク質や糖脂質糖鎖の部分構造と一致していることが知られてきている。従って、乳腺細胞において高濃度に存在するラクトースを基質として誤認して種々の糖転移酵素群が作用した結果、種々のヒトミルクオリゴ糖が生成したという学説がある。著者らは、「ミルク中に合目的性のない成分は存在しない。」という基本的な考え方から、この説を指示するよりはむしろミルクオリゴ糖には種々の生理機能が存在する学説を想定している。

生合成系に関わる考察は後述することにするが、ここではシアル酸の付加(転移)についてのみ考えてみることにする。図3に示した多くのミルクオリゴ糖の化学構造を比較してみると、生合成に関与する糖質転移酵素の存在とその基質特異性の特徴をある程度推定することが可能である。たとえばシアル酸(ヒトの場合、すべての

正常組織の複合糖質に存在するシアル酸はNANAであるが、最近正常細胞がガン性化すると、ヒトでもN-グリコリルノイラミン酸が見出されることが知られている)の結合には、ヒトミルクオリゴ糖においては「 $\alpha 2 \rightarrow 3$ 結合」と「 $\alpha 2 \rightarrow 6$ 結合」の2種類の結合様式しか存在しないが、その結合する糖の種類および次に位置する糖質の種類と結合様式までが関係してくる。

すなわち、D-GalのC-6位にNANAが結合できるのは、N-アセチルラクトサミン(Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc)の非還元末端Gal残基の場合(図3のオリゴ糖24, 33, 36, 41, 45, 47, 48)またはラクトースの部分構造をもったオリゴ糖(図3のオリゴ糖6)のみである。また、D-GalのC-3位にNANAが転移できるのは、ラクトースの非還元末端Gal残基の場合(図3のオリゴ糖5および9)、「Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc」の非還元末端Gal残基の場合(図3のオリゴ糖12, 18, 19, 37-41)およびN-アセチルラクトサミンの非還元末端Gal残基の場合(図3のオリゴ糖48)などに限られる。さらに、GlcNAcのC-6位にNANAが結合できるのは、「Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc」の部分2糖構造をもつオリゴ糖(図3のオリゴ糖13, 17, 19, 39, 40)のみに限定されている。以上のような一連のNANAの結合様式に関する法則性を考察することにより、ヒトの乳腺上皮細胞のミルクオリゴ糖の生合成系においては、少なくとも6種類以上の基質特異性の異なるシアル酸転移酵素(Sialyltransferase)の存在が予想されることになる。

5) 最近の研究の方向性と知見の蓄積について

オリゴ糖類の分離手法も、古典的であるが大量調製に適しているペーパークロマトグラフィー(PC)や、微量試料の高度分離が可能である薄層クロマトグラフィー(TLCやHPTLC)に加えて、今日では高速液体クロマトグラフィー(HPLC)さらにはアフィニティークロマトグラフィーを用いた分離技術が著しい進歩を遂げた。ミルクオリゴ糖の単離や相互分離にも、これらの機器や手法の積極的な導入により、これまで微量で見落とされていたミルクオリゴ糖が、毎年のように人乳やその他の動物種乳から発見報告されてきている。さらに、最新の研究では、「フーリエ変換核磁気共鳴スペクトル法(Fourier Transform Nuclear Magnetic Resonance: FT-NMR)」による非破壊分析が進歩し、微量であってもオリゴ糖が高度に精製されれば1次元および2次元NMR分析を行なうだけで各糖質間の統合配向性(アノマー)や結合位置も含めた正確な化学構造に関する情報が得られる。とくに、500-600 MHzのプロトン(^1H)-NMR(PMR)が利用できる場合には、より高感度分析が期待できる。また、微量

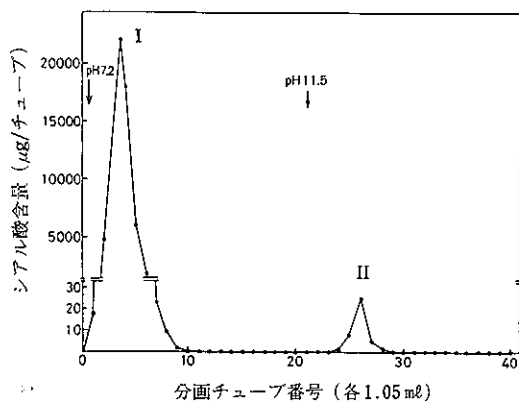
図2. ヒトミルクオリゴ糖の化学構造に基づく新分類
(これら10系列に所属するオリゴ糖の還元末端2糖は、下線で示したラクトースである)

- ① ラクトース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (直鎖2糖)
- ② ラクト-N-テトラオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (直鎖4糖)
- ③ ラクト-N-ネオテトラオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (直鎖4糖)
- ④ ラクト-N-ヘキサオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ [Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 6$] Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (分岐6糖)
- ⑤ ラクト-N-ネオヘキサオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ [Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 6$] Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (分岐6糖)
- ⑥ ラクト-N-オクタオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ [Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 6$] Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (分岐8糖)
- ⑦ ラクト-N-ネオオクタオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ [Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 6$] Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (分岐8糖)
- ⑧ パララクト-N-ヘキサオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 3$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (直鎖6糖)
- ⑨ パララクト-N-ネオヘキサオース系列
基本オリゴ糖: Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ GlcNAc $\beta 1 \rightarrow 3$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (直鎖6糖)
- ⑩ マンノオクタオース系列
基本オリゴ糖: Man $_2$ Gal $_2$ (GlcNAc) $_2$ Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc (8糖)

の試料を用いるだけで正確な分子量やその配列順序までが測定可能な、「質量分析法 (Mass Spectrometric Analysis: MS)」も分析の正確さに大いに威力を発揮する。

1990年以降のごく最近に報告された新規なヒトミルクオリゴ糖の種類とその化学構造を図4に示した。1980年代の終わりから Kitagawa らの研究グループ (京都大学薬学部) では、ガン細胞糖鎖抗原 (シアリル-Le^a, 後述) を特異的に認識する「モトクローナル抗体: MSW113」を調製し、この抗体を用いた「免疫アフィニティークロマトグラフィー (immunoaffinity chromatography)」という新手法により輝かしい成果をあげている⁶⁻¹⁰⁾。この研究は、MSW113とガン細胞糖鎖抗原との抗原・抗体反応を人乳 (とくに酸性オリゴ糖区分) が強く阻害することを見出したことより出発している。この抗体をリガンドとして Protein A-Sepharose GL-4B に結合させたカラムにヒトミルクオリゴ糖を通し、pHを7.2から11.5に上昇させると図5に示したような、溶出クロマトグラム

図5. 人乳より単離したシアリルオリゴ糖のMSW113抗体結合カラムによる免疫アフィニティークロマトグラフィー (文献6の図1を改変)



試料: 人乳 300 ml から調製したシアリルオリゴ糖混合物

吸着条件: 50mM リン酸緩衝液, pH 7.2

溶出条件: 50mM ジエチルアミン溶液, pH 11.5

検出: シアル酸の定量

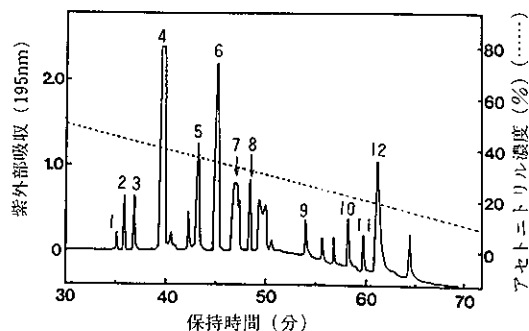
画分 I: 非吸着成分

画分 II: 抗体に吸着した Sialy-Le^a 型構造をもつことが予想されるオリゴ糖混合物

が得られる⁶⁾。このカラム吸着成分は混合物であり、これをアミドシリカ系カラムで分画すると、約20本の多成分ピークに分離する (図6)¹⁰⁾。クロマトグラム上の主要なオリゴ糖 (ピーク4-8, 12) は、予想されたように「シアリル-Le^a 構造 (酸性分岐6糖, 図3の②系列のオリゴ糖18)」をもっているが、この構造がないオリゴ糖のいくつか (ピーク1-3, 9-11) もこの抗体に生物学的親和性を示す点が、大変興味深い。

このクロマトグラム上の12本のピーク (No. 1-12) に含まれているオリゴ糖の構造が検討され、新規な6種のオリゴ糖 (図4のオリゴ糖1, 2, 4-9) の存在が明らかになった。とくにピーク2と3のオリゴ糖の特徴は、還元末端にラクトース単位を含まないばかりか、還元末端残基にこれまで報告されていない GlcNAc や D-Gal を有することは、画期的な発見であった。また、ピーク7と8より4種類のシアリル-Le^a 構造をもつ新規のオリゴ糖が単離され、その内の3種のオリゴ糖 (図4のオリゴ糖4-

図6. MSW113抗体を用いた免疫アフィニティークロマトグラフィーにより単離されたミルクオリゴ糖 (図5の画分II) の高速液体クロマトグラフィーによる相互分離 (文献8の図1を改変)



ピーク1: 図3のオリゴ糖②-12,

ピーク2: 図4のオリゴ糖1

ピーク3: 図4のオリゴ糖2

ピーク4: 図3のオリゴ糖②-18

ピーク5: 図3のオリゴ糖④-37

ピーク6: 図3のオリゴ糖④-38

ピーク7: 図4のオリゴ糖4と5

ピーク8: 図4のオリゴ糖6と7

ピーク9: 図3のオリゴ糖②-19

ピーク10: 図4のオリゴ糖3, 8, 9

ピーク11: 図3のオリゴ糖④-40

ピーク12: 図3のオリゴ糖④-41

6) は図3のどの系列にも当てはまらず、オリゴ糖7のみが図3における⑥のラクト-N-オクタオース系列に属していた。

また、Grönberg ら¹¹⁾は、イオンペアー試薬(triethylamine)を用いた HPLC により、図3における⑥のラクト-N-オクタオース系列に属する5種の新規酸性分岐7~9糖(図4のオリゴ糖10, 12-14)および所属系列のないまったく新しい酸性分岐7糖(オリゴ糖11)を報告した。ここでは、化学構造の決定に1981年に登場した高速原子衝撃質量分析法(Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry: FABMAS)と500MHz NMR(¹H- & ¹³C-NMR)が用いられている。とくに、オリゴ糖11(図4)においては、これまでに例を見ない分岐ガラクトバイオース構造(・Gal β1→3[Gal β1→4]-)が存在し、注目される。これまでに報告されている分岐型ヒトミルクオリゴ糖は、分岐点のD-Gal 残基に2残基のGlcNAc 残基がβ1→6およびβ1→3で付加する分岐形式をとっている。オリゴ糖11(図4)のような分岐形式は、後述するウシ、ウマおよびワラビーなどのミルクオリゴ糖には見出されている。GlcNAc 残基を転移させる酵素の基質特異性の違いが、このようなミルクオリゴ糖における分岐形式の違いをもたらすものと考えられ、同酵素の動物種間における比較生化学にとくに興味をもたれている。

以上述べてきたように、これまでに報告されているヒトミルクオリゴ糖は、図3および4に示した種類を合計すると実に80種類近くまで増加し、当初予想していた

よりはるかに複雑な生合成系の存在することが明らかになってきている。今後も、この分野に新たな発見・報告が続くことが予想されている。

(つづく)

参考文献

- 1) 浦島 匡, 齋藤忠夫: 化学と生物, 31, 80(1993).
- 2) Jenness, R. and R. E. Sloan, *Dairy Sci. Abstr.*, 32, 599(1970).
- 3) 伊藤敏敏, *The Chemical Times*, No. 140, 26(1991).
- 4) Malpress, F. H. and F. E. Hytten, *Biochem. J.*, 68, 708(1958).
- 5) 足立 達, 齋藤忠夫: 「動物成分利用集成」(奥山 隆監修, 陸産動物編)「概説とラクトース, その他の糖含有成分」, R & D プランニング社(東京) p. 859-870(1987).
- 6) Kitagawa, H., H. Nakada, Y. Numata, A. Kurosaka, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, K. Shimada, F. Inagaki and I. Yamashina, *J. Biochem.*, 104, 591(1988).
- 7) Kitagawa, H., H. Nakada, A. Kurosaka, N. Hiraiwa, Y. Numata, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, I. Yamashina, I. Shimada and F. Inagaki, *Biochemistry*, 28, 8891(1989).
- 8) Kitagawa, H., H. Nakada, Y. Numata, A. Kurosaka, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, I. Shimada, F. Inagaki and I. Yamashina, *J. Biol. Chem.*, 265, 4859(1990).
- 9) Kitagawa, H., H. Nakada, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, I. Yamashina, S. Tate and F. Inagaki, *Biochemistry*, 30, 2869(1991).
- 10) Kitagawa, H., M. Takaoka, H. Nakada, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, S. Tate, F. Inagaki and I. Yamashina, *J. Biochem.*, 110, 598(1991).
- 11) Grönberg, G., P. Lipniunas, T. Lundgren, F. Lindh and B. Nilsson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 296, 597(1992).

尿中LH検出用試薬

体外診断用医薬品

クリアプラン ワンステップ



- 操作はサンプラーに尿をかけるだけです。
- 尿をかけて5分後に青いラインで測定します。
- 排卵日の推定により、最も妊娠しやすい日を知る事ができます。



販売元



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-2-8

図3. 人乳ミルクオリゴ糖の10系列にそれぞれ見いだされている
関連オリゴ糖類の名称(著者仮称も含む)とその化学構造

- ① ラクトース系
1. ラクトース (中性直鎖 2糖): Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 2. 2-フコシルラクトース (中性直鎖 3糖): Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 3. 3-フコシルラクトース (中性直鎖 3糖): Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
 4. 6'-ガラクトシルラクトース (中性直鎖 3糖): Gal β 1 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 5. 3-シアリルラクトース (酸性直鎖 3糖): NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 6. 6'-シアリルラクトース (酸性直鎖 3糖): NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 7. 3'-N-アセチルグルコサミンラクトース (中性直鎖 3糖): GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 8. ラクトジアクトラクトース (中性分岐 4糖): Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
 9. 3'-シアリル-3-フコシルラクトース (酸性分岐 4糖): NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
- ② ラクト-N-テトラオース系
10. ラクト-N-テトラオース (中性直鎖 4糖): Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 11. 3-フコシルラクト-N-テトラオース (中性分岐 5糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
 12. シアリラクト-N-テトラオースa (酸性直鎖 5糖): (著者仮称)
(LST_a tetrasaccharide a: LST_a)
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 13. シアリラクト-N-テトラオースb (酸性分岐 5糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 14. ラクト-N-フコペンタオース I (中性直鎖 5糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 15. ラクト-N-フコペンタオース II (中性分岐 5糖): (著者仮称)
(Le^a pentasaccharide)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 16. ラクト-N-フコペンタオース V (中性分岐 5糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
 17. シアリラクト-N-フコペンタオース I (酸性分岐 6糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 18. シアリラクト-N-フコペンタオース II (酸性分岐 6糖): (著者仮称)
(Sialyl-Le^a hexasaccharide)
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 19. ジシアリラクト-N-テトラオース (酸性分岐 6糖):
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 20. ラクト-N-ジフコヘキサオース I (中性分岐 6糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 21. ラクト-N-ジフコヘキサオース II (中性分岐 6糖): (著者仮称)
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
- ③ ラクト-N-ネオテトラオース系
22. ラクト-N-ネオテトラオース (中性直鎖 4糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 23. ラクト-N-フコペンタオース III (中性分岐 5糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 24. シアリラクト-N-ネオテトラオース (酸性直鎖 5糖):
NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 25. フコシルラクト-N-ネオテトラオース I (中性分岐 7糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 26. フコシルラクト-N-ネオテトラオース II (中性分岐 7糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 27. ジフコシルラクト-N-ネオテトラオース (中性分岐 8糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3(4)[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4(3)]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 28. トリフコシルラクト-N-ネオテトラオース I (中性分岐 9糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
 29. トリフコシルラクト-N-ネオテトラオース II (中性分岐 9糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-Glc
- ④ ラクト-N-ヘキサオース系
30. ラクト-N-ヘキサオース (中性分岐 6糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 31. フコシルラクト-N-ヘキサオース I (中性分岐 7糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 32. フコシルラクト-N-ヘキサオース IV (中性分岐 7糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 33. シアリラクト-N-ヘキサオース (酸性分岐 7糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 34. ジフコシルラクト-N-ヘキサオース I (中性分岐 8糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 35. ジフコシルラクト-N-ヘキサオース II (中性分岐 8糖): (著者仮称)
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc
 36. シアリルフコシルラクト-N-ヘキサオース I (酸性分岐 8糖):
Fuc α 1 $\rightarrow$ 2Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

- 37) シアリルフコシルラク ト-N-ヘキサオース II (酸性分岐 8 糖):
(fraction 2: Kitagawa ら, 1989年)
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

38) ジフコシルモノシアリルラク ト-N-ヘキサオース III (酸性分岐 9 糖):
(fraction 3: Kitagawa ら, 1989年)
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

39) ジシアリルモノフコシルラク ト-N-ヘキサオース a (酸性分岐 9 糖):
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

40) ジシアリルモノフコシルラク ト-N-ヘキサオース b (酸性分岐 9 糖):
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

41) ジシアリルモノフコシルラク ト-N-ヘキサオース c (酸性分岐 9 糖):
(fraction 4: Kitagawa ら, 1989年)
NANA α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

42) ラク ト-N-デカオース (中性分岐10糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

⑤ ラク ト-N-ネオヘキサオース系列

43) ラク ト-N-ネオヘキサオース (中性分岐 6 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

44) フコシルラク ト-N-ネオヘキサオース II (中性分岐 7 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

45) シアリルラク ト-N-ネオヘキサオース (酸性分岐 7 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

46) ジフコシルラク ト-N-ネオヘキサオース (中性分岐 8 糖): (著者原稿)
Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

47) シアリルフコシルラク ト-N-ネオヘキサオース (酸性分岐 8 糖):
Fuc [Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3][NANA α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

48) ジシアリルモノフコシルラク ト-N-ネオヘキサオース (酸性分岐 9 糖):
NANA α 2 $\rightarrow$ 3(6)Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[NANA α 2 $\rightarrow$ 6(3)-Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

⑥ ラク ト-N-オクタオース系列

49) ラク ト-N-オクタオース (中性分岐 8 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

50) モノフコシルラク ト-N-オクタオース (中性分岐 9 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

51) ジフコシルラク ト-N-オクタオース I (中性分岐10糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

52) ジフコシルラク ト-N-オクタオース II (中性分岐10糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

53) トリフコシルラク ト-N-オクタオース (中性分岐11糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

⑦ ラク ト-N-ネオオクタオース系列

54) ラク ト-N-ネオオクタオース (中性分岐 8 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

55) モノフコシルラク ト-N-ネオオクタオース (中性分岐 9 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4(Fuc α 1 $\rightarrow$ 3)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

56) ジフコシルラク ト-N-ネオオクタオース I (中性分岐10糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3(Fuc α 1 $\rightarrow$ 4)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

57) ジフコシルラク ト-N-ネオオクタオース II (中性分岐10糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

58) トリフコシルラク ト-N-ネオオクタオース (中性分岐11糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 4[Fuc α 1 $\rightarrow$ 3]-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3[Gal β 1 $\rightarrow$ 3(Fuc α 1 $\rightarrow$ 4)-GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 6]-Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc

⑧ パララク ト-N-ヘキサオース系列

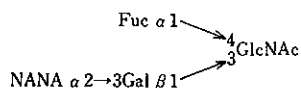
59) ジフコシルパララク ト-N-ヘキサオース (中性分岐 8 糖):
Gal β 1 $\rightarrow$ 3[Fuc α 1 $\rightarrow$ 4]-GlcNAc β

図4. 1990年以降に報告された新規構造をもったヒトミルクオリゴ糖
(系列名の記載のないオリゴ糖は、図3のどの系列にも該当しない)

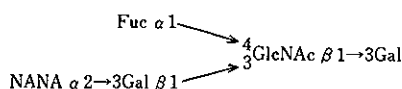
・1990年

(Kitagawa ら)⁸⁾

1. オリゴ糖4 (酸性分岐4糖):

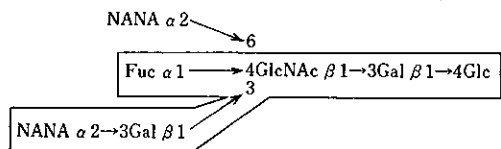


2. オリゴ糖5 (酸性分岐5糖):



(Grönberg ら)

3. ジシアリルラクト-N-フコペンタオースII
(酸性分岐7糖):

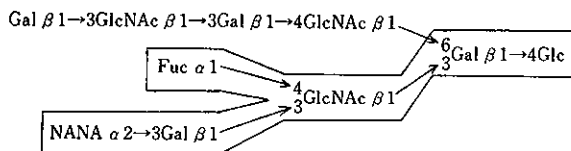


(実線で囲んだ6糖部分は図3の②-18, Sialyl-Le^a型オリゴ糖)

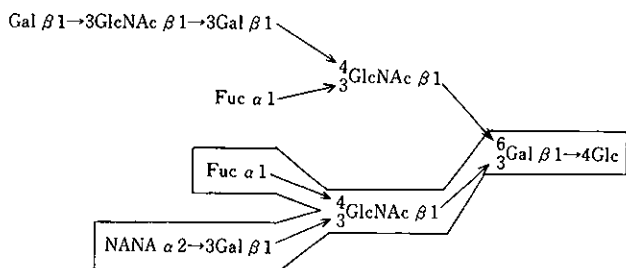
・1991年

(Kitagawa ら)⁹⁾

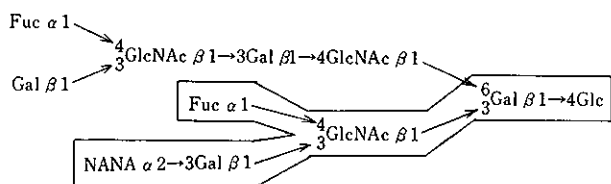
4. A-2 (酸性分岐10糖):



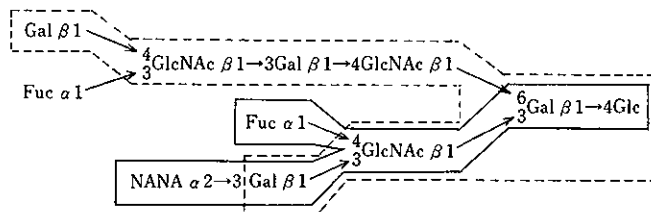
5. A-1 (酸性分岐11糖):



6. B-1 (酸性分岐11糖):



7. B-2 (酸性分岐11糖): ⑥ラクト-N-オクタオース系列

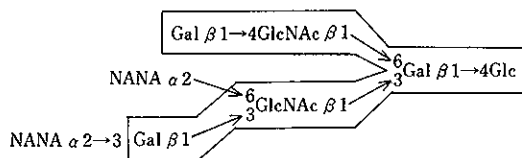


(実線で囲んだ6糖部分は図3の②-18, Sialyl-Le^a型オリゴ糖,
破線で囲んだ8糖部分は図3の⑥-49, ラクト-N-オクタオース)

(Kitagawa ら)¹⁰⁾

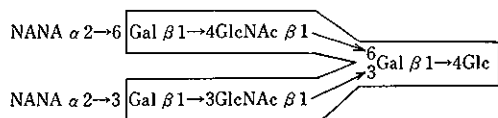
8. オリゴ糖4 (peak C-3A) (酸性分岐8糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列



9. オリゴ糖5 (peak C-3B) (酸性分岐8糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列



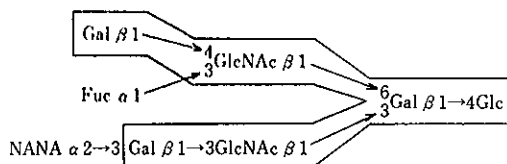
(実線で囲んだ6糖部分は図3の④-30, ラクト-N-ヘキサオース)

• 1992年

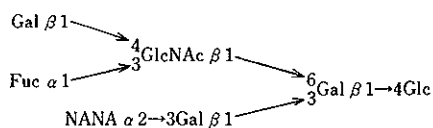
(Grönberg ら)¹¹⁾

10. S2:11:3 (酸性分岐7糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列

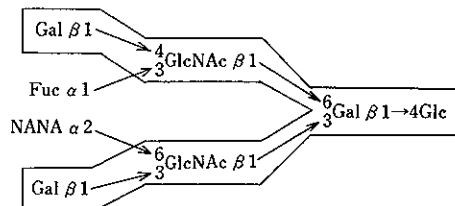


11. S2:12:3 (酸性分岐7糖):



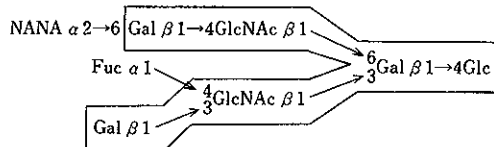
12. S2:10:3 (酸性分岐8糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列



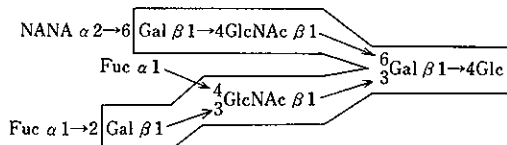
13. S2:10:4 (酸性分岐8糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列



14. S2:8:1 (酸性分岐9糖):

④ラクト-N-ヘキサオース系列



(実線で囲んだ6糖部分は図3の④-30, ラクト-N-ヘキサオース)



くすりの文化交流 (30)

日本薬剤師会初代総理・正親町実正おうぎ まちさねまさ小伝

日本薬史学会 薬学博士 根本 曾代子

近代日本の夜明け前

昨年、平成5年(1993)3月、創立百周年を祝った日本薬剤師会の初代会長(総理)、正親町実正先生(1855~1923)は、正二位勲一等・旭日大綬章・伯爵の旧華族で、孝明・明治・大正の三天皇の侍従長として、信任が厚かった。

明治12年(1879)、侍医寮の最初の薬剤師の御用掛を命じられ、皇室の医薬の近代化に多大の貢献が伝えられている。

傑出した生涯の誕生は、安政2年(1855)6月7日、京都府上京区御車道広小路の自宅で、公卿正親町公薫の嫡子として生をうけた。幼名、亀久麿。翌安政3年12月、満一歳(以下満齢)で、従五位下に叙せられた。

当時、幕府は対外的にはすでに、米・英・露・仏・蘭5ヵ国と和親条約を締結して、通商を迫られていた。

国内的には、孝明天皇をめぐる朝廷側の攘夷派と開国佐幕派との対立が次第に表面化して、近代日本の夜明け前の激動期の渦中にあった。

文久2年(1862)12月7日、7歳になった実正は、その純真な聡明を愛されて、孝明天皇の侍従に選ばれた。

慶応2年(1866)12月、孝明天皇はにわかに崩御せられ、ひそかに毒殺説がささやかれた。

直ちに16歳の明治天皇が践祚せられると、11歳の正親町侍従は引き続き、明治天皇の侍従として伺候した。翌慶応3年(1867)11月、12歳の正親町侍従は、美作権介みまさか くにのすけの兼職を命ぜられた。

すでに徳川幕府は倒壊して、王政復古布告とともに、慶応4年(1868)9月、明治と改元、次いで東京遷都制定と、世代は目まぐるしく変転する。

正親町侍従(13歳)は明治天皇に供奉して東上、皇居と定めた旧江戸城に遷る。

翌明治2年(1869)2月17日を期して元服して「実正」と改める。時に14歳。

近代国家建設の基礎方針

明治新政府は、近代文明の後進性の脱却を図り、先進

国から多数専門家を招聘し、それらの指導によって殖産興業の方針を進めた。その便法として、未来の日本文化を担う若い英才を、各藩から人材と一切の費用を徴収する「貢進生制度」として、全国から300余人徴用した。

正親町実正少年侍従は、貢進生ではないが、その動機は、近代日本建設に寄与する使命感が背後に伝わってくる。彼が選んだのは、近代国家の第一条件である「富国への殖産興業」に夢を託したと思われる。

文部省管下の製作学校に入学して、日本の近代産業開発に貢献したドイツ人ドクトル・ワグネル Gottfried Wagener に師事して、応用化学を専攻した。希望に胸をときめかせたが、維新の混乱期で政府の方針が定まらず、期待に反して閉鎖のやむなきに至った。ゆれ動く時代の様々な現象であった。

一方、貿易の進展につれて、悪質の外国人業者が、洋薬知識のない日本業者に付け入り贋薬や不良薬品を流すので、生命に危害を与える上、高価な医薬品は国家経済にも影響を及ぼすため、薬学教育が緊急問題となった。

明治6年(1873)7月、東京医学校(東京大学医学部の前身)に、製薬学科(東京大学薬学部の源流、予科2年、本科3年、予科は医薬合同でドイツ人教師担当)が併設された。

明治7年(1874)3月、医薬分業を骨子とする「医制」が公布された。

明治10年(1877)4月、本郷の東京医学校(製薬学科付属)と、神田一橋の開成学校(法・文・理)が合併して、東京大学を創立した。

ドイツ人教師の指導を受ける本科の医学・薬学の全寮制に対して、速成の通学生制度を設けた。修業年限は、製薬学科2年、のち3年で別課と改称した。外人教師が教導する本科に対して、別課は日本人教授担当。卒業生は無試験で、薬舗主(後の薬剤師)の免状が授与された。

首席で卒業

明治10年5月開講した製薬学科別課は、法律改正に伴って、明治20年12月で終わった。卒業生は全員208名で

ある。

活動分野は、教育界をはじめ、薬剤官、薬局経営、衛生技術者、病院勤務、製薬事業など、激動の時代に処して大成し、発展した人たちも少なくない。

特筆されるのは、明治12年7月8日、第2回20名卒業生の首席で、本篇の正親町実正は公卿の出身で、頭脳明晰、歴代天皇の信任も厚く、天皇家の健康を保する宮内省侍医寮最初の薬剤師で、日本薬剤師会初代総理(会長)ほかの功績が、非凡な英資を輝かせている。

製薬学科の本科別課が並列した教室は、明治9年(1876)10月、本郷電岡門に面した地域に、医学校と並列して建設された。建築材質を吟味して、本科の代表学生、下山順一郎、丹波敬三が、柴田承桂教授の指導の下に勇躍して、実験設備の教室の建設に協力した。

実験器具類一切、試薬類、参考書その他、すべてドイツの信用のおける専門店に発注して、留学中の長井長義らに品質の点検を依頼して、海路数10日を費やした。実験は炭火かアルコールランプが使用された。

筆記は文字通り筆と墨で、横文字の筆記は悪戦苦闘であった。その中で超然とスラスラと記録していたのは正親町学生で、注目の的であった。恐らく舶来のペンの魅力であった。

当時の別課の科目は、2年を4期に分けて、物理、無機化学、植物学、有機化学、薬品学、金石学、動物学、製薬化学、毒物学、分析法、調剤法その他を各講師が講義と実験指導を担当した。

正親町学生は卓抜した成績で、明治12年(1879)9月、晴れの卒業を迎えた。24歳であった。薬舗主(後の薬剤師)免状が下付された。

宮内省侍医寮製薬掛

正親町侍従の東大製薬学科卒業と前後して、同年8月20日付で、宮内省侍医局から長官に、製薬所設置の上申書が提出された。

内容を要略すると、侍医は旧来の習慣で、漢薬の調剤や製剤を行なったが、西洋薬品の鑑別や製剤は不慣れである上、日本薬局方の制定(明治19年(1886)6月25日公布)が未発であった。その虚に乗じて、欧米各国の不統一の薬局方による輸入薬品の品質検査も困難である上、悪徳輸入業者が粗悪薬品を流すので、その対策として、緊急に薬の専門家を採用して、医療の万全を期したい、という、時宜に適した上申の主意は直ちに採択された。

当時の侍医局の陣容は、一等侍医・伊東方成、同池田謙齋(東大医学部総理)、二等侍医・岩佐純、三等侍医・竹内正信らの西洋医師(蘭方)らが、率先して医薬分業の近代化を図った。

すでに準備体制として、正親町侍従の薬剤師資格取得と同時に、明治12年9月24日付で、「宮内省御用掛兼侍医寮出仕製薬掛」を命ぜられた。1ヵ月20円支給された。

次いで本科出身の山田董製薬士が、「宮内省十等出仕、侍医局出仕製薬掛」に任用された。

正親町御用掛は、山田製薬掛と協力して、優良薬品の製剤研究、厳密な薬品検査、調剤技術の改善等、侍医局の近代化に多大の貢献を惜しなかった。

正親町御用掛は、明治15年(1882)父亡きあと家督を相続して、華族令によって、伯爵を授けられた。29歳であった。

明治19年(1886)2月、各省官制によって、内務省衛生局で「薬剤師」の名称が内定した。同時に宮内省の制度が改正されて、侍医局も新制度に改めたが、その中で、薬剤師は判任と制定された。

同年2月6日付で、「正親町宮内省御用掛ならびに山田宮内省九等出仕を薬剤師に任ず」る発令があった。

当時は薬剤師は公表されておらず、「薬舗主」で、明治22年公布の薬律で初めて「薬剤師」の名称が、法的に定着した。そのような近代薬学導入の混乱期の中で、薬剤師の名称の先駆者は、正に正親町実正先生の先見の叡智が偲ばれる。

永遠に輝く学徳

明治20年(1887)12月、正親町宮内省御用掛は、「特旨ヲ以テ正五位」に叙せられた。

明治22年(1889)2月11日、自主的な近代国家の象徴である帝国憲法が公布された。日本帝国は国際的地位を築く近代文明の基礎づくりに懸命であった。

翌明治23年(1890)7月、第1回衆議院議員選挙および貴族院議員選挙が行われた。機を見るに敏な正親町宮内省御用掛はその年、学識経験ゆたかな35歳、衆望をになって、貴族院議員選挙に立候補した。首尾よく国政に参与する栄冠を射止めたのを機に、宮内省御用掛を辞して、次席の山田董氏に後事を托した。

明治26年(1893)、日本薬剤師会創立に当たって、初代会長に懇請された。国政に参与する国会議員として、会長に代わる「総理」という名目で、「薬剤師の先駆者」の自負から、蔭の援助を惜しなかった。

特に、日本薬剤師会が、薬剤師の業権確保の手段として主力を注いだ「指定薬品制度」(明治40年・1907)制定および、「売薬法」(大正3年・1914)の達成には、貴族院における正親町議員の懇切周到な指示によって、非常に有利な成果がもたらされた。

こうして公務の間にも、就任以来16年間、総理の煩雑な用務の処理や諸種の会合などにも、薬剤師第一号の誇

りと自責をもって、援助を惜しなかった。

その間、埼玉県知事、明治42年には賞勲局総裁ほかの公務に忙殺された。

当時、日露戦後の文化水準向上にともない、日本薬剤師会の組織改正に迫られた。明治42年(1909)9月、社団法人設立認可を機に、正親町総理は勇退して、下山順一郎東京大学教授が二代会長に就任した。

正親町総理はそれから終身、「名誉総理」として、会員の衆望をあつめた。

その後の主な公職を列記すると、宗秩寮審議官、大喪

使祭官副長、大礼使典議官に続いて、大正天皇侍医長に任ぜられた。

その間、孝明、明治、大正の三天皇に伺候して、半世紀を超える皇室の厚き信頼は、非凡な学徳の象徴にほかならない。

更に、賞勲局総裁、議定官等の要職における功績叙勲に輝いている。生前における、勲一等・瑞宝章・高等官一等ほかの榮譽に象徴される。大正12年(1923)6月22日、68歳の非凡な生涯に対し、最高の旭日大綬章が贈られた。

信頼性の証

◀計量法トレーサビリティ制度適合品▶

pH標準液・金属標準液・イオン標準液

●pH標準液(第2種)●

しゅう酸塩pH標準液(1.68), フタル酸塩pH標準液(4.01), 中性りん酸塩pH標準液(6.86), りん酸塩pH標準液(7.41), ほう酸塩pH標準液(9.18), 炭酸塩pH標準液(10.01)

●金属標準液(濃度: 1,000mg/l, 100mg/l 容量: 100ml, 250ml)●

アルミニウム標準液, ひ素標準液, ビスマス標準液, カルシウム標準液, カドミウム標準液, コバルト標準液, クロム標準液, 銅標準液, 鉄標準液, カリウム標準液, マグネシウム標準液, マンガン標準液, ナトリウム標準液, ニッケル標準液, 鉛標準液, アンチモン標準液, 亜鉛標準液

●イオン標準液(濃度: 1,000mg/l, 容量: 100ml)●

塩化物イオン標準液, ふっ化物イオン標準液, 亜硝酸イオン標準液, 硝酸イオン標準液, りん酸イオン標準液, 硫酸イオン標準液, アンモニウムイオン標準液

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3-11-5 03(3663)7631
〒541 大阪市中央区瓦町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

〈編集後記〉

今年の夏は、気象庁の発表によると「明治時代に気象庁が始って以来最も暑い夏」でした。日本列島各地で、平均気温や熱帯夜など、さまざまな記録を塗り替える猛暑が続きました。九月に入っても日中は残暑の厳しい日々が続いていますが、朝晩はいくぶんしのぎやすくなって、草むらに耳を澄ますと虫の音が秋の到来を告げております。

今回は、新に齋藤、浦島両先生による「ミルクオリゴ

糖(乳中小糖)の比較生化学」と山崎先生の「フッ素化学と分子軌道計算」の玉稿を、又、三宅先生、根本先生には前号に引き続きご執筆を賜りました。各先生方の専門分野に於ける興味深い内容の記事を掲載させていただくことができました。厚くお礼申し上げます。

これからは、秋晴れ涼風の下、勉強や行楽に絶好の季節になります。読者の皆様方におかれましては、この夏の猛暑で消耗した体力を回復され、充実した秋をお過ごしになられるようお祈りしております。 <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6年10月1日 発行