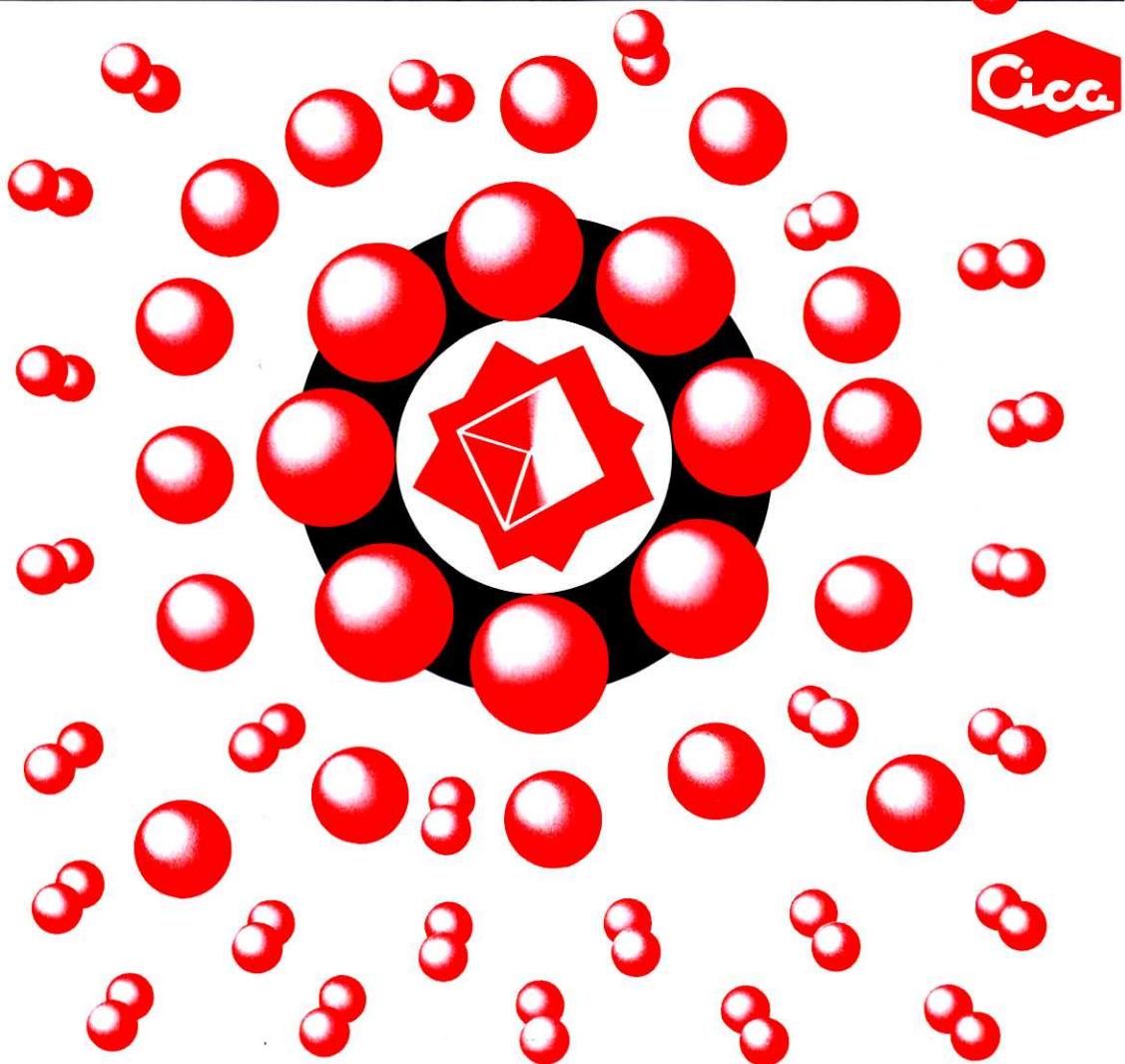


THE

ISSN 0285-2446  
KANTO CHEMICAL CO., INC.  
1996 No.1 (通巻159号)

# CHEMICAL TIMES



Cica

## 目 次

新年を迎えて.....	野澤 俊太郎.....	2
臨床化学並びに臨床化学検査への接近.....	佐々木 権一.....	3
14. 生体試料中の2,3の多糖類および糖尿病診断に用いられる生化学検査		
ダルムシュタットのE. Merck社〈続き〉.....	原田 韶.....	12
宇宙の彼方に生命を求めて.....	小池 悅平.....	19
その4. アンドロメダ病原体が地球を襲って来る		
編集後記.....		24



## 新年を迎えて

代表取締役社長 野澤俊太郎

新年明けましておめでとうございます

ケミカルタイムズの読者の皆様並びにご執筆の先生方には、良いお年を迎えたこととお喜び申し上げます。

昨年のわが国の経済は、緩やかな景気回復への移行過程にあったにもかかわらず、急激な円高の煽りで再び足踏み状態を余儀なくされました。しかしながら、夏以降の円高是正と公定歩合の引き下げ、そして総額14兆円の経済対策で弾みをつけ、今年は依然として不透明であるものの再び緩やかな自律的回復軌道に乗る公算が大あります。

また、去年は化学製品を悪用した事件が発生し、わが試薬業界にも波及する影響が大きい面がありましたが、業界の一致協力と関係官庁のご指導により更なる安全管理に向けて活動しております。

化学の世紀といわれる21世紀まで余すところ4年、私どもでは、経営理念“我々は将来を考え、新しいものへの挑戦を図り、社会に対し積極的に貢献する。”スローガン“技術を駆使して明日への創造 21”を掲げ、ゆとりと豊かさを指向した中期3か年計画を進めています。本年3月には、この計画の一環として、米国、オレゴン州ポートランド市に建設中のポートランド・ファシリティが操業を開始する予定であります。これで米国に Cica 印の製品を流通させたいという永年の夢の一つがかなえられることになります。当社は、草加工場における ISO 9001 の認証取得後2年目、全工場・全製品群についての認証取得および全社的な情報ネットワークの強化を目指しております。

本誌は、1950年3月創刊以来、今年は46年を迎えます。この間の皆様方のご愛顧を深謝致しますとともに今後ともご指導、ご鞭撻のほどお願い申し上げます。

皆様方におかれましては、この1年が輝かしい実りの多い年でありますよう祈念し、新年のご挨拶と致します。

# 臨床化学並びに臨床化学検査への接近

## 14. 生体試料中の 2,3 の多糖類および糖尿病 診断に用いられる生化学検査

札幌医科大学附属病院 検査部 非常勤講師 佐々木 権一

### I. はじめに

前報および前々報（その12および13）で、glucose 並びにその他の糖類について解説したが、糖に関するなお解説すべきものは少なくない。

今回は多糖体である inulin, glycogen, 代表的 muco-polysaccharide と、その構成成分である hexosamine について説明し、さらに糖尿病の際に利用されている生化学検査項目について解説したい。後者では空腹時血糖値 fasted blood sugar (FBS), glucose 負荷試験／耐糖試験 glucose tolerance test (GTT), glycated protein (albumin), glycated hemoglobin, fructosamine, 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), および 3-deoxyglucosone (3-DG) を取り上げる予定であるが、FBS 或いは fasted blood glucose (FBG) および GTT については、すでに詳しく説明済みである（その12および13報参照）。

### II. inulin

#### 1. inulin の生理的並びに診断的意義：

inulin は果糖 fructose の polymer であり、ユリ、ダリア等の球根中に含まれるが、生体内には存在しない多糖類である。inulin を血管内に投与すると、腎で排泄され糸球体毛細血管壁を自由に通過し、尿細管では分泌も再吸収もされない。従って inulin clearance に用いられ、腎糸球体濾過量 glomerular filtration rate (GFR) の測定に利用されている。

#### 2. inulin の測定法：

##### (1) 従来の測定法—

従来は inulin を加水分解した後、生成した構成成分である fructose を、anthrone や resorcinol を用いて furfural を生成させ、これを比色測定する方法が中心であった。当然その特異性に問題があり、操作も繁雑であった。

##### (2) 酵素的測定法—

従来尿中の inulin の測定に用いられていた fructose を測定する上述の様な化学的測定法は、やはり特異性や

簡便性で問題があった。最近 inulinase (inulase; EC3.2.1.7) を用いる酵素的測定法が 2,3 報告されている。

① inulinase/hexokinase (HK, EC 2.7.1.1)/hexose phosphate isomerase (HPI, EC 5.3.1.9)/glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH, EC 1.1.1.49)/NADP<sup>+</sup> UV 法：この方法は図 1 に示したような反応によっており、inulinase で fructose にした後、HK, PGI (phosphoglucose isomerase; HPI) および G6PDH を働かせ、その際の共役反応で得られた NAD(P)H<sub>2</sub> の量を、340 nm における吸光度の増加率から知る方法である。

② inulinase/sorbitol dehydrogenase (Sor-DH, EC 1.1.1.14)/NADH<sub>2</sub> UV 法（図 2 参照）：図に示した様に、生成した D-fructose の量を、NADH<sub>2</sub> の共存下で Sor-DH を働かせて、その際生成した NAD<sup>+</sup> 量を 340 nm で吸光度測定する。

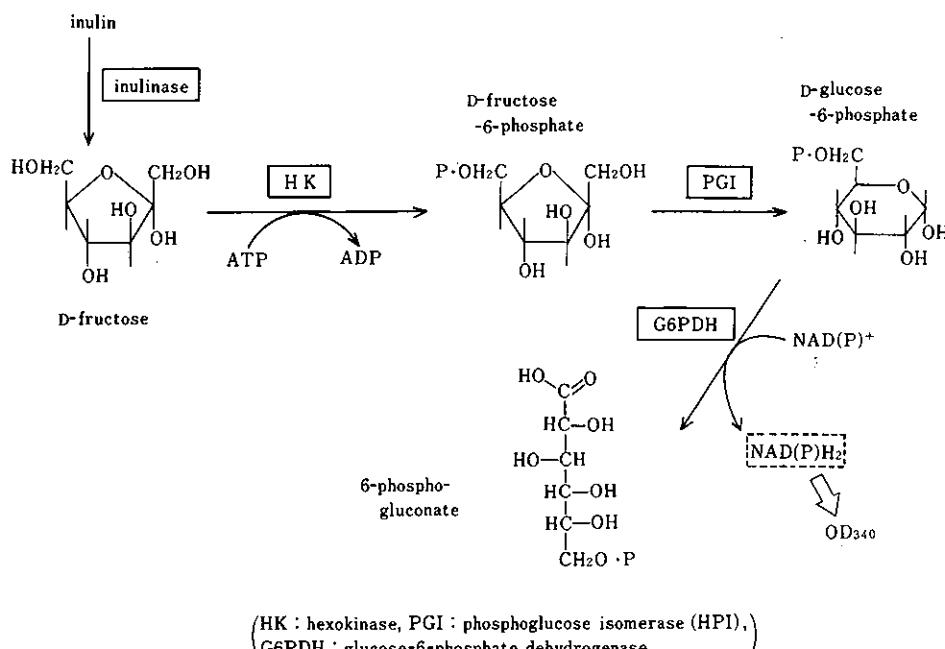
③ inulinase/fructokinase (FK, EC 2.7.1.14)/PGI/G6PDH/NADP<sup>+</sup> UV 法：この反応は図 3 に示したが、inulin から inulinase で生じた D-fructose を FK、ついで PHI を働かせ、最後に G6PDH と NADP<sup>+</sup> の存在下で反応させ、その際の NADP<sup>+</sup> → NADPH<sub>2</sub> の反応速度を、340 nm での吸光度から求める方法である。

### III. glycogen

#### 1. glycogen 糖原の生理的並びに診断的意義：

glycogen は α-D-glucose が 1,4 および 1,6 結合して重合した多糖体で、生体内では主に肝臓および筋肉中に含まれる。食後血液中の glucose が余剰になると、glucokinase (EC 2.7.1.2), phosphoglucomutase (EC 2.7.5.1), uridinediphosphoglucose (UDPG)-pyrophosphorylase (EC 2.7.7.9), glycogen synthetase (EC 2.4.1.11) 等により、glycogen となり（糖原形成 glycogenesis という）、主に肝臓や筋肉に貯えられる。一方血糖値が低くなると、主に肝臓に貯蔵されていた glycogen が、糖原分解 (glycogenolysis) で分解されて遊離の glucose となり、血糖値を正常状態へと導く。この様に生体の energy

図1. inulinase/HK/PGI(HPI)/G6PDH/NAD(P)<sup>+</sup> UV 法による  
inulin の酵素的測定法



代謝と連動して、glycogen の合成と分解が行われてお  
り、それには insulin, glucagon, epinephrine 等のホルモ  
ンによる調節を受けている。

肝、腎、脾や筋肉等の組織に glycogen が蓄積するの  
を主症状とする先天性の酵素欠損症である糖原病 glyco  
gen storage disease が知られている。現在糖尿病には、  
表1に欠損酵素、蓄積物質および蓄積臓器をまとめて示  
した様に、約10種の型が知られている。

## 2. glycogen の測定法

診断の目的で体液中の glycogen を直接測定することは通常はない。しかし筋肉中の glycogen は、水、アル  
カリ等で抽出した後、沈殿、加水分解をしてから glucose  
を測定する方法が、早くから利用されていた。しかし最  
近では組織を homogenize して、 $\alpha$ -glucosidase (EC 3.2.  
1. 20) および  $\alpha$ -amylase (EC 3.2.1.1) で水解して、glucose  
oxidase (EC 1.1.3.4) で測定する酵素的測定法が利用さ  
れている。

図2. inulinase/Sor·DH/NADH<sub>2</sub> UV 法による  
inulin の酵素的測定

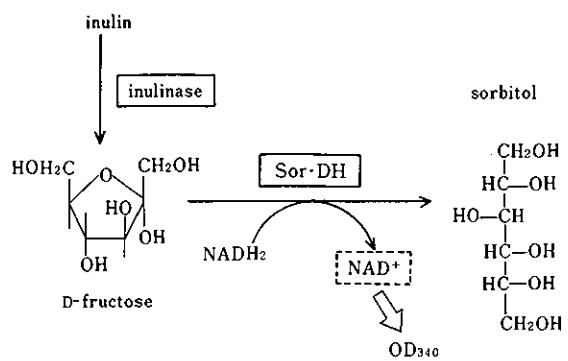
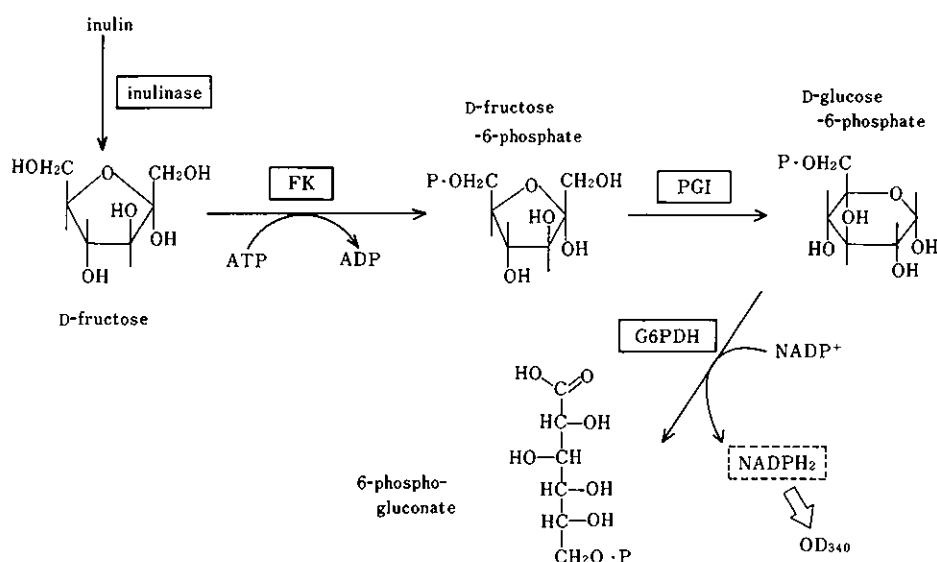


図3. inulinase/FK/PGI/NADP<sup>+</sup> UV 法による inulin の酵素的測定法

(FK : fructokinase, PGI : phosphoglucose isomerase,  
(G6PDH : glucose-6-phosphate dehydrogenase)

表1. 各型の糖原病の欠損酵素、蓄積臓器と蓄積物質

型	頻度(%)	疾 患 名	欠 損 酵 素	蓄 積 臓 器	蓄 積 物 質
I	20	von Gierke 病	肝 glucose-6-phosphatase	肝・腎	正常 glycogen
II	20	Pompe 病	lysosome の $\alpha$ -glucosidase	肝・筋・腎・心・副腎・ 甲状腺	"
III	20	Forbes 病 (debrancher 欠損症, eimit dextrinosis)	amylo-1, 6-glucosidase	肝・筋・心・赤血球	外側鎖の短かい glycogen
IV	< 1	Anderson 痘 (brancher 欠損症, amylopectinosis)	amylo-(1, 4→1, 6)-trans glucosidase (分岐酵素)	肝・筋・心・赤血球	側鎖の長い glycogen
V	5	筋の McArdle 痘	筋 phosphorylase	筋	正常 glycogen
VI	25	{ Hers 痘 }	肝 phosphorylase	肝・赤血球	"
VII	—	—	筋 phosphofructokinase	骨格筋	"
VIII	—	—	肝 phosphorylase	肝	"
その他	まれ	glycogen 合成酵素	(肝)		glycogen 減少

## IV. mucopolysaccharide と hexosamine 類

## 1. mucopolysaccharide (Mp) と hexosamine 類の生理的並びに診断的意義：

Mp は amino 糖 (hexosamine) と uronic acid とが反復複合したアミノ多糖類で、ヒト体内の諸臓器や結合組織中毒に広く分布し、蛋白と結合した proteoglycan と

して存在する。Mp は hexosamine を含むため glycosaminoglycan とも呼ばれている。

## (1) Mp の生体内分布 —

主に結合組織の基質を形成する重要成分で、proteoglycan は主に細胞内に存在し、電解質の保持、透過能力を保つが、代謝の過程で血中に流出していく。

## (2) Mp の種類とその性状—

Mp の局在組織、生理作用および含有 amino 糖並びに uronic acid を表 2 にまとめたが、含有 amino 糖として

は glucosamine (Glc-NH<sub>2</sub>) と galactosamine (Gal-NH<sub>2</sub>) が、uronic acid としては glucuronic acid と iduronic acid があり、硫酸基を含むものも多い。

表 2. 生体試料中の Mp の種類とその性状

Mp	名 称	局在組織と生理活性	含量(%)		アミノ糖	グルクロン酸	イドロン酸	硫酸基
			血清	尿				
酸性 ムコ多糖 (AMP)	hyaluronic acid	眼房水分貯留部位と抱水性	10	Glc-NH <sub>2</sub>	+			0
	chondroitin		31	Gal-NH <sub>2</sub>	+			
	chondroitin-4-硫酸 (A)	骨組織、筋肉	27	Gal-NH <sub>2</sub>	+			1
	デルマタン硫酸 (B)	皮膚、筋、動脈線維化で上昇	2	Gal-NH <sub>2</sub>	+	+		1
	chondroitin-6-硫酸 (C)	軟骨、関節	14	Gal-NH <sub>2</sub>	+			1
	" " (D)			Gal-NH <sub>2</sub>	+			
	" " (E)	諸組織に分布、膠原病疾患で上昇、抗血栓、抗凝固活性をもつ	7	Gal-NH <sub>2</sub>	+			2 ~ 3
	" " (F)			Gal-NH <sub>2</sub>	+			
	" " (G)			Gal-NH <sub>2</sub>	+			
	$\alpha$ -heparin	肥満細胞活性、抗凝固活性	13	Glc-NH <sub>2</sub>	+	+		2 ~ 3
中性 Mp	$\omega$ -heparin			Glc-NH <sub>2</sub>	+	+		
	ヘパラン硫酸			Glc-NH <sub>2</sub>	+	+		1
その他 Mp	ケラタン硫酸			Glc-NH <sub>2</sub>	+	+		1
	ケラタン-ポリ硫酸			Glc-NH <sub>2</sub>	+	+		

## (3) hyaluronic acid, chondroitin 硫酸および heparin の構造--

代表的な Mp である hyaluronic acid, chondroitin 硫酸および heparin の化学構造を図 4 に示したが、含有する amino 糖 (N-acetylglucosamine, N-acetylchondrosamine および glucosamine 硫酸エストル) や、結合状態 ( $\beta$ -1,4,  $\beta$ -1,3,  $\alpha$ -1,4 および  $\alpha$ -1,3 結合) に特徴がある。heparin は抗凝固作用を有し、硫酸化 Mp は抗血栓作用、抗脂血作用や抗動脈硬化作用を有している。

## (4) 血液、尿等の生体試料中の Mp と診断的意義—

白血球、血小板等血液細胞成分に proteoglycan (proteo-chondroitin-4-硫酸が主である) が存在しており、これが血清中に放出される。事実血漿中の Mp 値は、各種の炎症性疾患、慢性関節リウマチ、先天性 Mp 蓄積症、白血病、膠原病、Weber-Christian 病、甲状腺機能亢進症、眼球突出等で増量する。また尿中 proteoglycan は生体の合成、異化過程の増強を反映して増量する。従って血清、尿、関節液、胸水等の体液中の proteoglycan 成分を測定することにより、罹患臓器、組織の代謝回転や炎症等による分解度を知り、腎疾患、糖尿病、白血病並びに炎症性疾患等、その原因疾患を察知するのに役立つ。

表 3. 生体試料中の Mp の正常値

検体	Mp	正 常 値
血清(漿)	glycosaminoglycan	2.7 ± 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2.1 ~ 6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 200 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 250 ~ 550 $\mu\text{g}/\text{dl}$
血 清	proteoglycan	成人男子 : 298 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 成人女子 : 253 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 少 年 : 394 $\mu\text{g}/\text{dl}$
血 漿	proteoglycan hyaluronic acid chondroitin chondroitin-4-硫酸 chondroitin-6-硫酸 chondroitin-ポリ硫酸 デルマタン硫酸 ヘパラン硫酸、他	270 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 27.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 10 % 83.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 31 % 72.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 27 % 37.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 14 % 18.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 7 % 5.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 2 % 24.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 9 %
尿	glycosaminoglycan 酸性ムコ多糖 (AMP) proteoglycan	2 ~ 3 mg/日 { 3 ~ 6 mg/日 8 ~ 15 mg/日 男性 : 3.5 ± 1.0 mg/24 hrs. 女性 : 2.5 ± 1.0 mg/24 hrs.
ヒト動脈組織	酸性ムコ多糖 (AMP)	20 ~ 59 歳 : 4.8 mg/g 生組織 60 ~ 76 歳 : 2.4 mg/g 生組織

## (5) 先天性 Mp 蓄積症 —

Mp の細胞内の合成および細胞外への分泌は正常であるが、細胞内酵素の先天的欠損が原因となり、細胞内の分解が顕著に障害され、特異な Mp 蓄積症状を示す Mp 蓄積症 mucopolysaccharidosis がある。 $\alpha$ -iduronidase その他の酵素の欠損があり、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸およびケラタン硫酸等の分解が阻害され、種々

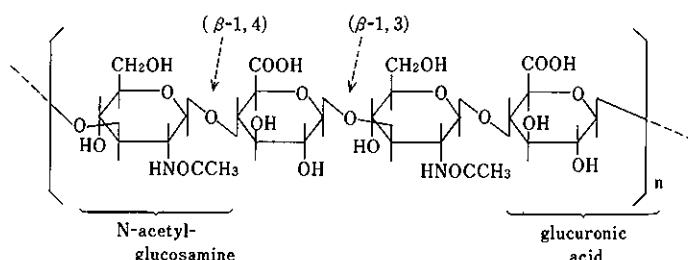
の臓器、組織内に沈着し、特異な病態を示す。現在 8 種類の病型が知られている。

## (6) 生体試料中の Mp の正常値 (表 3 参照) —

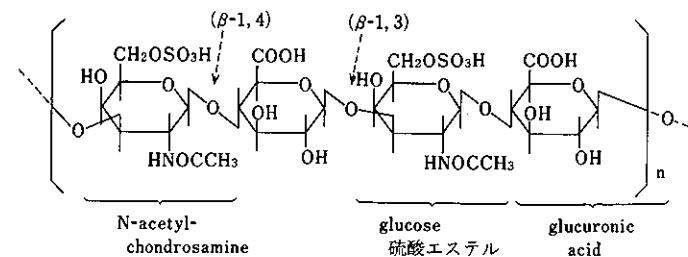
報告者により若干異なることがあるが、血清、血漿、尿およびヒト動脈組織中の Mp の正常値を表 3 にまとめ示した。

図 4. hyaluronic acid, chondroitin 硫酸, heparin の構造

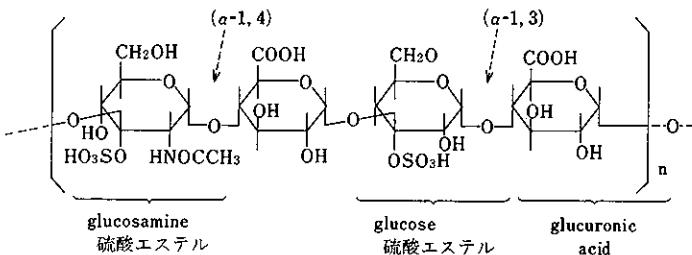
## ○hyaluronic acid



## ○chondroitin-硫酸



## ○heparin



## 2. Mp の測定法：

従来比濁測定法（第4級アミン界面活性剤の臭化セチルメチルアンモニウム使用）、メタクロマシアを利用した toluidine blue 比色法、Zrイオン沈殿～アリザリンレッドS比色法、その他があったが、実用性は低い。従って Mp 中の uronic acid を測定する方法（例えば carbazole-硫酸法）、含有する hexosamine を測定する Elson & Morgan 反応や、蛍光測定法が用いられた。その他 chondroitinase ABC, AC(EC3.6.1.4, EC4.2.2.4) や chondroitin-4-sulfatase (EC 3.1.6.9) や chondroitin-6-sulfatase (EC 3.1.6.10) で水解してから比色測定する様な方法も、2,3知られているが、ECTEOLA-cellulose column を用いる方法や、尿 glycosaminoglycan を調べる簡易 spot test もある。

臨床検査の分野では、hexosamine (Glc-NH<sub>2</sub>, Gal-NH<sub>2</sub> 或いは mannosamine) を直接測定することはあまりない。以前は Elson & Morgan 反応を用いることがあったが、現在では column chromatography で、他の必要な糖と一緒に分析測定することができる。

## V. 糖尿病診断用に用いられる生化学検査

### 1. 空腹時血糖値 fasted blood sugar (FBS)/fasted blood glucose (FBG)/fasted plasma glucose (FPG):

本報の13報で解説した。

## 2. 尿糖の出現と量の検査：

同じく本報の12報で、出現機序と共に説明した。

### 3. glucose 負荷試験/耐糖試験 glucose tolerance test (G.T.T.) :

現在主に使われている glucose (75g) 経口投与の場合 oral glucose tolerance test (O.G.T.T.) を中心に、そのデータの解析を含めて、すでに本報の13報で解説済みである。

## 4. 糖化タン白並びに glycated hemoglobin :

最近生体内の多くはタン白が、糖 (glucose) が結合した糖化タン白 glycated protein として存在していることが知られている。その中で糖化した hemoglobin (Hb), すなわち glycated hemoglobin 或いは glyco-Hb や、糖化 albumin の量の増加は、糖尿病の一つの指標として注目されている。以下 glyco-Hb について述べる。

### (1) glyco-Hb の生理的並びに診断的意義一

生体内循環血液中の赤血球内で、赤血球の寿命が尽きるまで Hb 分子と glucose とが非酵素的に徐々に結合する。glucose は Hb タン白の NH<sub>2</sub> 基との間で迅速な可逆反応を起こし、aldimine (Schiff base) を生成し、これはゆっくりとした非可逆的反応により ketoamine となる。aldimine には pre Hb A<sub>1c</sub>, labile Hb A<sub>1c</sub> が含まれております、ketoamine には Hb A<sub>1c</sub>, 安定期 Hb A<sub>1c</sub> が含まれる（図5参照）。この反応は非酵素的反応である。そしてその生成量は、赤血球がおかれていた循環血液中の血糖レベルに影響される。

図5. Hb A<sub>1</sub> の生合成過程

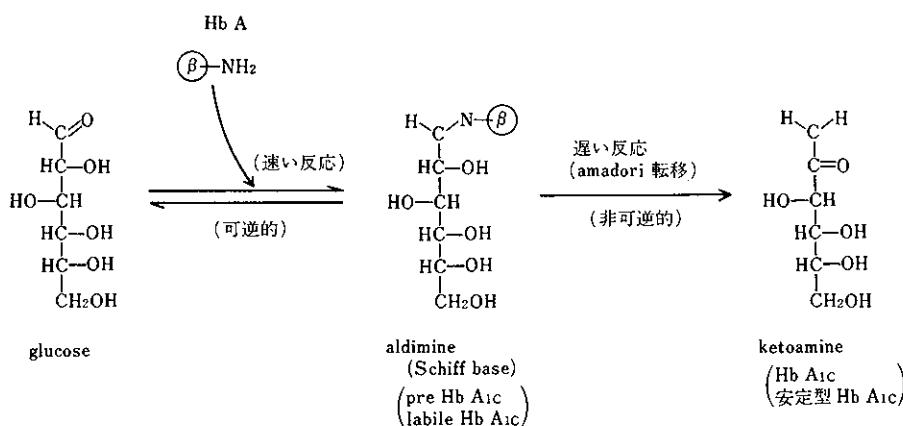
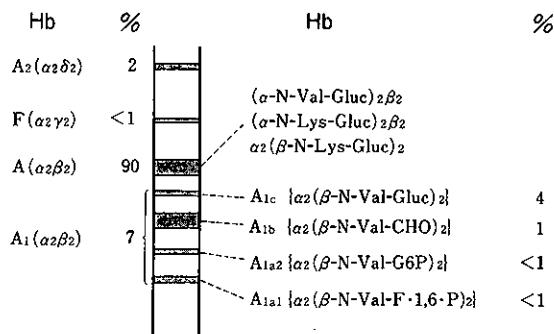


図6にヒト赤血球内のHb成分を、等電点電気泳動で分別したパターンを示した。すなわちHb A( $\alpha_2\beta_2$ )が90%以上を占め、他に少量のHb A<sub>2</sub>( $\alpha_2\delta_2$ , 2%), Hb F( $\alpha_2\gamma_2$ , 0.5%)がある。このHb Aは糖末結合成分のHb A<sub>0</sub>と、糖やリン酸化糖glucose-6-phosphateと結合したglyco-Hb、すなわちHb A<sub>1c</sub>とに分けられる。このHb A<sub>1</sub>は総Hbの約7%を占め、さらにHb A<sub>1c</sub>(4%), Hb A<sub>1b</sub>(1%), Hb A<sub>1a2</sub>(<1%)、およびHb A<sub>1a1</sub>(<1%)の亜分画に分けられる。これ等の亜分画は図5の様な分子構造を示している。Hb A<sub>1</sub>特にHb A<sub>1c</sub>は現在赤血球寿命と、過去2~3ヶ月間の総合された平均血糖値を反映している。事実高血糖状態が持続した糖尿病の場合、Hb A<sub>1</sub>、Hb A<sub>1c</sub>は正常値の2~3倍まで上昇することが知られている。

そして過去2~3ヶ月の平均空腹時血糖値との間に、良好な相関性が認められており、空腹時血糖値FBG(FPG)が或る時点での血糖値の変動を反映しているのと異った診断情報として、評価されている。ただし腎不全や慢性アルコール中毒でも、Hb A<sub>1c</sub>値の上昇がみられることがあり、またHb F値が高いとそれを完全に分離しなければ、Hb Fの混入によりHb A<sub>1c</sub>が高目に測定されることがある、注意が必要である。一方溶血性貧血の様な赤血球寿命が短くなっている場合は、異常低値を示す。

図6. 等電点電気泳動法による健康人赤球内のHb成分



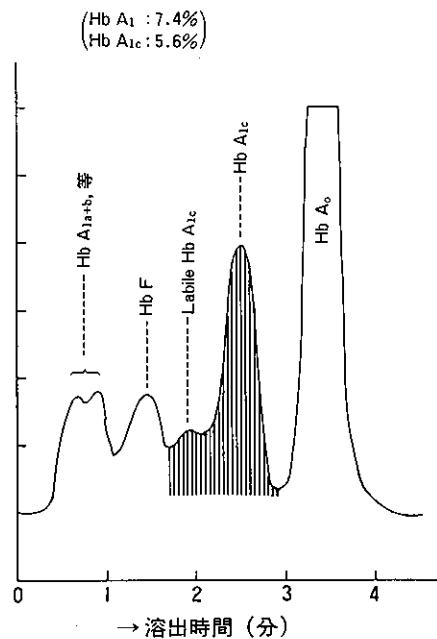
#### (2) Hb A<sub>1</sub>あるいはHb A<sub>1c</sub>の測定法

a. 陽イオン交換樹脂法：Hb A<sub>1</sub>はHb A<sub>0</sub>より僅かに(-)に荷電しており、弱酸性下で陽イオン交換樹脂への吸着があるので、この差を利用して陽イオン column chromatographyにより分別して測定する。またバッヂ法もある。日常の便宜のために小columnやmini-columnも用いられるが、その分析精密には限度がある。一方高速液体chromatography(HPLC)法では、各分画を高精

度で分離できるので、専用機器も利用されている。図7に専用のchromatographyで分析したHPLCの溶出パターンの1例を示した。この例ではHb A<sub>1</sub>として7.4%, Hb A<sub>1c</sub>で5.6%の分析成績が得られたが、Hb Fとlabile Hb A<sub>1c</sub>とも分離できる。溶出したHb A<sub>1</sub>およびHb Aの421nmにおける吸光度からHb A<sub>1</sub>の%を算出するが、溶出液のpH、イオン強度および温度の影響を受ける。

b. 電気泳動法：各Hb成分の僅かな等電点の差を利用し、電気泳動的に分離できる。支持体として寒天フィルム、polyacrylamide gel等が用いられる。

図7. 高性能液体クロマトグラフィによるHb A<sub>1</sub>の分画測定法



c. 吸光度分析法：これは thiobarbiturate(TBA)法とphytin酸法とが知られている。TBA法では溶血液をシエウ酸性とし、加熱し ketoamine型結合糖から生成された5-hydroxymethylfurfuralを、TBAを反応させ生成した色を443nmで吸光度分析する。phytin酸法では分光光度的比色測定法なので、吸収スペクトルの僅かな変化が測定値にかなりの影響を与える。

d. affinity法：agarose吸着体に固定化されたアミノフェニルホウ酸がHb A<sub>1c</sub>のglucoseのcis-diol基を、特異的に反応することを利用している。

e. その他の測定法：Hb A<sub>1c</sub>を抗原とし、これに対する抗体を用いたRIA法(radioimmunoassay)等がある。

(3) 糖化albuminやその他の糖化タン白—

albuminやその他の生体タン白—赤血球膜, collagen, 水晶体, 胃基底膜タン白, basic myelinタン白, insulin, T<sub>3</sub>(triiodothyronine), IgG等も同様な糖化glycationを受ける。その結果それ程機能的な影響を受け、病的障害を起こすことが知られている。そしてそれ等タン白の幾種か、特にalbuminは過去における血糖レベルを反映しているとして、糖尿病の診断に利用されている。

5. fructosamine：

Hb A<sub>1</sub>或いはHb A<sub>1c</sub>が過去2～3ヶ月の時点での血糖値を反映する検査として、よく利用される様になったが、過去1～2週間の血糖値を反映する糖尿病のmarkerとして、fructosamine(FRA)も普及し始めた。

(1) FRAの生理的並びに診断的意義—

a. FRAとは？：Hb A<sub>1</sub>の項で述べた様に、血漿タン白

はglucoseより糖化されたketoamineを生成するが、このketoamineは可逆的に環状構造の1-deoxy-fructosyl protein adductの構造をとり得るため、便宜的にFRAと呼ばれる様になった。

b. ketoamineの生成量：ketoamineの生成量はタン白量と糖量とに比例するので、ketoamine(FRA)の量は血糖値を反映している。その値は1～2週間前のFBGの値、および2週間後のHb A<sub>1c</sub>の値と最もよく相関している(いづれも相関係数rは0.5～0.6、表4参照)。

c. 診断的評価：従って血糖コントロールの中期的(1～3週間)指標となり得る。FRA値は食事の影響を受けず、採血は空腹時以外でもでき、FBGやHb A<sub>1c</sub>よりも糖尿病を拾い上げる率が高いといわれている。また血清でも血漿でも測定でき、簡便な比色法により測定できるため自動化も可能で、健診等スクリーニングの目的等に利用し易い利点がある。

(2) FRAの測定法—

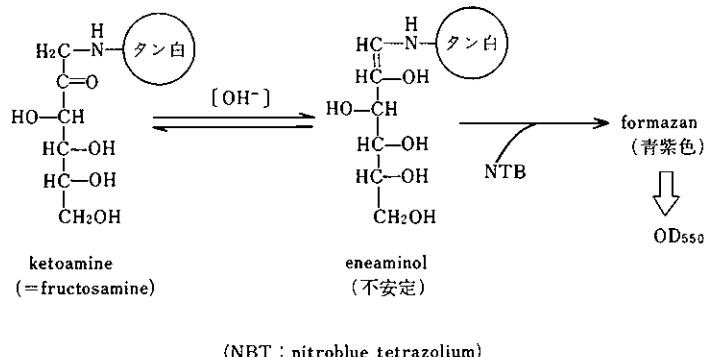
糖化タン白はアルカリ性下で緩慢な還元力を示す。従ってpH 10.3位でtetrazolium塩のnitroblue tetrazolium(NBT)を還元させ、生成したformazanを比色測定する(図8参照)ことにより、FRA量を知ることができる。実際には反応開始後の10～15分の間での吸光度(530或いは550nm)の増加を求める。また当初普及したキットでは、1次標準品としてdeoxymorpholinofructose(DMF)を用い、値をmmol/lとして表わしていたが、現在では1次標準品としてはglycated polylysineを用い、測定値はμmol/lで表わしている。そのため例えば当初の正常値は2.31±0.03(±2SD; 2.25～2.37)mmol/lとして報告されていたが、現在では219～296(±2SD; 214～293)μmol/lとなっている。

表4. 血漿FRA値とFPG(FBG), HbA<sub>1c</sub>の経時的測定成績の比較

	0週前	n = 146	r = 0.383
血漿FRA vs FPG	1週前	n = 63	r = 0.394
	2週前	n = 59	r = 0.529
	3週前	n = 46	r = 0.372
	4週前	n = 29	r = 0.252
血漿FRA vs Hb A <sub>1c</sub>	0週後	n = 161	r = 0.405
	2週後	n = 73	r = 0.505
	4週後	n = 39	r = 0.294
	6週後	n = 23	r = 0.302

——中 恵一、他：臨床検査31(6), 679～682(1987)  
より引用——

図8. NTB還元反応によるfructosamineの測定原理



(NBT : nitroblue tetrazolium)

## 6. 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) :

## (1) 1,5-AG の生理的並びに臨床的意義—

最近糖尿病患者では、糖尿病のコントロールが悪化すると、血清や髄液中の 1,5-AG (glucose の C-1 位が酸化された pyranoid 構造を持つ polyol, 図9参照) 値が減少し、また血糖値の改善に伴い 1,5-AG 値が上昇することが知られている。従って FBG, Hb A<sub>1c</sub> および FRA との間に負の相関 ( $r=0.59 \sim 0.64$ ) がみられ、real time の平均血糖値の動向を示す新しい指標として注目されている。また腎性糖尿病では 1,5-AG 値が減少し、その減少には尿糖排泄量が関与していることも知られている。尿糖の 1 日の排泄量と血中 1,5-AG の減少率との間には、良好な相関 ( $r=0.85$ ) がみられる。また悪性新生物の患者でも減少するという報告もある。血清 1,5-AG 値は、肥満度、食事の影響や、日内変動は認められず、高齢の方方が高値を示す。

## (2) 1,5-AG の測定法—

血漿中の 1,5-AG は、図9の様に pyranose oxidase (Pyr·OD, EC 1.1.3.10) を用いる酵素的測定法で測定している。しかし通常は trichloroacetic acid (TCA) による除タン白、イオン交換樹脂カラムで処理をし、他糖をほとんど含まない溶出液を用いる必要がある。1,5-AG は Pyr·OD により酸化され、 $H_2O_2$  と 1,5-anhydro-D-fructose とを生成するので、生成した  $H_2O_2$  量を POD の存在下で ABTS [2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazolinone-6-sulfonic acid)] と反応させて、生じた酸化型 ABTS を 420 nm で吸光度測定する。

## 7. 3-deoxyglucosone (3-DG) :

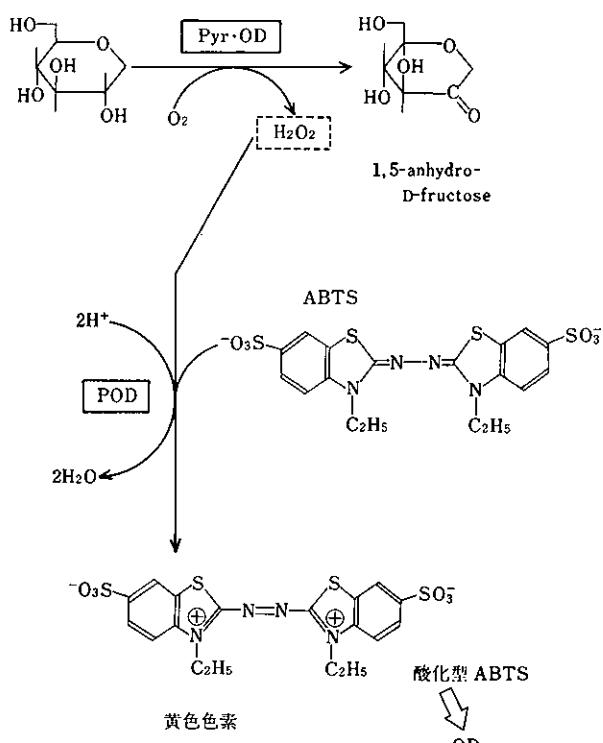
## (1) 3-DG の生理的並びに診断的意義—

ごく最近糖尿病合併症の進展に関与するマーカーとして、3-deoxyglucosone (3-DG) およびその代謝産物としての 2-keto-3-deoxygluconic acid (3-DGA) が、注目され始めた(図10参照)。糖尿病性合併症をおこす糖化反応中に、反応性の高い  $\alpha$ -ketoaldehyde の一種である 3-DG は、タン白同志を重合させる機能を有し、その結合難溶性のタン白重合物質は、代謝がスムーズに行かず、組織沈着を起こし、そのため組織全体が変質して合併症をひき起こすと考えられている。現在糖尿病患者における增量や 3-DG 代謝の適確なメカニズムが調べられている。

## (2) 3-DG の測定法—

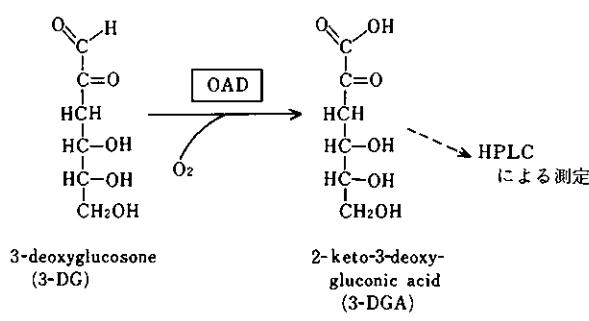
3-DG を 2-oxoaldehyde dehydrogenase ( $NAD^+$ ) (OAD, EC 1.2.1.23) で酸化して、安定な 2-keto-3-deoxygluconic acid (3-DGA) とし、HPLC で測定する。pmoleまでの微量測定が可能である(岩瀬仁勇私信, 1993)。

図9. 1,5-AG の酵素的測定法—Pyr·OD/POD/ABTS 比色法—



(Pyr·OD : pyranose oxidase, POD : peroxidase,  
ABTS : 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazolinone-6-sulfonic acid))

図10. 3-DG および 3-DGA の構造と OAD による反応



(OAD : 2-oxoaldehyde dehydrogenase ( $NAD^+$ )))

# ダルムシュタットの E. Merck 社 <続き>

筑波大学名誉教授 松蔭女子学院短期大学教授 原 田 馨

## E. メルクの製品

E. メルク社が発展し世界有数の大製薬会社へと発展していく様子を展示から見ることができる。H. E. メルクの三人の息子、C. メルク (Carl Merck, 1823~1885), G. メルク (Georg Merck, 1825~1873) 及び W. メルク (Wilhelm Merck, 1833~1899) が活動をはじめた19世紀の半ばから世紀末にかけて E. メルクの世界的薬品化学会社としての基礎は固まった。それに伴い多くの薬品が世界中に供給された。その主要なものは表1の通りであり、それ以外にビタミン類 (表2) もまた E. メルク社の主要製品であった。第二次大戦末期に E. メルク社のダルムシュタット工場は連合軍の爆撃を受け殆ど壊滅状態になるが、戦後苦しい中に復興を果し、再び世界の E. メルク社として蘇った。現在の E. メルク社の製品は7部門に分類することができる。

- 1) 医薬専門部門：医家用の医薬品として抗生素質、心臓血管薬、甲状腺用薬、副腎皮質ホルモン、手術用の生化学的薬品類、中枢神経システムのための医薬品、種々のビタミン類、その他多種類の特別用途の医薬品が製造されている。
- 2) 一般薬部門：薬局の店頭で買う事ができる一般用の種々の薬品類の製造。これらにはやせる為のダイエット食、繊維質食品、ホルモンを含む化粧品などが含まれている。
- 3) 工業用薬品部門：広範囲の工業用薬品が製造されているが、これらには光学、写真工業及び電子工業に用いられるものが含まれている。特にディスプレイ用の液晶は E. メルク社の製品としてよく知られている。
- 4) ファインケミカル部門：この部門は製薬のために必要な種々の原料物質を供給すると共にアスコルビン酸、ビタミン B6 及びビオチンなどのビタミン類の製造をしている。また種々の食品添加物、化粧品材料、特別用途の純粋な物質を供給している。
- 5) 試薬部門：広範なよく利用される化学実験用の試薬を供給するのみならず、特別用途の、例えば分光学、生化学、有機合成のための試薬、溶媒及びクロマトグ

ラフィー用の試薬を供給している。環境状態、例えは水質を迅速に調べるための試薬はますます重要になりつつある。

- 6) 診断薬部門：臨床化学、免疫学、微生物学、血液学、細胞学に必要なシステムと試薬が製造されている。また診断のための多くの新たな研究が行われている。
- 7) 色素部門：真珠光沢など種々の効果を持つ色素について研究がおこなわれている。いろいろな化粧品の製造から、自動車用ペイント、印刷インク、工業用ペイント、プラスチックなどを供給している。

表1. E. メルク発売の医薬品

Pyoktanin	1890	Ephedralin	1929
Eumenol	1895	Nedolon	
Jodipin	1897	(früher Sedal-Merck)	1929
Stypticin	1897	Eupaverin	1930
Dionin	1898	Eupaco	1931
Perhydrol	1900	Lentin	1931
Magnesium-Perhydrol	1903	Neobar	1931
Veronal	1903	Phanodorm-Calcium	1932
Thyreoidin Merck	1904	Prominal	1932
Veronal-Natrium	1908	Psicain-Neu	1933
Luminal	1912	Doryl	1933
Luminal-Natrium	1912	Optonicum	1935
Perhydrit	1913	Ephecor (früher Ephetonin liquidum compositum)	1936
Citobaryum	1915	A. T. 10	1938
Ergotin Merck	1916	Merkojod	1938
Eukodal	1917	Oestromon	1939
Neu-Cesol	1921	Sexocretin	1939
Diagn. Tuberkulin	1921	Jacutin	1948
Helminal	1922	Methicil	1948
Cuprex	1923	Digitoxin Merck	1949
Carbo med. Merck	1924	Methionin Merck	1949
Phanodorm	1925	Depot-Oestromon	1949
Tetragnoste	1925	Cumid	1950
Ephelinon	1927	Egressin	1950
Hepracton	1928	Trichloran	1950
Scophedal	1928		

E. メルク社より発売された医薬品の商品名と発売年度<sup>2)</sup>

表2. E. メルク発売のビタミン

D <sub>2</sub> (geg. Rachitis) Vigantol*	1927	D <sub>3</sub>	Trivitan*	1942
A (natürliche)	Vogan*	P-Faktor	Birutan	1948
C	Cebion	D <sub>2</sub> (geg. Haut-Tbc.) Detaiup*	1950	
B <sub>1</sub>	Betabion	B <sub>6</sub>	Hexobion	1950
B <sub>2</sub>	Lactoflavin	B <sub>12</sub>	Cytobion	1950
B <sub>2</sub> -Faktor	Nicobion	A (synthetisch)	Vogan-Neu*	1951
K	Karanum	C+K-P	Styptobion	1951
E	Evion	B-Komplex	Polybion	1951

E. メルク社より発売されたビタミン類と発売年度<sup>2)</sup>

\*印のものはレバーケーゼンのバイエル社と共同して  
製造したものである。



メルクの「セビオン」とは結晶ビタミンCのことである、1934年発売。<sup>5)</sup>

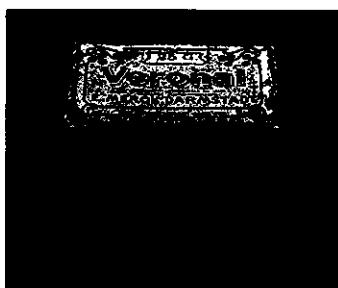


天然から得られた  
ビタミンC、重量  
1.4kg 1938年製。<sup>5)</sup>

これらの部門を見ると E. メルク社は医薬品製造から出発し、次第に工業部門へ伸びていった会社であることがわかる。ドイツにおける他の大化学会社(ヘキスト、BASF、バイエル)は何れも石炭タールを利用する化学会社から出発して後に医薬部門を発展させた。これらの大化学会社は今世紀のはじめ合同して巨大なコンツェルン(IG Farben)を形成したが、E. メルクはそれに参加せず独自の道を歩いた。第二次大戦後のE. メルク社の歴史はこの展示室から十分見ることはできないが、19世紀におけるE. メルク社の古きよき時代の発展をこれらの展示室から見ることができる。



文書館のオフィスに保存されている  
E. メルク社の歴史的医薬品の一部。<sup>5)</sup>



すぐれた睡眠薬「ヴェロナール」  
は1903年に市販された。<sup>5)</sup>

### E. メルクとリービッヒ

メルク家とリービッヒとの関係は20世紀になっても続いた、1920年ギーセンに「リービッヒ博物館」を開設するに際してG. メルク(Georg Merck, 1825~1873, 7代目)の子で8代目のE. A. メルク(Emanuel August Merck, 1855~1923)が資金援助を行っている。このリービッヒ博物館は第二次大戦末期の爆撃により破壊されたが、1952年この博物館が再開される折りには8代目E. A. メルクの次男、F. メルク(Fritz Merck, 1889~1969)を含めメルク家はその再建を援助している。ダルムシュタットのルイーゼン・プラッツの「天使薬局」前には天使の石像があるが、この台座にはリービッヒの横顔及び実験室で指導するリービッヒのレリーフがある。この像はダルムシュタット出身のリービッヒを記念する数少ない記念碑となっている。この像は1905年以来ルイーゼン・プラッツの「天使薬局」の店頭に立っていた。1944年12月の爆撃で「天使薬局」は炎上したが、天使像は破壊されず無事であった。それ故現存の天使像はオリジナルのものである。



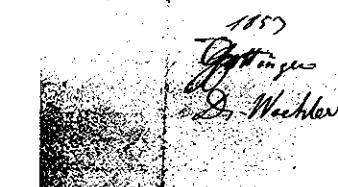
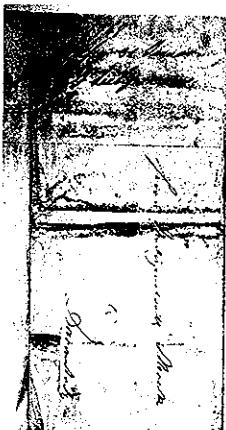
ルイーゼン・プラツの「天使薬局」前にある天使像のあるリービッヒの石造の記念碑。リービッヒの横顔のレリーフがある。<sup>6)</sup>



ギーセンのリービッヒ博物館は再建され、これを経済的に援助したE. メルク社を代表しDr. Fritz Merck がリービッヒの孫にあたるHeinrich v. Liebichと会話を交している。手前はリービッヒの炭水素元素分析装置。<sup>3)</sup>

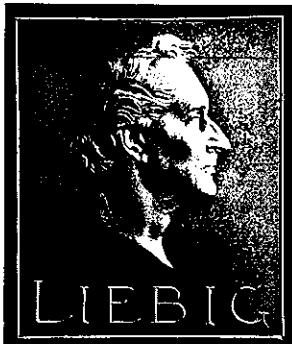
#### E. メルクの文書館

文書館にはE. メルクに関する書物、印刷物、手紙、肖像製造された医薬品などの資料が保存されている。古い文書資料には歴代のメルク家の人々が受けた許可状、賞状などが含まれている。筆者にとって特に興味深いものは19世紀に活躍した科学者達のE. メルク宛ての手紙



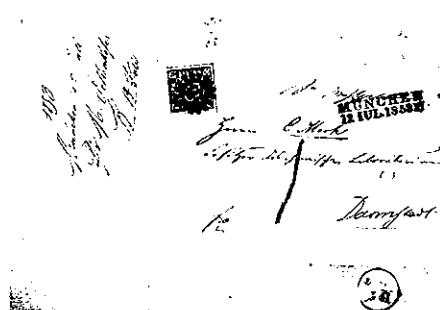
F. ヴェーラーの手紙にあるサイン  
(1857年、ゲッティンゲン)<sup>5)</sup>

リービッヒのE. メルクへの手紙 (1848年1月31日)。<sup>5)</sup>

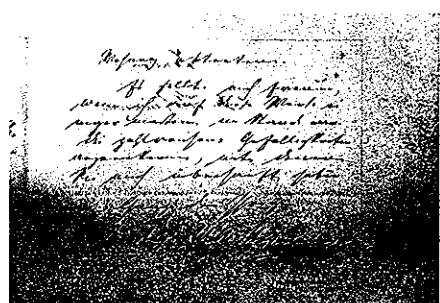


J. リービッヒとH. E. メルクは同時代人であり、また友人であったことを記したE. メルク社によりつくられた記念メタル(8.6×7.2cm) 製作年不明。<sup>6)</sup>

である。リービッヒ、ヴェーラー、ホフマン、ベッテンコーファーなどからの数多くの手紙と文書はキャビネットに分類保存されている。それらの中にはインクの色のあせたものが多い。19世紀後半になると写真として残ったものが多くなる。H. E. メルクがアルカリドについての知識をまとめた「Novitaten-Cabinet」(1827刊)のオリジナルを文書館で見ることができる。古い生薬類、合



M. ベッテンコーファーのE. メルクへの手紙 (1853年)<sup>5)</sup>



A. W. ホフマンの手紙<sup>5)</sup>

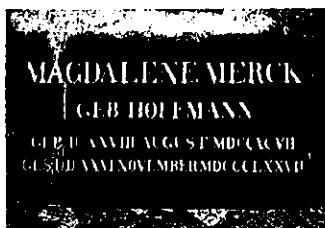
成物質または医薬品がガラス瓶に入れられて保存されているが、ラベルは褐色となり、書かれた化合物名が読みにくい。中でも興味あるものはF. ヴェーラーがシアノ酸アンモニウムから合成した尿素の小瓶である。古い小さな容器の褐色になったラベルにはヴェーラーの尿素と記されてある。ヴェーラーが尿素を合成したのは今から170年近く昔のことである。果してこれが本当にヴェーラーの手により合成された尿素であるのか？ 或はヴェーラーの方式で合成された尿素と云う意味なのだろうか？ 私はヴェーラーが合成した尿素をミュンヘンの「ドイツ博物館(Deutsches Museum)」でも、またゲッティンゲン大学の化学教室の博物館でも見ている。すなわち私はヴェーラーが合成したと云う尿素を3ヶ所で見たことになる。それ故私にはこれらの尿素生成の真の歴史についていささか疑念が生じるのを禁じ得なかった。博物館に展示してあるものは必ずしもオリジナルのものとは限らないからである。それで「ドイツ博物館」の尿素について調べてみた。「ドイツ博物館」発行の展示品についての冊子「Chemie, Object und Demonstrationsverzeichnis」によるとその10頁にF. ヴェーラーによる最初の尿素(Erster Harnstoff von F. Wohler)は本物(Original)であると記されていた。博物館のように人に見せることを目的と

しているものが本物であるならば、人に見せることを目的にしていないE. メルク社の文書館の尿素はF. ヴェーラーの手により合成された本物であるに違いないことになる。

文書資料館に分類保存されている資料を見学することによりE. メルクに関するまた19世紀の化学について果しない興味にかき立てられるが、資料の一つ一つが極めて貴重なものであり、手に触れないように注意する必要がある。E. メルク社の歴史の証人であるこれらの資料の数々を手がかりとして17世紀にはじまり現在へと続くメルク家とE. メルク社の歴史を学びまた想像するのにこの文書資料館は最適の場所であった。歴史を考えるにはその環境が大切である。

#### 文書館のある建物 (Hauptverwaltung)

ここで文書資料館のある中央事務局の建物(Hauptverwaltung)について少し述べておく。この建物は工場がフランクフルター通りに移動してきた1904年には未だ存在せず、1920年になって完成した。建物の様式に20世紀はじめに活躍したいわゆるユーゲントスティール(Jugendstil)の影響を見ることができる。ヨーロッパにおける新しい芸術運動は1890年から1910年頃まで続くが、この中央事務局の建物が建てられた1920年頃までこのダル



H. E. メルクの妻マグダレーネ(1797~1877)の墓碑

矢印左



H. E. メルク(1794~1855)の墓碑

矢印右



グルムシュタッター通りの旧墓地にあるメルク家の墓所  
歴代のメルク家の墓は簡素であり、長く続いた名家であると感じた。<sup>6)</sup>

ムシュタットの芸術運動が続いていたのだろう。建物の正面入口には世界6大陸を象徴する人物像が左右3つづつ縦に刻まれており、入口左の4つのアーチの上には、右から順にアリストテレスの4元素の土、空気、水及び火を示す彫刻が刻まれている。6大陸と云いままた4元素と云い、共に宇宙の根源的なものを詩的に表現していると云うことができ、現代科学とは異なる次元で物質世界を把握しようとしているように思われる。入口近くの壁にF.J.メルク(初代)が「天使薬局」を取得してからH.E.メルク(6代目)までの250年を記念する銅合金製の記念板が掲げられている。この記念すべき日は1918年8月26日と刻まれているが、これは第

一次世界大戦末期のドイツ敗戦直前の混乱した時代であった。この記念板の上部の飾りにもユーゲントスタイルを感じ取ることができる。またこの建物にある扉の上にある金メッキを施した飾りにもユーゲントスタイルの影響を感じる。その一つにMDCLXVIII-MDCCCCXVIIIと記されてあるが、これがF.J.メルク(初代)が「天使薬局」を取得した1668年から数えて1918年は天使薬局取得250周年であることを祝った記念板である。蔓草模様の流動的な美しい飾りはユーゲントスタイル独特のものであり私の印象に残っている。E.メルク社の大工場でこの中央事務局の建物(Hauptverwaltung)と工場の入口のそばの塔のみが爆撃に生き残ったと云う



中央事務局の建物の入口左にある4つのアーチの上にエムペドクレス(あるいはアリストテレス)の4元素を象徴する彫刻がある。左から順に火、水、空気、土を意味する像が刻まれている。これらはエネルギー、液体、気体、固体と解釈することが出来る。<sup>6)</sup>

ことである。それ故 E. メルク社にとってこれらの建物は一種の文化財的存在と云うべきものであろう。E. メルク社は初代が「天使薬局」を取得して以来現在まで 330 年ほどになる。文書館の資料はこの 300 年の年月の重みを感じさせる。日本にも 300 年以上の歴史を持つ药品会社がある。しかし自社の歴史資料の収集整理の点では E. メルクに較べるべくもない。この事は単にドイツ人の整理好きの問題ではなく、過去の歴史を大切にする気持の顕われではないだろうか？



E. メルク社正面玄関横の塔と中央事務局の建物。  
この両建物は第二次大戦末期の爆撃を生きのびた。<sup>31</sup>



中央事務局の正面玄関  
の左右の柱には世界の  
6大陸を象徴する人物  
像の彫刻が刻まれてい  
る。<sup>61</sup>





中央事務局の建物内にはフリードリッヒ・ヤコブ・メルクが「天使薬局」取得250年を祝う記念板が掲げられていた。<sup>6)</sup>



扉の上の金色の飾りにも MDCLXV III—MDCCCCXV III(1668～1918)とあり「天使薬局」取得 250 周年を記念している。この飾りの様式はユーゲントスティールである。<sup>6)</sup>

### おわりに

ドイツは国全体が長い間中央集権的態勢になかったので、それぞれの都市が独特の文化的歴史を持っている。ダルムシュタットもその一つである。例えばダルムシュタット出身の化学者を数え上げると高名な化学者の多いのに驚かされる。それらの人々には E. メルク以外に J. リービッヒ、A. シュトレッカー、A. ケクレ、F. モルデンハウワー、R. アンシュッツがある。それ以外に放電におけるリヒテンベルクパターンの名で知られる G.C. リヒテンベルクもダルムシュタット近郊の出身である。リヒテンベルクは科学者としてよりも辛らつな批評家として高名であり、また特異な私生活でもよく知られている。

本稿では興味深い家族の歴史を持つダルムシュタットの E. Merck 社の歴史を簡単に辿ってみた。筆者にはメルク社の19世紀の歴史が特に興味深く感じられた。本稿がドイツにおける一化学企業の発展のエピソードとして読んで頂ければ幸いである。



同様な金色の扉の上の飾りもまたユーゲントスティールである。<sup>6)</sup>

### 謝 辞

この紹介文を書くに際して以下の文献を参考にさせて頂き、また、E. Merck 社発行の書物、印刷物から歴史的写真の利用を許可されたことを E. Merck 社に感謝します。またいろいろな面でお世話になった E. Merck 社文書館の Dr. Ingunn Possehl、涉外部の故 Joseph Tarazi 氏、及び免疫薬理学部門の Dr. G. A. Luckenbach に厚く御礼申し上げる。

### 文 献

- 1) 「Merck und Darmstadt, in Spiegel der Generationen」, E. Merck Darmstadt 刊 (刊行年不明)。
- 2) 「Die Chemische Fabrik E. Merck · Darmstadt, Ein rückblick auf die Geschichte der Firma in Wort und Bild」, E. Merck Darmstadt 刊 (1952)。
- 3) 「Modern aus Tradition, Geschichte der Chemisch-pharmazeutischen Fabrik E. Merck Darmstadt」, von Ingunn Possehl, E. Merck Darmstadt 刊 (刊行年不明)。
- 4) 「Heinrich Emanuel Merck」, von Carl Low (1951), E. Merck, Darmstadt.
- 5) E. Merck の展示品または文書館のものを著者が撮影。
- 6) その他のものを著者が撮影。

# 宇宙の彼方に生命を求めて

## その4. アンドロメダ病原体が地球を襲って来る

東京工業大学 生命理工学部 理学博士 小池 勤平

### プロローグ

20XX年、宇宙ステーション“アルファー”から帰還した宇宙飛行士が原因不明の病原体におかされ、帰還後2日目に死亡したことが、国際宇宙検疫センターから報告された。この病原体は地球から持ち出された微生物が宇宙環境で突然変異をおこし、病原性を獲得したものと判断される……。まさにマイクル・クライ顿のSF小説『アンドロメダ病原体』と似たような事態が将来起こり得るかもしれない！

今、21世紀に向けて本格的な月面有人処点の開発や、次世代宇宙ステーション建設の計画が進められようとしている。こうした状況をかんがみて、かねてより私どもは“宇宙開発と地球微生物による宇宙環境の汚染”といったテーマで基礎的研究を進め報告を行ってきた[1-9]。

私たちが外間に出てかける場合、検疫を受けることがある。現在ではある限られた地域に行くときだけに限定されているが、動植物や果物の輸出入には今でも厳しい検疫制度があることはよくご存じのことと思う。今こうした検疫制度が宇宙開発の進展に伴い宇宙でも必要になってきている。いわば、この『宇宙検疫』ともいえる制度は二つの重要な内容を含んでいる。つまり、宇宙開発に伴い宇宙環境での基地設置や惑星の資源探査、生命探査の際に、地球の生物が宇宙空間や惑星表面にばらまかれることによって汚染されることはないか。もう一つの問題は、逆に宇宙から地球に持ち帰ったサンプルによって地球の環境が汚染をうけることはないかというものである。

本稿はこうした萌芽的な問題に関して、我々地球人類はどのような取り扱いを行ってきたか、また、今後21世紀を迎え、健全なる宇宙開発を推進するためにどのような問題提起をしたらよいかなどを実験データを基に考える。

それでは今までにこうした問題に対して国際的にはどのような活動がなされてきたかをみてみよう。1959年国連は宇宙空間の平和的探査及び利用における国際協力を目的として、総会決議第1721号によって宇宙利用委員会を設置した。本委員会は国連母体と各専門機関(COSPAR,

ICSU, UNESCO, WMO, ITU)より構成され、宇宙活動関係業務推進の要請及び打ち上げ国に本委員会への報告を要請する事を主業務とした。

1962年第1回宇宙平和利用委員会が開催され、宇宙立法が審議された。その中には探査衛星、航行衛星など実利用問題だけでなく宇宙汚染の問題も含まれていた。

1965年国連総会において『宇宙空間実験の潜在的有害効果に関する諮問委員会の報告書』が提出された。その内容は

- a) 上層大気圏汚染問題
- b) 軌道ダイポール問題(ウエストフォード計画)
- c) 諸天体の汚染問題

であった。

1978年COSPAR(The Committee on Space Research)は本格的な惑星探査に向けて基準値を設定した。つまり、惑星が汚染を受ける確率  $P_c$  (Probability of Contamination) を次の式により、 $P_c < 1 \times 10^{-3}$  と設定した。これは宇宙船内部の生物の固体数を  $10^3$  個以下に押さえないと1個は船外にもれ出して汚染する可能性があるというものである。

$$P_c = P(vt) \times P(uv) \times P(r) \times P(a) \times P(sa)$$

$P(vt)$  宇宙の超真空と超低温で地球の静物が生存できる確率

$P(uv)$  宇宙紫外線の照射で生存できる確率

$P(r)$  探査船から惑星表面に飛散される確率

$P(a)$  飛散された生物が惑星表面にたどり着く確率

$P(sa)$  飛散された生物が惑星大気にたどり着く確率

一方、SSB (The Space Science Boards Committee) の基準では地球生物が惑星表面で生育する確率  $P_g$  (Probability of Growth) を次のように設定した[10]。

火星の場合を例にとると

- ・極冠以外の地表(地表から地下6cmまでを示す)は  $P_g < 1 \times 10^{-10}$
- ・極冠以外の地下(地下6cmより深い部分を示す)は  $P_g < 1 \times 10^{-8}$

・極冠は  $P_g < 1 \times 10^{-7}$ 

ちなみに、NASA はバイキングの時は  $P_g < 1 \times 10^{-6}$  に設定したと報告している。これはつまり、船内に  $10^6$  個以上の生物の固体数がいると 1 個は船外にもれ出し惑星で生育する可能性があるという確率を示している。

しかし、 $P_c$  と  $P_g$  ではあまりにも基準値が違い過ぎる。SSB の  $P_g$  は、惑星環境で生物が生育する（増殖という意味が含まれている）確率を基準としているため、数値がきわめて低くなるのは当然である。ただ、宇宙環境の汚染という意味を考えた場合、COSPAR の提案している生存する確率  $P_c$  の方が理論的には賛同できる。なぜならば、生存という意味は増殖はしていないが死んでもいないことを示している。従って、再び地球の環境にもどせば、また活発に生育することを意味している。

その後、1984年 NASA は探査機やミッションのタイプや目的に応じて 5 段階の基準値を提案した。最近では、宇宙船内の滅菌は出来るだけ軽減して、その分宇宙開発にまわすといった間違った方向に進む傾向にある。

一方、宇宙から地球への持ち込みに関して、米国はアポロ計画で厳重な検疫を行った。1969年アポロ11号が月面着陸をはたして地球に帰還した際に、宇宙飛行士は21日間隔離して施設で細菌検査と免疫検査を行い、その後1年間追跡調査が行われた[11]。

しかし、近年、地球周回軌道のスペースシャトルやミールからの帰還宇宙飛行士に対する検疫はあまり厳しいものではないようである。

### 宇宙空間に撒き散らされた微生物はいったいどうなるのか？

宇宙の環境は我々が想像する以上に過酷な条件である。まず、地球の百億分の 1 に相当するような超真空である。おまけに、微生物にとってもっとも強敵である殺菌力や変異原性の強い紫外線や宇宙放射線が飛び交っている。こうした環境を考えると、とても生物が生きられる場所

ではないように考えられる。

そこで、我々は宇宙空間にまき散らされた微生物が本当に死滅するのか、もし死滅しないとすればどんな微生物がどのくらいの期間生きていられるのか、図 1 に示したような模擬宇宙環境作製用クライオスタットを設計して実験を行った。

この装置は  $-150 \sim 500^\circ\text{C}$ 、大気圧  $\sim 1 \times 10^{-6}$  torr の温度と真密度で色々なガス混合気体を充填して実験が可能である。さらに、太陽フレアの約 95% をしめる陽子線を加速器により照射出来るように設計した。実験に用いた微生物は出来るだけ異なる環境で生育している微生物を選択して生存実験を行った(表 1)。

実験はクライオスタットに種々の微生物試料をセットして宇宙環境の大きな特性である、超低温( $-150^\circ\text{C}$ )、超真密度( $1 \times 10^{-6}$  torr)にさらした後に生存率を測定した(表 2)。さらに、宇宙環境の250年間にあびるのと同等の加速陽子線を十数分という短時間で照射して、その生存率を測定した(表 3)。

このように模擬的宇宙環境とはいえ、これ程生命力が強いとは予想しなかった。特に、胞子を形成する微生物は強い傾向がある。こうした我々の実験以外にもライデン大学のグリーンバーグ博士等のグループが我々と似た実験装置を使って、*Bacillus subtilis* (枯草菌) の胞子に宇宙空間の 1 千年分の紫外線を照射したところ 0.1% が生き残っていたと報告している。彼等はこの実験結果から地球の生命は宇宙から来たというアレニウスのパンスペルミア説（地球外生命体が宇宙の塵に包まれた状態で分子雲と共に数億年かけて移動して地球に降ってきたのが地球生命の起源である）の実験的検証を行った。さらに、ドイツのドーゼ博士等のグループは宇宙環境に近い超真空を使って色々な微生物の生存を観察した。それによると、ある種の微生物は数カ月もの間その超真空のなかで生きていたと報告している。

表 1. 用いた微生物の種類

Virus (ウイルス)	Tobacco mosaic virus (タバコモザイクウイルス)
Gram negative bacteria (グラム陰性細菌)	<i>Escherichia coli</i> K-12 (大腸菌)
Gram positive bacteria (グラム陽性細菌)	<i>Bacillus subtilis</i> 219 (枯草菌)
	<i>Streptococcus mutans</i>
Anaerobic bacteria (嫌気性細菌)	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P (黄色ブドウ球菌)
Actinomycetes (放線菌)	<i>Micrococcus flavus</i>
Yeast (酵母)	<i>Clostridium manganotri</i>
Fungi (真菌)	<i>Streptomyces coelicolor</i>
Archaeabacteria (古細菌)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	<i>Aspergillus niger</i> (黒コウジカビ)
	<i>Halobacterium halobium</i>

表2. 超低温超真空にさらした後に生き残っていた微生物

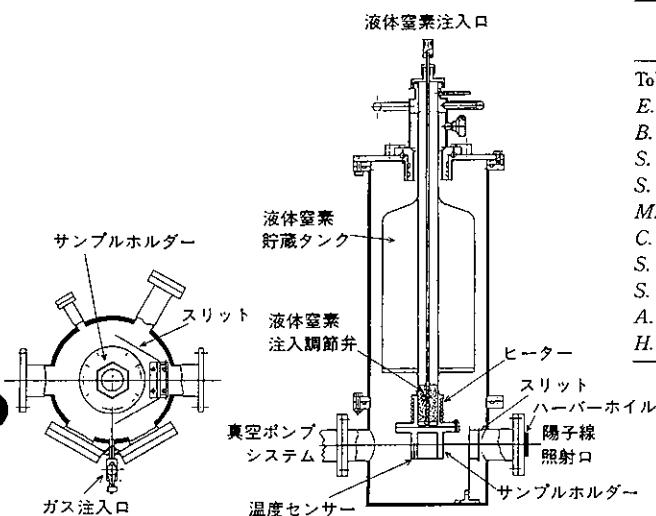


図1. クライオスタット断面図

ちなみに、我々の周辺のどこにでもある土壌1グラムの中には $10^6\sim 10^{12}$ 個もの微生物が生存している。そこには特殊な環境でなければ生育できないような極限微生物も含まれている訳で、こうした微生物の中には本実験で用いた微生物より宇宙環境に適したもののがいる可能性は大いにあると思う。

特に、宇宙空間に漏れ出した微生物の汚染に関しては今まで全く議論がなされていない。つい先日、「アポロ13号」の映画を鑑賞した。そこで大変な画面を目撃した、つまりアポロの時代には宇宙飛行士は尿の廃液を船外に廃棄し、その時に出来る氷の結晶をユーリオニン星座と呼んで喜んでいた……とんでもない話である！その後、毛利衛宇宙飛行士にうかがったところ今でもスペースシャトルから尿の廃液を船外に廃棄しているとのことであった。この問題は今後重要な検討事項となるであろう。微生物の宇宙空間への飛散を厳重に防止しなければ、将来宇宙環境は地球微生物によって汚染されてしまうことになりかねない。一度汚染を起こしてしまえばそれを取り除くにはその何十倍もの努力が必要であろう。場合によっては不可能のこともあります。

ロシア宇宙船ミール船内の微生物は宇宙線によってすでに突然変異を起こしている？

ミールはすでに9年半にわたり地球周回軌道を運行していることはすでにご存じのことである。こうした特殊

	最初に用いた 菌 数	生き残って いた菌 数	生き残って いた割合(%)
Tobacco mosaic virus	$1.4 \times 10^2$	$8.4 \times 10$	60
E. coli	$3.17 \times 10^6$	$4.3 \times 10^2$	$1.4 \times 10^{-2}$
B. subtilis (胞子)	$6.17 \times 10^5$	$3.4 \times 10^5$	55
S. mutans	$1.4 \times 10^7$	$8.5 \times 10^3$	$6.1 \times 10^{-1}$
S. aureus	$6.0 \times 10^9$	$3.8 \times 10^8$	6.3
M. flavus	$1.2 \times 10^9$	$4.5 \times 10^8$	38
C. mangenotii (胞子)	$1.24 \times 10^3$	$8.8 \times 10^2$	71
S. coelicolor (胞子)	$1.2 \times 10^6$	$1.0 \times 10^2$	$8.0 \times 10^{-3}$
S. cerevisiae	$1.6 \times 10^5$	$7.0 \times 10$	$4.4 \times 10^{-2}$
A. niger (胞子)	$1.28 \times 10^5$	$6.2 \times 10^4$	48
H. halobium	$5.20 \times 10^6$	0	$<1.9 \times 10^{-5}$

表3. 陽子線を照射した後に  
生き残っていた微生物

	非照射	照 射
Tobacco mosaic virus	$9.0 \times 10$ (100)	$6.5 \times 10$ (72)
B. subtilis (胞子)	$3.1 \times 10^5$ (100)	$1.4 \times 10^5$ (45)
S. aureus	$3.8 \times 10^8$ (100)	$2.8 \times 10^8$ (74)
M. flavus	$4.5 \times 10^8$ (100)	$6.0 \times 10^7$ (13)
C. mangenotii (胞子)	$8.8 \times 10^2$ (100)	$2.2 \times 10^2$ (25)
A. niger (胞子)	$1.2 \times 10^5$ (100)	$3.2 \times 10^4$ (28)

な閉鎖系環境で、しかも長期間有人飛行を行っている例は現在のところミール以外はない。従って、ミール船内には非常に貴重な情報が一杯つまっていると考えられる。

まず、興味ある項目として。

- ミール船内にはどのような種類の微生物がどのくらい生息しているか。
- 地球環境と比較して特殊な微生物菌叢を呈しているか。
- こうした微生物は人間に對して危険ではないか。
- 宇宙線により突然変異をどの程度おこしているか。
- 閉鎖環境での微生物のコントロールはどのようにすべきであるか。
- 宇宙検疫の必要性はどの程度あるか。

今回、TBSのご好意によりミール船内より貴重な試料が入手できたので現在まで得られている結果を報告する。1995年2月15日ロシア貨物船プログレスM-26が打ち上げられた。そこにミール船内の浮遊微生物を採取するための小形集塵機と壁面に付着した微生物を採取す

るためのスタンプを搭載した。そして、3月上旬に試料採取が実行され、3月22日に帰還した。我々は試料を4月10日に受け取った。

集塵機の設置場所1カ所とスタンプでの採取場所5カ所は図2に示した。

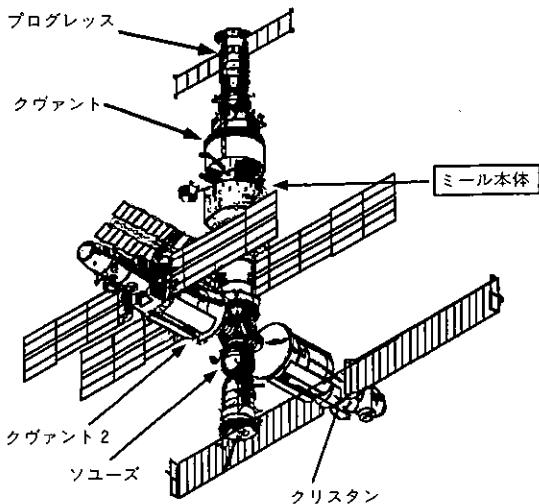


図2. 宇宙船ミールの構造体

#### 集塵機の設置場所：

クヴァント2モジュール

#### スタンプでの採取場所：

1. クヴァント2の接続部分
2. ミール本体のケーブル部分
3. ミール本体のTVモニターの上部
4. キャブテンのベッド
5. クルーのベッド

#### 採取条件：

集塵機は10時間を3回(3L/min)稼働させた。スタンプでの採取は1回(10×10cm)行った。

#### 採取試料の解析：

1. 蛍光顕微鏡画像法[12]による全微生物の直接計測
  2. ウィルス、ファージ、細菌、真菌の菌数計測および同定
  3. 有機物の分析および定量
  4. 加速陽子線照射による宇宙線耐性実験
  5. 紫外線照射による耐性実験
- などを各研究機関に分担して解析を進めている。

解析はまだ続行中であるが、現在までに得られた結果は以下のとくである。詳細なデータは雑誌掲載の都合上省略させていただく。

- 1) ウィルス、ファージは検出されなかった。
- 2) ミール船内は地球環境と比較して、壁面は微生物学的には十倍から百倍クリーンであった。しかし、船内浮遊微生物は十倍以上多いことが判明した。
- 3) 船内浮遊微生物の大多数はカビであった。
- 4) 加速陽子線照射に対する耐性は地球環境に生育している微生物と比較して十倍以上強い耐性を示したもののが多かった。

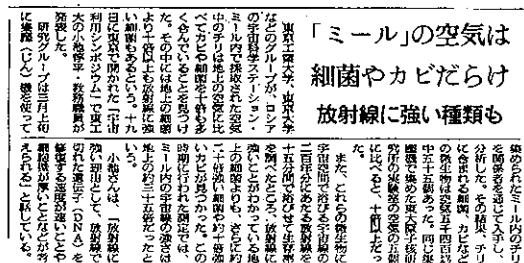
この結果は事前に予測したこととほぼ一致していた。つまり、ミール船内は無重力あるいは微小重力環境であることを考えれば、微生物は壁面に付着するよりも船内に浮遊している状態のものが多いのは当然である。しかし、分離された微生物のうち浮遊微生物の大部分はカビの胞子であったことは注目すべき結果であろう。

また、宇宙線に対する耐性も、試料採取時のミール船内の放射線量は地上の約35倍(実測値)であったことを考えると、常にこの様な強い放射線にさらされている環境では世代時間の早い微生物が抵抗性を獲得するのも当然であろう。ちなみに、比較用に用いた地球環境の微生物は我々が従来より放射線照射実験で地上の最も耐性の強い菌として使っている枯草菌の胞子を用いたことを考慮すると同時に、実験室では宇宙空間で浴びる陽子線の約百年分の粒子数を15分間という短い時間で集中的に照射してその生存率を調べていることを考慮すれば、実際は十倍よりもう一桁位強いことが考えられる。しかし、分離した微生物の中には放射線に弱いものもいた。従って、今回分離した微生物がいつミール船内に持ち込まれたかがわかれれば、放射線耐性獲得のパラメータが解けるのであるが、微生物は喋ってくれないのでそれも無理である……。

こうした内容を本年7月19日に行われた宇宙利用シンポジウムで報告したところ7月20日の朝日新聞朝刊(東京版)に写真のような記事『ミールの空気は細菌やカビだらけ』が載ってしまった。少し裏話をすると、これはマズカッタ! 早速ロシアのタス通信より問い合わせがあり、ロシアのエネルギー(日本の科学技術庁みたいなところ)に通報されてしまった。そもそも本実験に関して、我々は金銭的な負担は一銭も負っていない、全てTBSの好意によるものであった。TBSとしては事前にロシア側との間でマイナスになるようなキャンペーンは一切行わないと約束を交わしていた、さらに、本実験に関して共同研究の話を持ち上がっていた矢先であった

ため、大いにマイッタ！しかし、幸いなことにその後ロシア側からは何もいって来ないので胸をなでおろしているところである。

1995年7月20日 朝日新聞朝刊



我々の実験目的とほとんど同じ目的で米国（NASA）は本年7月にスペースシャトルとミールをドッキングさせて大掛かりな船内のゴミ取り実験を行った。さらに、日本の宇宙開発事業団も来年8月頃同様の実験を行う予定であるらしい。この実験でNASAは数億円、宇宙開発事業団も数千万円をロシアに支払ったと聞く、大金を支払ってご苦労様であることである……。

#### 今、なぜ宇宙検疫の国際的なガイドラインが必要か？

ここまで宇宙検疫に関する実験的検証例を2例報告した。初めの宇宙環境汚染の実験は地球から持ち出した微生物による宇宙環境の汚染の可能性を示したものである。私たちは“人類のフロンティアを求めて”という宇宙開発の大義名分の下にあまりにもごう慢過ぎないだろうか。1961年ガガーリンが人類ではじめて宇宙へ行ってからすでに30年以上がたとうとしている。その間に人工衛星や惑星探査機は、有人無人を合わせてもすでに5千個以上打ち上げられている。こうした宇宙船の中には、すでに地球圏内に突入して燃え尽きたものや、太陽系をはなれてはるか宇宙のかなたを旅しているものもある。しかし、かなりの数が現在も地球や惑星のまわりを周回し、いずれは燃え尽きた惑星に激突する運命のものもある。今後さらに多くの宇宙船が色々の目的で打ち上げられるであろう。不用意なアポロ計画のために月面はすでに地球の生物で汚染されてしまっている。最近の国際的な認識では月面開発にかぎっては汚染に関する問題は無視してもよい（残念ながらすでに汚染されてしまっているから……）という傾向にあるようである。火星にしてもバイキングがすでに着陸している。ちなみに、今まで火星探査を目的として打ち上げられた探査機は、米国と旧ソ連を併せて27個ある。この内、わかっているだけ

で米国探査機4個と旧ソ連探査機8個がすでに何らかの形で火星に存在している。こうした現状から推察して、残念ながら火星の表面もすでに地球の生物によって汚染されてしまっているという科学者もいるくらいである。こうした間違いを今後二度と繰り返さないためにも国際的な宇宙検疫のガイドラインの設定が急がれているわけである。

宇宙検疫のもう一つの問題である、宇宙から地球に微生物を持ち込み、それが地球環境の汚染を引き起こすという危険性であるが。今後、宇宙開発が進み恒久的な宇宙ステーションや月面基地が活動を始めれば宇宙からの帰還者は現在の数十倍にも達するであろう。さらに、惑星や小惑星の土壤や岩石といった試料が持ち込まれるであろう。こうした事態を想定して、今こそ国際的な宇宙検疫の基準となるガイドラインを作つておく必要がある。本稿のミール船内の微生物の実験もこうした観点から、宇宙船内の微生物の生態を知ると共に船外に漏れ出した微生物の生態を知ることも重要であろう。もしも船外に漏れ出した微生物が何らかの状態で宇宙空間で生存しているとすれば、宇宙線や紫外線で突然変異を起こし、凶悪な病原体になって地球にもどってくる可能性もまんざらSF小説のことと思って安心しているわけにはいかないであろう。まさにマイクル・クライ顿の小説“アンドロメダ病原体”と似たような事態も起こりかねない。

以下に私どもが宇宙検疫に関して緊急に検討すべき事項として現在検討している内容をあげる。

1. 地球由来の生物が宇宙環境でどの程度適応できるかどうかデータの集積と実験検証。
2. 宇宙船内およびローバーなどの滅菌技術に関するデーターの集積と実験検討。
3. 地球外物質、惑星や小惑星のレゴリスや岩石を採取して資源探査や生命探査を行う際の実験設備やその後処理に関する検討。
4. 宇宙検疫に関する国際的な基準設定の検討。

こうした基礎的研究が地球人類の未来、ひいては宇宙的生命の未来にとって必要欠くべからざる課題であると考える。ただ、この宇宙検疫の問題に対して深刻な事態を予測して国際的な基準設定の必要性を呼びかけているのは、まだごく少数の科学者だけであるのはなんとも残念である。今こそ、わが国がこうした問題のパイオニア的な存在となり、国際的な健全な宇宙開発をリードすべきであると考える。

## あとがき

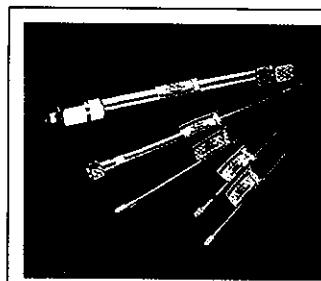
このシリーズもしばらくお休みをいたいでいました。これは全く私の生来の怠け癖でありまして、書く内容はたくさんあるのですが、なんだかんだと理由をくっつけて書かなかった訳であります。この度、編集部の方からまたぜひ続編をといったご要望があり、今回は少々持て回ったタイトルで書かせていただきました。あと数シリーズ続ける予定でいます！ どうぞご期待ください。

## 参考文献

- 1) 小池惇平、大島泰郎〔特集〕宇宙環境下の微生物生存に関する基礎研究 宇宙生物科学会 4(1) 66-69. (1990).
- 2) Koike, J., T. Oshima, K. A. Koike, H. Taguchi, R. Tanaka, K. Nishimura and M. Miyaji Survival rates of some terrestrial microorganisms under simulated space conditions. *Advances in Space Research* 12(4) 271-274. (1992).
- 3) Koike, J. Fundamental question concerning the contamination of other planets with terrestrial microorganisms carried by spaceprobes. *Journal of Space Technology and Science* 7(2) 9-14. (1993).
- 4) Koike, J. and T. Oshima Planetary quarantine in the solar system. -Survival rates of some terrestrial organisms under simulated space condition by proton irradiation.

*Acta Astronautica* 29(8) 629-632. (1993).

- 5) Koike, J. and H. Taguchi Space microbiology-Lethality, mutagenicity and cytological effects of terrestrial microorganisms by irradiation of cosmic proton under simulated space condition. *The Kitasato Archives of Experimental Medicine* 65 117-126. (1993).
- 6) 小池惇平 特集「地球外有機物」(2) 地球外環境と微生物 日本惑星科学会誌「遊星人」3(3) 193-202. (1994).
- 7) Koike, J., T. Oshima, K. Kobayashi and Y. Kawasaki Studies in the search for life on Mars. *Advances in Space Research* 15(3) 211-214. (1995).
- 8) 小池惇平 アンドロメダ病原体が襲って来る 一今、なぜ宇宙検疫の国際的基準が必要か— *CELSS JOURNAL* 8(1) 27-32. (1995).
- 9) Koike, J., T. Oshima, K. Kobayashi and K. A. Koike Fundamental studies concerning the planetary quarantine in space. *Advance in Space Research* 18(1/2) 339-344. (1996).
- 10) Space Studies Board National Research Council, Washington D. C., 1992, *Biological Contamination of Mars*.
- 11) Berry, C. A Summary of medical experimence in the Apollo 7 through 11 manned spaceflights. *Aerospace Medicine* 41 500-519. (1970).
- 12) 河崎行繁、辻 堅 黒衣を光の下へ 一自然界微生物の検出法の開発— *CELSS JOURNAL* 6 23-31. (1994).



## 高純度シリカ系ODSカラム

*Mightysil RP-18*

環境保全と健康維持は、私たちの願いです  
～農薬と抗菌性物質の分析のために～

## &lt;編集後記&gt;

新年明けましておめでとうございます。

昨年は、景気の回復は今一つ思うに任せず、天災に加えて人災ともいえる特異な事件の発生等何かと落着きのない年でした。その分今年への期待は大きいものがあります。本年の干支の子は、十二支の第1番目に位するものですので心機一転新しいことを始めてみるには良い年かも知れません。

本誌では、根本、三宅両先生が今回はご都合によりお休みのため、宇宙の微生物を研究されている小池先生にしばらくぶりで登場願いました。佐々木先生と原田先生には永年のご経験と高いご見識からなる玉稿を好評裡に連載させて頂いております。

ケミカルタイムズ46年にわたるご愛顧に心から感謝いたし、併せて、皆様方におかれましては今年が最良の年となりますようお祈り申し上げます。 <青井 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 FAX (03) 3279-5560  
編集責任者 青井 克夫 平成8年1月1日 発行