

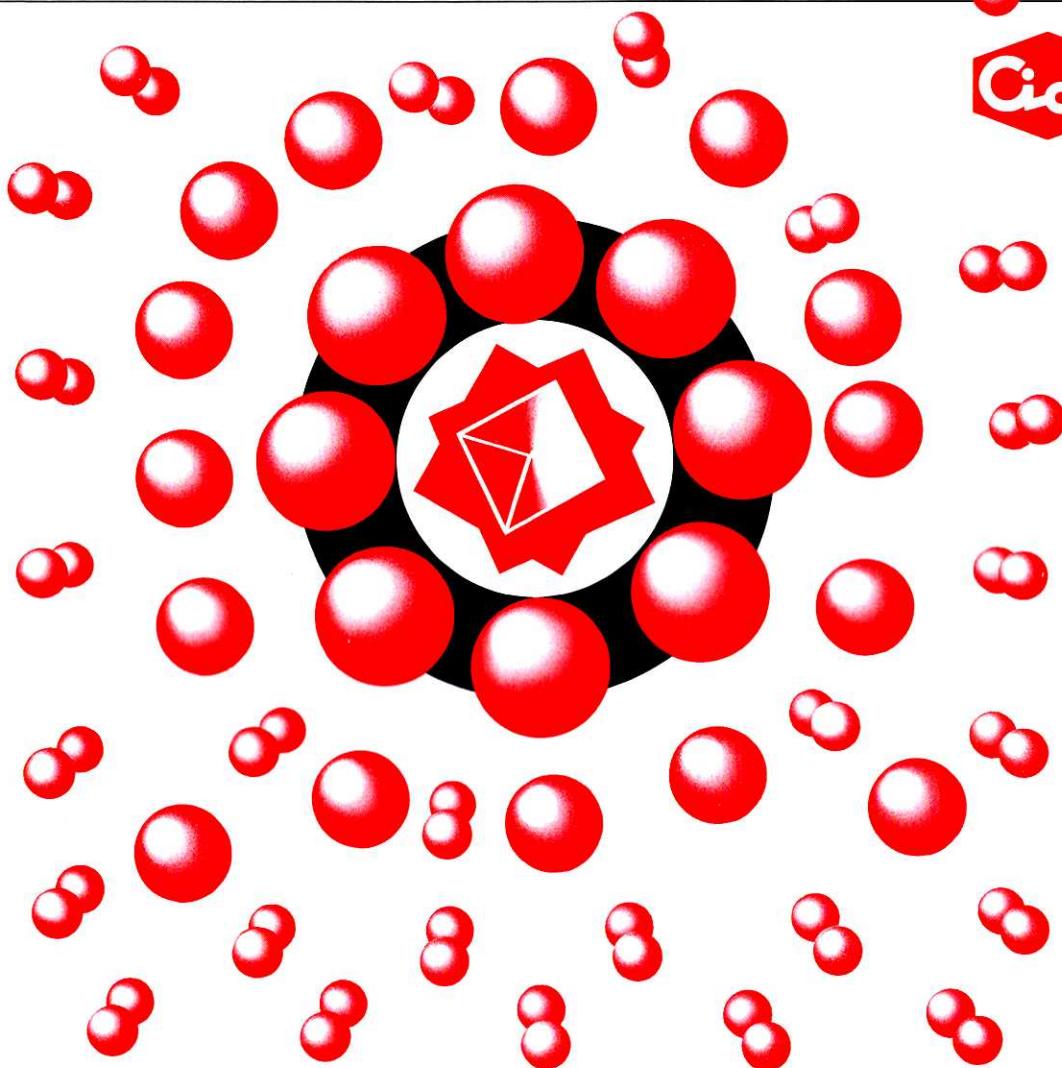
# THE

# CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1998 No.2 (通巻168号)



## 目 次

水圈生物中の有機ヒ素化合物の存在形態とその毒性.....	貝瀬 利一.....2
	櫻井 照明
	松原 チヨ
Pd-MOP 錯体触媒を用いる触媒的不斉合成(Ⅰ).....	魚住 泰広.....8
	林 民生
臨床化学および臨床化学検査への接近.....	佐々木 横一.....13
19. 生体試料中の無機質および電解質の臨床検査 一無機リン、鉄、銅、その他一	
恐竜王国へようこそ(2).....	福田 芳生.....20
一歯の形と食物ー	
編集後記.....	24

# 水圈生物中の有機ヒ素化合物の存在形態とその毒性

東京薬科大学・生命科学部・環境衛生化学研究室 助教授 貝瀬利一  
 東京薬科大学・生命科学部・環境衛生化学研究室 助手 櫻井照明  
 東京薬科大学・生命科学部・環境衛生化学研究室 教授 松原千恵子

## 1. はじめに

ヒ素は毒性の高い元素として知られているが、一方、地球上の至る所に広く存在し、多くの生物体中にも見出されている。地殻中のヒ素は主に硫化鉄鉱や銅、亜鉛などの硫化鉱中に存在し、火山活動によって地殻中から噴出し、風化作用により土壤や水中で化学形態を変えながら移動して河川や湖沼、さらに海へと流れ出していく。ヒ素化合物は古くは医薬品として用いられたが、現在では飼料添加剤以外ほとんど使用されていない。一方、ヒ素は農薬や木材防腐剤として用いられており、これらのヒ素が土壤を介して水資源の汚染につながる恐れがある。また産業活動においては、金属の精錬工程で焙焼中に生じたヒ素化合物が大気や土壤を汚染する可能性があり、最近では半導体産業において、ガリウムヒ素の使用の増大がヒ素による環境汚染の危険性を示している。昭和30年代には宮崎県土呂久地区の亜ヒ酸製造工場によって土壤、大気、河川が汚染され、主に大気汚染による周辺住民の健康障害が報告されている。また国外ではインド西ベンガル地方、台湾、バングラディッシュでヒ素に汚染された地下水を飲料にしたため、ヒ素による中毒が報告されている。このようにヒ素は人を取りまく環境中に存在し、種々な形態をとって様々な経路から人体に取り込

まれる恐れがあり、ヒトへの健康影響が懸念される。人体へ取り込まれるヒ素が侵入する主な経路は水を含む食品からであろう。海産生物は陸上生物に比べてヒ素濃度が高いことが知られており、従って海産物を多く摂取する日本人ではヒ素が生体に摂取される可能性が高い。もしそこに含まれているヒ素が毒性の高い無機ヒ素であれば、その摂取量は成人の中毒量を超える可能性がある。しかしこれまで海産物の摂取による中毒例が報告されていないことから、海産生物中のヒ素の毒性は極めて低い化合物と考えられる。本文では海産物中のヒ素化合物の存在形態を明らかにし、その相違による毒性の違いについて主として我々が得た知見に基づいて述べたい。

## 2. 海産生物中のヒ素化合物の形態

海水中には2~5 ng/ml程度のヒ素が存在し、そのほとんどはヒ酸あるいは亜ヒ酸塩などの無機ヒ素である。一方海産生物体中には高濃度のヒ素が含まれており、中でも海藻(褐藻類)、カニ、エビなどの甲殻類、ヒラメ、カレイなどの底棲魚類、バイ、ホラ貝などの肉食性巻貝では数 μg/g~百数十 μg/gのヒ素が含まれている。

オーストラリアのEdmondsらはある種のイセエビの筋肉から水溶性有機ヒ素化合物を初めて単離し、これがア

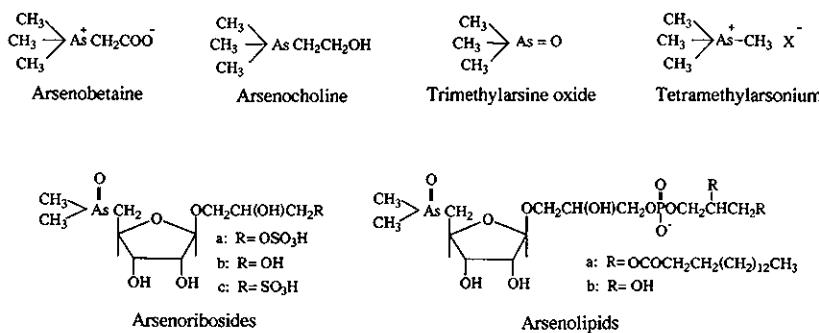


Fig. 1 海産生物中に存在する有機ヒ素化合物

TOSHIKAZU KAISE Assoc. Prof., Ph. D.  
 TERUAKI SAKURAI Res. Assoc., Ph. D.  
 CHIYO MATSUBARA Prof., Ph. D.

Laboratory of Environmental Chemistry, School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science.

ルセノベタインであることを明らかにした<sup>1)</sup>。この化合物はトリメチルヒ素の誘導体であり、さらに類縁化合物であるアルセノコリンやトリメチルアルシンオキシドなどがエビやサザエから見い出された。またさらにメチル化されたテトラメチルアルソニウム塩が、塩見らによってハマグリのエラから単離された。このように海産動物に含まれるヒ素は高度にメチル化されたヒ素化合物であることが明らかにされている。一方、Edmonds らは海藻からアルセノリボシドを単離し、その化学構造を明らかにした。アルセノリボシドはジメチルヒ素とリボースが結合した構造を持ち、海藻中の主要水溶性ヒ素化合物と考えられており、このような新規な化合物が海藻類から見いだされたことは海洋天然物化学上からも興味深い。なおその他にも脂溶性ヒ素化合物であるアルセノリビッドが極めて微量ではあるが存在が確認されている。それらの構造式を Fig. 1 に示す。

### 3. 水生生態系におけるヒ素の循環

Edmonds らは上述のヒ素化合物の構造を初期には X 線回折、後には NMR を用いて煩雑な精製の後に構造解析した。Kaise らは GC-MS (SIM) 法により海産生物中の有機ヒ素化合物を迅速に同定する方法を確立した<sup>2)</sup>。すなわち亜ヒ酸、メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸およびトリメチルアルシンオキシドなどの有機ヒ素化合物を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、それぞれのアルシン誘導体として GC-MS で検出した。生物試料中のヒ素化合物は 70% メタノールで抽出して水酸化アルカリで処理した後に本法を適用した。本法によって得られたアルシン誘導体の SIM クロマトグラム例を Fig. 2 に示す<sup>3)</sup>。それぞれのピークは明確に区別でき、本法によって簡便、高い感度と精度をもって有機ヒ素化合物を定量できるこ

とが示されている。この方法によって約 60 種の海産生物中のヒ素化合物を測定して有機ヒ素化合物の分布を調査した結果を Table 1 に示す<sup>4)</sup>。海藻ではジメチルヒ素化合物が、また魚介類ではトリメチルヒ素化合物が主要ヒ素として検出され、海産生物中ではヒ素は水溶性有機ヒ素化合物の形で存在していることが明らかになった。

海水中の無機ヒ素は植物プランクトンや藻類に取り込まれてメチル化され、食物連鎖を通じてさらに甲殻類、魚介類など高位の栄養段階の動物に摂取される。その過程でヒ素は動物体内においてトリメチルヒ素化合物まで順次メチル化され、最終的にアルセノベタインが生成されると考えられている。動物体内のアルセノベタインは動物の死後、海洋微生物により順次脱メチルを受けて、やがて無機ヒ素へと誘導される。従って海洋生態系におけるヒ素の循環は Fig. 3 に示すように無機ヒ素 → アルセノリボシド → アルセノコリン → アルセノベタイン → トリメチルアルシンオキシド → ジメチルアルシン酸 → メチルアルソン酸 → 無機ヒ素であろうと推定された<sup>5), 6)</sup>。

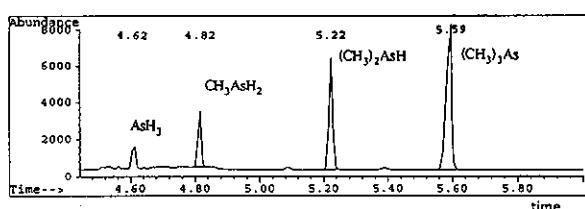


Fig. 2 アルシン誘導体の SIM クロマトグラム

AsH<sub>3</sub>: arsine, CH<sub>3</sub>AsH<sub>2</sub>: methylarsine, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AsH: dimethylarsine, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>As: trimethylarsine.  
Ions of arsines were monitored at m/z 76, m/z 90, m/z 103, m/z 106 and m/z 120.

Table 1. 海産生物中のヒ素の含有量 ( $\mu\text{g As/g}$ )

Species	Tissue	Inorganic As	Methyl As	Dimethyl As	Trimethyl As	Total As
Seaweeds						
Phaeophyceae		0.59	ND	15.56	1.35	28.59
Rhodophyceae		ND	ND	8.03	0.16	18.67
Chlorophyceae		ND	ND	0.42	0.10	0.73
Demospongia	Whole	0.05	0.29	4.84	1.88	8.11
Mollusca	Muscle	ND	0.02	0.10	2.34	4.49
Conch (H)	Muscle	ND	0.02	0.21	2.51	1.89
Bivalvia (P)	Whole	ND	ND	0.29	2.38	4.29
Conch (C)	Muscle	ND	0.12	1.62	54.39	67.12
Fish (P)	Muscle	ND	0.02	0.01	2.25	2.71
Fish (H)	Muscle	ND	ND	ND	0.03	0.29
Fish (C)	Muscle	ND	ND	0.02	1.63	2.14
Crustacea	Muscle	ND	ND	0.11	18.40	23.36

ND: Not detectable, H: herbivorous, P: plankton feeder, C: carnivorous

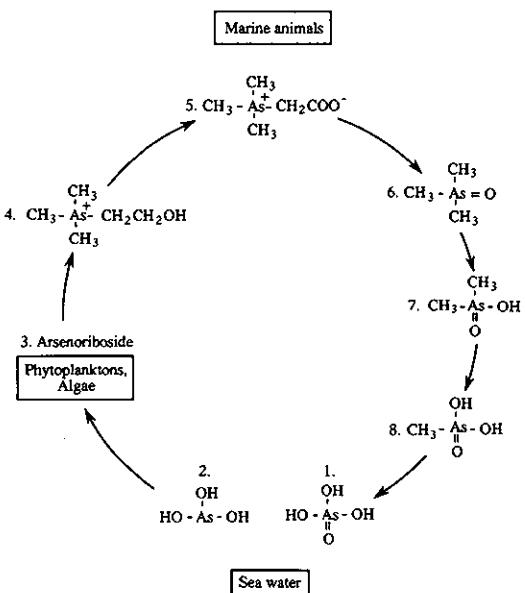


Fig. 3 海洋生態系におけるヒ素の循環

1. Arsenate, 2. Arsenite, 3. Arsenoriboside,  
4. Arsenocholine, 5. Arsenobetaine,  
6. Trimethylarsine oxide, 7. Dimethylarsinic acid, 8. Methylarsonic acid

著者らは淡水生態系でも同様なヒ素の循環を予測し、ヒ素濃度の高い箱根早川の河川水およびそこに棲息する水生生物のヒ素の存在形態を調査した。河川水中のヒ素はV価であり、淡水藻類ではジメチルヒ素化合物が、また藻類を食餌としているアユの筋肉中ではトリメチルヒ素化合物が検出された。この結果は河川中に棲息する生物においても藻類が無機ヒ素を取り込み、さらに動物体

内において高次のメチル化が行われていることを示している。このことを実験的に証明するため、単細胞藻類のクラミドモナスを無機ヒ素含有培地で培養し、捕食者としてオオミジンコに取り込ませてヒ素のメチル化を観察した。クラミドモナスではジメチルヒ素化合物が、ミジンコ中ではトリメチルヒ素化合物の生成が確認され、ヒ素は海洋および淡水生態系いずれの水生生物圏でも食物連鎖を通して順次高度にメチル化されていることが示唆された<sup>3)</sup>。

#### 4. 海産生物中のヒ素化合物の急性毒性および代謝

ヒ素の成人に対する中毒量は5~50mg(亜ヒ酸)といわれる。上述したように海産生物中には多くのヒ素化合物が存在しており、50~500g程度の海藻や魚介類を食べると中毒量を越える量のヒ素を摂取した計算になる。海産食品に含まれる有機ヒ素化合物の毒性はどのようなものであろうか。著者らは食品衛生学的見地から有機ヒ素化合物の急性毒性(50%致死量; LD<sub>50</sub>)をマウスを用いて明らかにした。ヒ素化合物の用量反応曲線をFig. 4に示す。また毒性比較のために無機ヒ素ならびに哺乳類での尿中ヒ素代謝産物であるメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸およびトリメチルアルシンオキシドについても合わせて示してある。有機ヒ素化合物としてアルセノコリン、アルセノベタイン、テトラメチルアルソニウム塩を合成し、高純度に精製したものを用いた。

海産動物に最も多く含まれているアルセノベタインはマウスに対するLD<sub>50</sub>は10g/kg以上で、ほとんど急性毒性を示さないヒ素化合物であり、生体内で脱メチル化を受けずにそのまま尿中排泄されることが明らかとなった。

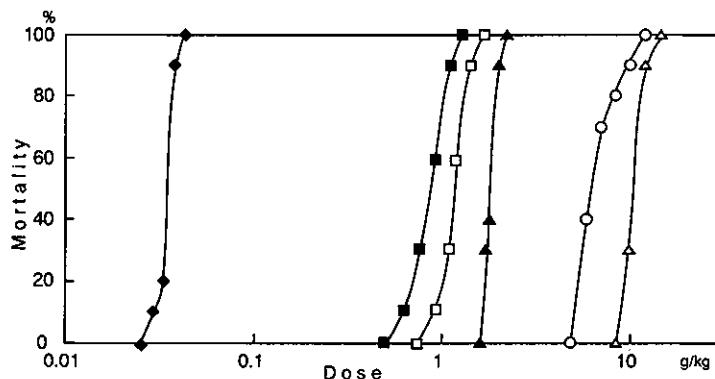


Fig. 4 マウスにおけるヒ素化合物の用量反応曲線

- Symbols: ◆—◆: Arsenite, ▲—▲: Methylarsonic acid, □—□: Dimethylarsinic acid, ○—○: Arsenocholine, △—△: Trimethylarsine oxide, ■—■: Tetramethylarsonium

またアルセノコリンは生体内で酸化され、アルセノベタインとして尿中に排泄された。メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸はいずれも無機ヒ素と比較して極めて低い急性毒性 ( $LD_{50} > 1\text{ g/kg}$ ) を示した。アルセノベタインはこのように急性毒性をほとんど示さず砂糖程度の毒性であることから、食品衛生学的観点からほとんど無害であると考えてさしつかえないであろう。以上の結果から急性毒性の強さは、亜ヒ酸  $\gg$  ヨウ化テトラメチルアルソニウム  $>$  ジメチルアルシン酸  $>$  メチルアルソン酸  $>$  アルセノコリン  $>$  トリメチルアルシンオキシド  $>$  アルセノベタインの順であり、ヒ素はより高次にメチル化されるに従って急性毒性は低くなる<sup>7), 8)</sup>。

### 5. 海産生物中のヒ素化合物の細胞毒性

海産生物中の有機ヒ素化合物はマウスに対して急性毒性の低い化合物であることが明らかとなった。しかし、これらヒ素化合物の生体に対する影響の詳細な検討はなされていない。そこで著者らはこれらの有機ヒ素化合物および代謝物についてさらに培養細胞を用いて詳細な検討を行った。合成して得られたアルセノリボシド (1-(2',3'-dihydroxypropyl)-5-deoxyribosil-dimethylarsine

oxide)<sup>9)</sup>、上述の6種の有機ヒ素化合物についてマウス胎児由来のBALB 3T3細胞を用いて細胞増殖阻害作用を検討した。亜ヒ酸およびヒ酸の細胞増殖阻止濃度 ( $IC_{50}$ ) は  $0.7\mu\text{g} \sim 6\mu\text{g/ml}$  であり、いずれも細胞致死性の毒性の高い化合物であった。一方、メチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸に関しては  $IC_{50}$  は無機ヒ素の  $1/50 \sim 1/100$  であり、これらは毒性の低い化合物であった。また海産動物性食品に広く見出されるアルセノベタインおよびアルセノコリン、トリメチルアルシンオキシドについては、いずれも  $IC_{50} 10\text{ mg/ml}$  以上であり増殖阻害作用は観察されなかった。得られたヒ素化合物の細胞増殖阻害曲線をFig. 5に示す。このようにアルセノベタインなどの水棲動物中の有機ヒ素化合物は細胞毒性の極めて低いものである。また海藻中に広く存在するアルセノリボシドは  $IC_{50} 2\text{ mg/ml}$  であり、他の有機ヒ素化合物に比べて毒性がやや認められたため、海藻の摂取によるヒ素の暴露影響が懸念される。今後の研究課題であろう。ヒ素化合物の細胞毒性の強さは、亜ヒ酸ナトリウム  $>$  ヒ酸ナトリウム  $\gg$  ジメチルアルシン酸  $>$  メチルアルソン酸  $>$  アルセノリボシド  $>$  テトラメチルアルソニウム  $>$  トリメチルアルシンオキシド = アルセノコリン = アルセノベタインの順であった<sup>10)</sup>。

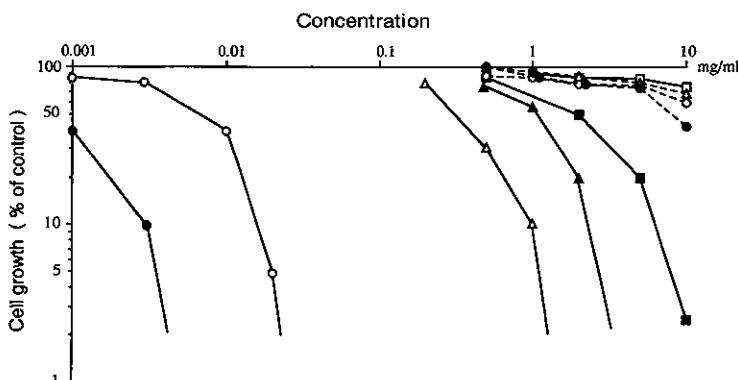


Fig. 5 BALB 3T3 に与えるヒ素化合物の影響

Symbols: ●—● : Arsenite, ○—○ : Methylarsonic acid,  
△—△ : Dimethylarsinic acid, ■—■ : Arsenobetaine  
△---△ : Arsenocholine, ○---○ : Trimethylarsine oxide, ●···● : Tetramethylarsonium

著者らはさらに有機ヒ素化合物の免疫毒性学的知見を得るために、指標として免疫細胞であるマクロファージならびに脾臓リンパ球を用いてヒ素による生体応答を検討した。動物はマウスを用いた。無機ヒ素は  $IC_{50} 5\mu\text{M}$  であるのに対しアルセノベタイン、アルセノコリン、テトラメチルアルソニウムは  $10\text{ mM}$  以上の濃度でもマクロファージに対していずれも細胞毒性を示さなかった<sup>11)</sup>。

一方、上述のようにわずかながら細胞増殖阻害を示したアルセノリボシドは、肺胞マクロファージに対しても弱い細胞毒性 ( $IC_{50} 8\text{ mM}$ ) を示したが、腹腔マクロファージでは逆に細胞の viability を高めるという極めてユニークな作用が見られた<sup>12)</sup>。Fig. 6に示すようにこの作用は  $5\text{ mM}$  の場合に最も高い活性をもたらした。また脾臓リンパ球では、細胞毒性の強さはIII価無機ヒ素 ( $IC_{50}$

$3\text{ }\mu\text{M}$ ) > V 値無機ヒ素 ( $\text{IC}_{50} 10\text{ }\mu\text{M}$ ) > テトラメチルアルソニウム ( $\text{IC}_{50} 6\text{ mM}$ ) > アルセノコリン, アルセノベタイン ( $\text{IC}_{50} 10\text{ mM}$ ) の順であり, Fig. 7 に示すように急性毒性試験や細胞増殖阻害試験と同様の結果を示した。

一方, 無機ヒ素は発がん性物質として指摘されており, ジメチルアルシン酸も変異原性の高い化合物であることが報告されている<sup>13)</sup>。著者らは海産物中のヒ素化合物の変異原性を確かめるためヒト肺管線維芽細胞を用いた染色体異常誘発試験を行った。無機ヒ素は低濃度 ( $0.01\text{ }\mu\text{g} \sim 20$

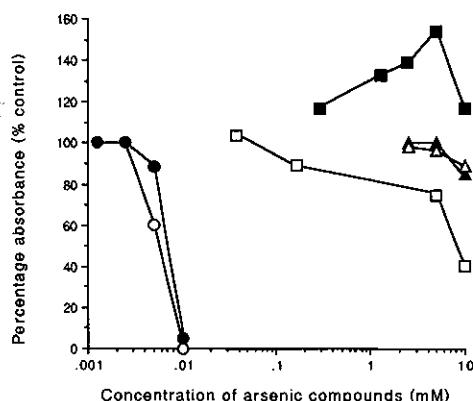


Fig. 6 マクロファージに与えるヒ素化合物の影響

Monolayers of peritoneal macrophages (PMs; ●, ■, ▲) or alveolar macrophages (AMs; ○, □, △), Arsenite (●, ○), Arsenate (■, □), Arsenobiotin (▲, △)

$\mu\text{g/ml}$ ) で染色体異常誘発が観察され, ジメチルアルシン酸は  $0.1 \sim 0.5\text{ mg/ml}$  の濃度範囲で、一細胞あたり  $28 \sim 90\%$  の高頻度で染色体異常（主に gaps と breaks）が観察された。アルセノベタイン, アルセノコリン, テトラメチルアルソニウム, アルセノリボシドは浸透圧の影響が現れ始める  $10\text{ mg/ml}$  の高濃度暴露でも染色体異常は誘発されず、海産物中に存在する有機ヒ素化合物は染色体異常誘発能の低い化合物であると考えられた<sup>9), 10)</sup>。水生生物中に存在する主要ヒ素化合物のアルセノベタインは、いずれの毒性試験でも影響は観察されず、極めて毒性の低いヒ素化合物であることが明らかになった。海水中に存在しているヒ酸および亜ヒ酸は、海洋生物の体内に取り込まれ、順次メチル化を受けるに従って、その毒性は軽減する事が明らかとなった。特に人が食品として摂取する魚介類など海産動物に多く含まれているトリメチルヒ素化合物はほとんど無毒であると考えられる。海洋生態系においてほとんど毒性を示さないヒ素化合物が生成されることとは非常に興味深い。

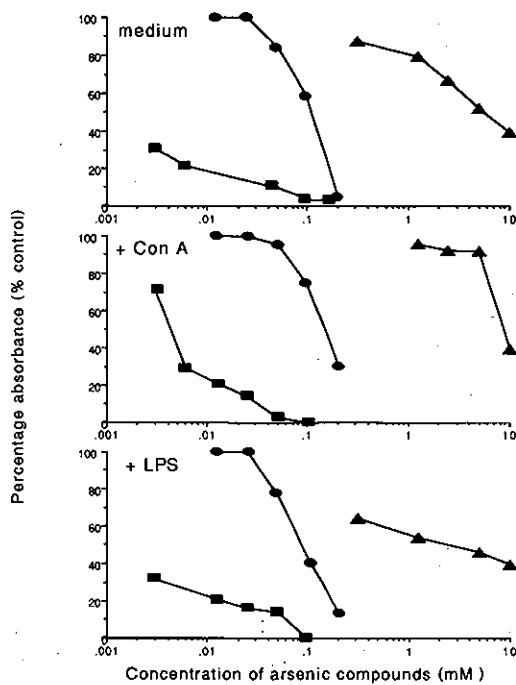


Fig. 7 脾臓リンパ球に与えるヒ素化合物の影響

Arsenite (■), Arsenate (●), Tetramethylarsonium (▲) in the presence or absence of Con A or LPS, Arsenobetaine and Arsenocholine had no inhibitory effect.

### おわりに

海洋生態系におけるヒ素の循環、また海産生物中の有機ヒ素化合物の化学形態とその毒性に関し、主として我々の研究室で得られた最近の知見を述べた。ヒ素は環境、特に水生生物圏においてさまざまな存在形態をとり、それぞれ毒性も異なっている。一般に有害元素の生体影響は化学形の違いにより異なると考えられ、今後種々の有害元素についてその存在形態を明らかにし、環境内動態や毒性を評価することは重要であろう。

### 参考文献

- 1) J. S. Edmonds, K. A. Francesconi, J. R. Cannon C. L. Raston, B. W. Skelton and A. H. White, *Tetrahedron Letters*, 18, 1543-1546 (1977).
- 2) T. Kaise, H. Yamauchi, T. Hirayama and S. Fukui, *Appl. Organomet. Chem.*, 2, 339-347 (1988).
- 3) T. Kaise, M. Ogura, T. Nozaki, K. Saitoh, T. Sakurai, C. Matsubara, C. Watanabe, K. Hanaoka, *Appl. Organomet. Chem.*, 11, 297-304 (1997).

- 4) T. Kaise, K. Hanaoka, S. Tagawa, T. Hirayama and S. Fukui, *Appl. Organomet. Chem.*, 2, 539-546 (1988).
- 5) K. Hanaoka, O. Nakamura, H. Ohno, S. Tagawa and T. Kaise, *Hydrobiologia*, 316, 75-80 (1995).
- 6) K. Hanaoka, K. Uchida, S. Tagawa and T. Kaise, *Appl. Organomet. Chem.*, 9, 573-579 (1995).
- 7) T. Kaise, H. Yamauchi, Y. Horiguchi, T. Tani, S. Watanabe, T. Hirayama and S. Fukui, *Appl. Organomet. Chem.*, 3, 273-277 (1989).
- 8) T. Kaise and S. Fukui, *Appl. Organomet. Chem.*, 6, 155-16 (1992).
- 9) 貝瀬利一, 大屋-太田幸子, 越智崇文, 大久保徹, 花岡研一, K. J. Irgolic, 櫻井照明, 松原チヨ, *食衛誌*, 37, 135-141 (1996).
- 10) T. Kaise, T. Ochi, Y. Oya-Ohta, K. Hanaoka, T. Sakurai, T. Saitoh and C. Matsubara, *Appl. Organomet. Chem.*, in press.
- 11) T. Sakurai, T. Kaise and C. Matsubara, *Appl. Organomet. Chem.*, 10, 727-732 (1996).
- 12) T. Sakurai, T. Kaise, T. Ochi, T. Saitoh and C. Matsubara, *Toxicol.*, 122, 205-212 (1977).
- 13) K. Yamanaka, H. Ohba, A. Hasegawa, R. Sawamura and S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 2753-2756 (1989).

# ICN Pharmaceuticals社 AURORA™

## Western Blot Chemiluminescent Detection System

AURORA™ Western Blot Chemiluminescent Detection System は、 ICN Pharmaceuticals 社の化学発光検出キットです。ウエスタンプロットやドットプロットで転写したメンブレン上の微量な抗原を、迅速かつ高感度に検出できます。

### ULTRA SENSITIVE

$^{125}\text{I}$ を用いた分析法に匹敵する感度です。

### NON-RADIOACTIVE

ラジオアイソトープを使用しませんので取り扱いが容易です。

### FAST

PVDFの場合、30秒から15分の露光で結果が得られます。

### LOW BACKGROUND

特異性の高い標識抗体を用いていますので、非特異的な反応は極めて低くなっています。

キットに付属のブロッキング剤は、高感度検出に適した、専用の高純度なカゼインです。

### キット構成

ブロッキングから発光まで、ほとんどの試薬はキットに含まれております。

一次抗体をご用意していただきだけですぐお使いいただけます。

AURORA™ Blocking Reagent	(ブロッキング剤)
Secondary Antibody Conjugate	(AP 標識二次抗体)
Opti-Membrane™ Reagent	(エンハンサー)
StarLight™ Chemiluminescent Substrate	(化学発光基質)
Diethanolamine	(緩衝剤)

キットには、Anti-Mouse, Anti-Rabbit, Anti-Human, Anti-Rat の4種類がございます。お使いになる一次抗体に合わせてお選びください。

DNAの検出には AURORA™ Southern Blot Kit をご利用ください。



関東化学株式会社 試薬事業本部

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631  
〒541-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796  
〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361  
<http://www.kanto.co.jp/> e-mail : reag-info@kanto.co.jp

# Pd-MOP 錯体触媒を用いる触媒的不斉合成（I）

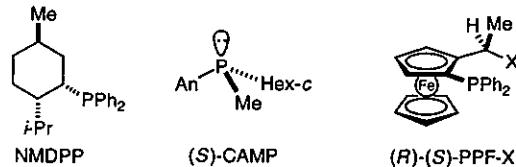
名古屋市立大学 薬学部 教授 魚住泰広  
京都大学大学院理学研究科 教授 林民生

## 1. はじめに

医薬・農薬、biological tool、強誘電性液晶等の開発など今日さまざまな分野において光学活性化合物の重要性が増してきている。光学活性化合物の合成・供給にあたり効率良い触媒的不斉合成反応の開発が最も強力な方法論の提供に繋がることは異論ないことであろう。<sup>1,2)</sup> 我々は從来より遷移金属錯体触媒反応を利用した触媒的不斉合成反応の開発に関し研究を展開してきた。このような反応開発で鍵となるのは高い反応性を持つ触媒の上に高度な立体識別能を持つ不斉環境をいかにして創出するかである。本稿では最近我々が設計・開発を進めてきた光学活性ホスフィン配位子 MOP の設計合成と MOP を配位子としたパラジウム錯体触媒による触媒的不斉反応の開発について述べる。<sup>3)</sup> 遷移金属錯体を用いた触媒反応の最も重要な特徴の一つに中心金属上での基質と反応剤の同時活性化が挙げられる。<sup>4)</sup> 本稿で述べるパラジウム触媒反応はその一典型である。そのため効率高い触媒的不斉合成反応の設計では、触媒中心金属での基質や反応剤の活性化を妨げること無く、錯体触媒上に不斉環境を構築する必要がある。從来これら反応の不斉化の方法としては一般に光学活性二座配位子によるキレート環形成を伴う不斉環境構築が利用されてきた。しかしながらこれら光学活性二座配位子の適用が困難な場合が少なくない。つまり二座配位子のキレート配位は触媒の活性中心金属周囲の二つの配位座を利用して形成されるものであり、この二座配位により反応進行に必要な配位座が占有されてしまうタイプの反応では二座配位子存在下では反応が進行しないか、望みとする反応とは違った反応が進行する、あるいは二座配位子の解離を伴いつつ（即ち不斉環境がくずれつつ）反応が進行することになる。<sup>5)</sup> これらの反応を触媒的不斉合成反応として成立させるには二つの配位座を占めることなく効果的な不斉環境を触媒活性種上に構築できれば良いことになる。これらの要請から我々は新規な触媒的不斉反応の開発にあたり光学活性单座ホスフィン配位子<sup>6)</sup> の利用を計画したが、光学活性单座

ホスフィン配位子は報告例も少なく、触媒的不斉合成反応に有効に利用された例は極めて限られていた。<sup>7)</sup> そこで新しい光学活性单座ホスフィン配位子の設計・合成に取り組むこととした。

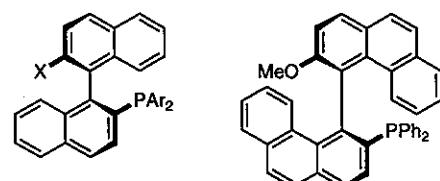
Chart 1



## 2. MOP の設計・合成<sup>8)</sup>

光学活性单座ホスフィン配位子の設計に当ってまずその基本骨格を軸不斉環境を持つ 1,1'-binaphthyl 骨格に求めるにとした。1,1'-Binaphthyl 骨格はその 2 及び 2' 位に配位性官能基を導入しキレート型二座配位子として機能させることにより、既に様々な触媒のあるいは化学量論的不斉反応において高い立体識別能を持った不斉環境を創り出すことが知られていた。<sup>9)</sup> そこで今回の单座配位子設計においてその強力な不斉環境を利用することとし Chart 2 に示した化合物 MOP (Monodentate Opti-

Chart 2

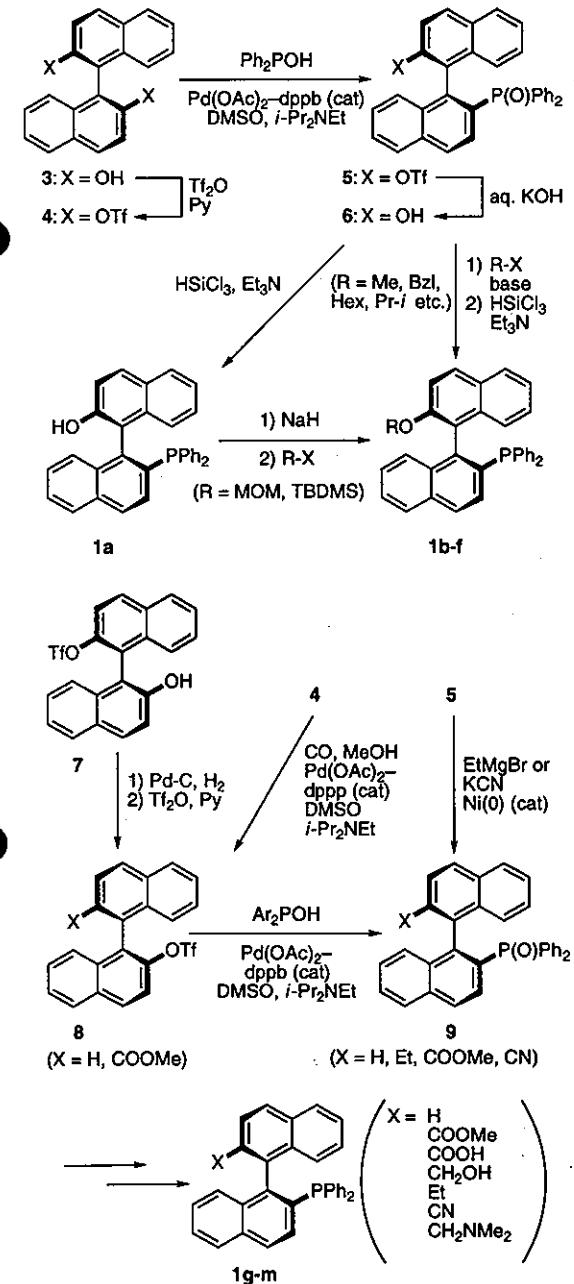


X-MOP (1)

X = OH (a), OMe (b), OCH<sub>2</sub>Ph (c), OPr-i (d), OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> (e), OSiMe<sub>2</sub>Bu-t (f), Et (g), CN (h), CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (i), H (j), COOMe (k), COOH (l), CH<sub>2</sub>OH (m)...etc.  
Ar = Ph, p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m,m-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>...etc.

cally Active Phosphines,<sup>10</sup> を標的化合物とした。<sup>10</sup> 原料として光学活性 2,2'-binaphthol を用いその 2 位のリン官能基化を行なった (Scheme 1)。我々が MOP 配位子の着想を得たと同時に幸いにも望みとするホスフィニル基

Scheme 1



導入工程が Morgans らにより報告され,<sup>11</sup> 早速その変換工程を利用することにした。即ち市販の光学活性 2,2'-binaphthol (3) から容易に得られる 4 をパラジウム触媒存在下 Ph<sub>2</sub>POH と反応させ高収率にて望みとするモノホスフィニル化生成物 5 を得た。この工程ではビスホスフィニル化は全く進行せず、完全にモノホスフィニル化で制御できることが我々の目的とする MOP 合成において極めて有利にはたらいた。本変換工程に用いるホスフィンオキシド試薬として芳香環上に置換基を持つものを用いるならば容易に他のジアリールホスフィニル基が導入できる。<sup>8</sup> 得られた 5 はその未反応のトリフリート基を手がかりとし 2' 位にさまざまな置換基を導入可能である。加水分解、アルキル化の工程を経てヒドロキシ体 1a, アルコキシ体 1b-f が、また遷移金属触媒によるアリールトリフリートの官能基化を利用して水素、アルキル基、カルボキシル基、シアノ基、アミノメチル基などを持った MOP 1g-m 誘導体が容易に合成可能である。<sup>12</sup> 以上の工程は収率も良く、一般性ある合成ルートと考えている。特に 2' 位側鎖官能基、リン原子上のアリール基を自在に変更できることから、これら置換基の効果を利用したいわばテーラーメイドの光学活性配位子<sup>13</sup> の設計・合成が可能となった。現在までに、上述の反応工程を種々組み合わせることで、様々なビアリール骨格、ジアリールホスフィノ基、2' 位置置換基を持った MOP 誘導体を合成し利用しつつある。

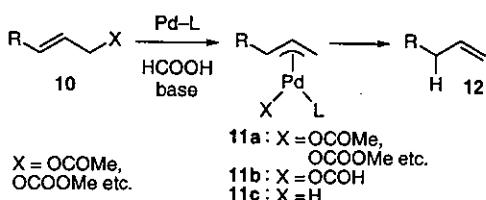
### 3. Pd-MOP 錯体触媒によるアリルエステル類の不斉ギ酸還元

パラジウム触媒によるアリルエステル類のギ酸還元反応は辻らによって開発された反応であり、<sup>14</sup> より置換基の少ないオレフィン生成物を温和な条件下位置選択的に与える反応として合成的に有用である。反応機構に関する検討などから、その位置選択性の制御にはカサ高い単座ホスフィン配位子の利用が有効なことが知られている。すなわち本反応ではアリルエステルと低原子価パラジウムとから生成した  $\pi$ -allylpalladium 中間体 11a のアニオン性配位子 X がギ酸によりホルメート 11b へと交換され、脱炭酸、還元的脱離を経て還元生成物 12 を与える (Scheme 2)。<sup>15</sup> このとき中間体である  $\pi$ -allylpalladium 錯体の Pd 上のホスフィン配位子がカサ高さのため低級  $\pi$ -allyl 炭素のシス位に位置する事が位置選択性を支配している。立体的にカサ高い MOP 配位子が効果的に利用できると予想された。生成物に新たな不斉炭素中心を与えるべく、基質として 3,3-dialkylpropenyl ester を用いることとし、まずゲラニル及びネリルエステル 13a の還元を試みた

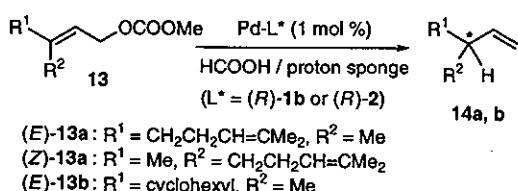
(Scheme 3, Table 1).<sup>16)</sup> 反応は  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  と MeO-MOP (*R*)-1b から系中で調整した 1 mol % の錯体触媒と 1.2 当量の proton sponge 存在下 1,4-dioxane 中円滑に進行し完全な位置選択性を伴い目的生成物 14a を高収率で与えた。生成物の鏡像異性体過剰率はゲラニルエステルを出発とした反応では 76% ee (*S*), ネリルエステル由來の生成物では 75% ee (*R*) とまずまずであった。MOP の代わりに 2 座配位子 BINAP を用いた同様の反応では、反応の進行が MeO-MOP を用いた場合と比較して非常

に遅く、また還元生成物は位置異性体混合物であった (entry 5)。Pd-MeO-MOP 触媒反応において注目すべき点は、ゲラニルあるいはネリルエステル ((*E*)-or (*Z*)-13a) を原料として各々逆の絶対配置を有する還元生成物を与えたことである。(*E*)-or (*Z*)-13a は低原子価パラジウムと反応し、初期段階ではそれぞれ *syn*-15, *anti*-15 を与える (Scheme 4)。これらは原理的には *syn-anti* 異性化平衡により相互変換可能なものであるが、<sup>17)</sup> もし可能な 4 種の  $\pi$ -allylpalladium 中間体が平衡に達していたならば、

Scheme 2



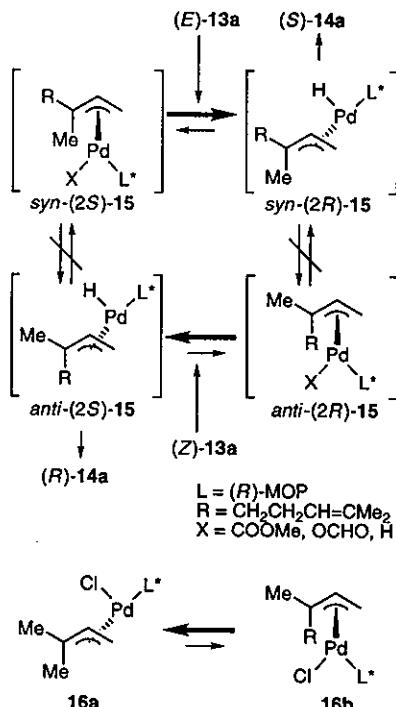
Scheme 3

Table 1. Asymmetric Reduction of Allylic Carbonates 13 with Formic Acid Catalyzed by Palladium-MOP<sup>a</sup>

entry	allylic carbonate	ligand	yield of 14	% ee
1	( <i>E</i> )-13a	( <i>R</i> )-1b	95	76 ( <i>S</i> )
2	( <i>Z</i> )-13a	( <i>R</i> )-1b	99	75 ( <i>R</i> )
3	( <i>E</i> )-13a	( <i>R</i> )-2	>99	85 ( <i>S</i> )
4	( <i>Z</i> )-13a	( <i>R</i> )-2	>99	82 ( <i>R</i> )
5 <sup>b</sup>	( <i>E</i> )-13a	BINAP	30 <sup>c</sup>	—
6	( <i>E</i> )-13b	( <i>R</i> )-2	96	85 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> The reduction was carried out with 2.2 equiv of formic acid in dioxane at 20 °C in the presence of 1.2 equiv of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene and 1.0 mol % of catalyst prepared in situ by mixing  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  and a chiral ligand (2 equiv to Pd). <sup>b</sup> Reaction was carried out at 40 °C. <sup>c</sup> A mixture of 14a and 3,7-dimethyl-2,6-octadiene in a ratio of 30:70.

Scheme 4



(*E*)-13a からも (*Z*)-13a からも同一の立体化学を持つ生成物が得られる筈である。つまり生成物の立体化学の違いは立体選択性の還元工程が *syn-anti* 異性化よりも速く進行したこと意味している。さらに温度可変 NMR 実験等による反応中間体モデル 16 の動的挙動に関する知見などから本不斉還元反応では *syn-anti* 平衡とエビ化平衡によると考えられる 4 種の  $\pi$ -allylpalladium 中間体 (syn-(2*S*)-15, syn-(2*R*)-15, anti-(2*S*)-15, anti-(2*R*)-15) の主としてエビ化平衡によってその立体選択性が決定されていると考えられた。<sup>17)</sup> 中間体モデル 16 の X 線結晶構造を Fig. 1 に示す。この構造では特に MeO-MOP 上のメトキシナフチル部分が反応点近傍に不斉立体環境を創り出す鍵と

なっている。中間体モデルから得られた立体化学情報に基づき配位子 MOP のナフチル部分をよりカサ高くし、光学活性ビフェナスレン骨格を母核とした新しい配位子 MOP-phen 2 を合成し<sup>18)</sup>本反応に適用することとした。その結果本不斉還元反応の立体選択性は (E)-13a を基質とした反応で 85% ee, (Z)-13a からは 82% ee と向上した (entries 3, 4, and 6)。

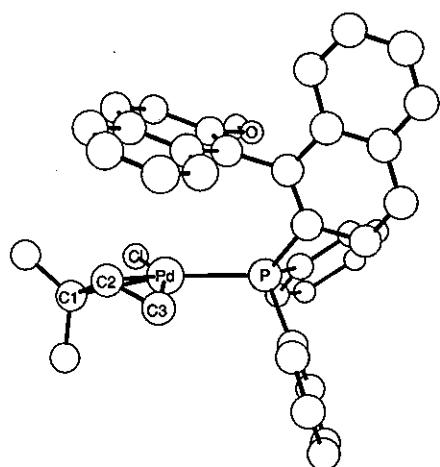
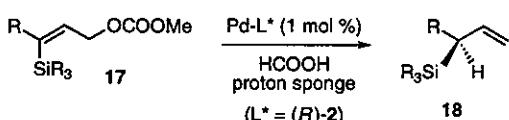


Fig. 1. Molecular structure of 16a. Selected bond distances ( $\text{\AA}$ ) and angles ( $^{\circ}$ ): Pd-C1, 2.304(4); Pd-C2, 2.152(5); Pd-C3, 2.110(6); Pd-Cl, 2.387(1); Pd-P, 2.3098(9); C1-C2-C3, 122.6(4); C1-Pd-C2, 36.5(2); C2-Pd-C3, 38.7(2); C1-Pd-C3, 67.9(2); C1-Pd-Cl, 90.3(2); Cl-Pd-P, 105.26(4); C3-Pd-P, 95.5(1). Twist angle between two naphthyls, 85.2(8) $^{\circ}$ .

本不斉ギ酸還元反応は Scheme 5 に示した光学活性アリルシラン類の合成に応用された。<sup>19)</sup> 光学活性アリルシランの不斉合成試剤としての有用性は既に良く知られており、不斉ギ酸還元反応を利用した有用不斉合成試剤の触媒的合成工程となった。またこの不斉触媒反応はラセミ体基質からの光学活性オレフィン化合物合成へも利用できる (Scheme 6)。すなわち *dl*-19 からは中間体 21 を経

Scheme 5

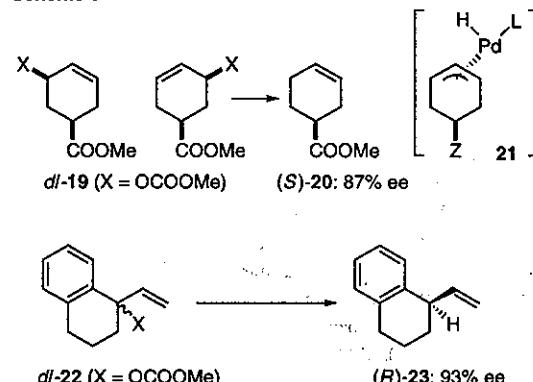


- 18a : R = Me,  $\text{R}_3\text{Si} = \text{Et}_3\text{Si}$  : 72% ee (S)  
 18b : R = Ph,  $\text{R}_3\text{Si} = \text{Et}_3\text{Si}$  : 88% ee (R)  
 18c : R = Ph,  $\text{R}_3\text{Si} = \text{Me}_3\text{Si}$  : 91% ee (R)

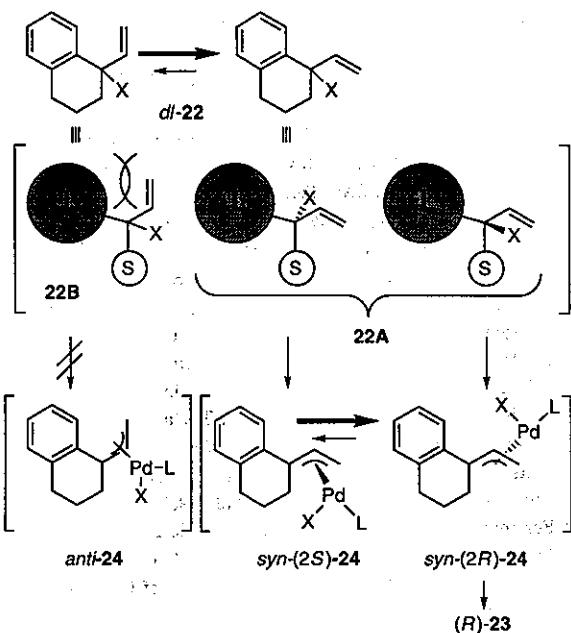
てエナンチオ位置選択的な還元により 20 が 87% ee で得られた。<sup>16)</sup> また *dl*-22 を基質とした反応では 93% ee の (R)-23 が収率良く与えられる。基質が立体的に優位である 22A の配座を取りつつパラジウムと反応し中間体 syn-24 を選択的に与え、この  $\pi$ -allylpalladium 中間体 24 でのエピ化平衡の存在に起因し、効率よい不斉誘起が得られたものと考察できる。<sup>20)</sup>

我々は光学活性单座配位子の利用により触媒活性中心となる遷移金属まわりの配位座を 1 つのみ用いた不

Scheme 6



Scheme 7



齊環境構築を目的とし軸不齊環境を持つ单座ホスフィン配位子MOPの設計・合成を行なってきた。さらにMOP配位子の利用により従来の二座配位子の利用では原理的に不齊化されない反応の不齊化に応用・成功した。ここに述べたパラジウム触媒によるアリルエステル類の不齊ギ酸還元反応はMOPの設計概念が極めて有効に發揮された一例である。次稿ではMOP配位子の有効利用例としてオレフィン類のパラジウム触媒不齊ヒドロシリル化を紹介する予定である。

## References

- 1) T.Hayashi, Y.Uozumi, *Chemical Education*, **41**, 590 (1993).
- 2) For recent reviews on catalytic asymmetric reactions:
  - (a) H. Brunner, *Synthesis*, 645 (1988). (b) H. Brunner, *Top. Stereochem.*, **18**, 129 (1988). (c) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.*, **89**, 257 (1989). (d) R. Noyori, M. Kitamura, "Modern Synthetic Methods", ed by R. Scheffold, Springer-Verlag, New York, Vol. 5, p 115 (1989). (e) I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron*, **45**, 6901 (1989). (f) "Catalytic Asymmetric Synthesis", ed by I. Ojima, VCH publisher, Inc., New York 1989. (g) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York 1994.
- 3) For reviews: (a) Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **51**, 135 (1993). (b) T. Hayashi, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **52**, 900 (1994). (c) T. Hayashi, *Acta Chemica Scandinavica*, **50**, 259 (1996).
- 4) For reviews: (a) A. Yamamoto, "Organometallic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc. 1986. (b) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, "Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry", University Science Books 1987. (c) R. H. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals", John Wiley and Sons 1988.
- 5) An example for those reactions is nickel-catalyzed asymmetric cross-coupling : T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyo, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8153 (1988).
- 6) Examples of other optically active monophosphine ligands reported: (a) (S)-(o-methoxyphenyl) cyclohexylmethylphosphine ((S)-CAMP) : W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 10 (1972). (b) Neomentyldiphenylphosphine : J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1301 (1971). (c) (S)-1-[*(R)*-2(diphenylphosphino)ferrocenyl] ethylmethylether ((S)-(R)-PPFOMe) : T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1138 (1980).
- 7) For reviews : (a) H. B. Kagan, "Asymmetric Synthesis"; J. D. Morrison Ed.; Academic Press : London, 1981; Vol. 5, p1. (b) H. B. Kagan, M. Sasaki "The Chemistry of Organophosphorus Compounds", F. R. Hartley Ed. ; John Wiley and Sons : Chichester, 1990 ; Vol. 1, p51.
- 8) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, A. Tanahashi, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **58**, 1945 (1993).
- 9) (a) R. Noyori, *R. Chem. Soc. Rev.*, **18**, 187 (1989) and references cited therein. (b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990) and references cited therein.
- 10) Preparation of (*S*)-1b from (*S*)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid has been reported : T. Hattori, M. Shijo, S. Kumagai, S. Miyano, *Chem. Express*, **6**, 335 (1991).
- 11) L. Kurz, G. Lee, D. Morgans, Jr., M. J. Waldyke, T. Wars, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6321 (1990).
- 12) Y. Uozumi, N. Suzuki, A. Ogiwara, T. Hayashi, *Tetrahedron*, **50**, 4293 (1994).
- 13) A variety of tailor-made phosphines having chiral ferrocene skeleton have been prepared by introduction of functionalized side-chains. For a review : A. Togni, T. Hayashi, "Ferrocenes", VCH, 1995, and references cited therein.
- 14) For a pertinent review on the palladium-catalyzed reduction of allylic esters : J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis*, 1 (1996).
- 15) M. Oshima, I. Shimizu, A. Yamamoto, F. Ozawa, *Organometallics*, **10**, 1221 (1991).
- 16) T. Hayashi, H. Iwamura, M. Naito, Y. Matsumoto, Y. Uozumi, M. Miki, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 775 (1994).
- 17) For the discussion on the mechanism of asymmetric induction in other types of catalytic asymmetric substitution reaction that proceed through  $\pi$ -allylpalladium intermediates:
  - (a) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2046 (1985). (b) T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, H.; K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6301 (1989).
- 18) T. Hayashi, H. Iwamura, M. Naito, Y. Uozumi, Y. Matsumoto, F. Ozawa, *Synthesis*, 526 (1994).
- 19) T. Hayashi, H. Iwamura, Y. Uozumi, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4813 (1994).
- 20) T. Hayashi, M. Kawatsura, H. Iwamura, Y. Yamamura, Y. Uozumi, *Y. Chem. Commun.*, 1767 (1996).

# 臨床化学および臨床化学検査への接近

## 19. 生体試料中の無機質および電解質の臨床検査 — 無機リン、鉄、銅、その他 —

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

生体試料中の無機質および電解質について、臨床化学或いは臨床化学検査の面から、それ等の生理的並びに診断的意義、および測定法の解説を行なってきた。その結果すでに2回にわたって $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ 、および $\text{CO}_2(\text{HCO}_3^-)$ の場合について言及した。これ等は日常臨床検査、特に緊急検査の項目として、日常広く測定されている重要なものが多いた。

今回は無機リンPi, 鉄Fe, 銅Cu、およびその他について解説し、また血液ガスの測定の項目と意義等についても、簡単に紹介したい。

### II. 無機リンPi

#### 1. Piの生理的並びに診断的意義：

人体内のPはその約80%がCaやMgと結合して骨組織中に存在している。また細胞成分であるリン脂質、核酸、或いは高エネルギーリン酸化合物等、多くの有機リン酸エステルとして重要な役割を果している。血清中では主にリン酸塩やリン脂質として、それぞれPとして2.5~4.8, 5~13mg/dlほど含有されており、一部有機リン酸エステル化合物として存在している。

代謝調節の面から、血清中PiはCaと密接な関係があり、副甲状腺ホルモンの増加時にはPiは低下(Caは上

昇)し、vitamin D増加時にはPiも増加(Caも増加)する。Piの生体内における代謝の概要を図1に示したが、血清、副甲状腺、骨、腎臓での様相と、排泄の状況を理解できよう。

図1. Piの生体内代謝の概要

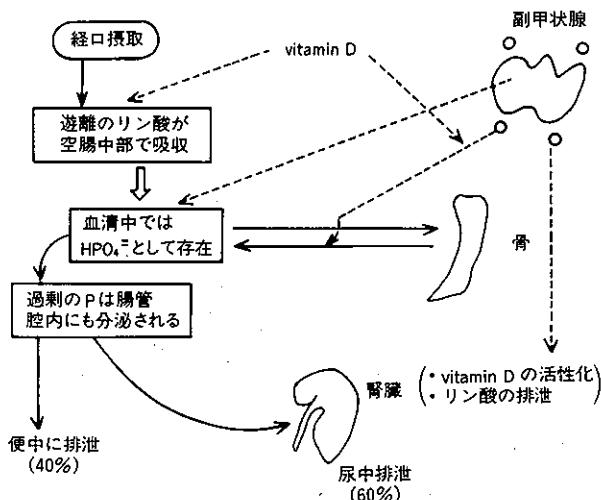


表1. 臨床材料中のPiの正常値および血清中Piの分画値

臨床材料	臨床材料中のPiの正常値		血清中Piの分画値		
	成 人	小 児	分 画	濃 度	%
血 清	2.4~4.5mg/dl	4 ~ 7 mg/dl	$\text{HPO}_4^{2-}$	1.56mg/dl	43
體 液	1.2~2.1mg/dl	1.5 ~ 3.5 mg/dl	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	0.34mg/dl	10
汗	1.0 mg/dl		タン白結合分画	0.43mg/dl	12
リ ン バ 液	4.7~7.3mg/dl		$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	1.03mg/dl	29
尿	0.3~2.2g/日	0.53~0.84 g/日	$\text{CaHPO}_4$	0.12mg/dl	3
			$\text{MgHPO}_4$	0.09mg/dl	3
			計	3.59mg/dl	100

各種の病態或いは疾患時の血清中 Pi の増減の様相を図 2 に示したが、高度の腎障害では Pi の排泄が妨害され、血清中 Pi 値は高くなる。また最近人工透析患者で、血清 Pi 濃度が透析調節の指標として重視されている。

臨床材料中の Pi の正常値および血清中 Pi の分画値を表 1 に示した。

図 2 . 各種疾患における血清中 Pi の増加と減少

増加する疾患	減少する疾患
突発性副甲状腺機能亢進症	原発性副甲状腺機能亢進症
術後副甲状腺機能亢進症	異所性副甲状腺ホルモン
偽性副甲状腺機能亢進症	異所性ホルモン産生腫瘍
腎不全	吸収不全症候群
悪性腫瘍骨転移	ビタミン D 依存症
腫瘍性石灰化症	ビタミン D 欠乏症
甲状腺機能亢進症	尿細管性 acidosis
ビタミン D 中毒	家族性低リン血症
急性不育性骨萎縮	アルミゲル過剰利用
末端巨大症	特発性高 Ca 原症の腸管吸収 促進型Ⅲ型
サルコイドーシス	その他
その他	

## 2 . Pi の測定法 :

古くは沈殿法による Pi 測定法もあったが、モリブデン酸によりリンモリブデン酸塩を生成して、還元後比色する方法(Fiske-Subbarow 法)が広く用いられていた。しかし最近各種の phosphorylase を用いる酵素的測定法が、数多く開発されていた。

### (1) Fiske-Subbaraw 法 —

P を含む酸性液にモリブデン酸液を加えてリンモリブデン酸塩とし、これに適切な還元剤を加えて  $\text{Mo}^{6+}$  から  $\text{Mo}^{3+}$  化合物(モリブデン青)を生成させる。この青色調を吸光度測定する方法で、早く広く用いられ、現在も

表 2 . Pi の比色測定に用いられる還元剤の種類

測定方法	還元剤等	年号
Fiske-Subbarow 法	1,2,4-aminonaphtholsulfonic acid	1925
Kutter 法	$\text{SnCl}_2$	1927
Berenburn-Chain 法	iso-butanol 抽出後 $\text{SnCl}_2$	1938
Allen 法	2,4-diaminophenolmethol	1940
Gomori 法	硫酸 p-methylaminophenol	1942
Lowry-Lopez 法	ascorbic acid	1946
今井法	safranin 沈殿比色法	1948
Taussky 法	$\text{FeSO}_4$	1953
Dryer 等の法	N-phenyl-p-phenylenediamine	1957
高橋法	iso-butanol 抽出後 ascorbic acid	1957
Hycel 自動分析法	硫酸第一鉄アンモニウム( $\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$	1965
Goldenberg 法	除蛋白兼還元剤 $\text{FeSO}_4$	1966

実用されている。表 2 に示したように、同種の反応に用いられる還元剤の種類が多い。

### (2) 高橋法 —

Pi および有機 P を含む被検液(生体試料の除蛋白濾液)に、酸性下でモリブデン酸を添加し、Pi のみをリンモリブデン酸塩とし、iso-butanol で抽出後 ascorbic acid で還元する。生成したモリブデン青の青色を比色測定する。

### (3) Goldberg 法 —

還元剤の  $\text{Fe}^{2+}$  (硫酸第一鉄アンモニウム), チオ尿素(安定剤)の共存下で、trichloroacetic acid (TCA) で除蛋白をする簡易迅速法である。

### (4) Safranin 法 —

Safranin を溶解させた塩酸酸性モリブデン酸溶液を用いると、微量のリン酸も定量的に沈殿するので、この沈殿を洗滌後 acetone に溶解し、生じた紅色の強さを比色定量する。Fiske-Subbarow 法の 100 倍の感度を有する。

### (5) 硫酸第一鉄アンモニウム法 —

除蛋白をせず、蛋白共存下で硫酸第一鉄アンモニウムにより、リンモリブデン酸を還元し、生成した青色を吸光度測定する。

### (6) 酵素的測定法 —

最近酵素を用いる Pi の測定法が多数報告されているが、それ等を一括して図 3 に示した。すなわち phosphorylase (EC 2.4.1.1), maltose phosphorylase (MP, EC 2.4.1.8), aldolase (EC 4.1.2.13), phosphofructokinase (PFK, EC 2.7.1.11), fructose diphosphatase (FDPase, EC 3.1.3.11), pyruvate oxidase (POP, EC 1.2.3.3), purine nucleoside phosphorylase (PNP, EC 2.4.2.1), sucrose phosphorylase (SP, EC 2.4.1.7), 或いは polynucleotide phosphorylase (Poly-NP, EC 2.7.2.8) を用いる方法である。これ等の代表的 2 例、maltose/MP/phosphoglucuronidase (PGM, EC 2.7.5.1)/glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH, EC 1.1.1.49)/NAD(P)H<sub>2</sub>UV 法(図 3 中 2(1) の方法) と、inosine/PPN/xanthine oxidase (XOD, EC 1.2.3.2)/peroxidase (POD, EC 1.11.1.7)/4-aminoantipyrine (4-AAP)/N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)-mannosidine (ESPAS) 比色法(図 3 中 5(4) の方法) について、各反応測定原理を図 4 および図 5 に示した。

図3. 酵素を用いる Pi 測定法の原理

## 1. glycogen を基質とする方法：

- (1) glycogen/phosphorylase (EC 2.4.1.1)/phosphoglucomutase (PGM, EC 2.7.5.1)/glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH, EC 1.1.1.49)/NADPH<sub>2</sub> UV 法
- (2) glycogen/maltose phosphorylase (MP, EC 2.4.1.8)/PGM/G6PDH/NADPH<sub>2</sub>(NADH<sub>2</sub>) UV 法

## 2. maltose を基質とする方法：

- (1) maltose/MP/PGM/G6PDH/NADPH<sub>2</sub> UV 法

## 3. fructose-1, 6-diphosphate (F1, 6dP) を用いる方法：

- (1) F1, 6dP/aldolase (EC 4.1.2.13)/triose phosphate isomerase (TPI, EC 5.3.1.1)/glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH, EC 1.2.1.12)/3-phosphoglycerate kinase (3PGK, EC 2.7.2.3)/hexokinase (HK, EC 2.7.1.1)/NADPH<sub>2</sub> UV 法
- (2) F1, 6dP/phosphofructokinase (PFK, EC 2.7.1.11)/phosphoglucomutase (PGI, EC 5.3.1.19)/G6PDH/NADPH<sub>2</sub> UV 法
- (3) F1, 6dP/fructose diphosphatase (FDPase, EC 3.1.3.11)/PGI/G6PDH/NADPH<sub>2</sub> UV 法

## 4. pyruvate を基質とする方法：

- (1) pyruvate/pyruvate oxidase (POP, EC 1.2.3.3)/peroxidase (POD, EC 1.11.1.7)/4-aminoantipyrine (4-AAP)/dimethyl-aniline (DMA) 比色法
- (2) pyruvate/POP/POD/DMA/3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazine hydrochloride (MBTH) 比色法

## 5. inosine を基質とする方法：

- (1) inosine/purine nucleoside phosphorylase (PNP, EC 2.4.2.1)/xanthine oxidase (XOD, EC 1.2.3.2)/POD/DMA/MBTH 比色法
- (2) inosine/PNP/XOD/POD/4-AAP/N-ethyl-N-(3-methyl-phenyl)-N-acetylethylene diamine (EMAE) 比色法
- (3) inosine/PNP/XOD/POD/4-AAP/N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl-m-toluidine (TOOS; EHSPT) 比色法
- (4) inosine/PNP/XOD/POD/4-AAP/N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)-m-anisidine (ESPAS) 比色法
- (5) inosine/PNP/XOD/NADH<sub>2</sub> UV 法

## 6. sucrose を基質とする方法：

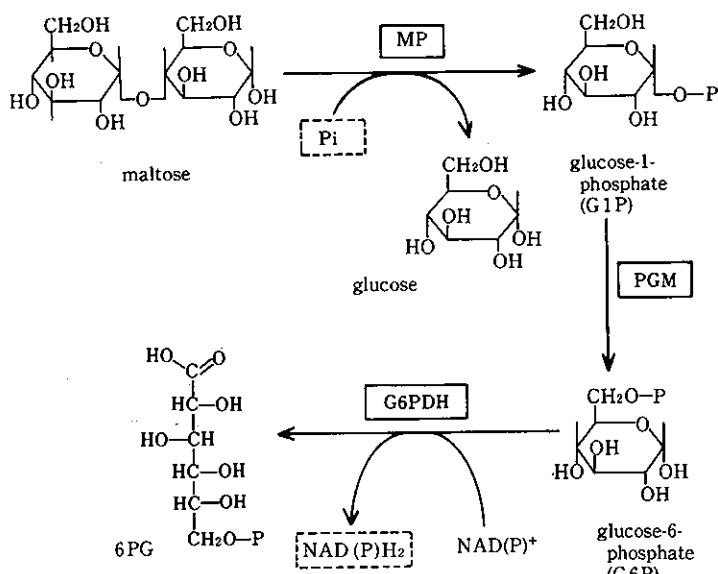
- (1) sucrose/sucrose phosphorylase (SP, EC 2.4.1.7)/PGM/G6PDH/NADPH<sub>2</sub> UV 法
- (2) sucrose/SP/PGM/G6PDH/6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGDH, EC 1.1.1.43)/NADPH<sub>2</sub> UV 法

## 7. xanthosine を基質とする方法：

- (1) xanthosine/PNP/XOD/POD/leuco dye 比色法

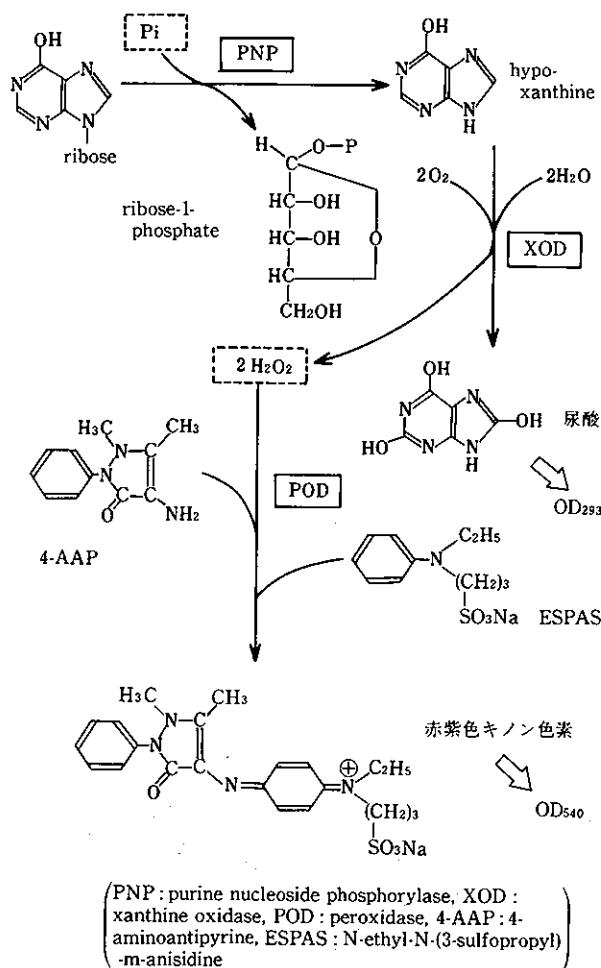
## 8. polyadenylic acid を基質とする方法：

- (1) polyadenylic acid/polynucleotide phosphorylase (Poly-NP, EC 2.7.2.8)/PK/lactate dehydrogenase (LD, EC 1.1.2.27)/NAD<sup>+</sup> UV 法

図4. maltose/MP/PGM/G6PDH/NAD(P)H<sub>2</sub> UV 法による Pi の酵素的測定法

(MP : maltose phosphorylase, PGM : phospho-  
glucomutase, G6PDH : glucose-6-phosphate  
dehydrogenase, 6PG : 6-phosphogluconate)

図5. inosine/PNP/XOD/POD/4-AAP/ESPAS  
比色法によるPiの酵素的測定法



### III. 鉄 Fe

#### 1. Fe の生理的並びに診断的意義 :

##### (1) Fe の生理的意義 —

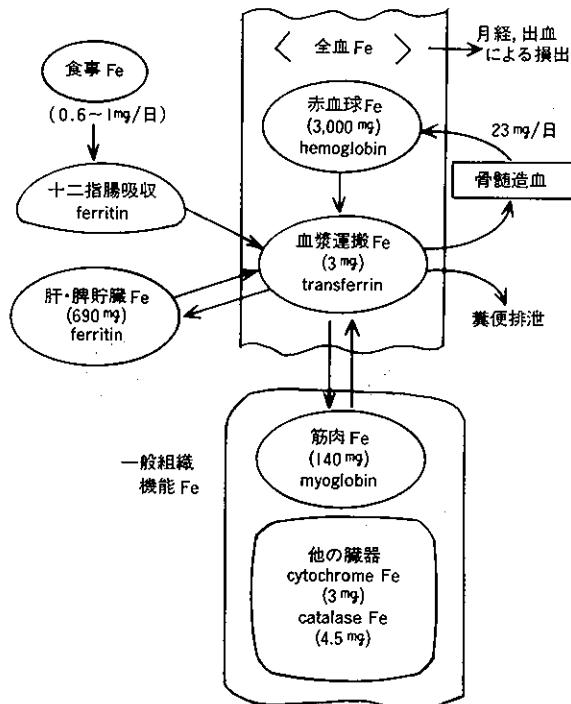
人体中に含有されるFeは約4.2gで、重金属としては一番多い。しかしこれ等のほとんどは蛋白と結合して存在し、体内的Feは貯蔵Fe、血漿の運搬Fe、および種々の生理機能を持つ機能Feに分類される(図6参照)。

食事中に含まれるFeは、胃および小腸内で2価Fe(Fe<sup>2+</sup>)に還元されてから、主に十二指腸で吸収され、腸管上皮細胞内で酸化されてFe<sup>3+</sup>となる。ついでapo-ferritinと結合してferritinとなるが、このFeは再びapo-ferritinと離れて門脈に放出され、血漿中のβ-globulin分

画に含まれるtransferrin(Tf)と結合して(約3mg)循環血漿中を移動し、体内各組織へのFeの運搬を行っている。

一方肝臓および脾臓にはferritinとして約690mgのFeが貯蔵されており、絶えずFeとの間で交換が行われている。機能性Feとしてhemoglobin(Hb)に含まれるヘムFeの量が最大で、全血では約3,000mg Feとなる。また組織内にはmyoglobin(筋細胞内でO<sub>2</sub>を結合している)Fe(140mg)や、catalaseやcytochrome等の酸化還元酵素に含まれるFe(それぞれ3,4.5mg)がある。

図6. 生体内におけるFeの代謝



##### (2) Fe の診断的意義 —

これ等の体内Feは、血漿中のTfを中心として絶えず交換が行われ、動的平衡状態にある。従ってFe代謝の様相を理解するには、単に血清中のFeのみならず、Tfの変動も監視する必要がある。臨床検査の分野ではTf Fe量を鉄結合能iron binding capacityとして捉え、血漿中のFeと結合したTfと、まだFeと結合していないTf(不飽和鉄結合能unsaturated iron binding capacity; UIBC)とを求める。この場合全Tf Fe量(総鉄結合能total iron binding capacity; TIBC)とUIBCおよび血清Feの間には

$TIBC = UIBC + \text{血清 Fe}$

の関係がある。日常 TIBC, UIBC 並びに血清 Fe の成績を、Fe 代謝の様相を考える診断情報としている。

Fe の最も大きな代謝過程は、骨髄における Hb-Fe の合成であるので、血清 Fe の動態は血液疾患との関連が深い。次いで Fe の貯蔵器官であり、また Tf の合成場所である肝臓の疾患の影響を受ける。Fe の損失（食事中の摂取 Fe 量の不足、或いは出血による Hb-Fe の損失）を生ずると、血清 Fe 濃度が低下し、Fe 欠乏性貧血となる。逆に溶血性貧血では Hb の分解により、Fe が遊離されて血清 Fe が高くなり、悪性貧血、再生不良性貧血では骨髄における Fe の利用が低下するため、血清 Fe が上昇する。また急性肝炎では肝細胞壊死によって、貯蔵 Fe が血漿に放出され血清 Fe 値を上昇させることになる。

血清 Fe の正常値は男性 80~180  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女性 70~160  $\mu\text{g}/\text{dL}$  で、女性が男性より約 10% ほど低い。また血清 Fe は早朝に高く夜間に低いので、採血時間を一定にするこ

とが必要である。TIBC の正常値は 320~400  $\mu\text{g}/\text{dL}$  である。

## 2. Fe の測定法

血清中の Fe を測定するには、

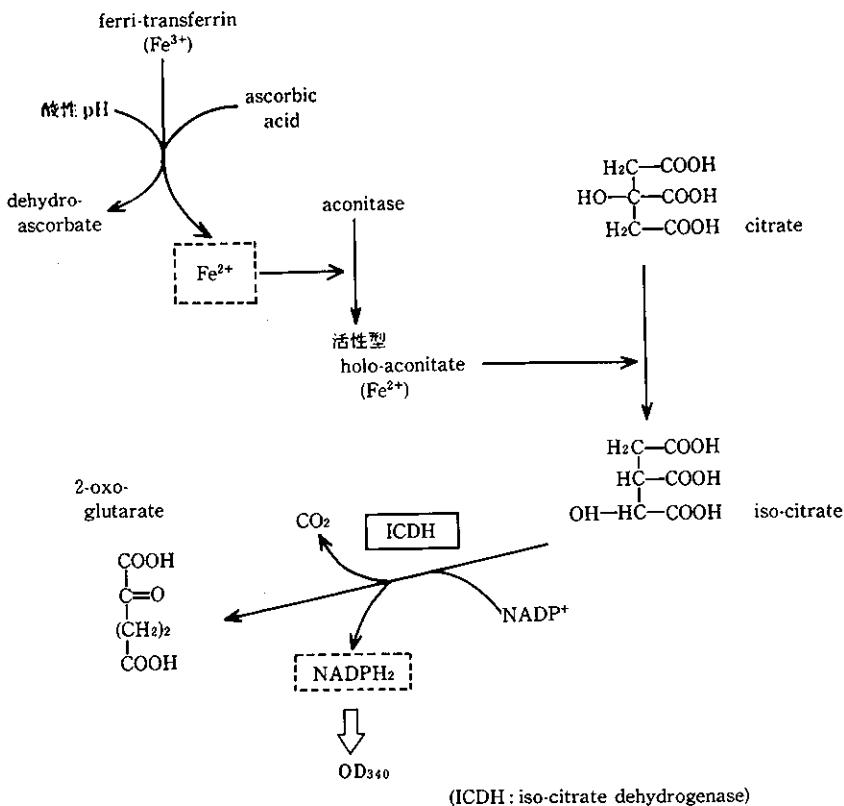
①低濃度である (100  $\mu\text{g}/\text{dL}$  程度) ので、高感度で特異性の高い発色反応を用いる。

②血清 Fe は蛋白と結合して Tf の形で存在するので、予めこの結合を切るために酸性にして除蛋白をする。

③呈色に用いる鉄キレート剤は  $\text{Fe}^{2+}$  と反応するので Tf より遊離した  $\text{Fe}^{3+}$  は、予め還元剤を用いて  $\text{Fe}^{2+}$  とする必要がある。

鉄キレート剤としては o-phenanthroline (o-P), bathophenanthroline (BP), 2,4,6-tripyridyl-S-triazine (TPTZ), bathophenanthroline sulfonic acid-Na (BPS) が用いられ、除蛋白剤としては trichloroacetic acid (TCA) が用いられている。Teepol や Tween 等の表面活性剤を用いた除蛋白操作を省略した直接法もある。 $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$  の

図 7. ascorbic acid/aconitase (EC 4.2.1.3)/iso-citrate dehydrogenase (ICDH, EC 1.1.1.42)/NADPH<sub>2</sub> UV 法による  $\text{Fe}^{2+}$  の酵素的測定法



還元には、hydroquinone, hydrazine, ascorbic acid, thioglycol, 等が使われている。

#### (1) 松原法 —

最終濃度 1/3 N となる様に塩酸を加え、80~95°Cで2分間加熱して蛋白を変性させてから TCA で除蛋白する。次いで ascorbic acid で還元し、o-P の酢酸ナトリウム水溶液で発色させる。Heilmeyer (1937), Landers-Zak (1958) 等により開発された方法の諸条件を吟味して、これが国際標準法の制定に繋がった。

#### (2) 国際標準法 —

HCl, TCA, thioglycol の混液を用いて、Fe の分離、除蛋白、還元を同時に行ない、操作が簡易化されている。

#### (3) 直接法 —

血清に thioglycol (還元剤) を含む酸性緩衝液 (pH 2~4) を加えて、TPTZ で青色に発色させる方法である。

#### (4) 原子吸光法 —

この方法では Hb-Fe の影響を除く前処理をしない限り、Hb の Fe も同時測定されるため、僅かの溶血でも誤差の原因となる。

#### (5) 酵素的測定法 —

図 7 に示した様に、ferri-transferrin ( $Fe^{3+}$ ) を酸性下で ascorbic acid で還元して  $Fe^{2+}$  とし、これが aconitase (EC 4.2.1.3) に働き活性型の holo-aconitase ( $Fe^{2+}$ ) とする。これが citrate に働き iso-citrate とし、NADP<sup>+</sup> の存在下で iso-citrate dehydrogenase (ICDH, EC 1.1.1.42) が働き、2-oxoglutarate と NADPH<sub>2</sub> とにするので、OD<sub>340</sub> の増加を調べる。この他に oxidase/Fe(II)/還元剤/POD/4-AAP/N-ethyl-N-(3-methylphenyl)-N-succinylethylene diamine (EMSE) 比色法による  $Fe^{2+}$  の酵素的測定法もある。

## IV. 銅 Cu

### 1. Cu の生理的並びに診断的意義：

生体にとっては 1 日約 2.5 mg 程の微量の Cu の摂取が、必須栄養素として不可欠であるが、大量の Cu は人体にとって有害である。

腸管から吸収された Cu は albumin に結合して血中を循環し、24時間以内に血清中の  $\alpha_2$ -globulin 分画に属する青色蛋白の ceruloplasmin (Cp) に取り込まれる。血清中の Cu の約 4 % が albumin と結合し、約 96 % が Cp として存在する。この Cp 濃度と血清 Cuとの間には、強い相関性がある。

生体内では Cu は cytochrome, catalase, monoamine oxidase (MAO, EC 1.4.3.4) 等の酵素の配合族として存在しているが、血液の造血作用に重要な働きをしているので、Fe と共に血液疾患の診断に必要な検査項目である。

血清 Cu 濃度には性差および日内変動はほとんどなく、その正常値は 80~130  $\mu g/dl$  である。

### 2. Cu の測定法

血清 Cu の測定の原理は、血清 Fe の場合とほぼ同じで、塩酸酸性で蛋白を変性させ TCA で除蛋白した後、その上清で銅キレート剤で比色する。diethylthiocarbamate-Na, bathocuproin, bathocuproin sulfonate-Na 等が銅キレート剤と用いられている。

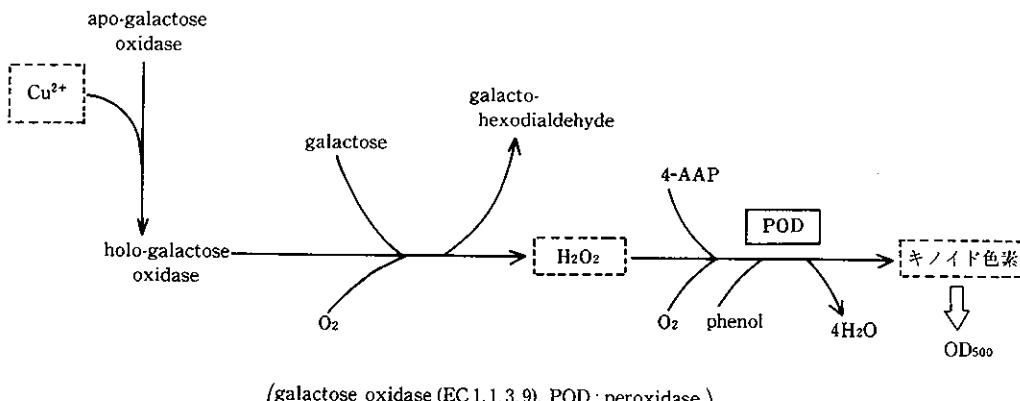
#### (1) 比色法 (Landers-Zak の松原変法) —

塩酸酸性 (最終濃度 1/3 N), 加熱 (95~80°C で 2 分間), TCA 除蛋白,  $Cu^{2+}$  の  $Cu^{+}$ への還元 (ascorbic acid 使用), bathocuproin 発色の後, 480 nm で比色する方法である。

#### (2) 原子吸光法 —

血清を水または塩酸で希釈して測定する。血清 Fe の場

図 8. apo-galactose oxidase を用いる  $Cu^{2+}$  の酵素的測定法



合の様な溶血の影響も少なく、感度、特異性共に優れた方法である。

### (3) 酵素学的測定法(図8参照)――

最近図8の様なCuの酵素的測定法が報告されている。apo-galactose oxidaseをCu<sup>2+</sup>によりholo-galactose oxidaseの形にし、galactoseを基質として与えてH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を生成させる。このH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の生成量をPODの存在下で、4-AAPとphenolと酸化的に縮合してキノイド色素を生成させ、その赤色を500 nmで吸光度測定するという方法である。

## V. 血液ガスと酸・塩基平衡

### 1. 血液ガスの生理的並びに診断的意義：

外部から呼吸により摂取したO<sub>2</sub>は、血液中のhemoglobin(Hb)と結合して、Hb-O<sub>2</sub>の形で末端組織に運ばれ、そこで生成したCO<sub>2</sub>を肺に持ち帰る(前報のIV参照)。従って表3の様に動脈血中にはO<sub>2</sub>の含量が、そして静脈血中にはCO<sub>2</sub>の含量が多く、一方N<sub>2</sub>の含量は等しい。

健康人の血液pHはほぼ中性(pH 7.4)で、生体に侵襲が加わるとpHが低くなったり(酸血症 acidosis)、高くなったり(アルカリ血症 alkalosis)する。血液ガスの測定では、動脈血のpH、酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、炭酸ガス分圧(PaCO<sub>2</sub>)、およびHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度を調べて、肺におけるガス交換の状況、および血液における酸・塩基平衡を知ることができる。血液ガスの測定成績から、①O<sub>2</sub>を摂取してCO<sub>2</sub>を排泄する肺機能、②H<sup>+</sup>やHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を吸収したり排泄したりする腎機能、および③H<sup>+</sup>の産生と排泄について、正常かどうかを理解できる。

表3. 血液ガスの含量

血液ガス	動脈血(mℓ/dℓ)	静脈血(mℓ/dℓ)
O <sub>2</sub>	20.0	14.0
CO <sub>2</sub>	50.0	56.0
N <sub>2</sub>	1.7	1.7

生体に侵襲が加わると、血液ガスが変化して表4の様な酸・塩基平衡を来たし、病態を呈する。一般に呼吸不全症とは、低酸素血症、高炭酸ガス血症、或いは両者の合併した状態をさす。

### 2. 血液ガスの測定：

生体内の酸・塩基平衡の状態を知るために、動脈血液ガス(pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>)と血漿電解質(Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>およびHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)を、bed sideで迅速にしかも正確に測定することが必要である。現在ではこの様な需要に十分応え得る高性能の自動分析装置が完備されており、pHガ

ラス電極、CO<sub>2</sub>電極、O<sub>2</sub>電極により血液ガスが、また各種のイオン選択電極で血漿電解質が測定されている。

自動化機器ではCa<sup>2+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, O<sub>2</sub>飽和度、全CO<sub>2</sub>量、O<sub>2</sub>含有量、anion gap等が演算測定できるものが多い。これ等は実際臨床化学検査部門というよりも、臨床のbed side(外科、手術部、救急部)や、生理検査部門で実施されていることが多い。

表4. 酸・塩基平衡異常の診断と代表的疾患

病 態	血 液 ガ ス	代 表 的 疾 患
呼吸性 acidosis	pH ↓ PaCO <sub>2</sub> ↑	1. 中枢性抑制(頭部外傷、脳血管障害) 2. 呼吸器疾患(気管支喘息、肺気腫、慢性気管支炎、CO <sub>2</sub> ナルコーシス) 3. 気道閉塞(異物、外傷、腫瘍) 4. 呼吸筋障害(無筋力症、フグ中毒) 5. 脊髄損傷、など
呼吸性 alkalosis	pH ↑ PaCO <sub>2</sub> ↓	1. 呼吸中枢刺激(肺血管障害、脳腫瘍、サリチル酸中毒) 2. 過換気症候群
代謝性 acidosis	pH ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓	1. ショック 2. 代謝亢進 3. 糖尿病性腎不全 4. 急性腎不全 5. 肝性昏睡 6. 尿毒症
代謝性 alkalosis	pH ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↑	1. 嘔吐(胃液喪失) 2. 胃液の吸引 3. NaHCO <sub>3</sub> の過剰投与 4. K欠乏 5. 利尿薬、ステロイド剤の乱用、など

## 恐竜王国へようこそ(2)

### —歯の形と食物—

千葉県衛生研究所 医学博士 福田芳生

#### 恐竜の歯の形からわかること

肉食性恐竜の歯は大体において鋭い短剣のような形をしていて(図1), 断面は膨みの強いレンズ状です。ところが、草食性恐竜の歯は木の葉に似た形で、補強のためでしょうか、歯の中央部を低い突起が縦に走っています。断面は四角形に近く、なかには肉厚の大工道具の“のみ”に似た形のものもあります。

このように歯の形を見て肉食あるいは草食と決めることができる原因是、今生きていて食性のはっきりわかった、爬虫類の歯と比較するといった地道な研究の成果なのです。その道の研究者は、熱帯のジャングルから捕えてきたトカゲを飼育し、毎日行動記録をとったり、死体を解剖して骨格標本をつくります。それらの観察結果を論文にして出版し、ようやく研究が一段落します。珍しい爬虫類の食性が明らかになったのは、そんな苦労の積み重ねなんです。

さて、肉食性恐竜の歯の前後には、ノコギリの刃のような刻みがずらりと並んでいます(図2)。それは歯を獲物の肉にすりこむとき、傷口を拡げて相手に大きなダメージを与える働きをします。

さらに、獲物をくわえて頭を振り回し、大きく肉を引き裂いたり、歯から肉がずり落ちるのを防いだりします。今から約7000万年前の白亜紀の終り頃に進化の頂点に達した、カモノハシ竜のような草食性恐竜では、硬い植物の葉や種子を口中ですり潰すことで歯が磨耗しても、容易に交換できるようになっていました。

カモノハシ竜の口の内部を見た人は、木の葉にそっくりの形をした小指の頭ほどの歯が、まるでタイルを敷き詰めたように、顎骨の内側をびっしりと覆い尽くしているのに一驚したはずです(図3)。カモノハシ竜のなかで最も数多く発見されているエドモントサウルスでは、なんと上下の顎に合計2000本にも達する予備の歯を持っているのですから。

肉食性恐竜も草食性恐竜も、生きている限り歯は何度でも抜け替りました(図4)。カナダのアルバータ州に広

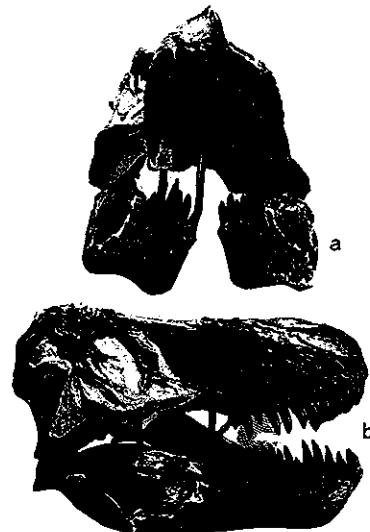


図1. 史上最大最強の肉食性恐竜ティラノサウルスの頭骨。aは正面、bは側面。上下の顎には短剣のような鋭い歯が林立している。

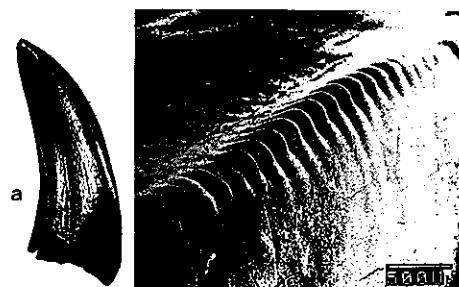


図2. 肉食性恐竜アルバートサウルスの歯。aは全形、歯の側縁にノコギリのような細かい刻みが見える。bは刻みの電子顕微鏡像、この刻みは肉の切れ味を高めて、獲物に与えるダメージを大きくする働きをする(図中のUはミクロンを表す)。

く分布しているオールドマン層中には、抜け替わる際に棄てられたエドモントサウルスの歯が集積して、薄い歯ばかりの層が存在している程です。



図3. カモノハシ竜の下顎と敷石状の歯

aはカモノハシ竜の下顎を手にする筆者。bは下顎上側の歯列。cは敷石状の歯。これは数千本に達する予備の歯が縦方向に並んだもので、すり減ると次々に交代した。

日本でも1987年に、福島県広野町から初めてカモノハシ竜の歯が見つかりました。それもたったの1本なんですから、世界的な恐竜の産地として知られているカナダの例と比べると、その貧弱なことと言ったらもうてんて話にもなりません。

肉食性恐竜の歯は、前記のように大体鋭い短剣状をしていて、種によって大小の差はあっても、形はほぼ一定しています。しかし、空中に生活の場所を拡大して行った翼竜の仲間は、魚類・貝類・プランクトン・植物の種子などを専門に食べるグループに分かれ、歯の方もそれに応じて形が著しく異なっています。当時の水生爬虫類にも、そんな傾向が見られます。

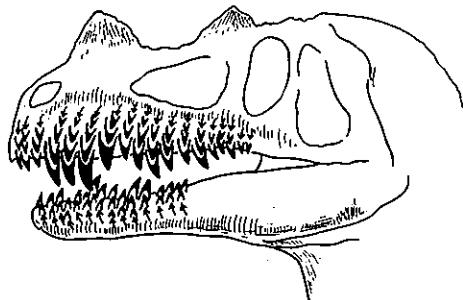


図4. ジュラ紀の肉食性恐竜ケラトサウルスの頭部。図は上下の顎骨内部に予備の歯が控えている様子を示す。矢印の方向に向って歯が成長し続け、次々と交代した(R.T.バッカーより改写)

### 専ら貝を食べたプラコダス

今から2億2~3000万年前の三疊紀中期の海に初めて姿を現した、素潜りの名人プラコダスは、口の前方から6対のヘラ状の歯がにゅっと突き出ていて、口中にも6対の臼歯のような扁平な歯が並んでいました(図5)。

このプラコダスというラテン語の学名は、扁平な歯という意味です。19世紀の中頃、初めて顎骨から脱落したプラコダスの歯が見つかったとき、それを当時魚類化石の大家と目されていたアガシー博士に鑑定を依頼しました。結果は、貝類を専門に食べる硬鱗魚の歯ということになりました。

しばらくして、歯を伴った完全な頭骨が発見されて、小指の頭半分ほどの扁平な臼歯は、未知の爬虫類のものであることがはっきりしました。それで、板歯類という新しい目が登場したというわけです。

プラコダスは全長2メートルほどの小型の爬虫類です。体表は大形のウロコで隅なく覆われ、爪を備えた2対の頑丈な脚を持ち、内臓はかご型をした太い肋骨によって厳重に護られていました。そのお蔵で、プラコダスが砂浜や岩場にやっこさと上陸した際、自身の重みで内臓がぐしゃりと押し潰されることができませんでした。

当時、プラコダスは浅い海に潜って、専ら貝類を食べていました。口の前方にあるヘラ状の歯は海底の岩にしがみ付いている貝類を引き剥したり、砂泥の中から掘り出したりすることに威力を発揮したでしょう。それは海女さんの“イソ金”に相当するものです。

口の中に運ばれた貝類は、扁平な歯によって殻が押し碎かれたに違いありません。プラコダスは殻を口外にペッペッと吐き出し、身の部分を呑み込んだのでしょうか。

このプラコダスの扁平な歯は、通常の爬虫類の歯とひどく異なっていて、歯の下方にある歯根部が大変未発達なことです。ティラノサウルスのような狂暴極まりない肉食性恐竜では、歯の全長が20センチ近くあります。その2/3ほどが歯根によって占められ、獲物にがぶりと噛みついても、歯がぐらぐらしないような仕組みになっています。

プラコダスのそんな歯では、硬い貝殻を噛み潰すなんてことは無理だと思うでしょう。ところがそこはうまくしたもので、まるで紙コップを重ねたように、顎骨の内部に予備の歯がぎっしりと隙間なく詰っていて、上方から圧力が掛っても、少しもぐらつくことが無いようになっています。それは、陶器のように硬い貝殻を噛み潰す際、歯に加わる圧力を吸収し拡散してしまうための、実際にうまい仕掛けということになります。

このプラコダスが貝を掘り出して生活していた太古の

海は、テチス海と呼ばれています。当時、ヨーロッパ大陸の南部一帯はテチス海にすっぽりと飲み込まれていました。このようにしてみると、現在世界有数の観光地となっているアルプス地方も、今から2億2~3000万年前は海の底だったのです。

そんな海にプラコダスの仲間が大繁栄していて、最近イタリア北部の都市ミラノの自然史博物館に勤務するピナとノソティ両博士によって発見されたものに、カメに似た体形のプセフォデルマ・アルピヌムというのがあり

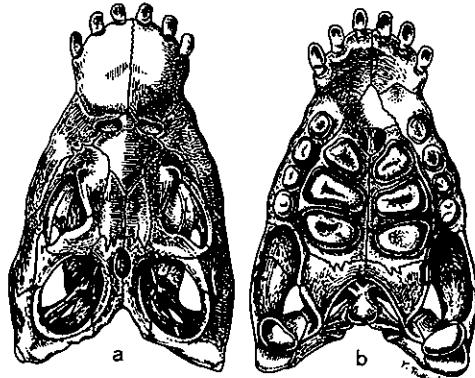


図5. 貝類を専門に食べた三畳紀の海生爬虫類プラコダス・ギガスの頭骨。aは頭骨背側、bは口蓋側。吻部に6対のヘラ状の歯があり、口蓋部にも6対の石臼状の扁平な歯を持っていた。プラコダスはこれらの特殊化した歯を用いて貝を掘り起こし、殻を押し潰して中身を食べた(ペイヤーより改写)。

#### 乱杭歯のディプロドクス

大地を搖がせて歩く超ヘビー級の恐竜に、ディプロドクスということがあります。この仲間は犬のように四足歩行することから、古生物学者は竜盤目竜脚類という分類上の項目を設け、他と区別しています。

そんなディプロドクスは全長27メートル、重量は15トンほどあったと推定されています。首は優に10メートル近い長さがありました。前肢の親指には巨大な鉤爪が生えていました。ディプロドクスは松や杉類の高い梢にうまそうな若葉が茂っているのを見つけると、太い幹にえいやっとばかりに爪を打ち込み、後肢としっぽの3点で巨体を支えます。

そして、首をクレーンのように思い切り伸ばして若葉や種子をむしゃむしゃと食べます(図7のa)。面白いのはディプロドクスの吻部前方の歯が鉛筆のような形をしていて、隙間だらけであることです。

このひどい乱杭歯には、一体どんな意味があるのでし

ます(図6)。プセフォデルマは橢円形の大きな甲羅を持ち、体の後方にまるで“おしめ”でも当てたような感じのする、長方形の装甲板が横むきに付いています。

口中にはプラコダス型の扁平な歯が備わっています。それを用いて貝類の殻を押し潰して軟かい身を食べたと考えられています。その復元図を見ると、とても可愛いらしい目をしていて、もし現代に蘇ったなら、ペットショップの目玉商品になること受け合いで

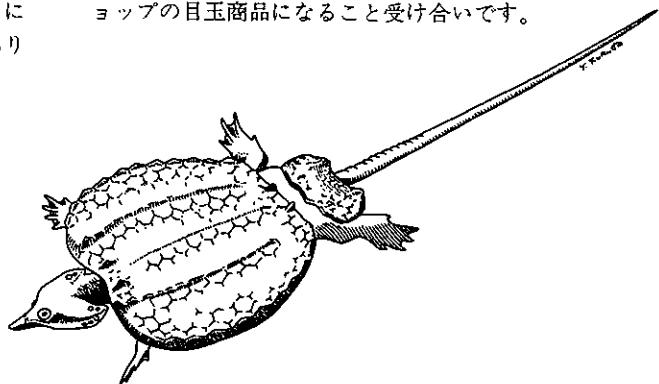


図6. イタリア北部のオーストリア国境近くにある三畳紀中期の地層より産出した、プラコダス型の歯を持った海生爬虫類プセフォデルマ・アルピヌムの復元図。しっぽを含めて全長2mほどある(G. ピナとS. ノソティより改写)。

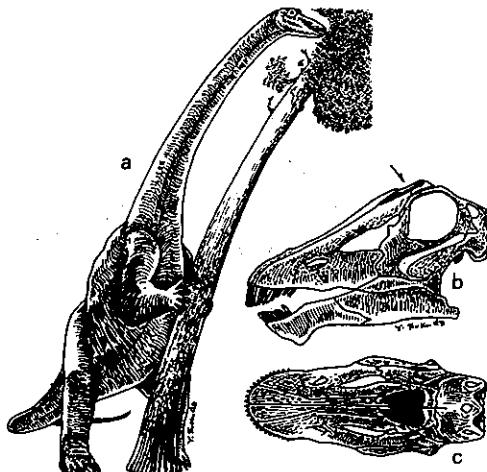


図7. 超ヘビー級の恐竜ディプロドクスの全形と頭骨。aは10mに達する長い首を一杯に伸ばして食物を摂る様子を示す。b~cは頭骨。bは側面、cは上側。図の矢印及び黒色部は鼻腔開孔部を示す。生息時には筋肉質の弁があって、開孔部上側を覆っていた可能性がある(W. P. ワングスより改写)

ょうか。それはディプロドクスが口を大きく開いて、枝ごと若葉や種子を口中に取り込みます。次いで口を閉じ、顎を手前に引きます。すると、ズズズツといった具合に乱杭歯の隙間から、葉や種子のすっかりそぎ落された小枝が顎をのぞかせます。このディプロドクスの乱杭歯は食物を口中に取り込む大変秀れた装置とみなすことができましょう。

プラキオサウルスやカラマサウルス、アパトサウルスといった超ヘビー級の竜脚類は、ディプロドクスと似たような食生活を送っていたようです。でも、鼻の穴が頭の一番高い、いわゆる頭頂部と呼ばれる所にぽっかりとあいているのです(図7のb～c)。俺様は大きいから偉いんだぞという訳でもないと思うのですが。

これらの恐竜が高い木の梢に頭を突っ込んで、葉や種子をそぎ落して食べているとき、上を向いた鼻の穴の中に種子や葉の屑、カビの胞子、ダニやクモ、甲虫、ゴキブリの仲間がバラバラと落下してきたら、どうするつもりなのでしょうね。他人事ながら心配しない訳にはいきません。

もしかすると、鼻腔に落込んだ植物片を栄養源にしてキノコが生えたり、ダニの巣になるといったことが現出した可能性は大いにあります。その結果、絶えず鼻粘膜がチクチクと刺激されるので、恐竜はハクション、ハクションとくしゃみが止まらない、実際に困った事態になつたと思います。

ですから超ヘビー級の恐竜はそんな事故(?)を防ぐため、鼻孔開口部には開閉自在の筋肉質の蓋があったのではないかでしょうか。そんな蓋のお蔭もあって、超ヘビー級の恐竜は、今から約1億6000万年前のジュラ紀の終り頃から白亜紀初期にかけて、世界各地で大いに繁栄したのでしょう。

### 魚食性恐竜バリオニクスの歯

肉食性恐竜の仲間で魚を専門に食べていたのは、今から約1億2000万年前の白亜紀前期に、イギリスの首都ロンドン周辺に生息していたバリオニクスでしょう。

この体長5メートルほどの恐竜は、前肢の親指の先端になんと長さ30センチにも達する頑丈な鉤爪を備えていました。巨大な鉤爪は一体何に使用するのか、大英博物館のチャーリグ博士は頭を悩ましていました。ちなみにバリオニクスという学名は、重々しい爪を意味しています。

化石を調べて行くうちに、かつてバリオニクスの胃袋のあったあたりから、消化液で半ば溶けかかった大量の魚のウロコや身体の一部が発見されました。かくして、バリオニクスは魚食いの恐竜であることが分かったので

す(図8)。

バリオニクスは川や湖の浅瀬で魚が現われるのをじっと待ち、手頃な獲物を見つけると、巨大な鉤爪を振り下します。この魚を捕える腕前はかなりのものだったと思ひます。

上下の顎に生えている歯は、当然のことながら魚を専門に食べるワニのものに似ていて、ギザギザのない鋭い円錐形をしています。この円錐形の歯は肉食性恐竜では大変珍らしいものです。エジプトやモロッコの白亜紀初期の地層から発見された肉食性恐竜スピノサウルスも、前記のワニと同様な円錐形の歯を持っていました(図9)。

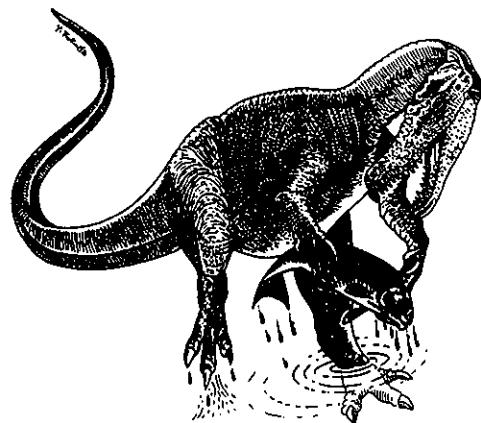


図8. 魚食性恐竜バリオニクス。前肢の親指に長さ30cmに達する鋭い鉤爪を持っていた。バリオニクスは、この鉤爪で魚を捕えて食べた。図はその様子を示している(W. ウォーカーより改写)。



図9. スピノサウルスの頭骨と歯

aは頭骨側面、bは円錐形の歯。魚食性のワニのものによく似ていて、断面は円形を呈し、側縁にノコギリ状の細かな刻みがない。それらの特徴は魚食性恐竜バリオニクスの歯に極めて近い。そんなことから、スピノサウルスを魚食性恐竜のグループに入るべきだとする意見が出ている(E. ブッフェタウトより改写)。

スピノサウルスの歯と頸の形に目をつけた古生物学者は、スピノサウルスもバリオニクスと同じ魚食性だったのではないかと真じめに考えています。とは言っても、当初スピノサウルスの歯がゴロリと岩の中から出てきたとき、なんだ下らんワニの歯かという訳で、誰も一顧だにしなかったというエピソードがあります。

スピノサウルスは背中に2メートル近い骨の突起列を備えていました。そんなところから、"棘ばったトカゲ"を意味するラテン語のスピノサウルスという学名が付けられたのです。

この骨の出突りの間に血管に豊んだ膜が張り渡されていて、秀れた放熱装置となっていました。ですから、わざわざ水に入って身体を冷やす必要が無い訳です。それに水に入るにしては、ヨットの帆のような放熱装置が邪魔になります。恐らくスピノサウルスは、本物の魚食い恐竜だとしても、ほとんど水に入ることなく、岸辺でのんびりと魚を捕えていたのではないでしょうか。

一方のバリオニクスには放熱装置が無いので、身体を冷やすこととお腹を満たすことの両方を兼ねて、水の中にジャブジャブと入って行ったのかもしれません。

## 環境分析用試薬 内分泌攪乱物質(環境ホルモン)関連試薬

内分泌攪乱物質(いわゆる環境ホルモン、エンドクリン)と呼ばれる、生体内の内分泌機能に影響を与えるとされる物質が近年注目されるようになりました。生体のホルモンに類似した構造を持つ化学物質がホルモン作用を攪乱するとの可能性が示唆されております。弊社では、このような内分泌攪乱物質として懸念される化学物質について、各種高純度試薬をご用意させて頂いております。分析用試薬として、是非ご活用下さいます様よろしくお願ひ申し上げます。

■製品の一例

Cat. No.	製 品 名	容 量
05024-96	Bisphenol A 標準品	500 mg
05025-96	Butylbenzyl phthalate 標準品	500 mg
II380-96	1,2-Dibromo-3-Chloropropane (DBCP) 標準品	500 mg
II381-96	Dicyclohexyl phthalate 標準品	500 mg
II382-96	Diethylhexyl adipate 標準品	500 mg
49802-53	4-n-Nonylphenol 標準品	250 mg

この他にも各種標準品、試薬を取り揃えております。詳細はパンフレットをご請求下さい。



関東化学株式会社 試薬事業本部

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631  
〒541-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(222)2796  
〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多城池ビル 092(414)9361  
<http://www.kanto.co.jp/> e-mail: reag-info@gms.kanto.co.jp

### 〈編集後記〉

今年の第2号をお届けします。本誌は季刊ですので、春季号に当たります。原稿作成の都合上、1ヶ月ほど早めの季節感をもって仕事をしております。

先日、通産省基礎産業局生物化学産業課主催による試薬技術講習会が薬業健保会館(永田町)で開催されました。そのときの東京理科大学薬学部中村洋教授の講演要旨に、世の中には、無機化合物が数十万~100万種、有機化合物が1000万種程度存在すると信じられているとあり、予想を超えた数字に驚いています。

本誌の発行部数は、9,000部、うち数千部がダイレクト・メールでお手許まで発送されております。

この発送分につきまして、従来は、3つ折であったものを前回の新年号から透明な封筒に入れ、折らずにお送りできることになりました。大分、イメージが改善されたと同時に折り目がないため、読みやすくなつたと思います。ますますのご愛読をお願いいたします。

間もなく、春もたけなわ、お花見、潮干がりなど行楽によい季節となります。また、春は、曙ともいわれますので、たまには、早起きもよいかも知れません。(青井)



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10年4月1日 発行