

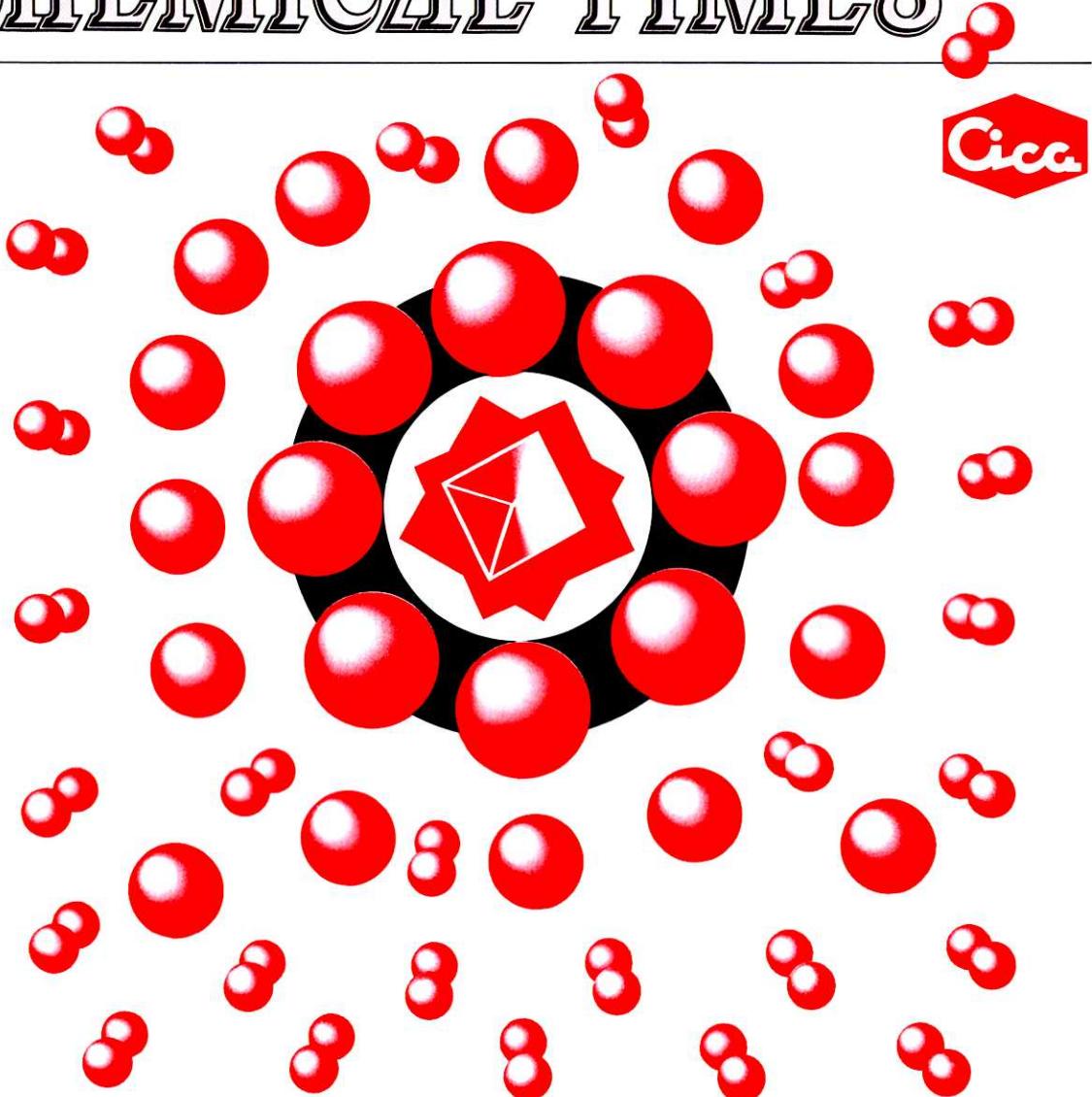
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1999 No. 4 (通卷174号)



目 次

培養細胞を用いた発がんプロモータ試験方法	伏 脇 裕一	2
生物活性化合物の構造修飾—4 生体内リン酸エステルのバイオイソスター(その2)	横 松 力	6
有機金属化学からみた均一系オレフィン重合触媒の最近の進歩(1) メタロセン触媒	洪 谷 靖	11
恐竜王国へようこそ(4) 一大絶滅の謎	小坂田耕太郎	11
電子材料と電子デバイス; 研究開発とその成果 トランジスタから集積回路への工業的発展(V)	福田 芳生	17
編集後記	三宅 清司	19
		24

培養細胞を用いた発がんプロモータ試験方法

神奈川県衛生研究所 工学博士 伏脇 裕一
前神奈川県環境科学センター

1. はじめに

環境中には多くの化学物質の存在が明らかになっており、われわれ人類等の生物は従来にも増して化学物質に暴露される機会が増大してきている。化学物質の中には環境中で分解してより有害な物質に変化したり、廃棄物等の焼却処理によって生成されるダイオキシンのような非意図的な化学物質が検出されており、これらの化学物質には変異原性や発がん性を有する物質も少なくない。そこで、化学物質による生体影響をどのように評価するかが重要視されている。しかし、環境汚染を引き起こしている化学物質や浄水、排水処理過程で分解生成されている化学物質等を個別に分析するためには、多くの時間と経費を必要とする上に、分析数にも限界が生じている。そこで、化学物質汚染をまとめて評価する方法としてのバイオアッセイ法の環境汚染化学物質や環境試料への導入が試みられている。現在、バイオアッセイ法の環境への適用例としては、変異原性試験方法を用いて毒性評価が行われている。しかし、発がん性を考えに入れたプロモータ試験方法の環境科学分野への導入は未だ行われていない。そこで、筆者はプロモータ試験について、環境試料を用いた場合の適用方法を検討し、発がんプロモータ試験方法を提起することを目的とした研究を始めている。ここでは、環境汚染化学物質や環境試料を対象とした発がんプロモータ試験方法を中心に解説する。

2. 発がんプロモータ検出の重要性

化学物質の発がん性を評価するには動物を用いる癌原性試験が行われているが、この試験方法は莫大な費用と多大な労力さらに長期間が必要となるために、すべての化学物質について評価することは不可能である。さらに、動物個体のうちでマウス、ラット等を用いることが多かったが、近年動物愛護の観点から動物個体を使用しないで毒性を試験する代替法の開発が求められるようになっている。生体の基本単位は細胞であり、毒性は細胞機能の障害から生ずるので、細胞をディッシュ等で増殖させ

る細胞培養法は、動物実験代替法としては有効な毒性検査法と考えられている¹⁾。

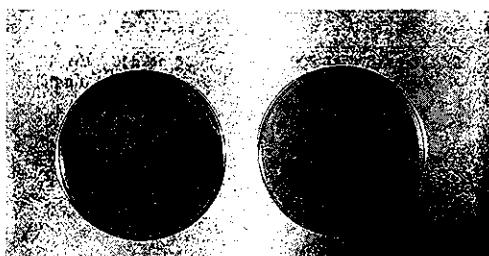
がんは多段階を経て発生・形成される。すなわち、イニシエーション、プロモーション、プログレッションの段階である²⁾。そのうち、イニシエーションはいわゆる発がん性物質と呼ばれるものにより引き起こされるがん発生の第一段階である。発がん性物質の多くは変異原性試験で陽性に出る。プロモーションは少量の発がん性物質を処理した後で、それ自体ではがんを発生させ得ないプロモータと呼ばれる物質の継続的処理でがん発生の高まる現象である。ここで問題なのは、プロモータは変異原性試験で陰性であることである。そして、人類にとってプロモータによるがん発生の修飾の可能性が高いことである。このように、プロモータの継続的投与によって、がん発生の引き金となるので、特に河川、湖沼等の水道水源において、毒性のある化学物質で汚染された場合には、水道水に発がんプロモータ様物質が混入する可能性は否定できない。したがって、毎日飲用水等で継続的に発がんプロモータ様物質を人体に摂取されることになる。その意味で発がんプロモータによる汚染の有無を検索することは、重要な課題となっている。

3. 発がんプロモータ検出試験法³⁾

発がん性に関する代替実験として変異原性試験を行うだけでは間接的である。がんは細胞に生ずる異常であるために、多くの発がん性物質は変異原性があるとはいえる。動物実験でのがん原性とAmes試験と染色体異常試験を組み合わせた変異原性試験の結果とは60~70%程度の相関しかないと言われている⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。すなわち、変異原性試験を用いて、発がん性物質を調べた場合、60~70%のものは変異原性を示すが、残りのものには変異原性がない、いわゆる非変異・がん原性物質である。非変異・がん原性物質の多くが動物の組織や臓器内で、正常な細胞分裂制御から外れた、無秩序な細胞増殖を引き起こすことが明らかにされている。この作用はがん化にとって

必須なものと考えられている。

プロモータの検出には、正常性質を示す細胞の2段階形態的悪性形質転換の実験系で調べることができる。形態的悪性形質転換実験法は各種報告されているが、その中で再現性のある方法として推奨されているのは、BALB/3T3 A31-1-1クーロン細胞である。BALB/3T3 A31-1-1クーロン細胞は、化学物質や放射線のような発がん刺激に対し感受性の強い細胞として角永⁸⁾によりマウス胎児細胞から樹立されたものである。この細胞は増殖の接触阻害現象を示し、培地交換を続け長期間培養しても単層状態を保持し、重なり合って増殖することはない。発がん刺激でこれらの細胞が形質転換すると、形質転換した細胞のみ接触阻止の性質を失い増殖を続けるので、単層細胞中に細胞増殖巣（フォーカス）を形成するようになる。フォーカスを形成する細胞は塩基性に染まり、また細胞密度が高いので、正常細胞と区別しやすい（図1,2）。ここで、形質転換フォーカスの判定基準としては、細胞が密で重層化し、フォーカス辺縁部で不規則な方向性を示し、周囲の単層細胞に浸潤を示し、紡錘形の細胞が主体を占める状態である（図2）。



BALB/3T3 細胞のプロモータ試験での形質転換細胞増殖巣

図1. BALB/3T3 細胞を用いたプロモータ試験結果（陽性対象としてTPAを用いた場合で、青く染った部分がフォーカスである。）

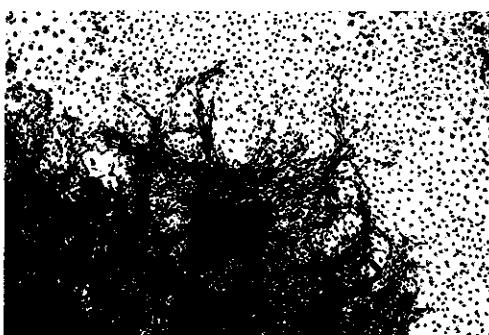


図2. 悪性増殖巣（フォーカス）の顕微鏡による拡大状況

1984年フランスのリヨン市にあるWHOの国際対がん研究機構(IARC)で、この細胞を用いて形質転換実験を行っていた研究者が集まり、推奨標準プロトコールの作成を試み、その方法の普及を期待した⁹⁾。しかし、それ以後も本法の利用は限られていた。その主な理由は、形質転換率が比較的低いので、1群当たり多くのディッシュ（12~30枚）を使用しなければならない、適した牛胎児血清(FCS)ロットの選択が困難である。4~6週間と長期間の培養を必要とする、などであった。したがって、ディッシュ数も培地も多く使用するので、経済的にも、また長期間の培養を行うので労力的にも、大変な方法といわざるを得なかった。これまでのBALB/3T3細胞を用いた実験は、MEM+10%FCS培地を用いていた。梅田ら¹⁰⁾は培地をリッチにし血清濃度を下げることにより、著しく形質転換率の上昇することを見出した(DME/F12+1%ITES+2%FCSの培地を用いる。)しかし、培養3週間でフォーカスが十分大きくなかった。ここで、形質転換実験に使える血清ロットはそれぞれの細胞での実験に適したものであらかじめ選ぶ必要がある。いわゆる、ロットチェックを事前に実験に使用する血清をストックしておく。血清ロットは、フォーカス形成率に大きく影響するので、ロットチェックは慎重におこなう必要がある¹¹⁾。また、試験に使用する細胞は、予め大量に凍結保存しておく、試験のたびごとに新しい細胞を用いるようにし、継代の進んだものは使用しない。

ここで、この実験方法を以下に紹介する¹²⁾。

〔実験方法〕細胞をMEM+10%FCS培地中に浮遊させ、ディッシュにまき培養する。低濃度のイニシエータ(N-Methyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidine(MNNG)の場合0.5μg/mlで4時間、メチルコラントレン(MCA)の場合0.2μg/mlで72時間)処理を行う。MNNG処理の場合は処理細胞をトリプシンで単一細胞とし、DME/F12+1%ITES+2%FCS培地に浮遊させ、1~2×10⁴細胞/6cmディッシュに、1群10枚まく。週2日培地交換を行うが、培養1週間から2.5週間の間にプロモータ処理を行う。再播種3週間後に、ディッシュを固定染色して、形成された悪性細胞増殖巣（フォーカス）を計数する。MCA処理の場合(1×10⁴細胞/6cmディッシュ播種されている。)はDME/F12+1%ITES+2%FCS培地と交換し、3日後にプロモータ処理を行う。さらに、1.5週間プロモータ処理を行う。細胞播種25日後に固定染色する。なお、ITESはインシュリン、トランスクフェリン、エタノールアミン、亜セレン酸ナトリウムを用いて調製する。コントロールとして代表的な腫瘍プロモータである12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)を用いて同様に行い環境試料と比較する。

筆者らは〔実験方法〕に示した方法で、水環境試料を対象にプロモータ試験の検討を行ったところ、一部の河川環境試料でプロモータ活性が認められており、さらに詳細な検討を行っている¹³⁾。

4. 試験法の有用性の確認

一般に認められるルーチンの試験法となるためには、まずその試験法が有用であるための確認(validation)と実験者がプロトコール通りに実験すれば同じような結果が得られるといった方法・材料の統一・画一化が必要となる。有用性の確認については、まず試験法が開発され、数ヵ所の研究室でその試験法の実用性、結果の統一性を確かめる。これによりルーチンとしての試験法の問題点が明らかとなり、その問題点を検討し較正して試験法を確立する。つぎに、多くの試験物質についてテストし、試験データベースの開発を行い、有用性確認の評価を慎重に行う。ここで紹介したプロモータ試験に関しては日本環境変異原学会の非変異・がん原性物質への対策研究会が統一した実験法の確立を目的として各種実験条件を検討している。第1回の共同研究で陽性物質としてMCAとTPAを用いて本実験の再現性を検討した。図3にそのプロトコールを示す。その結果、MCA及びTPAの二段階処理により、濃度依存的なフォーカス形成の増加が認められた(図4)。

現在、グループでは多くの化学物質についてこの試験方法の有用性評価を行っているところであり、今後、この形質転換試験方法が各機関で発がん試験として用いられることを期待している。

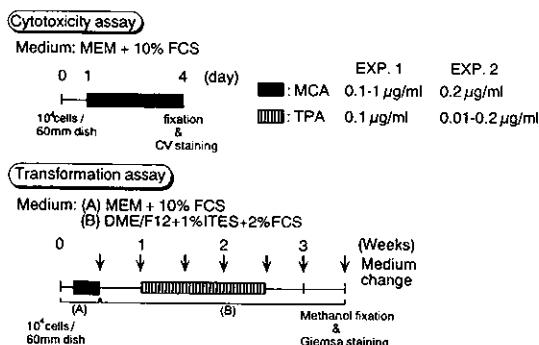


図3. BALB/3T3 細胞を用いる2段階トランスフォーメーション試験のプロトコール

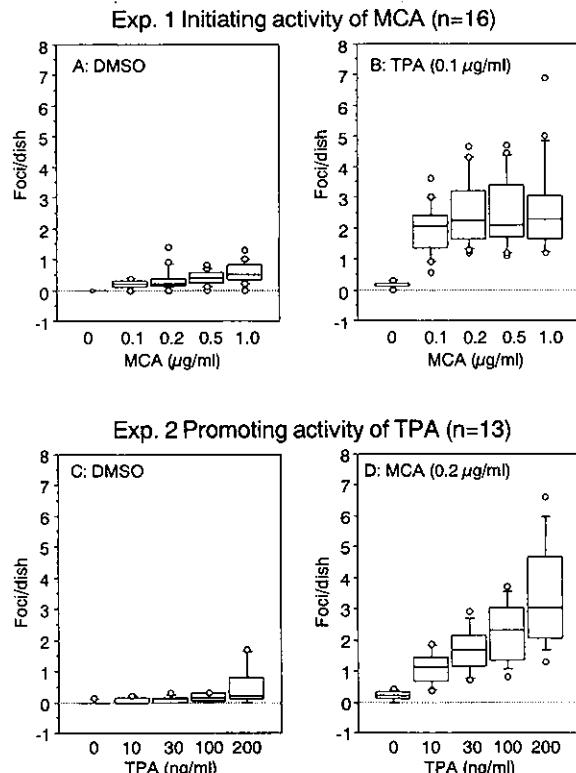


図4. BALB/3T3 細胞を用いた2段階トランスフォーメーション試験によるトランスフォーメーション頻度のボックスウィスカープロット

5. おわりに

発がんプロモータ活性のある物質を明らかにすることは、われわれの生活環境からリスクを排除する観点から非常に重要なこととなっている。特に、日常生活の中で水と常に接しているために、水環境での発がんプロモータによる汚染は避ける必要がある。今後はルーチンとして使える試験法について、有用性確認のステップを踏んで試験法を確立することが期待されている。さらに、環境中の化学物質による影響評価を行うに当たっては、Ames試験等の変異原性試験に発がんプロモータ試験も加えたバイオアッセイ法を用いたリスク評価が望まれる。

発がんプロモータ試験につきましては、横浜市立大学梅田 誠前学長及び昭和電工(株)総合研究所土屋敏行博士よりご指導をいただいた。ここに、謹んで感謝致します。

参考文献

- 1) 梅田 誠 (1996) 培養細胞を用いた毒性テストについて、衛生化学, 42, (6), 443-452.
- 2) 高橋道人, 林 裕造 (1989) 発癌性、水質汚濁研究, 12, (10), 621-626.
- 3) 梅田 誠, 伏賀裕一, 浜村哲夫 (1996) 発がんプロモータ活性の培養細胞検出系、水環境学会誌, 10, (10), 770-774.
- 4) 石館 基 (1984) 変異原性と発がん性との相関、水質汚濁研究, 7, (7), 412-418.
- 5) Tennant, R. W., Margolin, B. H., Shelby, M. D., Zeiger, E., Haseman, J. K., Spalding, J., Caspary, W., Resnick, M., Stasiewicz, S., Anderson, B. and Minor, R. (1987) Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays, Science, 236, 933-941.
- 6) Sugimura, T. (1992) Multistep carcinogenesis: A 1992 perspective, Science, 258, 603-607.
- 7) 吉川邦衛 (1995) 細胞増殖とガン化: 非変異あるいは変異の肝ガノ原性物質による細胞増殖作用、食品衛生学雑誌, 36, (6), 699-709.
- 8) 角永武夫 (1979) 3T3 株細胞を用いたトランスフォーメーション、組織培養, 5, (11), 405-412.
- 9) 梅田 誠 (1984) BALB/c 3T3 および C3H 10T1/2 細胞を用いた形質転換に関する IARC 会議より、トキシコロジーフォーラム, 7, (4), 451-453.
- 10) 梅田 誠 (1993) がん原性物質検出のための変異原性試験と培養内形質転換試験法、横浜市立大学論叢 自然科学系列, 44, (1, 2), 1-11.
- 11) 酒井綾子, 梅田 誠, 中村好志, 佐々木澄志, 岩瀬裕美子(1993) 発癌プロモーター In Vitro 試験について、環境変異原研究, 15, 131-153.
- 12) Tsuchiya, T. and Umeda, M. (1995) Improvement in the efficiency of the in vitro transformation assay method using BALB/3T3 A31-1-1 cells, Carcinogenesis, 16, (8), 1887-1894.
- 13) 伏賀裕一, 浜村哲夫, 梅田 誠 (1996) 発がんプロモータ試験の環境試料への適用の試み、第22回環境トキシコロジーシンポジウム講演要旨集, 43.
- 14) 土屋敏行, 梅田 誠 (1998) BALB/c3T3 細胞を用いる形質転換試験の改良、環境変異原研究, 20, 147-157.
- 15) Tsuchiya, T., Umeda, M., Fushiwaki, Y., et al. Interlaboratory validation study of the improved transformation assay using BALB/c3T3 cells: Results of the 1st collaborative study on the two-stage transformation assay by Non-Genotoxic Carcinogen Study Group, Alternative To Laboratory Animals, 投稿中。

ICN社製

Enzyme Immunoassay KitICN
EIA Kits

Enzyme Immunoassay Kits

発売開始記念キャンペーン第2弾
2キットお買い上げごとに、
素敵なフラワーポットを1つプレゼント
先着500名様
平成11年12月末まで

Beta-2 Microglobulin EIA	H.Pylori IgA EIA	Prolactin EIA
Estradiol EIA	H.Pylori IgG EIA	T3 EIA
Free Estradiol EIA	H.Pylori IgM EIA	T4 EIA
Free β-hCG EIA	IgE EIA	Free T4 EIA
Ferritin EIA	LH EIA	Thyroid Uptake EIA
FSH EIA	Neopterin EIA	TSH EIA
hCG EIA	Osteocalcin EIA	U-TSH (ultrasensitive) EIA
HGH EIA	Progesterone EIA	Testosterone EIA

詳しい資料等はご請求下さい。



関東化学株式会社 試薬事業本部

<< 関東化学インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp> >>

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-11-5 03(3663)7631
 〒641-0048 大阪市中央区瓦町2-5-1 06(6222)2796
 〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多塔ビル 092(414)9361

生物活性化合物の構造修飾－4

生体内リン酸エステルのバイオイソスター(その2)

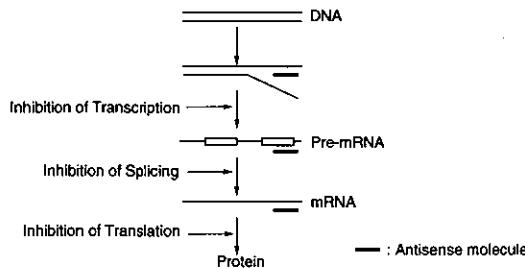
東京薬科大学 薬学部 助教授 横松 力
教授 渋谷 皓

1. はじめに

著者は生物活性化合物の構造修飾について広く述べていく予定であるが、本稿では前稿¹⁾に続き生体内リン酸エ斯特ルの構造修飾に関する最近の話題を紹介する。

近年、遺伝子発現の各過程において一重鎖になる遺伝子(DNAやRNA)の特定領域(センス)を、その塩基配列に相補的な分子(アンチセンス分子)で被覆し、当該遺伝子の発現を抑制しようとする試みが注目されるようになった²⁾(Fig. 1)。この方法は、対象遺伝子が2本鎖DNAのときアンチジーン法、mRNAのときアンチセンス法などと呼ばれている(本稿では、これらをまとめてアンチセンス法と呼ぶ)。アンチセンス法は、疾病に関係する酵素や受容体などの蛋白質合成を遺伝子レベルで抑制することが理論的に可能となり、ガンやエイズなどの難治性疾患の未来世代の治療法となることが期待されている。

Fig. 1

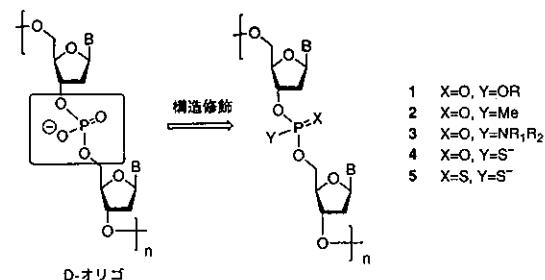


1978年、ZamecnikらがRous Sarcoma Virus 35S RNAと相補的な塩基配列もつ天然型のオリゴデオキシヌクレオチド(ODN, 13量体)を用いてウイルスの生成を阻害したことが、アンチセンス法の最初の試みである³⁾。この研究から、ホスホジエ斯特ル構造を有する天然型のオリゴヌクレオチド(D-オリゴ)が、対象遺伝子と安定な二重鎖を形成し、ウイルス生成を阻害することが確認された。しかし、D-オリゴは細胞膜透過性が低く、体液や

細胞内に存在する種々の加水分解酵素(ヌクレアーゼ)によりホスホジエ斯特ル結合が加水分解を受けることが明らかとなった。この欠点を補い、さらに、アンチセンス核酸として有効に機能する分子を見いだすために、非天然型アンチセンス核酸の合成と評価に関する研究が展開されるようになった。

非天然型の核酸アナログが有効なアンチセンス分子として機能するためには、①血清、細胞、組織由来のヌクレアーゼに耐性を示し、②標的組織や細胞へ送達できる“薬物動態”を持ち、さらに、③DNAあるいはRNAとの結合安定性や選択性を有することなどの条件が求められる。従って、これらの条件を満たす分子を見いだすために、D-オリゴの1)リン酸ジエ斯特ル結合部位、2)核酸塩基部、および3)リボース環などの構造修飾が行われている²⁾(Fig. 2)。本稿では、リン酸ジエ斯特ル結合部位の構造修飾における最近の新展開を中心に述べる。

Fig. 2



2. 含リンバイオイソスターによる修飾

D-オリゴのリン酸ジエ斯特ル結合部位の構造修飾法の代表的なものとして、リン酸トリエ斯特ル結合、ホスホロアミグート結合、メチルホスホナート結合、ホスホロチオアート結合、ホスホロジチオエート結合などの含リンバイオイソスターで構造修飾したヌクレオチドアナログ(1~5)を用いる方法がある(Fig. 2)。これらのヌクレオチドアナログの合成法とそれを組み込んだオリゴマ

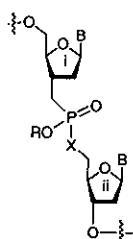
TSUTOMU YOKOMATSU
SHIROSHI SHIBUYA

School of Pharmacy, Tokyo University of
Pharmacy & Life Science

一の機能についてはすでに多くの総説に紹介されている^{2,4)}。紙面の都合上、本稿ではその詳細を言及しないが、ヌクレオチドアナログ(1~3)は、生理的条件下で電気的に中性なため、高い細胞膜透過性を有し、また、DNAやRNAとの相互作用時において静電気的斥力が働くこと、DNAやRNAとの複合体の安定性が増強する特徴をもつ。ヌクレオチドアナログ(4)は、天然のDNAと構造的に類似し、耐ヌクレアーゼ活性も高く、現在、アンチセンス分子の構成成分として最も利用されている非天然型ジヌクレオチドアナログの一つである。ジヌクレオチドアナログ(1~4)は、いずれも、リン原子に関してS型とR型の異性体(以下、これらの異性体をP-異性体と略称する)が存在するため、n-量体に導くと、2ⁿ⁻¹個の異性体が生じることになる。これらの異性体間に、対象遺伝子との結合安定性やヌクレアーゼに対する拮抗性に差が認められる場合があり、これがジヌクレオチドアナログ(1~4)の欠点となる。オリゴマーに誘導しても異性体を生じないアナログの一つとしてホスホジオエート型のジヌクレオチドアナログ(5)が開発されている。

3. 不齊中心を持たない含リンバイオイソスターの利用

ホスホジエステル結合のエステル酸素の一つをメチレン炭素に置き換えたメチレンホスホン酸型ジヌクレオチドアナログ(6)および二つのエステル酸素をそれぞれメチレン炭素に置き換えたホスフィン酸型ジヌクレオチドアナログ(7a)には、p-異性体が存在しない。従って、オリゴマーに誘導しても多数の異性体を生じることがないので、これらのジヌクレオチドアナログを組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドの合成とアンチセンス分子としての機能に興味が持たれている^{2d,5~6)}。

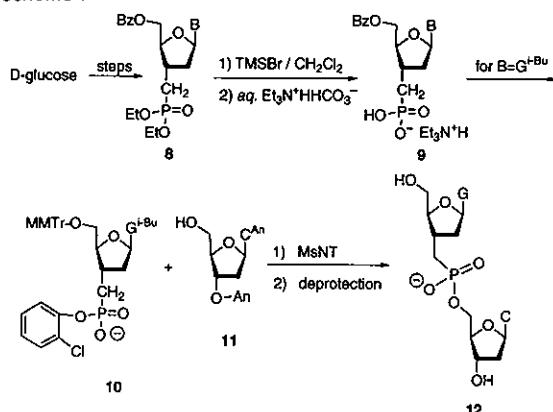


6 X=O, R=H
7a X=CH₂, R=H
7b X=CH₂, R=Et

Morrらは、D-グルコースからヌクレオチドアナログ(9)を多段階を経て合成し、これと2'-デオキシリボヌクレオチドを縮合しジヌクレオチドアナログ(12)に誘導している⁵⁾。しかしながら、Morrらの9の合成法は必ずし

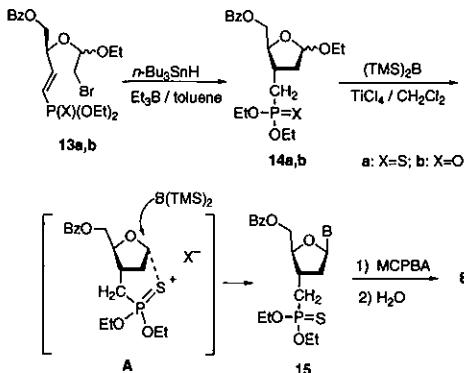
も効率的でなく12を大量に得る方法としては不適当であった。従って、12およびその塩基配列の異なる類縁体を組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドの合成とアンチセンス分子としての機能は現在までのところ殆ど明らかとなっていない。

Scheme 1



著者らは、D-マンニトールから容易に得られる共役ホスホノチオエート(13a)あるいは共役ホスホナート(13b)のラジカル化環化反応を用いて2,3-ジデオキシフラノース誘導体(14a, b)を高ジアステレオ選択的(>99% de)に合成した。さらに、14a, bのN-グリコシル化反応を利用してヌクレオチドアナログ(8)を効率良く合成する方法について検討した⁶⁾。グリコシルドナー(14b)とシリル化チミンのルイス酸存在下の分子間N-グリコシル化反応は、殆どジアステレオ選択性を示さない^{6b,c)}。しかし、3位のメチレンホスホナート基をメチレンホスホノチオエート基に置き換えた類縁体(14a)の類似のN-グリコシル化反

Scheme 2



応では、3位のメチレンホスホノチオエート基がアノメリック位に生じたカチオンに効果的に隣接関与し、二環性のカチオン中間体(A)を経由して反応が進行して β -ヌクレオチドアナログ(15)を高いジアステレオ選択性で与える^{6c}。本法を用いることにより、種々のピリミジン系核塩基が導入されたヌクレオチドアナログ(15)の合成が容易となつた^{6e}。ホスホノチオエート基はホスホナート基に変換することが可能であり、15からジヌクレオチドに誘導可能な中間体(8)が合成された。今後、これらの合成素子を組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドのアンチセンス分子としての機能が評価されることが期待される。

ジヌクレオチドアナログ(7)の合成とそれを組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドのアンチセンス分子としての機能は、Collingwoodらにより研究されている⁷。Collingwoodらは、オキセタン誘導体(16)とリチウム塩(17)の環開裂反応を利用してヌクレオチドアナログ(18)を合成し、さらに、3'位の水酸基の反転およびホスフィナート基のH-ホスフィナート基への変換反応を経由してヌクレオチドア

Scheme 3

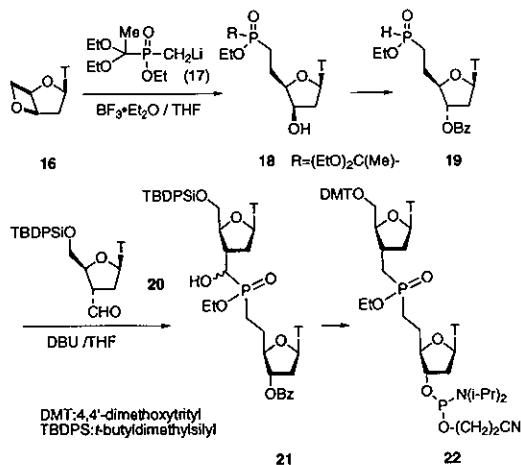


Table 1. Hybridisation data for the duplexes of oligonucleotides modified by dinucleotide analogues (7, B=Thymine) with complementary RNA and DNA

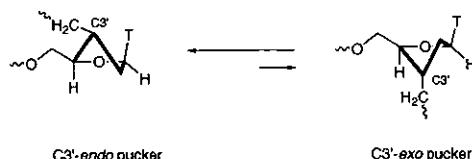
Modified oligodeoxynucleotides (5'→3') ^a	Wild-type <i>Tm</i> [°C] ^b	ΔT_m [°C] ^c	
		RNA	DNA
A TTTttCTCTCTCT	49.0	-2.8	-3.8
B TTTt*t*CTCTCTCT	49.0	-2.2	-5.5
C CTCGTACCCtttCCGGTCC	48.6	-1.6	—

^a tt=7a, t*t*=7b (a mixture of diastereoisomers). ^b Data for the duplexes with complementary RNA. ^c ΔT_m [°C]=[*Tm*(modified oligonucleotide)-*Tm*(wild-type)] / number of modifications).

ナログ(19)を得ている。19と3'-デオキシ-3'-ホルミルチミジン(20)をDBUで縮合してジヌクレオチドアナログ(21)が合成された。21は、さらに、ホスフィナート基の α 位の水酸基を除去後、保護基をかけ直して核酸固相合成法に有用なアミダイト(22)に誘導された。22から数種の修飾オリゴヌクレオチド(A~C)が合成され、それらと相補的なRNAあるいはDNAとの結合安定性がUV融解温度(*Tm*)を測定することにより評価された(Table 1)。

これらの評価結果から、天然型ODNと比べると、ジヌクレオチドアナログ(7a, b)を組み込んだ修飾ヌクレオチドとDNAあるいはRNAとの二重鎖安定性(*Tm*)はいずれも低下するが、RNAに対する二重鎖形成能が高いことが明らかとなり、この構造修飾法がRNAに選択的なアンチセンス分子の創製に有効となることが示唆された。ジヌクレオチドアナログ(7a, b)を組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドの二重鎖形成能がDNAよりもRNAに対して高いのは、天然型ODNのC3'の酸素原子を電気陰性基を持たないメチレン炭素に置き換えたことによりC3'の置換基がアキシャル配向をとりにくくなり⁸、7a, bのC5'側のリポース環(構造式中の*i*)がC3'-endo型のパッカリング構造に近い構造となる為と予想されている⁷ (Fig. 3)。

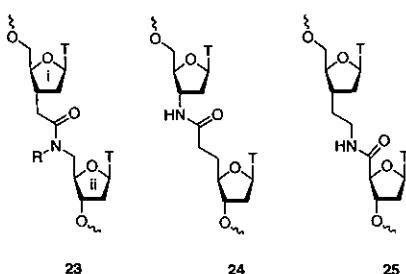
Fig. 3



4. 非リン酸系バイオイソスター(アミド結合)の利用

D-オリゴのホスホジエステル結合を非リン酸系のバイオイソスターで置き換える試みも、有効なアンチセンス分子を見いだすための構造修飾法となる^{9, 10}。これらの構造修飾法のうち、ホスホジエステル結合をアミド結合(-CH₂CONRCH₂)に置き換えたチミジン二量型ジヌクレオチドアナログ(23)やその位置異性体(24および25)を組み込んだオリゴヌクレオチドのアンチセンス分子としての機能については比較的多くの研究がなされている¹⁰。アミド結合は、生理的条件下でホスホジエステル結合よりも安定で、電荷を持たない。従って、アミド型ジヌクレオチドアナログを組み込んだオリゴヌクレオチドの細胞膜透過性やヌクレアーゼ耐性は、D-オリゴよりも改善されると予想された。また、アミド結合の形成はホスホジエステル結合の形成よりも簡便で容易にジヌクレオチ

ドアナログ(23~25)を合成することができる。さらに、アミド結合は不斉中心を持たないので、ジヌクレオチドアナログ(23~25)をオリゴマーに誘導しても多数のジアステレオマーを生じることがない。これらの合成化学上の利点および構造的な特色は、アンチセンス分子の構成成分として、アミド型ジヌクレオチドアナログを魅力的なものとしている。

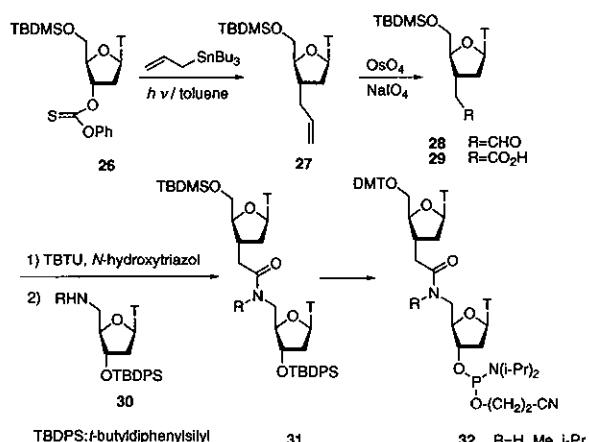


23 24 25

次に、アミド型ヌクレオチドアナログ(23~25)の代表例として、チミジン型二量体(23)の合成と機能について述べる^{10b}。

チミジン型二量体(23)の合成素子の一つとなるカルボン酸誘導体(29)は、チオカーボネート(26)からラジカル反応を利用して高選択的に3'-デオキシ-3'-アリルチミジン(27)を合成し、さらに二重結合の官能基変換反応を行い、アルデヒド(28)を経由して合成された。29をO-(1-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate(TBTU)とN-hydroxybenzotriazoleで活性化後アミン(30)と縮合して、対応するジヌクレオチドアナログ(31)が合成された。さらに、31は保護基をかけ直してアミダイト(32)に誘導された。32から、核酸固相合成法によりD~I型の塩基配列を持つ修飾オリゴデオキシヌクレオチドアナログが合成され、それらと相補的なRNAあるいはDNAとの結合安定性(UV融解温度=Tm)が測定された(Table 2)。DNAとの結合安定性は低下することが観測されているが、チミジン型二量体(23)が一つ導入されたD型のオリゴマーとRNAから得られた二重鎖のTmは、天然型ODNを用いたときに観測されたTm値よりも0.9~1.0°C上昇し、二重鎖安定性がかなり向上することが明らかとなっている。また、チミジン型二量体(23)を組み込んだオリゴマーの3'-exonucleaseに対する耐性は、天然型ODNの9~17倍に向上することも確認されている。尚、23の位置異性体であるチミジン型二量体(24および25)を塩基配列が全く同じオリゴマーに組み込んでも、それらのオリゴマーとRNAとの二重鎖安定性は向上しないことが明らかとなっている。

Scheme 4



TBDPS: t-butylidiphenylsilyl DMTO: dimethoxytrityl

31

32 R=H, Me, i-Pr

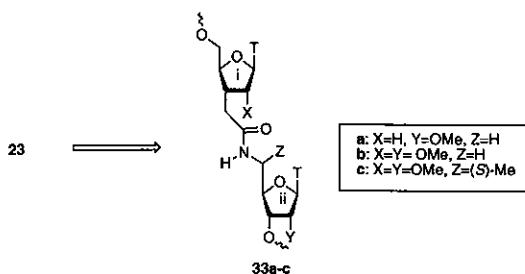
Table 2. Melting temperatures T_m of duplexes of oligonucleotide modified by dinucleotide analogues (23) with their RNA and DNA complements^a

Modified oligodeoxynucleotides(5'→3') ^b	Wild-type T_m [°C]	ΔT_m [°C] ^c		
		a_1	a_2	a_3
D CTCGTACCTaTTCCGGYCC	63.3	+0.9	+1.0	+0.9
E CTCGTAaTTaTCCGGTCC	61.8	+0.5	-0.2	-0.2
F GCGTaTTaTTaTTaTGCG	50.2	-0.3	—	-0.7
G TTTTaTCTCTCTCTCT	51.6	-0.4	-1.1	-0.4
H GCGTaTTaTTaTTaTGCG	54.1	-1.5	—	-3.0
I TTTTaTCTCTCTCTCT	42.3	-1.7	-2.6	-3.8

^a D-G with RNA complement, H-I with DNA complement. ^bTaT=23

(a_1 : R=H; a_2 : R=Me; a_3 : R=i-Pr). ^c ΔT_m [°C] = [T_m (modified oligonucleotide) - T_m (wild-type)] / number of modifications].

アミド型チミジン二量体(23)を組み込んだオリゴヌクレオチドが、DNAよりもむしろRNAとの結合親和性が高いのは、前述したホスフィン酸型ジヌクレオチドアナログ(7a, b)を組み込んだ修飾オリゴヌクレオチドの場合と同じように、23のC5'側のリポース環(構造式中のi)のパッカリング構造がC3'-endo型のコンホーメーションを取るためと推定された^{8, 10b}。この知見を基にして、その後、アミドバックボーンやリポース環の適当な位置に置換基を導入して、23はさらにジヌクレオチドアナログ(33a-c)に構造修飾された^{10c, d}。33cをオリゴヌクレオチドに組み込むと、チミジン型二量体(33)の二つのリポース環(構造式中のiとii)のパッカリング構造がいずれもC3'-endo型のコンホーメーションに固定され、それらの修飾オリゴヌクレオチドのRNAに対する二重鎖型成能が飛躍的に向上できることが明らかとなっている。



5. おわりに

以上、天然ジヌクレオチドのホスホジエステル結合の構造修飾における代表的な最近の話題を紹介した。紙面の都合で、すべての構造修飾法を言及することはできなかつたが、本稿で述べたもの以外にも、ホスホジエステル結合の優れた構造修飾法が多数報告されている⁹⁾。今後、これらの構造修飾法を活用して、優れた特性を有するアンチセンス分子が見いだされるものと期待される。

参考文献

- 1) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *The Chemical Times*, **170**, 19(1998).
- 2) (a) G. Zon, *Pharmaceutic Research*, **5**, 539(1988). (b) A. R. van der Krol, J. N. M. Mol, A. R. Stuitje, *Biotechniques*, **6**, 958(1988). (c) H. M. Weintraub, *Scientific American*, **40**(1990). (d) E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.*, **90**, 543(1990). (e) S. T. Cooke, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 329(1992). (f) S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **49**, 6123(1993). (g) J. F. Milligan, M. D. Matteucci, J. C. Martin, *J. Med. Chem.*, **36**, 1923(1993).
- 3) P. C. Zamecnik, M. L. Stephenson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 280(1978). M. L. Stephenson, P. C. Zamecnik, *ibid*, **75**, 285(1978).
- 4) (a) 村上 章, 牧野圭祐, 有機合成化学協会誌, **48**, 180(1990). (b) 村上 章, 化学, **46**, 681(1991). (c) 村上 章, 化学, **51**, 116(1996). (d) 村上 章, ファルマシア, **46**, 34(1996). (d) 村上 章, 岩瀬礼子, 化学と生物, **34**, 454(1996). (e) 横山和尚, 化学と生物, **36**, 556(1998).
- 5) (a) M. Morr, L. Ernst, L. Grotjahn, *Z. Naturforsch* **38b**, 1665(1983). (b) M. Morr, L. Ernst, C. Kakoscke, *C. CBF Monogr. Ser., Chem. Synth. Mol. Biol.*, **8**, 107(1987). (c) M. Morr, L. Ernst, D. Schomburg, *Liebigs Ann. Chem.*, **615**(1991). (d) M. Morr, L. Ernst, *Liebigs Ann. Chem.*, **1205**(1993).
- 6) (a) T. Yokomatsu, T. Shimizu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *Synlett*, 1279(1995). (b) T. Yokomatsu, T. Shimizu, S. Shibuya, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **35**, 67(1996). (c) T. Yokomatsu, T. Sada, T. Shimizu, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6299(1998). (d) T. Yokomatsu, T. Shimizu, T. Sada, S. Shibuya, *Heterocycles*, **50**, 21(1999). (e) 横松 力, 佐田智之, 清水孝紀, 渋谷 崇, 日本薬学会第119年会講演要旨集2, p 69(1999).
- 7) S. P. Collingwood, A. D. Baxter, *Synlett*, 703(1995).
- 8) フラノース環の双極子モーメンがコンホメーションを決定する要因となる。通常、C3'位に電気陰性な置換基が存在すると、その置換基はアキシャル配向をとり、フラノース環のパッカリング構造はC3'-endo型となることが知られている。(a) J. Plavec, N. Garg, J. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1011(1993). (b) W. センガー(西村善文訳), 核酸構造(上), p48, シュプリンガー・フェラー東京舎, 1987.
- 9) (a) A. L. Roughton, S. Pormann, S. A. Benner, M. Egli, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7249(1995). (b) F. Morvan, Y. S. Sanghvi, M. Perbost, J.-J. Vasseur, L. Beillon, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 255(1996). (c) S. Wendeborn, R. M. Wolf, A. D. Mesmaeker, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6879(1995). (d) P. von Matt, T. Lochmann, K.-H. Altmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1549(1997).
- 10) (a) J. Lebreton, A. D. Mesmaeker, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6383(1993). (b) A. D. Mesmaeker, A. Walder, J. Lebreton, P. Hoffmann, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. M. Freier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 226(1994). (c) A. D. Mesmaeker, J. Lebreton, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 873(1994). (d) G. Stork, C. Zhang, S. Gryaznov, R. Schultz, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6387(1995). (e) A. D. Mesmaeker, C. Lesueur, M.-O. Bévierre, A. Waldner, V. Fritsch, R. M. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 2790(1996). (f) A. D. Mesmaeker, J. Lebreton, C. Jouanno, V. Fritsch, R. M. Wolf, S. Wendeborn, *Synlett*, 1287(1997).

有機金属化学からみた

均一系オレフィン重合触媒の最近の進歩（1）

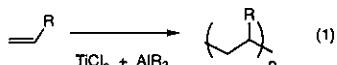
メタロセン触媒

東京工業大学 資源化学研究所 小坂田 耕太郎

1. はじめに

メタロセン触媒¹⁾をはじめとする均一系オレフィン重合触媒の最近の研究の進歩はめざましく、特にこの10年の間に高活性触媒の開発、重合反応の制御、重合機構の解明等の点で重要な報告があつた。現在では、シングルサイト触媒という言葉で表現されるように、十分に構造設計された配位子を有し、単一構造をもつ重合活性種を用いることによって、高分子の分子量や立体構造を精密に制御できるということは均一系重合触媒の特色であると認識されている。本稿では、メタロセン化合物の構造およびそのオレフィン重合反応との関連について専門外の読者を想定して解説し、あわせてこの分野の最近のトピックスをいくつか紹介したい。

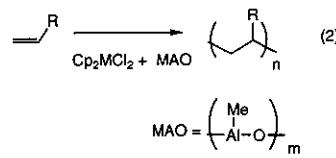
よく知られているように、塩化チタン（あるいはアルコキシチタンなど）と有機アルミニウムとの混合物からなる不均一系のチーグラー触媒が1950年代に発見されて以来、エチレンの低圧重合や α -オレフィンの立体選択性的重合、各種共重合などがきわめて容易になった。



同じ概念に基づく多数の触媒の開発と固体担持や添加物の検討などの技術的なブレークスルーによって、ポリオレフィンの用途が広げられたのみならず、これがきっかけとなって高分子化学全体さらには触媒化学や有機金属化学など関連する研究分野が大きく発展することになった。

一方、シクロペンタジエニル基を有するチタン錯体と有機アルミニウムからなる可溶性チーグラー触媒は、実用触媒としてよりも、基礎的な重合機構解明のためのモデル系として古くから研究が行われていた。トリメチルアルミニウムと水から生成したメチルアルモキサン（以下MAO）助触媒と塩化チタノセンとを組み合わせることによって、高活性オレフィン重合触媒が得られることが1980年にKaminskyらによってみいだされてから、類

似の均一系重合反応が注目をあび、急速な発展を遂げた。²⁾



メタロセン触媒の主構成成分であるビスシクロペンタジエニルチタンおよびジルコニウム塩化物は分子状化合物であるため、多数の誘導体の合成やその精製、単離、構造決定が可能であるとともに、重合反応における中間体、遷移状態の構造や反応経路の議論も比較的明確に行うことができる。このような背景もあって、メタロセン触媒による重合反応の分野では、短期間のうちに、すぐれた重合性、選択性の発現やこれに基づく新しい配列の高分子の合成、重合機構の解明等が達成された。これらは大きく、1) シクロペンタジエニル配位子の修飾による、重合反応性、選択性の著しい向上、制御と2) 助触媒の作用の解明と新助触媒の開発、とに分けることができ、以下に解説する。

2. メタロセン触媒の構造と重合反応

2.1 触媒構造と重合の立体選択性

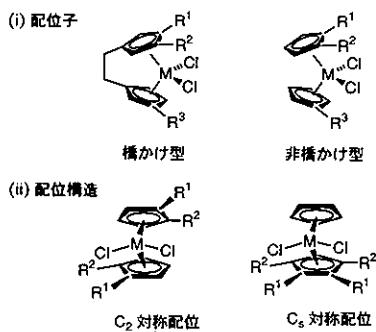
メタロセン触媒の遷移金属成分の代表的なチタノセン、ジルコノセン二塩化物誘導体の構造をスキーム1のように分類できる。

橋かけあるいは非橋かけビスシクロペンタジエニル誘導体が配位子として用いられる。これがチタン、ジルコニウムに配位した場合には置換基の配向によっていくつかの種類の立体的環境が金属の周りに生じる。金属中心のまわりの対称性 C_2 , C_s , C_{2v} , C_1 などのうち、スキームにしめた前2者が特に重要である。このような反応点近傍の立体環境はプロピレン、スチレンなどの置換オレフィン重合の立体選択性に大きな影響を与える。

上のうち、 C_s 対称に分類される錯体は2つのシクロペ

KOHTARO OSAKADA

Research Laboratory of Resources Utilization,
Tokyo Institute of Technology



スキーム 1 メタロセン錯体の構造の分類

ンタジエニル環の中心と金属とを含む鏡面を対称要素としてもつ。代表的な例はシクロペンタジエニルおよびフルオレニル基を CMe₂ 基で橋かけした配位子をもつジルコニウムジクロロ錯体(1)である(チャート 1)。

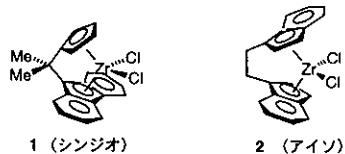
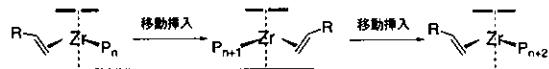


チャート 1

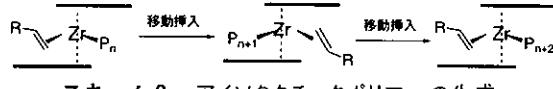
これに MAO を加えて調製した触媒はシンジオタクチックプロピレン重合を行ない,³⁾ 反応における立体選択性はスキーム 2 のように説明される。

スキーム 2 シンジオタクチックポリマーの生成
(モノマー及び生長末端配位側からの投影)

すなわち、錯体 1(及び類似構造錯体)では生長末端が左右 2 つの配位座のいずれを占めるかによってプロピレンの配位面に対する支持配位子の置換基の立体的な影響は逆になる。生長反応で図のようにポリマー末端のモノマーに対する移動挿入がおこることに、その配位座の交換がおこるため、モノマーの配位面も交互に変化する。したがって、モノマー繰り返し単位が R-S-R-S-R…の立体配位をもつシンジオタクチックポリマーが生成する。

一方、CH₂CH₂ 基で連結したビスインデニル配位子を用いた二塩化ジルコニウム錯体は、金属回りの配位子の環境が C₂ 対称をもつようフェニル環が配向した構造(2)を有する。これを MAO 存在下触媒として用い、プロピレンの重合を行うとアイソタクチックリッチなポリプロ

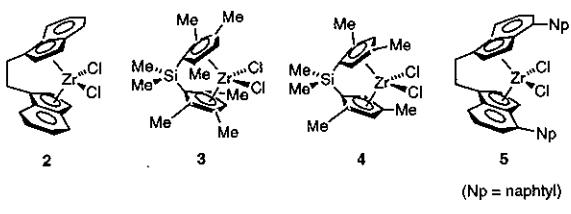
ピレンが生成する。⁴⁾ この立体選択性はスキーム 3 に示したように、生長末端がどちらの配位座にあってもモノマーの配位面に与える支持配位子の立体的影響はおなじであるためと説明される。



スキーム 3 アイソタクチックポリマーの生成

チーグラー触媒での α -オレフィンのアイソタクチック重合は触媒の活性点の構造による制御に帰せられていた。メタロセン触媒重合でも触媒活性点による立体制御が重要であることがわかったが、メタロセン触媒では金属の配位子の構造とこれが形成する立体環境が細かい点まで「目に見えるように」わかるため、重合の生長種の構造と重合の立体選択性との関連がはるかに正確に理解できる。上記の配位子誘導体の合成は必ずしも容易でなく、現在もいくつかの新しい合成経路が提案されている。⁵⁾

2 つのシクロペンタジエニル基を二置換シリレン(SiR₂)で橋かけした配位子はメタロセン触媒で重要な位置をしめている。この種の配位子を有するジルコニウム錯体は安田、穂田、中村らによって 1984 年にすでに合成されていた⁶⁾が、山崎らにより開発されたいくつかの誘導体はエチレンをはじめとするオレフィンの重合触媒として高い機能を発揮した。⁷⁾ 上で述べたエチレン橋かけビスシクロペンタジエニル配位子をもつジルコニウム錯体触媒の、プロピレン重合におけるアイソタクチシティーが最高 85 % 程度であるのに対して、シリレン橋かけ配位子を含む触媒は高分子量の生成物をほぼ完全に近い選択性で与える(スキーム 4)。^{7), 8)}



35,900	133,900	139,200	920,000
85.2%	97.7%	98.5%	99.1%

スキーム 4 C₂ 対称型メタロセン錯体の構造とプロピレン重合結果
(重量平均分子量とアイソタクチック分率)

これらの橋かけビスシクロペンタジエニル型配位子を有するメタロセン錯体触媒は多様な条件における重合反応、共重合反応に用いられている。最近、シリレンまたはゲルミレン橋かけ配位子をもつジルコニウム錯体をベース

にした触媒による超高压下の α -オレフィン重合の研究が行なわれ、立体選択性を失うことなく、すぐれた重合触媒活性が得られている。⁹⁾

シクロペンタジエニル環同士を2つのSiMe₂基でつないだ二重橋かけジルコノセン錯体も知られている。Bercawらは左右の配位座の立体的な環境が少し異なるジルコノセン錯体(6)を合成し(チャート2), プロピレン重合反応に用いた。¹⁰⁾高濃度のモノマー溶液での反応ではシンジオタクチック重合が、低濃度モノマー溶液ではアイソタクチック重合が進行することが見い出された。この選択性については、二重橋かけ配位子により構成される堅牢な立体環境、生長反応速度と生長末端の配位座移動反応の速度のバランスとに基づいて説明されている。

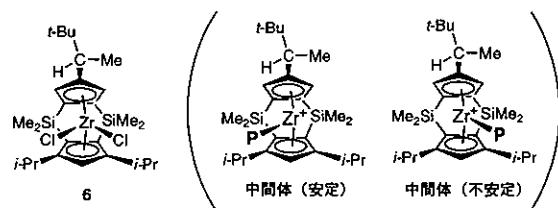


チャート2 二重橋かけ型ジルコノセン錯体

橋かけのない置換ジルコノセン二塩化物はその配位子のコンフォメーションが自由に変化するため、重合中連鎖移動がおきやすいこと、 α -オレフィンの重合で高い立体選択性が得にくいこと、などが指摘されてきた。最近、かさだかい置換基を適切にシクロペンタジエニル環に導入し、金属まわりの立体環境を整えることによって高い重合触媒能をもつ錯体を得る試みがいくつか行なわれている。¹¹⁾しかし、かさだかい置換基によって重合速度が低下するなどの場合もあり、橋かけ型のメタロセン触媒に比較して報告例はまだ少ない。

一方、一つのシクロペンタジエニル誘導体が配位したチタン、ジルコニウム錯体いわゆるハーフメタロセン化合物の重合触媒機能が特色あるものとして注目されている。この分野では内外の企業の研究グループの開発が活発で、新たに重要な知見が多数得られている。CpTiCl₃, Cp^{*}TiCl₃(Cp^{*}=ペンタメチルシクロペンタジエニル)とMAOとからなる触媒はスチレンの重合に活性を示し、シンジオタクチックポリスチレンを高い選択性で与えた。¹²⁾¹³⁾これは耐熱性、結晶化速度、耐薬品性にすぐれるポリオレフィンであり、エンジニアリングプラスチックを含めた多数の用途が期待されている。これらの系では配位座を抑えるためにチタンと親和性の高いアミド基、アルコキシド基などを補助配位子に用いて、触媒の安定性を保つと共に、容易に活性種が発生するよう工夫が行なわれ

ている。このような補助配位子としてかさだかいアリール基が最近用いられ、エチレン、 α -オレフィンの重合に高活性を示すことがわかった。¹⁴⁾この錯体はメタロセン型の錯体に比べてはるかに容易にかつ高収率で合成することができる。さらに、アミド側鎖を用いた類似のハーフメタロセンに比較して各種共重合体中の組成の制御が精密に行なえるという特徴をもつ。ハーフメタロセンの将来性に対する期待は高く、これらの有機金属錯体の合成は現在も精力的に行なわれている。¹⁵⁾(チャート3)

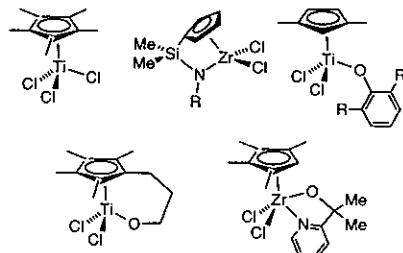
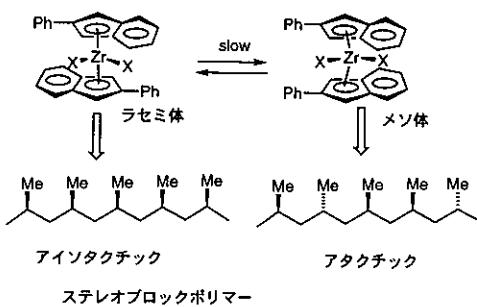


チャート3 ハーフメタロセンの例

いわゆる非メタロセン重合触媒については極性モノマーの重合とともに次回の稿で述べる。

2.2 ステレオブロック重合

上に述べたようなメタロセン錯体の構造と重合の立体選択性との相関を利用してプロピレンのステレオブロック重合を行ない、新しいエラストマー・ポリオレフィンを合成することが報告された。¹⁶⁾スキーム5に示すビス(フェニルインデニル)ジルコニウム錯体のには2種の立体異性体(メソ体とラセミ体)が存在する。



スキーム5 ステレオブロック重合

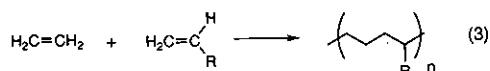
プロピレンの重合では、上で述べたようにラセミ体からはアイソタクチック重合が進行し、メソ体はアタクチック重合生成物を与える。上下の配位子が橋かけしておら

ず、かつフェニル置換基が大きな立体障害をもつために、配位子がゆっくりと回転し、これに伴いこの両異性体は相互変換する。特にオレフィン重合反応条件下では生長反応であるモノマーの挿入よりも構造変換速度は遅い。したがって、アイソタクチックまたはアタクチックブロックがある程度生長してから活性種の構造が変化するというサイクルが繰り返され、結果としてアタクチックとアイソタクチックのステレオブロック共重合体が生成する。通常、オレフィンの共重合によって行なわれるポリオレフィン物性の制御が、単一モノマーの重合によって行なえるという将来の可能性を示唆するものである。

2.3 オレフィン交差共重合

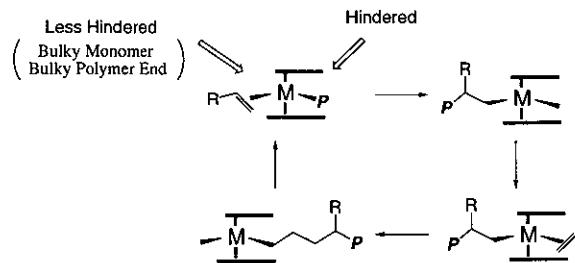
オレフィンのランダム共重合によるポリオレフィンを得ることや、配位子、反応条件等により共重合組成を制御することは既に行なわれているが、オレフィンの配位交差重合を達成することは容易ではない。例えば2種のモノマーの共重合を行う場合には2種類の生長末端と2種類の单量体の挿入反応過程で4通りの素反応が可能であるが、このうちの2つが完全に抑制され、かつ残る2つが円滑に進行することが共重合の要件になる。ビニルエーテルと無水マレイン酸のように大きく極性の異なる2種のモノマーではラジカル交差共重合がよく知られているが、オレフィンの配位重合でこのような電子的な要因に基づく反応選択は期待できない。

最近内外の研究グループによってモノマーの立体的な環境に応じて生長反応を選択的に行わせることを用い、交差共重合が達成された。^{17,18)}



曾我、塩野らは適当な位置をメチル置換したビスインデニル配位子またはシクロペンタジエニル及びフルオレニル基を有するジルコニウム錯体とMAOから調製した触媒によるエチレンと1-オクテンさらにはエチレンとプロピレンとの交差共重合を行なった。金属上の2つの配位座の周囲は立体的に自由度が小さく、置換基によって立体的にやや非等価になっている。スキーム6に示すように生長末端、モノマーともにかさ高い方が立体障害の小さい配位座を占めるように配位座のすみやかな移動が行なわれ、これがモノマーの挿入よりもすみやかにおこるために2種のオレフィンの交差挿入がおきると理解される。Waymouthらは同様に、メチル置換したシクロペンタジエニル基およびインデニル基をジアルキルシリレンにより結合した配位子を用い、ジルコニウム錯体触媒でエチレンとプロピレンの交差共重合を達成している。これら

の重合は、重合度の向上やリビング重合の達成などの点に今後の進展が期待される。



スキーム6 オレフィンの配位交差共重合

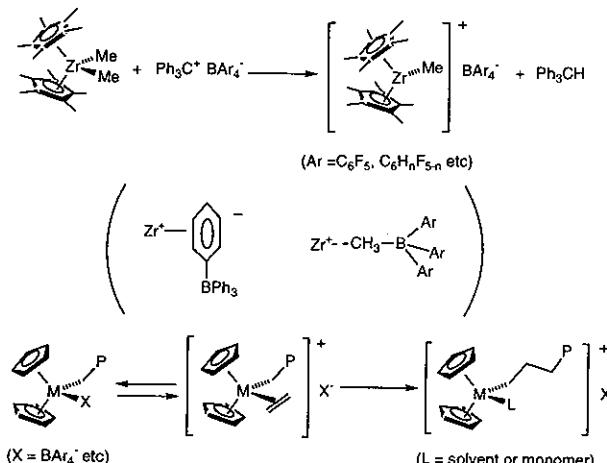
3. 助触媒の役割と重合反応機構

チーグラー触媒における有機アルミニウムやKaminsky触媒におけるメチルアルミノキサンは助触媒として重合反応に必須である。この役割については触媒前駆体の金属-クロロ結合を活性化してカチオン性のチタノセンまたはジルコノセン錯体を発生して、自らは4級アニオンとしてふるまうということがおよそ推測されていたが、必ずしも明確ではなかった。特にKaminsky触媒においてはメタロセン錯体に対して大過剰必要であるという点が実用上の問題でもあった。MarksらおよびJordanらによるカチオン性ジルコノセン錯体の研究がこの問題に一つの解決の糸口を与えた。¹⁹⁾ すなわち、ポラートを対アニオンとするカチオン性ジルコノセン錯体のオレフィン重合触媒能を検討したところエチレンやその他のオレフィンにある程度の重合活性を示した。特に電子吸引性のフルオロ基またはトリフルオロメチル基が多置換した芳香族ポラートを用いると重合反応速度は高く、助触媒を用いることなく高分子生成物を与えた。重合反応性については以下のように説明されている。

スキーム7にまとめたようにカチオン性ジルコノセン錯体、チタン、ジルコニウム4価のモノカチオン錯体は金属中心のルイス酸性が際だって高く、芳香族ポラートのフェニル環の π 配位も安定に受ける。この場合にはオレフィンモノマーの配位が妨げられ、結果として重合が円滑に進行しない。対アニオンとして電子吸引性置換基をもつ芳香族ポラートを用いた場合には、カチオン性の遷移金属中心はアニオンの強い配位を受けることなく、求電子性を保っているため、重合条件下でオレフィンの配位挿入を円滑に行なえる。

対アニオンとして $[\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ をもつカチオン性のパーエチルジルコノセンでは電子吸引性置換基の存在にもかかわらず、アニオンのメチル基とジルコニウムの間には相互作用が働くことがX線結晶構造解析の結果より

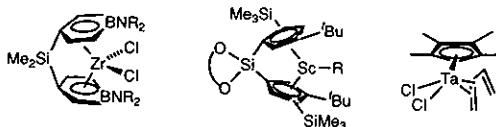
示唆されている。一方では、これは MAO と触媒活性中心の相互作用の存在を示すものもある。ポラートイオンの役割、特に比較の対象である有機アルミニウム反応剤等の助触媒が同じようにカチオンを発生させることのみに作用しているのか等の細かい点については現在も検討が続いている。²⁰⁾ また、ポラートイオンを含むある種



スキーム7 カチオン性錯体と重合生長反応

のメタロセン触媒の溶液には $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{L})]^{2+}$ の組成を有するジカチオン種が存在していることも最近指摘されており²¹⁾、重合の活性種の構造や機構の詳細については今後の研究を待ちたい。いずれにせよ、このような研究の過程で見い出されたポラートを対イオンとするメタロセン触媒は、機構研究の対象としてのみならず、新たなオレフィン重合触媒としての注目と期待を集めているのが現状である。

チタノセン、ジルコノセンのカチオン錯体がメタロセン触媒の本質的な部分であることが明確になるにつれて、これと等電子構造をもつ各種化合物や類似構造をもつ錯体を触媒とするオレフィン重合が報告されるようになった。²²⁻²⁴⁾ スキーム8にその代表例を示す。



スキーム8 メタロセンと等電子のオレフィン重合触媒

メタロセン触媒の研究において *Ab initio*を中心とする分子軌道計算に基づく理論化学サイドからの反応機構や立体選択性の検討も最近行なわれている。²⁵⁾ 新しい修飾メタロセン化合物の新規合成や反応の実験的な検討に

は多くの時間が必要となりつつあり、理論計算を併用あるいは先行利用することによってよりすぐれた触媒を効率良く開発することも今後可能になろう。

4. おわりに

メタロセン触媒は新しいオレフィン重合触媒への強い要請と関係する分野の研究者、技術者の努力によって、基礎、応用の両面で大きな発展を遂げた。特に、高分子の構造を綿密に制御した合成を可能にしたことは今後の科学にとっても大きな貢献であろうと思われる。紙数の関係と筆者の浅学のために多くの重要な話題、文献を含めることができなかったことを御理解いただきたい。

参考文献

- 1) メタロセン重合触媒における最近の総説 H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, and R. M. Waymouth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 1143(1995); A. Horton, *Trends Polym. Sci.*, 2, 158(1994); M. Bochmann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 255(1996); A. S. Gurham and R. F. Jordan in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 2nd ed., Vol. 4, p. 589(1995); K. Mashima, Y. Nakayama, and A. Nakamura, *Adv. Polym. Sci.*, 133, 1(1997); W. E. Piers and T. Chivers, *Chem. Soc. Rev.*, 26, 345(1997).
- 2) H. Sinn, W. Kaminsky, J. Vollmer, and R. Woldt, *Angew. Chem.*, 92, 390(1980); H. Sinn and W. Kaminsky, *Adv. Organomet. Chem.*, 18, 99(1980).
- 3) J. A. Ewen, R. L. Jones, A. Razavi, and J. D. Forrara, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6255(1988); J. A. Ewen and M. J. Elder, *Makromol. Chem., Makro. Symp.*, 66(1993).
- 4) W. Kaminsky, K. Kelper, H. H. Brintzinger, F. R. P. W. Wild, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 24, 507(1985).
- 5) J. J. Eisch X. Shi, F. A. Owuor, *Organometallics*, 17, 5219 (1998).
- 6) H. Yasuda, K. Nagasuna, M. Akita, K. Lee, and A. Nakamura, *Organometallics*, 3, 1470(1984).
- 7) T. Mise, S. Miya, H. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1853(1989); T. Mise, A. Kageyama, S. Miya, and H. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1525(1991).
- 8) W. Spaleck, F. Küber, A. Winter, J. Rohrmann, B. Bachmann, M. Antberg, V. Dolle, and E. F. Paulus, *Organometallics*, 13, 954(1994).
- 9) A. Fries, T. Mise, A. Matsumoto, H. Ohmori, and Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 783(1996); Y. Yamaguchi, N. Suzuki, A. Fries, T. Mise, H. Koshino, Y. Ikegami, H. Ohmori, A. Matsumoto, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 37, 283(1999).
- 10) D. Veghini, L. M. Henling, T. J. Burkhardt, and J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 564(1999).
- 11) O. Gobley, P. Meunier, B. Gautheron, J. C. Gallucci, G. Erker, M. Dahlmann, J. D. Schloss, and L. A. Paquette, *Organometallics*, 17, 4897(1998); M. Bochmann, M. L. H.

- Green, A. K. Powell, J. Sabmannshausen, M. U. Triller, and S. Wocadio, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 43(1999).
- 12) N. Ishihara, T. Seiyama, M. Kuramoto, and M. Uoi, *Macromolecules*, **19**, 2464(1986); M. Kuramoto in *Polymeric Materials Encyclopedia*, J. C. Salamone, Ed. Vol. 9P, 6828 (1996).
- 13) K. Endo and K. Senoo, *Macromol. Rapid Commun.*, **19**, 563 (1998); Y. Kim, E. Hong, M. H. Lee, J. Kim, Y. Han, and Y. Do, *Organometallics*, **18**, 36(1999).
- 14) K. Nomura, N. Naga, M. Miki, K. Yanagi, and A. Imai, *Organometallics*, **17**, 2152(1998); K. Nomura, N. Naga, M. Miki, and K. Yanagi, *Macromolecules*, **31**, 7588(1998).
- 15) E. E. C. G. Gielens, J. Y. Tiesnitsch, B. Hessen, and J. H. Teuben, *Organometallics*, **17**, 1652(1998); S. Doherty, R. J. Errington, A. P. Jarvis, S. Collins, W. Clegg, and M. R. J. Elsegood, *Organometallics*, **17**, 3408(1998); S. W. Ewart, M. J. Sarsfield, D. Jeremic, T. L. Trembly, E. F. Williams, and M. C. Baird, *Organometallics*, **17**, 1502(1998); F. Amor, A. Butt, K. E. du Plooy, T. P. Spaniol, and J. Okuda, *Organometallics*, **17**, 5836(1998).
- 16) G. W. Coates and R. M. Waymouth, *Science*, **267**, 217(1995); R. Kravchenko and R. M. Waymouth, *Macromolecules*, **31**, 1 (1998); C. D. Tagge, R. L. Kravchenko, T. K. Lal, and R. M. Waymouth, *Organometallics*, **18**, 380(1999).
- 17) T. Uozumi, K. Miyazawa, T. Sano, and K. Soga, *Macromol. Rapid Commun.*, **18**, 883(1997); J. Jin, T. Uozumi, T. Sano, T. Teranishi, K. Soga, and T. Shiono, *Macromol. Rapid Commun.*, **19**, 337(1998).
- 18) M. K. Leclerc and R. M. Waymouth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **110**, 964(1998);
- 19) C. Sishta, R. M. Hathorn, and T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1112(1992); Z. Wu, R. F. Jordan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5867(1995); Y.-X. Chen, C. L. Stern, S. Yang, and T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12451(1996); *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2582(1997).
- 20) M. Bochmann and M. J. Sarsfield, *Organometallics*, **17**, 5908 (1998); Y. Sun, W. E. Piers, and S. J. Rettig, *Chem. Commun.*, 127(1998).
- 21) M. L. H. Green and J. Sabmannshausen, *Chem. Commun.*, 115(1999).
- 22) A. J., Ashe, III, S. AlAhmad, X. Fang, and J. W. Kampf, *Organometallics*, **17**, 3883(1998); J. S. Rogers, R. J. Lachicotte, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1288(1999).
- 23) J. P. Mitchell, S. Hajela, S. K. Brookhart, K. L. Hardcastle, L. M. Henling, and J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1045(1996).
- 24) K. Mashima, S. Fujikawa, and A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10990(1993); K. Mashima, S. Fujikawa, H. Urata, E. Tanaka, and A. Nakamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1623(1994); K. Mashima, S. Fujikawa, Y. Tanaka, H. Urata, T. Oshiki, E. Tanaka, and A. Nakamura, *Organometallics*, **14**, 2633(1995).
- 25) M. H. Procenc, C. Janiak, and H. H. Brintzinger, *Organometallics*, **11**, 4036(1992); T. Yoshida, N. Koga, and K. Morokuma, *Organometallics*, **14**, 746(1995); *Organometallics*, **15**, 766(1996); L. Fan, D. Harrison, T. K. Woo, T. Ziegler, *Organometallics*, **14**, 2018(1995); E. A. H. Griffiths, I. R. Gould, and S. Ramdas, *Chem. Commun.*, 2177(1998).

Organics 高選択的水素化触媒

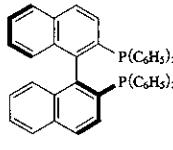


KANTO Reagents

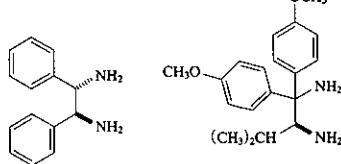
• 水素化触媒

 $\text{RuCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$
 $\text{RuCl}_2[\text{P}(p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3]_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$

• 不斉水素化触媒

 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}] [(R,R)\text{-dpen}]$
 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}] [(S,S)\text{-dpen}]$
 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}] [(R,R)\text{-dpen}]$
 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}] [(S,S)\text{-dpen}]$
 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}] [(R)\text{-daipen}]$
 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}] [(S)\text{-daipen}]$


(S)-BINAP



光学活性ジアミン

パンフレットご希望の際は、下記までお問い合わせください。



関東化学株式会社 試薬事業本部

<< 関東化学インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp> >>
 〒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(6222)2796
 〒812-0015 福岡市博多区山王1-1-32 博多堀池ビル 092(414)9361

恐竜王国へようこそ(4)

— 大絶滅の謎 —

千葉県衛生研究所 医学博士 福田芳生

歩き続けた恐竜

陸に海に空に大発展を遂げた恐竜とその仲間たちは、今から約6500万年前に、地球上から忽然と姿を消し去ってしまいました。この絶滅の謎をなんとか解き明そうと現在、世界各国の古生物学者が日夜真剣に膨大なデータを前にして、知恵を絞っています。

過去20年間に提起された絶滅説というのが、なんと400近くあります。例えば、100人の古生物学者が集まると100の絶滅説が立てられ、その1時間後には101になるといった具合です。そんな訳ですから、一体どれを信じてよいのか苦慮せざるを得ません。

そこで、今筆者が考えている最も確かと思える恐竜の絶滅説を以下に展開してみましょう。まず、恐竜は1ヶ所に止まって生活する動物ではなかったことです。

恐竜の食物連鎖の基盤をなしていたのが、当時の大地に繁茂していた松や杉の仲間からなる森林でした。草食性恐竜の大部分のものは、そのような森林の周縁部で生活していました。ですから、森林の奥にまで侵入することはありませんでした。適度に森林の縁の部分を食い荒すと、他へ移動しました。

そのとき、お礼に大量のウンコを肥料として置いていったのです。そんな恐竜は、仮りに1日あたり10キロメートル動いても、当時1年は今と同じで365日ありましたから、少なく見積っても年間3000キロメートルは移動した勘定になります。それはおおよそ日本列島の端から端までの距離に相当します。

それで、再び元の場所に戻って来る頃には、森林の緑はすっかり回復していたでしょう。これがもし、恐竜が1ヶ所に定住する動物であったなら、森林はたちまち丸裸にされて、回復の余地はなかったはずです。それをもう少し具体的に述べると、恐竜は森林の緑を破壊し尽して、食べるものが底をついたとき、他へ移動するのですから、その後には不毛の大地しか残らなかることになります。

もしそうであったなら、恐竜は生態学的に大きな弱点を内蔵した動物ということになりますから、遙か以前に絶滅し去っていたはずです。

さて、そんな草食性恐竜が他へ移動するとき、肉食性恐竜もぞろぞろと後を追ったに違いありません。そして、病気のものや小さな個体を襲って食べたので、適宜間引きをしたことになり、おかげで草食性恐竜の個体数がほぼ一定に保たれたのでしょう。

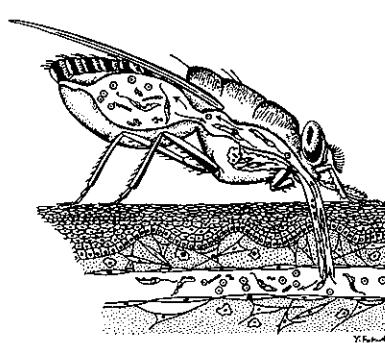
移動を封じられた恐竜

こんな恐竜の生活を一変させたのは、白亜紀に入ってからにわかつに活発化した大陸移動でした。白亜紀の終り頃には、大体現在と以たような水陸分布になったと考えられています。

さて、大陸移動によって大規模な山脈が形成されたり、砂漠が出現したり、海が入り込んで来たりして、恐竜の移動のコースはズタズタに寸断されました。そうなると、恐竜は食物を求めて移動できなくなるばかりか、狭い地域に封じ込められることになります。

そんなことから、恐竜は近親交配を避けることが難しくなってきました。この近親交配によって、病気に対する抵抗力が著しく低下し、また不妊症も珍しくなくなりました。

そして、今迄はなれて生活していた哺乳類との接触もずっと増加します。その結果、哺乳類の持つ悪性の病原微生物が、恐竜の間にたちまち広がりました。かくして、恐竜はバタバタと艶れ出しました。この恐るべき伝染病は、次のようにして伝播して行ったに違いありません。



第1図：

アフリカのツエツエバエは、眠り病を引き起こす病原性原虫トリパノソーマや有害な細菌類を宿主より吸血し、人に媒介する。図中の矢印はツエツエバエの体内を移動する病原微生物の経路を示す。このような昆虫を媒体とする伝染病は、白亜紀末の恐竜界にも存在したに違いない (R. バックスバウムより改写)

その代表的な例について述べてみましょう。病氣で弱ったり、病死した哺乳類の死骸を食べて発病した恐竜に、カやサシバエ、アブ、ブヨといった吸血昆虫が群がり、その血を吸飲します。そんな吸血昆虫はその後、草食性恐竜の眼や肛門、生殖器などの軟かな粘膜露出部に殺倒し、悪性的病原微生物を注入します(第1図)。また、孵化したばかりの子供では、かなり軟かな皮膚をしていますから、全身に吸血昆虫がワッとたかることもあったでしょう。

その結果、肉食性恐竜も草食性恐竜も急速に数を減じます。こんな具合に、白亜紀末の恐竜は絶滅の危機にさらされていました。

巨大隕石の激突

そんな状況の所へ、直径100キロメートルにも及ぶ巨大隕石が、暗黒の宇宙から降って来たのですからたまりません。隕石の激突によって生じた莫大な量の埃が、天空高く舞い上がります。やがて大気中に厚い層をなして漂い、太陽光線を遮断します。そのため、気候が寒冷化に向います。

その結果、広範囲にわたって植物が枯死したでしょう。それで草食性恐竜が真先に死滅し、次いで肉食性恐竜が姿を消します。地上の大災害は当然のことながら、海洋にも及びます。かくして、1億6500万年もの長期にわたった大恐竜時代は、悲劇的な終幕を迎えます。

太陽系最大の隕石孔が見つかった

さて、大陸移動によって陸地が分断されたため、恐竜の生活が圧迫され、更に質の悪い伝染病によって絶滅に瀕したというのは、うなづけるとして、直径100キロメートルもある巨大隕石が、地球を直撃したというのはどうですかねという、至極もっともな疑問が頭をもたげて来ます。

実はその証拠があるのです。それは1978年のことです。メキシコの石油会社ペメックスが、飛行機に磁気探査器を積み込んで、ユカタン半島の北岸を調査していました。そのとき、ペンフィールド技師は磁気探査器の針が大きく振れることに気づきました。

研究室に戻って、磁気異常を示す箇所を線で結んで行くと、なんと直径180キロメートルにも及ぶ巨大な円が現れて来るではありませんか(第2図)。そのうちの半分は海に没しています。

巨大な半円の地下深くから、強い衝撃を受けたときに生ずる石英がいくつも見つかりました。地質調査の結果、ユカタン半島の巨大な円は、約6500万年前に直径60キロメートル以上の隕石が地表に激突してきた、クレーターであることが分かりました。

その後、アメリカの地球物理学者による精密な研究により、巨大なクレーターはなんと直径300キロメートルにも達することが判明しました。それは太陽系の惑星のなかでは、最大規模のものです。

隕石孔の直径は、元の隕石の3倍の大きさになることが知られています。ですから、ユカタン半島で見つかったクレーターは、直径約100キロメートルもの隕石の激突によって生じたことになります。



第2図：

ユカタン半島北岸より
発見されたリング状の磁
気異常の分布図

このリングは直径約180
キロメートルもあり、約6500
万年前に巨大な隕石が激
突することにより形成され
た、クレーターの痕跡であ
る。リング中央を横断する
曲線は、現在の海岸線を
示す。手前が陸地(W.ア
ルヴァレズより改写)

アメリカ地質調査所の古生物学者ウォルフ博士は、問題のクレーターの堆積物を調べ、スイレンやハスなどの水生植物の化石を多数発見しました。それらの水生植物の葉には、細かな“しわ”が観察されたのです。

それは急激な気温の低下によって、葉中の水分が凍結したことにより生じたのです。化石化したスイレンやハスの蕾・種子の様子から、大隕石が地球に激突したのは、恐らく6月上旬と推定されています。

直径10キロメートルの隕石でも、それが激突した際、地球上に壊滅的な被害をもたらすのに、その10倍なのですから、激突時の衝撃とその後の災害がいかに大きなものであったか、想像を絶するものがあります。それは米ソの保有する核爆弾が一挙に爆発したときの惨状を、頭に想い描けば、かなり正解に近いと思います。

大哺乳類時代の幕あけ

この恐竜の大絶滅によって、哺乳類の台頭するチャンスがようやく巡って来たのです。そして大哺乳類時代を迎える、人類の誕生となつたのです。恐竜時代がそのまま続いたならば、哺乳類はハツカネズミほどの大きさに止まり、恐竜の足元をウロチョロする見栄えのしない動物として終つたでしょう。

そうは言つものの、地球的な規模の環境破壊をしゃにむに推し進めている、今日の人類の様子を見ていると、それは果して喜ぶべき結果であったのがどうか、疑問を感じない訳にはいきません(完)。

電子材料と電子デバイス；研究開発とその成果

トランジスタから集積回路への工業的発展(V)

元帝京大学教授 理学博士 三宅 清司

- ・初期の薄膜技術
- ・金属薄膜技術の応用
- ・薄膜集積回路と透明導電膜

1. まえがき

前にも述べた事であるが、1959年、米国陸軍通信研究所のS. F. Danko, et alが電子回路の超小型化の可能性について調査、研究を行ない、結果を、“The Micro-Module: A Logical Approach to Microminaturization”なる題名の論文で発表した。¹⁾ その中で、工業的見地より見て、当時、最も実現の可能性の高いものとしてマイクロモジュールをあげたのである。しかしながら、その調査によると、超小型回路としては固体回路が極めて優れたものである。それは回路として修理不可能 (non-repairable) のものであり、技術 (solid-state technology) としては、まだ、初期段階 (early stages) にあるが、長い眼で見ると、超小型化の方法としては究極的技術 (ultimate technique) であるとしている。

彼等の調査は、回路の構成について工業的見地より検討したように述べてはいるが、残念ながら、マイクロモジュールによる超小型化は失敗に終った。その原因は回路を構成する電子部品の標準化に終り、回路を組立てる工業的手法、つまり、機械による回路の自動組立方法にまで智恵がまわらなかつたためである。しかしながら、この論文の発表を機に、米国のRCA(社)、および、IBM(社)は、マイクロモジュール、および、マイクロモジュール方式の超小型回路の製造に、それぞれ、ふみきつたのである。それが失敗であった事に気がついたのは1960年代の半ばすぎであったと推測される。

他方、Danko et alの論文の中で無機絶縁物基板 (inorganic substrate) 上に部品 (deposited parts) を堆積し、integrated circuitsなる言葉を用いた回路システムは、現在で云う混成集積回路に該当するものであると推測されるものである。実現の可能性の順序からすると、彼等の推測では、現在のモノリシック集積回路に先立ち実現すると考えていたように思われる。

混成集積回路、つまり、ハイブリッド集積回路は、1990年の半ばを過ぎた現在でも、その形態は必ずしも完成はされていない。その理由は、能動、受動の如何を問わず、使用される個々の電子部品、回路構成、および、組立方法に、工業的見地からすると、疑問の点が多く、ハイブリッド集積回路として如何にあるべきかを模索しているのが現状と思われる。²⁾ ハイブリッド集積回路は、本来、大規模に集積されるべきものであり、自動製造 (automated production) の立場からすると、製造装置の工程構成を如何にすべきかを、回路の設計段階から製品に適応するよう検討しておく事が不可欠であると考えられる。

多くの企業でハイブリッド集積回路を手掛けてはいるが、その殆んどは製造原価が高く、利益をあげるのに苦労をしているものと思われる。しかし、筆者の知る限り、ある企業では、特定目的に使用するハイブリッド集積回路を、回路の検査を含め、全自动に近い装置で回路の製造を行っている。その装置の設計思想は、度々述べているように、作業の機械化ではなく、自動製造の思想であって、その製造現場には、人影を見る事は出来なかった。

何れにしてもハイブリッド集積回路の歴史的発展は1960年の初めに戻り、しかも、厚膜よりも、むしろ、薄膜のハイブリッド集積回路に始まった事は極めて重要であって、技術的立場からすると、電子管の製造技術の延長であり、金属薄膜、すなわち、不透明な導電膜、および、透明な導電膜の技術に注意を払わざるを得ないのである。

近年、電界効果トランジスタを利用した薄膜回路の平面型表示 (フラットパネル・ディスプレイ) 装置が多くの電子機器に使用されるようになったが、その発展のために、特に重要な事は大量生産に適した回路とその製造装置の設計思想である。その開発を担当する技術者、研究者の適性の有無が最も重要な事は云うまでも無い。

2. 初期の薄膜技術

金属の薄膜が、放電管の陰極附近のガラス管壁に付着する事を発見したのは19世紀の終り頃の事であるが、薄膜を人工的に作り、積極的に利用するようになったのは、半導体工業、それも、シリコン・プレナートランジスタが発明された後であると云っても過言ではないと思われる。

1960年の始め、当時の薄膜技術を総括し、極めて適確な見解を論文で発表したのはJ. Watkinsである。その論文題名は“*A Survey of Thin-Film Technology*”である。彼は薄膜技術の応用について次の四つをあげ、それらは、いづれも発展の過程にあると述べている。³⁾ すなわち、

- (1) 磁気装置 (magnetic devices)
- (2) 超伝導体 (low temperature superconductor)
- (3) 受動部品；抵抗、電気容量 (passive component ; such as resistors and capacitors)
- (4) 光起電力装置 (photovoltaic devices)

である。これらの四つの装置は、30数年を経た現在でも、なお、研究開発が続けられているものであって、Watkinsの薄膜技術に対する先見性ある推測が如何に優れたものであったかが判る。

上記の項目の中に、薄膜の能動部品が含まれていないが、論文作成中に米国RCA(社)のP. Weimerが硫化カドミウムを用いた薄膜トランジスタ(new thin-film transistors)とその製法(fabrication technique)を開発したと述べている。この試作トランジスタの動作原理は、従来の型のトランジスタとは明らかに異なるものであって、それは、将来への発展の新機軸となるものであり、特に、計算機への応用(computor application)の際、回路配置(arrangement of circuits)上、極めて有効であるとしている。なお、1960年当時の計算機は、IBM(社)では従来型の個別トランジスタを用いており、それ以前は電子管式であった。同社の有名な360系の計算機が世に出たのは1965年の事である。⁴⁾

さて、Watkinsによると、薄膜のデバイスは、その超小型化技術の中でも重要なものの一つであって、薄膜はガラスやセラミックの基板の上に、金属のみならず、その他の物質を真空蒸着により作る事が出来る。その厚さは数μmであって、形状、大きさ、あるいは、その列などは任意である。従って、電気抵抗、電気容量のみならず、磁性膜の作成も可能であるとしている。

特に、マイクロシステム・エレクトロニクスの発展(Evolution of Microsystem electronics)の項で、薄膜集積回路(Thin-film integrated circuitry)は重要な進展を遂げているが、それは、基板上に従来部品と多層薄膜

部品(multiple thin film components)とを配置(dispense)するからであるとしている。また、半導体の集積された回路(semiconductor integrated circuitry)とは、半導体の上、または、中で、薄膜と半導体の部品との結合(combination)を意味するもので、その結合は、薄膜導体の堆積(deposition)と物理的配置(physical juxtaposition)によるとしている。

この集積化された回路の能動素子、受動素子は極めて広い利用の可能性(flexibility)を持つもので、受動素子と同様、能動素子も基板の中、または、上の必要な場所に、薄膜技術または半導体技術を用いて作る事が出来、その能動素子を作る技術は、上に述べたガラスまたはセラミックの基板上に薄膜の受動素子を作る技術より一層フレキシブルであるとしている。

また、同論文の製作技術(processes)の項で述べている事柄は極めて重要かつ基本的な科学の思想であって、薄膜を作る方法として知られている真空蒸発法(vaccum evaporation)や衝撃蒸発法(impact evaporation)、つまり、カソードスパッタリング(cathode sputtering)で金属膜や合金膜を作る場合、通常、その膜の化学組成(chemical composition)は一定(constant)ではなく、特に、カソードスパッタリングで合金膜を作る場合、その合金膜の組成は、用いた陰極の合金組成とは異なる事を指摘している。従って、この事を考慮して一般的の工業的工程(general industrial processes)を決める必要があるとまで述べている。

写真1は金属薄膜および多層金属薄膜を使用した混成集積回路の一例である。写真1(a)は導体、電気抵抗、および、能動素子として個別トランジスタを取付けるためのバンプ(bump)を示したものである。写真1(b)は取り付けるトランジスタチップ、抵抗チップ、および取付ける様子を示したものであって、トランジスタの取付け方はIBM(社)がマイクロモジュール方式の回路の構成を行なった際に採用したCCB(control collapse bonding)の方法である。⁴⁾

バンプは図1に示したように、Cr, Sn, Alの薄膜を重ねた多層薄膜からなるものである。バンプとは“隆起”を意味するもので、チップの大きさによりその大きさは決められるものである。現在、一般に使用されているモノリシック集積回路においても同様のものが利用されているが、必ずしも多層ではない。なお、写真1に示した集積回路の例は1975年以前のものであるが、出所は不詳である。

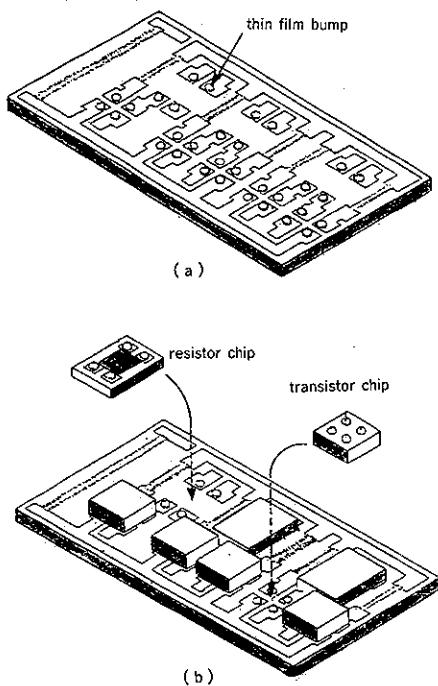


写真1.

薄膜技術を利用したハイブリッド集積回路の一例。
(a) チップ状の抵抗、トランジスタを取付けるための基板上の薄膜バンプ。(b) チップ状の抵抗、トランジスタの取付け方を示したハイブリッド集積回路。

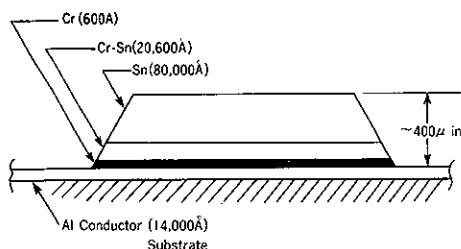


図1.

電子部品を取付けるためのAl膜上に作られた多層金属膜のバンプ。

3. 金属薄膜技術の応用⁵⁾

金属薄膜が近代工業製品に使用され始めたのは、タンタル(Ta)、あるいはモリブデン(Mo)の薄膜で、電気部品として薄膜電子回路の部品としての利用が始まりかと思われる。金(gold)の膜が標準抵抗として使用されたのは可成り古い事と推測されるが、金属膜が工業的に積極

的に利用され始めたのは、やはり、半導体デバイス、特に、シリコン・プレナー型集積回路の相互接続導線との利用であると云える。

ある種のゲルマニウムトランジスタを製作する際、ベース、エミッタ電極の形状をしたマスク(mask)を使用し、それぞれの薄膜の電極を形成した時代もあったが、シリコン・プレナートランジスタの出現により、個別トランジスタの電極製作に、このような真空技術を利用した金属薄膜の使用は無くなかった。

通常、シリコンモノリシック集積回路に使用されている金属膜は、いわゆる、薄膜ではなく、 2μ 程度の厚さの膜である。薄膜工学で表現している膜の厚さは、薄膜の場合、 1000 \AA (オングストローム; Ångstrom; 10^{-10} m)以下の厚さを意味する。オングストロームと云う単位は光の波長をあらわすのに用いられるもので、可視光の波長は紫から赤まで、 $3700\sim7300\text{ \AA}$ 程度とされている。

モノリシック集積回路、あるいは、シリコン・プレナートランジスタに金属膜が使用されたのは可成り古い事であって、1965年頃の事である。⁶⁾ 当時、利用されていた金属膜は図2に示すような引出し導線(expanded contact)としてである。すなわち、図から明らかのように、プレナーニュートラル構造の半導体デバイスの一つの導電領域から、さきに述べたパンプの役目をする部分まで継ぐ導線としてである。図に示す金線(Au wire)の下端の金のボールボンド(ball bond)はパンプに熱圧着(thermo-compression bond)された様子を示したもので、金線は 300°C 程度に加熱したパンプに加圧し接着することが出来る。

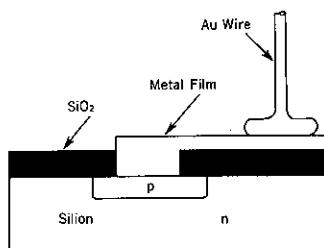


図2.

半導体デバイスの一つの導電領域の電極とパンプを継ぐ薄膜導線

また、金の細線(Au wire)は、個別トランジスタであっても、集積回路であっても、半導体デバイスの外部への接続の役目をするもので、トランジスタの場合はシステムのリード線に接続される。集積回路の場合はリードフレームの一つの線に接続される事になる。引出し導線に使用する金属はアルミニウムであって、現在の半導体デバイスの全般に、真空蒸着膜を利用しているが、シリコンの個別トランジスタが工業的に製造され始めた1958年頃、トランジスタチップの電気的導通の上で問題となっ

た金属の腐蝕による断線を避けるためモリブデン(Mo)と金(Au)の二重膜が望ましいとされた事もあった。

半導体デバイスを構成する上で金属薄膜は上に述べた導線が主体であるが、他方、デバイスを製造する上で、金属薄膜がマスクとして利用されている。個別トランジスタとしてのプレナー・シリコントランジスタにおいても、また、モノリシック集積回路であっても、電極、あるいは、回路を形成するため、シリコンウエハーの上に、それぞれの形状(pattern)を持つこのマスクを使用する。次いで、写真蝕刻(photo-engraving)法を用い金属薄膜の電極、導線を完成する。

写真蝕刻法とは、シリコンウエハーの上面全体に蒸着されたAl膜の上に耐酸性の有機感光性液の薄膜を塗布し、写真撮影と同様、光をあて感光膜を固化する。この時、ウエハー上に、必要な形状の固化された部分を残すためマスクを用いるが、このマスクはCr(クロム)の薄膜で、ガラス基板上に真空蒸着などの方法により作られたもので、トランジスタ、集積回路の製作上不可欠のものである。図3は、その例をシリコンウエハーを用い示したものである。

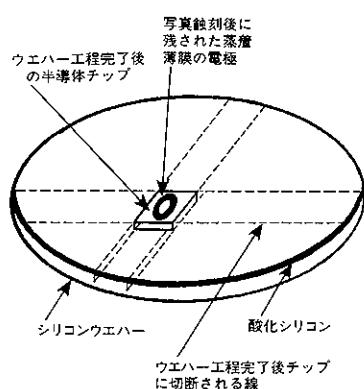


図3. シリコンウエハー上の半導体チップと薄膜電極。

電極や相互接続導線の膜は蒸着、または、スパッタリングによりウエハー全面に作り、その形状は写真蝕刻によりきめる。

さて、金属、あるいは、合金の薄膜が電子回路部品として利用された例は1960年以後の事であって、写真1、または、図1から判るように、回路の基板(substrate)に使用する材料とその性質が極めて重要な要素となる。表1は種々の薄膜抵抗の性質を示したものであるが、表から判るように、膜の性質は、その製法により異なる値を示し、工業的立場で製造するとき、再現性、または、歩

留りの安定性を得るためには特別の注意が必要となる。表1にあるフラッシュ蒸着とは蒸着を極めて短時間に行なう事であり、反応性スパッタリングとあるのは、スパッタリング雰囲気に、例えば、不活性ガスのアルゴンと酸素を使用し、陰極にチタン(Ti)を用い放電し、チタンの酸化物の膜を作る事である。

表1. 薄膜抵抗材料の電気的性質

材 料	製 法	バルク比抵抗 (Ω·cm)	膜面積抵抗 (Ω/Sq)
Cr	蒸 着	15	10 ~ 170
Cr	フラッシュ蒸着	15	5.5~ 300
Cr-Ni	フラッシュ蒸着	100	15 ~ 800
Ta	スパッタリング	15.5	35 ~ 80
Ti	蒸 着	42	100 ~ 200
Ta-N	反応性スパッタ*	—	10 ~ 300
Ti-O	反応性スパッタ*	—	~1000

* 反応性スパッタリング法による膜

図4は五酸化タンタルを使用した薄膜のキャパシター(電気容量)の例である。⁷⁾ 一つの電極にはNi-Au膜を、他の電極にTaの膜を使用したもので、膜の均質性と生産性を良くするために一枚のシリコンウエハーを基体に用い、作成後、個々に分離するものである。誘電膜である五酸化タンタルはスパッタリングでタンタル膜上に作り、その厚さは2000 Åである。Ni-Au電極上のAuのリード線は、前に述べた熱圧着により接着したものであって、絶縁物基板の上の薄膜集積回路ではなく、この図に示したキャパシターは一個の電子部品と云う事になる。

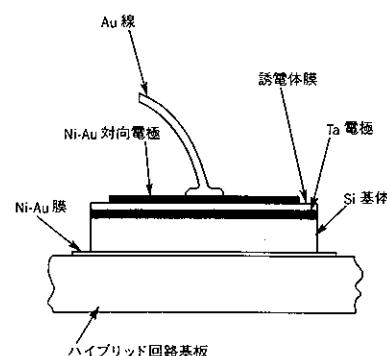


図4. 五酸化タンタル薄膜キャパシターの構造。シリコン基体の上に作られた薄膜キャパシターは完成後、個々のキャパシターに分離しNi-Au膜をはさんで回路基板に取付ける。

先に写真1で示したハイブリッド集積回路で、トランジスタチップを裏返して基板上のバンプに取付ける様子を示したが、このような取付け方をフリップチップ法 (flip-chip technique) と呼び、以前、IBM が使用した CCB (control colaps bonding) 技術に先立つものとして注目に値する。このような、トランジスタ、あるいは、モノリシック集積回路のチップを裏返しにして基板上に取付ける技術は、現在のハイブリッド大規模集積回路にも使用されているものである事をつけておこう。その始まりは1967年の事である。

4. 薄膜集積回路と透明導電膜

先に引用した文献であるが、R. Naylor と R. Fairbank は、“Preparation and Application of Tantalum Thin Film Passive Components”と題する論文の中で、Application of Thin Film Techniques to Electronic Circuitry なる項目を設け、前項で述べたフリップチップ (flip chip) 技術を使用したトランジスタチップと四つの薄膜抵抗をガラス基板上に製作した薄膜混成集積電子回路について記述している。図5はその回路であり、その形状を写真2に示した。⁵⁾

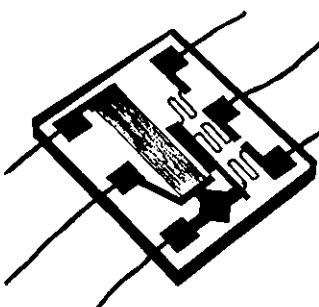
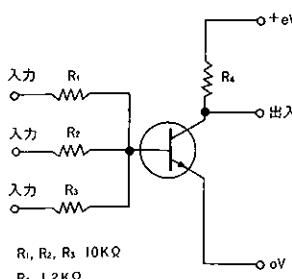


写真2.

トランジスタチップと薄膜抵抗からなる薄膜混成集積回路。基板はガラス。バンプから外部への導線は Cu 線。



写真の右斜上の三つの四角なバンプと外部への導線は、図5に示した三つの抵抗、 R_1, R_2, R_3 と、入力と記した三つの端子である。また、四角なバンプにつながる細い三つの蛇行した線が、それぞれ、抵抗、 R_1, R_2, R_3 である。

その長さと幅は、それぞれ、0.167 in と 0.005 in である。写真左斜下の三つのバンプと外部への導線は、図5に示したトランジスタと抵抗 R_4 からの端子であって、出力と記した端子と、トランジスタへの印加電圧、0V と +eV の端子を示す。ガラス基板のほぼ中央の幅広い帯が抵抗 R_4 である。このような薄膜電子回路が試みられたのは、30年も前の1967年の事で、先に述べた通りである。

このような Naylor と Fairbank の先見性ある試みは、その後、具体的な発展が見られなかったが、1971年、B. J. Lechner et al による液晶とそれを使用した表示装置の調査研究により現在の液晶表示装置 (LCD) の開発につながった。⁶⁾ この論文は “Liquid Crystal Matrix Displays” なる表題で発表されたもので、その内容は薄膜集積回路と呼べる現在の液晶表示装置への発展を促す端緒となった極めて優れたものである。液晶表示には、装置の形式の如何を問わず、光を透過し、かつ電気伝導度の高い、いわゆる、透明電極が必要であって、二つのこの電極の間に液晶 (liquid crystal) の薄い層、ミクロン程度の厚さの層が狭まれているのである。

したがって、液晶表示装置の全体で考えると、薄膜混成集積回路と云うべきものであって、Naylor と Fairbank が初めて試みたフリップチップ技術と同様のものと見える。若し、薄膜で能動と受動の両回路素子を使用し、完全な薄膜電子回路を作るとすれば、薄膜電界効果トランジスタ (TFT) は少なくとも必要である。しかしながら、現在の技術でもシリコンの TFT の特性は不充分であり、また、その研究開発も工業的な立場で進められているとは考え難い。^{9,10)}

特に、シリコンを用いた TFT の特性の改善には、多量生産を考慮した工程と製造装置を、1990年の半ばを過ぎた現在において進めるべきであって、研究開発を進めている担当の研究者、技術者の所属する機関の如何を問わず、発想の転換を考える必要がある。他方、フラットパネル (flat panel), つまり、平面型の表示装置の一つである LCD に不可欠な透明導電膜の研究は、筆者、K. Miyake が1975年頃からタンゲステンプロンズ ($H_xW_O_3$) の着色現象の研究に関連し米国の物理学会出版の応用物理 (J. Appl. Phys.) に投稿出版されている論文の中の透明導電膜に関する部分は別途、当時在籍していた山口大学工学部研究報告にて発表されている。¹¹⁾

透明導電膜は、古くは Sn-Sb 系の膜、いわゆる、ネサ膜があったが、筆者は Cd-Sn, および, Cd-Sn-In の、それぞれ、酸化物膜の研究を行ない、さらに In-Sn の酸化物、いわゆる、ITO (indium-tin oxide) 膜の研究開発を工場生産の立場で行った。以来、20年を経過したが、当時の

研究開発の結果得られた事実の再現性は極めて高く、得られたデータを基に、国内で300kmを離れた二ヶ所の製造現場で、装置も殆ど変りのないものを使用し、得られる透明導電膜の大きさも、当初の面積の300~400倍程度のものではあるが、その歩留りは100%に近い。その製造現場の清浄度は、ICの製造工場の夫に近い事を付言しておく。

5. あとがき

混成集積回路の構成や製作方法、あるいは、材料、部品には極めて多くの事柄が考慮されるべきものと考えられるが、その第一に回路の使用目的、第二には工業生産として優れているかの二つの事柄が明確である事が前提条件としてある事が極めて重要である。それが厚膜であるか薄膜であるかの如何は問わない事は云うまでもない。現在においても、これらの混成集積回路について、なお技術者、企業の経営者に迷いがあるのは、以上の二つに対する明確な判断がなされていないためである。

少なくとも薄膜混成集積回路に関する限り、能動素子はTFTが完成する事が、今後の発展に必要不可欠であり、その基板の材料、性質についても工業生産の立場で、開発研究を進める必要がある。他方、回路の製作方法は、必ずしも、真空蒸着やカソードスパッタリングの方法にこだわる必要ないと考えられる。薄膜の製作方法には、他の物理、化学、あるいは、物理化学的方法もある筈であって、従来の方法や、集積回路と云う構造にとらわれ過ぎると進歩は得られない。

現在の科学、技術の仕事にたずさわる人達の中で、

〈編集後記〉

日中はまだ残暑の厳しさはありますが、朝晩はしのぎやすくなり“聞く、観（見）ること”に秋の気配を感じられ、“食べる、飲む、読む、動くこと”等に、ギヤーをチェンジする絶好の季節となりました。

聞： せみ→こおろぎ

観： 入道雲→筋雲

見： 青い稻→黄金の稻穂

食： すいか→ぶどう／梨

昼食： めん類→丼もの

自らの仕事を自ら考え出す事をせず、外からの情報を基に始めていることを感じる。次回には厚膜混成集積回路について、これまで同様の副題で述べる予定であるが、最近の関連する技術情報によても、薄膜回路を含めて、今後、如何なる方向に開発を進めるべきかの混迷状態にあるように思われる。

その原因是、技術者の知識が専門化しそぎていることと考える。少なくとも、材料、機械、電気にに関する基礎と工学全般の知識を与える教育は、機関の如何を問わず、直ちに始める必要がある。それは、技術後進国にならぬためにである。

参考文献

- 1) S. F. Danko, *et al.* Proc. IRE, May, p. 894, (1959).
- 2) K. Hosomi, *et al.* NIKEIELECTRONICS, 1984, Feb., 27, p. 203.; J. Lyman, *ibid*, 1986. Nov., 3, p. 203.
- 3) J. Watkins, ELECTLONIC INDUSTRIES, Sept. 1961; *ibid*, Oct. 1961.
- 4) 内山敬雅、私信；電子通信ハンドブック、p. 1301, (1979).
- 5) 三宅清司，“薄膜の基礎技術”，朝倉書店、東京、(1969).
- 6) J. A. Cunningham, Solid State Electronics, Vol. 8, p. 835, (1965).
- 7) R. Naylor & R. Fairbank, Radio and Electronic Engineer, April, p. 229, (1967); E. Carr, electronics, Oct., 18, p. 82, (1963).
- 8) B. J. Lechner, *et al.* IEEE, Vol. 54, No. 11, p. 1566(1971).
- 9) R. C. Chittik, *et al.* J. Electrochem. Soc., SOLID SCIENCE, Jan., p. 776 (1969).
- 10) 内田恭敏、他、電通学会誌文誌、C. No. 7, p. 969, (1988).
- 11) 三宅清司、他、山口大学工学部研究報告、Vol. 28. No. 2, p. 85, (1973).

飲： 冷えたビール→燭酒

読： 週刊誌→論文集(ケミカルタイムス等)／文学集

動： 昼寝→ジョギング／スポーツ

等の変化を実感する機会であります。

また、いよいよ今世紀も残り少なくなり、従来と一味違った濃縮された秋に挑戦し、それを薙えて“ゆとりのある”21世紀を迎えたいものです。

ご執筆くださいました先生方や愛読者の皆様方には、深まり行く秋を堪能されますよう祈念申しあげます。

(三城)

 **関東化学株式会社**

〒103-0023 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
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>
編集責任者 三城 侑三 平成11年10月1日 発行