

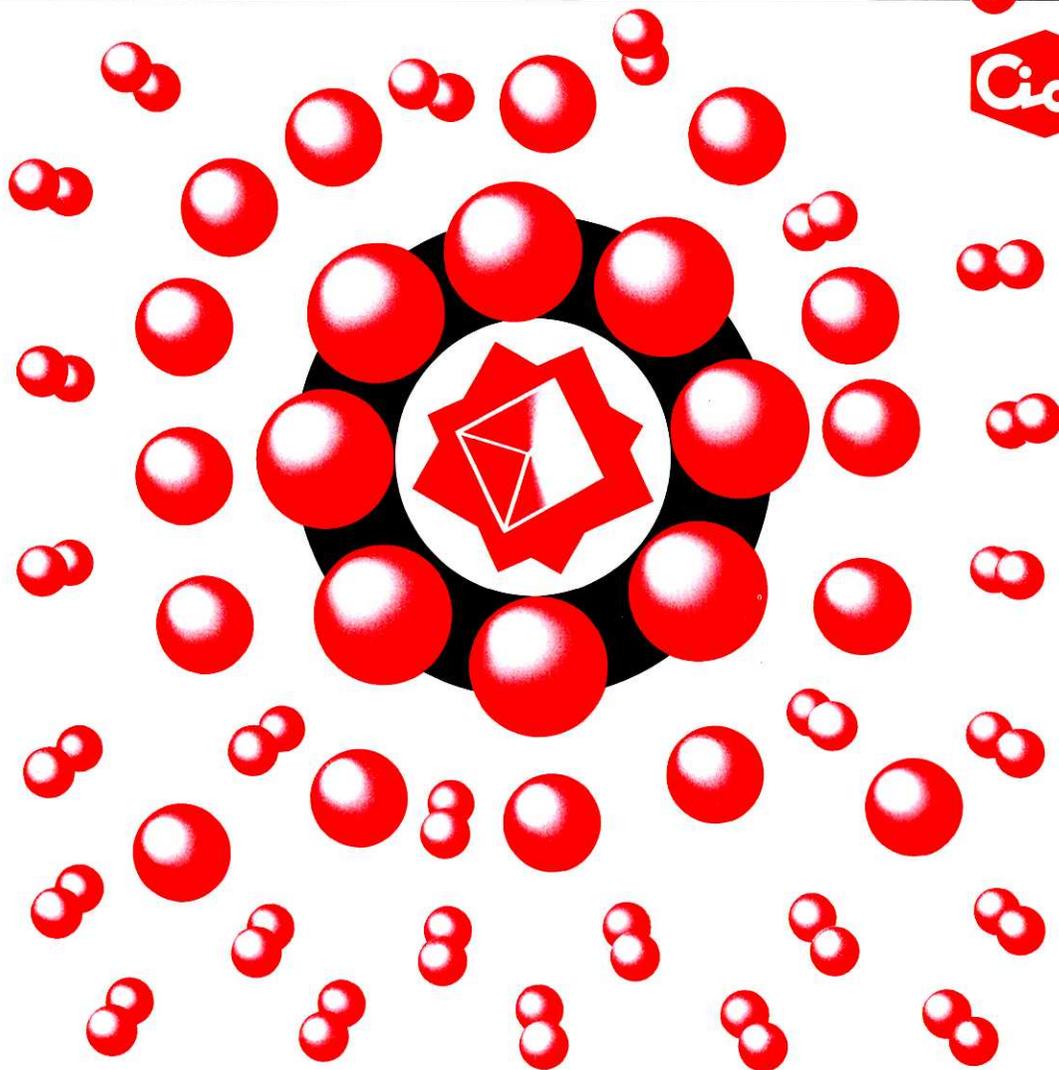
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

2000 No.3 (通巻177号)



目次

生物活性化合物の構造修飾 - 5	横松 力	2
配座固定による構造修飾	渋谷 皓	
医療における薬物分析	江藤 精二	7
Therapeutic Drug Monitoring から派生した基礎的研究(IV)		
ミルクオリゴ糖(乳中少糖)の比較生化学(VII)	齋藤 忠夫	11
化学構造的特徴とその利用性	浦島 匡	
TFT-LCD プロセス技術と最新 ITO エッチング技術(その2)	林 秀和	17
ドイツ化学史巡礼<続>	原田 馨	19
大学町チュービンゲン		
編集後記		24

生物活性化合物の構造修飾— 5

配座固定による構造修飾

東京薬科大学 薬学部 助教授 横 松 力
教授 渋谷 皓

はじめに

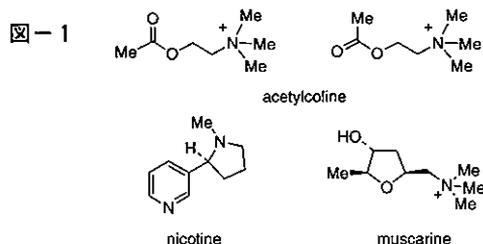
著者は、これまでバイオイソスターを活用する構造修飾による生物活性化合物の合成について概説してきた¹⁾。薬物が有効に作用発現するためには、立体因子が薬物-受容体相互作用に大きく関わっていることが知られている。本稿では、優れた医薬を得る第一歩ともいえる配座固定による構造修飾について述べる。

多くの場合、薬物は柔軟なコンフォメーションを有しているが、薬理活性発現にどのようなコンフォメーションをとっているかを正確に知ることは、活性の高い化合物を得るうえで重要なことである。一方、配座固定による活性増強に関する情報は薬物の作用発現メカニズムを明らかとするうえで有用である。

生物活性化合物(薬物)が作用する標的は、一般に酵素、DNA、膜受容体などの生体高分子である(本稿では、そのような生体高分子を薬物受容体と総称する)。薬理活性の発現は多くの場合、薬物と薬物受容体との間の物理的、化学的あるいはそれらが総合的に働く相互作用による。そのような相互作用は、薬物と薬物受容体両者の複数の官能基(ファーマコフォア)の効果的な相互作用に依存している。ファーマコフォアの三次元配置と立体配座は、薬物と薬物受容体が効果的に相互作用するうえで鍵となる要因の一つである²⁾。

神経伝達物質の一つであるアセチルコリンは、ニコチン様作用とムスカリン様作用を持つ。アセチルコリンは、立体的に自由度の高いジクザク構造の鎖状分子であり、-NMe₃⁺と-OCOMeの二つの官能基の向く方向の違いによりこれらの官能基の原子間距離は異なるが、互いにエネルギー的に等しい安定な二つの立体配座を取ることができる。一つはニコチン様作用を発現するためのコンフォメーションあり、他はムスカリン様作用を発現するためのコンフォメーションである。二つの安定配座によって、アセチルコリンの二重薬理作用を説明することができる²⁾。

このことを生物活性化合物の構造修飾の立場から考え



てみると、二種類の薬理作用を有する立体的に自由度が大きな薬物分子において、薬物受容体と相補的な3次元空間にファーマコフォアを配置するように立体配座を固定すると、ファーマコフォアの空間的な配列が幾何学的に制御されて、2種類の異性体に分けることが可能となる。このような構造修飾により、薬物の活性向上および薬理作用の分離などが可能となる。また、配座固定された薬物の立体配座に関する情報から、間接的ではあるが薬物-薬物受容体結合配座の解析が可能となる。

X線結晶解析やNMRなどの構造解析技術の進歩により、酵素やDNAなどの薬物受容体と薬物の複合体構造を直接解析することができるようになりつつある。しかしながら、膜脂質二重層中に存在する膜受容体の構造をX線結晶解析やNMRなどで構造解析することは一般に困難である。また、膜受容体は膜脂質二重層から切り離すと不安定となる。従って、膜受容体と薬物の複合体に関する情報を得るために、膜受容体と結合する鎖状薬物の適当な位置に環構造を組み込んで配座を制限あるいは固定した様々な類縁体を系統的に合成し、それらの生物活性を調査する方法が利用される。この方法を用いることにより、薬物分子や膜受容体が生物活性を示すときの配座(活性配座)を演繹的に予測することができるようになる²⁾。

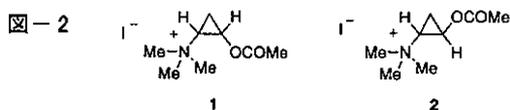
シクロプロパン環による配座固定

薬物分子の配座固定に用いられる環構造として、シクロプロパン環がよく用いられる。シクロプロパン誘導体

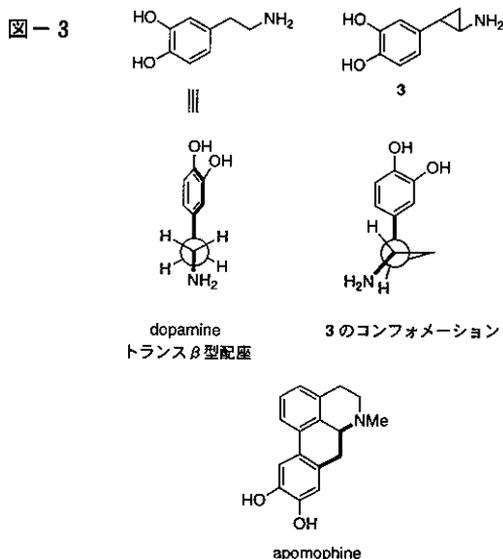
は、カルベンあるいはカルベノイドのオレフィンへの付加反応を利用する方法あるいはイオウイリドや安定カルバニオンの共役エステル誘導体へのMichael反応を利用する方法などにより容易に合成できる³⁾。また、不斉合成についてもよく知られている⁴⁾。

シクロプロパン環は炭素の結合角が四面体角(109°28')からずれるため歪みが大きい。そのため、シクロプロパン環の導入により特異な物理化学的性質を示すことが知られている。しかしながら、嵩高さが小さいために薬物受容体との立体障害は余り問題にならないことが多い。また、シクロプロパン環は配座自由度が小さくピシナルに位置する二つの置換基は完全にエクリップス配置に固定される。したがって、1,2-置換体の場合にはシス、トランス異性体が生じ、それぞれが配座固定類縁体の合成に有効に活用されている。このこともシクロプロパン環で配座固定する特色の一つである。

よく知られている例としてアセチルコリンのシクロプロパン類縁体(1および2)がある。シス体(1)がムスカリン様活性もニコチン様活性も殆ど示さないのに対して、トランス体(2)の(+)-光学異性体はアセチルコリンと同等あるいはそれ以上のムスカリン様活性を示す^{2,5)}。



ドパミンは柔軟なコンフォメーションを有する化合物であるが、カテコール環とアミノ基がトランスβ型配座を取るときに活性を示すことが明らかとなっている^{2,6)}。



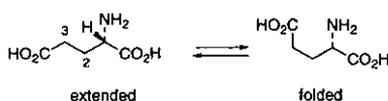
ドパミンのシクロプロパン誘導体(3)は、ドパミンの活性配座(トランス型配座)に最も近い空間配置を有するにも関わらずドパミン様活性を示さない。これは、安定配座として3のカテコール環が-C-C-N面と垂直なコンフォメーションをとることに起因しており、ドパミンの活性配座をカテコール環と-C-C-N面が共平面をなしているトランスβ型配座と推定するのに寄与した⁶⁾。事実、カテコール環と-C-C-N面が共平面となるアポモルヒネはドパミン受容体活性を有する。

このほかにも、生物活性化合物の作用発現メカニズムの解明、薬理作用の分離、活性向上などに、シクロプロパン環による配座固定が有効に利用されている。2,3の研究例を紹介する。

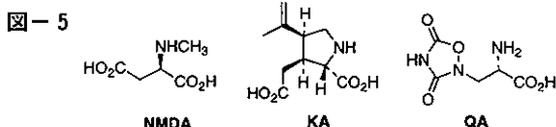
新しいグルタミン酸受容体アゴニスト設計への応用⁷⁾

L-グルタミン酸は、哺乳動物の中樞神経系における興奮性の神経伝達物質として運動や反射の機能とともに、記憶や学習などの高次脳・神経機能の形成に深く関わっている。また、L-グルタミン酸は神経細胞を興奮させる作用とともに神経細胞を破壊する強い毒性を合せ持つ酸性アミノ酸である。L-グルタミン酸は種々のコンフォメーションを取り得るが、最も代表的なものに伸長配座(extended)および折れ曲がった配座(folded)が考えられる(図-4)。L-グルタミン酸が上記の多様な神経生理を有することは、コンフォマーの一つがグルタミン酸受容体の異なったサブタイプ受容体と特異的に結合することによると考えられている。

図-4 グルタミン酸の代表的なコンフォメーション



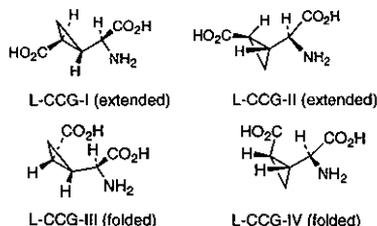
グルタミン酸受容体は、イオンチャネル型受容体と代謝調節型受容体から構成されている。イオンチャネル型受容体には、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、カイニン酸(KA)およびキスカル酸(QA)と特異的に結合する三つのサブタイプがある(図-5)。



大船らは、L-グルタミン酸がサブタイプ受容体と特異的に結合する活性配座を明らかとする目的で、L-グルタ

ミン酸の C3, 4 位にシクロプロパン環を導入して配座固定した 4 種類の類縁体 (CCG-I ~ CCG-IV) を設計・合成した⁷⁾。CCG-I および CCG-II は、伸長配座 (extended) を配座固定した類縁体であり、CCG-III および CCG-IV は折れ曲がった配座 (folded) を配座固定したものである。

図-6

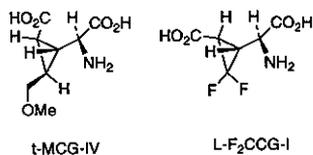


4 種類の類縁体は活性に差があるものの、いずれも L-グルタミン酸の持つ性質の一つである脱分極活性 (興奮活性) を有することが明らかとされた。受容体結合実験の結果から、CCG-III および CCG-IV が NMDA 受容体に特異的に結合することが明らかとされた。特に、CCG-IV は、グルタミン酸の 17 倍、NMDA の 800 倍の脱分極活性を示した。このことは、NMDA 受容体と結合するときのコンフォメーションが伸長配座 (extended) よりも、むしろ折れ曲がった配座 (folded) であることを示唆している。

一方、グルタミン酸の伸長型配座をミックスした CCG-I と CCG-II は、上述三つのサブタイプ受容体に対する結合力は弱い。グルタミン酸受容体の代謝調節型受容体と結合して受容体を活性化していることが明らかとされた。特に、CCG-I は、グルタミン酸の濃度比 10 倍の活性を示し、代謝調節型受容体に作用する選択的アゴニストとなることが明らかとされている⁷⁾。

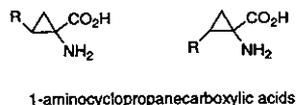
CCG 類縁体については、このほかにもシクロプロパン環上にメキシメチル基やフッ素を導入した類縁体 (図-7) が合成されているが、いずれもグルタミン酸受容体に対して興味深い生物活性を示すことが明らかとなっている^{8,9)}。

図-7



α 位の炭素からシクロプロパン環が縮環した α -アミノ酸 (1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸, 図-8) をペプチド

図-8



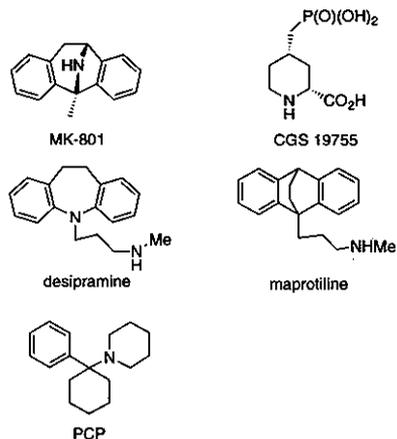
ドに取り込むと、そのコンフォメーション自由度が減じ、特異な物性を示すペプチドに誘導することができる。こ

のような観点からも、 α -アミノ酸のシクロプロパン誘導体の合成・物性研究は重要性を増している¹⁰⁾。

新しい NMDA 受容体アンタゴニスト設計への応用¹¹⁾

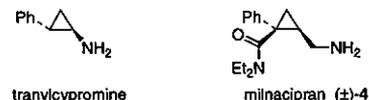
NMDA 受容体は、前述したようにグルタミン酸受容体のサブタイプの一つであるが、そのアンタゴニストは、興奮性神経伝達機序解明のための tool や種々の脳疾患治療薬のリード化合物となることが期待されている。様々な構造の NMDA 受容体アンタゴニストが知られているが図-9 に代表的なアンタゴニストを示した。これらの NMDA 受容体アンタゴニストの多くは血液-脳関門を通過しにくいなどの問題点を持つ。

図-9 NMDA 受容体アンタゴニスト



トラニルシプロミン (2-フェニシクロプロピルアミン) は、2-フェニルエチルアミンをシクロプロパン環で配座固定した化合物であり、モノアミノオキダーゼ阻害活性をもち、抗うつ薬として外国で用いられている¹²⁾。ミルナシプラン [(±)-4] は、 γ -アミノブタン酸誘導体を配座固定した構造を有するシスアミノメチルシクロプロパンカルボキシアミド誘導体である。ミルナシプランは、セロトニン再取り込み阻害によって、トラニルシプロミンと同様に抗うつ作用を有する¹³⁾。

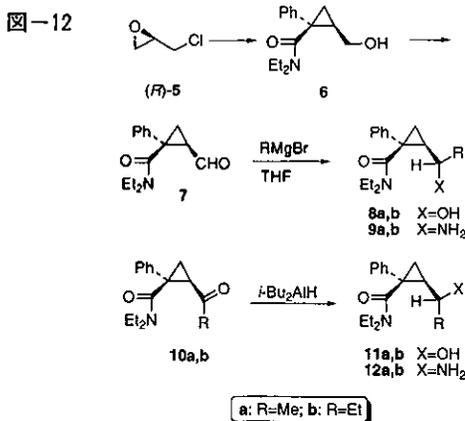
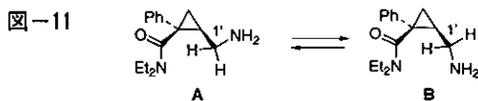
図-10



最近、松田らはミルナシプランに弱いながら NMDA 受容体拮抗活性を見いだした^{11a)}。ミルナシプランは従来の NMDA 受容体アンタゴニストとの共通性を持たない特異な構造を有する化合物である。また、血液-脳関門を通過する性質を持つことから、この問題点を改善できる

ードとなることが期待された。

ミルナシプランのアミノメチル基は自由回転が可能なため、種々の回転異性体の混合物として存在すると考えられる。しかしながら、アミノメチル基とジエチルカルバモイル基との立体反発の少ない二つのコンフォーマー **A** と **B** が優先配座として存在していると推定される(図-11)。松田らは、ミルナシプランが示す NMDA 受容体活性およびセロトニン再取り込み阻害活性の二つ作用は、それぞれアミノメチル基が異なる立体配置を取り得ることによって引き起こされると推定した。そこで、ミルナシプランのアミノ基の立体配置を制限することによって、NMDA 受容体拮抗活性とセロトニン再取り込み阻害活性の分離が可能との考えに至って、1'位にアルキル基(**R**)を有する光学活性ミルナシプラン類縁体 (**9a, b**) および **12a, b** をそれぞれ立体選択的に合成した¹¹⁾(図-12)。



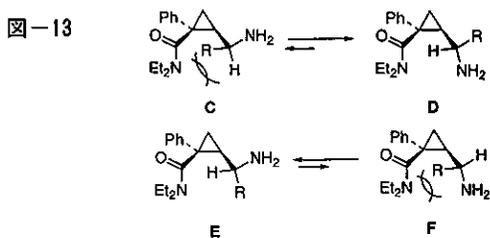
(*R*)-エピクロロヒドロン ((*R*)-5) から 3 行程で得られるアルコール (**6**) をアルデヒド (**7**) に誘導後、Grignard 試薬 (MeMgBr, EtMgBr) でアルキル化するとすると 1' 位が *S* 配置のアルコール (**8a, b**) が高ジアステレオ選択的に得られる。また、**8a, b** をケトン (**10a, b**) に酸化後、ヒドリド還元剤 (*t*-Bu₂AlH) で還元すると 1' 位が *R* 配置のアルコール (**11a, b**) が得られる。ジエチルカルバモイル基の隣接置換基効果を利用する立体保持型のヒドロキシル基-アミノ基変換反応を用いて、**8a, b** および **11a, b** からミルナシプラン類縁体 (**9a, b** および **12a, b**) がそれぞれ立体選択的に合成された。*(R)*-エピクロロヒドリンの代りに (*S*)-エピクロロヒドリンを用いると、**9a, b** および **12**

a, b のエナンチオマー (*ent*-**9a, b** および *ent*-**12a, b**) も、合成された。

9a, b と **12a, b** およびそれらのエナンチオマーの NMDA 受容体拮抗活性がラット大脳シナプス膜画分 NMDA 受容体に対する親和性をもとに評価された。これらの実験結果から、ミルナシプランのアミノメチル基部分にエチル基を導入した (1*S*, 2*R*, 1'*S*')-配置の誘導体 (**9b**) がミルナシプランの約 30 倍強い NMDA 受容体親和性を持ち、さらに、**9b** のセロトニン再取り込み阻害活性はミルナシプランの約 1/30000 に低下することが明らかにされた。**9b** はアメリカツメガエル卵母細胞膜上に発現した NMDA 受容体の NMDA に対する電流応答を完全に抑制し、NMDA 受容体アンタゴニストであることが確認された。

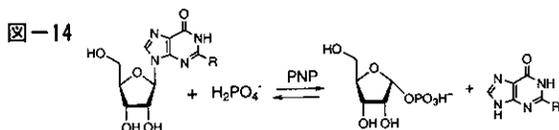
理論計算および X 線結晶構造解析の結果から、**9a, b** および **12a, b** は、*R* 置換基とジエチルカルバモイル基の間の立体障害の小さい **D** および **E** の配座に制限されることが明らかにされた(図-13)。これらの結果と上述の生物活性試験の結果は、ミルナシプランが NMDA 受容体拮抗活性を示すときの配座が図-11 に示したコンフォーマー **A** よりもむしろ **B** であることを示唆している。

以上に述べた松田らの研究は、シクロプロパン環上の側鎖のコンフォーメーションをビシナルに位置する 2 つの置換基の相互作用により制御する新しい配座固定法を提供するものである。



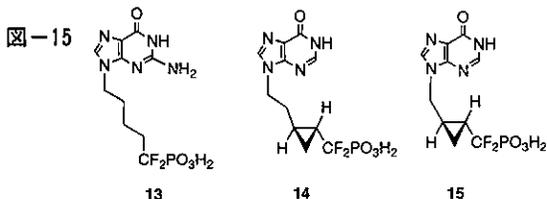
プリンヌクレオチドホスホリラーゼ (PNP) 阻害薬への応用

PNP はプリンヌクレオチドをリボース 1 リン酸とプリンに可逆的に分解する働きをもち、T 細胞による免疫反応において鍵となる酵素である(図-14)。PNP 阻害薬は、T 細胞白血病、T 細胞リンパ腫などの細胞性免疫の異常により引き起こされる疾患の特異的治療薬として、また臓器移植に伴う免疫反応を阻止する薬物として期待されている¹⁴⁾。



PNPの活性サイトには、プリンヌクレオシドのプリン塩基とリボース環を認識する二つの結合サイトと無機リン酸(Pi)を取り込む結合サイトがある。PNPはこれらの結合サイトにプリンヌクレオシドとPiを取り込み、加リン酸分解反応を触媒することが知られている。プリン塩基と無機リン酸(Pi)を適当なスペースで連結したヌクレオチドアナログは、プリンヌクレオシドおよびPiのPNP活性サイトへの取り込みを競争的に阻害する分子となり、PNPの触媒機能の解明のためのプローブとして有用と考えられている¹⁵⁾。

グアニンと“CF₂PO₃H₂”を4つのメチレン炭素で連結したヌクレオチドアナログ(13)は、“CF₂PO₃H₂”がPiのミミックとして働き比較的高いPNP阻害活性(Ki=53.0 nM)を示す^{16, 16b)}。著者らは、PNP阻害活性の向上ならびにアルキルスペースがPNP阻害活性に与える影響を明らかとする目的で、アルキルスペースの配座自由度を制限した13の構造修飾体を合成した¹⁶⁾。これらの構造修飾過程で、シクロプロパン環で配座固定したヌクレオチドアナログ(14および15)に極めて高いPNP阻害活性が見いだされた^{16c)}。14および15は、ヒト赤血球由来PNPよりもむしろ微生物由来PNPに対する高い親和性(14: Ki=8.5 nM; 15: Ki=5.4 nM)を示し、これまでのPNP阻害薬には見られない阻害モチーフを示した。これらのヌクレオチドアナログはPNPの触媒機能を明らかとするうえで有用なプローブとなると考えられる。



おわりに

シクロプロパン環の特性を利用した生物活性化合物の構造修飾は、シクロプロパン環が比較的容易に合成可能なこと、幾何学的に考えて平面構造しか取り得ないこと、小員環化合物であるのでコンフォメーションが顕著に制限されるなどの点から、受容体と結合するときの薬物最適コンフォメーションのデザインの一助となっている。

参考文献

- 1) (a) S. Shibuya, *The Chemical Times*, **163**, 16(1997). (b) S. Shibuya, *The Chemical Times*, **166**, 7(1997). (c) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *The Chemical Times*, **170**, 19(1998). (d) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *The Chemical Times*, **174**, 6(1999).
- 2) (a) 吉岡宏輔, 首藤絏一, 「生物活性物質の分子設計」ソフトサイエンス社(1986). (b) 「創薬化学, 上・下」, C. G. Wermuth, 長

瀬 博, テクノミック(1998).

- 3) (a) V. Dave, E. W. Warnhoff, *Organic Reactions*, W. G. Dauben, Ed., Vol. 18, Chap. 3, John Wiley Sons, New York, 1970. (b) J. Salaün, *Chem. Rev.*, **89**, 1247(1989).
- 4) H. Takahashi, M. Yoshida, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **33**, 2575(1992); D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 726(1991).
- 5) C. Y. Chiou, J. P. Long, J. G. Cannon, P. D. Armstrong, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **166**, 243(1969).
- 6) (a) A. S. Horn, "X-ray Crystallography and Drug Action", ed. by A. S. Horn, C. J. DeRanter, Clarendon Press, Oxford, pp. 235-255(1984). (b) P. W. Erhardt, R. J. Gorczyński, W. G. Anderson, *J. Med. Chem.*, **22**, 907(1979). (c) K. J. Watling, G. N. Woodruff, J. A. Poat, *Eur. J. Pharmacol.*, **56**, 45(1979).
- 7) (a) 大船泰史, 化学と工業, **43**, 1686(1990). (b) 大船泰史, 島本啓子, 有機合成化学協会誌, **49**, 302(1991). (c) K. Shimamoto, Y. Ohfune, *J. Med. Chem.*, **39**, 407(1996) and references cited therein.
- 8) K. Shimamoto, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4049(1990); M. Ishida, Y. Ohfune, Y. Shimada, K. Shimamoto, H. Shinozaki, *Brain Res.*, **550**, 152(1991).
- 9) A. Shibuya, A. Sato, T. Taguchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1979(1998); T. Saitoh, M. Ishida, H. Shinozaki, *Br. J. Pharmacology*, **123**, 771(1998).
- 10) (a) 児玉浩明, 下東康幸, 有機合成化学協会誌, **52**, 180(1994). (b) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 645(2000) and references cited therein.
- 11) (a) S. Shuto, H. Takada, D. Mochizuki, R. Tsujita, Y. Hase, S. Ono, N. Shibuya, A. Matsuda, *J. Med. Chem.*, **38**, 2964(1995). (b) S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, N. Kamiyama, H. Takada, K. Yamasita, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **61**, 915(1996). (c) S. Shuto, Y. Ono, Y. Hase, T. Ueno, K. Noguchi, K. Yoshii, A. Matsuda, *J. Med. Chem.*, **39**, 4844(1996). (d) S. Shuto, S. Ono, H. Imoto, K. Yoshii, A. Matsuda, *J. Med. Chem.*, **41**, 3507(1998). (e) 周東 智, 松田 彰, 有機合成化学協会誌, **55**, 868(1997).
- 12) Tedeschi, U. S. pat. 2,997,422(1961 to SK & F).
- 13) B. Bonnaud, H. Cousse, G. Mouzin, M. Briley, A. Stenger, F. Fauran, *J. Med. Chem.*, **30**, 318(1987).
- 14) V. Farutin, L. Masterson, A. D. Andricopulo, J. Cheng, B. Riley, R. Hakimi, J. W. Frazer, E. H. Cordes, *J. Med. Chem.*, **42**, 2422(1999).
- 15) S. Halazy, A. Ehrhard, C. Danzin, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 315(1991).
- 16) (a) T. Yokomatsu, H. Abe, T. Yamagishi, K. Suemune, and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **64**, 8413(1999). (b) T. Yokomatsu, Y. Hayakawa, K. Suemune, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, S. Shibuya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2833(1999). (c) T. Yokomatsu, H. Abe, M. Sato, K. Suemune, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, and S. Shibuya, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 2495(1998). (d) T. Yokomatsu, M. Sato, H. Abe, K. Suemune, K. Matsumoto, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, and S. Shibuya, *Tetrahedron*, **53**, 11297(1997).

医療における薬物分析

Therapeutic Drug Monitoringから派生した基礎的研究 (IV)

産業医科大学病院 薬剤部科長 薬学博士 江藤 精二

I. はじめに

これまで Therapeutic drug monitoring (TDM) の臨床的な有用性を述べるとともに、抗てんかん薬である Phenytoin の主代謝物、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*p*-HPPH) や carbamazepine の薬理活性な主代謝物 10,11-dihydro-10,11-epoxycarbamazepine (CBZ-epoxide) 血中濃度の測定意義について述べた。今回は、TDM としては一般的ではないが、その血液あるいは尿中濃度の TDM が治療上極めて有用であった症例を紹介したい。

II. Pseudo-Bartter 症候群を呈した患者尿からのフロセミド検出

利尿薬、特にループ系利尿剤であるフロセミドは高血圧症や浮腫等に使用される極めて有用な薬物である。しかしながら、その長期濫用による弊害も生じている。例えば、フロセミド濫用により Pseudo-Bartter 症候群を呈した症例が、1968年に Wolfらによって初めて報告された¹⁾。それ以来、本症候群が継続的に発生していることが、国内外を問わず認められている。しかしながら、フロセミドによる Pseudo-Bartter 症候群の患者では、服薬の事実を本人から確認できない例が多い。当病院においても、Pseudo-Bartter 症候群が1988年当初から毎年2、3例確認されている。いずれの場合も患者自身は利尿薬の長期服用を認めなかったが、尿中からフロセミドが検出されたため Pseudo-Bartter 症候群の確定診断に至ったものである。下記に2つの症例を紹介する²⁾。

【症例】患者は、40歳(症例I)ならびに45歳(症例II)のいずれも女性である。症例Iの場合、外来受診時より利尿薬の服用が疑われたため、入院後尿中トリクロルメチアジド(チアジド系利尿薬)、およびループ系利尿薬のアゾセミドおよびフロセミドの分析を試みた。症例IIは、1回目の入院において Bartter 症候群と診断され治療を受けていたが、退院後低カルシウム血症、高尿酸血症の持続ならびにテタニー発作の頻発を見たため、再度入院

し精査を受けた。その結果、Pseudo-Bartter 症候群の疑いが強まったため、血中および尿中フロセミドの分析を行なった。

【フロセミドの分析法】血中及び尿中フロセミドの分離検出は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で行った。主な分析条件は次のとおりである；検出器：フォトダイオードアレイ、けい光検出および質量分析計(グリセリンを matrix とした FAB マス)、カラム：Superspher RP-18 (125×4mm, 関東化学)、移動相：50mM リン酸緩衝液 (pH 2.2) とアセトニトリルの混合液(60:30)、流速：1.0ml/min。

【経過】2症例とも入院中採取した尿からフロセミドが検出され、これによって Pseudo-Bartter 症候群の診断が確定した。Fig. 1 (上パネル) に症例IIの患者尿、Fig. 1 (下パネル) にフロセミドを添加した健常人尿、それぞれのフォトダイオードアレイ紫外光検出による3次元スペクトロクロマトグラムを示す。一方、図示はしていないがフロセミドを添加していない健常人尿では、保持時間4分以降にはピークは全く認められなかった。また、症例Iの患者について、入院後から3日間にわたり毎日1日採取尿を分析した結果、フロセミドが10.6、8.3、および6.5μg/mlの日間濃度変化で検出された。排泄量から服用量は、約40mg(錠剤として1錠相当)が推定された。症例IIについては、患者が Bartter 症候群様の症状を呈したため2度の入院を繰り返し、その都度いずれも尿からフロセミドが検出された。入院中も長期にわたってフロセミドが検出されており、医師や看護婦に隠れてフロセミドを含む製剤を服用していることが明らかであった。辛抱強い治療により次第に症状は改善されたが、このような患者は入院を繰り返すことが多く、対処療法とともに心療内科や神経精神科の専門医との連携が必要である。ところで、どのような理由で利尿剤の濫用に至るのか明らかではない。ただ、このような患者のほとんどが女性であるため、「やせる」効果を期待しているのではないかと考えられている。約9年間で日本の臨床系

学術雑誌に投稿されたフロセミド濫用によって Pseudo-Bartter 症候群を呈した患者の年齢別分布を Fig. 2 に示している。症例は全て女性である。このように、25~30歳が最も頻度が高く、若い年齢層に患者が多いことから

も痩身効果を期待して服用しているのではないかと考えられている。これを裏付けるように、やせ薬を標榜した漢方薬からフロセミドが検出され、薬事法違反で製造業者が摘発された事件も発生している。

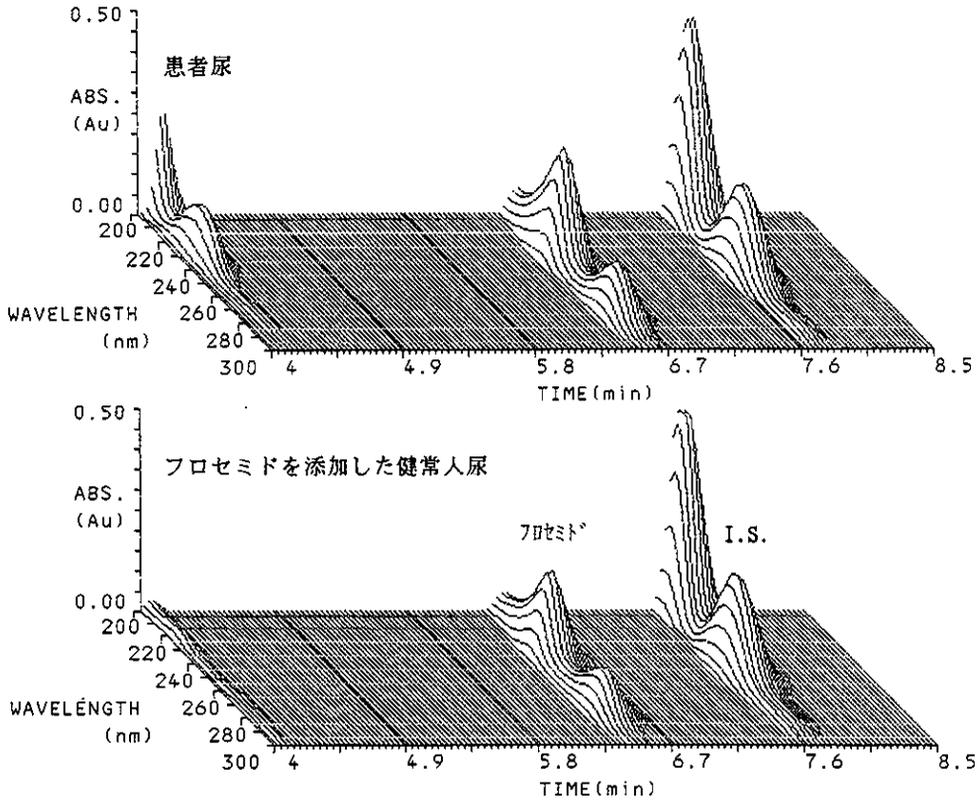


Fig. 1 症例IIの尿およびフロセミドを添加した健常人尿の3次元スペクトロクロマトグラム
 上パネル：症例IIの尿
 下パネル：フロセミド (20 μ g/ml)を添加した健常人尿

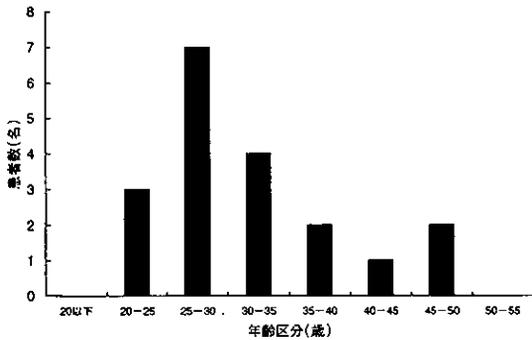


Fig. 2 フロセミドによる Pseudo-Bartter 症候群患者の年齢別分布

Ⅲ. 膠原病患者における副腎皮質ホルモン剤血中濃度測定

副腎皮質ホルモン (GC) 剤は非常に優れた抗炎症・免疫抑制剤であり、あらゆる臨床分野で使用されている。膠原病 (全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性動脈炎等) の治療においても薬物治療の中核をなす。特に、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンなどの GC 剤が多用されるが、GC 剤の投与開始時期の判断や投与量増減量のさじ加減など、豊富な経験を持つ専門医でなければ適正な GC 剤治療は困難である。しかしながら専門医でさえも、GC 剤の変更あるいは投与量増減の判断を迷わせる患者が時々見受けられる。そのような例の一つとして、GC 剤

療法に対して抵抗性を示す症例が挙げられる。このような患者では十分量のGC剤を投与しているにもかかわらず治療効果が得られない。また、満月様顔貌（ムーンフェイス）など典型的なGC剤の副作用も現れない。このような場合、まずこの患者がGC剤に対して抵抗性を示す患者なのか、あるいはノンコンプライアンスやバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）が低いなどの理由でGC剤の効果が得られていないのか判断しなければならない。このような患者への対応法の1つとして、GC剤の血中濃度測定が有用な場合がある。下記にこのような典型的な症例を紹介する³⁾。

【症例】患者は30歳女性(症例A)。膠原病（大動脈炎症候群）の活動期においてプレドニゾン40mg経口投与の治療効果が得られなかったため、コンプライアンス（服薬遵守）の確認および相対的なバイオアベイラビリティを求めためプレドニゾンの血液中体内動態を検討した。

【プレドニゾン定量法】HPLC・紫外光検出法により定量を行った。主な定量条件は次の通りである；カラム：Mightysil RP-18 (150×4.6mm, 関果化学), 移動相：テトラヒドロフラン (THF)/100mM 酢酸ナトリウム (27 : 73) の混合液を過塩素酸でpH3.0に調整, 流速：0.6ml/min。保持時間がカラム温度にかなり影響を受けるので恒温槽を用いることが望ましい。また、前処理にはエキストレルートカラム（関東化学）を使用した。

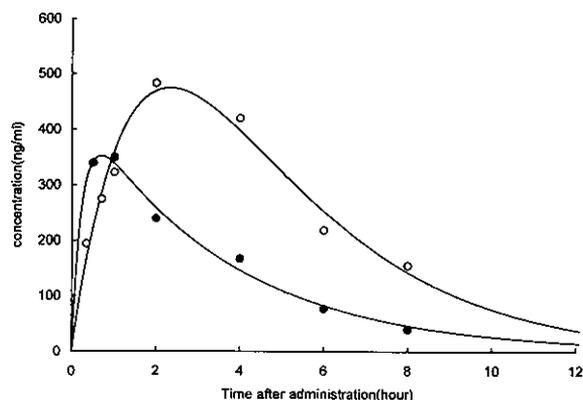


Fig. 3 Serum concentrations of prednisolone as a function of time after the oral administration of prednisolone (40mg): (●) : a poor-response patient with aortitis syndrome, (○) : a good-response patient with nephrotic syndrome to the prednisolone regimen

【結果・考察】 Fig. 3 に 40mg のプレドニゾンを経口投与後の経時的な血中濃度の変化を示している。(●) が症例Aであるが、比較のため同じ投与量のプレドニゾンにより症状のコントロールが良好な膠原病の患者(○)の

結果を示した。コントロールの患者と比較して血中濃度下面積 (AUC) がほぼ半分しか得られず、症例Aはプレドニゾンの大きな代謝排泄能のため期待する薬理効果が得られないことが推定された。そこで、症例Aに対して経口投与と同じ投与量の prednisolone を静注し、血中濃度の経時的な変化を検討したところ、経口投与とほぼ同じパターンで血液から prednisolone が消失した。このことから、症例Aの prednisolone のクリアランス（薬物の血液から除去能力の指標）が極めて大きいことが分かった。

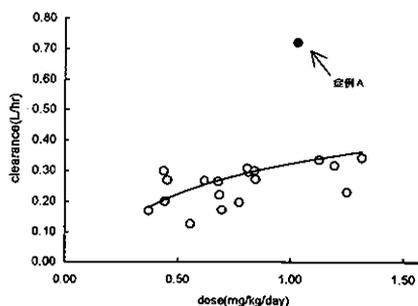


Fig. 4 Relationship between prednisolone dose and clearance in the good response (○) and the poor response (●) patients to the prednisolone regimen

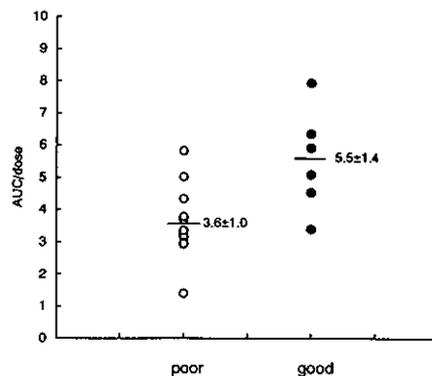


Fig. 5 Prednisolone AUC/dose-ratio in the good response (●) and the poor-responsive (○) patients to the prednisolone regimen

また、プレドニゾン経口投与により治療効果が得られている患者群と症例Aのプレドニゾンクリアランスを比較検討した。その結果を血液中プレドニゾンクリアランスを投与量に対してプロットしたグラフとして Fig. 4 に示した。(○) は比較対象として検討した治療期間中プレドニゾン投与が有効な患者のクリアランス、(●) は効果が得られなかった症例Aのクリアランスを示

している。このように、症例Aは極めて大きいプレドニゾロンクリアランスを示した。さらに、プレドニゾロン血中濃度と治療効果の関連性を調べる目的で、治療効果が乏しい患者と良好な患者についてプレドニゾロンのAUC/投与量(mg)比を検討した(Fig. 5)。両者間に有意差があり、プレドニゾロン血中濃度と治療効果に関連性が認められた。しかしながら、プレドニゾロン血中濃度と治療効果との関連性はないとする報告もあり、抗てんかん薬、MRSA用抗生剤あるいは免疫抑制剤などに比べると、その血中濃度測定の臨床的な有用性については評価が分かれる。しかしながら、GC剤の効果が期待するほど得られない場合、その原因の1つとしてコンプライアンスの確認、すなわち指示通り薬を服用しているかどうかを調べることは重要である。また、症例Aのように極端にプレドニゾロンのクリアランスが大きい患者では他の投与方法、例えばGC剤の点滴静注への変更、あるいは他のGC剤への変更の必要性を判断する指標になる。また、リファンピシンなど肝薬物代謝酵素系を誘導する薬物の併用によりGC剤の効果が低下したとの報告⁴⁾や、柴朴湯によるGC剤治療効果の増大がGC剤クリアランスの低下に基づくとの指摘もあり⁵⁾、GC剤のクリアランスの測定は患者によっては有用である。このようなことから、臨床からのGC剤血中濃度測定の依頼は多い。参考までに、腎移植においてGCに対する不応性を検査する手段として、末梢血リンパ球の幼若化抑制試験法が報告されている⁶⁾。末梢血リンパ球の幼若化抑制試験法は免疫系に作用するGC剤の効果を示す(リンパ球のGC剤感受性)。慢性腎不全(腎移植の適応)以外に、小児急性白血病および慢性気管支喘息などの疾患においてGC不応性を予測する手段として期待されている。またその他に、GC不応性を知るための簡便な手段として、血清コルチゾールの測定が報告されている。GC剤を服用している患者は、内因性コルチゾールの生成が抑制されるため、血清コルチゾール濃度が低下するためである。しかしながら、著者の経験ではGC剤を投与している患者では、薬理効果には関係なく血清コルチゾールはほとんど検出されなかった。

【あとがき】臨床において、薬物血中濃度測定に当たって留意すべき点は、何の目的で血中濃度測定を行うのか明確にすることである。得てして依頼者が測定目的をはっきりと認識していない場合もあり、このような時には、測定結果だけを伝えるだけではなく、測定結果の持つ意味を分かりやすく伝える必要がある。すなわち、測定結果だけでなく、今後薬物治療をどのようにしたらよいか明確に答えなければならない。尿中利尿剤の分析

の場合は、測定目的がはっきりしている。すなわち、服用しているのかしていないのかが問題だからである。これに対し、GC剤の血中濃度測定は、臨床的な有用性について意見が分かれるため、本当に測定する意味があるかどうか患者個々によって判断しなければならない。目的がはっきりしないTDMは、患者に採血の苦痛を与え、採血および分析の労力が無駄になるだけである。このためにも血中濃度下面積(AUC)やクリアランスなど薬物動態学的パラメータを求め、これらを用いて投与計画を立てることが重要である。単に体液中の薬物濃度を分析するだけでは、Therapeutic Drug Monitoring (TDM)は臨床的に有用な手段とはならない。

参考文献

- 1) H. P. Wolf, P. Vecset, and S. Roscher: Psychiatric disturbance leading to potassium depletion, sodium depletion, raised plasma-renin concentration, and secondary hyperaldosteronism. *Lancet*, February 10: 257 (1968).
- 2) 江藤精二, 野田浩司, 峯本正夫, 穴井博史, 高杉昌幸: Pseudo-Bartter 症候群を呈した患者尿からのフロセミド検出. *JJSHP*, 26 (6) 43 (1990).
- 3) S. Eto, H. Noda, T. Ohta, and M. Minemoto: Unusual pharmacokinetic behavior in collagen disease patients under ineffective oral prednisolone administration In: *Advances in therapeutic drug monitoring, Proceeding of the 1st International Congress of Therapeutic Drug Monitoring* Tanaka, K., Pippenger, C. E., et al (eds.), Enterprise, Tokyo, pp 336-339 (1990).
- 4) 川合眞一, 市川陽一, 本間光夫: リファンピシン併用によりステロイド治療抵抗性を示した膠原病症例とその薬物速度論的分析. *リウマチ*, 24 (1), 32 (1984).
- 5) 谷口千津, 本間真人, 岡希太郎, 小林仁, 高橋則行, 新妻知行, 山本忍, 伊藤久雄: 柴朴湯がプレドニゾロンの代謝に及ぼす効果. *TDM研究*, 9 (1), 18 (1992).
- 6) K. Oka and H. Shimodaira: Telepharmacodynamics to predict therapeutic effects of glucocorticoids. *Lancet*, 338, 385 (1991).

ミルクオリゴ糖（乳中少糖）の比較生化学

—— 化学構造的特徴とその利用性（その7） ——

東北大学大学院農学研究所 助教授 農学博士 齋 藤 忠 夫
帯広畜産大学畜産学部 助教授 農学博士 浦 島 匡

1. はじめに

哺乳動物の泌乳初期に限定されて生合成・分泌される「初乳」には、多種類の複雑な化学構造をした「ミルクオリゴ糖 (Milk oligosaccharides)」と呼ばれる糖質群が含まれる。これまで本シリーズでは、人乳 (Human breast milk)¹⁾、ウシ初乳 (Bovine colostrum)²⁾、ウマ初乳 (Horse colostrum)³⁾、ヒツジ初乳 (Ovine colostrum)³⁾ およびヤギ初乳 (Caprine colostrum)⁴⁾ から単離された特徴的なミルクオリゴ糖の種類と構造上の特徴を中心に、それらに予想される生理機能などに関して概説してきた。また、ヒツジ初乳より単離されたシアル酸を含む3'-シアルラクトース (3'-SL) およびそのラクトン体のトピックス⁵⁾、およびイヌ乳から単離されたラクトースに硫酸基が導入されたラクトース3'-O-硫酸のトピックス⁶⁾ について述べた。3'-SL ラクトンでは、新たなウィルスなどへの感染防御因子として、またラクトース硫酸では、新生仔の網膜や脳の発達に不可欠な特殊栄養因子として、従来から指摘されている腸内有用菌であるビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) を特異的に増殖させるファクター (ビフィズス因子) として機能性の範疇を遙かに越えた新たな生理機能が、ミルクオリゴ糖に見出され始めている。ミルクの潜在的に持つ食品の「第三次機能の研究」が主として乳タンパク質成分を中心に展開されているが、我々はこれらミルクオリゴ糖にこの生体機能を調節する第三次機能が有るのではないかと推定している。このミルクオリゴ糖研究に関しては、とくに原著論文を概説した総説⁷⁻¹⁴⁾ があるので、是非参考にして頂きたい。

そこで今回は、これまで述べて来た哺乳類の中でも真獣類とは進化の過程で一線を画する単孔類と有袋類乳に含まれる不思議なミルクオリゴ糖の構造知見を中心に概説することにする。これまで概説した動物種乳の糖質成分では、ラクトースが80%以上を占めるのに対し、これらの種のミルクではその大半をミルクオリゴ糖が占め、ラクトースは数%を占めるに過ぎない。有袋類乳の研究は、とくにヒト未熟児に対する栄養生理学的研究の指針

となる方向性を示唆するものであり、注目されている⁸⁾。この部分に関しては、1988年版の「The developing marsupial」という成書¹⁵⁾ があるので、参考にして頂きたい。

2. 単孔類と有袋類

一般に、哺乳類は原獣類、後獣類および真獣類の3種に分類されている。この分類は、19世紀に Husley により用いられたのが最初であるが、「真獣類は後獣類から、後獣類は原獣類から進化したのではないか？」という仮説であった。しかしながら、現在ではこの学説は否定されており、約3億年前に「爬虫類」の祖先が「蜥蜴類」と「爬虫類型哺乳類」に分化し、約1億4500万年前に「哺乳類型爬虫類」から「原獣類」である「単孔類」の祖先が、さらに約1億3500万年前に「後獣類」と「真獣類」が分化したのではないかと考えられている。

(1) 単孔類

単孔類は、3種類しか現存していない。「カモノハシ」は、オーストラリア大陸の東側のクィーンズランド北部からタスマニアにかけての川や湖に棲息しており、学名は *Ornithorhynchus anatinus* (鳥の鼻を持つアヒル様の動物という意味) である。「ハリモグラ」は、オーストラリア、ニューギニアに棲息しており、学名は *Tachyglossus anatinus* (とげのあるアリクイという意味) である。また、「長くちばしハリモグラ」は、ニューギニアにのみ棲息するが、オーストラリアでは約2万年前に絶滅している。単孔類の最大の特徴は、哺乳類でありながら「卵」から孵化して生まれる点であり、爬虫類からの進化の名残を残している。その他にも、頸部の肋骨部分や腎臓の組織の一部でも一般の哺乳類には無い爬虫類的な特徴を持つ。単孔類は卵生でありながら、ミルクを分泌し保育を行う珍しい動物であるが、乳腺は乳首を持たず、ミルクは「乳囊(のう)」と呼ばれる2つの皮膚領域内の約100の小孔から分泌される。単孔類の卵はこの乳囊内に入り、約10日間温められ、孵化するとされる(ハリモグラの場合)。

(2) 有袋類

後獣類は、授乳期のほとんどを母親の袋の中で過ごす為に「有袋類」とも呼ばれ、こちらの名称の方が一般的である。有袋類は3つの科に分類され、代表的な動物種を表1に示した。現存する有袋類は約250種とされ、そのほとんどはオーストラリアおよびニューギニアに棲息するが、南アメリカに棲息する種もある。これは、有袋類が Gondwana 大陸という超大陸が存在した時期に北アメリカで誕生し、その後南アメリカ、南極およびオーストラリアへ移動したからとされている。有袋類は一般に妊娠期間が極端に短く、泌乳期間が長い。出生直後の乳仔は、数十mg～数百mgと小さい。真獣類の乳仔の概念からすると、有袋類の乳仔は胎仔様の超未熟仔状態で生まれていると考えられる。乳仔は出生後約10週間は4つの乳首の内の一つに吸い付いた状態であり、その後時々乳首から離れるようになる。約25週間で袋から顔を出し、28週で袋から初めて出る。35～45週は袋から出入りし、その後袋には戻らなくなるが、50週までは袋の外側から授乳し続ける(タマーワラビーの場合)。真獣類では、乳仔の脳、眼、腎臓の発達および体温調節の確立は母親の胎内で行われるが、有袋類の仔の場合には、母親の乳を通じての栄養補給により行われる。

表1. 有袋類の分類

科	属する代表的な動物種
ジプロトドン科	カンガルー、ワラビー、ボッサム、ウォンバット、コアラなど
フクロネコ科	クォール、タスマニアデビル、有袋類ラット、有袋類マウスなど
バンディクート科	バンディクート、ビルビーなど

(現存する有袋類は約250動物種)

3. 単孔類や有袋類乳の糖質画分の特徴

単孔類や有袋類は超未熟仔状態の新生仔を出産することから、それらのミルクは未熟仔に最適な組成をしていると考えられ、従来よりヒトなどの早産による未熟児用の人工調製乳の開発への示唆を与えるものと注目され、研究されて来ている。

(1) 単孔類のミルクオリゴ糖

単孔類の泌乳期間は、約3～4ヵ月である。一般的なハリモグラ乳の組成は、タンパク質12%、脂質31%および糖質2.3%であり、カモノハシ乳のそれは、タンパク質8.2%、脂質22%および糖質3.7%と報告されている。ミルク中の脂質含量は、陸棲の真獣類乳のそれに比べてかなり高い値であり、また糖質含量の低いのが特徴と言え

る。ちなみに、牛乳における糖質含量は約4.5%であり、人乳では7%と高い。ウシやヒトにおける主要なミルクオリゴ糖は、ラクトース(中性2糖, Gal-Glc)であるが、単孔類ではラクトース含量はごく僅かであり、明らかにヒトなどに代表される「ラクトース型のミルク」ではない。単孔類乳のミルクオリゴ糖の糖質組成は、後述するが、カモノハシ乳ではL-フコース(Fuc)が多く結合し、ハリモグラ乳はFucに加えてシアル酸を豊富に結合している。

1973年, MesserとKerryは、ハリモグラとカモノハシ乳より調製したミルクオリゴ糖画分を、SephadexG-15カラムによるゲルろ過に供し、図1に示すような、溶出パターンを得た¹⁶⁾。ハリモグラ乳では4つの主要ピークが認められ(図1-a)、溶出順にシアリルラクトース(酸性3糖, NeuAc-Gal-Glc)、ジフコシルラクトース〔中性4糖, (Fuc)₂Gal-Glc〕、フコシルラクトース(中性3糖, Fuc-Gal-Glc)およびラクトースと同定された。これらの構造解析は、主として¹³C-核磁気共鳴スペクトル法(NMR)により行われた¹⁷⁾。興味深いのは、シアリルラクトースであった。

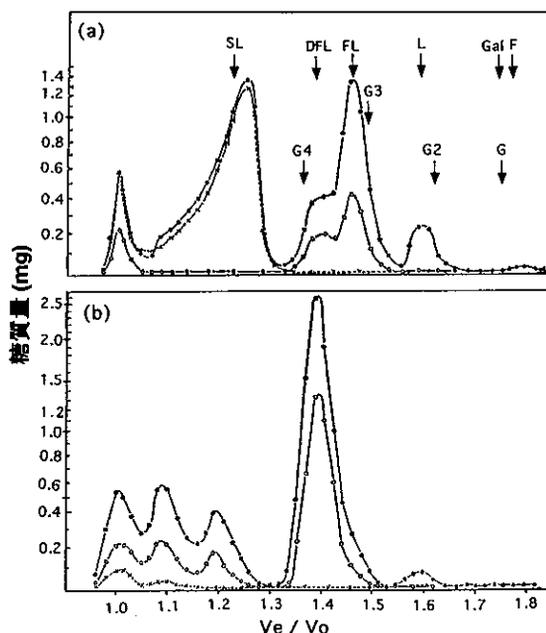


図1. ハリモグラ (a) およびカモノハシ (b) ミルクオリゴ糖の特徴

●: 全糖質, ×: シアル酸, ○: フコース, Ve: 溶出容量, Vo: Void Volume, 矢印は以下のオリゴ糖, 単糖の溶出位置を示す。SL: シアリルラクトース, DFL: ジフコシルラクトース, FL: フコシルラクトース, L: ラクトース, Gal: ガラクトース, F: フコース

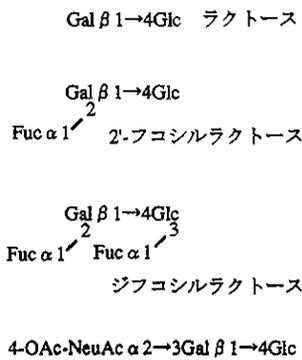
このオリゴ糖のシアル酸は、4位の水酸基がアセチル化されており、通常の細菌由来のシアリダーゼにより加水分解されない¹⁸⁾。このオリゴ糖の化学構造は、¹H-NMRおよびメチル化分析により決定され¹⁹⁾、これらのオリゴ糖の化学構造は、図2に示した。

カモノハシ乳では1本の主要ピークと高級オリゴ糖群のピークが認められた(図1-b)。主要なピークは、ジフコシルラクトースと同定され、ラクトースは痕跡量しか含まれていなかった。高級オリゴ糖の主骨格は、人乳にも含まれるラクト-N-ネオテトラオース(中性4糖:Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glc)であり、高度にフコシル

化されていた。図2に示した8種のミルクオリゴ糖の化学構造は、逐次エキソグリコシダーゼ消化法とメチル化分析を組み合わせて行われた。これらの内、2種はヒトミルクオリゴ糖にも報告されているが、他の6種は新規オリゴ糖であった。

フコースは通常、糖タンパク質糖鎖に少量付加されているが、単孔類のミルクオリゴ糖におけるフコース含量は1~2%と異常に高い。この動物種の乳仔が超未熟仔状態で出生する事と、フコースの発現する特別な生理機能との関連性も推定されているが、詳細は不明である。

ハリモグラのミルクオリゴ糖



カモノハシのミルクオリゴ糖

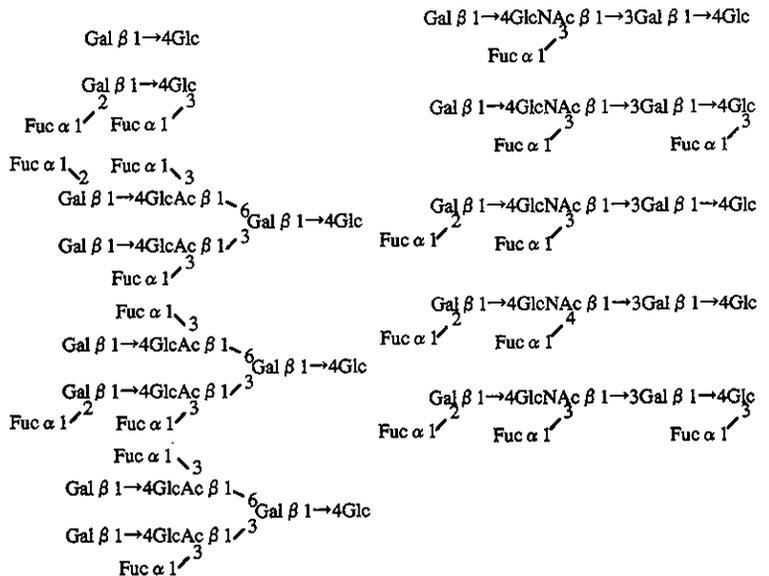


図2. 単孔類のミルクオリゴ糖

(2) 有袋類のミルクオリゴ糖

有袋類のミルク組成は、泌乳期により大きく変動することが知られている。とくに、乳仔が袋から始まる時期に、糖質含量の減少と脂質含量の増加が著しい。これは、この時期に体温調節能と筋肉の活動が向上する為に多量のエネルギーを必要とするからと考えられている。特に興味深いのは、単に糖質の含量が変化するのではなく、その糖質の組成が泌乳期により激変する点であり、他の動物乳にはこれ程顕著に見られない現象である。有袋類のミルクオリゴ糖の研究は、1953年に Bollingerと Pascoe がカンガルーの一種であるワラルー乳では、ラクトースは存在せず他のオリゴ糖の存在することを報告したが、その後のシドニー大の Messerらにより本格的な構造研究が開始された。

図3は、泌乳開始後180日目のタマーワラビー乳糖質画分の SephadexG-25によるゲルろ過クロマトグラムである¹⁵⁾。ピークの番号は、糖質残基数を示している。ピーク2はラクトース、ピーク3は3'-ガラクトシルラクトースと同定された。それ以外のピークはすべて2種類以上の成分からなり、中性ミルクオリゴ糖の構造はまとめて図4に示した。これらは、グルコースとガラクトースのみから構成される「主要オリゴ糖系列」と、グルコース、ガラクトースおよびN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を含む「マイナーオリゴ糖系列」との2系列に分類された。主要系列で特徴的な点は、ラクトース骨格の非還元末端側にガラクトースが次々とβ1→3結合で伸長した直鎖構造にある²⁰⁾。最も大きな7糖では、このGalβ1→3構造が5回繰り返されており、これを消化吸収する為

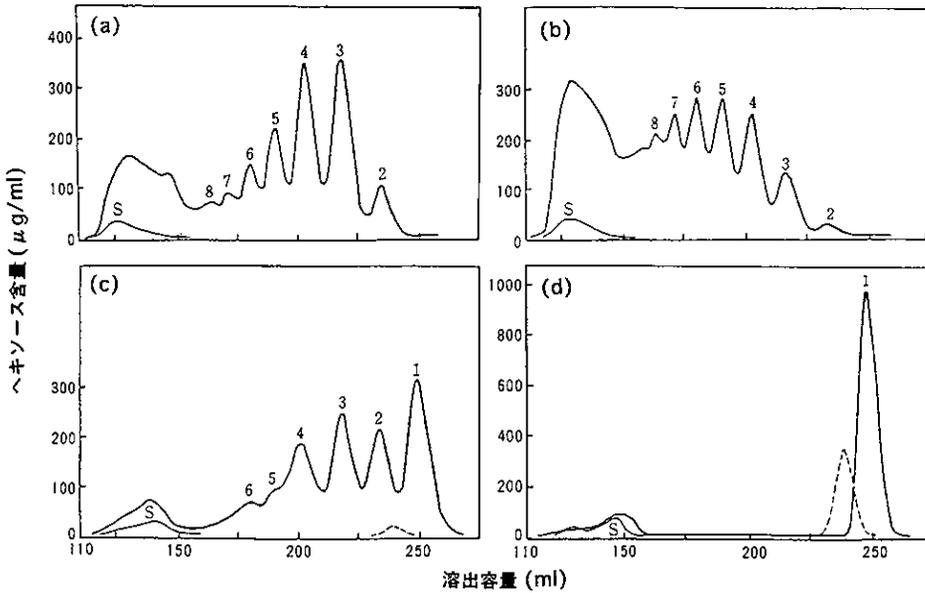


図3. タマラビーミルクオリゴ糖の泌乳期による変動¹⁵⁾

(a) 分娩後35日, (b) 分娩後180日, (c) 分娩後220日, (d) 分娩後280日。ピークの番号は、各オリゴ糖のヘキソース残基数を示す。…: N-アセチルグルコサミン, S: シアール酸

Gal β 1→4Glc (ラクトース)

① 主要系列の中性オリゴ糖 (β-3'-ガラクトシルラクトース系列)²⁰⁾

Gal β 1→3Gal β 1→4Glc (β-3'-ガラクトシルラクトース)

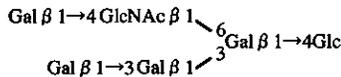
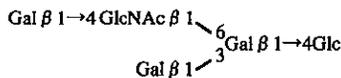
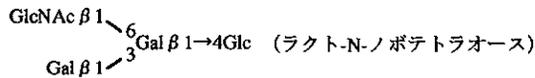
Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→4Glc

Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→4Glc

Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→4Glc

Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→3Gal β 1→4Glc

② マイナー系列の中性オリゴ糖 (ラクト-N-ノボテトラオース系列)^{21, 22)}



③ シアリルオリゴ糖²³⁾

図4. タマラビーのミルクオリゴ糖²⁰⁻²³⁾

には通常の腸管 β -ガラクトシダーゼでは加水分解できず、至適pHの異なる特殊な β -ガラクトシダーゼが必要となる。また、マイナー系列で特徴的な点は、「ラクト-N-ノボテトラオース(中性4糖:Gal β 1-3(GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc)」と命名された4糖をコアとする分岐型のオリゴ糖にある^{21, 22)}。

さらに、ゲルろ過クロマトグラムで最も早く溶出するシアル酸を含む高分子のオリゴ糖の構造解析は、その後著者らにより実施された²³⁾が、極めて複雑な構造をしておりその詳細は次回に概説することにする。

なお、この直鎖状の主要系列に化学構造的に近似したオリゴ糖としてヤクルト薬品工業株式の製造販売するガラクトオリゴ糖(商品名:オリゴメイト)があるが、シドニー郊外のペットフード販売会社であるBioLac社では、このガラクトオリゴ糖を添加した「カンガルー・ワラビー専用の人工調合乳」の製造・販売を開始している。日本のメーカーの高水準の製造技術によるガラクトオリゴ糖の大量調製法が、オーストラリアでの稀少動物の人工飼育と結びついた好例と言えよう。

4. 有袋類ミルクオリゴ糖の生合成

ラクトースが生合成される機構については、既に概説した²⁾。簡単には、乳腺細胞内のガラクトース転移酵素(ガラクトシルトランスフェラーゼ)と α -ラクトアルブミンの共同作用により、UDP-ガラクトースからガラクトース部分がグルコースに β 1 \rightarrow 4結合で導入されて、ラクトース(Gal β 1 \rightarrow 4Glc)が生合成される。ラクトースの生合成に関与する通常のラクトシルトランスフェラーゼ(ガラクトシルトランスフェラーゼAと命名されている)とともに、1991年にMesserとNicholasは、タマーワラビー泌乳期乳腺において、UDP-ガラクトースとラクトースから3'-ガラクトシルラクトースを合成する別のタイプの「ガラクトシルトランスフェラーゼB」を見出した²⁴⁾。この酵素は、 α -ラクトアルブミンを必要としないで、ラクトースの非還元末端にガラクトース残基を逐次転移することで、3糖~7糖の一連の主要系列である、中性ミルクオリゴ糖(図4参照)を合成する。

両ガラクトシルトランスフェラーゼ活性の発現は、泌乳期により異なっている。すなわち、A活性は分娩後初日から検出され、泌乳期の進行と共に増加し、泌乳末期には若干減少する。一方、B活性は分娩後初日には検出されず、4日目以降から検出され約23週でピークに達し、泌乳後期には検出されなくなる。タマーワラビー乳の糖質含量は、分娩後初日では約3%であるが、泌乳期の進行に伴い増加し、分娩後約25週では約13%にも達し、そ

の後急速に減少する。この変動パターンは、B活性の消長パターンと呼応している。また、タマーワラビー乳のミルクオリゴ糖は、分娩後初日はラクトースのみであるが、3'-ガラクトシルラクトースなどのオリゴ糖は4日目に初めて認められ、21週まで徐々に増加し、分娩後30週まで検出される。この主要ミルクオリゴ糖の変動パターンも、B活性の消長と深く関係している。

また、タマーワラビー乳の最大で13%という高い糖質濃度に対して、生体はどのように浸透圧を調節しているのだろうか? ミルクの浸透圧は、血清のそれと同レベルに保たれる必要がある。なぜなら、高い浸透圧は乳腺細胞に損傷を与え、また乳仔の下痢を招くからである。このミルクオリゴ糖の平均分子量は6糖と考えられるがそれらのもたらす浸透圧は同濃度のラクトースの3分の1である。つまり、オリゴ糖の分子量の大きいことが、高濃度の糖質含量であっても、過度の浸透圧を招かないという調節機構を担っている訳である。

5. カモノハシの α -ラクトアルブミンの分子進化説

単孔類のハリモグラ乳やカモノハシ乳にも、ラクトースやラクトース単位を還元末端側を含むミルクオリゴ糖が含まれる。従って単孔類のミルクには、乳腺細胞で生合成された α -ラクトアルブミンが存在するはずである。しかしながら、長い間このタンパク質の存在確認の試みは不成功に終わっていた。1993年、Shawらはカモノハシ乳より初めて本タンパク質を同定した。この成分の検出が難しかった理由には、

- ① 乳中での α -ラクトアルブミン成分の濃度が他の哺乳動物の場合と比べて1/10と低いこと。
 - ② 本成分の同定にウシガラクトース転移酵素との共同作用によるラクトース合成反応が利用出来ないこと。
 - ③ 分子量が予想以上に大きかったことなどがある。
- ②の解決には、カモノハシ乳から直接調製したガラクトース転移酵素を用いた。カモノハシ α -ラクトアルブミンは分子量が23,000と大きく、糖鎖を酵素的に切り出すと17,000に減少したことより、多量のN-型糖鎖を結合していることが考えられた。

α -ラクトアルブミンは、細菌細胞壁のペプチドグリカン鎖を切断する溶菌酵素であるリゾチームとの相同性から「分子進化説」が提出されている。今から約30年前に、 α -ラクトアルブミンとリゾチームの一次構造間で相同性のあることが発見された。その後の両タンパク質の相同性に関する研究は、二次構造、三次構造および遺伝子構造にまで進展してきている。 α -ラクトアルブミンはカルシウムイオンとの結合性があるが、ウマやイヌまたハリ

モグラ乳のリゾチーム、ハト卵白リゾチームなど数種類のリゾチームにも、カルシウム結合性が確認されている。リゾチームは昆虫や魚類にも存在するタンパク質であるのに対し、 α -ラクトアルブミンは哺乳類の乳腺細胞でのみ合成されるタンパク質であるから、古くから存在するリゾチームより α -ラクトアルブミンが進化して来たに違いない。北海道大学のNittaとSugaiにより、 α -ラクトアルブミンの分子進化について魅力的な仮説が提出されている²⁵⁾。この学説では、鳥類発生以前の約4億年前にリゾチームの遺伝子増幅が起こり、カルシウム結合性を持たない一般的なリゾチームとカルシウム結合性のリゾチームに分化し、ついでに哺乳類進化開始時の約1億5000万年前に2回目の遺伝子増幅が起こり、カルシウム結合性リゾチームから α -ラクトアルブミンが分化したというものである。

Shawらにより決定されたカモノハシ α -ラクトアルブミンの一次構造について検討してみると、以下に示した諸点から、リゾチーム \rightarrow α -ラクトアルブミンの分子進化説に有利であった。

① カモノハシ α -ラクトアルブミンの場合、リゾチームの活性中心に相当するGlu-35とAsp-53のうち、前者を保持している。

② カモノハシ α -ラクトアルブミンは、リゾチームとリゾチーム基質との親和性に関わると考えられる6つの残基に相当するもののうち、2つの残基Asn-44およびTrp-112(リゾチームではTrp-109)を保持している。

③ カモノハシ α -ラクトアルブミンは、リゾチームの不変残基に相当するAsn-44, Ala-108およびTrp-112を保持している。

これらの特徴は、他種の α -ラクトアルブミンには既に失われている。

木村資生氏のタンパク質の分子進化に関する「中立説」に基づくと、あるタンパク質から機能の異なる別のタンパク質へ分子進化していく場合、古いタンパク質の機能に対する発現部位を保持する一方で、新しいタンパク質の機能を発現するような別の部位を合わせ持つbifunctional proteinが一次的に出現し、その後古いタンパク質の機能発現部位が急速に変化して、新しい機能のみを持つタンパク質へと変化していくことになる。現在までのところ、リゾチームと α -ラクトアルブミンの両方の機能を持つタンパク質は発見されていないが、カモノハシ α -ラクトアルブミンは、bifunctional proteinから通常の α -ラクトアルブミンへと変換していく途上にあるタンパク質であると思われる。

引用文献

- 1) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 154, 13-21(1994).
- 2) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 165, 15-20(1997).
- 3) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 167, 3-9(1998).
- 4) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 173, 2-8(1999).
- 5) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 175, 3-8(2000).
- 6) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *The Chemical Times*, No. 176, 18-21(2000).
- 7) 浦島 匡, 齋藤忠夫, *化学と生物*, 31, 80-82(1993).
- 8) Messer, M., 浦島 匡, *化学と生物*, 33, 816-824(1995).
- 9) 浦島 匡, 中村 正, 齋藤忠夫, *Milk Science*, 46, 211-220(1997).
- 10) 齋藤忠夫, 浦島 匡, *化学と生物*, 37, 401-403(1999).
- 11) 浦島 匡, 齋藤忠夫, *バイオサイエンスとインダストリー* 57, 619-620(1999).
- 12) 齋藤忠夫, 浦島 匡, 中村 正, *畜産の研究*, 53, 1155-1160(1999).
- 13) 齋藤忠夫, *ミルクサイエンス*, 48, 199-205(1999).
- 14) 齋藤忠夫, 浦島 匡, 中村 正, *シーブジャパン*, 33, 11-13(2000).
- 15) *The Developing Marsupial... Models for Biomedical Research*, Tyndale-Biscoe, C. H. and Janssens, P. A. (Eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1988.
- 16) Messer, M. and Kerry, K. R., *Science*, 180, 201-203(1973).
- 17) Jenkins, G. A., Bradbury, J. H., Messer, M. and Trifonoff, E., *Carbohydr. Res.*, 126, 157-161(1984).
- 18) Messer, M., *Biochem. J.*, 139, 415-420(1974).
- 19) Kamerling, J. P., Dorland, L., van Halbeek, H., Vliegthart, J. F. G., Messer, M. and Schaer, R., *Carbohydr. Res.*, 100, 331-340(1982).
- 20) Collins, J. G., Bradbury, J. H., Trifonoff, E., and Messer, M., *Carbohydr. Res.*, 92, 136-140(1981).
- 21) Messer, M., Trifonoff, E., Collins, J. G., and Bradbury, J. H., *Carbohydr. Res.*, 102, 316-320(1982).
- 22) Bradbury, J. H., Collins, J. G., Jenkins, G. A., Trifonoff, E. and Messer, M., *Carbohydr. Res.*, 122, 327-331(1983).
- 23) Urashima, T., Saito, T., Tsuji, Y., Taneda, Y., Takasawa, T. and Messer, M., *Biochim. Biophys. Acta*, 1200, 64-72(1994).
- 24) Messer, M. and Nicholas, K. R., *Biochim. Biophys. Acta*, 1077, 79-85(1991).
- 25) Nitta, K. and Sugai, S., *Eur. J. Biochem.*, 182, 111-118(1989).

TFT-LCD プロセス技術と最新ITOエッチング技術(その2)

関東化学株式会社 電子材料事業本部 林 秀 和

前報では、現在ノートPCの表示装置をはじめとして、大型の液晶ディスプレイとして広く採用されている TFT-LCD の概要とプロセス技術について解説した。本報では、TFT-LCD プロセス製造における ITO 膜のエッチング技術について解説し、関東化学(株)が開発した最新 ITO エッチング液「ITO-05N」について紹介する。

1. ITO エッチング技術

近年の液晶ディスプレイの拡大に伴って、透明導電膜の需要も急速に増大している。透明導電膜にはいくつかの種類があるが、ディスプレイの分野では、最も低抵抗の ITO (Indium Tin Oxide) 膜が使われている¹⁾。液晶ディスプレイに用いられる ITO 膜の微細加工は、おもにウェットエッチングプロセスで行われている。その微細加工特性の向上の検討は、LCD の高密度化、大画面化、高画質化、低コスト化の要求に呼応して、ますます重要性を帯びてきた。特に、プロセスのスループットに強く反映するエッチング速度の大小や、ハターンのエッジシャープネスの優劣は、ITO 膜の微細加工特性を大きく左右する要因となる²⁾。

ディスプレイ用透明電極に要求される物性は、

- (1) 可視光での透過性が良いこと
 - (2) 低抵抗であること
- である。しかし、デバイス製造および信頼性を考えた時、重要なファクターとして、
- (3) 耐久性(化学的、電気化学的安定性、機械的強度)が優れていること
 - (4) 熱安定性が良いこと
 - (5) 微細加工性が良いこと

などがある。実用的な透明電極の選択は上記ニーズ、すなわち膜特性、膜加工性からの検討が必要である³⁾。透明導電膜材料としては、Sn をドーブした In_2O_3 (ITO)、Sb または F をドーブした SnO_2 、Al、Si 等をドーブした ZnO などの酸化物半導体膜がある。このうち TFT-LCD をはじめとする液晶ディスプレイに用いられているものは、ほとんど ITO 膜である。理由は、抵抗率が低いこと、光透過率が高いこと、大画面に低コストで行えるウェットエ

ッチングが容易であること等である⁴⁾。

表 1. に ITO 膜をはじめとする各配線材料のエッチング液を示す。ITO エッチング液としては、ハロゲン化水

表 1. 被エッチング材とエッチング液

材料	エッチング液
ITO	HCl/FeCl_3 , HCl/HNO_3 , HBr , HI
Al or Al合金	$\text{H}_3\text{PO}_4/\text{HNO}_3/(\text{CH}_3\text{COOH})$
Cr	$\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6/\text{HClO}_4$ or HNO_3
Mo	$\text{H}_3\text{PO}_4/\text{HNO}_3/(\text{CH}_3\text{COOH})$
W	HF/HNO_3
Ta	HF/HNO_3
a-Si	$\text{HF}/\text{HNO}_3/(\text{CH}_3\text{COOH})$
SiO_2	DHF, BHF
SiN_x	DHF, BHF/ (CH_3COOH)

素酸が代表的である。また、無機酸(HClなど)に FeCl_3 (塩化第二鉄)を溶解したものの、塩酸+硝酸の水系、臭化水素酸やヨウ化水素酸などがある。現在、TFT-LCD の配線材料は Cr や Mo 等から、より低抵抗材料である Al に変更されつつある。しかし、上記の無機酸系の ITO エッチング液では、Al などの配線材料を腐食してしまう問題が発生する。その他の問題としては、 FeCl_3 を用いたエッチング液では、クリーンルーム内の Fe 汚染が懸念される。また、無機酸系のエッチング液を用いた場合、反応速度は非常に速いがアンダーカットが大きく、エッチングの均一性が悪いため微細パターン(TFT-LCD プロセスでは数 μm レベルのパターン精度が要求されている)の形成が困難である。しかもエッチング液の劣化が速く、エッチング残渣が生じやすいという問題が発生する。加えて、臭化水素酸やヨウ化水素酸を用いたエッチング液は、高い腐食性をもつことから危険物に該当し、高価な材料でもある。これらの問題をふまえ、ITO エッチング液に対して要求される事項を以下に示す。

- ・ Al 等の配線材料を腐食しないこと
- ・ エッチング残渣がないこと
- ・ サイドエッチング量が小さいこと

- ・エッチング浴の寿命が長いこと
- ・保存安定性に優れること
- ・毒劇物および危険物に該当しないこと

これらの事項を満足する ITO エッチング液として、従来の無機酸系のものに代わって有機酸系のものが注目されている。しかしながら、この有機酸系の ITO エッチング液は、結晶化 ITO 膜のエッチングは困難である。そこで ITO 膜の膜質を変えることが試みられている。例えば、成膜時に水を添加しアモルファス化 ITO 膜を得る技術⁵⁾が進められている。これらのアモルファス化膜は、先に述べた有機酸系の ITO エッチング液でもエッチングが可能であると報告されている⁵⁾。このように配線材料、透明導電膜およびエッチング液の開発が行われ、高精度化かつ大型化の TFT-LCD 製造に対応できるようになってきている。

2. 最新 ITO エッチング液「ITO-05N」

前項に記したエッチング液の要求事項を満足する ITO エッチング液として、関東化学㈱が開発した「ITO-05N」がある。ITO-05N は、有機酸系に属し毒劇物および危険物に該当しない。また、Al 配線を腐食せず(表 2.)、エッチング制御および取扱いが容易である。図 1.には、エッチング時間とサイドエッチング量の関係を示す。ITO-05N は、無機酸系(王水系)のエッチング液に比べサイドエッチング量が小さいことがわかる。図 2.は、ITO-05N でアモルファス化 ITO 膜をエッチングしたときのパターン表面の SEM 写真である。ITO-05N は、他のエッチング液に比べエッチング後の残渣も少なく、優れたエッチング能力をもっている⁶⁾。

3. まとめ

TFT-LCD 製造のエッチングプロセスのうち ITO エッチング技術について詳述するとともに、従来の無機酸系の ITO エッチング液と異なる新しいエッチング液として関東化学㈱の「ITO-05N」を紹介した。前報でも述べたが、TFT-LCD 産業は韓国、日本、台湾をはじめグローバルな競争が始まっている。これにともない TFT-LCD 製造プロセスにおいても、プロセスステップ数の削減、デバイス構造の単純化など各 LCD メーカーは次世代生産技術の構築をしている。また、エッチングプロセスのなかでも ITO 膜のエッチング技術は、パネルの大画面化や配線の微細化に対応したエッチング技術が要求されている。関東化学㈱の ITO-05N は、環境への負荷も少なく、優れたエッチング効果を発揮し次世代 TFT-LCD 製造プロセスに貢献できるものと考えている。

表 2. ITO-05N の各金属膜の腐食性評価

金属膜	Al	Cr	Ti
エッチングレート (Å/min.)	< 1	< 1	< 1

実験条件：液温 40°C で 60min. 浸漬

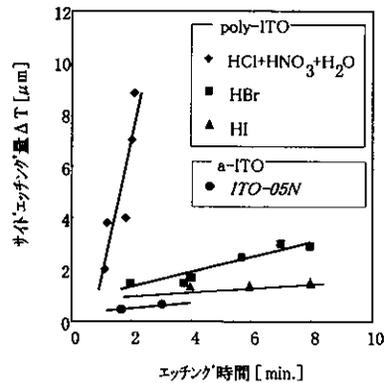


図 1. ITO エッチャントとサイドエッチング量の関係

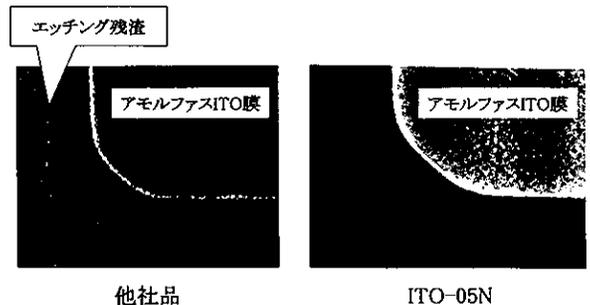


図 2. アモルファス ITO 膜のエッチング後の表面 SEM 写真

引用文献

- 1) 石橋, 他, フラットパネル・ディスプレイ '90, 日経 BP 社, pp. 257.
- 2) 原田, 他, 半導体・集積回路技術 第35回シンポジウム講演論文集, 電気化学協会電子材料委員会主催 (1987), pp. 1-6.
- 3) 大野, 他, 実装表面技術, Vol. 35, No. 11 (1998), pp. 48-53.
- 4) 石橋, ニューセラミックス (1992) No. 12, pp. 41-44.
- 5) 石橋, 第7回ファインプロセステクノロジー・ジャパン '97「大型基板に向けた成膜技術」(1997), pp. 17-22.
- 6) 林, 1999 Technical Seminar for Ultrapure Chemicals 「TFT-LCD technologies and brand new ITO etchant」(1999).

ドイツ化学史巡礼〈続き〉

大学町テュービンゲン

筑波大学名誉教授 神戸松蔭女子学院(短期)大学教授 原田 馨

旧植物園から北東へ

テュービンゲンの旧市街に接する東と北の地区には多くの大学の建物が広がっている。旧市街から東北方向へ続くヴィルヘルム通り (Wilhelmstrasse) に沿って旧植物園がある。植物園と云はれているが、ここにあるのは樹木と芝生の公園であり、草花はほとんどない。この旧植物園の南東部には博物館があり、北東部には大学の事務局の建物がある。それ故大学関係の情報を得るにはこの事務局を訪ねるとよい。

この旧植物園の敷地には生物学者コレンス (Carl Eric Correns, 1864-1933) の石の記念碑がある。四角な石柱の記念碑に実験をしているコレンスの横顔のレリーフが刻まれている。彼はミュンヘンで生まれ、その地で生物学を学び、1892-1903年の間テュービンゲンの植物学の教授であり、ライプツイヒとミュンスターへ移り、次いでベルリンのダーレムにあるカイザー・ウィルヘルム植物学研究所の初代所長となった。彼は多くの植物学の研究を完成したが、その最大のもはメンデルの遺伝法則を再発見 (1900) したことである。彼はベルリンのダーレムで没した。彼の墓はダーレムの森墓地 (Waldfriedhof) にある。この植物園のコレンスの記念碑から遠くない樹木の陰に詩人ヘルダーリンの白い大理石の記念像が建っている。テュービンゲンで学びテュービンゲンで没したヘルダーリンはこの町では愛される存在なのである。残念なことに彼の石像の右手は失われている。

旧植物園に沿ってヴィルヘルム通りの大学の事務局を過ぎて更に北東へ行くと、通り (Silcherstrasse) を隔てて左側に大きな大学の新ホール (Neue Aula) がある。内部には立派な柱が並び、ゲーテとシラーの胸像が並んでいた。更にヴィルヘルム通りを進むと右手に図書館がある。二階建ての古いタイプの品のよい建物であり、「王立大学図書館」と云う文字が正面入口の上に刻まれている。入口の左右の壁の上部にはドイツ人を含む世界の文化人の胸像が刻まれている。外国人としてホメロス、プラトン、ダンテ、レオナルド・ダ・ヴィンチ、シェークスピア、そ

してドイツ人としてマルチン・ルッター、ライプニッツ、カント、ゲーテ、シラー及びウーラントの像が並んでいる。古今の知のエリート達の像を世界の知識の貯蔵庫である図書館の建物に掲げることは自然なことである。日本ではとても建物にこのような像を掲げることはないだろう。更に道を北東にとると右手にヘーゲル棟 (Hegelbau) およびローター・マイヤー棟 (Lothar Meyer Bau, Wilhelmstrasse 56) がある。ロータ・マイヤー棟には現在鉱物学と薬学の研究所が入っている。ヘーゲル (Georg

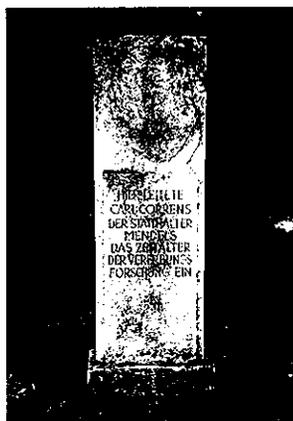


写真21.

「旧植物園」と称する公園にメンデルの遺伝法則を再発見したコレンスを記念する石柱がある。ライプツイヒ、ミュンヘンに移った後、最終的にベルリンのダーレムにあるカイザー・ヴィルヘルム研究所に落ち着いた。コレンスの墓はダーレムの「森墓地」にある。



写真22.

コレンスの記念石から遠くない木陰にヘルダーリンの大理石像がある。残念なことに彼の右腕は破壊してなく、また像の風化が目につく。テュービンゲンは多くの詩人を生み出したがヘルダーリンはこの町で愛される詩人である。

Wilhelm Friedrich Hegel, 1770-1831) はテュービンゲン大学で学び、最後にはベルリン大学で講じ、ベルリンで没した。L. マイヤー (Julius Lothar Meyer, 1830-1895) はテュービンゲン大学の化学の教授(1876~1895)であり、1869年ロシアの D. M. メンデレーフ (Dimitrij Ivanovic Mendeleev, 1834-1907) とは独立に元素の性質の周期性を発見し、近代的元素観成立の準備をした功績は大きい。彼の記念碑がシューペーマン通りの東の端にあるマックス・プランク研究所の生物学部門のそばの木立の中にある。しかしこれを発見するのは容易ではない。そのそばに大学関係者の戦争犠牲者の碑があるので、まずこの記念碑を探すべきである。その碑のそばにロータ

ー・マイヤーの記念碑がある。



写真23.

ヴィルヘルム通りを更に進むと右手「大学図書館」がある。

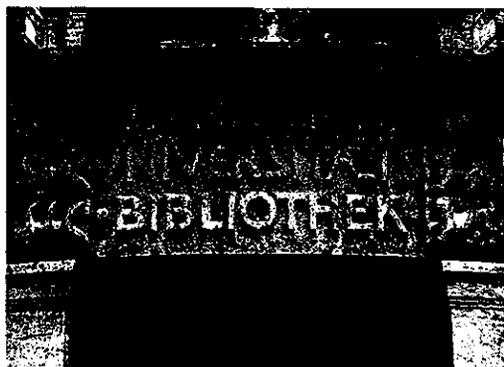


写真24.

建物正面は石造りで、中央に「王立図書館」と刻まれている。



写真26.

G. W. ライブニッツ (Gottfried Wilhelm Leibniz, 1646-1716) は科学者、数学者、哲学者であると共に政治家であり、また外交官であるという天才であった。微積分の発見と計算器の創造はよく知られている。ライブニッツの墓はハノーファーの「聖ヨハネ教会」にある。



写真25.

正面入口の左右には10数人の内外の「文化人の彫像と名が刻まれている。ここでは自然科学に関係のある2人の彫刻を紹介する。

1. カント (Immanuel Kant, 1724-1804) 像。カントは若い時代に数学と自然科学を学び『自然史と天体論, 1804』を発表し、天文学に先駆的貢献をした。また批判哲学を建設し、『純粋理性批判』で一つの壮大な認識論を展開した。



写真27.

更に北東に進むと哲学者ヘーゲル (Georg Wilhelm Friedrich Hegel, 1771-1831) の名を冠した「ヘーゲル棟」 (Hegelbau) がある。彼はテュービンゲン大学出身であった。



写真28.

更に進むと化学者L.マイヤー (Lothar-Meyer, 1830-1895) の名を冠したローター・マイヤー棟 (Lothar-Meyer Bau) がある。マイヤーは医学を学んだが、化学に転じ特に元素の原子量とその性質に関心を持ち、原子容について研究し、1870年メンデレーフとは独立に元素の周期律を発見した。

チュービンゲン大学数学・自然科学部長室にて

チュービンゲン大学の数学・自然科学部長のオフィスにはA.シュトレッカー (Adolf F. L. Strecker, 1822-1871) の肖像画があると聞き、大学の事務局で部長のオフィス訪問を手配して頂いた。残念なことにその日部長の教授は不在であったが、秘書にオフィスに掲げられている絵を見せてもらった。部長の仕事机の向かいに掲げられたA.シュトレッカーの肖像画は立派なものであり、昨日描かれたように美しく鮮やかであった。しかしその絵が何時誰により描かれたかを知ることはできなかった『シュトレッカーのアミノ酸合成反応』と呼ばれる人名反応で知られるこの化学者はダルムシュタットに生まれ、ギーセンでリービヒのもとで学び、オスロの大学で教えた後、チュービンゲン大学教授 (1860-1870) となった。1870年ヴェルツブルク大学へ移ったが、翌年病没した。彼の墓はヴェルツブルクの市営墓地にある。

部長のオフィスの別の壁面にはチュービンゲンに関係のある二人の学者の肖像がある。一人はJ.ケプラー (Johannes Kepler, 1571-1630) である。彼は神学を学ぶためにチュービンゲン大学へ入学したが、前述のようにメストリン教授により、天文学と数学の面白さを学び、数理的な天文学者となった。30年戦争の苦しい時代にケプラーはあちこちへ移動しながら惑星運動の三法則、ルドルフ表など多くの優れた業績を挙げた。彼は惑星運動を数理的に扱ったが、その運動をアニマにより説明し、また星占術に関心を持つなど、ケプラーは西洋の中世と近代の両者の上に立つ自然学者であった。



写真29.

「マックス・プランク生物学研究所」の近くのシュベーマン通りの東の端にある木立の中に、チュービンゲンの大学関係者の戦争犠牲者の碑がある。その戦没記念碑のある木立の一角にローター・マイヤーの記念碑がある。茂った木に邪魔されてマイヤーの碑の発見は容易でない。



写真30.

数学・自然科学部部長のオフィスにはチュービンゲン大学に関連する科学者達の肖像があった。その第一は化学者A.シュトレッカー (Adolf Strecker, 1822-1871) である。この科学者は仕事の関係上筆者にとって最も親しみのある名前である。この油絵の肖像画は私の見たものの内で最も美しいものの一つであった。肖像画に現れている彼の誠実そうな顔が印象的であった。



写真31.

J.ケプラー (Johannes Kepler, 1571-1630) はチュービンゲンで学んだ天文学者、数学者であり、惑星運動の3法則を最終的に定式化した。30年戦争の苦しい時代にバトロンを求めてあちこちを巡りながら数理天文学を完成した自然哲学者であった。

もう一人の肖像はJ. R. マイヤー (Julius Robert Mayer, 1814-1878)である。マイヤーはハイムブロンに生まれ、テュービンゲン大学で医学を学んだ。インド航路の船医としてジャヴァへの途中熱帯では人の血液の色が赤くなることにヒントを得て、『エネルギー恒存則』に到達した(1841)。しかし彼の論文はポツゲンドルフの雑誌への掲載を拒否されたが、リービヒの年報に発表することができた。彼の『エネルギー恒存則』の理論はおそらくその表現法のために容易に認められず、家庭での不幸が重なり、精神錯乱となり、自殺を計り、しばらく精神病院で暮らしたが、次第に彼の論文の真価が認められることになった。現在マイヤー、ヘルムホルツ、ジュールの三人は『エネルギー恒存則』をそれぞれ独立に発見した学者として認められている。そのようなわけでマイヤーはテュービンゲンで学び、重要な自然法則を発見した科学者であった。

ケプラーとマイヤーの肖像のそばにテュービンゲン大学の数学・自然科学部創立100年記念祭典に際して当時の東京大学総長茅誠司氏の表装されたお祝いの文書が掲げられていた。これは昭和38年に書かれたものであり、数学・自然科学部の創立は1863年のことで、昭和38年は丁度100周年にあたる。私はテュービンゲン大学で偶然珍しい日本からの祝賀状を見ることができたのである。

墓地にて

先ず市営墓地 (Stadtfriedhof) へ向かう。幸い入口に墓地の略図と墓石の場所を示した案内板があった。

この墓地は小さいがよく手入れがされている。墓地はAから始まりZまで細かく区画されている。巡礼の目標とする科学者、哲学者及び詩人など数人の墓標を区画E及びKに訪ねる。区画Eにシュブランガーとヘルダーリンの、区画KにL. マイヤーとウーラントの墓がある。

シュブランガー (Edward Spranger, 1882-1963) は哲学者、教育学者であり、ライプツィヒ、ベルリン及びテュービンゲン大学教授を歴任した。ベルリンのダーレムで散歩している時、シュブランガーの記念板のあるベルリン自由大学所属の建物を見かけたが、これは彼のベルリン時代の業績によるものであると思われる。文化的教育学を發展させたシュブランガーはルソー、ヘルバルト、ベスタロッチなどと共に教育学者の研究対象となる人である。

ヘルダーリンはドイツのロマン派の詩人であり、ヘーゲル、シューリングと共にテュービンゲンで学んだことはすでに述べた。彼はフランクフルトの裕福なコンタルト家の家庭教師となるが、夫人ズセツタにギリシアの典雅

さを見出して恋に落ち、当時のギリシア解放戦争における情熱と彼の詩的才能を以て『ヒュペリオン』(1797-1799)を書き、人間の理想像を古典ギリシアに求めた。彼の愛は破れ、放浪し、肉体も精神も傷つき、ネッカー



写真32.

J. R. マイヤー (Julius Robert Mayer, 1814-1878) は熱の仕事等量とエネルギー恒存則の発見者(1843)であった。しかし彼の説は認められず論争し、自殺を計り、また野蛮な精神病院に入れられる不幸を味わった。1860年を過ぎてようやく彼の説が認められ、国際的な榮譽を受けることができ、名譽は回復された。しかし彼の精神状態は完全には戻らなかった。彼の肖像は遅く見えるが、目をそらしているように見える。彼は一人の悲劇の体験者であった。



写真33.

昭和38年は1963年にあたり、この年はテュービンゲン大学がドイツの他の大学に先駆けて改組し、数学・自然科学部が設立されてからの100年目にあたる。このお祝状は当時の東京大学茅誠司氏から贈られたものである。



写真34.

シュブランガーの墓石。文化哲学、心理学、教育学に貢献したドイツの哲学者である。墓石は自然石を削り、上部に姓名、生年、没年が、下部には十字架が刻まれている。

河畔の塔で後半生を大工のツインメルにより養われ、73才で没した。以上はヘルダーリンについての一般的紹介である。しかし私にとっての問題は何故ヘルダーリンにとってギリシアかと云うことである。ロマン主義の時代とは云え、何故あれほどに古典ギリシアを理想化するのだろうか？ フランス、イギリスではそれほど理想化していない。何故ドイツ人のみが古典ギリシアにそれほど入れ込むのだろうか？ これは興味ある問題である。ヘルダーリンの墓石は黄色の砂岩である。姓名と生年・没年のみが記されている。

K区画にJ. L. Meyerの墓石がある。暗色の将棋の駒状の墓石に、姓名と生年、没年を示す黒色の文字がはめ込まれている。マイヤーの元素の性質の周期性についての成果はイギリスのニューランズ(J. A. Newlands, 1837-1898)、ロシアのメンデレーフ(D. I. Mendeleev, 1834-1907)の業績と共に現代の化学的原子論の形成に大きく貢献した。

ウーラント(Ludwig Uhland, 1787-1862)についてはお城の広場の折に触れた。彼はロマン派の詩人であり、また言語学者、文学史家であり、自由主義的政治家でもあった。多くの民謡、叙情詩、伝説を収集し、これを現代に残した。テュービンゲンで学び、テュービンゲン大学の教授となり、テュービンゲンで没した人である。黄色の墓石にただ黒くLudwig Uhlandとのみ刻まれており、上部に輝く星のようなマークがある。

テュービンゲンの郊外の丘の上にある森墓地(Waldfriedhof)には比較的新しい時代の人々が葬られている。化学者P. ワルデン(Paul Walden, 1863-1957)の墓は正面入口から少し入った右手の広々とした区画に立っている。彼はロシア系ドイツ人であった。ワルデンは幼少の頃孤児となり、苦勞して勉学し、リガの工科大学でW. オストワルト(Wilhelm Ostwald, 1853-1932)の下で学び電気伝導度の研究を行った。次いでC. A. ビショップの助手として有機立体化学の研究を行い、いわゆる『ワルデン反転』Waldensche Umkehrung)を発見した。この命名はE. フィッシャー(Emil Fischer, 1852-1919)により行われたものである。リガ大学及びペテルスブルク大学教授を経て、新設のラトヴィア大学の学長(1919)となったが、同年政治的激動を避けてドイツのロストック大学の教授となった。1934年退職後は化学史の研究に没頭し、多くの化学史書を書き著した。しかし第二次大戦により蔵書のすべてを失い、また帰るべき故郷(ラトヴィア)も失った。またドイツ国籍がないため年金が受けられず、テュービンゲン大学で90才になるまで講義を続け、1957年にガメルテインゲンで没した。90才で退職した時の花束を持った写真を見たが、彼の笑顔はにこやかで幸福そうであった。



写真35.

詩人ヘルダーリンの墓石は淡褐色の砂岩でできている。姓名と生年・没年のみが刻まれているが、墓石が如何にも新しい。比較的後年になって建立されたのか、或いは再建されたものかもしれない。



写真36.

化学者ローター・マイヤーの墓は少し加工した自然石であり、夫婦の名と生年・没年が黒い金属の文字で記されている。



写真37.

詩人、文学史家L.ウーラントの墓石は黄色の砂岩である。彼はドイツの有名であるが、特にこの地方で敬愛される詩人である。



写真38.

化学者P.ワルデンの国籍はバルト3国のラトヴィアであり、第二次大戦後帰るべき故郷を失い、90才になるまでチュービンゲン大学で講義をした。彼の名を冠した「ワルデン反転」は有機立体化学の歴史において重要である。晩年彼は化学史を研究し、いくつかの書物を出版し、90まで現役であり、94才で没した。

その他のチュービンゲンの科学者達

以下に述べる科学者達はチュービンゲンで講義し、また研究を行った人々であるが、彼らの歴史的記念物、遺跡を市街地で見出せなかった。

H. ガイガー (Hans Geiger, 1882-1945)

ガイガーはドイツの実験物理学者である。エルランゲンとミュンヘンで学び、イギリスのラザフォード(Ernest Rutherford, 1871-1937)のもとで研究し、帰国後キール大学(1912)、チュービンゲン大学物理学教授(1929)となり、次いでベルリン工科大学教授(1936)となった。放射線を測定する「ガイガー・ミュラー計数管」の発明は放射線科学における大きな貢献であった。

F. パッシュェン (Friedrich Paschen, 1865-1974)

ドイツの実験物理学者、ストラスブルク、ベルリンに学び、パッシュェンの法則を発見し、ハノーファー工科大学で黒体放射を研究開始し、次いでチュービンゲン大学(1901)、ボン大学(1919)を歴任しゼーマン効果、接触電位差について研究した。ドイツ物理学会会長となるが政治的理由により職を失い不遇のうちに死亡した。

A. ブテナント (Adolf Butenandt, 1903-1995)

ゲッチンゲン大学とマールブルク大学に学び、ダンツィヒ工科大学、ベルリン大学(1936)チュービンゲン大学(1945)、ミュンヘン大学教授(1953)を歴任した。またカイザー・ヴィルヘルム1研究所生化学部長(1936-1960)を兼任し、1960年にはマックス・プランク協会会長となった。性ホルモンの単離と構造決定を行った。1972年に現役を退いた。1939年ノーベル化学賞を受けたがナチスの圧力によりこれを受けることができなかった。晩年においても研究を続け昆虫のフェロモンの研究を完成した。

チュービンゲンのグメリン家からは多くの科学者を輩出した。例えば Johann Friedrich Gmelin (1748-1804, 化学者, ゲッチンゲン大学教授), Leopold Gmelin (1788-1853, 化学者, ハイデルベルク大学教授, J. F. Gmelinの子), Cristian Gottlob Gmelin (1792-1860, 化学・薬学, チュービンゲン大学教授)らであり、市営墓地には多くのグメリン家の人々の墓石があり、チュービンゲンの市長を務めた人の墓標もあった。グメリン家のような学者の家系は丁度スイスのベルヌーイ家の人々に似ている。

訃報

長年にわたり、本誌のためにご執筆くださいました静岡大学名誉教授 農学博士 水野卓先生が、

平成12年5月3日逝去されました。享年69歳。ケミカルタイムズへの多大なご貢献に感謝し、謹んで哀悼の意を表します。

〈編集後記〉周囲の緑が日毎に濃さを深くして、本格的な梅雨のなかで一層映えております。この度、水野先生ご逝去のお知らせをすることとなり大変残念に存じます。先生には本誌の1978年通巻90号から2000年通巻176号迄、「ガンの薬物療法への反省」「味の化学話」「キノコ類の薬

効・食効とその利用」など30編をご寄稿いただきました。水野先生の本誌へのご厚誼に心からお礼申し上げ、謹んでご冥福をお祈りいたします。

暑い夏を迎えるにあたり、皆様方のご健勝とご多幸を祈念申し上げます。(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12年7月1日発行