

THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

2001 No.1 (通巻179号)



目次

新世紀を迎えて.....	野澤 俊太郎.....	2
遺伝子情報を医薬品へ(その2).....	坂田 恒昭.....	3
遺伝子治療		
藍藻毒ミクロシチンの化学.....	佐野 友春.....	6
2) Dhb-ミクロシチンの発見.....	彼谷 邦光.....	
計量法トレーサビリティ制度.....	松本 保輔.....	10
ドイツ科学史巡礼.....	原田 馨.....	16
グロスボーテンの「ハウスエネルギー」探訪		

編集後記.....		24
-----------	--	----



新世紀を迎えて

代表取締役社長 野澤 俊太郎

新年あけましておめでとうございます。

ケミカルタイムズの読者の皆様並びにご執筆の先生方におかれましては、さぞかしよいお正月を迎えられたこととお慶び申し上げます。

20世紀を振り返ってみますと、化学は衣料、食品、住居はもとよりエネルギー、自動車、情報等の「人類の社会生活」に対し大いに貢献してきたといえます。一方、地球温暖化現象、オゾン層破壊等の環境問題では、汚染の発生源としてのマイナスイメージを与えるという大きな課題をかかえた時代ともいえます。また、昨年来より我が国の景気は「穏やかな回復」基調で推移しているとされておりますが、民需の動向を見る限りにおいては、本格的な自立回復には程遠い感じがいたします。

このような状況下におきまして21世紀を迎え、いよいよ化学の真価を発揮する輝かしい時代の幕開けとなります。すなわち、新世紀の化学は自然との共生を図りながら、新しい技術の開発および新しい物質を創造することによって、あらゆる課題を克服し、私たちの生活をより豊かにするという夢を実現するものと確信しております。

弊社は Cica 製品の柱であります試薬・電子工業用薬品・化成品・臨床検査薬において、高品位薬品の創造を創立以来56年に亘り追求してまいりました。それらによって培ったノウハウを財産とし、更に経営理念「我々は未来を考え、新しいものへの挑戦を図り、社会に対し積極的に貢献する」のもとに、21世紀の変革時代に向けて「IT（情報技術）化の推進」「独自の技術開発による新製品の提供」「新時代を担う人材育成」「環境・安全・品質の確保」を方針に掲げ、新時代への決意を新たにしております。

年頭に際し、全社員が「意識改革」「フレキシビリティ」「スピード化」をモットーとして果敢に行動するとともに、全社的に展開する新3ヶ年計画のもと、積極経営を推進する所存でございます。今後とも倍旧のご支援をお願い申し上げます。

皆様方におかれましては、この1年が光輝に満ちた幸多い年でありますよう祈念し、新年のご挨拶といたします。

遺伝子情報を医薬品へ(その2)

遺伝子治療

塩野義製薬(株) 創薬研究所 主管研究員 坂田 恒昭

この章では、遺伝子情報をそのまま薬にしようとする試みである遺伝子治療の基礎について述べる。

2.1 はじめに

遺伝子治療は1990年米国国立衛生研究所(NIH)において遺伝子病であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症の女兒に対して始められた臨床研究をもって本格的なスタートとされる。我が国においては、1995年北海道大学において同じ病気をもつ男児において行われた。これらのADA欠損症に対して行われた遺伝子治療は成功を収め、今では彼らはふつうの生活をしているとのことである。その後我が国に於いてみると、東京大学医科学研究所、岡山大学、癌研究所においても主に癌に対しての遺伝子治療の臨床研究が行われてきた。遺伝子治療は、DNAという情報をそのまま薬にすることができるという非常にダイレクトな創薬の方法である。

近年、上記遺伝子病、癌はもちろんのこと、糖尿病、更には動脈硬化、骨粗鬆症のような成人病の発症にも遺伝子の異常が原因であることが明らかになってきている。又、ウイルス感染症も遺伝子病と言われるようになってきた。このため遺伝子それ自体を正常なものに置き換えることはもちろんのこと、一過的に遺伝子の翻訳産物を補うという遺伝子治療は21世紀の治療法といわれ、現在米国では3,000人以上の人が既に遺伝子治療をうけており、遺伝子治療のためのベクターを開発する会社も20~30社あり、遺伝子治療技術が一大産業として成長しつつある。我が国においても昨年、初めての本格的な米国型遺伝子治療を目的としたベンチャー会社「メドジーン バイオサイエンス株式会社」が大阪府豊中市に誕生した。

遺伝子治療は、遺伝子工学製剤の最大の欠点である蛋白質の合成、精製にかかる莫大な費用を節約でき、DNA情報をそのまま利用できるという利点を持つ。また、外からの投与ではその蛋白質が働く本来の場所に到達しえないが、遺伝子治療だと細胞の中から蛋白質を作るためこの問題は解決できる。

遺伝子治療の本格的応用は始まったばかりであり、真に有効なベクターが未だなく、開発、改良すべき点が多々あり、米国が既存のベクターを用いての臨床応用においていかに進んでいようとも、日本も今後しっかりした特許の保護のもとに開発を進めれば十分追いつける分野である。ただそれには、ウイルスベクターにこだわらず化学的方法、物理的方法を含めた幅広い視野で新しいベクターの開発が必要になる。

2.2 遺伝子治療の現状

(1) 効率良い遺伝子導入法としてのベクター開発の現状
ベクターには、現在ウイルスを運搬手段とした(1)ウイルスベクターと(2)リボソームなどの化学的手段または遺伝子銃などの物理的方法とがある。

現在開発されている主なウイルスベクターの長所と短所を表1にまとめた。そのうち最も良く研究されているウイルスベクターとしては、a.レトロウイルスベクター b.アデノウイルス(AV)ベクター c.アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの3種類がある。このうちマウス白血病ウイルスを改変したレトロウイルスベクターは、最も歴史が古く基礎研究の数多い積み重ねがあるために、現在臨床応用に最もよく使われているウイルスベクターである。このレトロウイルスベクターの欠点は分裂細胞にしか導入できない。また、染色体上での組み込み位置がランダムであり遺伝子発現にも問題がある。ベクターの力価、安定性が低いという点である。レトロウイルスベクターを用いた臨床応用では、現在のところ体外で細胞に遺伝子を導入し生体に戻す *ex vivo* のものが主流である。また、レトロウイルスの濃縮に対する不安定さ、またその感染宿主域を広げるために、ウシ口蹄病ウイルス(VSV)のG蛋白のエンベロープを利用するシェード型レトロウイルスベクターを用いようとしている施設もある(カリフォルニア大学サンディエゴ校)。その後に開発されたアデノウイルス(AV)ベクターは、レトロウイルスベクターの分裂細胞にしか導入できないという欠点を補うために

開発された。即ち、分裂していない細胞、言い換えれば生体のほとんどを構成する高度に分化した細胞に遺伝子を直接導入できる。しかし、発現が一過的であるために継続的な投与が必要である。ところが、生体にアデノウイルスに対する抗体ができ、それに伴う炎症反応が起きるため、継続投与は困難である。現在、臨床研究は主にアデノウイルスベクターを用いて行われている。アデノ随伴ウイルス (AAV) は第19番染色体に安定に組み込まれ、アデノ随伴ウイルスベクターはこの性質を利用して安全なベクターを目指した開発がなされている。また、

非分裂細胞にも感染可能である。しかも AAV ベクターは得られるウイルス力価は低いものの安定なため濃縮が可能である。また病原性も無いといわれることから今後期待されているウイルスベクターの一つである。最近イヌの血友病モデルを用いて有効な結果が得られている。しかし、ベクター化に伴い第19番染色体に安定に組み込まれる能力を失うどころか染色体組み込み能も失うことが懸念されている。今後のアデノ随伴ウイルスベクターの最大の問題点は、大量生産法を確立することである。

表1. 各種ウイルスベクターとその特徴

ウイルスベクター	長 所	短 所
レトロウイルスベクター	非分裂細胞には導入しない 分裂細胞での導入効率が高い 染色体に安定に組み込まれる 感染域が広い	非分裂細胞には導入できない 染色体上での組み込み位置がランダムである ベクターの力価、安定性が低い
アデノウイルスベクター	非分裂細胞に遺伝子導入ができる ベクターの力価と安定性が高い 癌原性がない <i>in vivo</i> 投与が可能である	発現が一過的である 病原性がある 免疫反応をおこす
アデノ随伴ウイルスベクター	非分裂細胞に遺伝子導入ができる 一定部位の染色体に安定に組み込まれる ベクターの安定性が高いため濃縮可能である 感染域が広い 病原性が知られていない	導入可能な遺伝子の大きさが小さい
H I V ベ ク タ ー	ベクターの力価と安定性が高い ヘルパー型T細胞に特異的に遺伝子導入できる 非分裂細胞に遺伝子導入ができる	安全性、病原性が問題である 大量生産ができない
H S V ベ ク タ ー	神経細胞、癌細胞に親和性が高い 核内で安定、発現が持続する 導入可能な遺伝子の大きさが大きい	病原性がある 導入効率が低い
ワクシニアウイルスベクター	導入効率が高い 導入可能な遺伝子の大きさが大きい 感染域が広い ベクターの安定性が高い 病原性が低い	発現が一過的である 免疫反応をおこす

その他のウイルスベクターとしては、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) ウイルスを利用した HIV ベクターもしくはネコ免疫不全ウイルス (FIV) を利用した FIV ベクターがあり、このベクターは非分裂細胞に感染可能であり、しかも染色体に効率良く組み込まれる。また、単純ヘルペスウイルス (HSV) を用いて神経細胞に遺伝子を運搬する HSV ベクターを開発しようとする試みがある。

(2) の非ウイルスベクターについては、DNA を陽イオン性リポソームでくるんで、もしくは架橋して患部に入れ

る方法が盛んに行われている。陽イオン性リポソームを用いたものは、その毒性の克服と導入効率を高めることが今後の課題である。非ウイルスベクターそのものは操作が簡単でその導入できる大きさにも規定されないことから、今後この方法が改良されて導入効率が上がると、現在の主流であるウイルスベクターよりも一般的な方法になる可能性を秘めている。またさらなる技術革新の可能性もある。その一つとして大阪大学・医学部の岡田善雄名誉教授らが開発したセンダイウイルスの膜トリポソ

ームとの融合した膜を用いた HVJ-リポソーム法があり、これはある意味でウイルスベクターと化学的方法によるベクターのハイブリッドベクターである。

物理的に遺伝子を効率よく生体に導入しようとして50 V位の低電圧を用いる電気的刺激法もしくは遺伝子銃を用いて遺伝子を導入する方法もある。また、特別な装置を用いなくても、裸のDNAを筋肉内に注射して効果を出そうとする方法がある。これは遺伝子産物をワクチンとして用いることに良く利用されている。

遺伝子治療に用いられる運搬体の基本的開発は終わったとする意見もあるが、現在使用されているウイルスベクター、非ウイルスベクターとも、どれをとっても一長一短があり、満足できるものではない。このためより良い(安全で、副作用がなく、効率の良い)運搬方法の開発が求められている。実際、米国国立衛生研究所(NIH)諮問委員会は1995年12月に発表した報告書の中で、「ベクター技術の開発がもっと進むのを待ってから、臨床遺伝子治療プログラムを拡張すべきである」と指摘している。

(2) 遺伝子治療の対象疾患

遺伝病だけでなく、癌をはじめとしたより一徹的な病気への遺伝子治療の応用であるが、NIHで承認されたプロトコルの数が示すように、当初は先天の遺伝病を克服する手段として始められた遺伝子治療ではあるが、現在ではむしろ後天的な病気、即ち一般的な疾患、特に癌にその重点を移している。

癌に対しての遺伝子治療は、現在のところ基本的戦略として、以下のものがある。

1) 癌細胞に遺伝子を導入して、放射線照射後生体に戻す癌ワクチンの考え方がある。これには(a)癌の抗原性を上げるために、表面抗原遺伝子の導入によりT細胞の認識機能を上げるもの、(b)サイトカイン遺伝子の導入により生体の免疫反応を上げるものという2種類がある。

2) T細胞に *ex vivo* で遺伝子を導入して生体に戻す養子免疫の考え方。歴史的にはNIHのグループがTIL(癌浸潤性T細胞)にTNF- α などを導入して悪性黒色腫の治療を精力的に試みている。

癌以外の一般的な慢性疾患に対する応用としては、心臓血管系疾患、関節炎への応用が始まっている。例えば米国ではVEGF遺伝子を用いての血管新生、我が国でも大阪大学・医学部において、肝細胞増殖因子(HGF)を用いての動脈性血管閉塞症における臨床研究が始まろうとしている。

2.3 遺伝子治療の将来

以上述べてきたように、1953年ワトソンとクリックが有名なDNAの二重らせん構造説を発表して以来始まった分子遺伝学は、1973年コーエン、バーグらにより始まった遺伝子の試験管内での人工的改変といった遺伝子操作、次いでインターフェロン、ヒト成長ホルモン、インシュリンなどの大量生産といった分子遺伝学の遺伝子工学への応用を経て、遺伝子治療というヒトの遺伝子を置き換えて病気を治す時代へと移り変わっている。もちろん、これは遺伝子(DNA)は生まれた時から不変の物ではなく、老化と共に遺伝子(DNA)そのものが変わり突然変異の積み重ねを経ていること、さらにその結果として癌などの疾病が起きることがわかってきたことも、遺伝子治療の大きな推進力になっている。遺伝子治療は、もちろんヒトゲノム解析の進歩と表裏一体にあり、病気に関係する遺伝子の知識の積み重ねも重要な要因である。さらに、トランスジェニックマウスを始めとするヒト遺伝子を組み込んだモデル動物作成の技術進歩もあいまって、遺伝子治療の道は開かれた。遺伝子治療の今後の技術革新は、遺伝学の古典的基本命題であるヒト染色体構造、染色体組み換えの機構解析といった基礎研究から生まれるのは言うまでもない。

今後ヒトゲノムプロジェクトの終息、ポストゲノムプロジェクトの開始により、ますます有用な遺伝子が発見され、それら遺伝子を用いた遺伝子治療への応用が増加するものと思われる。遺伝子治療は、これからのテーラードメディスンにも簡単に応用できるものと期待されている。

遺伝子治療を我が国に於いて普及させるにはベクターの生産および医薬品としての安全性検査をする施設の設立が急務である。

遺伝子治療分野において今後“injectable & targetable”という2つのキーワードを中心に据え、独自の考えに基づいた新規ベクターの開発と適格な応用が重要であろう。また臨床応用に関しては、第2の臓器移植問題にならないよう、合法的なステップを経て国民的な合意を速やかに得る努力をすることが必要である。

参考文献

1. 遺伝子治療研究開発ハンドブック 日本遺伝子治療学会編 エヌ・ティー・エス
2. 遺伝子医療 斎藤英彦・吉田 純 編 (財)名古屋大学出版会

藍藻毒ミクロシスチンの化学

2) Dhb-ミクロシスチンの発見

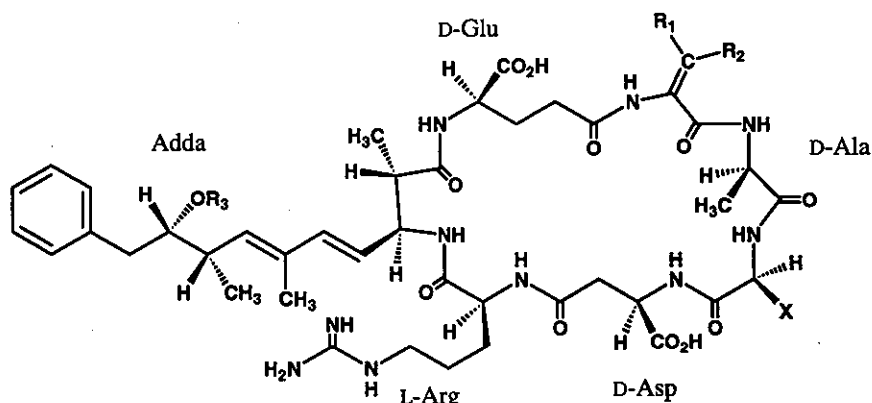
国立環境研究所化学毒性研究室 主任研究員 佐野 友春
 国立環境研究所化学毒性研究室 室長 彼谷 邦光

1. はじめに

前報ではアオコが生産する肝臓毒ミクロシスチンの全量分析法と光化学反応による無毒化法の開発について紹介した。ミクロシスチンは $\text{cyclo}(\text{D-Ala}^1\text{-X}^2\text{-D-MeAsp}^3\text{-Z}^4\text{-Adda}^5\text{-D-Glu}^6\text{-MeDha}^7)$ という一般式で表される環状ペプチドである。Adda は (2S, 3S, 8S, 9S)-3-amino-9-methoxy-2, 6, 8-trimethyl-10-phenyldeca-4(E), 6(E)-dienoic acid, MeDha は *N*-methyldehydroalanine, D-MeAsp は *D*-erythro- β -methylaspartic acid, X と Z は L 型の α -アミノ酸である。1986年に Botes らにより最初

にその構造が解析されて以来次々と同族体が発見され、1994年頃には60種類以上の同族体が単離・同定されていた。これらの同族体のほとんどは X と Z のアミノ酸の組み合わせ、3番目あるいは7番目のアミノ酸が desmethyl 体 ($[\text{D-Asp}^3]$ および $[\text{Dha}^7]$) となったもの、Adda の methoxy 基が水酸基や acetoxy 基になったものの組み合わせであった。それゆえ酸加水分解後のアミノ酸組成分析と HPLC/MS/MS を組み合わせてミクロシスチンの構造を解析する方法が優れていると考えられていた¹⁾。

ところが、当研究室で糸状藍藻 *Oscillatoria agardhii* が



- 1: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$; $[\text{D-Asp}^3, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-RR
- 2: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-p-OH-Ph}$; $[\text{D-Asp}^3, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-HtyR
- 3: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $[\text{D-Asp}^3, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-LR
- 4: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Ac}, \text{X} = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$; $[\text{D-Asp}^3, \text{ADMAAdda}^5, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-RR
- 5: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Ac}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-p-OH-Ph}$; $[\text{D-Asp}^3, \text{ADMAAdda}^5, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-HtyR
- 6: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Me}, \text{R}_3 = \text{Ac}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $[\text{D-Asp}^3, \text{ADMAAdda}^5, (\text{E})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-LR
- 7: $\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-p-OH-Ph}$; $[\text{D-Asp}^3, (\text{Z})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-HtyR
- 8: $\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $[\text{D-Asp}^3, (\text{Z})\text{-Dhb}^7]$ microcystin-LR
- 9: $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Me}, \text{X} = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}=\text{NH}(\text{NH}_2)$; $[\text{D-Asp}^3, \text{Dha}^7]$ microcystin-RR

図1. Dhb-ミクロシスチンの構造

生産するミクロシスチンの構造を解析していたところ、アミノ酸組成、質量分析による分子式が既存のミクロシスチンと同一であるが、 ^1H -NMR スペクトルで簡単に区別することのできる 1 群のミクロシスチン (Dhb-ミクロシスチン) を発見することができた。本報では、Dhb-ミクロシスチンの構造とその毒性について紹介したい。

2. Dhb-ミクロシスチンの発見

当研究室でユレモ目の糸状藍藻 *Oscillatoria agardhii* (NIES-610) が生産するミクロシスチン類の構造を解析していたところ、FABMS による分子式が既存のミクロシスチン ([Dha⁷] microcystin-RP および [D-Asp³] microcystin-RR) と同一であるミクロシスチン同族体 (1) を単離した。さらに、酸加水分解後のアミノ酸組成を調べたところ [D-Asp³] microcystin-RR と同一であった。逆相の HPLC での保持時間もほとんど同一であったが、念のためその ^1H -NMR スペクトルを解析したところ、Dha 残基に由来する 2 本のシングレットがオレフィン領域に観測されず、代りにカルテットが 1 組 (図 2 (2) シグナル B) 観察された。2 次元 NMR スペクトルを解析することにより、1 には MeDha 残基のかわりに Dhb 残基 (2-amino-2-butenioic acid, dehydrobutyrine) が含まれていることが明らかとなった。さらに 2 次元 NMR スペクトルを詳細に検討することにより、1 の構造を Dhb-microcystin-RR ([D-Asp³, Dhb⁷] microcystin-RR) と決定した²⁾。MeDha 残基と Dhb 残基は酸加水分解で分解してしまうために、アミノ酸組成分析では [D-Asp³] microcystin-RR と区別で

きなかった。Fastner らは MULDI-TOF MS を用いてミクロシスチンを同定する試みを行っていたが、MULDI-TOFMS/MS のスペクトルでも 1 を [D-Asp³] microcystin-

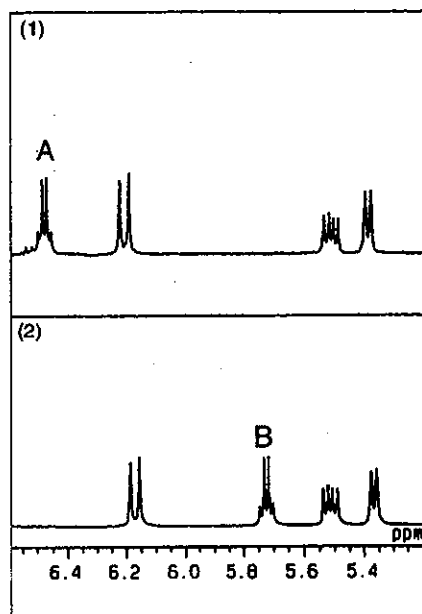


図 2. (Z)-および (E)-Dhb ミクロシスチンの ^1H -NMR スペクトル (部分) (1) (Z)-Dhb ミクロシスチン (2) (E)-Dhb ミクロシスチン (5)

表 1. Dhb-ミクロシスチンを生産する糸状藍藻と原産国

Genus/Strain	Origin	Dhb-microcystins	Ref.
<i>Oscillatoria (Planktothrix) agardhii/rubescens</i>			
NIES-610 = CCAP 1459/22 = NIVA CYA 18	Norway (freshwater)		2
CCAP 1459/11B	Ireland (freshwater)		
CCAP 1459/11A	England (freshwater)		
CCAP 1459/14	England (freshwater)		4
CCAP 1459/16	England (freshwater)		
NIVA CYA 13	Norway (freshwater)	[D-Asp ³ , (E)-Dhb ⁷] microcystins (1, 2, 3)	
NIVA CYA 35	Norway (freshwater)		
NIVA CYA 37	Norway (freshwater)		
NIVA CYA 128	Finland (freshwater)		
Waterblooms	Germany (freshwater)		3
<i>Nostoc</i> sp.			
CUN 901	England (brackish water)	[D-Asp ³ , ADMAdda ⁵ , (E)-Dhb ⁷] microcystins (4, 5, 6)	5
<i>Oscillatoria agardhii</i>			
Waterblooms	Scotland (freshwater)	[D-Asp ³ , (Z)-Dhb ⁷] microcystins (7, 8)	6

RRと区別することができず、最終的にNMRを測定してその構造を確認している³⁾。

また、他の *Oscillatoria agardhii* の株から (*E*)-Dhb-microcystin-HtyR ([D-Asp³, (*E*)-Dhb⁷]microcystin-HtyR, 2) および (*E*)-Dhb-microcystin-LR ([D-Asp³, (*E*)-Dhb⁷]microcystin-LR, 3) を単離し、同様にして構造決定することができた⁴⁾。Dhb 残基にはE型とZ型の幾何異性体が考えられるが、1, 2, および3のDMSO-*d*₆ 中でのROESYスペクトルを解析したところ、Dhb 残基のオレフィンプロトンとアミドプロトンの間に相関ピークが観察されたことから、Dhb 残基はE型の配置をとっていることが確認された。その後、Culture Collection of Algae and Protozoa (CCAP, イギリス) や Norwegian Institute for Water research (NIVA, ノルウェー) の *Oscillatoria* 株を調べたところ、相当数の株から Dhb ミクロシスチン類が確認された(表1)。

また、スコットランドのグループとの共同研究で、ネンジュモ目の汽水産糸状藍藻 *Nostoc* が生産するミクロシスチンの構造を解析したところ、1, 2, 3 の Adda 残基のメトキシ基がアセトキシ基になった Dhb-ミクロシスチン類(4, 5, 6)であることが確認された⁵⁾。また、それらの2次元NMRスペクトルを解析することにより、4, 5, 6 の Dhb 残基もE型の配置をとっていることが確認された。

それまでに発見された Dhb-ミクロシスチンの Dhb 残基はすべてE型であったが、汽水産の糸状藍藻 *Nodularia* が生産するミクロシスチンに似たノジュラリンにはZ型の Dhb 残基が含まれているので、Z型の Dhb を含む Dhb-ミクロシスチンも存在するのではないかと予想されていた。スコットランドで採取された *Oscillatoria* の有毒アオコ抽出物中に既存のミクロシスチンとは保持時間が一致しないものがあり、それらミクロシスチン類(7, 8)を単離した。それらのFABMSおよびアミノ酸分析を行ったところ、2および3と全く同一の質量数、アミノ酸組成を示した。そこで、これらの¹H-NMRスペクトルを解析したところ、2および3では5.7ppm付近に観察されたDhbに由来するカルテットが、7および8では6.5ppm付近(図2(1)シグナルA)と低磁場にシフトしているのが観察された。DMSO-*d*₆ 中でのROESYスペクトルを解析したところ、Dhbのメチル基とアミドプロトンとの間に相関ピークが観察されたことから、7および8のDhb残基はZ型の配置をとっていることが確認された。2次元NMRスペクトルを詳細に検討することにより、7および8の構造を(Z)-Dhb-microcystin-HtyR ([D-Asp³, (Z)-Dhb⁷]microcystin-HtyR) および (Z)-Dhb-microcystin-LR ([D-Asp³, (Z)-Dhb⁷]microcystin-LR) と決定した⁶⁾。現在、報

告されている Dhb-ミクロシスチン類は8種類であるが、今後、多数の同族体が発見されることが確実と思われる。

我々がDhb-ミクロシスチンを最初に発見できたのは、MSだけで構造を決定できるのかという疑念と、NMRのデータがなければ他のグループが追試できないという信念が幸いしたのだが、それまで、他のグループに発見されなかったのは幸運であったとしか言い様がない。また、現在までにDhb-ミクロシスチンを生産していることが報告されているのは、ヨーロッパで採取された糸状藍藻だけであり(表1)、地域的な特徴があるのかもしれない。現在でも、当研究室とドイツのグループからしかDhb-ミクロシスチンを単離したとの報告はない。このように、質量数とアミノ酸組成が同一でも多数の異性体が存在することが明らかとなったこと、Dhb-ミクロシスチンにはE型とZ型が存在することから、ミクロシスチン類を同定する場合、アミノ酸分析と質量分析だけでは不十分で、NMRスペクトルを解析することの重要性が強く示唆された。とくに、アオコのサンプルのようにいろいろな種類の藍藻が混じっているような場合には、細心の注意が必要であろう。

3. Dhb-ミクロシスチンの毒性

Dhb-ミクロシスチン類の毒性は、半数致死量のデータがあるのみであるが、マウスに対するLD₅₀は対応するミクロシスチンとはほぼ同程度の値を示している。しかし、Dhb-ミクロシスチンを投与して死亡したマウスの肝臓は肥大していなかったことから(私信)、Dhb-ミクロシスチンとミクロシスチンでは毒性発現メカニズムが異なる可能性がある。

汽水産の糸状藍藻 *Nodularia* からは、AddaおよびDhbを含むアミノ酸5個からなる環状ペプチドで肝臓毒のノジュラリンが単離されている。ノジュラリンもミクロシスチンと同様に蛋白質脱リン酸化酵素(PP1, PP2A)を阻害することが知られている。Ohtaらは、ラットを用いてミクロシスチン-LRとノジュラリンの発癌プロモーター作用について報告している⁷⁾。その報告によると、ノジュラリンはミクロシスチン-LRよりも肝発癌プロモーション活性が強い傾向があり、さらにノジュラリンは単独でも発癌物質として作用すると報告している。Dhaを含むミクロシスチンはPP1やPP2A及びグルタチオンなどとDha残基で共有結合することが報告されている。Dhbに対する求核試薬の反応性はDhaに対する反応性と比較するとかなり低いことから、Dhbを含む化合物(ノジュラリンやDhb-ミクロシスチン)はPP1やPP2A, グルタチオンなどとは共有結合しづらいために細胞内での寿命が

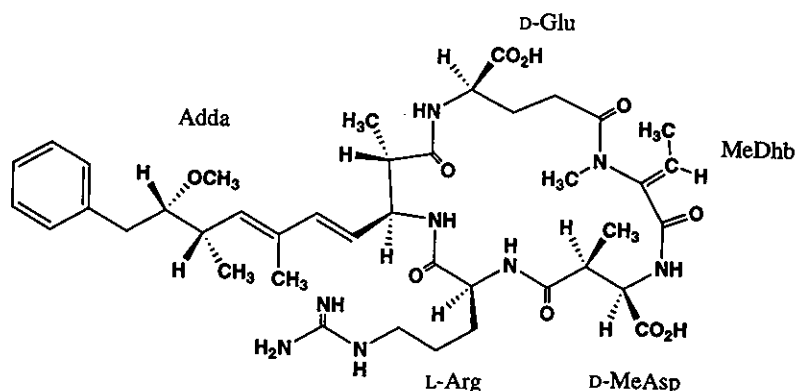


図3. ノジュラリンの構造

長く、それだけ作用も強いことが考えられる。ミクロシスチンとノジュラリンとの発癌促進作用に関する活性の差が Dhb と Dha の差によるものであるならば、Dhb-ミクロシスチンもノジュラリンと同様に強い発癌プロモーターで、単独でも発癌作用を示すことが十分に考えられる。今後、Dhb-ミクロシスチンの生体影響についての研究が進むことを期待する。

参考文献

- 1) Rinehart, K. L., Namikoshi, M., & Choi, B. W. (1994) Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). *J. Appl. Phycol.* 6: 159-176.
- 2) Sano, T. & Kaya, K. (1995) A 2-amino-2-butenoic acid (Dhb)-containing microcystin isolated from *Oscillatoria agardhii*. *Tetrahedron Lett.* 47: 8603-8606.
- 3) Fastner, J., Erhard, M., Carmichael, W. W., Sun, F., Rinehart, K. L., Röncke, H. & Chorus, I. (1999) Characterization and diversity of microcystins in natural blooms and strains of the genera Microcystin and Planktothrix from German freshwater. *Arch. Hydrobiol.* 145: 147-163.
- 4) Sano, T. & Kaya, K. (1998) Two new (*E*)-2-amino-2-butenoic acid (Dhb)-containing microcystins isolated from *Oscillatoria agardhii*. *Tetrahedron* 54: 463-470.
- 5) Beattie, K. A., Kaya, K., Sano, T. & Codd, G. A. (1998) Three dehydrobutyrine-containing microcystins from *Nostoc*. *Phytochem.* 47: 1289-1292.
- 6) Sano, T., Beattie, K. A., Codd, G. A. & Kaya, K. (1998) Two (*Z*)-dehydrobutyrine-containing microcystins from a hepatotoxic bloom of *Oscillatoria agardhii* from Souleat Loch, Scotland. *J. Nat. Prod.* 61: 851-853.
- 7) Ohta, T., Sueoka, E., Iida, N., Komori, A., Suganuma, M., Nishiwaki, R., Tatematsu, M., Kim, S., Carmichael, W. W. & Fujiki, H. (1994) Nodularin, a potent inhibitor of protein phosphatase 1 and 2A, is a new environmental carcinogen in Male F344 Rat Liver. *Cancer Res.* 54: 6402-6406.

計量法トレーサビリティ制度

財団法人化学物質評価研究機構 松本保輔

1. はじめに

産業とそれを支える科学技術の発展に伴い、国際社会におけるわが国の果たすべき役割が増大してきている。標準物質に関連する活動においても、国際的な問題に対応した活動を推進することが求められるようになった。通商貿易の円滑化や地球環境の保全などは国際的に共通する重要な問題である。製品の品質保証や環境汚染の評価の基礎となる計測の信頼性を確保するためには共通の尺度としての標準物質が必要となる。特に、トレーサビリティを形成する手順によってその特性値が決定された認証標準物質は、国際社会の中でその重要性が一層増大してきている。

このような背景の下、わが国における標準物質、特に環境計測用化学標準物質の供給と体制整備についてその経緯等も踏まえて紹介する。

2. 標準物質供給の経緯と現状

2.1 我が国の現状

一般に標準物質は、ガス状、液状、固体状などさまざまな形態で数多く供給されており、その分野も鉄鋼、非鉄金属、セラミックス、セメント、石油、コークス、環境分析用標準試料、地球化学、原子力、土壌、肥料、農薬、食品、生化学など多方面にわたっている。また、供給機関も国立研究機関、公的機関、関係学協会、私企業等さまざまなものである。

標準物質の研究の必要性については昔から提唱されてはいたが、我が国において組織的な検討が行われたのは昭和46年に財団法人日本産業技術振興協会に産業計測標準委員会が設置されたことに端を発している。その後、昭和48年8月に計量行政審議会の「公害計測用化学標準物質の標準のあり方」の建議が行われて以来、この建議を踏まえ計量標準の供給体系についての検討が行政機関、国立研究機関、実務機関等で行われた。その結果、標準ガス及び標準液について国立研究機関を頂点とするトレーサビリティ体系が整備され検査制度による供給が始められた。その後、平成4年5月20日に計量法の改正が行われ、法律的には一部曖昧な部分を残していた検査制度による化学標準物質の供給に対し、計量法第8

章「計量器の校正等」が創設され、法律を根拠とする供給が開始されることとなった。これは、計量標準供給制度（計量法トレーサビリティ制度）とも呼ばれ、標準物質に関しては国家標準（特定標準物質）を頂点とするトレーサビリティ体系を整備し、国家標準にトレーサブルな標準物質の普及を図る制度である。詳しくは後述するがこの制度による標準物質には、Jcss (Japan Calibration Service System) の標準付きの証明書が添付されている。

また、平成10年6月には、産業技術審議会・日本工業標準調査会合同会議「知的基盤整備特別委員会」が「我が国の知的基盤の充実に向けて」と題した報告書を出した。この中で、知的基盤として「計量標準」、「標準物質」、「化学物質総合管理基盤」、「人間生活・福祉関連基盤」、「生物資源情報基盤」、「材料関連基盤」の6分野を取り上げた。「標準物質」については平成10年時点でJcssに基づいて供給されている42種類の標準物質を、平成14年度末までに3倍の120種類とすることが示された。これに基づき物質工学工業技術研究所 (NIMC)、製品評価技術センター (NITE) 及び化学物質評価研究機構 (CERI) は三所の協力の下、研究開発を進めることとした。

2.2 標準物質の国際的な動き

標準物質 (Reference Material: RM) について標準化を推進するための国際機関であるISOでは、Guide 30の中で「測定装置の校正、測定・試験方法の評価又は材料に値を付与することに用いられる材料又は物質で、十分に均質で、一つ以上の特性値が適切に確定されているもの。」と定義している。

一方、認証標準物質 (Certified Reference Material: CRM) に関しては、「標準物質認証書の付いた標準物質で、トレーサビリティを確立する手段によって特性値が認証され、各認証値は指定された信頼水準での不確かさが付いているもの。」としている。

市販されているRMあるいはCRMの種類は極めて多く、我が国で現在供給されている標準物質を表1に示す。この中には、上記のCRMの定義に合わないものも含まれている。

表1. 我が国における標準物質の供給 (1999年現在)

標準物質	関係機関(供給機関)	種類
鉄鋼標準試料*	(社)日本鉄鋼連盟	351
伸銅品分析用標準試料*	日本伸銅協会	22
アルミニウム分析標準試料	(社)軽金属協会	20
アルミニウム合金標準試料	(社)日本アルミニウム合金協会	2
セラミックス標準試料*	(社)日本セラミックス協会	22
ファインセラミックス標準物質	(財)ファインセラミックスセンター	13
セメント標準試料	(社)セメント協会	6
核燃料・炉材料分析用標準試料	日本原子力研究所	39
放射能標準液	(社)日本アイソトープ協会	38
石油標準試料	(社)日本石油学会	8
コークス標準試料	(社)日本エネルギー学会	3
プラスチック標準試料	(財)化学技術戦略推進機構	5
音波試験用標準片	(社)日本非破壊検査協会	9
硬さ標準片	(財)日本軸受検査協会	5
光学フィルター*	(財)日本品質保証機構	17
標準マイクロスケール*	(財)日本品質保証機構	2
肥料分析用標準試料	日本肥料検定協会	3
蛍光X線分析用耐火物標準物質*	耐火物技術協会	98
無機標準液*	(財)化学物質評価研究機構	25
pH標準液*	(財)化学物質評価研究機構	6
標準ガス*	(財)化学物質評価研究機構	11
環境標準試料*	国立環境研究所	11
鉱物・鉱石	工業技術院地質調査所	30
粘度計校正用標準液*	工業技術院計量研究所	13
色素試験用標準物質	国立医薬品食品衛生研究所	38
容量分析用標準物質*	製品評価技術センター	10

* : COMARIに登録済み標準物質

3. 国内の化学標準物質の現状

3.1 化学標準物質供給の経緯

我が国における化学標準物質に関する施策として、公害等に関する環境計測の適正化を図る観点から、昭和48年8月、計量行政審議会は、通商産業大臣に「公害計測用化学標準物質の標準のあり方について」を建議した。その中で「公害計測の信頼性を確保するため、化学標準物質の国家標準を早急に確立してその標準供給体制の整備及び検査制度の確立を図ることが必要である。」と述べた。この建議を踏まえて、標準ガスは、物質工学工業技術研究所及び計量研究所の指導の下に、標準液は、物質工学工業技術研究所及び製品評価技術センターの指導の下にいずれも財団法人化学物質評価研究機構を中心とし

た標準供給体系(トレーサビリティ体系)が整備されとともに昭和49年から検査制度が開始された。これによって、国家標準にトレーサブルな標準ガス及び標準液が供給されることになった。

3.2 新計量法における計量標準供給体系

平成4年5月に公布、平成5年11月に施行された新計量法(平成4年法律第51号)の第8章「計量器の校正等」において国家計量標準を最上位とする計量器及び標準物質のトレーサビリティ制度を創設した。この制度の内容は、次のとおりである。

① 本制度の対象とする計量標準は、産業界のニーズや計量標準の供給体系の整備状況等をもとに通商産業大臣が定

めることにする。具体的には、国家計量標準(一次標準)を通商産業大臣が特定標準器又は特定標準物質として指定する。

② 通商産業大臣(国)、日本電気計器検定所又は通商産業大臣が指定した公益法人(指定校正機関)は、指定された特定標準器又は特定標準物質を用い、通商産業大臣により認定された認定事業者に対して計量標準の供給(校正サービス)を行う。また、認定事業者は、特定標準器又は特定標準物質により校正等を受けた計量器等(特定二次標準)を用い、一般ユーザーに対して校正サービスを行うことができる。

③ 計量器等の一般ユーザーは、自己の計量器等(実用標準)が特定二次標準により計量器の校正等を受けた場合には、国家計量標準とのつながりを記した標章付きの校正証明書の交付を認定事業者から受けることができる。これらの関係を図1に示す。

認定事業者の認定は、通商産業大臣であるがその認定作業の実務は、本制度の認定機関である製品評価技術センターが実施している。認定は、計量法第143条の規定及びISO/IEC Guide 25(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)に基づき行われている。

3.3 計量法トレーサビリティ制度の化学標準物質

3.2で述べたように新計量法では、国家計量標準を通商産業大臣が特定標準器又は特定標準物質として指定することになっている。初年度(平成5年度)には「長さ」、「温度」、「電気」、「放射線」、「標準物質」等の分野でいくつかの種類、量が指定され、平成10年12月末では「質量」、「力」、「流量」などが整備され16の分野に拡大している。標準物質では、熱量標準安息香酸、標準ガス、pH標準液及びpH標準液以外の標準液(金属標準液、陰イオン標準液等)が特定標準物質として指定された。その範囲を表2、表3及び表4に示す。

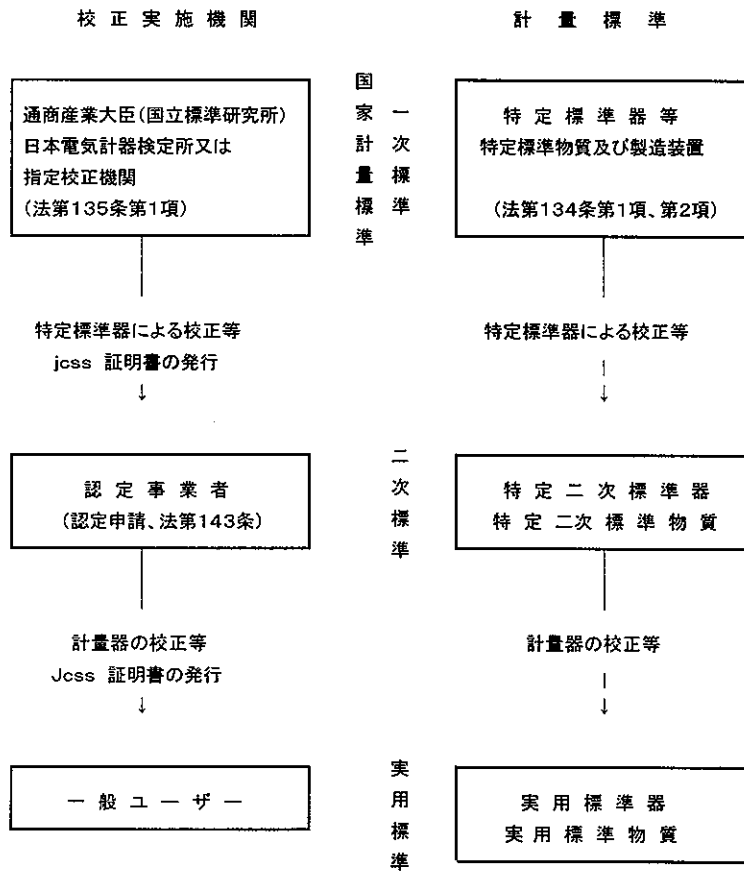


図1. 計量標準供給体系

表2. 標準ガス

標準ガスの種類 (成分ガス-希釈ガス)	濃度範囲	精度(%)
CH ₄ -Air	1 volppm ~ 50 volppm	±0.6
C ₂ H ₆ -Air	3.5 volppm ~ 500 volppm	±0.6
C ₂ H ₆ -N ₂	150 volppm ~ 1.5 vol%	±0.6
CO-N ₂	3 volppm ~ 50 volppm	±1.0
	50 volppm 超 ~ 15 vol%	±0.6
CO ₂ -N ₂	3 volppm ~ 180 volppm	±1.0
	180 volppm 超 ~ 16 vol%	±0.6
NO-N ₂	0.1 volppm ~ 0.4 volppm	±5.0
	0.4 volppm超 ~ 1 volppm	±3.0
	1 volppm 超 ~ 30 volppm	±1.0
	30 volppm 超 ~ 5 vol%	±0.6
NO ₂ -Air	5 volppm ~ 50 volppm	±3.0
O ₂ -N ₂	1.0 vol% ~ 25 vol%	±0.6
SO ₂ -N ₂	0.1 volppm ~ 0.4 volppm	±5.0
	0.4 volppm超 ~ 1 volppm	±3.0
	1 volppm 超 ~ 50 volppm	±1.0
	50 volppm 超 ~ 1 vol%	±0.6
NH ₃ -N ₂	20 volppm 超 ~ 100 volppm	±6.0
零位調整標準ガス (ゼロガス)	N ₂ 又は Air であって、共存する CH ₄ 濃度が0.1 volppm以下、CO 濃度が0.1 volppm以下、CO ₂ 濃度 が0.1 volppm以下、NO _x 濃度が 0.005 volppm以下及びSO ₂ 濃度が 0.005 volppm以下	

表3. pH標準液

pH標準液の種類	25℃におけるpH値	精度(pH値)
シュウ酸塩pH標準液	1.679	±0.002
フタル酸塩pH標準液	4.008	±0.002
中性りん酸塩pH標準液	6.865	±0.002
りん酸塩pH標準液	7.413	±0.002
ほう酸塩pH標準液	9.180	±0.002
炭酸塩pH標準液	10.012	±0.005

表4. pH標準液以外の標準液

標準液の種類	濃度範囲	精度(%)
アルミニウム標準液	1mg/L 以上 1g/L 以下	100 mg/L未満 ±1.0
ひ素標準液		
ビスマス標準液		
カルシウム標準液		
カドミウム標準液		
コバルト標準液		
クロム標準液		100 mg/L以上 500 mg/L未満 ±0.5
銅標準液		
鉄標準液		
水銀標準液		
カリウム標準液		
マグネシウム標準液		
マンガン標準液		500 mg/L以上 ±0.3
ナトリウム標準液		
ニッケル標準液		
鉛標準液		
アンチモン標準液		
亜鉛標準液		
塩化物イオン標準液		
ふっ化物イオン標準液		
亜硝酸イオン標準液		
硝酸イオン標準液		
りん酸イオン標準液		
硫酸イオン標準液		
アンモニウムイオン標準液		

3.4 化学標準物質の供給体系

計量法では、「標準物質」とは、「政令で定める物象の状態の量の特定の値が付された物質であって、当該物象の状態の量の計算をするための計量器の誤差の測定に用いるもの。」と定めている。

計量法トレーサビリティ制度において、標準物質は計量器の校正に用いる他の計量標準と同じシステムで運用されるが、標準物質は、計量器の標準（例えば、質量における分銅）と異なり、①品質（濃度）が経時変化を起し易い、②消耗品であり、使用すると無くなってしまう、③標準物質の特性値の校正（値付け）の結果を再確認することができない等の特性があり、他の計量標準と同じシステムで運用することは、国家計量標準供給の信頼性等の観点から問題を生じかねない。このため、認定事業者から供給する標準物質については、認定事業者の技術基準である「計量器の校正等の事業を的確かつ円滑に行う技術的能力を有していることを定期的に確認する方法」の一つとして「国の機関又は指定校正機関が行う標準物質ごとの濃度信頼性試験」を受けることが通商産業省機械情報産業局長通達で定められている。実質的には、指定校正機関が濃度信頼性試験を実施している。

標準ガス及び標準液の供給体系は、次のとおりである。

- ① 通商産業大臣の指定を受けた指定校正機関（「標準物

質」については、化学物質評価研究機関）は、自らが保管する標準ガス製造装置及び標準液製造装置を用いて特定標準ガス及び特定標準液を製造し、維持・管理を行う。
② 通商産業大臣の認定を受けた認定事業者（関東化学㈱、和光純薬工業㈱、日本酸素㈱など）は、特定二次標準ガス又は特定二次標準液を自ら調製し、指定校正機関で濃度値の校正（値付け）を受ける。

この際、指定校正機関は jcss の標章付き証明書を発行する。

- ③ 認定事業者は、自ら調製した実用標準ガス又は標準液の濃度を特定二次標準ガス又は特定二次標準液の濃度値を基に校正（値付け）する。

- ④ 指定校正機関は、認定事業者が校正（値付け）した実用標準ガス又は標準液について濃度信頼性試験を実施し、別に定める式により求めた値が判定基準値以内であれば「適合」とし、認定事業者に通知し、返却する。

⑤ 認定事業者は、濃度信頼性試験に「適合」した標準ガス又は標準液を市販する。この際、認定事業者はJcssの標章付き証明書を1製品につき1枚発行することができる(標準ガス及び標準液の容器に証明書の一部が貼付されている場合もある。)。これら標準物質の供給体系を図2に示す。

4. 化学標準物質に係る計量法の規制

計量法では、Jcssの標章付き標準物質の使用を義務づけているが主なものは、次のとおりである。

(1) 計量法第18条(使用方法の制限)

本条は、「特定の方法に従って使用し、又は特定のもの若しくは一定の範囲内の計量に使用しなければ正確に計

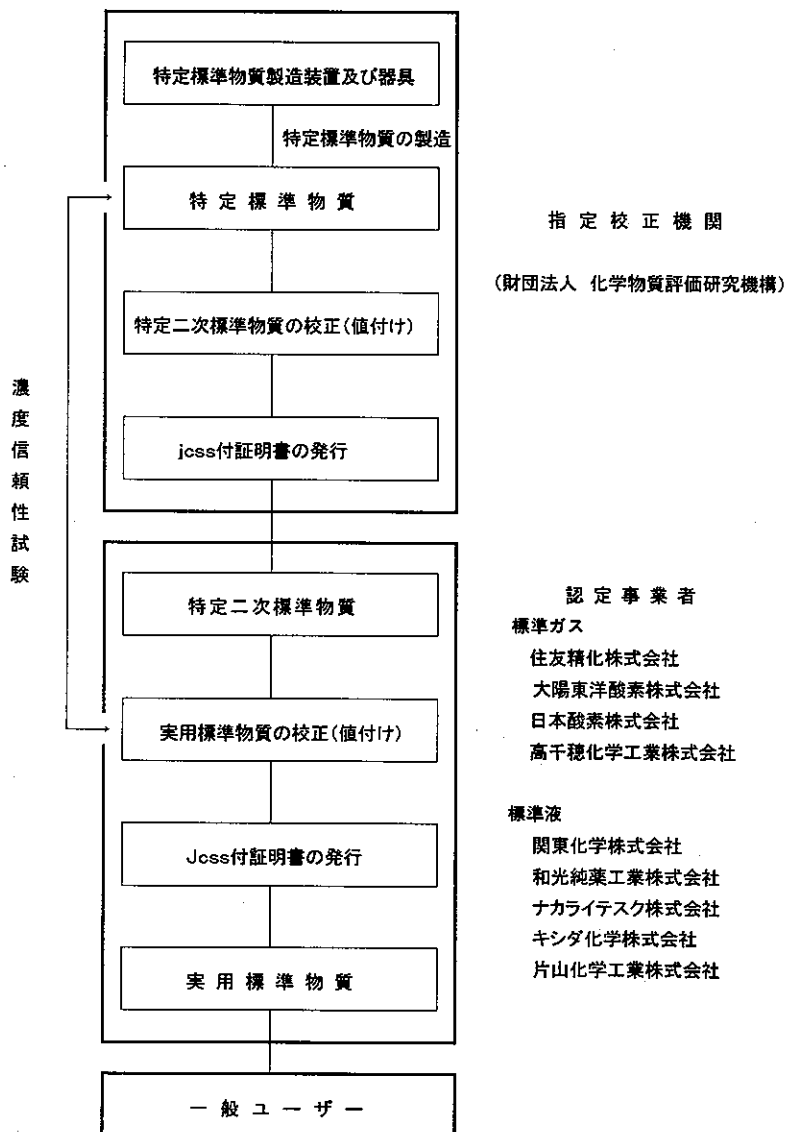


図2. 標準物質の供給体系

量することができない特定計量器であって政令で定めるものは、政令で定めるところにより、使用する場合でなければ、取引又は証明における法定計量単位による計量に使用してはならない。」と定めている。

環境計量に関する特定計量器としては、①ジルコニア式酸素濃度計、②磁気式酸素濃度計、③溶液導電率式二酸化硫黄濃度計、④紫外線式二酸化硫黄濃度計、⑤紫外線式窒素酸化物濃度計、⑥非分散型赤外線式二酸化硫黄濃度計、⑦非分散型赤外線式窒素酸化物濃度計、⑧化学発光式窒素酸化物濃度計、⑨非分散型赤外線式一酸化炭素濃度計及び⑩ガラス電極式水素イオン濃度検出器の10種類が定められており、これらの濃度計を用いて取引又は証明を行う場合には、計量法施行規則第3条で①～⑨までの濃度計については日本工業規格K0055の4.2に適合する方法、⑩については日本工業規格Z8802の7.2.2に適合する方法によって濃度計の調整を行った後、使用することが義務づけられている。これらは濃度計の校正方法を示しており、校正の際には認定事業者によって値付けされた標準物質(Jcssの標票付き)を用いることとしている。

(2) 計量法第40条(事業の届け出)

本条は、「特定計量器の製造の事業を行おうとする者(修理事業者を含む)は、通商産業省令で定める事業の区分に従い、あらかじめ次の事項を通商産業大臣に届け出なければならない。」としており、届け出なければならない事項の一つとして第4号「当該特定計量器の検査のための器具、機械又は装置であって、通商産業省令で定めるものの名称、性能及び数」とある。この検査のための器具、機械又は装置の中に「標準物質」が規定されており、この標準物質は、認定事業者によって値付けされた標準物質(Jcssの標票付き)であるとしている。

(3) 計量法第108条(登録の申請)

本条は、「前条(計量証明の事業の登録)の登録を受けようとする者は、次の事項を記載した申請書をその事業所の所在地を管轄する都道府県知事に提出しなければならない。」と規定しており、届け出なければならない事項の一つとして第4号「計量証明に使用する特定計量器その他の器具、機械又は装置であって、通商産業省令で定めるものの名称、性能及び数」とある。この通商産業省令で定めるものの中に「標準物質」が規定されており、この標準物質は、認定事業者によって値付けされた標準物質(Jcssの標票付き)であるとしている。

5. 知的基盤整備特別委員会の提言に基づく開発計画

この提言により当初開発を計画された物質は、Jcssに

よる供給が全くなされていなかった有機系の標準液及びガスを中心に78物質であった。その内訳は、ジクロロメタン標準液、四塩化炭素標準液など有機標準液が29物質、セレン標準液、リチウム標準液などの無機標準液が15物質、臭化物イオン標準液、よう化物イオン標準液などの陰イオン標準液が3物質、クロロホルム標準ガス、ジクロロメタン標準ガスなど標準ガスが31物質であった。

これらの開発には、NIMC、NITE及びCERIの三所により、基準物質(原料物質)の選定及び純度の確定、質量比混合法による標準液・標準ガスの調製方法の確立、高精度な濃度測定方法の確立、標準液・標準ガスの保存安定性の評価などを実施している。その進捗状況は、平成12年11月現在で、リチウム標準液、ジクロロメタン標準液など15物質が既に計量行政審議会に諮られ、引き続きモリブデン標準液、ベンゼン標準液、エタノール標準ガスなど19物質が諮られる予定となっている。この中には、当初の計画には上げられていなかったフタル酸エステル類3物質の標準液も含まれている。

6. おわりに

我が国における化学標準物質供給の経緯及び現状を述べてきた。計量法トレーサビリティ制度において供給される化学標準物質は、認証標準物質(CRM)としての条件を備えており、ISO 9000シリーズ、14000シリーズの認定取得などの要求事項として上げられていることなどにより広く普及している。今後は、有機系標準物質の供給が始まれば更にJcssの普及が期待できるものと思われる。また、この制度における化学標準物質は、国際標準物データベース(COMAR)に登録されており、国際的にも活用を促している。さらに、平成12年7月には製品評価技術センターが運営する我が国初の標準物質データベース(標準物質総合情報システム)が稼動し、国内及び海外の標準物質を検索することが可能になった。行政情報、海外情報、標準物質に関連する情報なども入手できるので活用をお勧めする。アドレスは、<http://www.rminfo.nite.go.jp>です。

なお、計量法は、現在、国際整合性を高める観点から改正準備が進められており、平成13年4月に施行予定である。本制度に係る主な改正点は、認定事業者の認定要件の内、特定二次標準(器)物質保有の義務を撤廃し、それ以外の標準(器)物質(特定三次など)の保有を認める。また、指定校正機関の指定要件から公益法人(民法第34条に基づき設立された法人)の規定を撤廃し、民間会社の参入を認める、などとなっている。

ドイツ科学史巡礼

グロスボーテンの「ハウスエネルギー」探訪

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

はじめに

本稿はドイツの化学者 F. W. オストヴァルト (Friedrich Wilhelm Ostwald, 1853-1932) がライプツィヒ大学を退職後隠棲したグロスボーテン (Grossbothen) の「エネルギー荘」 (Haus Energie) について紹介することを目的とする。このエネルギー荘は F. W. オストヴァルトの記念館として昔のまま保存されており、孫娘であるブラウワ

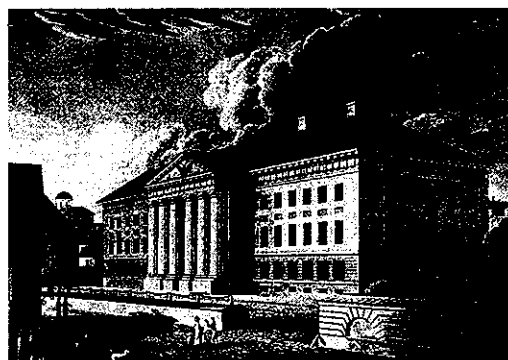
ー夫人 (Frau Brauer) により管理されていた。エネルギー荘を紹介する前にオストヴァルトの履歴について簡単に述べたいと思う。その理由はオストヴァルトが単にノーベル化学賞の栄誉に輝く優れた科学者であったばかりではなく、彼は文化の多方面に関心と好奇心を持ち続け多くのことを提言し、また成し遂げた多才な人物であったからである (文献 1~8)。



W. オストヴァルトの父 Wilhelm Gottfried Ostwald, 母 Elisabeth Ostwald.



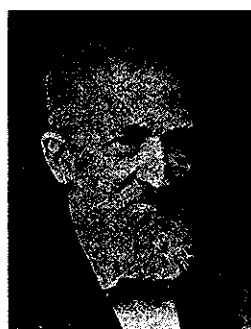
壮年の W. Ostwald 像 (1880年頃)



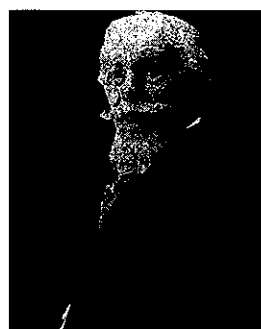
19世紀に画家 A. Hagen により描かれたドルバト大学の建物。



リガの実業高等学校時代の W. Ostwald 像。



ドルバト大学の化学教授 C. Schmidt.



ドルバト大学の物理学教授 A. von Oettingen.

KAORU HARADA

Doctor of Science, Professor, Kobe Shoin Women's College; Professor Emeritus, University of Tsukuba.

少年時代

オストヴァルトは当時ロシア領であったバルト3国の一つであるラトヴィアのリガで職人層のドイツ系移民の子として生まれた(1853年)。その頃のリガでは地元民よりもドイツ移民が幅をきかせていた様子がオストヴァルトの自伝「Lebenslinien」から推察することができる。

彼は少年の頃から絵を描いていたが、この創作活動は老年になるまで続けられた。彼の絵は広大な風景を描いたものが多く、人物画は描かなかったようである。オストヴァルトは少年時代に絵と共に火薬、花火、写真、文学(小説)、音楽に熱中した。このために実業高等学校の卒業試験に苦勞し、卒業が少し遅れた。しかしオストヴァルト少年を担当した教師の中には彼を暖かく見守り援助する人もいた。その教師はオストヴァルトの才能に期待をしていたのだろう。このような高校時代の正規の学業以外の領域における彼の実績から明らかなように、彼はいろいろな物事に好奇心を示すと共に手を動かして何かを作ることを好み、これに熱中した。このことはオストヴァルトが後に科学者として理論と実験の両方に強いいわゆる両刀使いの研究者になったことと無関係ではない。老齢になっても独自の実験装置を考案して自作し、またこれを楽しんだ。彼はまた音楽を楽しみ弦楽四重奏グループの一員であった。

学生時代

オストヴァルトは1872年ドルパト大学(Dorpat)に入学し、ここでC. シュミット(Carl Schmidt, 1822-1894)のもとで化学を、A. エッチンゲン(Arthur von Oettingen, 1836-1920)のもとで物理学を学び、学位論文のために「化学親和力」について研究し、1878年学位を得た。科学者となった彼の好奇心は次第に化学と物理学の学際的領域に集中した。1875年から1882年の間ドルパト大学の助手を勤めた。1882年オストヴァルトはリガの高等工業学校の教授となり、実験研究と理論探究に熱中した。

オストヴァルトの簡単な履歴は下記の通りである

- 1853年 リガで生まれる。
- 1872~1875年 ドルパト大学(現在Tartu)のカール・シュミット(Carl Schmidt)のもとで化学などを学ぶ。シュミットはギーゼンのリービッヒのもとで化学を学んだ人であった。
- 1875~1882年 ドルパト大学の物理教室の助手となる。
- 1882~1887年 リガのバルチック高等工業学校の教授となる。
- 1887~1906年 ライプツイッヒ大学物理化学教授となる。

1906~1932年 ライプツイッヒ大学を辞任し、グロスボータンの「エネルギー」荘で自由な科学研究生活に入る。

1909年 ノーベル化学賞を受ける。

1932年 4月4日ライプツイッヒで死亡。

研究の時代

リガにおける研究の後、彼はライプツイッヒ大学教授の席を提供され(1887)、世界で初めての物理化学教授に就任した。ライプツイッヒにおける研究条件は始めあまりよいものではなかったが、オストヴァルトがドイツ国籍を取得し、彼が科学者としての能力を発揮することにより研究条件は改善され、ドイツ内外の研究者がライプツイッヒの研究室に集まるようになった。ライプツイッヒでの研究条件がよくなると共に優れた学生に恵まれるようになった。当時の学生の中には物理化学者の第二世代であるW. ネルンスト(Walther Nernst, 1864-1941), E. ベックマン(Ernst Beckmann, 1853-1923)らがいた。

1885年と1887年にライプツイッヒ大学へ移る前にオストヴァルトは大部の(計約2000頁)野心的な書物「一般化学教科書」(Lehrbuch der allgemeinen Chemie) 1, 2巻を出版した。この書物の第一巻でリガの大学での田舎、化学者のシュミットと物理学者のエッチンゲンに感謝の言葉を述べている。オストヴァルトは後に小型の教科書「一般化学の基礎」(Grundriss der allgemeinen Chemie, 1889)を出版したが、ライプツイッヒの学生達は前者を「大オストヴァルト」(Grosse Ostwald), 後者を「小オストヴァルト」(Kleine Ostwald)と呼び習わしていた。

オストヴァルトはアレニウスの電離説を知り、ストックホルムに彼を訪ね、また後には彼をリガに招いて共同研究を行い、不遇であったアレニウスを援助して彼を栄光の道へと押し上げた。またオストヴァルトはアレニウス、ファント・ホッフと共に新しい物理化学の雑誌「Zeitschrift für physikalische Chemie」を刊行した(1887)。上記の三人は19世紀後半に生まれた新しい化学である「物理化学」を創始した化学者達であった。1888年にいわゆる「オストヴァルトの希釈律」を提出し、1900年には触媒反応による硝酸の製法を確立した。このアンモニアの酸化による硝酸の生成は後のF. ハーバー(Fritz Haber, 1868-1934)による空中窒素の固定によるアンモニア合成と結びつき、硝酸の工業的合成へと発展することになった。オストヴァルトは1909年彼が自ら最も優れた研究であると考えていた触媒についての研究でノーベル化学賞を受賞した。そのタイトルは「触媒作用に関する研究及び化学平衡と反応速度に関する研究」である。オストヴ

ァルトは化学反応の動力学の開拓者の一人であった。

教育家としてのオストヴァルト

オストヴァルトは実に多くの著作を発表したが、その中に若者または一般人を対象にした著作がある。「化学の学校」(Die Schule der Chemie I, II, 1903) がそれであり、これは若者達に対する楽しい化学の講義である。この書物は邦訳され3冊本として岩波文庫に入っている。また有名科学者の生涯について書かれた「偉人達」(Grosse Manner, 1909) もまた一般人を対象にした著作である。この書物には過去の偉人達の人格形成がどのようになされたかと言うことについてのオストヴァルトの視点がある。これらの書物はJ.リービヒの「化学通信」(Chemische Briefe, 1844)と同様に啓蒙的著作である。

科学史家オストヴァルト

オストヴァルトは科学史にも大きな関心を寄せ、科学史上の重要な著作を集め、これらを校訂し、Ostwalds Klassiker der Exakten Wissenschaftenと題して出版し、科学史に関心を持つ人々に基本的資料を提供した。これらのオストヴァルトにより編集された古典叢書は1938年までに243冊が出版された。

哲学者オストヴァルト

オストヴァルトの自然観はエネルギーに着目し、宇宙全体をエネルギー一元論の立場に立って考察する。彼は「エネルギー」(Die Energie, 1912)と題する書物を出版した。自然現象をエネルギーの面から理解し、解釈することは確かに一つの立場である。しかしそれが総べてではない。オストヴァルトは晩年と共にエネルギー一元論の世界観の深みに入っていったように見える。そして当時科学の分野で興りつつあった原子論者の一人であるL. ボルツマン(Ludwig Boltzmann, 1844-1906)と激しく対立した。このオストヴァルトの著書「エネルギー」はエネルギー論と原子論が争った19世紀末から20世紀はじめの自然観の相克を示すものとして極めて興味深い。「エネルギー」は邦訳されて岩波文庫に入っている。20世紀になり次第に原子論が確立されるに及び、オストヴァルトは原子を仮説としてではなく、現実的実在と認めざるを得なくなった。筆者が不思議に思うのは、オストヴァルトはアレニウスのイオン解離の説(これは一種の原子論である)を認めながら反原子論者であったことである。これは一つの矛盾ではないかと思う。

国際語とオストヴァルト

民族の争いと悲慘を体験したユダヤ人の医者L. L. ザメンホフ(Ludwik Lazar Zamenhof, 1859-1917)は国際的な補助言語としてエスペラント(Esperanto)を創り出した。エスペラントとは「希望を持つ者」と言う意味である。エスペラントはインド・ヨーロッパ語の単語を基礎とし、簡単であるが厳密な文法を持つ人工語である。エスペラントは単に補助語であるばかりでなく、19世紀末から20世紀はじめになるとエスペラント語の文学が生まれるほどの発達を遂げた。その頃になると更に多くの国際語が高名な人々により提案されるようになった。その提案された補助言語には次のようなものがあった。

1. フランスの哲学者クチュラー(Couturat)の提案するイード(Ido, 1907)。
2. イタリアの数学者ペアノ(Peano)のインテルリングワ(Interlingua, 1903)。
3. デンマークの言語学者イエスペルセン(Jespersen)のノヴィアル(Novial, 1928)。

などであった。これらの人工補助言語は時と共に何れも消え去り、エスペラントのみが生き残り発展した。おそらくこれにはエスペラントが生まれた社会的背景と共に言語的に優れていたからであろう。オストヴァルトはクチュラーの提案した人工語イードを支持し、エスペラントには好意的でなかった。不支持の理由は不明であるが、このようなオストヴァルトが世界語についての関心から、彼の世界主義、平和主義への関心の一面を知ることができる。

3人のオストヴァルト

オストヴァルトは1880年に結婚し、妻ヘレーネ(1854-1946)との間に二男一女の子供達を得た。息子はヴォルフガング(Wolfgang, 1883-1943)、ヴァルター(Walther, 1886-1958)の二人と娘のグレーテ(Grete, 1882-1950)であった。父親はヴィルヘルム、息子がヴォルフガングとヴァルターでは親子三人とも皆W. Ostwaldとなり区別するのに困るのではないかと尋ねると、ブラウア夫人は「それは問題ではない。父親はヴィー(Wi)、息子達はヴォー(Wo)とヴァー(Wa) オストヴァルトと呼べば3人のW. オストヴァルトを区別することができる」と教えてくれた。ヴォー(Wo) オストヴァルトは高名なコロイド学者である。娘のグレーテは父の伝記「Wilhelm Ostwald, mein Vater (1953)」を出版している。またヴィルヘルム オストヴァルトは彼自身の自伝「Lebenslinien, eine Selbstbiographie」(1926)を出版したが、その一部が邦訳されている。これは素晴らしい自伝であると思う。

日本人留学生とオストヴァルト

1899年化学者 池田菊苗と大幸勇吉は日本人化学者としてはじめて長期間のドイツ留学に出発した。留学先はライプツィヒの W. オストヴァルトの研究室であり、期間は二年であった。これまでの日本人の化学留学はイギリス、アメリカであったが、ドイツにおける化学研究の発展を知り、遅ればせながらドイツへの留学が始まったのである。医学においては森鷗外のようにすでに10数年前からドイツ留学が始まっていた。ここで池田を持ち出すのは池田が大変な教養人であり、専門分野のみならず、多方面にわたり一家言を持った人物であったからである。物理化学の日本への導入に貢献し、研究と教育に尽くした。また彼は科学行政の方面でも手腕のある人であった。彼は実学にも関心を持ち昆布の旨味成分の研究を完成したことは、後に日本においてアミノ酸の化学及び産業が盛んになる基礎を作ったことに連なっている。教養人である池田は帰国の途中ロンドンに滞在していた夏目金之助(漱石)としばらく同じ下宿に住み漱石に影響を与えたことが知られている。この間の事情については文献(6)に詳しい。池田は漢学の素養もあり、漢詩を口づさむこともあったが、漢詩を作ることはなかったという。

漢詩と「エネルギー荘」

グロスボーテンの「エネルギー荘」を見学した時、便箋に書かれた「印度洋所見」と題する肉筆(ペン書き)の漢詩を展示資料の中に発見した。この詩のドイツ語訳も添えてあった。作者は「物庵」(ぶつあん)とある。おそらくこの漢詩の作者がヨーロッパへの渡航の途中に遭遇した荒れ狂うインド洋の荒波について作詩したのであろう。先ず作者の物庵とは誰かと云うことが問題である。筆者は直ちに物庵とは池田のことであろうと想像した。



「ハウスエネルギー」(Haus Energie)の建物を出てこの森の小径をしばらく行くと岩が露出した Ostwald 夫妻の墓のある小さな広場に出る。

しかしこれは誤りであった。物庵とは同じ頃に留学した近重真澄(ちかしげますみ, 1870-1941)のことであると云う。近重は漢詩をよくし、漢詩集を残したと云う。次の問題は近重の漢詩が何故この「エネルギー荘」に保存されているかと云うことである。

ハウス・エネルギー探訪

1991年夏、ベルリンからイエナとライプツィヒを訪ねた筆者は、ライプツィヒ大学のヤクブケ教授(Prof. H. Jakubke, Univ. Leipzig)のお世話で或る日の午後一緒にグロスボーテンのハウス エネルギー荘を訪ねることになり教授の車でグロスボーテンへ向かった。その頃は東ヨーロッパの社会主義国の優等生であったドイツ民主共和国が西ドイツに併合されて間もない時期であったので、東ドイツの町には未だ資本主義国らしいもの(広告、ネオンサイン、自動車など)は殆どなく、旅行者のためのホテルも非常に不足しており自由にホテルを探すことは困難であった。町の家々はくたびれていたけれども、田舎には自然が一杯であった。グロスボーテンへの途中にはソ連軍の駐屯地が未だ残っていた。軍事上の理由はともかく、ソ連兵を本国へ引き上げ召集を解除することは失業問題とも関連し、急には進められない時代であった。

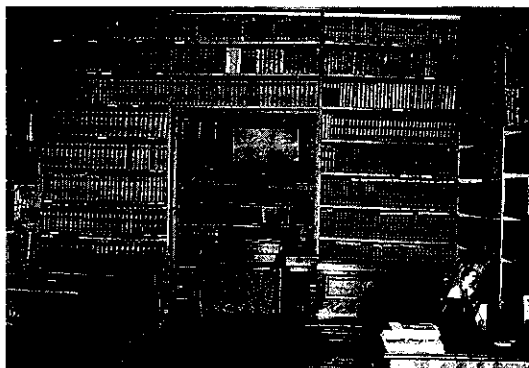
舗装の悪い田舎道を走ってグロスボーテンに到着した。オストヴァルトの孫娘にあたる Frau Brauer が我々を出迎えて下さった。いろいろ話しを聞いて厳しい条件のもとでこのエネルギー荘を守ってこられたことは大変御苦労なことであったと思う。ブラウア夫人は先ずオストヴァルト夫妻の墓から案内して下さい。以下エネルギー荘の一端を筆者の撮影した写真により紹介する。



Frau Brauer が墓地とこの広場について説明し、私達がそれを聞く。写真の左の人物はヤクブケ教授(Prof. H. D. Jakubke)であり、ブラウア夫人の右手の位置に見えるのがオストヴァルトの墓である。



墓所は巨大な自然石をくり抜いて作られている。その入口の扉には W. Ostwald 夫妻の生年と没年が刻まれている。私はライプツィヒから持参したカーネーションを墓前に献じた。



「ハウス エネルギー」の図書室の棚には多くの書物と共に製本された学術雑誌がすべての壁を天井まで占領している。



「ハウス エネルギー」の実験室に展示してある研究用の装置は簡単なものが多い。これらはオストヴァルトにより考案された手作りのものである。今もオストヴァルトの時代のままに書物と装置が実験室に充滿している。



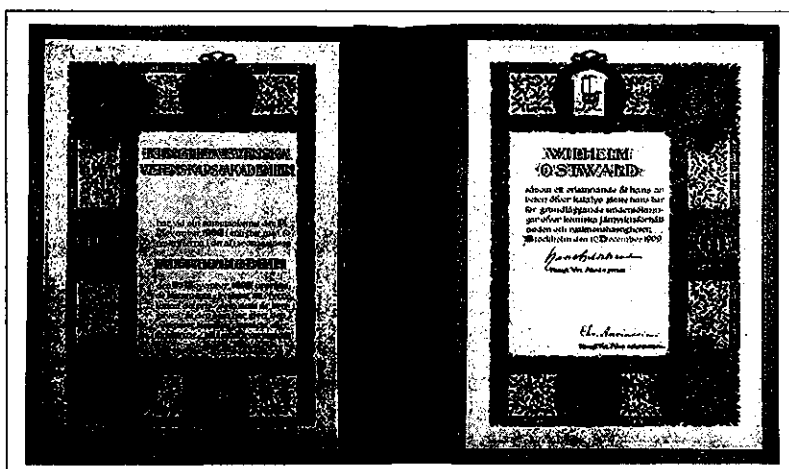
1905年大学当局と意見を異にしたことが原因でオストヴァルトはライプツィヒ大学を辞職し、図書と実験装置と共に一家はグロスボーテン (Grossbothen) に移り、自由な研究生活を始めた。オストヴァルトが生活し、研究を始めたこの建物は「Haus Energie」と云われるが、これは彼が哲学的にエネルギー—元論者であったからである。現在この建物を含む地域は W. オストヴァルト記念館となっている。この建物にはオストヴァルトに関する種々の資料が展示されている。



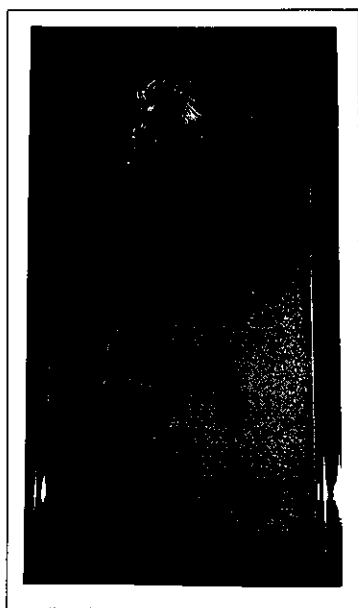
「ハウス エネルギー」の建物の中には幾つかのオストヴァルトの影像と肖像画がある。この大理石のレリーフは比較的若い時代の像である。おそらくライプツィヒ大学時代のものと思われる。



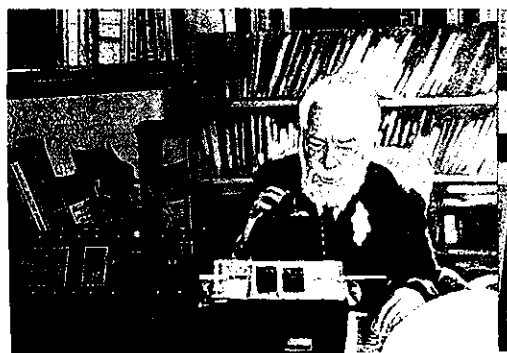
この大理石の老年期の頭像は実に堂々として風格がある。



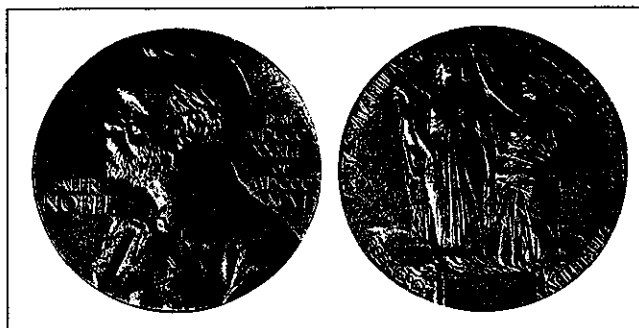
1909年オストヴァルトは触媒と化学平衡の研究によりノーベル化学賞を受けた。これはそのノーベル賞の賞状である。大きさは 28.5×38.5cm



この肖像は比較的若い時代に描かれたものであり、活力にあふれた大科学者にふさわしい。



実験室の本棚に実験する老年のオストヴァルト像が掲げられていた。あたかも彼が今も「ハウス エネルギー」で実験をしつつあるように思える展示である。



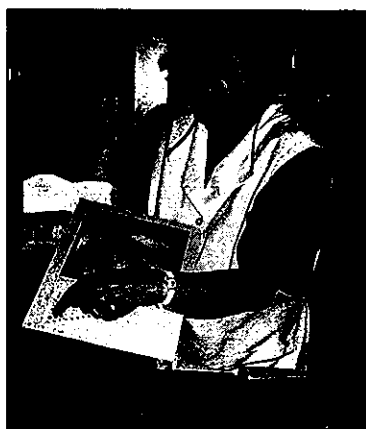
ノーベル賞の金メダルの表面と裏面、直径は65mm、重さは 210 g。



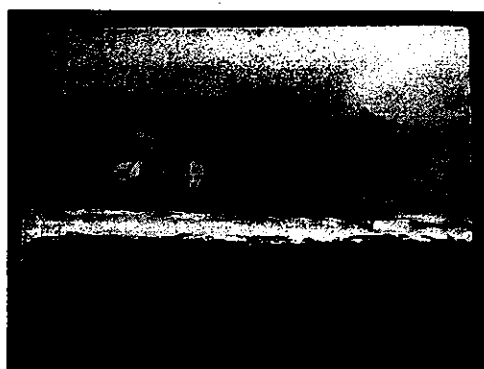
オストヴァルトは子供時代から絵を描くことが得意であった。成人になり、また老年になっても絵筆を離さなかった。彼の描く絵は広大な自然が多く、私は未だ彼の画いた肖像画を見たことがない。これは広々とした夕焼け風景である。



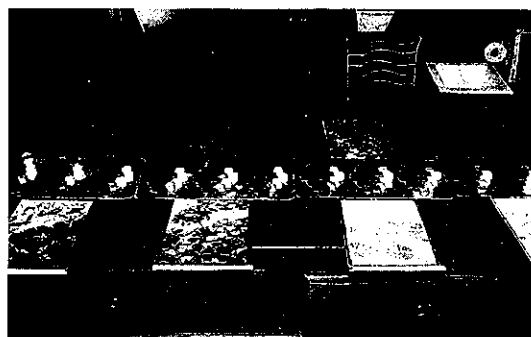
最後の絵はナイアガラの瀑布の雄大な風景である。おそらくこれは1905～1906年の間オストヴァルトがハーバード大学へ交換教授として赴任していた時代に描いたものだろう。



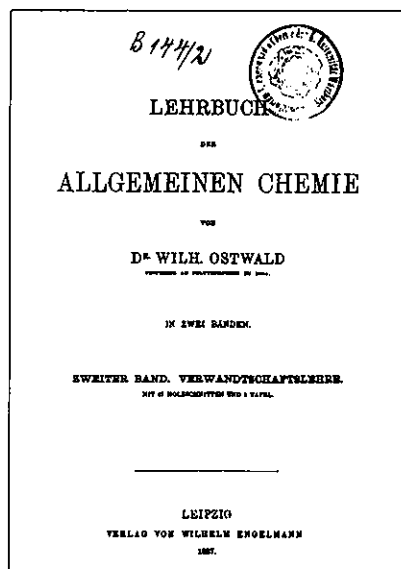
ブラウワー夫人は私達にオストヴァルトの色彩論と共に彼の描いた絵画について説明する。



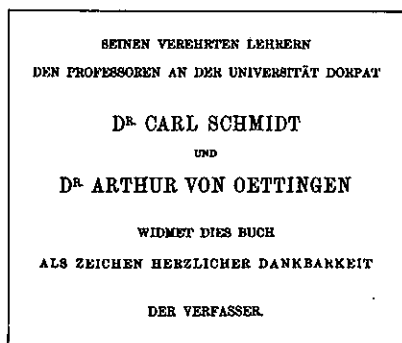
寒々とした雪のある広大な風景である。



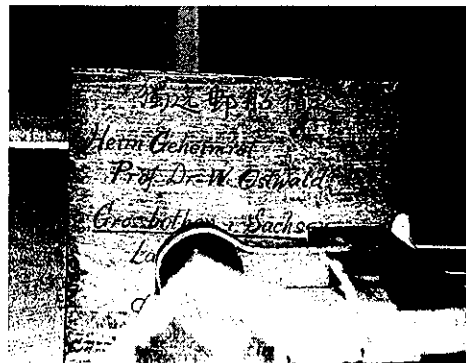
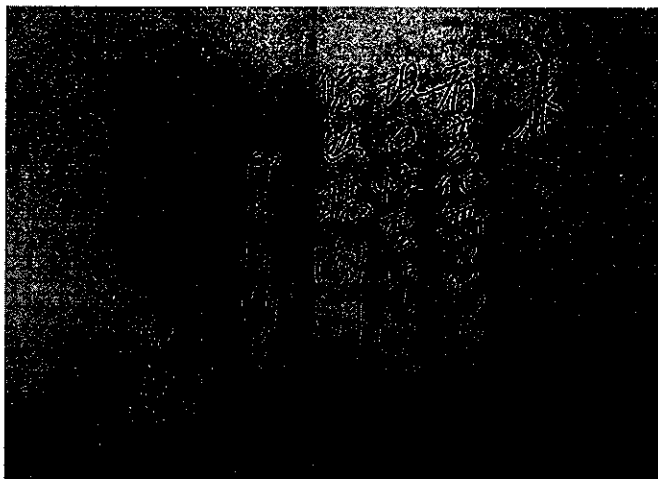
オストヴァルトにとって色彩論はグロスボーデンでの重要な研究課題の一つであった。彼の理論に基づき種々の実験を試み、理論を発展させた。



1886年と翌1887年にオストヴァルトは2冊の膨大な（計約2000頁）新しい化学教科書（Lehrbuch der allgemeinen Chemie）を出版した。これは第二巻の中表紙である。



第一巻にはリガにおける旧師 Schmidt と Oettingen に対する感謝の言葉が記されている。

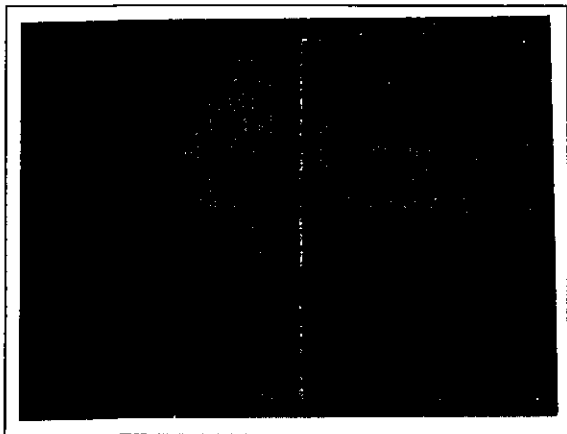


グロスボーテンの「ハウス エネルギー」の実験室の片隅に日本からオストヴァルトあてに送られた古い木箱があった。残念ながら送り主の名を確かめることができなかった。

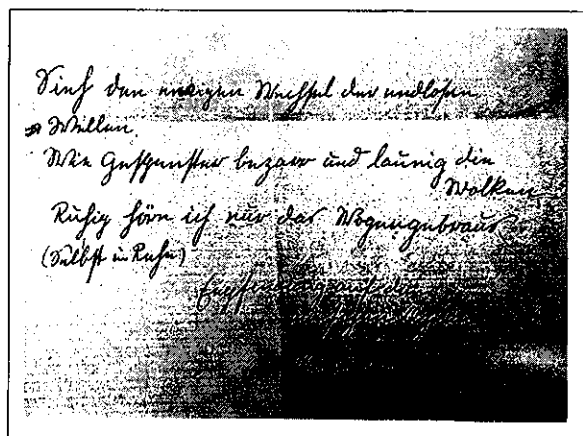
「ハウス エネルギー」の展示資料の中に便箋に書かれた漢詩とそのドイツ語訳があった。それは「インド洋所見」と題するものであり、荒れ狂う怒濤の激しさを歌ったものである。作者は物庵 (Buzuan) とある。文献 6 によると物庵とは漢詩の素養があり、創作の漢詩を残した近重真澄 (1872-1941) のことであるという。近重はテルルの原子測定 (1895) に貢献した人であり、日本人による化学研究がようやく独り立ちした日本における第一世代の化学者の一人であった。しかし次の問題はなぜこの漢詩がこの「ハウス エネルギー」にあるのかと云うことである。これは面白い謎解きである。筆者には漢詩の素養は無いが、これを読み下すと次のようになるかも知れない。

「変化する無窮の波濤を看れば、
百怪雲中に現れて阿羅漢
悠然と洵湍 (たる) を聴く」

何れにせよ荒れ狂うインド洋の様子を詠んだ詩であるが、高まる詩興を抱きながら物庵は差し迫った船酔いの苦しみに悩まされたことだろう。



オストヴァルトは多才な人であり健筆を振るい多くの書物を出版した。若者達に対して化学を解説した書物「化学の学校」(Die Schule der Chemie) は著名である。この書物は邦訳されて岩波文庫に 3 冊本として入っている。



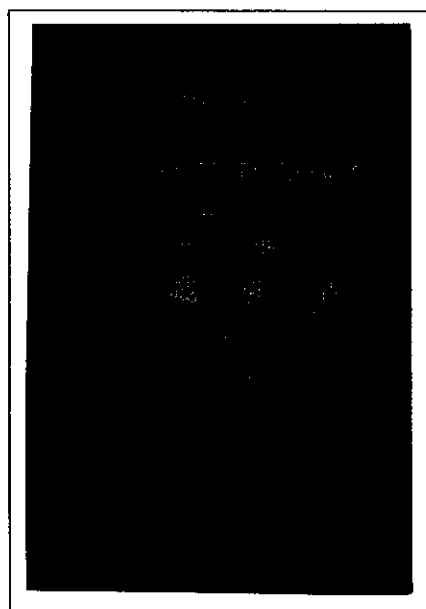
前頁の漢詩のドイツ語訳

謝辞

GrossbothenのHaus Energieの訪問の機会を設定して下さったProf. H. D. Jakubke (Univ. Leipzig)に感謝します。

参考文献

- 1) J. P. Domschke, P. Lewandowski; 「Wilhelm Ostwald, Chemiker, Wissenschaftstheoretiker, Organisator」, Urania-Verlag (1982).
- 2) G. Lotz, L. Dunsch, U. Kring; 「Forschen und Nutzen, wilhelm Ostwalts zur wissenschaftlichen Arbeit」, Akademie-Verlag (1982), オストヴァルト生誕125年記念.
- 3) J. R. Partington, 「A History of Chemistry」 Vol. 4, p. 595~600, Martino Publishing (1963).
- 4) W. R. Pötsch, A. Fischer, W. Müller, Lexikon bedeutender Chemiker, p. 330-331, Verlag Harri Deutsch (1988).



オストヴァルトの「Grundlinien der anorganischen Chemie」は池田菊苗により補訳され、日本の化学の発展に貢献した。これは1905年に出版された。

- 5) E. Farber ed., 「Great Chemists」, p. 1019~1030, Interscience Publishers, (1961).
- 6) 広田鋼蔵「化学者池田菊苗、漱石・旨味・ドイツ」, 東京化学同人 (1994).
- 7) 植村琢, 「化学領土の開拓者たち」 p. 289-295, 朝倉書店 (1976).
- 8) W. Ostwald 「Lebenslinien, eine Selbstbiographie」 (1926); 一部邦訳, 都筑洋次郎訳「オストヴァルト自伝」, 東京図書株式会社 (1979).

〈編集後記〉新年明けましておめでとうございます。

本誌は1950年3月の創刊以来、2000年10月迄の51年間で通巻178号を発刊いたしました。これもひとえに、読者の皆様並びにご執筆の先生方の本誌に対する深いご理解とご支援によるものと感謝申し上げます。「21世紀中に実現する、実現してほしい新技術(科学技術庁の21世紀科学技術アンケート結果)」によると、①人間の脳機能を越えるコンピュータが開発され、人間並みの創造が可能に

なる。②翻訳技術が普及し、人々は日用語で会話ができる。③遺伝子組み替え技術の利用により、食糧生産が増大し食糧問題は解決される。等が未来予測され、明るい話題となっております。

21世紀を迎え、編集委員一同は本誌の歴史と築かれた財産とを糧に、夢・感動のある編集に向けて努力いたします。本年も皆様方のご愛顧をよろしくお願い申し上げます。(三城記)



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13年1月1日 発行