

# THE

KANTO CHEMICAL CO., INC.

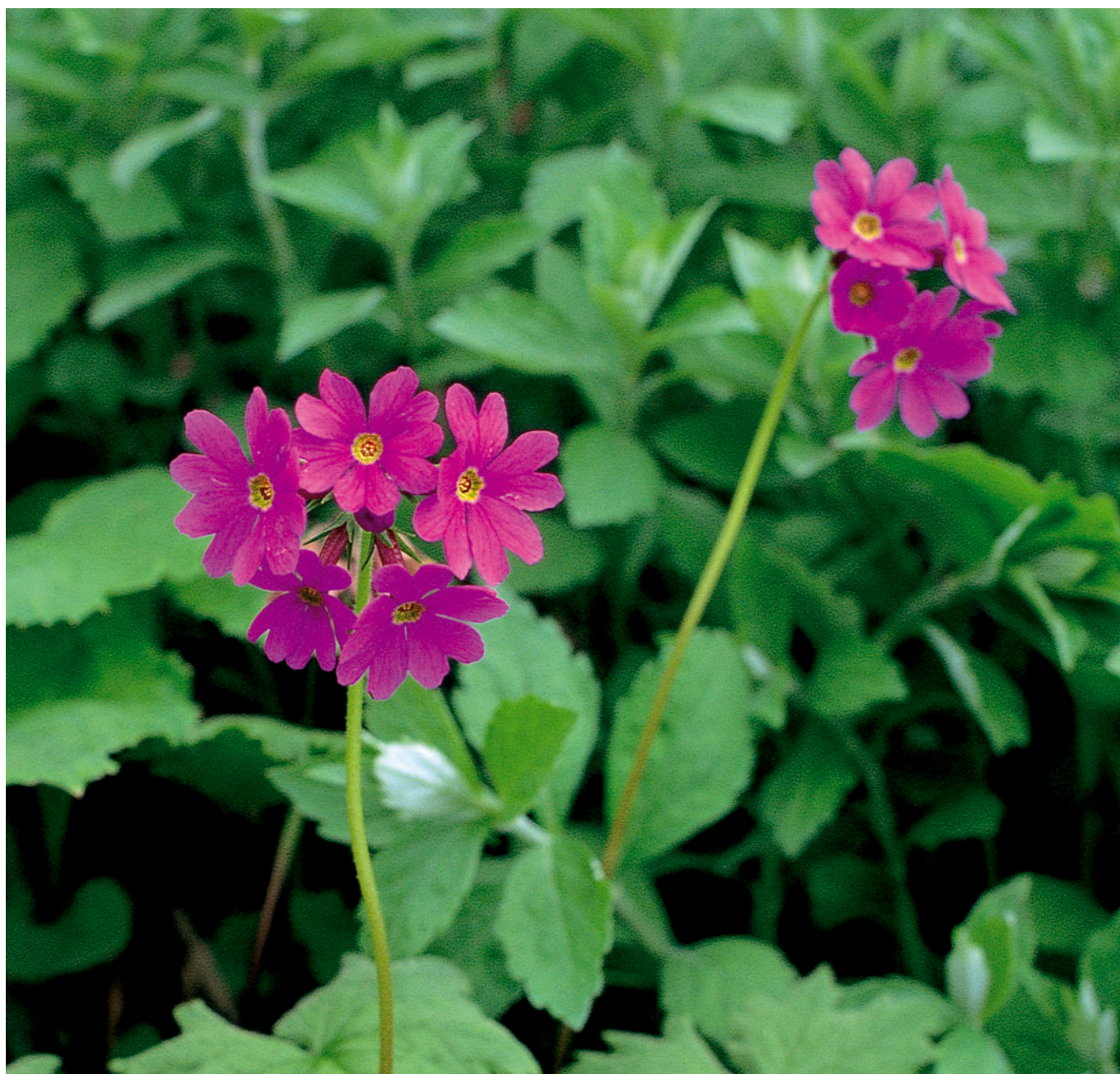


# CHEMICAL TIMES

2003 No.2 (通巻188号)

ISSN 0285-2446

生物活性化合物の構造修飾-7 スフィンゴ脂質類縁体の合成と生物活性	横松 力 渋谷 皓	2
特定計量証明事業者認定制度について	中村 利美	10
遺伝子情報を医薬品へ(その10) 海外のバイオクラスター(3)スコットランド	坂田 恒昭	13
ダイオキシン類分析用 活性炭分散シリカゲルリバースカラム	小林 幹夫	18
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(2)ヨハネス・ゲーテンベルク	原田 馨	22
編集後記		24



# 生物活性化合物の構造修飾-7

Structural Modification of Biologically Active Compounds -7

## スフィンゴ脂質類縁体の合成と生物活性

東京薬科大学 薬学部 助教授 横松 力  
TSUTOMU YOKOMATSU  
教授 渋谷 皓  
SHIROSHI SHIBUYA

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science

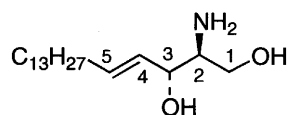
### 1. はじめに

スフィンゴ脂質は生体膜の主要な構成成分として生体内に広く分布しており、細胞間の認識、細胞の成長の調節、免疫作用の発現などに重要な役割を果たしている。しかし、スフィンゴ脂質の生体内情報伝達物質としての機能解明が進んだのは比較的近年になってからのことである。様々なアプローチによりスフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けて研究が展開しているが<sup>1)</sup>、合成化学を基盤とするスフィンゴ脂質の構造修飾も有用なアプローチの一つとなっている。本稿では、スフィンゴ脂質の合成と構造修飾を中心として最近の報告を紹介する。

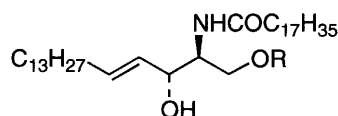
### 2. スフィンゴ脂質の構造と生体内での働き

スフィンゴ脂質は、構造骨格にスフィンゴイド塩基をもつ一群の脂質の総称である。動物細胞のスフィンゴ脂質は長鎖(C16~C22)の高級アミノアルコールであるスフィンゴシンから形成されている。天然に存在するスフィンゴシンは、炭素数が一般に18であり、C-4,5位にトランス二重結合を持つ。また、アミノアルコール部分の立体構造はD-エリスロ(2S,3R)配置である(Fig.1)。スフィンゴシンのアミノ基に高級脂肪酸がアミド結合した誘導体はセラミドと総称されている。セラミドの1位水酸基にリン酸や糖などの親水性の極性基が結合した誘導体は複合スフィンゴ脂質と呼ばれている。複合スフィンゴ脂質のなかでも、セラミドの1位水酸基にホスホコリンが結合したスフィンゴミエリンは哺乳動物の総リン脂質の5~10%を占め

ている。スフィンゴミエリンおよびスフィンゴシンは、1887年にThudichumにより脳の抽出物中に未知の脂質として発見されたが、その役割は生体膜の構成成分として細胞の構造を維持することや、生体内の栄養素として働くだけと長い間考えられていた。しかし、スフィンゴ脂質の代謝経路が明らかとなるにつれて、それらの代謝物の機能が注目されるようになり、1986年になりスフィンゴシンがin vitroでプロテインキナーゼCの強力な阻害剤となることが見出された<sup>2)</sup>。

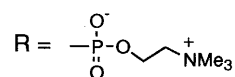


sphingosine



R = H

ceramide



sphingomyelin

Fig. 1

スフィンゴ脂質の代謝経路をFig.2に示す。スフィンゴミエリンは酵素スフィンゴミエリナーゼ(SMase)により加水分解されてセラミドとホスホコリンに代謝される。セラミドは酵素セラミダーゼによりアミド結合が加水分解されスフィンゴシンに変換される。スフィンゴシンはスフィン

ゴシキナーゼによりリン酸化されスフィンゴシン-1-リン酸となる。一方、セラミドは、L-セリンからD-エリスロジヒドロセラミドとなり、ジヒドロセラミドデサチユラターゼにより酸化されde novo合成されることが知られている。ここ10年間、これらの生合成、代謝経路により産生されるセラミド、スフィンゴシン、スフィンゴシン-1-リン酸などの脂質が、細胞の生存、増殖、アポトーシスといった様々な細胞機能に関与することが示唆されてきた。たとえば、セラミドをヒトT細胞株Jurkatに添加するとアポトーシスが誘導される<sup>3)</sup>。また、スフィンゴシンも、セラミドとは異なる独自のアポトーシス誘導機能を持つことが明らかとなった<sup>4)</sup>。一方、マウス繊維芽細胞株3T3などにおいて、血小板由来増殖因子の刺激により細胞内のスフィンゴシン-1-リン酸の含量が増加すると、細胞増殖を促進することが報告された<sup>5)</sup>。このことは、スフィンゴシン-1-ホスフェートが細胞内においてセラミドやスフィンゴシンのアポトーシス誘導機能とは逆に細胞増殖作用をもつシグナル伝達物質として働いていることを示唆している。このように、スフィンゴ脂質がシグナル伝達物質として細胞の生死に関連することが明らかとなっているが、スフィンゴ脂質の構造と細胞機能との関連やシグナル伝達経路の詳細についてはまだ不明の部分が多く残されている。

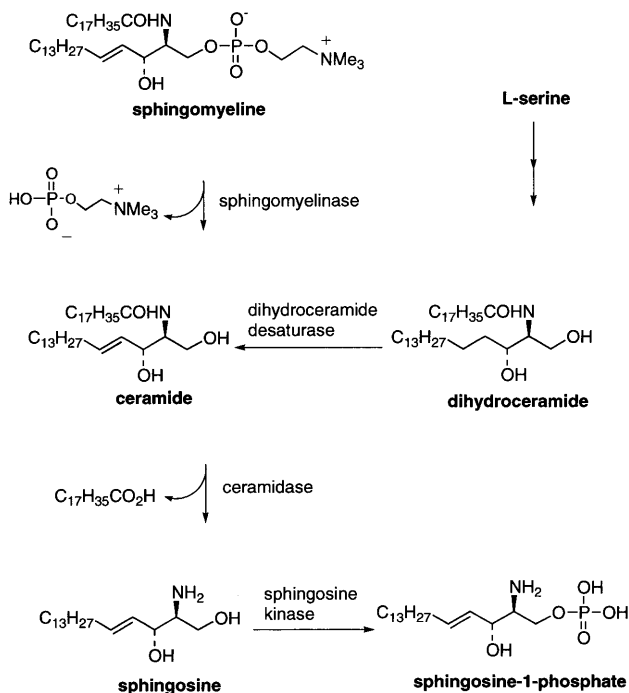


Fig. 2

### 3. スフィンゴシン誘導体の合成

スフィンゴ脂質の合成研究は1970年頃までは殆ど注目されていなかった。しかし、前述したように1986年にスフィンゴシンがプロテインキナーゼCの強力な阻害剤となることが明らかとされると、スフィンゴシン誘導体の立体選択的合成が多数報告されるようになった。スフィンゴシン誘導体のキラル合成法として、1) 糖から誘導する方法、2) セリン由来のGernerアルデヒドから誘導する方法、3) エポキシアルコールから誘導する方法、4)  $\alpha,\beta$ -ジヒドロキシエステルから誘導する方法、5) 不斉アルドール反応を利用する方法など知られている。ここでは、幅広く応用されている2)、3)および4)の方法について以下に紹介する。なお、スフィンゴ脂質の合成法の詳細は、Nakagawa<sup>6)</sup>およびKoskinen<sup>7)</sup>により総説としてまとめられており、それらを参照願いたい。

#### 3.1 Gernerアルデヒドから誘導する方法

セリンから誘導されるGernerアルデヒドをリチウムアセチリドと低温で反応させると、Felkin-Ahn遷移状態のカルボニルのre面からアルキル化反応が進行し、エリスロ配置のアミノアルコール誘導体(1)が立体選択的に得られる(Fig.3)。本反応のジアステレオ選択性は、共溶媒

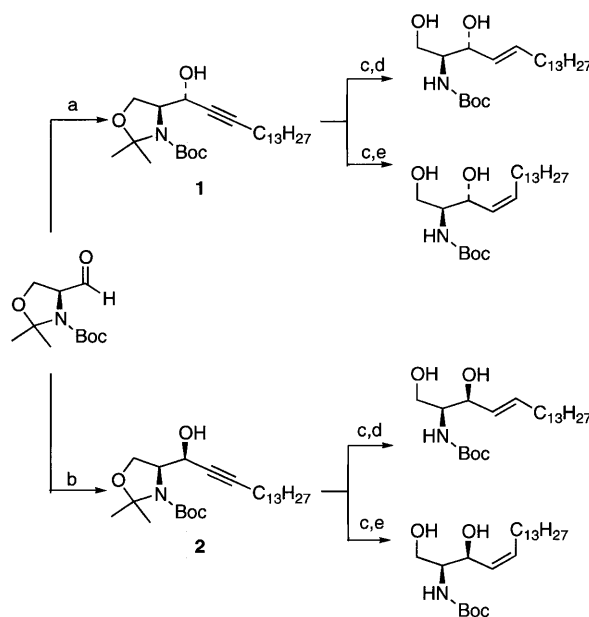


Fig. 3 (a) 1-pentadecynyllithium / THF-HMPA / -78°C  
 (b) 1-pentadecynyllithium / ZnBr<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O  
 (c) Amberlyst 15 / MeOH  
 (d) VITRIDE / Et<sub>2</sub>O  
 (e) H<sub>2</sub> / Lindlar cat. / EtOAc

としてHMPAを添加することにより95% de以上に向上する<sup>8)</sup>。一方、臭化亜鉛を添加すると、アルデヒドとBoc基が亜鉛によりキレートされアルキル化反応はカルボニルの*si*面から選択的に進行し、ステオ配置のアミノアルコール誘導体(2)が95% deで得られる<sup>8)</sup>。1および2は、N,O-アセタールを除去した後、VITRIDEでアルキンを還元することによりE型のアルケンに、部分接触還元を行うとZ型のアルケンに変換することができる。Nakagawaらは、本法を用いてアミノアルコールおよびアルケンの立体配置を修飾したスフィンゴシン類縁体を合成し、スフィンゴシン類縁体のプライマーゼ阻害活性に関する構造活性相関研究を展開している<sup>9)</sup>。

### 3.2 エポキシアルコールから誘導する方法

代表的な合成例として、Vasellaの方法<sup>10)</sup>とKatsumuraの方法<sup>11)</sup>をFig.4およびFig.5に示す。VasellaらはSharplessの不斉エポキシ化反応により得られるエポキシアルコール(3)をベンジレイソシアナートと反応させた後、塩基で処理してオキサゾリジン-2-オン誘導体(4)を良好な収率で得た。4は、アルキンの部分還元、オキサゾリジノン環の開環を経てスフィンゴシンおよびセラミドに誘導された。Katsumuraらは、光学活性グリシドールからFig.5に示す様にオキサゾリジン環を有するアルキニルケトン(5)を合成した。5を嵩高いアルミニウム還元剤で還元するとエリスロ配置のアミノアルコール誘導体(6)を立体選択的に合成することが出来る。また、類似の方法で合成されたアルケニルケトン(7)をL-Selectrideで還元するとステオ配置のアミノアルコール誘導体(8)が高いジアステレオ選択性で得られる。6および8から、アシルアミノアルコール部分が天然型および非天然型の配置のスフィンゴミエリン短鎖類縁体が合成された。

### 3.3 $\alpha,\beta$ -ジヒドロキシエステルから誘導する方法

$\alpha,\beta$ -ジヒドロキシエステルからスフィンゴシン類縁体の合成が最近Bittmanらにより報告された<sup>12)</sup>。Bittmanらの合成ルートをFig.6に示す。エンインエステル(9)をSharplessの不斉ジヒドロキシ化反応にふすと $\alpha,\beta$ -ジヒドロキシエステル(10)がエナンチオ選択的に得られる。10を環状チオカーボナートに誘導後アジ化ナトリウムを作用させると、エステルの $\alpha$ 位に位置選択的なアジ化が進行しアジドアルコール(11)が良好な収率で得られる。

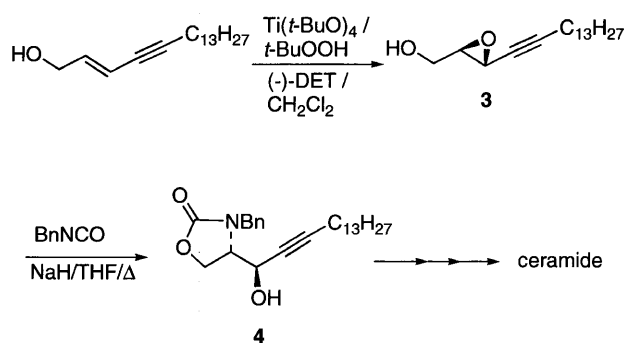


Fig. 4

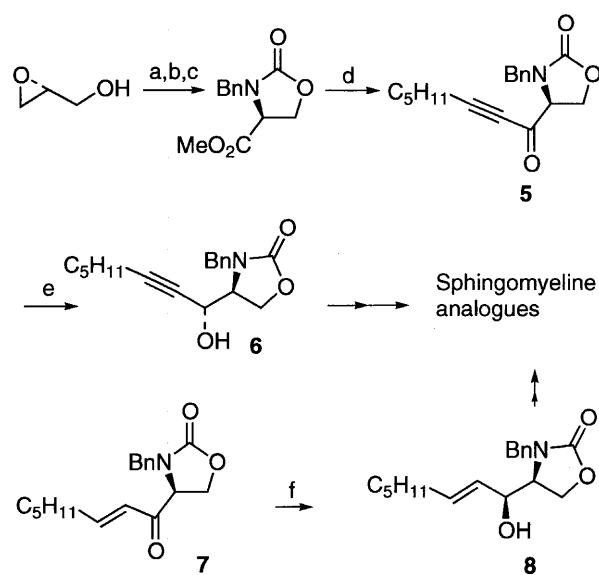


Fig. 5 (a) BnNCO / Et<sub>3</sub>N / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(b) Jones oxd.  
(c) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>  
(d) 1-heptynyllithium / THF  
(e) diisobutylaluminum 2,6-di-*t*-butylphenoxide / toluene  
(f) L-Selectride / THF

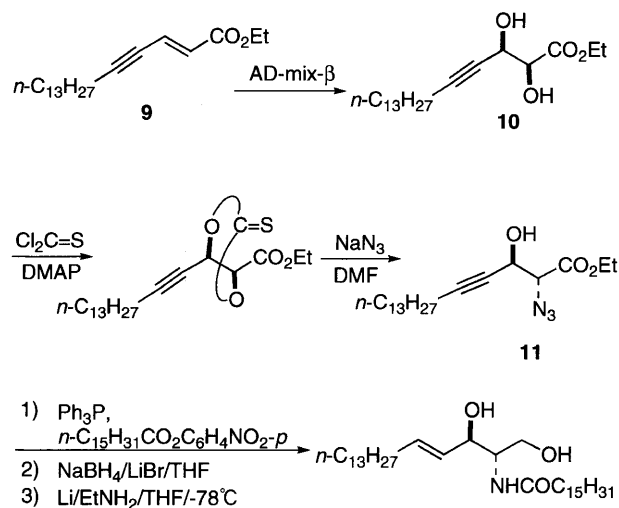


Fig. 6

**11**はスフィンゴシンおよびセラミドに容易に誘導できる鍵中間体である。Bittmanらはアルキンの位置が異なるエンインエステルを出発原料に用いて類似の方法でセラミドの二重結合の位置異性体として $\Delta^5$ -、 $\Delta^7$ -、 $\Delta^{15}$ -類縁体を合成している。ある種のウイルス (Semike Forest virus) のリポソームフュージョンにおいて、セラミドはコファクターとして機能することが知られている。Bittmanは、これらの類縁体をプローブとして用いることにより、セラミドがコファクターとして機能するためには、4位のトランス二重結合が必要であることを明らかにしている<sup>13)</sup>。

#### 4. セラミドからスフィンゴミエリンへの変換

セラミドの1位水酸基にホスホコリンを導入してスフィンゴミエリンへ変換する方法として、1) ホスホロアミダイトを経由する方法、2) 環状ホスフェートを経由する方法、および3) 環状ホスファイトを経由する方法が知られている。これらの方法は、スフィンゴミエリンの標識化合物の合成や類縁体合成に広く利用されている。以下にこれらを紹介する。

##### 4.1 ホスホロアミダイトを経由する方法

Weisらの合成法をFig. 7に示す<sup>14)</sup>。この合成法は、オリゴヌクレオチドの合成に用いられているホスホロアミダイト法を応用したものである。3位水酸基をTBDPS基で保護した**12**にCIP(OMe)<sub>2</sub>N<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>を作用させるとホスホロアミダイト(**13**)が良好な収率で得られる。**13**はトシル酸コリンと反応させるとコリンが導入されたホスファイト(**14**)に変換できる。**14**は、酸化によるリン酸エステル(**15**)へ変換、つづいて脱保護を行うことによりスフィンゴミエリンに変換された。本法を用いて合成されたコリン部のメチル基を<sup>14</sup>Cで標識した<sup>14</sup>C-スフィンゴミエリン<sup>14)</sup>やコリン部分に蛍光標識を有するスフィンゴミエリン類縁体(**16**)は<sup>15)</sup>、スフィンゴミエリンの代謝研究に利用されている。

##### 4.2 環状ホスフェートを経由する方法

Buthcerらの合成法をFig. 8に示す<sup>16)</sup>。セラミドの3位水酸基をTBDMS基で保護し、環状クロロホスフェートを作用させると、セラミドの1位に環状リン酸エステルを

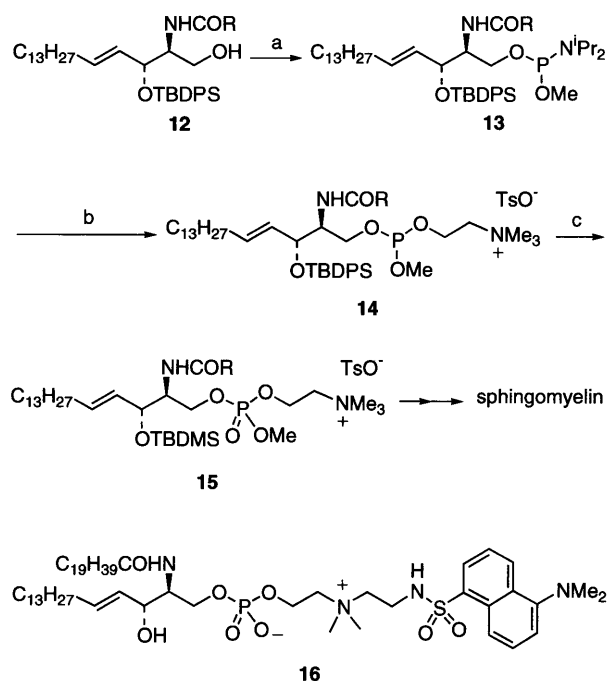


Fig. 7 (a) CIP(OMe)<sub>2</sub>N<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(b) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(Me)<sub>3</sub> TsO<sup>-</sup> / tetrazole  
(c) *t*-BuOOH / THF

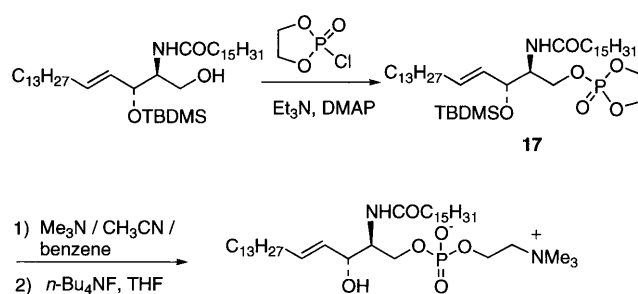


Fig. 8

有する**17**が得られる。**17**を無水トリメチルアミンと加熱すると、環状リン酸エステルは容易に開環しホスホコリンに変換することができる。本合成法は、アミダイト法のホスファイトからホスフェートへの酸化段階を必要とせず、セラミドからスフィンゴミエリンへの変換を短縮することが出来る。本法は、前述したKatsumuraらのスフィンゴミエリン類縁体の合成にも利用された<sup>11)</sup>。

##### 4.3 環状ホスファイトを経由する方法

Bittmanらの環状ホスファイトを経由するスフィンゴミエリンの合成ルートをFig. 9に示す<sup>17)</sup>。セラミドとエチレンクロロホスファイトを反応させると、1位水酸基が選択的に環状ホスファイトに変換され**18**が生成する。

18は、臭素を反応させた後にトリメチルアミンの水溶液を作用させると、加水分解とアミンのアルキル化が同時におこりスフィンゴミエリンに変換される。本法は、セラミドの3位水酸基を保護する必要がなく、短行程でセラミドをスフィンゴミエリンに変換できる点で興味深い。

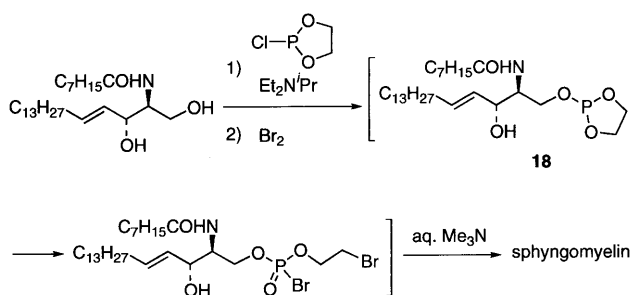


Fig. 9

## 5. スフィンゴ脂質類縁体の合成とそれらの生物活性

以上、スフィンゴシン、セラミドおよびスフィンゴミエリンの合成法について代表的な方法を述べた。これらの合成法はスフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けたプローブおよび酵素阻害剤の合成に応用されている。次に、スフィンゴ脂質の構造修飾に焦点を絞り、どのような類縁体が合成され、どのような生物活性が見いだされているのかを紹介する。

### 5.1 スフィンゴシンのフッ素類縁体の合成と生物活性

分子の特定の官能基をフッ素原子に置き換える手法は様々な生物活性化合物の創製研究に利用されている。この手法はスフィンゴシンの構造修飾にも取り入れられている。Herdewijinらは、スフィンゴシンの1位水酸基をトリチル基で保護した後DASTで処理することにより、3位にフッ素を導入したスフィンゴシン類縁体(19)を合成した<sup>18)</sup> (Fig.10)。この化合物はスフィンゴシンからスフィンゴシン-1-ホスフェートへの代謝酵素スフィンゴシンキナーゼを強力に阻害することが明らかとなっている。

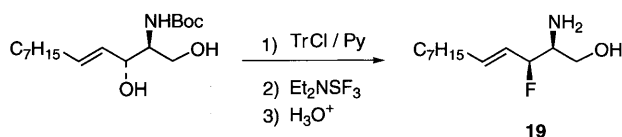


Fig. 10

### 5.2 シクロプロペニル基を有するセラミド類縁体の合成と生物活性

シクロプロペニル基はチオールとよく反応することから、分子の特定の部位にシクロプロペニル基を導入すると、それらの分子は酵素の活性中心付近のシステイン残基に付加し、その酵素を非可逆的に阻害することが知られている<sup>19)</sup>。FabriàsとLlebarriaは、この手法をセラミドの構造修飾にも取り入れ、ジヒドロセラミドデサチュラーゼの阻害剤の創製に利用している<sup>20)</sup>。トリブromoシクロペンタン(20)と*n*-BuLiを反応させて生成するシクロプロピルリチウムをガーナーアルデヒドに作用させると、シクロプロペニル基を有するエリスロ配置スフィンゴシン誘導体(21)が立体選択的に得られる。21からセラミドの二重結合をシクロプロペンに置換した類縁体(22)が合成された(Fig.11)。この類縁体は、 $IC_{50}=20\mu M$ でジヒドロセラミドデサチュラーゼを非可逆的に阻害する。ジヒドロセラミドデサチュラーゼの阻害剤はこれまで見いだされていなかったことからセラミドを介する細胞情報伝達機構におけるこの酵素の役割は明らかとなっていない。22はこれらを明らかとするプローブとして利用されるものと考えられる。

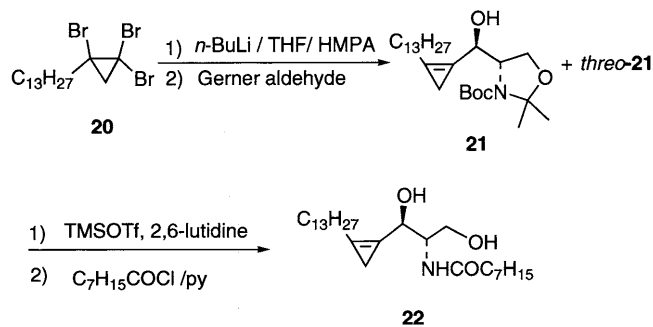


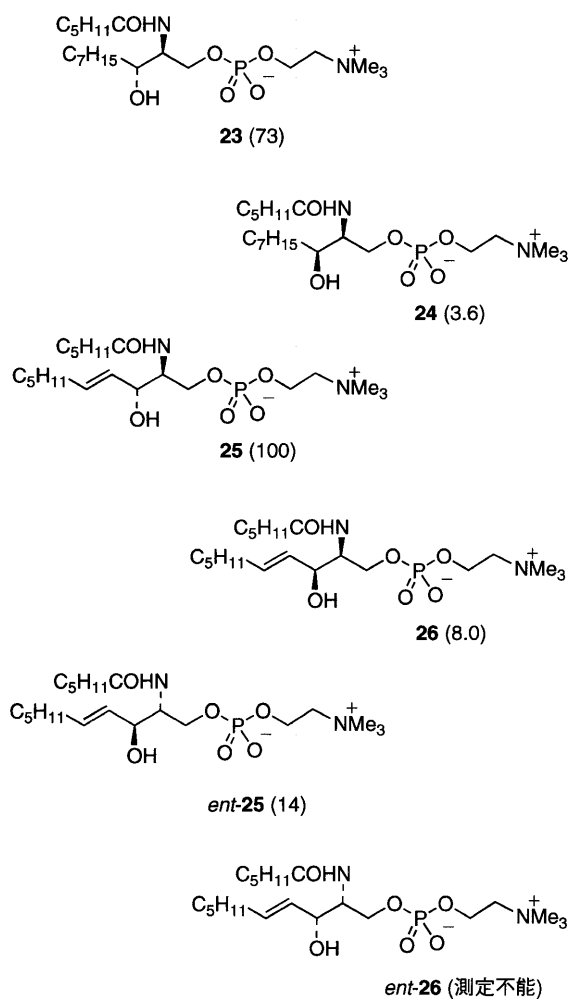
Fig. 11

### 5.3.1 SMaseの基質認識

スフィンゴミエリナーゼ(SMase)阻害剤は、セラミドを介する細胞内情報伝達機構の詳細を明らかとするうえで有用な生化学toolとなると考えられる。また、この情報伝達機構の変調により引き起こされる疾患(神経変性、動脈硬化、AIDSなど)の治療薬の創製に利用できると期待されている<sup>21)</sup>。

SMase阻害剤を見いだす目的で、スフィンゴミエリン分子中のそれぞれの官能基の存在が基質として働いた

めにどの程度に必須条件となっているかが検討されている。Bittmanは、3位に水酸基を持たない類縁体について検討し、この類縁体が基質としても、阻害剤としても働かないことを報告している<sup>22)</sup>。一方、Katsumuraらは、スフィンゴミエリンのC-4,5位の二重結合およびアミノアルコールの立体配置がSMaseの基質認識にどの程度重要かを明らかとしている<sup>11)</sup>。Katsumuraらは、前述したスフィンゴミエリンの合成法を利用して、**Fig.12**に示す6種類の短鎖スフィンゴミエリン類縁体を合成し、細菌 (*Bacillus cereus*) 由来のSMaseについてそれらの類縁体の加水分解速度を検討した。その結果、D-エリスロ体 (**25**) はD-トレオ体 (**26**) よりも10倍以上速く加水分解された。D-エリスロ体 (**25**) とL-エリスロ体 (**ent-25**) を比較すると、L-エリスロ体 (**ent-25**) の加水分解速度は顕著に低下することが観察された。二重結合



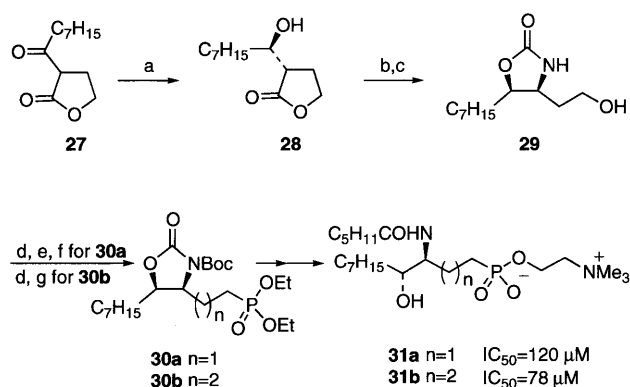
**Fig. 12** 括弧内の数値は加水分解初速度の相対値

を還元した誘導体においても、D-エリスロ飽和体 (**23**) はD-トレオ飽和体 (**24**) の20倍速く加水分解された。また、D-エリスロ飽和体 (**23**) の加水分解速度はD-エリスロ体 (**25**) の70%に低下するが、著しい低下は認められなかった。これらの結果は、スフィンゴミエリンがSMaseの基質となるためには、アミノアルコールの絶対配置が本質的に重要であり、C-4,5位の二重結合の有無は決定的な要素でないことを意味している。GattらもKatsumuraらの結果とほぼ同様な結果を報告している<sup>23)</sup>。

### 5.3.2 SMase阻害剤の合成

SMase阻害剤は余り知られていないが、スフィンゴ脂質の構造修飾によりSMase阻害活性を示す数種の化合物が見いだされている。以下に紹介する。

Katsumuraらは、前述した様にSMaseの基質認識においてC-4,5位の二重結合の有無よりも、アミノアルコール部分の絶対配置が重要となることを踏まえて<sup>11)</sup>、二重結合が飽和され、さらにSMaseにより加水分解されるリン酸エステルの酸素原子をメチレンあるいはエチレンで置き換えたスフィンゴミエリン類縁体 (**31a,b**) を**Fig.13**に示すように合成し、それらのSMase阻害活性を報告している<sup>24)</sup>。これらの基質類縁体は、細菌 (*Bacillus cereus*) 由来の中性SMaseを $IC_{50}=78-120\mu M$ で阻害する。



**Fig. 13** (a)  $H_2$  / cat.(R)-BINAP-RuCl<sub>2</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 60°C / 100atm  
 (b) conc.NH<sub>3</sub> / DME  
 (c) AgOAc / NBS / DMF  
 (d) CBr<sub>4</sub> / PPh<sub>3</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (e) (EtO)<sub>3</sub>P/Δ  
 (f) Boc<sub>2</sub>O / DMAP / Et<sub>3</sub>N  
 (g) LiCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> then Boc<sub>2</sub>O

菌の代謝産物にSMase阻害活性を示す化合物が数種見いだされている<sup>25)</sup>。これらの化合物のなかでも *Trichopeziza mollissima*の代謝産物から単離されたスキホスタチンは中性SMaseに強い阻害活性(1.0  $\mu$ M)を示す<sup>26)</sup>。スキホスタチンはスフィンゴ脂質とは言いがたいが、1,2-アミノアルコールに高級脂肪酸がアミド結合している点でスフィンゴミエリンと類似の構造をもつ。スキホスタチンはスピロエポキシ環を有する特異な構造をもち、これが活性発現に関与すると推定される。Arenzらは、スキホスタチンをリード化合物とし、L-セリンから得られた**32**をNaIO<sub>4</sub>で酸化してスピロエポキシ環構造を有するアミノアルコール誘導体(**33**)を合成した<sup>27)</sup>。**33**は、IC<sub>50</sub>=200  $\mu$ Mで中性SMaseを非可逆的に阻害する。

筆者らは、セラミド-1-ホスフェートの側鎖二重結合をフェニル基に置き換えたジフルオロメチレンホスホン酸類縁体にSMase阻害活性を見いだしている<sup>28)</sup>。L-セリンから得られたアルデヒド(**34**)に対してLiCF<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>を作用させると、アルコール(**35**)が立体選択的に得られる。

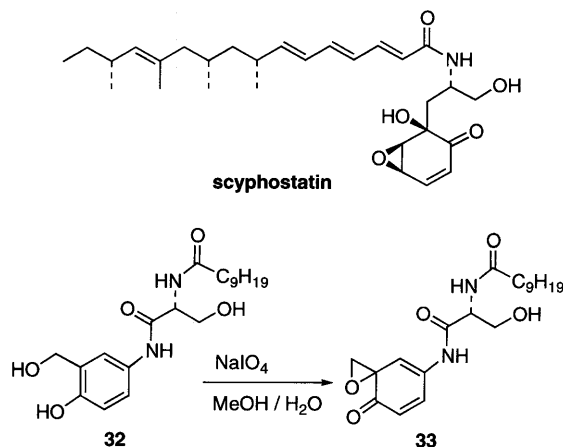


Fig. 14

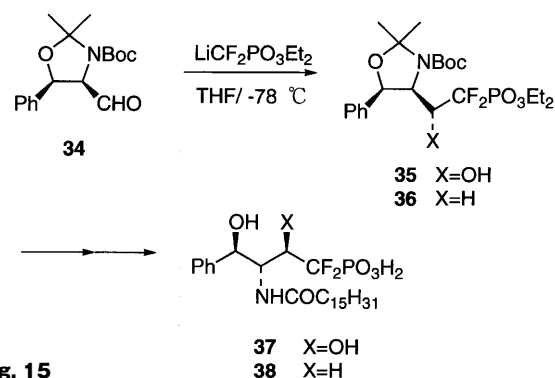


Fig. 15

**35**およびその脱オキシ体(**36**)は、それぞれ**37**および**38**に誘導された(Fig.15)。**37**は、細菌(*Bacillus cereus*)由来の中性SMaseには阻害活性を示さないが、ウシ脳ミクロソームに存在する中性SMaseをIC<sub>50</sub>=377  $\mu$ Mで非拮抗阻害する。脱オキシ体(**38**)は阻害活性が向上し、IC<sub>50</sub>=181  $\mu$ Mを示す。これらの化合物のアシルアミノアルコール部分の絶対配置はSMase阻害活性に大きな影響を与える。すなわち、天然スフィンゴミエリンの立体配置と同じ絶対構造を有する**37**および**38**よりも、それらのエナンチオマー(*ent*-**37**および*ent*-**38**)の方が4~60倍高いSMase阻害活性を示すことが明らかとなった。*ent*-**38**はこのシリーズの化合物のなかで最も高い阻害活性(IC<sub>50</sub>=3.3  $\mu$ M)を示し、菌代謝産物スキホスタチンと同レベルのSMase阻害活性を示すことが明らかとなった(Table 1)。

Table 1. Inhibitory activity of N-palmitoylsphingosin-1-phosphate analogues for N-SMase from bovine brain microsomes.

Compound <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>b</sup>	Ki ( $\mu$ M) <sup>c</sup>
<b>37</b>	377	253
<b>38</b>	181	Nd <sup>d</sup>
<i>ent</i> - <b>37</b>	99	Nd <sup>d</sup>
<i>ent</i> - <b>38</b>	3.3	1.6

<sup>a</sup>All compounds had no effect on N-SMase from *Bacillus cereus* at the IC<sub>50</sub> concentration. <sup>b</sup>IC<sub>50</sub> values were determined using four different inhibitor concentrations and represent the mean of two independent experiments. <sup>c</sup>Determined by the Dixon-plots analysis. <sup>d</sup>Not determined.

## 6. おわりに

以上、スフィンゴ脂質の代表的な合成法とそれらを利用したスフィンゴ脂質類縁体の合成と生物活性について述べた。このほかにも興味深い生物活性を有するスフィンゴ脂質類縁体の合成が報告されているが、紙面の都合で言及することはできなかった<sup>1, 29)</sup>。今後、これらのスフィンゴ脂質類縁体は、スフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けた研究に活用されるものと期待される。



## 文献

- (a) T. Kolter, K. Sandhoff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1532 (1999). (b) 五十嵐靖之、平林義雄、小堤保則、鈴木明身 編集「マイクロドメイン形成と細胞のシグナリング」、蛋白質核酸酵素、3月号増刊(2002).
- Y. A. Hannun, C. R. Loomis, A. H. Merrill, Jr., B. M. Bell, *J. Biol. Chem.*, **261**, 2604 (1986)
- L. M. Obeid, C. M. Linardic, L. A. Karolak, Y. A. Hannun, *Science*, **259**, 1769 (1993).
- E. A. Sweeney, C. Sakakura, T. Shirahama, A. Masamune, H. Ohta, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Int. J. Cancer*, **66**, 358 (1996).
- A. Olivera, S. Spiegel, *Nature*, **365**, 557 (1993).
- 中川昌子:有機薬化学実験講座第3巻(兼松 顕編)、pp. 41-81、廣川書店(1996).
- P. M. Koskinen, A. M. P. Koskinen, *Synthesis*, 1075 (1998).
- P. Herold, *Helv. Chim. Acta.*, **71**, 354 (1988).
- K. Tamiya-Koizumi, T. Murate, M. Suzuki, G. M. G. Simbulan, M. Nakagawa, M. Takemura, K. Furuta, S. Izuta, S. Yoshida, *Biochem. Mol. Bio. Int.*, **41**, 1179 (1997).
- R. Julina, T. Herzig, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.*, **69**, 368 (1986).
- M. Murakami, S. Iwama, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1725 (1997).
- L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.*, **65**, 7627 (2000).
- J. He, H.-S. Byun, J. Smith, J. Wilscut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3897 (1999).
- A. L. Weis, *Chem. Phys. Lip.*, **102**, 3 (1999).
- J. J. Gaudion, K. Bjergarde, P.-Y. Chan-Hui, C. D. Wright, D. S. Thompson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1127 (1997).
- Z. Dong, J. A. Butcher, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5291 (1991).
- H.-S. Byun, R. K. Erukulla, R. Bittman, *J. Org. Chem.*, **59**, 6495 (1994).
- S. D. Jonghe, H. V. Overmeire, S. Poulton, R. Busson, S. V. Calenbergh, D. D. Keukeleire, S. Spiegel, P. Herdewijin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 3175 (1999).
- J. Quintana, M. Barrrot, G. Febrias, F. Camps, *Tetrahedron*, **54**, 10187 (1998) and references cited therein.
- C. Triola, G. Fabriàs, A. Llebaria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1960 (2001).
- T. Levade, J.-P. Jaffrezon, *Biochim. Biophys. Acta* **1438**, 1 (1999).
- M. D. Lister, Z.-S. Runan, R. Bittman, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1256**, 25 (1995).
- Y. Barnholz, A. Roitman, S. Gatt, *J. Biol. Chem.*, **241**, 3731 (1996).
- (a) T. Hakogi, Y. Monden, S. Iwama, S. Katsumura, *Org. Lett.*, **2**, 2627 (2000). (b) T. Hakogi, Y. Monden, M. Taichi, S. Iwama, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *J. Org. Chem.*, **67**, 4839 (2002).
- (a) R. Uchida, H. Tomoda, Y. Dong, S. Omura, *J. Antibiot.*, **52**, 572 (1999). (b) M. Tanaka, F. Nara, Y. Yamasato, Y. Ono, T. Ogita, *J. Antibiot.*, **52**, 827 (1999).
- M. Tanaka, F. Nara, K. Suzuki-Konagai, T. Hosoya, T. Ogita, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7871 (1997).
- C. Arenz, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 1440 (2000).
- (a) T. Yokomatsu, H. Takechi, T. Akiyama, S. Shibuya, T. Kominato, S. Soeda, H. Shimeno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1277 (2001). (b) T. Yokomatsu, T. Murano, T. Akiyama, J. Koizumi, S. Shibuya, T. Tsuji, S. Soeda, H. Shimeno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 229 (2003).
- (a) H. V. Overmeire, S. A. Boldin, F. Dumount, S. V. Calenbergh, G. Slegers, D. D. Keukeleire, A. H. Futerman, P. Herdewijin, *J. Med. Chem.*, **42**, 2697 (1999). (b) L. He, H.-S. Byun, J. Smit, J. Wilshut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3897 (1999). (c) J. Chun, L. He, H.-S. Byun, Bittman, *J. Org. Chem.*, **65**, 7634 (2000).

# 特定計量証明事業者認定制度について

about the Specified Measurement Laboratory Accreditation Program (MLAP)

財団法人 化学物質評価研究機構 東京事業所 環境技術部 中村 利美  
TOSHIYOSHI NAKAMURA

Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI), Japan  
Tokyo-Laboratory, Environmental Technology Department

計量法改正後、最初の特定計量証明事業者の認定(平成14年6月25日付)があり、同日、独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)において認定証の授与式が行われました。本機構東京事業所も、大気、水及び土壌中のダイオキシン類の測定に関してNITEより認定を受けましたので、この認定制度の概要をご紹介します。

## 1. はじめに

環境中に極微量存在するダイオキシン類等の測定・分析は、非常に複雑な工程により実施されるため、厳しい精度管理と高い技術的能力が求められています。これまでも、同様な試料でありながら測定機関の間で測定値の違いがあるなど、計量証明事業を行っている機関は、測定の信頼性をより向上させる必要があります。公害問題として取り上げられてきたこれまでの汚染物質の分析では、ppm( $10^{-6}$ )レベルからppb( $10^{-9}$ )レベルの濃度の測定であったものが、ダイオキシン類等の分析ではさらに低い濃度レベルまで要求されます。このため、平成13年6月に改正され14年4月に施行された計量法では、ダイオキシン類等の計量証明に対応した認定制度が導入されました。この制度は、計量証明事業の工程管理が適切に行われていることを、第三者が確認し認定するものです。

なお、この法改正では上記認定制度の導入の他、新たな計量の単位としてppt(一兆分の一の濃度: $10^{-12}$ )、ppq(千兆分の一の濃度: $10^{-15}$ )などが追加されました。

## 2. 特定計量証明事業者認定制度(MLAP)

この制度は、ダイオキシン類等極微量物質の計量証明の信頼性向上と確保を図るため、計量法の改正に

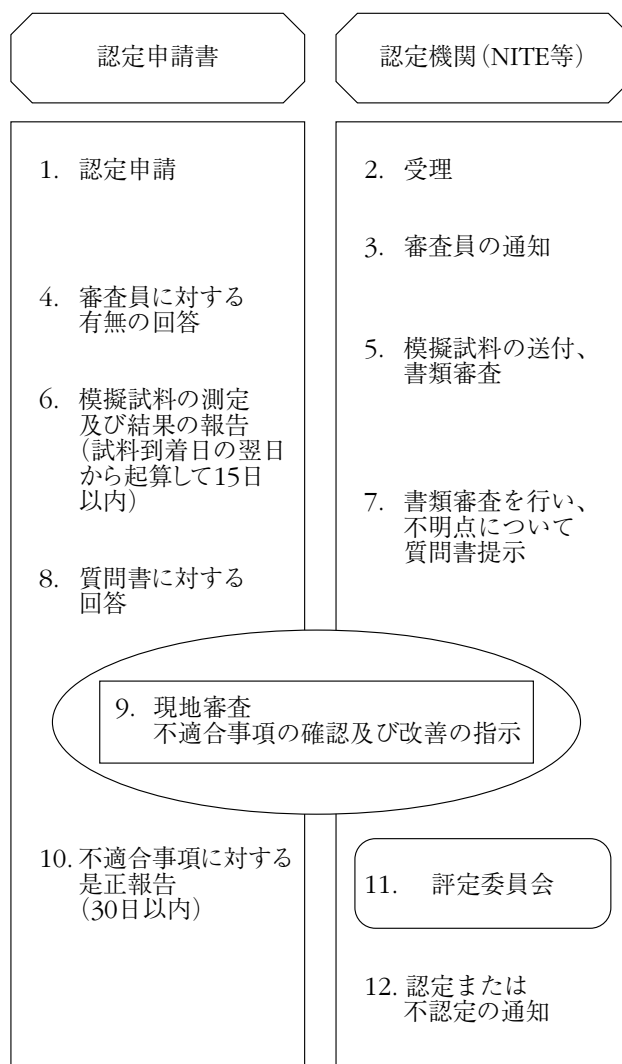


図 認定申請から認定(または不認定)までの概要

よって導入されました。特定計量証明事業者認定制度 (MLAP: Specified Measurement Laboratory Accreditation Program) により計量証明を行なう者は、NITE又は指定認定機関に認定の申請を行い、認定を受ける必要があります。この認定を受けた上で都道府県に登録を行った事業者だけが、ダイオキシン類等について計量証明事業を行うことができます。図にMLAPの申

請から認定に至る概要を示します。また、表に申請に必要な書類を示します。図及び表は「特定計量証明事業者認定制度 (MLAP) 認定申請等の手引き (第1版) (H14.3.20)」(NITE) から引用しました。

認定申請には下表に示す書類の正本1通と副本3通を提出し、政令で定められた申請手数料を銀行振込します。

表 申請に必要な書類

規定された項目	内 容
認定申請書	認定申請書
《民法第34条の規定による法人》 定款又は寄付行為及び登記簿の謄本	・定款又は寄付行為 ・登記簿の謄本
《民法第34条の規定による法人》 事業計画	・申請の日を含む年度における事業計画書 ・その翌事業年度における事業計画書
《民法第34条の規定による法人以外の者》 事業概況書	事業概況書
特定計量証明事業の実施の方法を定めた書類	・特定計量証明事業に係る文書目録 (品質文書一覧表) ・特定計量証明事業に係る品質マニュアル*1 ・特定計量証明事業に係る標準作業手順書*2 ・特定計量証明事業に係る組織図 ・計量証明書の書式
認定の対象となる事業の実績	認定の対象となる事業の実績 (過去3年分)
特定計量証明事業に従事する者の氏名及びその略歴	・統括管理者の氏名及びその略歴 ・計量管理者の氏名及びその略歴 ・品質管理者の氏名及びその略歴
特定計量証明事業に用いる器具、機械又は装置の数、性能、所在の場所及びその所有又は借入れの別	特定計量証明事業に用いる器具、機械又は装置の数、性能、所在の場所及びその所有又は借入れの別を示した図表等
特定計量証明事業を行う施設の概要	・事業所内の配置図 ・施設における器具、機械及び装置の配置図
特定計量証明事業の公正な実施に支障を及ぼすおそれのないことを説明した書面	特定計量証明事業の公正な実施に支障を及ぼすおそれのないことを説明した書面
事業者向け事前確認チェックリスト	計量法に基づく特定計量証明事業者認定制度 (MLAP) 事業者向け事前確認チェックリスト*3

\*1：いかなる名称でも良い。

\*2：いかなる名称でも良い。

\*3：申請前に申請者自らが認定基準への適合を確認するためのもの。提出により円滑な審査の実施に活用。

今回の法改正により、これまでの濃度の登録区分の中に次の事項が特定計量証明事業として追加されました。

a) 大気中のダイオキシン類

b) 水又は土壌中のダイオキシン類

平成14年4月1日からは上記 a)、b)のダイオキシン類濃度の計量証明を行なう場合、NITE等の認定を受けていることが登録要件として必要ですが、経過措置として法律施行時にダイオキシン類の計量証明事業を行っ

ている計量証明事業者については、施行後1年間は認定を受けていなくても事業を引き続いて行うことができます。この猶予期間は平成15年3月31日までとなっています。

なお、認定の取得は任意ですが、下記の3物質についても特定計量証明の認定を受けることができます。

c) 大気中のDDT、クロルデン又はヘプタクロル

d) 水又は土壌中のDDT、クロルデン又はヘプタクロル

### 3. 登録の要件

登録の際の要件として、次の事項が挙げられます。

- ① ダイオキシン類に係る証明事業に使用する施設、装置等が基準に適合すること。

施設、装置等は計量法施行規則に規定する装置等が必要数整備されており、その維持管理等の計画が決められていることが必要です。

GC/MS、標準物質、純水製造装置又は純水、排ガス・排水処理装置、非自動はかりなどが該当します。

- ② ダイオキシン類についての知識・分析経験を有する環境計量士(濃度関係)が計量管理を行うこと(計量管理者)。環境計量士の責任は、特定計量証明事業全般にわたり、特定計量証明事業に使用する特定計量器その他の器具、機械又は装置及び標準物質の保管、検査及び整備並びに計量方法の選定、計量方法の改善、計量方法の指導、計量結果の確認その他適正な計量証明の実施を確保するために必要な措置を講ずること(計量管理)です。

また、環境計量士の資格経験として、対象物質の濃度に関する実務に1年以上従事している者又はこれと同等以上の経験を有していると経済産業大臣が認めた者という規程があります。経済産業大臣が認めた者とは、環境計量士(濃度関係)であって、対象物質の濃度測定に関する実務に6ヶ月以上従事し、かつ、独立行政法人産業技術総合研究所が実施するダイオキシン類の計量管理に関する講習を受講した者となっています。

- ③ 計量過程全般についての工程管理が適切に行われており、NITE等の認定を受けていること。

認定機関等による認定基準として次の項目が挙げられており、その運用・解釈については経済産業省告示として具体的に示されています。また、この認定基準はISO/IEC17025(JIS Q 17025)に沿って具体化されたものです。

- a) 特定計量証明事業を適正に行うに必要な管理組織を有すること。

管理組織に関する事項としては、実施体制、組織、文書管理、記録の管理、教育訓練、不適合業務、是正措置等、内部監査、実施体制の見直し、計量証明の品質の監視があります。

- b) 特定計量証明事業を適確かつ円滑に行うに必要な技術的能力を有すること。

技術的能力に関する事項としては、施設、装置等、試薬等、計量証明の方法、試料の採取、試料の管理、試料の前処理、ガスクロマトグラフ質量分析計による測定、定量結果の確認があります。

- c) 特定計量証明事業を適正に行うに必要な業務の実施の方法が定められていること。

業務の実施の方法に関する事項としては、受注、物品等の購入、外注、計量結果の証明があります。

### 4. 認定の期間

特定計量証明事業者として認定されると、認定証が交付され、経済産業大臣による都道府県への通知が行われます。特定計量証明事業者の認定には認定の有効期間が定められており、3年ごとに認定の更新を受ける必要が有ります。この間に認定特定計量証明事業者が継続的にその能力を有していることを確認するため、認定機関は認定特定計量証明事業者に対して技能試験及び現地調査を行います。

認定を受けた特定計量証明事業者(認定特定計量証明事業者)は、計量証明書が発行に際し、認定を受けた証である標章(認定ロゴ)を付すことができます。

この標章は計量証明書以外のものに付すことは禁じられており、名刺、パンフレット等への表示も禁止されています。

### 5. おわりに

正確で信頼性のある環境計量が実施されることは、環境の状態を把握し社会生活を営む上で重要です。今後もダイオキシン類をはじめとする様々な有害物質濃度の計測ニーズに応え、継続的に測定、評価することで、環境保全に貢献していくことが計量証明事業者の責務であると考えています。今回の計量法改正により、環境中の極微量のダイオキシン類測定に関する認定制度が取り入れられたことで、計量証明に対する一層の信頼が得られるものと思います。

注) 経済産業大臣による特定計量証明認定機関の指定  
財団法人 日本適合性認定協会(平成14年7月19日)  
社団法人 日本化学工業協会(平成14年8月30日)

# 遺伝子情報を医薬品へ (その10)

Medicines Based on Genetic Information X Bio-cluster (3) Scotland

## 海外のバイオクラスター(3)スコットランド

塩野義製薬(株)創薬研究所 主管研究員 **坂田 恒昭**  
TSUNEAKI SAKATA, Ph.D.

Tsuneaki Sakata, Ph.D. Discovery Research Laboratories Shionogi & Co.

今回は英国スコットランド地方のバイオクラスターを紹介する。資料に関してはスコットランド開発公社の山本直美氏にご協力をいただいた。

### 10.1 スコットランドの概要(図1、図2)

スコットランドは英国の北部に位置し、最近ではハリー・ポッターなどの魔法使いの舞台として知られている。英国は生物情報科学の分野で国際的に高く評価されており、その成果は大規模産業から、中小企業、学術研究のレベルまで広く応用されている。

スコットランドの医療のその発展は、15世紀にアバティーン大学で初めての薬学科が創られたことに始まる。スコットランド医療の有名な成果としては、1850年にJames Young Simpsonが麻酔を導入したのに始まり、1923年John MacLeodがインシュリンによりノーベル賞を受賞し、1929年Sir Alexander Flemingがペニシリンを発見した。最近では、1988年にSir James Blackが $\beta$ -ブロッカーとシメチティジンによりノーベル賞を受賞し、1997年にはロスリン研究所が、日本でも話題になったクローン羊ドリーの作製に成功した(2003年2月死亡)。

スコットランドには数多くのインキュベーション施設があり、研究活動が盛んである。

現在、日本と英国間の経済交流は拡大の一途をたどっている。特に日本とスコットランドの関係は、共同研究の増加や同地における日本企業の事業拡大にともなって、ますます結びつきが深くなりつつある。

このようにスコットランドと日本の間における共同研究が成果を上げているのは、両国が相手国との文化の違

いを理解し、相互利益の確立に向けて協力しているためと推察される。1997~1999年に英国は、日本企業の海外移転先としての申し込みが多い国の第6位にランクインしている(総務省・特許庁調べ)。

### 10.2 スコットランドの主な大学

2001年度の学術研究評価調査(RAE)によると、スコットランドでは6つの大学(アバティーン、ダンディー、エジンバラ、グラスゴー、セントアンドリュース、ストラスカイド)の生物学部および臨床医学部が5または5\*(最高評価)の評価を受けていて、レベルは非常に高い。

#### 10.2.1 アバティーン大学

アバティーン大学は、最近の学術研究評価調査(RAE)で5に評価された生物科学分野の4学部で、外部から年間7億9000万円もの研究費を得ている。大学は、骨疾患、糖尿病、免疫学、菌研究や自動免疫などの分野における疾患研究で特に優れているとされる。医薬・医薬科学部、特に神経科学の分野においては日本企業との共同研究を多く行っている。

アバティーン大学は古くから技術移転を盛んに行っており、たとえば磁気共鳴映像法、抗体技術と皮膚学における新薬の開発においては先駆者である。

研究開発担当の企業開発マネージャーのLiz Rattray博士は、「アバティーン大学は、現在持っている生命科学

分野における既存の関係に満足することなく、今後益々日本と協力体制を築いていきたいと思っている」と述べている。

### 10.2.2 エジンバラ大学

(<http://www.ed.ac.uk>)

エジンバラ大学は、スコットランド第一の研究大学であり、医学およびバイオテクノロジーの分野における世界レベルの研究で、国際的に高い評価を受けている。

エジンバラ大学の研究実績に対する評価の例としては、2001年学術研究評価調査において、同大学が臨床医学、生物学、獣医学の分野で「インターナショナル・エクセレンス」賞を受けるなど、優秀な成績をおさめたことが挙げられる。現在同大学の生物医学研究プロジェクトでは、1,000人以上の大学卒業者および博士課程修了の研究者が直接雇用されている。

2000～2001年にエジンバラ大学は、研究契約および研究奨励金制度を通じて1億1,660万ポンド(29億9,000万円)以上の研究資金を得ており、そのうち59%が生物医学研究奨励金で占められている。

またエジンバラ大学は、研究基盤の商業化でも優秀な実績をおさめた。そのうち最もめざましい成功例の一つとして、1980年代にB型肝炎ウイルスのワクチンを、初めて遺伝子操作によって創り出したことが挙げられる。これは分子生物学の分野における、最も早くかつ最も重要な研究実用化の一例である。

同大学は、数社の日本企業との間に有益なパートナーシップを構築している。エジンバラ大学と日本の研究者による共同研究プロジェクトを実施し、同社の開発目標の達成に向けて取り組んでいる。

### 10.2.3 ダンディー大学

(<http://www.dundee.ac.uk>)

ダンディー大学は、生物医学および生命科学の分野における国際的な研究センターとして、高い評価を得ている。同大学の医歯学部および生命科学部は、1,200人を超える研究者および臨床医の研究母体となっている。これらの研究では、癌、糖尿病、心循環器疾患、神経疾患、炎症性疾患といった重要疾患に関する分子レベルでの解明と、新たな治療法や臨床技術の開発に重点が置かれている。同大学の主要な研究施設および研究

所には、生物医学研究センター、小児保健研究所、癌センター、神経科学研究所といったものがある。加えて生命科学部の中心施設として、1,400万ポンド(25億2,000万円)の資金を投じて設立された有名なウェルカムトラスト・バイオセンターがあり、世界各国からの500人を超える研究者に最新技術を駆使した研究設備を提供している。

ダンディー大学のビジネス開発研究・イノベーションサービスのダイアン・テイラー局長は次のように述べている。「本大学は、生物医学および生命科学の分野における真に国際的な研究機関である。我々はすでに製薬企業上位10社および世界中の多数のバイオテクノロジー企業と共同研究を行っている。また日本の製薬業界との関係を深め、発展させていくことにも、大きな関心を持っており、日本におけるビジネスパートナーの発掘に精力的に取り組んでいる」。

### 10.2.4 ヘリオットワット大学

(<http://www.hw.ac.uk>)

ヘリオットワット大学の生物学部には、グレアム・スチュワート教授を所長とする国際醸造蒸留センターがあり、日本のウイスキーメーカーとの間で多数の共同研究を行っている。その他に同大学では化学部のデーブ・アダムズ博士とその共同研究者が、日本の製薬企業との共同研究で成功を収めている。

## 10.3 主なバイオ関連企業

### 10.3.1 バイオリliance (BioReliance)

バイオリlianceは、生物製剤の開発、製造、試験を援助するGLP(米国FDAの医薬品安全性試験実施基準)およびcGMP(同じく医薬品優良製造規則)に合致した契約サービスの提供で世界をリードする企業である。最近10年間に同社は日本企業との共同事業で実績を上げており、2000年にはこのサービスに対する需要の成長を受けて、スターリングの同社施設に対日ビジネス部長を新たに雇い入れた。最近数年間に、日本市場は同社にとって主要な成長市場になっている。

バイオリlianceは、日本の大手製薬/生物製剤企業の大部分と共同事業を行っており、時間帯の異なる両国間の意思疎通を円滑に進めるため、2つの専属代理

業者と契約を結んでいる。同社は良質のサービスを競争力のある価格で提供することで、他社との差別化を図っている。各顧客には専属のプロジェクトマネージャーが付けられ、彼らは代理業者および顧客の協力の下に、サンプルの受け取りから最終報告書の提出に到るまで、研究の進展に関する総合的な情報と良質のサービスを提供している。

### 10.3.2 サイベックス(Cypex)

(<http://www.cypex.co.uk>)

サイベックス(Cypex Ltd)はダンディーに本社を置き、医薬品開発の関連サービスおよび製品の提供を行っている。現在、同社は日本企業のバイオ部門と業務提携を結んでいる。その第一段階としてサイベックスは、その日本企業の研究者が人体の薬物代謝研究に使用する様々な種類の抗ヒトシトクロムP450抗体を供給するヨーロッパ内での販売業務を行っている。

また、同社は医薬品の流通・販売における提携関係の次の段階として、その日本企業との共同研究に着手することも念頭に置いている。サイベックスの重役の一人であるマイケル・プリチャード博士は、「当社とその日本企業は、人体の薬物代謝の分野できわめて多くの共通基盤を持っており、我々はこの分野における両社間の相互協力関係の構築を切望している」と述べている。

### 10.3.3 ファーマリンクス(PharmaLinks)

(<http://www.pharmalinks.org>)

ファーマリンクスは、グラスゴー大学とストラスクライド大学の世界有数のバイオ医療研究を企業に紹介をする窓口としての機能を果たしている。ファーマリンクスは、製薬産業の様々な要望に答えるべく経験のあるスタッフを配し、両大学は既に世界トップ50の製薬企業のうち42社とビジネスを行っている。その中には日本のトップ20企業のうちの14社も含まれている。

ファーマリンクスはその創設以来、2000年の東京や大阪での設立発表を含め何度も日本を訪れており、最近日本の主要製薬企業の1社とライセンス契約を締結した。そのほかにも共同研究の案件が審査されている。

ファーマリンクスを通じて、日本の製薬企業は、創薬、

治療ターゲットの有効性証明、新規のリード成分の発見、アッセイ開発、顧客の要望にあったスクリーニング、前臨床、臨床試験を行える世界最先端の施設にアクセスが出来る。優秀な基礎研究と応用化に必要な焦点を絞った臨床技術により、新しい治療法開発がより容易なものとなる。現在、1000名以上の科学者が様々なプロジェクトに従事している。

グラスゴー大学のビジネス開発マネージャーのイアン・マーフィーは「私達は、日本の企業の方々に、スコットランドは研究開発の拠点として最適であると言うことを証明していきたいと思っている。私達は日本を単に有望な市場として見ているだけでなく、世界最先端の研究を進めていく上でのパートナーとして、日本企業と共に仕事をすることを素晴らしい機会だと捕らえている。既にスコットランドで共同研究を行っている全ての日本企業が、スコットランド人からの暖かい歓迎とその研究結果に満足している。」と述べている。

### 10.3.4 YRING(吉富神経科学研究所)

(<http://www.gla.ac.uk/ibls/NBS/yoshi.html>)

グラスゴーにあるYRINGではストラスクライド大学・グラスゴー大学との共同研究を行っており、約20名のスタッフが分裂病治療の新薬を発見・評価する研究プロジェクトに従事している。

このプログラムはグラスゴー大学の著名な神経科学者と精神医学者の専門技術に加え、YRINGのスタッフ間の密なコミュニケーションにより成功を収めている。

初期のYRINGプログラムは、分裂病の進行プロセスの鍵を握る分子と細胞の働きを解明し、現在手に入る治療薬がその症状にどのように軽減するかという基礎研究に焦点をあててきた。

YRINGは、既に新世代の分裂症治療薬を開発するために活用できる全く新しいターゲットを特定しており、これはYRINGの研究チームの高い技術と意欲を示す、素晴らしい成果だと言える。現在は新規の抗精神病薬の開発を目的とした医薬ターゲットを特定することを目標に研究がなされている。

### 10.3.5 Q-1バイオテック(Q-One Biotech)

(<http://www.q-one.com>)

Q-1バイオテックは、10年以上にわたって日本の製

薬業界と提携関係を築き、現在では日本のすべての大手生物製剤企業と共同事業を行っている。このようなパートナーシップによって、同社は日本国内、ヨーロッパ、米国、アジア太平洋諸国向けに、生物製剤およびヒトの血漿関連製品を製造している日本のすべての製薬企業を支えていることになる。Q-1バイオテックは主として、日本企業に対し、微生物およびウイルスの安全性試験、ウイルスおよびTSE(伝染性海綿状脳障害; 狂牛病の原因)の検証作業、ウイルス基盤製品のバイオ製造契約の分野における同社の専門知識を提供している。さらにこのパートナーシップの主要な目的の一つとして、欧米での臨床試験への参入を望む日本企業を特に法制面で支援することが挙げられている。このようにQ-1バイオテックはTSE研究および法制上の問題に関する専門知識の提供によって、関連する製薬企業に大きな利益をもたらしてきた。さらに同社は、このパートナーシップをスコットランドの他の契約研究組織につなげていくことにより、日本企業に更なる広範な臨床前のサービスを提供してきた。そのような現地の提携先企業の例としては、後述するクインタイルズが挙げられる。

現在、東京の本社には数百人の従業員が勤務しており、血液製剤の後期純化工程の設計、ゲノミクス、プロテオミクスといった分野を専門として、国内製薬企業の医薬品開発を支援する広範なツールを提供している。

### 10.3.6 クインタイルズ(Quintiles)

(<http://www.quintiles.com>)

スコットランドのエジンバラに本社を置くクインタイルズのジャパン・ファーマセンターは2000年中頃の発足以来、多数の日本の製薬企業をサポートしてきた。

同センターは、日本市場でニーズの高い“英国内代理人”モデルを基盤として、日本の製薬企業、特にヨーロッパ市場における地位の確立を望んでいる中規模の新参入企業を支援している。クインタイルズは、医薬品の臨床前試験から許可申請、マーケティング、商品化、医療関連の情報提供に到るまで、医薬品開発に関するあらゆる製品・サービスの提供によって、日本の製薬企業がヨーロッパにおける事業目標を最小限の投資で達成できるよう支援している。

クインタイルズがジャパン・ファーマセンターをエジンバラ

の本社に設置したのは、スコットランドの大学と多くの日本企業の間で共同薬学研究が継続的に実施されているのも一つの理由である。1995年以降、エジンバラの同社施設は、ヨーロッパにおける最先端の医薬品開発の中核機関としてきわめて高い評価を受けてきた。

またジャパン・ファーマセンターは、医薬品開発および商品化サービスに加えて、日本の製薬企業がヨーロッパ市場に効率的に進出できるよう、従業員の募集および訓練の支援やマーケティングに関する助言を行っている。

### 10.3.7 スコッティッシュ・バイオメディカル

(<http://www.scottish-biomedical.com>)

スコッティッシュ・バイオメディカルはテクノロジー管理企業である。同社は、数年にわたって産業界のパートナーに時間的指標を設けた創薬プロジェクトを提供してきた。これらの最先端のプロジェクトは、スコットランドだけでなく、世界ではぐくまれた経験と研究者とのネットワークを駆使して、医薬とバイオ技術産業における科学的に必要な条件を備えて設計されている。

日本はスコッティッシュ・バイオメディカルの主要なマーケットであり、2001年の3万ポンド(5億4,000万円)の歳入のうち、90%は日本とのビジネスから来ている。日本主要企業3社はスコッティッシュ・バイオメディカルと共同研究を行っている。

スコッティッシュ・バイオメディカルは、日本で素晴らしいネットワークを構築し、また、スコットランドにおける様々な研究分野において研究者と関係を持っている。スコッティッシュ・バイオメディカルのマーケティングダイレクターであるアラン・ミラーは、「弊社が日本からの投資の誘致で成功しているのは、常に顧客の満足を第一に置いたアプローチを行っているからである」と述べている。

### 10.3.8 ストラカン(Strakan)

(<http://www.strakan.com>)

スコットランドに本社を置く製薬企業、ストラカン・グループは、主として骨疾患および皮膚疾患の治療薬を開発している。そしてこの分野のみにとどまらず、様々な製薬の開発に取り組んでいる。ストラカン・グループはマトリダーム®(MatriDerm®)経皮技術の開発者である京都薬科大学の神山文男博士の研究室との共同研究を通じて、



日本企業と広範な研究契約を結んでいる。日本のある企業はマトリダーム®システムを利用して、日本国内で7種類の一般治療用および化粧用の貼付剤を開発・販売している。

同社の取締役は次のように述べている。「ストラカンは製品の商品化にとって将来、日本がきわめて重要な市場になると考えており、現在の日本企業との協力関係を、さらに長期的なパートナーシップへと発展させることを望んでいる」。

### 10.4 地域交流

最近3~4年間に日本の関西地方とスコットランドの間における協力関係の進展により、両者間には数回の相互訪問が実現している。2002年3月には関西の企業6社がスコットランドを訪問し、過去数年間に築き上げてきた協力関係をさらに深めた。この訪問は近畿バイオインダストリー進行会議が企画し、日本貿易振興会(JETRO)および近畿経済産業局の支援を受けて実施されたものである。

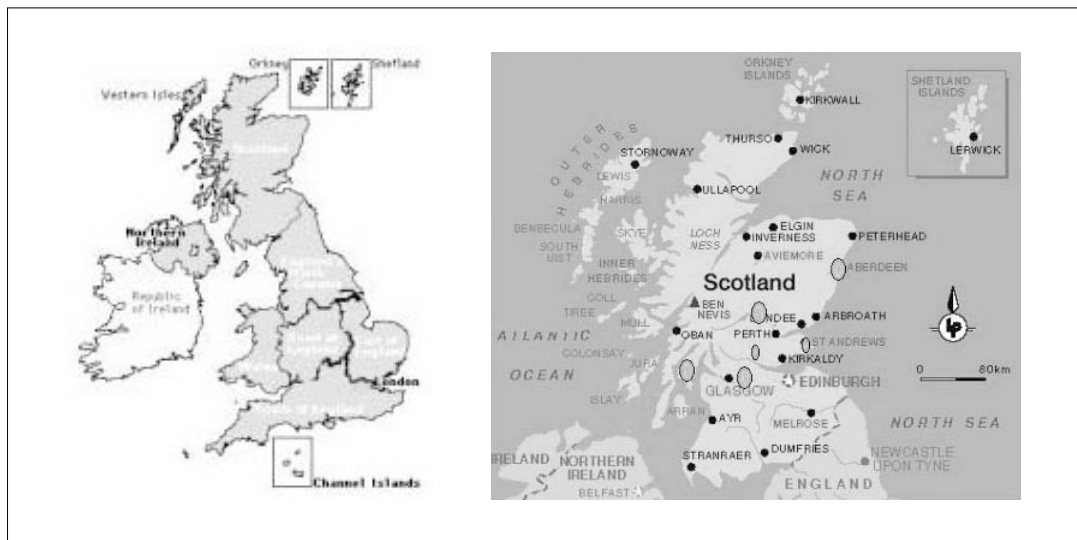


図1 スコットランド地方

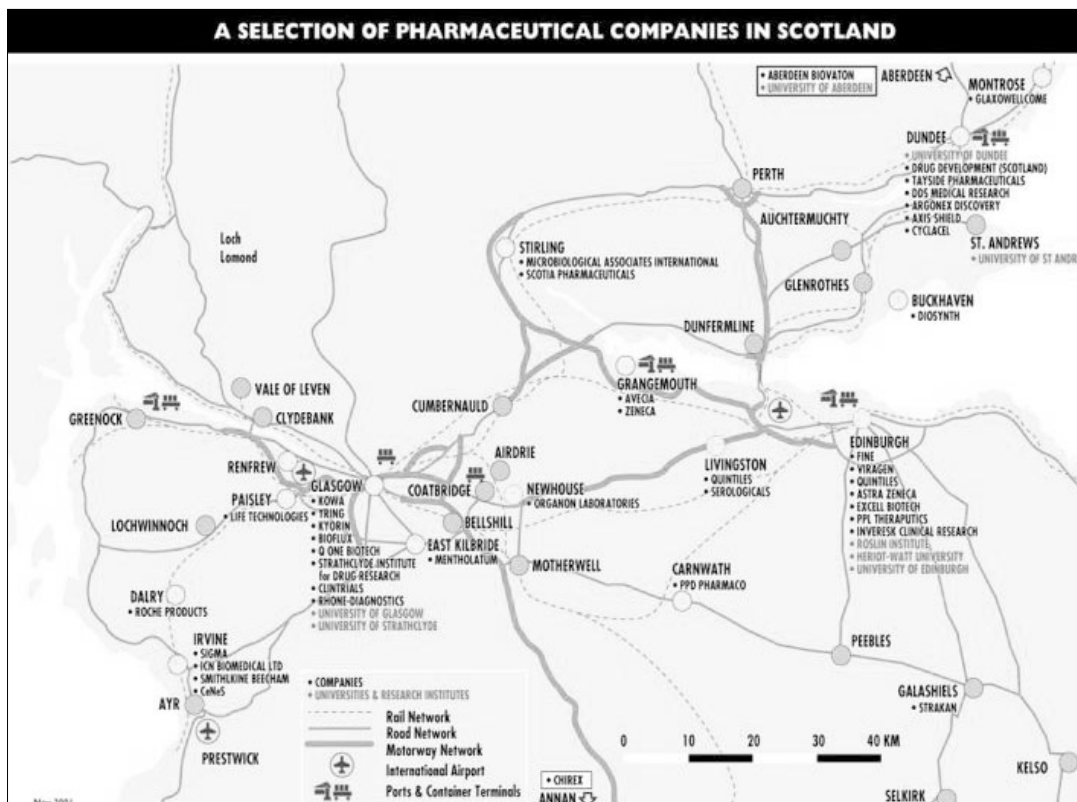


図2 スコットランド地方のバイオ企業群

# ダイオキシン類分析用 活性炭分散シリカゲルリバーサカラム

Active carbon-dispersed Silica gel Reversible Column for dioxins analysis

関東化学株式会社 草加工場 生産技術部 小林 幹夫  
MIKIO KOBAYASHI

Production Technique Dept., Soka Factory, Kanto Chemical Co., Inc.

## 1. はじめに

ダイオキシン類はきわめて毒性が高く、その環境汚染は大きな社会問題となっている。ここで、ダイオキシン類とは、ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン(PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、およびコプラナーポリ塩化ビフェニル(Co-PCBs)の総称である(図1)。PCDDs、PCDFsには置換塩素の数や位置によりそれぞれ75種と135種の同族体及びそれらの異性体が存在する。そのうち2,3,7,8-位に塩素が置換しているPCDDs7種とPCDFs10種は強い毒性を示し分析の対象となっている。一方、PCBsには209種の同族体・異性体が存在する。そのうちortho位(2,2',6及び6')に塩素が全く置換していないnon-ortho PCBs 4種と、ortho位に1個塩素が置換しているmono-ortho PCBs 8種は平板状(planar)構造を持つことからコプラナーPCBsと呼ばれ、PCDDsやPCDFsと類似の強力な毒性を示し分析対象となっている。

ダイオキシン類の分析は通常、①試料採取、②溶媒抽出(試料からダイオキシン類を抽出)、③クリーンアップ(抽出液から夾雑物質を分離除去)、④高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計(HRGC/HRMS)による定量の順に行われる<sup>1)2)</sup>。

一般に抽出液中に存在するダイオキシン類量はppb~ppq( $10^{-9}$ ~ $10^{-15}$ )レベルと極めて微量である。一方、抽出液中には多くの種類の夾雑物質(分析妨害物質)が高濃度で含まれている。そのため、HRGC/HRMSで高精度にダイオキシン類の定量をするには、クリーンアップ操作で夾雑物質を可能な限り除去することが重要で

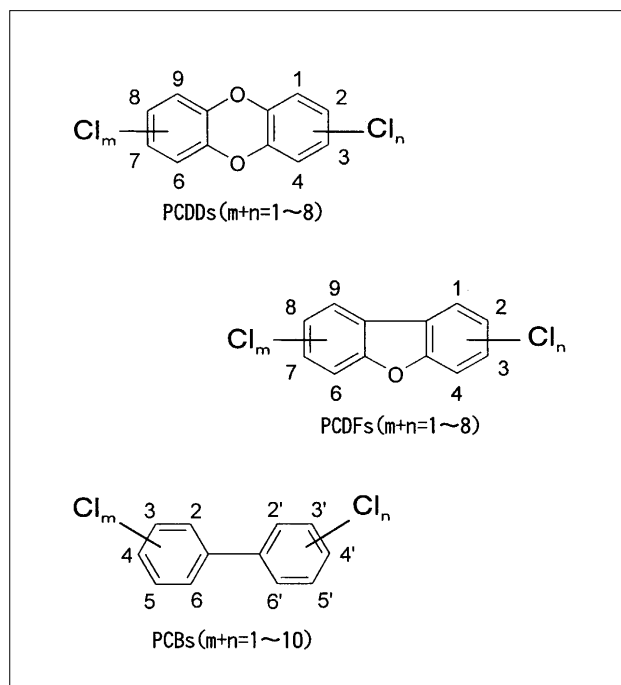


図1 ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン(PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)及びポリ塩化ビフェニル(PCBs)の化学構造式

ある。このクリーンアップ操作は、除去すべき夾雑物質の種類に合わせて複数のステップを組み合わせて行われるが、多層シリカゲルカラム→アルミナカラム→活性炭カラムの3種のステップを組み合わせた方法が多用されている。

活性炭カラムは、ダイオキシン類のような平板状(planar)構造を有する分子を特異的に吸着するという活性炭の性質を利用して、ダイオキシン類とその他の夾雑物質を効率よく分離することができ、ダイオキシン類分析のクリーンアップ用カラムとして優れている<sup>3)4)</sup>。また、製造ロットや保管条件などにより活性及び溶出挙動が変

動しやすいアルミナと違い、活性炭の分画性能は比較的安定性が高い。

当社では、愛媛大学農学部 脇本教授の御指導を受け、ダイオキシン類分析用の活性炭分散シリカゲルを開発し<sup>5)</sup>、2000年に上市した。この製品は分画性能に優れ、かつ、低ブランクであるという特長を持ち、現在ダイオキシン類分析に広く使用されている。今回、この活性炭分散シリカゲルをカートリッジ化して、使い勝手を向上させた活性炭分散シリカゲルリバーサラムを開発・製品化したので、その特長について以下に述べる。

## 2. 活性炭分散シリカゲルリバーサラムの特長

### 2.1 活性炭分散シリカゲルリバーサラムの概要

活性炭分散シリカゲルリバーサラムの外観を図2に示す。カラムは、内径8.8mm、長さ160mmのガラス管に活性炭分散シリカゲル1gを充填し、その両端を硫酸ナトリウムを含有させたガラス繊維濾紙で固定した構造になっている。硫酸ナトリウムは、カラムに負荷する試料溶液や溶出用有機溶媒に含まれる水分を除去し、水分によりカラムの分画特性が変動するのを防ぐ働きがある。なお、ガラス繊維濾紙(片側一片)には硫酸ナトリウム約0.12gが分散した状態で含まれており、最大約0.15gの水分を吸収する能力がある。

活性炭分散シリカゲルリバーサラムを使用して、自然滴下の方法で通液する場合の全体図を図3に示す。リバーサラムの上に、テフロンストレートユニオンを介してガラス製リザーバーを接続し、その上に分液ロートを接続した構成で、液はテフロンストレートユニオンには接触しないようになっている。この自然滴下の方法で約0.5~0.7ml/minのほぼ一定した速度で通液することが可能である。

### 2.2 ブランク確認試験

表1に活性炭分散シリカゲルリバーサラムのブランク確認試験の結果を示す。4種類の製造ロットから各3本をとり、計12本のリバーサラムのブランクを評価したが、全てのカラムで、分析対象のPCDDs/PCDFs計17種とコプラナーPCBs計12種は検出下限未満であった。

一般に活性炭含有充填剤はダイオキシン類などの分析妨害成分で汚染されていることが多い。そのためJIS



図2 活性炭分散シリカゲルリバーサラム

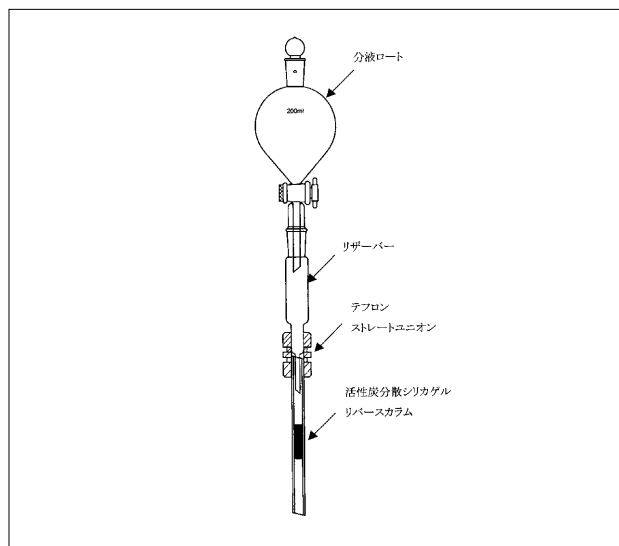


図3 活性炭分散シリカゲルリバーサラムを用いた通液の全体図(自然滴下の場合)

などの公定法では、クリーンアップ操作に先立ち、事前にトルエンで洗浄するよう指示されているが、その操作は煩雑で作業に長時間を要する。一方、ダイオキシン類は低酸素雰囲気加熱することにより脱塩素化反応を起こし分解することが知られている<sup>6)</sup>。当社の活性炭分散シリカゲルリバーサラムは充填剤調製時およびカラム充填後に窒素気流下での加熱処理を行い、ブランク値を低減しているため、事前の洗浄なしでそのまま使用可能である。<sup>7)</sup>

### 2.3 分画特性<sup>8)9)</sup>

分画試験の結果を図4に示す。ヘキサン画分では

表1 ブランク確認試験結果

試料	検出下限値 (pg)	測定値 (pg) (全試料)	試料	検出下限値 (pg)	測定値 (pg) (全試料)
2,3,7,8-TeCDD	0.3	ND	3,4,4',5'-TeCB (#81)	1	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	0.4	ND	3,3',4,4'-TeCB (#77)	0.9	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.8	ND	3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	0.9	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.5	ND	3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	0.5	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.6	ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.9	ND	2',3,4,4',5'-PeCB (#123)	0.5	ND
OCDD	3	ND	2,3',4,4',5'-PeCB (#118)	0.5	ND
			2,3,4,4',5'-PeCB (#114)	0.5	ND
2,3,7,8-TeCDF	0.4	ND	2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	0.6	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	0.4	ND	2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	0.8	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	0.4	ND	2,3,3',4,4',5'-HxCB (#156)	0.5	ND
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.5	ND	2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	0.6	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.6	ND	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (#189)	0.6	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.8	ND			
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.6	ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1	ND			
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1	ND			
OCDF	3	ND			

注) 評価カラム：  
 活性炭分散シリカゲルリバースカラム  
 計12本(製造ロット4種類、各3本)  
 方法：  
 カラムにトルエン50mLを流し、濃縮後、  
 HRGC/HRMSで分析  
 ND: 検出下限未満  
 Te: tetra(4塩化),  
 Pe: penta(5塩化),  
 Hx: hexa(6塩化),  
 Hp: hepta(7塩化),  
 O: octa(8塩化)  
 #: IUPAC No.

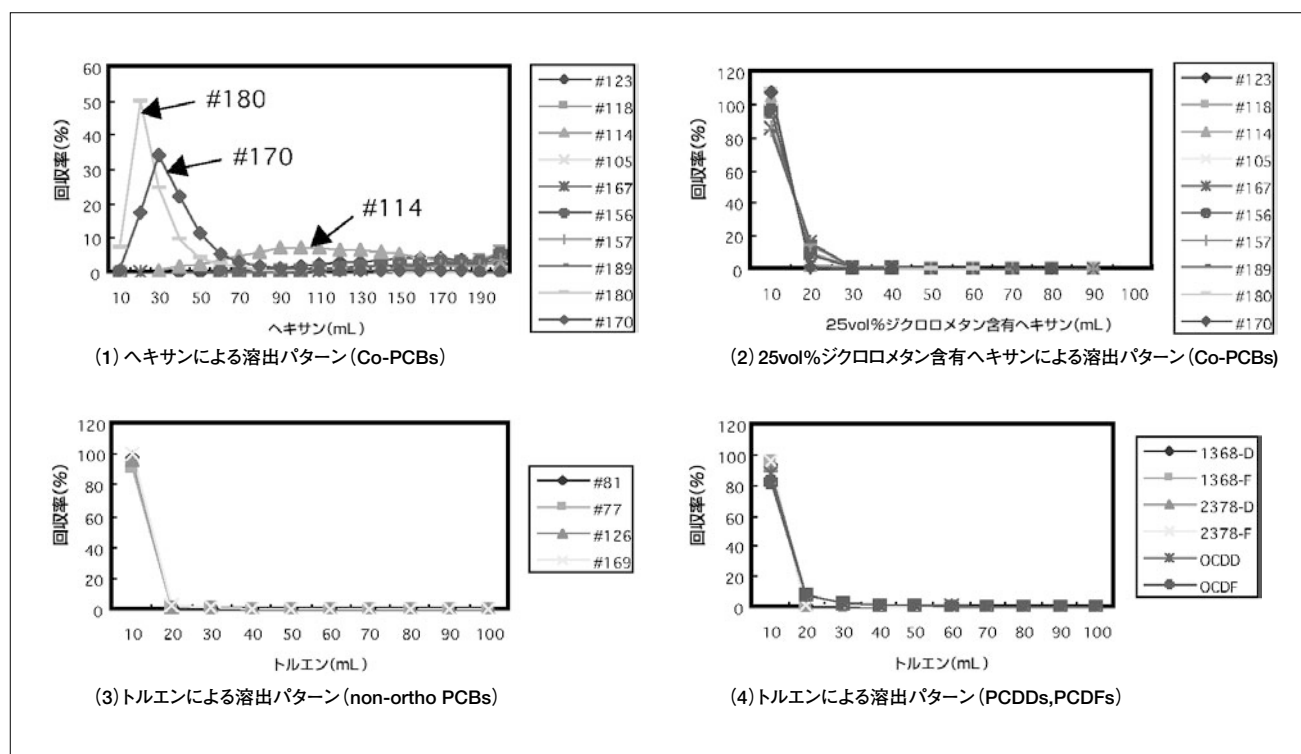


図4 分画試験結果

注) 評価カラム：活性炭分散シリカゲルリバースカラム

試料：PCDDs, PCDFs及びCo-PCBsの標準物質(4,5塩素化物:1000pg, 6,7塩素化物:2000pg, 8塩素化物5000pg)

方法：①ヘキサン→②25vol%ジクロロメタン含有ヘキサン→③(カラムを上下反転後)トルエン 濃縮後, HRGC-HRMSで分析

mono-ortho PCBs (#114)が40mlから溶出し始めた。non-ortho PCBs及びPCDDs/PCDFsはヘキサン画分に溶出しなかった。次に25vol%ジクロロメタン含有ヘキサン画分ではmono-ortho PCBsが40mlまでに溶出し、non-ortho PCBs及びPCDDs/PCDFsは溶出しなかつ

た。次にトルエン画分(カラムを上下反転後通液)ではnon-ortho PCBs及びPCDDs/PCDFsが60mlまでに溶出した。この結果より、①ヘキサン40mlで夾雑物質を溶出、②25vol%ジクロロメタン含有ヘキサン40mlでmono-ortho PCBsを溶出、そして③カラムを上下反転

表2 添加回収試験結果

	添加量 (pg)	測定値 (pg)	回収率		添加量 (pg)	測定値 (pg)	回収率
1,3,6,8-TeCDD	1000	872	87%	3,4,4',5'-TeCB (#81)	2000	1900	95%
2,3,7,8-TeCDD	1000	848	85%	3,3',4,4'-TeCB (#77)	2000	1654	83%
1,2,3,7,8-PeCDD	1000	885	89%	3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	2000	1962	98%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2000	1839	92%	3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	2000	1991	100%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2000	1795	90%				
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2000	1773	89%	2',3,4,4',5'-PeCB (#123)	2000	2174	109%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	2000	1829	91%	2,3',4,4',5'-PeCB (#118)	2000	2151	108%
OCDD	5000	4420	88%	2,3,4,4',5'-PeCB (#114)	2000	2172	109%
				2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	2000	2064	103%
2,3,7,8-TeCDF	1000	856	86%	2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	2000	2112	106%
1,2,3,7,8-PeCDF	1000	916	92%	2,3,3',4,4',5-HxCB (#156)	2000	2115	106%
2,3,4,7,8-PeCDF	1000	872	87%	2,3,3',4,4',5'-HxCB (#157)	2000	2101	105%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2000	1779	89%	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (#189)	2000	2071	104%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2000	1785	89%				
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2000	1763	88%				
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2000	1801	90%				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2000	1752	88%				
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	2000	1771	89%				
OCDF	5000	4455	89%				

注) 評価カラム：  
活性炭分散シリカゲルリバースカラム  
方法：  
①ヘキサン40mL→  
②25vol%ジクロロメタン含有ヘキサン40mL→  
③(カラムを上下反転後)  
トルエン60mL  
濃縮後、HRGC/HRMSで分析

後、トルエン60mlでnon-ortho PCBsとPCDDs/PCDFsを溶出という分画条件が得られた。なお、di-ortho PCBs(#170,#180)(以前分析対象であったが、最近の公定法では分析対象外)を測定する場合は、ヘキサン画分の最初(0~10ml)から溶出するため、ヘキサンによる溶出は行わずに、25vol%ジクロロメタン含有ヘキサンとトルエンによる分画を行う方が望ましい。

ダイオキシン類標準物質を添加し、上記溶出条件で回収試験を行った。その結果を表2に示すが、良好な回収率が得られた。

以上のように、活性炭分散シリカゲルリバースカラムではダイオキシン類の明確な分画が可能であった。また、従来の一方向からの通液方法では、活性炭への吸着力が大きいOCDD/OCDFをカラムから溶出させるのに約250ml以上のトルエンを要したのに対し、カラムを反転して通液(バックフラッシュ法)することにより60ml以下の少量のトルエン量で済み、トルエンの使用量を大幅に削減できることがわかった。

### 3. まとめ

ダイオキシン類の分析では、厳しい精度管理とともに分析時間の短縮(簡易化・迅速化)が強く求められている。活性炭分散シリカゲルリバースカラムは、ダイオキシン類分析のクリーンアップ用カラムとして優れた特性(分画、回収率、ブランクなど)を有している。また、バックフラッ

シュ法の採用により、従来の分析法に比較してトルエン使用量を大幅に削減でき、また、溶媒濃縮等の作業時間を短縮できるメリットもある。さらに煩雑なカラム作製に要する作業時間も省くことができ、ダイオキシン類分析の効率化に極めて有効であると考えられる。

本報告に当たり、データを提供して頂いた独立行政法人農業環境技術研究所 清家伸康博士に深く感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) JIS K 0311;排ガス中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの測定方法
- 2) JIS K 0312;工業用水・工場排水中のダイオキシン類及びコプラナーPCBの測定方法
- 3) C.S.Creaser et al.,Chemosphere,**25**,1981(1992)
- 4) T.Wakimoto et al.,Chemosphere,**27**,2117(1993)
- 5) 小林幹夫,秋月哲也,松田宗明,脇本忠明,第9回環境化学討論会講演要旨集,408(2000)
- 6) Hagenmaler et al.,Environ.Sci.Technol.,**21**,1080(1987)
- 7) 特開 2001-305119
- 8) 清家伸康,横石英樹,殷 熙洙,上垣隆一,桑原 雅彦,上路 雅子,小林幹夫,第11回環境化学討論会講演要旨集,648(2002)
- 9) 増崎優子,松村徹,小林幹夫,第11回環境化学討論会講演要旨集,288(2002)

# ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(2) ヨハネス・グーテンベルク

*Scientists and Engineers in German Stamps (2). Johannes Gutenberg*

筑波大学名誉教授 原田 馨  
KAORU HARADA

*Professor Emeritus, University of Tsukuba.*



グーテンベルク切手、西ドイツが1961～1964年に発行した有名人普通切手の一枚。



博物館の外に立つグーテンベルクの頭像。



グーテンベルク広場に立つJ.グーテンベルクの立像、1838年に完成した古いブロンズの記念像。

## ヨハネス・グーテンベルク

ヨハネス・グーテンベルク (Johannes Gutenberg, 1400頃～1468) はマインツ (Mainz) に生まれ、金属活字を使う新しい実用的印刷術の発明者であった。1430年頃マインツからストラズブル (Strasbourg) に移り、そこで実用的印刷術についていろいろ工夫を重ねたと思われる。当時の書物は専門の筆記者が羊皮紙上に書き写したもので極めて高価であり、また書き間違いがあった。グーテンベルクは金細工の職人ヨハン・フスト (Johann Fust, 1400頃～1466) と共に印刷所をマインツに設立し、1450～1455年頃、1頁が42行のラテン語の聖書 (42行聖書、1282頁) 300部を印刷した。これは手書き本と同様に美しいものであった。残念なことにグーテンベルクは聖書印刷のために借金をしたが、その借金を返済できず、裁判の結果印刷機具のすべてを失い、借金を抱えたまま死亡し、すべてはフストを含む債権者の手に渡った。

この新しい印刷術の拡散は着実に進行した。マルチン・ルッター (Martin Lutter, 1483-1546) のプロテスタント運動は彼がラテン語の聖書をドイツ語に翻訳したことに加え、ルッターが次々と書いた文書が速やかに印刷され社会に流布されたことが、この宗教運動の成功の一因であった。印刷術の拡散は文書革命を引き起し、更に17世紀になり科学革命を引き起こした。

グーテンベルクの印刷術の成功は第一に種々の金属を含む鉛合金の活字を利用したこと、第二に金属活字になじむ油性のインクを利用したこと、第三に印刷にブドウを搾るための圧縮器 (プレス) を用いたことであった。印刷することをドイツ語ではdruck、英語ではpressと云うが、これは初期の印刷にワイン作りの絞機を利用したのでこの名称がある。なお、陶製または金属活字を用いた印刷が、グーテンベルクの印刷術以前に朝鮮半島、中国で試みられたがこれはあまり発展しなかった。金属活字を利用するには、インクが親油性 (疎水性) でなければならない。東洋では水性インク (墨汁) のついた木製の版木に紙をのせて上からゆるやかにこすることにより印刷する。すなわち日本では印刷することを「刷る」と云う。

西ヨーロッパにおける紙の利用は東洋より約1000年ほど遅れていた。西ヨーロッパにおいて紙が一般的に利用されるようになったのは13～14世紀であり、グーテン

ベルクの印刷術発明の僅か100年位前のことであった。ヨーロッパには羊皮紙に手で書かれた書物しかなく、書物の数が極めて少なかったので非常に高価であった。このことは学問の形式にまで影響を及ぼすことになった。西欧では学問をするのに紙がなかったので書物が少なく学生は教師の講義を耳で聞いて理解し、また口頭で質問し議論するのが学問であった。日本では紙に印刷された書物を前にし、これを目で読み理解するのが学問であった。西ヨーロッパの大学における試験の多くは19世紀に到るまで口頭試験であった。それ故受験生は質問に対して口頭で答えねばならず、口頭で論述できなければ、即ち沈黙した者は議論に敗北したとみなされた。西欧の伝統的学問に自由7科がある。はじめの3科は文法、修辞学及び弁証法であり、これは議論に際して文法に則り、ラテン語を間違いなく話し、修辞学により美しく表現し、弁証法により論理を駆使し論敵を論破することが学問であった。このように日本の学問の形が西ヨーロッパのそれと大きく異なることを思い、我々日本人は口頭での論述能力の向上に努力しなければならない。

字が発明され、紙が生まれ、印刷術が発明され安価な書物が生まれた。それらの過程を文書革命として辿ることができる。しかし近時印字はタイプライターで、更にワードプロセッサ、パーソナルコンピュータで処理されるようになり、紙と印刷術による情報の時代は次第に後退しつつある。今後情報処理の分野では電子機器の役割が益々多くなり、情報の伝達とその保存には何れ最も簡便で有効な方法に落ち着くものと思われる。

印字された紙片は情報を担っているが、日本で最も古い印刷された紙片は奈良時代のものである。770年に称徳天皇の勅願により版木で印刷された「陀羅尼經」を入れた木製の小塔を各地の大寺に配付されたが、この「百万塔陀羅尼」はその印刷年代が判明している日本最古の印刷物である。

15世紀半ばにグーテンベルクは300部の聖書を印刷したが現在その約半分が残っていると云う。グーテンベルクの印刷した聖書は「42行聖書」と云われるが、これは世界で最も高価な書物の一つである。日本には完品はないが、42行聖書の約半分を所有している大学図書館がある。以前はグーテンベルクの聖書を持っていることは図書館の格を示すものであった。マイnitzのグーテンベルク博物館には完品の聖書が特別室に展示してあるが、売店には復刻した種々の美しい42行聖書の一頁を販売している。グーテンベルクの印刷術の発明とその伝播が後の歴史に及ぼした影響を考えれば、売店の復刻版42行聖書は最も知的な贈り物の一つとなるだろう。ドイツに行く機会があればマイnitzのグーテンベルク博物館を訪ねることをお推す。ここではグーテンベルクの印刷機による印刷の実演と共に歴史的な書物の実物を見ることができる。



1972年西ドイツ発行の本の年切手

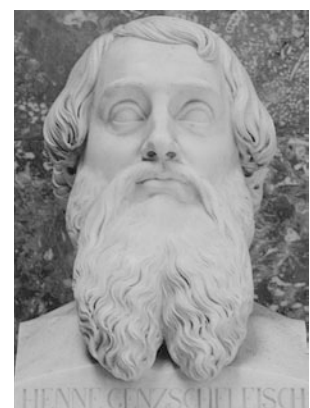


1983年発行の文字と活字印刷技術を記念するヨーロッパ切手。

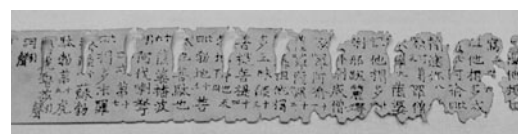


グーテンベルク像の台座にはプレス(加圧機)を用いてプレス(印刷)しているグーテンベルクと職人のレリーフがある。

レーゲンスブルクに近いヴァルハラ(Walhalla)に展示してあるグーテンベルクの大理石の頭像。



称徳天皇が770 A.D.に近畿の大寺に配られた木製の小塔とそこに収められた木版印刷の陀羅尼經のオリジナル。この木版印刷物は日本最古の印刷物である。



# ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(2) ヨハネス・グーテンベルク



西ドイツが1954年に発行した「聖書印刷500年」記念切手。



ラインラント・プファルツの州都切手の図柄はグーテンベルク博物館の旧館である。



東ドイツが1970年に発行した有名な切手(6枚組)の一つがこのJ. グーテンベルク切手である。



マインツの大聖堂前の広場にあるグーテンベルク博物館の旧館。展示館は旧館を抜けて向う側にある。左は西ドイツ発行の州都切手(12枚組、1964-65年発行)の一つで図柄はグーテンベルク博物館旧館。



グーテンベルク聖書印刷以前に金属活字を用いて1434年に印刷された朝鮮の書物。



博物館の薄暗い特別室にはグーテンベルクの42行聖書の完本の展示がある。

## 表紙写真

### ハクサンコザクラ

このハクサンコザクラ、雪溪の雪が解けた後の湿地に、非常に鮮やかな紅紫の花を咲かせます。あたかも蛍光塗料を含ませているようなこの色とその可憐さ、また、その群落も見事で、数多くあるハクサン…の名を持つ高山植物の代表格として親しまれています。草丈およそ10～15センチ、花径3センチ前後。(写真・文 北原)

## 編集後記

いよいよ春到来とばかりに、木の芽や花のつぼみが一斉に膨らみはじめ、春爛漫を感じる“花見”の季節を迎えました。皆様方の地域の桜前線はどのような状況でしょうか。今宵の春を堪能し、閉塞感のある現状を打破したいものです。また、春は、入社・入学及び異動などによる“人との出会い”の季節でもあります。出会いは夢や希望をもた

らす良い機会といってもいいでしょう。

本誌「THE CHEMICAL TIMES」も多くの皆様方との出会いを念頭に、前回発行の通巻187号より、装いを新たにするとともに、弊社インターネットホームページに全内容の掲載を開始致しました。幅広い分野の方々のアクセスをお待ち申し上げます。

(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15年4月1日 発行