

THE KANTO CHEMICAL CO., INC. Cica CHEMICAL TIMES

2009 No.1 (通巻211号)

ISSN 0285-2446

新年を迎えて	代表取締役社長 野澤 俊太郎	2
生体成分の高選択・高感度分子内エキシマー蛍光誘導体化法の開発と医療分析への展開	山口 政俊 能田 均 吉田 秀幸 轟木堅一郎	3
イオン液体の潤滑油用途への取り組み	南 一郎	12
四級ホスホニウム型イオン液体の最近の研究開発動向	網島 克彦 杉矢 正	17
宇宙：近未来のヒト生活環境と微生物(1) —真菌から見た宇宙におけるヒト生活環境— ウォストークからミールまで	榎村 浩一	22
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(24) ヘルマン・ルートヴィヒ・フェルディナント・フォン・ヘルムホルツ	原田 馨	26
編集後記		28



新年を迎えて

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、ならびにご執筆の先生方におかれましては、さぞかし良いお正月をお迎えになられたことと心よりお喜び申し上げます。

昨年は、ミャンマーの大型サイクロンによる洪水、中国四川省の四川大地震、わが国の岩手・宮城内陸地震が発生するなど国内外とも大きな自然災害が続発しましたが、それを上回る米国発の金融危機の連鎖が当初の想像を絶する大きさで広がっています。

一昨年から米国ではサブプライムローン（信用力の低い個人向け住宅融資）問題をその原因とする金融危機がありましたが、9月中旬の米国大手証券リーマン・ブラザーズの経営破綻をきっかけにして全世界的にその金融危機がまさしく大津波のようにすべての国を飲み込んで、世界同時不況の様相に大きく変わりました。

わが国でも、為替は1995年以来13年振りに1ドル=100円を大きく割り込む円高となり、株式市場は5年振りに東証日経平均は7,000円台まで下落し、政府の公式見解も「景気は弱まっており、下押し圧力が急速に高まっている」に変わってきています。

この様な状況で小林誠博士、益川敏英博士、南部陽一郎博士がノーベル物理学賞、下村脩博士がノーベル化学賞と日本から一度に四人の受賞者が出たのは明るいニュースとなりました。

四人に共通するのは「面白い」「やりたい」と思う研究をひたすら続けることだと言われています。

日本の科学教育については、「科学にロマンを持つことが非常に重要。あこがれを持っていれば勉強しやすいが、受験勉強で弱くなっている」と受賞者の一人が言っているのが印象的です。又、受賞者からは「日本では基礎研究

がどちらかといえば、ないがしろにされている」との意見も出されました。

世界的な金融危機や景気悪化によって企業の収益が悪化すれば、基礎研究をないがしろにする傾向は一段と強まる可能性があります。現在も続いているIT革命の発端となった初代のIBM製パソコンが生み出されたのは、米国が第二次石油ショックやクライスラーの経営危機の余韻をひきずっていた1981年と言われています。この様に、混乱期にこそ花開く技術の芽を養い、基礎研究に力を入れていく必要があると思います。

当社は、試薬、ライフサイエンス、化成品、電子材料など多岐に亘る事業構成により基礎研究から先端産業まで幅広く皆様のお役に立てるよう努力しています。

昨年は、九州の大牟田工場内に新第1工場を竣工、三重県に国内第6番目の工場用地を確保し、海外では米国、台湾に続く3番目の生産拠点をシンガポールに竣工し、今年の本稼動を計画しております。

当社は、新しい技術を取り入れつつ、社会とともに発展していくことを目指しています。これは当社の経営理念そのものであり、当社が注力すべきCSRだと考えています。2005年4月にCSR部を設置して、コンプライアンスの徹底やBCP（事業継続計画）の策定など、経営理念の実践を支える取り組みを本格化させてきました。これらCSR活動をステークホルダーの皆様にご覧いただくために、昨年の秋に初版のCSRレポートを発行しました。

今年も、最上の品性と、最高の権威と、最大の努力をもって良き年になりますよう総力を結集し新たな年にチャレンジいたします。

皆様におかれましても、この一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。

生体成分の高選択・高感度分子内エキシマー 蛍光誘導体化法の開発と医療分析への展開

Highly selective and sensitive derivatization method for biogenic substances, based on intramolecular excimer-forming fluorescence and its application to medical analysis

福岡大学薬学部 教授 山口 政俊

MASATOSHI YAMAGUCHI (Professor)

教授 能田 均

HITOSHI NOHTA (Professor)

助教 吉田 秀幸

HIDEYUKI YOSHIDA (Assistant Professor)

助教 轟木堅一郎

KENICHIRO TODOROKI (Assistant Professor)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

1. はじめに

医療の発展には、生体試料や医薬品中の様々な成分の効果的な分析法の開発が欠かせない。しかし、それら生体関連物質の多くは、生体試料という複雑なマトリックス中に極微量で存在しているため、それら生体関連物質の分析には高感度かつ高選択性が要求される。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、近年、医療、環境、食品などの多くの分野で最も広く適用されている分離分析法の一つである。HPLC用の検出方法は、測定対象物質の物理的・化学的性質を検知することに基づいており、吸光度、電気化学、質量分析、蛍光、化学発光などの検出器が用いられている。しかしながら、目的成分がこれら検出法に対して、必ずしも強い応答を示すとは限らず、全く応答を示さないこともある。この場合、誘導体化が必要である。誘導体化の大きな目的の一つは、検出器に対し目的物質が十分な応答を示さないときに、化学反応などにより検出器に強い応答を示す物質へ変換することである。使用される試薬は誘導体化(ラベル化、標識)試薬と呼ばれ、それぞれの検出器に対応する誘導体化法・誘導体化試薬が開発されている。その中で、蛍光誘導体化法は、感度、選択性の点で優れているため、生体成分分析に汎用され、そのために必要な試薬類¹⁻⁴⁾も国内外の様々なメーカーから市販されている。

蛍光誘導体化試薬の多くは、目的物質を標識するための反応部位と発蛍光に関与する蛍光部位(発蛍光団)から構成されており、様々な蛍光試薬が開発されている。これらの蛍光性試薬を用いて実試料中の微量成分を分

析する場合、多種多量に存在する共存物質や誘導体化反応の際に過剰に加えられた蛍光性試薬が、目的物質の選択的分析を妨げる。それらの問題点を解決するために、前処理法や分離手法の改善が行われている。また、無蛍光性の試薬を用いる発蛍光誘導体化法の開発や特殊な蛍光現象(蛍光偏光、時間分解蛍光、蛍光共鳴エネルギー移動など)を導入した誘導体化法の開発⁵⁻⁷⁾も試みられている。本稿では、特殊蛍光現象の一つであるエキシマー蛍光を誘導体化分析法に導入することに基づく「分子内エキシマー蛍光誘導体化法」の原理および同誘導体化法による生体関連物質(内因性生理活性成分、医薬品、環境ホルモンなど)の測定法の開発と医療分析への展開について述べる。

2. エキシマー蛍光誘導体化

2.1 エキシマー蛍光

ピレンやアントラセンのような蛍光寿命の比較的長い芳香族蛍光分子が互いに近接して存在するとき、基底状態では安定な二量体を作らないが、一つの分子が励起光を吸収して励起状態となると、他の基底状態の分子と会合して励起二量体(excited-state dimer、エキシマー)を形成する。このエキシマーからの発光現象をエキシマー蛍光という(図1)。エキシマー蛍光は2個の蛍光分子間から生じる分子間エキシマー蛍光(図1A)と同一分子内に存在する2カ所の蛍光団の間で生じる分子内エキシマー蛍光(図1B)が知られており、前者が高濃度(一般に1 mM以上)溶液中でしか観測されないのに対し、後者は

低濃度条件においても観測される。代表的なエキシマー蛍光発現化合物であるピレンの場合、励起光345 nmを照射すると、モノマーからの通常蛍光は375 nm付近に蛍光極大があるが、エキシマー蛍光の極大波長は475 nm付近へ長波長シフトする。このように、エキシマー蛍光はストークスシフトが大きいという、蛍光分析をするうえで優れた蛍光特性を有している。

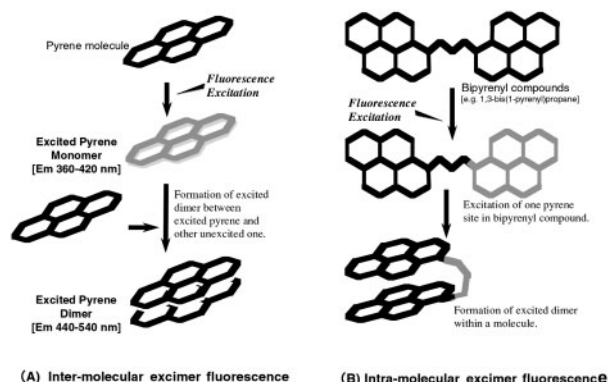


図1 エキシマー蛍光現象
(A) 分子間エキシマー蛍光 (B) 分子内エキシマー蛍光

2.2 ピレン蛍光の分析学的利用

前項で述べたように、エキシマー蛍光はストークスシフトが大きいという特性を有している。エキシマー蛍光は、比較的古くから知られている物理化学的現象であるが、その分析学的な利用は近年になってからのことである。エキシマー蛍光の分析学的な利用として、これまでに、タンパク質間相互作用の解析^{8,9)}や遷移金属イオンの検出¹⁰⁾、核酸のハイブリダイゼーションへの適用¹¹⁾や三重らせん構造発現の確認¹²⁾などが報告されている。また、膜の溶解の状態を調べるために、ピレン標識された脂肪酸やリン脂質が用いられ、そのエキシマー蛍光が観測されている^{13,14)}。しかしながら、これらの手法はいずれもエキシマー蛍光とモノマー蛍光の比を測定するレシオメトリックなものである。

一方、HPLCあるいはキャピラリー電気泳動を分離手段とする様々な化合物の誘導体化分析法が開発され、その誘導体化試薬として多くのピレン試薬 (図2) が利用されている¹⁵⁻¹⁷⁾。しかしながら、それらはいずれもピレンモノマー蛍光を検出するものであり、エキシマー蛍光を検出に利用した誘導体化分析法は、皆無である。

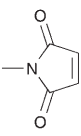
Pyrene reagents			
R	Abbreviation	Analytes	
$-(CH_2)_3CO-Cl$	PBC	Phenol, amine	
$-(CH_2)_3CO-O-N$	PBH	Amine	
$-(CH_2)_3CO-NHNH_2$	PBH	Carboxylic acid	
$-(CH_2)_4NH_2$	PBA	Carboxylic acid	
$-CH_2NH-COCH_2I$	PIAA	Thiol	
$-NH-COCH_2I$	PMIAA	Thiol	
	NPM	Thiol	

図2 ピレン試薬

(注) PBC: 4-(1-Pyrene)butanoyl chloride, PBH: 4-(1-Pyrene)butanoic acid hydrazide
PBA: 4-(1-Pyrene)butylamine, PIAA: N-(1-Pyrene)iodoacetamide
PMIAA: N-(1-Pyrenemethyl)iodoacetamide, NPM: N-(1-Pyrenyl) maleimide

2.3 分子内エキシマー蛍光誘導体化法

本法は、通常の蛍光誘導体化にエキシマー蛍光現象を導入することに基づくものである。分子内に2個以上の官能基を有するポリ置換基成分では、これをピレン試薬で誘導体化することにより複数個のピレン分子が導入される (図3)。その結果、ピレン分子がエキシマーを形成し、ピレンモノマーからの蛍光より長波長側に新たな蛍光が発現する。これがエキシマー蛍光で、この蛍光を測定することにより過剰に加えた試薬やモノ置換成分の影響を抑えた状態で、選択的にポリ置換基成分を分析できる。筆者らは、これに基づく生体関連化合物の簡便、高感度かつ高選択的分析法を開発し、医療研究に実用した。次の項では、生体関連物質の持つ官能基ごとに実用例を記す。

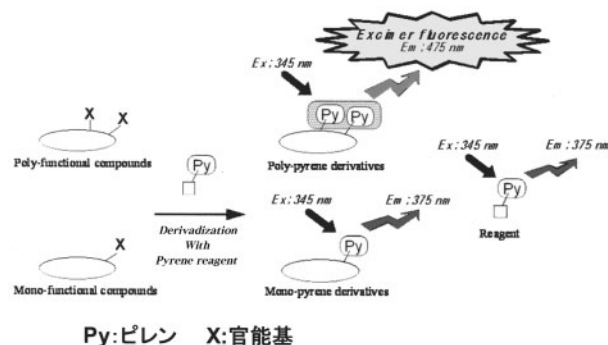


図3 エキシマー蛍光誘導体化法の原理

3. カルボン酸の分析

生体には多くのカルボン酸が存在しており、様々な生理的役割を担っている。その多くはモノカルボン酸(1個のカルボキシル基を有する)であるが、ポリカルボン酸(複数個のカルボキシル基を有する)も多く存在している。ポリカルボン酸の選択的な分析は極めて困難で、これまで有効な分析手段はほとんどない。筆者らは、ポリカルボン酸分析に、エキシマー蛍光誘導体化法を適用し、簡便かつ高選択的な定量法を開発した。誘導体化試薬に4-(1-Pyrene)butanoic acid hydrazide (PBH)、反応の触媒に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)およびピリジンを用いて(図4)^{18,19)}、以下に述べる臨床診断への適用を試みた。

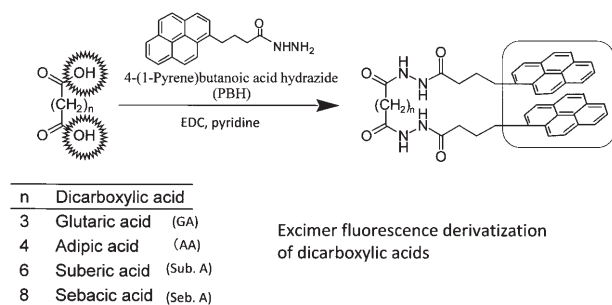


図4 ジカルボン酸類のエキシマー蛍光誘導体化

3.1 ジカルボン酸

3.1.1 グルタル酸尿(血)症診断への適用

ヒト尿中のジカルボン酸は、脂肪酸の代謝異常などの有機酸尿症発症時に増加する。従って、その測定は有機酸尿症の診断や病因の究明に利用できる。そのため、簡便なマススクリーニング法の検討および精査診断法の開発が望まれている。そこで、尿中ジカルボン酸の分析にエキシマー蛍光誘導体化法を適用し、有機酸尿症マススクリーニングのための蛍光スペクトル分析法(パッチ法)および精査診断のためのHPLC分析法を開発した。以下にグルタル酸尿症診断への適用²⁰⁾について概説する。

蛍光スペクトル分析(マススクリーニング):尿中には種々のジカルボン酸類が存在している。尿試料をEDCおよびピリジンの存在下、ピレン試薬で誘導体化(図4)し、反応液のエキシマー蛍光強度を測定することにより、添加した試薬や尿中に存在するモノカルボン酸の妨害を受けることなく、ジカルボン酸総量を迅速に概算することができた。II型

グルタル酸尿症患者および健常人の尿試料から得られた蛍光発光スペクトルを図5Aに示す。それらの尿中の総ジカルボン酸量(アジピン酸換算)は、それぞれ10.7および0.38 $\mu\text{mol/mL}$ であった。患者尿中の総ジカルボン酸量は健常人尿の数十倍に及ぶので、反応液のスペクトル分析を行うことで、有機酸尿症の簡便なマススクリーニングが可能であった。

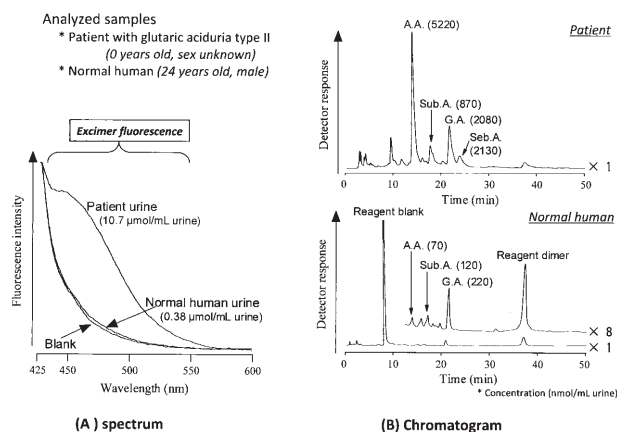


図5 健常人およびII型グルタル酸尿症患者の(A)エキシマー蛍光スペクトルおよび(B)クロマトグラム

HPLC分析(精査診断法):マススクリーニングにより有機酸尿症患者を抽出した後、その精査診断を行う必要があるため、HPLCを利用して各ジカルボン酸の分別定量を行った。先程と同一の尿試料を逆相分配系HPLCで分析したところ、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸およびセバシン酸が分離・検出され、いずれも nmol/mL レベルまで高感度に定量できた(図5B)。健常人およびII型グルタル酸尿症患者のいずれの場合も、HPLC分析における4種ジカルボン酸濃度の積算値と蛍光スペクトル分析で算出したジカルボン酸総量の概算値は、ほぼ同程度の値であった。これらの結果は本誘導体化法を行うことで、蛍光スペクトル分析での簡便・迅速なマススクリーニングおよびHPLC分析での精査分析が可能であり、本法が有機酸尿症の診断に極めて有効であることを示している。

一方、サウジアラビアKing Faisal専門病院・研究センターのAl-Dirbashiらは、エキシマー蛍光誘導体化の原理に基づいてグルタル酸と3-ヒドロキシグルタル酸の同時HPLC定量法を開発し、I型グルタル酸血症患者を含む多検体の乳幼児尿試料を分析した²¹⁾。5年間以上凍結保存されていた患者尿試料からも両化合物が検出・定量され、本法

がI型グルタル酸血症の遡及的診断にも利用できることが示された。

3.1.2 メチルマロン酸血症診断への適用

メチルマロン酸血症は、メチルマロン酸が体内に蓄積し、生命の危険に及ぶ重症のアシドーシスやケトosisを起こす一種の遺伝性代謝異常症である。前出のAl-Dirbashiらはマロン酸を内標準物質とするメチルマロン酸のエキシマー蛍光誘導体化-HPLC定量法を検討し、ヒト尿中および乾燥ろ紙血に含まれる同酸の分析を行った^{22,23)}。3.2 mm四方の乾燥ろ紙血からメタノール抽出されたメチルマロン酸をエキシマー蛍光定量すると、メチルマロン酸血症患者とプロピオン酸血症患者の血中濃度には有意な差が認められた。従来のメチルマロン酸血症の診断指標であったアシルカルニチンと異なり、メチルマロン酸自体は極めて安定性が高いので、エキシマー蛍光誘導体化法は長期間保存されている試料の遡及的分析にも十分適用できるものと期待される。

最近、筆者らは誘導体化試薬に4-(1-Pyrene)butylamine (PBA)を用いる改良法を確立した^{24,25)}。この改良法により、さらに多数検体のマスクリーニングが可能になった。

3.2 他のジカルボン酸

PBHを誘導体化試薬とするエキシマー蛍光誘導体化法により、酸性アミノ酸類(グルタミン酸、アスパラギン酸およびN-メチルアスパラギン酸)の分析も可能であった²⁶⁾。この方法は、他のアミノ酸の妨害を受けない選択的定量法であり、各酸性アミノ酸の検出限界は、注入量当たり数十fmolレベルであった。

4. アミンの分析

アミンおよびアミノ酸関連化合物は生体中に数多く存在し、多様な役割を果たしている。多くの生体アミンはアミノ基を1カ所のみ有するモノアミンであるが、複数のアミノ基を有するポリアミン類もまた生体中で極めて重要な機能を担っている。しかしながら、それらポリアミン類のみを対象とした選択的な分析は極めて困難で、従来は、試料の煩雑な前処理と高い分解能を持つ分離手段が不可欠であった。そこで、ポリアミン分析に4-(1-Pyrene)butanoyl chloride(PBC)や4-(1-Pyrene)butanoic acid N-hydroxysuccinimidyl ester (PSE)を誘導体化試薬とするエキシマー蛍光法を導入し、

簡便かつ高選択的な分析手法の開発を行った²⁷⁻²⁹⁾。

4.1 ポリアミン

生体中のポリアミン(プトレシン、スペルミジンおよびスペルミン)およびその誘導体は、癌などの腫瘍診断における指標の一つとされている。生体中にはアミノ酸のようなアミノ基含有化合物が多量に存在しており、通常分析法でポリアミン化合物を選択的に検知することは極めて困難である。そこで、生体ポリアミンのエキシマー蛍光誘導体化-HPLC分析法を開発した(図6)²⁹⁾。内標準物質を添加後、

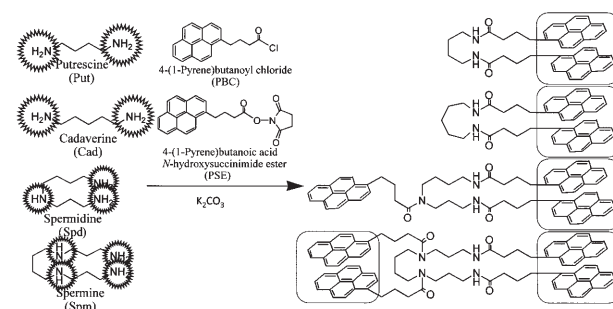


図6 ポリアミン類のエキシマー蛍光誘導体化

水で希釈した健常人尿を二分し、一方の試料はそのまま、他方の試料は塩酸で加水分解した。無処理尿および加水分解尿を用いてエキシマー蛍光誘導体化し、逆相分配HPLC分析したときのクロマトグラムを、それぞれ図7Aおよび図7Bに示す。前者は遊離ポリアミンを、後者は加水分解することで検出された総ポリアミンを示す。これらの定量値は従来報告されている値と良く一致しており、本分析法の有用性が実証された。極めて簡便な前処理操作で、pmol/mLレベルのポリアミンが高感度に検出された。

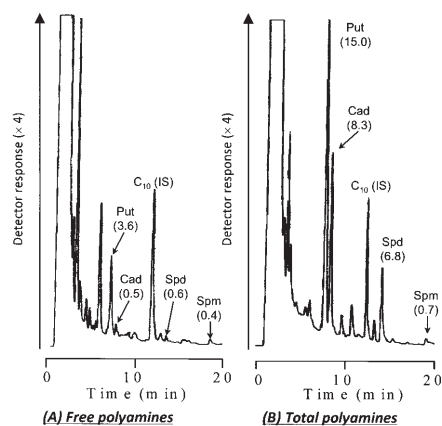


図7 尿中ポリアミン類のクロマトグラム
(A) 無処理尿(遊離ポリアミン) (B) 加水分解尿(総ポリアミン)

またエキシマー蛍光誘導体法の有用性に着目し、キャピラリー電気泳動による分離も行われている。カナダ Alberta大学のPaproskiらは、PSEでピレン誘導体化した反応液をミセル導電クロマトグラフィーで分離した後、レーザー誘起蛍光検出することで、数nmol/L レベルのポリアミン分析を可能としている³⁰⁾。

一方、魚介類中のポリアミン類は腐敗に基づく悪臭の原因物質の一つであり、これまでの人の嗅覚に頼った簡易判定法よりも優れた定量的な分析法の開発が望まれていた。米国食品医薬品局 (FDA) のMarksらは、エキシマー蛍光誘導体法の適用により、極めて簡便な前処理操作のみで魚介類中のプロレシンおよびカダベリンを高選択的に分析する方法を報告している³¹⁾。一連の分析手順は、ホモジナイズした数gの魚介類試料からホウ酸とトリクロ酢酸の混合液でアミン成分を抽出し、遠心分離後、PSEで誘導体化、逆相HPLCで分離、エキシマー蛍光検出するというものである。同分析法により、ツナ缶や生エビ、冷凍鮭などからppmレベルのプロレシンが検出された。

4.2 ヒスタミン

ヒスタミン (図8) は生体組織中に広く分布し、末梢における血管透過性亢進、平滑筋収縮、胃酸分泌の三大薬理作用をはじめ、アレルギー疾患、潰瘍などの発症にケミカルメディエーターとして作用している。また、最近になって哺乳類の脳にヒスタミン作動神経系が存在することが明らかになり、ヒスタミンとアルツハイマー病、ダウン症候群、ストレス、てんかんなどの病態との関わりについても報告がなされている。また、ヒスタミンとアレルギー・神経機能のメカニズムの解明や有効な治療薬 (抗ヒスタミン薬など) の開発が進められている。

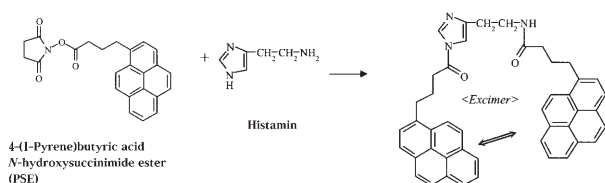


図8 ヒスタミンのエキシマー蛍光誘導体化

ヒスタミンは分子内に2個のアミノ基を有する。これに着目し、ヒスタミンのエキシマー蛍光HPLC法を開発した。エキシマー蛍光誘導体化試薬としてPSEを用いた。

ヒスタミン分子の第一および第二アミンは、PSEにより誘導体化され、強いエキシマー蛍光を発する (図8)。ヒス

タミン誘導体は、逆相分配系HPLCにより、30分以内に単一のピークとして分離・検出された。検出限界は、注入量あたり0.5 fmolと極めて高感度で、尿、血漿、組織中ヒスタミン分析に適用できた。

4.2.1 ヒト尿およびラット血漿、組織中ヒスタミンの定量

生体内のヒスタミンは、その大部分が組織の肥満細胞および血中の好塩基球に貯蔵されており、アレルギー反応や組織傷害時に放出され、心血管系をはじめ、生体に強力な生理活性を示す。ヒト尿や血漿中ヒスタミンの測定は、気管支ぜんそくや過敏症など様々な疾病の臨床診断、病態解析に有意義である。筆者らは、PSEを用いたHPLC・エキシマー蛍光検出法に基づく標記の生体試料中ヒスタミンの高感度、高選択的な分析法を開発した^{32,33)}。

ヒト尿を水で10倍希釈し、フィルター濾過という簡便な前処理のみでヒスタミンの測定が可能であった³²⁾。本法で測定した健常人 (9名) の尿中ヒスタミン値 (145.4 ± 90 nmol/day (平均値 $\pm$ S.D.)) は、従来法による測定値とほぼ同等であり、本法は尿中ヒスタミンの定量に極めて有効であった。

ラット組織 (皮膚、肺、胃、心臓および肝臓) については水による希釈および限外濾過、ラット血漿についてはアセトリル除タンパク操作のみという極めて簡便な前処理によりヒスタミンの定量が可能であった³³⁾。本法により得られたラット皮膚、肺、胃、心臓および肝臓におけるヒスタミン定量値 (平均値 $\pm$ S.D., n=9) は、それぞれ 39.0 ± 12.5 、 2.69 ± 0.69 、 10.2 ± 1.5 、 2.83 ± 0.40 および 1.22 ± 0.45 μ g/g (湿重量, n=3) であり、いずれもこれまでの報告値とよく一致する。

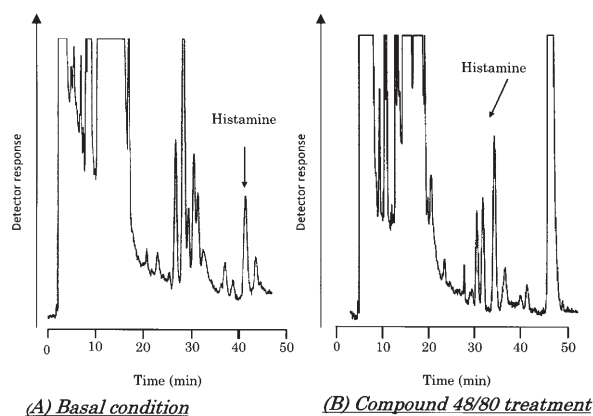


図9 ラット血漿ヒスタミンのクロマトグラム
(A) 通常血漿 (B) compound 48/80 処理 (4,850 ng/mL) 血漿

また、ラット血漿中ヒスタミン定量値 (平均値 $\pm$ S.D.) についても雄および雌でそれぞれ 38.9 ± 7.8 および 23.5 ± 15.0

ng/mL (n=4)となり、これまでの報告値とよく一致した。さらに、ヒスタミンの遊離促進因子であるcompound 48/80をラットに静脈内および皮下投与することで血漿中ヒスタミンが顕著に増加することを確認した(図9)。

4.2.2 ラット脳内微小透析液中ヒスタミンの定量

前述のように、医療分析の一つに臨床化学分析がある。これは、健常あるいは病態時において、ある一時刻で尿あるいは血液を採取し、その中の生体成分を測定し、その質的・量的差異を求めることに基づき、疾病の診断を行うものである。従って、このような臨床化学分析は、インビトロ静的分析と言える。しかし、医療分析、特に生体機能を解析するとき、刻々と変化する生体機能を生きたままで経時的に分析(インビボ動的分析)することは極めて重要である。

近年の高ストレス化、高齢化などの社会現象に伴い、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病などの精神および神経疾患が深刻な問題となっている。これらの疾患には、セロトニンやカテコールアミンの他にヒスタミンが深く関与している。これらの神経生理活性アミン類を生合成するニューロン(神経細胞)は脳内に特定の極在を持ち、脳の各部位での多様な神経生理作用は上記の種々の精神および神経疾患と密接に関係している。従って、脳機能や精神・神経疾患研究には、脳内限局部位における神経伝達アミン類の分子レベルでのインビボモニタリング(動態)解析が必須である。

現在、脳内の神経伝達物質、神経修飾物質およびその代謝物のインビボモニタリングに、高感度な分析法と組み合わせた微小透析法(図10)が広く利用されている。

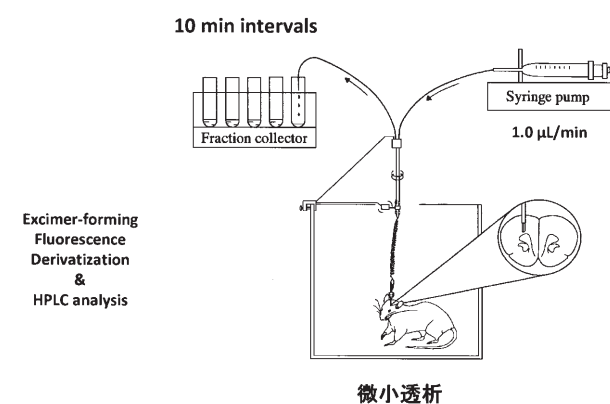


図10 微小透析法

すなわち、実験動物脳の限局部位から微小透析法で採取した神経伝達アミン類をHPLCにより分離・高感度検出することに基づく方法である。しかし、微小透析法で採

取された透析液が極めて微量(μL レベル)であるため、前・後処理が不可能である。さらに、透析液中の神経伝達アミン類は超微量(pg レベル)である。従って、インビボ動的分析を可能にするためには、採取した試料を直接誘導体化でき、さらに検出は超高感度、かつ特異的蛍光誘導体化が可能であることが要求される。カテコールアミンおよびセロトニンについては、筆者らが開発した分子認識蛍光誘導体化により、これらのインビボ動的分析に成功し³⁴⁾、重要な脳機能や神経薬理に関する新知見を見出している³⁵⁾。ヒスタミンについては、エキシマー蛍光誘導体化法が極めて有効で、これを利用し次の脳内ヒスタミンのインビボ測定法を開発し、脳機能研究に展開した³⁶⁾。前述のヒスタミンのHPLCエキシマー蛍光検出法をmicrobore HPLCに適応するよう改良し、ラット脳の視床下部、前頭葉、海馬および線条体における微小透析液中のヒスタミン測定を行った(図11)。その結果、ヒスタミンは30分以内に単一のピークとして分離・検出され、検出限界は、注入量あたり0.3 fmolと極めて高感度であった。

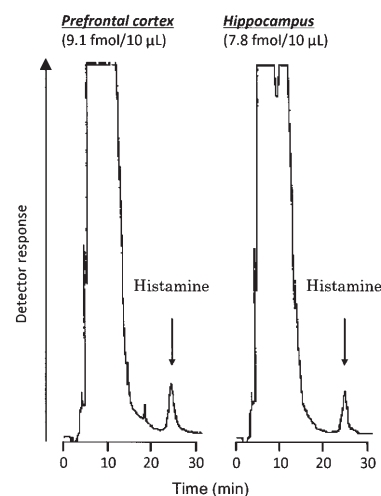


図11 ラット脳微小透析液のクロマトグラム

本定量操作による無処置ラットの10分毎の微小透析サンプル($10 \mu\text{L}$)中ヒスタミン定量値の平均値 $\pm$ S.D. (n=10)は、視床下部、前頭葉、海馬および線条体でそれぞれ 35.45 ± 4.56 , 9.05 ± 1.56 , 7.83 ± 0.86 および 6.54 ± 0.66 fmolであった(図11)。また、高カリウム灌流液による脳内ヒスタミンの増加、無カルシウム灌流液およびテトロドトキシンによる脳内ヒスタミンの減少を観測できたほか、強制水泳におけるストレス負荷により、ラット脳の各部位におけるヒスタミン量が有意に増加することも確認できた(図12)。

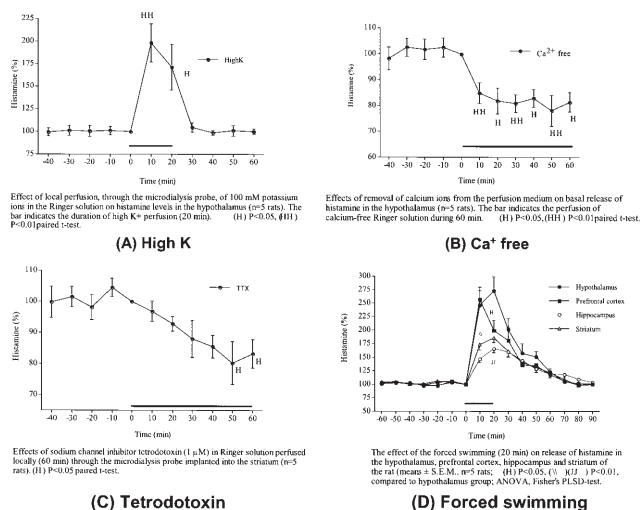


図12 各種処理によるラット脳ヒスタミン量の影響
(A)高カリウム灌流液、(B)無カルシウム灌流液、(C)テトロドトキシン、
(D)強制水泳におけるストレス負荷

脳内ヒスタミンの効果的なインビボ動的分析法が無かったため、脳内ヒスタミンとストレスとの関連を解明する研究は、かなり遅れている。本研究により、セロトニンやカテコールアミンと同様に、ストレスによりヒスタミン量は大きく変化することが分かった。これは、ストレスによる新しい神経メカニズム(例えば、ヒスタミン神経系)の存在を示唆するものである。この事実、今後、この新規なメカニズムに基づく抗不安薬や抗うつ薬の開発に寄与すると思われる。

4.3 他のポリアミン

PSEを用いるエキシマー蛍光誘導体化法を塩基性アミノ酸の測定に適用した。シスチン尿症や高リジン血症患者において尿(血)中濃度が高値を示すオルニチンおよびリジンの同時分析³⁷⁾を行い、いずれもヒト尿1 μ L中に存在するそれら化合物を選択的に定量できた。同様の方法を、ヒスチジンおよびヒスタミンの同時分析にも適用した³⁸⁾。

さらに同誘導体化法の医薬品分析への適用について検討し、一級あるいは二級アミノ基を複数有するトリエンチン³⁸⁾やエタンブトール³⁹⁾の高感度・高選択的分析法の確立にも成功した。これらの定量法により、薬物投与時の血中濃度モニタリングも可能であった。

4.4 生理活性アミン類

4-(1-Pyrene) butanoyl chloride (PBC)は、アミノ基だけでなくフェノール性水酸基とも反応する。つまり、同試薬を用いることで、分子内にアミノ基およびフェノール性水酸基を有する生理活性アミン類(5-ヒドロキシインドールアミン類、カテコールアミン類やその代謝物など)も、エキシマー蛍光誘導体化分析を行うことができる^{40,41)}。

5. フェノールの分析

フェノール化合物は、環境や食品中に数多く存在している。その多くはモノフェノールであるが、現在ではポリフェノール化合物の様々な機能が注目されている。そこでポリフェノール分析にPBCを用いるエキシマー蛍光誘導体化法を導入し、簡便かつ高選択的な分析法を検討した^{42,43)}。

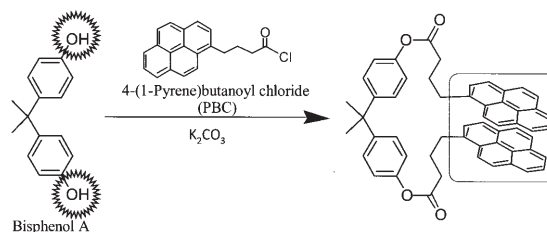


図13 ビスフェノールAのエキシマー蛍光誘導体化

5.1 ビスフェノールA

外因性内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン)の疑いが指摘されているビスフェノールAは、ポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂の原料として用いられている。そのため、各種樹脂製品からのビスフェノールAの溶出が大きな社会問題となっており、特に乳幼児に対する影響が懸念されている。そこで、エキシマー蛍光誘導体化HPLCによるビスフェノールA測定法(図13)を開発し、ほ乳びん溶出液中のビスフェノールA定量を行った(図14)⁴⁴⁾。ほ乳びん溶出液(100 mL)を塩酸でpH 3に調整した後、内標準物質を加え、フェノール成分を逆相系カートリッジで固相抽出し、誘導体化-HPLCで分析したところ、未使用未洗浄のポリカーボネート製ほ乳びんから極微量(ppbレベル)のビスフェノールAの溶出が確認された(図14A)。一方、同様の操作を行ったガラス製ほ乳びんからはビスフェノールAの溶出は全く見られなかった(図14B)。

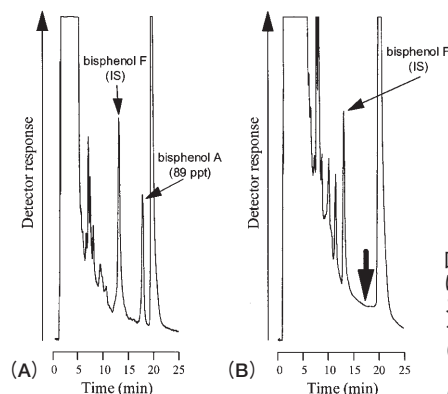


図14
ほ乳びん溶出液中のビスフェノールAのクロマトグラム
(A)ポリカーボネート製ほ乳びん
(B)ガラス製ほ乳びん

5.2 他のポリフェノール

テトラプロモビスフェノールAは、日本国内で最も多量に使用されている臭素系難燃剤成分である。近年では、ヒト血液の中から検出され、話題になっている⁴²⁾。テトラプロモビスフェノールAなどのハロゲン化ビスフェノール化合物についても、同様にエキシマー蛍光HPLC法による分析法を確立した^{45,46)}。

6. プレカラム誘導体化法

生体内に存在するチオール化合物として、グルタチオンやホモシステイン(生体内酸化・還元反応に関与)、オキシトシンやバズプレッシン(システイン含有生理活性ペプチド)、リポ酸関連化合物(補酵素として機能)などが知られている。エキシマー蛍光誘導体化によるポリチオール化合物の高選択的測定法開発を行った。N-(1-Pyrenemethyl) iodoacetamide (PMIAA) やN-(1-Pyrene) iodoacetamide (PIAA) を用いるプレカラム誘導体化法⁴⁷⁾およびN-(1-Pyrenyl) maleimide (NPM) を用いるポストカラム誘導体化法⁴⁸⁾を開発した。

6.1 プレカラム誘導体化法

ジチオスレイトールおよびジメルカプロールをジチオール化合物のモデル化合物として、誘導体化反応やHPLC条件を最適化した。PIAAを用いる反応系で、fmolレベルの検出限界を達成した。この反応系に、トリブチルホスフィンによる還元反応を組み込むことで、システイン含有ペプチドや特定保健用食品であるリポ酸の高感度・高選択的測定が可能となった。図15に、リポ酸含有のサプリメントを服用した前後におけるヒト血漿中リポ酸の分析をしたクロマトグラムを示す。サプリメント服用30分後に、ヒト血中のリポ酸レベルは服用前の約5倍となった。本法は極めて高感度で、ヒト血漿あるいは尿10 μ L中のリポ酸レベルを測定することが可能である。

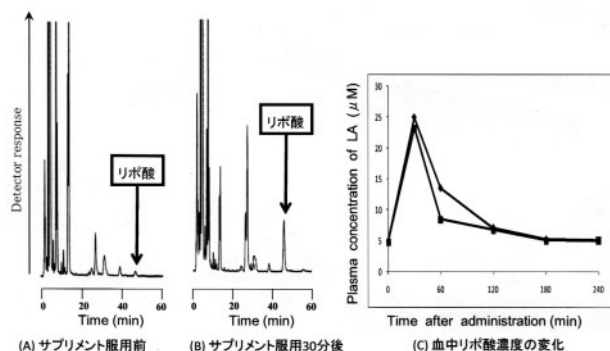


図15 プレカラム誘導体化法による血中リポ酸のクロマトグラムおよびその濃度変化

6.2 ポストカラム誘導体化法

前述のプレカラム誘導体化法は、ジチオール化合物の超高感度分析が可能であるが、酸化型および還元型チオール化合物の分別定量には適さない。そこで、オンライン還元・ポストカラム誘導体化・エキシマー蛍光検出法を開発し、酸化型・還元型チオール化合物の同時分析を可能とした。その原理は、逆相分配系分析カラムでチオール化合物(酸化型・還元型)を分離した後、還元カラムで酸化型チオールを還元する。その後、還元された酸化型チオールと元々の還元型チオールをNPMでエキシマー蛍光誘導体化分析する、というものである。本システムを用いることで、前述のサプリメントを服用したときの血中リポ酸(酸化型・還元型)を同時に定量することが可能となった(図16)。

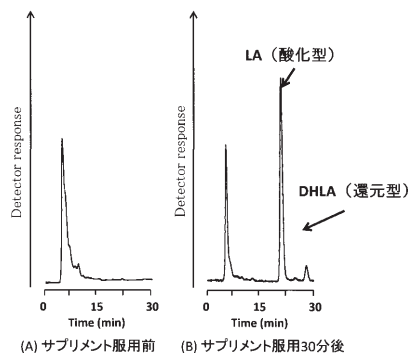


図16
ポストカラム誘導体化法による血中リポ酸(酸化型および還元型)のクロマトグラム

7. まとめおよび展望

分子内エキシマー蛍光誘導体化法は、同一分子内に同一官能基を複数個有する生体関連物質の高選択・高感度測定に極めて有効で、特に医療分野において高い実用性を有することを示した。現在、同一分子内に異なる官能基を持つ生体関連物質に適用している。例えば、アミノ基とチオール基、アミノ基とフェノール性水酸基を有するペプチドやタンパク質の選択的分析で、これをプロテオームへと展開中である。分子内エキシマー蛍光誘導体化法の有効性をさらに拡大することにより、医療分野への展開が大きいと期待される。

引用文献

- 1) M. Yamaguchi, J. Ishida: "Modern derivatization methods for separation sciences", Edited by T. Toyooka, p. 99 (1999), (John Wiley and Sons Ltd, New York).

- 2) 山口政俊:「最新の分離・精製・検出法-原理から応用まで-」ラベル化試薬, p.160, エヌ・ティー・エス(1997).
- 3) 山口政俊ほか、ぶんせき, **3**, 204 (1999).
- 4) 山口政俊:「環境測定のための最新分析技術」HPLCにおける誘導体化法, p.276, シーエムシー出版(1997).
- 5) 阿部一智, 石田淳一, 中村優, 山口政俊: 分析化学, **44**, 555 (2005).
- 6) K. Matsumoto, Y. Tsukahara, T. Umehara, K. Tsunoda, H. Kume, S. Kawasaki, J. Tadano, T. Matsuya: *J. Chromatogr. B*, **773**, 135 (2002).
- 7) M. Yoshitake, H. Nohta, H. Yoshida, T. Yoshitake, K. Todoroki, M. Yamaguchi: *Anal. Chem.*, **78**, 920 (2006).
- 8) S. L. Betcher-Lange, S. S. Lehrer: *J. Biol. Chem.*, **253**, 3757 (1978).
- 9) Y. Ishii, S. S. Lehrer: *Biochemistry*, **26**, 4922 (1987).
- 10) B. Bodenant, F. Fages: *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1451 (1995).
- 11) K. Ebata, M. Masuko, H. Ohtani, M. Kashiwasake-Jibu: *Photochem. Photobiol.*, **62**, 836 (1995).
- 12) S. Mohammadi, A. Slama-Schwok, G. Leger, D. E. Monouni, A. Shchyolkina, Y. Leroux, E. Taillandier: *Biochemistry*, **36**, 14836 (1997).
- 13) D. E. Yarger, C. B. Patrick, S. I. Rapoport, E. J. Murphy: *J. Neurosci. Methods*, **100**, 127 (2000).
- 14) P. Somerharju: *Chem. Phys. Lipids*, **116**, 57 (2002).
- 15) N. Nimura, T. Kinoshita, T. Yoshida, A. Uetake, C. Nakai: *Anal. Chem.*, **60**, 2067 (1988).
- 16) F.-T. A. Chen, R. A. Evangelista: *Anal. Biochem.*, **230**, 273 (1995).
- 17) L. A. Lidnour, R. A. Ercal, N. Ercal, D. R. Spitz: *Method. Enzymol.*, **299**, 258 (1999).
- 18) 能田均, 里園浩, 園田純一郎, 吉田秀幸, 山口政俊: 日本特許公開公報, 平11-281578 (1999.10.15).
- 19) H. Nohta, J. Sonoda, H. Yoshida, H. Satozono, J. Ishida, M. Yamaguchi: *J. Chromatogr. A*, **1010**, 37 (2003).
- 20) H. Yoshida, J. Araki, J. Sonoda, H. Nohta, J. Ishida, S. Hirose, M. Yamaguchi: *Anal. Chim. Acta*, **534**, 177 (2005).
- 21) O. Y. Al-Dirbashi, M. Jacob, Z. Al-Hassnan, F. El-Badaoui, M. S. Rashed: *Clin. Chem.*, **51**, 235 (2005).
- 22) O. Y. Al-Dirbashi, M. Jacob, M. Al-Amoudi, K. Al-Kahtani, A. Al-Odaib, F. El-Badaoui, M. S. Rashed: *Clin. Chim. Acta*, **359**, 179 (2005).
- 23) O. Y. Al-Dirbashi, M. Jacob, Z. Al-Hassnan, R. W. Chabayta, F. El-Badaoui, M. S. Rashed: *Biomed. Chromatogr.*, **20**, 54 (2006).
- 24) 古賀雅子, 興津暁央, 山口政俊, 能田均, 吉田秀幸, 轟木堅一郎: 第68回分析化学討論会講演要旨集, **188** (2007).
- 25) 古賀雅子, 興津暁央, 吉田秀幸, 轟木堅一郎, 能田均, 山口政俊: 日本マス・スクリーニング学会誌, **17**, 67 (2007).
- 26) 吉田秀幸, 堀田佳代子, 轟木堅一郎, 能田均, 山口政俊: 分析化学, **52**, 1113 (2003).
- 27) 里園浩, 能田均: 日本特許公開公報, 平10-142228 (1998.5.29).
- 28) H. Nohta, H. Satozono, K. Koiso, H. Yoshida, J. Ishida, M. Yamaguchi: *Anal. Chem.*, **72**, 4199 (2000).
- 29) H. Yoshida, H. Harada, Y. Nakano, H. Nohta, J. Ishida, M. Yamaguchi: *Biomed. Chromatogr.*, **18**, 687 (2004).
- 30) R. E. Paproski, K. I. Roy, C. A. Lucy: *J. Chromatogr. A*, **946**, 265 (2002).
- 31) H. S. Marks (Rupp), C. R. Anderson: *J. Chromatogr. A*, **1094**, 60 (2005).
- 32) T. Yoshitake, F. Ichinose, H. Yoshida, K. Todoroki, J. Kehr, O. Inoue, H. Nohta, M. Yamaguchi: *Biomed. Chromatogr.*, **17**, 509 (2003).
- 33) 一瀬文雄, 吉武尚, 吉田秀幸, 能田均, 山口政俊: 第17回バイオメディカル分析科学シンポジウム講演要旨集, 15 (2004).
- 34) T. Yoshitake, J. Kehr, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi: *Biomed. Chromatogr.*, **20**, 267 (2006).
- 35) Y. Yoshitake, F.-H. Wang, E. Kuteeva, K. Holmberg, M. Yana, J.N. Grawley, R. Steiner, T. Batfai, S.O. Ogren, T. Hokfelt, J. Kehr: *PNAS*, **101**, 354, (2004).
- 36) T. Yoshitake, M. Yamaguchi, H. Nohta, F. Ichinose, H. Yoshida, S. Yoshitake, K. Fuxe, J. Kehr: *J. Neurosci. Methods*, **127**, 11 (2003).
- 37) H. Yoshida, Y. Nakano, K. Koiso, H. Nohta, J. Ishida, M. Yamaguchi: *Anal. Sci.*, **17**, 107 (2001).
- 38) H. Yoshida, F. Kido, M. Yoshitake, M. Yoshitake, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi: *Anal. Sci.*, **23**, 485 (2007).
- 39) Y. Nakano, H. Nohta, H. Yoshida, T. Saita, H. Fujito, M. Mori, M. Yamaguchi: *J. Chromatogr. B*, **774**, 165 (2002).
- 40) Y. Nakano, H. Nohta, H. Yoshida, T. Saita, H. Fujito, M. Mori, M. Yamaguchi: *Anal. Sci.*, **20**, 489 (2004).
- 41) H. Yoshida, H. Nohta, Y. Harada, M. Yoshitake, K. Todoroki, M. Yamaguchi: *J. Chromatogr. B*, **821**, 88 (2005).
- 42) 能田均, 吉田秀幸, 山口政俊: 日本特許公開公報, 2001-165859 (2001.6.22).
- 43) H. Yoshida, H. Harada, H. Nohta, M. Yamaguchi: *Anal. Chim. Acta*, **488**, 211 (2003).
- 44) C. Thomsen, K. Janak, E. Lundanes, G. Becher: *J. Chromatogr. B*, **750**, 1 (2001).
- 45) H. Yoshida, S. Tsunetomo, T. Hayama, K. Todoroki, H. Nohta, H. Kuroki, M. Yamaguchi: *Organoharogen Compd.*, **66**, 305 (2004).
- 46) 常友盛勝, 吉田秀幸, 轟木堅一郎, 巴山忠, 能田均, 黒木広明, 山口政俊: 分析化学, **53**, 1501 (2004).
- 47) H. Yoshida, T. Inoue, H. Umemura, M. Sudo, K. Todoroki, H. Nohta, M. Yamaguchi: *Abstract of The 33rd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques*, Unknown (2008).
- 48) 井上高志, 梅村弘毅, 首藤麻希, 吉田秀幸, 轟木堅一郎, 能田均, 山口政俊: 日本分析化学会第57年会講演要旨集, **360** (2008).

イオン液体の潤滑油用途への取り組み

Challenges to develop novel lubricants composed of Ionic Liquids

岩手大学 工学部応用化学科 准教授 南 一郎

Ichiro Minami (Associate professor)

Department of Chemical Engineering, Iwate University

1. はじめに：トライボロジーの紹介

「トライボロジー」とは本誌の読者には聞き慣れない術語かもしれない。「トボロジー」や「トライボロジー」と間違われることが多い。ちなみに後者はよくある間違いのようで、インターネットの検索にかけると、「もしかしてトライボロジー？」と尋ねてくれる。広辞苑(第6版)にも岩波理化学辞典(第5版)にも載っているのに、この機会に是非ご承知おきたい。そもそもの語源は"tribos"(ギリシャ語で「擦る」の意)で、摩擦に関わる基礎から実用までを含めた複合領域として、1966年に英国で提案された新語である¹⁾。「リンゴの落下を見て万有引力の法則を導いたニュートンが、もしも床に捨てたバナナの皮で滑ったならば、トライボロジーを発見していただろう²⁾」とは、洒落たジョークである。

摩擦に関する記述は、物理や機械工学の教科書に載っている。科学研究費補助金では、機械工学分野の細目番号5003にトライボロジーがある。「そんなものは化学とは関係ない」などとおっしゃらずに、しばらくお付き合いいただきたい。表1に米国トライボロジー学会の会員投票によって選ばれた「トライボロジー史上10大イベント」をまとめた。なんと重要事項のうち半分が化学に関係していることに筆者は感動した³⁾。

表1 トライボロジー史上10大イベント

I.	(古代エジプト) 壁画に描かれた史上初の潤滑油
II.	(古代エジプト) 車輪の発明
III.	ルネッサンス期 摩擦の法則：レオナルド・ダ・ビンチ
IV.	1859 商業油井開業：ペンシルベニア州
V.	1883 流体潤滑理論：レイノルズ
VI.	1923 合成潤滑油：フィッシャー・トロプシュ合成
VII.	1927 ラボ摩擦試験：ファレックス式
VIII.	1930-40 潤滑油添加剤の適応：耐摩耗剤、酸化防止剤
IX.	1930-40 自己潤滑性材料の開発：テフロンなど
X.	1945 弾性流体潤滑理論

文献3)の記事に基づいて整理

表1-Iは約4000年前に描かれたと推定されている古代エジプトの壁画のことである。そこには重量物を運ぶ橇の下に液体を注いでいる様子が見られる⁴⁾。既に4000年も前から潤滑油が摩擦を緩和することが、経験的に知られていた証拠である。当時はオリーブ油や獣脂など天然油脂が、潤滑剤として使われていたようである。19世紀中盤に人類が石油という便利なエネルギー源を手にした。以後、様々な機械がつくられ、それらを効率よく動かすために、潤滑技術がますます重要となった(表1-IV)。そして原油を蒸留して工業原料や燃料を分別したあとに残る粘稠な液体が、潤滑油として使われるようになった。この鉱油(鉱物油)は、その生産量と価格の優位性から、それまでの天然油脂に替わって潤滑剤の主流となった。その背景には摩擦調整剤、摩耗防止剤、酸化防止剤といった潤滑油添加剤の開発と適応がある(表1-VIII)。鉱油の組成は産地によって異なるので、一定品質の潤滑油を得るために合成油の研究もなされたが(表1-VI)、価格面で鉱油とは勝負できずに当時はビジネスとして成り立たなかったという⁵⁾。液体潤滑油に増稠剤を加えて練成すると、半固体状のグリースになり、これもよく機械部品の潤滑に使われる。油やグリースを塗らなくてもよく滑る材料や摩耗しにくい材料があり、これを摩擦部分にコーティングした複合材料(表1-IX)は、油やグリースが使えない環境での潤滑に威力を発揮する。

機械が動作するために潤滑剤が必要不可欠で、ほとんどの潤滑剤は基油(基材)の他に添加剤を加えて総合的な性能向上や長期の使用に適するように作られている。この潤滑剤の配合技術は、製造メーカーのノウハウであり、まさに化学が機械文明を支えているのである。

表1の流れは「物質文明の効率化」である。これに加えて21世紀のキーワードである「環境保護」にも、トライボロジーが貢献すること大である。すなわち、「摩擦によるエネルギーの無駄」を減らし、「摩擦による部品の劣化」を防いでエネルギーと資源を有効に使う。しかしトライボロジーにどれほどのインパクトがあるのか、イメージがつかみにくいだろう。そこで一例を挙げると、「適正なトライボロジーによる経済効果は、先進工業国ではGDPの1%に相当する」と英国教育省が試算している⁶⁾。個々の摩擦部品は小さくても、マクロで見ると大変な量である。そして化学にはもう一つ重要な役割がある。環境に調和する物質を使って、適正なトライボロジーを実現することである。

現状の潤滑油は、短期的な経済効率を優先して必ずしも環境に適した物質だけを使っているわけではない。もちろん急性毒性のない物質を配合しているが、環境保護に対する長期的なリスクは、最近になって認識され始めた。そこで“green solvent”と呼ばれるイオン液体が、潤滑剤として注目されている。2008年前半までに発行された学術文献を整理して本稿をまとめた。

2. 潤滑剤としてのイオン液体の性質

2.1 イオン液体が解決する潤滑剤の現状問題

イオン液体の特徴については成書⁷⁻¹⁰⁾があり、本誌¹¹⁻¹²⁾でも既に取り扱っているので、ここでは重複を避ける。摩擦すれば熱が発生する。これが原因で潤滑油が分解したり蒸発したりする。潤滑油の分解は、潤滑油の性能低下をもたらして機械が故障する原因となる。潤滑油が蒸気として大気中に散逸すると、環境汚染を引き起こす。エンジンオイルでは、約半分が蒸発して損失するとの調査結果がある¹³⁾。これらの問題点を解決するには、イオン液体の利用がまさにうってつけのようである。また、真空のように既存の潤滑油が使えない特殊条件下での利用も期待されている。室温でのイオン液体のラボ摩擦試験の結果が発表されたのは2001年であるが¹⁴⁾、 $\text{LiF}+\text{BeF}_2+\text{UF}_4$ を500℃以上に加熱した混合熔融塩を原子力発電用タービン軸受潤滑剤として試験した例は、40年以上前に発表されている¹⁵⁾。すなわち、熔融塩による潤滑の着想自体は古くからある。

2.2 潤滑剤としてのイオン液体の例

イオン液体の研究成果を扱った文献は、毎日のように発行されている。このようなホットな分野で、限られた期間内に「どこまで最新の文献をカバーするか」を判断するのは難

しい。しかもトライボロジーでは、学術文献に載る情報よりもはるかに多くの質の高い情報が、「社内秘」として隠されているようである。それらがプレス発表されたときに、「寝耳に水」と感じることもよくある。

一口に機械と言っても、大はタンカーのエンジンから小はナノマシン¹⁶⁾まで千差万別である。それぞれ接触条件、荷重、速度、温度、雰囲気といった条件が異なるので、潤滑油は個々の機械に適するように調合される。ある機械に適するように作られた潤滑剤を、他の機械に使ってはならないのはこの理由による。したがって万能の潤滑油は、夢のような存在である。これを念頭においたうえで、学術文献に試験結果が記載されたイオン液体の構造をリストアップして、アニオンとカチオンのタイプ別に整理した(表2)。

表2 学術文献に記載されたイオン液体のアニオンとカチオン別の件数 (2001-2007)

	Cationic moiety			
Cl^-	2			1
RfSO_3^-	5			
BF_4^-	15	1	2	3
PF_6^-	18			1
$(\text{RfSO}_2)_2\text{N}^-$	5	1	2	

where $\text{R} = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, $\text{Rf} = \text{C}_n\text{F}_{2n+1}$

カチオンではイミダゾリウム誘導体が、アニオンではテトラフルオロボレート(BF_4^-)とヘキサフルオロホスフェート(PF_6^-)が圧倒的に多い。この結果を基に「潤滑油として適する化学構造は、イミダゾリウム誘導体の BF_4^- か PF_6^- である」と判断するのは危険である。実際のところは入手が容易な組み合わせであると、筆者は理解している。

アルキル鎖長を変えたイミダゾリウム誘導体は、比較的容易に入手できる。筆者らは、これをモデルカチオンとして分子構造と摩擦低減能を比較した¹⁷⁻¹⁸⁾。図1に示したように、アルキル基の炭素数が増加するとともに、潤滑油としての性能は向上する。これは長いアルキル基が、摩擦面同士の直接接触を緩和すると説明した、Bowden-Tabor型境界潤滑モデル¹⁹⁾に当てはまる(図2)。アニオンの選択は重要である。 BF_4^- と PF_6^- に比べて、疎水性のビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミド($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$)やトリス(ペンタフルオロエチル)トリフルオロホスフェート($(\text{C}_2\text{F}_5)_3\text{F}_3\text{P}^-$)は、優れた摩擦・摩耗低減能を示す^{18,20)}。 BF_4^- や PF_6^- の誘導体は、摩擦条件次第で金属部品を腐食するので、要注意である²¹⁾。

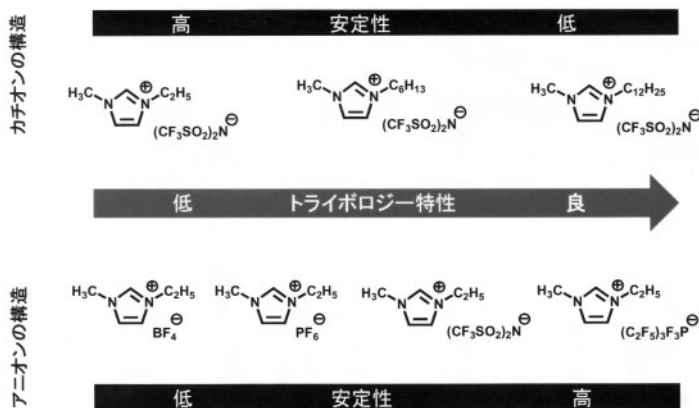


図1 イオン液体の分子構造とトライボロジー特性の関係

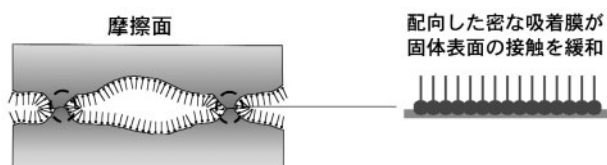


図2 吸着分子によるトライボロジー特性向上の機構¹⁹⁾

イオン液体の純度にも注意を払うほうがよい。科学研究費特定領域の共通試料として提供された高純度のイオン液体は、良好な摩擦・摩耗低減を示した。特に添加剤の効果で顕著な差が見られた(図3:指数の値が低いほうが摩擦と摩耗も低い)²²⁾しかし市販試薬に含まれる不純物のうち、何がどのように悪影響しているかは未解明である。

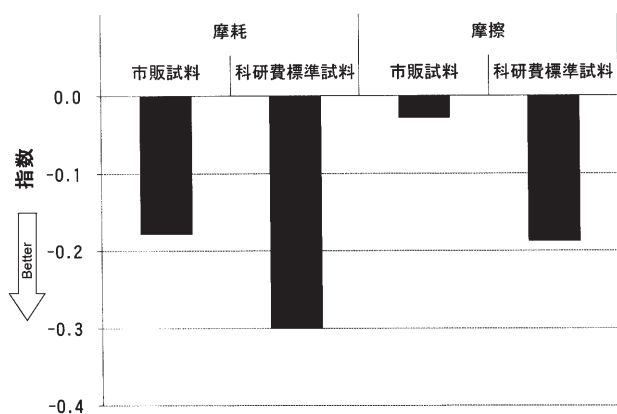


図3 試料の純度と添加剤効果の関係

2.3 イオン液体のトライボ化学反応

「トライボ化学反応」とは、摩擦面で進行する化学反応である。この反応のドライビングフォースには、摩擦熱だけでなく次のようなものがある。固体同士が接触する部分で

は、数GPaに及ぶ高压が生じるので高压反応場となりうる。摩擦材料に機械的ストレスを与えると、電子を放射することがあり、これは電気化学反応場を与える。以上は摩擦が起こす二次的な因子が起源である。さらに機械的なせん断応力が、直接分子内の結合を切断することもある²³⁾。実際の摩擦面では、これらの因子が複雑に絡んで反応が進行するので、解析は難しいが、現象としてはメカノケミカル反応として古くから知られている²⁴⁻²⁵⁾。

潤滑油の成分が、摩擦面と反応して薄い保護膜を形成することで摩擦や摩耗を抑えることが知られている²⁶⁾。これは、潤滑油によるin situの表面改質である。摩擦面を化学分析すれば、有効な薄膜の構造が推定できるだろう。しかしこのような薄膜は、生成量が少ないので検出自体が難しい。

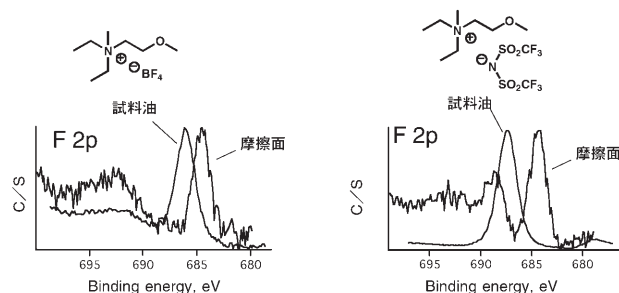


図4 摩擦試験片のXPSスペクトル

$[(C_2H_5)_2N(CH_3)(C_2H_2OCH_3)]^+BF_4^-$ または $[(C_2H_5)_2N(CH_3)(C_2H_2OCH_3)]^+[(CF_3SO_2)_2N]^-$ をスチール製試験片に塗布して摩擦試験を行ったあとに、X線光電子分光法(XPSまたはESCA)で分析した(図4)。そのスペクトルから、試料油とは異なるフッ素化合物が生成していることがわかる。結合エネルギー684eV付近に見られるシグナルは、金属フッ化物に相当する。同じ試験片を飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)で分析して得た化学マッピングを図5に示した。BF₄⁻塩では摩擦面内部に質量電荷比(m/z)75のフラグメントイオンが観察され、これはフッ化鉄であると帰属した。さらにm/z 11のフラグメントイオンから、摩擦面にホウ素が存在していることも示された。これらのフラグメントイオンは、摩擦面外ではほとんど検出されなかった。XPSとTOF-SIMSの結果をあわせると、BF₄⁻が摩擦材料の主成分である鉄と反応することがわかった。フッ化鉄は摩擦面を保護する役割を示すが、条件次第ではルイス酸触媒として潤滑油の分解を促進することもある。

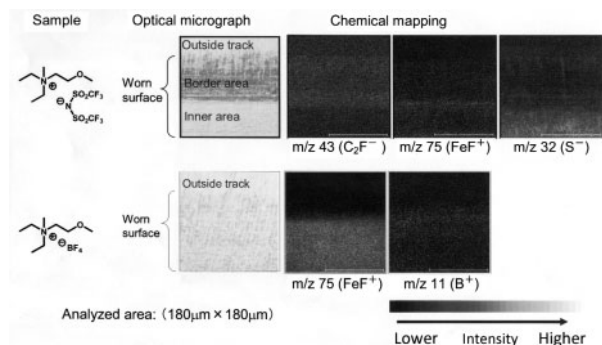


図5 摩擦面の化学マッピング(TOF-SIMS)

[(CF₃SO₂)₂N]⁺塩で試験した摩耗痕の光学顕微鏡写真を見ると、接触面圧の高い摩擦の中心部分(Inner area)と接触面圧の低い周辺部分(Border area)では摩耗痕の状態が異なる。これらの領域と摩擦面外を含む化学マッピングを見ると、接触面圧の低い領域ではm/z 43のフラグメントイオンが、接触面圧の高い領域ではm/z 75のフラグメントイオンが強い強度で検出された。前者はC₂F⁻に相当する有機フッ化物に特徴的なフラグメントイオンである。接触面圧の高い領域で見られたm/z 32のフラグメントイオンは、[(CF₃SO₂)₂N]⁺に由来するイオンであると帰属した。接触面圧の低い領域で観察されたm/z 43のフラグメントイオンは、金属面に吸着した[(CF₃SO₂)₂N]⁺か、分解したとしてもC-F結合を保っているため、金属フッ化物に至る中間体であろう。以上の結果から、トライボ化学反应によりアニオンが摩擦面と反応することが示された。これと同時にカチオン部分も何らかの反応を受けているはずであるが、XPSとTOF-SIMSでは、カチオンに由来する生成物の明確なシグナルは観察されなかった。その理由として、①カチオン部分が分解しても生成物が摩擦面上に存在しない、あるいは、②カチオン部分に由来する生成物が摩擦面上に存在しても、表面分析の検出感度以下である、ことが考えられる。現段階では、「カチオン部分がトライボ化学反应を受けない」と断言するだけの証拠はない。

2.4 イオン液体の熱分解

イオン液体が熱安定性に優れることは周知である。しかし公表されたデータのほとんどは、熱分析で純物質を少量使った測定結果である。潤滑油には長期にわたって安定した摩擦・摩耗低減能を示すことが要求される。そこで潤滑油の高温酸化安定性試験のひとつである、回転ボンベ式酸化試験(RBOT, JIS K2514)でイオン液体を評価した²⁷⁾。この試験は、試料(50 g)、水(5 g)、銅線(52 g)を入れたオートクレーブに酸素を620 kPa導入し、150℃で

酸素圧力が453 kPaまで低下するまでの酸化誘導期間を求めるものである。熱分析と比べて潤滑油の使用環境に近い評価法で、酸化誘導期間が長いほうが安定性に優れる。現行の高温用とされる合成炭化水素や合成エステルと比べてイオン液体の優れた熱酸化安定性が示された(図6)。イミダゾリウム環のアルキル基が長くなると酸化安定性が劣るのは、他の試験法(JIS K2540:石油製品-潤滑油-熱安定度試験方法など)でも見られた。図1に示したように、摩擦・摩耗低減能は長鎖アルキル基のほうが有利なので、実用に供するには分子構造を一工夫する必要がある。ここではデータを示していないが、水はイオン液体の熱酸化安定性を損なう。疎水性アニオンは安定性と摩擦・摩耗低減能の両方で好ましい結果を与えた。

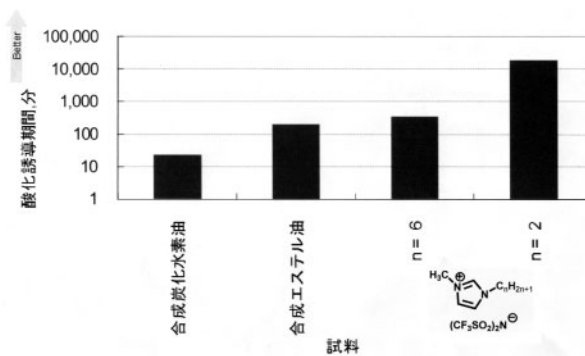


図6 熱・酸化安定性試験結果(回転ボンベ式試験)

3. まとめ：イオン液体潤滑油の実用化に向けた課題

実用が推定できるラボ試験として、宇宙など高真空中での評価²⁸⁻²⁹⁾や磁気記憶装置などのマイクロマシンを想定した評価³⁰⁾などが、最近になって報告されるようになった。基礎的な評価からもう一步踏み込んだフェーズである。ある試算によれば、可能なイオン液体は100万種類に達するという³¹⁾。表2に挙げたイオン液体は、アルキル基のバリエーションを含めてせいぜい100件くらいだろう。1万倍の未解明物質の中から、夢のような潤滑油が見つかる。筆者は信じている。と言っても、闇雲に合成して試験をするような時代ではない。「デザインできる流体」のメリットを活かして、当面の検討課題を挙げる。

3.1 ハロゲンを含まない疎水性アニオンの開発

フッ素原子を多く含むアニオンは疎水性に優れるが、厳しい摩擦条件ではハロゲンが金属部品の腐食・摩耗を促進することが多い。環境保護の観点からも潤滑油の非ハ

ロゲン化が進められているので、実用化にあたって最重要課題と位置づけてよいだろう。現状ではカチオンに比べてバリエーションが少ないアニオンをどれほど開発できるかがキーポイントである。

3.2 カチオンの複合化

既存の合成潤滑油分子構造内に、イオン性官能基を導入するなどの相乗効果をねらった複合化は大いに期待される。設計思想を持って、合成化学者がわくわくするような分子構造が続々と提案されることを期待する。

3.3 材料との適合性

本稿で紹介したラボ試験は、スチール材料に対するイオン液体の摩擦・摩耗低減能が主である。摩擦部品に使われる材料には、この他の合金、セラミックス、高分子材料やコーティングなどの複合材料等もある。これらの適合性を評価した結果を、学会などで見かけられるようになった。摩擦条件も含めると組み合わせは無限なので、とりあえず何をやっても新規データとなる。当面はデータを蓄積し、その過程で規則性を見つけることが次への飛躍につながるだろう。

謝辞

トライボロジーを紹介する機会を与えていただいた本誌編集部に感謝申し上げます。これを機にトライボロジー村の少数部族である化学者の仲間が増えることを期待する。本稿で紹介した筆者らの研究成果は、文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「イオン液体の科学」による成果の一部である。

引用文献

- 1) Department of education and Science: "Lubrication (Tribology) Education and research," Her Majesty's Stationery Office, London, 1966.
- 2) H.P.Jost: *Wear*, **136**, 1-17 (1990).
- 3) C.Carnes: *Tribology & Lubrication Technology*, **61** (June), 38-47 (2005).
- 4) D.Dowson: "History of Tribology second edition," Professional Engineering Publishing, pp.38, London, 1998.
- 5) L.R.Rudnick: "Polyalphaolefins," in "Synthetics, Mineral Oils, and Bio-Based Lubricants" Edited by L.R.Rudnick, pp.3-36, CRC Press, Boca Taton, 2006.
- 6) H.P.Jost: *Tribology & Lubrication Technology*, **62** (March), 24-28 (2006).
- 7) 北爪智哉、淵上寿雄、沢田英夫、伊藤敏幸:「イオン液体―常識を覆す不思議な塩―」、コロナ社、東京(2005)。
- 8) 大野幸弘監修:「イオン液体II―驚異的な進歩と多彩な近未来―」、シーエムシー出版、東京(2005)。
- 9) 特集:液体科学の革命 Ionic Liquids、現代化学、**432**,16-59 (2007)。
- 10) 北爪智哉、北爪麻己:「イオン液体の不思議」、工業調査会、東京(2007)。
- 11) 上村明男:*The Chemical Times*, **208**, 2-8 (2008)。
- 12) 淵上寿雄:*The Chemical Times*, **209**, 2-7 (2008)。
- 13) C.I.Betton: "Lubricants and their environmental impact," in Chemistry and Technology of Lubricants, second edition, edited by R.M.Mortier, S.T.Orszulik, pp.349-370, Blackie Academic & Professional, London, 1997.
- 14) C.Ye, W.Liu, Y.Chen, L.Yu: *Chemical Communications*, 2244-2245 (2001)。
- 15) P.G.Smith: *ASLE Transactions*, **4** (2), 263-274 (1961)。
- 16) 化学同人編集部編「最新分子マシン」、化学同人、京都、2008。
- 17) H.Kamimura, T.Chiba, N.Watanabe, T.Kubo, I.Minami, S.Mori: *Tribology Online* **1** (2) 40-43 (2006)。
- 18) H.Kamimura, T.Kubo, I.Minami, S.Mori: *Tribology International* **40**, 620-625 (2007)。
- 19) F. P. Bowden, D. Tabor: "Mechanism of boundary lubrication" in "The Friction and Lubrication of Solids," 200-227, Oxford University Press, Oxford, 2001.
- 20) I.Minami, M.Kita, T.Kubo, H.Nanao, S.Mori: *Tribology Letters*, **30** (3), 215-223 (2008)。
- 21) A.E. Jimenez, M.D. Bermudez, P. Iglesias, F.J. Carrion, G. Martinez-Nicolas: *Wear*, **260**, 766-782 (2006)。
- 22) I.Minami, N.Watanabe, H.Nanao, S.Mori, K.Fukumoto: *Journal of Synthetic Lubrication*, **25** (2), 45-55 (2008)。
- 23) 福富元:潤滑、**22** (8), 508-511 (1977)。
- 24) 久保輝一郎:「有機物のメカノケミストリー」、総合技術出版、東京(1986)。
- 25) 久保輝一郎:「無機物のメカノケミストリー」、総合技術出版、東京(1987)。
- 26) F. P. Bowden, D. Tabor: "Action of extreme pressure lubricants" in "The Friction and Lubrication of Solids," 228-246, Oxford University Press, Oxford, 2001.
- 27) I.Minami, H.Kamimura, S.Mori: *Journal of Synthetic Lubrication*, **24** (3), 135-147 (2007)。
- 28) 鈴木峰男、小原新吾、野木高:表面技術、**57** (9), 630-635 (2006)。
- 29) A.Suzuki, Y.Shinka, M.Masuko: *Tribology Letters*, **24** (3) 307-313 (2007)。
- 30) H.Kondo: *Tribology Letters*, **31** (3), 211-218 (2008)。
- 31) N.Canter: *Tribology & Lubrication Technology*, **61** (September), 15-17 (2005)。

四級ホスホニウム型イオン液体の最近の研究開発動向

Recent Trends in Research and Development of Quaternary Phosphonium Ionic Liquids

日本化学工業株式会社 有機事業本部 有機研究部 綱島 克彦

KATSUHIKO TSUNASHIMA

日本化学工業株式会社 有機事業本部 有機研究部 杉矢 正

MASASHI SUGIYA

Organic Chemicals R&D Department, Organic Chemicals Division,
Nippon Chemical Industrial Co., Ltd.

1. はじめに

アニオンとカチオンのみから構成される“イオン液体”（常温溶融塩）は、特殊な溶解性、高いイオン密度、難揮発性、難燃性のような分子性液体には見られない特異な物理化学特性を有する新しい液体材料である。その応用展開は、有機合成反応や抽出分離プロセスの溶媒、種々の電気化学デバイスの電解質、潤滑油、高分子添加剤などのように多岐の分野に渡っている¹⁻³⁾。現在のところ、イミダゾリウム塩、ピリジニウム塩、四級アンモニウム塩などの窒素系カチオン誘導体がイオン液体の主流となっている。

一方、四級アンモニウム塩のりん・アナログとして、四級ホスホニウム塩が存在する(図1)⁴⁾。四級ホスホニウム塩が四級アンモニウム塩と同様にイオン液体を形成することは、イオン液体研究の黎明期から既に認知されていた^{5,6)}。しかしながら、窒素系イオン液体に比べると四級ホスホニウム型イオン液体の情報は極端に少なく、2003年にカナダのRobertsonらにより報告されたトリヘキシル(テトラデシル)ホスホニウムカチオン($(C_6H_{13})_3C_{14}H_{29}P^+$)を有するイオン液体が登場するまで、体系的な研究は見られなかった⁷⁾。この種のイオン液体は主として欧米において拡販され、四級ホスホニウム型イオン液体の認知度の向上に大きく貢献した。さらに最近では日本国内においても、大野らによるアミノ酸誘導体アニオンを有するホスホニウムイオン液体や⁸⁻¹⁰⁾、伊藤らによるアルコキシ基置換型ホスホニウムイオン液体のように^{11,12)}、ユニークな構造を有する新しいイオン液体が次々と創製されている。

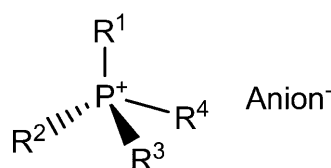


図1 四級ホスホニウム塩の構造

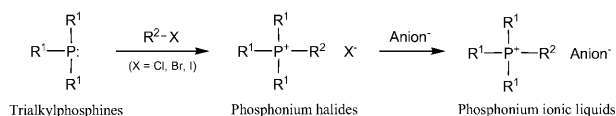
我々も四級ホスホニウム系に興味を抱き、イオン液体を形成するカチオン構造の探索を行ってきた。その結果、既存の四級ホスホニウム型イオン液体よりも小さなサイズのカチオンを設計し、低粘性を示す四級ホスホニウム型イオン液体を得ることに成功している^{13,14)}。また、種々の検討により四級ホスホニウム型イオン液体の物理化学的データが蓄積され、窒素系イオン液体とは異なる特性が明らかになってきた。本稿では、我々が得た知見を交えながら、脂肪族四級ホスホニウムカチオンを有するイオン液体の特徴と応用事例を紹介し、その研究開発動向を概説する。

2. 代表的な四級ホスホニウム型イオン液体

代表的な四級ホスホニウム型イオン液体とその物性を表1に列挙する。これまでに、トリメチルホスフィン($(CH_3)_3P$)、トリエチルホスフィン($(C_2H_5)_3P$)、トリブチルホスフィン($(C_4H_9)_3P$)、トリヘキシルホスフィン($(C_6H_{13})_3P$)のような3級ホスフィン化合物から誘導されるホスホニウムカチオンと種々のアニオンとの組み合わせによって、バラエティに富む四級ホスホニウム型イオン液体が報告されている。これらのイオン液体は、3級ホスフィン化合物とアルキルハライドとの求核反応によって四級ホスホニウムハライドを得たのち、所望のアニオンに交換することによって合成される(スキーム1)⁷⁾。

表1 代表的な四級ホスホニウム型イオン液体の物理化学特性

イオン液体	$R^1-P^+-R^2$		Anion ^a	融点 / °C	密度 (25 °C) / g cm ⁻³	粘度 (25 °C) / mPa s	導電率 (25 °C) / mS cm ⁻¹	熱分解 温度 / °C	文献
	R ¹	R ²	Anion						
CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	NTf ₂	P ₁₁₁₆ -TFSI	21	1.34	150	0.92	15
C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	NTf ₂	P ₂₂₂ -TFSI	17	1.32	88	1.7	380
C ₂ H ₅	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	NTf ₂	P ₂₂₂ -TFSI	< -50	1.26	129	0.98	400
C ₂ H ₅	n-C ₁₂ H ₂₅	CH ₃	NTf ₂	P ₂₂₂ (12)-TFSI	13	1.21	180	0.47	408
C ₂ H ₅	CH ₃ OCH ₃	CH ₃	NTf ₂	P ₂₂₂ (101)-TFSI	14	1.42	35	4.4	388
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ OCH ₃	CH ₃	NTf ₂	P ₂₂₂ (201)-TFSI	10	1.39	44	3.6	404
n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	NTf ₂	P ₄₄₄ -TFSI	16	1.28	207	0.42	379
n-C ₄ H ₉	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	PF ₆	P ₄₄₄ -PF ₆	< -50	1.02	1240	0.069	399
n-C ₄ H ₉	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	PF ₆	P ₄₄₄ -PF ₆	20	1.12	1720	0.047	363
n-C ₄ H ₉	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	SO ₃ CF ₃	P ₄₄₄ -OTf	< -50	1.08	778	0.087	408
n-C ₄ H ₉	n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	NTf ₂	P ₄₄₄ -TFSI	< -50	1.18	250	0.27	373
n-C ₄ H ₉	n-C ₁₂ H ₂₅	CH ₃	PF ₆	P ₄₄₄ (12)-PF ₆	25	0.97	1310	0.047	391
n-C ₄ H ₉	n-C ₁₂ H ₂₅	CH ₃	NTf ₂	P ₄₄₄ (12)-TFSI	16	1.13	303	0.18	383
n-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₂ OCH ₃	CH ₃	NTf ₂	P ₄₄₄ (12)-TFSI	9.5		72		11,12
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₁₄ H ₂₉	Cl	Cl	P ₆₆₆ (14)-Cl			2469 ^a		7
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₁₄ H ₂₉	BF ₄	BF ₄	P ₆₆₆ (14)-BF ₄		0.93			7
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₁₄ H ₂₉	PF ₆	PF ₆	P ₆₆₆ (14)-PF ₆		1.03 ^b			7
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₁₄ H ₂₉	NTf ₂	NTf ₂	P ₆₆₆ (14)-TFSI	-76 ^c	1.08 ^a	450 ^a		400
n-C ₆ H ₁₃	n-C ₁₄ H ₂₉	N(CN) ₂	N(CN) ₂	P ₆₆₆ (14)-DCA	-67 ^c	0.90 ^a	490 ^a		395

^a 20 °C. ^b 30 °C. ^c ガラス転移点.

スキーム1 四級ホスホニウム型イオン液体の合成ルート

一般的に四級アンモニウム塩型イオン液体は、カチオン構造の対称性が下がると融点が低下することが知られているが、四級ホスホニウム塩についても同様であり、非対称な構造を有するカチオンの場合に融点が低下してイオン液体を形成する。特に、P₄₄₄カチオンおよびP₆₆₆(14)カチオンは、低融点のイオン液体を形成する傾向がある。これらのカチオンの場合、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、トリフレート、ビス(トリフルオロメチルスルホニル)イミド(TFSI)などのような種々のアニオンとの組み合わせが可能であり、アニオンの選択肢が多いことが一つの特徴である。

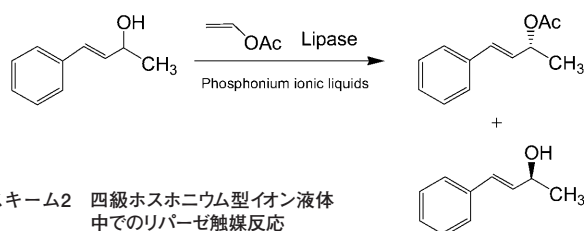
しかしながら、トリブチルホスフィンやトリヘキシルホスフィンから誘導されるサイズが大きいホスホニウムカチオンの場合、van der Waals相互作用の寄与が大きく、得られるイオン液体は高い粘度を示す傾向がある。そこで我々は、トリエチルホスフィンから誘導される小さいサイズのホスホニウムカチオンと、低融点と低粘度を与えることで知られているTFSIアニオンとの組み合わせによって、低い粘度を示す四級ホスホニウム型イオン液体が得られることを見出した¹³⁾。また、粘度と導電率には相関があり、粘度低下に伴って導電率が高くなる傾向も見られた。さらに小さなホスホニウムカチオンを有するイオン液体として、P₁₁₁₆-TFSIが報告され

ているが、逆に粘度はやや増加する傾向があるようである。カチオンサイズが小さすぎると静電的相互作用の寄与が大きくなり、その結果として粘度増加を招くのかもしれない。

また、更なる低粘度化の試みとしてホスホニウムカチオンの側鎖にメキシ基を導入したところ、著しく低い粘度を示すイオン液体を得ることに成功した(P₂₂₂(101)-TFSI, P₂₂₂(201)-TFSI¹³⁾。伊藤らも、トリブチルホスフィンから誘導されるホスホニウムカチオンにメキシ基を導入し、低い粘度を示すイオン液体を合成している(P₄₄₄(201)-TFSI^{11,12)}。アルコキシ基の導入による低粘度化の効果については四級アンモニウム型イオン液体系ではよく知られており、アルコキシ基の電子供与によりカチオン電荷が弱められて低粘性を発現すると解釈されている。メキシ基置換型ホスホニウムイオン液体の場合においても、同様の効果で低粘性が発現しているものと考えられる。イオン液体の低粘度化は多くの応用分野で主要な課題の一つであり、これらの低粘性型ホスホニウムイオン液体は重要な役割を演じるものと期待される。

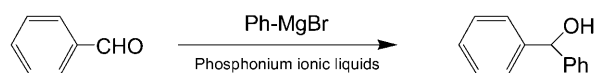
3. 有機合成反応溶媒への応用

長鎖アルキル基を有する四級ホスホニウム型イオン液体は、疎水性が高く、有機化合物の溶解性が高いという特徴を有するため、有機合成反応の溶媒としてしばしば検討されてきた。これまでに、Heck反応^{17,18)}、Suzukiクロスカップリング¹⁹⁾、ヒドロホルミル化(Rh触媒)²⁰⁾、Diels-Alder反応²¹⁾、カルボニル化合物の還元反応^{22,23)}、Michael付加反応²⁴⁾、種々の求核置換反応²⁵⁾、エステル化²⁶⁾、ニトロ化²⁷⁾、アルドール反応²⁸⁾などの報告例がある。また伊藤らは、アルコキシ基置換型ホスホニウムイオン液体がリパーゼ触媒によるエステル交換反応の溶媒としても効果的であることを見出している(スキーム2)¹²⁾。これらの報告では反応基質や触媒がホスホニウムカチオンと何らかの相互作用を持つことが示唆されており、窒素系イオン液体では見られない特殊性として興味深い。



スキーム2 四級ホスホニウム型イオン液体中のリパーゼ触媒反応

特筆すべき報告例は、Grignard反応の溶媒への応用である。まずClyburneらは、 P_{666} (14) カチオンを有するイオン液体中でのフェニルマグネシウムブロミドとベンズアルデヒドとの反応を調査した(スキーム3)²⁹⁾。窒素系イオン液体の場合、酸性部位がGrignard試薬のような強塩基性試薬の攻撃を受けるために反応溶媒としては不適であると言われているが、当ホスホニウムイオン液体中ではGrignard試薬の寿命が延び、反応溶媒として使用できることが確認されている。また伊藤らは、Grignard試薬がエーテル溶媒中で安定化されることに着目してアルコキシ基置換型ホスホニウムイオン液体を設計し、この反応系に適用してさらに発展させている¹¹⁾。



スキーム3 四級ホスホニウム型イオン液体中でのGrignard反応

Grignard反応に使用できるということは、四級ホスホニウム型イオン液体が高い耐塩基性を有することを意味している。Clyburneらの解釈によれば、長鎖アルキル基による立体的影響が、カチオン中心に対するGrignard試薬の攻撃を抑制する効果に起因すると説明されている²⁹⁾。我々のプロトンNMRによる調査でも、ホスホニウムカチオン中心に隣接する水素原子の電子密度が対応するアンモニウムカチオンのそれに比べて高まっている(すなわち水素原子の酸性度が低下している)ことが判明しており、ホスホニウムカチオンの耐塩基性を支持している¹³⁾。

以上のように、四級ホスホニウム型イオン液体は、窒素系イオン液体とは異なる反応場を提供するメディアとして興味深い。本稿で紹介した報告例以外にも、四級ホスホニウム型イオン液体を溶媒とする特異かつ有用な有機合成反応系が見出される可能性は高いといえる。

4. 電気化学デバイスの電解質への応用

旧知の四級ホスホニウム型イオン液体はカチオンサイズが大きいために高い粘度を示し、それに伴って導電性が著しく低下する傾向がある。この特徴のため、四級ホスホニウム型イオン液体を電解質として使用する試みは少な

かった。これまでに、種々のレドックス対のボルタンメトリー測定³⁰⁾、電気二重層キャパシタ電解質³¹⁾、色素増感型太陽電池電解質^{32,33)}、ポリピロールの電解酸化重合³⁴⁾に関する報告例が見られるが、殆どの場合、有機溶媒の添加によって粘度を低下させて導電性を確保する方法がとられている。

この問題点を解決するために、表1に示したように、我々はカチオンサイズを小さくして低粘性かつ高導電性を有する四級ホスホニウム型イオン液体を開発した¹³⁾。これらの四級ホスホニウム型イオン液体の物性を対応する四級アンモニウム型イオン液体のそれと比較検討したところ、より低粘性かつ高導電性を示すことが判明している¹³⁾。また、ボルタンメトリー法によって電位窓を評価したところ、四級アンモニウム型イオン液体と同等の高い電気化学的安定性を有することも確認された(図2)^{13,14)}。これらの低粘性ホスホニウム型イオン液体の特性が明らかになったことによって、種々の電気化学系の電解液への適用性がさらに広がったと考えられる。

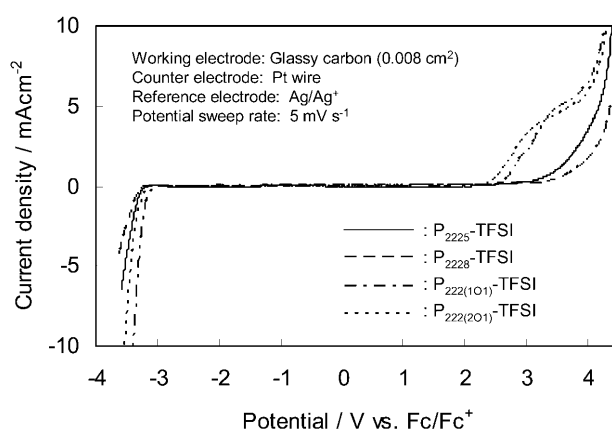


図2 四級ホスホニウム型イオン液体の電位窓

そこで我々は、ホスホニウム系では事例が見られなかったリチウム電池電解質への応用を試みた^{35,36)}。図3に示すように、コバルト酸リチウムを正極、金属リチウムを負極とするリチウム二次電池の電解質として低粘性型ホスホニウムイオン液体($P_{222(201)}$ -TFSI)を用いたところ、良好な放電容量およびサイクル特性を示すことが確認された³⁶⁾。また功刀らは、低粘性型ホスホニウムイオン液体(P_{2225} -TFSI)を色素増感型太陽電池電解質に適用し、対応する四級アンモニウム型イオン液体系を上回る光電変換特性を示すことを報告している³⁷⁾。

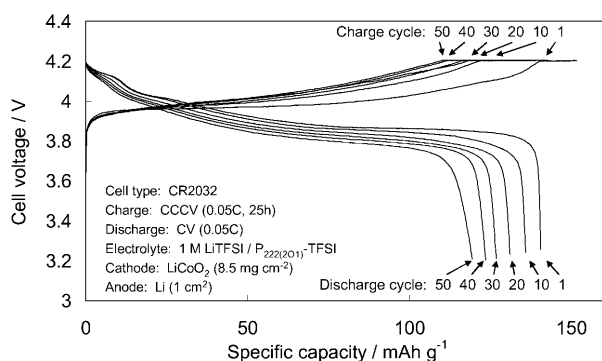


図3 四級ホスホニウム型イオン液体を電解質として用いたリチウム二次電池の充放電特性

現在のところ低粘性型ホスホニウムイオン液体の電解質への応用の端緒が開けた段階であるが、種々の窒素系イオン液体と同様に、電気化学デバイスに使用されるイオン液体電解質の候補となりうる事が明らかとなった。四級ホスホニウム型イオン液体の電気化学的応用は、今後更なる発展が期待される。

5. 熱安定性

イオン液体の熱安定性は、応用分野を問わず、耐久性や安全性の観点からみて最も重要な特性の一つである。四級ホスホニウム塩が熱安定性に優れることは古くから知られており、また四級ホスホニウム塩は難燃剤として使用されることもあることから、四級ホスホニウム型イオン液体の熱分解挙動には大きな関心が寄せられるところである。

図4は、四級ホスホニウム型イオン液体の熱分解曲線を、対応するアンモニウム塩のそれと比較した結果である¹³⁾。これらの曲線形状から明かなように、四級ホスホニウム型イオン液体の熱重量減少は、対応する四級アンモニウム型イオン液体のそれよりも緩やかな傾向があり、ホスホニウムカチオンによる熱安定性向上の効果が現れている。また、高温下で少量の不揮発性残渣が見られることも、四級ホスホニウム型イオン液体の特徴である。このような熱安定性向上の効果は、大野らによって報告されたアミノ酸アニオン型ホスホニウムイオン液体においても観測されている⁸⁾。

現時点では、四級ホスホニウム型イオン液体の詳細な熱分解機構については推測の域を脱し得ないが、熱分解曲線から考えるとホスホニウム系の場合には難揮発性の含りん化学種が生成している可能性があり、四級ホスホニウム型イオン液体が窒素系イオン液体とは異なる熱分解挙

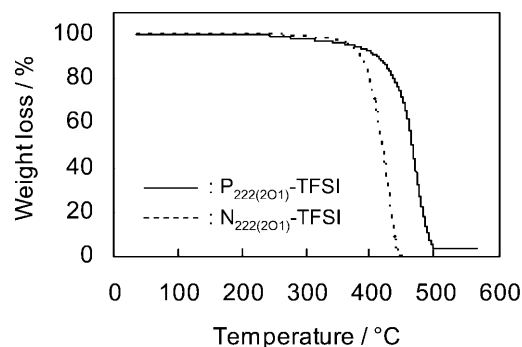
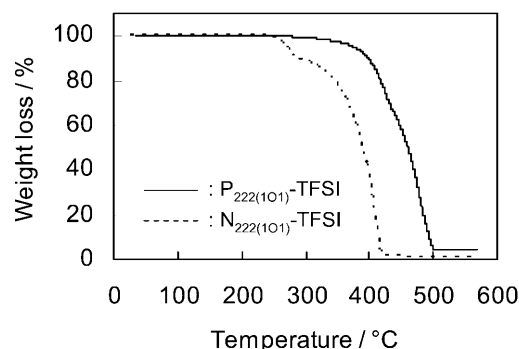
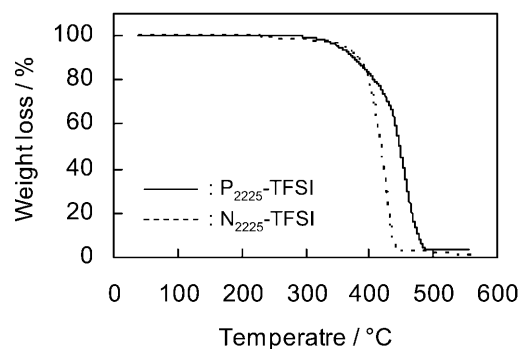


図4 四級ホスホニウム型イオン液体(実線)と対応する四級アンモニウム型イオン液体(点線)の熱重量減少曲線

動を示すことは明らかである。これに関して、澤田らの報告によれば、四級ホスホニウム型イオン液体を含有するシリカのナノ粒子は800℃まで加熱されても重量減少を示さず、何らかの状態で有機成分がシリカナノ粒子中に保持されるという現象が観測されている³⁸⁻⁴⁰⁾。これは、四級ホスホニウム型イオン液体および/またはその熱分解生成物が関与している現象であると推測されるだけでなく、四級ホスホニウム型イオン液体による材料への耐熱性付与という観点からも興味を惹く知見である。

5. おわりに

本稿では、代表的な四級ホスホニウム型イオン液体の物理化学特性について解説し、窒素系イオン液体との相

違点を記述しながら、有機合成反応溶媒や電気化学デバイスの電解質に関する報告事例を紹介した。そのほかにも、高分子可塑剤⁴¹⁾、帯電防止性能⁴²⁾、潤滑特性⁴³⁾、抗菌活性^{42, 44)}などの特性や応用が報告されており、これらの方面についても今後の進展が期待される。とはいえ、窒素系イオン液体に比べると四級ホスホニウム型イオン液体を取り扱った研究例は未だ少ない。それゆえに、四級ホスホニウム型イオン液体およびその応用には開拓の余地が広がっており、ホスホニウム系ならではの新しい応用系が見出される可能性は十分に高いと考えられる。

引用文献

- 1) “イオン性液体,” 大野弘幸監修, シーエムシー出版 (2003).
- 2) “イオン液体 II,” 大野弘幸監修, シーエムシー出版 (2006).
- 3) “Green Industrial Applications of Ionic Liquids,” ed. by R. D. Rogers, K. R. Seddon and S. Volkov, Kluwer Academic, Netherlands (2003).
- 4) G. M. Kosolapoff, “Organophosphorous Compounds,” Wiley, New York, Chap. 5, p. 78 (1950).
- 5) T. Welton, *Chem. Rev.*, **99**, 2071 (1999).
- 6) P. Wasserscheid and W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3772 (2000).
- 7) C. J. Bradaric, A. Downard, C. Kennedy, A. J. Robertson and Y. Zhou, *Green Chem.*, **5**, 143 (2003).
- 8) J. Kagimoto, K. Fukumoto and H. Ohno, *Chem. Commun.*, 2254 (2006).
- 9) K. Fukumoto, Y. Kohno and H. Ohno, *Chem. Lett.*, **35**, 1252 (2006).
- 10) K. Fukumoto and H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1852 (2007).
- 11) T. Itoh, K. Kude, S. Hayase and M. Kawatsura, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7774 (2007).
- 12) Y. Abe, K. Kude, S. Hayase, M. Kawatsura, K. Tsunashima and T. Itoh, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **51**, 81 (2008).
- 13) K. Tsunashima and M. Sugiya, *Electrochem. Commun.*, **9**, 2353 (2007).
- 14) K. Tsunashima and M. Sugiya, *Electrochemistry*, **75**, 734 (2007).
- 15) H. Matsumoto, H. Sakaabe and K. Tatsumi, *J. Power Sources*, **146**, 45 (2005).
- 16) R. E. Del Sesto, C. Corley, A. Robertson and J. S. Wilkes, *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2536 (2005).
- 17) D. E. Kaufmann, M. Nouroozian and H. Henze, *Synlett*, 1091 (1996).
- 18) D. A. Gerritsma, A. Robertson, J. McNulty and A. Capretta, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7629 (2004).
- 19) J. McNulty, A. Capretta, J. Wilson, J. Dyck, G. Adjabeng and A. Robertson, *Chem. Commun.*, 1986 (2002).
- 20) N. Karodia, S. Guise, C. Newlands and J. -A. Andersen, *Chem. Commun.*, 2341 (1998).
- 21) P. Ludley and N. Karodia, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2011 (2001).
- 22) C. Comyns, N. Karodia, S. Zeler and J. -A. Andersen, *Catal. Lett.*, **67**, 113 (2000).
- 23) T. Ramnial, N. K. Hauser and J. A. C. Clyburne, *Aust. J. Chem.*, **59**, 298 (2006).
- 24) N. Karodia, X. Liu, P. Ludley, D. Pletsas and G. Stevenson, *Tetrahedron*, **62**, 11039 (2006).
- 25) J. McNulty, J. J. Nair, S. Cheekoori, V. Larichev, A. Capretta and A. J. Robertson, *Chem. Eur. J.*, **12**, 9314 (2006).
- 26) J. McNulty, S. Cheekoori, J. J. Nair, V. Larichev, A. Capretta and A. J. Robertson, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3641 (2005).
- 27) B. D. Powell, G. L. Powell and P. C. Reeves, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 550 (2005).
- 28) J. McNulty, J. Dyck, V. Larichev, A. Capretta and A. J. Robertson, *Lett. Org. Chem.*, **1**, 137 (2004).
- 29) T. Ramnial, D. D. Ino and J. A. C. Clyburne, *Chem. Commun.*, 325 (2005).
- 30) N. W. Duffy and A. M. Bond, *Electrochem. Commun.*, **8**, 892 (2006).
- 31) E. Frackowiak, G. Lota and J. Pernak, *Appl. Phys. Lett.*, **86**, 164104 (2005).
- 32) R. E. Ramirez and E. M. Sanchez, *Sol. Ener. Mater. Sol. Cells*, **90**, 2384 (2006).
- 33) R. E. Ramirez, L. C. Torres-Gonzalez and E. M. Sanchez, *J. Electrochem. Soc.*, **154**, B229 (2007).
- 34) J. M. Pringle, D. R. MacFarlane and M. Forsyth, *Synth. Met.*, **155**, 684 (2005).
- 35) K. Tsunashima and M. Sugiya, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **11**, A17 (2008).
- 36) K. Tsunashima, F. Yonekawa and M. Sugiya, *Chem. Lett.*, **37**, 314 (2008).
- 37) Y. Kunugi, H. Hayakawa, K. Tsunashima and M. Sugiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 2473 (2007).
- 38) H. Sawada, S. Kodama, K. Tsunashima and M. Sugiya, *J. Mater. Sci.*, **42**, 2532 (2007).
- 39) H. Sawada, T. Narumi, S. Kodama, M. Kamijo, R. Ebara, M. Sugiya and Y. Iwasaki, *Coll. Polym. Sci.*, **285**, 977 (2007).
- 40) 沢田英夫, *機能材料*, **27**, 13 (2007).
- 41) M. Rahman and C. S. Brazel, *Polym. Degrad. Stab.*, **91**, 3371 (2006).
- 42) A. Cieniecka-Roslonkiewicz, J. Pernak, J. Kubis-Feder, A. Ramani, A. J. Robertson and K. R. Seddon, *Green Chem.*, **7**, 855 (2005).
- 43) X. -Q. Liu, F. Zhou, Y. -M. Liang and W. -M. Liu, *Wear*, **261**, 1174 (2006).
- 44) J. Ranke, A. Mular, U. Bottin-Weber, F. Stock, S. Stolte, J. Arning, R. Stömann and B. Jastorff, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **67**, 430 (2007).

宇宙：近未来のヒト生活環境と微生物(1)

Space: living environment for human and fungi in near future (1)

—真菌から見た宇宙におけるヒト生活環境— ウォストークからミールまで

—History of fungal burden on board Vostok rocket to Mir space station—

帝京大学大学院医学研究科・医学部 医真菌研究センター/ゲノム解析リサーチ・センター 分子生物学・遺伝子診断部門 横村 浩一

KOICHI MAKIMURA, M.D., Ph.D. (Associate Professor and Manager)

Department of Molecular Biology and Gene Diagnosis, Institute of Medical Mycology and Genome Research Center,
Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Teikyo University

1. はじめに

独自の有人宇宙ロケットや宇宙ステーションを持たない日本に住む大部分のヒトにとって、宇宙は永らくSFの世界に過ぎなかった。しかし、2008年の春、我が国の実験モジュール「きぼう」が国際宇宙ステーション (International Space Station; ISS) に設置されたことによって、事態は一変した。良くも悪くも宇宙ショーの観客に過ぎなかった立場から、日本が一気に有人宇宙計画の当事者となったことを意味するからである。ISSは国際共同施設であり、「きぼう」も固有の「領土」というわけではないけれども、いわば地球外初の我が国の施設であることは間違いない。また、そこにヒトがいる限り、宇宙にあっても常在菌として、あるいは環境菌としての真菌との関係を断ち切ることは出来ない。これら真菌叢が、宇宙におけるヒト生活環境において機器と宇宙飛行士(乗員)の健全性に影響を及ぼす事例が報告されている。そこで、我が国の施設と乗員の安全

を我が国の技術によって守るため、過去の有人宇宙計画における真菌叢とその影響を概観しておきたい。

2. 宇宙におけるヒト生活環境とその変遷

定義にもよるが、地上100km(程度)を超える高空が宇宙と呼ばれている。従って、この高さを飛んだ弾道飛行等も理屈では宇宙飛行だが、これについて(真菌発育の時間的余裕がないので)本稿では論じない。

2.1 宇宙におけるヒト生活環境とは

アメリカ航空宇宙局(NASA)は2025年、我が国の宇宙航空研究開発機構(JAXA)は2030年に月面基地の建設を予定しており、惑星探査(火星)も宇宙開発の視野に入っているが、当面の「宇宙におけるヒト生活環境」は、宇宙船または宇宙ステーション内の与圧部環境に限られる。スペースシャトル(STS)は高度160-640km、ISSは高度400km程度の軌道を周回している。その外界は 10^{-5} Paの真空中に曝

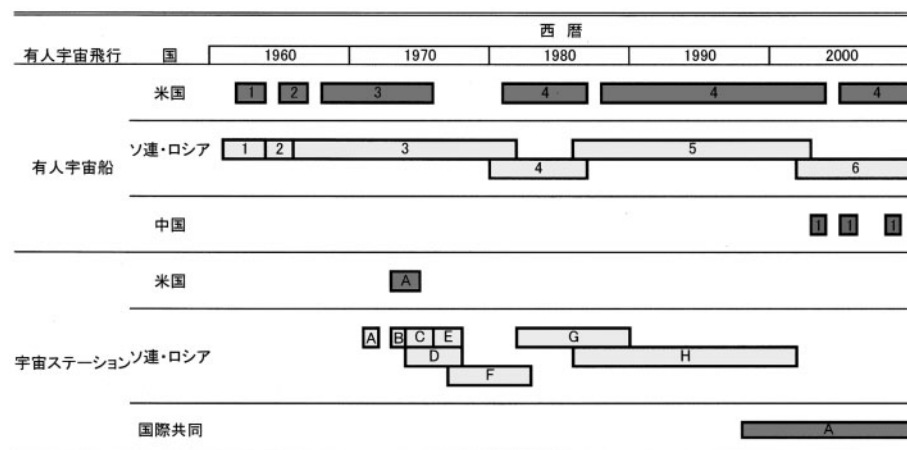


表 有人宇宙飛行計画とその推移

有人宇宙船:	
米国:	1 アトラス、2 タイタン、3 サターン、4 スペースシャトル
ソ連・ロシア:	1 ウォストーク、2 ウォスホート、3 ソユーズ、4 ソユーズT、5 ソユーズTM、6 ソユーズTMA
中国:	1 神舟
有人宇宙ステーション:	
米国:	A スカイラブ
ソ連・ロシア:	A-G サリユート1-7、H ミール
国際共同:	A 国際宇宙ステーション

される微少重力 ($10^{-6} \sim 10^{-4}g$) であるが、ヒトの生活環境である与圧部は、地上同様の気圧、酸素分圧と快適な温度 ($18.3 \sim 26.7^{\circ}\text{C}$)・湿度 ($25 \sim 70\%$) が保たれている^{1,2)} ため、微少重力であることを除けば「通常」の生活が可能である。

2.2 有人宇宙計画の歴史

現在までに行われた有人宇宙飛行計画^{3,4)}を年次にわたって国別にまとめた(表)。



図1 ウォストーク ロケット (カルーガ、ロシア)

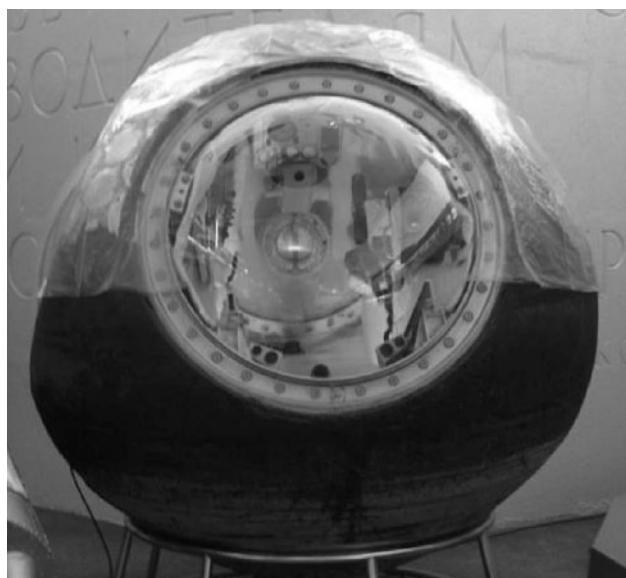


図2 ウォストーク5号 宇宙船カプセル(カルーガ、ロシア)
奥に見える座席と比較すると、その居住空間を推し量ることができる。

宇宙船による有人宇宙飛行は、1961年4月12日 旧ソビエト連邦共和国(ソ連)のウォストーク・ロケット(図1)に乗り込んだY.ガガーリンによって初めて成し遂げられた。ウォストーク宇宙船は小さな一人乗りの宇宙船であり、そのカプセルは今も見る事ができる(図2)。これが現在、最も信頼性が高いロケット・宇宙船として活躍しているソユーズ(少なくとも1980年以降、重大事故の発生がない)の原型である。この有人飛行に引き続き、ソ連・ロシアは今日まで絶えることなく有人飛行を続けている。一方、アメリカ合衆国(米国)はソ連に遅れること10ヶ月、アトラス・ロケットによるマーキュリー計画で初めて有人軌道飛行を行った。その後、米国はサターン・ロケットによるアポロ計画で人類初の月面到達を成し遂げ、1981年からは再利用型有人宇宙船であるスペースシャトルを運用している。

宇宙船は従来型にしても再利用型にしても、ミッションはせいぜい2週間程度と比較的短期間で終結するため、常在または環境微生物による影響を受けるには時間的に短すぎる。しかし、宇宙ステーションであれば、「宇宙におけるヒト生活環境」において真菌を始めとする微生物が発育するのに十分な時間が与えられる。

米国独自の宇宙ステーションとしては、1973年から翌年にかけて行われたスカイラブ計画が唯一であるが、ソ連・ロシアはミール・宇宙ステーションがISSへ役割を引き継ぐまで延々と宇宙ステーションを維持してきた。これから見ても、ロシアには有人宇宙開発に関わる相当な科学技術とノウハウの蓄積があるものと考えられるが、宇宙計画関連の情報は公開される部分が少ない上に、ロシア人研究者の多くの論文がロシア語で記載されている⁵⁻⁷⁾のも我々にとっては障壁となっている。

3. 国際宇宙ステーション以前の有人宇宙環境と真菌叢

従来有人宇宙船や宇宙ステーションには、特に選ばれた少数の心身強健なヒトのみが宇宙飛行士として搭乗を許されてきた。しかしながら、国際宇宙ステーションの建設が始まるまで、宇宙における機器や乗員が真菌などの微生物によって影響を受けてきた事実はあまり報道されていなかった。

一般にストレス負荷時に、個体の免疫力が低下する現象が知られており、宇宙空間滞在時の心身におけるストレスに対しても乗員の免疫力にも同様の変化が起きる事が

想像できる。そのうえ宇宙放射線にさらされる乗員の免疫力は、少なくとも軽度の抑制状態にあると考えられる。このような乗員に対して、常在または環境中の微生物は様々な影響を与える。

特に宇宙ステーションでは、長期にわたって船体が宇宙環境に置かれるため、船内の清掃に限界がある上、乗員の滞在期間も長い(通常月単位、飛行一回当たりの最長滞在記録は437日17時間58分^{1,2)})。そのため、環境真菌・常在真菌共に「宇宙におけるヒト生活環境」において充分増殖の機会がある。従って今後考えられるより長期のミッションを踏まえて必要とされる微生物管理上の情報は多い。また、宇宙ステーションが曝される温度差を考えても、環境真菌の発育は宿命的にも見える(図3)。

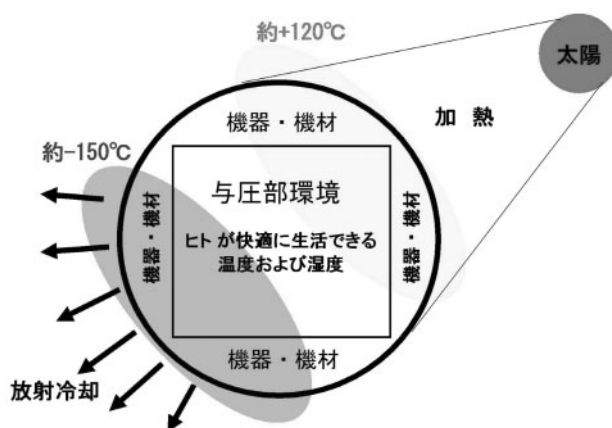


図3 微生物生育環境としての宇宙におけるヒト生活環境

1970年代に56日にわたるに宇宙滞在(スカイラブ)模擬試験を行ったところ、乗員の真菌叢構成菌量は全般的に低下したにもかかわらず鼻腔および口腔における*Candida albicans*および*C. tropicalis*の菌量のみが顕著に増加したことが報告された⁸⁾。これらの酵母はヒト常在菌叢を形成している日和見真菌であり、免疫攪乱状態にあるヒトの腸管において増殖し、条件によって全身感染を惹起することが知られている。このことから宇宙ステーション滞自在自体によってもたらされる免疫抑制効果を押し量る事もできる。また、実際のスカイラブ計画では、ミッションを経るに従って、*Aspergillus*属や*Penicillium*属の糸状菌による船内汚染の拡大が報告された⁹⁾。

2001年に役割を終えたロシアの宇宙ステーション・ミール船内は、真菌や細菌のみならず、ダニ、原虫も含めた様々な環境微生物に汚染されていたことが様々な報告で

明らかとなっている¹⁰⁻¹³⁾。このうち、主要環境真菌は、スカイラブ同様*Aspergillus*属や*Penicillium*属ならびに*Cladosporium*属をはじめとした糸状菌であった(図4)。これらの菌叢は、我々が生活している都市空間の環境菌叢にさわめて類似している。ステーション本体や各種機器、さらには宇宙飛行士に至るまで、都市的環境から宇宙へと送り出されているのだから、当然の帰結であろう。環境真菌による微生物災害として、ミール・宇宙ステーションの生命維持装置をはじめとした主要機器が頻繁に障害を受けていた¹⁴⁾事を考えあわせると、「宇宙におけるヒト生活環境」における微生物叢対策は焦眉の急と言えよう。

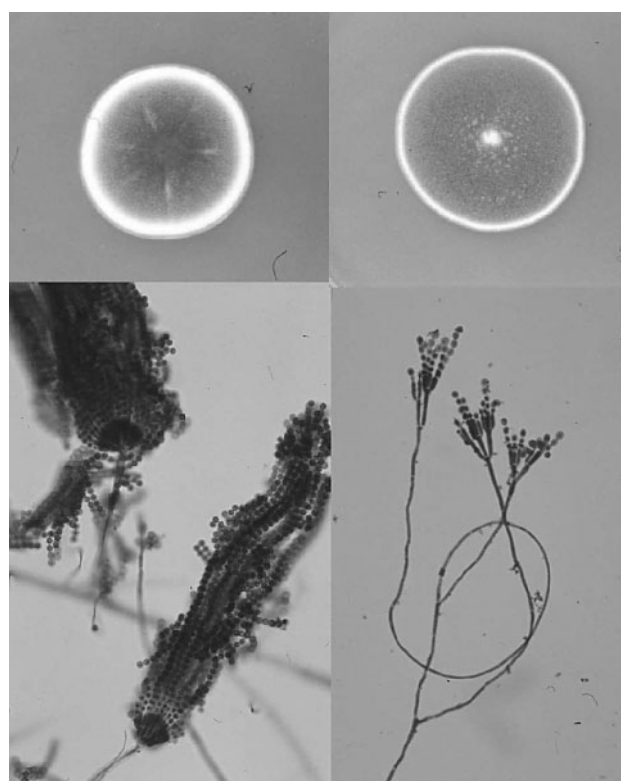


図4 ミール宇宙ステーションから分離同定された環境真菌¹³⁾

左上 *Aspergillus versicolor*巨大コロニー
左下 同スライドカルチャー像400倍
右上 *Penicillium chrysogenum*巨大コロニー
右下 同スライドカルチャー像400倍

4. おわりに

本格的な利用が始まったISS等の地球外の人工空間においても、内因性、および環境由来微生物(真菌、細菌、および原生生物)の排除は實際上困難である。従って、これら微生物によって、宇宙環境固有の様々なストレスにより免疫力を攪乱された乗員の健康が損なわれ、感染またはアレルギーを惹起することが懸念される。

宇宙における微生物情報は、より長期のミッションとなる月面基地、および火星探査等において、如何なる微生物叢が環境中に繁茂し、生態系を確立するかを考察するために必要である。これを以て微生物防御、宇宙農業等の微生物利用等の形成並びに発展に寄与することが期待できる。とりわけ、今後ミッションが長期化し、また宇宙観光が事実上始まっている状況を考慮すると、宇宙に滞在するヒトの安全性を担保するために、環境およびヒト常在微生物に関する情報は、きわめて重要なものとなろう。これを踏まえて、ISS以降の展望は稿を改めて論じたい。

地上においても、我々人類の将来的な展望を見据えた上で、真菌と関連健康障害への研究と対策のための体制整備が今正に求められている。またこの領域における研究と開発こそ、カビ、コウボ、キノコとの密接な関係によって培われた文化を持つ我が国として果たすべき、優れた国際貢献となることを強調して稿を終える。

- 9) Brockett RM, Ferguson JK, Henney MR. Prevalence of fungi during Skylab missions. *Appl Environ Microbiol.* **36** (2),243-6 (1978)
- 10) ovicova ND: Review of the knowledge of microbial contamination of the Russian manned spacecraft. *Microbial Ecol* **47**,127-132 (2004)
- 11) Ott CM, Bruce RJ, Pierson DL. Microbial characterization of free floating condensae aboard the Mir space station. *Microbial Ecol* **47**,133-136 (2004)
- 12) Pross, H.D., Casares, A., Kiefer, J. Induction and repair of DNA double-strand breaks under irradiation and microgravity. *Radiat. Res.* **153** (5 Pt 1),521-525 (2000)
- 13) Makimura K, Hanazawa R, Takatori K, Tamura Y, Fujisaki R, Nishiyama Y, Abe S, Uchida K, Kawamura Y, Ezaki T, Yamaguchi H: Fungal flora on board Mir-space station, identification by morphological features and ribosomal DNA sequences. *Microbiology and Immunology* **45** (5),357-363 (2001)
- 14) 宇宙航空研究開発機構:ミール事故履歴
<http://iss.jaxa.jp/mir/jmirdoc310.html> 2008年11月4日 接続

引用文献

- 1) 日本宇宙フォーラム:宇宙実験を計画するために. 2007、日本宇宙フォーラム、東京.
- 2) 宇宙開発事業団:「きぼう」船内実験室利用ハンドブック. 2007、宇宙航空研究開発機構、東京
- 3) 宇宙開発事業団:宇宙開発データブック2000. 2000、日本宇宙フォーラム、東京.
- 4) 日本宇宙フォーラム:JAXA NOTE 2008. 2008、日本宇宙フォーラム、東京.
- 5) Viktorov, A.N., Novikova, N.D., Deshevaya, E.A., Bragina, M.P., Shnyreva, A.V., Sizova, T.P., Dyakov, Y.T. Residential colonization of orbital complex "Mir" environment by *Penicillium chrysogenum* and problem of ecological safety in long-term space flight. *Aviakosm. Ekolog. Med.* **32**, 57-62 (1998) (in Russian)
- 6) Viktorov, A.N., Novikova, N.D., Deshevaia, E.A., Polikarpov, N.A., Poddubko, S.V., Bragina, M.P. Comparative evaluation of microorganisms biological characteristics isolated in the orbital complex "Mir" on different phases of its operation. *Aviakosm. Ekolog. Med.* **32**, 61-68 (1998) (in Russian)
- 7) Zaloguev, S.N., Viktorov, A.N., Shilov, V.M., Gorshkov, V.P., Zarubina, K.V. Results of microbiological research conducted during the mission of the Saliut-6 orbital station. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* **19**, 64-66 (1985) (in Russian)
- 8) Henney MR, Raylor GR, Molina TC. Mycological profile of crew during 56-day simulated orbital flight. *Mycopathologia.* **63** (3),131-44 (1978)

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(24)

ヘルマン・ルートヴィヒ・フェルディナント・フォン・ヘルムホルツ

Scientists and Engineers in German Stamps (24). Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz

筑波大学名誉教授 原田 馨
KAORU HARADA

Professor Emeritus, University of Tsukuba.



ヘルムホルツ像。



ハンブルク駅美術館での「エトスとバトス展」で撮す。

ヘルマン・ルートヴィヒ・フェルディナント・フォン・ヘルムホルツ

ヘルマン・ルートヴィヒ・フェルディナント・フォン・ヘルムホルツ (Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz, 1821-1894)、ドイツの生理学者、病理学者、物理学者、数学者、哲学者。

ヘルムホルツは、ギムナジウムの哲学と言語学の教師の息子としてポツダム (Potsdam) に生まれた。少年の頃から知的才能を発揮し、医者になることを希望したが、経済的理由から軍医となるべくプロシア陸軍の軍医学校に入学した。

この軍医学校ではベルリン大学医学部の学生と同様な教育を受けることができた。学校を卒業するまでに数学、物理学を独習し、彼が学んだ医学、生理学、病理学と数理物理学を互いに結び付けることにより新しい学際的領域を開拓し、自然界について巨視的な思考ができる大科学者へと成長した。

フンボルト大学 (旧ベルリン大学) の正面には白色の大理石のヘルムホルツの記念像が立っていた。1980年頃からほぼ10年近くどこかへ移されていたが、1994年9月8日、彼の誕生日に修復されたヘルムホルツ像は、再び大学本館前の同じ場所に設置された。なおこの大理石像は1899年にE. ハーター (Ernst Herter, 1846-1917) により創作された。

ヘルムホルツの学問的業績は、自然科学のほぼ全分野にわたる。それらは次のようにまとめることができる。その多くが独学により修得されたものであることは驚くべきことである。

ヘルムホルツの学問的業績

- ・医学、生理学的研究
- ・眼科用検眼計の発明
- ・「生理光学全書」を发表
- ・神経伝達速度の測定

- ・エネルギー保存則(熱力学第一法則)の提唱
- ・生命力及び永久運動の不存在
- ・色彩論(三原色説)
- ・地球と太陽の年齢について
- ・光の散乱について
- ・気象物理学
- ・電磁波の存在についての予言(ヘルツにより実証された)
- ・電気力学
- ・熱化学、熱力学の研究などについて

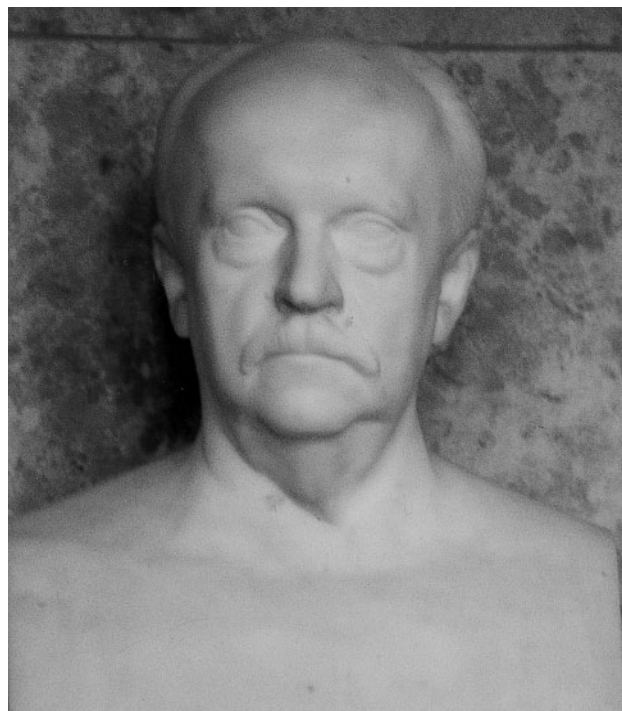
ヘルムホルツは軍医としての業務を遂行しながら、自費で種々の生理学的実験を行った。彼のエネルギー恒存則の論文は学会誌に掲載することを拒否されたので、その論文は1847年に小さな書物として出版された。タイトルは「力の恒存について」であった。1849年にケーニヒスベルク大学で病理学、生理学を教え、1858年ハイデルベルク大学の生理学教授となり、1871年ベルリン大学(現フンボルト大学)の物理学教授となった。後に彼はベルリンの国立物理学・技術研究所の所長となり、物理学者としてドイツにおける最高の地位を得た。

ヘルムホルツはフンボルト大学を代表する科学者であった。その偉大な才能の故に、彼の大理石像がフンボルト大学正面中央に設置されていることは相応しいと思う。ヘルムホルツの墓所はヴァンゼーのランデスアイゲネル墓地(Landeseigener Friedhof)にある。この教会墓地には有機化学者エミール・フィッシャー(Emil Fischer, 1852-1919)の墓もある。両者の墓所は近い。

※本稿に掲載の写真は、著者の撮影によるものである。



ヴァンゼーにあるヘルムホルツの墓。



ヘルムホルツの胸像、ヴァルハラ(Walhall)にて撮す。南ドイツの都市レーゲンスブルク(Regensburg)の郊外ドナウ河畔の丘の上に、アテネのアクロポリスを思わせる巨大なギリシア神殿風の白い大理石の建造物が聳えている。これはドイツ人戦士のための神殿として造られ、現在123人のドイツの偉大な人々の胸像が展示されている。



墓の全景。

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(24) ヘルマン・ルートヴィヒ・フェルディナント・フォン・ヘルムホルツ



ヘルムホルツ生誕150年記念切手、1971年ベルリン発行。



没後100年記念切手、1994年ドイツ発行。



ポツダムにあるヘルムホルツの名を冠したギムナジウム。ヘルムホルツはこのギムナジウムで学んだ。



フンボルト大学正面に立つ大理石の立像の全景。



ヘルムホルツ(左立像)の拡大写真。

表紙写真

コマクサ(駒草) ケシ科 コマクサ属

高山の砂礫地に生える濃紅色からピンクのコマクサは高山植物の女王としてあまりにも有名です。美しい花と他の植物が育つことが出来ないような砂礫地という厳しい環境に育っているため、特に目立ちます。地上の姿からは考えられませんが、1m近くの根を張っているそうです。山で見事なコマクサに出会ふのは楽しみです。つい近寄りすぎ根を傷めてしまうことが多く、それも花の数が減る大きな原因の一つのようです。ちなみにこの写真はフィルム35ミリカメラの300ミリ相当の望遠レンズで撮影したものです。この名前は、花が馬の顔の形に似ているところ由来します。(写真文 北原音作)

編集後記

新年明けましておめでとうございます。

丑年の正月にあたりまして、読者の皆様、ご寄稿頂きました著者の皆様には、よい新年をおむかえになったことと、お喜び申し上げます。

「丑」は、十二支の中で最も粘り強く誠実な干支といわれています。困難に耐え、前進の象徴とされています。牛歩といわれるように、遅くとも力強い着実な歩みは、諸悪諸病を跳ね除けて、明るく平穏な一年を切り開くとされています。

本年が、皆様にとりまして明るく平穏な年となりますよう、お祈り申し上げますとともに、本誌ケミカルタイムズのご愛顧のほどを、何卒宜しくお願い申し上げます。

合わせて、当社はこの度、「CSRレポート2008」を発行しました。このレポートは、当社のCSR活動をわかりやすくご報告することを目的としています。当社ホームページにて公開しております。



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 築島 功 平成21年1月1日 発行