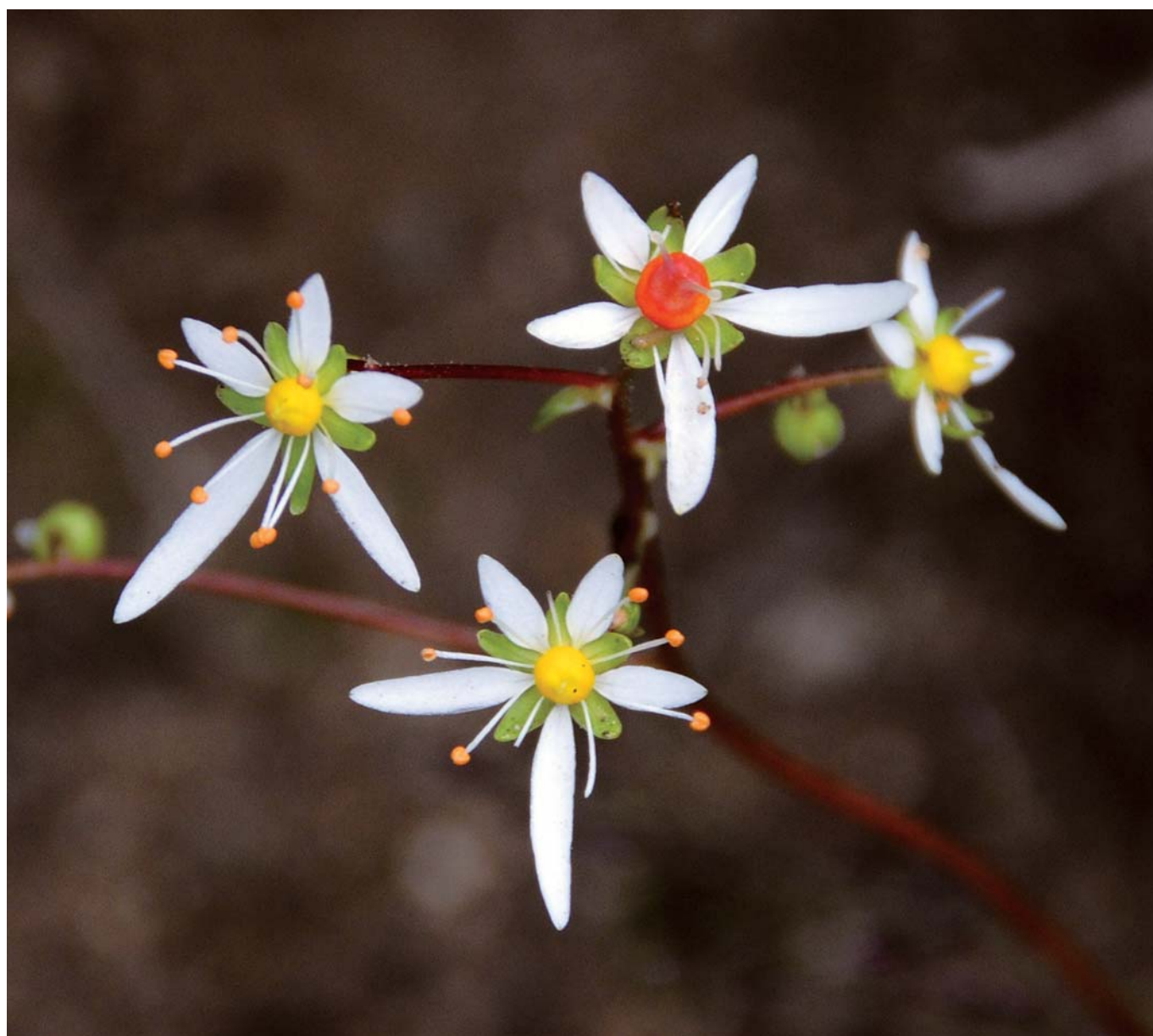


THE KANTO CHEMICAL CO., INC. Cica CHEMICAL TIMES

2011 No.1(通巻219号)

ISSN 0285-2446

新年を迎えて	代表取締役社長 野澤 俊太郎	2
フラットパネルディスプレイ概論(3)有機EL(Organic Light Emitting Diode : OLED)	鵜飼 育弘	3
膠原病におけるNF- κ B経路	窪田 哲朗	8
電子、分子、超分子コロイドー物質要素の三階層ー	妹尾 学	13
百日咳の検査学的診断	齋藤 良一	19
表紙写真ギャラリー 2(高山植物シリーズ)		21
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(32)フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト	原田 馨	22
編集後記		24



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。読者の皆様、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。

政権交代により成立した民主党の鳩山内閣は、米国発の世界同時不況の影響を引きずり、菅内閣に代わっても掲げたマニフェストの実行もままならないようです。最近では隣人中国の圧力に振り回され、民主党の外交面での手腕も問われております。中国各地での反日デモやレアアースの輸出停止は少なからず我国の企業活動に影響し、先行きの懸念材料となりました。いずれにしても、米国も含めた、中国、ASEAN、インドを生産拠点や資源確保先とする事業展開を考え、企業としてどのように対処できるかが問われる時代に入ったことは間違いないようです。

この様な状況で、根岸英一(米パデュー大学特別教授)、鈴木章(北海道大学名誉教授)の二人の日本人がノーベル化学賞に輝いたのは明るいニュースとなりました。ノーベル化学賞を共同受賞したのは、「有機合成におけるパラジウム触媒クロスカップリング反応」で、医薬品や液晶材料など多様な工業製品の製造に必須の合成法を開発したことが評価されたものです。1970年代に発表されたこの合成手法は、大学や企業の研究所など化学分野の基礎研究に欠かせない重要な技術で、両者の研究成果は日

本の化学者を刺激し、有機合成は現在日本のお家芸といわれるほどに発展しております。

「技術立国日本」、現在のような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。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。

昨年は、三重県に国内第6番目の工場を竣工し、海外では米国、台湾に続く3番目の生産拠点シンガポールでも本稼動を開始致しました。また年末には、本社事務所を室町東三井ビルディングに移転致しました。

「THE CHEMICAL TIMES」は昨年、六十周年の節目の年でしたが、学術誌として今後も益々充実した内容で発行に取り組んでまいります。

今年も、最上の品性と、最高の権威と、最大の努力をもって、その内容が真に誇れる製品を地道に作り続けるとともに科学進歩の一翼を担えるよう鋭意努力して行きます。

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、新年のご挨拶いたします。

フラットパネルディスプレイ概論(3)

有機EL (Organic Light Emitting Diode : OLED)

Introduction to Flat Panel Display (3) Organic Light Emitting Diode : OLED

Ukai Display Device Institute 代表 工学博士 鵜飼 育弘
YASUHIRO UKAI Ph.D.
Ukai Display Device Institute

1. はじめに

ディスプレイとして長く王座を占めていたCRTは、真空管のため大型で重かったが、LCDの実用化で薄型化・軽量化が実現した。LCDは、非発光型のためバックライトが必要で薄型化には限界がある。一方OLEDは、自発光型のオールソリッドステート(固体)のフラットパネルディスプレイ(FPD)としてポストLCDへの期待が大きい(図1)。ここでは、先ずOLEDの特徴、要求事項、技術的課題を述べる。次に、OLEDの動作原理と発光材料、駆動方式とバックプレーン技術、カラー化と色塗り分け技術を概説し応用についても触れる。

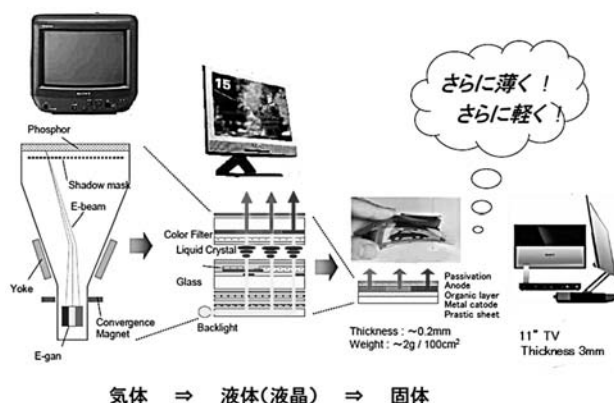


図1 ディスプレイの薄型化・軽量化

2. OLEDの特徴、要求事項、技術的課題

FPD概論(1)の表1でFPDの特性比較を示したが、OLEDの特徴、要求事項、技術的課題を箇条書きにす

ると下記の通りである。

(1) 特徴

- ・全固体・自発光デバイス
- ・高コントラスト比(1,000,000:1以上、階調に依存しない)
- ・鮮明でキレの良い表示
- ・高速応答(～数 μ s)
- ・薄型化に適する
- ・低電圧・低消費電力 など。

(2) 要求条件

- ・高い発光効率(特に青)
- ・長寿命、高信頼性
- ・大画面化に適したプロセス(材料、プロセス、設備等のスケーラビリティ)など。

(3) 技術的課題

- ・信頼性(特に高分子型)
- ・再現性
- ・材料コストの削減 など。

3. OLEDの動作原理と発光材料

3.1 動作原理と発光効率

OLEDは、図2に示すようにアノード(陽極)、正孔輸送層、カソード(陰極)、電子輸送層で有機物からなる発光層を挟んだシンプルな構造をしている。各層の厚さは20～30nmである。カソードとアノードに電圧をかけ、電子と正孔を注入する。電子と正孔は発光層で結合し、結合によって生じたエネルギーで周りの分子が励起される。そして、励起状態から再び基底状態に戻る、その際に放出され

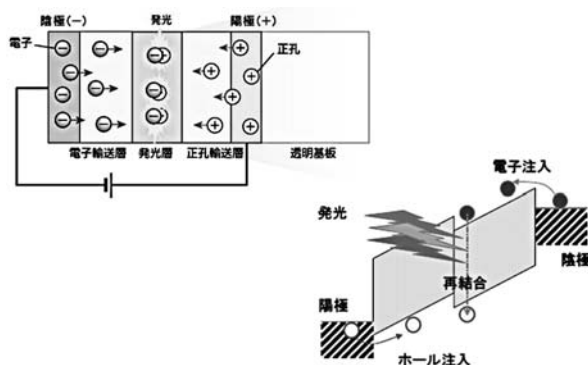


図2 OLEDのデバイス構造とエネルギー順位

るエネルギーによって光を発する。

電極材料としてカソードには、銀やアルミニウムなどの光を反射する金属を使用する一方で、アノードにはインジウムスズ酸化物(ITO)などの透明な電極を使用し、ガラス(プラスチック)基板を透過させ外部に光を取り出す。

電子と正孔の再結合により形成される分子励起の生成状況を図3に示す。三重項励起子は、そのまま失活して燐光を放出する過程と、三重項-三重項消滅を経由して一重項励起子を生成し失活する遅延蛍光過程が存在する。一重項励起からの発光が蛍光(Fluorescence)で三重項励起からの発光が燐光(Phosphorescence)である。この割合は、蛍光:燐光=1:3である。

OLEDの外部量子効率EQE(External Quantum Efficiency)は、スキーム1に示すように内部量子効率と光取り出し効率の積で表される。電荷注入バランス、励起子生成効率、励起子の輻射再結合確率および光取り出し効率の四つの積からなる。ここで、電荷注入バランスは、電子と正孔の注入・輸送効率と電子と正孔の再結合確率に分離できる。発光効率を最大にするには、これら四つの因子をそれぞれ100%近い効率にする必要がある。

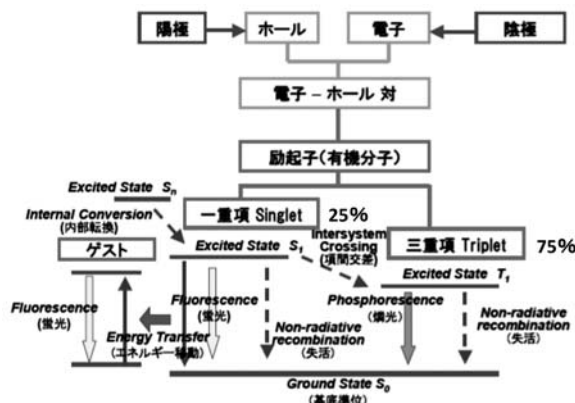


図3 発光メカニズムとエネルギー移動過程

$$\text{外部量子効率[\%]: } EQE = \eta_{int} \eta_{out} = \gamma \eta_{ex} \phi_r \eta_{out}$$

$$\text{パワー発光効率[lm/W]: } \eta_{pow} \propto \eta_{int} \eta_{out} \eta_v$$

η_{int} : 内部量子効率 (%)
 η_{out} : 光取り出し効率 (%)
 η_v : 電圧効率 = V_{photon} / V_{drive}
 γ : キャリア注入バランス
 η_{ex} : 励起子生成効率 (%)
 ϕ_r : 励起子の輻射再結合確率

スキーム1 発光効率

3.2発光材料とデバイス構造

発光材料に低分子材料を用いた低分子型と、高分子材料を用いた高分子型のデバイス構造を図4に示す。図5に発光材料の一例として、低分子材料、高分子材料、蛍光材料および燐光材料を示す。

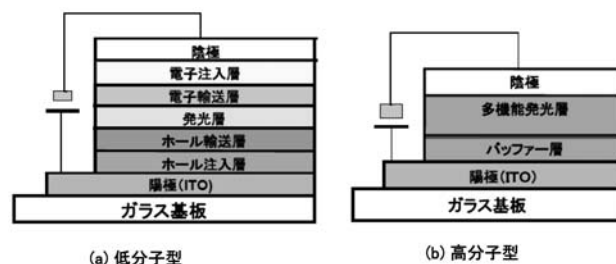


図4 OLEDデバイスの構造



図5 OLED発光材料

3.2.1低分子材料

低分子材料は、図4(a)に示すように有機材料を蒸着により薄膜化・積層化することによりデバイスを作成している。前述の発光原理により蛍光材料と燐光材料に大別できる。蛍光材料は、一重項発光を利用した材料で、光の三原色となる赤(R)・緑(G)・青色(B)ともコスト・寿命・耐久性・成膜性に充分な要件を持った材料が揃っている。

燐光材料は、前述の三重項発光を利用した材料であり、原理的に蛍光材料よりはるかに発光効率がよい。しかし、燐光材料は、寿命、電流増加時の効率低下(Triplet-triplet annihilation)、精製の困難さ、熱耐性の点で蛍光材料ほどの普及はしていない。特に青色はまだ十分な特性を持つ材料が開発されておらず、実用化には至っていない。各社がこの青色燐光材料の開発競争を続けている状況である。

高分子材料と比したとき、低分子材料の欠点として製造技術が挙げられる。デバイスにする際、薄膜製造には透明のガラス基板やプラスチック基板に蒸着させる方法が一般的である。しかし通常のシャドウマスクを用いた色分け成膜技術は、シャドウマスクの精度、熱膨張の観点から大型化が困難である。現状のOLEDが小型のものに限られるのはそのためである。この問題を解決するために様々な手法が提案されている。

3.2.2 高分子材料

高分子材料は、それをインクとした印刷技術の応用により大量・安価・大型のOLEDデバイスが容易に生産できると言われ、次世代の材料として国内外の研究開発が続けられている。しかし高分子材料でOLEDを作製する場合、層間の材料同士が溶解しやすくOLEDに不可欠な前述の薄膜化・積層化することが非常に困難である。そのため単層ないし少数の層の素子構造しかできず、多くの機能(各層の機能)をこれら単数または少数の層や材料に持たせる必要がある(図4 (b))。したがって高分子材料の分子設計への要求は低分子材料のそれに比べて非常に高く、そのため低分子材料に比べて高分子材料の開発は遅れている。しかし、ここ数年で効率、寿命、色度ともに大きな進展が見られ、赤、緑については実用領域に入りつつある。表1に低分子型と高分子型の比較を示す。

表1 低分子型と高分子型の比較

項目	低分子型	高分子型
分子量	数千	数十～数百万
プロセス	ドライプロセス 蒸着、転写	ウェットプロセス 印刷
パターニング	シャドウマスク蒸着	インクジェット等の印刷
構造の特徴	複雑な層構造(5～6層) 製造複雑	単純な層構造(2～3層) 比較的容易、 スケラビリティ大
材料の特徴	機能特化型 不純物に敏感 耐熱性と蒸着性の 両立困難	機能集約型 不純物に比較的鈍感 高い耐熱性
課題	層構造が複雑 大面積パターニング困難	性能、特に寿命に課題 塗り分け技術の確立

4. 駆動方式とバックプレーン技術

4.1 駆動方式

4.1.1 パッシブマトリックス(単純マトリックス、マルチプレックス駆動とも呼ばれる)

パッシブマトリックス駆動は、図6(a)に示すように構造は単純だが瞬間的に光らせるのは1ラインであるため、その瞬間の発光輝度を大きくしている。よってデバイスの寿命が短くなってしまう欠点がある。また、パッシブ方式では、単純マトリックス駆動のLCDと同様にクロストークによる画質低下が問題になる。LCDではSTN型がパッシブマトリックスに対応する。

4.1.2 アクティブマトリックス

パッシブマトリックス駆動の欠点は大型化や高精細化でより深刻になるため、大型パネルや高精細パネルには図6(b)に示すアクティブマトリックス駆動が採用される傾向にある。TFT-LCDとの違いは、LCDの画素には基本的にTFTが1個であるが、OLEDの場合はスイッチング用と駆動用の2個が必要なことである。TFTにアモルファスシリコン(a-Si)を使用すれば、しきい値電圧の面内均一性が優れていることから、画素ごとのバラツキは少なくなるが経年変化が大きくなる。低温多結晶シリコン(LTPS : Low Temperature Poly Silicon)-TFTを使用すれば経年変化が小さくてすむ代わりに、しきい値電圧のバラツキが大きくなる。いずれの場合も、これらを補償するための画素TFTの構造が複雑になる。

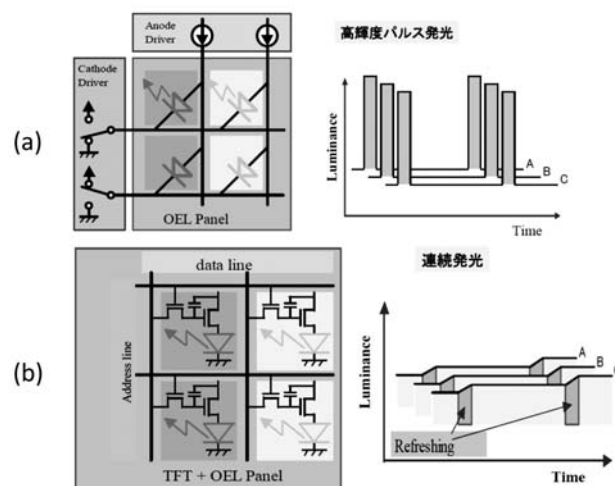


図6 パッシブマトリックス駆動(a)と アクティブマトリックス駆動(b)

図7に示すようにTFT-OLEDの光の取り出し方法には、有機層の「上」からと「下」からの2種類がある。製造工程が比較的簡単とされているボトムエミッション方式は、発光層からの光をTFT基板側の「下」から取り出す方式である。TFT基板にはOLED駆動用の画素回路が存在するため、光取り出し領域が限られてしまい、光利用効率が落ちてしまう。これに対しトップエミッション方式は、画素回路など光をさえぎるものがない封止ガラス側の「上」から光を取り出すので、発光した光を外部に効率よく取り出し、低消費電力かつ長寿命を実現できる。

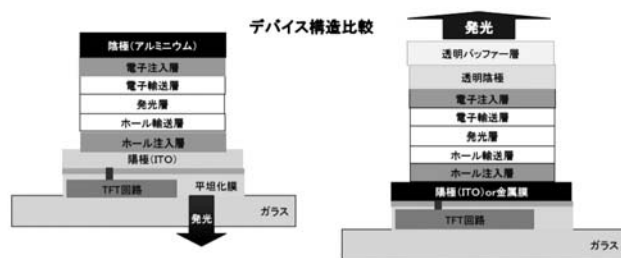


図7 TFT-OLEDのデバイス構造比較

4.2バックプレーン技術

現在実用化されているTFT-OLEDのバックプレーン用TFTの半導体層は、a-Si膜をエキシマレーザ(ELA)でLTPSとしたものである。小型のTFT-OLEDにはELAが用いられているが、課題は基板面内のしきい値電圧をいかに小さくするかである。この方式では、基板サイズが730mm×920mmが最大で、大型TV用のTFT-OLEDの製造技術としては不向きである。そこで、図8に示す各種TFT材料と製法の開発が行われている。中でも、透明酸化物半導体(transparent amorphous oxide semiconductor: TAOS)は、移動度が2桁と大きくスパッタリングで大面積の基板に比較的低温で成膜できることから大学および企業の開発が盛んである。しかし、表2から分かるようにチャンバークリーニング法が確立されていない等、量産上の課題

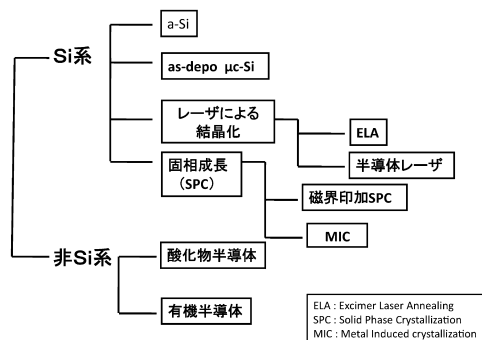


図8 OLEDバックプレーン用TFT材料と製法

表2 バックプレーン用TFTの特性と生産性

	a-Si TFT	μc-Si TFT	LTPS-TFT	TAOS-TFT
TFT駆動能力	×	△	◎	○
Vth均一性	○	○	△	○
Vth安定性	×	△	◎	△～○
設備投資	○	○	×	○
基板サイズ	◎ (G10)	△～○	△ (G4～G5)	○
チャンバークリーニング	○	○	○	×

TFT特性および生産性の両面からみて、大型高精細TFT-OLEDの商品化を目指すには、現状のOLED用バックプレーン技術はまだ見当たらないと言える。

も残されている。したがって、現状では大型TFT-OLEDの量産に適したバックプレーン技術は未確立と言える。詳細は、第8回、9回に予定しているFPDの製造技術で取り上げる予定である。

5. カラー化と色塗り分け技術

OLEDのカラー化方式には、図9に示すように三色方式、カラーフィルタ方式、色変換方式の3種類ある。

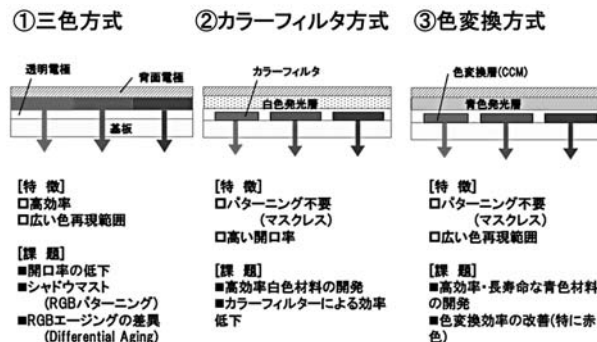


図9 色塗り分け技術

(CCM: color change medium)

5.1 三色方式

赤色(R)・緑色(G)・青色(B)の発光層をそれぞれ用いる方式である。色純度を向上させるため、カラーフィルタを併用する場合もある。高精細メタルマスクと低分子材料の蒸着法は、現在実用化されているOLED生産の主流である。この方式は発光効率、色度とも優れているが、R,G,Bの発光層を塗り分けるため開口率が低下する。さらに、大型基板での高精細パターンニングには大きな課題がある。マスク蒸着に代わる技術として、レーザを用いた転写法も開発されている。

これらはいずれも低分子材料を用いたドライプロセスであるが、高分子材料をインクジェット等で印刷するウェッ

トプロセス技術も開発されている。

5.2 カラーフィルタ方式

白色発光層を用い、カラーフィルタを通すことでR,G,Bを得る方式である。この方式は、高精細パターンニングを必要としないので大型化・高精細化対応は現実的と言える。しかし、カラーフィルタを用いることで効率は低くなる。対策として、R,G,Bに白色(W)を加えた方式が提案・開発されている。この方式の課題は、高効率・長寿命の白色OLEDの開発が鍵といえる。

5.3 色変換方式

青色発光層を用い、その発光の一部を色変換層を介して赤色・緑色を得る方式である。波長の短い色への色変換は困難であり、また青色材料の開発も赤・緑に比べ難しく十分な材料も乏しいため青色LEDに希土類錯体などの色変換材料を組み合わせた白色照明の開発も行われている。この方式の特徴は、パターンニングが不要で開口率を大きくできることである。

6. 応用

OLEDの市場規模は、2010年には1億個を超え、2013年には2億個を超えると予測されている。パッシブ型とアクティブ型を数量で見ると、現在はパッシブ型が多い。しかし、パッシブ型は、小型、安価で応用範囲が広く市場を牽引してきたが、発光色が単色で小型に限定され、台頭してきたアクティブ型が、今後は成長すると見込まれている。

6.1 パッシブマトリックス駆動OLED

1997年に、モノクロム低分子型が市販されたのが始まりである。高分子型は、シェーバー用に2002年商品化された。最近では、自動車のダッシュボードに採用されている。採用の理由は他のFPDに比べ視認性に優れ過酷な環境条件に耐えられることにある。

従来の規格型ディスプレイで対応困難だった場所に、画質や見やすさなどを悪化させずに大きさや形をフレキシブルに構成できるスケーラブルなディスプレイが求められている。

2009年CEATECで、世界で初めてパッシブ型OLEDを用いた155型の大型ディスプレイが展示され好評を博した。2010年のCEATECでは、縦横384mm×384mmの標準モジュールを複数組み合わせるいろいろな形状・サイズを構成できる大型ディスプレイの発売が発表された。

モジュールは約8kgと軽く人力で搬入ができるので、従来大型ディスプレイの搬入が難しかった設置場所にもデザインや大きさに合わせてフレキシブルにディスプレイが構成でき、また、従来導入が困難であった曲面の柱や角度のついた壁面などさまざまな場所への設置も可能である。このディスプレイの特徴は、

- ・面発光するOLEDにより、上下左右±80度以上の広視野角
- ・明るい場所でも見やすい、1,200cd/m²の高輝度と高コントラスト(LED比 約2倍)
- ・新開発の制御技術で駆動し、高精細な画像を表示

である。今後の展開を大いに期待したい。

6.2 アクティブマトリックス駆動OLED

アクティブマトリックス駆動OLEDは、現在2～3型の小型が主流で携帯電話機のメインディスプレイ等として採用されている。テレビ用は、2007年に11型が発売されたのが世界初である。2010年には、15型が市場投入された。

7. おわりに

TFT-LCDは3型から108型まで実用化され、基本的に同一材料、プロセス、装置等で生産できている。一方、OLEDはここで述べたように材料、バックプレーン技術、色塗り分け技術等がディスプレイサイズに左右されるのが現状である。この点がTFT-LCD技術および産業との大きな違いで、この課題が解決されない限り一大産業に成長できるかは、大いに疑問がある。

競合デバイスのTFT-LCDは性能・コストパフォーマンス共に日進月歩で、OLEDにとっては厄介なムービングターゲットである。単に「固体だ、次世代だ」と言うだけでは、そのハードルは日々高くなっている。最近、消費電力の観点からTFT-LCDに比べOLEDはグリーンデバイスに適しているとの報告や固体照明としての期待は大きい、上述の課題が何時解消されるかが注目されるところである。

膠原病におけるNF- κ B経路

The NF- κ B pathways in connective tissue diseases

東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科

准教授 窪田哲朗

TETSUO KUBOTA (Associate Professor)

Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Health Care Sciences

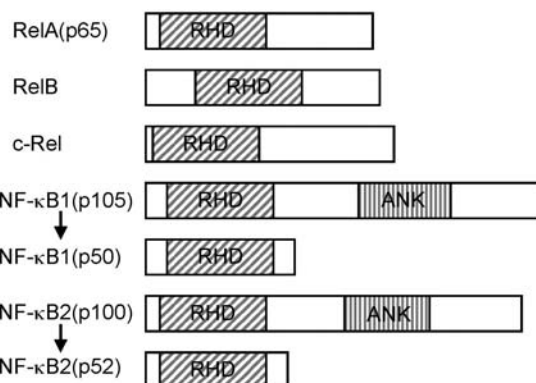
1. はじめに

転写因子NF- κ B(nuclear factor-kappa B)の制御を受けている遺伝子は、細胞増殖、アポトーシス、炎症、免疫に関連するものなど多岐にわたる。しかも、それらの発現は他の転写因子経路の影響も受けているため、NF- κ Bの活性化、あるいは抑制が、実際に*in vivo*でどのような結果をもたらすかを予測することは容易でない。しかし、近年、全身性自己免疫疾患(膠原病)の病態形成におけるNF- κ B経路の重要性を示唆する研究成果が少なからず報告されており、NF- κ B経路は新規治療薬開発の標的とも考えられる。本稿では膠原病の中でも関節リウマチについて患者数の多い全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)および、その合併症としてしばしば認められる抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome, APS)の病態とNF- κ Bとの関わりについて概説する。

2. NF- κ B経路の構成要素

NF- κ Bファミリーは、N端側にDNAとの結合や2量体形成に関わるRel-homology domain (RHD)を有する5つの分子、RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50/p105)、NF- κ B2 (p52/p100)から構成され、これらが種々の組合せでホモまたはヘテロ2量体を形成して機能を発揮する(図1)。RHDには核局在化シグナル(nuclear localization signal, NLS)が存在するが、無刺激状態の細胞では通常、この部分がIkB α 、IkB β 、IkB ϵ などのIkB(inhibitor of κ B)ファミリータンパク質に被われ、NF- κ Bは主に細胞

The NF- κ B family



The IkB family

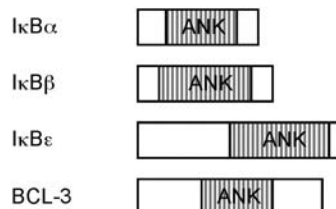


図1 NF- κ BファミリーおよびIkBファミリータンパク質
RHD: Rel-homology domain, ANK: ankyrin-repeat motifs

質に留まっている。また、p50とp52は、それぞれの前駆体p105、p100として生成されるが、これらのC末端側にはIkBと同様のankyrin-repeat motifs(ANK)が存在して、NF- κ Bの活性化を抑制している。

3. NF- κ B経路の活性化

様々な刺激によって活性化されるNF- κ B経路には、canonical(またはclassical) pathway、non-canonical(またはalternative) pathwayなどが知られている。Canonical

pathwayでは、TNFレセプター(TNF-R)、IL-1レセプター(IL-1R)、Toll-likeレセプター(TLR)、T細胞レセプター(TCR)などを介した刺激によって、主としてRelA(p65):p50ヘテロ2量体が活性化される(図2)。上記のレセプターから細胞内に入った刺激は、IKK α 、IKK β 、NEMO(NF- κ B essential modifier、別名IKK γ)からなるIkB kinase 3量体(IKK trimer)に伝わり、これらのキナーゼが活性化するとIkB α のリン酸化とユビキチン化がもたらされる。ユビキチン化IkB α はプロテアソームで分解され、RelAのNLSが露出して、RelA:p50 2量体は核内に移行する。近年、この過程はさらに多くの調節因子によって制御される複雑な経路であることが明らかにされつつある¹⁾。

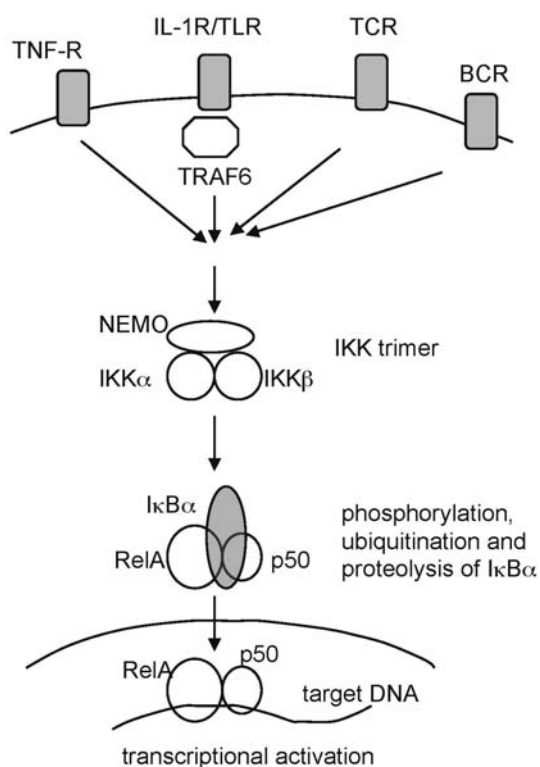


図2 NF- κ B canonical pathway.
BCR: B cell receptor, TCR: T cell receptor, TLR: Toll-like receptor

一方、non-canonical pathwayはCD40、lymphotoxin- β レセプター(LT β R)、RANK(receptor activator of NF- κ B)、BAFFレセプター(BAFF-R)などから入る刺激で活性化される(図3)。これらの刺激がNF- κ B-inducing kinase(NIK)の活性化と、それに続くIKK α 2量体によるp100のC端側のankyrin repeatのリン酸化、ユビキチン化、部分的な分解をもたらし、その結果、N端側のp52フラグメントとRelBの2量体が核に移行する。

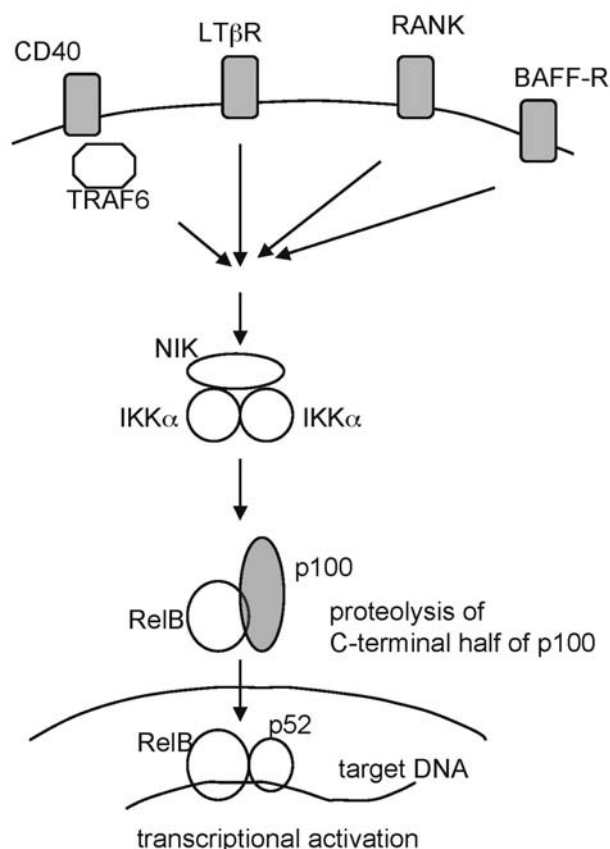


図3 NF- κ B non-canonical pathway.
LT β R: LT β receptor, RANK: receptor activator of NF- κ B, BAFF-R: BAFF receptor

4. 自己免疫反応とNF- κ B

自己免疫反応は、免疫系における自己と非自己の識別機構に不具合を生じて、自己抗原に対するトレランスが破綻する結果もたらされる。自己トレランスの確立には、自己反応性リンパ球がB細胞の場合は骨髄、T細胞の場合は胸腺において除去されることが重要であるが、NF- κ Bはこのしくみに強く関わっている。

さらに、ひとたび自己免疫反応が起こって組織内に炎症が生じた場合には、接着分子、炎症性サイトカイン、ケモカインなどの発現が亢進するが、よく知られているように炎症に関連する分子の多くがNF- κ B依存性である²⁾。このように、NF- κ B経路は自己トレランスの破綻と、炎症の2つの段階で自己免疫疾患の発症に関わっている。

自己トレランスに関してみると、胸腺髄質上皮細胞は、全身の諸臓器に存在する様々な抗原を発現するユニークな性質をもっており(promiscuous expression と呼ばれる)、未熟T細胞の教育にあたっている。この胸腺髄質上

皮細胞の分化には、NF- κ B経路の上流に存在してIL-1レセプターやToll-likeレセプターからの刺激を伝えるアダプター分子TRAF6が、重要な働きをしている。TRAF6欠損マウスでは、胸腺髄質上皮細胞の分化が障害されて、自己反応性T細胞の除去が不完全になってしまう。このようなマウスの胸腺からリンパ球を除去した胸腺ストローマを、胸腺を持たないヌードマウスに移植した実験では、肺、脾、肝、腎などに炎症細胞浸潤が認められ、それらの組織と反応する自己抗体も検出された³⁾。

NF- κ B2 (p100)も胸腺髄質上皮細胞の分化に関わっていると考えられ、NF- κ B2欠損マウスではやはり多臓器にわたる炎症細胞浸潤と、自己抗体産生が認められた⁴⁾。また、胸腺における自己反応性T細胞のアポトーシスは、negative selectionに因んで I κ B_{NS}と命名された分子がNF- κ Bと結合することによってもたらされる⁵⁾。

一方、B細胞が骨髄で成熟する過程で、自己抗原と強く反応するB細胞レセプター (BCR) が作られてしまった場合には、recombinase-activating gene (RAG) の作用でBCRの再編成が行なわれるが、RAGの発現はRelA、cRelによる正の、NF- κ B1 (p50) による負の制御を受けている⁶⁾。

5. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEは20歳台から40歳台の女性に好発する自己免疫疾患で、男女比は1:9、わが国の患者数は約50,000人と推定されている。原因は不明であるが、複数の遺伝的素因に環境要因が加わって発症するものと考えられ、自己抗体の産生や自己反応性リンパ球の活性化によって皮膚病変、胸膜炎、糸球体腎炎 (ループス腎炎)、中枢神経症状 (CNSループス)、血球減少など様々な病態がもたらされる。とりわけループス腎炎とCNSループスは、早期に診断して強力な治療を行なわないと生命予後に影響する重篤な病態である。自己抗体としては、抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体などが高頻度に認められる。治療には副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤が用いられているが、治療抵抗性の症例もみられ、さらなる治療法の進歩が望まれている。最近、抗CD20モノクローナル抗体投与によるB細胞除去療法など、生物学的製剤の有効性も報告されているが、未だ確立された治療法とはなっていない。

6. SLEとNF- κ B

BAFF (B cell-activating factor; 別名 BLyS) は新しいTNFファミリー分子として1999年に4つの研究グループから相次いで報告された。骨髄系細胞、T細胞、種々の間質細胞から産生され、B細胞に生存、増殖、分化を促すサイトカインである。SLEの血清中では可溶性BAFFが高値を示し、病態形成における役割が注目されている。

BAFFにはBAFF-R、TACI (transmembrane activator and CAML interactor)、BCMA (B cell maturation antigen) の3種類のレセプターがある。BCMAとTACIは、もう一つのTNFファミリーのサイトカインAPRIL (a proliferation-inducing ligand) とも結合するが、BAFF-RはBAFFとのみ結合する (図4)。これら3つのレセプターから入るシグナルはいずれもNF- κ Bのcanonical pathwayを活性化するが、non-canonical pathwayはBAFF-Rからのシグナルによってのみ活性化される。

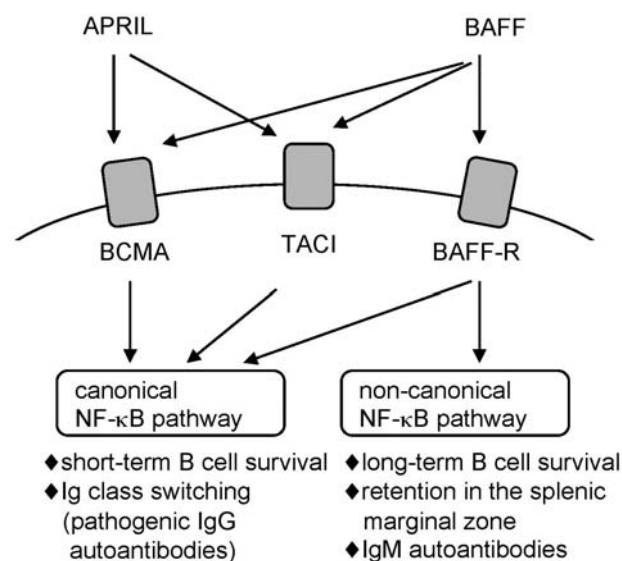


図4 BAFFおよびAPRILのレセプターと、NF- κ B経路
BAFFを過剰産生するマウスでは、NF- κ B経路の活性化を介して図に示したような効果が発現し、SLE様病態を発症する。

BAFFを過剰発現するトランスジェニックマウスは、脾臓、リンパ節などの末梢リンパ組織が腫大し、B細胞数が増加し、抗DNA抗体産生、血中免疫複合体の増加、免疫グロブリン沈着をともなう糸球体腎炎など、SLE様所見を示して興味深い。Enzlerら⁷⁾は、このような病態の形成に関わるB細胞とNF- κ B経路について、BAFFトランスジェニックマウスとNF- κ B各経路の構成要素を欠損したマウ

スを交雑して検討した。その結果、BAFFはnon-canonical pathwayを介して脾臓のmarginal zoneにおける自己反応性B細胞の生存を促し、さらにcanonical pathwayを介して抗DNA抗体のIgGへのクラススイッチを起こすことなどが明らかにされた(図4)。すなわち、BAFF過剰発現のモデルにおいて、臓器病変をともなうfull-blownのSLE様病態が形成されるためには、NF-κBの両方の経路が必要であることが示された。

SLEの疾患活動性と血清中のBAFFのレベルとの間にはあまり良い相関関係が見られないことから、BAFFと協調して働く他の因子も存在する可能性があると考えられ、Doreauら⁸⁾はIL-17とBAFFの作用に着目した。その結果、BCR刺激によるアポトーシスからB細胞を保護する作用において、IL-17とBAFFは相加的な効果を発揮し、自己反応性B細胞の生存をサポートしている可能性が示唆された。IL-17とBAFFの効果発現には、NF-κB依存性の転写因子Twist-1が重要であることも明らかにされた。

IL-17に関しては様々な炎症性疾患の病態との関わりが報告されているが、SLEに関しても、ループス腎炎患者やモデルマウスの腎組織において、CD3⁺CD4⁺CD8⁺T細胞がIL-17を産生していることなどが報告されている。IL-17レセプターからのシグナル伝達経路の詳細は明らかでないが、NF-κB、c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)、MAP kinase経路などが関わりと報告されている⁹⁾。

Wuら¹⁰⁾は、種々の異なる系統のループスモデルマウスのB細胞を用いて、どのようなシグナル伝達経路が活性化しているか、網羅的に検討した。その結果、PI3K/AKT/mTOR経路、MEK1/Erk1/2経路、p38、NF-κB、種々のBcl-2ファミリー分子、細胞周期関連分子など、多くの分子が複数の系統のマウスで共通に活性化していることが明らかにされた。mTOR kinase阻害薬RAD001の投与は、モデルマウスの抗DNA抗体産生や糸球体腎炎にきわめて有効であった。しかもRAD001の投与を受けたマウスのB細胞では、AKTのリン酸化の抑制のみならず、Erk1/2、NF-κB、Bcl-2、CDK2、STAT3など、他の経路の分子の活性化も抑制されていることが明らかになった。これらの結果は、ループスモデルB細胞では、直接的または間接的に関連しあう複数の経路が活性化しているものの、適切な標的を阻害することによってネットワーク全体を一挙に抑制できることを示している。

7. 抗リン脂質抗体症候群(APS)とNF-κB

APSは動脈または静脈の血栓症をくり返したり、流早産などの妊娠合併症を引き起こしたりし、血清中に抗リン脂質抗体が検出される疾患で、基礎疾患のない1次性APSと、基礎疾患に合併する2次性APSに分類される。2次性APSの基礎疾患としてはSLEが最も多く、約50%を占める。治療には抗血小板薬や抗凝固薬が使われるが、効果が不十分な症例や、副作用として出血が助長される恐れがあり、さらなる治療法の改善が望まれている。

本症候群における向血栓傾向のメカニズムは複雑で未だ不明の点も多いが、β2-glycoprotein Iなどのリン脂質結合性タンパク質を介して間接的にリン脂質と結合する自己抗体が向血栓傾向に大きく寄与している¹¹⁾。López-Pedrerら¹²⁾は、APS患者の単球をフローサイトメトリーで解析し、44例中29例に凝固経路の主要因子であるtissue factor (TF)が発現していることを見出し、そのような細胞ではp38 MAP kinase経路を介したNF-κBの活性化と、MEK-1/ERK経路の活性化が起こっていることを示した。さらに、健康人単球を培養してAPS患者IgGを添加すると、同様のシグナル伝達経路の活性化とTF発現がもたらされたという。

また、ケモカインによる血小板の活性化もAPSの向血栓傾向に関わっている可能性が考えられる。すなわち、血小板にはCCR1、CCR3、CCR4、CXCR4などのケモカインレセプターが発現しており、特異的なケモカインを添加することによって凝集反応を惹起することができる。CX3CL1も血小板を活性化させてP-selectinの発現を亢進させたり、コラーゲンやフィブリノゲンへの粘着を亢進させることが報告されている。私たちは抗β2-glycoprotein I抗体が単球を活性化してIL-1βやTNFαを産生させ、それらが血管内皮細胞にCX3CL1やCCL5などのケモカインの発現を誘導すること、CX3CL1は血小板のコラーゲンへの粘着を亢進させ、CCL5は血小板凝集を惹起することを観察した(図5)。IL-1β、TNFα、CX3CL1、CCL5の発現はいずれもNF-κB依存性で、NF-κB特異的阻害剤DHMEQ¹³⁾により抑制され、NF-κB経路がAPS治療の標的となり得ると考えられた¹⁴⁾。in vivoモデルにおいても、抗リン脂質抗体によって誘発される向血栓傾向の是正にNF-κB阻害剤MG132が有効であることが報告されている¹⁵⁾。

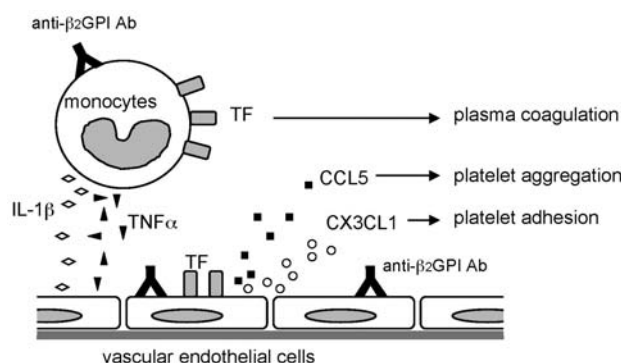


図5 抗リン脂質抗体症候群における向血栓傾向
抗β2-glycoprotein I抗体が単球を刺激して組織因子(TF)や炎症性サイトカインを発現させる。
抗β2-glycoprotein I抗体やサイトカインで活性化した血管内皮細胞は、TFやケモカイン(CCL5、CX3CL1など)を発現する。

8. おわりに

生理的な状態において、NF-κB経路は中枢リンパ組織の骨髄や胸腺で、リンパ球の自己トレランスの確立に重要な働きをしている。この他、NF-κBは皮膚、粘膜など絶えず外界から様々な刺激を受ける組織の自然免疫機能の維持にも必要で、これらの組織におけるNF-κBの欠損は重篤な感染症を引き起こしてしまう¹⁶⁾。

一方、自己免疫疾患の病変部位ではNF-κB経路の活性化が様々な炎症関連分子の発現を増強させて、病態形成に関わっている。細胞内シグナル伝達経路は複雑なネットワークを形成して、多数の分子がその調節に関わっているが、特異的な阻害薬を用いて中軸を阻害するとネットワーク全体が抑制されたという実験結果は、新しい治療法の開発に向けて希望を与えてくれる。これは関節リウマチでは、複雑なサイトカインネットワークが活性化しているにも拘わらず、抗TNFαモノクローナル抗体を投与するだけで関節炎が劇的に改善するという事実を思い起こさせる。

NF-κBは間違いなく膠原病の新規治療標的候補と考えられるが、その生理的作用を阻害せずに、有害な作用のみを抑制できるようなプロトコルが作成されなければならない。

引用文献

- Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-κB and IKK function. *Nat Rev Mol Cell Biol*; **8**: 49-62. (2007)
- Tak PP, Firestein GS. NF-κB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*; **107**: 7-11. (2001)
- Akiyama T, Maeda S, Yamane S, et al. Dependence of self-tolerance on TRAF6-directed development of thymic stroma. *Science*; **308**: 248-51. (2005)
- Zhang B, Wang Z, Ding J, et al. NF-κB2 is required for the control of autoimmunity by regulating the development of medullary thymic epithelial cells. *J Biol Chem*; **281**: 38617-24. (2006)
- Fiorini E, Schmitz I, Marissen WE, et al. Peptide-induced negative selection of thymocytes activates transcription of an NF-κB inhibitor. *Mol Cell*; **9**: 637-48. (2002)
- Verkoczy L, Ait-Azzouzene D, Skog P, et al. A role for nuclear factor kappa B/Rel transcription factors in the regulation of the recombinase activator genes. *Immunity*; **22**: 519-31. (2005)
- Enzler T, Bonizzi G, Silverman GJ, et al. Alternative and classical NF-κB signaling retain autoreactive B cells in the splenic marginal zone and result in lupus-like disease. *Immunity*; **25**: 403-15. (2006)
- Doreau A, Belot A, Bastid J, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*; **10**: 778-85. (2009)
- Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 in interleukin 17 signal transduction. *J Exp Med*; **191**: 1233-9. (2000)
- Wu T, Qin X, Kurepa Z, et al. Shared signaling networks active in B cells isolated from genetically distinct mouse models of lupus. *J Clin Invest*; **117**: 2186-96. (2007)
- Meroni PL, Ronda N, De Angelis V, et al. Role of anti-β₂ glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. In vitro and in vivo studies. *Clin Rev Allergy Immunol*; **32**: 67-73. (2007)
- López-Pedraza C, Buendía P, Cuadrado MJ, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-κB/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum*; **54**: 301-11. (2006)
- Yamamoto M, Horie R, Takeiri M, et al. Inactivation of NF-κB components by covalent binding of (-)-dehydroxymethylepoxyquinomicin to specific cysteine residues. *J Med Chem*; **51**: 5780-8. (2008)
- Kubota T, Fukuya Y, Hashimoto R, et al. Possible involvement of chemokine-induced platelet activation in thrombophilic diathesis of antiphospholipid syndrome. An attractive target for the NF-κB-specific inhibitor DHMEQ. *Ann N Y Acad Sci*; **1173**: 137-45. (2009)
- Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, De Martínez EP, et al. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombotic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*; **1108**: 540-53. (2007)
- Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-κB signalling: implications for inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*; **9**: 778-88. (2009)

電子、分子、超分子コロイド – 物質要素の三階層 –

Electron, Molecule, and Supramolecular Colloid – Three Class-Elements of Substance –

東京大学名誉教授 妹尾 学

MANABU SENO

Professor Emeritus, Tokyo University

1. はじめに

数年前、Nature誌が「化学者は何を知りたいと思っているか?」という、我々化学者にとって切実な関心のある記事を掲載した¹⁾。現今の化学がおかれている状況をみて、「化学は科学のすべての分野にわたり鍵となる役割をもっている。しかしそのことが意味するのは、化学は単に手近な道具に過ぎないのか? 化学はもはや打破すべき重要な課題をもっていないだろうか?」という問いに対する著名な化学者の意見をまとめたものである。興味深い応答の結果として、現在の化学に求められている6つの課題が提起されている。

- Q1. 特有の機能や動的特性をもつ分子をどのようにして設計できるか?
- Q2. 細胞の化学的基礎はなにか?
- Q3. エネルギー、宇宙、あるいは医学の分野で、今後必要となる材料をどのように創り出すか?
- Q4. 思考および記憶の化学的基礎はなにか?
- Q5. 地球上の生命の起源は? 他の世界では生命はどこで、どのようにして創られたか?
- Q6. すべての元素からつくられる可能な配列をどのようにして探索できるか?

どの課題をとっても、化学者にとって十分過大ともいえるべき研究対象である。我々はこれまで非常に多くの物質を見つけ出し、つくり出してきた。アメリカ化学会のデータベースに登録された化学物質の総数は、近年急速に伸び 5×10^7 に達したという。しかし通常の医薬品程度の大きさをもつ分子の総数は 10^{40} にもなる。化学者は営々として新

しい物質をつくり続け、確かにそれは化学のアイデンティティの柱であった。しかし、化学が隣接科学のための単なる道具に陥らないために、化学は自身の意義をより明確にし、その役割を明らかにすべきであろう。

2. 元素の概念

言うまでもなく、化学は物質についての知の体系として発展してきた。世界をつくるものの本性を求めて、古くから種々の思索が続けられてきた。万物のもとのもの(始原)として、水、空気、火、土の四元素説の淵源は古代ギリシヤに遡る。アリストテレス(BC384年 – BC322年)は、質料と形相の概念を中心に自然学を展開した。形相(eidos)はすがた、かたちであり、それをつくるのが質料(hyle)である。それらは相対的な概念であり、人の形相は魂、質料は身体であるが、身体はまたそれ自身の形相であり、器官や組織が質料となる。質料の同質部分は四元素でつくられるが、四元素はまたそれぞれの形相をもち、それらの質料因はとくに第一質料とよばれ、すべての根源となる。

諸事物は自らのうちに本来的な運動(変化)の原理をもち、生成、消滅、転化する物体をつくる四元素は、第一質料から温、冷、乾、湿の形相を得てつくられ、それらは相互に転化しうると考えられた。このような万物流転の思想は、その後ヘレニズムの時代にアレキサンドリア周辺で始まったといわれるアルケミー(錬金術)の根拠ともなった。中世になって東ヨーロッパを経て、またイスラム・モーロ人が占拠したスペインから西ヨーロッパに伝わったアルケミーは、数百年にわたって西ヨーロッパの化学的風土の土台となった。そこでは四元素説やパラケルスス(1493年頃 –

1541年)が主唱する硫黄、水銀、塩の三元素説が信じられた。

このような観念論的な物質観を打破し、近代化学の礎を築いたのが、18世紀末、フランスのA.ラヴォアジエ(1743年－1794年)であった。彼はその頃発展した気体(空気)の化学の助けをかり、天秤を駆使した化学実験を推し進めることによって、それ以上分解できない原質として化学元素という実証的概念を確立した。この思想は近代科学のさきがけとなったF.バイコン(1561年－1626年)による実験を重視する実証的物質観を受け継ぐものであるが、彼の思想を実際に系統的に展開したラヴォアジエの功績は非常に大きい。新しい化学の体系として「化学原論」(1789年)にまとめられたが、その元素(単体)表には33種の元素が分類、配置された。

ラヴォアジエの元素概念は化学命名法とともに新しい化学の進むべき道の指標となり、以後新しい元素の発見が続き、物質の化学組成や性質の理解が進み、現象論的な立場に立つ物質の体系化が着実に進められていった。

3. 化学原子論

物質を連続的なものとみるか、不連続な構造をもつとみるか、物質観の2つのパターンがある。前者は思弁的な観念論に結びつきやすく、後者は機械論的な唯物論につながる傾向があった。世界は原子(atom)と空虚よりなるというデモクリトス(BC460年頃－BC370年頃)の説をうけて、エピクロス(BC341年－BC270年)は原子論を論じ、ローマ時代初期のルクレティウス(BC99年頃－BC55年)は叙事詩「物の本質について」で、エピクロス学派の原子論哲学を詳細にうたった²⁾。

やがてキリスト教が広まるとともに、原子論は一時影をひそめたが、16世紀に入って近代科学の芽生えとともに原子論も復活し、バイコンやI.ニュートン(1642年－1727年)はこれに関心を寄せた。ラヴォアジエはやや抽象的な現象論的概念である化学元素を用いた。やや遅れてJ.ドルトン(1766年－1844年)は積極的に原子論を採用した。その頃、化合物をつくる成分元素の重さの比が簡単な整数比になること(定比の法則、倍数比の法則)が知られ、この関係は各元素がそれぞれ固有の重さをもつ原子から成ることを示していると考えたからである。彼は「化学哲学の新体系」(1808年)で、熱素(カロリック)の微粒子で

囲まれた化学原子をイメージし、化合物はこれらの原子が単純な割合で集まり形成され则认为した。

同じ頃、ゲイリュサック(1778年－1850年)は、気体反応において各成分の体積の間に簡単な整数比の関係が成り立つことを見出した(気体反応の法則)。ドルトンの原子論はこれをうまく説明できなかった。一方、A.アボガドロ(1776年－1856年)は、同じ条件で同体積の気体は同数の粒子をもつという仮説の下、水素や酸素の気体は2つの原子が結合した分子よりなるとすれば、気体反応の法則をうまく説明できることを示した。しかし、ドルトンは、同種原子は直接結合しないという考えに固執し、二原子分子の存在を認めなかった。このため19世紀前半の化学界に混乱を招いた。

1850年代に入って、有機化合物の体系化の努力はようやく実を結ぶようになり、F.A.ケクレ(1829年－1896年)は原子価の重要性を認め、炭素原子は4価で、炭素原子同士が直接結合し有機化合物の基本骨格をつくると考えた。同じころ、S.カニッツアロ(1826年－1910年)はアボガドロの分子説の妥当性を確認し、強く推進したことにより、原子論をめぐる混乱はようやく収束に向かい、化学の体系化が急速に進んだ。

4. 原子の実在性

原子論をめぐる混乱はあったが、多くの化学者は物質が原子や分子よりなるという考えになじみ、体系化が進められた。しかし、一部の化学者や多くの物理学者は、必ずしも原子・分子の実在性を容認していなかった。たとえば当時の指導的化学者、W.オストワルド(1853年－1932年)は、その頃確立された熱力学に基づき、エネルギー論の立場に拠った。原子論とエネルギー論の相克は、化学の発展段階の一コマとして興味深い。当時の思想状況からみて、現実性の強い原子論に対し、より抽象的真理性の高いのはエネルギー論であった。

原子論は物理学者にとっても無縁のものではなかった。気体状物質が高速で飛びまわる粒子(分子)よりなるという考えは、気体分子運動論として論じられた。気体中の分子は力学の法則にしたがって運動し、これによって気体が示す現象論的法則は説明された。しかしこのことから直ちにすべての物質は分子よりなると結論することはできなかった。化学者にとって水と水蒸気は同じ物質と

みられがちであるが、物理学者にとってはたとえ成分は同じであってもそれらは異なる物質である。液体が気体と同じように分子からなることを、どのようにして確かめればよいのであろうか、この課題に対して理論的解答を与えたのが、1905年のA.アインシュタイン(1879年 – 1955年)の論文「ブラウン運動について」であった。

水に浮かぶ花粉のような小さい粒子が絶えず間なく不規則に動きまわるブラウン運動は、1827年に発見され、はじめ生命の仕業かとも考えられたが、小さい粒子ほど、また温度が高いほど活発に動く。やがて粒子よりむしろ媒質の水によるのではないかと考えられるようになった。もし水の分子が活発な熱運動を繰返しているならば、そこに浮かぶ花粉のような小粒子は水分子の乱雑な熱運動に突き動かされるであろう。アインシュタインは、この考えに基づいてブラウン運動の理論を立てた。粒子が大きければ、分子の熱運動による衝撃は平均化され粒子はほとんど動かないが、十分に小さい粒子であれば、熱運動の衝撃は平均化されず絶えず強さや方向を変えて粒子を無秩序に突き動かすであろう。いわば熱平衡からのずれが、ゆらぎとしてのブラウン運動を引き起こすことになる。彼は、花粉程度の大きさの粒子についてさえ熱力学の法則が厳密には成り立たないことに、興味をもったのである。

この理論を卓越した実験によって検証したのが、J.B.ペラン(1870年 – 1942年)であった。試料として精製し大きさ(直径 $0.3\mu\text{m}$ 程度)を揃えた植物樹脂ガンボージを用い、重力下の沈降平衡の測定、ブラウン運動の軌跡の観測を顕微鏡下で注意深く行い、結果は理論の予測と十分な精度で一致することを見出した。またこの実験で求められるアボガドロ定数の値は、気体分子運動論で求められていた値とよく一致することも確かめた。これらの結果は、気体と同様、液体も活発に熱運動をする分子よりなることを明確に実証するものであり、原子・分子の実在性が物理、化学を問わず広く認められるようになった³⁾。

近代科学の祖ニュートンは、物質の量を表すものとして質量を定義した。地球上の物体は質量に比例する重力をうけるので、質量は重量として計測できる。原子・分子の概念が確立されたことによって、各物質の量は原子量や分子量を基準として測られ、共通の単位量をもたない。このためSI単位系では物質の量をあらわすのにモル(mol)を単位とする物質量がきめられた。1molは質量に換算すればその物質の原子(分子)量に等しく、1molに含

まれる粒子数はアボガドロ定数 $N_A = 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ で、基礎定数の一つである。物質の量を数量として表すことは、アナログ量からデジタル量への変換であり、我々の物質観の深まりを示すものである。

5. 原子の構造的性、電子と原子核

前節に示したように、19世紀の段階で原子論は化学者にとっては十分な説明体系として機能したが、物理学者にとってはなお仮説の域を出なかった。ところが19世紀末から20世紀初頭にかけて、物質に関する知見が格段と増えた。端初はW.レントゲン(1845年 – 1923年)によるX線の発見(1895年)、J.トムソン(1856年 – 1940年)による陰極線の研究(1895年)であった。X線は波長の短い電磁波であり、陰極線は陰極から放出された負荷電粒子の流れであることが分かった。陰極線をつくる粒子についての質量/電荷の測定値から、電荷の大きさが水素カチオン(陽子)と同じであるとすれば、質量は陽子の1/1800程度となり、トムソンはこれが負電荷を持つ基本粒子と考え、電子(electron)と呼んだ。

次いで、1896年にA.ベクレル(1852年 – 1908年)が、1898年にキュリー夫妻(ピエール:1859年 – 1906年、マリ:1867年 – 1934年)が自然放射能を発見した。E.ラザフォード(1871年 – 1937年)はこの現象を究明し、ラジウムやトリウムは放射線を出して自然崩壊することを確認した。これは元素の不変性を否定するものであり、ラヴォアジエ以来の元素概念は崩れ、原子の構造的性を示すものであった。放射能の一成分の α 線はヘリウム原子核と考えられたが、ラザフォードは金の薄膜に α 線を照射したところ、その大部分はほとんど散乱されないが、2万分の1という小さい確率で後方散乱のような大きい散乱を起こすことを見出した。この結果は質量が集中した原子核の存在を示すものであり、1911年に原子核のまわりの広い空間に電子が配置された太陽系型の原子模型を提出した。

この原子模型はN.ボーア(1885年 – 1962年)に受け継がれ、1913年に原子核のまわりの許された軌道上を電子がまわるというボーア模型が提出された。これはマックス・プランク(1858年 – 1947年)の電磁波に対する量子仮説(1900年)に基づくもので、水素の原子スペクトルを見事に説明した。さらにド・ブロイ(1892年 – 1987年)の物質波の概念を(1924年)を受けて、1926年にE.シュレー

ディンガー(1887年 – 1961年)は電子の状態を表す波動関数が従うべき波動方程式を提出した。これは量子力学の成立を告げるものであった。

量子力学が支配する世界は古典力学の世界と全く異なる。電子の存在状態は波動性を持ち、粒子としての存在確率は波動関数の二乗で与えられる。また、電子の位置と運動量を同時に確定することはできない(ハイゼンベルグの不確定性原理、1927年)。これは原因-結果の確定性を保証する決定論的因果性の成立を拒むものである。しかもこれは事柄の複雑性からくる統計的性格に由来するものではなく、全く本質的な要請である。ボーアはこのような事情は原子的事象に対する我々の認識能力の欠如のためではなく、そのもの本来の性質と考えた。量子力学が支配する電子・原子の世界は、日常的なマクロの物質レベルとは異なり、より低位の階層に属すると考えざるを得ない。

6. 分子の階層

我々が日常的に接する物質は、単体および化合物からなり、それぞれ特有の原子組成、化学構造をもつ。原子の化学結合性は量子化学によって解明されたので、多くの場合物質の化学構造はその原子組成から予測することができる。無機化合物ではイオン結合により塩をつくることが多く、有機化合物では共有結合により分子を形成することが多い。ここで主役を演じるのは電子である。電子は粒子としてよりもむしろ波動として働き、原子核のまわりに固有の軌道をつくる。原子核に近い軌道にある電子はほぼその核のまわりにあるが、最も外側の軌道にある電子は化学結合にあずかり、分子全体に広がる分子軌道をつくり、分子の電子状態をきめる。安定な分子軌道が形成されるように各原子核の配置が定まり、分子の形状がきまる。

分子は原子(電子と原子核)より上位の物質の階層をつくる。たとえば水分子を考えてみよう。それは H_2O という分子式をもつが、その性質は必ずしもこれから予想しえない、酸素原子は電気陰性度が高く電子を強く引きつけるので、水素原子のただ1個の電子は酸素原子に引きつけられ、正電荷の水素原子核(陽子)は露出し、隣の水分子の酸素原子とも部分的に結合(水素結合)し、数分子から数十分子の水分子がゆるく結合したクラスターをつくる。

このクラスター構造が水の特徴的な性質の原因となる。物質を大きく親水性と疎水性に分類することがあるが、物質界での水の重要性が明らかであろう。とくに生体内での水の役割は非常に大きい。

次に、M.ファラデー(1791年 – 1867年)により発見され、ケクレがその化学構造をきめたベンゼンを考えてみよう。ベンゼンの化学式は C_6H_6 であるが、その性質はこれから容易に推定されるものではなかった。Cの数に比べHの数が少ないので、不飽和性が強く反応性が高いと予想されるが、ベンゼンは化学的に非常に安定である。ケクレは6個の炭素原子が直接結合する環状構造を推定した。原子価から考えて単結合と二重結合が交互に配置される構造が考えられるが、これには2通りの書き方がある。実際には2種の構造異性体は単離できないので、2つの構造は交互に変換し混ざり合っていると考えられた。その後共鳴という概念で説明されたが、この問題は量子力学によって完全な形で解決された。各炭素原子の sp^2 混成軌道がつくる σ 軌道に π 軌道が重なった分子軌道によって結合し、ヒュッケル則が示す芳香族性をもつことがあきらかにされたのである。

これらの例は、分子の化学的性質が分子軌道を占める電子の状態によって支配されることを示し、分子がそれを構成する原子とは異なる階層をつくることを意味している。階層をつくるシステムで、上位の階層を形成することによって下位の階層ではみられなかった新しい性質が発現することを、創発(emergence)の現象というが、水やベンゼンの例は分子レベルにおける創発現象の典型的なものと言えるであろう。

7. 超分子コロイド

少し時代を遡るが、1861年にT.グレーム(1805年 – 1869年)は身近の物質をその性状から晶質(クリスタロイド)と膠質(コロイド)に分類した。半透膜を通らない卵白やゼラチンなどが膠質で、これらは、食塩やショ糖など晶質と透析によって分離できる。膠質が示す浸透圧はかなり小さく、数千から数万におよぶ分子量に相当した。その後、Wo.オストワルド(1883年 – 1943年)はこの分類が物質固有の性質によるものではなく、その状態によると考え、膠質を改めてコロイド分散系と呼んだ。コロイドをつくる粒子は重力下で容易に沈降せず、ブラウン運動やチンダル現象を示

し、その存在は暗視野限界顕微鏡でようやく認められた。彼は、コロイド粒子の大きさを 10^{-7}m ($0.1\mu\text{m}$) $\sim 10^{-9}\text{m}$ (1nm)の範囲とした。

その後もコロイドの実体を究明する研究が続けられた。たとえばT.スヴェドベリ(1884年 – 1971年)は超遠心機を開発し、赤血球のヘモグロビンが単一の分子量66,800を示すことを知った(1926年)。またW.チゼリウス(1902年 – 1971年)は電気泳動法を開発し、血清タンパク質のグロブリンが3種の成分よりなることを見出した(1937年)。コロイド化学の研究対象はタンパク質や多糖、脂質など生体由来の物質(有機体)が多かった。これらを試料とすると、その純度が問題になった。コロイド状物質は広い分子量分布を示すものが多く、数種の単純物質の複合体である可能性が強かった。

でんぷんのような有機体の構造に対して古くからミセル構造説があった。ミセルは規則的な分子配列をもつ構造を意味するが、その後コロイド化学において重要な意味をもつようになった⁴⁾。それはセッケンの水溶液中でセッケン分子(長鎖脂肪酸イオン)が数十個会合し、イオンミセルを形成することが、J. W.マックベイン(1882年 – 1953年)によって明らかにされたからである(1913年)。このことは、コロイド分散系をつくる粒子は巨大分子ではなく、小分子が多数会合したものではないかという考えを広めた。確かにコロイド分散系の一つに、脂肪酸塩のような両親媒性化合物が水中で会合し形成するベシクルやリボソームなどの分子組織体(molecular assembly)があり、生体との関連で重要な物質状態と考えられている。

1920年代に、コロイド状物質がこのような低分子会合体ばかりでないことを主唱し、高分子化学の基礎を築いたのがH.シュタウディング(1881年 – 1965年)である⁵⁾。低分子集合体であれば、条件を変えたり、化学的変成を加えたりすることによって、みかけの分子量が大きく変動するであろう。彼は天然ゴムなどについて化学的変成を加えても分子量に大きな変化はないことを確かめ、さらにスチレン、シクロペンタジエン、インデンなど(モノマー)の重合により高分子量の重合体(ポリマー)が得られることを確認し、高分子(巨大分子)の存在を実証した。この取組はW.カロザース(1896年 – 1937年)に引き継がれ、ポリアミド(ナイロン)の合成によってプラスチック時代の幕あけとなり、第二次世界大戦後、石油化学工業の進展と重なって化学の黄金時代を築いたことはまだ記憶に新しいであろう。

コロイド化学から高分子化学への展開は目覚しく、生体物質への関心はその陰に追いやられた。コロイド化学はもともと生体物質の探究を柱の一つとしていたのであるが、合成高分子物質の画期的な発展によって、コロイド状物質はやや影をひそめていた感があった。しかし、やがて高分子化学の進展とともにタンパク質など生体高分子への関心も高まってきた。地球上の生物はすべて共通の化学的特徴をもっている。すなわち、生物はリン脂質二重層からなる膜で囲まれた細胞から構成され、アデノシン三リン酸(ATP)の化学エネルギーをエネルギー源とし、タンパク質を主体とする機能性物質によって環境に応答し、遺伝物質デオキシリボ核酸(DNA)によって自己を複製する。生体は巨大分子とそれらの複合体がつくる組織化構造によって、自らの生命を紡いでいる。

1978年にJ.-M. レーン(1939年 –)は、超分子化学(supramolecular chemistry)を提唱した⁶⁾。共有結合に基礎をおく分子化学に対して、非共有結合性の分子間相互作用と分子会合体を中核とする新しい化学分野の必要性を説いたのである。超分子化学のルーツとして、第一にA.ウェルナー(1866年 – 1919年)による配位結合の概念(1893年)、第二にE.フィッシャー(1852年 – 1919年)による酵素に対する鍵と鍵穴論(1894年)、第三にP.エーリッヒ(1854年 – 1915年)による免疫におけるレセプターの概念(1906年)を挙げている。これらの機能発現のための物質的基礎として、超分子コロイド(supramolecular colloid)が中心となる階層が重要となるであろう(表1)。

表1 物質をつくる三階層の要素

要 素	電 子	分 子	超分子コロイド
ファミリー	クォーク 陽子、中性子	原子、イオン 分子錯体	タンパク質、DNA リボソーム ベシクル
大きさ(m)	—	$10^{-11}\sim 10^{-8}$	$10^{-8}\sim 10^{-5}$
質量(kg)	$10^{-30}\sim 10^{-27}$	$10^{-27}\sim 10^{-23}$	$10^{-23}\sim 10^{-19}$
特 性	波動性 粒子相補性	物質性	自己組織化 機能性
関連物質系	金属結晶 半導体	単体、化合物 化学物質	分子組織体 有機体

8. おわりに

化学は物質にかかわる科学であり、その中核となるのは分子である。分子の機能を解明するためには、それをつくる原子、さらに電子と原子核(陽子と中性子)を知らなければならない。そこで我々は日常の現象を支配する古典力学がもはや成り立たないことを知ったのである。そこは量子力学が支配する別の世界であった。

改めてまわりを見まわすと、生体の不思議に当惑する。生体は明らかにこれまで化学が扱ってきた物質でつくられている。しかし、我々にはまだ“生きている状態”の本質を解く鍵を手にしていない。現在、分子生物学や生命科学の発展は目覚しく、確かに生命はある特別な状態にある物質が示す特性のように見える。この特別の状態を発現する物質的基礎として、分子の階層を超えた巨大分子やそれらの複合体が組織化してつくる超分子構造が考えられる。生命という現象を創発する新しい物質階層の存在が予想されるのである。これは物質系の機能を究明する化学者の当然の目標であらう。

本稿のはじめに6つの課題を示した。Q1、Q6はこれまで通りの化学の勤めであり、Q3は化学の社会的役割を思い起こさせる。残る3つの課題はこれからの化学が目指すべき目標である。Q2は分子生物学の分野で熱心に進められ、Q5は最近改めて興味をあつめている。そして、Q4は人間にとって切実な問題であるが、これまでとくに化学の対象とは考えられていなかった。最近の脳科学、認知科学の進展は、意識も物質的機能が基礎となっていることを明らかにしているようである。これらの問題はいままでの予想以上に早い時期に解明の道筋が見えてくるかもしれない。科学の展開はまさに予断を許さない。

引用文献

- 1) P. Ball, What chemists want to know., *Nature*, **442**, 500-502 (2006)
- 2) T. C. Lucretius (樋口勝彦 訳), 物の本質について, 岩波書店 (1961)
- 3) J. Perrin (玉虫文一 訳), 原子, 岩波書店 (1978)
- 4) 北原文雄, ミセルの化学史-ミセル概念の起源とその確立まで-, *化学史研究*, **36**, 121-147 (2009)
- 5) H. Staudinger (小林義郎 訳), 研究回顧-高分子化学への道, 岩波書店 (1966)
- 6) J.-M. Lehn, Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules., *Pure Appl. Chem.*, **50**, 871 (1978)

* 20ページより続く、「百日咳の検査学的診断」

引用文献

- 1) S. Mattoo, *et al*: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* **18**:326-82, (2005).
- 2) CH. Von König, *et al*: Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* **2**:744-50, (2002).
- 3) Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO: Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis* (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/who_ivb_04.14_eng.pdf)
- 4) 佐藤勇治: 微生物検査必携 細菌・真菌検査 (3) (金井興美編), p F62-75, 日本公衆衛生協会, (1987).
- 5) 蒲地一成, 他: 百日咳. 小児科 **50**:35-41, (2009).
- 6) K. Kösters, *et al*: Evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Bordetella pertussis* and *B. parapertussis* in clinical samples. *J Med Microbiol* **50**:436-40, (2001).
- 7) LM. Sloan, *et al*: Multiplex LightCycler PCR assay for detection and differentiation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol* **40**:96-100, (2002).
- 8) K. Kamachi, *et al*: Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. *J Clin Microbiol* **44**:1899-902, (2006).

百日咳の検査学的診断

The laboratory method used for the diagnosis of pertussis

東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科 生体防御検査学分野 助教 齋藤良一

RYOICHI SAITO, MT, PhD. (Assistant Professor)

Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Health Care Sciences, Microbiology and Immunology

1. はじめに

百日咳(pertussis, whooping cough)は、百日咳菌 *Bordetella pertussis*によって起こる世界的に高い罹患率と致死率を示す重篤な伝染性疾患である¹⁾。一方、パラ百日咳菌 *Bordetella parapertussis*によって起こるパラ百日咳(parapertussis)は、百日咳に類似した軽症の疾患である。これらの菌は、好気性の非運動性グラム陰性短桿菌であり、主に咳による飛沫感染で伝播され、上気道の線毛上皮細胞に結合し種々の病原因子を産生する。百日咳菌の病原因子として、百日咳毒素(PT)、線維状赤血球凝集素(FHA)、パータクチン、線毛、アデニル酸シクラーゼ毒素などが知られている¹⁾。

本疾患の予防にはワクチン接種が最も効果的であり、現在わが国ではPTおよびFHAを主要抗原とする精製百日咳ワクチン(acellular vaccine)が利用されている。1950年にワクチン接種が開始されてから、国内の百日咳届出患者数(厚生労働省感染症発生動向調査による小児科定点からの報告)は減少傾向を示していたが、2002年以降成人患者が急増し、2008年には全報告患者数の36.7%を占めた。しかし、これらは小児科定点からの報告であるため、成人の百日咳症例を全て把握出来ていない可能性が指摘されている。同様の現象は、高いワクチン接種率を維持する先進国に共通して認められている²⁾。

WHOでは、百日咳の診断は培養検査を“gold standard”とし、さらに患者の年齢とワクチン接種歴によって検査方法を使い分けることを推奨している³⁾。ここでは、百日咳の診断に使用される検査法について述べたいと思う。

2. 細菌学的検査(培養同定検査)法

咳嗽、鼻咽頭分泌物や喀痰などが検査材料として用いられており、中でも鼻咽頭分泌物が最も用いられる傾向がある。分離培養には、抗生剤(cephalexin 20 μ g/mL)を添加したBordet-Gengou寒天培地(BG培地)またはシクロデキストリン固形寒天培地(CSM培地)が用いられている。百日咳菌は、上記培地で36℃、4～5日間の培養により直径1mm程度の真珠または水銀様の光沢を示す小さなコロニーを形成する(図1)。培養後7日目まで百日咳菌様集落を認めない場合は培養陰性とするが、百日咳症患者からの百日咳菌分離率は10-20%程度と低く、本検査結果から百日咳を直ちに否定することはできない。一般的には、発症初期(カタル期)から第3病週までの分離率が高いとされる。また、抗生剤投与後の患者では、百日咳菌の分離率が低下することが知られており、投与後3～4日でほとんどが培養陰性となることを考慮しなければな



図1 BG培地上の百日咳菌(培養5日目)

らない⁴⁾。

同定検査は、純培養した菌について抗百日咳菌血清を用いたスライド凝集反応により行う。スライド凝集反応は簡便で迅速な方法であるが、百日咳菌の臨床分離株の中には凝集し難い、または自己凝集を示す菌株が存在するため判定に注意を要する。

3. 血清学的検査法

血清学的検査法では、百日咳菌凝集素価と百日咳菌抗体価の測定が用いられている。特に、百日咳菌凝集素価は、百日咳の血清学的診断の簡便な方法として広く活用されている。本法はマイクロプレート凝集反応法を測定原理とし、百日咳凝集反应用抗原(東浜株および山口株)の両抗原に対する凝集素価をそれぞれ測定する。現在、体外診断薬として百日咳凝集反应用抗原が販売されている。なお、凝集素価を測定する場合は、血清の非働化処理(56℃、30分)が必要である。凝集素価を用いた診断では、ペア血清で4倍以上の凝集素価の上昇、あるいは単血清で40倍以上の凝集素価を示す場合に百日咳を疑う必要がある。ただし、百日咳ワクチン接種者では、高い凝集素価を示すことがある。

百日咳菌抗体価は、血清中の抗PT IgGおよび抗FHA IgG抗体価を酵素免疫測定法(ELISA)にて測定する方法が一般的に用いられている。本法は簡便で再現性の良い測定が短時間でできることから、ワクチン接種による免疫評価にも使用され、我が国の感染症流行予測調査において統一的使用されている。しかし、百日咳菌の抗体価上昇には最低でも7日程度を要するため、感染初期の患者を診断することは困難とされている。そのため、凝集素価と同様、ペア血清による抗体価の上昇を確認することが重要である。また、ワクチン接種歴を考慮することも重要であり、WHOではワクチン接種から3年を経過した患者についてのみ抗体価測定を推奨している³⁾。

これら二つの血清学的検査法の診断基準は明確にはされておらず、WHOでも診断基準の提示は成されていない³⁾。蒲地らによって、百日咳の血清学的検査法における診断基準案⁵⁾が示されているのでぜひ参照されたい。

4. 遺伝子検査法

遺伝子検査法においては検査材料として、鼻腔分泌物が主に用いられる。百日咳の診断で最も感度が高いとされ、百日咳菌の挿入配列IS481を標的としたReal-time PCR法⁶⁾が一般的に用いられている。百日咳菌の挿入配列IS481は染色体上に多数存在するため、反応効率に優れ、約1時間程度で結果を得ることが可能である。しかし、専用の装置を必要とすること、および他の*Bordetella*属(*B. holmesii*, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*)も同様にIS481をもつため、特異性が低いことが欠点として指摘されている。なお、パラ百日咳菌の検出は、挿入配列IS1001を標的として行われる⁷⁾。また、近年はPTのプロモーター領域を標的としたloop-mediated isothermal amplification(LAMP)法⁸⁾も開発されている。LAMP法は、現在もっとも高感度な遺伝子検査法であり、特異性が高く、百日咳菌以外のPTを産生しない*Bordetella*属を検出しないとされる。この方法の利点として、反応温度が一定温度(65℃)で行われるため特別な装置を必要としない、増幅効率が高いため1時間以内に反応が終了する、および目視判定が可能であることが挙げられる。

これらの方法は、検体中に微量でも百日咳菌が存在すれば陽性となる。培養法と比較して優れた感度を有しているが、コンタミネーションによる偽陽性や核酸の抽出不良、反応阻害物質(ヘモグロビンなど)の混入による偽陰性も存在するため、確定診断には注意が必要である。

5. おわりに

近年、高いワクチン接種率を維持する先進国において、百日咳患者数の増加が認められている。青年・成人層が百日咳に罹患しても重篤になることは少ないが、これらの保菌者からワクチン未接種児へ伝播する可能性が存在する。ワクチン未接種児では重篤化し易く、死亡事例も認められている。百日咳患者の早期探知には臨床症状に加え、細菌学的検査法、血清学的検査法および遺伝子検査法による診断が重要な鍵となっている。それゆえ、百日咳の診断に用いられる検査法の改良および新たな検査法の開発が期待される。

* 18ページ 右欄へ続く(引用文献)

表紙写真ギャラリー 2(高山植物シリーズ):通巻202~216号



202号 チングルマ(稚児車)



203号 キバナノヤマオダマキ(黄花山芋環)



204号 キバナアツモリソウ(黄花敦盛草)



205号 スミレサイジン(菫細辛)



206号 ヒメシャクナゲ(姫石楠花)



207号 ヒツジグサ(未草・子午蓮)



208号 ハクサンフウロ(白山風露)



209号 ハクサンイチゲ(白山一花)



210号 チングルマ(稚児車)



211号 コマクサ(駒草)



212号 クルマユリ(車百合)



213号 クロユリ(黒百合)



214号 ヒメサユリ(姫早百合)



215号 イワウチワ(岩団扇)



216号 タカネバラ(高嶺薔薇)

ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(32) フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト

Scientists and Engineers in German Stamps (32). Philipp Franz von Siebold

筑波大学名誉教授 原田 馨
KAORU HARADA

Professor Emeritus, University of Tsukuba.



シーボルトの肖像。



ヴュルツブルクのシーボルト博物館に展示されているシーボルトの胸像。

フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト

フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト(Philipp Franz von Siebold, 1796—1866)、ドイツの医者、博物学者、日本研究家。

南ドイツのヴュルツブルク(Würzburg)に生まれ、多くの医者、生物学者を輩出したシーボルト家の出である。2歳の時、父ゲオルグ・クリストフ・フォン・シーボルト(医学部教授)の死亡により、ヴュルツブルク近郊ハイディングスフェルトの牧師であった母方の叔父のもとで育った。ヴュルツブルク大学で医学を学んだ後、2年間ハイディングスフェルトで開業医とし働いたが、在学中より東洋研究の志しがあり、1822年オランダ領東インド陸軍病院附属外科少佐としてジャワに赴任した。1823年には長崎、出島のオランダ商館の医師として働くと共に日本について研究し、資料を集めることを命ぜられた。長崎では幕府の許可を得て長崎郊外の鳴滝に診療所兼学塾を開き、医療、自然科学を教えるかわり日本の自然、人文資料を集めて研究した。種々の資料には、塾の学生たちの宿題または論文として提出させたものもある。シーボルトは商館長と共に江戸に参府し、東海道や江戸についての観察記録も残している。1828年までの在任期間に多くの資料を集めたが、その中に国外持ち出し厳禁の日本地図があることを発見され、シーボルトは日本から追放されることになった。これがいわゆるシーボルト事件である。

帰国後は、オランダのライデンに住み日本から持ち帰った資料を整理し目録を作り、日本に関する著作「日本・日本とその隣国及び保護国蝦夷南千島列島樺太、朝鮮琉球諸島記述記録集」を発表した。この著作は、オランダ語、フランス語、ロシア語に翻訳された。他に、「日本植物誌」や「日本動物誌」などの著作がある。これらの出版物は、西欧世界にはじめて遠い神秘的な日本を印象づけた。現在ライデンの植物園には、シー

ボルトが持ち帰った植物の幾つかが保存されており、彼の記念像もある。民族学博物館には、同じく彼が持ち帰った日本の民具の大規模なコレクションがある。ライデンには、「DECIMASTRAAT」(出島通り)など日蘭交流の歴史をしのばせる名のついた通りがある。

オランダとの新たな通商条約締結によりシーボルトに対する追放令は解除され、開国後の1859年シーボルトは、息子アレキサンダー(Alexander Georg Gustav von Siebold, 1846-1911)と共に再び日本を訪れ幕府の顧問となった。またアレキサンダーは、後に日本政府の外交官となり日本の外交交渉に貢献した。シーボルトは1863年に多くの収集品と共にヴェルツブルクに戻り、1866年に敗血症で死亡した。

生誕地ヴェルツブルクには、シーボルト通りがあり、その北端の樹々に囲まれた小さな公園にシーボルトの立派な記念像がある。ひげを生やし胸に勲章をつけた老齢で厳めしい顔をした胸像の台座は、四人のエンジェルに囲まれている。そのうちの二人はヨーロッパ人の顔をしたエンジェルであるが、他の二人は東洋人の顔をしている。また1995年に「シーボルト博物館」が設立され、日本から持ち帰った品々が展示されている。ウィーンのシェーンブルン公園の植物園のそばにシーボルトの記念碑がある。

シーボルトの墓はミュンヘンの旧南墓地にあるが、これは日本風の、しかし日本のものに成りきっていない興味深い墓石である。墓石には、「Erforscher Japans」(日本研究家)と云う文字と共に「強哉矯」(中国の古典「中庸」の一節)の文字が刻まれている。 ※本稿に掲載の写真は、著者の撮影によるものである。



ヴェルツブルク、シーボルト通り北端の小公園に立つシーボルトの胸像。



胸像の台座のまげを結ったエンジェル。



胸像の台座の笠をかぶったエンジェル。



ミュンヘン旧南墓地にあるシーボルトの日本風の墓。



墓石には、「Erforscher Japans」と「強哉矯」の文字が刻まれている。



ウィーンのシェーンブルン公園の植物園そばにあるシーボルトの記念碑。



記念碑のシーボルトの拡大写真。



ヴェルツブルク中央墓地を出てしばらく行くと「シーボルト・ギムナジウム」と云う学校の標識がある。シーボルト家の学問的功績を記念している。

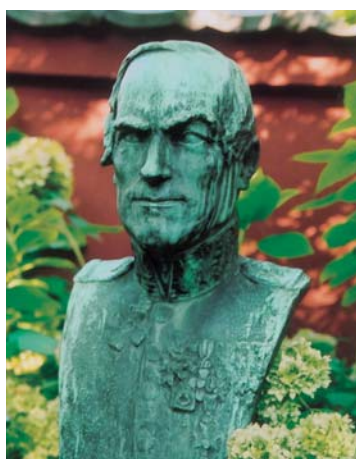
ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(32) フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト



生誕200年記念切手。日本とドイツで同じ図柄で同時に発行された。1996年、日本発行。



生誕200年記念切手、1996年、ドイツ発行。



ライデン植物園にあるシーボルトの記念像。



ライデン植物園にあるシーボルトが日本から持ち帰った植物。



ライデンにある「DECIMASTRAAT」(出島通り)の標識。



ヴェルツブルクにあるシーボルト博物館の玄関前に立つ著者。

訃報

長年に亘り本誌にご執筆くださいました、筑波大学名誉教授 原田馨先生には平成22年11月20日ご逝去されました、享年83歳。
ケミカルタイムズへの多大なご貢献に感謝し、謹んで哀悼の意を表します。

表紙写真

ミヤマダイモンジソウ(深山大文字草) ユキノシタ科 ユキノシタ属

名前の由来は、写真を見ての通り5枚の花弁が赤や黄色の萼を中心に、漢字の大きな字をかたどり、そこから大文字草と呼ばれますが、これ程覚えやすい例は他にはありません。高山の小型のものにミヤマをつけて呼びますが、麓の大文字草と明確な区別は無いようです。撮影は8月上旬、北アルプス双六岳付近で、花の長径は3cm前後です。(写真文 北原音作)

編集後記

松の内が過ぎて、皆様におかれましては、良い年をむかえておられることと拝察します。

この度、原田馨先生ご逝去をお知らせすることとなり、大変残念に思います。原田先生には、本誌1993年No.1(通巻147号)から長期に亘りドイツ科学史に関する論文を多数ご執筆いただいております。

原田先生の本誌へのご厚誼に心からお礼を申し上げ、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

本誌では、鶴飼先生の「フラットパネルディスプレイ

概論(3)」、窪田先生の「膠原病におけるNF-κB経路」、妹尾先生の「電子、分子、超分子コロイド-物質要素の三階層」、齋藤先生の「百日咳の検査学的診断」、原田先生の「ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(32)フィリップ・フランツ・フォン・シーボルト」ならびに表紙写真ギャラリー(2)を掲載させていただきました。なお、本誌編集委員会は、昨年末にて下記へ移転しました。

皆様の本年のご健勝とご多幸を祈念します。



関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話 (03)6214-1050 FAX (03)3241-1007

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

編集責任者 原田 義美 平成23年1月1日 発行

「無断転載および複製を禁じます。」