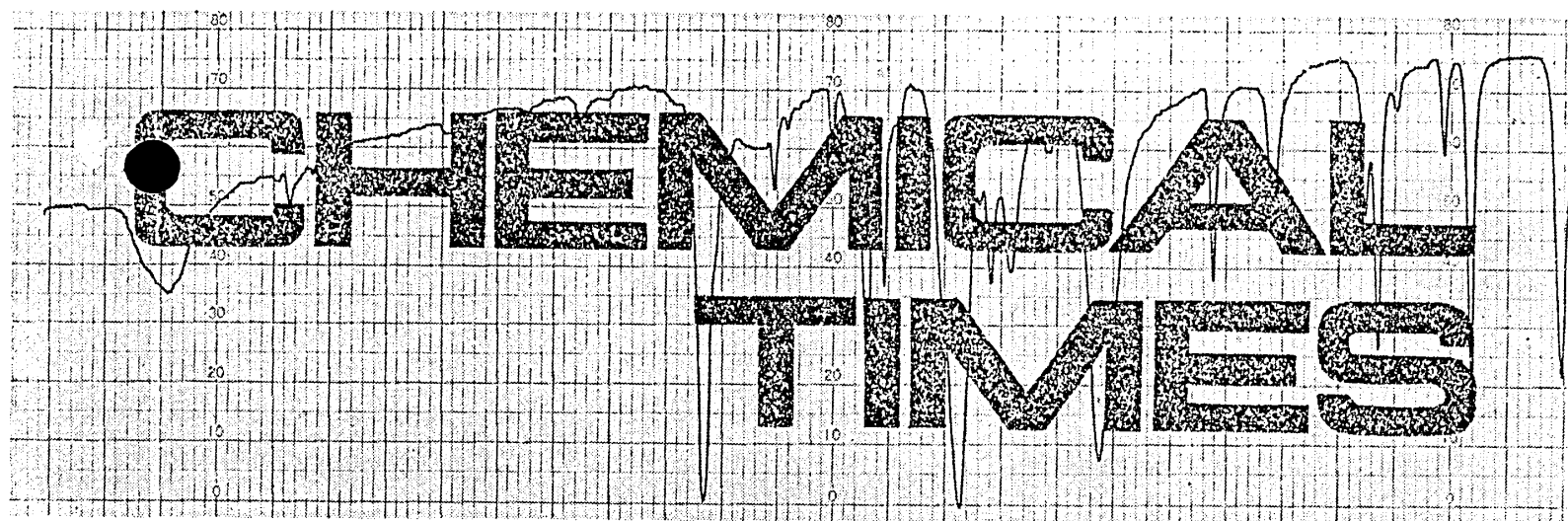




1963 No. 1



目 次

工業分析化学随説.....	東北大学教授 理学博士 東北大学助教授 理学博士	加 藤 多 喜 雄 武 井 信 典	2
蛇毒とその酵素.....	星薬科大学教授 薬学博士	涌 井 袈 裟 参	6
Killiani 反応による Cholesterol 定量用 硫酸の純度およびその対策.....	愛知県津島市民病院 中 央 検 査 室	坂 本 雅 是 中 村 定 男	9
ノーベル賞者ものがたり.....	明治薬科大学講師	橋 爪 楨 柳 子	15
アゼライン酸, カプロン酸, ペラルゴン酸.....	東洋高圧工業株式会社 油 脂 開 発 室		16

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説

東北大学教授 理学博士 加藤多喜雄

東北大学助教授 理学博士 武井信典

この編は終始一貫して述べるものではない。おりにふれて意のあるところを随時記すものである。

(1) 有機試薬の性質と反応性

現在金属成分を化学的手段で定性或は定量分析するに当り、直接、間接に有機試薬の使われる機会は極めて多く、有機試薬の利用されない分析方法は殆んどないといってよい程である。従って、既に発見された有機試薬を更に有効に利用するための研究の行われることは勿論であるが、更によりよい有機試薬を発見するための研究も現在の分析化学の領域における主要な部門を占めている。

キレート滴定の分野におけるEDTA類縁化合物及び金属指示薬の研究、1,10-フェナントロリン、 α -ジオキシム、ニトロソナフトール、ジチゾン、オキシシン、 β -ジケトン、有機リン化合物等の呈色或は抽出試薬の類縁化合物の研究がそれであり、何れの分野においても極めて活発な研究が行われ、多くの有用な有機試薬が次々と発見されている。そしてこれらの有機試薬の開発研究が何れも反応する金属イオン並びに有機試薬の性質、並びにその反応機構、反応生成物の構造等の基礎的性質の知識の上に立って進められているのが著しい特徴である。即ち、これらの研究の基礎においてはかつては無機化学の分野に属すると考えられた錯塩化学、或は電子論で裏づけされた有機化学等の知識が必要とされる訳であり、多くの物理学的知識を基礎としたX線分析、質量分析、ラマン分光分析、放射能利用分析等と共に古典的分析化学を新しい姿に変貌せしめた大きな要素となっていると思われる。

さて、分析化学に用いられる有機試薬の開発或は改良の研究を進めるに当って問題となるのはどんな性質を持った試薬を見出すことを目的とするかということである。即ち、試薬に対しより高い反応性を要求するのか、或は呈色試薬に対し特に要求されることであるが定量感度の増加を目的とするのか、更には混合物中の特定成分のみの定量に特に要求される反応の選択性の向上を目的

とするのか、即ち、反応性、感度、選択性の中の何れを目的とするかということが研究のスタートにおいて問題となる。勿論より優れた試薬とは反応性においても、感度においても、更には反応の選択性においても他の試薬よりも優れているということではあるが、ある試薬を改良してこれらの三つの要素を同時に向上せしめるということは困難なことであり、それぞれの目的に応じ、反応性の増加を目的とする場合は選択性の向上はぎせいにするとか、或は感度の上昇をはかるときは反応性の多少の劣下はやむをえないとする場合が多いのである。

従って試薬に対する要求に応じ、研究を進める上でとるべき考え方というものはおのずから変わってくる。

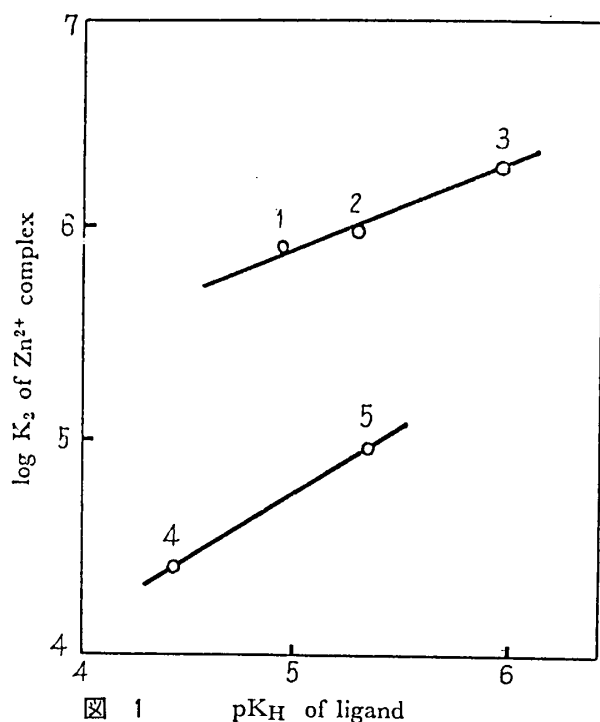
そこで試薬の反応性、感度、選択性といった要素が試薬のどんな性質によって支配されているかということを知り、予め知っておかねばならない訳であるが、この中、反応性、選択性について今までに明らかにされている点を簡単に紹介することとする。

I. 反応性

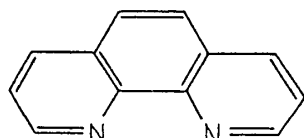
有機試薬と金属イオンとの反応生成物の安定度は有機試薬自体の性質の変化により大きく変化する。

まず最も多く利用されるキレート生成系では次のような一般則が知られている。即ち、“試薬の酸としての性質の低い程生成する金属キレートはより安定である”¹⁾ということである。これはM. Calvin等¹⁾がサリチルアルデヒド等多数のエノル化合物の Cu^{2+} キレートの安定度を検討して見出したものであり、その後、アミノポリカルボン酸、或はフタル酸誘導体系等極めて多くの系において同様の関係の成立することが知られている。例えば山崎等²⁾は1,10-フェナントロリン及び2,2-ビピリジン誘導体の酸解離定数 pK_{H} と Zn^{2+} 、 Cd^{2+} キレートの生成定数を測定し、図1に示すような直線関係の成立することを認めている。

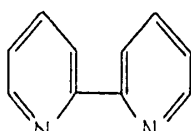
従って、単に生成するキレートの安定度を変化せしめるためには試薬の酸性度を弱め、或は高めるような基を導入してやればよいことになる。



- 図 1
- 1) 1. 10-Phenanthroline.
 - 2) 5-methyl-1.10-Phenanthroline.
 - 3) 4.7-dimethyl-1.10-Phenanthroline.
 - 4) 2.2'-bipyridine.
 - 5) 4.4'-dimethyl-2.2'-bipyridine.



1. 10-Phenanthroline.



2.2'-bipyridine.

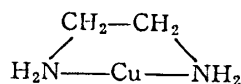
ただし、ここで注意しなければならないのは試薬の酸性度を変化せしめる種々の導入基を試薬の骨格のどの位置に導入するかということである。例えば 1. 10-フェナントロリンにおいて、試薬の酸性度を低下せしめるメチル基を 5, 或は 4 及び 7 の位置に導入するときは図 1 に見るように Zn^{2+} キレート生成定数も増加しているが、同じメチル基を 2, 9 の位置に導入するとキレートの生成定数はかえって減少するのである。これは先に示した一般則から見ると異常な現象であるが、これは導入されたメチル基が試薬が Zn^{2+} とキレートを生成するのを立体的に妨害するためと考えられている。これについては更に選択性の項において更に詳しく述べる。

また、ここでは単に生成するキレートの生成定数だけを目安として考えてきたが、実際問題として、ある一定の pH では酸解離定数 (pK_a) の大きい試薬のアニオン濃度は pK_a の小さい試薬のアニオン濃度よりは小さい

訳であるから、同一条件で比較した場合、酸性度の低い試薬の方がキレートを生成し難いということもあり得る訳である。従って、有機試薬を用いるときの pH が他の条件で限定されているような場合を考えるときは単に試薬の酸性度をさげてやることでは目的を達し得ないこともあり得る点注意を要することである。

次に金属キレートの安定度を左右するもう一つの因子にキレート環の大きさがある。

周知のように金属錯化合物の安定度はキレート環の生成により著しく増加する。例えば Cu^{2+} のエチレンジアミン錯化合物は Cu^{2+} のアンモニア錯化合物に比し著しく安定であるが、これは図に示すように試薬と Cu^{2+} とが一つの環を生成するのに対し、アンモニア錯化合物にはこれがないからであると考えられている。



環の生成が錯化合物の安定度を著しく増加するとすれば、生成する環の大きさも当然安定度に応じた影響を持つと考えられるが、これについても多くの研究がなされており、5 員環及び 6 員環をつくるキレートが最も安定であることが知られている。

例えばキレート滴定試薬その他として広く用いられている EDTA 及びその類縁ポリアミノカルボン酸は金属イオンと図 2 に示すようなキレートを生成する (図において $n=2$ の場合が EDTA である)。図 2 において

$N-(CH_2)_n-N$ の環の大きさは $n+3$ である。

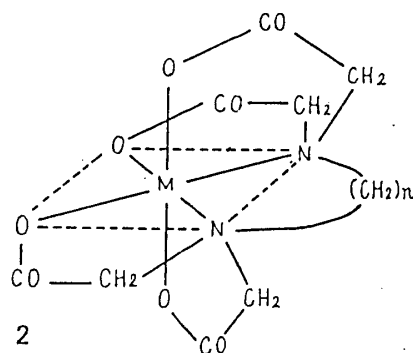


図 2

この n とアルカリ土類金属イオンのキレートの生成定数の関係は表 1 に示す如くである。

表 1 EDTA 類縁化合物のアルカリ土類金属イオンの生成定数^{a)}

n	log K			
	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺
2	8.7	10.5	8.6	7.8

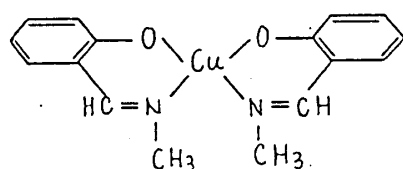
3	6.0	7.1	5.2	4.2
4		5.0		
5		4.6		

表1から明らかなように $n=2$ 、即ちキレートが5員環のとき各キレートは最も安定となっている。

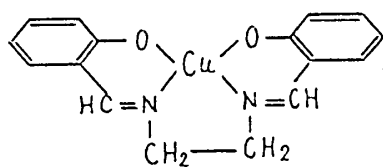
この外にも分析試薬として有名なオキシソ、1,10-フェナントロリンは5員環の、又、アセチルアセトン、サリチルアルデヒド等は6員環の安定なキレートを生成することが知られている。

従って、有機試薬によって得られる金属キレートの安定度を増加、或は減少せしめたいときに、若しも生成するキレート環の大きさを EDTA 類縁化合物におけるように変化せしめ得るならば、一つの有力な考え方として取り得るものである。

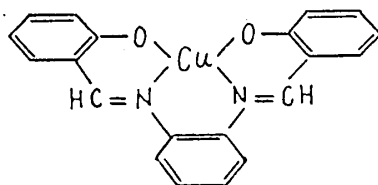
尚、キレート環の大きさの影響の外に、キレート構造の中に含まれる環の数が増加するとキレートの安定度を増すことも知られている。例えば M. Calvin 等はサリチルアルジミン誘導体の Cu^{2+} キレートの安定度を滴下水銀電極を用いるポーログラフ法で検討し図3に示すような結果を得ている。



$$E_{1/2} = +0.02 \text{ V}$$



$$E_{1/2} = -0.75 \text{ V}$$



$$E_{1/2} = -0.76 \text{ V}$$

図 3

上図において、滴下水銀電極により得られる Cu_2^{+} の環元波の半波電位 ($E_{1/2}$) がより負の値である程生成し

たキレートはより安定であることを示すから、この結果からキレート構造内の環の数が増すとキレートの安定度を増すことが諒解される。

以上、金属キレートの安定度に及ぼす種々の影響について紹介したが、この外にもキレート環内における共鳴効果もあり、又、金属イオンと配位結合するドナー原子—O, N, S—の影響もあり、いずれも生成する金属キレートの安定度に大きな影響を及ぼすものであるがここでは省略する。

次に、イオン会合体生成系においては試薬の性質と生成物の安定度の関係についてはキレート生成系における程ははっきりはしていないようであるが、抽出溶媒の選択も一応この範囲に含めて考えると H. Irving 等による In^{3+} のハロゲン錯アニオンの抽出系についての研究、R.M.Diamond 等による In^{3+} , Mo^{6+} の抽出系についての研究等があり、Irving 等は抽出溶媒の双極子能率、透電恒数、水に対する溶解度、分子容等と In^{3+} の抽出能力との関係を検討しているが、はっきりした線は出ていないようである。

また、U, Pu, Np, Th 等の抽出剤として広く用いられている Tri-butyl Phosphate (TBP) 等有機リン化合物の金属イオン抽出能と試薬の構造の間の関連性については、L.L.Burger, J. Kennedy 等により検討されており、いずれも抽出能力は phosphine oxide $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$ > phosphinate $(\text{RO})_2\text{P}=\text{O}$ > phosphonate $(\text{RO})_3\text{P}=\text{O}$ の順に減少し、又導入基 R をより電気陰性度の高い基と置換すると試薬の抽出能力は減少することを認めている。さらに、T. H. Siddall は Trialkyl phosphate, dialkyl alkylphosphonate について、また、K.A.Petrov 等は phosphonate, diphosphonate, phosphinenoxide について詳細に検討しており、Siddall は n-アルキル基の C 数が 5 のとき、また、アルキル基が直鎖状のときより側鎖を有するときに U, Pu, Np の抽力能力が最大であることを認め、また、Petrov 等はアルキル基の C 数が 8 のとき最高の抽出力を示すと報告している。

このようにしてイオン会合体生成系においてもキレート生成系におけると同様に試薬の構造、性質と金属イオンとの反応性の間の関連性も明らかにされつつあり、これにより更によりよい抽出試薬が見出されるものと考えられる。

II. 選 択 性

試薬の金属イオンとの反応に選択性を持たせることが

有機試薬の有用性を高めるための大きな要素であることは先にも記した通りであるが、試薬の反応に選択性を持たせるための要素としては試薬に導入された種々の基の立体的効果が大きな因子となることが知られている。

例えば、オキシンは古くから有用な有機試薬として知られており、現在もなお広く用いられているが、この試薬は極めて多くの金属イオンと反応し、反応に選択性が乏しいために、洗脱或は抽出試薬として用いるに当たっては pH を調節するとか、或は陰蔽剤を加えるとかして共存金属イオンの妨害を避けねばならず、これとても必ずしも万能ではない。従って、オキシンの有する優れた性質を充分に利用し得ない場合も少なくないのである。

しかるに、オキシンの誘導体である 2-メチル-オキシ (8-ヒドロキシ-キナルジン)、2-フェニールオキシ等金属イオンと配位結合するドナー窒素の隣りにメチル基、フェニル基等の基を有する誘導体は Be^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} 等とはオキシンの同様に反応するが、 Al^{3+} とは反応しなくなっていることが知られており、この性質を利用した多量の Al^{3+} 共存下の種々の金属イオンの 2-メチル-オキシによる定量法が提出されている。¹²⁾ 即ち、オキシンの特定の位置に基を導入すれば試薬の反応性にある程度の選択性を持たせることが出来る訳で、これはオキシンの 2 の位置のメチル基或はフェニル基がイオン半径の小さい Al^{3+} が正八面体構造のキレートを生成するのを立体的に妨害するためと考えられている。

また、1, 10-フェナントロリンは Fe^{2+} , Cu^{+} の呈色試薬として知られており、広く用いられているが、この試薬は Co^{2+} , Ni^{2+} 等とも反応する。しかるにドナー窒素の隣りの位置にメチル基を導入した 2, 9-ジメチル-1, 10-フェナントロリンは Cu^{+} とのみ選択的に反応し、ほとんど完全な Cu^{+} に対する特異的試薬である。¹³⁾ これは Cu^{+} キレートが正四面体構造であるのに対し、 Fe^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} キレートが正八面体構造であるために、ドナー窒素の隣りの位置のメチル基が正八面体構造の形成を立体的に妨害するためと考えられている。

この外にもエチレンジアミンのドナー窒素にメチル基が導入されると、メチル基の立体障害のために Cu^{2+} キレートの安定度が低下する等多くの例が知られている。

また、イオン会合体生成系においては、Siddall⁹⁾ は Trialkyl phosphate のアルキル基を大きく、あるいは側鎖を有する基と置換すると Th^{4+} の抽出能力は減少し、 U^{6+} 等における場合と逆の傾向を示すが、これは U^{6+} が $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{S}$ (S: 抽出試薬) の形で抽出

されるのに対し Th が $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 3\text{S}$ の形で抽出されるため、抽出試薬中のアルキル基が余り大きくなると会合体の生成を立体的に阻害するためと考えている。又 Tri-neopentyl phosphate が硝酸はよく抽出するが、 U^{6+} に対しては余りよくない抽出試薬であるのは、同じく neopentyl 基が会合体の生成を立体的に阻害するためとしている。

このようにして、キレート生成系においても、イオン会合体生成系においても置換基の影響は極めて大きく、本来ならば生成物の安定度を高める基の導入がその立体的因子のためにキレート或はイオン会合体の安定度を低め、或は全くその生成を認めさせなくなることがあり得る訳であるから、試薬合成の研究を進める上で充分考慮しなければならない点である。

以上極めて簡単に有機試薬の性質・構造と金属イオンとの反応性について述べたが、何かのお役に立てば幸である。

文 献

- 1) M. Calvin, K. W. Wilson : J. Am. Chem. Soc., 67, 2003 (1945)
- 2) K. Yamasaki, et al : J. Phys. Chem., 60, 1667 (1956)
- 3) A. E. Martell, M. Calvin : "Chemistry of the metal Chelate Compounds" P. 143 (1952)
- 4) M. Calvin, R. H. Bailes : J. Am. Chem. Soc., 68, 949 (1946)
- 5) H. Irving et al : J. Chem. Soc., 1905, 1927, 1938, 1946 (1955)
- 6) R. M. Diamond et al : J. Phys. Chem., 59, 710 (1955); 63, 659 (1959)
- 7) L. L. Burger : J. Phys. Chem., 62, 590 (1958)
- 8) T. V. Healy, J. Kennedy : J. Inorg. Nucl. Chem., 10, 128 (1959)
- 9) T. H. Siddall III : Ind. Eng. Chem., 51, 41 (1959)
J. Inorg. Nucl. Chem., 13, 151 (1960)
- 10) K. A. Petrov, et al : Zhur. Neorg. Khim., 5, 498 (1960)
- 11) H. Irving, et al : J. Chem. Soc., 1489 (1949)
L. L. Merritt, Jr. et al., Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 16, 387 (1944)
J. Am. Chem. Soc., 71, 3984 (1949)
- 12) 新分析化学講座 (日本分析化学会編集) 6. P. 61
- 13) G. F. Smith, et al : Anal. Chem., 24, 371 (1952)
25, 510 (1953)

蛇 毒 と そ の 酵 素 (I)

星薬科大学教授 薬学博士 涌井 袈 袈 参

春先きから秋にかけて山路をいそいでいると大きな青大将やしま蛇などが横からヌッキリ現われることがあるが、余り感じのよいものではない。殊にそれが深山での独り歩きなどでは背筋がぞくとする。その蛇族の発生は随分古いものらしく「地球の進化」によると古生代の石炭紀に爬虫類が発生したという。ちなみに同時代に発生したものとして貝類、昆虫類があり植物では羊歯類松柏類がある。

羊歯類、松柏類が昼なお暗く繁茂し、その間を爬虫類が縫って地上せましと右往左往したであろうと想像すると、それだけでも身ぶるいがする。当時はその種類も多く巨大であったろうから、その後幾多の変遷を受けて今日に至ったのであろうが、現在地球上に棲息している蛇族は一体どの位あるだろうか。

文献によると現在蛇の種類は約2,500を数えられ、その内毒性をもっているいわゆる毒蛇は約200種あるいは400種といわれている。そしてこれらの毒蛇によって咬まれて死傷する数は割合多く、最近の世界保健機構(WHO)の統計によると、一年間に30,000～40,000に達すると推定される。そしてその被害の一番多いのは南および東南アジアの諸国で25,000～30,000といわれ、次は南アメリカで約3,000～4,000、北部アメリカでは300～500、ヨーロッパでは50、南洋では10、とそれぞれ年間死亡者を出している。アフリカではこれについての統計がなく、したがって詳細は不明であるが大体400～1,000位と推定されている。

わが国に棲息する毒蛇の種類はハブとマムシで、これらによる、年間の死亡率は約100を数えられる。マムシは日本本土に、ハブは沖縄および奄美群島の一部にすんでいる。奄美大島での最近ハブによる3年間咬傷患者数は324名で、住民100人につき1人の割で、その死亡率は3.4%、不具者となるものは1%となっている。

さて毒蛇の毒作用であるが、これについては古来神瘧毒、血液循環障害、出血壊死、溶血、血液凝固、凝固阻止などと、いろいろの作用が知られている。Slottaらは蛇毒の毒素を結晶状に取り出して、これにCrotoxinなる名を与えたが、その後の研究によるとCrotoxinは単

一のものでなくCrotactinとホスホリパーゼとに分離されることがわかった。

更に蛇毒に就いての研究は進められ、その中からいろいろの酵素が発見あるいは単離され、したがってその毒作用の本態も単一なものではなく結局は種々なる物質の総合作用であると考えられる。

現在蛇毒中に発見されている酵素の主なるものをあげると、レンチナーゼ、L-アミノ酸酸化酵素、ジホスホビリジヌクレオミターゼ、プロティナーゼ、コリンエステラーゼ、ヒアルロニダーゼなどが報告されている。筆者はそのレンチナーゼについての研究を行ったのでその大要を記してみよう。

蛇毒酵素レンチナーゼについて述べる前に酵素とはどんなものかを簡単に記しておく。

酵 素

最近酵素に対しての関心が強まり、学者、研究者は勿論一般の人々でも酵素に対して興味を感じているようである。それは日刊紙上にこれらに関する記事が載っていることでもわかる。それ程酵素は今の世にとり入れられようとしており、事実また重要な役割を演じている。

酵素の重要な役割とは何んであろうか。一言でいえば生命との強い結びつきであろう。吾々はどうすれば生きていられるかは知っているが、併し吾々生命体はどうしてできたか、つまり生命の起源はまだ全くわかっていない。処が酵素は、生命の担体、生命の起源に対して最も近い解決体ないし近縁体らしく考えられる。単的にいえば、生物の生命は酵素なしには存在しない。酵素なしには成長し発育し進化しないと考えられるからである。吾々はいまだに謎のペールにとざされている生命の起源に対して絶大の関心と興味をもっている。生命への道と思われる酵素をたどってゆけば或は生命の本体にたどりつけるのではないかと思われる酵素に興味をもつのは当然のことであろう。それなしには生命はないと考えられる酵素とは一体どんなものであろうか。

Oginsky, Umbreit らの説

生体細胞は非常に広汎多岐にわたるいろいろの反応を行う。その過程はすべて生命の維持、生存、生長、増殖

などに関係している。細胞の内部では殆んど想像もおよばない程の複雑多岐な化学反応が常温圧下で円滑に進んでいる。強酸の中で何時間も煮沸してもなお分解しないような安定な化合物（たとえばクロシン）も生細胞によってはたちまち分解されてしまう。更にこのような変化は方向づけられ規正される。細胞は通常の化学的処理ではなし得ないことをなしうる方法と因子とをもっている。このようなことは特異的な触媒反応によって行われる。このような過程を行う触媒は之を酵素というのである。

また生物が生きているということは成長、運動、生殖などの生命現象を表わすことによって、しられる。この生命現象が現われるときには物質代謝、たえまない化学変化が行われている。そこには何にか特別な「からくり」があると考えられる。そのからくりが酵素の働きによるものと結論されている。酸と加熱しなければ分解されない澱粉や蛋白質もアミラーゼやプロテアーゼの作用を受けると室温で易く分解されて、それぞれの糖やアミノ酸などになる。1gの細菌アミラーゼは1.5トンの澱粉を60°Cで15分間に消化し、結晶ペプシンは37°C pH 1.5で何万倍の蛋白質をプロテオース、ペプトンにするなどがそれである。

結局酵素とは有機性触媒ということになる。有機性触媒である酵素は1926年T. B. Summerがウレアーゼの結晶を単離してそれが蛋白質であることが証明されて以来、多くの事実によってそれがうらづけられ、現在では酵素は蛋白質から成るということは誰れしも疑問をいだかない。

酵 素

酵素とは有機性触媒であり、触媒力をもつ蛋白質である。と定義づけられる。そして酵素は生細胞によってのみ産生され、死細胞は酵素を産生しない。今日まで誰一人として生細胞のない所から酵素形成を証明したものはない。ただ多くの場合、細胞が死滅した後でも酵素はその活性を保持することはできる。

酵素は蛋白質から成るといっても、しかし凡ての酵素はすべて蛋白質から構成されているというのではない。その本態は蛋白質であって、それにいろいろの有機化合物（例えばビタミン）や金属などが協力して初めて触媒力を現わすものも少なくない。殊に分析技術の進歩によって、多くの酵素の働きに金属が必須であることが知られた現在では、無機触媒のように触媒力の実体は、必須金属であると想像することも、必ずしもあやまちである

とはいいい切れないという。

酵素の円滑なる働きはその液性 pH と温度とそして殊に金属イオンの存在が必須条件となる一例をグルコース-1-リン酸 $\rightarrow$ グルコース-6-リン酸の反応（糖代謝反応の一部）に見ればこの反応はMg, Mn, 或はCo各イオンの存在を必要とし、それにより活性化される。グルコムターゼ1分子はpH 7.5 30°Cで毎分16,800分子のグルコース1リン酸を変化する。吾が教室でも金属イオンが酵素活性に強い影響のある事を検討した。例えばラブ酵素による牛乳凝固はCa, Mnイオンにより促進され、Ni, Co, Hgイオンは活性を阻害する。また蛇毒のレンチナーゼはHgイオンによって活性化され、Znイオンによって阻害される。酵素は金属イオンによって或は活性化され或は阻害される。その機構については確たる定説を見ていないが筆者は次のように考えている。

前にも触れたように酵素は有機触媒である。そして全部とはいいい切れないにしてもその酵素の中には金属を保有しておるものが多く（例えばビタミンB₁₂のように）酵素の活性にはこの金属或はそれに類する活性団がイオン化することが必要である。それがイオン化することによって酵素の活性が現われる。そしてそのイオン化に他の金属イオンが必要となる。つまり他から与えられる金属イオンによって酵素がイオン化され、それによって酵素が活性化される。酵素活性の阻害とは、酵素のイオン化が阻害され、或は必要量のイオン化まで到達しない時の現象ではないかと。

蛋白質である酵素は生体内にどんな形で存在するのであろうか。Oginskyその他の人によれば、生体細胞は酵素の集団である。生細胞は酵素で充満されている。という。そうだとすると生体は細胞から成立っているのであるから、吾々生体の大部分は酵素から成立っているという観方もできるわけである。そこで不思議に思われることは酵素から成立っている吾々の生体中で、どうしてそれぞれ異なった各々特性をもった酵素、例えば、同じアミラーゼでも口腔プチアリン、唾液アミロプシン、また蛋白消化酵素でも、胃液ペプシン、唾液トリプシンなどの酵素が生産されるのであろうかということである。この問題は酵素の本態が蛋白質である関係上、蛋白質はどうして出来るかを先に考えてみる必要がある。

蛋白質はどうしてできるか、その組成について今更いう必要はなくアミノ酸からなっているが、問題はそのアミノ酸がどこで、どういう具合にして蛋白質なり、酵素な

りに組成されるかということである。蛋白質したがって酵素のつくられる処は細胞核を構成している核酸中である。この核酸とはどんなものかその概要に触れておく。

酵素と核酸

細胞の核を形成している核蛋白は核酸と蛋白質から、その核酸はリボ核酸(R.N.A)とデオキシリボ核酸(D.N.A)とからなっている。それらの構造については特に改めていうことはないが、その性質については最近いろいろな興味ある報告が見受けられる。それは DNA が遺伝子の構成体であることがわかり、それにより DNA の性質がどんなものかがほぼ見当がついたと見られている。すなわち DNA は遺伝情報のにない手と考えられ、Avery らは或種の細菌から抽出精製した DNA を他の細菌に与えると、前者のもつ特異性が後者に与えられ、しかもそれが遺伝することがわかり、それから DNA は遺伝情報のにない手と考えられるに至った。この事実によって、DNA が遺伝物質だとするとその重要な性質として考えられる遺伝子の自己増殖、および形質発現の機構は DNA を出発点とした一連の生体反応と考えられる。そして過程は、現在までの研究では DNA のもつ特異性が、まず RNA に移され、ついで特異的な蛋白質が生成されると考えられている。

DNA が特異的な蛋白質の合成を誘起する例としては細菌の型転換物質および細菌ファージの問題がある。その型転換を行う物質はあらゆる点で DNA の性質をもっており、それを精製すると殆んど 100% 近く D.N.A となる。また現在までに 30 以上の生化学的に異なる遺伝的性質が精製された細菌の D.N.A によって、与えられることが知られている。

最近 Cohen や Kornberg らの研究によって、ファージ感染後短時間のうちに、ファージ D.N.A の合成に必要な、酵素の合成がおこることが見出され、これらの酵素合成がやはり DNA によって特異的に誘発されることがわかった。

RNA

RNA の性質として特異な存在の一つは蛋白質の合成である。細胞中でも特に RNA の富んだ部分で、最も盛んに蛋白質の合成が行われている。動物細胞において蛋白への放射アミノ酸のとりこみを観察した結果では、ミクロゾームと呼ばれる細胞中で、最も RNA にとむ部分に、最も多くアミノ酸がとりこまれていることが知られている。更にミクロゾーム区分中でも最も RNA 含量の多いリボゾームと呼ばれる RNA 顆粒によって蛋白質合成

が行われていることを見出した。

遺伝子と酵素との関係

1940年頃までの遺伝学は主として細胞学と共に発達し、遺伝子の伝達様式の問題を中心に進められ、個々の遺伝子の形質発現の機構を化学的に掘りさげた研究は非常に少なかった。

Beadle 一派のアカパンカビの研究を始め微生物を材料とした研究が非常に盛んになり、遺伝子の作用を、形態学的なレベルから酵素学的なレベルで論じられるようになり、更に最近では分子遺伝学が進歩し、近い将来には遺伝子の作用を蛋白質の特定アミノ酸の配列によりきめられることも可能になろうとしている。

また遺伝子の作用機構は酵素(蛋白質)の特異性または機構を決定する許りでなく、それらの合成調節機構を通じて、量的にも働く遺伝子も知られてきた。

Beadle, Telhum, Rederberg らはアカパンカビの生化学的変異の研究により one gene one enzyme 1 遺伝子、1 酵素説即ち一つの遺伝子是一个の酵素から成るという説を提唱し、ノーベル賞を受与されたのであるが、遺伝子の形質支配は特異的な酵素の合成を支配するにあると考えた。

Benzer はファージのかけ合わせによって従来遺伝子とよばれているものを cistron, muton, recon の三つに分けた。その内 cistron は機動的の単位と考えられ従来遺伝子にはほぼ一致するが一つの遺伝子が数 cistron から成る場合もある。muton は mutation (変異)の単位で recon は recombination (遺伝子の組みかえ)をおこし得る最少の単位といわれる。Benzer によれば 1 cistron は約 4,000 スクレオチッド、1 muton は 5 スクレオチッド、1 recon は 2 スクレオチッドといわれている。この研究から DNA の特異性は、それを構成する塩基の順序にあると考えられ、DNA の塩基順序はおそらく RNA を介して特異的なアミノ酸順序を有する蛋白質の合成を支配すると考えられる。つまり核酸の塩基順序が蛋白質のアミノ酸順序を決定するのである。

酵素とビタミン

酵素とビタミンとの関係はまた特に興味が深い。それはその作用面において、その構成関係において二者は誠に密接なる関係におかれている。

ビタミンは糖質、脂質、蛋白質のようにそれ自体エネルギーの生産はしないが、エネルギーの生産や細胞原形質の合成反応を行なう多くの酵素を働かせるために働く。つまり自己は反応系に入らないが、反応生起には大

いなる役割を演ずるのがビタミンである。この点酵素と似通う点がある。それ許りでなく時にビタミンが酵素の構成成分として活躍することがある。例えばビタミン B_1 がピロリン酸と結合して、コカルボキシルラーゼとなり、ビタミン B_2 はリン酸と結合してフラビンモノヌクレオチド (F.M.N) に、さらに FMN はアデノシンリン酸と結合してフラビンアデニンヌクレオチド (FAD) として黄色酸化酵素の補酵素として、生体内でこの酸化還元反応に重要な役割を演ずるが如きである。その他ビ

リドキシン、ビリドキサール (ビタミン B_6) のリン酸エステルがアミノ基転位反応の補酵素となり、パントテン酸はシステアミンと結合してコエンザイム A となり、ビルビン酸代謝に必須な酵素となる外、生体内アセチル化の機能を司り、またニコチン酸アミドは水素伝達作用を果すコエンザイム I (DPN) コエンザイム II (TPN) となりそれぞれ酵素作用を現わしている

以上のようにビタミンは酵素の前駆として生命体の重要な役割を演ずる。(つづく)

Killiani 反応による Cholesterol 定量用

硫酸の純度およびその対策

愛知県津島市民病院 中央検査室

坂 本 雅 是 中 村 定 男

Killiani 反応系の方法で Cholesterol を定量する場合、硫酸が粗悪であると発色が悪くなり、とくに Pure Cholesterol の呈色は著しく低下する。ただし血清 Cholesterol の呈色はそれ程悪くならない。これは主として硫酸中に微量に存在する硝酸のためで、血清中にはこの硝酸の働きを妨げるなにかがあるからだと言う¹⁾。

一般に比色法で定量を行う場合、求める物質質量とその光学的濃度 (吸光度) との間に Beer の法則が成立するならば、未知の量 x_1 は次式で示される。

$$x_1 = \frac{S}{E_s} \times E_x \dots\dots\dots ①$$

S = 標準物質質量 E_s = 標準物質の吸光度

E_x = 被検物 (未知量) の吸光度

今、仮に試薬の純度が悪いいため標準物質及び被検物の発色が共に半分に低下した場合を考える。未知の量を x_2 とすれば、②式で明らかである通り $x_1 = x_2$ であり、良い試薬を用いた時と全く変らない結果が得られることになる。

$$x_2 = \frac{S}{E_s \times 0.5} \times (E_x \times 0.5) = \frac{S}{E_s} \times E_x \dots\dots\dots ②$$

ところが、被検物の呈色は不変で標準物質のそのみ半分に低下した時はどうであろう。

$$x_3 = \frac{S}{E_s \times 0.5} \times E_x = 2x_1 \dots\dots\dots ③$$

x_3 は x_1 の 2 倍の高値を与えることになる。前述の硫

酸の純度と Cholesterol 呈色との関係はこの③の場合に相当すると言える。事実、北村先生の御検討¹⁾によると、極端な例では 50% にも及ぶ正誤差を示す硫酸も見されている (表 1)。

表 1 市販硫酸によるコレステロール定量値

銘 柄	570m μ での Klett Reading		コレステロール測定値
	200mg/dl Standard	血 清	
三菱 特級	211	218	209mg/dl
イ.東京 $\times$	225	235	209
ロ.大阪 $\times$	215	232	215
ハ.東京 $\times$	212	220	208
ニ. $\times$ $\times$	215	218	203
ホ. $\times$ $\times$	211	221	209
ヘ.大阪 $\times$	187	212	227
ト. $\times$ $\times$	181	211	233
チ. $\times$ $\times$	163	201	247
リ. $\times$ 1 級	163	205	250
ヌ.東京 $\times$	179	209	234
ル. $\times$ $\times$	185	211	228
ヲ. $\times$ $\times$	111	176	317
ワ. $\times$ $\times$	166	205	247

これらの硫酸中には J I S 規格に指定された特級硫酸もあり、従来無選択に特級程度の硫酸を Cholesterol 用に用いて来たことがきわめて無暴だったことを意味しており、結果の重大さに改めて愕然とさせられる。

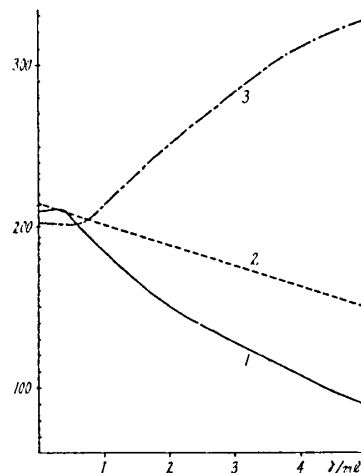
これら不良硫酸と目されるものに含まれる妨害物質についても北村先生は、20種ののぼる化合物について、調査された(表2)。それによると、硝酸塩に顕著な妨害作用があることを見出された他、 $K_2Cr_2O_7$ 、 $K_2S_2O_8$ 等の酸化剤にも同様な働きがあると言う。

表2 各種化合物の Killiani 反応抑制効果

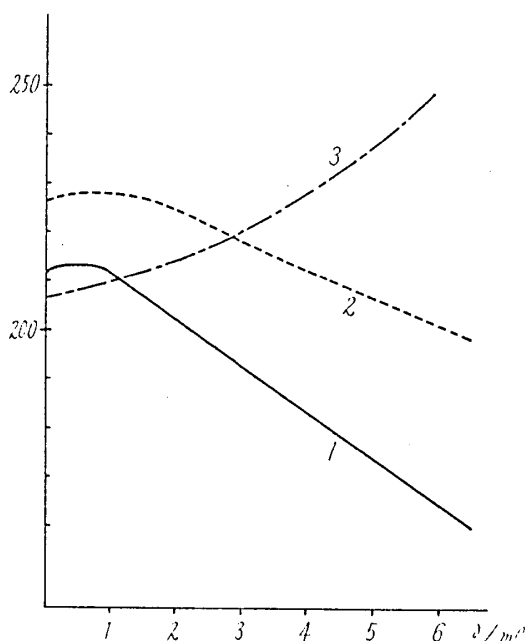
添 加 物	硫酸 4 ml 当 添 加 量	呈色抑制効果	
		標準液	血 清
H ₂ O	{ 0.08 ml 0.4 ml	-	-
Pb : [(CH ₃ COO) ₂ Pb]	400 γ	-×	-×
As : [As ₂ O ₃]	{ 0.12 γ 12 γ	+	±
Mn : [MnSO ₄]	400 γ	-	-
Cu : [CuSO ₄]	400 γ	-Δ	-Δ
Mg : [MgCl ₂]	400 γ	-	-
Zn : [ZnSO ₄]	400 γ	-	-
NH ₄ : [(NH ₄) ₂ SO ₄]	12 mg	-	-
Ag : [Ag ₂ SO ₄]	400 γ	-×	-×
Na ₂ SO ₃	20 mg	+	±
K ₂ S ₂ O ₈	{ 20 γ 2 mg	+	±
H ₃ AsO ₄	12 γ	-	-
KNO ₃	{ 2 γ 200 γ	+	±
HNO ₃	{ 3 γ 300 γ	+	±
HClO ₄	150mg	-	-
K ₂ Cr ₂ O ₇	30 γ	+	-
K ₃ Fe(CN) ₆	15 γ	-	-
CuCl ₂	30 γ	-	-
FeCl ₃	10 γ	-	-
KIO ₃	15 γ	+	-
KMnO ₄	30 γ	+	±

試みに純良硫酸に KNO₃ を人為的に添加し、血清および Cholesterol 標準液について発色の変化を見ると図1のようになる。さらに各種硫酸について、カルバゾール反応(後述)を用いてこれら硫酸中の NO₃ を定量し発色低下との関係を見ると図1と同様のパターンを示した(図2)。このことより北村先生は硝酸化合物が原因であろうと結論された。

1, 2: Klett Reading (吸光度) 3: コレスステロール値 mg/dl

図1 NO₃ 添加量

1, 2: Klett Reading (吸光度) 3: コレスステロール値 mg/dl

図2 硫酸中の NO₃ 量 (カルバゾール反応)

硫酸中の微量硝酸定量法¹⁾ (カルバゾール反応)

- 試薬 1. 0.1 g/dl カルバゾール溶液: カルバゾール 0.1g をエタノールに溶解し全量 100 ml とする。
2. 硝酸標準液: 特級硝酸カリウム 82.4mg を純水に溶解し全量 1 l とする。(この 0.8 ml を用いる事により 40γ/ml の標準液に相当する。)

実施 被検硫酸 6.0ml に純水 0.8 ml を加え混合、室温迄、水で冷却、カルバゾール試薬 0.2ml を加えて混合、30分放置後、Filter 660 m μ を用いて比色、ブランクには水を用いる。

検量曲線 水の代りに硝酸カリウム標準液を 2, 4, 5, 8, 10, 20, 40倍に希釈しその 0.8ml を用いて実施と同様に処理する。それぞれ 20, 10, 8, 5, 4, 2, 1 γ NO₃ となる様その吸光度をグラフ上にプロットする。これは 6ml 当りの NO₃ 量であるから、6 で除し 1ml 当りの NO₃ 量を算出する。

注 NO₃ 1 γ /ml 程度を含む硫酸のカルバゾール反応はほとんど無色ないし淡りよく色で (660m μ , 液層10 mm で $E_0=0.15$ 位) あるが、4 γ /ml を越えるものは著しい濃りよく色となるので、肉眼的にも良否を見別けることができる。実用上は、肉眼、定量的に陰性であればまず差しつかえないと思われる。またカルバゾール反応は NO₃ に特異的でなく、Cu²⁺, Sr²⁺, Fe³⁺, IO₃⁻, I⁻, NO₂⁻, CrO₇²⁻, MnO₄²⁻ 等にも反応する。この反応陽性の場合、全て硝酸による反応と断定することはできない。従って陰性の場合、意義が高い。

では実際の Cholesterol 測定上の影響はどんなものであろうか。表 1 でもその全ぼうが示されているが、ここに 2, 3 の実験を試みたので紹介する。

実験方法 : Zak-Henly 北村変法²⁾ 光度計は日立 EPO-B 型, Filter 570 m μ を用いた。全て反応 1 時間後に比色した。手技の詳細は成書を参照されるべく省略した³⁾。

使用試薬 : 酢酸は Cholestrol 用に精製したもの³⁾ 塩化第二鉄は市販特級品, Cholestrol 標準液は市販標準品を使用した。

実験 1 250mg/dl に相当する Cholesterol 標準液 (125 γ /終容量 5ml) について、4 種の硫酸、A : 三菱化成、精密分析用 (製造中止), B : 関東化学、試薬特級, C : 大阪、試薬特級, D : 東京、試薬特級を用いてくり返し 20 回宛吸光度を測定した。図 3 このヒストグラムを見ても明らかのように、C 以下のその吸光度は著明に減少し、その差はいずれも推計学的に ($\alpha=0.05$) 有意と認められた。硫酸 (A) を 100 % とした時、(B) 99.9 % (C) 89.8%, (D) 86.9% であった。(図中の C. N. R. はカルバゾール反応を定性的に示したもの)

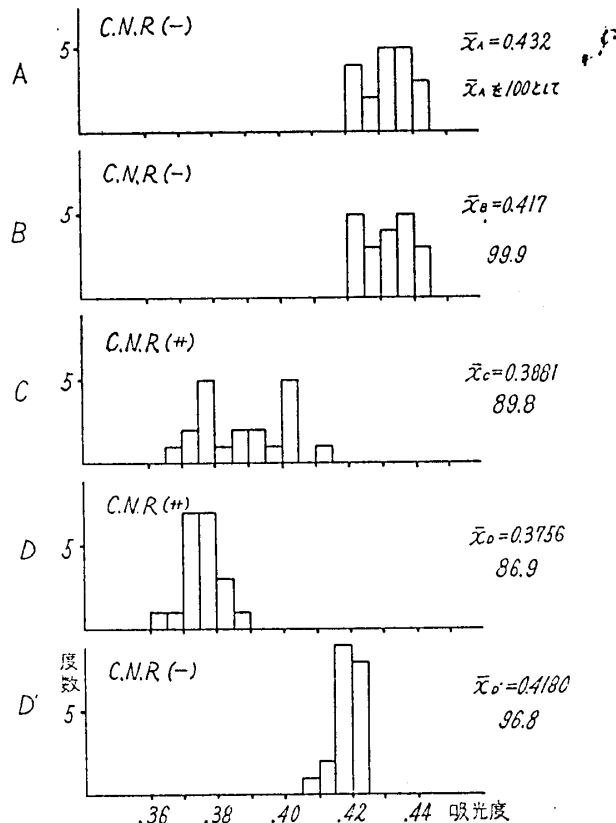


図 3

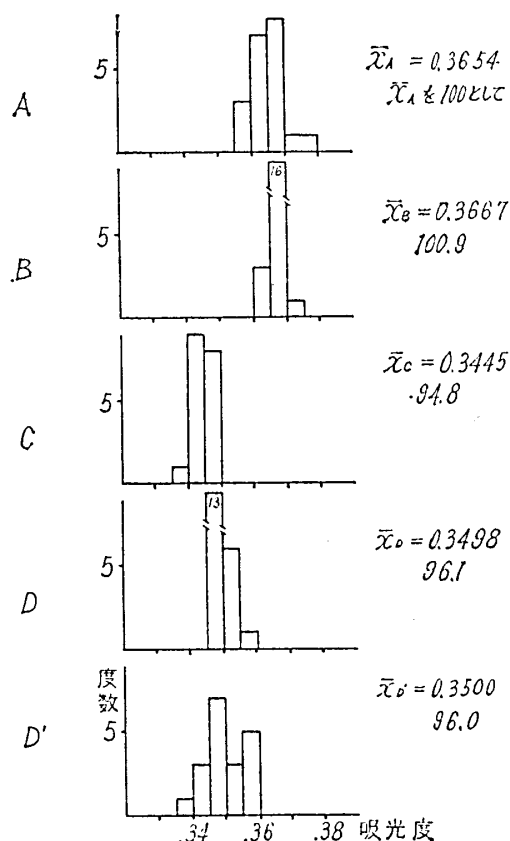


図 4

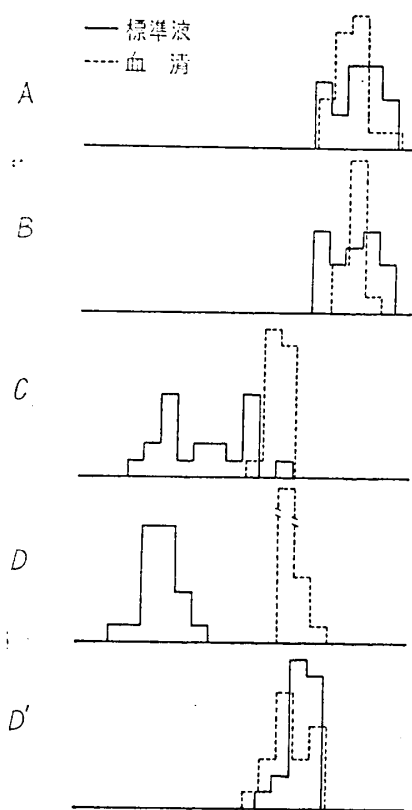


図 5

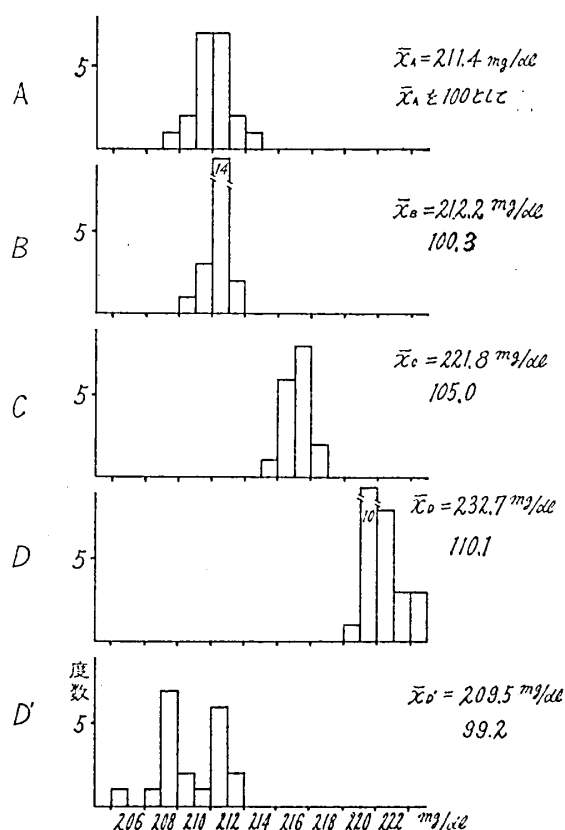


図 6

実験 2 標準液については前項の通り粗悪硫酸においては明らかな吸光度低下が見られたが、血清についてはどうか。図 4 はおよそ 40 人の患者血清を pool したものの除蛋白液について、前項と同様 20 回づつ吸光度を測定したものである。

硫酸 (A) を 100% とした時、(B) 100.9, (C) 94.8 (D) 96.1 であり、(C), (D) における吸光度の減少は標準液のそれほどではなかった。実験 1 及び 2 のヒストグラムを、(A) の平均値で重ね合わせると、図 5 の様になる。硫酸 (B) は、2 つのグラフが良く重なっているが、(C), (D) においてはひどくかけはなれていることが示されている。

実験 1, 2 より計算される Cholesterol 量を図 6 に示す。硫酸 (A) の平均値 211.4 mg/dl に対して (B) 212.2 mg/dl, (C) 221.8 mg/dl, (D) 232.7 mg/dl であり、(C), (D) の (A) に対する差はいずれも有意であり、一方 (B) と (A) の間には有意の差はなかった。(いずれも $\alpha=0.05$ で)

実験 3 Pool した血清での反ぶく測定では NO_3 を含む粗悪硫酸では Cholesterol 定量値に正誤差を与えることが認められたが、個々の血清についてはどうか。50 人の患者血清について硫酸 (A) および (D) を用いて Cholesterol 値を測定し、その相関を調べた。図 7 このように多数例についても例外なく不良硫酸においては正誤差を与えることが確認された。またこれら 50 例のコレステロール量の平均値は (A) : 216, (B) : 239mg/dl であり、実験 1 および 2 と全く同様はほぼ 10% の高値が得られた。且し相関係数はかなり高く ($r=0.920$, $\alpha=0.0005$ で有意の相関あり) この様に詳細な検討をした上で 10% 高く出ると言うことを承知の上で使用するのなら臨床上的目的にはかのうものと思われるが、通常の検査室ではこれだけの手間を掛けることはまず無理でありまた無駄であろう。カルバゾール反応で陰性の硫酸を用いるにこしたことはない。

粗悪硫酸への対策

実験 1, 2, 3 により硝酸を含む硫酸にあっては、かなり大きな誤差を生ずることが示され、またその様な不良硫酸はカルバゾール反応を用いてチェックできると言う北村先生の方法が極めて効果的であることを確認した。所で不幸にして良い硫酸を入手できない場合はどうしたら良いだろうか。

硫酸の妨害を打ち消す物質として、やはり北村先生は各種還元剤、キレート試薬、いんべい剤等について検討

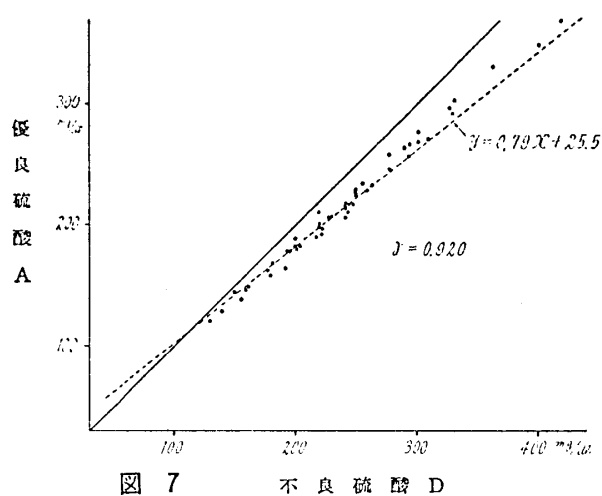


図 7 不良硫酸 D

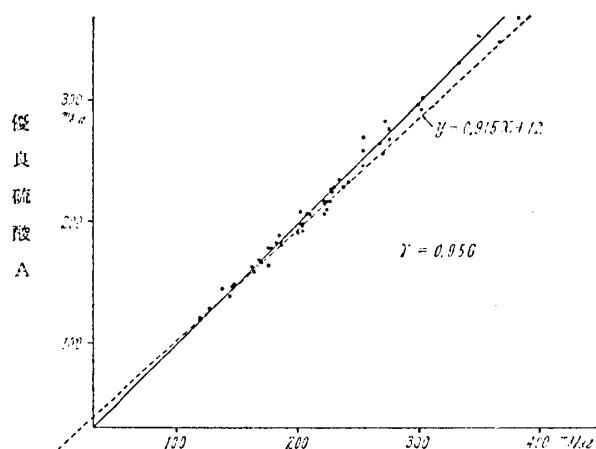


図 8 「ハ」処理硫酸 D'

され、その中から、1-アスコルビン酸、硫酸第一鉄、Tween-80 そしてハイドロサルファイトナトリウム $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (以下「ハ」と略す) の効果が認められ、特にそれ自身の影響の少ないものとして「ハ」が最も良いと指摘された¹⁾。具体的な使用法を記すと。

Zak-Henly 除タンパク試薬 (0.08%塩化第二鉄酢酸溶液) の 1 ml 当り「ハ」1mg を溶解し、以下常法の如く処理すれば良い。

その結果 Cholesterol 標準液に対しても良い硫酸を用いた場合と同様の発色が得られる。但しこの様にして作られた除タンパク試薬はしばらくすると白濁を生じ、保存が不可能である。これに対して除タンパクろ液に「ハ」を加える等の試みがなされている。筆者らはこの点を補う方法を、偶然の機会に見出したので紹介する。

不良硫酸 100ml に対し「ハ」150 mg を加え溶解するまで注意して加温、冷後白濁するものは加温不足

であるから再び溶解するまで加温する。この様にして、処理した硫酸は良い硫酸と全く同様に使うことができる (後述) 以下「ハ」処理硫酸と略す。

実験 1, 2, 3, で用いた不良硫酸のうち (D) に前述の方法で処理したもので次の実験を試みた。

実験 4 実験 1 に準じ 250mg/dl 相当の Cholesterol 標準液について、「ハ」処理硫酸 (D') で発色させ実験 1 の結果と比較した (実はこの実験も実験 1 と同時に行なったので第 3 図に一括して掲げた)

その結果「ハ」処理を施すことにより純良硫酸 (A) に対する吸光度減少は約 3% にとどまることが判明した。(処理前のそれは約 13%)

実験 5 実験 2 に準じ Pool した血清の除タンパクろ液について、「ハ」処理硫酸 (D') で発色させその結果を実験 2 と同時に掲げた (図 4)。

硫酸 (A) に対する吸光度減少は 4% で「ハ」処理前とほとんど変わらない。それは粗悪硫酸による影響が、標準液より血清に対してはより少ないことでうなづけよう。即ち、血清より Cholesterol 標準液の発色の方が変動しやすいため、粗悪硫酸での発色低下の度合も大きければ、また「ハ」処理によつての回復の度合も大きいと言うことになる。 (後述参照)

実験 4, 5 を総合して見るに (図 5) 標準液のヒストグラムが血清のそれにほとんど重なることがわかる。実験 4, 5 の結果より計算される「ハ」処理硫酸 (D') での Cholesterol 定量値の平均は 209.5 mg/de であり (図 6) 良い硫酸 (A) を用いた場合との間には推計学的にも有意の差は認められなかった。(a=0.05 にて)

実験 6 「ハ」処理硫酸 (D') を用い実験 3 と同時に 50 例の患者血清について 優良硫酸 A との相関を見た (図 8)。相関係数は 0.956 で「ハ」処理前より一段と向上した。回帰直線 $y=0.915x+12$ が得られたがこれは Ideal 直線 $y=x$ (図の実線) に極めて近似なものである。

実験 7 Cholesterol 標準液及び血清除タンパクろ液について、良い硫酸 (A)、不良硫酸 (D) を用いて発色させ分光像を観察したが、見るべきものはなかった。特に 570 mμ 附近のピークはいずれも一致し、実験 1, 2 で得られたと同じ吸光度の絶対量の違いが見られたのみであった。また「ハ」処理を施した不良硫酸 (D') の分光像についても同様であった。(図 6, 10)

まとめ

北村先生によって発見された不良硫酸による Chole-

図 9 硫酸の別による血清コレステロール吸収スペクトルの変化

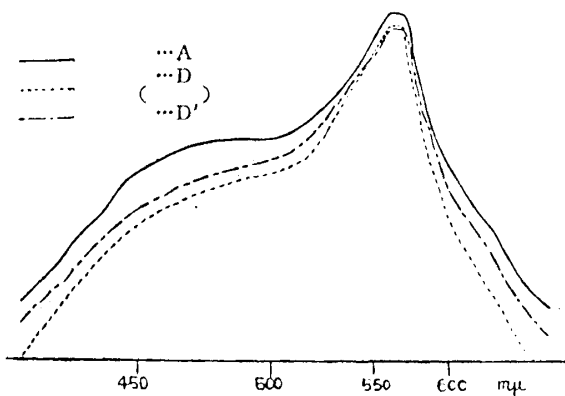
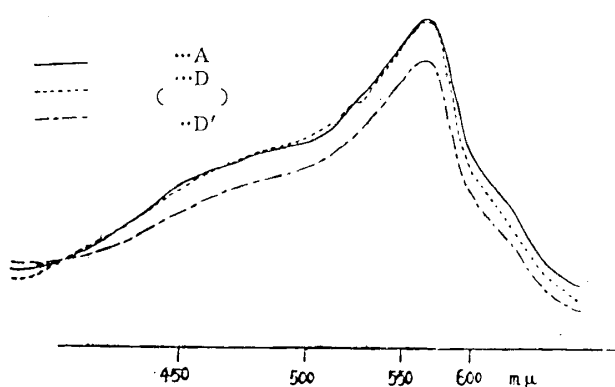


図 10 硫酸の別による純コレステロール吸収スペクトル変化



sterol 定量時の妨害について追試を行い2, 3の知見を得た。

即ち、カルバゾール反応陽性を示す硫酸においては、血清および標準 Cholesterol の発色を阻害し特に標準液の発色低下が著しいので、測定値に正誤差を与えることが、Pool した血清での反ぶく測定および50例の患者血清についての相関を調べることにより確認された。

我々が用いた4種の硫酸のうち (A) 三変化成精密分析用、(B) 関東化学試薬特級はいずれもカルバゾール反応陰性であり Cholesterol 定量の目的にも充分であった。(C) 東京某、(D) 大阪某 (いずれも試薬特級) はカルバゾール反応陽性であり10%にも及ぶ正誤差を生ずることがわかった。市販特級品 (J. I. S. 規格品と銘打ったもの) に、かかる不良品が存在することはメーカーにも一考を願うと同時に使用する我々にも適切な対策が必要であり、前記カルバゾール反応が極めて有効であることを認めた。この様な我が国の試薬事情では良い硫酸が入手できぬ場合もあろう。その様な場合、不良硫酸にハイドロサルファイトナトリウム $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ を加え加温溶解する操作により Cholesterol 定量用として使用に耐えることを発見した。この処理でカルバゾール反応が

陰性化するので、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の添加と加熱により NO_3 が還元されて NO_2 となり消失するものと想像されるがその詳細についての検討は省略した。優良硫酸に前述の方法で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ を添加しても何ら不都合な影響はない。

附：標準液の発色低下と血清のそれが同じでないため、これらの問題が生ずる訳であるが、なぜ血清に於てはそれ程低下しないのであろうか。

Zak-Henly 法のみでなく有機溶媒抽出で得た Cholesterol についても同様であり Digitonin 沈殿により既製 Cholesterol を単離した後に始めて標準液と同じ消長を示す様になる。

これは Cholesterol と一緒に抽出される他の脂質 (リン脂質、中性脂肪等) が混在するためと思われる。これらがいずれも保護膠質あるいは界面活性剤として作用し、発色が安定になるのではないだろうか。事実 Cholesterol 標準液に生理的濃度のリン脂質 (300 mg/dl 相当するレシチン) を加えて発色させると不良硫酸も良い硫酸と変らぬ呈色を得られる。ただ Zak-Henly 法は除タンパクに酢酸を用いるが、リン脂質は酢酸に難溶であるから溶液中には存在しないはずであり、事実とムジユンする。中性脂肪についても、トリグリセリドを用いて同じことを試みたが、期待した通りの結果は得られなかった。これらの面からの検討もあるいは有用かもしれないが、原因が試薬の純度に起因することは明白であるので、良い試薬を選択することが最も賢明な策であらう。

J I S 規格にふれないと言って現在の様な程度の硫酸が市販される事は黙視し難い。(J I Sの規格では硝酸は定性試験のみでありそのため Passes Test と標示されている) J. Rosin およびアメリカ化学会の分析試薬委員会の規格ではいずれも硝酸塩量は 0.00005% だと言う)。我が国の試薬メーカーにもこの程度の自社規格を設けて品質の保持に努力してほしいと思う。

稿を終るにあたり、実験の指導および助言を賜った、虎の門病院検査部北村元仕博士並に三重県立大学助教授川出真坂博士に感謝します。

(尚この報告の一部は臨床化学分析談話会、東海支部第12回例会にその要旨を発表した) 5)

文 献

- 1) 北村・有松；日新医学 48, 7, 456, (1961)
- 2) 吉川・米山・北村他；医学のあゆみ 33, 375, (1960)
大山他；日新医学 47, 464, (1960)
北村；日本臨床 18, 2330, (1960)
北村；Minophagen Medical Review 5, 7, (1960)
金井；臨床検査法提要改訂21版 VII-50 (1962)
- 3) 北村；臨床病理 6, 200 (1958) 金原出版
- 4) 三堀他；試薬計解 1, 356 (1952) 南江堂
- 5) 坂本, 中村；東海臨床化学 No. 1 (1962)

ノーベル賞者ものがたり (その1)

明治薬科大学講師 橋 爪 檳 榔 子

遠く129年のその昔、ストックホルムでココの声をあげたアルフレッド・ノーベル(1833~1896)が30才の弱冠で、早くもニトログリセリン爆薬のпатентをとり、イタリアの景勝地サン・レモの研究所で晩年をすごし、永眠の前年(1895)、62才の折、その発見で、莫大な利益からノーベル賞をのこすという遺言をつたえ、1896年、サン・レモの美しくも静かな海にうちよせる波の音を聞きながら、無妻主義の彼は“死の商人”と呼ばれたノーベルは心臓病のため惜しくも他界した。

その60余年の生涯は、別の機会にものとするとして、彼が特にこの爆薬に精心をこめたのは、当時ロシアのペテルスブルグにいた父親のイマヌエルが建築技師のかたわら兵器の発明に鬼才をみせ、ロシア政府の支持を受け、地雷や水雷をつくり、これが当時のロシアとトルコの間に起ったクリミア戦争に利用されようとした矢先き戦争は終わってしまったものの、3人兄弟の末っ子の彼の幼ない脳裡には爆薬のことがきざみつけられていた。

その完成には、この方面の研究でエキスパートのエリクソンという技師の実験室にゆくことを父にすすめられ、27才で大西洋を渡って留学することになった。しかし詩想豊かな彼にとって、物質文化だけではあきならず、いつも詩集をポケットに試験管をふっっておらずにはおられなかった。そしてやがて、彼は翌年パリにゆき、1人の清い乙女と知りあい、科学をよそに青春のよろこびを恋に浸りきるのだった。

「わびしい砂漠のような僅のいのちに、バラのかおりをにおわせるうるわしい乙女子よ……」という詩をはじめてつくったのも、このよろこびのあらわれからであったが、運命はつれなかった。かれんな少女は病いのため、いつのまにか天国に召されてしまった。アルフレッドの嘆きはたとえようもなかった。そのさびしさを忘れる思いで、外国語に達者だった彼は、英米独仏伊の詩集を片っぱしから読み、青春のユウウツから逃れようとするのだった。

彼の独身主義はこの失恋に始まった。そのころ、ペテルスブルグの父から「工場がうまくいっている、寒さよけの温水暖房も完成した……」という便りに再生の意気

を感じとり、早速2年間のパリ留学を捨てて父のもとに旅つことになった。生まれ故郷のストックホルムにノーベル工場を新設して、一筋にダイナマイト完成に献身することになった。永眠のころ、「私の狭心発作がニトログリセリンの厄介になることは何という運命の皮肉だろう……」と最後の一言をのこしたのは有名な挿話でもある。

——そのノーベル賞の第1号は死後5年目の1901年に、特設されたストックホルムのノーベル賞寄金委員会の選考で、化学賞はオランダの物理化学者ファント・ホーフ(1852~1911)に与えられた。受賞の対象は、化学反応の速度に関する法則の発見と、浸透圧が気体の圧力と同じ法則によることの発見であった。そしてその翌年、ノーベル賞第2号は、尿素やカフェイン、それに炭水化物の構造や合成研究で“有機化学の父”といわれるドイツのエミール・フィッシャー(1852~1919)に授けられた。

一方、生理・医学賞の第1号は、ジフテリア血清療法の発見者でドイツのベーリング(1854~1917)であり、第2号はマラリア研究での英のロス(1857~1932)であった。また物理学賞第1号はX線で有名なドイツのレントゲン(1845~1923)。その第2号は光と磁気研究のオランダのゼーマン(1865~1943)とローレンツ(1853~1928)の2人に対してであった。

——あれから61年後の1962年度の医学・生理学賞は英のクリック(46)、ウィルキンズ(46)、そして米のワトソン(34)の新進3人に与えられ、この年末、ストックホルムで盛大な授与式が北欧の枯葉散り去った皇居で行われた。こんどの授賞目標は分子生物学に関し、細胞染色体の主成分である核酸(DNA)分子の構造解明であり、長年のナゾだった生物の遺伝のカギを解きあかす複雑きわまる業績に対してであった。

これまでの生物学では、黒い目とか青い目、赤毛、黒毛などという遺伝の“信号”(情報)が生体のどこにあるかさっぱりわかっていなかった。それがこの若い3人のチームワークでDNAというハシゴに似た構造物質の中に秘められていることが明かにされ、これで、やがて

は人種改良，人工細胞，そして夢の人工生物や人工人間ができあがるであろうことの示唆を与えてくれ，そのおどろきがノーベル賞委員会を刺激したといわれる。

しかもこの授賞には，3人が3人とも事前に知らされず，3人が3人とも全くのおどろきとよろこびであった。いちばん年下のハーバート大のジェームス・ワトソン教授は，10月の中旬，朝の9時からの講義に教室に入ったとき，黒板に大きく“Dr. Watson has just won The Nobel Prize, bravo, bravo.”と学生の手で書かれてあった。満堂はブラボーの叫びと拍手にわきたち，

はじめて授賞のことを知ったという。

またロンドン大のフランシス・クリックはちょうどケンブリッジ大を訪ね，その朝，ワトソンからはじめて知り，教室員からシャンペンの祝杯をあげられ，自らを疑ったほどの興奮をおぼえ，一方，ケンブリッジ大のモリス・ウィルキンズはニューヨークのホテルに宿泊中，食堂で朝食をとっていたとき，駆けつけたスウェーデンの新聞記者から「先生，おめでとう！」と肩を叩かれ，長身やせ型の彼は夢かとばかりにボツとしたそうであった。(つづく)

アゼライン酸，カプロン酸，ペラルゴン酸

東洋高圧工業株式会社油脂開発室

東洋高圧工業株式会社では北海道工業所内にオゾン酸化のプラントをもち，米油を原料としてアゼライン酸， $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ ，カプロン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ ，ペラルゴン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ を製造している。現在の所アゼライン酸 10～15 t/月，カプロン酸，ペラルゴン酸合わせて 5～3 t/月製造可能であるが需要如何によっては増産も考慮している。これ等の中，アゼライン酸とペラルゴン酸はエメリー社（アメリカ）が牛脂を原料として製造中で，ヨーロッパでもオランダで製造が開始されつつある。国内では日本オゾン株式会社が昔生産したことがあったが現在は東洋高圧のみである。カプロン酸は世界的に見てもヤシ油の中に少量含まれる分が若干取り出されている程度で，或程度まとまった生産があるのは東洋高圧のみと云ってよい。

さてアゼライン酸は炭素数9の飽和二塩基酸で，アジピン酸（炭素数6）セバチン酸（炭素数10）と比較する

とセバチン酸に近い性状をもっており価格はセバチン酸より安い。可塑剤，航空潤滑油，ポリエステル，ポリウレタン，ナイロン，食品添加剤等の用途の伸長が期待されている。またアゼライン酸から誘導されるノナメチレンジアミンは樹脂，高分子凝集剤等広い用途が考えられている。

カプロン酸，ペラルゴン酸は炭素数6及び9の飽和一塩基酸で可塑剤，アルキッド樹脂，金属石鹸，香料，食品，添加剤等の用途がある。両者を分離使用した方がそれぞれの特性が発揮出来る。特殊の誘導体としては N-N-アルキルアמיד，メチロールアמיד，グリセライド， α -スルホン酸等々も考へられる。

アゼライン酸，カプロン酸，ペラルゴン酸について現在の所それぞれ純度，色調等によって2～3種類の品質のものがあるがその主なるものは次の通りである。

製 品	色 ・ 外 観	酸 価	沢 素 価	純 度	水 分
アゼライン酸 A	純白色粉末	594以上		99.5%以上	0.5%以下
〃 B	溶融ハーゼン 100 以下 白色フレーク状	590以上		99%以上	1%以下
カプロン酸	溶融ハーゼン 1,000 以下 無色液体		1.0以下	C ₉ 90%以上	
ペラルゴン酸 A	ハーゼン 100 以下 無色液体	354±10	1.0以下	C ₉ 90%以上	
〃 B	ハーゼン 100 以下 微黄色液体	354±10	1.5以下	C ₉ 90%以上	
	ハーゼン 500以下				