



1967 No. 1

(通巻第43号)

CHEMICAL TIMES

発行者 関東化学株式会社

ケミカルタイムス編集委員会

目次

(通巻ページ)

年頭のご挨拶	関東化学株式会社	大塚内蔵.....718
農薬中毒と白米中毒(Ⅱ)	東京大学前教授(内科学) 国立熱海病院々長 医学博士 国立ガンセンター顧問	田坂定孝.....719
核酸を中心にした酵素の考え方(Ⅱ)	星薬科大学教授 薬学博士	涌井袈裟参.....722
犯罪と分析化学	科学警察研究所 医学博士 主任研究官	丹羽口徹吉.....724
血清アルカリホスファターゼ の迅速測定法	東京通信病院 臨床検査科	大森昭三 大渡辺章.....727
物理的測定法による 有機化合物の構造解析法入門(1)	東京教育大学理学部 理学博士	大橋守.....731
原子吸光分析における 生化学への応用(1)	岩手県衛生研究所 薬剂部 化学部 医学博士 部長	佐藤彰.....735
ステロイドホルモン以外の ステロイド化合物の薬効について	立正大学 理学博士 女子短期大学教授	黒沢雄一郎.....737

KANTO CHEMICAL CO., INC.



年 頭 の ご 挨拶

関東化学株式会社 取締役社長 大 塚 内 蔵

1967年の新春を迎えるに当たり謹んで新年のお慶びを申し上げます。

省りみまするに、戦後の日本はノーベル賞受賞者を二人も出した理論物理学の素粒子論の分野では世界一流と言われ、東海村では原子力発電が既に実用運転を開始しており、一方内之浦におけるロケット実験は間もなく人工衛星を打上げるまでに進み、又南極観測での越冬日本基地は益々その規模を拡大する等々、あたかも日本は先進国の仲間入りをしたかの如くいわれつつありますが、その反面、昨年以来大きな飛行機墜落事故が相次ぎ多数の犠牲者を出している現実には科学の進歩以前の解決すべき幾多の問題が残されていることを痛感いたしております。

一方、日本の経済界は景気の低迷期を脱して上昇期に入っておりますが、中小企業の倒産は減少するどころか却って増加の現象を示めしております。開放経済の中で生き抜くことの困難さを深刻に反省し、寧日ない企業努力こそが社業を繁栄に導く唯一の道であることを一層確信いたしております。

我が関東化学は創業二十二年目を迎えて、益々生産と販売の充実に努力を傾注して皆様のご期待にお応えいたしたいと存じます。

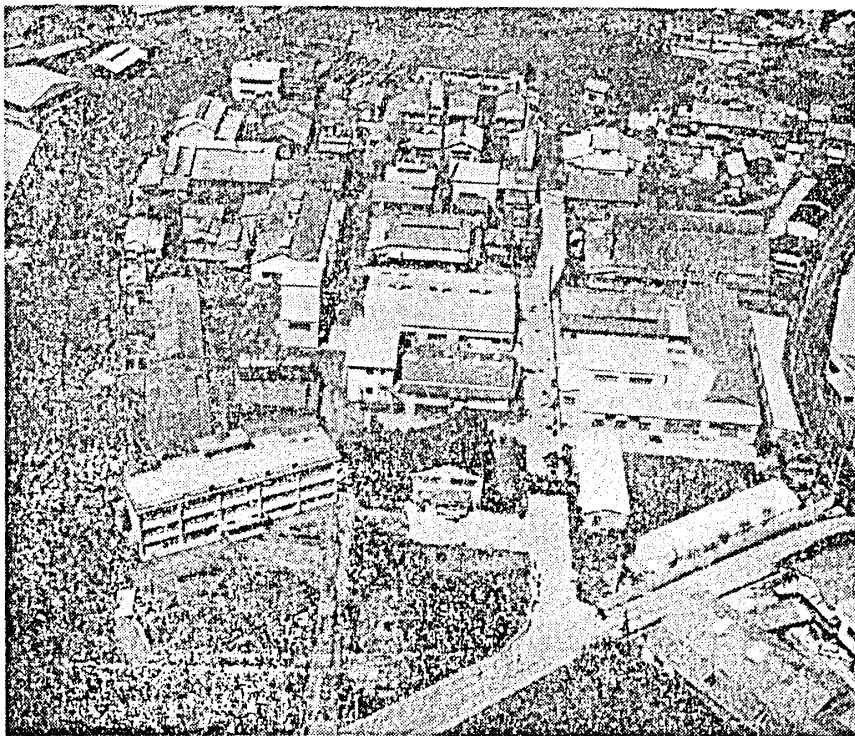
昨年は工場設備の整備強化によって電子工業用薬品の増産と品質のレベルアップに成功し、臨床検査薬部門では日常検査に大きく寄与できる新製品を開発発売することができました。更に有機合成部門におきましては、アミノ酸糖類染料等の中間物、誘導体の試作を一つ一つ積み重ねて技術の充実に図って参りました。

今年は社員教育を一層推進し、社員一人一人が試薬の使命の重大なことを自覚し、全社が一体となって調和のとれた実力を涵養いたしたいと念願しております。

ケミカルタイムスも新版刊行五年目を迎えることになりましたが、此の間貴重な玉稿をお寄せ下さいました諸先生に厚く御礼申し上げます。また内容充実と紙面の刷新には編集部を挙げて努力をつづけておりますのですが、今年も一層のご助言ご指導の程を御願い致します。

旧年に倍して努力の年、1967年を迎え、ケミカルタイムス新年号をお贈りするに当たり、愛読者の皆様のご健康を祈念して一言ご挨拶を申し上げます。

関東化学(株)草加工場全景



農薬中毒と白米中毒 (II)

東京大学前教授(内科学)
国立熱海病院々長 医学博士 田 坂 定 孝
国立ガンセンター顧問

II 白米病と脚気と B₁ 欠乏症

1) 白米の中毒作用

ここでは東大小林名誉教授の研究成績を簡単にご紹介し、又われわれの研究も加味して述べることにする。農林省食糧研究所にある米穀倉庫に鼠が入りこんで、貯蔵してある米を食べて死んでいることが度々あるので、この米を飼料として与えてみると死亡することから、主食に毒があるかどうかを調べてみるようになった。この米粒には“かび”が寄生しており、はじめて *Penicillium toxicarium* Miyake と名付けられたものであるが、現在では *Penicillium Citreoviride* Biourge と同じものであることがわかった。そこでこの代謝産物を与えて急性中毒を起こさせた場合の症状経過をみると、人間の病気では脚気衝心に非常によく似ている。即ち先ず上行性の運動麻痺が起こり、最後には呼吸麻痺で動物が死亡するが、その経過を更によく観察してみると、まず後肢に麻痺が起こり、嘔吐、血圧下降、体温下降、横隔膜不随、心肥大が現われ、前肢も左右対称的に麻痺し、腱反射は鈍くなるが、やがて逆に亢進し、痙攣様症状が現われ、呼吸麻痺で死亡する。意識は最後まで失われない。そしてこの中毒現象は、サルから鳥類までの各種の温血動物を通して共通であるばかりでなく、爬虫類、両棲類、魚類まで大体同様であり、更に各種動物の致死量は体重に大体比例した数値であるといえます。そこで更に運動麻痺の作用点を調べてみると、末梢性のものではなくて主として脊髄前角細胞の侵されることに起因するものであり、最後の呼吸麻痺は延髄の呼吸中枢の麻痺であること、又知覚にも循環系にも障害のみられることがわかった。この急性中毒に対するビタミン B₁ の影響をみるに、あらかじめ B₁ を与えた動物に中毒を起こさせた場合には効果があり、中毒が軽くて済む。しかし、すでに成立した中毒に対しては効果がでない。慢性中毒については長期間経口的に与えていると著明な溶血を伴った貧血も起こってきた。その毒物の化学的性状は C₂₇H₃₀O₇ の組成で、側鎖に Polyen を持ったことがわかった。

以上の所見は農林省の米穀倉庫の黄変米についているカビの代謝産物による病変であるが、普通の白米にも胚

芽のとれた後のきずの多い部分に非常に多量の同名のカビが繁殖しており、その中に含まれる毒物は熱にも強く、腸管からの吸収がよいので、常時白米をとっていると上記の神経と心臓を侵す毒物の慢性中毒が当然考えられてくるのである。

今日では白米の使用は非常に多いが、米をはじめ多くの食品に B₁ の強化が行われているので、白米中毒或は白米のカビ中毒の発生を防いでいるというような可能性が或いはあるかも知れない。しかし一方では白米を全く与えず或は白米につくカビの存在する事の考えられぬような食餌の条件下で動物(主としてネズミ)に神経と心臓の変化を主徴とする病変を作ることが出来る。米食国民に脚気が多く、米の粒を食べぬ国々には、脚気は見られないが、B₁ 欠乏は決して少くないのである

2) 米につく“かび”はその外に肝臓毒を生産する

Penicillium islandium sopp があり、又腎臓毒を生産する *Penicillium* がある。前者は南方からの輸入米に見付かったかび米であり、後者ははじめタイ国から輸入された米に発見されたので、タイ国黄変米とはじめ呼ばれたものであるが、その後内地の黄変米にも見られた。前者から得られた毒素は Polyoxanthraquinone 系の黄色色素、Luteoskrin C₃₀H₂₂O₁₂ と含塩素ペプチド、C₂₅H₃₀O₈N₃Cl₂ の2種で前者に化学構造式も確定した。この二化合物の肝臓に対する作用を見ると、両者とも投与量の大小によって急性から慢性までの病変が起こり、肝硬変も発生する。しかしその Process には両者の間に差がみとめられるという。なお *islandium* 菌カビ米の少量長期飼育では肝癌も発生し、その第1号は548日目であった。

3) *Citrinum* 菌の代謝産物は黄色酵素

Citrinum 及びその近縁の化合物で、その中毒作用で、腎尿細管の障害が強く起こり、尿量が多くなり、腎臓が肥大する。ネフロンを単位に1本ずつ分離した実験では尿細管が拡大しているので、珠数珠をつないだように見えたという。

上記の3つの“かび”類の分布は米産地の全地域に拡がっており、精白米では表面にキズが多いので米粒の表

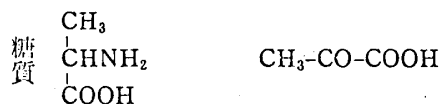
面ばかりでなく深部にまで侵入して行くので表面を削りとただけではなくならない。なお玄米にも寄生しうるので、内地米でも日本のような高温多湿のところではその貯蔵に大きな注意を払わねばならないと考えている。

上記の如くわが国だけに多い脚気の原因として白米についている“カビ”の成分をなす有機物による中毒と、 B_1 欠乏とがあげられるが、私が東大在職中、教室の柴田博士の研究せられた実験がある。即ちシロネズミを用いた動物実験でビタミン B_1 だけを全く与えない時に見られる欠乏症状と蛋白組成としてチロジンを多目に（白鼠の実験食餌の 20% Casein 中 3.8% をチロジンにする）与えた B_1 欠乏試験とでは非常に成績が異なることを見た。即ちシロネズミの痙性脊髄麻痺、或は運動減少

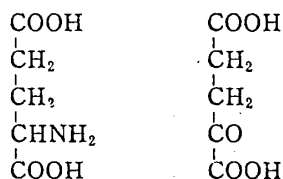
ビタミン B_1 欠乏時の糖質及びアミノ酸からの
 α -ケト酸の発生及びその可能性

(過 剰) (発 生)

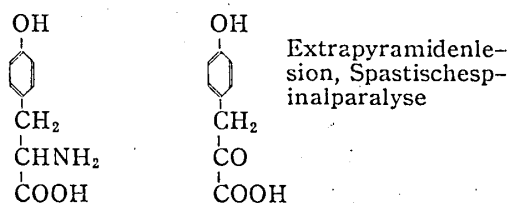
1. 糖質とアラニン→焦性ブドウ酸（ピルビン酸）



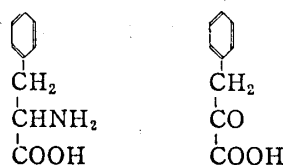
2. グルタミン酸→ α -ケトグルタル酸



3. チロジン→p-Oxyphenylpyruvic acid



4. Phenylalanine→Phenylpyruvic acid (?)



性筋緊張亢進性の中樞神経（錐体外路）の障害を観察することが出来たので単なる B_1 欠乏食に加えるに、他の栄養素の平衡を失した多量を与えると同じ B_1 欠乏でも、その欠乏症状には種々の修飾がなされてくるであろうと考えるようになった。この際には多分チロジンの酸化分解は B_1 欠乏のために Oxyphenylpyruvic acid でとま

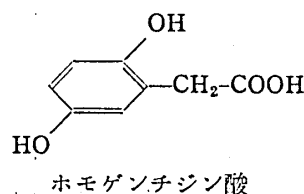
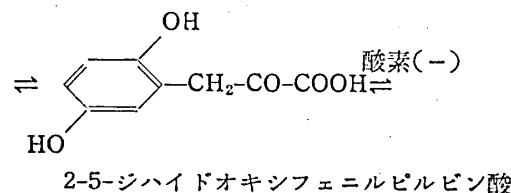
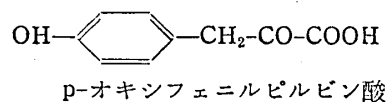
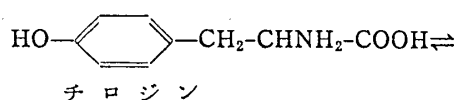
ってしまいこれが特に中樞神経に有害に作用するのだろうと考えられる。

III 膠原病に対する食餌因子の影響

膠原病に対してはチロジン、フェニルアラニン等の特殊のアミノ酸は中毒物質として作用している。

膠原病とは結合織、特にその細胞外成分と共通な系統的な病変に有する疾患群の総称で、臨床的にも種々の共通した症状が記されている。即ち、(1)感染症を思わせ弛張性の高熱が持続する。発熱は 40°C をこえることがしばしばある。しかし血液培養では常に陰性で病原菌の見られることはない。(2)自然に解熱緩解することもあるも、再び発熱して悪化する。(3)抗生剤はすべて無効。(4)急性関節炎様の症状が出没し、且移動し、血沈に何れも著明に促進している。(5) γ -globulin の増加。(6)しばしば心筋障害を伴う。(7)皮膚には発疹の現われることが多いが、多くは一過性で、且非定型的であることが多くある。本症候群の治療は昔は非常に困難であったが、今日でも決して容易ではない。ACTH, Cortisone, サリチリ酸, アスピリン, 等頻繁に使用される。なお、上記の共通した症状の外に、本症疾患にはフェニルアラニン、チロジンの代謝異常が見出されている。即ち摂取された Phenylalanine と Tyrosine とは体内で 2~5 Dihydroxyphenylpyruvic acid までは酸化されたが、次の Homogentisin には移行できない。その証明として (1) 膠原病以外の患者では絶対に見ることのできない 2-5-Dihydroxyphenylpyruvic acid が本疾患患者には常時証

膠原病におけるチロジンの代謝異常



明されること(西村, 柴田[幸] 1957), (2)Homogentisin 酸及びそれから先の Tyrosin の中間代謝産物は処理してしまう等の2点があげられる。即ち本症では 2-5 Dihydroxyphenyl pyruvic acid を Homogentisin 酸にする酵素が欠けていることが理解される。逆に(3)膠原病患者にチロシン投与しても、又 2-5 Dihydroxyphenylpyruvic acid を投与しても急速に膠原病に共通な症状が悪化するし、又(4)Tyrosin を含有することの少ない食餌を与えると非常に経過のよくなることが知られています。即ち本症は Phenylalanin チロシンなる重要なアミノ酸の代謝過程に障害があるため、それらの食物中の量が多いと膠原病を悪化させ、その状態が続くと長期に亘って有害に作用するものである。そこで治療の目的には薬剤による治療の外に食餌の蛋白質のアミノ酸組成を調べて毎日チロシンを含有することの少ない食餌献立表を作って患者に与えることが必要とされる。

IV 睡 眠 剤

睡眠剤の例を挙げてみると、何時の時代でも休息の夜を眠られぬということに非常に苦痛のことであるらしく、欧州では既に古典ギリシア時代には、ケンの種子を眠りをさそう薬として詩に歌われている。決して今日のような恐ろしいものとは思っていなかったらしい。ギリシャのモルヒネは眠りの神であって、決して恐ろしい麻薬の神ではなかったのである。前世紀末のニイチェは極度の精神活動の後にくる不眠を当時の粗製なクロロホルムを、手術時の全身麻酔に使われたような方法で、ハンカチにひたして鼻で嗅ぎ、そのまま倒れて寝てしまったというようなことが何年も続いたらしく、当然その中毒の結果は、脳の精神活動の破壊となって現われた。モーパッサンが創作のあとの眠られぬ時間を、エーテルを嗅いで昏睡状態で眠った話は、彼の作「水の上」に記されていて悲惨な感じを与える。それから見ると Barbitur 剤の発見以後の睡眠剤は副作用も少なく、長期連用後の中毒作用もなく、誠に幸福というべきである。勿論その後の睡眠剤は鎮静剤, Tranquilizer をも含めてその種類を益々増して行つたが、近年のサリドマイドの作用こそは誠に恐るべきものがある。

これは妊娠初期にごく少量を使用しただけで母体には全く影響がないが、胎児にはアザラン状の手足を初めとする各種の絶望的な奇型を発生させるものであるから、本来の意味の慢性中毒とは異なるが、誠に恐るべき睡眠剤である。原因が数ヶ月以上も以前にさかのぼること、又母体へは何等の有害作用もないために、原因をつきとめた時には、早くも西独だけで10万をこえ、わが国でも多分1,000を越えるだろうという。このような薬剤の出現は当然ながら従来おろそかにされていたというより

は、全く気付かれずにいた。母体に与えられた薬物の胎児への影響を、今後の新薬については、いつでも調べることの重要性を教え、又妊娠の早期である母体から受ける胎児の影響の大であることを教えられた次第である。

む す び

慢性中毒の問題は、この領域の広範なこと、その症候の多種多様であること、種々の疾患との関連の深いこと、治療に緩急その所を要すること、生活様式の変化、化学工学の発達によって絶えず、いわゆる新顔の中毒症の表われることなど、常に深甚な関心と細心の注意を要する医学の分野であって、これは同時に各種の行政と密接な関連をもっている。近時この方面への関心も随分と昂揚されてきたが、未だ立遅れの観があり、また医学の領域でも単に公衆衛生その他基礎医学の領域のみでなく、臨床家が共に手をたずさえ、とりあつて行くことが大切であろう。慢性中毒は今や患者個人の問題ではなく、それはそのまま地方民全体、民族全般、更には全人類の健康と直接結びつき、遺伝学的にも重要性をもつことをもう一度強調して稿を終へる。

JIS 試薬の追加品目のお知らせ

昭和41年10月1日に次の試薬10品目が新たに日本工業規格に制定され、同年10月6日に官報に公示された。

JISK	品 名	等 級
8165	塩基性酢酸アルミニウム Aluminum Acetate, Basic	特級 1 級
8229	カコテリン Cacotheline	特級
8339	五塩化りん Phosphorus Pentachloride	特級 1 級
8568	硝酸マンガン Manganese Nitrate	特級 1 級
8679	p-トルイジン(4-アミノトルエン) p-Toluidine (4-Aminotoluene)	特級 1 級
8716	o-ニトロベンズアルデヒド o-Nitrobenzaldehyde	特級
8812	第二ブチルアルコール sec.-Butyl Alcohol	1 級
8813	第三ブチルアルコール tert.-Butyl Alcohol	1 級
8903	メチルイソブチルケトン Methyl Isobutyl Ketone	特級 1 級
9075	硫酸バナジル Vanadyl Sulfate	特級 1 級

核酸を中心にした酵素の考え方 (11)

星薬科大学教授 薬学博士 涌井 袈裟 参

3. 核酸の生合成

同位元素実験が代謝の研究に応用されるようになって種々のことが明らかにされた。

Barnes Schönheimer らのこの実験から食飼中のアンモニア体窒素は、ネズミ組織中で核酸のプリンとピリミジン成分の合成に利用されることが明かとなり、また動物体内の窒素塩基も簡単な炭素化合物 (CO_2 , グリシン, 蟻酸) からつくられることが証明された。しかし、微生物中にはプリンまたはピリミジンあるいは、その誘導体を栄養源として要求するものもある。

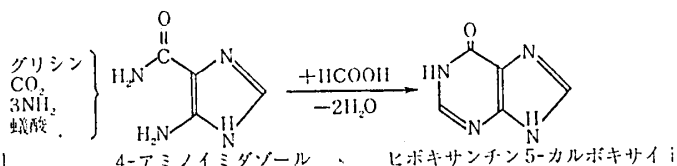
プリン核の生合成

C^{13} または C^{14} でラベルした各種の化合物をハトに与え排泄される尿酸を調べての結果では、6のCは CO_2 から、2と8のCはセリンから生じる蟻酸から、4,5のCはグリシンのカルボキシル基とメチル基のCから導入され、また、同位元素含有のグリシンを用いての研究から、尿酸分子の7のNはこのアミノ酸から、またグリシンのN-C-Cの鎖が単位としてとり入れられることがわかった。1, 3, 9のNは代謝プール中のおそらくアンモニアから導かれると見られる。その関係を次図にまとめた。

なお、尿酸はヒポキサンチンの直接酸化生成物であることがわかり、これらのCとNとを与える成分が核酸中のグアニンとアデニンのプリン核の前駆物であることもわかった。

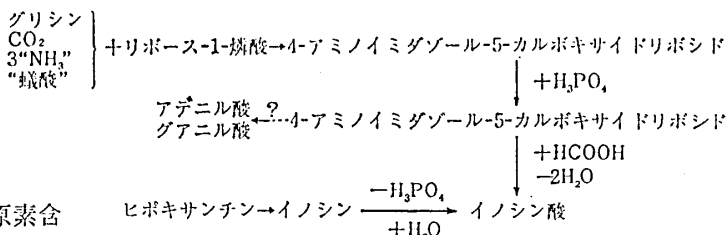
したがって、種々のプリン成分が低分子から合成されるさい、一つの共通の前駆物が関与することになる。しかし、ネズミではヒポキサンチン自身は核酸プリン成分の合成に用いられるようにみえない。この理由からヒポキサンチンヌクレオチド (たとえば、イノシン酸) がRNAのプリンヌクレオチドの前駆物である可能性が強い。

最近ハトの肝臓無細胞ホモジネートの研究から、ヒポキサンチンの生合成にはリボースリン酸が関与し、その中間にイノシン酸 (ヒポキサンチンリボイド) ができ、これが分解されてヒポキサンチンが生ずるといわれる。



ピリミジンの生合成

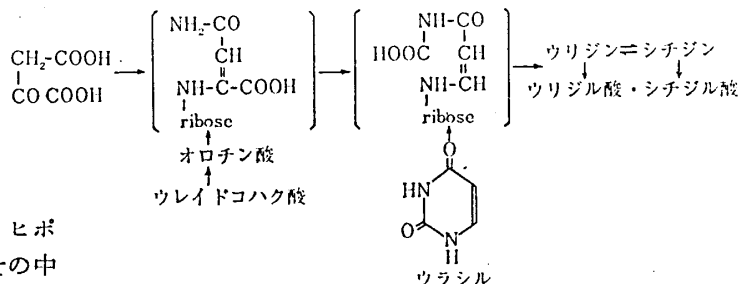
同位元素を用いてのネズミの実験では N^{15}H_3 のNは組織核酸のピリミジン成分にとり入れられるが、 N^{15} 含有ウラシル、シトシン、チミンを食餌に与えても同位元素のとり入れは見られない。



これによると遊離のピリミジン成分は動物組織のピリミジンヌクレオチドの生合成の直接の中間成分でないと考えられる。Mitchell は *Neurospora* による研究でオキサロ酢酸が牛乳中にあるピリミジン成分のオロチン酸 (4-カルボキシルウラシル) からウリジン合成することがわかった。オロチン酸は *Lactobacillus burgaricus* の生長因子でもある。

3- N^{15} -オロチン酸をネズミに与えると、組織核酸のシトシンとウラシルに同位元素が現われるが、プリン成分には入らないところを見ると、オロチン酸は動物組織においてピリミジン合成に利用される。ピリミジン生合成の変化図を示すと次のようである。

ピリミジン代謝相互関係の推定図式

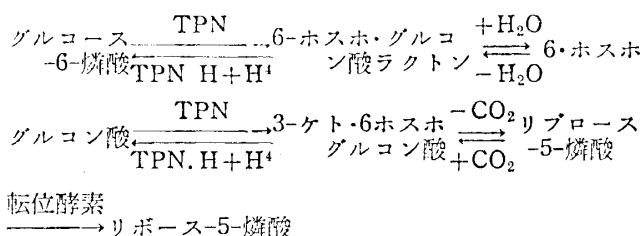


動物ではウラシルはピリミジンヌクレオチドの前駆物質として効果はないものとみられる。

この図式は Hammersten らの仕事からも支持されている。ラベルされたシチジンとウリジンは酵母 RNA にとり入れられ、シチジンはネズミにより核酸合成に、シトシンとチミンのデソキシリボンドはネズミによって、DNA の合成に利用されることがわかった。

D-リボースの生成

Dickens および Glock によれば生体内でのリボースの生成は酵素作用によりグルコースからホスホグルコン酸を経てリボースとなる。この酵素は酵母および動物組織中肝臓に発見される。なお、Racker およびその共同研究者らは、このグルコースからリボースの生成についてペントースホスファートサイクルと名づけ、次の変化式を与えている。



なお、リブローース 5 リン酸は二重の転位酵素によりリボース-5-リン酸とキシロース-5-リン酸となる。

II 遺伝子と核酸

1945年 Beadle は one gene one enzyme 一遺伝子は、一つの酵素からなるという説を提唱し、酵素の特異性は遺伝子作用の支配下にあるとした。Benzer は従来遺伝子とよばれるものを cistron (機動の単位), muton (変異の単位), recon (遺伝子組かえの単位) に分け、その各々の性行単位を明らかにした。

Benzer によれば 1 cistron は 4000 スクレオチド, 1 muton は 5 スクレオチド, 1 recon は 2 スクレオチドと計算された。

核酸にはリボ核酸(RNA)とデソキシリボ核酸(DNA)とがあることは前にも述べたが、遺伝子の化学的本態がこの DNA であるという根拠が1944年 Avery によって提唱された。そこで、遺伝子(DNA)がいかにして酵素蛋白の特異性を規定するかが問題となる。

Beadle らの一遺伝子一酵素説は、一つの遺伝子に突然変異が起こると、一つの酵素ができなくなるという事実にもとづいて提唱されたものであるが、その後一つの遺伝子に突然変異がおこると、酵素の量ばかりでなく質も変化することがわかった。たとえば大腸菌のトリプト

ファン合成酵素の生成を支配する遺伝子座位の構造で、座位の両端に近い位置に突然変異が起こると変形蛋白質ができ、中央に突然変異が起こると変形蛋白質さえできない。この突然変異が起こると、酵素の質が変わるのはなぜだろうか。これは突然変異物質が(亜硝酸, 2-アミノプリンなど) DNA を構成する塩基に働き、直接または間接的にその構造をかえることによって、突然変異が起こることが実験によってわかった。それは DNA の一部に変化が起こると、蛋白質中の一つのアミノ酸の種類が変わる。別言すれば、DNA 鎖上にアミノ酸の種類を決定する単位のあることを暗示する。そして現在の遺伝生化学では、蛋白質中のアミノ酸の配列は DNA 中の塩基の配列順序により規定されていると考えられている。

ある座位の両端に突然変異が起こると、酵素の安定性が変わってくる。また同じ遺伝座位の異なる位置に突然変異をうけた二つの変異核が共通の細胞中に存在すると、二つの変異遺伝子の作用が交錯して活性をもつ酵素がつくられることがある。これを遺伝子の補佐性という。

遺伝子の本態が DNA であり、この DNA が Watson Crick モデルをとっていると考えるかぎり、遺伝情報は DNA 中の プリン, ピリミジン塩基の配列順序のなかにかくされていると考えなければならない。それは DNA 中にはアデニン, グアニン, シトシン, チミンの四種の塩基の並び方のほかに XY という二つの遺伝子の特異性の差を生み出す要因がないからである。それには XY 遺伝子の DNA を純粋分離し、その塩基配列順序を化学的にきめればよいのであるが、今の核酸化学はそこまで進んでいない。

遺伝情報の伝達

DNA は遺伝情報をもっている。それが蛋白質にいかんに伝達されるか、それは1961年 Jacob らによって、メッセンジャー RNA (m-RNA) なるものが発見され、この m-RNA は DNA の情報をプリントされた RNA で、生体内に存在し、このものが DNA の情報を蛋白質に伝達する。現在この m-RNA をつくる酵素も知られている。一方、運搬 RNA (transfer RNA) なるものがあってこのものは活性化されたアミノ酸を m-RNA の上に運ぶ役割を演ずるといふ。そうだとするとこの RNA にはアミノ酸の種類を識別する情報と、m-RNA 上の正しい位置にこのアミノ酸を運ぶ情報の二つがかくされていると考えられる。t-RNA は 80前後のヌクレオチドからなるといわれているが、そのどこにアミノ酸の種類を識別する配列があるのか、またそれはどんなものであるのかはまだわかっていない。

犯罪と分析化学 (I)

科学警察研究所 丹羽 口 徹 吉
主任研究官 医学博士

I 緒 言

裁判化学は、薬学に古くから設けられた講座の一つで、その名の通り、犯罪事件に関連する重要な証拠物を化学的に分析し、その結果裁判における判決の際、決定的な資料を提供することを目的とした応用化学であつて、時としては犯罪事件を捜査している段階でその解決に重要なヒントを与えることもある。従つて、この仕事にたづさわっている者の基本的理念としては、取扱う対照は“物質”であっても、その裏には常に罪なき人、あるいは罪を犯した人がいるのであって人権と重大な関係があることを銘記し、操作上慎重過ぎる程の慎重さを堅持しなければならない。こういった意味で、分析化学、あるいは他の応用化学とは別に一部門が設けられてきたものと思われるが、実際の技術面でも、これから述べるような点で幾多の問題があり、今日ではさらにその内容を詳細に体系化し直そうと云う試みが関係者の間で叫ばれ、実現に向いつつある現状である。

言うまでもなく、犯罪は人間が犯すものである以上、鑑定物件として化学的検査を依頼される可能性のある“もの”は、われわれの生活に関与するものすべてであると言っても過言ではなく、その多様性は驚くべきものがある。

毒殺あるいはその末遂事件における毒物の分析、不法に製造されたり所持されたりする麻薬、かくせい剤の鑑定、誤用、悪用される習慣性薬品の鑑定等は旧来からよくもちこまれているものである。また農業の盛んな地方においては農薬による自殺、他殺の事例が多く、よくこれらの鑑定を依頼される。そしてこれら農薬や医薬品は年々オ々、新しいものが開発され、その本来の目的にそつて繁用されてくるようになると、心なき人々によって悪用されることも多くなり、その度に、依頼される鑑定は一層複雑さを増している。またさらに、最近では交通戦争とまで言われる程、無暴な運転や酔っぱらい運転による事故が増加しているが、これに伴つて自動車の塗膜片、ガラス片の異同識別の検査、運転者の酩酊度の判定等も、裁判化学の分野では大きなウェイトを占めるに至つてゐる。その他、放火の疑いある場合、石油、ガソリン等の油の分析、思い出したように現われるにせ紙幣の

紙質、印刷インキの分析鑑定等々、時代の変遷とともに幾多の難題が加えられつつある。しかも、物的証拠を唯一つの頼りに裁判で黑白をつけなければならぬ今日では、証拠物の鑑定結果なくしては事件解決は望むべくもないのである。

これら種々の証拠資料を鑑定するにあたっては、一般的にいゆる普通の化学分析の方法をとるのであるが、上述した通り、一層の慎重を期するため、次のようなことに留意している。

先ず、分析にあたっては信頼度の高い方法を選ぶこと、即ち、従来から確立され斯界に承認繁用されている分析法を第一に行い、新しい方法については追試などによつて充分信頼できるものを選び、飽くまでもその結果に客観性をもたせるようにする。そして次に、資料の量の許す限り多種多様の信頼度の高い分析法を試みた上で結論を下すようにする。戦後間もなく、ようやく物的証拠の重要性が認識されだした頃、ある薬品の不法所持容疑で、その薬品の鑑定を依頼された者が、融点を測定した丈で結論を下してしまい、裁判の際、有能な——あるいは意地悪な——弁護士から、その融点を示す物質は他にもあるのではないかと鋭くつめよられ鑑定人が狼狽したことがあつた、と言う話を聞いている。これなどは全くひどい例かも知れないが、こういった面にも裁判化学の特長の一つがあると云えるかも知れない。

さて、しかしながら、実際もちこまれる資料は、その量が微量であることが多い、しかも後日、再鑑定の行われることもあるので、この点を考慮して事情の許す限り慣例として、全資料の3分の1は残して返還するようにしている。また、裁判化学では定量分析まで要求されることは少ないが、一般の純度試験や規格試験などの場合と異なり、定性的に確認法を行なう場合でも、資料が微量であること、および次に述べるような理由で実験のやり直しをすることが出来ない場合が往々生じてくる。即ち、資料が単品の場合——分析し易い状態——であることはほとんど稀で、薬毒物であれば、被害者の臓器、尿、血液、胃内容物、嘔吐物に混じた状態で、あるいは飲食物中に混入された状態で、また自動車の塗膜片であれば事件現場に飛散した数mm角の薄片や、被害者の衣服に擦りつけられた数条の色素痕の状態で、また石油とい

っても焼け跡の焼けた柱にしみこんだ状態でもちこまることが多い。従って、これら種々の検体から目的とする物質を抽出、分離、精製する操作を行わなければ分析操作にとりかかるとはできないわけである。このように操作上のどの段階でも、一たん失敗すれば実験を繰り返して行うことが不可能な状態であるため、時には、予想される薬毒物をしかるべき夾雑物に添加混入したり、または実際の事件の一部を再現したり等して模擬検体を作製して抽出分離の方法を充分に検討してみる必要が生じてくる。ことに検体が尿等の排泄物の場合には、代謝物についても検討しなければならず、常日頃から、各種薬毒物について、それぞれ生体内への蓄積、代謝過程、排泄物中の代謝産物に関する知識をも熟知していなければならない。ともあれ、鑑定に際しては、着手する前に、これから実施しようとする方法について充分考えて検討し、綿密な計画をたてた後、始めて作業にかかり熟達した微量分析の技術を駆使して目的を達成しなければならない。

以下、最近問題の多いものを類別しながら述べてみることにする。

II 薬毒物関係

すべての薬品は、その量如何によっては毒となり得ることからみても、その種類はまことに多種多様であるが、これらを裁判化学上、つまり鑑定を行う者の立場からみて分類すると一応次のように大別できる。

1. いわゆる揮発性毒物（ガスを含む）

青酸、黄磷、メタノール、エタノール、有機溶媒、ガス等

2. 催眠薬

ブロムワレリル系、バルビツール酸系、非バルビツール酸系

3. その他の医薬品

4. 覚せい剤、麻薬

5. 農薬

有機燐剤、有機塩素剤、有機水銀剤、その他

6. 金属類

これら薬毒物の鑑定にあたっては、被害者の症状もしくは解剖所見等から、ある程度毒物の種類について予断することができる場合もあるが、何らの手がかりも得られないことも稀ではない。また、特に催眠薬の場合には、ブロムワレリル系のものと非バルビツール酸系のものの混合物とか、あるいは他種の薬毒物との混合物を服用した例が極めて多い。従って、いずれの場合でも、基本的には、症状もしくは解剖所見等からくるすべての予断を廃して、系統的に各薬毒物について検査を試みるのが常道とされている。そのため、裁判化学の分野では

古くから、各個のまたは各グループの薬毒物について、いわゆる“予試験”が行われ、ある程度スクリーニングされた後、各薬毒物についての“確認反応”がなされている。この意味で、現在広く用いられている方法として、薄層クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーがあげられる。特に前者は、特別の装置も必要とせず、しかも短時間で結果を得ることができ、展開後、目的物を抽出して確認反応を行なうことも可能であるため、各種薬毒物について、その展開溶媒、発色剤、プレートの作製法等が数多く検討されている。

また先の分類で2～5に含まれる薬毒物については臓器、血液、尿中等よりの鑑定を依頼されることが多く、これらの系統的分離抽出には古くから Stass-Otto 氏法が応用されている。さらに各薬毒物の分離精製に際しては、臓器中の、あるいは胃内容物中の脂質、たん白質等による妨害が多く、これを排除するため、カラムクロマトグラフィーが種々検討されている。

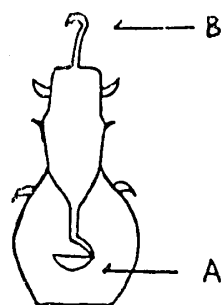
次に、各薬毒物について分析法の点で興味あると思われるものについて述べる。

A エタノール

酒類摂取後の運転者がひきおこす、いわゆる酔っぱらい運転による交通事故は依然として大きな問題である。今日では、道路交通取締り法（道交法）により、呼気中エタノールの濃度が 0.25 mg/L または血液中の濃度が 0.5 mg/ml 以上の運転者は“酒気帯び運転”をしている者として取締りの対照とされている。

元来、飲酒した場合、そのエタノールの約80%は小腸から吸収されて血液の中に入り、身体各部に運ばれると言われている。そして、Bogen¹⁾、Harger²⁾、Greenberg³⁾等は、血液中エタノール濃度が高まるにつれて肺胞内空気中の濃度も高まり、両者の濃度比は測定法により多少異なるが、大体 2000:1 であることを報告している。この事実は、本邦でも秋谷、野田等⁴⁾が、血液中エタノール濃度をウイドマーク法により測定し、呼気中濃度を過マンガン酸カリウム溶液の脱色によって測定し、両者の濃度の間に相関関係のあることを認めている。

ここで血液中のアルコール濃度を測定するウイドマーク法とは、本邦を含めて諸外国でも広く使われている方法で、原理的には血液を加温して、その際揮発するエタノールを重クロム酸カリウム溶液に作用させ、その消費量からアルコール量を算出する方法である⁴⁰⁾。反応に用いるフラスコは第1図の通りで、試料皿Aに血液を取り、センのかぎBの助けにより秤量する。フラスコ内には重クロム酸カリウム、硫酸混液 ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 0.2 g を水 1 ml に溶かし H_2SO_4 を加えて 100 ml としたもの) 2 ml を入れて密栓し、50～60° に2時間加温、放冷後、混液

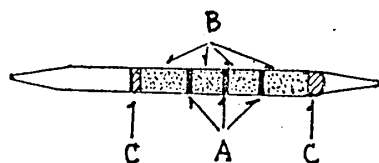


第1図 ウィドマークフラスコ

を5%ヨウ化カリウム溶液で、デンプン溶液を指示薬として滴定する。

また、呼気中エタノール濃度測定は、Drunkometer²⁾や Alcometer³⁾ と呼ばれる装置や、秋谷、野田等⁴⁾ による装置が用いられていたが、いずれも装置の複雑さ、試薬の安定性等の点で實際上、酩酊運転取締りに必ずしも適切であるとは言い難い状態であった。そこで本邦では微量ガスの分析に広く用いられている北川式検知管を応用することが種々の面から検討され、いわゆるエタノール検知管による呼気中濃度測定法が確立された⁵⁾⁶⁾⁷⁾。さらにその後、この検知管法による呼気中エタノール濃度、ウィドマーク法による血液中濃度、ならびに運転能力、身心機能等についての相関関係が総合的に研究され⁸⁾、先述の道交法における“酒気帯び”の限界が制定された次第である。

現在用いられている検知管は、内径約3mm、長さ10cmのガラス管中にガラス粉および重クロム酸カリウムを吸着させた橙黄色の検知剤を約1mmの層に等間隔で3カ所に重層させたもので、充填層の両端は綿栓で固定し、ガラス管の両端を熔封してある。使用の際はヤスリで両端を切断し、呼気を採取した風船を片側の端に、他端に所定のポンプを連結し、一定速度で一定量の呼気を検知管



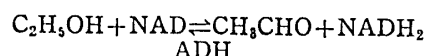
第2図 エタノール検知管

A : 重クロム酸カリウム層 B : ガラス粉
C : 綿 栓

に通ずる。終了後検知管を小火で加温し、検知剤の変色（緑ないしは青色）から0.25mg/L以下であるかどうかを調べる。多くの場合、100mlの呼気を30秒間で検知管を通し、第1段目の変色のみであれば規定以下で、第2段目の変色があれば以上と判定される。この試験は一種の field test として重要な意義を有するものであって、正確な定量には適さないことは勿論である。

最近、エタノール含有の含嗽剤が市販されているが、検挙された者の中で、「検知剤が変色したのは飲酒のためでなく、含嗽剤を使用したためだ」と主張するむきもあったようである。しかし、この点についても詳細な検討がなされ、含嗽剤を普通の方法で使用している場合には5分以降で検知剤に及ぼす影響が認められず、またかなり苛酷な条件で含嗽剤を使用しても20分以降では影響がないと報告されている⁹⁾ので、このような言い逃れは意味のないことである。

この他、血液中または尿中のエタノール測定法には、Alcoholdehydrogenase (ADH) を用いる酵素法がある。本法は、



によって示される反応式を原理とし、生じたNADH₂の吸収を340mμで測定しエタノール含量を算出する方法である。本法は操作は比較的簡単であるが、酵素の保存、その活性度等に問題があり、本邦では未だ広く使用されていないが、ウィドマーク法と併用することによりさらに一層正確な結果を期待することができる^{10) 40)}。

また、尿中のエタノール濃度については、酩酊度とやや時間的なずれがある^{11) 12)} ことなどから、余り実用面では検討されていない。

最近、ガスクロマトグラフィーをエタノール濃度測定に応用することについても研究され始めた¹³⁾。

文 献

- 1) Bogen : Am. J. Med. Sci. 176, 153 (1928)
- 2) Harger & Hulpieu : I Am. Med. Assoc. 110, 779 (1938)
- 3) Greenberg & Keater : Q. J. Stud. Alc. 2, 57 (1941)
- 4) 秋谷、奥井、野田、渡井 : 日法医誌 5, 190 (1951)
- 5) 秋谷、本橋 : 公衆衛生年報 1, 48 (1953)
- 6) 西山、本橋 : 科学と捜査 7, 281 (1954)
- 7) 西山、本橋、及川 : ibid. 9, 109 (1956)
- 8) 宇留野 : 科警研報告 (交通) 1, 96 (1960)
- 9) 入部 : 科警研報告 19, 218 (1966)
- 10) 松元 : ibid. 一, 360 (1962)
- 11) 松元 : 医学研究 32, 1036 (1961)
- 12) Stevens, Mason, & Bowden : Med. Sci. & Law 6, 96 (1966)
- 13) 及川 : 第1回日本アルコール医学会にて講演 (1966)
- 40) 日本薬学会 犯罪科学試験法

血清アルカリホスファターゼの迅速測定法

— 関東化学製シカフォス —

東京通信病院 臨床検査科 大 森 昭 三
渡 辺 章 子

1. 緒 言

アルカリホスファターゼ (系統名; Ortho phosphoric monoester phosphohydrolase, 3.1.3.1) は種々の有機リン酸モノエステルを加水分解して無機リン酸を遊離する作用を持ち、生体内諸組織に広く分布する酵素であるが、特にリン酸化の活発な骨組織、肝、小腸粘膜、腎細胞中などに多く含まれている。血清中のアルカリホスファターゼ活性も可成り古くから測定されており¹⁾、始め骨疾患との関連において注目をあびたが²⁾、其後、肝、胆道疾患の際にも血清アルカリホスファターゼ活性の上昇することが明らかにされ³⁾ 現在その測定は黄疸の鑑別、骨疾患の診断、治療効果の判定などに無くてはならない検査法の一つとなっている。

ところでアルカリホスファターゼは、比較的基質特異性に乏しいため、以前から種々のリン酸エステルを基質とする測定法が考案されて来た。β-グリセロリン酸を基質とし、酵素により遊離された無機リン酸を定量する Bodansky 法⁴⁾、Sinowara-Jones-Reinhart 法⁵⁾、フェノールフタレインリン酸を基質とする Huggins-Talalay 法⁶⁾、フェニールリン酸を基質とする King-Armstrong 法⁷⁾、Kind-King 法⁸⁾、パラニトロフェニールリン酸を基質とする Bessy-Lowry-Brock 法⁹⁾ などがその代表的なものである。

これ等諸法は、基質を異にするのみならず、用いる緩衝液の種類、pH、反応時間をも異にするもので、各方法により、表現される酵素の活性単位が異なるため、相互の比較を著しく困難にしていた。又、血清中には、異なる臓器起源を有する酵素群 (Isozyme) が存在し、これ等が上述各基質に対して、同じような親和性を示すか否かも疑はしく、諸法による測定法成績の比較検討自体果して意義を有するものかどうかは疑問である。測定法の統一が望まれるゆえんであって、このような理由から、日本消化器病学会、肝機能研究班では、標準法として、一応 Kind-King 法を定めた¹⁰⁾。

4-アミノアンチピリンによるフェノールの吸光々度定量は Emerson¹¹⁾ によって確立され、Grifols-Lucas¹²⁾、

Kind-King⁹⁾ によりアルカリホスファターゼ測定法に応用された。この反応は極めて鋭敏であり、且血清中に含まれるビリルビン、フェノール誘導体等の妨害を殆んど受けない。従って最初、除蛋白操作を必要としない迅速定量法として報告されたが、その操作は必ずしも簡便とは云い難く、又その呈色も比較的不安定であって、十分に満足出来る方法とは考へられない。より迅速、正確な測定法の望まれるところである。

今回、関東化学において Kind-King の改良法が考案された。これは原法の煩雑性を著しく簡便化したもので、実用化されれば日常検査法として誠に有用なものと思われるが、我々はその試作品を入手、使用する機会を得たので、以下その使用経験、検討結果について述べる。

2. 実験方法

前述のように Kind-King 法 (K-K法) は、2, 3 欠点を有するため、我々の検査室では King-Armstrong 法 (K-A法) を日常検査に用いている。従って、これを標準法として関東化学法 (シカフォス法) の比較検討を行った。又発色液の安定性其他を比較するため、Kind-King 法 (K-K法) をも用いた。

これ等諸法に使用した試薬類、定量操作の概略を表 1 (次頁に示す)。

フェノール発色後の吸光々度測定は日立 EPU-2 型光電分光々度計、日立 FPO-3 型光度計を用いて行った。

3. 実験結果並びに考察

3. 1. 検 量 線

シカフォス法により作製した検量線の一例を図 1 に示した (次頁)。即ちフェノール標準液 (5mg/dl) 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0ml を採り、シカフォス基質液 1.0ml 及び水を加えて総量 2.1ml とした後、シカフォス発色液 2.0ml を加え、10分後に 500mμ, 570mμ の吸光度を測定した。図の如くフェノール 0.05mg/dl (King-Armstrong 法 100 単位に相当する) 迄略直線的な吸光度の増加が認められる。

煩雑を避けるため、図には示さなかったが、蛋白濃度

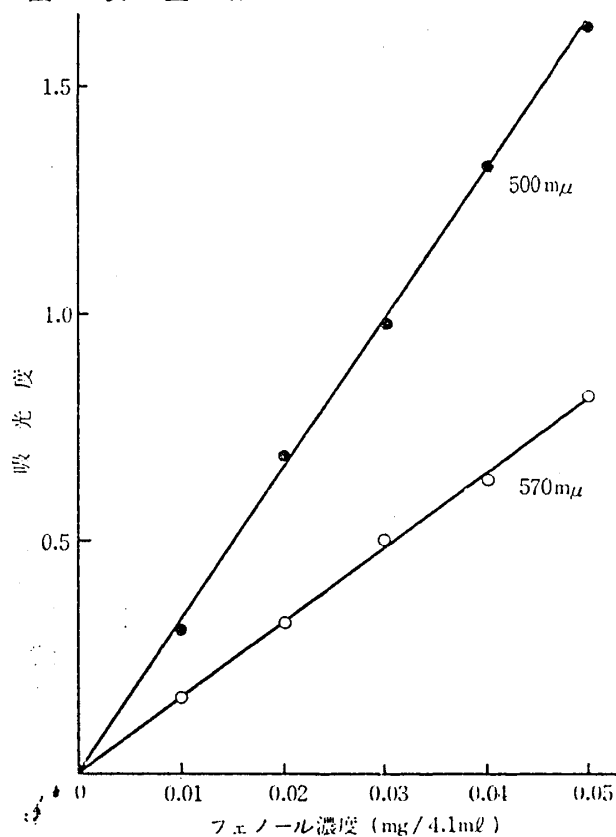
表 1 血清アルカリホスファターゼ測定法

King-Armstrong法	Kind-King法	シカホス法
M ₁₀ 炭酸-重炭酸緩衝液 (pH10) 2.0ml	M ₁₀ 炭酸-重炭酸緩衝液 (pH10) 2.0ml	基質液* 1.0ml
M ₁₀₀ フェニールリン酸 2Na 2.0ml	M ₁₀₀ フェニールリン酸 2Na 2.0ml	精製水 1.0ml
血清 0.2ml	血清 0.1ml	血清 0.05ml
37°C 15分 反応		
フェノール試薬 1.8ml	N ₂ /2 NaOH 0.8ml	発色試薬 2.0ml
↓	N ₂ /2 NaCH ₃ 1.2ml	↓
遠沈 (除蛋白)	0.6% アミノアンチピリン 1.0ml	↓
↓	2.4% フェリシアンカリ 1.0ml	↓
上清 4.0ml		↓
20 g/dl Na ₂ CO ₃ 1.0ml		↓
↓		↓
37°C, 10分放置		↓
比色		比色

* シカフォセット

** Folin-Ciocalteu¹³⁾ のフェノール試薬を3倍に稀釈したもの

図 1 検量線



の異なる無黄疸血清0.05mlを加えて検量線を作製し、蛋白の発色に及ぼす影響を検討したが、いずれも略図3の直線に一致するものが得られた。従って、本法におけるフェノール定量の蛋白の影は一応除外出来るものと考え。尚、図は光電分光光度計による検量線作製例であり、フィルター式光度計では500mμの吸光度はフェノール高濃度において必ずしも Beer の法則に従わない。

然し、570mμの検量線は直線性を示すので、アルカリホスファターゼ高単位血清の測定にはこれを用いればよい。

3. 2. フェノール発色の経時変化

前述のように K-K 法でのフェノール発色は比較的短時間で褪色し始める。多数の検体を取り扱う日常検査においては、一定時間内に比色を完了することが、屢々困難な場合があり、これが原法の大きな欠点となっていた。

この点を検討するために、次のような実験を行った。K-K法、シカフォセット法でフェノール標準液を発色せしめ、室内散乱光下に放置しつつ、一定時間毎に試薬ブランクを対象とする500mμの吸光度を測定した。

図 2 フェノール発色の経時変化

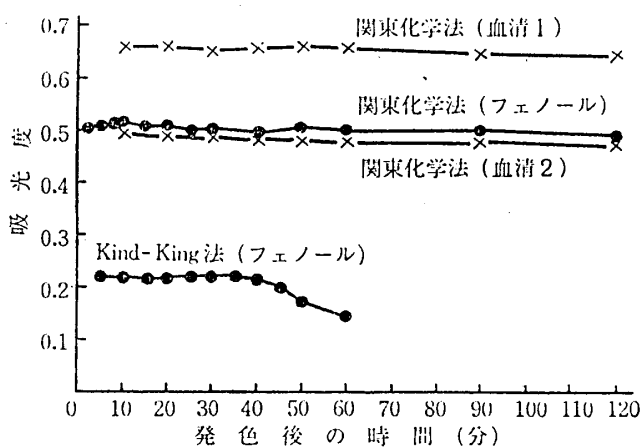


図2に示したように両法共発色は数分以内に最高に達するが、K-K法が発色30分後付近から急激な褪色を示すのに対して、シカフォセット法では、少なくとも2時間迄は殆んど吸光度の変化を認めない。

同時に血清試料における発色の経時変化を調べ図に示した。フェノール単独の場合に較べ、褪色速度は幾分促進されるが、実際の試料測定上殆んど問題とはならぬ程度と考へる。

Kind-Kingは酵素反応停止の目的のため反応混液に苛性ソーダの添加を行った⁹⁾。実際この操作を省略して発色を行えば、次第に吸光度が増大し、明らかに酵素反応の継続していることがわかる。シカフォセット法における発色操作は表1に示したように一種類の試薬添加によって行われるものであるため、果して反応停止が完全に行われるかどうかが問題になるが、図はこのような可能性を否

定するものと言うことが出来る。

3. 3. ビリルビンの影響

K-K法 のすぐれた点として遊離されたフェノールをビリルビンの黄色調とは明らかに異なる赤色キノソとして測定出来ることがあげられる。従って一般に本法による酵素活性の測定には、血清ブランクを省略出来ると云われているが、ビリルビンはアルカリ溶液中で長波長側に吸収曲大の移動を起すものであり、特に高ビリルビン血において測定の妨害をなす可能性がある。

最近、血清アルブミンに結合させたビリルビン標準品が市販されているので、これを用いてビリルビンの影響を検討した。上述標準液(蛋白濃度5.5 g/dl)を等濃度のビリルビンを含みぬアルブミン液で適宜稀釈し、夫々2, 4, 6, 8, 10 mg/dl のビリルビンを含むアルブミン液とし、その0.1 mlを基質液に添加、直ちに発色液を加えて5分後500m μ 、及び570m μ の吸光度を測定した、

図3 Bilirubin の呈色に及ぼす影響

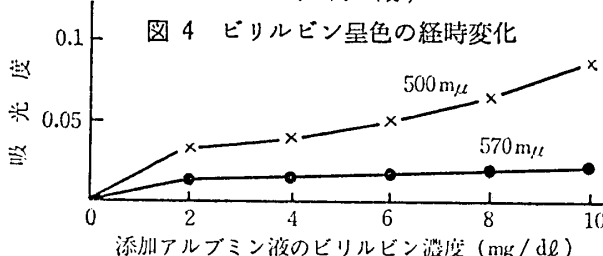
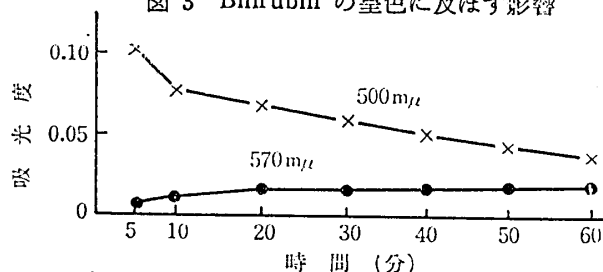


図3に示したようにビリルビン濃度の増加に伴ない、吸光度も増大し、10 mg/dl のビリルビン濃度における500m μ 、570m μ の吸光度を酵素単位に換算すれば、夫々略2単位、1単位に相当する値が得られる。然し、ビリルビンに基づく500m μ の吸収は時間と共に低下し、60分後には最初の1/2以下となる。従って、高ビリルビン血を用いるアルカリホスファターゼの測定は、発色後或る程度時間をおいて行うことにより、その誤差を比較的僅少に止めることが出来る。勿論極めて精密な実験を行う場合には、血清ブランクを必要としようが、日常検査ではこれを省略しても大過ないものと思われる。

尚、溶血々清、混濁血清等の妨害についても検討したが、いずれも殆んど無視出来る程度であった。

3. 4. 試薬の安定性

K-K法で用いられている4-アミノアンチピリン、フェリシエン化カリウムはいずれも比較的不安定なもので

あり、又、基質であるフェニールリン酸ソーダもアルカリ溶液中では必ずしも安定とは考えられない。シカフォス法では、これら試薬が二種類の溶液に含まれるものと思われ、その安定性については可成りの疑問が持たれるところである。

この点を確かめる目的で、試薬セット開封後、日を追ってフェノール標準液の発色強度、及び水を対照とする試薬ブランクの吸光度の変化を追求めた。発色液については氷室保存のみならず、室温放置の影響をも調べた。

図5 試薬の安定性

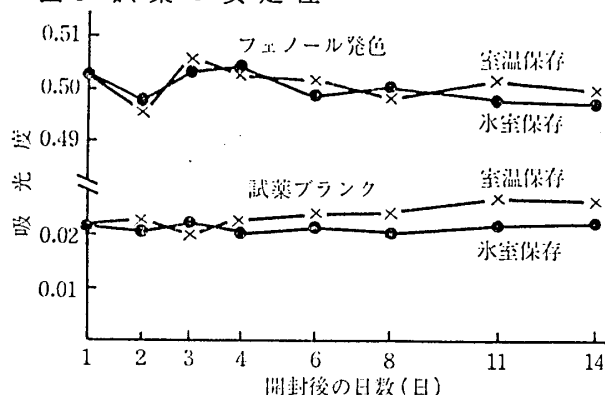


図5に見られるように、開封後少くとも2週間迄はフェノール発色の強度に変化は認められない。又、試薬ブランクも僅かに上昇を示すようではあるが、基質の分解は氷室保存により殆んど起らないと云うことが出来る。

発色液の室温放置は、試薬ブランクの吸光度を稍増大せしめ、従ってフェノール発色にも若干影響を与えるものと思われるが、試薬ブランクを差し引いたフェノール標準液の吸光度は略氷室保存のものに一致している。勿論更に長期にわたる安定度の試験が必要であらうが、シカフォス基質液、発色液共可成り安定であると云うことが出来よう。

3. 5. K-A法とシカフォス法の相関

患者血清48例について K-A法、シカフォス法によるアルカリホスファターゼ活性の同時測定を行い、その相関を調べた。

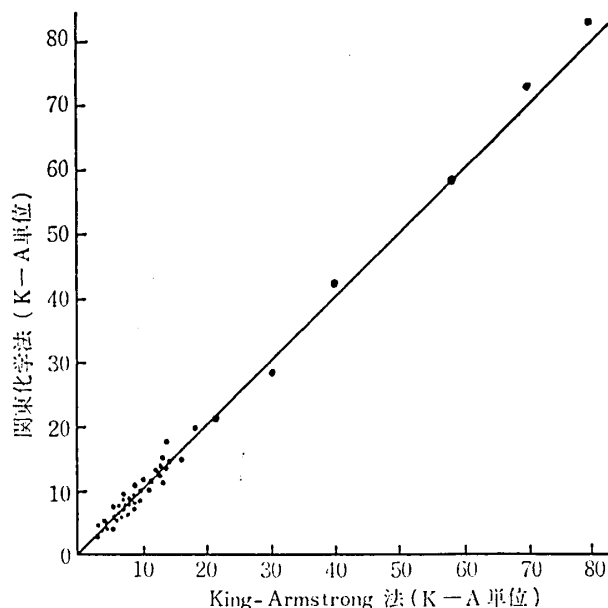
図6に示すように、両者の間には密接な相関関係が認められる(相関係数 $r = 0.98$)。

特に活性値が正常を越える例においてシカフォス法による測定値が稍高くなる傾向が認められるが、これ等はいずれも黄疸血清であり、その補正を行うならば、より一致した成績が得られるものと思われる。

4. 結 語

Kind-King法の関東化学変法による血清アルカリホスファターゼ測定法につき、2, 3 検討を加えた。以上の実験成績から、関東化学法は操作の簡便性、及びフェノール発色の安定性等著しく Kind-King 法の欠点を改良

図 6 King-Armstrong 法と関東化学法の相関



した優れたものであると云うことが出来る。

繰返し測定の再現性、更に長期にわたる試薬の安定性の確認等、検討の足りぬ部分もあるが、本法は King-Armstrong 法とも極めてよく一致した成績を示しており、日常検査に用うるに極めて適切な方法であると考えられる。

文 献

- 1) M. Martland, Biochem., 19, 117 (1925).
- 2) H. D. Kay, Brit. J. exper. Path., 10, 253 (1929).
- 3) W. H. Robert, ibid., 11, 90 (1930).
- 4) A. Bodansky, J. Biol. Chem., 101, 93 (1933).
- 5) Y. G. Shinowara, L. M. Jones, H. L. Reinhart, ibid., 142, 921 (1942).
- 6) C. Huggins, P. Talaly, ibid., 159, 399 (1945).
- 7) E. J. King, A. R. Armstrong, Canad. Med. Assoc. J., 31, 376 (1934).
- 8) P. R. N. Kind, E. J. King, J. Clin. Path., 7, 322 (1954).
- 9) O. A. Bessy, O. H. Lowry, M. J. Brock, J. Biol. Chem., 164, 321 (1946).
- 10) 川島健一, 高橋善弥太, 最新医学, 18, 2816 (1963).
- 11) E. Emerson, J. Org. Chem., 8, 417 (1943).
- 12) J. A. Grifols-Lucas, Brit. Med. J., 2, 295 (1951).
- 13) O. Folin, J. Ciocalteu, J. Biol. Chem., 73, 627 (1927).

新発売!!



血清アルカリ性フォスファターゼ測定用試薬

(Kind-King改良法)

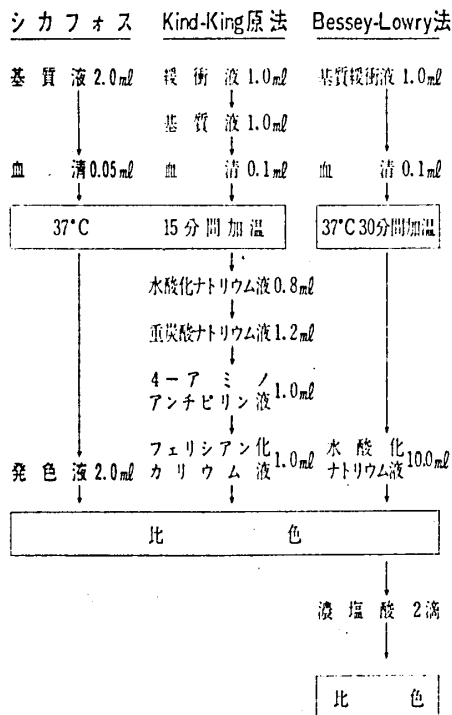
シカフォス
Cica PHOS

特 長

1. 操作が極めて簡単。
2. 発色後の褪色がない。
3. ビリルビンの影響がない。
4. 精密な定量ができる。
5. 活性値は K-A 単位。

内 容

- 基質液 (100ml)
- 発色液 (100ml × 2)
- 標準液 (10μm)



物理的測定法による

有機化合物の構造解析法入門 (1)

東京教育大学理学部 理学博士 大 橋 守

—まえがき—

有機化合物の構造解析法は、ここ10年間に大きな変貌を遂げてしまった。1940年代に用いられた構造解析法の機器はわずかに紫外線吸収スペクトルのみであったが、1950年代に入って赤外線吸収スペクトルが登場し、その有用性に全有機化学者が驚ろかされたのもつかの間、50年代の後半から60年代の前半にかけて、矢つぎ早に新物理測定法が開発された。旋光分散、円二色性曲線、核磁気共鳴スペクトル、電子スピン共鳴スペクトル、質量スペクトルなどがそれである。今や化学反応を主体とした構造解析法の常法を一変し、高分解能質量スペクトルの出現などは、元素分析すら不要なものにしかねなくなっている。60年代後半に入った現状では、上記の機器による構造解析は、益々データを蓄積して、ほとんどルーチンの方法と化す一方、電子計算機と直結したX線結晶解析法が広く用いられるようになり、天然有機化合物の構造決定といった仕事は、戦前には十数年を費すような複雑なものでも、わずか数カ月足らずで、確実に構造解明がなされる程になってしまっている。この入門シリーズでは、これらの機器による構造解析法の概要と、その占める地位を、ごくかんたんに解説してみることにした。構造解析法の現状の一端を知って頂けたら幸である。

I. 核磁気共鳴スペクトル (その1)

I. 1. 核磁気共鳴の原理

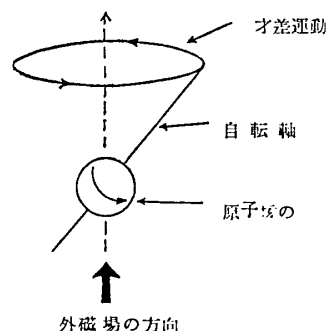
分子を構成する原子のうち、或核種はスピン量子数 I で規定される自転運動をおこなっている。有機化合物の場合 C^{12} や O^{16} は、この量を有せず、 H は $I = \frac{1}{2}$ と規定されている。原子核種とスピン量子数の間には1表の関係がある。

質量数	原子番号	スピン量子数 I
奇 数	偶および奇数	$\frac{1}{2}, \frac{3}{2}, \frac{5}{2}, \dots$
偶 数	偶 数	0
偶 数	奇 数	1, 2, 3, \dots

原子核は正電荷を有しているので、この核が自転すれば、電磁気学の法則に従って磁場を生ずる。すなわち、

$I > 0$ の原子核は、みな小さな磁石としての性質を有していることになる。もしこの原子核が、外磁場の中におかれたとすると、スピン量子数で規定された自転の状態 ($2I + 1$) のどれか一つに固定される。すなわち量子化されている。簡単のために話をプロトンに限ると、プロトンの磁気能率 μ 、外磁場を H とすれば、 $I = \frac{1}{2}$ であるから、 $2 \times \frac{1}{2} + 1 = 2$ の状態すなわち $\pm \mu H$ のエネルギー準位の、どちらかに固定されることになる。外磁場と同一方向の核磁気能率を有する状態が、低エネルギー準位、逆方向の能率を有する状態が、高エネルギー準位ということになる。この両準位間の遷移には $E = h\nu = 2\mu H$ なる一定量のエネルギーを吸収あるいは放出することが必要で、たとえば 14000 ガウスの磁場におかれた時、このエネルギー (ν) は 60Mc 程度の高周波電磁波領域にある。実際には有機分子中の各プロトンの自転軸は、外磁場の方向と一致しているわけではなく、図に示すような才差運動をしており、この才差運動の周期が外から加えられる高周波周期と等しくなったとき、両準位間の遷移がおこることになる。これを核共鳴現象という。

図 1



理論的にはエネルギーを吸収して高準位に移る確率はエネルギーを放出して低準位に落ちる確率と等しく、通常低準位にある確率がわずかに大きいので、エネルギーの吸収がみられる。つぎつぎに遷移がおこって、両準位にある核の数が等しくなると、もはやエネルギー吸収は観測されなくなってしまう。この状態を飽和 (Saturation) とよぶ。実際に連続的にシグナルが測定されるの

は高準位の核が、エネルギーを電磁波の形で放出することなく、低準位に移りうるからであり、この過程を緩和 (Relaxation) とよぶ。この過程には二種類のものがあり、(spin-spin relaxation, spin-lattice relaxation)、スペクトルの吸収線の中を支配する。一般に固体や粘性の大きな液体では spin-lattice relaxation time は長く spin-spin rel. time は短いので、巾広いスペクトル線を与える。通常の溶液では、緩和時間は1秒程度であり、1 cps 程度の巾をもつスペクトル線を与える。

1. 2. 化学シフト (Chemical Shift)

原子核は電子雲に囲まれているので、外磁場の影響は電子のしゃへい効果をうけてから原子核に到達する。この電子のしゃへい効果は、外磁場の効果を減少させる方向におこり、その大きさは外磁場の強さに比例し、電子密度と密接に関係する。したがって、プロトンのうける磁場の強さ、 $H_{eff} = H_0 - \sigma H_0$ (H_0 は外磁場の強さ)、は各プロトンの結合状態によって まちまちになる。14000 ガウスの磁場で、有機化合物のプロトンの共鳴点の差はおおよそ 700 cps の範囲内であり、 60×10^6 cps に比してごくわずかで、その絶対値を求めることは不可能であるが ($1/10^3$ の精度が要求される) 特定の吸収線を基準にした相対的な差を求めることができる。基準に TMS (テトラメチルシラン) のメチル基の共鳴点を選び、各プロ

トンの共鳴点の位置を $\delta = (H_r - H_s)/H_r$ で表現したものを化学シフトという。(H_r と H_s は TMS と各プロトンの共鳴高周波数であり、 δ はジメンションを有しないが ppm で表現する。また、 $\tau = 10 - \delta$ と定義した τ 値で化学シフトを表現すること多い)。

主な基のプロトンの化学シフトを表2に示す。電子密度の大きなもの程電子のしゃへい効果が大きく、高磁場に吸収するが、 π 電子を有する化合物では核の周囲の電子密度に依存する効果とは別に π 電子によるしゃへい効果があらわれ、この効果は方向により逆転する。たとえばベンゼン核に結合したプロトンは、通常の二重結合に結合したビニル・プロトンより低磁場に吸収する。これはベンゼン環の π 電子は外磁場に対し常磁性を示すような環電流を生じ、この環電流で作られる磁場は、外磁場に対してベンゼン環の垂直方向では相殺的に、同平面方向には相乗的に働く。したがってアリール・プロトンは低磁場で共鳴をおこすことになる。このような π 電子にもとづく効果は、カルボニル基や三重結合にもみられる。結合電子により、外磁場に与える影響が方向により異なり、結果的に核電子のしゃへい効果に影響を与えることになる空間的な効果を異方性効果 (Anisotropy effect) という。

表 2 2, 3 の官能基の化学シフト

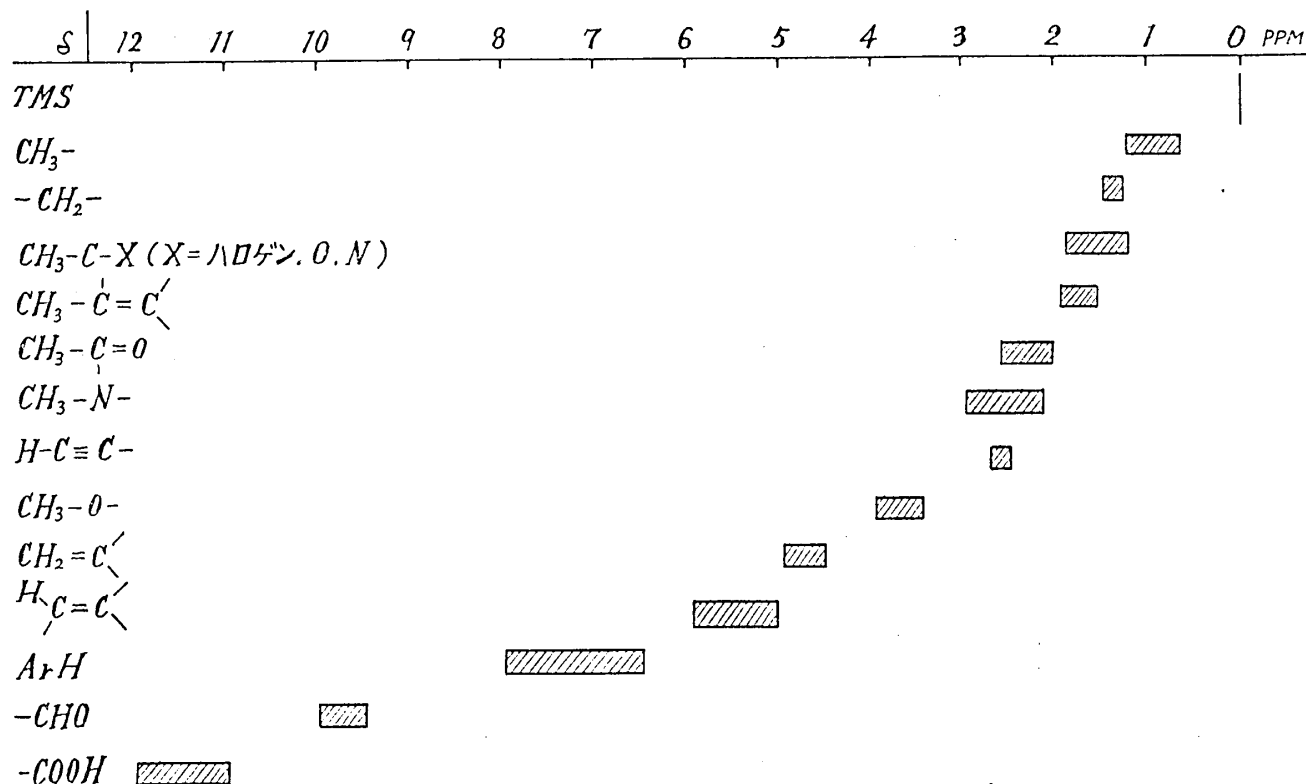
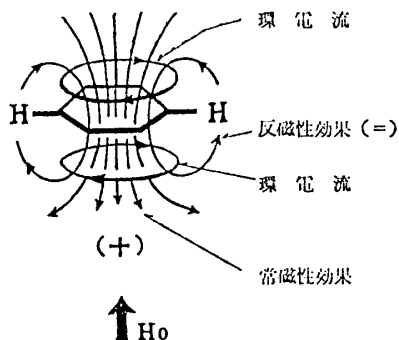
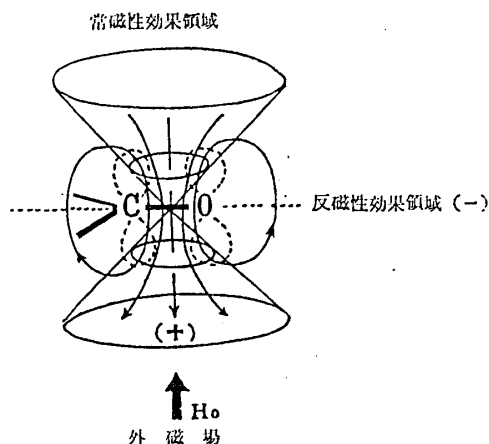


図2

a) benzene の環電流効果



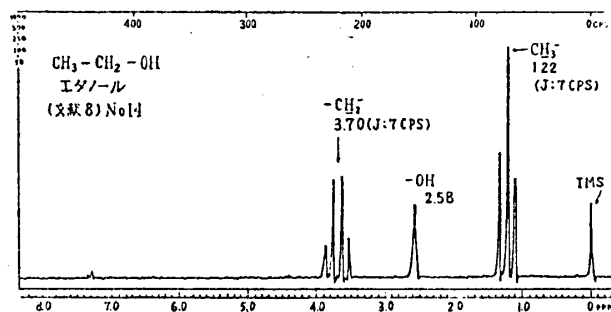
b) カルボニル基の anisotropy 効果



II. 3. スピンスピン結合 (Spin-Spin Coupling)

あるプロトンの共鳴点は、隣接プロトンのスピンの状態に従っていくつかの共鳴点に分裂して観測される。これをスピンスピン結合という。図3にエタノールのスペクトルを示した。メチル・プロトンは3本に (triplet) メチレン基は4本 (quartet) に分裂している。メチレン基(プロトン2コ)のスピンの状態は次頁に示すように3コの状態が 1:2:1 の割合で存在し、この状態がC—C結合を伝わって隣りのメチルプロトンの共鳴線を

図3 エタノールの核磁気共鳴スペクトル

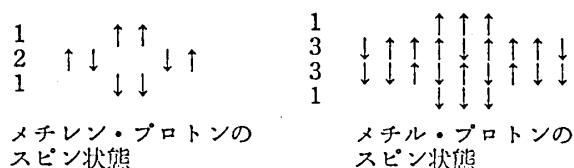


1:2:1の強さに分裂させる。同様にメチル基は 1:3:3:1の割合で存在する4コのスピン状態にあり、これがメチレン・プロトンの共鳴線に反映して、そのシグナルを quartet に分裂させている。水酸基はこのスピンスピン結合の影響を受けず、一本の鋭い吸収を示しているが、これは非常に速に水酸基のプロトンの交換が分子間でおこっていて、隣接メチレン基のスピン状態を反映する暇がないためである。プロトン交換をおこし難い DMSO のような溶媒中では、この水酸基のプロトンもメチレン・プロトンのスピン相互作用をうけて3本に分裂し、同時にメチレン・プロトンもメチル基と水酸基の両プロトンのスピン相互作用を受け総計8本の分裂線となる。分裂線の間隔を結合定数 (coupling constant) といい、J cps で表わす。主な部分構造の結合定数を表3

表3 各種官能基の結合定数
J cps

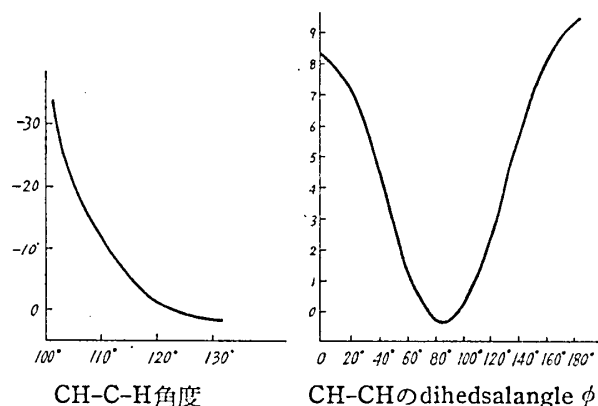
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	12-15
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{CH} \diagup \quad \diagdown \text{CH} \diagup \end{array}$	2-9
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{C} \diagup \quad \diagdown \text{C} \diagup \\ \text{X} \quad \text{Y} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a. a. } 5-8 \\ \text{a. e } 2-4 \\ \text{e. c } 2-4 \end{array} \right.$
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	0.5-3
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{C} = \text{C} \diagup \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	7-12
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{C} = \text{C} \diagup \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	12-18
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{C} = \text{C} \diagup \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	0.5-2.5
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{CH} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{H} \end{array}$	2-3
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \text{CH} - \text{C} \diagup \\ \text{O} \end{array}$	1-3
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{o } 6-9 \\ \text{m } 1-3 \\ \text{p } 0-1 \end{array} \right.$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} \alpha\beta \text{ } 1.-2.0 \\ \alpha'\beta \text{ } 0.-1.0 \\ \alpha\alpha' \text{ } 1.-1.8 \\ \beta\beta' \text{ } 3.-3.8 \end{array} \right.$

に示す。特に注意すべきは結合定数の大きさは



両プロトンの dihedral angle に依存し、図4のような相関々係にある。

図4 結合定数と角度との関係



$$J = 4.22 - 0.5 \cos \phi + 4.5 \cos 2\phi \quad (\phi \text{ は dihedral angle})$$

$$\text{free rotation のとき: } J_{av} = 17.97 - 0.80 \sum_1^6 E$$

(E ; electronegativity)

分裂線の様相は相互作用を有するプロトン間の化学シフト、結合定数に依存し、つぎのような型に分類されている。

i) 二種の核相互作用

A₂ : 化学シフトの等しいプロトン2コ、分裂しない。

AB : 化学シフトがあまりちがわない2種のプロトンの相互作用、4本の分裂線となる。このとき

$$|1-3| = |2-4| = \sqrt{\Delta\nu_{AB}^2 + J_{AB}^2}$$

$$J_{AB} = |1-2| = |3-4|, \quad \frac{2 \text{ の強度}}{1 \text{ の強度}} = \frac{3 \text{ の強度}}{4 \text{ の強度}} = \frac{(4-1)}{(3-2)}$$

($\Delta\nu_{AB}$ は A, B, プロトンの化学シフトの差)

A B の関係がある。

図5 AB型スペクトル



AX : 化学シフトが非常に異なる2種のプロトンの相互作用、各プロトンは同強度の2本の分裂線となり、この間隔が J_{AX} 、2本の分裂線の中点 が化学シフトということになる。

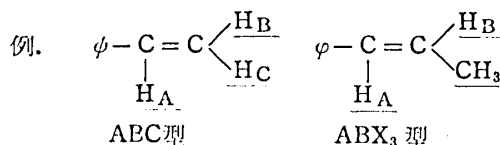
ii) 三種以上の核相互作用

A₃ : 化学シフトの等しいプロトン3ケ、分裂しない。

AX₂, AB₂ : プロトンは 1:2:1 の強度で3本に Xプロトンは 1:1 の強度で2本に分裂する。分裂線間が J_{AX} である、AB₂型は $\Delta\nu_{AB} \gg J_{AB}$ のときは AX₂型で解析し易いが $\Delta\nu_{AB} \approx J_{AB}$ になると複雑。

ABX, ABC : Xプロトンは4本に、A, Bプロトン部分は解析し難いことが多い。ABC型は15本の分裂線を示し複雑。

AB₃, A₂B₂……, $J_{AB} \sim \Delta\nu_{AB}$ のとき解析は複雑で電子計算機を必要とする。 $J_{AB} \ll \Delta\nu_{AB}$ のときは定性的には解析しうる。



参考文献

- 1) Pople, Schneider, Bernstein "High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance" McGraw-Hill Book. Co., (1959)
- 2) L. M. Jackman; "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" Pergamon Press (1960). 清水訳 "核磁気共鳴" 化学同人
- 3) Roberts "Nuclear Magnetic Resonance" McGraw-Hill (1956). 田中訳 "核磁気共鳴吸収" 技報堂
- 4) 藤原, 中川, 清水 "高分解能核磁気共鳴" 丸善 (1962)
- 5) 大木, 西田, 岩村 "NMR 演習" 化学の領域 Vol. 19, No. 1~No. 12 (1965)
- 6) Bhacca, Williams "Application of NMR Spectroscopy in Organic chemistry" Holden-Day, San Francisco (1964)
- 7) John R. Dyer "Application of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds" Prentice-Hall, Inc., (1965)
- 8) Varian Associates, High Resolution NMR Spectra Catalogue, Vol 1 (1962), Vol 2 (1963)

原子吸光分析における衛生化学への応用 (1)

岩手県衛生研究所 薬剤師 佐藤 彰
化学部長 医学博士

I はじめに

原子吸光分析法(以下 A. A 法と略称する)は19世紀のはじめ J. Fraunhofer が太陽スペクトルの中に、多数の暗線(所謂フランクホッフ線)を見出して以来、G. Kirchhoff¹⁾ がこれを契機として化学分析への応用を企図したのに端を発し、つづいて 1953年 Australia の A. Walsh は A. A スペクトルを応用する化学分析法を提唱し、さらに3年後の1955年遂に同氏によって実際に A. A を Atomic Absorption Spectroscopy と名付けた応用面の論文を発表した²⁾。ついで1961年わが国の日立製作所が米国のパーキンエルマー社との技術協力によって国産機第1号の出現をみてから急速に国内にも A. A 利用の端緒が開かれた。そして現在まで利用されていた金属分析器としての蛍光分析器やポーログラフ分析器はクラシックマシンとして A. A 法が如何に優秀な方法であるかというデータの比較に利用されることになった。現在 A. A 法は医学特に化学面でその有用性が認識され、農学、工学、地質学、冶金学などおよそ無機分析領域の面での活用は正に目を見張るものがあり、A. Walsh が A. A 法を実用化してから現在まで約10年間にこれ程爆発的といつてよい程の人気の、化学分析界にクローズアップされるに到った機器はそう少ないのではないと思われる。その理由は本器の持つ ①迅速性 ②正確性 ③簡易性などが現在の社会(学会)の要請にアピールされたもので、過去において不可能と思われる科学的未知の分野が次第に開発されるだろうことを期待したい。今回関東化学 K K より特に衛生化学面の A. A 法の応用例を中心に論説を、とのご要望があったので駄筆をまかえりみず、この分野における読者諸賢への啓蒙をかねて現在まで(約2年)に当所で行なった実験例をとりあげてみたいと思う。

II 衛生化学領域への有用性

ここで衛生化学という学問の説明をしたい。衛生化学は薬学領域の一つで、その対象となる範囲はわれわれ日常生活を取り巻くあらゆる環境の主として化学面について衛生学的に考察する学問で筆者は常に“生活に薬学を”とアピールする生活衛生全般がその主体である。今ここに実例をあげてみると、先づ最初に私共に一日も欠くことの出来ない飲料水の水質試験、温泉を科学的に利用するための基礎資料となる温泉の分析、国民の保健と美容に欠くことの出来ない各種医薬品、衛生材料、化粧品品の規格衛生試験、各種飲食物の衛生学的分析、さて

はわれわれ周囲の空気衛生試験などが今までに行なわれて来た分野である。併し最近文明の進展の底流をなす社会環境の悪化は、われわれ衛生化学者に重大な課題を提供しつつある。即ち都市は勿論、農山漁村にまで拡大されようとしている産業公害問題にまつわる大気汚染、水質汚濁、農薬汚染、交通公害としての大気中有害化学物質の追究、産業労働衛生としての特殊環境の把あくなどが次第に台頭している。衛生化学を一言にして云えば人間生活環境の物質的な諸問題を化学的に探究し、人類の保健衛生の向上に寄与することが終局の目的である。医学は治療面を主とする学問に対し、薬学は予防面に対して強くその目的をおくもので、医学と共に人類の上に幸福をもたらす学問の一つと云えよう。このことより衛生化学領域ではミクロの世界を追究することが甚だ多く p.p.m のオーダーより p.p.b のオーダーである痕跡の微量有害金属元素の測定を行う仕事が最近特に重要性を帯びつつある。この時点において現在全国にある衛生化学面の業務は、“考える”余裕のないまでの多数の分析試験をかかえて日常のルーチンワークから少しでも解放され、心にも身体にも余力をもって自信のある正確なデータをより多く、然も迅速に提出しなければならない責任と義務がある。この意味より云って私は A. A 器こそは正に“救世主”といつては過言だろうか、次にこれを実証するための実験例の紹介に入りたいと思う。

III 実験例

①血清の無機金属元素の定量(臨床化学への応用)³⁾

血清の化学組成は蛋白質と水分の外多様の無機物質が含有されている。それらの成分を分析することは体内代謝の変動を把あくするためにも有力な疾病の補助診断として重要である。検体は人の貴重な血液がその対象になるため人道的に考えても“必要にして最も少ない量”を用いる、“検体の微量化”がこの分野では特に要求される。前にもふれておいた A. A 法は迅速、正確、簡易性に加えて試料が極めて微量(分析感度が良好)でよいので A. A 法の生化学的応用は今後益々急速に導入されるだろうし、生化学領域の研究開発に貢献するために製作された機器といつても過言でないと思う。筆者は今まで血清中の Zn, Ca, Mg, K, Na, Fe, Cu などについて分析を試みたがこれらの諸元素は血清 2 ml もあればすべて分析可能で、従来の蛍光法や光電比色法に比して再現性のある個人差のない良好な成績が得られた。血清中 Zn,

Ca, Mg, K は 0.25 ml の血清をとり, P, Si の干渉を除くために SrCl_2 を加えたのち純水で 5.0 ml ($\times 20$) としてアトマイズするのみである。基礎実験として人工血清を調製したり, 除蛋白を行ったりして検討したが, 何等前処理は必要としなかった。Na はさらに純水で 100 倍以上に希釈し測定する。次に Fe, Cu はそれぞれ正常血清として 1.0 p.p.m 前後なので当所にある国産機では H, C ランプの性能の関係で血清をそのまま使用することは不可能であり, J. B. Willis⁴⁾ が既に発表している有機試薬による抽出法によって分析感度を上昇させて分析可能とした。即ち血清が 1 ml 採取可能な場合は硫酸硝酸分解法を, 2 ml ある場合は, トリクロで除蛋白したのち pH を 2~3 としてピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム試液 (A. P. D. C) を加え, 血清中 Cu, Fe などを錯塩としたのちメチル イソブチルケトン (M. I. B. K) で抽出したのち有機層を直ちにアトマイズする。勿論高感度の外国製の A. A 器を利用することによって何等血清を前処理することなく, 原血清をそのままアトマイズすることによって直ちに測定し得ること, 分析時間は 2~3 秒であることを体験した。

なお血清分析は従来の疾病補助診断を目的とする外, 最近疫学的見地から地域住民の環境衛生の把あくの手段例えば公害発生地域における慢性金属中毒発現の推移など⁵⁾ として一度に多数の検体を処理する場合に偉力を発揮するものと思う。当所においては交通公害の健康に及ぼす影響の基礎研究として浮遊塵と住民頭髪中鉛含量を調べ公衆衛生面の資料を提供しつつある。

②尿, 頭髪中鉛量測定 (職業病への応用)⁶⁾

近代産業の発達と交通戦争の影響でかつては一部の職業 (印刷, 活字鋳造, 鉛精錬など) を持つ人が検査の対象になっていた血液, 尿, 頭髪などを検査材料とした鉛の定量が, 最近では “一億総被鉛” とまで行かなくても公害の健康に及ぼす影響を調べるためにも必要となった。微量鉛の分析は各種の微量金属分析の中で最も困難な仕事で, 試薬の純度, 技術上の優劣が分析結果に大きく影響し, それに試料も 10~20 ml の血清, 尿は 0.5~1 l 位も必要とし, 分析時間も大へん長くなるため多量の試料を短時間に分析することは困難であり, このことは鉛中毒を三大職業病の一つにランクされる悲劇を招いている。併し今後は A. A 新鋭器を駆使することによりこれらの隘路は解消し, 産業衛生上大きな光明をもたらすことになる。筆者は某鉛精錬工場従業員より得られた全尿より 50 ml を使用し, pH を 2.8 に調節したのち, 前項の血清 Cu, Fe 定量の際に行なった有機試薬による抽出法によって簡単に尿中鉛を定量し, 鉛中毒疑いのグループを早急に抽出することに貢献し得た。この実験方法は既に J. B. Willis⁷⁾, 館⁸⁾ 氏らにより報告されている。次に同工場従業員の頭髪を

0.5~1.0 g 採取し, ラウリル酸ナトリウムと醋酸液によって注意深く洗滌乾燥した頭髪を 540°C を超えない様に電気炉を用いて一昼夜灰化したのち, 灰分を N-硝酸に加熱溶解させたのち遠心上澄液を A. A に導入することによって 0~10 γ /g の鉛を定量することが可能であった。

③唾液中 Ca, Mg の定量 (生理学への応用)⁹⁾

唾液の化学組成は疲労により多少変動することは考えられる。何故ならば唾液の pH は疲労の程度によって酸性側に移行するということが証明されておる。併し現在まで唾液中微量元素の測定例は殆んど見当らない。その理由は試料採取に困難性が伴うことと, 良い分析方法がなかったことに起因しているものと思われる。筆者は疲労度を科学的に把あくする一つの手段として児童, 生徒の唾液中 Ca, Mg の測定を A. A を用いて実施してみた。A. A による唾液中 Ca 定量については既に E. Newbrun 氏が発表しているが¹⁰⁾, 日本においてはまだ報文が見当らない。測定方法を簡単に紹介するとまづ登校時と放課後, 運動訓練の前後に清潔な遠心沈澱管に 0.5~1.0 ml の唾液を採取し, 密栓して試験室に送致後真ちに遠心, 上澄液 0.2 ml をオスワルドピペットを用いて正確に小試験管にとり, これに 15N-醋酸 0.2 ml, イソプロピルアルコール 0.8 ml, 13.5% SrCl_2 液 0.2 ml, 純水 0.6 ml を加えて全量 2.0 ml ($\times 10$) とし HC-Ca, Mg Lamp を用いて A. A 器中にアトマイズする。Sr の添加は P, Si の干渉を防ぐために加え, HAC プロパノールの添加は感度 (Ca) を上昇させる手段である。この方法で唾液中の Ca (2.8~4.7 mg%), Mg (0.32~0.56 mg%) を迅速正確に測定した。これらの分析結果から児童生徒は性別, 年齢に関係なく pH の酸性化に比例して Ca, Mg の増加を示すことが明らかであり, 平常授業時より, 水泳, 登山, スキー訓練時にその差が顕著であり, 殊に女子の Mg は大きく増加することが認められ, この事実は今後の疲労度を把あくする場合の一つの手掛りになるものと思われる。これらの実験は A. A の出現なしでは到底考えられないことであり注目に値するものと思う。蛇足であるがこの研究は W. H. O によって米国の “World Medical News”¹¹⁾ 及び英国の “World Medicine” に掲載され, 米, 英, カナダ国の生理学者, 薬学者十数名より詳細なデータの提供を求められたことを付記する。

参考文献

- 1) 武内, 鈴木: 原子吸光分光分析法, 南山堂, 1 (昭和39年2月)
- 2) A. Walsh: Spectrochem. Acta, 7, 108 (1955)
- 3) 佐藤彰: 原子吸光関係講演要旨集 (I, II) 第 1, 3, 4, 7 報 (昭和40年4月)
- 4) J. B. Willis: Anal. Chem. 33, 556 (1961)
- 5) 佐藤彰: 日本公衆衛生学雑誌 18巻5号 487~502 (昭36.5)
- 6) “: 原子吸光関係講演要旨集 (I) 第2報 (昭40.4)
- 7) J. B. Willis: Anal. Chem. 34, 614 (1962)
- 8) 館正知: 岐阜医学雑誌 (昭39)
- 9) 佐藤彰: 原子吸光関係講演要旨集 (II) 第5報 (昭40.8)
- 10) E. Newbrun: Spectrochem. Acta, 17, 7611 (1961)
- 11) World Medical News, June 24, 1966 (U, S, A)
“Human fatigue can be measured”

ステロイドホルモン以外のステロイド化合物 の薬効について

立正学園女子短期大学教授 理学博士 黒 沢 雄 一 郎

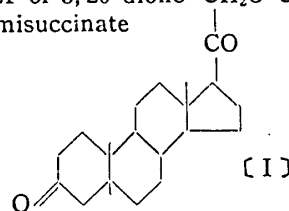
ホルモンの分類は、蛋白質系ホルモンと、ステロイドホルモンに大別される。ステロイドホルモンは、更に androstane, pregnan, estoron に分類され、男性ホルモンは androstane 系に、黄体ホルモン及び副腎皮質ホルモンは pregnan 系に、卵胞ホルモンは estoron 系に属し、この骨核に、カルボニール基とか、水酸基、二重結合等が導入されて、種々の生理作用を現わすものであり、天然に存在する最も強い男性ホルモンは testosterone で、ついで dehydroepiandrosterone, androsterone, Δ^4 -androstene-3, 17-dione の順である。黄体ホルモンは卵巣黄体から産出されるホルモンで、妊娠を順調に継続させる作用を有し progesterone と呼ばれて居り、体内で変化を受け pregnanediol 及び allopregnanediol となって尿中に排泄される。次に 17α -hydroxyprogesterone のホルモン作用は極めて弱いものであるが、この17位の水酸基が acetate とか, caproate の如くエステル化されたものはホルモン作用が強くなり、又持続性も見られる様になる。副腎皮質ホルモンは生命の維持に不可欠のものであって、無機質の代謝に関与しているものに desoxycorticosterone, aldosterone があり、糖質の代謝や、抗炎症作用のあるものには、cortison, hydrocortison が知られている。

卵胞ホルモンは卵巣濾胞から分泌されるホルモンで、発情ホルモンとも呼ばれ、天然に見出されているものでは estradiol が最もその作用が強く、ついで estoron, equiline, equilenine の順である。estradiol は注射で estrone の $1/12$ 、経口投与で estrone の 4~5 倍の作用があり、妊婦尿や人胎盤に存在しているが、植物界には“やまねこやなぎ”の雌花に見出されていることは面白い。

以上はステロイドホルモンの outline について述べたものであるが、次に本題のホルモン作用以外に、どのような作用をもつステロイドが現在開発されているのを紹介してみよう。最近のステロイド化学の進歩と、すぐれた bioassay の発達により endocrine steroid (従来のホルモン作用のあるステロイド) 以外のもので、特定の疾患や症状に対して利用される様になった所謂 non-endocrine steroid が登場した。その代表的なものについて述べてみると次の如きものがある。

(1) 麻酔性ステロイド

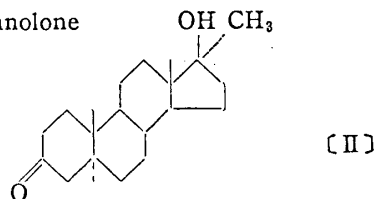
Pregnan-21-ol-3, 20-dione $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{COONa}$
sodiumhemisuccinate



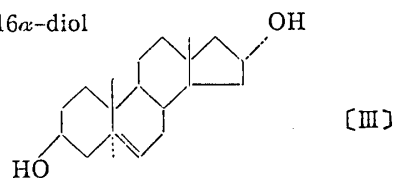
このステロイドは、“Viadril”の商品名で、短時間の麻酔剤として用いられているが、その外に、不安や、緊張を除く作用もあるので、精神科領域にも利用されている。

(2) 中枢神経系ステロイド

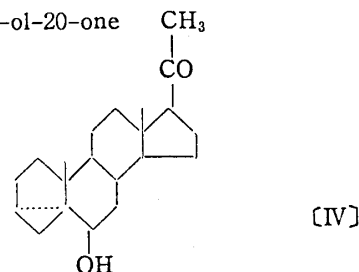
17α -Methyl-androstanolone



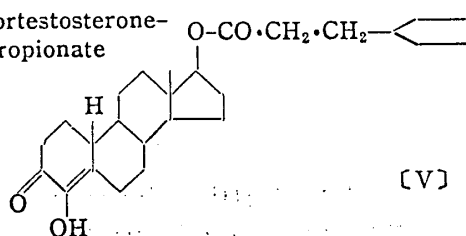
Δ^4 -Androstene-3 β , 16 α -diol



3.5-Cyclo-pregnan-6 β -ol-20-one



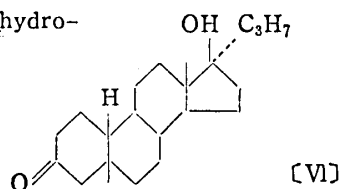
4-Hydroxy-19-nortestosterone-17-cyclopentyl-propionate



〔II〕, 〔IV〕, 〔V〕の化合物は, 老年者や, 婦人患者のウツ病に有効とされ, 精神不安にも著効があると認められている。〔III〕は, アルコール中毒者の禁断症状に有効とされているが, ウツ病には効果がない。

(3) 心血管系ステロイド

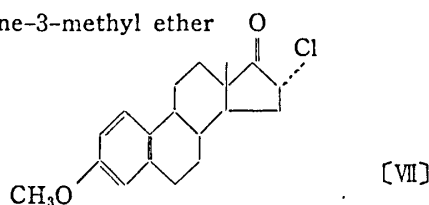
17 α -Propyl-4, 5 β -dihydro-
19-nortestosterone



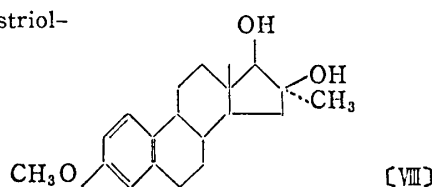
抗アルドステロン剤である Aldactone は 高血圧患者の血圧を下げるが, 正常人の血圧は下げないステロイドであるが, その外にも〔VI〕の化合物は, ラットの副腎皮質性高血圧を著明に降下せしめることが知られている。最近ステロイド化合物の中には, 降圧作用のあるものが逐次認められて来て居り, 今後の研究が期待されている。次に Rossel-UCLAF の研究陣は冠動脈拡張剤として, アミノ基や, ニトロ基の導入された極めて多数のステロイド化合物 (主に pregnane 系) を合成しているが, 現在の処, まだ商品化されていない様である。

(4) 脱コレステロールステロイド

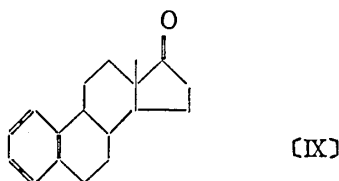
16 α -Chloroestrone-3-methyl ether



16 α -Methylepiestriol-
3-methyl ether



Desoxyestrone



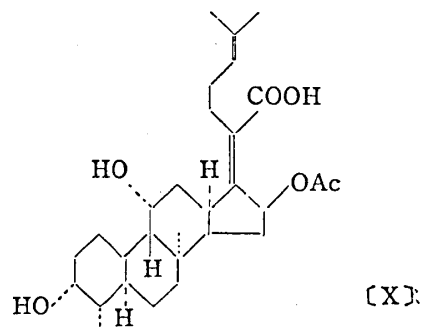
〔VIII〕の化合物は既に "Manvene" の商品名で, 〔IX〕は "アドプロン" の品名で最近市販されたもので, いずれも高コレステロール血症の改善に利用されているが, 殊

に〔IX〕はコレステロールの減少と共に, 血漿中の脂肪酸を改善し, 即ち飽和脂肪酸を減少させ, 不飽和脂肪酸を増加させて, 血中の脂質異常を多面的に改善する作用がある。併し乍ら〔VII〕, 〔VIII〕, 〔IX〕共に僅少ではあるが, 女性ホルモン作用があるので, 卵胞ホルモンが悪影響を及ぼすと考えられる場合には注意した方がよい。

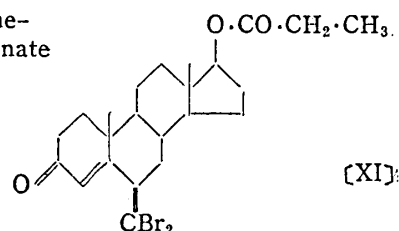
(5) 抗菌性ステロイド

ステロイドホルモンの中でも著者は, desoxycorticosterone や ethinylestradiol が, ブドウ球菌, 枯草菌等の細菌類に 0.01~1 mg/ml の濃度で発育を阻止することを既に認めているが, 最近微生物の生産する抗菌性物質の中に, ステロイドの構造を持ったものが分離され, fusidic acid, helvolic acid 及び cephalosporin P₁ 等と命名され, 細菌類 (主としてグラム陽性菌) に有効であり, 構造中の α, β -不飽和カルボン酸が, 活性に不可欠の存在であると報告しているが, 糸状菌に対してはあまり抗菌性を示さない。

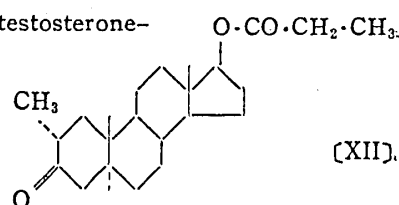
Fusidic acid



6-Dibromomethylene-
testosterone-propionate

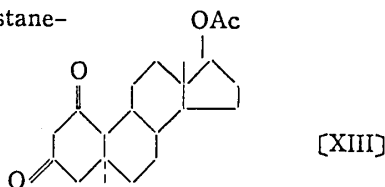
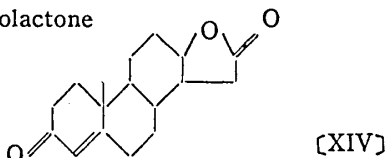


2 α -Methyl-dihydrotestosterone-
propionate



〔XI〕及び〔XII〕は進行性乳癌に有効であると最近発表されたものであるが, いずれも男性ホルモン作用が認められ, その結果, testosterone-propionate と大差がないと結論されている。

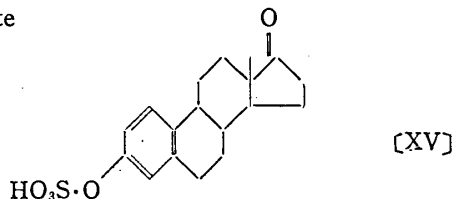
(6) 抗発情ステロイド

17 β -Acetoxy-androstane-1,3-dione16 α -Methoxy-testolactone

[XIII]を estrogen で発情せしめたラットに、微量投与することにより発情が抑制されたと報告され、また、[XIV]は抗男性ホルモン作用があるものとして、有効であると報告されている。

(7) 止血性ステロイド

Estrone-sulfate

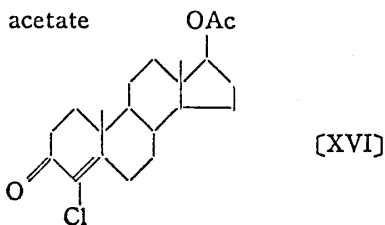
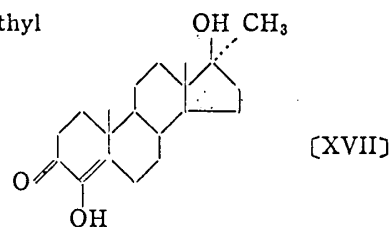
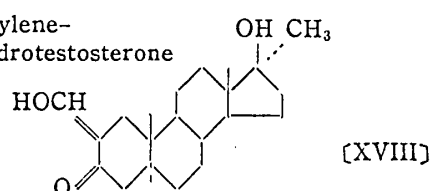
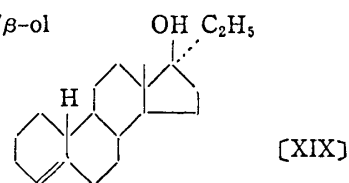
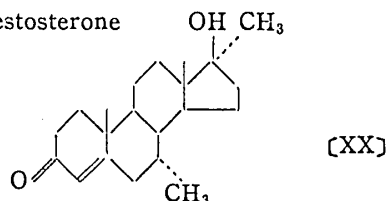
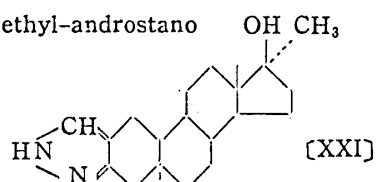


このステロイドは、最近“プレマリン”と云う商品名で止血の目的で用いられている。

(8) 蛋白同化ステロイド

一般に男性ホルモンが、男性化作用の外に蛋白同化作用があることが多くの学者により認められて居り、その結果、医薬としては本来の男性ホルモン作用が除かれて蛋白同化作用のみが存在するものであれば、老若男女を問わず利用出来るので極めて価値のある薬剤である。即ち体力の衰弱時とか、虚弱児の体力の増進等に適用出来るわけである。現在次の様な化合物が商品化されている。

4-Chorotestosterone acetate

4-Hydroxy-17 α -methyl testosterone2-Hydroxymethylene-17 α -methyl-dihydrotestosterone17 α -Ethyl- Δ^4 -estren-17 β -ol7 α ,17 α -Dimethyl testosterone17 β -Hydroxy-17 α -methyl-androstano [3,2C]-pyrazole

以上の化合物は、すぐれた蛋白同化ステロイドであるが、いずれも男性ホルモンの誘導体であるので、多少のホルモン作用が残存されて居り、婦人や、幼児の使用は注意する必要がある。従って男性ホルモン作用が全くなく、毒性の少ない理想的な蛋白同化ステロイドは今後の研究に俟たねばならない。

むすび

ステロイドに関する最近の合成化学は著しく進歩したが、その研究成果の一面は、従来のホルモン作用のある化合物 (Endocrine steroid) よりも更に強い。しかも持続性のある化合物の合成であり、他の面は、(1)~(8)に述べた様な化合物 (Non-endocrine steroid) の異った方面への開発研究である。今後、この後者の様な研究が進むにつれて興味ある薬効を有するステロイド化合物が登場され、人類に貢献されることが多いであろう。

終りに臨み、本稿を発表する機会を与えられた稲垣清二郎先生に衷心より感謝を申し上げる次第である。

《編集後記》

あけましておめでとうございます。1967年は読者各位にとってもっともよい年でありますようご健康とご多幸を心からお祈り申し上げます。

本誌は前年の新年号と同様24頁の増大号であります。ご執筆下さいました諸先生に厚くお礼申し上げます。折角ご執筆下さいましたのに紙数の関係で止むを得ず分割掲載したものもありました点ご諒承願います。

「校正おそろべし」とはたしか、森鷗外という言葉であった。むかしから「目は口ほどにものをいい」ということわざがあるが、印刷物は口でしゃべったこととは違い、

あとあとまでも残るものである。

誤字や脱字のあるチラシを見れば、その店の信用は疑われ、価格のケタひとつでも間違えれば、その印刷物はことごとく破棄しなければならなくなる。したがって、校正はできるだけ多くの人々の目をとおすことによって正確を期さねばならない。編集者かつて衛生化学振興会を書いたことがある。一読者からの質問が計算法の公式で、丁度その個所に誤植があつて赤面したことを今でも忘れていない。まことに一字の違いでとんだ意味変りがあるのであるから、おそろべしである。

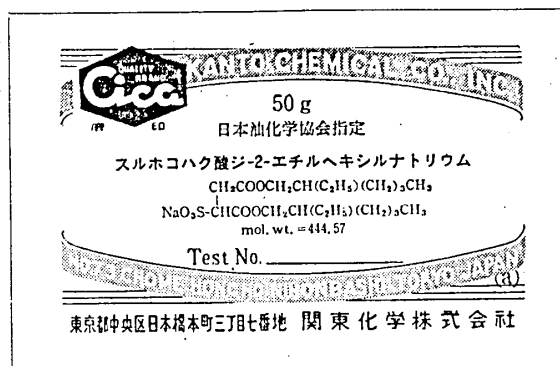
本誌について読者各位の忌憚なきご意見をお寄せ下さいれば誠に幸いです。(稲垣)

《新製品のお知らせ》

日本油化学協会指定

スルホコハク酸ジ-2-

エチルヘキシルナトリウム



近年河川水・用水・排水中に含まれる合成洗剤の問題がやかましく論議されるに伴ない、水中の微量陰イオン界面活性剤の分析方法の確立が緊急の課題となりました。この度日本油化学協会ではその微量分析方法を制定して発表いたしました。

ここに紹介する本品はその分析方法に指定された標準物質として使用するもので、同協会のご指定により弊社から発売することになりました。

(日本油化学協会誌「油化学」第15巻第10号参照)

関 東 化 学 株 式 会 社

本 社	東京都中央区日本橋本町 3 丁目 7 番地	電話(279)1751(大代表) 生産部直通(279)1761~2 地方課直通(279)1763
分 室	東京都中央区日本橋本町 3-3 志平ビル 3 階	電話 (279) 1851 代表
工 場	日本工業規格表示許可工場 無機試薬 第 6835 号・有機試薬 第 6836 号	
滝野川倉庫	埼玉県草加市稲荷町 2048 番地	電話草加(0489-2) 4177~9
湘南出張所	東京都北区滝野川 3 丁目 84 番地 2 号	電話 (919) 4 4 3 0
札幌出張所	平塚市八幡下高間 1300 番地	電話平塚(21) 2051・2052
九州出張所	札幌市北九条東 1 丁目	電話札幌(73) 6181 (代表)
鶴見連絡所	北九州市戸畑区天神 2 丁目 2 番 14 号	電話戸畑(88) 3961・3962
国分寺連絡所	横浜市鶴見区下吉町 863 番地	電話鶴見(50) 3386~3388
京葉連絡所	東京都国分寺市東元町 3 丁目 4 番地 19 号	電話国分寺(21) 3489・1935
大宮連絡所	千葉市今井町 2 丁目 14 番地 13 号	電話千葉(61) 1303・1304
三島連絡所	大宮市大和田町 2 丁目 1437 番地	電話大宮(41) 9260
大阪関東化学株式会社	静岡県三島市中央町 4 番 6 号	電話三島(75) 4422
	大阪市東区瓦町 3 丁目 1 番地	電話大阪(231) 1672~1674