

昭和四十四年十月一日 発行



1969 No. 4

(通巻第54号)

CHEMICAL TIMES

発行者 関東化学株式会社

目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説(XXIV)	東北大学名誉教授 理学博士 茨城大学教授 理学博士	加藤多喜雄 武井信典	 918
植物中に含有される幻覚成分について(III)..... (サボテン中のメスカリンについて)	科学警察研究所 医学博士 主任 研究官	丹羽口 徹 吉	 922
食品添加物の効害とその代謝(I).....	星薬科大学教授 薬学博士 衛生薬学科 科長	涌井 袈 娑 参	 925
ホルモン検査法.....	帝國機器製薬株式会社 医学博士 薬理研究部主任 研究員	神戸川 明	 928
開発とタイミング.....		S 生	 932
編 集 後 記			 931

ケミカルタイムス編集委員会

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説 (XXIV)

東北大学名誉教授 理学博士 加藤 多喜雄

茨城大学 教授 理学博士 武井 信典

この項で気-液分配クロマトグラフ法を取り上げた主な理由は液-液分配を取り扱かう抽出分離法へ導入出来るようなものの考え方はないかということであった筈であるが、バッチ法では入ってこない時間という因子にのみ話が集中してしまった。ガスクロマトグラフ法の分野では高速分析法だけが興味の中心になっているのではなく、その外にもいろいろの問題が取り扱われている。そこで“抽出分離法との関連”という枠を外して、興味のある論文を紹介しようと思う。

この項の最初に高沸点試料の分離に対する熱安定性の高い静止相として固体を用いる気-固吸着形クロマトグラフ法が再検討されていることを述べたが、本号ではこの問題について述べることにする。

気-液分配クロマトグラフ法は静止相液体を適当に選択することにより極めて広い範囲の試料を分離、定量し得ることは周知の通りである。しかしこの方法で利用される静止相液体は通常有機化合物であり、熱的にそれ程安定ではなく、また、熱的に安定な温度範囲でもかなりの蒸気圧を持つ場合が多い。したがって高沸点試料を対照とする場合、静止相液体の高い蒸気圧によりクロマトグラムの base line が一定とならなかったり、静止相液体が分解してしまって使用出来なくなることも起り得る。そこでガスクロ法を高沸点試料にも利用出来るようにするためには熱安定性の高い静止相液体を探すか、あるいは静止相液体を用いない気-固吸着形をとることが考えられる訳である。

この中気-固吸着形ガスクロマトグラフ法について見ると、この方法は高沸点試料用としてだけではなく、逆に極く低沸点の試料の分離のためにもかなり利用されており、別にそれほど目新しいものではない。しかし、この方法で吸着相として利用されている固体の種類は気-液分配形の静止相液体の種類に比し極めて少なく、しかも得られるクロマトグラムの対称性が悪く、テーリングを起し易いなどの欠点もあって、ガスクロ法の中でこの方法の占める割合はそれほど大きいとはいえないようである。しかしこの方法は高温でも安定に使用出来、また、気-液分配形には見られない特異な選択性と高い分離能を持つなどの利点もあるので、再発見という意味での検討がかなり行なわれている。

私共の研究室でも遅ればせながら現在この方面の仕事をしているが、気-液分配形にくらべ、この方法では吸着剤の性質のとりえ方が大変難かしいので、そうした点の検討を行なっている報告が目を引く。

気-液分配法では静止相液体は試料と似た性質のものを選ぶようになどといった大体の選択の基準もあり、静止相液体の性質のとりえ方についてはそれほど面倒な問題はないようで、この方法における問題点はむしろ担体の方にあるといわれる。その種々の影響を持つ固体を気-固吸着法では裸のまま使用しているのであるから複雑な問題を起し易いことは当然ともいえる。

そこでこの気-固吸着法を分析に用いようとするとき一体どのような吸着剤を選ばよいか、その選択の基準は何かということがまず問題となる。この点については Kiselev¹⁾ が吸着剤表面と被吸着分子の間の相互作用について次のように述べている。

吸着剤表面における被吸着分子の吸着現象は吸着剤と被吸着分子間の特定のあるいは特定でない相互作用によるもので、それぞれは次のような内容を持っている。まず非特定な相互作用は希ガスおよび σ 結合のみを持つ飽和炭化水素が吸着剤表面との間に起すもので、分子内の局所的な電子密度のかたよりの持つ部分によるのではなく、それぞれの瞬間的雙極子の間の分散相互作用によるものである。一方、特定な相互作用とは被吸着分子および、吸着剤表面の局所的な電荷密度のかたよりのある部分間の相互作用、水素結合、電荷移動などによるものである。

Kiselev は吸着剤、被吸着分子間の相互作用を上記のように分類し、これに基づいて、それぞれを次のように分類している。

吸 着 剤

- I 型：表面に官能基、あるいは交換可能なイオンを持たないもの。石墨化したカーボンブラック、ポリエチレンなどを例示している。
- II 型：表面に正電荷密度の高い部分を持つもの。表面に酸性の -OH 基を持つシリカ、およびゼオライトがその例としてあげられている。
- III 型：表面に陰電荷密度の高い部分を持つもの。表面にエーテル結合、あるいはカルボニル基、ニトリル基を持つものが例としてあげられ、これは化学的

処理により表面にそのような基を持たせたり、あるいはⅠ型の吸着剤の表面上記のような基を持つ化合物をかぶせることにより得られるという。

被吸着分子

A群：球対称の電子殻を持つ分子（希ガス）、および σ 結合だけによる飽和炭化水素。

B群：局部的に電子密度の高い部分を持つ分子。

π 結合： N_2 、不飽和および芳香族炭化水素。

孤立電子対：エーテル、ケトン、第三級アミン、ニトリル、ピリジン等。

C群：局部的に正電荷密度の高い部分を持つ分子。有機金属化合物がその例としてあげられている。

D群：極く接近して正電荷密度と電子密度の高い部分を持つ分子。 $-OH$ 、 $=NH$ を持つ水、アルコール、および第一級、第二級アミンがその例としてあげられている。

Kiselev は吸着剤および被吸着分子を上のように分類し、Ⅰ型の吸着剤は被吸着分子A～D群と主として分散相互作用による非特定の相互作用のみを示し、また、Ⅱ型、Ⅲ型の吸着剤は被吸着分子B～D群と非特定および特定の双方の相互作用を示すとした。

そして例えば石墨化カーボンブラックを用い、シクロヘキサン、シクロヘキサノール、アニリン、ニトロベンゼン、アセトフェノン、*n*-デカンの混合物を分離すると、被吸着分子としてA群に属する *n*-デカンが一番最後に出てくる。このように種々の官能基を持ち特定の相互作用を示す可能性のある化合物より *n*-デカンの保持時間の長いのは吸着剤であるカーボンブラックがⅠ型に属し、被吸着分子と特定の相互作用を示さないからと説明される。また、石墨化カーボンブラックがブチルベンゼン異性体(*tert*-, *sec*-, *iso*-, *n*-)の分離を行ない得るのはこのような系の吸着現象を支配する分散相互作用は吸着剤表面と被吸着分子の吸着中心の距離、あるいは吸着剤表面と被吸着分子の接触面積に依存し、これらの距離あるいは面積は被吸着分子の立体構造により変わるからとされる。

この外 Kiselev は多くの文献を引用してシリカゲル、ゼオライトなど多くの吸着剤の挙動について論じているが、その紹介は省略する。このような Kiselev の分類により一応は吸着剤の選択の基準は得られたといえる。

しかしながら、上に示したような吸着剤の分類の基礎となった性質の個々の吸着剤における強弱が判定出来なければ具体的な吸着剤の選択は不可能である。ところが固体の表面の性質は極めて複雑であり、また、同じ種類の吸着剤でも製造条件の違いによりその性質は微妙に変化する。したがって、例えばシリカゲルの表面の性質を一般的に数量的に表現することは不可能であろう。こうしたことが気-固吸着ガスクロ法における吸着剤の研究

を非常に難しいものとする一つの理由となっていると思われる。

さて一般に気-固吸着法では吸着剤として活性炭素、シリカ、アルミナ、ゼオライトなどがよく用いられているが、この外に無機化合物の利用についても種々検討されている。そこで、吸着剤としてまず無機化合物についての報告を若干紹介することとする。

無機化合物を吸着剤として検討したのは Scott²⁾ が Na -ハライドをアルミナの上に coating して炭化水素の分離に用いたのが最初といわれるが、原報を見ることが出来なかったので、ここではまず Sawyer 等の報告を紹介する。

Sawyer 等³⁾ は、まずアルミナ粒子の上に $NaCl$ 、 Na_2SO_4 、 Na_2MoO_4 、 Na_3PO_4 、 $NaOH$ を10%の比で coating し、飽和、不飽和の種々の炭化水素の保持時間を求め、次のように述べている。

a. ヘキサン、シクロヘキセン、ベンゼンなどの溶離順は coat した無機化合物により変化せず、ピークの対称性はよくなる。

b. Na_3PO_4 、 $NaOH$ coat のとき保持時間は最短、 Na_2MoO_4 は最長の保持時間を示す。吸着剤の表面積は Na_2MoO_4 を coat したときは不変、 Na_3PO_4 、 $NaOH$ coat のときは減少している。アルミナを酸処理しても少なくとも溶離順は変化しないが、酸処理したものを用いるとオレフィン炭化水素の保持時間はパラフィン類に比し著しく長くなる。

c. 沸点のほぼ等しい化合物間では極性の高い化合物ほど保持時間は長く、Kiselev の分類による特定な相互作用のあることがうかがわれる。しかしクロルベンゼン（沸点 $136^\circ C$ 、双極子能率 1.7 デバイ）はエチルベンゼン（沸点 $132^\circ C$ 、双極子能率 0.6 デバイ）より早く溶離し、またブロムベンゼン（沸点 $155^\circ C$ 、双極子能率 1.7 デバイ）はクメン（沸点 $152^\circ C$ 、双極子能率 0.8 デバイ）より早く溶離する。これは被吸着分子の極性の大きいほど吸着剤との特定な相互作用は大きく、したがって溶離し難いという考え方からすれば妙な話であるが、この点については Sawyer 等はハロベンゼンのハロゲンがベンゼン核から電子を引きつけ、ベンゼン核の電子密度が減少するため、吸着剤との間の相互作用が減少するからとしており、また、被吸着分子の分極率にも関連があると述べている。これに対し、クロルトルエンで双極子能率の順に溶離されるのはベンゼン核の電子密度は塩素の置換位置に関せず同じと考えれば説明し得るとしている。

d. 同一炭素数では π 結合数と立体構造が大きな因子となり、シス異性体はトランス異性体より、また、鎖状炭化水素は環状炭化水素より保持時間は長い。これはシス体よりトランス体の方が吸着剤との相互作用に対する

立体障害が大きく、また、鎖状体の方が環状体より同一平面上にある炭素数は多く、吸着剤表面との接触が強いためとしている。

このような結果から無機化合物を coat したアルミナ粒子はシス、トランス異性体、パラフィン、オレフィン、芳香族炭化水素の分離に有効に利用出来ると述べている。

この後 Sawyer 等⁴⁾ は保持時間を熱力学的に解析し、任意の温度における保持時間を求める方法を示しているが、後に述べることにして、先にその他の無機化合物の利用例を紹介することにする。

上に記したように Sawyer 等は試料の性質の変化に伴う保持時間の変化に重点を置いて検討し、吸着剤については表面積の変化を検討している程度である。これに対し Guran, Rogers⁵⁾ は Scott, Sawyer 等が単独でも吸着剤として用いられるアルミナを担体として用いており、その影響も考えられるとして、アルカリハライド粒子をそのまま用いて吸着剤の前処理法、無機塩の種類の影響等主として吸着剤の方に重点を置いた検討を行なっている。

まず Guran 等は同じ塩を用いてカラムをつくり、同じ温度で等時間前処理しても試料の保持時間は塩を取ったびんにより異なること、および、例えば KBr カラムでは 125°C 以下の温度で前処理すると処理温度の上昇にともなって含酸素化合物の保持時間は減少するが 125°C 以上の前処理温度では逆に保持時間は増加することなどを認め、これらはいずれも塩に含まれている微量の水分によるとして次のように説明している。まず表面における相互作用としては表面にある水と被吸着分子間の水素結合、ハライド結晶のイオンと被吸着分子の双極子との間の静電的相互作用、およびハライドイオンと被吸着分子の瞬間双極子、誘起双極子間の相互作用が考えられるとし、上記の 125°C 以下の前処理による保持時間の減少は表面にゆるく結合した水分の除去によるもので、このときは含酸素試料は気-固間に分配されるのではなく気-液（表面水）間に分配されており、前処理温度の上昇にともない水分が除かれ、静止相液体の量が減少するためとしている。次に 125°C 以上で加熱すると表面の活性部と強く結合した水分が除かれるようになり、その結果、被吸着分子と吸着剤表面との間の相互作用が起るようになる。そして前処理温度の上昇にともないより活性な部分の水が除かれるようになり、被吸着分子との間の相互作用もしたがって強くなり、保持時間は長くなる。この際アルコール類の保持時間の増加が比較的小さいのはアルコールと表面水との間の水素結合が非常に強いために表面水の減少にともなうこの相互作用の減少の影響が大きいかと説明されている。

以上のようにアルカリハライドを吸着剤として用いるときは保持時間は、その前処理法により変化し易いが異性体の分離係数は一定に保たれることを利用して Guran 等はさらに分離におよぼすアルカリハライドの陽イオン、陰イオンの影響について検討し、次のような結果を得ている。

ケトン異性体に対しては NaCl と NaBr, KCl と KBr はそれぞれほぼ同様の分離係数を示すが、K 塩の方が分離はよい。一方ヨウ化物では K 塩、Na 塩の差は小さく、塩化物、臭化物よりよい分離を示す。これより Guran 等はハライドイオンが陽イオンより極端に大きくないときはケトンのカルボニル基との相互作用はカルボニル基の立体配置だけでなく吸着剤の陽イオンにも依存するとし、ヨウ化物ではヨウ素イオンの大きな分極率が支配的因子となっているとしている。また、エステル異性体の分離に対して沸点差の大きいものにもかかわらず分離効果は悪く、陽イオンの種類の差は小さい。これはエステルの吸着剤との間の相互作用に対するエステルの立体構造の影響が小さいためとしている。

以上の結果からアルカリハライドの吸着剤としての有効性についても述べているが、その中でピークのテーリングが吸着剤の乾燥を進めると共に増加すると述べており、気-固吸着法で大きな問題の一つとなっているテーリングがこの系統の吸着剤でも解消してはいないことが知られる。また、アルミナ担体に coat したときの方が保持時間は長く、試料送込量の影響は小さいとしており Sawyer 等の結果がアルミナ担体と coat した塩類の総合効果であることがこれから推定される。

以上の Guran 等の報告からは特に付着水あるいは表面の結合水の影響が非常に大きいことが知られ、気-固吸着法における再現性の問題に一つのがかりとなると思われる。

無機塩類の吸着剤としての利用例はかなり見られるが、ここにはその一例としてポリフェニルの分析への応用例を紹介する。まず Favre 等⁶⁾ は $K_4Sb_2O_7$, $K_2B_4O_7$, KOH, K_2CO_3 など44種の無機化合物を担体 chromosorb P 上に coat し、terphenyl の分離を検討し、例えば $K_2B_4O_7$ が分離、分析時間などから見て吸着剤として用い得ることを示しているが、その外に、陽イオン、陰イオンの系統的関連は見出されず、KOH 自体は分離能の悪い吸着剤であるにもかかわらず K_2CO_3 と混合して用いると K_2CO_3 の分離能が向上するなどこの系の複雑さを示すような結果も示している。また、Solomon⁷⁾ は Li^+ , Cs^+ , Ca^{2+} の塩化物を単独に、あるいは混合して chromosorb P, アルミナなどの担体に coat して種々のポリフェニルの分離に用い、種々の試料系に有用な吸着剤を示しているが、CsCl カラムでは枝状体の方が直

鎖状体より先に溶離するが、LiCl カラムではほぼ同時に溶離し、CaCl₂ カラムでは逆の順に溶離するなど興味ある結果を示している。

以上無機化合物を気一固吸着形ガスクロ法における吸着剤として利用する場合の利点、問題点を示す二、三の報告を紹介した。吸着剤の大略の分類は Kiselev によって示されており、これにより大体の選択は可能のようであるが、実際問題としては例えばアルカリあるいはアルカリ土類のハライドだけでも Guran 等および Solomon の報告からも判るようにそれぞれの性質は複雑であり、結局はそれぞれの試料系について実際にやってみる外ないのが現状かと思われる。しかし固体表面の性質は物理化学、触媒化学の分野でも盛んに検討されており、多量

のデータの蓄積がある。そうした結果を利用すれば気一固吸着法における吸着剤の研究ももっと巾広いものとなり、良い吸着剤も見出されるようになるのではないかと思う。

文 献

- 1) A. V. Kiselev : Discussions Faraday Soc., 40, 205 (1965)
"Advances in Chromatography" vol. 4, p. 113 (1967)
Marcel Dekker, Inc. New York.
- 2) C. G. Scott : "Gas Chromatography 1962" p. 36 (1962)
M. van Swaay Ed., Butterworths, Washington.
C. G. Scott, C. S. G. Phillips : "Gas Chromatography 1964"
p. 266 (1965)
A. Goldup Ed., Institute of Petroleum, London.
- 3) D. J. Brookman, D. T. Sawyer : Anal. Chem., 40, 106 (1968)
- 4) D. T. Sawyer, et al : ibid., 40, 409, 1847, 2013 (1968)
- 5) B. T. Guran, L. B. Rogers : ibid., 39, 632 (1967)
- 6) J. A. Favre, L. R. Kallenbach : ibid., 36, 63 (1964)
- 7) P. W. Solomon : ibid., 33, 476 (1964)



お問い合わせは関東化学
臨床検査薬課へ

英国のオクソイド社の 純良培地が揃います

培養基の優劣の決定は、まずその社のブイオンを治験してといわれます。よい肉の浸出物を使い、よいペプトンが使われていれば、素材構成は完璧しかも、よいカンテンが配合されたカンテン培地なら、細菌検査は安心。オクソイド社はとくに培地素材に定評があり、カンテンNo. 1、ラブーレムコ粉末（肉エキス）、中性細菌学用ペプトンおよび酵母エキスは厳密にチェックされ、数多くのブイオンとカンテン培地を揃えております。またご研究の領域にご便宜をいただけるよう、各種のカンテン・ペプトン・エキス類と体液添加物を豊富に揃えており、関東化学が総輸入・販売をしております。精々お申付け下さい。

粉末“ラブーレムコ”

Lab-Lemco' Powder

特別に選択したきわめて淡色のエキスを中性としたのち、乾燥粉末化したもので、ふつうの肉エキスの80%で足りる。これによって作られたブイオンは色が薄く、透明で、すぐれた発育促進効果をもっている。

“オクソイド”カンテンNo. 1

Oxoid Agar No. 1

光学的に透明——白濁しない。ブイオンに溶かしたとき沈殿、凝塊を生じない。ゼリ一度が強く、凝水が少ないので1ℓあたり9gで足りる。血液を加える培地を作る場合でも10g用いれば充分である。

植物中に含有される幻覚成分について (III)

サボテン中のメスカリンについて

科学警察研究所 医学博士 丹 羽 口 徹 吉
主任 研究 官

mescaline は最初, 1896年, Heffter によって "mescal buttons" もしくは peyote (=pellote) から幻覚成分の 1 つとして分離されたものである²⁴⁾. この mescal buttons あるいは peyote とは, 中南米産のある種のサボテンを乾燥し, 薄く切って乾燥したもので, 先に述べた Ololiuqui²⁵⁾ とともに, メキシコやアメリカ南部のインディアンによって古くから用いられてきたものである. 例えば, 1560年, メキシコに上陸したスペインの修道僧, Bernardino de Sahagun は, 「メキシコの北部で生育している白色の peyote と呼ばれるサボテンを飲食した土人は, 特異な幻視作用をうけ, 2~3日この状態が継続する. そして, これを常に飲食している土人は, 恐怖心を覚え, 斗争心に満ちて, 飢えや渇も感じなくなり, 如何なる危険からも守護されると信じている.」と記述している. そしてインディアンの商人はこれを "mescal" もしくは "mescal buttons" と称し, リオ・グランデ付近のメキシコ人は, peyote, peyotle, pellote などと称しているようである. 今日では, 国や教会でこのものの使用を禁止しているにもかかわらず, 一部のインディアンの間では, なお根強く飲食の風習が残っていると言われている.

1886 年まで, この mescal buttons の性質は全く不明であったが, Louis Lewin は, この原植物が新しい種類のサボテンであることを認め, Anhalonium lewinii (Lophophora williamsii) と命名し, さらにアルカロイドを抽出単離して anhalonine と称した. しかしながら, この抽出されたものには幻覚作用が認められなかった. その後, 前述したように Hoffter が他のアルカロイドを抽出し²⁴⁾, そのうちの mescaline のみが幻覚作用を有していることを明らかにした²⁶⁾.

I. Mescaline の抽出

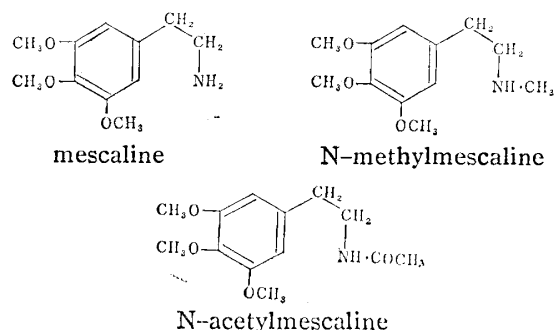
サボテン (Anhalonium lewinii) を乾燥し, とげをとり除いたものを薄く切ってさらに風乾するかまたは 40~60° で乾燥する. これを粉末とし, 85~95% エタノールで抽出, 抽出液を濾過し, 濾液を減圧下で濃縮する. このものに水を加えてエタノールを減圧下で完全に溜去し, 残った水溶液にエーテルを加えて振とうし, 不純分を除去する. 次に, この水溶液をアンモニアもしくは炭

酸水素ナトリウムでアルカリ性とし, クロロホルムを加えて振とうアルカロイドを抽出する. この抽出物中には 10 種余の β -phenethylamine 類が含まれており, 未確認のものもある. また, 副成分として tetrahydroisoquinoline 類が含まれている. この抽出物から mescaline を単離するには種々の方法が検討されているが, 一般には抽出物に 95% エタノールを加えて溶かし, 希硫酸を滴下して硫酸塩として析出させる^{27) 28)}. mescaline の含量は 6% にのぼるものもあると言われ, この他, その同族体として N-methylmescaline や N-acetylmescaline が単離されている²⁹⁾.

II. Mescaline の化学的性質ならびに合成法

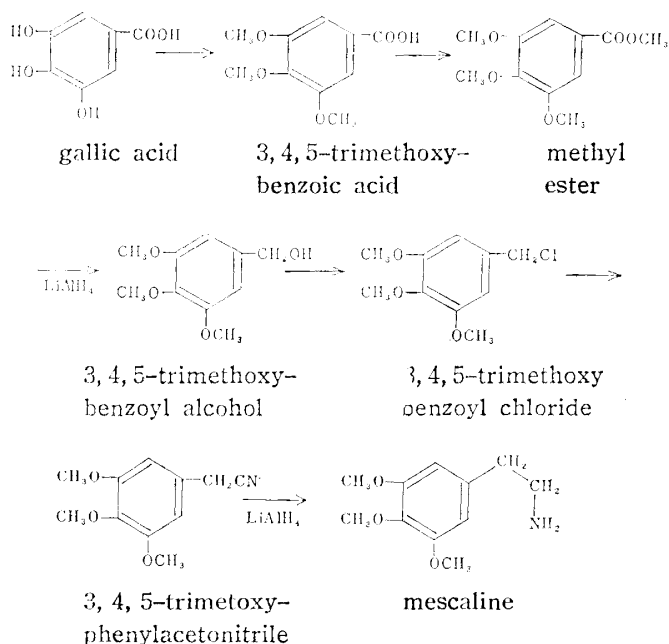
Mescaline は, 3, 4, 5-trimethoxyphenethylamine ($C_{11}H_{17}O_3N$) で, m. p. 35~36°, b. p. 180° (12mmHg) の無色強塩基性の油状もしくは結晶である³⁰⁾. 水, アルコール, クロロホルムに溶け, エーテルには僅かに溶ける. 空气中に放置すると容易に炭酸ガスを吸収し, 固体の炭酸塩を形成する. mescaline の硫酸塩 ($C_{11}H_{17}O_3N$)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O はアルコールに不溶, 水に難溶, 熱湯に易溶の m. p. 183~186° の結晶である. また, 塩酸塩は無色の結晶で m. p. 184° である. mescaline は橙色針状のピクラート (1 分子の H₂O を付加) を形成し, このものの m. p. は 140~141° である. その他, 誘導体としては, 塩化白金との黄色針状晶の複塩, m. p. 187~188° や, ベンゾイル誘導体, m. p. 123°, および m-ニトロベンゾイル誘導体, m. p. 161~162° などがあげられる.

mescaline の構造式については Heffter³¹⁾ 以来, 種々検討されてきたが, Späth の実験によって確立された³²⁾.



N-methyl および N-acetylmescaline の m. p. はそれぞれ 130°, 94° である。

mescaline の合成法については, Kindler 等³⁹⁾, Slotta 等³³⁾, Benington³⁴⁾ 等によって検討されてきたが, 新しい方法としては Tsao 等の次の方法⁴⁵⁾ をあげることができる。



III. Mescaline の分析法

mescaline の紫外部における最大吸収波長はエタノール溶液で 268m μ , また 0.2 N 硫酸溶液で 269m μ に存する。

赤外吸収の測定も同定のために, 広く用いられている³⁶⁾。

一般アルカロイドの screening test に用いられているペーパークロマトグラフィーによる分析法もあげられている。即ち, 5% の sodium dihydrogen citrate で前処理した濾紙を用い, 展開剤としては 4.8g の citric acid を 130ml の水に溶かしたものと 870ml のブタノールを混合したものを用いる。スポットは紫外線下で観察した後, 沃化白金試薬またはプロモクレゾールグリーン試液を噴霧して検出する³⁷⁾。また, 10% の tributyrin・アセトン溶液で処理した濾紙を用い, acetate buffer (pH 4.58) で展開し好結果を得た例もある³⁸⁾。

薄層クロマトグラフィーについても種々検討されており, silica gel G を用いて NH_3 -MeOH (1.5:100)³⁹⁾, EtOH-dioxan-benzene- NH_3 (5:40:50:5), EtOH- CHCl_3 -dioxane-石油エーテル (30~60°)-benzene- NH_3 -EtOAc (5:10:50:15:10:5:5), EtOAc-benzene- NH_3 (60:35:5) などを展開溶媒として展開し⁴⁰⁾, ペー

パークロマトグラフィーの場合と同様の検出法により同定することができる。

ガスクロマトグラフィーによる分析法についても種々検討されている⁴¹⁾。80~100 メッシュの Chromosorb W AW に 2.5~5% の SE30 を付加したものを充填剤として, カラム温度 120~230° で分離同定を試みている⁴²⁾。

呈色反応としては, ホルマリン-硫酸, モリブデン酸アンモン, Vitali の試薬に陽性で, いずれの場合も 0.1 μg の検出度である。また, ドラゲンドルフ試薬やステイフニン酸による沈澱反応も陽性である。

比色定量法として次のような方法が報告されている。試料を酢酸に溶かし, その 0.5 ml をとり, 0.2 ml の 2,5-hexanedione および 5 ml のアミルアルコールを加えて 100° の水浴中で 50 分間加温, 冷後, 4 ml のアルコール性 1.5% の p-ジメチルアミノベンツアルデヒド溶液, 5 ml の 95% エタノールおよび 0.5 ml の 7.7M 塩酸を加えると赤色を呈するので, これを光電比色計で測定する⁴³⁾。

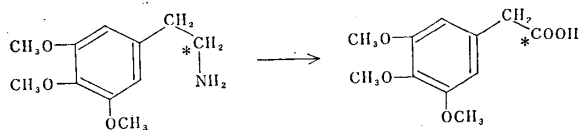
IV. Mescaline の作用ならびに代謝

mescal buttons の幻覚作用については非常に多くの著者によって述べられているが, ここでは主としてその活性物質 mescaline の生理作用について述べる。このことについては, Beringer の著書にくわしく述べられているが⁴⁴⁾, ヒトに幻視作用を表す量は皮下注射投与で 400~700mg と言われている。この幻視作用は LSD の場合と同様非常に特異的なもので, 意識はかなり明確であっても, 普通の物を見たり, 時には音, 音楽などの刺激によっても非常に強烈な, 輝かしい色彩を見るが, 幸福感に浸るということはないようである。ただこの場合は LSD に比し, 作用の発現は遅く, 作用の継続時間は約 12 時間である。mescaline を脳室内に直接注入すると, その作用発現は速やかで脳波の変化も著しいことが認められている⁴⁵⁾。また, 人によっては同時に胸部の圧迫感, 頭痛などをうったえることもあるという。蛙に 15~30mg の mescaline を投与すると麻酔作用をおこすことが認められている。家兎は mescaline に対して抵抗性が強く, 100~250mg/kg の塩酸塩を投与しても何ら症状を発現しない⁴⁶⁾。これに反し, 犬や猫は感受性が強く, 犬に 200mg の mescaline 塩酸塩を投与するとその効果は極めて顕著で, あわれっぽくなり吠え始め, 尾を烈しくふる。この場合, 血圧の著明な降下が見られるが, これはアドレナリンの作用に抵抗しているものと思われる^{47), 48)}。

このように動物の種類によってその作用は種々異なるが, このことはこれから述べる代謝についても認められていることであり, この分野の研究者にとっては興味あ

る問題と思われる。

ラットに、 β -位を ^{14}C で標識した mescaline を投与すると、その 72% が 3, 4, 5-trimethoxyphenylacetic acid として、また 18% は未変化のまま排泄される。しかしマウスの場合は 16% が酸として、79% は未変化のまま排泄されることが明らかにされている^{49), 50)}。家兎の



場合も同様にその 40~50% は酸として排泄されるが、その他、若干の 3, 4, 5-trimethoxyphenylformaldehyde, 3, 4, 5-trimethoxyphenylethylalcohol などが排泄される⁴⁶⁾。

また、in vitro の実験でも家兎肝臓によって mescaline が速やかに酸化脱アミン作用を受け、その 56% が酸になることが明らかにされている。そしてこの酸化脱アミン作用をおこなう酵素は 0.001M の KCN によってその活性が阻害されるが、tyramine などのアミン類の酸化酵素は、この阻害を受けないので mescaline oxydase の存在が推測されている⁵¹⁾。また、この酵素反応は iproniazid (marsilid, 1-iso-nicotinyl-2-isopropylhydrazine, )、semicarbazide, nicotinamide によっても阻害される⁵²⁾。

実際、iproniazid で前処理したラットに $400\mu\text{g}/\text{kg}$ の mescaline を投与した場合、酸化脱アミン作用を受けた代謝物が減少し、3, 4, 5-trimethoxyphenylethylalcohol の排泄量が増加することを認めている。また、semicarbazide で前処理したラットについても同様、アルコール排泄量が増加している。これらのことから mescaline は生体内では 3, 4, 5-trimethoxyphenylacetaldehyde に酸化され、このものが生理作用を発現するのではないかと考えられた⁵³⁾。

ヒトの場合、排泄される代謝物としては未変化の物が多いようであるが、健康人と、精神病患者では排泄される未変化の mescaline 量がかなり異なるといわれ、前者では投与量の 53~94%^{54), 55)}、後者では 9~39%⁵⁶⁾とされている。ヒトの尿中代謝物としては、3, 4-dihydroxy-5-methoxyphenylacetic acid⁵⁷⁾ や 3, 4-dimethoxy-5-hydroxyphenethylamine⁵⁸⁾ が確認されている。また、mescaline は蛋白にとりこまれる性質が強く、特に肝臓のミトコンドリアおよびミクロゾームには容易にとりこまれるが、ヒトやマウスには mescaline oxydase が少ないので未変化のまま体内を循環し、腎臓、脾臓などにも分布するようである⁵⁹⁾。肝臓蛋白へのとりこみは酵素

的におこなわれるもので、この酵素は 60° で完全にその活性が失われる。

結局、mescaline の作用機序は明らかではないが、LSD の場合と少々異なり、脳中で、ある種の酵素と結合して、その特異な生理作用を発現するのではないかとと思われる。

文 献

- 24) A. Heffter: Ber., 29, 216 (1896)
- 25) 丹羽口: 本誌 52, 893 (1969)
- 26) A. Heffter: Ber., 31, 1193 (1898)
- 27) L. Reti: Atti Congr. Intern. Chim. 10th Congr., Rome, 5, 396 (1939)
- 28) L. Reti, J. A. Castrillon: J. Am. Chem. Soc., 73, 1767 (1951)
- 29) E. Späth, F. Becke: Ber., 67, 266 (1934)
- 30) K. Kindler, W. Peschke: Arch. Pharm., 270, 410 (1932)
- 31) A. Heffter: Ber., 34, 3004 (1901)
- 32) E. Späth: Monatsh Chem., 40, 129 (1919)
- 33) K. H. Slotta, G. Szyzka: J. prakt. Chem., 137, 339 (1933)
- 34) F. Benington, R. D. Morin: J. Am. Chem. Soc., 73, 1353 (1951)
- 35) M. U. Tsao: ibid., 73, 5495 (1951)
- 36) R. J. Martin, T. G. Alexander: J. A. O. A. C. 51, 159 (1968)
- 37) A. S. Curry, H. Powell: Nature, 173, 1143 (1954)
- 38) H. V. Street: Acta Pharmacol. et Toxicol., 19, 312 (1962)
- 39) I. Sunshine: Amer. J. Clin. Pathol., 40, 576 (1963)
- 40) J. A. Steele: J. Chromatog., 19, 300 (1965)
- 41) G. J. Kapadia, G. S. Rao: J. Pharm. Sci., 54, 1817 (1965)
- 42) A. H. Beckett, G. T. Tucker, A. C. Moffat: J. Pharm. Pharmacol., 19, 273 (1967)
- 43) H. Wachsmuth, L. van Koeckhoven: J. Pharm. Belg., 20, 58 (1965)
- 44) K. Beringer: Der Meskalinrausch seine Geschichte und Erscheinungsweise, Springer, Berlin (1927)
- 45) Marrazzi: Brain mechanisms and drug action, Felds, w. s. Thomas Springfield, (1957)
- 46) K. H. Slotta, J. Müller: Z. physiol. Chem., 238, 14 (1936)
- 47) M. Raymond-Hamet: Bull. acad. med. 105, 46 (1931)
- 48) M. Raymond-Hamet: Arch. exptl. Path. Pharmacol., 169, 97 (1933)
- 49) W. Block, K. Block, B. Patzig; Hoppe-Seyl. Z., 290, 160 (1952)
- 50) W. Block: Z. Naturforsch., 86, 440 (1953)
- 51) F. Bernheim, M. L. C. Bernheim: J. Biol. Chem., 123, 317 (1938)
- 52) J. Daly, J. Axelrod, B. Witkop: Ann. N. Y. Acad. Sci., 96, 37 (1962)
- 53) M. Goldstein, A. J. Friedhoff, S. Pomerantz, C. Simmons, J. F. Contrera: J. Neurochem., 6, 253 (1961)
- 54) A. G. Moller: Acta Psychiat. Neurol., 10, 405 (1935)
- 55) D. Richter: Biochem. J., 32, 1763 (1938)
- 56) K. Salomon, B. W. Gabrio, T. Thale: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 95, 455 (1949)
- 57) J. Harley-Mason, A. H. Laird, J. R. Smythies: Confinia Neurol., 18, 152 (1958)
- 58) J. Ratcliffe, P. Smith: Chem. & Ind. 925 (1959)
- 59) E. Jacobson: Clin. Pharmac. Ther., 4 480 (1963)

●分析研究用試薬

●電子工業用
高純度薬品

●臨床検査用試薬



食品添加物の効害とその代謝 (I)

星薬科大学教授 薬学博士 涌井 袈裟 参
衛生薬学科長

食品添加物は公害と同様最近特に世人の注目を引いている。そのためか日刊紙などにも掲載され、政府特に厚生省でもこれらについては、従来になく積極的な意欲を見せているようで、事国民の保健衛生に重大なる影響をもつものだけあって、これは当然のことであろう。考えようによっては少しお過ぎた感がないでもない。食品添加物とはいわなかったが、従来でも防腐剤、殺菌剤などといって、清酒や醤油などにサリチル酸や安息香酸ソーダなどを入れ、量を限って使っていた。この頃のように多く使われるようになったのは大戦後のことであり、最近ではそれが一層輪をかけてきた感じで、今では添加物の入っていない食品は殆どないといってもよい位になっている。阪大の中川米造助教授も少しオーバーな表現かも知れないがと前提して、次のようにいっている(43年9月東朝)「この頃の食品で、安心して食べられるものは全くなかったといつてよい。ひと昔前なら加工食品だけを注意しておればよかったが、今日では、主食、野菜、魚肉などの原材料も気をつけなければならない。米には危険な農薬が、貯蔵中に虫のつかないために強力な殺虫剤が残っていたりする。野菜には鮮度を保つためといって物騒な薬が使われることもある。一番よいことは国民は不純な食品を買わないことである」と。不純な食品は買わない、とらなければ問題はないのであるが一般人にそれがそう易くわかるかどうか誠にむづかしい。特殊なおいとか色とかが一見してわかるものならとにかく、そうでなかったら米や野菜や魚などにそんなものが入っているなどとは、相当な経験者でもわからないのが普通であろう。ついでにこの種のものをもう少し付け加えると、チョコレート、ウニ、カキモチ、塩せんべいなどにも全部ではないが着色剤を使って色を出している(43年8月24日東朝)という。

こうなると今まで本物だと思って風味していたのが、急に味が悪くなってくる。栃木県名産の干びょうは、硫黄を燃してでてくる SO_2 ガスで脱色して、色を白くするのは知っているが、もやしやごぼう、芋まで脱色剤で漂白されているとは、全くもってゆだんもすぎもあったものではない。良質の小麦粉でつくられたうどんなるが故に色が白く、見るからにおいしそうだったのも、過酸化水素で脱色されて白くなり、それが入り過ぎて小中学校の生徒が中毒を起した(33年5月足立中学中毒、1 kg 0.5 g 入る)と聞いた時から、うどんに対する信頼感は減り、味まで低下したとあっては笑事ではすまされない。うどんばかりでなく、かまぼこ、はんぺん、ちくわ、なるとに至るまで、 H_2O_2 によってお色なおしをしているとあっては、少し度が過ぎはしないだろうか。更に増量剤としてちくわにデンプン、グルテンが仲間入りし、トマトケチャップやイチゴジャムに林ゴが入ってく

る。(11品中7品あった)そこまで立入らなくてもよいかも知れないが、その林ゴも正常な値段で売れるものが、入っているとは思われないとなるとどんなものであろうか。かまぼこにデンプンが30~50%も入り、芋の粉も仲間入りをしている。かまぼこに弾力をつけるためなどで10%以下の混入は許されているのであろうが、それが基準品の3~5倍も入っているとは困ったことである。その他チーズの中に大豆が入り、ミルク中毒を調べて見ると粉乳中に抗生物質が入っている。

野菜のなすの色をよくし艶を出すために、特定毒物に指定されている農薬のパラチオンを使用し、ミカンの色がよくなり甘味を増すために、石灰硫黄乳剤+第一燐酸石灰を使っている。魚に抗生物質を噴霧して腐敗を防ぐなど、あげてくれば殆ど際限がない。考えようによっては、我々は毎日食品添加物にせめられているようなものであるが、こんなことでよいのであろうか、そこで一体食品添加物とはどんなものであるか、その有効適切な使用方法はどうなっているのかなどについて、その大要をまとめてみよう。

先ず食品添加物とはどんなものであろうか

食品衛生法に定められた所によると「添加物とは食品の製造の過程、または食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加混和浸潤その他の方法によって使用するものをいう。」食品添加物は、食品を製造加工する時に使われる各種の保存料、着色料、着色料、強化剤、調味料などのことで、食品中に残存するものが多いが膨張剤、漂白剤、脱色剤、鉍酸アルカリ類などのように、製造加工の過程で添加しても後から取除かなくてはならないものもある。食品加工技術が進むにつれて、食品加工を容易にし、保存性を向上し、商品価値を増強するため種々の化学薬品が、食品添加物として使用されるに至った。これは単にこのことのみを考えると、誠に当然として大いに歓迎すべきことであるが、これをきっかけとして悪用されるため、いろいろの障害を醸成しているのが現状である。その防止も含めて昭和35年3月食品添加物につき成分、規格、使用規準、標示の基準などを、食品添加物公定書に収載し、これを公布した。その大要を記すと、(詳細は第一版食品添加物公定書注解を参照)食品衛生法第13条で厚生大臣は、食品添加物公定書をつくることを定め、さらに25条で厚生大臣の諮問に応じて食中毒の防止、公定書の作成その他食品衛生に関する事項を審議するために、食品衛生調査会をおくことを定めた。これに基づいて食品衛生調査会は公定書部会を設け、公定書の作成に着手し、昭和34年11月厚生大臣に答申し、35年3月15日食品添加物公定書の第1版が公布された。その内容は通則、使用基準、製造規準、添加物各条、一般試験法からなっており、収載品目は20種230品目、第

1版につづいて追補1, 22品目, 追補2, 19品目, 追補3, 32品目が公布され合計300品目以上の食品添加物が指定された。なお参考に附記すれば厚生大臣の諮問に応じて設けられた公定書部会は委員29名, 調査委員53名から構成され, 委員および調査委員はその分類する品目の種類により, 第1から第6の小部会に分れている。最初に各部で審議された品目は第1小部会30品目, 第2部会39品目, 第3部会31品種, 第4部会23, 第5部会42, 第6部会33品目となっている。なお食品添加物公定書は, 医薬品における日本薬局方的なものと考えられる。

食品, 飲食物などの必須条件は,

1. 栄養的であること
2. 形, 味などが魅力的であること
3. 有害物を含まないこと

などで従来は食品などに使用する添加物は, 主に天然産出物からの香料, 調味料, 塩類などを使ったが, 現在ではそれらでは到底需要に追いつけず, 殆どが化学薬品に依存するようになってきている。もちろんこの化学薬品の使用には食品衛生法の規定があり, 厚生大臣の指定した場合以外は化学的合成品を添加物として, 使用販売してはいけなとされている。なお食品添加物の規格基準について一言すれば, 食品添加物に使われる薬品が不純であり, 他の有害物の混入は衛生上危害が起るおそれがあるので, 食品添加物特に化学合成品にはその純度の規格が, またある種のものは対照食品の種類, 使用量などの基準が, またある添加物については品名, 製造年月日, 製造所在地の標示が定められ, 食品添加物の適正妥当なる使用に留意がくばられている。

試験について

また食品添加物の或物は厚生大臣, 都道府県知事により製品検査を行うことがある。現在製品検査を行うよう定められた品目は厚生大臣が行うもの(国立衛生試験所)ではサッカリン Na, (ズルチン), タール色素, ニトロフラゾーンとその製剤, 過酸化ベンゾイルなど。都道府県知事が行うもの(地方市立衛研)ではサッカリン Na, (ズルチン), タール色素を主成分とする製剤, CaSO_4 , かんすいなどとなっており, これらの食品添加

物が製品検査に合格した場合は, 検査合格証をはる。それがないと販売はできない。(ズルチンは44年1月から使用禁止となった)

食品衛生管理者

食品や添加物を加工する際, 特に衛生上の考慮を必要とするものは, 専任の食品衛生管理者をおくことになっている。現在この規定の適用を受けているものは全粉乳, 加糖粉乳, 調製粉乳, 添加物中化学的合成品の加工製造を行う者となっている。食品衛生管理者には次の資格者が指定されている。

1. 医師, 歯科医師, 薬剤師, 獣医師
2. 大学専門学校で医, 歯, 薬, 獣医, 畜産, 農芸化学を卒業したもの
3. 厚生大臣の指定した食品衛生管理者養成所修了者
4. 厚生大臣の指定による資格をもっている者

食品添加物の分類

公定書に記載された食品添加物を使用目的から分類すると約20種に大別される。

- 1) 食品の保存に関係(保存用添加物)
 - a. 保存料。(防腐, 防ばい剤) 乳製品, ねり製品, 調味食品, 酒飲料類中の細菌, かびの発育阻止
 - b. 殺菌料。食器手指の消毒, 食品中の細菌類の殺菌
 - c. 防虫剤。穀類の害虫発生防止
 - d. 酸化防止剤。酸素, 酸化酵素による変質防止
- 2) 食品の色に関係——着色料, 発色剤, 漂白剤(小麦粉など)
- 3) 香に関係——着香料, 着香料比重調整剤
- 4) 味に関係——調味料, (甘味, 酸味, 旨味, 清涼剤)
- 5) 食品の強化に関係——強化剤(ビタミン, アミノ酸, ミネラル類)
- 6) 主に液状食品に添加——糊料, 乳化剤, 消化剤, 溶剤
- 7) 主に固形食品に添加——結着剤, 膨張剤, 被膜剤, チューインガム基礎剤
- 8) 醸造の際使用するもの——醸造用薬品類
- 9) 一般加工食品製造用——食品製造用薬品類

表1 主要添加物用途一覧表

(昭和44年3月15日現在)

用途	分類	主 要 品 目	使用基準	製品検査
保 存 用	保 存 料	サリチル酸, 安息香酸 (Na), パラオキシ安息香酸エステル, デヒドロ酢酸 (Na), ソルビン酸 (K, Na)	あり	なし
	殺 菌 料	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリル酸アミド	〃	あり
		次亜塩素酸 (Na), サラン粉, 高度サラン粉, クロラミンB, クロラミンT, ハラゾーン	なし	なし
	防 虫 剤	ピペロニールブトキシサイド	あり	〃
着 色 用	酸 化 防 止 剤	グアヤク脂, ノルジヒドログアヤレチック酸, プロトカテキ酸エチル, 没食子酸エステル, ブチルヒドロキシアニソール, ジブチルヒドロキシトルエン, アスコルビン酸 (Na), (使用基準なし), エリスリビン酸 (Na)	〃	〃
	着色用	タール色素 食用赤色2, 3号, 102~106号, 黄色4, 5号, 緑色2, 3号, 青色1, 2号, 紫色1号	なし	あり
		銅化合物 硫酸銅, 銅クロロフィル, 銅クロロフィリン K, Na	あり	なし

着色用	着色料	鉄化合物	三二酸化鉄, 鉄クロロフィリン K, Na	なし	なし
		その他	β -カロチン	〳	〳
発色用	発色剤	食肉用	亜硝酸 K, Na, 硝酸 K, Na	あり	〳
		果菜用	硫酸第一鉄	なし	〳
漂白用	漂白料	還元漂白剤	亜硫酸 K, Na, 次亜硫酸 Na, 無水亜硫酸, メタ重亜硫酸 K	あり	〳
		酸化漂白剤	過酸化水素	なし	〳
		小麦粉改良剤	過酸化窒素, 過酸化ベンゾイル, 過硫酸アンモニウム, 二酸化塩素, 臭素酸 K	あり	〳
着香用	着香料		脂肪酸類, エステル類, エーテル類, アルコール類, アルデヒド, ケトン類, 炭化水素類, ラクトン類, イソチオシアネート類, チオアルコール, チオエーテル類, フルフラール, クマリン, インドールおよびその誘導体(毒性のはげしいものは除く)	〳	〳
	着香用比重調製剤		臭素化油	〳	〳
調味用	甘味料		サッカリン(使用基準有), サッカリン Na	なし	あり
			サイクラミン酸(Na, Ca), D-ソルビット	〳	なし
	旨味料		L-グルタミン酸(Na), L-アスパラギン酸(Na), 5'-リボヌクレオタイド Na, 5'-グアニル酸 Na	〳	〳
	酸味料		酢酸, 乳酸, コハク酸, クエン酸, リンゴ酸, 酒石酸, フマル酸, およびその Na 塩	〳	〳
強化用	強化剤	ビタミン類	ビタミン A およびその誘導体, ビタミン B ₁ およびその誘導体, ビタミン B ₂ , ビタミン B ₆ , ニコチン酸, パントテン酸, ビタミン C, ビタミン D ₂ , D ₃ , ビタミン P	〳	〳
		アミノ酸類	バリン, スレオニン, メチオニン, イソロイシン, フェニルアラニン, トリプトファン, ヒスチジン, リジン, リジン-グルタミン酸塩, リジン-アスパラギン酸塩	〳	〳
		カルシウム塩	クエン酸カルシウム, グリセロリン酸カルシウム, リン酸一, 二, 三カルシウム	〳	〳
		鉄塩	クエン酸鉄, クエン酸鉄アンモニウム, 乳酸鉄, ピロリン酸鉄	〳	〳
その他	糊料		繊維素グリコール酸 Na, メチルセルローズ, アルギン酸 Na, アルギン酸プロピレングリコールエステル	あり	〳
	乳化剤		グリセリン, 蔗糖, ソルビタン, プロピレングリコールの脂肪酸エステル, 大豆リン脂質	なし	〳
	消泡剤		シリコーン樹脂	あり	〳
	溶剤		プロピレングリコール	なし	〳
	膨脹剤		炭酸アンモニウム, 炭酸水素ナトリウム, 酒石酸水素カリウム, 塩化アンモニウム, ミョウバン類	〳	〳
	結着剤		リン酸塩, メタリン酸塩, ピロリン酸塩, ポリリン酸塩	〳	〳
	被膜剤		酢酸ビニール樹脂, モルホリン脂肪酸塩	あり	〳
	チューインガム基剤		酢酸ビニール樹脂, ジブチルフタレート	〳	〳
	醸造薬品類		リン酸一カリウム, 硫酸マグネシウム, リン酸	なし	〳
			過マンガン酸カリウム, 塩化アルミニウム	あり	〳
	食品工業用薬品類		硫酸, 塩酸, 酢酸, 水酸化ナトリウム, イオン交換樹脂, 酸性白土, ベントナイト, タルク, 珪藻土	〳	〳
			炭酸 K, Na	なし	〳

ホルモンの検査法

帝国臓器製薬株式会社 医学博士 神戸川 明
薬理研究部主任研究員

序

ホルモンとは体内にある腺でその内分泌物が、血中またはリンパに入ってから血中に出るような臓器を内分泌腺 (endocrine gland) と言い、その分泌物がホルモンである。ホルモンは血液で運ばれ体内の特定の器官に働いて、その機能を調節し、あるいは特定の物質の代謝を調節する。また身体の発育を促す。これらの研究は内分泌腺を摘出してその後にあられる脱落症状を観察し、さらに他の動物からの腺を移植したり、その抽出液を注射することによって脱落症状が、どのように変るかを調べることにより行われてきた。その後、内分泌したホルモンが、化学的に純粋な結晶で得られるようになり、合成されるようになった。他方内分泌の細胞内におけるホルモンの生合成の過程や分泌された、ホルモンの体内における代謝については、アイソトープをつけたホルモンの利用により急速な進歩を示し、またホルモンの分泌およびその調節機序に関する生理的研究も近年大いに進歩した。

ホルモンの種類

下垂体前葉からのホルモン：成長ホルモン (growth hormone) (GH)、性腺刺激ホルモン (gonadotropin)、この中に卵胞刺激ホルモン (FSH)、と黄体形成ホルモン (LH または ICSH)、および黄体刺激ホルモン (LTH) 別名乳汁分泌ホルモン (プロラクチン) がある。甲状腺刺激ホルモン (TSH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH) がある。

下垂体後葉からのホルモン：オキシトシン、バゾプレシン、別名抗利尿ホルモンがある。

性腺からのホルモン：男性ホルモン (Androgen)、卵胞ホルモン (estrogen)、黄体ホルモン (progestine or gestagen) がある。

副腎皮質からのホルモン：glucocorticoid と mineralocorticoid がある。

副腎髄質からのホルモン：アドレナリン、ノルアドレナリンがある。

膵臓からのホルモン：インシュリン、グルカゴンがあり以上のホルモンが内分泌されている。

臨床検査としてのホルモン検査

17-OS：副腎皮質の網状層からと睾丸から分泌され、卵巣からはごくわずかである。男性の尿中 17-OS の $\frac{2}{3}$ が副腎皮質に由来し、 $\frac{1}{3}$ が睾丸に由来する。故に男性と女性の尿中 17-OS の比は約 3:2 である。女性の場合多毛症、男性化症の徴候を呈する時は尿中 17-OS 値が正常値より高く、また男性の場合類宦官症、アジソン氏病のように副腎不全または合成副腎皮質ホルモンを投与すると、尿中 17-OS 値は低い。17-OS の一般的構造と尿への代謝過程を図 1 と図 2 に示す。方法は後述する。

17-OHCS：尿中 17-OHCS 測定は副腎皮質ステロイドの内糖質代謝をするホルモンの検査をするために用いられることが出来、副腎の機能の亢進や低下を測るものである。ヒトの副腎皮質からコルチゾール (ハイドロコルチゾン) が分泌されて、これが肝で代謝され尿中に出てくる過程は図 3 に示す。このグルクロニドを β -グルクロニダーゼで加水分解して遊離した 17-OHCS を抽出して phenylhydrazine-硫酸液で測る。方法は我々が開発したオーバーキット (関東化学) を用いると簡便で正確である。

17-KGS：17-ketogenic steroids の略であり、17位に水酸基のある炭素21個のステロイド全てを測る方法¹⁾ であり、17-OHCS と異なるのは 17-KGS で測った値は 17-OHCS を含むが副腎皮質ホルモン作用を有しない。17-hydroxy progesterone およびこの代謝物も図 1 のⅢのごとく測定される。故に副腎皮質の機能をみるのには 17-OHCS で測るのがよいが 17-KGS は、 β -グルクロニダーゼで酵素水解を必要としないで測られることから、短時間で結果が出る利点をもっている。また 17-KGS を 11-deoxy と 17-oxy に分けて測る¹⁾ ことにより、副腎性器症候群の検査や metopiron test (下垂体機能検査) に適している。

Estrogen：妊婦尿中の estriol を測ることにより胎児の異常を知ることが出来ることから近年注目をあびている。このキットの開発を我々は研究中である。

Pregnanediol：卵巣の黄体機能の検査に用いられる。クロマト。アセチル化をして再びクロマトする方法²⁾ である。

Pregnanetrion：副腎の代謝異常や腺腫で増加する。

この水解は 17-OHCS と同じでアルミナで分画して測る方法³⁾ がよい。

尿中 17-OS (17-oxosteroids) の測定法について

意 義

従来 17-ketosteroids (17-KS) と言われてきたが、国際生化学会命名委員会で 17-oxosteroids の名に改訂された。この 17-OS の測定意義は副腎と睪丸の機能の病的な亢進や低下を見出すことにある。副腎に由来するものの 17-OS は睪丸に由来するものの約 2 倍尿中出现し、卵巣からはごくわずかであるため、女性比男性の尿中 17-OS の約 $\frac{2}{3}$ の量である。この 17-OS とは図 4 の steroid の 17 位の炭素に oxo 基があるものの総称であり、dehydroepiandrosterone, androsterone, etiocholanolone が主なものである。これら 17-OS は一般に男性ホルモン作用を有しており、多毛症や男性化症は尿中 17-OS 値が高値であり、また類宦官症では低値である。男と女との差は、男性ホルモン作用の強いテストステロン (図 2) が睪丸から内分泌されるのに対して女では殆んど出ない。副腎からは男女ともにデヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHA-sulfate) が主に分泌されるが、このものは男性ホルモン作用が弱い。これらのものが血中に内分泌されて図 2 のように主に肝で代謝されて 17-OS になり、さらに 3 位の水酸基がグルクロン酸、または硫酸と結合して glucuronide または sulfate になって腎を経て尿中に排泄される。この 17-OS の glucuronide や sulfate になったもの、すなわち結合型 (conjugate) は水によく溶け、有機溶媒で抽出されないからこの結合を加水分解でとることが必要である。加水分解で遊離した 17-OS をクロロホルムで抽出して Zimmermann 反応で測定することにより尿中の 17-OS を測ることができる。この 17-OS が正常より高値のときは副腎性器症候群 (副腎過形成)、多毛症、副腎や性腺の腫瘍、または ACTH や SU 4885 を投与した時で、この外ストレス (外科的侵襲、寒冷、疲労、精神的加重など) により上昇する。以上の状態のときは尿中 17-OS は高値であるが、これに比例して 17-OHCS も高値である。ただし性腺に由来する高値のときとか、副腎過形成では 17-OHCS は正常値か、これより少し多い程度であり、一般に尿中の 17-OS と 17-OHCS は同時に測ると診断の区別ができて便利である。17-OS が低値のときはアジソン氏病、類宦官症、下垂体不全などで、また副腎皮質ホルモンの投与により低下する。

測定法の来歴

この 17-OS の測定法としては Callow⁴⁾, Holtorff⁵⁾ を始め多くの方法が利用されてきたが、酸加熱水解時の

ロスや尿色素による Zimmermann 反応の干渉、または再現性がよくない点を含んでおり、これらの方法では 50% 以上が尿不純物によって占められるといわれる⁶⁻⁷⁾。これらの影響を除くために Girard 反応による nen-oxo 物質の除去、Zimmermann Chromogen の有機溶媒による抽出⁸⁻¹³⁾、水解時にホルマリン添加¹⁴⁻¹⁷⁾、また Fraser¹⁸⁾ や Allen¹⁹⁾ の補正法が試みられたが、いずれも測定法によって測定値が異なり、標準化することが問題となってきた。ここで我々の方法を種々の方法と比較検討し、日常の臨床検査として妥当と思われる方法を考察した結果、従来より正常値は低いがいづれも尿色素や不純物がほぼ完全に除去され、尿中の 17-OS の絶対値が得られるようになった。そこでこの我々の方法によるキットを考察し、関東化学から OSKIT の名で発売されることとなったので、このキットの特長と他の方法との比較について検討を加えた。

著者の尿中 17-OS 測定法 (OSKIT を使用した測定法) (* OSKIT に準備されている試薬)

尿 10ml	標準液 0.5ml + 精製水 9.5ml
24時間の尿量を測り その10mlを共栓試験管にとる。 ↓ 以下両者同じ操作	共栓試験管にとる。 ↓

*不純物阻止液の 2~3 滴と硫酸 1 ml を加え、沸騰水中で 15 分加熱後冷却する。

クロロホルム 10 ml を加え、栓をして振とう後、上層の尿を駒込ピペットで吸いとり捨て。

8% NaOH 約 3 ml を加えて振った後、上層を捨て、さらに 8% HAc 約 3 ml で洗う。

このクロロホルムを丸ろ紙でろ過してこのろ液を 5 ml とする。*沸騰石を入れて沸騰水中で乾固し、最後にスプレーで乾かす。

ブランクとして空の試験管を 1 本用意する。ブランク、検体、標準の各試験管に *呈色 I 液 0.4 ml を加えて、乾固した 17-OS をとかし、ついでこれに *呈色 II 液 0.2 ml を加えよく混和し、室温で暗所に放置する。この温度に対しての放置時間は夏は 10~15 分、冬は 1 時間位。

この外種々の測定法があり Clinton の Ketokit は、Cohen の方法であるがこれは表 1 の如く m-dinitrobenzene の代りに 3,5-dinitrobenzoic acid を用いるのが特長であるが、これは我々の方法より色調の最大吸収が長波長にずれて 550 mμ にある。また呈色度が悪く色の補正吸光度は、表の如く 30 と少なく、すなわち感度が低い欠点がある。また Harleco 社のキットは Epstein の方法であるが表 1 の如く m-dinitrobenzene アルコール溶液の代りに逆性洗剤である Hyamin の 5% 水溶液を用いるが、その呈色の吸収曲線はフラットで Allen の

補正をするのに適さない。次に m-dinitrobenzen と KOH で発色した Zimmermann chromogen (Z. C.) を、エーテルやジクロロメタンで抽出して測る我々の方法や Peterson, 屋形の方法は、表 1 の吸光度のように吸収の O. D., 補正の O. D. 共に高く感度がよいことを示した。ここで我々の Z. C. をエーテルで抽出して測る方法と、Z. C. を 70% エタノールだけで稀釈して測る方法とを比較すると図 5 の如くエーテル抽出の方が短波長部分の吸収 (不純物による) がなく、純品 DHA と同じ吸収曲線を示した。このことはエーテルで Z. C. を抽出する方法は 17-OS のみの呈色で、不純物によるものが殆んどないことを意味する、ゆえに 520 $m\mu$ またはフィ

ルター式の光電比色計で緑色のフィルターでも充分測定できることが判明した。

本法の特長

1. 操作が簡便で 2 時間で 20 検体を測ることができる。
2. 尿中の 3 種の 17-OS を Standard として、尿と全く同じ操作をするので正確な値がでる。
3. ホルマリン (不純物阻止液) を添加して酸水解をするので尿色素がつくられない。
4. 17-OS の Zimmermann 反応後、17-OS の呈色物質のみをエーテルで抽出するから尿中の不純物の影響をうけない。以上のことが判明した。

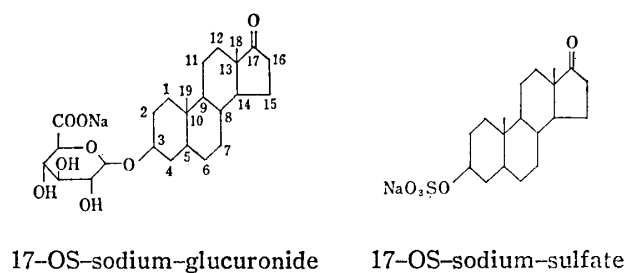
表 1 17-OS の各種発色法と呈色の特性

	各方法	m-DNB		KOH		稀 釈 液	抽 出	吸収 max		補正 O. D. max $\pm 60m\mu$
		濃 度	溶 媒	濃 度	溶 媒			$m\mu$	O. D.	
A	Holtorff ⁵⁾	1 %	EtOH	5 N	水	70% EtOH	—	520	280	114
B	Peason	1 %	〃	8 N	水	〃	—	520	590	185
C	Callow ⁴⁾	1 %	〃	飽和	EtOH	〃	—	520	660	190
D	Epstein	飽和	5 % Hyamin	8 N	水	5% Hyamin	—	510	630	65
E	Cohen	1 %	DNBA EtOH	5 N	水	70% EtOH	—	550	110	30
F	Peterson 屋 形	1 %	EtOH	8 N	水	50% EtOH	CH ₂ Cl ₂	520	540	215
G	神戸川 ²⁰⁾	1 %	〃	8 N	水	30% EtOH	Ether	520	542	230

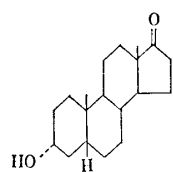
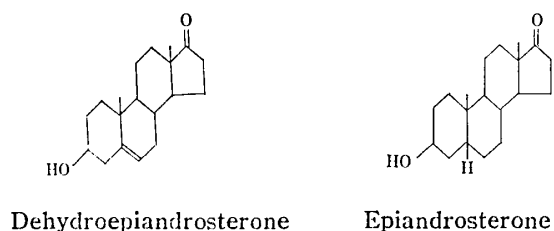
* DNBA=3,5—dinitrobenzoic acid

呈色度の比較のため m-DNB は 0.4 ml , KOH は 0.2 ml , 稀釈は 4 ml (F, G は 2 ml) F, G の抽出溶媒は 4 ml を用いた。O. D. は DHA 50 μg の吸光度 $\times 1000$ 。

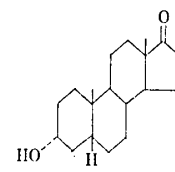
図 4 尿中に存在する結合型 17OS



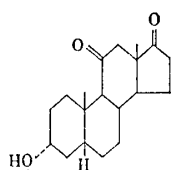
尿より抽出された 17-OS



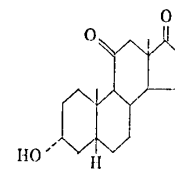
Androstosterone



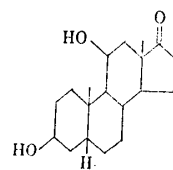
Etiocholanolone



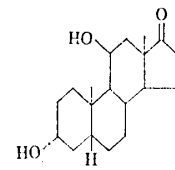
11-Keto-androstosterone



11-Keto-etiocholanolone



11-hydroxyandrosterone



11-hydroxyetiocholanolone

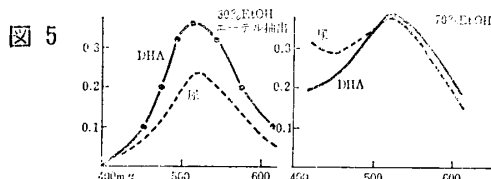
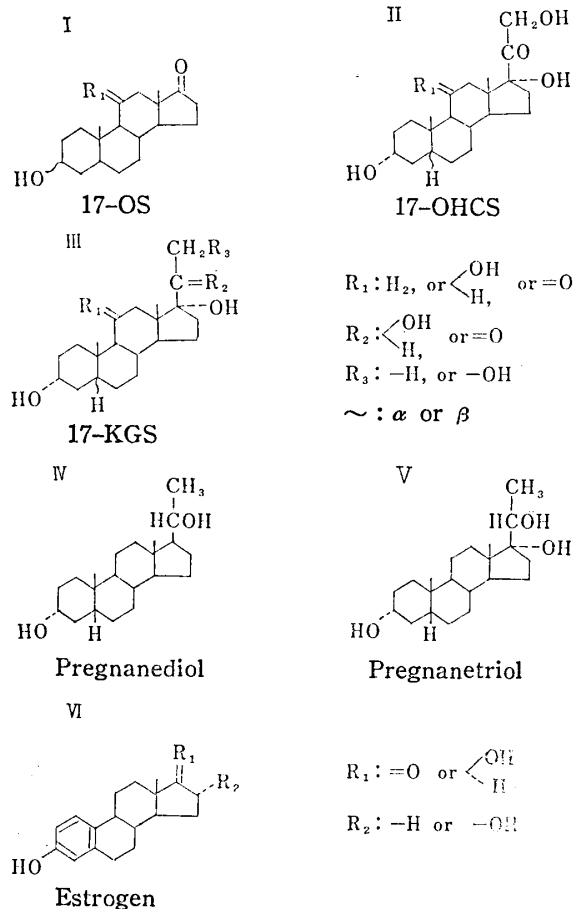


図 1 各種ステロイドホルモンの一般的構造



文 献

- 1) 神戸川明: ホルモンと臨床, 11, No. 1, 21 (1963)
- 2) 神戸川明: 総合臨床, 16, No. 5, 935 (1967)
- 3) 神戸川明: ホルモンと臨床, 14, No. 3, 27, (1966)
- 4) Callow, N. H. et al.: Biochem. J., 7, 1312 (1938)
- 5) Holtorff, A. F. et al.: J. Biol. Chem. 135, 377 (1940)
- 6) Goldzieher, J. W. et al.: J. Clin. Endocr., 22, 1234 (1962)
- 7) Ernest, I. et al.: Acta Endocrinol., 46, 552 (1964)
- 8) Bongiovanni, A. M.: J. Pediatr., 39, 606 (1951)
- 9) Drechter, I. J. et al.: J. Clin. Endocr., 12, 55 (1952)
- 10) Peterson, R. E.: Lipids & the Steroid Hormones in

図 2 尿 17-OS への代謝過程

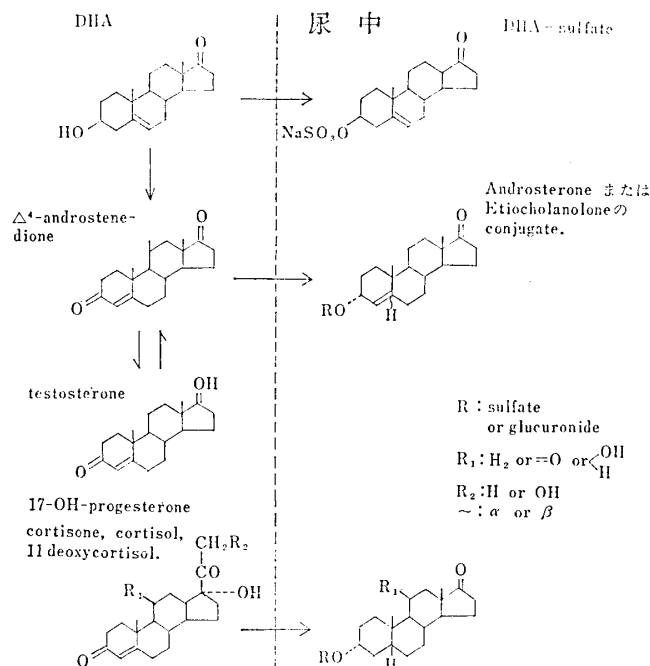
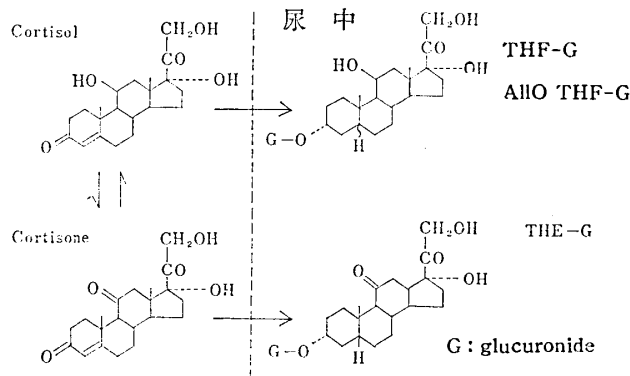


図 3 尿 17-OHCS への代謝過程



Clinical Medicine Lippincott Philadelphia P. 158 (1960)

- 11) Rappaport, F. et al.: Clin. Chem., 6, 16 (1960)
- 12) Rutherford, E. R. et al.: J. Clin. Endocr., 23, 533 (1963)
- 13) 屋形裕他: 最新医学 20 (No. 9) 2583 (1965)
- 14) Antunes, L. N.: J. Clin. Endocr., 16, 1125 (1956)
- 15) Sheath, J. B.: Australian J. Exptl. Biol. & Med. Sci 37, 133 (1959)
- 16) 神戸川明: 昭和医学会雑誌, 20 (6), 76 (1959)
- 17) Ryan, W. T. et al.: Clin. Chem., 10, 191 (1964)
- 18) Fraser, R. W. et al.: J. Clin. Endocr., 1, 234 (1941)
- 19) Allen, W. H.: J. Clin. Endocr., 10, 71 (1950)
- 20) 神戸川明: 日本臨床, 27, 593 (1969)

編 集
後 記

アポロ11号のアームストロング船長が人間として始めて月面に降り立ったとき「これは一人の人間にとっては小さな一歩であるが、人類にとっては大きな躍進への一歩だ」といった有名な言葉である。月は東洋では古くから多く歌に詠まれ、さまざまな伝説があり、また月を眺めて静かな思いにふけてきたものであるが、この一歩によって、これから月を眺めるとき、今までとはずいぶんちがった感慨

をいだき一寸さびしい気がしなくもない。しかし反面月から眺める地球の美しさ、緑に輝く宇宙のいこいの場ともいふべきこの美しい地球をわれわれにはっきり示してくれた。そして人間として生を享けたことの幸せをあらためて感じさせてくれたのです。わが化学の領域においても急速な躍進がなされ、従来不明であったものが最近ぞくぞくと解明されつつある。来る1970年はさらに人類幸福の年でありたいものである。(稲垣)

開 発 と タイ ミ ン グ

S 生

タイミングをつかむことが何をやるにしても大切であることは、誰もが知っていることではある。タイミングをつかむことも如何に難しいことであるかは誰もが経験していることである。プロ野球の選手が三割打者になるためにも、一つの商売が安定するきっかけも、恐らくはタイミングをつかむことによって得られることと思う。

一つの企業が発展するために、常に新しい製品を送り出し、また、大きな飛躍をするためにも、それまで持っていなかった製品を開発しなければならない。ところが、多くの人達は、そのための努力を常にはしているが、タイミングを案外忘れていることに気がつかないことがある。

今はもうそのようなことはないと思うが、「去年のナスの値段は非常に高くてあの人は充分いいことをしたから今年はナスを一ぱい作ってあの人以上によいことをしよう」。と云って我も我もとナスを作ったものである。その結果はいうまでもない。

しかしながら、このようなやり方をする場合、大きな失敗はないことも事実である。他人の後を追うことは、他人と同じことではなく、それを参考にしてやれば、それ以上のことも期待できるのである。このような考えで企業を発展させてきて成功した例は多くある。

これに対して、少なくとも、その地方で今までナスは作っていなかったとする。このような場合、ナスを作るためには事前に余程の調査をしておかなければならないことはいうまでもない。そればかりではなく、その農作を始める年を何時とするかが問題である。その年の天候、害虫の発生状態のようにその年によって決まるもの

を予測しなければならない。

では、ナスを作ることが新しい飛躍につながるかどうか。これについてはタイミングをつかむため努力以上のものが必要であろう。ナスやキュウリは古くからあるもので珍しくも、新しくもない、話しを画家とえのぐにかえて進めて見よう。

今、何れだけ多くのえのぐを画家が使っているかは知らない。恐らくは、幾種類かのえのぐを混ぜて、他の画家の誰にもできない新しい色を作り出し、その人独特の色彩を作りあげているのだと思う。この画家はえのぐ屋から既製のえのぐを買ってきて自ら新しい色を作り出して絵をかいているわけである。

少なくとも、物を作って売る企業は、えのぐ屋である。画家つまり顧客が、えのぐ屋の売ってくれるえのぐに満足しているかどうかをえのぐ屋は知らなければならない。画家が欲しがる新しいえのぐを画家の注文によって作ることはもちろんであるが、えのぐ屋自身も自ら絵を鑑賞し、進んで新しいえのぐを作る意欲が大切である。

多くの場合、えのぐ屋は自ら絵を鑑賞することを忘れていたのではなかろうか。新しい製品を自ら考え、自らの手で作り出すことはしても、それを顧客に教える熱心さが不足してはいないだろうか。

我が国の産業は、年々、急速な成長を遂げつつあるが、真実に世界に向って延びてゆくためには、真実に新しい製品を創り出し、それを世界に向って売り出すことが大切である。そのためには、進んで絵を鑑賞し、自ら考え、そして、新しいえのぐの使い方を教えることが大切である。そのためには、それだけの準備と決断が必要である。

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) TELEX 222-3446 (CICAKANTO TOK)
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 埼玉県草加市稲荷町 2048 番地 電話 草加 (24) 1331 (代表) 平塚市大神 2153 番地 電話 平塚 (21) 2051 (代表) 横浜市鶴見区駒岡町四ツ田742番地 電話 鶴見 (581) 3386 (代表) 札幌市北九条東 1 丁目 電話 札幌 (73) 6181 (代表) 北九州市戸畑区天神 2 丁目 2 番 14 号 電話 戸畑 (88) 3961・3962 東京都国分寺市東元町 3 丁目 4 番 19 号 電話 国分寺 (21) 3489 (代表) 千葉県今井町 2 丁目 14 番 15 号 電話 千葉 (61) 1303・1304 大宮市大和田町 2 丁目 1473 番地 電話 大宮 (41) 9260・(84) 8903 静岡県三島市中央町 4 番 6 号 電話 三島 (71) 1832 仙台市鈎取字薬師堂 33 番 1 号 電話 仙台 (48) 4241~2 大阪関東化学株式会社 大阪市東区瓦町 3 丁目 1 番地 電話 大阪 (231) 1672~1674