

昭和四十六年十月一日 発行

発行者 関東化学株式会社

ケミカルタイムス編集委員会



1971 No. 4

(通巻第 62 号)

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説 (XXXII)	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..... 1062 井 信 典
生命の不可逆性について	山形大学理学部 理学博士 生物学教室教授	中 沢 信 午.....1064
各種多糖体の展望 (III)	星薬科大学前教授 薬学博士	涌 井 袈 裟 参.....1067
牛乳中の残留農薬汚染 (II)	都立衛生研究所 医学博士 乳肉衛生部 所長	春 田 三 佐 夫.....1071
幻覚剤 LSD (Lysergic acid diethylamide) について (V)	科学警察研究所 医学博士 化学研究室 所長	丹 羽 口 徹 吉.....1073

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説 (XXXII)

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

先に本随説 XXVIII~XXIX においてイオン電極について簡単な紹介を行なった。イオン電極は日常私共がいわゆるガラス電極によって水素イオンの活量を測定し得るように種々の陽イオン、陰イオンの活量を測定し得るものであり、その簡便なこと、感度の高いことなどから分析機器として大変優れていると思われる。現在約20種のイオン電極が開発、市販されており、その利用についての報文も多く示されている。これらの電極は先に紹介したように、ガラス膜電極、固態膜電極 (Pungor 型も含む) および液膜電極に大別されるが、活性膜に違いはあってもその構造はすべて図1のようになっており、活性膜、内部溶液および基準電極からなっている。

そして活性膜の両側における測定を目的とするイオン種の活量の比に応じて発生する電位を測定して外部溶液中のイオン種の活量の測定を行なうものであり、測定を目的とするイ

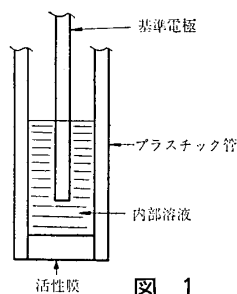


図 1

オン種に応じた活性膜を開発する点にイオン電極の大きな問題点がある訳であるが、最近 Ruzicka 等により内部溶液を含め形の電極の一つが示されたので、補足してこれについて、紹介しておくことにする。Ruzicka 等¹⁾により示された電極は図2に示すような構造になっている。

即ちこの形の電極では四塩化炭素、メシチレン、シリコン油、テフロン等で処理して疎水性とした炭素棒をプラスチック管に密に挿入し、その先端に測定を目的とするイオン種に

応じた活性物質を固態あるいは四塩化炭素、クロロホルム等の溶液の形で薄く保持し、他端から導線を引き出すようになっている。したがって目的とするイオンにより先端の面の物質だけが異なり、他は同一という簡単な構

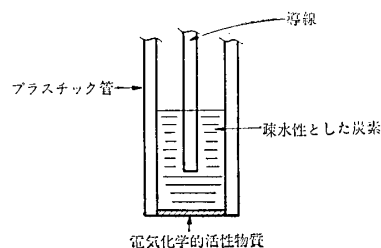


図 2

造であり、Ruzicka 等はこれにより Cl^- , Br^- , I^- , S^{2-} , H^+ , Hg^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Na^+ , K^+ の活量の測定の可能な電極を得たと述べている。

そこでまず活性物質を溶液の形で用いた電極について見ると、Ruzicka 等²⁾は Hg^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} 等の測定のための活性物質としてこれらの金属のジチゾン塩を用い、その四塩化炭素、クロロホルム、ベンゼン等の溶液を疎水性を持たせた多孔性炭素棒に真空吸引して透過させて先端面に溶液の薄膜をつくって電極としている。このようにしてつくった電極を用いると各金属について特定の pH 範囲内で各金属イオンの活量に対応する電位が測定される。これについて著者等は次のような簡単な取り扱いにより説明している。

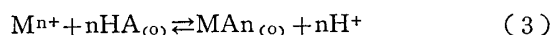
まず、電極表面に有機溶媒だけの薄膜をつくった場合は電極は安定な電位を示さないが、弱酸であるジチゾン (HA) の溶液の薄膜とすると、電極は水溶液の pH に応じた電位を示し、pH 測定可能な電極となる。このときの電位は、

$$E = E^0 + \frac{RT}{F} \ln \frac{[\text{H}^+]}{[\text{HA}]_0} \quad (1)$$

で示されるとし、 $[\text{HA}]_0$ 一定とみなされる pH 領域では、したがって

$$E = E^0' - 0.0591 \text{ pH} \quad (25^\circ\text{C}) \quad (2)$$

となり、電極が pH に応じた電位を示すことは説明できる。電位が (2) 式にしたがわなくなる pH 限界についても述べているが、省略することにして、次に電極の薄膜が金属ジチゾン塩 (MAn) 溶液よりなるときは、



の反応について

$$K = \frac{[\text{MAn}]_0 [\text{H}^+]^n}{[\text{M}^{n+}] [\text{HA}]_0^n} \quad (4)$$

が成立し、(1)、(4) 式より

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[\text{M}^{n+}]}{[\text{MAn}]_0} = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln [\text{MAn}]_0 + \frac{RT}{nF} \ln K + \frac{RT}{nF} \ln [\text{M}^{n+}] \quad (5)$$

が得られ、 $[\text{MAn}]_0$ 一定の条件のもとでは

$$E = E^{\circ'} - \frac{0.0591}{n} \text{pM}^{n+} \quad (6)$$

となり、電極が金属イオンの濃度（活量）に応じて電位を示すことが説明される。水相の pH が低いと（3）の反応は左にかたより、電極薄膜内の $[\text{HA}]_0$ 。一定の条件がくずれて、（6）式は成立しなくなる。また pH が高すぎるときも M^{n+} の OH^- 錯体が安定となって条件がくずれることになる。こうした点についても詳細な扱いが示されているが省略する。この電極により例えば Ag^+ ジチゾン塩を用いるとき $10^{-2} \sim 10^{-13} \text{M}$ の範囲の Ag^+ の定量が示されているが、著者等の述べているように有機溶媒の揮発し易い点が欠点ではあるが、応用範囲の広い電極といえる。

なお溶液中で全く被覆していない炭素電極も水素イオンに対し活性であり、pH 測定用として用い得る可能性があることが示されているが、この炭素電極の pH 活性な性質は水および非水溶媒における酸—塩基電位差滴定における指示電極として利用されており、Pungor 等³⁾ はグラファイト粉末をシリコン樹脂中に分散させた Pungor 型のグラファイト電極の利用について検討しているが、ここでは省略する。

次に炭素電極表面に固態の活性物質の層をつくった電極については Cl^- , Br^- , I^- 測定用の電極が報告されている¹⁾。この形の電極は各陰イオンの銀塩（その感光性の影響をなくするために Ag_2S との等モル混合物を用いる）の細粒をテフロンで疎水化処理してあるグラファイト電極の電極面にすりこみ、十分に薄い膜とするために紙ヤスリをかける等してつくられる。このようにしてつくられた各電極は水溶液中の各陰イオンの濃度（活量）に応じて Nernst の式にしたがう電位を示す。そして同じ沈殿粒子を用いるときは電極調製時の再現性は極めて高く、また、沈殿粒子は一度熔融して後細粒化したものを用いた方が電極の寿命が長く、12週の連続測定にも耐えたといわれる。

電極電位が Nernst の式にしたがうのはハロゲン化銀電極と同様に、

$$a_{\text{Ag}^+} \cdot a_{\text{X}^-} = K_{\text{sp}}$$

より

$$\begin{aligned} E &= E^{\circ}_{\text{Ag}} + \frac{RT}{F} a_{\text{Ag}^+} \\ &= E^{\circ}_{\text{Ag}} + \frac{RT}{F} \ln K_{\text{sp}} - \frac{RT}{F} \ln a_{\text{X}^-} \\ &= E^{\circ'} + 0.0591 \text{pX}^- \quad (25^{\circ}\text{C}) \end{aligned}$$

によるものと説明されている。なお、この電極と図 1 に示すような構造の電極の示す電位は非常に一致を示すという。しかしその理由については述べられていない。Ruzicka 等は更に引き続いて同様の各種イオン電極について報告すると述べており、興味のある所である。

図 1 に示したような内部溶液、基準電極を欠いた構造の電極はこの外にも多くある。例えば Loon⁴⁾ は AgCl 細粉を熱可塑性樹脂と混合、加圧成形してペレットとし、導線を引き出して電極とし、 Cl^- の野外測定用の取り扱いに便な安定な電極として用い得ることを示しており、また、Sharp 等⁵⁾ は 7, 7, 8, 8-tetracyanoquinodimethane と Ag^+ , Cu^{2+} , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4^+$, $\text{As}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$ の ion-radical salt の沈殿を加圧成形してつくったペレットから導線を引き出して各陽イオン測定用の電極をつくって検討している。この外にもこの形の電極についての報告もあり、この形の電極で市販されているものも既にあるといわれる⁴⁾。その中で Ruzicka 等の電極は加圧成形等の面倒な操作がなく、広い応用面を持つ所に特徴があるものと思われる。

文 献

- 1) J. Ruzicka, C. G. Lamm : Anal. Chim. Acta, **54**, 1 (1971)
- 2) J. Ruzicka, J. Chr. Tjell : ibid., **51**, 1 (1970)
- 3) E. Szepesváry, E. Pungor : ibid., **54**, 199 (1971)
- 4) J. C. Van Loon : ibid., **54**, 23 (1971)
- 5) M. Sharp, G. Johansson : ibid., **54**, 13 (1971)

新 発 売 !

残 留 農 薬 試 験 用 溶 媒

アセトン, ベンゼン, エチルエーテル, n-ヘキサン

包装容量 1,000ml

農業生産物, 牛乳, 乳製品, 土壌, 大気, 水等の農薬汚染検査に不可欠の試薬です



関 東 化 学 株 式 会 社

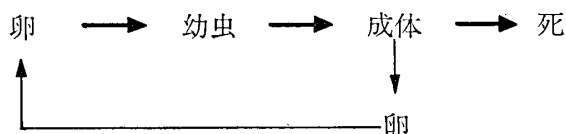
生命の不可逆性について

山形大学理学部 生物学教室教授 理学博士 中 沢 信 午

私たちはだれも少年の昔に立ち返ることができない。その時代にかえれないという意味ではなく、生理的に少年の体にもどれないということである。私たちの体内では日ごとに老化が進行し、これを逆にすることができない。アルゼンチンの歌に「セ・バ・ラ・ビーダ」というのがある。Se va la vida, Se va y no vuelve, Escucha este consejo. (生命は行き、行ってももどらないものだ。この忠告をよく聞け) この文句は、私がこれからのべようとする生命の不可逆性 (irreversibility) を如実に示したものとて面白い。では本当に生命は、すこしも逆もどりできないものであろうか。

ライフ・サイクル

すべての生物は生まれ、成長し、老化し、それから死んでいくという生活史をもっている。この経過を個体発生 (ontogenesis) ともいう。遺伝によって親と子とはおなじ様式の個体発生をたどるのが普通であるが、これが突然に、または代ごとに徐々に変化するものが進化で、これをまた系統発生 (phylogenesis) といってもよい。系統発生は一方交通で、祖先から子孫へ向かって進むが、個体発生はライフ・サイクルという環をえがき、出発点へ立ちもどる。たとえばカイコでは卵→胚→幼虫→サナギ→成体と進んで、また成体が卵を生む。このライフ・サイクルはすべての生物にみられるもので、ウィルスのような単純な生物についても明確なライフ・サイクルを示すことがよく知られている。ライフ・サイクルは生命の可逆性を示す例であらうか。実はそうではない。



上の図式に示されるように、卵に出発した個体は、発生をつづけて成体となるが、成体から卵が生ずるのは、成体そのものが卵に変化するのではなく、卵を生むにすぎない。成体そのものは老化して死んでいく。これはどの生物についてもあてはまる。バクテリオファージでは一見して、生体内容が全部新しい個体になるかとも見えようが、成体の大部分はタンパク質の脱けがらとして屍をさらしている図はよく見る通りである。ただしアミーバのように体が2分裂して増える場合には産卵ではないのだから、これは別である。さて成体そのものが新しい個体になると仮定しても、ライフ・サイクルを右まわり

の輪で示せば $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$ の方向に進んでAに立ちもどるのは可逆性を示すものではない。

可逆という語には物理的概念と化学的概念がある。物理では「行き」と「もどり」とがおなじコースでなくてもよい。化学反応においては可逆的というはおなじコースを逆向きにもどれる場合である。私が生命現象について可逆的という時は化学反応における意味においてである。つまり $A \rightarrow B \rightarrow C$ の逆は $A \leftarrow B \leftarrow C$ でなければならない。ところが現実の生物の個体発生をみると、その逆向きの進行はみあたらない。カイコでは成体からサナギになり、幼虫になり、ついに卵にもどるという変化がないのである。ヒトでいえば、老人が青年になり、少年になり、さらに幼児に、それから胎児に逆もどりすることはない。これが原理的にあり得ないかどうかは未知の問題である。あるいは未来の実験で、それが可能となるかもしれない。それはちょうど、人は死すべきものだというのが、未来においては永遠に生きる方法の発見によって否定されるかもしれないと同一の理による。現代においては個体発生を逆に進めることが不可能なことは確かである。では絶対に、ほんの少しだけでもそれは不可能であらうか、そうではない。

脱分化

カエルがオタマジャクシにもどるような大きな逆行は今日では不可能であるが、多少の立ちもどりはできる。植物に例をとってみよう。タンポポの根を切って十分に湿気をあたえておくと、10日ぐらいたって一方の断面に緑葉が発生する。いわゆる不定芽である。このように根から葉が出ることは植物界ではよくある。この場合に、根が葉に変わるその中間過程はどういう状態なのだろうか。当然、根でも葉でもない状態があるにちがいない。天へ向って石を投げると、石は上昇して、次には下へ落ちてくる。その中間状態は、上昇でも下降でもなく、一瞬停止した状態を示すはずである。これとおなじ理にほかならない。

これを生化学的にいえば、植物の根は、根という特殊な細胞からできており、それ自身の独自のタンパク合成を行なっている。つまりそのように分化した存在である。これに対して葉の細胞は、これまた葉に独自の合成をいとなんでいる。とすると、根から葉への中間過程では、根にも葉にも分化していない状態であらう。つまり根の切断面の細胞は脱分化 (dedifferentiation) によって

根の性質を失い、分化していない状態に立ちもどり、その後葉の性質をもつ細胞に再分化 (redifferentiation) したと見るべきである。

切断面に葉が分化するにさき立って、形態としてはカルス (callus) の出現がおこる。カルスとは分化しない細胞の不定形の集積で、いろいろの植物の切断面にみられる。カルスはしかし、その起原が本当に分化から脱分化によって得られたものかどうか、若干疑わしい点をもっている。分化した細胞のあいだに混在していた未分化の細胞が増殖してカルスとなったのかもしれないからである。

もっと明確な例がある。シダ植物の胞子が発芽すると細胞分裂して数百個の細胞が2次元的に配列したハート型の前葉体になる。前葉体上に雌雄の器官ができて受精し、そこから幼いシダが生ずるのは通常のことである。前葉体を構成する各細胞はそれぞれの位置に特有の状態に分化しており、分裂も大体停止している。さてそれらの細胞のうちから、どれでもよいから1個だけを切りはなして、それを培養すると不思議なことがおこる。この細胞がまるで胞子のように、また分裂をつづけ、胞子から出発したとおなじく、最初は1次元的な、つづいて2次元的な配列をとり、もう一度ハート型の前葉体となる。最初に前葉体という体制の中の一員として存在するかぎり、そのままで終わるべきものが、ここから分離すると脱分化して出発点へ立ちもどるのである。(図1)

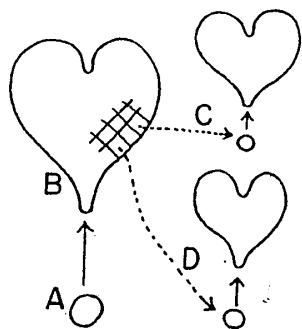


図1 シダの胞子、(A)から発生した前葉体、(B)の任意の細胞、(C)、(D)を分離すると、それぞれが前葉体になる。

これは一種の可逆的現象といってよからう。たがいに密着している細胞群から1個だけを分離するには、数個まとめて切りとり、1個を残してまわりをつぶせばよい。この研究は名古屋大学の伊藤道夫氏の器用な指先によって成しとげられた¹⁾。

分離しないでも同様のことがある。細胞はたがいに原形質の糸によって連絡していて、この連絡をプラズモデスミス (plasmodesms) という。これを切ればよいのである。たとえば緑藻の一種シオグサ (*Cladophora*) を浸透圧の高いしょ糖液に入れると脱水されて原形質がちぢみ、細胞壁からはなれる原形質分離がおこる。このとき

プラズモデスミスが切れる。この細胞を再び等圧の培養液にもどすと、プラズモデスミスの切れたまま生長がおこり、各細胞が独立に、あらたな分化をはじめる。またシダ植物でも、前葉体を塩化カルシウムで原形質分離させると、大部分の細胞は死ぬが、生存した細胞はそれぞれ独立に前葉体を形成する²⁾。

動物の再生

淡水の腔腸動物ヒドラ (*Hydra*) は体長5 mm くらいの細長い形をし、水面に浮く木の葉の裏面、水中に横たわる木片などに付着し、遊離した一端には6本の触手をもっている。この体を横に切ると、触手のある頭部を失った半分が、その切断面に触手を再生する。これも植物の場合とおなじく、切断面の脱分化によってはじまる。しかしこの脱分化は、さきとやや事情が異なる。というのは、実はヒドラの体内に間細胞 (interstitial cell) といって、分化した細胞に混って未分化の細胞が存在し、それが切断面に移動して集まり、増殖して触手に分化するという研究がある³⁾。そうだとすると、ここで細胞そのものには脱分化はおこらず、いままで未分化のものが分化したにすぎない。しかしそれは細胞レベルでの話で、個体という一つの体制の一部域というレベルでは、あきらかに脱分化がみられたといつてよい。

両生類のイモリ (*Triton*) によい例がある。この動物は前肢と後肢それぞれ1対、および1個の尾をもっている。これらの任意の一つ、たとえば前肢を切断すると、やがてその切断面に細胞がもれ上がるように増殖し、これが最初は未分化の細胞の集まりだが、のちには正常の前肢、つまり失われた器官を形成する。ここで最初に生じた未分化の細胞群をブラステーマ (blastema) という。これは未分化だという証拠となるよい例がある。前肢のブラステーマは、その位置にあるかぎり前肢を形成するが、これを後肢の位置へ移植すると、その発生運命を変更して後肢をつくる。また尾の位置へ移植すれば尾となる。その逆も可能で、要するにブラステーマは、それが置かれた位置に応じて、何にでもなりうる未分化のものである。したがって、ブラステーマを分化にみちびくものは、その位置に独自の何かであり、ここから“場”の理論が生まれる。場は決して仮空のものではない。一方ブラステーマは、やはり脱分化によって生じたとみるべきであろう。とすれば動物体においても、部分的には可逆的変化があることになる。

生化学レベルでは

生物体内に進行する多くの化学反応は可逆的である。不可逆反応の例としては、たとえば酵母によるブドウ糖からアルコールの生成、カタラーゼによる過酸化水素の分解などがある。可逆的反応としては、トリカルボン酸回路の各段階がそれである。特にトリカルボン酸 (TC

A)回路は呼吸作用の内幕を示すもので、解糖作用で生じたピルビン酸がまずアセチル補酵素Aを経てクエン酸となり、それ以後順次にイソクエン酸、 α -ケトグルタル酸などを経てまたクエン酸にもどる。このサイクルは8段階の化学変化からなる。これを右まわりに書きあらわせば、各段階の逆の変化、つまり左まわりも可能である。たとえばサイクルの一コマであるフマル酸からリンゴ酸への変化は、リンゴ酸に対するフマル酸の割合が、pH7.4, 30°C のとき 3.3 でバランスを保ち、これよりもフマル酸が増えれば右まわりの変化が、またリンゴ酸が増えれば左まわりの変化がおこる。つまり完全に可逆的である。

コハク酸からフマル酸への変化は、コハク酸から水素2原子をうばい去ることによってなされ、この作用をするのがコハク酸脱水素酵素にほかならない。とり出した水素原子はNAD (nicotineamide-adenine dinucleotide) と結合する。次にこの水素原子は電子を放出してイオン化し、放出された電子はチトクローム系に受けつがれ、ついには酸素に渡され、その酸素がさきのイオン化水素と共に水酸イオンをつくり、水になる。この場合 NAD は水素を受とってまた放つのだから、可逆的である。一方チトクローム系のなかでも、電子自身は電位の低から高へ流れ去るから、これは可逆的ではないが、電子を受けとって次へ受け渡す物質はたとえば $\text{Fe}^{+++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{++}$ などのように可逆的变化をする。

可逆変化によってうまく進行するものに DNA の合成がある。周知のように、二重ラセンをなす DNA の各ストランドは、塩基配列について互いに相補的關係にある。合成にあたっては、まず二重ラセンが解離して一重となり、それぞれがまた相補的合成をして二重ラセンをつくる。 $\text{AB} \rightarrow \text{A} + \text{B} \rightarrow \text{AB} + \text{BA}$ の方式で DNA の増殖がおこるのである。したがって、この経過は一方交通だが、上の式におけるAまたはBについては、相手を失ってまたそれを得るのだから、可逆的である。タンパク質の中のシステインが相互に $-\text{SS}-$ 結合して2次または3次構造をつくって折りたたまれ、これが還元されて切れて $-\text{SH} \text{ HS}-$ の形となり、この変化が可逆的におこることによって、細胞分裂の時の染色体の移動がなされるのもよく知られた現象である。

む す び

Du Noüy の研究によると、動物体の生理的諸現象は年令によってそのスピードが異なり、若いほど速かに、老年になるほどゆっくりと経過する。たとえばイヌの皮膚をある面積だけはぎとり、完全に滅菌した状態でその傷の面積の減少を測定すると、その速度は完全に年令の関数である。ヒトの場合もおなじことで、おなじく 10cm^2 の傷を治すのに、10才の少年は6.5日かかるが、20才ではこれが10日、40才では18日、60才では32日を要する。

このように体内で進行する生理的経過のスピードは、年令を加えるにつれておそくなり、これは不可逆的である。この事実はおそらく、私たちが年をとるにつれて年月のたつのをすみやかに感ずることと関係があろう。実際、少年時代には毎日がもっとのんびりと長く感じられた。それが、だんだん年をとると、年月はまるで矢のように速く来たり、また去っていく。つまり世の中ははかないものだ、と無常を感ずる。これは体内の生理的進行がゆっくりなために、それを尺度として外界をながめるから、外の動きが速く見えるのであろう。この生理テンポをはやめることはできない。

生物現象を構成する一つ一つの素過程については、かならずしも不可逆ではないことが以上にのべられた。しかし一生を通じてみる個体発生経過は不可逆的である。つまり *man is mortal* である。素過程と全過程との関係は、全体と部分との関係として一般にいえることではなかろうか。たとえば河の流れを見ると、上流から下流へ一方交通で流れ、水のレベルは上から下へ移り、この逆には動かない。しかしその途中においては、多くの波が立ち、そのたびに部分的には水は上ったり下がったりする。「生物体は負のエントロピーを食っている」というのは Schrödinger⁴⁾ の有名なことばであり、いかえれば個体発生において、生物体では総体的にエントロピーが小さくなる性質をもっている。そして最後には死によってまたエントロピーが大きくなる。しかし宇宙全体としてはエントロピーは増大する方向に動いているといわれる。したがって、ここでも生物現象という形でエントロピーの波が立っているわけである。一生を40日くらいで経過するエントロピーの波長の短いショウジョウバエ、波長の比較的大きな人類、150年という大きな波長をもつガラパゴス島のゾウガメ (elephant tortoise)、もっと大波長の植物セコイアなどがあることになる。ところで余談だが、TCA サイクルを人工的に支配して逆向きにする方法が発明されれば面白いことになりはしないだろうか。つまり通常は酸素を吸って炭酸ガスを放出している人間が、サイクルを逆にまわせば、炭酸ガスを回収して酸素を放出することにならないだろうか。そうすれば、その方法によって、宇宙旅行などにあたっては、酸素を持っていく必要はなくなる。室内の酸素が減ってきたらサイクルを逆にして、またその結果酸素が増えてきたら、またサイクルを切りかえると、これはSF的な発想にすぎないが、一つの夢としては愉快である。

文 献

- 1) Ito, M. Bot. Mag. Tokyo 73, 276 (1960).
- 2) Nakazawa, S. Sci. Rep. Tohoku Univ. 4th Ser. 29, 247 (1963).
- 3) Schrödinger, E. What is Life? Mc Millan, N. Y. (1947).
- 4) Tardent, P. E. in Developing Cell Systems and Their Control, ed. by D. Rudnick. Ronald Press, N. Y. pp 21 (1960)

各種多糖体の展望 (Ⅲ)

— 制ガン機序の考察 —

星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈裟 参

多糖体の制ガン機序

各種多糖体の抗腫瘍性についての最近の状況を、それぞれの研究報告によってその大要を概述したがさらにその作用機序について、同様の方法によって触れて見る。筆者はこの点に関し大いなる興味を感じている。

ガンの発生原因がまだ解明されていない今日制ガン作用の機序を求むることははなはだ不当な無理ごとではあろうが、しかし現在までの時点でそれを知ることは、解明されるであろう将来へのステップとして大いなる興味とはげみを強く覚える。

昨年夏の札幌で開かれた日本薬学会大会での梅沢氏の⁶⁾抗生物質および酵素阻害物質の講演はわれわれに大いなる示唆と刺激を与えてくれた。その講演を講演要旨を見ながら想い出して見る。

1) 「抗生物質とは微生物がつくり微生物その他生細胞の発育機能を阻害する物質をいう」。微生物はいろいろの構造の物質をつくりその中から抗菌作用によって撰択されたのが、抗菌抗生物質である。自然界では微生物が生存競争のため他の微生物の発育を阻止する物質をつくる。それが抗生物質である。そして微生物は動物および動物細胞に毒性の強い物質を頻度高くつくっている。

とすると自然界にはその生物を発育させる物質と、発育を阻止させる物質とが同時に生成共存し、それらが時には共榮し時には制御しあっているということになる。

2) 一方生物の発育には酵素が関与する。酵素の関与作用なしには生物の生存はない。その酵素が阻害されると生物の発育成長は停止する。現在抗生物の作用機序は特定の酵素反応の阻害にあるといわれている。

酵素の特定の阻害物を見つけたら、そのものを利用してその酵素が正常時あるいは病的状態で、どんな活動をしているかがわかり、その阻害物のあるものは治療薬ともなり得る。

現在の制ガン物質でその作用機序が研究されたものはすべて直接または間接に核酸(Mitmycin C, Sarcomycin など)あるいは蛋白合成(Puromycin や Enomycin)を阻害している。蛋白合成には当然酵素が働いているのであるから、それは結局酵素の阻害、したがってタンパク合成の抑制阻止となる。これが抗生物質による制ガン

作用の機序であろう。ところで抗生物質の酵素阻害、したがってタンパク質の生成抑制反応はガン細胞に働くと同時に正常細胞にも働くのであるからここに抗生物質(抗菌性物質を含めて)を制ガン剤として使用する上に大きな障害となってくる。

そこで多糖体の制ガン機序はどうであろうか。考えられることは

1. 多糖体が発ガン性物質と直接結合してその作用の抑制停止させるか。
2. 発ガン性酵素に働いてその活性を阻害停止させるか。
3. 最近の Antimicrobials agents and Chemotherapy の年会(44.10月)に報告された phosphonomycin のように細菌の細胞壁阻害という細胞膜に何らかの形で直接接触するか。
4. 細菌性および植物性の多糖類抗腫瘍性が網内系と密接な関係がある⁷⁾。
5. 細胞性免疫や血清性免疫などに直接または間接に影響物質の抗腫瘍作用。
6. 生体の栄養依存(nutritional dependency)を利用したアスパラギナーゼの抗腫瘍性
7. 細胞分裂阻止作用による抗腫瘍性などである。

これについて桜井⁸⁾は次のようにいっている。

ある種の腫瘍細胞はその生命維持のために特殊な栄養物質を必要とすることがわかっている。そのような場合にその栄養物を分解するなどして取り除いてしまうと、抗腫瘍効果が期待できる。そのような例が最近 L-asparaginase (アスパラギン分解酵素)の研究で見られる。1953年 Kidd⁹⁾ はマウスおよびラットのリンパ腫がモルモットの血清によって治癒することを発見したが1961年 Broome¹⁰⁾ はそれが血清中のLアスパラギナーゼによることを発見した。その抗腫瘍理論は腫瘍細胞が必要とするLアスパラギンを分解して、そのものの(ガン腫瘍の)栄養を遮断してしまうことに因ることがわかった。

多糖体でも酵母多糖体の一種 Zymosan や Glucan が非特異的に細網内皮系を刺激して、宿主の感染防御作用や実験腫瘍に対して抗腫瘍性を発揮することが知られている。最近担子菌類、地衣類、その他の植物性多糖類が Sarcoma-180 などに対する抗ガン作用も、ガンの特異抗原に対する生体反応を刺激してそれを高めることに由

来するものと考えられる。

最近細胞性や血清性免疫の研究が進むにつれ、網内系刺激物質の作用機序の解明は宿主—腫瘍関係との関連において、はなはだ興味ある問題であろうという。

7)については桜井はアルキル化を行なう原子団が一分子中に2個またはそれ以上存在するような場合に、しばしば細胞分裂阻止作用が強く認められるがこれは一種の求電子試薬であるといっている。

多糖体と細胞膜⁹⁾ 構造

水野氏は動物細胞には細胞膜、核膜、リソゾーム膜などいたるところに膜がある。その膜は一口にいえばそれを構成する単位物質の集合により成っている。つまり高分子物質がリン脂質を介してコバレンツでなく寄合って立体的には膜となり、キカイ的には透過を司る。たとえば動物の細胞膜は Glycoprotein の Sheat に対してリン脂質がセメント的な性格で附着し、結果として物理的な三次元構造の膜を形成する。もしこれに適当な界面活性を加えると単位物質にバラバラにこわれて膜は破れるのを見る。つまり膜は単位物質の化学的結合でなくて物理的集合であることを示している。

微生物の表面層には植物である証として細胞膜があり、その内側に哺乳動物と同じ細胞膜がある。その中には微生物の表層部位にある多糖体と互いによく似た性格をもつ物質が存在する。高等植物に由来する多糖体（セルロース的なもの）でも同様なことが考えられる。

この場合注意を要することはガン細胞の細胞としての免疫性である。たいていの場合そのガンの特異的免疫原性の決定群としては表面構造にある諸物の複合形式に責任がある。一般に免疫原性はコバレンツで結ばれた高分子物質の一部に、その特異性の決定群があることを考える必要がある。

ガン細胞の免疫原性の原因は膜構造の単位物質の集合状態にある。その膜構造の単位物質はコバレンツで結ばれた高分子物質の一部多糖体にあるとすると、発ガン性物質の浸蝕如何はコバレンツで結ばれてできた高分子物質の一部すなわち構造物質の一つである多糖体にかかっているということになる。

箱守¹⁰⁾はガンの特徴的代謝異状を基本的にみつめた時、細胞の何れかの膜構造（核、ミトコンドリア、ミクロゾーム、プラスマ膜）の異状性に依存する場合が多い。酵素レベルでは理解困難な代謝のコントロール機能が膜レベルで行なわれている例が今後ふえるだろう。

細胞の分裂、分化、組織といった問題でも膜の構造と機能を介してのみ理解できるような現象が非常に多い。おもにそれが細胞表面プラスマ膜にあることが明かになった。

そしてガンという現象を細胞の相互作用の異状として

認識できるようになった。その異状性は

1. 細胞表面粘着性の低下
2. 細胞運動と分裂の接触抑制力の消失
3. 細胞の自己非自己識別能力の消失減少
4. 細胞相互間の電氣的またはイオン輸送の交流機能の消失

これらはいづれの場合でも正常細胞にはある細胞の相互作用細胞の社会活動作用の低下ないし消失という形で表わされる。

一手段として今かりにガン性物質の侵蝕を防止しようとするには、多糖体による膜質の強化が必要と考えられ、侵された膜質の修復復飾にも多糖体が必要であり、その膜質の修復度が破かい度を越えた場合にはガン細胞の増殖は抑制→減弱→死滅という順序をたどるのではないだろうかとも考えられる。

細胞と細胞膜

最近ガンに関する研究の進むにつれて、細胞殊に細胞膜に対する関心が高まってきたと思われる。もっともそのことはガンのためばかりとはいえず、本年4月九州で開かれた日本薬学会大会などでも、岡山大医のガン研生化学の小田琢三氏の「生体膜の構造と機能」についての特別講演があり、更に8月には金沢大学で細胞膜のシンポジウムがあるなどから見て、一般に細胞膜についての関心が高まってきたのは事実であろう。考えれば当然のことで、もっと前に考えなければならなかったであろう。薬をのむにも、それが吸収され代謝されるにしても、すべては細胞膜に依存し透過しなければならないのであるから。そしてその良否は薬効、ひいては疾病の治療に大きく影響してくるであろうから。われわれの栄養についても同様である。過日丸善書店に行ったら今まで見かけなかった細胞に関する外国書が並んでいて、これは世界的傾向かなと意外に感じた。序に前々からほしいと思っていた Biochemie der Ernährung があって買ったが、20,700円（約700頁）物価高も世界的かなと苦笑させられた。

細胞 細胞膜に関心をもたれるようになったのはガン研究によるのであろう。後述するようにこれを無視してはガンの、殊に制ガンの研究は成立しない。それをのり越えなければ制ガンの研究はなし得ない。現在はそこに到達していると考えられる。

薬学会の特別講演で小田氏は次のように言っている。

生体膜は細胞の構造と機能の維持に必須な構造体であって、特に細胞膜は細胞を被覆し、物質の選択的透過機能によって内部環境の恒常性を維持する上に、最も重要な役割を果している。それはまた神経刺激伝達物質やホルモンなど、細胞外からの情報を最初に受容し、細胞代

謝の調節に関与している。生命現象の重要な生化学反応の多くは脳で行われ、種々な内膜系たとえばミトコンドリア膜、小胞体膜、コルチ体膜、リソゾーム膜、ミクロボディ膜、核膜、シナプス小胞膜などの膜系も、それぞれ固有な分子によってつくられた一定の膜構造をもち、固有独特な機能を営んでいる。

でここでは細胞と細胞膜についてこの論文に必要な関係事項をある程度述べておく。

細胞は核と細胞質からなり、核は核膜、核液、核仁、核網体に分けられる。

細胞質は光化学的に均等な基質の中にミトコンドリア、ミクロゾーム、脂肪球、色素顆粒、空胞、ゴルジ複合体、リソゾームなどあって全体を原形質膜で包んでいる。

核 大体細胞の中央に一コあり、核の中は網の目状に染色体が走っており、染色系は DNA から成り、DNA は遺伝情報を伝える物質で、細胞が分裂するとき最初に二つに分れる。

小胞体 ぐねり曲った形をしており表面にはタンパク質合成に働くリボゾームがたくさんついている。細胞外から細胞内へおよびその反対に物質をとりこみまた分泌物や老廃物を排出する役をなす。

リボゾーム タンパク質合成の場であり、DNA からタンパク質合成の設形図をうつしとった RNA と共同して必要なタンパク質を生合成する。

ミトコンドリア 細胞構成の要素であり一つの細胞に多数浮遊しており、ソーセージのような形をして食物を燃やしてエネルギーを発生する役をする。

リソゾーム 長球状をし中には多くの酵素を充満し、(たとえばホスファターゼ、カテプシン、リボスクレアーゼ、 β グルクロニダーゼなど) 不必要になった細胞物質を分解する働きをし、細胞の消化器管ともいわれる。

ゴルチ体 イタリアの解剖学者ゴルジが発見したもので、リポタンパク、リン脂質を含み、他の細胞小器官から由来した種々の分泌物の集積所と考えられる。

細胞膜

細胞膜は動物の種類によってもかなりの差がある。タンパク質、脂質、タンパク質の三層から成っているがその割合は 6 : 4 といわれ、その他糖質が乾燥重量の数% 含んでおり、この糖質は大体多糖体とみられる。

膜タンパクについては詳しいことは不明であるが、糖タンパクは存在するものの如く、酵素系タンパクについては以前から多くの研究があるが、構造タンパク質については特徴がほとんど明かにされていない。

脂質はリン脂質でレンチン、ケファリンが大部分で、質の堅いたとえば白血球やミュリン鞘、神経などの外部細胞膜には長鎖の飽和脂肪酸のリン脂質があり、このほ

か多くのコレステリンや糖脂質がある。最近 Weinstein Warren らによる研究によれば、細胞膜は細胞にくらべ含脂質量が高く(約三倍)スフィンゴミイリン含量が約二倍、遊離コレステロール量約二倍となっている。糖脂質は全脂質の約 1% といわれる。

糖質(複合糖質、グリコーゲンを除く)

糖タンパク質、酸性ムコ多糖体、糖脂質の三つに大別できる。ハムスター細胞(BMK)について細胞膜全体の構成単糖を調べて見ると、次の八種が同定された。

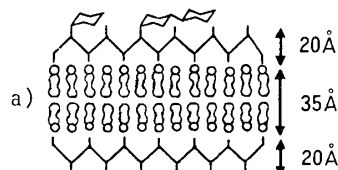
糖タンパク質——ガラクトース、マンノース、グルコース、フコース、ヘキソサミン、シアル酸。

糖脂質 ガラクトース、グルコース、ヘキソサミンシアル酸

酸性多糖体 キシロース、リボース(RNA)

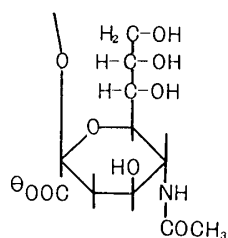
酸性多糖体は細胞表面の陰電荷に寄与する重要な物の一つである。

細胞膜を電子顕微鏡で見ると中央部は透明体で、その両側は暗色をなしている。膜の厚さは $70 \sim 80 \text{ \AA}$ (P. KARSON) (Coman らは正常細胞膜で、 $30 \sim 60 \text{ \AA}$ ガン細胞膜では $30 \sim 300 \text{ \AA}$ といっている)。透明部は脂質層、両側に薄い暗色のタンパク質層が並列している。その模形図は下図のようである。



これは1935年 DAVSON および DANIELLI によって確認されたもので、それによると脂質は二層をなし、外部は極性グループ、内部は嫌水鎖からなっている。脂質の外部にはタンパク質があり、さらに最外層にはシアル酸を含む糖質によっておおわれていると推定されている。

なおシアル酸はアミノ糖であるノイラミン酸の誘導体で、そのカルボキシル基の解離による陰電荷が、細胞表面荷電の主役をなすといわれガン化細胞の pH の低下は、これに基因すること大なりといわれている。その構造は次図に示すようにガラクトース-N-アセチルノイラミン酸である。



多糖体の制ガン機構は目下のところ未詳であるが、最近の研究発表を通覧するに、その作用点は細胞表面膜殊にその糖質構造部に大なる関係があると想像される。そのことについて以下

研究者の文献を引用して考察して見よう。

ガン化による細胞糖質の変異

この数年間主として組織培養による正常細胞とそのDNA ウイルスによる形質変換株を用いてのガン過程でもたらされる糖質変化が、しだいに明かになりつつある。その一つはガン化細胞の糖含有物質および単糖レベルの減少であり、他は細胞表面の糖質による抗原性の発現である。この二つの変化が、ガン過程で具体的にどんな関連をもつかは、まだ全く推論の域をでないが、少なくとも後者はガン化による細胞膜の構造的変化に基づくものであり、ガン細胞膜の生物学的特徴……接触阻害(Contact inhibition)の消失などと密接なかかわりをもつものと理解される。

ガン化による細胞表面の構造的変化

当然と思われるが免疫学的あるいは血精学的所見から、ガンウイルスによる形質変換細胞は、正常細胞とはちがった反応を示す。いずれも細胞膜上の糖質がガン化によって、抗原的機能を発揮するが、現在のところどの抗原的性質もガン化に伴う新しい糖質の合成誘導、または細胞膜糖質自体の質的变化でなく、細胞膜の糖タンパク質、脂質などのガン化による構築的变化によると考えられている。

植物性凝集素

ある種の植物(種子)性タンパク質には、ヒトのABO型血球をそれぞれ凝集したり、リンパ腺の分裂を促進するものがあるが、このような植物性凝集素でガン細胞を特異的に凝集するものがある。

1. 麦芽リパーゼの凝集素

麦芽リパーゼ標品はいろいろのガン細胞を特異的に凝集することがわかったが、この反応は、ウイルスガンと直接関係がなく、それはリパーゼ標品中に含まれる別のタンパク質によることがわかり、この凝集素とガン細胞との凝集反応はN-アセチルグルコサミン、キトビオースや蛋白糖などで特異的に阻止されるので、ガン細胞膜にある凝集原(レセプター)は細胞膜糖タンパク質のN-アセチルグルコサミンであろうといわれている。

この凝集素による反応は、野生型のガンウイルスで形質変換した細胞でのみおこり、変換能を失った変換株で感染した細胞、あるいは野生型で感染した細胞にピューロマイシンを投与したりすると、凝集反応はおこらなくなるので、細胞膜の変化はガン化細胞のDNA合成に依存しているといわれる。麦芽凝集素とガン細胞との関係をつと追及しているBurgerらはガン細胞のレセプターを、マウス白血病細胞を低張(0.12M)食塩水で処理して分離している。

一方この凝集反応はもともと反応性のない正常細胞を

低濃度(0.005~0.03%)のトリプシンその他のタンパク質分解酵素で、短時間処理することによって、ガン細胞と同程度の凝集活性を示すようになり、結局正常細胞とそれぞれのウイルスガン化細胞とは、細胞膜表面に同数の作用基-N-アセチルグルコサミン基を有するからとBurgerは推定している。

2. コンカナバリンA (Con A)

jack bean から得られる凝集素 Con A はイヌ、ネコ、モルモット、ウサギなどの赤血球を凝集する(ヒトの血球は陰性)ことが古くから知られている。そのレセプターは糖鎖末端の α 結合(β 結合は不活性)のグルコース(グリコーゲン、デンプンなどは α 結合)またはマンノースであり、その凝集反応には二価の陽イオンが必要で、これを除くと反応はおこらなくなる。

3. ダイズの凝集素

ダイズから得られるタンパク分画の一つはウサギやヒト(特にA型血球)の赤血球を凝集することが知られている。この凝集素自体は他の植物凝集素と同じく糖タンパク質で、糖としてはマンノースとグルコサミンを含む。

一般に植物凝集素と糖質との結合は、それぞれの凝集側の結合部(タンパク質)の立体構造とレセプター(糖質)の構造が適合するか否かにある。レセプター活性は糖鎖末端単糖のOHの配位関係と、グリコシド結合の性質 α または β によってきまる。単糖以上のオリゴ多糖による特定の立体構造は、植物凝集素では必要ないようである。したがって天然でない(単糖たとえば合成品)でもこの結合に必要な立体構造上の要請にかなえば、凝集素と結合するのであって、以前から血液型物質をはじめ、そんな例はたくさん知られている。凝集素とレセプターの結合様式は、水素結合と荷電双極子力(Charge-dipole interaction)であることがCon Aとレセプター単糖との結合で報告されている。

インゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)凝集素に対する細胞表面レセプターの糖鎖構造が、種々のグリコシダーゼを使って調べられたが、この凝集素はガン細胞に特異的に作用することは知られていないが、赤血球、白血球を凝集し、リンパ球の分裂を促進する。分裂促進活性基はシアル酸(AS, 非還元末端)の隣りのガラクトース結合にあるとされている。

文 献

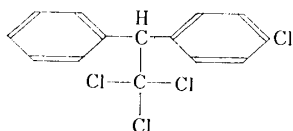
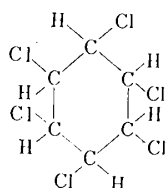
- 6) 梅沢浜夫: 日本薬学会大会講演要旨 1-127, 1970
- 7) 桜井欽夫: 日本臨床 27: 1556~1559, 1969
- 8) Broome J.D: Nature 191: 1114, 1961
- 9) 水野伝一: 日本臨床 27: 1562, 1969
- 10) 江上不二夫外: 多糖生化学 1.2 1970
- 11) E. Lehvarty: Chem. physiol
- 12) Kild J.D.: J. Expl. Med. 98: 565, 1961
- 13) 箱守仙一郎: 蛋白質, 核酸, 酵素 15, 397, 1970

牛乳中の残留農薬汚染 (II)

東京都立衛生研究所乳肉衛生部長 医学博士 春田三佐夫

さて、それでは有機塩素系農薬にはどのような毒性があると考えられているのか。

DDTの構造式

 γ -BHCの構造式

DDTにしてもBHCにしても構造式からも判かるように脂肪に溶解易い性状を保有している。そのため、皮下脂肪、内臓の脂肪組織、さらに類脂質にとむ脳神経に集まり、ここに蓄積するにいたるといわれている。

有機塩素系農薬による中毒機構の詳細は十分明らかにされていないが、これまでの動物試験の結果では神経症状が主体とみられている。すなわち薬理学的特性は中枢神経に作用して、けいれん、興奮をおこし、また肝臓、腎臓に障害を及ぼす臓器毒としても作用すると考えられる。DDTのマウスに対する急性経口毒性は LD_{50} 約300 mg/kgであり、魚類に対しては特に毒性が顕著である。BHCはDDTよりもさらに毒性が強く、マウスに対する急性毒性は LD_{50} 74 mg/kg (γ 体)で、20%乳剤のマウスに対する致死量は19gである。人がDDTやBHCで急性中毒をおこすとすれば、かなりの量を一時に摂取する場合であるが、実際にはそのようなことは滅多にない。しかし、残留蓄積性が強いことから、微量でも人体に絶えず摂取される場合には、慢性中毒出現の可能性が十分考えられ、この点等閑視できないところである。このことが今日のように有機塩素系農薬が問題視されている理由である。いうなればこの種の農薬は「しのびよる毒物」の一つといえるであろう。

牛乳、乳製品の有機塩素系農薬汚染の実態

過去におけるアメリカでの乳、乳製品中のDDT調査結果を示すと、1960年の調査では、夏場に製造した加糖れん乳数百缶の50%にDDTを検出しており、牛乳中のDDT濃度も1955年の調査では、市販乳から約20%のものに0.5~15 PPMが検出されており、量的にも3~5 PPMが平均になっている。また脂肪分だけを集めたバターにいたっては当然濃縮された形になり、50 PPMにもなった例がある。これも先に述べたように、過去

にDDTによる急性中毒例がなかったため安全と見做され、無反省に大量に農薬として撒布されたことによると思われる。アメリカではこのほか、河川、淡水魚、鳥獣肉からも検出されている。以上のことから、アメリカではここ数年来、牧草に対してDDTをはじめ、有機塩素系農薬の使用を禁止し、カーバメイト系農薬に切り換え、牛乳、獣肉への汚染防止に極力つとめているとの由である。

一方、わが国では農作物が異なり、DDTが農業害虫に有効でなく耐性を生じやすいところから、農業用に大規模に使われなかったため、DDTの問題はアメリカほど深刻ではなかった。しかしわが国ではBHC製剤が多量に使われてきた。BHCの使用量は日本は世界の圧倒的比重を占めている。日本でBHCがこのように普及したのは、何といたっても水田で二化メイチュウや三化メイチュウに著効がある点と安価なためといわれる。またBHCには7種の異性体があり、殺虫力の強いのは γ -BHCで、 α 、 β 、 δ などの殺虫力は弱いとされており、 γ -BHCの99%純品がリンデン(Lindane)と称され、かなりの量を輸出している。農薬としてこれまでに γ -BHCが使用されていたならば、分解性が早いため残留性は左程問題にはならなかったであろうが、日本で水田に使われたBHCは γ -BHCの少ない各種の異性体や不純物の混在する安価なものが使われたために問題になったものであり、さらに分解性の弱い(残留性の強い) β -BHC量が多いことが事態を深刻なものにしたのである。

β -BHCの残留性についてはアメリカの食品薬品管理局(FDA)が1950年から1951年に発表した報告がある。すなわち、 α 、 β 、 γ 、 δ の4種のBHCをそれぞれ100 PPMずつ毎日、マウスに与えたところ、 γ 、 δ などは12週目になっても皮下脂肪の蓄積量は左程増加しなかったが、 β は急激に上昇し、12週目には2,670 PPMに達している。また、マウスに一定期間、4種類のBHCを同じく毎日100 PPMずつ投与したあと、BHCを含まない通常の飼料に切替えてみた結果、 γ 、 δ は1週間以内にほとんど排泄されたのに対して、 β をとり込んだマウスでは8週間経過してもなお、100 PPM以上の β -BHCの残留を認め、その蓄積性の深いことを示している。

日本でこの問題がとりあげられて以来、厚生省は8道府県に対して調査を依頼し、一応のデータが出揃った昭和45年4月21日、厚生大臣の諮問機関である食品衛生調査会残留農薬部会、乳肉水産食品部会の合同部会は当時

の牛乳中残留農薬問題について答申を行なっている。それによると関東以西で汚染が高く、特に四国、九州のような二期作地帯では濃厚に汚染していること、BHCの中で β -BHCが全体の大部分を占め、その平均値は最低が北海道の0.008 PPMから最高が長崎の1.288 PPM(45年2月現在)にわたっていることを明らかにしている。さらにこの調査から牛乳中のBHC含量が諸外国におけるよりも全般的にはるかに高く、BHCによる環境汚染がかなり進んでおり、それが人体に及ぼす影響については、いま直ちに危険とはいえないが、このままの状態が長期間継続する場合は、健康上に支障をきたすおそれがあるとして警告を発している。そして最後に、BHCを主とする有機塩素系農薬の使用禁止等できる限り強力な措置を講じ、早急に牛乳中のBHC汚染を減少させるよう強く要望する、と結んでいる。その後もこの種の調査は国や各都道府県の衛生研究所を中心に進められ、一方厚生、農林両省とも乳牛用飼料に対する有機塩素系農薬の使用を規制するための行政措置を次々と打ち出し、遂に本年4月1日付で農林省はDDTについてはその使用を全面禁止、BHCについても、林業以外の使用すべて禁止することを決定した。たしかに昭和44年12月にはBHCの製造禁止、同45年10月にはBHCの稲への使用の全面禁止の措置をとっているが、未だに在庫がかなりあると考えられ、今年3月現在の新聞その他の報道では農家、農協の手持ち分だけでも約7,500トン近くあるとのべられている。禁止措置によって残留BHCが減少することを祈るのは筆者ばかりではないと思われるが、在庫分、手持ち分の完全な回収措置がなされない限り、BHC残留の問題はなお当分尾を引くのではないかと懸念される。

さらにもう一つ重要な問題は、日本のみが当面し苦慮している β -BHCの牛乳をはじめ主要食品中の残留許容量を一日も早く決定しなければならぬ点である。最近よく新聞等に厚生省の牛乳中の β -BHC残留許容量が0.1 PPM以下であるとの記事をかかげているが、この数字には何の根拠もないことを明らかにしておく必要がある。WHO/FAOの合同残留農薬専門家委員会が1968年に報告した実際上の残存限度(Practical Residue Limits)では牛乳についてはBHC(リンデン)が0.008 PPM, DDTが0.05 PPM, これら両者よりさらに毒性の強いドリ剤については0.005 PPMとなっており、リンデンは乳製品の場合、脂肪換算で、0.2 PPM, DDTは乳製品で同じく脂肪換算で1.25 PPM, ドリ剤は0.125 PPMとなっている。巷間にいう0.1 PPMとは、おそらく当局の係官が、たとえ話として口に出した数字を真に受けたものであらうと思われる。さらに残留許容量が決定されれば、次の段階として1日摂取許容量(Acceptable Dairy Intake, ADI)が β -BHC

についても設定されねばならぬであらうが、それも β -BHCが消滅し、問題がなくなれば最もその必要はなくなるであらうし、そう期待したいものである。しかし、ドリ剤については今後も厳重な規制がなされるとはいえ、使用が続くと思われるので、これについては β -BHCと共に十分な監視が望まれる。

なお、本年3月にこれまで各都道府県が実施した β -BHCの牛乳中残留量を公表しているが、これによると表3にみるように先に発表したデータに比べると漸減の傾向にあることが明らかに認められるが、なおかなり高い含有量を示すものがみられ、矢張り西日本地区においていぜんとして汚染度の高い傾向を示している。

有機塩素系残留農薬の検出定量試験は、1961年Goodwinらにより実用化されたElectron Capture DetectorによるElectron Capture Gas Chromatographyで行なわれており、日本でも優秀な器械が開発され、熟練した技術者が時間と手間をかければ信頼すべきデータを得ることは可能である。しかし、同時に相当の費用を要する点はみのがせないし、試験に使用する試薬類も純度の高いものが要請されるわけである。

む す び

いずれにしても、有機塩素系農薬残留汚染問題は単に牛乳だけに止まらず、今や環境汚染による自然の破壊につながる重大問題であり、今後は他の有害汚染物質とともにグローバルな見地に立って真剣に取り組まねばならぬ時点に来ていることを忘れてはならないであらう。

表3 牛乳中の β -BHC検出成績(単位PPM)

北海道	0.015	生乳1月	兵庫	0.055	牛乳12月
青森	0.030	" 12月	奈良	0.077	" 1月
岩手	0.023	" 6月	和歌山	0.099	生乳1月
宮城	0.051	" 12月	鳥取	0.021	牛乳12月
秋田	0.045	" 9月	島根	0.117	" 6月
福島	0.035	" 11月	岡山	0.211	" 12月
茨城	0.058	" 11月	広島	0.159	" 10月
栃木	0.012	牛乳2月	山口	0.123	" 9月
埼玉	0.065	" 1月	徳島	0.116	" 11月
千葉	0.042	生乳11月	香川	0.178	" 6月
東京	0.036	" 12月	愛媛	0.095	" 11月
神奈川	0.060	牛乳2月	高知	0.162	" 8月
新潟	0.032	生乳11月	福岡	0.132	" 5月
富山	0.055	" 12月	佐賀	0.118	" 12月
石川	0.045	牛乳11月	長崎	0.117	" 12月
福井	0.067	牛乳9月	熊本	0.121	" 11月
山梨	0.033	" 11月	大分	0.109	" 4月
長野	0.018	" 10月	宮崎	0.092	" 9月
岐阜	0.044	" 9月	鹿児島	0.073	" 12月
静岡	0.167	生乳11月	名古屋市	0.035	" 1月
愛知	0.068	牛乳1月	京都市	0.073	" 1月
三重	0.140	生乳12月	大阪市	0.143	" 1月
滋賀	0.007	牛乳10月	神戸市	0.184	生乳10月
大阪	0.134	" 1月			

幻覚剤 LSD (Lysergic acid diethylamide) について (V)

科学警察研究所 医学博士 丹羽 口 徹 吉
化学研究室長

次に第4の実験では、LSDを経口投与した場合の影響について検討するとともに、投与量と異常性との関係について調べている。(第3表)

第3表 LSDの投与量と異常出産(経口投与)
(Alexander ら⁴¹⁾)

L S D 量 ($\mu\text{g/g}$)	妊 娠 ラット数	出 産 子 総 数	死産もしくは10日以内に死亡	
			数	%
0	4	48	0	0
5	4	40	2	5
10	4	49	4	8
20	4	47	13	28
50	4	37	14	38
100	4	39	9	23

これらLSD投与群で死産したもの、または10日以内に死亡した例において、外観的には明らかな奇型は認められていないが、肝、腎、腸、胸腺、脾臓の形が異常で肥大し、黒ずんでいるものがある。また目の開き方がおくれたり、歩き方が異常であったり、鼻、口から出血するものもある。

以上、要するに妊娠初期(妊娠期間の5以前)にLSDを投与すると死産もしくは出産後10日以内に死亡する例が対照群に比較して数倍も多くなっている。また、LSDの投与量が増加すると異常性も増大する傾向が認められている。Alexander らは、「もちろんこのラットの実験結果はそのまま人間にはあてはまらないだろうが、その使用にあたっては充分注意することが必要であろう。」と述べている。

二十日ねずみを用いた実験例も報告されている⁴²⁾。妊娠7日目(妊娠期間は18~21日、平均20日とされている)にLSDの 10^{-6} ~ $5 \times 10^{-8} \text{g}$ を腹腔内に注射、4日後胎児をとりだして検査し、対照群と比較した。その結果、57%の胎児に異常が認められ、特に間脳が大きく、位置が移動して後脳とくっついており、そのため第4脳室が変形している例が多く剖見された。また、下あごの異常、眼の位置移動、顔の輪かく変形なども認められた。しかし、妊娠7日以後に投与したものには異常が認められなかった。これらのことから、LSDは妊娠初期(特に神経胚形成時)に特異的に胎児に作用するものと考えられるが、その後器管形成期に入ると胎児自体の抵抗性が増加するため異常性が少ないものとも考えられる。この実験で用いたLSDの量は人間に幻覚作用を生ずる量を換算し、二十日ねずみに投与したものである。しかも神経胚形成時の胎児の重量は二十日ねずみも人間も同

じであり、人間の場合、妊娠16~22日目(神経胚形成時とされている)ので、この期間はLSDの服用を特に注意すべきであろう。また、ハムスターに対してmescaline, 2-bromolysergic acid diethylamide, LSDの催奇型性を検討した例がある⁴⁴⁾。妊娠8日目(妊娠期間は15~19日、平均16日とされている)にLSDを皮下注射によって投与し、その影響を調べ、異常性のあることを示した。(第4表)

第4表 LSDの妊娠ハムスターに及ぼす影響
(Ceber⁴⁴⁾)

投与量(μg)	妊娠ハムス ター数(匹)	胎 児 数 (平 均)	先天性 異常子数	吸収	死産	発育 不良
0.084	9	105(11.6)	6	8	7	7
2.9	8	86(10.8)	8	12	15	10
21.0	11	110(11.0)	5	12	10	9
240.0	9	77(8.6)	6	14	17	10
0.9%食塩水	25	300(12.0)	0	2	1	1

これらよりLSD投与量と先天性異常との関連性は認められないが、吸収、死産、発育不良などは投与量増加とともに増大する傾向にある。同時に実験されたmescaline, 2-bromolysergic acid diethylamideの結果を比較すると、その異常性を示す傾向はそれぞれの生理作用の強度に一致しているようである。

以上のような実験例に対し、同じように動物を用いた例で、LSD投与により有意な差を認めない、あるいは認め難いといった報告もある。

ラットを用い、 $1.5 \sim 300 \mu\text{g}$ /匹量のLSDを妊娠後7, 8もしくは9日目に1回だけ投与、また7~12日目に何回か投与して影響を調べたところ特に投与群と対照群とでは差が認められなかった⁴⁵⁾。即ち、55匹の妊娠ラットにLSDを投与、そのうち47匹を21日目に殺し、胎児をとりだし対照群と比較したところ、1腹の子の数は 10.2 ± 1.8 匹(対照群 10.0 ± 2.8 匹)、体重は $3.53 \pm 0.44 \text{g}$ (対照群 $4.14 \pm 0.71 \text{g}$)で特に投与群と対照群とでは差が認められなかった。また、21日目の胎児総数は508匹で、そのうち504匹は全く正常で4匹のみが異常であったが、この点も対照群との差は認められなかった。また、先のAlexander らの実験と比較するため、34匹の妊娠ラットに $1 \sim 100 \mu\text{g}$ のLSDを投与したところ、32匹から335匹の子を得たが、そのうち296匹の胎児を21日目に帝王切開でとりだし解剖したが、1匹のみが発育不良で小さく、他は全く異常を認めなかった。のこりの39匹は正常に出産し、正常に発育成長しており、何ら

LSD投与による異常性は認められなかった。Alexanderらの実験結果との違いは、ラットの種の違いによるものかも知れない。また、妊娠7日目の二十日ねずみにLSDを腹腔内注射し、11~14日目に殺し、胎児を検査した。同様にハムスターに対しても妊娠6~8日目にLSDを腹腔内注射し、14日目に殺して胎児を検査した例が報告されている⁴⁰⁾。(第5表)

第5表 LSDの胎児に及ぼす影響 (DiPaolo ら⁴⁰⁾)

動物	LSD (μ g)	妊娠動物 数	胎児数	異常胎 児数	異常胎 児母数	1腹中の異常胎 児/正常胎児
二十日 ねずみ	0	10	66	2	1	3%
	0.5	1	7	0	0	0
	1.0	2	13	3	1	3%
	10.0	4	18	3	1	3%
	20.0	2	14	0	0	0
	30.0	5	27	9	4	%, 3%, 3%, 3%
ハム スタ ー	0	6	58	0	0	0
	0.5	4	27	0	0	0
	1.0	2	19	0	0	0
	20.0	13	96	0	0	0
	30.0	3	25	0	0	0

二十日ねずみの場合、14匹から79匹の子ができ、15匹(19%)に異常が認められ、それらは兎唇、口蓋裂、小下顎症などであったが、ハムスターでは22匹から167匹の子が出産し全く異常は認められなかった。総括するとLSDの胎児に及ぼす影響は全くないか、もしくは極めて疑問視されるものであった。

また、98匹の妊娠ラットの4~10日目、もしくは7~13日目に5~500 μ g/kg量のLSDを皮下注射し、21日目に1003匹の胎児をとりだしたところ、11匹に異常性が認められたにすぎず、LSDの影響はないものと判断された⁴⁷⁾。また、同時に二十日ねずみに対しても妊娠4~10日目、6~14日目に皮下注射により5 μ g/kg、50 μ g/kgもしくは500 μ g/kg量のLSDを投与し、19日目に胎児をとりだし対照群と比較したが差異は認められなかった。ハムスターについても全く同様の実験をおこないLSDの異常性を認めていない。

このように、LSDの催奇型性に関する動物実験の結果は、「+」、「-」相なかばの状態であるが、この点については、さらに動物種の問題などを考慮して、精密で大がかりな実験をくり返さなければならないだろう。

次に少数例ではあるが人間についても報告されている。

母親が量的には不明であるが、妊娠前および妊娠初期にLSDを服用、妊娠確定後はその服用をやめたが奇型児を出産した例がある⁴⁸⁾。しかしこの母親は妊娠確定後3カ月にわたり、鎮痛剤のジサイクロミン塩酸塩、抗ヒスタミン剤のドキシルアミン、ビタミンB₆を服用していた。父親もLSD、さらに大麻を服用していた。母親は前に2回妊娠したが流産している。家族歴には先天性異常児が出生していない。子供は正常分娩で出産時体重は

3118gで、右手が欠如していた。右上膊は正常であった。母親のリンパ球染色体に異常は認められなかったが、父親は自殺したので調べられていない。このような不十分なデータから直ちに結論をだすことはできないが、さらに今後LSDを服用したことのある両親から生れる子供について調査を重ねる必要がある。

また、19才の婦人が、最終月経から25日後に、45日から98日後の間に3回、量は不明であるが幻覚症状をおこす量のLSDを服用した。父親は健康であったが、母親は妊娠28週目に外陰炎、36週目に腎盂静脈炎になった。安産で子供は3280gであったが右脚に異常が認められた⁴⁹⁾。即ち右脚は左脚より短かく、3趾を有するのみで、右股は外転している。X線検査によると、右大腿骨5.5cm、同左8.0cmで、隣接する右脛骨端は左のように発育していない。また右腓骨は欠如している。もちろん、この事例でもLSDの催奇型性を結論づけることはできない。

これらの事例に対し、妊娠前、妊娠初期に数回LSDを不法服用した20才の婦人が、3290gの健康な正常児を出産したことも報告されており⁵⁰⁾、今後基礎実験とともに、事例を広く収集、検討する必要がある。

VI LSDによる染色体異常について

LSDは特異な幻覚作用をもたらすことから、情動不安定な人々、特に青少年の間にその乱用がはびこり、多くの精神障害者を生じてきた。このため、精神科医、基礎医学者、生化学者などはあらゆる観点からその向精神作用、生理作用、薬理作用などを広く研究検討するようになった。一方、近年に至り、LSDの次世代に及ぼす遺伝的な影響についても実験的な研究が進められており、そのうち、催奇型性については賛否相なかばするデータが報告されていることは前回述べたとおりである⁵¹⁾。この催奇型性の実験研究と前後して1967年頃から細胞の染色体に及ぼす影響について、いくつかのin vivo, in vitroの実験例が報告されており、種々の方面で関心が高まりつつある。

まず、M.M. Cohenらは、薬物の染色体異常を検討するための細胞培養法^{52), 53)}を用い、ヒト白血球中の染色体に及ぼすLSDの影響を調べた⁵⁴⁾。即ち、人血を37°Cで72時間培養、培養停止の2時間前に、細胞分裂を中期で止めるためにcolcemide (desacetyl-methylcolchicine)を加えた。LSDは、培養停止の48, 24, 4時間前に、最終濃度0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100 μ g/mlになるように加えた。培養停止後、1つの培養基から数ケのスライドを作り、最初低倍率顕微鏡(×250)下で、有糸核分裂している細胞を選らび、次いで位相差顕微鏡(約1,560倍)下で染色体を観察した。なお、血液は2人の健康成人(1男性と1女性)からとり、対照

には同じ男女1人づつおよび他に男女各2人からとったものを用いた。それぞれの濃度、時間で2回くり返して実験をおこなった。結果は第6表のとおりである。

第6表 LSDによる培養ヒト白血球中の染色体異常の分布について (M. M. Cohen ら⁵⁴⁾)

細胞数と異常染色体数の比を示す。また、括弧内数字は1細胞あたりの異常染色体数を示す。

培養停止前に LSDを加えた 時間(時)	LSD量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	10	1	0.1	0.01	0.001
48	15/164 (0.091)	13/194 (0.067)	41/125 (0.328)	19/200 (0.095)	27/195 (0.138)
24	22/200 (0.110)	46/125 (0.368)	34/175 (0.194)	28/175 (0.160)	22/175 (0.216)
4	38/150 (0.253)	18/200 (0.090)	23/200 (0.115)	28/200 (0.140)	10/200 (0.050)
対 照	34/925 (0.037)				

この実験では明らかにLSDが染色体異常をおこしていると言える。LSD $0.001\mu\text{g}/\text{ml}$ を加え4時間培養したものを除いてすべての場合、対照と比較し2倍以上も染色体異常が現われている。また、LSD $10\mu\text{g}/\text{ml}$ では培養時間が短い方が異常の現われ方が大きい、このことはLSDの高濃度では培養中に細胞破壊がおこるためであると考えられる。実際、LSD $50, 100\mu\text{g}/\text{ml}$ では細胞が退化してゆくため染色体異常を観察することができなかったと報告されている。LSDの低濃度では培養停止前24~48時間に多くの染色体異常を示しているが、この時期はDNA合成前もしくは合成時にあたる。従ってLSDはDNA合成後の時期にはほとんど障害を与えないのではないかと推論している。

51才の男性で偏執狂精神分裂症患者に、約6年間にわたり、 $80\mu\text{g}$ (1回)、 $100\mu\text{g}$ (3回)、 $150\mu\text{g}$ 、 $175\mu\text{g}$ (各1回)、 $200\mu\text{g}$ (9回)のLSDを投与し、最終投与8ヶ月後に採血、白血球の培養を試みたところ、12%の割合で染色体の異常を認めている⁵⁴⁾。この患者はLSD投与前にはクロルプロマジン、クロルジアゼポキサイドを短期間服用していたが、LSD投与後は他の薬剤を服用していない。一方、精神分裂症患者——この1部の者は精神安定剤を服用している。——でLSDを服用していない者35人についても、同様に培養を試みたが、一般の対照と同じく染色体異常は3.7%にすぎなかった。このことはLSDの長期服用が染色体異常をひきおこす可能性もあると考えられる。Cohen らは以上のような2つの実験からLSDは白血球の染色体異常に何らかの影響を及ぼしているのではないかと推論している。

S. Irwin らもLSD服用者の白血球の染色体異常について次のような結果を得ている⁵⁵⁾。8人のLSD服用者および9人の対照者から5mlの血液を採取し、前と同様に培養、染色体の異常を観察し、第7表のような結果を得た。

第7表 細胞異常と染色体異常の分布 (S. Irwin ら⁵⁵⁾)

*採血1~2ヶ月前に診断のため、頭、頸部に7回X線をうけたもの。

**22年前、さ瘡治療のため10回X線治療をうけたもの。

番 号	服 用 回 数	LSD服用量(μg)		最 終 服 用 (日数)	細 胞 異 常 (%)	染色体 異 常 (%)
		平 均	最 高			
L S D 服 用 者	1 M	10	200	800	14	11.0
	7 M	100	200	500	14	12.0
	17 M	4	300	400	30	21.0
	10 M	50	300	1500	180	21.0
	20 M	50	500	1500	3	24.5
	15 M	110	350	600	90	25.0
	5 M	25	400	500	21	30.0
対 照 者	9 M	200	350	2800	1	34.0
	12 F				6.5	7.0
	14 M				7.0	7.0
	4 M				8.0	8.5
	16 M				9.5	9.5
	11 F				9.5	10.0
	3 M				10.0	10.5
	8 M				11.5	13.5
	6 F				14.0	16.5*
	13 F				24.0	25.0**

対照の6 Fと13 FはX線照射を受けた者で、異常率がやや高いが、LSD服用者の中にはX線照射を受けた者はいない。しかしながらLSDの他に、大麻, mescaline, peyote, psilocybin あるいは dimethyltryptamin などを数回服用したことのある者が含まれている。この結果からみると、LSDの服用量あるいは服用回数は異常発生率と関係がないようにみえるが、平均服用量が $300\mu\text{g}$ 以上の場合には明らかに異常発生率が高くなっている。

これらの報告に対し、LSDはヒト白血球の染色体に明らかな異常を与えることはないとする報告もある。Loughman らは、サンフランシスコの保健所に保護されたLSDの服用者について前述のCohen らの方法と同じく白血球培養をおこない異常発生率を調べている⁵⁶⁾。まず被験者のLSD服用量、服用回数などを細かく問診し、さらに他の薬物の摂取状況、X線被照射の有無を調査して実験し、対照群と比較した。被験者の薬物服用歴は第8表のとおりである。

Loughman らはこれらの被験者と対照者との白血球異常染色体の発生率を比較したところ、両者の間には明らかな差異を認めていない。特に1日前に $4,000\mu\text{g}$ という多量LSDを服用したものにも白血球染色体には何らの異常もみられなかったと報告している⁵⁶⁾。

また、精神分裂症の子供に、治療の目的をもってLSDを投与し好結果を得ていた。L. Bender ら⁵⁷⁾は、その服用者の白血球染色体異常を調べるため次のような実験をおこなった⁵⁸⁾。まず対照群としてLSDを服用したことのない20人をえらび、次に20~48ヶ月確実にLSDを服用していない7~11才の精神分裂症患者7人に、1日100もしくは $150\mu\text{g}$ のLSDを5ヶ月半~35ヶ月にわたって投与してそれぞれの白血球を培養、核型の分析をおこなった。その結果、LSD投与群7人中2人は

第8表 被験者の薬物服用歴 (W. D. Loughman⁵⁶⁾)

Ha: 以前にヘロイン中毒患者であったもの

H: 時々ヘロイン服用.

S: dexedrine, methedrine, benzedrine 服用.

D: dimethyltryptamin 服用.

M: marijuana 服用.

被験者	LSD服用		最終LSD服用		LSD服用全量 (μ g)	他の薬剤
	量(μ g)	回数	日数	量(μ g)		
♂D1	500, 1000 4000	週1回 9ヶ月	1	1000	40,000	S, D, H
♂W2	約300	50回	6	300	15,000	S, D, H, M
♂R3	1000-2000	100回	5	1000	150,000	Ha, S
♀M4	1000	25回	1	4000	25,000	なし
♀L5	100-900	12回	22	900	5,000	S
♂W6	1000-4000	70回	1	2000	140,000	S, H
♂W10	250-2000	月1-2回	1	1000	8,000	S
♂G12	100-700	40回	7	333	16,000	S, H

時として異常な型を示したが5人は全く正常な核型を示し、対照群との間に有意の差を認めることができず、先のIrwinらの報告⁵⁵⁾と異なった結果を得ている。ただこの実験ではLSDの服用歴が明確で、しかも全く純粋なLSDを用いているが、Irwinらの実験ではこの点がいまいであるため問題があるのではないかとやっている。

この論文に対し、Irwinらは早速、「自分たちの実験はLSDを不法使用したものを対象としているので、LSDおよび他の薬剤の服用歴およびLSDの純度の点では問題がある。」ことを認めてはいるものの、一方では、Benderらの低濃度(100~150 μ g)のLSD投与実験では、1人あたり10ケの分裂中期細胞を観察しているにすぎず、染色体異常を論ずるためには少くも1人あたり100ケの分裂中期細胞を観察する必要(Irwinらの実験では200ケ使用)があると強調し、結局LSDと染色体異常の関係はなお明らかでないことがあるとしている⁵⁹⁾。

次いで前述のLoughmanらの、LSD服用によりヒ

ト白血球染色体に異常は認められなかった。という報告⁵⁶⁾に対し、H. M. Slatisは統計学的な観点から彼らのDataを分析し、LSD服用により染色体異常を来す可能性は十分あるのではないかと反論している⁶⁰⁾。しかしながらLoughmanらはさらに直ちにこれに反駁し、染色体異常を認めることはできないとしている⁶¹⁾。

このようにLSDによるヒト白血球染色体異常の発現率に及ぼす影響、特にin vivoの場合においては、LSDの服用歴のあいまいさ、被験者数の少ない点などから未だに確定的な解答を得られていないのが現状であると見えよう。

文 献

- G. J. Alexander, B. E. Miles, G. M. Gold, R. B. Alexander: Science, 157, 459 (1967)
- R. Auerbach, J. A. Rugowski: Science, 157, 1325 (1967)
- W. F. Ceber: Science, 158, 265 (1967)
- J. Warkany, E. Takacs: Science, 159, 731 (1963)
- J. A. Dipaolo, H. M. Givelber, H. Erwin: Nature, 220, 490 (1968)
- C. Roux, R. Dupuis, M. Aubry: Science, 153, 588 (1970)
- F. Heght, R. K. Beals, M. H. Lees, H. Jolly, P. Roberts: Lancet, 1968-II, 1037
- H. Zellweger, J. S. McDonald, G. Abbo: Lancet, 1967-II, 1066
- H. Sato, E. Pergament: Lancet, 1968-I, 639
- 丹羽口: 本誌
- S. H. Revell: Heredity, 8, (Suppl.), 125 (1953)
- B. A. Kihlman: Advance Genet., 10, 1 (1961)
- M. M. Cohen, M. J. Marinello, N. Back: Science, 155, 1417 (1967)
- S. Irwin, J. Egozcue: Science, 157, 313 (1967)
- W. D. Loughman, T. W. Sargent, D. M. Israelstam: Science, 158, 508 (1967)
- L. Bender: Dis. Nervous Sys., Monogr. Suppl., 27, 39 (1966)
- L. Bender, D. V. Siva Sankar: Science, 159, 749 (1968)
- S. Irwin, J. Egozcue: Science, 159, 749 (1968)
- H. M. Slatis: Science, 159, 1492 (1968)
- W. D. Loughman, T. W. Sargent: Science, 159, 1493 (1968)

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) 埼玉県大田区大田2153番地 電話平塚(55)2051(代表) 横浜市鶴見区駒岡町四ツ田742番地 電話横浜(581)3386(代表) 札幌市北九条東1丁目 電話札幌(731)6181(代表) 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号 電話北九州(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) 千葉県千葉市今井町2丁目14番15号 電話千葉(61)1303・1304 埼玉県北足立郡本町大字東間字蔵前30-1 電話鴻巣(42)2361(代表) 静岡県三島市中央町4番6号 電話三島(71)1832 仙台市原町苦竹字川南87番地2 電話仙台(94)0175~0176 大阪関東化学株式会社 大阪東区瓦町3丁目1番地 電話大阪(231)1672~1674
湘南出張所	
京浜出張所	
札幌出張所	
九州出張所	
国分寺営業所	
京葉営業所	
埼玉営業所	
三島営業所	
仙台営業所	