

昭和四十八年一月一日 発行



1973 No. 1

(通巻第 67 号)

CHEMICAL TIMES

発行者 関東化学株式会社

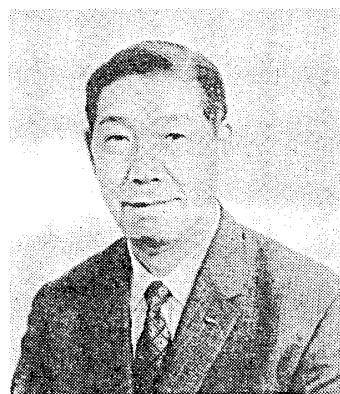
目 次

(通巻ページ)

年 頭 御 挨拶.....	社 長	安 保 五 郎.....1150
新 春 雑 話.....	静岡薬科大学前学長 薬学博士	加 藤 貞 二.....1151
工 業 分 析 化 学 随 説 (XXXVII).....	東北大学名誉教授 理学博士	武 藤 多 喜 雄..... 1153
NMR シ フ ト 試 薬 [I]	茨城大学教授 理学博士	大 井 信 典..... 1155
ア ナ ロ ジ ー の 科 学.....	電気通信大学教授 理学博士	大 辻 橋 本 和 守.....1157
月夜茸の毒および抗腫瘍成分 illudin-s (lampterol) の研究	電気通信大学助手 理学博士	中 沢 信 午.....1160
各種多糖体の展望(3) 制がん関連物質の化学的構造考察.....	山形大学理学部教授 理学博士	多 田 愈.....1163
P C B に よ る 汚 染.....	早稲田大学工学部教授 理学博士	山 田 泰 司.....1166
新しいカルシウム代謝調節物質 (2 報)	一般化学薬科大教授 理学博士	涌 井 袈 裟 参.....1171
編 集 後 記	化学教室助教授 理学博士	武 田 明 治.....1171
	星薬科大学前教授 薬学博士	黒 澤 雄 一 郎.....1172
	国立衛生試験所長 薬学博士	
	食品第一室 理学博士	

KANTO CHEMICAL CO., INC.

ケミカルタイムス編集委員会



年 頭 御 挨拶

社 長 安 保 五 郎

1973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。

昨年は、不況下にもかかわらず順調な発展を見ましたことは、諸先生方、技術者及び需要家の皆様様の御指導と御愛顧の賜ものと心から厚く御礼申し上げます。

72年は経済界の低迷する中で田中内閣が誕生し、日米の経済問題と共に日中国交問題に新しい途を開き、まさに国際政治の一頁を画した意義深い年でありました。

一方国内においては、公害における企業の社会的責任追求の厳しかった年でした。このような諸問題を背景に日本列島改造論が提起され、産業界の在り方と共に福祉国家への転換をせまられようとしております。私達業界においても目下「試薬法」が法制化されようとしております。公害物質の分析、臨床検査、その他産業の高度化が超微量分析を要求してきております。当然のことながらこれらの分析結果に直接影響を与えるのが分析用試薬の品質であり、ここに「試薬法」の法制化の意図があるわけです。私共はすでにこの試薬の持つ重要性を自覚し、社の方針として「品質の確保」「品質の限界への追求」を掲げて努力して参りましたが、本年もこの方針に徹すべく、より一層努力して、多様化する需要にお応えいたす覚悟でございます。

本誌もお蔭様で読者の皆様方から非常な好評をいただいております。73年新年号を発刊するに当たり、発刊以来貴重な玉稿をお寄せいただきました諸先生方に厚く御礼申し上げるとともに、御愛読の皆様様のより一層の御指導御叱声を御願い申し上げます。

併せて皆様方の御繁栄を祈念して御挨拶といたします。

新 春 雑 話

静岡薬科大学前学長 薬学博士 鶴 飼 貞 二

近頃大分減ったけれども門松はまだ都市でも農村でも見うけられる。これは松やその他の常緑の木の梢に年の神を迎えるという神事からはじまったのだそうである。門松に竹を添えるようになったのは鎌倉時代以後のこと、竹は長く生うるとの意、即ち長寿に因んだものである。また竹の節は節度に通ずるとして、モラル性を強調するために竹が用いられたという説もある。松といい、竹といい、また松竹梅の梅といい、何れも耐寒性があり、即ち困難に耐えて生き抜くという意味からも正月の飾りに用いられたのであろう。こう考えて来ると松が公害に弱いことは問題である。何とかいうカリフォルニアの植物学者は、松葉やその他の葉を一目みれば、何公害でやられたのか、その原因がわかるという話だが、宮城前の松の樹の弱って行く原因は、学者の鑑定を待つまでもなく、自動車の排気ガスが原因であることは、周囲の状況から想像がつく。

さてPCBその他の公害に端を発して、利用されている物質は何でもかでも一応毒性を調べ、薬の薬局方におけると同じように、規則で取締らなければならぬという考え方もある。そのほか各種の微生物が公害防止に役立ったり、農薬の代わりに天敵である昆虫が用いられたり、また誘引物質で昆虫を絶滅するなど、だんだんと生物学の応用範囲が広がって行く傾向にある。それでわれわれ化学屋も、化学オンリーにおさまっているわけには行かず、一奮発して生物学を勉強しなおさなければならないということになる。

長寿と言えば、これは人間の願望の一つであろう。それについて思い出されるのは、筆者の学生時代に岡田式静座法というものが流行したことである。貴族も富豪も学者も、会社員も、学生も、各層の人々が集まって集団をつくり、あたかも新興宗教のような有様であった。この静座法は岡田氏が印度のヨガからヒントを得て組み立てたといわれており、必ずしも健康法ばかりが目的ではなかったらしい。しかし岡田氏の言葉のはしばしに、人間は80才位まではまだ働き盛りであるとか、この静座法をやれば長生きが出来るといわれたことも事実である。筆者もあまり熱心とは言えなかったが日暮里にあった道場などに馳せ参じた経験がある。しかるに岡田先生は48才の若さで急逝されたので、この集団はたちまちのうち

に姿を消してしまった。集団の中には静座法即ち長寿法と考えていた人達が多かったのではなからうか。筆者の場合には後年それが座禅に引きつがれたように思う。

わが国民も近年、長寿民族の仲間入りをして、男子70才余、女子75.5才となって来た。いろいろ大衆生活に不満があっても、生活全体として見れば余裕が出来た証拠であろう。しかしこれはあくまでも平均年齢のことであって、人間ひとりひとりの長寿の可能性とは別の問題である。他の動物と同じく成長期の5倍即ち125才まで生き得るという説や、人間一生の心臓搏動総数が極まってい、それを使い果たすと死亡するというような説は、どうも真実ではないらしい。そうなると長寿の可能性は先人の記録を調べるより仕方がないことになるが、これがまた、でたらめが多くて、うっかりと信用するわけには行かない。今のところ信用出来る例は1964年まで165年間生き続けたソ連のムスリモフと1665年に死んだイギリスのトーマス・パーとであろう。後者は17世紀のことで、いささか時代が古いが、その代わり信用のおける記録が残っている。彼は102才のとき婦女を犯して18年間の刑を受け、120何才かで結婚をして子供をもうけた。最後に英王室から招待を受けて大変御馳走になり、その時の食べ過ぎが祟って死亡したのである。裁判の過程や、王室の調査があるから、その記録に間違いはないであろう。オールドパーというウィスキーは、彼の名に因んだものである。

人間が長生きをしたいという願望がある限り、長寿そのものに問題はないが、その結果人口が増えるであろう。現在世界の総人口は36億であり、21世紀の初頭には70億に達するという予想もある。もっとも公害の影響で、そうは増えなからうという説もあるが、とにかく少々多過ぎるという感じがする。人口制限については、確率の点で信用のおける避妊薬が今後重要な役割を果たすことになる。現在でさえ避妊薬ピルはアメリカを中心として、全世界で2千万の女性が利用していると言われるが、これは合成黄体ホルモンが元薬になっている。天然黄体ホルモンは消化器で分解せられてしまうので、経口投与の場合には多少構造を変えた合成ホルモンが必要になってくる。ピルは血栓症に罹るという不安もあるが、近頃ピルの量は少量で足りるようになったので、そ

んな心配はないという説もある。とにかく、わが国の現状ではピルの使用は許されていない。尚ピルは排卵抑制剤であるが、そのほか卵子の子宮への着床を阻止する薬や精子形成阻止剤を避妊薬として用いるアイディアもある。しかしこれ等は今後の研究課題であろう。

話が少々新年からそれたので、再び話題を正月に引き戻して見よう。正月の飾りに橙（だいたい）とゆずり葉とがある。だいたいとゆずり葉を組み合わせたところは、家名とか財産とかを代々譲って行くという、一種の語呂合わせからであろうが、ゆずり葉自体にも新しい葉が出てから、古い葉が落ちるといった性質があり、世代継承の姿を示しているように思われる。親から子に譲り渡すものとしてはいろいろあろう。家名や財産や伝統やまた、旧劇の芸能人のように芸の型のような、いろいろのものを含んでいると思うが、最も大事なものは、よい親の資質を子孫に伝えることであろう。生物学的に言えば遺伝子の継承ということである。しかし遺伝子は両親の双方から伝えられるので、個人だけについて言えば、そんなに簡単なわけに行かず、せいぜい資質の半分位が伝わるに過ぎないであろう。

新年は暦の上での第一頁である。古代の国語ではトシとは稲を意味していたというが、稲作の周期のことから、いつの間にか年を意味するようになったと言う。

文化の発祥の地エジプトやメソポタミヤにもこれと似たような事情があったであろう。狩猟や採集の生活を止めて農耕や牧畜に依存するようになれば、人類は自然の周期である年を意識しないわけには行かなかったのである。

さて今日われわれの使っている暦は勿論太陽暦であるが、この太陽暦はローマのシーザーのときに始まったのである。それ故、この最初の太陽暦のことをシーザーの名ユリウスに因んでユリウス暦といっている。英語の July が Julius から来ているのも同じ理由からである。その後約 1,500 年を経てローマ法皇グレゴリウス 13 世の時に潤年を一寸改めたのが今日用いているグレゴリオ暦である。

わが国は暦法を中国から学んだ。欽明天皇の 13 年（A D 554）に百済から歴法博士を招いたのが、そもそもの始めであり、以後、暦は歴代の朝廷で管理された。中国の暦法と西洋の暦法とが古い時代に交流があったかどうかは明らかでないが、とにかくわが国に伝来された中国の暦法は太陽暦であった。厳密に言えば太陰太陽暦で、月の周期と太陽の周期との両方を織り込んだものである。太陽暦の方は月の周期を強く考えず、ある時期には一年が 10 カ月であった時代もある。この太陽暦は明治 5 年に太陽暦が採用されるまで非常に長い間、続いたのである。

その間、わが国の権力者のうちで、太陽暦即ち西洋暦に特別の興味を持ったのが八代將軍徳川吉宗であって、それを勉強するために、徳川幕府代々の重要政策であった洋書の禁をゆるめたのである。

解体新書の杉田玄白や前野良澤の高弟に大槻玄澤という人があった。京橋に蘭学塾を開いていたが、同好者数十人とグループをつくって、一般人は旧暦だけより知らなかった時代に太陽暦の正月を祝った。ナイフ、フォーク、スプーンなどを持ちだしたり、長い柄のコップに洋酒をついで乾杯するなど、大いにハイカラ振りを発揮したので、近所の人達は、これを珍しがってオランダ正月と言ったということである。

グレゴリオ暦といっても、もとは天動説から割り出されたものである。地動説の原理は古くギリシヤ時代に説いた人もあるが、ルネサンスの頃になると科学上どうしても地動説でなければならぬことになって来た。それでもこの説を強く主張したブルーノという学者は宗教裁判で焚火の刑に処せられ、またガリレオ・ガリレイも危かったが、わずかに難を逃れ、法廷を出てから『それでも地球は動いている』とつぶやいたという話が伝わっているのは皆さん御承知の通りである。

さて、いたって平凡な言葉ではあるが、今年もよい年であるようにと祈って欄筆する。

イーストマン有機試薬

大量入荷！

先生方のご研究の一助として、今回イーストマン有機試薬を大量に輸入しましたので、ご用命をお待ちしております。

尚、カタログご入用の方はお申し込み下さい。



関東化学株式会社営業部

（最寄りの出張所・営業所でも取り扱っております）

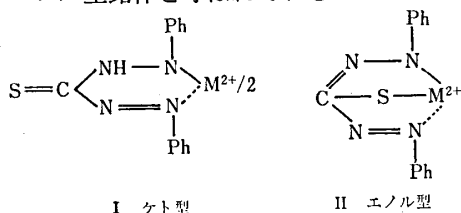
工業分析化学随説 (XXXVII)

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

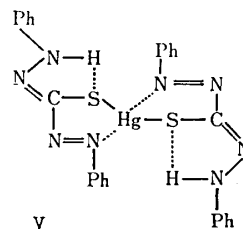
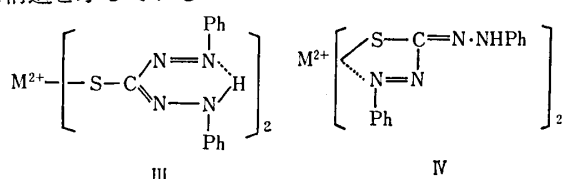
ジチゾン分析試薬としてあまりにも著名であり、本随説においても既に数回にわたって記してきた。分析試薬として知られるようになってから歴史は古く、微量金属の定量に広く利用されているが、その金属イオンとの反応がすべて明らかにされている訳ではなく、たとえば Cu (II) との反応のように極くありふれたように見える反応が実際には未解決のものとして今なお検討されており、また、新しい反応も見出されている。そこで、今回はジチゾンの利用面ではなく、基礎的な性質に関する最近の研究を紹介したいと考えている。

1. ジチゾンのいわゆるエノル型錯体について

ジチゾンが Ag (I), Hg (II), Cu (II) 等とつくる錯体には二種類あり、一つは酸性領域で得られるもので、I のような構造を持つと考えられて、一般にケト型錯体と呼ばれ、他方はアルカリ性、金属イオン大過剰のもとで得られるもので、II のような構造を持つと考えられて、エノル型錯体と呼ばれている。

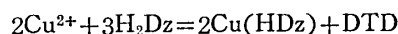


しかしこのような構造は全くの推定であり、実際にはいわゆるケト型錯体については、Harding 等¹⁾ および Bryan 等は Hg (II) および Cu (II) 錯体について、また、Irving 等²⁾ は Zn (II) 錯体についてそれぞれ結晶の X 線解析の結果から、その構造は III のようであるとしている。また、Duncan 等³⁾ は Hg (II), Cu (II) 錯体の四塩化炭素溶液の赤外部吸収スペクトルの測定結果から、溶液における構造は IV のようであるとしている。更に Meriwether 等⁴⁾ は Hg (II) 錯体の結晶および溶液の赤外部吸収スペクトルの測定結果から V のような構造を示している。



しかし最近になって Freiser 等が Cu (II) のエノル型錯体について新しい考え方を示し、これに対して Irving 等が多くの事実をもってこれに反論しているの、これについて紹介することにする。

まず最初に Freiser 等⁵⁾ はジチゾン H₂Dz の二段目の酸解離定数が極めて小さく、pH 14 においてもその解離が認められないことから、金属イオンとの錯生成 [Cu(HDz)₂ の生成] により酸性が強くなることを考慮しても、エノル型錯体がジチゾンがジプロトン酸として働くことにより得られるとは考え難いとした。そしてエノル型錯体が Cu (II) 錯体に見られる常磁性を示さず、反磁性であるという測定結果から、エノル型錯体は Cu (I) のいわゆるケト型錯体 Cu (HDz) であろうと推定し、生成反応を



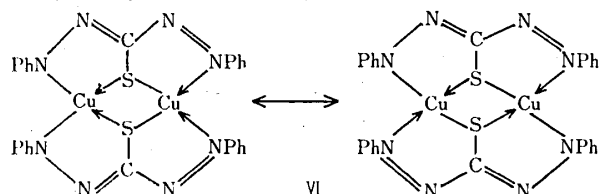
(DTD : diphenylthiocarbadiazone)

で示されるとした。そして、Cu (I) のケト型錯体と Cu (II) から得られる Cu (I) 錯体のクロロホルム溶液の吸収スペクトルが異なるのは Cu (II) を用いた系には DTD が共存するためであり、それに対する補正をすれば両者は一致するとした。また、Cu (HDz) では Cu (I) の配位数 4 が満たされないことになるが、分子量測定値から分子間結合が考えられ、これにより配位数 4 が満たされているとしている。ここで、エノル型錯体の反磁性は Cu (II) の金属間結合によることが考えられる訳であるが、ジチゾンがジプロトン酸として働くとは考え難いことからあり得ないとしている。この外にも著者等がこの考え方の裏づけとなると考えている二、三の実験結果を示しているが、その意味が理解し難いので省略することにして、Hg (II) 系におけるケト～エノルの平衡については次のように述べている。Hg (II) のケト型錯体に HgCl₂ を作用させると HgCl(HDz) が得ら

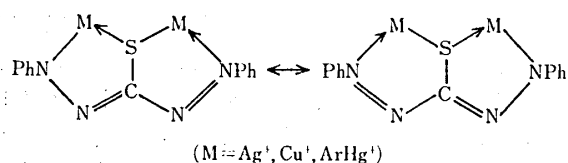
れる⁹⁾ことから、Hg (II) のエノル型錯体は HgA (HDz) (A: NO₃⁻, Cl⁻, Br⁻ etc.) の形をとって Hg (II) とジチゾンのモル比が 1 : 1 になっており、Hg Dz ではないと考えている。また、Hg (II) のエノル型錯体に希アンモニアを作用させると変色が認められるが、この錯体は、I⁻, S₂O₃²⁻により分解しないことからケト型錯体になったのではなく、HgNH₂ (HDz) であろうとしている。

以上のような Freiser 等の新しい考え方に対して Irving⁷⁾等は次のように反論している。

まずジチゾンがジプロトン酸として作用してエノル型錯体 (Irving 等は primary complex, secondary complex の用語を用いており、“ケト型”の使用は事実と反するが、混乱を避けるため古い用語をそのまま用いることにする)をつくることは考え難いという点については、まず極めて弱い酸である formazan ArNH·N=CR·N=NAr が種々の金属イオンと錯体をつくること、Hg(II)のケト型錯体 Hg (HDz)₂ の H⁺ が容易に D⁺ と交換反応を行なうこと、および、この水素が錯体の光分解に重要な因子となっていることを指摘している。そして更に、C₆H₅Hg (HDz) のエタノール-水混合溶媒系における酸解離定数が pk=11.47 とそれ程小さな値ではなく⁸⁾、また、Hg (HDz)₂ と Ag⁺ から Hg (AgDz)₂ という新しい形の混合錯体が得られ⁹⁾、Hが十分に活性である事実をあげて、Freiser 等の説は当たらないとしている。次に Cu (II) 錯体の磁性については、Irving 等はエノル型錯体にも常磁性を認めており、それがケト型錯体より低いのは金属間の相互作用があるためとしている。そして、赤外部吸収スペクトルに -NH による吸収の認められないこと、および分子量測定値からクロロホルム中で二量体として存在すると考えられることから、その構造は次のようであろうとしている。



そしてこの構造は Hg (II), Pt (II), Pd (II) のエノル型錯体にも適用し得るものとし、Ag⁺, Cu (I), Ar Hg⁺ のエノル型錯体は次のような構造であろうとしている。



なお、Cu (II) によるジチゾンの酸化体 DTD の生成については、これは錯体の吸収スペクトルに変化を与える程の強い吸収は示さないとし、強い吸収を示す他の酸化体 disulfide は不安定であり、したがって、もし disulfide が生成するとすれば錯体溶液の吸収スペクトルは時間とともに変化する筈であるがそのような事実はないとして、Freiser 等の説をしりぞけている。また、ケト型の Cu (II) および Cu (I) 錯体、エノル型の Cu (II) 錯体について OH⁻, I⁻, S₂O₃²⁻, CN⁻ との反応を列記し、Freiser 等の説の当たらないことを示している。更に Cu (I) のケト型錯体について別の報告を Irving 等¹⁰⁾は提出しているが、その中で錯体のクロロホルム溶液の極大吸収波長は 490nm であるとしており、Freiser 等の 478 nm とかなりずれている。こうした点にも問題を起す原因、実験の難かしさがあるのかも知れない。

一方 Hg (II) 錯体については、エノル型錯体をアンモニアと振ったときのピンク→黄色の変化は H₂NHg (HDz) の生成によるとする Freiser 等の説に対し、Irving 等¹¹⁾は同様の変化が piperidine, pyridine, trimethylamine, triethylamine と振ったときも得られることを認め、trialkylamine には H₂N-Hg⁺ 類似の錯体をつくる能力のないことから、この変化は B→HgDz (B: 塩基) の生成によるとして一応説明し得るが、同様の変化がケト型錯体を出発しても得られ、その過程は B→Hg Dz の生成によるとしては説明し難い点もあり、なお検討を要するとしている。また、Hg (I) のケト型錯体と Hg (II) のエノル型錯体の吸収スペクトルは異なり、エノル型錯体生成に当ってジチゾンの酸化体の生成は認められないことから、Hg 系には Freiser 等のいう酸化還元平衡は存在しないとしている。

Irving 等は更に Hg (AgDz)₂ 等の混合錯体の生成についても詳細な検討を加えているが、次回にまわすことにする。

文 献

- 1) M. M. Harding: J. Chem. Soc., 4136 (1958)
- 2) R. F. Bryan, P. M. Knopf: Proc. Chem. Soc., 203 (1961)
- 3) A. Mawby, H. M. N. H. Irving: Anal. Chim. Acta, 55, 269 (1971)
- 4) J. F. Duncan, F. G. Thomas: J. Chem. Soc., 2814 (1960)
- 5) L. S. Meriwether, E. C. Breitner, N. B. Colthup: J. Am. Chem. Soc., 87, 4448 (1965)
- 6) B. S. Freiser, H. Freiser: Anal. Chem., 42, 305 (1970).
- 7) G. B. Briscoe, B. G. Cooksey: J. Chem. Soc., (A) 205 (1969)
- 8) H. M. N. H. Irving, A. M. Kiwan: Anal. chim. Acta, 55, 435 (1971)
- 9) H. M. N. H. Irving, A. M. Kiwan: ibid., 45, 19 (1969)
- 10) H. M. N. H. Irving, T. Nowicka-Jankowska: ibid., 54, 55 (1971)
- 11) A. M. Kiwan, H. M. N. H. Irving: ibid., 54, 351 (1971)
- 12) A. M. Kiwan, H. M. N. H. Irving: ibid., 57, 59 (1971)
- 13) T. Nowicka-Jankowska, H. M. N. H. Irving: ibid., 54, 489 (1971)

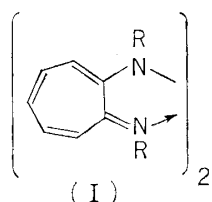
NMR シフト試薬 [I]

電気通信大学教授 理学博士 大 橋 守
電気通信大学助手 辻 本 和 雄

はじめに

核磁気共鳴 (NMR) が発見されてから20数年になるが、今日ではその有用性は単に分光学分野に限らず、あらゆる化学の分野において認められ、大きな成果がもたらされている。その発展は超伝導磁石を用いた超高磁場機種 (220Mc, 300Mc) や微量の試料や ^{13}C の測定を可能にする FT 機種の出現などいわばハードの部分の開発と並んで、その応用においても目覚ましいものが認められる。例えば、ここに示す NMR シフト試薬として導入された或種の金属錯体のもたらす常磁性シフトの応用もここ 2, 3 年に非常に沢山の報告がなされ、NOE (核 Overhauser 効果) の利用と並んで有機化学の構造決定に必須なものになりつつある。

歴史的には、その原理については1948年から研究されており¹⁾、McCornell らによる研究が1945年に常磁性金属錯体の溶液中のプロトンの NMR に関して行なわれた時から²⁾、総説として³⁾、10 報以上の報告がなされているに至っている。常磁性金属錯体については Ni (II) アミノトロポニイ ミネート類が1961年から⁴⁾ 各種アセチルアセトン錯体が1963



年⁵⁾ から報告されるようになり、最近ではランタニド錯体の常磁性シフトに非常な注目が集められている。

通常、反磁性有機化合物の NMR スペクトルは常磁性金属錯体を添加することによってスピン結合定数 (J 値) を変えることなくシフトする。このシフトを常磁性シフトと呼び、その中に後述する二種のシフト、コンタクトシフト (contact shift) と擬コンタクトシフト (pseudocontact shift) とがある。両シフトは全く別の原因に起因し、前者は不対電子と核の間に直接接触が起きる場合に、後者は錯体金属の磁気異方性のようなもので起きる場合に存在する。これらのシフトを有機化合物の帰属や構造決定へ応用すると、

- a. 重なったシグナルの J 値の決定⁶⁾,
- b. 光学異性体の分離観測⁶⁾,

c. N, N-ジメチルアミド類のメチルプロトンの帰属⁷⁾,

d. アルコールやアミン類の構造決定⁸⁾,

e. アミン類の立体配座の決定⁹⁾,

などを行なうことができ、物理化学的応用として、

f. スピン密度の研究³⁾ ⁹⁾,

g. シグナル幅の広がりから配位子の構造の推定¹⁰⁾

などを行なえる。このような広い応用性をもつ常磁性シフトはその実験的簡便さがさらに拍車をかけ、一層利用価値を増している。現在ではシフト試薬として市販されていることはこのことを端的に表わしたものであろう。以下常磁性シフトの意味、利用方法、応用例等について紹介する。

常磁性シフト

常磁性金属錯体の NMR スペクトルの測定は電子の磁気モーメントが核のそれと比べて 10^3 倍も大きいことシグナルのシフトが大きく、線幅が広がり、不可能とわかってきたが、この電子スピンの効果を弱めた条件下では測定可能となり、注目されるようになった。観測条件としては、電子スピンの緩和時間が非常に短いことと、核スピンの緩和時間が長いことが必要となる。このような条件下で測定されたスペクトルは、常磁性金属錯体を加えることによって錯体を形成し、加える前のスペクトルと比較してシグナルのシフトが認められる。このシフトのうちコンタクトシフトと呼ばれるものは、原子核の付近で不対電子密度が有限の値をもつ場合のみ生じる電子スピンと核スピンとの間の Fermi 接触相互作用の結果として理論的に表わされるものである¹¹⁾。その大きさは次式で示される。

$$\frac{\Delta \nu_i}{\nu} = -A_i \left(\frac{r_e}{r_N} \right) \frac{g_e \beta_e \cdot S(S+1)}{6kT \cdot S'}$$

$\Delta \nu_i$: 常磁性錯体の i 番目のプロトンのシグナルの位置から対応する反磁性錯体のシグナルの位置を引いたもの (cps 単位)

ν : 共鳴周波数

S : 常磁性錯体の合成スピン量子数

S' : 不対電子のうちで非局在化に関する電子だけの合成スピン量子数。

具体的に説明すると、-OH や -NH のように不対電子を有する試料が金属錯体を形成すると電荷の移動がおこり、特定のスピンの電子が試料から金属へあるいは金属から試料へ移行する。この効果は試料分子の結合を通じて各プロトンに伝達され、各プロトンはスピンの片よりの生ずる。この式の左項は A_i 以外は定数と考えてよいのでシフトの大きさはスピン密度 ($A_i = Q\rho_i$) に比例すると考えてよい。コンタクトシフトは結合を伝って伝達され、従って角度依存性がないのに対して、擬コンタクトシフトは磁氣的に異方性のある錯体の場合に現われ、結合を媒介することなく、空間的に核スピンと相互作用することによって生じる。

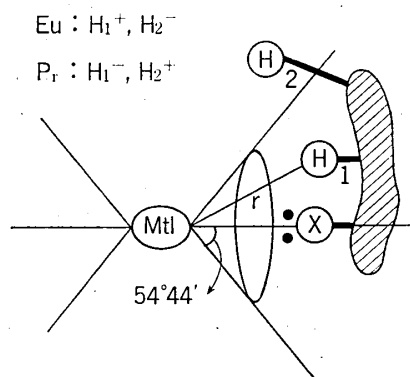
$$\frac{\Delta\nu_i}{\nu} = -\frac{3\cos^2\theta_i - 1}{r_i^3} \cdot \frac{\beta^2 S(S+1)}{27kT} \cdot (g_{\parallel} + 2g_{\perp})(g_{\parallel} - g_{\perp})$$

r_i : 中心金属原子とプロトンとの距離

θ_i : 錯体の磁氣的軸と r_i とのする角度

$g_{\parallel}$ や $g_{\perp}$ がわからなくても立体構造さえわかれば、その相対値が知られる。なお、 $g_{\parallel}$, $g_{\perp}$ は ligand-field axis に平行、垂直の g -因子を示す。

この式において $(3\cos^2\theta - 1)$ は $\theta = 54^\circ 44'$ でその符号を逆にする。従って図のように配位された時軸を中心として $54^\circ 44'$ の円錐形の内に入るプロトンと外にでているプロトンではシフトの方向が逆になる。中心金属

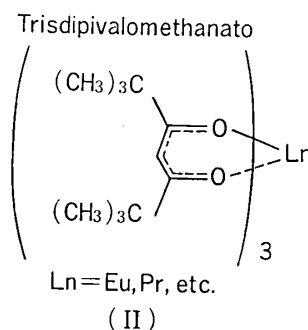


の特性が g -因子を支配するので Eu の場合は内側が $\oplus$, 外側が $\ominus$, Pr はこの逆で内側が $\ominus$, 外側が $\oplus$ となっている。一般に常磁性シフトは上述の二種類が同時に起こるが, $Ni(AA)_2$ 系ではコンタクトシフトのみが現われ, $Co(AA)_2$ 系ではコンタクトシフトと擬コンタクトシフトの両方が起る。しかしランタニド錯体では擬コンタクトシフトが支配的であり, さらに有利な点は不対電子の緩和時間が非常に短いことによりシグナル幅がほとんど広がらない。この種の錯体は Eu(DPM)₃,

Pr(DPM)₃ が主として用いられているが, この両者のシフトの方向は互いに逆であることに注意すべきである。(なお DPM はジピバロメタン錯体の, AA はアセチルアセトネートの略。)

常磁性シフトの測定方法

常磁性金属が Ni や Co のアセチルアセトネートのものは市販されており, $60^\circ C$ で 30 時間減圧下乾燥したものを使用している場合がある¹²⁾。ランタニド錯体は, 市販のランタニド塩と DPM から合成できるが, 空気中で取り扱わないことと真空中ゆっくり昇華精製することが良いとされている¹³⁾。溶解度は配位する化合物によって異なるが, 溶媒として四塩化炭素, クロロホルムでは, $200 \sim 300 \text{ mg/ml}$, ベンゼンには 100 mg/ml 溶けるとされている¹³⁾。アルコール, 水などの溶媒には用いることはできない。溶けにくいときには加熱溶解するとよい。加える量は対象によって異なるが通常 0.2 モル % を最大としている例が参考となるだろう¹⁴⁾。



文 献

- 1) N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound, Phys. Rev., 73, 679 (1948).
- 2) H. M. McConnell, C. H. Holm, J. Chem. Phys., 28, 749 (1958).
- 3) D. R. Eaton, W. D. Phillips, Advan. Magn. Reson., 1, 103 (1958); 通 和夫, 化学工業, 22, 1408 (1971).
- 4) R. E. Benson, D. R. Eaton, A. D. Josey, W. D. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 83, 3714 (1961).
- 5) J. A. Happe, R. L. Ward, J. Chem. Phys., 39, 1211 (1963).
- 6) R. E. Ernst, M. J. O'Connor, R. H. Holm, J. Am. Chem. Soc., 90, 4561, 5305, 5737 (1968).
- 7) B. B. Wayland, R. S. Drago, H. F. Henneke, J. Am. Chem. Soc., 88, 2445 (1966).
- 8) E. Gillies, W. A. Szarek, M. C. Baird, Can. J. Chem., 49, 211 (1971).
- 9) T. Yonezawa, I. Morishima, Y. Akana, K. Fukuta, Bull. Chem. Soc., Japan, 43, 379 (1970).
- 10) M. Ohtsuru, K. Tori, M. Fukuyama, Tetrahedron Letters, 2877 (1970).
- 11) M. Bersohn, J. C. Baird 共著, 藤原鎮男, 渡部徳子共訳「電子スピン共鳴序説」p. 205 にわかりやすい説明あり。
- 12) I. Morishima, T. Yonezawa, K. Goto, J. Am. Chem. Soc., 92, 6651 (1970).
- 13) J. K. M. Sanders, D. H. Williams, J. Am. Chem. Soc., 93, 641 (1971).
- 14) T. Yonezawa, I. Morishima, Y. Ohmori, J. Am. Chem. Soc., 92, 1267 (1970).

アナロジーの科学

山形大学理学部 理学博士 中 沢 信 午
生物学教室教授

マサチューセッツ工科大学の機械工学者であり、また物理学者、数学者、神経生理学者、さらに精神病理学者でもあった Nobert Wiener (1894-1964) があみ出した新しい論理学サイバネティクス (Cybernetics) は、未来の科学を浮かべる洋々たる海といってもよからう。私はこれがアナロジーの間の法則として得られた点に重大なものを感じるのである。Wiener は実にデビートの広い学者であった。ミズーリ州に生まれ、ハーバード、ゲッチングン、ケーンブリッジ、コロンビアの各大学にまなび、第2次大戦中は兵器の自動照準の研究をしていたが、戦後はもっぱら、生物体の調和体系と機械の自動制御と世界を結ぶ通信連絡との間にアナロジーをみつめ、これらを一貫する法則を発見しようとし、総合的数学としてサイバネティクスを発見した。サイバネティクスとは、ギリシヤ語の $\chi\upsilon\beta\epsilon\rho\nu\eta\tau\eta\varsigma$ Σ (能手) に ICS を付した造語である。船の自動方向制御装置がサイバネティクスの機械として初期のすぐれたものと考えられたので、この語が造られたといわれる¹⁾。

アナロジーとホモロジー

原爆のキノコ雲を見て、うまそうなマツタケだなどといったら、笑われるだけである。だが、両者はただ形が似ているだけで、なんら本質的に共通のものを含まないアナロジー (相似) にすぎないであろうか。奇抜だが、これは真面目な話である。

キノコ雲は、下から上へ突きあげる物質の1次元的な広がりがあり、急に2次元的な広がりに変化した現象である。植物のキノコでは、やはり細胞群が、はじめに1次元的に増殖し、のちに急に2次元的に生長と増殖の方向を転換してカサ形になる。特に植物界には同様の例が多く、海草のカサノリ (*Acetabularia*) の頂部、ゼニゴケ (*Marchantia*) の雌雄器托、粘菌の子実体、あるいはシダの前葉体などの形成のときによい実例がみられる。さてそこで、私が特に問題としたいのは、これらアナロジー現象は、あるいは同一の原理を含み、相互に比較することによって新しい発見がもたらされるのではないか、ということである。

水と氷と水蒸気とは温度や圧力などによって相を異にするだけで、実は同一物質であることは申すまでもな

い。つまりそれらはホモロジー (相同) である。これに對して、絵にかいた花と本当の花とは似て非なるもので、アナロジーという。植物の葉と花卉と雄しべとは発生的に同一物の変形で、ホモロジーである。しかし鳥の翼とトンボの羽とは発生的にまるで異物で、これらはアナロジーにすぎない。

しかしホモロジーはただ発生的に共通だというだけであり、ものの作用の面では相互に関連した意味がない。たとえば水と氷とはおなじものだといっても、冷却に使用するときには水よりもドライアイスの方が氷に近い作用をもっている。しかしそれは氷に対する水よりも、もっと縁の遠い物質であり、アナロジーである。あるいはまた、スキーは雪の上を滑るが、水蒸気の上を滑ることはできない。むしろまるで異なる砂の上を滑ることができる。

アナロジーを考察して問題を解くことができる場合がある。たとえば図解によって現象のアナロジーを示し、それについて思考が進展する。グラフ、さしえ、写真、モデルなどはすべて実物のアナロジーである。日常生活におけるテレビや映画などにいたっては、実物がそこにあるごとく、アナロジーとして私たちに感銘をあたえるものである。実際アナロジーなしに私たちは何もし得ないといってもよい。モデル実験やシミュレーションに至っては完全にアナロジーの間の操作である。飛行機の発明にあたっては、まず空とぶ鳥がヒントをあたえたことは有名な話である。

なわばり現象

動物が自分の生活領域に他の同類動物が侵入することを拒むのを一般に「なわばり性」という。人間社会でも同様のことがあり、戦争、紛争などはよくここから発生してくる。

植物にもそのアナロジーがある。たとえば空の光を十分に受けて生育する大きな樹木があると、その下には同類の樹木が生えない。そのメカニズムは単純な場合が多い。つまり大体にその木の下は日あたりがわるく、それだけでも同類植物には不利である。つづいて必要な養分をすでに吸いとっているから、あらたに侵入した同種のもは育ちにくい。従って、ここでは光量をあまり必要

としない、栄養要求の別な植物のみが生育できる。実例としては、松林の下に生ずる植物はおなじ松よりもアオキやコケ類ということになる。これは動物のなわばりのように積極的に敵を追放するものではないが、結果としては同様の対敵姿勢が、別の方法で進行しているのを示している。すなわち、生命現象のからくりは、いろいろありながら、意味としては同一なことがある。

植物体の内部にもこれがある。サボテンの針、葉の表面に生える毛、ガス交換を行なう気孔などは大体等間隔に分布していることが多い。これは、最初ある位置に毛が生ずると、その近くには同様の現象がおこらぬように抑制する作用があることによる^{29, 30}。そのメカニズムは毛をつくるべき化学反応がある位置におけると、その反応生成物が同一反応の阻害をおこし、それが周囲に拡散するからである。したがって、その位置から相当に距離をへだてたところでは、この阻害がなく、そこにはまた毛が生ずる。もっと根本的には、生化学的な意味で一種のアロステリック阻害が行なわれることに起因するようである。葉、花、枝などが特定の間隔をおいて生ずるのはこれで、つまり一種のなわばり現象である。

動物体の内部でももちろん、これがみられる。この問題を中心に独自の研究を展開しつつあるのはニュー・オルリンズの Tulane 大学の M. Rose 教授である³¹。しかし古くから同様の研究はあった。たとえば海産動物の一種のクダウミヒドラ (Tubularia) はこん棒形の体の基端で付着し、他端が遊離して、そこに触手群からなるヒドロ花という頭部を分化する。この体を横に切っておくと、マグネットの極性のように、一端だけにヒドロ花を再生するが、これはヒドロ花が末端にできやすいことと、末端の近くにはなわばり区域をもち、その領域内にはヒドロ花をつくらせない作用があることによる。したがってたまたま体が非常に長い場合は、他の末端にもヒドロ花ができる³²。

バスの停留所のすぐそばに、おなじバスの停留所は設けられない。これも一種のなわばり現象である。系統や会社の異なるバス停だけがすぐそばに許される。郵便局のとなりに郵便局もあり得ない。一つの大学には一つの理学部しかない。第2理学部があったとしても、その間には分業があり、同一内容ではない。

これらを一括して、おなじく「なわばり現象」という名称で統一するのは不合理であろうか。もちろん今日のような生物学の体系の中では不合理である。素材やメカニズムが異なっても、意味の上で同じだという別種の生物学がみ出されなければこれはできない。そういう「意味の生物学」が不可能か、ということである。

繁華街の生物学

田舎道をゆくバスの停留所は、時には2キロも間隔をおいて分布することすらある。しかし市街地ではおなじバスが200メートルも走ればまた次の停留所をもっている。それは需要が多いからである。この現象は要するになわばりの区域縮小で、エサの豊富な地域での動物の生活にも同様のことがある。植物でも、肥沃な土地には同種の草が密生する。また花のように、体のある部分にまとまって花弁や雄しべが分化したりする。これもその分化にみちびく物質が、その領域に豊富にあるからにほかならない。

この種のアナロジーは繁華街にもよくみられる。人口の多い都市では、まず鉄道の駅付近に乗降客が集まることから、そのあたりにホテルや商店街ができ、パチンコ店、コーヒー店、バー、レストランなどが林立する。これはつまり利用者からの要求が高いからである。ちょうど砂ばくの中のオアシスのほりに水飲み動物が集まり、それらの落した金銭ならぬ糞尿が土地を肥沃ならしめ、そこへ植物が茂るのとおなじ関係である。こうして、一方ではなわばり性によって分散し、他方では要求度上昇によって集合し、なわばり区域は縮小され、すべてが密集する。この関係によって、人間社会から下等生物、あるいは動植物の体内にいたるまで、独自の分化がおこる。

だが、いちばんはじめに停車場がどこにできるかによって繁華街の位置が決まるように、また砂ばくの中のオアシスがどこに生ずるかによって、緑の分布や都市の出現位置も決まる。そしてまた、生体の内部で、ある重要な化学反応が、最初にどこでおこるかによって、それ以後のすべての分化形態が決定するとみられる。一歩進んでいえば、生体内で、ある重要な物質が、どの位置に高濃度で分布するかということ、これがその生物の分化の運命を決定し、それはその生体の極性によってコントロールされているようである。だから極性こそ最も根本的なものと見られる。初めに極性ありき——といってもよからう。

歌と分子構造

音楽のメロディを構成するものは多くの音と、それらの音の順序と、リズムとである。もちろん音の強弱も関係ある。音の順序を変えればメロディは破れるし、リズムが狂えばだめである。したがって一つのメロディは音の総和でなく、音の配列形態からくる全体であり、音以上の情緒であり、よろこび、悲しみなどの感情をとまなっている。

言葉についてもおなじものがある。道で友人に会って突然 *Deiner Kopf ist schlecht* (君は頭がわるい) といったら相手はおこるだろう。しかし D を M に変えて

Meiner Kopf…… (ぼくは頭がわるい) といっても相手はおこらない。わずかに1音の差が大きな感情を支配するわけである。したがってDまたはMが活性中心であるが、しかしそれが他の位置に来ては意味をなさない点で音楽の場合と似ている。

同様のことが分子構造についてみられる。簡単な例としてフマル酸とマレイン酸とはおなじ (CHCOOH)₂ という化合物だが、2個のCOOHがシス型配置をとればマレイン酸、トランス型をとればフマル酸である。フマル酸は無色針状結晶、融点 287°C、冷水にとけにくく、生物の呼吸作用に役割を演ずる。しかしマレイン酸は無色柱状または樹状結晶で融点 135°C、冷水にとけやすく、呼吸には直接関係ない。酵素のような複雑な化合物では、原子団の配位がその物性に重大な意味をもっていることはもちろんである。つまり全体の特性が、その構成要素の配列に依存する点では、音楽も言葉も分子も、おそらく宇宙のすべてのものがおなじではあるまいか。それらの間に考えやすいアナロジーをえらんで、相互の比較を行ない、共通の法則を発見できれば、私たちは一段と高いレベルから世界を見るであろう。

分子と人間社会

1956年にシカゴ大学で開かれた分子生物学シンポジウムは「分子レベルで生命現象を支配する基本法則を解明する」ための企画であり、それはドイツのフランク・フルト・アム・マインの Felix 教授らが提唱したものとされる。その後この分野の研究は非常な勢で進展し、遺伝子がDNAであることの確定、DNAそのものの構造の解明、その構造に対応するタンパク合成の究明など、どんどん進んできた。カマ型赤血球貧血症の本体をヘモグロビン β -鎖の第6位のアミノ酸がグルタミン酸であるかバリンであるかの差異にすぎないという発見、アルカプトン尿症はある酵素の不活性によるという発見なども分子生物学の大成果である。しかし今日一部の人間たちは、分子レベルからする生命の解明はこのあたりで行きづまりつつあるともいっている。その理由はいろいろだが、要するに、たとえばアメーバの運動、ヒドラの再生、動物の分布といった高レベルの現象を今日の分子生物学がいかんとも説明しがたい点にある。

ここでアナロジーを導入すると、事情がややちがってくる。まず分子生態学 (molecular ecology) という語がある。ロックフェラー研究所の Paul Weiss が提出したもので、生体内における分子の集合離散などを動植物の個体のそれに比較した考え方である。自然界における動植物は気候風土や食物の適合を求めて住みつき、ある種類が増えると、それが他の種類を制圧し、あるいは共存共栄式に他の特殊な種類を呼びよせる。こうして自

然と生物、また生物と生物とはバランスをとって存在する。結果として高山にハイマツなどの独自の植物帯が生じ、雷鳥が住み、低地にはアカマツ林やススキの草原が発達し、人間が住み、スズメが群がる。こういう見地から生物界を見ていくのが生態学 (ecology) で、それはドイツの学者 E. Haeckel によって1866年に命名された。

同様に細胞内の各種の分子、イオンなども一様に分散するものではなく、表面には脂質の分子が密集し、その内側には折りたたまれた形のタンパク質が層をつくっている。あるいはホヤの卵のように、呼吸酵素群が細胞の1側に高濃度に集合している。こうして分子やイオンは、あたかも自然界の生物が適した環境を求めて集まるように、細胞内の適合したところへ集まってくる。その結果として細胞内に分子の社会が発達し、体制が出現し、形態形成がおこる。分子にとって適合した場所とは、分子そのものの物性にもとづくもので、たとえば脂質が細胞の表面にあつまるのは、その表面活性による、といった理解方法でよいであろう。要するに、人間は自からの意志によって、そして分子やイオンはその物性によって適合する位置をとるのである。これらのアナロジー間に一貫した法則があると見られないであろうか。

混雑した列車が駅に到着すると、よくガラ空きになる。すると、いままで密に座席をとっていた客たちも、たがいに分散して、1ボックスに1名ずつ、まさに等間隔にすわりなおす傾向がある。これも分子の拡散と似た現象である。分子は衝突によって拡散し、人間は心の重圧をさけるために拡散する。定員80名の車内では、もし客が81名のときはだれか1人が席のない状態になる。1ボックスには4名分の座席があるとすると、20名の客はボックス1名ずつになれるが、21名のときはだれか2人がおなじボックスになる。どのボックスにそれがおこるかは人間同士の顔色、服装、年令、性別、太陽の方向などから総合的に決まる。しかし特定の人たちの間に強い親和力があると、その人たちはガラ空きの車内ですら1団となる。これは分子やイオンの親和性と似た現象である。

分子の衝突、拡散、親和性、電気泳動などを人間のような異なるレベルの諸現象と対比してみると、アナロジーのあいだに何か法則が発見されるのではなからうか。あるいはその対比考察から、生物現象の理解に新しい道がひらける可能性がありはしないだろうか。

文 献

- 1) Fuchsman, C. H.: Science 150, 1666 (1965).
- 2) Wardlaw, C. W.: New Phytol. 52, 40 (1953).
- 3) Bünning, E.: Growth of Leaves, ed. by F. L. Milthorpe, pp. 18-29 (1956).
- 4) Rose, M.: Regeneration, Meredith Co., N. Y. (1970).
- 5) Child, C. M.: Patterns and Problems of Development. Chicago Univ. Press (1941).

月夜茸の毒および抗腫瘍成分 illudin-s (lampterol) の研究

早稲田大学理工学部 助教授 多 田 愈
一般化学教室 理学博士
東京薬科大学 助教授 山 田 泰 司
化学教室 理学博士

はじめに 著者等はかつて毒茸である月夜茸の成分を研究したが、これが当時としては新しい炭素骨格を有するセスキテルペンであった。そこでこの研究が発表されるや生合成的に関連のある構造を持つテルペン類が茸類から単離構造決定され、それらのいくつかは全合成もされるに至っている。そこで本号では月夜茸の毒および抗腫瘍成分に関する研究につき当時のエピソード等も加えて紹介をし、次号で関連テルペン類の全合成についてのまとめをしてみたい。

研究の初期 現コロンビア大学の中西香爾教授が東京教育大におられた時我々は大学院に籍を置くことになった。中西教授はそれまで主として微生物代謝産物の構造研究をしてこられたが、生物活性な茸成分の研究を始めたいということで、毒茸として広く知られている夜光性の月夜茸に目をつけ、1960年にそのテーマが我々に課せられた。ところが何分にも我々は茸には素人である。そこで当時明治薬科大教授で現在本誌の編集長である稲垣清二郎先生に研究開始にあたって御教示を仰ぐことになった。またその時前年採集された乾燥茸を何本か頂き、実際に研究を開始することが出来た訳である。

月夜茸 (*Lampteromyces japonicus* [Kawam.] Sing) は秋になるとブナの朽木に生える本邦特産の毒茸で、外観が食用に供されるムキ茸 (*Hohenbuelia serotina* Fr. -Sing) に似ているため、しばしば食中毒を起しているものである。1889年この毒性に関して猪子は choline が生体内で neurine に変わるためとしたが¹⁾、1958年に中井は病理学的見地から従来の茸毒とは異なる新しい毒成分の存在を指摘し、これを単離したとの報告があった²⁾。しかし天然物化学者の我々には納得出来ない点もあり、単離は白紙の状態から始めねばならなかった。我々が少量の茸で悪戦苦闘している時、1961年に当時東大伝染病研究所の小松信彦博士が茸類の制ガン物質について広汎なスクリーニングをし、月夜茸の成分がマウスの Ehrlich 腹水ガンに対し顕著な効力を示すことを発表した。幸いなことに中西教授と小松博士は旧知の間柄であったため、有効成分単離の生理試験を担当して下さることになり、毒成分と制ガン成分を一応独立に追求して行くことになった。

月夜茸は前述したようにブナの朽木に生えるものであ

るが、我国の山はかなり植林が進んでいてブナの原生林は杉や桧に植え換えられている所が多く、採集地探しに苦心していた。ところが丁度その頃小松博士の研究が毎日新聞に紹介され、これを見た各地の篤士家が情報を寄せてくれた。月夜茸の最盛期は一週間位とされるため、採集地を一ヶ所にするのは危険と考えて、十和田市焼山地区、山形県最上郡戸沢村、および富士山麓を採集地として選んだ。この採集は今にして思えば実に楽しいものであった。焼山では山奥の炭焼き人夫の小屋に泊り、リュックを担いでの山歩きである。以前奥入瀬を旅した時には深い木立に感激したものであるが、これが間違っていた。パス道から一寸離れると、山は切開かれ植林が進んでいたのである。富士山麓でも事情は同じで、観光客の来ない大沢くずれの方面を歩いたがここでも大量採集は出来そうにもなかった。最上地区では林道が開かれて間もなかったせいか大きな収獲があった。一本のブナの朽木から麻袋5~6袋分の月夜茸が採集されることもあり、次の年からはここで採集を行なった訳である。最上川が山に汲み込まれるような地形の所から支流の谷川をさか登ると、10米もあろうかと思われる立枯れの木にも月夜茸が密生している光景に会い感激したものである。この最上地区を選んだもう一つの最大の理由は茸の密生地まで小型トラックで行けることである。焼山地区では輸送の関係上茸体は10分間熱湯処理をして陰干しにし、乾燥茸を持ち帰り、富士地区では腐敗を防ぐため蒸した後に陰干しして持ち帰った。最上地区は採集地までメタノールを運び現地で採集直後にドラム缶中アルコール浸けにした。結局メタノール浸けの試料以外は毒性も制ガン性も非常に弱くなっており、以後の実験で加熱は極力避けねばならなかった訳である。研究期間を通して、生茸として総計3トン余り採集した。

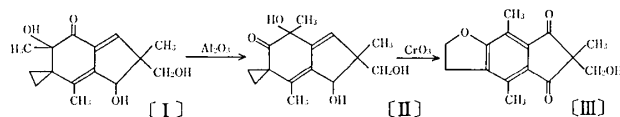
単離してみると結局毒成分と制ガン成分は同一物質であり、 $C_{15}H_{20}O_4$ の分子式を有する融点 $124\sim 126^{\circ}C$ の無色結晶であった³⁾。抽出に際してはこのものがエーテルのような有機溶媒よりもむしろ水に溶け易く、水溶性のリグニン類や糖類との分離に一番苦勞をした。この点は分子篩 Sephadex を用いて切抜けたが、困ったことにアルミナを使ってクロマト分離を試みると目的成分が異性化してしまうのである。向流分配法など色々なも

のを試みたが、結局 Sephadex とイオン交換樹脂を用いて不純物を除き、純粋な成分を生茸から $4 \times 10^{-4}\%$ の収率で単離に成功した。そして月夜茸の学名にちなんでこれを lampterol と名づけることにしたのである。

一方我々とは全く別に北海道大学理学部の松本教授のグループも月夜茸毒の研究をしていることが分かり、連絡を取りながら仕事を進めていった。北大グループも我々とほとんど時期を同じくして毒成分を単離し、lunamycin と名づけた⁴⁾。この lunamycin を我々の Lampterol と比較した結果同一物と分かり、lunamycin に対して当初 $C_{15}H_{22}O_4$ の分子式を与えていたため、松本教授等は我々の Lampterol という名前を受け入れて下さった次第である。一方ニューヨーク植物園の Anchel 女史等は1950年にアメリカ産茸“Jack-o-Lantern” (clitocybe illudens) の代謝産物として二種の物質を単離し、illudin-S ($C_{15}H_{22}O_4$) および illudin-M ($C_{15}H_{20}O_3$) と名づけていた⁵⁾。我々も Anchel の結果は気になっていたが分子式が異なっているし、我々より10年以上も前に単離の報告があるだけで以後何の報告もなかったので Anchel 女史に照会することを怠ってしまった。こんな訳で実際には Anchel 等のグループに加え 1962 年からは我々のグループと北大のグループが加わり、構造研究が行なわれていた訳である。

構造研究のあらまし⁶⁾ Lampterol (I), $C_{15}H_{20}O_4$ は nmr スペクトルよりメチル基を3個含むこと、またヒドロキシメチル基を1個有することなどからセスキテルペンであろうことはすぐ予想出来た。また過マンガン酸酸化によってシクロプロパン—1.1—ジカルボン酸が得られることから、スピロシクロプロパン環の存在が分かるが、そのようなセスキテルペンは当時一つもなかった。また不思議なことにアルミナクロマトによって lampterol は異性化を起し、iso-lampterol (II) に変化してしまうのである。前述した中井の研究ではアルミナクロマトによる精製を行っており、月夜茸毒と称した結晶はこの iso-lampterol であって、これに不純物として混入していた lampterol が生理活性を示したのである。この異性化には我々も苦い思いをさせられたものである。生物活性やクロマトの挙動からほぼ純粋な状態にあると思われた油状の lampterol をアルミナクロマトにかけると、高収率で結晶が取れ大喜びで IR を測定すると、これが原料とは異なり生理活性も失なわれてしまったのである。北大グループもこれには惑わされたとみえて、これをもう一つの天然物として報告した位である。lampterol (I) と iso-lampterol (II) は VV や IR は全く異なる様相を呈すが、nmr は両者殆んど同じなのである。すなわちこの変化ではケトンと3級水酸基がメチル基の転移を伴って入れ換り、その結果発色団や各官

能基の相関関係は全く異なるが、水素の性格は両者で等しいのである。Lampterol にしても iso-lampterol にしても官能基はケトン一個、1, 2, 3 級水酸基各一個、スピロシクロプロパン、そして共役ジエンなどであるが、I, II の構造式を眺めてみれば分かるように各官能基は独立したのではなく、全体で一つの官能基を形成しているようなものである。したがって、たとえば〔II〕のクロム酸—ピリジン酸化を試みると、2 級水酸基の酸



化にとどまらず III を与えるのである。III の構造は当時まだ我国には一台も無かった 100M Hz の NMR スペクトルを Varian 社で測定して貰った。その結果 NMR のみから〔III〕の構造が出て来た。すなわち $\delta = 4.78$ 及び 3.28 に一對の三重線が現われ、それ等は互いに結合しており、その化学シフト及び 8.0 Hz という大きな結合定数からベンゾフラン構造が示された。3.28 の三重線はさらに 2.64 のメチルと遠隔結合して互いに幅広くなっている。この遠隔結合およびベンゼン環上のメチルが 2.55

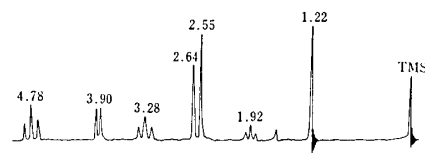
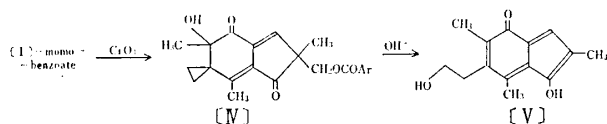


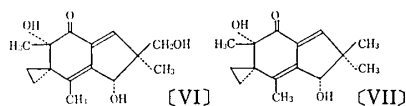
図 III の nmr スペクトル ($CDCl_3$)

と 2.64 に現われることから、二個のカルボニル基は五員環上ペリ位に配置されなければならない。また 3 級ヒドロキシメチルの存在は、3.90 のメチレンに基づくシグナルと 1.92 に現われる水酸基のシグナルが互いに結合していることから予想されるが、サンプル管に少量の D_2O を加えると 1.92 のシグナルが消失し、3.90 のシグナルが一重線になることから確認された。このように結合定数、化学シフト、シグナル巾、溶媒効果などを詳細に検討すれば nmr だけから〔III〕の構造が導き出せる訳で、nmr の重要性を示す見事な一例だと思われる。Lampterol は分子全体が一つの官能基を形成しているということについては前述したが、これは Lampterol (I) 自身のクロム酸—ピリジン酸化においても反映されている。すなわちこの酸化では一挙に赤色結晶〔V〕が生成するのである。無色の結晶から、いきなり赤い生成物が取れたので最初には不純物が混入したのかと心配したけれども、このことは〔I〕の monobenzoate をクロム酸化してジケトン〔IV〕とし、これをアルカリ処理するとただちに〔V〕が得られることから疑いのないものとなった。これは 2 級水酸基が酸化された結果、1 級水酸基が retro-aldol 反応で脱ホルミル化するようになったためである。

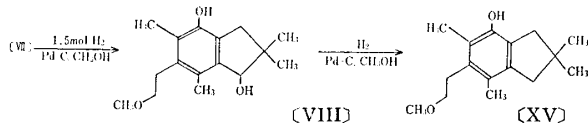


これ等の他に過ヨウ素酸化, NaBH_4 による還元などにより lampterol の平面構造を〔I〕と決定した訳である。一見して分かるようにこの分子はかなり平面的であるため, mono-p-iodobenzoate を使った X-線結晶解析は比較的簡単で, 我々の結論の正しかったことが判明した⁷⁾。この結晶解析は現静岡大学小沼博士が中西研究室から派遣されて, 東大物性研斎藤喜彦教授の指導下に行った研究である。これらの結果や IR による水素結合の研究から lampterol の立体構造を〔VI〕と決定したが, 絶対配置については各種誘導体の $[\lambda]_D$ の検討から当初〔VI〕の鏡像体を考えていた。

しかしこれ等の問題が発端となり, 現東北大非水研の原田博士が中西教授の指導下に提出した “benzoate chirality rule”⁸⁾ を適用して最終的に lampterol の絶対配置は〔VI〕となった。この法則は原田, 中西の論文に見られるように多くの化合物に適用して殆んど例外なく成功している事実から考えて, もはや疑いの無いものと考えられている。⁹⁾



Anchel 等の研究 我々が平面構造に辿り着いたのと殆んど同じ時期に 10 年間沈黙を守ってきた Anchel 等が illudin-S (IV), illudin-M (VII) に対して平面構造を提出した¹⁰⁾。Anchel 等は幸いなことに *Clitocybe illudens* から illudin-S と共に illudin-M を単離していたために, 化学的性質が簡単な後者を使って構造研究が行なえた訳である。我々が酸化反応を主としたのに対し, Anchel 等は主として還元反応を用いて対照的な研究が行なわれた訳である。彼女等が illudin-M を持っていた事は幸運だったといわねばなるまい。illudin の特



異的な化学的性質は水素化に於いても見られ, 〔VII〕からはメタノールが関与した〔VIII〕〔IX〕が生成する。還元で芳香環が生成することは誠に珍しい例といわねばなるまい。

北大グループの研究 北大グループも還元反応を主として研究を行なったが, 白金触媒を用いたため, 芳香化は起らず二重結合が順次飽和された生成物を得ている¹¹⁾。

名称について こうして各グループの研究結果は全て構造式 I を支持した。我々も同じ結論に達したとはいえ,

平面構造に関しては Anchel 等が論文印刷の期間だけ早かったことは否めない事実である。Anchel 等も 1952 年の論文の分子式を改めたので, illudin-S と Lampterol は同一物質ということになった。illudin-S は 1950 年に単離されていたことにより, 我々も残念ながら Lampterol よりも illudin-S に優先権を与えるのは当然のことである。但し Lampterol は日本特産月夜茸から単離されたこともあり, Anchel 女史の了解の下に我々の論文では illudin-S (lampterol) と併記することにした次第である。

おわりに illudin-S は制ガン作用を示すが, 前述したように毒性をも示すので残念ながら実用化は諦めねばならなかった。ちなみに致死量はマウスで 5 mg/kg であり, 制ガン作用は Ehrlich 腹水ガンを移植したマウスに対し 120 g/kg で顕著な治癒効果を示した。

本稿の冒頭でも述べたように illudin は新しい骨格を有するセスキテルペンであったのでこの炭素骨格は一般に illudane と呼ばれている。そこで illudin の生合成過程や関連テルペン類が興味をひく点であるが, この点については稿を改め, 次号で illudane 関連テルペンの生合成とそれらの全合成について述べる予定である。

なお本稿を終るにあたり, 当時学生の間を直接指導して下さいた現コロンビア大学中西香爾教授および共同研究者の現電気通信大学大橋守教授に深く感謝する次第であります。

文 献

- 1) 猪子: 東京医学会誌 3, 18, 510 (1889).
- 2) 中井: 医学と生物学, 48, 33, 103 (1958).
- 3) 中西, 多田, 山田, 大橋, 小松, 寺川, Nature, 197, 292 (1963).
中西, 大橋, 鈴木, 多田, 山田, 稲垣, 薬学雑誌, 83 377 (1963).
- 4) 松本, 白浜, 福岡, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1047 (1962).
日化誌 83, 1289 (1962).
- 5) Anchel, Herve, Robins, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 36 300 (1950) 38, 927 (1952).
- 6) 中西, 大橋, 多田, 山田, Tetrahedron 21, 1231 (1965).
- 7) 小沼, 斎藤, 未発表.
- 8) 原田, 中西, Chem. Comm. 310 (1970).
- 9) 原田, 中西, Accounts Chem. Res. 5, 257 (1972).
- 10) McMorris, Anchel, J. Am. Chem. Soc., 85, 831 (1963).
- 11) 松本, 白浜, 市原, 福岡, 高橋, 森, 渡辺, Tetrahedron 21 2671 (1965).

多田 愈先生の略歴

多田先生は本誌 1968 年 No. 1, 803 頁にハーバート・オタリ両大学留学記を 3 頁にわたって発表していただき, そのときに先生の略歴や研究業績も書いていただきましたが 1969 年より助教授になられ学生の指導に当っておられる。

山田泰司先生の略歴

1961 東京薬科大学卒業
1963 東京教育大学理学部化学科修士修了
1966 東北大学理学部化学科博士修了
中西香爾教授のもとで, ツキヨタケの研究および合成研究に従事。
1967 理学博士
1967~1968 スイス ETH. Prof. A. Eschenmoser の下に留学。ビタミン B₁₂ の合成研究に従事
1969~東京薬科大学化学教室に勤務, 現在助教授

各種多糖体の展望(3)

—制ガン関連物質の化学的構造考察—

星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈娑 参

箱守らもヘマトシド抗血清を用いて、悪性細胞の表面糖鎖の露出度の増大するを報告し、Inber SacchsらはCon Aによる正常およびガン細胞の接触部位を調べた結果、正常細胞はCon Aに対するレセプター部位の約85%がタンパク質でおおわれていることがわかったという。

大沢はPHAが相互作用する細胞表面糖鎖の構造は、多くのものについてまだわかっていないが、種々の特異性のちがうPHAを指標として細胞悪性化による糖鎖の消長を調べていけば、ガン特異抗原の一つにつき当たっている。

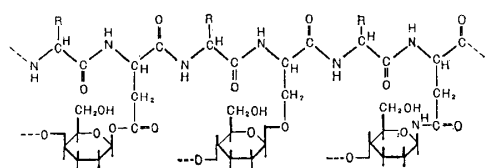
また浮田、大沢らは、細胞膜には多糖体糖タンパクの存在を考えている。

なお参考までに本稿に関連ある糖タンパク、ガングリオシド、ノイラミン酸、セルロース、ペクチン、その他類縁多糖体について簡単に触れておく。

糖タンパク質

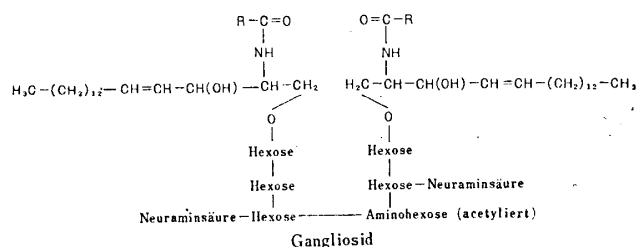
糖タンパク質は多糖とオリゴスクレオチドの側鎖結合体で、多糖構成成分としては、単糖(D. マンノース, D. ガラクトース, D. グルコース, D. アラビノース, L. ラムノース, L. フコース), ウロン酸(D-グルクロン酸, Dマンノロン酸), アミノ糖(D. グルコサミン, D. ガラクトサミン, ノイラミン酸)などがある。ヘキサミンはアセチル化の形(たとえばN-アセチルガラクトサミン)で存在する。

タンパク質と多糖の結合は、グルタミン酸、アスパラギン酸のカルボキシル基(またはアスパラギンのアミノ基)とタンパク質構成のセリン、スレオニンなどの水酸基とのエステル-N-グリコシド結合をなしている。それを第6図に示す。



第6図 グリコプロテインの結合様式
ガングリオシド

ガングリオシドはセラミド基と複合炭水化物とがグリコシド結合したもので酸性を現す。それはN-アセチルまたはN-グリコリルノイラミン酸によると考えられる。ノイラミン酸はマンノースとピルピン酸との縮合によって生成する。ガングリオシドなる名称はKlenkeによるもので、初め脳の神経節細胞中に発見されることに因るもので、他の器官中にも存在する。



第7図 ガングリオシド

ガングリオシドのグリコシド結合の糖の数は2~3~4でその構造を7図に示す。結合脂肪酸はステアリン酸、炭水化物はガラクトースで微量のグルコースとガラクトースアミンを含む。

ガングリオシド中には高いノイラミン酸を含む。白血球流中にはアミノ酸を含まないガングリオシドがある。またストランデンなる名称で中枢神経のリピト中にもある。

ガングリオシドは脳組織中には特に高濃度に、その他は血球膜中にも存在する。その生物学的作用はまだ明かでないが、このものはSynaps中で刺激伝達の役割をすると考えられている。ガングリオシドはTetanus-Toxinを中和(解毒)するといわれ、酵素により分解されてN-アセチルノイラミン酸を生ず。またシアル酸を含みその量は細胞の種類によって異なる。たとえば新生児肝、正常肝にはトリシアロガングリオシドを含むがMorris-ヘパトーマでは、トリガングリオシドは完全に消失して、ジシアロガングリオシドが大量に存在する。

ノイラミン酸・シアル酸

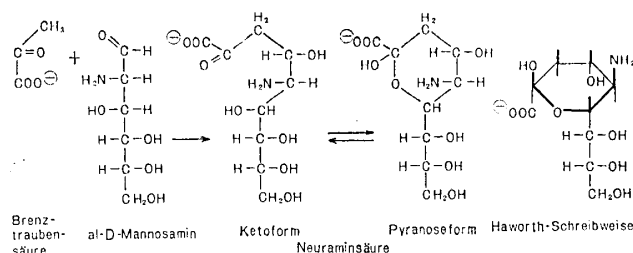
ノイラミン酸は最近特に興味もたれてきたものの1つでN-アセチルあるいはN-グリコリルノイラミン酸として細胞膜形成の糖脂質や、多くの糖タンパク質の重要

なる成品である。

ピルビン酸と D マンノースアミンの縮合によって生成され、その際新しくできた水酸基はトランスの位置にアミノ酸を、ピルビン酸のケトン基は半アセタール環をつくる。

細胞膜成分中のノイラミン酸の存在は、最近特に注目されてきたが、それはノイラミン酸が次のような有効な役割を演ずるによる。

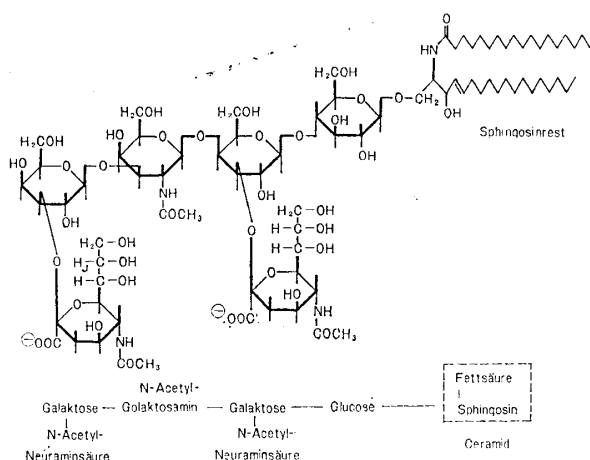
たとえば細胞膜の受容体がコレラウイルスの酵素によ



第 8 図 ノイラミン酸の生成反応

って破壊されるが、この受容体破壊酵素はノイラミン酸によってその働が停止される。したがって細胞膜受容体は破壊からまぬがれるという。この作用は他の多くの酵素たとえばインフルエンザウイルスなどに対しても同様な特性を現わす。

ろ泡ホルモン (FSH) 中にもその構成成分としてノイラミン酸が含まれている。FSH はその分子中にアミノ酸の傍ら糖質としてガラクトース、マンノース、フコース、ヘキソースアミン、N-アセチルノイラミン酸を含み、その分子量は 25,000~30,000 といわれる。もしノイラミン酸が他の酵素によって分解されるならば FSH の活性は消失してしまう。



第 9 図

シアル酸はノイラミン酸の誘導体で N-アセチル、N-グリコシル、N-シアル-O-アセチルまたはメチルなどの一群の化合物の総称で糖タンパク質、糖脂質の重要な

成分をなし、動植物、微生物界に広く分布している。たとえばウシ頸下線ムチンに 2.2~2.5%、ヒトの赤血球糖タンパク質 23%、ヒトの生殖腺刺激ホルモンに 10% をそれぞれ含んでいる。また d グロブリンは特に高い糖質を含み d 1-グリコプロテイドは 40% の糖質を、そのうちヘキソセが 14.2% グルコサミン 12.3%、フコース 1% ノイラミン酸 10.8% に至る。γ グロブリンはモル当りノイラミン酸 1 モル、ヘキソサミン 10 モル、単糖体 10 モル、フコース 2 モルを含む、という。

N-アセチルグルコサミン

グルコースの 2 の位置の C の OH を NH₂ で交換したグルコースアミンの NH₂ の H の 1 つをさらにアセチル基で交換したもので N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトースアミンがよく知られており、制ガン作用の活性体はこの辺に存在するのではないかと興味をもたれている。(第 9 図参照)

尚 Montreuil は人乳中から 14 種の糖を分離しているが、その中に N-アセチルグルコースアミン、ガラクトースアミン、N-アセチルノイラミン酸を見出している。N-アセチルノイラミン酸はギナミン酸、ラクタミン酸ともいわれ、これらはラクトースと結合している。母乳中の小糖中にある N-アセチルグルコースアミン (を含むこと) は *Lactobacillus bifidus* 乳酸菌の分裂の成長促進に働く。このことは子供の骨組成に役立ち、いわゆる Bifidus Factor 成長因子といわれている。母乳児は人工栄養児に比し湿疹になる率の少ないのはあるいはこの辺に基因があるのかも知れない。

アミロース、アミロペクチン

アミロースおよびアミロペクチンは澱粉の構成成分で天然界殊に植物中に多量含まれている。澱粉中にはアミロース 20~30% が含まれ 200~300 のグルコース基の 1~4 α グリコシド結合からなる。構成基本体はマルトース (α グリコシド-4-グルコース) で、α グリコシド 1-4 結合は長鎖でなくラセン状をなしている。(第 10 図参照) 酵素アミラーゼにより約 6 グルコースずつに切離される。

アミロペクチンはアミロースのようにグルコースの 1-4 α グリコシド結合にところどころに 1-6 結合の枝を出している。酵素によりマルトースのかたわらイソ

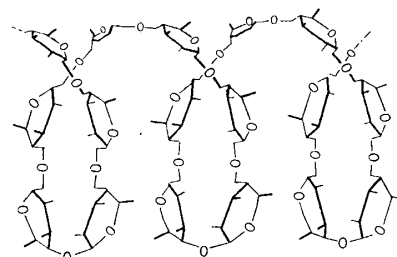


Abb. 45. Amylose.

第 10 図 アミロースの結合様式

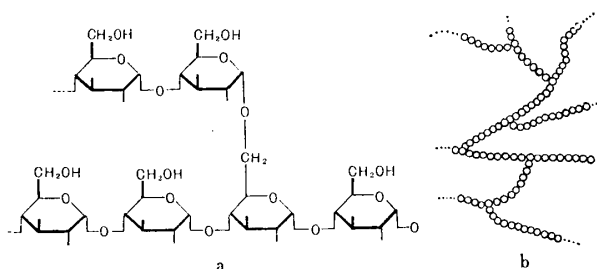
マルトース (6 α-グリコシドグルコース) を生ずる。1 分子中 1,000 以上のグルコース基があり、また 1 分枝鎖

は2.5ずつのグルコース基をもっている。第11図はその分枝結合を示し、aは1~6結合をbは分枝状態を示す。

セルロース

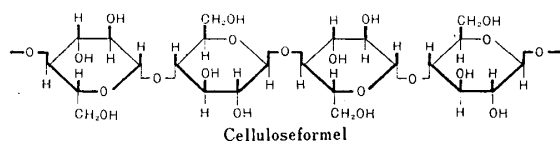
セルロースはグルコース分子の1-4- β -グリコシド結合で、アミロースの1-4- α -グリコシド結合とその点が異なる。また β -グリコシド結合は図示のようにジグザグ型をなし、構成基本体はセルビオースである。

天然のセルロースは G. V. Schulz によれば約14,000



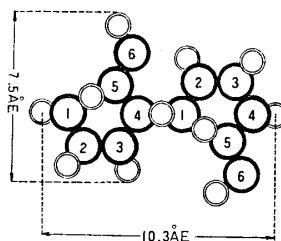
第11図 アミロペクチン

のグルコース単位からなり、分子量は200~300万といわれ鎖の長さは70,000Å=7 μ 、折りたたまれてミセルを形づくっている。



第12図 セルロースの結合様式

図13はセルビオース基の模式を示したもので、単環は炭素、二重環は酸素を示す。その大きさは横(あるいは左右)10.3Å単位たて(上下)7.5Å単位といわれている。

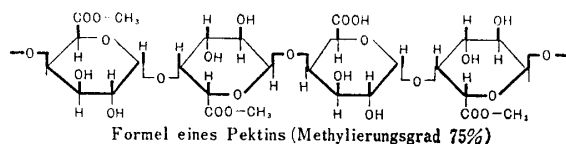


第13図 セルビオース

ペクチン

植物界に広く分布し、ことに果物、根、緑葉中に多く含まれている多糖体で、その構成はセルロースに似ている。

構成糖はガラクトロン酸で、このものは第14図に示すようにメチル基と結合し、メチルガラクトロン酸となっている。Schneiderによればメル化は75%といわれている。



Formel eines Pektins (Methylierungsgrad 75%)

第14図 ペクチン

最近の研究によればメチルガラクトロン酸鎖はアラバンガラクタン(アラビノース、ガラクトースからなる多糖体)も取り込まれているという。その分子量は約200,000~6,000位のものもある。ペクチン中にあるガラクトロン酸メチルは、酵素その他によつて分解されてメタノールを遊りする。日本酒、葡萄酒、天然ジュースなど発酵酒中に僅微のメタノールを検出するのはこの理によるものである。ペクチンはまた磷酸とエステル状になって含まれている。

セルロースと同じような構造をもつものとしてキチンがある。このものは β -1,4結合をなしN-アセチルグルコースアミンから成り、キチナーゼにより分解されN-アセチルグルコサミンを遊離する。

むすび

以上今日制ガン性ありとして学会その他で話題を呼んでいる抗生物質、多糖体について化学的構造面を含めて考察してみた。

抗生物質たとえばBLMなどは主として核酸に働いてタンパクの合成を阻害するに対し、多糖体は糖そのもの、あるいはその中にあるN-アセチルグルコースまたはガラクトースアミンなど、N-アセチル糖アミンがその作用活性のポイントであると見られ、これらは細胞の表面膜質に時にそのままあるいは他物との化合物(ガングリオシト)となって直接または二次的に作用し効果を現すものと考えられる。(1971.11)

引用文献

1. P. Karlson. krz. Lehrbuch. d. Biochem (1967)
2. E. Lehnartz Chem. physiol (1959)
3. 吉川 寛外: 微生物, 分子生物学シンボ (1971)
4. 尾辻 望他: "
5. 鈴木 寛外: "
6. 大沢 利昭: 生化学, 43. 451 (1971)
7. 浮田忠之進: 生化学, 43. 556 (1971)
8. 紫田 承二: 生化学, 43. 560 (1971)
9. 涌井袈裟参: 薬局, 22. 33 (1971)
10. 星 昭夫: 日本薬学会92年会誌 (1972)
11. 吉田 光二: "

EASTMAN ORGANIC CHEMICALS

カラーフィルムのKODAK社の
有機試薬をお使い下さい

在庫豊富!!

輸入元 長瀬産業株式会社

販売元 関東化学株式会社

PCB による汚染

国立衛生試験所 薬学博士 武田 明治
食品部第一室長

Polychlorinated biphenyls (PCB) は北九州を中心とする西日本一帯に千人以上の患者を出したといわれるカネミ油症事件の原因物質としてよく知られた物質で、当時ライスオイル脱臭工程における熱媒体に用いられた PCB が混入したと考えられている。現在もこれらの患者は決定的な治療法もないまま苦しんでいる。

PCB は 1881 年 H. Schmidt らによって化学的に合成され、1929 年米国、1930 年ヨーロッパで工業的に製造されるようになった。我国では 1950 年初期に輸入され 1954 年カネミで生産が開始され、遅れて 1969 年三菱モンスントでも製造されるようになった。

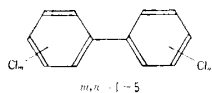
1936 年には Chlorinated naphthalene と PCB の混合物の取扱者の死亡例が報告されているように、40 年も前から職業病の原因物質として知られていたが、それはあくまで職業病としての関心の域を出なかった。

カネミ油症事件は唯一の一般人の罹病例であるが、当時は偶発的な事故として処理されたことは、今日の PCB による汚染を考える時、かえすがえすも残念なことである。

環境汚染が問題となり始めたのは、1966 年以後のことで、スウェーデンの Jensen らが魚の農薬分析中、ガスクロマトグラム上に認められた原因不明のピークが PCB に由来することを見出した以後のことで、翌年米国においても確認された。1970 年 PCB による海洋汚染に関する国際会議が開催され、国際的に環境汚染問題として取り上げられたのはごく近年のことである。

PCB の化学

PCB は図に示されるような構造を有する化合物の混合物であって、理論上 208 種の異性体の存在が可能で、Widmark によって少なくとも 102 種の異性体の存在が確認されているが、すべての異性体が確認されているわけではない。PCB は塩素含有量によって性状が若干異なり、塩素含有量が増加するにつれて粘度が上昇し、水飴状から樹脂状まで変化する。



今日 PCB は環境汚染物質として注目されているが、次に示されるような物理、化学的性質より、工業資材としてはきわめて優秀な化合物で、その優秀のゆえに長期間広い分野で使用されて来た。

- ① 熱に安定
- ② 熱容量が大きい

- ③ 電気絶縁性が大きい
- ④ 常温で適当な粘性を有する液体である
- ⑤ 不燃性である
- ⑥ 水にきわめて難溶であるが、たいいていの有機溶媒に易溶である。

これらの諸性質を利用して、コンデンサーやトランスの絶縁油、熱処理用の熱媒体、ペンキや印刷インキなどの溶剤あるいは添加剤、高温用や水中潤滑油、電線被覆用塩化ビニールの可塑剤などに広く使用されて来た。

(第 1 表)

第 1 表 PCB の用途

	二塩化	三塩化	四塩化	五塩化	六塩化	混合物
カネクロール	KC-200	KC-300	KC-400	KC-500	KC-600	KC-1000
アロクロール		AC-1242	AC-1248	AC-1254	AC-1260	AC-1268
沸 点 (°C)	270~360	325~360	340~375	365~390	385~420	210~390
塩素含有量 (%)		42	48	54	60	68
熱 媒 体		+	+			
コンデンサー油 ベーターコンデンサー		+	+	+		
トランス油						+
潤滑油 真空ポンプ油		+	+	+		
印刷インキ 合成樹脂 合成ゴム				+	+	
感 圧 紙		+				
接 着 剤			+	+		
可 塑 剤			+	+	+	

PCB は上記のように水に難溶で、非常に高い脂溶性を有し、かつ無極性のきわめて安定な液体（これは重要な特性である）であって、化学的および生物学的にも安定な化合物であるため、工業資材として非常に有能な製品であるといえる。しかし一方環境汚染の立場から考えるならば、水、土壌および大気中で光や生物などの種々の作用を受けることなく長期間環境を汚染し続ける結果となる。

PCB の銘柄および用途

PCB の世界最大のメーカーはモンサントでアロクロールという商品名で販売している。我国では鐘淵化学がカネクロールという商品名で 1954 年から製造、販売を、また三菱モンサント化成がアロクロールという名で 1969 年から販売を行なっている。その他ドイツのバイエル社（クロフェン）、フランスのクロデン社（フェノクロール）が生産している。

一般に PCB の製品中の塩素含有量によって、それぞ

れの使途に若干の差があるため(第1表), 製品中の塩素含有量を示す標示法が採用されている。例えばカネクロールでは KC-200, 300, 400, 500, 600 という製品があり, それぞれの番号は製品中の塩素含有量を示している。またアロクロールでは1242, 1248, 1254, 1260, 1268などがあるが最初の二桁はビフェニールであることを示し, 終りの二桁は塩素含有率を示している。

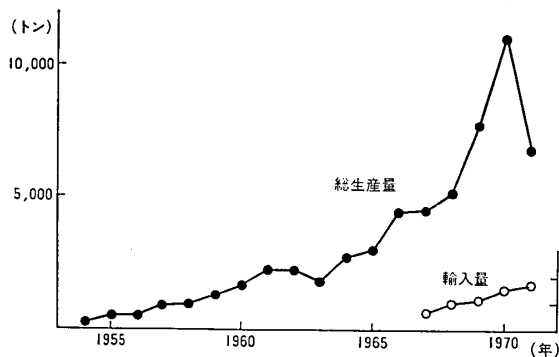
PCB の生産

我国の各年別 PCB 総生産量と輸入量を第1図に示した。1954年生産開始以来, 生産量は増加の一途を辿り, 1968年から1970年にかけて生産量が飛躍的に増加し, 最盛時の1970年には11,000トンに達している。カネミ油症事件の発生した1968年には5,000トン台の生産量が2年後に11,000トンと倍増したのは皮肉な現象である。

第2表 PCBの製品別総使用量

年 度	電気用	熱媒体用	感圧紙用	その他の開放系	輸 出	備 考
1965	1,980	450	170	240	160	PCBの汚染発見
1966	2,600	660	300	270	580	
1967	2,370	730	390	270	720	
1968	2,830	720	780	260	540	カネミ油症発生
1969	4,220	1,290	1,300	330	590	アロクロール生産開始
1970	5,950	1,890	1,920	360	1,000	日本のPCB公表
1971	4,560	1,160	350	100	730	

第1図 国内におけるPCB総生産量と輸入量



PCBがいかなる分野へ使用されたかを示すために, PCBの製品別総使用量を第2表に示した。第2表からも明らかなように, 初期において電気関係に用いられた割合が高かったが, つづいで熱媒体としての需要が加わり, さらに感圧紙への供給が増大している。生産が頂点に達した1970年度においては, 電気関係約54%, 熱媒体約17%, 感圧紙約17%, その他約3%および輸出約9%となっている。電気関係約54%のうちわけは, 大型コンデンサー約39%, 大型トランス約11%, その他が家庭電気製品や街路照明の水銀灯などに用いられた。したがって回収不可能な開放系用途のものが国内消費量の約25%に達している。これを反映して各グレード別使用量は3塩化物約55%, 4塩化物約17%, 5塩化物約24%, 6塩

化物約3%であった。また出荷量を地域別にみるならば, 約50%が近畿地方, 約25%が関東地方で消費されたことになる。(第3表)

第3表 1970年地域別出荷量(単位トン)

地 域	出 荷 量
北 海 道	1 0
東 北	1 9 0
関 東	2, 5 8 0
北陸・上信越	3 7 0
東 海	1, 2 1 0
近 畿	5, 2 3 0
中 国	2 2 0
四 国	9 0
九 州	2 2 0
総 計	1 0, 1 2 0

PCB による環境汚染

今までもカネミ油症事件や製造工程関係者による PCBあるいはその近縁化合物との複合汚染による事故などが報告されたが, これらはあくまで特殊な事例として処理され, 今日のような広域性を有する環境汚染として認識されるようになったのはごく最近のことである。

イギリスの Monkswood 研究所が1960年から1965年にかけて海鳥の卵の残留農薬分析中に, ガスクロマトグラム上に原因不明のピークを発見している。このピークが PCBに由来するものであることに初めて気づいたのは, 1966年カワカマスとオジロワシの残留農薬分析中に見出された原因不明のピークが PCBに由来することを確認したスウェーデンのジェンセンである。ついで翌年アメリカにおいても確認された。しかしながら当時は一般には環境汚染物質として認識されず, 以後測定方法, 分析機器などが改良され, 分析事例が増加されるにしたがって, PCBの汚染が予想以上に著しく, 量的には農薬のみかあるいはそれ以上のレベルにあることがわかり, 広域の環境汚染が明らかにされた。ジェンセンが鳥の羽毛を分析した結果では, 1944年にすでに汚染が進行していたことが認められている。

PCBは農薬と異なり, 一般工業材料として用いられて来たため, 農薬とはかなり違った汚染パターンを示す, すなわち一般的には植物中の残留量は少なく, 動物でも PCB残留量の多いのは, 水棲動物と鳥類で, 一般陸棲動物や家畜類は低く, 種による差はあっても, 全般的な傾向として海産無脊椎動物<魚類<鳥類の順である。したがって農薬の場合とは異なって食魚性の鳥類にかなりの影響をおよぼしているようであるが, その詳細な影響については今後の各分野における専門的研究に待たねばならない。

前記のように PCBは一般工業材料として用いられて

来たので、汚染の地域性も農薬とは違い、一般的に都市周辺部、特に工業化の進んだ地域の汚染が著しく、これら周辺部に棲息すると考えられる魚類およびこれらを捕食する鳥類の汚染度が高い。さらに北極海のアザラシ、ガスパゴス群島のキハダマダロ、南極産のアデニーペンギンや鯨などからも、わずかではあるがPCBが検出されたことは、PCBの汚染が全世界的に広がっていることを示唆するものであるが、中でも先進工業国周辺部において汚染度が高いことが推定される。

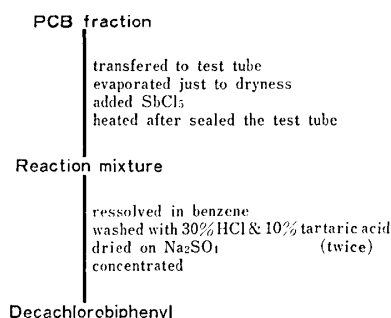
PCB の分析法

前記のようにPCBが多くの異性体の混合物であるため、分析法によって分析値にかなりの変動のあることが明らかであり、各PCB環境汚染研究者の研究結果を相互に比較することが出来ず、全国的な汚染の実態を把握する上からも支障を来すこととなるのでPCB分析研究班を発足させ、統一分析法開発に着手した。

PCBはビフェニールの多塩素化合物の混合物で、その構造および物理・化学的性状が有機塩素農薬と類似しているため、すでに有機塩素農薬によって汚染されている試料中の残留PCBの分析をきわめて困難としている。

PCB分析法の詳細については厚生省環境衛生局PCB分析研究班編の報告にゆずることにするが、その骨子は次に示すごとくである。(第2図、第3図、第4図、第5図)

第 5 図 PCB分析法+塩素化法



- ① 試料からの抽出
- ② クリーンアップ
- ③ 有機塩素農薬との分離
- ④ ECDガスクロマトグラフによるPCBの確認と定量
- ⑤ PCBの10塩素化
- ⑥ 10塩化ビフェニールとしてのPCBの確認と定量
- ⑦ ④および⑥で得られた結果の総合的比較検討

本分析法の特徴は食品衛生関係担当者がすでに食品中の残留有機塩素農薬の分析に長年従事し、その分析技術に十分習熟していることを勘案して、残留有機塩素農薬

分析法を骨子とし、食品がすでに種々の農薬、特に有機塩素農薬にかなり汚染されていることから、PCBと有機塩素農薬との分離操作が追加されたかたちのものとなっている。また有機塩素農薬の同時分析の必要のない試料に対してはアルコール性アルカリによる加水分解法が採用された。

特に本分析法の開発にあたって留意された点は、食品がすでに種々の農薬によってかなり汚染されているため、PCBの分析に際し、これら農薬の妨害をいかに除去するかという点およびPCBが前記のように多くの異性体の混合物であるため標準物質に何を選ぶかという点であった。前者に対しては、PCBと有機塩素農薬とをほぼ完全に分離することの出来る特殊なシリカゲルを開発することにより技術的に解決された。後者に対しては、PCBが標準物質の選択次第で分析値も大きく変動することが考えられるのでさらに分析を困難なものとしているが、種々の異論の出るところであるけれども、供試試料より得られたPCBガスクロマトグラムのパターンと一致した標準ガスクロマトグラムを各種PCB標品より合成し、その標準ガスクロマトグラムの総ピーク高より検量線を作成して定量する方法が採用された。しかしながら多くの異性体であるPCBを分析するため、かなりの誤差が必然的に生ずるものと推定され、分析値をより信頼性のおけるものとする手段として10塩素化法が併用されることとなった。したがって両分析値を比較検討し、ほぼ一致する値が得られるならば、その分析値はほぼ真のPCB残留量を示すものと考えられる。

本分析法によって得られた供試試料からのフロリジラムによるクリーンアップ後の標品およびシリカゲルカラムによるPCBと有機塩素農薬分離後の各標品のガスクロマトグラムの一例ならびにカネクロール標準品および各種有機塩素農薬のガスクロマトグラムをそれぞれ第6図および第7図に示した。

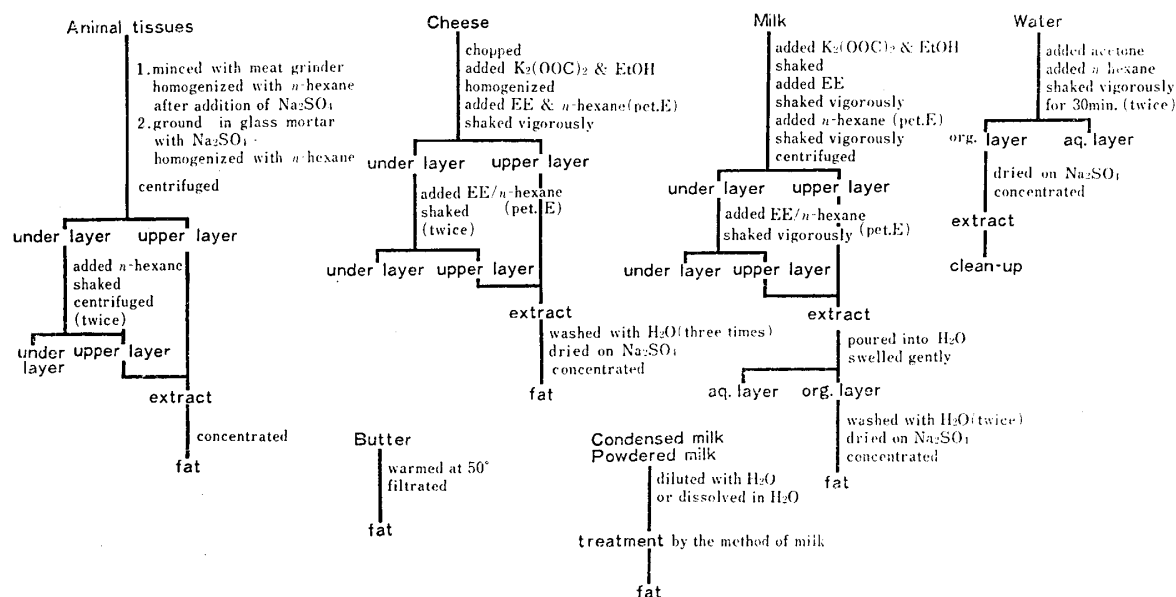
PCBの実態調査

PCB分析研究班はPCB分析法の確立にひきつづいて、各種動物性食品のPCB汚染の実態調査を行なった。なお乳肉食品については愛媛大学、九州大学、第一薬科大学、高知県衛生研究所、大阪府公衆衛生研究所、京都市衛生研究所および国立衛生試験所が、魚介類については農林省東海管区水産試験場が担当した。

第4表中、A欄はPCB分析研究班の行なった各種食品の検体数、分析値の範囲および平均値を示している。なお参考までにB欄に研究班の統一試験法確立以前の分析値を、C欄にA欄およびB欄の分析結果をまとめて掲げた。

第4表からも明らかなようにA欄のものがB欄のものと比較して一般に低い分析値を示しており、また予想さ

第 2 図 各種食品の前処理法



第 4 表 食品中の残留 PCB ppm (湿重量)

検体名	A			B			C		
	検体数	検出範囲	平均値	検体数	検出範囲	平均値	検体数	検出範囲	平均値
牛乳	26	nd~0.02	0.004	149	nd~0.056	0.02	173	nd~0.06	0.02
練乳	5	0.001~0.01	0.004	1	—	—	6	±0.01	0.003
調製粉乳	18	nd~0.02	0.003	37	nd~0.2	0.03	55	nd~0.2	0.02
バター	22	nd~0.2	0.04	4	nd~0.4	0.2	26	nd~0.4	0.03
チーズ	6	0.003~0.02	0.01	2	±0.09	0.05	8	±0.09	0.02
牛肉	32	nd~0.2	0.02	17	nd~0.06	0.03	49	nd~0.2	0.02
豚肉	30	nd~0.3	0.05	9	nd~0.1	0.05	39	nd~0.3	0.05
羊肉	7	nd~0.01	0.004	—	—	—	7	nd~0.01	0.004
鶏肉	31	nd~0.2	0.03	21	±2.2	0.1	52	nd~2.2	0.06
鶏卵	27	nd~0.08	0.02	15	nd~0.14	0.03	42	nd~0.14	0.02
内海内湾 遠洋沖合	70	0.003~4.10	0.51	595	nd~20	0.5	665	nd~20	0.5
遠洋沖合	—	—	—	—	—	—	95	0.01~5	0.8
野菜・果実	—	—	—	70	nd~1.0	0.1	76	0.003~0.5	0.1
米*	—	—	—	9	nd~1.33	—	9	nd~1.33	—
その他	—	—	—	62	nd~0.3	—	62	nd~0.3	—
小計	274	—	—	991	—	—	1265	—	—
食品包装	—	—	—	35	nd~413	—	35	nd~413	—
水	—	—	—	225	—	—	225	—	—
母乳	—	—	—	197	0.001~0.7	—	197	0.001~0.7	—
合計	274	—	—	1448	—	—	1722	—	—

A: 乳肉食品中の PCB (厚生省・水産庁調査データ)

B: 食品中の PCB (統一試験法以前のデータ)

C: A+B

*: 大阪府 3 県 nd, 滋賀県 6 県 (玄米 4 県, 0.05~1.33ppm, 精白米 2 県, 0.002~0.004ppm)

れたように魚介類の汚染度は他の動物性食品と比較して高いことが見出された。

現在我国の各種動物性食品の PCB による汚染レベルは A 欄に示される程度にあると考えられ、我国の PCB による汚染が世界的にみて決して低いレベルにあるとは思えないが、本レベルが世界的にどの程度のものであるかについては、すでに記して来たように分析法が研究者によって若干異なるため、分析値の比較が不可能なことなどから明らかに出来ない。この点からも国際中立機関による分析法の統一が望まれる。

PCB の暫定基準

1972年8月15日、厚生省食品衛生調査会常任委員会で PCB に対する暫定基準が決定された。基準はモンサント社の慢性毒性試験の結果とカネミ油症の研究データを加味して決定されたが、現在国立衛生試験所毒性部で続行中の慢性毒性試験の成績がまとまり次第、これら基準の再検討があるものと考えられる。

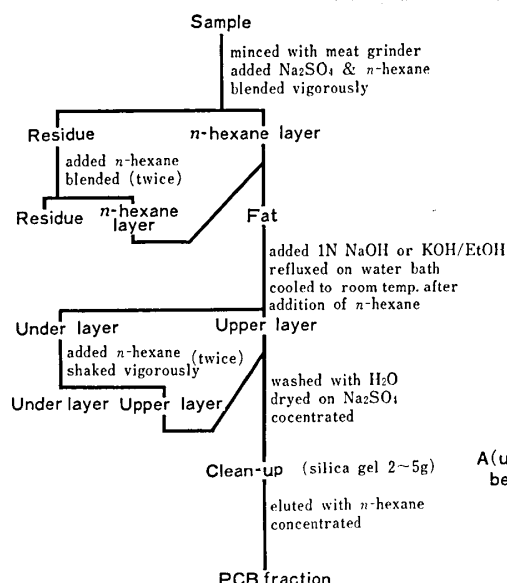
第 5 表 食品中の PCB 暫定残留基準 (ppm)

	日 本	アメリカ
魚 介 類		
遠 洋 も の	0.5	5.0
内 海 も の	3.0	—
牛 乳	0.1	0.1
乳 製 品	1.0	1.0
育 児 用 粉 乳	0.2	—
肉 類	0.5	—
卵 類	0.2	0.5
容 器 包 装	5	5

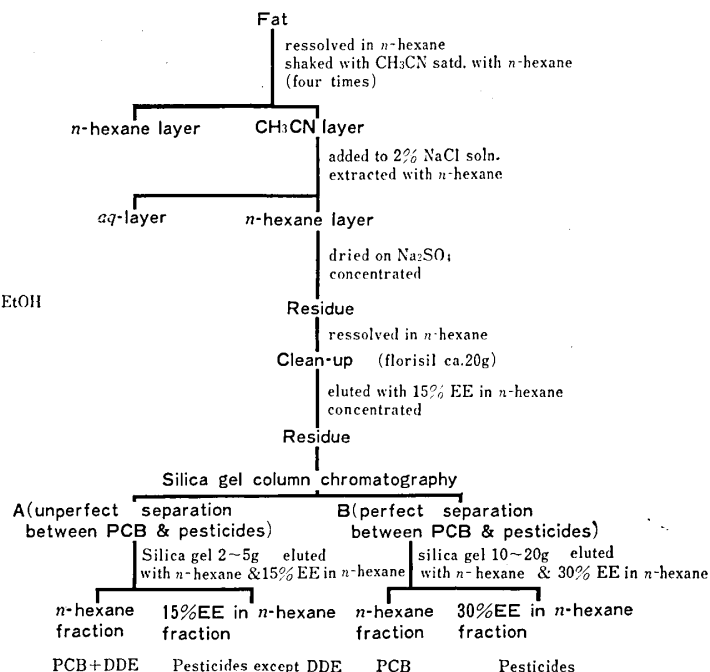
全般的にアメリカのものと比較して同レベルかあるいは若干低い値となっているが、基準決定にあたって一番問題となったのは PCB 汚染の最も進んでいる魚介類についてであろう。なぜならば世界中で日本人ほど魚介類を多く摂取する国民はいないと考えられ、かつ最も汚染されている魚介類の与える影響が他の動物性食品以上に大きいためである。

さらに我国の公害防止規制は欧米諸国からみてあまりきびしいものとはいえず、日本近海は種々の環境汚染物質で汚染されていると推定される。今回の PCB 汚染実態調査の結果からも魚介類の近海産のものと遠洋産のもの

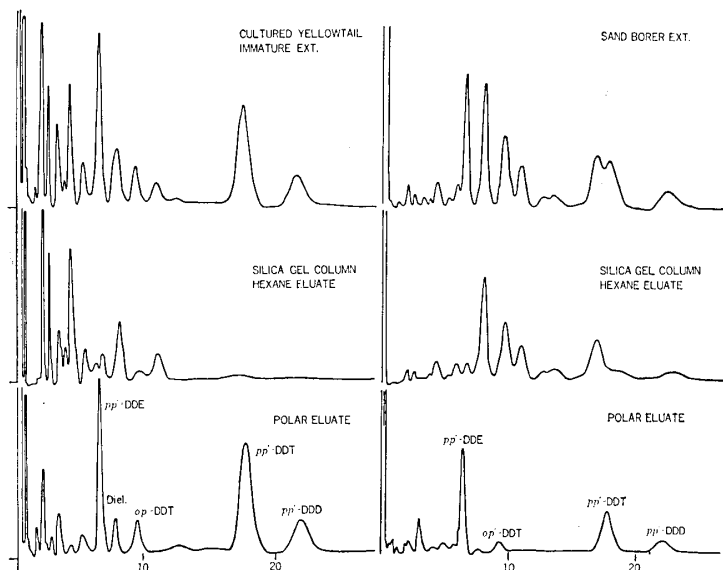
第3図 PCB分析法加水分解法



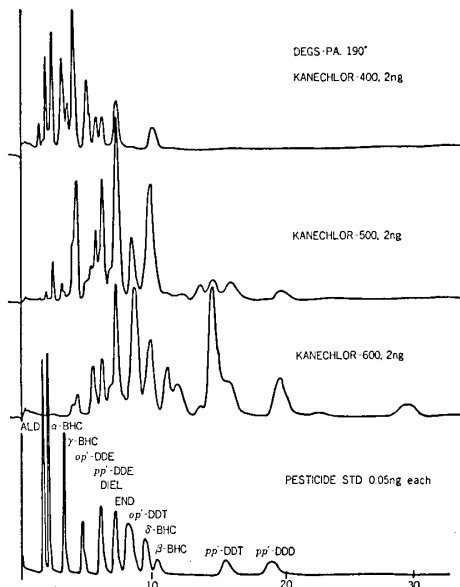
第4図 PCB分析法 PCBおよび有機塩素農薬同時分析法



第6図 シリカゲルクロマトグラフィーにおける PCBと有機塩素農薬との分離



第7図 カネクロールおよび有機塩素農薬のガスクロマトグラム



のとを比較して、前者が後者より高い汚染度を示すことが明らかにされた。

暫定基準作製にあたり、魚介類を近海産と遠洋産のものの平均摂取量を勘案して、別途に基準を設定するなど苦心のあとがうかがえる。しかしこの魚介類の基準には今後の問題点を含んでいる。すなわち近海産と遠洋産をいかに分類するか、さらに近海産魚介類を多く摂取すると思われる沿岸漁業従事者に対する対策である、以上の点に対する対処が早急に必要であると考えられる。

最後に今回の暫定基準には妊産婦および乳児に対する対策が欠けているので、早い時期にこれらに対するものの追加されることが要望される。

武田明治先生の略歴

- 1964年 九州大学大学院薬学専攻科博士課程を修了
薬学博士
- ” 国立衛生試験所に勤務、食品衛生に関する調査研究に従事、現在食品部第一室長
- 1969年 ボストン タフツ大学医学部癌研究所に留学

新しいカルシウム代謝調節物質 (2報)

理学博士 黒 澤 雄 一 郎

昭和47年度新年号に、新しいカルシウム代謝調節物質として、カルチトニン（以下CTと略す）についての抽出、精製法、性状の概略について述べてみたが、最近、応用面としての治療的な論文が屢々見られるようになったので、紹介してみることにした。

CTは、ヒトをはじめとする哺乳動物では主として甲状腺から、魚類、両棲類、鳥類では ultimobranchial gland（鰓後腺）から分泌されるポリペプチドで、32個のアミノ酸から成っている。ブタ、ウシ、サケ、ヒトのCTについては既にアミノ酸配列も決定され、その組成をみると、ブタとウシ、サケとヒトのCTが比較的類似している。これらのCTは、ラット血清Caを低下させる共通な生物学的作用を示し、その作用の標的臓器は、骨、腎、消化管とされている。

骨に於いては、骨吸収の抑制と一般に専門家の間でいわれているが、このことは、骨からのCaの離脱を抑制する作用のことである。即ち、副甲状腺ホルモン（PTH）と拮抗することになる。腎に於いては、PTHと同様に作用し、Pの排泄促進、Caの排泄低下、Naの排泄促進（利尿作用）がみられる。消化管に於いては、抗ガストリン作用を有し、胃液量、胃液酸度を低下せしめる作用のあることが最近認められた。

さて、次に実際の治療面であるが、

高カルシウム血症に対する効果

CTの主な作用が血清Caの低下にあるので、臨床的応用として、高カルシウム血症が問題となるのは当然である。その例として、転移性悪性腫瘍による高カルシウム血症や、骨軟症のため、ビタミンDの治療の結果起った高カルシウム血症の小児などに、ブタCTを静注した結果、Caはいずれの場合も低下し、極めて有効であったと報告されている。

副甲状腺機能亢進症に対する効果

副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺腫によるものが多いが、その治療は外科的に行なうことが原則とされているが、不可能の場合、既に述べたように、CTはPTHに拮抗することから、その治療に最も適しているといえる。ブタCTの点滴静注で、著効を示したことが報告され、投与中止後も数ヶ月間にわたって、その効果が持続したことが観察された。また、副甲状腺癌にも同様に、その有効性が認められている。

甲状腺機能亢進症に対する効果

甲状腺ホルモンは、PTHと同様の作用を示すので、甲状腺機能亢進症では、骨の脱灰や高カルシウム血症が

認められる。この場合、ブタCTを点滴静注した結果、全例にCa低下が認められた。

Paget病に対する効果

骨吸収の異常な亢進を示すこのPaget病は、日本では稀であるが、ヨーロッパでは比較的多い疾患である。慢性化すると、骨の疼痛と破壊を起し、同時に血中のアルカリホスファターゼ活性が極度に上昇することが特徴とされている。この疾病には、従来有効な治療方法がなかったため、CTが極めて重視され、実際にブタCT、サケCTを静注することにより、自覚症状の改善と疼痛の軽減が実証された。

骨粗鬆症に対する効果

これも骨吸収の比較的な亢進を示す病態で、中年以後ことに女性に多く、骨疾患の中で最も多くみられるもので、CTの治療が期待される一つである。ブタCT、合成ヒトCTを投与した結果、組織学的な検査から、骨の改善と正常化、疼痛の著明な減少が観察された。最近では、CTをこの骨粗鬆症の治療に应用する場合に、PTHの分泌が起こらないように治療することが必要なので、高カルシウム食（Ca剤の経口投与など）で治療することが最も有効であるとされている。殊に日本の場合、Caの摂取量が低いので、この点が強調されている。

消化器疾患に対する効果

CTには、抗ガストリン作用のあることが認められているので、消化性潰瘍患者に、ブタCTを点滴静注した結果、著明な胃液及び胃酸の分泌抑制効果が認められた。サケCTでも、同様の効果があり、消化性潰瘍の治療に、今後の発展が期待されている。

その他の応用

その他、Fibrous Dysplasia（骨のセイン組織の過剰増生により、正常な骨組織が破壊される疾患）にもCTが有効であることが認められ、歯科分野では、CT投与後、歯の動揺性が減少するといわれている。また、骨折の治癒の促進にも有効であると報告されていることなどから、多方面への応用が注目される。

Salmon Calcitonin

米国FDAでは、ブタCTが認められていることから、治療には、主としてブタCTが用いられたものと考えられるが、生物学的活性では、サケCTは、ブタCTと比較して、単位重量当り10倍以上の活性を示す（この点について、サケCTは作用部位への親和性が、ブタCTよりも強いのか、または、血中での分解が遅いためと考えられている。実際に、in vitroの実験で活性の

半減期は、ブタCTの $1/10$ 以下であることが知られている。)ので、サケCTの利用も、今後発展するものと思われる。最近、合成物であるが、サケCTの15番目のアミノ酸(グルタミン酸)をアスパラギン酸に、22番目のチロシンをフェニールアラニンに、29番目のセリンをバリンまたはアラニンに、31番目のスレオニンをアラニンまたはバリンに置換したものは、サケCTの約2倍の生物活性を示したことが報告された。

以上断片的に種々の疾病に対するCTの効果の概要を羅列してみたが、治療面への応用は、CT系とPTH系の相互拮抗作用(血中に於けるCa濃度の一定化)と更に消化管内でガストリンと拮抗し、(経口的なCa負荷によって、ガストリンの分泌が起こり、このガストリンがCTの分泌を促進させる)。消化管機能の調節に関与

している点にあると要約される。

次に筆者は、このようにカルシウム代謝をめぐるCTの動向を更に深く観察し、利用すれば、上記以外の疾病への治療も期待できると思う。

終わりに、本稿を発表する機会を与えられた稲垣清二郎先生に感謝の意を表する。

文 献

- (1) 藤田拓男：日本臨床，29，1789 (1971)
- (2) 尾形悦郎：医学のあゆみ，78，465 (1971)
- (3) 尾形悦郎：医学のあゆみ，80，751 (1972)
- (4) 折茂 肇：医学のあゆみ，80，803 (1972)
- (5) 特許公開公報：47-9478 (サンド社)
- (6) 森井浩世：日本臨床，30，759 (1972)
- (7) R. F. Barreras et al：New England J. Med.，276，1122 (1967)。
- (8) R. A. Smallwood：Gut.，8，592 (1937)
- (9) C. W. Cooper et al：Science，172，1238 (1971)
- (10) R. D. Hesch et al：Horm. Metab. Res.，3，140 (1971)

＜編 集 後 記＞

あけましておめでとうございます。1973年が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。静岡薬大前学長鶴飼先生は昨年の新年号と同様年頭のお言葉「新春雑話」を書いていただきました。読者におなじみの山形大学理学部中沢信午先生は昨年9月1日以来欧米旅行を無事終えられ11月1日ご帰国されました。チェコスロバキアの首都プラハの科学アカデミーやブルノーのメンデル博物館など訪問されたようですが、いずれ本誌に発表していただきたいと思っております。電気通信大学教授の大橋守先生は有機化合物の構造決定に重要な役割をするNMRシフト試薬の最近の進歩について解説して貰いました。早稲田大学の多田愈先生と東京薬科大学の山田泰司先生は共に大学院学生時代に月夜草の有毒成分の研究にとりくまれ、月夜草の採集から成分の単離など実際に苦心された貴重な報告であります。昨年8月8日福岡県警察本部から筆者に電話があり月夜草の中毒事件のため有毒成分

Lampterolの単離の質問であったので、実際に実験された山田先生をご紹介しておきました。これとほとんど時を同うして青森在住の門下生から県下に月夜草中毒事件がテレビニュースで発表されたことを知らしてきました。西は九州から東は東北青森にまで現在なお月夜草の中毒事件のあるのには驚きました。筆者は最近キノコが制がん剤として脚光をあびてきたので、昨年5月下旬多田、山田両先生に月夜草の有毒成分についてご執筆をお願いしたことは誠に時宜を得たことと思っています。

カネミ油症事件を騒起として最近公害化学物質として問題となつているPCBについて国立衛生試験所第一室長武田博士にお願いしてPCBの化学、生産、環境汚染、分析法および暫定基準など書いていただきました。

茨城大学の武井先生、星薬科大学前教授湧井博士および黒沢博士など、本誌のために格別のご厚意を賜わり、ご執筆のことは読者のすでにご承知の通りですが、殊に武井先生には9年余の永きにわたり毎号ご発表下され工業分析化学の分野に多大の啓蒙を与えられたこと心から感謝の意を表します。(稲垣)

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	
湘南出張所	埼玉県草加市稲荷町2048番地	電話 草加 (24) 1331 (代表)
京浜出張所	平塚市大神2153番地	電話 平塚 (55) 2051 (代表)
札幌出張所	横浜市港北区新羽町2055番地	電話 横浜 (542) 0801 (代表)
九州出張所	札幌市東区北九条東1丁目	電話 札幌 (731) 6181 (代表)
埼玉出張所	北九州市戸畑区天神2丁目2番14号	電話 北九州 (88) 3961・3962
仙台出張所	埼玉県北本市大字北中丸字上手2152	電話 鴻巣 (92) 2361 (代表)
国分寺営業所	仙台市日の出町1丁目7番9号	電話 仙台 (94) 0175～0176
京葉営業所	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)
静岡営業所	千葉市今井町2丁目14番15号	電話 千葉 (61) 1303・1304
中京営業所	静岡市中島字中通り久能道下1148番	電話 静岡 (81) 2010
大阪関東化学株式会社	名古屋市中区志摩町1丁目32番	電話 名古屋 (565) 1752
	大阪市東区瓦町3丁目1番地	電話 大阪 (231) 1672～1674