

昭和四十九年一月一日 発行



1974 No. 1

(通巻第71号)

発行者 関東化学株式会社

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

年頭のご挨拶.....	取締役社長	安 保 五 郎.....1222
長 寿 諸 説.....	東京薬科大学名誉学長 薬学博士	村 山 義 温.....1223
工業分析化学随説(XXXXI).....	東北大学名誉教授 理学博士	加藤多喜雄.....1225
メンデル余話(I).....	茨城大学教授 理学博士	武井信 午.....1227
有機化合物の構造決定法最近の話題.....	山形大学理学部教授 理学博士	中 沢 信 守.....1230
脂酸糖質の栄養生化学的意義(III).....	生物学教室教授 理学博士	大 橋.....1233
ビタミン B ₁₂ およびそのモデル化合物の反応.....	電気通信大学教授 理学博士	涌井袈裟 参.....1235
幻覚剤について(IV).....	星薬科大学前教授 薬学博士	多 田 愈.....1238
有機合成に於ける微生物の利用(4).....	早稲田大学理工学部 理学博士	丹羽口 徹 吉.....1240
Vitamin B ₁₂ の生合成研究(I).....	一般化学室助教授 理学博士	黒 沢 雄 一 郎.....1242
編 集 後 記	科学警察研究所 医学博士	梶 原 正 宏.....1244
	化学研究室長 理学博士	
	東北大学薬学部 薬品製造学教室	

ケミカルタイムス編集委員会

KANTO CHEMICAL CO., INC.



年 頭 の ご 挨拶

取締役社長 安 保 五 郎

明けましておめでとうございます。

昨年は、中東戦争にからむ石油資源問題、石油化学プラントの爆発事故、これに伴う工業原料薬品等原材料の品不足、価格の暴騰等次々と問題が発生し、こうした背景に加え政府の諸施策にも拘らずインフレ傾向は更に増進し度々の金利引上げ、金融引締等経済界激動の1年間でした。弊社は、こうした情勢下にあつて、原料確保に努力して需要家各位のご要望にお応えするとともに、益々精密化しつつある分析技術が要求する超純度の各種試薬の開発、新製品の発売等の企業努力を払って参り、お蔭様でまずまずの成果をあげることが出来ました。これ一重に需要家各位のご愛顧お引立の賜と厚く御礼申し上げます。

扱て今年は、資源、公害、インフレ等世界的経済の諸問題をかかえて、何らか解決の方向づけを迫られる重要年といえます。私共はこの産業界の抜本的転換を迫られる重要な時期に当り、試薬の社会的使命の重要性に鑑み試薬のみに留らず、分析関連の機器、器具も取入れ幅広く分析関連分野での社会的使命を果たすと共に、高純度化学薬品、臨床検査薬、電子工業用薬品等更に品質改善に努めて、産業界に寄与すべく全社あげて需要家各位のご要望にお応えする所存でございます。

ご愛読頂いております、ケミカルタイムスも皆様方の暖いご援助によりお蔭様で好評を得ております。諸先生方の玉稿を賜り、公害関係等も編集させて頂いております。紙面をかりてご寄稿賜っておる諸先生方、ご愛読者の皆様方に厚く御礼申し上げますと共に、今後一層のご叱声、ご鞭撻賜らんことをお願いして新年のご挨拶と致します。

長 寿 諸 説

東京薬科大学名誉学長 村 山 義 温
薬 学 博 士

私は拙著サラリーマン55年（昭和39年版）薬学60年（昭和41年版）に長寿考と題して長寿に関する諸家の説を書き、また卑見も述べた、そのとき長寿者として90歳以上の有名人を挙げた。

私も今年90歳となった故自称長寿者として長寿説を書いたり人々に説く資格ありとして筆をとることとした。

人生50年といった時代には50才代を老人扱にした、兼好法師の徒然草には「命長ければ辱多し長くとも40に足らぬほどにて死なんこそめやすかるべけれ」と書いてあるが、今日では40、50は鼻たれ小僧といって若者扱いである。

芭蕉は50位のとき「旅に病んで夢は枯野をかけ廻る」の句を残して他界した、この人は死ぬ前既に芭蕉翁といって自他共に老人として扱われていた、今から見れば若年寄とでもいうところであろう。

細川頼之の詩に

人生五十功無きを愧づ
花木春過ぎて夏己に中ばなり
満室の蒼蠅掃えども去り難く
起て禪榻を尋ねて清風に臥す。

とあり人生を50でくぎりをつけていて、その後は余生の観があるが、今日では50から円熟した人生がはじまるとすれば雲泥の差である。

中国の詩聖杜甫の詩句に

朝より回りて日日春衣を典し
毎日江頭に酔を尽して帰る
酒債は尋常行く処にあり
人生70古来稀なり。

.....

この詩句にもとづき70才を古稀として祝う習慣ができたらしい。

辞典などには70代を老といい80代を⁶⁰耄というところ、⁶⁰耄は⁶⁰耄碌の耄とすれば耄期になると物事に粗相が多く頭脳の働きがにぶくなるから耄碌とまででなくとも注意する必要がある。

兼好法師が命長ければ辱多しといったり白楽天が「人生羨む莫れ、はなはだ長命なるを、命長ければ旧を感じ悲辛多し」といって長命は必ずしも有難いとはいえないといっていることは味ふべきである。

しかし折角、70、80と老人の域に達したからには与えられた寿命を全うするよう養生して耄碌しないよう努め

なければならない。

さて私は長寿を語る資格がついたから長寿法らしいものを附加える。

曾て診断と治療社の求めに応じ長寿の体験（昭和43年版）に諸の医薬学の人々とともに体験談を書いた、諸家の話はそれぞれその個人差があるが一致している点もある、しかし、結論が出難いのが長寿説の特徴である、無理に結論らしいものを拾って見ると、次のようにしぼられる。

日常生活に無理をせず心を常に穏かにし適当に栄養をとるが食事は量8分、精神と肉体の使用のバランスをとり心痛しないよう心掛けよく眠ること。

私の友人故高野六郎医博の長寿新説（予防の出来る病氣）の一節をここに借用する。

一体長命の術、或は長命の学なるものは実験未了の学術である、古来色々説はあるが、人間一代を生れてから寂滅まで観察し、其の説に当てはめて実験することは出来ない、結局実験未了の臆説を以て長命術などと称するもので人を馬鹿にした話である。大隈重信の125才説は当時有名であつたが85才で死んだ、然し長生を看板にしないで鰻井ばかり食っていた精力家大倉喜八郎は92才まで生きた。日本の斯道の大家貝原益軒でも85才で遂に死んだ、然らば養生訓を読んで、その通りにしたら誰も85才まで生きるかといふと断然そうはゆかない、然し気まかせに飲んだり食ったり呑気に生活して100才を越す人が現代にもいくらもある、長生している連中は大抵長生したくて長生してるのでなく、天然自然に生きてしまったのである、別に研究の結果でも何でも無い。

しかし貝原益軒も養生訓のような養生をしてこそ85才まで生きたとすれば養生の必要もある。

また鰻めしを食べても92才まで生きられるとも限らないが鰻のような養栄価のあるものを時々食べるのはよい、昔から土用のうしの日の鰻が有名である、夏はと角栄養の衰えるものであるから鰻のようなものを食べるのはよいことである。

最後に卑見を述べなければならない、私は拙著や長寿の体験に出しているものをまとめて見ると次のような話になる。

人間は体力と脳力を両方適当に働らかして常に両方のバランスを破らないようにする、すなわち脳を使う仕事の後では体の運動をして調節する、飲食ともに所謂腹八

分とし、睡眠は午睡もやって不足のないようにする、戸外の散歩も疲れないう程度に試みる、凡て過不足なきよう注意する。

貝原先生の養生訓を見てもすべて中を得ている方法である私も同様である、不偏之を中と謂い、不易之を庸と謂う、をモットーとしている、従って何事も偏することをさせている、食事についてはいろいろ説がある、米食、パン食、肉食、野菜食等あるが私は人間が雑食である故偏食は宜しくない、肉食、菜食、パン食、米食何れにも

偏することなく凡てを適用することである。

酒は菜根譚にあるように微酔を飲む、すなわちホロ酔い程度が宜しい。

編 者 記

本稿は昨年5月15日、常盤会の会合のとき、村山先生から編集者稲垣がいただいた続思い出しの記（昭和48年3月発行非売品）の一説で、先生のお許しを得て転載いたしましたものです。

俳 句

早春から初秋

根本 美明

道の辺の小さき祠の一の午
年古りし軒端の梅を愛でて住む
日溜りに酌み交わしおり梅見人
あけ放つ部屋吹きとおす若葉風
ばらの庭眺めつばらの話聞く
麗かや四五人降りし村の駅
一と部落また一と部落青田道
そのなかの一人は男麦を打つ
梅雨晴れの柿生の里の草木寺

（柿生は小田急沿線にある）

印象の一幅かかり夏座敷
謡会終わる頃しも夕河鹿

銀座ゆく人それぞれの夏衣

おごそかに天行は健天の川

ふる里の今宵の盆の月如何に

一と雨のくるか八溝に雲の峰

（八溝は茨城県の北端に

ある山、標高一〇二二米）

見送りてしばし月下の門に佇つ

漕ぎ出でて浮島沖に月を待つ

（浮島は霞ヶ浦にある景勝の地）

HUNT社製 IC用レジスト

WAYCOAT® TYPE-3 RESIST

露光／現像工程中レジスト膜厚に変化を生じない
高性能 RHOTO SENSITIVE RESIST誕生!!

特 徴

- ① 酸素の影響を受けません。
- ② 現像前のレジスト膜厚が露光／現像後でもそのまま維持出来ます。
- ③ ノンコンタクトのアライナーにも最適です。
- ③ レジストの汙過は必要がありません。
- ⑤ 保存期間は半永久的です。
- ⑥ ロット間のバラツキがありません。
- ⑦ 0.2 μ の解像力をも可能と致します。
- ⑧ 金属物質がほとんど含まれていません。
- ⑨ 酸化膜アルミ、リンガラス等への密着性がすぐれています。

メーカー PHILIP A. HUNT CHEMICAL CORPORATION

販売元 関東化学株式会社

輸入元 兼松セミコンダクター株式会社

工業分析化学随説 (XXXXI)

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

気一液分配型ガスクロマトグラフ法は固定相である液体と、移動相である気体の間の溶質（試料）の溶解に基づく分配を利用した分離法とされ、段理論により溶質の保持容量 V_R と固定相液体の体積 V_L の間には

$$V_R = K_L V_L \dots\dots\dots (1)$$

(K_L : 気一液間の溶質の分配係数) の関係のあることが導かれている。この結果からすればカラム温度、キャリアガスの流速等の条件が一定のときは溶質の保持容量は固定相液体の量に比例して変化することになり、これから溶質の分配係数、活量係数等の物理化学的な値を求めることも出来る、ガスクロ法における重要な関係式の一つである。しかし実際には固定相液体を担持するのに用いる担体の表面、あるいは固定相液体の液表面における吸着の寄与があるために(1)式が成立しなくなり、ガスクロ法の物理化学的な応用を難しくしたり、データの比較、検討を不可能にしたりすることが多くある。こうしたことについてのこれまでの研究結果については既に本随説 XXXIII ~ XXXV において簡単に紹介したが、その後もこの分野における研究はかなり活発に行なわれているので、再びこの問題を取り上げて、最近の論文について紹介することにする。

まず、気一液分配型ガスクロ法における溶質の保持容量については、担体上の固定相液体の量が充分に多くて、担体の表面が液体のマクロフィルムで覆われているときは保持容量は気一液間の分配、液体表面、および固体表面における吸着の三つの因子により決まるとして Purnell 等¹⁾、Berezkin 等²⁾ により示された一般式、

$$V_R = K_L V_L + K_A S_A + K_L K_S S_S \dots\dots\dots (2)$$

により解析されており、それ以上の細かい検討は行なわれていない。ここで K_A , K_S は気一液体表面、液一固体表面間の溶質の吸着定数、 S_A , S_S は液体表面および固体表面の表面積である。最近の報告はすべて測定結果から(2)式の右辺各項の定数をいかにして求めるかの問題に重点がおかれている。

まず Berezkin 等²⁾ は種々の V_L について V_R を求め、その中から $\bar{V}_R = f(\bar{V}_L, \bar{S}_A)$ を任意に基準として取り、(2)式から、

$$\frac{V_R - \bar{V}_R}{V_L - \bar{V}_L} = K_L + K_A \frac{S_A - \bar{S}_A}{V_L - \bar{V}_L} \dots\dots\dots (3)$$

$$V_R - K_A S_A = K_L V_L + K_L K_S S_S \dots\dots\dots (4)$$

を導き、作図法により各定数を求める方法を示している。この方法は Purnell 等¹⁾ が(2)式から

$$\frac{V_R}{V_L} = K_L + \frac{K_A S_A + K_L K_S S_S}{V_L} \dots\dots\dots (5)$$

を導いて、 K_L を求めたのと非常によく似ているが、測定範囲内では液膜の厚さに関係なく、担体表面による吸着の寄与は一定であるとして消去し、 K_L と同時に K_A も求め得るようにしている点が異なっている。Berezkin 等はこの方法により次のような結果を得ている。

Solute	15% stearic acid on chromosorb P.		
	$K_L V_L$ (%)	$K_A S_A$ (%)	$K_L K_S S_S$ (%)
Benzene	84.0	5.3	10.7
Ethylacetate	77.0	2.3	20.7
Hexyne-1	73.6	2.4	24.0

このような各項の寄与の分布は溶質—固定相液体の組合せ、用いた担体の種類および実験条件によって当然変わってくるが、気一液間の分配の項の外に担体表面における吸着の項の寄与が非常に大きいものになっているのが目立つ。しかしこの Berezkin 等の方法に対し Eon 等³⁾ は測定値の誤差の影響を大きく受け、良い方法ではないとし、上に示した担体表面における、吸着の寄与は過大になっているとしている。

一方 Suprynowicz⁴⁾ は厚さ a で担体表面を覆っている固定相液体系を用いたときの溶質の担体表面および液体表面における吸着はそれぞれ担体表面から $(b-a)$ および $(d-h)$ の距離の部分において起ると考えた。担体表面、バルクの液体、液体表面、および気相における溶質の濃度をそれぞれ C_1 , C_2 , C_3 , C_0 とし、担体の表面積を S とすると、次式が得られる。

$$V_R = \frac{C_1 S(b-a) + C_2 V_L + C_3 S(d-h)}{C_0} = \frac{C_2}{C_0} V_2 + \frac{C_1 S(b-a) + C_3 S(d-h)}{C_0} \dots\dots\dots (6)$$

ここで $C_1/C_0 = \exp(-E_{AS}/kT)$

$$C_2/C_0 = \exp(-E_L/kT) \dots\dots\dots (7)$$

$$C_3/C_0 = \exp(-E_{LS}/kT)$$

と置くと、 C_2/C_0 は $V_R = f(V_L)$ の実験結果から求められるので、 $\log(V_R - (C_2/C_0)V_L)$ を $1/2.303T$ に対してプロットするとき、もし液体表面における溶質の吸着の寄与を無視し得る系ならば、 $-E_{AS}/k$ を傾斜とし、 $\log S(b-a)$ を切片とする直線が得られる筈である。Suprynowicz はこのような扱いに基づいて dinonylphthalate (DNP) 0.05cm³/g. Diatomite D ~ 四塩化炭素(シクロヘキサン)系の 50 ~ 120°C の範囲における保持容量の解析を行ない、各温度における分配係数、吸着定数、各項

の保持容量への寄与の比率, E_L , E_{AS} , $(h-b)$, $(b-a)$ の値を求め, さらに同様の扱いにより裸の担体における各溶質の吸着定数, E_{AS} , $(b-a)$ の値を求め, 比較検討を行っている. その結果の中から担体表面における吸着の行なわれている部分の厚さ $(b-a)$ の値について見ると, DNPを含む系では例えば四塩化炭素を溶質とするときは, $0.37 \times 10^{-9} \text{cm}$, 裸の担体のとき $0.37 \times 10^{-6} \text{cm}$ と大変違っている. この結果について Suprynowicz は液相を含む系における吸着層の厚さが液体の単分子膜の厚さよりはるかに小さいことから, 液相を含む系における担体表面における吸着は担体表面において, 一定方向に配向した液体の数分子層よりなる膜内で起るとしている. Urone 等⁹⁾の説は当たらないとしている. Suprynowicz はさらにシラン処理をした Diatomite D を用いた系について同様な解析を行ない, 特に裸の担体について四塩化炭素溶質系における $(b-a)$ の値が $1.8 \times 10^{-9} \text{cm}$ と著しい減少を示すことを認め, より平滑な化学的にも新しい表面がシラン処理により得られたとしている⁹⁾. 以上の扱いでは液体表面における溶質の吸着は一応無視しているが, Suprynowicz は更に三つの項を含めた扱いも示している⁹⁾. それによると, (6), (7) から

$$V_R = S(b-a) \exp(-E_{AS}/kT) + V_L \exp(-E_L/kT) + S(d-h) \exp(-E_{LS}/kT) \quad \dots\dots\dots (8)$$

が得られ, これより

$$\ln S(b-a) - \frac{E_{AS}}{kT} = \ln \left\{ \times \left(\frac{1}{T} \right) - S(d-h) \exp(-E_{LS}/kT) \right\} \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$\times \left(\frac{1}{T} \right) = V_R - V_L \exp(-E_L/kT) \quad \dots\dots\dots (10)$$

が導かれる. (10)式右辺の値は $V_R = f(V_L)$ の実験結果から求められるから, (9)式より右辺の値を $1/T$ に対してプロットしたとき直線となるように $(d-h)$ および E_{LS} の値を適当に選べば, 直線の傾斜から E_{AS} が, 切片から $(b-a)$ の値が求められることになる. Suprynowicz はこのような考え方に基いて計算を行ない, 各値を求めており, 例えば DNP-Diatomite-四塩化炭素の系における保持容量に対する各項の寄与として, 100°C において気-液分配項 39.3%, 担体表面における吸着の項 9.5%, 液体表面における吸着の項 1.2% といった, かなり細かい値を示している. また, 液体表面および担体表面において, 相互作用を示す層の厚さとしてそれぞれ, $0.45 \times 10^{-9} \text{cm}$, $1.77 \times 10^{-9} \text{cm}$ を得, この値から各部分における吸着が二次元的な性格を持つものとしている. 以上のような Suprynowicz の取り扱い方は気-液分配型ガスクロ法における溶質の保持容量の内容およびその物理化学的な性質の解析を可能とする点で注目される.

次に以上のようなカラム内における溶質の溶離挙動を

理論的に検討するに当っては溶質の分配等温線, 吸着等温線が直線的であることを前提としているが, 実際にはそのような条件は成立しないことが多い. したがって実際に得られるクロマトグラムから無限小の試料を用いたときの値を推定する必要があるが, ここでは(5)式を用いて無限希釈時における K_L を求める三つの方法を比較検討した Martire 等⁹⁾の報告を紹介する. まず三つの方法とは次のようなものである. i. Martire-Riedl の方法⁹⁾, 試料量の増加とともに V_R が増加し, リーディング部を持つピークを示す試料量域で V_L の異なる各カラムについて種々の試料量に対するピーク最大点まで V_R のを求め, 試料量 0 まで補外して無限希釈時における V_R を求めて(5)式を用いて K_L を求めるもの. ii, Conder の方法¹⁰⁾. 試料量の減少とともに V_R が増加し, テーリングしたピークを与える試料量域で, V_L の異なるカラムについてテーリング部から基線からの高さとその点までの V_R の比 h/V_R の等しい点を求めれば, 気相における溶質濃度の等しい点に対応する V_R が求められる.

$$h_0/h_j = V_{R0}/V_{Rj} \quad (j: \text{カラム番号}) \quad \dots\dots\dots (11)$$

種々の任意の h_0 に対する V_{Rj} を求め, V_{Rj}/V_L を $1/V_L$ に対してプロットすれば, 切片はいずれも同じとなり, これから K_L が求められるとするもの. iii, Martire 等の新しい方法⁹⁾. i の方法と同じ試料量域においてリーディング部から(11)式と

$$V_R = K_L V_L \quad \dots\dots\dots (12)$$

を同時に満足するような $h_j (V_{Rj})$ を計算機を用いて求めて K_L を求めるもの. Martire 等は以上の三つの方法を用いて n-octadecane-chromosorb W 系におけるアルコール, アミンの K_L を求め, 非常によい一致を示すことを認め, 三つの方法の中では iii の方法が手数, 精度等の点で最もよいとしている.

気-液分配型ガスクロ法における溶質のカラム内における溶離挙動についての最近の報告を極く簡単に紹介したが, この分野は理論的にも応用的にも未開拓の部分がまだまだ沢山残っているように思われる. 多くの方々が興味を持って戴けれ幸とば考える.

文 献

- 1) L. R. Conder, D. C. Locke, L. H. Purnell: J. Phys. Chem., **73**, 700 (1969)
- 2) V. G. Berezkin: J. Chromatogr., **65**, 227 (1972)
V. G. Berezkin, V. M. Fateeva: *ibid.*, **58**, 73 (1971)
- 3) C. Eon, A. K. Chatterjee, B. L. Karger: Chromatographia, **5**, 28 (1972)
- 4) Z. Suprynowicz: Chem. Anal., **17**, 267 (1972)
- 5) P. Urone, L. F. Parcher: "Advances in Chromatography" vol. 6, p. 299 (1968) Marcel Dekker, Inc., New York
- 6) Z. Suprynowicz: Chem. Anal., **18**, 15 (1973)
- 7) Z. Suprynowicz: *ibid.*, **18**, 251 (1973)
Z. Suprynowicz, A. Waksmundzki, W. Rudzinski: J. Chromatogr., **67**, 21 (1972)
- 8) H. Liao, D. E. Martire: Anal. Chem., **44**, 498 (1972)
- 9) D. E. Martire, P. Riedl: J. Phys. Chem., **72**, 3478 (1968)
- 10) J. R. Conder: J. Chromatogr., **39**, 273 (1969)

メンデル余話 (I)

山形大学理学部 生物学教室教授 理学博士 中 沢 信 午

物理学のニュートンに相当するのが生物学のダーウィンだとすれば、電磁方程式のマクスウェルに相当するのが遺伝の法則を、発見したメンデル (Gregor Johann Mendel, 1822-1884) というべきであろう。そうしたメンデルについて、今まであまり知られていなかった事実が、近年さかんに研究され、発表されている。それらの中から面白いトピックをひろって紹介してみよう。

誕生日のなぞ

メンデルの妹の子息である Schindler が1902年に書いた最初のメンデル伝記によると、メンデルは1822年7月20日に、チェコスロバキアの寒村 Heinzendorf の農家に生まれた。この記事が原典となって、今日一般に百科辞典や人名辞典その他にもこのまま記されている。だが実は、7月20日というその日付けには疑問がある。

メンデルの洗礼記録は出生地の聖ペテロ教会に保存されており、それには7月20日出生と記してある。また、Troppau 小学校へ入学のときに提出された出生証明書にも、これとおなじ日付けが書かれている。メンデルの死亡確認書には出生日の記載はない。

一方メンデル自身は、自分は7月22日マリア・マグダレーナ祭の日に生まれたといていたそうである。シンドラがメンデルの伝記を書いた時は、まだメンデルの妹が生存していたが、彼女の記憶はあまり明確でなかったという。しかし、とにかくマグダレーナの日に生まれたことは確信していたといわれる。この問題の研究者である Iltis (1923年) によると、メンデルの縁者はすべてマグダレーナの日という点では一致していた。出生後に日数を経てから洗礼を受けたために、日時について混乱が生じ、あとから記憶にしたがって誤って記されてしまったとも考えられる。だが真相はわからない。

洗礼記録書をよく検討してみると、いろいろと面白いことがわかる。1822年の聖ペテロ教会の洗礼記録書には7名が記されている。5月12日、6月21日、7月20日、8月3日、9月7日、10月1日、および11月4日に行なわれた洗礼である。これらのうち月日の分がメンデルの洗礼で、誕生日もおなじ日になっている。ところでもし、この時にメンデルが登録記載を忘れられていたとしたら、それから2週間後の8月3日になって、次の洗礼者を記載の時に、2週前のことを思い出しながら記されたことになる。そんなことがあれば、誤って書かれたこともありうるであろう。



図 1
メンデル
の生家にか
かげられた
鉄の説明板

この記載は14の項目について行なわれている。それは次の通りである。

- (1) 1822年7月20日出生
- (2) 同20日神父 Johann Schreiber により洗礼
- (3) 出生家58番地
- (4) 氏名 Johann Mendel
- (5) カトリック教徒、男子、嫡出
- (6) 父 Anton Menndl, 農業
母 Rosine, Martin Schwertlich の妹
- (7) 教父母 Karl Kuntscher (農業), Juliane Walzel (農業)

ここで不思議なことに、メンデルその人の名は Mendel と記され、父母は Menndl と別のつづりが使われている。ところが同一ページの5月12日にも、もう一人の Johann Mendel という同じ名前前の出生者が記されている。この方は31番地だからたしかに別人で、その父は Johann Menndl で、わが遺伝学者メンデルの父の弟にあたる。そしてここでも、父の方は Menndl とつづられている。

さらに一つ不思議なことは、メンデル以外の洗礼については、それが教会において行なわれたことが付記されているが、メンデルのみは他の6名と異なり、No.35と記してある。これは、おそらくメンデルが教会ではなく35番地の家で洗礼を受けたことを示すのではないだろうか。それはメンデルが生後虚弱であったために、特別にこの家で看護を受けたためと考えられる。これをうらづける別の事実が、洗礼名簿のおなじページにある。

11月4日に生まれた女兒 Anna Brenner は私生児で、これは土地の習慣で自宅での出産が許されず、母は35番地という特別の家へ来て出産せねばならなかった。その家には看護人がいて、出産から育児の世話をすることに

なっており、メンデルは生後そこへあずけられたようである。当然、洗礼も教会へは行かずに、その家で行なわれたにちがいない。とすれば、そうした場合には、神父は記帳簿を持参せず、教会へ帰ってから後に記入する。その結果として日付けをまちがったのではないだろうか。

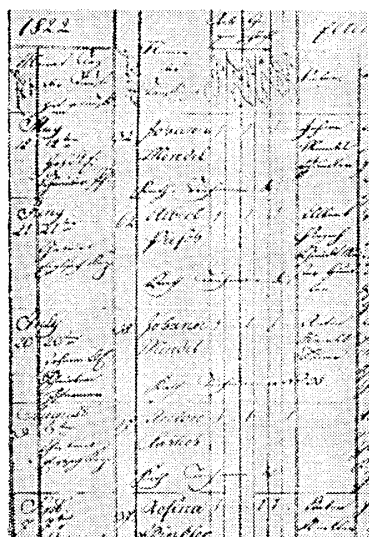


図 2

1822年の洗礼名簿、現在メンデルの生地、聖ペテロ教会に残存。7月20日の部にメンデルの名がある¹²⁾

メンデルが小学校へ入るときの出生証明書は、幼少のメンデルには見られることなく、主任司祭から1834年9月12日付で発行され、学校へ直接に提出されていたとみられる。この出生証明書は今日モラヴィア博物館に保存されており、それには、やはり7月20日出生と書かれている。

こうしてメンデル生誕の日付けはなぜにつつまれている。しかし、メンデル自身が22日(月曜)というのだから、その方がメンデルの意にそったものであろう。この研究はアメリカの Peter W. van der Pas の最近のものである¹³⁾。

ザワドスキー教授

メンデルの心に自然科学者として影響をおよぼした人物の一人に、当時ブルノの工業専門学校教授ザワドスキー (Alexander Zawadski, 1798-1863) がある²⁾。Ittis のメンデル伝 (1924年)³⁾ によると、ザワドスキーは1840年に42才でレンパーク大学の物理学教授となったが、自由思想家ということで左遷され、中学校教師となり、つづいてブルノ工業専門学校長として赴任したという。レンパークは今日のソ連の Lvov にあたる都市である。生物学者でもあったかれは、広く動植物の分布について調査を行なっている。

ザワドスキーは1798年5月5日ビルスコに生まれた。当時この地方はオーストリアのシレジアに属していた。1815年より2カ年、かれはオロムツの哲学院にまなび、その後は医学にこころざしたが、経済的な苦境にあり、

止むなく故郷へ帰って教師になった。また植物が好きで、しばしばクラコフの植物園へ行った。ついにルウォフ大学へ行き、時の学者 Whitmann について講義をきいた。1824年ルウォフの工業学校教師となり、近辺の動植物の研究を行ない、1837年ルウォフ大学の数学と物理学の教授となったが、1853年にはここを解任された。

かれはルウォフ大学で哲学部長の地位にあったが、当時の大学の反政府運動にあたり、学生と教授連の側に立ったために、ウィーン政府から処罰を受けるに至った。その結果として、大学を辞任したのみならず、ルウォフを追放され、ブルノの中学校へ左遷されたのである。

その後ブルノに工業専門学校が設立され、その校長に任命され、ここで物理学と動植物学を教授した。その時にメンデルもこの学校で教えていたのである。1868年5月13日にブルノ自然研究会大会が開かれた時には、副会長 Frey がザワドスキーの追悼演説を行ない「ザワドスキーは研究者としてよりも教師として著しいはたらきをした」とのべている。この大会でザワドスキーの功績をたたえる記念碑を立てることが決議され、今日この碑はブルノ中央墓地に立っている。

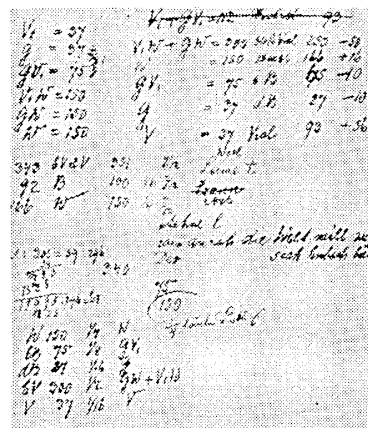


図 3

メンデルの実験記録ノートより¹²⁾

ザワドスキーが工業専門学校に在職中に、メンデルはすでに植物の交配、つまり遺伝学の実験をはじめていた。当時は植物の1個の卵細胞は多くの花粉で受精するものと信じられていた。この仮説は1855年に Pringsheim によって支持され、実例として淡水藻のサヤミドロなどが説明に利用されていた。メンデルは特にこの仮説に関心をもっていた。なぜなら、メンデル自身の実験の根本仮定は1つの花粉が1つの卵細胞と合体する点にあったからである。

ザワドスキーは農業会の自然科学分科会の副会長で、1861年にこれが独立して、ブルノ自然研究会となり、ザワドスキーもしばしばここで講演を行なっている。メンデルもこれに列席した。ザワドスキーの講演として記録に残るものをあげると、

1862年10月8日 ハバチ属の新種と思われるものにつ

いて。

1863年3月11日 歌をうたうネズミについて。

1864年5月11日 甲虫 *Zabrus gibbus* の幼虫について。

メンデルはおそらく、生物学者としてのザワドスキーと自分の実験について語りあい、研究方法について多くの暗示を得ているにちがいない。

ウィーン大学のメンデル

ブルノ修道院の命令によって、1851年10月から2カ年にわたり、メンデルはウィーン大学へ留学した。かれはウィーンでもっぱら数学、物理学、動植物をまなんだ。最初の1学期は10月から翌年4月までで、この期間には Doppler 教授 (1803—1853) の応用物理学をきいている。これにつづいて Kner 教授の動物学、Fenzl 教授の植物学、Von Ettingshausen 教授の数学と物理学、および Redtenbacher 教授の一般化学と薬理化学などを受講した。当時はおそらく Dalton (1805) の原子論が十分に講義されたであろうから、これがメンデルをして化学における原子のように、遺伝学に粒子の組みあわせの発想をみちびかせる結果となったと想像される。

さらに重要なのはメンデルが Unger 教授の植物解剖学および生理学の講義を受けている点である。この講義では新学説として Schleiden と Schwann の細胞説が紹介され、すべての生物が細胞に基礎をおくことが力説されたはずである。

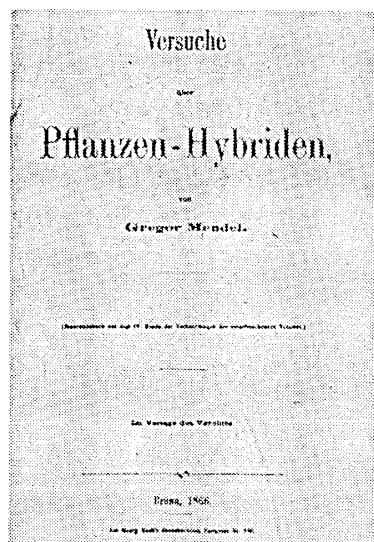


図 4
メンデルの最も有名な論文「植物雑種の研究」の表題¹²⁾

当時のウィーン大学では 1849 年に Endlicher 教授の亡きあと、植物学は 2 つの方向に分かれていた。一つは Frenzl (1803—1879) の植物解剖学講座であり、他は Unger (1800—1870) の植物生理学講座である。メンデルはこの両方の講義をきき、つづいて Zekeli の古生物学をまなび、それによって進化の問題を身につけた。また昆虫学の Kollar (1797—1860) の講義も受けている。

この教授の推薦によって、メンデルはウィーン動植物学会々員となり、ここでメンデルは最初の論文「ブルノ地方のダイコンの一種 *Botrys margaritalis* の変異」を発表することができた。

19世紀前半は生物学の大変革期で、Schleiden および Schwann による細胞説、それにつづく細胞病理学や細胞生理学などがはじまり、万事を細胞という単位によって説明しようとしつつあった。Unger もその一人である。

細胞説の第一人者 Schleiden は名著 Grundzüge der wissenschaftlichen Botanik (1832—1843) の中で、自からカント哲学の流れをくんで植物の研究に入ったと称し、細胞のなかに生命力 “Lebenskraft” があることを確信していた。この考えはまた当時の化学者 Berzelius や Liebig にもみられ、そして植物学者 Unger にもみられた。かれは当時の週刊雑誌 “Wiennr Zeiung” に植物学情報を連載し、その中で「すべての植物の問題は細胞に帰一する」とのべている。

そうした Unger は生物の形態の多様性について、その説明は発生学と雑種形成の研究から行なわれるべきであると考え、その猛烈な研究意欲が学生たちを引きつけた。また園芸にも興味をもち、その講義録「植物栽培における生理学の重要性」は 1860 年に出版されている。その 20 ページには、雑種の研究を重要視している。雑種には両親の中間型が生じ、多様性の原因をなしているとのべている。また 1855 年刊行の著「植物生理学」とその改訂版「植物生理解剖学概説」においては、自然の雑種形成と人工雑種の実用化を説明している。また生物界における進化の一般法則についても研究し「植物学情報」の 155 ページでは「生物にはまず共通の祖先が出現し、それから枝わかれして多くの動植物が進化した」ことを力説している。

メンデルはウィーン大学へ来る以前から、すでに植物の雑種の研究をはじめていたが、ウィーンで Unger のこの教えを受け、いよいよ熱烈に遺伝の研究に没頭するにいたったと思われる。のちに、遺伝の法則を再発見した de Vries は、その発見すなわち 1900 年より以前に、遺伝子に近い概念として Pangen という粒子を仮定しているが、その論文「細胞内パンゲン」(Intrazelluläre Pangenese, 1889) の 35 ページにおいて、「物理化学で分子と原子が基礎をなしているように、生物学では生きた世界の基礎としてパンゲン粒子が考えられる」とのべている。これも Unger の影響にほかならない⁴⁾。

文 献

- 1) Peter, W. Van der Pas : Folia Mendeliana 7, 7 (1972)
- 2) Orel, V. : Folia Mendeliana 7, 13 (1972)
- 3) Iltis, H. : Gregor Johann Mendel. Leben, Werk und Wirkung Springer, Berlin (1924)
- 4) Orel, V. : Folia Mendeliana 7, 27 (1972)

有機化合物の構造決定法最近の話題

その 1 高速液体クロマトグラフィー

電気通信大学教授 理学博士 大 橋 守

本誌に“物理的測定法による有機化合物の構造解析法入門”を載せてから早いものでもう5年以上たってしまった。進歩の速やかなこの分野では5年前の仕事は既に古典的といわれそうである。一つの区切りとして最近数年間の話題を簡単に紹介することにする。もとより全領域にわたって話題を提供することは私の能力を超える問題であり、ここで紹介する話題も私の好みに片寄る点は御容赦頂きたい。漠然と進歩の方向をたどって頂ける一助ともなれば幸いである。話の順序としてまず物質の分離から始めることにしよう。

§ 1. 高速液体クロマトグラフィー

ここに、数ミリigramの純粋な有機化合物があるとする。現在の技術水準ではこの化合物の構造に関する知見をうることはさしてむづかしいことではない。特に結晶であればX線解析法により完全に構造を解明しうることも多い。しかし、最近話題になっている昆虫ホルモン、フェロモン其他生理活性物質を数ミリigramの純物質としてうることは決して楽ではない。最も多くの労力と時間を費すのはこの分離精製の過程でありながら、構造解析法の技術のうち最も進歩のおくれているのがこの分離のテクニックであることは大方の一致する所であろう。ガスクロマトグラフィー(GLC), 薄層クロマトグラフィー(TLC)の発達はこの分離手段に画期的な進歩をもたらして来た。そしてここに登場する高速液体クロマトグラフィーはさらに大きな飛躍をもたらすものとして期待されている。一昨年(1971年)の天然有機化合物に関する Gordon Conference において Woodward 教授がビタミン B₁₂ 全合成研究途上、生成物の解析を Eschenmoser 教授グループの手造りの高速液体クロマトグラフィーを用いて成功したと講演された。不勉強な私にとってはこの分離法の威力を印象づけられた最初であった。同じ時期コロンビア大学の中西教授の研究室に立寄った時、実際に幼若ホルモンや変態ホルモンの分離に利用されているのを拝見してGLCやTLCが有機化学に登場した時と同じ、あるいはそれ以上の役割を高速液体クロマトグラフィーが果たするであろうことを確信したものであった。果せるかな現在では十社近くの製品が市販され、国産化もおこなわれてすべての有機化学の研究

程である。

高速液体クロマトグラフィーの利点は従来のカラムクロマトグラフィーの精能がGLCなみになったと考えれば良さそうである。不揮発性物質でもGLC程度の分離が可能であり、加熱気化させることがないので、熱に不安定な物質でも好収量に変化なく回収される。TLCでは不可能であった定量分析も可能であり、分離採取に要する時間は従来の液体クロマトグラフィーにくらべて極めて短い。

以下かんたんに高速液体クロマトグラフィーの方法と応用を紹介する。くわしくは J. J. Kirkland Ed., “Modern Practice of Liquid Chromatography” Wiley-Interscience, New York 1971: 平田義正, 鴈野重成訳“高速液体クロマトグラフィー”講談社 1972 の好著を参考にされたい。

1.1. クロマトグラフ理論

a. 理論数段 サンプルがクロマトカラムを通過する間に吸着—脱着をくり返す。この吸着—脱着の平均数を意味する。今サンプルの移動距離R, バンドの広がりをガウス分布で近似した時、理論数段Nは図1に示すように1式の関係がある。この数が大きい程バンド巾はするどくなり分離が良くなる。ここでσはガウス関数の標準

$$N = \left(\frac{R}{\sigma} \right)^2 \dots\dots\dots (1)$$

偏差であり、図1に示したようにバンドの高さをhとすれば、0.607hの位置のバンド幅の1/2である。バンドの

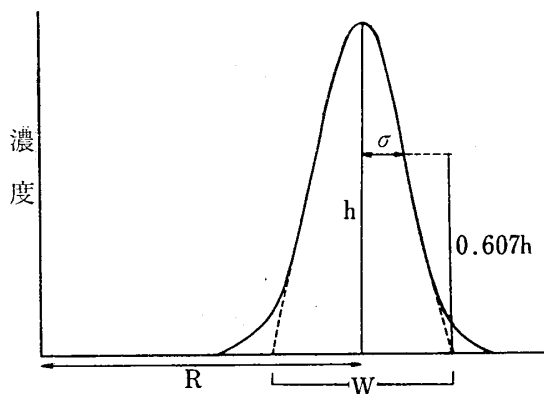


図1 Nの定義

室にこの機器が設置されるのも遠くないと思われる裾のひろがりやを W とすれば $W=4\sigma$ の関係がある。サンプルの移動距離を2倍にすれば、理論段数は移動距離に比例する量であるから2倍となる。しかし式1から幅は $\sqrt{2}$ 倍にしかならない。図2はA, B二種の混合サンプルでBはAの0.75倍の速度で移動するとする。例えば1時間後かなり重なったバンドを与えるとしても4時間後では両バンド間の距離は十分大きくしかも各バンドの幅は2倍にしかならないので分離できることになる。

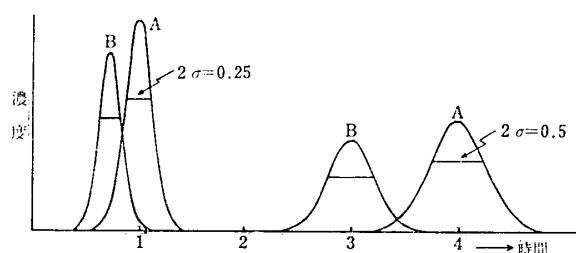


図2 混合サンプルの移動距離とバンド幅

b. 分離能 A, B二種の混合サンプルがそれぞれ距離 d_1, d_2 移動し、各バンドの標準偏差を σ_1, σ_2 とする時分離能 R_s を2) 式のように定義する。 R_s はまたクロマトグラフのパラメーターと式3) の関係がある。

$$R_s = \frac{d_2 - d_1}{2(\sigma_1 + \sigma_2)} = 2 \frac{d_2 - d_1}{W_1 + W_2} \dots\dots\dots 2)$$

$$R_s = \frac{1}{4} \left(\frac{K_1}{K_2} - 1 \right) \left(\frac{k_2'}{1 + k_2'} \right) \sqrt{N} \dots\dots\dots 3)$$

式3の最初の括弧内は Selectivity (分離感度) を示し、 K_1, K_2 はそれぞれの固定相、移動相間の分配係数である。第二の括弧内は Capacity ratio の関与する項で、 k_2' は移動速度のおそい成分に関する Capacity ratio であるが、固定相の容積 V_0 、移動相の容積を V_2 とすれば式4の関係がある。古典的なカラムクロマトグラフィー

$$k_2' = \frac{V_2 - V_0}{V_0} = \frac{K_2 V_2}{V_0} \dots\dots\dots 4)$$

においては通常 k_2' は20以上なのでこの第二項は無視されるが、TLCや高速液体クロマトグラフィの場合には最適条件として $k_2'=2$ すなわち $Rf=1/3$ になるような溶媒を用いるのが良いとされている。 $\sqrt{N}$ は random dispersion とよばれ、理論段数の平方根で示される。したがって分離能をあげるには分離感度および理論段数をあげれば良いことになる。シリカを固定相に用いるとき selectivity はTLCのシリカゲルGFプレートの分離感度とあまり変らない。このとき高速液体クロマトグラフィーは理論段数がTLCにくらべて遙かに高いという優

位性がある。分離感度をあげるために各種の吸着剤を使用しうる点も、この方法の長所といえよう。

1.2. 吸 着 剤

高速液体クロマトグラフィは従来の液体クロマトグラフをGLCと同様に自動化し、記録できるようにしただけの装置ではない。分離感度および理論段数をあげるための吸着剤が画期的なものとなっている。図3にその概要を示した。古典的なシリカゲルやアルミナは不規則な形で直径 $250 \sim 75 \mu$ の大きさの粒子である。重力で流出させる関係からこれ以上粒子を細くすると流出しなくなるので止むをえない。TLCはこれを $2 \sim 10 \mu$ の大きさにしたものでサンプルの吸脱着に要する拡散時間を短くする、すなわち速い物質移動をおこなわせるようにしたもので理論段数を格段に上げている。高速液体クロマトグラフでは直径 $37 \sim 50 \mu$ のガラス玉の表面をシリカで被覆したもの(厚さ 1μ 程度)が用いられる。こうすればサンプルが中まで入りこめないで物質移動は速におこなわれ、高圧ポンプで流出させる。たとえば20cmのTLCでは理論段数350程度であったものが、この吸着剤を用い91cmのカラムを30分で通過させたときの理論段数は5,000~9,000と報告されている。この他多数の材質が考案されており、例えば逆相クロマト用には400メッシュ(37μ)程度の多孔質非極性高分子物質が使われる。この場合極性の大きな溶媒程溶出能力は弱くなり、また極性サンプル程早く流出されるということになる。

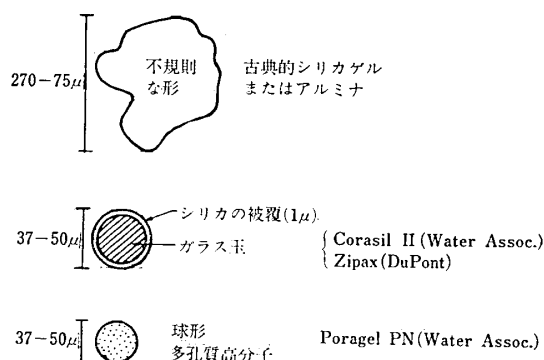


図3 吸 着 剤

1.3. 装 置

高速液体クロマトグラフィのシステムは図4に示すように溶媒槽、高圧ポンプ、試料導入口、分析管、検出器から成立っている。

高圧ポンプは通常 1000psi (約70気圧/ cm^2) のもので脈動をおさえるためにダンパーがついている。試料導入は直接注射器に注入するか(少量分析用)、試料バルブ方式をとってループの中に試料を入れ、溶媒流の路を変

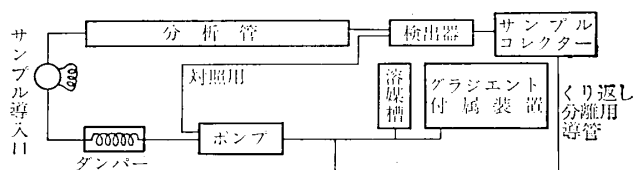


図4 システム図

えて押流す方式(大量調製用)がとられる。分析管はステンレスで、分析用には径2.4 mm, 長さ91cm, 調製用には径7.8 mm, 91cm程度のものが使用される。後者には前者の10倍程度のキャパシティがある。検出器には紫外部に吸収を有するサンプルに対してはUVがすぐれている。吸収をもたないサンプルではRI(屈折率)の測定でおこなうがUVにくらべて感度は数百倍落ちるようである。溶媒槽ではグラジエント作成もおこなうことができ、非常に分離しにくいサンプルには再循環させる方式も考えられている。

1.4. 応 用

すべての有機化合物に適用可能であるが、特に天然の微量成分である昆虫ホルモンや核酸成分の分離に画期的な威力を発揮している。次の四種の変態ホルモンの分離例を図5に示す。溶媒はメタノール水溶液、溶出速度は3 ml/min, UV 254nmの吸光度を検出に用いている。カラムは Poragel PN を用い、シリカゲル TLC では、Rf 0.01 の差しか有しない植物成分である Ponasterone

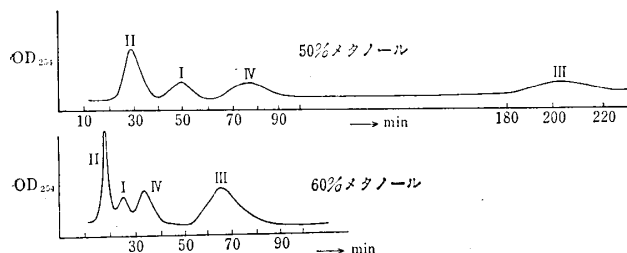
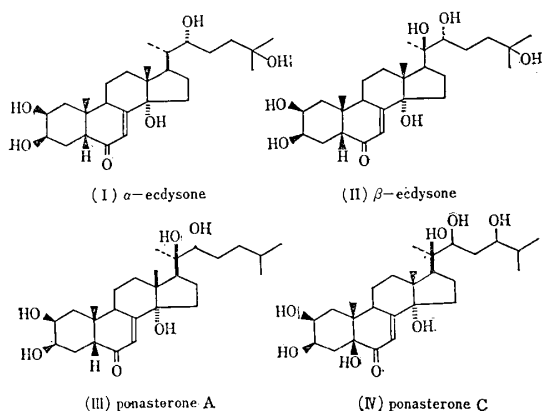
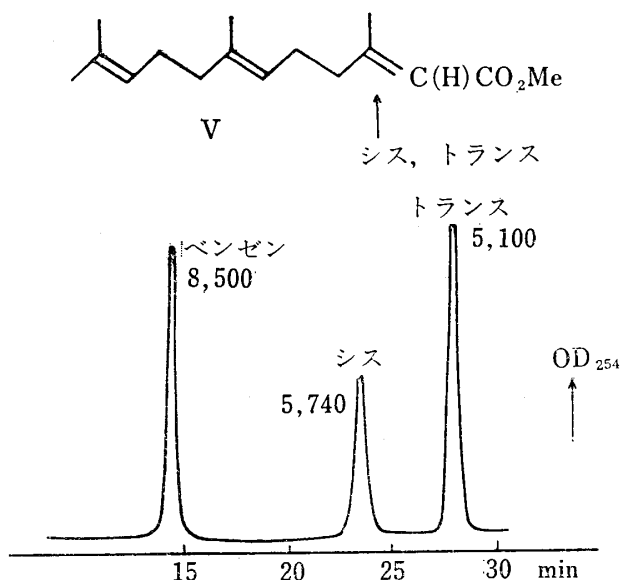


図5 変態ホルモンの分離例

A, C の分離を逆相クロマトグラフィで成功した見事な例である。

幼若ホルモンの研究に関連して、methyl farnenoate (V) の Δ^2 -シス, トランス異性体の分離が Corasil II のカラムを用いておこなわれた。溶媒: Et₂O-Hexane (1:199), 流速 0.5ml/min, ピークに示した数字は理論



段数である。10mg/ml の混合溶液 5μl を注入した30分の分析例である。TLCでの結果は Et₂O-Hexane (5:95) で Δ^2 -シスの Rf は 0.25, トランス体の Rf は 0.46 である。Rf = V₀/V₂ の式に入れて上記の分離例を計算するとシス体が0.57, トランス体が0.45と言う結果を与える。

前述 Kirkland の著書にあげられている応用例には鎮痛剤(コデイン, カフェイン, フェナセチン, アスピリン, フェノバルビタールなどの混合物), 芳香族カルボン酸, 炭化水素, 置換芳香族化合物, ステロイド, 除草剤, 殺虫剤(有機リン化合物, カルバメートなど) ヒドロキノン類, 抗生物質, 染料, 天然フェノール性化合物, アルカロイド, 核酸成分(ヌクレオシド, ヌクレオチド) ビタミンなどの分離例があげられている。現在ではまだ装置の値段が高いのが難であるが, いずれGLC なみになって各研究室に普及することは間違いない。

本稿を書くに当って特に Zöecon 社の D.A. Schooley 博士の未発表原稿を参考にさせて頂いた。同博士がコロンビア大学中西研でなされた仕事のまとめであって, "Modern Methods of Steroid Analysis" E. Heftmann Ed., Academic Press, 書の一章 "Application of High Pressure Liquid Chromatography to the Separation of Insect Moulting and Juvenile Hormones" として発表されている筈である。Schooley 博士の御厚意に心から感謝する。

脂酸糖質の栄養生化学的意義 (Ⅲ)

星薬科大学前教授 薬学博士 涌 井 袈 装 参

フルクトース

体内にとられたフルクトースは吸収に際しすでに腸粘膜細胞内で一部グルコースと乳酸とに変化される。ラッテでは与えられたフルクトースの約50%は門静脈中にフルクトースとして、10%がグルコースの形で40%が乳酸として現われる。これに反しモルモットでは腸粘膜中で60~90%のフルクトースがグルコースに変化している。

肝でのフルクトースの分解はグルコースより速かである。肝中でのフルクトースの代謝過程を図3に示す。

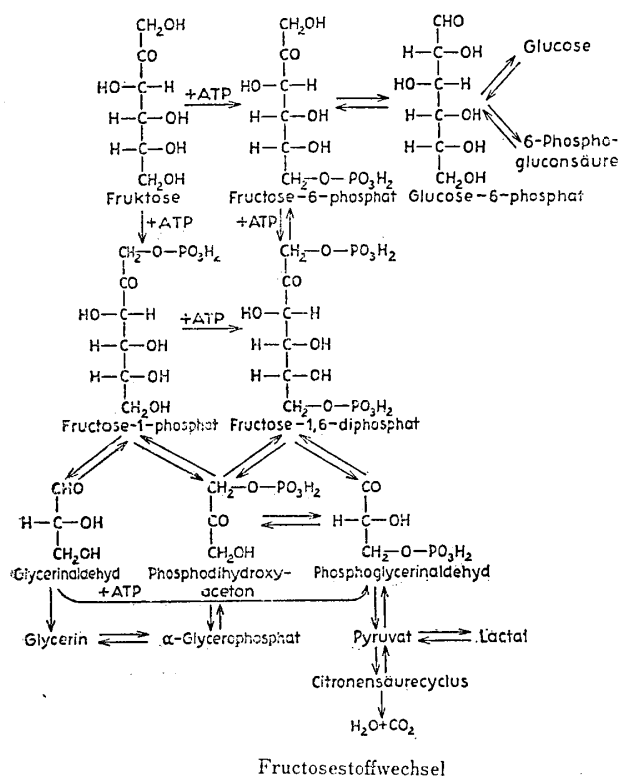


図 3

フルクトースはヘキソキナーゼ (フルクトキナーゼ) によりリン酸化されてフルクトース-1-リン酸となる。フルクトースの生体内での変化反応速度は、グルコースより数倍大きい。さらに肝中でのグリコーゲンへの変換貯蔵性も大である。

フルクトースはまたグルコースよりケトン化反応が強い。このことはフルクトースの化学的構造からも当然考えられることであり、この構造上の相違は両者に種々の

生理的作用の変化を起す根源となる。

ラッテではグルコースとフルクトースとを飼料中に各々68%を入れても、肝中のグリコーゲンの含量、成長の相違は認められないが、フルクトースで飼育した動物の肝は重量が22%も増大した。種々の報告から次のことが確認されている。

ヒトの場合はフルクトースを与えた方が、同量のグルコースを与えた時よりも呼吸商が高い。これは速かに酸化され、脂肪えの変化も大であろうからである。フルクトースはグルコースよりNの節約作用が高い。フルクトースの静脈投与は血中グルコースの含量限界濃度の低下に働く。

腸から吸収された後門脈を通ったフルクトースは肝中で速かに大量に分解される。そのため血中フルクトース濃度が循環系中で最少となる。

フルクトースは最後には肝で分解される。生体でのフルクトースの限界量は体重1kgにつき1日2~3gである。フルクトースの代謝はインシュリンに独自の働く。故にフルクトースは糖尿病糖として応用される。食物中のグルコースをフルクトースでおきかえることは、短時間の間は腸粘膜および肝の酵素活性には著明な変化は見られない。ラッテの肝中栄養糖として含まれている。フルクトースは、僅かな量であるがグルコースに変化されている。

ガラクトース

遊離のガラクトースは自然界には存在しない。ガラクトースは乳汁中に小糖類の形で (たとえばラクトース) 存在する。ガラクトースはさらに Glykolipid (セレブロシド, ガングリオシド) およびグリコプロテインの構成物質である。すべての細胞膜はガラクトースを含んだ多糖体であり、このものの構成にはUDPガラクトースが関与する。ウイルスに対する受容体的性質、細胞の全社会性などの細胞表面の性質は、恐らくすべてガラクトースによるものと見られる。腫瘍細胞はガラクトースの欠乏が目立つ。それは恐らくガラクトース-1-リン酸ウリデル転位酵素の僅微な活性度のためと推察される。

ラクトースは腸でβガラクトシダーゼなる酵素により分解されてDガラクトースを形成し、このものは活性的に吸収される。ラヒノース, スタヒオース, ヘルバスコースは僅かな量 (1%程度) でも腸壁で完全な小糖とな

り通過し尿中に排泄される。

吸収されたガラクトースは肝中でグルコースに変化する。次にガラクトースは特別な酵素 Kinase によりガラクトース-1-リン酸となる。異性化反応は能動的なウリジン酸が Cofactor として、グルコースリン酸ウリジン転位酵素と 4 日 Pimerase との合同作用により成立する。少量のガラクトース (30mg/kg まで) は体内組織中でグルコースのように速かに酸化される。大量を与えるとガラクトースはグルコースより明かに緩慢に変化する。Blutspiegel は高い値を示しその上ガラクトース尿を生成する。3g/kg のガラクトースをとることによりヒトは約40%のガラクトースを尿中に排泄する。

ヒトに Per os で与えるガラクトースの最大限度は 40~80g である。最大の変化消費限度は 0.4/kg 1時間といわれる。イヌやラッテもまた同様な変化量である。授乳期には成長したものよりその量が多い。

遺伝的欠陥によるグルコースリン酸ウリジントランスラーゼの欠乏の際は、ガラクトースは利用されずしばしばガラクトース-1-リン酸の形で白血球の中に蓄積される。(Galactosamie ガラクトース血症)。そのほか大量のガラクトースが尿中に排泄される。Galactosamie は血中グルコース値の低い時でもしばしば起る。Galactosamie

は重症たとえば肝硬変、腎疾患、脳症患者に見られ、しばしば致命的症となる。そのような時には最初の症状の起った時にガラクトースを含まない食餌を与えると、この症状は速かに消失し離乳児は正状な発育にもどる。殆どすべての体細胞はガラクトースの酸化を行う。しかし筋肉および脂肪組織ではガラクトースの利用能力は僅かである。

グルコースからガラクトースの形成はいわゆる反応の還元である。ラクトースの生合成は乳腺中で行われる。またガングリオシト (リポイドガラクトースを含む) の形成は ZNS 中で行われる。ガングリオシトの生合成はその進行中に外因性のガラクトースや食物からえられたラクトースを全く必要としない。

飼料中大量のガラクトース (15%以上) は幼若ラッテでは発育を損い、また白内障を起し多尿症をひき起す。白内障はまたラクトースの同等量を含む飼料によっても生起する。

同時に白内障はまた水晶体の代謝障害によっても検出される。K の含量は強く低下し Na の濃度は反応に大となる。グルタチオンは減少する。更にグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼは減少し、それにより炭水化物代謝の低下、ペントースリン酸サイクルの置換が行われる。

Kodak

EASTMAN PRODUCTS FOR ANALYTICAL CHEMISTRY

「イーストマン有機試薬」が更にお求め易くなりました。

今般、大量輸入しましたので是非ご用命ください。

原子吸光分析用試薬

薄層クロマト用シートおよび器具

非水滴定用試薬

蛍光分析用試薬

各種指示薬

分光分析用試薬

ガスクロマトグラフィー用試薬

電気泳動用試薬

蛋白質、ポリペプチド研究用試薬

レーザーアクセサリー

電子顕微鏡用試薬

その他各種用途の試薬がありますのでご照会下さい。

販売元 関東化学株式会社 営業部

東京都中央区日本橋本町3丁目7番地 TEL 03 (279) 1751(大代表)

輸入元 長瀬産業株式会社 医薬製品部

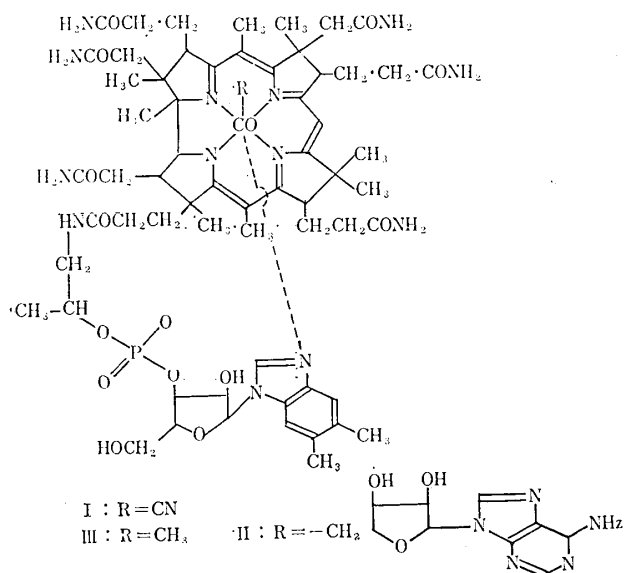
ビタミン B₁₂ およびそのモデル化合物の反応

早稲田大学理工学部 理学博士 多 田 愈
一般化学室助教授

ビタミン B₁₂ (I) は1956年 Hodgikin 女史等によるX線結晶回折による構造決定¹⁾以来、その複雑な構造と特異な化学的性質のために多くの生化学者、有機化学者の興味の対象である。ハーバード大学の Woodward 教授とスイス連邦工科大学の Eschenmoser 教授の率いる研究チームが10年余の年月をかけてビタミン B₁₂ の合成に成功したことは近年に於る有機化学の最も大きな話題の一つである²⁾。

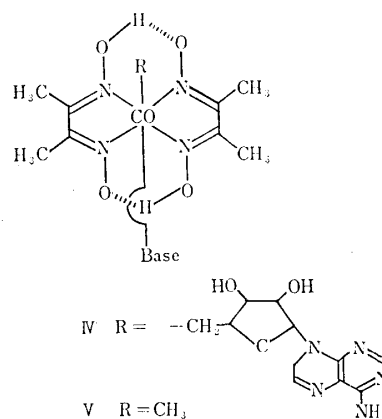
ビタミン B₁₂ の関与する生化学反応としては、コバルトに直接アルキル基が α -結合した構造を有する補酵素型 B₁₂ (II) やメチル-B₁₂ (III) の関与するものが大部分である³⁾。

一見不安定に思われるコバルト炭素間 σ -結合が Corrin 核配位子によって安定化されており、生理条件下安定な物質として存在し、生化学反応に大きな役割を演じているわけである。このコバルト炭素結合の化学的性質を調べる目的で種々の化学反応が検討されているが⁴⁾、



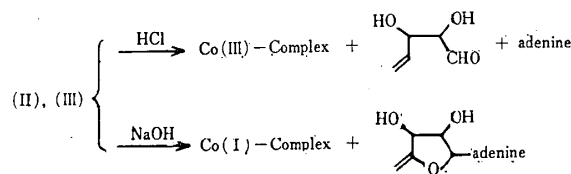
天然ビタミン B₁₂ を使うのは量的問題もあり誰にでも手が出せると云うものではない。そこでアルキル-B₁₂ の様にチッ素キレートによってアルキルコバルト結合が安定化されている化合物で、容易に合成出来るものがあればモデル化合物としてアルキル-B₁₂ 研究の足がかりになるのではないかと考えられる。このような化合物としてアルキルコバロキシムがある⁵⁾。ニッケルやコバルトのジメ

チルグリオキシムはこれ等金属イオンの定性分析に利用される位であり、簡単に合成出来る。そして好都合なことにアルキルコバロキシムの化学的性質は驚く程アルキル-B₁₂ のそれに似ているのである。例えば酸やアルカリに対して (式1) に示した様に、補酵素 B₁₂ (II) と



5'-deoxyadenosyl cobaloxime (IV) は同型式の反応をする⁶⁾。そこで Schrauzer 等は主としてアルキルコバロキシムを使って精力的に実験を行い、そのモデル実験からアルキル-B₁₂ の関与する生化学反応の機構を提示して来た⁵⁾。

式1の反応は図1に示した様なスキームで進行するものとして理解される。



また光によっても両者は同型式の反応を起し、コバルト炭素結合のラジカル開裂をひき起す (式2)⁷⁾⁸⁾。

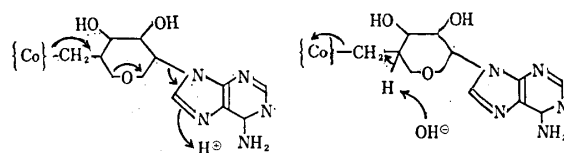
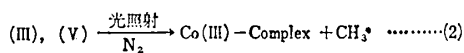
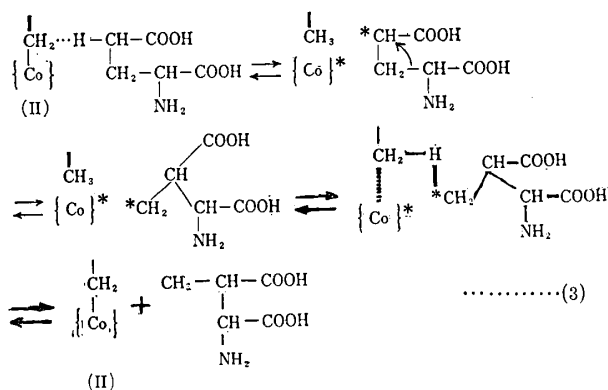


図1 コバルト-アルキル結合のイオン開裂

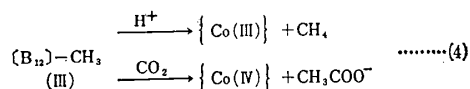


ここに見られる様にコバルト-アルキル結合は三種類の開裂様式を示し、各々カルバニオン、カルベニウムイオン、アルキルラジカルを与えることが出来る。こう云ったコバルト-アルキル結合の化学的多様性のために、補酵素-B₁₂の関与する反応の機構については論争のたえない所である。例えばグルタミン酸とβ-メチルアスパラギン酸の相互変換には補酵素-B₁₂の関与が知られているが(式3)、この反応の中間体につけた記号*が



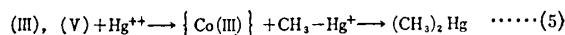
⊕か⊖或は(ラジカル)によって移動する水素もH⁻かH⁺或はH[•]と云うことになるがいまだはっきりしない問題である⁹⁾。補酵素-B₁₂の場合下方の核酸配位子が酵素蛋白に置換されていると考えられ、したがって各酵素の特異性の違いによってコバルトアルキル結合の性質にも違いが生じることは充分考えられることであり、なかなか興味のある問題である。

一番簡単なアルキル-B₁₂であるメチルB¹²(III)は天然にもその存在が知られており⁹⁾、嫌気性菌によるメタン醗酵や酢酸の生成に関与することが知られている。有機化学的には式4の様にメチルアニオン型の反応と考えられるが、酵素の影響を考えないモデル反応ではメチル-B₁₂のメチル基は酸に対してかなり安定な性質を持っている¹⁰⁾。

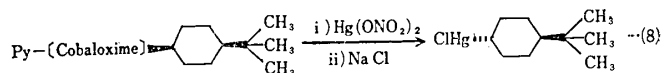
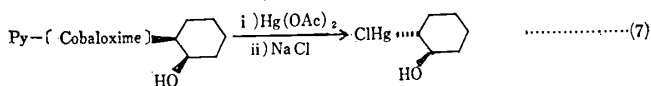
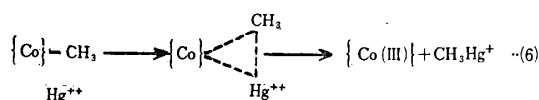


これ等カルバニオン型の反応に最近大きな社会問題になっているメチル水銀の生成がある。水俣病の原因物質であるメチル水銀は当初工場廃水に含まれていないとして公害紛争の問題点であったが、無機水銀から嫌気性菌

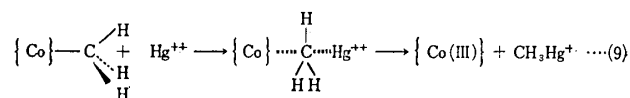
の作用によりメチル水銀が生成することからこの点は解明された。河川や海のヘドロ中には溶存酸素も殆んどなく、嫌気性菌繁殖の条件が備わっている訳である。このメチル水銀の生成に関与するものがメチル-B₁₂(III)である¹¹⁾。この反応の第一段階は生体系でなくともメチル-B₁₂(III)やメチルコバロキシム(V)をHg²⁺に反応させると速かに起る反応である。式5の反応はSchrauzer等によると二次反応で、Hg²⁺及び{Co}-CH₃に関し



各一次である¹²⁾。またメチル以外のアルキル-B¹²、アルキルコバロキシムについても反応は同じ型式で進行し、アルキル基の立体障害はS_N2反応の場合と同じ傾向を示す。このことはアルキル水銀の生成がS_E2反応(親電子二分子反応)であることを示している。近年二、三の例外が知られて来たが、S_E2反応はS_N2反応と異り、本来立体保持(retention)で起る反応である¹³⁾。S_E2反応については次号で詳しく解説したいと考えている。しかし立体保持で反応するためにはHg²⁺がコバルトメチル結合と同じ方向から接近しなければならない(式6)。コバルトに配位した大きなキレート配位子の立体障害を考えればこれは不可能に近いことが分る。実際我々が行ったモデル反応(式7、8)ではいずれも100%立体反転を伴って反応していることが分った¹⁴⁾。このことから考



えて生体系でメチル水銀が生成する場合も式9の如く水銀イオンがコバルトの背後から接近してメチル水銀を与えるものと考えて良さそうである。



以上アルキル-B₁₂及びそのモデル化合物の化学的性質についてその一端を解説した。これ等の反応を理解することは有機化学者が新しい反応や、試薬を考えつく際に大いにヒントになると思われる。

文 献

- 1) D. C. Hodgikin, J. Kamper, M. McKay, J. Pickworth, K. N. Trueblood, J. G. White : Nature, 178, 64 (1956)
- 2) R. B. Woodward (稲山誠一訳), 化学の領域, 27, 570, 687, 725 (1973)
- 3) 福井三郎, 虎谷哲夫 : 化学, 570, 676, 786 (1973)
- 4) G. E. Coates, M. L. H. Green, K. Wade, "Organometallic Compounds" vol. 2. p. 248, Methuen and Co., London (1968)
- 5) G. N. Schrauzer : Accounts Chem. Res., 1, 97 (1968)
- 6) G. N. Schrauzer, J. W. Sibert : J. Am. Chem. Soc., 92, 1022 (1970)
- 7) J. M. Pratt : J. Chem. Soc., 5154 (1964)
- 8) G. N. Schrauzer, L. P. Lee, J. W. Sibert : J. Am. Chem. Soc., 92, 2997 (1970)
- 9) K. Lindstrand : Nature, 204, 188 (1964)
- 10) G. N. Schrauzer, J. W. Sibert : J. Am. Chem. Soc., 92, 3509 (1970)
- 11) J. M. Wood, F. S. Kennedy, C. G. Rasen : Nature, 220, 173 (1968)
- 12) G. N. Schrauzer, J. M. Weber, T. M. Beckham, R. K. Y. Ho : Tetrahedron Letters, 275 (1971)
- 13) J. March, "Advanced Organic Chemistry : Reaction, Mechanism, and Structure" p. 442, McGraw Hill, N. Y. (1968)
- 14) M. Tada, H. Ogawa : Tetrahedron Letters, 2639 (1973)

ホーミック超純水装置

電気比抵抗 18MΩの純水が得られます

バクテリアは生菌・死菌とも完全除去

0.2μm以上の微粒子は皆無

ホーミック純水装置は世界で唯一絶対透過性を持つニュークリポアー・メンブレンフィルターを最終段階の精密清澄透過材に使用して水中の微粒子やバクテリアを完全に除去します。また、イオン交換樹脂、活性炭をご要求の純度に合せて併用し、上記グレードのどのような純度の水でも供給できるようシステム化されております。

標準機種と装置構成：

型 式	能 力	プレフィルターカートリッジ HC-40使用数	循環ポンプ	活 性 炭 使 用 量	イオン交換 樹脂使用量	紫 外 線 殺 菌 燈	精密清澄フィルター AFC-20 使用数
HUP-10	100 ℓ/hr	1 本	0.75 KW	10 ℓ	10 ℓ × 2	#250	2 本
HUP-50	500	2	1.5	20 ℓ	20 ℓ × 2	#500	8 本
HUP-100	1,000	4	2.2	20 ℓ × 2	20 ℓ × 4	#500	12本
HUP-300	3,000	12	3.7	50 ℓ × 2	50 ℓ × 4	#500 × 2	18本 × 2
HUP-500	5,000	18	5.5	50 ℓ × 4	50 ℓ × 8	#1,000 × 2	27本 × 2

ご用命は 関東化学株式会社 機材部へ

製 造 野村マイクロサイエンス株式会社

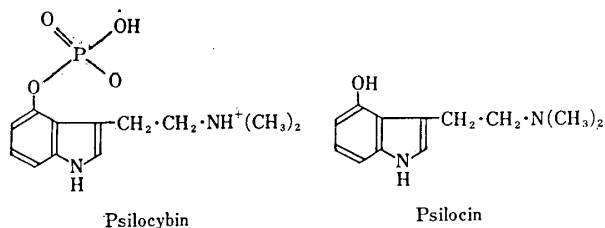
幻覚剤について (IV)

科学警察研究所 医学博士 丹羽 口 徹 吉
化学研究室長

3. Psilocybin, Psilocin

スペインの16世紀の文書に記述されている Teonanácatle (sacred mushroom あるいは God's flesh の意味) の主成分である。メキシコのインデアンが古くから宗教上の儀式、祭礼の際に用いてきたものであるが、キノコについての植物学上の知識は比較的新しい。また1940年代に至っても、南メキシコのある種族の土人は、不思議な気分を味わうために、このキノコを食べていることが確認されている⁸³⁾。キノコの植物学上の分類は、1956年、パリの Laboratoire de Cryptogamie du Muséum National d'Histoire Naturelle の R. Heim によって明らかにされ、Psilocybe mexicana Heim と命名された。その後、南米産の P. Caerulescens Murr. var Mazatecorum Heim, P. Zapotecorum Heim, P. Azetecorum Heim⁸⁴⁾ などや、北米産のキノコ P. Quebecensis⁸⁵⁾、ヨーロッパ産の P. semilanceata, カンボジア、タイ、中央アメリカなどに広く分布する Stropharia cubensis Earle⁸⁶⁾ にも Psilocybin, psilocin が含有されていることが確認された。また、その他の Psilocybe 属のキノコや、植物学的に近縁の種の Conocybe cyanopus Kuehner⁸⁷⁾ などからも単離されている。

Psilocybin を加水分解すると、等モルのリン酸と、4-hydroxy-N, N-dimethyltryptamine (Psilocin) を生ずることがわかっていたが、psilocybin の化学構造は Hofmann らによって明らかにされた⁸⁷⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾。



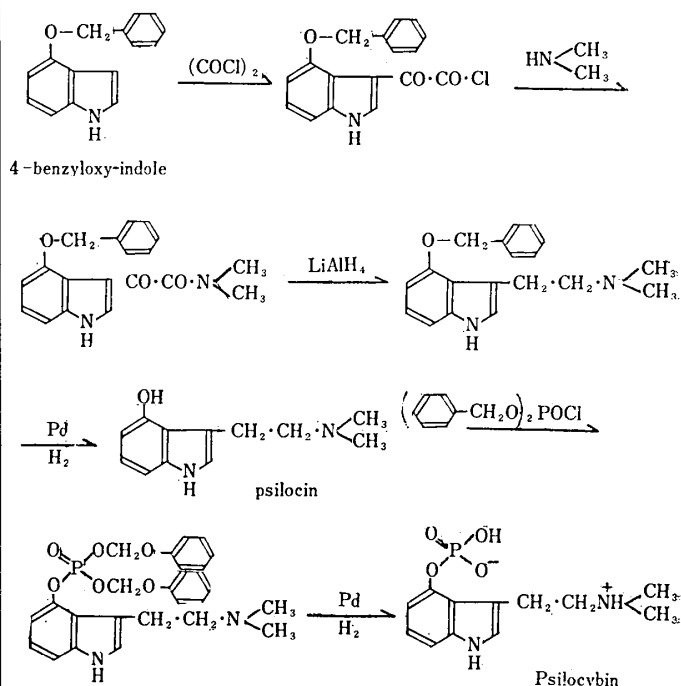
Psilocybin は天然物としては、初めての麟酸エステルをもったインドール化合物であり、また Psilocin とともにインドールの4位に水酸基を有する珍しい化合物である。

(1) Psilocybin, Psilocin の抽出⁹⁰⁾

キノコを40°で乾燥後、粉末にしてメタノールを加え、20時間振とう抽出する。ろ過後さらにメタノールを加え、同様に抽出をくり返す。メタノールを合してメタノールを留去し、残渣の抽出物を石油エーテル、クロロホルム、クロロホルムエタノールで処理し、きょう雑物を除去する。水を加えて溶かした後、無水エタノールを加えてさらにきょう雑物を沈澱させる。ろ過後ろ液を濃縮し、セルローズ、カラムを用いて目的物を精製する。キノコの種によって異なるが、乾燥キノコ中 psilocybin は0.2~0.4%、psilocin は痕跡含有されているものが多い。

(2) Psilocybin, Psilocin の合成

先述した Speeter らのインドールアミン類の合成法⁵³⁾に基づいて合成される。4-benzyloxyindole のエーテル溶液を0~5°に冷却しておき、oxalylchloride のエーテル溶液を加え、1時間後冷 dimethylamine エーテル溶液を加える。得られた沈澱をエーテル、水で洗い、ベンゼンメタノールから再結。結晶をジオキサンに溶かし、LiAlH₄ を加え、17時間加温後、氷-メタノールを加えて過剰の LiAlH₄ を分解、ろ過、ろ液をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を濃縮、石油エーテルを加えて生ずる結晶をとる。次いでこれをメタノールに溶かし、Pd と H₂ により12時間接触還元すると psilocin が得られる。



さらに, Psilocybin はつぎのようにして得られる。Psilocin をアルコール性 NaOH に溶かし, N_2 気流中で乾固, 残渣を α -アミルアルコールに溶かし, dibenzyl-phosphorochloridate の溶液を加え, 2 時間振とう後, 反応生成物をアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製, メタノールから再結する。このものを Pd と H_2 により還元し, 目的物を得る。

融 点 Psilocin 173~176°
 Psilocybin 185~195°

Psilocybe 属のキノコでは tryptophan を前駆物質として psilocybin が作られていることが, ^{14}C -D. L-tryptophan を用いた実験で明らかにされている⁹¹⁾。

(3) Psilocybin, Psilocin の作用, 代謝, 毒性

Psilocybin も psilocin もメスカリンや LSD を服用した時と同じような幻覚作用をもたらす。経口投与で人に対し 4~8 mg (乾燥キノコ, Psilocybe mexicana 2g に相当) で作用が発現する⁹²⁾。今日アメリカで乱用されているものは合成品の psilocybin 5 mg 前後を含有する錠剤である。この作用については Sandoz 社の研究⁹³⁾⁹⁴⁾, Delay らの研究⁹⁵⁾⁹⁶⁾ を始めとし, 非常に多くの研究が報告されている。それらの結果をまとめてみると大体次のようになる。人 1 人あたり数 mg の psilocybin を経口服用すると, 20~30 分後には精神状態に変化を来し, どちらかと言うと快的な気分になり, 幻覚作用も発現してくる。Psilocybin, psilocin, LSD, メスカリンの幻覚作用を比較したところ, 質的には大体同じであったが, psilocybin psilocin の作用時間は LSD, メスカリンの場合よりも短いようである。psilocin の作用は psilocybin の作用よりも約 1.4 倍強く, この比はちょうど両者の分子量の比に対応している⁹⁷⁾。このことは後述するように, psilocybin が体内で psilocin に変化し作用を発現しているものであろう, また, 絵を画く前に psilocybin を服用し, その影響がどのように絵に現われたかを観察した報告もある⁹⁸⁾。

Psilocin の側鎖を ^{14}C で標識した化合物, 10 mg/kg 量をラットに経口投与し, 体内における吸収, 分布, 排泄, 代謝について研究がなされている⁹⁹⁾。投与後 30 分で, その 75% が消化管に分布され, 1 時間後には, 60, 4 時間後には 50% と減少する。他の臓器, 組織中にも均等に分布し, 投与 30 分後に最高値を示し, 4 時間で急速に減少する。しかしながら肝臓だけは 1 時間後に最高値に達する。各臓器別にみると, 最初は腎臓, 肝臓, 脳, 血液の順に分布される。この状態は 1 時間後まで続くが, 以後は副腎に, そして 48 時間後には肝臓に最も多く分布される。また, 24 時間後までには投与量の 94% が排泄されるが, その 65% は尿中に, 他は糞, 胆汁に排泄される。Psilocin は体内で代謝を受けにくいようで, 投与量の約

4% が側鎖のジメチルアミノエチル基の酸化的脱メチル化を受け, さらに酸化されて 4-hydroxyindolyl-3-acetic acid に代謝されて尿中に排泄される。また, 約 25% は未変化体で, のこりは抱合体を形成しているらしく, 親水性の化合物になって排泄されている。

Psilocybin をマウスに投与すると, psilocin が腎臓, 肝臓, 脳中に分布される。腎, 肝臓中の psilocin が最高濃度に達するのは 10~20 分後であり, 脳内では 25~30 分後である。また, その際のマウスの行動の変化などから, psilocybin の中枢系に対する作用は, 体内で psilocin に変化した後に生ずるものと考えられている¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。実際, psilocybin は腸内フォスファターゼの作用により脱リン酸化を受け, psilocin になることが明らかにされている¹⁰²⁾。同様に, ラット, マウスの腎臓フォスファターゼによっても脱リン酸化を受けることが確かめられた。

Psilocybin を服用した場合, 尿中に排泄される無機リン酸の量は対照に比較し 30% も減少することが確認されている。また, LSD やメスカリンの場合と同様, 血液中の脂肪酸量が増加するようである¹⁰³⁾。

文 献

- 83) R. E. Schultes : Am. Anthropol., 42, 429 (1940)
- 84) R. Heim, A. Hofmann : Compt. Rend., 247, 557 (1958)
- 85) G. Olat'h, R. Heim : C. R. Acad. Sci., Paris, Ser. D, 264, 1601 (1967)
- 86) R. G. Benedict, L. R. Brady, A. H. Smith, V. E. Tyler, Jr. : Lloydia, 25, 156 (1962)
- 87) A. Hofmann, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka, F. Troxler : Experientia, 14, 397 (1958)
- 88) A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka, F. Troxler : Helv. Chim. Acta 42, 1557 (1959)
- 89) A. Hofmann, F. Troxler : Experientia, 15, 101 (1959)
- 90) A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel : Experientia, 14, 107 (1958)
- 91) A. Brack, A. Hofmann, F. Kalberer, H. Kobel, J. Rutschman : Arch. Pharm. 264, 230 (1961)
- 92) A. Hofmann : Chimia, 14, 309 (1960)
- 93) F. Gnirss : Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 84, 346 (1959)
- 94) W. Rümmele : Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat., 84, 348 (1959)
- 95) J. Delay, P. Pichot, Th. Lemperiere, P. Nicolas-Charles : Compt. Rend., 247, 1235 (1958)
- 96) J. Delay, Th. Lemperiere, P. Nicolas-Charles, A. M. Quetin : Ann. Med. Psychol., 117, 891 (1959)
- 97) A. B. Wolbach, E. J. Miner, H. Isbell : Psychopharmacologia, 3, 219 (1962)
- 98) J. Roubicek, St. Drvota : Csl. Psychiat., 56, 44 (1960)
- 99) F. Kalberer, W. Kreis, J. Rutschman : Biochem. Pharmacol., 11, 261 (1962)
- 100) A. Horita, L. J. Weber : Toxicol. Appl. Pharmacol., 4, 730 (1962)
- 101) A. Horita : J. Neuropsychiat., 4, 270 (1963)
- 102) A. Horita, L. J. Weber : Biochem. Pharmacol., 7, 47 (1961)
- 103) L. E. Hollister : Arch. Intern. Pharmacodyn., 130, 42 (1961)
- 104) A. Hofmann : Svensk Kem. Tidsk., 72, 723 (1960)
- 105) E. L. McCawley, R. E. Brummett, G. W. Dana : Proc. Western Pharmacol. Soc., 5, 27 (1962)

有機合成に於ける微生物の利用 (4)

理学博士 黒 沢 雄 一 郎

著者は、「有機合成に於ける微生物の利用」という題で、本誌(1965年, No.1, 第35号)(1970年, No.1, 第55号)(1970年, No.2, 第56号)に主としてステロイド化合物を中心に微生物を利用した変換反応を記載してみたが、その理由は、何と云っても、1950年代から10数年に亘る米国のアップジョングループをはじめとするコーチゾン、プレドニゾン合成のためのプレグナン系化合物並びに各種ステロイドの変換に関する報告が、圧倒的に多かったからである。

このような研究は、微生物を従来の安価な原料を用いて、有用な物質を生産させる各種の醗酵とは異なる特定の反応を触媒する酵素であるとみなすことであって、言葉をかえれば、広い意味での「微生物機能の利用」と解釈できるわけで、有機合成化学や天然物化学に醗酵化学を関連させて行く無視できない手段とも云える。

このような見地から、今後、どのように微生物を応用させて行くかは、学問的にも、また、医薬品産業にも、極めて興味ある問題である。さて、ステロイド以外ではアルカロイド、炭化水素(脂肪族、芳香族)、抗生物質、テルペン、核酸関連物質など、かなり広範囲に亘って微生物変換の報告がなされているが、この中で、最近、林、平野、上田、辰己らのテルペン類に関する一連の報告について、御紹介してみることにした。

(1) シトロネラル (Citronellal) の変換¹⁾²⁾

シトロネラルを基礎培地(K_2HPO_4 6.3g, KH_2PO_4 1.8g, NH_4NO_3 1.0g, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.2g, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.1g, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.1g, $Na_2MnO_4 \cdot 2H_2O$ 0.6mg, $MnSO_4$ 0.6mg, 蒸留水 1ℓ, または、更にこれに有機栄養源としてペプトン0.1%を加えた)に1~1.5%添加する。一方、土壌からテルペン系精油を唯一の炭素源として生育する菌(*Pseudomonas aeruginosa*に属するものと思われるが、CDB₂-3D菌と仮称)を分離し、この菌を接種し、pH 7.2, 25~30°Cで1~7日間振盪培養を行なった。培養物を遠沈して菌体を除き、水層をエーテルで抽出し、酸性部から主生成物であるシトロネラ酸(Citronellic acid)を分離した。(Product IIa)。同定には、ガスクロマト、薄層クロマト、IR、元素分析等を用いた。

authentic sample は、シトロネラルを酸化銀酸化で合成した。

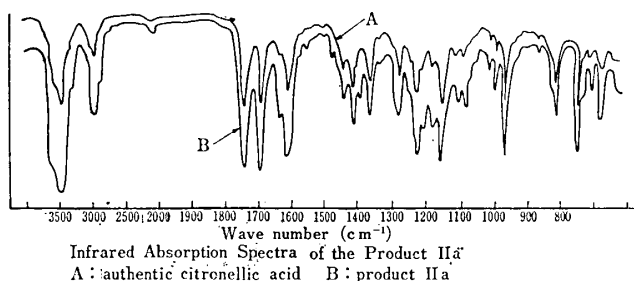


図 1

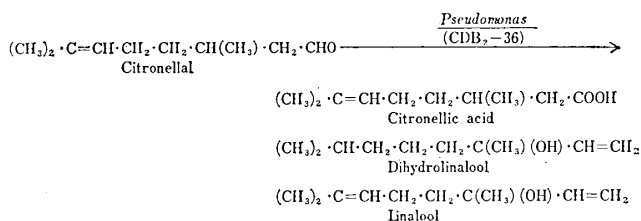


図 2

中性部(エーテル抽出部を中和後、水蒸気蒸留した部分)について、シリカゲルクロマトを行ない、単離した化合物A及びB、更にCとDの混合物を得た。Aは無色油状物質で、リナロールよりもやや強い臭気を有し、dihydrolinaloolと推定した。BはIRがリナロールと一致した。

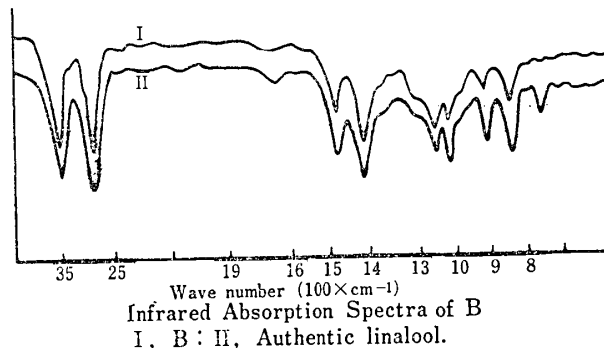


図 3

CとDとの混合物は分離が困難であったので、isopulegol: neoisopulegol=3:1の混合物を調製して、そのIRを比較した結果、両者よく一致し、また臭気もよく似ており、Cをisopulegol、Dをneoisopulegolと認めた。

(2) シトラール (Citral) の変換³⁾

レモンガラス油 (シトラール約80を含有) を(1)の場合と同様に, 基礎培地 100ml に 0.5ml の割合に添加し, これに土壌から分離した *Pseudomonas* 属の菌株 (Le-X 菌と仮称) を接種し, 培養物をエーテル抽出し, その抽出物からゲラニウム酸 (Geranic acid) を分離した.

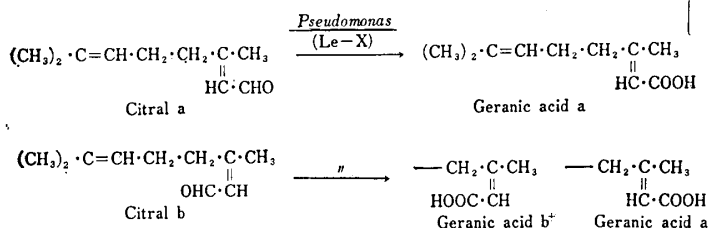


図 4

シトラールの場合, シトラール b からは, ゲラニウム酸の cis 型, trans 型の混合物が得られた. これは, この細菌に cis 型を trans 型に転位させる作用があるものと推定した.

(3) ゲラニオール (Geraniol) の変換⁴⁾

ゲラニオールを培地に 0.5 ~ 1.0% の割合で加え, 土壌から前回と同様の方法でゲラニオールを炭素源として生育する菌 (*Pseudomonas aeruginosa* と思われ, GM₂ 菌と仮称) を分離し, これを 30°C で, ゲラニオールの臭がなくなるまで 2 ~ 3 日間振盪培養した. 酸性部分の

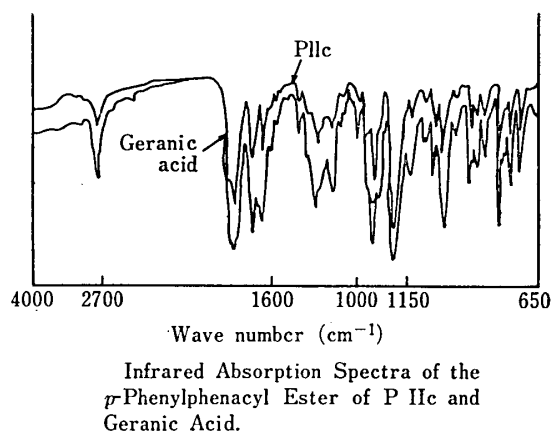


図 5

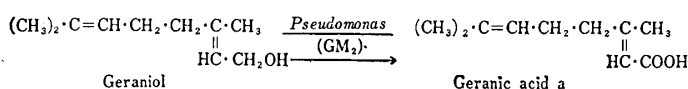
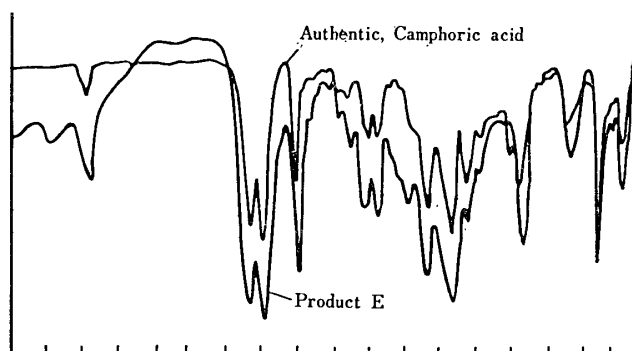


図 6

エーテル抽出物 (P IIc) と, 合成したゲラニウム酸 a の p-phenylphenacylester 誘導体について, IR, 元素分析, 融点, いずれも両者一致し, ゲラニウム酸として確認した.

(4) 樟脳 (Camphor) の変換⁵⁾

樟脳を, 唯一の炭素源とする培地を用い, 土壌から細菌を分離し, *Pseudomonas riboflavina* に属すると思われる株を得た. (Strain C と仮称). 培地 100ml に対して, 樟脳末 300mg を加え, Strain C を接種し, 30°C で樟脳臭がなくなるまで約72時間, 振盪培養した. pH は最初 7.4 のものが 5.6 となった. 遠沈して菌体を除き, エーテルで抽出し, 脱水後, エーテルを溜去し, 濃縮物をシリカゲルによるカラムクロマトを行ない, Product D を得た. この化合物は, m. p. 156~7°C, Mass スペクトルから分子量 154, 元素分析の結果から分子式 C₉H₁₄O₂ と推定した. IR からラク톤の吸収 (1265cm⁻¹, 1140cm⁻¹), 更に ORD, UV, NMR スペクトルなどから, ラクトン化合物が推定され, Campholactone として確認できた. また, エーテル抽出時の水層の酸性部から Camphoric acid を分離 (Product E), 確認した.



IR Spectrum of the p-Phenyl Phenacylester of the Camphoric Acid.

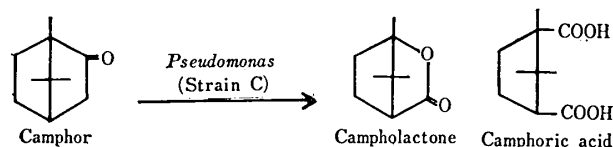


図 7

文 献

- 1) 林, 平野, 上田, 辰巳: 農化誌, 41, 247 (1967)
- 2) 林, 辰巳: 農化誌, 44, 556 (1970)
- 3) 林, 高芝, 上田, 辰巳: 農化誌, 41, 254 (1967)
- 4) 林, 高芝, 小倉, 上田, 辰巳: 農化誌, 42, 190 (1968)
- 5) 林, 酒井, 上田, 辰巳: 農化誌, 42, 670 (1968)

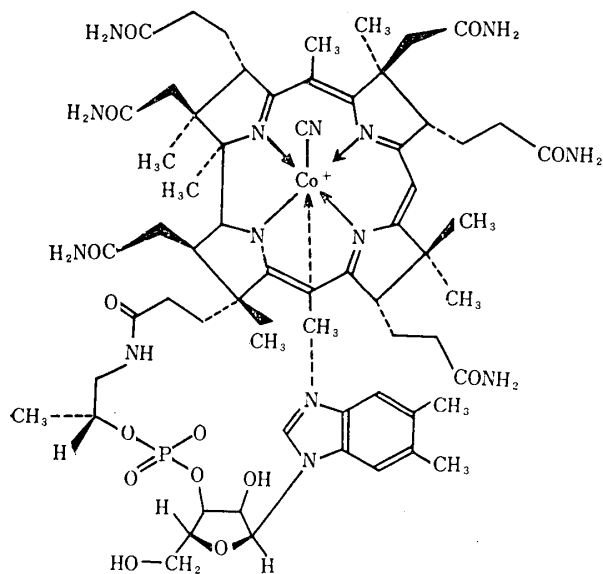
Vitamin B₁₂ の生合成研究 (I)

東北大学薬学部
薬品製造学教室

梶 原 正 宏

ビタミン B₁₂ の生合成研究

ビタミン B₁₂ (Vitamin B₁₂) は、シアノコバラミン (Cyanocobalamine) とも称せられ、抗悪性貧血因子 (antipernicious anaemia factor) として、また乳酸菌 (*Lactobacillus lactis* Dorner) の発育因子として古くから知られていたが、英国の E. L. Smith¹⁾ (Glaxo 研究所) また、米国の Rickes²⁾ (Merk 研究所) らによって 1948 年ほとんど同時に肝臓抽出物から (1 t の牛の肝臓から約 15 mg) 暗赤色針状晶のビタミン B₁₂ が単離され、コバルト、リンを含む大きな分子量であることが分った。その後、構造に関して Todd³⁾ ら Smith らによって研究され、1955 年 X 線で Hodgkin⁴⁾ 女史らにより下記の様に構造決定された。(C₆₃H₈₈O₁₄N₁₄PCo 1355, 40)



VITAMIN B₁₂

図 1

B₁₂ 類似化合物は下水泥、動物の消化器内にも見出される。これらは dimethylbenzimidazole 部が他の塩基で置きかえられたものである。“Factor III”では 5-hydroxybenzimidazole になっており (Folker ら 1955 年, Friedrich ら 1956 年), pseudovitamin B₁₂ ではアデニンになっており (Friedrich ら 1956 年), “Factor A”では 2-メチルアデニンになっており (Friedrich ら 1957 年), “Factor H”では 2-methylhypoxanthine になっている

(Brown ら 1954 年)。アデニンの場合には 6-位でリボースと結合している (通常のアデニンヌクレオチドでは 9-位)。5,6-dimethylbenzimidazole, 5-methylbenzimidazole, 4,5-dimethyl-o-phenylenediamine など B₁₂ 類似作用を有することが認められている。

ビタミン B₁₂ の生産は大部分発酵微生物でありその例を表 1 に上げる。

表 1

微 生 物	B ₁₂ 収 量 (mg/l)
Pr. technicum	21
shermanii	2.8~23
freudenreichii	2~24
Stm. griseus	0.3
fradie	0.7
olivaceus	3.3
sp	5.7
Flavobacterium solare	0.6
Fl. devarans	0.6
B. megatherium	0.45

抽出方法は著者らの使用した *Propionibacterium shermanii* ATCC 9614 についてビタミン B₁₂ の単離例を示すと、*P. shermanii* を Casein Medium で培養を 7 日間行い、遠心分離 (19600×G) で菌体を集めて生理食塩水にて洗浄湿菌体を得、これを 5~10 倍の 0.1% KCN 含有の 80% メタノール (PH6, 塩酸にて PH 調整) で 15 分間 90~95°C で抽出し (二回抽出) 遠心分離 (19600×G) によって得た抽出液を濃縮する。暗赤色濃縮水溶液を塩酸にて PH4 にして 3~5°C に保ちながら、10 時間前後放置し遠心分離 (27000×G) により、蛋白質、ポリフィリン化合物を沈澱させ除去する。

上清を 90% フェノール、クロロホルム (3:1) 混液にて 3 回抽出する。(水層の B₁₂ の赤色が消えるまで抽出、水層にはリボフラビン化合物が残る、黄色を呈す。クロロホルムを加えない場合はリボフラビン化合物も抽出され、B₁₂ と分離することが難しくなる。)

有機層を数回水で洗浄し、つぎに十倍量のエチルエーテルを加え B₁₂ の赤色がなくなるまで水で抽出し水層に転溶する。水層を数回クロロホルムで洗浄し、更にエーテルで洗浄し、赤色の B₁₂ 化合物類が得られるので減圧

濃縮する。(この抽出方法は96% recover されるので満足される抽出方法である。)

ビタミン B₁₂ の水溶液の吸光度は、278m μ (E $\frac{1}{1\text{cm}}$ 115), 361m μ (E $\frac{1}{1\text{cm}}$ 207), 550m μ (E $\frac{1}{1\text{cm}}$ 63) である。先の抽出水溶液も吸光度測定によって B₁₂ 含有量を知ることが出来る。

361m μ を用いる方法が USP XVIII (米国局方) に記載されているが、著者らの実験ではまだ精製が不十分な段階であるため 361m μ より、550m μ を用いて算出する方法が誤差が少なかった。

上記抽出水溶液を、電気泳動 (0.05M-Glycine buffer 我々の recover test では92%で短時間でできる) のこの方法を用いた。ペーパークロマトグラフィー (recover 70%), イオン交換カラムで B₁₂ を分画し、B₁₂ 画分を水で抽出し、脱塩のため、フェノール抽出精製後、水-アセトンで結晶化させる。

ビタミン B₁₂ は、APF作用因子、抗悪性貧血因子として認められていたが、その後炭水化物、アミノ酸、脂肪の代謝そして、コリン、メチオニンなどの共役する transmethylation cycle にも B₁₂ が関与することが明らかとなってきた。(1)核酸の合成 葉酸は purine, pyrimidine の合成に関与するが、B₁₂ は nucleoside の合成に関与する。L. Leichmann の培地中でも、B₁₂ の添加量によって、DNA, RNA の量が増加する。また、生体内でもDPNや CoA の生体内合成に関与すると考えられている。(2)transmethylation メチオニン、コリンから transmethylation²が起こるとき、B₁₂ が補酵素として関与する。(3)Co-Carboxylase の合成に関係のある ATP 生成、アミノ酸代謝に関与する酵素の活性化など、いろいろの生理的意義を有する。

「ビタミン B₁₂ が生体内で、どのような物質からどのような化合物を経て作られるか」と云うビタミン B₁₂ の生合成 (biosynthesis) は D. Shemin らの先駆者⁵⁾⁶⁾ によって研究されている。¹⁴C-ラベルした ALA (γ -amino levulinic acid) Methionine⁷⁾⁸⁾, PBG⁹⁾ (porphobilinogen) を用いて行われた。

¹⁴C-PBG の実験では分解反応 (degradation) が全くなされておらず、他の実験においてもビタミン B₁₂ の複雑な構造から完全な分解反応は難しく Kuhn-Roth 反応によって行われた。

ビタミン B₁₂ の構造をクロロフィル、ヘミン (ヘモグロビン、ヘム等々) の構造とを比較して考えると、出発物質が同じではないかと考えられる。D. Shemin らによって、コハク酸とグリシンからALAが生じクロフィル、ヘミンの前駆体である protoporphyrin IX まですでに実験されている。

では、PBGの次は何か、そして、どの段階の化合物

によって、クロフィル、ヘムとビタミン B₁₂ の生合成経路が分岐されるのであるかが大きな問題になってくる。著者らはビタミン B₁₂ の完全分解が行えないことより、¹³C-ラベル化合物を利用して ALA, PBG $\rightarrow$ Vitamin B₁₂ の生合成経路を検討してみた¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

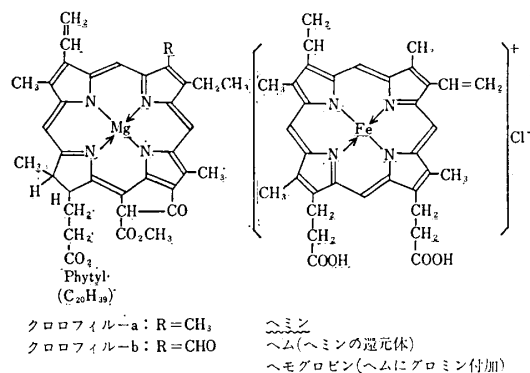


図 2

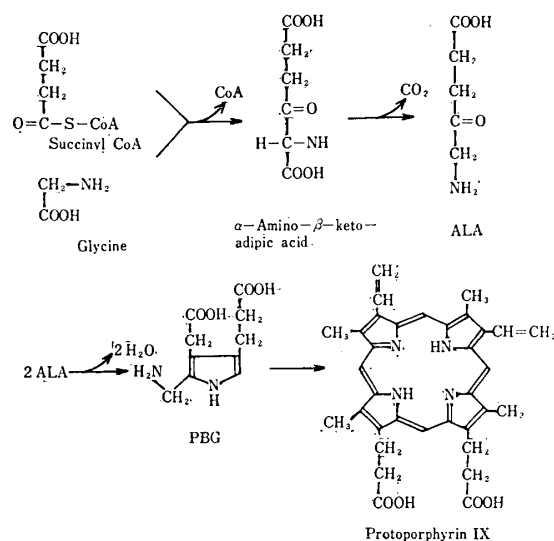


図 3

文 献

- 1) E. L. Smith et al: Nature **161**, 638 (1948)
- 2) Rickes et al: Science **107**, 396 (1948); **108**, 138 (1948)
- 3) Todd et al: Nature **176**, 325 (1955)
- 4) Hodgkin et al: Nature **176**, 325 (1955); Proc. Roy. Soc., **1957**, A, 242, 228
- 5) D. Shemin et al: Biochim. Biophys. Acta, **25**, 661 (1957)
- 6) D. Shemin et al: Science **124**, 272 (1956)
- 7) D. Shemin et al: Biochim. Biophys. Acta, **30**, 647 (1958)
- 8) D. Shemin et al: J. Biol. Chem., **238**, 1501 (1963)
- 9) S. Schwartz, K. Ikeda, I. M. Miller and C. J. Watson: Science **129**, 40 (1959)
- 10) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada and M. Kajiwar, : Trans. N. Y. Acad. Sci., **35**, 72 (1973)
- 11) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwar, P. J. Whitman and R. J. Cushley: J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8267 (1972)
- 12) A. I. Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwar and R. J. Cushley: ibid., **94**, 8269 (1972)

〔編集後記〕

あけましておめでとうございます。1974年は読者各位にとってもっともよい年でありますようご健康とご多幸を心からお祈り申し上げます。

本誌は分析学、有機化学、生物学の進歩総説を目的として編集して参りましたことは、読者各位には御承知の通りであります。これに関してすぐ思いつくは進歩の著しいことであります。

特に現代のように Communication の時代では、宇宙

や地球との空間を著しくせまくし、交通通信網の発達に欧米の知識を数日にて全世界に普及し、わが日本にてもその恩恵に浴しているわけであります。

昨年は異常な四季の移りに一喜一憂した実に目眩るしい年でありました。幸い本年は干支が寅であるので、それに因み細心の注意を重ねた上、恐れず、逞しく行動する彼らの生き方は激動する社会に生活する私たちにも、何らかの指針を与えてくれるような気もいたします。本誌にご執筆下さいました諸先生によって、読者各位にくらかでも裨益するならば、編集者の光榮これに過るものはありません。
(稲垣)

PYREX® 新製品

ホットプレート PC-351

加熱と攪拌が同時に出来ます。

トッププレートは「パイロセラム」使用、耐薬品抜群です。

純水装置 AG-1b

100V-10Aの電源で使用出来る連続蒸留水装置です。

ガラスはすべてPYREX®使用

実験室・研究室のあなたの部屋に1台ずつご使用下さい。

その他PYREX®製品のお問合せは 関東化学株式会社機材部

関東化学株式会社

本社	〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地 電話 03 (279) 1751(大代表) TELEX 2223446 (CICAJ)
草加工場	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 〒340 埼玉県草加市稲荷町2048番地 電話 草加 (24) 1331 (代表)
伊勢原工場	〒259-11 神奈川県伊勢原市鈴川21番地 電話 0463 (94) 8531
大阪支店	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 電話 大阪 (231) 1672 ~ 1674
札幌出張所	〒065 札幌市東区北九条東1丁目 電話 札幌 (731) 6181 (代表)
仙台出張所	〒983 仙台市日の出町1丁目7番9号 電話 仙台 (94) 0175 ~ 0176
埼玉出張所	〒336 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152 電話 鴻巣 (92) 2361 (代表)
国分寺出張所	〒186 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)
京葉出張所	〒280 千葉県市川市今井町2丁目14番15号 電話 千葉 (61) 1303・1304
京浜出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地 電話 横浜 (542) 0801 (代表)
湘南出張所	〒254 平塚市大神2153番地 電話 平塚 (55) 2051 (代表)
九州出張所	〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号 電話 北九州 (881) 3961・3962
静岡営業所	〒420 静岡市中村町393番地 電話 静岡 (81) 2010
中京営業所	〒451 名古屋市中区志摩町1丁目32番 電話 名古屋 (565) 1752