

昭和五十一年一月一日 発行

1976 No.1  
(通巻第79号)

発行者 関東化学株式会社

# CHEMICAL TIMES

## 目 次

(通巻ページ)

|                                                       |                                   |                    |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 転換期の新年に当りて.....                                       | 関東化学株式会社 取締役社長                    | 安 保 五 郎.....1366   |
| 道 徳 と 私.....                                          | 静岡薬科大学前学長 薬学博士                    | 鶴 飼 貞 二.....1367   |
| 工業分析化学随想 (XXXXIV) .....                               | 東北大学名誉教授 理学博士                     | 加 藤 多 喜 雄.....1368 |
| 生物学の諸法則〔V〕 .....                                      | 茨城大学 教授 理学博士                      | 武 井 信 典.....1370   |
| ORGANIC METALS .....                                  | 山形大学理学部 理学博士                      | 中 沢 信 午.....1373   |
| —伝導性有機化合物の話題— .....                                   | 電気通信大学教授 理学博士                     | 大 橋 守.....1375     |
| 麴カビのアルカリプロテアーゼ.....                                   | キッコーマン醤油株式会社 農学博士<br>中央研究所主任研究員   | 林 和 也.....1377     |
| 各種含糖化合物の生化学意義〔II〕 .....                               | 星薬科大学前教授 薬学博士                     | 涌 井 袈 裟 参.....1380 |
| カルバニオン型金属化合物を用いる .....                                | 早稲田大学理工学部教授 理学博士<br>早稲田大学理工学部化学教室 | 多 田 愈 開.....1382   |
| 最近の合成反応〔III〕 .....                                    | 理学博士                              | 黒 沢 雄 一 郎.....1384 |
| 新しいカルシウム代謝調節物質 (3 報) .....                            | 明治薬科大学助教授 薬学博士                    | 奥 山 徹.....1386     |
| シダ植物の昆虫変態活性物質に関する研究—その1—<br>Shidasteroneの構造研究—1 ..... |                                   | 根 本 曾 代 子.....1388 |
| 薬学の先駆者・丹羽藤吉郎 (VI) .....                               |                                   |                    |
| 編 集 後 記 .....                                         |                                   | 1388               |

ケミカルタイムス編集会

KANTO CHEMICAL CO., INC.



## 転換期の新年に当りて

社長 安保五郎

ここ10年来続いた高度成長時代に終りをつげた我が国の経済は、現在重大な転換期に直面しています。世界的に昂まりつつある資源ナショナリズムを背景とした、資源、エネルギー供給の制約に対処しつつ、環境問題など高度成長の歪みを解消し、国民福祉の向上を図ることが強く要求されています。このため自然環境の保全とか、より健康的で、より安全な国民生活を確保すると共に、社会、経済活動の基盤となる資源の安定的な確保を画ると共に、従来までの大量安価な資源供給を前提とした大量生産、大量消費の体質から、省資源、低成長への脱皮などが重要な課題となっており、これら諸問題の解決を画りつつ、社会、経済の安定的発展を進めていくことを要請されています。

科学技術は今日まで国民生活の向上、産業経済の発展に寄与する源動力として極めて重要な役割を果たしてきましたが、今後もまた社会経済を支える重要な根源として大きな役割を果たしていくこと

は疑いない事実であります。

この転換期に際して過去の実績を踏えつつ、新たな要請に応じた、新たな活動が科学技術に求められることを確信しております。

我々試薬メーカーは、こうした科学技術発展の裏方としての重要な役割を担わざるを得ない試薬の使命を認識し、より一層の責任の重さを痛感する次第でございます。

今年もより良い品質、より多くの品種の試薬を世に送り、需要家各位のご期待にこたえる覚悟でおりますので皆様には尚一層の御指導御厚情を賜りますようお願い申し上げます、新年の挨拶と致します。

尚ケミカルタイムスもお蔭様でご愛読者の皆様からご好評を頂いております。ご多忙の中を本誌のため貴重な玉稿をお寄せ頂いております諸先生方に紙上をかりて厚く御礼申し上げますと共に、読者の皆様には、今後共より一層のご指導、ご叱声を賜りますようお願い申し上げます。

高純度は

試薬の生命

関東化学株式会社

本社／東京都中央区日本橋本町3-7  
電話 03-279-1751 (大代表)

支店／大阪市東区瓦町3-1  
電話 06-231-1672 ~ 4

### ●分析研究用試薬

超高純度試薬(UGR)

機器分析用標準試薬

および関連試薬

カルボン酸自動分析用試薬

その他一般分析用試薬

### ●合成研究用試薬

有機合成研究用試薬

高純度有機薬品

### ●臨床検査用試薬

臨床検査用キット試薬

自動分析機器用調整試薬

その他単純試薬

### ●イーストマン・コダック有機試薬

## 道 徳 と 私

新年号だからと云って、特別に紋付袴で畏ったような題を付けたわけではなく、平素から何時かは此種の問題に取り組んでみたいと思っていた。

20年計り前のこと、私は郷里に帰った序に自分の学んだ小学校を訪れた。その時あらわれた先生は、接待のつもりか昔の学籍簿を見せて呉れた。しかし私の操行点が意外に悪かったので、一寸弱った思いをしたことを記憶している。子供の頃の私は、餓鬼大將型ではなくむしろ時々ぼんやりしている癖があった。例えば無意識のうちに気を付けの姿勢をくずしてしまっていたり、静粛であるべきときに隣の子に話しかけたりする悪い癖があった。そういうことのある度に、私は先生に叱られた。これも躰けの一種であったのであろう。しかしまさか操行点迄悪くなっていようとは思ってもみなかった。

その頃の学制では、小学校、中学校、旧制高校一年を通して修身という学科があった。道徳や倫理に関する何かを教わったに違いないが、不肖な私は習ったことをよく覚えていない。それに反し論語や孟子の何節かは、また東西の学者や思想家の書いたものなどは、断片的乍ら今でも記憶に残っている。当時の道徳教育は、何かの役になっただけであらうけれども、能率はあまりよいものではなかったであらう。特に私の場合にはそうであった。もし現在の私に人格らしいものがあるとすれば、それとなく読んだり、考えたり、思考錯誤をしたりしたことになっていることが多いと思う。

中学時代の或友人はモラロジー（最高道徳）というものに熱心になって、その方面の書物の何冊かを恵んで呉れた。多分私のような迷える羊に、何か指針になるものを与えようとしたのであろう。けれども私達のように朝から晩迄自然科学に漬っている者にとっては、この教えはまことになじみにくいものと思えた。

嘗て、豪華船タイニック号が北大西洋の海に沈んだとき、死に臨んでのクリスチャン達の整然たる態度には感動しないわけに行かない。そしてキリスト教の道徳が如何によく行渡っているかを忍んだものである。しかし科学は疑うことによって進歩し、宗教は信ずることより始まるとしたら、科学者にとって宗教とは狭き門でしかありえない。

仏典、般若心経は、仏教の各派から重視されているので、私などが口を出す余地は全くないものだが、敢て私なりの解釈を付け加えれば次のようになるだろうか。諸諸の現象はたえず変化しており、いわゆる無常である。この無常なることを真に悟ることが出来れば、人間の憂いというものは霧散して仕舞うであらう。まことに苦悩から離脱するためには大変よい教であるが、この世にあって積極的に活動するための原動力にならないであらうと思う。

私は或時、シヨシヤールと云う人の書いた道徳と生理と云う本の訳文を読んだことがあるが、残念ながら行文が難解で、充分にその論旨をつかむことが出来なかった。本来なら原書を読み直してみるべきであったが、彼はなうての難文家を通っており、私はまたフランス語に弱いのでその儘に放ってある。しかしこの本の題目だけは大変面白いと思った。もし生理という自然現象の同一平

静岡薬科大学前学長 薬学博士 鵜飼 貞 二

面上に道徳というものがあるとしたら、それは吾々にとって身近かに感ぜられるであらう。そこで私はシヨシヤールとは別に、私なりの知識をフルに動員して自分の考えを纏めてみたのである。いささか軽卒の嫌があるが、敢て私の考えを展開してみたい。

人間の神経の中核である大脳は、その組織を大離把に分類してみると脳幹、旧皮質及び新皮質の三つの部分より成立っている。そのうち脳幹は心肺作用の根源で、ぎりぎりの線を行く生命の座であらう。旧皮質は怒ったり、哀んだり、欲情したりする、情動本能の座であって、人間以外の動物でもあまり変りはないであらう。そこで人間の徳性に関連のある部分は、残された新皮質の部分であらう。この部分の体積は、人間においては、他の動物に比して圧倒的に大きいのである。

元来神経細胞は沢山結びついて網の目をなし、細長い細胞と細胞との間に継目としてシナプスというものがある。この停留所のようなシナプスを何度も刺戟が通過すると、この部分は強化されて一層刺戟が通り易くなるという。また吾々が行為を重ねることを学習というが、それは大脳神経系のシナプス部分が強化されて刺戟が通り易くなっている状態に対応するものであろう。云い換れば、習慣によって自然に善悪の路を間違えないようになっていることである。

さて躰けや学習のうち社会により結果をもたらした所謂善行も数々あったであらう。しかしよく考えてみると、その陰には躰けさせるもの、学習させるものが匿されているので、行為者自身が責任をとりたくない場合もある。人間が自ら責任を感じる積極的な行為とは、自由意志によって選択決定したものであろう。たとえ時代や場所が変わって善行として通用しなくなっても、自ら選んだのだから責任を感じざるを得ない。自由意志とはかように大切なものであるから、それが結成される場所がみつければ、そこが道徳の根源であるといってもよいであらう。

ロボットミという大脳の前頭葉を取り除く手術は、おそらく悪性腫瘍や神経症の治療のために始められたものと思う。しかし一度この手術を受けると、被術者は所謂植物人間になって、憂いも、苦痛もなくなる替りに、ものごとを積極的にやろうという意志を喪失する。ここで前頭葉は創造力の座であると云った人があることを思い出した。創造とは自由意志が働いた状態または結果であらう。もし前頭葉を創造力の場所と云う位なら、一步を進めて自由意志が結成される場所といった方がよき相に私は思うのである。

さて私はここ迄考えて来て、ふと困惑に似たものを感じた。私は今迄有機化学者として、どんな小さな結論を導くにも沢山の実験を重ねて来た。それなのに生物学的にも、道徳上にも重大な此問題を処理するためには、他人の観察だけを材料としてどんどん話を進めて来たのである。何ともおかしいことであるが、これは自分の専門以外の仕事であるから止むを得ないであらう。

尚人類出現の順序から云って吾々の先祖格にあたるネアンデルタール人の頭蓋骨から推定すれば、その前頭葉の発達がおくれていたことを最後に付け加えておき度い。

## 工業分析化学随説〔XXXXIV〕

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

各種有害物質による大気・水・土壌等の汚染が広範囲に亘って進行しており、環境保全の問題は緊急な課題として、その解決が強く望まれている。そうした中で化学分析は汚染の原因を追求し、その対策を構ずる上で重要な役割を果している訳であるが、分析法の中には実験廃液をその儘流しに捨てると汚染の原因となる有害な物質を利用しているものがある。そこで、汚染を起さないことを重要な条件とした分析法“クリーンアナリシス”の重要性が指摘され<sup>1)</sup>、その一例として、四塩化炭素、クロロホルム等の毒性のある溶媒を用いる抽出分離法に代り得る方法が検討されている<sup>2)</sup>。しかし抽出分離法は理論的にもよく検討され、利用範囲も広い優れた分離法である。したがって環境保全の点でクリーンであり、しかも抽出分離法の優れた所の生かされた分離法が見出されれば、これにこした事はないと考えられる。そうした意味で前回<sup>3)</sup>は実験廃棄物の処理が容易で、溶媒を必要としないかあるいは少量で済み、しかも従来の抽出分離法に似た結果の得られる、ポリウレタンフォーム (PUF) を利用する分離法について紹介した。今回も引き続いて抽出系その他における PUF の利用について紹介することにする。

## 抽出系への利用

今回は主としてキレート系抽出試薬であるジチゾン<sup>4)</sup>を PUF に担持させて用いる方法について紹介したが、同様の系列に属する方法として、1-nitroso-2-naphtholあるいは diethyldithiocarbamate を抽出試薬として用いる  $\text{Co}^{2+}$  の分離が Braun 等<sup>5)</sup>により検討されている。そして試薬としてジチゾンを用いた系と同様にこの系でも試薬の TBP 溶液を PUF に担持させたときの方が溶媒を用いないときより抽出速度の大きいことが認められており plasticizer としての TBP の有効性がここでも確認されている。しかし抽出速度はジチゾン $\sim\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^{+}$  抽出系より小さくなっており、したがって、カラム法によるときの液流速はジチゾンによる抽出系の  $\frac{1}{2}$  にする必要があるとされている。一方、Lypka 等<sup>6)</sup>は benzoylacetone-PUF 系による  $\text{Cu}^{2+}\sim\text{Cd}^{2+}$  の分離を検討し、それぞれの抽出曲線は通常の溶媒抽出法で得られる結果と類似しているが、若干高 pH 側に移動し、 $\text{Cu}^{2+}$  の方がその傾向の大きいことを認めている。また、飽和抽出量から得られる  $\text{Cu}^{2+}$  に対する試薬のモル比がキレート生成反応から予想される値、2 よりかなり高い値であることから、抽出反応は PUF の表面に担持されている試薬と溶液の界面においてだけ行なわれると考えている。また、 $\text{Ga}^{3+}$ 、 $\text{Cd}^{2+}$  の分離は溶液の pH 調節だけによる選択的抽出法により充

分に行なわれることを示している。なお、Braun 等<sup>5)</sup>は陰イオン交換液 Amberlite LA-1 の塩酸塩、ジチゾン、rubeanic acid(dithiooxamide)の  $\alpha$ -dinonyl phthalate 溶液を PUF に担持せしめ、それぞれによる  $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  および  $\text{Pb}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  の検出および半定量を試みている。そして例えば、 $\text{Co}^{2+}\sim\text{SCN}^{-}$  錯体の高分子量アミン塩酸塩による抽出反応に基づく青色の呈色により 0.3ppm の  $\text{Co}^{2+}$  の検出が可能であり、他の検出法に比し感度はかなり高いとしている。また、この PUF よりなるカラムに溶液を流し、呈色部の長さを求めることにより 50-500ppb の  $\text{Co}^{2+}$  の半定量も可能であるとしている。そして、 $\alpha$ -dinonyl phthalate のような不揮発性の溶媒は PUF 固相中における物質の拡散速度を大にし、抽出速度を大きくする役割を果すとしている。この外、キレート抽出系については dimethylglyoxime $\sim$ シリコンゴムフォーム系による  $\text{Pd}^{2+}$ 、 $\text{Pt}^{4+}$  のカラム法による分離が Gregoire 等<sup>6)</sup>により検討されているが、溶離液を多く用いると担体上の試薬が溶解して失なわれるおそれがあるとされ、こうした点にも溶媒の必要性がうかがわれる。なお、担体に用いるシリコンゴムは 8 M 硝酸、王水にも安定であるといわれ、PUF よりは化学的には安定であるが、濃硫酸には溶解するという。したがって、PUF と同様に実験廃棄物の処理は余り問題はないと考えられるが、価格の点で問題があるように思われる。

以上の外、キレート系抽出試薬の担体としてはシリカゲル、活性炭、ケイソウ土、styrene-divinylbenzene 共重合体粒子等が種々試みられている。その一つとして、上野等はジチゾンの chlorobenzene 溶液を低架橋度の styrene-divinylbenzene 共重合体粒子に保持させた系(I)、および dibenzalsorbital を用いゲル化させて得た粒子(II)を用いる、カラム法による金属イオンの捕集を検討している<sup>7)</sup>。そして溶媒抽出法によるときと同様に抽出率は pH に依存し、ジチゾンが低濃度のときはカラムの抽出容量はジチゾン濃度にはほぼ比例するが、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cd}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$  についての抽出結果から容量は計算値の 50-70% であるとしている。また、その理由として、ゲル中のジチゾンの分解および金属イオンの拡散速度の小さいことを挙げている。ジチゾンの不安性はこれを例えば  $\text{Zn}^{2+}$  錯体の形にしておくことにより防げるとしているが、抽出速度は PUF を用いる系に比しかなり小さいようであり、Braun 等が指摘しているように、溶液との接触面積の小さい粒子系を用いるときの問題点かと考えられる。上野等<sup>8)</sup>はさらに  $\text{Zn}^{2+}$  錯体の溶液を保持させた I の系を用いたカラ

ムにより、Braun等と同様に、呈色部分の長さから0.1 ppmの $\text{Hg}^{2+}$ の定量の可能なことを示している。

次にキレート系以外の抽出系についてもPUFの利用がBraun等により種々検討されているので、それについて紹介する。まずBraun等<sup>9)</sup>はPUFに保持されたTBPによる $\text{HClO}_4$ - $\text{NaClO}_4$ 溶液からの $\text{Pd}^{2+}$ -チオ尿素錯体の抽出が極めて速やかに行なわれ、 $\text{Pd}^{2+}$ の分配比は濃度によらず一定であるが、抽出は定量的ではないこと等から、逆相クロマトグラフ法への応用をはかり、 $\text{Pd}^{2+}$ の $\text{Bi}^{3+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ との分離を検討している。そしてその中で、TBPを保持したPUFの抽出容量が回分法、カラム法により変わらないことから、PUF内における物質の拡散が抽出の律速段階となっていないとしている。またBraun等<sup>10)</sup>は裸のPUF、TBPを保持したPUFともに $\text{Pd}^{2+}$ 、 $\text{Au}^{3+}$ のチオ尿素錯体を同程度に抽出するが、逆抽出における挙動が異なることから、TBPを用いる系は溶媒抽出法と同一であり、PUFは不活性な担体とみなせるが、TBPを用いない系では種々の効果が混合しているとしている。そして、工業的な規模でのAuの回収には裸のPUFが、実験室的な目的にはTBPを保持したPUFが適すると述べている。さらにBraun等<sup>11)</sup>は抽出反応の解析から $\text{Au}^{3+}$ はチオ尿素により $\text{Au}^+$ に還元されてから $[\text{Au}(\text{CH}_2\text{NCSNH}_2)]\text{ClO}_4 \cdot 4\text{TBP}$ として抽出されるとしている。

また、カラム法によるAuの回収については $\text{Ag}^+$ を除き、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Sb}^{3+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Bi}^{3+}$ 、 $\text{Pd}^{2+}$ は分離出来るとしているが、抽出された $\text{Au}^+$ 錯体は3Mの $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HClO}_4$ 、 $\text{HNO}_3$ 、2Mの $\text{NH}_3$ 、アセトン、MIBKでも定量的には溶離出来ず、Auを完全に回収するためにはPUFを含めて濃硝酸で分解するを要するという。したがって、この方法によりAuを回収するときはPUF、TBP共にその都度消耗されることになる。PUFの耐薬品性も関係した制限と考えられるが、解決すべき点と考えられる。

この外Braun等<sup>12)</sup>はtri-n-octylamineの塩酸塩を保持させたPUFによる $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ の塩酸酸性溶液からの抽出挙動を検討して溶媒抽出法によると同様の結果を得ており、この系でもPUFは不活性な担体とみなせるとしている。そして、溶媒抽出法によると同様に逆相クロマトグラフ法により $\text{Ni}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ の分離の可能なことを示している。しかし、アミンの塩酸塩を保持したPUFは少し固くなるようであり、そのためか抽出速度は他の系に比し小さくなっている。さらにBraun等<sup>13)</sup>はTBP-PUF系による塩酸酸性溶液からの $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ の抽出挙動を検討し、送相クロマトグラフ法によりそれぞれの分離の可能なことも示している。

この外、Braun等はイオン交換性を有するフォームの調製およびその利用<sup>14)</sup>、還元剤であるクロラニールを保持させたPUFカラムを用いる $\text{Ce}^{4+}$ 、 $\text{V}^{5+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ の定量<sup>15)</sup>等、PUFの分析への利用を種々検討している<sup>16)</sup>。また、Mazurski等<sup>17)</sup>は硫化物処理をしたPUFを用いることにより

2.0~0.0004ppmの $\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ を捕集し得ることを示している。このように、PUFその他のフォーム等の分析への利用は四塩化炭化素、クロロホルム等の有害な溶媒を用いない、クリーンな溶媒抽出法を見出すことを目的としたものでは必ずしもない。しかし、有害な溶媒を用いなくて、従来の溶媒抽出法と同様の効果の得られることは汚染防止の上では大きなプラスであり、また、これまでに得られている溶媒抽出法についての理論、実際両面における知識の集積が利用出来ることも大きな利点と思われる。そうした意味でこの方面の研究成果について簡単に紹介した。何かのお役に立てば幸である。

## 文 献

- 1) ぶんせき. 441('75-7) 日本分析化学会
- 2) 水池. ぶんせき. 461('75-7). 日本分析化学会
- 3) T.Braun, A.B.Farag, *Angl. chim. Acta*, **76**, 107(1975).
- 4) G.N.Lypka, H.D.Gesser, A.Chow, *ibid.*, **78**, 367(1975).
- 5) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **73**, 301(1974).
- 6) D.C.Gregoire, A.Chew, *Talanta*, **22**, 453(1975).
- 7) Y.Sekizuka, T.Kojima, T.Yano, K.Ueno, *ibid.*, **20**, 979(1973).
- 8) Y.K.Lee, K.J.Whang, K.Ueno, *ibid.*, **22**, 535(1975).
- 9) T.Braun, A.B.Farag, *Anal. chim. Acta*, **61**, 265(1972).
- 10) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **66**, 419(1973).
- 11) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **65**, 115(1973).
- 12) T.Braun, E.Huszár, *ibid.*, **64**, 77(1973).
- 13) T.Braun, L.Bakos, Zs.Szabo, *ibid.*, **66**, 57(1973).
- 14) T.Braun, O.Békeffy, I.Haklits, K.Kádár, G.Majoros, *ibid.*, **64**, 45(1973).
- 15) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **68**, 119(1974).
- 16) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **64**, 71(1973).
- 17) T.Braun, A.B.Farag, *ibid.*, **65**, 139(1973).
- 18) T.Braun, A.B.Farag, *Talanta*, **22**, 699(1975).
- 19) M.A.J.Mazurski, A.Chow, H.D.Gesser, *Anal. Chim. Acta*, **65**, 99(1973).

## トリフルオロメタンスルホン酸 3M Trimethylate Acid FC-24

電離度は硝酸の約400倍。プロトン酸中最強の酸トリフルオロメタンスルホン酸が、〈3M〉印トリムサイレート酸FC-24として製品化されました。触媒、金属エッチング、スルホン化剤等に安定した力を発揮します。お試しください。

### FC-24の特性

分子式： $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$

分子量：150.02

性状：無色の液体(水分のある空气中では発煙)におい：強い刺激臭

密度g/cc：1.696/24.5°C

屈折率： $n_D^{25}$  d=1.325

解離定数： $K=1.26 \times 10^{-5}$ (酢酸中)

沸点：162°C/760mmHg

84°C/43mmHg

54°C/8mmHg

◎資料ご入用の方はご請求下さい。

関東化学株式会社

## 生物学の諸法則(V)

山形大学理学部 理学博士 中 沢 信 午  
生物学教室教授

### 全か無かの法則 All-or-none law

“生物体が刺激に反応する場合、刺激の強さがある限界以下では全く反応せず、刺激の強さが限界をこえると反応は最大の程度でおこり、その中間程度の反応はない。”

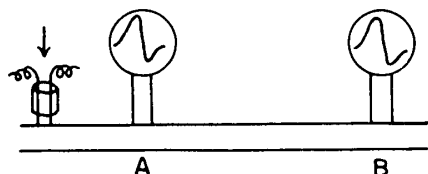
この法則は1871年アメリカの学者 Bowditch (1840~1911) が心臓の筋肉運動について発見し、神経の興奮伝導についてこれが成立することをイギリス人 Lucas (1901) がみとめ、さらに Pratt (1917) は筋肉繊維についてもこれを認めた。

そもそも細胞の本体をなす原形質は、外界の変化に対応して反応する性質をもち、たとえばアメーバを針で突けば、これから逃げる方向に運動をおこす。このように原形質に反応をおこさせる原因を刺激(stimulus)とよび、原形質はこれによって活動すなわち興奮(excitation)をおこし、その結果は運動となってあらわれる。

心臓の筋肉に電気刺激をあたえると、筋の収縮がおこるが、この時に刺激量を連続的に変化させ、それに対する収縮の大きさをしらべると、刺激がある大きさに達しないかぎり収縮は全然おこらない。そのかわり、ひとたび収縮がおこれば、それはすべて同一程度であり、刺激を増しても収縮は大きくならない。したがって、刺激に対しては全く反応しないか、あるいは完全に反応するか、いずれかである。したがって“全か無か”である。

カエルの神経組織から単一の神経繊維をとり出して、これを電気刺激すると上の法則があてはまる。したがって一つの神経繊維の内部を、一方から他方へ向かって興奮が伝達される時に、その興奮の量はおとろえることがない。これはちょうど、一列横隊にならんだ兵隊が、右端から順に鉄砲をうつのと似た現象である。右隣りがうてば、その左が次にうつ。こうして右から左へ信号が伝わりさえすれば、すべて同一の弾丸がとび出すこととなる。こうした神経細胞の興奮状態の本質は、細胞膜の内と外との間の電位の差にある。したがって微小電極を細胞の内外にセットして、両極間の電位差を測れば、興奮の程度を知ることができる。この電位の変化をオシロスコープによって見られるようにし、神経繊維の長軸にそったA点とB点とでそれを観察すると図1のようになる<sup>1)</sup>。

図1 矢印の点で神経繊維を刺激し、興奮の伝わりをA点とB点とでオシロスコープにとる



AとBとで、オシロスコープに現われるスパイクの大き

に差がない。この事実は、興奮が伝わるかぎりすべて同一の大きさで伝わる全か無かの法則をよくあらわしている。興奮は細胞の内外におけるイオン濃度の差にもとづく拡散電位の変化である。たとえばイカの神経細胞についてみると、細胞の内側にはカリウム・イオン、外側にはナトリウム・イオンの濃度が高く、これに対応して細胞の内側は外に対して約 $-75\text{mV}$ になっている。これは静電位である。細胞膜を何らかの方法で刺激すると、その直後に $100\sim 120\text{mV}$ だけ活動電位が生じて、電位の逆転がおこり、膜の内側で $+40\text{mV}$ になる。これがオシロスコープにあらわれたスパイクである。この内幕はナトリウム・イオンが膜の内側に入り、カリウム・イオンが外へ出たことにある。この場合、 $1\mu^2$ の面積の膜を通して約20,000個の $\text{Na}^+$ が外から内へ、反対に同量の $\text{K}^+$ が内から外へ出る。こうして電位逆転のおこっている時間は $\frac{1}{1000}$ 秒で、その後ただちに復旧する。この瞬間的電位逆転は活動電位(action potential)とよばれ、これはまだ興奮していない部分に対しては刺激として作用する。結果として、ある場所に興奮がおこると、つぎつぎとこれが伝わり、全か無かの法則にしたがって“全”として興奮する。

これと似た現象が動物卵の受精膜が生ずる時にもみられる。卵の表面の一点から精子が侵入すると、ここを起点としてまず受精膜が生じて卵表から約 $17\mu$ ほど離れる。この受精膜形成はつぎつぎと伝わって、ついには卵の全表面を包むにいたる。正常な場合に、受精膜のできる高さ(卵表面からの距離)は一定していて、どの部分でもおなじ高さだけ膜が卵表からはなれている。したがって受精膜と卵表とは同心円状の構造を示している。

神経細胞については、細胞が部分的に麻酔した時にも全か無かの法則が成立するか否か、かつて問題になったことがある。加藤元一の子弟田崎は神経繊維を1本だけ $1\text{cm}$ の長さにとり出し、これに部分的に麻酔剤をあたえると、髄鞘のランビエ輪の部分から麻酔剤が入り、刺激伝達ができなくなることが知られた。

### 体大化の法則 Law of increase in size

“同一系統の動物は進化がすすむにつれて体がしだいに巨大となり、異常に巨大化するとついに絶滅する。”

アメリカの古生物学者 E. Cope (1840~1897) が1880年に提出した進化の法則で、たとえば長鼻哺乳類のゾウは、かつては体が今日ほど巨大でなく、始新世(5800万年前)には今日のバクと似た形態のメリテリウム(*Moeritherium*)とよばれる動物であったが、年代とともに巨大化し、漸新世(3900万年前)にはパレオマストドン(*Palaeomastodon*)、鮮新世(1200万年前)にはマストドン(*Mastodon*)、更新世(100万年前)には今日のゾウ(*Elephas*)となった。

またウマの進化においては、始新世には肩の高さわずか30cmの*Eohippus*とよばれる動物であったが、漸新世にはやや大型のメソヒップス (*Mesohippus*) 中新世にはさらに大型のメリオヒップス (*Meryohippus*)、それからプリオヒップス (*Pliohippus*)、そして現代のウマ (*Equus*) へと大型化してきた。

始新世から漸新世にかけて北アメリカに生存していた哺乳類の一種タイタノテレス (*Titanotheres*) は、しだいに年代とともに体が巨大化し、当初はイヌぐらいであったが、ついには現代のゾウぐらいとなり、そして滅亡した。体が大型化するにつれて、一方ではその角が頭部に比して大きくなった。すなわち頭骨の長さに対する角の長さの相対生長指数は9となり、進化につれて頭が大きくなる率に対して角の大きくなる率はその9乗であるから、絶滅寸前のものでは角の大きさが頭骨長の $\frac{1}{2}$ にも達していた。これは滅亡の原因となったであろうと、アメリカの学者Osborn (1921) は考えている<sup>2)</sup>。相対生長指数 ( $\alpha$ ) と身長 ( $x$ )、器官 ( $y$ )、係数 ( $b$ ) とのあいだには次の関係がある。

$$y = bx^{\alpha}$$

#### 自然選択の法則 Law of natural selection

“自然界においては生存に適した生物が生存して子孫を残すことができる。”

Charles Darwin (1809~1913) および Alfred Wallace (1823~1913) は、1858年に英国リンネ協会で同時に論文を発表し、のちにそれぞれ印刷刊行された<sup>3,4)</sup>。それらはいずれも進化における自然選択の重要なことを強調したものである。自然選択はまた最適者生存 (Survival of the fittest) とよばれ、それによると次のようなメカニズムで進化がおこる。(1) 生物界には、まず変異がある。同一の親から生まれた子孫のあいだにも、また別の親の子孫、あるいは異種間にも、この変異は広くゆきわたっている。それらの変異ある生物のあいだでは、その変異の状態によって、食物や外周条件に適する生物と適しない生物とがある。(2) その場合、適するもののみが生存しう。そして、生存した生物は増殖し、子孫を残す。(3) このような適者生存が代々くり返されていくと、ついには、その適した性質の累積的な遺伝によって、ある環境や食物に適する性質をもつ生物が生じてくる結果となる。したがってこれは、いわば自然が多くの変異のうちから、適者を選んだようなもので、自然選択とよんでよいことになる。

今日のところ、大体においてこの考え方は容認されている。それは、自然でなく、人為的にある特殊の性質の生物をえらびとって、品質改良を行なうことが可能だという現実から、自然の場合を想定できるからである。しかしなお多くの問題はある。第1に、Darwinの言葉では適者 (the fit) でなく最適者 (the fittest) である。しかし実際には最適者でなくても、適者であれば生存できるはずである。最適者のみが生存できるのは、きわめてはげしい生存競争がある場合である。生存はかならずしも最適者のみでないところに、現実には多種多様の生物が生存している結果となったのではないだろうか。この点

を説明できるものとして“すみ分け” (habitat segregation) という考え方がある。今西錦司 (1949) らが主唱する原理で、たとえば同一の河川に生活する魚のうち、アマゴは下流に、イワナは上流に生活し、混在することはない。これは下流でアマゴが生き残ったからではなく、2種の魚類が自から空間を別にえらんですみ分けたのである。

第2点として、変異には遺伝的な性質をもつものと、そうでないものがあるから、自然選択の結果はある性質がかならずしも保存されるとはかぎらない。たとえば豆粒の大小、草たけの高低などのようなフラクチュエーション (彷徨変異 fluctuation) は非遺伝性のことが多い。したがって、同一の植物体にみのった豆粒のうちから大きいものと小さいものを選んで、その子孫を調査しても、大粒の子孫がかならずしも大粒とはかぎらない。ただし粒の大きさについて純粋の系統の場合である。雑種の場合はまた話がちがってくる。

ロシアの学者P.A. Kropotkin<sup>5)</sup> はもともと地質学専攻であったが、シベリアおよび満州で動物をよく観察した結果、1902年に進化の要因として“相互扶助論”を発表した。それによると生物間には生存競争のほか、相互に助けあう生活がみられ、その結果生存できるものは、かならずしも適者ではない。たとえば水族館の水槽の中で、たまたま鉄の棒にはさまれた1匹のカニを、他のカニが救助すべく後から押し、力が足りないともてか、別のカニを連れてきて、困難におちいった1匹のカニを押し出し、ついに救出するといったことが多々ある。という。これは自然選択の法則に対して反論的ではある。しかし、また見方をかえれば、相互扶助も生物の一つの性質で、この性質ある生物と、ない生物とを比較すれば、前者の方が生存への適者であり、要するに適者を選ばれて生存するという法則は正しいともいえよう。

人間社会では、人命尊重、医学の進歩、老令福祉など、他の動物にみられないものがあり、弱者がかならずしも消滅するとはいえない。したがって適者生存、自然選択などの概念は、人間社会については、より高次の概念として定義しなければならないであろう。すなわち、人間社会で自然選択がある場合は、医療や社会福祉の発達している社会と、そうでない社会とのあいだに生存に適不適があり、選択されるとみられる。したがって、世界の人類が一つになって助けあうような場合には、さらに高次の考え方が必要であろう。したがって自然選択の法則は、ひとまず人類以外の自然の生物についてのことである。

遺伝性の変異を今日の生物学では突然変異 (mutation) とよんでいる。したがって、突然変異をもっている自然界の生物群の中では自然選択の法則が、ほぼあてはまるとみてよからう。

#### 定向進化の法則 Law of orthogenesis

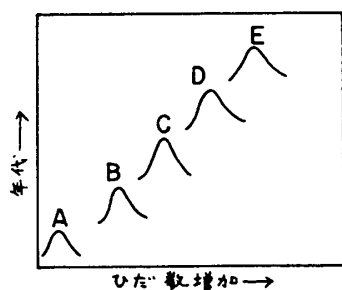
“進化の過程ではしばしばある形質が一定の方向に増加、または減少する。”

チュービンゲン大学の教授T.Eimer (1843~1898) が、1885年に提唱し、のちにアメリカのOsborn, Copeらによって展開された法則である。たとえばウマ、ゾウなどの

進化においては、年代とともに体が巨大化する方向に進み、ゾウの歯は形態が複雑化の方向に進んできた。

カキ貝の先祖であるグリフエア (*Gryphaea*) は約1～2億年前の地層から化石として出現するが、その貝からの巻きのひだの数が年代の進行にともなって多くなった。したがって各年代の化石のひだ数の変異の平均を結ぶ線は上向きの直線に近い形を示す。(図2)

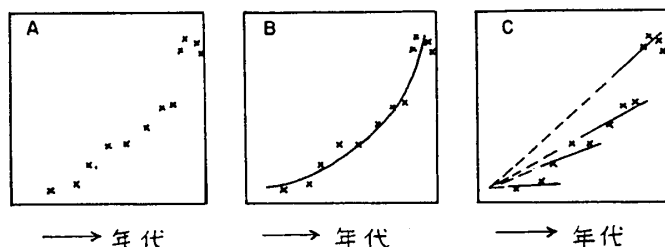
図2 カキ貝の祖先*Gryphaea*のヒダの数が年代経過につれてABCDEの順に増加した(徳田御稔・進化論1954による)



体巨大化のほかに、いちじるしいものとしてウマでは足の指の数の減少がある。一般に哺乳動物では指が5本であるが、ウマでは1本しかない。しかし始新世に出現したウマの祖先では指が4本であった。それが年代をくだるにつれて3本、2本と減少し、ついに今日のウマでは中指だけが残り、他は退化してしまった。シカの角については、始新世には短小で枝は2本しかなかった。それが年代とともに枝を増加し、中新世では3本、鮮新世では4本、現世では多数本となっている。

こうした例は多く知られている。しかし、この定向的進化は、事実であるが、それとも化石に対する理解の方法の一つであるかという問題がある。現代アメリカの進化学者G.G.Simpson<sup>6)</sup>によれば、化石における事実をつなぎあわせる方法によって、定向的進はそのように見られたものの一つである。図3Aは年代順に出てくるある動物の化石の構造で、それはしだいに変化している。こ

図3 Aは年代による出現化石の状況 B, Cはその理解の差異



れに対して図3Bのように関係づけられれば、それは定向的進化である。しかし図3Cのように見るならば、異なる進化系列のうちの、残っている化石だけをそのように結びつけたことになる。すなわち古生物者が、たまたま手にいれた飛び飛びの化石を、自分の見方でつないだにす

ぎないと見られるのである。これは痛烈な批判であるが、もちろん、それもまた一つの見方にすぎない。アメリカのA.S.Romer<sup>7)</sup>はウマの進化における臼歯列の数をしらべ、定向的進化には否定的な論をかかげている。

定向的進化があったとして、さてそれはどういうメカニズムで行なわれたかという問題がある。これについては、地上の状態が向定的に変化したので、自然選択が定向的におこったという説明もありうる。しかし多くの場合、定向的進化を支持する学者は、生物自身の内在的な一つの傾向によるものという見解に立っている。それはいわば進化の惰性である。しかしそうだとすると、自然選択の法則とは明らかに矛盾し、また神秘思想におちいりやすいとの批判もある。

一方において、現代遺伝学の実験事実の中に、定向的突然変異 (directed mutation) がある。ショウジョウバエの眼の色について、Jollos (1934)<sup>8)</sup>の何回かくり返した熱処理実験によると、多数出現した突然変異のうち、眼の色は当初の赤から濃エオシン色に変化し、もう一度処理するとそれが正常のエオシン色に、さらにもう一度処理で淡エオシン色、そして最後の処理で白色となった。当初の赤から直接に淡エオシン色の突然変異が生ずることはなく、順次に淡色の方向へ突然変異したのである。体色については反対に濃色になり、これも直ちに濃黒色とはならない。こうした実験から、おそらく自然においても、定向的にある方向にくりかえして突然変異のおこりうる可能性を暗示される。その他についても例が実験的に示されている。

## 文 献

- 1) A.C.Giese: Cell Physiology, Saunders Co. (1970).
- 2) H.F.Osborn: Origin and Evolution of Life (徳田: 進化論・岩波刊による).
- 3) Ch. Darwin: On the Origin of Species by Means of Natural Selection (1859).
- 4) A.R.Wallace: Contribution to the Theory of Natural Selection (1870).
- 5) P.A.Kropotkin: Mutual Aid, a Factor of Evolution. William Heinemann (1919).
- 6) S.G.Simpson: The Meaning of Evolution. Mentor Book (1956).
- 7) A.S.Romer: Man and the Vertebrates. Chicago Univ. Press (1941).
- 8) V.Jollos: Genetics 16, 5 (1934).

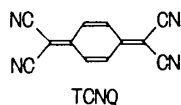
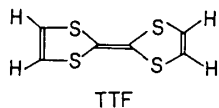
## ORGANIC METALS

## —伝導性有機化合物の話題—

電気通信大学教授  
理 学 博 士 大 橋 守

何と訳したものかとまどうような言葉である。Organometallic Compoundsを有機金属化合物と訳すならOrganic Metal とは有機の金属、いや金属性有機化合物ということになるのか。一分子中に有機部分と金属が結合しているいわゆる構成上Organometallicと呼ばれる化合物群と異って、物性上金属の性質を有する一群の有機化合物を指す。ここでいう金属とは電気的性質により特徴づけられるものであって、かなり高い伝導性を持ち金属の特性である負の温度係数すなわち高温になる程電気抵抗が増大する性質を示す物質である。ペンシルバニア大学のGaritoとHeegerによるアメリカ化学会に寄せられた“The Design and Synthesis of Organic Metals” (Accounts Chem. Res. 1, 232(1974))と題する論文を話題にしよう。

ジョンホプキンス大学のCowan, Perlsteinらにより報告されたTTF(Tetrathiofulvalene) - TCNQ(Tetracyanoquinodimethane) 電荷移動錯体は今迄知られているどんな有機化合物より高い伝導性 ( $\sigma_{\max}=1.5 \times 10^4 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  at  $66^\circ \text{K}$ ) を示した<sup>1)</sup>。常温でCuが $5.8 \times 10^5$ , Fe:  $1.0 \times 10^5$ , Hg:  $1.0 \times 10^4$ , Ge:  $1.1 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ であることを考えれば、まさに有機良伝導性物質ということになる。さらに1973年3月アメリカ物理学会において前出

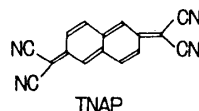


のHeegerとGaritoによりこの物質は $60^\circ \text{K}$ 付近で散発的に超伝導性が観察されたと報告され<sup>2)</sup>、この分野の研究者に大きな衝撃を与えた。現在までに知られている超伝導物質の最高温度は $\text{Nb}_3(\text{Al}_{0.75}\text{Ge}_{0.25})$ の $20.4^\circ \text{K}$ であってみればその報告の重要性は明らかであろう。超伝導性物質とは電気抵抗が零の物質であって、この物質でつくられたリングに一度外部から与えられた電流は永久に流れ続ける(永久電流)という。絶対零度近くまで金属を冷却する時このような性質が生ずる。現在でも液体ヘリウム( $4.2^\circ \text{K}$ )中に浸したNb合金のコイルは超伝導磁石を形成し、超高磁場をつくるのに用いられている(220MHz, 300MHz NMR スペクトロメーターなど)。液体ヘリウムを用いずに液体窒素温度でこの状態に到達出来るような物質の出現は久しく期待されていた。その可能性がみえて来たということになる。センセーショナルな報告であるが故に追試を行なわれたが再現性をうることが出来ず、測定上のミスという見方もされ始めているが、しかし

TTF-TCNQ錯体が驚異的な良伝導性有機化合物であることに間違いはない。早速多数の類似化合物が合成され、その伝導性が検討されて来た。一例を次にあげよう。

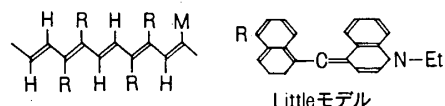
|  |                                          | TCNQ塩の伝導性(常温)                         |    |
|--|------------------------------------------|---------------------------------------|----|
|  | R=H TTE                                  | 600 $\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ | 1) |
|  | R=CH <sub>3</sub> Tetramethyl TTF        | 1000 "                                | 3) |
|  | Sym-Diselenadithia fulvalene             | 700 "                                 | 4) |
|  | (DSe DTF)                                |                                       |    |
|  | Cis-transの混合物                            | 550 "                                 |    |
|  | Tetramethyltetra Selenofulvalene (TMTSF) | 800 "                                 | 5) |

TCNQ部分についてもTNAP(Tetracyanonaphthoquinone)などのTTF錯体も検討され、Organic Metalに属することが示されている<sup>6)</sup>。これらの電荷移動錯体がどのような条件を満たすときに良伝導性が示されるのだろうか？それが“The Design and Synthesis of Organic Metal”に他ならない。

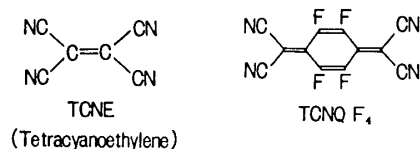


歴史的にはスタンフォード大学のLittle教授が1964年“Possibility of Synthesizing an Organic Superconductor”という論文を発表し理論的にその可能性を示した<sup>7)</sup>。この論文により有機超伝導体 (Organic Superconductor) という言葉も確立した。Littleモデルといわれる彼の提唱は電子伝達系に長鎖ポリエンを選び、誘電分極系としてシアニン色素を結合させたものであった。このモデルに基き合成実験も試みられて来たが未だ絶縁体しかえられていない。同時期Ginsburgによる平面的モデルも提唱されたが予期されたような結果はえられていない<sup>8)</sup>。

GaritoとHeegerは前記論文中有機金属の基本として、1) 不対電子を有すること、2) 均一な結晶構造を有し、不対電子は一つの金属性帯に非局在化していること、3) 電子間反撥相互作用がきわめて小さいこと、の三条件をあげている。先ず安定な不対電子化合物をつくる条件として、1) 電子親和力が高い電子受容体(例えばTCNQ:  $A=2.8\text{eV}$ )とイオン化電圧の小さい電子供与体(TTF:  $I=6.95\text{eV}$ )の電荷移動錯体であること、2) 中性分子は極めて安定であること、があげられてい



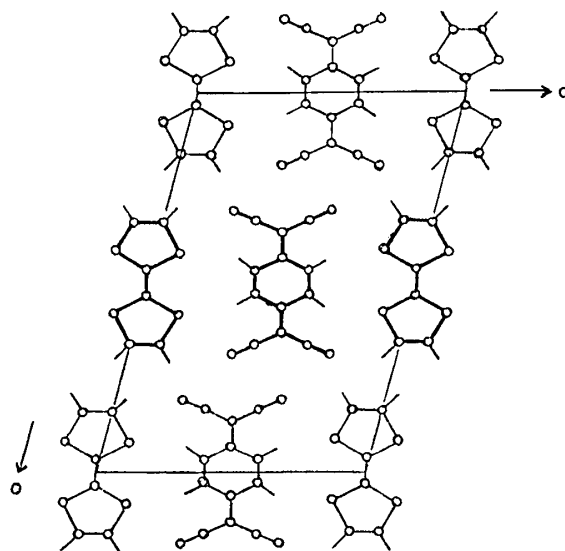
る。次に電子が移行する時にエネルギーが必要であって  
はならないので電子間反撥の相互作用を小さくするよう  
な構造が必要になる。今1分子上の2電子間の反撥力を  
 $U_0$ とし、隣接分子上の反撥を $U_1$ とした時 $U_0 - U_1 = U_{eff}$   
(effective ionic fluctuation energy)が電子の transfer  
integral ( $t \sim IS$ , ここでI:イオン化電圧, S:分子間  
の交換積分)に見合うとき絶縁体-金属の転移がおこる  
とされている ( $U_{eff}/4t \approx 1$ )。TCNQの場合 $U_{eff}$ は0.5  
~ 1 eV程度であり,  $t$ はおおよそ0.1 eV程度と計算されて  
いるので金属性をうるためにはもう一桁 $U_{eff}$ を下げる必要  
がある。このためにはカチオン-アニオン間距離 $R_0$ が極  
めて小さく, カチオンおよびアニオンの分極率(polariza-  
bility)が最大になることが必要である ( $U_F = U_{eff} - \alpha e^2 /$   
 $\langle R_0^4 \rangle$ ;  $\alpha$ :分極率)。TCNQと類似のTCNEは $U_0$ が大き  
過ぎてこれらの錯体は Organic Metal となりえない。  
TCNQF<sub>4</sub>は置換フッ素のためにTCNQよりも強い電子受  
容体であるが, 中心核に結合したフッ素が電子を引きつ  
けるのでかえって中心核の電子密度があがり, ジアニオン  
になった時のCoulomb相互作用が大きくなる。この場  
合も知られている塩はすべて絶縁体である。



$D^+ A^- D^+ A^-$  というような積み重ねでは半導体しかえ  
られない。

次に均一な安定な鎖状構造であることが必要である。  
これにはつぎの三条件があげられている。1) 各ラジカ  
ルアニオン, カチオンは固体状態で同種の分子が隣接し  
なくてはならない。2) 分子は最大の電子伝導系を作り  
うように波動関数を最大に重ねうような配列になっ  
ていなくてはならない。3) 結晶格子は均一でなければ  
ならない。TTF-TCNQの結晶構造はよくこの事情を物  
語るようである。条件1) からアニオンはアニオン同志,  
カチオンはカチオン同志で重ならなければならない。

このような条件をさえ満たしておれば, TCNQ錯体は  
果して超電導物質になりうるのであろうか? 上記のよ  
うな条件はOrganic MetalたりえてもOrganic Supercon-  
ductorの十分条件とはなりえない。今迄知られている超  
伝導金属はいずれも大きな電子-phonon (振動励起子)  
相互作用をもっている。この相互作用を大きくするよう  
な分子設計あるいは他の機構で電子の transfer integral  
を大きくするような論理の出現がまたれている現状であ  
る。



TTF-TCNQ電荷移動錯体にしてもOrganic Metal  
たりうる結晶は150サンプルのうち10%程度であったと  
いう。完全な結晶を作製する技術も確立されなければなら  
ない。問題は多いが, いろいろ華やかな話題をまきち  
らしながら常温での超伝導物質への開発へと夢は大きく  
なろう。大いに期待される分野である。

## 文 献

- 1) J. Ferraris, D.O. Cowan, V. Walatka, Jr., J.H. Perlstein, J. Am. chem. Soc., **95**, 948(1973).
- 2) L.B. Coleman, M.J. Cohen, D.J. Sandman, F.G. Yamagishi, A.F. Garito, A.J. Heeger, Solid state Commun., **12**, 1125 (1973).
- 3) J.P. Ferraris, T.O. Poehler, A.N. Bloch, D.O. Cowan, Tetrahedron Lett., **1973**, 2553.
- 4) M. Lakshnikanthan, M.P. Cava, A.F. Garito, Chem. Commun., **1975**, 383; E.M. Engler, V.V. Patel, ibid., **1975**, 671.
- 5) K. Beckgaard, D.O. Cowan, A.N. Bloch, ibid., **1974**, 937.
- 6) D.J. Sandman and A.F. Garito, J. Org. Chem., **39**, 1165 (1974).
- 7) W.A. Little, Phys. Rev., **134**, A1416(1964).
- 8) これらの事柄に関しては辻川, 津田, 青木, 永野著“超伝導の化学”共立化学ライブラリー3(1973)にくわしく紹介されている。

## 麴カビのアルカリプロテアーゼ

キッコーマン醤油(株)中央研究所  
主任 研究 員

農学博士 林 和 也

わが国で古くから清酒、味噌、醤油などの醸造に用いられている、分生孢子頭が黄緑色の *Aspergillus* 属糸状菌を、一般に麴カビと称しており、*A. oryzae*, *A. sojae* などがこれに属する。前者は各種醸造に用途広く用いられているが、後者はほぼ醤油用に限られている。

麴カビは数種類の蛋白分解酵素（プロテアーゼ）を生産、分泌するが、これらは通常作用至適pHによって、アルカリ、中性、酸性プロテアーゼに分類されており、近年いずれも均一に精製された。このほか数種類のエキソペプチダーゼの存在が知られ、その一部は単離され、性質が検討されている。これら麴カビのプロテアーゼ群は、菌株や培養条件が異なると一般に相互の生産量を相当異にするが、通常の培養条件では、麴カビの生産するプロテアーゼ群の主体を占めるのはアルカリプロテアーゼ（以下APと略す）である。この酵素は後述するように、動物臓器起源のトリプシン、キモトリプシンや細菌起源のサブチリシンなどと同じく、活性部位にセリン残基を有するいわゆるセリンプロテアーゼの範疇に入るものである。

本稿では、麴カビ (*A. oryzae*, *A. sojae*) およびこれと極く近縁の *A. flavus* 起源のAPについて現在までの知見を紹介してみたい。

### 麴カビアルカリプロテアーゼの生産と単離

AP生産能の高い麴カビは、醤油醸造に使用されているものに多くみられる。これらの麴カビの多くは、アミラーゼ生産能の高い酒造用の麴カビに比し、菌叢が低く、分生孢子の着生が多いのが特徴である。これらの株を親株として、いろいろな変異手段によってAPを更に大量に生産する変異株が造成されている。麴カビのAPは、菌糸体内ではじめは不活性体として生産され、これが活性化されて分泌されるが、その機構はよく判っていない。

麴カビのAPは、麴などを原料とする固体培養の水浸出液や、液内培養の培養液から、塩析、イオン交換体処理、ゲル濾過など、通常の精製操作の組合わせで比較的容易に精製することができる。最近、卵白インヒビターを担体に結合させ、アフィニティ・クロマトグラフィーで一挙に単離する方法も開発された。

### アルカリプロテアーゼの蛋白化学

*A. sojae* のAPの等電点は5.1であり、*A. oryzae*, *A. flavus* 起源の酵素もそのアミノ酸組成の類似性よりみて、等電点はこの附近にあるとみられる。動物、微生物起源のセリンプロテアーゼの殆んどが、その等電点をアルカリ性側にもっているのに対し、麴カビのAPが弱酸性蛋白質であることは際立った特徴である。

*A. sojae* のAPの物理化学的性質は近年特に詳細に調べられており、分子量22,600(沈降平衡法)、沈降定数2.82 S、固有粘度0.027dl/g、偏比容0.696cm<sup>3</sup>/g、ストークス半径21.5Å、軸比3.8(水和なしと仮定)などの値が得

られている。

*A. oryzae*, *A. flavus* 起源の精製AP標品にはいずれも僅かながら糖が検出定量されているが、*A. sojae* 起源のAPには糖は全く結合していないことが確認されている。*A. sojae* のAP分子には1原子のカルシウムが強固に結合しており、これは通常の透析や金属キレート剤処理では除くことができない。このカルシウムはAP分子の空間構造の維持に役立っているとみられる証拠が得られている。

本酵素はN末端がグリシン、C末端がアラニンで、約220個のアミノ酸残基より構成される1本鎖のポリペプチドよりなると推定され、アラニン、アスパラギン酸(アスパラギンも含む)、セリン、グリシンの4種のアミノ酸のみで全体の残基数の約半分を占める。また本酵素にはシスチンおよびシステイン残基が含まれない。この事実はトリプシン、キモトリプシンなどが相当量のS-S結合によって分子構造を安定化させているのに比べ対照的である。*A. oryzae*, *A. sojae*, *A. flavus* 起源のAPの構成アミノ酸組成は相互に極めてよく似ている。しかしペプチドマップ法による検討の結果、*A. oryzae* のAPは *A. flavus* のAPと全く同じ構造である公算が大きい、*A. sojae* のAPとは一次構造上僅かながら明らかに異なることが示されている。

麴カビのAPは水溶液中でどのような空間構造をとっているのだろうか。旋光分散や赤外吸収スペクトルによる検討の結果、この酵素はおよそ12%の $\alpha$ -ヘリックスと若干量の分子内 $\beta$ 構造を有すること、そして分子の大半は不規則な構造で、しかも全体として強くfoldされていることが推定された。さらにこの酵素に含まれる2個のトリプトファン残基は、2個とも分子内部の疎水領域に埋めこまれていること、比較的軽い変性剤処理によって、 $\alpha$ -ヘリックス含量が減少し、2個のトリプトファン残基が溶媒に露出するが、これらの現象は酵素活性の低下とよい平行性を示すことが明らかにされている。

### 酵素の一般的性質と活性基

この酵素はその名の示すようにアルカリ性側に作用至適pHをもち、各種蛋白質に対しpH10~11で最高の反応速度を示す。しかしながら、作用pH域は広く、中性ないし弱酸性においても比較的高い活性を保持している。このために一般に中性ないし弱酸性を示す各種醸造工程においても十分に作用し得るのである。

本酵素はpH4.5~10のpH域で比較的安定であり、pH6で最も熱安定性が高い。特に耐熱性はなく、60°C、10分の処理ではほぼ完全に失活するが、カルシウム塩の共存で相当安定化する。10mMのカルシウム塩を含むpH6の緩衝液中のAP濃度を1mg/mlとし、30°Cに10日間放置しても活性の低下は全く認められなかった。

麴カビのAPは、金属キレート試薬、SH試薬により

阻害を受けず、活性セリン残基の特異的阻害剤である DFP (ジイソプロピルフルオロリン酸) で阻害を受ける。麴カビ AP の活性セリン残基附近のアミノ酸配列は、古く Sanger 一派によって  $\text{-Gly-Thr-Ser}^*\text{-Met-Ala-}$  であることが示されたが、この配列は細菌起源のサブチリシンのそれと完全に一致している。サブチリシンの活性中心構造は近年詳細に検討され、キモトリプシンとは基本的には同様の、 $\text{Asp}(32) \rightarrow \text{His}(64) \rightarrow \text{Ser}(221)$  の電荷リレー系による触媒機構が明らかにされている。種々の証拠から、AP とサブチリシンの活性中心の触媒機構は基本的には同じと考えられる。

#### 基質特異性と蛋白分解様式

麴カビの AP は多くの蛋白質に対しトリプシンやキモトリプシンを相当上まわる比活性を示し、フィブリンやコラーゲンにも作用し得る。多くの蛋白質の消化に際して、ペプチド結合の 8~15% を切断すると反応を停止し、この際遊離アミノ酸の生成は殆んど起らない。既ちこの酵素は典型的なエンドペプチダーゼである。従って醤油などの醸造において、麴カビ AP は穀物蛋白質の低分子化に基づくところの蛋白成分の可溶化に主役として働くものであって、遊離アミノ酸の生成には直接関係していない。

麴カビ AP の基質特異性は、系統的に合成された低分子ペプチドを基質として検討された。この結果、麴カビ AP は (1) 切断点の両側のマミノ酸残基の  $\alpha$ -アミノ基と  $\alpha$ -カルボキシル基がマスクされていることと要求し、いわゆるエンドペプチダーゼであること、(2) 切断点のカルボキシル基を含むアミノ酸残基に最大の特異性を有すること、(3) チロジン、フェニールアラニン、ロイシンなどの芳香族または疎水性残基に特異性をもつほか、アルギニン、リジンなどの塩基性アミノ酸残基にも特異性を示すこと、すなわちキモトリプシン様の特異性にトリプシン様の特異性をあわせもっていることが明らかとなった。

ベンゾイル-L-アルギニン・エチルエステルおよびアセチル-L-チロジン・エチルエステルは、それぞれトリプシンおよびキモトリプシンの代表的な基質であるが、麴カビの AP は両基質に対しエステラーゼ活性を示す。アセチル-L-アラニル-L-アラニル-L-アラニン・メチルエステルはさきに動物臓器起源のエラスターゼの特異的な基質として見出されたものであるが、近年麴カビの AP がこの基質に対し高いエステラーゼ活性を示すことが発見され、麴カビ AP がキモトリプシン様、トリプシン様活性のほかにエラスターゼ様活性をも併せもっていることが示された(表 1)。もっとも麴カビ AP は、膵エラスターゼとは逆にその等電点が酸性側にあるために、プロテアーゼ作用に先立って行なわれるべき不溶性のエラスチンとの静電的吸着が行なわれず、このため天然エラスチンに対し作用しない。この AP のカルボキシル基の一部を化学修飾してブロックすると、酵素蛋白質の電荷が塩基性に傾き、天然エラスチンに対する活性が出現することが認められている。

AP をインシュリン B 鎖や天然の蛋白質に作用させて得られた切断点に関する知見は、必ずしも低分子合成基質を用いて得られた特異性に関する知見と矛盾するもの

ではないが、前述の特異的なアミノ酸残基のカルボキシル基を含む結合以外にも相当多岐にわたる切断点が見られ、かなり広い(すなわち一見厳密でない)特異性をもつことが明らかにされた。かような広い特異性はサブチリシンなど微生物プロテアーゼに多くみられる特徴であって、酵素と基質との結合点が数多く存在することを示唆している。

表 1 エステル基質に対する作用

| 酵 素               | 基 質                                    | $K_m$ (mM) | $k_{cat}$ ( $\text{sec}^{-1}$ ) |
|-------------------|----------------------------------------|------------|---------------------------------|
| <i>A.oryzae</i>   | Bz-Arg-OEt <sup>a)</sup>               | 7.1        | 41                              |
| アルカリプロテアーゼ        | Ac-Tyr-OEt <sup>b)</sup>               | 12.8       | 43                              |
|                   | Ac-Ala <sub>3</sub> -OMe <sup>c)</sup> | 20.8       | 2850                            |
| <i>A.sojae</i>    | Bz-Arg-OEt                             | 8.3        | 26                              |
| アルカリプロテアーゼ        | Ac-Tyr-OEt                             | 10.9       | 30                              |
|                   | Ac-Ala <sub>3</sub> -OMe               | 21.6       | 2800                            |
| トリプシン             | Bz-Arg-OH                              | 0.05       | 22                              |
| $\alpha$ -キモトリプシン | Ac-Tyr-OEt                             | 0.70       | 193                             |
| エラスターゼ            | Ac-Ala <sub>3</sub> -OMe               | 0.43       | 73                              |

反応時間

- a) ベンゾイル-L-アルギニン・エチルエステル  
 b) アセチル-L-チロジン・エチルエステル  
 c) アセチル-L-アラニル-L-アラニル-L-アラニン・メチルエステル

麴カビ AP に特異性をもつアミノ酸残基を含むペプチドの、N 末端および C 末端方向へペプチド鎖を順次延長したさまざまなペプチド基質に対する加水分解速度を系統的に調べた結果では、切断点の N 末端側へ少なくとも 3 残基、C 末側へ少なくとも 3 残基が反応速度に影響を与えていること、さらに基質としてある程度のペプチドの長さを必要とすることが示されている。

わが国で古くより行なわれている醤油や味噌の醸造は、プロテアーゼを利用する産業としては、世界で最も規模の大きいものに数えられよう。しかしながら、これに利用されてきた麴カビのプロテアーゼに関しては、相当以前から多くの研究者によって関心が払われてきた反面、その構造や基本的性質についての知識は、近年に到るまで比較的乏しかったと云える。特にこの酵素と伝統的な醸造以外に広く利用すべく、その応用面を積極的に開拓することはこれからの課題である。

(引用文献は、林和也、醸酵協会誌、30(8)、325(1972)を参照のこと)

#### 著者の略歴と研究概要

林 和 也(はやし かずや)

昭和11年東京生まれ

昭和35年 東京大学農学部農芸化学科卒業

同年、野田醤油(現・キッコーマン醤油)株式会社入社

財団法人・野田産業科学研究所勤務を至て、同社研究所勤務、現在に至る。

昭和46年 農学博士

現在、中央研究所、主任研究員

入社以来、醤油醸造法の改良に関する開発的研究、並びに醤油醸造に於ける麴菌諸酵素の役割に関する基礎的研究に従事。

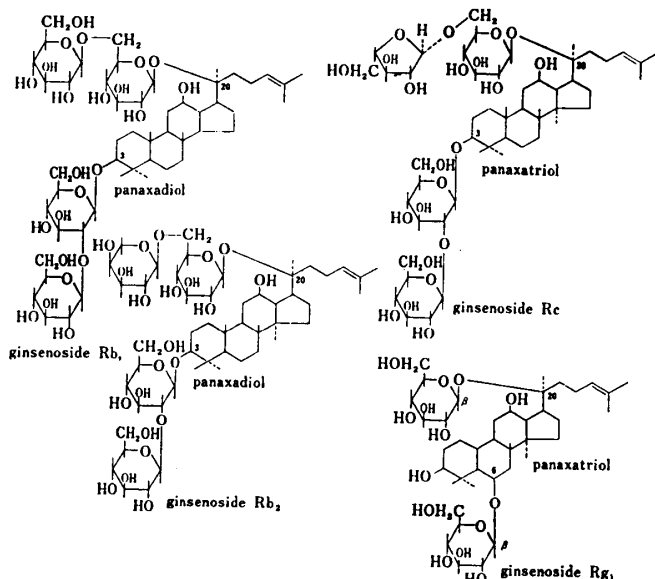
## 各種含糖化合物の生化学意義〔II〕

星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈 参

ソ連の研究者はパナキリシドABCDERなど6種のニンジンサポニンを経験している。て

柴田、田中らはニンジンから数種の ginsenoside なるサポニンを取り出し、精製して構造を決定発表している。第11図参照。

第11図 エンジンのサポニン



これらの構造を見るとその各々が、何れも何らかの形で糖を含有している。この糖が構成的にあるいは生理的に原体に対していかなる役割を演ずるのか、その重要な働きが知りたい。

### ニンジンの生理作用

山本はそれぞれの動物試験の結果から次のようにいっている。その詳細については後記の文献を参照して欲しい。

富山大、大浦教授らの方法で抽出精製した fraction を用いての結果では脂質、タンパク質、DNAなどの生合成は、対照に比し何れも有意に増加した。またニンジンの有効成分は、骨髓作用については速効性である。

一方柴田、田中らの ginsenoside Rb<sub>1</sub> Rb<sub>2</sub> Re の混合物である GNS を *in vitro* に添加して、ラットの骨髓細胞 DNA の生合成に対する影響をみたところ、有意の増進作用を認めている。

したがってニンジン成分による骨髓細胞、DNA、RNA およびタンパク質脂質などの生合成の少なくとも一

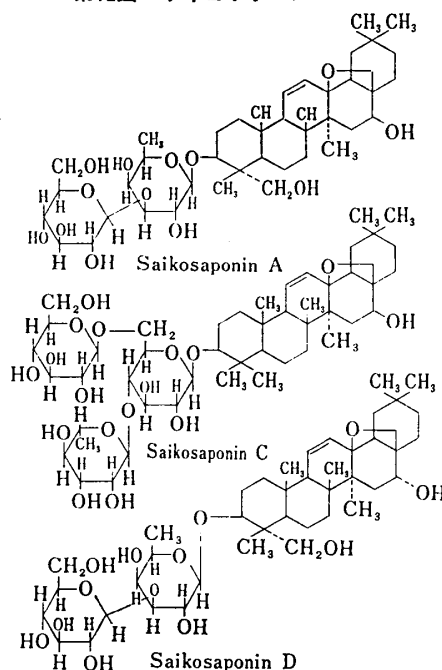
部は ginsenoside 特に Rb<sub>2</sub> Re Rg などにも帰せられるであろう。その作用はサポニンそのものであるが、糖部分がその作用を修飾する可能性が強い。しかもその糖の結合いかんによって、効果もちがってくるということは、その理由は不詳であるが誠に興味深く心をひく。

千葉大(医)の熊谷教授は、大浦がラットの試験で、タンパク生合成の促進を証明したので、同氏から低タンパク血症の患者への使用を依頼され、臨床に使用したところ、低タンパクの改善というよりむしろ貧血の改善を認めたとし、骨髓細胞でのニンジンの効果を検討した結果、RNA タンパクの生合成はもとより DNA の生合成の促進も認められた。

また分裂の盛んな精子形成にあずかる辜丸にも同様な効果があるだろうと思って検討した結果、思った通りであったので群大の名神教授に依頼して、低精子形成症に使用した結果は、テストステロンと同程度の造精作用が期待されるとのことである。

さらに東大(薬)の柴田教授の助力で Sinsenoside の効果は Rb<sub>2</sub> Rc が有効であることがわかった。配糖体のアグリコンが同一でも糖の結合のしかた一つで、効果が決定されるというのは驚きであったと、熊谷教授はいつている。

第12図 サイコサポニン



サイコサポニンとは従来漢方では胸脇苦満といって、慢性肝炎が助膜炎などの慢性症に有効と考えられていたが、ラッテの実験では、抗滲出作用と、強い抗肉芽作用があり、代謝作用として利胆作用もあり、そしてその作用はサイコサポニンのAとDにあることがわかった。

#### ガンおよび担ガン細胞に対する作用

ガン細胞は担ガン生体よりタンパクや脂質などを惜みなく奪って、自らの生長のための素材としている。ニンジンの成分はガン細胞そのもののDNA、タンパク、脂質などの合成には影響を与えないが、ニンジンが、組織自体よりも宿主側の代謝をいささかでも改善することにより、何らかの良い結果を期待しうるかも知れない。なおニンジン成分の投与は、ガン増殖による血中脂質の上昇度を弱める。

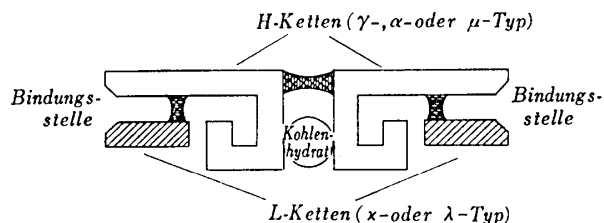
#### 免疫グロブリン Immuglobulin

免疫グロブリンは、 $\gamma$ -Globulinfraktion を構成する。このものは今日3つの主要部分に分けられている。

Immuglobulin G (1gGまたは $\gamma$ G)は約3%の炭水化物を含み、分子量160,000ヒトの血清の $\gamma$ -Globulinfraktionの主成分をなす。このものは4つのKetteからなり、2つの同じようなH鎖は分子量50,000、2つの同じようなL鎖の分子量は23,000である。H鎖はL鎖のように

種々な全型と従属グループが知られている。この鎖は、Disulfidgruppe と副結合手の共同からなっている。

第13図  $\gamma$ G-Globulinの構成図型



LおよびH鎖は抗原に対して特別な結合鎖をつくる。この結合はしばしば副結合手によって行われるが、その高度の特異性は今日まだ明かにされていない。

免疫グロブリンGは、約7.5%の炭水化物を含み殆ど分子量の同じである免疫グロブリンA (IgAまたは $\gamma$ A)と免疫グロブリンM (IgMまたは $\gamma$ Mあるいはマクログロブリン)とを傍らに存在する。免疫グロブリンMは分子量900,000~1,000,000、約10%の炭水化物を含んでいる。このものは1gGに似た構造をもった基礎分子のHexamereである(第2表参照)。

第2表 血液プラズマ中の重要プロテイン

|                  | 標 示 N                      | 分 子 量         | 炭水化物 % | プラズマ中の濃度 X  | 生 物 学 的 作 用                        |
|------------------|----------------------------|---------------|--------|-------------|------------------------------------|
| $\alpha_1$ グロブリン | 1. バラアルブミン                 | 61,000        | 0.4    | 10-40       | チロキシン結合                            |
|                  | 2. アルブミン                   | 69,000        | 0.0    | 3,900-5,500 | 滲透作用                               |
|                  | 3. 酸性 $\alpha_1$ -グリコプロテイン | 44,000        | 41.4   | 70-110      | —                                  |
|                  | 4. $\alpha_1$ リボプロテイン      | 200,000       | 1.4    | 290-770     | 脂質リピットのユ送                          |
|                  | 5. $\alpha_1$ アンチトリプシン     | 54,000        | 12-4   | 190-500     | トリプシン抑制                            |
|                  | $\alpha_1$ アンチキモトリプシン      | 68,000        | 22.7   | 14-34       | キモトリプシン抑制                          |
|                  | 6. $\alpha_1$ Xグリコプロテイン    | —             | 13.0   | 10          | —                                  |
| $\alpha_2$ グロブリン | 7. コエルロプラスミン               | 160,000       | 8.0    | 10-40       | 酸化酵素?                              |
|                  | 8. $\alpha_2$ マクログロブリン     | 820,000       | 8.4    | 130-380     | プラスミン } 抑制                         |
|                  | 9. ハプトグロブリン                | 10,000        | 19.3   | 10-220      | トリプシン } 遊りへモグロビン結合                 |
| $\beta$ グロブリン    | 10. $\beta$ -リボプロテイン       | 3-20X<br>100万 | 1.8    | 290-950     | 脂質リピットのユ送                          |
|                  | 11. トランスフェリン               | 90,000        | 5.8    | 200-456     | 鉄結合—ユ送 プラシマ中                       |
|                  | 12. $\beta_2$ c-グロブリン      | —             | 3.0    | 80-140      | c <sub>3</sub> 補充因子                |
|                  | フィブリノーゲン                   | 341,000       | 5.0    | 200-600     | 血液凝固                               |
| $\gamma$ リグロブ    | 13. $\gamma$ グロブリン         | 160,000       | 2.9    | 810-1800    | } 異種プロテイン<br>} バクテリア抗原の抗体<br>抗体の定着 |
|                  | 14. $\gamma$ Aグロブリン        | 150,000       | 8.1    | 120-400     |                                    |
|                  | 15. $\gamma$ Mグロブリン        | 960,000       | 10.9   | 80-170      |                                    |

脾臓および骨髄の腫瘍になった時には、プラズマ細胞は著明に増加する。その際には異状のプロテイン (パラ

プロテイン) が、血中プラズマ中、ときには尿中にもしばしば現われる。このパラプロテインは、免疫グロブリン

ンによく似ている。特に興味あるのは、いわゆるBence-Jones-Proteinで、このものは低分子のために腎機能を通過し、腎から易く尿を分離することができる。このものは単一あるいは2室のL鎖でXあるいは入入入型である。

#### おわりに

グリコシド、サポニン、含糖ステロイドなど糖質を含む化合物で、生理的に枢要な作用をもっているものについて、もちあわせの文献から取り出して見た。これはほんの一部に過ぎないであろうが、しかし、それによって示唆されるものは少なくないと思う。

朝鮮人参茶についてみても、いろいろ考えさせられることが多い。薬物がこの世に生れた時から今日まで、ずっと秘茶として用いられてきたこと、副作用は殆どなく緩慢ながら確実に薬効をあらわして今日に至ったことなど。その意は誠に深く大きい。主反応をあらわす成分、Ginsenosideのほか、ビタミンB群、ニコチン、パントテン酸様因子、 $\beta$ システロール-D-グリコシドなど単独でも有効な性能をもつものを抱合していることは、誠に意義深いものと思われる。

古来強壯、強精剤として口伝いを頼って使用していた人達も、近代科学のメスが入って、DNA、タンパクの合成能、増血作用、性的にはテストステロン様作用など確認されるに至って安心感と、古人の能力の偉大さに驚いているであろう。

カンゾウにしても同じようであろう。グリチルリチン、グリチルレチン酸などが抗炎症作用、抗湿疹能、脱コレステロール作用、抗潰瘍作用などをもっていることが発表されるに至って漢薬の信頼性はさらに倍加された。

古人はこれらの作用能を長年の臨床実験(経験)の累積により得たものであって、誠に貴重である。このことは現在用いられている漢薬全部とはいえないが、その多数のものについてはいいうるであろう。

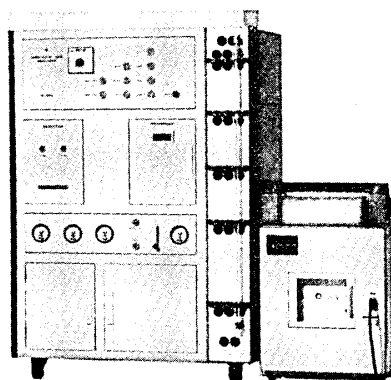
昨年4月(1974年)の薬学年次大会での柴田教授の特別講演によれば、アメリカイリノイ大学薬学部のAransworthの調査では、アメリカで、1976年1種またはそれ以上の植物成分を含む処方箋が243,000,000あり、これはアメリカの金処方の23.02%に当るといふ。生薬(漢薬)の活用がうかがわれる。

柴田教授はさらに、古来から用いられている生薬について、その有効成分の未詳なるものが余りにも多い。われわれの周辺で漢方に用いられている生薬の大部分のものは、まだ十分な科学的検討を経ていないと。

ニンジン、カンゾウなどが現代科学のメスにより、その成分薬効などが明かにされ、それが古来から言い伝えられていたそのうらづけとなったことは、先哲の明のすぐれていたことを認知させられる。

#### 文 献

- 1) P.Karlson, kurz Lehrbuch d.Biochem.(1967)
- 2) Wolfgang wirth. Toxikolog, Fibel. (1971).
- 3) 柴田承二, 日薬学会94年会特講要旨 103.(1947).
- 4) 柴田承二, 蛋白質, 核酸酵素 Vol.12, 23 (1967).
- 5) 柴田承二, 代謝, 監, 増刊 Vol.10.619.(1973).
- 6) 山本昌弘, 代謝, 監, 増刊 Vol.10.(1973).
- 7) 大塚恭男, 代謝, 監, 増刊 Vol.10.(1973).
- 8) 熊谷 朗, 代謝, 監, 増刊 Vol.10.(1973).
- 9) 熊谷 朗, Creata 3, 30号20.(1973).
- 10) 大浦彦吉, 生化学 Vol.45.804.(1973).
- 11) 川崎敏男, 日薬学会94年会受賞講要旨 1.106.(1973).

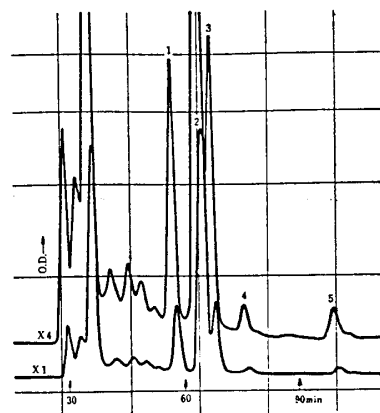


(写真は全自動型です)

## カルボン酸分析計の ご 案 内

カルボン酸の特異的比色定量法を用いるカルボン酸分析計が発売されました。これに用いる専用試薬は弊社で販売して居りますので、ご照会下さい。

性能：検出感度：10 $\mu$ g/Peak  
定量性：各カルボン酸について0.1-4 $\mu$ molまでBeerの法則に従います。



1.ピログルタミン 2.乳酸  
3.酢酸 4.ギ酸 5.コハク酸  
しょうゆ(本醸造)の有機酸の  
クロマトグラム

S-303(標準型)

S-603(全自動型)

関東化学株式会社

(装置製造元 盛進製薬株式会社)

## カルバニオン型金属化合物を用いる最近の合成反応〔III〕

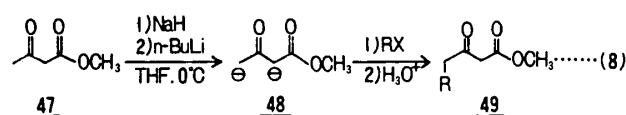
早稲田大学理工学部教授 理学博士 多田 愈  
早稲田大学理工学部化学教室 篠崎 開

## V) ジアニオンの反応

ジアニオンの反応を大別すると、ジアニオンの二つの反応点の反応性の相違を利用する反応と、両方の反応点を利用する反応に大別されるが、現在のところ前者の反応が大部分である。

Huckin等はアセト酢酸メチルのジアニオンと親電子試薬との反応を報告している<sup>10), 11), 12)</sup>。

アセト酢酸メチル47にTHF中0℃でNaHを作用させモノアニオンとし、さらにn-BuLiを作用させるとジアニオン48が高収率で得られる。

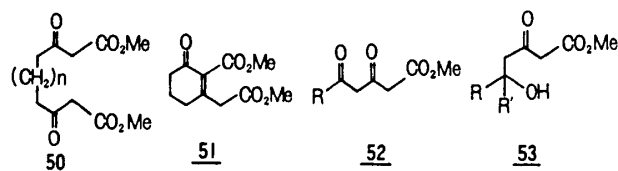


ジアニオン48を0°~25℃でハロゲン化物と5~15分反応させると、γ-置換-β-ケトエステル49(E=R)が表IVに示した収率で得られる(式8)。

ジアニオン48にジハロゲン化物1当量を反応させると2:1付加体50が得られる。ジブロメタンと反応させると50(n=1)を経て分子内アルドール縮合物51(62%)が得られる。

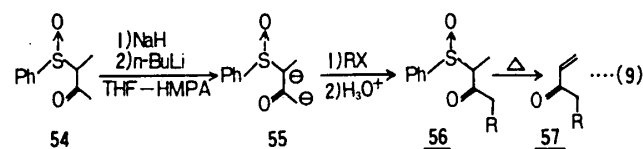
表IV

| R X                                    | 収率(%) |
|----------------------------------------|-------|
| Me I                                   | 81    |
| EtBr                                   | 84    |
| CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> Br | 83    |
| PhCH <sub>2</sub> Cl                   | 81    |

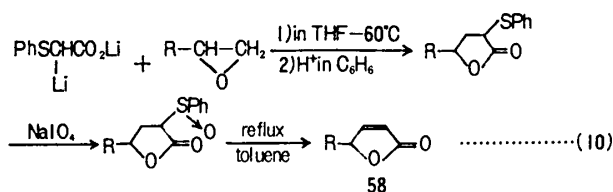


ジアニオン48とエステルとの反応ではγ-アシル-β-ケトエステル52を生じ、ケトンとの反応ではアルドール型縮合物53が生ずる。

スルホキシドの熱分解によってオレフィンを得る反応とジアニオンの反応を組み合わせるとビニルケトンの優れた合成法となる<sup>13)</sup>。



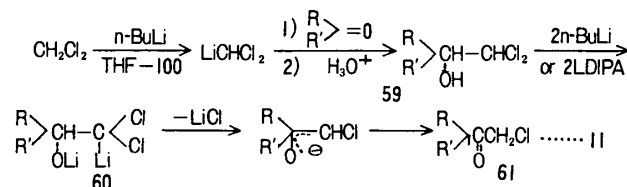
メチル-α-スルフィニルエチルケトン54はTHF-HMPA中NaH、つづいてn-BuLiで処理するとジアニオン55となる。55にハロゲン化アルキルを作用させてアルキル化したのち、熱分解するとビニルケトン57が得られる(式9)。宇田等もフェニルチオ酢酸のジアニオンを利用してブテノライド58の合成を報告している<sup>14)</sup>(式10)。



## VI) リチウムカルベノイドの反応

次にアニオンの転位を伴う系について紹介する。

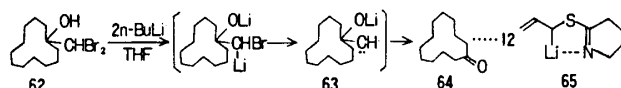
ポリハロメチルアニオンはカルベノイドとして有用であるが、筆者等はジクロルメチルリチウムを低温下カルボニル化合物に求核的に反応させ、α-オキシジクロルメチルカルビノール59を得、それが転位を伴ってクロルケトンを与えることを見出した(式11)<sup>15)</sup>。



カルビノール59に2当量のn-BuLiあるいはLDIPAを作用させると、ジアニオン60を経てLiClの脱離に伴ない水素が転位しα-クロルケトン61が得られる。カルビノール59においてR'=Hの場合は水素のみが転位したクロルケトンが高収率で得られる。この反応を環状ケトンに適用した場合環拡大反応が起こる。

カルビノール59の収率に関して問題があったが、野崎等は<sup>16)</sup>ポリハロメタンとカルボニル化合物をTHFに溶解し-78℃でLDCAを用いてリチウム化した場合高収率でカルビノール59を得ている。

さらに野崎等はこの様にして得られたカルビノール62に、-78℃で2当量のn-BuLiを作用させ、カルベノイド



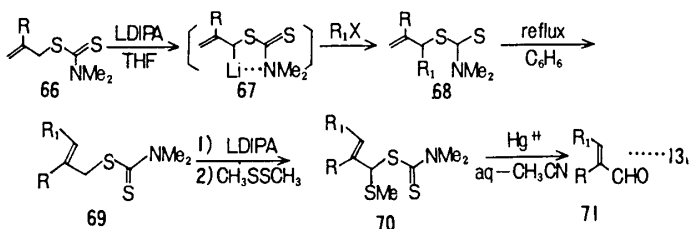
63を経て環拡大された、シクロトリデカノン64を89%の収率で得ている(式12)。

この反応は各種環状ケトンの環拡大反応に適しており、いずれもかなり高い収率で環拡大ケトンを得ている。

## VII) アリルアニオン

アリル誘導体のアニオンとしては65の型のものが広く用いられている。アニオン65は窒素原子の配位によるキレーションのためイオウのα位が選択的にリチウム化される。

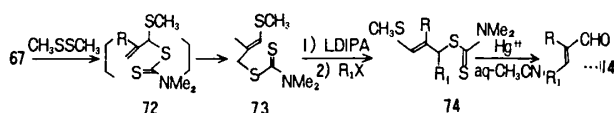
同様のアニオンとしてS-α-リチオアリルジチオカルバネート67の利用が報告されている<sup>17)</sup>。66とLDIPAとの反応で得られるカルバニオン67は容易にアルキルハライド



ドと反応し68となる。68を単離することなくベンゼン中環流すると[3,3]転位を起こし69が得られる。

69を再度リチウム化し、ジメチルジスルフィドを作用させると70となる。70を加水分解するとE-α, β-不飽和アルヒド71が得られる(式13)。

一方まず67にジスルフィドを反応させてからアルキル化を行なっても同様の生成物が得られる(式14)。この場



合には72は単離されず、転位生成物73が直接得られる。73を再度リチウム化しアルキルハライドを作用させ74とし、加水分解により71が得られる。

表 V

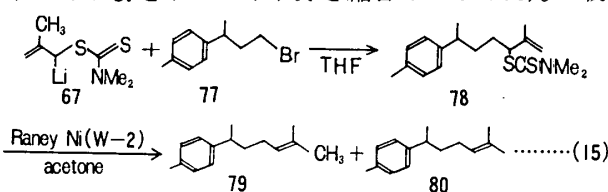
| R               | 方法  | R <sub>1</sub> X                   | 生成物                                        | 収率(%) |
|-----------------|-----|------------------------------------|--------------------------------------------|-------|
| H               | 13式 | CH <sub>3</sub> I                  | +trans<br>CH <sub>3</sub> CH=CHCHO         | 95    |
| H               | 13式 | n-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> I | n-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH=CHCHO | 78    |
| H               | 14式 | "                                  | H-CH=CHCHO                                 | 67    |
| CH <sub>3</sub> | 13式 | "                                  | n-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH=CHCHO | 69    |
| CH <sub>3</sub> | 14式 | "                                  | H-CH=CHCHO                                 | 68    |

これらの反応結果を表Vに示す。

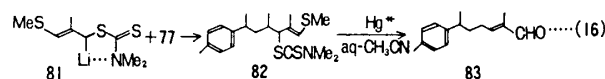
### VIII) 天然物合成への応用

Nakai等はVIIで述べた反応を利用して, cuncumene79, nuciferal83を合成している<sup>18)</sup>。

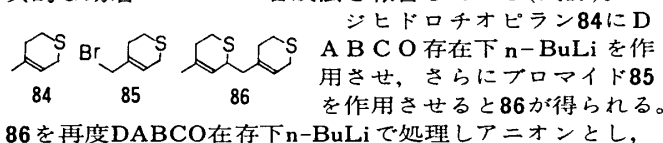
アニオン67とブロマイド77を縮合させると90%の収率



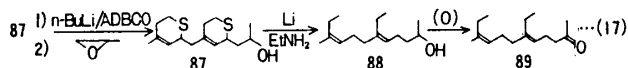
で78が得られる。78をRaney Ni (W-2)で脱硫すると定量的に79と80の5:1の混合物が得られる(式15)。また前述で述べた14式にしたがってnuciferal83が81から65%の収率で得られている(式16)。



近藤等<sup>19)</sup>はジヒドロチオピラン誘導体を用いて立体特異的な幼若ホルモンの合成法を報告している(式17)。

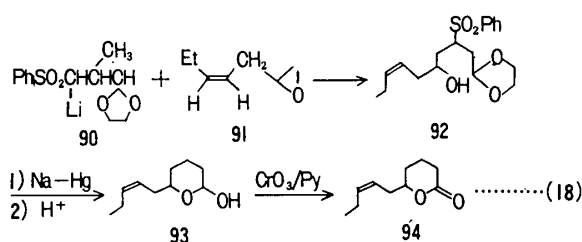


86を再度DABCO存在下n-BuLiで処理しアニオンとし、



プロピレンオキシドを反応させると87が得られる。87をエチルアミン中リチウムで脱硫し88としJones酸化により89が得られる。89より幼若ホルモンへの誘導経路はすでに報告されている<sup>20)</sup>。

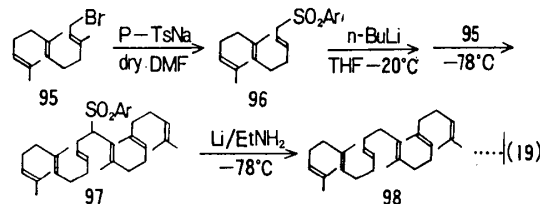
さらに近藤等は、スルホンアセタールアニオン90を用



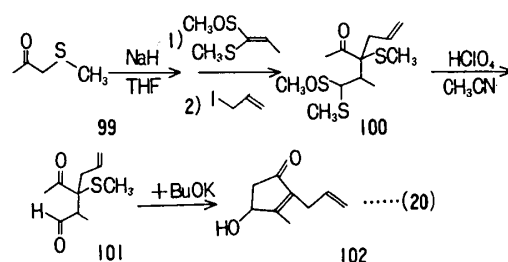
いてjasminelactone 94の合成を報告している<sup>21)</sup>。アニオン90はエポキシド91と反応し縮合物92を72%の収率で与える。92を脱硫し、さらに環化させ得られる93を酸化するとjasminelactone 94が92より76%の高収率で得られる。(式18)。

Griecoらも<sup>22)</sup>スルホンを利用してall-trans-fornesalの二量化を行ないall-trans-squaleneを67%の収率で得ている(式19)。

Schlessingen等<sup>23)</sup>は、イオウ化合物を利用して, alle-throelone cis-cineralone等のrethroloneを得ている(式20)。



チオメチルアセトン99にNaHを作用させアニオン化しこれにketene thioacetal monoxideを作用させさらにヨヨ化アリルを反応させるとほぼ定量的に100が得られる。



100は過塩素酸で溶易に定量的に加水分解され101となる。101をt-BuOKで処理するとdl-allethronineが78%の収率で得られる。同様の方法により各種rethraloneが合成されている。これらのhydrocyclopentenone系はprostaglandine類に導くことができる点で興味を持たれる<sup>24)</sup>。

### おわりに

有機リチウム化合物や、銅化合物の反応に関しては非常に多くの文献が見られ、とても短いスペースにまとめることは不可能である。本稿では著者の主観的判断で興味ある反応例についてその一部を紹介するにとどめた。

### 文 献

- 10) S.N.Hackin, L.Weilen, Can. J. Chem., **52** 1343(1974).
- 11) S.N.Hackin, L.Weilen, ibid., **52** 2157(1974).
- 12) S.N.Hackin, L.Weilen, J.Amer. Chem. Soc., **96** 1082('74).
- 13) P.A.Grieco, D.Boxler, C.S.Pogonowski J.C.S.Chem. Comm., 497(1974).
- 14) K.Twai, M.Kawai, H.Kosugi, H.Uda, Chemistry Letters 385(1974).
- 15) I.Kuwajima, H.Shinozaki, S.Hayakawa ibid 197(1973).
- 16) H.Taguchi, H.Yamamoto, H.Nozaaki J.Amer. Chem. Soc. **96** 3010(1974).
- 17) T.Nakai, H.Shiono, M.Okawara Tetrahedron Lett., 1974, 3625.
- 18) T.Nakai, H.Shiono, M.Okawara Chemistry Letters 1975, 249.
- 19) K.Kondo, A.Negishi, K.Matsui, D.Tunemoto J.C.S. Chem. Comm. 1972, 1311.
- 20) B.M.Trost, Accounts Chem. Res., **3** 120(1970).
- 21) K.Kondo, E.Saito, O.Tunemoto Tetrahedron Letters 1975, 2275.
- 22) P.A.Grieco, Y.Masaki J.Org. Chem **39** 2135('74).
- 23) R.F.Romanet, R.H.Schlessinger J.Amer. Chem. Soc. **96** 3701(1974).
- 24) A.F.Fluge, K.G.Untch, J.H.Fried ibid., **94** 9256('72).

## 新しいカルシウム代謝調節物質 (3 報)

理学博士 黒 沢 雄 一 郎

昭和47年度、48年度の新年号に、新しいカルシウム代謝調節物質として、血清中のCaを低下させる物質について、その抽出、精製法、並びに治療的な応用面について述べた。この物質はカルチトニンと命名され、哺乳動物では甲状腺から、魚類、両棲類、鳥類では鰓後腺から分泌されるポリペプチドである。このポリペプチドは、面白いことに動物の種に関係なく共通して32個のアミノ酸から成っていて、既にウシ、ブタ、サケ、ヒトのカルチトニンについては、そのアミノ酸配列も決定され、ウシとブタは極めて構造が類似している。今回新たにウナギから得られたウナギカルチトニンの構造が明らかにされたので、紹介してみることにした。

### 抽 出

ウナギの心臓付近の食道に付着した大静脈を含む組織および心の膜を原料とし、10倍量のアセトンで脱脂、脱水を3回繰返し、更に5倍量のクロロホルム、ついでアセトンで処理し、脱脂乾燥末を調製する。この乾燥末のカルチトニン活性(Ca低下作用)は1mg当り20単位。次に、この脱脂末をブタノール：酢酸：水からなる混合溶媒を用いて、50°Cで24時間攪拌し、カルチトニンを抽出する。抽出液を遠沈して上清をとり、50°Cで1/2量まで減圧濃縮する。この濃縮液に5倍量の冷アセトンを加えて、冷室に1夜放置する。生成した沈殿を遠沈して集め、アセトンで洗浄して、アセトン乾燥末を調製する。活性は1mg当り300単位。

### 精 製

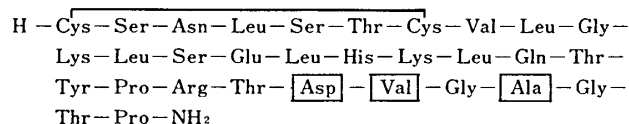
このアセトン乾燥末に約20倍量の0.2NHClを加えて、ホモジネートし、遠沈して上清を取り、上清を(i)セファデックスG-75にかけ、溶出液に0.1Nギ酸を用いて、ゲル濾過する。活性画分を集め、凍結乾燥する。この凍乾末を再び、0.1Mギ酸アンモン(PH3.4)に溶解し、(ii)SP-セファデックスC-25にかけ、0.1~0.7Mギ酸アンモン(PH3.4)で溶出し、活性画分を集める。この活性画分をメンブランフィルター(アミコンUM-2)で濃縮し、濃縮液を凍結乾燥する。この凍乾末を尿素を含む0.1Nギ酸に溶解し、(iii)セファデックスG-50にかけ、0.1Nギ酸で溶出し、活性画分を集め、凍結乾燥する。次に、この凍乾末をHClでpH4.3に調製した水に溶解し、(iv)CM-セルローズにかけ、0.01~0.07Mギ酸アンモン(pH4.3~pH6.0)で溶出する。活性画分を集め、凍結乾燥する。活性は、凍乾末1mg当り2000単位。この活性粉末を

再び0.1Nギ酸に溶解し、(v)セファデックスG-50にかけ、0.1Nギ酸で溶出し、活性画分を集めて、凍結乾燥する。かくして(i)~(v)の5回のカラムクロマトグラフィーを行なうことにより得られた最終の凍乾末は、1mg当り4,000単位の活性を示し、薄層クロマトグラフィーおよびディスク電気泳動、N末端分析により、単一のものであることが確認された。<sup>1)</sup>

### 一 次 構 造

構造の決定は、常法に従って、エドマン分解法およびDansylエドマン法によって行われ図1に示す通りである。

図1 ウナギカルチトニンの一次構造



(Cysはシステインを、Serはセリンを、Asnはアスパラギンを、Leuはロイシンを、Thrはスレオニンを、Valはバリンを、Glyはグリシンを、Lysはリジンを、Glnはグルタミンを、Gluはグルタミン酸を、Hisはヒスジンを、Tyrはチロシンを、Proはプロリンを、Argはアルギニンを、Aspはアスパラギン酸を、Alaはアラニンを表わす)

既に決定されているサケカルチトニンの構造と比較して、みると、サケでは上記の    部分が、

Asp → Asn, Val → Thr, Ala → Ser で、3個所のアミノ酸が異っているだけである。比活性は、サケは、1mg当り2,000~3,200単位であるのに対し、ウナギは、1mg当り3,700~6,000単位で、ウナギの方が強い。

活性の決定は、検体を適当に稀釈した後、雄ラットに静注し、1時間後に血液を採取し、血清Caを原子吸光法によって測定する。一方、標準ブタカルチトニンの一定量を同様に、雄ラットに静注し、血清Caを測定して、標準曲線を作成する。これに検体の値を対応させて、力価を求める。しかし、ブタの場合はブタ標品を、サケの場合はサケ標品を用いて、力価を決めるのが好ましいと思われる。それは、種によってCa低下の挙動(持続性など)が異っているからである。

次にヒトカルチトニンの分子の形について、Byfieldら<sup>2)</sup>は、免疫学的研究から、図2の様な形を推測している。既ち、分子は大きく彎曲し、N端とC端とが接近している。これは、8番目のMetとC端側のどこかとの間に、interactionが起こり、この様な形をしていると述べてい

る。また、—S—S—結合を切断すると、活性は消失してしまうことや、C端のプロリンアミドの存在は活性に重要な役割をしていることなども、この様な形を裏付けている様である。また、ヒトカルチトニンの場合は、単量体のほかに、二量体も存在し、その構造は、図3の様に“Antiparallel”型であることが確かめられている。生物活性は両者いずれも、ほぼ同じである<sup>3), 4)</sup>。

図2 ヒトカルチトニンの分子形(推測)

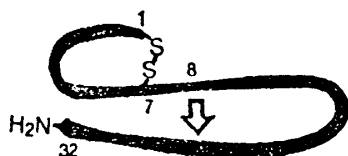
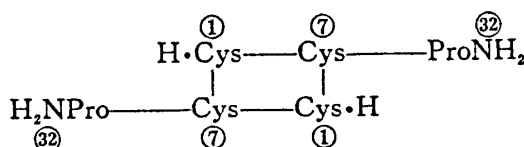


図3 ヒトカルチトニンの二量体



#### 合成アナログ

合成アナログについては、かなりの特許が公告されている。その中で、ドイツのサンドグループ<sup>5)</sup>研究陣によるサケカルチトニンの15位のGluをAspに、22位のTyrをPheに置換し、さらに28番目以後のアミノ酸配列をヒトカルチトニンのそれと同様に、サケとヒトの「合の子」のように合成されたものは、1mg当り3,000~6,000単位であると報告されており、これは恐らく、合成品では最も強い活性であろうと思われる。

#### 薬理作用

ウナギカルチトニンは、他の既知カルチトニンと同様に、血清Caを低下させる作用のあることは、上述してきた通りであるが、このほかに、ブタカルチトニンが、ラットを用いた実験で、胃酸分泌抑制作用<sup>6)</sup>のあることから、雄ビーグル犬を用い、ペントガストリンを静注して胃酸分泌が最高に達したとき、ウナギカルチトニンの16単位相当量を静注し、その前後における胃液分泌量及びペプシン分泌量を検討した結果、両者の分泌量が著しく抑制されることを認めた。(サケカルチトニンについても同様に抑制作用があることが認められている。)

このように、カルチトニンが胃液の分泌抑制を示す機序については、まだ不明の点が多いが、恐らく、迷走神経を介して、ガストリン作用に拮抗して作用するものと考えられている<sup>7)</sup>。

次に、Dr. Coppらは、サケカルチトニンが、ブタと比較してin vivoで作用がより強く、作用時間の長いことを見出し、このことは、サケはブタよりも血清中で不活性化されにくいと指摘している。そこで、ウナギもサケと同様にin vivoで作用時間が著しく長いので、実際にin

vitroでヒト血清とウナギ、サケ、ブタカルチトニンを各々incubateし、その後の活性について調べた結果、予期した如くウナギの場合が抜群に不活性化されにくいことが認められた<sup>8)</sup>次に、ヒト血清以外に、雄ラットの肝、腎のhomogenateとincubateした時の活性の変化について検討した結果、肝では不活性化されにくかったが、腎とincubateした時には、ブタと同様不活性化された。(サケもウナギ同様、肝では殆んど不活性化されないが、腎では不活性化される)<sup>9)</sup>

最後に、免疫学的な研究<sup>10)</sup>について述べる。1mg200単位程度の精製物を用い、ウシ血清アルブミンと結合させ、これをモルモットに2週間間隔で感作して得られた抗血清は、最終稀釈濃度1,000倍でRadioimmunoassayの検量曲線が得られ、この時の最小検出感度は100pgである。この抗体は、ACTH、グルカゴン、ガストリン、副甲状腺ホルモン、ヒト成長ホルモンと交叉免疫はなく、また、ブタ、ヒト、サケカルチトニンとも交叉免疫反応を示さない。

以上、サケカルチトニンに続き、現在までに知られた新規ウナギカルチトニンの展望を紹介してきたが、今後これが、医薬品として利用され、治療へ貢献することを期待している。

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謝意を表する。

#### 文 献

- 1) 渡辺：公開特許公報 昭和50-95414
- 2) C.H.Bufield, et al.: Biochem.J., **127**, 199(1972).
- 3) B.Riniker, et al.: Helv. Chim. Acta **51**, 1738, 1900(1968).
- 4) 榎原ら：ホルモンと臨床 **21**, 1203(1973).
- 5) サンド社：公開特許公報, 昭和47-9478
- 6) 折茂ら：医学のあゆみ, **82**, 579(1972).
- 7) 折茂ら：医学のあゆみ, **84**, 259(1973).
- 8) 折茂ら：医学のあゆみ, **87**, 188(1973).
- 9) 井藤ら：医学のあゆみ, **87**, 308(1973).
- 10) 山内ら：日本内分泌学会雑誌, **51**, 504(1975).

## シダ植物の昆虫変態活性物質に関する研究—その2—

Shidasteroneの構造研究<sup>11)</sup>— I

明治薬科大学助教授 薬学博士 奥 山 徹

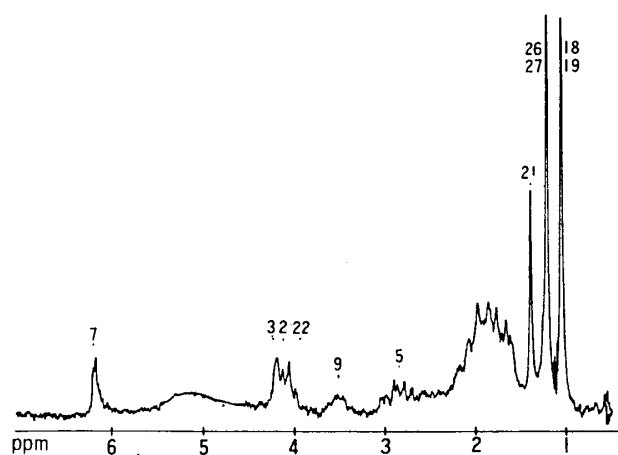
シシガシラ *Blechnum niponicum* Makino (Blechnaceae) から *ecdysterone* と *ponasterone A* とを単離し、それぞれを同定するとともに mp257–258° を示す物質を単離した。本品は文献未記載の化合物であったので *shidasterone* と名づけその構造解明に従事したが、筆者の研究中に今井らによって構造が提出された *stachysterone D* 同一物質であることが判明した。以下それに至った経過について述べる。

*shidasterone* は Liebermann–Burchard 反応で陽性を示し、元素分析値およびマススペクトルから分子組成  $C_{27}H_{44}O_7$  と考えた。*shidasterone* の IR スペクトルは *ecdysterone* (3) のような一般的な *phytoecdysone* と類似している。すなわち、 $3430\text{cm}^{-1}$  に水酸基、 $1643\text{cm}^{-1}$  に共役シクロヘキセノンに基づく特徴的な吸収が認められる。また紫外線吸収 (UV) スペクトルでは 244 nm に吸収極大が見られる。さらに  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (Fig. 1) では 6.21 ppm (1 H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) に  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン基の  $\alpha$  位の水素に基づくと思われるシグナルが認められることなどから、ステ

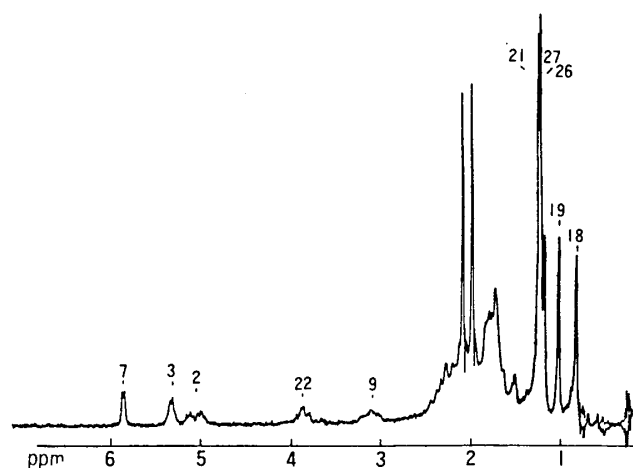
と 244 nm (7-en-6-one chromophore) の吸収極大が、298 nm および 243 nm に移ることから、C-14 位に存在した三級の水酸基が脱水してまず 7,14-dien-6-one chromophore を生じ、さらに 8, 14-dien-6-one chromophore となったことを示唆している。このことは酸の存在下で似たような変化をする *ecdysone* のそれと一致することからもよく支持される<sup>12)</sup> *shidasterone* の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルからは 5 個の四級炭素に付くメチル基の存在が認められる。

(Fig. 1 Table IV)。

そしてこれらのメチルシグナルのパターンは *ecdysterone* のそれらと非常によく似ているが、ただケミカルシフトが異なるのみである。*shidasterone* のマススペクトルは *ecdysterone* のそれとフラグメントパターンがよく似ている。すなわち C-20 : C-22 位間で開裂して生成したステロイド骨格に基づく特徴的なピークが  $m/e$  363, 345, 327 に、側鎖フラグメントが  $m/e$  99 (基準ピーク), 81 に認められる。このことから *shidasterone* の母核と側鎖とは *ecdysterone* のそれとよく似ていることがわかる。つぎに *shidasterone* と *ecdysterone* の化学的性質で最も大きな違いは室温中無水酢酸–ピリジンでそれぞれをアセチル化した際、*shidasterone* は 2, 3-diacetate (2) を、一方の

Fig. 1.  $^1\text{H}$  NMR Spectrum of Shidasterone in  $C_5D_5N$ Table IV.  $^1\text{H}$  NMR Signals of the Ecdysones (in  $C_5D_5N$ , ppm from TMS)

| Substance    | 2-H       | 3-H         | 5-H        | 7-H       | 9-H         | 18-H      | 19-H      | 21-H      | 22-H       | 26-H<br>27-H |
|--------------|-----------|-------------|------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|--------------|
| Shidasterone | 4.10<br>m | 4.19<br>ddd | 2.95<br>dd | 6.29<br>d | 3.53<br>ddd | 1.06<br>s | 1.06<br>s | 1.39<br>s | 4.06<br>dd | 1.22<br>s    |
| Ecdysterone  | 4.12<br>m | 4.19<br>ddd | 2.95<br>dd | 6.23<br>d | 3.54<br>ddd | 1.20<br>s | 1.07<br>s | 1.57<br>s | 3.83<br>dd | 1.37<br>s    |

Fig. 2.  $^1\text{H}$  NMR Spectrum of Shidasterone 2,3-DiacetateTable V.  $^1\text{H}$  NMR Signals of the Ecdysone Acetates (in  $CDCl_3$ , ppm from TMS)

| Substance                         | 2-H  | 3-H  | 7-H  | 9-H  | 18-H | 19-H | 21-H | 22-H | 26-H | 27-H |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Shidasterone                      | 5.05 | 5.32 | 5.86 | 3.10 | 0.80 | 1.00 | 1.23 | 3.86 | 1.16 | 1.21 |
| 2,3-diacetate                     | ddd  | ddd  | d    | ddd  | s    | s    | s    | dd   | s    | s    |
| Ecdysterone 2,<br>3,22-triacetate | 5.04 | 5.31 | 5.85 | 3.10 | 0.85 | 1.02 | 1.24 | 4.79 | 1.18 | 1.21 |
|                                   | ddd  | ddd  | d    | ddd  | s    | s    | s    | dd   | s    | s    |

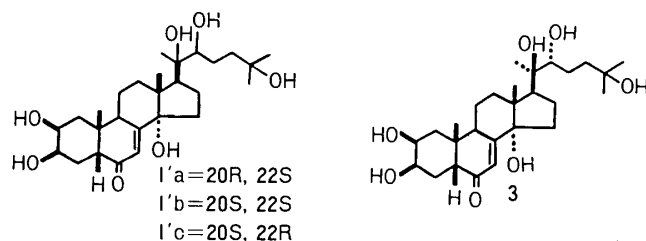
ロイド骨格に 7-en-6-one 構造を有するものと考えられる。さらに *shidasterone* をメタノール性塩酸と加熱する

ecdysterone は 2, 3, 22-triacetate を与えることである。さらに shidasterone 2, 3-diacetate を Malaprade 酸化開裂反応や、アセトニド形成反応等を試みたが、いずれも原料回収に終わった。ecdysterone は上のような反応で 2, 3 および 20, 22 位でグリコール開裂をし、またジアセトニドを形成する。さらに shidasterone は 2 位と 3 位の  $\beta$  位に水酸基をもち、A 環と B 環とが *cis* 縮合をしていることがつぎのことから明らかとなった。

すなわち、1) shidasterone diacetate と ecdysterone triacetate の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを比較したところ C-19 位のメチルシグナルと C-2 と C-3 位のアセトキシル基の根元のシグナルのケミカルシフトならび分裂様式が一致している (Fig. 2 ならびに Table V 参照)。

2) shidasterone と ecdysterone の <sup>1</sup>H NMR のスペクトルで C-2, 3, 9, 19 位のケミカルシフトならびに分裂様式がよく似ている (Fig. 1, Table IV を参照)。3) 施光分散 (ORD) 曲線は 337nm ( $a + 77$ ,  $[\Theta] + 3.2 \times 10^3$ ) に正のコットン効果を示している。このことは ecdysterone のように A/B 環が *cis* 縮合であることを支持している。一方マススペクトルのデータからその存在を考えた C-22 の水酸基はアセチル化されない性質を持っていると考えられた。事実、diacetate の <sup>1</sup>H NMR スペクトルで C-22 位のメチン水素が 3.87ppm に認められる。そして C-22 位のシグナルの形 (dd) から隣接 C-23 位には水素が 2 個ついていることがわかる。もう 1 個の酸素原子は側鎖に存在し、しかも shidasterone の <sup>1</sup>H NMR のスペクトルで 1.22ppm に現われる 2 個のメチル基およびその diacetate のそれで、1.16 と 1.21ppm に認められる C-26 と C-27 位のメチル基は根元に酸素原子が付くためにやや低磁場に移動していると考えられる。側鎖の構造で未だ帰属されていない炭素、水素はメチレン基 1 個であるから、C-23 位のメチレン基 2 個の四級炭素に付いた C-25 炭素原子の間にメチレンを置き、shidasterone の側鎖構造が帰納された。以上のことを考え併せると、shidasterone は ecdysterone の C-20 エピマー (1'c) あるいは C-22 エピマー (1'a) もしくはその C-20 と C-22 位に関する異性体 (1'b) のいずれかと考えられた。shidasterone が ecdysterone の C-22 エピマー (1'a) であるとする可能性は合成品の 22-*epi*-ecdysterone (1'a)<sup>13)</sup> と直接比較したことにより否定された。すなわち、C-20 位は 20S 配位であり、C-22 位は S または R 配位のいずれかである。

ここで C-20, C-22 位の水酸基の配位の違いにより、Malaprade 酸化反応、ならびにアセトニド形成反応に著しい差異が認められる事実に基づいて、モデル化合物として 5 $\alpha$ -cholestane-3 $\beta$ , 20, 22, 25-tetraol の 4 種の立体異性体を合成することにした。ところで ecdysterone の合成は独自に 3 つのグループ<sup>14-16)</sup>によって行われているので、モデル化合物の 1 つ (20R, 22R)-5 $\alpha$ -cholestane-3 $\beta$ , 20, 22, 25-tetraol の合成にはそのうちの森と柴田<sup>16)</sup>の方法を適用することにした。この方法は側鎖の合成で



立体特異性が高いことが知られているのでこのモデル化合物の合成には最適と思われた。そこでまず pregnanolone (4) をビニルマグネシウムブロミドと処理することにより、主生成物 (20S)-20-vinyl-20-hydroxy (5) と少量の (20R)-異性体 (6) を得た。化合物は <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいてビニル水素のシグナルが A B X 型として認められることからその構造を確認した。ここで C-20 位における配位の決定は、この反応が立体選択性があつたことから、クラム則を適用して考えるならば 20 $\beta$  OH とした方が妥当である。

一般に 20-オキソステロイドの付加反応 (金属水素による還元<sup>17)</sup> シアノヒドリン生成<sup>18)</sup> Grignard 反応<sup>19)</sup> は立体選択性が高く、導入された水酸基の配位は  $\beta$ -配位であることが知られている。主生成物 (5) は少量のビリジンの存在下<sup>20)</sup> テトラヒドロフラン中オゾン酸化に付すことにより、対応するヒドロキシアルデヒド (7) と副生成物 20-オキソ体 (4) を得た。この際、TLC と <sup>1</sup>H NMR スペクトルを用いてこれらの反応生成物の生成状況を調べた。アルデヒド (7) の構造は IR スペクトルで 2750 と 1700  $\text{cm}^{-1}$  にアルデヒド基に基づく吸収が認められることや <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて 9.63ppm にアルデヒド基の水素に基づくシグナルが一重線として認められることなどから確認された。このアルデヒド (7) は溶液中とくにアルカリ性の条件下ではかなり不安定で 20-オキソ体 (4) にもどってしまうことがわかった。

—以下次号に続く—

## 文 献

- 11) T. Takemoto, Y. Hikino, T. Okuyama, S. Arihara, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 6095; H. Hikino, T. Okuyama, S. Arihara, Y. Hikino, T. Takemoto, H. Mori, K. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1458 (1975).
- 12) P. Karlson, H. Hoffmeister, H. Hummel, P. Hocks, G. Spiteller, *Chem. Ber.*, **98**, 2394 (1965).
- 13) P. Hocks, Conference on Insect-Plant Interactions, Santa Barbara, 18-22 March, 1968.
- 14) G. Huppi, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 6790 (1967).
- 15) U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, *Tetrahedron Letters*, 1968, 1277.
- 16) H. Mori, K. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1970 (1969).
- 17) a) N. G. Gaylord, "Reduction with Complex Metal Hydride," Interscience Publ. Inc., New York, 1956, P. 268; b) K. Heusler, P. Wieland, C. Meystre, "Org. Synth." Vol. **45**, 57 (1965).
- 18) N. K. Chaudhuri, R. Nickolson, H. Kimball, M. Gut, *Steroids*, **15**, 525 (1970).
- 19) a) A. Mijares, D. I. Cargill, J. A. Glasel, S. Lieberman, *J. Org. Chem.*, **32**, 810 (1967); b) N. K. Chaudhuri, J. G. Williams, R. Nickolson, M. Gut, *J. Org. Chem.*, **33**, 3759 (1969).
- 20) G. Slomp, Jr., J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 915 (1958).



## 薬学の先駆者・丹羽藤吉郎(VI)

根本曾代子

### 薬品製造学の確立と模範薬局の構想

丹羽藤吉郎博士(1856~1930)は、前出の長井長義、下山順一郎、丹波敬三博士と共に、東京帝国大学薬学科初代教授として、薬品製造学講座を担当し、製薬工業振興に貢献された。兼務の模範薬局の構想も、医療の正常化に寄与する薬学の方向づけにはかならない。

若き日、薬学の危急を死守した勇断は、終生その背骨を支えた大義名分の表われであろう。

### 人間形成の環境

佐賀藩36万石鍋島氏御船方(海軍)取締・丹羽與左衛門を父とする二男の藤吉郎は、安政3年(1856)2月2日に生れた末子で、幼いころ父母は世を去ったので、嫁いだ優しい姉に愛育された。

名君として知られる藩主鍋島直正は、先進文化の摂取に意欲的で、嘉永2年(1849)蘭医モーニケの手引で、種痘史上に特筆される種痘普及の端緒をひらいた。海防上他藩にさがけて反射爐を建設して、兵器ほかの機械製造を奨励したが、安政2年(1855)に製した最古の機関車の模型が現存している。

進歩的な藩風と共に、鍋島藩を特色づける忠誠、信義を重んじる葉隠精神は強烈で、藩校で首席を占める藤吉郎少年の人間形成にも影響を及ぼした。家職の御船方を継いだ兄の雄九郎と藤吉郎の丹羽兄弟は、家中でも評判の俊才で、早くも出世のチャンスが訪れた。そのころ江戸幕府は命運尽きて滅亡し、明治新政の世に舞台は急転回したのであった。

### 薬学志向の過程

明治4年(1871)、丹羽雄九郎は政府の命を受け、造船学研究の目的で英国に派遣された。この年15歳の弟藤吉郎は、藩命で南校(東京大学の前身)に入り、ドイツ語科で中等程度の数学、理化学、博物学を学習した。文部省の創設直後で、学制も定まらず、生徒の年齢や学力も不同であった。翌明治5年8月学制が公布、第一大学区第一番中学と改称した。

明治6年、専門学校の開成学校と組織を改め、法学・理学・工学3科は英語に統一し、ドイツ語科は鉱山学に限られたため、丹羽藤吉郎、下山順一郎ら6名は、ドイツ語で教える他の分野を物色し、折よく東京医学校に新設された製薬学教場に転入することになった。

明治6年9月入学した神田和泉町の製薬学教場は、実験設備もない仮教室で、医科と合同の予科の授業を受けた。ドイツ留学から帰朝した柴田承桂教授の尽力で、ドイツから製薬化学担任のランガルトDr. A. Langgardが着

任し、明治9年11月に本郷の近代式校舎に移り、学習意欲が盛り上った。

明治10年(1877)4月、東京医学校と開成学校が合併して、わが国最初のユニヴァーシティである東京大学が創立し、製薬学科は東京大学医学部製薬学科(東京大学薬学部の前身)と機構を改めた。

翌明治11年3月29日、創学の曲折を経て、5年の製薬学科課程を修了した第1回生9名の卒業式が挙行された。丹羽藤吉郎は「酒中琥珀酸・グリセリンの量」について演述した。

### 製薬士誕生

現実の社会体制は、ドイツ流の製薬化学を活用する分野は未開拓の段階で、気負った卒業生を失望させた。教室助手に残った丹羽、下山、丹波ら以外は、病院や理化学教師に赴任した。必然的に志願者は激減するに至った。対応策として明治10年、製薬学科に2年速成の別課(13年以降3年制)が開設され、丹羽助手らはもっぱら別課の指導に当たった。

明治12年6月、大学卒業生に学士号が授与されることになったが、製薬学科生は「製薬士」という称号を不当な処遇とし、丹羽助手が代表で、製薬学士とすべしという建白書を、池田医学部総理に提出したが、結局、同年10月、1、2回生19名に対し、製薬士の学位授与式が行われた。

### 薬学の危機を死守

明治14年6月、丹羽助手は助教授に昇任した。同年11月、教頭ランガルトが帰国して、後任のオランダ人エイクマンDr. E.F. Eikmanは、製薬化学及び初めて植物成分分析、栄養化学を指導した。ランガルト、エイクマン両氏は第1版日本薬局方編纂にも寄与した恩人である。

明治17年にエイクマンの辞任後は外人教師を廃し、ドイツから帰朝したドクトル長井が教授となった。丹羽助教授は長井教授の有機化学の学殖に傾倒したが、教授は再び渡独して任を解かれた。

これより先、丹羽助教授は大学予備門(旧制高校の前身)教員、日本薬局方編纂御用掛を兼務し、医学部諮詢会員に選出された。

明治19年3月、帝国大学令が公布されて、東京大学各学部は、帝国大学各分科大学に組織改正されるとともに、すでに別課のみとなった製薬学科は除外されてしまった。

非常な衝撃を受けた丹羽助教授は、下山、丹波両助教授が留学中で、製薬学科復活のために、一身をなげうつ決意を固め、単身、森有礼文部大臣に面接を求めた。時

に30歳。背水の陣の気構えで、薬学が国民の健康生命を守る、文化国家の必須の学問領域である重要性を、誠こめて連日訴えつづけた。欧化主義の急先鋒である森文相は、薬学が医学と共に枢要な一分科であることを認識すると、薬学の存続を聴許し、潔く発令の撤回を命じた。

狂喜した丹羽助教授は、三宅秀医科大学長と折衝して、在学生の卒業と同時に別課を廃し、製薬学科は3年制の帝国大学医科大学薬学科に再編成された。

復活予算は最小限の範囲で、教授2名は留学を終えたドクトル下山とドクトル丹波を推し、丹羽助教授は留任に甘んじて、有機化学、植物分析法、調剤実習を受け持ち、明治20年(1887)9月11日、薬学科の授業を開始した。明治23年7月、薬学科第1回卒業生5名に、初の薬学士号が授与された。

薬学科の発足と同時に、選科制度が設定され、専攻科目を研究する薬剤師の入学を認め、選科生の学力を検定して、修了証書が授与された。

#### 第1回薬局長会議招請

明治23年3月から新しい「薬品営業並薬品取扱規則」の実施に先立って、三宅医科大学長は、丹羽助教授の公正無私の決断力と実行力を見込んで、附属医院薬局の整備改善の断行を懇請した。

多年の旧習を打破する難役を引受けた丹羽助教授は、徹底的に情実や弊習を排除し、乱雑な薬局内の整理整頓を督励した結果、見違えるような清潔な薬局に整備された。

これに自信を得た丹羽助教授の提唱で、長興専斎衛生局長、三宅学長、薬学科教授らの主催による全国公私立病院薬局長会議が、明治23年7月13日から3日間、医科大学で開催された。全国から参集した103名の薬局長のうち、過半数は医師であった。丹羽提案の新しい薬局経営及び調剤方法の改良等の諸事項が、全会一致で議決された。

#### 薬品製造学講座担任教授となる

明治26年9月、大学に講座設置が制定され、薬学第1講座(生薬学)担任下山教授、第2講座(衛生・裁判化学)担任丹波教授に次いで、第3講座(薬化学)担任で異変が起った。当然の処遇として、第3講座担任教授に発令された丹羽助教授は、自身の栄達を度外視して、薬学振興のために、有機化学の第一人者、長井博士の就任を切望してやまなかった。

しかし既に理科大学化学科教授に決った長井博士の転属は、極めて困難であったが、丹羽助教授の非常な努力が功を奏し、長井教授の第3講座担任が実現を見るに至った。

丹羽助教授は明治33年(1900)6月12日付で、製薬学研究の目的で3カ年のドイツ留学を命じられた。時に44歳であった。ベルリン大学薬学科に入り、主任のトームス教授の指導を受け、製薬化学の研究に全力を傾注した。

余暇には、日本に医薬品を輸出している世界有数のバイエル、メルク等の製薬工場を参観した所、日本では実

験の段階を出ない有機合成が、盛んに工業化されていた。薬局も医薬分業が完全実施されて、薬剤師の高い知性や社会的地位も先進国のゆとりを示していた。

留学の任務を果し、明治36年11月帰朝早々、12月26日付で、薬学博士の学位が授与された。薬学教室での指導も、留学中に得た新知見や進歩した機器類を取入れて、一段と円熟味と充実感を加えた。

時あたかも日露戦後で、需要の急増した輸入薬品抑制の対応策として、製薬研究の機が熟し、明治40年(1907)5月、薬学第4講座が増設され、薬品製造学担任は、名実共に、識見豊富な丹羽藤吉郎教授が就任した。

薬品製造学の性質上、丹羽教授は「学問の応用」の主旨者であったが、その実践の機会は早くも訪れた。大正3年(1914)に勃発した第1次世界大戦でドイツは医薬品の輸出を停止したため、自給化を迫られた。

丹羽教授は政府の対策委員として協力を惜しまぬ一方、門下生の要望に応じて、「薬品製造工業学会」を設立し、自ら会長に納まった。各自に研究テーマを与えて、懇切に実地指導の労をいとわず、工業化に大成させた。主な製品をあげると、無砒素塩酸、アスピリン、カフェイン、インジゴ、火薬安定剤、イヒチオールその他、需要の多い新薬の開発に努めた。

#### 教授の薬局長兼務の先例

少しさかのぼるが、教授就任当時、青山医科大学長を説得して、附属医院薬局を独立させ、念願の模範薬局を薬学教室の傍に建設した。明治41年6月落成と同時に、「薬局長に補す」という辞令を受け、教授が薬局長を兼務する先例をひらいた。

丹羽薬局長ご自慢の模範薬局は、ドイツ式に設計され、全国薬局の範に値する設備と技術革新を誇るもので、参観者が絶えなかった。

丹羽薬局長の発議で、大正6年4月21、22両日、模範薬局会議室で病院薬剤部長協議会が開催された。日本薬学会年會に併催の提案は、大正9年度以降実現されることになった。

#### 定年退職の起源

大正8年2月公布の帝国大学令により、各分科大学は各学部へ総合され、医学部薬学科に組織が改正された。官等俸給令が制定され、丹羽教授は在勤33年の職歴により、大正9年6月、教授では最上の勅任・高等官一等に叙せられた。

同年7月、欧米の医薬事情視察の用命をおびて、半年の予定で外遊の途に上った。時に64歳であった。

巣鴨のドイツ様式の丹羽邸をまもる竹子夫人は、同郷の松尾鶴太郎工学博士(海軍造船総監)の妹である。長男丹羽正夫氏(電気工学)と、愛娘の綾子さんは新進の比良野矯学士(後の岐阜薬学専門学校長・薬博)と結婚して、邸内に新居を構えていた。

大正11年(1922)4月から、帝大教授定年制が実施に移され、先駆的役割を果たした初代教授は勇退を迫られ、66歳の丹羽教授もその一人であった。多年の貢献に対し、

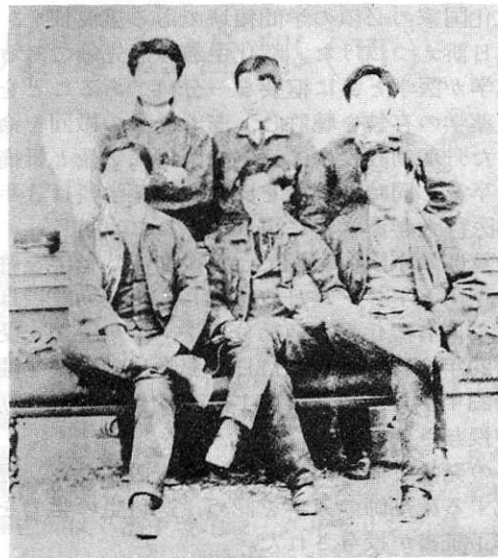
正四位勲二等瑞宝章及び帝大名誉教授の栄誉を受けられた。薬品製造学講座は、慶松勝左衛門博士が継承して地歩を固めた。

### 遺 芳

官職を辞してからは、第5改正日本薬局方主査委員及び日本薬学会幹事、日本薬剤師会長の任務に力を尽くした。昭和4年2月初代日本薬学会頭長井博士亡きあと、丹羽博士が2代会頭に選任された。

日本薬剤師会長の健闘は、多くの逸話が伝えられているが、晩年病軀を押して全国を遊説し、医薬分業の推進と薬剤師の自覚を激励された温情は、薬剤師の渴仰の的であった。

昭和5年3月12日、74歳の生涯を閉じられた。偉大な徳望を反映して、青山斎場で神式による日本薬剤師会葬は、朝野の名士多数が参列して遺勲を偲び、荘厳な盛儀が営まれた。多磨霊園に鎮魂される。



### 【編集後記】

あけましておめでとうございます。1976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。

本号には新しく林和也農学博士の麴かびのアルカリプロテアーゼについてご執筆していただきました。林博士は著者略歴にもある通り、長くキッコーマン醤油株式会社の中央研究所の主任研究員として醤油醸造法改良に関する開発研究および醤油醸造における麴かび菌諸酵素の役割に関する基礎的研究に従事されていたので、当社か

ら特にお願いしたところ早速玉稿をお送り下され感謝のほかございません厚く御礼申し上げます。本誌は主として分析化学、生物学、有機化学の進歩綜説を掲載しており、酵素化学の問題は極めて少なく、ただ臨床化学の分野で1-2回取扱ったに過ぎない。その点で今回の林博士の麴かびのアルカリプロテアーゼは読者各位には新鮮味と興味を得られることと信じます。

(稲垣)

## 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 0489 (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 06 (231)1672~1674  |
| 札幌出張所   | 〒065 札幌市東区北九条東1丁目                        | 電話 011 (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 0222 (94)0175~0176 |
| 埼玉出張所   | 〒366 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152                  | 電話 0485 (92)2361      |
| 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 0423 (24)5311      |
| 京葉出張所   | 〒280 千葉県市川市今井町2丁目14番15号                  | 電話 0472 (61)1303~4    |
| 京浜出張所   | 〒222 横浜市港北区新羽町2055番地                     | 電話 045 (542)0801~3    |
| 湘南出張所   | 〒254 平塚市大神2153番地                         | 電話 0463 (55)2051~3    |
| 九州出張所   | 〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号                   | 電話 093 (881)3961~2    |
| 静岡出張所   | 〒420 静岡市中村町393番地                         | 電話 0542 (81)2010      |
| 中京出張所   | 〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地                    | 電話 0586 (24)1725      |
| 宇都宮営業所  | 〒321-01 栃木県宇都宮市雀の宮4の737の58               | 電話 0286 (53)3724      |

昭和五十一年一月一日 発行

発行者 関 東 化 学 株 式 会 社

ケミカルタイムス編集会