

昭和五十一年七月一日 発行



1976 No.3

(通巻第81号)

発行者 関東化学株式会社

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

工業分析化学随説 (XXXXXI)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤 多喜雄.....1406
死に抵抗する力(II).....	茨城大学 教授 理学博士 武井 信典.....1406
最近の反応試薬の話題(II)	山形大学 理学部 理学博士 中沢 信午.....1408
クラウンエーテル—そのII—	電気通信大学教授 理学博士 大橋 守.....1410
大環状化合物の合成(II).....	電気通信大学材料科学教室 工学博士 辻本 和雄.....1410
コレステリンの栄養生化学(I).....	早稲田大学工学部教授 理学博士 多田 愈.....1412
尿中の薬毒物の分析(II).....	星薬科大学前教授 医学博士 涌井 袈裟参.....1414
薬学の先駆者・西崎弘太郎 (VIII).....	科学警察研究所 医学博士 丹羽 口徹吉.....1416
編 集 後 記	法 科 学 第 1 部 長 根本 曾代子.....1418
	1420

ケミカルタイムス編集会

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説〔XXXXXI〕

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

前回は溶液中の極く微量の水銀を定量するに当っては試料溶液の保存の方法にも細心の注意が必要であることについて簡単に述べた。しかし、自然環境中の水銀のような有害物質は海洋、河川、湖沼等に溶液として存在するだけでなく、動物、植物、土壌等固態試料中にも分布している。したがって、こうした固態試料の取扱いも極く微量の物質の定量には注意を要することが考えられる。そこで今回は固態試料中の水銀の定量に当っての試料の処理法についての二、三の報告を紹介することとする。

まず固態試料中の極く微量の全水銀の定量に当っての試量の処理法としては大別して湿式法および乾式法があり、定量法としてはジチゾンのような高感度呈色試薬を用いる吸光光度法、原子吸光光度法および中性子放射化分析法等があり、水銀の濃度に応じて適当な方法が利用されている。

試料の処理法としては上に述べたように湿式法および乾式法に大別されるが、これは後に続く定量法と関連して、また試料の形態によって、種々の方法が検討されており、かなり広い内容を持っている。

そこでまず湿式法について見ると、この方法にはFeldman¹⁾によると次のようなことが要求される。

- i 水銀の損失がないこと
- ii 水銀の外からの混入を防ぎ得ること
- iii 動物、植物、土壌、石炭等種々の形態の試料の多量を扱い得ること
- iv 操作が迅速であること
- v 用いる装置が簡単であること
- vi 多数の試料を連続的に、かつ、人手をとらずに処理し得ること。

実際に示されている湿式処理法はiの条件は当然のこととして留意されているが、試料により異なり、また、同一系統の試料に対しても処理剤、処理操作ともかなり異なっている。しかし何れも耐久性の強い耐性溶液で試料を速やかに分解すると同時に、金属水銀の生成とその揮発による損失を防いでいる点では共通している。酸としては KNO_3 、 HClO_4 、 H_2SO_4 が試料に応じて単独に、あるいは混合して用いられているが、その量、濃度、混合比はかなり変化に富んでおり、 HCl 、 HBr 、 HF を併用している例もある。また、これに酸化剤として KMnO_4 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 、 V_2O_5 、 H_2O_2 等を添加している例も見られる。さらに分解温度、加熱時間等の分解条件も様々であり、用いる装置も水銀の揮散、飛沫同伴による損失を防ぎ、分解操作を便利にするよう様々の工夫がこらされている。

しかし、処理法を定めた過程は示されていない報告が多く、また、提出された処理法の成立する理由を推測することは難かしい。

そこで湿式処理法自体について詳しく検討している、

Feldman¹⁾の報告の内容について簡単に紹介することにする。Feldmanは HNO_3 、 HClO_4 、 H_2SO_4 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ を試料により適当に組合せた処理剤による動物質、植物質試料その他の湿式処理法を先に挙げた7項目の条件について検討している。

まず順序は狂うが、iiの外からの水銀の混入については用いる試薬に含まれる水銀の混入を挙げている。Feldmanによれば米国の試薬級の HClO_4 、 HNO_3 、 H_2SO_4 にはそれぞれ $0.064\sim 11.2\text{ng/ml}$ 、 $0.1\sim 0.2\text{ng/ml}$ 、および 0.2ng/ml の水銀が含まれており、 HNO_3 中の水銀は石英製装置を用いる蒸留により 0.02ng/ml まで下げ得るという。したがって、試料中の水銀量が少ない場合には試薬からの水銀の混入は充分に注意する必要があり、吾国の排水試験法についてのJIS規格K0102-1974では水銀の分析に用いる HNO_3 、 H_2SO_4 は必要に応じて蒸留、減圧蒸留し全体の $\frac{1}{2}$ に相当する中留をとるよう指示し、また、 HCl は特に危険であるとして、 $(1+1)\text{HCl}$ に KMnO_4 を加えて蒸留し、全体の $\frac{1}{2}$ に相当する中留を用いるよう指示している。なお、Feldmanは大気中の水銀が分解フラスコに吸着され、汚染の原因となることを考慮して、フラスコは使用前、 450°C に一夜加熱し、冷却後は口をセルローズテープで封じておくよう指示している。

次にFeldmanは筋肉のような低脂質の生体組織、植物、土壌等は $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{--HNO}_3\text{--HClO}_4$ 系を用い、 340°C までの加熱により、小麦粉、ガソリン、アルコール等濃 HNO_3 と反応し易い試料は 12MHNO_3 を用いて 230°C までの加熱により、また、肝臓、脳等高脂質の生体組織は熱濃 H_2SO_4 である程度分解してから HNO_3 、 HClO_4 を加え、 340°C までの加熱により分解する方法をとっている。そして、加熱、分解の過程で水、 HNO_3 、 HClO_4 を留出し、 Hg^{2+} を溶液に残す方法を取り、そのための装置として、分解フラスコに空気冷却器、さらにその上部にアスベストで保温した空気冷却器を附したものを示している。適当な長さの冷却部を持つこのような装置を用いることにより、留出した水銀化合物は空気冷却部で凝縮して之に戻るが、 HNO_3 、 HClO_4 はさらに上昇して保温部に入り、そのまま凝縮することなく外に留出し得るよう操作が可能であるとし、また、定常的にこのような状態を保つためには急激な蒸発は避けるべきであるとしている。そして、この方法による水銀の回収率は $100\pm 2\%$ と定量的であり、筋肉、石炭等の試料中の水銀の定量値は中性子放射化分析法等による値と極めてよく一致するとしている。そしてさらに所要時間は高脂質試料の時2.5時間、その他の時は1.5時間と短かく、また、熱、濃 HClO_4 による爆発的分解は係脂質系では HNO_3 による希釈により、高脂質系では熱濃 H_2SO_4 による前処理により防ぐことが出来、危険の伴わない方法であるとしている。

Feldmanはこのように提出した湿式処理法は極めてよい結果を与え、Oak Ridge National Laboratoryにおいて、この方法により数百の試料がスムーズに処理されてきていると述べており、別な分析例も示している²⁾。

しかし、Litman等³⁾は HNO_3 - H_2SO_4 系を用い、飛沫同伴等による水銀の損失を防ぐため 60°C 以下の低温で小麦粉を処理しても35%近い水銀の損失を招くことがあり湿式処理法は好ましくないとしている。水銀の定量法も含めて、Feldmanの示した方法とは異なるので直接の比較は出来ないが、湿式処理法は操作上細心の注意を要する点があるように思われる。

以上のような湿式法に対し、乾式処理法では酸化水銀が比較的低温で分解して金属水銀を遊離し易い性質を利用して、試料を酸素あるいは空気流中で加熱、分解し、遊離する水銀蒸気を捕集して、定量操作に移す方法が主としてとられている。したがってこの方法では試料中の水銀の定量的な気化、および気化した水銀の定量的捕集が問題となる。

まずAnderson等⁴⁾は有機質試料をアルミ箔でつつみ、空気流中で 850°C に加熱して分解し、遊離する水銀蒸気は加熱管の末端に置いた金の薄膜をつけたガラスフィルターあるいはアスベスト綿でアマルガム化して捕集する方法をとっている。砂糖、石炭等加熱によりタール化し易い試料には Na_2CO_3 を添加すると効果があるが、加熱炉を二段に設け、二段目の炉には石英綿をつめて同じく 850°C に加熱すると揮発性成分の分解を確実にするとしている。またアマルガム化した水銀は HNO_3 で溶解して定量操作に移しているが、ガラスフィルター型の方が使い易く、捕集は定量的であるとしている。なお、試料の分解には空気を用いているが、空気中の水銀含量は戸外・実験室、ポーラロ装置のある部屋でそれぞれ $<2 \times 10^{-9}$ 、 1.2×10^{-8} 、 $8.0 \times 10^{-7} \text{g/m}^3$ と極めて少なく、分解時、空気は1ℓ用いていないので、影響はないと思われるが、空気流の入口にも金薄膜を附したガラスフィルターを置き水銀の混入を防いでいる。Thomas等⁵⁾は有機質試料を空気流中 900°C で分解し、 CuO をつめ 850°C に加熱した第二の炉で分解を確実にしている。この方法では遊離した水銀蒸気の紫外部における吸収を直ちに測定、定量しているので、捕集部は無いが、定量を妨害する SO_3 等は 450°C に加熱した銀細線で捕集、除去する方法をとっている。

これらの報告では分解条件を決定した経過は判らないが、西等⁶⁾は有機質試料の酸素および空気流中における分解条件その他について細かい検討を加えている。西等は第一炉を 800°C とし、第二炉は酸素のときは石英綿、空気を用いるときは CuO をつめ $800 \sim 900^\circ\text{C}$ として分解しているが、酸素流中では酸素の流量を増すことにより試料量を増加させ得るが、空気中では燃焼速度が小さいため、流量を増すと不完全燃焼のまま管内を通過し、低い定量値を与えるとしている。西等は水銀の捕集にはガスクロ用担体 Chromorarb 上に金の薄膜をつくったものを用いているが、試料の分解により生ずる窒素、イオウの酸化物が吸着され、アマルガム化した水銀を加熱して追い出す際これらの酸化物も脱着して、定量を妨害するとして、加熱した Na_2CO_3 層によるこれら酸化物の除去を検討し

ている。なお、遊離した水銀が捕集されるまでの間に再び酸化されるのではないかという心配がある訳であるが、そのおそれはなく、これは捕集部に至るまでの通過時間が短かいためとしている。この外、加藤等⁷⁾は岩石、土壤中の水銀は空気流中 $500 \sim 600^\circ\text{C}$ 、2～3分の加熱で定量的に放出され、1g程度の試料を扱い得るとしているが有機物が含まれると分解生成物が水銀捕集用の金網を汚染して水銀の捕集を妨げ、定量段階も妨害するとしている。

このように有機質試料の完全燃焼は容易ではなく、そのため各方法ともに工夫をこらしているが、辻野等⁸⁾は油分の多い試料は油分の一部は燃焼せず、揮発して管内および水銀捕集部を汚染して、水銀の定量的捕集を妨げるとして、試料を Co_2O_3 で包み、空気流中 800°C に加熱して完全な燃焼を計るとともに、遊離する水銀は KMnO_4 溶液で捕集する方法をとっている。

なお、アマルガム化水銀捕集剤としては金を用いているものが多いが、今枝等⁹⁾は多孔質の銀、スズ、銅等について検討し、多孔質の銀、スズがよい結果を示すとしている。

以上のような湿式および乾式法を比較すると、乾式法は処理時間は数分であり、試薬による汚染もない等湿式法に比し優れた点を持っている。しかし処理し得る試料は有機質のものについては0.5g以下であり、水銀含量の少ない試料系で不都合を生じ、また、特別の装置を必要とすることも不便である。しかし、多数の試料を扱うような場合には乾式法の方がはるかに便利ではないかと思われる。なお、中性子放射化分析法では試料の調製に冷凍乾燥法を利用し、また照射後、キャリアーを加えて乾式処理するとき、水銀の捕集に液体空気で冷却したトラップを用いる方法が報告されているが省略した。

いくつかの研究所で種々の分析法により共通試料中の金属成分を分析した所、例えば石炭、フライアッシュ中の水銀の分析値が0.02～2 ppm、0.1～18 ppmの範囲にばらつき、この外にも分析値が大きなバラツキを示す金属がいくつかあったという報告がある¹⁰⁾。こうした結果を見ても間違いのない分析値を出すことがどれ程大変なことであるか思い知らされる。そうした意味で、極めて微量を取り扱う環境中の水銀の分析における問題点の二、三を二回に亘り簡単に紹介した。

文 献

- 1) C. Feldman, Anal. Chem., **46**, 1606(1974).
- 2) J. W. Huckabee, C. Feldman, Y. Talmi, Anal. Chim. Acta, **70**, 41(1974).
- 3) R. Litman, H. L. Finston, E. T. Williams, Anal. Chem., **42**, 2364(1975).
- 4) D. H. Anderson, J. H. Evans, J. J. Murphy, W. W. White, *ibid.*, **43**, 1511(1971).
- 5) R. J. Thomas, R. A. Hagstrom, E. J. Kuchar, *ibid.*, **44**, 512(1972).
- 6) 西, 堀本, 中野 分析化学, **23**, 386(1974).
- 7) 加藤, 安藤, 岸本 *ibid.*, **21**, 1057(1972).
- 8) 辻野, 上田, 森田 *ibid.*, **22**, 591(1973).
- 9) 今枝, 大沢, 久米, 菊地 *ibid.*, **23**, 1528(1974).
- 10) D. J. von Lehm, R. H. Jungers, R. F. Lee, Jr., Anal. Chem., **46**, 239(1974).

死に抵抗する力〔II〕

山形大学理学部 理学博士 中 沢 信 午
生物学教室教授

適応現象

生物が今までと変わった条件におかれると、その新しい条件に適するように生物自身に変化し、この方法によって死をまぬかれている。もっとも新しい条件があまりに特殊な場合は抗しきれずに死んでしまうことはもちろんである。外圍条件に適するように生体そのものが変わるのが適応 (adaptation) である。

たとえば大腸菌のある系統を培養するにあたり、ガラクトースのみを炭素源としてあたえると、菌はガラクトースを分解する酵素を生じ、それをエネルギー源として生活する。しかしガラクトースの代りにグルコースを含む条件では、ガラクトース分解酵素を生じない。前者の場合にもしガラクトースを利用できなければ菌は死ぬよりほかはない。この適応がどういうメカニズムでおこるかは大体わかっている。それは、菌体の中にガラクトース酵素生成についての遺伝子があるのだが、外圍にグルコースがある時にはこの遺伝子が活動せずに休止している。そして、外圍にグルコースがなくてガラクトースがあると、それが菌体に入り、あらたに遺伝子活動を誘導するのである。

さきにのべた細胞性粘菌に孢子が生ずるのもエサがなくなつて生活条件が変わった場合である。実際に孢子の状態ではエサがなくても生存できるし、相当な程度の温度変化、乾燥などにも耐えることができる。つまり死をまぬかれるのである。

高等植物の種子、昆虫の卵やサナギなどは乾燥や低温にも生存できるような適応現象であり、また動物の再生、生活環なども多かれ少なかれ、それなくしては生存できない。死への抵抗とみなすことができる。しかもこの現象はほとんどすべての生物に広くみられる。

無生物での類似現象

オレイン酸アンモニウムは液状結晶をなしている³⁾。液状結晶は水晶のように固形でなく、やわらかい性質をもちながら、その内部では分子が一定方向に配列し、光学的には異方性を示し、結晶の諸性質をもっている。オレイン酸アンモニウムはその形が両端のとがった柱状で、人為的にその一部を破壊すると、やがて失われた部分を復元して、小形の完全な結晶形ができあがる。これはブラナリアの再生と似たもので、これから類推して、生物体が一種の液状結晶であるという仮説もある⁴⁾。いう仮説雪の結晶はどうだろう。相当に複雑なその形は、冷却した水蒸気の過飽和の中で自からその形態形成を行なうものである。この場合、結晶はまず単純な形からはじまり、枝を出し、それがまた分岐し、生長してゆくのは明らかで、それ自身における複雑化、エントロピーの減少がおこる。しかし結晶は過飽和の中で生長するのだから、その過飽和そのものは結晶の生長によって解消し、つまり結晶を含む系全体のエントロピーは増加する。ところが生物体の生長にあたっては、過飽和に相当するものが

外圍にない。この点で生物と無生物とは異なるが、外圍の物質をとりこんで自身が生長する点ではよく似ている。

自動制御によって消滅をまぬがれている機械装置もまた死への抵抗と似たものであろう。簡単な例として、たとえば電気コタツでは、温度が上がりすぎると危険であるからスイッチが切れ、下がりすぎるとスイッチが入る。ところがこの装置は生物と異なり、自からこの

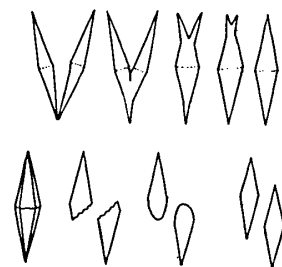


図1 オレイン酸アンモニウムの結晶。上は2個の結晶が合一して1個の大型結晶になる場合。下は破損した結晶片の再生³⁾

ように形態形成したのではない。人間が作ったのである。したがってこわれれば自から修理することはできない。もしも修理自動装置をつけたとしても、こんどはそれが故障した場合に自動修理ができない。生物体では自動修理が常に行なわれ、植物では葉が枯れても茎が残り、茎が枯れても根が残り、それが枯れても一部の細胞が残存して、あらたに芽を吹き、再生がはじまる。

人命保護

高度な死への抵抗は人命保護という目的意識とその実現のための行動となってあらわれている。その中でも低い段階のものは単に自分の生命を守る本能的行動にすぎないが、次にはより高レベルの他人の生命保護、さらに動物愛護にまで発展している。

飛行機乗取り事件では、いつも人質をとられる。これもしか、犯人が人命尊重を意識した上で、最高の至宝と引換に自分の意志を通そうとするのである。したがって相手方では、何よりも人命尊重を第一として、そのためには曲げて犯人の意に従うことになる。

時には自殺者があり、これは死に抵抗していないように見える。しかし、かれが水にとび込み、救助されて、意識不明の時に、体内では生物現象として死への抵抗がつづいている。したがって糖を注射され、人工呼吸をほどこされると、サッと生気がみなぎり、「死へ」ではなく「生へ」むかってすべてが活動する。

生きているもののみが死ぬことができる。したがって死もまた一種の生物現象である。しかしそれはエントロピーの小さくなる、秩序化ではなく、その逆方向への現象である。死によって生物は生きていないものに還元されていく。したがって生きているかぎりにおいて死から遠ざかる方向への現象がおこっているわけで、これがつまりBichatのいうところの死に抵抗する力のあらわれといふべきであらう。もちろんこの“力”は物理的なそれではあるまい。これを解明するのが、今後の生物学の根本問題であるにはちがいない⁵⁾。

生きる力の正体

死に抵抗する力は、いいかえれば生きる力である。この力はしかし、はたして“力”であろうか。

私たちが“力”という語を用いるときには、大きく分けて二つの意味がある。一つは物理的力 (force) であり、もう一つは学力、経済力などという時の意味で、これは物理的力ではなく“能力” (ability) に相当する。また“戦力”といった場合は物理的力と能力とが複雑に結合して一つの体系をととのえた状態であろう。生きる力はこれらのどれにあたるのだろうか。

生きるにはエネルギーが必要であるという事実は、生きる力が物理的力を含んでいることを示している。しかし単なる力は生きることに支配的ではない。生物体の内部は複雑で、そこに作用する多くの力は、空間的にそれぞれ独自の位置で、独自の方向にはたらく。またその独自性は発生段階、つまり時間的に変化する。したがって、単なる力ではなく、方向と位置と時間とを規定された力である。とすれば、その規定するものは他の別の力であるにちがいない。その別の力は、おそらく物理的力そのものではなく“能力”であろう。もしもそうでなく、力の作用位置を規定するものもまた同質の力であるとすれば、その力の時間と位置と方向とを何が定めるか、ということになり、問題に際限がない。

しかし、非物理的力である能力が、物理的力を規定するということは、一重の神秘思想につらなるもので、自然科学としては困難をとまなっている。この困難を開く一方法として、生体という一つの構造が、その内部に作用する物理的力の位置や向きを規定すると考えてみよう。たとえば大砲という構造があれば、弾力が特定の方向にとび出すけれども、構造がなければ、単に火薬が爆発して四方に均一に力が伝わるにすぎない。構造がこわれると機械は用をなさなくなる。したがって機械の作動を条件づけるものは一つには構造であり、他の一つはそこではたらく力である。このような場合、機械の維持は構造の維持にほかならない。遊園地のジェット・コースターはこの関係をよくあらわしている。重力によって上から下へ車がころがり落ちる途中で、複雑なコースが設定され、車がそこだけしか通れない構造がある。このコースを設定したものは、手段として物理的力にほかならないが、設定のプランは人間の能力 (知恵) である。

Schroedinger は名著「生命とは何か」のなかで、ハプスブルク王家の遺伝形質の一つである独特の唇の形が、数代にわたって絶えることなく伝わった事実を指摘し、遺伝子が体温による熱運動に対して安定な物質であることをのべている。しかし、より一層安定なのは、たとえば何百万年も昔から、細胞分裂を行なうという生物の性質は、すこしも変更されることなく今日まで維持されている。つまり細胞の独自の構造は、生物界に普遍的に、消滅しないで保たれているのである。死によって構造が消失し、エントロピーが大きくなり、生から無生へ変化することに抵抗し、構造を、しかも独自の細胞構造を永年のあいだ保持してきたその力は、物理的力のみではないであろう。それは特定の構造を保存する方向にはたらくべく規定された力、すなわち“能力+物理的力”でなければならないであろう。もしも単に物理的力が生体にはたらくだけならば、生命の維持の方向にはたらいたり、またその逆方向にはたらいたり、その結果として長時間にわたって生命が持続することはできないはずである。

水平面におかれたボールにはたらく力が、x 方向と y 方向とに、ランダムに作用したのではボールが不規則に動くのみであるが、x 方向にだけ毎回力が作用するならば、ボールの移動方向も定まるといえるものである。そして、いつも x 方向にのみ力を設定するのは、その力そのものではなく、人間の知恵、あるいは自然にできている特定の安定した構造などであろう。

こうしてみると、死に抵抗する力は、死と逆向きにのみ自然を動かす、あるいは死の方向に動く自然を止める物理的力の作用する“方向決定”をする“能力”に相当する。最終的な問題は、物理的ならぬ“能力”が、いかにして物理的力の方向決定を行ないうるかである。ここで話は最初に立ちもどり、能力という非物理的な力が物理的力を規定するという全く未知の問題が生じ、ややもすれば神秘思想におちいりやすいこととなる。一面において私たち自身の能力が意識的に、自身の物理的力の方向決定を行なっている事は、自由意志による行動の規定という事実によって明らかである。

海藻の一種カサノリ (*Acetabularia*) は長さ 5 cm におよぶ 1 個の細長い細胞で、その先端にカサを開いた形のキャップを形態形成する。これに先きだて、長さ 1 cm 程度のとき、キャップはまだ生じないが、その生ずる予定位置、すなわち細胞の先端に RNA が高濃度に集まってくる。この段階では細胞の核は基端に 1 個しかないので、RNA はその 1 核の情報によって合成された後に、この先端部へ集められるのである。これだけでも逆拡散的な現象で、つまりある物理的力が作用して RNA の濃度勾配を設定したとみられる。さらに、集合した RNA は、実は先端部において周期的なしま模様をなして分布するのである。その模様は、未来においてそこに生ずるギャップの放射構造に対応している。これが RNA であることは、ピロニンによる染色と、リボヌクレアーゼによるその除去と、紫外線吸収とから検定される。こうした特異的なパターンをとって RNA の濃度勾配が生ずるのは、たとえば電場のような力がそこにあるからであろう。その力を独自の位置と方向とにおいて、そこに分布させる、その“能力”が、つまりこの植物における死に抵抗する力にほかならないであろう。だが、その正体は未知である。未来の問題がここにある。

文 献

- 3) J.T.Bonner; Morphogenesis. Princeton Univ. Press (1952).
- 4) J.Needham; Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge Univ. Press (1952).
- 5) S.Black; The Nature of Living Things. Martin Secker & Warburg (1972).

カルボン酸分析計用試薬ご案内

カルボン酸分析計用カルボン酸標準品を各種豊富に取揃えました。カルボン酸研究用に御使用下さい。

くわしくは当社学術部へ御問合せ下さい

関東化学株式会社

—クラウンエーテル— その2

電気通信大学材料科教室 工学博士 辻 本 和 雄

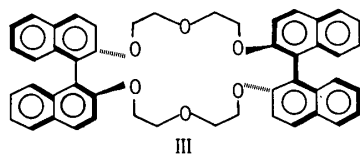
— 6 —

実験的にはアセトキシアルコール I ($[\alpha]_D^{25} - 33.5^\circ \text{c} = 1$ in CHCl_3) をメタンスルフォニル・クロリドで、II とし、 KO_2 と 18-Crown-6 で求核置換反応を行なわせて、I の S 体を得る。この反応はトランス-4-第三ブチルシクロヘキサノールを純粋なシス-4-第三ブチルシクロヘキサノールに 95% という高収率で変換できる例で示されるように $\text{S}_\text{N}2$ 型反応として有用である。

3.7 クラウンエーテルによる光学異性体の識別

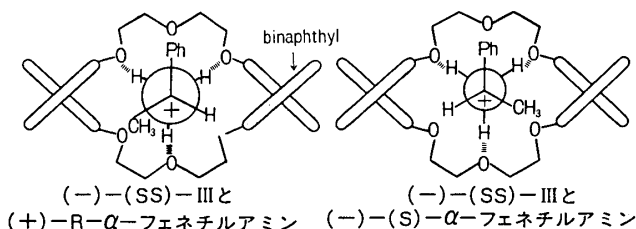
クラウンエーテルによる陽イオンとりこみの現象は、対イオンである“裸のアニオン”の反応に対して、より酵素モデル的である。すなわち、クラウンエーテル分子をホスト分子として、訪問客である陽イオンをゲスト分子とする考え方は、酵素モデルにおける鍵穴と鍵との関係に対応しているからである。

もしここで、ホスト分子に一つ好みがあるとすれば、当然、好まれるゲスト分子とそうでない分子とが生じることになる。つまり、クラウンエーテル自体光学異性を有すれば、陽イオンの光学異性体を識別することができることになる。そのような光学的に活性なホスト分子には二つの条件が必要である。第一に、内孔の大きさが、ある程度融通性があること、第二に、ホスト分子の表裏に区別なくゲスト分子が入って入ることができることである。そこで考えだされたのが、回転障害による光学異性を示す III のような環状ポリエーテルである。



Cram 教授は、最近研究室をあげてこの研究をおこない画期的な結果を与えている^{20a-1)}。

たとえば、 α -フェネチルアミンのラセミ体をヘキサフルオロホスフェイト塩にして光学活性な (–)-(SS)–III とクロロホルム-水の系で分配すると α -フェネチルアミン陽イオンの入ったクラウンエーテルの (+)–III が 62% (–)–III が 38% の各比率で得られる。この光学活性識別の理解は次の図で説明され得る。フェニル基をもっとも立体障害の少ない位置におくと、残りのメチル基と水素ではナフチル基と立体的相互作用の少ない左図の錯体により安定となることで説明できる^{20b)}。



このような光学異性体の識別はアミノ酸に応用することができる^{20c-d)}。アミノ酸としてバリン ($i\text{-PrCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$) を用いるが、ホスト分子はビナフチルグループをカルボキシル基で修飾した化合物 IV を用いる。カルボキシル基の存在は、図 1 に示すように、アミノ酸の部分と二量体構造をとって構造が固定される意味を持つ。このときバリン錯体のイソプロピル基はナフチル基と最も相互作用をしない遠い位置にくる場合が安定であることが推察される。この予測は (S)–バリンの方が (S–) IV とより安定な錯体を作るという実験事実と合致する。

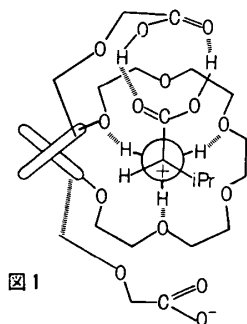
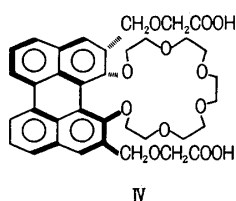


図 1

さらに、この分離能をよくするため液-液クロマトグラフィーの固定相としてホスト分子を用いることが考えられ、完全な分割に成功している^{c, g, k)}。

最近、修飾グループとしてチオールをもつ化合物が合成され、 α -アミノ酸エステル錯化反応速度を調べた報告がなされている^{20f)}。Cram 教授らによる一連の光学異性体識別法はクラウンエーテルの化学に一大成果をもたらしたといえるであろう。それは Breslow らによって積極的に研究されているシクロデキストリンと並んで、正に酵素モデルとして特筆されるべきものであろう。

4. おわりに

クラウンエーテルを酵素原子を有する大環状ポリエーテルに限定して、興味深い反応例を列記したが、複素環として硫黄原子を含むポリチアエーテル類も合成されており²¹⁾、窒素原子を含むものなどに面白い話題があるかもしれない。それらの点は総説もあるゆえ省略する³⁾。

金属イオンの捕捉の医学的分野への応用として Sr^{2+} がクラウンエーテルで選択的にとりこまれ、体内の Sr^{2+} を体外へ排泄するのに利用した研究例もあり²²⁾、薬理作用の検討はさておき、クラウンエーテルの新しい分野への展開をみる気持ちを起させる例といってよいだろう。人造大環状ポリエーテルに関する話題は我々にまだまだ多くの新しい興味深い情報を提供してくれるものとし、楽しみ多いものである。

文 献

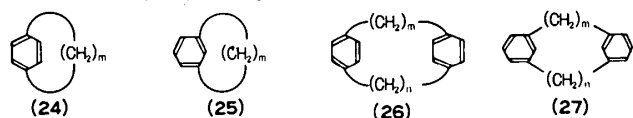
- 15) C.L. Liotta, H.P. Harris, M. McDermott, T. Gonzalez, K. Smith, *Tetrahedron Letters*, 2417 (1974).
- 16) H.D. Durst, *Tetrahedron Letters*, 2421 (1974).
- 17) H.D. Durst, J.W. Zubrick, G.R. Kieczkowski, *Tetrahedron Letters*, 1777 (1974).
- 18) R.A. Johnson, E.G. Nidy, *J. Org. Chem.*, **40**, 1680 (1975).
- 19) E.J. Corey, K.C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida, C.S. Shiner, *Tetrahedron Letters*, 3183 (1975).
- 20) (a) E.P. Kyba, M.G. Siegel, L.R. Sousa, G.D.Y. Sogah, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2691 (1973). (b) E.P. Kyba, K. Koga, L.R. Sousa, M.R. Siegel, D.J. Cram, *ibid.*, **95**, 2692 (1973). (c) R.C. Helgeson, K. Koga, J.M. Timko, D.J. Cram, *ibid.*, **95**, 3021 (1973). (d) R.C. Helgeson, J.M. Timko, D.J. Cram, *ibid.*, **95**, 3023 (1973). (e) R.C. Helgeson, J.M. Timko, R. Moreau, S.C. Peacock, J.M. Mayer, D.J. Cram, *ibid.*, **96**, 6762 (1974). (f) J.M. Timko, R.C. Helgeson, M. Newcomb, G.W. Gokel, D.J. Cram, *ibid.*, **96**, 7097 (1974). (g) L.R. Sousa, D.H. Hoffman, L. Kaplan, D.J. Cram, *ibid.*, **96**, 7100 (1974). (h) G.W. Gokel, J.M. Timko, D.J. Cram, *J. C.S. Chem. Comm.*, 444 (1975). (i) F. de Jong, M.G. Siegel, D.J. Cram, *ibid.*, 551 (1975). (j) M. Newcomb, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1257 (1975). (k) G. Dotsevi, Y. Sogah, D.J. Cram, *ibid.*, 1259 (1975). (l) Y. Chao, D.J. Cram, **98**, 1015 (1976).
- 21) L.A. Ochrymowycz, C-P Mak, J.D. Michna, *J. Org. Chem.*, **39**, 2079 (1974).
- 22) W.H. Müller, *Naturwissenschaften*, **57**, 248 (1970).

大環状化合物の合成〔II〕

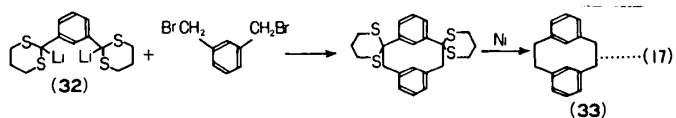
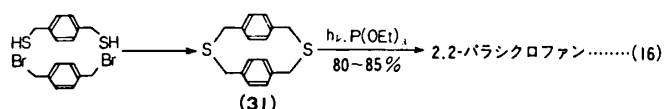
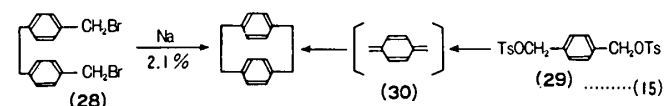
早稲田大学理工学部教授 理学博士 多田 愈

VII) シクロファン

ベンゼン環をメチレン鎖で架橋した環状化合物はシクロファンと呼ばれており、ベンゼン環のpara位で結合したものをm-パラシクロファン(24)、meta位で結合したものをm-メタシクロファン(25)、また2つのベンゼン環が結合しているものをm, n-パラシクロファン(26)、m, n-メタシクロファン(27)等と称する⁽¹⁹⁾。これらのうちあるものは極性溶媒中包接化合物類似の分子の取り込み作用を示すため、シクロファンにスルフィド、イミダゾール等の官能基をつけた化合物が酵素モデルとして研究しはじめられている⁽²⁰⁾。またこれらシクロファン化合物は2つの芳香環の相互作用のため構造やスペクトルに興味ある性質を示す⁽²¹⁾。



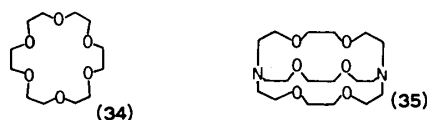
2・2-パラシクロファンの合成は二臭化物(28)のWurtz反応⁽²²⁾やジトシレート(29)の脱離で得られるキノンメタイド(30)の二量化⁽²³⁾によって得られていた(式15)。近年比較的合成し易い環状スルフィドの光脱硫反応が高収率で起ることがJennyにより発見され⁽²⁴⁾、シクロファン合成に普遍的に用いられ好成績をおさめている(式16)。またジチオリチウム(32)を用いても好収率で2・2-メタシクロファン(33)が合成されている⁽²⁵⁾(式17)。



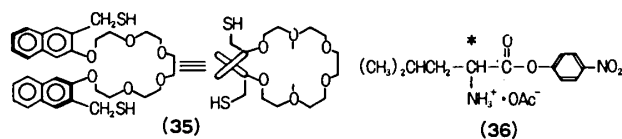
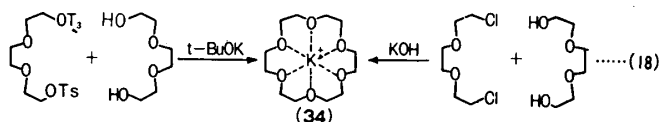
VIII) 大環状ポリエーテル⁽²⁶⁾

18-クラウン-6(34)に代表される環状ポリエーテルは各種金属イオンや一級アンモニウムイオン、ジアゾニウムイオン等とホスト-ゲスト錯体を形成する。このため無機塩を有機溶媒に可溶化したり、陰イオンを活性化したりする作用を示し生体でのイオン輸送や酵素の“とり込み”作用の機能モデル物質としても注目されている。類似化合物としては酵素の一部がチッ素で置き換えられた(35)の様なクリプテートも知られており、最近ではさ

らにソフトな塩基中心としてイオウを含むポリエーテルも研究しはじめられている。18-クラウン-6(34)の合成もt-BuOKを使う方法⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾で高収率で得られる様になり、



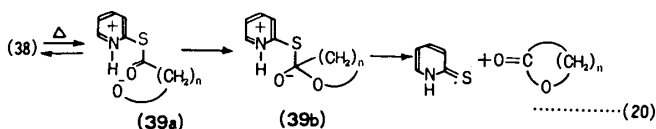
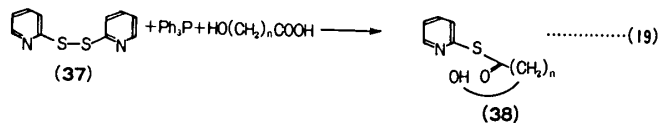
らに最近ではH₂O-THF中KOHを用いて簡単に合成されている⁽²⁹⁾(式18)。これらについては前号及び本号で大橋、辻本両氏の解説があるので本稿では詳細は省くことにする。興味ある点をひとつだけ挙げるならば、最近Cram等によって作られたポリエーテル(35)の触媒活性である。



このものは光学活性体に分割出来、P-ニトロフェノールエステル(36)の加水分解の触媒となり得る。ロイシンのエステル(36)を用いるとその触媒活性が異なり、立体区別反応が起る。これは非常にナイーブな酵素モデルと考えることが出来る。

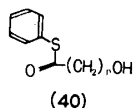
IX) マクロライド

大環状ラクトンはマクロライドと呼ばれ多くの抗生物質がある。この合成は長い間の懸念であったが1974年Corey等により、素晴らしい合成法が発見されるに至った。向山により縮合試薬として開発されていたピリジルスルフィド(37)とトリフェニルホスフィンの組合せを利用したもので、w-オキシ酸と反応させるとチオエス



テル(38)が得られる(式19)。ここで得られた(38)をゆっくり還流キシレン中に加えてゆくことにより、事実上高度希釈条件下で反応させるとラクトン及びジラクトンが好収率で得られる⁽³⁰⁾(式20)。ここでは(39a)に見られる

様にアシル酵素によるキレート効果によりピリジンのプロトン親和性が増し、その際生成するアルコキシイオンはピリジン環の近傍で生成する訳であるがさらにその近くにはイオウによって活性化されたアシル基が存るわけで速かに求核付加して (39b) を経てラクトンが生成するものと考えられる (式20)。チオフェノールエステル (40) とピリジンを反応させてもラクトン化は起らず、また反応系にトリエチルアミンの様なピリジンよりも強い塩基の添化も効果を示さない。これらの事実はチオエステル

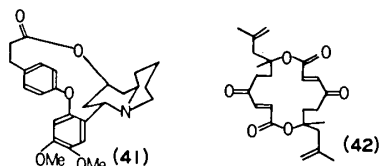


部分と塩基性中心と、水酸基が近傍に集められている (39) の構造がラクトン化に重要であり、この方法の優れた点である。このような反応のデザインは Corey が

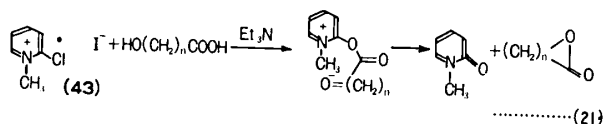
表 1

n	ラクトン (%)	ジラクトン (%)
5	71	7
7	8	41
10	47	30
11	66	7
12	68	5
14	80	5

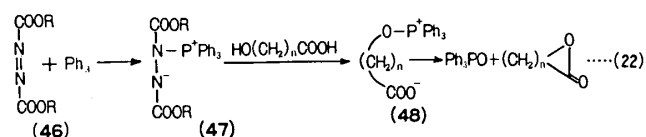
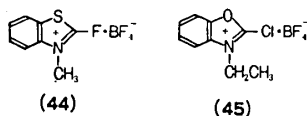
の代りに、1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩 (43) を用いて w-オキシカルボン酸



チアゾリウム塩 (44)、2-ハロベンゾオキサゾリウム塩 (45) を用いても同様のラクトン化を起こさせることが出来る (34)。



また光延等はジエチルアゾカルボキシレート (46) とトリフェニルホスフィンの組合せでほぼ同様の目的を達成している (式22) (35)。



この反応は最初

表 2

n	ラクトン (%)	ジラクトン (%)
5	89	0
6	0	93
7	13	34
10	61	24
11	69	14
14	84	3

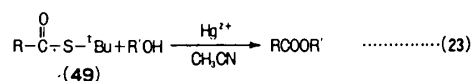
zwitten ion (47) が生成し、次にリン上での置換反応で静電力の働いている中間体 (48) を生じ、分子内エステル化が生成するものと考えられる。

表 3

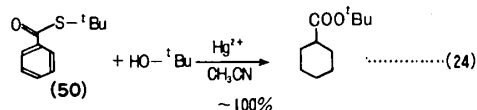
n	ラクトン (%)	ジラクトン (%)
5	46	0
7	0	70
11	60	17

向山の方法及び光延方法によるラクTONの収率をそれぞれ表 2、表 3 に示しておく。

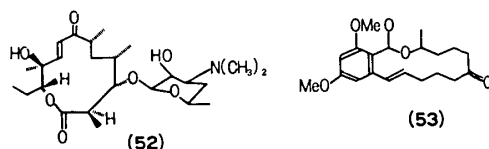
正宗はチオエステル (49) が水銀イオンの存在下高収率でエステルを与える (式23) ことを見出した (36)。水銀イオンとしては (CF₃COO)₂Hg, HgCl₂-CdCO₃ が有効であるが、t-ブチル基を持つチオエステル (50) と t-ブチル



アルコールの反応でも室温 5 分間で定量的にエステル化が起る (式24)。



この事実は (51) に見られる様に、水銀イオンがチオールエステルと配位結合して活性化し、さらにアルコールとも相互作用を有して会合状態にし、エステル化を起こしていると考えられる。この方法の長所は高度希釈法を用いなくても良いことで、この方法を適用して methymycin (52) や dimethylzearelenone (53) の鮮やかな合成が報告されている (37) (38)。



コレステリンの栄養生化学〔I〕

星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈裟 参

はじめに

コレステリンは最近、種々な意味において特に生化学的方面で注視と興味をもたれている感がある。

たとえばヒトの老化による血中コレステリンの漸増はもちろんそればかりの原因ではないであろうが、血管の硬化、血圧の高揚など脳疾患に関連あるとみられ、また細胞膜ミトコンドリア膜、核膜などの形成成分として、重要な役割を演じ、あるいはそれらの膜の強化作用により白血病などに興味ある反応を現す。また成長期における細胞の増殖時に、その膜の形成強化に影響を与えるなど、効害両面にわたり新しい注目をされつつある。

こうした機運を考慮して、コレステリンおよび、その関連物質について少し触れてみよう。

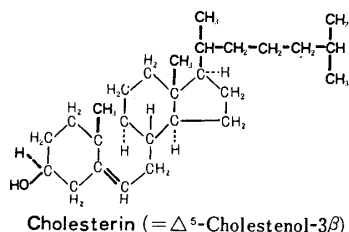
ステリン

ステリンは動物、および植物界に広く存在し、その存在する生体により動物性ステリン、植物性ステリンおよび菌体性ステリン（ゾーステリン、フィトステリン、ミコスリン）などに区別される。

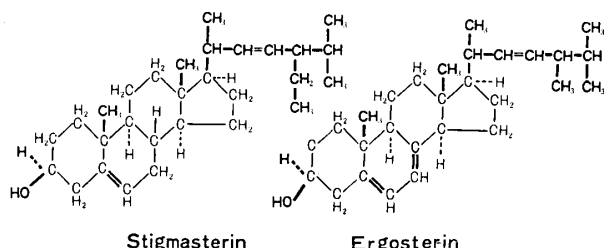
フィトステリンは、シトステリンとスチグマステリンであり、ゾーステリンはコレステリンとコプロステリンである。ミコスリンはエルゴステリンに属する。

その構造を次に示す。

第1図 コレステリン



第2図 スチグマステリン、エルゴステリン

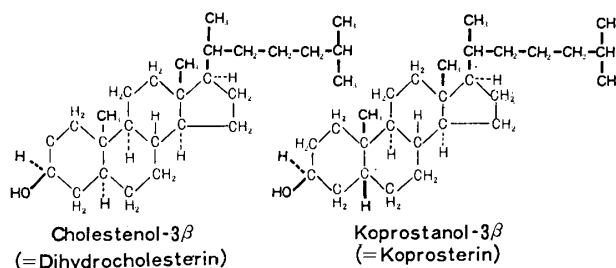


すべてのステリンは高分子2級1価アルコールで、その構造はWindausおよびその弟子らによって究明されたもので、その骨格構造はフェナントレン環の誘導体で、フェナントレン環は全部水素化された四つの環からなる。

ステリンの基礎的炭水化物には胆汁酸、ビタミンD、性ホルモン、副腎皮質ホルモンおよびその他の自然界に

現われ、あるいは実験室で誘導されるすべてのステリンはCyclopentano-perhydro-phenanthrenである。これらは一般にステリンといわれている。

第3図 デヒドロコレステリン、コプロステリン



ステリンは環の3の位置のアルコール性のOHと10および13の位置にCH₃基をもっている。また17C原子に側鎖をもっている。コレステリンは動物、特に成長期の動物には重要なステリンである。

コレスタノールの5と6の水素を脱水素すると、この間には二重結合となってコレステリンとなり、さらに重要なゾオステリンとなる。

植物性ステリンのシトステリン、菌体ステリンのエルゴステリン（酵母からつくることができる）は共に重要なもので、この二つのステリンはコレステリンの側鎖の相違により生成するものでエルゴステリンその他がある。

脊椎動物Wirbeltierenに発見するステリンはコレステリンで、そのほか僅かな量のほかのステリン、デヒドロコレステリン（コレスタノール）7-デヒドロコレステリン（ $\Delta^{5,7}$ コレスタジェノール-3 β ） β 環に二つの二重結合をもっているエルゴステリンのようなものがある。7-デヒドロコレステリンはV.D₃の前駆体であり、エルゴステリンはV.D₂の前駆体である。下等の動物や菌体にさらに多くのステリンを発見する。

コレステリン

コレステリンはすべての細胞体液中に一部は遊離し一部は高度の脂酸とエステルを形成して、体中広く分布されている。エステル形成はステリン中の2級OHとの間で形成される。遊離のコレステリンと、結合コレステリンは器管から器管へと移行し、その割合は器管により変化がある。高度のコレステリンを含んでいるのは副腎で次に神経組織と皮膚である。コレステリンはさらにリピット特に磷脂体と強く結合している。コレステリンは大量を胆石中に発見し、多くの胆石はほとんどコレステリンからなっている。故に胆石はコレステリンをとるよい材料である。

コプロステリンは細胞の成分中になく、むしろ糞中に発見する。コレステリンは胆汁と共に腸中に入り、一部は腸中のバクテリアのために還元されて、コプロステリンに変化する。

コレステリンはレンチンのように細胞膜の形成に関与し、その重要な成分である。

細胞膜中のコレステリンとその作用

細胞膜中にコレステリンの存在はすでに知られているが (Emmlot, 竹内, 寺山) 寺山らによる細胞膜の化学組成は

Plasmamembranは,	
タンパク質	約50%
ホスホリピッド	26~32%
総コレステロール	4~7%
肉エステル型	5~10%
RNA	3~4%
ペキソースアミン	1%
シアル酸	0.1%

となっている。

白血病とコレステロール実験治療によると、ガン細胞の異状性を基本的にもつめてみると、多くは膜、特に細胞表面膜の異状性に起因している。したがってガンの成り立ちを明かにするためには、細胞膜にどのような異状が迫っているかを明かにしていかなければならない。

細胞膜は流動性にとみ、タンパク質も脂質も膜上のきまった位置にとどまっていず、流動し位置をかえている。この膜の流動性の大小に大きな影響を与えるのが、コレステロールである。膜のコレステロールの含量が大きいほど、膜の粘性は高まり、流動性は低下し膜はかたくなる。細胞膜にはミトコンドリア膜、核膜、細胞膜など形態学的に区別されるいくつかの膜があるが、そのうちコレステロールの含まれているのは細胞表面膜である。

最近種々の正常白血球および白血病細胞について、脂質の分析が詳細に行われたがその結果、同系の細胞について比較すると膜のコレステロール含量が未熟型のものには成熟型のものにくらべて常に低くなっていることが明らかになった。たとえばヒトの正常リンパ球ではコレステロール/リン脂質含量比が0.58モル/モルであったが、慢性リンパ性白血病細胞ではその値が0.38、急性リンパ性白血病細胞になると0.25にまで低下している。

また骨髄性白血病細胞では慢性で0.49、急性のものでは0.39であった。これは正常細胞に比して腫瘍細胞が、また腫瘍細胞のなかでも悪性度の高いもの程、細胞膜の流動性が高い(コレステロールの含量が低い)。いいかえれば膜がやわらかくなっていることを示している。これはヒトだけでなく、ウイルスを用いてたやすく白血病をつくることのできるマウスについても証明された。

知られているようにマウスの白血病細胞は可移植性である。この白血病細胞をレンチン・コレステロール・リポソームとインキュベートすることによって、試験管内で細胞表面膜のコレステロール含量を増加させることができる。Maloney ウイルスで誘起したマウス白血病の細胞について行われた実験では、レンチン・コレステロール・リポソームで処理することによって、細胞膜のコレステロール含量は、正常白血球のレベルまで上昇し、膜は「かたく」なった。

この細胞を1匹当たり 10^3 個ずつ20匹のマウスの膜腔内に注射したところ、90日目においても生存率は100%であった。これに対し未処理の細胞あるいは対照のためレンチン・リポソームで処理した細胞を移植した場合には、30日以内に、すべてのマウスは白血病を発症して死亡した。

何故細胞膜がやわらかい(コレステロールが少ない)と腫瘍発生率が高く、細胞膜のかたさが増す(コレステロールが多い)と腫瘍発生率が低下するのか、その原因は推察の域を出ないが、膜がかたければ細胞の増殖は(侵蝕)阻害されるであろうことは考えられるし、また膜に存在するホルモンその他の外界からの刺激に対するレセプターの機能によっても、膜が適当の「かたさ」をもつことは必要であろう。

そしてレセプターが適切に反応する時にのみ、白血球は正常な調節をうけ、正常な機能を発起してゆくことが可能となる。

以上から白血病には白血球のコレステロール代謝異常が関与している可能性が考慮される。

コレステリンの摂取

前述のようにコレステリンは動物界にのみ存在し、植物界には存在しない。植物界には他の植物性ステリン、フィトステリン、たとえばシトステリン、エルゴステリン、スチグマステリンなどが含まれている。

コレステリンの摂取はその基源を動物性食品に依存する。食品中のコレステリンの含量を表1に示す。

表1 食品中コレステリン・ステリン含量

Cholesterin-bzw. Steringehalt von Lebensmitteln.
(KRITCHEVSKY, D., und S.A.TEPPER, J.Nutrit. 74, 441, 1961)

	Cholesterin in/mg%		
	Gesamt	Frei	Ester
Rindfleisch	116	31	85
Rinderleber	262	136	126
Kalbfeisch	85	80	5
Schaffleisch	83	38	45
Schaffleber	118	50	68
Schweinefleisch	98	27	71
Schinken	126	29	97
Speck	215	61	254
Hühnerfleisch	93	28	65
Hühnerleber	200	79	121
Truthahn	110	50	60
Muscheln	122	113	9
Schellfisch	43	34	9
Flunder	41	22	19
Haddock	45	27	18
Salm	112	62	50
Thunfisch	52	46	6
Auster	112	62	50
Schrimp	138	127	11
Butter	187	85	102
Käse	140-170	120-150	20
Milch	28	28	0
Eier	1862	1484	356
Schmalz	143	74	69

	Sterine in/mg%		
	Gesamt	Frei	Ester
Maisöl	1443	1159	284
Baumwollsaamenöl	500-576	357-507	42-69
Olivenöl	396	396	0
Erdnuöl	321	309	12
Saffloweröl	343	285	58
Sojaöl	999	802	188

われわれが日常とっている食品中のコレステリンの含量は表示のようであるが、ヒトそれぞれの必要に応じて適宜選択すべきである。

われわれが食品から1日にとり入れるコレステリンの量は平均0.2~0.3gといわれている。

尿中の薬毒物の分析〔II〕

科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

III. 試料としての尿の取扱い

分析のための試料として、尿の量は多いほど良いわけであるが、どれ位あれば十分であるかは、目的物の抽出効率、分析上の検出感度、その時行ない得る分析方法の精度など種々の条件によって異なるので一概に定めることは難しい。

採取した尿を検査者に渡すまでの間入れておく容器は、外部からの汚染を受けることのない、しかも尿中に含まれているかも知れない目的とする揮発性物質の揮散がおこらないものであることが望ましい。プラスチック製容器や、ゴム栓は使用しない方がよい。

試料の尿については、採取後できるだけ早い時間に分析操作にとりかかることが好ましく、保存のため防腐剤などの添加は抽出、分離、分析の操作の過程で妨害することもあるので避けるようにする。薬毒物によって、服用量、排泄率、分析上の抽出効率、検出感度などを大まかに計算し、十分な量の尿を用いて分析操作にとりかかるわけであるが、もし試料の尿が残った場合は、万一の再検査に備えて凍結保存しておくことが必要である。

また、被検査者の年齢、性別、体重、尿の採取時間、採取方法、さらに急性中毒患者の場合は臨床上の所見や、すでに治療を施しておれば治療方法の詳細などについても確認しておき、総合的な結論を導く時の参考資料とする。

IV 尿中の薬毒物の分析法

分析操作に入る前に、まず試料の尿についてその色調、容積、比重、pH、その他特筆すべきことを観察、測定しておく。

II項で述べたように、急性薬物中毒で試料の尿中の薬物がある程度予測できる場合、あるいはdopingや薬物濫用者の発見の場合には、目的とする一連の薬物やそれらの代謝物について抽出、分離、分析、精製を行ない結果を導くことができる。しかし、急性薬物中毒で原因物質が全く不明である場合には、系統的に抽出、分離して各分画分について薬物のスクリーニングを行ない、陽性ないしは疑陽性の分画分については、精製して確認のための分析を行わなければならない。急性薬物中毒の場合には、2種以上の薬物を混合して服用した例や、アルコールと薬物、一酸化炭素と薬物と言ったように複雑な服毒をしていることもあるので、時間と試料の量が許される際には、系統的な抽出、分離、分析を試みる必要がある。

さらに、中毒原因、薬物の尿中濃度を明らかにすることも重要である。この測定結果は、問題となっている薬物の服用量、即ち治療量を服用した時のレベルであるか、あるいは大過量を服用した時のレベルに達しているかを判断するための一つの参考にすることができる場合がある。従って一義的には定量的な考えで操作を進めて支障ないが、できれば定量的に操作することが望ましい。即ち、目的物の抽出、分離、精製の操作を通して、尿中か

らの回収率が明らかとなっている方法を用いて操作し、分析に際しては精製された各分画分を2分して一方については定性的な確認試験を、一方については定量試験を試みると言った方法をとる必要がある。

IV-1 有機溶媒による薬物の抽出分離法

通常、尿中の目的とする薬物の濃度は極めて低く、しかも目的物以外の物質は多種多様で、濃度の高いものもある。従ってできるだけ効果的に目的物を抽出し、しかも目的物以外の物質を抽出しないような方法がとられなければならない。また、中毒原因の薬物も多様多岐にわたるわけであるから、系統的に、連続的に抽出操作が進められなければならない。これらの目的に沿うものとしては、試料尿の液性を順次変えて有機溶媒による抽出を繰返す方法があげられる。その代表的な方法は次のとおりである⁵⁾。

(1) 酸性エーテル抽出物の分画

試料の尿を酸性としてエーテルで抽出を繰返し、エーテル層を合してこれに1/10容の5%NaHCO₃溶液を加えて抽出する。このアルカリ溶液には強酸性化合物が含まれている(A-1)。ついでエーテル層を1/10容の0.4%NaOH溶液で抽出する。このアルカリ溶液にはフェノール性化合物および弱酸性の化合物が含まれている(A-2)。またエーテル層には中性化合物が含まれている(N)。ここで得られたA-1、A-2、N、それぞれの分画分をHCl酸性とし、エーテルで再抽出を繰返し、エーテル層を合して無水Na₂SO₄で脱水し、エーテルを減圧下で留去して分析用の試料とする。

(2) アルカリ性エーテル抽出物の分画

前項(1)の最初のエーテル抽出後の酸性尿にアンモニアを加えてアルカリ性とし、CHCl₃で抽出する。CHCl₃層を合して脱水処理し、CHCl₃を減圧下留去するが、この際メタンフェタミン、アンフェタミン等の揮発性薬物が含まれている恐れのある場合には、目的物の揮散による損失を防ぐためCHCl₃層に数滴の10%HClを加えて減圧留去し、揮発性の塩基性化合物を塩酸塩として分画することが必要である(B)。ここで得られたB分画分を水に溶かし、CHCl₃で抽出する。CHCl₃層を脱水して減圧下留去する(B-1)。ついで水層に10%NaOHを加えてアルカリ性とし、CHCl₃抽出を繰返した分画分をB-2とする。水層には10%HClを加えて一たん酸性とした後、NaHCO₃で中和し、さらにアンモニアを加えてpH9とする。この水層にCHCl₃-isi・プロパノール(3:1)を加えて抽出し、得られた有機溶媒残留物をB-3分画分とする。

各分画分に抽出される化合物としては次のものがあげられる。

A-1: 強酸性化合物

A-2: 強酸性化合物およびフェノール性化合物

N: 中性化合物

B: フェネチルアミン等

B-1: ストリキニーネ, *l*-1, 2-ジフェニル-1

ージメチルアミノエタン(スバ)等

B-2: フェノチアジン系精神安定剤, 抗ヒスタミン剤, アルカロイド等

B-3: モルヒネ等

その他, 中毒原因物質の代謝物およびそれらの抱合体の中には, 極性が高く上述の抽出操作では有機溶媒に移行しないものもあるので, 抽出分離後の水層についてさらに種々の操作を行わなければならない場合もある。

その一つは抱合体の加水分解である。抱合体がグルクロナイドである場合には, 有機溶媒を完全に除去した水層を中〜酸性とし, β -グルクロニダーゼを加えて12〜48時間インキュベートし, 目的物を遊離の状態とする。または水層にHClを10〜15%になるように加えて水浴中で加熱して加水分解する。このようにして得られた水溶液について, 前述と同様有機溶媒による抽出, 分離を行ない, 分析のための試料とする。

極性の高い代謝物が産生され, 排泄されている恐れがある場合には, 前述の有機溶媒による抽出が終了した水層を酸性とし, さらに極性の高い有機溶媒を用いて抽出することもある。薬物によっては, 溶媒による抽出後の水層を, 次項で述べるようなカラムクロマトグラフィーによって極性の高い代謝物を分離する方法も用いられている⁶⁾。

IV-2 Amberlite XAD-2 による薬物の分離法

試料の尿のpHを, 薬物によって適当に調製し, 活性化したXAD-2 resinのカラムを通して目的物を吸着させ, 溶出剤を選んで目的物を選択的に溶出させる方法である。

尿中のモルヒネ, アンフェタミン, コカイン等の依存性薬物を分離する際に, アセトン, メタノール, 水で洗浄し活性化したXAD-2のカラムを用い, 尿を流して目的の化合物を吸着させた後, CHCl_3 -iso-プロパノール(3:1)で溶出させる。この有機溶媒層を少量の飽和 NaHCO_3 溶液と振とうし, 有機溶媒層を分取して減圧下で留法, 残留物を分析用の試料としている。本法によれば, α -アンフェタミンの尿からの回収率は49.3%, モルヒネは64%, コカインは91.3%, メプロバメートは74.4%, フェノバルビタールは83.1%とされているが⁷⁾, さらに, 溶出法に検討を加えて回収率を高め, 80〜100%にした例が報告されている^{8,9)}。

また, XAD-2カラムを用いて尿を始めとし, 血液, 胆汁, 胃内容物, 脳, 肝, 腎臓等の生物体試料から, 酸性, 中性, 塩基性の医薬品を分離する実際的な方法について検討し, 目的物の回収率, 分離操作に必要な時間, および次の段階の分析のし易さ即ち精製の状態等を従来の溶媒抽出法と比較し, XAD-2法がいずれの点においても優れていることを確認している¹⁰⁾。さらに, XAD-2の特殊なカラムを用い, 裁判化学的に各種の生物体試料から薬毒物を広く効率よく分離する方法を検討した例¹¹⁾や, XAD-2の同族体であるAmberlite XAD-4, XAD-8, XAD-12等を用いて有機塩素系の農薬の分離を行なった例¹²⁾が報告されている。今後XAD-2カラムを用いる方法については, resinの活性化の方法, 試料の尿のpHの調製, 溶出剤, 溶出方法の選択等の検討が積み重ねられ, 系統的な分離方法が確立されることが望まれる。

文 献

- 5) 日本薬学会: 薬物毒化学試験法注解, 13, 南山堂, 1974.
- 6) 磯野, 狐塚: 衛生化学, **21**, 188(1975).
- 7) S.J.Mulé, M.L.Bastos, D.Jukofsky, E.Saffer: J.Chromatogr., **63**, 289(1971).
- 8) M.L.Bastos, D.Jukofsky, J.Mulé: J.Chromatogr., **81**, 93(1973).
- 9) M.L.Bastos, D.Jukofsky, E.Saffer, M.Chedekel, S.J.Mulé: J.Chromatogr., **71**, 549(1972).
- 10) P.A.F.Pranitis, J.R.Milzoff, A.Stolman: J.Forensic Sci., **19**, 917(1974).
- 11) G.Ibrahim, S.Andryauskas, M.L.Bastos: J.Chromatogr., **108**, 107(1975).
- 12) P.R.Musty, G.Nickless: J.Chromatogr., **89**, 185(1974).

多田博士論文

大環状化合物の合成(II)

P 9 より続く

おわりに 以上述べてきた化合物の他にも興味ある大環状化合物が有る。たとえばシクロデキストリンは糖を単位としたポリ環状体で, その強い包接作用のため酵素の取り込み作用のモデルとして重要であるが, 簡単な原料から全合成するということが出来ないでここでは省略した。また annulene, シクロファン, ポリエーテルの示す物理的・化学的性質はそれだけで一冊の単行書に匹敵する内容を持つものであるが, ここでは一, 二の合成例を示すにどどめた。なお前号に於て文献16〜18が印刷落ちしていたので本号に掲げておいた。また muscone と cinetone の構造式が欠けていたこと及びジャコウ猫のことをチベット猫の誤訳したことをお詫びいたします。

文 献

- 16) E.J.Corey and M.Peterzilka, Tetrahedron Lett. 2537(1975).
- 17) M.Kodama, Y.Matsui and S.Ito, ibid 3065(1975).
- 18) T.Kato, T.Kobayashi and Y.Kitahara, ibid 3299(1975).
- 19) 三角荘一, 化学の領域 **28**, 927(1974).
- 20) 田伏岩夫, 有機合成協会誌 **32**, 818(1974).
- 21) 坂田祥光, 化学の領域 **28**, 947(1974).
- 22) D.J.Cram H.Steinberg, JACS **73**, 5691(1951).
- 23) H.E.Winberg, F.S.Fawcett, W.E.Mochel, C.W.Theobald, ibid **83**, 1428(1960).
- 24) J.Bruhin, W.Jenny, Tetrahedron Lett. 1215(1973).
- 25) V.Boekelheide, P.H.Anderson, T.A.Hylton, JACS **96** (1974).
- 26) 古賀憲司, 有機合成協会誌 **33**, 163(1975).
- 27) R.N.Green, Tetrahedron Lett, 1993(1972).
- 28) J.Dale, P.O.Kristiansen, Chem. Comm, 670(1971).
- 29) G.W.Gokel, D.J.Cram, C.L.Liotta, H.P.Harris, F.L.Cook, J.Org. Chem, **39**, 2445(1974).
- 30) E.J.Corey, K.C.Nicolaou, JACS, **96**, 5614(1974).
- 31) E.J.Corey, K.C.Nicolaou, L.S.Melvin Jr, ibid, **97**, 653, 654(1975).
- 32) E.J.Corey, K.C.Nicolaou, T.Toru, ibid **97**, 2287(1975).
- 33) T.Mukaiyama, M.Usui, K.Saigo, Chem. Lett, **49** (1976).
- 34) 向山, 碓水, 西郷 日本化学会第34年会 (1976.4).
- 35) 栗原, 中島, 光延 日本化学会第34年会 (1976.4).
- 36) S.M.asamune, S.Kamata, W.Shilling, JACS, **97**, 3515(1975).
- 37) S.Masamune, H.Yamamoto, S.Kamata, A.Fukunaga, JACS, **97**, 3512(1975).
- 38) S.Masamune, H.Yamamoto, S.Kamata, A.Fukuzawa, ibid, **97**, 3515(1975).



薬学の先駆者・西崎弘太郎(VIII)

根本曾代子

薬学における生化学の着眼

西崎弘太郎博士(1870~1938)は、衛生行政面の試験研究の立場から、生化学の分野を薬学の領域に位置づけた篤学者で、人格高邁の薬学教育者としての貢献度もきわめて高い。

医学を志して

西崎家は岡山柏谷村で代々大庄屋をつとめた旧家で、西崎弘太郎は明治3年(1870)5月15日生誕した。父の西崎健太郎氏は、長崎に遊学してフランス語を学んだ実業家で、弘太郎は豊かな家庭環境でのびのびと、向学心の旺盛な少年に成長していった。

岡山尋常中学校を卒業すると、父の望む医学を志して単身上京し、下谷五軒町にあったドイツ語の予備校で学習し、明治20年(1887)9月、首尾よく第一高等中学校に入学して学業に励んだ。高等中学校の修業年限は、予科3年本科2年の5年制で、明治27年に3年制の旧制高等学校に改正された。

薬学士となる

明治25年7月、第一高等中学校を卒業して、帝国大学医科大学に進学したものの、医学に懐疑的になり、医科大学薬学科に転入すると、病気のため1年間の休学を余儀なくされた。

回復して年々の課程を修了し、明治29年(1896)7月、薬学士の称号を授与された。当時薬学科は振るわず、同年卒業生は、西崎弘太郎と江田豊之の2名に過ぎなかった。西崎学士は大学院に進み、丹波教授の指導を受けて、醗酵化学の研究に打ち込んだ。

二高薬学科教授の横顔

明治30年(1897)5月、丹波教授の勧めで、研究を打ち切り、仙台の第二高等学校医学部薬学科教授・高等官七等・月俸60円の辞令を受け、官界へのスタートを切った。時に27歳。

ここも薬学生は3学年を通じて10名足らずで、新進気鋭の西崎教授の衛生化学の授業は、30名余りの医学生も聴講して人望があった。

翌年、京都同志社女学校出身の才色兼備の綾乃夫人と結婚早々の新家庭に、学生が毎日のように押し掛けてくるので、閉口した教授は彼らと相談の結果、毎月1回教授宅で親睦会を開くことに決めた。明治32年己亥の干支

に因んで、同窓懇親の己亥会が結成された。

翌明治33年、長男正さんが生まれ、仙台での生活も3年経った春、直情の西崎教授は、日頃から薬学科を抑圧する医学部長と意見が衝突し、教授の職をなげうったのであった。教授ゆかりの己亥会は約半世紀、命脈を保った。

横浜衛生試験所時代の活躍

明治33年(1900)6月、内務省管下の横浜衛生試験所検明部長の任務についた。当時の横浜は、外国商館がひしめく国際貿易港として、活況を呈していたので、衛生試験所に輸入薬品や飲食物類の品質検査の依頼件数も多数に上っていた。試験業務は、検明部が飲食物及び環境衛生関係の試験、司薬部は医薬品試験を分担していた。

学究肌の西崎検明部長は、試験台から離れたことがないといわれるほど、本務に精励し、関連する衛生化学研究に熱意と努力を傾注した。当時次々に発表された主な研究論文は、日本酒の醗酵。煉乳中蔗糖定量法。清酒中遊離酸及びその定量法。麦酒及び酒精中のフルフロール。麴の酵素。ジアスターゼの糖化力検定法その他である。とくにジアスターゼ(澱粉糖化酵素)研究は、博士論文の主題となった。

その忙中をいわず、明治35年11月、地元薬業家らが設立した夜間薬学校の校長兼講師に応じたのも、薬学普及の目的助成にはかならなかった。

国運を賭けた明治37~38年の日露大戦に勝って、一躍国際的地位が高まると、輸入品が急増し、衛生試験所の検査業務は繁雑を増すとともに、西崎検明部長の活躍も目ざましかった。明治39年(1906)6月、西崎部長は破格の36歳で、横浜衛生試験所長に栄進したのである。

明治43年(1910)6月、多年の研究が完成して、薬学博士の学位が授与された。横浜市長主催の、横浜最初の博士祝賀会に主賓として招かれた西崎博士は、謝辞の中で「運・鈍・根のたまものである」と真理探究の所感を述べた。時に40歳であった。

翌年、愛娘の緑さん(後の日本舞踊・西崎流の家元)が生まれた。この年西崎博士はオランダ・ハーグで開かれた万国阿片会議に、日本代表として出席した途次、ヨーロッパ各国を巡察して見聞を広め、新知見を得た。

翌年帰任すると早くも、電気分析化学を鉱石、金属等の重量分析に応用する実験に成功した。当時世界的に注目をあびた放射能の研究に取組み、エマナチオン放射機能測定装置。ラジウムを含有する製剤・鉱泉中の放射機

能測定法、膠質化学と医学の関係その他、新しい分野を開発した研究論文を次々に発表した。

東京衛生試験所における業績

日露戦後の不況の影響で、大正2年(1913)2月成立した山本内閣の行政整理によって、横浜衛生試験所は発展的解消をとげ、神田和泉町の東京衛生試験所に合併されることになった。所員は半数が整理され、西崎所長は残留所員とともに、東京衛生試験所検明部長転任に先立って、旧所員の再就職の斡旋に労を惜しなかった。

西崎検明部長は、先輩の田原東京衛生試験所長の次席で、食品関係の衛生試験に精励する傍ら、絶えず外国文献を参照して、食品化学研究に新生面をひらく意欲を燃やし、その成果を薬学雑誌に続々と寄稿した。主な表題は、清涼飲料水製造に於て炭酸ガスの圧力と微生物の発育の関係。煉乳及び清涼飲料水の細菌学的実験。ゲルベル氏に依る乳汁の脂肪量測定の方法。乳汁のアルカリテート並びに栄養上における石灰の効果他が注目された。

ところで大正3年6月に勃発した第1次世界大戦によって、ドイツから医薬品の供給が絶たれ、国産化を迫られた政府は緊急対策として、東京・大阪両衛生試験所に臨時製薬部を設置し、早急に各種医薬品の製造研究を命じ、それらの製法を業者に指導して、製薬工業を促進させる方針であった。

製薬部はただちに各自分担して、外国文献を調査し活動を開始した。西崎部長は専門外であったが、学者的理念から進んで合成研究に取組んだ。とりわけ催眠薬として重要視されたブロムラール(ブロムワレリル尿素)、アゲリン(ブロムジエチルアセチル尿素)などの合成には、まず原料の尿素の製法を開発しなければならぬ難問解決に迫られた。苦心の結果、石灰窒素から尿素製造の方法を完成し、一連の尿素原料の催眠薬の合成に凱歌をあげた。

警視庁衛生検査所長の新生面

大正5年(1916)3月、丹波博士の懇請で、警視庁衛生検査所長に転職した。西崎博士は従四位勲四等勅任官待遇・警視庁技師兼内務技師・衛生検査所長として、警視総監の次席の地位を占めた。

衛生検査所の事務分課は、第1試験室(飲食物関係)と第2試験室(薬品関係)が置かれていた。しかし警視総監が西崎所長の学識経験に大いに期待したのは、緊急を要する污水处理の適切な対策であった。

丸の内周辺は次第に近代建築が立ち並び、外観は文化の中心であったが、その裏側は、下水道の不備と、取締のない盲点をねらって、外濠は汚水溜と化し、市民の強い非難に対しても、市当局は打つ手がなく、警視総監にその規制を要請し、西崎所長の登場となった。

西崎所長は第3試験室(污水处理担当)を新設し、綿密に実情調査の結果、下水道の不備な我が国には、外国の処理法は適用不可能なため、独自の污水浄化装置の設

計に全力をつくし、画期的な“污水处理法並びに検査法”が完成を見た。これに基づいて大正10年(1921)6月、警視庁令として我が国最初の“水槽便所取締規則”が公布されるに至った。

一方、西崎所長は、薬系衛生技術員の待遇改善や薬剤師の活動分野の開拓に奔走して、後進の信望をあつめた。

東京衛生試験所長の有終の美

大正11年(1922)3月、田原所長の後任として、東京衛生試験所長に補された。翌大正12年9月1日の大地震の際、必死の防火作業で、危うく類焼を免れた所内は、たちまち避難者の群集で埋まった。西崎所長は終始沈着果断に陣頭指揮に当り、各部長と協議して分担を定めた。救護班の編成、水質・牛乳の検査、医薬品・消毒薬の配給、製薬工場の被災状況の調査等、全員不眠不休の活動は目ざましかった。その上警視庁衛生検査所が焼失したため、同庁管内の飲食物検査を引受け、繁忙をきわめた。

しかも震災の打撃は深刻で、政府の大幅な行政整理や予算削減は、衛生試験所にも波及して、西崎所長は苦杯をなめさせられたが、冷静に適切な処置を誤らず、使命達成に懸命な努力を傾けた。その煩勞も研究に没頭していると、消失してしまうのであった。

かくして心血を注いだ労作「蛋白質化学」が大正15年刊行された。つづいて動物ホルモンの新しい境地をひらく生化学的研究を進め、次の一連の論文がその軌跡を伝えている。パングレアチンの効力検定法。甲状腺腺剤の研究。動物性アミラーゼの研究。膵臓よりインシュリン製造の実験。肝臓の有効成分研究等である。

その間、西崎所長の着想による、衛生試験所の新しい領域として、着色料・人工甘味質・防腐剤・漂白剤などの添加物の毒物学的試験及び薬理学的試験も進められた。製薬部は大風子油、燐酸コデインの製造が軌道に乗り、予算増額、人員増員が認められ、経営は伸長の機運に向っていた。

昭和7年(1932)3月、在職10年で西崎所長は思い残すことなく退官した。62歳であった。官職歴は通算36年に及び、多年の貢献に対して、正三位勲二等瑞宝章が授けられた。本務のほか、日本薬局方調査会主査委員、日本清涼飲料協会会長、学術研究会議員、中央衛生会委員、薬剤師試験委員、医術開業試験委員その他の公私要職を歴任された。

東京女子薬専校長の誇り高さ晩節

退官後は、永年の官職の解放感と疲労が重なり、一時は昏睡状態に陥ったほどであった。回復してからも体力の衰えは争えず、老大家の風格は一段と重厚さを加えた。

この年4月、日本薬学会副会頭に選任され、翌昭和8年(1933)4月、同会頭に推された。同時に、明薬学園の東京女子薬学専門学校校長の招聘に快く応じて、女子薬学教育に晩節を全うされることになった。

校長として内外の事務的役割に精勤する一方、学術研

究を生命とする老博士にとっては、衛生化学の講義こそは、往年の少壮教授の意欲に共通するものであったに違いない。薬学の権威である老校長が、初学者のための衛生化学の理論を教授するのに、多数原書を参照し、熱心に講義用ノートを作成されたという真摯な学者の姿勢は、博士の人格の表われであった。女子学生は西崎校長に傾倒し、低声の講義に全身を耳にして傾聴したのであった。

衛生化学の実習担任であった稲垣清二郎教授は、教科書用に、西崎校長が総論を執筆した「衛生化学実習」を刊行した。

西崎校長は、稲垣教授の「コウタケの成分研究」その

他、有意義な学術研究に対しては、積極的に支援され、経理と折衝して、研究助成費の斡旋の労を惜しなかった。

小石川原町の自宅では、毎夜深更まで、学生の参考文献にするため、「食品化学」の著述に骨身を削り、書き上げた原稿を出版社に渡した直後、昭和13年(1938)8月2日、突然人事不省に陥った。前田病院で加療中、同月17日、意識不明のうちに「ドイツ語のスペルを間違えて困る」と、指で虚空に横文字を描きつつ、学者らしい最期であった。享年68歳。敬虔なクリスチャンで、青山墓地に永遠の眠りにつかれた。遺稿となった「食品化学」は、同年10月出版され、霊前に供えられた。

<編集後記>

本誌第3号をお届けいたします。本誌には電気通信大学の大橋守、辻本和雄両先生の最近の反応試薬クラウンエーテルについて、前号につづいて解説していただきました。全く偶然で筆者も驚いているのですが、早稲田大学の多田愈先生からも大環状化合物の合成について前号から本号につづいて解説され、しかも多田先生はクラウンエーテルについては大橋先生のところで詳細な解説があったので省略された。読者の中には筆者と同様、大環状化合物が有機化学者間には近年非常に興味ある問題であると感じられたことでしょう。

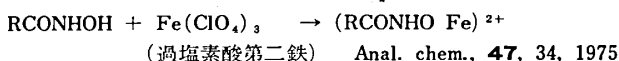
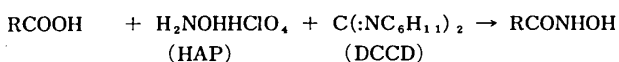
山形大学の中沢信午先生は本誌には殆んど毎号ご執筆され読者の皆さんにはおなじみの先生ですが、今回はメンデルの研究で5月下旬チェコスロバキアのブルノーに行かれ、その地から筆者にメンデルの絵はがきをいただきました。先生は遺伝の法則を発見したメンデルの誕生日について疑問をもたれ昨年の遺伝1月号にメンデルの誕生日を詳細に報告されている。

中沢先生からこれらの報文の別刷、マリモはいかにつくられるか(科学の実験1976. Vol. 27. No.4)および山形大学紀要(自然科学)昭和50年第8巻第4号ヒバマタ科着色卵の発生という別刷をいただき厚く御礼申し上げます。(稲垣)

カルボン酸分析用試薬発売ご案内

過塩素酸ヒドロキシルアミン溶液(HAP
試薬)、ジシクロヘキシルカルボジイミド
(DCCD)、過塩素酸第二鉄

(反応式)



くわしくは当社学術部へ御問合せ下さい。

関東化学株式会社

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	
伊勢原工場	〒340 埼玉県草加市稲荷町2048番地	電話 0489 (24)1331(代表)
大阪支店	〒259-11 神奈川県伊勢原市鈴川21番地	電話 0463 (94)8531
札幌出張所	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地	電話 06 (231)1672~1674
仙台出張所	〒065 札幌市東区北九条東1丁目	電話 011 (731)6181(代表)
埼玉出張所	〒983 仙台市日の出町1丁目7番9号	電話 0222 (94)0175~0176
国分寺出張所	〒366 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152	電話 0485 (92)2361
京葉出張所	〒186 東京都国分寺市東元町3丁目4番19号	電話 0423 (24)5311
京浜出張所	〒280 千葉県市川市今井町2丁目14番15号	電話 0472 (61)1303~4
湘南出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地	電話 045 (542)0801~3
九州出張所	〒254 平塚市大神2153番地	電話 0463 (55)2051~3
静岡出張所	〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号	電話 093 (881)3961~2
中京出張所	〒420 静岡市中村町393番地	電話 0542 (81)2010
宇都宮営業所	〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地	電話 0586 (24)1725
	〒321-01 栃木県宇都宮市雀の宮4の737の58	電話 0286 (53)3724