



1977 No.2

(通巻84号)

CHEMICAL TIMES

目 次 (通巻ページ)

工業分析化学随説 (XXXXXXVI)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄.....1462
モーファクチンとサイトカラージン.....	茨城大学 教授 理学博士 武井 信 典.....1462
アスコルビゲン・プロビタミン(C).....	山形大学 理学部 理学博士 中 沢 信 午.....1464
付・アスコルビ酸の栄養生化学	生物学教室 教授 理学博士 中 沢 信 午.....1464
最近の反応試薬の話題(III)	星薬科大学前教授 薬学博士 涌井 袈 婆 参.....1446
尿中の薬毒物の分析(V)	電気通信大学 理学博士 大 橋 守.....1469
薬学の先駆者・高峰譲吉(XI).....	材料科学 教室 理学博士 大 橋 守.....1469
編 集 後 記.....	科学警察研究所 医学博士 丹羽口 徹 吉.....1472
	法科学 第一部 長 医学博士 丹羽口 徹 吉.....1472
	根本 曾 代 子.....1474
	1476

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説 (XXXXVI)

東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄

茨城大学教授 理学博士 武井信典

気液分配型ガスクロマトグラフ法に用いられる固定相液体は極めて数多くあり、種々様々の試料の分離、検出、定量に利用されている。しかし、試料によっては一種類のみの固定相液体では満足すべき結果が得られないために、さらに高い分離効果を得ることを目的として、二種の固定相液体を組み合わせる方法が多く試みられている。今回はこうした気液分配型ガスクロ法における固定相液体を組み合わせる問題について簡単に記すことにする。

まず、二種類の固定相液体を組み合わせる方法については次の三つが検討されている。

- A. それぞれの固定相液体を別々に担体に担持させ、これを適当に混合して一本のカラムに充てんする充てん剤混合法。
- B. 二種類の固定相液体を適当に混合し、担体に担持させて用いる固定相液体混合法。
- C. それぞれの固定相液体を担持した担体を別々のカラムに充てんし、これを直列につないで用いるカラム接続法。

これら三つの方法の異同あるいは優劣についてはかなり前から広く検討されている。初期の研究の経過についてはHildebrand等¹⁾およびKeller等²⁾の報告に紹介されているので省略することにして、ここではHildebrand等¹⁾の報告から紹介することにする。Hildebrand等は充てん剤混合法における溶質の保持比(溶質と非溶解性ガスの保持容量の比)はそれぞれの固定相液体を担持した担体の混合比に依存し、次式により示されるとした。

$$K_m = K_{r,A}(1-m) + K_{r,B}m \quad (1)$$

ここで $K_{r,A}$ 、 $K_{r,B}$ はそれぞれ固定相液体A、Bを担持した担体だけを用いたとき得られる分配比、 m は固定相液体Bを担持した担体の充てん剤混合物中の分率である。そしてこの関係の成立することをsilicone oil~Carbowax 400系で、炭化水素溶質について認め、これから適当な分離効果を示す混合比を求め得るとしている。さらに充てん剤混合法の特例として、Carbowax 400を担持した担体と裸の担体を種々の比に混合して、カラム全体として種々の液体担持量になるようにしたカラムと、通常の方法で液体担持量を調整したカラムによる種々の溶質の分配比を求め、よく一致することを認めている。そ

して、裸の担体はアセトンのような極性溶質に対し強い吸着活性を示し、テーリングしたクロマトグラムを与えるが、固定相液体を担持した担体と混合すると対称性のよいピークを与えるようになることを認めている。このような現象についてHildebrand等は詳細な検討の結果、担体上の固定相液体がこれと接触する裸の担体へクリーニングにより移動し、強い吸着活性点をブロックしたものであるとしている。充てん剤混合法においてこのような固定相液体の移動が起るとすれば固定相液体の混合が進み、溶質の溶離挙動は次第に変わってくると考えられる。

この報告ではこの点には触れていないが、Pilgrim等³⁾は充てん剤混合法におけるカラムの寿命は注意を要する点であるとしている。この外Hildebrand等は固定相液体担持-未担持の充てん剤混合系のカラム効率についても検討しカラム全体としては固定相液体量は同一でも裸の担体量の多いとき程、したがって液体を担持した担体上の液体量の多いとき程理論段数は少なく、カラム効率は液体を担持した担体上の実質の液体量に支配されるとしている。次にHildebrand等はカラム接続法については、この方法ではそれぞれのカラムにおけるキャリアガスの入口圧、出口圧が異なるため、キャリアガスの流速の影響がいずれのカラムにおいても同様であると考えすることは出来ないとして、系全体のキャリアガスの平均流速、入口圧、出口圧およびカラムの長さを関数とし、カラムの接続順序を考慮した溶質の分配比を求める式を誘導している。

しかし、この方法では例えば同じ固定相液体をそれぞれ異なる量担体に担持させて同じ長さの二本のカラムに充てんし、直列につなぐ場合でも、溶質の分配比はカラムの接続順序および入口圧により変るため、この方法における溶質の溶離挙動を予測することは難かしいとして、分離能を用いた最適の条件の決定法を検討している。また、固定相液体混合法は混合に伴う液体の溶質に対する性質の変化は液体の混合比とパラレルでない場合が多いとしてほとんど触れていない。そして結論としては溶質の分配比を予測出来る充てん剤混合法が最も優れているとしている。しかしKeller等²⁾はカラム内でのキャリアーガスの速度勾配に基づく動的効果を見逃し、気相、液相間の溶質の分配を熱力学的に扱う限り、充てん剤混合法とカラム接続法は同等であり、また、固定相液体混

合法も液体の混合により反応が起るような大きな変化がなければ充てん剤混合合法と変わらないとしている。そして、充てん剤混合合法における液体の混合も影響はないとしているが、実験的に確かめてはいない。Hildebrand等が充てん剤混合系に用いた(1)式は固定相液体混合系における溶質の保持容量を求めるための式としても次のような形で用いられている。

$$V_R = W_A V_{GA} + W_B V_{GB} \quad (2)$$

$$V_g \omega'_A V_{GA} + \omega'_B V_{GB} \quad (3)$$

ここでWは各固定相液体のカラム充てん重量、 ω' はカラム内の固定相液体の重量分率、 V_g は固定相液体単位重量当りの溶質の保持容量である。Porter等⁴⁾は(3)式を用い、固定相液体混合合法における固定相液体の最適混合比を計算機により求める方法を示している。

しかし Littlewood 等⁵⁾によれば極性～無極性の固定相液体混合系において(2)、(3)式が適用出来るのは希であるとし、その原因として、溶質と極性固体相液体間の相互作用および混合固定相液体中における極性成分の多量体化を挙げている。まず溶質～極性固定相液体間の相互作用としては水素結合、双極子による結合等を考えているが、このような相互作用のある場合の溶質の比保持容量は次式で与えられるとした。

$$V_g = \frac{V_g^0}{\gamma} (1 + K C_s) \quad (4)$$

ここで γ は二つの固定相液体およびその混合物の分子量(混合物については混合比で決まる平均値)により決まる値、Kは相互作用により生成する1:1組成の生成物の生成定数、 C_s は液体混合物中の極性成分の濃度である。

(この式は電荷移動錯体の生成を含む気液分配型ガスクロ法における比保持容量を与える式として前々回、前回の本随説ですでに記したものと全く同じである)。次に極性成分は溶質と相互作用を起し、また多量体をつくる末端官能基を一つ持っているとするれば多量体の生成により官能基の濃度は減少することになる。

ここで Littlewood 等は水素結合により生成する多量体の逐次生成定数は会合度に無関係に一定であると考え、官能基の濃度 C^* を次のように誘導している。

$$\begin{aligned} C^* &= C_1 + C_2 + C_3 + \dots \\ &= C_1(1 + K_H C_1 + K_H^2 C_1^2 + \dots) \\ &= \frac{C_1}{1 + K_H C_1} \\ C_s^0 &= C_1 + 2C_2 + 3C_3 + \dots \\ &= C_1(1 + 2K_H C_1 + 3K_H^2 C_1^2 + \dots) \\ &= \frac{C_1}{(1 - K_H C_1)^2} \end{aligned}$$

これより

$$C^* = \frac{1}{2K_H} \{ (1 + 4K_H C_s^0) - 1 \} \quad (5)$$

ここで、 C_1 、 C_2 等は単量体、二量体等の濃度、 K_H は多量体の逐次生成定数、 C_s^0 は極性成分の全濃度である。したがって、固定相混合液体中で極性成分が多量体をつくり、溶質とその末端基で相互作用をするとすれば(4)式の C_s の代りに C^* を用うる必要があることになる。

一方溶質と極性成分がともにアルコールの場合は溶質は極性成分の多量体生成反応に加わることが出来、これが溶質～極性成分間の1:1の相互作用であると Littlewood 等はしている。するとこのような作用により得られる生成物は $i+1$ 量体について溶質の入り得る個所は i 個あるから、溶質を含む多量体の総濃度 C' は次のようになる。

$$C' = \sum i C_i = K_A C_m \sum i C_i = K_A C_m C_s^0$$

ここで K_A は溶質と多量体 C_i がつくる生成物の生成定数としてある。これから溶質の比保持容量は

$$V_g = V_g^0 (1 + K_A C_s^0) \quad (6)$$

となり、(4)式と全く同じ形となる。

次で Littlewood 等はまず squalane～1-dodecanol 混合系における $C_1 \sim C_5$ アルコールの保持容量を求めて、それぞれの比保持容量と極性成分である 1-dodecanol の混合系における濃度の間に直線関係が成立し、さらに K_A の値が溶質に無関係に一定であることを確かめている。さらにこの系におけるエステル、エーテル等の比保持容量は(6)式に従っては変化しないが、上の実験で得た K_A の値を(5)式における K_H として用いると(5)式を満足する結果を示し、これらの溶質は 1-dodecanol の多量体の末端基と相互作用により結合していることも明らかにしている。Littlewood等はこの外極性成分として laurionitrile を用いる系についても理論、実験の両面から検討しているが省略する。

Littlewood 等のこのような研究は極性～非極性混合液体系における極性成分の溶存状態を考える上で示唆に富んだものであると同時に、非常に特殊な例であるかもしれないが、固定相液体混合系における実験結果の解析の複雑なことを示していると思われる。(続く)

文 献

- 1) G.P.Hildebrand, C.N. Reilly: Anal. Chem., **36**, 47(1964).
- 2) R.A.Keller, G.H.Stewart: ibid., **36** 1186(1964).
- 3) G.W.Pilgrim, R.A.Keller: J.Chromatogr. Sci., **11** 206(1973).
- 4) R.S.Porter, et. al.; Anal. Chem., **36**, 260(1964).
- 5) A.B.Littlewood, F.W.Willmott; ibid., **38**, 1031(1966).

モーファクチンとサイトカラージン

中 沢 信 午

生物体は思いがけない物質によって、思いもよらぬ影響を受ける。そうした物質のうちから、近年話題にのぼってきたモーファクチン (morphactin) とサイトカラージン (cytochalasin) を紹介したい。

モーファクチン

モーファクチンは読んで字のごとく、生物の形態 (morph) にアクションをおよぼす。といっても、これはもっぱら植物についてであるところが面白い。この物質は、1964年にドイツのダルムシュタットの E. Merck AG 社ではじめて合成された。化学名は methyl-2-chloro-9-hydroxyfluorene-9)-carboxylate である。各種の誘導体があるが、フルオレンの9位に COOH, 2位に Cl をもつものが最もはげしく植物に影響をもたらす作用をもっている。アルカリによく溶け、熱に不安定、紫外線に弱い。この物質の性質についての関心はメルク社研究グループによって1964年から1年にわたり、徹底的な調査となり、生物に対する作用にまでおよんだ。その経過は、Mohr,¹⁾ Schneider²⁾ などによってくわしくのべられている。

モーファクチンは動物に対してはほとんど無害で、とくに哺乳動物では体重1 kgにつき5 g以上の経口投与50日後も、ほとんど毒作用なく、また土壌中ではすみやかに分解される。したがって残存量による生物への影響はまったくない。ということである²⁾。ただ植物体内にとり入れられた時には、広範囲の濃度にわたって、いろいろ的作用をおよぼすものである。なかでもオーキシシン (IAA) の体内分布に異変をもたらす、結果として形態形成を乱すのは著しい作用であろう。

頂芽優勢 (apical dominance) という現象がある。園芸家は古くからこれを知っていて、樹木の枝を密生させるにこの原理を応用したものである。たとえば鉢植えのキクを、そのまま放置すれば茎の先端が伸長し、側枝はあまりのびない。しかし頂端を切除すると、側枝が伸長しはじめる。これは、いままで頂芽の存在が側芽の生長を抑制していたが、頂芽切除によってその抑制が解除された結果とみられる。そして、そのメカニズムは、正常の場合に頂芽で生産されたオーキシシンが側芽のところまで高濃度に拡散してきて、それが側芽の伸長を妨げるといわれる。したがって頂芽切除すると、オーキシシンの生産が止まり、側芽の伸長を抑制するだけのオーキシシン濃度が低下し、側芽は解放されたとみられる。これをうらづける方法として、頂芽を切除しても、その上にオーキシシンを含む寒天をのせておけば、いぜんとして頂芽による側芽伸長の抑制がつづく事実がある。この現象が頂芽優勢で、英語のままアピカルドミナンスともよばれる³⁾。

モーファクチンはこの頂芽優勢を解消する作用をもっている。たとえばエンドウの茎の先端 (茎頂) を切除すると側芽の生長がはじまるが、もしも茎頂の切断面にオーキシシンを含む寒天をおけば、側芽の生長はおこらないから、アピカルドミナンスがたしかにある。これを確認しておいて、つぎにこのオーキシシン寒天をのせた頂端部

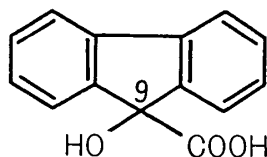


図1 モーファクチン

と側芽とのあいだにモーファクチンを含むラノリンを輪状にぬりつけると、オーキシシンの効果は失われ、側芽が生長しはじめる。しかし側芽の位置よりも基部の方に、つまりオーキシシン寒天に対して側芽よりも遠い側にモーファクチンをぬりつけた時はその効果はない。

オーキシシンは植物体内で極性移動するといわれる。茎頂から基部方向へむかって、一方通交で移動するのである。これは単純な拡散ではない。エンドウの種子から発芽したばかりの幼植物体について、オーキシシンの移動を測ると、1時間に7~15mmの速さをもっている。この移動は重力、光の方向、周囲の電場などではほとんど影響がない。しかし茎の内部では基端から頂端へ、つまり正常の逆方向へは移動しない。この移動は1個の細胞内では原形質流動によるといわれる。細胞から細胞への移動の方法はよく知られていないようだが、大部分は通導組織の中を通るといわれる。これをモーファクチンが妨げるわけである。

細胞の極性がモーファクチンの影響を受ける。タマネギの根は、いわゆる食用とする球根の下部に、細長い糸状にのびていく。これは根の先端が縦の方向に伸長するからである。タマネギを水の入ったコップの上におくと、これがよく観察される。さて、しかしこのコップの水が0.1 ppmのモーファクチンを含むときには、約2週間たつと、根が球形の塊状になり、あたかも小さなタマネギがたくさん生じたように見える。これは根の細胞の生長の極性が乱されたことによる。そしてこのメカニズムは、個々の細胞が分裂する時の、紡錘体の向きが、根の皮層においてランダムになることにある。また藻類の一種スチポカウロン (*Stypocaulon*) では、やはりモーファクチンの存在によって不規則な形態をつくる。双子葉植物のカラコエ (*Kalanchoe*) では、茎の下部にモーファクチンを含むラノリンをぬりつけ、のちにこの茎に傷をつけると、傷面に細胞の異常不規則増殖がおこり、カルスをつくる。特に茎の形成層組織では、カルスの発達がいちじるしい。これもおそらくオーキシシンの移動をモーファクチンが阻害することからくと理解される⁴⁾。

双子葉植物の種子が発芽すると、多くの種についてコマギに首をまげた状態で幼茎が生長し、のちに首に相当する部分つまり子葉がひらいて、まっすぐに伸長がはじまる。マメ類では特に著しい。この曲がった幼茎をフック (hook) とよぶ。ところが発芽前にモーファクチン処理するとフックがおこらず、当初からまっすぐに発芽する。ハクサイではモーファクチン 4 mg/l 程度の濃度で有効であ

る。発芽がはじまってからモーファクチンをあたえたのではこの効果は低い。フックがおこるのは曲がりの内側の細胞伸長がより小さいことによる。したがって、フックがおこらない場合は、幼茎のどちら側でも細胞伸長が

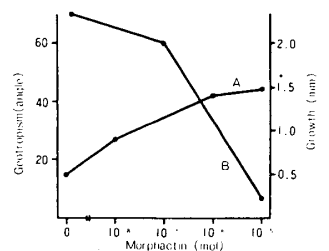


図2 コマギの生長(A)と屈地性(B)がモーファクチンの濃度によって変わることを示す。左縦軸は屈地性の程度(曲がりの角度)、右縦軸は生長(mm)、横軸はモーファクチン濃度(mol)⁴⁾

同程度であることを示している。しかも細胞の伸長はオーキシン濃度のある範囲では高い方でより大きいから、正常な場合は、オーキシン濃度がフックの外側でより高く、内側でより低いのだが、この濃度勾配をモーフアクチンは解消することにより、フックをおこさせないわけである。いいかえれば、モーフアクチンは植物体内で、頂基方向のみならず、横方向へのオーキシンの移動をも妨げる性質をもつのである。フックの場合、この曲がった形を保つには、たえず重力に対して幼茎が定まった位置をとっていないなければならない。これはオーキシンの茎の横断面方向への移動が重力の向きによって決定されていることにはかならない。この重力の影響をモーフアクチンが打ち消すわけである。とすれば、当然モーフアクチンは植物の屈地性を失わせるであろう。その通りである。

植物の中でも特に高等植物は一般に地面から上方へ、重力にさからって空へ向けて茎を伸長させる。これを負の屈地性 (negative geotropism) とよんでいる。そこでもし茎を水平方向に横たえてやると、ふたたび途中から曲がって上向きに生長をはじめる。これは、横たわった茎の中でオーキシンが地面に近い方へ移動し、その部分で生長をじげきし、結果として地面に接する側がより大きく伸長し、茎はそこから地面と反対側へ曲がったのである。モーフアクチンはこれを妨げる。

エンバク (*Avena*) の子葉を切りとって、オーキシンで培養すると伸長することは有名である。しかし、あらかじめモーフアクチンで処理するとこの伸長は抑制される。モーフアクチン処理がない場合はオーキシン濃度 $10^{-5}M$ で最もよくこの伸長を助長するが、モーフアクチン処理の後には $10^{-4}M$ まで濃度を上げないと伸長を助長しない。またモーフアクチンとオーキシンとを同時に作用させると、伸長は著しく阻害される。ところが不思議なことに、オーキシンなしにモーフアクチンのみを用いると、かえって伸長が促進されるのである。コムギの幼茎ではこのモーフアクチンの最適濃度は、ちょうど屈地性を失わせる最適濃度に相当する。(図2)

さらに、カランコエの幼植物を長さ1.7mmになるまで暗室中に育て、伸長促進剤ジベレリン $10^{-5}g/ml$ 濃度の液にいれ、モーフアクチン $10^{-4}g/ml$ を加え、明条件に移してやる。ここで生長促進がおこる。しかしモーフアクチンが存在しない時にはこの促進効果はない。ジベレリン (GA_3) のみの場合に比して22.6%の生長促進の増加がみられるのである。このようにモーフアクチンはまたその濃度によっては植物の生長に促進的な作用を示すのである(表1参照)。

表1 黄化したカランコエの芽1.7mmの第1節間の生長。各実験区は50個体の平均⁴⁾

	処理48時間後の生長(mm)		
	実験1	実験2	実験3
コントロール(無処理)	0.02	0.01	0.01
$GA_3 10^{-5}g/ml$	1.56	1.27	1.15
GA_3 + モーフアクチン $10^{-4}g/ml$	1.91	1.56	1.41
生長促進 %	22.40	27.80	22.60

モーフアクチンの植物活性を利用して次のような実用化がなされつつある。a) ダイズの花芽分化の促進、リンゴ、モモなどの果実数増加。b) ダイズ、ココヤシなどでモーフアクチン処理により雌株の多数出現。c) リンゴの開花期の支配。d) リンゴの花後にモーフアクチン処理して果実数を減じ、果実1個あたりの大きさを増加させる。e) 側枝の生長をさかんにし、密生した植物をつくる。f) 芝生の伸長を制御する。g) 雑草の防除。そのほかモーフアクチンは今後の生物学に重要な試薬と

なり、また農業上にも利用がひらけるであろう。

サイトカラージン

動植物を通じて、細胞内の微小繊維であるマイクロフィラメント (microfilament) の存在様式を支配する一種の抗生物質としてサイトカラージン (cytochalasin) が1967年に英国インペリアル化学工業会社で発見された⁵⁾。その名はギリシャ語のサイトス (cytos細胞) およびカラシス (chalasis ゆるめる) から合成した語である。この物質はA、B、C、Dの4種が知られ、AとBはバクテリアの *Helminthosporium dematioides* から、CとDとは *Metarrhizium anisopliae* から得られたものである。このほかにも他の微生物の生産物中に類似のものがみられる。

サイトカラージンAは $C_{29}H_{35}NO_5$ 、Bは $C_{29}H_{37}O_5$ で、前者は後者を二酸化マンガンで酸化して得られる。サイトカラージンCとDとはアイソマーで $C_{30}H_{37}NO_6$ からなる。Cはラクトン・リングをもたず、アルカリ加水分解によってカーボキシル酸 $C_{23}H_{29}NO_3$ を生ずる。その後サイトカラージンEおよびFも抽出され、これらは細胞に対して質的に同様の効果をもたすが、AとBよりもCとDがより著しい作用をもつといわれる。Bは最も多く分離され、実験によく使われる。これは抗生物質として、1967年に発見された“phomin”に相当する^{5, 7)}。

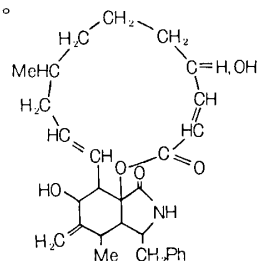
さて細胞の皮層部にはマイクロフィラメントがある。その太さは径40~50Åで、細胞分裂にあたっては、ウニの卵などでは、分裂溝の部分にそって輪状にならび、収縮する。この繊維がサイトカラージンBによって破壊され、細胞分裂がおこらなくなる。しかしサイトカラージンB (CB略記) を水で洗いおとすと再び分裂がすすむ⁶⁾、したがってCBの作用は化学的ではなく、物理的であるとみなされている。

光を正面からうけると、平板状の葉緑体が回転運動する緑藻の一種ヒザオリ (*Mougeotia*) では、CBの濃度50 $\mu g/ml$ で完全にこの運動が止まる。しかしこの細胞を水で洗い、CBを除去すると再び運動はおこる。もしもCBが化学変化によって作用したものであれば、この可逆的作用はないと考えられている。

淡水のフラスコモでは細胞の原形質が絶えず流動している。これはマイクロフィラメントがその動因をなすといわれる。そこでCBをあたえてみると、濃度30 $\mu g/ml$ で完全に流動が止まる。そしてこれもまた、水で洗うと流動がはじまる⁸⁾ 原形質流動にはタンパク合成が必要である。したがってその阻害剤シクロヘキサミドで処理してからCBをあたえると、水洗後も流動の復元がおそい。エンバクの子葉でも原形質流動があり、同様にCBで妨げられるが、シクロヘキサミド (10 $\mu g/ml$) で60分の前処理をしても流動の復元はおさえられない。

細胞の形態もCBによって変化する。繊維芽細胞では1.0 $\mu g/ml$ のCBによって平たく変形し、ガラス器底をカバーする。これは細胞内の紡錘体が平たくなり、仮足突起が短縮することによる。こうして生じた円板形の芽細胞は8~9の多核を含み、また細胞質が粗雑化する。これはCBによって生化学合成系が乱された結果ではないようである。なぜなら、CB投入によってもDNA、RNA、タンパク系は正常である。

細胞の表面から固形の粒を、たとえばバクテリアなどを捕食するファゴサイトシス (phagocytosis) がまた



CYTOCHALASIN B

図3 サイトカラージンBの構造。H、OHの部分がOに置換されればサイトカラージンAができる⁹⁾

CBの作用を受ける。正常の場合、たとえば白血球にバクテリアが接近すると、その位置で血球の膜がへこんで湾をつくり、その中へバクテリアを落とし入れ、つづいて湾が入口をつないで湖のようになり、バクテリアをつつみ、こうして細胞内にバクテリアをとり込む。ところがCB 2~5 $\mu\text{g/ml}$ の中に白血球をおくと、このファゴサイトシスが妨げられる。この場合、細胞膜のへこみ、バクテリアの包みこみなどには膜の表面積の増加が必要

だから、膜物質の合成がおこるはずである。CBがその合成を妨げる結果ファゴサイトシスが阻害されるのだ、という見解もあるが、しかし膜に付着しているマイクロフィラメントが損害を受けた結果ともみられる。

そのほかCBは生物に対して表2のような各種のはたらきをもっている。またCBによっては影響されない生物現象もあり、表3に示す通りである。

表2 CBに影響をうける過程 (Wessells et al.)⁸⁾

過 程	生 物 材 料	過 程	生 物 材 料
細胞の分裂 細胞の運動 神経細胞の伸長生長 輸卵管の管状腺形成 上皮細胞の核の移動 原形質流動 血液凝固解除	ウニ卵, 肺上皮, その他 繊維芽細胞, 唾腺中葉 輸卵管, 唾腺など フラスコモその他	ホヤの変態における尾の吸収 のう胚形成時の陥入 平滑筋の収縮 心筋の収縮 カルシウムによる卵皮部の収縮 カルシウムによる卵の癒傷	ウニ卵その他 腸のぜん動 アフリカツメガエル 同 上

表3 CBに影響をうけない過程 (Wessells et al.)⁸⁾

過 程	物 物 材 料 生	過 程	生 物 材 料
核分裂中の紡錘形成 精子尾部の機能 細胞質のマイクロチューブル 纖毛のはたらき 径100A フィラメント 神経纖維(100A)	ホヤ, カシパン, その他 神経, 唾腺, 輸卵管など ゾウリムシ 唾腺, 輸卵管	ミクロビルの中心軸 タンパク合成 アクトミオシンの超沈でん 大腸菌の分裂, 接合, べも毛運動 収縮胞の機能	輸 卵 管 唾腺その他 ゾウリムシ

胚の神経細胞は伸長にあたって先端に生長錘をもち、そこから細い小刺状の突起が出ている。その内部にフィラメント状の構造がある。このフィラメントは径40~60Aである。この伸長に対してCBをあたえると、小刺状突起が縮小し、生長錘は球形になり、全体の伸長は止まる。しかしこの状態でもタンパク合成は正常につづく。正常な場合にこのマイクロフィラメントはアミ状に交差しているが、CBをあたえるとこれが異常に密になり、小突起の光学的異方性が失われる。しかしマイクロチューブル、神経纖維その他の軸索構成要素はCBの作用を受けない。

CBの作用はおそらく細胞の表面膜に関するものといわれる。細胞の運動、分裂、接合、ファゴサイトシスなどが妨げられるのは、表面の変化で説明できる。しかし原形質流動となると、細胞内部のことであるから、そのメカニズムは単に表面だけからは理解できない。けれどもCBが単に表面のある物質、たとえばある酵素などを不活化すれば、間接的に内部への影響もあるだろう。したがって、CBは本当に表面だけに作用するのか、それとも原形質の内部にまで侵入してゆくものか、まだ明確な解答はでていないようである。とにかく細胞の表面には重大な作用をもつCBであるから、この性質を利用して膜生理学の研究がひらかれるであろう。特に原形質体の表面のムコ多糖類の合成をCBが妨害する事実があるので、この方面から細胞同士の接着や膜破損などにも手がかりをあたえるであろう。また、CBは負に荷電するところ、正電荷をもつ諸物質をこれに結合し、不活性にすることも生物にとってありうる。

繊維芽細胞を10 $\mu\text{g/ml}$ CBの中で培養すると、核が細胞の外へ脱出する現象がおこる。これはさきにもべたファゴサイトシスの逆の出来ごとである。これに先行して核はまず細胞質中を一方向へ移動して細胞膜に近づき、膜がその部位で外へ張り出す。つづいて核が外へ出るが、核もとの細胞とは細いプラズム状の糸で連絡している。しかしこれに新しい液を加えてCBの濃度を下げると、

こうして脱出していた核はもとへもどり、細胞質内にとり入れられる。しかも、この経過をたどっても、核の内容は不変に保たれ、その機能も低下しない。しかし核が外へ出て数時間CB液中におかれると、ついには不可逆的になって、核は復元せず、核内容は凝縮する。これもおそらく脱出した核のまわりに、わずかに残存している細胞質の界面膜にCBが作用し、接着能を失わせることと理解されよう。細胞質表面の膜は負電荷のムコ多糖類をもっていて、これがCBによって変化すると、表面の電荷が変わり、脱出核の復元力はなくなるであろう。

グリア(神経膠)細胞を7 $\mu\text{g/ml}$ CB液にいれると、10分後には運動を止め、星形に変わる。心臓の繊維芽細胞は同様に15分で運動を止め星形になる。こうなった細胞についての微細構造をしらべると、径50Aの微纖維は正常に残存するが、そのアミ状の交差が膜の近くで乱れている。この乱れはCBをあたえてから8分ぐらいのあいだにおこる。こうして変化した膜は波状になり、その機能を失う。細胞はここで運動を止める。この停止はフィラメントのアミ状交差がCBによって切断された時におこる。この細胞の運動はしたがってフィラメントの交差と膜の性質によることを示している。

文 献

- 1) G.Mohr: Ber. dent. bot. Gesell. N.F. **3**, 5(1969).
- 2) G.Schneider et al.: Ann. Rev. Plant Physiol. **21**, 499(1970).
- 3) 中沢信午: 形態形成 裳華房 (1976).
- 4) M.Bopp: Proc. Adv. Study Inst. Izmir 1971, pp333(1971).
- 5) D.C.Aldridge et al.: Chem. Comm. No. 1, 26(1967).
- 6) J.Brachet: Introduction to Molecular Embryology. Heidelberg Sci. Lib. (1974).
- 7) D.C.Aldridge and W.B.Turner: J.Antibiot. **22**, 170(1969).
- 8) N.K.Wessells et al.: Science **171**, 135(1971).
- 9) M.Copeland: Cytologia **39**, 709(1974).

アスコルビゲン酸, ブロビタミンC 付 アスコルビ酸の栄養生化学

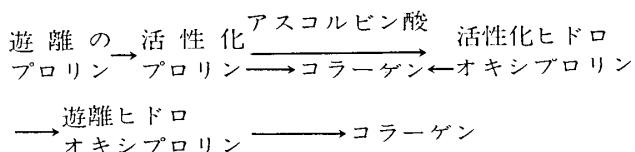
星薬大前教授 薬学博士 涌井 袈裟 参

8. 結締組織の代謝

アスコルビン酸の欠乏で目立つ症状は、間質組織とくに結締組織・骨・軟骨・歯牙などに見られる。アスコルビン酸が結締組織の代謝に関与しなければ、創傷治癒の遅滞は明確に現われる。すなわちアスコルビン酸は、結締組織の代謝に必須であり、このことは多くの観察者においても、認められている。

コラーゲン代謝について最近種々な研究報告があるが、それはマークしたグリココールの助力によって行われている。実験的なカイ血病あるいは、カイ血病の回復したものには、マークしたグリココールのコラーゲン形成には、アスコルビン酸は全く効果がない。これに反してプロリンからヒドロキシプロリンの形成には、アスコルビン酸の影響は認められた。このプロリンの水酸化のために応用した酸素は、分子状の酸素でありアスコルビン酸は電気的 *donator* としての過程において働く。

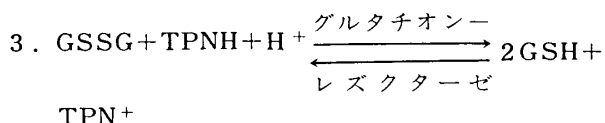
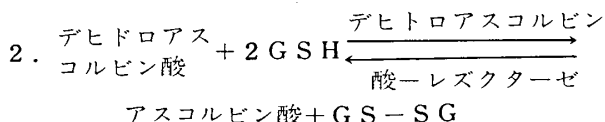
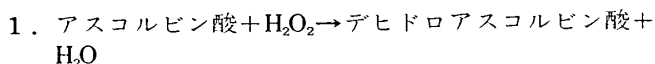
コラーゲン中のプロリンの水酸化は、最近の研究で次のようにいわれている。



プロリンの水酸化はL-アスコルビン酸のほか、D-アスコルビン酸も作用性がある。それによりカイ血病で破壊されたコラーゲン合成が作用性となる。インアスコルビン酸は作用性がない。

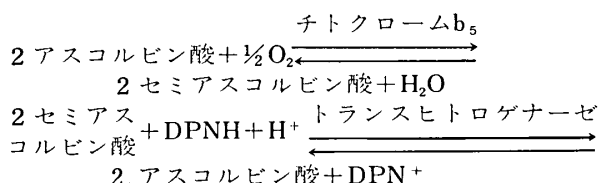
9. アスコルビン酸の電子輸送との関与

すべに以前から植物体中でアスコルビン酸が、電子輸送の過程に関与していることが知られている。



最初の反応で、デヒドロアスコルビン酸に酸化される。動物界では *Kupperenzym* はなく、アスコルビン酸オキシダーゼにより触媒される。第2の反応は、デヒドロアスコルビン酸レズクターゼに酵素の協力によって行われ、これは植物界に限られている。第3の反応は、酸化されたグルタチオンレズクターゼによる還元で、動植物界ともに同じ状態で、その際酵素が関与する。

興味ある方法は、最近動物組織中に存在を確認された酵素で、その性質も判明した。このものはミクロゾーム中に局在する(副腎、腎、肝など)動物組織中に存在しない。アスコルビン酸オキシダーゼの代りに、チトクローム b_5 がある。このものはアスコルビン酸をセミデヒドロアスコルビン酸に酸化する。



10. アスコルビン酸の物質代謝への影響

カイ血病のモルモットは、炭水化物代謝の障害を観察する。肝によるグリコーゲンの形成や、グリコースの酸化は減少する。その原因としては、ウリジン-3-リン酸の有効性の減少、ならびにヘキソキナーゼや *phosphoglucose mutase* の活性の減少による。アスコルビン酸欠乏で、ヒトは血中コレステリンの低下を見るが、その際アスコルビン酸を与えることにより上昇する。健康体では高度のアスコルビン酸を与えても、血中コレステリンには全く影響しないが、これに反しカイ血病のモルモットでは、血中コレステリンの値が多くなる。モルモットでは長い飢餓の際には、体脂肪酸からの遊離の脂肪酸が流動性となることにより、動物の健康は保たれる。

アスコルビン酸はまた脳のミクロゾームの α -Hydroxy-sauredecarboxylase に関与する。この酵素は α -Hydroxy stearinsoure および α -Hydroxytricosansoure を酸化的に脱炭酸する。又クレイン酸の代謝についてのアスコルビン酸の影響はまだ認められていない。

カイ血病は器管中のグルタミン酸の含量を強く低下する。しかしグルタミン合成の活性は変わらない。グルタミンの減少は、分解の強化によることは確かである。

物質代謝

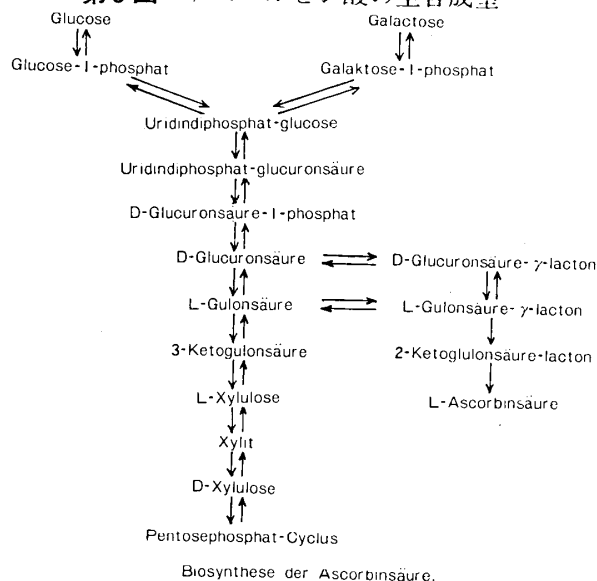
植物および動物(アスコルビン酸を自らつくることのできる)は、グルコースからV.Cの生合成を行なう。グルコース-1- ^{14}C が変化の際は、アスコルビン酸-6- ^{14}C かまたはグルコース-6- ^{14}C が、アスコルビン酸-1- ^{14}C を形成する。L-アスコルビン酸に誘導される代謝には45の過程を反覆する。その際UDP-グルコースを経過する道は、ガラクトースが素原料として応用される。

UDP-グルコースは、DPNとともに働いたデヒドロゲナーゼにより、UDP-グルクロン酸に脱水素される。このものはUDP-グルクロン酸ポリホスファターゼにより、ウリジン-1-Pとグルクロン酸-1-Pとに分解され、さらにホスファターゼにより遊離のグルクロン酸に脱リン酸される。グルクロン酸は、ラクターゼによりその γ ラクトンと平衡状態におかれている。次にグルクロン酸もしくはその γ ラクトンが、L-グロン酸またはグロン

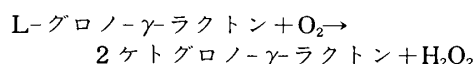
酸 γ ラクトンにまで水素化される。その際L-グルン酸デヒドロゲナーゼが関与する。このものはTPNとともに働き二つの物質に分解する。この反応はC原子(1)の水素化を起こし、それによってC原子(1)は、C原子(b)に転化を起こす。L-グルン酸およびその γ ラクトンは、ラクトナーゼにより、平衡が成立している。

L-グルン酸の段階に二つの道がある。その一つは2ケトグルン酸- γ ラクトンが、アスコルビン酸になる道、他の一つは3ケトグルン酸と、L-キシロースからキシリットに変化するペントース-P-サイクルである。(第5図参照)

第5図 アスコルビン酸の生合成型



L-グルノラクトンの酸化は、L-グルノラクトンオキシダーゼによって生成する。このものは肝のミクロゾーム中に見出す、フラビン酵素で次の反応に関与する。



哺乳動物では、アスコルビン酸の生合成は肝で行なわれるが、多くの鳥類および両生類は腎中で行なう。一部の鳥、カラス、鶴、それに羊などは、肝、腎を通して合成されることが知られている。これは本来両方の器管がV.Cの合成に対応する準備をし、それが系統発生の逐行で、それに必要な器管、または機能が両方とも消失したのであろう。

グルクロノ- γ -ラクトンから、アスコルビン酸の生成は、ミクロゾーム中で局处的に行なわれる。グルクロンからキシロースへの誘導反応性、チトプラズマ中で可溶性酵素により局处的に行なわれる。またラクトナーゼもチトプラズマ中で局处的に行なわれる。

ビタミンEおよびAの生合成への影響

ビタミンEの欠乏の際には、L-グルノラクトンオキシダーゼの活性は減少する。それはそのためにアスコルビン酸の合成が、減少するからである。

ラッテ肝のエキスによる、アスコルビン酸の生合成は、新らしく生れた動物では少ないが、しかし生後20日後には、成長動物の50%に上昇する。

ビタミンAの欠乏の場合は、アスコルビン酸の生合成は、極度に減少する。それについて Stirpe およびその

共同研究者らは、飢餓の際にはラッテの肝中でのアスコルビン酸の生合成は、減少するといっている。

血液および器管中のアスコルビン酸の濃度は、その給与量にかかっている。初め飽和状態になるまで与えておくと、過剰増量の必要はない。(第4表参照)

マークしたアスコルビン酸による試験では次のことが確実視されている。それはプラスマと器管との間では、アスコルビン酸は、速かに平衡状態になる。平衡状態の調製はデヒドロアスコルビン酸は、アスコルビン酸で行なうよりも速かである。赤血球は、アスコルビン酸よりもデヒドロアスコルビン酸の方がより多い。器管中には総アスコルビン酸は僅か1~3%で、デヒドロアスコルビン酸として存在する。これに反して血液中には、20%あるいはそれ以上含んでいる。

第4表 モルモットの各器管に含むアスコルビン酸の量

Organ	Zufuhr an Ascorbinsäure in mg/100g Körpergewicht/Tag				
	Sättigung	0.18	0.70	1.83	3.44
Blut		0.75	0.09	0.14	0.35
Leber	23.8	0.79	3.75	11.6	15.5
Niere	9.1	0.55	2.48	5.64	7.87
Nebenniere	119	4.52	28.5	73.9	110.5
Milz	43	2.25	12.8	26.0	33.0
Muskel	2.39	0.20	0.76	1.63	2.24
Herz	7.5	0.29	2.16	4.59	5.49
Gehirn	18.6	3.05	8.35	15.2	18.4

アスコルビン酸の輸送型はデヒドロアスコルビン酸で、このビタミンの形で細胞中に入る。アスコルビン酸の細胞中への取入れについてのメカニズムについては、まだよくわかっていない。細胞中でデヒドロアスコルビン酸が、アスコルビン酸への還元反応は、グルタチオンによるといわれているが、しかし動物器管中では、酵素なしの反応で行われている。器管中でのアスコルビン酸の分布については腎が大なる役割を演ずる。それは腎はアスコルビン酸をかなりの範囲において、相当量をデヒドロアスコルビン酸に酸化する能力をもっているからである。

Martin によれば、腎静脈中の血液は、デヒドロアスコルビン酸を含めて、総アスコルビン酸の量は、他のすべての器管のそれよりも高濃度であるという。

Roe および Jtscoits はモルモットの器管中で結合したアスコルビン酸を見いだした。細胞中のアスコルビン酸は、結合形でその濃度はプラスマ中より多い。

アスコルビン酸の代謝

尿中にはアスコルビン酸の代謝物として、不変化のアスコルビン酸と、デヒドロアスコルビン酸、2,3-ジケトグルン酸およびオキサリ酢酸を排泄する。このほか ^{14}C をマークしたアスコルビン酸の投与により、 $^{14}\text{CO}_2$ を呼気中に排出することがわかった。

第5表 アスコルビン酸代謝産物の排泄

Versuche unter Verwendung von Ascorbinsäure-1- ^{14}C Angaben: Prozente der Tagesaufnahme. Mittelwerte aus einer 7-tägigen Versuchsperiode			
	Mensch	Rhesus-Affe	Meerschweinchen
Körpergewicht kg	67	3.3	0.3
Ascorbinsäure mg/Tag	30	6	5
Ascorbinsäure ma/kg KG/Tag	0.43	1.82	16.7
Als $^{14}\text{CO}_2$ in %	25	45	45
Im Harn in %	14	4	29
Gesamt-Ausscheidung in %	39	49	74

第5表によれば、ヒトの尿中に排泄するアスコルビン

酸は、7日の経過で不変化のアスコルビン酸13~37%、デヒドロアスコルビン酸+ジケトグルン酸7~23%、オキサル酢酸23~64%、不純物10~26%を含んでいる。ヒトでは尿中に排泄する主なるものは蔞酸である。尚アスコルビン酸は $1-^{14}\text{C}$ を応用した。

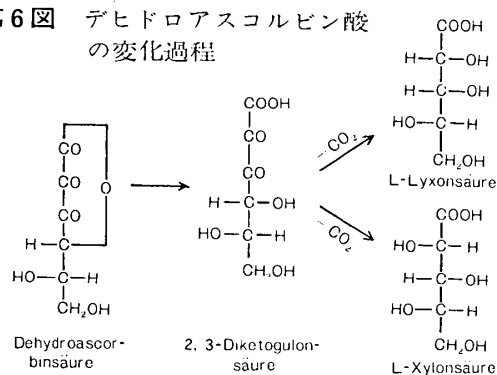
50mgのアスコルビン酸を摂取した場合 Atkins およびその共同研究者は、アスコルビン酸- $1-^{14}\text{C}$ でマークした2人の被試験者では、次の結果を得ている。

Pool 47.1~50.7mg/kg, Turnover (入り代り) 1.2~1.3mg/kg/Tag, t/2 24.6~30.1mg/Tag. 活性度の50%は尿中にアスコルビン酸の形で排泄される。蔞酸を含まない食物の場合でも、アスコルビン酸から40%、グリココールから20%は蔞酸として排泄される。残余は一定していない。

ラツテの肝および腎中には、酵素系が確認され、2,3-ジケトグルン酸は、L-リキソン酸+L-キシロン酸に脱炭酸される。

デヒドロアスコルビン酸が、2,3-ジケトグルン酸に脱ラクトン化されるのは、酵素テラクトナーゼによる。第6図参照。

第6図 デヒドロアスコルビン酸の変化過程



Schwell およびその共同研究者は、2,3-ジケトグルン酸はDPNHと酵素作用とにより、2ケトグルン酸に加水素化されるのが確認された。それは新生のアスコルビン酸のラクトン化により生じた、アスコルビン酸の代謝時の循環過程の仕方によって生起するであろう。

Chan および共同研究者によれば、アスコルビン酸は肝中でも、キシロースに変化する可能性があるという。アスコルビン酸から蔞酸の生成メカニズムについては、in Vitro では知られていない。ただアスコルビン酸の1~2のC原子が蔞酸に入りこむことはわかっている。

アスコルビン酸の排泄は最後は尿中である。腎からの排泄の場合その限界は、ヒトやモルモットでは、プラズマ中のアスコルビン酸の濃度は1.3~1.5mg%を持続する。腎細胞中でのアスコルビン酸の、再吸収のメカニズムはまだわかっていない。

アスコルビン酸の清浄値 (Clearance) はイヌリンと似合っている。糞中への排泄はヒトでは一で常時1日5mgまたはそれ以下である。

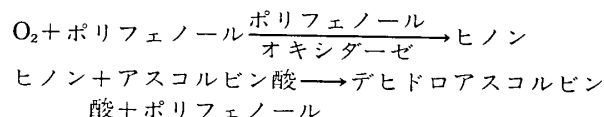
アスコルビン酸の酸化は多くの系統、酵素的あるいは非酵素的により速進される。アスコルビン酸の酵素的酸化に、次の酵素がある。アスコルビン酸オキシダーゼ、ポリフェノールオキシダーゼ、ラクターゼ、ペルオキシゼ、チトクロム-C-チトクロムオキシターゼなどである。

アスコルビン酸オキシダーゼは、植物体中にあり、こ

の酸素はすでに結晶としてとりだされている。このものは銅タンパクで、アスコルビン酸は酵素分子の応用のもとで、デヒドロアスコルビン酸に酸化される。同様な方法で、人工的につくられたプロテイン銅で、アスコルビン酸を酸化することができる。

Co.eruloplasmin は、アスコルビン酸オキシダーゼ活性をまったくもっていない。大量の銅を与えると、アスコルビン酸の生成を低下させる。

ポリフェノールオキシダーゼは、アスコルビン酸をポリフェノールの存在で、次の型で酸化する。



D-アスコルビン酸は、本質的に速かにL-アスコルビン酸として、生体器官から排泄される。D-アスコルビン酸は、生物学的に不活性で、モルモットは速かにCO₂に酸化する。ラツテは短時間に、不変化のまま尿中に排泄する。

イソアスコルビン酸 (Dアラボアスコルビン酸) は全くビタミンの作用がない。

アスコルビン酸欠乏および必要量などは、すでに一般に知れているので省略する。

まとめ

アスコルビゲンに関連してアスコルビン酸の生体内での存在型と、その生理体(アスコルビン酸を主体として)生合成などについてその大要に触れて見た。

恐らくほかの場合でもそうであろうと思われるが、V.Cは生体中に遊離型と、他物との結合型との共存するものと考えられる。それが未発見の場合、その未発見のものを不存在物と断定して表現する思考に、大いなる再考の必要があり、それこそが他に創造的新発見ともなり得ることを考慮する意慾的余裕が欲しい。

桜沢沢夫博士は、微生物的原因による疾病は、それを治癒する対抗菌が、地球上に存在する。ないというのは、われわれがまだそれを探しあてないからだ、と、三四年前の学界でいわれたことを、筆者は感銘深く聞き覚えている。至言であり全く同感である。

V.Cの生理作用に触れたが、V.Cの完全作用にはV.E., V.Aなどとその附随因子が必要である。こうした現象は他の物質についてもありうることである。ミネラルの場合の鉄、銅、Caの場合のMgなど、各種物の効果発現に適合した、薬物活性に最適の環境をつくることを考慮する必要がある。最近天然食、健康食などといわれる根源も、こんな所にその因があるのではなからうか。

K.Lang は各種必要糖を計量して動物に与えるよりも、デンプン、デキストリンなどを与えた方が、動物の発育は向上し体重が増加するという。合成薬品による薬害、和漢薬の再認識なども、こんな所にその原因があるのかも知れない。

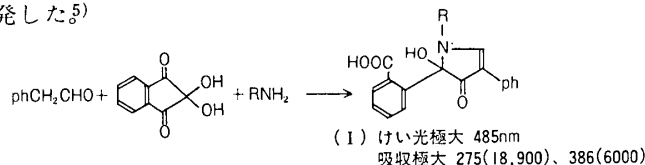
文 献

- 1) K.Lang, Biochem der Ernahr (1970).
- 2) R.Ammon, Ferment, u.Hormon, Vitamine (1974).
- 3) Ftanz, Seitz, Vitamin, Hormon, Tech Darste (1964)
- 4) 涌井・平井. 薬誌 61 401.S 164.
- 5) E.Lehnartz Cheni physiologie (1959).
- 6) Tohlz a Kemper, Acta, biol medi Germ (1965).

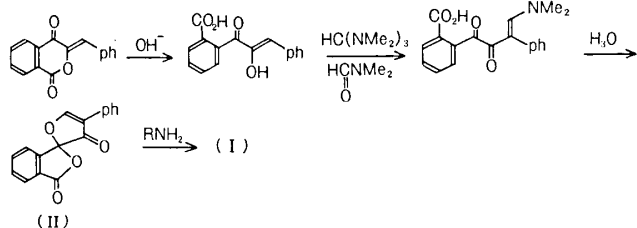
最近の反応試薬の話題〔III〕—フルオレスカミンとMDPF—

電気通信大学材料科学教室教授 理学博士 大 橋 守

日本化学会の“化学と工業”のトピックス欄に紹介された小川忠男氏の“フルオレスカミンによるタンパク質、アミノ酸の検出”の小文を御記憶の方も多いかと思う。¹⁾ ペプチド存在下にニンヒドリンをフェニルアラニンと反応させるとけい光物質が生ずることは1958年Loweらにより見出されている。²⁾ この物質はニンヒドリンとフェニルアセトアルデヒドと第一アミンの反応によるものであることが其後明らかとされ、³⁾ 1972年Weigeleらはこのけい光物質の構造を(I)と決定し(Scheme 1参照)、⁴⁾ 続いてペプチドやアミノ酸など生化学的に重要な第一アミンと反応して同様なけい光物質を与える試薬(II)を開発した。⁵⁾



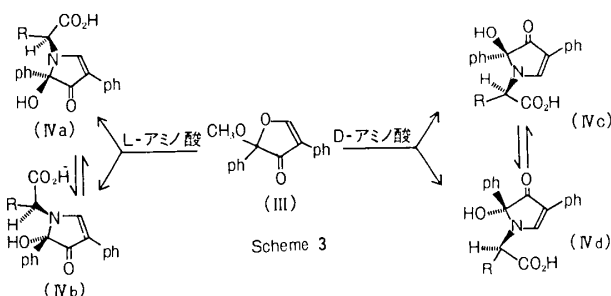
IIはフルオレスカミン(4-フェニルスピロ[フラン-2(3H), 1'-フタラン]3-3'-ジオン)と呼ばれ、第一アミンと反応して全く同様のけい光物質(I)を与えることができる。(II)の合成経路を次に示す。



(II)は室温下水溶液中第一アミンと容易に反応し90%以上の収率で(I)を生成する。最適反応条件は、過剰の試薬をアセトンとかジオキサンあるいはアセトニトリルのような水と混合しうる溶媒にとかしてアミンのpH8~9の水溶液に加える。反応は速やか(1秒以内)におこり、生成けい光物質は比較的安定で、しかもニンヒドリン法よりも100倍程検出感度が良いので分析、定量試薬としてアミノ酸やタンパク質の検出に用いることができる。⁶⁾ 分析試薬としての適用例については上記小川氏の小文を参照されたい。

フルオレスカミン開発途上で合成された2-メトキシ-2, 4-ジフェニル-3(2H)-フタノン(MDPF, III)も同様に第一アミンと反応して相当するN置換-3, 5-ジフェニル-5-ヒドロキシ-2-ピロリン-4-オンを与える。Weigeleらはこの試薬をα-アミノ酸と反応させその施光分散あるいは円二色性を測定することにより容易にアミノ酸の絶対配置が決定できることを最近報告している。⁷⁾ 生体を構成するアミノ酸は通常L系であるが最近微生物の生産するアミノ酸にはD系のものも見出されており、特に抗生物質などで新アミノ酸がえら

れた時にはその絶対配置の決定が重要になる。MDPF(III)(1.1モル)をアミノ酸(1モル)とメタノール水溶液中トリエチルアミン(1モル)の存在下に反応させる。50~80%の収率でジアステレオマーの混合物(a, b)が無定形固体としてえられる。NMRスペクトル解析の結果、両異性体の存在比(a:bあるいはc:d)は1:1から1:2の範囲にあることが知られている。Scheme 3にL-アミノ酸およびD-アミノ酸との反応生成物を示す。



生成物IVの紫外線吸収スペクトルは280~285($\epsilon \sim 16,000 \sim 18,000$)および380~390nm($\epsilon 6,000 \sim 6,500$)に吸収極大を有し、この吸収に対応してCDおよびORD曲線は複数のCotton効果を示す。24種のアミノ酸の誘導体IVについてL-アミノ酸系IV(a, b)では例外なく最長波長部のCDの極大は正であり、D系では負であった。これに対応しORDではL系誘導体はピークを、D系誘導体では谷を415~430nmに示した。図1にL-トレオニンのUV吸収スペクトルおよびCD曲線とD-フェニルアラニンのCD曲線を示した。⁷⁾ 図2は対応するORD曲線である。⁷⁾ 表1に二、三のアミノ酸の第一Cotton効果(最長波長部)の符号と大きさを示す。⁷⁾ この方法はα-アミノ酸だけでなく一般のキラルなアミンに対しても利用することができ、簡便な絶対配置決定法として有用な方法であろう。今後の適用範囲の拡大が期待されている。実際にこの方法をリゾビウムの生産するアミノ酸Rhizobitoxine(V:大豆の変色病の原因物質)の絶対配置決定

表1 ビロリノンIVのORDとCD曲線の第一極点

アミノ酸	λnm	ORD(Φ)×10 ⁻³	λnm	CD(Θ)×10 ⁻³
L-アラニン	428	+1.13	384	+1.58
D-アラニン	428	-1.25	385	-1.61
L-ロイシン	420	+6.25	385	+10.12
D-ロイシン	422	-6.75	385	-9.89
L-メチオニン	419	+5.75	385	+11.20
D-メチオニン	422	-6.25	387	-10.62
L-グルタミン酸	415	+1.98	376	+2.59
D-グルタミン酸	415	-1.86	376	-2.78
L-グルタミン	415	+4.25	383	+5.82
D-グルタミン	420	-4.00	383	-5.45
L-フェニルアラニン	417	+4.75	382	+11.48
D-フェニルアラニン	417	-6.00	382	-12.00
L-トリプトファン	415	+4.21	384	+12.49
D-トリプトファン	415	-5.13	383	-13.90

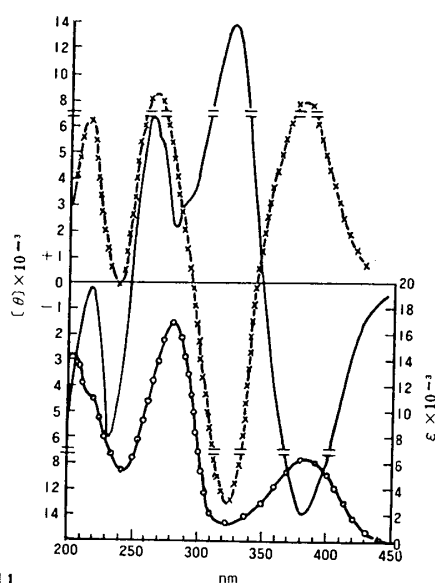


図1 L-トリプトニンの誘導体IVa,b(R=CH(CO₂H)CH(OH)CH₃)のUVスペクトル(—)とCD(---)およびD-フェニルアラニン誘導体IVc,d(R=CH(CO₂H)CH₂Ph)のCD(—)(文献7より引用)。

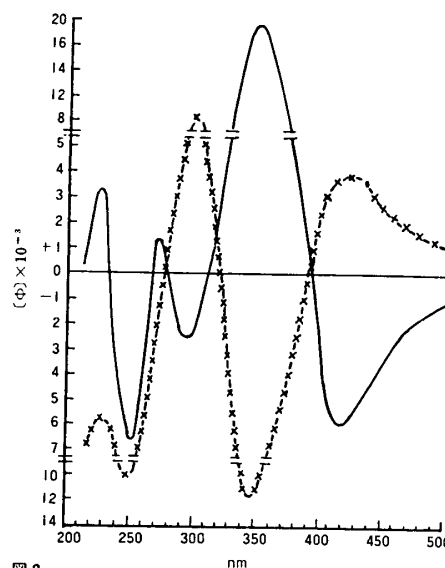
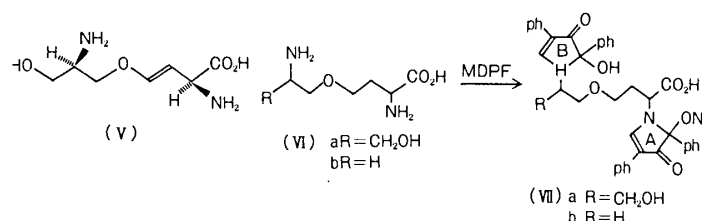


図2 L-トリプトニン誘導体IVa,bのORD(---)とD-フェニルアラニン誘導体IVc,dのORD(—)(文献7より引用)。

に利用した例を示す⁸⁾

Rhizobitoxineの構造はVと決定されており、そのジヒドロ体(VI)のMDPF誘導体(VII)のCDが検討された。(VII)のCDはA部とB部のCDの和となる筈である。



合成したL-(IVb)から誘導されたVIIbのCDは390nmに+6300の(θ₃₉₀)を示した。したがってVIIaのA部がL-アミノ酸であれば+6300, D系であれば-6300の寄与をすることになる。一方合成したVIII(絶対配置S)のθ₃₈₅は-4500であった。このデータからVIIaの立体配置4種(VIa-1~VIa-4)から由来するMDPF誘導体に対して表2のCDが推定される。

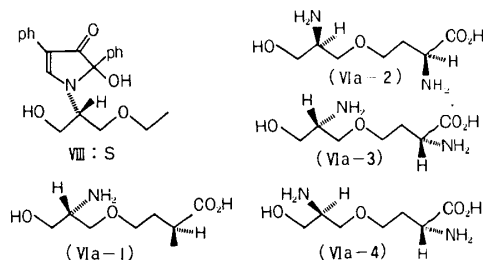
* VIIbのB部分は不整中心を有しないのでCDには寄与しない。

表2 (VIa-1~VIa-4)から誘導されるジピロリノン(VIIa)の推定分子積円率

構 造	A 発色団	B 発色団	VIIaの推定Q ₃₉₀
VIa-1	L +6300	S -4500	+1800
VIa-2	L +6300	R +4500	+10800
VIa-3	D -6300	S -4500	-10800
VIa-4	D -6300	R +4500	-1800

天然からえられた(VIa)から誘導されたジピロリノン

(VIIa)の分子積円率(θ₃₉₃)は+12000であった。したがってdihydrorhizobitoxineの絶対配置はVIa-2, rhizobitoxineの絶対配置はVで示されることが確定した。



文 献

- 1) 化学と工業 **28**, 704(1975).
- 2) I.P.Lowe, E.Robins, and G.S.Eyerman, *J.Neurochem.*, **3**, 8(1958).
- 3) K.Samejima, W.Dairman, and S.Udenfriend, *Anal. Biochem.*, **42**, 222(1971).
- 4) M.Weigle, J.F.Blount, J.P.Tengi, R.C.Czajkowski, and W.Leimgruber, *J.Am. Chem. Soc.*, **94**, 4052(1972).
- 5) M.Weigle, S.L.De Bernardo, J.P.Tengi, and W.Leimgruber, *ibid.*, **94**, 5927(1972).
- 6) S.Udenfriend, S.Stein, P.Böhlem, W.Dairman, W.Leimgruber and M.Weigle, *Science*, **178**, 871(1972).
- 7) V.Toome, S.De Bernardo, and M.Weigle, *Tetrahedron*, **31**, 2625(1975).
- 8) D.D.Keith, S.De Bernardo, and M.Weigle, *ibid.*, **31**, 2629(1975).

尿中の薬毒物の分析 (V)

丹羽 口 徹 吉

(ii) バルビツール酸系催眠剤 この系の催眠剤は種類が多く、広く医療に用いられている。催眠作用を発揮するバルビツール酸系の化合物は5位の側鎖の全炭素数が4～8ケであって、分子量が180～250のものであるとされており、種々の化合物が開発され、催眠のほか鎮静、麻酔等の目的に使用されている。特に欧米では、本邦におけるブロム尿素系催眠剤よりも多く使用されており、それらの中毒事故あるいは濫用がしばしば問題となっている。本邦では、催眠剤による中毒事故の大半がブロムワレリル尿素であるが、近年は徐々にバルビツール酸系催眠剤による事故例も増加しつつある³⁹⁾

(A) バルビツール酸系催眠剤の種類

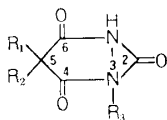
a) R_1, R_2 =アルキル基またはアリル基, R_3 =H: バルビタール, フェノバルビタール (以上催眠作用は長時間型である。), ペントバルビタール, シクロバルビタール (作用は短時間型である。), アロバルビタール, アモバルビタール (作用は中間型である。) が代表的な薬物である。

b) R_1, R_2 =アルキル基, R_3 =メチル基: ヘキソバルビタール (作用は短時間型) がある。

c) 2位の酸素を硫黄に置換したもの、即ちバルビツール酸分子中の尿素のかわりにチオ尿素を導入したチオバルビツール酸系催眠剤: チオペンタール (作用は超短時間型、導入麻酔等に使用される。) がある (表1)。

バルビツール酸系催眠剤					代謝物			摘 要
化合物名	R_1	R_2	R_3	分子量	R_1	R_2	R_3	
Barbital	C_2H_5-	C_2H_5-	H	184.20	$HO-CH_2 \cdot CH_2-$ + H	C_2H_5-	H	グルクロナイドとして排泄
Phenobarbital		C_2H_5-	H	232.24	$HO-$ 	C_2H_5-	H	硫酸抱合体として排泄
Pentobarbital	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH-$ CH_3	C_2H_5-	H	225.30	$CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH-$ OH CH_3	C_2H_5-	H	
Cyclobarbital		C_2H_5-	H	236.27	 + 	C_2H_5-	H	
Amobarbital	$CH_3 > CH \cdot CH_2 \cdot CH_2-$	C_2H_5-	H	226.28	$CH_3 > C \cdot CH_2 \cdot CH_2-$ OH	C_2H_5-	H	
Hexobarbital		CH_3-	CH_3-	236.27	 	CH_3-	H	側鎖そのままでは $R_3 = H$ 及び側鎖は  で $R_3 = H$
Thiopental	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH-$ CH_3	C_2H_5-	H	241.32	$CH_3 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH-$ OH CH_3 + $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH-$ CH_3	C_2H_5	H	側鎖そのままでは $>S \rightarrow >O$

表1 バルビツール酸系催眠剤



(B) バルビツール酸系催眠剤の代謝

この系の催眠剤を服用した場合、ヒト尿中には服用量の一部が未変化体のまま排泄されるが、その他に代謝物も排泄される。未変化体の排泄量は薬物によって異なり、例えばバルビタールは未変化体の量が多く (服用量の90%以上)、シクロバルビタール、チオペンタール等は未変化体の量が少ない (0.3～7%)。バルビツール酸系催眠剤は、基本的には次のような形式で代謝されている⁴⁰⁾

a) 5位の側鎖の酸化 この系の薬物の最も主要な代謝経路で、側鎖がアルキル基の場合は長い置換基の方が酸化され易く、 ω 酸化または $\omega-1$ 酸化を受ける。 ω 酸化の場合には、側鎖は1級アルコールからさらにカルボン酸にまで酸化され、短いアルキル基であれば脱アルキル化反応がおこる。 $\omega-1$ 酸化では、2級アルコールに酸化される。酸化を受けたそれぞれの代謝物のある部分はグルクロン酸等の抱合体となってさらに極性を高めて排泄される。

側鎖がフェニル基の場合は、パラ位が酸化されてフェノールになる。またシクロヘキセニル基は3位または6位が酸化されてオクソまたはヒドロキシル基になることが明らかにされている (表1)。

b) N-脱アルキル化 バルビツール酸系催眠剤の3位のNにメチル基を有するものがある(ヘキソバルビタール)。このものは5位の側鎖の酸化の他に、N-メチルが酸化的脱メチル化を受けてノル体となって排泄される(表1)。

c) 脱硫黄化 チオバルビツール酸系催眠剤は、a)に述べたように5位の側鎖の酸化を受け、さらにSとOとの交換がおこりバルビツレートに代謝されて排泄される(表1)。

(C) 分析法

尿からの酸性抽出分(VI-2 A-2分画分)には先述したとおり、目的物以外に非常に多くの尿成分が同時に抽出されてくるので、VI-2(ii) TLC, (iii) GCの項で述べた方法で予試験を行なった後、preparative TLCをくり返して未変化体や代謝物を単離、精製する必要がある。精製された試料について次のような一般的な分析法を試みてバルビツール酸系の催眠剤であることを確認した後に、IR, MS等の機器分析を行なって個々の薬物を同定する。

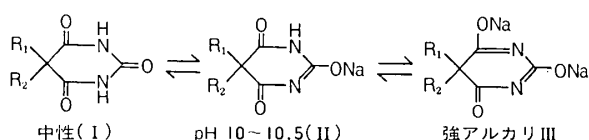
a) 呈色反応³⁰⁾ この系の催眠剤は銅・ピリジン試薬(0.5%硫酸銅溶液と5%(v/v)ピリジン・クロロホルム溶液を順次試料に加えて振りまぜる。)によってクロロホルム層に紫～赤紫色の呈色が見られる。確認限度は200 μ gである。

また、コバルト試薬(1%硝酸コバルト・エタノール溶液と1%水酸化ナトリウム・エタノール溶液を順次試料に加える。)によって青～紫色を呈する。確認限度は100 μ gである。

この系の化合物を水酸化ナトリウムで加水分解して尿素誘導体とし、これに塩酸酸性下でジメチルグリオキシム・チオセミカルバジドを反応させると紅色を呈する^{41, 42)}。

しかしこの方法は、加水分解後の尿素誘導体に対する反応であるため、尿中のバルビツール酸系催眠剤を確認するためには反応の妨害物に注意しなければならない。

b) 紫外部吸収測定³⁰⁾ バルビツール酸系の化合物は、アルカリ性の水溶液中で次のようにケト・エノール型の互変異性を生じている。このため、これらの化合物



は溶液のpHに応じて(II), (III)型となり、またN-メチル化合物は強アルカリ性溶液中でも(II)型のままで、それぞれ独得の紫外部吸収を示す。即ち、pH10付近の溶液では5, 5-置換体バルビツール酸系化合物は240nmに、N-メチル化合物は245nmに、強アルカリ溶液では前者が255nmに、後者はpH10の溶液と同じく245nmに最大吸収波長を示す⁴³⁻⁴⁵⁾。実際には、試料をまず0.45N-水酸化ナトリウム溶液に溶かして強アルカリ性溶液中の紫外部吸収を測定したのち、この溶液3容に14%塩酸エチレンジアミン溶液1容を加えてpH10.5として同様に紫外部吸収を測定する。1~2 μ g/ml以上の濃度で確認可能である。

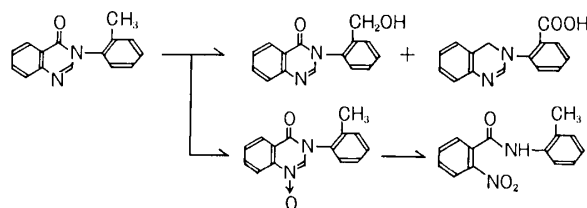
また、pH10.5の溶液と、強アルカリ溶液との紫外部吸収の差が最も大きい波長は260nmであり、この吸収の差からそれぞれの化合物を定量分析することもできる。25 μ g/ml以下の濃度で定量可能である。ただし、バルビツ

ール酸系催眠剤、特にN-メチル化合物はアルカリ溶液中で分解し、吸収が徐々に減少するので測定条件を厳密に一定しておく必要がある^{42, 45)}。

(iii) 非バルビツール酸系催眠剤 先述したブロム尿素系、バルビツール酸系催眠剤のいずれにも属さない催眠剤で、種々のものが開発され使用されており、それに伴って中毒事例も増加の傾向にあり、さらにある種の薬物については濫用が問題になったこともある。ここでは主な薬物について個々に述べることにする。

(A) 2-メチル-3-オ-トリルキナゾロン(メタカロン) 欧米では最近でも、また日本では昭和37年頃、青少年の間に“催眠薬遊び”と称せられる程その濫用が問題となった催眠剤である。

a) メタカロンの代謝 ヒトが服用した場合、未変化体の尿中への排泄は0.5%と極めて少量である。主代謝物としてはトリルのメチル基が酸化されてアルコールになったもの及びその抱合体があげられている⁴⁶⁾。



その他、少量のカルボン酸⁴⁶⁾及びキナゾリノン環がN-オキシドを経て開環した2-ニトロベンズ-オ-トリリデイトが明らかにされている⁴⁷⁾。

b) 分析法³⁰⁾

特異的で鋭敏な方法が少ないので、2・3の条件下でTLC及びGCを行ない、代謝物の標品と比較してからpreparative TLCで精製後IR, MS等を行なって確認する。

その他、アルカロイドの沈殿試薬、例えばワグナー試薬、マイヤー試薬、マルメ試薬、シャイブラー試薬、ドラゲンドルフ試薬により沈殿を生ずるが、呈色試薬では反応しない。

また、10%水酸化ナトリウム溶液と加熱した後、エーテルで振とうして青紫色の蛍光物質を完全に除去した後、その水酸化ナトリウムアルカリ溶液に10%酢酸を加えて酸性としてエーテルで抽出すると、エーテル層は加水分解によって生じたアントラニール酸による青紫色の蛍光を発する。確認限度はメタカロンとして20 μ gである。

同様にアルカリによる加水分解後、得られたアントラニール酸をジアゾ化してこれにN-(1-ナフチル)-エチレンジアミンをカップリングさせて赤紫色を呈する反応を用いることもできる。これらの反応は、尿中の未変化体、主代謝物の呈色に用いることができる。

文 献

- 39) 丹羽口：化学と工業，28, No. 7, 76(1975).
- 40) R.T.Williams: "Detoxication Mechanisms" 2nd Ed., 593 John Wiley & Sons Inc. (1959).
- 41) 立沢，橋場，鈴木：分析化学 17, 430(1968).
- 42) 気賀沼，清水，岩田，田中，中黒：薬誌，90, 257(1970).
- 43) L.R.Goldbaum: Anal. Chem., 24, 1604(1952).
- 44) G.W.Stevenson: Anal. Chem., 33, 1374(1961).
- 45) 井上，坂井，丹羽口：科警研報告 23, 117(1970).
- 46) M.Akagi, Y.Oketani: Chem. Pharmaceut. Bull., 11, 321, 1216(1963).
- 47) 佐藤 編：薬物代謝，167，講談社(1973).



薬学の先駆者・高峰讓吉(XI)

根本曾代子

ホルモン化学の金字塔

高峰讓吉博士(1854~1922, 薬博, 工博)の多々ある業績の中でも、20世紀初頭、動物の副腎髓質の有効成分アドレナリンを発見創製して、治療薬・臓器ホルモンの新生面を開き、日本人の頭脳を世界学界に輝かせた。豊富な学識と洗練された国際感覚をもって、日米親善、学術文化向上に貢献した世界的科学者である。

系 譜

非凡な高峰博士を生んだ先祖は、代々越後高田で漢方医を業としていた。六代幸庵は江戸に出て、西洋医学の祖、杉田玄白らに蘭方を学び、越中高岡に移って開業すると、名医の評判が近隣に響き、1日千服の薬を投与する程であった。七代玄台も父も劣らぬ良医で、中国の三公の故智に因んで庭に槐樹を植え、子孫の繁栄を祈った。

その期待に背かず、八代元稜は秀才で、17の年に江戸に次いで京都に遊学し、小石玄瑞、坪井信道らの蘭方大家について7年間、西洋医薬、化学を修めた後、嘉永3年(1850)帰郷して家業を継いだ。

そのころ通商を要求する各国の船が相次いで来航し、まさに風雲急を告げる近代日本の夜明けであった。幕府の海防強化令に従って、諸藩は軍備の近代化に駆り立てられた。折しも嘉永6年(1853)米国使節ペリーの威嚇的な来航によって、鎖国の夢を破られる導火線となった。

百万石加賀藩は西洋流兵学校・壮猶館を設立し、指導者を登用したが、隣国高岡の高峰元稜は、加賀藩典医兼壮猶館化学教授に任用された。この年、安政元年(1854)11月3日、第一子讓吉が生まれた。翌年一家は金沢城下に居を移した。

元稜氏は藩命で、火薬原料の硝石製造に努め、廃物の蛭の蛹に切草と木灰を混ぜ、自然酸化させて硝石を作った。この方法を農家に教えて、年貢米の代わりに硝石を上納させる着想は、大いに賞用された。後に藩の養生所舎密局総理となり、製薬面を担当したが、これが金沢における薬学教育の起原となった。明治4年の廃藩置県を機に、金沢市内に医院を開業して繁栄し、五男六女の子福者でもあった。

英才教育

恵まれた環境で成長した長男讓吉は、父の自慢の秘蔵息子で、藩校明倫堂で早くも頭角を現わした。慶応2年(1866)満12歳の讓吉は、藩から長崎遊学を命ぜられ、外人教師について2年間語学の勉強に励んだ。その間、幕府が亡び、明治維新へと政局が急転回して行く中で、

明治元年(1868)大阪適塾で西洋医薬を学び、翌2年創立した大阪舎密局に入り、オランダ人ドクトル・ハラタマについて理化学を学んだ。

明治3年(1870)上京して、工部省工学寮の修技生として、工学を学習し、明治6年(1873)工学大学校(東京大学工学部の前身)の応用化学科に進学した。明治12年(1879)優秀な成績で卒業すると、翌13年英国留学を命ぜられ、グラスゴー大学及びアングソニアン大学で、応用化学の研修に専念した。

その余暇に英国の化学工業を視察中、特に日本の農業に未開発の人造肥料が、国益になる将来性に関心を寄せて調査を行なった。明治16年(1883)3年の留学を終えて、農商務省工務局分析課長に任命された。時に29歳。

洋行の収穫

分析課長の担当部門は、日本化学工業発展に資するため、製紙、製藍、清酒醸造の改良方法の研究を進め、業者の行政指導に力を注いだ。

明治17年(1884)米国ニューオルリンズで開催の国際工業博覧会に日本製品を出陳した関係で、高峰課長は事務官として出張を命ぜられた。会期中各国実業家と交際するうちに、同地の有力な綿業家ヒッチ氏の娘キャロライン嬢と将来を約束する機縁が結ばれた。

一方、アメリカの人造肥料製造の実地調査を行い、過燐酸石灰を購入して帰国し、農家で試用させて得た成果を示して、渋沢栄一氏ら財界有力者を説得し、画期的な人造肥料会社設立の運びになった。政府の了解を得て、明治20年(1887)機械設備購入のため欧米出張の途次、ニューオルリンズで結婚式をあげ、キャロライン夫人を同伴して帰朝した。深川の工場に隣接した社宅で新生活を始め、高峰技師長の精励で、事業は発展していった。

洋行のもう一つの収穫は、ワシントンの特許局で、特許制度を調査した実績が物を言って、日本に新設された専売特許局で、特許制度の基礎をつくったことも特筆に値する。後に米国特許弁理士の資格を得て、自己所有の特許も多数に上っている。

ところで技師長の任務の傍ら、私設製薬所で独自の研究を進めていた。例えば、ソーダ廃液からコバルトを採取して防臭剤を作った。特に意欲を燃やしたのは、清酒醸造改良の高峰元麴の発明で、特許を得た。

薬学界にデビュー

高峰元麴の特異性に注目した米国ウイスキー業者の懇招に応じ、技師長を辞めて明治23年(1890)夫人と協力

者を伴いアメリカに渡った。シカゴの醸造工場で、玉蜀黍を原料として高峰元麴による革新的なウイスキー醸造試験に成功して、会社を設立するに至った。生産が順調に伸びた所で、嫉視した同業者のために工場が全焼し、再建は不可能となった。折あしく過労から重態に瀕したが、夫人の献身的看護で危機を脱することができた。

病気回復後は、旧部下の清水鉄吉工学士の協力を求め、高峰元麴を薬用化の研究に切り替え、独自の方法で、麴から未知の保存に耐える強力消化酵素タカジアスターゼの抽出に成功した。特許を得て、米国医学会の注目を集め、臨床実験の結果、優れた消化作用が立証され、欧米学会でその業績が高く評価された。米国パークデビス社の懇請で、米国での発売契約が成立し、同社学術顧問に就任した。時に明治30年(1897)博士40歳であった。

アドレナリン発見

シカゴからニューヨークに移り、同社から特に要望された副腎成分検出に全力を傾注した。既にアメリカのエーベル博士に次いで、ドイツのフォン・フュルト博士は、副腎成分を抽出して発表した。不純物にとどまった。

19世紀末当時の日本は、まだ後進国意識から脱却し切れない国際的地位に徴して、前例の自負から、欧米学者の未解決の難問に挑戦し、機先を制して、日本人の実力を世界に知らしめる科学者の使命感に奮い立っていた。

それだけに厳しい助手採用条件に合格した上中啓三青年は、東京帝大薬学科選科で長井長義教授の薫陶を受けた有能な協力者で、高峰博士指導のもとに、たゆみなき研究が積み重ねられていった。

かくして明治33年(1900)6月29日、動物の副腎髄質から分泌されるホルモンが、初めて純粋な結晶として抽出され、臓器ホルモンの結晶化に真っ先に凱歌をあげたのである。薬理試験の結果、血管収縮、心搏促進、瞳孔散大など、交感神経を刺激すると同様の作用が確認され、止血剤、強心剤として製品化されることになった。

高峰博士はこの名称について考えた末、副腎 adrenal glandsに因んで、Adrenalinと命名し、明治34年(1901)7月15日に特許を得た。同年11月、ジョンホプキンス大学でアドレナリンに関する学術講演を行い、翌年はフィラデルフィアの医学雑誌に同研究論文を寄稿し、アドレナリンがきっかけとなり、他の臓器ホルモンの解明を示唆し、ホルモン化学、内分泌学の発達をうながした。

高峰博士のアドレナリン発見は、ヨーロッパ学界にも反響を呼び、学術講演の招待を受けた。明治35年(1902)夫人同伴でヨーロッパの講演旅行の帰路、12年ぶりに世界的学者の名声を担って故国日本の土を踏み、朝野の歓迎を受けて帰米の途についた。

これより先明治32年(1899)多年化学工業発展に尽くした貢献に対し工学博士を、同39年(1906)には薬学の進歩発展に寄与した顕著な業績に対し、薬学博士の学位が授与された。

日米親善のかけ橋

明治37年(1904)2月10日、国運を賭けた日露開戦の

報が伝わるや、高峰博士は2月28日付のニューヨークプレスに寄稿し、日本人の欧米模倣の批判に対して、模倣は独創の先駆であるとの見地から、日本の科学者達の優秀な研究や業績を列記して、一矢むくいている。

ニュージャージー州のクリフトン市に完備した高峰研究所を設立したのも、日本人の気概の表明が察知される。ニューヨークの化学者クラブには、各大学同窓生が寄贈した宿泊施設があるが、その中の日本人会員用の施設は、高峰博士の寄贈によるものであった。

日本は世界の大方の予想を裏切って、海陸に戦勝し、明治38年(1905)9月、アメリカ大統領ルーズベルトの斡旋で、ポーツマスで休戦条約が成立して、日本の国威があがり、在米邦人は大いに面目をほどこした。高峰博士はこの機を逃さず、ニューヨーク在留の商社、銀行その他の団体の代表者を糾合して、日米親善を趣旨とする日本人クラブを組織し、高峰博士は推されて会長となり、日米友好の絆となる相互理解を深める努力を惜しまなかった。英文雑誌The Oriental Reviewを発刊したのも、日米文化交流に寄与する意図にほかならなかった。

1909年(明治42年)に催されたハドソン・フルトン百念祭(フルトンが発明した蒸気船のハドソン就航記念)に、高峰博士は日本を象徴する桜苗木2千本を取り寄せ、ハドソン河畔に植樹して、ニューヨークにサクラの名所をつくった。

同地リバーサイドに巨費を投じて、和洋風の宏壮な邦宅を新築して、日米交歓の社交用に役立てた。特に日本建築は名工を呼び寄せて腕をふるわせたもので、各時代の粋をあつめた建築様式は、歴史の浅いアメリカに、伝統の日本文化の一端を紹介するとともに、この高峰邸は、米国建築史にアメリカにおける日米折衷の最初の建築様式として残された。メリーウッドの別荘に日本式庭園を造ったのも、日本人の生活や美意識を理解させる博士の意思表示であったに違いなかった。

大正2年(1913)帝国学士院賞授賞とともに、帝国学士院会員に推薦された好機に帰国して、学者最高の榮譽と祝福を受けた。ヨーロッパを回遊して帰米すると間もなく、第1次世界大戦が勃発した。日独開戦とともに、輸入に依存していた薬品、染料等の供給が停止し、在庫が欠乏して、治療界、工業界は混乱し自給を迫られた。

高峰博士は故国の実情を知るや、ただちに日本の財界有力者に、軍艦を造るよりも、製薬及び化学工業の基礎となる理化学研究施設の急務を説いた意見書を送った。このアメリカからの提言が発火点となり、学者、実業家が協力して、大正6年(1917)財団法人・理化学研究所が設立され、高峰博士は理事に推される。

博士は高峰研究所を主宰する傍ら、夫人とともに日米親善のために誠意と力を尽くしたが、大正11年(1922)7月22日、心臓疾患が高じて、68歳の偉大な生涯を閉じた。25日にセントパトリック寺院で壮厳な葬儀が営まれ、ウッドローン墓所で永遠の眠りにつかれた。最後に夫人の希望で、参列者一同が君が代を斉唱し、高峰博士に

ささげる最もふさわしい葬送曲であった。

同年11月10日、東京では渋澤栄一子爵の主唱で、帝国ホテルにおいて、在京米人も交え多数の人々が参列して追悼会が催され、在りし日の功績をたたえた。

長男の襄氏はエール大学化学科を卒業後、フランスのパスツール研究所に留学した科学者で、クリフトン市の高峰研究所を継承したが、亡き後は次男孝氏が同所長に

就任した。逝去後は米国研究所と合併し、高峰酵素研究所として、高峰博士の遺志は世界学界に生きている。

なお、高峰博士の伝記は多数に上るが、ここでは、葬儀にも参列されて関係の深い元日本薬史学会幹事・故山科樵作先生の著作を参照させていただいた。付記して感謝申し上げます。

〈編集後記〉

本誌第2号をお届けします。

本誌は毎年1月1日が第1号、4月1日が第2号、7月1日が第3号、10月1日が第4号と年間4部を定期発行してまいりましたが、本号の編集目前にして編集者稲垣が感冒から急性肺炎を起こし、現在なお入院治療中の為本誌発行が遅延しました。

執筆者の諸先生、読者各位に大変申し分けなく思っています。

稲垣が本誌の編集に携わった当初は、5人の編集者で発足しましたがそれぞれ退職されたり、故人となられ現在では稲垣一人になりました。幸い今までは病気もなく期日には発行してこれましたが何分82才の高齢でありますし、この辺で編集部を充実させ、又諸先生にもお願い

して若い有望な科学者を御推薦願って本誌をさらに多くの読者から喜ばれる内容にしたいと思っておりますので従来以上に御支援の程を本誌を借りましてお願い致します。

尚読者各位におかれましても、本誌の内容にそうものがありましたら御投稿いただければ幸いです。

最後に私事になって恐縮ですが、稲垣の病状の方も殆ど回復に向かい目下静養中ですので御安心下さい。

本号は不慣れな校正者であった為、多分にミスプリントもあると思いますが御了承願います。

※本誌に対する問合せがございましたらケミカルタイムス編集部にご連絡下さい。(稲垣)

スタンレー 多目的排水処理装置

—— 学校・研究所用 ——

- 【特徴】 1. 多種の重金属を同時に処理できます。 4. 実験にも役立ちます。
2. 操作が簡単 5. 自動式も備えました。
3. コンパクトな設計

—— 産業排水処理用としては、別に「電解式総合排水処理装置」
がございますので、ご相談ください。——

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	
	〒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	〒336 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
静岡営業所	〒420 静岡市中村町393番地	電話 0542(81)2010
中京営業所	〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地	電話 0586(24)1725