

昭和五十二年七月一日 発行



1977 No. 3

(通巻85号)

CHEMICAL TIMES

発行者 関東化学株式会社

目 次 (通巻ページ)

工業分析化学随説 (XXXXXⅦ)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄.....1478
細胞膜の構成とその生化学的機能.....	茨城大学教授 理学博士 武井信典.....1486
尿中の薬毒物の分析 (Ⅵ)	星薬科大学前教授 薬学博士 涌井袈裟参.....1480
薬学の先駆者・正親町実正 (Ⅻ).....	科学警察研究所 医学博士 丹羽口徹吉.....1488
ヘムモデルの分子修飾.....	法科学第一部長 根本曾代子.....1490
編集後記.....	早稲田大学理工学部 多田 愈.....1492

ケミカルタイムス編集委員会

KANTO CHEMICAL CO., INC.

工業分析化学随説(XXXXXVII)

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

前回は気-液分配型ガスクロマトグラフ法において、極性の異なる二種の固定相液体を組み合わせて、溶質の分離に用いる方法について、組み合わせる具体的方法および用いる二種の液体の量の比の影響を検討した二、三の報告を紹介した。今回も引き続き、この問題についての報告の一部を紹介することにする。

前回記したように、二種の固定相液体を組み合わせて用いる方法には、それぞれの固定相液体を担持した担体を別々に二本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、それぞれの固定相液体を担持した担体をカラムに充てんして用いる充てん剤混合法、および固定相液体を予め均一に混合した後担体に担持させカラムに充てんして用いる固定相液体混合法の三つがある。この中、カラム接続法はカラム内におけるキャリアガスの流速が一定でないことから他の二つの方法に比し内容は複雑であり、利用し難い点が多いようであるが、他の充てん剤混合法、固定相液体混合法はよく検討されており、単一の固定相液体を用いるときより高い分離効果が得られるという結果が多く得られている。今回はその中から三戸岡および Purnell 等の報告を紹介することとする。

まず三戸岡等¹⁾²⁾は無極性のアピエゾン油、微極性のマレイン酸ジブチルと強極性の β 、 β -オキシジプロピオニトリルの二種の固定相液体系における炭化水素溶質の分配係数を固定相液体混合法により求め、分配係数比の対数と重量分率で表わした混合固定相液体の混合比がほぼ直線関係を示すことを認めている。そしてさらに三戸岡³⁾はこの関係が充てん剤混合法においても、また、含酸素系溶質についてもよく成立することを認めている。また、含酸素系各溶質の Kavats による保持指標が固定相液体の重量分率に対しほぼ直線関係を示すことを認め、直線の傾斜は溶質と液相との相互作用の大きさを示し、また切片からは溶質の沸点を推定出来ることを理論的に誘導している。さらに、直線の傾斜の大きさから溶質の化合物タイプを推定し得ることを実験的に確認しており、傾斜、切片の値による溶質の定性分析の可能性を指摘している。引き続いて三戸岡⁴⁾は無極性のスクアランと種類の極性を有する固定相液体を用いる充てん剤混合法による含酸素系溶質の保持指標と混合液相系の重量分率の関係が直線性から外れる部分のある問題をとりあげ、溶質には極性成分の充てん量の高い領域でだけ保持指標が直線性から急激に正の方向にずれるものと、さらにその上、無極性成分の充てん量の高い領域で負の方向にずれるものの二つがあり、直線性からのずれは二つの液相の極性の差の大きいとき程大きいことを認めている。また、

混合系の重量分率の両端において直線性からずれる逆S字型の変化は水素結合性の高い芳香族含酸素化合物のスクアランを含む混合系において起る極めて特異的な現象であるとしている⁵⁾さらに液相の極性成分の極性は少量のスクアランの添加により大きく抑制され、スクアランとの二成分系の極性は大きな差異はなくなり、保持指標の差は小さくなることを認めている。また、溶質-混合液相系が理想溶液系であるとすれば保持指標は飽和炭化水素および溶質の蒸気圧だけの関数となり、したがって、保持指標の実測値と溶質の蒸気圧から求めた計算値との差は溶質-液体間の相互作用の保持指標への寄与の大きさを示すことを導き、この結果からスクアランおよび1, 2, 3-トリス(2-シアノエトキシ)プロパンの相対極性をそれぞれ0, 100としたときの種々の極性固定相液体の相対極性を求めている。そしてこの相対極性の差が30以下のとき、保持指標と充てん剤混合法における液相の重量分率との間の直線性がよく成立することを認め、さらに、極性の異なる固定相液体を担持した担体を数種類用意し、その二つを適当に混合することにより、一般に市販されている多くの固定相液体と同様の極性を示す混合系を得ることが出来、多くの固定相液体を保有しておく必要はないとしている⁶⁾次に三戸岡⁶⁾は相対極性の差の大きいスクアラシーポリエチレングリコール 600 の組み合わせの充てん剤混合系で、各種溶質の保持指標と液相混合組成(重量分率)の間の関係が極性および無極性の液相成分の充てん量の高い領域で直線性からずれる点を熱力学的に考察し、次のような結果を得ている。溶質の保持指標はn-パラフィン類の保持容量を基準として求めるものであるが、まず極性液相成分の充てん量の高い領域における保持指標の急激な増加は基準となるn-パラフィン類の保持容量の急激な減少に基づき、溶質-液体間の相互作用の減少によるとし、また、無極性液相成分の充てん量の高い領域における保持指標の急激な減少は溶質の保持容量の急激な増加に基づき、これは極性液相成分の少量添加により溶質-液体間に強い相互作用を生ずるようになったためとしている。次に充てん剤混合法においてはカラム内の両液相の重量分率は同じであっても、それぞれの液体を担持した担体の液相担持量により両担体の混合比は変わってくることになる。また、重量分率は同じであっても実質の液相量は変り得る。三戸岡⁷⁾はこの影響をスクアラシーポリエチレングリコール 600 系で検討し、重量分率0.2~0.8の間では溶質の保持指標と重量分率の関係は両担体の混合比および液相量に依らず一本の直線で表わせるが、何れかの液体の重量分率の低い、単一液相に近い領域では両担体の混合比および液相量により変った変化を示すことを認めている。そ

してこの変化が異なるのは溶質の気・液あるいは液・固界面における吸着の寄与があるためとしている。また、担体の種類および粒度の影響は重量分率の中間領域では非常に小さいが、単一液相に近い両端の領域ではかなり大きいとしている。また、充てん剤混合法におけるカラム効率についても三戸岡⁸⁾は前と同様にスクアラン・ポリエチレングリコール 600 系で検討し、両液相の担持量の等しい担体、異なる担体を用いたとき、いずれの場合もカラム効率は単一液相を用いたときの中間の値を示し、重量分率による変化は小さいとしているが、種類の異なる担体を用いるときはカラム効率は重量分率に対し極大、極小を有する複雑な変化をすることを認めており、これは担体の表面構造、物理的性質の違いによると推定している。次に、スクアラン液相系で著しいテーリングを示す含酸素系溶質がポリエチレングリコールを担持した担体を少量添加することによりテーリングを示さなくなることにについては、加熱、通気の間にポリエチレングリコールがスクアランを担持した担体へ移行して担体の吸着活性点をブロックすると考えるよりも、移行は二つの担体を混合する過程での接触により起ると考えた方が妥当であるとしている。さらに三戸岡⁹⁾は種々の極性を有する固定相液体 9 種を用い、相互溶解性のよい 8 種の組み合わせ系を選び、充てん剤混合法と固定相液体混合法の異同を検討し、次のような結果を得ている。相対極性の低い液体二つの組み合わせ系では両法による各種溶質の保持指標はよく一致し、両法は同様に扱い得るが、両液体の極性が増すにしたがって、固定相液体混合法による保持指標の方が小さくなり、この傾向は溶質の極性の高いとき著しい。また、両法による保持指標の差が小さいときでも比保持容量の差はかなり大きい。この原因としては固定相液体法では液体間の強い相互作用が溶質-液体間の相互作用を阻害し、溶解度が減少するためとしている。そしてこのような結果から、固定相液体混合法では単一液相の有する高い溶質保持特性が他の液体を混合することにより失なわれるおそれもあり、また、充てん剤混合法の方がカラムの調製が容易である等の理由により、充てん剤混合法の方がより実用的であるとしている。この外三戸岡¹⁰⁾は以上のような結果に基づき、ある与えられた分離度にしたがって各ピークを分離するのに必要な理論段数を保持指標から求め、最も接近したピークを与える 2 成分を分離するのに必要な理論段数が最小になるような充てん剤混合組成を最適組成とし、これを小型電子計算機を用いて求める方法も示している。さらに三戸岡¹¹⁾は充てん剤混合法の定性分析への利用、毛細管カラムを用いた固定相液体法における飽和炭化水素の保持指標の解析も行っているが省略する。

一方、Purnell 等¹²⁾は二種の固定相液体からなる固定相液体混合法においては、溶質が固定相液体の一つと電荷移動あるいは水素結合により錯体をつくる場合も、特殊な相互作用のない場合も溶質の分配係数 K_R は混合固定相液体の容量分率で表わした混合比 ϕ と次のような関係にあることを極めて数多くの混合液体系について実験的に確かめ、また、理論的にも誘導出来ることを示している。

$$K_R = \phi_A K_{R(A)} + \phi_S K_{R(S)} \quad (1)$$

$$\text{または、} K_R = K_{R(S)} + \phi_A (K_{R(A)} - K_{R(S)}) \quad (2)$$

ここで $K_{R(A)}$, $K_{R(S)}$ は純固定相液体 A, S を用いたときの溶質の分配係数, ϕ_A , ϕ_S は A, S の容量分率である。Purnell 等¹³⁾はこの結果から、まず試料中の成分が既知の場合は予め求めた $K_{R(A)}$, $K_{R(S)}$ から (2) 式を用いて混合系における K_R を求め、これから各成分を分離するに最適な固定相液体の混合比を図解法により求める簡単な方法を示している。この方法によれば各成分の分離順序を予め知ることが出来、また、最も分離困難な二つの成分の分離を考慮したカラム長も求めることが出来るとし、さらにカラム温度を考慮した最適分析条件も決定出来るとしている。¹⁴⁾次で試料中の成分およびその数も不明の場合も、二種の純固定相液体およびその混合系三種から得られる結果およびピークの形から (2) 式を満足する点の組み合わせを求めて成分の数を推定し、この結果から最適混合比を求める手順を示している。この方法によれば上に示した実験結果からは例えば 4 成分系であると考えられる系から 5 成分を分離し得る結果も得られるとしている。そして Purnell 等¹⁵⁾はこのような扱いは充てん剤混合法にも全く同様に適用出来るとしている。また、このような扱いを三種の固定相液体混合系に適用する試みも行っている。Purnell 等の示している手順は非常に簡単であり、このような方法により固定相液体を組み合わせで利用出来るとすれば、ガスクロ法の利用範囲も一層拡げられると思われる。なお、Purnell 等¹²⁾¹⁶⁾は (1) 式を用いて錯体の生成定数を求め、さらにその結果を吸光度法、NMR 法等により求めた生成定数との関係についても検討しているが省略した。

文 献

- 1) 三宅, 三戸岡: 日化, **85**, 326(1964).
- 2) H.Miyake, M.Mitooka, T.Matsumoto; Bull, Chem, Soc. Japan, **38**, 1062(1965).
- 3) 三戸岡: 分析化学, **20**, 1542(1971).
- 4) 三戸岡: 分析化学, **21**, 189(1972).
- 5) 三戸岡: 分析化学, **21**, 197(1972).
- 6) 三戸岡: 分析化学, **21**, 717(1972).
- 7) 三戸岡: 分析化学, **21**, 355(1972).
- 8) 三戸岡: 分析化学, **21**, 614(1972).
- 9) 三戸岡: 分析化学, **21**, 867(1972).
- 10) 三戸岡: 分析化学, **21**, 1043(1972).
- 11) 三戸岡: 分析化学, **21**, 729, 1437, 1447(1962).
- 12) J.H.Purnell, J.M. V. de Andrade: J.Am. Chem. Soc., **97**, 3585(1975).
- 13) R.J.Laub, J.H.Purnell: J.Chromatogr., **112**, 71(1975).
- 14) R.J.Laub, J.H.Purnell: Anal. Chem., **48**, 1720(1976).
- 15) R.J.Laub, J.H.Purnell: Anal. Chem., **48**, 799(1976).
- 16) J.H.Purnell, J.M. V. de Andrade: J.Am. Chem. Soc., **22**, 3590, (1975).
- R.J. Laub, J.H. Purnell: J. Am. Chem. Soc., **98**, 30, (1976).

細胞膜の構成とその生化学的機能

星薬大前教授 薬学博士 涌井袈裟参

はじめに

最近細胞膜に対する関心が特に高まってきている。それは細胞膜を無視しては生物の生育は成立しないからであろう。たとえばわれわれが病気になる、薬を飲む、注射をする。みな細胞膜(生体膜)を透過してはじめて薬効が現われる。これらは細胞膜との関連なしには考えられぬことであって、薬物の吸収も代謝も排泄もしたがって薬物の効果、疾病の治療効果も細胞膜を通してはじめて現れるのである。

さらにもっと基本的なわれわれが日常摂取している食物、栄養物の消化吸収もすべては細胞膜に依存しており、その関与なしには、生物のまたわれわれの生命の維持すらあり得ない。これらは全く細胞膜あってのことであり、したがって細胞膜に大きな関心をよせ重視するのは当然のことであり、むしろ今迄その恩恵になれ軽視した感がある。

このように重視さるべき細胞膜が名実共に最近注目されるに至った原因は何であろうか。寺山宏氏はその著書、ガンの細胞膜中で「その原因の一つはガン研究の進展によったものであるといっても過言ではあるまい。ガン転移の謎をとこうとする者は当然細胞膜の接着性という難問に当面する」と。全く同感である。生常、細胞のガン化には最初に細胞の膜に変化が起る。この細胞膜の変化によりガン研究は核心へと進んでゆく。

こうした観点から筆者も興味をもちこの問題を取りあげその概容に触れて見ることとした。われわれの方面でも上述の理由により、相当の感心をもたれるであろうと

考えられるから。

生体膜

生体膜は生物細胞を構成している境界膜であるが、そのほか細胞間の透過、浸透、輸送などに関与し、さらに細胞内部のできごとに対しても重要な役割を演ずる。

生体膜には、細胞膜(形生膜)のほか、ミクロゾーム(小胞体)ミトコンドリア、リソゾーム、ペルオキシゾーム、ゴルジ装置分泌顆粒、核膜などの膜も含まれる。

電子顕微鏡で見た細胞(これらの膜)を第1および2図に示す。

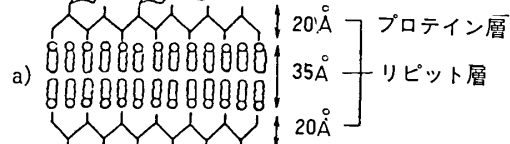
尚細胞膜に入る前にこれに関連ある二、三のものについてその概要を付記しておく。

1. 細胞内膜

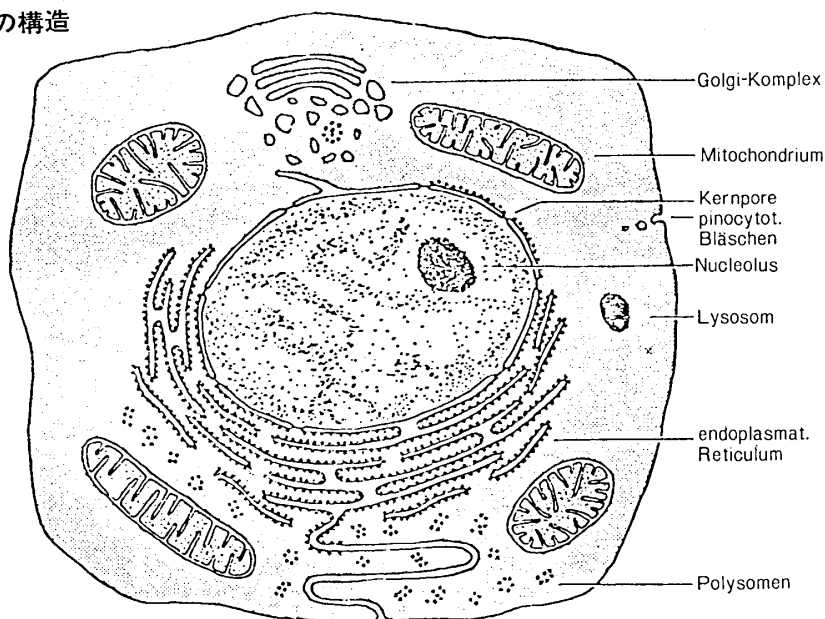
形質膜、原形質膜などといわれたものを含み、現在一般に細胞膜といわれている。

これらの膜を電子顕微鏡で見ると(図1)中部は透明体でリピッド層両側はプロテインまたはグリコプロテインの薄層からなり、暗層をしている。全体の膜の厚さは70~100Å(文献により75~100Å, 80~100Å)で、これは膜の単位として1935年 Davson および Danielli により確定されたものである。

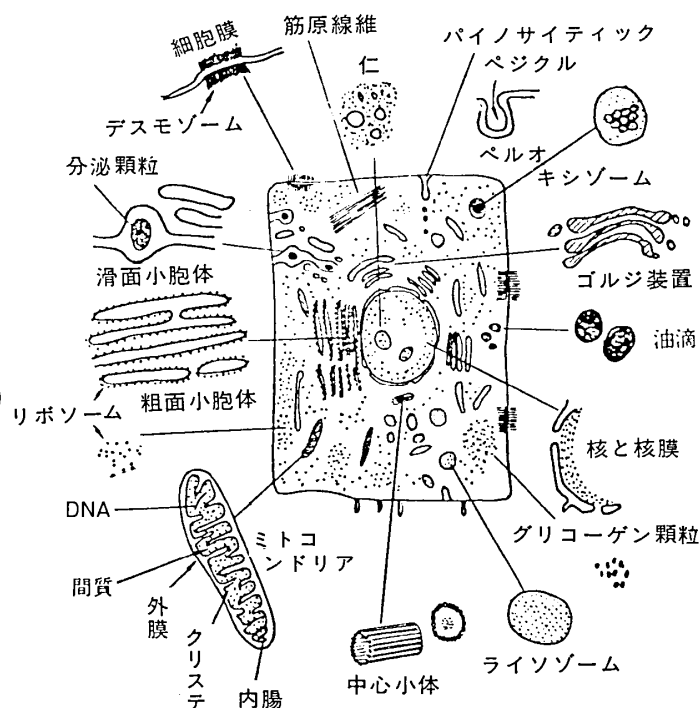
図1



第2図 細胞の構造



第2図 細胞の微細構造



真核細胞(eucaryotic cell)とは、動植物および藻類、菌類、原虫のような微生物の細胞で核をもつもの。

前核細胞(procaryotic cell)とは、細菌などの核をもたない微生物。

2. 細胞壁

細菌または植物細胞にみられる細胞の最外側にある膜様構造で、多糖類またはムコ多糖類タンパク、あるいはムコリポタンパクからなる。結局細胞壁とは細胞膜の外側にあるムコリポタンパクの層のことである。厚さも形状も多様と考えられ細胞の生活にとって一時的というよりは、さらに高度の所御機構と考えられることが多い。細菌とその侵入の相手方である人体との相互作用という面では注目すべき現象として現われる。人体はこの細胞壁の成育に対する抗体を生産して、各種各様の複雑な反応を呈し、したがって医学的には古くから免疫学、血清学、病理細菌学の対象として注目をひいてきた。殊に最近はがんの免疫療法として大きく注目されるに至っている。

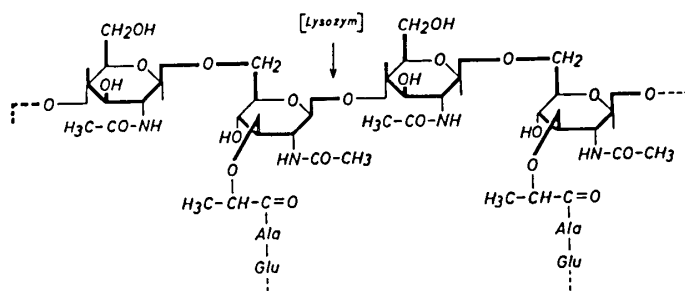
細胞壁は細菌に一定の形態と機械的な強度を与える袋状の構造体であるが、その他種々の抗原性、免疫原性いわゆるアジュバンド活性に関連していることが知られている。細胞壁に物理的強度を与えているものの本体はムレインとよばれるムコペプチドで、最近このムレイン誘

導体がアジュバンド活性の中心であるといわれてきた。

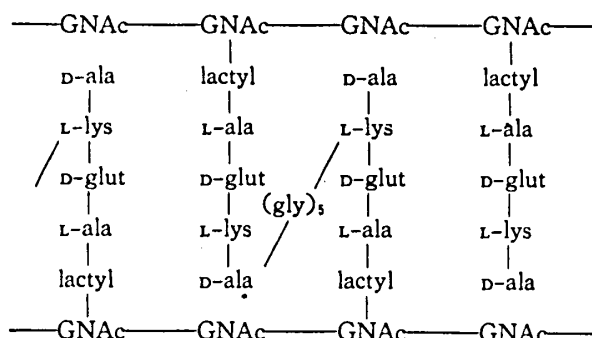
基礎構成体はN-アセチルグルコースアミン(1)→6 N-アセチルムラミン酸との二糖類である。ムラミン酸は乳酸とグルコースアミンとの3-O-エーテルで、二糖類の単位はポリサッカライドの1→4グリコシド結合をしていて、乳酸の遊離のカルボキシル基はアミノ酸(L-アラニン, D-グルタミン酸, L-リジン, メソジアミノピメリン酸)と短ペプチド結合(ムコペプチド)をなし、このものは同時に種々の多糖体との間で交錯して成立している。

ムラミン酸グリコシドはリソチーム(ムラミダーゼ)により分解される。この酵素は涙、血液プラズマ、鼻粘液、ニワトリのタンパクの中にある。その構造型を図に示す。

4図 ムラミン酸 (Nach Woidel)



5図 ムコペプチド (小田)

図1 *Staphylococcus aureus* のムコペプチド

GNAc: N-アセチルグルコサミン, ala: アラニン, lys: リジン, glut: グルタミン酸, gly: グリシン。

細胞壁のもう一つの構成グループはタイコ酸(Teichoic Saure)である。このものは多層アルコール(グリセリンまたはリピット)とリン酸から成り、リン酸ジエステル結合は大きな鎖状分子からなり、遊離のOHグループにはN-アセチルグルコースアミンキ(グリコシド)とD-アラニン(エステル結合)が結合している。タイコイン酸はムコペプチドと結合している。

3. 基底膜

上皮と結合組織との間にあるムコタンパク質の層で、腺組織、腎、皮膚組織などに発達し、組織学的に無構造といわれる。均一な染色態度を示す。この部分は明かに

細胞外にありその存在部位から、刺激あるいは伝導の絶縁、物質の透過広義の化学的物理保護装置などが期待されている。

4. 細胞層

一層ないし数層の細胞からなっている膜で、生体膜あるいは生体膜のモデルとして用いられることがある。カエルの上皮、腸管、マウスの横隔膜、眼の角膜などがそれである。

細胞および細胞膜

細胞あるいは細胞膜を定義的に表現することはむづかしい。それはこれらはそれ程複雑であるからともいいうるであろう。

細胞は生命現象を現わす実体の最小低単位であり、この単位物の表面は、膜構造物でおおわれていることが、電子顕微鏡で明かとなり、このものを細胞膜とよんでいるのが現状である。この細胞膜が、生体膜としての構造と機能からいって代表的なものであって、前記のようにミトコンドリア膜、endoplasmatische Reticulum (内部原形質様網状膜) ゴルジ装置膜、リソゾーム膜、核膜などみなこれに得する。

細胞膜は、1枚の単位膜として形態学上典型的な特徴をもち、他のものより稍厚く80~100 Åとみられ、膜の分子構造は、細胞の種類に関係なく、基本的には共通なものがあるが膜を構成するタンパク質、脂質、多糖質などの種類や性質構造などは、細胞の種類によって変化がある。このほか多くのコレステリンならびにことに Myelin (髄鞘) においては、グリコリピットを膜中に見いだす。なお細胞内膜、核膜ならびに内部原形質網状体には、イノシットリン脂体をもった多くの不飽和脂酸をもっている。

細胞膜の組成

すべての細胞膜はプロテインとリン脂質とを主成分としている。そのプロテインは余りよく知られていないが多くの報告によればリピット膜を付けたグロブリン性のプロテインであるという。

細胞膜のタンパク質の中には Na^+K^+ -ATP-アーゼ、5-ヌクレオチダーゼ、アデニールシクラゼ、アセチルコリンエステラーゼ、ロイシンアミノペプチダーゼなどの酵素が含まれている。そのほかコンポネート a タンパク質、分子量約10万、グリコフォリン分子量3万の糖タンパク質が確認されている。

細胞質のタンパク質には糖タンパクとなっているものが多く、糖は糖脂質となっているものもある。何れの場合でもこのような糖中には、シアル酸が含まれているのが動物細胞の特徴である。

リピットとしてはすべての細胞膜はレシチン、ケファリンからなっている。固定した膜たとえば赤血球、ミエリン、神経などの細胞の外皮膜は、長鎖飽和脂酸のリン脂体が含まれている。その他膜中には多くのコレステリンと、グリコリピットがみられる。とくにミエリンには多い。

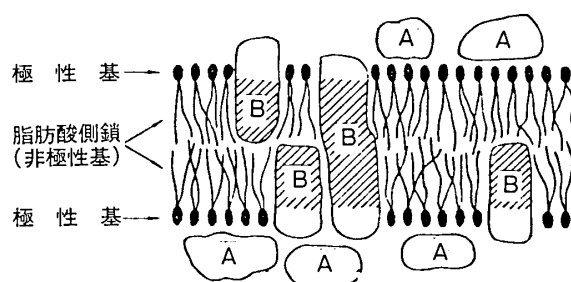
これに対し細胞内膜(核膜、内部網状体膜)には多くの不飽和脂酸のリン脂体、また多くのイノシットリン脂体が含まれている。これらの糖脂質、糖タンパク質ともその糖部分は細胞膜の表面に露出している。

細胞膜の分子構造

細胞膜の分子構成から見れば、膜の表面にはコレステリン、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンが、膜の裏側にはホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンが多く、脂質の分布は膜の表裏で違う。

第3図は膜のタンパク質、脂質のありかたを示す。

第3図 膜の構造



単位膜の流動モザイクモデルにおけるタンパク質のあり方 (鬼頭1974)

A: 表在性タンパク質 B: 内在性タンパク質

糖脂質も表面に多い。また表面に突出した部分には、シアル酸のほかガラクトースN-アセチルガラクトースアミンなどの糖鎖を結合させている。これは細胞膜上皮には、糖性物質の顕著な群生があるといえる。

細胞表層系の機能

細胞表層系の機能は総じていえば、細胞を外界から隔離するにある。しかしこの隔離は外界の状況に積極的に対応して、内界に一定の状態をつくり出すことに寄与する。つくり出される内界の状態は、細胞によって異なるのでこれに対応しなければならない故に、極めて多様である。

a. 物質通過の制御

植物の細胞壁は多孔性でフィルター役をし、ウイルスなどに対してもその侵入を阻害する。動物細胞の外皮も大体同様の濾過作用をなし、たとえば毛細血管中や、糸球体の内皮細胞の基底膜は径60 Å以下の分子は、自由に通過させるが100 Å以上のものは、通過を阻止する。さらに細胞上皮は強い保水力をもち、まだイオン交換機能も持っている。これは多糖体の含量が高いからである。とくにポリアニオンである酸性多糖体を含んでいるのでカチオン交換性が高い。カチオン交換の意義は、イオン強度の高い海水中に生育する海藻類の細胞壁においてとくに注目される。

細胞外被の下には脂質に富む細胞膜があるので、ここでは脂溶性の大小により、濾過効果が現われる。

このように細胞外皮は、効果的な物理化学的なフィルターであるが、しかし単にフィルターのみでなく外被中

に含まれて酵素は、外来物質に変化を与えてそのものの通過の難易を調節する。たとえば動物性の膜外皮にあるシクラーゼは、外来のショ糖を分解して単糖とし浸入をしやすくする。

細胞膜のタンパク質部分は、水などの低分子部分の通過を助け、その際選択性を現わす。

b. 外来物質の識別

外来物質が細胞膜表面の細胞外皮に接着した時、それがその細胞にとって食糧的価値があるものか、またはそれに類似のものである場合は、細胞膜を細胞内に陥入させて細胞内に取り込むいわゆる飲食作用(サイトーシス)を行なう。飲食作用を起すに値するか否かの識別は、その物質が細胞膜外皮に接触した段階で行われ、そこから信号が細胞基質に送られるものと考えられる。アメーバは活発な飲食を行う生物であるが、厚い外皮をもっていて細胞膜から 200 Å 以上も離れた細胞外皮表面に付着した物質の識別がなされている。まさに驚異である。

遊離状態にある細胞が、他の細胞に接触する機会が配合子の場合、動物の発生の過程の態形成運動などの際にしばしば起るが、この際接触するのは細胞外皮どうしであり、やはりここで適否が識別される。

c. 細胞間の結合

細胞が結合して多細胞の組織を形成する際にも、細胞外皮が特殊化し強く安定な結合と同時に、物質の流通を保証している。

K.Langは細胞間の結合について次のようにいっている。 Ca^{++} は細胞または微細器管、たとえばミトコンドリアのような単細胞性の相互結合の際に、ある種の役割を演じている。故にもしこの細胞を単独に分離する際には、エチレンジアミンテトラアセタートのような、 Ca^{++} とのキレート形成物を加えて Ca^{++} の働きを破壊して後行うとよい。なおK.Langは恐らくガン細胞の転移の際にも、局所的な Ca^{++} 濃度の変化が起り、後ある作用が起るのあらうといっている。

ミトコンドリア

ミトコンドリアは内外二層の膜と、膜間およびマトリックスの部分からなっている。その大きさは $1\mu\text{m}$ 以下、長さ数 μm くらいの短棒状の細胞質内構造体で、被核細胞に広く分布している。その数は一定していないが肝細胞で約1000個、植物細胞で約100個ぐらいである。しかし細胞当たり1個また動物の消化管内の無気的処に群生息している動物ではこれをもたないものもある。

一般に吸収、分泌、運動細胞のように、エネルギー消費の烈しい細胞には、ミトコンドリアの含量は多い(1図および2図参照)。

ミトコンドリアの構成

外膜は比較的円滑な膜からできており殆どシワがないが、内膜は円腔(マトリックス)に向って突出しクリスタをなしている。エネルギー消費の烈しい細胞のミトコンドリアは、クリスタ数が多い。内外膜とも $35\sim70\text{\AA}$ で細胞膜より薄い単位膜である。

物質組成

内外二層の膜から成っており外膜は脂質量が多く、内容ステロイドがありホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトールが、内膜にくらべて多い。

タンパク質はほとんど酵素と思われるが、確認されたものは少なく、NADH-チトクローム b_5 還元酵素、モノアミン酸化酵素などがある。

内膜は外膜に比べ、ステロイド含量が低くホスファチジルコリン、ホスファチジルイノシトールも極めて少ないカルディオピリンの含有は多い。酵素としては、コハク

第1表 ミトコンドリアの内外膜の脂質組成の比較
(McMurray & Magee 1972, Munn 1969)

脂 質	ミトコンドリア		滑 面 膜胞体	粗 面 膜胞体	核 膜
	内 膜	外 膜			
コレステロール ($\mu\text{g}/\text{mg}$ タンパ ク質)	5.06	30.1	30.2		
リン脂質 (mg/mg タンパ ク質)	0.301	0.878	0.391		
リン 脂 質 中 の 比 率 (%)	ホスファチ ジルコリン	44.5	55.2	60.9	61.4
	ホスファチ ジルエタノ ールアミン	25.3	23.2	18.6	22.7
	カルディオ リピン	21.5	3.2	0.5	0
	ホスファチ ジルイノシ トール	5.9 4.2	12.6 13.5	13.4	8.9 8.6
	ホスファチ ジルセリン	0.9 0	2.2 0	4.5	3.3 3.6
比 重 (g/cm^3)	1.21	1.13	1.13		

酸脱水素酵素、チトクローム系、それに共役して働く ATPアーゼなどがある。

内膜には外膜にない半透性があり、ショ糖をはじめとする糖類、アミノ酸、無機イオン、ヌクレオチドなどの出入りを制御している。

内膜にはクエン酸サイクル脂肪酸酸化、核酸およびタンパク質の合成など、重要な酵素群が含まれている。外膜と体膜の間にはヌクレオチド代謝に関係した酵素がある。ここにはまたミトコンドリアのもっている多糖類の大部分があるらしい。

ミトコンドリアの機能

ミトコンドリアのもっている酵素活性からみて、かなり多面的な機能を営んでいると推定される。

その1つは有機酸の酸化的脱炭素、いわゆるクエン酸サイクルで、このサイクルではクローム系に、還元電位を与えるほか、いろいろの有機酸をその中間産物として生成する。

糖、脂質、アミノ酸がそれらの有機酸を交点として、そのサイクルに流入し、そのサイクルを径て相互に転換させる機能をもつ、つまり転位酵素の役割を果す。

第2の機能はチトクロム系の酸と、それに共役したATPの生成である。この過程によってクエン酸サイクルの回転は加速され、開放されたエネルギーはATPの形で捕捉され、このATPエネルギーが細胞の消費する主なエネルギーとなる。この過程からなる呼吸作用はミトゾームで行われる。

ゴルジ体

直径 $0.5\mu\text{m}$ ぐらいの円板状の膜胞(ゴルジ膜胞)が数枚はば一定の間隔をおいて堆積したような形をしたもので、数枚の膜胞の複合で1個のゴルジ体ができている。

ゴルゴ膜胞は、一定の方向にゆるく湾曲している場合が多く、全体として脊腹性ができている。膜胞の数は種子植物では約7枚、他の生物ではもっと多くその数はさまざまだ。ゴルジ体は一般に分泌活動や細胞外被形成の盛んな細胞に多くみられ、この細胞にはゴルジ体生体が大型化してゴルジ胞を数多くみられる。

ゴルジ体の機能

概括的にいえば細胞表層系の形成である。ゴルジ体は或種の多糖体の合成、糖タンパク質の合成などの酵素系をもっている。

ゴルジ体のよく発達した細胞に糖を与えると、それを取り込んだ多糖質または糖タンパク質がゴルゴ体中に現われ、ついでそれを含んだゴルジ胞がきりだされ、このゴルジ胞は細胞表面に接近し、細胞膜に接触するとゴルジ胞の膜は細胞膜と接続し反転し乍ら、細胞膜の一部に組み込まれてゆく。同時にゴルジ内胞の多糖質や糖タンパク質が細胞外被の一部となる。つまりゴルジ体は細胞の特異性を担っているところの細胞膜と、細胞外被を形成するので、細胞の特異性を決定するうえで、重要な役割を果しているものと考えられる。

しかしすべての細胞の細胞表層系の形成が、ゴルジ体で行われるとみなすことはできない。どのような細胞表層系のどのような形成がゴルジ体を径て行われるのか、それは細胞表層系の本質と、ゴルジ体機能の本質とを理解するうえで、不可欠の要点であるが今のところわかっていない。

リソゾーム

P.Karlson はミクロゾームからミトコンドリアの大きさの粒状または小胞体をもっている粒子を、リソゾームという(De Duve)あるいは酸性加水分解酵素を含んだ単膜系の球胞がリソゾームであるといっている。

動物細胞では直径 $0.5\mu\text{m}$ 前後の球胞として観察され、単離されているが、植物細胞ではまた単離されていない。

リソゾームの機能

リソゾームは多くの加水分解酵素、ホスファターゼ、カテプシン、その他の酵素を含んでいる。

リソゾーム中で加水分解されて生じた産物は、リソゾームと共に細胞基質内に吸収され、または細胞外に排泄

される。

またリソゾームは細胞内の物質を取り込んで、それを分解することもある。この際どのようにしてとり込むかは不明であるが、恐らく加水分解によるものと考えられる。それは二次リソゾーム内に、ミトコンドリアや、大小の膜胞を含んでいるのがみられること、脂質、ペプチド、アミノ酸、フラビン、ピリジヌクレオチド Cu-Mn Zn Feなどの金属イオンなどや一次リソゾームには見られない、低分子物質を含んでいることなどから、他の構造体を加水分解しつつあることは確からしい。この過程は細胞の自己消化にみられる。

甲状腺細胞はホルモンの刺激を受けると、腺腔中に溜っているチログロブリンを、サイトーシスによって取り込み、これにリソゾームが合体してチログロブリンを加水分解する。その際の加水分解物の一つがチロキシンである。チロキシンは細胞外に排泄されるが、これが甲状腺におけるチロキシン分泌である。

ミクロゾーム(小胞体、膜胞体)

ミクロゾームは、動物細胞ばかりでなく植物細胞から酵母や糸状菌の細胞にまで広く存在しているが、細菌の細胞には含まれていない。

ミクロゾームには細管状、扁平状などいろいろの形と大きさがあるが、いずれも厚さ $50\text{\AA}$ 程度の膜で、それにかこまれた内胞から成っている。内腔中には一定の構造は認められないが、やや電子密度の高い物質が存在していることが多い。形態的特徴は膜の外側に $150\text{\AA}$ 程度の径をもった小顆粒が、一面についているのがしばしば見られる。現在それがリボゾームであることが確かめられたリボゾームがついている小胞体は粗面小胞体、これがついていないのが滑面小胞体と呼ばれ、区別されている。

(第2図参照)ミクロゾームには、粗面と滑面の両ミクロゾームがあるが、粗面体のほうが比重が大きいので、両者遠心分離できる。

粗面ミクロゾームでは、タンパク質の生合成が行われる。リボゾームには核から送られてきた伝令RNAリボ核酸が結合し、さらに細胞質で合成されたアミノ酸を結合した転位RNAがその上に並んでタンパク質が合成される。滑面ミクロゾームでは、リン脂質やステロイドの代謝が行われるが、これらは水にとけず膜によく分布するので、脂質の化学反応の場として適当と考えられる。

ミクロゾームの機能

1. 分泌タンパク質の細胞内輸送

2. 脂質の合成。脂質の炭素鎖の延長、不飽和化、中性脂質、リン脂質の合成が行われる。それにはチトクローム b_5 経路が関与し、NADPHが消費される。ステロイドホルモンを合成する内分泌腺細胞には、管状の滑面膜胞体がよく発達しているが、この管胞には醋酸からメバロン酸、スクアレン、コレステロールを経て、各種ステロイドホルモンを合成する一連の酵素があつて、ここで合成されたステロイドが、この管胞を通して細胞外に分泌される。この合成もNADPHの消費を伴い、チトクロ

ム P450経路が関与していると思われる。

3. 有害物質の無毒化, P450経路はまた肝, 腎では外来薬物の水素酸化に寄与し, 薬物の水可溶性無毒化を行なう解毒作用である。こうした働きは内源性の有毒害物質に対しても行われていると考えられる。変化されたものは胞内を通過して細胞外, または液胞内に排泄される。

4. 筋収縮の調節, 横紋筋細胞では滑面の膜胞体が発達して, 筋原線維をつつんでいる。この膜胞には ATPアーゼがある。このものは一種の Caポンプで, Mg^{++} の存在下で ATP を分解して Ca^{++} を胞内に送り込み, 筋肉内の Ca 濃度を低下させる。筋肉のミオシンの ATP ア

ーゼ作用は Ca^{++} を必要とするので, この状態では筋肉の収縮はできない。

神経の興奮が筋肉細胞に伝わると, 細胞膜の陥入した部分を通して膜胞に達し, 膜胞の Ca^{++} に対する透過性が急激に高まり, Ca^{++} は胞内から細胞基質, ミオシン部分に移りミオシンの ATP アーゼ作用が働き, 筋肉の収縮が起る。かくして膜胞体は細胞膜の興奮を細胞の内部まで伝達し, 筋原線維の収縮と弛緩を支配しているが, そのほかにも筋細胞内に酸素や糖などの代謝基質を送り込み, 乳酸や CO_2 を運び出す役割を果している。

高速液体クロマトグラフ用溶媒

Solvents for High Performance Liquid Chromatography (HLC-SOL)

アセトン	アセトニトリル	ベンゼン
四塩化炭素	クロロホルム	ジクロロメタン
酢酸エチル	エチルアルコール	n-ヘプタン
ヘキササン	メチルアルコール	イソオクタン
イソプロピルアルコール	テトラヒドロフラン	トルエン

- 容量: エチルアルコール 500ml のほかは 1 ℓ 詰となっています。
- 製品ごとに次の項目を記載した試験成績表を添付しております。

各波長とその吸光度	比重	紫外吸収スペクトル曲線
過酸化水素または遊離塩素	屈折率 (n_D^{20})	不揮発物
水分	含量(ガスクロマトグラフ法)	

大腸菌群簡易試験紙
バクテスター[®] 1号

一般細菌簡易試験紙
バクテスター[®] 2号

専用恒温器
バクテロン[®] 37

だれにでも「大腸菌群」及び「一般細菌」の検査が簡単にできるようになりましたのでご利用ください。



関 東 化 学 株 式 会 社

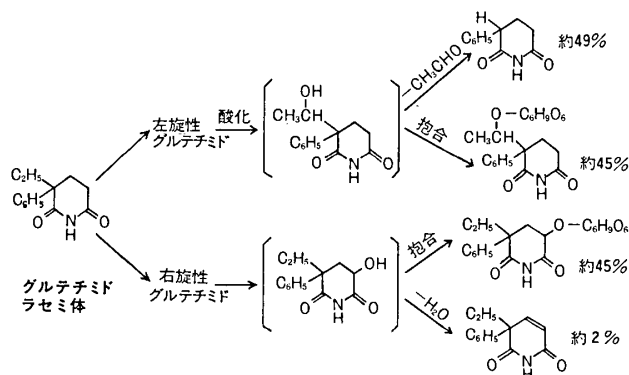
尿中の薬毒物の分析(VI)

科学警察研究所 医学博士 丹羽 口 徹 吉
法科学第一部長

(B) α -フェニル- α -エチルグルタリイミド(グルテチミド)

1955年Müller等によって催眠作用が認められ、バルビツール酸系催眠薬と同等の催眠作用を有しているが、毒性は $\frac{1}{2}$ 以下とされている。しかし最近はこのものの誤用、悪用による中毒事故の報告も散見されるようになった。常用量は0.25 g、致死量は10 g以上と言われている。

a) グルテチミドの代謝 未変化体の尿への排泄は微量で、ほとんど代謝物となって排泄される。市販のグルテチミドはラセミ体であるが、生体内では左旋性と右旋性のグルテチミドの代謝様式が異なり、左旋性のほうでは側鎖のエチル基が、右旋性のほうでは環が酸化を受けることが明らかにされている。主代謝物は左旋性のエチル基の($\omega-1$)水酸化体のグルクロン酸抱合体と、右旋性の環の水酸化体のグルクロン酸抱合体とである。^{48, 49)}



b) 分析法 TLC及びGCを行う³⁰⁾更にpreparative TLCで目的物を精製後IR, MS等によって標品と比較して確認する。尿中に排泄される代謝物の大部分は、前述のとおりグルクロン酸抱合体であるからグルクロニダーゼを作用して遊離型にして抽出、分析を行う必要がある。

グルタリイミド骨格はアルカリ性でヒドロキシルアミンと反応して容易にヒドロキサム酸を生ずるので、精製して得られた試料を10%水酸化ナトリウム溶液に溶かし、2 M塩酸ヒドロキシルアミン溶液1滴を加えてしばらく放置した後、塩酸酸性として1%塩化第二鉄溶液を加えると暗紫色を呈する。

フェニル基を検出する目的で、試料に硝酸カリウム少量と硫酸を加えて水浴上で加熱した後、アンモニアアルカリ性としてクロロホルムで抽出する。この抽出液を水洗、クロロホルムを留去した残留物をエタノール・アセ

トン(1+2/vol)に溶かし、2 N水酸化ナトリウム溶液を滴下すると緑色から赤紫色に呈色する。

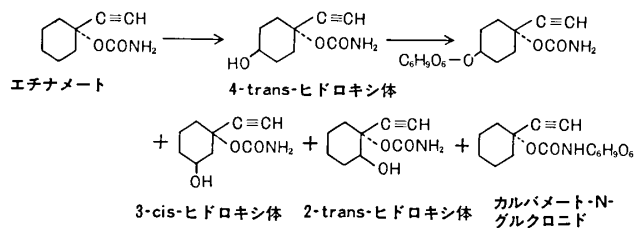
イミド基の検出法として次のような試験を行う。試料に塩酸を加え、蒸発乾固してアンモニウム塩とした後、水酸化カリウム溶液を加えて加温するとアンモニアガスを発生するのでネスラー試薬を浸せたる紙を用いて検出する。

グルテチミドはアルカリ性溶液中で徐々に分解して紫外外部における吸光度が減少するので、この現象を利用して分光学的に分析を行うことができる。代謝物である α -フェニルグルタリイミドも同様の分解をするので、5~10 mlの尿を100 mlのジクロロメタンで抽出し、抽出液をアルカリ及び酸です早く洗浄して溶媒を留去し、得られた残留物を3 mlのエタノールに溶かし、1 mlの0.2 N水酸化カリウム溶液を加えて235 nmの吸光度を経時的に測定して定性、定量分析を行う。⁵⁰⁾

(C) 1-エチニルシクロヘキシルカルバメート(エチナメート)

1957年 Junkmann 等により作られた催眠剤で、その作用はバルビツール酸系催眠剤に匹敵するが毒性ははるかに少ないと言われている。常用量は0.2~1 gであるが、5 g以上の摂取で危険を招き、15 g以上の摂取で死亡する。連用すると精神的、身体的依存性を生ずることがある。

a) エチナメートの代謝 尿中に未変化体のまま排泄される量は少ない。ヒト、家兎、ラットにおける主代謝物はシクロヘキサン環の水酸化体である4-trans-ヒドロキシ化合物で、その約半量はグルクロン酸抱合体である。ヒトではその他に少量の3-cis-ヒドロキシ体と2-trans-ヒドロキシ体も排泄される。⁵¹⁾家兎では更にカルバメート基の-NH₂に直接グルクロン酸が抱合してカルバメート-N-グルクロニドを生成することが知られている。⁵²⁾



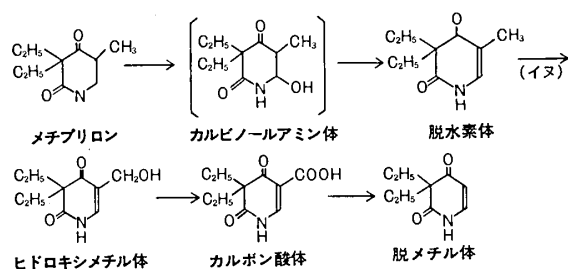
b) 分析法 他の催眠剤の場合と同様、TLC及びGCを行う³⁰⁾また精製後IR, MS等によって確認する。この化合物は側鎖に三重結合を有するアセチレン基を

有しており、これが生体内では変化を受けずにそのまま排泄されるので、分析のためにこの基の化学反応性を利用した方法が確立されている³⁰⁾即ち試料の水溶液にアンモニア性硝酸銀溶液を加えると黒褐色の沈殿を生じ、この沈殿は過剰のアンモニア水には溶けない。また試料の水溶液にアンモニア性第一銅溶液を加えると黄褐色の沈殿を生ずる。試料の水溶液にシアン化第二水銀溶液を加えると融点212~214°の白色沈殿を生ずる。以上のようにエチナメートのアセチレン基は銀、銅、水銀等の重金属と容易に塩を形成する。これらの塩のうち、銀及び銅塩は乾燥すると不安定で、加熱すると爆発的に分解するが、第二水銀塩は安定な塩で上述のように融点を持っている。

(D) 2, 4-ジオキソ-3, 3-ジエチル-5-メチルピペリジン(メチプリロン)

催眠作用はバルビツール酸系催眠剤と同程度であるが、毒性は $\frac{1}{2}$ と言われている。常用量は0.15~0.4g、致死量は5g以上とされている。

a) メチプリロンの代謝 メチプリロンはヒト、ラット、イヌ等では脱水素体となって排泄されるが、これは最初肝ミクロゾームの薬物代謝酵素系によって酸化されてカルビノールアミン体を生じ、次いで脱水反応を受けて産生するものと考えられている。イヌではこの他に5位のメチル基が酸化されたヒドロキシメチル体及び更に酸化が進んだカルボン酸体並びにこれらのグルクロン酸抱合体と共に、脱炭酸した脱メチル化体も排泄される。⁴⁸⁾



b) 分析法 TLC及びGCを行う³⁰⁾また精製後IR, MS等によって確認する。

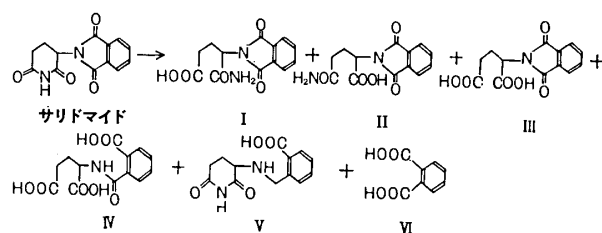
ケトンの反応を利用し、ニトロプルシッドナトリウム溶液と10%水酸化ナトリウム溶液の1滴ずつを滴加した後、氷酢酸を加えて青緑色の呈色を観察する。また、ワニリン溶液及び40%水酸化ナトリウム溶液を1滴ずつ加えて水浴上で蒸発乾固すると黄色を呈する。

メチプリロンはアルカリ性溶液中でジアゾベンゼンスルホン酸と反応して黄~黄褐色を呈する。この呈色反応は、前処理、条件を一定にすれば定量分析に用いることもできる。

(E) サリドマイド

サリドマイドは緩やかな催眠剤として用いられていたが、1961年西ドイツのLenzにより新生児の四肢の短いアザラシ状奇型の発生と関係があることが報告され、妊娠初期の4~6週に服用することが原因であると指摘された薬物である。今日使用禁止の薬物であるので、ここでは参考として代謝、排泄について略記する。

サリドマイドの排泄はイヌで比較的短時間内に尿中に約28%、糞中に約64%と報告されている⁵³⁾またその代謝物としては6種類のものが確認されており、未変化体は尿中に0.5%、糞中に約60%排泄される⁵³⁾ヒトにおける主代謝物はIであるとされている⁵⁴⁾



サリドマイドは化合物としてはグルテチミドと類似しているが、代謝過程においては全く異なり、加水分解によるグルタールイミド環の開裂によってグルタミン酸誘導体を生ずることが知られている。しかしこの加水分解は非酵素的にもおこり易いものである。

サリドマイドはラセミ体であり、これが生体内で代謝されて生ずるグルタミン酸誘導体のうち、D型のものが生体内のL-グルタミン酸と競合して胎児形成時のタンパク質合成に何らかの作用を及ぼし、催奇性を発見するのではないかと考えられたこともあったが、いずれの代謝物も実験的に催奇性を有していないことが確かめられた⁵⁵⁾サリドマイドの催奇性発現の機構については未だに不明の点が多い。

文 献

- 48) K.Bernhard, M.Just, A.H.Lutz, J.P.Vuilleumier: *Helv. Chim. Acta*, **40**, 436(1957).
- 49) H.Keberle, K.Hoffmann, K.Bernhard: *Experientia*, **18**, 105 (1962).
- 50) M.Knowlton, L.R.Goldbaum: *J.Forensic Sci.*, **14**, 129(1969).
- 51) T.Murata: *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 334(1961).
- 52) T.Tsukamoto, H.Yoshimura, K.Tatsumi: *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1134(1963).
- 53) J.W.Faigle, H.Keberle, W.Riess, K.Schmid: *Experientia*, **18**, 389(1962).
- 54) R.L.Smith, R.A.D. Williams, R.T. Williams: *Life Sci.*, **1**, 333(1962).
- 55) S.Fabro, H.Schmacher, R.L.Smith, R.B.L. Stagg, R.T. Williams: *Biochem. J.* **90**, 5 P (1964).



薬学の先駆者・正親町実正 (XII)

おうぎ まちさねまさ

根本曾代子

薬剤師の最高峰

正親町実正伯爵(1855~1923)は、明治天泉の御用薬を調製した最初の宮内省侍医局薬剤師である。日本薬剤師会初代総理(会長)に推戴され、終生、同名誉総理として、貴族院議員の立場から、薬学の進歩、薬剤師の地位向上に援助を惜しまなかった。

また、天成の英知と豊かな学識をもって、孝明、明治両天皇侍従、大正天皇の侍従長として信任が厚かった。

門 閥

安政2年(1855)6月7日、公卿・正親町公薫の嫡子として、御所に近い京都府上京区御車道広小路の自宅で生誕、亀久磨と命名された。満1歳半に達した安政3年12月、従五位下に叙せられる。文久2年(1862)12月7日、7歳のおりにその聰明を愛されて、孝明天皇の侍従として伺候することになる。

時しも幕府と尊皇攘夷派との対立が激化する慶応2年(1866)12月25日、孝明天皇はにわかに崩御せられ、満14歳の明治天皇が皇位を継承された。この年11歳の正親町侍従は、引き続き明治天皇の侍従を仰せ付けられる。

翌慶応3年10月14日、徳川慶喜が大政を奉還し、王政維新の諸政改革が行われ、正親町侍従は美作権介(みまさかごんのすけ、地方次官)の地位を授けられた。

慶応4年(1868)7月17日、江戸を東京と改称、9月8日に明治と改元された。情勢は目まぐるしく変貌する中で、明治天皇は9月20日、東京御検分のため京都御所を御出発、10月14日旧江戸城(宮城)にお着きになり、皇居と定められて、12月に京都に還幸せられた。この行幸に供奉した正親町侍従は、翌明治2年(1869)2月17日、14歳をもって元服し、正親町実正と改めた。3月20日、再び東京選都のための行幸に随行して、東京に定住し、京都の伝統の慣習から、近代生活に踏み出したのである。

工学から薬学へ

明治新政府は近代化を促進する応急施策として、欧米先進諸国から各界の専門家を多数招聘または雇用して、諸制度、科学、技術の全面的移入を図ることになった。

一方、旧幕の洋学教育施設であった開成所と医学所を、政府直轄の大学南校(東京大学的前身)と大学東校(東京大学医・薬学部的前身)に機構を改めて、近代日本の指導者養成機関とし、全国的に人材が公募された。

正親町実正侍従は宮内省の推薦を受け、神田一橋の全

寮制の南校に入舎した。予科の外国語は、英・仏・独の3科のうち、ドイツ語科の化学を選択し、ドイツ人ドクトル・ワグネル Gottfried Wagener の指導で勉学に励んだ。

その間、社会変革に伴い、学制も試行錯誤を繰り返し、南校は明治7年(1874)5月、東京開成学校と改称するとともに、3年制の製作学校が新設された。製作学校は日本の富国の原動力となる化学工業を進展させるための技術者速成施設で、ワグネル先生が担任教授に任命されたので、正親町氏は同校に転学した。科目は、物理、無機・有機化学、数学、分析試験、製図、機械及び物品製作等の技術訓練に打ち込んだ。

ところが明治10年(1877)4月、開成学校は医学校と合併して、東京大学を創立するに際して、ドイツ系の製作学校は廃止された。この転機に正親町氏は同年10月、東京大学医学部製薬学科の速成科に志向を変えた。薬学はドイツ語の化学が活用できる便法ばかりでなく、薬学の必要に迫られた宮内省侍医局の人選が察知される。

というのはドイツ方式による医療制度を施行するために、明治7年に初めて「医利」が公布され、古来医師が行なってきた調剤行為を禁じ、医師は診察に従事し、調剤、製薬を担当する薬舗主(後の薬剤師)の養成が急がれた。侍医局は率先して近代的医療を実施するため、正親町氏を適任として指名した経緯が考えられる。その期待にこたえて抜群の成績で、明治12年(1879)9月、首席で卒業して、薬舗主の免許を授与された。時に24歳。

宮内省侍医局薬剤師の先鋒

正親町氏の卒業に先立つ8月20日付で、宮内省侍医局は、製薬場設置願の上申書を宮内省長官に提出した。内容を要約すると、これまで陛下の御薬や臣下に賜る薬品は、薬舗から買上げた薬を精査して製薬していたが、何分薬品の種類が多い上に、まだ日本薬局方の制定がなく、各国局方を併用するため、薬剤の分量も一定せず、使用上の不便もあり、備蓄の面からも製薬場を新設し、専門の技術者が一定の局方に基づいて品質試験済みの薬品で製剤すれば、粗悪薬品の輸入を抑えて、経費削減にもなるという主旨で、専務の長1名と助手の登用を上申した。

当時の侍医局の陣容は、西欧に留学した一等侍医の伊東方成、同池田謙齋(東京大学医学部総理兼任)、二等侍医・岩佐純、三等侍医・竹内正信らの進歩的な西洋医師で組織され、医療方式の近代化に踏み切った。

正親町氏は卒業後ただちに明治12年9月12日付で「宮

内省御用掛並びに侍医局出仕製薬掛」を命ぜられ、1カ月金20円を支給された。次いで9月16日付で、製薬学本科第1回生の山田董製薬士が「宮内省十等出仕、侍医局出仕製薬掛」に任じられた。

正親町御用掛は山田製薬掛と協力して、薬品の厳密な品質分析試験、確実な薬品の製剤研究、調剤技術の改善に努め、製薬場の基礎を確立し、侍医局の期待に応えた。

明治15年父君亡きあと家督を相続し、同17年(1884)7月7日公布の華族令により、伯爵を授けられた。29歳。

明治19年(1886)2月4日発令の宮内省官制により、侍医局に「長官(勅任)、侍医(勅任または奏任)、医員(判任)、薬剤師(判任)、属(判任)」が置かれた。2月6日付で「正親町宮内省御用掛並びに山田宮内省九等出仕を薬剤師に任ず」る旨の発令があった。

薬舗主が薬剤師と改称されたのは、我が国最初の薬律として、明治22年(1889)3月公布(同23年3月実施)の法律第10号「薬品営業並薬品取扱規則」で、旧称の薬舗、薬舗主が廃止されて、薬局、薬剤師の新用語が法定されたことによっている。従って正親町実正伯は、公表に先立って第一番に薬剤師の称号を得たわけである。

貴族院議員に当選

明治20年(1887)12月、正親町宮内省御用掛は、「特旨ヲ以テ正四位」に叙せられた。明治22年2月11日、近代国家の象徴である大日本帝国憲法発布と同時に、貴族院令、衆議院議員選挙法が公布された。翌明治23年7月施行された第1回貴族院議員選挙に、衆望を担って立候補した正親町伯は才気縦横の35歳。7月10日には首尾よく当選の栄冠を射止めた。

国政に参与するのを機に、正親町伯は9月9日、宮内省御用掛と侍医局を辞し、山田董氏に後事を託して、薬剤師の実務を離れた。帝国憲法で存立を認められた帝国議会は、貴族院と衆議院とからなり、同23年11月29日開設され、立憲政治の開幕となった。清廉達識の正親町貴族院議員は、国利民福の政治理念を堅持する卓説と重厚な態度で、研究会の首脳に押され、政界に重きをなした。

日本薬剤師会初代総理16年

明治22年公布の薬律は、種々物議をかもししたが、とりわけ薬剤師の期待を裏切って、医師の調剤の特例を認める付則は、薬剤師の業権を侵害するものであるとして、全国薬剤師が連合決起し、第2議会を目指して、薬律改正の請願運動を展開したが、時に利あらずで、3回とも挫折する不首尾に終り、意気消沈した。

そこで捲土重来、強力な組織変更を協議した結果、全国的に統合する日本薬剤師会を設立し、会則を定めた。丹羽藤吉郎東大薬学科助教授、福原有信(明治5年最初の洋式薬局・資生堂の創立者)、細井修吾(警視庁技師)の3氏が理事に当選した。丹羽理事は、日本薬剤師会初代総理として推すべき、人格識見、閱歴ともに第一級人物は、正親町伯をおいて他にないと主張して、出馬を懇

請してやまなかった。伯も大学では丹羽先輩の指導を受けた同学のよしみで、快く総理就任に応じたのである。時に正親町総理は丹羽理事より一つ年長の38歳であった。

明治26年(1893)5月12日、神田猿樂町の事務所で、日本薬剤師会第1回定時総会の開催当日、正親町総理は貴族院の発院日に当たっていたので、福原理事が総理代行をつとめた。

総理はさらに明治32年(1899)2月から同33年10月まで、埼玉県知事に任ぜられて、公務が一段と多忙を極めた。

一方、国民保健に寄与する薬剤師の業権確保を目指す指定薬品制度の成立を期して、学界業界が協力して奔走したが、政府側の反対で難航した。このとき正親町議員の周到な斡旋で、種々便宜が図られ、院内議員の賛成を得て有利に展開し、薬律改正案は明治40年(1907)3月25日に衆議院を通過して、宿願を達成するに至った。

4月の日本薬剤師会総会において、この薬律改正の解決は、ひとえに正親町総理の努力のたまものであるとして、満場一致で、感謝状と記念品の贈呈を決議し、フランス製置時計と感謝状を進呈した。

明治42年(1909)2月23日には、賞勲局総裁の重職に任ぜられて、日薬総理は有名無実とならざるをえなかった。折よく4月の総会で懸案の社団法人改組の件が決定したのを機に勇退された。総理の在任16年にわたる恩誼にむくいるため、名誉総理の称号が贈られた。時に54歳であった。それから終身、名誉総理として会員の信望をあつめ、常に薬学の発展に寄与するための援助と激励の温情を注がれた。

因みに明治42年9月設立認可を得た社団法人日本薬剤師会会長には、理事の東京大学薬学科教授下山順一郎博士が就任した。

栄 位

その後歴任されたおもな要職をあげると、明治43年8月、宗秩寮審議官(皇族、華族関係の事務を司る)を仰せ付けられる。明治天皇崩御により、大正元年(1912)8月2日、大喪使祭官副長、大正4年9月16日には大正天皇の即位大礼典議官を仰せ付けられている。大正5年8月、勲二等旭日章を授与される。大正7年(1918)5月27日、大正天皇侍従長に任ぜられる。同年6月、正二位に叙せられ、大正9年11月、勲一等瑞宝章を授けられる。同10年12月21日、再び賞勲局総裁に任ぜられるとともに、高等官一等に叙せられ、特に親任官待遇を賜わる。この間、宮中の新年歌会始読師を2回仰せ付けられている。

大正天皇の侍従長の任務を全うして、大正12年(1923)6月22日、68歳をもって、栄誉に満ちた生涯を閉じられた。生前の勲功によって、旭日大綬章を贈られ、最上の余栄に輝いたのである。

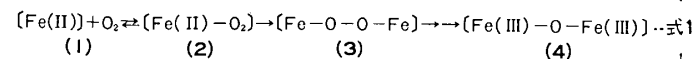
ヘムモデルの分子修飾

早大理工学部 多田 愈

はじめに 近年有機化学の一つの方向として生体反応をモデル化したものを用いて、反応機構の研究をしたり、合成反応に適用する例が多々見られる。このアプローチが酵素反応自体の解明にどの位有力であるかは多少疑問の残る点もあるが、生体系を真似て、より有効なそして弊害の少ないプロセスを開発するのに大いに役立つであろう。たとえば太陽エネルギーを化学エネルギーに変換しようとする場合などに、光合成のモデル化は避けて通れない過程であろう。本稿では鉄(II)錯体が蛋白の助けをかりないで、ヘモグロビン類似機能を発現するにはどのような分子修飾が必要かについて、最近の研究例から考察を加えてみることにする。

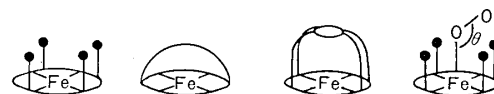
I) 活性中心の環境：一般に補酵素を必要とする生体反応では、補酵素の周りは蛋白鎖によって独特の環境が作られており、基質はその環境に置かれた時にのみ反応する訳である。補酵素を必要としない酵素反応に於ても、酵素の活性中心の周りには同様の事情がある。そう言った活性中心近傍の構造と基質の相互作用を整理分類してみると次のような要素が考えられる。a) **静電相互作用：**これには charge-charge, charge-dipole, dipole-dipole 等がある。b) **疎水場相互作用：**これは本質的には電子の分散力による van der Waals 力であろう。c) **水素結合。**d) **電荷移動錯体の生成。**これらはいずれも基質と酵素が何らかの結合を生じるわけで、その結果主として反応の活性化エンタルピーに影響を与える項であろう。さらに主として活性化エントロピーに関する項として、e) **分子の幾何学形の固定,** f) **補助グループの固定,** 等が考えられる。

II) ヘム鉄(II)の分子修飾：酸素担体としてのミオグロビンやヘモグロビンは、ヘム鉄(II)をそれぞれの蛋白で取り囲んだ構造をしている。もち論ヘム蛋白はアロステリック効果¹⁾に見られる様に非常に複雑な、そして高度な機能を有している。しかし酸素が結合する鉄の配位座を疎水環境にして、Fe(II)からFe(III)への非可逆的酸化を起り難くしていることも事実であろう。このことは一般に Fe(II)→Fe(III)の酸化が極性溶媒中で起り易いことと相関があるであろう。事実蛋白を取り除いたヘム鉄(II)錯体(1)は、酸素に触れると非可逆的にμ-オ



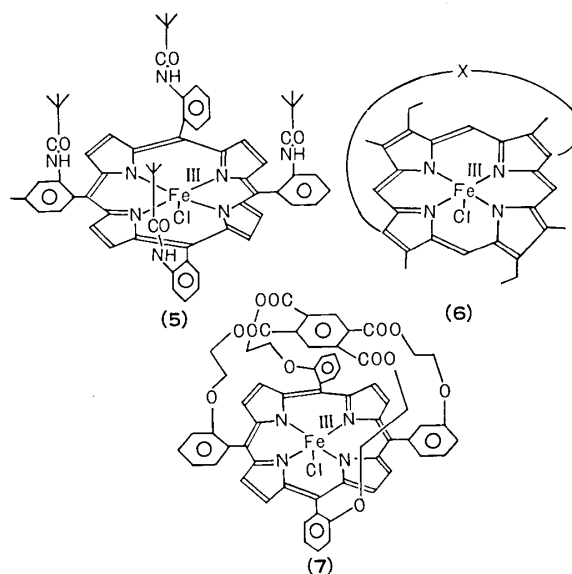
キシ二量体(4)に酸化され、そのため1と酸素錯体(2)の間の可逆平衡が成立しなくなる(1式)。ここでこの非可逆的酸化をヘム蛋白による疎水場の欠落によると考えたが、μ-オキシ二量体(4)に至る前に二量体(3)が生成するとされており、この2→3の過程が非可逆と考え

られる。そこで立体障害でこの二量体(3)の生成を阻止すれば、Fe(II)錯体の劣化(Fe(III)への酸化)が妨げられると思われる。蛋白の高次構造による疎水環境、立体障害を考え、ポルフィリン鉄錯体の構造を分子修飾して、蛋白に囲まれているような性質を持たせるべく、数々の分子デザインが発表されている。その形式は図1に見られるようにA) picket fence型、B) strapped型、C) Capped型に分類することが出来る。Aは立体的にかき高いグルーブをポルフィリンの片面に集め、Bは“ひも”によって、Cは“帽子”によって、それぞれ鉄の配位座を疎水場におき、立体的に保護しようとするものである。以下それらの例をあげてみる。著者はかつて本誌に酸素体の総説を書き²⁾その中で解説したが、Collman等はポルフィリンのメソ位にO-ピバロアニリドを付けたポルフィリン鉄錯体を合成し、全てのピバロイル基が同一面に位置す



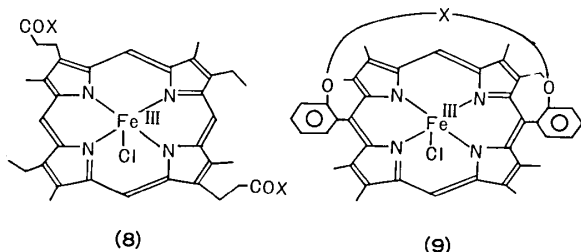
A) Picket fenced B) strapped C) Capped (D)

る異性体(5)をクロマト分離した³⁾これを還元してFe(II)錯体としたものは、室温でも可逆的に酸素を配位することが報告されている。Collmanのモデルの優れているのは酸素錯体が安定に単離され、X線解析をはじめスペクトルデータを測定することができる点である。この結果ヘム鉄-酸素錯体の性格がかなり明らかにされた。

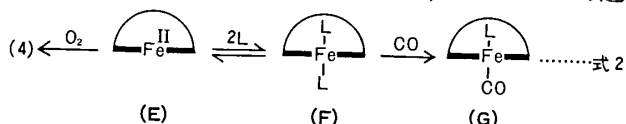


X線解析から酸素はDで表わされるような“end-on型”の配位をしており、θは136°である。また赤外吸収で

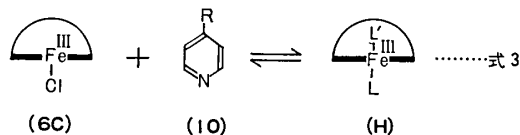
ν_{0-0} は 1385cm^{-1} に見られ、これは基底状態の三重項酸素の(ν_{0-0}) 1556cm^{-1} よりはかなり低波数にシフトしており、一方スーパーオキシド KO_2 の(ν_{00}) 1145 よりは高波数にある。このことは酸素錯体が $[\text{Fe}(\text{III})-\text{O}_2]$ の極限構造で表わされるとの考えに反するものであり、配位によって縮重が解け一重項状態になったものに近いと考えられる。事実一重項酸素 $^1\text{O}_2$ の(ν_{00}) 1483cm^{-1} に近い値が得られている。次に合成のはるかに簡単な“strapped”ポルフィリンとして最初のものはTrayler等による**6**($\text{X}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_4-$)であるが、この合成は段階も長く、収率も極めて悪い。⁴⁾ そこでBattersby等⁵⁾および生越⁶⁾等は**8**を出発原料として、**6a**($\text{X}-(\text{CH}_2)_2\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{OCO}(\text{CH}_2)_2-$)、**6b**($\text{X}-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)\cdot(\text{CH}_2)_5\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}(\text{CH}_2)-$)、**6c**($\text{X}-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_{12}\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-$)等をかなり良い収率(25~30%)で得ていて、またBaldwin等⁷⁾はピロール環からポルフィリンを組立てる合成法で、**9a**($\text{X}-(\text{CH}_2)_{12}-$)、**9b**($\text{X}-(\text{CH}_2)\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}(\text{CH}_2)_2-$)を合成している。これら“strapped”ポルフィリン鉄の酸素配



位能であるが、**6**、**9**を $\text{S}_2\text{O}_2^{--}$ や Cr^{II} -アセチルアセトナートで還元して $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体とし、N-メチルイミダゾールを含む室温溶液中で酸素に触れさせると、可逆的に酸素を配位することなく、これらの錯体は非可逆的に $\text{Fe}(\text{III})$ に酸化されてしまう。ピリジン中 -50°C では可逆

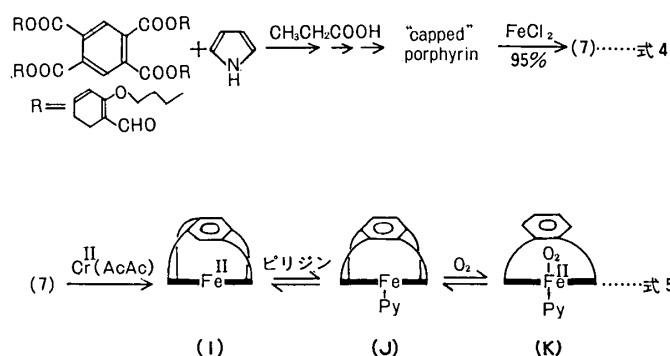


的に酸素を配位するが、 25°C に昇温するとたちまち μ -オキソ二量体(**4**)に酸化されてしまう。結局これ等の $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体は立体的に混み合っていない錯体と同様の挙動しか示さないことが分る。これは配位子(L)の存在下、 $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体(**E**)が、六配位の状態の**F**になり、酸素の様な弱い配位子を受けつけず、**E**が酸化されてしまうためと考えられる。事実強力な配位子である一酸化炭素を加えると、“ひも”のかかっていない側の配位子がCOに置き換わるようである。しかしここで配位子の構造に一工夫をすれば事態はかなり改善される可能性がある。すなわち生越等⁶⁾は $\text{Fe}(\text{III})$ 錯体(**6c**)を用いてピリジン誘導体(**10**)との配位子交換反応を試みている。(3式)。**10a**



($\text{R}=\text{CH}_3$), **10b**($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$)を用いた場合、L、L'共に**10**が配位してH型錯体になるが、**10c**($\text{R}=\text{C}_4\text{H}_9$), **10d**($\text{R}=\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)を用いた場合はH型錯体の下方配位座(L)にのみ配位し、“ひも”のかかった側の配位座(L')は空になることを見出している。このように軸配位子の構造に工夫をこらすことは、労少く、効多い優れた着想と云えるだろう。

“strapped”ポルフィリンは第六の配位座を酸素のために空けておくことが出来ないことを述べたが、Baldwin等⁸⁾は立体障害のより大きな“capped”ポルフィリンを合成している。ピロメリット酸エステル(**11**)とピロールから直接ポルフィリン環を作っている(4式)。この環



化反応の収率は2%と低いが、一段階で第六の配位座をブロックしたポルフィリンが得られ、これは高収率で $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体(**7**)を与えるので有用である。この**7**を Cr^{II} -アセチルアセトナートで還元すると $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体(**1**)が得られ、ピリジン中酸素に触れさせると室温(25°C)で(0.9 ± 0.1)モルの酸素を吸収して酸素錯体(**K**)を与え、このものは冷却脱気すると酸素を脱離する(5式)。このサイクルは何ら機能損失なく数回くり返すことができ、酸素錯体の室温での寿命は20時間、 -20°C では少なくとも数日間安定である。これは“cap”の大きな立体障害により、**J**に第六の配位子が結合するのが妨げられ、より小さな酸素分子がこの隙間に侵入して**K**型の酸素錯体が出来するためである。この**K**ではベンゼン環が酸素を遮蔽しており、**3**型二量体の生成が抑制されて、 μ -オキソ二量体(**4**)への非可逆的酸化が起り得なくなっている。しかしこの錯体でもベンゼン溶液中ではN-メチルイミダゾールやピリジンに5%程共存させておいても μ -オキソ二量体への非可逆的酸化によって失活する。これは**I**、**J**間の平衡があり、この条件下では**I**型の酸化によって失活するためと思われる。すなわち**I**の下方配位座が空いている時は酸素がここに配位して二量体(**3**)を形成して劣化するのである。同じ5%溶液でもN-メチルイミダゾールよりもピリジンの方が早く劣化するが、これは前者の配位能が大きく、**I**、**J**間の平衡がより右にずれているためであろう。

おわりに 以上ヘモグロビンの考察から、可逆的酸素担体となり得るポルフィリン鉄錯体の分子設計と、その合成並びに酸素に対する挙動を解説してみた。この種の

アプローチは他の酵素モデルに対しても活発に研究されているが、それらの解説は次の機会にゆずりたい。

文 献

- 1) M.F.Peruz, Nature **228** 726(1970), **237**, 495(1972).
- 2) 多田, 本誌: 1301(1975).
- 3) J.P.Collman, R.R.Gayne, T.R.Hallcest, J-C, Marcon and C.A.Read, J.Am. Chem. Soc., **95**, 7863(1973), **97**, 1427(1975).
- 4) T.G.Traylor, H.Diekman and C.K.Chang. ibid, **93**, 4068(1971).

- 5) A.R.Battersby D.G.Buckley, and M.D.Turbull, J.C.S. Chem. Comm. 879(1976).
- 6) H.Oyoshi, H.Sugimoto, and Z-Yoshida, T.Lett., 4477(1976).
- 7) J.F.Baldwin, T.K.Klaus, and M.Peters, J.C.S. Chem. Comm, 881(1976).
- 8) J.Almong, J.E.Baldwin, R.L.Dyer, and M.Peters, J.Am. Chem. Soc., **97**, 226(1975).

《編集後記》

今年も、あつとゆう間に5, 6月が過ぎて、はや7月となりました。本誌第3号を早速お届け致します。

執筆の諸先生方には、ご繁忙の処、ご無理をお願い致したにもかかわらず、貴重な玉稿をお寄せ下さいました。ご厚情の程有難く厚くお礼申し上げます。また読者の皆

様にも変らぬご愛顧、ご支援を賜り、深く感謝致しております。長らく編集に当って参りました稲垣が都合で当分休養致しますので、代って担当することになりました。同様の指導、ご鞭撻を賜りますよう心からお願い申し上げます。
(山 田)

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。
 2. 操作が簡単
 3. コンパクトな設計
 4. 実験にも役立ちます。
 5. 自動式も備えました。

——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 (CIAJ)
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)8, 5 3 1
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)2 3 6 1
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)5 3 1 1
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)1 3 0 3~4
京浜出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地	電話 045 (542)0 8 0 1~3
湘南出張所	〒254 平塚市大神2153番地	電話 0463 (55)2 0 5 1~3
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)3 9 6 1~2
静岡営業所	〒420 静岡市中村町393番地	電話 0542 (81)2 0 1 0
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)1 7 2 5