

1978 No.1

(通巻87号)

CHEMICAL TIMES

目 次

(通巻ページ)

新年を迎えて.....	取締役社長 野澤俊太郎.....1510
工業分析化学随説 (XXXXXIX)	東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄.....1511
	茨城大学 教授 理学博士 武井信典.....1514
カルボン酸測定と臨床的意義.....	山形大学医学部生化学教室 助教授 医学博士 中島邦夫.....1514
“補酵素 B ₁₂ のモデル反応”	早稲田大学理工学部 教授 理学博士 多田 愈.....1520
De Vries を弁護したい	山形大学理学部生物学教室 教授 理学博士 中沢 信 午.....1522
化合物の数はどれぐらいあるか...	三菱化成工業株式会社 総合研究所 安全科学センター 理学博士 松 限 昭.....1524
尿中の薬毒物の分析 (VII)	科学警察研究所法科学第一部長 医学博士 丹羽口 徹 吉.....1527
薬学の先駆者・高橋三郎 (14)	根 本 曾 代 子.....1530
編 集 後 記	1534

新 年 を 迎 え て

取締役社長 野澤俊太郎

謹んで新春のお慶びを申し上げます。

わが国経済はその転換を唱導されながらも、依然として低成長の混迷を続け、多くの産業分野が前途に多難を覚悟し、先行不安の厳しい経済環境にさらされようとしております。これに加うるに昨年後半には、米国貿易収支赤字に起因するドル不安から、わが国通貨への不満と批判は投機をも招来し、急激に円高相場となり輸出産業は手痛い打撃を与えられ、経済全般が苦境に落とし込まれ様としております。この間におきまして、弊社がなんとか堅実に業績を挙げ得ていますことは一重に需要家各位の平素からのお引立の賜と深く感謝致し、ここに厚くお礼申し上げる次第でございます。弊社は昨年、年来の懸案でありました研究所も建築落成（延30,000m²）致しました。

これは打ちよせる技術革新、エネルギー問題、公害ならびに省資源の諸問題に対応すべく、新たな研究および開発、生産の合理化を鋭意推進し、すべての需要家のご要望にお応えしようとするものであります。広範囲な商品整備や高品位製品の供給を確保し、学界のみならず産業界の多くの分野で試験、研究に携わる皆様のご要望に対し、迅速に対応出来る如く一層の努力を致し、吾国の科学技術発展に貢献する決意を新たにしているものでございます。今後一層のご叱声とご助言を賜りますよう、心からお願い申し上げます。本誌も愛読者各位の温かいご支援により、お蔭をもちまして本号で通巻第87号を数えるに至りました。

これもご多忙中、貴重なご原稿をおよせ下さいます諸先生方のご助力の賜と紙面をかりまして厚くお礼申し上げます。これからも、なお一層のご指導、ご鞭撻を下さいますことを切にお願いして新年のご挨拶と致します。

高純度は

試薬の生命

関東化学株式会社

本社／東京都中央区日本橋本町3-7

電話 03-279-1751 (大代表)

支店／大阪市東区瓦町3-1

電話 06-231-1672 ~ 4

●分析研究用試薬

超高純度試薬(UGR)

機器分析用標準試薬

および関連試薬

カルボン酸自動分析用試薬

その他一般分析用試薬

●合成研究用試薬

有機合成研究用試薬

高純度有機薬品

●臨床検査用試薬

臨床検査用キット試薬

自動分析機器用調整試薬

その他単純試薬

●イーストマン・コダック有機試薬

工業分析化学随説 (XXXXXIX)

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

前回は容量分析法における新しい方法として、滴定曲線を直線化して、これから当量点を図解法あるいは計算により求める Gran の方法¹⁾、およびその改善法である Ingman 等の方法を主として酸塩基滴定法について紹介した。今回も引き続いてこの問題について記すことにする。

前号に記してあるので重複することになるが、濃度 C_A の弱酸 HA の溶液 V_0 ml を濃度 C_B の NaOH 溶液で滴定するときは、当量点までの過程では次式が成立することが Ingman 等²⁾により導かれている。

$$\frac{V \times a_{H^+}}{K_a} + \frac{V_0 + V}{C_B} ([H^+] - [OH^-]) (1 + \frac{a_{H^+}}{K_a}) = V_e - V \quad (17)$$

ここで V_e , V は当量点およびその点に至るまでの過程における NaOH 溶液の添加量 (ml), a_{H^+} , $[H^+]$, $[OH^-]$ は各 NaOH 添加段階における H^+ , OH^- の活量, 濃度, K_a は酸 HA の混合酸解離定数である。これから左辺の各 V に対する値を V に対しプロットすれば直線を与え, V 軸との交点から V_e を求められることになり, 数点の測定結果から当量点は求められ, 通常の当量点附近における細かい測定は不必要ということになる。各段階における (17) 式左辺の値を紙と鉛筆で計算して求めることはかなり面倒な作業であるが, 携帯型でも高性能の計算機が容易に利用出来る現在では, その心配もないとすれば, これは大変に便利な方法であると考えられる。しかし, (17) 式は H^+ の活量, 濃度の両方を含んでいるから, pH メーターによる測定値から $[H^+]$ を求めなければならないし, また, 実験条件に合った K_a , K_w の値が予め得られていることも必要な条件となる。このことは (17) 式を変形し, 違った形で用いている Hofsfee³⁾ の方法についても云えることである。この中, $[H^+]$ を求める点については Pehrsson 等⁴⁾は pH メーターの示す起電力は次式で示されるとして, これから $[H^+]$ を求める方法について述べている。

$$E = E'' + \frac{2.303RT}{F} \log [H^+] + E_j \quad (18)$$

ここで E'' は参照電極の電位, および $[H^+]$ により変化しない活量係数部, 液間電位差部を含む標準電位, E_j ($=j_H[H^+] + j_{OH}[OH^-]$) は $[H^+]$ により変る活量係数部, 液間電位差部による電位差を示す。Pehrsson 等は予め

E'' , E_j を求めることは出来るが, E'' は実験条件等により変動し易いものであり, (18) 式を用いて精度の高い $[H^+]$ を求めるのは非常に時間のかかる作業になるとしている。Pehrsson 等はこのような難点を除くため, K_a が混合定数ではなく, 濃度定数を用いた系について (この場合は (17) 式左辺の a_{H^+} はすべて $[H^+]$ で置き換えられることになる), 大略の E'' を用いて, 正確な V_e を求める手順を, 妥当な K_a , K_w の値の得られている系, 得られていない系に対して示している。

次に弱酸の混合系に対しては Gran¹⁾は K_{a1} , K_{a2} が十分に離れている二塩基性酸はそれぞれの段階を別の酸として, 一塩基性酸の場合と同様に処理し得ることを示している。これは通常の酸塩基滴定法でも個々の酸の分別定量が可能な系に対する Gran の方法の適用例と云うことになる。しかし, この方法は K_a の値が余り遠くない酸の混合系には用い得ない。これに対し, Ingman 等²⁾は K_a の値がかなり近い酸の混合系にも適用出来る方法を示しているので, まずこの方法を紹介することにする。酸解離定数がそれぞれ K_{a1} , K_{a2} の酸 HA_1 , HA_2 を含む溶液 V_0 ml の濃度 C_B の強塩基溶液による滴定は, $K_{a1} > K_{a2}$ のときは HA_2 による OH^- の消費は HA_1 の滴定に対する副反応と考えることが出来る。そこで, Ingman 等は電気的中性の原理より次式を導いている。

$$[Na^+] + [H^+] = [OH^-] + [A_1^-] + [A_2^-] = ([OH^-] + [A_2^-]) + [A_1^-] = [OH]^- + [A_1^-] \quad (19)$$

ここで $[OH]^-$ は溶液中の遊離の OH^- の濃度だけでなく, HA_2 との副反応により消費された OH^- の濃度も含まれており, HA_1 との主反応に関与しない OH^- の総濃度を示すことになる。したがってこの $[OH]^-$ は一つの弱酸の滴定系における $[OH^-]$ に対応するものであり, 混合酸系に対しては (17) 式の $[OH^-]$ の代りに $[OH]^-$ を用いればよいことになる。即ち,

$$V_e - V = \frac{V \times a_{H^+}}{K_{a1}} + \frac{V_0 + V}{C_B} ([H^+] - [OH]^-) (1 + \frac{a_{H^+}}{K_{a1}}) \quad (20)$$

ここで,

$$[OH]^- = [OH^-] + [A_2^-] = [OH^-] (1 + \frac{[HA_2]}{K_{bA_2}}) \doteq [OH^-] \frac{[HA_2]}{K_{bA_2}} \quad (21)$$

また、 V_e は HA_1 に対する当量点の塩基溶液添加量である。

以上のような取り扱いにより Ingman 等は (20) 式の右辺の値を V の各段階に対して求め、 V に対しプロットすれば直線が得られ、直線の V 軸との交点から HA_1 に対する当量点を求めることが出来ることを示している。そしてこのような方法により monochloroacetic acid ($pK_a = 2.8$) acetic acid ($pK_a = 4.7$) 混合系中の monochloroacetic acid の定量の可能なことを示している。しかし、この方法では (20) 式の計算のためには $[HA_2]$ の値が必要であり、この値をどのようにして求めるかが問題となると思われる。このような難点を避けるため、複雑ではあるが、次のような方法が検討されている^{5), 6)}。

$$\text{まず, } [Na^+] = \frac{V \cdot C_B}{V_0 + V} \quad (22)$$

また、一般に弱酸の初濃度を C_{HA} とすれば、

$$\begin{aligned} C_{HA} \cdot V_0 &= (V_0 + V)([HA] + [A^-]) \\ &= (V_0 + V)[A^-] \left(\frac{1 + a_{H^+}}{K_a} \right) \end{aligned} \quad (23)$$

であるから、これから次式が得られる。

$$[A^-] = \frac{K_a \cdot C_{HA} \cdot V_0}{(V_0 + V)(K_a + a_{H^+})} - \frac{K_a \cdot V_e \cdot C_B}{(V_0 + V)(K_a + a_{H^+})} \quad (24)$$

これらの式を (19) 式に代入すると次式が導かれる。

$$\begin{aligned} \frac{K_{a1} \cdot C_{HA1} \cdot V_0}{K_{a1} + a_{H^+}} + \frac{K_{a2} \cdot C_{HA2} \cdot V_0}{K_{a2} + a_{H^+}} - (V_0 + V)([H^+] - [OH^-]) - V_e \cdot C_B &= 0 \end{aligned} \quad (25)$$

または

$$\begin{aligned} \frac{K_{a1} \cdot V_{e1}}{K_{a1} + a_{H^+}} + \frac{K_{a2} \cdot V_{e2}}{K_{a2} + a_{H^+}} - \frac{(V_0 + V)}{C_B} ([H^+] - [OH^-]) - V &= 0 \end{aligned} \quad (26)$$

(25)あるいは(26)式において、 C_{HA1} (V_{e1})、 C_{HA2} (V_{e2}) 以外は測定値および既知の値であるから、原理的には弱酸の混合系の個々の酸の濃度はこれらの式を用い、数点における測定値から求めることが出来ることになる。実際には筆算によりこれらの式から各濃度を求めるのは大変な作業になるので、プログラム計算法が種々検討されている⁷⁾が、省略する。

なお、以上のような単一の酸、および混合系の個々の酸の定量法における誤差としては、不適当な K_a 、 K_w の使用に基づくもの、 pH 測定上の誤差、およびこれから求められる $[H^+]$ に含まれる誤差に基づくもの、および塩基溶液添加量 V に含まれる誤差等が挙げられるが、これらの寄与の大きさについて Olin 等⁸⁾が検討しているがこれも省略する。

以上のような Gran の方法およびその改善法は滴定曲線を直線化し得るよう系に含まれる因子を整理したものであるが、測定値と標準溶液添加量が直接直線関係にあるようにする試みが Johansson⁹⁾により示されている。この方法では例えば濃度 C_{HA} の弱酸溶液 V_0 ml の濃度 C_B の強塩基溶液による滴定に際し、 A^- の濃度が C_A になるよう HA の塩、 NaA を加えておく。このような系では滴定の過程で次式が成立する。

$$(V_0 + V)[A^-] = V_0 C_A + V \cdot C_B$$

これと、

$$\begin{aligned} V_e \cdot C_B &= V_0 \cdot C_{HA} \\ (V_0 + V)[HA] &= V_e \cdot C_B - V \cdot C_B \\ K_a &= \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \end{aligned}$$

を組み合わせると次式が得られる。

$$V_e - V = \frac{(V_0 C_A + V \cdot C_B)}{K_a \cdot C_B} [H^+] \quad (27)$$

したがって若し $V_0 C_A \gg V C_B$ であれば $V \sim [H^+]$ プロットは直線を与へ、 V_e は直線の V 軸との交点から簡単に求められることになる。この方法によれば例えば CH_3COONa の添加により、 CH_3COOH より強い酸の滴定はすべて CH_3COOH の滴定に変へ得るので、添加する塩は滴定される酸の塩である必要はなくなる。Johansson はこのような方法についても検討を加えている。

これまでに紹介した方法は酸塩基滴定の外に、酸化還元、錯滴定等にも利用されているが、その紹介は省略する。

以上の方法は定量のためにはいずれも数点の測定を必要とするものであるが、この結果を利用し、さらに操作を簡単にするため、ある特定の pH まで滴定を行って定量を行なう方法が検討されているので、この方法も併せて紹介することにする。

まず Ivaska¹⁰⁾ は (17) 式を次のように変形した。

$$\begin{aligned} V_e &= \left[\frac{a_{H^+}}{K_a} + \frac{1}{C_B} ([H^+] - [OH^-]) \left(1 + \frac{a_{H^+}}{K_a} \right) + 1 \right] V + \\ &\quad \frac{V_0}{C_B} ([H^+] - [OH^-]) \left(1 + \frac{a_{H^+}}{K_a} \right) = BV + A \end{aligned} \quad (28)$$

これより、ある特定の pH まで滴定を行なうとすれば A 、 B の値は定数となり、その値は予め計算して求めておくことが出来る。そして、特定の pH までの塩基溶液添加量 V より V_e は簡単に求められることになる。問題はどのような pH まで滴定を行なえば最もよい結果が得られるかであるが、Ivaska は次のような結果を示している。まず、 A の値は式からも判るように中性付近ではほとんど 0 であるが、 pH の低下、上昇に伴って正の値、負の値が急激に増加する。また、 B の値は酸性側で pH に対し A と同様の変化を示し、式から判るように pH の上昇に伴って 1 に近づく。そして滴定の当量点における pH が pK_a

に近い弱酸の系程当量点におけるBの値は1より大きく、また、Aの値は負の値が大きくなる。次に特定のpHまでの滴定値Vにおける誤差に基づくVeの誤差は $dVe = BdV$ よりB値の影響を受ける。Bの値は $pH < pKa$ の領域で変化が大きく、値も大きくなるので、低いpH領域で滴定を停止することは、Vの値も小さく、誤差の影響が大きいこともあって好ましくない。また、 $pH = pKa$ 附近は溶液のpH緩衝指数が大きく、Vの誤差が大きくなる。一方当量点附近では塩基溶液の微小添加量に対するpHの変化が大きいため、この附近の特定のpHで滴定を停止することは難かしくなる。以上のように、滴定を停止すべきpHの設定はなかなか難しい問題であるが、Ivaskaは、設定pHはかなりの範囲で選択出来ることを示しており、この方法により 10^{-2} M前後の CH_3COOH 、 $B(OH)_3$ 、 $+NH_3OH$ 等を定量出来ることを示している。また、この方法は弱酸の混合系にも適用可能であり、設定pH二点までの滴定により個々の酸を定量し得るとしている¹¹⁾。

一方、Johansson等¹²⁾はこれとは別の考え方として、強塩基溶液の添加によりpHが直線的に上昇する酸溶液が調製出来れば、強塩基溶液に一定かつ過剰量のそのような酸溶液を加えたときのpH測定値から塩基の濃度が求められることになるとして、そのような酸溶液(弱酸の混合溶液)の調整法を検討し、具体的利用例も示している¹³⁾。この方法はIvaskaの方法に比し操作はさらに簡

単であり、装置化も容易であろうと思われるが、利用範囲をどこまで広げられるかが問題となると思われる。

以上容量分析法における最近の話題を酸塩基滴定法に限って紹介した。多くは装置化を目的として考えられているようであるが、酸解離定数の測定にも用いられており、こうした考え方は他の分野にも広げ得る可能性を持っていると思われる。雑な紹介に終ったが、何かの役に立ち得れば幸である。

文 献

- 1) G.Gran.: *Analyst*, **77**, 661(1952).
- 2) F.Ingman, E.Still: *Talanta*, **13**, 1431(1966).
- 3) B.H.J.Hofstee: *Science*, **131**, 39(1960).
- 4) L.Pehrsson, F.Ingman, A.Johansson: *Talanta*, **23**, 769(1976).
- 5) A.Ivaska: *ibid.*, **21**, 1167(1974).
- 6) A.Johansson: *ibid.*, **21**, 1269(1974).
- 7) J.J.Kankare: *Anal. Chem.*, **45**, 1877(1973).
F.Ingman, A.Johansson, S.Johansson, R.Karlsson: *Anal. Chim. Acta*, **64**, 113(1973).
C.McCallum, D.Midgley: *ibid.*, **78**, 171(1975).
B.H.Campbell, L.Meites: *Talanta*, **21**, 117(1974).
- 8) A.Olin, B.Wallén: *ibid.*, **24**, 303(1977).
- 9) A.Johansson: *ibid.*, **22**, 945(1975).
- 10) A.Ivaska: *ibid.*, **21**, 377(1974).
- 11) A.Ivaska: *ibid.*, **21**, 387(1974). **22**, 995(1975).
- 12) G.Johansson, W.Backen: *Anal. Chim. Acta*, **69**, 415(1974).
- 13) O.Aström: *ibid.*, **88**, 17(1977).

PYREX[®] brand

理化医療用ガラス製品

優れた化学的耐久性と耐熱性を持った製品です。
Cica印高純度試薬と共にご愛用されますようおすすめ致します。

スタンレー多目的排水処理装置 学校・研究所用

- 〔特長〕
- | | |
|----------------------|---------------|
| 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。 | |

関東化学株式会社

カルボン酸測定と臨床的意義

山形大学医学部生化学第一教室助教授 医学博士 中 島 邦 夫

はじめに

最近、生体試料中のカルボン酸を自動的に分析するカルボン酸自動分析計が完成した。これを機会に今までカルボン酸の定量にたずさわってきた者のひとりとして、医学の立場からカルボン酸について整理してみようと思う。かつて、アミノ酸自動分析計が世に出て以来、先天性アミノ酸代謝異常症の診断治療面あるいはタンパクの一次構造決定などの蛋白質化学分野における目ざましい発展がみられた。一方、カルボン酸は生体内で三大栄養素の炭水化物、脂質及び蛋白質の代謝産物として存在し、生体を維持するために重要な位置を占めている。しかしながら今まで、各種のカルボン酸を同時に、簡単に分析する方法が確立していなかったために臨床面でのカルボン酸代謝の研究が立ち遅れていたと云えなくもない。ここでは、現在までのカルボン酸についての知見をまとめるとともに、将来に対する展望と可能性についてもふれてみたいと思う。

I. カルボン酸の分析方法

1. 定 量 法

(1) 非特異的定量法

a) 滴 定

カルボン酸の酸である性質を利用して、メチルオレンジなどの pH 指示薬の存在下で苛性ソーダや苛性カリによって中和滴定する方法である。したがってカルボン酸ならずとも塩酸でもリン酸でも定量されてしまうことになる。

b) 紫外外部吸収による定量

一般に炭化水素鎖などをもった有機化合物は、カルボン酸に限らず紫外線を吸収する性質がある。これを利用して 210nm とか 254nm といった波長での吸光度を測定する方法である。

その他非特異的な定量法としては、電導度計、熱検出計、示差屈折計、クーロメトリ検出器、FID 検出器、クロム酸酸化法、セリウム酸化法などを利用したものがある。

(2) カルボキシル基を定量する方法

より特異的な方法として、カルボン酸のカルボキシル基を定量する方法である。いろいろ考えられるが、なかでも最も特異的で感度が良いのは笠井、谷村、田村¹⁾、の諸氏によって開発されたジシクロヘキシルカルボジイミド (DCCD) を使用する方法であろう。図 1 に示すようにカルボン酸は先ず DCCD と反応して活性中間体のアシルイソ尿素を形成する。これがヒドロキシルアミンに

出会うとヒドロキサム酸とジシクロヘキシル尿素を生成する。生成したヒドロキサム酸は更に酸性 pH で、第二鉄イオンと反応し赤紫色の発色を示す鉄キレート化合物を産生する。これを 530nm の波長で比色定量する。この方法はカルボキシル基に特異的であるが、種々のカルボン酸を夫々区別することは出来ない。

(3) 酵素的定量法

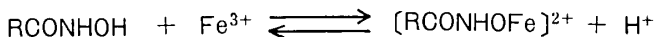
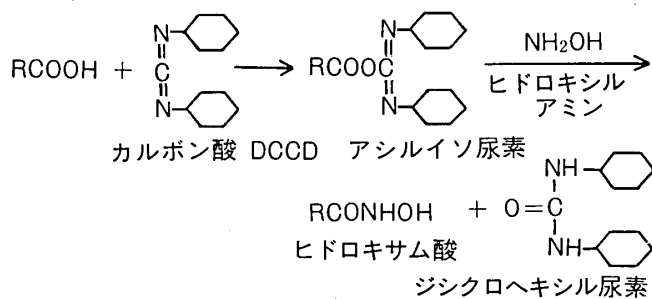


図 1 カルボキシル基の反応¹⁾

(3) 酵素的定量法

最も特異的な方法として酵素反応を利用する方法である²⁾。夫々のカルボン酸を基質とする酵素をそれぞれ精製して使用すれば、その基質のみに作用するため一種類のカルボン酸を選択的に定量することが出来る。例えばピルビン酸を定量する場合は、図 2 のごとく乳酸脱水素

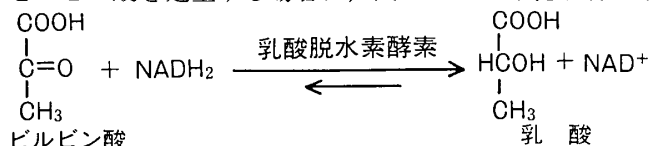


図 2 乳酸脱水素酵素の反応

酵素を作用させる。NADH₂ が補酵素として 1 対 1 で反応にカップルしているため、NADH₂ が 340nm において示す特有な吸収の減りを計測する。反応がほぼ右への一方通行であるので、反応を終了するまで行なわせれば、ピルビン酸を夾雑物の如何にかかわらず定量することが出来る。逆に乳酸を定量したい場合は、上の反応系にヒドラゾンを加える。そうすればケトン基をもつピルビン酸はこれに結合してパイルベートヒドラゾンを形成し、ピルビン酸を反応系から取り除くことになり反応は左への一方通行となる。反応終了時における NADH₂ の吸収の増えが乳酸の定量値に相当する。こういった酵素的方法は特異的であるが、多くの試料から各種のカルボン酸を分析するにはやや煩雑で困難を伴ってくる。

2. カラムによる分離方法

非特異的な方法で定量したり、或いはトレーサー実験で放射能を測定したりする場合はそれぞれのカルボン酸を分離採取する必要がある。

(1) 分配クロマトグラフィー

シリカゲルや Celiteなどを担体としたカラムにカルボン酸を添加する。それにクロロホルムやブタノールなど2, 3種類の有機溶媒をいろいろの割合で含んだ溶離液を流して種々のカルボン酸を溶出する。水相-有機溶媒相のカルボン酸の分配係数の違いを利用して分ける方法である。

(2) イオン交換クロマトグラフィー

カラムに正の電荷をもった陰イオン交換樹脂を充填し、負の電荷をもつカルボン酸を吸着させる。それに塩酸などの酸を流してイオン交換を行なわせ、カルボン酸を溶出する。イオン結合の強さの違いで分離する方法である。

(3) 高速液体クロマトグラフィー

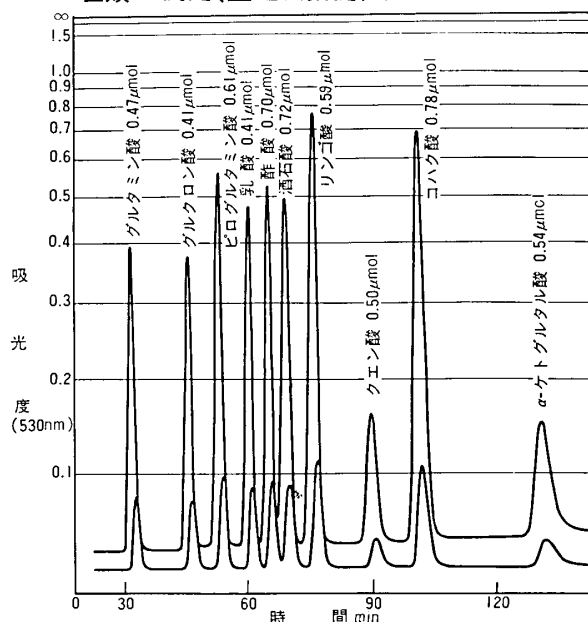
カラム分離法の(1)あるいは(2)と定量法の特異的なもの(1)を組合せて1つの機器にセットしたものである。カルボン酸に限らずほとんど全ての物質の迅速な分離定量に応用できるので最近とみに普及して来ている。しかし検出法が紫外吸収などに頼るため、特異性と検出感度に今一步の感がある。

(4) ガスクロマトグラフィー

高温でガス状にした試料の、液相-ガス相での分配係数の違いを利用して分けるものである。カルボン酸についてはメチル化、エチル化、トリフロロアセチル化、トリメチルシリル化などの前処理を行って揮発性の誘導体にした後に分析するため、手間がかかったり定量性に問題がでたりする。又検出法としてFID(水素炎イオン化検出器)などが使われる。ガスクロマトグラフィーは一般に夾雑物質の影響を受け易いという欠点がある。

(5) カルボン酸自動分析計

図3 カルボン酸自動分析計によるカルボン酸塩類の測定(盛進製薬提供)



これが今回完成したもので、カラム分離法の(2)もしくは(1)とカルボジイミドを利用した定量法の(2)が一つの機器にセットされている。カラムで夫々特有な位置に分離されたカルボン酸をカルボジシル基に特異的な方法で定量するためほぼ100%個々のカルボン酸を分析することが出来る。図3にその溶出パターンの一例を示す。感度もよく0.1マイクロモルの量から検出可能である。ニンヒドリン反応を利用したアミノ酸自動分析計の場合と機構が類似している。

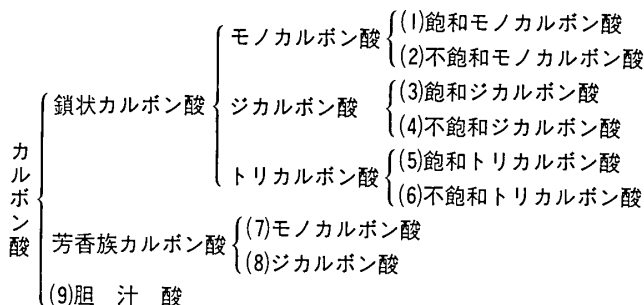
II. 生体内に存在するカルボン酸

それでは実際にどのようなカルボン酸が存在しているかみてみよう。

1. 種類

カルボン酸 carboxylic acid, Carbonsäureはカルボキシル基-COOHをもつ有機化合物の総称で、RCOOHで表わす(Rは炭化水素基)。カルボキシル酸ともいう。これを分類すると図4のごとくなるであろう。

図4 カルボン酸の分類



(1) 鎖状飽和モノカルボン酸

これは直鎖状の炭化水素にカルボキシル基が1個ついたもので、典型的なものは一般に脂肪酸と総称されグリセロールと結合して中性脂肪を形成する重要なものである。このうち炭化水素鎖に二重結合を有していないものを飽和モノカルボン酸と呼ぶ。

ギ酸 HCOOH から始まり、

酢酸 CH_3COOH

プロピオン酸 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$

アセト酢酸 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$

酪酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$

ベータオキシ酪酸 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$

カプロン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$

パルミチン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

ステアリン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

アラキシン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

などが重要である。脂肪酸以外に

ピルビン酸 $\text{CH}_3\text{COCOCH}_2\text{COOH}$

乳酸 $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$

グリオキサル酸 CHOCOOH

グロン酸 $\text{HOOC}(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$

グルクロン酸 $\text{CHO}(\text{CHOH})_4\text{COOH}$

などがある。この構造のもののアルファの位置などに更にアミノ基 $-\text{NH}_2$ がついたものは別にアミノ酸として分類されるので、触れないことにする。

(2) 鎖状不飽和モノカルボン酸

炭化水素鎖に二重結合が入っているもので、アクリル酸に始まり、

パルミトレイン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$

オイレン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$

リノール酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$

リノレン酸 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$

アラキドン酸(ビタミン F) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

などがある。

(3) 鎖状飽和ジカルボン酸

ジカルボン酸はカルボキシル基を2個もつもので蔞酸 HOOCCOOH が最も簡単な構造であるが、

アルファケトグルタル酸 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COCOOH}$

コハク酸 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$

リンゴ酸 $\text{HOOCCH}_2\text{CHOHCOOH}$

オキサロ酢酸 $\text{HOOCCH}_2\text{COCOOH}$

など細胞内ミトコンドリアでTCAサイクルを構成する重要な物質がこれにはいる。その他

酒石酸 $\text{HOOC}(\text{CHOH})_2\text{COOH}$

アルファケトアジピン酸 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COCOOH}$

ベータヒドロキシベータカルボキシイソカプロン酸 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{OH})\text{COOHCH}_2\text{COOH}$

などがある。

(4) 鎖状不飽和ジカルボン酸

同じくTCAサイクル中のフマル酸 $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$ が重要である。

(5) 鎖状飽和トリカルボン酸

TCA(トリカルボン酸)サイクルの名の由来となった物質群で、

クエン酸 $\text{CH}_2\text{COOHCOHCOOHCH}_2\text{COOH}$

イソクエン酸 $\text{CH}_2\text{COOHCHCOOHCHOHCOOH}$

がサイクルの一部を構成する。その他

ホモクエン酸 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COHCOOHCH}_2\text{COOH}$

サクシニルアルファアミノケトアジピン酸

$\text{HOOC}\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CHNHCOOHCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$

などがある。

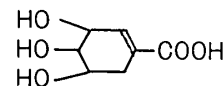
(6) 鎖状不飽和トリカルボン酸

TCAサイクル中のシスアコニット酸 $\text{HOOCCH}_2\text{HOCC}=\text{CH}_2\text{COOH}$ が重要である。

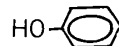
(7) 芳香族モノカルボン酸

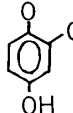
一般にベンゼン核などをもつ化合物は芳香を放つため芳香族と呼ばれるが、それにカルボキシル基が1個ついたもので、

安息香酸  COOH

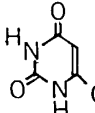


フェニールピルビン酸  CH_2COCOOH

ヒドロキシフェニールピルビン酸  CH_2COCOOH

ホモゲンチジン酸  CH_2COOH

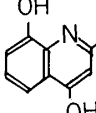
などが多い。その他に

オロチン酸  COOH

ニコチン酸  COOH

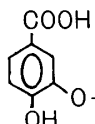
イミダゾールピルビン酸  CH_2COCOOH

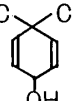
ウロカニン酸  $\text{CH}=\text{CHCOOH}$

キサントレン酸  COOH

などがある。

(8) 芳香族ジカルボン酸

コリスミ酸  COOH

プレフェン酸  CH_2COCOOH

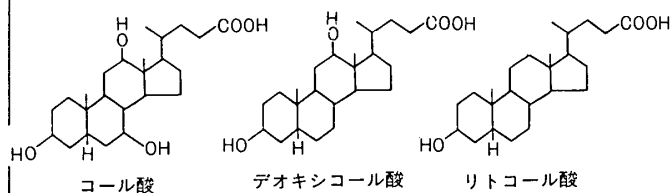
或いは

ジヒドロジピコリン酸  COOH

キノリン酸  COOH

などがある。

(9) 胆汁酸



肝臓でコレステロールより生成され、胆のうに貯溜後腸管に分泌される。ステロール核をもっているステロイドカルボン酸である。コール酸、デオキシコール酸、リトコール酸などがある。

2. 生体内での役割

(1) 中間代謝産物として

上に挙げたカルボン酸は全て炭水化物、脂質、蛋白質(アミノ酸)の代謝産物として広く生体に存在し、それぞれ代謝経路上で大切な役割をしているのは云うまでもない。特にTCAサイクルを形成するクエン酸、シスアコニット酸、イソクエン酸、アルファケトグルタル酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸及びオキザロ酢酸は酸化リン酸化の基質となって、高エネルギー化合物であるATPを産出する重要な物質であり、三大栄養素のどれもが、代謝されるといずればそこへ到達するのである。又、我々ヒトをはじめ動物の血中のブドウ糖は特に脳にとって不可欠なエネルギー源であり、これが数分でも供給が途切れると脳細胞に障害を受け植物人間になったりするが、通常は空腹時にもあるレベルを保つ恒常性、homeostasis が働いている。血中のブドウ糖は主に肝臓(一部は腎臓)のグルコース-6-ホスファターゼという酵素によって放出されているのであるが、肝臓中に貯蔵されていたグリコーゲンがなくなってくると、脂肪組織から脂肪酸が、筋肉のグリコーゲンからは乳酸の両カルボン酸が肝臓に動員され、これらはここで糖新生経路を経てブドウ糖となり血中へ出されている。このようにカルボン酸は生体の代謝のなかで非常に重要な位置を占めている。

(2) 体液の pH の維持

細胞内液、外液は通常の場合ほぼ中性 pH に保たれている。カルボン酸を含む種々の有機酸は陰イオンとして、 Cl^- や HCO_3^- と共に陽イオンの Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} などに対して均衡を維持している。

この均衡がくずれる場合がある。例えば糖尿病患者の場合、大量のアセト酢酸とベータオキシ酪酸が体内に蓄積してくるが、これらのカルボン酸はかなりの強酸であるため生体はアシドーシス(酸性症) acidosis となり重篤な状態に陥ることになる。

(3) 乳化剤、配合体としての役割

食物として摂取された脂肪は水に不溶性である。不溶性のままでは消化酵素の作用は全く受けることが出来ない。大量の脂肪を消化していくには、胆汁中の胆汁酸の働きが必要になってくる。胆汁酸類は通常グリシン又はタウリンとアミド結合をしているが、これらが存在すると脂肪が乳化され、消化されるようになる。つまり、胆汁酸のステロール核は脂質と親和性があり、他方の遊離のカルボキシル基は親水性をもっているからである。

又生体内に老廃物として、フェノール核やステロール核をもった物質が蓄積してくるが、それらは有毒なものが多くしかも水に不溶性で代謝あるいは排泄されにくい。グルクロン酸はそのアルデヒド基でそれらの物質とグリ

コシド結合をして配合体を形成する。そして他方のカルボキシル基の存在のため水溶性が高まる結果排泄などがされ易くなり、解毒が促進されることになる。

(4) 酵素タンパクの膜構造への結合、解離に対する調節因子としての役割

最近の研究の進展によって、肝臓、筋肉、脳などの細胞質に存在する可溶性酵素のあるものは、不要の場合は小胞体や核膜などに結合して不活性型となっていることが分って来た。それらの膜結合性酵素は、細胞内における基質などの濃度が高まってくると活性型酵素として胞内へ遊離してくるのである。例えば可溶性フマラーゼはカルボン酸のフマル酸、リンゴ酸、イソクエン酸、オキザロ酢酸、クエン酸などの濃度が高まることによって膜から遊離されてくるのである^{3,4)}。遊離の様式は図5に示されたようにシグモイド(S字状)曲線を示し、アロステリックな機構の存在を示している。

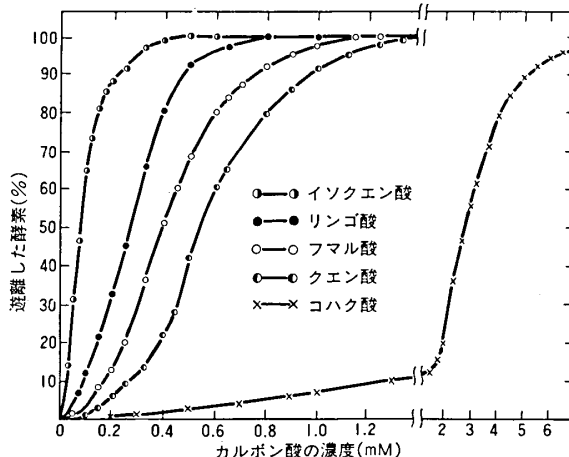


図5 ラット肝ミクロソームよりの可溶性フマラーゼの遊離

III. カルボン酸測定の実臨床的意義

1. 先天性代謝異常症の診断・治療への応用

先天性代謝異常症は先天性(遺伝的)にある代謝段階を触媒する酵素タンパク、あるいはある種のペプチドホルモンの合成が障害されている場合に起こる疾患で⁵⁾、生化学的奇形とも云われている。死亡したり、重篤な心身障害を来す場合が多く、悲惨をきわめる。厚生省でも本五十二年度から早期発見をめざし、フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ガラクトース血症、ホモシスチン尿症などに対するマススクリーニングを実施することになった。そこで、カルボン酸をいろいろ測定することによりどのような疾患が早期発見され、適切な処置をほどこすことが可能となるかを考えてみよう。

(1) フェニルケトン尿症

図6の(1)で示されるように、アミノ酸のフェニルアラニンがチロジンへ代謝されるステップの酵素フェニルアラニン水酸化酵素の先天的な欠損によって起こる疾患で、組織及び血中に多量のフェニルアラニンが貯溜する。それに伴い尿中へカルボン酸であるフェニルピルビン酸(フェニルケトン)やフェニル乳酸、フ

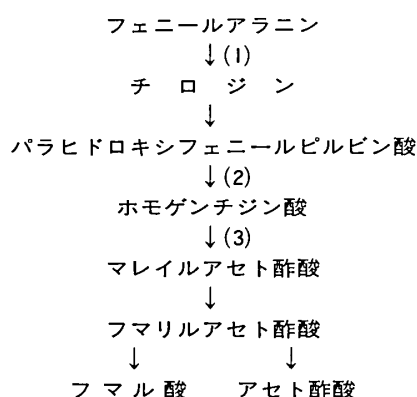


図6 フェニールアラニン、チロジンの酸化経路

フェニール酢酸が多量に排泄される。高度の知能障害、精神障害をおこし、放置すればIQが10前後の重症白痴となる。1万人に1人という高頻度で発生し、知能の荒廃は生後6ヶ月位から約1年間で急速に進展するので、とにかく早期発見が肝要である。血中あるいは尿中のフェニールピルビン酸などを早期にスクリーニングするとよいであろう。治療法は簡単で低フェニールアラニン食をよくコントロールして与えれば、ほとんど障害をおこすことなく成長することが可能であろう。

(2) チロジン症

図6の(2)の段階を触媒する酵素パラヒドロキシフェニールピルビン酸酸化酵素の先天性欠損ないしは低下にもとづく疾患で、血中及び尿中にチロジンとカルボン酸類のパラヒドロキシフェニールピルビン酸、パラヒドロキシフェニール乳酸及びパラヒドロキシフェニール酢酸が増加する。生後数ヶ月で急性肝障害で死亡したり、或いは慢性に経過して肝硬変、腎障害、腎性クurl病などをおこし不良な経過をたどる。早期に発見して、低フェニールアラニン低チロジン食を与えればそれらの障害はかなり予防出来るであろう。

(3) アルカプトン尿症(黒色尿症)

図6の経路で最後のところのホモゲンチジン酸酸化酵素の先天性欠損又は低下によっておこる疾患で、色素沈着、関節炎などをおこす。尿中にホモゲンチジン酸(アルカプトン)が多量に排泄されるので、このカルボン酸を同定すれば診断は容易であろう。

(4) ビタミンB₆依存性キサンツレン酸尿症

トリプトファンの代謝経路で、3-ヒドロキシキヌレニンを3-ヒドロキシアントラニル酸にする酵素キヌレニナーゼはビタミンB₆を補酵素とするB₆酵素であるが、その酵素タンパク構造に遺伝的な異常をもっている為、通常より大量のビタミンB₆を必要とする。生理的なB₆摂取量では酵素活性に障害を来し、血中及び尿中に多量の3-ヒドロキシキヌレニン、キヌレニン及びカルボン酸のキサンツレン酸をみる疾患である。放置すれば知能障害、運動障害、アタキシーなどをおこすので、早期に発見して大量のビタミンB₆を投与し障害を予防する必要がある。

(5) 高ヒスチジン血症

ヒスチジンをウロカニン酸に転換する酵素ヒスチダーゼの先天性欠損によるもので、血中及び尿中にヒスチジンとともにカルボン酸のイミダゾールピルビン酸、イミダゾール乳酸、イミダゾール酢酸などが貯溜してくる。言語障害、精神障害をおこすので早期に発見してヒスチジンを制限しなければならない。

(6) ウロカニン酸尿症

ヒスチダーゼの次のステップの酵素ウロカナナーゼの先天性欠損によるもので、ウロカニン酸からイミダゾロンプロピオン酸への転換が障害されている。従って血中及び尿中にウロカニン酸、イミダゾールピルビン酸、イミダゾール乳酸などのカルボン酸が増加してくる。放置すると重症の精神身体障害をひき起こすので、早期に発見して(5)と同様ヒスチジンを制限しなければならない。

(7) 蓚酸尿症

グリオキサリ酸を α -ヒドロキシ- β -ケトアジピン酸へ転換する酵素 α -ケトグルタル酸：グリオキサリ酸炭酸リガーゼの障害によるもので、血中及び尿中に大量の蓚酸が見出される。又、蓚酸カルシウムの結晶が腎結石などとなって蓄積する。

(8) ケト-シス型高グリシン血症

プロピオニルCoAからメチルマロニルCoAへいく段階の酵素プロピオニルCoAカルボキシラーゼの欠損によるもので、血中に高濃度のグリシンとカルボン酸のプロピオン酸を蓄積している。

(9) 楓糖尿症

α -ケトイソ吉草酸、 α -ケト- β -メチル吉草酸及び α -ケトイソカプロン酸は夫々バリリン、イソロイシン及びロイシンが脱アミノされたカルボン酸であるが、これらを次のCoA誘導体にする側鎖ケト酸酸化脱炭酸酵素が欠損しているためにおこる疾患である。血中、尿中にこれらのケト酸及びアミノ酸が蓄積し、楓シロップのようなにおいを発するのでこの名がある。極めて重篤で生後間もなく哺乳困難で死亡することが多い。早期に発見し、側鎖アミノ酸を軽減した食餌を与える必要がある。

(10) イソ吉草酸血症

α -ケトイソカプロン酸から出来るイソ吉草酸CoAを β -メチルクロトニルCoAにするイソ吉草酸CoA脱水素酵素の欠損による異常症で、血中及び尿中にカルボン酸のイソ吉草酸あるいはイソ吉草酸グリシンが貯溜している。生後1週間位、はげしい嘔吐を示し、重篤なケトアシドーシスをおこして昏睡する。早期に発見して、蛋白質制限などを行えば予後は良好である。

(11) オロチン酸尿症

核酸のピリミジン核合成経路でオロチン酸からオロチジン酸への段階を触媒する酵素オロチジン酸ピロホスフォリラーゼの欠損によるもので、血中及び尿中にカルボン酸のオロチン酸が増量する。貧血、發育不全を呈するが早期に発見して蛋白質制限をし、ウリジンを投与すると回善される。

(12) 高ビルビン酸血症

ビルビン酸をオキザロ酢酸へ転換する酵素ビルビン酸カルボキシラーゼは糖新生経路の初発酵素であり、又TCAサイクルへのジカルボン酸の補充反応を司る酵素でもあるが、これが先天的に欠損していると高ビルビン酸血症を起こす。又、ビルビン酸からアセチルCoAへいくのに与かる酵素ビルビン酸脱炭酸酵素が欠損しても高ビルビン酸血症となる。血中及び尿中に大量のビルビン酸、乳酸及びアラニンを検出し、小頭症を伴う重篤な心身障害をおこす。早期に発見し、アスパラギン酸、ビタミンB₁、リポ酸などを大量に投与する。

以上、今までに知られたカルボン酸の関係する先天性疾患を挙げてみたが、これはほんの氷山の一角にすぎず、今後これに数倍、数十倍する数の先天性異常症が発見されることが予想される。

2. 一般代謝性疾患の診断・治療への応用

糖尿病の場合、血中及び尿中にカルボン酸のβ-オキシ酪酸及びアセト酢酸がアセトンとともに増加してくる。ケト酸は甘酸っぱいにおいを放ち、昔のくみ取り式トイレではくみ取り人がこのにおいによって家人の糖尿病を発見したという。先に述べた先天性異常症や糖尿病（これも先天性のものがあるが）の場合はこれらカルボン酸の増量が著明ではっきりしているが、その他の一般疾患ではカルボン酸についての特有な所見が非常に少ない。カルボン酸の変化が比較的少く、従来の検出方法ではとらえ難かったのかも知れない。肝疾患、胃腸疾患、感染症、妊娠中毒症、自家中毒症、心疾患、動脈硬化症、高血圧症、内分泌疾患、癌あるいは精神病などに疾患特有

のカルボン酸のパターンが今後見出される可能性もあるであろう。現在診断法として、血液中のいろいろの酵素の活性測定が行われているが、II-2-(4)でふれたように酵素の溶出にはカルボン酸などの物質が与っている場合があるので、1つの可能性としてはこれらの物質の消長がより短時間にみられることも考えられる。

先ずはいろいろな場合における基礎的データの集積が待たれるところである。

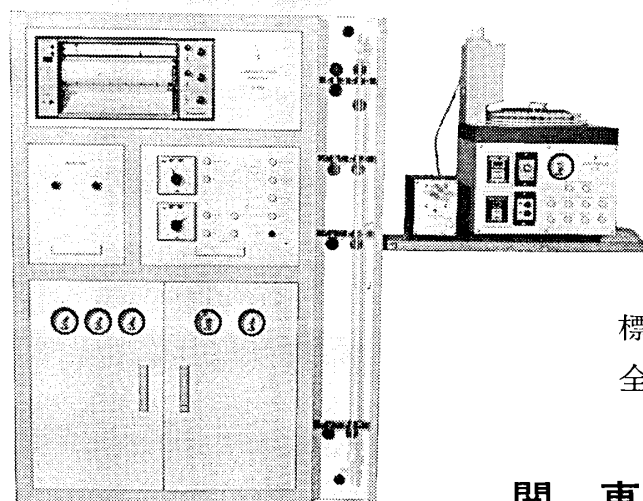
おわりに

現代医学の粋をもってしても、今なお治療法のめどのつかない疾病が数多くあり、なかには病名すら付けられないうちに他界させてしまう場合も多い。日進月歩している医学や臨床検査法が少しづつこれを改善しているのであるが、カルボン酸自動分析計もその一翼を担って大いに利用されることであろう。新しい診断法・治療法の開発のみならず、新疾患の発見が続々なされることを期待して筆をおくことにする。

文 献

- 1) 笠井保彦, 谷村徳, 田村善蔵, Anal. Chem., **47**, 34(1975).
- 2) Bergmeyer, H.U.; Methods of Enzymatic Analysis, Vol. 1 ~ 4, Verlag Chemie, Weinheim (1974).
- 3) Nakashima, K., Takeda, M., and Tuboi, S.; Biochem. Biophys. Res. Commun., **72**, 1562(1976).
- 4) Nakashima, K., Ohtsuki, M., Inoue, I., and Tuboi, S.; Arch. Biochem. Biophys. 投稿中.
- 5) 先天性代謝病ハンドブック; 代謝, **8** (臨時増刊 No. 2, 1971).

カルボン酸分析計のご案内



(写真は全自動型です)

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

標準型 (S-500)

全自動型 (S-700)

関 東 化 学 株 式 会 社

(装置製造元 盛進製薬株式会社)

“補酵素 B₁₂ のモデル反応”

早稲田大学理工学部教授 理学博士 多 田 愈

はじめに： 前号でビタミン B₁₂ と補酵素 B₁₂ の関係や生化学的機能、化学的性質について解説した。今回はモデル系を用いての研究を紹介していくことにする。

メチル B₁₂ の反応： メチルコバラミン (メチル B₁₂) は嫌気性バクテリアによるメタン醗酵、酢酸醗酵の前駆体と考えられ、またメチオニンの生成やヘドロ中無機水銀のジメチル水銀への変換の重要な中間体である (図 1)¹⁾。これ等の反応では、メチルは求核剤としての反応性を示

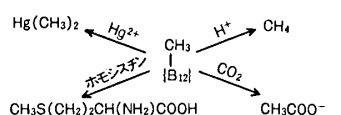


図 1

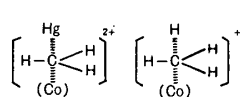
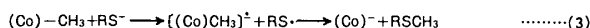
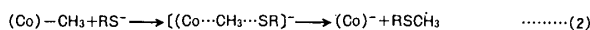
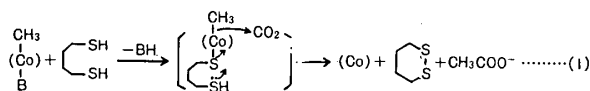


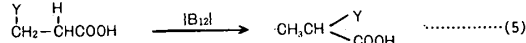
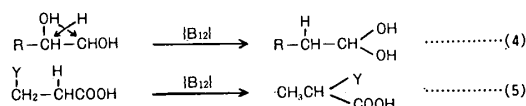
図 2

すものと、親電子剤としての反応性を示すものがある。水素イオン、二酸化炭素、水銀イオン等との反応は前者の例であり、ホモシスチンとの反応は後者の例である。アルキルコバラミン R—[Co] のモデル化合物として広く用いられているアルキルコバロキシム R—(Co) と水銀イオンとの反応は立体反転を伴った S_E 2 反応で進行することは以前本誌に解説してきた²⁾。また最近アルキルコバロキシムのプロトリシスも立体反転を伴うことが証明された³⁾。これらは図 2 に見られる遷移状態を通して反応が進行するものと考えられる。二酸化炭素はその弱い親電子性のためにアルキルコバロキシムと直接反応する例は知られていないが、ブタン-1, 4-ジチオグリコール存在下ではわずかに CH₃COO⁻ が得られている⁴⁾。これに対して Schrauzer は 1 式の機構を考えており、ジチオグリコールの還元作用が重要と考えている。一方アルカリ条件下アルキルコバロキシムとチオレートイオン (RS⁻) との反応は pH 依存性が強く、このアルキル移動は 2 式の S_N 2 で進行すると考えられている⁵⁾。しかしこれは 3 式のような電子移動を含むラジカル反応の可能性

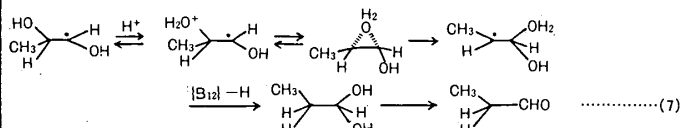
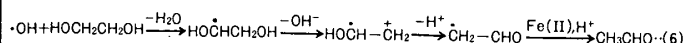


も強い。事実酸素による促進効果が報告されており⁶⁾、この場合酸素は RS⁻ を酸化して RS[•] を与えると考えられる。

異性化反応： 補酵素 B₁₂ の関与する異性化反応については前号で解説したが、簡単にまとめると (4) (5) 式の様

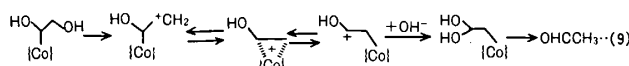
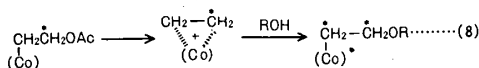


になる。この際反応系の ESr から R—CH(OH)—CHOH の生成が考えられており⁷⁾、[B₁₂] はこの生成に関与し、さらにこのものの転位にも何らかの触媒作用を持つものと思われる。エチレングリコールを Fenton 試薬 (Fe(II) + H₂O₂ → Fe(III) + OH⁻ + OH[•]) と反応させた場合、中間に [•]CH₂CHO ラジカルを経てアセトアルデヒドが得られることが報告されており、6 式の機構が考えられている⁸⁾。Golding はこれをエチレングリコール → アセトアルデヒ



ドの異性化モデルと考え、中間体の Ab Initio 計算を行い、カチオンラジカルに於る転位の妥当性を示し、(7) 式の機構を提出している⁹⁾。

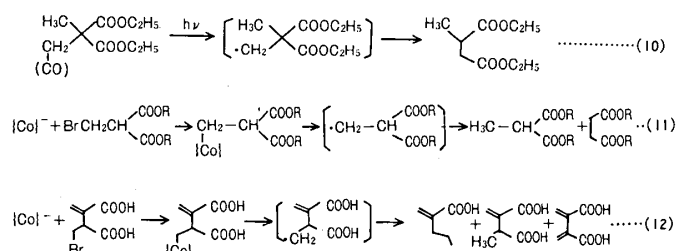
一方 Dolphin 等は β-アセトキシコバロキシムの加溶媒反応で (8) 式に見られる様に C[•] のスクランブリを発見し、これはコバルト原子によって β-位のアセトキシが脱離し易い性質を持っており、生成するカチオンが対称な構造を持つためと考えた¹⁰⁾。この性質にもとずき、グリ



コール → アルデヒドの異性化に 9 式のカチオン機構を考えている¹¹⁾。

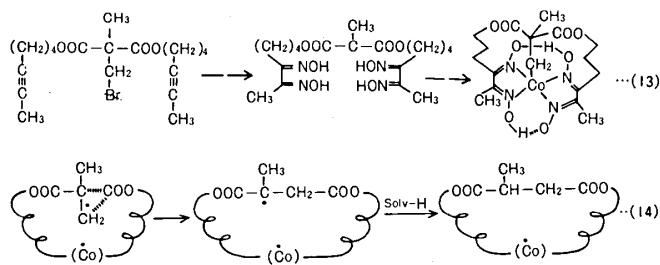
カルボン酸の異性化反応についても前号で述べたが、最近モデル反応が活発に研究されている。Retey 等はコバロキシムのジメチルマロン酸誘導体を合成し、エタノ

ール中光分解でコバルト-炭素結合をラジカル解裂させると、ジメチルマロン酸エステルと共にメチルコハク酸エステルが生成することを認めに(式10)¹²⁾。Dawd 等によるモデル反応ではブロモメチルマロン酸エステルにコバロキミンアニオン CoI^- を作用させて、非常に不安定なオルガノコバルト化合物を合成し、これを水中 pH 8~9 で48時間放置するとメチルマロン酸(13.6%)と共に低収率ながらコハク酸(3.7%)を得ている(式11)¹³⁾。これ等



の反応例は生体類似反応が非酵素的にモデル化合物でも起っていることを示し、興味深い結果である。Dawd 等は他にもブロモメチルイタコン酸とコバロキミンアニオンからコバロキミン誘導体を合成し、これを可視光照射するか室温で長時間(170~200時間)放置すると、メチルイタコン酸(7%)と共に α -メチレングルタル酸(15%)を得ており、これも酵素反応と同型の反応である(式12)¹⁴⁾。

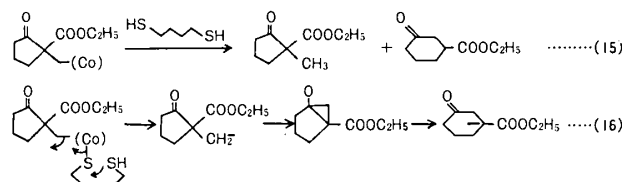
これら(10)~(12)式の反応で、転位反応はコバルト錯体ラジカル、 $(\text{CO})^\cdot$ 或は $\text{CoI}^\cdot$ の触媒作用によって起る可能性がある。前号で述べた酵素反応に見られる同位体実験から B₁₂ 補酵素が一度基質から水素を受取り、隣の炭素に配達する機構が考えられている。したがってコバルト錯体が基質の異性化反応に深くかかわっているという考えは妥当と思われる。そこで Ret  y 等は基質とコバルト結合が切れた後もアルキルラジカルとコバルト原子が近傍に保持される化合物をデザインして合成した(式



13)¹⁵⁾。このものを X 線解析で構造確認した後、メタノール中高压水銀灯で照射し異性化を試みている。この際コバルト-炭素結合の解裂した生成物が得られており、エステル加水分解すると驚くことに82%の収率でメチルコハク酸のみが得られ(式14)、ジメチルマロン酸は全く生成しなかったことを発見している。これはコバルトラジカルと炭素ラジカルが相互作用を保ちながら異性化が起るコバルト配位圈内の反応であることを示している。

酵素反応においては補酵素 B₁₂ も基質も酵素中にとじ込められており、異性化が有効に起るとも考えられる。

Lowe 等はケトン基とエステル基を含むコバロキミンを合成し、ブタンジチオールを作用させている。この時 α -メチル- α -エトキシカルボニルシクロペンタノン(5%)と共に低収率ながら β -エトキシシクロヘキサノン(0.3%)を得ている(15式)¹⁶⁾。彼等はこれを16式の様に考え、アニオンを経る異性化反応と考えている。この反応も酵素



反応と類似の反応であり、したがって酵素反応にアニオン機構も可能性として残る訳であるが、前記酢酸生成の場合と同様ブタンジチオールの役割がはたしてこの様に還元剤として作用するのかわかりしないうところが難点である。

おわりに：以上述べてきた様に補酵素 B₁₂ の関与するアルキル移動反応、グリコール異性化反応、カルボン酸異性化反応共に、カチオン機構、ラジカル機構、アニオン機構が考えられている。したがってこの様な反応を理解するためにはさらに多くのモデル反応を集積し、その解析と共に酵素反応自体の物理化学的研究が待たれる。

文 献

- 1) 日本生化学会編, “生化学実験講座”, 13巻下(東京化学同人)
- 2) 多田, 本誌, 1282(1974).
- 3) Y. Ohgo, Y. Natori, S. Takeuchi, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* 1327(1974).
- 4) G.N. Schrauzer, J.W. Sibert, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3509(1970).
- 5) G.N. Schrauzer, J.A. Seck, R.J. Holland, T.M. Beckham, E.M. Rubin, J.W. Sibert, *Bio in org. Chem.*, **2**, 93(1972).
- 6) G. Anes, H.A.O. Hill, J.M. Pratt, S.C. Ridsdale, F.S. Kennedy, R.J.P. Williams, *Biochim. Biophys. Acta*, **252**, 207(1971).
- 7) T.H. Finlan, J. Valinsky, A.S. Mildvan, R.H. Abels, *J. Biol. Chem.*, **238**, 477(1963).
- 8) C. Walling, R.A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2405(1975).
- 9) B.T. Golding, L. Radonn, *ibid*, **98**, 6331(1976).
- 10) R.B. Silverman, D. Dolphin, *ibid*, **98**, 4626(1976).
- 11) *idem*, *ibid* **98**, 4633(1976).
- 12) G. Bidlingmair, H. Flohr, U.M. Kempe, T. Krebs, J. Ret  y, *Angew. Chem. Intnatl. Ed.*, **14**, 822(1975).
- 13) P. Dowd, M. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3724(1976).
- 14) P. Dowd, M. Shapiro, K. Kang, *ibid* **97**, 4754(1975).
- 15) H. Flohr, W. Pannhorst, J. Ret  y, *Angew. Chem. Intnatl. Ed.*, **15**, 561(1976).



図1 Hugo de Vries
(1848-1935)

De Vries を 弁 護 し た い

山形大学理学部生物学教室 教授 理学博士 中 沢 信 午

生物学の教科書によれば、メンデルが発見した遺伝の法則は1895年2月と3月とに分けて、モラビアのブルノの自然科学会例会で講演発表され、その翌年に同学会誌第4巻に45ページにわたる論文として掲載された¹⁾。がしかし、その重要な法則は35年間も知られずに埋もれ、ようやく1900年になって、オランダの植物学者ド・フリース(Hugo de Vries, 1848-1935)、ドイツのカール・コレンス(C. Correns, 1864-1933)、およびオーストリアのエーリッヒ・ツェルマク(E. Tschermak, 1871-1962)がこれを再発見し、以来メンデルの法則として生物学界に登場するに至った、という。この経過は劇的であり、感動的であるが、その内幕はそれほど単純でなく、多くの裏面ばなしがある。

知られていたメンデル

1865年の2月、メンデルの講演発表をきいた人人は、植物の研究といいながらも、話に出てくる多くの数字にとまどい、講演が終わってから何らの質問もなく、何の議論もなく、ただ黙然として散会した、と Iltis は「メンデル伝」でのべている²⁾。それゆえか、この研究は長いあいだ学界からは無視されたが、いくつかの例外があった。

ドイツのブレーメンの医師フォッケ(W.O. Focke)はダーウィンの熱烈な信奉者で、また「植物雑種・生長生物学への寄与」³⁾という本を書き、その中でメンデルのことを紹介している。「メンデルが行なった多くの交雑実験は、かつて Knight の得たのとそっくりそのまゝの結果を生んだ。ただこの場合、各種の雑種の異なるタイプの間に、数の上で一定の割合が見られるとメンデルは信じた」と。

おなじくドイツのギーセン大学教授 H. Hoffmann は1869年に単行書「種および変種の価値決定に関する研究」⁴⁾を出し、その136ページでメンデルを引用している。

スウェーデンの A. Blomberg は植物学から地質学へ身を転じ、全国にわたって地質調査をした著名人である。かれは一生に一度だけ植物の論文を書き、それが学位論文となった。この論文の中で7か所においてメンデルの研究を引用しているが、かれは十分にメンデルの論文を理解してはいなかったようである。⁵⁾

ロシアの植物学者 I.F. Schmalhausen は1874年の論文でメンデルが植物実験を数量的に処理した点を賞賛し、こうのべている。「メンデルの実験とその数学的研究方法とは、かれの論文の第2部「雑種の生殖細胞について」において、根本的には Naudin が理論的に得た結論とおなじところへ到達している」⁶⁾。

アメリカのコネル大学教授ベイリー(L.H. Bailey)は園芸植物学者として有名である。かれはその名著「植物品種の改良」(1895)その他において、メンデルの実験を紹介している。

百科辞典 Encyclopaedia Britanica は第9版(1881~1895)でメンデルの研究を紹介していたことも確かである。

このように、メンデルの研究はだれにも知られなかったのではなく、ある程度はすでに知られていたのである。そして、のちに再発見に登場した人人は、こうして紹介されていたメンデルの研究を見て、自分とおなじ研究が過去に発表されていたのを知ったわけである。

3人の植物学者

アムステルダム大学のド・フリースはメンデルの法則再発見の第一人者であった。かれは1893年にマツヨイグサ属(*Oenothera*)の近縁種のあいだに人工雑種をつくり、メンデルが発見した分離の法則とおなじ結果を得た。その法則について、おなじものが以前にも発見されていたかどうかを文献の上でしらべた結果、ベイリーの本の中に紹介されているメンデルの論文を知り、さらに「ブルノ自然科学会誌」からその原著論文を見つけて検討し、メンデルの法則再発見者としてこれを発表したといわれる。だがこの前後関係、つまり自分の実験のあとでメンデルを知ったか、あるいは本当はメンデルを知ってからそれとおなじ実験を行なったか、これは疑問の余地を残している。

ド・フリースはまずフランス語で短報をまとめ、これをフランス・アカデミーの雑誌「コント・ランデュ」(*Comptes Rendus*) 129巻に発表した。⁷⁾ この小論文にはマツヨイグサ属のほかにクサノオウ、チョウセンアサガオなど11種の植物について雑種をつくったことが記されている。これはメンデルの分離の法則とよく一致する。ところがこの論文にはメンデルの名が一つも出てこないのである! それはいかにも、自分がはじめてこの法則を発見した、といわんばかりの書きぶりである。

この論文の別刷はチュービンゲンの植物学者コレンス、ウィーンのチェルマクなどにも贈呈された。コレンスはこれを1900年4月21日の朝受けとった。それを見ると自分の研究とおなじ結果が記されているのに驚き、あわてて自分のエンドウ(*Pisum*)の人工雑種のデータを一つの論文にまとめ上げ、直ちにドイツ植物学会誌「ベリヒテ」(*Berichte*)に投稿した⁸⁾。この論文の表題は「雑種の子孫のあらわれ方における G. Mendel の法則」で、かれはここでメンデルを顕彰したことになる。これは重要な意味をもっている。なぜなら、ド・フリースからおくられてきた論文別刷にはメンデルの名が出ていない。にもかかわらずコレンスがすでにメンデルを知っていたということは、かれがすでにド・フリースから教えられる以前にメンデルの研究について知識をもっていたことになる。コレンスの論文には同学会誌18巻に掲載され、その中に次のように書かれている。

「私もまたド・フリースとおなじ結果を得た。その規則性について説明をみつけた時に、私は自分の新発見かと思したが、それはド・フリースもそのように思っているらしいのとおなじであった。だがやがて、それは誤解であると知られた。それは、ブルノの修道院長グレゴア・メンデルが1860年代において、エンドウを材料として、長い年月にわたり、手びろく実験し、ついにド・フリースとおなじ実験結果に到達し、またおなじ説明をしていたことであった」「これを私はメンデルの法則とよぶ」

コレンスはたしかに、それ以前にメンデルを知っていた。かれはすでに1899年に「トウモロコシのキセニアの研究」⁹⁾という論文を発表し、その中で「これはエンドウの品種の黄と緑との交配にみるとおなじ行動で、ダーウィンとメンデルとがすでに正しくのべたところである」と書いている。そうであれば、その翌年の、いわゆるメンデルの法則再発見における驚嘆は一体どうしたわけか。あるいは面白くするための作りばなしかもしれない。ともあれ、コレンスがどうしてメンデルを知るに至ったか、それはおそらく、かれがネーゲリ(C.W. Nägeli)の子弟であるということに発するであろう。ネーゲリはミュンヘンの植物学者で、メンデルと文通があり、メンデルはネーゲリに別刷を贈呈している。

ウィーン農科大学のチェルマクは園芸植物の品種改良の目的で雑種をつくる実験を行ない、研究材料の一つにエンドウが使用されていた。それはダーウィンがすでにエンドウを用いて簡単な実験をしていたのを知ったからである。チェルマクはベルギーのアントワープ植物園に滞在してこの実験をし、のちウィーンに帰ってから Focke³⁾の本によってメンデルのことを知り、ウィーンの植物学教室にあるブルノ自然科学会誌を探し出し、そこに出てくるメンデルの論文を読んだ。その結果、すでに35年前にメンデルが自分とおなじ研究をしていたことにおどろき、自分のデータをまとめて「エンドウにおける人工交配について」というタイトルで1900年1月17日にウィ

ーン農科大学へ提出していた。

それから4か月たって、かつてベルギー旅行で知りあったド・フリースからフランス語の論文別刷を受けとった。その中には一言もメンデルの名が出ていないにもかかわらず、メンデルとおなじ研究結果が記されているにおどろいた。エンドウの研究結果を自分で大発見と思っていた時だから、チェルマクは論文を早く発表すべきだと思い、農科大学からとりもどして、オーストリア農学研究誌にこれを投稿した。その初校ができあがるころ、こんどはド・フリースの第2論文の別刷が送られてきた。これはドイツ語で「ドイツ植物学会誌」に出たものであり、これにはメンデルの名が引用してある。それでまたチェルマクはあわてて、特別なはからいにより、自分の別刷だけをさきに作成してもらい、一方において要約した短報を「ドイツ植物学会誌」へ投稿した。その結果同誌に掲載され¹⁰⁾、メンデルの法則再発見の3名の論文はいずれも1900年に、おなじドイツの学会誌に発表されたこととなった。

特にド・フリースの論文について

ド・フリースの第2論文はドイツ語で「雑種の分離の法則」¹²⁾と題し、それにはメンデルが引用されている。さきの第1論文にはメンデルのことが記されず、第2論文ではじめてメンデルの名が出てきたという事実から、次のように考えられがちである。つまり、ド・フリースは自分がメンデルを知らずに研究し、遺伝の法則を発見し、発表した。しかし、のちに文献調査によって、これはすでにメンデルが発見した法則であることを知った。すなわち、ド・フリースは遺伝の法則をメンデルと無関係に“発見”し、そしてまた、その発見が実は再発見であったことをも“発見”した、と。しかし実際はそうでなかった。

チェルマクの話によると、かれが1898年にド・フリースを訪問した時に、ド・フリースはすでにメンデルの遺伝の実験を知っていたという。(したがってチェルマクもまた1900年以前にメンデルのことを知っていたことになる)これは真実と思われる。ド・フリースの同僚に微生物学者 M.W. Beijerinck (1851-1931) があり、かれはどこから入手したかメンデルの論文別刷をもっていた。これをド・フリースが読んだことはありうる。だからド・フリースのフランス語の論文にメンデルが引用されていないのは、メンデルを知らなかったからでない。これを証明する次の事実として、実際にはこのフランス語の論文は、かれのドイツ語の論文よりも後に書かれたということがある。刊行はより早いですが、原稿はより後だったのである。この前後の調査はアメリカの Van der Pas によって最近発表された¹¹⁾

(以下次号)

化合物の数はどれくらいあるか

三菱化成工業株式会社 総合研究所 安全科学センター 理学博士 松 隈 昭

「世の中の浜の真砂は盡きるとも世にぬすびとの種はつきまじ」と石川五右衛門は云ったという。それで代表的海水浴場である鎌倉の材木座、由比ヶ浜海岸の砂の数を仮定をおいた上で計算してみよう。砂浜の長さ3 km, 巾300m, 砂層の厚さ平均1 m, 砂のみかけ比重を3とすると 3×10^6 tになる。一方砂粒の平均重量を0.3mgと仮定すると砂粒の数は 10^{16} 個となる。このような砂浜が日本中に1000あるとするとこれら砂粒の合計は 10^{19} となる。

筆者が云いたいのは石川五右衛門の云ったことが学問的にどうかと云うことでなく、化合物の数は実は浜の真砂以上にあると云うことである。

数年前 Chemical Abstracts に登録された化合物の数が200万をこえた。これは或る観点からみると驚くべき大きな数であるが他方からみると極めて微々たる数である。たとえば前述の浜の真砂で表現すると200ccの容器をみたくすほどでしかない。

しからは化合物の数は一体どれだけあるのだろうか。以下に具体的に考えてみよう。

まず代表的な例としてアルカンについて考察してみることにする。Chemical Abstracts 第66～75巻(1967～1971)の総索引にはC₁～C₄₂, C₄₄, C₄₈, C₆₄, C₇₆, C₁₀₀の計457種のアルカンが記載されている。しからはアルカンは一体どれだけの種類があるのだろうか。アルカンのシリーズの中ではC₁にMethane 1種, C₂にEthane 1種, C₃にPropane 1種, C₄にはn-ButaneとIsobutaneの2種, C₅にはn-Pentane, Isopentane, Neopentaneの3種がある。以下C₆では5種, C₇では9種, C₈では18種と云うように炭素数が増すごとに異性体数が急激に増大する。これがアルカノールになるとC₁はMethanol, C₂はEthanolとやはり1種ずつであるがC₃ではn-PropanolとIsopropanolの2種となり, 以下C₄は4種, C₅は8種, C₆は17種と云うようにアルカンにくらべて断然ふえてくる。また多置換アルキルベンゼンでもC₆からはじまって同様の傾向を示す。これらの値のうち調査可能な分について表1にまとめて示したが、これにはアルカン, アルカノール, アルキルベンゼンの3シリーズについて異性体の理論的に考えられる数(「異性体」の項であらわす)と全世界を対象としたとき購入可能な試薬の数(「試薬」の項であらわす)および関東化学第12版カタログに掲載されている試薬の数(「関東」の項であらわす)についてそれぞれ示した。なお数値のうち()の中のものは推定数である。

文献的にはアルカンの場合C₁₀₀H₂₀₂の中でn-Hectaneが知られているが、これの側鎖異性体を考えたらどれだけあるだろうか、全く相像もつかない。ただ云えることはアルカンだけでもC₂₅～C₃₀の間で200万をこえるこ

とは確実である。

表1 アルカン, アルカノール, アルキルベンゼンの異性体数, 試薬としての購入可能数, 関東化学カタログ収載数

炭素数	アルカン			アルカノール			アルキルベンゼン		
	異性体	試薬	△ 関東	異性体	試薬	△ 関東	異性体	○ 試薬	△ 関東
C ₁	1	1	0	1	1	1			
C ₂	1	1	0	1	1	1			
C ₃	1	1	0	2	2	2			
C ₄	2	2	0	4	4	4			
C ₅	3	3	2	8	8	7			
C ₆	5	5	4	17	17	4	1	1	1
C ₇	9	9	2	39	24	3	1	1	1
C ₈	18	18	3	89	44	4	4	4	4
C ₉	35	30	1	217	29	2	8	8	5
C ₁₀	75	24	1	(600)	34	1	22	22	8
C ₁₁	158	6	1	(2000)	15	1	51	12	2
C ₁₂	340	8	1	(5000)	12	1	132	8	3
C ₁₃	804	7	1	(1200)	8	1	327	2	0
C ₁₄	1766	4	1	(3万)	11	1	741	2	0
C ₁₅	(3600)	7	1	(7万)	2	1	(1600)	2	0
C ₁₆	(7500)	6	1	(15万)	7	1	(3400)	2	0

脂肪酸化合物に限定した枠の中でもアルカン以外にはアルケン, アルキン, アルカジモンなどの不飽和化合物があるが官能基をもったものとしてはアルカノール, アルデヒド, ケトン, カルボン酸, エーテル, エステル, アミン, アミノ酸, メルカプタン, ハロゲン化合物など極めて多くの種類がある。しかもこれらは母体となるアルカンにくらべてはるかに多くの異性体をもつ。たとえばハロゲン炭化水素にしても, F, Cl, Br, Iの4種の誘導体ではC₁で64種, C₂では216種もあり, C₃, C₄, C₅となったらどれだけになるかはかり知れない。脂肪酸でなく芳香酸ハロゲン化炭化水素になるがPCBはハロゲンをClと限定しても210種の異性体がある。実際の製品中にこの210種がすべて含まれている可能性は多くはないが大半が含まれていると考えてよいだろう。

さて異性体の数は分子が大きくなるにつれ, 急激にふえるのが普通である。ところがさらに異性体そのものの種類もまたふえて行く。一方簡単な分子でも考え方を根本的にほりさげて行くといろいろな異性体を見つけることが出来る。以下にその例を示そう。

〔I〕側鎖異性体

つき方はどうであれ, 側鎖の構造のことなる異性体。

最も簡単なのは *n*-Butane と 2-Methylpropane である。しかしこれではあまり単純すぎてわかりにくいので C_7 アルカンを例にとり示す。

(1) Heptane	1
(2) Methyl hexane	2
(3) Ethyl pentane	1
(4) Dimethylpentane	4
(5) Trimethylbutane	1

これが C_{14} アルカンになると 78 種になる。次にその一部を紹介する。

(1) Tetradecane	1
(2) Methyltridecane	6
(3) Ethyldodecane	4
(4) Dimethyldodecane	30
(5) Propylundecane	3
(6) Isopropylundecane	3
(7) Methyl-ethylundecane	32
(8) Trimethylundecane	80
(9) Butylundecane	1
(10) sec-Butylundecane	1
(11) Isobutylundecane	1
(12) tert-Butylundecane	2
(13) Methyl-propylundecane	16
(14) Methyl-isopropylundecane	17
(15) Diethyldecane	12
(16) Dimethyl-ethyldecane	105
(17) Tetramethyl decane	138
(31) Trimethyl-ethylnonane	179
(32) Pentamethylnonane	132
(39) Methyl-ethyl-propyloctane	23
(40) Methyl-ethyl-isopropyloctane	27
(41) Trimethyl-propyloctane	45
(42) Trimethyl-isopropyloctane	64
(45) Tetramethyl-ethyloctane	150
(46) Hexamethyloctane	70
(65) Heptamethylheptane	16
(76) Octamethylhexane	1
(78) Tetramethyl-ethyl-isopropylpentane	1

この中で名前の前にある (1), (2), (3), ……は側鎖をつけるにあたっての順序であり、まず直鎖をもってきて (1) におき、次にモノメチル体を (2) にし C_{14} では主鎖のみじかい 2,2,3,3,4,4,5,5-Octamethylhexane を (76) に、さらに最後の (78) には 2,2,4,4-Tetramethyl-3-ethyl-3-isopropylpentane がくる。(76) や (78) はそれぞれ 1 種しかないで上のようにフルネームがかけられるが (2) の Methyl tridecane は 6 種、(8) の Trimethylundecane は 80 種もあるので総称としてあらわした。

〔II〕置換異性体

上述側鎖異性体の項の中で C_7 の (2) Methylhexane のあとに 2 と云う数字がかいてあるが、これはこの中にも 2-Methylhexane と 3-Methylhexane の 2 種があることを示している。同時に (4) Dimethylpentane には 2,2-Dimethylpentane, 2,3-Dimethylpentane, 2,4-Dimethylpentane, 3,3-Dimethylpentane の 4 種がある。これが

C_{14} になると (4) Dimethyldodecane では 30 種、(31) Trimethyl-ethyl-nonane では 179 種になる。このように側鎖異性体のそれぞれについて置換異性体を計算した総数が表 1 に示してあるように C_7 で 9, C_{14} では 1766 と云う値になる。なおベンゼン系の *o*-, *m*-, *p*-異性体は置換異性体の代表的な例である。

〔III〕幾何異性体

アルケンで 2-Butene には *cis* 体と *trans* 体がある。また Maleic acid と Fumaric acid はいずれも 2-Butenedioic acid のそれぞれ *cis* 体と *trans* 体である。これらは幾何異性体といわれ、二重結合に非対称の形で基がついたとき生成する。したがってそのような構造に対しては二重結合 1 個に対し、*cis*, *trans* の二つの幾何異性体があると考えてよい。これはオキシムにおける *syn* 型と *anti* 型としてあるし、炭素環化合物にも *cis* 型と *trans* 型としてある。

〔IV〕ディアステレオアイソマー

幾何異性体の 1 種とも云えるが別にした。光学活性炭素を分子内に 2 個またはそれ以上含むとき物性のことなるラセミ体を 2 種またはそれ以上生ずる。たとえばアルカンでは 3,4-Dimethyl hexane や 2,3,4-Trimethylhexane がある。前者のディアステレオアイソマーの沸点差は 0.01°C 以下と考えられるので如何に蒸留精製しても絶対にわかれませんが、後者は 0.5°C 前後あると考えられ、蒸留すれば或る程度分離される。実際アメリカ石油協会 (A P I) で販売している標品をガスクロマトグラフ分析にかけると高度に精溜したため高沸点異性体の方が多い混合物になってしまっている。

ディアステレオアイソマーの各異性体は通常 *erythro* 体と *threo* 体と称して区別するが対称構造のとき *meso* 体と *racemi* 体とも云う。炭化水素では沸点や融点は極端にかわらないことが多いが、含酸素化合物などでは物性値の大きくことなる場合がある。なお〔III〕のべた炭素環化合物の *cis* 体と *trans* 体は一面から考えるとディアステレオアイソマーである。

〔V〕光学異性体

周知のように炭素には光学活性のものがあ、それを分子内に含むときは光学活性化合物となる。その最も一般的な化合物は *sec*-Butanol すなわち 2-Butanol である。これを光学分割すれば *D*-2-Butanol と *L*-2-Butanol になる。したがって 2-Butanol は *D* 体と *L* 体の 2 種にわかれると考えることも出来るし *DL* 体を含めて 3 種あると考えてもよい。実際には或る程度分子が大きくなると光学活性炭素を 1 個や 2 個もっていることは少なくないのでこのような分類の仕方をすると化合物の種類はまたまたふえてくる。

たとえば表 1 において C_{10} アルカンの数は 75 としている。これは〔I〕の側鎖異性体と〔II〕の置換異性体の考え方を導入しただけでありディアステレオアイソマーや光学異性体の考え方を導入するとさらにふえる。

C_{10} アルカン

1. 側鎖異性体	16 種
2. 置換異性体 (計)	75 種
3. ディアステレオアイソマー	

erythro-threo体
meso-racemi体

9種(75種中)
3種(")

4. 光学異性体

DL体

29種(")

したがってもしC₁₀アルカン75種全部の混合物を高分解能のガスクロマトグラフ分析にかけ、且つすべてのピークが分離すると仮定すると固定相液体に光学活性でないものを使用したとき得られるピークの数には75ではなく75+9+3=87になるし、光学活性の固定相を使用し、それぞれのDL体がわかれるとすると132になる。これはDL体, erythro体, threo体, racemi体はそれぞれ二つのピークにわかれるからである。

なおerythro体とthreo体の二つの光学活性炭素のうち一方だけが光学活性で他方はracemi化しているものも考えられる。これにはD-DL, L-DL, DL-D, DL-L 4種がありうる。

以上の考察を組みあわせるとerythro体とthreo体のある化合物は同じ名前のもとに11種もある。それらを、3-Methyl-2-pentanolの具体例で示す。

- (1) DL-3-Methyl-2-pentanol (DL-erythro体とDL-threo体の等量混合物)
- (2) DL-erythro-3-Methyl-2-pentanol
- (3) DL-threo-3-Methyl-2-pentanol
- (4) dl-3-Methyl-d-2-pentanol
- (5) dl-3-Methyl-l-2-pentanol
- (6) d-3-Methyl-dl-2-pentanol
- (7) l-3-Methyl-dl-2-pentanol
- (8) d-3-Methyl-d-2-pentanol
- (9) d-3-Methyl-l-2-pentanol
- (10) l-3-Methyl-d-2-pentanol
- (11) l-3-Methyl-l-2-pentanol

ここであげた中でDL-は分子としての旋光度を意味するがdl, d, lはメチル基のついた3位の炭素およびアルコール基のついた2位の炭素個々の旋光性を意味する。

〔VI〕 同位元素異性体

今までのべてきた〔I〕～〔V〕のあらゆる分類を考えても最も単純なアルカンであるMethaneは1種しかない。ところがこの同位元素異性体の概念を導入するとMethaneといえども多種にわかれてくる。

まず安定同位元素として¹²C(天然存在率98.9%), ¹³C(1.1%), ¹H=H(99.98%), ²H=D(0.02%)で考えてみると次の10種になる。

¹²CH₄ ¹²CH₃D ¹²CH₂D₂ ¹²CHD₃ ¹²CD₄

¹³CH₄ ¹³CH₃D ¹³CH₂D₂ ¹³CHD₃ ¹³CD₄

これに放射性同位元素として¹⁰C(半減期20秒), ¹¹C(15日), ¹⁴C(5270年), ³H=T(12.4年)を加えるとMethaneだけで75種も存在することになる。これが、Ethaneになると安定同位元素¹²C-¹³C/H-D系だけで42種、実用的に合成可能な¹⁴C/³H系を加えると465種、半減期の短い¹⁰C, ¹¹Cを加えると1270種と云う途方もない数字になる。

さらにこれらに酸素がつくと安定同位元素で¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸Oがあるほか放射性同位元素で¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁹OがあるからMethanolだけで数百種、Ethanolでは1万種以上あ

ることになる。

これら同位元素異性体はあまり知られていないがCH₄, CH₃D, CH₂D₂, CHD₃, CD₄のガスクロマトグラフィーによる分離は知られているしD, T, ¹³C, ¹⁴Cの各種標識化合物は少なからず知られ、試薬としても売られている。

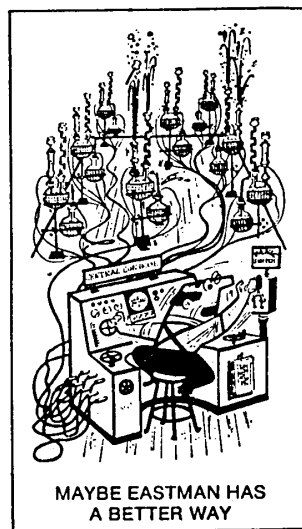
〔VII〕 電子スピン異性体

水素分子は通常H₂1種であるとみなされるが、前記同位元素異性体の考えを導入すればH₂, HD, D₂, HT, DT, T₂の6種にわけることが出来る。ところがこれらを極低温でガスクロマトグラフ分析にかけるとそれぞれがオルト水素とパラ水素にわかれることが知られている。すなわち水素は最終的に12種にわかれる。筆者は浅学にして水素以外にこのような異性体があるかどうか知らないが、ありうろと考えてよいだろう。但し原子が大きくなるとそのような電子のスピンの影響が物性に寄与する度合いが小さくなり、事実上水素以外の分子でこれらオルト-パラ体を分離するのは極めて困難と考えられるものの科学の進歩を考えると今後も不可能とは言い切れないだろう。

以上いろいろな異性体の種類を考えてきたが、一つ考えるごとにこれ以上分割されるはずはないと思った化合物が分離され、水素で12種、メタンで75種も存在する可能性があることを知った。このように考えれば化合物の数は浜の真砂どころか全地球の真砂の数よりもはるかに多いことが推測される。そうしてその中からわれわれは200 ccの容器に入る真砂の数の化合物数をみて膨大な数だと感心してはいられなくなり、化学者としての今後の使命を痛切に感ずるであろう。

なお最後に表1に示した全世界を探して購入可能な試薬の数をみると如何に実際は満たされていないかがわかる。そうしてそれが1社の場合関東化学カタログ収載数であらわしたが1社の力が如何に微々たるものかを如実に示している。試薬業界としての今後の発展ものぞみたい。

Eastman Organic Chemicals



MAYBE EASTMAN HAS
A BETTER WAY

尿中の薬毒物の分析(VII)

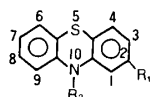
科学警察研究所 法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

(iii) 精神安定剤

1951年 Ludwig, Piech によってメプロバメートが創製され、1955年 Selling, Borrus らによって臨床的に精神病の治療に用いられて以来、非常に多種類の精神安定剤が開発され、今日に及んでいる。これらを薬理作用の面からみると、自律神経中枢を抑制するいわゆる **major tranquilizer** と、自律神経系には影響を与えずに中枢神経系に作用する **minor tranquilizer** とに分類できる。前者は精神分裂症、躁病等の際、後者は精神神経症、精神身体症等の際に用いられる。

また化学構造上では、フェノチアジン系のもの、ベンゾジアゼピン系のもの、ブチロフェノン系のもの、ラウオリフィアルカロイド系のもの、プロパンジオール系のもの等に大別される。ここではこれら薬物及び代謝物の分析を問題にしているので、化学構造上の分類に従って概説することとする。

(A) フェノチアジン系精神安定剤の代謝



フェノチアジン

フェノチアジン系精神安定剤はフェノチアジン骨核を有し、通常その2位R₁に置換基を有し、10位R₂には三級アミンを有するもの、ピペラジン環を有するもの又はピペリジン環を有する側鎖が結合している。

人におけるこの系の薬物の代謝物としては、7位が酸化された7-hydroxy体の生成と、5位のSが酸化されたsulfoxideの生成が主なものとしてあげられる。その他化合物によって側鎖がそれぞれ代謝を受けることが知られている。7位の水酸化体の大部分はグルクロン酸抱合体となり、一部は他の抱合体及び遊離のままで尿中に排泄される。

a) クロルプロマジン

クロルプロマジンはR₁にClを、R₂にジメチルアミノプロピル基を有するフェノチアジン系精神安定剤の代表的なものである。

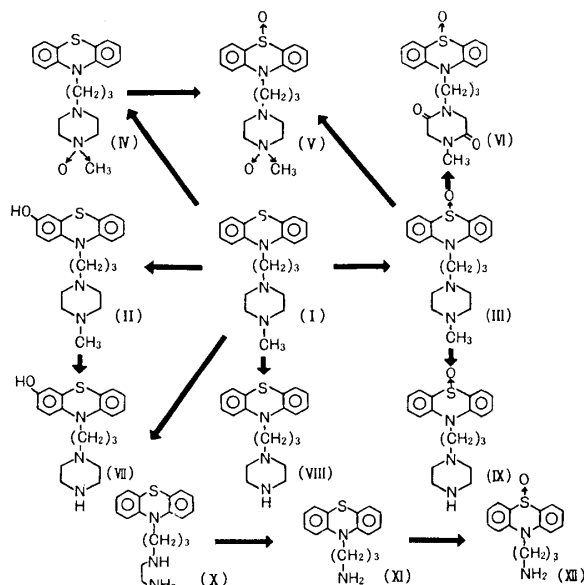
人がクロルプロマジンを摂取した場合、未変化体のまま尿中に排泄される量は投与量の1%以下である。主代謝物は7-hydroxy体で、その大部分はグルクロン酸抱合体として排泄され、一部は硫酸抱合体として、または遊離の形で排泄される。⁴⁸⁻⁵¹⁾ 5位のSが酸化された極性の高いsulfoxideも排泄されるが、その量は5~6%に過ぎない。このsulfoxide生成に参与するsulfoxidaseは肝、腎、心、肺、脾臓、小腸、血液等に分布しているこ

とが明らかにされている。⁵²⁻⁵⁴⁾ その他10位の側鎖のジメチルアミノ基から脱メチル化及び脱ジメチル化されたもの、さらにN-oxideとなったものが確認されている。⁵⁵⁾ 実際にはフェノチアジン骨核の7-hydroxy体、sulfoxide体及び両者とも変化を受けたものそれぞれと、側鎖の変化を受けたものそれぞれとの組み合わせの代謝物が確認されている。

b) ペラジン

ペラジンのR₁は置換されずHのままで、R₂はピペラジン環を有する側鎖となっている。

人がペラジン(I)を摂取した場合も7-hydroxy体(II)が排泄されるが、その量は投与量の数%に過ぎない。ペラジンの場合は多種多量のsulfoxide体(III, V, VI, IX, XII)が排泄されることが知られている。^{56, 57)} しかし、この系即ち10位の側鎖にピペラジン骨核を有する化合物で、代謝上興味あることはピペラジン-2, 5-ジオン体(VI)が生成される点である。⁵⁸⁾ また比較的多量のピペラジンN-oxide(IV, V)が排泄されることも注目になる。^{56, 58)} さらにこのピペラジンはN-デメチレーション、N-デエチレーションを受けてピペラジンが開裂し、エチレンジアミノ構造をとる(X)ことが明らかにされている。

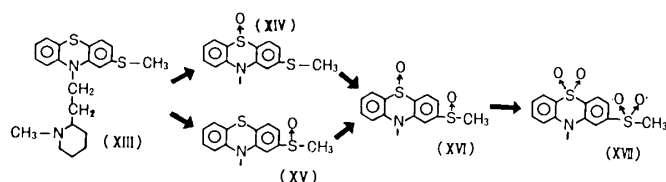


このものは組織に蓄積され易いため、尿中に排泄される量は少ない。⁵⁹⁾

c) チオリダジン

チオリダジンのR₁は-SCH₃で置換されており、R₂は

ピリジン環を含む側鎖となっている。したがってこの化合物にはフェノチアジン骨核と、側鎖との両方にSを有していることになる。チオリダジン (XIII) を人が摂取した場合には、一方のSだけが酸化された monosulfoxide (XIV, XV) と、両者ともに酸化された disulfoxide (XVI) とが尿中に排泄される。disulfoxide は極性が高く、容易に酸化されるので disulfone 体 (XVII) となって排泄されるものもある。⁶⁰⁾

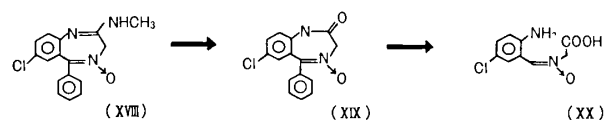


(B) ベンゾジアゼピン系精神安定剤の代謝

1959年スイスでクロルジアゼポキサイドが開発されて以来、同じ骨格をもったジアゼパム、オキサゼパム、メグゼパム等が精神安定剤として治療に用いられるようになってきた。これらはいずれも minor tranquilizer で不安や興奮を抑制する作用がある。この系の化合物は1,4-ベンゾジアゼピン骨格を有し、5位のフェニル基を有しているものが多い。

a) クロルジアゼポキサイド

クロルジアゼポキサイドは分子中に N-oxide を有する医薬品であって、非常に珍しいものである。この N-oxide は還元に対して比較的安定である。

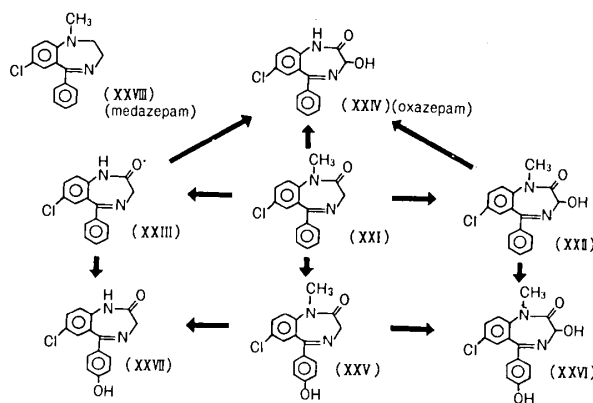


人が摂取した場合でも環状体となって尿中に排泄される量は投与量の数%である⁶¹⁾。人における主な代謝経路は、クロルジアゼポキサイド (XVIII) の2位のメチルアミノ基が脱離してラクタム (XIX) を形成し、さらにこのラクタムが加水分解によって開環し、カルボン酸 (XX) を生ずる経路である。カルボン酸 (XX) は大部分が抱合体となって排泄されるが、遊離のものとおわせて投与量の数10%に及ぶことが知られている。^{56, 62, 63)} 人におけるクロルジアゼポキサイドの血中半減期は22~24時間である。

b) ジアゼパム

人がジアゼパム (XXI) を摂取した場合、その主な代謝物は3位が酸化された 3-hydroxydiazepam (XXII) 及び1位のN-メチル基が脱メチル化された1-demethyldiazepam (XXIII) で^{56, 64)} 尿中にはそれぞれのグルクロン酸抱合体として排泄されている⁶⁵⁾ また、さらに3位の水酸化と1位の脱メチル化が同時に進行した代謝物 (XXIV) も得られている。この代謝物 (XXIV) は、精神安定剤の

一つである oxazepam である。一方、5位のフェニル基におけるp-水酸化体 (XXV) は、ラットでは主代謝物であるが人では少ない⁶⁵⁾ その他わずかではあるが、3位の水酸化とフェニル基のp-水酸化とが同時に行われたもの (XXVI) 及び1位の脱メチル化とフェニル基のp-水酸化



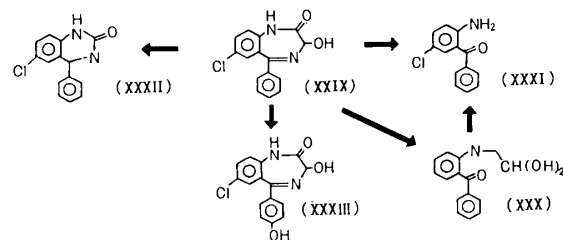
とが同時に行われたもの (XXVII) 等が排泄されている。

なお、ジアゼパム (XXI) それ自体及びその1位の脱メチル化体 (XXIII) はメグゼパム (XXVIII) の代謝物でもある⁶⁶⁻⁶⁸⁾。

c) オキサゼパム

オキサゼパム (XXIX) の人における代謝物として主要なものは2-amino-5-chlorobenzophenone (XXX) であって、その中間体と考えられるもの (XXXI) もグルクロン酸抱合体として排泄されることが明らかにされている。また、生成の機序は不明であるが、人では少量の quinazolinone 体 (XXXII) や、5位のフェニル基におけるp-水酸化体 (XXXIII) の排泄も認められている⁶⁵⁾。

前のジアゼパムの項で述べたようにオキサゼパムはジアゼパムの一代代謝物であるが、人にジアゼパムを与えたときには代謝物 (XXXI) 及び (XXX) は得られず、家兎では (XXXI) の排泄が明らかにされている⁶⁹⁾。



文 献

- 48) V. Fishman, H. Goldberg: Proc. Exptl. Biol. Med., **112**, 501 (1963).
- 49) H. Goldberg, V. Fishman: Biochem. Bioph. Res. Com., **14**, 404 (1964).
- 50) I. S. Forrest, A. G. Bolt, R. C. Aber: Aggressologie **9**, 1 (1968).

- 51) I.S.Forrest, L.G.Brookes, R.Barth: Proc. Western Pharmacol. Soc., **13**, 1(1970).
- 52) N.P. Salzman, B.B.Brodie: J.Pharmacol. exp. Therap., **118**, 46(1956).
- 53) V.Fishman, H.Goldberg: Proc. Exptl. Biol. Med., **104**, 99(1960).
- 54) H.Goldberg, V.Fishman: ibid., **108**, 178(1961).
- 55) V.Fishman, A.Heaton, H.Goldberg: ibid., **109**, 548(1962).
- 56) E.C.Schreiber: Ann. Rev. Pharmacol., **10**, 77(1970).
- 57) U.Breyer: Biochem. Pharmacol., **20**, 3341(1971).
- 58) D.Kraus, W.Otting, U.Breyer: J.Pharm. Pharmacol., **21**, 808(1969).
- 59) H.J.Gaertner, U.Breyer: Arzneim. Forsch., **22**, 1084(1972).
- 60) G.D.Breck, W.F.Trager: Science, **173**, 544(1971).
- 61) Foreign Compound Metabolism in Mammals, vol.1, The Chem. Society, London(1970).
- 62) M.A.Schwartz, F.M.Vane, E.Postma: Biochem. Pharmacol., **17**, 965(1968).
- 63) D.V.Parke: The Biochemistry of Foreign Compounds, Pergamon, Oxford, p.68(1968).
- 64) S.Garattini, F.Marcucci, E.Mussini: Drug Metab. Rev., **1**, 291(1972).
- 65) S.F.Sisenwine, C.O.Tio, S.R.Shrader, H.W.Ruelius: Arzneim. Forsch., **22**, 682(1972).
- 66) M.A.Schwartz, J.J.Carbone: Biochem. Pharmacol., **19**, 243(1970).
- 67) M.A.Schwartz, S.J.Kolis: J.Pharmacol. Exp. Therap., **180**, 180(1972).
- 68) M.A.Schwartz, S.J.Kolis: Drug Metab. Disposit., **1**, 322(1973).
- 69) E.Jommi, P.Manitto, M.A.Silanos: Arch. Biochem. Biophys., **108**, 334(1964).

イーストマン クロマグラム® シート

- 合成樹脂のフィルムに吸着剤をプレコートしてあるフレキシブルな TLC用シートです。
- 吸着剤のコーティングは均一で剝離しにくく、優れた分離と再現性を得ることができます。
- はさみで容易に切断できるので、適当な大きさに切って使用したり、また、分離した部位の溶離、シンチレーション計測などに便利です。

イーストマン コードNo.	吸着剤	コーティングの厚さ	蛍光剤	バインダー
1 3 1 7 9	シリカゲル	0.1 mm	不 含	ポリアクリル酸
1 3 1 8 1	"	"	含	"
1 3 2 5 2	アルミナ	"	含	"
1 3 2 5 3	"	"	不 含	"
1 3 2 5 4	セルロース	0.16mm	含	無 添 加
1 3 2 5 5	"	"	不 含	"

シートのサイズ：20cm×20cm 包装単位：1箱 20枚入



薬学の先駆者・高橋三郎(14)

根本 曾代子

高橋三郎博士(1858~1944)の誠実に満ちた栄光の生涯の幕明きは、明治維新の激動期に、最新の薬学を修めたことに始まる。充実した壮年期は、最初の海軍薬剤官の誇りをもって、海軍の薬事衛生の進歩改善に貢献した功労者である。退役後は泰昌製薬株式会社初代社長として、薬業発展に力を注ぐ傍ら、日本薬学会会頭、日本薬剤師会会長を歴任せる豊富な学識経験をもって、明治薬学専門学校(現明治薬科大学)二代校長に推され、薬剤師教育に専念して、薬学者の晩節を全うしたのである。

薬学への道

高橋三郎は安政5年(1858)11月3日、幕臣高橋新の長男として、下谷御徒町で生まれた。安政5年といえば、幕府が諸外国の強要に折れて、勅許を待たずに、米・蘭・露・英・仏5カ国と、通商条約を締結したことから、国内は尊皇攘夷と佐幕開国の両派が激突する反面、自由貿易の開始とともに、押しよせる近代文明の波は、内外の情勢を刻々に変動させていった。

これより先、安政2年(1855)、各国と和親条約調印を機に、幕府は対外折衝の必要に迫られ、洋学教授と洋書翻訳を行う洋学所(東京大学の前身)を設置した。翌安政3年、蕃書調所と改称、文久2年(1862)には神田一橋に移転して、洋書調所と改め、さらに翌文久3年、開成所と改称するに至った。

そのころ高橋三郎は、幕臣の子弟の慣習に従って、武道と漢学に励んだが、抜群の成績で、神童の評判が高かった。

慶応3年(1867)幕府が崩壊し、翌慶応4年(1868年)7月、江戸を東京と改称、9月、明治と改元)政権を掌握した新政府は、旧幕の西洋医学所を接収して医学校(東京大学医学部薬学部の前身)とし、開成所を開成学校と改め、近代日本の指導者養成の最高学府とする方針を定めた。

明治2年(1869)3月、明治天皇が江戸城を皇居と定め、東京遷都の基礎が固まった。12月の学制改革により医学校を大学東校と改称し、ドイツ医学薬学を範とする方針が決まった。

開成学校は大学南校と改め、英・独・仏の3語学科が置かれて、英才教育が発足した。高橋三郎はこの年11歳の最年少であったが、南校に入学し、ドイツ語科第1期生として、ドイツ人教師ヤコブ・カドリーの授業を受けることになった。しかし、これまで漢文一点張り、国

語を習わぬうちに、一足飛びにまったく未知のドイツ語に飛躍したため、当座は基本的な和文が読めないという、学習の試行錯誤の転換期であった。

しかもこの画期的な西欧の語学教育は、まだ攘夷思想がはびこる維新の混乱の中では、志願者も少なく、期待した成果は望めなかった。そこで政府は明治3年(1870)、全国諸藩から半ば強制的に人材を公募する貢進生制度を設けた。藩の大小によって、俊秀の数を割当てたので、全国から300余名の貢進生が集まった。このなかに前述の下山順一郎は犬山藩、丹羽藤吉郎、田原良純は佐賀藩の貢進生として、南校ドイツ語科二期生に加わり、年下の高橋三郎の後輩となる同窓の絆が結ばれた。

明治6年(1873)4月の学制改革で、南校は開成学校と改称し、近代式校舎落成を機に、明治天皇の行幸を仰いで、盛大な開校式が挙行された。このとき天皇の御前で、各科優等生の成績発表が行われたが、15歳の高橋三郎はドイツ語科を代表して、ドイツ語読本とその和訳を朗読して面目をほどこした。

一方、学則の改正によって、ドイツ語科は鉱山学に限られ、理化学は英語科に変更されたため、理化学志望のドイツ語科生は、方向転換を迫られた。折よく神田和泉町の旧東校改め医学校に、ドイツ系の製薬学科(東京大学薬学部の発祥)が創設されたのを幸い、南校から高橋三郎ら6名および他から数名が、第1回製薬学科の生徒募集に応じた。こうして明治6年9月、ドイツ人教師の直接指導を受ける。予科2年本科3年のわが国最初の薬科大学の門が開かれたのである。

ドイツ人教師担当の予科の授業は医薬学科合同で、まだ実験設備もない仮教室で行われた。やがて薬学本科の専任教師ランガルトらが着任し、明治9年(1876)末には、現在の本郷構内に実験室を設備した新校舎が竣工した。しかし電気、瓦斯、水道はなく、実験器具、薬品類、図書はすべて輸入品であった。

明治10年(1877)4月、医学校と開成学校を合併して、東京大学を創立するとともに、東京大学医学部製薬学科と組織を改めた。翌明治11年3月、製薬学科第1回卒業生9名の晴れの卒業式が行われた。各自心血を注いだ卒業論文を講演したが、高橋三郎の演題は「日本アルコールの試験。阿片の説」である。時に20歳であった。

海軍薬剤官の一番乗り

製薬学科の目的は、製薬産業を目指して、指導者養成

を主眼としたが、政府の実現には程遠い態勢であった。期待を裏切られた卒業生たちは、最新の薬学を別の方面で活用するには、極限状況の就職難に直面したわけであった。

高橋三郎は適職が見付かるまで、日給35銭の薄給に甘んじて、母校助手を勤めて待機中、明治12年1月、やっと有利な条件で、新潟県立医学校教員兼附属病院薬局長に決ったが、生っ粋の江戸っ子には、まだ鉄道の開通しない北国赴任は気乗り薄であった。

明治17年(1884)4月、下山、丹波両助教授の留学中、東京大学に復職し、助教授として製薬学科の授業を担当した。ところが明治19年(1886)3月の学制改革で、薬学科に再編成されて予算が削られ、高橋助教授は助手に格下げされたので、内心穏やかでなかった。

運よく同年7月、運命の転機となった海軍薬剤官制度が新たに設定されるや、高橋助手はすぐさま、同期の小山哉と下級生の高橋秀松を勧誘して志願し、最初の海軍薬剤官に任官したのである。

当時制定された海軍薬剤官の階級は、少佐相当の薬剤監が最高級で、以下、大薬剤官、少薬剤官の3階級であった。高橋薬剤官は初任から一級飛んで、高等官五等の大薬剤官に任官して、東京海軍病院と海軍医学校教官の兼務を任命されている。

明治21年(1888)に新設された呉海軍病院薬剤係長に就任し、明治30年(1890)には薬剤監に昇進した。間もなく薬剤監が中佐相当に制度改正となり、高橋薬剤監は最初の恩典に浴したのである。

明治37年(1904)海軍医務局に勤務中、その年新たに制定された最高の大佐級の薬剤大監に任ぜられた。折しも国運を賭けた日露決戦の最中で、高橋薬剤大監は大本営海軍医務局員として軍功があったので、特に功四級に叙せられる。

戦後は海軍病院の制度改善に力を注ぎ、海軍病院に薬剤科を新設する先例をひらいた。その後は薬剤大監の重責を果たして、多くの業績をあげ、大正元年(1912)12月、26年余の海軍生活の現役を退いた。多年の勲功により、従四位勲三等を授けられる。53歳であった。その間、明治40年(1907)11月には、薬学の進歩発展に尽くした貢献により、薬学博士の学位を授与される。

本望の製薬事業経営

大正3年(1913)7月に起った第1次世界大戦の影響で、それまで主にドイツに依存していた医薬品の輸入が停止されたため、在庫が不足して、治療界や薬品市場は非常な打撃を受けた。政府の緊急要請に応じて、学界業界はそれぞれの分野で、医薬品の自給化対策に努め、ようやく明治初期以来の製薬工業興隆の機運が到来したのである。高橋博士もその要請に就くことになり、かつて大学卒業時に、せっかく修めた製薬技術を活用できなかった時勢の推移を回想されたことであろう。

高橋博士は懇請されて、時局に即応して設立された、

家庭薬の生産販売を主とする泰昌製薬株式会社の取締役社長の椅子に納まった。医薬品に限らず、大戦の拡大につれて、戦火から逃れた日本は、国内の需給に応じるだけでなく、交戦国や発展途上国からの軍需、民需の受注が殺到し、家庭薬もその例外でなく、日本は空前の好景気を呈した。

好況のあとに襲った戦後の深刻な不況から、大正12年(1923)9月1日の関東大震災の痛手は余りに大きかった。その波紋は、昭和に入って、銀行取付が全国的に連動し、企業の倒産が相次ぎ、経済危機に瀕した。製薬企業も緒についたところで、試練を受けたが、泰昌製薬は達識な高橋社長が終始、多数製品の品質向上の研究指導を怠らぬ堅実な経営方針で、社業の基礎を不動のものにし、20年間その職責を全うしたのである。その傍ら、東京製薬同業組合長、実業組合連合会評議員に推されて、薬業発展に助力を惜しなかった。

日薬会長の試金石

医師の身分法に対して、多年の要望であった薬剤師の身分を法的に確立する薬剤師法が、大正14年(1925)4月、法律第44号として制定され、大正15年3月施行の運びとなった。

続いて勅令の薬剤師会令に基づいて、同年11月16日、公法人日本薬剤師会の設立が認可された。同年12月13日から3日間にわたる第1回公法人日薬総会において、役員選挙の結果、会長に丹羽藤吉郎博士、副会長に高橋三郎博士が当選した。

新執行部の当面する重要問題は、社会医療制度のさきがけとなった健康保険法の実施(昭和2年1月)にとともに、政府折衝と対医師会との難問の解決であった。しかも内部は統一を欠いており、早くも昭和2年2月下旬の総会継続会で対立が表面化し、会長以下役員は2カ月余で総退陣する事態に立ち至った。

池口慶三会長に交代したが、昭和3年度会長に出馬を懇請された高橋博士は、製薬社長の繁務を理由に、再び派閥確執の渦中に入ろうとしなかった。結局、病中の丹羽会長を推戴したが、昭和5年3月12日ついに不帰の客となる。

高橋博士は2歳年上の南校以来の親友、丹羽会長の死を悼み、先に固辞した会長を、請われるままに引き受けた。しかし事態は一向に好転するに至らなかった。医薬分業を建前とする健康保険の薬剤は、必ず保険薬剤師が支給するという健保改正運動は、一段と厚い壁に阻まれていた。

高橋会長は理事者と緊密に協力し、薬系の大口喜六、今堀辰三郎両代議士の斡旋で、政府側と医薬代表が折衝するための医療懇談会が設置され、健保制度改正に全力を傾注したが、医会の政治工作は極めて強硬であった。

こうした理事者の精一杯の誠意や苦闘は理解されぬまま、昭和6年8月、運動方針の強化を迫る臨時総会が開かれた。高橋会長は詳細な会務や運動の経過報告の後、

これ以上の活動は73歳の老躯には到底耐え得ないと辞意を表明し、静かに退席したのであった。

教育者の晩節

昭和5年4月、丹羽前会頭の後任として、日本薬学会会頭に当選した。この年は薬学会創立50年に当り、功労者として表彰された。

昭和7年(1932)4月、明治薬学専門学校恩田重信校長の招聘に応じて、後任校長に就任した。それから昭和16年(1941)1月、83歳で退職されるまでの10年間、有能な薬剤師育成に精魂を傾け、学生の敬慕をあつめた。

昭和19年7月31日、麻布本村町の自邸で、安らかに功成り名遂げた86年の生涯を閉じた。

《編集後記》

あけましておめでとうございます。

昨年後半以後の円高不況で、わが国経済の前途はさらに不透明となり、一層、先行き不安を募っております。しかしながら、われらの行先には闇はないと信じつつ、この新年を迎える気持でございます。

本新年号では新たに中島先生、松隈先生に原稿をお願い致しました。中島先生はカルボン酸測定 of 臨床的意義について、松隈先生には化合物の数についての興味ある解説をいただきました。また他の諸先生方からも貴重な玉稿を賜り、本号を飾ることができました。

あいかわらぬご厚情を深く感謝申し上げますと共に、今

年も諸先生方はじめ読者の皆様によりお年でありますよう心からお祈り申し上げます。

昨年末に、昭和44年就任以来、社業に励み、着々業績を挙げ、弊社の発展に大いに貢献された安保社長が自ら進んでこの際勇退され、後事を少壮気鋭の野澤新社長に託されました。安保前社長の長年のご苦労と本誌に対し示されたご厚意に心から感謝申し上げます。昨年はまた長く本誌の編集に携ってこられた稲垣顧問が健康上の都合で引退されました。そのご努力、ご苦勞に衷心から謝意を表すると共に、今後もご助言を賜りたいと存じております。

〈山田 記〉

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 (31)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	〒061-01 札幌市豊平区里塚314番地	電話 011 (882)1511~1514
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	〒364 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)1303~4
京浜出張所	〒222 横浜市港北区新羽町2055番地	電話 045 (542)0801~3
湘南出張所	〒254 平塚市大神2153番地	電話 0463 (55)2051~3
九州出張所	〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号	電話 093 (881)3961~2
静岡出張所	〒420 静岡市中村町393番地	電話 0542 (81)2 0 1 0
中京出張所	〒491 一宮市大和町妙興寺字中之町4番地	電話 0586 (24)1 7 2 5
宇都宮営業所	〒321-01 栃木県宇都宮市雀の宮4丁目737番58号	電話 0286 (53)3 7 2 4
広島営業所	〒730 広島市大州1丁目7番2号	電話 0822 (85)6 2 2 1