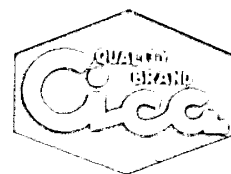


昭和五十三年十月一日発行



1978 No. 4

(通巻90号)

CHEMICAL TIMES

発行者 関東化学株式会社

ケミカルタイムス編集委員会

目

次

(通巻ページ)

工業分析化学随説(LXI).....	東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄.....1566
発ガン・制ガン関連物質の展望(Ⅰ).....	茨城大学教授 理学博士 武井信典.....1569
クラウンエーテルおよびクリプタンドの化学(Ⅰ).....	静岡大学農学部教授 農学博士 水野卓.....1574
疑似無重力の中の生物実験.....	早稲田大学理工学部教授 理学博士 多田愈.....1576
薬学の先駆者・太田雄寧(17).....	山形大学理学部教授 理学博士 中沢信午.....1578
編集後記.....	根本曾代子.....1580

KANTO CHEMICAL CO., INC.

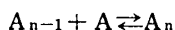
工業分析化学随説(LXI)

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

微量成分の吸光光度法による定量法において界面活性剤を利用して選択性、感度をよくする方法が広く採られている。このような方法の中で界面活性剤がどのような働きをし、どのような機構で選択性や感度がよくなっているのかを知ることは大変興味のある問題であり、又、分析化学の分野における界面活性剤の利用をより効果的なものとするためにも必要なことと思われる。これまでに界面活性剤を含む溶液系の性質についての基礎的研究は多数報告されており、現在も盛んに行なわれている。そして、これらの結果は成書¹⁾にまとめられ、解説²⁾も数多く行なわれている。そこで今回は分析化学の分野における利用に関連した界面活性剤を含む溶液系の性質について見てゆきたいと考えている。但し、界面活性剤の分析化学的利用については我国においても既にいくつかの優れた解説³⁾が行なわれている。これらに示されている以上のことが出来るとは考えられないが、問題点の整理が少しでも出来たら幸いと考えている。

まず、界面活性剤を含む溶液系で最も重要な点は界面活性剤は濃度が高くなるとミセルと呼ばれる多量体をつくることであり、界面活性剤の分析化学的利用は単一水溶液系ではミセルの生成を基にしている。このミセルは疎水基、親水基を持つ陽イオン性、陰イオン性及び非イオン性の界面活性剤の数乃至百数十の分子、イオンが水溶液の場合は親水基を外側に、疎水基を内側に配向してつくる多量体である。このようなミセルの形成により溶液の表面張力、電気伝導度、色素可溶化能等の諸々の性質が変化することが知られており、これらの諸性質の変化を測定することにより、ミセルの形成し始める濃度、ミセル形成濃度、ミセル形成臨界濃度(critical micelle concentration. cmc, CMC)が求められている。このミセルの形成がどのような現象であるかについては周知のように二つの考え方がある。一つは cmc は界面活性剤単量体の飽和溶解度を示すものであり、活性剤の濃度がこの値を越えるとミセルの形成が起るとする考え方であり、他方は一般の反応と同様にミセルの生成は次のようにして起り、個々の反応には一定の平衡定数が与えられている。即ち、質量作用の法則が成立する。とする考え方である。



前の考え方によればミセルの形成は例えば水中のベンゼン濃度が飽和溶解度を越えるとベンゼン相が分離してくるのと同じということになるが、生じたベンゼン相は一定の構造は持たないが、相内のベンゼン分子間の相互作用

用は無限に続き、有限の大きさの粒子として水中に均一安定に分散することなく、水相から分離するのに対し、ミセルはある構造を持った有限の大きさの粒子であり、しかも水中に均一、安定に分散して相分離を起さない等、種々異なる点があり、全く同一の現象という訳ではない。しかし cmc が単量体の飽和溶解度を示し、界面活性剤の総濃度が cmc 以上の領域で単量体の活量は一定であるという点は同様であり、このことは例えば界面活性剤単量体の活量の関数である溶液の表面張力が cmc 以上の濃度域で一定であることから確認出来るとされている。このようなミセル形成を相分離に類似するとみなす考え方は偽相又は準相析出現象とする相分離説といわれている(この考え方に基ずく溶液系の解析は文献4で詳しく示されている)。

一方、ミセル形成には質量作用の法則が適用出来るとすれば、cmc 以上の濃度域では界面活性剤総濃度の増加、従ってミセル濃度の増加に伴って単量体濃度も増加することになる。この点は上と同じく表面張力の測定結果及び透析実験の結果⁵⁾等から確認されると報告されている。又、最近、ミセル、単量体間の動的平衡が温度、圧力の急変(T-jump, P-jump)その他に対する緩和現象の測定によって盛んに検討されており、緩和現象を生ずる段階がミセル形成には質量作用の法則が適用されるとして求められている⁶⁾が、専門外の事であり、詳細は省略する。これら二つの考え方の大きな相異点は、相分離説ではミセルは cmc 以下の濃度域では存在せず、又、単量体の活量は cmc 以上の濃度域では一定であるとするのに対し、質量作用の法則が成立するとする考え方ではミセルは cmc 以下の濃度域でも存在し、又、cmc 以上の濃度域における単量体の活量は一定ではなく、増加するという点にある。さらに前者における cmc は単量体の飽和溶解度という明確な内容を持つが、後者においては変化は連続的であり、cmc の規定は難しい。実際に界面活性剤の濃度を増加させていったときの溶液の表面張力、粘度、電気伝導度等種々の測定値は明らかな cmc を与えるような大きな変化を示すことが数多く知られており、相分離が起っているような印象を受ける。しかし、ミセルの会合数及びその生成定数が大きければ、質量作用の法則が適用されたとしても、実験的に明確な cmc を与えるようなミセル濃度の急激な変化を与えないといわれる⁷⁾。一方、ミセル形成には質量作用の法則が適用され、cmc はミセルの大きさの分布が変化する点であることを理論的に導いている報告もある⁸⁾。この外に、ミセルの会合数は質量作用の法則で論じられる系よりは大きく、一方、相分離におけるような大きな値ではなく、恰度この二つの系の橋渡しとなる系であるとする考え方もある⁹⁾。さらにミ

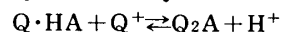
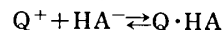
セルの形成は共存物の影響を受けて変化することも知られており、大変に複雑な現象である。これに伴って、分析化学の分野におけるミセル共存下の反応の解析を難しくしている。

次に界面活性剤が分析化学の分野で盛んに利用されている理由には次の二つがあるように思われる。一つは分析に利用する反応がミセルの共存により大きく変化することであり、他方はミセルが水に不溶の化学種をよく溶かす性質を持っていることである。これらのミセルの示す性質が夫々単独に利用されるのではなく、併せて利用されている系が多く、又、相互に関連していることが多いが、大別するとこのようなことになると思われる。

界面活性剤共存の許で金属イオンに有機配位子との錯生成を行なわせると、界面活性剤を含まない系に比し、配位子の多く結合した高次錯体が生成し易くなり、溶液の吸光度が大きく増加して分析感度が高くなることが多く知られており、このような現象は陽イオン性界面活性剤である第4級アンモニウム塩を用いた系で多く検討、利用されている³⁾。このような現象に対してはミセルの存在による配位子の挙動の変化が大きな因子となっており、分析化学的には配位子(有機弱酸)の酸解離定数の変化が大きな影響を与えている。

ミセル共存による有機弱酸の酸解離定数の変化は陽イオン性、陰イオン性及び非イオン性の界面活性剤の系で検討されているが、分析化学的に重要な第4級アンモニウム塩の系については小原及び小原等¹⁰⁾の報告がある。これらの報告ではp-ニトロフェノールのような酸性色素、キシレノールオレンジのようなスルホフタレン系配位子の酸解離定数は第4級アンモニウム塩のミセルの存在により大きくなり、その傾向はミセル濃度の増加とともに大きくなるが、極大点があり、この点を過ぎるとミセル濃度の増加に伴って酸解離定数は減少すること、及びこれに伴って溶液の吸収スペクトルも変化するが、色素の解離型に対応する吸収スペクトルの極大吸収点はミセルの存在により長波長側に移ること等を示している。そしてこのような現象に対し小原等は共役系の両端にニトロ基やカルボニル基のような電子受容基と水酸基(電子供与基)を有するp-ニトロフェノールのような酸性色素は表面に正荷電を有するミセル表面に吸着され、ミセルイオンと色素分子の双極子間相互作用により、共役系を通じその電子供与基から電子受容基への電子移動が容易になるため水酸基のプロトン解離が促進されるとした。又、cmcの低い第4級アンモニウム塩を用いたとき酸解離定数の大きいことはこの相互作用の大きいことを示すとしている。さらに、スルホン基を有するスルホフタレン系配位子ではスルホン酸イオンでミセル表面の対イオンとイオン交換を行なってミセル表面に接近するので、スルホン酸イオンの存在は色素分子とミセルイオンとの相互作用を有利にするとしている。又、ミセル濃度の増加に伴う酸解離定数の増加に極大を示すのは相互作用の結果解離した水素イオンがミセル表面の電気二重層付近に拘束され、溶液のbulk中への拡散が妨げられ、ミセル表面は水素イオン過剰になるため、解離が抑制されるようになるからとしている。なお、この報告では吸光度

法とpH測定法による酸解離定数には若干の相違があるとしているが、吸光度法においても溶液のpHは酸解離定数を求める上で必要となる。上に記したような理由により、溶液のbulkとミセル表面のpHが異なるとすれば、これをどのように配慮したらよいかが問題となると思われる^{3-a)}。この報告はこの外、吸収スペクトルの変化、相互作用に対するイオン強度、有機溶媒の種類、濃度等も検討している。この内、KClを共存させると酸解離定数の増加は抑制されることを認めており、これはミセル表面の対イオン(CI⁻)が増加するため、ミセル表面への色素分子の接近が妨げられるか、あるいはミセルの表面電位が低下するため相互作用が抑制されるためとしている。次にミセル表面における色素の酸解離定数のミセル濃度による変化の定量的解析においては、スルホフタレン系色素の系では第4級アンモニウムイオンとスルホン酸イオンとのイオン対生成、ミセルの正荷電と色素分子の双極子との相互作用に分け、ミセル表面の正荷電を活性点と考え、次のような反応を示している。



ここでQ⁺はミセル表面の正荷電の活性点であり、HA⁻はスルホン酸基の解離したスルホフタレン系色素を示す。この後の解析法の詳細は省略するが、第4級アンモニウム塩の全濃度を

$$\Sigma [Q^+] = [Q^+] + [QHA] + [Q_2A]$$

で示せるとして、酸解離定数と第4級アンモニウム塩の濃度との関係式を導き、実験結果もこの関係式の成立することを示すとしている。この解析法では第4級アンモニウム塩のミセルの存在は全濃度を示す上式には現われていない。したがって、単量体状、ミセル状すべての第4級アンモニウムイオンは色素イオンと反応し得ることになり、多量体であるミセル1個は多数の色素イオンと反応し得ると考えることになると思われる。

第4級アンモニウム塩のミセル存在下の有機配位子の酸解離定数の増加がCI⁻の濃度の増加とともに抑制される現象は西田等¹¹⁾によっても検討されており、ミセルに対する有機配位子とCI⁻の競走反応が起るためと解析されている。なお、文献3—Cでは同じ現象がミセルによる有機配位子の抽出反応として解析されているが、これは後で触れることにする。(続く)

文 献

- 1) K. Shinoda, T. Nakagawa, B. Tamamushi, T. Isemura, "Colloidal Surfactant" Academic Press Inc. (1963)
- 2) 篠田, 化学と工業, 14, 137 (1961)
中川, 化学と工業, 14, 1135 (1961)
北原, 化学の領域, 19, 249 (1965)
岩重, 化学の領域, 27, 1043, 1135 (1973)
武藤, 出口, 目黒, 化学の領域, 28, 244, 325 (1974)
- 3) a. 上野, 分析化学, 20, 736 (1971)
b. 石橋, 小原, 表面, 10, 20 (1972)
c. 西田, ぶんせき, 271 (1977)
- 4) 篠田, "溶液と溶解度" 改訂増補, 丸善(昭和49年) P. 181
- 5) M. Abu-Hamdiyyah, K. J. Mysels, J. Phys. Chem., 71, 418 (1967)
- 6) G. C. Kresheck, et al., J. Am. Chem. Soc., 88, 246 (1966)
N. Muller, J. Phys. Chem., 76, 3012, 3017 (1972)
J. Lang, et al., J. Phys. Chem., 79, 276 (1975)
E. A. G. Anlansson, et al., J. Phys. Chem., 80, 905 (1976)
- 7) G. C. Kresheck, et al., J. Am. Chem. Soc., 88, 246 (1966)
- 8) E. Ruckenstein, R. Nagarajan, J. Phys. Chem., 79, 2622 (1975)
- 9) 篠田 "溶液と溶解度" 丸善(昭和41年) P. 165
- 10) 小原, 分析化学, 17, 1147 (1968)
小原, 石橋, 増崎, 分析化学, 19, 467 (1970)
- 11) 西田, 佐藤, 分析化学, 23, 1479 (1974)

PMA 有害金属測定用試薬

Reagents for Poisonous Metals Analysis

原子吸光分光光度法により含有金属不純物を低値に抑えておりますので、Hg, As, Cd, Pb, Crの微量分析に使用できます。

品 目	規 格					包装単位	価 格
	Hg	As	Cd	Pb	Cr		
硝 酸 (比重1.38)	max.0.05ppb	max. 1ppb	max.0.5ppb	max. 1ppb	max. 2ppb	500 g	1,700円
塩 酸	" 0.5ppb	" 5ppb	" 1ppb	" 3ppb	" 2ppb	500ml	1,700円
硫 酸	" 0.1ppb	" 10ppb	" 0.5ppb	" 3ppb	" 20ppb	500 g	1,700円
過 塩 素 酸	" 5ppb	" 5ppb	" 1ppb	" 2ppb	" 10ppb	500 g	3,800円
アンモニア水	" 0.2ppb	" 5ppb	" 1ppb	" 2ppb	" 5ppb	500ml	1,700円
塩酸ヒドロキシルアミン	" 1ppb	" 10ppb	" 1ppb	" 20ppb	" 20ppb	100 g	3,800円
塩化第一すず	" 0.5ppb	" 50ppb				100 g	1,700円
過マンガン酸カリウム	" 5ppb	" 100ppb	" 100ppb	" 100ppb	" 1000ppb	250 g	2,300円
過硫酸カリウム	" 10ppb					500 g	2,300円
亜 鉛 末		" 50ppb				250 g	2,500円

試 薬 部

発ガン・制ガン関連物質の展望(I)

—— ガンの薬物療法への反省 ——

静岡大学農学部教授 農学博士 水野 卓

人類最後の病気ガンを薬で治す悲願達成を目標に、今日までに報告された発ガンと制ガンに関与する有効な物質群の化学構造を対比し、専門分野を異にする研究者がこぞって凝視・熟慮することによって、新型制ガン剤のデザインと発ガンに基づく制ガン研究の発想転換を促したい。

まえおき

ガン(悪性新生物)は癌(Cancer)、腫瘍(Tumor)、ガン腫(Carcinoma)、肉腫(Sarcoma)とも呼ばれ、正常な動物細胞が突如として自己増殖制御を失って悪性化し、所謂狂った突然変異細胞となり、隣接する正常組織を破壊侵食し、原発組織から血液やリンパ液の流れに乗って転移・定着、増殖し、宿主である動物の皮膚、舌、咽頭、肺、胃、肝、腎、脾臓、直腸、膀胱、子宮、乳腺、前立腺、リンパ腺、脳、血液、腹水などが侵され死に至らしめる。

これら自然ガンの種類は表1が示すようにいろいろあり、それらの治療は困難で、細菌性疾病がワクチン療法や抗生物質の出現によって減少した現在では、人類最後の病気ともいわれ、脳卒中、心臓病、糖尿病と並ぶ成人病の一角を占めている。

発ガンとは、化学的、物理学的、生物学的諸要因が正常な細胞に働いて、不可逆的にこれを悪性の細胞に変貌させてしまうことであるが、ガンの本体や発ガン機構が解明されていない現在、制ガン措置も経験的な手探りや対症療法の域を出ていない。ガンの治療には外科的療法、放射線療法、それに化学療法が有効であり、実際にはこれらの並用法が実施されている。また、免疫療法についても研究されているが、ガンの初期診断法が確立されていない今日では、征ガンには多くの制約と困難を伴うことは否めない。人類はガンの特效薬の出現を待ちこがれており、世界各国で多くの英知を集めて制ガン剤のスクリーニングがなされている。ここで、実験ガン(人工ガン、動物移植ガン)についてスクリーニングされた有効物質が自然ガン(人ガン)の治療薬として使用されている所に問題がないとはいえない。実験ガンに効いた物質、必ずしも自然ガンに有効ではない。また、逆に実験ガンには無効でも自然ガンに有効な物質がないとは云えない。特に後者のスクリーニング法は臨床法以外にはなすべしを知らない。また、人ガンの種類は余りにも多く個性的であるので、1つの薬剤ですべてのガンを治すことは望むべくもない。現在までに、多くの化学物質や天然物質が発ガンおよび制ガンに関与していることが報告されているので、これら有効な化合物群を整理し、新しい見地

に立って見なおす必要ありと認め纏めて見た。化学薬剤による征ガンに関して新分野の開拓を期待するものである。

表1. ガン細胞と正常細胞の対応(1)

悪性腫瘍名			構造の類似している正常細胞
ガン腫	ガ	〔上皮性腫瘍〕 単純ガン 扁平上皮ガン 円柱上皮ガン 嚢子上皮ガン 肝ガン 悪性脈絡膜上皮腫など	未熟すぎて対応する細胞不明 重層扁平上皮型の被覆上皮細胞 腺細胞 肝細胞 脈絡膜上皮細胞など
	肉	〔非上皮性腫瘍〕 単純肉腫 線維肉腫 脂肪肉腫 軟骨肉腫 骨肉腫 黒色肉腫 筋肉腫など	未熟すぎて対応する細胞不明 線維細胞 脂肪細胞 軟骨細胞 骨細胞 メラニン色素産生細胞 筋肉細胞など
新生物	腫	〔白血病〕 骨髄腫、骨髄肉腫 リンパ腫、リンパ肉腫 単球腫、単球肉腫 細網腫、細網肉腫	〔造血組織細胞〕 骨髄細胞 リンパ細胞 単球 細網細胞

I. 化学発ガン物質(2~8, 14, 15)

労働者の職業ガン、産業公害による環境ガン、危険な食品による臓器ガンなどの元凶物質群で、動物移植ガンの発ガン研究用に開発された発ガン剤も含めて以下の7種に分類される。これらのうち、特に重要な発ガン性官能基として $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ (X: Halogene, O-Sulfate; Y: N, S), ArCH_2-X (X: Leaving groups), $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{C}$

(Aromatic, Aliphatic), $\text{Ar}-\text{N}-\text{OR}_2$ (R_1 : H, CH_3 , Acyl; R_2 : H, Acyl, Sulfate, Phosphate), >N=N< (N-NO, -N=N-)が考えられ、この他 RNHOH (R: Alkyl, Acyl), $\text{R}-\text{O}-\text{OR}'$ (R: Alkyl, H), $\text{C}-\text{Cl}$ (Aromatic, Aliphatic, Polyhalide)なども発ガン性官能基と考えられる。これらの官能基、あるいは代謝されて、また加水分解によってこれらの官能基が出現するような官能基をもつ化合物は、発ガン性の可能性があると考えてよからう。

1) 無機化合物(13)

亜鉛(Zn^{2+}), 鉛(Pb^{2+}), 鉄($\text{Fe}^{2+,3+}$), ベリリウム

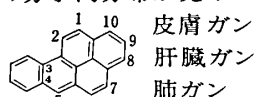
(Be²⁺), ニッケル(Ni²⁺), クロム(Cr⁶⁺), 銀(Ag⁺), 水銀(Hg²⁺), カドミウム(Cd²⁺), 錫(Sn²⁺), コバルト(Co²⁺), ウラニウム(U²⁺)などの金属およびそのイオン, 砒素, セレン, アスベスト, すず, ピッチブレンド(ウラニウム, ラジウム鉱石)などが肺ガン, 皮膚ガン, 脳腫瘍, 陰嚢ガンなどを起す鉱工業労働者の職業病の原因物質である。生物系の必須微量金属元素, 金属酵素, 金属錯体機能と発ガンとの関連性が指摘されている。

元素の周期律表における発ガン性元素⁽⁴⁾

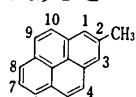
I 族	²⁹ Cu	⁴⁷ Ag	
II 族	³⁰ Zn	⁴⁸ Cd	⁸⁰ Hg
III 族	なし		
IV 族	⁵⁰ Sn	⁸² Pb	⁹² U
V 族	³³ As		
VI 族	²⁴ Cr	³⁴ Se	
VII 族	なし		
VIII 族	²⁶ Fe	²⁷ Co	²⁸ Ni
0 族	なし		

2) 芳香族多環炭化水素^(5~7)

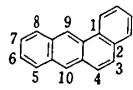
石炭タールから分離され, 発ガン性(兎の耳)が証明された代表的な化合物3,4-Benzpyreneを筆頭に, 自動車排ガス, 工場の媒煙など空気汚染公害, タバコの煙とタール, アスファルトなどの発ガン成分として多くの芳香族多環化合物が知られている。これらの化合物のπ電子の分子内分布が発ガンと関係があるといわれている。



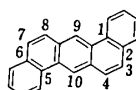
3,4-Benzpyrene



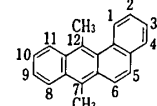
2-Methyl pyrene



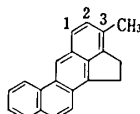
1,2-Benzanthracene



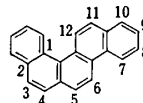
1,2,5,6-Dibenzanthracene



7,12-Dimethyl benzantranthrene



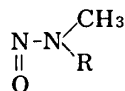
3-Methyl cholanthrene



1,2-Benzchrysene

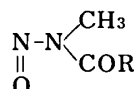
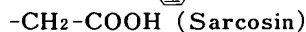
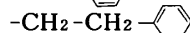
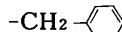
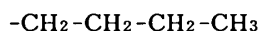
3) ニトロソ化合物⁽¹¹⁾

消化器系の発ガン物質としてニトロソアミン類, ニトロソアミド類が, ハムスター実験ガンの発ガン剤としてはキノリンオキシドが著名である。



食道ガン

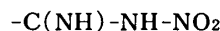
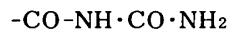
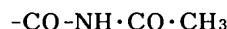
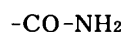
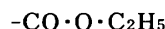
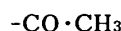
Methyl-alkyl-nitrosamines
R=



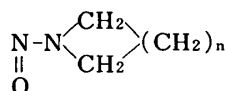
胃ガン

Methyl-acyl-nitrosamides

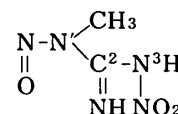
RCO=



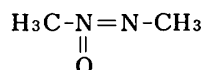
Methyl-nitroso-
acetamide
propionamide
urethane
urea
acetyl-urea
biuret
nitro-guanidine



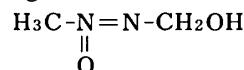
n = 1, 3, 4



1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine



大腸ガン
直腸ガン



Azoxy methane

Methyl-azoxy-methanol
(Cycasinのアグリコン)



4HQO

4-Nitroquinoline-1-oxide

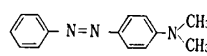


4HQO

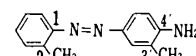
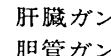
4-Hydroxyamino quinoline-1-oxide

4) アゾ化合物

アゾ化合物系の食品色素に臓器に対する発ガン性が認められ, 使用が禁止されている。

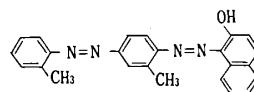


Butter Yellow

肝臓ガン
胆管ガン

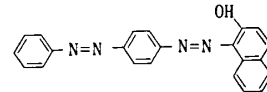
4-Dimethylamino azobenzene

4'-Amino-2,3'-azotoluene



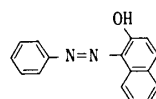
Scarlet Red

1-(o-Tolylazo-o-tolylazo)-2-naphthol

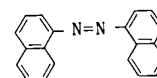


Sudan III (Oil Red)

1-(p-Phenylazophenylazo)-2-naphthol



1-Phenylazo-2-naphthol

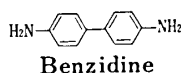


Azonaphthalene

5) 芳香族アミノ化合物

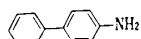
アミノ化合物は, 染料をはじめ各種化学薬品の原料と

して多種大量に製造されており、従ってこれらを取扱う化学工業労働者の職業ガンの原因物質となっている。

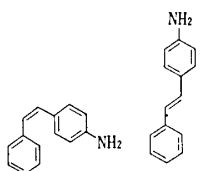


4,4'-Diamino diphenyl

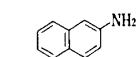
肝臓ガン
膀胱ガン



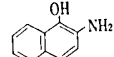
4-Aminodiphenyl



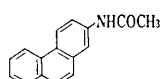
4-Amino stilbene



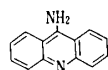
2-Naphthylamine



1-Hydroxy-2-amino-naphthalene



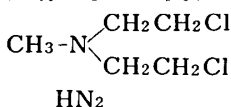
1-Acetylaminophenanthrene



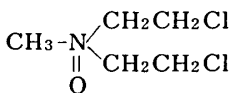
9-Amino acridine

6) 窒素マスタード類

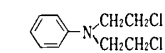
細胞毒は、正常な細胞、悪性の細胞の区別なく細胞を破壊する(制ガン)とともに、発ガン性がある。その代表的なのが窒素マスタード類で、特にこれら薬品の筋肉注射によって実験動物への発ガンが確かめられている。



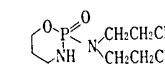
Nitrogen mustard



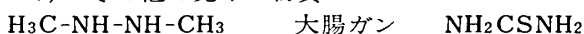
Nitromin



Phenyl nitrogen mustard

Endoxan
Cyclophosphamide

7) その他の発ガン物質



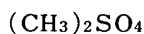
1,2-Dimethylhydrazine



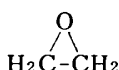
Thiourea



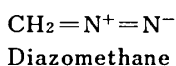
Ethyl carbamate



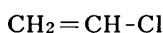
Dimethyl sulfate



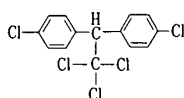
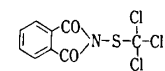
Ethylene oxide



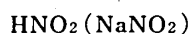
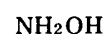
Diazomethane



Ethylene chloride

CCl₄p, p'-Dichloro-diphenyl-trichloroethane
DDT

Hydroxy urea

HNO₂ (NaNO₂)
NH₂NH₂NH₂OH
NaHSO₃

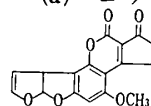
II. 生物起源の発ガン物質 (6, 8~13)

自然ガン(人ガン)あるいは人工ガン(実験ガン)の原因物質、またその疑いの持たれている物質の中で微生物・植物・動物起源に分けて述べる。

1) 微生物代謝産物 (2, 6, 8)

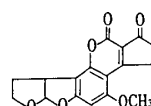
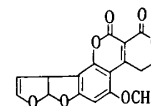
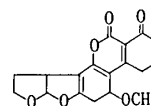
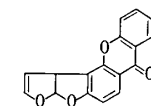
戦後、輸入黄変米による中毒はアオカビによる *Islanditoxin*, ピーナッツの微生物汚染による家禽のへい死が *Aflatoxin* によることが分り、動物試験の結果これらが肝臓ガン、胃ガンの発生因子になることが明らかにされた。

(a) コウジカビによる生産物

Aflatoxin B₁

Asp. flavus (ピーナッツ) の生産物
青色蛍光を発する毒物

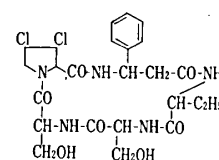
LD₅₀ 0.5mg/kg アヒル, イヌ
胃ガン, 肝臓ガン

Aflatoxin B₂Aflatoxin G₁Aflatoxin G₂

Sterigmatocystin (R=H)

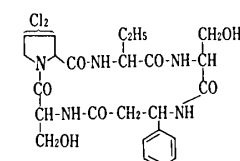
O-Methyl sterigmatocystin (R=CH₃)

(b) アオカビによる生産物

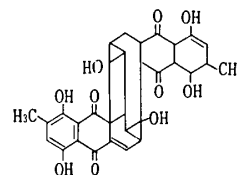


Islanditoxin

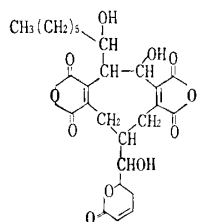
Pen. islandicum (黄変米)
肝臓ガン



Cyclochlorotine



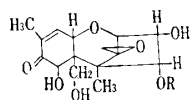
Reuteoskyrin



Ruburatoxin B

c) アカカビによる生産物

Pen. rubrum, *Pen. purpurogenum*
の生産物
肝臓ガン



Fusarium sp. (麦の寄生菌)
牛や家畜に中毒
胃ガン

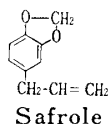
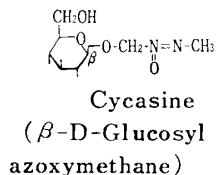
Niralenol (R=H)

Fusarenol (R=COCH₃)

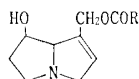
2) 植物成分

ソテツ種子の毒性物質

経口投与すると肝臓、腎臓、小腸、大腸などに発ガン。

腸内細菌のβ-グルコシダーゼが働いてMethyl azoxy methanolが生ずるため。(CH₃-N=N=CH₂OH)

クスノキ科の*Sassafras officialis*
の根に存在
食道ガン



Pyrrolidine alkaloides

キク科の*Senecio*属マメ科の*Crotalaria*属ムラサキ科の*Heliotropium*属

肝臓ガン

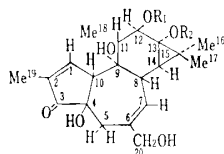
Dimethyl sulfonium
propionic acid chlorid
といわれているが
本体は未分離

ワラビ(*Pteridium aquilinum*)の毒
素
牛、羊、シロネズミに膀胱ガン、腸
ガン

Carrageenan
β-1,4;α-1,3-Galactan
sulfate

紅藻 ツノマタ属(*Chondrus*)
スギノリ属(*Gigartina*)
イバラノリ(*Hypnea*)

ラットに皮下注射すると各所に
肉腫発生



(12)

Phorbol (R₁=R₂=H)

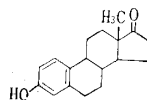
タカトウダイ科のハズ(*Croton
figlium* L)の油(*Croton oil*)に見い
出されたガン育成作用物質で、11
種の成分から成り、Phorbolと呼
ばれるジテルペン系アルコールを
基本骨格とするジエステルである。(13)

成分 No.	分子式	アシル基	
		R ₁	R ₂
1	C ₃₆ H ₅₆ O ₈	Myristic	Acetic
2	C ₃₂ H ₄₈ O ₈	Capric	Acetic
3	C ₃₄ H ₅₂ O ₈	Lauric	Acetic
4	C ₃₈ H ₆₀ O ₈	Palmitic	Acetic
5	C ₃₇ H ₅₈ O ₈	MB	Lautic
6	C ₃₅ H ₅₄ O ₈	MB	Capric
7	C ₃₅ H ₅₂ O ₈	Tiglic	Capric
8	C ₃₄ H ₅₂ O ₈	Acetic	Lauric
9	C ₃₃ H ₅₀ O ₈	MB	Caprylic
10	C ₃₃ H ₄₈ O ₈	Tiglic	Caprylic
11	C ₃₂ H ₄₈ O ₈	Acetic	Capric

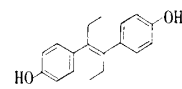
MB=(t)-S-2-Methylbutyric

3) 動物の代謝産物(10)

女性ホルモンの注射で雄のハツカネズミに乳ガン、辜丸ガンが発現するので、ステロイドホルモンの発ガン性が問題になっている。



Estrone
(天然女性ホルモン)



Diethyl stilbestrol
(合成女性ホルモン)

文 献

- 1) 梅沢浜夫：化学と工業，22，779(1969)。
- 2) 首藤紘，岡本敏彦：有機合成化学協会誌，32，670(1974)。
- 3) 喜谷喜徳，野路雅英，稲垣健治：化学の領域，32，9(1978)。
- 4) A. Furst：chemistry of Chelation in Cancer, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill. (1963)。
- 5) 根本信雄：蛋，核，酵，21，957(1976)。
- 6) 松島泰次郎：遺伝，26，14(1972)。
- 7) 永田親義：化学と生物，12，410(1974)。
- 8) 田辺弘也：化学と工業，28，683(1975)。
- 9) R. J. C. Harris 著，三輪卓爾訳：ガンの知識，岩波書店(1963)。
- 10) 榎村陽太郎：ガンの薬，創元社(1965)。
- 11) 松島泰次郎：化学と生物，10，352(1972)。
- 12) 中川淑郎：化学と工業，21，245(1968)。
- 13) E. Hecker：Naturwissenschaften，54，282(1967)。
- 14) J. C. Arcos, M. F. Argus：Chemical Induction of Cancer, Vol. IIB, Academic Press, New York (1974)。
- 15) J. A. Miller：Carcinogenesis of Chemicals：An Overview, Cancer Research, 30，559(1970)。

非水滴定用試薬

コード番号	品名	品位	包装単位	価 格
5 7 1 0 1	酢 酸	水分0.2 %以下	500ml	800円
5 7 1 0 9	アセトニトリル	水分0.05%以下	500ml	7,000円
5 7 1 1 4	1,4-ジオキサン	水分0.2 %以下	500ml	1,100円
5 7 1 0 2	N, N-ジメチルホルムアミド	水分0.1 %以下	500ml	1,200円
5 7 1 1 1	ピ リ ジ ン	水分0.1 %以下	500ml	2,000円
5 7 1 0 3	N/10-過塩素酸・酢酸溶液	Factor=1.000~1.009	500ml	1,500円
5 7 1 0 4	※IM-ナトリウムメトキシド溶液 (メチルアルコール溶液)	1±0.05Mol.	100ml	1,000円
5 7 1 1 0	N/10-ヘキサデシルトリメチルアンモニウム ヒドロキシド溶液(ベンゼン・メチルアルコール溶液)	Factor=1.000~1.009	100ml	4,000円
5 7 1 1 2	N/10-テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液 (ベンゼン・メチルアルコール溶液)	Factor=1.000~1.009	100ml	5,000円
5 7 1 0 5	クリスタルバイオレット溶液(1 w/v%酢酸溶液)		50ml	650円
5 7 1 0 6	α-ナフトールベンゼイン溶液(0.2w/v%酢酸溶液)		50ml	650円
5 7 1 0 7	チモールブルー溶液(0.1w/v%N, N-ジメチルホルムアミド溶液)		50ml	650円
5 7 1 1 3	アゾバイオレット溶液(0.2w/v%N, N-ジメチルホルムアミド溶液)		50ml	600円
5 7 1 0 8	酢酸第二水銀溶液(3 w/v%酢酸溶液)		200ml	1,400円

油脂試験用

精製 エチルエーテル

容量 1 ℓ 価格 3,300円

本品は「食品添加物等の規格基準」において、即席めん類に含まれる油脂の過酸化物価および酸価の測定法に定められている調製法に従って、過酸物を除去・精製したものです。

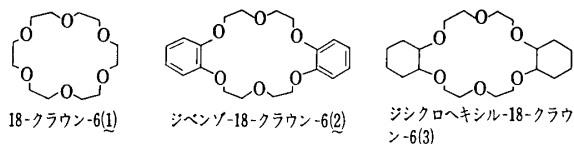
安定剤：硫酸第一鉄(結晶)・水酸化ナトリウム(粒状)を添加。

油脂の過酸化物価、酸化の測定などにご使用ください。

クラウンエーテルおよびクリプタンドの化学(I)

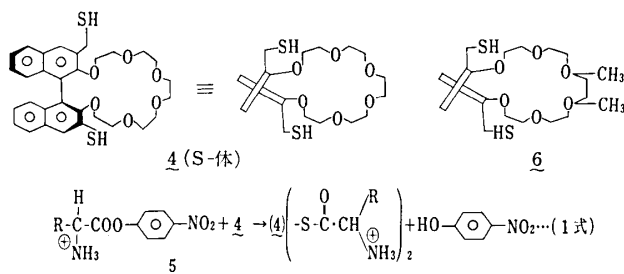
早稲田大学理工学部教授 理学博士 多田 愈

1)はじめに1)クラウンエーテルとはエチレングリコールの大環状エーテルおよびその誘導体の総称で、1967年 Du Pont 社の C.J. Pederson がジベンゾ-18-クラウン(2)を合成したのが最初のものである。2) 現在では18-クラウン-6(1), ジシクロヘキシル-18-クラウン-6(3), 24-クラウン-8類, 15-クラウン-5類等が市販されている。一方クラウンエーテル類の酸素を一部または全部チッ素やイオウに置換したものは広い意味でクラウン化合物と呼ばれるがクリプタンドと呼ぶ場合が多い。クラウンエーテルが最初に発見されたのが約10年前でしかないのに、その普及ぶりはすさまじく、現在では一寸した



研究室なら試薬棚に常備しているであろう。したがって単に反応補助剤としての利用ではもはや注目を浴びることはない。Lehnを中心とするクリプタンドの研究も急速な発展をとげつつあり、クラウンエーテル類が主として硬いカチオン種を捕捉するのに対し、クリプタンド類は遷移金属イオンとか特別な場合にはアニオンを捕捉してしまう。クラウンエーテル類の初期の合成やその静的応用研究にかんしては、すでに大橋、辻本が本誌に解説を行っているが、3) ここ一、二年の進歩はめざましいものがあるので、本稿では最近の進展にスポットライトを当てて解説を試みたい。

2)反応性官能基をもつクラウンエーテル。初期のものとしては Cram によるメルカプトメチル基を持つ4が有名である。このものはビナフル部で分子不整を有し、4で示されるS-体とその鏡像体が存在する。パラニトロフェノールのアミノ酸エステル(5)に4を作用させるとパラ



ニトロフェノールが遊離する(1式)。したがって含水溶媒中では4は加水分解触媒になるわけであるが、その立体選択性を示したのが表1である。Run1とRun2の比較から明らかなようにクラウンエーテルの反応性が非環状ポリエーテル(6)の反応性に比べてはるかに大きい。これはエステル(5)中に存在するアンモニウム基がクラウンエ

ーテルと強い水素結合によって会合するため、4は基質の取り込みと触媒能を持ち合せており、人工酵素モデルとして優れたものである。さらにRun3と4, Run5と

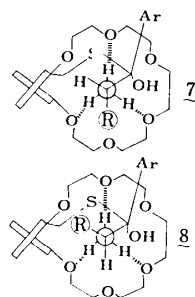
表1. ポリエーテル(4)および(6)によるエステル(5)のチオール分解

Run	Medium	触媒	R (立体配置)	$10^3 k(\text{sec}^{-1})$
1	A	4(S)	CH ₃ (L)	2700
2	A	6	CH ₃ (L)	5.4
3	A	4(S)	PhCH ₂ (L)	200
4	A	4(S)	PhCH ₂ (D)	25
5	B	4(S)	PhCH ₂ (L)	340
6	B	4(R)	PhCH ₂ (L)	41
7	B	4(S)	PhCH ₂ (D)	42
8	B	4(R)	PhCH ₂ (D)	340

A: EtOH-CH₂Cl₂ (8:2), 0.2MAcOH/0.1M (CH₃)₄N·OAc buffer

B: EtOH-CH₂Cl₂ (8:2), 0.3MAcOH/0.1M (CH₃)₄N·OAc buffer

6, Run7と8, Run5と7, Run6と8等の比較から立体特異性が大きいこともすぐ理解出来る。これは4(S)と5(L)の反応の中間体(7)と4(S)と5(L)の反応の中間体(8)の構造から容易に納得出来る。すなわち8ではチオール基

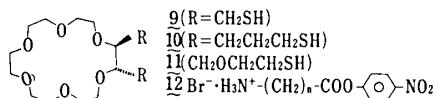


を有するメチレンとエステルのアルキル基Rとの間に立体障害が存在し、7に比し不利な反応経路となっている。このようにクラウンエーテル(4)は取り込み効果、触媒効果、立体特異性を具備した素晴らしい分子設計による酵素モデル化合物である。

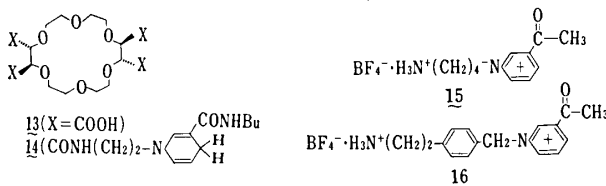
類似の研究として古賀等によってR(+)-酒石酸を原料とする光学活性クラウンエーテル9, 10, 11の合成および触媒能が検討されている。9~11を用いてパラニトロフェニルエステル(12)の分解を試みた結果が表2である。表から分ることはクラウンエーテルのチオール基をもつメチレン鎖の長さでエステル(12)のメチレン鎖との間に活性の相好性があることである。

表2. クラウンエーテル9, 10, 11によるエステル12の分解速度

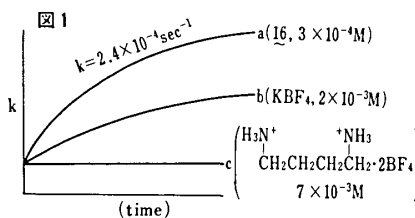
エステル	$10^5 k(\text{sec}^{-1})$			
	none	9	10	11
12 (n=1)	3	1170	50	2500
12 (n=2)	<0.1	0.4	7	2
12 (n=3)	310	6	42	41
12 (n=5)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05



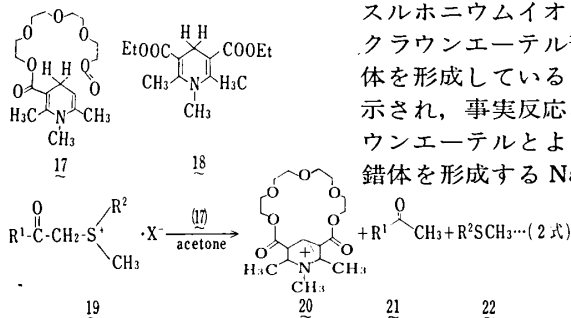
グリシンエステル(12, $n=1$)に対しては10よりも9の方が活性なのに比し, 12($n=2$)や12($n=3$)に対しては9よりも10の方が活性である。また側鎖にエーテル酸素を有する11はいずれの場合も9, 10より高活性である。これらは7や8に類似の反応中間体の形成し易さに関係すると思われ, 11の場合にも側鎖の酸素は中間体のコンホメーションを固定するのに効いているとの説明が行われている。



Lehn等はやはり酒石酸から導かれたクラウンエーテルテトラカルボン酸(13)を, ジヒドロニコチン酸誘導体(14)に導き, モデル還元を試みている⁶⁾。ジヒドロニコチンアミドはNADHやNADPH補酸素の活性中心として, 各種レダクターゼと共働して還元反応を行う。したがって適当な基質を選べば“取込み”および“還元能”を持った酵素-補酵素複合体モデルとなり得るわけである。基質として, 15, 16を用いてアンモニウムをクラウンエーテルに結合させ, ピリジン環に付いたアセチル基の還元を試みている。錯生成定数はいずれも $K=\text{ca.}10^4$



と大きく, 反応速度は15($k=1.2 \times 10^{-4} \text{sec}^{-1}$), 16($k=2.4 \times 10^{-4} \text{sec}^{-1}$)である。この反応は K^+ イオンや $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4\text{N}^+\text{H}_3$ で図1に示される様に阻害される。つまりこの反応が有効になるためには, まず15, 16が14と錯生成することが必要で, K^+ やアンモニウムは15, 16の錯生成を阻害するため還元反応が起らなくなる。Kellog等はジヒドロピリジン環を直接クラウンエーテルに埋め込んだ17を合成し, Hantschエステル(18)と比較し乍らスルホニウムケトン(19)の還元を研究している(2式)⁷⁾。ここで注目されるのは表3中Run 1, 2, 5, 6, において明らかに17が18よりも反応性が高いことである。つまりスルホニウムイオン(19)はクラウンエーテル部と錯体を形成していることが示され, 事実反応はクラウンエーテルとより強い錯体を形成する NaClO_4



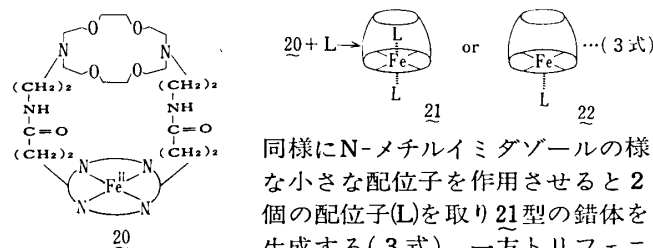
で阻害される。つまり17と19間の錯生成平衡(取り込み)が反応を支配する。これは19($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X}=\text{BF}_4$)

表3. スルホニウムケトン(19)の還元分解

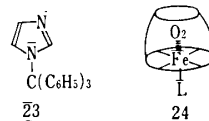
Run	R ¹	R ²	X	還元剤	20%	21%	22%
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	BF ₄	17	43	43	49
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	BF ₄	18	15	15	12
3	OCH ₃	C ₆ H ₅	BF ₄	17	12	12	14
4	OCH ₃	C ₆ H ₅	BF ₄	18	14	14	14
5	C ₆ H ₅	CH ₃	ClO ₄	17	50	50	50
6	C ₆ H ₅	CH ₃	ClO ₄	18	4	2	2

の還元分解に対して17と18を用いた反応の熱力学パラメーターとして17($\Delta G^\circ_{25} = 23.0 \text{Kcal/mol}$, $\Delta H^\circ = 31.6 \text{Kcal/mol}$, $T\Delta S^\circ = +8.6 \text{Kcal/mol}$), 18($\Delta G^\circ_{25} = 26.0 \text{Kcal/mol}$, $\Delta H^\circ = 17.7 \text{Kcal/mol}$, $T\Delta S^\circ = -8.3 \text{Kcal/mol}$)の値からも理解出来る。即ち ΔH° は17の方が大きいにもかかわらず, エントロピー項 $T\Delta S^\circ$ が17の方に優位に作用し, 反応を促進している。

Changは Fe^{II} -ポルフィリンにクラウンエーテルの帽子をかぶせた“Copped Porphyrin”(20)を合成している⁸⁾。このものは酸素に対して弱く, 半減期3分で Fe^{III} 錯体に酸化されて, 酸素(O_2)担体とはなり得ない。



同様にN-メチルイミダゾールの様な小さな配位子を作用させると2個の配位子(L)を取り21型の錯体を生成する(3式)。一方トリフェニルメチルイミダゾール(23)を作用させると, クラウンエーテルでふたをされた上方には23を配位させる空間的余裕がないため下方にのみ配位子を有する錯体(22)を生成する。



この22は酸素を上方に配位させることが出来て酸素錯体(24)を生成する。このものはかなり安定性があり, 室温での半減期も1時間以上になる。この例ではクラウンエーテルは空間制限を与えるのみで, その配位能を利用しているわけではないが, クラウン部は本質的には金属イオンを捕捉することが出来る。クラウン部の構造に改良を加えなければならないかも知れないが, 遷移金属イオンを配位させることにより, ポルフィリンからの電子移動を助ける光合成モデル系が出来上がるかも知れない。今後の発展が大いに期待される分野である。

文 献

- 1) 総説, a) C. J. Pederson and H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **11**, 16 (1972).
b) J. J. Christensen, D. J. Eatough, and R. M. Izatt, *Chem. Rev.*, **74**, 351 (1974).
c) G. W. Gokel and H. D. Durst, *Synthesis*, 1976, 168.
d) 小田, 庄野, 田伏綱, “クラウンエーテルの化学”, 化学同人(京都), 1978.
e) 平岡, “クラウン化合物”, 講談社(東京), 1978.
- 2) C. J. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2495, 7017 (1967).
- 3) 大橋, 辻本, 本誌, **80**, 1394, 81, 1410 (1976).
- 4) Y. Chao and D. J. Cram, *J. Am. Soc.*, **98**, 1015 (1976).
- 5) K. Matsui and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1115.
- 6) J.-P. Behr and J.-M. Lehn, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1978, 143.
- 7) T. J. van Berger and R. M. Kellog, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3882 (1977).
- 8) C. K. Chang, *ibid*, **99**, 2819 (1977).

疑似無重力の中の生物実験

山形大学理学部教授 理学博士 中 沢 信 午

本当の無重力条件は地球をはなれて宇宙空間へ出なければ得られるものでない。しかし無重力に似た条件ならば地上でも、また地上に近い空間でも得られる。それを疑似無重力(simulated weightlessness)とよび、生物現象の実験条件のあたらしい分野として台頭しつつある。

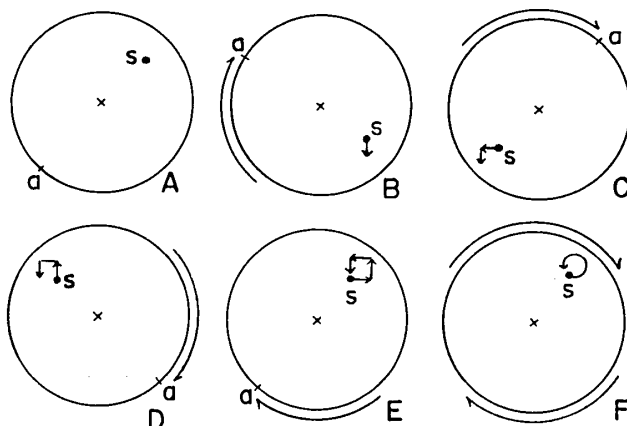
宇宙飛行士は無重力下における機械操作の訓練を、まず地上で受けねばならない。その一方法として、水中訓練がある。1959～1969年にかけて、この方法がさかんに用いられていた。しかるべき衣服に身を包んで、水中にもぐり、自身の体重も軽くなり、まわりの諸道具も軽くなった状態での動作を訓練するのである。しかし、これには困難なことも付随してくる。何と云っても、身体の内部までも無重力に近づけることはこの方法ではできない。したがって血液の流れや呼吸など、生理活動はいずれとして重力の下にあるのである。これでは無重力下の訓練は本当にはできない。

もう一つの方法として、急降下する飛行機内で無重力に近い状態が得られる。この場合は水中訓練とちがい、身体の内部まで降下を共にするから、全身がほとんど無重力におかれたこととなる。しかし何と云っても、長く30秒という短かい時間しかないから、長時間にわたる訓練はできない。のみならず、急降下のあとは急上昇(pull-outs)が行なわれ、この時には通常の重力の2～3倍という強い重力の下におかれる結果となり、これをくり返すと身体の機能に重大な悪影響もあるといわれる。さらにまた、この訓練は天候に左右され、機内の広さにも制限がある。

近年ドイツの Bonn にある航空宇宙旅行研究機関(D F V L R = Deutsche Forschungs-und Versuchsanstalt für Luftund Raumfahrt)の航空医学研究所(Institut für Flugmedizin)でもしろい実験がなされつつある。図1 Aを見ていただきたい。シリンダーの中に空気がある場合、その空気中にある砂粒(S)はただ垂直に落下する。しかし空気でなく油のように粘性の高い物質で満たされていれば、この砂粒は、ゆっくりと、だがやはり垂直に落下する。ところが、もしもシリンダーが、長軸を水平に置いてそのまわりに回転したらどうなるであろうか。粘性の高い物質内を落下する砂粒は、シリンダーの回転に応じて落下の向きを変え、シリンダーが1回転すると、砂粒はそれと反対方向へ1回転して、もとの位置へもどる(図1 F)。この推移を分析して図解すると図1 A～Eのようになる。図1 Aを出発点とし、砂粒と対称の側の外壁に「a」とマークし、回転を追跡する。シリンダーが不連続に動いて図1 Bに止まったとすると、ここで砂粒は矢印のように落下する。次にまたシリンダーがCの位置にくると、こんどは砂粒はあらたな矢印の

方向に落下する。

図1 回転による疑似無重力、粘性の高い物質を満たしたシリンダーが回転すると、中におかれた比重のやや大きい小物体(S)は、シリンダーと逆方向に回転するのみで、シリンダー内の同じ位置に止まるから、下まで落下せず、無重力に近い状態におかれたこととなる。(Briegleb et al¹⁾の図解より改変)



こうしてシリンダーが1回転してEの位置へくると、砂粒はもとの位置へもどったこととなる。シリンダーが連続的に回転すれば、砂粒も円を描いて回転する(図1 F)。もちろん容器内の物質の粘性、砂粒の比重、シリンダーの回転速度などによって砂粒の動きは変わる。あまりに回転がはやいと砂粒は遠心力により周辺におしやられるであろう。理想的な場合には、砂粒は容器に対しておなじ位置に止まり、動いていないことが、回転顕微鏡で確かめられている。回転顕微鏡は回転しつつある透明な容器に対物レンズを近づけ、容器内の特定の位置が1回転ごとに視野に入るのを、映画式にとらえるのである。

さて生物体は細胞で構築され、細胞の内部は粘性の高い原形質によって満たされ、原形質は連続相としての細胞質と、その中に分散する核、プラスチド、ミトコンドリア、油滴その他からできている。細胞質の粘性は水よりも高く、18℃でウニの卵の細胞質粘性は水の3倍($\eta = 0.03$)、アメーバでは水の2倍、粘菌では水の9倍などの値が知られている。したがって、細胞質よりも比重の大きい核、プラスチドなどは静止状態ではゆっくりと細胞内を落下する。ただしこれは生物によって、また細胞によって異なる。もしも細胞を適当なスピードで回転すると、そうした細胞内の小物体は、さきのシリンダー内

の砂粒のように、細胞内で落下せず、浮上もせず、無重力におかれたのとおなじ状態を保ちつづける。

この方法によって、通常は一方からはたらく重力の下で進行する生物現象がどのようなになるか、それを実験するのである。

1例を紹介しよう。ナズナに近い植物レピディウム (*Lepidium sativum*) の根冠の細胞では核が上端に、小胞体が下端にある。これは細胞内を落下したデンプン粒が小胞体に触れ、それが刺激となって、そこに小胞体の発達を保持しているのだ、と考えられる。こころみに重力に対して根を数時間にわたり倒立しておくと、同一細胞で、こんどは小胞体があらたな下端 (もとの上端) にも形成される。したがって小胞体の位置は重力の方向により決定されているわけである。

そこで実験的に、種子をまいてから水平軸のまわりに毎分2回のスピードで回転させながら発芽させてみる。疑似無重力条件である。こうして発芽すると、根は水平方向に伸長する。これを2%の KMnO_4 で固定し、電顕像によって小胞体の形成をしらべる。静止培養したときには、小胞体の膜構造が細胞膜と平行にならんでいるが、回転して疑似無重力とした条件では小胞体の構造は不規則になり、またデンプン粒は核と小胞体との中間に分散し、決して沈下することはない。だが小胞体の形成位置は静止条件で発芽した時とおなじく、根冠の先端方向、すなわち通常の場合の下端にあることが知られた。この事実から考察して、通常の場合で細胞の下端に小胞体が生ずるのは、重力の向きによるものではなく、細胞自身に内在する“極性”にもとづくということである。そして、この第1次の小胞体は、その後に細胞を回転しても、その位置を変えることはなく、それ以後に生ずる第2次小胞体は、こんどは重力によってその位置が定まる。それゆえに、根を倒立しておけば、新しい下端に小胞体ができる結果となる。これはBriegleb博士の実験である²⁾。

カナダモ (*Elodea canadensis*) の葉に刺 (トゲ) 状の突起細胞がある。この細胞中に多くの顆粒 (1~2 μ) があり、これは比重が小さいゆえに、重力に対して上方に浮き上がっている。この細胞を回転して疑似無重力におくと、数分以内には顆粒が均一に分散する。これは無重力に近い条件でブラウン運動が顆粒をかき乱したことによる。この経過は回転顕微鏡で観察できる。この顆粒分散は細胞の形態に何も変化をもたらしなかった³⁾。

カエルの卵がふ化して胚になった時に、回転器に入れて2~4℃で毎分900回転させ、回転顕微鏡で観察した結果、胚には正常の耳原基が生じた。したがって、耳の原基が体のどこに分化するかは、重力の向きによるのではなく、体内に固有の“場”によって決定するものと推察される⁴⁾。同様の結果はソ連の宇宙船内での実験でもみられている⁵⁾。また同種のカエルの未受精卵をチューブに入れて、毎分90回転させながら受精させ、5日間の回転後にとり出して固定し、電顕で調査した。その結果、上皮組織にはすでに不動毛と運動毛とが区別されるまでに発達していた。その構造は正常条件で発生したものと完全におなじであった。したがって、回転中の分化は体内に固有の極性にしたがって行なわれたとみられる⁵⁾。

筆者は水中で不規則に回転させることによって、一種の疑似無重力条件をつくり、細胞の形態形成を実験した^{6,7)}。ウニ (*Hemicentrotus*) の未受精卵を海水とともにガラス器に入れ、マグネチック・スターラーでかくはんしながら精子を加えた。海水の回転は表面に浮かした木片が毎分24回転する程度である。このウニ卵は静水中で受精率99%以上であった。回転海水中でもこの受精率は変わりなく、140分後にとり出して鏡検すると99%以上の卵が2細胞に分裂し、15時間後には正常の胞胚が形成していた。これを静水にうつすと、いずれも正常のブルテウス幼生にまで発生した。それ以後の発生は追跡されていない。海水の回転がより速く、木片が毎分78回転におよぶと、おそらく卵の衝突による2次的な害があらわれ、受精は不完全で約30%にとどまる。以後の発生も4~8細胞まで分裂して止まる。回転がおそい場合に正常の胞胚まで進行した事実は、卵が不規則回転して疑似無重力におかれても、自身に固有の極性にしたがって分化しうることを示している。

自身に固有の極性がない細胞では疑似無重力の条件で発生することができない。ヒバマタ (*Eucus*) の卵を受精直後にとって、上と同様に回転海水中におくと、重力も光も熱も、卵のまわりで均一化され、静止条件では仮根が形成する受精後12時間に至っても、なお回転卵では仮根形成がみられない。がしかし、その卵をひとたび静水中にうつすと、にわかに仮根形成がはじまる。受精後8時間も静水中においてから、それをとって回転させたのでは、回転中にも仮根ができる。この事実は、受精後7時間までは卵細胞がまだ自身の極性をもたず、8時間たつと外界の勾配によって極性をもつようになることを示している。

以上のように、疑似無重力条件でも、生体自身が保有する極性があるかぎり、生理的過程は正常に進行するようである。だがしかし、何といっても実験時間が短かいから、長期にわたって生物は無重力の中でも正常の生命を維持できるかどうか、それは未知である。のみならず心理的活動が無重力下でどうなるか、これも長期にわたっては未知であろうし、また、生物は今日まで重力のある地上に適応して幾千万年を経たのであるから、今後永久に無重力の世界に移動したとすれば、新しい適応が生じ、生理的にも形態的にも、認識論的にも、多くの変化が生ずるのではないだろうか。

化学反応そのものは重力の有無にかかわらず変化あるまい。だが化学実験室が無重力の世界におかれたとすると、器具や実験操作に大きな変革があるにちがいない。生物体は多くの化学反応を包含する実験室である。

文 献

- 1) Briegleb, W. et al.: Umschau in Wissensch. und Technik 76, Hft. 19, S. 621(1976)
- 2) Briegleb, W.: Naturwiss. 63, 343(1976)
- 3) ———: DFVR Raumfahrt Forsch. und Entw. Arb. Dez. 1975, S. 35(1975)
- 4) ———: Life Sci. Space Res. 12, 177(1974)
- 5) Neubert, J. et al.: Deut. Luft. Raumfahrt For. 76-66, 1(1976)
- 6) Nakazawa, S.: Bull. Yamagata Univ. Nat. Sci. 7, 167(1969)
- 7) ———: Naturwiss. 56, 642(1969)



薬学の先駆者・太田雄寧 (17)

根本 曾代子

薬学進歩に卓絶せる著作活動

太田雄寧 (1851—81) は明治5年、21歳の時に単身アメリカに渡り、初めて正規の薬学を修めた先覚者である。すぐれた国際的見識と学殖を筆一本に託して、発展途上の薬学進歩の使命感に全精力を燃焼し、30歳の若さで忽然と劇的な生涯を閉じた。多数に上る著作が、火のような学問への情熱を偲ばせる。

幕末の動乱の中で

嘉永4年 (1851) と言えば、極東に市場を求める欧米諸国の目が、日本に集中して、幕府を脅かしていた頃、この年1月18日、太田雄寧は武州川越 (今の埼玉県川越市) 鶴ヶ島村の豪農、大島新右衛門の長男として生まれ、幼名を善貞と名付けられた。

封建社会では家職は世襲するならわしであったが、庶民にとって、出世につながる転身の便法といえば、医師か僧侶になるより仕方がなかった。

医業を選んだ雄寧の父は、蘭方を修めて江戸牛込に移住し、太田宗貞と改めて、蘭方医として名声を高めた。雄寧10歳の時、弟盛造が生まれた喜びもつかのま、母が病没する不幸に見舞われた。幸い義母は生母に劣らぬ心やさしい人で、兄弟を実子のようにいつくしみ育てた。

すでに開国に踏み切った幕府は、尊皇攘夷派との対決が激化する内憂外患の元治元年 (1864)、13歳の雄寧は、父の命で、蘭方大家松本良順の家塾に内弟子として入門し、きびしい蘭学修業に明け暮れた。

松本良順は長崎でオランダ軍医ボンベに学んだ高弟で、当時下谷御徒町にあった幕府の西洋医学所頭取として、同軍医総長兼將軍侍医を務める要職にあった。松本頭取宅は医学所の庭つづきにあった。

慶応2年 (1866) 15歳の雄寧は、蘭学のいちじるしい進境が認められて、西洋医学所入学が許可された。西洋医学所といっても、旧旗本屋敷を改造した畳敷きの大広間に、寺小屋式の机を雑然と並べただけの教室で、附属病院の設備はなかった。課目は、究理 (物理)、舍密 (化学)、解剖、薬剤、生理、病理、内科、外科で、もっぱらオランダの医薬書の訳読にとどまった。蘭書の多くは、英・独の原書を翻訳したものであった。指導は助教の足立寛 (のちの陸軍軍医総監)、渡辺洪基 (のちの初代帝国大学総長)、田代基徳らが受け持った。

50人足らずの学生の中には、大沢謙二 (のちの東京大学教授)、石黒忠恵 (のちの陸軍軍医総監) を初め、後年名をあげた多士済々ぞろいであった。年長の先輩にまじって、最年少の太田雄寧は相手にされなかったが、臆するふうもなく黙々と学習に励んだ。

雄寧の非凡な胆力が先輩たちに見直されたのは、彼が16歳の時、師良順の使いで横浜での所用をすませ、夜更けの戻り道での出来事であった。昼でも物騒な鈴ヶ森刑場にさし掛ると、だしぬけに暗闇から白刃を突きつけられ「身ぐるみおいて行け」とおどかされた。このとき雄寧すこしもさわがず、「品川で10両の金を受取る当てがある」と雲助を従え、白白明けに品川宿場にたどり着くと、早立ちの旅人が連れ立ってきた。ここぞと脇差を抜き放って大声をあげ、雲助を追いはらった肝玉と機転は人びとを驚かせた。良順は頼もしい門下を評して「事理を弁ずるに明瞭なること火の如く、大人も及ばず」と。

そのころ幕府の危機迫る険悪な情勢は、教室内にも波及して、学習はもっぱら、松本軍医総長の指揮下に、傷病者の応急処置など、軍隊医薬の実習に重点がおかれた。

かくて徳川慶喜が大政を奉還、最悪の討幕の密勅が薩長両藩に下るとともに、慶応4年 (1868) 早々、随所で両軍の激突が展開された。

4月初め、松本軍医総長は17歳の太田雄寧ら腹心の部下数名と従軍医団を結成、新選組隊長近藤勇らの旧幕軍に合流して江戸を脱出した。会津へ落ちる途中、官軍の猛攻に会って一行は離散した。九死に一生を得た雄寧は、ひそかに牛込の実家に舞い戻った。松本良順は捕えられて投獄の憂き目を見た。

新風のまにまに

雄寧は父の医業を継いで、診療に従事しながら、移り変わる時勢を静観していた。この年慶応4年7月、江戸を東京と改称、9月8日には明治と改元、明春を期して東京遷都が布告された。

同じ年に福地桜痴が「江湖新聞」を創刊して視聴をあつめたが、時の動きに敏感な雄寧は啓発されるところが多かった。年が明けて明治2年 (1869) 春、福地桜痴が湯島天神下で英仏語教授を始めると、早速入門して、医業のかたわら、語学の勉強に力を注いだ。

この年11月21日、父太田宗貞が60歳で世を去った。18歳で家長となった太田雄寧の肩には、義母と8歳の弟の扶養義務が負わされた。弟は父の生家大島家の名称を継いだ。

一方、捕われの身となった恩師松本良順は、放免されると、念願の洋式医学校と付属病院を早稲田に創設して、明治3年 (1870) 10月開校の運びとなった。良順は愛弟子の雄寧を医学校学監に任じ、長男の松本銈太郎に製薬化学教授を命じた。銈太郎は幕府留学生として、オランダで初めて化学を研修した英才である。時に雄寧19歳、銈太郎18歳、ともに良順自慢の双璧の俊秀である。

ところが発足後まもなくの明治4年 (1871) 春、不測

の転換を迫られた。陸軍の医事制度を編制するに当たり、兵部省に軍医寮がおかれ、初代軍医頭(のちの軍医総監)に旧幕の軍医総長の実績が買われて、松本良順がその衝に当たることになった。やむなく医学校は閉鎖され、付属病院は軍事病院に借り上げが決まる。

雄寧は医学校の残務整理が一段落すると、予定通り軍医寮に出仕して、軍医の任務に服した。

米国留学の雄志

そのころ和漢以外の洋薬は、国産品は皆無で、輸入に頼らざるを得なかった。しかも取扱い業者の洋薬知識が幼稚で、悪質外国商人の口車に乗せられ、贗薬や粗悪薬品が市場に流通する有様であった。

軍医寮はこのような事態に対応して、薬品検査は入念に行われた。松本軍医頭は医薬品の国産化に着目し、銈太郎を開拓者とする期待を寄せて、ベルリン大学で本格的な製薬化学研究に渡欧させたのである。

銈太郎の洋行は、雄寧のライバル意識を刺激した形で、アメリカ留学を決断する動機となる。彼の沈着な状況判断は、少年時代から定評があり、外見に似合わぬ豪胆とあいまって、難局打開に際し、遺憾なく発揮される。

当時官費の文部省留学生は、主に英・仏・独の西欧諸国に多く派遣された。まだ多分に封建臭の抜け切らない官尊民卑の社会通念のなかで、背景のない一民間人として、自由民主的なアメリカ留学を選んだ意図がうかがえる。ことに歴史の浅いアメリカには、短期の薬学校のあるのが好都合であった。それにそのころの渡欧は米国経由で、大西洋を横断する迂回コースが、往復に日数がかかることも、米国留学を有利なものにした。

太田雄寧は、松本軍医頭の了解を得て軍医寮を辞め、学資を工面して、義母と弟を親戚に預け、渡米準備をととのえた。明治5年(1872)12月、21歳の雄寧青年は、当時メリケンと呼ばれたアメリカを目指して、希望と一抹の不安を胸底に秘め、横浜から孤立無援の壮途に上ったのである。

20数日の船旅を終えて、サンフランシスコから、日本ではやっと新橋・横浜間に開通したばかりで、陸蒸気と人びとをおどろかせた汽車で、大陸を横断して、約1週間後に最初の目的地、フィラデルフィアに到着した。ここは1776年に独立宣言が行われた歴史的な都市である。

薬育機関では米国最古のフィラデルフィア薬学校に入ったが、彼の志向に適さなかったとみえて、まもなく紐育の薬学校に転校した。学生は約260名中、日本人は最初の太田雄寧ただひとりであった。学課は、化学、製薬学、薬物学、本草学、分析などで、各自専攻科目を選択できる便宜があった。

彼は製薬学と薬物学を選び、チャンドレル教授の実地指導を受け、余暇には製薬工場や薬局を見学して、見聞を広めた。学友は好意的で、皿洗いやメッセンジャーなどのアルバイトの世話も気軽に引き受けてくれた。一応薬剤師としての課程を修了し、明治7年(1874)の23歳の春、意気揚々として2年ぶりに東京の土を踏みしめた。

新生面をひらく

しかし、現実には依然として、薬品製造の理想には程遠い時機尚早が痛感された。そこで再出発の方向を見きわめるまでの1年間、愛媛県立医学校校長兼病院長に就任した。月俸100円。

職務に精励する寸暇を惜しんで、アメリカで学んだ薬学や語学の実力を生かす最良の方法を熟考の末、さしあたり翻訳によって、薬学に寄与する結論に達し、計画を進めた。

学生の中から、有能な協力者に選んだ岩井楨三(のち李王世子侍医)、二神寛治(のち東京医事新誌3代主幹)の両名を同伴して、明治8年(1875)4月上京した。麹町に居を構えて、翻訳の広告をすると、たちまち諸方からの依頼が殺到する予想外の繁盛ぶりであった。

時あたかも近代化政策の波に乗って、官民を問わず、欧米の先進文化を取り入れ、理解するために、文書や専門書の翻訳は焦眉の急であった。しかし練達の士はまれであったから、新星のごとく現れた太田雄寧は一躍、時代の寵児として時めいた。

新進翻訳家太田雄寧は、高官や豪商連が乗り回す家用馬車で、風を切って目抜き通りを疾駆する得意の絶頂にあった。

晩節を飾る偉業

さらに時局に対応する著述に乗り出して、明治9年(1876)3月、第一作「薬舗心得草」3巻を刊行した。これは明治7年、西欧の医薬分業に基づく「医制」が公布され、薬舗(薬局)薬舗主(薬剤師)の役割が規定されたので、近代医療を分担する薬舗主が、早急に旧態を脱皮する自覚を示唆した啓蒙書である。

一方、明治8年の内務省衛生局創設を機に、医薬雑誌を企画、外国誌を参照して、明治10年(1887)1月、衛生法規、医薬記事を収載した小冊子「東京医事新誌」第1号を創刊する。この種雑誌のさきがけである。

すでに薬学教育が発足したが、まだ日本語の薬学教科書が無く、薬学進歩普及のために、原書の翻訳が急務であった。太田雄寧は年来の本懐をとげる烈々とした熱意を訳述に傾注し、わずか数年の間に、驚異的な多数著作を矢つぎ早に出版する超人的な早業を演じる。

偉業を伝える書目は、薬物学大意5巻、新式化学10巻、獣医薬物学1巻、薬物鑑法3巻、新訂各国薬量一覧、原素表一覧、用薬必携、独米薬局方一覧、酸類及び塩類之表、袖珍分量考1巻、民間四季養生心得1巻、温泉論5巻、儒門医薬4巻、看護心得1巻などである。

不眠不休のひたむきな著作活動はついに力尽きて、明治14年(1881)7月18日、惜しまれつつ、30歳の雄々しい玉の緒は断たれた。八重子夫人との間に儲けた4歳の雄子は、成人して養子を迎え、部下が補佐して、「東京医事新誌」発行の遺業再建の地盤を固めた。

これより先、よきライバルであった松本銈太郎はドイツ化学会で囑望されたが、発病して帰国後、雄寧に先立つ明治12年、27歳の花の生涯を終り、父良順を歎かせた。

〈編集後記〉

秋冷の候を迎え、諸先生はじめ、ご愛読の皆さまにはますますご健勝のことと拝察申し上げます。お蔭様で53年第4号(通巻第90号)をお手もとにお送り申し上げます。

この度は新たに静岡大の水野先生に発癌物質についてご執筆載しました。発癌は現代人の健康上の重大事項でありますので大方の読者の興味をそそることと存じます。また、多田先生にはクラウン化合物について書いて載しました。ご厚情の程有難く厚くお礼申し上げます。

ご愛読者の皆様にはこの秋を心ゆくまで読書、勉強に集中されることと存じます。本誌についてのご意見もどしどしお寄せ下さい。今後のご参考にさせて載さたく存じております。

(編集後記 山田)

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	TEL 0489 (31) 1 3 3 1
伊勢原工場	〒259-11 神奈川県伊勢原市鈴川21番地	TEL 0463 (94) 8 5 3 1
柵原工場	〒708-15 岡山県久米郡柵原町藤原30番地	TEL 08686 (2) 0 7 1 0
大阪支店	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地	TEL 06 (231) 16 7 2 ~ 4
札幌出張所	〒061-01 札幌市豊平区里塚314-3番地	TEL 011 (882) 15 1 1 ~ 4
仙台出張所	〒983 宮城県仙台市日の出町1丁目7番9号	TEL 0222 (94) 01 7 5 ~ 6
埼玉出張所	〒364 埼玉県北本市大字北中丸字上手2152	TEL 0485 (92) 2 3 6 1
国分寺出張所	〒185 東京都国分寺市東元町3丁目4番19号	TEL 0423 (24) 5 3 1 1
京葉出張所	〒280 千葉県千葉市今井町2丁目14番15号	TEL 0472 (61) 13 0 3 ~ 4
京浜出張所	〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町2055番地	TEL 045 (542) 08 0 1 ~ 3
湘南出張所	〒254 神奈川県平塚市大神2153番地	TEL 0463 (55) 20 5 1 ~ 3
静岡出張所	〒422 静岡県静岡市中村町393番地	TEL 0542 (81) 2 0 1 0
中京出張所	〒491 愛知県一宮市大和町妙興寺字中之町4番地	TEL 0586 (24) 1 7 2 5
九州出張所	〒804 北九州市戸畑区天神2丁目2番14号	TEL 093 (881) 39 6 1 ~ 2
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	TEL 0286 (53) 3 7 2 4
広島営業所	〒730 広島県広島市大州1丁目7番2号	TEL 0822 (85) 6 2 2 1
筑波営業所	〒300-21 茨城県筑波郡谷田部町大字通横場2336	TEL 02975 (5) 1 8 7 0
草加分室	〒340 埼玉県草加市稲荷町2048番地	TEL 0489 (31) 3 2 9 2