

昭和五十四年七月一日発行



1979 No.3

(通巻93号)

発行者 関東化学株式会社

# CHEMICAL TIMES

目

次

(通巻ページ)

|                        |                          |       |
|------------------------|--------------------------|-------|
| 工業分析化学随説 (LXIII).....  | 東北大学名誉教授 理学博士 加藤多喜雄..... | 1626  |
| 発ガン・制ガン関連物質の展望(Ⅳ)..... | 茨城大学工学部教授 理学博士 武井信典..... | 1629  |
| 尿中の薬毒物の分析(Ⅺ).....      | 静岡大学農学部教授 農学博士 水野卓.....  | 1635  |
| 薬学の先駆者・朝比奈泰彦(20).....  | 科学警察研究所 医学博士 丹羽口徹吉.....  | 1638  |
| ~~~~~                  | ~~~~~                    | ~~~~~ |
| お 願 い.....             | ~~~~~                    | 1640  |

ケミカルタイムス編集委員会  
編集責任者 山田 博

KANTO CHEMICAL CO., INC.

## 工業分析化学随説 (LXIII)

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

微量の金属イオンの吸光光度定量法に対し陽イオン性の界面活性剤である第4級アンモニウム塩の利用が種々検討され、特に分析感度の点で大きな成果が得られている。そして、このような結果は界面活性剤がミセルをつくっている濃度領域において得られるもので、ミセルの存在により金属イオンと有機配位子が高次の錯体をつくり易くなることが感度上昇の原因であるとされている。ミセルがこうした結果を与える理由については、一つには弱酸である有機配位子がミセルの存在により酸解離を起し易くなっていることがあげられている。この点については前回のこの項で紹介したように、陽電荷を持った第4級アンモニウムイオンの集合体であるミセルと有機配位子の間の相互作用により実際に酸解離が促進されているとする考え方と、陽電荷の分布しているミセル表面に接する液相はbulkの液相とは異なる性質を持っており、このような環境のもとにおける弱酸の酸解離はbulkの液相を基準として見ると促進された結果となるとする考え方があられる。何れの原因によるとしても、pHのようにbulkの液相についての値を基準とすれば、ミセルの表面における水素イオンを解離した配位子の濃度が増加し、金属イオンと錯体をつくり易くなっていると考えてよいことになるが、さらに、ミセル共存下における金属錯体の生成についての具体的な検討結果の若干を紹介することにする。

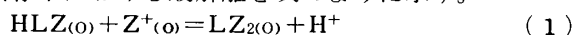
金属イオンの吸光光度定量法に第4級アンモニウム塩の共存を利用した初期には界面活性剤がミセルを形成することは特に考慮せず、界面活性剤のすべての濃度域で単量体として溶解しているとして、反応系への関与を検討している例が多い。しかし、その後、定量法に対する第4級アンモニウム塩の添加効果がcmc以上の濃度域で起ることが知られてからは、ミセルの表面における金属錯体の生成、あるいは、ミセルの関与した金属イオン、有機配位子および第4級アンモニウムイオンからなる三元錯体の生成、というような考え方で、この反応系は検討されている。

まず、前の考え方によるものとして、小原等<sup>1)</sup>および小原<sup>2)</sup>の第4級アンモニウム塩のミセル共存下におけるスルホフタレン系の配位子であるエリオクロムシアニンR(ECR)等と $\text{Be}^{2+}$ の錯体生成反応を検討した報告がある。小原等はミセルの存在しないとき $\text{Be}^{2+}$ がECRと1:1の錯体をつくるのに対し、ミセルが存在すると1:2の高次錯体をつくることを認め、この原因として、ECRがスルホン基により陽電荷の分布したミセル表面に吸着され、ミセルの陽電荷と配位子の双極子との相互作用により水酸基の酸解離が促進され、その結果、ミセル表面に配位子が局部的に濃縮され、また、あたかも溶液のpHを上昇させたときと類似の現象が起るためとしている。また、配位子の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移に基づくと考えられる吸収帯の吸収

強度が1:1錯体のその加成性から予想される値よりも大きいことは $\text{Be}^{2+}$ と配位子の結合様式がミセル不存のときとは異なり、励起状態における遷移モーメントが増加するためと推測している。さらに、ミセル存在のもとで生成した高次錯体はベンゼン、トルエン、四塩化炭素-ブチルアルコールに抽出され、抽出液の吸収スペクトルが水溶液相のそれと殆んど同一であることから、生成した錯体はミセルの表面あるいはその内部の何れの相に存在する場合も電子状態に変化はないと推定している。次で小原は $\text{Be}^{2+}$ とECRの錯体生成反応を鎖状高分子イオンを与えるポリビニルベンジルトリメチルアンモニウム塩、および非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレンソルビタンラウリルエステルの共存する系で検討し、鎖状高分子イオン共存系では第4級アンモニウム塩のミセル共存系と同様高次錯体を生成するが、その程度は低く、また、非イオン性界面活性剤共存系では高次化は起らないことを認めている。そして、このような事実は酸解離の促進等主として電荷集合体の持つ電荷の効果の大きい鎖状高分子イオン、および電荷を持たず、配位子との相互作用による濃縮効果の大きい非イオン性界面活性剤がそれぞれ単独に存在する場合高次化反応は不完全で、高次錯体生成反応には電荷集合体の電荷とともに、ミセル表面への配位子の吸着濃縮や、ミセルによる可溶化が関与していることを示唆するとしている。また、第4級アンモニウム塩の濃度の増加により高次錯体の生成が抑制されることを認め、これは単位電荷集合体当りの配位子濃度の減少、および配位子に対する金属イオンと第4級アンモニウムイオンの競合反応に起因するとしている。以上これらの報告では第4級アンモニウム塩のミセル共存下における金属イオンと有機配位子の高次錯体の生成反応はミセルによる酸解離の促進、およびミセル表面への配位子の吸着濃縮が大きな原因となっているが、具体的にどの程度の濃縮が行なわれているかは示されていない。これはミセルおよび配位子の濃度によることになるが、配位子の共存する実験条件のもとにおける第4級アンモニウム塩のcmcおよびミセルをつくるときの会合数を知る必要があり、会合数を求める簡単な実験方法の開発が望まれる。

次に金属錯体の生成反応に対する第4級アンモニウム塩のミセルの共存効果を金属イオン-有機配位子-第4級アンモニウムイオンから成る三元錯体のミセルへの抽出反応として取り扱う方法には西田等の報告がある。西田等<sup>3)</sup>は配位子および金属錯体を含む溶液に第4級アンモニウム塩を加えると第4級アンモニウムイオンを含むイオン対の沈殿を生ずるが、第4級アンモニウム塩の濃度がcmcを越えると沈殿は消失することにより、ミセルが沈殿を可溶化したとし、これをミセルによる抽出反応として抽出反応の取り扱いを適用している。

まず配位子  $HL^-$  の第4級アンモニウム塩  $Z^+Cl^-$  のミセル共存下における酸解離を次のように示す。

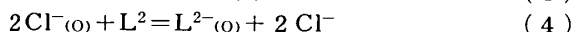
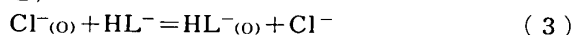


ここで  $o$  はミセル相を示す。これにより見かけの酸解離定数  $Ka_2$  は次のようになる。

$$Ka_2 = \frac{[LZ_2]_o[H^+]}{[HLZ]_o} = \frac{[LZ_2]_o/[L^{2-}]}{[HLZ]_o/[HL^-]} \times \frac{[L^{2-}][H^+]}{[HL^-]} = \frac{K_{DL}}{K_{DHL}} \times Ka_2 \quad (2)$$

したがって、ミセルの存在により  $Ka_2 > Ka_2$  となるのは  $L^{2-}$  のミセル相と水相の間の分配比が  $HL^-$  のそれより大きいと考える。

次に  $Z^+Cl^-$  のミセルによる  $HL^-$ ,  $L^{2-}$  の抽出を次のように示すと、



ミセル相内の  $HL^-$ ,  $L^{2-}$  の濃度比は次のように表わされる。

$$\frac{[HL^-]_o}{[L^{2-}]_o} = \frac{Kex_1[Cl^-](H^+)}{Kex_2[Cl^-]_oKa_2} \quad (5)$$

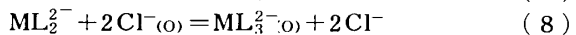
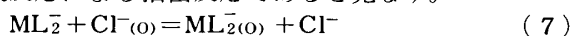
ここで  $Kex_1$ ,  $Kex_2$  は反応 (3), (4) による  $HL^-$ ,  $L^{2-}$  の抽出定数,  $Cl^-$  に対する添字  $o$  はミセル表面についてのものであることを示す。

これより、

$$\frac{[L^{2-}]_o[H^+]}{[HL^-]_o} = \frac{Kex_2[Cl^-]_oKa_2}{Kex_1[Cl^-]} = Ka_2 \quad (6)$$

が導かれ、ミセル存在下の  $HL^-$  の酸解離定数  $Ka_2$  は bulk 相およびミセル表面における  $Cl^-$  濃度により変化することになる。この中、bulk 相の  $Cl^-$  濃度による酸解離定数の変化は西田等は配位子クロムアズロール S について確めているが、ミセル表面の  $Cl^-$  濃度による変化は認めていない。同じく第4級アンモニウム塩の共存する系の配位子の抽出反応系では第4級アンモニウム塩の濃度による酸解離定数の変化は確認されており、ミセル系のこの違いは bulk 相の  $Cl^-$  濃度を一定とするときはミセル濃度を変えても  $[Cl^-]_o$  はほぼ一定に保たれるためとしている。このように、西田等はミセル共存下における配位子の反応は抽出反応と同様の扱いにより解析し得るとしているが、ミセル系特有の現象もある点注意を要としている。

次にミセルが共存するときの金属錯体の生成系に対しては、例えば  $M^+$  と電気的に中性な錯体  $ML$  をつくるときはミセルによる単なる可溶化抽出反応と見なし、 $ML_2$ ,  $ML_3^-$  を生成するときは次に示すように陰イオンの交換反応による抽出反応であると見なす。



そして、これにより西田はミセル相内の各錯体の濃度比として次式を示している。

$$\frac{[ML]_o}{[ML_2]_o} = \frac{Kex_1[Cl^-]_{aH}}{Kex_2[Cl^-]_oC_L \cdot K_2} \quad (9)$$

$$\frac{[ML_2]_o}{[ML_3^{2-}]_o} = \frac{Hex_2[Cl^-]_{aH}}{Kex_3[Cl^-]_oC_L \cdot K_3} \quad (10)$$

ここで  $Kex_1$ ,  $Kex_2$ ,  $Kex_3$  は錯体  $ML$ ,  $ML_2$ ,  $ML_3^{2-}$  の抽出定数,  $K_2$ ,  $K_3$  は  $ML_2$ ,  $ML_3^{2-}$  の逐次生成定数,  $C_L$

は平衡時の遊離配位子の全濃度,  $a_H$  は配位子の濃度に関する副反応係数である。そして西田は錯体イオン対の抽出系では錯体の荷電数の大きいもの程よく抽出される例が多いとして、 $Kex_1 \ll Kex_2 \ll Kex_3$  であるとすれば、第4級アンモニウム塩の濃度の増加とともに逐次高次錯体の濃度分布が大となり、第4級アンモニウム塩の濃度が配位子および金属錯体濃度より十分大きくなると、ミセル表面における  $Cl^-$  濃度はほぼ一定となり、その濃度は数 M 以上に達すると、上式より高次錯体が生成し易くなるのは説明し得るとしている。

この西田等は同様の考え方に基づいてこの反応系に対する陰イオンの影響を検討しているが、省略する。

以上のような西田等の扱い方は現在第4級アンモニウムイオンを含む三元錯体の抽出反応が多数検討されているので、ミセルが抽出溶媒と同様の挙動を示すとすれば成立し得ることになる。

これに対しては 8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸- $Fe^{3+(V(V))}$  第4級アンモニウムイオンからなる三元錯体のクロロホルムによる抽出液の吸収スペクトルと抽出を行なわないうきの水溶液の吸収スペクトルがよく似ていること<sup>4)</sup>  $Fe^{3+}$  と 8-ヒドロキシキノリンの錯体が第4級アンモニウム塩のミセルにより可溶化される<sup>5)</sup> こと等により、その類似性がうかがわれる。しかし、 $Fe^{3+}$  と 8-ヒドロキシキノリンのつくる錯体は 1:1, 1:2, 1:3 であるとされており、陽電荷を持つ錯体の抽出を含むことになり、上に示したとは別の反応機構を考える必要がある。また、ミセル共存系でよく見られる溶液の吸光度の経時変化はサイズの大きい三元錯体の沈殿によると云われているが<sup>3-b)6)</sup> 三元錯体を取りこんだ混合ミセルの生成、安定性等についても、ミセルを溶媒と同様に扱うときは考える必要があるように思われる。

界面活性剤の分析化学への利用は第4級アンモニウム塩等陽イオン性のものだけではなく、陰イオン性、非イオン性の界面活性剤も検討されており、特に最近是非イオン性の界面活性剤が盛んに用いられている。

これらについては次の機会に紹介したいと考えている。

## 文 献

- 1) 小原, 石橋, 増崎: 分析化学, **19**, 467(1970).
- 2) 小原: 分析化学, **23**, 39(1974).  
**24**, 525(1975).
- 3) a. 西田, 西田, 佐藤: 分析化学, **23**, 1479(1974).  
b. 西田: ふんせき, **33**(1977).
- 4) 神原, 松前, 長谷部: 分析化学, **19**, 462(1970).  
T.Kambara, M.Sugawara; Bull. Chem. Soc. Jpn., **46**, 500(1973).
- 5) 堀内・西田: 分析化学, **17**, 1325(1968).
- 6) 上野: 分析化学, **20**, 736(1971).

# EASTMAN Organic Chemicals

**EOC**

“4500種類の試薬を国内在庫”



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)

㊞表示許可工場/埼玉県草加市稲荷町2048

電話 0489-31-1331 (代表)

### ■ 分析研究用試薬

超高純度試薬(UGR)

有害金属測定用試薬(PMA)

高速液体クロマトグラフ用溶媒 (HLC-SOL)

原子吸光分析用試薬各種

吸収スペクトル測定用溶媒(UVIR)

イーストマンTLC用シート

カルボン酸自動分析用試薬

### ■ 合成研究用試薬

高純度有機薬品

イーストマンコダック社有機試薬

### ■ 臨床検査用試薬

臨床検査用キットおよび単純試薬

自動分析機器用調製試薬

### ■ ファインケミカルス

中間体各種

# 発ガン・制ガン関連物質の展望(Ⅳ)

## —— 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

### V. 制ガン性多糖類 (35~55, 64, 76~80)

以上に述べてきた制ガン物質は細胞毒物、代謝拮抗・阻害剤などが主であり、たとえ天然物であっても直接ガン細胞に作用し効果を発揮する条件では、宿主は薬の毒性による副作用（白血球減少、脱毛、下痢、食欲減退など）を常に覚悟しなければならないのが現在のガン治療法なのである。ところが、近年、ガン細胞には直接作用しないが、宿主固有の防御機構（広義の免疫、いわゆる宿主仲介性の生体抵抗力増強作用）を或種の天然高分子特に多糖体によって充進させ、充進させた防御機能によってガンを治癒しようとするユニークなアイディア実現

の試みがなされており、副作用が殆んど認められない点に、多大の興味があり、今後の研究発展が待たれている。問題点は残しているが、効果が認められた宿主仲介の制ガン性多糖類を給源別に纏めた。

この他、ガンの免疫療法<sup>(81, 82)</sup>としてウシ型結核菌製剤 BCG (WCWやCWS),<sup>(57)</sup> ヒト型結核菌製剤（丸山ワクチン）,<sup>(59, 60)</sup> コリネバクテリウム死菌,<sup>(58)</sup> 溶連菌弱毒素株菌体制剤(OK-432またはピシバニール)などの使用が試みられている。

また、一方、インターフェロン<sup>(61)</sup>の量産化成功との報にも接している。

### 1) 担子菌類の制ガン性多糖類 (41, 43~47, 64, 76~80)

(主にシロネズミ Sarcoma 180, Sarcoma-37, Ehrlich carcinoma, 吉田肉腫など)

| 多 糖 体 名                        | 主 構 造                                                                            | 給 源                                                                                             |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lentinan<br>(LC-33)<br>(LC-1)  | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 6-D-Glucan<br>DP 5,800~6,500<br>MW 950,000~1,050,000 | <i>Lentinus edodes</i><br>シイタケ子実体                                                               |
| Schizophyllan                  | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 6-D-Glucan<br>MW 40,000~70,000                       | <i>Schizophyllum commune</i><br>スエヒロタケ                                                          |
| Pachyman<br>(Pachymanのスミス分解産物) | $\beta$ -1, 3-D-Glucan<br>DP 700, 255<br>Pachymanの $\beta$ -1, 6-分枝を除去したもの       | <i>Poria cocos</i> のPachymanから調製<br>茯苓（ブクリャウ）                                                   |
| Scleroglucan<br>Sclerotan      | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 6-D-Glucan<br>(3~4 : 1)<br>DP 110 $\beta$ -1, 4結合も存在 | <i>Sclerotium glucanicum</i><br>菌核菌                                                             |
| CPS                            | $\beta$ -1, 3-D-Glucan                                                           | <i>Crepidotus variabilis</i><br>チャヒラタケ                                                          |
| Coriolan                       | $\beta$ -1, 6分枝の $\beta$ -1, 3-D-Glucan                                          | <i>Coriolus versicolor</i><br>カワラタケ菌子体                                                          |
| PS-K                           | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 6分枝の<br>$\beta$ -1, 4-D-Glucan (蛋白を含む)               | <i>Coriolus versicolor</i><br>カワラタケ子実体, 菌糸体                                                     |
| $\beta$ -Glucan                | $\beta$ -1, 3-D-Glucan<br>Glc 45%, Gal 32%, Man 13%<br>L-Ara 7%, Xyl 2%          | <i>Flammulina velutipes</i><br>エノキタケ                                                            |
| $\beta$ -Glucan                | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 4 ; $\beta$ -1, 6-D-Glucan                           | <i>Lyophyllum ulmarium</i><br>シロタモギダケ                                                           |
| $\beta$ -Glucan                | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 6-D-Glucan                                           | <i>Fomitopsis pinicola</i><br>ツガサルノコシカケ子実体<br><i>Ganoderma applanatum</i><br>コフキサルノコシカケ子実体, 菌糸体 |
| $\beta$ -Glucan                | $\beta$ -1, 3-D-Glucan                                                           | <i>Phellinus linteus</i><br>メシマコブ                                                               |

|                  |                                                                            |                                           |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\alpha$ -Glucan | $\alpha$ -1, 4-D-Glucan                                                    | <i>Pleurotus ostreatus</i><br>ヒラタケ        |
| $\beta$ -Glucan  | $\beta$ -1, 6分枝の $\beta$ -1, 3-D-Glucan                                    | <i>Auricularia auricula-judae</i><br>キクラゲ |
| GU-2             | $\beta$ -1, 6と $\alpha$ -1, 4分枝の<br>$\beta$ -1, 6 ; $\beta$ -1, 3-D-Glucan | <i>Griford umbellata</i><br>チヨレイマイタケ菌核    |
| GU-3             | $\beta$ -1, 6と $\alpha$ -1, 4分枝の<br>$\beta$ -1, 3-D-Glucan                 |                                           |
| GU-4             | $\beta$ -1, 3-D-Glucan<br>$\beta$ -1, 6結合も少量存在                             |                                           |

2) 地衣類の制ガン性多糖類<sup>(35, 42)</sup>(シロネズミ Sarcoma 180)

| 多 糖 体 名     | 主 構 造                                                           | 給 源                                                                                 |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Lichenan    | $\beta$ -1, 3 ; $\beta$ -1, 4-D-Glucan<br>(3 : 1)<br>DP 60      | <i>Cetraria islandica</i><br>アイスランド苔 (エイランタイ)<br><i>Evernia prunastri</i><br>ツノマタゴケ |
| Isolichenan | $\alpha$ -1, 3 ; $\alpha$ -1, 4-D-Glucan<br>(3 : 2)<br>DP 40~50 | <i>Cetraria islandica</i><br>アイスランド苔<br><i>Cetraria richardsonii</i>                |
| Pustulan    | $\beta$ -1, 6-D-Glucan<br>(C-3位に一部OAc)<br>DP 120                | <i>Gyrophora esculenta</i><br>イワタケ<br><i>Umbilicaria pustulata</i><br>イワブスマ         |

3) 微生物の制ガン性多糖類<sup>(35~40)</sup>(シロネズミ Sarcoma 180)

| 多 糖 類         | 糖 組 成                                                                                                      | 微 生 物                                                                     |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Zymosan       | Glc 83%<br>$\beta$ -1, 6-D-Glucan                                                                          | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                           |
| Mannan        | Man 99%<br>DP 50<br>$\alpha$ -1, 6 ; $\alpha$ -1, 2-D-Mannan                                               | <i>Saccharomyces cerevisiae</i><br><i>Candida albicans</i>                |
| Glucomannan   | Man 63%, Glc 37%<br>Man 57%, Glc 43%<br>Man 92%, Glc 8%<br>$\alpha$ -1, 2 ; $\alpha$ -1, 6-結合体<br>DP 45~60 | <i>Candida albicans</i><br><i>Candida utilis</i><br><i>Candida utilis</i> |
| Nigeran       | $\alpha$ -1, 3 ; $\alpha$ -1, 4-D-Glucan<br>(1 : 1)<br>DP 300~350                                          | <i>Aspergillus japonicus</i>                                              |
| Curdlan       | $\beta$ -1, 3-D-Glucan<br>DP 255                                                                           | <i>Alcaligenes faecalis</i> var.<br><i>myxogenes</i> 10C3K                |
| LPS           | Hoxose 62%<br>タンパク質 26%, 脂質 12%                                                                            | <i>Proteus vulgaris</i><br><i>Proteus mirabilis</i>                       |
| K C G         | 糖 68% (ウロン酸主体)<br>N 1.2%, P 2.9%                                                                           | <i>Serratia marcescens</i>                                                |
| Serratimannan | Man 94%, Glc 3%<br>$\alpha$ -1, 3 ; $\alpha$ -1, 4-結合体<br>MW 10,000                                        | <i>Serratia marcescens</i>                                                |

|             |                                                      |                            |
|-------------|------------------------------------------------------|----------------------------|
| •Serratigen | Gal 95%, Man 4 %<br>$\alpha$ -1, 3-結合体<br>MW 12,6000 | <i>Serratia marcescens</i> |
|-------------|------------------------------------------------------|----------------------------|

4) 植物から制ガン性ヘミセルロース<sup>(35-40, 48)</sup> (Sarcoma 180, Sarcoma-37, Ehrlich Carcinoma, など)

| ヘミセルロース           | 糖 組 成                                          | 給 源                                                                       |
|-------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Hemicellulose B   | Xyl 70%, L-Ara 17%, Glc 8%,<br>Gal 3%, ウロン酸 2% | <i>Triticum aestivum</i><br>小麦ワラ                                          |
| Arabinoglucoxytan | Xyl, L-Ara, Glc 45%                            | <i>Triticum aestivum</i><br>小麦ワラ                                          |
| Arabinoxylan      | Xyl 63%, Glc 20%, L-Ara 17%<br>Gal (traces)    | <i>Sasa albo-marginata</i><br>クマササの莢<br><i>Sasa sinanensis</i><br>屋久島ダケの莢 |
| Bagasse 多糖体       | Xyl, L-Ara, Man, Gal, Glc(traces)              | <i>Saccharum officinarum</i><br>甘蔗バガス                                     |

# VI. 市販の制ガン薬<sup>(24)</sup>

ガンは何千年と続いているヒトの病気で、日本人の死因の第二位に定着し、年間13~14万人が死亡している。ガンは発生から治癒まで解明されていない点が多く、どれも試行錯誤の域を出ていない。科学技術庁の未来予測だと、薬でガンを治せるようになるのは21世紀に入ってからだといわれている。従って、制ガン剤は卓効がなくても或程度の延命効果が認められれば、副作用が出ても、高価であっても、医者に買ったたかれることもなく、新

薬として製薬会社の救世主となりうる要素をもっている。IMS (国際医療統計) によれば制ガン剤の国内生産高推定は713億円 (厚生省調べ昭和52年度生産高は570億円) で、大小種々の約30社が約70通りの制ガン剤を出している (表2)。古いものは20年以上も前からあるが、注射薬ばかりでなく散薬、飲み易いカプセル入りやドライシロップを加えた経口型、塗布薬など各種のガンに各種の型の制ガン剤が市販されている。

表2 市販の制ガン薬一覧<sup>(24)</sup>

| 分類                         | 制 ガ ン 物 質                                   | 商品名(発売元)                                                | 適 応 ガ ン                                                 |
|----------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ア<br>ル<br>キ<br>ル<br>化<br>剤 | Nitrogenmustard N-oxide<br>Cyclophosphamide | ナイトロミン(吉富)<br>エンドキサン(Asta-シオノギ)<br>Cytoxan (M. Johnson) | 白血病, 悪性リンパ腫, ガン腫<br>ガン腫, リンパ肉腫, 慢性白血病,<br>骨髄腫           |
|                            | Mannomustine<br>Chlorambucil                | Degranol (ハンガリー)<br>Leukeran (B. Wellcom)               | 慢性白血病, リンパ肉腫, ミエローマ<br>慢性リンパ性白血病, ホジキン病,<br>リンパ肉腫, 卵巣腫瘍 |
|                            | Sarcolysin                                  | (ソ連)                                                    | ゼミノーマ, 睾丸の混合腫瘍, 細網肉腫                                    |
|                            | Melphalan<br>Uracilmustard                  | Alkelan (B. Wellcom)<br>U-8344 (Upjohn)                 | 骨髄腫<br>白血病, 悪性リンパ腫                                      |
|                            | BCNU, CCNU, Methyl-CCNU                     | (アメリカ)                                                  | 脳腫瘍, 肺ガン, 悪性リンパ腫                                        |
|                            | Triethylenethiophosphoramide                | テスパミン(住友)<br>Thio-TEPA (Lederle)                        | ガン腫, リンパ肉腫, 白血病                                         |
|                            | Triethylene-Melanine                        | (Lederle)                                               | 白血病, 悪性リンパ腫                                             |
|                            | Inproquone<br>Trenimon                      | E-39 (Bayer)<br>(Bayer)                                 | 慢性白血病, ホジキン病<br>ホジキン病, 白血病, 胃ガン, 乳ガン<br>卵巣腫瘍            |
|                            | Carbazilquinone<br>Busulfan                 | CS-310(三共)<br>マブリン(武田)<br>Myleran (B. Wellcome)         | 白血病, 悪性リンパ腫, 肺ガン<br>急慢性白血病                              |
|                            | 838-D, 864-T<br>Pipobroman                  | (吉富)<br>アメデール(大日本)Vercyte<br>Ancyte (Abbott)            | 急性白血病, 悪性リンパ腫<br>慢性骨髄白血病, 真性多血症                         |

| 分類    | 制ガン物質                                           | 商品名(発売元)                                                                   | 適応ガン                                  |
|-------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 代謝拮抗剤 | Amethopterine (MTX)                             | メソトレキセート(日本レダリー)                                                           | 悪性じゅう毛皮腫, 急性白血病                       |
|       | 6-Mercaptopurine (6-MP)                         | Methotrexate (Lederle)<br>ロイケリン(武田), クラッセン<br>(日本商事), メルン(田辺),<br>プロ(東京田辺) | 白血病                                   |
|       | 8-Azaguanine                                    | アザン(田辺)                                                                    | ガン腫, 肉腫                               |
|       | 6-Mercaptopurine riboside<br>(6-MPR)            | チオイノシン(森下)                                                                 | 急慢性骨髄性白血病                             |
|       | Aminopterin                                     | (Ledrele)                                                                  | 急性白血病                                 |
|       | 5-Fluorouracil (5-Fu)                           | 5-Fu 協和(協和)<br>Fluorouracil (Roche)                                        | 消化器ガン, 頭頸部ガン                          |
|       | Cytosine arabinoside (CA)                       | キロサイド(日本新薬)<br>Cytarabine (Mack)                                           | 白血病, 他制ガン剤との併用による<br>消化器, 肺, 乳ガン      |
|       | Tetrahydrofuryl-5-Fu<br>(FT-207)                | フトラフル(大鵬)                                                                  | 消化器ガン, 乳ガン                            |
|       | Floxuridine<br>Cyclocytidine                    | FUDR (Roche)<br>(興人)                                                       | 消化器ガン, 頭頸部ガン<br>白血病, 悪性リンパ腫           |
| 細胞毒   | Urethan                                         | ウレタン(みどり化学)                                                                | 白血病                                   |
|       | Vincristine                                     | オンコピン(シオノギ)                                                                | 小児急性リンパ性白血病, 悪性リンパ腫                   |
|       | Vinblastine                                     | エグザール(シオノギ)                                                                | 悪性リンパ腫, セン毛性腫瘍                        |
|       | Podophyllin誘導体(配糖体)                             | Velban(杏林)<br>プロレジド(スイスサント・三共)                                             | ガン腫, 悪性リンパ腫                           |
| 抗生物質  | Sarkomycin                                      | ザルコマイシン(明葉, 万有)                                                            | ガン腫, 悪性リンパ腫                           |
|       | Carzinophillin                                  | カルチノフィリン(協和)                                                               | 肉腫, 皮膚ガン, ガン性腹膜炎                      |
|       | Actinomycin D (Dactionomycin)                   | コスメゲン(日本メルク万有)                                                             | 急性白血病, ウイルムス腫瘍, セン毛性腫瘍                |
|       | Mitomycin C (MMC)                               | マイトマイシン(協和, 三共)                                                            | ガン腫, 肉腫, 白血病, 急性リンパ腫<br>セン毛性腫瘍        |
|       | Chromomycin A <sub>3</sub>                      | トヨマイシン(武田)                                                                 | ガン腫, 肉腫, ホジキン病                        |
|       | Azaserin                                        | (Parke-Davis)                                                              | 白血病, ホジキン病                            |
|       | Don                                             | (Parke-Davis)                                                              | 白血病, ホジキン病                            |
|       | Bleomycin (BLM)                                 | ブレオ(日本化薬)                                                                  | 皮膚ガン, 頭頸部ガン, 肺ガン,<br>食道ガン, 悪性リンパ腫, 他  |
|       | Daunomycin (Daunorubicin)                       | ダウノマイシン(明葉)                                                                | 急性慢性白血病, 神経芽細胞腫                       |
|       | Adriamycin                                      | KW-125(協和)                                                                 | 白血病, 悪性リンパ腫, 肺ガン, 胃ガン,<br>胃ガンを主とするガン腫 |
|       | Neocarcinostatin (NCS)                          | (科薬抗生)                                                                     |                                       |
|       | Acetyl-Kidamycin                                | DC-289 (第一製薬)                                                              |                                       |
|       | Olivomycin                                      | (ソ連)                                                                       | 睾丸腫瘍                                  |
|       | Soedamycin                                      | (防衛庁)                                                                      | 消化器ガン                                 |
| ホルモン剤 | Corticosteroids (副ジン皮質ホルモン)                     | プレドニソロン                                                                    | 他制ガン剤との併用で白血病,<br>悪性リンパ腫              |
|       | Androgen (Testosterone propionate)              | エナルモン(帝臓), ホルトン(シオノギ), テスチノン(持田)                                           | 乳ガン                                   |
|       | Fluoxymesterone                                 | オルドン(住友)                                                                   | 乳ガン                                   |
|       | Estrogens (Diethylstilbestrol phosphate sodium) | Halotestin (Upjohn)                                                        | 前立腺ガン                                 |
|       | Ethinyl estradiol                               | ホンバン(杏林)                                                                   |                                       |
|       | Progestin<br>(Hydroxy progesterone caproate)    | 強オバホルモン(帝臓)<br>フェミノン(三共)<br>オオホルミン, ルテウム・デボー<br>(帝臓), プロゲデボー(持田)           | 前立腺ガン, 乳ガン<br>子宮内膜ガン                  |

|             |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Medroxyprogesterone acetate<br>TC-17                                                                                                                                                                                 | Provera (Upiohn)<br>(住友)                                                                                                                                                                      | 子宮内膜ガン、腎ガン<br>前立腺ガン                                                                                                                                |
| 多<br>糖<br>体 | Schizophyllan<br>PS-K                                                                                                                                                                                                | SPG(昭和大)<br>クレスチン(呉羽化学・三共)                                                                                                                                                                    | 胃ガン、腸ガン、肺ガン<br>胃ガン、食道ガン、直腸ガン、肺ガン<br>乳ガン                                                                                                            |
| そ<br>の<br>他 | Hg-Hematoporphirin<br>コバルトプロトポルポフィリン<br>L-Asparaginase<br>PCB-45 (OK-432)<br>アセグラトン(SLA)<br>Procarbazine<br>Dibromomannitol (DBM)<br>Hydroxyurea<br>CAP-1<br>Calaspase<br>Camptothecin<br>ヒト結核菌菌体成分<br><br>ウシ結核菌菌体成分 | マーフィリン(第一)<br>コップ-B-Bank(ミドリ十字)<br>ロイナーゼ(協和)<br>ピシバニール(中外)<br>グルカロン(中外)<br>Natulan(日本ロシュ)<br>(杏林化学)<br>(Squibb)<br>(北陸)<br>(協和-バイエル)<br><br>丸山ワクチン(日本医科大学),<br>SSM(ゼリヤ新薬)<br>BCG・CWS(大阪大学医学部) | ガン腫、肉腫<br>ガン腫、肉腫<br>急性白血病、悪性リンパ腫<br>ガン腫<br>ボウコウ腫瘍<br>悪性リンパ腫、真性多血症<br>慢性骨髓性白血病<br>悪性黒色腫<br><br>消化器ガン<br>各種末期ガン<br><br>メラノーマ、肺ガン、白血病、<br>ホジキン病、消化器ガン |
| 開<br>発<br>中 | インターフェロン<br><br>ACNU<br><br>ATSO<br>アンサマイトシン<br>レンチナン<br>アクラシノマイシン<br>ベンツアルデヒド                                                                                                                                       | (東京都臨床医学総合研究所)<br>(日本血液センターミドリ十字)<br>チオデロン(塩野義製薬)<br>ニドラン(三共)<br>プロスルファン(吉富製薬)<br>(小野薬品)<br>(武田薬品)<br>(味の素)<br>(三楽オーシャン)<br>(科 研 化 学)                                                         | 肝臓ガン、骨肉腫、白血病<br><br>脳腫瘍、消化器ガン<br><br>胃ガン、腸ガン、肺ガン<br><br>動物ガン(AC755, Ehrlich ガン)                                                                    |

#### あとがき (54-56, 62, 63, 79-82)

人類の宿敵ガンを征圧するのには、まず、ガンの発生・転移・増殖などの本態を究めなければならない。ガンの予防措置が可能ならばこれ以上のことはなかろう。被病してからのガンの治療は外科療法、放射線療法および化学療法が三本柱で、早期に発見して、これら治療法をうまく駆使しなければ効果は挙らない。これらのうち化学療法に関連のある発ガン物質と制ガン物質について展望して来た。制ガン物質も発ガン剤になりうるし、発ガン物質も制ガンに役立つのかも知れない。ガン細胞も正常細胞も同じ動物細胞で、ガン細胞だけに特異的に毒物として作用し、正常細胞に副作用を示さないような薬剤は殆んど望めない。制ガン剤のスクリーニングが移植した動物ガンに対する効果で判定されている事実も、性状の異なる自然発生の人ガンに真に有効かどうか多くの疑問が残されている。また、すべてのガンに有効な物質は存在しないし、ガン患者の末期に有効な薬剤は皆無である。

一方、生体は異物に対する防御機構を備えている。同じ生体の細胞とはいえ狂ったガン細胞を検知し、これを拒絶する所謂免疫機構が働いてもよい筈である。ガンが進行すると宿主の免疫機能が低下することが知られており、健康体で免疫機構を常に賦活しておくことがガン予防の近道かも知れない。また、このような生体防御機能を賦活する物質に今後のガン化学療法剤の夢の一つが託されている。

以上、諸賢の興味と関心を喚起し、ご批判を仰ぎたい。

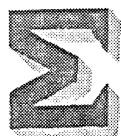
(昭和53年3月15日記)

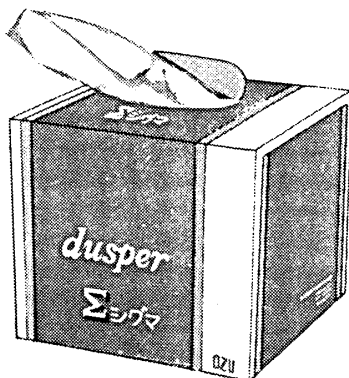
## 文 献

- 67) D.G.Martin, D.J.Duchamp, C.G.Chidester: *Tetrahedron Letters*, **1973**, 2549; D.G.Martin, C.G.Chidester, S.A.Mizsak, D.J.Duchamp, L.Baczynski, W.C.Krueger, R.J.Wnuk, P.A.Meulman: *J.Antibiot.*, **28**, 91(1975).  
化学と工業, **28**, 866(1975) 参照
- 68) G.R.Pettit: *Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy Vol.1*, Plenum Press, New York. (1977).
- 69) 小田嶋成和, 橋本嘉幸 編著: 化学物質と癌の発生, 学会出版センター, (1978).
- 70) S.Odashima et al.: Recent Topics in Chemical Carcinogenesis: In Memory of Prof. T.Yoshida, 東京大学出版会.
- 71) W.Nakahara et al.: Topics in Chemical Carcinogenesis, 東京大学出版会.
- 72) E.Higashide, M.Asai, K.Ootsu, S.Tanida, Y.Kozai, T.Hasegawa, T.Kishi, Y.Sugino, M.Yoneda: *Nature*, **270**, 721(1977); 東出栄治, 貴志豊和: 化学と生物, **16**, 568 (1978); 柴崎正勝: 化学と工業 **31**, 756(1978).
- 73) 永野 肇: 化学の領域, **32**, 744(1978).
- 74) S.Takeuchi, M.Kochi, K.Sakaguchi, K.Nakagawa, T.Mizutani: *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1449(1978); J-L.Zundel, T.Miyakawa, K.Sakaguchi: *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 2191 (1978).
- 75) K.H.Lee, Y.Imakura, H.C.Huang: *J.C.S.Chem. Comm.*, **1977**, 69; 村江達士: 化学の領域, **33**, 58(1979).
- 76) T.Miyazaki, T.Yadomae, M.Sugiura, H.Ito, K.Fujii, S.Naruse, M.Kunihisa: *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1739(1974).
- 77) Y.Sone, M.Kakuta, A.Misaki: *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 417 (1978).
- 78) T.Miyazaki, N.Oikawa, H.Yamada, T.Yadomae: *Carbohydr. Res.*, **65**, 235(1978).
- 79) 柴田承二編: 生物活性天然物質, 医歯薬出版(1978).
- 80) 太田邦夫, 山本 正, 杉村 隆, 菅野晴夫 編: 癌の科学, 全5巻 南江堂(1979).
- 81) 山村雄一, 杉村 隆 編: がん, 共立出版(1978).
- 82) 山村雄一, 多田富雄 編: 免疫 '78 中山書店(1978).

# 画期的な新商品です!

## 紙でないクリーニングペーパー

*dusper*  シグマ  
ダスパー®



ダスパーはオールレーヨン単糸ですのでパルプペーパーとは全く異なる商品です。  
実験室で光学機器、キュベットなどの清浄に用いて下さい。

代 理 店 **関東化学株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-7 TEL 279-1751

製 造 元 **株式会社小津洋紙店**

東京都中央区日本橋本町3-2 TEL 661-9545

# 尿中の薬毒物の分析 (XI)

科学警察研究所 法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

## c) メフェンテルミン

メフェンテルミンは、化学的には前項で述べたフェンテルミンのアミノ基がメチルアミノ基となったもので、欧米ではフェンテルミンと同様の目的で用いられている医薬品である。

このものを動物に投与すると、その主代謝物は芳香環の酸化成績体である *p*-ヒドロキシメフェンテルミンであることが知られており、いずれの動物を用いても脱アミノ化は起こらないことが確認されている。ラットに投与した場合は投与量の32%が、また家兎に投与した場合は5%がそれぞれ *p*-ヒドロキシ体となって排泄されることが明らかにされている。<sup>125)</sup>

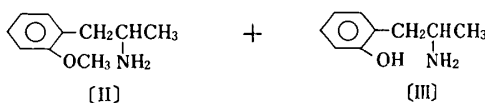
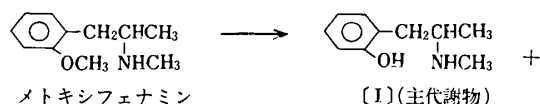
## d) メトキシフェナミン

メトキシフェナミンは化学的には側鎖がメタンフェタミンと全く同様であるが、ベンゼン環のオルト位にメトキシ基が入ったものである。このものは抗アレルギー剤として欧米、日本で使用されている医薬品である。

メトキシフェナミンの代謝については、Chundela, Slechtova がヒトについて実験し、N-脱メチル化体の2-アミノ-1-(*o*-メトキシフェニル)プロパンと今一つの構造未確認の代謝物を得ている。そしてこの未確認の代謝物については1-(*o*-メトキシフェニル)-2-プロパノールかまたはN-ヒドロキシメトキシフェナミンではないかと推定した。<sup>126)</sup>しかし、Midha, Coutts は推定された両者の化合物を化学的に合成し、これらを質量分析等の方法で分析し、先に得られた未確認代謝物の分析結果と比較したところ、いずれも推定の化合物ではないことを明らかにした。<sup>127)</sup>その後、Niwauchi, Inoue はラットにメトキシフェナミンを経口投与し、その尿中から未変化体の他に、主代謝物としてO-脱メチル体の1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2-メチルアミノプロパン〔I〕及び少量のN-脱メチル体である2-アミノ-1-(*o*-メトキシフェニル)プロパン〔II〕と、O, N-脱メチル体の2-アミノ-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)プロパン〔III〕とを得ている。<sup>128)</sup>これらの代謝物の構造決定にはそれぞれ薄層クロマトグラフィー(TLC)、ガスクロマトグラフィー(GC)、紫外(UV)及び赤外吸収スペクトル(IR)測定、質量分析等を行い、それらの結果を別途化学的に合成した化合物<sup>129)</sup>の分析結果と比較して確認されたものである。

またO-脱メチル化された2つの代謝物である〔I〕及び〔III〕はそれぞれの一部分が抱合体として尿中に排泄されているが、これらの抱合体にβ-グルコニダーゼを作用させても加水分解されず、2N塩酸で1時間加熱すると

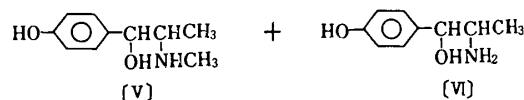
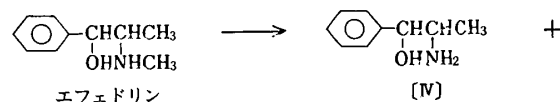
加水分解されて遊離体を得ることから、グルコナイド以外の抱合体であることが推定された。<sup>128)</sup>



メトキシフェナミンをラットに経口投与後、4日間で尿中に排泄されるものは、未変化体が投与量の約4%、〔I〕が抱合体を含めて約18%、〔II〕が約1%、〔III〕が抱合体を含めて約4%であった。<sup>128)</sup>

## e) エフェドリン

ℓ-エフェドリンを犬に投与した場合、投与量の約60%はN-脱メチル化を受けた1-フェニル-1-ヒドロキシ-2-アミノプロパン(ノルエフェドリン)〔IV〕となって尿中に排泄される。その他は芳香環が酸化された1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-2-メチルアミノプロパン(*p*-ヒドロキシエフェドリン)〔V〕及び1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-2-アミノプロパン(*p*-ヒドロキシノルエフェドリン)〔VI〕が排泄される。<sup>130)</sup>



しかし代謝物の排泄割合は、動物の種によって非常に差があることが明らかにされている。<sup>130, 131)</sup>14C-標識ℓ-エフェドリンを皮下注射によって各種の動物に投与すると、主たる排泄物はマウスの場合、未変化体のエフェドリンが投与量の約86%、モルモットの場合はノルエフェドリンが投与量の約52%と安息香酸が約26%、ラットでは未変化体が約56%と*p*-ヒドロキシエフェドリンが約31%、家兎では安息香酸が約52%、1-フェニル-1, 2-プロパジオールが約29%及び*p*-ヒドロキシ安息香酸が約10%であった。<sup>131)</sup>

以上の結果をまとめると、モルモットではN-脱メチル化が主体で、更に側鎖の酸化、脱アミノ化が進む。ラットでは芳香環の酸化が主な代謝であり、また家兎では側鎖の酸化、脱アミノ化が主体であった。マウスにおいては代謝を受けた量は投与量の数%に過ぎず、ほとんどのエフェドリンは未変化のまま排泄される結果となった。<sup>131-134</sup>

また、*d*-体と*l*-体によって代謝が異なることも明らかにされている。即ちラットに*l*-または*d*-エフェドリン[ $\alpha$ -<sup>14</sup>C]を投与した実験結果によれば、投与後4時間の尿中に、*l*-体の場合未変化の*l*-エフェドリンの排泄量は投与量の約50%、*d*-体では約78%で、*l*-体は*d*-体よりも代謝を受け易いことが確かめられている。従ってラットにおける主代謝物、*p*-ヒドロキシエフェドリンの尿中への排泄量も、*l*-体の場合は*d*-体の場合の2倍以上であることが明らかにされた。<sup>135</sup>

#### f) 1-フェニル-1-クロロ-2-メチルアミノプロパン (クロロエフェドリン)

近年、日本では覚せい剤の乱用が社会問題となっているが、不法に所持、売買され、服用されている覚せい剤の中には偽和物や不純物が混合されている例が多い。それら混合物の1つにクロロエフェドリンがあげられる。クロロエフェドリンは医薬品ではないが、エフェドリンから覚せい剤のメタンフェタミンを合成する際の間媒体である。このクロロエフェドリンの代謝については次のような報告がある。

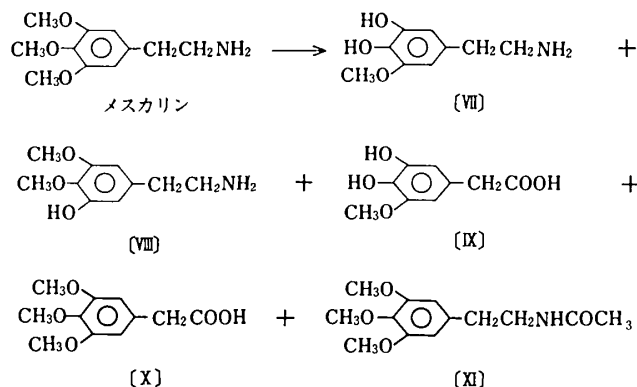
ラットに*d**l*-クロロエフェドリンを投与した場合、未変化のまま排泄される量は極めて少なく、投与後4日間の尿中に投与量の0.1%程度であった。そして排泄される主なものは、脱クロール化されたエフェドリンとその抱合体であって、その他にはエフェドリンの代謝の場合と同様ノルエフェドリン[IV]とその抱合体及び芳香環の酸化された*p*-ヒドロキシエフェドリン[V]とその抱合体であった。これらの代謝物はいずれもTLC、GCならびにUV、IRの測定及び化学イオン化質量分析によって確認された。<sup>136</sup>

#### g) 3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン (メスカリン)

メスカリンは、南米産の *Laphophora williamsii* (サボテンの1種) から原地の土人によって作られた *peyote* (*peyote*) の主成分であって、幼覚発現作用を有するものである。その化学構造は合成によって確認されて<sup>137</sup> いるが、近年アメリカなどでは合成品やその他の数種のサボテンから抽出されたメスカリンが乱用され、社会問題となったことがあった。

メスカリンの幻覚作用は、成人1人その200~600mgを服用すると発現すると言われ、ヒトの場合代謝物としては、O-脱メチル化を受けた3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェネチルアミン[VII]及び少量の3,4-ジメトキシ-5-ヒドロキシフェネチルアミン[VIII]と脱アミノ化を受けた3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル酢酸[IX]が確認されている。<sup>138, 139</sup> その後、ヒト及びラットの尿中に排泄さ

れる代謝物として、脱アミノ化体の3,4,5-トリメトキシフェニル酢酸[X]及びメスカリンのN-アセチル化体[XI]が明らかにされている。<sup>140</sup>



#### 文 献

- 125) R.T.Williams, J.Caldwell, L.G.Dring: *Frontiers in Cathecolamine Research*, Pergamon, New York p.927 (1973).
- 126) B.Chundela, R.Slechtova: *J.Chromatogr.*, **119**, 609(1976).
- 127) K.K.Midha, R.T.Coutts: *J.Chromatogr.*, **144**, 280(1977).
- 128) T.Niwaguchi, T.Inoue: *J.Chromatogr.*, **161**, 223(1978).
- 129) R.V.Heinzelman: *J.Amer. Chem. Soc.*, **75**, 921(1953).
- 130) J.Axelrod: *J.Pharm. Exp. Ther.*, **109**, 62(1953).
- 131) 馬場, 榎垣, 松田, 長瀬: *薬誌*, **92**, 1270(1972).
- 132) K.Kawai, S.Baba: *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2728(1976).
- 133) 長瀬, 馬場, 松田: *薬誌*, **87**, 123(1967).
- 134) 松田, 馬場, 長瀬: *薬誌*, **91**, 542(1971).
- 135) 馬場, 川井: *薬誌*, **92**, 1534(1972).
- 136) 丹羽瀬, 坂井, 丹羽口: *科警研報告*, **29**, 171(1976).
- 137) E.Späth: *Monatsh.*, **40**, 129(1919).
- 138) K.H.Slotka, J.Muller: *Hoppe-Syl. Z.*, **238**, 14(1936).
- 139) A.Hoffman: "Drug Affecting the Central Nervous System," Vol.2, ed. by A.Burger, Marcel Dekker Inc., New York p.169(1968).
- 140) E.C.Schreiber: *Annu. Rev. Pharmacol.*, **10**, 77(1970).



## オクソイド嫌気性培養システム

1. オクソイド嫌気性ジャー(コードNo.HP11)
2. オクソイドガス発生キット(コードNo.BR38)
3. オクソイド安全低温触媒(コードNo.BR42)
4. オクソイド嫌気性指示剤ストリップ(コードNo.BR40)

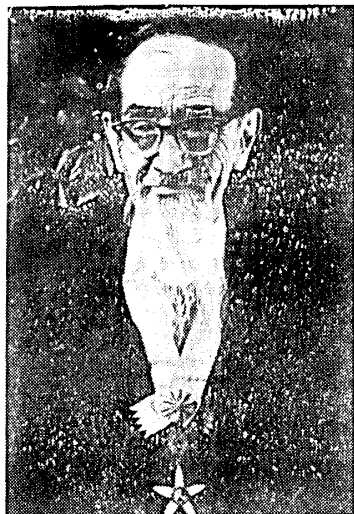
### オクソイド嫌気性培養システムの特長

- (1) ガス発生用封筒及びガスシリンダー両方に等しく対応でき非常に自在のシステムであります。
- (2) ジャー中の雰囲気の迅速な還元を可能にし、目的の嫌気性菌の生育をうながす高性能システムであります。
- (3) 安全低温触媒といっしょに、がんじょうなジャーと安全バルブのついているフタからなっている安全システムであります。
- (4) 嫌気性細菌学の分野の要求をすべて満した高度の進んだシステムであります。



発売元 **関東化学株式会社**

東京都中央区日本橋本町 3 - 7



## 薬学の先駆者・朝比奈泰彦(20)

根本曾代子

第一流の天然物  
有機化学者

朝比奈泰彦博士(1881~1975)は、94年の生涯を通して、“人生は芸術即科学”を信条とし、芸術品にたとえられる輝かしい業績を、天然物有機化学史に残されたが、内外に発表された論文数は実に360余に達している。

東京大学薬学科生薬学教室を担任して30年、明確な気迫のみなざる教育・研究指導に終始徹底された。昭和16年停年退職後は、未踏の地衣成分研究に力を注ぎ、山野を跋涉して、晩年まで新種発見に余念がなかった。アサヒナの名を付けた新種は150にも及んでいる。

学者最高の学士院恩賜賞、文化勲章を初め幾多の受賞は、薬学および化学の進歩に貢献した象徴にほかならない。

### 27代目誕生

朝比奈家の始祖は、今から約800年余り前、駿河国府長官藤原公国が帰洛の折、息国俊に朝比奈郷を与え、地名を名乗らせたことが伝えられている。二代雄俊は鎌倉幕府に仕官し、代々駿河守に任じられたが、時代の推移とともに、子孫の運命も変転をきわめる。

22代泰定のときに上ノ山(山形県)藩主の近侍となる。明治戊辰戦争で上ノ山藩は東北諸藩の同盟軍に加わり、25代朝比奈泰養は長男和四郎を伴い出陣したが、敗北に帰した。

明治3年(1870)父君和四郎氏は上京して、慶応義塾に入り、福沢諭吉の近代経済学を聴講する。同5年、名古屋鎮台会計係となり、同7年上京して本所に居を定め、実施間のない郵便寮(郵政省の前身)に勤務する。

明治13年春、旧幕臣中山信貞氏の二女鈴子と結婚、明治14年(1881)4月12日、長男の27代泰彦が生まれた。母は1年足らずで病死したが、義母は母の実姉にあたる温和人柄で、成人するまで生母と信じて疑わなかったほど、優しく、のびのびと育てられた。

### 少年期の哀歓

明治19年(1886)5歳の時に、熊本の逓信管理局長に栄転した父とともに、一家は熊本に移住する。電信の作用をキリシタンパテルンの魔法視する人々もいた時代で、朝比奈局長は電信事業の普及に力を尽くした。

小学2年の時に東京の逓信省詰めとなり、小学時代はまだ田園風景の本所で明け暮れた。中学進学を前に、父が広島一等郵便電信局長に任命され、明治26年2月赴任する。到着早々、流行していた赤痢に冒された祖母は死去、泰彦少年は回復を待って、広島県立第一中学校へ入学す

る。約2年間の広島の生活は、最後は最大の不幸に見舞われたが、父の思い出につながる恵まれた環境であった。

父の任務は広島・山口両県の統監と開発の劇職の上に、明治27年8月日清両国開戦とともに、広島に大本営が置かれたため、軍事郵便電信事務が殺到した。几帳面で誠実な朝比奈局長は徹夜の日々が続き、ついに過労がもとで、明治28年6月9日、43歳でこの世を去る。戦勝にわく中で朝比奈家は悲嘆に沈んだ。

帰京して本所の母の実家に身を寄せる。府立第一尋常中学校(現日比谷高校)3年の編入試験に合格した。電車はなく、築地にあった学校へ約1里半の道を徒歩で通い始めた。4年に進級してから脚氣にかかり、1年休学を余儀なくされた。

全快後は水泳や射撃で心身の鍛練に努め、機敏な動作や鋭い直観力を養った。とりわけ植物研究を運命づけたのは、植物担任の帰山信順先生の的確な実物教育の感化によるものであった。例えば、夏休の宿題に「朝顔の花が開くまでの時間の測定」について、理論的な算定方法を教示する。朝比奈生徒は毎朝早起きして、根気よく計算し、一定の数値を得て提出すると「よくやった。立派なデータだ」と褒められた。これは明治36年大学在学中に、帰山先生と共同研究の形で、「植物学雑誌」17巻91号に掲載された。初の学会進出である。

### 植物成分研究の序論

旧制第一高等学校の入学試験は一番で合格した。事前に帰山先生に相談すると、「植物研究は高尚な仕事だが食えないだろうから、応用化学がよい」といわれて、二部工学の応用化学に籍をおき、3年間学習に励んだ。

大学の方向も帰山先生の意見に従って、植物研究に結び付く薬学に決め、明治35年9月、東京帝国大学医科大学薬学科に入る。3年の過程を終え、明治38年(1905)7月の卒業式に、首席で明治天皇恩賜の銀時計を拝領する。

生薬学担任の下山順一郎教授の助手を務める傍ら、東京薬学校、東京女子医学校の講師を兼務する寸暇を、自身の植物研究にあてる。

下山教授は洋薬万能の傾向を批判して「古来治療に用いた生薬の有効成分を化学的に解明して、製薬研究に役立てるべきだ」との論説に共鳴して、朝比奈助手は研究を始める。

一高校庭から採集した白雲木の果実から、多価アルコールの結晶性成分スチラチットを得た。自然界では唯一のアンヒドロヘキシットとなる推論に達したので、内外の学術誌に研究論文を発表した。これが植物成分研究の序論で、学位論文の主題となる。

続いて人參の成分研究、桜の樹皮から配糖体サクラニンを取り出した。それらの研究報告を提出して、下山教授の期待に応えた。

### 留学中の業績

下山教授はその頃三共顧問として、結核の特効薬グアヤコールを製剤して好評を博した。その謝礼を薬学進歩のために、愛弟子の3年間の留学費に提供された。

恩師の厚意に感謝して、明治42年(1909)8月、研究業績に心酔していたスイス・チューリヒの国立高等工芸学校のリチャード・ウィルステッター教授に師事する。ウィルステッターはその年37歳、1915年ノーベル賞受賞の対象となるクロロフィル研究の仕上げに没頭していた。

間もなくこの研究に参加する誇りに勇躍して、クロロフィルとヘミンの酸化等の比較検討の研究に刻苦して、有機化学の原理を把握する。結論に達して、論文作成は一字一句もゆるがせにしない教授の厳密な校閲を経て、初めて教授の共同研究者として発表される。

一応留学目的を果たした心身の余裕から、トレドウェル教授の分析化学を聴講する。ただひとりの小柄な日本人留学生に、見上げるような外国人学生が、検体の教示を頼みにくるというのも、その確答に対する信頼に違いない。

チューリヒで3度目の新年を迎えた明治45年(1912)2月12日、下山教授急逝の訃報に続いて、文部省から正式に3カ月留学を命じる公報が届いた。

悲喜こもごもの転機に処して、幸運の3カ月を最大限に活用するため、ベルリン大学化学科主任のエミール・フィッシャー教授の許可を得た。教授はすでに10年前、「糖類とプリン体の研究」でノーベル賞を得た大化学者であった。

朝比奈博士は明治43年、薬学博士の学位を授与されていたが、世界に名だたるフィッシャー教室に入門するには、力量を示す研究歴が必要で、夏学期の始まる4月までの1カ月余りを、私設研究所でスチラチットの成分研究に磨きをかけた。

チューリヒを去るに臨んで、ウィルステッター教授は堅く手を握り「もうどこへ出てでも恥ずかしくない立派な化学者だ」と、何物にも勝るはなむけの言葉で前途を祝福された。

ベルリン大学の化学教室は、当時最も完備した大規模な設備を誇っていた。例えば、有機化学教室は、蛋白質、色素、農芸、生理、醗酵その他、種々の専門分科に分れ、講堂にはスライドの設備もあり、薬学科教室とは比較にならぬ壮観さであった。

スチラチットの研究を続行し、教室の厳しいセミナーを経て、権威あるドイツ化学会で発表できる機会を与えられたが、帰国が迫り、出席不可能となる。助手のヘッス氏(後のカイザー・ウィルヘルム研究所教授)が代演し、論文を同会誌ベリヒテに初掲載の労をとる。

### 恩賜賞の和漢薬成分研究

明治45年7月30日、明治天皇崩御とともに、大正元年と改まった9月初め帰国後、東京帝国大学医科大学助教授として、下山教授後任の薬学科生薬学講座担任を命ぜられる。

31歳の気鋭と新知識に物を言わせ、教室に留学みやげの機器類を取り付け、生薬学、植物化学、分析化学の教科内容の刷新に力を入れる。一方、下山教授の遺志をつ

いで、和漢薬成分研究に精力的に取り組む。

最初に着手したのは、西欧でも難問で未解決のアネモニン研究であった。原料のキツネノボタンから得た溜液の強烈な刺激成分で難航したが、多くの人々の協力で、構造から合成に漕ぎつけた。その結果、刺激成分はアネモニンでなく、一步手前のプロトアネモニンの新知見を得て、リヒターの新刊書に収載された。1922年(大正11年)41歳であった。

これより先大正7年(1918)東京帝大教授となる。同年、学術研究会議会員、日本薬局方調査委員を委嘱される。

その頃、休日には学生を引率して植物採集に山野を踏査し、教室では授業の傍ら、呉茱萸成分エボジン、クソニンジンの揮発油成分マルテミジアケトン、台湾産オオバタバの成分マヒロール、蒼朮成分アトラクチロール、紫陽花のヒドラングエノールその他の成分研究活動は目ざましいものがあつた。「化学雑誌」に載せた一連の和漢薬成分研究に注目した東京帝大理学部池田菊苗教授が克明に追試して、すぐれた業績として、帝国学士院に推薦された。かくして大正12年(1923)5月27日、帝国学士院恩賜賞の恩典に浴した。その頃、英国ケンブリッジで開催の国際化学会議に日本代表で出席のため渡欧中であつた。

恩賜賞の対象となった和漢薬成分研究は、下山教授の遺業を継承し、決着をつけて、師の恩義にむくいたわけであつた。

昭和5年4月、帝国学士院会員に選ばれる。

### 独創の研究領域

数ある研究業績の中でも、薬理作用の独創性が光るのは、昭和7年、医学部と共同で「樟脳の生体内における変化」の化学的研究によって、それまで繁用されていたカンフル注射の有害無益を証明したため、大きな反響を呼んだ。

樟脳酸化成績体として得た、強心中枢興奮剤ピタカンファールの特許から生まれる報酬を基金として、(財)薬理研究会が創設され、理事に就任して、研究助成に寄与する成果を収めた。

一方、日本での研究が遅れている隠花植物の分類、とくに地衣成分研究を生薬教室の主要テーマに取り上げ、広範な採集遍歴が展開された。

大正12年にツアールブルックナー博士発表の「日本産地衣」によると、206種の記載のうち164種は朝比奈博士が送ったもので、50余種が新種または新変種であった。これに力を得て、内地はもとより、樺太、台湾、朝鮮、ソ満国境へも遠征隊を組織して、地衣採集に執念を燃やす。健脚の博士は常に一行の先頭に立ち、俊敏な眼力で新種発見に全精力を傾注する。地衣は平地に着生するものもあるが、多くは2,000m級の山岳地帯か、緯度の高い地域に分布して、清澄な空気の中で生息する。

地衣は品種が多く、博士発見の新品種は約150を数えるが、成分も多様性に富む。東大在職中に多士済々の協力者とともに、新しい成分を発見した研究も100報を超えている。

構造を決定して、地衣成分を分類する体系化は、化学

的植物分類の先を行く達識であった。少量の材料で、成分の化学的証明に役立つ「朝比奈式ミクロ検出法」を考案して、海外の地衣学者にも歓迎利用された。

「藓軒」の雅号は、英語の lichen (地衣) に由来している。

#### 栄光への道

昭和11年、ドイツ・ハレ市の自然科学学士院会員に推薦される。同13年4月、日本薬学会会頭。16年3月、東大停年退職して名誉教授となる。17年、ドイツ化学会名誉会員。18年4月29日、文化勲章受章。同年、特許局より発明家として受賞の栄誉が重なる。

昭和23年、宮内省より正倉院薬物調査を委嘱される。博士の願望により、前代未聞の科学的調査が許可され、博士を主班とする専門家によって、正倉院薬物調査班が構成された。各自の心血を注いだ調査の集大成は、昭和30年「朝比奈泰彦監修・正倉院薬物」の刊行成る。このほか専門の研究著書は20冊に上る。

昭和24年(財)資源科学研究所長(41年辞任)、日本東洋医学会名誉会員。26年、文化功労者。27年、(財)薬理研究会理事長兼所長。36年、日本分析化学会名誉会員等に推される。

昭和50年4月、勲一等瑞宝章を授けられ、6月30日、偉大な94歳の天寿を全うされた。

#### お願い

今年3月末から当社の電話番号が次のように変更になっておりますので、ご通話の際は大変ご面倒と存じますが下記各部課の番号でお願い申し上げます。

|                  |                 |
|------------------|-----------------|
| 営業部・本社営業所、本町営業所  | (03)279—1751(代) |
| 貿易課、東京営業所        | (03)279—1755(代) |
| 営業管理課、倉庫係        | (03)279—1761(代) |
| 本町営業所直通          | (03)279—1841~3  |
| 機材部、開発部、化成品部、試薬部 | (03)279—1755(代) |
| 資材部              | (03)279—1761(代) |
| 総務部、経理部、学術部、技術部  | (03)279—1767(代) |

## 関 東 化 学 株 式 会 社

|         |                                      |                                                                 |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 本 社     | 〒103 東京都中央区日本橋町3丁目7番地                | 電話 03(279)1751(代)、1755(代)、1761(代)、1767(代) 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) 1 6 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) 1 5 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) 0 1 7 5 ~ 6                                       |
| 埼玉出張所   | 〒364 埼玉県北本市大字北3丁目82番地                | 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                                           |
| 千葉出張所   | 〒280 千葉県千葉市今井町2丁目14番15号              | TEL 0472 (61) 1 3 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) 0 8 0 1 ~ 3                                       |
| 湘南出張所   | 〒254 神奈川県平塚市大神2153番地                 | TEL 0463 (55) 2 0 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) 3 9 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                                           |