



1981 No.1

(通巻99号)

CHEMICAL TIMES

目

次

(通巻ページ)

新年のご挨拶	取締役社長	野澤俊太郎	1746
味と化学話(V)ー呈味物質の構造と味ー	静岡大学教授 農学博士	水野卓	1747
尿中の薬毒物の分析(XV)	科学警察研究所 医学博士 法科学第一部長	丹羽口徹吉	1750
インターフェロン	山形大学医学部助教授 医学博士	中島邦夫	1753
生体に使用するpH緩衝剤(I)	東京大学医学部講師 理学博士 生理学教室	大沢一爽 藤田幸江	1759
化合物の番号と記号(III)	株式会社 三愛化成安全科学研究所 理学博士	松隈昭	1763
薬学ゆかりの外国人(I)	薬学博士	根本曾代子	1766
ホフマン August Wilhelm von Hofmann			
編集後記			1768

KANTO CHEMICAL CO., INC.

新 年 の ご 挨 拶

取締役社長 野澤 俊太郎

明けまして、おめでとうございます。

1981年の新春を迎えて、謹んで皆様のご健勝をお慶び申し上げると同時に、新しい年への対応に就きまして、いささか信ずる処を表明致しまして新年のご挨拶に代える所存でございます。

この81年は前年に引続き、わが国にとりましては世界的政情不安に加えて、エネルギー源のみならず、食料、飼料に至るまで地球的規模での供給危機に直面するおそれも無しとしない不確定要素山積の年であります。

殊に企業にとりましては、'80年に優るとも劣らない苛酷な年であろうことは想像するに難くありません。この時に当り、新エネルギー開発、人の生命維持に関する研究など人類福祉に密着するイノベーション活動はますます社会的意義あることとして尊重され、かつ重点的努力目標とされねばならないものと信じております。

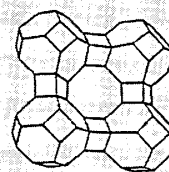
弊社は従来から社の最大使命として、わが国科学界、産業界の発展のために全社をあげて貢献することを目標として邁進して参りました。昨年、ご案内のように、西独試薬メーカーE.メルク社と協業することとし、その後、関係各位のお引立により技術面、販売面上で着々成果をあげつつありますが、これも社会に寄与せんとする弊社の使命達成の一推進力であるものと確信致しております。今後は代理店・特約店など各位のご協力を得まして尚一層のご奉仕を心掛ける所存でございます故、従前に優るご叱声、ご助言を賜りますよう衷心からお願い申し上げます次第でございます。お蔭様で昨年6月完成、稼動に入りました岡山県柵原町の岡山工場は関西地区の需要家の皆様により迅速に製品のデリバリー・サービスができますことを念願致し、鋭意励みつつあります。

最後に本ケミカル・タイムスも本号で通巻99号となり、次号で100号を迎えることができますが、これも一重にご多忙中にも係らず、貴重な玉稿をご執筆下さいます諸先生方の心からのお力添えの賜と、またご愛読者の皆様の温いご支援のお蔭と深く感謝致しておる次第でございます。この紙上を借りまして厚くお礼申し上げます。

何卒、今年も倍旧のご指導、ご助力を賜りますよう切にお願い申し上げます。

合成ゼオライト

シカソープ Z[®]
Cicasorb Z[®]

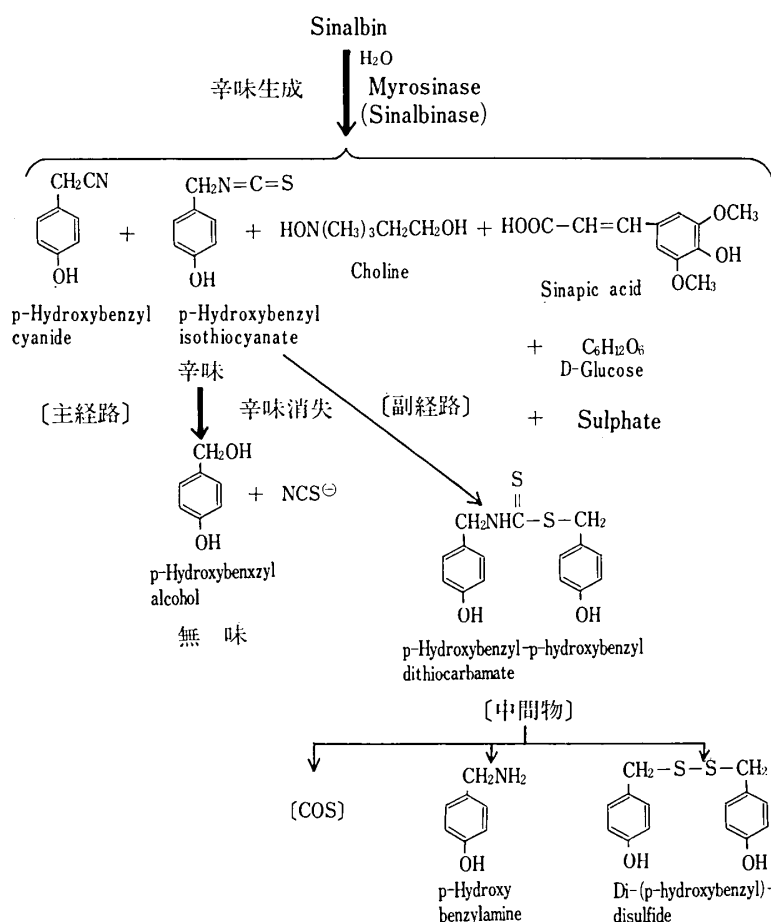


シカソープ Z (Cicasorb Z) は独自の技術で開発した
アルミノシリケート系合成ゼオライトです。

- | | |
|-----|--|
| ■種類 | A-タイプ (3 P, 4 P, 5 P)
X-タイプ (9 P, 10 P) |
| ■形状 | 粉末, 1/6"および1/8"ペレット, 球状 |
| ■用途 | 乾燥剤としての利用(ガスの脱水, 液体の乾燥), 極性分子の吸着分離
分子ふるい効果を利用した吸着分離, イオン交換剤としての利用など |

問合せ先 シカソープ Z プロジェクトチーム

TEL.03(279)1755

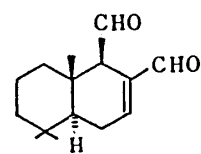


(4) スルフィド類

ねぎ類や大根の辛味と香気はスルフィド類である。一般式は RSR', R(S)nR' で表される。

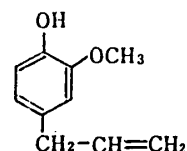
CH ₃ -S-CH ₃	アオサ, アオノリ, ノリ佃煮
Dimethyl sulfide	
CH ₂ =CH-CH ₂ -S-CH ₂ -CH=CH ₂	ニラ
Diallyl sulfide	
CH ₂ =CH-CH ₂ -S-S-CH ₂ -CH=CH ₂	ニンニク
Diallyl disulfide	タマネギ
CH ₂ =CH-S-CH=CH ₂	ニンニク
Divinyl sulfide	
CH ₂ =CH-CH ₂ -S-S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	タマネギ
Allyl propyl disulfide	ニンニク
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -S-S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	タマネギ
Dipropyl disulfide	
CH ₂ =CH-CH ₂ -S-S-S-CH ₂ -CH=CH ₂	ニンニク
Diallyl trisulfide	
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -S-CH=CH-CH ₂ -CH ₂ -NCS	ダイコン
Butyl crotonyl mustard sulfide	

(5) テルペン類



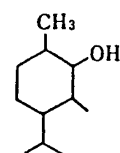
Tadeonal

ヤナギタデの辛味成分

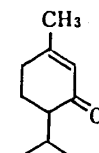


Eugenol

丁字, カーネーション

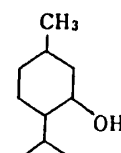


Menthol



Piperitone

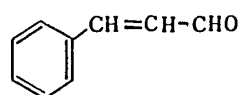
ニホンハッカ



Thymol

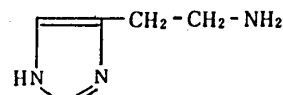
タイム

(6) その他



Cinnamic aldehyde

肉桂, 桂皮の香辛味



Histamine

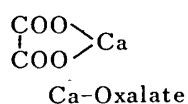
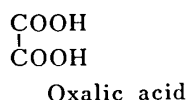
鮮度低下の魚肉の舌を刺す辛味(有毒でメマイ, 偏頭痛, 紅疹を起す)

8. えぐい話など

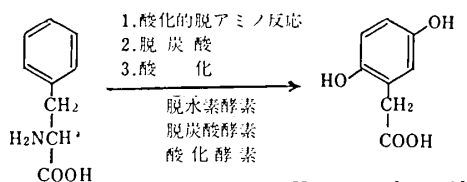
灰汁の下げ汁も捨て場所がある。

(1) えぐ味

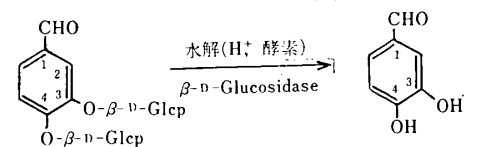
苦味に渋味を混ぜたような不快味で、タケノコ、ゼンマイ、ワラビ、サトイモなど山菜や野菜を水煮したときえられる灰汁の味をえぐ味と呼んでいる。無機塩類、有機酸、タンニン、配糖体などがえぐ味に関与している。



サトイモ、クワズイモ、タケノコ、スイバなどのえぐ味物質である。針状結晶（不溶性）の機械的刺激によともいわれている。



L-Tyrosin



Homogentidic acid
タケノコ、サトイモのえぐ味

3,4-Dihydroxy benzaldehyde
はげ半夏の強烈な刺激性えぐ味

(2) その他の味

缶詰食品で指摘される金属に接触した際に感じられる金属味、電気分解によって生ずるイオンや分極によって感じられる電気味、pH8以上の塩基性物質の示すアルカリの味などが指摘されている。また、一方、物理感覚を混じえた味として脂質の味、コロイド・乳化液の味、ゲルと固体の味、気体の味などが問題にされる場合も多い。

〔昭和53年8月2日記〕

文 献

1. 旨い話

- 1) 小原正美：食品の味，光琳書院（1966）。
- 2) 日本化学会編：味とにおいの化学，東大出版会（1976）。
- 3) 金子武夫ら編：アミノ酸工業，合成と利用，講談社（1973）。
- 4) 鈴木六郎ら：化学と工業，17，591（1964）。
- 5) 田中 明：蛋・核・酵，6，403（1961）。
- 6) 竹西忠男ら：化学と工業，21，197（1968）。
- 7) 前田清一ら：化学と工業，21，1641（1968）。
- 8) 竹西忠男：工化，72，423（1969）。
- 9) 酒戸弥二郎：化学，18，414（1963）；化学と生物，6，116（1968）。
- 10) 竹本常松：Chemical Times，39，666（1966）。
- 11) 有吉安男：化学と生物，12，340（1974）。
- 12) 鴻巣章二：食品工誌，20，432（1973）。

13) 栗原堅三：味覚，東京大学出版会（1978）。

14) J.C.Boudreau：Food Taste Chemistry, (ACS Symposium Ser., 115) (1979)。

2. 甘い話

- 1) 山根謙雄編：甘味料，光琳書院（1966）。
- 2) 日本化学会編：味とにおいの化学，東大出版会（1976）。
- 3) G.E. Inglett 著，並木満夫ら訳：新しい甘味物質の科学，医歯薬出版（1977）。
- 4) 田中治夫：化学と生物，9，790（1971）。
- 5) 水野 卓：化学の領域，27，1019（1973）。
- 6) R.S. Shallenberger et al.：Nature，216，480（1967）；221，555（1969）。
- 7) E.W. Deutsch et al.：Nature，211，75（1966）。
- 8) 有吉安男：化学と生物，12，189，274（1974）。
- 9) 神谷真太郎ら：食品工誌，23，432（1976）。
- 10) 菊池俊英ら：化学の領域，30，50（1976）。
- 11) 栗原良枝：有機合成化学協会誌，31，900（1973）。

3. 酢っぱい話

- 1) 小幡弥太郎：食品の色・香・味，技報堂（1961）。
- 2) 小原正美：食品の味，光琳書院（1966）。

4. 塩からい話

- 1) 小原正美：食品の味，光琳書院（1966）。
- 2) 小幡弥太郎：食品の色・香・味，技報堂（1961）。

5. 苦い話

- 1) 日本化学会編：味とにおいの化学，東大出版会（1976）。
- 2) 有吉安男：化学と生物，12，342（1974）。
- 3) 黒岩芳朗：化学と生物，4，436（1966）。
- 4) T. Kubota et al.：Nature，223，97（1969）。
- 5) 井上博之：ファルマシア，7，172（1971）。
- 6) R. M. Horowitz et al.：J. Agr. Food Chem.，17，696（1969）。
- 7) T. K. Murray et al.：J. Sci. Food Agr.，3，470（1952）。
- 8) M. Fujimaki et al.：Food Technol.，22，889（1968）；Agr. Biol. Chem.，32，794（1968）；33，321（1969）；34，729（1970）。
- 9) A. L. Fox：Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.，18，115（1932）。

6. 渋い話

- 1) 農林省食品総合研究所編：食糧 その科学と技術 19号（1977）。
- 2) J. B. Harborne：Comparative Biochemistry of the Flavonoides, Academic Press（1967）。
- 3) 伊藤三郎：食品工誌，12(7)，295（1965）。
- 4) 松尾友明，伊藤三郎：化学と生物，15(11)，732（1977）；Agric. Biol. Chem.，42，1637（1978）。
- 5) K. Weinges et al.：Fortschr. Chem. Org. Naturst.，27，158（1969）。
- 6) 滝野慶則：化学と生物，4(11)，595（1966）。

7. 辛い話

- 1) 大平敏彦：香辛料の化学，産業図書（1952）。
- 2) 日本化学会編：味とにおいの化学，東大出版会（1976）。
- 3) E. Ott et al.：Ber.，55，2653（1922）；57，214（1924）。
- 4) H. Staudinger et al.：Ber.，56，699（1923）。
- 5) 野村 博ら：東北理科報，17，79（1919）；東化，39，722（1918）。
- 6) 大鶴 勝：食糧科学研究所報告 38号，13（1975）。
- 7) S. Kawakishi et al.：Agr. Biol. Chem.，30，688（1966）；31，823（1967）；33，452（1969）。

8. えぐい話など

- 1) 小原正美：食品の味，光琳書院（1969）。

尿中の薬毒物の分析(XV)

科学警察研究所 法科学第一部長 医学博士 丹羽 徹 吉

e) 尿中アンフェタミンの確認

前述したように¹⁸³⁾ 今日わが国において乱用されている覚せい剤のほとんどはメタンフェタミンであって、アンフェタミンは皆無に等しいと言ってよい。しかし欧米諸国では両者の乱用が問題となっており、日本におけるメタンフェタミンの場合と同様、アンフェタミン服用者発見の一つの方法として尿中に排泄される未変化体及びその代謝物を確認する方法が、種々検討されてきた。

アンフェタミンはその分子内に1級アミンを有するので、アルカリ性でp-ニトロベンゼンジアゾニウムクロライド試薬を作用させると淡紅色を呈するが、メタンフェタミンやエフェドリンなどは発色しない²⁰⁸⁾ また、アミノ酸やペプチドの蛍光試薬として開発されたフルオレスカミン²⁰⁹⁾ も選択的にアンフェタミンと反応して蛍光物質となる²¹⁰⁾ これらの試薬をTLCに用いた場合、アンフェタミンの検出感度は100ngから μg レベルである。TLCの展開溶媒は、薬毒物化学試験法に示されたもの²⁰⁸⁾ がよく用いられている。前述した¹⁸⁴⁾ メタンフェタミンに対する特異的なシモン試薬は2級アミンだけに作用するので、アンフェタミンには陰性であるが、他の蛍光試薬、NBD-Cl¹⁶⁶⁾ DNS¹⁶⁹⁾ などはアンフェタミンもメタンフェタミンと同様に反応して蛍光物質となり、それぞれをTLCやMSなどによって確認することができる。

尿中のアンフェタミンを抽出するには、一般に試料の尿をアルカリ性として有機溶媒で振とうする方法がとられているが、尿をアンモニアもしくは炭酸ナトリウムアルカリ性とし、クロロホルム-イソプロパノール(3:1, v/v)で振とう抽出すれば、未変化のアンフェタミンばかりでなく、その代謝物p-ヒドロキシアンフェタミンも同時に好回収率で抽出することができる。

このようにして得られた抽出物について preparative TLCを繰返して目的物を精製するか、または目的物の各種の複塩を作製して精製し、精製物について顕微附属装置を用いてIRを測定し、アンフェタミン及びその代謝物を確認することができる。

また、抽出物をGC用の誘導体に導き、このものについてGCあるいはGC・MSを行うこともできる。この場合、誘導体としてはトリフルオロアセチル化体^{196, 198, 211-213)} ペンタフルオロプロピオニル化体^{196, 214)} ヘプタフルオロブチリル化体^{196, 215)} イソシアネート²¹⁶⁾ など種々のものについて検討されている。即ち、これらのGCの測定条件、MSにおけるフラグメンテーションの解析、マスフラグメントグラフィーによる生体試料中の超微量のアンフェ

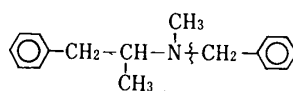
タミン含量の定量が行われている。

MSにおいては、アンフェタミンもメタンフェタミンと同様、化合物そのままの電子衝撃(EI)MSでは、 β -開裂が強く起こるため、分子イオン(M^+)を検出することは困難である。従って上述したように、アンフェタミンの誘導体としてEIMSを行わないと、その M^+ を確認することができない。このような点を考慮すると、一般にアンフェタミン類のMSには化学イオン化(CI)MSを行うことが望ましく、本法によれば擬分子イオンピーク($Q M^+$)を確実に検出することができ、更に主なフラグメントイオンも認められるので化合物を容易に確認同定することができる¹⁸⁹⁻¹⁹³⁾

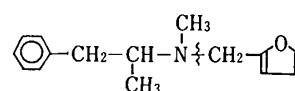
f) その他の覚せい剤関連化合物の確認

覚せい剤関連化合物を服用した場合、尿中に排泄される薬物及びその代謝物を検出するためにも、メタンフェタミン、アンフェタミンの項で述べたように抽出、分析を行って目的を達成することができる。

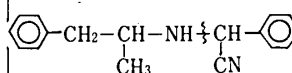
その他に、生体内で代謝を受けて尿中にメタンフェタミン及び更にその代謝物であるアンフェタミンを排泄するような食欲減退剤 benzphetamineやfurfenorex²¹⁷⁾ がある。



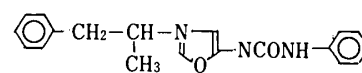
benzphetamine



furfenorex



AN 1



mesocarb

また、同様に尿中に代謝物としてアンフェタミンを排泄するような fenetylline¹⁴⁹⁾ clobenzorex¹⁵⁰⁾ AN 1²¹⁸⁾ mesocarb²¹⁹⁾ などがある。これらの薬物を服用した場合、尿中に排泄される薬物及びその代謝物を明らかにするためには、前述したように試料の尿を炭酸ナトリウムまたはアンモニアアルカリ性とし、クロロホルム-イソプロパノール(3:1, v/v)で抽出し、抽出物についてTLCや種々の機器分析を行う。即ち、抽出物を更に preparative TLCなどによって精製し、各種のスペクトロメトリ

を行うとともに、抽出物を誘導体としてGCあるいはGC・MSを行うことによってメタンフェタミン、アンフェタミンとともに、水酸化体、脱メチル化体及び微量の未変化体などを確認することができ、それぞれ服用した薬物を明らかにすることができる。

(ii) 麻 薬

麻薬 (narcotics) の定義は厳密には非常にむづかしいが、ここでは日本の法律に従って麻薬、あへん、大麻と分けて述べることにする。わが国では麻薬は麻薬取締法によってその輸出入、製造、製剤、譲渡、譲受、所持などが規制されている。この法律で定められている麻薬とは、

①あへんアルカロイド系麻薬 (モルヒネ、ジアセチルモルヒネ “ヘロイン”, コデイン, エチルモルヒネ, ノルモルヒネなど)

②コカアルカロイド系麻薬 (コカ葉, コカイン, エクゴニンなど)

③合成麻薬 (3-ジメチルアミノ-1,1-ジ-(2-チエニル)-1-ブテン “ジメチルサイアムブテン”, 4-ジメチルアミノ-1,2-ジフェニル-3-メチル-2-プロピオンオキシブタン “プロポキシフェン”, リゼルギン酸ジエチルアミド “LSD” など) で、全部で約90種のものがあげられている。これらのうち、あへんアルカロイド系のものは、耐性が生じ易く、精神的並びに身体的依存性も非常に強いものが多い。

(A) モルヒネ

a) 来 歴

あへんの主成分であるモルヒネは、1805年初めてドイツの Sertürner によって抽出、単離された²²⁰⁻²²²⁾ものである。そしてすでに1864年にはドイツの Nusbaum が、モルヒネを反復服用していると慢性中毒症状を呈するようになると報告し、以後多くの鎮痛作用に関する研究とともに中毒の研究がなされてきた。

モルヒネの化学構造は1925年イギリスの Robinson らによって明らかにされ²²³⁾ 1952年にはアメリカの Gates らによってその全合成が達成された^{224, 225)}

b) 薬理作用及び禁断症状

モルヒネを5~10mgヒトに皮下注射すると、投与後10~15分位で明らかな鎮痛作用と呼吸抑制作用を現わし、4~5時間持続するが、意識や知覚には影響しない。しかし服用量が多くなると意識がもうろうとなり、陶酔状態となって睡眠に入り、呼吸は強く抑制される。このモルヒネによる陶酔感他は何物によっても代え難いものと言われ、最初痛みをおさえるために服用していた者が、次第に鎮痛の目的を離れ、陶酔感を味わいたいために使用したくなる魅力を秘めているようである。しかも耐性を生じ易いので、用量を増加して次第に強い精神的、更に身体的依存性を呈してくる。このような状態にある者がモルヒネの摂取を中止すると激烈な禁断症状を起こすに至る。この症状は摂取を止めてから15時間位で現われ、

あくび、流涙、鼻汁、発汗、散瞳、ふるえ、食欲不振、嘔吐、下痢、不安、不眠、発熱、血圧上昇などがみられ、中止後48~72時間位で最高に達し、以後減少して10日位まで続くようである。

c) ナロルフィン・テスト

モルヒネの中毒患者を判定する方法として、後述するように尿中に排泄される未変化体及び代謝物を確認することが最も確実であると言える。しかしこれに先立って生物学的ないしは医学的な方法を行うことがある。ナロルフィン (ナリン)・テストと呼ばれるもので、ナロルフィン (N-アリルノルモルヒネ) が用いられる。この化合物はモルヒネから合成された^{226, 227)}もので、モルヒネ系薬物の中枢抑制作用に特異的に拮抗する^{228, 229)}ものである。

このナロルフィン 3mg を中毒の疑いのあるヒトに皮下注射し、瞳孔の変化や禁断症状と同じ症状が現われるかどうかを観察する。もし症状が発現しなければ30分後に5mgを、そして更に30分後に8mgを注射する。その結果、瞳孔の変化や禁断症状が認められなければ、中毒患者ではないと判定する方法である。ナロルフィン自身もヒトによっては発汗や顔面蒼白などを生ずることがあるが、中毒患者では注射後15~20分位で明らかな禁断症状がみられ、重い中毒患者では非常に激しい、時には命にかかわるような症状を来すことがあると言われている。注射するナロルフィンの量を3段階にわけて注射するのは以上のような理由による。

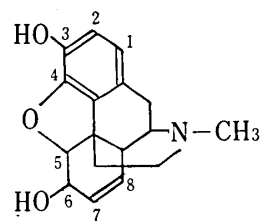
d) モルヒネの代謝

モルヒネを主成分とする

あへんは、非常に古く紀元前5000~3000年頃から中近東付近で鎮痛薬として賞用されてきたと推測されており、従ってモルヒネに関してもあらゆる面の研究が古くからなされてきた。その代謝については、19世紀末

には犬にモルヒネを投与した場合、3位の水酸基は硫酸と結合してサルフェートを形成することが報告されている²³⁰⁾

モルヒネの代謝について考えられることは、3位と6位の2個の水酸基が抱合化を受けること及びN-脱メチル化されることである。実際、モルヒネ摂取者の尿中に排泄される化合物は、未変化体の他に主代謝物のモルヒネ-3-グルクロナイド²³¹⁾ 副代謝物のモルヒネ-6-グルクロナイド^{232, 233)} 及びN-脱メチル化体である^{233, 234)} また、犬や猿にモルヒネを連続投与し、その抱合体の尿中排泄状態を、1回投与のものと比較した例も報告されている²³⁵⁻²³⁷⁾ 犬では古くから知られていたモルヒネ-3-サルフェイトが副代謝物であり、ニワトリやネコではこのものが主代謝物であることも明らかにされた²³⁸⁾



モルヒネ

文 献

- 208) 日本薬学会編：薬毒物化学試験法注解，p. 235，南山堂，東京 (1974)。
 209) S.Udenfriend, S.Stein, P.Bohlen, W.Dairman : Science, **178**, 871(1972)。
 210) J.Sherma, M.F.Dobbins, J.C.Touchstone : J.Chromatogr. Sci., **12**, 300(1974)。
 211) J.E.O'Brien, W.Zazulak, V.Abbey, O.Hinsvark : J.Chromatogr. Sci., **10**, 336(1972)。
 212) A.K.Cho, B.J.Hodshon, B.Lindeke, G.T. Miwa : J.Pharm. Sci., **62**, 1491(1973)。
 213) N.C.Jain, T.C. Sneath, R.D. Budd : Clin. Chem., **20**, 1460(1974)。
 214) F. Cattabeni, G. Racagni, A. Groppetti : Advances in Biochem. Psychopharmacology, vol.7 Raven Press, New York (1973)。
 215) G.R.Wilkinson : Anal. Lett., **3**, 289(1970)。
 216) N.Narasimhachari, P. Vouros : Anal. Biochem., **45**, 154 (1972)。
 217) J.Marsel, G.Döring, G.Remberg, G. Spitteller : Z. Rechtsmedizin, **70**, 245(1972)。
 218) G. Remberg, J. Marsel, G. Döring, G. Spitteller : Arch. Toxicol., **29**, 153(1972)。
 219) M. Polgár, L. Vereczkey, L. Szporny, G. Czira, J. Tamás, E. Gács-Baitz, S. Holly : Xenobiotica, **9**, 511(1979)。
 220) F.W. Sertürner : J. Pharmazie, **13**, 234(1805)。
 221) F.W. Sertürner : J. Pharmazie, **14**, 47(1806)。
 222) F.W. Sertürner : J. Pharmazie, **20**, 99(1811)。
 223) J.M. Gulland, R. Robinson : J.Chem. Soc., **123**, 980(1925)。
 224) M. Gates, J. Tschudi : J. Amer. Chem. Soc., **74**, 1169 (1952)。
 225) M.Gates, G. Tschudi : J.Amer. Chem. Soc., **78**, 1380 (1956)。
 226) E.L.Mc Cawley : J.Amer. Chem. Soc., **63**, 314(1941)。
 227) J. Weijlard, J.G. Erichson : J. Amer. Chem. Soc., **64**, 869(1942)。
 228) K. Unna : J.Pharmacol., **79**, 27(1943)。
 229) R.E. Hart, E.L. Mc Cawley : J.Pharmacol., **82**, 339(1944)。
 230) D.Stolnikow : Hoppe-Seyl. Z., **8**, 238(1883)。
 231) J.M. Fujimoto, E.L.Way : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **121**, 340(1957)。
 232) H.Yoshimura, K. Oguri, H. Tsukamoto : Biochem. Pharmacol., **18**, 279(1969)。
 233) K. Oguri, S.Ida, H.Yoshimura, H. Tsukamoto : Chem. Pharm. Bull., **18**, 2414(1970)。
 234) H.W. Elliott, B.M. Tolbert, T.K. Adler, H.H. Anderson : Proc. Soc. Exptl. Biol., **85**, 77(1954)。
 235) L.A. Woods : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **112**, 158 (1954)。
 236) J.Cochin, J.Haggart, L.A.Woods, M.H. Seevers : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **111**, 74(1954)。
 237) L.B. Mellet, L.A. Woods : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **116**, 77(1956)。
 238) J.M. Fujimoto, V.B. Haarstad : J.Pharmacol. Exptl. Therap., **165**, 45(1969)。

高純度は試薬の生命

■ 分析研究用試薬

超高純度試薬 (UGR)
 有害金属測定用試薬 (PMA)
 原子吸光分析用試薬
 吸収スペクトル測定用溶媒 (UVIR)
 高速液体クロマトグラフ用溶媒 (HLC-SOL)
 無けい光溶媒 (NF-SOL)
 アミノ酸自動分析用試薬 (AAA)
 カルボン酸自動分析用試薬
 電子顕微鏡用試薬 (REM)
 液体シンチレーション計測用試薬 (LSC)
 その他特殊用途試薬各種

■ 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

■ メルク試薬

顕微鏡用試薬
 クロマトグラフ用製品
 重水素化合物

■ 輸入試薬

イーストマンコダック社有機試薬
 オクソイド社培地

■ お問い合わせは 03-663-7631 ~ 9まで



関東化学株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-7
 電話 03-279-1751 (代表)

〔今日の話題〕

インターフェロン

山形大学医学部 助教授 医学博士 中 島 邦 夫

最近、医学のトピックスに取り上げられるものにインターフェロンがある。ヒトの細胞由来のインターフェロンは抗ウイルス剤、抗癌剤の切り札として期待されているが、人の血清中に極めて微量しか含まれていない。このインターフェロンを医薬品として使用する目的で、遺伝子工学を使ってヒトのインターフェロン遺伝子を大腸菌に組込み、この菌を培養することで大量生産する事も多くの研究所、製薬会社などで日夜研究されている。ではインターフェロンとはどのような物質で、どのようなものによって生体内に誘導（産生）されて来るのかを見てみよう。

I. インターフェロンとは

1. インターフェロンの発見

1954年、長野、小島両博士はワクシニアウイルスをウサギの皮膚に接種すると、その浸出液中に他のウサギに於いてウイルスの増殖を阻害する物質が存在することを見出し、これを両博士はウイルス抑制因子 *Virus inhibiting factor* と名付けた。

三年の後1957年に A. Isaacs 及び T. Lindenmann 両博士は、熱で不活性化したインフルエンザウイルスを接種した鶏卵漿尿膜細胞の培養液中に、ある種の蛋白質が出現し、その蛋白質を感染前の細胞に作用させると、インフルエンザに限らずいろいろなウイルスに対して抵抗性を

獲得することを観察し、これをインターフェロン *Interferon* と名付けた。勿論、ウイルス抑制因子とインターフェロンは同一のものと思われ、欧米ではこの物質の最初の発見が Isaacs & Lindenmann 両博士によるとされているようなのは誠に残念なことである。

このようにインターフェロンはウイルス由来のタンパク質ではなく、感染細胞が産生するタンパク質である。一般にウイルス学の分野に於いては、これより先1930年代よりウイルスの干渉 *Viral interference* として、他種或は弱毒及至欠陥変異種の同時又は先行感染があると、当該ウイルスが増殖しないという現象が広く認められていた。インターフェロンはその干渉現象の原因となるいろいろな因子のうち、一番重要な因子であると考えられることが出来る。

2. インターフェロンの種類

現在インターフェロンは表1.のように三種類に分けることが出来るであろう。インターフェロンは種類によって分子が異なり、二量体として分子量が2万4千から3万8千のグルコサミンなどを含む糖タンパクである。三種類のインターフェロンはそれぞれ異なった遺伝子から転写翻訳されていると考えられ、抗原性も異なるばかりでなく作用も明らかに多様性を示している。表1.の如く、抗ウイルス作用ばかりでなく抗癌作用もあると考えられ注目されている所以である。

表1 インターフェロン(IF)の種類

種 類	タイプ	産 生 細 胞	誘 導 物 質	主 要 作 用
(1) 線維芽細胞或いは 上皮細胞性(F型) IF	I	線維芽細胞 上皮細胞 マクロファージ	ウイルス 二本鎖RNA エンドトキシン など	抗ウイルス
(2) 白血球性(Le型) IF		白血球	ウイルス 外来細胞 癌化細胞 など	抗ウイルス 食細胞活性化
(3) 免疫性 IF	II	リンパ球 リンパ芽球	抗 原 ミトゲン エンドトキシン など	抗 腫 瘍 抗ウイルス 免疫調節

Kunio NAKASHIMA

Department of Biochemistry, Yamagata
University School of Medicine.
Zao Iida, Yamagata, Japan 990-23

分子中のS-S結合、遊離のアミノ基及びメチオニンのメチル基が活性に必要であるとされている。一方糖鎖の方はインターフェロン活性を表わすのには直接必要ではないと考えられている。どのインターフェロンも極く微量で強い活性を示す。逆に云えばいくら誘導しても非常に少ない蛋白量であるのでインターフェロンの精製は容易ではない。タイプIインターフェロンはpH 1から10まで安定であるが、タイプIIはpH 2で不安定である。

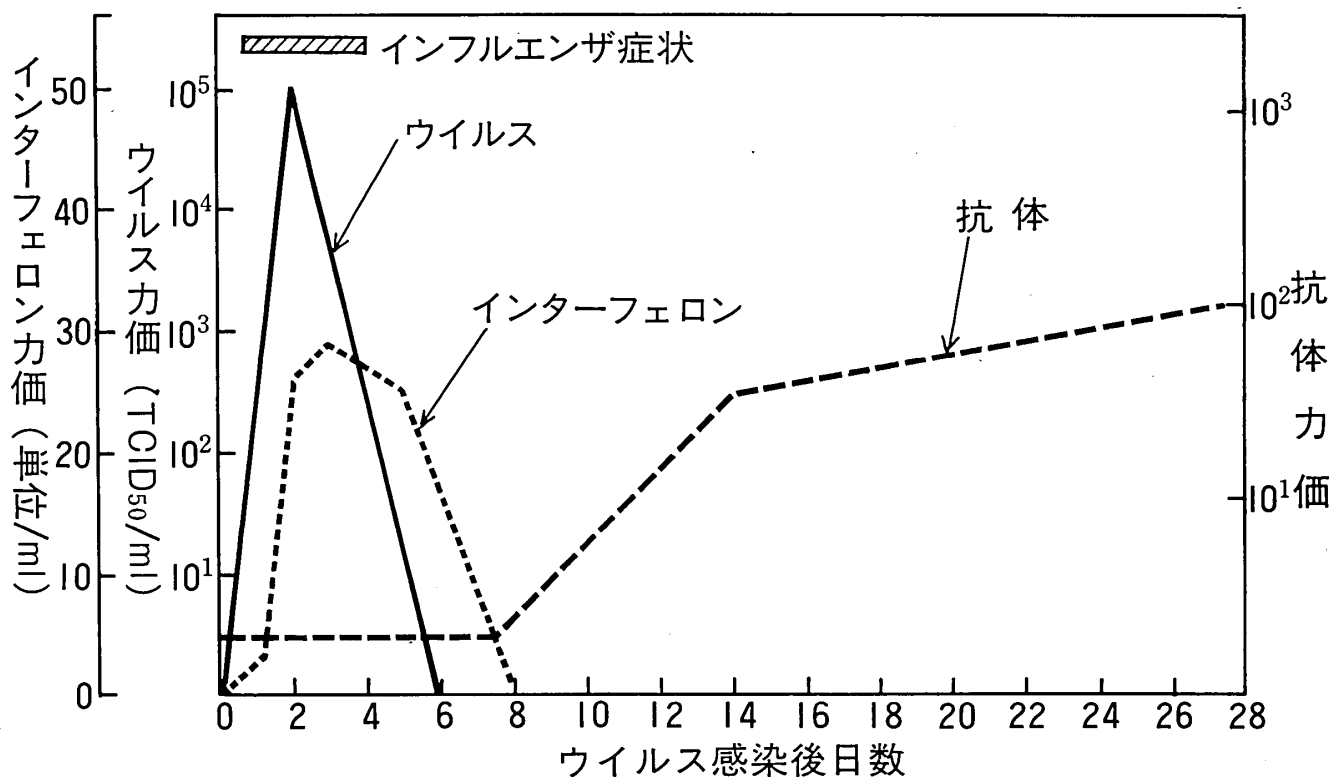
インターフェロン活性は通常抗ウイルス作用で測定されるが、インターフェロン分子がウイルス顆粒自体に作用を及ぼさず、ウイルスの宿主細胞に於ける増殖などの活動を阻害するのである。従ってインターフェロンには、鳥類のものは哺乳類に効かないなどの種特異性が見られる。

II. インターフェロンの誘導物質

通常血中には殆んど見られないインターフェロンがどのような物質によって誘導(Induction, 遺伝子の抑制を取り除き、遺伝形質を発現させ、メッセンジャーRNA合成を経由して蛋白質を合成させること)されるのであろうか。表2に、ヒト、マウスなどに投与するとインターフェロンを誘導する物質を分類して掲げてみた

A. ウイルス

ウイルスはゲノム(生命体が自己増殖するのに不可欠な遺伝子群のセット)がRNA, DNAに拘らず、又一本鎖、二本鎖に拘らず多かれ少なかずインターフェロンを誘導する。図1にヒトに対するインフルエンザの典



型的な感染パターンを示してみる。鼻粘膜の洗浄液中でインフルエンザウイルスの出現後、1日位遅れてインターフェロンが上昇して来る。それに伴いウイルス力価は急速に減少する。一方インフルエンザウイルスに対する抗体は一週間後上昇し始め、一ヶ月後まで上昇し続ける。これを見ると感染の初期防禦は抗体によるのではなく、明らかにインターフェロンがウイルスの増殖を抑えていることによる。

レオウイルス科のウイルスは二本鎖RNAをゲノムとしてウイルス体内に持っているが、表に掲げた他のRNAウイルスは一本鎖のRNAを持っている。動物細胞内へ侵入したこれらのウイルスは、増殖の過程で二本鎖のRNAの形(複製型 Replicative Form 或いは複製中間

体 Replicative Intermediate) を取ると考えられている。この二本鎖RNAがインターフェロンを誘導すると考えられる。DNAウイルスの場合は未だ複製型の二本鎖RNA或いはそれとインターフェロン誘導との間の直接の関係などが確立されていないが、二本鎖RNAを感染細胞内に生成することは報告されている。熱や紫外線照射などで増殖力を失活させたウイルスや欠陥ウイルスでもインターフェロンを誘導するので、完全な複製型二本鎖RNAは必要ないと思われる。T₄ファージの場合はインターフェロン誘導までにかかる時間が18時間と比較的長く、誘導の機構も明らかでない。RNAウイルスなどでは12時間後にインターフェロンがピークとなる。

表2 インターフェロンの誘導物質

A. ウイルス

- (i) 動物RNAウイルス
 a. レオウイルス b. ポリオウイルス c. インフルエンザウイルス d. ニューカッスル病ウイルス e. 水胞性口内炎ウイルス など
- (ii) 動物DNAウイルス
 a. ポリオーマウイルス b. ヘルペスウイルス c. アデノウイルス d. 痘瘡ウイルス など
- (iii) バクテリオファージ
 a. T-偶数系ファージ b. f1, f2ファージ など

B. 二本鎖RNA

- (i) 天然二本鎖RNA
 a. レオウイルス, CPV, RDVなどのウイルスのゲノムRNA b. インフルエンザウイルス, ワクシニアウイルス, f2ファージなどの複製型RNA c. カビ類マイコファージのRNA
- (ii) 合成二本鎖RNA
 ポリ(I)・(C)
 (ポリイノシン酸とポリシチジール酸の複合体, 以下同様)
 ポリ(I)・(⁵_mC)
 (⁵_mC=5-メチルシチジール酸)
 ポリ(I)・(⁵_{f1}C)
 (⁵_{f1}C=5-フルオロシチジール酸)
 ポリ(I)・(⁵_rC)
 (⁵_rC=5-ブロモシチジール酸)
 ポリ(I)・(²_sC)
 (²_sC=2-チオシチジール酸)
 ポリ(I)・(³_sC)
 (³_sC=シチジン-5'-O-チオリン酸)
 ポリ(³_sI)・(C)
 ポリ(⁷_cI)・(C)
 (⁷_cI=7-デアザイノシン酸)
 ポリ(⁷_cI)・(⁵_rC)
 ポリ(³_sI)・(³_sC)
 ポリ(G)・(C)
 (G=グアニール酸)
 ポリ(I, m²₂G)・(C)
 (m²₂G=N, N-ジメチルグアニール酸)
 ポリ(I)・(C_x, U)
 ポリ(I_x, G)・(C)
 ポリ(I-C)
 (イノシン酸とシチジール酸が交互に連なったものの二本鎖, 以下同様)
 ポリ(A-U)
 ポリ(³_sI-C)
 ポリ(³_sI-³_sC)
 ポリ(A-³_sU)
 ポリ(³_sA-³_sU) など

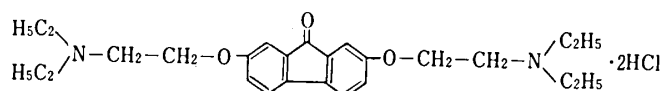
C. 細菌内毒素(エンドトキシン)

大腸菌, ネズミチフス菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌, 肺炎桿菌, ウシ流産菌などの細菌に含まれるエンドトキシン。

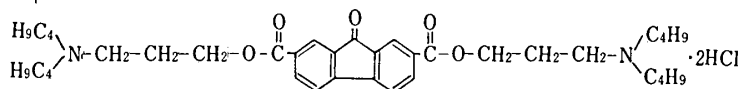
- (i) ポリ多糖
 (ii) 糖タンパク質 など

D. 合成低分子化合物

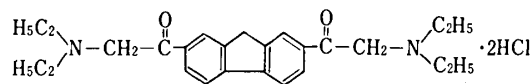
- (i) フルオレノンエーテル(チロロン)



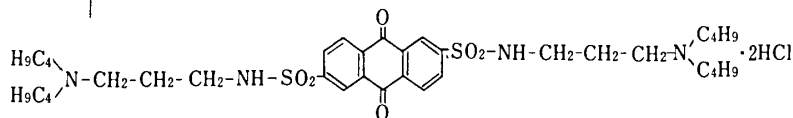
- (ii) フルオレノンエステル



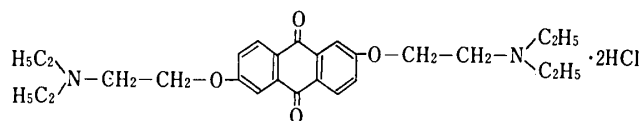
- (iii) アミノアシルフルオレン



- (iv) アントラキノンスルホンアミド



- (v) アントラキノンエーテル



- (vi) ピラゾロ[3,4,b]キノリン誘導体

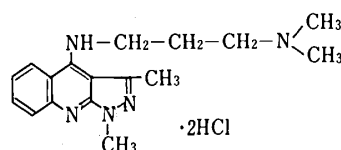
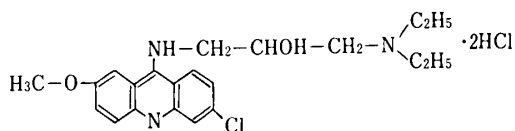
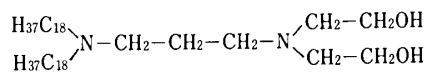


表 2-2

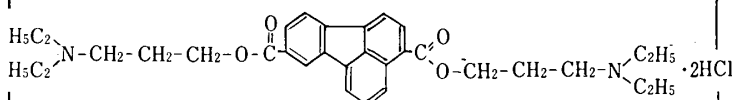
(vii) アクリジン誘導体



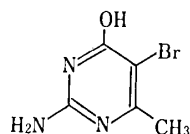
(viii) プロパンジアミン誘導体



(ix) フルオランテンエステル



(x) ピリミジン誘導体

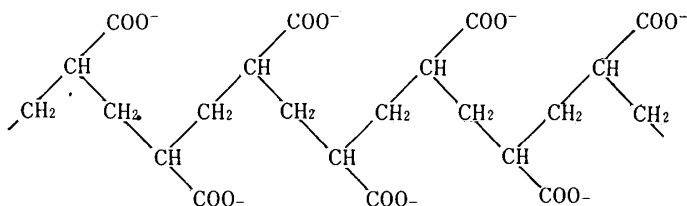


(xi) 蛋白質合成阻害剤

シクロヘキシミド, アセトオキシシクロヘキシミド, ストレプトビタミンA, ストレプチミドン, 9-メチルストレプチミドン など。

E. ポリカルボン酸

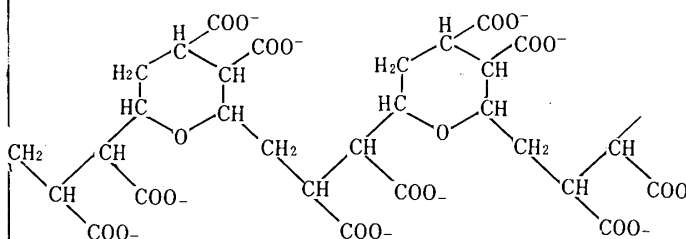
(i) ポリアクリル酸



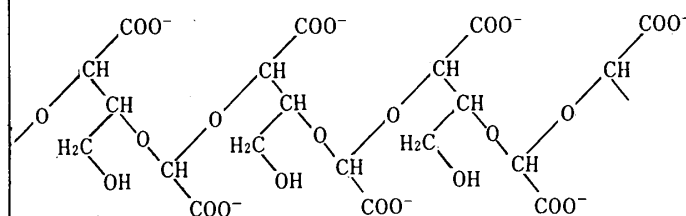
B. 二本鎖RNA

抽出された天然の二本鎖RNAと同様, 合成された二本鎖RNAもインターフェロンをよく誘導する。一般に動物細胞内で分解され難い構造を持ったものがより効果的である。一本鎖RNA, RNAとDNAが二本鎖を作っているハイブリッド, 三本鎖RNAはいずれもインターフェロンを誘導しない。むしろ二本鎖RNAによる誘

(ii) ピラン (無水マレイン酸ジビニルエーテル) コポリマー



(iii) クロライト酸化オキシアミロース



F. ポリカチオン或は塩基性物質

- (i) ジエチルアミノエチルデキストラン
- (ii) メチル化アルブミン
- (iii) プロタミン硫酸
- (iv) ポリ(L-リジン)
- (v) ポリ(D-リジン)
- (vi) ポリ(L-オルニチン)
- (vii) ポリ(ジメチルアミノエチル・グルタミン)
- (viii) ポリ(ジエチルアミノエチル・グルタミン)
- (ix) エオマイシン
- (x) ストレプトマイシン
- (xi) アンホテリシン など

G. ミトゲン mitogen

- (i) フィトヘマグルチニン(PHA)
- (ii) コンカナバリンA(Con A)
- (iii) アメリカヤマゴボウミトゲン(PWM)

H. 抗原

- (i) 抗リンパ球抗原
- (ii) 精製タンパク誘導体
PPD, old Tuberculin など
- (iii) ウイルス性抗原
ワクシニア, 単純ヘルペスウイルス など

導を阻害したりする。ウイルス及び二本鎖RNAによるインターフェロンの誘導は動物(in vivo)に於いても培養細胞(in vitro)に於いても等しく見られ, 二本鎖RNAはウイルスによる場合よりも短時間で誘導することが出来る。(4時間後にピーク)。

それではウイルスによるインターフェロンの誘導は全て, それが持っている, 或は産生する二本鎖RNAの作

用に帰することが出来るのであろうか。ウイルスと二本鎖RNAの作用は、a) 誘導に要する時間が異なる他に次の点でも異なっている。b) タンパク合成やRNA合成の阻害剤はウイルスによるインターフェロン誘導をよく阻害するが、ポリ(I)・(C)による誘導は阻害剤の量と作用させる時間により誘導を促進したり阻害したりする。c) 紫外線を照射した細胞ではウイルスによるインターフェロン誘導が減少するが、ポリ(I)・(C)を作用させたのち紫外線照射をすると誘導が促進される。d) 植物性アルカロイドのキャンプトテシンはウイルスによるインターフェロン誘導を阻害するが、ポリ(I)・(C)による誘導を阻害しない。以上はニューキャッスル病ウイルスを使って検討されたものであるが、二本鎖RNAによる誘導とは少し機構が異なるようである。然しウイルスによって誘導されたインターフェロンとポリ(I)・(C)によってつくられたそれとは抗原性が共通であることや、ヒト染色体実験でクロモソーム2と5に共に関係しているらしいことなどから、ウイルスとポリ(I)・(C)は同じ遺伝子の転写を活性化していると考えられる。

C. 細菌エンドトキシン

細菌或いは細菌エンドトキシンをマウスなど動物体内へ移入するとインターフェロンが誘導されてくるが、それはポリ多糖による場合が多い。この場合は血中インターフェロン値は2時間後にピークとなり、ウイルス注入の場合の12時間に比べて極めて短い。このことなどからエンドトキシンによるインターフェロンの増量は、既に合成されていてプールされているインターフェロン蛋白が遊離されてくるのではないかと一時は考えられたが、この場合も矢張り新しくタンパクが合成されてから遊出してくるのである。エンドトキシンは上期の“早期インターフェロン”の誘導の他、24時間以後に出現してくる“後期インターフェロン”をも産生することが知られている。早期インターフェロンはマクロファージから、後期インターフェロンはB及びTリンパ球から分泌されていると考えられている。

エンドトキシンによるインターフェロンの誘導は動物に於いては見られるが、一般に培養細胞に於いてはリンパ系細胞の浮遊液試料を除きこれが見られない。エンドトキシンの作用によってインターフェロンを産生した動物細胞は、その後ある一定の期間更にエンドトキシン、ウイルス、又は二本鎖RNAを作用させてもインターフェロンを産生しない不応期を示す。

D. 合成低分子化合物

チロンなど低分子化合物はヒトなどに対しては無効であるが、マウスに対しては効率よくインターフェロンを誘導しウイルスの感染を予防する。経口投与でも有効なのが特徴的で、投与後18~24時間後に血中インターフェロン値が最大となる。ただしピリミジン誘導体によってはやや短かく6~12時間後にピークとなる。産生され

るインターフェロンは、ウイルス或いは二本鎖RNAによるものと類似していてpH2で安定である(但しプロパンジアミン誘導体及び9-メチルストレプチミドンによるものは不安定)。先天的にリンパ球産生組織を欠くヌードマウスなどにも有効なことなどから、チロンなどの低分子化合物はリンパ球を刺激してインターフェロンを産生しているのではなく、マクロファージに作用していると考えられている。

E. ポリカルボン酸

分子量1万以上の高分子炭化水素で安定な炭素鎖が骨格となり、カルボキシル基による負の電荷が張り出しあたかも二本鎖RNAのような構造を持っている。投与後18~24時間後に血清中インターフェロンは最高値となる。このグループはウイルスの感染24時間前に投与しておくのが最も効果的である。腹腔内投与が最も良い効果を与えるが、この化合物群は生体内で分解され難く抗ウイルス効果が1~2ヶ月も持続するのが特徴である。ピランコポリマーによって誘導されたインターフェロンはpH2で不安定であり、ポリアクリル酸によるものは安定であると報告されている。

F. ポリカチオン或いは塩基性物質

塩基性の化合物群は特に培養細胞に於いてインターフェロンを誘導する。DEAE-デキストランやポリ(リジン)は全動物に於いても作用がある。単独による作用ばかりでなくポリ(I)・(C)による誘導を増強する作用も持っている。一般にこれらのポリカチオンは特にヘリックス構造をなす核酸に親和性があり、強く結合してヌクレアーゼに対する抵抗性を増したり、細胞膜の透過性を増したりすると考えられている。

G. ミトゲン

H. 抗原

ミトゲン及び抗原は主にT-或いはB-リンパ球に作用して免疫性インターフェロン(pH2で不安定)を産生することが知られている。ヒトの培養リンパ球にPHA或いはpokeweed mitogenを作用させた場合、T-リンパ球からは3日後にインターフェロンが産生され、B-リンパ球からは5~7日後に産出される。ヒトのリンパ球ではこのように誘導に要する時間が長いのが特徴であるが、マクロファージが共存するとインターフェロン産生が著しく増強される。この場合のマクロファージの作用はまだはっきりしていないが、ミトゲンなどをリンパ球にうまく受け渡しているのではないかと想像されている。

BCGで免疫したマウスにPPDを静注すると、4~6時間後に免疫性インターフェロンが誘導されてくる。又、牛血中リンパ球にIBRウイルスを作用させると24~48時間後にインターフェロン産生がピークとなる。このように免疫性インターフェロンの産生に要する時間は

系によってまちまちであるが、いずれの場合もT-リンパ球が主役を演じていて、インターフェロントランパクの構造はT-リンパ球中の遺伝子発現によって規定されていると考えられている。

おわりに

以上、インターフェロンとはどのようなもので、どのような物質によって誘導されるのかを見てみた。インターフェロン分子及び誘導剤の多様性は、いかにこのシステムが複雑なものであるかを示唆しているようだ。細胞内でインターフェロンがどのように作られてくるのか、或いはインターフェロンがどのように抗ウイルス作用、抗癌作用を発揮するのか、次の機会にくわしく見てみたい。今日、インターフェロンの遺伝子工学は急速に進展し、現在1ヶ当りの大腸菌からいかに多くのインターフ

ェロントランパクを採り出すかに争点が移っているが、今のところ最大値は大腸菌1ヶ当り10万個のLe型インターフェロントランパクが培養出来るようになったとのことである(米国ロッシュ分子生物学研究所、前田秀一郎博士私信)。インターフェロンが医薬品として親しく我々の目に触れるようになるのも、そう遠い将来のことではなさそうである。

参考文献

- 1) Baron, S, ASM News, **45**, 358(1979).
- 2) Torrence, P.F. & De Clercq, E., Pharmac. Ther., **2**, 1(1977).
- 3) 小林茂保他, 蛋白質核酸酵素, **21**, 245(1976).
- 4) Colby, C. & Morgan, M.J., Ann. Rev. Microbiol. **25**, 333(1971).



オクソイドの嫌気培養システム

Campylobacter 分離に最適です!



● オクソイド嫌気ジャー(HP11)

堅牢で安全かつ機能的にデザインされており、ゲージは嫌気状態を的確に示します。

● オクソイド低温触媒(BR42)

高熱を出さずに、残留酸素をすみやかに水に変えます。

● オクソイドガス発生袋(BR38)

水を加えるだけで嫌気条件がすみやかに得られます。

● オクソイド嫌気性指示薬(BR40)

ジャー中の嫌気状態が一目でわかります。

●パンフレットをご請求下さい。

総輸入・発売元



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町4-6 東興ビル 03(663)7631
〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(231)1672

生体に使用する pH 緩衝剤 (I)

東京大学 医学部講師 理学博士 大 沢 一 爽

東京大学 医学部 生理学教室 藤 田 幸 江

はじめに

実験材料として生物を用いる生物科学の分野では、緩衝剤とは切っても切れない縁がある。そもそも生物自体は、水の中に生まれ、水に囲まれ、水によって生きている。昔々、生命は海で生まれたと考えられている。まさしく“母なる海”である。この海水は、緩衝液となっており、その組成を表 1 に示した。海水に含まれる物質は完全とは言えないまでも、かなりの分析がなされている。もし、その組成表に従って海水をつくったならば、自然と同じ海水が人工的に作成できるだろうか。答は否定的にならざるを得ない。

“母なる海”へ生物を戻したいと願いながら、実験を行なう人は人工海水を使用する。人工海水の作製段階で、

表 1 海水の主成分の組成

陽イオン	濃 度		陰イオン	濃 度	
	g/kg	eq/kg		g/kg	eq/kg
Na ⁺	10.5561	0.4590	Cl ⁻	18.9799	0.5353
Mg ²⁺	1.2720	0.1046	SO ₄ ²⁻	2.6486	0.0551
Ca ²⁺	0.4001	0.0200	HCO ₃ ⁻	0.1397	0.0023
K ⁺	0.3800	0.0097	Br ⁻	0.0646	0.0008
Sr ²⁺	0.0133	0.0003	F ⁻	0.0013	0.0001
			H ₃ BO ₂	0.0260	解離せず
計	12.6215	0.5936	計	21.8601	0.5936

														III B	IV B	V B	VI B	VII B	O	
1	1 H 108,000																		2 He 6.9×10 ⁻⁶	
2	3 Li 0.17	4 Be 6×10 ⁻⁷													5 B 4.6	6 C 2.8	7 N 0.5	8 O 857,000	9 F 1.3	10 Ne 14×10 ⁻⁴
3	11 Na 10,500	12 Mg 1,350	III A	IV A	V A	VI A	VII A	VIII A			I B	II B	13 Al 0.01	14 Si 3.0	15 P 0.07	16 S 885	17 Cl 19,000	18 Ar 0.6		
4	19 K 380	20 Ca 400	21 Sc 4×10 ⁻⁵	22 Ti 0.001	23 V 0.002	24 Cr 5×10 ⁻⁵	25 Mn 0.002	26 Fe 0.01	27 Co 1×10 ⁻⁴	28 Ni 0.002	29 Cu 0.003	30 Zn 0.01	31 Ga 3×10 ⁻⁵	32 Ge 6×10 ⁻⁵	33 Ae 0.003	34 Se 4×10 ⁻³	35 Br 65	36 Kr 0.0025		
5	37 Rb 0.12	38 Sr 8.0	39 Y 3×10 ⁻⁴	40 Zr 2.2×10 ⁻⁵	41 Nb 1×10 ⁻⁵	42 Mo 0.01	43 Tc —	44 Ru —	45 Rh —	46 Pd —	47 Ag 4×10 ⁻⁵	48 Cd 1.1×10 ⁻⁴	49 In <0.02	50 Sn 8×10 ⁻⁴	51 Sb 5×10 ⁻⁴	52 Te —	53 I 0.06	54 Xe 5.2×10 ⁻⁵		
6	55 Cs 5×10 ⁻⁴	56 Ba 0.03	La~Lu (1)	72 Hf <8×10 ⁻⁶	73 Ta 2.5×10 ⁻⁶	74 W 1×10 ⁻⁴	75 Re —	76 Os —	77 Ir —	78 Pt —	79 Au 4×10 ⁻⁶	80 Hg 3×10 ⁻⁵	81 Tl <1×10 ⁻⁵	82 Pb 3×10 ⁻⁵	83 Bi 1.5×10 ⁻⁵	84 Po —	85 At —	86 Rn 6×10 ⁻¹⁶		
7	87 Fr 1×10 ⁻¹⁰	88 Ra	Ac~Lr (2)																	
(1) ランタニド			57 La 1.2×10 ⁻⁵	58 Ce 5.2×10 ⁻⁶	59 Pr 2.6×10 ⁻⁶	60 Nd 9.2×10 ⁻⁶	61 Pm —	62 Sm 1.7×10 ⁻⁶	63 Eu 4.6×10 ⁻⁷	64 Gd 2.4×10 ⁻⁶	65 Td —	66 Dy 2.9×10 ⁻⁶	67 Ho 8.8×10 ⁻⁷	68 Er 2.4×10 ⁻⁶	69 Tm 5.2×10 ⁻⁷	70 Yb 2.0×10 ⁻⁶	71 Lu 4.8×10 ⁻⁷			
(2) アクチニド			89 Ac —	90 Tc 5×10 ⁻⁵	91 Pa 2×10 ⁻⁹	92 U 0.003	93 Np —	94 Pu —	95 Am —	96 Cm —	97 Bk —	98 Cf —	99 Es —	100 Fm —	101 Md —	102 No —	103 Lr —			

* 海水中の濃度 mg/ℓ

(山辺武郎・高井信治, 生産研究(1969) 21. 6. より引用)

Kazuaki Ohsawa

Yukie Fujita

Biological reagent of pH buffer

Department of Physiology Faculty of Medicine

University of Tokyo, Tokyo 113. Japan

自然海水の組成とは程遠い「任意の塩」を選定している。そして緩衝剤を使用して pH を調製しようとする。それでは、人工海水の組成物質と緩衝作用をもつ添加物との間には、どのような相互の関連が生じるのだろうか。

生物は体内の恒常性を保つ機構を持っているので、概して環境の急激な変化に対する適応力に乏しい。特に恒常性に大きな役割を演じている pH による外部環境の変化には、生体は適応能力に欠けている。ヒトでは、血液が pH 7.4 から ±0.5 変化するだけで、死に至る危険が生ずる。このことから、生物をとりまく緩衝系がいかに重要な意味を持つかが想像できよう。

自然に存在する緩衝系は、血液のように HCO_3^- がその主役であると解析されているものも含めて、 H_2O に溶けたさまざまな微量物質の混合によって成り立っている。そして我々は、海水をはじめとしてその溶液とまったく同じ組成をもったものを人工的につくることに努めているので、pH 維持のためには人工的な緩衝剤を利用せざるを得なくなる。

従来広く使用されてきた緩衝剤としては、phosphate, Tris, carbonate 等があげられる。phosphate 緩衝剤を例にあげれば、Gomori & Sørensen⁽¹⁾ の報告により、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 35.61g/l (0.2M) と $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 27.6g/l (0.2M) を 25°C で表 2 に従って混合すると、各々の pH を得ることができる。Green により⁽²⁾ phosphate 緩衝剤の pH とイオン強度の関係も明らかにされているので、生物に適用できる緩衝剤であるとされてきた。phosphate 等のこれらの緩衝剤は一般に自然や生体に存在するか、あるいはそれらに類似した物質を使用して、緩衝液の緩衝能をこれらの物質に代替させていると言える。しかし、

表 2 Na_2HPO_4 - NaH_2PO_4 緩衝剤の混合の仕方 (25°C)
(Gomori, after Sørensen, *Meth. Enzymol.* 1, 143(1955))

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, M. wt. 178.05; 0.2M-solution contains 35.61g/l.
 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, M. wt. 358.22; 0.2M-solution contains 71.64g/l.
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, M. wt. 138.01; 0.2M-solution contains 27.6g/l.
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, M. wt. 156.03; 0.2M-solution contains 31.21g/l.
 x ml 0.2M- Na_2HPO_4 , y ml 0.2M- NaH_2PO_4 ; diluted to 100ml with H_2O .

pH, 25°	x ml 0.2M- Na_2HPO_4	y ml 0.2M- NaH_2PO_4
5.8	4.0	46.0
6.0	6.15	43.85
6.2	9.25	40.75
6.4	13.25	36.75
6.6	18.75	31.25
6.8	24.5	25.5
7.0	30.5	19.5
7.2	36.0	14.0
7.4	40.5	9.5
7.6	43.55	6.5
7.8	45.75	4.25
8.0	47.35	2.65

これらの物質が生体内や外部環境に一般に存在するならば、当然その物質と生体との間の相互作用が考慮されねばならない。

1966年に Good N.E.ら⁽³⁾によって発表された両性イオンの緩衝剤は、今までとは異なる新しい生化学用の緩衝剤の概念を加味してつくられたものである。この Good らによる Good's buffer が、どのような物性を持つのかということを通して、特に生体系に利用する緩衝剤を選定する場合、いかなる点に注意を払えばよいかということについて考えてみたい。以下、番号順に従って選定基準を羅列する。

1) Good's buffer の基本は、酸解離定数 pKa が 6 ~ 8 の間にあり、緩衝作用の範囲が pH 5 ~ 9 の間にあるので緩衝効果がすぐれている。

ここで緩衝液において、pKa と pH の間にいかなる関係があるのかについてふれておこう。弱酸 (HA) (ここで酸とは H^+ イオンを与える物質と定義する。) の塩基 (OH^-) による滴定を例にとって考えてみる。

弱酸 (HA) は水中で電離しており、



と表わされる。この解離定数 Ka は次式となる。

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\therefore [\text{H}^+] = K_a \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

両辺の対数をとると、

$$\log [\text{H}^+] = \log K_a + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

計算上負をつけて、

$$-\log [\text{H}^+] = -\log K_a - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

ここで $-\log [\text{H}^+] = \text{pH}$ (power of Hydrogenious の p と H をとる) $-\log K_a = \text{pKa}$ とおくと、

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \quad (1)$$

となる。この(1)式より、pH と aKa の関係を調べるために、弱酸に塩基を加えた時の滴定曲線の勾配、すなわち、pH の増加率を計算する。 H^+ と OH^- の間には、 $\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ という関係が成り立ち、 OH^- は添加後ただちに H^+ と反応して水となる。そこで水溶液中の HA の解離が促され A^- の量が増加する。ここで溶液の体積を v, HA のモル数を c, 添加された OH^- のモル数を x とすると、

$$[\text{HA}] = \frac{c-x}{v}$$

$$[\text{A}^-] = \frac{x}{v}$$

で表わされる。これを(1)に代入すると、

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pKa} - \log \frac{c-x}{x} \\ &= \text{pKa} - \log(c-x) + \log x \end{aligned}$$

となる。滴定曲線の勾配は OH^- のモル数(x)で上式を微分することにより求められる。

$$\begin{aligned}\frac{dpH}{dx} &= \frac{1}{(c-x)\ln 10} + \frac{1}{x\ln 10} \\ &\doteq \frac{0.43}{c-x} + \frac{0.43}{x} \\ \therefore \frac{dpH}{dx} &= \frac{0.43c}{x(c-x)} \quad (2)\end{aligned}$$

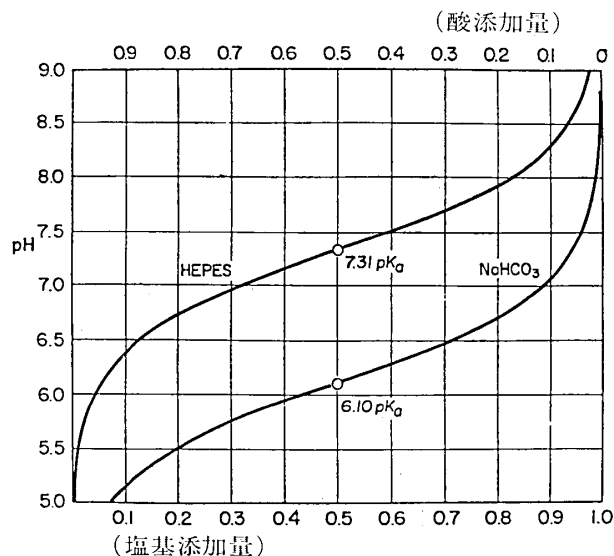
理論的な滴定曲線は、式 $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{x}{c-x}$ により示した。ここで、 c は酸添加量の1当量に相当し、 x はアルカリ添加量の0-1.0当量に相当する。

図1

pKa と pH の関係 (Cell Bial., (1976)page 57より引用) 理論的な滴定曲線は

$$\text{式 } \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{X}{C-X} \text{ により示した}$$

ここで C は酸添加量の1当量に相当し、 X はアルカリ添加量の0-1.0当量に相当する。



実際に HEPES と重炭酸を用いて行なった滴定による pH の変化を表わすグラフを図1に示す。図1からもわかるように、滴定曲線の勾配が最もゆるやかとなる傾きの最小値を求めると、 pH の増加率が最低となる。この最小値を求めるために(2)式を再度 x で微分する。

$$\frac{d^2\text{pH}}{dx^2} = \frac{-0.43c(c-2x)}{x^2(c-x)^2}$$

$d^2\text{pH}/dx^2 = 0$ の点で最小値をとることから、 $c = x/2$ すなわち $[\text{HA}] = [\text{A}^-]$ のところで、 pH の増加率は最低となる。この点においては、

$$\log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = 0$$

であるから、(1)より

$$\text{pH} = \text{pKa}$$

となる。

以上のように弱酸や塩基の pKa は、 pH の増加率が最

低の時の pH にほぼ一致する。従って、緩衝度は用いた緩衝剤の pKa 付近の pH で最も効果的な緩衝作用を示す。またグラフからもわかるように、緩衝剤の効果範囲が、 pKa を中心として広い範囲に渡ること、すなわち pH 変化の割合が小さい、ということは、より理想的な緩衝液と言える。普通には、その効果範囲を $\text{pH} = \text{pKa} \pm 1$ と決めているようであるが、筆者らが考えるにこの $\text{pH} = \text{pKa} \pm 1$ という範囲は、理論的な効果範囲ではなくて多分経験的又は感覚的なものであろう。一般の生物緩衝剤の pKa を表3に示した。

表3 緩衝剤と pKa

緩衝剤	pKa
Phosphoric Acid	2.12(pKa_1)
Citric Acid	3.06(pKa_1)
Formic Acid	3.75
Succinic Acid	4.19(pKa_1)
Citric Acid	4.74(pKa_2)
Acetic Acid	4.75
Citric Acid	5.40(pKa_3)
Succinic Acid	5.57(pKa_2)
MES	6.15
ADA	6.60
BIS-TRIS PROPANE	6.80
PIPES	6.80
ACES	6.90
Imidazole	7.00
MOPS	7.20
Phosphoric Acid	7.21(pKa_2)
TES	7.50
HEPES	7.55
HEPPS	8.00
TRICINE	8.15
Glycine Amide, hydrochloride	8.20
TRIS	8.30
BICINE	8.35
Glycylglycine	8.40
Boric Acid	9.24
CHES	9.50
CAPS	10.40
Phosphoric Acid	12.32(pKa_3)

(以下次号)

MERCK

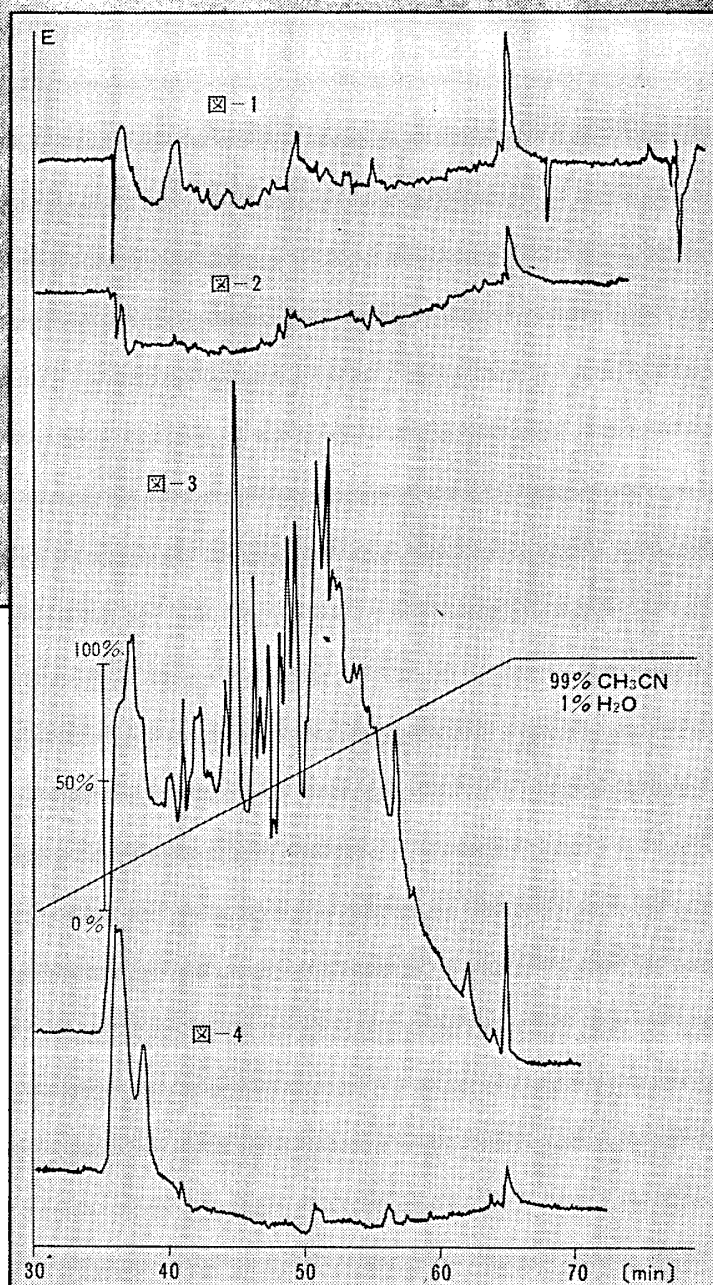
簡単なHPLC用純水調製法！



高速液体クロマトグラフィー用 純水 2ℓ/時が簡単にローバーカラム RP-8 Bサイズで製造できます。

複雑な装置・操作は不要です。
カラムは何度でもくり返し使用可能です。

- 図-1 脱イオン水および2回蒸留水中の有機不純物
- 図-2 図-1の脱イオン水および2回蒸留水を20ℓ精製処理したローバーカラム RP-8を通して得られた水のクロマトグラム
- 図-3 1回蒸留水中の有機不純物
- 図-4 図-3の1回蒸留水を15ℓ精製処理したローバーカラム RP-8を通して得られた水のクロマトグラム



Cat.No.11804 ローバーカラム RP-8 サイズB
1パック ¥49,000

関東化学株式会社 メルク試薬部

103 東京都中央区日本橋本町4-6 東興ビル 03(663)7631
541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796

MERCK

(1) 古くからつかわれている別名はなるべく採用している。

(2) 構造式に置換位置番号がついている。なお文献によって置換位置番号のつけ方がちがう場合はそれぞれの場合を併記してある。

(3) 特殊な化合物については引用文献がついている。

(4) 1940年版と1960年版では番号が対応しない。

(5) 三つの Supplement では配列をやりなおしているのに、続き番号をつけている。

(6) 化学の発達にこの Ring Index の Supplement の発行ではついて行けなくなった。このため米国化学会では Ring Index にかわる新しいものとして Parent Compound Handbook を1976年に発行した。

(7) Parent Compound Handbook には Ring Index の中の90%以上の化合物が収載されているが100%ではないため現在も Ring Index を無視することはできない。たとえば Ring Index, 2nd Ed (1960) の No. 1 ~ No. 100 の中で 8, 10, 19, 20, 21, 29, 62, 66, 67, 70, 71, 72, 76, 82, 95, 97 の16項目は Parent Compound Handbook に今のところ収載されていない。

4. 基本化合物番号

これは米国化学会のケミカルアブストラクトサービス (CAS) から発行されている Parent Compound Handbook に収載されている基本化合物 (Parent Compound) の番号である。このハンドブックは1976年に発行されたがその発行形態は単行本でなく差し込みファイル補充式である。最初の発行は1600頁であったがひきつづいて追加および訂正分が毎奇数月に発行され現在は入れ替え訂正分も含めて延3000頁に達している。索引も最初の発行に対してつくられているほか補足分についても或る程度たまと作製されている。

このハンドブックは前章3でもふれたようにリングインデックスにかわる新しい形のもので、基本骨格の命名と置換基の位置の番号を知るのに役立つから研究者にとって知っておく必要のある本である。

さて今まで番号と言う言葉をつかってきたが、実はこの基本化合物番号は数字でなく5文字のアルファベットによって構成される記号である。但し各アルファベットやその5文字によって構成される語と化学構造とは全く関連がない。5文字のうちの最初の4文字はアルファベット26文字中母音および準母音である A E I O U Y の6文字を除いた20字よりなり、これを BBBB, BBBC, BBBD, ……と云うように20進法で表示する。最後の第5文字はアルファベットから I O U の3文字を除いた23文字よりなり、コンピューターにインプットするときの誤りをみつけ出す乱数に相当する役をもっている。その配列はアルファベット順でなく BKSEHQZFNC LTYJRAGPXD MV となっている。したがって実際の番号はBBBBBからはじまり、以下BBBCK, BBBDS, BBBFE, ……となり最後はZZZZKで終ることになっている。故にこれが全部埋まると160,000の基本化合物がきまることになる。但し1980年1月発行分まででは50,030の基本化合物が収載されているだけである。

これら基本化合物はBBBBBから単に一連番号で配列されているのではなく、化合物のタイプにより四つに分類されている。下記にその分類を日本名と英名で記し、その下に、その化合物群の最終の番号範囲および括弧内に1980年1月発行分までの収載番号範囲を示し、括弧を閉じたあと収載頁数と収載項目数を示す。

1. かご型基本化合物 Cage Parents (略号 CP)

BBBBB~BPZZY (BBBBB~BBKFN)

8頁, 142項

2. 鎖状立体基本化合物 Acyclic Stereo Parents (略号 AS)

BQBBR~BZZZP (BQBBR~BQFGN)

4頁, 65項

3. 環状立体基本化合物 Cyclic Stereo Parents (略号 CS)

CBBBC~DZZZR (CBBBC~CHLFL)

180頁, 2164項

4. 環状基本化合物 Ring Parents (略号 RP)

FBBBB~ZZZZR (FBBBB~LZVXX)

2581頁, 47559項

これらのうちで1, 2, 3はこのハンドブックで新しくつくられた分類であるが4のRing Parentsは従来のRing Indexの配列のしなおしと補足であり、且つこのハンドブックの大部分を占めている。

次に各シリーズの収載例と配列順についてのべる。

1. かご型化合物の最初のBBBBBはDecaborane (14) である。このシリーズは基本化合物番号、名称のほか分子式 ($B_{10}H_{14}$)、CAS登録番号 [17702-41-9]、CA収載巻頁 (この場合記載なし)、構造式が記載されている。各物質の配列順は全く無作為である。なお142の化合物はホウ素化合物110, メタロセン型化合物32よりなる。

2. 鎖状立体基本化合物の最初のBQBBRはD-Ribose である。このシリーズは番号、名称のほか Chemical Abstracts Collective Index 8 (CI8と略記) に記載されている別名 (ない場合は省略)、分子式, WLN, Text Descriptor 5 (これはCASで発行されたこの名称の略号ハンドブックに記載されている略号でこの場合はD-RIBO), CA収載巻頁 (一部の項目)、構造式が記載されている。なおこのシリーズはCAS登録番号順に配列されている。

3. 環状立体基本化合物で最初のCBBBCはOxytocin である。その内容を実際の記載例にしたがって示す。

CBBBC [50-56-6]

Oxytocin [L-Cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparagyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamide cyclic (1→6)-disulfide]

$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$

T-20-MV DMV GMV JMV MMV QSSTJ C1VZ F2VZ

IY2&1 L1R DQ& OZ TV-AT5NTJ BVMYVM1VZ1Y1&1

Text Descriptor 5: ALL, L

1-Ring System

20

$C_{13}N_5S_2$

1-Ring System

5

C_4N

構造式 (省略)

以下2164項はCAS登録番号順に配列されている。

4. 環状基本化合物で最初のFBBBFは1,2,5,6,9,10-Hexaazacyclododecaneである。このシリーズの各項の記載例はあとで別の例により示すことにし、これについては省略する。このシリーズは最終的には136,000項が収載されることになるためファイルしやすいように下記の3部にわけるように指示している。

Ring Parents I FBBBF~JVBTE

Ring Parents II JVBVH~LHFDJ

Ring Parents III LHFFR~ZZZZR

この3分割は化合物の種類としては何ら区別はないが、CAS登録番号の配列の上では相異している。すなわちIはこのハンドブックを作製するまえに既にCAS登録番号の定められていた化合物群よりなる。その配列順はアルファベット配列順の数十回にわたるくりかえしである。すなわちFBBBFからGVRHSまでがA~Zのアルファベット順に配列されているが、以下にGVRJEからGWNBR, GWNCAからGWPBX, GWPCDからHBDJP等にそれぞれA~Zのアルファベット順のくりかえしがあり結果として無作為配列となっている。IIはCAS登録番号順の配列になっているが一度番号がもどっている。すなわちJVBVH(51272-63-0)からJXWFH(52952-34-8)までがCAS登録番号順に配列されたあとJXWGQ(39254-16-5)からLHFDJ(63690-58-4)となっている。IIIは前記IIの次の番号としてLHFER(63960-59-5)から最新の番号としてLZVXX(71949-17-2)までがおおむねCAS番号順になっている。Ring Parentsの中から一般的な化合物8例を抽出して次に示す。

HVQLL [76-19-4] Cyclopropane RI-1/13 C ₃ H ₆ RI-2/14 L3TJ 1-Ring System 3 C ₃	HWGTA [110-82-9] Cyclohexane RI-1/216 C ₆ H ₁₂ RI-2/293 L6TJ 1-Ring System 6 C ₆
HWGSR [71-43-2] Benzene RI-1/215 C ₆ H ₆ RI-2/292 R 1-Ring System 6 C ₆	GDWGL [91-20-3] Naphthalene RI-1/1053 C ₁₀ H ₈ RI-2/1754 L66J 2-Ring System 6,6 C ₆ -C ₆
FXCBV [110-00-9] Furan RI-1/111 C ₄ H ₄ O RI-2/145 T50J 1-Ring System 5 C ₄ O	GBGPM [120-72-9] 1H-Indole RI-1/821 C ₈ H ₇ N RI-2/1286 T56 BMJ 2-Ring System 5,6 C ₄ N-C ₆

GBDXD [245-00-1] 1H-Indeno [1,2-b]pyridine RI-2(I)/8477 T B656 CMJ 3-Ring System 5,6,6 C ₅ -C ₅ N-C ₆	GJXRZ [198-55-0] Perylene RI-1/3384 C ₂₀ H ₁₂ L666 L6 K6 2AL TJ 5-Ring System 6,6,6,6,6 C ₆ -C ₆ -C ₆ -C ₆ -C ₆
--	--

これら8物質の記載例をみればわかるように基本化合物番号、その右にCAS登録番号、以下は下方にむかって名称、分子式、WLN、環数、環構成原子数、環構成元素別原子数、構造式が記してある。引用例8種では以上ですべてであるがものによってはCA Collective Index 8 (CI8) で採用された名称と引用文献としてCA巻頁数を併記しているものもある。特にCA巻頁数はJXWGQ以前前には少ししか併記されていないが以後は大部分が併記されている。なお上記8例についてはCAS登録番号の下に原文にない記号と番号を加えてある。例えばHVQLLの場合(76-19-4)の下にRI-1/13, RI-2/14がそれである。これはRing Index初版(1940)ではNo.13に、同第2版(1960)ではNo.14に収載されていることを意味する。

Parent Compound Handbookの索引としては名称、分子式、WLN、CAS登録番号、環解析、環構成元素別原子数いずれの方式でもひけるようになっている。ただしこの索引を充分使いこなすには相当の訓練をへなければならない。

最後にこのParent Compound Handbookの長所・短所についてのべてみる。

まず長所、換言すればこれを使用することによって得る価値として次のことがあげられる。

- (1) 複雑な化合物の正しい名称を知る。
- (2) 複雑な化合物の置換基の正しい位置番号を知る。
- (3) 複雑な化合物の正しいWLNを知る。
- (4) Chemical Abstractsの索引を広範囲に探して結局一つのみ掲載されているような化合物に関する文献を直接探し出せる。
- (5) CAS登録番号を知る。

一方短所、換言すればこれを使用するにあたり知っておかなければならない問題点として次のことが言える。

- (6) 一般的な化合物がすべて収載されているとは限らない。例えば工業薬品でもある9H-Carbazole(86-74-8)は現時点では収載されていない。
- (7) Ring Indexにのっている化合物はすべて収載されているわけではない。上記の9H-CarbazoleもRing Index(1940)にはNo.1675として、また2nd Ed.(1960)にはNo.2927として収載されているがこのParent Compound Handbookにおいては上述の通りである。またRing Index, 2nd Ed.(1960)に収載されているNo.1~No.100の100種の化合物のうち16種はこのParent Compound Handbookに収載されていないことについては前章で既にのべた。故に今のところ両方をみないと完全とはいえない。

- (8) Ring Indexにはない別名もある限りは記載されているがこのハンドブックにはCI8の別名以外の記載はない。

(未完)



薬学ゆかりの外国人 (1)

ホフマン August Wilhelm von Hofmann

薬学博士 根本曾代子

はじめに

前回の続編といった形の表題で、近代薬学の出発点に、直接間接寄与した外国人たちの素描に視点を当てたい。西欧における近代薬学と化学の体系化には、長い相関の軌跡を経てきている。歴史的基盤のないわが国は、明治維新時の急速な近代化に対応して、ドイツ系薬学と、理学の化学は英学派を移植した矛盾は、各分野に共通する変革期の必然的現象と言える。

ホフマン流と薬化学

ホフマン博士(1818~92)は、有機化学の開拓期に基本的理論を克明な実験によって立証した世界的化学者である。なかでもアニリンの研究、石炭タールからベンゾールの発見、アミン製法のホフマン反応などの業績は名声を高めた。

有機化学・農芸化学の始祖、リービッヒ Justus von Liebig (1803~73)の高弟で、ロンドン王立化学学校長を経て、晩年まで母国ベルリン大学教授の地位にあった。その間、ロンドン化学会およびドイツ化学会を創立(1867)し、多くの俊才の育成に力を注いだ。

ホフマン教授がベルリン大学で初めて日本人留学生に接したのは、50代の半ば頃で円熟の境地にあった。政府の第1回留学生に選ばれた柴田承桂、松本銈太郎(早世)両氏は、ベルリン大学で化学を、長井長義氏は医学修業をそれぞれ命じられて、明治4年(1871)ドイツへ派遣された。長井氏は予科の課程で、ホフマン教授の化学にひかれて転向した。

柴田承桂博士(柴田承二東京大学名誉教授・明治薬科大学教授は嫡孫に当る)は、3年の留学を終え、明治7年(1874)、官命で薬学教育(東京大学薬学部の起原)の創設に全力を傾注することになる。

長井長義博士は官費留学の期限が切れてからも、ホフマン教授の学殖と人格に傾倒して踏みとどまり、化学の探求に没頭して10余年が経過した。

教授の厳しい中にも後進の人間形成に寄せる温情に富む指導原理は、“まず人間であれ” *erst Mensch sein* の箴言に要約される。専門分野に偏することなく、まず人間として、哲学・文学・音楽などを理解する豊かな教養と、広い視野を身につけることを説く人生哲学は、感銘を与えずにおかなかった。

長井留学生の真摯な研究態度は、ホフマン教授のめがねにあって、ベルリン大学助手に抜擢され、ドクトルの学位を授与された。テレゼ夫人との結婚を勧めたのも教

授の配慮によるものであった。

ドクトル長井長義が骨身に徹したホフマン流の人生観とともに、実験第一主義の無機・有機化学を、30年近く東京大学薬学科教授として担任した薬化学の指導要項に、遺憾なく投影されたに違いない。

他面、薬学研究者に間接的に影響を与えたのは、ホフマンが主宰したドイツ化学会の学術論文誌“*Berichte*”(1868・明治元年創刊)および“*Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie*”(1832年創刊)に、研究論文を寄稿して、国際学界に進出する登竜門の役割を果たした。

化学志向の動機

19世紀半ば頃のドイツは、まだ統一国家が成立するに至らず、プロシヤを盟主とする多数の小国が分立して、ドイツ連邦を形づくっていた。産業革命もイギリスより遅れて、機運が盛り上がりを見せていた。

ホフマンの父は、南ドイツのヘッセン大公国の首都ダルムシュタットに住む建築家で大学に勤め、宮廷財政参議官を兼ねていたので、恵まれた環境でのびのびと成長した。

父の希望でギーセン大学の法科に籍をおいたが、ヘーゲルの哲学に関心を示し、将来の方向に懐疑的になっていた。そんなホフマンを親友の英人マンスフィールドが、科の違うリービッヒ教授の聴講に誘った。ホフマン20歳で、これが化学に志向を変える転機となった。時に1838年であった。

これより14年前の1824年、リービッヒ教授がギーセン大学に赴任当時は、化学実験室は影も形もなかった。その頃ドイツ各地に大学は設立されていたが、化学の講義はあっても、実験室の設備には至らなかった。個人薬局所有の化学実験室を大学で代用する例が少なかった。

リービッヒ教授はかつてパリのソルボンヌ大学のゲイ・リュサック教授 Gay Lussac の研究室で学んだ経験を生かして、ギーセン大学の化学実験室の創設に打ち込んだ。当局から提供された兵舎と馬小屋を改造して、苦心の末、模範的な学生実習室や研究室などを作り上げた。

この名声はたちまち広まり、各地から熱心な化学志望者が殺到して、教室は超満員を呈し、座席の争奪戦が演じられる有様であった。

リービッヒ教授の名講義に魅せられて、法科から化学に転じたホフマンは、リービッヒ教授の指導を受けて学習に励んだ。首尾よくドクトル試験に合格して、出講許可を得たが、研究室に残って、ルンゲの論文にヒントを

得た石炭タール成分の研究に没頭した。

アニリン研究の着眼点

19世紀前期のベルリンでは、ガス燈が開発されて、石炭ガス利用の照明が話題を呼んでいた。石炭ガスや冶金に使用するコークス製造の際、大量に出る石炭タールの廃物利用法が、化学者たちの重要な研究課題になった。

ルンゲ F.F. Runge (1795~1867) は、26歳の時にコーヒ豆からアルカロイド・カフェインを発見した。これが化学研究の口火となり、11年後の1832年に教職を辞めて、ベルリン近郊の王立貿易会社化学工場技師に移った。そこでは石炭タールからニスを作るのが本業であったが、2年後の1834年、彼は石炭タールから新しい酸を得て、Karbolsäure (石炭酸) と命名した。のちに Gerhardt が、フェノール Phenol の名称を与えた。

さらに同年、石炭タールの溜液から、図らずも鮮麗な碧い色素を見だして狂喜した。ギリシア語で碧いという意味の kuanos に因んで、キャノール Kyanol と名を付けた。彼はこれらの研究を「石炭蒸溜の際における産物」と題して、ポッケンドルフの年鑑 (1834) に載せたが、何の反響もなく、空しく約10年の歳月が流れた。それが未知のホフマンの目に留まり、キャノールの本体が解明される機縁が生まれたのであった。

ホフマンは研究材料を入手するため、父の友人がオフペンバッハで経営する石炭タールからアスファルト製造工場の実験室に出張した。ルンゲの追試から飛躍して、酸で処理する独自の方法を案出し、短期間に予期以上のキャノール混合のタール塩基を得た。

ギーセンの研究室で、塩基を分離して、キャノールの組成を調べた。次いで関連物質を対比して、次のような結論に達した。

要約すると、1826年に Unverdorben がインジゴから発見したアルカロイド・クリスタリン Krystallin, 1841年に Fritzsche がインジゴを蒸溜して得た塩基性物質アニリン aniline, そして翌年、ロシアの Zinin がニトロベンゼンを還元して製したベンチダゲン Benzidann の3物質は、いずれも名称や製法は異なるが、その組成は、1834年に Runge が発見したキャノールと同一物質であることが立証づけられた。

時に1843年、ホフマン25歳であった。彼がこれらの名称を統一して、aniline と総称したのは、かつて16世紀に東洋貿易を制覇した頃のポルトガル人が、インジゴをアニリンと呼んだ故事によるといわれる。アニリンの語原は、一説にアラビア語の碧色に由来する。

ホフマンは実験の結果をルンゲに知らせて、アニリンの端緒を開いた業績をたたえた。予期しない朗報はルンゲを喜ばせたが、すでに老境に入った一化学者の業績は埋もれたまま忘れ去られる運命にあった。

ロンドン王立化学学校時代

イギリスは産業革命では世界に先んじたが、化学研究・

教育の公共施設は皆無にひとしかった。1842年リービッヒがロンドンの識者らに招かれて、講演を行なったのがきっかけで、College of Chemistry 設立計画が、王室の後援の下に具体化の運びになった。

初代教授としてリービッヒ教授が白羽の矢を当てたのは、ボン大学化学講師に赴任して間のない27歳のホフマンであった。時に1845年(弘化2年)で、この年徳島で長井長義が生誕した。

ホフマンは、恩師リービッヒが化学教育者として、極めて精励・純正な指導理念を、ロンドンの College of Chemistry に移植する目的達成に心血を注いだ。ドイツから助手や学僕を呼び、実験用機器類、書籍等を取り寄せて、ギーセンの化学実験室の再現を図った。

開校早々入学者が急増して拡充を迫られた。一等地のオックスフォード街に完備した大実験室を新設して、Royal の名称が公認された。実験室の裏にはホフマン校長の研究室が付設されていて、深夜まで実験が続けられた。

こうして石炭タールから、芳香族化合物の母体で、医薬品・染料・香料などの製造原料として重要なベンゾール Benzol が発見されたのであった。Benzol の命名者はリービッヒと伝えられる。(benzene 英)。

ホフマン校長の目ざましい研究活動と、人材育成の成果はいちじるしく、イギリスの化学思想の普及に対する貢献度は高く評価された。王立化学カレッジの創立者として、その高邁な人格・識見は王室の深甚なる信任を得ていた。講演会にはヴィクトリア女王が臨席し、聴衆は貴顕紳士が会場を埋め、その信望を如実にあらわしていた。

門下中の逸材はパーキン Sir William Henry Perkin (1838~1907) であった。彼は15歳で入学した化学の天才少年で、校長に目をかけられた。18歳の時、校長の旅行中にアニリンを酸化する実験過程で、偶然、紫色の結晶を得た。パーキンは直感的に自宅で染色状態を調べた。染料としての価値を確かめると、即刻、モーブ mauve (モーベイン mauvein ともいう) と命名して、特許出願の手続を踏んだ。1856年のことで、機先を制した18歳少年の才覚によって、モーブがアニリン染料の先駆の地位を獲得したのであった。

ホフマンは1862年ロンドンで開催された第4回万国博覧会の審査委員長を務めた。開場式に臨席したヴィクトリア女王の紫色のドレスは、モーブで染色したもので、宣伝効果は満点であった。ホフマンは会場に、石炭タールから美しいアニリン色素の生成過程を陳列して、人工染料工業の発達をうながした。

ベルリン大学教授の有終の美

王室の厚遇を受けて、イギリスの化学振興に貢献したホフマンは、滞英期間20年に及んだ。プロシアの鉄血宰相の異名をとったビスマルクの要請で、ホフマンは“学問に国境はないが、学者には祖国がある”との理念のも

とに、1865年、想い出深いロンドンを去った。

ベルリン大学教授に迎えられて、完備した化学実験室を新設し、ホフマン教授独自の、学説よりも実験によって、有機化学理論を体得させる指導要領で、人材育成に顕著な成果をあげた。

リービヒ同門のケクレ Friedrich August Kekulé (1829~96) が1865年、ベンゾールの分子構造説を明らかにした創見によって、石炭タールの分溜製品から、無数の誘導体の合成が可能となったのである。

ホフマンはケクレと共同で、1867年、西ドイツのルドウヒスハーヘンに、バジッシェン・アニリン・ソーダ

製造会社（後の I・G 染料工業の母体）を創業して、有機合成にもとづく各種医薬品・染料などの工業化が滑り出した。

続いて、ダルムシュタットの E. Merck (1668 年創業)、ハンブルクの Beier、ベルリンの E. Schering 等の各社が、競って合成医薬品製造研究に進出し、ドイツの製薬工業の興隆期を迎えた。有機化学の進歩を裏付ける、品質確実の定評あるドイツ製品が世界各国に輸出されて、19世紀後半から20世紀初頭におけるドイツの国富をもたらした製薬産業の基礎が築かれた。

〈編集後記〉

あけましておめでとうございます。

1981年を迎え、われわれは一層の勇氣と確信を持って邁進しなければならない年になりました。野澤社長も新年の挨拶の中で述べていますように、わが国にとっては不確定要素が山積しているのが現状で、明日はどんなことが起きるか全く予測のつかない年でもあります。しかしそのような中で、ケミカル・タイムスが本号で通巻99号、次号で100号となることができますのは、一重にご執筆の諸先生ならびにご愛読の皆さまのご厚情の賜と深く感謝致しております。わが社の社会的使命達成の一助となりますようますます努力してゆきたいと存じております故、よろしくお願い申し上げます。 〈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(代)、1755(代)、1761(代)、1767(代) TELEX.2223446(CICAJ)
第一別館	〒103 東京都中央区日本橋本町4丁目6番地 東興ビル7階	TEL 03(663)7631~9
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	
伊勢原工場	〒340 埼玉県草加市稲荷町2048番地	TEL 0489(31)1331
柵原工場	〒259-11 神奈川県伊勢原市鈴川21番地	TEL 0463(94)8531
大阪支店	〒708-15 岡山県久米郡柵原町藤原70番地	TEL 08686(2)0713
札幌出張所	〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地	TEL 06(231)1672~4
仙台出張所	〒061-01 札幌市豊平区里塚314-3番地	TEL 011(882)1511~4
埼玉出張所	〒983 宮城県仙台市日の出町1丁目7番9号	TEL 0222(94)0175~6
国分寺出張所	〒364 埼玉県北本市中丸3丁目82番地	TEL 0485(92)2361
千葉出張所	〒185 東京都国分寺市東元町3丁目4番19号	TEL 0423(24)5311~3
京葉出張所	〒260 千葉県千葉市今井町2丁目14番15号	TEL 0472(61)1303~4
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)0801~3
湘南出張所	〒254 神奈川県平塚市大神2153番地	TEL 0463(55)2051~3
静岡出張所	〒422 静岡県静岡市中村町393番地	TEL 0542(81)2010
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)1725
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)3961~2
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)3724
広島営業所	〒730 広島県広島市南区大州1丁目7番2号	TEL 0822(85)6221~2
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(6)1438
草加営業所	〒340 埼玉県八潮市南後谷740番地	TEL 0489(97)0472~3