

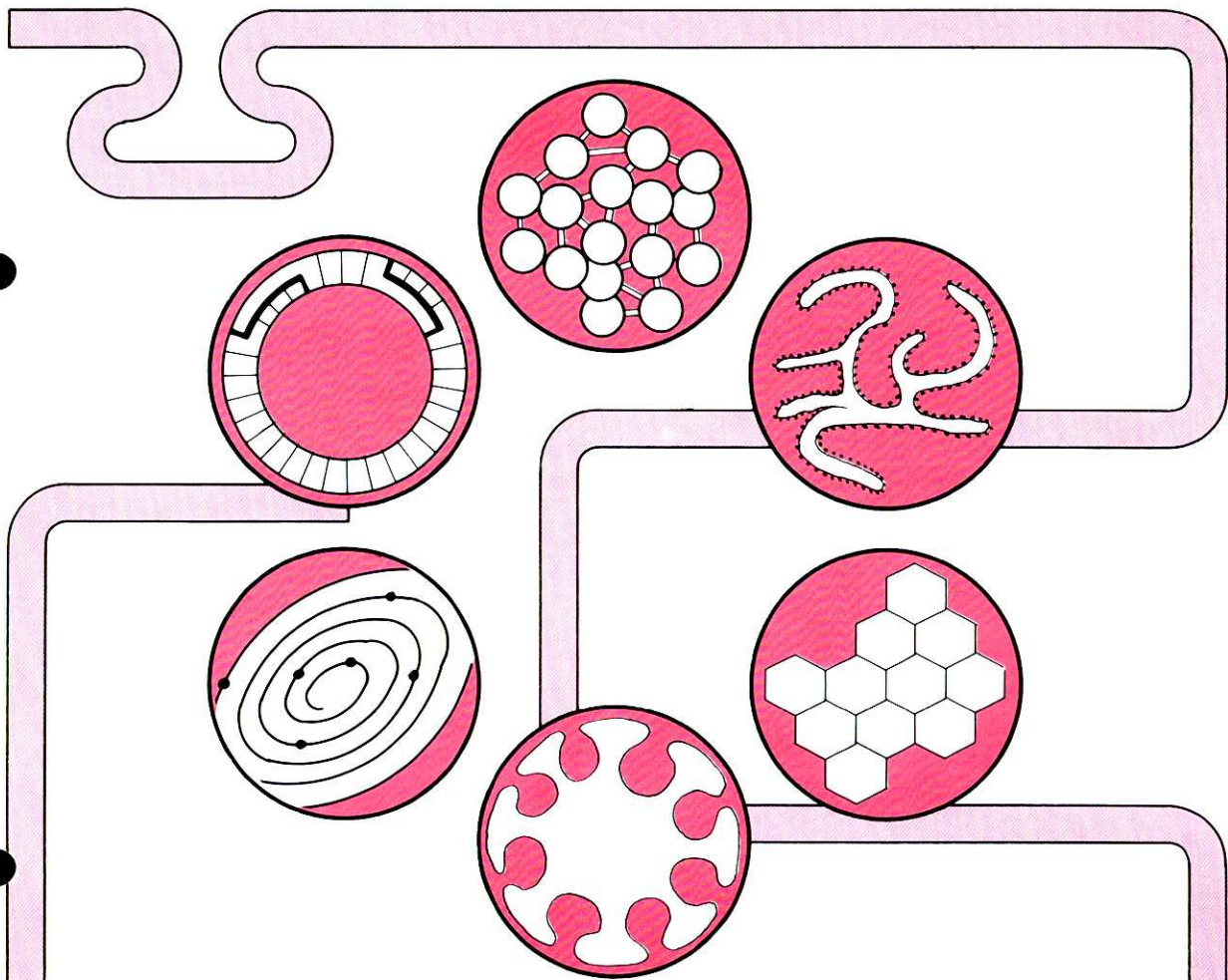
THE

CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1987年 No. 2 (通巻124号)



目次

褐藻に含まれた注目される成分

——生理活性を持つ成分を中心に——……………石河 正裕……26

DNAの化学合成(II)……………関根 光雄……36

私の古生物誌(6)

——魚竜の話(その2)——……………福田 芳生……40

くすりの文化交流(2)

——薬種貿易の夜明け——……………根本 曾代子……45

新製品紹介……………47

編集後記……………47

褐藻に含まれた注目される成分

—生理活性を持つ成分を中心にして—

君津化学工業(株) 農学博士 石河正裕

近年、海洋生物中の生物活性を持った有用物質に対する研究が次第に注目を集めるようになってきた。海洋生物をこれまでの様に食糧としてのみとらえるのではなく、その持っている有用性を探り、新たな医薬、農薬、食品などの開発に結び付けて人類に役立たせようというのである。

しかし、これまでのところこれらの研究の成果が実用に結び付いた例は、米国フロリダ産のサンゴの一種 (*Plexaura homomalla*) が異常に多量のプロスタグランジンを持っていることから発した医薬上有用なプロスタグランジンの合成、東京湾のイソメから分離したネライストキシンの構造をモデルとして合成された農薬カルタップの商品化、紅藻マクリ (*Digenea simplex*) から分離された L- α -kainic acid の回虫、鞭虫、糸虫などの駆虫薬としての使用などの数例あるにすぎない。

だが、陸上生物とは全く異なった生育環境に育つ生物群が、これまでの例に無い新しい有用物質を含んでいるのではないかという期待は大きく、またそのような有用物質の発見はこれまでも数多くなされ、今後ますますこの分野の研究は重要な意味を持つてくるものと思われる。

筆者は海藻の一種である褐藻を原料とする工業に関与している関係で、褐藻を試料とした研究の進展に注目している。そこでここでは最近の海洋生物の生理活性(生物活性も含めて)物質についての研究のうち、特に褐藻に関する物を集めて筆者の知る範囲内で文献より抽出して紹介してみようと思う。褐藻成分に関する今後の新たな実用化研究の参考になれば幸いである。なお、海洋生物全般および海藻類に関してはすでにすぐれた成書および総説が多数[1]—[6]あるので詳細はそれらを参照していただきたい。

1. 褐藻類とは

(1) 褐藻の分類上の特徴：褐藻は一般に藻類と総称されている生物群に含まれ、その体色が褐色で多細胞体のものである。特に日本ではコンブ、ワカメ、モズク、ヒジキなど食品としてなじみが深い。ほとんどすべて海産で、全世界で約240属、約1500種が知られている。その特徴である体色のもとになっている色素はクロロフィル a, c とフコキサンチン、 β -カロテン、diatoxanthin で、特にフコキサンチンが多いため褐色を呈する。遊走胞子には腹部から側生する2本の鞭毛があり、その中の一本

は長くて前方に向き、他は短くて後方に向く不等毛である。同化生成、貯蔵物質はラミナラン、マンニトール、油脂等、細胞膜はセルロースよりペクチン質に富み、アルギン酸、フコイゲンなどの特異な多糖類を含有する[7]。

(2) 褐藻成分の化学的特徴：含有する糖類として特徴のあるのはアルギン酸、フコイゲン、ラミナラン、マンニトールである。アルギン酸は D-マンヌロン酸と L-グルロン酸という2種のウロン酸が1,4結合した直鎖の多糖類で、藻体の細胞間を充填している。現在、これを抽出してプリント用色糊、食品用糊料、歯科印象材その他の工業用原料として広く使用されている。フコイゲンはフコースおよび硫酸基を特徴的に含む多糖で、詳細はまだ不明な点が多い。吸湿性が強く、藻体の耐乾燥に役立っていると思われる。ラミナランは β -1,3結合に1,6結合の分枝をもつグルカンで、光合成により生産されたマンニトールから合成される貯蔵多糖類である。脂質の含量は低くあまり注目されなかったが、特徴的なのは高度不飽和脂肪酸の比率が比較的高いこと、ステロールとして主にフコステロールを含むことであろう。また、めずらしい構造を持つテルペノイドやフェノール性物質などを多く含む種類も知られている。アミノ酸類ではコンブにグルタミン酸やアスパラギン酸が多く含まれていることが良く知られているが、その他にも特有の構造を持つものがいくつか知られている。含有するミネラル類の種類は多く、特に海中中には微量しか含まれていない元素で高度に濃縮されているものもある。

2. 褐藻に含まれる抗生物質

海藻中の抗生物質の研究は分析技術の普及と共に最近急速に活発化してきており、新規の構造を持つ成分も数多く発見されている。褐藻由来の新規抗生物質も数多く、そのすべてを紹介することはすでに難しくなっている。ここではそれらの構造や活性の詳細は他の総説[2][3][8][9][10]にゆずって、その構造によっていくつかに分類してそれぞれについての概略を述べることにする。

(1) 脂肪酸系：Sargassum natans その他の海藻からクロロマイセチン同等の活性を持ち広範な抗菌スペクトルを示すうえに KB 腫瘍細胞に対する毒性を示す揮発性酸 sarganin complex が得られている[8]。また藍藻 *Phaeocystis poucheti* から得られた抗菌性物質アクリル酸が褐藻

にも含まれているという[9]。

(2) テルペノイド：褐藻から得られているテルペン系の抗生物質はほとんどジテルペンのようである。

サナダグサ (*Pachydictyone coriaceum*) およびアミジグサ (*Dictyota dichotoma*) から *Staphylococcus aureus* に活性を持つ pachydictyol A (Fig. 1) [11][12]、ヤハズ属 (*Dictyopteris zonarioides*) およびシワヤハズ (*Dictyopteris undulata*) から抗カビ性を示す zonarol (Fig. 2) と isozonarol (Fig. 3) [10][13]、アミジグサ属 (*Dictyota crenulata*, *D. flabellata*) から *S. aureus*, *Bacillus subtilis* および *Candida albicans* に対して強い抗菌活性をもつ dictyodial (Fig. 4) [14]、*Stoechospermum marginatum* から *S. aureus* に対する活性を持つ Fig. 5 [15]、そのほか多数が報告されている。

(3) フェノール化合物：シマオオギ (*Zonaria diesingiana*), *Z. farlowii*, *Lobophora papenfussii* から *S. aureus* および *B. subtilis* に対する活性を持つ Fig. 6 に示したフェノール化合物[16]、ホンダワラ科の *Bifurcaria galapagensis* から *S. aureus*, *B. subtilis* に対して抗菌性を

示し、ウニの卵割も阻害する Bifurcarenone (Fig. 7) などが報告されている[17]。

(4) タンニン類：活性物質は特定されていないが、ホンダワラ属 (*Sargassum natans*, *S. fluitans*) の抽出物は *Vibrio*, *Pseudomonas*, 酵母、他の藻類および付着動物の成長を阻害する [9][18]。この活性はタンニン類による蛋白質凝固作用であるという。

☆抗菌性以外の活性物質

抗菌性物質と同様の構造をもつ種々の活性を示す物質も数多く報告されている。

Caulocystis cephalornithos から抗炎症作用 (anti-inflammatory) を持つ 6-tridecylsalicylic acid (Fig. 8) [19]、アミジグサ (*D. dichotoma*) から昆虫の antifeeding 活性を持った Fig. 9 に示したアズレン誘導体[20]、クロメ (*Ecklonia kurome*) からはプラスミンの血栓溶解作用を抑制する重要な因子である plasma α_2 -macroglobulin および α_2 -plasmin inhibitor に対して阻害活性を持つ eckol, 2-phloroeckol, dieckol [21] などが報告されている。

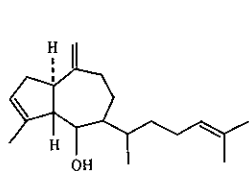


Fig. 1 Pachydictyol A

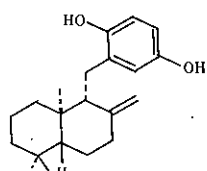


Fig. 2 Zonarol

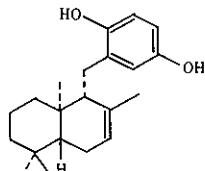


Fig. 3 Isozonarol

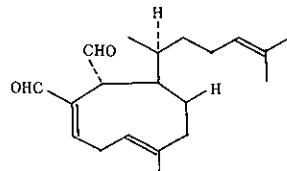


Fig. 4 Dictyodial

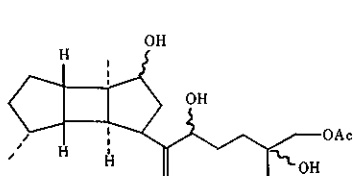
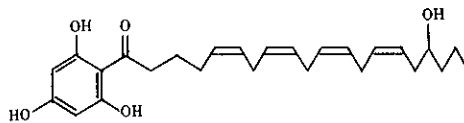
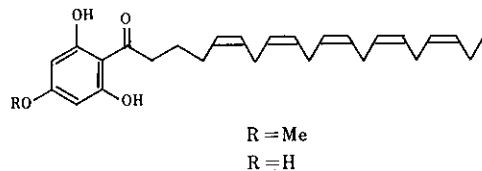
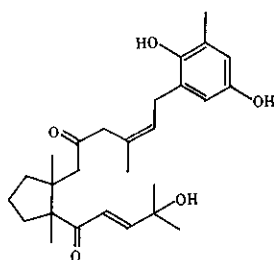
Fig. 5 *S. marginatum* の抗生物質Fig. 6 *Z. farlowii* の抗生物質

Fig. 7 Bifurcarenone

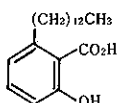
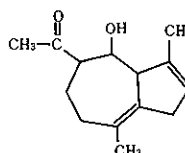


Fig. 8 6-Tridecylsalicylic acid

Fig. 9 *D. dichotoma* の antifeeding 活性物質

3. 褐藻中の抗腫瘍性物質

近年、サルノコシカケ等のキノコ類、微生物、ある種の植物に含まれている多糖類が、マウスの移植した種々の腫瘍に対して抗腫瘍性を示すという報告が数多く見られるようになった。これらの多糖類はほとんどが毒性、副作用がなく、T-cell を介した免疫賦活作用、マクロファージの活性化などによる宿主介在型の作用機構で活性を示し、また経口投与によっても有効なものも報告されているなど新しい型の制癌剤と言われており、その特性から癌の治療効果より予防効果、さらに健康食品として期待できるものと考えている。褐藻由来の、多糖類を含む抗腫瘍性物質として報告されているものも、現在のところすべて上記の範囲内にある。

しかし最近、ウニの卵割阻害活性を見て細胞毒の活性物質をスクリーニングする方法により、ヒト melanoma や astrocytoma の細胞分裂を阻害する物質が報告された。海藻は未知のフェノール性物質やテルペン類の残された宝庫と言われ、今後この系統の新しい抗腫瘍性物質の報告も増えるものと予想できる。

筆者の知る限り褐藻由来成分で抗腫瘍性について触れている最初の文献はイギリスの Jolles が1962年に発表したもので、*Laminaria cloustonii* より分離したラミナランの硫酸分解物が、マウス皮下に移植した Sarcoma-180 に対し微弱な抗腫瘍性を示したという報告であった[22]。つきからはそのほとんどが日本の研究者によってなされており、1974年より中沢ら[23]および山本ら[24]が報告をはじめている。

まず、中沢らは66種の海藻150検体の移植した腹水腫瘍にたいする抗腫瘍活性スクリーニングを行い、アカモク (*Sargassum horneri*)、ヨレモク (*S. tortile*)、イソモク (*S. hemiphylum*) から得られた各画分は活性はあまり強くないが Ehrlich ascites carcinoma (3×10^5 cells/mouse) による腹水腫瘍に対し有効性を示し、Ehrlich ascites carcinoma および Sarcoma-180 を 2×10^6 cells/

mouse 皮に移植した腫瘍に対して30-60%の腫瘍増殖抑制作用をも認めた[23]。

続いて中沢らはアカモク (*Sargassum horneri*) の冷水抽出物をさらに透析、硫酸塩析を行ってフコース、ガラクトース、キシロース、ウロン酸と20-30%の硫酸基を含む多糖画分と、糖43%、蛋白質41%からなる糖蛋白質画分、およびこれが低分子化したと思われる画分の3画分を得て、これらの各画分に既知制癌物質ほど強力ではないが、それぞれ Ehrlich ascites carcinoma, Sarcoma-180 固型腫瘍の両方に対する抗腫瘍効果を認めている[25]。

またほぼ同時期に山本らは、ホンダワラ (*Sargassum fulvellum*)、ミツイシコンブ (*Laminaria angustata*)、ナガコンブ (*L. angustata* var. *longissima*)、マコンブ (*L. japonica*) の乾燥藻体より熱水抽出物を得て、透析後それぞれの Sarcoma-180 の固型腫瘍に対する抗腫瘍活性を調べた結果を報告している[24]。その結果、マコンブを除く3種で89-94%の退縮を認めている (Table 1)。しかし Leukemia P-388 に対する活性は Sarcoma-180 に対する活性ほど高くはなかった。この成分の分析の結果、得られた抽出物は40%以上の糖と少量の蛋白質、核酸を含む混合物であった。

山本らは続いて同じホンダワラ (*S. fulvellum*) の熱水抽出物を部分的に精製するために、エタノール沈殿法による分画をおこない、この操作を繰り返して得られた画分 (SFPP fraction) について、Sarcoma-180 固型腫瘍に対する抗腫瘍活性を確認し、その組成を調べた[26]。その結果、主としてウロン酸からなる多糖とエステル硫酸のほかに、ペプチドまたは蛋白質由来の窒素を含む物質が少量含まれている可能性があり、前報で示した核酸、中性糖は不純物のようだと報告している (Table 2)。

さらに山本らはハハキモク (*Sargassum kjellmanianum*) の熱水抽出物の透析されない画分でも Sarcoma-180 に対して抗腫瘍活性を認め、この標品について Yoshida

Table 1. Antitumor effect of *Sargassum* and *Laminariae* on Sarcoma-180 solid tumor.

| Sample | Dose (mg/kg) | Av. tumor wt. (g) | Inhibition ratio (%) | Complete regression | Mortality |
|--|--------------|-------------------|----------------------|---------------------|-----------|
| <i>Sargassum fulvellum</i> | 100×10 | 0.18 | 89.3 | 7/9 | 1/10 |
| Control | | 1.67 | | 0/10 | 0/10 |
| <i>Laminaria angustata</i> | 100×5 | 0.08 | 94.8 | 6/9 | 1/10 |
| Control | | 1.59 | | 0/10 | 0/10 |
| <i>L. angustata</i> var. <i>longissima</i> | 100×5 | 0.21 | 92.3 | 5/9 | 1/10 |
| Control | | 2.71 | | 0/7 | 0/7 |
| <i>L. japonica</i> | 100×5 | 1.40 | 13.6 | 2/9 | 1/10 |
| Control | | 1.62 | | 0/9 | 1/10 |

Animal: Albino mice of dd strain. Vehicle: Distilled water.

Table 2. Composition of SFPP fraction.

| Components | Contents (%) |
|----------------------|--|
| Total neutral sugar | 2.6 |
| Total hexuronic acid | 54.1 |
| Amino sugar | 0 |
| Nitrogen | 0.6 |
| Ester sulphate | 6.0 |
| Phosphate ※1 | Not detected |
| Ash | 13.3 |
| UV absorbance | |
| 260 nm | (±) |
| 280 nm | (-) |
| Constituents | |
| Amino acid | glycine, leucine, valine, serine, threonine, glutamic acid, aspartic acid, (alanine, histidine) ※2 |
| Neutral sugar | fucose, xylose, mannose, an unidentified sugar, (glucose) ※2 |
| Uronic acid | galacturonic acid, glucuronic acid, mannuronic acid, an unidentified uronic acid |

※1 Phosphate content in 80 µg of this fraction was estimated by spot test with molybdenum-blue reagent.

※2 () indicated that the amount of the substance was small. (26)より筆者が作成。

sarcoma cell を使用して *in vitro* でその細胞毒性を調べた。そしてこの標品に細胞破壊作用が無いことから、この標品の活性物質が多糖であり、さらに作用メカニズムは宿主介在型であろうと推定している [27]。

彼らとは別に Ito らは、ウミトラノオ (*Sargassum thunbergii*) から熱水抽出を行って、その透析されない画分のアルコール沈殿物が Ehrlich ascites carcinoma に対して抗腫瘍活性を持ち、その活性成分の糖組成分析の結果、ガラクトース、グルクロン酸、キシロース、フコース、グルコース、マンノースと少量の硫酸基から成っていることを報告している [28]。

水野らは最近、担子菌類、微生物、地衣類、海藻、高等植物等から分離された多糖類の中で、Sarcoma-180 などのマウス移植癌に対して抗腫瘍活性を示すものが数多く報告されつつあることに注目し、それまでに構造研究のために調製した種々の天然物由来の多糖類を試料として、Sarcoma-180 に対する抗腫瘍活性の有無をスクリーニングしている [29]。その結果、コフキサノコシカケ、ツガサルノコシカケの子実体から分離した β-D-グルカンが顕著な活性を示したが同じ β-D-グルカンでもアラメ (*Eisenia bicyclis*) からえられたラミナラン等は無効であるが、アラメのフコイダンはやや有効という評価であった。

Furusawa らは健康食品として市販されているワカメ

(*Undaria pinnatifida*) の胞子葉を凍結乾燥した標品の水不溶性成分が Lewis lung carcinoma に対して抗腫瘍活性を持つことを報告している [30]。そしてこれは Lewis lung carcinoma を用いた試験では予防的効果も持ち *in vitro* では KB 腫瘍細胞に対する細胞毒性は認められないことからこの抗腫瘍活性の機作は非特異的な免疫賦活による間接的なものであろうと推定している。また adriamycin, vincristine, 6-thioguanine などの他の抗腫瘍性薬品との併用の結果、それぞれの単品での使用と比較してその効果が著しく増大したことも示している。成分組成はほとんどが多糖類と推定している。予備試験の段階では Ehrlich ascites carcinoma や Leukemia P-388 にも効果が認められたが Melanoma B-16 に対しては無効であったことも示している。結論としてこの物質は新しい癌の化学療法剤として有用であろうと提案している。ただし注意しなくてはならない事は、出発物質が市販の健康食品であっても Furusawa らのデータはすべて腹腔内投与により得られたもので、経口投与での効果は見えない。以上の報告は水野ら [29] のものを除いて未精製の粗抽出物でのデータで、その活性成分を化学的に確認するところまでは至っていない。また水野らの結果も含めてすべて水溶性の画分であり、その抽出精製法を検討するといわゆるフコイダンを相当する成分を含んでいると推定できる。しかし、山本らと共同でホンダワラの抗腫瘍活性を調べていた名雲らのグループは、同海藻の活性成分についてさらに sepharose 4B によるゲルろ過、Whatman DE-23 によるイオン交換クロマトグラフィーを行って活性成分を精製し、精製標品の抗腫瘍活性を確認して (Table 3) その組成を調べたところ、ウロン酸 85.1%、中性糖 0.23%、灰分 16.1%、N、P、S 非検出、β-結合が存在する、などの結果が得られたことからその抗腫瘍活性の本体は分子量 33,400、重合度 155 のアルギン酸ナトリウムであるという結論を得た [31]。この結果は、これまでの多糖類であろうという推定は満たしているが、硫酸基を含まないことから、いわゆるフコイダンであろうとしていた推論とは異なる結果で興味深い。

Table 3. Antitumour activity of fractions of a polysaccharide isolated from a hot-water extract of *Sargassum fulvellum*.

| sample | Dose (mg/kg) | Av. tumour wt. (g) | Inhibition ratio (%) | Complete regression |
|---------|--------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| P. P. | 50×10 | 0.31 | 84.1 | 3/9 |
| Control | — | 1.89 | — | 0/17 |
| P. P. | 25×10 | 1.21 | 55.8 | 0/7 |
| Control | — | 2.74 | — | 0/17 |
| P. P. | 10×10 | 1.18 | 50.0 | 0/8 |
| Control | — | 1.80 | — | 0/12 |

P. P. ; Purified polysaccharides.

(31)より筆者が作成。

さらに藤原らはこのホンダワラ由来のアルギン酸について、Sarcoma-180のほかEhrlich ascites carcinoma, MC carcinoma, Meth-A, Leukemia P-388に対する抗腫瘍活性を調べ、Ehrlich ascites carcinoma, IMC carcinomaについては抗腫瘍活性を認め、Meth-A, Leukemia P-388には認められなかったとしている。つぎにこのアルギン酸の抗腫瘍活性の作用機作を調べて、このアルギン酸ナトリウム塩の抗腫瘍活性はマクロファージの活性化、およびインターフェロンの誘起能等による宿主介在性によるものと推論している[32]。

藤原らとはべつに、武田らはアルギン酸ナトリウムという物質に注目してその抗腫瘍効果を Colon 26, Sarcoma-180 を用いて調べ、腫瘍増殖抑制効果を確認している。さらにこのとき T-cell の欠除したヌードマウスにて抗腫瘍効果が認められなかったことなどから、アルギン酸ナトリウムの抗腫瘍効果は、T-cell を介した宿主の免疫賦活作用によるものと発表している[33]。

Gerwick らはガラパゴス産の *Spatoglossum schmittii* (日本のコモンゴサに近いか?) よりクロロホルム/メタノール抽出を行いジテルペン的一种 spatol (Fig. 10) を得ている。これは 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でウニの卵割を阻害し、16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で T242 melanoma および 224 C astrocytoma の細胞分裂を完全に阻害する活性をもつという[34]。

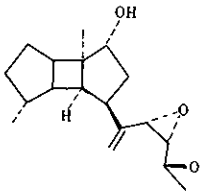


Fig. 10 Spatol

以上のように、褐藻から得られた抗腫瘍性物質として報告されているものには現在 3 種類ある。フコイゲンと総称される硫酸を含む多糖と、直鎖構造をもつウロン酸多糖のアルギン酸そしてジテルペン spatol である。今後褐藻成分での新たな報告が現れる可能性は十分あり、特にテルペン類やフェノール類似物質での検索は今後更に活発になると思われ、期待が持てる。多糖類関係では、これまでの例はいずれも癌細胞に対して直接の細胞破壊作用を示すというよりは、よりゆるやかな宿主介在性の制癌作用を示すものである。したがって有効利用という面でこれらの物質を考えると、癌患者に対する目を見張る制癌作用を期待するより、その予後も含めた予防薬や保健健康薬としての使用法が可能性が高い。現在、多糖類物質の経口投与でのデータはあまり見られないが、褐藻が日本人の食生活にはなじみやすいことを考え合わせると、経口での効果が重要になってくるため、今後この方面での研究の進展にも期待したい。

4. 褐藻のヘパリン様活性〔抗凝血作用(血液凝固阻止作用: anticoagulant activity) および抗脂肪血症活性(antilipemic activity)〕

海藻中の糖関連成分に血液凝固阻止活性があることは比較的古くから知られていたようで 1941 年にはすでに日本産の海藻からの検索報告があり、褐藻のコンブからも報告されている[2]。このようなヘパリン類似の活性のうち、褐藻からのものとして報告されているのはすべてエステル硫酸をもつ多糖類で、フコイゲンと総称されている。

フコイゲンの含量は褐藻の種類、生育場所、季節などにより異なっており、その化学的な構造もフコース、硫酸を含む以外にガラクトース、マンノース、キシロース、ウロン酸などが共存していて複雑でいまだ決定されていない。また抽出、調整法も研究者により異なっているだけでなく藻体の種類によっても変化させる必要があると聞く。そのためデータとしても比較が難しく注意を要するが、フコースと硫酸の存在はすべてに共通しており、ヘパリン様の活性もこれらを含む構造に由来しているものと考えられる。

Springer らは *Fucus vesiculosus* から抽出したクルードフコイゲンをさらに精製して、そのウサギの血液に対する抗凝固活性を *in vitro* および *in vivo* で調べている[35]。その結果、精製したフコイゲンが *in vitro* および *in vivo* のどちらでも血液の凝固を有効に阻害することを報告している。*in vitro* での試験では血液の抗凝固活性はヘパリンよりも低かったがフィブリノーゲンに対するトロンビンの反応を阻害する活性はヘパリンの 2 倍近くあることを示した。

in vivo での試験報告は少ないが、Springer らは 12 匹のウサギを用いて 45-50 mg を静脈注射し、45-90 分後および 3-4 時間後に血液の凝固時間を測定したところ、標準凝固時間 10-25 分(対照)にたいしてそれぞれ 39-147 分および 21-112 分と凝固時間が遅くなりこの効果が 2-10 時間、平均 6 時間継続することを報告している。

Springer はさらにここで得られた精製フコイゲンが、過脂肪血症状態およびアテローム性動脈硬化症のような過脂肪血症に関連する病気の処置に有効な抗脂肪血症剤としても使用できることを示している[36]。食餌性脂肪血症のラットの血清を、試料の静脈注射 2 時間後に清澄化する活性を調べたところ、ヘパリンの 2 倍の活性を示したとしている。

Fucus vesiculosus から得たフコイゲンをさらに高度に精製して 10% 硫酸根、65% L-fucose と未同定糖から成る精製フコイゲンを得た Bernardi らは、この標品がヘパリンより強い抗凝血作用を持つことを発表している[37]。

Abdel-Fattah らは、エジプトのアレキサンドリアで採集したアミジグサ (*Dictyota dichotoma*) から塩酸抽出し、水溶性画分を得てイオン交換樹脂カラムおよびエタノール画分により精製したフコイゲン画分が、標準ヘパリン溶液存在下で人間および羊の血液を 1 時間で凝固させる条件で、それぞれの血液を 4 日間凝固させなかった

と報告し、*Sargassum linifolium* より調製した硫酸多糖でも同様の結果であったとしている〔38〕。

Mori らはワカメ (*Undaria pinnatifida*) の胞子葉から抽出した粗フコイゲン画分を DEAE-セファデックスカラムにより精製して3種類の硫酸多糖を得て、それらの Antithrombin 活性を測定したところ、Table 4. に示すように硫酸根の量と比例して高い活性が認められ、最も硫酸根の割合の多い画分はヘパリンの2倍の活性を示したと報告している〔39〕。

さらに Springer が報告した抗脂肪血症活性と同様の活性も、ワカメ胞子葉より得た上記3種のフコイゲン画

分においてマウスを使った試験で確認している〔39〕。方法が異なるため Springer の結果と直接比較できないが、その活性は硫酸根の多い画分で強いことを示し、硫酸根の含量が同じでも海藻の種類により活性が異なるとしている。

上記のようにフコイゲンには興味ある活性が報告されているが、残念ながら適当な原料の入手が難しいこと、きまった調製法が無い、工業的規模で考えるには含量が低すぎるため高価になることが予想されることなどのため実用化は行われておらず、今後の開発課題である。

Table 4. DEAE-Sephadex A-25 カラムにより分画したワカメ胞子葉のフコイゲン成分の糖および硫酸根の組成比率と抗スロンピン活性

| 画 分 | 組 成 比 率 (モル比) | | | | | | 抗スロンピン活性 ヘパリン単位/mg |
|-------|---------------|-------------|-----------|-----------|---------|-------|-----------------------|
| | フ コ ー ス | ガ ラ ク ト ー ス | マ ン ノ ー ス | キ シ ロ ー ス | ウ ロ ン 酸 | 硫 酸 根 | |
| A 画 分 | 1 | 0.77 | 0.04 | 0.03 | 0.33 | 0.32 | 5.2 |
| B 画 分 | 1 | 0.87 | 0.03 | 0.04 | 0.12 | 1.12 | 53.5 |
| C 画 分 | 1 | 1.76 | 0.04 | 0.08 | 0.17 | 3.37 | 270 |

〔6〕より筆者が作成。

5. 褐藻ステロールの組織プラスミノゲン活性化因子産生効果

組織プラスミノゲン活性化因子 (Tissue plasminogen activator: TPA) は蛋白質分解酵素の一種であるが、その名の通りプラスミノゲンを活性化してプラスミンとし血中のフィブリンを溶解させる作用を持つ。すなわち脳血栓、心筋硬塞に代表される血管内の血栓症の治療に有効な薬として注目を集めている。現在、血栓症の治療薬としてはウロキナーゼが用いられているが、その非特異的な活性のために多量投与による副作用が問題になっている。TPA はフィブリンに親和性が強く、フィブリン上でプラスミノゲン→プラスミンの変換を行うため効率的でまた阻害因子の影響も少なく、事実その活性速度もウロキナーゼとは比較にならないくらい早いという。稲田らのグループは、培養した牛血管内皮細胞にこの TPA を産生させるために培養系にシトステロールを添加したと

ころ、TPA の合成と分泌が増大することを見た〔40〕。続いて種々のステロイドを添加したうち、特に褐藻ステロールの主成分であるフコステロールの添加がシトステロールの場合よりさらに2.2倍増大したことを報告している (Table 5)。そして、フコステロールおよびシトステロールはそれ自体は線溶活性作用は持たないが、シクロヘキシミド処理によって TPA 誘導能が無くなることから、これらのステロールは細胞の蛋白質合成機能を刺激していると結論した〔41〕。

現在血栓症の治療に使われているウロキナーゼの欠点が改良されている TPA ではあるが、その生産面も含めてまだ問題が多い。今後の研究が進み、これらのステロールを直接血中投与して体内の TPA 合成能が増大するかまたは経口投与により有効であることが確認されれば、血栓症の予防や治療に大きく役立つものと期待される。

Table 5. Extracellular and Intracellular Activities of Plasminogen Activator in Various Steroids-Treated Endothelial Cells.

| Treatment | Plasminogen Activator Activity (Urokinase I. U./10 ⁷ cells) | | |
|--------------|--|------|--|
| | Cellular Extracts after Incubation for | | Conditioned Media after Incubation for |
| | 0 hr | 8 hr | 8 hr |
| Control | 0.08 | 0.08 | 0.32 |
| Androsterone | 0.07 | 0.08 | 0.23 |
| Estrone | 0.10 | 0.08 | 0.26 |
| Sitosterol | 0.20 | 0.20 | 0.95 |
| Fucosterol | 0.40 | 0.58 | 2.11 |

6. 褐藻中の血圧降下物質

ある種の海藻が高血圧の予防や治療に効果があるという伝承があり、民間療法としてコンブが利用されていたという。亀田は市販コンブの温水抽出物が、経口投与により高血圧患者の血圧低下に有効で、加熱処理によりその効果が減衰すると報告している〔42〕。

竹本らはコンブの降圧性成分の検索を行い、その有効成分として塩基性アミノ酸の一種 Laminine (Fig. 11) を報告した〔43〕。

小沢らはウサギ静脈への投与により Laminine に一過性の血圧降下作用を認めた〔44〕。

続いて竹本らはコンブ科褐藻中の Laminine の分布を

調査報告している (Table 6)〔45〕がさらにマツモ (*Heterochordaria abietina*)〔46〕、セイヨウハバノリ (*Endarachne binghamiae*)〔47〕からも存在が報告されている。

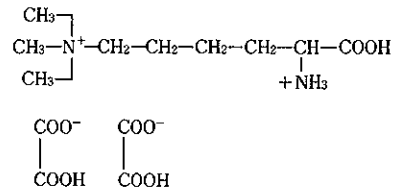


Fig.11 Laminine の構造式

Table 6. ラミナリア属中の Laminine の測定

| 種 類 | 採集場所 | 採集時期 | Laminine ($\mu\text{M/g}$) |
|--|-------|-------|------------------------------|
| <i>Laminaria japonica</i> マココンブ | 室 蘭 | '63.8 | 0.07 |
| <i>L. japonica</i> var. <i>ochotensis</i> ヤマコンブ | 利 尻 | " | 0.10 |
| <i>L. fragilis</i> リシリコンブ | 室 蘭 | " | 0.10 |
| <i>L. reiligiola</i> ホソメコンブ | 積 丹 | " | 0.04 |
| <i>L. angustata</i> ミツイシコンブ | エ リ モ | " | 0.34 |
| <i>L. angustata</i> var. <i>longissima</i> ナガコンブ | 貝 殻 | " | 0.11 |
| <i>L. cichorioides</i> チヂミコンブ | 根 室 | " | 0.13 |
| <i>L. yezoensis</i> ゴヘイコンブ | ノサップ | " | 0.18 |
| <i>L. diabokica</i> オニコンブ | 根 室 | " | 0.11 |
| <i>Kjellmaniella gyrate</i> トロロコンブ | 根 室 | " | 0.08 |
| <i>K. crassifolia</i> ガゴメ | 室 蘭 | " | 0.02 |
| <i>Costaria costata</i> スジメ | 室 蘭 | " | 0.04 |
| <i>Arthrothamnus bifidus</i> ネコアシコンブ | ノサップ | " | 0.06 |
| <i>Eisenia bicyclis</i> アラメ | 志 摩 | '63.4 | — |
| <i>Eckloniopsis radicata</i> アントクメ | 種 ヶ 島 | '63.8 | — |
| <i>Ecklonia cava</i> カジメ | 下 田 | " | 0.16 |
| <i>Undaria binnatifida</i> ワカメ | 気 仙 沼 | '64.2 | 0.02 |
| <i>U. undarioides</i> ヒロメ | 志 摩 | '62.4 | 0.01 |
| <i>Alaria crassifolia</i> チガイソ | 室 蘭 | '63.8 | — |

Laminine の回収率は64-70%。

7. 褐藻中の血中コレステロール低下物質

Reiner らはヒヨコにコレステロールと Butter clam (*Saxidomus giganteus*) 由来の24-メチレンコレステロールを主成分とするステロール混合物を添加した餌料を食べさせて血中ステロール値の低下を認めた〔48〕。つぎに24-メチレンコレステロールと構造が近いフコステロールとサルガステロールを2種類の褐藻 (*Fucus gardneri*, *Sargassum muticum*) から分離して、ヒヨコにコレステロールと共に与えたところ、コレステロールのみ与えた場合と比べて肝コレステロールが低下したことをみとめた (Table 7)〔49〕。しかし金田らはヒバマタ (*Fucus evanescens*)、エゾイシゲ (*Pelvetia wrightii*)〔50〕およびオオバモク (*Sargassum ringoldianum*)〔51〕より分離したフコステロールをラットに与えて肝コレステロールの減少は見たが、血漿コレステロールに対しては効果が見られなかったとしている (Table 8)。金田らは Reiner ら

との結果の差について、実験に使用した動物の差によるのではないかとしている〔51〕。

Kanazawa らによると褐藻中にはフコステロールに次いで量的に多く含まれている24-メチレンコレステロールのようなC-24にメチレン基のついたC28- Δ^5 -ステロールは顕著な血漿コレステロール低下作用を持つとしており、Reiner らの結果と一致する〔52〕。

Ito らによればマツモ (*Heterochordaria abietina*) の不飽和脂肪酸区はラットの血中コレステロールを低下させるとのこと〔53〕。

また海藻に含まれている多糖類の一部もコレステロール低下作用を持つという報告が見られる。Ito らはコレステロールを添加した飼料で飼育したラットにアルギン酸ナトリウムなどの海藻多糖を加えて血中コレステロールの変化を調べたところ、アルギン酸ナトリウムなどではコレステロールの上昇が抑えられ、その程度は重合度

にも関係することを示した〔54〕。

Table 7. The effect of fucosterol on plasma cholesterol levels of chick.

| Group | Wt. gain (g) | Food consumption (g) | Liver (g) | Plasma cholesterol mg% \pm S. E. |
|---|--------------|----------------------|-----------|------------------------------------|
| 1; Basic diet | 85.9 | 16.2 | 3.6 | 219.6 \pm 9.5 |
| 2; Basic + 1% cholesterol | 90.9 | 17.2 | 5.2 | 692.8 \pm 52 |
| 3; Basic + 1% cholesterol + 1% fucosterol | 100.9 | 18.6 | 4.9 | 299.4 \pm 12 |

Table 8. Plasma and liver cholesterol levels.

| Group | Wt. gain (g) | Liver wt. /body wt. (%) | Plasma cholesterol total mg % | Liver cholesterol total mg/g |
|------------------|--------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Cholesterol-free | 25 | 3.87 | 88.9 \pm 1.6 | 2.37 \pm 0.50 |
| 1% cholesterol | 37 | 4.76 | 138.2 \pm 1.8 | 23.00 \pm 0.72 |
| Sitosterol | 22 | 4.21 | 101.1 \pm 1.1 | 9.26 \pm 0.57 |
| Fucosterol | 35 | 4.75 | 125.8 \pm 1.7 | 14.58 \pm 0.48 |

8. 褐藻の摂餌誘引・刺激物質

アワビなどの藻食性巻貝がアラメ、カジメ、コンブ、アオサなどの大型海藻を好んで摂餌することは良く知られている。Harada らはこれらの海藻のアワビ等を誘引する化学物質の検索を、各区画に被検物質をいれた水槽にアワビの稚貝を多数入れ、アワビの行動を観察して統計的に処理することで行っている。緑藻、紅藻、褐藻の32種を被検物質として強い誘引活性のある種を検索した結果、概略褐藻に強い活性を確認した〔55〕。

つぎにインゲ (*Ishige okamurai*) から9種の成分を分画して誘引活性を比較して、蛋白質、脂質、アミノ酸、揮発性塩基画分を誘引成分と推定している〔56〕。

また Sakata らはガラス板に結晶セルロースを塗布してワカメ (*Undaria pinnatifida*) のメタノール抽出物を吸着させ、クロアワビ稚貝を投入して一晩放置後のアワビの食み跡を観察することでワカメ成分中の摂餌を刺激する成分を検索した。その結果、2種の活性成分を単離し、それぞれ14から20の炭素数を持つ飽和および不飽和脂肪酸を構成脂肪酸とする digalactosyldiacylglycerol と phosphatidylcholine であると報告している〔57〕〔58〕。Harada らもインゲの脂質が誘引活性を持つことを示しているが、Sakata らの場合、活性物質をさらに単離同定している点で興味深い。

9. 褐藻のホルモン、フェロモン、カイロモン

(A) 褐藻のホルモン：植物は内分泌器官、特定の標的器官を持たないためにホルモンの定義も動物のものとは異なっており、微量で植物の発生や成長を調節する内生的な物質を植物ホルモンと呼んでいるようである。

海藻でも陸上植物とほぼ同じホルモン類が検出されており、同様の活性があるものと思われる。まず、オーキ

シン活性を示す物質として Augier によるとインドール-3-カルボン酸、インドール-3-ピルビン酸、インドール-3-グリコール酸、インドール-3-アセトニトリル、インドール酢酸エチルエステル、インドールアルデヒド、インドールアセトアミド、トリプタミン、そして結合型のインドール酢酸などが認められているがその代謝系は一般の高等植物のものとは多少異なっているという〔59〕。

Abe らはワカメ (*Undaria pinnatifida*) よりインドール酢酸、フェニル酢酸、p-ヒドロキシフェニル酢酸の存在を確認している〔60〕〔61〕。そのほかに *Agarum sp.*, *Costaria costata*, *Cystophyllum germinatum*, *Desmarestia aculeata*, *Egria menziesii*, *Fucus evanescens*, *Laminaria cloustonii*, *L. digitalata*, *Ascophyllum nodosum*, *Sargassum polycystum* などからもオーキシン活性物質は検出されている〔62〕。

ジベレリンは四環性のジテルペン的一种で多くの種類がある。褐藻では *Fucus vesiculosus* のエタノール抽出物から検出され〔63〕、さらに *F. spiralis*, *Ecklonia sp.*, *Sargassum sp.* でも認められている〔62〕。

サイトカイニン *Laminaria digitalata*〔64〕、および *Fucus* や *Ascophyllum* の多い海域の海水〔65〕より検出されている。

(B) 褐藻のフェロモン、カイロモン：生物の生体内で各器官の相互作用を調節する化学物質がホルモンであるとするれば、各個体間の相互関係に介在する化学物質も存在し、そのうち同種間の情報伝達物質をフェロモン (pheromone)、異種間のうち自分の為になる物質をアロモン (allomone)、他の個体の為になる物質をカイロモン (kairomone) と呼んでいるようである。

褐藻からはフェロモンおよびカイロモンに該当する物質が報告されている。

☆フェロモン

褐藻の最も進化した生殖法である卵子生殖を行うグループの卵は精子を誘引することが知られていた。Müllerらはこの性フェロモンを *Ectocarpus siliculosus* の雌性配偶子の揮発性成分中から分離し、Ectocarpen (Fig. 12) と名付けた [66]。その後、*Culteria multifida* から Multifiden (Fig. 13) [67]、*Fucus serratus* から Fucoserraten (Fig. 14) [68] その他いくつかの精子誘引物質が報告され、それらの褐藻種間での特異性なども明らかにされている。

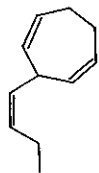


Fig.12 Ectocarpen

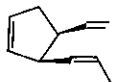


Fig.13 Multifiden

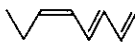


Fig.14 Fucoserraten

日本産の褐藻類からも Kajiwarara によりアカモク (*Sargassum horneri*) [69]、ヤハズ属 (*Dictyopteris*) [70]、コンブ目 (*Laminariales*) [71] などからその種々の性質とともに報告されている。水棲生物であるにもかかわらず、これらの生殖活動にとって重要と思われる精子誘引物質が、非水溶性の揮発性不飽和炭化水素である事実は極めて興味深いところだが、その理由は不明である。

☆カイロモン

ホンダワラ属のヨレモク (*Sargassum tortile*) にヒドロ虫類の変態誘発物質があることが報告されている。加藤らはヒドロ虫類の遊泳幼生 *Coryne uchidai* がヨレモクの抽出液の存在で対照に比べて早く着生生活に移行することから、その物質を検索して δ -tocotrienol およびそのエポキシ誘導体であることを確認した。またこのエポキシドは同じ *C. uchidai* のポリブ形成への変態を阻害することも報告している [72]。

むすび

褐藻という範囲に話の対象を絞ってきたが、広く海洋生物を対象としても、陸上生物を対象としたものに比べて研究が遅れており、さらに、これらの物質を実際に役立つための応用研究となると、ごく一部を除いてまだ手もつられていないというのが実情である。それは陸上生物に比べて試料入手が自由にならない事が最大の理由と想像され、これらの研究成果を応用した実用生産の段階でも、このことが大きな障害となっている。現在褐藻を原料とする工業で成立しているのはアルギン酸製造工業のみであることもこれを支持している。

これらのものを工業的に大量に生産するためにはまず、一定の品質を維持した原料を安定して入手しなくてはならないが、これまではこの条件を満たす方法は無く、どのようなすばらしい物質が発見されても、その原料を海洋生物に頼っている以上工業化はほぼ不可能であった。

しかし、最近の海洋生物に対する養殖技術の発達に伴ってこの致命的とも思われた欠陥もそれほど大きな障害では無くなりつつある。

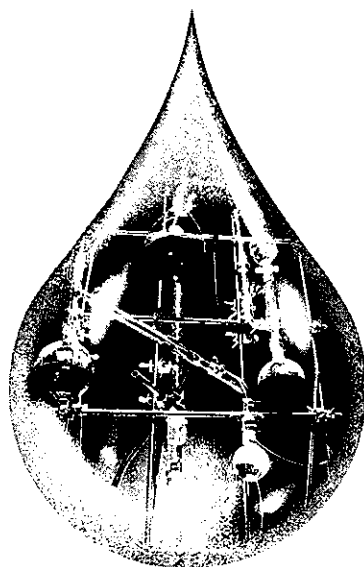
褐藻に関しても、中国におけるコンブ (*Laminaria japonica*) の養殖ではすでに 270,000 ton. (1979年、乾物重量) という実績があり、またバイオマスエネルギーを目的としたアメリカその他の国々によるジャイアントケルプ (*Macrocystis pyrifera*) やコンブ (*L. japonica*) などの大型海藻の本格的養殖研究が進んでおり、上記の様な有用な物質を工業的に生産する場合の安定供給源として近い将来は十分に期待できる。

これらの事実をみると、これからさらに研究が難しくなると予想されると同時に、これらの研究成果の実用化という面では、この先想像もつかない方向へ発展するのではないかとこの夢が大きくふくらみ、今後のこの分野における成果に大きな期待がよせられるであろう。

文 献

- 1) 橋本芳郎著；魚貝類の毒、学会出版センター、東京、1977。
- 2) 野村 正著；海洋生物の生体活性物質、化学の領域選書15、南江堂、東京、1978。
- 3) 日本化学会編；海洋天然物化学、化学総説25、学会出版センター、東京、1979。
- 4) 日本水産学会編；海洋の生化学資源、水産学シリーズ27、恒星社厚生閣、東京、1979。
- 5) 日本水産学会編；海藻の生化学と利用、水産学シリーズ45、恒星社厚生閣、東京、1983。
- 6) 西沢一俊著；海藻を見直そうシリーズ1-16、食品開発、1; Vol. 18(4) p.38 (1983), 2; Vol. 18(5) p.12 (1983), 3; Vol. 18(7) p.27 (1983), 4; Vol. 18(8) p.29 (1983), 5; Vol. 18(9) p.31 (1983), 6; Vol. 18(10) p.29 (1983), 7; Vol. 18(11) p.28 (1983), 8; Vol. 19(2) p.34 (1984), 9; Vol. 19(4) p.34 (1984), 10; Vol. 19(6) p.44 (1984), 11; Vol. 19(8) p.32 (1984), 12; Vol. 19(10) p.43 (1984), 13; Vol. 19(11) p.107 (1984), 14; Vol. 20(3) p.44 (1984), 15; Vol. 20(5) p.38 (1984), 16; Vol. 20(6) p.39 (1984)。
- 7) 新崎盛敏著；原色海藻検索図鑑、北隆館、東京、1971。
- 8) 蔵多一哉；海洋の生化学資源、水産学シリーズ27、(日本水産学会編)、pp.80-103 恒星社厚生閣、東京1979。
- 9) 西沢一俊；食品開発、19(4) 34 (1984)；食品開発、19(6) 44 (1984)；食品開発、19(8) 32 (1984)。
- 10) 越智雅光；海藻の生化学と利用、水産学シリーズ45、(日本水産学会編)、pp.101-11 恒星社厚生閣、東京1983。
- 11) D.R. Hirschfeld, W. Fenical, G. H. Y. Lin, R. M. Wing, P. Radlick and J. J. Sims; *J. Am. Chem. Soc.*, 95 4049 (1973)。
- 12) E. Fattorusso, S. Mango, L. Mayor, C. Santacroce, D. Sica, V. Amico, G. Oriente, M. Piattelli and C. Tringali; *Chem. Comm.*, 575 (1976)。
- 13) W. Fenical, J. J. Sims, D. Squatrito, R. M. Wing and P. Radlick; *J. Org. Chem.*, 38, 2383 (1973)。
- 14) J. Finer, J. Clardy, W. Fenical, L. Minale, R. Riccio, J. Battaile, M. Kirkup and R. E. Moore; *J. Org. Chem.*, 44, 2044 (1979)。
- 15) S. S. M. De Silva, S. K. T. Gamage, N. S. Kumar and S. Balasubramaniam; *Phytochem.*, 21, 944 (1982)。
- 16) W. Gerwick and W. Fenical; *Phytochem.*, 21, 633 (1982)。
- 17) H. H. Sun, N. M. Ferrara, O. J. MoConnell and W. Fenical; *Tetrahedron Lett.*, 21, 3123 (1980)。

- 18) J. N. Sieburth and J. T. Conover; *Nature*, **208**, 52 (1965).
- 19) R. Kazlauskas, J. Mulder, P. T. Murphy and R. J. Wells; *Aust. J. Chem.*, **33**, 2097 (1980).
- 20) M. A. Saleh, N. M. Abdel-Moein and N. A. Ibrahim; *J. Agric. Food. Chem.*, **32**, 1432 (1984).
- 21) Y. Fukuyama, I. Miura, Z. Kinzyo, H. Mori, M. Kido, Y. Nakayama, M. Takahashi and M. Ochi; *Chemistry Lett.*, 739 (1985).
- 22) B. Jolles; *Brit. J. Cancer*, **16**, 109 (1962).
- 23) 中沢昭三, 黒田浩之, 阿部史紀, 西野武志, 大槻雅子, 梅崎勇; *Chemotherapy*, **22**, 1435 (1974).
- 24) I. Yamamoto, T. Nagumo, K. Yagi, H. Tominaga, M. Aoki; *Japan. J. Esp. Med.*, **44**, 543 (1974).
- 25) 中沢昭三, 阿部史紀, 黒田浩之, 河野啓三, 東 忠英, 梅崎勇; *Chemotherapy*, **24**, 443 (1976).
- 26) I. Yamamoto, T. Nagumo, M. Fujihara, M. Takahashi, Y. Ando, M. Okada and K. Kawai; *Japan. J. Esp. Med.*, **47**, 133 (1977).
- 27) I. Yamamoto, T. Nagumo, M. Takahashi, M. Fujihara, Y. Suzuki and N. Iizima; *Japan. J. Esp. Med.*, **51**, 187 (1981).
- 28) H. Ito, M. Sugiura; *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1114 (1976).
- 29) 水野 卓, 碓氷泰市, 友田正司, 新海健吉, 清水雅子, 荒川順生, 田中基裕; 静岡大学農学部研究報告, **30**, 41 (1980).
- 30) E. Furusawa, S. Furusawa; *Oncology*, **42**, 364 (1985).
- 31) M. Fujihara, N. Iizima, I. Yamamoto, T. Nagumo; *Carbohydr. Res.*, **125**, 97 (1984).
- 32) 藤原三知雄, 小富山寛梅, 梅沢 巖, 名雲照一; *Chemotherapy*, **32**, 1004 (1984).
- 33) 武田 敦, 秋山清次, 市橋秀仁, 小島崇司, 高田幹彦, 渡辺正, 今泉宗久, 近藤達平; 第42回 日本癌学会記事, 962 (1983).
- 34) W. H. Gerwick, W. Fenical, D. V. Ergen and J. Clardy; *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7991 (1980).
- 35) G. F. Springer, H. A. Wurzel, G. M. McNeal Jr., N. J. Ansell and M. F. Doughty; *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **94**, 404 (1957).
- 36) G. F. Springer (発明者), チバリミテッド (出願人), 新規な多糖類物質の製法; 特許公報, 昭35-3098, (1960).
- 37) G. Bernardi and G. F. Springer; *J. Biol. Chem.* **237**, 75 (1962).
- 38) A. F. Abdel-Fattah, M. M. Hussein and T. Fouad; *Phytochemistry*, **17**, 741 (1978).
- 39) H. Mori, H. Kamei, E. Nishide and K. Nisizawa; *Marine Algae in Pharmaceutical Science*, Vol. 2 (Edited by H. A. Hoppe, T. Levring) p. 109 Walter de Gruyter, Berlin, (1982).
- 40) H. Hagiwara, M. Shimonaka, M. Morisaki, N. Ikekawa and Y. Inada; *Thromb. Res.*, **33**, 363 (1984).
- 41) M. Shimonaka, H. Hagiwara, S. Kojima and Y. Inada; *Thromb. Res.*, **36**, 217 (1984).
- 42) 亀田次郎; 福島医師**10**, 251 (1960).
- 43) 竹本常松, 醍醐皓二, 高木信也; 薬学雑誌, **84**, 1176 (1964).
- 44) 小沢 光, 五味保男, 大槻薫夫; 薬学雑誌, **87**, 935 (1967).
- 45) 竹本常松, 醍醐皓二, 高木信也; 薬学雑誌, **85**, 37 (1965).
- 46) 竹本常松, 高木信也, 醍醐皓二; 薬学雑誌, **85**, 843 (1965).
- 47) 高木信也, 許鴻源, 竹本常松; 薬学雑誌, **90**, 899 (1970).
- 48) E. Reiner, D. R. Idler and J. D. Wood; *Can. J. Biochem. Physiol.*, **38**, 1499 (1960).
- 49) E. Reiner, J. Topliff and J. D. Wood; *Can. J. Biochem. Physiol.*, **40**, 1401 (1962).
- 50) T. Kaneda; Press Memorandum, FAO International Conference on Fish in Nutrition, Washington, D. C. Sept. 19 (1961).
- 51) 金田尚志, 荒井君枝; 日水誌, **30**, 589 (1964).
- 52) A. Kanazawa, S. Teshima and M. Yoshioka; *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **42**, 1431 (1976).
- 53) Y. Tsuchiya; Proc. Intern. Seaweed Symp. **6**, 747 (1969).
- 54) K. Ito, Y. Tsuchiya; Proc. 7th. Inter. Seaweed Symp., 1971, 558, Univ. Tokyo Press (1971).
- 55) K. Harada and O. Kawasaki; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **48**, 617 (1982).
- 56) K. Harada, S. Maruyama and K. Nakano; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **50**, 1541 (1984).
- 57) K. Sakata and K. Ina; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **51**, 659 (1985).
- 58) 坂田完三; 化学と生物, **23**, 557 (1985).
- 59) H. Aguiar; *Bot. Mar.*, **19**, 127 (1976).
- 60) H. Abe et al.; *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 2259 (1972).
- 61) H. Abe et al.; *Agr. Biol. Chem.*, **38**, 897 (1974).
- 62) 西沢一俊; 食品開発, **20**(5) 38 (1985).
- 63) M. Radly; *Nature*, **191**, 684 (1961).
- 64) A. Hussian and A. D. Boney; *Nature*, **223**, 504 (1969).
- 65) M. Pedersen; *Physiol. Plant.*, **28**, 101 (1972).
- 66) D. G. Müller, L. Jaenicke, M. Donike and T. Akintobi; *Science*, **171**, 815 (1971).
- 67) L. Jaenicke, D. G. Müller and R. E. Moore; *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3324 (1974).
- 68) D. G. Müller and L. Jaenicke; *FEBS Lett.*, **30**, 137 (1973).
- 69) T. Kajiwara, K. Kodama and A. Hatanaka; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **46**, 555 (1980).
- 70) T. Kajiwara, K. Kodama and A. Hatanaka; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **46**, 771 (1980).
- 71) T. Kajiwara, T. Motomura, H. Yamaguchi and A. Hatanaka; *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **51**, 1045 (1985).
- 72) 加藤忠弘, 北原喜男, 柿沼好子; 化学と生物, **14**, 472 (1976).



DNA の化学合成 (II)

東京工業大学 総合理工学研究科 理学博士 関根光雄

DNA の固相合成

ユニット法による DNA の合成法が確立されると次に課題となったのは興隆する分子生物学の領域の需要に答えるべき迅速な DNA フラグメントの合成法の開発であった。

1970年代後半になっても DNA 合成はペプチド合成と比べるとまだはるかに多くの問題をかかえていた。¹⁾とくに、固相担体を用いる固相合成法に於てはなかなか縮合収率を向上させることができなかった。したがって縮合反応の反応速度をいかにして向上させるかが研究の中心になってきた。それまでジエステル体とヒドロキシル体間の脱水縮合反応ではピリジン中でスルホン酸塩化物あるいはそのトリアゾリドを用いて行うのが一般的であり反応完結には少なくとも数時間必要であった。²⁾複雑な副反応も同時に起こるため縮合収率は良くても80%前後であった。とくにデオキシグアノシンを多く含む DNA オリゴヌクレオチドは低収率でしか得られなかった。

1976年 Stawinski ら^{3,4)}はアレンスルホニルテトラゾリドを縮合剤に使うと縮合反応の反応速度が飛躍的に向上することを見いだした。

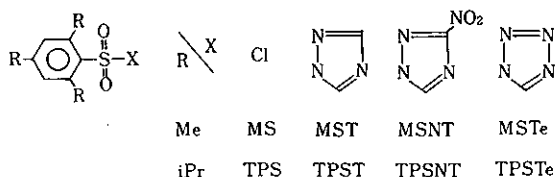


図1 縮合剤と略号

保護された TpT の2量体がわずか45分で82%の収率で合成できることが示された。実際に Narang らはメチレンスルホニルテトラゾール (MSTe) を用いヒトのインシュリン遺伝子のフラグメントを迅速に化学合成することに成功している。^{5,6)}

このスルホニルテトラゾール系の縮合剤の開発により総合反応の反応速度に関する問題が解決され DNA オリゴマーの固相合成がしだいに現実味をおびてくるようになった。

DNA の固相合成は一般に5'方向に鎖長を伸長させていくことが縮合反応における立体障害に関する考察から有利である。DNA の固相合成の一般的な手順を図2に示す。

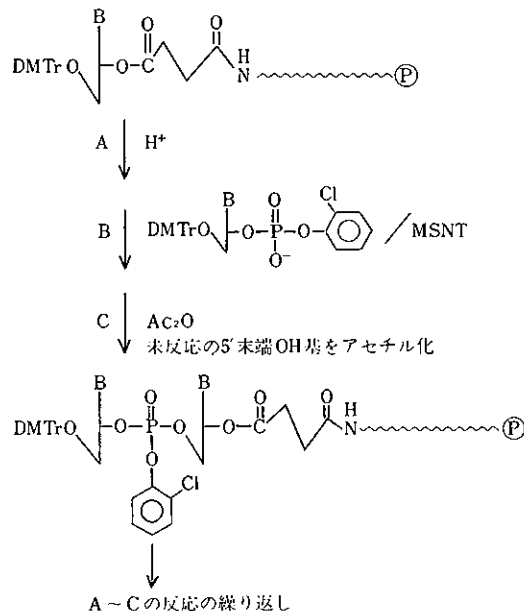


図2 DNA の固相合成

固相担体とデオキシヌクレオチドモノマーの3'水酸基の間を繋げるためコハク酸エステル結合をもつリンカーが最もよく使われている。導入された最初のデオキシヌクレオチドの5' DMTr 基を除去したのちジエステル体と縮合させる。未反応の5'水酸基は次の縮合反応の際1つ少ない塩基配列をもつオリゴヌクレオチドを与える危険性があるため縮合反応の後無水酢酸を用いてアセチル化して完全に保護する(通常この操作をキャップ化と呼称する)。このキャップ化反応にはアセチル化を完全におこなうため強力なアシル化反応の触媒であるジメチルアミノピリジンを共存させておこなう。その後再び2量体の5' DMTr 基を除去し同様の縮合、キャップ化、DMTr 基の除去を繰り返しデオキシオリゴヌクレオチド鎖を伸長させる。

固相合成の担体は Khorana 時代から種々のものが試みられてきたが前述したように縮合反応の効率が悪く十数量体の DNA フラグメントの場合でも複雑な混合物の中から精製してわずかの量をとるのが精一杯の仕事であった。⁷⁾ トリエステル法の担体としては1%か2%のジビ

ニルベンゼンで架橋されたポリスチレン樹脂が当初からよく用いられていた。この樹脂上でアレンスルホニルテトラゾール (ArSO_2Te) 系の縮合剤の利用により十数量体のレベルに於ては再現性も向上し確実にオリゴマーが合成できるようになった。しかし、試薬として ArSO_2Te は湿気に敏感で加水分解を受け易くまた反応性が極めて高いことから種々の副反応が起こることがわかった。⁸⁾ そこで、より取り扱い易く同様の縮合活性をもつ3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールのスルホニル化合物が開発された。⁹⁾ これは現在のトリエステル法の主流をなす縮合剤と言える。その中でメシチレンスルホニル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (MSNT)¹⁰⁾ や2,4,6-トリアイソプロピルベンゼンスルホニル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (TPSNT)¹¹⁾ がよく用いられている。前者の方が反応速度が若干速い。液相法での縮合反応は約30~60分かかる。固相上で同様な反応速度を得るためには不均一系の反応であるのでジエステル体を3~10倍ヒドロキシル体に対し用いる必要

がある。縮合剤に立体障害の高い置換基が含まれているのは縮合反応時における5'糖水酸基への縮合剤によるスルホン化をできるだけ防ぐためである。このスルホン化の副反応はトリエステル法に於ては宿命的なものであり多かれ少なかれ副反応として起こる。¹²⁻¹⁴⁾ したがって縮合反応とスルホン化の相対的比率を向上させるためにも大過剰のジエステル体を用いなければならない。

液相法による DNA 合成に於ても縮合生成物と5'スルホン化生成物の分離が常にやっかいな問題となっている。この場合は二官能性縮合剤であるアレンジスルホニルジクロリド ($\text{Ar}(\text{SO}_2\text{Cl})_2$) と3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールの複合試薬を用いるスルホン化が5'位におこっても残存するクロロスルホニル基を縮合反応後水を加えて加水分解することにより極性の高いスルホン酸に誘導できるためジエステル体とヒドロキシル体をほぼ化学量論的な比を用いておこなえ高純度の保護されたオリゴマーを得ることができる。^{15,16)}

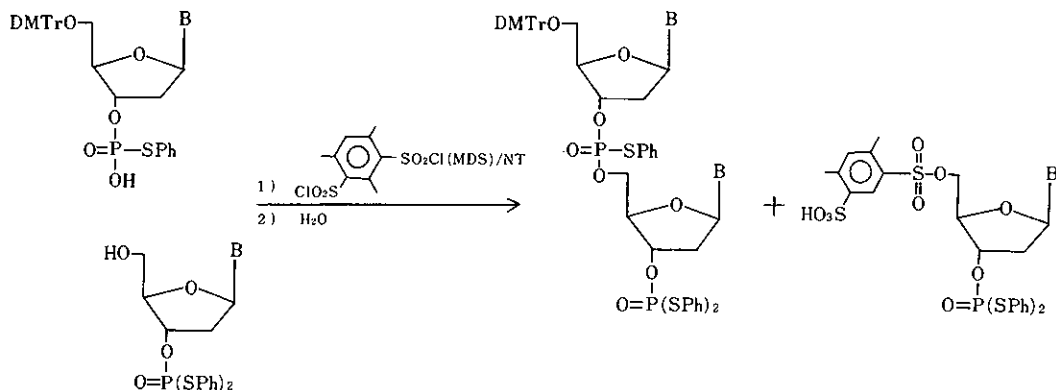


図3 二官能性縮合剤を用いる縮合反応

塩基部位のアミノ基の保護

塩基部位のアミノ基の保護基として一般にデオキシチチンにはベンゾイル基かアニソイル基、デオキシアデノシンおよびデオキシグアノシンにはそれぞれベンゾイル基とイソブチリル基が用いられている。しかし、デオキシアデノシンの場合5' DMT基を除去する条件下でグリコシド結合の開裂 (デプリネーション, depurination)

が起り易いことが知られている。¹⁷⁾ とくに、3'末端にデオキシアデノシンがある DNA オリゴマーの固相合成の場合、酸処理をうける回数が最も多くまた3'糖水酸基がコハク酸エステル結合であるため電子吸引効果が弱くデプリネーションが起り易い。

DNA 遺伝子合成用のフラグメントを構築する際にはベンゾイル基を保護基として用いる場合にできるだけ3'

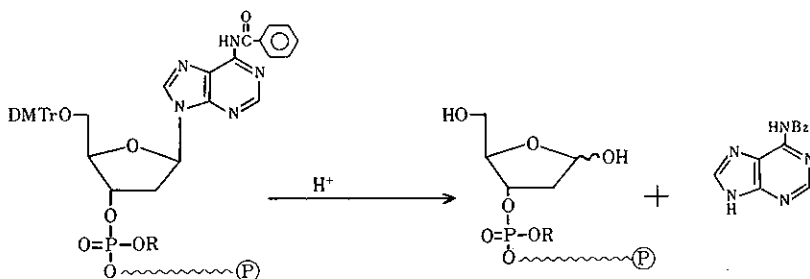


図4 デプリネーション(酸処理による副反応)

末端にデオキシアデノシンが来ないように合成デザインが必要である。

一方、デプリネーションが起りにくい反応条件の検索も検討されている。例えば1 M ZnBr₂/CH₂Cl₂-iPrOH(85:15, v/v) の系を用いるとかなり選択的に5'DMTTr 基を

除去できる。¹⁸⁾ また、ベンゾイル基の代わりに新しい保護基も開発されている。保護基として全体的に電子吸引性の基がデプリネーションを抑制する効果があり例えばフタロイル基¹⁹⁾ や N,N-ジベンゾイル基²⁰⁾ およびアミジン型^{21,22)} の保護基が開発されている。

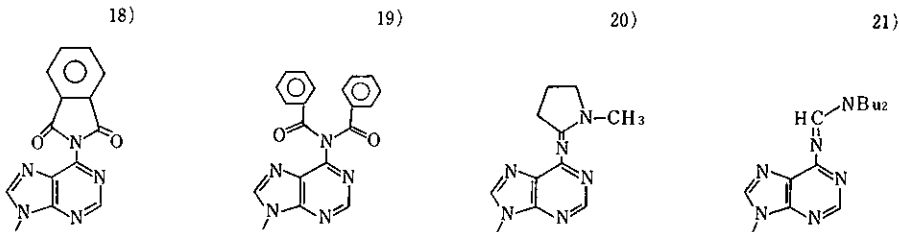


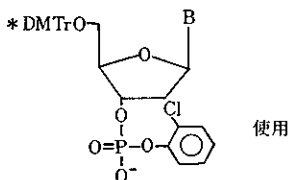
図5 デプリネーションを防ぐために考案されたデオキシアデノシンのアミノ基の保護基

トリエステル法による固相合成の実際

トリエステル法による固相合成に用いる担体としては Ito ら²³⁾ の開発したポリスチレン樹脂がすぐれている。この樹脂は1%ジビニルベンゼンで架橋されたもので膨潤性担体である。また、意図的に固相合成の足掛りとなるリンカー部位のアミノ基の導入量を0.15~0.30 mmol/g 程度に減少させている。この低担持量のポリスチレン樹脂を用いると縮合反応収率は高担持量のもの(1.25 mmol/g) に比べればあまり変化はないが5'末端 DMTTr 基の除去が極めて容易になり短時間で除去操作を行うことができる。このポリスチレンを用いる代表的な固相合成の縮合サイクルを表1に示す。

表1 ポリスチレン上でのオリゴヌクレオチドの固相合成サイクル²³⁾

| 操作 | 回数 | 時間 |
|---|--------|-------|
| 1 1 M ZnBr ₂ /CH ₂ Cl ₂ -iPrOH (85:15) | 2 or 4 | × 2分 |
| 2 0.5M Et ₃ NH ₂ OAc/DMF 洗浄 | 3 | × 10秒 |
| 3 Py 洗浄 | 2 | × 10秒 |
| 4 THF 洗浄 | 2 | × 10秒 |
| 5 減圧乾燥(ポンプ) | | 5分 |
| 6 ジエステル体*/MSNT, 37° | | 30分 |
| 7 Py 洗浄 | | 10秒 |
| 8 Ac ₂ O/Py | | 5分 |
| 9 Py 洗浄 | | 10秒 |
| 10 CH ₂ Cl ₂ -iPrOH (85:15) | | 10秒 |



反応操作はフィルターと二方コックをもつ円筒形ガラス容器を用いて行う(図6)。

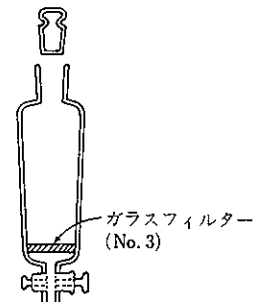


図6 マニュアル DNA 合成用ガラス容器

縮合反応にはモノマーの他モノマーユニットから液相法で合成したダイマーやトリマーブロックも使用でき長鎖 DNA の合成に用いられている。

脱保護と DNA オリゴマーの単離

樹脂上で合成した DNA オリゴマーの脱保護の一般的な手順を表1に示す。リン酸基の保護基を除去するために種々の方法が開発されているが、オキシメート試薬^{10,24)} (例えばテトラメチルグアニジウム 2-ピリジニアルドキシメート/TMG-PAO) を用いると鎖長の切断などの副反応を最小限に抑えることができ良好な結果を与える。オキシメート処理で系内に水を共存させておくとリンカーである3'末端コハク酸エステル結合も同時に加水分解され固相担体から DNA オリゴマーが切り離される。オキシメート処理のあとアンモニアを用いて塩基部位のアミノ基の保護基を除去する。その結果得られる5'末端に DMTTr 基を含む DNA オリゴマーを一旦逆相高速液体クロマトグラフィーで分離する²⁵⁾ この操作により各ステップで縮合されなかった短鎖の DNA オリゴマーと分離される。最終的に80%酢酸により DMTTr 基を除去し再び

高速液体クロマトグラフィーを用い DNA オリゴマーの分離精製を行う。

一回の両相合成により約10~30 OD ユニットの DNA オリゴマーを得ることができる。この量は DNA 遺伝子フラグメント、プライマー、およびプローブ等の使用のためには充分のものである。しかし、DNA オリゴマーの塩基配列によっては高速液体クロマトグラフィーで分離精製困難な場合もよくある。²⁶⁾ とくに、デオキシグアノシンを多く含むものや長いプリン塩基配列をもつもの、あるいは自己相補的な DNA オリゴマーなどは高速液体クロマトグラフィーで分析しても複雑な溶出パターンしか得られず目的物の同定が難しいものが多い。²⁷⁾ この場合ホルムアミドを入れた順相高速液体クロマトグラフィー²⁸⁾ や直接 DNA オリゴマーを 7M 尿素存在下ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い DNA オリゴマー間の自己会合をほぐした条件下ではじめて分離可能となる。²⁷⁾

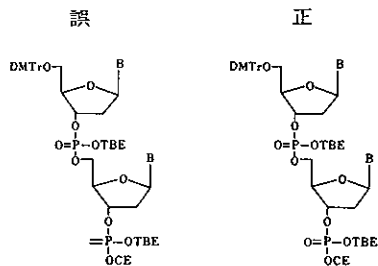
参考文献

- 1) V. Amarnath, A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183 (1977).
- 2) K. Itakura, N. Katagiri, C. P. Bahl, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7327 (1975).
- 3) J. Stawinski, T. Hozumi, and S. A. Narang, *Can. J. Chem.*, **54**, 670 (1976).
- 4) J. Stawinski, T. Hozumi, S. A. Narang, C. P. Bahl, and R. Wu, *Nucleic Acids Res.*, **4**, 353 (1977).
- 5) H. M. Hsiung, R. Brousseau, J. Michniewicz, and S. A. Narang, *Nucleic Acids Res.*, **6**, 1371 (1979).
- 6) W. L. Sung, H. M. Hsiung, R. Brousseau, J. Michniewicz, R. Wu, and S. A. Narang, *Nucleic Acids Res.*, **7**, 2199 (1979).
- 7) H. Hayatsu and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3880 (1967).
- 8) S. A. Narang, *Tetrahedron*, **39**, 3 (1983).
- 9) C. B. Reese and A. Ubasawa, *Nucleic Acids Res.*, *Symposium Series* **7**, 5 (1980).
- 10) C. B. Reese, R. C. Tatmas, and L. Yau, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2727 (1978).
- 11) J. F. M. de Rooij, G. Wille-Hazeleger, P. H. van Deursen, J. Serdijn, and J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **98**, 537 (1979).
- 12) A. Kraszewski, J. Stwinski, and N. Wiewiorowski, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 2301 (1980).
- 13) M. J. Gait and S. G. Popov, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2841 (1980).
- 14) A. K. Seth and E. Jay, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 5445 (1980).
- 15) M. Sekine, J. Matsuzaki, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3209 (1981).
- 16) M. Sekine, J. Matsuzaki, and T. Hata, *Tetrahedron*, **41**, 2579 (1985).
- 17) M. D. Matteucci and M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3185 (1981).
- 18) R. Kierzek, H. Ito, R. Bhatt, and K. Itakura, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3761 (1981).
- 19) A. Kume, M. Sekine, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4365 (1982).
- 20) H. Takaku, K. Morita, and T. Sumiuchi, *Chem. Lett.*, **1983**, 1661.
- 21) L. J. McBride and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2953 (1983).
- 22) B. C. Froehler and M. D. Matteucci, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 8031 (1983).
- 23) H. Ito, Y. Ike, S. Ikuta, and K. Itakura, *Nucleic Acids Res.*, **10**, 1755 (1982).
- 24) C. B. Reese and L. Zard, *Nucleic Acids Res.*, **9**, 4611 (1981).
- 25) P. Dembex, K. Miyoshi, and K. Itakura, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 706 (1981).
- 26) D. Edge, A. R. Greene, G. R. Heathcliff, P. A. Meacock, W. Schuch, D. B. Scanlon, T. C. Atkinson, C. R. Newton, A. F. Markham, *Nature*, **292**, 756 (1981).
- 27) A. F. Markham, M. D. Edge, T. C. Atkinson, A. R. Greene, G. R. Heathcliff, C. R. Newton, and D. Scanlon, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 5193 (1980).
- 28) S. De Bernardini, G. Graf, C. A. Leach, P. Buhlmeier, F. Waldmeier, and G. Tam, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 639 (1983).

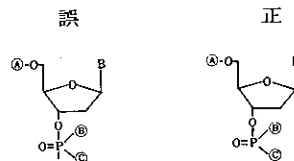
編集部より 前号(通巻123号)関根先生の記事中下記の箇所に印刷の誤りがありましたので謹んで訂正させていただきます。

訂正箇所

p. 19 図 5



p. 20 表 1



私の古生物誌 (6)

——魚竜の話(その2)——

千葉県衛生研究所 医学博士 福田 芳生

ポシドニア頁岩の魚竜

ドイツ南部には、ポシドニア頁岩層と呼ばれるジュラ紀前期の海成層が発達しています。このポシドニア頁岩層という名前の由来は、そこからポシドニアというホタテガイのような形の2枚貝の化石が豊富に出てくることから名付けられたものです。

この地層中には、美事な魚竜の遺骸が大量に含まれていて、それは正しく魚竜の共同墓地と呼んでもおかしくないほどです。なかでも、ホルツマーデンは最も代表的な魚竜の化石産地となっています。そこで魚竜の化石を掘り出しては、各地の博物館に売りさばいて生計を立てていたベルンハルト・ハウフという人物が、発掘した魚竜を水で洗っている時、今まで想像に頼る他なかった魚竜の輪郭が鮮明に浮き出てくることを偶然発見しました。(写真1) このことがきっかけとなって、魚竜の全形を正確に復元することができるようになりました。

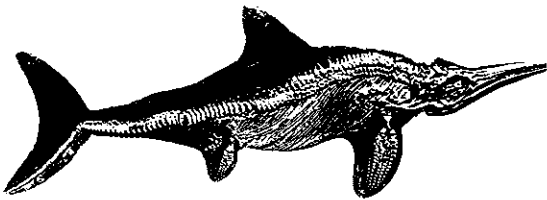


写真1 軟体部の輪郭を伴ったホルツマーデン産の魚竜、ステノプテリギウス。体長は2mに達する(ベルンハルト・ハウフ博物館の好意による)

それまで魚竜の尾が急に下方に曲っているのは、骨の病気になるいは事故(この場合、骨折による変型を指す)によって、骨に異常を来たしたからだと考えられていました。ところが、それは全く正常であって、上方に扇型をした尾の片方の部分が存在していることがわかりました。

そこにかつて骨格が存在していた痕跡が無いので、恐らく弾力性に富んだ丈夫な腱あるいは結合織で埋められていたことが考えられます。それは三角型の背鰭においても同様であったと思われます。

魚竜の研究に多大な貢献をしたベルンハルト・ハウフ氏は、晩年にチュービンゲン大学から名誉博士号を贈られ、85才で亡くなりました(写真2)。ホルツマーデンの化石層の近くに、ベルンハルト・ハウフ氏を記念して博

物館が建てられ、館内に第1級の魚竜化石が数多く展示されています。そこを訪れた見学者は、しばし1億年以上昔の太古の海に想いをはせます。

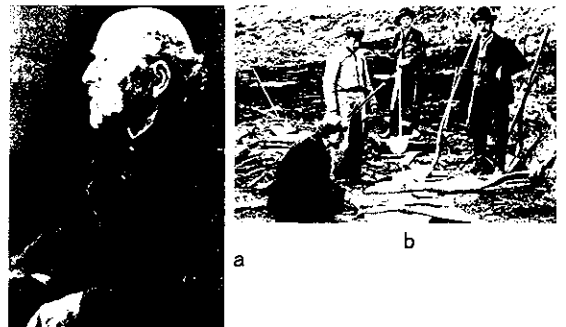


写真2 魚竜に憑かれた男、ベルンハルト・ハウフ氏。aは晩年のベルンハルト・ハウフ氏。bは魚竜発掘現場で指揮を執るベルンハルト・ハウフ氏(矢印)。写真は総べてベルンハルト・ハウフ博物館の好意による

魚竜の法医学

さて、水をかけると、魚竜の骨格の周囲に輪郭がくつきりと浮き出して来るというのは、どのような理由によるのでしょうか。この謎をチュービンゲン大学のヘラー教授は美事に解明しました。まず、魚竜の骨格周囲の黒色部にはリジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸などのアミノ酸や体脂肪の分解産物が高濃度で検出され、他の部分にはそれらは全く存在せず、カルシウムやリン、硫化物からなっていて、岩石の組成の上に明瞭な違いのあることを突きとめたのです。

ヘラー教授の検出した各種のアミノ酸は、魚竜の皮膚や筋肉の分解産物に由来するものだと思って、まず間違いないところでしょう。輪郭を伴い、且つ関節で連なった完全な魚竜の骨格が保存されているのは、魚竜の死後変化が極く緩慢に進行したことを示す良い証拠です。

魚竜化石を多産するポシドニア頁岩層が黒色をしているのは、1億5千万年以上の昔、その海域に大量の硫化物が存在していたこととなります。その化学反応のために酸素が消費されて、酸欠状態となり、そこに迷い込んだ魚竜が次々に窒息死したことが推測されます。

そこは恐ろしい死の海であったのです。従って、魚竜の死骸はバクテリアの繁殖が抑えられ、その結果腐敗す

ることなく、屍ロウ化したに違いありません。

バラバラになった魚竜の骨

魚竜の化石のなかには、バラバラに分離した椎骨からなるもの、頭骨だけのものなど、その保存状態の上に種々の差を見ることができます。それがどのようにして生じたのか、考えてみる価値は大いにあります。

分離した頭骨だけからなるものは、腐敗した死骸が波間に漂っていて、重量のある頭部が首の関節からはずれ、結合織によって辛うじてつなぎ止められて、だらりと下方に垂れ下り、腐敗の進行と波にもまれることによって、真先に頭部が魚竜本体から脱落して海底に沈下したものと考えられます(図1)。

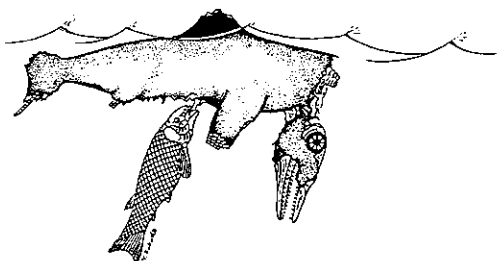


図1 死後腐敗して漂流する魚竜。鱗は大部分失われ、下垂した頭部は結合織によって辛うじて繋がっている。この魚竜の生息時、良い餌となっていた硬鱗魚レピドテスが内臓を盛んに喰い荒している。波の物理的な作用と腐敗の進行によって、重い頭部が分離し海底に没し去るのは時間の問題であろう

魚竜の死骸は漂流中、波の物理的な破壊ばかりではなく、肉食性の魚類に軟らかい腹部や鱗の先端をボロボロに食い荒された後、海底に沈下するか、浅瀬に打上げられたものもあったでしょう。

また、白亜紀の海に生息していたサメの大群に襲われ、満身創痍で浜に乗り上げて息絶えた魚竜もいたに違いありません。それは海のギャング、シャチに追われたクジラに、しばしば見られる現象です(図2)。私は千葉県内の更新統の地層から、シャチの噛み痕の付いたヒゲクジラの化石骨を得た経験があります。

魚竜の死骸は、そこで強い太陽の直射を浴びて、すさまじい腐蝕を周囲にまき散らしたことは容易に考えられることです。そして、魚竜の死骸から漏出したとす黒いタール状の油が、砂に染み込んだことでしょう。

無論、その状態では関節はバラバラになり、いくつもの骨片に分離したことが考えられます。魚竜の皮膚や筋肉、内臓の分解産物である油が染み込んだ砂は、その後砂泥に厚く覆われ密閉されたに違いありません。

私は、そのような状況下で化石になったと考えられる魚竜の遺骸について調べたことがあります。それはイギリスのドーセット県のジュラ紀層から産出したもので、東京都内の標本商から魚竜の皮膚の化石が手に入ったから、



図2 集団でヒゲクジラを襲う海のギャング、シャチ。これは一名ホエールキラーとも呼ばれる。左側の鱗に噛みついてシャチに注意されたい。ヒゲクジラの上腕骨に認められた歯型も、恐らくこのようにして付けられたものであろう

ともかく見てくれまいかという依頼を受けたためでした。くだんの標本は、バラバラになった魚竜の椎骨の周囲に、黒褐色の油膜のようなものが認められ、かすかに油の匂がします(写真3)。その一部を割って電子顕微鏡で観察してみると、前記の油膜状の物質は光沢のあるスベスベした粒状物からなっていることがわかりました。

結局、「これは魚竜の皮膚というよりも、それらが分解してドロリとした油状の物質に変わり、遺骸の周囲に染み込んだものと考えた方が良いでしょう」ということで、納得して頂きました。



写真3 皮膚や皮下脂肪が変性してタール状の物質になった魚竜の遺骸の一部。矢印の黒色部が皮膚組織の分解産物

魚竜の糞化石

絶滅した過去の動物の食性を知る手段として、糞化石中の遺物を調べることや、化石化した動物の体内に残されている未消化物や噛み痕(いわゆる食痕化石と呼ばれるもの)について、検討することがあげられます。まず手始めに糞化石から話を進めましょう。

魚竜の糞化石は、ドイツやイギリスのジュラ紀層からしばしば見つかり、内部に含まれているアンモナイトの殻、小型の爬虫類、硬鱗魚類レピドテスの鱗や骨片などから、当時の魚竜の食性をうかがい知ることがで

きます。そこで何んとか魚竜の糞化石を入手したいものだと考えていました。

幸運にも、欧州へ行った友人が土産に魚竜の糞化石を持って来てくれました。それは握りこぶしぐらいの大きさで、横方向から押し潰されて、やや扁平になっています。色は光沢を帯びた濃い褐色です。表面に点々と黒く変色した骨片がのぞいています(写真4)。握ると、冷りとした感触が掌に伝わって来ます。この魚竜の糞化石は、イギリスのドーセット県のジュラ紀層から産出したものです。

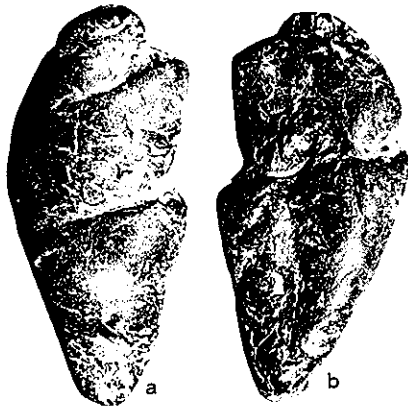


写真4 明瞭な螺旋型の溝を有する魚竜の糞化石。表面の黒点は哀れな犠牲者の骨片。大きさは握りこぶし大。aは表側。bは裏側を示す

糞化石表面に刻まれた螺旋の意義

魚竜の糞化石は大きさの違いはあっても、全体の形は紡錘型に近く、表面に明瞭な螺旋が刻まれています。この螺旋は、糞が消化管の中で回転しながら勢よく体外へ排泄された時に形成されたことを示しています。



写真5 奇跡的に魚竜の体内に保存されていた消化管(矢印)。このことから、魚竜は螺旋弁を持っていないことがはっきりした(ホールステッドによる)

魚竜が消化管の内部にサメのような螺旋弁を持っているかどうか、この糞化石からは判断できません。最近、イギリスのライムレグスのジュラ紀層から発見された魚

竜の体内に消化管がほぼ完全な形で残っていて、その様子は現在のイルカのものにそっくりなことから、魚竜は螺旋弁を持っていなかったことがはっきりしました(写真5)。

糞化石の保存の条件

再び糞化石に話を戻しましょう。陸上に排泄された糞と海中のものとは、その保存のされ方の上に大きな違いがあります。海中では水分を含んだ糞は崩壊し易い上に、巻貝や甲殻類、魚類のよい餌となります。また、バクテリアの働きも見落すことができません。本論の魚竜の糞は、多分無酸素的な状況のもとで底質中に速やかに埋没し、化石として私達の目に触れるようになったものでしょう。そして、化石化する以前の魚竜の糞はかなり粘性の高いもので、厚い粘液質の膜によって覆われていたことが考えられます。

魚竜の糞化石の中味

カッターで10ミリ大のブロックに細断した糞化石を、スリガラスの上に撒いたカーボランダム(研磨材の一種)の粉末に水を加えてドロドロにし、そこに根気よくこすりつけて、表面が鏡のようになるまでピカピカに磨き、稀塩酸で腐蝕させます。この操作をエッチングと言います。

時々塩酸の中から取出して水で洗い、どの程度腐蝕が進んでいるのか、様子を見ながら行なわないと、重要な部分が消失してしまい、取返しのつかないことになります。このエッチングの結果、糞化石内部の異物がレリー

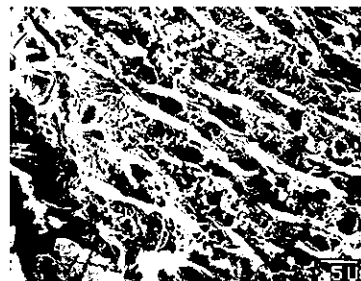
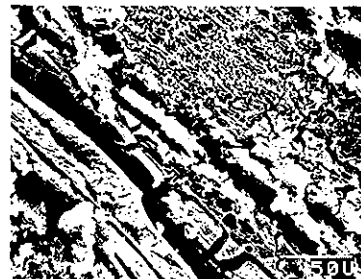


写真6 魚竜の糞化石の走査型電子顕微鏡像。糞化石の内部には未消化の魚類の骨片、鱗、小型の爬虫類の骨片など実にさまざまなものが残されている(Uはミクロンを表わす)。

フのように浮び上って来るので、電子顕微鏡で観察し易くなるというわけです。

電子顕微鏡のブラウン管に、一体どんな像が現出するのか期待に胸はずませながら、試料をセットする時の緊張感には格別なものがあります。しばらくすると、画面に硬鱗魚の鱗の断片が次々と現われて来ました(写真6)。

今迄に、魚竜の糞化石を薄切して光学顕微鏡で観察した報告はあっても、それを電子顕微鏡下に捕えたことが未だどこにも記録されていないのだから、私が世界にさきかけて行なったということになります。

さて、魚竜の糞化石の内部に未消化物がかなり残されていて、同じ爬虫類でもワニの場合、胃液によって生体では最も硬度のある歯のエナメル質まで、完全に溶解させてしまうことと比べると、魚竜の消化力はあまり強力ではなかったと考えられます。

私は魚竜の糞化石と相前後して、北アメリカのワイオミング州にあるグリーンリバー層と呼ばれる、今から約5千万年以前の湖の堆積物の中に保存されていたワニの糞化石を調べたことがあります(写真7)。このワニの糞化石は、同じ爬虫類でも魚竜のものとは全く異なり、ほとんど未消化物を検出できませんでした。このことから、先述の推論は正しいと思います。



写真7 北米のワイオミング州に広く分布する第三紀始新生(今から約5千万年前)の地層より産出したワニ(クロコダイル)の糞化石。大きさは鶏卵大

魚竜は胃石を持たなかった

陸上の恐竜は無論のこと、当時海中生活を送っていた首長竜プレシオサウルスも、胃石あるいは消化石と呼ばれる丸いツルツルしたかなりの数の石を、胃内に持っていたことがわかっています。大きさは鶏卵大からウズラの卵大のものまであり、変化に富んでいます。

この胃石は胃壁の収縮運動によって食物と混り合い、それを磨砕する上に効果的な働きをします。魚竜ではどういふわけか、体内に胃石を認めることができません。このことも、魚竜が他と比較して消化力の低い原因の一つとなっているのではないのでしょうか。

胃内の未消化物から食性を探る

魚竜は海中をかなりのスピードで獲物を求めて、遊泳していました。そして、カジキマグロのように突出した顎の内側には、合計200本以上に達する鋭い円錐型の歯が林立していました。

私はかつて、肋骨で被われた魚竜の胃に当たる部分に、長さ10ミリ前後の大きさを有する魚の骨片が充満しているのを見たことがあります。その魚竜はイギリスのジュラ紀層より産出したもので、全長1.5メートルほどある幼体でした。

ドイツのホルツマーデン産の魚竜には、胃の部分にベレムニテスと呼ばれる当時のイカの触腕表面にあった、長さ数ミリの釣針のような形をしたキチン質の鈎や、砲弾型の甲(現在のコウイカ類の舟のような形をした甲に相当する)が多数残されている個体があって、それらを貪り喰っていたことを示しています(図3,4)。その極端なものに、小型の魚竜の体内に478,000個にも及ぶベレムニテスの鈎が保存されていた例があり、それをもとに計算すると、約1,590匹ものベレムニテスを捕食していたことになります。想像するに、魚竜時代の海に繁栄していたベレムニテスは現在のイカと同様、繁殖期が訪れると、広大な海面を埋め尽すほど大群をなして集まり、華やかな結婚の舞踏会を繰り広げたことでしょう。

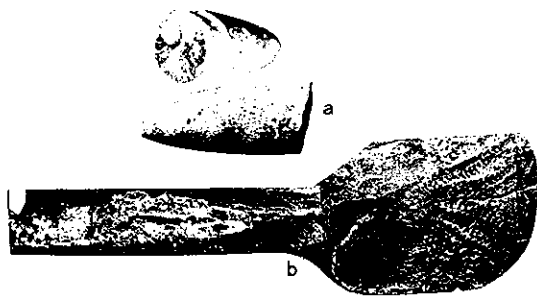


図3 体内に砲弾型の甲を持った魚竜時代の海に栄えたイカ、ベレムニテス。aは砲弾型の甲の一部。表面の白い管状構造はゴカイの仲間の住い痕。bは鈎爪のような触腕を具えたベレムニテスの美事な標本。このような軟体部を伴った化石は極めて稀である

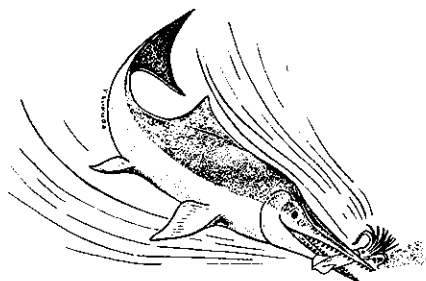


図4 ベレムニテスを捕食する魚竜。ベレムニテスはスミを吐出している

魚竜は、そのようなベレムニテスの大群のなかに突入して、片っぱしから呑込んだに違いありません。

魚竜は当時の海に生息していた魚類も盛んに食べていました。頭足類を常食とするような片寄った食性（いわゆる偏食）では、ほぼ2億年に達する中生代の全期間を到底生き抜くことはできなかったでしょう。

魚竜は胎性であった

陸上の恐竜は鳥類のように卵を生んで繁殖していたことが、世界各地のジュラ紀や白亜紀の地層から卵殻の化石が出てくることによって、明らかにされています。

ところが、大量の魚竜の遺骸を含むドイツやイギリスのジュラ紀層から、全く卵の痕跡を見出し得ないため、魚竜は一体どんな方法で繁殖するのか、長い間謎とされていました。

魚竜につかれた男ベルンハルト・ハウス氏は、遂に魚竜の体内に胎児の遺骸を伴う個体を発見しました。そして、魚竜は現生のウミヘビ（例えば西イリアン近海に生息するトゲウミヘビ）やマムシのように、胎性であることがわかりました。しかし、このような発見はいつもそうなのですが、学者の間ですぐに承認されたというわけではありません。

それは、残忍な魚竜が幼体を捕食した名残りののだと考えられたことによります。その種の異論は大抵、実物を見ないであれこれ言う学者から出されることが多いものです。

魚竜の体内に存在する胎児の遺骸は、骨格が細部にわたって保存されていて、鋭い歯で噛まれた痕が無い上、胃内容物とははっきり区別され、消化液による腐蝕の痕跡

も認められないことから、餌として食べられたのだとする意見（これはむしろ異見）は一蹴されてしまいました（図5）。

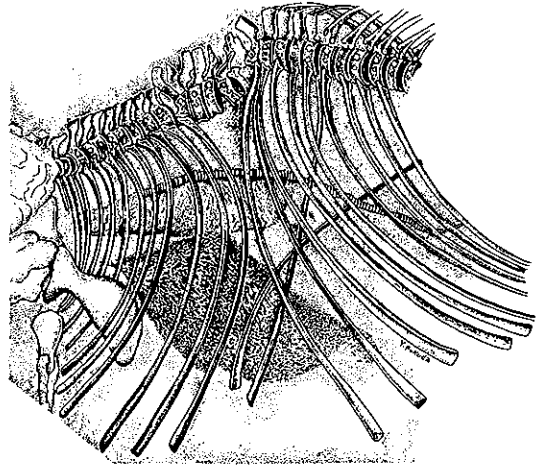


図5 魚竜の体内の胎児（図上方の連続した脊椎骨）と胃の未消化物（図下方の三角型の塊り）

雌の魚竜は体内に5ないし6匹の胎児を伴っており、体長1メートル前後の大きさになるまで保育したと思われる。そこには恐らく、子宮に似た器官があったのでしょう。体外に産み出された魚竜の子供はしばらくの間、親と行動を共にし、餌のとり方を学んだと考えてみるのは、なんとなく夢があって、楽しいではありませんか。

用手法から自動機用まで用途に合わせてお選び下さい。

| | | | |
|----------------------|------------------|---------------------------------------|-----------|
| Merck-1-Test® | 1 | 77001 Merck-1-Test® CK(NAC) | 30回測定用 |
| | | 77002 Merck-1-Test® CK-MB(NAC) | 30回測定用 |
| Merckotest® | M | 77007 Merckotest® CK(NAC) | 25回測定用 |
| | | 77008 Merckotest® CK-MB(NAC) | 25回測定用 |
| Merck System | S | 77009 System CK(NAC) Reagent mixture | 32ml用×15本 |
| | | 77010 System CK(NAC) Starting reagent | 4ml用×6本 |
| | | 77011 System CK(NAC) Buffer solution | 500ml |
| Control Serum | Seronorm® | 51151 Seronorm® CK-MB | 1ml用×6本 |



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3-2-8 ☎03(270)6500
 〒541 大阪市東区瓦町3丁目1番地 ☎06(231)1672

くすりの文化交流(2)

——薬種貿易の夜明け——

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

おかしようき
陸蒸気の発車

くすり文化を含めて、近代文明発達に直接、間接、輸送面で計り知れない足跡を印した国有鉄道も、姿転する時代の波をかぶって膨大な赤字に万策尽き、急転換を余儀なくされる歴史的運命に立たされている。

国鉄の起点は、東海道線の新橋・横浜間約28.5km(約7里)の開設に始まる。英国人技師エドモンド・モレルの指導によって、今から115年前の明治5年(1872)9月12日(太陽暦の10月14日)、新橋駅に明治天皇の行幸を仰ぎ、盛大な日本鉄道開通式が挙行された。

汽笛一声で新橋を滑り出した汽車は驚嘆する観衆には矢を射るが如くに疾駆し、すさまじい黒煙を吐き散らしながら、53分で横浜駅に到着した。文明の利器の威力を遺憾無く発揮して好奇の興奮を駆り立たせた。文明開化を象徴する海の蒸気船に対して、蒸気機関車を汽車と公定した官庁用語は不評であった。それに引き替え、誰が案出したのか、口調や表現がぴったりの通俗用語“陸蒸気”に人気が集中し、流行歌やカルタにも読まれて愛好され定着した。陸蒸気に対する郷愁は、今も熱狂的なSLマニアやファンの血を沸き立たせている。

ところで鉄道建設は、欧米に速やかに比肩する近代国家建設の第一歩を踏み出した大事業であった。財政困難な政府が巨額を投じたので、陸蒸気の運賃は、国民的熱狂とはうらはらに、生活水準の低かった庶民にとっては、利用価値の極めて低い高額が立ちはだかっていた。

新橋・横浜間の運賃は、上等1円12銭5厘、中等75銭、下等37銭5厘で、今の貨幣価値からは実感がわからない。一つの目安として、当時は米1升(約1.7キロ)が3銭か4銭くらいの相場から推計すると、下等の代価は約10升(約17キロ)の米価に相当する。大ざっぱに今の米価に対比すると、下等は約9,000円見当で、上等はその約3倍になる。

東海道五十三次の起点

“お江戸日本橋七つ(今の午前4時)立ち”の唄のように、江戸市民の旅立ちは明け方に、日本橋を起点とした慣例が、今も残る里程元標に昔の旅を彷彿とさせる歴史がよみがえってくる。江戸の日本橋は慶長7年(1602)に創設された。

脚が頼りの膝栗毛の庶民の旅は“可愛い子には旅をさせよ”の古諺のように、絶えず自身に打ち克つ心身の修練の場であったわけで、決して愉快なものではなかった。人里離れた街道で風雨にさらされ、追い剥ぎの脅威を肌

に感じ、発病の不安に怯えながらも、ひたすら目的地に向って一步一步踏みしめて行かねばならぬ緊張感の連続であった。



廣重の日本橋風景

徳川家康が“人生は重荷を負うて遠き道を行くか如し”と子孫を戒めた家訓は、260余年の江戸幕府の基礎を築いた偉人の戦乱の死地を超えた切実な人生観が込められている。天正18年(1590)8月、家康は江戸城主に納まると、直ちに城下町の発展に力を注ぎ、都市計画とともに街道の整備と多数の橋の改修のための大土木工事に着手した。町割によって9月には日本橋本町3丁目一帯を江戸の薬品市場の中心地に指定した。400年来の薬種街日本橋本町の伝統は今も発展を遂げている。

慶長5年(1600)3月、豊後(大分県)の海岸にオランダ船リーフデ号が漂着した。家康は海外貿易に少なからず関心を抱いていたので、乗組員の英国人ウィリアム・アダムスとオランダ人ヤン・ヨーステンを引見した。家康は両名の豊富な海外知識と経験を買って、貿易顧問として処遇し、それぞれ江戸城に近い役宅を与えた。アダムスは日本名を三浦按針と名乗った。ヤン・ヨーステンの屋敷のあった今の東京駅八重洲口周辺は江戸湾の波打ち際で魚河岸に近く、彼の名に因んでヤロス河岸の地名となり、八重洲の字を当てたといわれる。

家康は慶長5年9月、関ヶ原の戦いで圧勝して、天下の実権を手中に取めると、着実に政治的手腕を展開した。江戸と京都を結ぶ主要街道として、江戸日本橋から京都三条大橋に至る東海道に五十三の宿駅(伝馬)の制を定めた。海に面した沿道の要所を譜代諸侯に領地として与

え、江戸幕府の守護を固めるとともに、幕藩体制の基礎強化に力を注いだ。極めて純度の高い慶長大判金・小判金その他の貨幣を鑄造して財政を確保し、海外貿易に備えた。

慶長8年(1603)2月、征夷大将軍に任ぜられた家康は、名実共に江戸幕府の首長として権益を駆使した。豊臣秀吉の対外政策を踏襲して、国益をもたらす開国の方針を打ち出した。

中世の薬のテキスト

外国貿易の発端は、838年に公式の遣唐使の制度が廃止されると、唐人商人が来航して、唐物の取引を始めたことに拠っている。贅沢な絹織物や調度品に人気があったが、漢薬はそれよりも貴重で先を争って手に入れた。もちろん庶民には手の届かない高根の花であった。

鎌倉末期の歌人で文才豊かな吉田兼好法師の名筆「徒然草」(1331)にも、唐物は薬のほかは無用として、唐渡りの薬種に対するあこがれが滲み出ている。

応仁の乱(1467)の頃、関白太政大臣の顕職にあった一条兼良著の「尺素往来」(尺素は短い手紙の意)には、消息文の形で、年中の民俗の行事や薬事が興味深く述べられている。

その頃、新たに明から渡来した漢薬には、人参、龍腦、麒麟竭(注・東インド産 *Daemonorops* 属植物より得た深紅色の樹脂で収斂性止血剤)、木香、胡椒、縮砂、良姜、桂心、甘草、川芎、当归、巴豆、大黃、雄黄、虎胆、辰砂など。

既に唐渡りの和薬として定着したもの、山薬、牛膝(イノコヅチの根、瘀血剤、瘀血は漢方用語で悪血すなわち非生理的血液の駆除)、桑牛子(アサガオの種子、峻下剤、利尿剤)、香附子、香附子、紫蘇、荊芥、乾姜、厚朴、苦参、茯苓(松の根に生じる菌体、利尿剤)、橘皮、白朮、地黃、鹿茸、石灰、硫黄、甘葛(砂糖輸入以前の甘味)など。

調剤用具には、薬盤、薬剪、薬研、薬臼、薬篩、沙鉢(乳鉢)、搗槌(乳棒)などが使用された。

一条兼良は奇特の良薬で神妙の最上の顕徳という潤體円を調合しようと、各種参考書を調べたが、肝心の牛黄(牛の腸や肝などに生じる玉で牛の玉という、一種の臓器製剤)と白花陀が入手不可能で実現に至らなかったと、「尺素往来」の著者は述懐している。

また当時室町時代の貴顕紳士の必携用具として、燵袋の中に懐中薬の蘇合円(傷薬)、牛黄円、麝香丸(興奮剤、香料)、兎糸子円(強壯薬)などが無いと恥辱としたということである。マッチやライターなど影も形も無かった時代の点火用具として火打ち石と火打ち金と薬は不可欠の生活用品であった。

常備薬として次のような製剤が用いられた。瀉下薬は感応円と金露円。膏薬は太一膏、雲母膏が最も重宝。霍乱(日射病、急性胃腸カタル)の妙薬は妙香円。瘧(おこり、間歇熱、マラリア)の靈薬は鬼哭散。腫物には五香連翹湯がよい。

ただし、病気治療には単に薬に頼るだけでなく、日常

の飲食に注意するほか、薬湯や鍼灸などの療法もよいが、水蛭(ひるの吸血作用で瘀血浄化)が最適としている。中風、脚気には温泉が有効であることなど、15世紀中頃の室町時代の為政者の立場から、健康保持の薬品、製剤の効能や治療法などを指示した識見は卓越している。

南蛮貿易の背景

西洋との交流は天文12年(1543)、暴風でポルトガル船が種子島に漂着して、船長が島の支配者で武將の種子島時堯に火縄銃を売ったことが南蛮貿易の発端となった。

反面、植民地化を狙うポルトガルとスペインの宣教師が、キリスト教伝道の目的で、各地の武將の歓心を買うために、珍貴な時計、ガラスなどを贈った。また、戦傷者や親にも見捨てられた癩患者を治療救済して、献身的な信者を増やしていった。

織田信長は天下統一の手段に新兵器の鉄砲を堺の貿易商から大量に入手し、戦術を一変させて大勝した。信長は宣教師の懇請を容れて、医療に供する洋種薬草栽培地に、江州伊吹山の50町歩の土地を提供した。京都と安土城下に札拝堂と施療病院を併設した南蛮寺の建設を容認した。

南蛮貿易の予期しない付随物は、コロンブスのアメリカみやげのタバコと梅毒であった。医師は未知の病毒の治療に困惑したが、水銀療法が伝えられた。煙草は目ざまし草と称し、興奮剤としてたちまち普及したが、習慣性による喫煙の被害が流行した。幕府は慶長14年以後、しばしば煙草禁令を出したが無効に終わった。

タバコ *Nicotiana tabacum* L. は、熱帯アメリカ原産で、インディアンの喫煙の風習がコロンブスらによって全世界に広まった。ポルトガル駐在大使 J. Nicot は、インディア人がタバコの葉をすり傷などに外用する殺菌作用を知り、タバコの葉を母国のカテリナ皇后に献上した。

スウェーデンのウプサラ大学教授で、生物分類学の創始者 C. Linné (1707~1778) は Nicot の名に因んで、タバコの学名を *Nicotiana* と命名した。

1828年 Posselt と Reimman は、タバコ葉から有効成分のアルカロイド・ニコチン Nicotine を発見した。ニコチンは強力な殺菌作用があり、農用殺菌剤に用いる。

江戸初期の貿易概況

豊臣秀吉はキリスト教を断圧したが、海外貿易に対しては、商人に公許の朱印状を交付し、いわゆる御朱印船の渡航を奨励した。

徳川家康は御朱印船による貿易政策を踏襲して、長崎、京都、堺の商人に朱印状を与えるとともに、南方諸国との交易発展に力を注いだ。帆船の朱印船が南海の万里の波濤を乗り越えて開発した国々には、今では判然としない国は除き、トンキン(インドシナの北、首都ハノイ)、チャンパ(インドシナの南)、カンボジャ、シャムロ(タイ)、ルソン(フィリピン北方の島)、アマカワ(マカオ)などであった。

朱印船の輸出用の主な積荷は、銅、鉄、刀剣、調度品のほか、樟腦、硫黄、食料品類であった。輸入品は絹織物、生糸、装飾品などのほかは、砂糖(当時は薬種)、

縮砂、斑猫（カンタリス、引赤発泡剤）、犀角、龍腦、伽羅、丁子、麝香、沈香、白檀などの薬種と香料で占められていた。

朱印船による貿易品のほか、明船や南蛮船による舶来の貨物は、大半は堺に陸揚げされて大阪に運ばれる。更に淀川の水運で京都に輸送され、江戸行きの荷物は駄馬の背に負わせて東海道を陸送する。馬の背に振り分ける荷物の重量は、36貫（1貫は3.75kg）を一駄とした。五十三次の宿駅で馬の荷を積み替えるが、薬種の荷物は日本橋本町の薬品市場に運送される。薬種に限らず、陸運は貨物量の増加につれて、大量輸送の海運が開発される気運に向った。

大御所とくすり

家康は將軍職を2年で秀忠に譲り、駿府城（静岡）に隠棲して、大御所として幕府の背後を支える権勢を示した。家康は医薬の専門知識を修めて自らの健康管理に努めた。

慶長12年（1607）幕府医官林羅山に命じて、長崎に舶

載された李時珍著「本草綱目」（ほんぞうこうもく）の大冊を駿府城に運ばせた。「本草綱目」は明の万曆18年（1590）李時珍が編纂に30年を費やして大成したもので、類書中世界的名著の一つに数えられる。本文52巻、附図3巻（1,110図）から成り、1892種の薬物を鉱物、植物、動物の順に分類して詳細に解説した薬物書である。

家康は駿府城内に持木林と称する薬園を造り、輸入薬草を栽培して自給策を講じた。伝馬町の円光院に施療所を設け、家康自ら製薬に従事したことは、古文書に「慶長17年7月24日御薬製造開始」の記事が証左している。家康愛用の葵の紋章入りの乳鉢、乳棒、薬研などの遺品は、家康が元和2年（1616）4月、75歳の生涯を閉じた時、遺言によって葬られた久能山東照宮に所蔵されている。生前久能山にも薬園を設けて薬草を栽培した。

参考

清水藤太郎「日本薬学史」同「本草辞典」（1930、春陽堂）、齋藤幸男「静岡の医薬」中野進「日本橋本町」他

〈新製品紹介〉

光学異性体分離用カラム「Hibar Cellulose Triacetate」

トリアセチルセルロースは分析あるいは分取液体クロマトグラフィーにおいて光学異性体の分離に用いられます。最近、光学異性体分離は化学、生物化学、薬学の分野でさかに行われるようになりました。しかし、現在光学異性体分離用バックドカラム

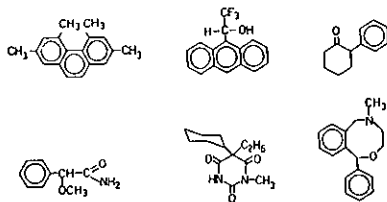
Cat. No. 50003 Hibar Cellulose Triacetate 250×φ10mm (10μm)
Y 185,000

光学異性体分離用充填剤

Cat. No. 16362 Cellulose Triacetate (15~25μm) 50g Y 9,800
250g Y 42,000
Cat. No. 16363 Cellulose Triacetate (25~40μm) 50g Y 5,500
250g Y 21,000

行われている方法の多くは、光学異性体中に極性基がなければ分離させることはできません。

この度メルク社から発売されたトリアセチルセルロースは極性基のない光学異性体でも分離することができる多用途な充填剤です。例えば、下記のような化合物が分離可能です。（その他、試薬事業本部宛、データをご請求下さい。）



〈編集後記〉

今年は全般に暖冬で桜の開花も例年より早いとか、御地の花便りは如何でしょうか。木々の蕾の膨みを見ると、生命の息吹のような躍動感が伝わってくるようです。もっとも皆様立には、このような季節の移り変わりとは別に毎日お仕事や、研究等でご繁忙のことと存じます。

さて、回は、石河先生より「褐藻に含まれた注目される成分」というテーマで執筆していただきましたが、日常の食餌である褐藻中の抗生物質、抗腫瘍性物質など、数々の有用な成分について改めて考えさせられたことは、読者の皆様も同感ではなかったかと存じます。また関根

先生には前号に引き続いて「DNAの化学合成」を、福田先生には「私の古生物誌」を、それぞれ連載させていただき、根本先生には長らく「薬学のゆかりの外国人」のテーマで、各国の薬学に貢献された人物論をご紹介いただけてきましたが、一応それに終止符を打たれ、前号より内容を一新された「くすりの文化交流」という極めて興味深い記事を連載させていただくことになり、上記の先生方と同様、きっと皆様方にご愛読いただけるものと期待しております。

どうか今後とも一層のご愛顧と、ご鞭撻をお願い申し上げます。
〈松田記〉



関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号

電話 (03) 279-1751

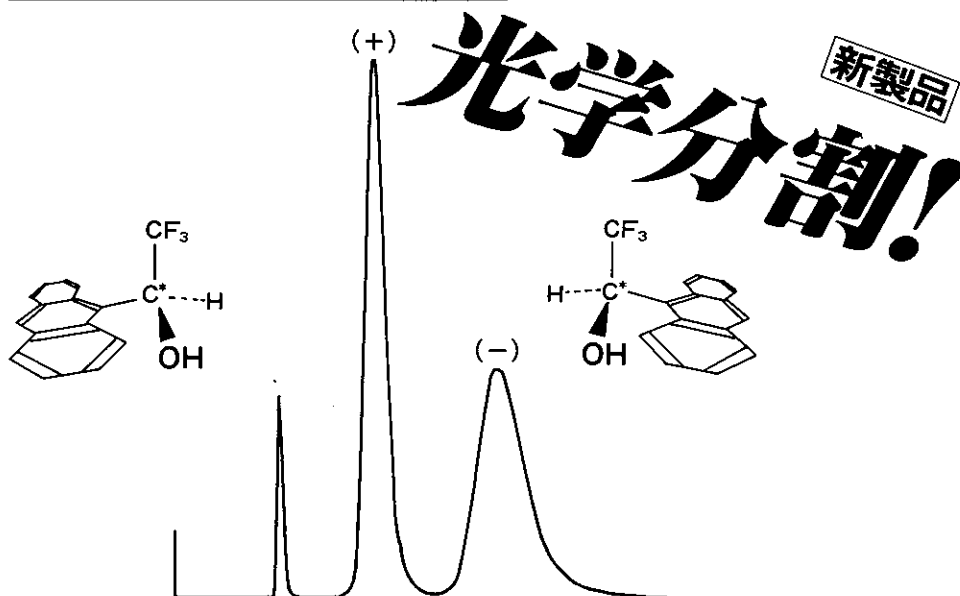
編集責任者 松田 三郎 昭和62年4月1日発行

光学異性体分離用カラム

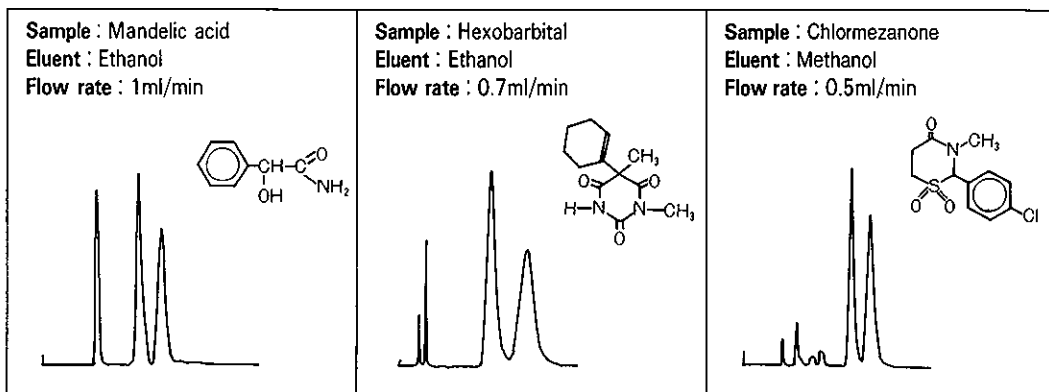
HPLC packed column

Reagents

MERCK



Cat.No.50003 ハイパーカラム RT250-10 Cellulose Triacetate(10 μ m)
(カラムサイズ: 250 \times ϕ 10mm)



中圧分取の場合は光学異性体分離用充填剤をご利用下さい。

Cat.No.16362 Cellulose Triacetate(15~20 μ m) 50g
250g

Cat.No.16363 Cellulose Triacetate(25~40 μ m) 50g
250g

関東化学株式会社 試薬事業本部

103 東京都中央区日本橋本町3-2-8 03(663)7631
541 大阪府東区瓦町3丁目1番地 06(222)2796