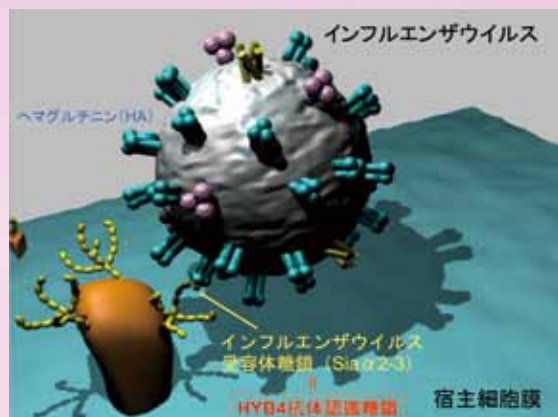


和光純薬時報

January 2012
Vol.80 No.1



〔総説〕

- 「Sia α 2-3 含有糖鎖の免疫学的検出」 左 一八、山口 真帆、鈴木 隆…………… 2
- 「アルツハイマー病診断のためのアミロイド β タンパク質検出用分子プローブの開発」 小野 正博、佐治 英郎…………… 5
- 「軸不斉ジホスフィン配位子のファインチューニング」 山野 光久…………… 8
- 「第 27 回 Wako ワークショップ見聞録 記憶の形成と障害～基礎から臨床まで」 竹尾 浩史…………… 26

〔化学大家〕

- 「小竹無二雄」 納谷 洋子…………… 29

〔製品紹介〕

有機合成

- DTBM-BINAP、DADMP-BINAP …………… 11
- 1,3,5,7- テトラキス [4-(ジアセトキシヨード)
フェニル] アダマンタン …………… 12
- 電池研究用試薬…………… 12
- 脱酸素溶媒…………… 13

環境・分析

- 高純度有機溶剤及び酸類 (SC 規格) …………… 13
- 三薬局方対応 医薬品試験用試薬 …………… 14
- 生薬試験用標準品…………… 14
- ステビア抽出物 …………… 15
- ポジティブリスト関連標準品 …………… 16
- トリヘンニコサノイン標準品…………… 16
- フタル酸エステル標準品…………… 17
- TRM (Traceable Reference Material) …………… 18
- N,N- ジエチルジチオカルバミド酸銀 …………… 19

免疫

- 抗 Sia α 2-3, モノクローナル抗体 …………… 4
- マルチキャプチャー HRP…………… 20
- りん酸化リアノジン受容体抗体 …………… 21

病理

- 抗原賦活化液「イムノセイバー」…………… 22
- ブアン液、ザンボニ液 …………… 22
- モールス液 …………… 23

細胞生物学・生化学

- A β プローブ「PP-BTA-1」…………… 7
- スーパーセップ™ Phos-tag®…………… 20
- アルドースレダクターゼ, ヒト, 組換え体 (昆虫細胞発現), 溶液 …… 23
- TGF- β 受容体阻害剤 …………… 24
- コージビオース…………… 25
- ポリフェノール類…………… 25

遺伝子

- マイクロ RNA エキストラクター® SP キット…………… 32

〔お知らせ〕

- 37 版総合カタログ CHEMICALS 発行 …………… 19

1 はじめに

シアル酸は主として高等動物の細胞表面に存在し、糖タンパク質や糖脂質などの複合糖質の構成成分として重要な生物学的機能を担っている¹⁾。一方で、シアル酸を含むシアロ糖鎖がインフルエンザウイルスのウイルス受容体など、ヒトに対して病原性を有する微生物によって認識されることが知られている。

非還元糖鎖末端に存在する α 2-3結合型のシアロ糖鎖の検出には従来、MAMやMAHレクチンが用いられてきた。これらのレクチンはSia α 2-3Gal β 1-4GlcNAc構造を末端に持つ、3本鎖、4本鎖に分岐したN結合型糖鎖に強く結合することが知られている²⁾。しかし、糖脂質には反応性が低いこと、単糖や二糖に対する結合性が低いことなどから、異なるアグリコンに結合した様々なタイプの α 2-3結合型シアル酸を幅広く検出することができない。シアロ糖鎖に関わる生物学的、病理学的役割を解明するために、このような欠点を克服した、 α 2-3結合型のシアル酸を特異的に検出できるプローブの開発が待ち望まれている。

当研究室ではこれまでインフルエンザウイルス受容体に関する研究を行ってきた。インフルエンザウイルスの表面には、宿主細胞膜上に存在する受容体への結合および膜融合による細胞内侵入に関わるヘマグルチニン(HA)と、シアル酸を切断し受容体を破壊することにより、宿主細胞からのウイルス粒子の遊離に関わるノイラミニダーゼ(NA)の2種類の糖タンパク質がスパイク状に突出している。インフルエンザウイルスは、そのHAが宿主細胞膜上に存在する特定のシアロ糖鎖に結合することにより感染することが知られている^{3,4)}。ヒトインフルエンザウイルスは α 2-6結合型シアロ糖鎖に対して高い親和性を持つ一方、トリイ

ンフルエンザウイルスは α 2-3結合型シアロ糖鎖に対して高い親和性を持つことを明らかにしてきた⁵⁻⁷⁾。このような特徴的なシアロ糖鎖構造を選択的に認識するプローブはインフルエンザウイルス受容体の組織分布を解明できるのみならず、受容体の分子実体を解明することに大きく寄与できると期待される。

そこで我々は α 2-3結合型シアロ糖鎖を認識する単クローン抗体の樹立を試みた。その結果、 α 2-3結合型シアロ糖鎖に対する単クローン抗体を産生するハイブリドーマクローン1H/3H11/B4(以下、クローン名:HYB4)を樹立することに成功した。本稿では、我々が樹立した単クローン抗体HYB4の性状と糖鎖認識性、ならびにHYB4抗体を用いた免疫学的検出法について述べる。

2 HYB4 抗体の樹立、その性状と糖鎖認識性

HYB4抗体産生クローンの樹立の概要を表1に示した。免疫原として糖脂質であるIV³NeuAcnLc₄Cer(NeuAc α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)を、酸処理した*Salmonella minnesota*菌体膜画分をアジュバントとして用いてC3Hマウスに免疫した。定法に従い、免疫したマウスの脾臓から調製したリンパ球とミエローマ細胞株(PAI)を細胞融合後、HAT選択培地にて培養した。コロ

ニー陽性ウエルの培養上清中の抗体産生をIV³NeuAcnLc₄Cerを抗原とするELISA法でスクリーニングした結果、高い抗体産生能、良好な増殖能をもつ3つのハイブリドーマクローンが得られた(抗体産生陽性率:0.5%)。得られたクローンが産生する抗体のクラスはすべてIgG3(κ)であった。

HYB4抗体の糖鎖認識性をELISA法により調べた。種々の糖脂質をプレートに固相化した後、抗体の結合性を検討した。HYB4は免疫に用いた抗原糖鎖であるIV³NeuAcnLc₄Cerのほか、GM₃(NeuAc α 2-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)に対して高い結合性を示した。一方、異なるシアル酸分子種を持つGM₃(NeuGc α 2-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)に対して全く結合しなかった。このことから、HYB4抗体が認識できるシアル酸分子種はNeuAcであることが示された。そのほか、GM₄(NeuAc α 2-3Gal β 1-1'Cer)に弱いながらも結合することが明らかとなった。本抗体は非還元糖鎖末端構造に α 2-6結合型シアル酸をもつIV⁶NeuAcnLc₄Cer(NeuAc α 2-6Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)や、シアル酸を持たないnLc₄Cer(Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1'Cer)をはじめとして調べた他の糖脂質には全く反応性を示さなかった(表2および表3)。以上より、HYB4抗体の主な認識糖鎖はNeuAc α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-R、NeuAc α 2-3Gal β 1-

表1. 抗Sia α 2-3糖鎖抗体産生クローン樹立の概要

1. 免疫	
マウス	C3H/He N
免疫原	IV ³ NeuAcnLc ₄ Cer
アジュバント	<i>Salmonella minnesota</i>
2. スクリーニング	
方法	ELISA
抗原	IV ³ NeuAcnLc ₄ Cer
コロニー陽性(%)	433 ウェル(75.2%)
抗体陽性(%)	3 ウェル(0.5%)
3. 抗体産生クローン	
1H/3H11/B4(クローンHYB4)	IgG3, κ
1H/2E 9/D2	IgG3, κ
2Y/2E 1/D4	IgG3, κ

表2. HYB4の糖鎖認識性

1. 糖脂質	
IV ³ NeuAcnLc ₄ Cer	++
IV ⁶ NeuAcnLc ₄ Cer	-
GM ₄	+
GM ₃ (NeuAc)	+++
GM ₃ (NeuGc)	-
GM ₂	-
GM _{1a}	-
GD _{1a}	-
GD ₃	-
nLc ₄ Cer	-
2. 糖タンパク質	
N-結合型糖鎖	++
O-結合型糖鎖	+

HYB4 糖鎖認識構造：
NeuAcα2-3Galβ1-4Glc(GlcNAc)β1-R

4Glcβ1-Rであることが示された。非還元末端NeuAcα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-Rの糖鎖構造は糖脂質および糖タンパク質の両方に存在する。特に糖タンパク質上に多く発現している。一方、NeuAcα2-3Galβ1-4Glcβ1-Rの糖鎖構造は糖脂質特異的な構造である。これらの知見に併せて、我々が行ったウエスタンブロッティング法による糖タンパク質への反応性の解析から、HYB4抗体は糖タンパク質・糖脂質の両方に存在する非還元末端α2-3結合型シアロ糖鎖に特異的に反応性を示すこと、さらに糖タンパク質上のN-結合型およびO-結合型糖鎖の非還元末端に存在するNeuAcα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1構造のいずれにも反応できる抗体であると結論付けられた。今回、同時に得られた他の2つのクローンが産生する抗体の糖鎖認識性について、2Y/2E1/D4はHYB4抗体に類似しているがより幅広い糖鎖認識性であるNeuAcα2-3Gal-R、1H/2E9/D2はIV³NeuAcnLc₄Cer糖脂質特異的であることが示唆されている。これらについてはより詳細な解析が必要である。

3 HYB4抗体を用いた免疫学的検出

HYB4抗体のα2-3結合型のシアロ糖鎖の検出プローブとしての有用性を

表3. 糖脂質の名称と構造

糖脂質	糖鎖構造
IV ³ NeuAcnLc ₄ Cer	NeuAcα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
IV ⁶ NeuAcnLc ₄ Cer	NeuAcα2-6Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GM ₄	NeuAcα2-3Galβ1-1'Cer
GM ₃ (NeuAc)	NeuAcα2-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GM ₃ (NeuGc)	NeuGcα2-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GM ₂	GalNAcβ1-4(NeuAcα2-3)Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GM _{1a}	Galβ1-3GalNAcβ1-4(NeuAcα2-3)Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GD _{1a}	Galβ1-3GalNAcβ1-4(NeuAcα2-8NeuAcα2-3)Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
GD ₃	NeuAcα2-8NeuAcα2-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer
nLc ₄ Cer	Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ1-1'Cer

評価するために、本抗体による免疫学的検出系を確立した。

ヒト肺癌上皮細胞由来のA549細胞株は、インフルエンザウイルスが感染することが報告されており、インフルエンザウイルス研究に広く用いられている⁸⁾。したがって、A549細胞表面上にはインフルエンザウイルスが結合するα2-3結合型シアロ糖鎖が存在することが予想される。そこで、A549細胞に存在するα2-3結合型シアロ糖鎖の検出を様々な免疫学的方法を用いて解析することにより、HYB4抗体を用いたTLC-イムノステイニング、ウエスタンブロッティング、フローサイトメトリー、ELISA、細胞染色法(表4)を確立した。

本抗体の実施例を図1と図2にそれぞれ示す。TLC-イムノステイニングにより糖脂質糖鎖結合性を解析した。TLC

プレート上に同量のIV³NeuAcnLc₄CerおよびIV⁶NeuAcnLc₄Cerをアプライ・展開した後、HYB4の結合性を定法に従って調べた。本抗体はプレート上でIV³NeuAcnLc₄Cerにのみ結合し、IV⁶NeuAcnLc₄Cerに全く結合性を示さなかった(図1)。

カバーガラスをポリ-ε-リジンでコーティングした後、A549細胞を培養した。HYB4抗体を4℃で反応させた後、細胞を固定化、ブロッキングを行い、FITC標識二次抗体を反応させた。DAPIによる核染色後、共焦点

表4. HYB4を用いて可能な免疫学的検出方法

1. TLC-イムノステイニング
2. ウエスタンブロッティング
3. フローサイトメトリー
4. ELISA
5. 細胞染色(蛍光顕微鏡)

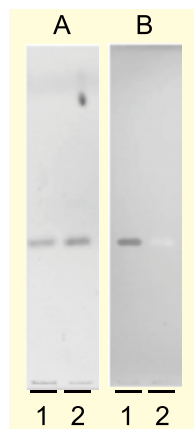


図1. HYB4抗体によるα2-3結合型シアロ酸含有糖脂質の検出
TLC免疫染色法により糖脂質への結合性を解析した。
プレートA: オルシノール発色
プレートB: HYB4抗体による免疫染色
レーン1: IV³NeuAcnLc₄Cer
レーン2: IV⁶NeuAcnLc₄Cer
展開溶媒:
CHCl₃/CH₃OH/12 mM MgCl₂ (50:40:10, by vol.)

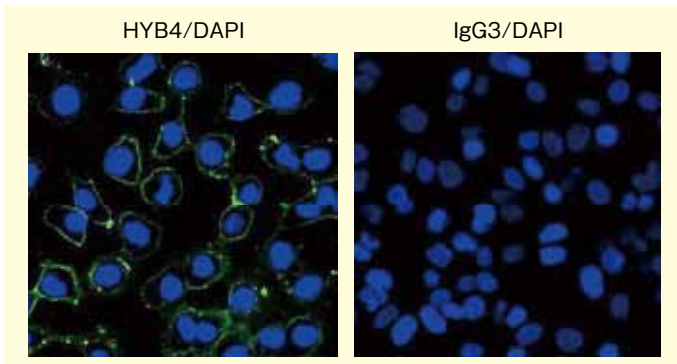


図2. HYB4 を用いた A549 細胞の染色
HYB4 による Sia α 2-3 糖鎖の検出は、2 次抗体に FITC 標識抗マウス IgG を用いた (緑色)。
核は DAPI による染色 (青色) を行った。

レーザースキャン顕微鏡にて観察した。細胞染色の結果から、HYB4 抗体が主に細胞膜に結合していることが示された (図2)。

4 おわりに

シアル酸は主に糖タンパク質や糖脂質などの複合糖質の構成成分として、様々な生体機能に関与している。シアル酸含有糖鎖はインフルエンザウイルスのウイルス受容体として機能していることが知られており、トリインフルエンザウイルスが α 2-3 結合型シアロ糖鎖に対し高い親和性を持つことが明

らかとなっている。今回我々によって樹立された HYB4 抗体はアグリコン*1 によらず非還元末端 α 2-3 結合型シアロ糖鎖を特異的に認識する単クローン抗体であることが明らかとなった。これまで α 2-3 結合型シアロ糖鎖の検出プローブとして広く用いられている MAM、MAH などのレクチンと比較して、本抗体は多様な α 2-3 結合型シアロ糖鎖を検出できるプローブとして有用であると考えられる。今後、この抗体による免疫学的手法を用いることで生体内におけるシアロ糖鎖分子の生物学的、病理学的役割の解明が期待される。

【参考文献】

- 1) Kamerling, J. P., Boons, G.-J., Lee, Y. C., Suzuki, A., Taniguchi, N. and Voragen, A. G. J., Editors : "Comprehensive Glycoscience—From Chemistry to Systems Biology vols. 1-4", Elsevier, Oxford (2007).
- 2) Knibbs, R. N., Goldstein, I. J., Ratcliffe, R. M. and Shibuya, N. : *J. Biol. Chem.*, **266**, 83-88 (1991).
- 3) Paulson, J. C. and Rogers, G. N. : *Methods Enzymol.*, **138**, 162-168 (1987).
- 4) Suzuki, Y., Nagao, Y., Kato, H., Matsumoto, M., Nerome, K., Nakajima, K. and Nobusawa, E. : *J. Biol. Chem.*, **261**, 17057-17061 (1986).
- 5) Suzuki, Y., Naoto, T., Ito, T., Suzuki, T., Holland, R. E. Jr, Chambers, T. M., Kiso, M., Ishida, H. and Kawaoka, Y. : *J. Virol.*, **74**, 11825-11831 (2000).
- 6) Hidari, K. I. P. J., Murata, T., Yoshida, K., Takahashi, Y., Minamijima, Y., Miwa, Y., Adachi, S., Ogata, M., Usui, T., Suzuki, Y. and Suzuki, T. : *Glycobiology*, **18**, 779-788 (2008).
- 7) Hidari, K. I. P. J., Shimada, S., Suzuki, Y. and Suzuki, T. : *Glycoconjugate J.*, **24**, 583-590 (2007).
- 8) Ohuchi, M., Asaoka, N., Sakai, T. and Ohuchi, R. : *Microbes Infect.*, **8**, 1287-1293 (2006).



*1 アグリコン

糖 (鎖) が結合している物質の構造中、その糖 (鎖) を除いた部分を指す。糖タンパク質の場合、N-結合型あるいは O-結合型糖鎖を除いたペプチド部分が相当する。糖脂質の場合、糖鎖を除いたセラミドなどの脂質部分が相当する。

α 2-3結合型シアロ糖鎖を検出できるIgG抗体



抗Sia α 2-3, モノクローナル抗体 (HYB4)

本品は、GM₃、GM₄、 α 2-3nLc₄Cer など、非還元末端に NeuAc α 2-3 Gal 構造をもつ糖鎖を認識するモノクローナル抗体です。インフルエンザウイルスと生体内におけるシアロ糖鎖分子との相互作用の研究に応用できます。

- 濃度：ラベルに記載
- 組成：50% グリセロールを含む
1 × PBS (pH 7.2) 溶液
- サブクラス：IgG₃ · κ
- 用途：SDS-PAGE/Western Blot 10-50 μ g/ml
ELISA 5-25 μ g/ml
Flow Cytometry 5-25 μ g/ml
Immunocytochemistry 10-50 μ g/ml



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 013-23791	Anti Sia α 2-3, Monoclonal Antibody (HYB4)	免疫化学用	200 μ l	35,000

はじめに

近年の急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症患者の増加が大きな社会問題のひとつになっている。AD の早期診断は早期治療に不可欠であるが、現在、AD の確定診断は死後脳の病理学的所見に委ねられており、重篤な脳障害が生じる前の早期段階で AD を診断することは困難となっている。これまでに AD の生物学的診断マーカーとしていくつかの報告があるが、臨床上実用的な方法は未だ確立されていない。このような状況下、AD の早期診断に対する社会的要求は高く、その早急な開発が望まれている。AD の特徴的病理学的変化として、老人斑の沈着と神経原線維変化の出現が知られている¹⁾。前者の主構成成分はβシート構造をとったアミロイドβタンパク質 (Aβ) であり、後者は過剰リン酸化されたタウタンパク質である。特に Aβ の蓄積は AD 発症過程の最も初期段階より始まることから、脳内 Aβ の検出が AD の早期診断につながる可能性がある。このような概念の基に、非侵襲的かつ信頼性と再現性に優れた AD の早期診断を目的として、AD 脳内に沈着する老人斑アミロイドを体外から検出する分子プローブの開発が活発に行われてきた²⁻⁴⁾。本稿では、AD 診断を目的とした Aβ イメージングの原理と Aβ イメージング用分子プローブの開発状況について紹介する。

Aβ イメージングの原理

Aβ イメージングは、AD の初期脳病変である老人斑の主要な構成成分である Aβ に選択的な結合性を有する、陽電子断層撮像法 (PET) および単光子コンピュータ断層撮像法 (SPECT) 用の放射性分子プローブあるいは蛍光イメージング用の蛍光プローブを利用し

て、生体の Aβ を体外から画像化する技術である。Aβ は、セクレターゼβ およびγにより切断された Aβ (Aβ (1-40) および Aβ (1-42)) が凝集・繊維化し脳内に蓄積する。脳内に蓄積した Aβ を体外より画像化するためには、生体内に投与されたプローブが血液脳関門を透過し、脳組織内へ移行することが必須である (①)。次に、脳移行後に Aβ へ選択的に結合する必要がある (②)。Aβ との結合性に関しては、Aβ との結合解離定数 (K_d) が 20 nM 以下を示す化合物であれば、Aβ イメージングに応用可能であると考えられている⁵⁾。さらに、Aβ の画像精度を向上させるためには、脳内移行後に Aβ に選択的に結合するとともに、正常脳部位から血液中に可能な限り速やかに消失する必要がある (③)。蛍光プローブには、①~③の条件に加え、生体透過性の高い近赤外領域 (650-900 nm) に励起・蛍光波長を有するという蛍光特性が必須となる (④)。これらの条件を同時に満たすプローブが脳内 Aβ イメージングには理想的であり、現在、高性能な放射性および蛍光プローブの開発研究が活発に行われている。

放射性プローブの開発状況

既報の Aβ イメージングプローブの多くは PET/SPECT 用プローブであり、その多くが、2種類の古典的 Aβ 蛍光染色試薬であるコンゴレッドおよびチオフラビン T の化学構造を起源としている。コンゴレッドおよびチオフラビン T はいずれも Aβ に高い結合性を有するため、これら化合物を放射性同位元素で標識し、生体内に投与

すれば、脳内の Aβ を画像化できる、という戦略に基づいている。コンゴレッドは、イオン性化合物で電荷を持つこと、分子サイズが大きいこと、などの理由から血液脳関門の透過には適していない。コンゴレッドから派生したスチリルベンゼンを骨格とする誘導体も開発されているが⁶⁾、いずれもその分子量の大きさのため、十分な脳移行量が達成されず、臨床試験まで到達したプローブの報告は未だない。

一方、チオフラビン T はコンゴレッドに比べ分子量が小さく、生体内投与後の脳移行性が期待されることから、多くの誘導体が開発されてきた。なかでもピッツバーグ大学の Mathis らにより開発された [¹¹C]PIB は、現在最も臨床評価の進んだ PET 用プローブである (図 1)^{7,9)}。一方で、¹¹C]PIB は物理的半減期の短い ¹¹C ($t_{1/2} = 20$ min) 標識化合物であり、その使用に制限が生じることから、¹¹C より長い半減期の ¹⁸F ($t_{1/2} = 110$ min) を標識核種とする ¹⁸F 標識化合物の開発研究が行われてきた。これら ¹⁸F プローブのなかでも、¹¹C]PIB と同様のフェニルベンゾチアゾール誘導体である [¹⁸F]GE-067 (flutemetamol)¹⁰⁾、スチルベンを母核とする [¹⁸F]BAY94-9172 (florbetaben)¹¹⁾、スチリルピリジンを母核とする [¹⁸F]AV-45 (florbetapir)¹²⁾ は、現在第Ⅲ相臨床試験中であり、今後の実用化が期待されている (図 1)。

著者らも、チオフラビン T の類似構造を有するフェニルベンゾフランを基本骨格とする一連の PET 用化合物の開発評価を行ってきた^{13, 14)}。その結果、フェニルベンゾフラン誘導体は、置換基の種類やヨウ素の置換位置に関わら

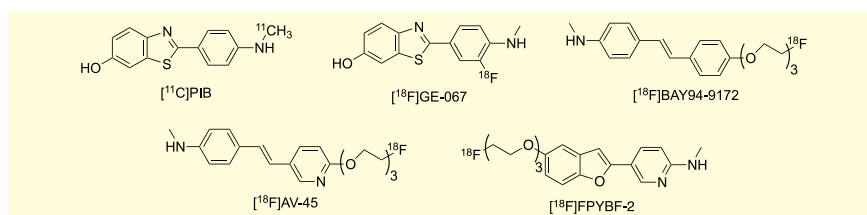


図 1. Aβ イメージング用 PET プローブの化学構造

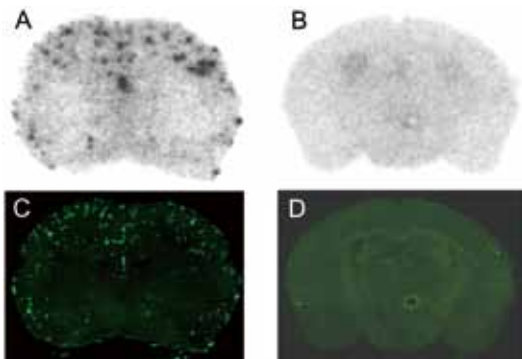


図2. Tg2576(A)および野生型マウス(B)における $[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2静脈内投与後のオートラジオグラフィーと同一切片におけるチオフラビンSによる蛍光染色(CおよびD)

ず、いずれもチオフラビン T 誘導体と同様に老人斑アミロイドへの高い結合性を示した。さらに、アミロイド結合性と動態に関する最適化研究を継続した結果、ピリジルベンゾフランを母核とする ^{18}F 標識プローブ ($[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2)の開発に成功した(図1)^{15, 16)}。 $[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2は、 $\text{A}\beta$ (1-42)凝集体を用いた結合実験を行ったところ、阻害定数が2.4 nMと非常に高い結合性を有することが示された。 ^{18}F 標識を行い、正常マウスにおける体内放射能分布を検討したところ、投与早期の高い脳移行性とその後の速やかなクリアランスを示した。さらに、アミロイド前駆タンパク質を過剰発現させたトランスジェニックマウス (Tg2576 マウス) に投与後、脳切片を作製し、切片上の放射能をオートラジオグラフィー法により検出したところ、野生型マウスには確認されない、多くの放射能スポットが観察された。また、この放射能スポットは、老人斑アミロイドの蛍光染色試薬であるチオフラビンSの蛍光染色位置とも一致したことから、 $[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2は生体内に静脈投与後、老人斑アミロイドへ結合することが明らかとなった(図2)。これらのインビトロおよびインビボにおける性能は、前述の $[^{18}\text{F}]$ AV-45 とほぼ同程度であった¹⁷⁾。

蛍光プローブの開発状況

上述のように、 $\text{A}\beta$ イメージングプ

ローブの多くは、PET 用プローブを中心に進められており、特に $\text{A}\beta$ を標的にしたPET用プローブは多数の臨床研究によって、AD診断におけるその有用性が評価されている。PETイメージングは、高感度に脳内 $\text{A}\beta$ 蓄積を描出するが、その診断には大規模な施設が必要であり、使用は管理区域内のみに制限され、放射線被爆の問題も有している。一方で最近、簡便な使用と放射線被爆のない、蛍光プローブを用いた光イメージング技術が注目されている。

蛍光プローブは、PET プローブに比べ報告例は少ないが、AOI987¹⁸⁾が $\text{A}\beta$ イメージング用蛍光プローブとして報告されて以降、NIAD-4^{19, 20)}やCRANAD-2^{21, 22)}など数種の報告がなされた(図3)。これら蛍光プローブは、生体イメージングを可能とする優れた蛍光特性を有することが示され、実際、Tg2576 マウスにおける $\text{A}\beta$ ブランクの生体イメージングに成功している。これら蛍光プローブの開発と並行して、著者らも $\text{A}\beta$ 検出用蛍光イメージング

プローブの開発に取り組んできた。上述のPETプローブであるPIBの部分構造であるベンゾチアゾールを母核に選択し、同一分子に電子吸引性置換基であるジシアノビニル基と電子供与性置換基であるジメチルアミノ基を有するドナー・アクセプター型化合物PP-BTA-1(図3)を設計・合成し、その $\text{A}\beta$ 検出用蛍光プローブとしての有用性を評価した²³⁾。まず、 $\text{A}\beta$ 凝集体を用いてチオフラビンSをリガンドとする競合阻害実験を行ったところ、PP-BTA-1はPIBに比べ $\text{A}\beta$ 凝集体への高い結合性を有することが明らかとなった。さらに、Tg2576 マウス脳切片における $\text{A}\beta$ ブランクへの結合性を検討したところ、野生型マウス脳切片には観察されない多数のPP-BTA-1由来の蛍光像が確認され、この蛍光像は隣接脳切片におけるチオフラビンSの蛍光像と一致した(図4)。この結果より、PP-BTA-1を用いることによって、マウス脳内に発現した $\text{A}\beta$ を検出可能であることが示された。また、AD患者脳切片を用いた場合も同様の結果が得られたことから、PP-BTA-1はヒト脳内の $\text{A}\beta$ 検出にも応用可能であることが示された(図5)。

蛍光プローブを利用した光イメージングは脳深部の $\text{A}\beta$ のイメージングは困難であるが、脳表層のイメージングは可能であることから、将来的には、近赤外蛍光プローブを用いた光イメージング法による簡易診断により、ADのハイリスク患者を抽出し、脳深部の $\text{A}\beta$ 蓄積は生体透過性の高い放射性プ

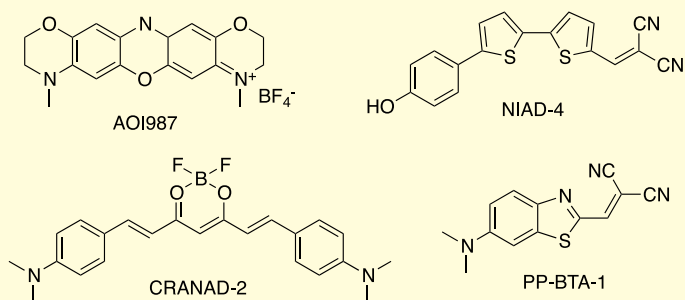


図3. $\text{A}\beta$ イメージング用蛍光プローブの化学構造

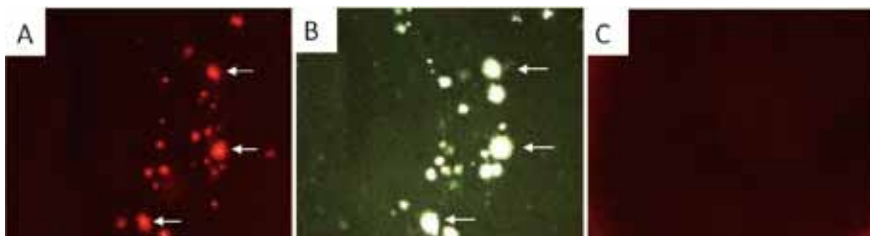


図4. Tg2576 マウス脳切片における PP-BTA-1 による蛍光染色(A)、Tg2576 マウス脳切片におけるチオフラビンSによる蛍光染色(B)、野生型マウス脳切片における PP-BTA-1 の蛍光染色(C)

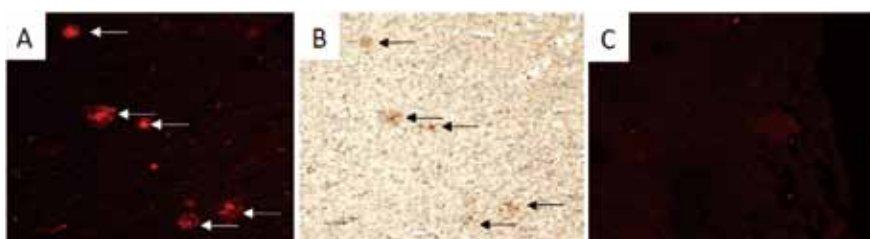


図5. AD患者脳切片における PP-BTA-1 による蛍光染色(A)、正常ヒト脳切片における抗 Aβ抗体による免疫染色(B)、正常ヒト脳切片における PP-BTA-1 の蛍光染色(C)

プローブを用いた PET/SPECT で精度の高い診断を実施後に AD 治療を開始する、という次世代の効率的な AD 診断・治療のワークフローが構築できると考えられる。

術の開発の必要性は極めて大きいと考えられることから、今後、各種 Aβ プローブを利用した Aβ イメージング技術の確立が期待される。

【参考文献】

- Selkoe, D. J. : *Physiol. Rev.*, **81**, 741-66 (2001).
- Selkoe, D. J. : *Nat. Biotechnol.*, **18**, 823-4 (2000).
- Nordberg, A. : *Lancet Neurol.*, **3**, 519-27 (2004).
- Ono, M. : *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 1029-39 (2009).
- Kung, M. P., Hou, C., Zhuang, Z. P., Cross, A. J., Maier, D. L. and Kung, H. F. : *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **31**, 1136-45 (2004).
- Zhuang, Z. P., Kung, M. P., Hou, C., Skovronsky, D. M., Gur, T. L., Plossl, K., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M. and Kung, H. F. : *J. Med. Chem.*, **44**, 1905-14 (2001).
- Mathis, C. A., Wang, Y., Holt, D. P., Huang, G. F., Debnath, M. L. and Klunk, W. E. : *J. Med. Chem.*, **46**, 2740-54 (2003).
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A. and Langstrom, B. : *Ann. Neurol.*, **55**, 306-19 (2004).
- Scheinin, N. M., Aalto, S., Koikkalainen, J., Lotjonen, J., Karrasch, M., Kempainen, N.,

- Viitanen, M., Nagren, K., Helin, S., Scheinin, M. and Rinne, J. O. : *Neurology*, **73**, 1186-92 (2009).
- Koole, M., Lewis, D. M., Buckley, C., Nelissen, N., Vandenbulcke, M., Brooks, D. J., Vandenberghe, R. and Van Laere, K. : *J. Nucl. Med.*, **50**, 818-22 (2009).
- Rowe, C. C., Ackerman, U., Browne, W., Mulligan, R., Pike, K. L., O'Keefe, G., Tochon-Danguy, H., Chan, G., Berlangieri, S. U., Jones, G., Dickinson-Rowe, K. L., Kung, H. P., Zhang, W., Kung, M. P., Skovronsky, D., Dyrks, T., Holl, G., Krause, S., Friebe, M., Lehman, L., Lindemann, S., Dinkelborg, L. M., Masters, C. L. and Villemagne, V. L. : *Lancet Neurol.*, **7**, 129-35 (2008).
- Choi, S. R., Golding, G., Zhuang, Z., Zhang, W., Lim, N., Hefti, F., Benedum, T. E., Kilbourn, M. R., Skovronsky, D. and Kung, H. F. : *J. Nucl. Med.*, **50**, 1887-94 (2009).
- Ono, M., Kawashima, H., Nonaka, A., Kawai, T., Haratake, M., Mori, H., Kung, M. P., Kung, H. F., Saji, H. and Nakayama, M. : *J. Med. Chem.*, **49**, 2725-30 (2006).
- Cheng, Y., Ono, M., Kimura, H., Kagawa, S., Nishii, R., Kawashima, H. and Saji, H. : *ACS Med. Chem. Lett.*, **1**, 443-7 (2010).
- Ono, M., Cheng, Y., Kimura, H., Cui, M. C., Kagawa, S., Nishii, R. and Saji, H. : *J. Med. Chem.*, **54**, 2971-79 (2011).
- Cheng, Y., Ono, M., Kimura, H., Kagawa, S., Nishii, R. and Saji, H. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 6141-44 (2010).
- Kung, H. F., Choi, S. R., Qu, W., Zhang, W. and Skovronsky, D. : *J. Med. Chem.*, **53**, 933-41 (2010).
- Hintersteiner, M., Enz, A., Frey, P., Jatton, A. L., Kinzy, W., Kneuer, R., Neumann, U., Rudin, M., Staufienbiel, M., Stoeckli, M., Wiederhold, K. H. and Gremlich, H. U. : *Nat. Biotechnol.*, **23**, 577-583 (2005).
- Nesterov, E. E., Skoch, J., Hyman, B. T., Klunk, W. E., Bacskai, B. J. and Swager, T. M. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**, 5452-5456 (2005).
- Raymond, S. B., Skoch, J., Hills, I. D., Nesterov, E. E., Swager, T. M. and Bacskai, B. J. : *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **35** (suppl 1), S93-S98 (2008).
- Ran, C., Xu, X., Raymond, S. B., Ferrara, B. J., Neal, K., Bacskai, B. J., Medarova, Z. and Moore, A. : *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 15257-61 (2009).
- Ran, C., Zhao, W., Moir, R. D. and Moore, A. : *PLoS One*, **6**, e19362 (2011).
- Ono, M., Hayashi, S., Kimura, H., Kawashima, H., Nakayama, M. and Saji, H. : *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7002-7 (2009).

おわりに

最近、アミロイドワクチンやセクレターゼ阻害剤をはじめとする Aβ を標的とした AD 治療薬が開発中であるが、生体の Aβ 蓄積量を定量的に評価可能な Aβ イメージングは、これら治療薬の開発や薬剤の治療効果判定にも大いに貢献すると考えられる。また、Aβ イメージングは、Aβ を標的とした AD 治療薬開発支援のためのドラッグスクリーニングのツールとしての応用も期待できる。さらに、患者やその家族の生活の質の向上を図り、患者の介護などによる様々な社会的・経済的負担を軽減する上で、AD の早期診断技

近赤外領域 Aβ 検出用 蛍光プローブ



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
165-25301	PP-BTA-1	細胞生物学用	1mg	照会

1 はじめに

不斉合成は今や、医薬品、農薬、香料ならびに機能性材料の分野において、低コストで効率的に光学活性化化合物を得るための必要不可欠な技術となっている。中でも酵素、有機分子触媒、有機金属錯体を用いた不斉触媒反応は、現在、最もアクティブな研究分野の一つである。企業においても、これらの不斉触媒反応の実用化に向けての研究が盛んに行われており、実際に工業的な規模での生産に適用された報告例も増えている¹⁾。

不斉触媒反応の工業化研究では、スクリーニングにより最適な触媒が選定されるが、そのままではエナンチオ選択性や触媒活性が不十分な場合もあり、多くの酵素触媒の開発で見られるように、触媒を修飾することによってファインチューニングが行われることも多い。有機金属錯体の場合には、基質にあわせてキラルな配位子を修飾することが有効である。多くの基質で高いエナンチオ選択性を示すユニバーサルな配位子を探求するのは困難であり、個々の基質に応じてファインチューニングされた配位子の使用が鍵となる。また実用面からみると、高活性の触媒を少量用いることによって、触媒コストを抑えることができる上に、残留金属の問題に対しても対処が容易になってくるので、触媒活性の向上につながるように配位子をチューニ

ングして用いることも重要である。

2 軸不斉ジホスフィン配位子

不斉触媒反応で使用される有機金属錯体触媒には、多くの種類のキラルな配位子が用いられているが²⁾、中でもBINAPに代表される C_2 対称性の軸不斉ジホスフィン配位子が最もパワフルなツールとして、不斉水素化をはじめとした多くの不斉反応で適用されてきている³⁾。野依らによってBINAPが最初に報告されて⁴⁾以来、様々なビアリール骨格をもった軸不斉ジホスフィン配位子が開発されてきた(図1)。有機金属錯体を形成する際にビアリール骨格の軸不斉の情報は、リン原子に結合した四つのフェニル基によって、金属の配位サイトに伝達される。このためビアリール骨格の二面角は、金属錯体を形成する際のバイトアングルとも関連するが、リン原子に結合したエクアトリアルフェニル基((S)体であれば、右上第1象限と左下第3象限)による込み合った立体環境に強く関与し、不斉認識に大きな影響を与える(図2)。実際にビアリール骨格の種類によって二面角は大きく異なるが、これがエナンチオ選択性に大きな影響を与えることが報告されている⁵⁾。これに着目してZhangらは二面角を固定すべく骨格を剛直にするために、ビアリール骨格を架橋し、しかも炭素鎖長に対応して異なった二面角を持たせたCn-TunePhosを開発した⁶⁾。この

配位子を用いた不斉水素化反応においては、 β -ケトエステルに対してはC4-TunePhos^{6a)}が、 α -フタルイミドケトンにはC3-TunePhos^{6c)}がエナンチオ選択性の面から最適であることが示された。エノールアセテートの不斉水素化反応については、二面角が中程度のC3-C4よりも、二面角が小さいC1-C2や、逆に二面角が大きいC5-C6の場合に高いエナンチオ選択性が得られている^{6b)}。すなわち、二面角の調整が軸不斉ジホスフィン配位子のピアリール骨格のチューニングの一つの指標と考えられる。

3 PAr₂ 部位の修飾

ジホスフィン配位子のリン原子に結合したAr基は、通常はフェニル基が用いられるが、不斉認識が行われる部位であることから、これを修飾することによって(図3)、エナンチオ選択性や触媒活性の向上が試みられている。BINAPについては、PAr₂部位を修飾した多くの誘導体が知られており、これらは2-ベンズアミドメチル-3-オキソ酪酸メチルの不斉水素化反応においてカチオン性Ru触媒の配位子として検討され、3,5-DTB-BINAPで最も良好な立体選択性が得られている⁷⁾。パラ位にメチル基やメトキシ基のように電子供与性基を導入した配位子の場合には、反応結果はBINAPと比べて変化がなかったのに対して、電子求引性のフッ素原子や塩素原子を導入した場

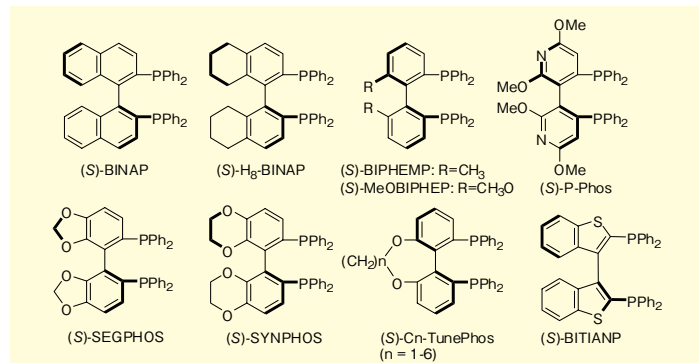


図1. 軸不斉ジホスフィン配位子の代表的な例

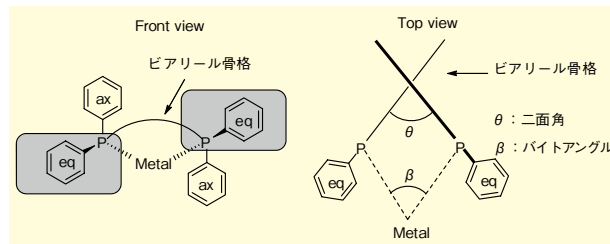


図2. C_2 対称な軸不斉ジホスフィン配位子の金属錯体における二面角とバイトアングル

Front viewのエクアトリアルフェニル基が紙面手前に張り出しているために、(S)体の場合には、第1象限および第3象限が立体的に込み合っている。二面角の大きさにより不斉空間が調整される。

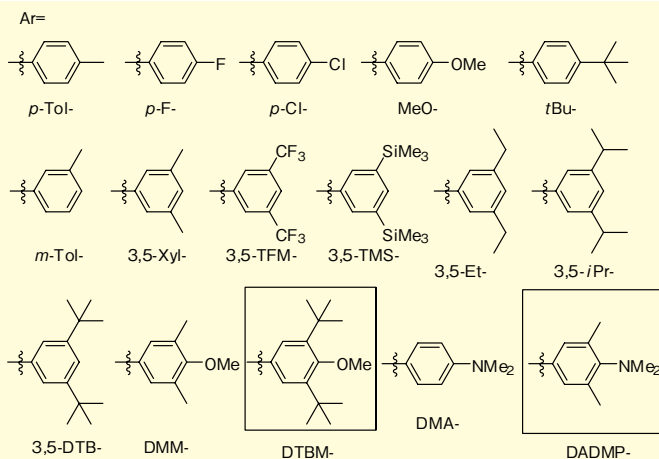


図3. 軸不斉ジホスフィン配位子のPPh₂部位の変換例 (PPh₂ ⇒ PAr₂)

合には立体選択性と触媒活性がともに低下している。

3-1. 3,5-ジアルキル効果

パラ位置換と異なり、メタ位に高いアルキル基が置換した配位子は、多くの不斉触媒反応で高いエナンチオ選択性を示すことが知られ、3,5-ジアルキル効果と呼ばれている⁸⁾。これには電子効果も考えられるが立体効果の影響が大きいとされ、P-C (ipso) 結合の回転障壁も立体効果の一つの要因として、エナンチオ選択性の向上に寄与するといわれている。3,5-ジアルキル効果の例として、配位子がMeOBIPHEPの場合と比べて3,5-Xyl-MeOBIPHEPの方が、Pd触媒を用いたHeck反応やアリリックアルキル化反応、Ru触媒を用いた不斉水素化反応において高いエナンチオ選択性を示すことが報告されている^{8a)}。この他の3,5-ジアルキル効果の例として、シムルケトンの不斉水素化反応に有効なジホスフィン-ジアミン-Ru触媒に用いられるジホスフィン配位子があり、3,5-Xyl-BINAPをはじめとして、3,5-Xyl-MeOBIPHEP、3,5-Xyl-P-Phosなどが、高いエナンチオ選択性を示す配位子として選択されている⁹⁾。ジホスフィン-ジアミン-Ru触媒を用いた動的速度論分割を伴う不斉水素化反応において、ジホスフィン配位子と

してMeOBIPHEPのPAr₂部位の最適化が行われ、3,5-ジアルキル置換について主に検討された実例が報告されている(表1)¹⁰⁾。この場合は、3,5-ジアルキル基に最適な高さがあり、無置換の場合や3,5-Xylよりも、3,5-Et、3,5-iPrの方が選択性は良いが、さらに高い3,5-DTBや3,5-TMSなどでは逆に選択性が低下する結果となっている。最も高いジアステレオおよびエナンチオ選択性を示す配位子として3,5-iPr-MeOBIPHEPが選択された。

3-2. 3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル基 (DTBM)

3,5-位の高い置換基としてtert-ブチル基とあわせて、パラ位に電子供与性の置換基としてメトキシ位を導入した3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル基 (DTBM) を有する軸不斉ジホスフィン配位子の一つに、高砂香料工業株式会社によって開発されたDTBM-SEGPHOS^{5a, 11)}がある。そのRu錯体である[NH₂Me₂][RuCl (dtbm-segphos)]₂(μ-Cl)₃は、動的速度論的分割を伴うα置換β-ケトエステルの不斉水素化反応で極めて高いジアステレオおよびエナンチオ選択性を示した(図4 (a))^{5a)}。また、Cu触媒を用いた不斉ヒドロシリル化反応においても高いエナンチオ選択性を示し、中でもPMHS (ポリメチルヒドロシロキサ

表1. 動的速度論的分割を伴ったケトンの不斉水素化反応 - MeOBIPHEPでのファインチューニングの例¹⁰⁾ -

diphosphine ligand	cis/trans	%ee
MeOBIPHEP	98:2	77
3,5-Xyl-MeOBIPHEP	99:1	90
3,5-TFM-MeOBIPHEP	>99:1	90
3,5-Et-MeOBIPHEP	99:1	95
3,5-iPr-MeOBIPHEP	>99:1	96
3,5-DTB-MeOBIPHEP	88:12	36
3,5-TMS-MeOBIPHEP	83:17	71

(R,R)-dpen=(1R,2R)-1,2-diphenylethylenediamine

ン)を用いたイソホロンの共役還元については98.5%eeの不斉収率が得られている(図4 (b))^{11a)}。この反応では高い配位子活性化効果が認められ、CuClに対してわずかの配位子を加えるだけで、高いエナンチオ選択性が得られている。また、配位子の効果が反応の位置選択性に大きく寄与した例として、CuOAc-PCy₃-DTBM-SEGPHOS触媒を用いたケトンに対する不斉還元アルドール反応がある。この触媒の場合にはγ-選択的に反応が進行し、γ-シス体が高いエナンチオ選択性で得られている(図4 (c))^{11c)}。この他、Pd錯体を触媒として用いたカルボニル基のα位の不斉フッ素化反応においても高いエナンチオ選択性で反応が進行することが見出されている^{11d)}。環化付加反応の例として、[Rh(cod)₂]BF₄-DTBM-SEGPHOS触媒を用いた場合に、アルキンとイソシアネートの[2+2+2]環化付加反応が位置選択的に進行し、しかも高いエナンチオ選択性が達成されている(図4 (d))^{11b)}。このRh触媒を分子内ヒドロアシル化反応に使用した場合には、閉環体が高収率で、しかも高いエナンチオ選択性で得られている(図4 (e))^{11e)}。

DTBM-SEGPHOS以外で3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル基 (DTBM) を有する軸不斉ジホスフィン配位子と

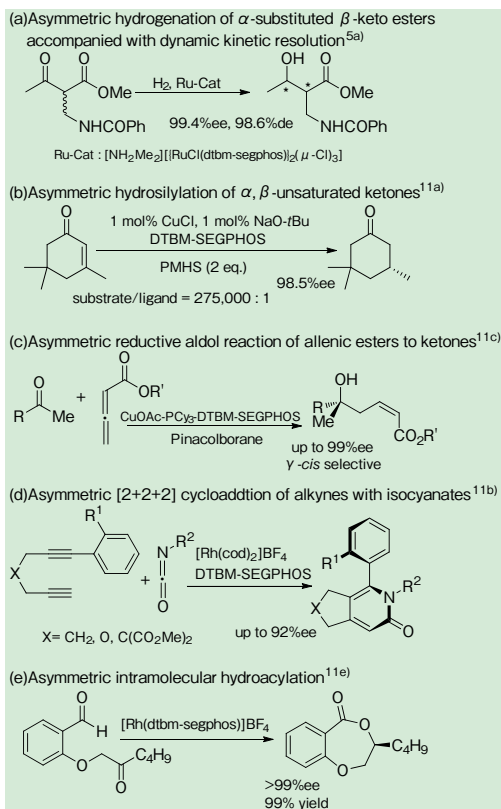


図4. DTBM-SEGPHOS が用いられた反応例

しては、DTBM-MeOBIPHEP等わずかの種類しか知られていない。そこで、我々は新たにDTBM-BINAPを開発し、不斉配位子のスクリーニングのバリエーションの一つとして用いている¹²⁾。現在のところ、まだ適用例は少ないが、(Z)-2-アセトアミドケイ皮酸エステルの不斉水素化反応にRh触媒として用いた場合や、不斉Heck反応においてPd触媒として用いた場合にBINAPより高いエナンチオ選択性が得られている。

3-3. 4-ジメチルアミノ-3,5-ジメチルフェニル基 (DADMP)

次に、メトキシ基よりさらに電子供与性を高めるためにベンゼン環のパラ位にジメチルアミノ基の導入を検討した。PAR₂部位の電子供与性が上がると、一般には触媒反応の活性が上がるとされているが、実際にパラ位にジメチルアミノ基が置換した不斉配位子は意外に少ない。軸不斉配位子ではない

が、阿知波らは、BPPM^{13a)}、DIOP^{13b)}、DEGPHOS^{13c)}の配位子(図5)のPPh₂部位を4-ジメチルアミノ-3,5-ジメチルフェニル基(DADMP)に変換した不斉配位子をそれぞれ合成し、これらのRh錯体を触媒としてオレフィンの不斉水素化反応に用いたところ、触媒活性が向上することを確認している¹³⁾。

PAR₂部位のベンゼン環のパラ位にジメチルアミノ基が置換した軸不斉ジホスフィン配位子については、DMA-MeOBIPHEP等のごくわずかな例しか知られていない。そこで、我々は新たに、BINAPのPAR₂部位のパラ位の置換基としてジメチルアミノ基の導入を行った¹⁴⁾。ジメチルアミノ基を導入したBINAPを不斉水素化反応に用いたところ、触媒回転率の向上がみられた。中でも、3,5-ジアルキル効果もあわせて期待したDADMP-BINAPは、3,5位のメチル基の立体効果によ

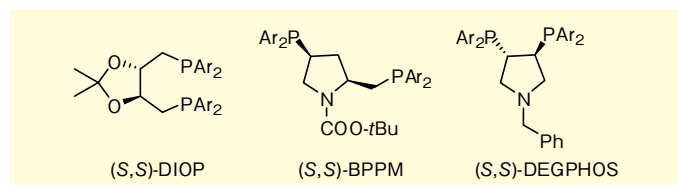
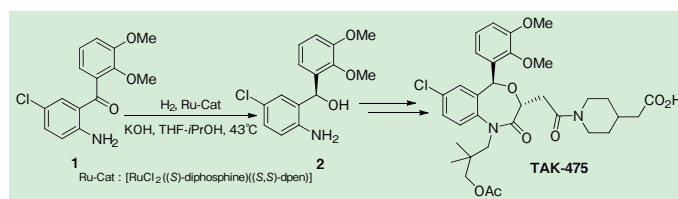


図5. DADMP が導入された不斉ジホスフィン配位子¹³⁾

表2. ベンゾフェノン誘導体の不斉水素化反応
- DADMP-BINAP が用いられた反応例¹⁵⁾ -



Asymmetric hydrogenation of 1				
diphosphine ligand	H ₂ [MPa]	time[h]	%conv.	%ee
3,5-Xyl-BINAP	4	65	>99	94
3,5-Xyl-BINAP	1	65	>99	90
DADMP-BINAP	4	48	>99	95
DADMP-BINAP	1	50	>99	96

る高いエナンチオ選択性を損なうことなく、パラ位のジメチルアミノ基の強い電子供与性により触媒活性の向上が可能となった。

DADMP-BINAPをジホスフィン-ジアミン-Ru触媒のジホスフィン配位子として用いた例を次に示す(表2)¹⁵⁾。医薬品の重要中間体であるキラルなベンズヒドロール2を得るための合成法として、1のようなプロキラルなベンゾフェノン誘導体の不斉水素化による方法は、有効な合成戦略の一つである。しかしながら、二つのフェニル骨格のわずかな差異を認識することは困難であるため、効率的な反応方法を確立することは容易ではない。この不斉水素化反応にはジホスフィン-ジアミン-Ru触媒を用いることができるが、基質がアセトフェノンのような場合と異なり、触媒活性が低いこと、高い水素圧が必要とされていることも問題となる。触媒を検討した結果、3,5-Xyl-BINAPをジホスフィン配位子として用いた[RuCl₂](S)-3,5-xyl-binap[(S,S)-dpen]を触媒として使用すると、1の不斉水素化反応を高いエナンチオ選択性で行うことができ

た。この触媒をさらにファインチューニングするために、ジホスフィン配位子としてBINAP誘導体をスクリーニングしたところ、(S)-DADMP-BINAPを用いた場合に、同等のエナンチオ選択性を示すことがわかった。この[RuCl₂](S)-dadmp-binap[(S,S)-dppe]は、触媒回転率の向上がみられただけでなく、水素圧を下げた条件ではエナンチオ選択性が低下する3,5-Xyl-BINAPの場合と異なり、1MPaの低い水素圧の条件でもエナンチオ過剰率が低下することはなかった。この結果に基づいて反応を最適化し、(S)-DADMP-BINAPを用いた触媒の使用量を0.05 mol%にまで低減した。これをスケールアップして34kgのキラルなベンズヒドロール2を0.85MPaの低い圧力で製造することに成功した。なお、ベンズヒドロール2はスクアレン合成酵素阻害薬TAK-475へ容易に導くことができる。

4 おわりに

軸不斉ジホスフィン配位子のファインチューニングとして主としてPAR₂部位の修飾について述べてきたが、現状では基質に応じて試行錯誤による最適化が必須である。また今回新たに開発したBINAP誘導体であるDTBM-BINAP、DADMP-BINAPについて簡単にご紹介したが、これらの配位子の適用が試みられた例はまだ少ない。ユニークな構造を持っているので、今

後、触媒スクリーニングの組上へのことで、基質によっては最適な配位子となる可能性が高いと考えている。

謝 辞

DTBM-BINAP、DADMP-BINAPの開発については、武田薬品工業株式会社製薬研究所の多くの方の努力の賜物であり、また配位子の大量合成にあたっては和光純薬工業株式会社にご多大のご助力を賜りました。ここに御礼申し上げます。

【参考文献】

- Blaser, H.-U. and Federsel, H.-J.: "Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions. 2nd ed.", Wiley-VCH, Weinheim (2010).
- (a) Börner, A.: "Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis.", Wiley-VCH, Weinheim (2008).; (b) Zhou, Q.-L.: "Privileged Chiral Ligands and Catalysts.", Wiley-VCH, Weinheim (2011).
- (a) Noyori, R.: "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis.", John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).; (b) McCarthy, M. and Guiry, P. J.: *Tetrahedron*, **57** (18), 3809-3844 (2001).; (c) Tang, W. and Zhang, X.: *Chem. Rev.*, **103** (8), 3029-3070 (2003).; (d) Shimizu, H., Nagasaki, I. and Saito, T.: *Tetrahedron*, **61** (23), 5405-5432 (2005).; (e) Berthod, M., Mignani, G., Woodward, G. and Lemaire, M.: *Chem. Rev.*, **105** (5), 1801-1836 (2005).; (f) Li, Y.-M., Kwong, F.-Y., Yu, W.-Y. and Chan, A. S. C.: *Coord. Chem. Rev.*, **251** (17-20), 2119-2144 (2007).
- Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T. and Noyori, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **102** (27), 7932-7934 (1980).
- (a) Saito, T., Yokozawa, T., Ishizaki, T., Moroi, T., Sayo, N., Miura, T. and Kumobayashi, H.: *Adv. Synth. Catal.*, **343** (3), 264-267 (2001).; (b) Jeulin, S.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101** (16), 5799-5804 (2004).
- (a) Zhang, Z., Qian, H., Longmire, J. and Zhang, X.: *J. Org. Chem.*, **65** (19), 6223-6226 (2000).; (b) Wu, S., Wang, W., Tang, W., Lin, M. and Zhang, X.: *Org. Lett.*, **4** (25), 4495-4497 (2002).; (c) Lei, A., Wu, S., He, M. and Zhang, X.: *J. Am. Chem. Soc.*, **126** (6), 1626-1627 (2004).
- Mashima, K., Kusano, K.-h., Sato, N., Matsumura, Y.-i., Nozaki, K., Kumobayashi, H., Sayo, N., Hori, Y. and Ishizaki, T.: *J. Org. Chem.*, **59** (11), 3064-3076 (1994).
- (a) Trabesinger, G., Albinati, A., Feiken, N., Kunz, R. W., Pregosin, P. S. and Tschöerner, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (27), 6315-6323 (1997).; (b) Dotta, P., Kumar, P. G. A., Pregosin, P. S., Albinati, A. and Rizzato, S.: *Organometallics*, **23** (10), 2295-2304 (2004).
- (a) Ohkuma, T., Koizumi, M., Doucet, H., Pham, T., Kozawa, M., Murata, K., Katayama, E., Yokozawa, T., Ikariya, T. and Noyori, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (51), 13529-13530 (1998).; (b) Wu, J., Chen, H., Kwok, W., Guo, R., Zhou, Z., Yeung, C. and Chan, A. S. C.: *J. Org. Chem.*, **67** (22), 7908-7910 (2002).; (c) Sandoval, C. A., Ohkuma, T., Muñoz, K. and Noyori, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (44), 13490-13503 (2003).
- Scalone, M. and Waldmeier, P.: *Org. Process Res. Dev.*, **7** (3), 418-425 (2003).
- (a) Lipshutz, B. H., Servosko, J. M., Petersen, T. B., Papa, P. P. and Lover, A. A.: *Org. Lett.*, **6** (8), 1273-1275 (2004).; (b) Tanaka, K., Wada, A. and Noguchi, K.: *Org. Lett.*, **7** (21), 4737-4739 (2005).; (c) Zhao, D., Oisaki, K., Kanai, M. and Shibasaki, M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (45), 14440-14441 (2006).; (d) Suzuki, T., Goto, T., Hamashima, Y. and Sodeoka, M.: *J. Org. Chem.*, **72** (1), 246-250 (2007).; (e) Shen, Z., Dornan, P. K., Khan, H. A., Woo, T. K. and Dong, V. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (3), 1077-1091 (2009).
- Goto, M., Yamano, M. and Kawaguchi, S.: WO2004050667 (2004).
- (a) Inoguchi, K., Morimoto, T. and Achiwa, K.: *J. Organomet. Chem.*, **370** (1-3), C 9-C 12 (1989).; (b) Yoshikawa, K., Inoguchi, K., Morimoto, T. and Achiwa, K.: *Heterocycles*, **31** (8), 1413-16 (1990).; (c) Inoguchi, K. and Achiwa, K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **38** (3), 818-820 (1990).
- Yamano, M., Goto, M., Kawaguchi, S., Yamada, M. and Kawakami, J.-I.: WO2007034975 (2007).
- Goto, M., Konishi, T., Kawaguchi, S., Yamada, M., Nagata, T. and Yamano, M.: *Org. Process Res. Dev.*, **15** (5), 1178-1184 (2011).

不斉水素化反応に有用



コード No.	品 名	規 格	容 量	希望納入価格(円)
NEW 026-16991	(R)-(+)-2,2'-Bis[bis(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	250mg	15,000
NEW 022-16993	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	1g	43,000
028-16951	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	250mg	15,000
024-16953	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(3,5-di- <i>t</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	1g	43,000
NEW 029-17341	(R)-(+)-2,2'-Bis[bis(4-dimethylamino-3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	250mg	16,000
NEW 025-17343	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(4-dimethylamino-3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	1g	49,000
025-16961	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(4-dimethylamino-3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	250mg	16,000
021-16963	(S)-(-)-2,2'-Bis[bis(4-dimethylamino-3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl	有機合成用	1g	49,000

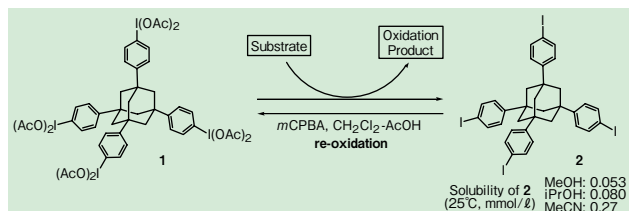
当社は武田薬品工業株式会社より本品のライセンスを受けて販売しております。

酸化剤

Wako

1,3,5,7-テトラキス[4-(ジアセトキシヨード)フェニル]アダマンタン

本品は、アダマンタンを核に持ち一分子に4つの活性よう素部位を導入した新規リサイクル型超原子価よう素(Ⅲ)反応剤(1)です。アルコールの酸化反応に用いると高い収率でケトンを与えるだけでなく、反応終了後に反応液をろ過するだけで副生成物のヨードベンゼン(2)が回収できます。また、回収したヨードベンゼンを再酸化することで活性種に戻り、再度酸化反応に使用することができます。



反応例

■ 水溶液中での、アルコールの酸化反応

Entry ^{a)}	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%)
1		4		>99
2 ^{b)}		18		88
3		5		91
4		2		99
5		4		>99
6 ^{c,d)}		4		91
7 ^{e)}		48		96
8 ^{d,f)}		24		97

a) 1.1 × 1/4 equiv. of 1 and 0.5 equiv. of Et₄N⁺Br⁻ were used. b) 2 equiv. of Et₄N⁺Br⁻ was used. c) 1.5 × 1/4 equiv. of 1 was used. d) 1 equiv. of Et₄N⁺Br⁻ was used. e) With 3 × 1/4 equiv. of 1. f) With 2 × 1/4 equiv. of 1.

【参考文献】

- Tohma, H., Maruyama, A., Maeda, A., Maegawa, T., Dohi, T., Shiro, M., Morita, T. and Kita, Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3595 (2004).
- 土肥寿文: 薬学雑誌, **126**(9), 757(2006).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
204-18473	1,3,5,7-Tetrakis[4-(diacetoxyiodo)phenyl]adamantane	有機合成用	500mg	35,000

新製品追加!

Wako

電池研究用試薬

水分、塩化物、各種金属含量を保証した電池研究用グレードの溶媒、電解質のラインアップを追加しました。

溶媒

規格例

規格項目	規格値			
	Diethyl Carbonate	Dimethyl Carbonate	Ethyl Methyl Carbonate	Propylene Carbonate
含量(cGC)	98.0%以上	98.0%以上	98.0%以上	98.0%以上
水分	20ppm以下	20ppm以下	20ppm以下	20ppm以下
酸(H ₂ CO ₃ として)	0.02%以下	0.1%以下	—	—
塩化物	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下
Ca				
Fe	1.0ppm以下	1.0ppm以下	1.0ppm以下	1.0ppm以下
K				
Na				

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
047-31921	Diethyl Carbonate	電池研究用	100ml	3,000
049-31925			500ml	6,000
044-31931	Dimethyl Carbonate	電池研究用	100ml	3,000
046-31935			500ml	6,000
058-08301	Ethyl Methyl Carbonate	電池研究用	100ml	2,500
050-08305			500ml	5,200
169-25201	Propylene Carbonate	電池研究用	100ml	2,600
161-25205			500ml	4,800

電解質

規格例 ヘキサフルオロりん酸リチウム

規格項目	規格値	規格項目	規格値
含量(差数法による)	99.0%以上	Cr	2ppm以下
水分	50ppm以下	Cu	2ppm以下
酸(HPF ₆ として)	0.01%以下	Fe	2ppm以下
塩基(LiOHとして)	0.01%以下	K	5ppm以下
塩化物	5ppm以下	Mg	2ppm以下
硫酸塩(SO ₄)	20ppm以下	Na	5ppm以下
硝酸塩(NO ₃)	5ppm以下	Ni	2ppm以下
Al	2ppm以下	Pb	2ppm以下
Ca	2ppm以下	Zn	2ppm以下

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
121-05921	Lithium Hexafluorophosphate	電池研究用	10g	4,000
127-05923			50g	8,500
123-06042	Lithium Perchlorate	電池研究用	25g	照会
125-06041			100g	照会

新製品追加!



脱酸素溶媒

本品は、溶存酸素含量を 1ppm 以下、水分含量 0.001% (10ppm) 以下を保証した高品質な有機合成用溶媒です。酸素・水分を嫌う有機合成反応にご使用下さい。

本品は、開栓せずにシリンジで直接溶媒を採取できる特殊キャップを使用しています。

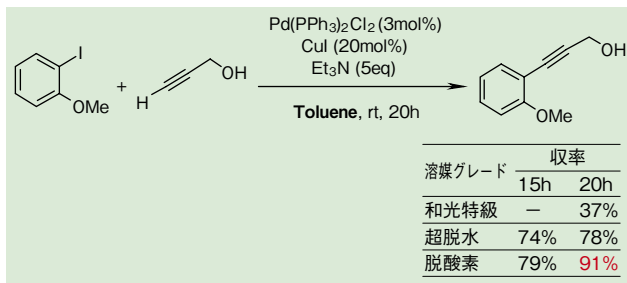


規格例 トルエン (脱酸素)

規格項目	規格値
含量	99.5%以上
密度	0.864~0.868g/ml
溶存酸素	1ppm以下
水分	0.001%以下

反応例

■ 当社既存グレードトルエンと脱酸素溶媒を使用した場合の反応効率の比較



コードNo.	品名 (安定剤)	溶存酸素量	水分含量	規格	容量	希望納入価格 (円)
044-32075	<i>N,N</i> -Dimethylformamide, Deoxidized	1ppm以下	0.001%以下	有機合成用	500ml	5,100
080-09305	Hexane, Deoxidized			有機合成用	500ml	4,200
208-18535	Tetrahydrofuran, Deoxidized, Stabilizer Free			有機合成用	500ml	4,800
209-18705	Tetrahydrofuran, Deoxidized, with Stabilizer (BHT 0.03%)			有機合成用	500ml	4,900
202-18675	Toluene, Deoxidized			有機合成用	500ml	4,100

※脱酸素溶媒には使用期限がございます。

品目追加 電子工業用薬品



高純度有機溶剤及び酸類 (SC 規格)

本品は、半導体分野などに使用できる、パーティクルや金属不純物を抑えた電子工業用高純度薬品 (SC 規格品) です。

特長

- パーティクル、金属不純物の低減
- 使い易い 1way タイプ

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
018-23121	Acetone	SC	1ℓ	2,000
050-08001	Ethanol	SC	1ℓ	4,200
133-16391	Methanol	SC	1ℓ	1,600
NEW 139-16871	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidone	SC	1ℓ	8,000
NEW 161-25021	2-Propanol	SC	1ℓ	2,500
NEW 242-00881	Xylene	SC	1ℓ	2,400
NEW 089-09331	Hydrochloric Acid	SC	1kg	2,200
143-08881	Nitric Acid (1.42)	SC	1kg	2,400
194-15761	Sulfuric Acid	SC	1kg	2,000

リンクタイプ

電子工業用薬品 (SC 規格) は、リンク容器でのセット販売も行っています。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
711-48001	Acetone	SC	1ℓ×8	照会
759-48001	Ethanol	SC	1ℓ×8	照会
836-48001	Methanol	SC	1ℓ×8	照会
835-48211	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidone	SC	1ℓ×12	照会
862-48001	2-Propanol	SC	1ℓ×8	照会
949-48001	Xylene	SC	1ℓ×8	照会
785-48001	Hydrochloric Acid	SC	1kg×12	照会
848-48001	Nitric Acid (1.42)	SC	1kg×12	照会
898-48001	Sulfuric Acid	SC	1kg×12	照会

関連商品

プレセップ®ポリキレート

Presep® PolyChelate は、官能基としてカルボキシメチル化ポリエチレンイミンを導入したキレート樹脂を用いた固相抽出カラムです。

環境試料や生体試料中の微量金属元素の抽出・濃縮にご使用いただけます。

特長

- 広い pH 範囲で多くの金属元素を捕捉
- 酸性~中性条件下で、アルカリ金属・アルカリ土類金属の影響を受けず金属オキソ酸を高度に捕捉することが可能



コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
296-33491	Presep® PolyChelate (250mg/3ml)	試料前処理用	10本×5	75,000

三薬局方対応



医薬品試験用試薬

本品は、三薬局方（日本薬局方、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP））の試薬規格に適合した試薬です。グローバルな医薬品試験に対応します。

保証規格

- 日本薬局方（JIS 試薬特級）
- Reagents USP（ACS 規格）
- Reagents EP

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
012-23325	Acetic Acid	医薬品試験用	500ml	1,100
019-23335	Acetic Anhydride	医薬品試験用	500ml	2,400
016-23345	Acetone	医薬品試験用	500ml	1,100
NEW 013-23355	Ammonia Solution	医薬品試験用	500ml	1,400
044-31615	Diammonium Hydrogen Citrate	医薬品試験用	500g	2,800
NEW 047-31605	Diethyl Ether [※]	医薬品試験用	500ml	3,000
048-31635	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	医薬品試験用	500ml	1,800
041-31505	Disodium Hydrogenphosphate 12-water	医薬品試験用	500g	1,300
053-08155	Ethyl Acetate	医薬品試験用	500ml	1,400
055-08095	Ethanol (95)	医薬品試験用	500ml	2,400
058-08085	Ethanol (99.5)	医薬品試験用	500ml	2,500
NEW 130-16585	Methanol [※]	医薬品試験用	500ml	850
149-08925	Nitric Acid	医薬品試験用	500ml	1,400
NEW 167-24685	Potassium Dihydrogen Phosphate	医薬品試験用	500g	1,800
160-24815	Potassium Hydroxide	医薬品試験用	500g	2,000
NEW 160-24795	2-Propanol [※]	医薬品試験用	500ml	1,100
198-15965	Sodium Acetate	医薬品試験用	500g	1,600
NEW 198-16065	Sodium Acetate Trihydrate	医薬品試験用	500g	1,800
195-15975	Sodium Chloride	医薬品試験用	500g	1,400
192-15985	Sodium Hydroxide	医薬品試験用	500g	1,400
203-18465	Toluene	医薬品試験用	500ml	800

※二薬局方（日本薬局方、Reagents EP）の適合品です。なお Reagents USP につきましては一部の規格試験を除き、試験結果の報告が可能です。

関連商品

日本薬局方対応

容量分析用標準液

本品は、日本薬局方一般試験法に定められた標定方法に基づいた容量分析用標準液です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
080-08065	1mol/l Hydrochloric Acid	容量分析用(局方一般試験法標定品)	500ml	1,100
162-21195	0.02mol/l Potassium Permanganate Solution	容量分析用(局方一般試験法標定品)	500ml	2,400
197-13095	0.1mol/l Sodium Hydroxide Solution	容量分析用(局方一般試験法標定品)	500ml	1,100
190-13085	1mol/l Sodium Hydroxide Solution	容量分析用(局方一般試験法標定品)	500ml	1,300
190-13105	0.05mol/l Sulfuric Acid	容量分析用(局方一般試験法標定品)	500ml	1,350

三薬局方対応

液体クロマトグラフィー用溶媒

本品は、日本薬局方、USP、EP の試薬規格に適合した液体クロマトグラフィー用の溶媒です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
019-21691	Acetonitrile	局方一般試験法用	1ℓ	6,900
015-21693		(液体クロマトグラフィー用)	3ℓ	16,000
136-15661	Methanol	局方一般試験法用	1ℓ	2,700
132-15663		(液体クロマトグラフィー用)	3ℓ	3,200
081-08713	Hexane	局方一般試験法用 (液体クロマトグラフィー用)	3ℓ	5,500

品目追加



生薬試験用標準品

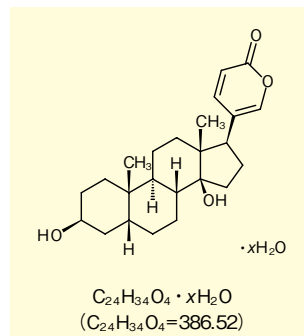
局方生薬試験用標準品の追加品目をご紹介します。品目は順次追加しております。下記以外にも生薬標準品を各種取り揃えておりますので、当社営業または代理店へお問合せ下さい。また、下記 HP でもご覧頂けます。
(<http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/analysis/syoyaku/index.htm>)

■ ブファリン

本品は、日本薬局方一般試験法 試薬・試液のブファリン、定量用に適合しています。「センソ（蟾酥）」の定量法試験に用いられています。

ブファリンは、センソに含まれているブフォステロイドです。センソはシナヒキガエルの毒腺分泌物を集めたものであり、強心作用などを示します。

- CAS No. : 465-21-4

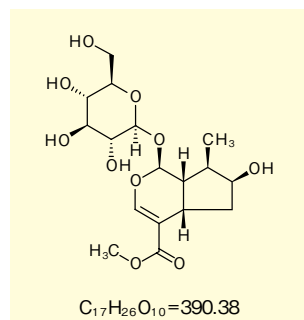


■ ログニン

本品は、日本薬局方一般試験法 試薬・試液のログニン、定量用・薄層クロマトグラフィー用に適合しています。「サンシュユ（山茱萸）」の確認試験、「ログニン」の定量法に用いられています。

ログニンは、サンシュユの偽果の果肉に含まれているイリドイド配糖体です。サンシュユは、保健強壯薬とみなされる処方に配合されています。

- CAS No. : 18524-94-2



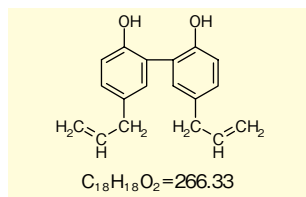
[次頁に続く]

■ マグノロール

本品は、日本薬局方一般試験法 試薬・試液のマグノロール、定量用及び薄層クロマトグラフィー用に適合しています。「コウボク（厚朴）」の確認試験や、「マグノロール」の定量法に用いられています。

コウボクは、ホオノキの樹皮であり、マグノロールは、コウボクに含まれているジフェニル化合物です。健胃消化薬、瀉下薬、鎮咳去痰薬とみなされる漢方処方に含まれています。

● CAS No. : 528-43-8



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 029-16981	Bufalin	局方生薬試験用(定量用)	20mg	38,000
NEW 128-05931	Loganin	局方生薬試験用(定量用・薄層クロマトグラフィー用)	20mg	58,000
NEW 130-16781	Magnolol	局方生薬試験用(定量用・薄層クロマトグラフィー用)	20mg	20,000

関連商品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 037-21971	Cinobufagin	局方生薬試験用(定量用)	20mg	30,000
NEW 185-02681	Resibufogenin	局方生薬試験用(定量用・薄層クロマトグラフィー用)	20mg	35,000

品目追加

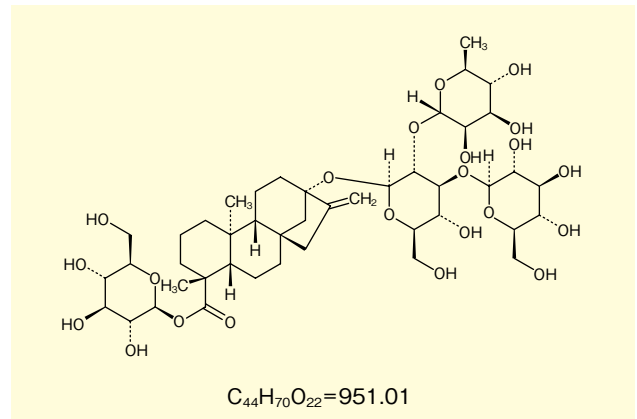
ステビア抽出物

南米原産のキク科植物ステビアから抽出されるステビア抽出物は、世界中で使用されている天然甘味料です。ステビア抽出物には、ステビオシド、ズルコシド A、レバウジオシド A、B、C、F などのステビオール配糖体（ステビオール骨格にグルコースなどが結合したもの）やステビオールが含まれており、ステビオシドは、ショ糖の約 300 倍の甘さをもつことが知られています。

食品添加物公定書に「ステビア抽出物」として、また、JECFA Monographs には「Steviol Glycosides」(ステビオール配糖体)として記載されています。

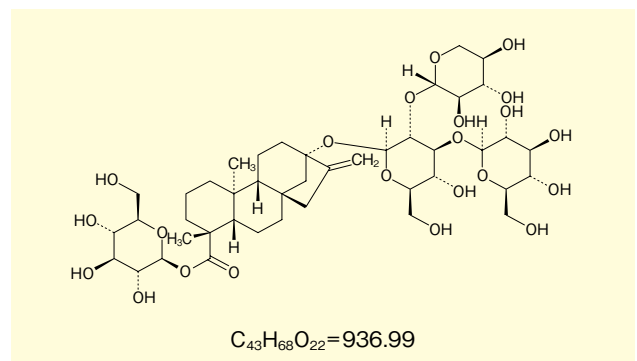
■ レバウジオシド C

- 外観：白色、結晶～粉末
- 含量 (HPLC) : 94.0% (初回実測値)
- CAS No. : 63550-99-2



■ レバウジオシド F

- 外観：白色、結晶～粉末
- 含量 (HPLC) : 78.2% (初回実測値)
- CAS No. : 438045-89-7



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 181-02541	Rebaudioside C	食品分析用	25mg	48,000
NEW 186-02611	Rebaudioside F	食品分析用	5mg	28,000

関連商品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
048-31211	Dulcoside A Standard	食品分析用	25mg	35,000
044-31213			100mg	照会
098-05681	Isosteviol Standard	ステビオシド定量用	1g	23,000
189-02581	Rebaudioside A Standard	食品分析用	100mg	16,000
185-02583			1g	照会
188-02551	Rebaudioside B Standard	食品分析用	25mg	32,000
184-02553			100mg	照会
187-02521	Rubusoside Standard	食品分析用	25mg	54,000
183-02523			100mg	照会
192-15701	Steviol Standard	食品分析用	25mg	26,000
198-15703			100mg	88,400
199-15691	Steviolbioside Standard	食品分析用	25mg	32,000
195-15693			100mg	照会
199-16291	Stevioside Standard	食品分析用	100mg	照会

品目追加



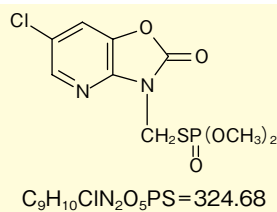
ポジティブリスト関連標準品

ポジティブリスト関連の残留農薬試験用標準品及び HPLC 用動物用医薬品標準品の追加品目をご紹介します。品目は順次追加しております。

農薬標準品

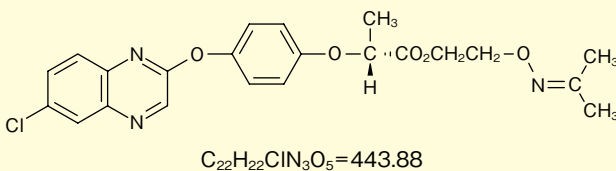
■アザメチホス標準品

化学名: *S*-6-Chloro-2,3-dihydro-2-oxo-1,3-oxazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl *O, O*-Dimethyl Phosphorothioate
 別名: Alfacron
 CAS No.: 35575-96-3
 含量 (cGC): 98.0% 以上
 外観: 白色~わずかにうすい黄褐色、結晶性粉末~粉末または塊
 溶解性: 水 1.1g/l (pH 7, 20°C)。ジクロロメタン 610、ベンゼン 130、メタノール 100、*n*-オクタノール 5.8 (g/kg, 20°C)。
 備考: 殺虫剤



■プロパキザホップ標準品

化学名: 2-Isopropylideneaminoxyethyl (*R*)-2-[4-(6-Chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate
 別名: Agil
 CAS No.: 111479-05-1
 含量 (HPLC): 98.0% 以上
 外観: 白色の粉末または塊
 溶解性: 水 0.63g/m³ (pH 6.8, 20°C)。アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、トルエン>500、*n*-ヘキサン 11、メタノール 76、*n*-オクタノール 30 (g/l, 25°C)。
 備考: 除草剤

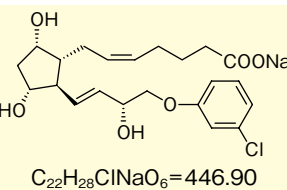


コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
013-23311	Azamethiphos Standard	残留農薬試験用	100mg	8,000
165-25041	Propaquizafop Standard	残留農薬試験用	100mg	18,000

動物用医薬品標準品

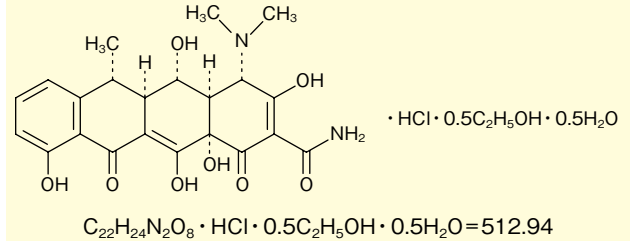
■(±)-クロプロステノールナトリウム標準品

化学名: (5*Z*)-*rel*-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(1*E*, 3*R*)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic Acid Sodium Salt
 CAS No.: 55028-72-3
 含量 (HPLC): 98.0% 以上
 外観: 白色~ほとんど白色、粉末
 備考: 繁殖用ホルモン剤



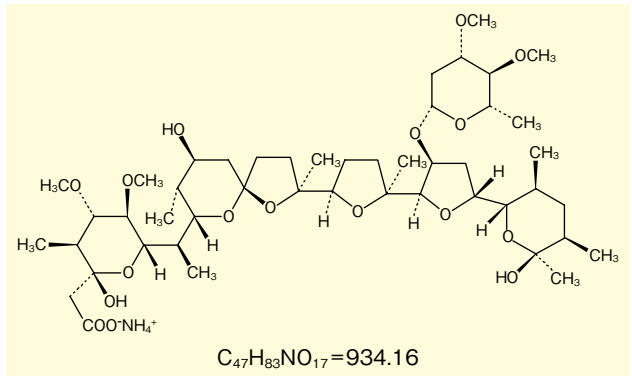
■ドキシサイクリンヒクラーテ標準品

化学名: 6-Deoxy-5-hydroxytetracycline Hydrochloride Hemihydrate Hemimethanolate
 CAS No.: 24390-14-5
 含量 (HPLC): 98.0% 以上
 外観: 黄色~暗黄色、結晶~粉末
 備考: 抗生物質



■マデュラマイシンアンモニウム標準品

化学名: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-[(2*S*,5*R*,7*S*,8*R*,9*S*)-2-[(2*S*,2'*R*,3'*S*,5*R*,5'*R*)-3'-[(2,6-Dideoxy-3,4-di-*O*-methyl-β-*L*-arabino-hexopyranosyl)oxy]octahydro-2-methyl-5'-[(2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-tetrahydro-6-hydroxy-3,5,6-trimethyl-2*H*-pyran-2-yl][2,2'-bifuran]-5-yl]-9-hydroxy-2,8-dimethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-7-yl]ethyl]tetrahydro-2-hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methyl-2*H*-pyran-2-acetic Acid Ammonium Salt
 CAS No.: 84878-61-5
 含量 (HPLC): 97.0% 以上
 外観: 白色、結晶性粉末~粉末
 備考: 抗生物質



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
032-21801	(±)-Cloprostenol Sodium Salt Standard	高速液体クロマトグラフ用	50mg	30,000
049-31481	Doxycycline Hyclate Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	12,000
137-16811	Maduramicin Ammonium Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	20,000

その他のポジティブリスト関連品目は下記 URL をご参照下さい。
http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/env/article/positivelist_1.htm

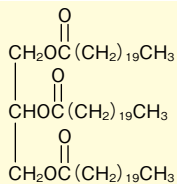
食品分析用 トランス脂肪酸



トリヘンイコサノイン標準品

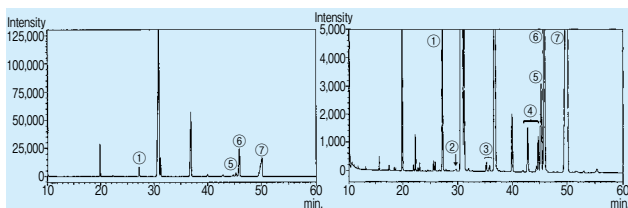
トランス脂肪酸は、植物油への水素添加によって製造されたマーガリンやショートニング、天然由来食品では肉類、乳製品などに含まれています。近年、トランス脂肪酸の摂取と心疾患のリスクとの関連が明らかにされており、栄養成分表示の一環としてトランス脂肪酸含有量の表示義務化が検討されています。炭素数 21 の飽和脂肪酸 (C21:0) で構成されたトリグリセライドであるトリヘンイコサノインはトランス脂肪酸の定量における内部標準物質として用いることができます (参照 AOCs Celh-05)。

[次頁に続く]



$\text{C}_{66}\text{H}_{128}\text{O}_6 = 1017.72$

分析例



[GC 分析条件]
 カラム: SP2560
 検出器: FID
 カラム温度: 175°C (50min.)
 検出器温度: 250°C
 試料気化室温度: 250°C
 キャリアーガス: ヘリウム
 カラム流量: 1.0mL/min.
 スプリット比: 100:1
 注入量: 1 μL ヘキサン溶液 (canola 油: 19.66mg/mL 内標 C21:0 = 2.10mg/mL)

①C18:0
 ②C18:1 *trans* isomers
 ③C18:2 *trans* isomers
 ④C18:3 *trans* isomers
 ⑤C20:1 *cis*
 ⑥C18:3 9*cis* 12*cis* 15*cis*
 ⑦C21:0 (内標)

(データご提供: 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 食品素材科学領域 都築 和香子 先生)

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
205-18501	Triheptacosanoic Standard	食品分析用	100mg	15,000

関連商品

メチルエステル化剤

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
029-06172	Boron Trifluoride Methanol Complex Methanol Solution	ガスクロマトグラフ用	25g	2,200
021-06171			400g	9,300

内部標準物質

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
084-08661	Heptadecanoic Acid Standard	食品分析用	100mg	6,000

トランス脂肪酸メチルエステル

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
133-16271	Methyl 9,12-Octadecadienoate Standard (mixture of <i>cis</i> - and <i>trans</i> -)	食品分析用	200mg	28,000
130-16281	Methyl 9,12,15-Octadecatrienoate Standard (mixture of <i>cis</i> - and <i>trans</i> -)	食品分析用	200mg	32,000

分析用カラム

コード No.	メーカーコード	品名	長さ	内径 (mm)	膜厚 (μm)	容量	希望納入価格 (円)
515-80721	054596	BPX90	100m	0.25	0.25	1本	195,000

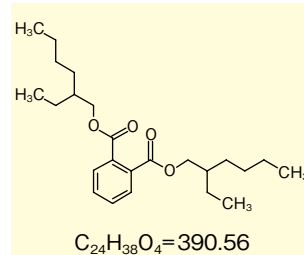
品目追加



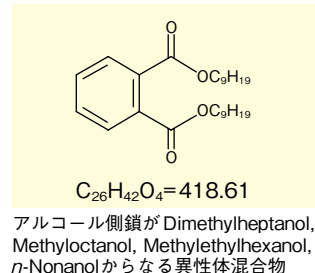
フタル酸エステル標準品

フタル酸エステルは、ポリ塩化ビニルのような合成樹脂の可塑剤として幅広く使用されています。おもちゃまたはその原材料の規格が平成22年9月6日付け厚生労働省告示第336号で一部改正され、フタル酸エステルの規制が強化されました。この改正は諸外国の動向を踏まえたもので、これまで規制されていた2種類のフタル酸エステル DEHP (フタル酸ビス (2-エチルヘキシル))、DINP (フタル酸ジイソノニル) に加え、新たに4種類 DBP (フタル酸ジ-*n*-ブチル)、BBP (フタル酸ベンジルブチル)、DIDP (フタル酸ジイソデシル)、DNOP (フタル酸ジ-*n*-オクチル) が規制の対象となりました。

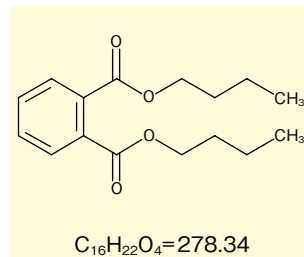
■ DOP標準品 [DEHP]



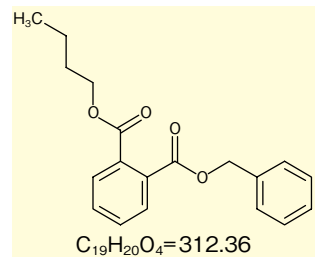
■ フタル酸ジイソノニル標準品 [DINP]



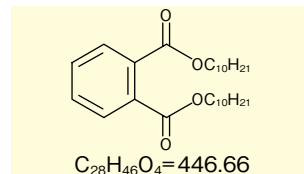
■ DBP標準品



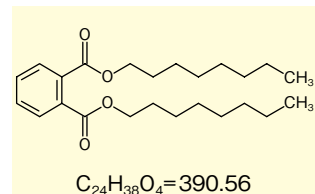
■ BBP標準品



■ フタル酸ジイソデシル標準品 [DIDP]



■ フタル酸ジ-*n*-オクチル標準品 [DNOP]



Bis(trimethylheptyl) Phthalate を主成分とする $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{OH}$ のフタル酸エステルからなる異性体混合物

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
041-16541	DOP Standard	フタル酸エステル試験用	1g	2,600
042-28801	Diisononyl Phthalate Standard	フタル酸エステル試験用	1g	4,000
047-16521	DBP Standard	フタル酸エステル試験用	1g	2,600
023-06371	BBP Standard	フタル酸エステル試験用	1g	4,100
048-31691	Diisodecyl Phthalate Standard	フタル酸エステル試験用	1g	10,000
044-28361	Di- <i>n</i> -octyl Phthalate Standard	フタル酸エステル試験用	1g	12,000

標準物質 新製品追加



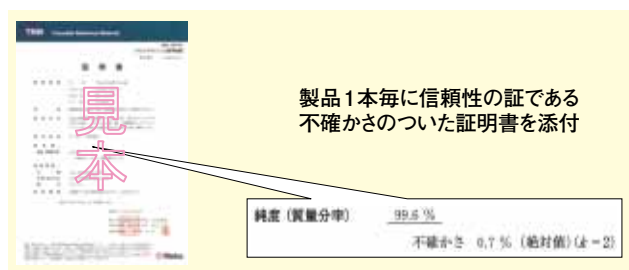
TRM (Traceable Reference Material)

当社では、独立行政法人産業技術総合研究所 計量標準総合センター (NMIJ) との共同研究により、SI トレーサブルな測定法と ISO ガイド 34 に基づく不確かさの評価法を導入し、計量トレーサビリティを確保した新たな標準物質 [TRM (Traceable Reference Material)] を残留農薬試験用の農薬を中心に数多く品揃えしております。

TRM シリーズは、NMIJ が国際単位系 (SI) にトレーサブルな測定方法で値付けした純度 (不確かさを含む) に、当社で均質性評価及び安定性評価等から得た不確かさを加えて標準物質の特性値を決定し、証明書付きの標準物質として供給しております。そのため、本標準物質の特性値は、NMIJ の分析値を通して SI にトレーサブルであり、計量トレーサビリティが表明できるものです。

特長

- 特性値として純度 (質量分率) 及び不確かさを記載した証明書を商品に添付
- 純度 (質量分率) は NMIJ トレーサブル
- 特性値の不確かさに、小分け時の均質性及び保存安定性による不確かさを付加



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
019-22431	Acephate Reference Material	TRM	100mg	9,000
016-22321	Alachlor Reference Material	TRM	100mg	9,000
013-22331	Anilofos Reference Material	TRM	100mg	17,000
019-22311	Asulam Reference Material	TRM	100mg	6,000
018-22261	Atrazine Reference Material	TRM	100mg	8,500
028-16331	Bensulfuron-methyl Reference Material	TRM	100mg	25,000
020-16391	Bensulide Reference Material	TRM	100mg	11,000
020-16891	Bentazone Reference Material	TRM	100mg	8,000
020-16271	Benthiocarb Reference Material	TRM	100mg	6,000

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
025-16341	Bethrodine Reference Material	TRM	100mg	10,000
022-16351	Bifenox Reference Material	TRM	100mg	10,000
027-16781	Bifenthrin Reference Material	TRM	100mg	18,000
027-16281	BPMC Reference Material	TRM	100mg	7,000
023-16901	Butamifos Reference Material	TRM	100mg	10,000
035-21771	Carbofuran Reference Material	TRM	100mg	12,000
038-21521	Carboxin Reference Material	TRM	100mg	12,000
036-20961	CAT Reference Material	TRM	100mg	5,000
038-21381	Chlorfenapyr Reference Material	TRM	100mg	12,000
033-21071	Chlorfluazuron Reference Material	TRM	100mg	10,000
035-21391	Chloro IPC Reference Material	TRM	100mg	8,000
037-20871	Chloroneb Reference Material	TRM	100mg	15,000
036-21181	Clothianidin Reference Material	TRM	100mg	20,000
035-21531	CNP-amino Reference Material	TRM	100mg	30,000
031-21251	Coumaphos Reference Material	TRM	100mg	18,000
030-21081	Cumyluron Reference Material	TRM	100mg	25,000
037-21231	Cymoxanil Reference Material	TRM	100mg	20,000
034-21241	Cyprodinil Reference Material	TRM	100mg	20,000
048-31331	Daminozide Reference Material	TRM	100mg	11,000
049-30881	DCMU Reference Material	TRM	100mg	7,000
049-30641	DEP Reference Material	TRM	100mg	12,000
044-30831	Diazinon Reference Material	TRM	100mg	8,000
041-31181	Diflubenzuron Reference Material	TRM	100mg	14,000
045-30861	Dimepiperate Reference Material	TRM	100mg	20,000
047-31661	Dimethyl Sulfone Reference Material	TRM	100mg	15,000
042-30871	Dithiopyr Reference Material	TRM	100mg	15,000
052-07841	Echlomezol Reference Material	TRM	100mg	12,000
058-07821	EPN Reference Material	TRM	100mg	13,000
059-07851	Esprocarb Reference Material	TRM	100mg	16,000
054-07801	Etofenprox Reference Material	TRM	100mg	5,000
053-08111	Ethylthiometon Reference Material	TRM	100mg	12,000
060-05501	Famoxadone Reference Material	TRM	100mg	20,000
063-05351	Flazasulfuron Reference Material	TRM	100mg	9,000
064-05761	Fludioxonil Reference Material	TRM	100mg	18,000
068-05421	Flufenoxuron Reference Material	TRM	100mg	13,000
066-05581	Flusulfamide Reference Material	TRM	100mg	15,000
065-05311	Flutolanil Reference Material	TRM	100mg	6,000
069-05711	Fthalide Reference Material	TRM	100mg	5,000
070-05541	Glyphosate Reference Material	TRM	100mg	8,000
097-05771	Imazosulfuron Reference Material	TRM	100mg	12,000
093-05871	Indanofan Reference Material	TRM	100mg	20,000
091-05671	Iprodione Reference Material	TRM	100mg	8,000
094-06021	Isofenphos Reference Material	TRM	100mg	12,000
094-05661	Isoprothiolane Reference Material	TRM	100mg	6,000
092-05961	Isoxaben Reference Material	TRM	100mg	11,000
097-05651	Isoxathion Reference Material	TRM	100mg	6,000
129-05841	Linuron Reference Material	TRM	100mg	10,000
134-15961	Malathion Reference Material	TRM	100mg	11,000
130-16801	Maleic Acid Reference Material	TRM	100mg	15,000
131-16191	MCP Reference Material	TRM	100mg	12,000
136-16021	MCPP Reference Material	TRM	100mg	15,000
133-16031	Mefenacet Reference Material	TRM	100mg	12,000
137-15951	MEP Reference Material	TRM	100mg	8,000
135-15991	Mepronil Reference Material	TRM	100mg	10,000
132-16001	Metalaxyl Reference Material	TRM	100mg	9,000
138-16601	Methomyl Reference Material	TRM	100mg	8,000
139-16631	Methyl Dimethyldithiocarbamate Reference Material	TRM	100mg	30,000
133-16411	Methyl Thioacetohydroxamate Reference Material	TRM	100mg	13,000
135-16591	MIPC Reference Material	TRM	100mg	9,000
139-16011	Molinate Reference Material	TRM	100mg	15,000

[次頁に続く]

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
135-16611	MPP Reference Material	TRM	100mg	9,000
139-16131	Myclobutanil Reference Material	TRM	100mg	16,000
148-08691	NAC Reference Material	TRM	100mg	8,000
148-08951	Napropamide Reference Material	TRM	100mg	11,000
164-23791	2,4-PA Reference Material	TRM	100mg	6,000
169-23621	PAP Reference Material	TRM	100mg	15,000
162-24071	PCP Reference Material	TRM	100mg	10,000
164-23811	Pendimethalin Reference Material	TRM	100mg	13,000
160-23911	cis-Permethrin Reference Material	TRM	100mg	10,000
165-24061	trans-Permethrin Reference Material	TRM	100mg	25,000
161-24281	Phosalone Reference Material	TRM	100mg	10,000
161-23821	Probenazole Reference Material	TRM	100mg	20,000
162-24191	Prochloraz Reference Material	TRM	100mg	15,000
165-23461	Procymidone Reference Material	TRM	100mg	13,000
164-24771	Profenofos Reference Material	TRM	100mg	10,000
169-24461	Propaphos Reference Material	TRM	100mg	22,000
162-23611	Propyzamide Reference Material	TRM	100mg	12,000
168-24291	Pyrazoxyfen Reference Material	TRM	100mg	13,000
167-23801	Pyributicarb Reference Material	TRM	100mg	9,500
168-23831	Pyridaphenthion Reference Material	TRM	100mg	6,000
166-24471	Pyrimethanil Reference Material	TRM	100mg	17,000
194-16001	Siduron Reference Material	TRM	100mg	12,000
198-15541	Silafluofen Reference Material	TRM	100mg	14,000
198-15281	Simetryn Reference Material	TRM	100mg	7,000
203-18161	Tebufenpyrad Reference Material	TRM	100mg	20,000
207-17841	Teflubenzuron Reference Material	TRM	100mg	13,000
200-18431	Tetraconazole Reference Material	TRM	100mg	10,000
209-18021	Thiacloprid Reference Material	TRM	100mg	16,000
206-17551	Thiamethoxam Reference Material	TRM	100mg	20,000
201-17501	Thiophanate Reference Material	TRM	100mg	20,000
204-17471	Thiuram Reference Material	TRM	100mg	5,000
203-17821	Tiadinil Reference Material	TRM	100mg	25,000
208-17491	Tolclofos-methyl Reference Material	TRM	100mg	7,000
200-17831	Triadimefon Reference Material	TRM	100mg	13,000
203-18421	Tricyclazole Reference Material	TRM	100mg	20,000
206-17811	Trifloxystrobin Reference Material	TRM	100mg	22,000
225-01751	Vinclozolin Reference Material	TRM	100mg	14,000
235-02411	Warfarin Reference Material	TRM	100mg	10,000
244-00841	XMC Reference Material	TRM	100mg	8,000

ひ素試験法用 特級 JIS K 9512 適合品

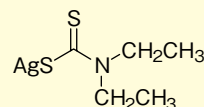


N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀

本品は、日本薬局方、食品添加物公定書に記載されているひ素試験法に用いる試薬です。N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀は JIS 規格品を使用するように記載されております。

同仁化学ではこの度、JIS Q 1000 自己適合宣言に基づき、JIS 特級規格適合品の取扱いを開始しました。

確かな品質の試薬で正確な試験結果を得るため、またコンプライアンス対応のためにも、この機会に JIS 規格適合品をぜひご採用下さい。



$$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCS}_2\text{Ag}=256.14$$

規 格

規格項目	規格値
性状	淡黄色の結晶または結晶性粉末
純度(滴定)	98.0%以上
ピリジン溶状	試験適合
ひ素分析適合性	試験適合
IRスペクトル	試験適合

製品概要

- 応用可能な金属：比色試薬として As, Sb
- 比色条件：As (ピリジン中 540 nm, 4~12 ppm)

【参考文献】

- 1) 日本薬局方, 第16改正.
- 2) JIS K 0101, 工業用水試験方法 (財団法人日本規格協会) (1998).
- 3) JIS K 0102, 工場排水試験方法 (財団法人日本規格協会) (2010).

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
340-09073	JS01	Silver N,N-diethyldithiocarbamate (JIS K 9512適合品)	1g	2,600
344-09071			5g	5,800

37版総合カタログ CHEMICALS 新発行 《2012年2月発行》

第37版総合カタログ(CHEMICALS)を発行します。

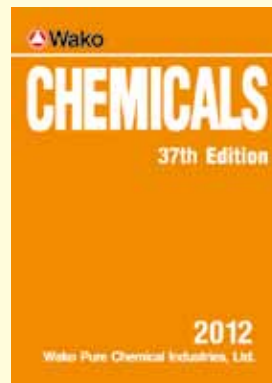
本カタログでは、有機試薬2,900品目、海外導入品1,500品目を含め合計約7,400品目を追加掲載し、合わせて約62,000品目を掲載しております。

新しく二段組みレイアウトを採用し、配置を工夫しました。また、ラインアップの充実した品目群には見出しを設けました。

* 当社発行のカタログは、ホームページでご紹介しております。

《カタログ構成》

1. 目次・序文
2. 本文
3. 用途別試薬
4. 契約取扱品
5. 機器・器材
6. 臨床検査薬
7. 化成品
8. CAS Registry Number
9. 和名索引



待望の Phos-tag® プレキャストゲル登場!!

スーパーセップ™ Phos-tag® (50μmol/l), 12.5%, 13ウェル

本品は、Phos-tag® アクリルアミドを添加したプレキャストゲルです。煩雑なゲル作製なしに、りん酸化タンパク質をりん酸化レベルに応じて分離可能です。また中性ゲルバッファーを採用しているため保存安定性に優れており、シャープなバンドが得られます。

特長

- りん酸化タンパク質をりん酸化レベルに応じて分離可能
- 分離が良くバンドがシャープ
- 長期保存可能 (6ヶ月)

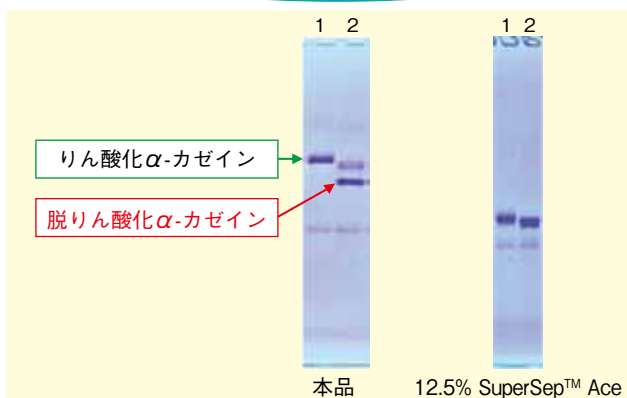


製品仕様

- プレートサイズ: 100 × 100 × 3 (mm)
- ゲルサイズ: 90 × 85 × 1 (mm)
- ウェル数: 13ウェル
- ウェル容積: 30 μl

データ

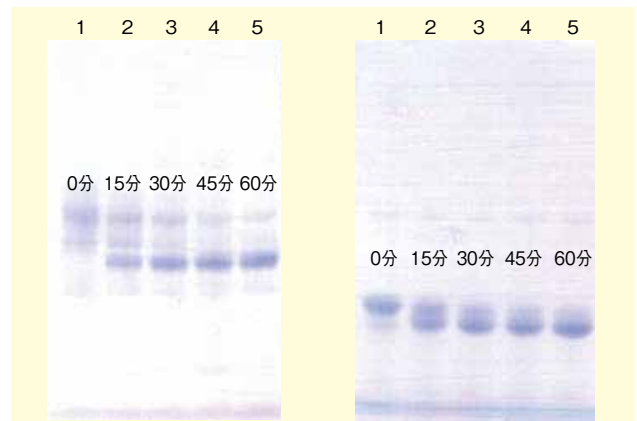
使用例 1 りん酸化タンパク質を分離!



[泳動用緩衝液] トリス-グリシン-SDS 泳動緩衝液
 [泳動試料] Lane 1: α-カゼイン
 Lane 2: 脱りん酸化α-カゼイン
 [泳動条件] 40mA 定電流 約35分
 [染色法] クイックCBB染色 [コードNo.299-50101]
 [脱色] メタノール-酢酸脱色液にて30分間脱色

α-カゼインをアルカリホスファターゼにて処理後、本品及び対照比較として12.5% SuperSep™ Ace [コードNo.199-14971] で泳動した。その結果、脱りん酸化によるバンドシフトが確認できた。

使用例 2 りん酸化レベルにより分離が可能!



本品 12.5% SuperSep™ Ace

[泳動用緩衝液] トリス-グリシン-SDS 泳動緩衝液
 [泳動試料] Lane 1: β-カゼイン (AP 処理、0分)
 Lane 2: β-カゼイン (AP 処理、15分)
 Lane 3: β-カゼイン (AP 処理、30分)
 Lane 4: β-カゼイン (AP 処理、45分)
 Lane 5: β-カゼイン (AP 処理、60分)
 [泳動条件] 35mA 定電流 約60分
 [染色法] クイックCBB染色 [コードNo.299-50101]
 [脱色] 脱イオン水 (電子レンジ処理)

β-カゼインを経時的に脱りん酸化処理を行った。脱りん酸化されたβ-カゼインのバンドが経時的に増加していることが認められた。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
195-16391	SuperSep™ Phos-tag® (50μmol/l), 12.5%, 13well	電気泳動用	5枚	30,000

関連商品

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
058-07681	EasySeparator™	電気泳動用	1セット	45,000

ウエスタンブロットの二次抗体代替品!!

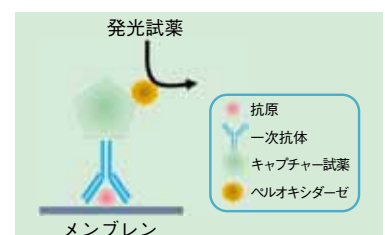
マルチキャプチャー HRP

本品は、抗体のFc領域を認識するタンパク質にHRPを標識した抗体検出試薬です。ウエスタンブロットにおいて二次抗体と同様に使用できます。一次抗体の免疫動物に依存せず、多数の抗体と反応できます。

注意: マウス IgG₁ については検出が弱い場合があります。その際はキット付属の増感試薬 (マウス用) をご使用下さい。

特長

- ほぼすべての抗体を検出*
- 一次抗体の免疫動物に依存しない
- 従来の二次抗体と同感度以上
- ロット間差が少ない



* ヤギIgGについては検出しにくい傾向があります。

[次頁に続く]

キット内容

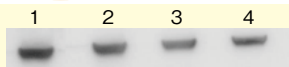
	291-71801 (10回用*)	297-71803 (40回用*)
キャプチャー試薬	50 μ l	200 μ l
20 \times 反応バッファー	10ml	40ml
増感試薬(マウス用)	50 μ l	200 μ l

*: 希釈倍率を2,000倍とした場合の使用回数です。

データ

使用例 1

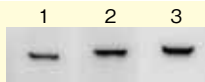
高感度!!



一次抗体: 抗 FLAG, ウサギ, ポリクローナル抗体 (0.5 μ g/ml)
 Lane 1: マルチキャプチャー HRP (5,000 倍希釈)
 Lane 2: マルチキャプチャー HRP (10,000 倍希釈)
 Lane 3: マルチキャプチャー HRP (20,000 倍希釈)
 Lane 4: HRP 標識抗ウサギ IgG, ポリクローナル抗体 (10,000 倍希釈)
 検出試薬: イムノスター®LD [コード No. 296-69901]
 露光時間: 1 秒

使用例 2

マウス抗体への増感作用



一次抗体: 抗 FLAG, マウス IgG₁, モノクローナル抗体 (1 μ g/ml)
 Lane 1: マルチキャプチャー HRP (2,000 倍希釈)
 Lane 2: マルチキャプチャー HRP (2,000 倍希釈)
 増感試薬 (マウス用)
 Lane 3: HRP 標識マウス IgG, ポリクローナル抗体 (5,000 倍希釈)
 [コード No.018-23643]
 検出試薬: イムノスター®LD [コード No. 296-69901]
 露光時間: 1 秒

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
291-71801	Multi Capture HRP	プロット用	10 回用	照会
297-71803			40 回用	照会

心不全の研究に!

りん酸化リアノジン受容体 抗体

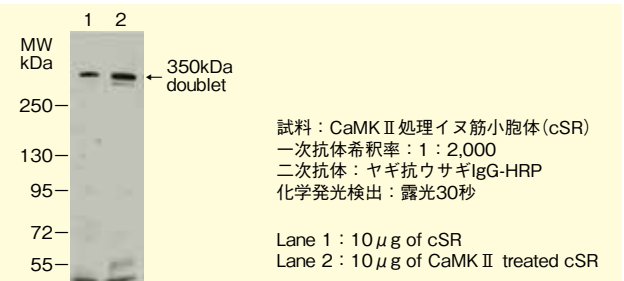


リアノジン受容体 (RyR2) は、興奮収縮連関 (EC カップリング) において中心的な役割を担う心筋の Ca²⁺ チャンネルです。PKA や、CaMK II による過剰なりん酸化による機能変化が、心不全の発症に深く関与していることが報告されています。

Anti-Phospho-RYR2(Ser-2808) Affinity Purified Antibody

- 形状: 凍結乾燥品
- Buffer 組成: 0.1 mol/l Tris-citrate pH 7.4 with 20% v/v stabiliser solution
- 免疫原: Synthetic peptide conjugated to keyhole limpet haemocyanin
- 免疫原/エピトープ配列: YNRTRRIS(PO₃H₂)QT₂₈₁₀
- 抗体精製法: プロテイン G アフィニティー精製
- 交差性: イヌ、ラット、ヒツジ

データ

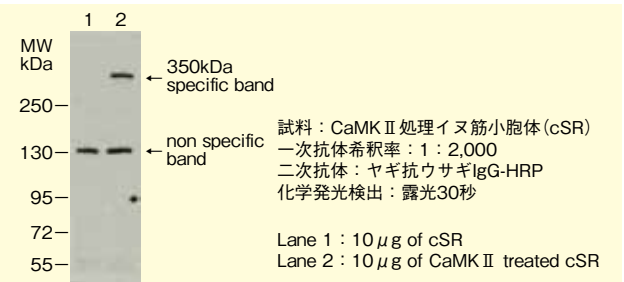


CaMK II 処理によって RyR2 (Ser-2808) のりん酸化が亢進された。

Anti-Phospho-RYR2(Ser-2814) Affinity Purified Antibody

- 形状: 凍結乾燥品
- Buffer 組成: 0.1 mol/l Tris-citrate pH 7.4 with 20% v/v stabiliser solution
- 免疫原: Synthetic peptide corresponding to amino acids surrounding the phosphorylated serine residue at position 2814 of RYR 2 (human). Sequence corresponds exactly to Ser-2815 in rabbit. Sequence in mouse & rat differ at one residue (V 2815I), however antibody recognises both sequences.
- 免疫原/エピトープ配列: TSQVS(PO₃H₂)VDAAH₂₈₁₉
- 抗体精製法: プロテイン A アフィニティー精製
- 交差性: イヌ、マウス、ヒト

データ



CaMK II 処理によって RyR2 (Ser-2814) がりん酸化された。

コード No.	メーカーコード	品名	適応	容量	希望納入価格(円)
517-89821	A010-30AP	Anti-Phospho-RYR2 (Ser-2808) Affinity Purified	WB	100 μ l	139,100
514-89831	A010-31AP	Anti-Phospho-RYR2 (Ser-2814) Affinity Purified	WB	100 μ l	139,100

関連商品

コード No.	メーカーコード	品名	適応	容量	希望納入価格(円)
510-89791	A010-12AP	Anti-Phospholamban (Ser-16) Affinity Purified	WB	50 μ l	77,800
513-89801	A010-13AP	Anti-Phospholamban (Thr-17) Affinity Purified	WB	100 μ l	77,800
510-89811	A010-14	Anti-Phospholamban Affinity Purified	WB, ELISA, IF	20 μ g	77,800
517-91411	A010-25AP	Anti-SERCA2 Phospho Serine-38 Affinity Purified	WB, ELISA	50 μ l	77,800

WB: ウエスタンブロット、IF: 免疫蛍光顕微鏡

抗原賦活化液 免疫染色の向上に Wako イムノセイバー

本品は、ホルマリン固定組織の抗原賦活化液として用います¹⁾。ホルマリン固定された組織はタンパク質間でメチレン架橋を形成し、抗原性が損なわれることが知られています²⁾。本品を使用することで抗原性が回復し、染色性が向上します。従来の緩衝液による加温法では、抗原により反応条件（温度、時間、pH、緩衝液の種類）を検討する必要がありましたが、本品は、同じ条件で幅広い抗原を賦活化することができます。

特 長

- 抗原の賦活化に最適
免疫染色性の向上
- 同条件で安定した効果
従来のような反応条件の検討が不要

組 成

10% シトラコン酸ナトリウム水溶液

使用法

蒸留水または脱イオン水で本品を200倍希釈します。98℃まで加熱し、脱パラフィン後の切片を98℃で45分間浸します。その後、3回PBSで5分間洗浄し、免疫染色操作を行って下さい。

使用例

■ ヒトすい臓のSNAP-25免疫染色



抗原賦活化なし

イムノセイバー処理

【参考文献】

- 1) Namimatsu, S., Ghazizadeh, M. and Sugisaki, Y. : *J. Histochem. Cytochem.*, **53**, 3 (2005).
- 2) D'Amico, F., Skarmoutsou, E. and Stivala, F. : *J. Immunol. Methods*, **341**, 1 (2009).

コードNo.	品 名	規格	容量	希望納入価格(円)
097-06192	ImmunoSaver	免疫組織染色用	25mℓ	7,500

組織固定液 品目追加

ブアン液

ザンボニ液

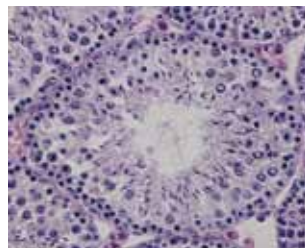
組織固定液として新たに2品目をラインアップしました。

ブアン液は、浸透力が強く比較的早く組織が固定されます。また、弱い脱灰作用を有しており胎児の骨組織においては脱灰せずに薄切が可能です。内分泌組織を固定する際にご利用下さい。

ザンボニ液は、免疫組織染色を行う際の固定液としてご利用下さい。

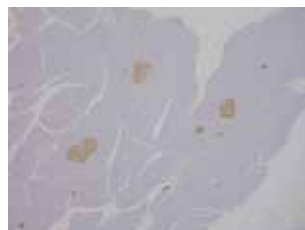
デ ータ

■ ブアン液固定 マウス精巣 HE染色(×40)



1. 浸漬固定9時間
2. 脱ピクリン酸
3. 脱水・脱アルコール
4. パラフィン包埋
5. 薄切、HE染色

■ ザンボニ液固定 ラット膵臓 インスリン免疫染色(×4)



1. 振盪固定4時間
 2. 脱ピクリン酸
 3. 脱水・脱アルコール
 4. パラフィン包埋
 5. 薄切・免疫染色
- 発色基質：DAB
核染色：ヘマトキシリン

コードNo.	品 名	規格	容量	希望納入価格(円)
023-17361	Bouin Solution	病理研究用	1ℓ	8,000
263-01991	Zamboni Solution	病理研究用	1ℓ	8,500

関連商品

コードNo.	品 名	規格	容量	希望納入価格(円)
062-01661	10% Formalin Neutral Buffer	組織固定用	1ℓ	2,100
060-01667			20ℓ	10,000
069-02391	15% Formalin Neutral Buffer	組織固定用	1ℓ	2,100
067-02397			20ℓ	10,000
060-01721	20% Formalin Neutral Buffer	組織固定用	1ℓ	2,100
068-01727			20ℓ	10,000
133-10311	Mildform® 10N	病理研究用	1ℓ	2,500
131-10317			20ℓ	12,000
132-14301	Mildform® 15N	病理研究用	1ℓ	3,100
130-14307			20ℓ	17,500
136-10041	Mildform® 20N	病理研究用	1ℓ	2,900
134-10047			20ℓ	16,000
034-17711	Carnoy Solution	組織固定用	1ℓ	6,200

脱灰液

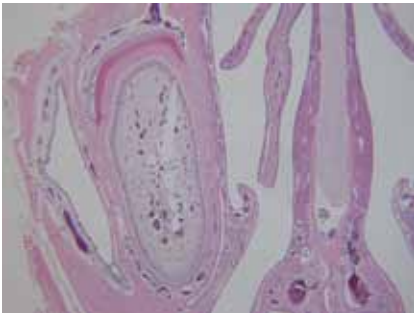


モールス液

モールス液は、中性 EDTA 溶液と比べ8倍程度速く脱灰ができ、免疫染色や *in situ* hybridization においても EDTA と遜色がないことが報告されています^{1,2)}。骨組織や石灰化巣、石灰沈着部の薄切片作製の際にご使用下さい。

データ

■ モールス液処理したラット鼻腔 HE 染色 (× 2)



- 10% 中性緩衝ホルマリン液で振盪固定7日間
- 脱灰4日間
- 切り出し・水洗
- 脱水・脱アルコール
- パラフィン包埋
- 薄切・HE 染色

〔参考文献〕

- 1) Shibata, Y., Fujita, S., Takahashi, H., Yamaguchi, A. and Koji, T. : *Histochem. Cell Biol.*, **113**, 153 (2000).
- 2) Morse, A. : *J. Dent. Res.*, **24**, 143 (1945).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
135-17071	Morse Solution	病理研究用	1ℓ	7,500

関連商品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
089-07675	10% Hydrochloric Acid (for Decalcification)	病理研究用	500mℓ	2,300
062-04025	5% Formic Acid (for Decalcification)	病理研究用	500mℓ	2,500
146-07075	8% Nitric Acid (for Decalcification)	病理研究用	500mℓ	2,800
112-00651	Kalkitox™	病理研究用	1ℓ	4,300
047-21911	Decalcifying Solution A	病理研究用	1ℓ	4,400
041-22031	Decalcifying Solution B	病理研究用	1ℓ	5,200
205-14905	5% Trichloroacetic Acid Solution (for Decalcification)	病理研究用	1ℓ	3,000
196-11985	5% Sodium Sulfate Solution (for Decalcification)	病理研究用	500mℓ	3,000

糖尿病の研究に



アルドースレダクターゼ, ヒト, 組換え体(昆虫細胞発現), 溶液

本品は、ヒト筋肉細胞由来のアルドースレダクターゼ (EC 1.1.1.21) の全コーディング領域を含む cDNA をバキュロウイルス-昆虫細胞系で発現した酵素で、ヒト筋肉及び網膜組織から抽出精製した酵素と同等の機能を有します。

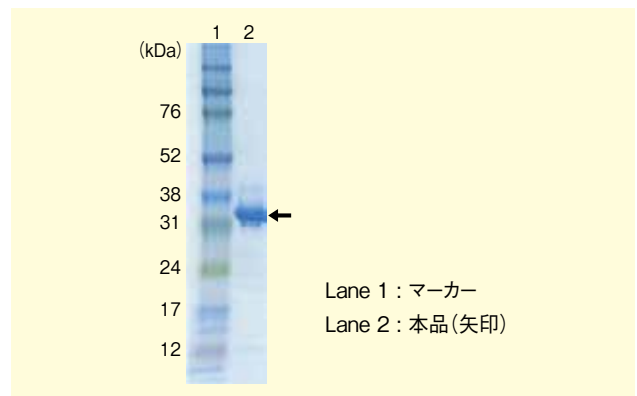
アルドースレダクターゼは、糖尿病における各種合併症の出現組織に存在しており、合併症に深く関与しているとされています。

製品概要

- 形状 : 5 mmol/ℓ DTT, 50 v/v% Glycerol, 50 mmol/ℓ Phosphate buffer
- pH : 7.0
- 分子量 : 約 34 kDa
- 起源 : Insect cells expressed human aldose reductase
- 活性 : 1.0 unit/mℓ
- 単位の定義 : 1 分間に 1 μmol の NADPH を消費する酵素量を 1 unit とする。

データ

■ SDS-PAGE 後に CBB 染色した結果



本品は、SDS-PAGE にて、約 34 kDa の位置にバンドを確認しています。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
012-23761	Aldose Reductase, Human, recombinant (expressed in Insect Cells), Solution	細胞生物学用	0.4units	48,000

関連商品

アルドースレダクターゼ阻害剤

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
195-12491	Sulfuretin	生化学用	20mg	20,000
017-18681	Alrestatin	生化学用	10mg	18,000
017-19421	AD-5467	生化学用	500mg	10,000

新製品ラインアップ



TGF-β 受容体阻害剤

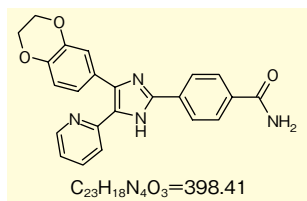
TGF-β (transforming growth factor-β) は、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3 の3種類が存在するペプチドです。TGF-β は、アクチビン、BMP (bone morphogenetic protein) を含む類似構造をもつ因子群により TGF-β ファミリーを構成しており、細胞増殖、分化、発生、アポトーシスの制御などの多種多様な細胞機能に関与しています。細胞内において TGF-β のシグナル伝達には1型受容体 (TGF-βR1) 及び2型受容体 (TGF-βR2) が関わっており、転写因子である Smad タンパク質のリン酸化によって仲介されます。

TGF-β 受容体やシグナル分子の異常により線維症やがんなどのさまざまな疾患が進展することが明らかとなっています。そのため、それらの阻害剤はがんなどの治療に有効性が期待されています。

D4476

D4476 は、カゼインキナーゼ1 (CK1) 及び TGF-β1 型受容体 (ALK5) に対する強力かつ選択的な ATP 競合阻害剤です。部位特異的リン酸化反応や FOXO1a の核排除を抑制します。

- 含量 (HPLC) : 98.0% 以上
- IC₅₀ = 0.3 μmol/l (CK1α), 0.5 μmol/l (ALK5)
- CAS No. : 301836-43-1



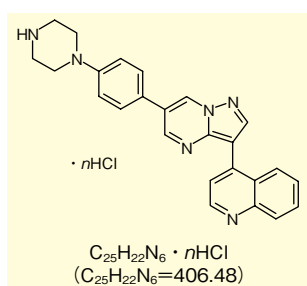
【参考文献】

- 1) Bain, J. *et al.* : *Biochem. J.*, **408**, 297 (2007).
- 2) Rena, G. *et al.* : *EMBO Rep.*, **5**, 60 (2004).

LDN193189 塩酸塩

LDN193189 塩酸塩は、BMP I型受容体である ALK2 及び ALK3 に対する阻害剤です。Smad1、Smad5、Smad8 のリン酸化を阻害します。BMP シグナルは発生を調節し、成熟組織で重要な生理学的役割を果たします。

- 含量 (HPLC) : 98.0% 以上
- IC₅₀ = 40.7 nmol/l (ALK2)



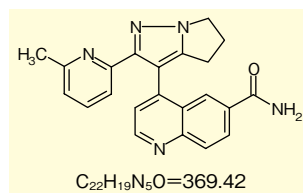
【参考文献】

- 1) Hao, J. *et al.* : *ACS Chem. Biol.*, **5**, 245 (2010).

LY2157299

LY2157299 は、TGF-β1 型受容体の選択的かつ強力な阻害剤です。ALK5 キナーゼに作用します。

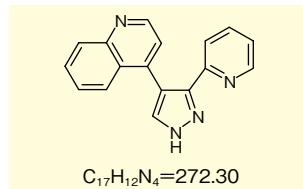
- 含量 (HPLC) : 98.0% 以上
- CAS No. : 700874-72-2



LY364947

LY364947 は、TGF-β1 型受容体 (TGF-βR1、TβR1、ALK5) の選択的 ATP 競合阻害剤です。TGF-β 依存性のマウス線維芽細胞 NIH 3T3 の細胞成長及びミンク肺細胞中の転写活性を阻害します。

- 含量 (HPLC) : 98.0% 以上
- IC₅₀ = 59 nmol/l (TGF-βR1)
- CAS No. : 396129-53-6



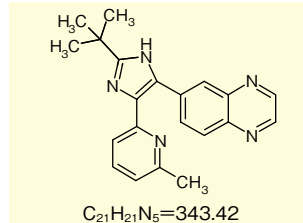
【参考文献】

- 1) Sawyer, J. S. *et al.* : *J. Med. Chem.*, **46**, 3953 (2003).

SB525334

SB525334 は、TGF-β1 型受容体 (ALK5、TGF-βR1) の選択的阻害剤です。TGF-β1 誘導による Smad2/3 の活性化、核局在化及び腎臓細胞における mRNA 発現を阻害します。

- 含量 (HPLC) : 97.0% 以上
- IC₅₀ = 14.3 nmol/l (ALK5), 58.5 nmol/l (ALK4)
- CAS No. : 356559-20-1



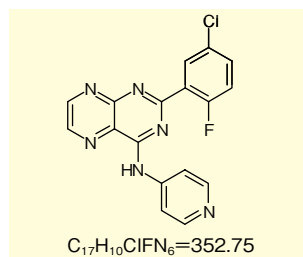
【参考文献】

- 1) Grygielko, E. T. *et al.* : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**, 943 (2005).

SD208

SD208 は、TGF-β1 型受容体の ATP 競合阻害剤です。抗炎症及び抗腫瘍活性を示します。

- 含量 (HPLC) : 97.0% 以上
- IC₅₀ = 48.5 nmol/l (TGF-βR1)
- CAS No. : 627536-09-8



【参考文献】

- 1) Kapoun, A. M. *et al.* : *Mol. Pharmacol.*, **70**, 518 (2006).

[次頁に続く]

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 046-31991	D4476	細胞生物学用	1mg	26,000
NEW 124-06011	LDN193189 Hydrochloride	細胞生物学用	2mg	43,000
NEW 120-05991	LY2157299	細胞生物学用	2mg	30,000
NEW 123-05981	LY364947	細胞生物学用	5mg	25,000
NEW 196-16321	SB525334	細胞生物学用	5mg	28,000
NEW 193-16331	SD208	細胞生物学用	5mg	24,000

関連商品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
018-22521	A-83-01	細胞生物学用	2mg	16,000
014-22523			10mg	55,000
012-23021	ALK5 Inhibitor	細胞生物学用	1mg	20,000
194-15521	SB431542 <i>n</i> -Hydrate	細胞生物学用	5mg	18,000
190-15523			25mg	75,000

サイトカイン

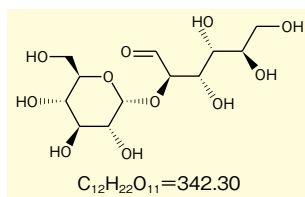
コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
205-16541	Transforming Growth Factor- β 1, Human, recombinant 【TGF- β 1】	細胞生物学用	5 μ g	39,000
201-16543			1mg	照会
205-16661	Transforming Growth Factor- β 2, Human, Insect Cells recombinant 【TGF- β 2】	細胞生物学用	5 μ g	39,000
205-18361	Transforming Growth Factor- β 3, Human, recombinant 【TGF- β 3】	細胞生物学用	10 μ g	39,000

食品研究に コジビオース



本品は、Sucrose phosphorylaseを用いて、スクロースとグルコースから酵素合成された二糖類です。低う蝕性であり、ビフィズス菌増殖作用を有するため、新規な食品素材としての利用が期待されています。

- 外観：白色、結晶性粉末～粉末
- 含量(HPLC)：98.0%以上
- 溶解性：水に可溶
- CAS No.：2140-29-6



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
110-00951	Kojibiose	生化学用	5mg	5,500
116-00953			25mg	20,000

抗酸化作用物質

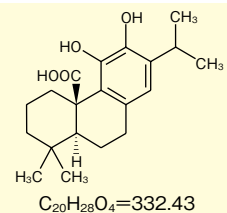


ポリフェノール類

■ カルノシン酸

カルノシン酸は、ローズマリーの主要成分の一つであるポリフェノール類であり、高い抗酸化作用を示します。また、脳虚血による障害を抑制することが報告されており、アルツハイマー病やパーキンソン病などの予防や治療への応用が期待されています。

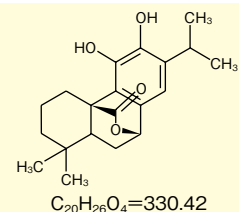
- 溶解性：メタノールに可溶
- CAS No.：3650-09-7



■ カルノソール

カルノソールは、抗酸化作用を示すポリフェノール類で、ローズマリーなどの成分の一つです。近年、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の予防や治療への応用の可能性についても研究されています。

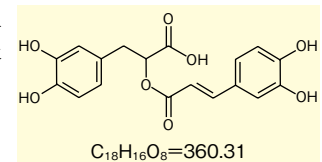
- 含量(HPLC)：97.0%以上
- 溶解性：メタノールに可溶
- CAS No.：5957-80-2



■ ロスマリン酸

ロスマリン酸は、ローズマリー、シソ、レモンバームなどのシソ科の植物に含まれるポリフェノール類です。抗酸化作用を示し、アレルギー症を緩和する作用が知られています。

- 含量(HPLC)：96.0%以上
- 溶解性：エタノールに可溶
- CAS No.：20283-92-5



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 039-22151	Carnosic Acid	細胞生物学用	50mg	24,000
036-22161	Carnosol	細胞生物学用	1mg	8,500
032-22163			5mg	34,000
182-02691	Rosmarinic Acid	細胞生物学用	50mg	8,000
188-02693			500mg	48,000

東京大学大学院 薬学系研究科 臨床薬学教室 竹尾 浩史

第27回 Wako ワークショップ「記憶の形成と障害～基礎から臨床まで」が2011年11月22日に東京・品川のコクヨホールにて開催されました。脳や記憶の研究は実験系の制約が大きく、研究者は近年になって初めて分子レベルから個体レベルまでを関連づける方法を見出し始めた段階にあります。今回のワークショップでは、第一線で活躍されている9人の先生方がそれぞれの最新の成果について講演されました。

はじめに、本ワークショップを総合企画されました高井義美先生（神戸大学大学院・医学研究科）からご挨拶がありました。がんと認知症という2つの大きな社会問題に対して、比較的研究が遅れていた認知症についても近年急速に研究が進んできたことを指摘され、今回のワークショップの背景をまとめられました。

最初の演者、宮川剛先生（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所）は「神経機能と精神疾患の関わり～精神疾患の中間表現型候補としての未成熟歯状回」というタイトルで講演されました。「なぜ精神疾患の研究は難しいのか？」という問いに対してヒトの精神疾患の定義や表現型が曖昧であることを指摘され、発想を転換してマウスの

行動解析を起点とした研究を発表されました。140系統以上の操作されたマウスの行動等を網羅的に解析され、例えば α CaMKIIヘテロ欠損マウスにおいて「活動量の波」などの明確で再現性の高い表現型を発見されました。この行動異常は「未成熟歯状回 = iDG (immature dentate gyrus)」によって引き起こされ、その他多くのマウス系統においても共通する表現型であることを示されました。重要なことに、ヒトの統合失調症においてもiDGの存在が示唆され、疾患治療への応用が期待される内容でした。

続いて松崎文雄先生（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター）は「神経幹細胞の自己複製とニューロン形成の機構」というご講演のなかで、高等な脳の形成がどのようにプログラムされているかについて発表されました。脳の発生においては、神経前駆細胞が非対称分裂により自身と分化したニューロンを生み出していますが、この現象はダイナミックな空間的制御を受けています。松崎先生はマウス脳のスライスカルチャーを使ったライブイメージングによって発生過程を精緻に観察し、明確なデータをもって従来の論争を決着させました。すなわち、縦

方向（上皮と垂直方向）に細長い前駆細胞が縦に割れるように分裂し、突起をもつ側が前駆細胞の性質を保つことを明らかにされました。興味深いことに、マウスでは希少な「乱れた」非対称分裂の様式が脳室帯外（OSVZ）の神経幹細胞を生じることを発見され、これらが霊長類を含む高度な脳において重要であることを示唆されました。

続いて仲嶋一範先生（慶應義塾大学・医学部）は「大脳新皮質形成の分子・細胞機構」というタイトルで講演され、発生段階における大脳の層構造形成において「後輩」のニューロンが「先輩」のニューロンを追い越す“inside-out様式”の機構について発表されました。まず仲嶋先生は、先輩ニューロンと後輩ニューロンを別の色で光らせることなどを可能にする子宮内電気穿孔法を開発されました。この方法により後輩ニューロンが追い越しの最終段階において、リーリン (reelin) というタンパク質を手がかりに樹状突起を縮める、興味深い動きをする様子を示されました。また、第IV層のニューロンの機能は分化した時点では決まっておらず、移動した位置によって規定されていることを示されました。ニューロンの空間的配置



総合企画の高井 義美 先生



会場風景



宮川 剛先生



松崎 文雄先生



仲嶋 一範先生



富樫 英先生



岡部 繁男先生



河西 春郎先生



井上 英二先生



影山 龍一郎先生



岩坪 威先生

の重要性と面白さを感じさせるご講演でした。

ランチタイムをはさみ、午後はシナプス形成の機構に深く切り込む講演が四つ続きました。まず富樫英先生（神戸大学大学院・医学研究科）が「細胞接着分子によるシナプス形成の分子機構」というタイトルで講演され、上皮細胞にも見られる細胞接着機構がシナプスにおいても重要であることを発表されました。ネクチン-アフィニン系の接着分子はシナプスの物理的な結合に関わる puncta adherentia junction (PAJ) に局在し、いずれの欠損マウスでもシナプス形成が強く障害されることが示されました。また、軸索に局在するネクチン1と樹状突起に局在するネクチン3のキメラ分子を発現させると、ニューロンが絡まり合うという興味深い表現型を発見されました。ネクチンファミリーのいくつかはヒトの神経疾患との関連も指摘されており、これまで注目の多かったシナプス伝達部だけでなく、物理的接着構造が重要であることを示されました。

続いて岡部繁男先生（東京大学大

院・医学系研究科）は「生体内におけるシナプス分子の挙動」というタイトルで講演され、生きているマウスの脳でシナプスを観察する研究について発

表されました。「スライスカルチャーではスパイン（樹状突起のシナプスを形成する棘突起）が活発にターンオーバーするのに対し、成体脳ではそれが

第27回 Wako ワークショップ 記憶の形成と障害～基礎から臨床まで

開催日：平成23年11月22日（火）

場所：コクヨホール

総合企画：神戸大学大学院・医学研究科 教授 高井 義美 先生

プログラム

開会挨拶

はじめに

〈セッションI〉

『神経機能と精神疾患の関わり

～精神疾患の中間表現型候補としての未成熟歯状回～』

藤田保健衛生大・総合医科学研究所

『神経幹細胞の自己複製とニューロン形成の機構』

理研CDB

『大脳新皮質形成の分子・細胞機構』

慶應大・医

（昼 食）

〈セッションII〉

『細胞接着分子によるシナプス形成の分子機構』

【座長】 東大院・医

『生体内におけるシナプス分子の挙動』

神戸大院・医

『スパインシナプスによる学習の分子基盤』

東大院・医

『γ-セクレターゼによるスパイン形成制御機構』

東大院・医

（コーヒーブレイク）

〈セッションIII〉

『成体脳でのニューロン新生の意義と分子機構』

【座長】 東大院・医

『認知症研究の現状と課題』

京大・ウイルス研究所

おわりに

東大院・医

閉会挨拶

神戸大院・医

和光 純 葉

神戸大院・医 高井 義美

【座長】 東大院・医 河西 春郎

宮川 剛

松崎 文雄

仲嶋 一範

【座長】 東大院・医 岩坪 威

神戸大院・医 富樫 英

東大院・医 岡部 繁男

東大院・医 河西 春郎

カン研究所 井上 英二

【座長】 東大院・医 岡部 繁男

京大・ウイルス研究所 影山龍一郎

東大院・医 岩坪 威

神戸大院・医 高井 義美

和光 純 葉

Wako ワークショップ 見聞録

見られない」という謎を解明するため、岡部先生は幼年期のマウスの脳で生きたままスパインを観察する系を開発されました。その結果、スライスカルチャーに供与する幼年期の脳では、個体においても活発にターンオーバーしながらシナプスを増加させることが分かりました。また一方で成年期はそのダイナミクスが減少することも確認され、当初の謎を解決されました。さらにこの実験系を活用して、自閉症モデルマウスではスパインのターンオーバーが活発になるものの、PSD95分子のダイナミクスが悪くなることを発見されました。生きたまま脳の内部の微細構造を観察できるという、脳科学研究の新しい世界を示すご講演でした。

河西春郎先生（東京大学大学院・医学系研究科）は「スパインシナプスによる学習の分子基盤」というタイトルで講演され、スパインの形態変化の性質を決める分子機構について発表されました。「スパインの形態変化は隣接するスパインに伝播するのか？」という問いに答えるため、2光子顕微鏡を観察のツールとしてだけでなく、局所刺激のツールとして利用する方法を確立されました。これにより狙った場所でのみグルタミン酸やGABAを生成させたり、特定のタンパク質を光らせることができます。この結果、スパインの増大は限局されるのに対し、スパインの縮小は隣接するスパインに伝播することを明確に示されました。さらに、この不思議なちがいを説明する分

子基盤に関しても深く追究され、コフィリン分子のリン酸化や拡散とアクチンの連関を示されました。このように微細なレベルでの介入実験により、分子レベルの変化とニューロンの性質とが結びつくことが印象的でした。

続いて井上英二先生（株式会社カン研究所・神経領域）は「 γ -セクレターゼによるスパイン形成制御機構」というタイトルで講演され、アルツハイマー病に関わる新しいプレイヤーEphA4について発表されました。 γ -セクレターゼはアルツハイマー病患者脳に蓄積する「アミロイド β 」というペプチドを産生するプロテアーゼとして注目されていますが、脳においては別のタンパク質を介してシナプス形成に関わることが分かっていました。そこで井上先生はシナプスにおける γ -セクレターゼの生理的な基質として、新たにEphA4というタンパク質を同定されました。EphA4は幼年期マウスにおいてはリガンド刺激によってスパインを退縮させるのに対し、成年においては神経活動に従って切断を受け、シナプス形成を促進することを示されました。さらにこの機能がアルツハイマー病では失われていることを示され、アルツハイマー病におけるシナプス病理の新たな分子機構を提案されました。

コーヒーブレイクをはさみ、影山龍一郎先生（京都大学ウイルス研究所・増殖制御学研究分野）は「成体脳でのニューロン新生の意義と分子機構」というタイトルで講演されました。これまで成体脳でのニューロン新生を抑制する方法は正常組織を破壊するものが多かったのに対し、影山先生はマウスの遺伝学・薬理学的操作を組み合わせ非侵襲的に抑制する方法を開発されました。このマウスの解析から、成体におけるニューロン新生は海馬・歯状回ではニューロンの総数を増加させ、側脳室～嗅球では多くのニューロンの入れ替わりを生じていることを示されま

した。ニューロン新生をしないマウスでは、海馬・歯状回の神経の減少に対応して空間記憶能力が悪化しました。一方嗅球神経の減少に関連する機能としては、基本的な嗅覚記憶に問題はないものの、高度な嗅覚応答行為（例えば天敵に対する忌避行為、異性に対する性行動など）に障害があることが示されました。さらにニューロン新生はNotchシグナル系が担っていることを示され、ヒト疾患への応用についても示唆されました。

最後に岩坪威先生（東京大学・医学系研究科）は「認知症研究の現状と課題」というタイトルで講演され、アルツハイマー病における分子病理学の歴史に触れたうえで、最新の知見と試みについて説明されました。アルツハイマー病は初期症状あるいは無症候時においてもニューロンの病理が進行していること、さらにその前段階でアルツハイマー病特有のアミロイド病理が進行していることを説明され、発症前にいかに対応するかが重要であることを強調されました。この課題に対する試みとして、アミロイド病理のPETによるイメージング、MRI、生化学データと共に臨床症状を追跡するAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative=ADNIという大規模臨床観察研究の現状についても説明されました。

最後に高井義美先生はそれぞれの分野での研究の進展を踏まえ、今後は大学と企業の共同研究を押し進め、「日本発」の神経系疾患治療を実現する強い期待と意欲を伝えられ、本ワークショップをまとめられました。

私事となりますが、私は東京大学の岩坪威先生の下でアルツハイマー病の研究を行っている経緯で見聞録を書かせていただくことになりました。非常にハイレベルな研究を勉強させていただく機会となり、ご講演された先生方と和光純薬の皆様に厚く御礼申し上げます。



当社展示風景

小竹 無二雄 (1894.9.9~1976.9.18)

(公益財団法人) サントリー生命科学研究財団・生物有機科学研究所 (元・副所長、専務理事) 納谷 洋子

1. 生い立ち

小竹無二雄は明治27年(1894)9月9日に現・富山市荒町で四男一女の長男として生まれ、「菊の節句」に芽出度いと大変祝福されたが、幼少期に父君が事業につまずいて旭川に移住し母君が小学校の教鞭をとって家計を支えたという。旭川中学を卒業後、母君の激励により上京、昼間は大塚の陸軍兵器庫で“ダンビラ磨き”の臨時工として働きながら夜間学校で勉学に励むために往復17kmの道を毎夜歩き、食をつめての生活が続いた。何度か職を変えたのち縁あって大城戸家の書生になり転機が訪れて、東京での受験が可能であった鹿児島第七高等学校造士館を受験した。官報を見て合格を知り一円のお金を懐に入れて独立独歩、苦闘の苦学生の途がスタートした。教科書を買うことが出来ず友人たちが遊ぶ時間に教科書を借りて勉強する生活の中で、つんつるてんの袴を纏い破れた運動靴から足の親指を硯かしていた姿は、当時の学生寮舎監・久保田温郎教授(久保田尚志教授の父君)の眼に焼きついて格別の温情薫陶を授かり、工学系から理学系へと変更する運命的な岐路となって、真島利行教授(日本近



図2. 喜寿を迎えられた小竹先生(1970年)

代有機化学の祖)がおられた東北帝国大学理科大学化学科への進学を果たすことが出来た。生来の聡明さに加えて強固な意志、勤勉な努力、強靱な肉体、良き指導者との出会いがあったこそ、理系大学への進学が経済的に恵まれた子弟にのみ許された時代に異例とも言える化学者の第一歩が踏み出されたのである。その厳しい道のりが恩義を蒙った人々に対しては終生報い、他者を尊ぶ人間的な思いやりを培ったことは言うまでもない。

絹代婦人と結婚(1921)した翌年には令息宏志(金沢大学理学部名誉教授)氏が誕生し、ドイツ留学を経て東京住まいとなった。大阪帝国大学への赴任後は大阪の「気楽さ」を口にされることが多く、ハンチングに羊皮の背広でパイプ愛用というおしゃれな姿が目に残っている。

2. 研究の道のり

東北大学理学部化学科の3年生として真島研究室での卒業研究はアコニットアルカロイドの分離精製に始まったが、時を経ずしてインドールアルカロイド研究の一端を担うトリプトファンの合成研究に移って大きな成果を挙げた。3年間でトリプトファン、インドールエタノールアミン、およびロー

マ紫などの合成を完成してドイツ化学会誌に4報を報告している。これは当時の国際基準からみても優れた結果であり、トリプトファンの研究は後年のストリキニンをはじめ一連のアミノ酸研究に繋がっている。

都市ガス導入以前の日本の研究事情では、結晶誘導体に導いての元素分析を行うのに1gが必要で、七輪の炭火上で燃焼管を加熱して分析するのが常であった。MSやNMRの台頭によって元素分析を行わない時代が来るとは正に想定外であり、煩雑な手作業によって研究成果を挙げるまでには長い道のりと時間を要したのである。近代文明の恩恵を享受した者には想像を超える研究者の姿であり、焦土と化した敗戦日本を経験した人々、さらに東日本大震災を経験した人々へのエールでもある。

卒業後は3年間に涉って設立当初の理研研究生として仙台の真島研究室で仕事を続け、理研留学生としてドイツに留学した(1923~1925)。第一次世界大戦後で日本の貨幣価値が高い時代の幸運に恵まれたとも言えよう。フライブルグ大学のHeinrich Wieland教授の教室で与えられたテーマはモルフィンの構造決定であった。緻密で正確な実験結果によって絶大な信頼を博し、この研究生活の実りであるWieland-Kotakeの構造式は世界的な注目を浴びて、後年ドイツ・バイエルン学士院会員やドイツ科学学士院会員に推された礎になった。

帰国後、東京の理研・真島研究室でガマ毒の研究を開始して多成分を単離精製、部分構造を提出して学位を取得した(1928)。大阪帝大に理学部が創設(1931)されて真島教授が理学部長に就任し、有機化学教室(理学部化学科第二講座)には小竹教授が赴任(1931~1955)してストリキノンの研究に着手すると共にガマ毒の研究を続行した。当時の先端技術とも言えるアルミナのカラムクロマトグラフィーを



図1. 第七高等学校造士館時代の小竹先生(1917年頃)



図3. 京都にてRobert Robinson教授と小竹先生 (1953年)

駆使して多数の成分を単離精製し、それらの構造式を提出した (1936～1939)。のちに構造式は改定されたがガン毒研究の体系化が始まる最初の研究として評価され、一連の研究で日本化学会真島賞 (1941)、帝国学士院賞 (1944) を受章した。研究対象は広範で、トリプトファン関連 (9報)、ガン毒類 (20報)、サポニン類 (7報)、アルカロイド類 (28報)、アミノ酸代謝産物 (12報)、フラボノイド関連物 (12報)、アセチレン誘導体 (12報)、揮発成分類 (33報)、新規方法論関連 (29報) などがある。

3. その他の活動

毎日3時の起床に始まって机に向かい、さらに自然を観察して午前7時頃に始まる研究室での仕事を終えてのち遅くまで執筆活動を行うという超人的とも言える生活を楽しんだ。「有機化学」(1932) は当時の日本で唯一の化学教科書であり「改定版上、下」(1937, 1938)、「新版上、中、下」(1949～1951) を始め「実験法」などの著書、ならびに立案企画された「実験化学講座」(1956～1959)、続編 (1964～67) などなど多数の監修本もあり、恩恵を蒙った人は実に多い。また余暇には随

筆集や画集などの創作活動を行ったので、多技に亘る出版物が残されている。

その他、履歴書に記された経歴には、満鉄撫順炭坑研究所関係 (1938)、日本化学会真島賞 (1941)、財・日東理化学研究所設立 (1942)、帝国学士院賞 (1944)、財・食品化学研究所 (現・サントリー生命科学財団) 理事長 (1946～1976. 9. 18)、大阪市立大学工学部創設、理工学部長 (1949～1955)、財・醸造科学研究所所長 (1955～1962)、大阪大学、大阪市立大学を定年退職、大阪有機化学研究所設立 (1955)、ドイツ・バイエルン学士院会員 (1958)、ドイツ科学学士院会員 (1958)、日本化学会会長、日本学術会議員 (日本化学会・会館の建設) (1959)、大阪府科学教育センター所長 (1962)、第3回国際天然物討論会議長 (1964, IUPAC)、日本学士院会員 (1974) などがあるが、特筆すべきはパイオニア的な発想である。敗戦後初めて日本で開かれた第3回IUPAC (1964) では、日本の化学、農芸化学、薬学の3学会を取りまとめて学際的な「天然物討論会」が日本にも定着し、日本の学術水準の高さが世界で評価される結果に繋がった。因みに、第1回IUPACはシドニー (1960) に始まり国際会議として2年毎に開催されている。

事ある度に辞表を懐にした孤高の人柄は人を呼び、多数の後継者が育成された。研究の指導ではドイツ留学の教えを大切にされ「Etwas Neues?」の言葉を座右の銘とされ、大阪帝大在任中は祝日である11月3日に学術講演と、研究室内でまとまった研究に対する賞の授与が行われていた。以下に門下生の大学教授を列举するが、産業界重鎮や関連研究従事者は数えるに違ないので割愛させて頂く。

久保田尚志 (阪市大・理) 森幸次郎 (鹿大・理) 湯川泰秀 (阪大・産研) 目武雄 (阪市大・理) 荻谷彬 (立教大・理) 福井憲二 (広島大・理) 新保

正樹 (関西大・工) 中川正澄 (阪大・理) 中崎昌雄 (阪大・基礎工) 畠山英夫 (帝塚山大) 山口八郎 (広島大・工) 佐々木大象 (阪市大・医) 川瀬義之 (富山大・理) 芝哲夫 (阪大・理) 三輪外史郎 (阪市大・理) 納谷恵三 (関西学院大・理) 藤野明 (阪市大・理) 長谷綱男 (鹿児島大・理) 松浦輝男 (京大・工) 三角莊一 (阪大・産研) 市川信孝 (神戸商船大) 乾利成 (阪大・教養) 山口正雄 (和歌山大・医) 花房昭静 (阪大・産研) 原田馨 (筑波大・化) 林雄二 (阪市大・理) 阿部滋弘 (横浜大・工) 荒川久雄 (徳島教育大・理) 川口真一 (阪市大・理) 小竹宏志 (金沢大・理) 木檜章 (京都工繊大) 富田裕 (新潟薬大) 中原昭次 (阪大・教養) 中村暢夫 (阪市大・理) 三輪保三郎 (鹿児島大・理) 村井不二男 (愛知医大) [称号略]

4. その後

初期の師弟関係では特に学生の健康に留意され、週1回は実験室を閉じて運動することを勧められたと聞く。今でも10人余の方々が集まる一門の同窓会 (爾汝会: 俺とお前の間柄) では学生に対する暖かい思いやりや細やかな心配りなどの懐かしい話題が多く出るが、諸般の事情から本稿は第二世代の筆者に託された。

定年退職後 (1955～) は醸造科学研究所、大阪有機化学研究所 (阪市大) などの研究室で以前と同様に実験を楽しまれ、執筆活動にも勤しまれたが、「助手」の立場に配慮され早朝出勤を遠慮して定時に仕事を始める努力をされていたことが懐かしい。筆者は卒業と同時に先生との幸運な出会いに恵まれて職を与えられ20年余を側近に過ごしたので、幾つかのエピソードを記すことをお許し頂きたい。

当時の社会 (1955頃) では大卒女子雇用の場に恵まれなかったが、深いご理解によって助手に選ばれて研究テーマとして「梅の花の香り」が与え



図4. 大有機化学研究所にて実験中の小竹先生（1968年）、三角壮一阪大名誉教授提供

られた。しかし、分別抽出後に官能基別に結晶誘導体に変換して元素分析して化学構造を同定するという古典的な手法では、非結晶性の未知微量成分の構造を推定あるいは決定することは非常に困難であった。風流を楽しむ風土の中で梅の花を大量に採集するのも難題であり3年間の努力は空しく、恐る恐るネガティブデータを報告すると10分後にはテーマが変更された。「エトバス ノイエス」など毎日は無いよね」と言われた言葉から報告の大切さを悟るには時間が必要であった。このように研究の進展と解決法は体験的に教えられたが、実験技術については濾紙の折り方、天秤の使い方までをチェックされて注意点を述べられた。こんな細心の気配りにも関わらず、実験台上の多数の小さなフラスコにラベルが貼ってないのは「助手」泣かせで、平行移動の掃除には特別の注意が必要であった。先生ご自身は置き場所を覚えていたと言われたが、稀に大量の洗い物が出たから全てを記憶されていたとは思えない。

当時は日本化学会会長を勤められた多忙な時期であったが、実験の合間には化学者の問題点や利点などを非常に具体的（実名で）に経験談として話されたこともある。研究のモラルについては特に厳しく「説明の誤りは許されるが、実験の誤りは許されない」と言われた言葉には重いものがある。

Wieland-Kotakeの証明実験が正しかったにも関わらず、こじつけの結果から推定したGulland-Robinson式が採用された（1925）事例を念頭においての言葉である。後日、両研究グループによる別々の実験で上記証明実験の正確さが確認（1926）されたことが化学に対する基本精神として門下生に伝承されている。説明を基本におく現代化学者への警笛と受け止めたい。

私的な事柄では「言うなよ」と人懐こい笑顔で口止めされたりもした。思い返せば、師弟関係を超えて父親のように社会人としての大切な事柄を多く教えられた。数年後には私の留学先を手配されて休職という恩恵までを頂戴し、のちの転職時にも「助手」としてお供することになった。訪問者には必ず「助手」としてご紹介頂いたが、「助手」は学位取得直後から「共同研究者」という紹介に変わった。このような厳しいけじめは感慨深いショックでもあり、一人前という自覚を植え付けられた時である。

国際会議などでは、ご夫人方のお供を仰せつかって多くの知見や心得を学ぶ機会を得た上、研究者の立場で交流の礎も与えられた。「共同研究者」が恐れもなく研究テーマ推進上の考えを述べると、その具体化に力を注いで下さった。研究材料として1tの「ポップ」が入手できたのも「地の利、時の運」と同時に大きなご尽力の賜物で



図5. Bernt Witkopf教授（NIH）、佐治敬三（門下生1942年卒、元サントリー社長）と共に（1970年）

あった。国際会議などで報告する機会がしばしば与えられて、帰国後「どうだった？」「大勢の方に握手して頂きました」「良くやった」という会話で全てが通じる状態になった後でも「これ調べてみて」と、ご自身で研究材料を採集して持参されたことも多い。ご自宅の「蠟梅」が最後の共同研究であり、結果のご報告から時を経ず永遠の別れを迎えて、余りの気落ちから報文にするまでに時間を要してしまったのは懐かしいながらも苦い思い出として残っている。生涯を研究に尽され、産業界、芸能芸術界の方々や寿司職人さんとも親しい交流関係があったことは随筆の端々に残されており、常人では果たせぬ夢を全うされて82歳（1976）の生涯を閉じられた。

終わりに

執筆にあたっては、久保田尚志先生の著書「素描」（1977）並びに小竹先生の随筆「八十路」（遺稿：1976）を始めとして門下生諸氏のお話などを基にした。ここに厚く御礼申し上げる。さらに、久保田先生の記述（一部略）：「良い仕事とは発想の独創性（先見性）、時機の判断（展開の合理性と飛躍と独自性）そして結果の後世への影響力の大きさで判断するという点から考えて、わが国の合成有機化学の草創期に大きく貢献した小竹先生への敬意と感謝をささげる。」を特記する。

血清・血漿 (Serum・Plasma) microRNA抽出キット



マイクロRNA エキストラクター® SP キット

本キットは、主にヒト及び実験動物（マウス、ラットなど）の血清・血漿から microRNA を抽出するキットです。フェノールやクロロホルムなどの劇物を使用せず、タンパク質分解酵素とカオトロピック剤、スピнкаラムを組合せて血清・血漿中の microRNA を簡便かつ高効率に取得することができます。



特長

- 血清・血漿から microRNA 抽出できる
- 高い microRNA 抽出効率
- フェノール・クロロホルム 不要!!

キット構成

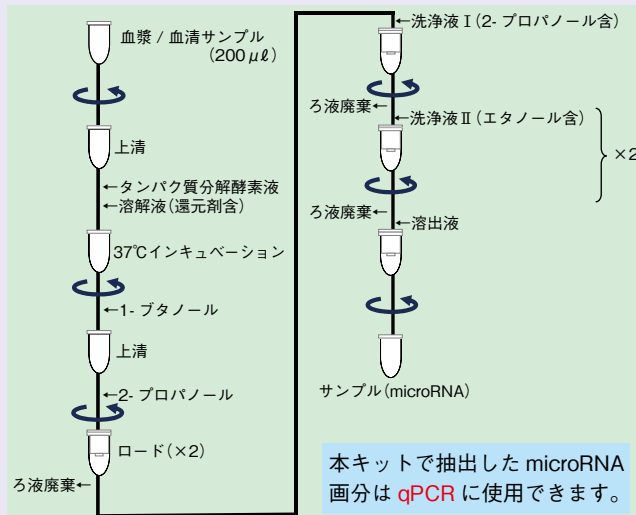
- 溶解液 20ml × 1本
- 還元剤 60 μl × 1本
- タンパク質分解酵素液 600 μl × 1本
- 促進剤 600 μl × 1本
- 洗浄液 I 12ml × 1本
- 洗浄液 II 22.5ml × 1本
- 溶出液 4ml × 1本
- スピнкаラム / 2ml チューブ 50セット

※ 下記試薬が別途必要です。

1-ブタノール [コードNo. 022-16035]、2-プロパノール [コードNo. 168-21675]、エタノール [コードNo. 054-07225]

※ 血漿の抗凝固剤は、EDTA またはくえん酸を使用して下さい。ヘパリンを使用すると、RNA 抽出後の PCR による検出を阻害することがあります。

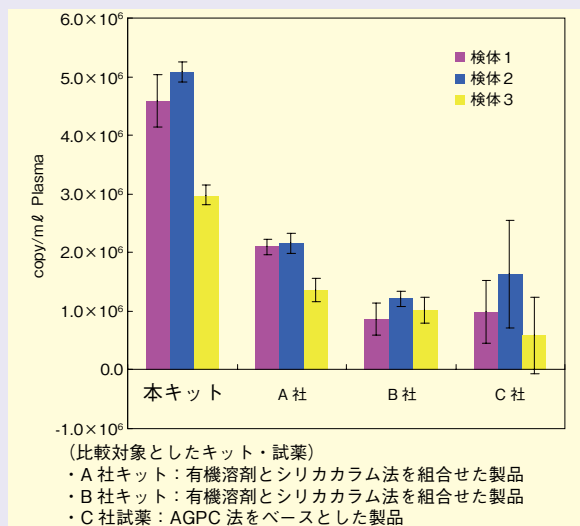
プロトコール概要



本キットで抽出した microRNA 画分は qPCR に使用できます。

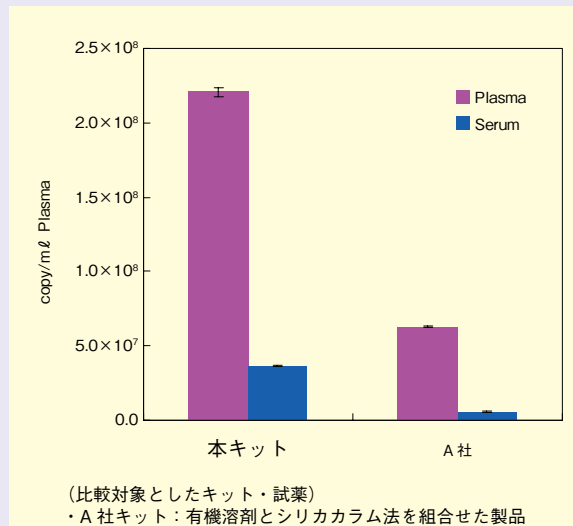
使用例

正常ヒト血漿からの抽出・内在性 hsa-miR-16 定量



従来の抽出方法より高い抽出効率を確認しています。

ラット血清・血漿からの抽出・内在性 rno-miR-16 定量



実験動物サンプルからの抽出も可能です。

抽出した RNA 画分は、Real Time PCR [TaqMan® MicroRNA Assays] (ライフテクノロジーズ社) を用いて定量しています。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
295-71701	microRNA Extractor® SP Kit	遺伝子研究用	50回用	45,000

記載されている試薬は、試験・研究の目的にのみ使用されるものであり、「医薬品」、「食品」、「家庭用品」などとしては使用できません。

記載希望納入価格は本体価格であり消費税などが含まれておりません。

和光純薬時報 Vol. 80 No. 1
 2012年1月15日発行
 発行責任者 上田 衡
 編集責任者 大西礼子
 発行所 和光純薬工業株式会社
 〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号
 TEL.06-6203-3741 (代表)
 URL <http://www.wako-chem.co.jp>
 印刷所 共進社印刷株式会社

● 和光純薬時報に対するご意見・ご感想はこちらまでお寄せ下さい。
 E-mail jiho@wako-chem.co.jp

● 製品に対するお問合せはこちらまでお寄せ下さい。
 Please contact us to get detailed information on products in this journal.

■ 和光純薬工業株式会社 (Japan) <http://www.wako-chem.co.jp>
 フリーダイヤル (日本のみ) 0120-052-099 / Tel 81-6-6203-3741
 フリーファックス (日本のみ) 0120-052-806 / Fax 81-6-6201-5964
 E-mail labchem-tec@wako-chem.co.jp

■ Wako Overseas Offices :
 ・ Wako Chemicals USA, Inc. <http://www.wakousa.com>
 Toll-Free (U.S. only) 1-877-714-1920
 Head Office (Richmond, VA) : Tel 1-804-714-1920 / Fax 1-804-271-7791
 Los Angeles Sales Office (Irvine, CA) : Tel 1-949-679-1700 / Fax 1-949-679-1701
 Boston Sales Office (Cambridge, MA) : Tel 1-617-354-6772 / Fax 1-617-354-6774
 ・ Wako Chemicals GmbH <http://www.wako-chemicals.de>
 European Office (Neuss, Germany) : Tel 49-2131-311-0 / Fax 49-2131-311100