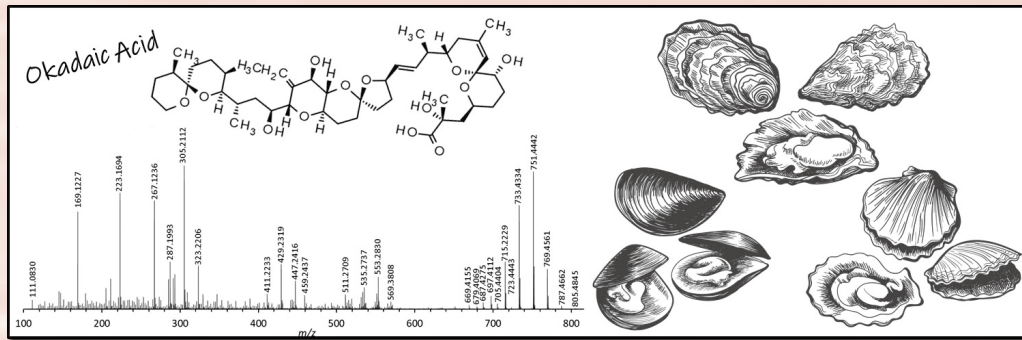


和光純薬時報

January 2021
Vol.89 No.1



【総説】

「下痢性貝毒オカダ酸群と分析用標準物質」

鈴木 敏之…………… 2

〈テクニカルレポート〉

「iCell®へパトサイトを用いた胆汁酸排泄評価」

石田 誠一…………… 6

【連載】

〈ミクログリア研究の最前線—基礎から臨床へ—〉

「第3回 脳内貪食細胞の謎に迫る」

河野 玲奈、池谷 裕二、小山 隆太…………… 8

〈遺伝子解析 新技術とその応用〉

「第3回 1細胞シーケンス技術」

鈴木 絢子、鹿島 幸恵、鈴木 穰…………… 10

【百年前の化学】

「1921年の化学を顧みて」

桜井 弘…………… 24

【製品紹介】

環境・分析

マリントキシン関連製品……………	5
0.05mol/L硫酸……………	13
パラオキシ安息香酸エステル類……………	13
人工海水……………	13
高速アミノ酸分析計用 PH/PF 緩衝液シリーズ……………	14
アミノ酸混合標準液……………	14
無承認無許可医薬品等 分析用試薬……………	15
ポジティブリスト関連農薬標準品……………	15

有機合成

架橋型修飾核酸……………	16
Umicore CX31, CX32……………	16
重水素化合物……………	18
パーフルオロアルキルスルホニルイミド化合物……………	19

培養

iCell®肝細胞関連製品……………	7
ペプトン・トリプトン……………	20
ウシ胎児血清 (FBS)……………	21

遺伝子

Single Cell RNA-Seq 受託解析……………	12
Exosome-Depleted FBS……………	22
抗 CD9, ラットモノクローナル抗体 (77B), ビオチン結合	
抗 CD81, ラットモノクローナル抗体 (9B)……………	22
スーパーセップ™ エースミニ……………	23

細胞生物

YNT-1310・2H ₂ SO ₄ ……………	23
抗 BDNF 抗体……………	28

【お知らせ】

キャンペーンのご案内…………… 17

下痢性貝毒オカダ酸群と分析用標準物質

国立研究開発法人水産研究・教育機構 水産技術研究所 環境・応用部門 水産物応用開発部 鈴木 敏之

1 はじめに

貝毒など海洋生態系の自然毒の多くは有毒プランクトンにより生産され、食物連鎖を介して魚介類に蓄積される。ホタテガイやカキなどの二枚貝は、プランクトンを餌としているため、餌としたプランクトンの中に有毒プランクトンが含まれていると毒を蓄積して毒化する。毒化した二枚貝をヒトが喫食することにより貝中毒を発症するが、有毒プランクトンが生産する原因毒により、中毒症状は様々である。貝毒などの海洋生物毒は無味無臭で極めて微量で強い毒性を示すため、毒化した二枚貝を味覚により識別することはできない。有毒プランクトンが発生すれば、その海域の全ての二枚貝が毒化すると考えてよいが、二枚貝種により、毒に対する代謝や蓄積動態が異なるため、主要毒や毒化の程度については一様ではない。二枚貝のほか、ロブスター、カニ、セイヨウトコブシ、ホヤなども毒化し、食中毒の原因となる事例も報告されている。ロブスターやカニなどの甲殻類は、毒化した二枚貝を捕食して毒化することが知られている。

下痢性貝毒オカダ酸 (okadaic acid : OA) 群は、麻痺性貝毒と並び、食品衛生上、最も重要な貝毒である。本稿では、OA 群の化学的性状や機器分析法について概説する。また、機器分析等で利用する二次標準物質についても触れたい。

2 下痢性貝毒オカダ酸(OA)群の化学的性状

OA は 2 種類のカイメンの哺乳類に対する毒性が発端となり単離され、その化学構造は 1981 年に報告された¹⁾ (図 1)。OA の名称は、単離されたクロイソカイメン *Halichondria okadai* の学名に由来している。OA は炭素数 38 の脂肪酸であり、多数のポリエー

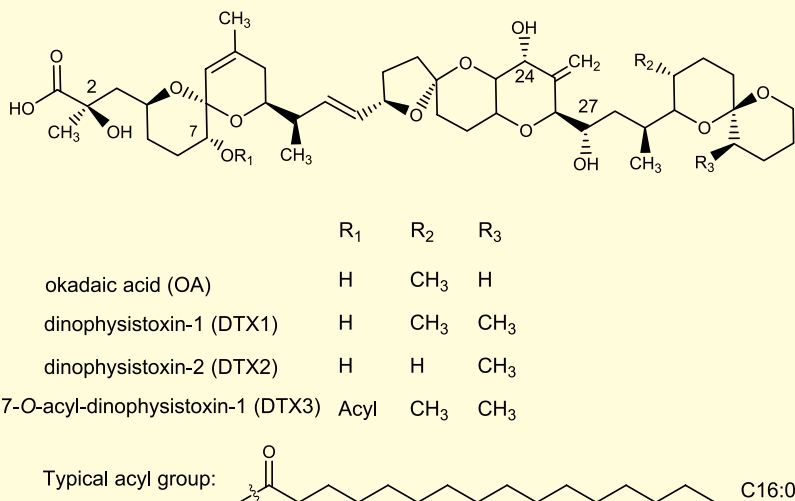


図 1. 主要なオカダ酸群の化学構造

テル結合を分子内に有する脂溶性化合物である。OA はメタノール、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタンのような有機溶媒に高い溶解性を示す。17 個のキラル中心を分子内に有し、それらは 2*R*、4*S*、7*R*、8*R*、12*S*、13*R*、16*R*、19*S*、22*R*、23*S*、24*R*、26*S*、27*S*、29*S*、30*S*、31*R*、34*S* である。また、3 つのスピロケタール構造を有していることも構造的な特徴の一つである。紫外吸収はなく、分子内のヒドロキシ基とカルボキシ基により、3450、1740、1080、880 cm⁻¹ において赤外吸収がみられる。1 位カルボキシ基と 24 位のヒドロキシ基の水素結合により、環状構造をとることが知られている。

OA 群が貝毒として知られるようになった発端は、1970 年代後半にわが国の東北地方沿岸でムラサキガイの喫食により発生した貝中毒である。新しいタイプの二枚貝中毒として報告され²⁾、その中毒症状に因み下痢性貝中毒と命名された。OA の化学構造の決定から 1 年遅れて、1982 年に中毒原因物質がムラサキガイから単離され、その化学構造は、OA の 35 位がメチル化された 35-methyl OA であることが解明された³⁾。この化合物はジノフィシストキシン 1 (dinophysistoxin-1 :

DTX1) と命名され、下痢性貝中毒の原因毒として知られるようになった。その後、ヨーロッパで発生した下痢性貝中毒の原因毒として OA が同定され、OA も下痢性貝毒として知られるようになった。1992 年にはアイルランドで毒化したムラサキガイから新たに類縁体が単離され、その化学構造は OA の異性体である 35(*S*)-methyl 31-demethyl OA であることが明らかになり、ジノフィシストキシン 2 (dinophysistoxin-2 : DTX2) と命名された⁴⁾。上述した OA、DTX1、DTX2 の 7 位ヒドロキシ基にパルミチン酸 (16 : 0)、ミリスチン酸 (14 : 0)、パルミトレイン酸 (16 : 1) などの脂肪酸がエステル結合した毒は二枚貝の代謝物である⁵⁻⁷⁾。これらはジノフィシストキシン 3 (dinophysistoxin-3 : DTX3) と総称される。その他に 1 位カルボキシ基にジオール類がエステル結合したジオールエステルも有毒プランクトンから発見されている^{8,9)}。

毒化した二枚貝をヒトが摂取すると下痢 (92%)、吐き気 (80%)、嘔吐 (79%)、腹痛 (53%) などの症状を発症する²⁾。ヒトの最低発症量は OA と DTX1 に換算すると、それぞれ 48、38 μg となる¹⁰⁾。OA 群は、セリン / スレオニンプロテインホスファターゼ

(serine/threonine protein phosphatase 1 and 2A : PP1, PP2A) に結合し、プロテインホスファターゼの活性を阻害する¹¹⁾。PP2A 及び PP1 の阻害作用により、リン酸化タンパク質が過剰に蓄積され、細胞の調節機能に支障をきたし、このことが OA の下痢原性に関与していると考えられている。興味深いことに 1 位カルボキシ基のメチルエステルには、プロテインホスファターゼの阻害作用がみられず、活性の発現にはカルボキシ基のほかに 2 位、7 位、24 位、27 位のヒドロキシ基が重要であることが知られている¹²⁾。アルツハイマー病の患者には、過剰リン酸化タウタンパク質が蓄積されることが主要な病理学的な特徴として知られている。また、過剰リン酸化タウタンパク質が神経細胞内に蓄積し、このことがシナプス数の減少などを誘発し、記憶障害を引き起こすと考えられており、プロテインホスファターゼの活性を阻害することにより、過剰リン酸化タウタンパク質の蓄積を誘発する OA 群は、アルツハイマー病の研究ツールとしても注目されている¹³⁾。T84 細胞及び Caco2 細胞の単層培養細胞シートを用いた実験では、OA 群により腸管における細胞間隙を介する傍細胞経路の透過性が増加することが示されており、OA 群の下痢原性に関与しているのは、傍細胞経路の透過性の増加であることが示唆されている¹⁴⁾。さらに、OA 群には発ガン促進作用があることも知られている¹⁵⁾。一方、OA 群のマウスに対する経口投与による病理学的観察では、小腸における液体の貯留、粘膜固有層の損傷が観察される¹⁶⁾。

3 OA 群の分析法

CODEX の「活及び生鮮二枚貝の規格 (CODEX STAN 292-2008)」で示されている OA 群の基準値は 0.16mg OA 当量 /kg 可食部であり、わが国でもこの値を基準値として採用してい

る。2015 年に厚生労働省が例示した下痢性貝毒 OA 群の検査法は LC/MS/MS 法である。OA 群は脂溶性であるため、試料はメタノールにより抽出される。LC 分離条件は、分析用カラムとして、C8 や C18 逆相分配セミアミカラムを用い、水とアセトニトリルにギ酸とギ酸アンモニウムを添加した 2 液移動相のグラジエント溶出である¹⁷⁾。わが国も含め多くの国で採用している OA 群の検査法では、OA、DTX1、DTX2 の脂肪酸エステルである DTX3 をアルカリ加水分解により遊離の OA、DTX1、DTX2 に変換し、エステル毒も含めた一括定量を行っている。イオンチャンネルは陰イオンモードで [M-H]⁻ を Q1 で選択し、コリジョンセル Q2 で不活性ガスと衝突させることにより、分子イオンを開裂させ、生じたフラグメントイ

ン m/z 255 を Q3 で選択するトリプル四重極 MS/MS 検出である。陰イオンモードにより得られる MS/MS スペクトルはその構造からは予想できないほどシンプルであり (図 2)、ベースピークは m/z 255 のイオンピークである。このイオンを Q3 で選択することにより、高感度かつ再現性の高い定量が可能である。わが国の二枚貝の主要毒は、DTX1 とその脂肪酸エステルである DTX3 であるため⁷⁾、加水分解物から検出される主要毒は DTX1 となる。DTX1 に加えて OA も微量であるが検出されることがある一方で (図 3)、DTX2 はわが国の二枚貝から検出された事例はない。しかし、DTX2 は OA と同じイオンチャンネル上で検出されるため、OA よりも後れて溶出するピークが検出される場合には DTX2 の存在を疑う必要がある。

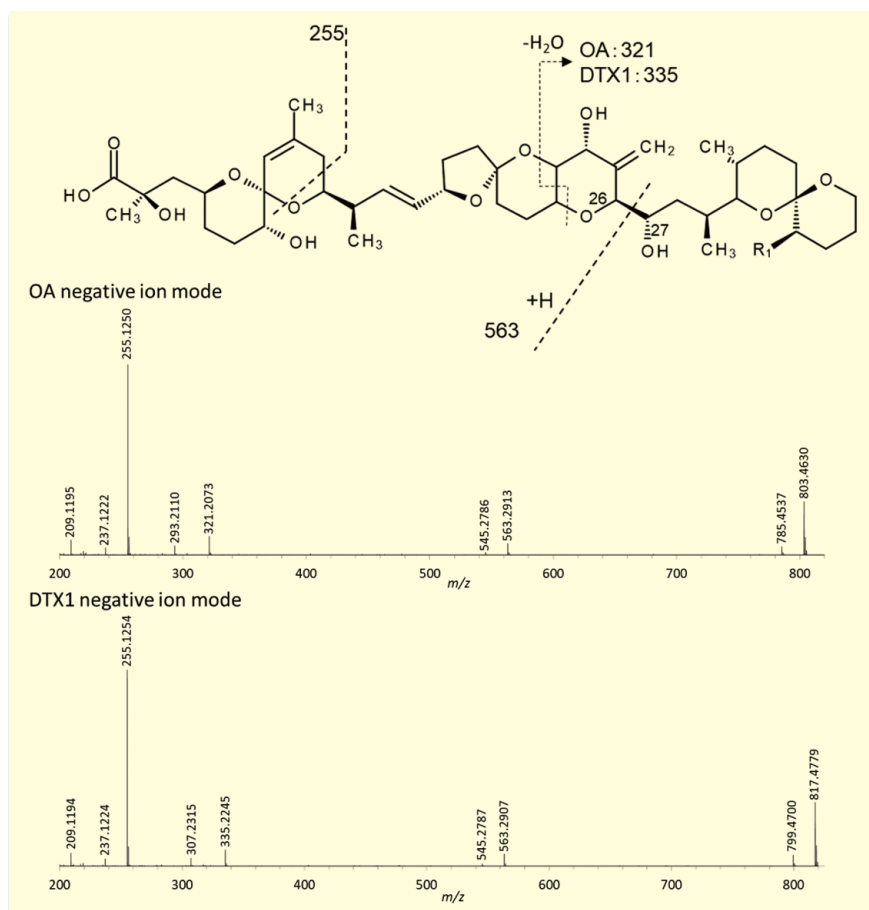


図 2. 陰イオンモードによる OA、DTX1 の QTOF MS/MS スペクトル

一方、陽イオンモードにより得られるMS/MSフラグメントイオンは、陰イオンモードにより得られるスペクトルと比較すると豊富な情報を与え、新奇類縁体の構造解析においては極めて有用である(図4)。

4 OA群の標準物質

OA群の認証標準物質(Certified Reference Material; CRM)はカナダのNational Research Council; NRCが製造しており、世界的に普及している国際認証標準物質である。需要が多く、供給量も限られるため、在庫は十分にあるとは言い難い。貝毒検査の標準品を海外の製品にのみ依存することは、在庫切れに伴う貝毒検査の停滞などのリスクを勘案すると望ましいことではない。わが国では、有毒藻類の大量培養による貝毒標準品の製造技術の開発が行われてきた¹⁸⁾。また、貝毒標準物質の値付けのための定量NMR法の開発も行われている¹⁹⁾。こうした基礎技術の蓄積により、国立研究開発法人産業技術総合研究所と国立研究開発法人水産研究・教育機構中央水産研究所(現水産技術研究所環境・応用部門)により、OA群のCRMが開発された。わが国初の貝毒のCRMとして注目されており、2016年4月から市販品が提供されている。また、最近では、農研機構生研支援センター「革新的技術開発・緊急展開事業(うち経営体強化プロジェクト)「先端技術を活用した世界最高水準の下痢性貝毒監視体制の確立」」の援助を受けて二次標準物質も開発され、富士フイルム和光純薬(株)から市販されている。この標準物質は国産CRMとほぼ同じ純度の原料(OA, DTX1)を使用している。国内の5機関で国産CRMを用いて定量した結果を表1に示す。5機関の定量結果は極めて近く、本二次標準物質(コードNo. 156-03551)の信頼性を裏付けている。国のプロジェク

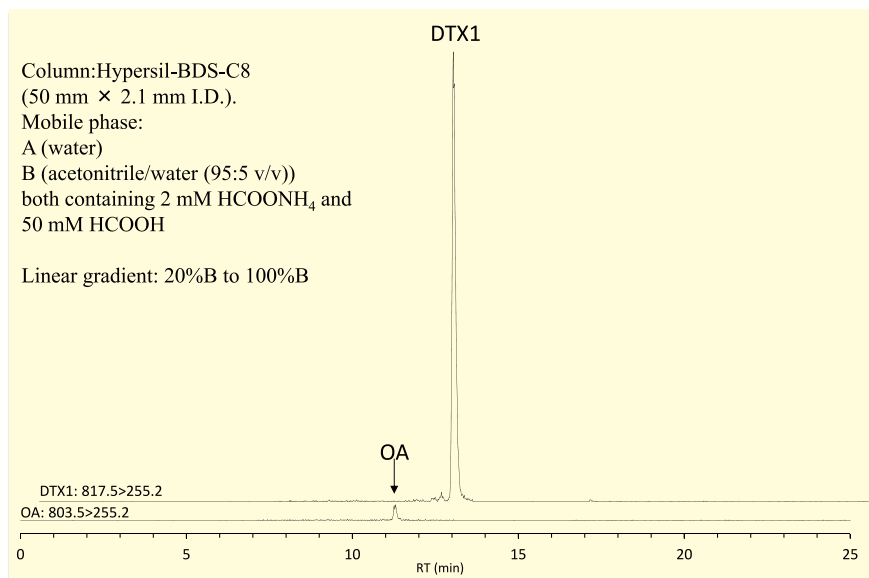


図3. ホタテガイのアルカリ加水分解物のLC/MS/MSクロマトグラム

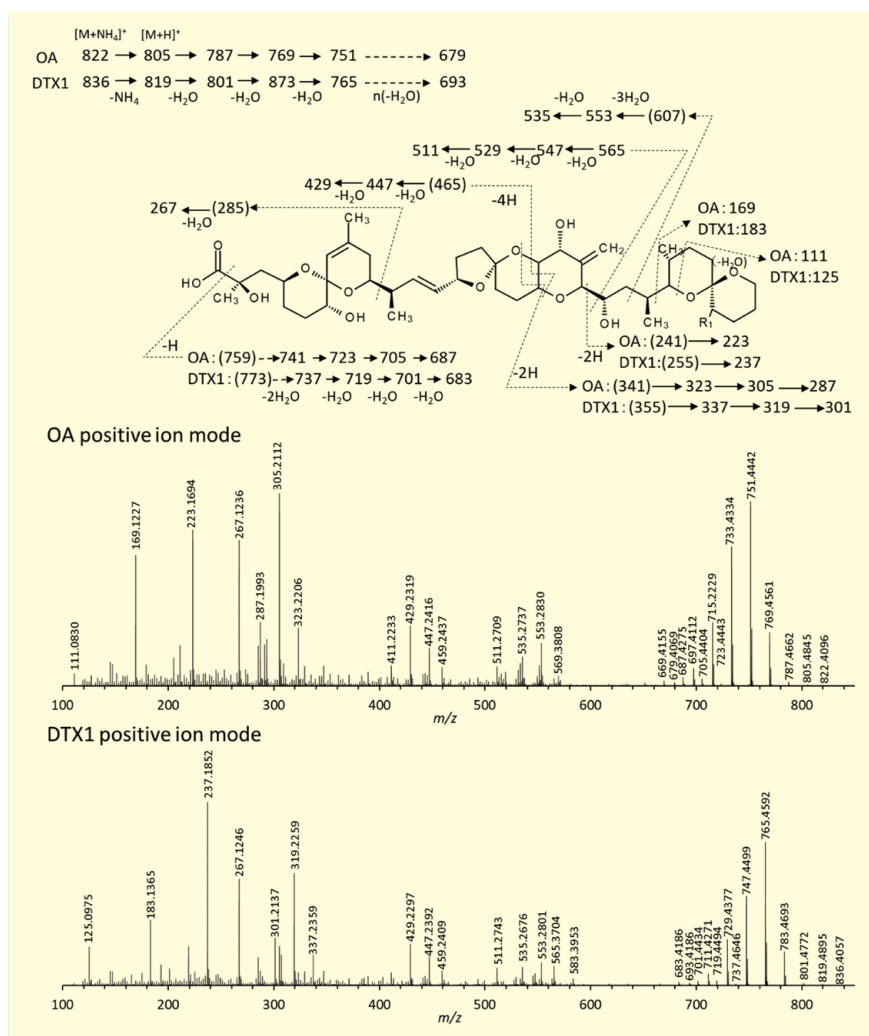


図4. 陽イオンモードによるOA, DTX1のQTOF MS/MSスペクトル

表1. 国内5機関 (A-E) によるオカダ酸群混合標準液濃度 (μg/mL) の評価結果

	A	B	C	D	E
OA	1.080	1.106	1.063	1.051	1.067
DTX1	1.030	1.035	1.025	0.999	1.006

*濃度は国産認証標準物質を用いて機器分析により定量した

ト研究で開発した国産 CRM を国家標準物質として保管し、長期間にわたり頒布するためには、日々の貝毒検査で二次標準物質が積極的に利用されることが望ましい。二次標準物質の更なる利用と普及が望まれるところである。

謝辞

下痢性貝毒二次標準物質は農研機構生研支援センター「革新的技術開発・緊急展開事業（うち経営体強化プロジェクト）「先端技術を活用した世界最高水準の下痢性貝毒監視体制の確立」」の援助を受けて開発されたことを記して謝意を表します。

【参考文献】

1) Tachibana, K., Scheuer, P. J., Tsukitani, Y., Kikuchi, H., Engen, D. V., Clardy, J.,

Gopichand, Y. and Schmitz, F. J. : *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2469 (1981).
 2) Yasumoto, T., Oshima, Y. and Yamaguchi, M. : *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **44**, 1249 (1978).
 3) Murata, M., Shimatani, M., Sugitani, H., Oshima, Y. and Yasumoto, T. : *Bull. Japan Soc. Sci. Fish.*, **48**, 549 (1982).
 4) Hu, T., Doyle, J., Jackson, D., Marr, J., Nixon, E., Pleasance, S., Quilliam, M. A., Walter, J. A. and Wright, J. L. C. : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1**, 39 (1992).
 5) Yasumoto, T., Murata, M., Oshima, Y., Sano, M., Matsumoto, G. K. and Clardy, J. : *Tetrahedron*, **41**, 1019 (1985).
 6) Suzuki, T., Ota, H. and Yamasaki, M. : *Toxicon*, **37**, 187 (1999).
 7) Suzuki, T., Kamiyama, T., Okumura, Y., Ishihara, K., Matsushima, R. and Kaneniwa, M. : *Fish. Sci.*, **75**, 1039 (2009).
 8) Yasumoto, T., Seino, N., Murakami, Y. and Murata, M. : *Biol. Bull.*, **172**, 128 (1987).
 9) Suzuki, T., Beuzenberg, V., Mackenzie, L. and Quilliam, M. A. : *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **18**, 1131 (2004).
 10) FAO : "Assessment and management of biotoxin risks in bivalve.", Rome, Italy (2011). ISBN 978-92-5-107003-1.
 11) Bialojan, C. and Takai, A. : *Biochem. J.*, **256**, 283 (1988).

12) Nishiwaki, S., Fujiki, H., Suganuma, M., Furuya-Sugari, H., Matsushima, R., Iida, Y., Ojika, M., Yamada, K., Uemura, D., Yasumoto, T., Schmitz, F. J. and Sugimura, T. : *Carcinogenesis*, **11**, 1837 (1990).
 13) Kamat, P. K., Rai, S. and Nath, C. : *Neurotoxicology*, **37**, 163 (2013).
 14) Tripuraneni, J., Koutsouris, A., Pestic, L., De Lanerolle, P. and Hecht, G. : *Gastroenterology*, **112**, 100 (1997).
 15) Fujiki, H., Suganuma, M., Suguri, H., Yoshizawa, S., Takagi, K., Uda, N., Wakamatsu, K., Yamada, K., Murata, M., Yasumoto, T. and Sugimura, T. : *Jpn. J. Cancer Res.*, **79**, 1089 (1988).
 16) Terao, K., Ito, E., Yanagi, T. and Yasumoto, T. : *Toxicon*, **24**, 1141 (1986).
 17) Suzuki, T. and Quilliam, M. A. : *Anal. Sci.*, **27**, 571 (2011).
 18) Suzuki, T., Watanabe, R., Yoshino, A., Oikawa, H., Uchida, H., Matsushima, R., Nagai, S., Kamiyama, T., Yamazaki, T., Kawaguchi, M., Yarita, T. and Takatsu, A. : "Preparation of Diarrhetic Shellfish Toxins (DSTs) and Paralytic Shellfish Toxins (PSTs) by Large Algal Culture and Chemical Conversion.", Marine and freshwater harmful algae, Proceedings of the 16th International Conference on Harmful Algae, ed. by Mackenzie, L. p. 34 (2014). ISBN 978-87-990827-5-9.
 19) Watanabe, R., Sugai, C., Yamazaki, T., Matsushima, R., Uchida, H., Matsumiya, M., Takatsu, A. and Suzuki, T. : *Toxins (Basel)*, **8**, 294 (2016). DOI : 10.3390/toxins8100294.

マリトキシン製品一覧



コード No.	品名	規格 / メーカー	容量	希望納入価格(円)
■貝毒				
156-03551	OA・DTX1 Mixture Standard Solution (each 1mg/L Methanol Solution)	F° Ⅲ	食品分析用 2mL	24,000
042-33671	Dinophysistoxin-1	F° Ⅲ	生化学用 100μg	54,000
152-03271	Okadaic Acid	F°	25μg	16,600
158-03273			100μg	48,000
■魚毒				
038-25801	CiguatoxinCTX 1B	F° Ⅲ	生化学用 100ng	30,000
030-21581	CiguatoxinCTX 3C	F° Ⅲ	生化学用 100ng	34,000
382-14341	CTX-ELISA 1B	Ref Ⅲ	(株)セルサイエンス 1キット	120,000
131-19011	Maitotoxin	F°	生化学用 10μg	30,000
165-26141	Palytoxin	F°	生化学用 100μg	57,300
206-11071	Tetrodotoxin	Ref Ⅲ	生化学用 1mg	38,600
■藍藻類毒				
136-12241	Microcystin LR	F° Ⅲ	生化学用 250μg	35,000
134-17041	Microcystin LR ¹⁵ N ₁₀	F° Ⅲ	生化学用 10μg	32,000
133-12251	Microcystin RR	F° Ⅲ	生化学用 250μg	36,100
■海綿毒				
038-14453	Calyculin A	F° Ⅲ	10μg	13,400
032-14451			100μg	33,000

Ⅲ：生物・毒素兵器の製造、使用防止のため、「毒素等」を試験研究用に使用することを確認する証が必要です。

Ref°…2~10℃保存 F°…-20℃保存 Ⅲ°…-80℃保存 Ⅲ°…-150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2021年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

ヒト iPS 細胞 (hiPSC) の確立から 10 年以上が経ち、様々な応用例が報告されている。hiPSC からヘパトサイトへの分化誘導については、Duncan のグループからの分化誘導法¹⁾が基礎となり、様々な報告がされてきている。ヒトヘパトサイトについては、医薬品の代謝研究や安全性評価に多用されており国内の需要も多い一方で、ヒト肝臓由来の凍結肝細胞は資源を海外に頼っているため供給面での不安や倫理面からの問題も孕んでいる。そのため、hiPSC などの幹細胞に由来するヘパトサイトの細胞資源としての期待は大きい。しかしながら、hiPSC に限らず、種々のヘパトサイトの分化誘導プロトコル²⁾はヒト発生における肝臓の形成過程³⁾を模倣しているが、*in vitro* の分化誘導系では新生児期の肝臓におけるヘパトサイトの活性を有するにとどまっているとされ、ヒト凍結肝細胞を越える細胞資源としての活用が進んでいない。

そのような中、我々は、iCell[®] ヘパトサイトが均質なヘパトサイト様細胞を供給できることに注目し、医薬品安全性評価への応用性を 1) 長期培養、2) 薬物代謝酵素誘導性、3) 胆汁排泄、4) 脂肪蓄積の観点から検討した。その中で、iCell[®] ヘパトサイトを長期培養 (図 1) することで、毛細胆管様構造が形成されることを見いだした (図 2A)。培養方法は図 1 に示すように、iCell[®] ヘパトサイトの融解・播種のプロトコルに従い細胞の培養を開始し 5 日間の馴化培養の後、培地を長期培養用の培地に置き換え 28 日間、培地交換をしつつ細胞を培養維持する。その後、マトリゲルを重層してサンドイッチ培養を開始するとともに、培地を CDI 社の Maintenance Medium に交換して毛細胆管を促すという比較的平易なもので、再現性も高い。毛細胆管様構造を形成した iCell[®] ヘパトサイトについて、胆汁排泄を担う代表的なトランスポーターである MRP2

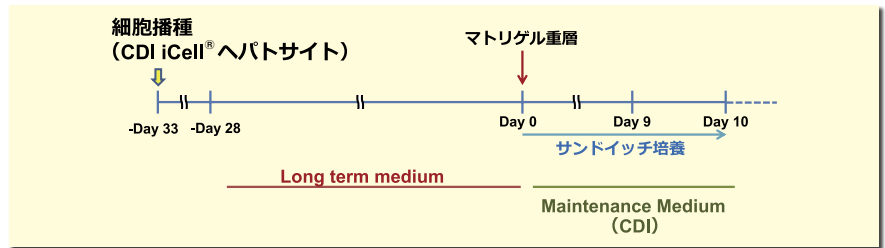


図 1. iCell[®] ヘパトサイトを用いた胆管形成の培養プロトコル

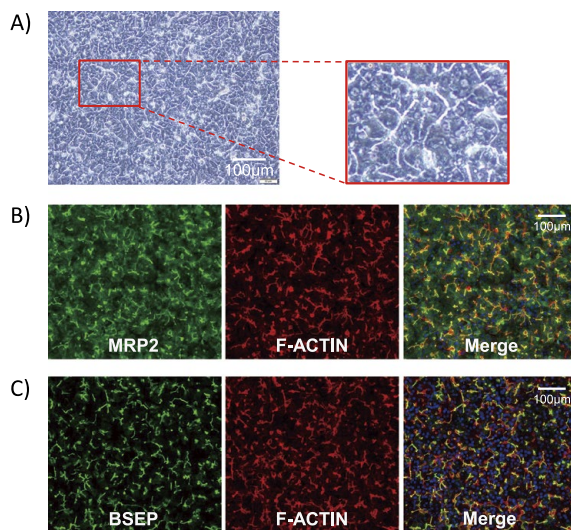


図 2. A) iCell[®] ヘパトサイトで形成された毛細胆管様構造 (位相差顕微鏡像)
B) MRP-2 の免疫組織染色
C) BSEP の免疫組織染色

(Multidrug Resistance-associated Protein 2, ABCC2) と BSEP (Bile Salt Export Pump, ABCB11) の局在を免疫組織染色で確認すると、毛細胆管様構造に存在することが確認された (図 2B, C)。毛細胆管様構造は、iCell[®] ヘパトサイトの培養面の全領域にほぼ均等に拡がっており、iCell[®] ヘパトサイトの細胞集団としての均質性が活かされていると考えられる。このようにして形成された毛細胆管の胆汁排泄能をモデル蛍光基質 FD (Fluorescein Diacetate) と Tauro-nor THCA 24DBD を用いて検証した。FD は MRP2 の基質、Tauro-nor THCA 24DBD は BSEP の基質として知られている (図 3A)。その結果、それぞれの基質が、iCell[®] ヘパトサイトに形成された毛細胆管様構造に特異的に排泄、蓄積する

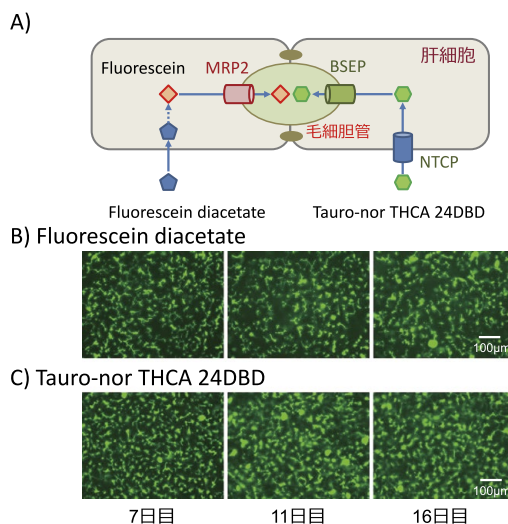
ことが見られ (図 3B, C)、この排泄、蓄積はそれぞれのトランスポーターの特異的阻害剤で阻害された (data not shown) ことから、免疫組織染色で毛細胆管様構造に局在が確認された MRP2、BSEP がそれぞれトランスポーターとして機能していることが確認された。さらに、サンドイッチ培養開始後からの胆汁排泄能の維持期間を検討すると、16 日目でもほぼ同様の胆汁排泄能を維持していることが認められ (図 3B, C)、iCell[®] ヘパトサイトを用いることで胆汁酸排泄が長期間にわたり評価できることが判明した。以上の結果から、我々は iCell[®] ヘパトサイトを長期培養し、サンドイッチ培養と組み合わせることで、細胞培養面に均質に毛細胆管様構造を形成する培養法を確立できたと考えている。形成

された毛細胆管様構造には胆汁排泄に関わるトランスポーターが適切に配向し機能しており、その活性が長期にわたることも確認できた。さらに、毛細胆管形成に重要なタイトジャンクションを破壊し毛細胆管様構造に蓄積された成分を定量することで、化合物の胆汁排泄を定量的に扱えることを確認している（未発表データ）。

医薬品開発の臨床試験で未だに薬物性肝障害により開発が中止になる例が散見されている。また、医薬品として認可後の市場撤退の理由としても薬物性肝障害が問題となっている。薬物性肝障害の主たる原因として、胆汁うっ滞型と胆汁うっ滞と肝細胞障害の複合型が知られている⁴⁾。重度肝障害への進展予後の予測は Hy's Law という経験則に基づいて行われる⁵⁾が、基準となる数値は胆汁うっ滞と関連が深い。そのため、本稿で紹介した iCell[®] ヘパトサイトをを用いた胆汁排泄能を有する培養系は、医薬品候補化合物の *in vitro* で胆汁うっ滞を予測する評価系として有用な手法となると考え、開発を進めている。

肝臓の胎児性マーカーである AFP (alpha-fetoprotein) と成人肝マーカーである albumin の発現を定量的 PCR で測定すると、培養初期では AFP の発現が高いが長期培養するに従い AFP の発現は減少し、albumin の発現が上昇してくることから、細胞の成

図3. A) Fluorescein diacetate と Tauro-nor THCA 24DBD の取り込み・排泄機構
B) Fluorescein diacetate の毛細胆管様構造への排泄とその経日変化
C) Tauro-nor THCA 24DBD の毛細胆管様構造への排泄とその経日変化



熟化が進行していることが予想される。長期培養することで毛細胆管様構造が形成されるメカニズムについても興味を持たれるところである。iCell[®] ヘパトサイトをを用いた胆管形成は均質性が高いので、毛細胆管形成の分子機構解明にも有用なツールとなると考えている。ヒトヘパトサイトは、接着性、非接着性や薬物代謝酵素の誘導性の有無などとともに毛細胆管形成によって品質評価がなされている。このような品質評価項目の基礎になる分子機構は未だに解明されておらず、本系での解析により、より安定的な毛細胆管形成が可能になることで薬物性肝障

害の *in vitro* 評価系開発への貢献も期待される。

【参考文献】

- 1) Si-Tayeb, K., Noto, F. K., Nagaoka, M., Li, J., Battle, M. A., Duris, C., North, P. E., Dalton, S. and Duncan, S. A. : *Hepatology*, **51**, 297 (2010).
- 2) Yamaguchi, T., Matsuzaki, J., Katsuda, T., Saito, Y., Saito, H. and Ochiya, T. : *Inflamm. Regen.*, **39**, 13 (2019).
- 3) Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P. and Duncan, S. A. : *Dev. Cell*, **18**, 175 (2010).
- 4) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 (2008).
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01.pdf>
- 5) Temple, R. : *Pharmacoevidenciol. Drug Saf.*, **15**, 241 (2006).

iCell[®] 肝細胞関連製品

iCell[®] 肝細胞

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
557-33351	C1023	iCell [®] Hepatocytes 2.0 01279 10M Cells	≥10×10 ⁶ cells/Vial	342,000
558-33521	C1090	iCell [®] Hepatocytes 2.0 01279 3M Cells	≥3×10 ⁶ cells/Vial	131,000
554-33361	C1026	iCell [®] Hepatocytes 2.0 01434 10M Cells	≥10×10 ⁶ cells/Vial	342,000

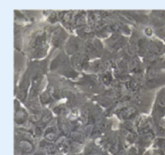
iCell[®] 肝細胞用サプリメント

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
554-33621	M1024	iCell [®] Hepatocytes 2.0 Medium Supplement 3mL	3mL	8,000

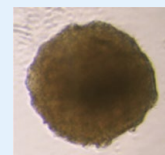
他の iCell[®] 製品及びアプリケーション情報は当社 HP をご覧下さい。

iCell Products

検索



iCell[®] 肝細胞の 2D 培養



iCell[®] 肝細胞の 3D 培養

☐: 2~10℃保存 ☐: 20℃保存 ☐: 80℃保存 ☐: 150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2021年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

第3回 脳内貪食細胞の謎に迫る

東京大学 大学院薬学系研究科 薬品作用学教室 河野 玲奈、池谷 裕二、小山 隆太

はじめに

貪食は免疫機構における重要なプロセスである。体外から侵入してきたウイルスや病原菌だけでなく、体内で産生される細胞の死骸や異常な凝集たんぱく質など、あらゆる不要物を対象として、貪食の"プロフェッショナル"である食細胞がその役割を担う。脳内では、組織常在性マクロファージ（この呼称には批判的な見解もあることに留意されたい）とも呼ばれることもあるミクログリアが主要な免疫細胞且つ食細胞と考えられており、その貪食能に関して多くの研究がなされてきた。しかし近年、ミクログリアだけでなくアストロサイトも貪食能を有することが示された¹⁾。アストロサイトはグリア細胞の一種であり、神経伝達物質の取り込みや神経細胞への栄養因子などの供給、血液脳関門の形成など非常に多彩な機能を持つ。その多彩な機能と並行して行われる貪食は、ミクログリアによる貪食とは様々な点において異なる特性を有する。そこで本稿ではアストロサイトとミクログリアによる貪食の特色や役割の違いを比較しながら、脳内における貪食について考察する。

アポトーシス細胞の貪食

Damisah らは、1つのアポトーシス細胞に対する貪食を、アストロサイトとミクログリアの間で比較している²⁾。著者らは、蛍光色素とレーザー照射による1細胞レベルでのアポトーシス誘導技術を用いて1つの神経細胞に細胞死を誘導し、周辺のグリア細胞の応答を2光子イメージングによって *in vivo* で観察した。その結果、ミクログリアは細胞体と細胞体近位の樹状突起を、アストロサイトはより遠位にある微細な突起を貪食していた。この結果について著者らは、アポトーシス細胞が提示する"eat me"シグナルが、細胞体周辺と遠位の突起との間で異なる可能性を提唱している。また、薬理的なミクログリアの除去を行ったマウス脳では、アストロサイトが代わりに細胞体を貪食・除去

したことも報告している。ただし、ミクログリアによる除去はアポトーシス誘導より約20時間後に生じ、アストロサイトによる除去は50時間後以降に生じるという時間的な差異があった。

Lööv らは培養細胞を用いてアストロサイトとマクロファージとの貪食を比較した^{3,4)}。初代培養脾臓マクロファージまたはアストロサイトに、pH感受性色素（酸性条件下で蛍光を発する）でラベルされた神経細胞片を添加して貪食の様子を観察したところ、マクロファージでは5時間後には酸性小胞内に取り込まれたことを示す蛍光が確認され、3日後には死細胞の凝集した核が消失していたことから、分解が確認された。それに対し、アストロサイトでは12日後にようやく死細胞核の消失が確認された。なお、その間常に酸性条件を示す蛍光はほとんど確認されなかった。この観察結果から、アストロサイトはマクロファージに比べ、貪食物の分解に時間を要すること、またリソソーム内のpHが高いことが示唆された。著者らはこの高いpHのために貪食物の分解に時間がかかると考え、これを検証するためリソソームの酸性化を引き起こす微粒子をアストロサイトに処置した。その結果、5日後の時点で分解が促進されていることが確認された。マクロファージと比較してアストロサイトのリソソームのpHが高く保たれるメカニズムは不明であるものの、これが原因となって貪食物の分解に時間的差異が生じた可能性がある。

ミクログリアとアストロサイトは、互いが正常に機能している際に役割を分担するだけではない。小西らが最近発表した興味深い報告によれば、ミクログリアに遺伝学的手法を用いて細胞死を誘導すると、アストロサイトがミクログリアの死骸を約4日間のうちに貪食、除去する⁵⁾。また、ミクログリアの貪食機能を低下させると、アストロサイトが代わりに神経細胞などの死細胞片を貪食する。つまり、ミクログリアの貪食機能が不全となった際にはアストロサイトがその機能を補償する役割を担うと考えられる。

病態時の貪食

病態時のアストロサイトとミクログリアによる貪食の違いについては、森澤らにより行われた中大脳動脈閉塞(MCAO)による脳虚血モデルを用いた研究において直接的な比較がなされている⁶⁾。ミクログリアは虚血コア領域およびペナンプラ領域（血流量は低下しているが細胞死は免れている領域）に存在し、大小様々なサイズの細胞片を貪食するのに対し、アストロサイトはペナンプラ領域において比較的小さいサイズ(10 μm^2 以下)の細胞片を貪食していた。さらに、貪食マーカーである Galectin-3（貪食機能に関与するレクチン）やリソソームマーカーの発現を比較すると、ミクログリアではMCAOから3日後にピークを迎え14日後にはコントロールレベルに戻るのに対し、アストロサイトは7日後にピークに達し、14日後でも発現の亢進が持続していることが示されている。またその分子メカニズムとして、虚血時にアストロサイト特異的に発現が上昇している ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1、脂質トランスポーター) に着目しており、ABCA1のノックアウトによりアストロサイトの貪食が抑制されることを示している。なお、ミクログリアでの ABCA1 の上昇は見られないことから、ミクログリアでは異なる伝達経路が働いていることが予想される。

シナプスの貪食

発達期において、視神経からの投射を受ける外側膝状体(dLGN)では過剰なシナプスがシナプス刈り込みを受ける。このシナプス刈り込みに、ミクログリアとアストロサイトの双方が関わるのが2つのグループから報告されている^{7,8)}。どちらの細胞についても関連する受容体が報告されており、アストロサイトは Mer tyrosine kinase (MERTK) と Multiple EGF-like-domains 10 (MEGF10)、ミクログリアでは補体経路である C3-CR3 シグナル、という互いに異なる経路を介したシナプス貪食機構が報告された。しかし、両者と

も神経活動依存的に貪食が制御される点は共通している。また、ミクログリアに関しては C3-CR3 シグナル以外にも、CD47-Signal Regulatory Protein α (SIRP α) シグナルが "don't eat me" シグナルとして働くこと、Sushi repeat protein X-linked 2 (SRPX2) という内因性タンパク質が VGLUT2 陽性のシナプス特異的に貪食を抑えることなどが報告されている^{9,10)}。これらの知見より、ミクログリアによるシナプス貪食においては多彩なシグナル経路を介することで除去されるべきシナプスを緻密に区別していると考えられるが、アストロサイトに関しては詳細な検証が進んでいないのが現状である。

貪食における役割分担の考察

平常時および病態時において、ミクログリアと比較してアストロサイトは、比較的小さいサイズの細胞片を貪食する傾向がある^{2,6)}。また、その取り込みと分解にはミクログリアに比べ長時間を要することが、リソソームの pH と関連づけて示唆されている^{3,4)}。そして、アストロサイトは神経細胞など他の脳内細胞と同じく外胚葉由来であるのに対し、ミクログリアは中胚葉由来とされており、その由来に伴って基本的な細胞の性質が異なる点も、アストロサイトとミクログリアの違いを考える上で重要な点であろう。

アストロサイトは脳の物理的な構造の維持に重要な支持細胞であり、一定のテリトリーを持ってお互いに離れて存在している¹¹⁾。また、神経細胞の機能を補助する様々な役割を持つことを考えても、アストロサイトは大幅な構造変化を生じることのない範囲で貪食を行うのが合理的であるだろう。一方でミクログリアは、分枝した突起を絶え間なく動かし続ける、非常に動的な細胞である。また、脳内における細胞死やウイルス感染などを素早く感知するための受容体を多く発現し、高い遊走性を有する。そして貪食の際には突起を退縮させアメボイド状の形態に変化することができるため、大きな構造物の貪食に適している。このように細胞本来の

機能や形態からも、本稿で紹介した貪食の役割分担はそれぞれの細胞の特徴を活かしていると言えるかもしれない。一方で、ミクログリア非存在下やミクログリアの貪食機能が不全となった状況においては、アストロサイトが通常であれば貪食しないサイズおよび量の死細胞片を貪食する。アストロサイトの貪食能亢進のメカニズムは明らかではないが、正常時はミクログリアがアストロサイトの貪食を抑制している可能性が示唆されている^{2,5)}。いずれにせよ、アストロサイトがミクログリアの貪食機能を補償しうるのは、生物にとって重要であると考えられる。

また、時間スケールの差異に関しては、ミクログリアが限界量を貪食した際に、補償的にアストロサイトの貪食機能が上昇する仮説が提唱されている¹²⁾。しかしながら、Damisah らの実験により、ミクログリア非存在下でも、アストロサイトは細胞体のような大きいサイズの貪食を行うことが(時間を要するものの)可能であることが示されている。これらの知見を合わせて考えると、アストロサイトによる貪食物の緩慢な分解は、貪食を誘起する分子メカニズムの違いに起因している(ミクログリアに依存した機構ではない)と考えられるが、この差に生物学的な利点があるのかは明らかではない。Lööv らは、アストロサイトが抗原提示を行うためにリソソームの pH を高く保ち、抗原の分解を抑制するという仮説を主張している³⁾。しかし、アストロサイトが抗原提示機能を実際にもつことはこれまでに報告されておらず、ミクログリアが抗原提示を行う可能性を含め、今後の検証課題である。アストロサイトとミクログリアの貪食における役割分担を詳細に解明するには、受容体活性化、取り込み、リソソーム形成、分解といった貪食の各プロセスの分子メカニズムを、両細胞種で明らかにし、直接的に比較することが必要である。

シナプス貪食に関しては、興奮性や抑制性といった性質をはじめとするシナプスごとの特徴によって、アストロサイトまたはミクログリアのどちらに貪食されるかが

決まる可能性がある。先述したように、近年、ミクログリアに関しては複数の因子を介してシナプス貪食が緻密に制御されていることが示されている。そのような背景もあり、現時点ではミクログリアが主要なシナプス貪食の担い手であると考えられ、アストロサイトにおいても、より詳細なシナプス貪食制御の検証が求められている。そのためには、アストロサイトとミクログリアによるシナプス貪食を同時にイメージングする系の確立が必要である。

終わりに

ミクログリアとアストロサイトによる貪食の役割分担という観点で知見を比較してきたが、2種類の細胞を同時に同条件で比較した知見は依然として少ない。本稿で紹介したシナプスやアポトーシス細胞に加え、アミロイド β やミエリンなどもアストロサイト、ミクログリア双方による貪食が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。これらの貪食対象に関しても、細胞種特異的な遺伝子操作を行いアストロサイトとミクログリアによる貪食を同時に比較し、詳細な分子メカニズムを解明することで、アストロサイトとミクログリア間の役割分担が明らかになるであろう。

【参考文献】

- 1) Cahoy, J. D. et al. : *J. Neurosci.*, **28** (1), 264 (2008).
- 2) Damisah, E. C. et al. : *Sci. Adv.*, **6** (26), eaba3239 (2020).
- 3) Lööv, C. et al. : *Glia*, **63** (11), 1997 (2015).
- 4) Lööv, C. et al. : *PLoS One.*, **7** (3), e33090 (2012).
- 5) Konishi, H. et al. : *EMBO J.*, e104464 (2020).
- 6) Morizawa, Y. M. et al. : *Nat. Commun.*, **8** (1), 28 (2017).
- 7) Schafer, D. P. et al. : *Neuron*, **74** (4), 691 (2012).
- 8) Chung, W. S. et al. : *Nature*, **504** (7480), 394 (2013).
- 9) Lehrman, E. K. et al. : *Neuron*, **100** (1), 120 (2018).
- 10) Cong, Q. et al. : *Nat. Neurosci.*, **23** (9), 1067 (2020).
- 11) Halassa, M. M. et al. : *J. Neurosci.*, **27** (24), 6473 (2007).
- 12) Magnus, T. et al. : *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **61** (9), 760 (2002).
- 13) Wyss-Coray, T. et al. : *Nat. Med.*, **9** (4), 453 (2003).
- 14) Mills, E. A. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **112** (33), 10509 (2015).
- 15) Heckmann, B. L. et al. : *Cell*, **178** (3), 536 (2019).
- 16) Hughes, A. N. et al. : *Nat. Neurosci.*, **23** (9), 1055 (2020).

第3回 1細胞シーケンス技術

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
鈴木 絢子、鹿島 幸恵、鈴木 穰

はじめに

1細胞シーケンス技術は、平均値を扱う従来の集団（バルク）での解析では取り扱うことのできなかった組織内の多様性、不均一性を正面から解析することを可能にした。特に1細胞での遺伝子発現を計測するシングルセルRNA-seq (scRNA-seq) 技術については、比較的平易に扱うことのできるプラットフォームが複数上市されており、幅広い生命科学分野の研究者が自身の研究テーマに応用している。RNA-seq といえば、scRNA-seq を指す時代へと進みつつある。本項では、scRNA-seq 技術とその解析手法、および、1細胞多層オミクス解析への拡張について概説したい。

1細胞RNA-seq解析

近年、1細胞解析プラットフォームの上市と次世代シーケンスの低コスト化に伴い、急速に1細胞解析が普及してきた。まず scRNA-seq 技術とその解析手法について紹介する。Fluidigm社のC1 Single Cell Auto Prep システム (図1 A、左図) は、1細胞をトラップし、微小流路（マイクロフリューディクス）内で細胞の溶解、逆転写およびPCR反応を行う1細胞解析機器である。1細胞の少量RNAを効率よく逆転写、増幅する全トランスクリプトーム増幅の手法はいくつも報告されており (Smart-seq^{1,2)}、CEL-seq³ 等)、C1システムはさまざまなプロトコルに対応している。特に、高感度に全長cDNAを増幅できるSmart-seqを使用できるため、各細胞に対してより豊富な情報量をもつデータを取得したい場合に適している。また、各細胞のcDNAライブラリはそれぞれ別々のウェルに溶出されるため、特定の細胞のライブラリをピックアップして追加シーケンス解析を行うことができる。一方、10x Genomics社のChromiumシステム (図1 A、右図)

は、オイル中に作らせた液滴中に細胞とバーコードビーズ、反応試薬を閉じ込めて、その中で反応を行う。当該システムの特徴は比較的簡便に、より多くの細胞 (~10,000細胞) の1細胞データを取得できる点である。目的に応じて3'もしくは5'末端のシーケンスを行うキットを選択することができる。Cell RangerやLoupe Browserといった専用解析ツールが提供されており、シーケンス解析の初学者でも1細胞解析を始めやすい。最近では、さまざまな1細胞解析手法を比較した論文が報告されており^{4,5)}、それぞれの手法の長所・欠点がまとめられている。1細胞解析プロジェクトを始めるにあたって、参考にできる情報が蓄積されつつある。

scRNA-seqからは、従来のバルクRNA-seqより得られるデータとは異なり、解析細胞数に応じたデータ数が出力される。解析細胞数が多いと、各データあたりに割り当てられるシーケンスリード数は少なくなる。また、

scRNA-seqでは少量のmRNAを逆転写・増幅しなければいけないため、分子のドロップアウトが生じ、リードカウントがゼロになる遺伝子が多くみられる。こうしたscRNA-seqデータの特徴に合わせた手法によってデータ解析を行う必要がある。得られたscRNA-seqデータは、マッピング等の一次解析の後に、RパッケージのSeurat⁶⁾やpythonベースのScanpy⁷⁾を中心に解析を実施することが多い。これらのツールは開発者によって丁寧なチュートリアルが用意されており、初学者でも一通りの解析 (データフィルタリング、次元圧縮、クラスタリング、クラスター間の発現差異遺伝子の抽出、可視化等) が実施できるように整備されている。他にも、scRNA-seqデータよりさまざまな情報を抽出するための解析手法が開発されている。Trajectory解析は、遺伝子発現パターンの類似性から細胞を擬似時間軸で並べるものであり、Monocle⁸⁾等の解析ツールを用いて実施する。また、RNA velocity⁹⁾

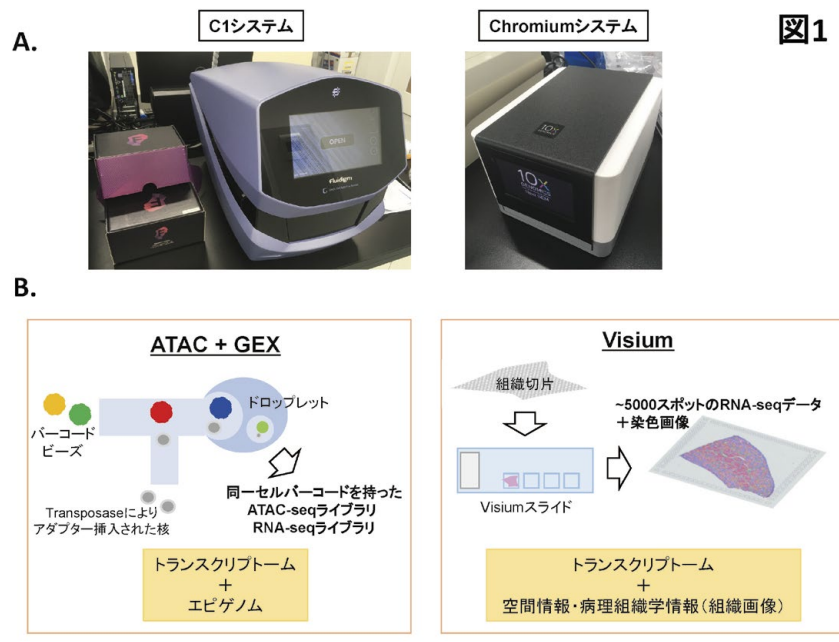
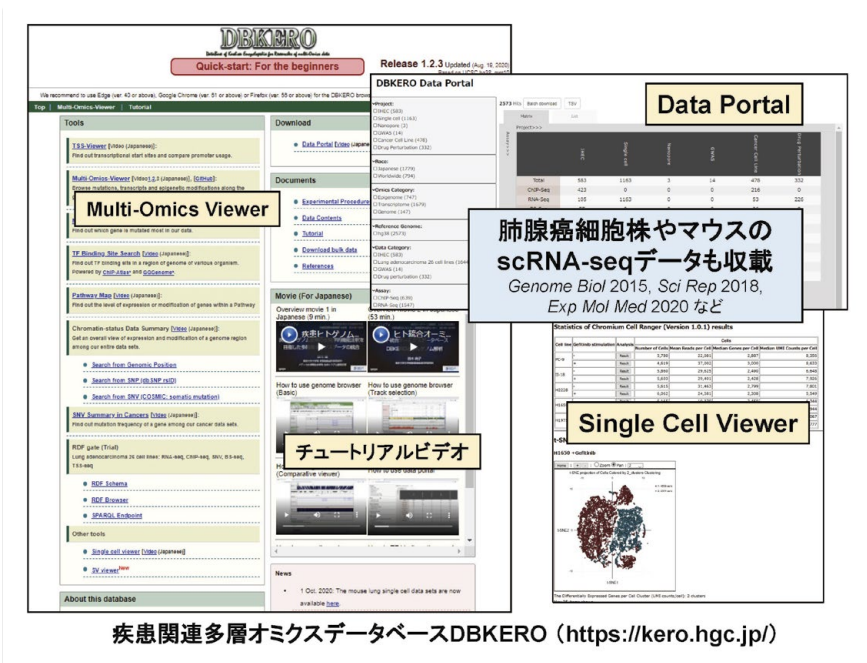


図1. 1細胞シーケンス技術
(A) scRNA-seq 解析プラットフォーム。(B) 多層オミクス解析への拡張として、Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression (ATAC + GEX) および Visium を紹介している。



疾患関連多層オミクスデータベースDBKERO (<https://kero.hgc.jp/>)

図2. 1細胞シーケンスデータと疾患関連多層オミクスデータベース DBKERO (<https://kero.hgc.jp/>) では、ヒト疾患関連のマルチオミクスデータを掲載している。1細胞シーケンス技術より取得したデータについても公開している。

という、サプライズされていない未成熟な mRNA とサプライズされた成熟 mRNA の比 (RNA 速度) に着目することにより、個々の細胞の運命を予測する解析も実施されている。これらの解析を行うことで、本来はある瞬間の計測データであるはずのものから疑似的に細胞の分化や状態変化を追跡することができる。また、CellPhoneDB¹⁰ 等により、リガンド-受容体遺伝子の発現パターンから細胞間相互作用を解析することもよく行われている。scRNA-seq 特有の解析手法は非常に数多く開発されており、アップデートが頻繁であるため、常に新しい情報を得ることが重要である。

scRNA-seq 技術は、さまざまな疾患研究に活用されている。多種多様な細胞から構成される血液や組織などにおいて、細胞群の平均値ではなく個々の細胞の遺伝子発現パターンを計測することができ、従来見落とされてきた細胞およびそのエコシステムにおける新しい特徴を見出すことができると期

待されている。疾患組織における scRNA-seq データを解析するにあたって、リファレンスとなるデータの収集も進められている。例えば、Mouse Cell Atlas (MCA)¹¹ や Tabula Muris¹² では、マウスの全身にわたってさまざまな臓器・組織の細胞に対して1細胞トランスクリプトーム解析が行われている。また、ヒトでは、Human Cell Atlas (HCA; <https://www.humancellatlas.org/>) が、すべての細胞種のオミクス状態についてカタログ化を目指している。HCA Data Portal には各臓器の解析プロジェクトで取得されたデータがまとめられている。

1細胞多層オミクス解析へ

1細胞解析技術は、トランスクリプトーム単層だけでなく、多階層計測へと開発が進められている (図1B)^{13,14}。例えば、オープンクロマチン状態を計測する ATAC-seq は、少ない細胞数から実施可能な手法であり、1細胞のエピゲノム状態を計測するうえでよく

活用されている。さらに、同一細胞で ATAC-seq と RNA-seq を解析可能な実験手法も報告されている。1細胞における微量なゲノム DNA と RNA を両方解析する必要があるためこれまででは敷居が高かったが、最近、Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression として 10x Genomics 社よりキットの発売が開始され、今後は広く実施される可能性が出てきた。核を用いるため、RNA は核由来のものを解析することとなるが、単一細胞内の遺伝子発現と転写制御プログラムの関係性がより詳細に明らかとなると期待される。一方、同一細胞から複数の階層のオミクス状態を計測するのは単層の解析よりも難しいことは容易に想像できる。データの質などの観点から、まずは個々の階層においてそのオミクス状態を詳細に解析することは重要であるとも考えられる。

また最近、空間トランスクリプトーム解析技術が急速な普及を見せている。これまで scRNA-seq では、細胞を分離して解析を実施するため、空間情報が失われていた。そこで、組織上の位置情報を保持したままトランスクリプトーム解析を行うための技術が開発されている。Visium は、10x Genomics 社が販売する空間トランスクリプトーム解析¹⁵のキットである (図1B)。位置バーコードを含むオリゴが付加したスライド上で cDNA ライブラリを作製し、シーケンス解析後にバーコードによって各 RNA-seq データが由来する場所を特定することができる。スライド上には互いに異なるバーコードを有する直径 55 μm のスポットが 5,000 個用意されている。各スポットには数~数十個の細胞が含まれてしまうため、1細胞レベルの解像度はないが、遺伝子発現データを組織画像と統合して解析することができる画期的な技術である。当該手法以外にも、1細胞レベルでの解像度で空間トランスクリプトーム解析を実施可能

な技術も報告されており、これからの技術開発の動向から目が離せない。

おわりに

筆者らの研究グループは、1細胞シーケンス技術を含む新規技術および多層オミクス解析より得られたさまざまな情報を収載したデータベースDBKERO (<https://kero.hgc.jp/>)を公開している(図2)。DBKEROでは、疾患関連のゲノム・オミクスデータを解釈するために、細胞株やマウスなどのモデル系より取得したデータを多数公開しており、1細胞データも収載している。モデルデータを用いた解析手法のチュートリアルも実装しており、これから1細胞解析を始める研究者にはぜひ訪問してもらいたい。

1細胞解析は今後ますます多くの研究者によって実施され、形態形成、疾患など数多くの分野においてデータが蓄積していくと考えられる。ゲノム科学・シーケンス技術の専門家だけでなく、各応用分野の研究者が一つのツールとして1細胞解析を活用し始めている。生物の全身および各臓器・組織のアトラスが次々と発表され、それに伴い、経時変化や疾患状態におけるオミクスステータスが1細胞レベルで明らかとなる。今後ますます革新の進む1細胞解析技術を何とか使いこなし、生命現象に対する新しい知見の獲得へと結びつける努力が我々に求められている。

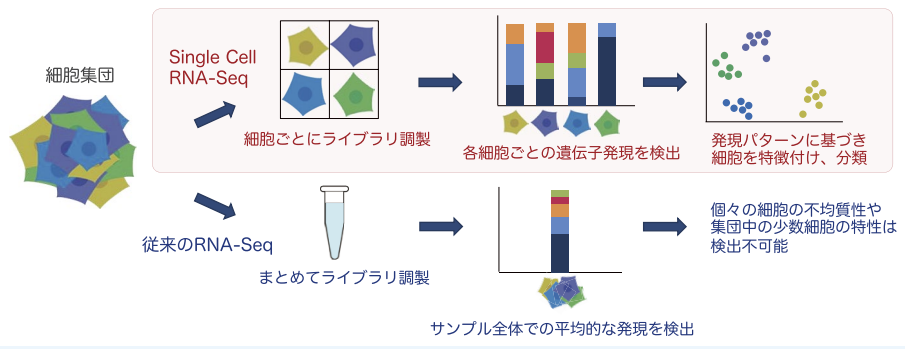
【参考文献】

1) Picelli, S. et al. : *Nat. Methods*, **10**, 1096 (2013).

2) Hagemann-Jensen, M. et al. : *Nat. Biotechnol.*, **38**, 708 (2020).
 3) Hashimshony, T. et al. : *Genome Biol.*, **17**, 77 (2016).
 4) Ding, J. et al. : *Nat. Biotechnol.*, **38**, 737 (2020).
 5) Mereu, E. et al. : *Nat. Biotechnol.*, **38**, 747 (2020).
 6) Stuart, T. et al. : *Cell*, **177**, 1888 (2019).
 7) Wolf, F. A. et al. : *Genome Biol.*, **19**, 15 (2018).
 8) Cao, J. et al. : *Nature*, **566**, 496 (2019).
 9) La Manno, G. et al. : *Nature*, **560**, 494 (2018).
 10) Efremova, M. et al. : *Nat. Protoc.*, **15**, 1484 (2020).
 11) Han, X. et al. : *Cell*, **172**, 1091 (2018).
 12) Schaum, N. et al. : *Nature*, **562**, 367 (2018).
 13) *Method of the Year 2019 : Nature methods*, **17**, 1 (2020).
 14) Kashima, Y. et al. : *Experimental and Molecular Medicine*, **52**, 1419 (2020).
 15) Ståhl, P. L. et al. : *Science*, **353**, 78 (2016).

Single Cell RNA-Seq受託解析のご案内

10x Genomics Chromium は、最大 10,000 細胞 / ウェルのハイスループットな解析が可能な受託解析サービスです。



解析の流れ、仕様及び納品物

出発材料	ライブラリ調製	シーケンシング	データ解析	データの可視化
細胞懸濁液	バーコーディングとライブラリ調製 (下記参照)	次世代シーケンシング	Cell Rangerを中心とした解析パイプライン	ルーペブラウザによる可視化や遺伝子発現比較解析
<ul style="list-style-type: none"> ・ サンプル提出要件: 分散済みの細胞; 細胞数: >1×10⁶ 細胞/mL (推奨), 5×10⁴ 細胞/500 μL (最小); 細胞生存率: 80-90%以上 ・ 標準仕様: 1サンプルあたり約3,000細胞を対象、1細胞あたり約50,000-100,000リード(1サンプルあたり合計約1.5億-3億リード) * 解析対象の細胞数、1細胞あたりのリード数はご希望に応じて変更可能(1ウェルあたり500-10,000細胞、1チップ8ウェル使用で最大80,000細胞)。 * 上記サンプル提出要件は凍結送付の場合。持ち込み・出張実施でのサンプル要件、CITE-Seqの要件につきましてはお問合せ下さい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 納品物: 生データ(FASTQフォーマット) 細胞のクラスタリング、発現量を含む解析レポート ルーペブラウザでの可視化、解析するためのデータ 			

詳細は当社ホームページをご覧ください。

試薬事業トップ→受託サービス→シーケンス→次世代シーケンス→GENEWIZの次世代シーケンス受託サービス
https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/custom_service/products/95160.html

リニューアル!

0.05mol/L 硫酸

Wako

現在販売中の「0.05mol/L 硫酸 (容量分析用)」のファクター標定方法を「指示薬法」から「電位差滴定法」に変更しました。

〈変更内容〉

・ファクター標定方法

変更前：指示薬法 (JIS K 8001 JA. 6.4 y) による

変更後：電位差滴定法 (JIS K 8001 JA. 6.4 y) による

※成績書に ISO/IEC17025 認定ロゴマークは付記されなくなります。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 198-19005	0.05mol/L Sulfuric Acid	容量分析用	500mL	1,150
NEW 192-19003			3L	5,600

〈従来製品〉

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
194-04771	0.05mol/L Sulfuric Acid	容量分析用	100mL	1,100
196-04775			500mL	1,150
190-04773			3L	5,600

※従来製品は、在庫限りで販売を終了します。

日本薬局方に適合!

パラオキシ安息香酸エステル類

Wako

当社では、日本薬局方 一般試験法 試薬・試液に適合した試薬を多数取揃えています。

本品は液体クロマトグラフ用標準品で、日本薬局方の液体クロマトグラフ法において各種医薬品を定量する際に内部標準物質として使用されます。

利便性を考えて使いやすい5gの増量タイプを新たに7品目ラインアップしました。医薬品試験に是非お使い下さい。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 026-18733	Butyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	7,000
NEW 053-08993	Ethyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	7,700
NEW 094-07023	Isobutyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	12,000
NEW 097-07013	Isopropyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	10,000
NEW 131-18293	Methyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	7,500
NEW 168-26153	Parahydroxybenzoic Acid ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	18,000
NEW 169-26823	Propyl Parahydroxybenzoate ^{Ref}	局方一般試験法用	5g	7,000

^{Ref}…2~10℃保存 ^F…-20℃保存 ³⁰…-80℃保存 ¹⁵⁰…-150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
掲載内容は、2021年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

海洋酸性化調査用

人工海水

Wako

持続可能な開発目標 (SDGs: Sustainable Development Goal indicators) とは、2015年9月の国連サミットで採択された持続可能でよりよい世界を目指す国際目標です。本目標の「14:海の豊かさを守ろう」に記載されている海洋酸性化に関する目標に貢献するためには、海洋における継続的な pH データの蓄積が必要となっています^{1,2)}。海水のわずかな pH 変化を観測し評価するためには高性能な観測装置と pH 標準液が必要となります。

本品は、『Guide to Best Practices for Ocean CO₂ Measurements』に基づいて調製した pH 6.9、及び pH 8.2 の溶液です。

人工海水 成分表³⁾ (水 1,000g あたり)

No.	成分名	人工海水 (2-Aminopyridine)		人工海水 (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol)	
		Moles	Weight (g)	Moles	Weight (g)
1	塩酸	0.04	1.46	0.04	1.46
2	塩化ナトリウム	0.388	22.65	0.388	22.65
3	硫酸ナトリウム	0.029	4.16	0.029	4.16
4	塩化マグネシウム	0.055	5.21	0.055	5.21
5	塩化カルシウム	0.011	1.19	0.011	1.19
6	塩化カリウム	0.011	0.79	0.011	0.79
7	2-アミノピリジン	0.08	7.53		
8	2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール			0.08	9.69

【参考文献】

- 1) <http://www.jamstec.go.jp/sdgs/j/case/022.html> JAMSTEC HP (2020年12月1日閲覧)
- 2) <https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/sdgs/statistics/goal14.html> 外務省 HP (2020年12月1日閲覧)
- 3) Dickson, A. G., Sabin, C. L. and Christian, J. R.: "Guide to Best Practices for Ocean CO₂ Measurements", PICES Special Publication, 3, p. 116 (2007).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 010-28181	Artificial Seawater (2-Aminopyridine)	環境分析用	100mL×25	75,000
NEW 017-28191	Artificial Seawater (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol)	環境分析用	100mL×25	75,000

日立高速アミノ酸分析計用緩衝液 高速アミノ酸分析計用 PH/PF 緩衝液シリーズ

Wako

本品は、(株)日立ハイテクサイエンス製 LA-8080 形・L-8900 形・L-8800(A) 形・L-8500(A) 形高速アミノ酸分析計による、アミノ酸分析に必要な緩衝液や再生液及びそれらがセットになった製品です。pH の微調整や希釈の必要がなく、装置にそのままセットしてご使用いただけます。

PH シリーズ

PH シリーズはタンパク質加水分解物分析法用の緩衝液と洗浄液です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 020-19451	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-1 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	5,100
NEW 027-19461	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-2 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	5,100
NEW 024-19471	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-3 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	5,100
NEW 021-19481	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-4 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	5,100
NEW 028-19491	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-RG <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	5,100
近日発売 028-19511	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PH-SET 【内容】・PH第1緩衝液×2本 ・PH第2緩衝液×1本 ・PH第3緩衝液×1本 ・PH第4緩衝液×2本 ・PH-RG緩衝液×1本	日立高速アミノ酸分析計用	1セット	26,000

PF シリーズ

PF シリーズは生体液分析法に用いられる緩衝液と再生液です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
近日発売 025-19521	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-1 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	7,000
近日発売 022-19531	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-2 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	7,000
近日発売 029-19541	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-3 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	7,000
近日発売 026-19551	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-4 <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	7,000
近日発売 023-19561	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-RG <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	1L	7,000
近日発売 020-19571	Buffer for High-Speed Amino Acid Analyzer PF-SET 【内容】・PF第1緩衝液×2本 ・PF第2緩衝液×1本 ・PF第3緩衝液×1本 ・PF第4緩衝液×2本 ・PF-RG緩衝液×1本	日立高速アミノ酸分析計用	1セット	38,000

関連製品

日立高速アミノ酸分析計装置対応 ニンヒドリン発色溶液キット

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
299-70501	Ninhydrin Coloring Solution kit for HITACHI <small>Ref</small>	日立高速アミノ酸分析計用	2L用	15,000

認証標準物質

Wako

アミノ酸混合標準液

血液試料中のアミノ酸を測定し、将来における罹患可能性をスクリーニングする技術の開発などが進む中、より正確にアミノ酸量を定量することが求められてきています。

当社では、独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) による認定制度 (ASNITE) に基づくアミノ酸混合標準液生産者としての認定を受け、計量トレーサビリティの確保された認証標準物質を供給しています。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
015-27891	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type AN [CRM] <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	25,000
011-27871	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type B [CRM] <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	25,000
018-27881	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type H [CRM] <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	25,000
017-27851	APDSTAG® Wako Amino Acids Mixture Standard Solution No. 1 [CRM] <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	2mL×5A	48,000
014-27861	APDSTAG® Wako Amino Acids Mixture Standard Solution No. 2 [CRM] <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	2mL×5A	48,000

関連製品

自社保証混合標準液

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 016-28161	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type AN (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	30,000
NEW 010-28164	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type AN (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	5mL	28,000
NEW 012-28141	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type B (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	30,000
NEW 016-28144	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type B (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	5mL	28,000
NEW 019-28151	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type H (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	1mL×5A	30,000
NEW 013-28154	Amino Acids Mixture Standard Solution, Type H (High Range) <small>Ref</small>	アミノ酸自動分析用	5mL	28,000

※旧製品である 011-14463/015-14461 (AN-2 型)、012-08643/016-08641 (B 型)、019-08393/013-08391 (H 型) は順次生産終了となります。

その他のアミノ酸分析関連試薬は、当社 HP をご覧下さい。
試薬事業トップ→製品情報→分析→アミノ酸
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/analysis/aminoacid/index.html>

富士フイルム和光純薬 アミノ酸

検索

平成 30 年 6 月改正食品衛生法「指定成分等」

無承認無許可医薬品等 分析用試薬

Wako

健康食品に「医薬品に該当する成分を配合したり、医薬品と紛らわしい効能などの表示・広告を行ったりすること」は薬機法で禁止されています。近年、ダイエットや強壯を標ぼうした「いわゆる健康食品」に医薬品が添加された「無承認無許可医薬品」による健康被害が発生し、問題となっています。

上記のような成分は「無承認無許可医薬品の指導取締りについて（昭和 46 年 6 月 1 日付、薬発第 476 号厚生省薬務局長通知）」などで規制されており、当該通知の別添 3 において「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト（非医リスト）」が記載されています。平成 30 年 6 月の食品衛生法改正により、食品衛生上の危害発生防止の観点から、上述リストや過去に厚生労働省で健康食品の安全性に関する注意喚起が行われた成分などの中で、特別の注意を必要とする「指定成分等」が選定されました。

当社では、指定成分の標準品をはじめとした、さまざまな試験用試薬を取揃えています。

新製品のクワクリンは、イソフラボン類化合物の一つで、プエラリア・ミリフィカに含まれる植物性エストロゲンに分類されます。現在プエラリア・ミリフィカを含む食品は、「健康食品」として日本国内で流通しており、指定成分の一つとなっています。

指定成分標準品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
038-22001	Coptisine Chloride	局方生薬試験用(薄層クロマトグラフ用)	10mg	19,500
067-02191	Forskolin	生化学用	10mg	15,500
063-02193			25mg	32,000
085-08691	(E)-Isoferulic Acid	局方一般試験法用	20mg	18,700
112-01131	Kwakhurin Standard*	食品分析用	5mg	30,000

※ qNMR により値付けされた純度 (%) が表示された標準品です。

その他無承認無許可医薬品関連試薬

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
015-22651	Acetaminophen Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	10,300
020-15791	Benzocaine Standard	高速液体クロマトグラフ用	200mg	10,300
026-15271	Betamethasone Standard	高速液体クロマトグラフ用	200mg	9,200
045-29491	Dexamethasone Standard	高速液体クロマトグラフ用	200mg	8,200
041-31321	N-Didemethylsibutramine Citrate Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	22,000

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
064-06121	(±)-Fenfluramine Hydrochloride Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	20,500
062-05681	(±)-Fluoxetine Hydrochloride Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	20,600
143-09241	N-Nitrosfenfluramine Standard (mixture of isomers)	高速液体クロマトグラフ用	100mg	20,000
162-21911	Prednisolone Standard	高速液体クロマトグラフ用	200mg	7,200
199-15711	Sibutramine Hydrochloride Monohydrate Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	22,700

詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→製品情報→分析→食の安全・安心→無承認無許可医薬品分析→無承認無許可医薬品等分析用試薬
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01985.html>

追加品目のお知らせ

ポジティブリスト関連農薬標準品

Wako

当社では、ポジティブリスト制度の対象となる農薬標準品を取扱っています。下記品目を新たに発売しました。

- ベンズピリモキサン標準品
- ビフェノックス標準品
- イソキサベン標準品
- ランコトリオンナトリウム標準品
- メフェントリフルコナゾール標準品
- トルピラレート標準品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 026-19431	Benzpyrimoxan Standard	残留農薬試験用	50mg	25,000
NEW 027-08253	Bifenox Standard	残留農薬試験用	100mg	10,000
NEW 092-03923	Isoxaben Standard	残留農薬試験用	100mg	7,000
NEW 121-06881	Lancotrione Sodium Standard	残留農薬試験用	100mg	25,000
NEW 132-19041	Mefentriprazole Standard	残留農薬試験用	100mg	20,000
NEW 207-21131	Tolpyralate Standard	残留農薬試験用	100mg	25,000

随時、当社 HP のリストに発売品目を追加・更新していきます。詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→製品情報→分析→残留農薬・動物用医薬品分析→標準品→標準品 “製品一覧”

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01942.html>

核酸医薬品の開発検討に

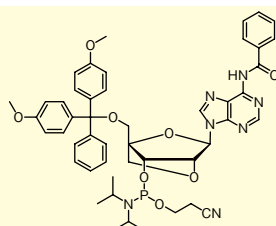
架橋型修飾核酸

Wako

本品は、リボース環の2'位と4'位が架橋した構造を有する架橋型核酸 (Locked Nucleic Acid) です。この架橋型核酸を含むオリゴヌクレオチドはヌクレアーゼ (核酸分解酵素) 耐性や標的 RNA との結合親和性が向上することが知られており、核酸医薬品への応用が期待されています。

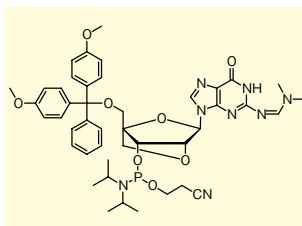
特長

- 核酸医薬品向けに開発された糖部修飾核酸
- リボース環の2'位と4'位が架橋した構造
- 水分値 0.5% 以下を保証



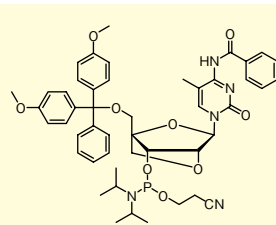
C₄₈H₅₂N₇O₈P=885.94
CAS RN® 206055-79-0

1



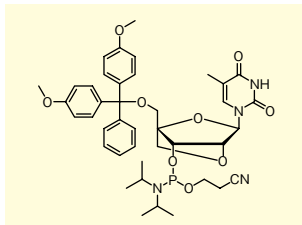
C₄₄H₅₃N₈O₈P=852.91
CAS RN® 709641-79-2

2



C₄₈H₅₄N₅O₉P=875.94
CAS RN® 206055-82-5

3



C₄₁H₄₉N₄O₉P=772.82
CAS RN® 206055-75-6

4

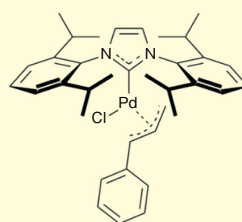
No	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 1	128-06771	Locked Nucleic Acid-A (Bz) Cyanoethyl Phosphoramidite (mixture of isomers) [F°] [III]	核酸合成用	1g	30,000
	124-06773			5g	照会
NEW 2	125-06781	Locked Nucleic Acid-G (DMF) Cyanoethyl Phosphoramidite (mixture of isomers) [F°] [III]	核酸合成用	1g	30,000
	121-06783			5g	照会
NEW 3	122-06791	Locked Nucleic Acid-mC (Bz) Cyanoethyl Phosphoramidite (mixture of isomers) [F°] [III]	核酸合成用	1g	30,000
	128-06793			5g	照会
NEW 4	125-06801	Locked Nucleic Acid-T Cyanoethyl Phosphoramidite (mixture of isomers) [F°] [III]	核酸合成用	1g	30,000
	121-06803			5g	照会

高活性カップリング Pd 触媒

Umicore CX31, CX32

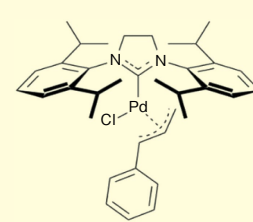
Wako

本品は、NHC 配位子を持つパラジウム錯体です。活性が高く、室温で鈴木-宮浦クロスカップリング反応及び Buchwald-Hartwig アミノ化反応が進行します。これらのカップリング反応は主に加熱反応で行われ、嵩高い置換基を有する基質またはアリールクロライドを基質とした場合は、特に反応時間が長くなる傾向があります。



Umicore CX31

C₃₆H₄₅ClN₂Pd = 647.63
CAS RN® 884879-23-6



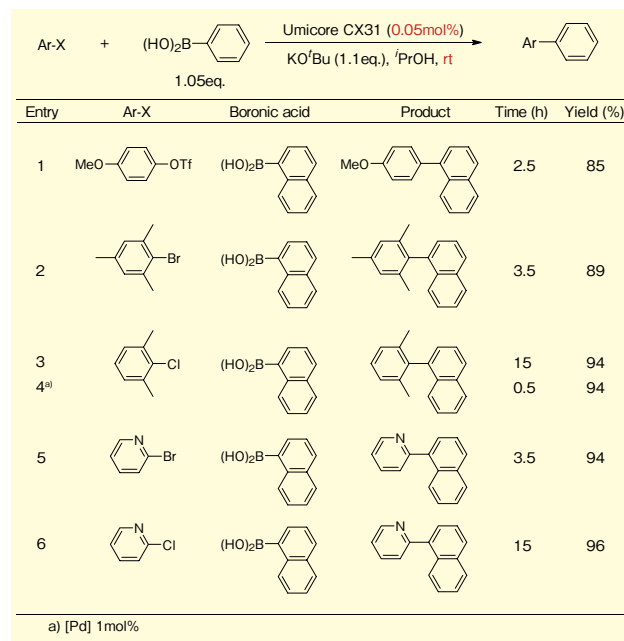
Umicore CX32

C₃₆H₄₇ClN₂Pd = 649.64
CAS RN® 884879-24-7

特長

- NHC (N-ヘテロサイクリックカルベン) 配位子を持つ安定なパラジウム錯体
- 室温でクロスカップリング反応が進行
- 少ない触媒量でクロスカップリング反応が可能
- 嵩高いハライドやアリールクロライドで効率的にカップリングが進行

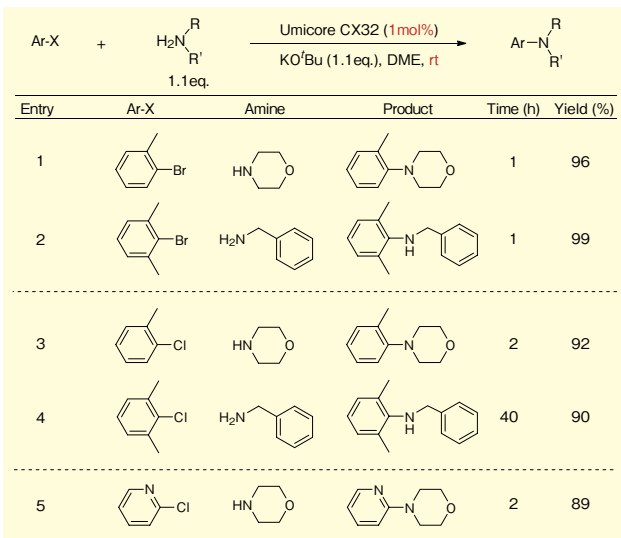
反応例 1



[次頁に続く]

RF°: 2 ~ 10°C 保存 [F°]: 20°C 保存 [30°]: 80°C 保存 [50°]: 150°C 保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2021年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

反応例 2



【参考文献】

- 1) Navarro, O., Marion, N., Mei, J. and Nolan, S. P.: *Chem. Eur. J.*, **12**, 5142 (2006).
- 2) Marion, N., Navarro, O., Mei, J., Stevens, E. D., Scott, N. M. and Nolan, S. P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4101 (2006).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 213-01631	Umicore CX31	有機合成用	1g	28,000
NEW 219-01633			5g	79,000
NEW 210-01641	Umicore CX32	有機合成用	1g	28,000
NEW 216-01643			5g	79,000

年度末にお得な情報が盛りだくさん

キャンペーンのご案内

当社取扱いの製品・サービスをより多くのお客様にお使いいただくために各種キャンペーンを実施しています。現在開催中のキャンペーンは下記の通りです。

メーカー	期間	キャンペーン
ケミカル分野		
富士フイルム和光純薬	2020/09/15-2021/02/26	高純度 NMR 溶媒お試しキャンペーン
富士フイルム和光純薬	2020/11/16-2021/03/31	認証標準物質アミノ酸混合標準液 お試しキャンペーン
昭和電工	2020/11/02-2021/02/26	Autoprep [®] 年末年始キャンペーン
ダイセル	2020/11/04-2021/03/31	CHIRALPAK [®] IJ/IJ-3 上市記念キャンペーン
ニッタ	2020/11/16-2021/02/26	PBio アクトリル クリーンルーム仕様除菌製品キャンペーン
CIL	2020/11/02-2021/02/26	重溶媒キャンペーン
ライフサイエンス分野		
富士フイルム和光純薬	2020/11/02-2021/01/29	アルツハイマー病研究 ELISA キット お試しキャンペーン
	2020/11/16-2021/02/26	ライフサイエンス試薬アカデミックキャンペーン
富士フイルムワコーシバヤギ	2020/11/16-2021/02/26	レビスサイトカイン ELISA キャンペーン
	2020/11/30-2021/01/29	初回限定 アルブミン ELISA キット お試しキャンペーン
	2020/12/01-2021/02/15	GLDH × アルブミンセットキャンペーン
FUJIFILM Cellular Dynamics, Inc.	2020/12/14-2021/03/31	iCell [®] 細胞製品 20%OFF キャンペーン
ニッポンジーン	2020/11/16-2021/02/26	2020 ウィンターキャンペーン
同仁化学研究所	2020/11/30-2021/01/31	細胞内代謝測定 新製品発売キャンペーン
住友ベークライト	2020/11/16-2021/02/26	培養器材キャンペーン
DIC	2020/11/16-2021/02/26	温度応答性培養器材「Cepallet [®] 」30%OFF キャンペーン
MP Biomedicals	2020/10/15-2021/01/29	デキストラン硫酸ナトリウム 30% OFF お試しキャンペーン
R&D Systems Novus Biologicals Jackson ImmunoResearch	2020/11/02-2021/01/29	抗体キャンペーン
R&D Systems	2020/11/02-2021/01/29	Luminex 試薬キャンペーン
TriLink	2020/11/02-2021/01/29	CleanCap [®] mRNA キャンペーン

最新のキャンペーン情報や各キャンペーンの詳細は当社ホームページをご覧ください。

和光純薬 キャンペーン

検索

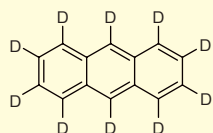
化合物の耐久性を向上

Wako

重水素化合物

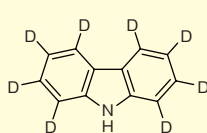
有機 EL 材料に使用されるアントラセン、カルバゾールの重水素体をラインアップしました。これらの化合物は量産化対応可能です。

重水素化合物は従来、反応機構説明・質量分析・代謝などの分析用途で利用されてきました。近年は、医薬品や有機 EL 材料用途で使われてきており、その用途は拡大しています。特に後者では、炭素-重水素 (C-D) 結合は炭素-水素 (C-H) 結合より強いことにより、重水素化合物の耐久性や性能が向上することが知られています。



$C_{14}D_{10}=188.29$
CAS RN® 1719-06-8

1



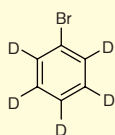
$C_{12}HD_8N=175.26$
CAS RN® 38537-24-5

2

No	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
1	018-28121	Anthracene-d ₁₀	有機合成用	1g	25,000
	014-28123			10g	99,500
2	033-20971	Carbazole-1,2,3,4,5,6,7,8-d ₈	—	1g	30,000
	039-20973			10g	99,500

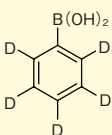
関連製品

合成中間体の重水素化試薬



$C_6D_5Br=162.04$
CAS RN® 4165-57-5

1

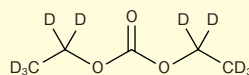


$C_6D_5H_2BO_2=126.96$
CAS RN® 215527-70-1

2

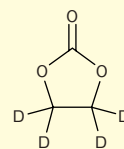
No	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
1	025-17941	Bromobenzene-d ₅	有機合成用	10g	13,600
	021-17943			50g	49,000
2	167-24521	Phenyl-d ₅ -boronic Acid	有機合成用	1g	22,700
	163-24523			5g	60,000

電池研究用の重水素化試薬



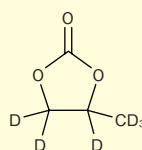
$(C_2D_5)_2CO_3=128.19$
CAS RN® 440671-47-6

1



$C_3D_4O_3=92.09$
CAS RN® 362049-63-6

2



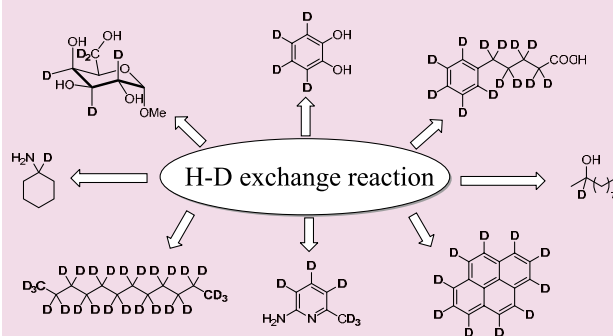
$C_4D_6O_3=108.13$
CAS RN® 202480-74-8

3

No	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
1	044-32293	Diethyl Carbonate-d ₁₀	有機合成用	5g	80,000
2	057-08913	Ethylene-d ₄ Carbonate	電池研究用	1g	41,000
3	164-26133	Propylene-d ₆ Carbonate	電池研究用	1g	35,000

重水素化合物受託合成サービスのご案内

上記化合物以外にも特注で受託合成が可能です。



詳細はこちら↓

試薬事業トップ→合成・材料→特注・受託合成 / バルク供給→受託合成サービス
→重水素化合物受託合成サービス





イオン液体の融点低下に

パーフルオロアルキルスルホニルイミド化合物

Wako

パーフルオロアルキルスルホニルイミド化合物は、窒素原子上に強い電子吸引性基を有しているため、イオン解離度が高く、イオン伝導性に大きく寄与することが知られています。このことから、これらイミド化合物は二次電池の電解質・添加剤、帯電防止剤として使用されています。また、イミド化合物はイオン液体のカウンターアニオンとして使用されており、電気伝導性に優れたイオン液体の合成が可能です。特に非対称型の FTFSI アニオンは、イオン液体の融点を大きく低下させることが知られています。

表. ピロリジニウム系イオン液体の物性と電気伝導度¹⁻³⁾

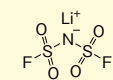
カチオン	アニオン	融点(°C)	粘度 (20°C, mPa·s)	電気伝導度 (20°C, mS cm ⁻¹)
	$\text{FO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{F}$ FSI	-9	—	—
	$\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{CF}_3$ TFSI	12	76.7	3.2
	$\text{FO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{CF}_3$ FTFSI	<-150	40.5	4.97
	$\text{FO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{F}$ FSI	-19	57	6
	$\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{CF}_3$ TFSI	-18	100	2.2
	$\text{FO}_2\text{S}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}\text{SO}_2\text{CF}_3$ FTFSI	<-150	57.8	3.50

特長

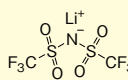
- 分解温度が高い FSI、FTFSI 塩は、分解しやすい LiPF₆ より電池の電解質・添加剤として有効
- FSI、FTFSI 塩を用いることによって、融点の低いさまざまな物性を有するイオン液体の合成が可能
- イオン液体合成に非対称の FTFSI 塩を用いることによって、対称型の FSI 塩よりイオン液体の融点を下げることが可能¹⁾

【参考文献】

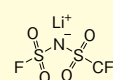
- 1) Reiter, J. et al.: *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 2565 (2013).
- 2) Menne, S. et al.: *Chem. Commun.*, **51**, 3656 (2015).
- 3) Bernard, U. L. et al.: *J. Phys. Chem. C*, **114**, 20472 (2010).



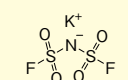
$\text{F}_2\text{LiNO}_4\text{S}_2=187.07$
CAS RN® 171611-11-3
1



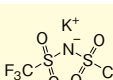
$\text{C}_2\text{F}_6\text{LiNO}_4\text{S}_2=287.09$
CAS RN® 90076-65-6
2



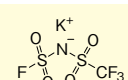
$\text{CF}_4\text{LiNO}_4\text{S}_2=237.08$
CAS RN® 192998-62-2
3



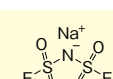
$\text{F}_2\text{KNO}_4\text{S}_2=219.23$
CAS RN® 14984-76-0
4



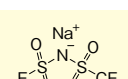
$\text{C}_2\text{F}_6\text{KNO}_4\text{S}_2=319.24$
CAS RN® 90076-67-8
5



$\text{CF}_4\text{KNO}_4\text{S}_2=269.24$
CAS RN® 860653-59-4
6



$\text{F}_2\text{NNaO}_4\text{S}_2=203.12$
CAS RN® 100669-96-3
7



$\text{CF}_4\text{NNaO}_4\text{S}_2=253.13$
CAS RN® 1233836-95-7
8

No	コード No.	品名	規格	容量	希釈納入規格(μ)
1	122-06632	Lithium Bis(fluorosulfonyl)imide [LiFSI]	有機合成用	25g	14,600
	124-06631			100g	42,000
2	129-06642	Lithium Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [LiTFSI]	有機合成用	25g	6,900
	121-06641			100g	18,000
3	120-06851	Lithium (Fluorosulfonyl) (trifluoromethanesulfonyl)imide [LiFTFSI]	機能性有機材料用	5g	40,000
4	167-28742	Potassium Bis(fluorosulfonyl)imide [KFSI]	機能性有機材料用	25g	19,000
	169-28741			100g	59,000
5	167-28002	Potassium Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [KTFSI]	有機合成用	25g	6,100
	169-28001			100g	18,500
6	166-28751	Potassium (Fluorosulfonyl) (trifluoromethanesulfonyl)imide [KFTFSI]	機能性有機材料用	5g	35,000
7	190-18801	Sodium Bis(fluorosulfonyl)imide [NaFSI]	機能性有機材料用	5g	39,000
8	197-18811	Sodium (Fluorosulfonyl) (trifluoromethanesulfonyl)imide [NaFTFSI]	機能性有機材料用	5g	40,000

その他のイオン液体前駆体は当社 HP をご覧下さい。
 試薬事業トップ→合成・材料→イオン液体→イオン液体合成材料→イオン液体前駆体

Ⓔ…2~10°C保存 Ⓕ…-20°C保存 Ⓖ…-80°C保存 Ⓗ…-150°C保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
 掲載内容は、2021年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

高性能、ロット間差の少ない



Solabia Biotechnology 社 ペプトン・トリプトン

ペプトンは、さまざまな由来のタンパク質が酵素または酸によって加水分解されたペプチド混合物です。培地材料の窒素源としてよく使用されますが、糖、微量元素などとしても利用されます。微生物の増殖を正確に測定するため、ロット間のばらつきは最小限であることが望まれます。これまでペプトンは、ロット間のばらつきが問題視されていましたが、Solabia社はロット間の一貫性向上を実現しました。

■ Potato peptone

■ Potato peptone KPH

Potato peptone は、発酵増殖培地、細胞培養サプリメント、アニマルフリー培地などさまざまな用途を持ちます。

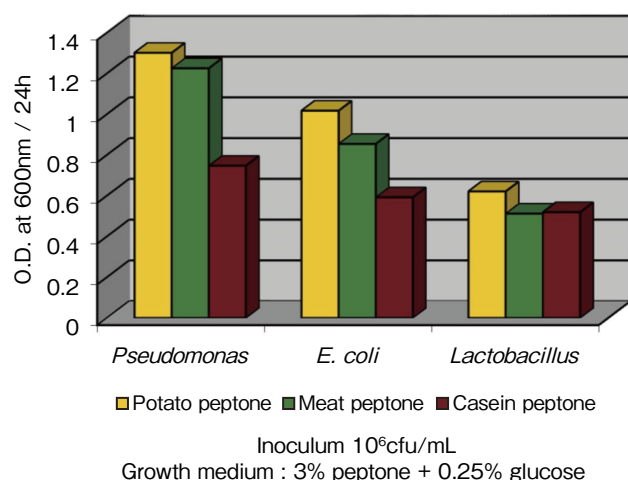
Potato peptone KPH は、Potato peptone (A240100) と同じで、Kosher・Halal 認証取得済みの製品です。

特 長

- アニマルフリー
- アレルゲンフリー
- Kosher 認証取得済み
- Halal 認証取得済み (KPH 規格)

デ ー タ

■ Potato peptone 増殖比較



■ Tryptone USP NZ

大豆ペプトンや酵母エキスなどと併用した場合に多種多様な微生物の成長を促進します。

Solabia社の品質管理体制

ロット間のばらつきが生じる原因は、大きく分けて原料面と製造面の二つが考えられています。Solabia社はそれら両方の要因の改善に取り組み、ロット間差の低減に努めてきました。同社は2011年の初めフランスに、自動化、クローズドシステムなど新しい技術を取り入れた、動物由来製品を扱わない生産拠点を立ち上げました。ペプトンの品質向上だけでなく、バッチ間のばらつきを最小限にすることに重点を置き、原料の変更管理、仕入れ先管理することにより原料の一貫性を保ち続けることを可能にしました。

■ ロット間差の原因

原料面	生産面
・ 品種	・ バッチ生産量
・ 由来成分	・ 製造設備
・ 産地	・ 自動化システム
・ 飼料	・ 人の介入レベル
・ 栽培時期	・ 衛生管理
・ 原料規格	・ 生産プロトコル
・ 精製レベル、純度	・ サプライチェーン
・ 酵素活性/時間	・ 最終製品規格範囲
	・ 汚染物質の管理

総窒素量は培地のパフォーマンスを反映することが多く、成長因子として注目される値です。その他に、pH値は増殖培地の調製と組成に大きく影響し微生物によって培地の選択性に影響します。そしてペプトンに含まれる強熱残分の変動性が低いことは、原料のミネラル含有量が一貫しているだけでなく、生産における酸と塩基の量が標準化されていることを示します。Solabia社では生産バッチごとの総窒素量、pH値、強熱残分、そして重金属などの定量化を行っています。

No.	総窒素量(%)	No.	総窒素量(%)	No.	総窒素量(%)	No.	総窒素量(%)
1	12.70	10	12.70	19	12.61	28	12.88
2	12.90	11	12.60	20	12.60	29	13.00
3	12.60	12	12.70	21	12.74	30	12.88
4	12.60	13	12.60	22	12.93	31	12.95
5	12.80	14	12.40	23	12.81	32	12.99
6	12.90	15	12.70	24	12.96	33	12.87
7	12.70	16	12.40	25	12.93	34	12.90
8	12.70	17	12.73	26	12.96	35	12.69
9	12.70	18	12.57	27	12.96	36	12.97

Tryptone : Kjeldahl 法を使用し 36 バッチ分の総窒素量を測定し、平均値、標準偏差、変動係数を算出した。

総窒素量規格値 : 12.5 ± 0.5%

平均値 N_T : 12.76% 標準偏差 N_T : 0.161 変動係数 N_T : 1.3%

Solabia社は複数のペプトンを選び、数か月にわたるバッチごとの試験を実施しました。その結果、非常に低い汚染レベルに加えて、業界基準を大幅に下回る偏差と変動係数を示し、総窒素量、pH値、及び強熱残分のロット間のばらつきが少ない製品であることを確認することができました。

メーカーコード	品 名	メーカー	容量	登録輸入価格(円)
A240100	Potato peptone	Solabia Biotechnology	25kg	照 会
A243100	Potato peptone KPH		25kg	照 会
A143100	Tryptone USP NZ		25kg	照 会

その他のペプトン・タンパク質加水分解物は、当社ホームページをご覧ください。

試薬事業トップ→培養→微生物用試薬→ペプトン・タンパク質加水分解物

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01743.html>

高品質・オーストラリア/ニュージーランド産 **MOREGATE BIOTECH**

Moregate Biotech社 ウシ胎児血清(FBS)

Moregate Biotech社は、ウシ胎児血清 (FBS)、ウシ血清アルブミン (BSA) のほか、ウシやその他の種由来のさまざまな血液関連製品や動物原料製品を幅広く販売しています。すべての製品は、オーストラリアまたはニュージーランドのみで生まれ、飼育された動物に由来しています。この2か国は、海により他国と隔てられていることと、比較的産業インフラが低いことにより、世界で最も病気や汚染リスクの少ない環境の国であり、最高品質の製品の生産を可能にしています。



製品の外観

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
559-04425	FBSF	Fetal Bovine Serum-Sterile Filtered (AU/NZ)	500mL	照会

上記以外にも Moregate Biotech 社は、数多くの血清製品を取扱っています。ご興味のある方は、当社代理店・特約店もしくは当社営業員までお問合せ下さい。

[サンプル受付中]

ロット評価用サンプルをご用意しております。ご要望の場合、当社代理店・特約店もしくは当社営業員へお申し付け下さい。

Moregate Biotech社のご紹介

Moregate Biotech 社は、高品質なオーストラリア及びニュージーランド産の動物血清、タンパク質、抽出酵素原料の世界有数の生産者で、世界の主要な製薬企業や研究機関に製品を供給しています。

1975年にElizabeth Meixnerによって設立された

Moregate Biotech 社は、最先端の施設を利用するオーストラリア/ニュージーランドで有数の血清生産者の1つです。事業全体で cGMP 基準と ISO9001 認証を満たすように特別に設計されています。

Moregate Biotech 社は、製品の品質、信頼性、顧客サービスへの絶対的な取り組みで、数十年にわたって高い評価を得ています。



コアバリュー

Moregate Biotech 社は、高品質な製品に完全なトレーサビリティ、持続可能で信頼性の高い供給体制、品質保証された一貫性のある製品とサービスを提供することをコアバリューとしています。これらを実現するため、すべての原材料は世界で最も病気や汚染リスクの少ないオーストラリアとニュージーランドからのみ入手しています。

サプライヤー

Moregate Biotech 社の血液を含む生体試料は、動物愛護と動物の健康に関して最も厳しい EU 及び USDA の規制基準を満たす政府の監督下にある食肉処理場で製造されています。各食肉処理場には、一貫した品質の供給を保証するための専用の無菌採血室と技術を有するスタッフがいます。これらの食肉処理場はオーストラリアとニュージーランドの両国に分散しており、安定供給に大きく寄与しています。

製造施設

Moregate Biotech 社の製造施設は最先端であり、政府、ISO、及び顧客による定期的な監査を受けています。また、品質管理システムは ISO に準拠しており、すべてのスタッフは職務技能を満たすように十分に教育されています。Moregate Biotech 社の製品は、全世界で提供され得る中でも最高のプロセスで製造されています。



エクソソーム研究に！ biosera Exosome-Depleted FBS

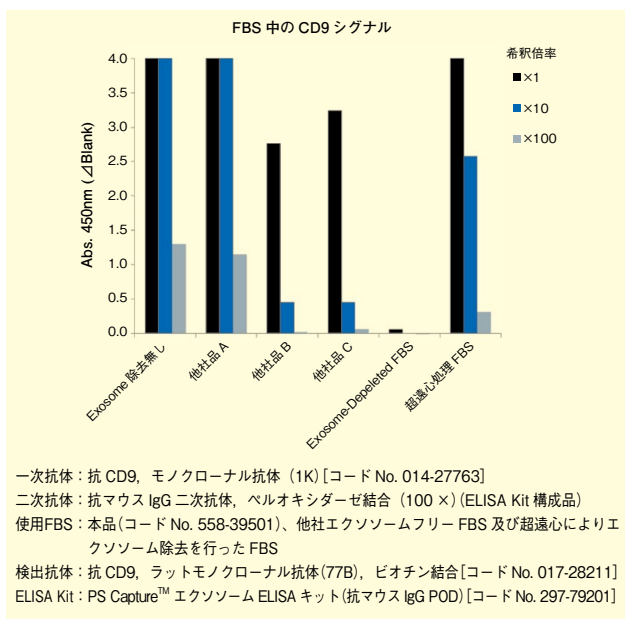
本品は、ウシ由来のエクソソームを除去した FBS です。通常 FBS には多くのウシ由来エクソソームが含まれていますが、BioSera 社独自の方法により、ほとんどのエクソソームを除去することに成功しました（下記データ参照）。本品を用いることで実験へのウシ由来エクソソームの影響を限りなく抑制できます。

特長

- 細胞培養可能（10%濃度）
 - 残存ウシ由来エクソソームが極微量
- 下記を組合せた ELISA で残存量を確認済み（固相化タンパク質・抗体×検出抗体）
- Tim4 × CD9/CD63/CD81
CD9 × CD9, CD63 × CD63, CD81 × CD81

データ

■ FBS 中の残存エクソソームの検出



ウシと交差性をもつ抗 CD9 抗体を一次抗体に使用し、PS ELISA* により FBS 中の残存エクソソームを検出した。他社のエクソソームフリー FBS 及び、超遠心によりエクソソームを除去した FBS と比べ、BioSera 社 Exosome-Depleted FBS では FBS 中の CD9 シグナルが限りなく低く、残存エクソソーム量は極微量であることが確認された。

*エクソソーム膜表面のりん脂質成分であるホスファチジルセリン (PS) 結合分子 Tim4 を固相化した当社独自の ELISA

コード No.	品名	メーカー	容量	希望納入価格 (円)
558-39501	Exosome-Depleted FBS	BioSera	50mL	30,000

エクソソーム研究に！ Wako 抗 CD9, ラットモノクローナル抗体 (77B), ビオチン結合 抗 CD81, ラットモノクローナル抗体 (9B)

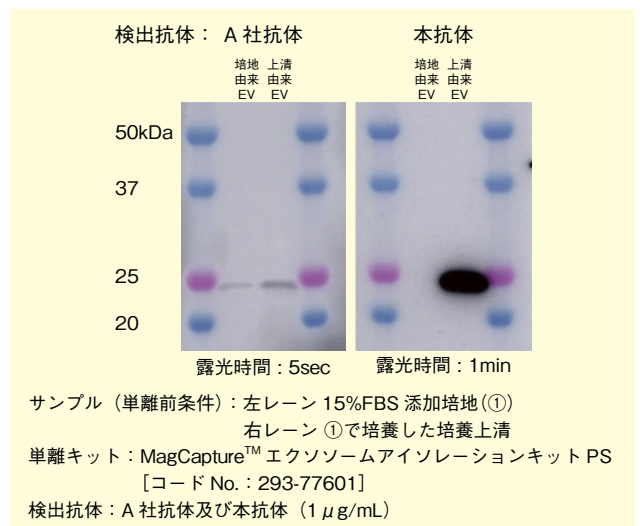
当社では DNA 免疫法により樹立した高感度なモノクローナル抗体を取揃えています。ELISA、ウエスタンブロット、フローサイトメトリーや免疫沈降に適用可能です。エクソソーム研究にご利用下さい。

製品概要

	抗 CD9, ラットモノクローナル抗体 (77B), ビオチン結合	抗 CD81, ラットモノクローナル抗体 (9B)
コード No.	017-28211	014-28221 010-28223
組成	1 × TBS, 50w/v% グリセロール, 0.05w/v% アジ化ナトリウム	
クローン No.	77B	9B
免疫動物	ラット	ラット
標識	ビオチン	未標識
交差性	ヒト CD9 (ラット CD9 とわずかに反応)	ヒト CD81 (ウシ CD81 とわずかに反応)
アプリケーション	ELISA, ウエスタンブロット, 免疫沈降	ELISA, ウエスタンブロット, フローサイトメトリー

データ

■ FBS 由来エクソソームに対する反応性 [抗 CD81, ラットモノクローナル抗体 (9B)]



A 社抗体は FBS 由来及び培養細胞由来エクソソーム中の CD81 を認識した。本抗体は培養細胞由来エクソソーム中の CD81 を認識し、FBS 由来 CD81 を検出しないことが示された。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
017-28211	Anti CD9, Rat Monoclonal Antibody (77B), Biotin-conjugated	免疫化学用	50μL	38,000
014-28221	Anti CD81, Rat Monoclonal Antibody (9B)	免疫化学用	20μL	9,000
010-28223			100μL	30,000

冷蔵：2 ~ 10℃ 保存 冷蔵：-20℃ 保存 冷蔵：-80℃ 保存 冷蔵：-150℃ 保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
掲載内容は、2021 年 1 月時点での情報です。最新情報は、当社 HP をご参照下さい。

約 20 分で電気泳動が完了!

スーパーセップ™ エースミニ

Wako

スーパーセップ™ エースミニは、タンパク質を電気泳動するためのプレキャストゲルです。通常のゲルよりもサイズが小さく、約 20 分で泳動が完了します。短時間でバンドパターンや分子量を確認できるため、組換えタンパク質の発現確認や精製を行う際に便利です。また、ゲル中に SDS が含まれていないため、ランニングバッファーを交換するだけで SDS-PAGE、Native-PAGE が行えます。スーパーセップ™ エースミニを用いて電気泳動を行う際は、専用の電気泳動槽であるイージーセパレーター™ ミニをご使用下さい。

特長

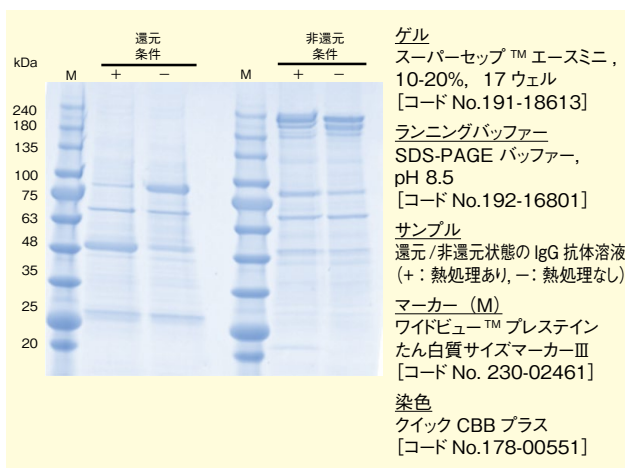
- 約 20 分 (定電圧: 300 V) で泳動完了
- タンパク質発現確認や精製に有用
- 優れた保存安定性

製品仕様

- プレートサイズ: 100 mm × 60 mm × 4 mm
- ゲルサイズ: 82 mm × 50 mm × 1 mm
- ウェル数: 17 ウェル
- ウェル容積: 20 μL
- 分離範囲: 10- 250 kDa 程度

使用例

■ スーパーセップ™ エースミニを用いた SDS-PAGE



スーパーセップ™ エースミニを用いて IgG 抗体溶液の電気泳動を行った。その結果、20 分の泳動でマーカー及び各タンパク質のサンプルの分離が確認できた。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
191-18613	SuperSep™ Ace Mini, 10-20%, 17well	電気泳動用	10枚	17,500

関連製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
051-09251	EasySeparator™ Mini	電気泳動用	1セット	65,000

非ペプチド性オレキシン 1 受容体アンタゴニスト

YNT-1310・2H₂SO₄

Wako

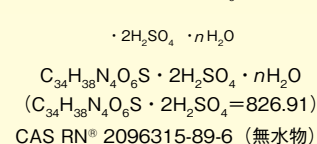
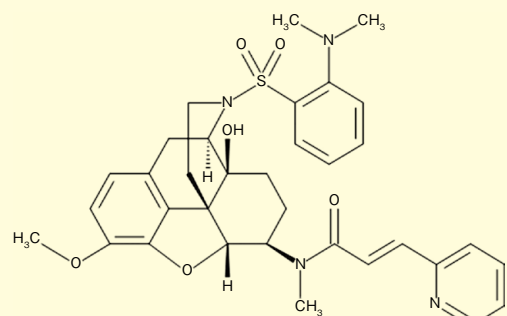
YNT-1310・2H₂SO₄ は、非ペプチド性のオレキシン 1 受容体 (OX₁R) アンタゴニストです。

オレキシンは生体内神経ペプチドの一種で、主に睡眠・覚醒の制御に関与することが知られており、摂食行動や報酬系、エネルギー代謝を制御する機能も有しています。その受容体には OX₁R と OX₂R の 2 種類のサブタイプが存在し、OX₁R は薬物依存や疼痛緩和に関与する可能性が示唆されています。

本品は、OX₂R にはほとんど活性を示さず、OX₁R に対し優れた選択性及び拮抗作用を示します。この特長を利用して、薬物依存や疼痛の研究をはじめ、オレキシンシステムを介したさまざまな研究に用いることが可能です。

製品概要

- 外観: 白色～うすい褐色、結晶性粉末～粉末
- 溶解性: 生理食塩水 (10 mg/ 50 μL)¹⁾
- Ki 値: OX₁R…1.36 nmol/L (free base)¹⁾
: OX₂R…Not active (free base)¹⁾



【参考文献】

- 1) Nagase, H., Yamamoto, N., Yata, M., Ohru, S., Okada, T., Saitoh, T., Kutsumura, N., Nagumo, Y., Irukayama-Tomobe, Y., Ishikawa, Y., Ogawa, Y., Hirayama, S., Kuroda, D., Watanabe, Y., Gouda, H. and Yanagisawa, M.: *J. Med. Chem.*, **60**, 1018 (2017).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
259-00691	YNT-1310 Disulfate Hydrate	細胞生物学用	5mg	47,000

1921年の化学を顧みて

京都薬科大学名誉教授 桜井 弘

1921年の化学を振り返るとき、そのころの時代状況を少しおさらいしておきます。1914年から1918年までの4年3か月にかけてヨーロッパを主戦場とした第1次世界大戦は、25か国が参戦した人類史上最初の総力戦でした。飛行機、潜水艦、毒ガスなどの新しい兵器が登場し戦争の形態が一変しました。アメリカの参戦後大戦は終結し、パリ講和会議にもとづいて国際連盟が発足するとともに、ドイツ帝国、オーストリア=ハンガリー帝国、ロシア帝国、オスマン帝国などは消滅しました。この大戦の最終局面の1918年から1920年にかけて「スペイン風邪」が大流行しました。大戦では軍隊と民間人を合わせて約1650万人が死亡しましたが、スペイン風邪では2000万人を超える死者が出たと推定されています。わが国でも、約38万人の死者を出しました。

世界大戦が終結し、スペイン風邪が終息したことにより、経済復興が急がれるとともに医療のあり方も模索され、科学技術の重要性や医療技術の進歩への道が進み始めました。このような時代の中で、化学者、科学者、技術者や医学者たちの活動にはめざましいものがありました。それらの中から、今から100年前、1921年の化学に関する代表的な出来事を紹介します。

チャンドラセカール・ラマン

Chandrasekhara Venkata Raman
(1888～1970)

ラマン分光法は、化学の世界では、有機化合物のみならずタンパク質などの構造解析に効果的な方法です。光を物質に当てると、光が物質と相互作用して、入射光と異なる波長を持つラマン散乱光と名づけられた光が放出されます。その波長差は、物質が持つ分子振動のエネルギーに相当するため、分子構造によって異なる波長を持ったラマン散乱光が得られ、化合物やタンパ



写真1. チャンドラセカール・ラマン

引用元：<https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1930/raman/biographical/>

ク質の構造解析にはよく用いられます。また、ラマン散乱光を用いて、物質の温度、電気特性、配向・結晶性などの物性も調べることができます。このラマン分光法の基礎を築いたのは、インドの物理学者ラマン（写真1）でした。

ラマンは、1917年にカルカッタ大学の物理学教授となり、1921年に初めてヨーロッパへ旅しました。地中海を通った時、美しい青色の乳光を見て、光の散乱に興味を持ちました。この衝撃的な体験が、ラマン散乱発見のはじまりとなりました。帰国後の1923年に、散乱光中には入射光の波長とは異なる光(modified scattering)が存在することを知り、1928年に論文“A new type of secondary radiation”をNature誌に発表しました。そして、発表からわずか2年後の1930年に、ラマンにノーベル物理学賞が授与されました。発見から受賞までのスピードから考えると、この発見への科学的衝撃性の大きさが理解できるようです。受賞理由の中で“for his work on the scattering of light and for the

discovery of the effect named after him”とされ、この時“ラマン”という名前が歴史に残りました^{1,2)}。

オットー・レーヴィ Otto Loewi (1873～1961)

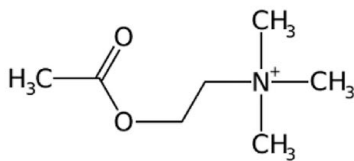
スペインの神経解剖学者サンティアゴ・ラモン・イ・カハルは、1888年に小脳の神経細胞同士は接触して存在していることを明らかにしました。続いて1897年に、神経細胞が別の神経細胞とつながる特徴的な構造をしていることを観察して、それを「シナプス」と名づけたのはイギリスの生理学者チャールズ・スコット・シェリントンでした。シナプスは、はじめはsynapsisと書かれ、ギリシャ語の「結合」にちなんで名づけられましたが、1904年にはsynapseと書かれるようになりました。その後、光学顕微鏡により、神経細胞同士がシナプスで相互作用していることが明らかになりましたが、神経細胞同士がつながっているのかどうかの論争は50年以上にわたり続きました。カハルのニューロン説(非連続で接触している)とイタリアの内科医・科学者のカミッロ・ゴルジの網状説(合胞体で連続している)が提案されましたが、1950年代になって電子顕微鏡によりシナプス間隙があることが観察され、ニューロン説が正しいことが示されました。このような時代に、ドイツ生まれのアメリカの薬理学者レーヴィ(写真2)は、臓器が化学物質や電気刺激に対してどのように応答するか研究していました。

そのころは、シナプスにおける情報伝達が化学的なものか電気的なものかは分かっていませんでした。1921年に、レーヴィはこの疑問に決着をつけようとして実験しました。実験の主要部分は彼が寝ている時に思いついたと伝えられています。カエルから生きた心臓を2つ摘出し、2つの心臓を交互にリンゲル液に浸しました。迷走神経



写真2. オットー・レーヴィとアセチルコリン

引用元：<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1936/loewi/facts/>



に電気的な刺激を与えると、最初の心臓がゆっくり動きました。レーヴィはその心臓を取り出し、次にもう一つの心臓を同じ液に浸しました。すると二番目の心臓はゆっくり動きました。この実験から、可溶性の物質が迷走神経から分泌され、それが心臓を動かす原因ではないかと考え、この未知の物質を Vagusstoff (迷走神経物質) とよびました。この物質は、イギリスの脳科学者ヘンリー・ハレット・デールらがすでに1914年に発見していたアセチルコリンであることがわかりました。レーヴィとデールは神経インパルの伝達物質の発見により、1936年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました³⁾。

エルネスト・ボー Ernest Beaux (1881～1961)

パリのオートクチュールデザイナーであったガブリエル・ココ・シャネルが初めて世に送り出した香水は、代表的な世界の香水としてよく知られています。"シャネル・ナンバー・ファイ

ブ (CHANEL N°5)"です。その香りを生み出す化合物の組成を決めたのは、ロシア生まれのフランス人調香師ボー (写真3) でした。ロシア最大の化学企業・化粧品製造企業のアルフォン・ラレー社の助手として入社し、その後研究所で調香の修練を重ね、いくつかの香水を世に送りだしました。第1次世界大戦がはじまるとフランスに帰国して、フランス軍に従軍しながらアルデヒドの研究を続けました。その後、ロシアから帰国したフランス人たちがつくった会社に勤めて、アルデヒドの研究を本格的に開始しました。このような状況下で、シャネルは香水をつくるアイデアを思いつき、ボーに現代的で革新的な香りの開発を依頼しました。香水の試作品のガラスの小瓶が、1～5、20～24の番号をつけてシャネルの前に並べられました。彼女は5番目の小瓶を選び出し、次のように語ったと言われています。「5回目のドレスコレクションを5番目の月であるその年(1921年)の5月5日に発表します。この5番目の香水の名前は、運がいい名前だからそのまま使い

ます。」シャネルは5という数字に、純粹で神秘的なものを感じていたそうです。翌年1922年には「CHANEL N°22」も発売され、評判をよびました。

ボーは、1920年夏の終わりから秋にかけて、のちのシャネルN°5につながる香水を完成させました。ボー自身が発明したローズやジャスミンに由来する新しいノート(時間の経過と共に変化する香りを三段階で示す。トップノート、ミドルノート、ラストノート)などを最新の合成化合物で実験を重ねました。ニオイイリスの根や自然由来のムスクを加え、製法も複雑化しました。劇的変化をもたらしたのは、アルデヒドの使用でした。アルデヒドは「薬味」のような香りを持ち、香水の香り効果の促進剤の役割を果たします。アルデヒド基をもつ化合物は多数が知られていますが、とりわけC9～C12の脂肪族直鎖アルデヒド、メチルノニルアルデヒド(8-メチルノナナルや4-メチルノナナル)などが使われました。これらのアルデヒドを香料として使用するアイデアは、ソルボンヌ大学のロシア生まれのフラ



写真3. エルネスト・ボー

引用元：https://en.wikipedia.org/wiki/Ernest_Beaux

ンスの有機化学者オーギュスト・ジョルジュ・ダルツェン (Darzene 反応の発明者) のもとで合成研究をしていた化学者によるものでした。多くのアルデヒドを合成中、これらの化合物は希釈するたびにこれまでになかった天然の匂いを示すことに気づいたのでした。この方法をポーが取り入れて新しい香り、シャネル N°5 を完成しました。シャネル N°5 は、新しい合成化学の方法を香水の制作に応用した最高の例となりました^{4,5)}。

フレデリック・バンティング
Frederick Grant Banting (1891～1941)、**チャールズ・ベスト**
Charles Herbert Best (1899～1978)、**ジョン・マクラウド** John James Rickard Macleod (1876～1935)、**ジェームス・コリップ**
James Bertram Collip (1892～1965)

死の病と恐れられていた糖尿病が、カナダのトロント大学の研究者たちにより治療可能な病気となったことは「トロントの奇蹟」とよばれています。



写真4. 二宮陸雄著『インスリン物語』(2002)
バンティング(右)とベスト(左)
および糖尿病犬マジョリー

1869年に、膵臓には「ランゲルハンス島」という細胞集団があり、血糖調節に関係があると推定されていました。その20年後に、膵臓を摘出した犬は多尿となり、尿糖も高くなることが観察され、糖尿病は膵臓の病気であることが認識されました。さらに約30年が経過した1921年に、カナダの外科医であったバンティングは、トロント大学のマクラウド教授に糖尿病に関する実験を提案して、助手としてベストを紹介され研究を開始しました。二人は、夏休みを利用して猛烈に研究しました。牛の膵臓から得た抽出物を糖尿病の犬のマジョリーに投与したところ200 mg/dLあった血糖値は110 mg/dLに低下する成果を得ました(写真4)。膵臓抽出物には血糖値を下げる物質があると考えて「アイレチン」(ラテン語の insula (島) に由来)と名づけましたが、マクラウドは「インスリン」を提案して、その後はインスリンが使われました。マクラウドは、夏の成果を11月14日のトロント大学生理学教室のジャーナルクラブの集まりで発表するよう提案して、バンティングとベストの連名で初めて研究成果が発表されました。この研究の内容は、翌年の *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* の2月号に掲載されましたが、執筆者はバンティングとベストの二人でした。その後、マクラウドが会長を務めるアメリカ生理学会の第34回年次会で、マクラウド、バンティングそしてベストの3名で夏の成果が発表され、製薬会社との製剤開発への道が開かれるようになりました。1921年は、インスリンが世界に知られた記念の年となりました。翌年、臨床第1号テストが1月11日トロント総合病院で行われることになり、14歳の糖尿病患者としてレオナルド・トンプソンが選ばれました。しかし、少年に注射された膵臓抽出物では血糖値は少ししか下がりませんでした。しばらくして生化学者のジェームス・バー

トラム・コリップが精製した抽出物を注射すると520 mg/dLあった血糖値は100 mg/dLまで低下し、尿糖も消失して糖尿病が治療されました。製剤の重要性が認識され、最初の臨床試験は最初の成功例となりました。1922年5月3日、マクラウドは膵臓抽出物の糖尿患者への効果をアメリカ医学会で発表し、そのニュースは世界に広まりました。この講演でマクラウドは、Insuline から e を取った Insulin を使用し、その後これが使われています。バンティングの不屈の精神と情熱、ベストの弛まない努力、マクラウドの寛容の精神とコリップの製剤技術により糖尿病治療法は完成しました。1923年のノーベル生理・医学賞は、バンティングとマクラウドに与えられましたが、ベストとコリップの名前はありませんでした⁶⁻¹⁰⁾。

フレデリック・ソディ Frederick Soddy (1887～1956)

ニュージーランド生まれのイギリス人のアーネスト・ラザフォードは、1895年にイギリスのオックスフォード大学キャヴェンディッシュ研究所の研究員となり、電子の発見に貢献したジョゼフ・ジョン・トムソンの下で気体の電気伝導性の研究をはじめました。3年後の1898年に、ウランから2種類の放射線 (α 線と β 線) が出ていることを発見して、カナダのマギル大学物理学講座の教授となりました。翌年には、放射線のアルミ箔への透過性を調べ、 α 線と β 線を分離することに成功しました。そのころ、放射性元素トリウムから気体のラドンがなぜ放出されるのかの理由が分かりませんでした。この時、イギリスから化学の知識をもったソディ(写真5)がマギル大学に来たので、ともに研究することになりました。

1902年、二人は原子崩壊に関して新しい考え方「原子は永久不変のもの



写真5. フレデリック・ソディ

引用元：<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1921/soddy/facts/>

ではない」を提出しました。そして、放射性元素は、ある規則にしたがって崩壊する、つまり原子数が半分になる時間「半減期」で崩壊することを発見しました。さらに、 α 線を出して崩壊した元素は、元の元素より原子番号が2、質量数が4小さくなり、 β 線を出して崩壊した元素は、原子番号が1大きくなり、質量数は変化しない規則性も見出しました。

1904年から1914年までソディはスコットランドのグラスゴー大学で講師を務め、1914年にはスコットランドのアバディーン大学の教授に任命され、1919年には化学の教授としてオックスフォード大学に移り、1936年に退職しました。

一連の研究の過程でソディは、原子番号が同じであるが質量数の異なる元素の存在に気づきました。ソディはこの概念を、1918年に「同じ場所」を意味する「アイソトープ」と名づけました。この名前はスコットランドの作家であったマーガレット・トッドから示唆を受けたものでした。かつて、ソディの下で放射化学を学んだ飯盛里安（東京帝国大学）は、翌年、日本語で

同位体（同位元素）とよぶことを提案しました。

これらの元素の崩壊と放射元素の化学的性質に関する一連の研究成果に対して、ラザフォードは1908年にノーベル化学賞を受賞しました。また、ソディには「放射性物質の化学に関する研究」で、1921年のノーベル化学賞が贈られました^{11, 12)}。

【参考文献】

- 1) Raman, C. V. and Krishnam, K. S.: "A New Type of Secondary Radiation", *Nature*, **121**, 501 (1928).
- 2) 日本化学会編：「実験化学講座 9 物質の構造 I 分光 上（第5版）」（丸善出版（株））（2005）。
- 3) Otto Loewi Biographical, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1936/loewi/biographical/> (2020年11月29日閲覧)
- 4) ティラー・マツエオ、大間知子訳：「シャネル N°5 の秘密」（原書房）（2011）。
- 5) 大野齊子：「シャネル No. 5 の原風景」, 宇都宮大学国際学部研究論集, No. 34, 57 (2012).
- 6) Banting, F. G. and Best, C. H.: "The Internal Secretion of the Pancreas", *J. Lab. Clin. Med.*, **7** (5), 256 (1922). ; Banting, F. G. and Best, C. H.: "Pancreas extracts", *J. Lab. Clin. Med.*, **7** (8), 3 (1922).
- 7) マイケル・ブリス、堀田饒訳：「インスリンの発見」（朝日新聞社）（1993）。
- 8) 丸山工作：「新インスリン物語」（東京化学同人）（1992）。
- 9) 二宮陸雄：「インスリン物語」（医歯薬出版株式会社）（2002）。
- 10) シア・クーバー、アーサー・アインスバーク、門脇孝監修、網場一成訳：「ミラクル エリザベス・ヒューズとインスリン発見の物語」（日経メディカル開発）（2013）。
- 11) 飯盛里安：「SODDY の死を懐む」, 化学の領域, **11** (1), 1 (1957).
- 12) 富田功：「放射線RI塾-Isotope 101年」, *Isotope News*, **723**, 30 (2014).

神経分野の研究に

Wako

抗 BDNF 抗体

BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor、脳由来神経栄養因子) は NGF (Nerve Growth Factor、神経成長因子) ファミリーに属しており、神経発生・神経保護作用・シナプス形成などに関与し、うつ病をはじめとした精神疾患マーカー候補と考えられています。また神経分野以外にも心疾患、糖尿病、痛風、歯周病、ストレス、運動などにも関連することが報告されており、幅広い分野で研究のターゲットとなっています。本品は BDNF を認識する抗体です。※本品は国立研究開発法人産業技術総合研究所の特許ライセンスに基づき、試験研究用として販売しています。

製品概要

品名	抗 BDNF, モノクローナル抗体 (2D7)	抗 BDNF, モノクローナル抗体 (3C8)
コード No.	017-28071	014-28081
組成	50w/w% グリセロール / PBS、0.05w/w% アジ化ナトリウム	
抗体濃度	ラベル記載 初回製造ロット: 1.3mg/mL	ラベル記載 初回製造ロット: 1.0mg/mL
クローン No.	2D7	3C8
抗原	ヒト全長 BDNF リコンビナント	ヒト全長 BDNF リコンビナント
抗体サブクラス	マウス IgG1・κ	マウス IgG2a・κ
種交差性	ヒト、マウス	ヒト、マウス
エピトープ	BDNF 135-182 a.a.	BDNF 171-182 a.a.
アプリケーション	免疫沈降 1:100-1,000 フローサイトメトリー 1:100-1,000	免疫沈降 1:100-1,000 フローサイトメトリー 1:100-1,000

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 017-28071	Anti BDNF, Monoclonal Antibody (2D7)	F°	免疫化学用 100μL	50,000
NEW 014-28081	Anti BDNF, Monoclonal Antibody (3C8)	F°	免疫化学用 100μL	50,000

関連製品

Mature BDNF ELISA キットワコー

BDNF には前駆体である proBDNF が存在し、BDNF とは異なる作用を有することが報告されています。そして、proBDNF が切断されることで BDNF (Mature BDNF) になります。

本品は Mature BDNF を特異的に検出する ELISA キットです。

性能

検量線範囲	4.1 ~ 1,000pg/mL
測定対象*1	Mature BDNF
測定対象検体*2	血清(ヒト)、血漿(ヒト)、脳ライセート(マウス)
必要検体量*3	ヒト血清 5μL、ヒト血漿 10μL
測定時間	4 時間
検出法	発色
proBDNF との交差性	約10%

※1 ヒト、マウス、ラットの Mature BDNF を認識する抗体を用いています。
 ※2 実績のある検体です。他の検体、動物種については実績がありません。
 ※3 ヒト血清 20倍希釈、ヒト血漿 10倍希釈時

特長

- 少量検体で測定可能
- 高感度
- Mature BDNF を特異的に検出

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
296-83201	Mature BDNF ELISA Kit Wako	Ref	免疫化学用 96 回用	69,000

詳細は当社ホームページをご覧ください。

Mature BDNF ELISA Kit Wako

検索

Ref…2 ~ 10℃保存 F°…-20℃保存 80°…80℃保存 150°…150℃保存 表示がない場合は室温保存です。
 特定 毒1…特定毒物 毒2…毒物 劇1…劇物 劇2…劇物 毒薬…毒薬 劇薬…劇薬 危…危険物 向…向精神薬 特麻…特定麻薬向精神薬原料
化審1…化審法 第一種特定化学物質 化審2…化審法 第二種特定化学物質 化兵1…化学兵器禁止法 第一種指定物質 化兵2…化学兵器禁止法 第二種指定物質 カルタ…カルタヘナ法
覚…覚せい剤取締法 国民…国民保護法
 掲載内容は、2021年1月時点での情報です。上記以外の法律及び最新情報は、当社 HP をご参照下さい。

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. 89 No. 1

2021年1月15日発行

発行責任者 岡本訓明

編集責任者 中山紗希

発行所 富士フィルム和光純薬株式会社

〒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://ffwk.fujifilm.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 ffwk-jjho@fujifilm.com

●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.

■富士フィルム和光純薬株式会社 (Japan)

試薬 URL <https://labchem-wako.fujifilm.com>

フリーダイヤル (日本のみ) 0120-052-099

フリーファックス (日本のみ) 0120-052-806

E-mail ffwk-labchem-tec@fujifilm.com

■Wako Overseas Offices :

・FUJIFILM Wako Chemicals U.S.A. Corporation <http://www.wakousa.com>

Toll-Free (U.S. only) +1 877 714 1920

Tel +1 804 714 1920 / Fax +1 804 271 7791

・FUJIFILM Wako Chemicals Europe GmbH <http://www.wako-chemicals.de>

European Office (Neuss, Germany) : Tel +49 2131 311 0 / Fax +49 2131 311 100