

和光純薬時報

July 2022
Vol.90 No.3

「いつも科学のそばに」
想いを重ねて、100年。

富士フイルム 和光純薬株式会社



【総説】

「連続フロー選択的水素化反応のためのポリシラン修飾担持パラジウム / 白金触媒」

齋藤 由樹、石谷 暖郎、小林 修…………… 2

「オキシトシンと社会の形成」

菊水 健史…………… 7

〈テクニカルレポート〉

「ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞 F-hiSIEC™ (エフ・ハイシーク) のご紹介」

伊藤 匡彦…………… 11

【連載】

〈有機分子触媒の軌跡 —基礎から応用まで—〉 **新連載**

「第1回 有機触媒の発見」

佐藤 健太郎…………… 13

〈幹細胞 EV ~治療、診断、化粧品への展開~〉 **新連載**

「第1回 肝硬変症に対する間葉系幹細胞由来の細胞外小胞 (エクソソーム) を用いた治療法の開発を目指して」

寺井 崇二、土屋 淳紀…………… 16

〈よくわかる BDNF—基礎から臨床まで—〉 **最終回**

「第5回 BDNF 研究のこれから」

小清水 久嗣…………… 18

【富士フイルム和光純薬創立 100 周年記念】

「第1回 創立前後の歩み」…………… 36

【百年前の化学】

「1922 年の化学を顧みて」

桜井 弘…………… 31

【製品紹介】

環境・分析

- PFCs (PFOS, PFOA, PFHxS) 試験用試薬…………… 24
- 局方一般試験法用試薬…………… 24
- 機能性成分分析用標準品…………… 25
- TSCA試験用試薬…………… 25
- 水銀・塩化水銀 (II)…………… 25
- ニトロソアミン類混合標準液…………… 26
- ポジティブリスト関連農薬・動物用医薬品標準品…………… 27

有機合成

- 固相抽出カラムPresep® DNA/RNA…………… 22
- 有機けい素化合物…………… 23

免疫

- オキシトシンELISAキットワーク…………… 10
- BDNF研究用試薬…………… 15
- CTGF (全長) ELISAキットワーク……………
- CTGF (全長+N末領域) ELISAキットワーク…………… 28
- レビス® マウスMCP-1 (CCL-2) ELISA キット…………… 29

遺伝子

- QCdetect™ 残留DNA検出キット, CHO細胞用…………… 30

【お知らせ】

農薬・動物用医薬品混合標準液検索のご案内…………… 27

バイオマスプロジェクトのご紹介…………… 35

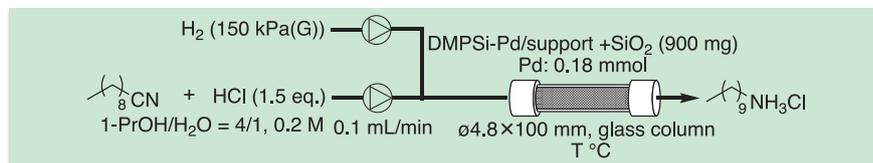
1 はじめに

連続フロー法による有機合成が、従来のバッチ法と比較し、環境調和性・効率・安全性に優れた次世代の合成手法として注目を集めている¹⁻¹¹⁾。例えば、米国食品医薬品局 (FDA) では「連続合成は次世代の医薬品製造法となる」と宣言している¹²⁾。フロー法による有機合成はその反応形式により大きく4種に分類されるが、筆者らの研究グループでは、特に不均一系触媒を用いる反応形式に注目し研究開発を行ってきた¹³⁾。この反応形式は、不均一系触媒を充填したカラムを反応器として用い、原料の溶液を送液することで目的物を連続的に得る合成法であり、触媒の分離・再使用が連続的に達成されるという利点を有している。また、得られる生成物の溶液を、単離操作を行うことなく次の反応に用いれば、多段階合成も効率よく行うことができ、複雑な構造を有する化合物の合成も可能となる¹⁴⁾。多段階フロー変換で化合物を合成する方策を設定するにあたり、後段に副生成物を与えない付加反応を取り入れることは極めて重要である¹⁵⁾。この観点から、水素付加を利用した還元的な骨格形成・官能基変換は重要なツールとなる。筆者らはこの点に着目し、水素ガスを還元剤として用いる種々の官能基選択的なフロー還元手法の開発を行っている。従来金属試薬を用いて行われていた還元反応を水素化反応に置き換えることができれば、無機塩の副生成物を生じない環境調和型の反応が実現される^{16,17)}。

2 フロー水素化触媒

不均一系触媒を用いる連続フロー水素化では、反応器内で水素・基質溶液が触媒 (固体) に直接接触するため、バッチ法では実現できない高効率が期待される¹⁸⁾。ここで、フロー反応にお

Table 1. Optimization of Flow Hydrogenation of decanenitrile



Entry	Support	Temp (°C)	After 3 h		After 18 h	
			Conv. (%)	Yield (%)	Conv. (%)	Yield (%)
1	Al ₂ O ₃	80	82	68	84	70
2	SiO ₂	80	89	89	89	89
3	C	80	85	79	56	49
4 ^a	SiO ₂	80	86	86	—	—
5 ^b	SiO ₂	80	92	81	—	—
6	SiO ₂	90	95	95	—	—
7 ^c	SiO ₂	70-60	99	98	99	99
8 ^d	SiO ₂	90	Complex mixture		—	—

^a H₂ pressure = 250 kPa (G), ^b Flow rate = 0.05 mL/min, ^c Connecting a second identical catalyst column after the first column; reaction temperature for first column : 70 °C, second column : 60 °C, ^d Reaction was performed under batch conditions.

ける不均一系触媒開発では、基質や気体が触媒表面に接触しやすい環境が重要となる。筆者らは、ポリシラン・担体の分散液中で金属塩を還元処理することにより調製される、ポリシラン修飾担持ナノ粒子触媒を用いて研究を進めている¹⁹⁻²⁸⁾。ポリジメチルシラン・アルミナ担持パラジウム触媒がその代表である。この触媒は、担体上に数nmの金属ナノ粒子が担持され、その表面をポリシラン高分子が覆い、ポリシランのSi-Si結合が金属ナノ粒子に多点的に配位した構造を有している。また本触媒は、担体・調製法の選択によって、触媒の活性・基質との相互作用・選択性のチューニングが可能である。最近の研究成果として、2020年の和光純薬時報では核水添触媒開発に関して寄稿しているが²⁹⁾、本稿では官能基の選択的水素化とファインケミカルズ合成への応用についての成果を概説したい。

さて、フロー条件での触媒評価は、触媒の活性 (TOF) や選択性と同時に、耐久性 (TON) も重要な評価指標となる。フロー条件では、固定床中の触媒 (活性点) 量に対し、単位時間に供する基質量 (濃度 × 流速) を条件、すなわち時間空間速度として設定

する。これを基準に触媒回転頻度 (TOF) が決まり、この条件で目的物への転化が維持される時間を求めることにより触媒回転数 (TON) が決まる。この点はバッチ条件でのTOF、TONとはやや異なる。異なる反応条件で触媒活性や耐久性、生産性を議論する際には、TOFやTONに基づき比較することが重要である。

3 DMPsi-Pd/SiO₂ 触媒によるニトリルの第一級アンモニウム塩への選択的フロー水素化²²⁾

ニトリルの還元反応は第一級アミンを選択的に合成する有力な手法であるが、従来法では水素化アルミニウムリチウムなどの反応性の高い金属ヒドリド還元剤を用いる必要があった。近年、遷移金属触媒を用いた環境調和型の水素化も報告されているが、高温・高圧条件が必要となるだけでなく、過剰反応を抑えた第一級アミンへの選択的変換は特に困難とされていた³⁰⁻³²⁾。そこで、筆者らが開発したポリシラン修飾担持パラジウム触媒を用いて、温和な反応条件下での選択的な水素化を試みることにした。

まず、デカンニトリルをモデル基

質として1.5等量の塩酸存在下、連続フロー条件において、種々触媒の検討を行った(Table 1)。まず、DMPSi-Pd/Al₂O₃を用いたところ、82%の転化率で反応が進行した一方、選択性は80%程度に留まり副生成物としてデカンアルコールが得られた(Entry 1)。これは、反応中間体であるイミンが加水分解されアルデヒドとなり、更に水素化され生成したと考えられた。選択性向上のため担体の検討を行ったところ、SiO₂を用いることで転化率を損なうことなくほぼ100%の選択性で目的の第一級アンモニウム塩が得られた(Entry 2)。一方、市販のPd/Cを触媒として用いたところ、反応初期では良好な転化率かつ90%以上の選択性が得られたが、18時間後に転化率が56%まで低下し、触媒が不活性化していることが確認された(Entry 3)。市販のPd/Cをフロー反応に用いた際、初期の活性は高くても失活が早かったり圧力損失が問題になったりするケースが、他でもしばしば見られる。以上の結果から、DMPSi-Pd/SiO₂を最適触媒と定め、更なる条件検討を行った。水素圧、基質溶液流速の調整では収率の向上に至らなかったが(Entries 4, 5)、反応温度を90℃まで上昇させることで95%以上の収率で目的物が得られた(Entry 6)。また、カラム内に充填する触媒量を2倍とすることで、60-70℃の反応温度においてもほぼ定量的に目的物が得られることも明らかとなった(Entry 7)。本反応をバッチ条件にて行ったところ、複雑な混合物を与えた。フロー反応特有の反応性・選択性が発現した非常に興味深い事象である(Entry 8)。

次に、最適条件下、基質一般性の検討を行った(Figure 1)。芳香族ニトリルを基質として用いた場合は、水素圧1.5気圧、反応温度60℃の条件にて反応が進行し、無置換の基質(2b)や*m*-,*p*-位にMe基が置換した基質(2c, d)では定量的に目的物が得られた。一方

で、立体障害を有する基質(2e)や電子豊富な芳香環を有する基質(2f, g)では反応性の低下が確認されたが、水素圧を2.5気圧とすることで98%以上の収率で目的物が得られることが判明した。また、電子不足な芳香環を有する基質(2h, j)では副生成物としてアルコールが確認されたが、中間体の加水分解を抑制するメタノール/1,4-ジオキサン混合溶媒を用いることで97%以上の収率で目的物が得られた。また、本反応条件はピリジン環を有する基質(2k, l)にも適用可能であった。また、脂肪族ニトリルに対しては、第一級・第二級・第三級いずれのニトリ

ルについても最適条件下目的物が得られた(2a, n-p)。また、アセトニトリルの水素化も可能であった(2q)。エステルを分子内に有する基質についてはニトリルのみが選択的に水素化され、アミノ酸誘導体が高収率で得られた(2r)。また、ナイロン6,6の原料として用いられるヘキサメチレンジアミンも、対応するジニトリルの水素化により合成することが可能であった(2s)。最後にベンジルニトリルについても同様の反応条件下、水素化が可能であり、生理活性化合物として知られるフェネチルアミン類の連続合成が達成された(2t-w)。

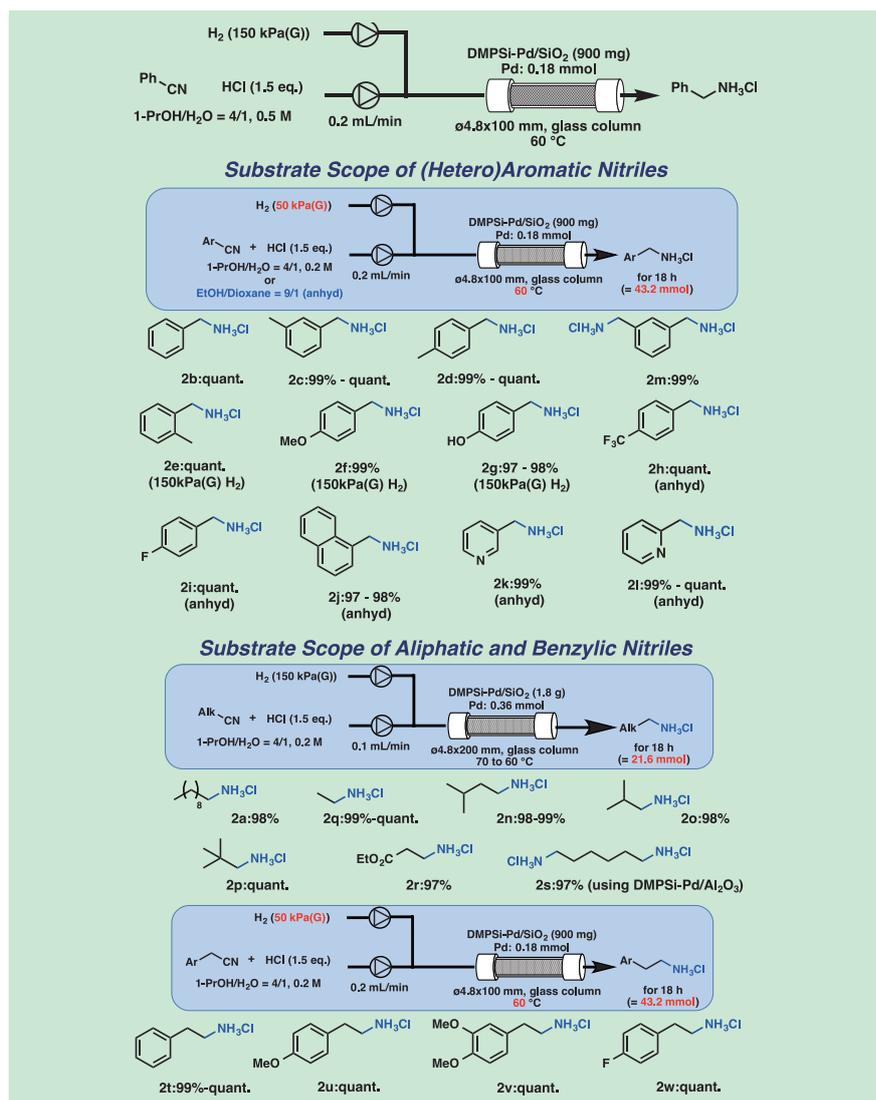


Figure 1. Substrate Scope

興味深いことに、基質一般性の検討において、還元を受けるシアノ基の電子的環境や立体的環境は反応活性に大きな影響を与えず、直鎖脂肪族置換基を有する第一級ニトリルが最も低い反応性を示すことが明らかとなった。反応条件の検討において水素圧の上昇が添加率の向上を示さなかったことを合わせて考えると、本触媒反応の律速段階は生成するアミンのパラジウムナノ粒子からの脱着であることが示唆される。一般に長鎖脂肪族アミンが金属ナノ粒子の安定化剤として知られることも、本仮説を支持するものである。本反応において塩酸の添加が効果的である理由は、生成するアミンをプロトン化することで副反応を抑制するだけでなく、プロトン化によりアミンの触媒種からの脱着を促進し、吸着を阻害するためであると考えている。本反応では塩酸を添加しているため生成物は第一級アミンの塩酸塩として得ることができ、この点は、生成物を簡便かつ安定に取り出す上で有効である。

Figure 2の系における触媒性能は下記のように定量的に評価できる。まず、カラム中のPdとニトリル基質の単位時間あたりの接触比、すなわち物質質量基準の時間空間速度は 33.6 h^{-1} であるから、表記条件でのTOFも 33.6 h^{-1} である。この条件で、長時間のフロー反応を行ったところ、300時間のフロー反応においても触媒の活性・選択性の低下は確認されなかった。従って、PdのTONは10,000以上と見積もることができる。また、単位時間・単位体積あたりの生産量、すなわち空間時間収率 (STY) は 0.12 g/mL h である。なお、反応前後でPdナノ粒子の凝集が起こらないこと、反応溶液中へのPdの溶出も検出限界以下であることを確認している。

最後に、本反応を実際の医薬品原体 (API) 合成に応用した。ベンジルニトリルは比較的酸性度の高いプロトン性を α 位に有しているため、筆者らの

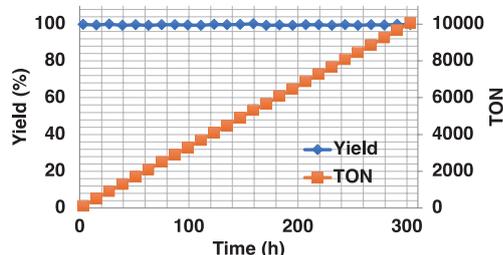
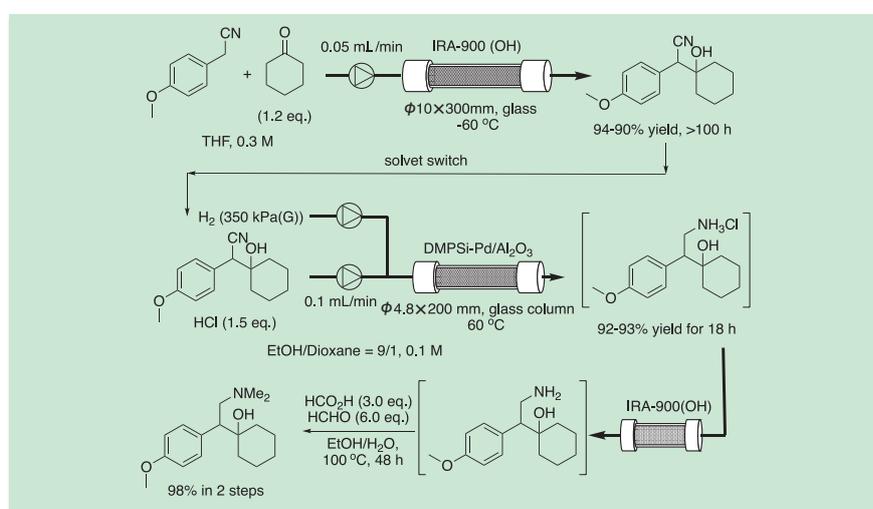


Figure 2. Long time flow reaction



Scheme 1. Flow synthesis of Venlafaxine

グループで開発した強塩基性樹脂触媒によるフローアルドール反応の基質として適用が可能であった³³⁾。シクロヘキサノンを求電子剤として -60°C の条件下でフロー反応を行ったところ、90%以上の収率で目的の第三級アルコールが得られた。本反応で得られる生成物の溶液の溶媒を留去し、エタノール/1,4-ジオキサン溶液とすることで、精製操作を行うことなく水素化反応の原料溶液として使用することが可能であった。4.5気圧の水素圧とすることで、アルコールの脱離を抑制し、目的のアミノアルコール塩酸塩が90%以上の収率で得られた。また、得られた溶液を1段階目のアルドール反応で用いた塩基性樹脂が充填されたカラムに送液することで、フロー条件での中和反応も可能であり、アミノアルコールが定量的に得られた。得られる粗製生成物に対して、バッチ反応にて*N,N*-ジメチル化反応を行うことで

抗うつ剤であるVenlafaxineの合成を達成した (Scheme 1)。

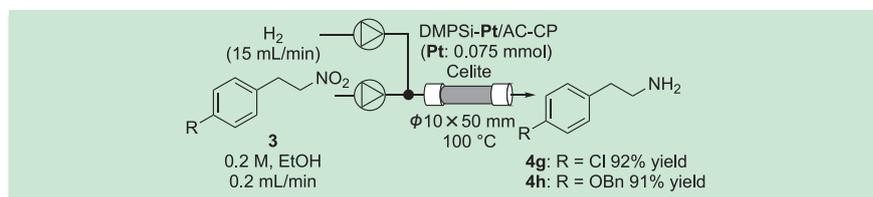
4 DMPSi-Pt/AC-CP 触媒による脂肪族ニトロ基の第一級アミンへの選択的フロー水素化³⁴⁾

第三章ではニトリルの水素化による第一級アミンの合成手法について述べたが、ニトロ基の水素化反応も第一級アミンの有力な合成手法である。芳香族ニトロ化合物の水素化反応によるアニリン合成はフロー反応においても数多くの報告例がある一方、脂肪族ニトロ化合物の水素化による第一級アミン合成の報告例は非常に限られていた。筆者らは以前にDMPSi-Pd/BC (BC = Bone Charcoal: 骨炭) 触媒による水素化反応が本反応に有効であることを見出し、ロリプラムの連続合成にも適用した¹³⁾。一方で、本触媒は根本的な問題を抱えていた。担体である骨炭が

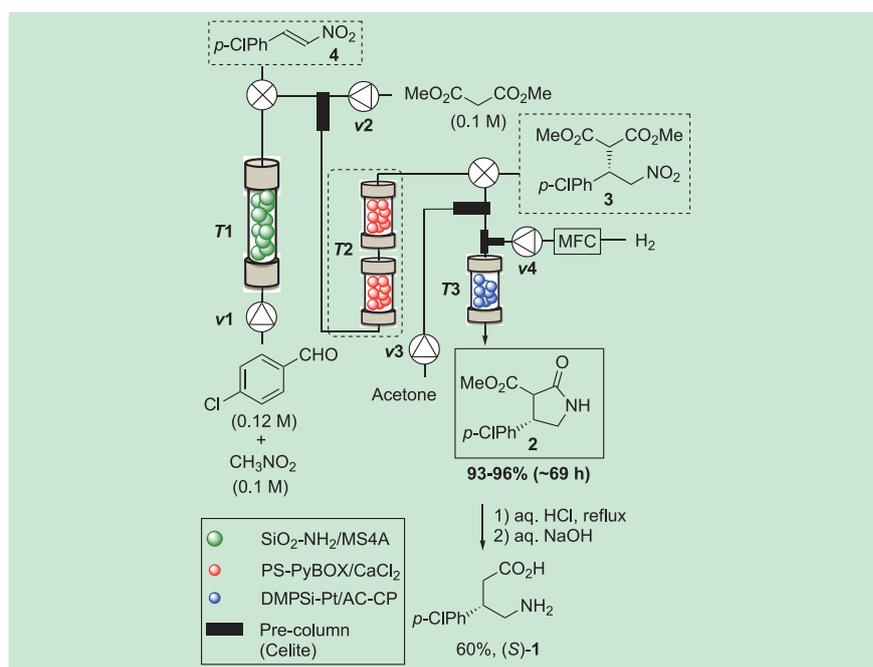
バイオマス由来の素材であり、その組成や供給が不安定な点である。筆者らは、骨炭類似の化合物組成により、安定供給可能な触媒を創出できると考え、新たにAC-CP触媒を開発した。AC-CP担体は、骨炭の主成分である活性炭 (AC) とリン酸カルシウム (CP) の複合担体であるが、その組成を変更することで活性を任意に制御できる可能性がある。まず、ACとCPを種々の割合にて担体としたポリシラン修飾パラジウム触媒を調製し、その活性評価をバッチ条件下にて行った (Figure 2)。その結果予想通り、組成比は触媒活性に大きな影響を与え、AC : CP = 3 : 1の際に最も高い活性を与えることが明らかとなった。最適触媒を用いて、フロー条件下にて検討を行ったところ、DMPSi-Pd/BC触媒を凌ぐ活性が発現したが、ハロゲンやBnOなど水素化分解しやすい他の官能基との選択水素化が困難であることがわかった。そこで、金属種をPdから白金へと変更したところ、上記のような基質においても活性を損なうことなく、ニトロ基のみを選択的に水素化できることが明らかとなった (Scheme 2)。

本反応を活用することにより、医薬品原体中間体の連続・連結合成も実現した。フロー条件下、ニトロオレフィンの合成と続く固定化カルシウム触媒によるエナンチオ選択的1,4-付加反応により得られる*p*-Cl置換芳香環を有する脂肪族ニトロ化合物に対して、選択的水素化反応を行うことで、光学活性ラクタムが高収率で得られ、バッチ条件下での開環反応により医薬品原体 (API) であるBaclofenの合成を達成した (Scheme 3)。

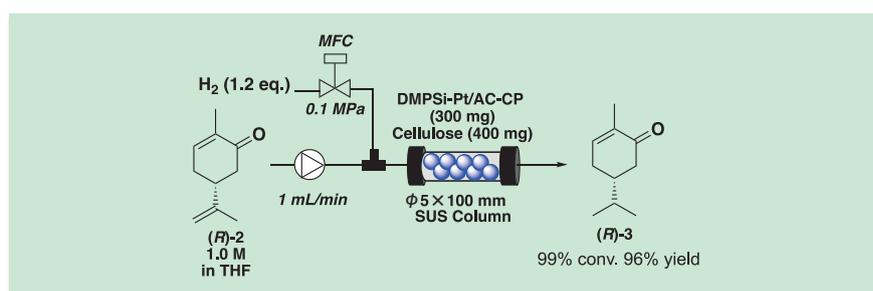
また、ここで開発したDMPSi-Pt/AC-CP触媒は、ジエンの部分水素化反応に対しても高活性・選択性が発現することが明らかとなった。Carvoneを基質とするオレフィンの水素化反応では分子内に二つのオレフィン



Scheme 2. Selective hydrogenation of nitro compounds



Scheme 3. Flow synthesis of Baclofen



Scheme 4. Selective hydrogenation of diene

るため、その選択的水素化は挑戦的であった。本反応は、高活性なDMPSi-Pt/AC-CP触媒を用いることで穏和な反応条件が実現され、フロー条件下による適切な水素ガスの等量制御によって高選択性が達成された (Scheme 4)。

得られた溶液を固体酸触媒によるヒドラジンの縮合反応と続くフロー条件下でのShapiro反応を組み合わせることで、3段階での光学活性 α -フェラ

ンドレンの連続合成を達成した。本合成は高い生産性を有し、6時間で30g以上の最終生成物を収率88%で合成することができた (Scheme 5)²⁶⁾。

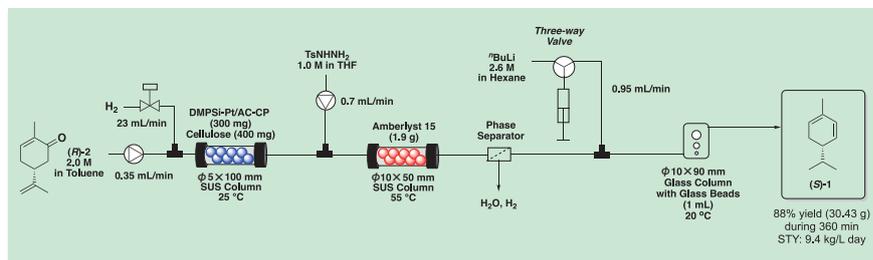
5 終わりに

以上、筆者らは連続フロー条件下、種々の官能基選択的水素化反応に有効なポリシラン修飾金属ナノ粒子触媒の

開発を行った。DMPSi-Pd/SiO₂は穏和な反応条件下、ニトリルの第一級アンモニウム塩への選択的水素化反応に高活性・高選択性を示すことを明らかにした。また、DMPSi-Pt/AC-CPは官能基選択的なニトロ基の第一級アミンへの水素化反応、オレフィンの選択的水素化反応に有効な触媒であることを明らかにした。これら触媒を用いる水素化反応を活用することで、Venlafaxine、Baclofen、 α -Phellandreneの3種のファインケミカルズのフロー合成が達成された。

本稿でも述べたように、不均一系触媒を用いるフロー水素化反応は有機合成の強力なツールになる。ここではフロー反応に用いる不均一系触媒のチョイスが鍵となるが、筆者らはまず、ポリジメチルシラン・アルミナ担持パラジウム触媒を推奨する。本文でも述べたが、バッチ系で汎用されているPd/Cは初期活性が高くては失活が早く、圧力損出を生じやすい場合も多い。それに対して、ポリジメチルシラン・アルミナ担持パラジウム触媒は様々なフロー水素化に適した触媒と言える。さらに、個々の水素化反応では、本稿に記したDMPSi-Pd/SiO₂、DMPSi-Pt/AC-CPが有効であり、また核水添ではRh-Pt (DMPSi-Al₂O₃)が有効である。また、ごく最近、DMPSi-Pd/AC-CPがフロー還元のアミノ化反応、ポリメチルフェニルシラン・シリカ担持パラジウム触媒が*N*-ベンジル基の選択的な脱保護(フロー条件下)に有効であることも見出している²⁷⁾。

医薬品に代表されるファインケミカ



Scheme 5. Flow synthesis of α -Phellandrene

ルズの連続合成は今後その重要性を増していくと同時に、開発競争も激化すると予想される。より高難易度のフロー合成の実現のためには、高性能不均一系触媒の開発が必要不可欠である。新規不均一系触媒の開発に基づくフロー合成の発展に期待したい。

【参考文献】

- 1) Kobayashi, S. : *Chem. Asian J.*, **11**, 425 (2016).
- 2) Webb, D. *et al.* : *Chem. Sci.*, **1**, 675 (2010).
- 3) Akwi, F. M. *et al.* : *Chem. Commun.*, **54**, 13894 (2018).
- 4) Wegner, J. *et al.* : *Chem. Commun.*, **47**, 4583 (2011).
- 5) Wegner, J. *et al.* : *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 17 (2012).
- 6) Baxendale, I. R. : *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **88**, 519 (2013).
- 7) Pastre, J. C. *et al.* : *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 8849 (2013).
- 8) Elvira, K. S. *et al.* : *Nat. Chem.*, **5**, 905 (2013).
- 9) Gutmann, B. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 6688 (2015).
- 10) Porta, R. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 2 (2016).
- 11) Plutschack, M. B. *et al.* : *Chem. Rev.*, **117**, 11796 (2017).
- 12) "Modernizing the Way Drugs Are Made : A Transition to Continuous Manufacturing | FDA," <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/modernizing-way-drugs-are-made-transition-continuous-manufacturing>
- 13) Tsubogo, T. *et al.* : *Nature*, **520**, 329 (2015).
- 14) Yasukawa, T. *et al.* : *Nat. Catal.*, **2**, 1088

- (2019).
- 15) Yoo, W.-J. *et al.* : *J. Org. Chem.*, **85**, 5132 (2020).
- 16) Irfan, M. *et al.* : *ChemSusChem*, **4**, 300 (2011).
- 17) Cossar, P. J. *et al.* : *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 7119 (2015).
- 18) Mallia, C. J. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 327 (2016).
- 19) Ueno, M. *et al.* : *J. Flow Chem.*, **4**, 160 (2014).
- 20) Kobayashi, S. *et al.* : *ChemCatChem*, **7**, 4025 (2015).
- 21) Saito, Y. *et al.* : *Asian J. Org. Chem.*, **5**, 1124 (2016).
- 22) Saito, Y. *et al.* : *ChemistryOpen*, **6**, 211 (2017).
- 23) Miyamura, H. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 11325 (2018).
- 24) Miyamura, H. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 9220 (2019).
- 25) Yasukawa, T. *et al.* : *Synlett*, **32**, 502 (2021).
- 26) Miller, S. J. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, **25**, 192 (2021).
- 27) Saito, Y. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, e202115643 (2022).
- 28) Miyamura, H. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.* (2022). DOI : 10.1002/anie.202201203.
- 29) 宮村浩之、小林修 : 和光純薬時報, **88** (4), 2 (2020).
- 30) de Bellefon, C. *et al.* : *Catal. Rev.*, **36**, 459 (1994).
- 31) Nieto-Márquez, A. *et al.* : *J. Catal.*, **269**, 242 (2010).
- 32) Chen, F. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 8781 (2016).
- 33) Laroche, B. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, **23**, 961 (2019).
- 34) Ishitani, H. *et al.* : *Chem. Asian J.*, **15**, 1688 (2020).

関連製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 045-34761	DMPS-Pd/SiO ₂	有機合成用	1g	55,000
NEW 048-34751	DMPS-Pt/AC-CP	有機合成用	500mg	50,000

当社では、フロー反応用触媒を多数取揃えています。詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→フロー合成→フロー反応用触媒

https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/synthesis/flow_synthesis/catalyst_of_flow_synthesis_s2/index.html

1 哺乳類という進化がもたらした母仔間

我々ヒトを含む哺乳類に特徴的な機能として、胎盤形成を介して胎児を育て、授乳を含む養育行動によって子孫をより多く生存させることがあげられます。卵を産む魚類などの卵生の動物種や、卵をメスの体内で孵化させてから仔を産む爬虫類などの卵胎生の動物と比較すると、哺乳類の産仔数は非常に少ないかもしれません。また、生後間もない新生仔の個体は体温調節や運動機能などが未成熟な場合が多く、親は授乳など多くの資源を割いて仔を養育する必要があります。このような哺乳類の繁殖形態は一見すると「より多くの遺伝子を効率よく次世代に伝播する」という繁殖戦略の第一義から外れているように思えるかもしれませんが、しかし、哺乳類を対象とした研究で、生育環境が後天的に遺伝子発現修飾（エピジェネティクス）を変化させ、遺伝子発現が調節されることが明らかにされつつあります。このことは哺乳類の多くが未成熟かつ可塑性に富む状態で出産することは、仔は発達の過程において、様々な環境の情報を取り入れ、それに適した機能を個々の個体が獲得することができる、とも言えます。別の言い方をすると、哺乳類の進化戦略は、各個体が後天的に環境に大きく適応し得る可塑的な機能をそれぞれ獲得し、個体の生存確率を飛躍的に上昇させた、ということになります。母仔間の絆は、このような後天的な機能の獲得に大きな意味を持つことが想定されます。例えば、養育行動の良し悪しが仔のストレス制御に関わる遺伝子の発現を調整することがげっ歯類を用いた研究により明らかにされました。母仔間で、伝達されるものは、栄養学的な資源にかぎらず、母性行動や胎内における内分泌動態を介した、仔の成長戦略の情報を母親が仔に伝えている、ということです。

このことから、哺乳類の母仔間を中心とする家族形態は、「仔は自分の遺伝子

を継承した個体」という意味に加えて「数少ない産仔に対して投じた労力を守る」という形でも観察されるようになります。例えば、家族で縄張りを守り、食物資源の分配がそれにあたります。そのため、哺乳類では基本的に母系社会を中心とした群れを形成します。また単独生活をする動物種でも、幼若動物がいる間は母を中心とする家族の群れになります。たとえば強固な群れを形成するオオカミではアルファと呼ばれるオスと同じくアルファと呼ばれるメスのペアが頂点に立ち、繁殖や資源の確保を行います。繁殖の権利を持つのは基本的にこのペアのみで、その他の成熟個体には繁殖の権利が得られません。群れの構成員の大半はそのオスメスの仔たちであり、この仔達のうちメスは3歳程度まで群れに残り、アルファのメスの産んだ若いオオカミの育仔を手伝います。一方、オスは性成熟を迎える2歳頃から群れを出て、新しいアルファになるための修行を始めると言われています。このように母系を中心とした群れの結束は養育環境を介した絆の形成に依存しており、その絆を元に、移動や獲物の確保などを一緒に行うこととなります。このような形態が「群れ」の基本になります。

2 生命の継承としてのオキシトシンの役割

性経験や育仔経験のないげっ歯類のメスは出産前、仔マウスや仔ラットを忌避しますが、その後出産を経るとただちに養育行動を示し、母性行動を獲得します¹⁾。このような劇的な行動のスイッチングをもたらす要因として妊娠や出産に伴って変化する内分泌の機能、特に生殖腺から分泌されるエストロゲンやプロゲステロンの動態と、中枢におけるその受容体分布の変化が知られています。脳内部位として、視床下部内側視索前野（mPOA）が重要で、この部位には母性ホルモンと呼ばれるオキシトシンの受容体の発現が多く観察されます²⁾。オキシトシン受容体は分娩前のエストロゲン上昇によって増加します。

例えばオキシトシン神経細胞が多く存在する視床下部室傍核（PVN）の破壊やオキシトシンの作用阻害薬を分娩後のメスラットに投与すると養育行動の発現が阻害されることから、養育行動の誘起には、オキシトシンの分泌が必要であり、PVNで産生されたオキシトシンがmPOAに運ばれて、作用することで母性行動が誘起されると考えられています²⁾。興味深いことに、一度養育行動を獲得したメスラットのオキシトシン機能を阻害しても母性行動は維持されることから、オキシトシンの役割は母性の獲得と考えられます。

妊娠や出産に伴う内分泌の変化だけが母性行動の発現を促しているわけではありません。げっ歯類では、メス個体が仔との触れ合いによって得られる接触シグナルが養育行動の発現と維持に重要です³⁾。たとえ分娩を経験していても、その後仔を隔離し、母個体と直接接触できないようにしておくと、仔に対する反応性が1週間程度で減少します。このことは、分娩後の養育行動の維持には、母と仔が身体的に接触する必要があることを意味します。とくに仔から母の乳房への吸乳シグナルは乳汁射出を刺激するためにオキシトシンの分泌を増加させますが、このとき分泌されたオキシトシンは、末梢血中を介して乳腺に作用するだけでなく、中枢神経系に作用して養育行動の発現を促します¹⁾。また毛づくろいなどの皮膚接触でもオキシトシンの分泌が生じることから、オキシトシンが母仔の接触と高レベルの養育行動の維持を仲介していると考えられます。このことからオキシトシンは母仔間の関係性、特に仔からのアタッチメントと養育の経験依存的な行為を介した絆の形成の中心的役割を担うといえます³⁾。

3 仔と母親のやりとりにおけるオキシトシンの役割

アタッチメント行動とは、特定の対象との近接によってネガティブな情動を軽減するための行動システムです。典型的には、母仔間のような幼若一擁護者の関係性に

において、仔が親を引き寄せ、自身のストレスや不安を軽減させるための行動です。多くの哺乳類の仔は体温調節や運動機能が未熟な状態で生まれてくるため、生後間もないころから親の養育行動を惹起するために様々なアタッチメント行動やシグナルを示します。その中で、仔がもつ特有の嗅覚シグナルは親が仔を認知するために重要なシグナルで、その例としてヒツジがあげられます。ヒツジは比較的大きな群れで生活する季節繁殖動物です。このような動物では、群れで同じ時期に出産があるため、自分自身の仔を他のヒツジの仔と見分けて、育てなくてはなりません。このような養育行動の選択性は出産後、仔に付着している羊膜の匂いを人工的に洗い流すことで消失しますが、羊膜の匂いを自身の仔ではないほかの仔に付着させると、その仔に対して養育行動を示すようになります⁴⁾。このことから自分の仔への選択的養育行動には、仔からの嗅覚シグナルを母が記憶することに依存していることがわかります。では、どのように記憶を形成しているのでしょうか。分娩や吸乳の刺激により母親の脳内で放出されたオキシトシンの一部は、嗅球に到達して神経細胞を興奮させます。このときに仔の嗅覚シグナルが嗅球に入力されることで、仔の匂いに選択的に反応する神経回路が形成され、この“記憶”を頼りに自身の仔に特異的な養育行動を呈するようになります。この出産24時間以内という感受期は極めて厳密に制御されているようで、この間に仔の匂い刺激への曝露を妨げる、あるいは嗅球にオキシトシン阻害薬を投与して記憶形成を阻害すると、母ヒツジは仔を拒絶するようになります。つまりオキシトシンは「これが我が仔」という記憶を形成していました。マウスでは、オキシトシンによる個体記憶や個体弁別の神経メカニズムが次々と解明されてきています。特に腹側海馬でのオキシトシンの役割は、最先端の技術を用いた、神経細胞間ネットワークによる記憶形成メカニズムを明らかにした素晴らしいものでした⁵⁾。

仔が発する聴覚シグナル、すなわち仔

の鳴き声も嗅覚シグナル同様に養育行動を誘起します。ヒトでは赤ちゃんの泣き声にお母さんが一生懸命対応してる姿が容易に思い出されると思います。聴覚シグナルは、離れてしまい姿が見えなくなってしまった親をすぐさま呼ぶのに適したアタッチメントシグナルです。げっ歯類の仔も巣や親から隔離されると幅広い超音波領域の音声を発します。母マウスは分離された仔マウスが出す超音波に接近行動を示し、仔マウスを探索します。また出産経験や育児経験のないメスマウスでは仔マウスが出す鳴き声への接近行動が観察されませんが、交尾経験や育児経験を経ると仔マウス超音波への反応性が獲得されます。近年の神経細胞を対象とした電気生理学的研究によって、育児経験のないメスマウスの聴覚野では、仔マウス超音波に対して神経細胞は高い活性を示さないものの、母マウスになると特異的な活性を示すことが報告されました⁶⁾。この可塑的变化には視床下部からのオキシトシンの分泌が必要で、オキシトシンを介して、仔マウスの声に反応する神経回路が聴覚野で構築されていました。

4 オキシトシンの中枢機能解明

近年の分子遺伝学研究は、これまでの技術ではなしえなかった神経メカニズムの解明に寄与してきました。オキシトシン分子あるいは受容体の遺伝子の欠損マウスでは、個体識別能に障害が認められ、出会った相手を覚えられません。このことから、オキシトシンの根本的な生理的役割の一つは社会的認知と記憶形成といえます。その他、オキシトシン神経系を遺伝的に操作したマウスの研究から、オキシトシンが個体認知や社会的意思決定、不安記憶の形成などに深くかかわることが示されてきました⁷⁾。

上述の母性行動の経験依存的獲得にもオキシトシンが関与します。処女メスマウスと母マウスを同居させておくと、次第に処女マウスも母性行動を示すようになり

ます。筆者らの最近の研究で、母マウスが処女マウスに積極的に育児を教えること、その経験時に処女マウスのオキシトシン分泌が起こり、それを介して育児行動が獲得されることが分かりました。行動を詳細に解析すると、処女マウスは母マウスから巣に連れてこられたり、目の前に仔マウスを置かれたりすると、積極的な養育参加が促されます。その際、処女マウスのオキシトシンが分泌され、そのオキシトシンが中枢で、養育にかかわる中枢を形成していました⁸⁾。

5 オキシトシンを介した3つのポジティブループ

分娩や育児などの社会経験はオキシトシン神経系を活性化させ養育行動を促します。初産よりも経産のほうが育児がうまくいくのはこのためですが、これはオキシトシン神経系が担っています。このことから、母個体は経験依存的にオキシトシン神経系を活性化させ、養育行動はポジティブループを形成しているといえます³⁾。

ラットやマウスは多産で、一回の出産で8匹前後の仔を産みます。時に2匹あるいは3匹程度しか生まれない場合があり、この時には仔からの出産直後のアタッチメントシグナルとしての吸乳刺激が弱いため、母性行動が誘起できず母親は仔を見捨てて、食殺することがあります。つまり「母性は仔が育てている」こととなります。一方、母親からの養育行動は仔の身体的な成長と共に社会性を育てていきます。仔が親を育て、親が仔を育てる、という双方向性の関係性が成立し、その過程を経ながら絆が形成されます。絆が形成されれば、母親が安全基地として機能し、社会的緩衝作用によって幼若個体を過剰なストレスから守ることができるようになります。また、養育行動を受けることで仔のオキシトシン神経系も刺激され、探索行動などのアタッチメント行動の発現が強化されます。つまり、母から仔への養育行動と仔から母へのアタッチメント行動も正のフィードバックとして機能し、母仔間の生

物学的絆の形成をより強固なものとし、ます。これらオキシトシン神経を介した、アタッチメント行動と養育行動という2つの正のフィードバックが母と仔の間に存在し、2個体間でポジティブループが機能することがわかります³⁾。

母仔間の関係性は一時的な効果だけではありません。安定した養育環境を過ごすことで、仔は正常な情動や社会行動を発達させることができます。例えば幼少期の母仔間の絆形成が略奪されたアカゲザルでは、成長後の親和行動の障害が認められ、さらに他個体のストレス反応を減弱させる社会的緩衝作用に関わる機能も低下します⁹⁾。発達時に母親から密な養育行動を受けると、そのメスの仔が成長後に母親になると、同じように我が仔に対して高い養育行動を示すようになります。これは世代をも超えたポジティブループが存在していることを意味します。コロンビア大学のChampagneは、母仔間の絆が略奪された場合の、仔の神経系ならびに行動変化を調べました。母親からの養育行動の一つである毛づくろい行動を受けた頻度によって、将来の母性行動の発現が大きく変わること、そのときオキシトシン受容体の発現が変化することを明らかにしました¹⁰⁾。

これらを踏まえると個体、母仔間、そして世代間における3つのポジティブループが存在し、それぞれが別個に機能するのではなく、互いに密接に結びつくことで巨大な円環を構築していることが概観できます。まさに親和的關係性が社会の中で継代されている、そこにオキシトシン神経系が関与することが分かってきました³⁾。

6 さいごに

このように、オキシトシンは社会認知と個体間関係の形成に極めて重要です。オキシトシンの作用によって、母仔や雌雄間のパートナーが認識し合い、お互いを結びつけているというのは妥当な解釈でしょう。オキシトシンは、ヒトを含む多様な脊椎動物種に広く保存されている古典的

な神経ペプチドです。私たちはヒトとイヌの絆形成においてもオキシトシンが関与することを明らかにしました。またヒトの心理研究ではオキシトシンによって、信頼や協力が促されることもわかりました。一方、内集団の結束を強固にするため、外集団に対する攻撃もオキシトシンが関与していました。人種の差別的な言動もオキシトシンの支配下にあります。今後、個体レベルの行動の理解のみならず、進化や動物行動学の観点からも、オキシトシンは極めて興味深く、重要な分子といえます。

【参考文献】

- 1) Okabe, S. et al. : *Psychoneuroendocrinology*, **79**, 20 (2017).
- 2) Fleming, A. S. et al. : *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **23**, 673 (1999).
- 3) Nagasawa, M. et al. : *Front. Hum. Neurosci.*, **6**, 31 (2012).
- 4) Keverne, E. B. et al. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **652**, 83 (1992).
- 5) Tao, K. et al. : *Mol. Psychiatry*. (2022). DOI : <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01430-5>
- 6) Marlin, B. J. et al. : *Nature*, **520**, 499 (2015).
- 7) Ferguson, J. N. et al. : *Nat. Genet.*, **25**, 284 (2000).
- 8) Carcea, I. et al. : *Nature*, **596**, 553 (2021).
- 9) Winslow, J. T. et al. : *Neuropsychopharmacology*, **28**, 910 (2003).
- 10) Champagne, F. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98**, 12736 (2001).



オキシトシン

オキシトシンは9つのアミノ酸で構成されるペプチドホルモンである。オキシトシンは視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus ; PVN) と視索上核の大細胞性ニューロン、小細胞性ニューロンで合成され、下垂体後葉から血中へと放出される。主に乳房や子宮に発現しているオキシトシン受容体に作用し、それぞれ乳汁射出や子宮収縮を促すことが古くから知られている。近年、脳の中にも受容体が発見され、またオキシトシンが放出されていることがわかった。オキシトシンは大脳辺縁系や脳幹などの中枢神経系にも作用し、いくつかの社会行動を制御する。とくにオキシトシンの作用阻害薬を分娩後のメスラットやヒツジに投与すると養育行動の発現が阻害されることから、養育行動の誘起にも大きく関与していることが示されている。

絆

社会的絆ともいう。個体間において、特に強い親和関係が結ばれること。愛着(アタッチメント)ときわめて類似しているが、アタッチメントが特定の対象との近接によってネガティブな情動を軽減するための行動システム(仔が親を引き寄せるための行動システム)であるのに対し、絆はアタッチメント行動によって成立した保護-被保護者関係の状態をさす。親仔間に最もよく観察されるが、雌雄間やメスどうしの間でも形成されることがある。絆が形成されることにより、多くの時間を共に過ごし、常に相手の存在を把握するようになる。動物の研究において、生物学的に絆が形成されている要件として、特定の対象を認識すること(個体弁別、個体間のボディランゲージや音声などの社会的合図の理解)と、特定の対象との分離および再会時に特異的な反応を示すことが必要であるとされている。

幸せホルモン測定



オキシトシンELISAキットワコー

オキシトシン (Oxytocin) は9アミノ酸のペプチドホルモンであり、視床下部で産生され、出産や授乳をきっかけに主に下垂体後葉から放出され、子宮の収縮や母乳の分泌を促進します。

オキシトシンはその他にもストレス緩和や抗不安/抗恐怖作用を示し、母性行動の形成にも関与することから、通称「幸せホルモン」、「愛情ホルモン」などと呼ばれています。うつや自閉症など精神疾患の治療や機能性素材の開発などでも注目されている分子です。

しかしながらこれまでのオキシトシンの測定は、C18カラムを用いた煩雑な前処理や多量の検体が必要といった課題がありました。

本品は、検体中のオキシトシンを測定可能なELISAキットです。簡便な前処理で少量検体でも検体中のオキシトシンを測定できます。また、C18カラムや有機溶媒を用いた精製が不要です。

[注意事項]

本キットは高感度な競合法を採用しているため、プレートシェーカーおよび発光測定用プレートリーダーが必要となります。日本国内における受託サービスで本キットを利用するには許可が必要です。詳細は当社にお問合せ下さい。



特長

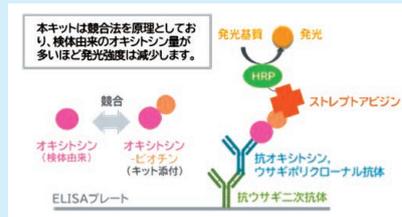
- 簡便な前処理
検体の前処理はキット添付の前処理液を添加し、攪拌、遠心分離するだけ。C18カラムや有機溶媒は不要。
- 少量検体で測定可能
最低必要検体量は50 μ L (n=1)。
- 短時間測定
測定時間は2.5時間。前処理も約30分で可能。
- 多様な検体に対応
ヒト唾液/尿/血清/血漿、マウス・ラット血清/血漿に対応。

性能

検量線範囲	4.00 ~ 1,024 pg/mL
測定対象	オキシトシン
測定対象検体	ヒト唾液 / 尿 / 血清 / 血漿 マウス血清 / 血漿 ラット血清 / 血漿
必要検体量	50 μ L (n = 1 での最低必要量) 200 μ L (n = 2 での推奨検体量)
測定時間	約 2.5 時間
検出法	発光系 ^{*1}

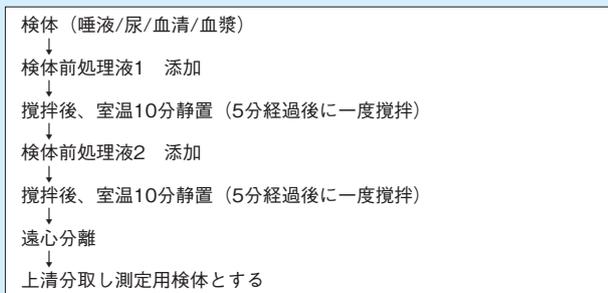
※1 測定には発光測定用のプレートリーダーが必要です。

測定原理

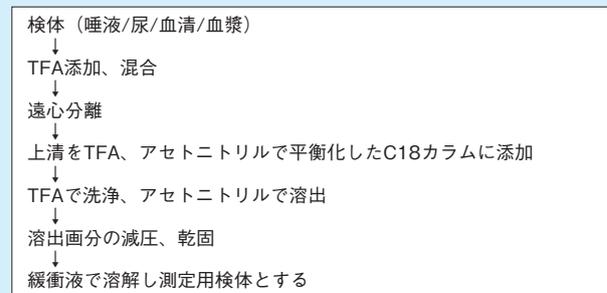


検体前処理方法の比較

当社前処理法 (約 30 分, 回収率: 90-120%)



E社前処理法 (約 2 ~ 4 時間, 回収率: 42-110%)



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
292-84401	Oxytocin ELISA Kit Wako	免疫化学用	96回用	98,000

製品詳細及びアプリケーションデータは当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02197.html>



Ⓔ…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、2022年7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 細胞由来腸管上皮細胞 F-hiSIEC™ (エフ・ハイシーク) のご紹介

富士フイルム株式会社 ヘルスケア事業推進室 伊藤 匡彦

◆経口薬剤の薬物動態予測の重要性

経口薬剤は全薬剤の64%を占める最も一般的な薬剤形態で、服用された後、小腸・肝臓での代謝・吸収等を経て全身に循環するため、経口薬剤開発において小腸・肝臓での吸収率を予測することは重要な課題となります。

ヒトでの薬物動態予測に実験動物が用いられていますが、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの発現パターンや発現レベル、基質特異性にはヒトとの間に大きな種差が存在することから、ヒトへの外挿は困難な場合も多く、より正確な予測を行うためにはヒト由来の試料を用いる必要があります。小腸評価用にはヒト小腸マイクロソームやヒト結腸がん由来のCaco-2細胞などが用いられますが、マイクロソームではもっとも重要な吸収評価ができず、Caco-2細胞は正常細胞と機能が大きく異なります。また、ヒト初代小腸細胞は入手自体がきわめて困難です。

以上のことから、ヒトにおける小腸での薬物動態を正確に予測するために、ヒト正常組織細胞と同等の機能を有し、かつ安定して供給することができる細胞が求められています。

富士フイルムは、この小腸での薬剤吸収率を評価可能にする、優れたiPS細胞由来腸管上皮細胞F-hiSIEC™ (エフ・ハイシーク) を名古屋市立大学 松永民秀教授との共同研究で開発し、2019年9月に発売しました。

◆F-hiSIEC™の主な特長

F-hiSIEC™はiPS細胞から内胚葉→腸管幹細胞→腸管上皮細胞へと分化し、腸管上皮細胞の成熟過程の途中で凍結バイアル保存した製品で、お客様のお手元で約10日間培養して試験に使用可能となります。主な特長は以下4点です。

①CYP3A4酵素活性

腸管上皮細胞が薬物を吸収する際に、薬物代謝酵素の中で最も重要な機能を果たすCYP3A4の酵素活性がヒト

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞
F-hiSIEC™
FUJIFILM human iPS cell-derived Small Intestinal Epithelial like Cell



	pmol/2h/mg protein				
	CYP3A4/5	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP1A2
Human primary enterocytes	848±148	1330±780	20±11	15±2	N.D.
Caco-2 cells	26±3	N.D.	N.D.	3±1	225±94
F-hiSIEC™	840±50*	130±43	76±18	3±0	364±76

Each cells were incubated with 5 μM midazolam, 5 μM diclofenac, 45.7 μM (S)-mephenytoin, 5 μM bufuralol and 40 μM phenacetin for 2 h at 37°C. *CYP3A4/5 in F-hiSIEC™ was measure with F-hiSIEC™ assay medium. The supernatants were collected and the metabolites were measured by UPLC-MS/MS. All data are presented as mean ± standard deviation (n=3-6). Human Enterocytes (purchased from In Vitro ADMET Laboratories, Inc.) were used as primary small intestinal cells.

生体由来腸管上皮細胞と同等です。

②トランスポーター遺伝子発現

薬物の腸管上皮細胞内への取り込みと細胞外への排出をつかさどるトランスポーター遺伝子の発現量がヒト生体由来腸管上皮細胞とほぼ同等です。

③高い汎用性

マルチウェルプレートやセルカルチャーインサートなど、さまざまな細胞培養容器で使用可能です。

また、セルカルチャーインサートに播種・培養することで、細胞のバリア機能が確保できます。

④ロット間差の小さい安定した性能

iPS細胞由来ならではのロット間差の小さい安定した性能で、継続的な比較用試験データの取得に対応可能です。

F-hiSIEC™は、上述のヒト小腸上皮細胞との相関性の高さが評価され、

製薬企業の薬物動態研究用途のみならず、動物実験廃止で優れた*In vitro*評価系構築が喫緊の課題となっている食品会社でもご使用頂いております。

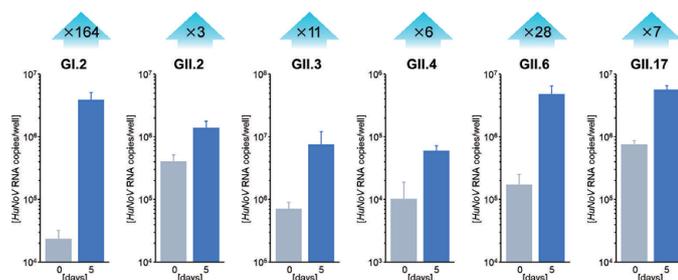
◆F-hiSIEC™の新規用途

F-hiSIEC™は薬物動態研究用途での使用を想定して商品化したしましたが、ヒト小腸上皮細胞との相関性の高さから、小腸に関わる様々な研究用途でご使用頂いております。代表的な事例を2つ紹介いたします。

①ノロウイルス培養

ヒトノロウイルスは、手指や食品などを介してヒトに感染し、腸管で増殖することで、嘔吐や下痢、腹痛などを引き起こします。現状はノロウイルス感染症に対する有効な治療薬・ワクチンが無く、商品化が期待されていま

◆各種遺伝子型ヒトノロウイルスのRNAコピー数の変化



F-hiSIEC™ was inoculated with HuNoV in the presence of 0.03% porcine bile. Inoculum titer (HuNoV RNA copies/well) was as follows. GI.2: 2.29 × 10³; GII.2: 9.71 × 10³; GII.3: 3.78 × 10³; GII.4: 4.52 × 10³; GII.6: 5.04 × 10³; GII.17: 2.62 × 10³. The values represent the mean and standard deviation (SD) (n=3).

F-hiSIEC™へヒトノロウイルスを接種・培養した結果、培地中のHuNoV RNAコピー数は感染0日後と比較して5日後に3~164倍増加した

す。

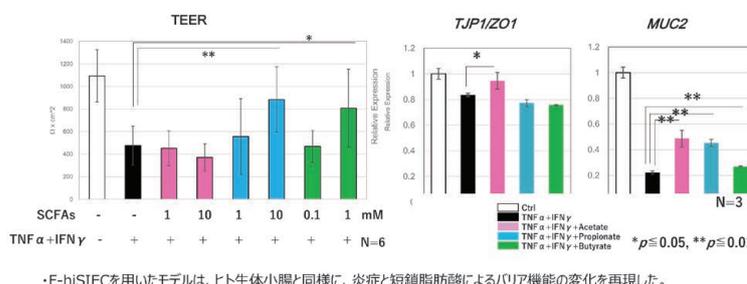
同分野での研究を進めていくためには、体外でヒトノロウイルスを増殖させる方法が必要ですが、F-hiSIEC™にヒトノロウイルスを感染させ、5日間培養した結果、同ウイルスのRNA数が初日と比較して増加することが確認されました。今後、ヒトノロウイルスの培養ツールとして、治療薬・ワクチン開発や消毒剤の消毒効果検証などへの応用が期待されています。

②腸管におけるバリア機能の調節機構

ヒト生体小腸では炎症反応によって腸管のバリア機能が低下し、腸内細菌代謝物（短鎖脂肪酸）で同機能が向上します。

同様に、F-hiSIEC™のバリア機能が炎症性サイトカインや短鎖脂肪酸の影響を受けるかを検証したところ、TNF α やIFN γ などの炎症性サイトカインを添加することでバリア機能が

◆炎症性サイトカインと短鎖脂肪酸のバリア機能への影響



・F-hiSIECを用いたモデルは、ヒト生体小腸と同様に、炎症と短鎖脂肪酸によるバリア機能の変化を再現した。

低下し、短鎖脂肪酸をサイトカインと同時に添加することでバリア機能の低下が抑制され、生体のバリア機能の変化を再現することができました。

F-hiSIEC™は炎症性腸疾患の病態解析や治療薬の評価への応用が期待されています。

◆将来の展望

富士フイルムでは、F-hiSIEC™の更なる性能改良に取り組んでいくと共に、新規用途での活用方法のご提案を

積極的にを行い、より多くのお客様にご使用頂けることを目指しております。

【参考文献】

- 1) Kabeya, T. et al. : *Drug Metab. Pharmacokin.*, **35** (4), 374 (2020).
- 2) Shinha, K. et al. : *Micromachines (Basel)*, **12** (9), 1007 (2021).
- 3) Agustina, R. et al. : *Drug Metab. Dispos.*, **49** (11), 972 (2021).
- 4) Kitaguchi, T. et al. : *Drug Metab. Dispos.*, **50** (1), 17 (2022).

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞

富士フイルム F-hiSIEC™

本品は、ヒトiPS細胞を小腸の腸管上皮細胞に分化誘導した創薬支援用細胞です。ヒト生体に近い機能を有し、薬物の吸収性を高精度に評価できる画期的な細胞であるため、経口剤開発の効率化に大きく貢献します。

当社がグループ内で保有する世界トップレベルのiPS細胞関連技術と、名古屋市立大学 大学院薬学研究所 松永民秀教授が確立した腸管上皮細胞への分化誘導技術などを組合せて開発したヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞です。

特長

- ヒト生体由来腸管上皮細胞と同等のCYP3A4酵素活性
腸管上皮細胞が薬物を吸収する際に、薬物代謝酵素の中で最も重要な機能を果たすCYP3A4の酵素活性がヒト生体由来腸管上皮細胞と同等です。
- ヒト生体同等の主要トランスポーター遺伝子発現量
薬物の腸管上皮細胞内への取り込みと細胞外への排出をつかさどるトランスポーター遺伝子の発現量がヒト生体由来腸管上皮細胞とほぼ同等です。
- さまざまな細胞培養容器で使用可能な高い汎用性
プレートやセルカルチャーインサートなどさまざまな細胞培養容器で使用可能です。また、セルカルチャーインサートに播種することで、バリア機能が確保できます。
- ロット間差の小さい安定した性能

FUJIFILM

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
NEW 638-53391	16652336	F-hiSIEC™ 凍結細胞	1Vial	65,000
NEW 631-53381	16652350	F-hiSIEC™ Culture Medium 培養培地	15mL	10,000
NEW 635-53362	16652348	F-hiSIEC™ Seeding Medium 播種培地	25mL	15,000
NEW 634-53371	16652661	F-hiSIEC™ Assay Medium CYP3A4 活性測定培地	15mL	10,000

☐₂…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。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2022年7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1回 有機触媒の発見

サイエンスライター 佐藤 健太郎

「有機分子触媒の軌跡 —基礎から応用まで—」シリーズ開始にあたって

2000年に登場した有機触媒は、21世紀の有機化学界における大きなトレンドとなり、広く影響を与えた。この結果、2021年には有機触媒の創始者の二人がノーベル化学賞を授与されている。本稿では4回に分けて、20年以上にわたる有機触媒研究の成果と、今後の可能性について紹介してゆきたい。

◆有機触媒とは何か

2021年のノーベル化学賞は、「不斉有機触媒の開発」をたたえて、Benjamin List及びDavid MacMillanの両博士に贈られた。有機合成反応の開発に対する授賞は、2010年のクロスカップリング反応の開発（R. Heck、根岸英一、鈴木章の三氏が受賞）以来久々のことであった。

2000年前後に勃興したこの分野は、世界中で一大ブームとなり、日本人研究者もその発展に大きな貢献をした。それだけに受賞者の絞り込みは難しかったものと想像されるが、立役者である二人が受賞することとなった。

しかし筆者がSNSなどでの反応を見る限り、有機合成の専門家以外には、有機触媒の定義やその価値がなかなかわかりづらいものであったようだ。そこで本連載では4回に分けて、この有機触媒の世界についてご紹介をしてゆきたい。

有機触媒（「有機分子触媒」とも表記される）とは、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・イオウ・リンなどの元素で構成された、有機反応の触媒として働く低分子量化合物を指す。ただし、*p*-トルエンスルホン酸や4ジメチルアミノピリジン（DMAP）のような、古くから用いられてきた比較的単純な触媒は、通常は有機触媒の範疇に含めない。近年の有機触媒研究の文脈では、精巧な分子設計のもと、エナンチオ選択的反応、位置選択的反応といった、高度な反応制御を行う触媒を指す。

◆酵素と金属触媒

有機触媒の登場を、歴史を追って眺めてみよう。有機化学において、高度

な反応制御を行える触媒は、常に重要な地位を占めてきた。歴史的には、こうした触媒にはまず酵素があった。人類は酒造や発酵食品の製造といった形で、古くから酵素の力を利用してきたし、有機合成においてもその力は応用されてきた。リパーゼによる不斉加水分解反応、イーストを用いたケトンの不斉還元反応などがその典型だ。

こうした酵素の行う反応には、たとえばアルキル鎖の位置選択的酸化反応のように、人工的な触媒ではなかなか実現できないものも多い。ただし、酵素は一般に基質特異性が高く、広い範囲の化合物に適用できるものは少ない。また、望みの反応性を持った酵素を人工的に作り出すことも難しい。このため現代の有機合成において酵素反応が用いられる機会は、決して多くはない。

次いで、金属触媒が登場した。遷移金属元素の特異な反応性を、人工的にデザインされた配位子で制御するもので、有機合成分野に大きな進展をもたらした。様々な不斉配位子が考案され、幅広い反応が高立体選択的に行えるようになった。かつては考えられなかったような複雑な天然物や医薬化合物が、短工程で簡便に、あるいは大規模に合成できるようになったのには、これら金属触媒研究の進展が大きく寄

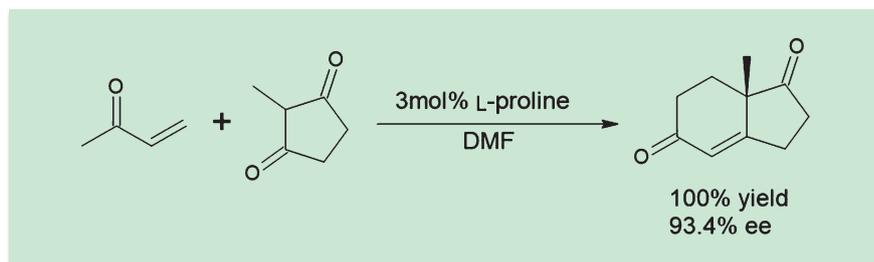
与したといえる。

ただしこれら金属触媒は、パラジウムやルテニウム、白金などといった、希少な金属元素を使用するものが多い。これらの多くは高価である上、国際情勢の変化や資源の枯渇などで供給が途絶するリスクをはらむ。また、触媒が生成物に微量でも残存すると、品質に影響を与える可能性がある。特に医薬品では、重金属が含まれていると健康被害に直結するため、残存量は厳しく規制されている。当然ながら、その除去には相当のコストを必要とする。

また金属触媒は反応性が高く、失活しやすいものが多い。この場合、実験器具や溶媒から厳密に水分や酸素を除去する必要があり、高度な実験設備や手技が必要になる。特に工業的な規模で合成を行う場合には火災や爆発などの危険さえ伴うため、大きな障害となる。

◆有機触媒前史

前述のように、有機触媒という分野は2000年に誕生した。だがそれ以前にも、有機触媒の定義に当てはまる触媒はいくつも知られていた。有名なところでは、1971年に報告されたHajos-Parrish反応がある¹⁾。環状の1,3-ジケトンと、 α 、 β -不飽和ケトンに触媒量



Hajos-Parrish反応

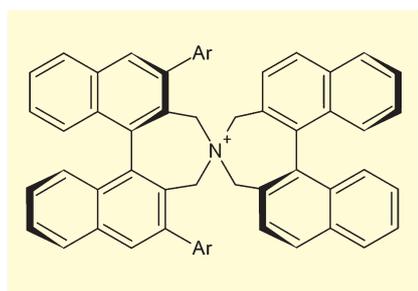
のプロリン存在下で反応させることで、高い不斉収率でロビンソン環化が進行し、二環性の生成物が得られるというものだ。この反応は、ステロイド骨格を持った医薬品の合成に応用された他、天然物合成に広く用いられた。

有機触媒前夜といえる1990年代後半になると、いくつもこうした触媒が登場してきた。たとえば1998年にはE. Jacobsenらが、チオ尿素誘導体を用いて不斉Strecker反応を行えることを報告した²⁾。この反応は、当初は金属触媒の最適な配位子を探索する目的で研究が進められていた。しかしその過程で、実は金属は不要であり、配位子だけで触媒作用を示すことが明らかになったものだ。後の有機触媒の展開を考える時、これは示唆に富むエピソードといえる。

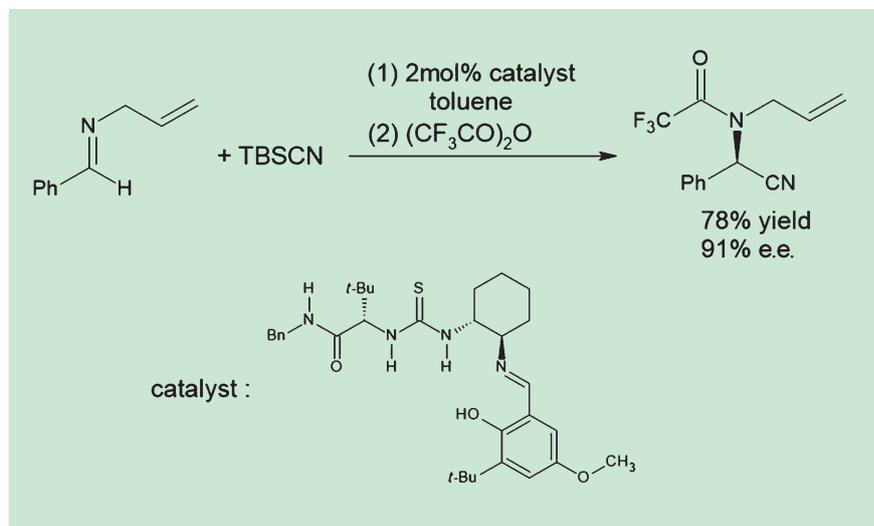
1999年には、京都大学の丸岡らによって、軸不斉ビナフチル骨格を持った不斉相間移動触媒が報告され、 α -アミノ酸の不斉合成などに応用された³⁾。これ以前にもシンコナルカロイドから誘導された、同様なコンセプトの不斉相間移動触媒は存在したが、丸岡らの触媒はより汎用性が高められている。

◆2つのブレイクスルー

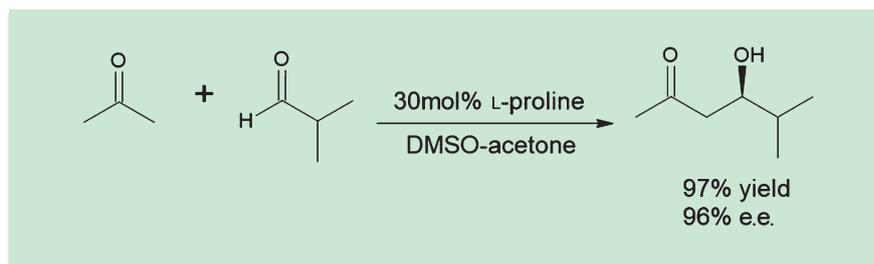
こうした中、2000年に報告された2報の論文が大きな注目を浴びた。一報は、List, Lerner, Barbasらによるプロリンの触媒作用の報告だ⁴⁾。アセトンとアルデヒドを、触媒量(30mol%)のプロリンと攪拌するという極めて単



丸岡触媒の例



Jacobsenらによる不斉Strecker触媒



Listらによるプロリン触媒アルドール反応

純な操作で、高収率かつ高いエナンチオ選択性のもと、アルドール付加体が得られるというものだ。

不斉アルドール反応は、有機反応開発における王道ともいべき分野で、それまで様々な技巧を凝らした手法が数多く発表されてきた。その不斉アルドール反応が、プロリンという何の細工もない単純なアミノ酸を混ぜるだけで高選択的に進行するというのだから、その驚きは大きかった。この論文のインパクトが、多くの研究者をこの分野に引きつけるきっかけになったのは確かだろう。

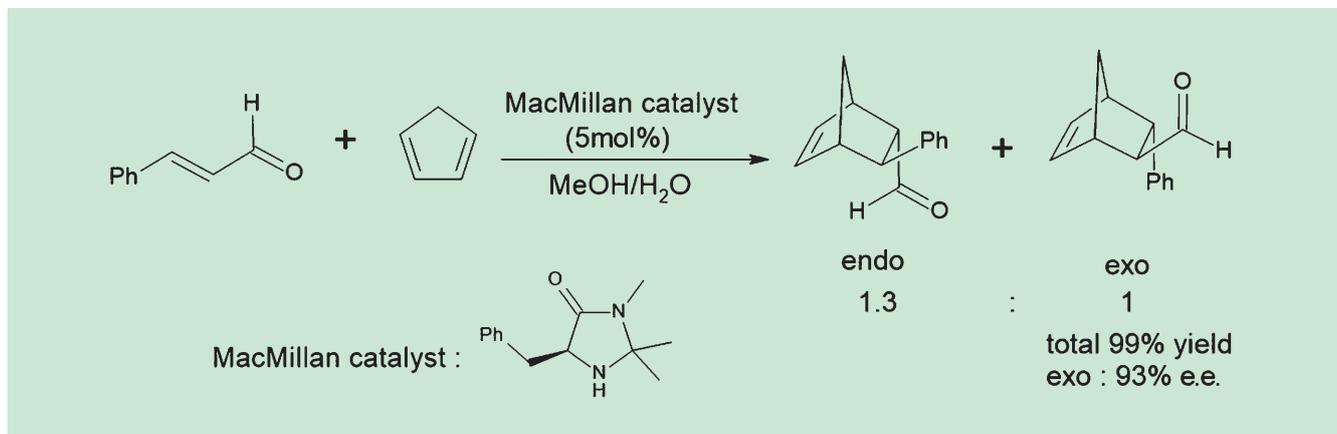
実のところこの反応は、先に紹介したHajos-Parrish反応を一般化したものに当たる。多くの教科書に載るほど有名であったHajos-Parrish反応が、実ははるかに広い適用範囲を持っていたこと、ノーベル賞を受賞するほど重

要な概念に結びつく可能性があったことが、30年近く誰にも気づかれなかったことは興味深い。

そしてもう一報は、MacMillanらによる不斉Diels-Alder反応の報告だ⁵⁾。もちろんこの反応も多くの研究例があり、たとえばルイス酸として働くアルミニウムやチタンなどに、不斉な配位子を結合させた触媒を用いるアプローチがなされてきた。

しかしMacMillanの方法は、比較的シンプルな環状二級アミンを触媒として用いるものであった。この触媒は、酸性条件下で不飽和アルデヒドと反応してイミニウム中間体を形成し、これがジエンと反応する形で進行する。しかもこの反応は、メタノール-水系溶媒中室温という温和な条件で進行し、高いエナンチオ選択性を示す。

この論文で、MacMillanは初めて



MacMillanらによる不斉Diels-Alder反応

「organocatalysis」という言葉を使用した。単に簡便な条件で進行する不斉反応の報告ではなく、「これは触媒の新分野を切り拓く発見だ」と宣言したわけだ。同時期に発表されたこの2報の論文は、世界的ブームの引き金となった。

こうして見てくると、有機触媒はある日突然出現したわけではないことがわかる。数十年にわたる多くの研究者による積み重ねがあり、機は熟していた。そして、金属触媒の化学の発展とその問題点が見えてきたこと、2つの重要な論文が登場したこと、「organocatalyst」というわかりやすい名称がつけられたことが重なり、一分野が形を成したといえるだろう。

◆有機触媒の意義

では、なぜそこまで有機触媒が注目を集めたのだろうか。前述の通り、一般に金属触媒には、高コスト、供給難、除去の難しさ、大きな環境負荷、取り扱いの難しさといった難点がある。有機触媒は、こうした問題を解消しうる潜在力を有する。また有機触媒の研究には、高度な実験技術や施設が不要であり、これが多くの研究者をこの分野に呼び込んだ要因となった。ここに中国など新興国の発展が重なったことで、爆発的な進展に結びついた。

もちろん工業的な応用を考える意味でも、有機触媒のメリットは大きい。何より有機触媒は、毒性がある重金属を使わず、溶媒の精製も多くの場合不要であることなどから、総じて環境負荷が小さい。これは現代の要請によくマッチする点であり、ノーベル賞に結びついた最も大きな要因であっただろう。

また、金属触媒は強力な配位結合で基質と結合するのに対し、有機触媒は水素結合などの比較的弱い結合で基質と結びつくことが多い。これは、反応の制御という面ではデメリットであり、このため有機触媒は反応時間が長く、比較的多量の触媒を必要とするケースも多い。

だが見方を変えれば、これはメリットにもなりうる。すなわち、有機触媒は系内に残存していても他の反応を妨害しにくい。このため、有機触媒を用いた反応の後、抽出や精製などをせず、続けて次の反応を行うようなことも可能になる。これを利用し、ワンポットでの複雑な化合物合成も達成された。また、金属触媒や光酸化還元触媒などと組み合わせて用いることで、新たな反応を編み出すような試みも盛んに行われている。

こうした有機触媒の様々な可能性について、次回以降で紹介してゆきたい。

【参考文献】

- 1) Hajos, Z. G. *et al.* : *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974).
Eder, U. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971).
- 2) Sigman, M. S. and Jacobsen, E. N. : *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4901 (1998).
- 3) Maruoka, K. *et al.* : *Chem. Rev.*, **103**, 3013 (2003).
- 4) List, B. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9336 (2000).
- 5) Ahrent, K. A. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000).

肝硬変症に対する間葉系幹細胞由来の細胞外小胞(エクソソーム)を用いた治療法の開発を目指して

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 消化器内科学分野 寺井 崇二、土屋 淳紀

肝硬変症はウイルス性のB型肝炎、C型肝炎、アルコール多飲、肥満による非アルコール性脂肪肝炎により慢性炎症の結果に生じる肝線維化が進行した病態である。肝硬変は、代償性肝硬変と、黄疸、腹水、肝性脳症などの重篤な症状が出現する非代償性肝硬変に分けられる。肝臓は再生能力が高い臓器として知られており、その再生能力は肝硬変が進行する程、低下する。我々は、肝硬変の患者の持つ再生能力をいかに導きだし、肝硬変患者の線維化改善、再生促進を促す事ができるかを考え、幹細胞を用いた再生の臨床、治験、さらに間葉系幹細胞由来の細胞外小胞(エクソソーム)に注目し臨床開発を行っている。

現在の再生細胞治療の開発状況

2003年に山口大学にて世界で初めての肝硬変症に対する“自己骨髄細胞投与療法”の臨床研究を開始した(臨床研究2003年11月14日開始)¹⁴⁾。基礎、臨床研究を通じて、自己骨髄細胞を投与することで肝硬変症の肝線維化が改善しそれに伴い肝硬変に肝再生が誘導されることを明らかにした。2017年よりは、非代償性肝硬変症に対して他家脂肪組織由来間葉系幹細胞投与療法を行い(企業治験)、現在さらに代償性肝硬変症に対する医師主導治験を実施している(図1)。

肝線維化改善、再生誘導に役立つ細胞

2015年よりは新潟大学にて骨髄中の有効細胞、肝線維化改善、再生誘導機序を明らかにすること、および新たに他家間葉系幹細胞の利用を目指した研究を開始した。その結果、肝硬変症モデルに対する治療の効果発現のメカニズムとして、末梢から投与された間葉系幹細胞は主に肺に遊走し、そこで



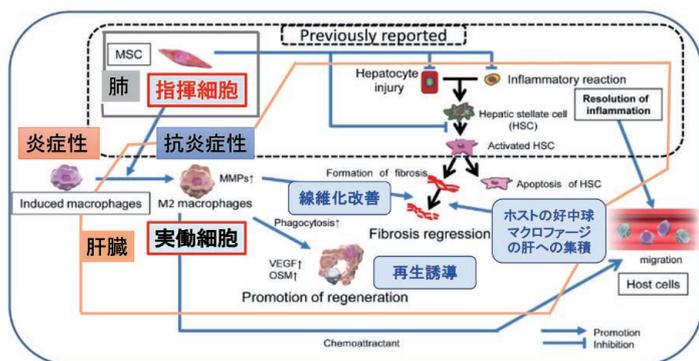
図1.

“指揮細胞”として働き、マクロファージを抗炎症性型にし肝硬変部に誘導することで、抗炎症性マクロファージが“実働細胞”としての硬変肝の線維化改善、再生を誘導することが重要であることを基礎研究で明らかにした(図2)⁵⁻⁸⁾。肺に存在する間葉系幹細胞、また実働細胞として働くマクロファージをつなぐ分子として細胞外小胞(エクソソーム)に注目しさらに解析した。その結果、間葉系幹細胞、特にインターフェロンγ刺激をした間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームがマクロファージを抗炎症性マクロファージに変化させ、肝線維化改善、肝再生誘導することが明らかになった⁹⁾。さらにこの細胞外小胞のみを肝硬変モデルに投与すると肝線維化は改善し、肝再生の誘導効果が明らかになった(図3)。

臨床へ向けての課題

細胞外小胞(エクソソーム)を用いた治療を行うため、日本再生医療学会の“エクソソーム等の調整、治療に関するWG委員”として、次世代のエクソソームを用いた治療法の開発も現在準備している。すでに指針等は公表しているが、基本的には過去に開発されてきた間葉系幹細胞等の培養過程、安全性を加味した上で実施していくことが基本になると考えられる。また臨床のProof of Concept (POC)を確立していくには細胞外小胞の量、質(内部の蛋白、miRNA)をいかに規定していくかも重要になる。すでに世界では耳鼻科領域でFirst in manも実施されている¹⁰⁾。図4は、将来の細胞外小胞(エクソソーム)治療のイメージで、

間葉系幹細胞は肝硬変の組織修復の場を制御



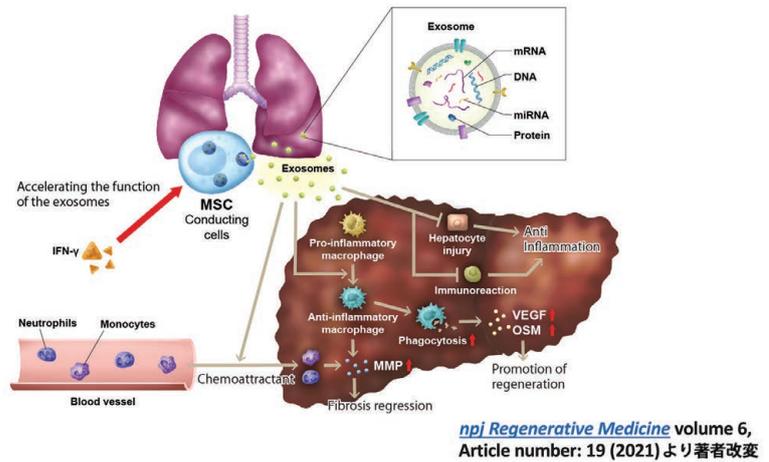
Watanabe, Y., Tsuchiya, A. and Terai, S. et al. : Stem Cell Translational Medicine, 8(3), 271-284(2019),より著者改変

図2.

細胞の組織修復を誘導するエクソソームを産生するデザイナー細胞を作製し、そこから細胞外小胞を大量に採取するか、あるいは産生するデザイナー細胞を投与するかの治療法になると考えられる。

【参考文献】

- 1) Terai, S., Ishikawa, T., Omori, K., Aoyama, K., Marumoto, Y., Urata, Y., Yokoyama, Y., Uchida, K., Yamasaki, T., Fujii, Y., Okita, K. and Sakaida, I. : *Stem Cells*, **24** (10), 2292 (2006).
- 2) Kim, J. K., Park, Y. N., Kim, J. S., Park, M. S., Paik, Y. H., Seok, J. Y., Chung, Y. E., Kim, H. O., Kim, K. S., Ahn, S. H., Kim, D. Y., Kim, M. J., Lee, K. S., Chon, C. Y., Kim, S. J., Terai, S., Salaoda, I. and Han, K. H. : *Cell Transplant.*, **19** (10), 1237 (2010).
- 3) Saito, T., Okumoto, K., Haga, H., Nishise, Y., Ishii, R., Sato, C., Watanabe, H., Okada, A., Ikeda, M., Togashi, H., Ishikawa, T., Terai, S., Sakaida, I. and Kawata, S. : *Stem Cells Dev.*, **20** (9), 1503 (2011).
- 4) Terai, S. and Tsuchiya, A. : *J. Gastroenterol.*, **52** (2), 129 (2017).
- 5) Terai, S., Sakaida, I., Yamamoto, N., Omori, K., Watanabe, T., Ohata, S., Katada, T., Miyamoto, K., Shinoda, K., Nishina, H. and Okita, K. : *J. Biochem.*, **134** (4), 551 (2003).
- 6) Sakaida, I., Terai, S., Yamamoto, N., Aoyama, K., Ishikawa, T., Nishina, H. and Okita, K. : *Hepatology*, **40** (6), 1304 (2004).
- 7) Watanabe, Y., Tsuchiya, A., Seino, S., Kawata, Y., Kojima, Y., Ikarashi, S., Lewis, P. J. S., Lu, W. Y., Kikuta, J., Kawai, H., Yamagiwa, S., Forbes, S. J., Ishii, M. and Terai, S. : *Stem Cells Transl. Med.*, **8** (3), 271 (2019).
- 8) Tsuchiya, A., Takeuchi, S., Watanabe, T., Yoshida, T., Nojiri, S., Ogawa, M. and Terai, S. : *Inflamm. Regen.*, **39**, 18 (2019).
- 9) Takeuchi, S., Tsuchiya, A., Iwasawa, T., Nojiri, S., Watanabe, T., Ogawa, M., Yoshida, T., Fujiki, K., Kouji, Y., Kido, T., Yoshioka, Y., Fujita, M., Kikuta, J., Itoh, T., Takamura, M., Shirahige, K., Ishii, M., Ochiya, T., Miyajima, A. and Terai, S. : *NPJ Regen. Med.*, **6** (1), 19 (2021).
- 10) Warnecke, A., Prenzler, N., Harre, J., Köhl, U., Gärtner, L., Lenarz, T., Laner-Plamberger, S., Wietzorrek, G., Staecker, H., Lassacher, T., Hollerweger, J., Gimona, M. and Rohde, E. : *J. Extracell. Vesicles*, **10** (8), e12094 (2021).



我々が現在までに明らかにしたこと

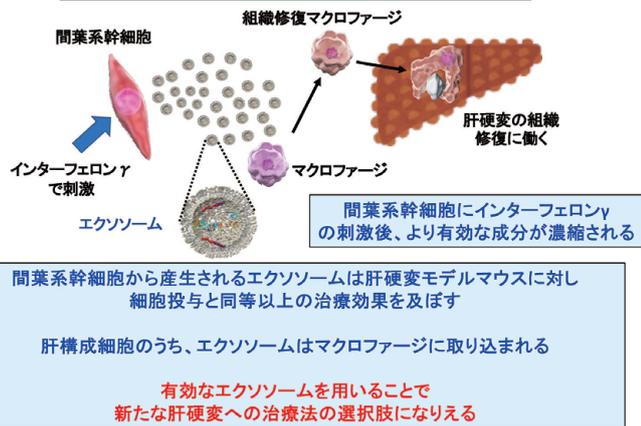


図3.

New challenge
臓器修復ターゲットエクソソーム産生デザイナー細胞 (エンジニア細胞) を如何に治療に応用するか



図4.

—シリーズ開始にあたって—

この度、多くの先生方やエキスパートのご協力により、「幹細胞由来EV ~治療、診断、化粧品への展開~」の連載を開始できました。この場を借りて感謝申し上げます。本シリーズでは、幹細胞由来エクソソーム研究から発見した新規知見や期待される産業応用について、最前線でご活躍されている先生方やエキスパートに最新の研究内容や取り組みをご紹介します。是非ご期待下さい。

第5回 BDNF 研究のこれから

藤田医科大学 研究推進本部 小清水 久嗣

はじめに

本シリーズではこれまでの4回の連載を通じ、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が中枢神経系の正常な発達や機能発現において重要な役割を果たすほか、統合失調症や自閉症をはじめとした精神疾患の病態形成に関与する可能性があることなどをみてきた。ちょうど40年前にBardeとThoenenがBDNFの単離の成功を報告して以降¹⁾、BDNFに関する論文は今日までに実に28,800報以上が出版されている (2022年4月PubMed調べ)。まさにBDNFの重要性を反映するものであろう。しかし、いわゆるトップジャーナルから出版される関連論文の報数は、年々減少の傾向がみられる。これは、BDNFの基本的な機能やその機序についてはすでに一通り解明され、BDNFをめぐる大きな謎はもう残されていないということ意味するのでしょうか？ BDNFの研究は今後どこへ向かうのでしょうか？ シリーズ最終回となる本稿では、ホットなトピックや課題について代表的なものをいくつか取り上げ、BDNF研究の今後の展望について解説する。

プロ体とプロペプチド

第1回で触れた通り、いわゆるBDNFとは成熟型BDNF (matureBDNF) を指す。BDNF蛋白質はmRNAからの翻訳直後はプレプロBDNF (pre-proBDNF) と呼ばれる前駆体で、N末端のシグナル配列を有する。粗面小胞体の内腔に挿入されたプレプロBDNFはシグナル配列が切除されてプロBDNF (proBDNF) が生成される²⁾。プロBDNFを含む神経栄養因子のプロ体は、生理活性をフルに示すことができる成熟型蛋白質の単なる作りかけであろうとばかりに永らく傍に置かれ、その詳細な機能の理解は今世紀に入ってから進んだ。米国コーネル大学のHempsteadらは、プロ体が成熟型とは異なるユニークな特性と生理活性を

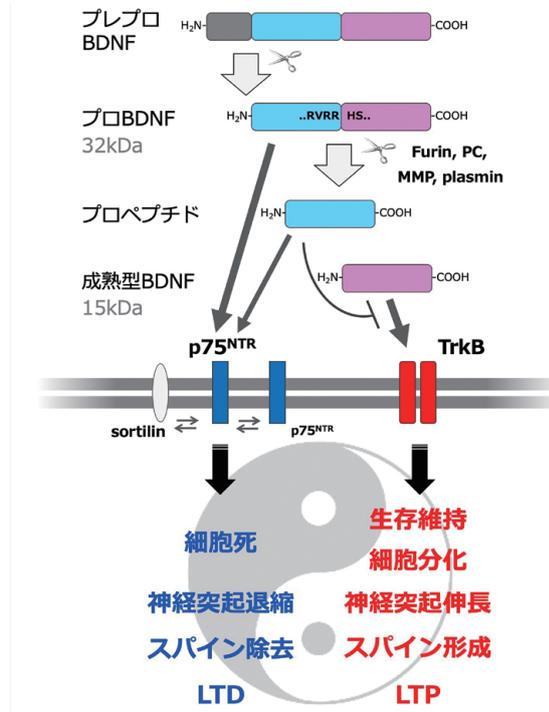


図. BDNFの3つの活性フォーム (成熟型BDNF・プロBDNF・プロペプチド) と“陰陽”型の活性様式あくまで簡略的に示したものであり、成熟型BDNFのp75^{NTR}への低アフィニティ結合やp75^{NTR}を介した生存維持のシグナル経路なども存在する。

持っていることを、神経成長因子NGFにおいて初めて見出した³⁾。神経栄養因子はその名の通り、神経細胞の生存促進や神経突起の伸長を促すが、プロNGFは神経栄養因子の受容体p75^{NTR}に対し成熟型NGFの約5倍のアフィニティで結合し、p75^{NTR}依存的にプログラム細胞死 (アポトーシス) を誘導するほか、上頸神経節ニューロンの神経突起の伸長を抑制することを示したのである³⁾。また成熟型BDNFは、海馬におけるある種のシナプス伝達の長期増強 (LTP) の形成に必須であることが知られているが⁴⁾、米国衛生研究所 (NIH) のLuら (当時) は、プロBDNFがp75^{NTR}依存的に海馬においてシナプス伝達の長期抑圧 (LTD) を誘導することを見出した⁵⁾。また、成熟型BDNFは海馬ニューロンのスパイン密度を上昇させるが、著者らはプロBDNFが同密度を低下させることなどを示している⁶⁾。このように神経栄養因子のプロ体と成熟型が、同一遺伝子の産物であるにもかかわらず真逆の生理活性を示す性質は、二重人格「ジキルとハイド」⁷⁾、東洋思想の「陰陽

(Ying-Yang)」⁸⁾に例えられている。

成熟型BDNFとそのプロ体の産生のバランスが狂った場合、脳機能に大きな影響が現れることは想像に難くない。HempsteadらのグループとKojimaらのグループは、それぞれ独自にプロテアーゼ抵抗性をもつプロ体BDNFを発現するノックインマウスを作製している^{9, 10)}。これらのマウスでは、プロ体BDNFは発現するが成熟型BDNFは産生されない。第2回でも紹介したようにBDNFノックアウトマウスのホモ個体では心臓形成の不全や心筋内出血などにより生後数日で多くが死んでしまうが¹¹⁾、一方でプロ体BDNFノックインマウスではこうした心臓の異常はみられず、ホモ個体も成体まで生存する¹⁰⁾。しかし、同マウスのヘテロ個体の海馬ニューロンでは、樹状突起の形態異常やスパイン密度の低下のほか、電気生理学的性質の異常 (LTPの抑制とLTDの亢進) がみられ⁹⁾、さらにヘテロ個体は巣作り行動の異常を示したほか、社会的隔離を受けた個体でうつ様行動の亢進がみられるなど、行動表現型においては精神疾患に関連した異

本シリーズの企画・構成に際し、金沢工業大学 バイオ・化学部 応用バイオ学科 小島 正己先生にご協力頂きました。

常が観察された¹⁰⁾。こうした知見は成熟型BDNFとそのプロ体の産生のバランスの異常が、精神疾患の病態形成に関与している可能性を示している。

さて、プロ体は細胞内（分泌小胞またはトランスゴルジ網）においてはプロテアーゼのfurinまたはprohormone convertase (PC) によって^{2, 12)}、あるいは細胞外においてはmatrix metalloproteinase (MMP) または神経活動依存的にtPA/plasminによって切断を受け¹³⁻¹⁵⁾、成熟型が生成されると考えられている。この際、切り出されたN末側の半分がBDNFプロペプチド (pro-peptide) である。プロペプチドは、プロ体以上にほとんど関心を払われてこなかった。第1回でも紹介したように成熟型はβシート (βヘアピン) 構造を有した安定的な二次構造を取るのに対し、プロペプチド領域はランダムコイル構造が大半を占め、安定的な構造をもたないと推測される⁶⁾。Kojimaらは、BDNFプロペプチド単体で、海馬においてp75^{NTR}依存的にLTDを誘導する活性を持つことを見出した¹⁶⁾。成熟型BDNFは海馬での低頻度刺激によるLTD誘導に対して抑制的効果を示すが、BDNFプロペプチドの存在下では、成熟型BDNFによる効果はキャンセルされ、さらにLTD誘導が増強される¹⁶⁾。これはBDNFプロペプチドが成熟型BDNFに特異的に高いアフィニティで結合する¹⁷⁾ ことによるものと考えられる。すなわち、プロペプチドは単体で活性を持つのみならず、成熟型BDNFとの相互作用を通じその機能発現を調整している可能性がある。さらにプロペプチドとプロ体は機能的に競合する可能性が考えられるが、その制御機構の存在や生物学的意義などは全く謎である。

BDNFと精神遺伝学～メガGWASが明らかにしたこと～

第3回で取り上げたヒトBDNF遺伝子の一塩基多型 (SNP) のひとつ

rs6265 (Val66Met) は、その頻度の高さと、エピソード記憶のパフォーマンスの低下という脳高次機能における表現型から、極めて高い関心を集めてきた¹⁸⁾。統合失調症や双極性気分障害は遺伝率がいずれも80%と極めて高いことが知られているが、こうした精神疾患とBDNFや関連分子の遺伝的バリエーションとの相関（発症率や薬剤反応性など）は積極的に研究が行われてきた。第3回で紹介したように有意な相関を示唆する報告は少なからずあるが、しかしその多くは単一や少数の民族・人種で構成される集団で行われているほか、そのサンプルサイズは必ずしも大きくないというlimitationがある。

果たしてさらに大きな規模ではどうか？ 国際コンソーシアムPsychiatric Genomics Consortium (PGC) は、統合失調症や双極性気分障害などの精神疾患を対象とし、全ゲノム関連解析 (Genome Wide Association Study ; GWAS) のメタ解析を世界規模で行っている¹⁹⁾。そのサンプルサイズは巨大で、SNPのメタ解析では実に二桁万人台にも達している。SNPのGWASにおいては、 p 値 5.0×10^{-8} 未満をゲノムワイド有意水準とみなすが、BDNFやその受容体の遺伝子領域にこの有意水準を満たした遺伝子座は含まれていなかった。一例として、BDNFのrs6265 (Val66Met) と統合失調症との相関の p 値は 7.95×10^{-5} とゲノムワイド有意水準を満たさず、またオッズ比は1.052で、すなわちたった5%程度の差しかないことが報告されている^{20, 21)}。

もっとも、ゲノムワイド有意水準を満たす100以上のリスク遺伝子座についても、それらの効果量は総じて小さく、診断に用いられるようなSNPはそもそも存在しない可能性が極めて高いことが明らかとなってきている²²⁾。こうした精神疾患では、一部の例外を除き、多数の因子の効果が合わさって病態が形成されると考えられる。その中でBDNFシグナルが生化学的、生理学

的レベルで機能的に関与する可能性はもちろん否定されない。また、BDNFや関連分子の遺伝的バリエーションを導入したマウスについても、そこでみられる表現型がヒトでの病態の一部と共通性を有する可能性は否定されないであろう。

BDNFと関連分子と創薬

これまで解説したようにBDNFは様々な細胞・組織において多岐にわたるクリティカルな機能をもつ分子であり、精神疾患をはじめとした様々な疾患において病態形成への関与を示す知見も多い。それ故、BDNFとその関連分子は治療のターゲット分子や診断のバイオマーカーの候補分子として注目されてきた。

第4回で解説したようにBDNF/TrkBシグナルは細胞のがん化や、がん細胞の浸潤・転移の促進の原因となる場合がある。神経栄養因子の受容体であるTrkの遺伝子 (NTRK) が染色体転座により全く別の遺伝子 (ETV6, LMNA, TPM3など) に融合した異常な遺伝子「NTRK融合遺伝子」が、様々ながんにおいて見つかった²³⁾。同遺伝子から生合成されるNTRK融合蛋白質は、がん細胞の増殖を促進していると考えられており、この融合蛋白質を発現するがんをターゲットとし、同分子のチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤の開発が進んでいる²³⁾。これらは、NTRK融合蛋白質のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。すでにロシュ社のエヌトレクチニブ (製品名：ロズリートレク) やバイエル薬品社のラトロレクチニブ (製品名：ヴァイトラックビ) が上市され、治療に用いられている^{24, 25)}。

精神・神経疾患でも、BDNFに注目した臨床研究が欧米や中国など世界各国で行われている。第4回で紹介したAMPA型グルタミン酸受容体を直接のターゲットとするAMPAkinaseのよ

うに、別分子を刺激することで間接的にBDNFの産生量を増加させ、BDNFの生理活性により疾患の治療を狙おうとする薬剤の開発が試みられてきた（なおAMPAkinaseのOrg 24448は有害事象のため治験中止となっている（NCT00113022））。また抗うつ薬などの薬剤や、運動や栄養などの刺激の効果を測るリードアウトとして血清BDNF濃度を評価するものや、Val66Met (rs6265) SNPをはじめとしたBDNF遺伝子の遺伝的バリエーションについて各種の治療効果に対する感受性を評価するという試みが多くある。

直接的にBDNFそのものを操作する試みも始められている。米国カリフォルニア大学サンディエゴ校の研究グループは、初期のアルツハイマー病（eAD）および軽度認知障害（MCI）に対する遺伝子治療のP1臨床試験（NCT05040217）を実施中である。これは、術中MRIによる画像支援の下、患者脳の嗅内野および海馬領域にアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いてBDNF遺伝子を導入し、発現したBDNF蛋白質をもって神経細胞死を抑制、シナプスの再形成を促進させ、eADおよびMCIの進行を食い止めようという野心的な試みである。現在まさに進行中のプロジェクトであり、その成否が注目される。

おわりに

冒頭に記したように、いわゆるトップジャーナルに掲載されるBDNFに関する論文の数には減少傾向がみられる。しかしながら、一年に出版されるBDNF関連論文の総数は一貫して増加

を続けている（2001年：391報→2011年：1,365報→2021年：2,512報）。これは、一定の理解が進んだBDNFの機能やその機序について、様々な系での評価や応用が進められている状況を反映したものであろう。

BDNFの基本的な性質については、前述のプロペプチドの機能をはじめ、本稿では取り上げられなかったが、末梢組織におけるBDNFの機能や、BDNFの制御的／構成的分泌にかかわる分子マシーナリーの実体など根本的な部分において、依然としてさまざまな謎が残されている。

精神・神経疾患の臨床研究では、間接的にBDNFの発現上昇を期待するアプローチが目下のところメジャーであり、BDNFそのものを直接制御しようという試みはまさに始まったばかりである。その大きな理由のひとつは、BDNFが様々な細胞や時間において多様な活性を有するため、標的部位やタイミングに局限した効果を与えるような制御が難しいという点にある。時間・空間の精密な制御を可能とする、光遺伝学やゲノム編集、各種送達媒体などの強力な新技術が応用されることで、BDNFやその関連分子を直接のターゲットとした精神・神経疾患の治療方法や予防方法の開発が進展することが期待される。

BDNFは古くも新しい分子である。基礎研究はまだ謎を残しつつも、その長年の成果は着実に臨床研究に繋がってきている。基礎と臨床、それぞれの研究において、これから我々を驚かせ、福音となるような成果が登場するであろう。

謝辞

本邦における神経栄養因子研究のパイオニアである元・大阪大学蛋白質研究所 畠中寛教授^{26, 27)} に敬意と感謝の意を表します。

【参考文献】

- 1) Barde, Y. A. et al. : *EMBO J.*, **1**, 5 (1982).
- 2) Lessmann, V. et al. : *Prog. Neurobiol.*, **69**, 5 (2003).
- 3) Lee, R. et al. : *Science*, **294**, 5548 (2001).
- 4) Patterson, S. L. et al. : *Neuron*, **32**, 1 (2001).
- 5) Woo, N. H. et al. : *Nat. Neurosci.*, **8**, 8 (2005).
- 6) Koshimizu, H. et al. : *Mol. Brain.*, **2**, 1 (2009).
- 7) Ibáñez, C. F. : *Trends Neurosci.*, **25**, 6 (2002).
- 8) Lu, B. et al. : *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 8 (2005).
- 9) Yang, J. et al. : *Cell Rep.*, **7**, 3 (2014).
- 10) Kojima, M. et al. : *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 11 (2020).
- 11) Donovan, M. J. et al. : *Dev. Camb. Engl.*, **127**, 21 (2000).
- 12) Mowla, S. J. et al. : *J. Biol. Chem.*, **276**, 16 (2001).
- 13) Bruno, M. A. and Cuello, A. C. : *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **103**, 17 (2006).
- 14) Mizoguchi, H. et al. : *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **31**, 36 (2011).
- 15) Pang, P. T. et al. : *Science*, **306**, 5695 (2004).
- 16) Mizui, T. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **112**, 23 (2015).
- 17) Uegaki, K. et al. : *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 5 (2017).
- 18) Egan, M. F. et al. : *Cell*, **112**, 2 (2003).
- 19) Sullivan, P. F. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **175**, 1 (2018).
- 20) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium : *Nature*, **511** (7510), 421 (2014).
- 21) Di Carlo, P. et al. : *Psychiatr. Genet.*, **29**, 5 (2019).
- 22) 池田匡志著：精神誌 **120**, 2 (2018).
- 23) Jiang, T. et al. : *Acta Pharm. Sin. B*, **11**, 2 (2021).
- 24) Drilon, A. et al. : *Lancet Oncol.*, **21**, 2 (2020).
- 25) Hong, D. S. et al. : *Lancet Oncol.*, **21**, 4 (2020).
- 26) 畠中寛著：「神経成長因子ものがたり」（羊土社）（1992）。
- 27) 畠中寛著：「モノとしての「脳」」（講談社）（1994）。

「よくわかるBDNF —基礎から臨床まで—」シリーズ：結びのこぼし

金沢工業大学 バイオ・化学部 応用バイオ学科 小島 正己

神経栄養因子BDNFは神経細胞の生存の維持や分化誘導、神経伝達の促進などを行うことが培養神経細胞やスライス培養をもちいた初期の研究で明らかにされてきた（Barde 2001）。脳科学の研究も世界的に創薬や診断を目指すものも多くなり脳疾患のモデル動物の開発も進んだ。つまりBDNF研究は創薬や診断薬をめざした研究とエビデンスの蓄積のフェーズにあるものと思われる。そしてこの展開を確かなものにするためのBDNF関連分子群の高感度かつ安定した測定技術の開発も近年進んできた。BDNF創薬を期待から実現へ。BDNF研究の夢は膨らむ。

神経・精神疾患の研究に！

Wako

BDNF 研究用試薬

BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor、脳由来神経栄養因子) は、NGF ファミリーに属する神経栄養因子の一つで、神経発生、神経保護作用、シナプス形成などに関与し、うつ病や自閉症をはじめとした精神神経マーカー候補と考えられています。BDNF には前駆体である proBDNF が存在し、proBDNF はプロセッシングを受けることで成熟した mBDNF (mature BDNF) となります。proBDNF は、生体内で p75 NTR に結合し、細胞死、成長円錐の収縮、樹状突起棘の収縮及び長期抑圧に関与することが知られています¹⁾。

mBDNF ELISA キット

検体中の mBDNF を特異的に測定可能な ELISA キットです。高感度品 (コード No. 298-83901) は、発光検出系を用いることで既存品 (コード No. 296-83201) の約 20 倍の感度を実現し、従来検出が難しかったマウス血中やヒト唾液中の微量な BDNF を測定可能です。

品名	Mature BDNF ELISA キットワコー、高感度品	Mature BDNF ELISA キットワコー
測定対象	mature BDNF	
検体	マウス血清・血漿・脳破砕液、ラット血清・血漿 ヒト血清・血漿・唾液	ヒト血清・血漿
検量線範囲	0.205 ~ 50pg/mL	4.1 ~ 1,000pg/mL
ヒト proBDNF との反応性	< 0.5%	約 10%
必要検体量	13μL (4 倍希釈時)	ヒト血清: 10μL (10 倍希釈時) ヒト血漿: 5μL (20 倍希釈時)
測定時間	約 4 時間	
検出法	発光系 ^{※1}	発色系

※1 測定には発光測定用のプレートリーダーが必要です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
296-83201	Mature BDNF ELISA Kit Wako	免疫化学用	96回用	69,000
298-83901	Mature BDNF ELISA Kit Wako, High Sensitive	免疫化学用	96回用	83,000

BDNF 抗体

検体中の mBDNF 及び proBDNF を特異的に認識する抗体です。ELISA や免疫沈降を用いた BDNF 研究にご利用いただけます。

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)	抗 proBDNF, モノクローナル抗体 (3C10H)
コード No.	017-28071	014-28081	019-28411
組成	50% グリセロール / PBS、0.05% アジ化ナトリウム	PBS、0.05% アジ化ナトリウム	PBS、0.05% 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)	ラベル記載 (初回製造ロット: 1.09mg/mL)
クローン No.	2D7	3C8	3C10H
抗原	ヒト全長 BDNF リコンビナント		合成ペプチド (KVRPN EENK DADLY)
免疫動物	マウス	マウス	マウス
抗体サブクラス	マウス IgG1・κ	マウス IgG2a・κ	IgG
種交差性	ヒト、マウス	ヒト、マウス	マウス
エピトープ	BDNF 135-182 a.a.	BDNF 171-182 a.a.	proBDNF 76-90 a.a.
アプリケーション	ELISA 1:100-1,000 免疫沈降 1:100-1,000	ELISA 1:100-1,000 免疫沈降 1:100-1,000	ELISA 1:100-10,000 免疫沈降 1 μg/mL

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
017-28071	Anti BDNF, Monoclonal Antibody (2D7)	免疫化学用	100 μL	50,000
014-28081	Anti BDNF, Monoclonal Antibody (3C8)	免疫化学用	100 μL	50,000
019-28411	Anti proBDNF, Monoclonal Antibody (3C10H) ^{※2}	免疫化学用	100 μL	50,000

※2 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おります。商業用途での使用には別途権利元とのライセンス契約が必要になります。

【参考文献】

Kojima, M., et al.: *Int J Mol Sci.*, **21**, 3984 (2020).

製品詳細及びアプリケーションデータは当社HPをご覧ください。



☐²…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。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

サクッと！ラクッと！核酸精製

Wako

固相抽出カラム Presep® DNA/RNA

Presep® DNA/RNAタイプAはオリゴヌクレオチドの前処理に適したシリカ系逆固相抽出カラムです。合成後の粗体をカラムにサンプルロードし、脱トリチル化や夾雑物の除去といった操作をすることで簡易精製が可能です。HPLC分取/分析、LC/MS分析の前処理にご利用下さい。

特長

- 高いサンプルロード量を実現
市販されている前処理カラムと比較して3～5倍量のサンプルロードが可能
- 優れた脱保護効率
- 高純度かつ高回収率の精製が可能



仕様

充てん量/容積	基材	カラムタイプ	カラムサイズ	オリゴ合成スケール
85mg/1mL	シリカ	シリンジ	5.5φ×57mm	～1μmol
255mg/3mL	シリカ	シリンジ	9.0φ×63mm	1μmol～3μmol

推奨固相抽出条件

抽出条件1

カラム：Presep® DNA/RNA Type A (85mg/1mL)
オリゴ合成スケール：～1μmolスケール

①コンディショニング

- ① Acetonitrile 0.5mL
- ② 100mg/mL NaCl aq. 1mL

②サンプルロード

Sample solution 1mL+100mg/mL NaCl aq. 1mL

③洗浄1

Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v) 1mL

④脱保護

2% TFA aq. 1mL

⑤洗浄2

Water 1mL

⑥溶出

Acetonitrile/Water/NH₄OH=50/50/0.5 (v/v/v)* 1mL

抽出条件2

カラム：Presep® DNA/RNA Type A (255mg/3mL)
オリゴ合成スケール：1～3μmolスケール

①コンディショニング

- ① Acetonitrile 1.5mL
- ② 100mg/mL NaCl aq. 3mL

②サンプルロード

Sample solution 3mL+100mg/mL NaCl aq. 3mL

③洗浄1

Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v) 3mL

④脱保護

2% TFA aq. 3mL

⑤洗浄2

Water 3mL

⑥溶出

Acetonitrile/Water/NH₄OH=50/50/0.5 (v/v/v)* 3mL

*50%アセトニトリル水溶液10mLに濃アンモニア水50μLを加えて調製する。

アプリケーション

DMT-ON DNA 22mer, All PO (1μmol) のType A (85mg/1mL) による固相抽出

固相抽出条件

前記、抽出条件1
各社カラム情報

No.	評価サンプル	基材	充てん量/容積
①	当社 Type A	シリカ	85mg/1mL
②	A社	ポリマー	50mg/1mL
③	B社	ポリマー	50mg/1mL

試料溶液の準備

DMT-ON DNA 22mer, All PO合成後、65℃で1時間、0.5mLのAMA(濃アンモニア水/メチルアミン)溶液を用いてDMT-ON体を固相担体から切り出し、超純水で倍量に希釈し1mLとした溶液を試料溶液(Sample Solution)とする。

HPLC条件及び分離比較

Column : Wakosil® 5C18 4.6φ×150mm
Eluent : A) 100mmol/L TEAA aq.
 : B) Acetonitrile

Gradient : 0-5min. B=5%, 5-45min. B=5-30%, 45-50min. B=100%, 50-60min. B=5%

Flow Rate : 1.0mL/min. at 30℃

Inj. Vol. : 1μL

結果

各社カラムの分離能比較

①と②③は同体積の充てん量で比較しています。



～1μmolスケールの範囲で、サンプルのロード量に関係なく同様の分離・精製挙動を示します。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 290-36691	Presep® DNA/RNA Type A (85mg/1mL)	核酸合成用	20個	14,000
NEW 296-36693	Presep® DNA/RNA Type A (85mg/1mL)	核酸合成用	50個	35,000
NEW 290-36711	Presep® DNA/RNA Type A (255mg/3mL)	核酸合成用	20個	25,000
NEW 296-36713	Presep® DNA/RNA Type A (255mg/3mL)	核酸合成用	50個	60,000

ラインアップを拡充

有機けい素化合物

Wako

有機けい素化合物は、有機と無機の両方の性質をもつ天然には存在しない化合物群です。その代表的な材料であるシリコンは、耐熱性、耐寒性、耐薬品性などに優れた高分子であるため、「魔法の砂」と称され、今日までさまざまな産業分野で応用されています。有機けい素化合物は、構造と使用用途によってシリル化剤とシランカップリング剤の2つに分けることができます。

■シリル化剤

有機物質や無機物質の活性水素にけい素残基を導入する反応剤であり、種類としてはクロロシラン、シリルアミン、シリルアミドなどがあります。主な用途としては、有機合成における官能基の保護、GC分析における揮発性、熱安定性を付与するための誘導体化などが挙げられます。

■シランカップリング剤

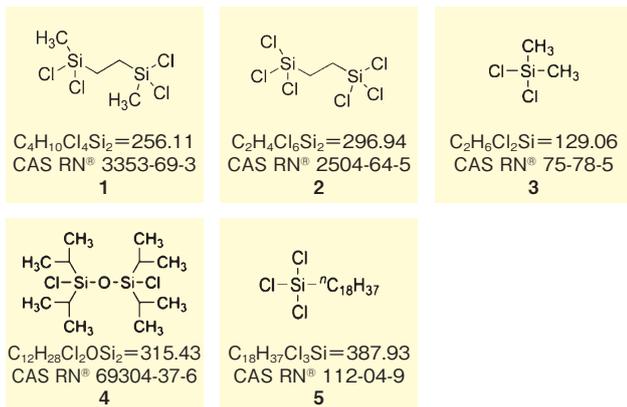
シランカップリング剤は、1分子中に無機質と反応する加水分解性基と有機質と反応する有機官能基を有することを特長としています。主な用途としては、無機質と有機質両方への反応性を利用した無機質-有機質の界面の改良(接着剤、塗料など)、及び材料の改質が挙げられます。

当社では、シリル化剤やシランカップリング剤として需要が高いシラン化合物を新たにラインアップしました。研究・開発にぜひご利用下さい。

特長

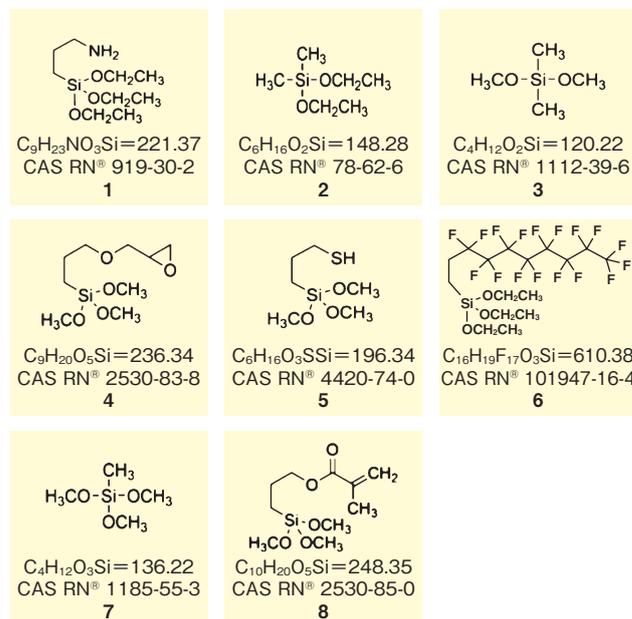
- さまざまな用途に合わせた有機けい素化合物をラインアップ
- 高品質

シリル化剤 (クロロシラン)



No.	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW	1	027-19601 1,2-Bis(methyldichlorosilyl)ethane <small>Ref. ④</small>	有機合成用	50g	35,000
NEW	2	024-19611 020-19613 1,2-Bis(trichlorosilyl)ethane <small>Ref. ④</small>	有機合成用	10g 50g	15,000 40,000
NEW	3	041-34741 043-34745 Dichlorodimethylsilane <small>④</small>	有機合成用	100mL 500mL	4,500 14,500
NEW	4	043-34681 041-34682 1,3-Dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane <small>④</small>	有機合成用	5g 25g	11,000 32,000
NEW	5	206-21282 208-21281 Trichlorooctadecylsilane <small>④</small>	有機合成用	25g 100g	5,500 17,500

シランカップリング剤



No.	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW	1	015-28251 017-28255 3-Aminopropyltriethoxysilane <small>④</small>	和光特級	100g 500g	7,000 16,000
NEW	2	040-34711 Diethoxydimethylsilane <small>④</small>	有機合成用	250g	10,500
NEW	3	043-34701 045-34705 Dimethoxydimethylsilane <small>④</small>	和光特級	100mL 500mL	7,000 13,500
NEW	4	078-06821 070-06825 3-Glycidyloxypropyltrimethoxysilane <small>④</small>	和光特級	100g 500g	7,500 17,000
NEW	5	138-19141 130-19145 (3-Mercaptopropyl)trimethoxysilane <small>④</small>	有機合成用	100g 500g	9,500 28,000
NEW	6	169-28981 167-28982 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluorodecyltriethoxysilane <small>④</small>	有機合成用	5g 25g	12,500 43,000
NEW	7	202-21245 Trimethoxymethylsilane <small>④</small>	和光特級	500mL	10,500
NEW	8	202-21201 204-21205 3-(Trimethoxysilyl)propyl Methacrylate <small>④</small>	和光特級	100g 500g	7,000 17,500

その他の有機けい素化合物は、当社 HP をご覧下さい。
 試薬事業トップ→合成・材料→反応剤→けい素、けい素入り
 反応剤→有機けい素化合物
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02206.html>

Ref. ④…2~10℃保存 F…-20℃保存 ④…-80℃保存 ④…-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、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

有機フッ素化合物の分析に！

PFCs(PFOS, PFOA, PFHxS)試験用試薬

Wako

有機フッ素化合物 (PFCs) は環境中で分解されにくく、高い蓄積性も有するため、POPs条約を始めとしたさまざまな規制の対象となっています。国内では、2020年4月1日にPFOS・PFOAの水道水質規制における位置づけが「要検討項目」から「水質管理目標設定項目」に変更され、暫定目標値が適用されました。また、2021年4月よりPFHxSが要検討項目に追加されました。当社ではPFCs分析に使用できる分析カラム、溶媒、標準品を取揃えています。この度、水質管理目標設定項目・要検討項目で測定対象となっているPFHxS、PFOS、PFOAの混合標準液とLC-MS法の内部標準液としてご使用いただける¹³C標識体の混合標準液を発売しました。

※第一種特定化学物質を含む製品はご購入の際に「用途確認証」が必要となります。

混合標準液・混合内部標準液

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
169-29123	3 PFCs Internal Standards Mixture Solution (PFHxS- ¹³ C ₆ , PFOS- ¹³ C ₈ , PFOA- ¹³ C ₈ each 2μg/mL Methanol Solution)*	水質試験用	1mL	照会
163-29121	3 PFCs Internal Standards Mixture Solution (PFHxS- ¹³ C ₆ , PFOS- ¹³ C ₈ , PFOA- ¹³ C ₈ each 2μg/mL Methanol Solution)*	水質試験用	1mL×5A	照会
162-29071	3 PFCs Mixture Standard Solution (PFHxS, PFOS, PFOA each 2μg/mL Methanol Solution)*	水質試験用	1mL×5A	30,000

*直鎖化合物の濃度値が明確な標準液です。

標準品

コード No.	品名	規格/メーカー	容量	希望納入価格 (円)
168-28951	Perfluorohexanesulfonic Acid Potassium Salt*	環境分析用	100mg	13,000
518-28833	Perfluorooctane Sulfonic Acid (100μg/mL in MeOH)	AccuStandard Inc.	1mL	9,800
161-28941	Perfluorooctanoic Acid Standard*	環境分析用	100mg	13,000

*直鎖化合物の含量が明確な標準品です。

安定同位体標識化合物

コード No.	品名	メーカー	容量	希望納入価格 (円)
552-40251	Potassium Perfluoro-1-hexanesulfonate (¹³ C ₆ , 99%), 50μg/mL in Methanol	Cambridge Isotope Laboratories, Inc.	1.2mL	149,000
550-37621	Perfluorooctanesulfonate (PFOS), Sodium Salt (¹³ C ₈ , 99%), 50μg/mL in Methanol	Cambridge Isotope Laboratories, Inc.	1.2mL	143,000
517-28901	Perfluorooctanoic Acid (PFOA), (¹³ C ₈ , 99%), 50μg/mL in Methanol	Cambridge Isotope Laboratories, Inc.	1.2mL	149,000

Ref: 2~10℃保存 E: -20℃保存 S: -80℃保存 H: -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、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

前処理カラム

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
291-33441	Presep® PFC-II (60mg/3mL)	試料前処理用	10本×10	55,000
296-32651	Presep® -C Agri (Short)	試料前処理用	10個×5	39,000

「Presep® PFC-II」は、シリンジ型、「Presep® -C Agri (Short)」はコマ型の固相抽出カラムです。どちらも2020年3月30日改訂の水質管理目標設定項目の検査方法を参考にしたPFOS、PFOAの添加回収試験において、良好な結果が得られています。また「Presep® PFC-II」は、PFOS、PFOA、PFHxSを含むPFCs 6成分を良好に回収することができます。

溶媒

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
011-22251	Acetonitrile	PFOS・PFOA分析用	1L	6,250
130-15941	Methanol	PFOS・PFOA分析用	1L	3,520
216-01361	Ultrapure Water	PFOS・PFOA分析用	1L	2,600
212-01363			3L	7,350

PFOS・PFOA分析適合性試験において、溶媒中のPFOS、PFOAが基準値以下であることを保証した溶媒です。

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→水質→環境水・排水→PFCs (PFOS, PFOA, PFHxS) 分析用試薬

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00353.html>

品目追加

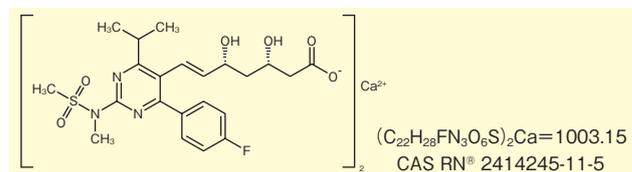
局方一般試験法用試薬

Wako

当社では、局方試験にご使用いただける試薬を多数取揃えています。この度、下記品目を新たに発売しました。

ロスバスタチンカルシウム鏡像異性体

第十八改正日本薬局方 一般試験法 試薬・試液に新規収載されたロスバスタチンカルシウム鏡像異性体としてご使用いただけます。ロスバスタチンカルシウムのシステム適合性試験に使用されます。



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
183-03581	Rosuvastatin Calcium Enantiomer	局方一般試験法用	25mg	150,000

上記以外にも局方一般試験法用製品を取揃えています。

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→医薬品品質試験・局方試験→その他局方対応試薬 (試薬・試液)→日本薬局方一般試験法 試薬・試液 適合試薬

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00689.html>

品目追加

機能性成分分析用標準品

Wako

機能性表示食品のガイドラインでは「機能性関与成分とは特定の保健の目的に資する成分と定義され、定性確認及び定量確認が可能な成分である。」とされています*1。

近年、食品の機能性成分に対して成分基原や含量を正確に定性・定量する意識が高まってきています。当社では、機能性成分の定性・定量にご使用いただける標準品を取揃えています。この度、下記品目を新たに発売しました。

*1 消費者庁HP (https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/assets/foods_with_function_claims_210322_0002.pdf(2022年4月14日閲覧))より

コード No.	品名 ^{※2}	規格	容量	希望納入価格(円)	主な試験対象となる機能性成分
031-25891	Cyanidin 3-Glucoside Chloride Standard ^{EF}	食品分析用	20mg	照会	ビルベリー由来アントシアニン
087-10621	3-Hydroxy-3-methylbutyric Acid Calcium Salt Standard ^{Ref}	食品分析用	100mg	照会	HMBカルシウム
163-29001	Procyanidin B1 Standard ^{EF}	食品分析用	20mg	照会	松樹皮由来プロシアニン
165-28961	Procyanidin B2 Standard ^{EF}	食品分析用	20mg	照会	りんご由来プロシアニン
160-29011	Procyanidin B3 Standard ^{EF}	食品分析用	20mg	照会	松樹皮由来プロシアニン
209-21331	Tectoridin Standard ^{Ref}	食品分析用	50mg	照会	葛の花由来イソフラボン
205-21311	L-Theanine Standard ^{Ref}	食品分析用	100mg	16,000	L-テアニン
203-21351	Tiliroside Standard ^{Ref}	食品分析用	50mg	55,000	ローズヒップ由来ティロソサイド

*2 製品の由来は「主な試験対象となる機能性成分」の項目に記載の由来植物とは異なる場合があります(由来を保証する製品ではありません)。

その他標準品・測定用キットも取揃えています。詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→食品・栄養・機能性成分

https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/analysis/nutrition_functionality/index.html

PBT 物質の規制が開始されました!

TSCA 試験用試薬

Wako

2021年2月に米国環境保護庁(EPA)が有害物質規制法(Toxic Substances Control Act: TSCA)第6条(h)を発行しました。TSCAは、人の健康または環境にEPAが所管する有害な化学物質が及ぼすリスクを防止することを目的

とした法律です。第6条(h)では、難分解性、高蓄積性、毒性物質(PBT物質)について迅速に規制化を図ることを定めており、当該物質を含有する製品の製造、加工及び商業的流通が制限されています。日本においても、米国に製品を輸出する場合に当該規制物質が含まれていないことを確認する必要があります。

この度、当社ではTSCA試験に使用できるペンタクロロチオフェノール標準品を発売しました。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)	規制物質
168-29051	Pentachlorothiophenol Standard ^{Ref}	環境分析用	100mg	15,000	ペンタクロロチオフェノール(PCTP)

関連製品

メーカーコード	品名	メーカー	容量	希望納入価格(円)	規制物質
FRS-009S	FR-300BA, 100µg/mL in Toluene [*] ^{国1番1}	AccuStandard Inc.	1mL	6,700	デカブロモジフェニルエーテル(DecaBDE)
M-502-36N	Hexachlorobutadiene [*] ^{国1番1}	AccuStandard Inc.	1g	8,900	ヘキサクロロ-1,3-ブタジエン(HCBD)

*第一種特定化学物質を含む製品をご購入の際は「用途確認証」が必要となります。

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→環境→TSCA, RoHS II 規制対応→有害物質規制法(TSCA)試験用試薬

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03001.html>

リニューアル!!

水銀・塩化水銀(II)

Wako

JIS K8572「水銀」、JIS K8139「塩化水銀(II)」について、2022年1月20日に廃止となりました。

これに伴い、「試薬特級」から「和光特級」へ製品を切り替えます。

試薬特級品につきましては、現在庫をもって販売終了とさせていただきます。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
132-19242	Mercury ^{国-II}	和光特級	25g	2,900
134-19241			100g	4,900
136-19245			500g	12,000
137-19231	Mercury(II) Chloride ^{国-II}	和光特級	5g	2,500
135-19232			25g	4,100
133-19233			100g	12,000
139-19235			500g	44,000

詳細は当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0113-1924.html>

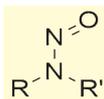
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0113-1923.html>

医薬品の不純物分析に！

ニトロソアミン類混合標準液

Wako

ニトロソアミン類は、アミン窒素上の水素がニトロソ基に置換された構造を持つ化合物群で、一部の化合物は発がん性を持つことが知られています。最近では、サルタン系、ラチニジン系医薬品からニトロソアミン類が検出され回収される事案があり、全医薬品業界でニトロソアミンの混入リスク評価が行われています。国内では厚生労働省より、医薬品中のニトロソアミン類について、令和5年4月30日までに混入リスクを評価する自主点検が通達されています。



この度、欧州医薬品庁（EMA）や国内の自主点検の規制対象となっているニトロソアミン類の混合標準液を発売しました。

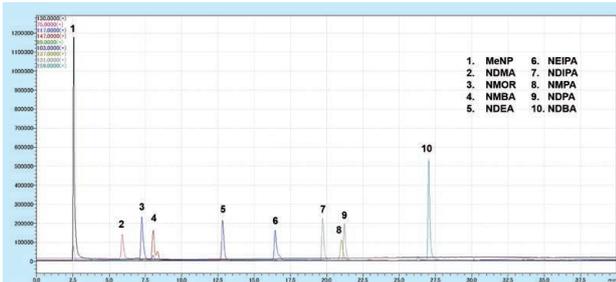
混合成分

成分名	略号	成分名	略号
<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butylamine	NDBA	<i>N</i> -Nitrosoethylisopropylamine	NIPEA, NEIPA
<i>N</i> -Nitrosodiethylamine	NDEA	<i>N</i> -Nitrosomethylaminobutyric Acid	NMBA
<i>N</i> -Nitrosodiisopropylamine	NDIPA	<i>N</i> -Nitrosomethylphenylamine	NMPA
<i>N</i> -Nitrosodimethylamine	NDMA	<i>N</i> -Nitroso- <i>N'</i> -methylpiperazine	MeNP
<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -propylamine	NDPA	<i>N</i> -Nitrosomorpholine	NMOR

データ

測定例

LC/MS



[HPLC]

Column : Wakopak® Ultra C18-3 4.6 × 150mm
 Column temperature : 40°C
 Eluent : A) 0.1vol% HCOOH in H₂O
 B) 0.1vol% HCOOH in CH₃OH

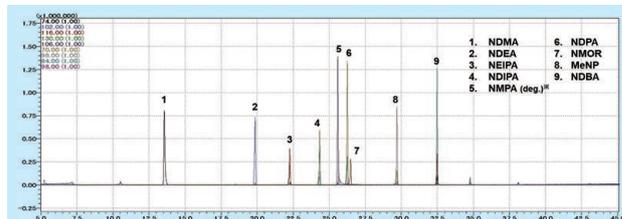
Gradient	Time (min.)	B conc. (%)
	0-30	10-95
	30-40	95

Flow rate : 0.5mL/min.

[MS]

Ionization : ESI
 Mode : SIM

GC/MS



[GC]

Column : DB-624UI 0.14μm, 0.25mm × 30m
 Column temperature : 40°C (5min.) → 5°C /min. → 260°C (11min.)
 Injection temperature : 260°C
 Carrier gas : He 1.3mL/min.
 Splitless : 1min.

[MS]

Ionization : EI
 Interface temperature : 250°C

※ NMPA は熱条件下で分解しやすいため¹⁾、本分析条件では分解物として検出されます。

※ NMBA は GC/MS においてほとんど検出されません。

[参考文献]

1) Mutsuga, M. et al. : *Am. J. Anal. Chem.*, 4, 277 (2013).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
145-10051	10 Nitrosamines Mixture Standard Solution (each 2μg/mL Methanol Solution)	クロマトグラフ用	1mL×5A	照会

関連製品

標準品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
149-09961	<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butylamine Standard [NDBA]	クロマトグラフ用	100mg	15,000
141-09921	<i>N</i> -Nitrosodiethylamine Standard [NDEA]	クロマトグラフ用	100mg	7,000
145-09941	<i>N</i> -Nitrosodiisopropylamine Standard [NDIPA]	クロマトグラフ用	50mg	20,000
147-03781	<i>N</i> -Nitrosodimethylamine Standard [NDMA]	ガスクロマトグラフ用	1g	4,200
140-09991	<i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -propylamine Standard [NDPA]	クロマトグラフ用	100mg	7,500
142-09951	<i>N</i> -Nitrosoethylisopropylamine Standard [NIPEA, NEIPA]	クロマトグラフ用	50mg	20,000
146-09971	<i>N</i> -Nitrosomethylaminobutyric Acid Standard [NMBA]	クロマトグラフ用	50mg	20,000
140-10001	<i>N</i> -Nitrosomethylethylamine Standard [NEMA]	クロマトグラフ用	50mg	25,000
148-09931	<i>N</i> -Nitrosomethylphenylamine Standard [NMPA]	クロマトグラフ用	50mg	15,000
143-09981	<i>N</i> -Nitroso- <i>N'</i> -methylpiperazine Standard [MeNP]	クロマトグラフ用	50mg	20,000
141-10031	<i>N</i> -Nitrosomorpholine Standard [NMOR]	クロマトグラフ用	100mg	15,000
147-10011	<i>N</i> -Nitrosodiethylamine- <i>d</i> ₁₀ Standard [NDEA- <i>d</i> ₁₀]	クロマトグラフ用	50mg	52,000
144-10021	<i>N</i> -Nitrosodimethylamine- <i>d</i> ₆ Standard [NDMA- <i>d</i> ₆]	クロマトグラフ用	100mg	73,000

詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→医薬品 製造・品質管理→医薬品品質試験・局方試験→有機不純物(ニトロソアミン類等)→ニトロソアミン類
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02128.html>

Ref...2 ~ 10°C 保存 F...20°C 保存 30...80°C 保存 150...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、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社 HP をご参照下さい。

追加品目のお知らせ

ポジティブリスト関連農薬・動物用医薬品標準品



当社では、ポジティブリスト制度の対象となる農薬・動物用医薬品の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。

農薬標準品

- チアジニル代謝産物E標準品
- トリアファモン標準品

動物用医薬品

- モランテル代謝産物A標準品

	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW	204-21261	Tiadinil Metabolite E Standard ^{Ref}	残留農薬試験用	50mg	35,000
NEW	206-21221	Triafamone Standard ^{Ref}	残留農薬試験用	50mg	35,000
NEW	131-19251	Morantel Metabolite A Standard ^F ^固	ガスクロマトグラフ用	100mg	15,000

随時、当社 HP のリストに発売品目を追加・更新しています。詳細は当社 HP をご覧下さい。
試薬事業トップ→分析→残留農薬・動物用医薬品→標準品→残留農薬・動物用医薬品試験用標準品
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01942.html>

欲しい混合標準液がすぐに見つかる！

農薬・動物用医薬品混合標準液検索

農薬・動物用医薬品混合標準液検索は、当社の約250種類の農薬・動物用医薬品混合標準液を「成分名」及び「CAS RN[®]」から検索することができます。検索結果には製品の他にも、当社推奨カラムや関連する公定法へのリンクも掲載しています。

一斉分析の際の混合標準液の選定に是非ご活用下さい。

POINT!

- 「成分名で探す」または「CAS RN[®]で探す」から「検索キーワード」を設定し、検索できます。
※「成分一覧から探す」では、表示されるキーワード一覧からの一括登録が可能です。
- 検索結果には、下記の情報が表示されます。
 - 成分名①のリンクをクリック→単品標準品のページへ移動
 - 当社推奨の分析カラム②のリンクをクリック→製品詳細ページへ移動
 - 公定試験法③のリンクをクリック→試験法のページへ移動

検索結果：43 件 20件 50件 1 2 3 4 >

混合標準液

> **農薬混合標準液 PL-5-1 (各20μg/mlアセトン溶液)**
Pesticide Mixture Standard Solution PL-5-1 (each 20μg/ml Acetone Solution)

①	成分	成分 (英名)	CAS RN [®]	成分別名	成分別名 (英名)
	EPN アクリナトリン アセトクロール イソキサチオン イソプロカルブ イプロベンホス 2, 4-ジクロロ-2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)アセトアニリド エスプロカルブ エトフェンプロックス カスサホス クロルプロファミ シクロシメット シメタメトリン シメチルビンホス (Z体) シメトリン ソキサミド ターバシル テトラコナゾール テニルクロール トリシクラゾール トリアホス ビフェノックス ピラフルフェンエチル (E)-ピリフェノックス ピリメタニル フェノチオカルブ フェンスルホチオン フルチアセトメチル フルミクロラックベンチル プロチオホス プロバクロール プロメトリン プロモホス ペナラキシル ペンフレゼート ホサロン メブロニル				
②	推奨カラム	> 製品名が表示されます。 > 製品名が表示されます。			
③	公定試験法	> ○○○○○○○○○○○○○○○○○ > ○○○○○○○○○○○○○○○○○			

詳細は当社HPをご覧下さい。
試薬事業トップ→分析→農薬・動物用医薬品混合標準液検索バナー
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/search/pesticides.html>

^{Ref}…2～10℃保存 ^F…20℃保存 ^固…80℃保存 ^液…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、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

線維化症の研究に！

CTGF(全長)ELISA キットワコー

CTGF(全長+N末領域)ELISA キットワコー

Wako

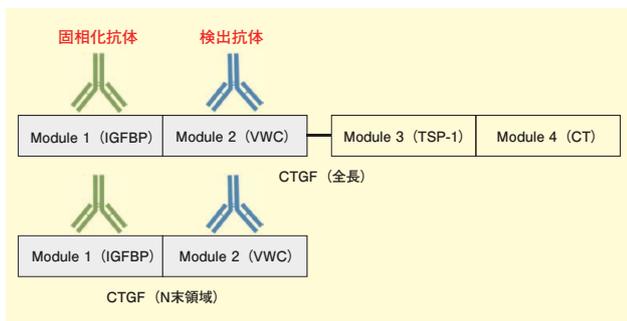
CTGF (Connective Tissue Growth Factor) は、臍静脈と血管内皮細胞から産生される約38kDaの分泌タンパク質です。CTGFはModule 1-4の4つの部位から成り、Module 1はIGF結合ドメイン、Module 2はVWCドメイン、Module 3はTSP-1ドメイン、Module 4はCTドメインと呼ばれ、それぞれのドメインに異なる因子が結合します。軟骨細胞の増殖と分化、細胞間接着に関与することが知られているほか、組織の線維化の主要因子としても知られており、各種線維化症のマーカー候補として報告されています。

一方、血中のCTGFはC末領域が切れたN末領域が存在すると報告されており、採血の際に血小板由来の全長CTGFと混ざって血中の正確なN末領域CTGF量が測定できない問題点がありました¹⁾。N末領域のCTGFは肺線維化症のバイオマーカー候補になると報告されています²⁾。

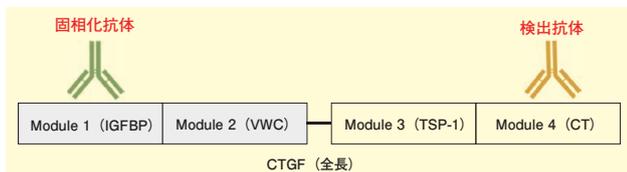
当社では、CTGF (全長) を検出するELISAキット及び、CTGF (全長) とCTGF (N末領域) を検出するELISAキットを発売しました。これら2種類のELISAを使用し、測定値を引き算することで血中N末領域のCTGFを正確に測定することが可能です¹⁾。

■各キットに使用している抗体と検出対象

CTGF (全長+N末領域) ELISAキットワコー：キット付属の抗体でModule 1及びModule 2を認識し、全長及びN末領域のCTGFを検出。



CTGF (全長) ELISAキットワコー：キット付属の抗体でModule 1及びModule 4を認識し、全長のCTGFを検出。



■CTGF (N末領域) 濃度の算出方法

CTGF (N末領域) 濃度を求める場合、CTGF (全長+N末領域) キットワコーの測定値からCTGF (全長) キットワコーの測定値を差し引くことで算出可能です。

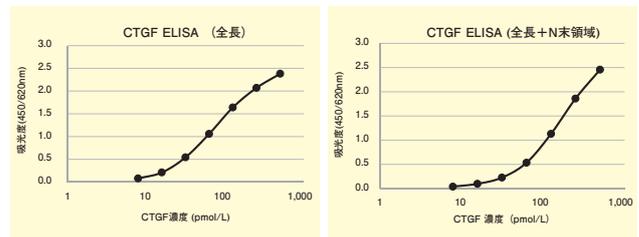
計算式：[CTGF (N末領域) 値 (pmol/L)] = [CTGF (全長+N末領域) 値 (pmol/L)] - [CTGF (全長) 値 (pmol/L)]

性能

品名	CTGF(全長)ELISA キットワコー	CTGF (全長+N末領域) ELISA キットワコー
コードNo.	290-84701	292-84901
測定対象	CTGF(全長)	CTGF(全長)及びCTGF(N末領域)
検体	ヒト血清、ヒト血漿 (EDTA)	
検量線範囲	7.81 ~ 500pmol/L	
必要検体量	ヒト血清：5µL ヒト血漿 (EDTA)：10µL	
測定時間	2時間 50分	
検出法	発色系	

データ

■標準曲線 (例)



【参考文献】

- Miyazaki, O. *et al.* : *Ann. Clin. Biochem.*, **47**, 205 (2010).
- Kono, M. *et al.* : *Clin. Chim. Acta*, **412**, 2211 (2011).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
290-84701	CTGF (Full) ELISA Kit Wako	Ref	免疫化学用 96回用	98,000
292-84901	CTGF (Full+N-terminal region) ELISA Kit Wako	Ref	免疫化学用 96回用	98,000

関連商品

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
抗CTGF抗体				
018-27423	Anti CTGF Module1, Monoclonal Antibody (30D2)	Ref	免疫化学用 50µL	45,000
015-27433	Anti CTGF Module2, Monoclonal Antibody (2-3)	Ref	免疫化学用 50µL	45,000
012-27443	Anti CTGF Module3, Monoclonal Antibody (3-54)	Ref	免疫化学用 50µL	45,000
019-27453	Anti CTGF Module4, Monoclonal Antibody (4-69)	Ref	免疫化学用 50µL	45,000
CTGF, ヒト, 組換え体				
036-19471	CTGF, Human, recombinant	Ref	細胞生物学用 20µg	41,900
033-19481	CTGFL (WISP-2/CCN5), Human, recombinant	Ref	細胞生物学用 20µg	41,900

Ref: 2~10℃保存 F: -20℃保存 S: -80℃保存 H: -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、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

富士フイルムワコーシバヤギ株式会社

マウス血清、血漿、尿中のMCP-1を LBIS 短時間・微量検体・高感度で測定可能

レビス® Mouse MCP-1 (CCL-2) ELISA Kit

富士フイルムワコーシバヤギ株式会社のレビス® サイトカインELISAキットシリーズに新たにMouse MCP-1が追加されました。既存品では感度が得られず測定できなかった正常検体及び低濃度検体を高感度に再現性良く測定可能です。

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は、125 アミノ酸 (マウス) から成るCCケモカインファミリーに属するケモカインで、単球・マクロファージに対する走化作用を有しています。MCP-1は他の多くのケモカインと同様にTNF- α やIL-1などの炎症性刺激により発現が誘導されます。また、MCP-1は炎症性メディエーターとして、単球・マクロファージなどの免疫担当細胞からだけでなく、血管内皮細胞、線維芽細胞、尿管上皮細胞、平滑筋細胞などの多くの細胞から分泌されます。

MCP-1とその受容体Chemokine motif receptor 2 (CCR2) は、炎症領域に単球・マクロファージを動員することで炎症を遷延化させることから、慢性炎症性疾患に関与すると考えられています。MCP-1は炎症性マクロファージを肥満の脂肪細胞に浸潤させることで、炎症の促進を介してインスリン抵抗性の発症に深く関与しています。これらの知見から、MCP-1はメタボリックシンドロームなどの分子機構と病態の解明研究で注目されています。

特長

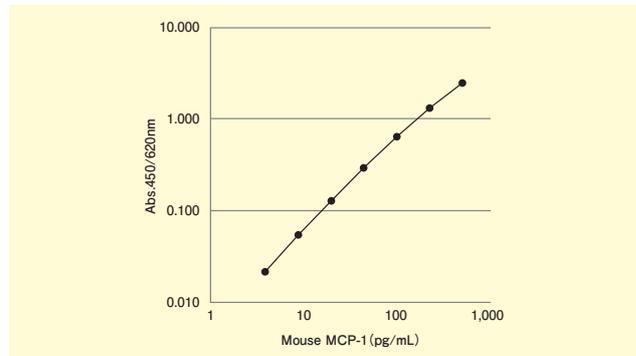
- カルタヘナ法非該当 (バキュロウイルス不含)
- 微量な検体で測定可能
- 短時間で測定可能 (全反応時間: 3時間50分)
- 高い精度と再現性

性能

- 検体: マウス血清、血漿 (ヘパリン/EDTA)、尿
- 検体量: 50 μ L
- 測定範囲: 3.85 ~ 500pg/mL (標準曲線範囲)
- アッセイ内変動 (5重測定, 2検体): 平均C.V.値: 15%未満
- アッセイ間変動 (3重測定, 3検体, 4日間): 平均C.V.値: 15%未満

データ

標準曲線 (例)



キット内容

- 抗体固相化96ウェルプレート 1枚
- 標準品 (凍結乾燥) 1本
- 緩衝液 60mL \times 1本
- ビオチン結合抗体 (凍結乾燥) 1本
- ペルオキシダーゼ・アビジン結合物 100 μ L \times 1本
- 発色液 (TMB) 12mL \times 1本
- 反応停止液 12mL \times 1本
- 濃縮洗浄液 (10 \times) 100mL \times 1本

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
637-54101	AKMMCP1-011	LBIS Mouse MCP-1 ELISA Kit	96回用	58,000

関連製品

レビス® ELISA Kitサイトカインシリーズ

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
マウス検体測定用				
630-44701	AKMIFNG-011	LBIS Mouse IFN- γ ELISA Kit	96回用	58,000
638-40841	AKMIL12-011	LBIS Mouse IL-12 ELISA Kit	96回用	58,000
637-44711	AKMIL17-011	LBIS Mouse IL-17A ELISA Kit	96回用	58,000
634-44721	AKMTNFA-011	LBIS Mouse TNF- α ELISA Kit	96回用	58,000
ヒト検体測定用				
631-47891	AKH-IFNG	LBIS Human IFN- γ ELISA Kit	96回用	70,000
635-42311	AKH-IL6	LBIS Human IL-6 ELISA Kit	96回用	70,000
632-42321	AKH-IL8	LBIS Human IL-8 ELISA Kit	96回用	70,000
638-53411	AKH-MCP1	LBIS Human MCP-1 ELISA Kit	96回用	70,000
639-42331	AKH-TNFA	LBIS Human TNF- α ELISA Kit	96回用	70,000
631-40831	AKH-VEGF	LBIS Human VEGF ELISA Kit	96回用	58,000

詳細は、当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→ライフサイエンス→免疫/炎症→ELISA/アッセイキット (免疫/炎症)→サイトカインELISAキット
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00841.html>



バイオ医薬品の残留DNA検査に

QCdetect™ 残留DNA検出キット, CHO細胞用

Wako

本品は、CHO細胞由来微量ゲノムDNAの検出・定量に最適化したqPCRキットです。

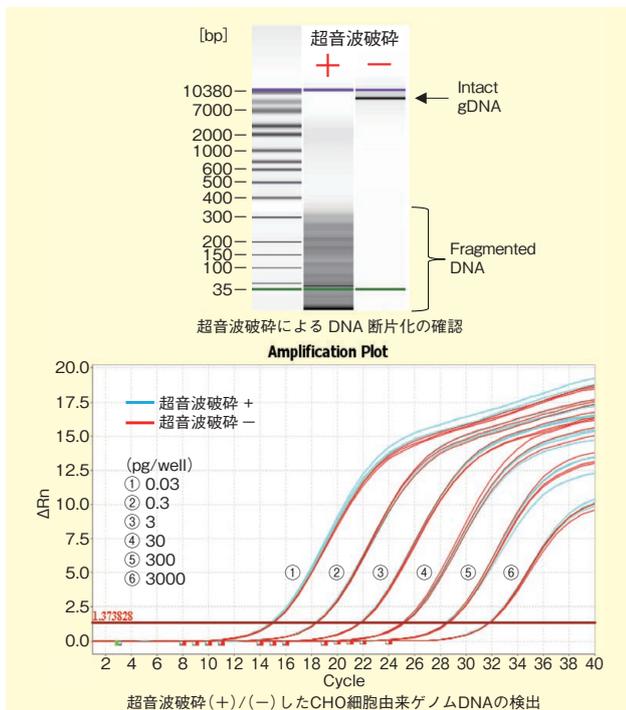
当社のDNA Extractor® Kitと組み合わせることで、検体中にごく微量に存在するDNAを効率よく回収し、qPCRによって検出及び定量することができます。

特長

- プレミックス化により事前の試薬調製不要
- Internal Control含有
- ゲノムDNAの高感度検出が可能
- 断片化ゲノムDNAの検出が可能
- PCRを阻害するサンプル中の残存タンパク質に対する高い抵抗性

データ

DNA断片の検出



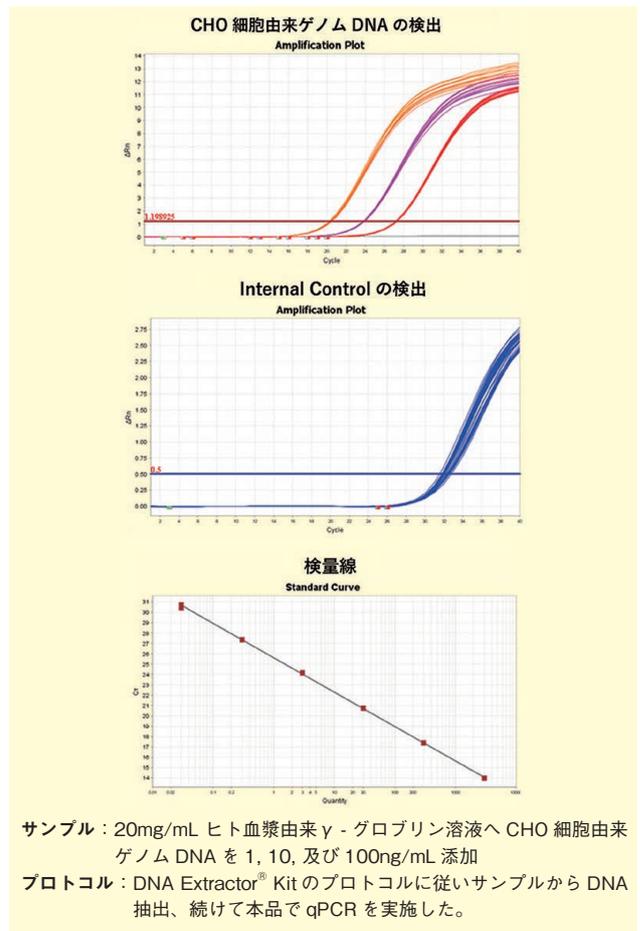
サンプル：超音波破碎したCHO細胞由来ゲノムDNAを滅菌蒸留水で希釈
 プロトコル：本品でqPCR法を実施 [Assay (well) あたりのゲノムDNAの量：0.03～3,000pg]

断片化したCHO細胞由来ゲノムDNAを検出できるかを調べるため、CHO細胞由来ゲノムDNAを超音波破碎で断片化し、本品で検出した。

断片化したゲノムDNAもIntactゲノムDNAと同様の感度で検出できた。また、低濃度のゲノムDNAであっても検出感度の低下は見られなかった。

DNA抽出キットと組合せたCHO細胞由来ゲノムDNA添加回収効率

ゲノムDNA添加量	1ng/mL	10ng/mL	100ng/mL
検出系中のDNA量	1pg	10pg	100pg
回収率 (平均)	91.1%	94.3%	102.5%
SD	2.6	2.3	3.5
CV%	2.8%	2.4%	3.4%



DNA Extractor® Kitを使用してγ-グロブリンを含有するサンプルから核酸を抽出後、本品を使用してPCR法を行った結果、高精度・高回収率で核酸の抽出及び検出が可能であることが確認された。

キット内容

- 1×PCR Master Mix 1mL×2本
- CHO Control DNA, 30ng/μL 40μL×1本
- DNA Dilution Buffer (DDB) 10mL×1本

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
294-85201	QCdetect™ Residual DNA Detection Kit for CHO cells	遺伝子研究用	100回用	照会

関連製品

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
295-50201	DNA Extractor® Kit	遺伝子研究用	50回用	20,000

Ref...2～10℃保存 [E]...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。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
 掲載内容は、2022年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

1922年の化学を顧みて

京都薬科大学名誉教授 桜井 弘

今から100年前の1922年は、第一次世界大戦後4年が経ち、世界的には落ち着きを取りもどした年であったが、大戦後景気が去り不景気感が漂い始めるとともに、ヨーロッパでは社会の構造が変化し始めた。4月ヨシフ・スターリンがロシア共産党書記長に就任、6月英国、フランス、イタリア、米国、カナダ、中国と日本がシベリア出兵、10月イタリアのファシスト党がローマに進軍、ベニート・ムッソリーニが首相に就任、12月ソビエト連邦が成立など大きな動きがあった。しかし、科学の世界では、1月糖尿病患者にインスリンの投与実験が成功、8月東北帝国大学に金属材料研究所開設、11月英国で最初のラジオ放送開始、11月アルベルト・アインシュタインの来日など明るいニュースが見られた。

20世紀に入り、化学は人類のための不可欠な学問として考えられる時代になりつつあった。とりわけ1922年は人々の健康・医療につながる新物質の発見が続き、新しい分析技術の発明などがあり、すばらしい年であった。

ハーバード・マクリーン・エヴァンス Herbert McLean Evans (1882 ~ 1971)

カリフォルニア生まれのエヴァンス(写真1)は、外科医の父から医師への道を勧められたが、カリフォルニア大学バークリー校で人文科学を専攻する道を選択した。しかし、思い留まったのか、医学部へ進み、さらにメリーランドにあるジョンズ・ホップキンス大学で医学を学んだ。フランクリン・モール教授の下で解剖学を学び、副甲状腺への血管供給を研究し、著名な外科医であったウィリアム・ハルステッドと共著で論文を著わした。エヴァンスは、臨床よりも研究を好み、1908年に卒業する時には7報の論文を著わした。解剖学の准教授となったが、第一次世界大戦のため1915年にカリフォル

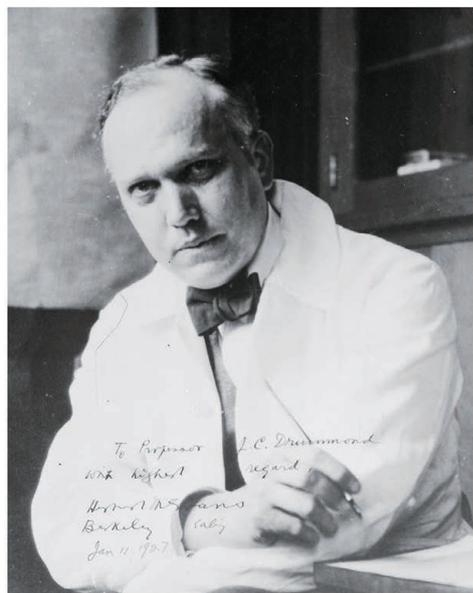
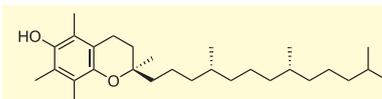


写真1. ハーバード・マクリーン・エヴァンス(左)とキャサリン・ビショップ(右)
引用元: https://en.wikipedia.org/wiki/Herbert_McLean_Evans (2022年3月2日閲覧)
https://en.wikipedia.org/wiki/Katharine_Bishop (2022年3月2日閲覧)

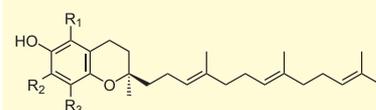
ニアに戻り、カリフォルニア大学バークリー校の解剖学教授となり、生涯をそこで過ごした。栄養学、内分泌学、発生学、組織学などの幅広い領域で研究を展開した。とりわけ、生殖周期や卵巣周期に深い興味を持ち、染色体数の提案や下垂体前葉から分泌されるヒト成長ホルモンの単離の研究もした。実験動物の成長や繁殖に関して抗不妊ビタミンの研究を展開していた1820年頃、アメリカ・アイオワ大学の生化学者ヘンリー・マティルらが、ラットを脱脂粉乳で飼育すると繁殖できなくなることを見つけていた。

一方、エヴァンスとジョンズ・ホップキンス大学からともに移ってきた解剖学者・内科医・教育者キャサリン・ビショップ(1889 ~ 1975)(写真1)は、1922年に脱脂粉乳にすでに知られていたビタミンを添加した合成飼料でラットを飼育しても繁殖抑制(不妊症)が現れるが、レタス、小麦麦芽や牧草のアルファルファを加えると回復することを発見した。このラットの生殖に必要な未知物質を、因子Xと名づ

けた。2年後の1924年、アメリカ・アーカンソー大学の農芸化学者バーネット・シュアは、ビタミンを発見順にアルファベット順に命名することを提案し、因子XはビタミンEと名付けられた。現在、ビタミンEの重要な生理活性の一つとして考えられている抗酸化作用は、H. S. オルコットとマティルによって1931年に発見された。1936年にはエヴァンスとオリバー・エマーソンは小麦胚芽油などから最も活性のあるビタミンEを単離しトコフェロールと命名した。化学名トコフェロールは、ギリシア語のtókos「誕生」とphérein「支えるまたは運ぶ、すなわち妊娠をもたらす」に由来し、それに



α-トコフェロール(ビタミンE)



トコトリエノール的一般式 (R₁, R₂, R₃=H またはCH₃)

アルコールを意味する olをつけて命名された。

余談であるが、青色蛍光を発するアゾ色素エヴァンスブルーは水溶性が高く、血漿アルブミンと強く結合する性質を利用して血液量や心拍出量の測定あるいは脳血管閥門の透過性の測定に用いられている。この色素は、ビタミンEの開拓者であるエヴァンスに因んで名づけられた。

ビタミンEの構造は、スイスの有機化学者パウル・カラーによる合成研究で1937年に完成した。その後、天然のビタミンEは4種（ α 、 β 、 γ 、 δ ）のトコフェロールと4種のコトリエノールの合計8種の抗酸化物質で構成されることがわかった。トコトリエノールはトコフェロールの生理活性をあわせ持ち、トコフェロールの約50倍の強い抗酸化力を持つといわれている。1956年までにすべての化学構造が明らかにされた。

エヴァンスは、若い頃は人文科学に憧れていたので、科学の歴史に強い関心を示し多数の書籍を収集していた。そのコレクションは、テキサス大学オースティン校のハリーランサムセンターに納められている^{1,2)}。

アレクサンダー・フレミング

Alexander Fleming
(1881 ~ 1955)

「偶然に幸運な予想外の発見をする才能」はセレンディピティーと言われ、これまで多くの科学的発見にセレンディピティーの存在が知られている。このセレンディピティーの中でもフレミングによる抗生物質ペニシリンの発見は、その頂点をなすものであろう。

フレミングは1881年スコットランドの田舎に生まれ、若い頃から苦労を重ねたが、兄の勧めでロンドン大学附属セント・メアリーズ病院医学部に入り、外科医になることを目指してい



写真2. アレクサンダー・フレミング（左）、ハワード・ウォルター・フローリー（中）とエルンスト・ボリス・チェイン（右）

引用元：https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming（2022年3月2日閲覧）
https://en.wikipedia.org/wiki/Howard_Florey（2022年3月2日閲覧）
https://en.wikipedia.org/wiki/Ernst_Chain（2022年3月2日閲覧）

た。卒業後、微生物学教授のアルムロース・ライトに薦められて微生物学を学び、1929年には教授となり、生涯この研究室で過ごした。

第一次世界大戦当時、戦場での負傷者の治療には消毒剤石炭酸（フェノール）に頼っていたが、フレミングは、この物質は細菌を殺すよりも細菌から体を守る白血球を死滅させるという益よりも害をもたらすことに気づいていた。1922年、黄色い細菌を研究していたころ、風邪を引いてくしゃみをしたとき、彼の鼻水や涙が偶然ペトリ皿に落ちた。翌日ペトリ皿を調べると、粘液の落ちた部分が透明になっていた。フレミングは、粘液には細菌を分解する能力があり、人の組織には無害な物質が含まれていると考えた。研究を進め、抗菌性物質は酵素の一種であることがわかり、溶菌性を表すlysisと酵素を表すenzymeに由来してリゾチーム lysozyme と名づけた。その後、卵白から大量にリゾチームを得た。1945年にニワトリの卵白からリゾチームが結晶化され、1965年にデヴィッド・チルトン・フィリップス（構造生物学のパイオニア）らにより酵素として初めて

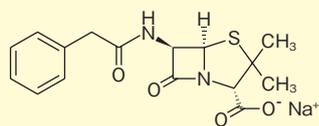
X線結晶構造解析により3次元構造が決定された。1922年のリゾチームの発見は、6年後の1928年のペニシリン発見へと導く重要な考え方を準備することとなった。

インフルエンザの研究をしていたフレミングは、培養していたブドウ球菌を入れたペトリ皿の蓋が開いていたため、そこに落ちて来たわずかな細菌の周りのみか透明に広がっていることを見つけた。リゾチーム発見の経験から、彼はこの細菌がブドウ球菌を死滅させる何かをつくっていると考えた。この細菌を分けて、ペニシリニウム（アオカビ）属のカビと認識し、この細菌が産生する世界最初の物質（後に抗生物質と命名された）をペニシリンと名づけた。

抗生物質antibioticsの名称は、抗生物質の一種ストレプトマイシンを発見したセルマン・ワクスマンが1942年のアメリカ細菌学会で、2種類の細菌が同じ場所に存在する時に生じる拮抗現象（antibiosis）について述べた際、「微生物が産生し、ほかの微生物の発育を阻害する物質」として用いたことによっている。

ペニシリンの実用化は、オックスフォード大学の病理学教授ハワード・ウォルター・フローリーと生化学者のエルスト・ボリス・チェインとの協力で進められ、発酵法による製造法が優れていることがわかった。ペニシリンの発見後しばらくして第二次世界大戦がはじまり、負傷者の治療のためペニシリンの大量生産が必要となったが、ここにもセレンディビティーが関わった。一つ目は、アメリカでトウモロコシの精製過程の副産物である抽出物をペニシリンの培地に加えるとカビの収量は約10倍になること、二つ目は、カビの改良種の開発に関わっていたメアリー・ハントという婦人によるカビの提供があり、このカビを使ってさらに収量は2倍となり、最終的には20倍となった。こうしてペニシリンは、世界を救うこととなった。フレミングの知性、鋭い観察眼と洞察力により、偉業が達成された。フレミング、フローリーとチェインの3人に(写真2)、1945年のノーベル医学生理学賞が授与された^{3,5)}。

ペニシリンの構造は、1945年にドロシー・ホジキン(1954年ノーベル化学賞)らによりX線結晶解析によって明らかにされた。それまでに知られていた天然有機化合物とは全く異なるβ-ラクタム環(四員環ラクタム)を持つ新規なものであった。



ペニシリン G (ベンジルペニシリン)

ヤロスラフ・ヘイロフスキー Jaroslav Heyrovský (1890 ~ 1967)

ヘイロフスキー(写真3)は、カレル・フェルディナンド大学(現在のカレル大学)法学部教授の子息として

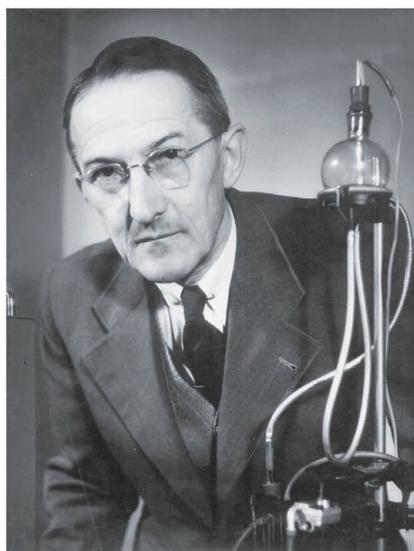


写真3. ヤロスラフ・ヘイロフスキー(左)と志方益三(右)

引用元：https://en.wikipedia.org/wiki/Jaroslav_Heyrovsk%C3%BD(2022年3月2日閲覧)
https://search.yahoo.co.jp/image/search?p=Shikata+Masuzo+wiki&aq=1&ei=UTF-8&fr=top_ga1_sa&ogq=(2022年3月2日閲覧)

チェコ共和国・プラハで生まれ、初等教育では特に数学や物理学に強い興味を覚えた。1909年にカレル大学の哲学部に入学したが、初年度に化学、物理学や数学のコースを選び、特に無機化学と物理学に深い興味を示した。厳格な父の許可を得て、1年後にロンドンに行きユニヴァーシティ・カレッジ・ロンドンに入学し1913年に卒業した。英国では、ウィリアム・ラムゼー、ウィリアム・ルイス、フレデリック・ジョージ・ドナンなどの講義に惹かれた。1913年にラムゼーが退職したあと、ヘイロフスキーはドナンの電気化学に関心を示すようになった。ドナンは彼にアルミニウムの電極電位を測定する研究テーマを与えたが、金属表面での酸化還元反応は複雑であり、研究は困難に直面した。そこでドナンは、アルミニウムアマルガムを使って、ガラスの毛細管からアマルガムを水溶液中に放出させるとどうなるかと示唆した。こうしてヘイロフスキーは、液体金属や毛細管電極を学ぶ機会を得た。この経験が、後の研究に大いに役立つこととなった。プラハに戻ったヘイロフスキーは、第一次世界大戦中は陸軍

病院で化学者やX線技師として働き、戦後の1918年にカレル大学から「アルミニウムの電子親和性」の研究でPhDを得て、1920年に物理化学の主任となり、翌年ロンドン大学からもD.Sc.を得た。

PhD審査の諮問の際に、実験物理学教授のB.クセラは、水銀の毛管現象についての質問をし、滴下水銀電極の有用性に議論を進展させ、毛細ガラス管を用いて滴下水銀電極を作成することを薦めた。ヘイロフスキーは1921年から電気毛管現象に関する研究を展開し、1922年2月に初めて水銀滴下電極を作成した。最初の論文はチェコで1922年に発表された。この技法は、新しい化学原理を生み出すポーラログラフの原点となった。当時、電流-電圧曲線を描くには1~2時間かかっていたが、しばらくして、東京大学農学部を卒業した志方益三が研究に加わり(写真3)、電流-電圧曲線を自動的に記録できる最初の装置を完成した。この時初めてポーラログラフという言葉が誕生した。数分で電流-電圧曲線が描けるようになった。ヘイロフスキーと志方の共著論文は、1925年に出

版された。

この発明には、ヘイロフスキーのすばらしい洞察力が隠されていた。ネルンストの式や熱力学第三法則でよく知られているドイツのヴァルター・H・ネルンストの研究室で電極を研究していたルートヴィヒ・ダニエルは、白金電極で水を電気分解するとき酸素分子が存在すると電流は増加し、それは酸素濃度に比例することを1897年に発見していた。この原理を用いて、生体組織や血液中の酸素濃度を測定する応用を試みたが成功せず、この発見はその後忘れ去られていた。しかしヘイロフスキーはこの発見を逆転して、電流を測定することにより酸素濃度を測定することを考えた。ここで滴水水銀電極が大いに役立った。この発想も、セレンディビティーと言えそうだ。

1922年4月にヘイロフスキーはカレル大学の物理化学の助教授に推薦され、1926年には教授となり研究を展開した。1928年、友人エミール・ペトロチュクとともに科学誌Collection of Czechoslovak Chemical Communicationsを創刊し、世界的に研究活動を進めた。彼のユニークな発明に対して、1959年のノーベル化学賞が授与された。ここには残念ながら、志方の名前はなかったが、ヘイロフスキーのノーベル賞受賞講演では、志方との共同研究を語っている^{6,9)}。

1922年のノーベル賞

1922年のノーベル賞受賞に輝いた物理、化学、生理・医学領域の研究者を以下に示した。

ニールス・ボーア (1885～1962) 物理学賞

1913年に、マックス・プランクの発見したエネルギーの量子仮説が、原子の内部にも存在することを発見し、ボーアは“原子模型の理論”として発表した。原子は電子配置により化学的性質が決まり、電子配置が周期表の周

期に対応すると説明し、元素周期律の理論を完成して、1922年にノーベル物理学賞を受賞した。元素周期表から予測した新元素がボーアの理論物理学研究所のディルク・コスターとゲオルク・ド・ヘヴェシーにより発見され、研究所のあるコペンハーゲンのラテン語名 *hafnia* に因んで、ハフニウムHfと命名された。

フランシス・ウィリアム・アストン Francis William Aston (1877～1945) 化学賞

陽極線管の内部では、陽極から陰極に向かって正イオンが流れる。陰極に穴をあけておくと、正イオンの流れ(陽極線)は陰極の穴から外へ流れ出てくる。これを電場と磁場によって屈曲させることによって、正イオンの電荷と質量の比 e/m を測定することができる。1913年、J. J. トムソンは、この装置を用いて、気体分子ネオンはネオン20とネオン22の2つの同位体から成ることを発見していた。1919年にアストンは、トムソンの装置に改良を加え、イオンの質量を正確に1000分の1の精度まで測定できるようにした。1922年に質量分析器の発明によりノーベル化学賞を受賞した。

オットー・フリッツ・マイヤーホーフ Otto Fritz Meyerhof (1884～1951) とアーチボルド・ヴィヴィアン・ヒル (1886～1977) 生理学・医学賞

マイヤーホーフは、幼いころの友人オットー・ワールブルグに誘われて、生化学の世界に入り、解糖系代謝経路(エムデン・マイヤーホーフ経路)の解明者の一人として研究し、酵母による発酵と筋肉の乳酸蓄積が共通の経路を持つことを見出した。キール大学で共同研究者のヒルとともに筋肉の乳酸生成量を定量し、そのエネルギー代謝機構を解明して、1922年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

【参考文献】

- 1) A History of UCSF : <https://history.library.ucsf.edu/evans.html> (2022年3月2日閲覧)
- 2) 美濃真:「ビタミン研究のブレークスルー「ビタミンE」(1) ビタミンEの歴史」, *ビタミン*, **72** (10), 531 (1998).
- 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520913/> (2022年3月2日閲覧)
- 4) R. M. ロバーツ, 安藤喬志訳:「セレンディビティー—思いがけない発見・発明のドラマ—」(化学同人) (1993).
- 5) Comroe, J. H. Jr., 諏訪邦夫訳:「新訳 医学を変えた発見の物語」(中外医学社) (1998).
- 6) Jaroslav Heyrovský, 1890-1967 : <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsbm.1967.0008> (2022年3月2日閲覧)
- 7) Heyrovský, J. : *Nobel Lecture*, December 11 (1959).
- 8) 加納健司: 化学大家431 志方益三, 和光純薬時報, **83** (1), 24 (2015).
- 9) Heyrovský, J. and Shikata, M. : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **44**, 496 (1925).

Information

富士フィルム和光純薬株式会社 Biomass Project !

業界初!!

環境に優しいバイオマスプラスチック採用

★CO₂排出量削減をお手伝いします★



Wako

当社では、試薬部門で販売している自社製品の一部について、脱プラスチック化、または環境に配慮したバイオマスプラスチックを使用した包装資材へと変更します。

バイオマスプラスチックは国内市場ではすでに多くのメーカーで採用実績がありますが、**試薬業界では初めての試み**となります。

当社は低炭素社会の実現に向けて、バイオマスプラスチックを使用した包装資材の普及・推進に取り組んでいきます。



■背景

年々、環境意識の高まりにより、バイオマスプラスチックの採用が増加してきています。

国内においてもレジ袋有料化・東京オリンピックなどにより、包装資材が地球環境に与える影響への関心が高まっており、日本政府は2030年度までに約200万トン/年のバイオマスプラスチック使用目標を設定しました。

当社でも、試薬リーディングカンパニーとして、環境に配慮した包装資材を採用することとなりました。

■バイオマスプラスチックとは

再生可能なバイオマス資源を原料に、化学的または生物学的に合成することで得られる植物由来のポリエチレンです。容器を焼却処分した場合でも、バイオマス（再生可能資源）特有のカーボンニュートラル特性から、大気中のCO₂の濃度を上昇させないという特長があります。これにより、地球温暖化の防止や化石資源への依存度低減にも貢献することが期待されています。

富士フィルム和光純薬は、試薬製品の約10%(2,014コード)に環境配慮型容器を採用し、CO₂排出量削減効果 = 4,600 kg/年間を目指します!!

Go to 2030

日本政府が推進する「2030年脱炭素化社会に向けたロードマップ」に協調し、更なる環境配慮型容器の採用を目指します!!
【達成目標】 試薬製品の約20%(4,000コード)、CO₂排出削減量 = 15,000 kg/年間

詳細は、当社HPをご確認下さい。

試薬事業トップ→サービス→siyaku blog→バイオマスプラスチック使用容器の採用案内
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/siyaku-blog/028809.html>



創立 100th Anniversary Since 1922 周年 !!

富士フィルム和光純薬株式会社は、2022年6月5日をもって創立100周年を迎えました。100周年という大きな節目を迎えることができましたのも、ひとえに皆さまのご愛顧、ご支援の賜物と心より感謝申し上げます。本稿では、全4回にわたる連載の中で、富士フィルム和光純薬の歩みからこれからの未来についてご紹介していきます。

第1回 創立前後の歩み

当社は1922年6月、「くすりの町」と呼ばれる大阪市中央区の道修町（どしょうまち）で産声を上げました。以来100年間、戦争や災害、そして復興など、社会と事業環境の数々の変化を乗り越えて成長を続け、現在に至っています。第1回の今回は、創立前後の歴史を振り返ります。

大正初期、学術研究に用いられる試薬は微々たるもので、国産といえわずかに酸類の精製品か、あるいは若干の無機薬品のみが市場に出回っている程度で、その他の必要品はすべて輸入に頼らねばならない状況でした。このような情勢の中で我が国の研究活動が盛んになり、それに伴い試薬の需要が急増していきました。

こうした背景を踏まえ、5代目武田長兵衛（図1）は、かねてからの報恩、感謝の念から、「学界の研究者のお役に立ちたい」と念願し、武田長兵衛商店内に化学薬品部を設けました（図2）。そこで、海外の実験用純良化学薬品の輸入を開始していましたが、試薬特有の用途・取扱に対応すべく、専門的担当の一機関を設けるため、1922年6月、当社の前身である「武田化学薬品株式会社」の設立に至りました。

その後、海外からの輸入だけでなく自社製造、国産化に熱意を傾け、創立から10年もたたないうちに自社生産体制を整え、製造品目も充実させていきました。その数は、1930年ごろには輸入試薬4,000種、国産試薬1,100種に及んでいます。

日本が周辺諸国へ勢力を拡大するようになると、アジア地域での製品需要が増大し、従来の製造規模では生産が追いつかなくなりました。そこで、国産化体制を確立するために当社独自の工場建設に取り組みました。

その第一号となった尼崎工場（図3）は、1940年に完成し試薬国産化の本格拠点として稼働しました。続いて、4年後の1944年1月東京工場が開設され、これにより東西における生産拠点体制が完成しました。

本報においては、1925年の創刊号（図4）から毎回その数ページを割いて外国製品を紹介していましたが、1940年ごろにはその姿を消しています。これは、海外からの輸入に頼らずとも国内需要に十分応えていたことと同時に、高品位の自社製品の比重が増加していったことを示しています。

現在、当社で扱う試薬は約4万7千種類です。これからも高品質かつ安心・安全な製造技術を柱に、国内外にWakoブランドの製品を安定的に提供することを目指します。



図1



図2

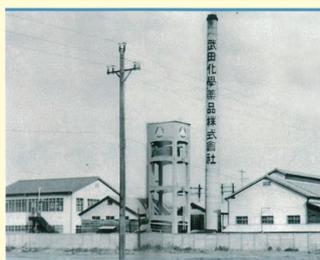


図3



図4

Rf…2～10℃保存 F…-20℃保存 C80…80℃保存 150…150℃保存 表示がない場合は室温保存です。
 特定毒物 毒1…第一種特定毒物 毒2…第二種特定毒物 劇1…第一種劇物 劇2…第二種劇物 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 カタナ…カルタヘナ法
国…覚せい剤取締法 国保…国民保護法
 掲載内容は、2022年7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. 90 No. 3

2022年7月15日発行

発行責任者 増田雅信

編集責任者 門 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://fujifilm.com/ffwk>

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