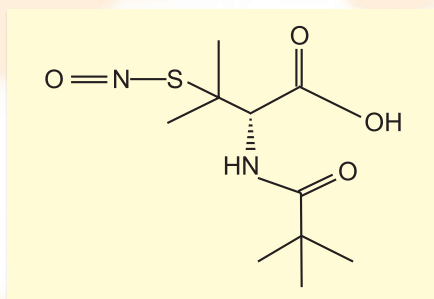


和光純薬時報

October 2022
Vol.90 No.4



SNPiP (S-Nitroso-N-pivaloyl-D-penicillamine)
構造式

〔総説〕

「non-neuronal AChシステム誘導薬」	中村 成夫、柿沼 由彦…………… 2
「2-OG骨格を持たない次世代HIF活性化分子PyrzA」	川口 真一、辻田 忠志…………… 6
〈テクニカルレポート〉	
「バイオ医薬品からの宿主細胞由来残留DNA検出試薬の開発」	山本 陽太郎…………… 8

〔連載〕

〈幹細胞由来 EV ～治療、診断、化粧品への展開～〉	
「第2回 歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した歯周炎治療の開発に向けて」	福田 隆男…………… 10
〈有機分子触媒の軌跡 —基礎から応用まで—〉	
「第2回 有機触媒の発展」	佐藤 健太郎…………… 12

〔富士フィルム和光純薬創立100周年記念〕

「第2回 国内販売網の整備・確立」……………	5
------------------------	---

〔化学大家〕

「ウィリアム・ニコルソン」……………	根矢 三郎…………… 25
--------------------	---------------

〔製品紹介〕

有機合成

キラル相関移動触媒……………	14
有機い素化合物……………	15
歯科接着性モノマー……………	16

環境・分析

農薬混合標準液 水質-10……………	16
陰イオン界面活性剤試験用標準液……………	17
ポジティブリスト関連農薬標準品……………	17
機能性成分分析用標準品……………	18
ペンタフルオロフェノール……………	18

培養

iCell® DDP (パーキンソン病モデル)……………	22
------------------------------	----

細胞生物

心筋細胞アセチルコリン産生誘導化合物「SNPiP」……………	4
HIF活性化分子「PyrzA」、「PyrzA-50」……………	7、23
トランスサイレチン 組換えタンパク質・抗体……………	19
CUBIC-L, R+(M) Trial Kit……………	24

免疫

レビス® インスリン-マウス/ラット (発光系)……………	22
-------------------------------	----

遺伝子

QCdetect™ 残留DNA検出キット, CHO細胞用……………	9
QCdetect™ 残留DNA検出キット, 大腸菌用……………	9
MSCulture™ High Growth 基礎培地……………	11、20
MSCulture™ High Growth サプリメント……………	11、20
LAMP MASTERシリーズ……………	21

〔お知らせ〕

第37回 Wako ワークショップ開催のご案内……………	28
------------------------------	----

はじめに

本化合物S-Nitroso-N-pivaloyl-D-penicillamine (SNPiP) は、既存のNOドナーであるS-Nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine (SNAP) の基本骨格を参考に作製したものであり、心臓におけるnon-neuronal cholinergic system (非神経性コリン作動系と訳され、神経由来のアセチルコリン(ACh)とは別の、非神経細胞自らが産生するAChを表す)¹⁾をより活性化させる化合物として見出されたものである。今回、このSNPiPを提供するに当たり、まだ馴染みの少ない、心臓におけるnon-neuronal cholinergic systemについて、これをnon-neuronal cardiac cholinergic system (NNCCS)と名付け、このシステムの紹介と、その活性化能をもつ化合物という意味でNNCCS誘導薬として、SNPiPの性質・特徴について説明したい。なお、本化合物は現在、日本医科大学より特許申請中(特願2020-49467 出願人: 学校法人日本医科大学)である。

NNCCS とは何か

心臓心筋細胞が自ら所有しているACh産生システムがNNCCSである^{1, 2, 3)}。このシステムは心筋細胞にとって不可欠なものであり、以下の生理機能が明らかとなっている。①心筋細胞のミトコンドリア機能亢進時に、より大量に暴露される活性酸素(ROS)から心筋細胞自らを守る機能^{1, 3, 4)}、②心筋細胞におけるグルコーストランスポーター4蛋白発現を亢進させ、心筋細胞のエネルギー基質指向性を、よりグルコースに傾斜させる機能⁵⁾、③非低酸素状況下であってもHIF-1 α 蛋白レベルを増加させ、その調節下遺伝子群の中の血管新生促進因子遺伝子発現を亢進することで、血管新生を促進する機能^{5, 6)}、④ギャップ結合機能構成蛋白

であるコネキシン43の低酸素による分解を抑制し、ギャップ結合機能を維持する機能^{4, 7)}、等である。以上の結果は、このNNCCSを亢進またはノックダウンさせた*in vitro* / *in vivo*研究結果から明らかになっている^{4, 5, 8)}。特に、後者の心臓特異的NNCCSノックダウンマウスでは、NNCCS機能の50%以上の低下により心機能低下と同時に心不全マーカーの増加が認められた。心機能低下に随伴する表現型には、心臓NOS1によるNO産生障害・迷走神経活動低下・SOD活性低下によるROS産生増加、さらに解糖系からTCAサイクルへのピルビン酸流入移行障害・脂肪酸代謝障害等の心筋代謝障害を伴い、NNCCSが心筋代謝・NO産生等に深く影響していることが示唆されている⁸⁾。また一方で、NNCCS機能亢進マウスでは心筋梗塞後慢性期の生存率が野生型の2倍以上の93%と驚異の虚血耐性を示し、その一つの要因として血管新生促進が顕著に認められた⁵⁾。以上の互いに相補する表現型から、本NNCCSを亢進させる介入方法は虚血性心疾患治療戦略上有意義な選択肢の

一つであることが示唆された。

SNPiPの発見にいたる背景

これまでの先行研究を基盤とし、虚血耐性能を亢進させるためには転写因子HIF-1 α を最終的に誘導(その蛋白レベルを増加させる)することが必要と考えられるが、それには低酸素または非低酸素誘導経路の2種類が報告されている。外的環境が低酸素状態になることで、それへの適応としてHIF-1 α 蛋白レベルを増加させるのが前者であり、一方、低酸素に起因せずHIF-1 α の蛋白レベルを増加させるのが後者である⁶⁾。後者には種々の因子が含まれ、その一つとして一酸化窒素(NO)が報告されている⁹⁾。NOドナーとして知られる低分子化合物SNAPにコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)蛋白発現亢進機能があることを予備実験で確認後、それをリファレンスとして、SNAP基本骨格をベースに側鎖を修飾させ、我々はよりChAT蛋白発現亢進能の高い化合物をスクリーニング

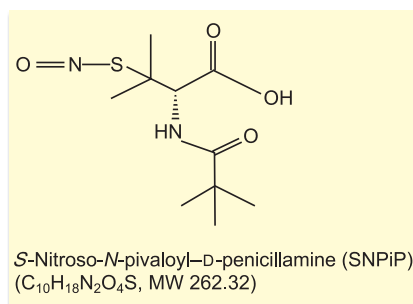


図 1A. SNPiP 構造式

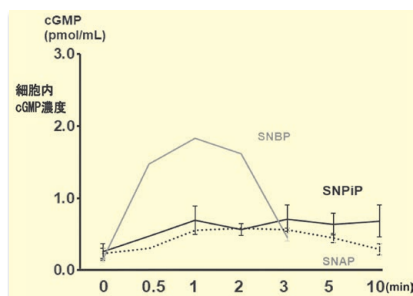


図 1B. SNPiP による細胞内 cGMP 濃度の経時的変化

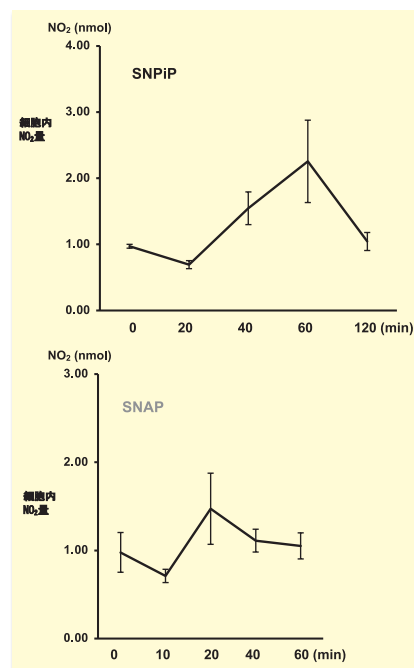


図 1C. SNPiP による細胞内 NO 代謝産物濃度の経時的変化

しSNPiPを得ることができた(図1A)¹⁰。

しかし、このスクリーニングでの留意するポイントとして、個体レベルへの投与を想定し、その血行動態への影響を最小限に抑えるため、HEK293細胞における細胞内cGMP濃度(図1B)、細胞内NO₂濃度(図1C)のタイムコースがより緩徐に変化することを念頭に、つまりピーク到達時間がより緩徐であることを基準として検討した¹⁰。なぜなら急激なNO産生は血圧低下・反射性頻脈を惹起する可能性が懸念されるからである。

SNPiPの合成

SNAPはS-ニトロソチオールの中では化学的に極めて安定であり(通常のS-ニトロソチオールは数秒から数分で分解するものが多い)、溶液中では徐々にNOを放出することから前述のようにNOドナーとして知られている。SNAPはN-acetyl-DL-penicillamineに亜硝酸ナトリウムを反応させることにより合成される¹¹。SNPiPの場合も同様に、D-Penicillamineを塩化ピバロイルでN-pivaloyl-D-penicillamineにした後、亜硝酸ナトリウムでS-ニトロソ化して合成した(図2)。SNPiPはSNAPのアセチル基をピバロイル基に変換したものであるが、SNPiPもSNAPと同様に結晶状態では極めて安定である。ピバロイル基はアセチル基に比べて嵩高く、また脂溶性も高いため、SNPiPはSNAPとは異なる薬理効果を発現したと思われる。

SNPiPの薬理効果

SNPiPは脂溶性が高く水には難溶性である。したがって、通常DMSO(propylene glycolでも溶解可能である)にて易溶性である¹⁰。

1) SNPiP溶液(1 nmol)をC57BL6/J雄成獣マウスの腹腔または経静脈

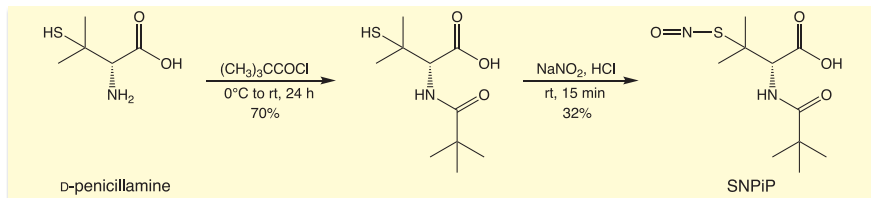


図2.

的に投与すると、心房を切除した心臓心室筋でのChAT蛋白発現レベルの増大と心臓心室筋内ACh産生量が増大する(図3)。その応答は緩徐で投与後48-72時間後が顕著である。すなわちNNCCSの機能亢進が認められる。

この特徴的効果は*in vitro*細胞レベルでも認められ、心筋細胞のみに限らず、少なくとも細胞内ACh産生能を保持する細胞(例えばHEK293細胞)では、細胞内ACh産生能は亢進され、その効果のピークは緩徐で48時間以降に認められる(図4)¹⁰。

2) SNPiPのC57BL6/J雄成獣マウスへの投与(腹腔または経静脈)24時間後から薬理効果が認められ、48-72時間後により心機能亢進が惹起され、最終的に心拍出量が増大

する。しかし、この時心拍数への影響は極めて少ない。SNPiPの心拍出量増大効果は、したがって、拡張末期容積量の増大つまり一回拍出量の増大に起因する(図5)。その結果として心拍出量が非投与群よりも増大することになる。すなわちSNPiPの特徴的機能は、これまでにない心臓拡張能を亢進させる点であると考えられる¹⁰。

3) この心臓拡張能亢進効果によって、心臓拡張能障害を主病態とするdb/dbマウス心機能障害に対してSNPiPの効果の有無を検討したところ、肥満・高血糖を呈する心臓拡張能低下を伴うdb/dbマウスにおいても、SNPiPはより心臓拡張能を是正し心拍出量を増大させることが認められている(図6A)¹²。

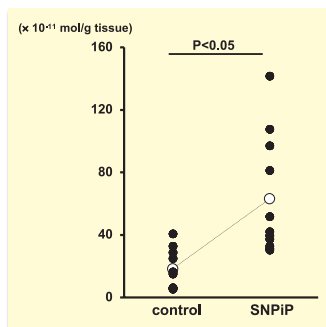


図3. 心臓心室筋内ACh量(72 h)

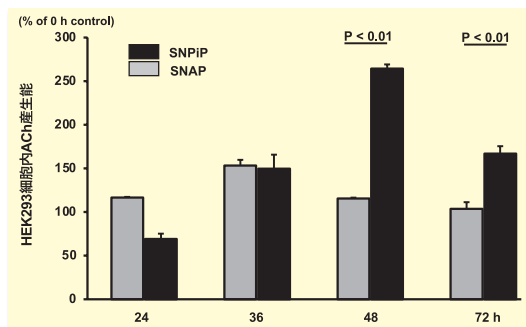


図4. SNPiPによるHEK293細胞によるACh産生の経時的変化

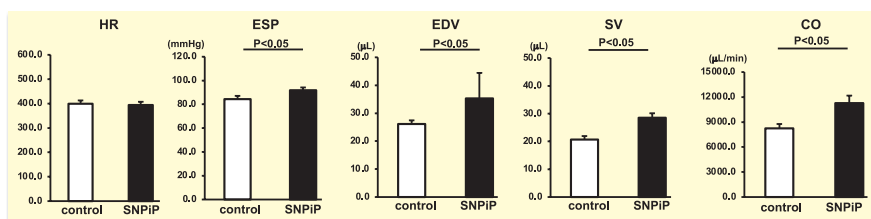


図5. SNPiP投与後72時間での心機能への影響

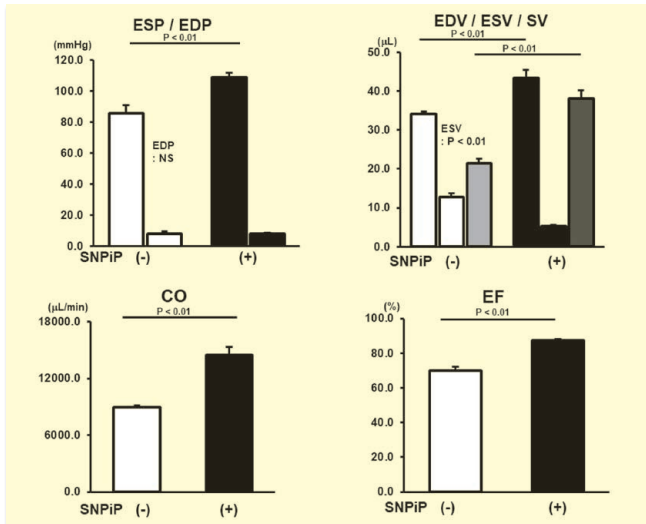


図 6A. db/db マウス心機能への SNiP の影響

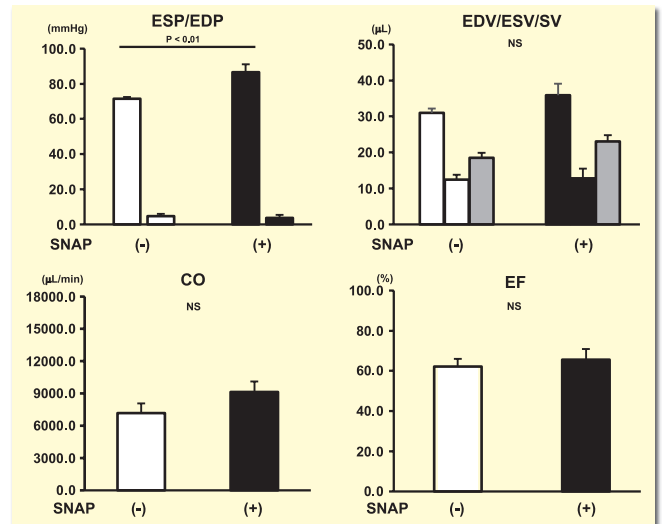


図 6B. 心機能への SNAP の影響

以上のSNiPの効果はすべて対照群であるSNAPと比較して、有意差をもって顕著である。なぜなら、SNAP投与時の細胞レベルのACh産生量はSNiPと比較し、その量は低く早期に応答するため持続性がより低いことが明らかとなっている (図4)¹²⁾。

さらに、C57BL6/Jマウスにおける心臓拡張能の比較では、SNAPはより拡張能亢進能が劣っており、SNiPに顕著な一回拍出量増加あるいは拡張末期容積量増加はSNAPでは認められず、したがって有意な心拍出量の増大もSNAPでは認められていない (図6B)¹²⁾。

まとめ

以上から、SNiPはNOドナーとしての性格を持ちつつも、細胞レベルでのACh産生能を亢進させ、その結果

NNCCSを活性化させ心室でのACh産生を増大させた。それにより心臓拡張能を亢進させる特異的な機能を持つ化合物であることが示唆された。このような心臓拡張能をもつ化合物の報告は循環器領域においてはなく、薬効分類においてもユニークなものと考えられる。現在、他の薬理効果についてはさらに解析進行中であり、今後新たな効能の追加が期待される。

【参考文献】

- 1) Kakinuma, Y., Akiyama, T. and Sato, T. : *FEBS J.*, **276**, 5111 (2009).
- 2) Rana, O. R., Schauerte, P., Kluttig, R., Schröder, J. W., Koenen, R. R., Weber, C., Nolte, K. W., Weis, J., Hoffmann, R., Marx, N. and Saygili, E. : *Auton. Neurosci.*, **156**, 82 (2010).
- 3) Rocha-Resende, C., Roy, A., Resende, R., Ladeira, M. S., Lara, A., de Moraes Gomes, E. R., Prado, V. F., Gros, R., Guatimosim, C., Prado, M. A. and Guatimosim, S. : *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **53**, 206 (2012).

- 4) Kakinuma, Y., Akiyama, T., Okazaki, K., Arikawa, M., Noguchi, T. and Sato, T. : *PLoS One*, **7**, e50761 (2012).
- 5) Kakinuma, Y., Tsuda, M., Okazaki, K., Akiyama, T., Arikawa, M., Noguchi, T. and Sato, T. : *J. Am. Heart Assoc.*, **2**, e004887 (2013).
- 6) Kakinuma, Y., Ando, M., Kuwabara, M., Katare, R. G., Okudela, K., Kobayashi, M. and Sato, T. : *FEBS Lett.*, **579**, 2111 (2005).
- 7) Zhang, Y., Kakinuma, Y., Ando, M., Katare, R. G., Yamasaki, F., Sugiura, T. and Sato, T. : *J. Pharmacol. Sci.*, **101**, 214 (2006).
- 8) Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A., Ohata, H., Kurabayashi, A., Tsuda, M. and Kakinuma, Y. : *J. Physiol. Sci.*, **71**, 2 (2021).
- 9) Kuwabara, M., Kakinuma, Y., Ando, M., Katare, R. G., Yamasaki, F., Doi, Y. and Sato, T. : *J. Physiol. Sci.*, **56**, 95 (2006).
- 10) Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A., Nakamura, S. and Kakinuma, Y. : *Cell. Physiol. Biochem.*, **52**, 922 (2019).
- 11) Field, L., Dilts, R. V., Ravichandran, R., Lenhart, P. G. and Carnahan, G. E. : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **249** (1978).
- 12) Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A., Nakamura, S. and Kakinuma, Y. : *Int. Immunopharmacol.*, **84**, 106459 (2020).

Products

Wako

心筋細胞アセチルコリン産生誘導化合物

SNiP

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
197-19151	SNiP	細胞生物学用	10mg	照会

☐₂₀…2~10℃保存 ☐₂₅…20℃保存 ☐₃₀…80℃保存 ☐₃₇…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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

創立 100th Anniversary Since 1922 周年!!

第2回 国内販売網の整備・確立

前稿の第1回では、創立前後の歩みの中で当社がどのような想いで試薬の取扱いを始め、またいかにして国産化に向けた生産体制を構築してきたかをご紹介しました。第2回の本稿では、当社の事業基盤として欠かすことのできない販売体制の整備・確立について、ご紹介していきます。

設立から3年後の1925年9月東京日本橋に出張所を開設、その後我が国の戦後復興、高度成長のもと、全国主要都市に営業拠点を拡げました。

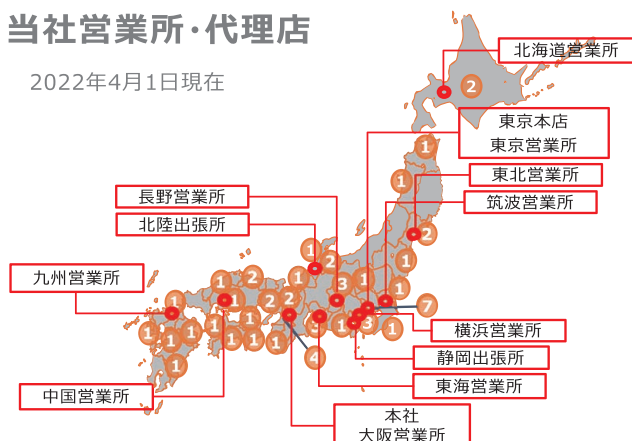
また、1960年頃から国内販売網の整備を精力的に実施し、当社代理店・特約店との連携を強化していきました。1960年代半ばには、直接販売制度を廃止し、全国を網羅した強固な販売網が確立されました。

この代理店・特約店との連携はのちに「和光会」として組織され、現在では、53社もの代理店・特約店の方々に参画いただいています。その200以上の営業拠点よりお客様に製品をお届けするとともに、試薬に関する適切な情報発信を行っています。

この全国に張り巡らされた販売網という当社の大きな強みを活かし、これからもお客様に必要な製品を安定して供給していきます。

当社営業所・代理店

2022年4月1日現在



当社営業所 **12** 拠点

代理店 **53** 社の

200 以上の営業拠点より
お客様に製品を納入

代理店代表コメント

この度は創業100周年誠にありがとうございます。富士フィルム和光純薬様は、お客様のニーズに応えるべく高品質な製品をタイムリーに展開され、私ども代理店としてもWako製品を全国のお客様に迅速にお届けできる体制を整えてきました。こうした富士フィルム和光純薬様と代理店の取り組みが、日本の科学研究発展に寄与してきたと考えています。次の100年は、これまで培ってきたWakoブランドを軸に、富士フィルムグループの総力を結集してオリジナリティーの高い製品・サービスの展開を期待致します。我々代理店もより一層のサービス充実に取り組んで参ります。

〈伊勢久株式会社の概要〉

所在地：〒460-8558

愛知県名古屋市中区丸の内三丁目4番15号

事業内容：「バイオ・環境・粉体」の各分野に特化し、試薬・化成品・臨床検査薬・セラミックス原材料・分析機器及びプラント等設備の提供。

創業：1758年（宝暦8年）

従業員数：約230名



代表取締役社長 高木 裕明 様

2-OG 骨格を持たない次世代 HIF 活性化分子 Pyrza

佐賀大学農学部 天然資源化学分野^{a)}、生化学分野^{b)}

川口 真一^{a)}、辻田 忠志^{b)}

低酸素誘導因子 (HIF) は、脊椎動物において低酸素ストレスを改善する遺伝子を統括的に制御する転写因子である^{1,2)}。HIFが安定化すると、速やかに核へ移行して、VEGF (血管内皮増殖因子)、EPO (エリスロポエチン)、GLUT1 (グルコーストランスポーター1) などのタンパク質発現を上昇させ、低酸素障害に対して保護作用のある血管新生、造血、代謝リプログラミングが促進される^{3,4)}。したがって、HIFの安定化は、心筋梗塞や脳卒中などの貧血や虚血状態の改善に有効であると注目されている。しかし、前述したタンパク質群は、低酸素ストレスの緩和に対して「正」と働く一方で、ある一定種のがん細胞に対しては増殖活性を補助してしまう「負」の側面も有する。このため、学術研究者や製薬会社は、低酸素状態にさらすことなくHIFを活性化可能な低分子化合物の探索に取り組んでいる。HIFは通常酸素状態ではプロリン水酸化酵素ドメイン含有タンパク質 (PHDs) によって水酸化され、von Hippel-Lindau (VHL) E3ユビキチンリガーゼによってユビキチン化される。ユビキチン化されたHIFは、プロテアソームを通じて速やかに分解される。このようにHIFを分解に導く最初の段階はPHDsによるHIFの水酸化であることから、PHDsの機能を阻害することでHIFの活性化が試みられてきた。PHDsがHIFを水酸化するためには補因子2-オキソグルタル酸 (2-OG) が必要であり、これを母骨格としたPHD阻害剤の開発が製薬各社から進められてきた。現在までに日本では、5社からPHD阻害剤によるHIF活性化機構に基づく腎性貧血の治療薬が販売されている (図1)⁵⁻⁹⁾。いずれのPHD阻害剤も共通点として2-OG骨格を有している (モリデュスタットナトリウムはカルボキシル基がバイオアイソスターであるトリアゾール基に変更されている)。一方で、HIFにはHIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α のアイソフォームが

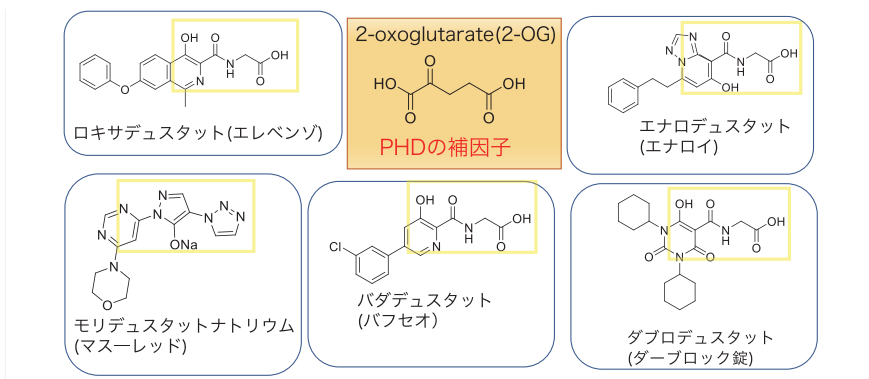


図1. 現在販売承認されている PHD 阻害 HIF 活性化機構による腎性貧血治療薬

存在し、また、それらを制御するPHDsもPHD1、PHD2、PHD3のアイソフォームが存在する。このアイソフォーム同士は密接にリンクしながら、低酸素ストレス緩和とそれに関連する副作用を制御できると遺伝子改変マウスの表現系より予想されており、PHDsの選択的な阻害にチャレンジするモチベーションとなっている。PHD1、PHD2、PHD3タンパク質においての2-OGと相互作用を示すPHD側鎖の環境はそれぞれ酷似しており、PHDsの選択的な阻害を達成するには2-OGとの拮抗阻害でない形式でPHDsの機能阻害が必要であると考えられた。すなわち、2-OG骨格を持たないPHDs阻害剤の開発が必要であるため、著者らはランダムスクリーニングを実施し、2-OG骨格を持たないPHDs阻害剤Pyrza (5-(1-acetyl-5-phenylpyrazolidin-3-ylidene)-1,3-dimethylbarbituric acid) を見いだした¹⁰⁾。Pyrzaはジメチルバルビツール酸およびピラゾリジン骨格からなる化合物であり、2-OG骨格を持たない (図2)。ドッキングシミュレー

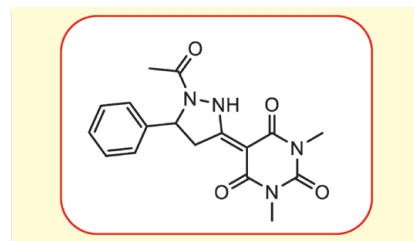


図2. 2-OG 骨格を持たない Pyrza の構造

ションによるPHD2とPyrzaの結合位置予測では、PyrzaはヒトHIF-1 α の第402番目のプロリン残基と良い重なりを示した (図3)。このように、HIF-1 α と拮抗阻害を示す分子はPyrzaが初めてである。

HeLa細胞およびHep3B細胞の2種類の細胞にPyrzaを加え、免疫ブロッティング法によって、HIF-1 α 、HIF-2 α のタンパク質の安定化を確認した (図4)。細胞による多少の違いはあるもののPyrzaはロキサデュスタット (FG4592) と同様、濃度依存的にHIF-1 α 、HIF-2 α いずれも安定化させた。

野生型C57BL6のメスの6週齢マウス

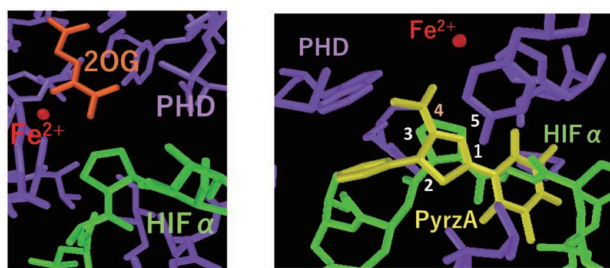


図3. ドッキングシミュレーションによる Pyrza の結合位置予測

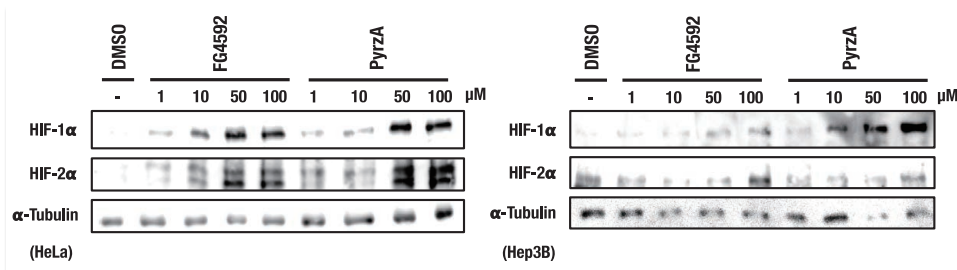


図4. イムノブロットング法を用いた PyrZA の HIF- α の濃度依存的活性化

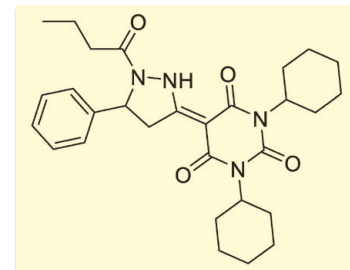


図6. 脂溶性パラメーターを改善した PyrZA-50

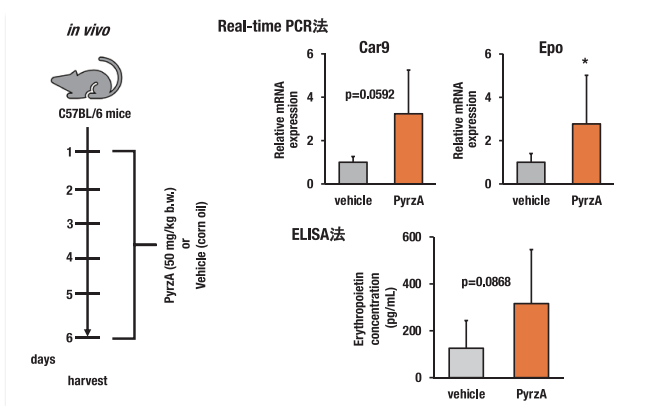


図5. マウスに PyrZA を投与することによって Car9, Epo 遺伝子の発現が上昇し、Epo タンパク質量が増加する

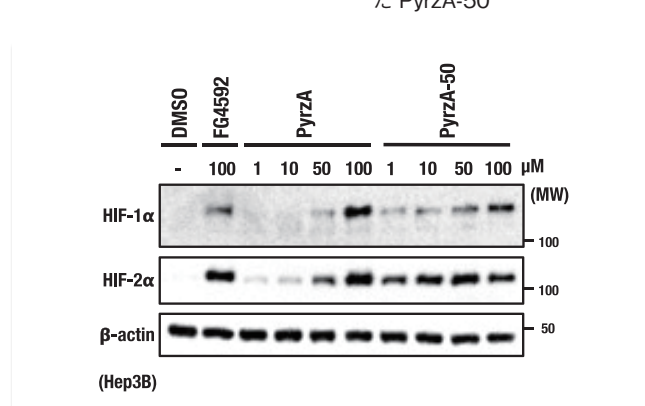


図7. PyrZA-50 は PyrZA よりも低濃度で HIFs を安定化する

に PyrZA を5日間腹腔内注射したところ、腎臓の Car9 (炭酸脱水酵素9) および Epo の mRNA はいずれもコントロールに対して発現上昇を示した (図5)。加えて、血漿中のエリスロポエチン量もコントロールに対して上昇傾向にあることが示された。以上のように PyrZA は *in vivo* においても効果が見込まれる。

PyrZA の脂溶性のパラメーターである分配係数 $cLogP$ 値は、計算値で -0.91 とされ、経口投与を目的とする化合物の値としては低い¹¹⁾。そこで、PyrZA の側鎖構造変換を繰り返して図6に示す化合物を得た。本化合物の $cLogP$ 値は 3.26 となり数値の大幅な改善に成功した。本化合物は、PyrZA よりも約50倍低い濃度で HIF の転写活性を示すことが明らかとなったので、こ

れを PyrZA-50 と名付けた。PyrZA-50 は Hep3B 細胞において HIF-1 α 、HIF-2 α ともに PyrZA よりも低い濃度で安定化した (図7)。

以上のように PyrZA、PyrZA-50 は次世代の PHD 阻害による HIF 活性化薬となりうる有望な分子である。PHDs 阻害の機構の解明や PHDs 阻害の選択性の解明などに課題は残っているものの、活性が高く、*in vivo* での活性を示し、2-OG 骨格を持たない分子という特徴を有する。今後、低酸素研究やがん研究のツールとして期待できることに加え、我々は虚血性疾患の治療薬まで昇華できるか研究を推進する予定である。

利益相反の申告：著者の川口および辻田はテトラクリエイト株式会社の技術顧問であ

り、テトラクリエイト株式会社は PyrZA および PyrZA-50 の製造販売を担っていることを申告する。

【参考文献】

- 1) Semenza, G. L. and Wang, G. L. : *Mol. Cell Biol.*, **12**, 5447 (1992).
- 2) Semenza, G. L. : *N. Engl. J. Med.*, **365**, 537 (2011).
- 3) Carmeliet, P. et al. : *Nature*, **394**, 485 (1998).
- 4) Kaelin, W. G. and Ratcliffe, P. J. : *Mol. Cell.*, **30**, 393 (2008).
- 5) Arend, M. P. et al. : WO2004/108681.
- 6) Ogoshi, Y. et al. : *ACS Med. Chem. Lett.*, **8**, 1320 (2017).
- 7) Beck, H. et al. : *ChemMedChem*, **13**, 988 (2018).
- 8) Rabinowitz, M. H. et al. : *Annu. Rep. Med. Chem.*, **45**, 123 (2010).
- 9) Thevis, M. : *Drug Test. Anal.*, **8**, 858 (2016).
- 10) Sonoda, K. et al. : *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, **5**, 362 (2022).
- 11) Sonoda, K. et al. : *Manuscript in preparation.*

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
639-53441	TC001	PyrZA	10mg	10,000
636-53451	TC002	PyrZA-50	10mg	30,000

詳細は、p.23をご覧ください。

バイオ医薬品からの宿主細胞由来残留 DNA 検出試薬の開発

富士フィルム和光純薬株式会社 生産プロセス開発部 山本 陽太郎

◆はじめに

1982年に世界初のバイオ医薬品である糖尿病治療薬「ヒトインスリン」が開発されて以来、バイオ医薬品は増え続けており、2018年までの集計において316のバイオ医薬品が市場にある¹⁾。今後も、治療薬としてバイオ医薬品の数は増加していくと考えられている。Walshなどのまとめによれば、承認されている医薬品の中でも宿主として用いられているのはCHOや大腸菌で約70%弱を占めている¹⁾。上記のようにバイオ医薬品の社会実装が一層進む中で、組換えタンパク質及び抗体医薬品の品質管理についてはレギュレーションが定まっている。本稿では我々が開発した宿主細胞由来残留DNAの検出試薬について紹介する。

◆QCdetect™残留DNA検出キット

バイオ医薬品の安全性と品質を確保するためには、製造工程における汚染物質や不純物の検査において、迅速かつ正確なスクリーニング方法が必要である。製造宿主由来の残留DNAは発がん性や不必要な免疫の惹起を誘導するため、世界保健機関（WHO）、米国食品医薬品局（FDA）などの規制当局は、非経口投与薬におけるDNA混入量は、1 doseあたり10ngを超えないことを推奨している。さらに、FDAは、残留DNAのために使用される検出法が、1 dose用量あたり少なくとも10pgの感度を有していることを推奨している^{2,3,4)}。

本品では、規制当局の要求事項を満たすために、二重標識プローブを用いたQuantitative PCR（qPCR）を採用し、qPCRの成否を確認するためのInternal control（IC）assayを内包させた。さらに、実験者のハンドリングを極限まで減らすことを考慮し、調液不要のMaster mixとして提供できるように開発した。

qPCRにおいて最も重要であるプライマー・プローブが標的とする配列は

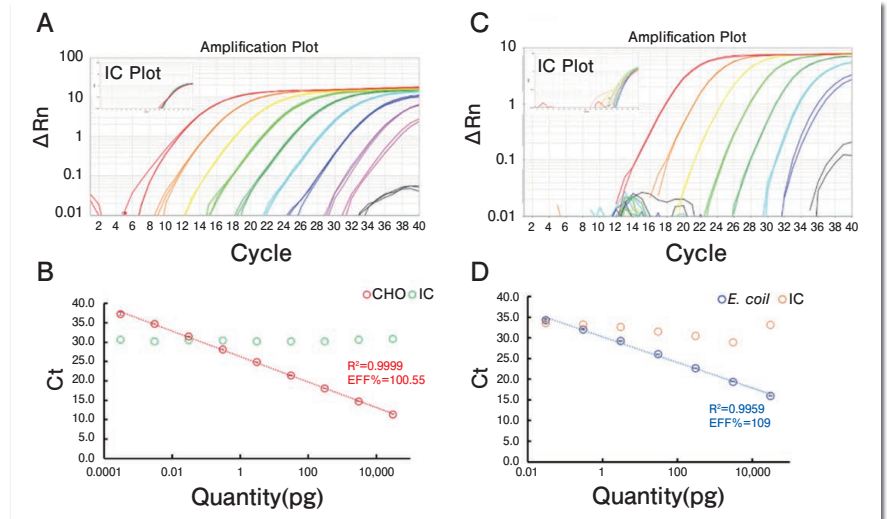


図1. QCdetect™ 残留 DNA 検出キット，CHO 細胞用と大腸菌用の検出範囲と感度

- A : CHO gDNA 30,000 ~ 0.0003pg の増幅曲線 (10 倍希釈系列)
- B : CHO gDNA 30,000 ~ 0.0003pg の検量線 (10 倍希釈系列)
- C : 大腸菌 gDNA 30,000 ~ 0.03pg の増幅曲線 (10 倍希釈系列)
- D : 大腸菌 gDNA 30,000 ~ 0.03pg の検量線 (10 倍希釈系列)

複数コピー存在し、特異性がある目的領域に設計することにより、感度と特異性を保証している。CHO細胞用の性能は図1AとB、大腸菌用は図1CとDに示した。CHOは0.3fg、*E. coli*は30fg検出できるため、10pgより低い量を検出できることから、高感度かつ検出範囲が広い試験が可能であることを示した。

◆QCdetect™残留DNA検出キットの堅牢性

実際に検出される宿主由来残留DNAは培養中、精製中の工程において断片化されていることが想定される。本品ではgenome DNA（gDNA）を

超音波破碎処理し、約300bp以下の断片に調製した溶液と処理していないgDNA溶液を比較した結果を図2に示している。超音波破碎したgDNA溶液はBioanalyzerに供してフラグメントの分布を確認した結果を図2Aに示している。図2Aは超音波処理されたDNAが約300bp以下に断片化されていることを示している。断片化溶液と非断片化溶液を比較したqPCRの結果が図2Bであり、Ct（Threshold Cycle）に差異が無いことを確認している。つまり、本品では断片化されたgDNAに対しても検出感度、精度を低下せずに定量及び検出が可能であることを示している。

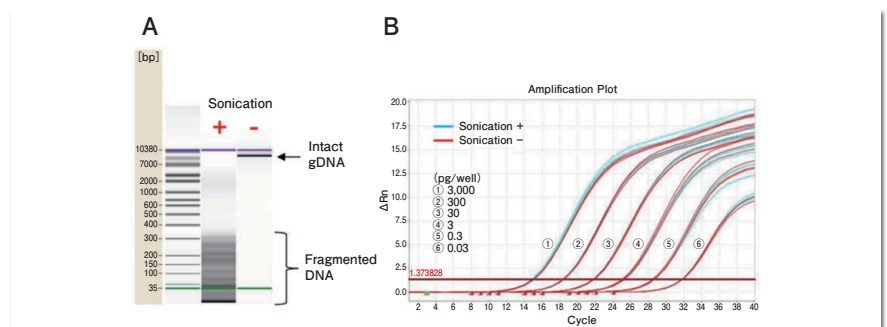


図2. 断片化 gDNA に対する堅牢な qPCR

- A : 断片化 gDNA の Bioanalyzer 解析図、B : qPCR における gDNA の断片化有無の比較

◆DNAエキストラクター®キットとの適合性

DNAエキストラクター®キットは高濃度タンパク質溶液、幅広いpH条件下、主要な緩衝液、添加剤共存下から高い効率でDNAを回収することができる抽出精製キットである^{5,6,7)}。

抗体溶液を想定した組成 (20mg/mL human IgG溶液) にgDNAを添加し、DNAエキストラクター®キットを用いて精製し、本品で定量する添加回収試験を行った。その試験データを表に示している。低DNA量において90%以上の回収率を得ることができ、数pg DNA量においても安定した検出が実行できることを示している。

◆おわりに

冒頭で述べたように、バイオ医薬品

表. 高タンパク質溶液からの添加回収試験結果

DNA 添加量	0.1ng/mL	1ng/mL	10ng/mL
検出系中の DNA 量	1pg	10pg	100pg
回収率 (平均) N=10	91.1%	94.3%	102.5%
SD	2.6	2.3	3.5
CV%	2.8%	2.4%	3.4%

の需要と期待は今後も増加し続けていくと思われる。我々はより簡便、高感度、堅牢性のあるシステムを提供することで、生命科学研究とバイオ産業の発展に貢献する。

【参考文献】

- Walsh, G. : *Nat. Biotechnol.*, **36** (12), 1136 (2018).
- WHO Study Group on Biologicals & World Health Organization : "Acceptability of cell substrates for production of biologicals : report of a WHO study group [meeting held in Geneva from 18 to 19 November 1986]", World Health Organization (1987).

- U.S. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. : *J. Immunother.*, **20** (3), 214 (1997).
- Knezevic, I., Stacey, G., Petricciani, J., on behalf of the WHO Study Group on cell substrates : *Biologicals*, **36** (3), 203 (2008).
- Cai, H., Gu, X., Scanlan, M. S. and Lively, C. R. : *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **55** (1), 71 (2011).
- Ishizawa, M., Kobayashi, Y., Miyamura, T. and Matsuura, S. : *Nucleic Acids Res.*, **19** (20), 5792 (1991).
- Charlebois, R. L., Sathiamoorthy, S., Logvinoff, C., Gissoni-Lex, L., Mallet, L. and Ng, S. H. S. : *NPJ Vaccines*, **5** (1), 61 (2020).

バイオ医薬品の残留DNA検査に

Wako

QCdetect™残留DNA検出キット, CHO細胞用 QCdetect™残留DNA検出キット, 大腸菌用

本品は、CHO細胞及び大腸菌由来の微量なゲノムDNAの検出に最適化したqPCRキットです。当社の微量DNA抽出試薬であるDNAエキストラクター®キットと組合せることで、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

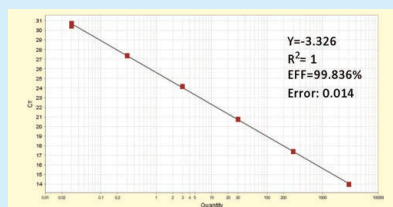
- プレミックス化により試薬調製不要
- Internal Control含有
- ゲノムDNAの高感度検出が可能

キット内容

- 1×PCR Master Mix 1mL×2本
- DNA Dilution Buffer 10mL×1本
- Control DNA 40μL×1本

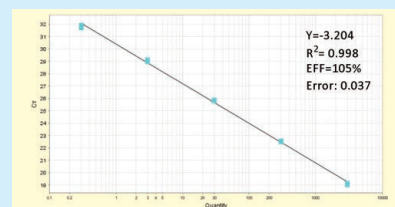
データ ■ 検量線 (例)

QCdetect™残留DNA検出キット, CHO細胞用



キット添付のCHO Control DNAから10倍希釈系列を調製し、そのうち10μLをPCR反応に供した。CHO Control DNA量 : 0.03pg ~ 3,000pg/reaction

QCdetect™残留DNA検出キット, 大腸菌用



キット添付のE. coli Control DNAから10倍希釈系列を調製し、そのうち10μLをPCR反応に供した。E. coli Control DNA量 : 0.03pg ~ 3,000pg/reaction

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 [F°]	遺伝子研究用	100回用	130,000
290-85301	QCdetect™ Residual DNA Detection Kit for E. coli [F°]	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 [F°][E°]	遺伝子研究用	50回用	20,000

☑️…2~10℃保存 [F°]…-20℃保存 ☑️…-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10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2回 歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した歯周炎治療の開発に向けて

九州大学病院 歯周病科 福田 隆男

1. はじめに

歯周炎は口腔内の歯周病細菌によって引き起こされる慢性炎症で、歯を支える歯槽骨の吸収を特徴とする。しかし通常の歯周炎治療は、細菌性プラークとその足場となる歯石除去を中心とした原因除去療法が中心である。そのため、歯周炎で喪失した歯槽骨の再生はほとんど期待できず、病状の進行を食い止める対処療法であるのが現状である。

このような状況を打開すべく、歯肉組織再生療法の開発が行われてきた。現在に至るまで様々なオプションの開発を経ながら、一定の成果があがってきているものの適応症は限定的である。一方、近年注目されている幹細胞を中心とした細胞移植による細胞治療はめざましい成果をあげつつも、必要設備・コストなどの面から、歯科臨床への普及には多くのハードルが課せられているのが現状である。いずれの治療においても、統一の見解に基づいた分子基盤の確立は、安全性とさらなる治療効果の向上に必須である。

間葉系幹細胞(MSCs)は、細胞治療の代表的ソースとして利用されている。近年、従来の細胞治療の概念に加え、幹細胞からの分泌因子による効果が注目を集めている。すなわち、MSCsによる疾病治療効果には、MSCsから分泌されるエクソソームと呼ばれる細胞分泌小胞が中心的役割を果たし、内包されるmiRNAを介した遺伝子発現制御が組織再生に重要であることが明らかとなりつつある¹⁾。

歯肉幹細胞(GMSCs)は他組織由来のMSCsに比べて採取が容易であるうえ、免疫制御能に優れ²⁾、さらにエクソソームの分泌量が高いという特性を有する³⁾。MSCs由来エクソソームは長期の冷凍保存が可能のため臨床応用上の操作性の点で優れており、細胞治療に該当しないため倫理的ハードルが低いという利点があげられる。以上

に着目し、GMSCs由来エクソソームの歯周病治療応用にむけた基礎研究を進めている⁴⁾。

2. GMSCs由来エクソソームによるM2マクロファージ誘導

歯周炎の各ステージにおいてマクロファージは異なる表現型で存在する⁵⁾。マクロファージは、炎症誘導型のM1マクロファージと抗炎症型のM2マクロファージの2つの表現に大別される。M1マクロファージはLPSもしくはIFN- γ のようなTh1サイトカインにより活性化され、iNOS, ROS, TNF- α , IL-1 β , IL-6などの炎症誘導性因子を産生する。対照的にM2マクロファージは、Th2サイトカインであるIL-4, IL-13によって誘導され、IL-10やTGF- β , VEGFなどの抗炎症性サイトカインを産生することで血管新生、スカベンジングを促進し、炎症応答を収束させ組織修復へと転換していくフェーズにおいて中心的役割を担っている。

GMSCs由来エクソソームの有する抗炎症効果について、マクロファージの表現型に及ぼす影響に着目して検証したところ、IL-4/13刺激と同様にM2マクロファージ誘導効果が確認された。MSCsは疾病由来の刺激に応じて治療効果が増幅することが報告されている⁶⁾。そこでGMSCsに種々の炎症性

刺激を加えた後に培養上清からエクソソームを回収し、M2マクロファージ誘導能を比較した。その結果、TNF- α 刺激が最も効果的にM2マクロファージを誘導することが確認された⁴⁾。

さらに*in vivo*で検証を行うため、マウスの背面皮下に表皮欠損を作成し、GMSCs由来エクソソームを注入して経時的な創傷治癒効果を比較した。エクソソーム群はコントロール(PBS)群と比較して有意な創傷治癒が認められたが、TNF- α 刺激後エクソソーム群ではさらに創傷治癒の促進効果が確認された。このときの組織切片においても、TNF- α 刺激後エクソソーム群はM2マクロファージの早期集積を認め、同時に炎症性細胞浸潤の早期減少および創傷部位の上皮化の亢進が観察された⁴⁾。

3. GMSCs由来エクソソームによる歯周炎治療効果

GMSCs由来エクソソームによるM2マクロファージ誘導を介した歯周炎治療の可能性を検証するため、絹糸結紮誘導性マウス歯周炎モデルを作成し、歯槽骨吸収抑制効果について検証した(図1)。歯肉へのエクソソーム注入により歯槽骨吸収の抑制が認められたが、TNF- α 刺激後エクソソーム群ではさらに骨吸収抑制効果の改善が確認された。また組織像においても、

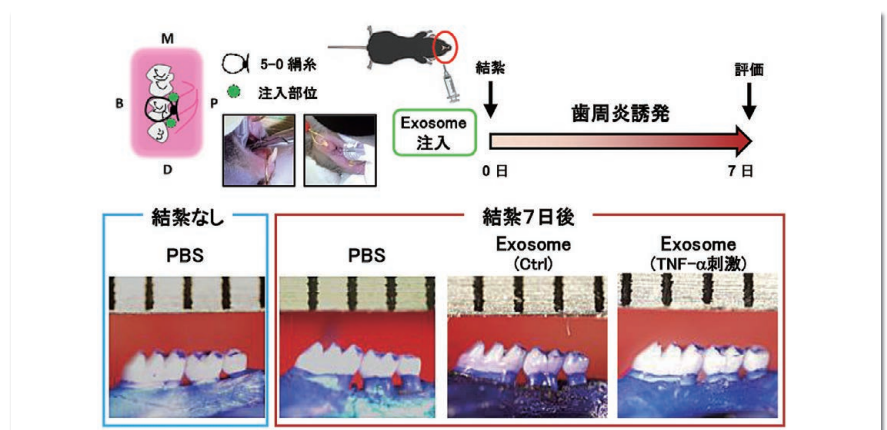


図1. マウス歯周炎モデルにおける歯槽骨吸収抑制効果 (参考文献4より改変)

TRAP陽性破骨細胞数の減少が認められた⁴⁾。

近年、M2マクロファージのIL-4/13刺激以外の誘導経路について、アデノシン (ADO) およびその受容体を介した分化経路が報告されている⁷⁾。ADOは抗炎症分子であり、炎症反応を誘導するアデノシン三リン酸 (ATP) から細胞膜酵素CD39/CD73による脱リン酸化カスケードを経て産生される。CD73は代表的なMSC陽性マーカーとしてGMSCsにも恒常的に発現しているが、TNF- α 刺激によりエクソソームでの発現が増強することを確認した。一方、エクソソームをCD73中和抗体で処理するとM2マクロファージ誘導が有意に阻害された。以上から、GMSCsへのTNF- α 刺激により誘導されるエクソソームCD73がM2マクロファージ誘導に重要であることが明らかとなった⁴⁾。

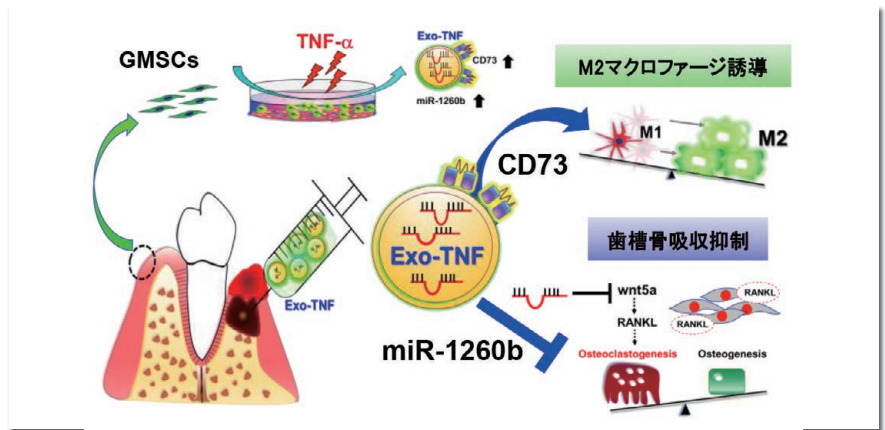


図2. TNF- α 刺激GMSCs由来エクソソーム (Exo-TNF) による歯周炎治療モデル (参考文献4より改変)

らず、miR-1260b導入でも有意に抑制されることを確認した。これらの分子機構について検証した結果、TNF- α 誘導性miR-1260bはWnt5aおよびJNKシグナルの阻害を介して、PDLCSにおけるRANKL発現を抑制することが明らかとなった⁴⁾。

さらに、GMSCs由来エクソソーム内包miRNAについてIngenuity Pathway Analysisを行ったところ、生活習慣病および難治性疾患への応用が期待できるパスウェイが多数、上位に上がっていることも確認された。今後は、GMSCs由来エクソソームが有するmiRNAを介した抗炎症作用の機序解明を通して、将来的にヒトを対象とした研究に向けた分子基盤を構築し、歯周病治療にとどまらず「口腔から全身の健康」に繋がる治療戦略への応用も目指したいと考えている。

4. GMSCs 由来エクソソーム内包 miR-1260b による骨吸収抑制

GMSCs由来エクソソームによる骨吸収抑制機構について検討するため、エクソソーム内包miRNAについてマイクロアレイ解析を行った。TNF- α 誘導性miRNAに注目してDatabase解析を行ったところ、miR-1260bが多数の骨吸収関連遺伝子を標的とすることが判明した。そこでmiR-1260b導入が破骨細胞活性化因子であるRANKL発現に及ぼす影響について、歯根膜細胞 (PDLCS) を用いて検討を行った。その結果、LPS誘導性のRANKL発現がGMSCs由来エクソソーム刺激のみな

5. さいごに

歯周炎治療において、M2マクロファージは炎症を収束させ組織修復へと誘導する中心的役割を担っている。さらに近年、歯根膜幹細胞 (PDLSCs) がM2マクロファージとの共培養により歯周組織再生に重要なセメント芽細胞へ分化促進することが報告され⁸⁾、M2マクロファージによる歯周組織再生効果のエビデンスが構築されつつある。そのため、GMSCs由来エクソソームは歯周炎治療に必須の炎症の収束に加え、組織のリモデリングと再生を包括的に誘導する可能性をも秘めており、歯周組織再生に大きなアドバンテージがもたらされると考えられる (図2)。

【参考文献】

- 1) Quesenberry, P. J. et al. : *Stem Cell Res. Ther.*, **6**, 153 (2015).
- 2) Zhang, Q. et al. : *J. Immunol.*, **183**, 7787 (2009).
- 3) Kou, X. et al. : *Sci. Transl. Med.*, **10**, eaai8524 (2018).
- 4) Nakao, Y. et al. : *Acta Biomater.*, **122**, 306 (2021).
- 5) Ebersole, J. L. et al. : *Periodontol. 2000*, **62**, 163 (2013).
- 6) Katsuda, T. et al. : *Proteomics*, **13**, 1637 (2013).
- 7) Csóka, B. et al. : *FASEB J.*, **26**, 376 (2012).
- 8) Li, X. et al. : *Stem Cells*, **37**, 1567 (2019).

間葉系幹細胞増殖用培地

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
132-19345	MSCulture™ High Growth Basal Medium	細胞培養用	500mL	15,500
133-19331	MSCulture™ High Growth Supplement	細胞培養用	5mL	6,000

詳しくは、p.20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10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2回 有機触媒の発展

サイエンスライター 佐藤 健太郎

前回、有機触媒の定義とその特徴、発見にいたるまでの歴史について述べた。今回は、さまざまなタイプの有機触媒が報告され、爆発的に進展した過程について述べてゆきたい。

◆不斉相間移動触媒

相間移動触媒は、水相と有機相の間を行き来しながら反応を進行させるタイプの触媒であり、長鎖アルキル基を持つ四級アンモニウム塩などが用いられる。この相間移動触媒に不斉要素を組み込んで不斉合成に用いる研究は、有機触媒の登場前から盛んに行われていた。メルク社のグループが、シンコナルカロイドの誘導体を用いて不斉アルキル化に成功したのが1984年であり、有機触媒の先駆的な例に数えられる。

1999年には丸岡らがビナフチル骨格を2つ持つスピロ型四級アンモニウム塩をデザインし、これが α -アミノ酸の不斉合成などに適用可能な触媒として働くことを見出した(図1)¹⁾。汎用性の高い不斉相間移動触媒の報告はこれが初めてであり、注目を集めた。その後、ビナフチル骨格を一つだけにした「簡素化丸岡触媒」も報告されている。有機触媒はかなり多量の添加を必要とするものが多いが、この簡素化丸岡触媒はわずか0.01mol%という添加

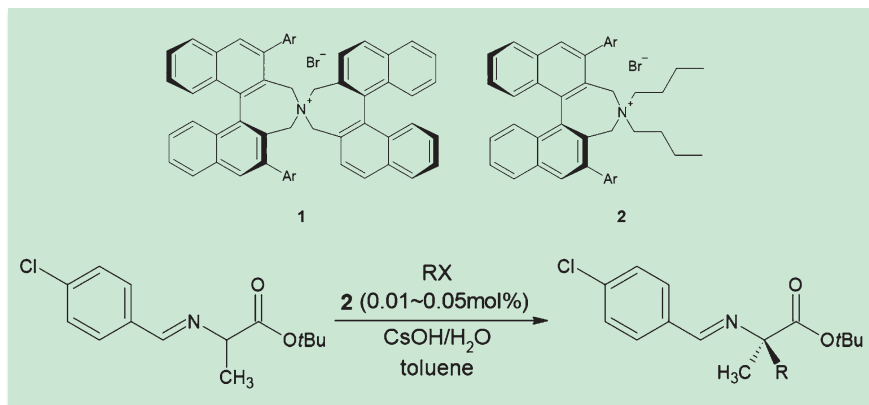


図1. 丸岡触媒 (1) と簡素化丸岡触媒 (2)、アミノ酸不斉合成への適用例

量で、96%ee前後の高い選択性をもって反応が進行する。これは工業的規模のアミノ酸不斉合成にも展開され、有機触媒研究におけるランドマークの一つとなった。

◆ケトン触媒を用いた不斉エポキシ化

1996年、史一安らはフルクトースから誘導される不斉なケトン(3)を触媒とし、酸化剤としてペルオキシ硫酸カリウムを用いることで、各種の三置換オレフィンを高いエナンチオ選択性のもとエポキシ化できることを示した(図2)²⁾。ケトン触媒と過硫酸イオンが反応してできる、ジオキソラン(4)が活性種であると考えられている。

Listら、MacMillanらの論文(2000年)以前に現れたため、一般に有機触

媒の文脈で語られることは少ないが、その定義は間違いなく満たしている。時代が違っていればもっと注目を浴びていたかもしれない。「早すぎた有機触媒」といえるかもしれない。

◆チオ尿素

これも有機触媒の概念が提唱される以前の、1998年にE. N. Jacobsenによって報告されている。当時流行していたコンビナトリアル合成の考え方を、不斉合成反応開発に適用する研究の中から発見された(図3)。当初は金属元素への最適な不斉配位子を探索する意図であったが、実は金属は不要であり、配位子だけでもエナンチオ選択的な反応が起きることが見つかったという流れだ³⁾。

この化合物の持つ触媒作用の鍵となったのは、チオ尿素部分の2つの水素原子だ。これらが基質化合物のカルボニル酸素あるいはイミン窒素

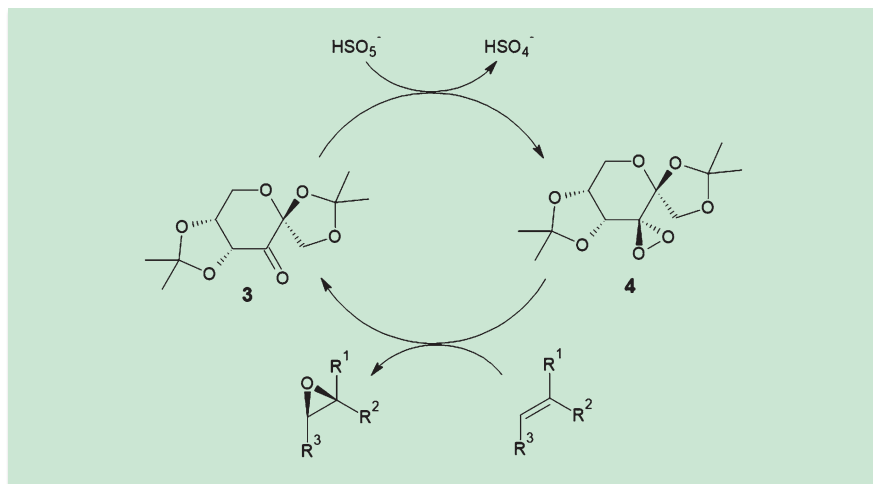


図2. 史不斉エポキシ化

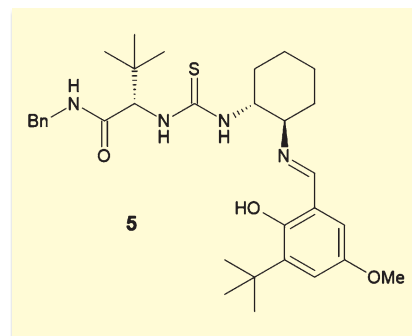


図3. Jacobsen触媒の一例

原子を挟み込むように水素結合し、ルイス酸のように働いて活性化させる。チオ尿素が通常の尿素より有効なのは、水素の酸性度が高まっていること、また二量化しにくいことが要因と考えられる。

この触媒は、Strecker反応、Mannich反応、Pictet-Spengler反応、シアノシリル化など、多くの反応を高選択的に進行させる能力を持つ。また、この触媒をもとに構造を簡略化したもの、チオ尿素以外の水素結合供与体を用いるものなどが提案され、多くのバリエーションが生まれている。

◆プロリン誘導体

前回も述べた通り、有機触媒ブームの大きなきっかけになったのは、Listらによるプロリン触媒(6)を用いた不斉アルドール反応の報告であった⁴⁾。極めてシンプルな構造であるプロリンに手を加えれば、新たな反応性が引き出せると考えるのは自然なことであり、ここから多くのバリエーションが生まれた(図4)。

プロリン触媒による不斉アルドール反応は、プロリンの二級アミン部分がカルボニル化合物とエナミンを形成し、カルボキシ基がもう一つのカルボニル化合物と水素結合を作ることで反応を制御すると考えられる。そこで、このカルボキシ基を他の官能基に置き換えるアプローチが行われた。

プロリンのカルボキシ基の代わりに、同様に酸性を示す官能基であるテトラゾリル基や、*N*-メタンシルホニルアミド基(-CONHMs)を導入したもの(7, 8)などが報告されている。これらの官能基は、医薬化学の世界

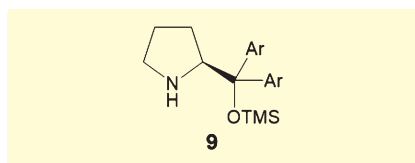


図5. 林-Jørgensen触媒

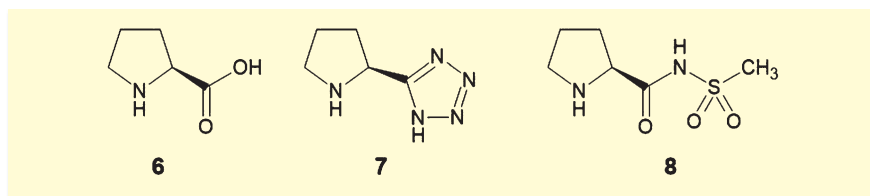


図4. プロリン誘導体型触媒

でもカルボキシ基の代替として導入されることがあり、生物学的等価体(bioisostere)と呼ばれるが、触媒の世界においても等価体として振る舞うのは興味深い。このうち、たとえばプロリンのカルボキシ基をテトラゾールに置き換えた7は、アセトンとアルデヒドの不斉アルドール反応を、プロリンよりも速く進行させることが報告されている⁵⁾。

やはりプロリンから誘導される、ジアリールプロリノールシリルエーテル9は、林雄二郎ら及びKarl A. Jørgensenらによって2005年ごろから独立に報告されたため、林-Jørgensen触媒と呼ばれる(図5)⁶⁾。アルデヒドα位の不斉ハロ化、アミノ化、Michael付加や、α,β-不飽和アルデヒドの不斉エポキシ化、不斉Diels-Alder反応など、幅広く展開されて成果を上げた。

1987年に報告されたCorey-Bakshi-柴田還元も、これに類似した触媒を用いる反応だ(図6)。ジアリールプロリノールから誘導される、オキサザボロリジン骨格を持った10を触媒に、ケトンの不斉還元を行うというものだ⁷⁾。プロリン骨格の有用性を示した、先駆的な結果といえる。

プロリンの5員環部分を変換するアプローチももちろん行われている。興味深いのは、単に環を6員環や7員環にしただけのものは、多くの場合反応

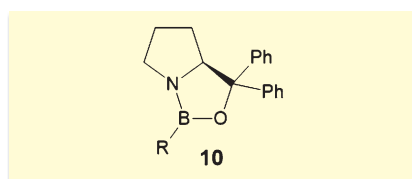


図6. Corey-Bakshi-柴田還元に使われる触媒

性・選択性が低下している点だ。触媒能の発現には、コンホメーションが変化しにくい5員環構造が重要なのだろう。

◆不斉プレンステッド酸

各種のプロトン酸(プレンステッド酸)が触媒として働く反応は、古くから数多く知られてきた。ただしそれらはエステルの加水分解など結合切断反応が多く、炭素-炭素結合生成反応にはあまり用いられてこなかった。まして不斉反応に適用した例は、極めて稀であったといえる。

ところが、シンプルなリン酸と、不斉配位子として多くの使用例が積み重ねられてきたビナフトール骨格を組み合わせた化合物が、極めて有効な不斉触媒として働くことが示された。この触媒は、秋山隆彦と寺田眞浩によってそれぞれ独立に開発されたため、秋山-寺田触媒の名で呼ばれる(図7)⁸⁾。

この触媒は不斉Mannich反応、アルデヒドへのアリルボランの不斉付加反応、対称ケトンへの不斉Baeyer-Villiger反応など、非常に幅広い分野の反応に適用されており、いずれも優れた選択性を示す。また、ビナフチル骨格とプレンステッド酸というシンプ

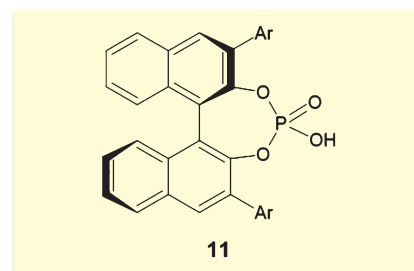


図7. 秋山-寺田触媒

るな組み合わせであることから、さまざまにアレンジされた触媒が開発されており、有機触媒の中でも大きな分野を築いている。

◆N-ヘテロサイクリックカルベン触媒

この分野の始まりは、古く1943年にさかのぼる。チアミン（ビタミンB₁）がベンゾイン縮合の触媒として働くことを、鶴飼貞二らが報告したのだ。この反応機構は1957年にBreslowらによって解明され、チアミンのチアゾリウム環からプロトンが脱離して生ずるカルベンが鍵中間体であることが判明した（図8）。

そして1991年、Arduengoらがかさ高い置換基と窒素原子で挟むことでカルベンを安定化し、結晶として取り出すブレイクスルーを成し遂げる（図

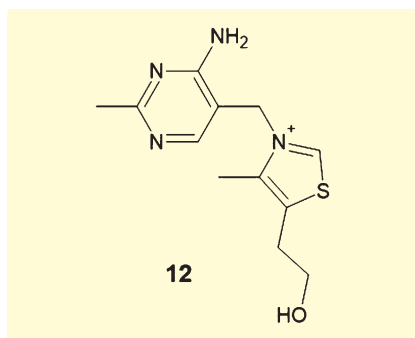


図8. チアミン

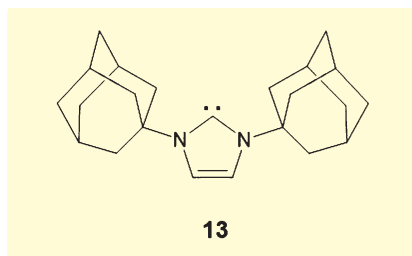


図9. Wanzlick-Arduengoカルベン

9)。これによってN-ヘテロサイクリックカルベン（NHC）の化学が開花し、多くの応用研究が展開された。その中で、NHCに不斉要素を組み込み、エナンチオ選択的反応を行う取り組みも盛んに行われている。

たとえばRovisやBodeは、図10のような4環性化合物を設計し、不斉Stetter反応などに適用して高い選択性を実現している。これらNHC触媒の化学については以前も取り上げたので、詳細は当該記事（*Organic Square*, **48**, 8 (2014).）及びそちらに挙げた参考文献を参照していただきたい。

この他にも、4ジメチルアミノピリジン（DMAP）やゲアニジンをベースとしたものなど、多くのタイプの触媒が報告されている。一口に有機触媒といっても、その構造や反応機構は実に多様であることが改めて感じられる。

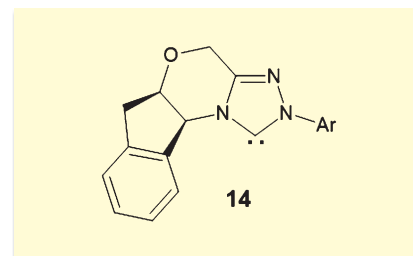


図10. Rovis触媒の例

有機触媒を金属触媒などと組み合わせ、さらなる反応性を引き出す研究も多数なされ、発展を遂げている。こちらについては、次回以降に触れてゆきたい。

【参考文献】

- 1) Hashimoto, T. and Maruoka, K. : *Chem. Rev.*, **107**, 5656 (2007) ; Ooi, T. and Maruoka, K. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4222 (2007).
- 2) Tu, Y. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9806 (1996).
- 3) Doyle, A. G. and Jacobsen, E. N. : *Chem. Rev.*, **107**, 5713 (2007).
- 4) List, B. : *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9336 (2000).
- 5) Hartikka, A. and Arvidsson, P. I. : *Eur. J. Org. Chem.*, **20**, 4287 (2005).
- 6) Jensen, K. L. *et al.* : *Acc. Chem. Res.*, **45**, 248 (2012).
- 7) Corey, E. J. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987).
- 8) Akiyama, T. : *Chem. Rev.*, **107**, 5744 (2007).

Products

Wako

不斉相間移動触媒

(R,R)-3,5-ビストリフルオロメチルフェニル-NAS=ブロミド

本品は、京都大学の丸岡教授によって開発されたスピロ型キラル相間移動触媒です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
029-14921	(R,R)-3,5-Bistrifluoromethylphenyl-NAS Bromide	有機合成用	100mg	32,000
025-14923			500mg	照会

当社では、多数の触媒を取揃えています。当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→合成・材料→触媒

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/synthesis/catalyst/index.html>

合成に有用なけい素試薬をラインアップ

Wako

有機けい素化合物

有機けい素化合物は、シリル化剤に代表されるように有機合成において有用な反応試薬の一つです。当社では、反応試薬として需要が高い有機けい素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

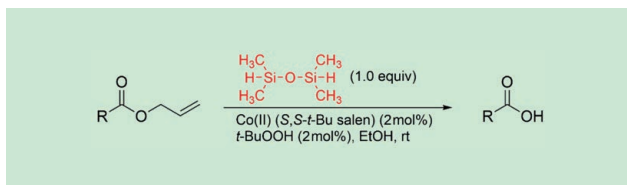
- さまざまな用途に合わせた有機けい素試薬をラインアップ
- 高品質品

1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン

水素ガス、LAH（水素化リチウムアルミニウム）などに代わる安全な還元剤として使用されます¹⁾。

反応例

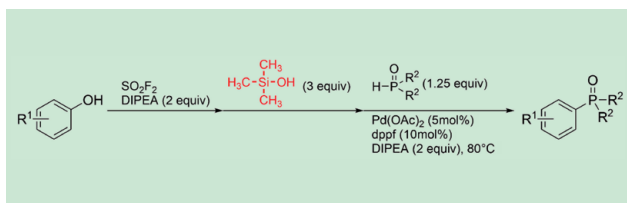
■ アリル基の脱保護²⁾



トリメチルシラノール

反応例

■ フェノール誘導体からのワンポットホスホリル化反応³⁾

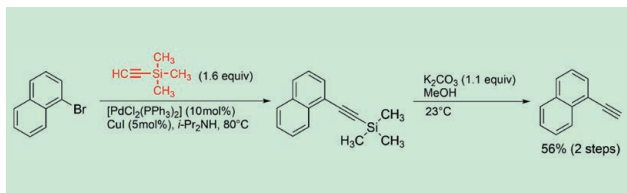


トリメチルシリルアセチレン

アセチレン等価体として使用されます。

反応例⁴⁾

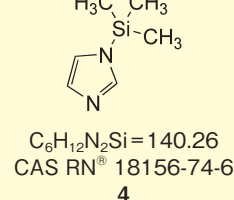
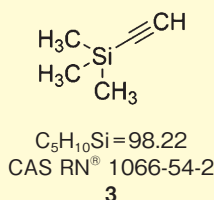
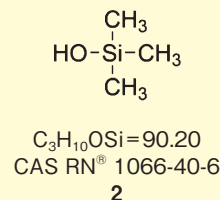
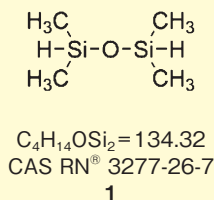
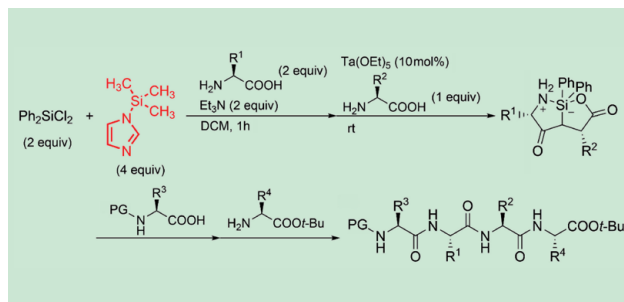
■ 菌頭カップリング反応を経由したアセチレンの導入



1-(トリメチルシリル)イミダゾール

反応例

■ シラ環状ジペプチドの合成⁵⁾



【参考文献】

- 1) Pesti, J. and Larson, G. L. : *Org. Process Res. Dev.*, **20**, 1164 (2016).
- 2) Li, N. *et al.* : *Org. Lett.*, **23**, 8460 (2021).
- 3) Zhang, Y. *et al.* : *Chem. Commun.*, **57**, 4588 (2021).
- 4) Westley, E. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 977 (2022).
- 5) Hattori, T. and Yamamoto, H. : *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 1758 (2022).

No.	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
1	209-21191	1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane	有機合成用	100g	17,000
2	203-21231	Trimethylsilanol	有機合成用	10g	11,000
	209-21233			50g	31,000
3	205-21291	Trimethylsilylacetylene	有機合成用	5g	5,800
	203-21292			25g	16,000
4	202-21181	1-(Trimethylsilyl)imidazole	有機合成用	50g	9,000
	208-21183			250g	29,000

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 けい素
反応剤→有機けい素化合物

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02206.html>

歯科有機材料の研究用途に

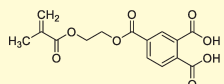
歯科接着性モノマー

Wako

歯科用接着材を構成する成分は、モノ及びジメタクリレート系モノマー、添加剤（開始剤など）、増粘剤、溶媒が挙げられます。接着系材料は、可視光あるいは化学的に開始するラジカル重合を用いて未重合のモノマーを重合硬化することでレジンと歯質を接着します。接着材に用いられるモノマーはさまざまな機能が必要であり、機能性に応じて複数のモノマーが配合されます。モノマーの一つである接着性モノマーは、酸性基と重合性基の両方を有する酸性のモノマーで、りん酸系モノマーとカルボン酸系モノマーがあります^{1,2)}。

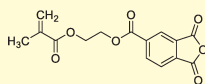
この度、歯科接着性モノマーのラインアップにりん酸系モノマーであるM-TEG-P[®]を追加しました。M-TEG-P[®]はメタクリレート基とりん酸基を有する酸性モノマーです。連結基部分をテトラエチレングリコール鎖にすることで両親媒性を示します。カルボン酸系モノマーの4-MET及び4-METAと併せて、歯科接着材の研究用途でご使用いただけます。

4-MET



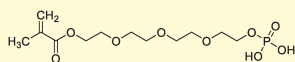
C₁₅H₁₄O₈ = 322.27
CAS RN[®] 68183-31-3

4-META



C₁₅H₁₂O₇ = 304.25
CAS RN[®] 70293-55-9

M-TEG-P[®]



C₁₂H₂₃O₉P = 342.28
CAS RN[®] 140921-66-0

【参考文献】

- 1) 山田文一郎：「歯科有機材料の化学 改訂版 基礎知識と応用」(YAMAKIN (株)) (2018)。
- 2) Yoshida, Y.: *Ann. Jpn. Prosthodont. Soc.*, 4, 353 (2012)。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
139-19051	4-MET [4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxycarbonyl]phthalic Acid]	有機合成用	5g	35,000
136-19061	4-META [4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxycarbonyl]phthalic Anhydride]	有機合成用	5g	30,000
NEW 133-19071	M-TEG-P [®] [Tetraethyleneglycol Methacrylate Phosphate]	有機合成用	5g	照会

M-TEG-P[®] は YAMAKIN 株式会社の登録商標です。

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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

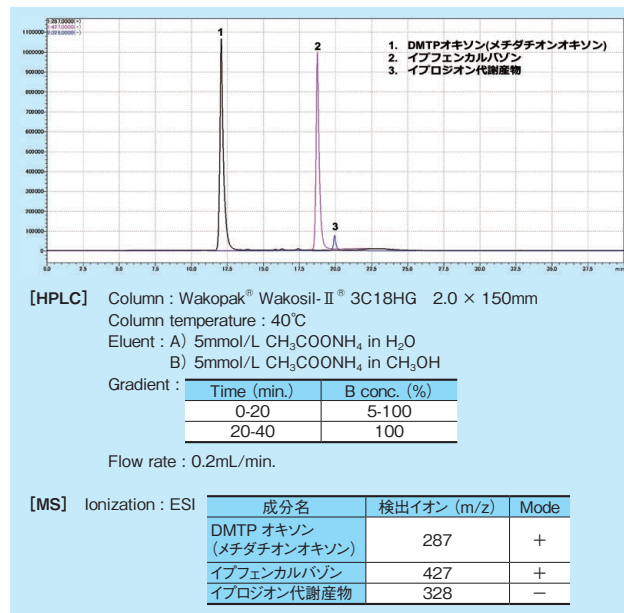
水質管理目標設定項目 農薬類の最新規制に対応!

農薬混合標準液 水質-10

Wako

水道水中の農薬類は、水質管理上留意すべき項目である水質管理目標設定項目で規制されており、検出される可能性の大きさから4つに分類されています。2022年4月1日より水質管理目標設定項目における農薬類の目標値・分類が改正されました。具体的には、食品健康影響評価を踏まえ、ホスチアゼート、クロロピクリン、ウニコナゾールPの目標値が変更、昨今の検出状況を踏まえ、イプフェンカルバゾンを要検討農薬類から対象農薬リスト掲載農薬類に分類が変更されました。また、その他の見直しとして対象農薬リスト掲載農薬類であるメチダチオンの検査対象が、メチダチオン原体と、オキソン体を原体の濃度に換算したものの合算となりました。これらの改正を受け、当社では新規検査対象農薬イプフェンカルバゾン、メチダチオンオキソンと、従来の水質シリーズに含まれていなかった検査対象農薬イブロジオン代謝産物の3種の混合標準液を発売しました。

データ ■ LC/MSクロマトグラム



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 166-29133	3 Pesticides Mixture Standard Solution WQ-10 (each 20μg/mL)	残留農薬試験用	1mL	11,000
NEW 160-29131	Acetone Solution	F [®] S [®]	1mL×5A	30,000

詳細は当社HPをご覧ください。
試薬事業トップ→分析→残留農薬・動物用医薬品→混合標準液→水質管理目標設定項目 農薬一斉分析対応混合標準液 WQ シリーズ

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00339.html>

陰イオン界面活性剤のLC/MS分析に！

Wako

陰イオン界面活性剤試験用標準液

陰イオン界面活性剤は、工場排水や家庭下水からの混入により、水中に存在すると泡立ちの原因となるため、水質汚濁の重要な指標とされています。陰イオン界面活性剤の一種である直鎖アルキルベンゼンスルホン酸（LAS）は、合成洗剤のなかで最も使用量が多く、水道水質基準で0.2mg/L以下に規制されています（固相抽出-HPLC法）。LASは、環境省の水質汚濁に係る環境基準においても規制がされており、直鎖LAS及びその塩の分析法として固相抽出-LC/MS法（内部標準法）が採用されています。現在、水道水質基準においてもLASのLC/MS法（内部標準法）採用に向けた検討が進められています。

当社ではこの度、陰イオン界面活性剤のLC/MS分析に使用できる内部標準液「4-ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム-¹³C₆標準液」を発売しました。各種規制の対象となっているC₁₂のLASに物性が近く、内部標準としてご使用いただけます。

内部標準液

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
191-19171	Sodium 4-Dodecylbenzenesulfonate- ¹³ C ₆ Standard Solution (10μg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	45,000
195-17131	Sodium <i>p</i> -n-Octylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL	7,900

混合標準液

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
013-20131	Anionic Surfactants Mixture Standard Solution (each 1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	25,000

※混合成分は直鎖アルキル鎖の末端以外の炭素にフェニル基が結合したLAS（C₁₀～C₁₄）であり、それぞれの濃度が明確な混合標準液です。水道水質基準の告示試験法にご使用いただけます。

単品標準液

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
195-13111	Sodium Decylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	8,100
199-13131	Sodium Dodecylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	7,800
193-13151	Sodium Tetradecylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	7,900
196-13141	Sodium Tridecylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	8,900
192-13121	Sodium Undecylbenzenesulfonate Standard Solution (1mg/mL Methanol Solution) <small>Ref</small> <small>図</small>	水質試験用	1mL×5A	8,200

関連製品

陰イオン界面活性剤分析用カラム

LASは、異性体が混合して存在し、ODSカラムでは多数のピークが溶出します。Wakopak[®] Wakosil[®] AS-Aquaは、LASの炭素数毎に異性体を1本のピークとして分離できるため、検出感度の向上と定量計算の簡便化、さらに分析時間の短縮が可能です。また、直鎖型（LAS）と分岐鎖型は分離するため、これらを判別することができます。

コード No.	品名	容量	希望納入価格 (円)
230-63283	Wakopak [®] Wakosil [®] AS-Aqua 4.6×250mm	1本 (W)	60,000
234-63281		1本 (D)	60,000

その他のサイズも取揃えています。詳細は当社 HP をご覧ください。

試薬事業トップ→分析→水質→水道水・飲料水→陰イオン界面活性剤（LAS）

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00343.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・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

- ブタフェナシル標準品
- 2-クロロエタノール標準品
- フルアジナム代謝産物D標準品
- フルアジナム代謝産物E標準品
- チアジニル代謝産物C標準品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
<small>NEW</small> 028-19631	Butafenacil Standard <small>Ref</small> <small>図</small>	残留農薬試験用	100mg	29,000
<small>NEW</small> 031-26011	2-Chloroethanol Standard <small>Ref</small> <small>図</small>	食品分析用	100mg	7,000
<small>NEW</small> 069-07031	Fluazinam Metabolite D Standard <small>Ref</small> <small>図</small>	残留農薬試験用	100mg	照会
<small>NEW</small> 066-07041	Fluazinam Metabolite E Standard <small>Ref</small> <small>図</small>	残留農薬試験用	100mg	照会
<small>NEW</small> 207-21251	Tiadinil Metabolite C Standard <small>Ref</small> <small>図</small>	残留農薬試験用	50mg	35,000

随時、当社 HP の検索ページに発売品目を追加・更新しています。詳細は当社 HP をご覧ください。

試薬事業トップ→分析→残留農薬・動物用医薬品→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>

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8月4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 F	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	6,500	HMBカルシウム
163-29001	Procyanidin B1 Standard F	食品分析用	20mg	照会	松樹皮由来プロシアニジン
165-28961	Procyanidin B2 Standard F	食品分析用	20mg	照会	りんご由来プロシアニジン
160-29011	Procyanidin B3 Standard F	食品分析用	20mg	照会	松樹皮由来プロシアニジン
209-21331	Tectoridin Standard Ref	食品分析用	50mg	照会	葛の花由来イソフラボン
200-21361	Tectorigenin Standard Ref	食品分析用	50mg	照会	
204-21381	Tectorigenin 7-O-Xylosylglucoside Standard Ref	食品分析用	20mg	80,000	

※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。)

関連製品

フコイダン

フコイダンは褐藻類に含まれる多糖類で、抗血液凝固活性、抗腫瘍作用、コレステロール低下作用などの有効性が報告¹⁾されており、健康食品として注目されています。

本品は、平均分子量10,000以上のオキナワモズク由来フコイダンです。

【参考文献】

1) Kimura-Takagi, I. et al. : *Chromatography*, **22**, 85 (2001).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
061-06991	Fucoidan Ref	食品分析用	100mg	28,000

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

GPC 測定に対応して新発売!

ペンタフルオロフェノール

Wako

当社では、GPC (ゲル浸透クロマトグラフィー) 用規格としてペンタフルオロフェノールを発売しました。

現在、有機合成用 (コードNo. 162-28172, 164-28171) を発売していますが、本品はGPC測定に対応した規格を保証しています。GPC測定の際は、本品をご使用下さい。

保証規格項目

外観、アセトン溶状、吸光度 (320nm、350nm、370nm、380~400nm)、GPC試験適合性、水分、不揮発物、含量 (キャピラリー GC)

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
163-29062	Pentafluorophenol	GPC用	25g	17,000
165-29061			100g	44,000

関連製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
039-24493	Chloroform, Amylene added III	GPC用	3L	9,950
036-24481	Chloroform III	GPC用	1L	3,900
032-24483			3L	9,900
034-24541	1-Chloronaphthalene III	GPC用	1L	36,000
043-33841	o-Dichlorobenzene III	GPC用	1L	3,100
049-33843			3L	8,150
045-33921	N,N-Dimethylacetamide III	GPC用	1L	8,150
041-33923			3L	18,200
046-33831	N,N-Dimethylformamide III	GPC用	1L	4,600
042-33833			3L	11,400
048-33911	Dimethyl Sulfoxide III	GPC用	1L	6,310
044-33913			3L	14,700
082-10311	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	GPC用	100mL	20,600
084-10315			500mL	82,400
134-18521	1-Methyl-2-pyrrolidone III	GPC用	1L	8,500
130-18523			3L	16,500
205-20071	Tetrahydrofuran, Stabilizer Free III	GPC用	1L	6,590
201-20073			3L	14,350
209-20091	Tetrahydrofuran, with Stabilizer III	GPC用	1L	6,680
205-20093			3L	14,600
202-20101	1,2,4-Trichlorobenzene III	GPC用	1L	17,000
208-20103			3L	38,000

製品詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→液体クロマトグラフィー→液体クロマトグラフィー用溶媒→GPC用溶媒→ペンタフルオロフェノール

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0116-2906.html>

家族性アミロイドーシスの研究に ALEXOTECH トランスサイレチン 組換えタンパク質・抗体

トランスサイレチンはプレアルブミンとして知られており、*in vivo*で甲状腺ホルモンとレチノール結合タンパク質の結合と輸送に関与しています¹⁾。また、変異体は家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)^{2,3)} に関与していることが報告されており、野生型についても老人性全身性アミロイドーシスへの関連が示唆されています⁴⁾。

AlexoTech社では、野生型の他に、多数の変異型トランスサイレチンと2種類の抗体をラインアップしています。

■ 組換えタンパク質 (野生型)

- 形状：凍結乾燥
- 分子量：13,760
- 配列：GPTGTGESKCPMLVKVLDVAVRGSPAINVAV
HVFKAADDTWEPFASGKTSESGELHGLTT
EEFVEGIYKVEIDTKSYWKALGISPFHEH
AEVVFTANDSGPRRYTIAALLSPYSYSTTA
VVTNPKE
- 含量：95% (SDS-PAGE)
- 発現：*E. coli*

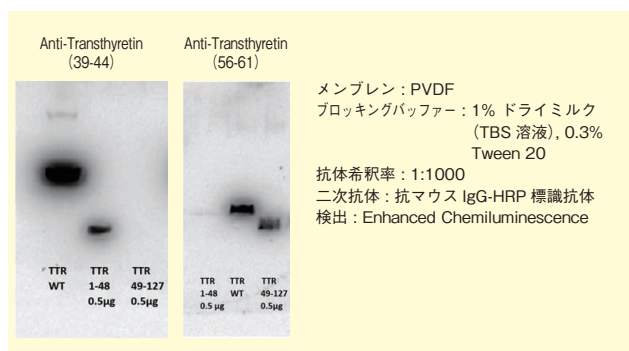
■ 抗体

品名	Mouse IgG Anti- Transthyretin (39-44)	Mouse IgG Anti- Transthyretin (56-61)
メーカー製品コード	AT-550-01	AT-560-01
形状	凍結乾燥	
抗原	組換えトランスサイレチン (野生型)	
免疫動物	マウス	
サブクラス/サブタイプ	IgG1	
Clonality	モノクローナル	
精製法	アフィニティー精製	
反応性	ヒト トランスサイレチン (アミロイド型)	
適用 [*]	ELISA (1:1000), WB (1:1000), IHC (1:500)	

*) WB : ウェスタンブロット、IHC : 免疫組織化学

データ

■ ウェスタンブロット



【参考文献】

- 1) Nilsson, S. F. *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **250**, 8554 (1975).
- 2) Chung, C. M. *et al.* : *Amyloid*, **8**, 75 (2001).
- 3) Connors, L. H. *et al.* : *Amyloid*, **7**, 54 (2000).
- 4) Westermark, P. *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 2843 (1990).
- 5) Goldsteins, G. *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 3108 (1999).

組換えタンパク質

メーカーコード	品名	変異型	容量	希望納入価格 (円)
野生型				
T-500-10	Transthyretin (Wild Type) Human, Recombinant	Wild Type	1mg	48,100
変異型				
T-503-10	Transthyretin (A36P) Human, Recombinant	A36P	1mg	78,000
T-517-10	Transthyretin (A97S) Human, Recombinant	A97S	1mg	78,000
T-504-10	Transthyretin (D18G) Human, Recombinant	D18G	1mg	78,000
T-511-10	Transthyretin (F64S) Human, Recombinant	F64S	1mg	58,500
T-509-10	Transthyretin (F87M/L110M), Human, Recombinant	F87M/L110M	1mg	58,500
T-506-10	Transthyretin (G53E) Human, Recombinant	G53E	1mg	58,500
T-519-10	Transthyretin (L111M) Human, Recombinant	L111M	1mg	96,800
T-501-10	Transthyretin (L12P) Human, Recombinant	L12P	1mg	78,000
T-510-10	Transthyretin (L55P) Human, Recombinant	L55P	1mg	58,500
T-518-10	Transthyretin (S52P) Human, Recombinant	S52P	1mg	96,800
T-515-10	Transthyretin (T119M) Human, Recombinant	T119M	1mg	58,500
T-516-10	Transthyretin (T60A) Human, Recombinant	T60A	1mg	78,000
T-507-10	Transthyretin (V122I) Human, Recombinant	V122I	1mg	58,500
T-502-10	Transthyretin (V30G) Human, Recombinant	V30G	1mg	58,500
T-535-10	Transthyretin (V30I) Human, Recombinant	V30I	1mg	58,500
T-505-10	Transthyretin (V30M) Human, Recombinant	V30M	1mg	58,500
T-512-10	Transthyretin (Y69H) Human, Recombinant	Y69H	1mg	58,500

抗体

メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
AT-550-01	Mouse IgG Anti-Transthyretin (39-44)	100μg	139,800
AT-560-01	Mouse IgG Anti-Transthyretin (56-61)	100μg	139,800

☐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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

エクソソーム産生実験に！ 間葉系幹細胞増殖用培地

Wako

MSCulture™ High Growth 基礎培地

MSCulture™ High Growth サプリメント

本品は、ヒト間葉系幹細胞（MSC）専用の増殖用血清培地です。本基礎培地とサプリメントを混合し、さらに血清を添加して使用します。

本品は通常のMEM α やMSC用増殖培地と比較して、高い増殖能を有しています。本品でMSCを増殖させた後に、血清不含有のEV-Up™ エクソソーム産生用培地（コードNo. 053-09451/298-84001）で培養することで高活性のエクソソームを大量に産生させることができます。エクソソーム研究にご使用下さい。

特長

- 高い増殖能
 - 高品質な（扁平様にならない）状態でMSCを培養可能
 - EV-Up™培地とセットで使用することで高活性なエクソソームを大量に産生可能
 - アニマルフリー*
- *血清添加前の培地としてアニマルフリーです。

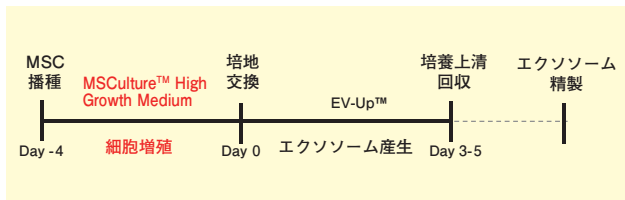
適用細胞例

さまざまなMSCにご使用いただけます。

▽当社で培養実績のある細胞
骨髄由来MSC、脂肪由来MSC、臍帯マトリクス由来MSC

使用方法

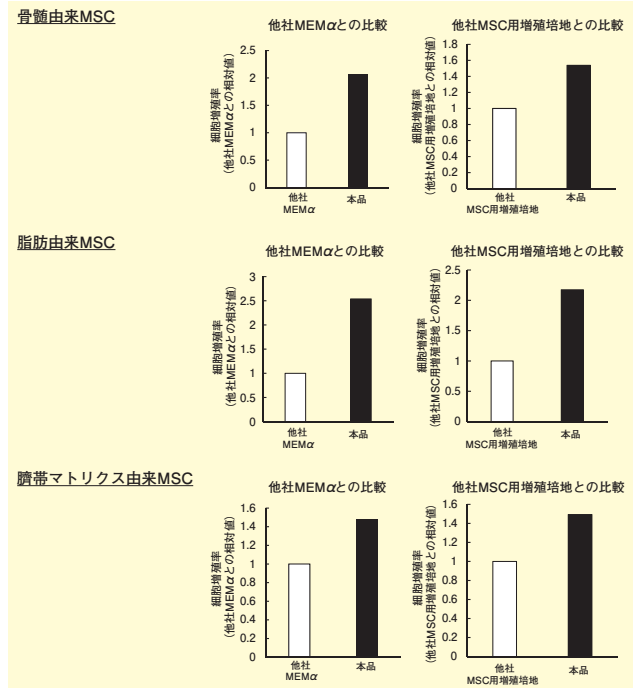
■ EV-Up™培地を用いてエクソソーム産生実験を行う際の
プロトコル



回収した血清からのエクソソームの精製には、PSアフィニティー法をおすすめします。PSアフィニティー法とはホスファチジルセリン（PS）結合分子（Tim4）を用いてエクソソームを金属イオン依存的に捕捉後、キレート剤により溶出する方法です。MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2（コードNo. 290-84103）が本法に対応しています。

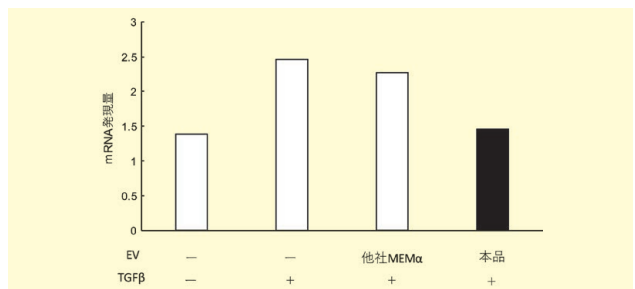
データ

細胞増殖能



他社のMEM α 及びMSC用増殖培地と本品を用いてMSCを培養した際の細胞増殖能を比較した。他社のMEM α 及びMSC用増殖培地と比較して、本品は高い細胞増殖能を持つことが確認できた。

抗線維化活性



他社MEM α と本品で骨髄由来MSCを増殖後、EV-Up™ エクソソーム産生用培地に交換しエクソソーム産生を行い、その培養上清からPSアフィニティー法でエクソソームを精製した。精製エクソソーム5 \times 10⁷ particles/mLをTGF β で刺激したヒト胎児肺由来線維芽細胞に添加し、線維化マーカー（Collagen V）遺伝子の発現をqPCRにより定量し、それぞれの抗線維化活性を比較した。本品で増殖させたMSC由来のエクソソームはTGF β によって増加したCollagen Vの発現を抑制した。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 132-19345	MSCulture™ High Growth Basal Medium	細胞培養用	500mL	15,500
NEW 133-19331	MSCulture™ High Growth Supplement	細胞培養用	5mL	6,000

☑️…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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

LAMP法用核酸増幅試薬 ニッポン・ジーン

LAMP MASTER シリーズ

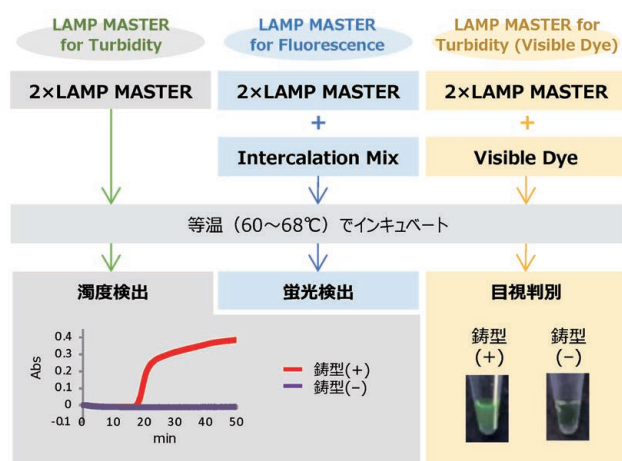
LAMP MASTERシリーズは、LAMP法による等温核酸増幅のためのマスターミックス試薬です。

2×LAMP MASTERにプライマーと鋳型核酸を添加するだけでLAMP法によるDNA増幅を行うことができます。

また、DNA増幅を蛍光検出用装置で検出するための試薬や目視判別用試薬とのセットもあるため、検出方法に合わせてお選びいただけます。

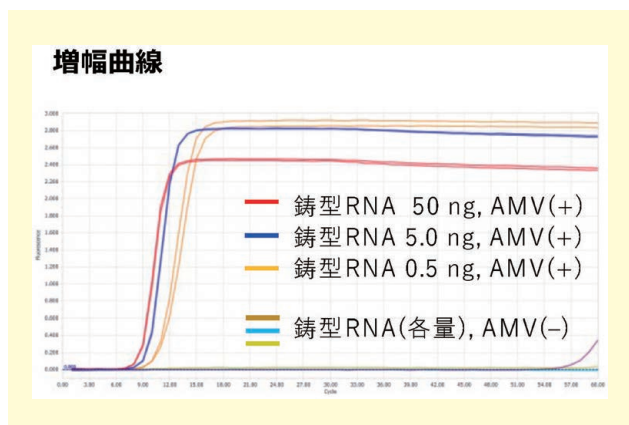
特長

- 2×LAMP MASTERにプライマーと鋳型核酸を添加するだけで反応液を調製可能
- 検出方法に合わせて試薬を選択できる

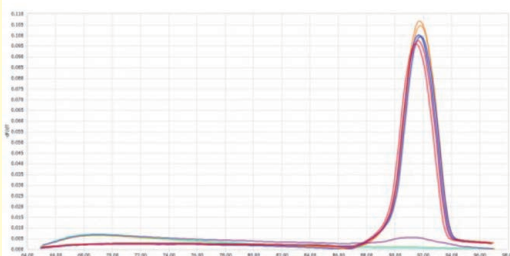


データ

- RT-LAMP (One Step) によるRNAからの増幅と蛍光検出



融解曲線



ISOSPIN Cell & Tissue RNA [コードNo. 314-08211] を用いてHeLa細胞から抽出したRNAを鋳型にし、LAMP MASTER for Fluorescence (2×LAMP MASTER、インターカラーター) とプライマーセットに逆転写酵素を追加した反応液を68°Cで60分間反応させ、増幅から検出までの工程をリアルタイムPCR装置で1ステップで行った。

RNAを鋳型にした場合でも、逆転写酵素AMV Reverse Transcriptase [コードNo. 311-07501] の添加で、DNA増幅を確認できた。

コードNo.	品名	検出系	容量	希望納入価格(円)
311-08961	LAMP MASTER for Turbidity	濁度検出用	300回用	45,000
317-08941	LAMP MASTER for Fluorescence	蛍光検出用	1set	55,000
314-08951	LAMP MASTER for Turbidity (Visible Dye)	目視判別用	1set	51,000

関連製品

AMV由来 組換え逆転写酵素

本品は、酵素活性が高く、RNAを高感度に検出できます。

コードNo.	品名	容量	希望納入価格(円)
311-07501	AMV Reverse Transcriptase	500units	27,000

LAMP法用遺伝子増幅検出装置

■ エンドポイント濁度測定装置 LT-16

LT-16は、LAMP法によるDNA増幅の副産物であるピロリン酸マグネシウムの濁度をエンドポイント測定することで、増幅の有無を確認することができる装置です。

■ LAMP法用測定装置 LF-8 Plus

LF-8 Plusは、濁度と蛍光の2種類の測定器を搭載し、1回の測定で両方のデータを取得できる装置です。

コードNo.	品名	容量	希望納入価格(円)
313-09261	エンドポイント濁度測定装置 LT-16	1台	750,000
310-09271	LAMP法用測定装置 LF-8 Plus	1台	650,000

※PCと接続ケーブル及び外付けプリンタは、別途ご用意下さい。

デモ機の貸し出しを行っています。ご希望の方は当社または当社代理店までお問合せ下さい。

☐₂…2~10°C保存 ☐_F…-20°C保存 ☐₈₀…-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10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

インスリン測定ファーストチョイス

レビス® インスリン-マウス/ラット(発光系)

本品は、マウス/ラットインスリンを定量的に測定するためのサンドイッチELISAキットです。血清または血漿、培養上清、細胞抽出液中のインスリンを測定できます。

検出に発光系を用いることにより、低濃度域から高濃度域までをカバーできるようワイドレンジ化を行いました。そのため1つのキットで絶食検体から食後検体までの測定をほぼカバーすることができ、再測定になる可能性が少なくなります。貴重な検体、時間を有効に使用できることは大きなメリットとなります。

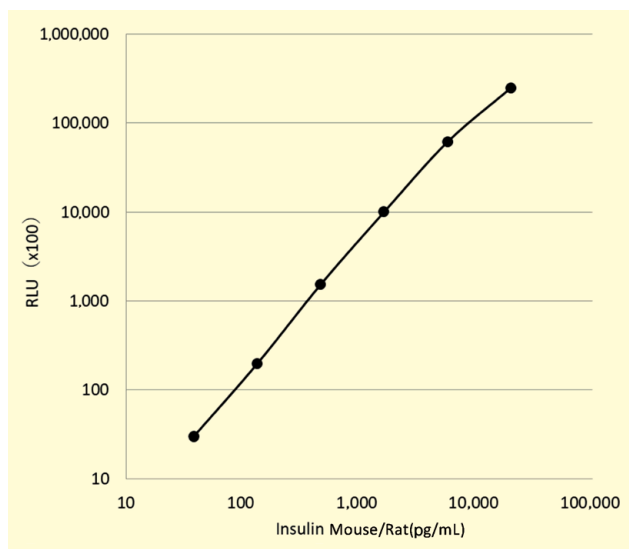
特長

- **ワイドレンジ**：39pg/mL ~ 20,000pg/mL
再測定頻度を減少させます。絶食後/食後の検体を別タイプで測定する必要がありません。
- **少量検体**：5 μL/ウェル
同一検体で他項目を測定したい貴重な検体を節約できます。

性能

検量線範囲	38.1pg/mL ~ 20,000pg/mL
測定対象	インスリン
測定対象検体	マウス/ラット血清、血漿、培養上清、細胞抽出液
必要検体量	5 μL
測定時間	2時間
検出用	発光系 ※測定には発光プレートリーダーが必要です。

検量線(例)



キット内容

- 抗体固相化96ウェルプレート 1枚 (8×12列)
- 標準マウス/ラットインスリン溶液 (200ng/mL) 50 μL/1本
- 緩衝液 60mL/1本
- ペルオキシダーゼ結合抗インスリン抗体 100 μL/1本
- 発光試薬1 6mL/1本
- 発光試薬2 6mL/1本
- 濃縮洗浄液 (10×) 100mL/1本
- プレートシール 1枚
- 取扱説明書 1部

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
637-54721	AKRIN-111L	LBIS Mouse/Rat Insulin ELISA Kit (Luminescent type) ^{Ref}	96回用	56,000

パーキンソン病メカニズム・創薬研究用 iPS細胞由来ドーパミン神経細胞



iCell® DDP (パーキンソン病モデル)

FUJIFILM Cellular Dynamics, Inc.が製造するiCell® DDPは、iPS技術を用い疾患の特徴を*in vitro* (細胞レベル)で再現し、疾患メカニズムの解明や医薬品候補物質の創薬スクリーニング、薬効評価といった創薬研究におけるさまざまな用途にご利用いただけます。iCell® DDP (パーキンソン病モデル) のiCell® ドーパミン神経細胞 (GBA N370S)-11344及び (LRRK2 G2019S)-11299は、パーキンソン病リスク因子として知られるGlucosylceramidase (GBA) N370S遺伝子変異及びLeucine rich-repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S遺伝子変異を持ったパーキンソン病患者の体細胞からiPS細胞を樹立し、ドーパミン神経細胞に分化した“innate”パーキンソン病モデル細胞です。また、iCell® ドーパミン神経細胞 (SNCA A53T)-01279は、健常者由来iPS細胞のα-シヌクレイン遺伝子 (SNCA) に、53残基のアラニンがトレオニンのヘテロ変異 (A53T) を導入後、ドーパミン神経細胞に分化した“engineered”パーキンソン病モデル細胞です。

特長

- パーキンソン病患者iPS細胞由来ドーパミン神経細胞
- パーキンソン病の分子病態を示すフェノタイプ

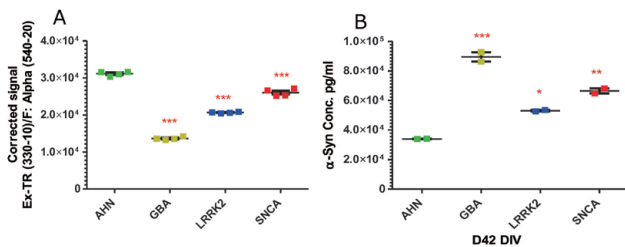
[次頁に続く]

^{Ref}…2 ~ 10°C保存 ^F…-20°C保存 ^S…-80°C保存 ^H…-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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

各iPS細胞株のドナー

	iCell [®] ドーパミン神経細胞 (GBA N370S)-11344	iCell [®] ドーパミン神経細胞 (LRRK2 G2019S)-11299	iCell [®] ドーパミン神経細胞 (SNCA A53T)-01279
性別	男性	男性	男性
年齢層	60-69歳	50-59歳	50-59歳
民族性	Caucasian	Caucasian	Caucasian
組織起源	PBMC	PBMC	PBMC
遺伝子変異	GBA (N370S)	LRRK2 (G2019S)	SNCA (A53T)
リプログラミング法	エピソーマルベクター	エピソーマルベクター	エピソーマルベクター
病態モデル作製法	Innate	Innate	Genetic Engineering

データ



AHN (Apparent Health Normal) と比べた結果、iCell[®]ドーパミン神経細胞 GBA N370S、LRRK2 G2019S 及び SNCA A53T ミュータントにおいて、GBA 活性の低下 (A)、 α -シヌクレイン濃度 (B) の増加が認められた。

コード No.	メーカーコード	品名	遺伝子型/疾患	容量 (細胞数)	希望納入価格 (円)
NEW 559-41981	C1147	1M iCell [®] DopaNeurons (GBA N370S)-11344 <small>F150</small>	GBA (N370S) パーキンソン病	1vial ($\geq 1.0 \times 10^6$ cells)	187,000
NEW 556-41991	C1148	5M iCell [®] DopaNeurons (GBA N370S)-11344 <small>F150</small>	GBA (N370S) パーキンソン病	1vial ($\geq 5.0 \times 10^6$ cells)	550,000
NEW 553-42001	C1149	1M iCell [®] DopaNeurons (LRRK2 G2019S)-11299 <small>F150</small>	LRRK2 (G2019S) パーキンソン病	1vial ($\geq 1.0 \times 10^6$ cells)	187,000
NEW 550-42011	C1150	5M iCell [®] DopaNeurons (LRRK2 G2019S)-11299 <small>F150</small>	LRRK2 (G2019S) パーキンソン病	1vial ($\geq 5.0 \times 10^6$ cells)	550,000
553-34791	C1112	1M iCell [®] DopaNeurons (SNCA A53T HZ)-01279 <small>F150</small>	SNCA (A53T) パーキンソン病	1vial ($\geq 1.0 \times 10^6$ cells)	137,000
556-34801	C1113	5M iCell [®] DopaNeurons (SNCA A53T HZ)-01279 <small>F150</small>	SNCA (A53T) パーキンソン病	1vial ($\geq 5.0 \times 10^6$ cells)	480,000

関連製品

コード No.	メーカーコード	品名	容量 (細胞数)	希望納入価格 (円)
551-33511	C1087	iCell [®] DopaNeurons, 01279 1M cells <small>F150</small>	1vial ($\geq 1.0 \times 10^6$ cells)	138,000
551-33371	C1028	iCell [®] DopaNeurons, 01279 5M cells <small>F150</small>	1vial ($\geq 5.0 \times 10^6$ cells)	248,000
550-33601	M1010	iCell [®] Neural Base Medium 1 <small>Ref</small>	100mL	11,500
551-33631	M1029	iCell [®] Neural Supplement <small>F</small>	2mL	28,750
558-33641	M1031	iCell [®] Nervous System Supplement <small>F</small>	1mL	33,350

低酸素研究用 PHD 阻害-HIF 活性化化合物

テトラクリエイト株式会社

PyrzA

PyrzA-50

PyrzAは、低酸素誘導因子 (HIF-1 α) を活性化させる化合物です。通常の酸素状態下では、HIF-1 α はプロリン水酸化酵素 (PHD) によってHIF-1 α のプロリン残基が水酸化され、HIF-1 α の分解へとつながります。本品は、HIF-1 α のプロリン残基部分と構造が酷似していることで、HIF-1 α のPHDへの結合を競合的に阻害し、HIF-1 α を活性化させます。また、HIF-1 α の転写活性を約50倍向上させるPyrzA-50も取揃えています。テトラクリエイト株式会社は、新規化合物及びその用途について特許^{*1}を取得しています。

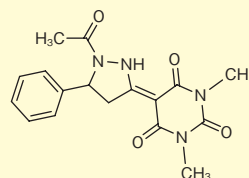
*1: 特許第6904528号

特長

- 低酸素誘導因子活性化化合物
- PHD阻害化合物

■ PyrzA

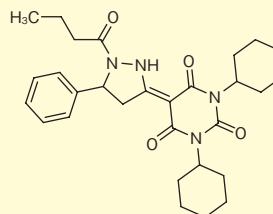
- 含量: >95% (HPLC)
- 外観: 白色固体



C₁₇H₁₈N₄O₄ = 342.4
CAS RN[®] 900276-47-3

■ PyrzA-50

- 含量: >95% (HPLC)
- 外観: クリーム色固体



C₂₉H₃₈N₄O₄ = 506.6
CAS RN[®] 2766569-20-2

コード No.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格 (円)
NEW 639-53441	TC001	PyrzA <small>F</small>	10mg	10,000
NEW 636-53451	TC002	PyrzA-50 <small>F</small>	10mg	30,000

Ref: -2 ~ 10°C 保存 F: -20°C 保存 F150: -80°C 保存 F50: -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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

組織透明化試薬

CUBIC-L, R+(M) Trial Kit

Wako

近年、複雑な神経回路網理解を目指したアプローチとして、組織透明化技術を用いた脳の3次元観察が注目を集めています。CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational Analysis) は組織透明化技術の一つであり、東京大学大学院 医学系研究科 上田泰己先生、順天堂大学大学院医学研究科・医学部 洲崎悦生先生らによって開発されました。

本品は、第2世代CUBICに対応した4種類の溶液で構成されています。マウスの脳を含む組織や全身はもちろん、マーマセット組織（脳を含む）や全身、ヒト組織ブロックの透明化が可能です。本品でサンプルを透明化することで、細胞種、細胞機能、細胞同士の接続などの情報をノンバイアスかつ網羅的に収集し、解析できます。

キット内容

試薬名	容量	試薬の役割
CUBIC-L Solution	125mL×2	脱脂・脱色
CUBIC-R+(M) Solution	125mL×1	屈折率調整
Mounting Solution 1	40mL×1	サンプル観察用
Mounting Solution 2	40mL×1	サンプル観察用

操作概要

以下はマウス全脳及び組織丸ごとの透明化手順です。サンプルの大きさや種類によって最適なプロトコルは異なります。

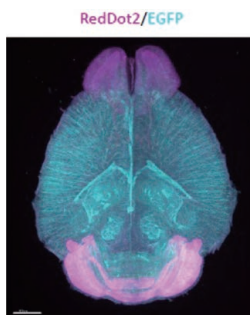
工程	試薬	温度	時間
臓器摘出・灌流固定			
脱血	D-PBS	4℃	<5min
灌流	4% PFA	4℃	<5min
固定	4% PFA in PBS	4℃	12-24 hrs
脱脂・脱色			
洗浄	0.01% NaN ₃ in PBS	RT	>2 hrs×2 回
前置換	50% CUBIC-L Solution	37℃	>6 hrs
脱脂・脱色	CUBIC-L Solution	37℃	2-5 days
洗浄			
洗浄	PBS	RT	>2 hrs×3 回
屈折率調整			
前置換	50% CUBIC-R+(M) Solution	RT	>6 hrs
屈折率調整	CUBIC-R+(M) Solution	RT	O/N
	CUBIC-R+(M) Solution	RT	24 hrs
観察			
観察	Mounting Solution		

☐…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10月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

データ

■ マウス脳の透明化例

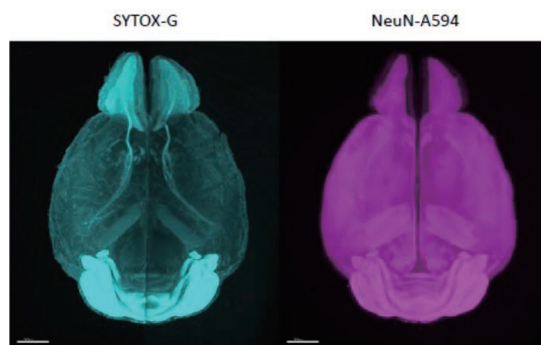
(1) 蛍光タンパク質発現と核染色の組合せ



CAG-EGFP Tg マウス全脳を本品で透明化及び専用の染色キットで核染色 (RedDot2) を行った。染色後のサンプルをライトシート顕微鏡で観察した。

(データご提供: 順天堂大学大学院 医学研究科・医学部 洲崎悦生先生)

(2) 核染色と免疫染色の組合せ



B6N マウス全脳を本品で透明化した。併せて専用の染色キットで核染色 (SYTOX-G) と免疫染色 (NeuN-A594) を行い、染色後のサンプルをライトシート顕微鏡で観察した。
(データご提供: 順天堂大学大学院医学研究科・医学部 洲崎悦生先生)

核染色及び免疫組織染色は別途試薬が必要となります。詳細は当社までお問合せ下さい。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
298-85101	CUBIC-L, R+(M) Trial Kit	組織透明化用	1キット	61,500

関連製品

CUBIC Trial Kit

当社では、第1世代CUBIC試薬「CUBIC Trial Kit」を販売しています。第2世代CUBICと比較して①透明化の過程が目に見える②サンプルの扱いが簡単という特長があるため、透明化初心者の方にもおすすめです。

(データご提供: 順天堂大学大学院医学研究科・医学部 洲崎悦生先生)

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
290-80801	CUBIC Trial Kit	組織透明化用	1キット	45,000



ウィリアム・ニコルソン (1753. 12. 13 ~ 1815. 5. 21)

千葉大学名誉教授 根矢 三郎

1. はじめに

地球は青く輝く美しい星である。表面の7割は蒼海で覆われ、その深さは平均3700mにもおよぶ。45億年前の地球誕生時、地球はまだ熱く柔らかいマグマ様の凝集物だった。この中に宇宙空間から引きつけられた水が気体として混在していた。やがて6億年かけて地球は冷え固まり、水が地表に現れて海ができた。水の化学式は H_2O で水素と酸素の2元素からなる物質である。水素ガスと酸素ガスを混ぜて火をつけると両者は爆発的に化合して水となり、大量の熱が発生する¹⁾。これらは誰もが知る事実だが、人類の歴史から見れば、水が気体の水素と酸素から成る物質と判明したのは、さほど過去ではない。さらに、水が「分解」する過程については、その昔まったく知られていなかった。ところが、今から約200年前、水の分解を調べた英国人がいた。約200年前といえ、日本では徳川幕府第11代将軍、家斉の時世で、欧米の近代科学もまだ黎明期にあった。こんな時代に水の分解過程を調べた先駆者がいたとは驚きである。その人物がウィリアム・ニコルソン (William Nicholson) である²⁾ (図1)。それでは、ニコルソンの業績、研究歴、人物像に加えて、当時の英国の科学の様子を覗いてみよう。

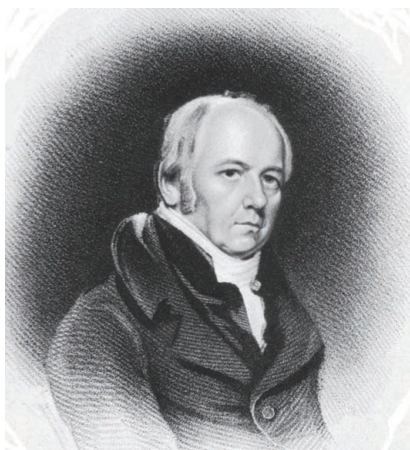


図1. ウィリアム・ニコルソン。参考文献1より

教員を辞職し、多くの人々との触れ合いを求めて執筆と出版活動の道を選んだ。

ニコルソンは活発に筆を進め、28歳で初めて出版した「自然科学入門」は、物理学者ニュートン (1643-1727) のアイデアを化学に浸透させた入門書と認められた。1783年にはフランス人探検家アイダー・アリ・カーンが書いた西インド諸島についての著書をフランス語から翻訳して出版し、1784年には羊毛輸出を防ぐ議会法に関する本を、また1786年には彼自身の航海に関する本を書いた。活発な著作活動が認められ、リチャード・カーワン (アイルランドの化学者、1733-1812) が主催する哲学協会「コーヒーハウス」へと1783年に転職している。ほどなく、バーミンガムにあった学識者、発明家、事業経営者らの交流団体であるルナー・ソサエティの会員らと知り合い、燃焼に関する理論で有名なフランス人化学者アントワーヌ・ラヴォアジエ (水素の命名者で酸素の燃焼作用を解明、1743-1794) に出会い、科学の最先端を経験することとなった。

3. フロギストン説

18世紀頃には燃焼の実体がよく分からず、物が燃えて発熱するのは、フロ

ギストン (燃素；ギリシャ語で炎の意味) という物質が燃焼で出るとするフロギストン説が信じられていた。この理論は1703年にドイツ人医師ゲオルグ・シュタールが提唱したもので、木や炭が燃えて発熱して軽くなるのはフロギストンが出ていくためとされていた。一方、ラヴォアジエは燃焼に対して新たに、酸素との化合が燃焼であるとする酸素説を提起した。酸素説は金属の燃焼も説明でき、金属を燃焼させると重量が増加するのは、金属酸化物ができるためとし、フロギストン説は終末を迎えつつあった。ニコルソンはフロギストン説に関するリチャード・カーワンの「フロギストン論考」の説も世の中に紹介した。カーワンは自著で、1765年に発見された気体である水素が、燃焼や酸化を支配するフロギストンの実態であると主張していた。ニコルソンは多数の人々が気軽に意見表明できる機会が必要と配慮したため、1795年に「化学の辞書」を出版した際、フロギストン説への批判とラヴォアジエの酸素説への明確な支持を避けていた。この著書は若き日のハンフリー・デービー (最多数の元素を発見した英国化学者で後述、1778-1829) (図2) らの興味を引きつけ、多数の版を重ねた。



図2. ハンフリー・デービー。電気分解法を利用して多数の元素を初めて単離。参考文献3より

2. 生い立ち

ニコルソンは1773年、ロンドンのグレート・カーター通りに生まれた。父親はロンドン中心街にある法廷弁護士^{いえなり}の育成施設であるインナー・テンプル協会の弁護士だった。ニコルソンはノースヨークシャー州で学んだ後、16歳で英国の東インド会社に入り、インドにあった支社で数年間働いた。22歳でオランダのアムステルダムで英国の製陶会社ウェッジウッド社の代理人として勤務し、25歳でロンドンに戻って数学の教員として過ごした。やがて、

4. ニコルソン・ジャーナル

当時のロンドン王立協会が出版していたPhysiological Transactionsは敷居が高すぎ、一般の科学人が気軽に発表できる場所ではなかった。そこで、ニコルソンは科学雑誌の創刊を思いついた。1797年4月に月刊誌Journal of Natural Philosophy, Chemistry and the Arts（自然哲学・化学・技芸誌）（別称、ニコルソン・ジャーナル）を発刊し、初代編集長として意欲ある読者なら誰もが迅速に論文発表できる場所を提供した。この雑誌は天文学、生物学、化学、数学、物理学、光学、医学、動物学などの広範な分野を覆い、さらに王立協会や他の科学での会議報告も掲載した。J.ドルトン（化学者、1766-1844）、T.トムソン（物理学者、1773-1852）、R.フィリップス（科学研究者、1767-1840）など、王立協会誌での出版に消極的だった人々も大勢がここに寄稿した。ドルトンは、1801年と1803年にそれぞれ大気と天気の記事を載せ、J.ヘンリー（米国物理学者、スミソニアン協会の初代会長、1797-1878）やJ.ゴッフ（英国博物学者、1757-1825）がその論文にコメントを掲載している。スウェーデンの化学者J. J.ベルセリウス（元素セレンやケイ素の発見者で元素記号のアルファベット表記を考案、1779-1848）も基金を援助している。ニコルソン自身もこの雑誌で130報以上の著作を発表した。1803年、ニコルソンは、見つけたばかりの元素パラジウムの発見報告を、発表者が不明のままに、この雑誌に掲載した。多くの人はその報告に懐疑的であった。そこでニコルソンは、彼が指名した3名の監視下でパラジウムを作った者には賞金20ポンドを与えたとの手紙を掲載した。しかし、名乗り出る者はいなかった。その半年後に、パラジウムが白金鉱石中にわずかに存在し、新元素であるとの報告が王立協会誌に出た。著者はW. H.ウォラ

ストン（英国科学者、1766-1828）だった。ウォラストンはニコルソン・ジャーナルに最初の発見報告を匿名で出した理由について、王立協会誌とは違い、ニコルソン・ジャーナルが匿名記事を受け入れてくれるため、さらに発見の優先権を主張したかったからと述べている。

ニコルソン・ジャーナルの出版は、科学と社会をつなぐ雑誌がほとんどなかった当時、科学発展に希望の光を当てた先見性のある企画だった。ニコルソンが成功を収める様子を見て、ロンドンのA.ティロック（科学者で出版社社長、1759-1825）は、1798年にPhilosophical Magazine（後のPhilosophical Journal）の発刊を開始した。さらに、1813年にはT.トムソン（1773-1852）がAnnals of Philosophyを世に送り始めた。ニコルソンは16年後の1813年12月に自分のジャーナルを第36巻で休刊し、ティロックのPhysiological Journalと統合したが、ニコルソン・ジャーナルで発表された論文は2860報以上にも及び、人々の科学リテラシーを高めた。

5. 水の電気分解への道のり

ニコルソンの活動は出版や執筆に限られていなかった。彼はジャーナル休刊前、すでに1799年にロンドンのソーホー地区で学校を開き、20人の生徒を相手に化学の講義を行い、レッドライオン広場では弁理士や発明家としても働いていた。さらに、産業機械を研究して新しい比重計を発明し、英国ポートシー水道水供給会社の技師も務めていた。彼が作った最も重要な装置は静電気の検出器だった。もともと、静電気の検出にはイタリアの科学者ガルバーニ（1737-1798）が発見したカエル足の収縮現象を利用していた。英国人物理学者A.ベネット（1749-1799）は金箔を利用した装置を発明したが、ニコルソンはこれを大幅改良した。ニコルソンの改良装置は、イタリアの物

理学者A.ボルタ（メタンガスも発見、1745-1827）により、バイメタル（熱膨張率が違う2種金属板を張り合わせたもの）の接触で発生する電荷の実験に活用された。

やがて、物理学全体に大きな影響を与える出来事が起きた。ボルタは2種類の金属板を直接張り合わせるのではなく、その間に湿った紙を挟むと電流が流れる現象を発見してボルタ電堆^{でんたい}をつくった。この装置が1800年のボルタ電池の発明につながった。電気^{でんき}の存在は静電気や生物電気^{でんき}の現象から当時すでに知られていたが、人類が初めて安定して電気を手にしたのはボルタ電池である（図3）。ボルタ電池の結果は王立協会に報告され、それを見た王立協会長J.バンクス（1743-1820）はとても興奮したと言われている。当時、英国とフランスは第二次百年戦争中で、イタリア人のボルタはフランス経由で送られる自分の論文原稿を、用心のため二分割して英国に送っていた。第二部が届くまで、バンクスはその第一部をA.カーライル卿（英国人外科医、1748-1840）に見せた。カーライルは友人のニコルソンに原稿を示し、二人でボルタの実験の再現を試みた。この時、彼らは針金と金属板の電気板の電氣的接触を良くするために接触点に水を垂らすと、針金の周囲に小さな気泡ができることに気づいた。そこで、二人は、ボルタ電池の両端につないだ針金を別容器の水に浸した。すると今度は一方の針金から気泡が発生し、他方の針金は黒ずみ、そこからも気体が発生した。黒ずんだ針金からは酸素が発生したとし、この結果から彼らは電流により水が酸素と水素に分解されたと結論を下した。すなわち、ボルタが彼の電池を発表した数か月後に、それを利用してニコルソンとカーライルが、水を水素と酸素に分解したのである（図3）。彼らはこの発見をニコルソン自身が発刊していたニコルソン・ジャーナルに発表し、さらにボルタ電

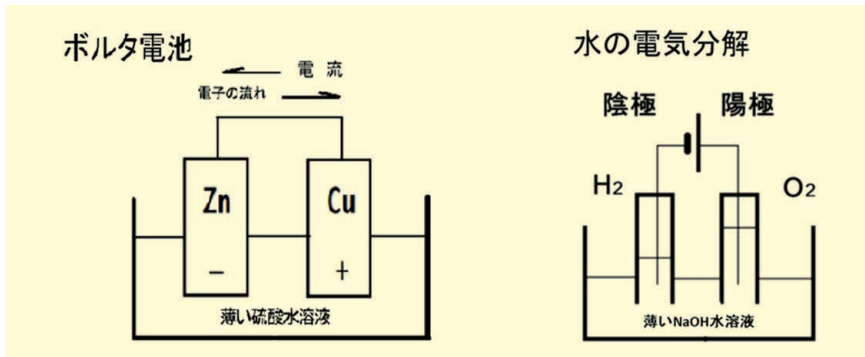


図3. ボルタ電池と水の電気分解

池の紹介や関連論文をここに多く掲載して電気化学という新分野を切り開いた。

その数年後には、ハンフリー・デービー (図2) は電気分解の技術を溶融金属塩に応用し、当時未知だったナトリウム、カリウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびマグネシウムを初めて単離した¹⁾。デービーの研究を引き継いだM.ファラデー (1791-1867) は1833年に電気分解の法則を導いた。短期間のうちにこれだけの新元素や新物理法則の発見が相次いだ例は科学史上まれである。

ニコルソンとカーライルは1801年に王立協会の化学物質調査委員に任命され、さらにニコルソンはオランダ王室研究所の外国人会員に推挙された。1815年、ニコルソンはロンドンのブルームズベリー地区にて61歳で生涯を

閉じ、葬儀にはカーライル卿ら多数の友人が列席し、聖ジョージ礼拝堂に埋葬された。

19世紀の近代科学の揺籃期に、ニコルソンは科学革命の渦中にいた。彼が改良した静電気検出器は電気化学の発展に不可欠の道具となり、彼が世に送ったニコルソン・ジャーナルは英国の科学発展に大きく貢献した。しかし、ニコルソンは当時の多くの科学活動家が経験したように人生の浮き沈みに見舞われた。彼の努力から経済的利益をほとんど得ることがなく、1806年には多額の負債を抱えてフリート刑務所にいたことさえあった。ニコルソンの没後に、ニコルソン・ジャーナルの当時の編集長は、「彼はトラブルを抱えて生き、清貧のうちに亡くなった」と述懐している。ニコルソンは人の心を読む才能と卓越した解析力を活かし

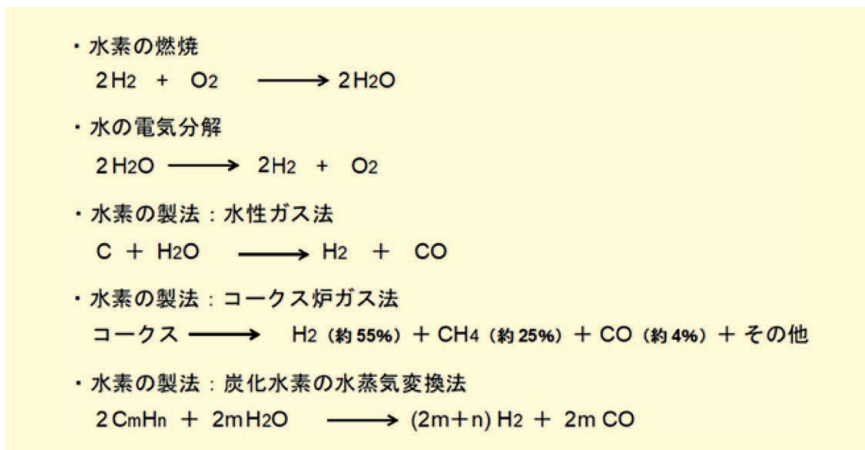


図4. 水素が関わる化学反応と水素の製法

て社会と科学を結びつけ、計り知れないほど豊かな痕跡を私たちに残した。

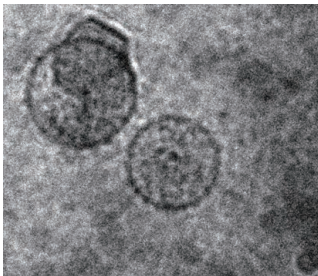
6. 現代社会への影響

水素ガスは燃えると水になり、石油や天然ガスのように二酸化炭素を発生することはない (図4)。水素はメタノールやアンモニアなどの工業原料でもある。医学分野では水素ガス吸入が疾病に効くとされている。さらに、脱炭素社会の切り札になるエネルギー源でもある。世界各地では水素ガスを街の水素ガスステーションで充填して電池を充電し、電気自動車を動かすシステムが広まりつつある。一方、水力発電、風力発電、太陽光発電で得られた電力で水を電気分解して水素をつくり、燃料電池の充電に利用する試みが脱炭素社会の切り札として期待されている。こうした観点から、ニコルソンとカーライルの熱意は今なお生き続けている。

工業的な水素製造法としては、赤熱した炭素 (石炭、コークスなど) で水を還元し、できたCOを除去する水性ガス法がある (図4)。また、製鉄所で銑鉄の製造に使うコークス炉から出る水素ガスを利用する方法があり、その量は日本全体で年間約50億 m^3 と見積もられている。重油や天然ガス中の炭化水素を約800 $^{\circ}\text{C}$ で水蒸気と反応させる方法、あるいはニッケル触媒で炭化水素を部分酸化する方法もある (図4)。ニコルソンらが突き止めた水の電気分解法は現在の工業的な水素製造で大規模に利用されることは少ない。しかし、彼らの発見は新しい扉を押し開いた基本的真実として、いつまでも人々の脳裏に記憶されるであろう。

【参考文献】

- 1) 桜井弘：「元素118の新知識」(講談社、ブルーバックスB2028) (2017)。
- 2) Wikipedia：https://en.wikipedia.org/wiki/William_Nicholson (最終閲覧日2022年6月15日)。
- 3) Wikipedia：https://en.wikipedia.org/wiki/Humphry_Davy (最終閲覧日2022年6月15日)。



第37回 Wako ワークショップ

Wako

「細胞外小胞の作動原理と生物学的展望」

日 時：2022年11月24日（木）10：00～17：00（終了時間は変更になる場合があります。）

会 場：秋葉原コンベンションホール（ウェビナーによるハイブリッド開催）

〒101-0021 東京都千代田区外神田1丁目18-13 秋葉原ダイビル2F

オーガナイザー：幸谷 愛 東海大学総合医学研究所造血腫瘍分野 東海大学先端医療科学 教授

主 催：富士フイルム和光純薬株式会社

定 員：秋葉原コンベンションホール 100名

ウェビナーによる参加 500名

（申し込みは先着順で、定員になり次第、締め切らせていただきます。）

参 加 費：無料（事前登録制）

申 込 方 法：下記ホームページ「参加申込み」よりお申込み下さい。

U R L：https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/seminar/036097.html

お 問 合 せ 先：Wako ワークショップ係

TEL：06-6203-1788 e-mail：ffwk-seminar@fujifilm.com

〈講演プログラム〉

● 「レビュートーク」

落谷 孝広（東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）

● 「新規翻訳修飾 UBL3化を標的とした新たな治療戦略」

上田 洋司（藤田医科大学 総合医科学研究所 難病治療学 講師）

● 「細胞外小胞の新機能と SPREDS の臨床応用に向けて」

幸谷 愛（東海大学 総合医学研究所造血腫瘍分野 東海大学 先端医療科学 教授）

● 「改変エクソソームを用いた新規免疫制御法の開発」

華山 力成（金沢大学 医学系 免疫学／金沢大学 ナノ生命科学研究所 教授）

● 「老化細胞が分泌する細胞外小胞の特性」

高橋 暁子（公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化プロジェクト プロジェクトリーダー）

● 「膵癌の細胞外小胞に着目した病態解明と癌早期診断への応用」

大塚 基之（東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻器官病態内科学講座 講師）

● 「マルチモーダル医薬としてのエクソソーム創薬」

落谷 孝広（東京医科大学 医学総合研究所 分子細胞治療研究部門 教授）

Rf…2～10℃保存 F…-20℃保存 C80…80℃保存 C150…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
第1…化審法 第一種特定化学物質 第2…化審法 第二種特定化学物質 化禁…化学兵器禁止法 第一種指定物質 化禁2…化学兵器禁止法 第二種指定物質 カルタヘナ…カルタヘナ法
覚…覚せい剤取締法 国保…国民保護法
 掲載内容は、2022年10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。

取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. 4

2022年10月15日発行

発行責任者 増田雅信

編集責任者 鎌田裕子

発行所 富士フイ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.

■富士フイ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