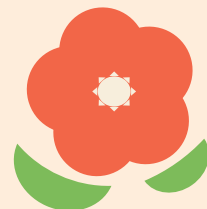


和光純薬時報

January 2024
Vol.92 No.1



〔総説〕

| | |
|---|---------------------|
| 「パーキンソン病とその関連疾患の血液バイオマーカーとしての血中カフェイン濃度の有用性」 | 徳田 隆彦…………… 2 |
| 「改正GMP省令と医薬品品質システムに基づく品質確保への取り組み」 | 今若 太一…………… 6 |
| 「第38回 Wakoワークショップ シン・がん医療：新技術に裏打ちされたがんの基礎と臨床」 | 滝本 哲也…………… 33 |
| 〈テクニカルレポート〉 | |
| 「皮膚及び毛髪へのダメージ修復性保湿剤」 | 小林 理子、岡本 佳樹…………… 10 |
| 「ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞F-hiSIEC™(エフ・ハイシーク)を用いた腸内細菌共培養」 | 山崎 奈穂、望月 清一…………… 12 |
| 〔連載〕 | |
| 〈フロー合成の魅力 ～安全・高効率なグリーンものづくりへ～〉 | |
| 「第3回 フロー合成の実践 ～学術・産業への応用～」 | 間瀬 暢之…………… 15 |
| 〈LC/MS分析 –測定原理から様々な分野での活用例–〉 | |
| 「第2回 LC/MSを用いるキラルアミノ酸分析」 | 唐川 幸聖…………… 18 |

〔化学大家〕

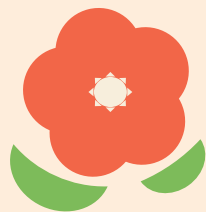
| | |
|---------------------|--------------|
| 「ミシェル＝ウジェーヌ・シュヴルール」 | 桜井 弘…………… 36 |
|---------------------|--------------|

〔製品紹介〕

| | | | |
|-----------------------------------|-------|-------------------------------------|----|
| 医薬品製造・品質管理 | | 環境・分析 | |
| CertiProシリーズ…………… | 9, 22 | キラルアミノ酸LC/MS分析用誘導体化試薬…………… | 20 |
| ラボウェア | | LC/MS用溶媒…………… | 21 |
| ガロテクト™…………… | 22 | 局方一般試験法用 規定液…………… | 26 |
| 有機合成 | | 認証標準物質 元素標準液 (CRM)…………… | 26 |
| アミノ酸ペンダント型ポリマー…………… | 11 | 無承認無許可医薬品等 試験用試薬…………… | 27 |
| フロー反应用還元触媒…………… | 17 | ニトロソアミン類標準品…………… | 27 |
| PAFR-II…………… | 23 | 食品分析用標準品…………… | 28 |
| シュドウリジン三リン酸…………… | 24 | ポジティブリスト関連農薬・動物用医薬品標準品…………… | 28 |
| 核酸合成用試薬…………… | 25 | 培養 | |
| デス-マーチン試薬…………… | 26 | F-hiSIEC™ 関連製品…………… | 14 |
| 免疫 | | CultureSure™ 低分子化合物…………… | 29 |
| カフェインELISAキットワコー…………… | 5 | 遺伝子 | |
| Mature BDNF ELISAキットワコー、高感度品…………… | 5 | GeneAce SYBR™ qPCR MixII…………… | 30 |
| オキシトシンELISAキットワコー…………… | 5 | L A L | |
| 細胞生物 | | トキシマスター® FQC1、トキシマスター® FQC1ライト…………… | 40 |
| コンカナバリンA…………… | 29 | | |

〔お知らせ〕

| | |
|---|----------------|
| カタログのご案内…………… | 11, 29, 31, 32 |
| 農薬・動物用医薬品混合標準液検索のご案内…………… | 28 |
| エクソソーム研究試薬 トライアルキャンペーンのご案内…………… | 31 |
| ライフサイエンス試薬 アカデミックキャンペーンのご案内…………… | 31 |
| ニッポンジーン ライフサイエンス試薬 2023年度 冬のキャンペーンのご案内…………… | 32 |
| Find-outコーナーのご案内…………… | 32 |
| 第23回エンドトキシシン試験法セミナーのご案内…………… | 40 |



パーキンソン病とその関連疾患の血液バイオマーカーとしての血中カフェイン濃度の有用性

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部 徳田 隆彦

1 パーキンソン病の客観的なバイオマーカーの必要性和その開発研究の現状

パーキンソン病 (PD) は有病率が10万人あたり約150人に上る我が国で2番目に多い神経変性疾患であり、また加齢によって有病率が増加し後期高齢者では100人に2~3人が発症する。PD患者脳に生じている特異的な生化学的・病理学的異常を反映する客観的なバイオマーカー (BM) が必要である。著者らは世界で最初にPDの原因蛋白と考えられている α -synuclein (α -syn)¹⁾ およびそのoligomer²⁾ をヒト髄液中で定量できるELISA系を開発して報告している。ただ、現在のところ、血液BMに関しては、有用性・汎用性が確立されたBMは存在していない。最近の画期的な研究成果として、順天堂大学脳神経内科 奥住・波田野らのグループが、免疫沈降法 (IP) とRT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion) 法を組み合わせた方法 (IP/RT-QuIC法) によって、患者血清中の α -synシード (シードは蛋白凝集の核となる分子会合体) を検出し、それによってPD/多系統萎縮症 (MSA) とコントロールとを高い精度で鑑別できることを、2023年6月に報告した³⁾。RT-QuIC法が、シヌクレイノパチーの診断において優れた診断能を有することを、筆者らを含む複数のグループが報告しているが⁴⁾、RT-QuIC法は試薬と実験条件の厳密な調整が必要で、その安定した実施には熟練を要し、広く施行できる方法ではない。

2 Metabolomics 解析によるパーキンソン病の血液バイオマーカー探索—カフェインの同定

候補分子にとらわれず、対象とする組織・体液中の分子を網羅的に解析し、疾患群と対照群の比較を行う

Unbiased/Non-targeted analysisも疾患BMの探索には有用である。特に、全ての蛋白分子・転写産物・代謝産物情報を網羅的に収集・解析する手法はそれぞれProteomics、Transcriptomics、Metabolomicsと呼ばれ、こうした技術を用いたBM探索はオミックス (Omics) アプローチと総称される。その中で、代謝産物に対する解析 (Metabolomics) について、著者らは、順天堂大学の服部信孝教授が代表となって2014年10月~2020年3月まで行われたAMED-CREST研究 (「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究) を行った。この研究では、PD患者に特異的な代謝変化をバイオマーカーとして同定・検証すること、および同変化を是正する創薬シーズを同定することを目的として、PD患者およびコントロールを対象としたMetabolomics解析研究を実施した。その結果、複数のPD患者コホートの血液サンプルにおける網羅的/特定パスウェイ代謝産物解析により、順天堂大学の藤巻・波田野らは、ヒト血漿中のカテコラミン代謝、カフェイン・キサンチン代謝・酸化還元代謝に関連する複数のPD特異的代謝産物を報告した⁵⁾。一般的に、Metabolomics解析はProteomics解析と同様に新規のBM候補の同定によってその対象疾患の新たな病態メカニズムが明らかになる可能性があるという長所を有しているが、再現性が課題である。ただ、血中カフェイン濃度については、波田野らは異なるPDコホートでも血中カフェイン濃度が低下していたことをすでに報告している⁶⁾ ので、その再現性は確認されている。また、網羅的なMetabolomics解析は、新規のBMの同定には有用であるが、個々の患者に対する臨床検査として使用するには労力と費用がかかりすぎるために、Metabolomics解析から得られた個別のBMの定量系を別途に開発すること

が必要になる。カフェインについても、著者らは、血中カフェインのELISA法による測定系を構築している (後述)。

上記の藤巻らの報告では、PD患者ではカフェインおよびその代謝産物8種が低下しており、その代謝関連酵素をコードする遺伝子にPD特異的なSNPを認めず、さらにPD群ではコントロール群に比し内服カフェイン量と血中濃度の相関が弱いことから、PD患者の小腸ではカフェイン吸収能低下が生じていると考えられた⁵⁾。以上から、血中カフェイン濃度は、確度の高い診断バイオマーカーとして臨床応用が可能だけでなく、カフェインの経口以外の経路での投与・その誘導体による治療介入が有用である可能性が示された。さらに順天堂大学グループは、進行性核上性麻痺・MSA患者血清でも、PD同様にカフェイン・カフェイン関連代謝産物全てが低下していることを報告している⁷⁾。

3 パーキンソン病とカフェインの関連性

疫学的報告から、カフェイン含有飲料の定期摂取がPD発症抑制効果を示すことが確立されている⁸⁾。米国食事摂取基準2015年版の諮問委員会の報告書では、コーヒー摂取とPD発症のリスク低下との関連は、中等度のレベルの科学的根拠をもって確認されていると記されている⁹⁾。この報告書の根拠となった2014年のメタ解析の報告によると、コーヒーの1日3杯程度 (コーヒー1杯あたり約60mgのカフェインが含まれている) の摂取で最もリスクが低下し (相対危険度0.71; 95%信頼区間0.64~0.79)、3杯以上でもリスク低下は同程度であることが報告されている⁹⁾。コーヒー摂取によるPD発症リスクの低下のメカニズムの一つとしてカフェインの関与が推測されている。他の多くの化学物質とは異なり、カ

フェインは血液脳関門を通過して脳実質へ入り、その化学作用の一つとして、アデノシンがアデノシンA2A受容体に結合するのをブロックすることにより覚醒作用を発揮する。PDとアデノシンA2A受容体の関連性としては、運動機能の低下をもたらす脳内GABA (γ -アミノ酪酸) を分泌する神経は、ドパミンにより抑制されアデノシンA2A受容体からの刺激で興奮し、通常は両者のバランスが保たれているが、PDではドパミンが不足するので、アデノシンA2A受容体からの刺激が優勢になる。したがって、アデノシンA2A受容体拮抗薬と呼ばれる薬剤 (イストラデフィリン) は、アデノシンA2A受容体を阻害し、GABA作動性神経の過剰興奮を抑制することで、アンバランスになった神経シグナル伝達を正常化すると考えられている。カフェインにも、同様のアデノシンA2A受容体抑制効果を介した作用が考えられており、MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) を投与したPDの動物モデルでは、カフェインによってアデノシンA2A受容体が遮断されることで、ドパミン神経の変性を抑制されることが示されて

いる¹⁰⁾。また、別のメカニズムとしては、ドパミンはその代謝過程で活性酸素を生じやすいため、抗酸化物質としてのカフェインがドパミン神経細胞変性の保護作用を発揮する可能性も考えられる。

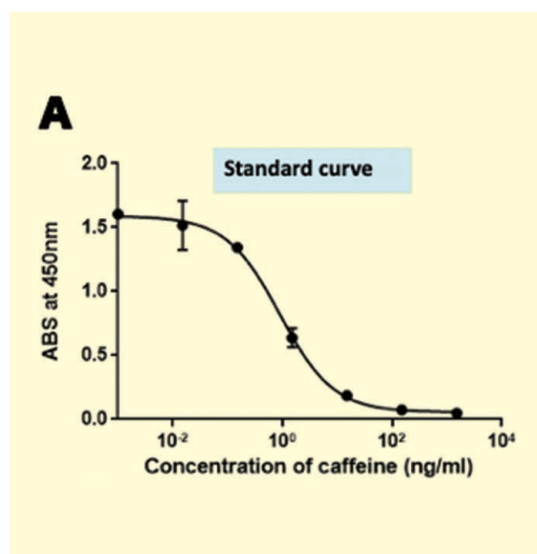
4 カフェインELISAの開発と血中カフェイン濃度のPD-BMとしての有用性の検証

上述したように、PDの発症機序におけるカフェイン代謝の関与が示唆されている。著者らも、PD患者における血液中カフェイン濃度のPDバイオマーカーとしての有用性に注目したが、これまで我が国ではカフェイン濃度を定量できる測定系が、順天堂大学グループが用いたHPLC以外には存在しなかった。そこで、我々は2018年に、より簡便に臨床応用が可能なELISAによるカフェイン測定系を、オリジナルに開発・作製した。我々の作製した競合ELISA系は、0.15~150 ng/mLの範囲でカフェインの定量が可能であった (図A)。実際のヒト血液中では、2,000倍希釈の測定で7~7,000ng/mLのカフェイン濃度の定量

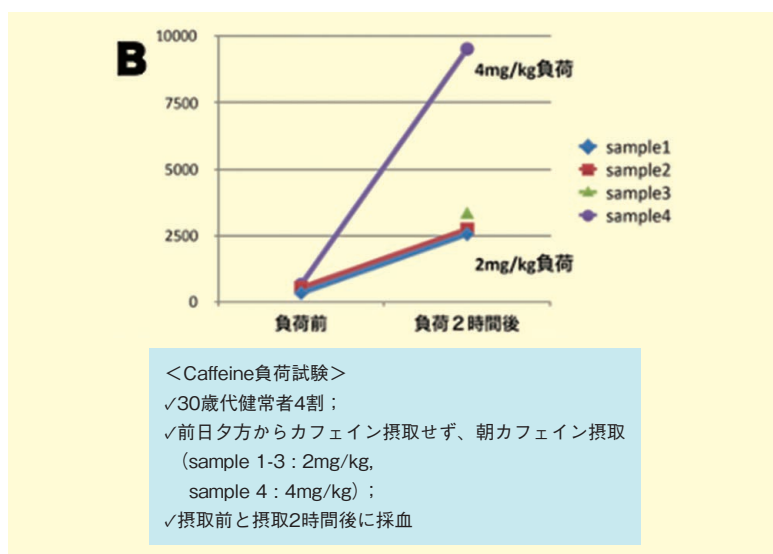
が可能で、コーヒーの摂取によって血中濃度が5~10倍に増加することも確認した (摂取したカフェインが排出される半減期は約5~7時間、完全排泄までに10~14時間) (図B)。

また、北海道大学 (HU) と京都府立医科大学 (KPU) の2つの異なったPD患者/MSA患者/対照患者コホート (KPUコホート : 31 PD, 18 MSA, 33 age-matched controls ; HUコホート : 50 PD, 50 MSA, 45 age-matched controls) で、我々のカフェインELISAを用いた血中カフェイン濃度の検討を行った¹¹⁾。我々のELISAによって両群の被検者の血液中カフェイン濃度の安定的な定量が可能で、PD群では対照群と比較して、血中カフェイン濃度が有意に低下していた (図C, D)。また、MSA群でも対照群と比較して、血中カフェイン濃度が低下しており、HUコホートでは両群に有意差を認めた (図C, D)。

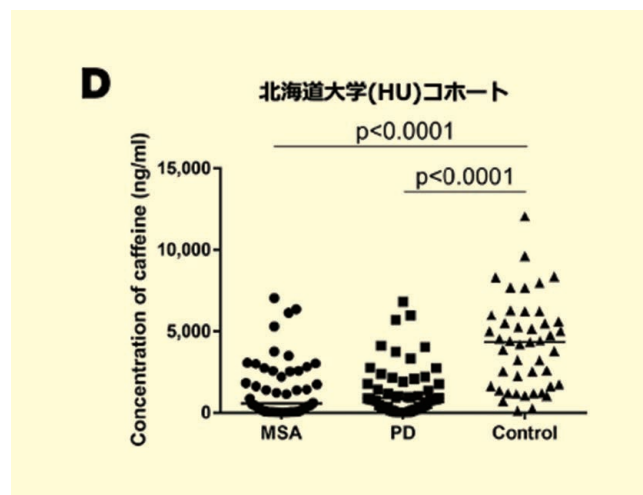
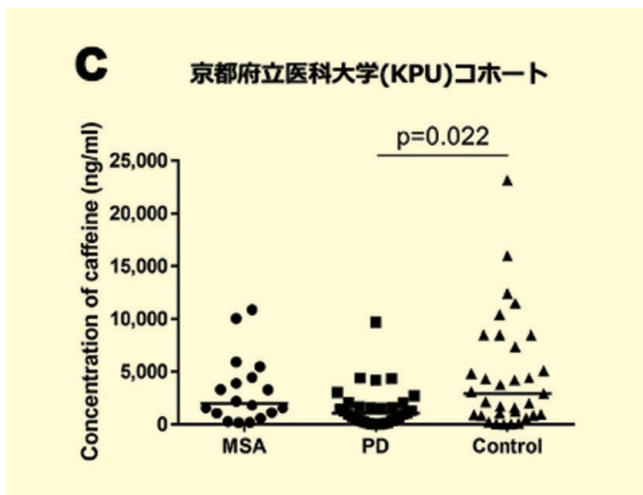
また、血中カフェイン濃度によるPD患者とMSA患者の対照者との弁別能は、HUコホートでは、ROC曲線による解析でのAUCが、PD vs Controlでは0.821、MSA vs Controlでは0.810と高い弁別能を有していた (図E, F)。



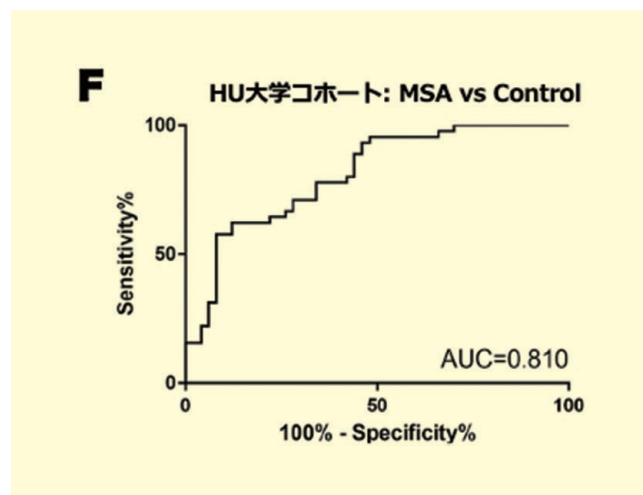
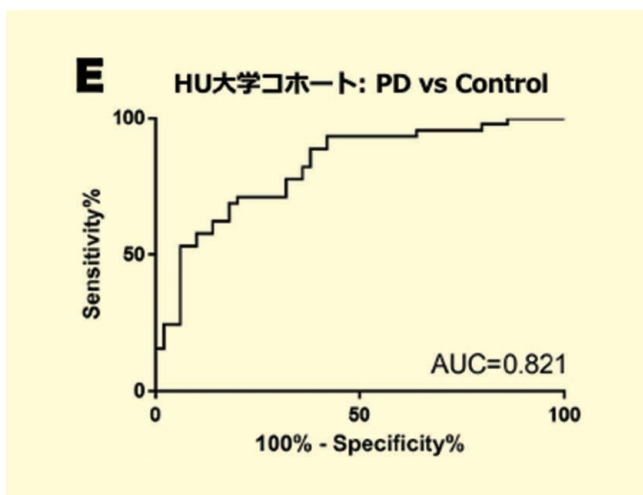
図A. In-houseのカフェインELISA (競合法) の standard curve



図B. 我々のカフェインELISAで検出した正常者におけるカフェイン経口摂取によるカフェイン血中濃度の上昇



図C, D. 京都府立医科大学 (KPU) コホート (C : PD患者/MSA患者/対照患者 : n=31/18/33) および北海道大学 (HU) コホート (D : PD患者/MSA患者/対照患者 : n=50/50/45) での我々のカフェインELISAを用いた血中カフェイン濃度の検討



図E, F. 北海道大学 (HU) コホートでの血中カフェイン濃度によるPD患者 (E) およびMSA患者 (F) の正常対照者との鑑別能をROC解析で検討

以上の結果は、順天堂大学グループが血漿のメタボローム解析で明らかにした「PD患者では血漿中カフェイン濃度が、対照群よりも減少している」という報告を、我々が独自に開発した臨床応用がより簡便なカフェインELISA法によっても再現できたことを示している。今後、より大規模のコホートで、その有用性が検証できれば、我々のカフェイン定量ELISA系はPDおよび関連疾患の実臨床への応用が期待できる。

【参考文献】

- 1) Tokuda, T., et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **349**, 162 (2006).
- 2) Tokuda, T., et al. : *Neurology*, **75**, 1766 (2010).
- 3) Okuzumi, A., et al. : *Nat. Med.*, **29**, 1448 (2023).
- 4) Shahnawaz, M., et al. : *JAMA neurology*, **74**, 163 (2017).
- 5) Fujimaki, M., et al. : *Neurology*, **90**, e404 (2018).
- 6) Hatano, T., et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**, 295 (2016).
- 7) Takeshige-Amano, H., et al. : *Mov. Disord.*, **35**, 1438 (2020).
- 8) Ascherio, A., et al. : *Ann. Neurol.*, **50**, 56 (2001).
- 9) Qi, H., et al. : *Geriatr. Gerontol. Int.*, **14**, 430 (2014).
- 10) Chen, J.F., et al. : *J. Neurosci.*, **21**, RC143 (2009).
- 11) Ohmichi, T., et al. : *Front Neurol.*, **11**, 580127 (2020).

精神・神経疾患の研究に！



カフェインELISAキットワコー

カフェインはコーヒー豆や茶葉に含まれるアルカロイドの一種です。アデノシン受容体を拮抗阻害することで覚醒や興奮を引き起こします。その他にもカフェインは血管収縮、強心、利尿、胃液分泌促進など多様な生理作用を示すことが知られています。また血液中のカフェインがパーキンソン病のバイオマーカーとして有用であることや、カフェインがパーキンソン病に対して保護的なはたらきをすることなどが報告されており、神経・精神疾患分野でも注目されています。

カフェインは主にLC-MS/MSやHPLCで測定されますが、高価な分析機器が必要であり、検体の前処理が煩雑であることが課題でした。

当社はヒト唾液/血清/血漿だけでなく、マウス・ラット血清/血漿中のカフェイン濃度を測定可能なELISAキットを開発しました。

性能

| | |
|-------|--|
| 測定対象 | カフェイン |
| 検体 | ヒト唾液 / 血清 / 血漿 (EDTA、ヘパリン)、 マウス血清 / 血漿、 ラット血清 / 血漿 |
| 検量線範囲 | 0.244-1,000ng/mL |
| 同時再現性 | CV < 6% |
| 日差再現性 | CV < 3% |
| 必要検体量 | 55 μ L (2倍希釈時, n=2) |
| 測定時間 | 約2時間20分 |
| 測定原理 | 競合法 |
| 検出法 | 発色系 (主波長 450nm/ 副波長 620nm) |

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→神経科学→ELISA/
アッセイキット (神経科学) →カフェインELISAキット
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03179.html>



| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|-------------------------|-------|------|-----------|
| 296-85901 | Caffeine ELISA Kit Wako | 免疫化学用 | 96回用 | 85,000 |

関連製品

Mature BDNF ELISAキットワコー、高感度品



本品はヒト唾液/血清/血漿、マウス血清/血漿、ラット血清/血漿検体中のmBDNF濃度を測定可能なELISAキットです。

オキシトシンELISAキットワコー



本品はヒト唾液/血清/血漿/尿、マウス血清/血漿、ラット血清/血漿検体中のオキシトシン濃度を測定可能なELISAキットです。

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|--|-------|------|-----------|
| 290-85801 | Mature BDNF ELISA Kit Wako, High Sensitive | 免疫化学用 | 96回用 | 83,000 |
| 292-84401 | Oxytocin ELISA Kit Wako | 免疫化学用 | 96回用 | 98,000 |

当社では上記以外にも唾液で測れるELISAキットを販売しています。詳細は当社HPをご覧ください。
https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/lifescience/neuroscience/neuro_disease/index.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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

1 はじめに

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、改正GMP^{*1}省令^{*2}と記載）が令和3年（2021年）4月28日公布、同8月1日付けで施行された。改正GMP省令では、国際整合、国内制度の整理のもと、品質保証の充実の観点及びグローバルな観点から「患者保護」を第一に、国際的にも通用する製造管理、品質管理として施行されたものである¹⁾ (Fig.1)。

今回、改正GMP省令と医薬品品質システムに基づく品質確保への取り組みについて紹介する。

*1：Good Manufacturing Practice 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準

*2：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

2 GMP 省令の歴史

1963年に米国FDA (Food and Drug Administration：米国食品医薬品局)は薬事関連法規の大幅な改正を行い、その中の一つとして高品質な医薬品を製造するために必要な設備構造、生産管理、品質管理等に関する基準を法制化した。これが世界初のGMP (Good

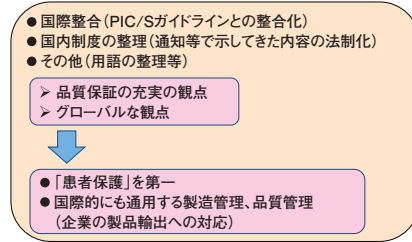


Fig.1 GMP 省令の改正の趣旨¹⁾

Manufacturing Practice：医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準）である。さらに、1969年にはWHOがGMPを制定し、加盟国に対して医薬品貿易においてGMPに基づく証明制度を採用・実施するように勧告した。

日本におけるGMP省令は、今から1972年まで遡る (Table 1)。1972年当時、厚生省薬務局を中心にGMPの制定と実施のための準備が開始された。1974年9月14日に「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」が都道府県に通知（局長通知）され、1976年4月から行政指導という形で実施された。1980年9月「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（医薬品GMP省令）として施行され、その後数回の省令改正を経て、医薬品医療機器等法に基づき厚生労働大臣が定めた省令として現在に至っている²⁾。

3 GMP 省令改正への背景

近年、医薬品業界においてはGMP違反行為に伴う不祥事が相次いでいる。2015年（平成27年）に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題を契機として、厚生労働大臣による承認を得た全医薬品（32,466品目）について、2016年1月19日付けで医薬品の製造販売承認書どおり製造されていることの一斉点検を指示し、医薬品製造販売業者（646社）が点検を実施した。その結果、医薬品の品質、安全性に影響を与えるような事前承認が必要な相違は認めなかったが、事後届出（軽微変更届出）が必要な相違は479社22,297品目（全品目の69%）に上った⁴⁾。しかし、残念なことに2020年12月に発覚した後発医薬品メーカーによる真菌症の治療薬に睡眠導入剤の成分が混入した不祥事が判明後、各地の製薬メーカーにおいても承認事項を逸脱する違法行為が判明し、行政処分が相次いで出され、医薬品の出荷停止処分による供給問題が社会問題化し、今日に至っている。

以上の状況も踏まえ、令和3年8月1日より法令遵守体制（ガバナンス）(Fig.2)の整備を義務付けた改正医薬品医療機器等法（薬機法）^{*3}が施行された。改正の背景には近年、上記のよ

Table 1 GMP 省令の沿革³⁾

| | | |
|---------------------|--|---|
| 昭和 49 年 (1974 年) | 「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」を局長通知として公表・運用開始 | 実態調査、都道府県や業界団体の意見を踏まえ制定 |
| 昭和 54 年 (1979 年) | 薬事法改正 | 「製造業者の遵守すべき事項（薬局開設者の遵守すべき事項の根拠規定の準用）」を新設 |
| 昭和 55 年 (1980 年) | 改正薬事法に基づく ・「医薬品の製造管理及び品質管理規則」（GMP のソフト） ・「薬局等構造設備」（GMP のハード）を公布・施行 | |
| 昭和 63 年 (1988 年) | 医薬品の製造原料の製造管理及び品質管理に医薬品の製造原料の製造管理及び品質管理に関する基準（原薬 GMP） | 原薬の GMP が通知レベルで策定 |
| 平成 5 年 (1993 年) | 薬事法改正において GMP 許可要件化 | ・ GMP の実効性を確保するため ・ 原薬 GMP も法制化 |
| 平成 6 年 (1994 年) | 平成 5 年薬事法改正に基づく 「医薬品の製造および品質管理規則」（GMP 省令）を公布・施行 | |
| 平成 14 年 (2002 年) | GMP 規則の改正 | ・ GMP が製造販売承認の承認要件となる ・ GQP が製造販売業の許可要件となる |

うな許可等業者による医薬品医療機器等法違反が発生していることが挙げられる。同日付けで施行された改正GMP省令においても、製造所における医薬品品質システムの導入等により、更なる国際整合が図られるとともに、昨今の品質問題の再発防止の要素が随所に盛り込まれた。

*3：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

4 国際標準であるPIC/S GMPガイドラインとの整合化

PIC/S^{*4}は医薬品分野における調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守を目的とした査察当局間の非公式な協力の枠組みであり、1970年10月にその前身であるPIC（Pharmaceutical Inspection Convention：医薬品査察協定）が、EUの枠組みの中での組織として発足後、欧州以外の国の参加が可能となった。PIC/S 発足当初はEUを中心にした18カ国のメンバー構成であったが、その後、北米やアジアなどからの参加機関が増え、2011年には米国FDAも加盟し、2014年7月に日本と韓国が加盟して43カ国、45当局となった⁵。現在EU加盟国やアメリカを始め52カ国、58当局がPIC/Sに加盟している⁶。

改正GMP省令では、国際整合を図ることも視野に入れられ、平成24年2月1日付け監視指導・麻薬対策課事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」に基づき、必須部分は法制化された。また、国内GMP要件の国際整合化を目的として、GMP施行通知（「医薬品及び医薬品部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」；薬食監麻発0830第1号）に追加された「品質リスクマネジメントの活用について」（第3条の4）、「製品品質の照査」（第11条の3）、「参考品等の保管」（第

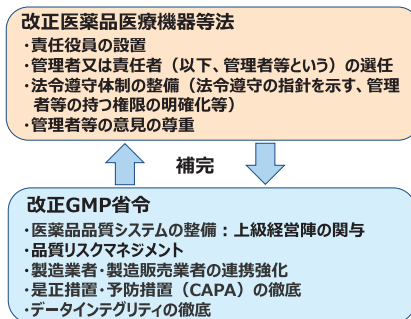


Fig.2 法令遵守体制（ガバナンス）の整備

11条）、「安定性モニタリング」（第11条の2、第21条の2）、「原料等の供給者管理」（第11条の4）が今回の改正GMP省令に取り込まれた⁷。

以上により、2014年7月のPIC/S加盟からPIC/S GMPとのギャップになっていた項目がこの改正により整合化された。

*4：Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム

5 承認事項の遵守（第3条の2：新設）

2015年（平成27年）に発覚した国内医薬品製造業者の不正製造問題を契機として、製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検が行われたが、厚生労働大臣により製造販売承認を得た医薬品の内、約7割（全品目の69%）において相違が判明した。また、法令上の規定においては、承認事項の変更に伴う薬事手続きは製造販売業者が主体であるものの、製造業者が承認事項を把握し、製造・試験方法の変更による承認事項への影響評価・製造販売業者への連絡が不可欠であるにもかかわらず、それが出来ていなかったことが原因であった。さらに、製造拠点のグローバル化によりサプライチェーンの複雑化が進行している。以上の背景からも今回の改正GMP省令において、『承認事項の遵守』が第3

条の2に盛り込まれ、改めて『承認事項の遵守』における“製造業者”の責任ある関与が示された。

もともとGMPへの適合は医薬品の「製造業」の許可要件であったが、2005年（平成17年）改正薬事法施行以降、これまでの「製造承認」から「製造販売承認」への移行に伴い、「製造販売業」は「製造業」に対し、GMP遵守の監督責任を有することになった。すなわち、「製造販売業」は製造所がGMP省令を遵守していなければ、医薬品の製造販売が認められないことを意味している。今回の改正ではさらに、「製造業者－製造販売業者の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」が盛り込まれ、改めて製造業者の責任ある関与が改正GMP省令において明示された。

6 医薬品品質システム（PQS^{*5}、ICH^{*6} Q10）の導入

改正GMP省令では、第3条の3に医薬品品質システム（PQS）が新設された。そもそもPQSとは、ICH Q10では「品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム」、GMP省令第2条では「医薬品に係る製品の製造業者及び法第13条の3第1項に規定する医薬品等外国製造業者が当該製品の品質に関して管理監督を行うためのシステム」と定義され⁸、2017年には、PIC/S GMPガイドラインに正式に導入されている。

もともとICH Q10は国際標準化機構（ISO）の品質概念に基づき、適用される製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）を包含し、ICH Q8「製剤開発」及びICH Q9「品質リスクマネジメント」を補完する形で成り立っているモデルである⁹。すなわちPQSは医薬品の開発プロセスから始まる医薬品ライフサイクル全体を管理することを主眼としており、その根底には品質

★ICH Q10の目的 (ICH Q10 Objectives)

- Achieve Product Realisation (製品実現の達成)
- Establish and Maintain a State of Control (管理できた状態の確立及び維持)
- Facilitate Continual Improvement (継続的改善の促進)

Fig.3 ICH Q10 の目的

に対するQuality Cultureの醸成が挙げられる。

医薬品品質システムの目的は、1. 製品実現（顧客の要求事項を満たす適切な品質特性を有する製品の達成）、2. 管理できた状態（ICH Q10におけるState of Control）の確立・維持、3. 継続的改善（製造工程、製品品質もしくは医薬品品質システムの改善）の3点が挙げられる（Fig.3, 4）。

7 Quality Culture 醸成の必要性

製薬企業は、生命関連企業として高い倫理観に基づく自律した企業活動が社会から強く求められている一方で、GMPコンプライアンスや製品の安定供給等において、社会からの期待に十分に答えているとは言い難い事象・不祥事が昨今続いている。社会からの期待に応えられる企業になるためには、

各社の根幹にある企業風土の在り方が重要であり、特に製薬企業の“品質”に関わる企業文化「Quality Culture」について、その醸成と必要性が求められるようになってきた¹¹⁾。

そもそも、Quality Cultureとは「品質に関わる従業員が共有する信念、価値観、行動規範の集合体」と考えられており、『当たり前』と理解すると分かりやすい。GMPに基づく、ソフト面・ハード面がいくら整備されても、医薬品業務に携わる「ひと」の行動規範が伴っていなければ、「患者保護の第一」を確保することは難しい。近年、製薬企業各社がそれぞれ培ってきた企業風土を発展させながら、「Quality Cultureの醸成」活動に取り組んでいる。

8 おわりに

本稿では、簡単ではあるが昨今の医薬品業界の状況と改正GMP省令について紹介してきた。今回の改正GMP省令は前回2004年12月以来の大改正であり、その間に国内環境・国際環境が目まぐるしく変化し、急速なグローバ

ル化が進行する中で、PQSをはじめとした国際標準的な概念が導入されてきた。筆者もこれまで医薬品製造に携わり、長年継続的にGMPをはじめとした医薬品に対する基礎教育・倫理教育を受講のもと、高い倫理観・正義感を持ちながら日々の医薬品業務に取り組んできた。振り返ってみると、欧米は「性悪説」に基づくGMP管理が昔から基本姿勢になっていた。一方、以前の日本はもともと「性善説」を主体とした国民性に基づくGMP体制国であり、その社会環境下において医薬品製造も行われてきた。しかし、近年相次ぐ業界の不祥事や医薬品市場のグローバル化から、「性悪説」に基づくGMP管理が国際標準と化し、近年は無通告査察による当局の調査が行われ、製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的に実施されている。今後、さらなる革新的な医薬品の登場が期待される中で、薬機法・GMP省令が適宜改正されていく。逐次、厚生労働省HP、医薬品医療機器総合機構HPによる当局通知を把握しながら、「患者保護」を第一に医薬品の品質確保に取り組んでいきたいと考える。

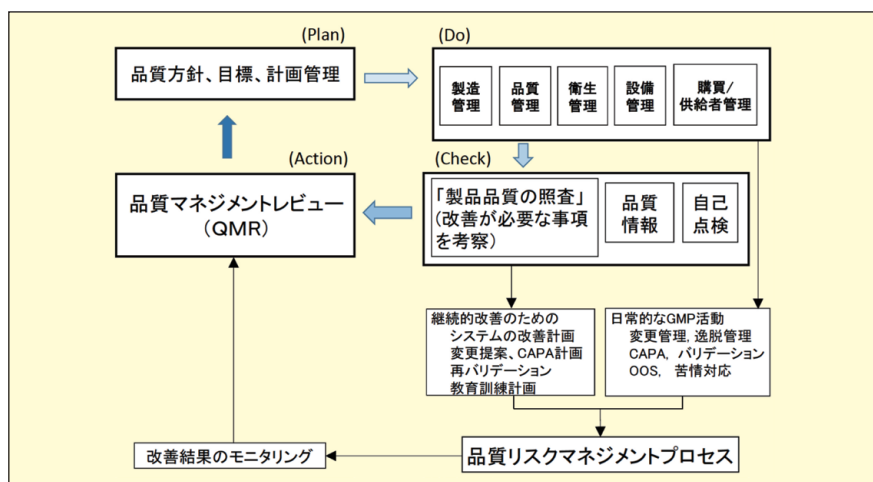


Fig.4 PQSにおいてPDCAサイクルに基づく品質リスクマネジメントの概念図¹⁰⁾

*5: Pharmaceutical Quality System 医薬品品質システム

*6: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議

信念

患者さんの生命を守ることを第一とする。

価値観

経営層及び従業員が一体となり品質を優先するという意識を持つ。

行動規範

安心して服用できる医薬品を安定的に供給するために、各従業員が品質確保のため自発的に行動し、判断するための実効性ある組織、システム、制度が構築され機能している。

日本製薬工業協会 品質委員会 GMP 部会クオリティカルチャープロジェクトが提示した企業の品質分野における共有しておきたい Quality Culture の要素とあるべき姿¹¹⁾

【参考文献】

- 第49回2022年度GMP事例研究会「改正GMP省令について」
https://www.jpma.or.jp/information/quality/jirei/gbkspa00000017ws-att/2022_1.pdf (閲覧日：2023年11月27日)
- 今若太一：「医薬品の品質に対する取り組み」, *THE CHEMICAL TIMES*, **255**, 3-6 (2020).
https://www.kanto.co.jp/dcms_media/other/CT_255_01.pdf (閲覧日：2023年11月27日)
- 第3回医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会 参考資料1
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/iryoyouiyakuhinngiounhinnryuutuubousi3-Isannkou.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果, 平成28年6月1日付け厚生労働省Press Release
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11123000-Iyakushokuhinkyoku-Shinsakanrika/0000126270.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 香取典子：「日本のPIC/S加盟と薬事行政へのインパクト」, *薬剤学*, **74** (6), 414 (2014).
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpstj/74/6/74_414/_pdf-char/ja (閲覧日：2023年11月27日)
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<https://picscheme.org/en/members> (閲覧日：2023年11月27日)
- 日本製薬団体連合会 品質常任委員会 (全体委員会) 2022/12/02 特別講演
<http://www.fpmaj.gr.jp/committees/Quality/news/documents/202212.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 三嶋克彦：「改正 GMP 省令のポイント」, *J. Natl. Inst. Public Health*, **71** (2), 147 (2022).
<https://www.niph.go.jp/journal/data/71-2/202271020005.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 医薬品品質システムに関するガイドラインについて, 薬食審査発 0219 第1号・薬食監麻発 0219 第1号
<https://www.pmda.go.jp/files/000156141.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究 (2018年度)
<https://www.pmda.go.jp/files/000220218.pdf> (閲覧日：2023年11月27日)
- 2020年GMP事例研究会 製薬協GMP部会におけるクオリティカルチャープロジェクト活動紹介
https://www.jpma.or.jp/information/quality/jirei/pdf/pdf_200909_04.pdf (閲覧日：2023年11月27日)

医薬品製造用原料

Wako

CertiProシリーズ

当社では、医薬品の製造工程にご使用いただくことが可能な「医薬品製造用原料」をご提供しています。日本薬局方及び日本薬局方外医薬品規格（局外規）、医薬品添加物規格（薬添規）等公定書収載品目の他、公定書に収載のない成分（non-compendial）では当社の自主規格品をご提供しています。管理基準により、CertiPro（GMP管理品）とCertiPro-L（ISO9001管理品）に区分しています。

一部品目では、日本薬局方、局外規、薬添規への適合に加え、USP（米国薬局方）、Ph. Eur.（欧州薬局方）規格項目への適合、エンドトキシン試験を実施しています。

品目例

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 適合規格 | | エンドトキシン |
|------------------------|-----------------------------|-----------|--------------|--------|----------|---------------|
| | | | | USP/NF | Ph. Eur. | |
| 135-15555 131-15557 | L-グルタミン酸ナトリウム水和物 「製造専用」 | 局外規 | 500g 20kg | (NF) | - | 3.9EU/g 未満 |
| 198-18385 194-18387 | 精製白糖「製造専用」 | 日本 薬局方 | 500g 10kg | (NF) | ✓ | 2.0EU/g 未満 |
| 197-19195 193-19197 | 精製白糖「製造専用」 <低エンドトキシンタイプ> | 日本 薬局方 | 500g 10kg | (NF) | ✓ | 0.2EU/g 未満 |
| 047-34385 043-34387 | リン酸水素ナトリウム水和物 「製造専用」 | 日本 薬局方 | 500g 10kg | ✓ | ✓ | 0.2EU/g 未満 |

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 適合規格 | | エンドトキシン |
|------------------------|--|-----|--------------|--------|----------|-----------------|
| | | | | USP/NF | Ph. Eur. | |
| 191-18495 197-18497 | リン酸二水素ナトリウム水和物 | 薬添規 | 500g 10kg | ✓ | ✓ | 2EU/g 未満 |
| 203-21035 209-21037 | トロメタモール「製造専用」 | 局外規 | 500g 10kg | ✓ | ✓ | 0.03IU/mg 未満 |
| 012-28445 018-28447 | 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル- 1,3-プロパンジオール塩酸塩 (トリス塩酸塩) | - | 500g 10kg | - | - | 10EU/g 以下 |

詳細及びCertiProシリーズの製品一覧は、当社医薬品原料分野HPをご覧ください。
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/pharmaceutical-raw-materials/index.html>



☐₂…2～10℃保存 ☐₂₀…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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

皮膚及び毛髪へのダメージ修復性保湿剤

富士フィルム和光純薬株式会社 マテリアル戦略部 小林 理子、岡本 佳樹

1. はじめに

いつの時代も美しく健康な肌や髪は人々の憧れである。

しかしながら、我々を取り囲む環境には紫外線をはじめとする多くの外的ストレスが存在しており、特に昨今、肌ではマスクによる擦れや蒸れ、髪ではヘアカラーやパーマ、ドライヤーやアイロンによる熱など、さまざまなストレスによりダメージを受けている。

肌や髪のダメージを受けた部位を集中的に修復させることができれば、美しく健康な肌や髪を取り戻す修復ケアがより効果的に実現できる。

皮膚角質層（角層）表面や毛髪表面はダメージを受けるとアニオンサイト（マイナスに帯電している部分）が増加することが知られている。当社の化粧品原料であるキュアベリスト®（ポリメタクリロイルリシン）は生体親和性の高いアミノ酸誘導体ポリマーである。ポリマー中のアミノ酸基が皮膚や髪のアニオンサイトに選択的に吸着し、ストレスを受けた肌や髪のダメージ部位を集中的に保護することが期待される。本稿では、当社の化粧品原料であるキュアベリスト®の皮膚のダメージ部位への吸着効果と、毛髪に適用した際の髪質改善効果を紹介する。

2. 皮膚のダメージ部位への吸着効果

図1は種々のダメージを与えた角層に対するポリマーの吸着性を表している。

健全な角層、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）でダメージを与えた角層、UVでダメージを与えた角層の3つについて、各種ポリマーの水溶液で処理し、それぞれに対するポリマーの吸着量を縦軸に示した。

塩基性アミノ酸のリシン誘導体であるキュアベリスト®は、中性アミノ酸のアラニン誘導体や酸性アミノ酸のグルタミン酸誘導体といった他のアミノ酸誘導体と比較した際に、特にダメージを与えた角層に顕著に多く吸着していることがわかる。また、ホスホバタ

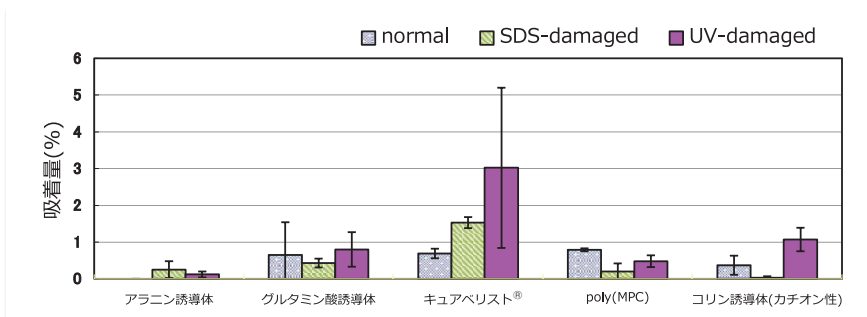


図1. 各種ポリマーのダメージ角層への吸着

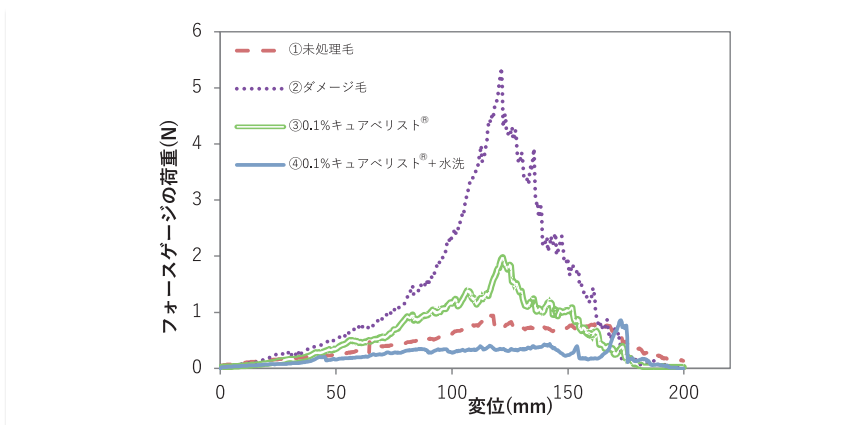


図2. 各種毛髪における櫛通り改善効果

イン構造を側鎖に持つポリマーであるポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) (poly(MPC)) やカチオン性のコリン誘導体よりも、キュアベリスト®が選択的吸着性に優れているといえる。

3. 髪質改善効果

1) 櫛通り改善効果

フォースゲージに各処理をした毛髪を取り付け、毛先の20cm根元側から毛先までの測定区間における櫛の間を通る際の加重を測定することで、キュアベリスト®の機能を比較評価した(図2)。③、④は、ダメージ毛を0.1%キュアベリスト®水溶液に浸漬処理したサンプルである。

ダメージ毛と比較してキュアベリスト®で処理したダメージ毛は、最大の荷重が3分の1以下に低下し、キュアベリスト®水溶液に浸漬後に水洗したダメージ毛では最大の荷重がさらに小さくなった。これは水洗によりダメージ

層に選択的に吸着したポリマーが残存し、過剰なポリマーが除去されたことによると推測される。

2) まとまり改善効果

先の試験で使用した毛髪に対し官能試験をおこなった。ダメージ毛はギシギシと指に絡まるのに対し、キュアベリスト®水溶液で処理した毛髪では指に絡むことなくさらさらと滑らかであった(図3)。



図3. 毛髪の外観(左:ダメージ毛、右:キュアベリスト®水溶液浸漬(水洗有り))

3) キューティクル改善効果

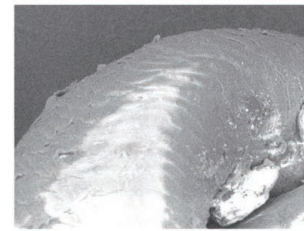
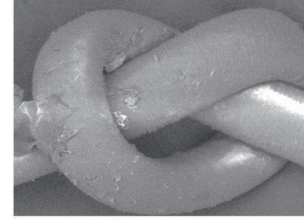
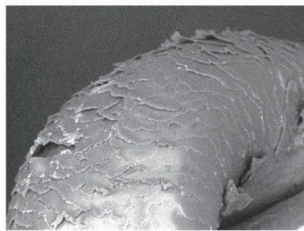
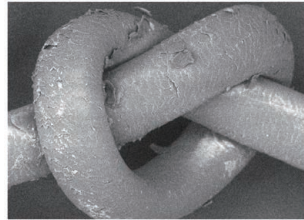
SEM観察において、ダメージ毛と比較して0.1%キュアベリスト®水溶液に浸漬したダメージ毛はキューティクルが整い、表面状態が均一化されており、毛髪への高いコンディショニング効果が認められた (図4)。

4. まとめ

キュアベリスト®の皮膚におけるダメージ部位への吸着効果、ならびに、毛髪における櫛通り改善効果、まとまり改善効果、キューティクル改善効果を確認した。キュアベリスト®の効果は水で洗浄を行っても維持されており、優れた吸着性が持続性を有することを示唆している。これはキュアベリスト®のアミノ酸がペンドラント型に結合したポリマー構造となっているため、ダメージ部位に多点吸着することで吸着性が向上していることによると推測される。

5. おわりに

キュアベリスト®はアミノ酸に由来



ダメージ毛

キュアベリスト®水溶液浸漬

図4. 毛髪のキュアベリスト®浸漬有無の比較 (SEM 写真)

する両イオン性の構造を有しており、皮膚や毛髪のダメージ部位への高い選択的吸着性を示した。本稿では髪への効果を中心に紹介したが、キュアベリスト®はヒアルロン酸と同等の吸湿性とヒアルロン酸より優れた保水性を有するとともに、肌のダメージ角層へ吸

着することから、肌状態の改善効果も確認している。

キュアベリスト®はスキンケア、ヘアケア問わず、高いダメージ修復性が期待できる化粧品材料である。

アミノ酸ペンドラント型ポリマー

ポリメタクリロイルリシン (キュアベリスト®)



当社のポリメタクリロイルリシンは、電荷を有するアミノ酸ペンドラント型ポリマーです。本品は、化粧品への配合実績があり、比較的生体への安全性が高いため、バイオマテリアルへの展開が期待されます。

アミノ基とカルボキシル基を側鎖部分に有している両イオン性のポリマーで、ダメージを受けた角層表面や毛髪(アニオンサイト)に選択的に吸着し、重点的に保湿作用を示します。

特長

- 親水性
- アミノ基が正電荷を有するため、負電荷の表面に吸着
- アミノ基とカルボキシル基は化合物の結合部位として利用可能

| コード No. | 品名 | メーカー | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|---------------------------------------|---------------|----|-----------|
| 358-46391 | Polymethacryloyl Lysine 【Curevelist®】 | 富士フイルムワコーケミカル | 5g | 19,500 |

Curevelist®は、富士フイルム和光純薬の登録商標です。

高分子重合試薬カタログ配布中!

- ✓ 当社オリジナルの試薬を多数ラインアップ
- ✓ 高品質な合成用溶媒を取扱い
- ✓ 精密重合試薬が充実
- ✓ 少量～バルクまで容量のカスタマイズが可能

カタログダウンロードはこちらから→

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/PG1724A1/download/lp/index.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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

ヒト iPSC 由来腸管上皮細胞 F-hiSIEC™ (エフ・ハイシーク) を用いた腸内細菌共培養

富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所 山崎 奈穂、望月 清一

◆F-hiSIEC™とは

ヒト iPSC 由来腸管上皮細胞 F-hiSIEC™ (エフ・ハイシーク) は、FUJIFILM が保有する iPS 細胞関連の技術と名古屋市立大学の松永教授が持つ分化誘導技術を組み合わせることで作製した細胞です。本細胞は、iPS 細胞から内胚葉、腸管幹細胞、腸管上皮細胞へと分化誘導させて作製します。分化誘導の検討を重ねた末に、CYP3A4 活性をはじめ、ヒト小腸に近い性質を安定して保持する細胞の作製に成功し、製品化に至りました¹⁾。

本細胞は、市販のセルカルチャーインサートやウェルプレートに播種して簡便に使用できます。セルカルチャーインサート上では単層の膜構造を形成し、生体の腸管と同様にバリア機能を示します。現在、F-hiSIEC™ を用いたアプリケーションとしては、食品や薬物の動態評価 (吸収・代謝・酵素誘導評価)、毒性評価、免疫・炎症評価²⁾ などが構築でき、食品メーカー、製薬企業、アカデミア等で幅広く活用されています。

◆腸内細菌研究における F-hiSIEC™ の活用について

腸内には約 1000 種類、合計約 40 兆個の腸内細菌が存在し、腸内細菌叢を形成しています。これまでの研究から、腸内細菌がヒトの健康・疾患に深く関与しており、腸内細菌叢のバランス異常は、消化器疾患のみならず、代謝性疾患、がん、免疫系疾患、循環器疾患など、様々な疾患に関与していることがわかっています³⁾。そのため、医薬品、健康食品、バイオティクス、便移植等によって、腸内細菌バランスを調節・制御し、疾患の予防・治療を目指す研究が盛んに進められています。

そのような状況下において、従来の動物実験に加えて、ヒト腸管細胞等の *in vitro* 評価ツールの開発が期待されています。現在、*in vitro* 評価ツールとしては、生体の腸管から採取した初代腸管細胞や Caco2 細胞等の株化細胞

がありますが、前者は入手困難でロット間差や培養の難しさがあり、後者はヒト腸管と比較して性能・性質が乖離しているという課題があります。また、腸内細菌は嫌気性菌が多く、その培養には嫌気チャンバー等の装置も必要となります。

FUJIFILM では、簡便に腸内細菌-宿主細胞の相互作用を再現するために、嫌気条件を維持する培養器具を用意し、ヒト腸管細胞の性質を有する F-hiSIEC™ による「腸内細菌との共培養」を検討しました。

◆F-hiSIEC™ と腸内細菌の共培養について

簡便な嫌気条件を用意するために、小型の培養器具 (図 1-a) を準備しました。この器具では、市販トランズウェルを用いることで、腸内細菌を培養する側 (Apical 側) を酸素吸着剤に

て嫌気状態に、細胞に栄養や酸素を供給する側 (Basal 側) を好気状態にすることを可能にします。具体的には、CO₂ インキュベータ内で、Apical 側の嫌気状態を約 72 時間維持することができました (図 1-b)。

上記の培養条件にて、F-hiSIEC™ と偏性嫌気性細菌である *Bacteloides fragilis* (*B. fragilis*) との共培養を実施し、宿主細胞への作用について評価を実施しました。

実験方法としては、F-hiSIEC™ と *B. fragilis* を個別に前培養した後、2 日間共培養を実施し、菌数変化、細胞のバリア機能と遺伝子発現の変化を測定しました (図 2-a)。

その結果、嫌気 (Apical 側) / 好気 (Basal 側) の条件での共培養において、*B. fragilis* の増殖が確認され、F-hiSIEC™ のバリア機能 (TEER 値) の向上が認

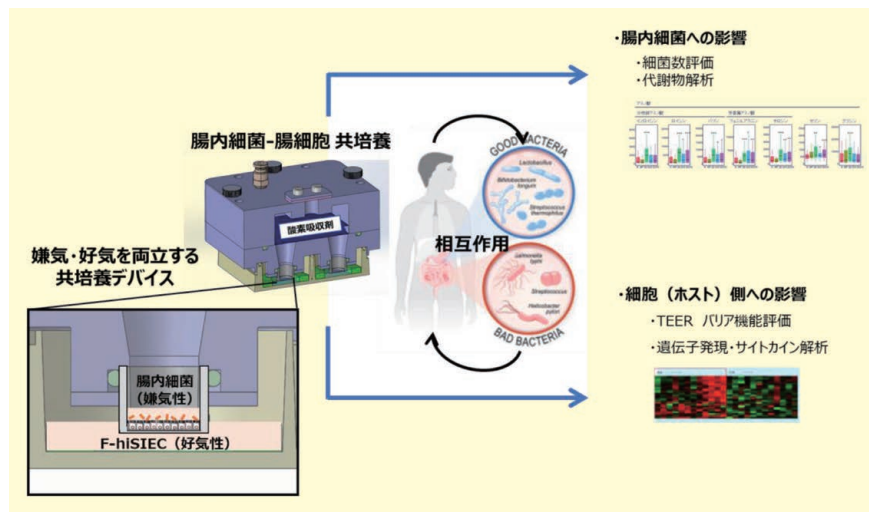


図 1-a

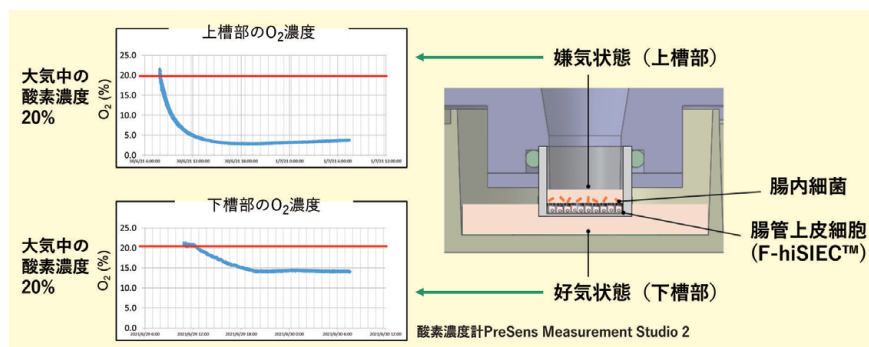


図 1-b

められました(図2-b)。また、バリア機能の構築に関わるタイトジャンクション関連因子(ZO1/TJP1)、短鎖脂肪酸受容体、さらには炎症性サイトカインの遺伝子発現の上昇がみられました(図2-c)。

以上の結果から、*B. fragilis*は腸管上皮細胞に作用し、腸のバリア機能を強化する機能、免疫を調節する機能があることが示唆されました。*B. fragilis*については、*in vivo*の実験において免疫調節・バリア強化作用が報告されており⁴⁾、今回のF-hiSIEC™を用いた検討でも同様の結果が得られたと考えられます。よって、F-hiSIEC™と腸内細菌の共培養では、生体同様に宿主細胞-腸内細菌の相互作用を評価できる可能性が示唆されました。

また、F-hiSIEC™とビフィズス菌との共培養では、ビフィズス菌による免疫調節因子の産生量が増加し、また、腸管上皮細胞が産生する代謝産物とその免疫調節因子の産生量を増加させるという報告がなされています⁵⁾。

今後、*B. fragilis*やビフィズス菌以外にも、様々な腸内細菌とF-hiSIEC™との共培養が実施され、研究成果として報告されることが期待されます。

◆今後の展望

F-hiSIEC™には、腸内細菌が産生するLPSやリポタンパク、核酸を認識するToll様受容体(TLR)、腸内細菌の代謝物である短鎖脂肪酸の受容体が発現・機能していることが確認されています²⁾。TLRや短鎖脂肪酸受容体は、宿主の免疫・炎症反応に関与していることから、今後、F-hiSIEC™と種々の腸内細菌との共培養により、腸内細菌による宿主の免疫・炎症反応への関与とメカニズムの解明が期待されます。

また、F-hiSIEC™では、腸内細菌等を抗原として取り込むと考えられているM細胞の存在も確認されています²⁾。M細胞を介した抗原取り込みのメカニズム解明、さらにはF-hiSIEC™

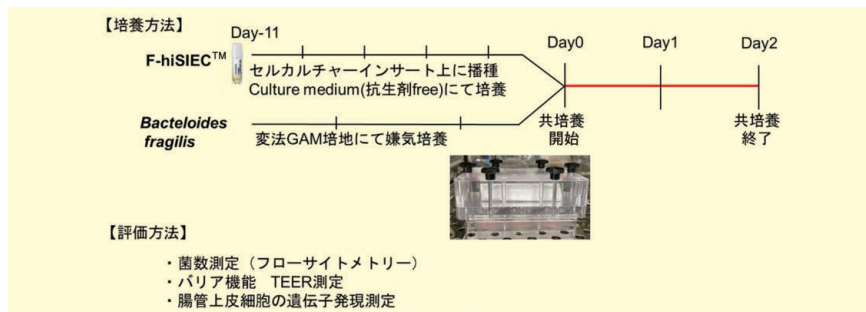


図 2-a

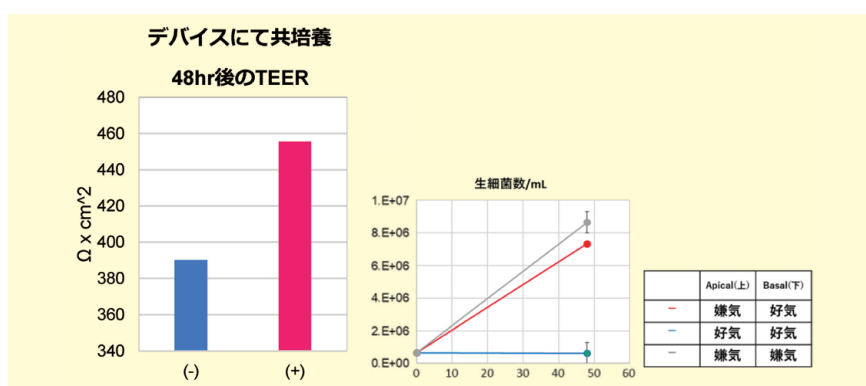


図 2-b

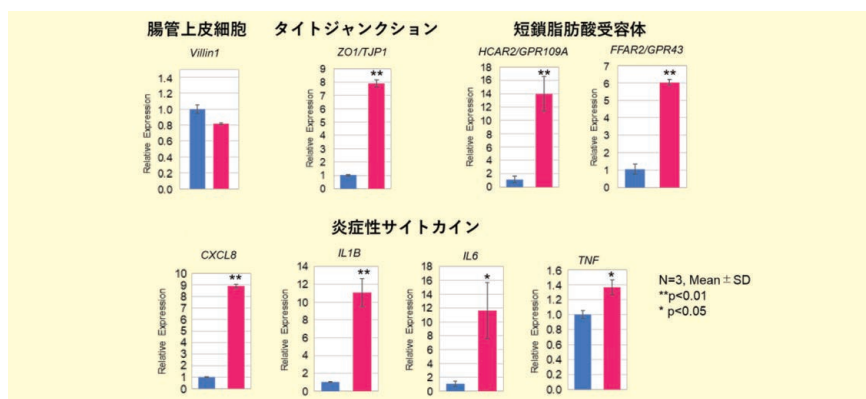


図 2-c

と各種免疫細胞との共培養により、M細胞を介した抗原提示や粘膜の免疫応答メカニズム解明等、より高次な免疫反応の理解につながると考えられます。

今後、より多くの皆様にF-hiSIEC™をお使いいただき、腸内細菌およびヒト腸管に関する研究が進んでいくことを期待しております。また、FUJIFILMグループでは、細胞製品、試薬、機器等のご提供および研究受託により、皆様の研究をサポートして参ります。

【参考文献】

- 1) F-hiSIEC™製品HP <https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02229.html>
- 2) Imakura, Y. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **692**, 149356 (2024).
- 3) 福田真嗣 : 改訂版 もっとよくわかる! 腸内細菌叢, 羊土社, (2022).
- 4) Sofi M. H. et al. : *JCI Insight*, **6** (3), e136841 (2021).
- 5) Sen, A. et al. : *Front. Microbiol.*, **14**, 2023 (2023).

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞

FUJIFILM

富士フイルム F-hiSIEC™

富士フイルム社のF-hiSIEC™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、食品や薬物の動態評価（吸収・代謝・酵素誘導評価）、毒性評価、免疫・炎症評価に使用可能です。

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 大学院薬学研究科 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

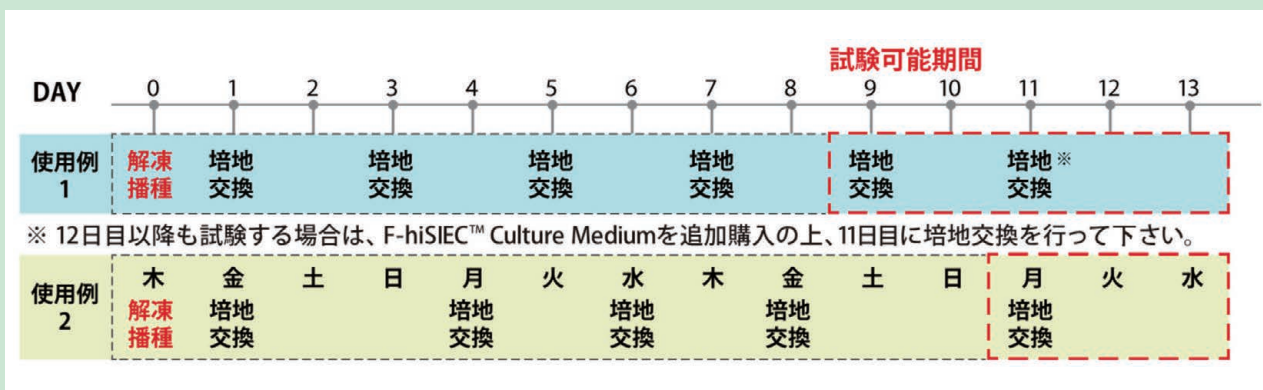
*In vitro*でヒト腸管上皮を再現

- バリア機能を形成。ヒト小腸に近いトランスポーター、代謝酵素の発現
- 吸収上皮細胞、杯細胞、M細胞等、複数の細胞種マーカーを発現
- 腸内細菌との共培養、ヒトノロウイルスの培養が可能

解凍・播種～培地交換～試験スケジュール

本品は細胞を解凍・播種した翌日から、使用例1の通り、一日おきに培地交換を行って下さい。培養9日目～13日目の間で試験実施可能ですが、12日目以降の試験には F-hiSIEC™ Culture Mediumの追加購入が必要です。

土曜日及び日曜日の培地交換を避ける場合は、使用例2の通り、木曜日に解凍・播種し、培養を開始して下さい。この場合、11日目月曜日から13日目水曜日まで試験実施可能です。



- * 初日の播種の際はF-hiSIEC™ Seeding Mediumをご使用下さい。
- * 培養期間中の培地交換の際はF-hiSIEC™ Culture Mediumをご使用下さい。

| コード No. | メーカーコード | 品名 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|----------|-------------------------------|-------|-----------|
| 637-57261 | 16804719 | F-hiSIEC™ | 1Vial | 85,000 |
| 634-53371 | 16652661 | F-hiSIEC™ Assay Medium CYP3A4 | 15mL | 10,000 |
| 635-53384 | 16804800 | F-hiSIEC™ Culture Medium | 10mL | 10,000 |
| 637-53361 | 16804795 | F-hiSIEC™ Seeding Medium | 20mL | 15,000 |

その他のアプリケーションデータは、当社HPをご覧下さい。
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02229.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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

第3回 フロー合成の実践 ～学術・産業への応用～

静岡大学 グリーン科学技術研究所 間瀬 暢之

フロー合成の精密性と拡張性の利点は、多くの研究室や企業で評価され、精密有機合成の分野にも導入が進んでいる。その結果、新規・新奇な学術的知見が得られ、産業への応用も広がっている。これまで、「フロー合成の魅力 ～なぜフロー合成?～」と「フロー合成の基礎 ～要素技術と設計～」について概説してきた。今回は、具体的なフロー合成の実践例と学術・産業への応用について紹介する。

◆フロー合成手法の浸透

フロー化学分野の開発を促すとともに、コミュニティに新しい研究結果や情報を迅速に提供するプラットフォームとして、フロー化学に特化したジャーナル「Journal of Flow Chemistry (Springer出版社)」が2011年1月に発行され、多種多様な報告例が載っている。そして、2020年代になり、フロー化学の領域は、ほぼ毎日のように新しい論文が世に送り出されるほど学術的に発展している。このように、有機合成化学において、フロー合成はバッチ合成とともに、太い柱となる一般的な手法として着実に浸透し始めている。一方、ファインケミカルズ、特に医薬品の合成においては、2000年代初頭にいくつかの研究グループが既知の医薬品のフロー合成について報告しているものの¹⁾、多くの反応と後処理工程が必要なため、複雑な構造を持つ化合物に対するフロー合成の開発は遅れていた。

◆フロー合成におけるポイント

フロー合成の適用を考慮する際、反応工程のフロー化による短時間化やスケールアップに注目しがちだが、このアプローチには盲点がある。実際の目的物合成には、一般的に多数の工程が含まれる(図1-①)。そのため、反応工程だけを短縮・増強しても、全体のプロセス時間短縮や生産量向上とはならない(図1-②・③)。したがって、フロー合成の効果を最大限に発揮する

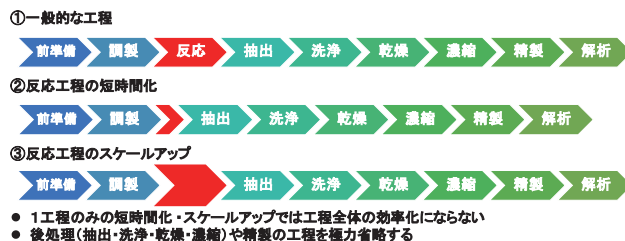


図1. 有機合成における工程の最適化

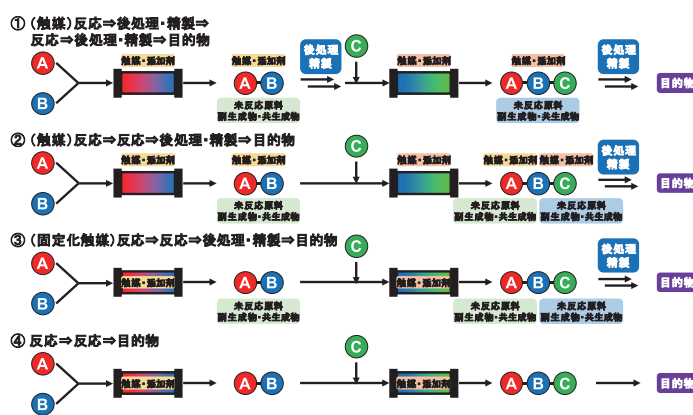


図2. 連結フロー反応の様式

には、全体のプロセスを包括的に最適化する視点が必要となる。例えば、抽出・洗浄・乾燥・濃縮などの後処理や、各反応後の精製工程をできる限り省略することは、全体のプロセスを効率化する鍵となる。この視点は、バッチ合成であろうとフロー合成であろうと重要であり、より良い合成プロセス構築への一歩となり、究極の完全合成へとつながる。

◆連結フロー合成におけるポイント

一つの反応工程で目的物を合成できればよいが、多くの場合、複数工程により複雑な目的物を合成する。各フロー反応工程を連結する上で、考慮しなければならないことは、反応溶液に含まれる触媒、添加剤、未反応原料、副生成物、共生成物、溶媒などが、次のフロー反応へ、そのまま移動する点である。したがって、これらが次反応に悪影響を与える場合、各段階において、後処理・精製工程が必要となる(図2-①)。これらの工程すべてをフロー化することは、システムが複雑と

なり、投資額も大きくなるので適切ではない。一方、もし触媒等が次反応に影響しない場合、もしくは、プラスの影響を与える場合、最終段階で後処理・精製工程をすればよいことから、フロー反応化に好ましい(図2-②)。したがって、バッチ法において報告されているワンポット逐次反応例は、フロー反応に適した合成スキームとなる可能性が高い。また、触媒や添加剤等を固定化できる場合、さらにフロー反応に適している(図2-③)。究極的には超高活性な固体触媒をカラムに詰め、当量反応を無溶媒で検討し、100%の収率・立体選択性、つまり、完全合成を達成できれば、革新的な連続生産ものづくりとなる(図2-④)。以下、連結フロー合成の革新的な例を紹介する。

◆7工程連結フロー合成の例

まず、図2-②様式の連結フロー合成の例として、2019年に報告されたブロックバスター抗菌薬リネゾリド合成について紹介する²⁾。「連続フロー」



をキーワードとしてSciFinderで検索すると、2018年1月から10月までに、190件の連続フロー合成が報告されており、これらの96%は1段階または2段階であった。一方、溶媒交換や中間体精製を伴わない連結フロー合成は、その当時、4工程で3例³⁵⁾、5工程で1例⁶⁾、6工程で1例⁷⁾しかなかった。低分子合成医薬品（分子量550以下）において、化学変換の平均回数は8.1であることから⁸⁾、より工程数の多いフロー合成の開発が望まれていた。Jamisonらのグループは、単純な原料から7つの化学変換を含む収束型連結フローによって、光学活性ナリネゾリドを総滞留時間27分、単離収率73%で得ており、生産性は816 mg/hである（図3）。このプロセスにおけるE-factorは25であり（化学変換1回あたりの平均E-factorは3.57）、一般的な医薬品製造プロセスでは、通常、25～100であることから、本プロセスの環境負荷低減に対する優位性は高い。副生成物や共生成物を最小限に抑える試薬や溶媒を適切に選択したフロー合成スキームを入念に計画したことにより、高度な連続生産が可能になった。

なお、本報告は溶媒交換や中間体精製をすることなく、連結フローで行われた当時の最大反応工程数であった。今回、改めて調査したところ、2023年1月にビタミンB₁の8工程連結フロー合成が報告されていた⁹⁾。しかし、不斉合成の範疇において、Jamisonらの報告は、依然として、おそらく最大反応工程数の座を維持している。

◆不均一系触媒を用いた連結フロー合成の例

続いて、図2-③様式の連結フロー合成の例として、2015年に小林らのグループによって報告された抗炎症薬でありγ-アミノ酪酸（GABA）誘導体の一つであるロリプラム合成について紹介する（図4）¹⁰⁾。本手法の特徴は、不均一系アキラル、またはキラル触媒を充填した4種類のカラムに、小過剰

の試薬を含む反応液を順番に流すだけで光学活性な（S）-ロリプラムを溶媒交換や中間体精製をすることなく不斉合成できる点である。

さらに、キラル触媒をそのエナンチオマーに置き換えたカラムに交換するだけで、（R）-ロリプラムが得られた。また、基質の変更により、GABA誘導体の抗不安作用薬であるフェニブットも合成された。なお、不均一触媒からの金属の溶出が懸念されるが、本システムで得られた生成物には金属は含まれていなかった（パラジウム、< 0.01 ppm）。システム自体はラボスケールにもかかわらず、最終的に、（S）-ロリプラムは収率50%、生産性997.8 mg/d、96% ee（エナンチオマー過剰率）で得られた。クロマトグラフィーをすることもなく、粗生成物を直接再結晶すると、化学的にもエナンチオ純度的にも純粋な（S）-ロリプラムが得られた。なお、このシステムは少なくとも1週間は安定に作動しており、使用した不均一系触媒は頑強で、空气中で安定であり、寿命が長いことも確認されている。例えば、キラルカルシウム触媒は、触媒活性とエナ

ンチオ選択性を失うことなく、数ヶ月以上使用することができる。このようなきわめて高度な連結フロー合成システムが、2015年に、しかも、日本から報告されたことは、我が国の技術レベルの高さを証明するものである。

◆モジュール化によるフロー合成システムの構築

フロー手法の利点の一つに、システムのコンパクト化とモジュール化が挙げられる。そのため、現在では複数の企業からフロー合成システムが販売されている。しかし、複数の反応工程が含まれる連結フロー合成を検討するには、システムの自由度が低い。そのため、ラボ内では入手が容易で安価な部品から、わずか30分でモジュール式フロー装置を組み立てて、実験することが多い¹¹⁾。また、プラグアンドプレイの連結フロー合成システムも開発されている¹²⁾。具体的には、実験者が選択した試薬と反応器・分離器ユニットを制御し、反応を分析・最適化する。このシステムではC-CおよびC-Nクロスカップリング、オレフィン化、還元のアミノ化、芳香族求核置換、光酸化触媒反応、および連結反応の高収率化が

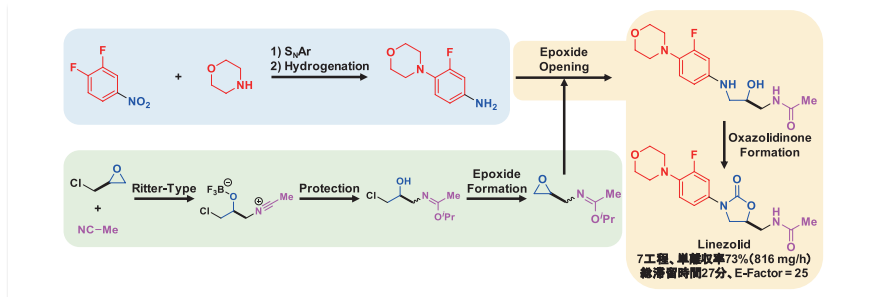


図3. 中間体精製を必要としないリネゾリドの7工程連結フロー合成

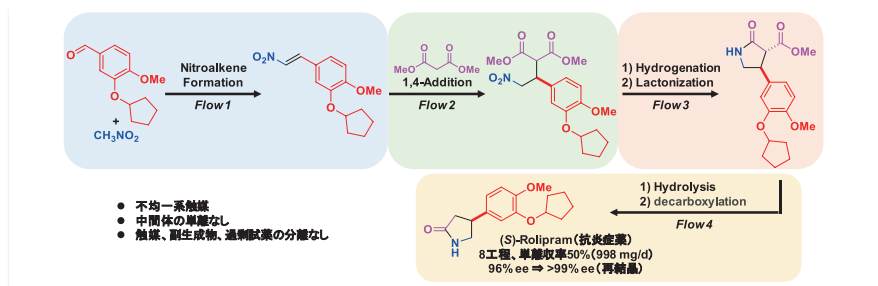


図4. 不均一系触媒を用いた（S）-および（R）-ロリプラムの連結フロー合成

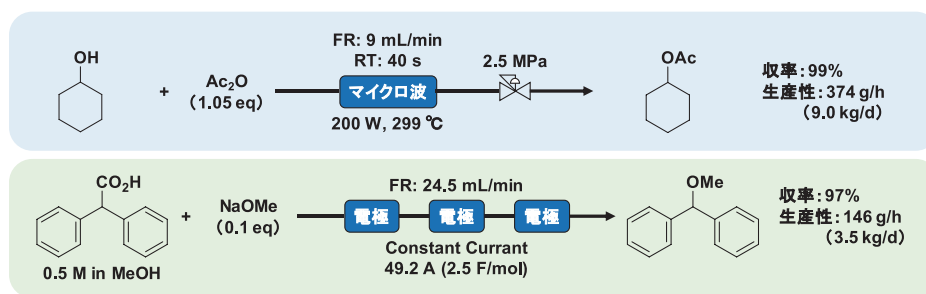


図5. 先端技術を用いたkgスケールフロー合成

達成されており、その有用性が実証されている。

◆先端技術を利用したkgスケールフロー合成

フロー反応の社会実装をさらに推進するために、さらなる反応の高速化や高度化が求められている。外部加熱による伝熱方式だけでなく、急速加熱と物質選択的加熱ができるマイクロ波を活用したフロー法も、この10年にわたり日本で急速に発展した¹³⁾。例えば、無水酢酸によるアルコールの無溶媒・無触媒アセチル化において、マイクロ波照射下、40秒の滞留時間で出口温度が299℃まで達し、99%の収率でアセチル化体が得られた。一日当たり9.0 kg (計算値)の生産量をつきのフロー反応装置で達成できる (図5上)¹⁴⁾。また、近年、グリーンケミカルな手法として脚光を浴びている電気化学的フロー法についても、kgスケールが検

討されており、回転円筒電極を直列に3つ連結することにより、ジフェニル酢酸のアノード脱炭酸メトキシ化が収率97%、3.5 kg/d (計算値)で連続合成されている (図5下)¹⁵⁾。このような新しい技術がフロー合成にも次々取り入れられており、これらを組み合わせることにより、さらに複雑な物質合成が展開されると考えられる。

以上、フロー合成の実践 ～学術・産業への応用～について概観したが、かなり高度な有機合成もフロー法できると感じてもらえたでしょうか？次回、フロー法と親和性の高いAIを活用した、フロー合成の未来 ～DXとの融合～について紹介する。お楽しみに。

【参考文献】

1) Baumann, M. et al. : *Beilstein J. Org. Chem.*, **11**, 1194 (2015).

- 2) Russell, M. G. et al. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **58** (23), 7678 (2019).
- 3) Murray, P. R. D. et al. : *Org. Process Res. Dev.*, **17** (9), 1192 (2013).
- 4) Salvador, C. E. et al. : *J. Org. Chem.*, **80** (9), 4590 (2015).
- 5) Hayashi, Y. et al. : *Synthesis*, **49** (2), 424 (2016).
- 6) Ghislieri, D. et al. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **54** (2), 678 (2015).
- 7) Lin, H. et al. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **56** (30), 8870 (2017).
- 8) Carey, J. S. et al. : *Org. Biomol. Chem.*, **4** (12), 2337 (2006).
- 9) Jiang, M. et al. : *Engineering* (2023). AOP DOI : 10.1016/j.eng.2023.01.004.
- 10) Tsubogo, T., Kobayashi, S. et al. : *Nature*, **520** (7547), 329 (2015).
- 11) Britton, J. et al. : *Nat. Protoc.*, **12** (11), 2423 (2017).
- 12) Bedard, A. C. et al. : *Science*, **361** (6408), 1220 (2018).
- 13) Sajiki, H. : *Chem. Rec.*, **19** (1), 2 (2019).
- 14) Vamosi, P. et al. : *Chem. Rec.*, **19** (1), 77 (2019).
- 15) Petrović, N. et al. : *Org. Process Res. Dev.*, in press (2023). DOI : 10.1021/acs.oprd.3c00255

フロー反応用還元触媒

DMPS-Pd/SiO₂, DMPS-Pt/AC-CP

特長

- 特長な二次担体を使用したジメチルポリシラン修飾金属触媒
- 水素ガスを用いる種々の官能基選択的フロー還元反応に有効

【参考文献】

齋藤由樹、石谷暖郎、小林修 : 和光純薬時報, **90**, 2 (2022).

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

その他のフロー反応用触媒は当社の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



Wako



第2回 LC/MS を用いるキラルアミノ酸分析

味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所 唐川 幸聖

◆はじめに

アミノ酸はタンパク質の構成成分であるとともに遊離体としても神経伝達や免疫などに関わる様々な生理機能を有している。グリシンを除くアミノ酸には光学異性体（旋光性以外の物理的、化学的性質が全く同じ異性体）が存在しており、D体、L体と呼ばれている。タンパク質構成アミノ酸や生体内に存在する多くのアミノ酸はL体であるが、D体も存在しており、L体とは異なる生理機能をもつことが知られている。代表的なD-アミノ酸の機能としては、D-セリンが脳で神経伝達や学習、記憶に寄与することや、D-アスパラギン酸がホルモンの合成や分泌の調節に関わっていることが知られている。また、細菌においては、D-アラニンやD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸をはじめとする種々のD-アミノ酸がペプチドグリカン構成成分として産生、利用されていることや、エビや二枚貝などの水生無脊椎動物において、D-アラニンが浸透圧調節に利用されていることも報告されている。酒類や酢、乳酸菌飲料などの身近な発酵食品にD-アラニンやD-グルタミン酸、D-アスパラギン酸などが多く含まれていることも知られている。また近年、慢性腎臓病や軽度認知障害（MCI）患者において血漿中D-アミノ酸が変動することからバイオマーカーとしての有用性も報告され、診断や創薬への活用が期待されている。しかし、総じてL-アミノ酸と比較すると、D-アミノ酸の存在や機能はまだ明らかになっていないものが多く、研究者らの高い関心を集めている。

◆キラルアミノ酸の分析

一般的に生体中のD-アミノ酸含量はL-アミノ酸と比較して非常に少なく、検出し定量することが非常に難しいため、分析技術がD-アミノ酸研究のボトルネックになっていた。そのため、これまでのD-アミノ酸研究は、新たなD-アミノ酸分析法を開発した分析研究者

とその共同研究者らによってはじめてD-アミノ酸の存在や分布、変動、機能が明らかにされてきた。言い換えると、D-アミノ酸の研究を推進するためには、D-アミノ酸の最適な分析手法が必要である。

生体試料や食品など複雑な試料中の微量なD-アミノ酸を分析するためには、L-アミノ酸を含めて他の夾雑成分と分離できる選択性の高さ、高い検出感度が求められる。アミノ酸のD体、L体を分離する手法として、直接法と間接法という2種類のアプローチがある¹⁾。直接法は、キラルカラムでD体、L体のアミノ酸を分離し、蛍光検出器や質量分析計（MS）で測定する手法であり、代表的な技術として、九州大学の浜瀬らが開発した、4-フルオロ-2,1,3-ベンズオキサジアゾール（NBD-F）による蛍光誘導体化と、逆相カラムとキラルカラムを組み合わせた二次元HPLC法を用いた分析法がある²⁾。間接法は、D体、L体のアミノ酸をキラルな誘導体化試薬と反応させることでジアステレオマーにし、逆相カラムで分離した後、蛍光検出器や質量分析計で測定する手法である。代表的なものとして、オルトフタルアルデヒド（OPA）とキラルチオールを用いてアミノ酸をジアステレオマー誘導体化し、逆相カラムで分離し、蛍光検出する手法がある³⁾。アミノ酸は両性イオン物質であり親水性が高いため逆相カラムでは保持が弱く、誘導体化することで疎水性を付与して、逆相カラムでの保持、分離能を高める手法が一般的に用いられている。アミノ基を誘導体化することで、アミノ基を有する化合物のみを選択的に検出し、かつ誘導体化試薬の構造にキラルな骨格と蛍光分子やMSでイオン化されやすい構造を検出基として導入することで分離や感度を向上させることができるため、これまでに様々なアミノ酸分析用の誘導体化試薬が開発されている。

◆LC/MSを用いるアミノ酸分析

近年、生体試料や食品のアミノ酸分析にはLC/MSが用いられることが多くなってきた。質量分析計を検出に用いることで質量ごとに化合物を検出できるため、従来のUVや蛍光検出法よりも選択性の高い分析が可能である。従来のHPLCとニンヒドリン試薬によるポストカラム誘導体化を用いるアミノ酸分析法は高精度かつ簡便に約120分で約40種のアミノ酸の分析が可能であるのに対して、LC/MSを用いるアミノ酸分析は高速かつ高感度な分析が可能である。代表例として、富士フィルム和光純薬より販売されているAPDSタグ®ワコーを用いるプレカラム誘導体化によるLC/MS分析法があり、38種のアミノ酸を8分という非常に短時間で分析が可能である⁴⁾。さらに自動で誘導体化を行う分析機器として「UF-Amino Station」（島津製作所）も開発、販売されており、バイオマーカー研究やアミノ酸製品の開発など多検体の分析が必要な研究に利用されている。一方で、MS検出においてはマトリックス効果によるイオン化抑制やイオン化促進の影響により検出感度が大きく振れてしまうことが注意点である。サンプル、測定対象成分によりマトリックス効果は大きく変動することから、精密に定量分析を行うためには同じ保持時間に溶出する安定同位体を内部標準として用いて補正することが必要となる。アミノ酸のLC/MSでの精密定量に必須な内標準物質（アミノ酸安定同位体の混合溶液）は試薬メーカー（富士フィルム和光純薬）から入手可能である。

◆(R)-BiAcプレカラム誘導体化によるLC/MSキラルアミノ酸分析法

前述のAPDSタグ®ワコーを用いるアミノ酸分析は、例えば、アラニン、セリン、グルタミン酸といったように各アミノ酸を定量可能であるが、そのアラニンのうちL-アラニンとD-アラニンは分離できていないためL体とD体



の合計の量として定量される。多くのアミノ酸研究では、この分離できていないデータをほぼL体だと解釈して研究が進められているが、試料によってはD体が多く含まれる場合があり、厳格にアミノ酸の機能や変動を評価するためにはD体とL体を分けて分析する必要がある。

LC/MSでキラルアミノ酸を分析する手法として、我々は軸不斉型キラル誘導体化試薬 ((R)-BiAC (Biaryl axially chiral-tag)) を独自に開発し、LC/MSでDL-アミノ酸を一斉分析する方法を確立した⁵⁾。(R)-BiAC試薬はアミノ基と反応してアミノ酸を選択的にラベル化し、ジアステレオマーにすることでD体とL体を逆相カラムで分離可能にし、かつ質量分析計で高感度に検出できるように設計されている (図1)。軸不斉骨格の誘導体化試薬構造と、高分離のsub-2 μ mカラムによる分離を組み合わせることにより、19種のDL-アミノ酸を分離度Rs 1.9以上、分析時間19分で一斉分析可能である。さらに、MS検出に優れた検出基をもつことで1インジェクションあたりattoモルレベルという既存試薬にはない非常に高い感度での検出が可能であり、微量のD-アミノ酸を再現よく分析することができる。DL-アミノ酸の標準溶液を分析した抽出マスクロマトグラムを図2に示す。本分析法はD体がL体よりも前に溶出することが特徴であり、生体試料のようなL体が過剰なサンプルにおいて、D体が前に溶出することでL体のピークの裾にD体が埋もれずに検出できるメリットがある (図3)。本分析法は感度、選択性ともに良好であり、食品から生体試料 (血漿、尿、糞便、組織、細胞)、微生物、など幅広い試料に適用でき、かつ、試薬とLC/MSの分析装置があれば、誰でも分析を実施することが可能な汎用的な分析法である^{6,7)}。食品分析の事例として乳酸菌飲料を分析した際のマスクロマトグラムを図4に示す。D-アラニン、D-グルタミン

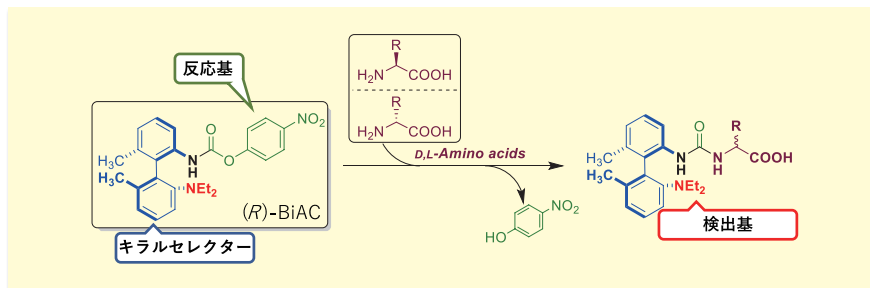


図1. (R)-BiACの構造とD,L-アミノ酸との反応

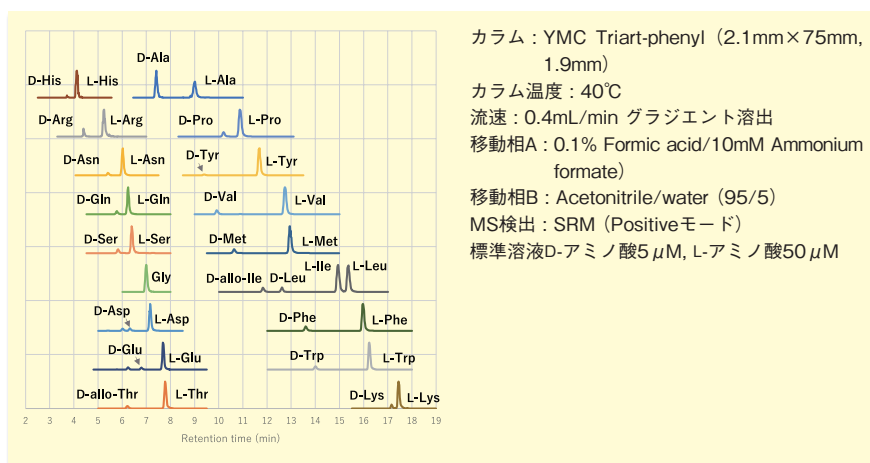


図2. (R)-BiACによるアミノ酸標準溶液のマスクロマトグラム

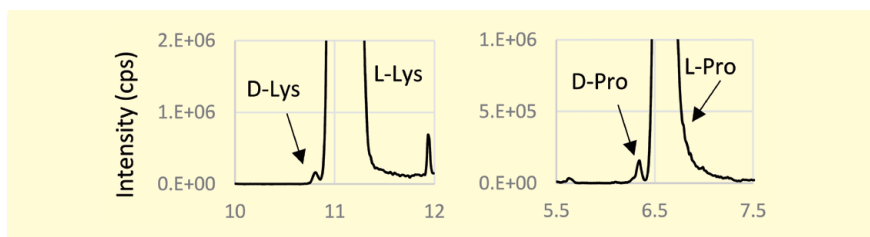


図3. 生体試料における微量D-アミノ酸の検出 (抽出マスクロマトグラム)

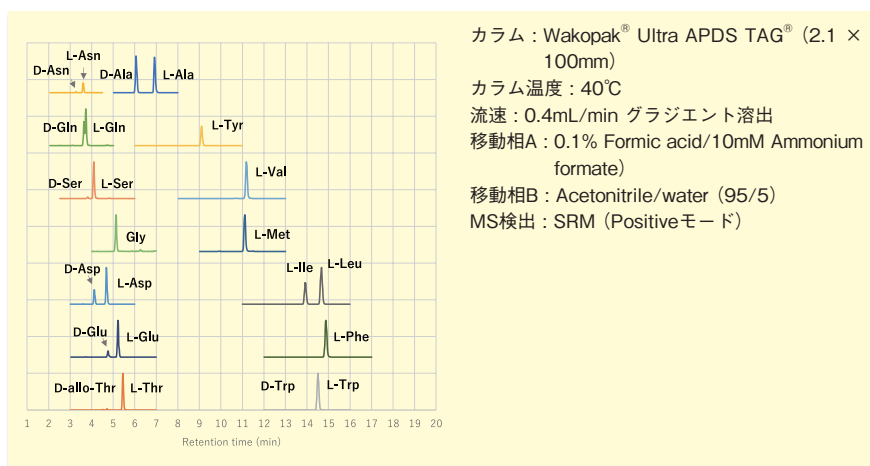
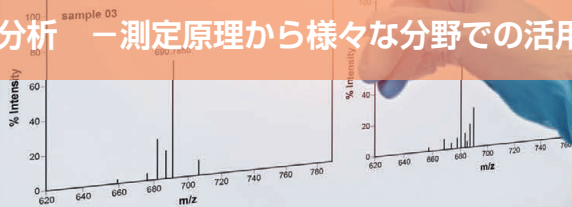


図4. (R)-BiACによる乳酸菌飲料中アミノ酸測定マスクロマトグラム



ン酸、D-アスパラギン酸などのD-アミノ酸の存在を明確に確認することができる。本 (R)-BiAC 試薬は富士フィルム和光純薬より入手可能である。

◆おわりに

D-アミノ酸を手軽に分析できるようになったことで、様々な領域においてD-アミノ酸の機能や有用性が明らかにされてきている。本稿で紹介した分析法以外にも、LC/MSを用いるアミノ酸分析法やさらにD体とL体を分ける

キラルアミノ酸分析法が多く報告されているが、その特徴や性能は様々である。標準溶液では測定ができるが、実試料では夾雑成分の影響やマトリックス効果により定量ができないことも多くある。事前に測定する試料のバリデーションが必要である。

本 (R)-BiAC 試薬はあらゆる試料において必要な感度と選択性を得ることができ、バリデーションも取りやすいため、D-アミノ酸研究を加速できると

期待される。

【参考文献】

- 1) 唐川幸聖, 原田真志 : 和光純薬時報, **87** (1), 5 (2019).
- 2) Ishii, C. et al. : *Chromatography*, **41**, 1 (2020).
- 3) Gogami, Y. et al. : *J. Chromatogr. B*, **879**, 3259 (2011).
- 4) Shimbo, K. et al. : *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **23**, 1483 (2009).
- 5) Harada, M. et al. : *J. Chromatogr. A*, **1593**, 91 (2019).
- 6) Harada, M. et al. : *Symmetry*, **12**, 913 (2020).
- 7) Karakawa, S. et al. : *Chromatography*, **44**, 21 (2023).

D/L-アミノ酸 (キラルアミノ酸) LC/MS分析用誘導体化試薬

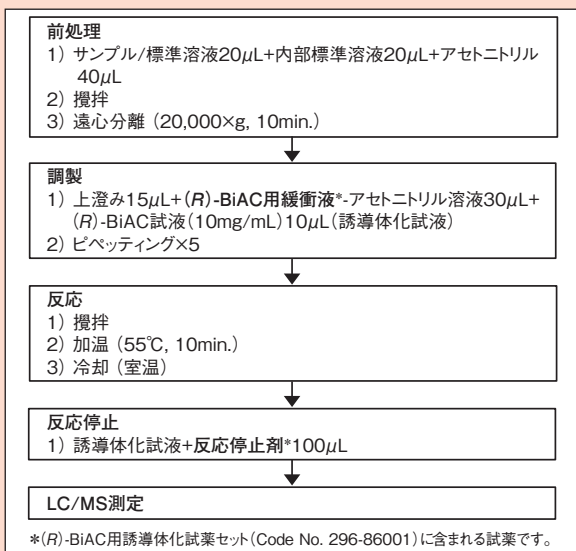


(R)-BiAC

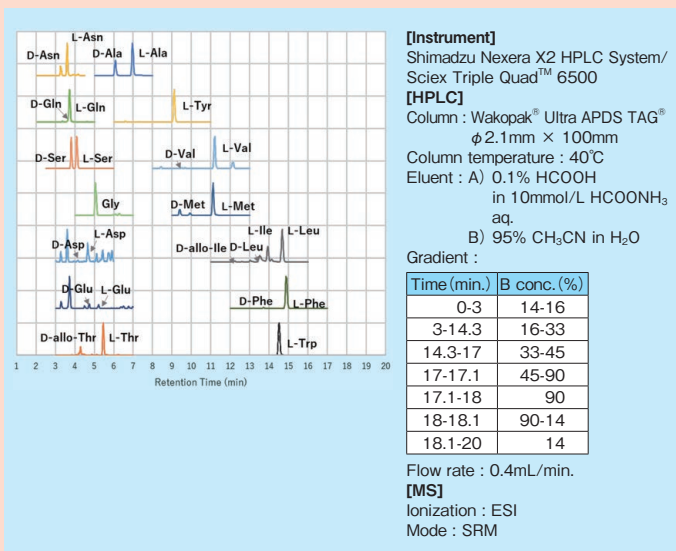
(R)-BiACは、D/L-アミノ酸をLC/MSで分析する際の誘導体化試薬です。(R)-BiACを用いることにより、キラルアミノ酸を高分解度・短時間 (19分) かつ、お手持ちのLS/MSを用いて分析を行うことができます。また、別売りの誘導体化試薬セットを用いることで誘導体化操作をより簡便に行うことができます。

アプリケーションデータ

■ (R)-BiAC誘導体化試薬セットを用いた誘導体化



■ ヒト尿中キラルアミノ酸の分析例



| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----------|--|---------|------|------------|
| 018-19853 | Acetonitrile | LC/MS 用 | 3L | 18,500 |
| 025-19761 | (R)-BiAC | アミノ酸分析用 | 5mg | 20,000 |
| 296-86001 | (R)-BiAC Derivatization Reagents Set | アミノ酸分析用 | 1キット | 17,000 |
| 235-64051 | Wakopak® Ultra APDS TAG® ϕ 2.1 mm \times 100 mm (D) | 無規格 | 1本 | 120,000 |

詳細は当社HPをご確認ください。

試薬事業トップ→分析→アミノ酸・ペプチド・タンパク質→アミノ酸 (定量・組成分析) →(R)-BiAC法 (キラルアミノ酸 LC/MS分析)

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03157.html>



Ⓔ…2~10 $^{\circ}$ C保存 Ⓕ…20 $^{\circ}$ C保存 Ⓖ…80 $^{\circ}$ C保存 Ⓗ…150 $^{\circ}$ 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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

LC/MS用溶媒

Wako

HPLC、LC/MS用溶媒は、液体クロマトグラフ移動相としての用途に対応した品質の製品です。本製品群は、溶媒中の水分・過酸化物質・不揮発物・不純物による屈折率の変化や、紫外線吸収・蛍光物質等について保証しています。また、最終工程において0.45 μ mのメンブランフィルターでろ過を行っているため、配管ラインやフィルターの目詰まりやカラムへの負担を最小限に抑えることができ、再現性の高いデータが得られます。

LC/MS用溶媒は、HPLC用溶媒シリーズの特長に加え、LC/MS分析適合性試験においてMSにおける低ベースライン保証、キャピラリーの目詰まりを防止するためにパーティクル保証を行っています。また、LC/MS用溶媒は、製法やキャップの見直しなど、LC/MSの高感度化にあわせ、バックグラウンドノイズをさらに低減させる工夫を行っています。

特長

- LC/MS分析適合性試験を実施し質量分析計における低バックグラウンドノイズを保証
- ナトリウム等の溶出を抑えた特殊ガラスびんを使用（特許4586729号）
- パーティクル保証でキャピラリーの詰まりを防止
- HPLC用の規格項目を保証

| 規格 | 試験項目 | | | | |
|--------|-------|----------|------|--------|-------|
| 試薬特級 | | | | | |
| HPLC用 | 吸光度試験 | グラジエント試験 | 蛍光試験 | | |
| LC/MS用 | 吸光度試験 | グラジエント試験 | 蛍光試験 | パーティクル | MS適合性 |

※JIS K 8032で規定された項目を保証



リニューアルによりさらにバックグラウンドノイズを低減！

✓樹脂製のキャップにすることでキャップ由来のアルミ箔による溶媒汚染リスクを軽減

✓製法の見直しにより、従来品よりさらにバックグラウンドノイズを低減



| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|----------------|--------|----|-----------|
| 012-19851 | Acetonitrile | LC/MS用 | 1L | 8,300 |
| 018-19853 | | | 3L | 18,500 |
| 050-09221 | Ethanol (99.5) | LC/MS用 | 1L | 6,950 |
| 056-09223 | | | 3L | 18,700 |
| 138-14521 | Methanol | LC/MS用 | 1L | 2,500 |
| 134-14523 | | | 3L | 5,000 |

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|-----------------|--------|----|-----------|
| 168-25531 | 2-Propanol | LC/MS用 | 1L | 5,000 |
| 164-25533 | | | 3L | 13,500 |
| 214-01301 | Ultrapure Water | LC/MS用 | 1L | 2,450 |
| 210-01303 | | | 3L | 4,500 |

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→LC/MS用溶媒

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00961.html>



医薬品製造用原料

Wako

CertiPro シリーズ

当社では、医薬品の製造工程にご使用いただくことが可能な「医薬品製造用原料」をご提供しています。日本薬局方及び日本薬局方外医薬品規格（局外規）、医薬品添加物規格（薬添規）等公定書収載品目その他、公定書に記載のない（non-compendialな）成分では当社の自主規格品をご提供しています。管理基準により、CertiPro（GMP管理品）とCertiPro-L（ISO9001管理品）に区分しています。

一部品目では、日本薬局方、局外規、薬添規への適合に加え、USP（米国薬局方）、Ph. Eur.（欧州薬局方）規格項目への適合、エンドトキシン試験を実施しています。

CertiPro

| コード No. | 品名 | 規格 | 適合規格 | | 容量 | CAS RN [®] | エンドキシン |
|---------------|---------------------|-------|--------|---------|--------------|---------------------|---------------|
| | | | USP/NF | Ph.Eur. | | | |
| NEW 075-06875 | グリシン「製造専用」 | 日本薬局方 | ✓ | ✓ | 500g | 56-40-6 | 1.2EU/g 未満 |
| 037-26035 | グルコン酸カルシウム水和物「製造専用」 | 日本薬局方 | - | - | 500g 10kg | 299-28-5 | 1.5EU/g 未満 |
| NEW 197-19195 | 精製白糖 | 日本薬局方 | (NF) | ✓ | 500g | 57-50-1 | 0.2EU/g 未満 |
| NEW 193-19197 | 「製造専用」 | 日本薬局方 | | | 10kg | | |

CertiPro-L

| コード No. | 品名 | 容量 | CAS RN [®] | エンドキシン |
|---------------|-------------------|------|---------------------|--------------|
| NEW 196-19182 | デキストラン硫酸ナトリウム5000 | 25g | 9011-18-1 | 50EU/g 未満 |
| NEW 190-19185 | | 500g | | |

カタログVer.3配布中！

医薬品製造用原料CertiProシリーズの製品ラインアップをご紹介します。

カタログをご希望の場合は、当社または当社代理店営業員までお問合せ下さい。

なお、こちらのQRコードからもダウンロード可能です。



詳細及びCertiProシリーズの製品一覧は当社医薬品原料分野HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/pharmaceutical-raw-materials/index.html>



ガロン瓶専用保護ジャケット

Wako

ガロテクト™

本製品は、ガロン瓶専用の保護ジャケットです。この度、バイオマスプラスチックを使用した赤色を発売します。溶媒種の識別等にご活用下さい。



バイオマスプラスチックは植物由来の原料を利用して作られた「再生可能な有機資源」です。

※ ガロテクト™(白)は通常のPPを使用した製品です。

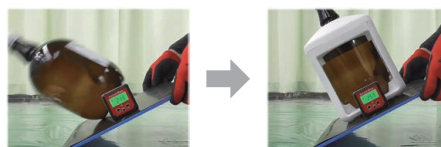


IF DESIGN AWARD 2022 受賞製品

※ International Forum Design GmbHが主催する賞のひとつで、世界の優れた工業デザインに与えられます。

特長

- ガロン瓶が倒れにくくなる！

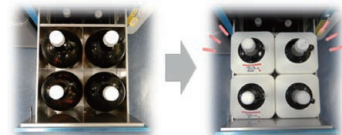


- 高耐久性！



- 11種類の溶媒で耐溶性試験を実施！

- 保管庫にジャストフィット！



| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|---------------|-------------------|-----|----|------------|
| 293-36321 | GaloTect™ (White) | 無規格 | 1個 | 2,800 |
| NEW 295-36881 | GaloTect™ (Red) | 無規格 | 1個 | 2,800 |

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→常用試薬・ラボウェア→ラボウェア→安全・保護用品→ガロテクト™

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02166.html>



固体酸触媒

Wako

PAFR-II (*m*-Phenolsulfonic Acid Formaldehyde Resin)

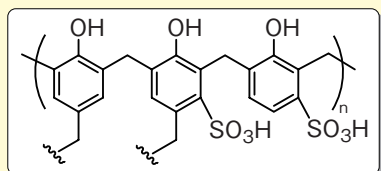
エステル化合物は化学産業における重要な製品、または中間体です。エステル化合物は最も基本的かつ、重要な反応のひとつであるエステル化反応によって合成することができます。しかし、エステル化反応は平衡反応であるため、高い収率で生成物を得るには水の除去や過剰量の試薬が必要となります。

本品は、*m*-フェノールスルホン酸ナトリウムとパラホルムアルデヒドから合成される固体酸触媒です。本品を使用することで、バッチ反応において水の除去を行うことなく効率良くエステル化でき、回収後の再使用も可能です。また、固体触媒フロー反応に用いると、種々のエステルを高い収率で合成することができます。

特長

- スルホン酸が担持された黒色の固定化触媒
- バッチ反応で水の除去を行うことなくエステル化可能
- 回収再使用可能
- フロー反応で高い収率でエステルが合成できる

製品概要



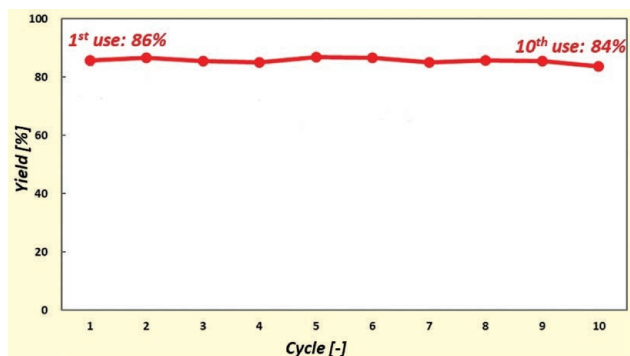
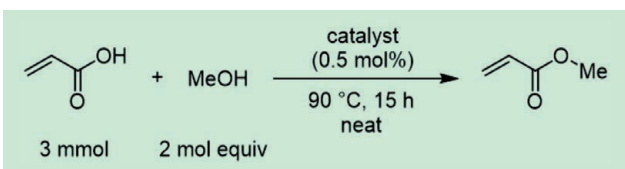
構造



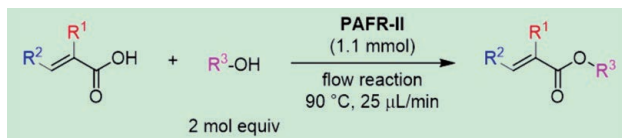
外観

データ

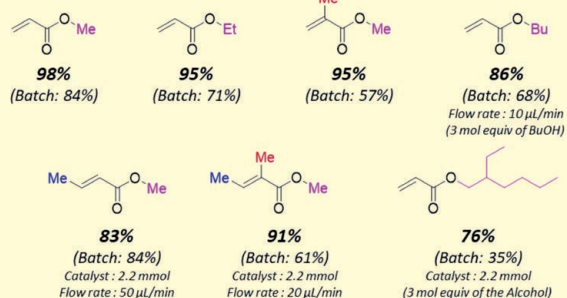
バッチ反応でのPAFR-IIの回収再使用



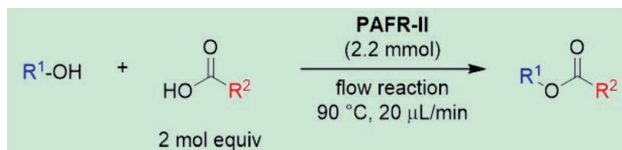
■ アクリル酸系カルボン酸と種々のアルコールのエステル化反応（フロー及びバッチ）



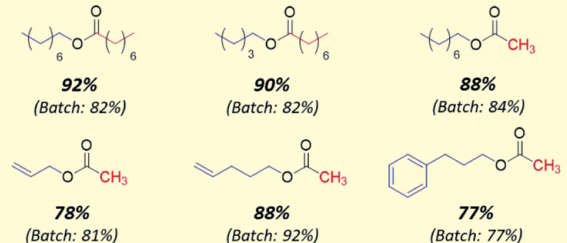
Product (Yield)



■ 種々のカルボン酸とアルコールによるエステル化反応（フロー及びバッチ）



Product (Yield)



【参考文献】

1) Hu, H., Ota, H. et al.: *Org. Lett.*, **22** (1), 160 (2020).

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----------|---------|-------|----|------------|
| 162-28971 | PAFR-II | 有機合成用 | 1g | 23,000 |
| 168-28973 | | | 5g | 80,000 |

詳細は当社HPをご覧ください→



関連製品

フロー反应用触媒

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----------|--|-------|-----|------------|
| 169-28861 | Pd/C, Beads (Pd 5%) | 有機合成用 | 5g | 22,000 |
| 167-28862 | | | 25g | 83,000 |
| 162-28851 | Pt/C, Beads (Pt 5%) | 有機合成用 | 5g | 21,000 |
| 160-28852 | | | 25g | 81,000 |
| 186-03451 | Rh-Pt/ (DMPSi-Al ₂ O ₃) | 有機合成用 | 1g | 21,700 |
| 182-03453 | | | 5g | 83,500 |

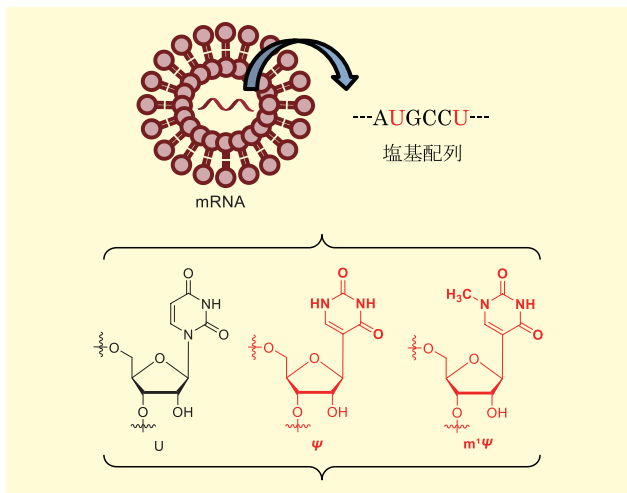
Ref-2: 2~10°C保存 Ref-3: 20°C保存 Ref-4: 80°C保存 Ref-5: 150°C保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
掲載内容は、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

祝ノーベル賞！ コロナワクチンで注目 mRNA 合成用 シュードウリジン三リン酸

Wako

シュードウリジン三リン酸は、ポリメラーゼを介した *in vitro* 転写合成に最も使用されている修飾ヌクレオシド三リン酸の一つです。

当社では、シュードウリジン三リン酸及び *N*¹-メチルシュードウリジン三リン酸を新たにラインアップしました。DNA/RNAを分解するヌクレアーゼならびにエンドトキシンを保証してご提供しています。



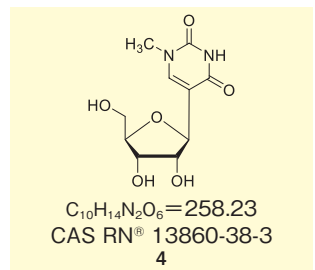
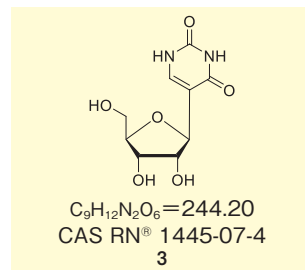
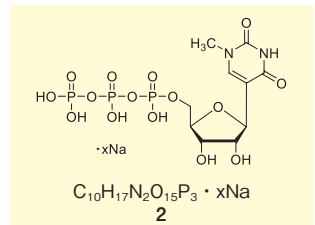
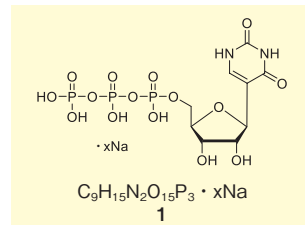
世界的に混乱を招いた新型コロナウイルス (COVID-19) によって mRNA ワクチンの大きな可能性が見出されました。COVID-19 ワクチンでは、mRNA ワクチン中の天然型ウリジン (U) をすべて *N*¹-メチルシュードウリジン (*m*¹ψ) に置き換えた mRNA ワクチンが用いられています。天然型ウリジンの mRNA は、ウリジン部分で自然免疫が活性化しやすく、体内で分解されてしまうことが問題点です。そこで、そのウリジンをシュードウリジン (ψ) に置換することで自然免疫を回避し、タンパク質の合成効率を向上させています。さらにシュードウリジンを *N*¹-メチルシュードウリジンに変更すると、より多くのタンパク質の合成ができることも知られています¹⁾。

特長

- 国内製造品
- バルク製造対応可能
- スケールアップを想定した品質保証
- DNase/RNase、エンドトキシン、不純物金属などを保証
- 転写機能があることを検証済

【参考文献】

1) Morais, P. et al.: *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 789427 (2021).



| No. | コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----|-----------|---|-------|-------|------------|
| 1 | 165-29181 | 100mmol/L Pseudouridine | 核酸合成用 | 10μL | 8,000 |
| | 161-29183 | 5'-Triphosphate Sodium Solution (略名: ψTP) | | 100μL | 20,000 |
| | 169-29184 | | | 1mL | 130,000 |
| 2 | 135-19391 | 100mmol/L <i>N</i> ¹ -Methylpseudouridine | 核酸合成用 | 10μL | 8,000 |
| | 131-19393 | 5'-Triphosphate Sodium Solution (略名: <i>m</i> ¹ ψTP) | | 100μL | 20,000 |
| | 139-19394 | | | 1mL | 130,000 |
| 3 | 164-29151 | Pseudouridine, Synthetic (略名: ψ) | 核酸合成用 | 250mg | 25,000 |
| | 160-29153 | | | 1g | 80,000 |
| 4 | 136-19321 | 1-Methylpseudouridine, Synthetic (略名: <i>m</i> ¹ ψ) | 核酸合成用 | 250mg | 25,000 |
| | 132-19323 | | | 1g | 80,000 |
| | 130-19324 | | | 5g | 350,000 |

当社では、TriLink 社のキャッピング試薬も取扱っています。詳細は当社 HP をご覧下さい。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03069.html>



mRNA 合成用試薬カタログ

in vitro 転写反応による mRNA 合成に使用するヌクレオシド三リン酸やキャッピング試薬をはじめ、鋳型 DNA の調製や RNA 精製に必要な試薬を掲載しています。

カタログダウンロードはこちら→



お好み濃度に！ますます選べる粉体ラインアップ

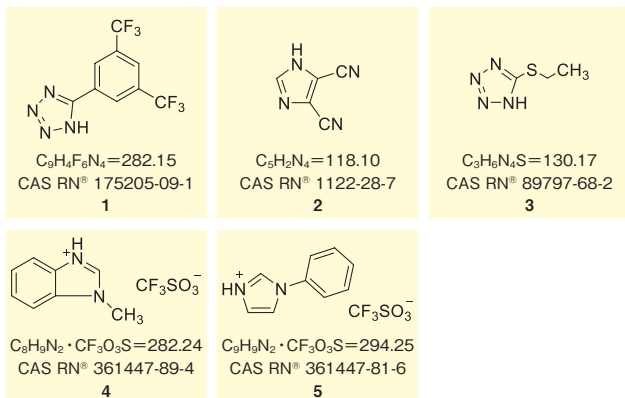
核酸合成用 活性化剤 (アクチベーター)





Wako

当社では、縮合反応に用いる活性化剤を低水分保証して販売しています。商品ラインアップは、一般的なETT、DCIの他に、トリフラート系の活性化剤である*N*-MeBITや*N*-PhIMTも取揃えています。一部の活性化剤は、大容量ニーズにお応えして500g包装も在庫してご提供しています。商用スケールでのご提供も可能です。カタログ非掲載の化合物も特注品にてお取扱い可能ですのでご相談下さい。

特長

- 高品質：含量98.0%以上
- 水分値保証：カップリング反応を阻害する水分を低減してご提供
- ラインアップ：カタログ非掲載商品も特注品にてご提供可能
- 供給スケール：ラボ (g) ~ 製造 (kg) まで幅広いニーズに対応 (例：BTTのkgスケール供給)



| No. | コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----------|-----------|--|--------|------|------------|
| NEW | 023-19701 | 5-[3,5-Bis (trifluoromethyl) phenyl]-1 <i>H</i> -tetrazole   | 核酸合成用 | 5g | 38,000 |
| | 021-19702 | | | 25g | 150,000 |
| NEW | 044-34851 | 4,5-Dicyanoimidazole [DCI]  | 核酸合成用 | 5g | 13,000 |
| | 042-34852 | | | 25g | 31,000 |
| NEW | 046-34855 | | 核酸合成用 | 500g | 230,000 |
| | 051-09491 | 5-Ethylthio-1 <i>H</i> -tetrazole [ETT]  | | 5g | 12,000 |
| 059-09492 | 25g | | 30,000 | | |
| NEW | 053-09495 | | 核酸合成用 | 500g | 150,000 |
| | 130-19221 | <i>N</i> -Methylbenzimidazolium Trifluoromethanesulfonate [<i>N</i> -MeBIT] | | 5g | 18,000 |
| 138-19222 | 25g | | 61,000 | | |
| NEW | 161-29041 | <i>N</i> -(Phenyl)imidazolium Trifluoromethanesulfonate [<i>N</i> -PhIMT] | 核酸合成用 | 5g | 17,000 |
| | 169-29042 | | | 25g | 55,000 |

糖部フラノース環のO → Sに変換

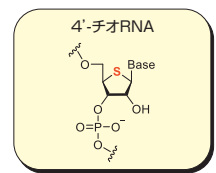
核酸合成用 4'-チオホスホロアミダイト

Wako

核酸医薬品は、核酸分解酵素 (ヌクレアーゼ) に対する

耐性の獲得や標的核酸への結合親和性の向上といった機能向上を目的として、塩基部位やりん酸部位、糖部に化学修飾が施されています。4'-チオ核酸は糖部に化学修飾が施されている核酸 (DNA, RNA) で、糖部4'位の酸素原子を同族元素である硫黄原子へと置換した4'-チオヌクレオシドを構成単位とする核酸です。4'-チオ核酸は、核酸分解酵素に対して高いヌクレアーゼ抵抗性を示し、さらに、高い二本鎖形成能を示すことが報告されています¹⁾。

本品は、4'-チオ核酸の合成に用いるアミダイトモノマーです。2'位の水酸基がTBDMS基にて保護されたRNA型をご提供しています。4'-チオRNAの核酸創薬研究にお役立て下さい。

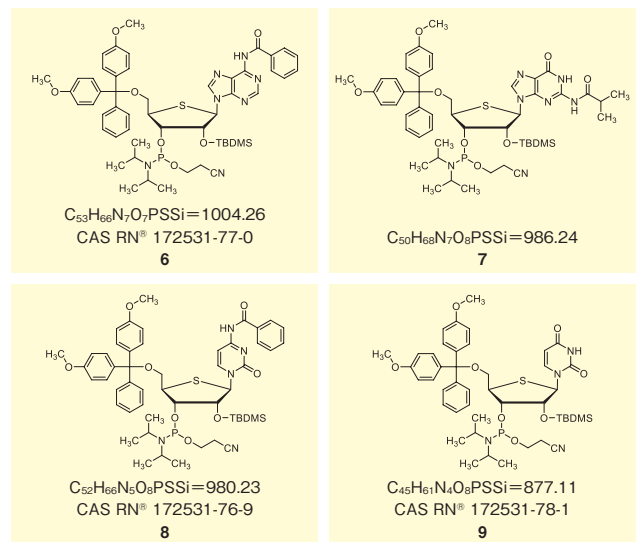










特長

- 高いヌクレアーゼ抵抗性
- 優れた二本鎖形成能
- 天然型核酸との生物学的等価性

【参考文献】

1) Hoshika, S., Minakawa, N. and Matsuda, A. : *Nucleic Acid Res.*, **32** (13), 3815 (2004).



| No. | コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----|-----------|---|-------|-------|------------|
| NEW | 042-34891 | DMT-2'- <i>O</i> -TBDMS-4'-thio-rA (Bz) Phosphoramidite (mixture of isomers)   | 核酸合成用 | 250mg | 60,000 |
| NEW | 045-34901 | DMT-2'- <i>O</i> -TBDMS-4'-thio-rG (iBu) Phosphoramidite (mixture of isomers)   | | | |
| NEW | 042-34911 | DMT-2'- <i>O</i> -TBDMS-4'-thio-rC (Bz) Phosphoramidite (mixture of isomers)   | 核酸合成用 | 250mg | 60,000 |
| NEW | 049-34921 | DMT-2'- <i>O</i> -TBDMS-4'-thio-rU Phosphoramidite (mixture of isomers)   | | | |

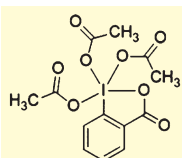
Ref: 2 ~ 10℃保存 F: 20℃保存 30: 80℃保存 35: 150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
掲載内容は、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

アルコールの酸化反応に

デス・マーチン試薬

Wako

デス・マーチン試薬は、温和な条件下で第1級/第2級アルコールからアルデヒド/ケトンに変換できる酸化剤です。官能基許容性が高いことから有機合成だけでなく、天然物合成などによく使用されています。



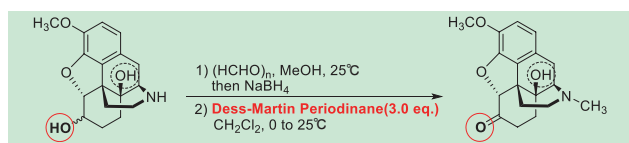
C₁₃H₁₃O₆ = 424.14
CAS RN® 87413-09-0

特長

- 含量97.0%以上を保証
- 使用頻度の高い溶媒の溶状*試験済 (*CH₂Cl₂-Pyridine, DMSO)

反応例

第2級アルコールの選択的酸化反応¹⁾



【参考文献】

1) Zhong, W. et al. : *Org. Chem. Front.*, **9**, 2322 (2022).

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|-----------------------------|-------|-----|-----------|
| 046-34931 | Dess-Martin Periodinane [E] | 有機合成用 | 5g | 15,000 |
| 044-34932 | | | 25g | 55,000 |

その他の酸化剤は、当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→反応剤→酸化剤

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



リニューアル!

局方一般試験法用 規定液

Wako

本品は日本薬局方に収載されている「0.1mol/L水酸化カリウム・エタノール液」に準じた調製及び標定を行い、濃度を保証した容量分析用規定液です。

この度、容器と保管条件をリニューアルしました。

リニューアル内容

- 透明ガラス容器→白色ポリ容器
- 室温保管→冷蔵保管

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|--|----------|-------|-----------|
| 160-29175 | 0.1mol/L Potassium Hydroxide-Ethanol Solution[Aldehyde-free Ethanol] | 局方一般試験法用 | 500mL | 8,000 |

関連製品

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|--|----------|-------|-----------|
| 161-29085 | 0.5mol/L Potassium Hydroxide-Ethanol Solution[Aldehyde-free Ethanol] | 局方一般試験法用 | 500mL | 8,000 |

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)→容量分析用標準液

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00637.html>



グレードアップ!

認証標準物質 元素標準液 (CRM)

Wako

当社は標準物質生産者の包括的認定(フレキシブル認定)を取得し、ICP分析用元素標準液をSIトレーサブルな認証標準物質(CRM)へ順次切り替えています。

従来品につきましては、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) |
|---------------|---|--------|-------|-----------|
| NEW 034-26121 | Calcium Standard Solution (Ca 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 9,000 |
| NEW 129-06941 | Lutetium Standard Solution (Lu 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 26,000 |
| NEW 130-19461 | Manganese Standard Solution (Mn 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 7,000 |
| NEW 143-10091 | Neodymium Standard Solution (Nd 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 17,000 |
| NEW 202-21561 | Terbium Standard Solution (Tb 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 26,000 |
| 259-00711 | Yttrium Standard Solution (Y 1000) [CRM] | ICP分析用 | 100mL | 11,000 |

● 従来品 (販売終了予定)

| コードNo. | 品名 | 規格 | 容量 |
|-----------|---------------------------------------|--------|-------|
| 035-25431 | Calcium Standard Solution (Ca 1000) | ICP分析用 | 100mL |
| 127-06861 | Lutetium Standard Solution (Lu 1000) | ICP分析用 | 100mL |
| 130-18861 | Manganese Standard Solution (Mn 1000) | ICP分析用 | 100mL |
| 143-09861 | Neodymium Standard Solution (Nd 1000) | ICP分析用 | 100mL |
| 209-21071 | Terbium Standard Solution (Tb 1000) | ICP分析用 | 100mL |

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→ICP→単元素標準液→ICP分析用元素標準液

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00442.html>



食品衛生法「指定成分等」

無承認無許可医薬品等 試験用試薬

Wako

近年、ダイエットや強壯を標ぼうした「いわゆる健康食品」に医薬品が添加された「無承認無許可医薬品」による健康被害が発生し、問題となっています。

上記のような成分は食品衛生法で規制されており、なかでも過去に厚生労働省で健康食品の安全性に関する注意喚起が行われた成分は「指定成分等」として試験法が定められています。この度、指定成分ブラックコホシュ試験法の管理成分であるアクテインを発売しました。

指定成分と対応する分析用試薬

● コレウス・フォルスコリー

分析対象化合物

定性分析 (TLC) : フォルスコリン (1)、イソフォルスコリン

定量分析 (HPLC) : フォルスコリン (1)

● ドオウレン

分析対象化合物

定性分析 (HPTLC) : コプチシン (2)、サンギナリン

定量分析 (HPLC) : コプチシン (2)

● プエラリア・ミリフィカ

分析対象化合物

定性分析 (LC-MS/MS、HPLC-DAD) : ミロエストロール、クワクリン (3)

定量分析 (HPLC-DAD) : ミロエストロール、クワクリン (3)

● ブラックコホシュ

分析対象化合物

定性分析 (HPTLC、LC-MS/MS) : アクテイン (4)、イソフェルラ酸 (5)

定量分析 (LC-MS/MS) : アクテイン (4)

| No. | コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----|-----------|-----------------------------|-----------------------------|------|------------|
| 1 | 067-02191 | Forskolin | 生化学用 | 10mg | 18,200 |
| | 063-02193 | | | 25mg | 38,500 |
| 2 | 038-22001 | Coptisine Chloride | 局方生薬試験用 (薄層クロマト グラフ用) | 10mg | 30,000 |
| 3 | 112-01131 | Kwakhurin Standard | 食品分析用 | 5mg | 30,000 |
| 4 | 016-28301 | Actein (mixture of isomers) | 食品分析用 | 20mg | 136,000 |
| 5 | 085-08691 | (E)-Isoferulic Acid | 局方一般 試験法用 | 20mg | 20,600 |

詳細は当社 HP をご覧下さい。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01985.html>

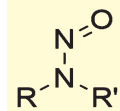


医薬品の不純物分析に！

ニトロソアミン類標準品

Wako

ニトロソアミン類は、右図のような構造をもつ化合物群で、一部の化合物は発がん性を持つことが知られています。ニトロソアミン類は医薬品の製造過程において不純物として検出されることがあるため、国内外でリスク管理が行われています。この度、下記ニトロソアミン類標準品を新たに発売しました。



混合標準液

| 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 | 30,000 |

混合成分 : NDBA、NDEA、NDIPA (DIPNA)、NDMA、NDPA、NEIPA (NIPEA)、NMBA、NMPA、MeNP、NMOR

単品標準品

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格 (円) |
|-----------|---|----------------|-------|------------|
| 133-19451 | 4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone Standard (mixture of isomers) [NNK] | クロマト グラフ用 | 100mg | 30,000 |
| 138-19381 | N-Methyl-N-nitrosophenethylamine Standard (mixture of isomers) [NMPEA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 20,000 |
| 149-09961 | N-Nitrosodi-n-butylamine Standard [NDBA] | クロマト グラフ用 | 100mg | 15,000 |
| 140-10121 | N-Nitrosodiethanolamine Standard [NDELA] | クロマト グラフ用 | 100mg | 14,000 |
| 141-09921 | N-Nitrosodiethylamine Standard [NDEA] | クロマト グラフ用 | 100mg | 7,000 |
| 147-10011 | N-Nitrosodiethylamine-d ₁₀ Standard [NDEA-d ₁₀] | クロマト グラフ用 | 50mg | 52,000 |
| 145-09941 | N-Nitrosodisopropylamine Standard [DIPNA, NDIPA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 20,000 |
| 147-03781 | N-Nitrosodimethylamine Standard [NDMA] | ガスクロマト グラフ用 | 1g | 4,600 |
| 144-10021 | N-Nitrosodimethylamine-d ₆ Standard [NDMA-d ₆] | クロマト グラフ用 | 100mg | 73,000 |
| 140-09991 | N-Nitrosodi-n-propylamine Standard [NDPA] | クロマト グラフ用 | 100mg | 7,500 |
| 142-09951 | N-Nitrosoethylisopropylamine Standard [NIPEA, NEIPA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 20,000 |
| 146-09971 | N-Nitrosomethylaminobutyric Acid Standard [NMBA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 20,000 |
| 140-10001 | N-Nitrosomethylethylamine Standard [NEMA, NMEA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 25,000 |
| 148-09931 | N-Nitrosomethylphenylamine Standard [NMPA] | クロマト グラフ用 | 50mg | 15,000 |
| 143-09981 | N-Nitroso-N-methylpiperazine Standard [MeNP] | クロマト グラフ用 | 50mg | 20,000 |
| 141-10031 | N-Nitrosomorpholine Standard [NMOR] | クロマト グラフ用 | 100mg | 15,000 |
| 149-10071 | N-Nitrosopiperidine Standard [NPIP] | クロマト グラフ用 | 50mg | 9,000 |

詳細は当社 HP をご覧下さい。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02128.html>



品目追加

食品分析用標準品

Wako

保健機能食品の機能性表示には、機能性成分の定性・定量分析が重要であり、正確な分析には信頼性の高い標準品を使用する必要があります。当社では、機能性成分の分析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。

| コード No. | 品名 | 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 |
|-----------|-------------------------|-------|------|-----------|------------------|
| 163-29001 | Procyanidin B1 Standard | 食品分析用 | 20mg | 155,000 | 松樹皮由来 プロシアニジン |
| 160-29011 | Procyanidin B3 Standard | 食品分析用 | 20mg | 65,000 | |
| 165-28961 | Procyanidin B2 Standard | 食品分析用 | 20mg | 65,000 | リンゴ由来 プロシアニジン |

※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。)

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→食品・栄養・機能性成分

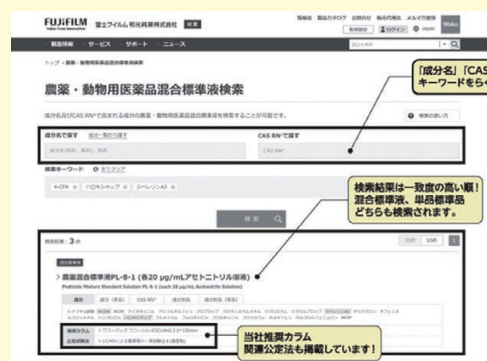
https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/analysis/nutrition_functionality/index.html



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

当社の農薬・動物用医薬品混合標準液は、予め複数の成分が混合され、その濃度値が保証された製品群で、ポジティブリスト制度や水質管理目標設定項目等の一斉分析 (HPLC・GC) でお使いいただくことができます。本検索機能では、複数の分析対象成分の名称・CAS RN[®] から、混合標準液を検索することができます。



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



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

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

- アニロホス標準品
- シクロピリモレート標準品
- フルエンズルホン標準品
- フルオキサストロビン代謝産物M55標準品
- メトプロムロン標準品

動物用医薬品標準品

- ツラスロマイシンA標準品

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|---------------------------------------|--------------|-------|-----------|
| 012-20243 | Anilofos Standard | 残留農薬試験用 | 100mg | 17,000 |
| 032-26041 | Cyclopyrimorate Standard | 残留農薬試験用 | 50mg | 28,000 |
| 060-07061 | Fluensulfone Standard | 残留農薬試験用 | 50mg | 29,000 |
| 062-07021 | Fluoxastrobin Metabolite M55 Standard | 残留農薬試験用 | 100mg | 37,000 |
| 138-19401 | Metobromuron Standard | 残留農薬試験用 | 100mg | 12,000 |
| 201-21411 | Tulathromycin A Standard | 高速液体クロマトグラフ用 | 100mg | 20,000 |

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 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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

全ての PCR 機種に対応！ ニッポン・ジーン UNG 処理対応！

GeneAce SYBR™ qPCR Mix II

株式会社ニッポンジーンから、qPCR試薬である「GeneAce シリーズ」の新製品が発売されました。本品はSYBR™ Green検出系を採用しており、高い特異性と増幅効率を実現しています。

また、本品にUNG (Uracil-DNA Glycosylase) を添加することでキャリアオーバーコンタミネーションを防ぐことができます。

特長

- 圧倒的なコストパフォーマンス
48円/反応 (20 μL 反応系)
- 高い特異性と増幅効率
- UNG 添加によるキャリアオーバーコンタミネーションの防止
- 各種リアルタイムPCR装置に対応



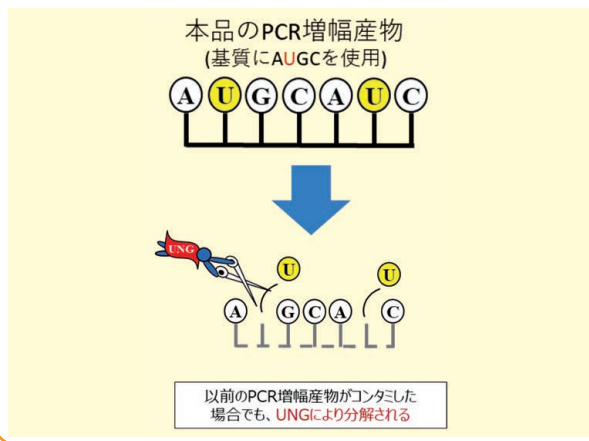
キャリアオーバーコンタミネーションとは

以前行った PCR 増幅産物が、次回以降の PCR 反応液にコンタミし、それを鋳型として増幅が起こる現象。

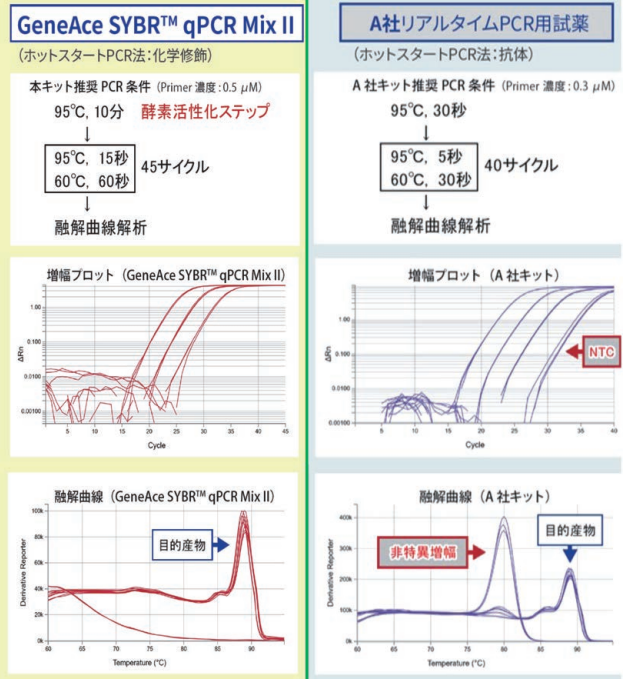
同じターゲットを繰り返し増幅するウイルス検査、細菌検査などで偽陽性の原因となるため特に問題視されています！

Q. なぜ UNG でキャリアオーバーコンタミネーションを防止できるのか？

A. 本品では、基質に dTTP の代わりに dUTP を使用しています。UNG は、dUTP を含む PCR 産物を分解するため、キャリアオーバーコンタミネーションを防止できます。



実験例



本品、A社のリアルタイムPCR用試薬を用いてLambda DNA (800fg, 80fg, 8fg) をテンプレートとし、各社の推奨PCR条件で増幅を行った。また、No Template Control (NTC) 実験と融解曲線解析により、反応の特異性を比較した。

本品では非特異的増幅は見られず、目的産物を高い特異性で増幅できた。

| コード No. | 品名 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|---------------|--|------------------|-----------|
| NEW 317-09421 | GeneAce SYBR™ qPCR Mix II | 125反応用 (20μL反応系) | 11,000 |
| NEW 313-09423 | GeneAce SYBR™ qPCR Mix II [Ⓡ] | 500反応用 (20μL反応系) | 24,000 |

トライアルサンプル申込み受付中！

ニッポンジーンのGeneAce qPCR Mixシリーズにご興味のある方は、こちらのQRコードからサンプル依頼が可能です。

お申込みはこちらから→



関連製品

| コード No. | 品名 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|-----------|---|-----------------------|-----------|
| 317-08821 | GeneAce Probe qPCR Mix II | 50反応用 (50μL反応系) | 11,000 |
| 313-08823 | GeneAce Probe qPCR Mix II [Ⓡ] | 200反応用 (50μL反応系) | 24,000 |
| 314-09051 | GeneAce Probe qPCR Mix II with UNG [Ⓡ] | 1Set (200回用/50μL反応系) | 51,000 |
| 317-09041 | Uracil-DNA Glycosylase (UNG) [Ⓡ] | 100ng (200回用/50μL反応系) | 32,000 |

[Ⓡ]…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、2024年1月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

Information

エクソソーム研究試薬 トライアルキャンペーン

Wako

当社では独自のPSアフィニティー法を利用したエクソソームの単離キットをはじめ、エクソソーム研究に必要な試薬・キットをラインアップしています。

より多くのお客様に当社製品をご使用いただくために、新規購入者は最大40%OFFでご購入できるトライアルキャンペーンを実施しています。

期 間

2023年10月23日（月）～2024年1月31日（水）

概 要

対象製品を初めて購入いただく方に限り、希望納入価格の最大40%OFFでご提供します。

条 件

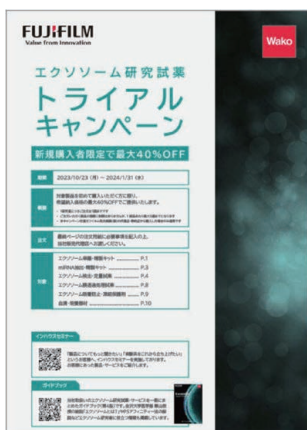
- 1研究室につきご注文は1回まで
- ご注文いただく製品の種類に制限なし
- 1製品あたり最大5個まで
- 本キャンペーンは富士フイルム和光純薬の指定代理店・特約店から購入した場合のみ適用

注 文

キャンペーンパンフレット最終ページの注文用紙に必要事項を記入の上、当社販売代理店へお渡し下さい。

対 象

- エクソソーム単離・精製キット
- miRNA抽出・精製キット
- エクソソーム検出・定量試薬
- エクソソーム膜透過処理試薬
- エクソソーム吸着防止・凍結保護剤
- 血清・培養器材



ご興味のある方は、当社または代理店営業員までお問合せ下さい。

キャンペーン詳細は、当社HPでもご確認いただけます。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/news/038107.html>



ライフサイエンス試薬 アカデミックキャンペーン

Wako

日頃のご愛顧にお応えし、当社及び取扱いメーカー対象製品をキャンペーン価格にてお届けします。

無償サンプルをご用意している製品もございます。ぜひこの機会をお見逃しなく！

期 間

2023年11月20日（月）～2024年2月29日（木）



キャンペーン詳細は、当社HPでもご確認いただけます。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/news/038154.html>



分野別カタログ公開中！

当社ではライフサイエンスの各分野について試薬やサービスをまとめたカタログを発行しています。カタログは、当社WEBサイトより無償でダウンロードすることが可能です。

冊子が必要な方は当社営業もしくは販売代理店へご依頼下さい。



Exosome Research Products Ver.4



線維化研究試薬カタログ



微生物研究試薬カタログ(第2版)



糖尿病・代謝研究用試薬カタログ



組織透明化試薬カタログ(第2版)

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/catalog/index.html>



Information

ニッポンジーン ライフサイエンス研究試薬 冬のキャンペーン

日頃のご愛顧に感謝して、株式会社ニッポンジーンの研究用試薬をキャンペーン価格にてお届けします。

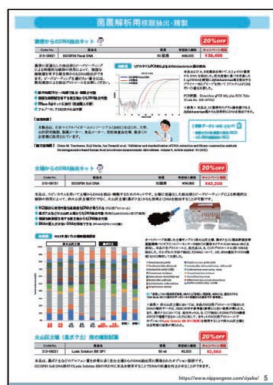
ぜひこの機会をお見逃しなく！

期 間

2023年11月20日（月）～2024年2月29日（木）

対 象

- ・核酸抽出・精製
- ・RNA合成
- ・cDNA合成・逆転写酵素
- ・リアルタイムPCR・LAMP
- ・修飾酵素
- ・制限酵素
- ・クローニング関連
- ・バッファー
- ・電気泳動関連
- ・ゲノム編集
- ・プロテアーゼ



キャンペーン詳細は、当社 HP でもご確認いただけます。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/news/038160.html>



核酸抽出・精製試薬カタログ 第3版

当社取扱いの核酸抽出・精製試薬と核酸採取・保存試薬をまとめています。

検体と核酸の種類から最適な核酸抽出・精製試薬をお探しいただけます。

カタログは、当社 WEB サイトより無償でダウンロードすることが可能です。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/PG1940A1/download/index.html>



毎月対象品目を更新！ Find-out

Wako

Find-out

Find-outでは特別価格で提供している試薬・消耗品を掲載しています。最大70%OFFとお買い得な製品も掲載しています。

富士フィルム和光純薬の指定代理店・特約店にFind-out適用希望の旨を伝え、ご注文いただくと、特別価格が適用されます。

条 件

- ・特別価格の適用は、製品が本Find-outのページに掲載されている期間に限ります。掲載期間が終わると特別価格は適用されません。
- ・一時的に売切商品が表示され続ける場合があります。
- ・特別価格の対象製品は予告なく変更されます。
- ・こちらに掲載の製品はロット指定で購入いただくことはできません。
- ・希望納入価格、キャンペーン価格には消費税等が含まれておりません。
- ・本キャンペーンは富士フィルム和光純薬の指定代理店・特約店から購入した場合のみ適用されます。

対 象

対象製品やキャンペーン価格は以下URLよりご確認下さい。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/find-out>



Wako Newsletter

先端技術分野のさまざまな研究ニーズに応える試薬メーカーを目指し、高品質の製品を提供し続けてきた試薬事業が、各種キャンペーンや新製品をはじめ、最新情報満載のニュースレターをお届けします。



新製品・新サービス情報



各種キャンペーン情報



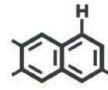
セミナー・展示会情報



法規制改正情報



受託サービス情報



お役立ちコンテンツ

ご購入登録はこちらから→

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/newsletter/signup.html>



藤田医科大学 研究支援推進本部 がん医療研究センター データサイエンス部門 滝本 哲也

2023年11月22日に第38回 Wako ワークショップ、「シン・がん医療：新技術に裏打ちされたがんの基礎と臨床」が秋葉原コンベンションホールとWebでのハイブリッドで開催された。講演に先立ち、オーガナイザーの佐谷秀行先生より説明された今回のワークショップの主旨は以下のようなものであった。がん研究を含む生命科学研究は、個々の研究者による生命現象の発見に始まり、その知見を応用した発明を経て、分野を超えた専門家たちによる患者や医療への貢献を目指したイノベーションの段階にある。これまでも、新しい医療が新規技術に付随して進展してきたことから、新規技術を活用し、新しい医療につなげる取り組みをしている6名の先生方に講演をお願いしたとのことであった。

最初の講演者の玉田耕治先生からは、がん免疫療法の一つの選択肢であるChimeric antigen receptor-T cell (CAR-T) を丁寧にレビューいただき、これまで血液がんに対して用いられてきたCAR-Tの固形がんへの応用に関する発表があった。CAR-Tは、*Ex vivo*で遺伝子改変された腫瘍抗原によって活性化するT細胞で、標的となる抗原分子の発現が不均一な固形腫瘍への応用は困難であるとされている。先生は、腫瘍抗原によるCAR-T活性化のみならず宿主のT細胞も活性化することをコンセプトとし、2次リンパ組織のT細胞活性化サイトT Cell Zone



オーガナイザーの佐谷 秀行先生

を模した環境を腫瘍内に作るため、T細胞のプライミングに関わるIL-7とCCL19を導入したCAR-T(7×19 CAR-T)を開発した。7×19 CAR-Tは腫瘍組織に特異的に集積が確認され、さまざまなマウスの固形腫瘍担がんモデルにおいて、強力な治療効果を示した。コンセプト通り、CAR-T以外の宿主のT細胞の集積も確認された。また、樹状細胞がCAR-T標的抗原のみならず、内在性腫瘍抗原をcross presentationすることで起こるepitope spreadingによって、CARターゲット陰性のがん細胞も傷害した。この成果は、7×19 CAR-Tが、浸潤性の改善にとどまらず、新規抗原への対応を可能とすることを示唆しており、抗原の不均一性が高い固形がんやCARターゲットの消失や低下による腫瘍再発に対して強力な対抗手段となりうることが期待される。すでに、臨床開発が進められており、固形がんの新たな治療選択として、がん患者の福音となることが期待される。

次の講演者の井上大地先生は、造血系細胞、特に骨髄異形成症候群(MDS)や白血病の前がん病変でもあるクローン性造血に関するレビューに始まり、MDSや発がんにスプライシング異常が関わること、そして、それに関わるイントロンをCRISPRスクリーニングによって特定した2つの成果を発表されていた。一つは、MDSや骨髄系腫瘍に関わっているイントロンを*in silico*で絞り込み、CRISPRスクリーニングによって、機能を持つイントロンを含むクロマチンリモデリング分子BRD9、転写因子EVI7を見出したこと、もう一方はイントロン中0.3%の希少イントロンに着目し、うち生物種を超えて保存されている配列を持つイントロンに関してCRISPRスクリーニングを行い、MDSや発がんに関わるスプライシングバリエーションとして、RAS経路を負に制御するLZTR1のスプライシング異常による機能喪失を見出したこと、であった。また、腫瘍に

よって変容する骨髄ニッチ細胞の特色を捉えるため、単一細胞レベルの解析結果も発表されていた。RNA発現に加えクロマチン開閉を同時に解析することで、より詳細に細胞クラスターを分離することが可能となり、疾患に重要な細胞クラスターで、病態形成に関わるCXCL12の新規エンハンサーを同定したことが示されていた。このような研究が進むことで、発がんに関わる異常なRNAバリエーションが明らかになれば、今後、遺伝子変異、発現量異常に加え、RNAバリエーションの異常も診断や薬剤の標的となり得るだろう。また、単一細胞レベルでのがんやニッチの解析はがん細胞の新たな特性を見出し、より精度高く薬剤標的を見出すことにつながることを期待される。

3番目の講演者の藤澤孝夫先生は、Precision oncologyの概略を説明し、血中のcirculating tumor(ct), cell free(cf) DNAに着目したりキッドバイオプシーによって治療標的・治療抵抗性因子を検出し、臨床実装する試みを発表されていた。がんの分子病態の理解が進み、それに応じて個別に治療方針を決定することが可能となり、分子病態の情報を得るためにがん組織から抽出されるDNAが用いられてきた。しかしNGSなどの技術の進展によって、血液中のctDNAから変異の検出が可能となってきた。リキッドバイオプシーは採血検体を用いるため、従来の組織を用いたバイオプシーと比較し患者への負担が軽く、また繰り返し採取が可能のため、がんの進行と解析結果の時間のずれが少ない。先生は17,500



講演の様子

Wako ワークショップ 見聞録

例の治療情報がついた貴重な臨床研究を解析することで、リキッドバイオプシーが従来の組織検体による分子プロファイリングによる治療有効性と遜色ないばかりか、解析成功率や結果返却期間、臨床試験の登録割合も改善するという、リキッドバイオプシーの有用性を示す結果を得たことを示していた。また、進行がんの術後の再発リスク評価や術後療法の効果とその後の治療方針の決定に対するリキッドバイオプシーの有効性に関する臨床試験が取り組まれており、ctDNA陽性群では術後補助化学療法の有無で再発リスクが異なるが、陰性群では再発リスクに有意差が認められないことなどが示されていた。リキッドバイオプシーはすでに臨床の現場に実装され、がんの進展のモニタリングや標的薬の選択、薬剤の効果予測などに活用されてきており、今回の成果は主に肺がん、大腸がんのものであったが、がん種を広げ、個別化医療の発展に貢献していくことが期待される。

NGSといえば150ベース程度の塩基配列を一挙に読めるショートリードを指すことが多いが、近年ではロングリードシーケンサーの発展も目覚ましい。4番目の講演者の永江玄太先生は、ロングリードシーケンサーの進展をレビューし、塩基修飾同定解析により、ゲノムのメチル化を解析し、がんにおけるエピゲノムの特性解析を発表されていた。ロングリードはショートリードと比較して、精度が低いことが弱点であったが、最新のナノポア型のシーケンサーでは、ナノポアタンパク質の遺伝子改変が進んだことで精度も改善され、99%以上の精度も達成されている。ロングリードシーケンサーは数十キロベースにわたる一連の長い配列情報を取得可能で、深層機械学習技術の進展も相まって、得られる生の電気信号の波形から塩基修飾情報を検出することも可能となってきた。がん細胞で見られるメチル化異常によるがん遺伝



永田 耕治 先生



井上 大地 先生



藤澤 孝夫 先生



永江 玄太 先生



永野 修 先生



藤堂 具紀 先生

演者の先生方

子の活性化は両アリルで見られることが通常であるが、ロングリードによって長い領域を読めることで、ハプロタイプングとメチル化解析を同時に行えるようになり、必ずしも両アリルでメチル化の状態は一致しないことが見出された。また、各アリルの多数のメチル化サイトのメチル化状態の並び方が解析可能となり、ゲノム広域にわたるメチル化状態をMethylation entropyのような数値で示すことが可能である。このような多数のメチル化状態の複合的な解析はがんゲノムを理解する上でのロングリードの有用性を示しており、それによってがんでの特徴的な発現制御機構の理解が進むことが期待される。

5番目の講演者である永野修先生からは、フェロトーシス（鉄依存性細胞死）という新しいプログラム細胞死に着目し、がん細胞が持つフェロトーシス回避機構を標的とした新規治療薬の開発に関する発表があった。がん幹細胞で発現が高いCD44vの機能を追求することで、それがシスチン輸送体(xCT)の細胞膜での安定化に寄与していることを見出した。シスチン輸送が安定化すれば、シスチンを合成材料とする生体内で最も抗酸化能が高いGSHの安定供給が可能となる。これに

より、ROSの過剰産生が阻害され、ROSによる脂質の過酸化によって引き起こされるフェロトーシスから回避できるようになる。この機構を解明した上で、この機構の破綻を狙ったがん治療アプローチを示していた。がん細胞はxCTによるシスチン輸送のみならず、アルデヒド分解酵素(ALDH)の発現も高く、既存薬ライブラリーのスクリーニングによって、xCTを阻害する薬剤としてスルフォサラジンを、ALDHを阻害する薬剤としてオキシフェドリンを選抜していた。さらに、効果が最大で副作用が小さくなる2剤の最適な混合比率を決定し、2剤を併用した医師主導治験を計画されていた。このフェロトーシス回避機構はがん細胞の生存を担う重要な機構であり、また、シスプラチンなどの薬剤耐性にも関わる機構でもあることから、今後、がんの退縮効果のみならず、がん治療のさまざまな場面で標的となり得る機構であると考えられる。

6番目の講演者である藤堂具紀先生からは新規の治療モダリティであるウイルス療法の臨床開発に関して発表があった。ウイルスががん細胞において増殖しやすい特性、またヘルペスウイルスが細胞間感染しやすい特性から、

ヘルペスウイルスHSV-1から正常細胞内での増殖に必須な3つの遺伝子を削ることで、がん細胞の細胞特性のもとでしか増殖せず、正常細胞では増殖しないG47Δを開発した。確立した遺伝子改変ウイルスの効果をマウス担がんモデルを用いて評価した際に、細胞間感染しかないため投与局所でしか効果が得られないはずなのに、異なる部位に植えた腫瘍も小さくなることが観察され、抗がん免疫作用がある可能性が見出された。実際に、アカデミア主導で脳腫瘍に対して効果確認試験を行い、ウイルス複製に伴う直接的がん細胞破壊（即時効果）のみならず、その際のがん細胞から放出される物質によるがん細胞に特異的な抗がん免疫（遅発効果）によって、腫瘍の微小環境が免疫細胞リッチでホットな状態になることが確認されていた。このヘルペスウイルスの製造技術も確立しており、ウイルスゲノム全体をBACプラスミド

に組み込むことで任意の塩基配列をHSV-1ウイルスに組み入れることを可能とした。これによって作ったヒトIL-12発現型のHSV-1はメラノーマ患者において、投与部位局所の即時効果のみならず、抗がん免疫の増強によると思われる全身的な遅発効果の増強する症例も確認された。抗腫瘍ウイルスモダリティの薬効メカニズムを考えると、今後脳腫瘍に限らず、さまざまながん種で有効性が示されることが期待される。

以上、全ての演者が臨床での課題に真摯に向き合い、今ある技術を活用、拡張し、それを解決しようとする熱意が感じられた。7×19 CAR-T、フェロトーシス回避の解除、G47Δなどの開発事例を見ると、工学的なデザインや設計思想が重要であり、そして、現代の生命科学は理想とする設計やデザインを実現する科学技術レベルにあるように感じた。そのようにデザインされた薬剤が臨床で試されていく医療の基

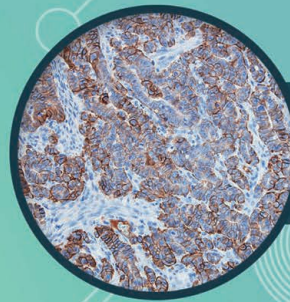


会場風景

礎、臨床の研究過程において生物学的に重要な発見があり、より良い標的が見出され、創薬へ活用され、また臨床で試される、といった、まさに佐谷先生が閉会時におっしゃっていた臨床から基礎、基礎から臨床の好循環をしている研究例を聴講できる大変充実したワークショップであった。最後に、このように有意義な本ワークショップの開催にご尽力いただいた富士フイルム和光純薬株式会社の皆様に深く御礼申し上げます。筆を擱くことにする。

第38回 Wakoワークショップ

シン・がん医療： 新技術に裏打ちされた がんの基礎と臨床



2023
11/22 水
10:00~17:00

秋葉原コンベンションホール + ウェビナー

■開催要項

日時：2023年11月22日（水）
会場：秋葉原コンベンションホール+ウェビナー（ハイブリッド開催）
総合企画：佐谷 秀行（藤田医科大学 研究推進本部 がん医療研究センター・橋渡し研究シーズ探索センター 特命教授）
主催：富士フイルム和光純薬株式会社

■講演プログラム

〈セクションⅠ：新技術による血液・免疫系解析の進歩〉

- 固形がんに対するCAR-T細胞療法の進展と将来展望 山口大学大学院 医学系研究科 免疫学講座 教授 玉田 耕治
- 血液研究が拓くがん研究の未来 公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部 部長 井上 大地

〈セクションⅡ：ゲノム解析の新展開〉

- リキッドバイオプシー最前線～最新技術から臨床実装まで～ 国立がん研究センター東病院 TR支援室/頭頸部内科 藤澤 孝夫
- ロングリードシーケンサーを用いた新たながんエピゲノム異常の解明 東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス&メディシン分野 社会連携部門 特任准教授 永江 玄太

〈セクションⅢ：難治性がんへの挑戦〉

- がんのフェロトーシス回避機構と新規治療法の開発 藤田医科大学 研究推進本部 がん医療研究センター 教授 永野 修
- がんのウイルス療法の臨床開発と実用化 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授 藤堂 具紀

ミシェル＝ウジェーヌ・シュヴルール (1786. 8. 31 ~ 1889. 4. 9)

京都薬科大学名誉教授 桜井 弘

1. はじめに

2019～2020年の統計によると、日本の家庭で使われているバターの間年消費量の平均は487グラムであるのに対して、マーガリンのそれは1007グラムであり、バターの消費量を超えている。スーパーマーケットの食品売り場には実に様々なマーガリンが並べられていて、いかに日常で使われていることが実感される。この食品開発の基をつくったフランスの化学大家を紹介しよう。化学者の名前はミシェル＝ウジェーヌ・シュヴルール。フランス革命後、化学・脂質化学のみならず、広く科学や芸術の発展に貢献した人物である。脂肪酸の研究からマルガリン酸を発見し、油脂の化学的成分を明らかにして石鹸やロウソクの製法、そして食品マーガリン開発や生命物質の発見の道を拓き、さらに晩年まで研究を続けて103歳まで生きた、知と情熱の化学者であった。

2. 生涯と研究の展開

シュヴルール (写真1)^{1,3)} は、フランス革命が起こる3年前に、フランス西南部の都市アンジェの医学校の校長の家に生まれ、裕福な家庭で育った。フランス革命下の私立学校で教育を受けた後、革命後の1799年にアンジェの科学学校に入学した。1803年に、化学者になることを目指してパリへ行き、国立自然史博物館で化学教授をしていたルイ＝ニコラ・ヴォークラン (1763-1829) (写真2)⁴⁾ に助手として採用された。ヴォークランは、1789年に元素ベリリウム (Be)、1798年にクロム (Cr) 化合物を発見し、当時のヨーロッパでは、ドイツのマルティン・ハインリヒ・クラプロート (1743-1817) と並ぶ傑出した分析化学者であった。ヴォークランは当時、動植物材料から新物質を分離したいと考えていた。1807年から1811年にかけて、シュヴルールはヴォークランの指示の下で木



写真1. 若い頃のミシェル＝ウジェーヌ・シュヴルール

材からいくつかの着色物質を分離し、ブラジリン (赤色色素)、ヘマトキシリン (Al (III) やFe (III) と結合して青色色素をつくる) やケルセチン (黄色色素) などの染料を開発した。1811年から1824年にかけては油脂の研究に没頭し、シュヴルールは油脂化学者として注目されるようになった。

1813年に名門シャルルマーニュ中学校の物理教師となり、1818年に政府高官の娘であるソフィー・ダヴァレットと結婚し、自然史博物館に住んでいた。

1823年には、Annales de Chimieに論文『動物性脂肪の化学的研究』を著わし、翌年には『有機物分析法』を刊行した。『動物性脂肪の化学的研究』は、シュヴルール10年以上にわたる脂肪研究を要約した重要な論文であり、脂肪がグリセリンと酸性物質との化合物であることを明らかにした。

シュヴルールに大転機が訪れたのは、1924年であった。油脂研究の成果により、国立ゴブラン製作所⁵⁾ の化学教授兼所長に就任し、ゴブラン織の染色と染料の研究に入った。翌年、『気体反応の法則』でよく知られているジョセフ・ルイ・ゲイ＝リュサック (1778-1850) (写真3)⁶⁾ と共同研究を



写真2. ルイ＝ニコラ・ヴォークラン

して、従来用いられていた動物油のかわりにステアリン酸などの固体脂肪酸を使う匂いのしないロウソクの新製造法を開拓した。「ステアリンキャンドル」は、硬く、無臭で、まばゆい光を放ち、1830年代にはパリに登場し、フランスで最も人気のあるキャンドルになった。1861年に出版されたマイケル・ファラデー (1791-1867) 著の『ロウソクの科学』⁷⁾ には、このステアリンキャンドルがゲイ＝リュサックらの名前とともに紹介されている。本書では、ファラデーはシュヴルールの名前を知らなかったようである。



写真3. ジョセフ・ルイ・ゲイ＝リュサック

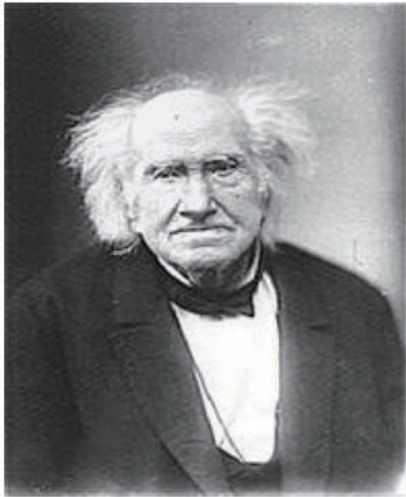


写真4. 1886年(100歳)のミシェル＝ウジェーヌ・シュヴルール(ポール・ナダール撮影)

1826年にシュヴルールは、科学学士院会員とイギリス王立協会の外国人会員に選ばれた。1830年に師のヴォークランの後を継いで、自然史博物館の化学教授も兼任して、その後も長く自然史博物館長官(1864-1879)として研究を続けた。一方、染料や色素についても研究した。1830年に『染料化学講義』、1839年には『色彩論』を刊行し、本書は後の印象派の画家たちに色彩論の基礎を与えることとなった。

1832年に、シュヴルールは食肉からクレアチン(1-メチルグアニジノ酢酸。主に肝臓や腎臓でアルギニン、グリシンなどのアミノ酸から合成されるアミノ酸で筋肉に蓄えられる。)を発見し、1857年には、「有機化学、特に脂肪の組成に関する研究」で、コプリメダルを受賞した。

コプリメダルは、科学的業績に対して贈られる最も歴史の古い賞であり、ロンドン王立協会から「科学のあらゆる分野の研究における卓越した業績に対して」毎年授与される。2022年のコプリメダルが「COVID-19ワクチンの迅速な開発と展開」に貢献したオックスフォード・アストラゼネカワクチン開発チームに与えられたことから、その偉大さが理解される。

シュヴルールはその後、広い視点から科学史に関する著作として1866年に『化学概念の歴史』、1870年に『実験的帰納法』、1878年に『物質観の歴史』も刊行した。

100歳になった時(写真4)¹⁾、肖像写真家としてよく知られているナダール親子の取材を受け、その記事は史上初のフォト・インタビューとなったことはよく知られている。死の前年の102歳になっても、論文『大気窒素の農業におよぼす影響』を著わした。

3. 油脂の研究

シュヴルールが油脂の研究に用いたのは動物油であり、そのスタートは実用的な石鹼の研究であった。豚油から得たカリウム石鹼を酸性にすると沈澱が生じ、その中に結晶が析出した。調べると、それは酸性の有機物ステアリン酸であり、油脂は複数の成分からなっていることを知った。さらに、油脂をアルカリで処理して、グリセリンと有機酸のアルカリ塩である石鹼とかなることを明らかにした(1816年)。この時、「アルカリと結合することによって石鹼に変換する」という意味からsaponifiedやsaponificationという言葉が生まれ、わが国では「けん化(鹼化)」と翻訳された。

当時の元素分析法は、ユストゥス・フォン・リービッヒ(1803-1873)の炭水素定量法(1831年)がまだ考案されていない時代であったため、物質の分析には多量のサンプルが必要であった。特に、油脂から得た脂肪酸は多くの同族体の混合物であり、その精製が

困難であった。しかし、シュヴルールは再結晶を繰り返しても融点に変化が見られない場合をその純度の目安とし、また、液体脂肪酸の分離精製には一定量の溶媒を使って溶解度の差による分割法も考案した。

このような経験に基づいて、シュヴルールは油脂の本質を考察した。けん化生成物の総量は元の油と較べると4~6%ほど増加する。けん化生成物と元の油脂に含まれている炭素の量は同じであるが、酸素と水素の量はけん化生成物の方が多い。この時、酸素と水素の重量比は水のそれと同じである。このような結果から、シュヴルールは「けん化」は、油脂に水分子が付加して有機酸とグリセリンに分解する「加水分解」反応であると結論した(図1)。

シュヴルールは、油脂が脂肪酸とグリセリンのエステルであることを見出した時、脂肪酸と結合している物質は甘味を持つことからギリシャ語のglykeros(甘い)にちなんでグリセリン(glycerine)と命名した。脂肪は有機酸のグリセリドであることを明らかにした。

18世紀から19世紀の半ばは有機合成という言葉はまだなかったが、シュヴルールは、有機化合物はいくつかの有機物で構成される化合物であるという概念を新たに提案してパラダイムシフトを引き起こしたと言える。

4. 脂肪酸の発見とマルガリン酸

シュヴルールは油脂の違いによって含まれる脂肪酸の組成が異なることに

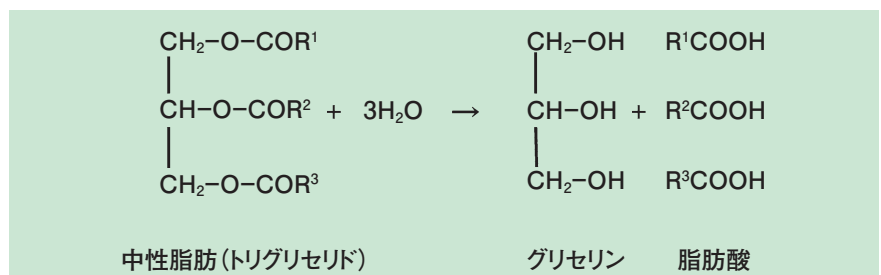


図1. 中性脂肪の加水分解反応

気づき、出発物質となる油脂を変えて様々な脂肪酸を発見した。たとえば、牛脂（ギリシャ語でstear）からステアリン酸（stearic acid）、バター（ラテン語でbutyrum）からブチル酸（butyric acid）、ヤギ（ラテン語でcaper）からカプロン酸（caproic acid）を得た。シュヴルールが興味をもったのは真珠（ギリシャ語でmargaron）のような光沢をもつ動物脂肪や乳脂から得た脂肪酸であり、それをマルガリン酸と名付けた。しかし、彼が得たのは新しい脂肪酸ではなく、ステアリン酸（ $C_{17}H_{35}COOH$ ）とパルミチン酸（ $C_{15}H_{31}COOH$ ）の混合物であることが後に明らかにされた。現在、マルガリン酸（margaric acid）と言われる化合物は、IUPAC命名法ではヘプタデカン酸（heptadecanoic acid、 $C_{17}H_{34}O_2$ 、 $C_{16}H_{33}COOH$ ）である。水にはほとんど溶けず、油によく溶ける飽和脂肪酸である。炭素数が奇数なため、天然にはほとんど存在しないが、油脂の水素付加の過程で作られると考えられている。

5. 食品「マーガリン」の命名

食品としてのマーガリンは、19世紀末に発明された。ナポレオン3世が支配していた第二帝政のフランスはプロイセンと交戦中であり、物資は不足し



写真5. イポリット・メージュ＝ムーリエ

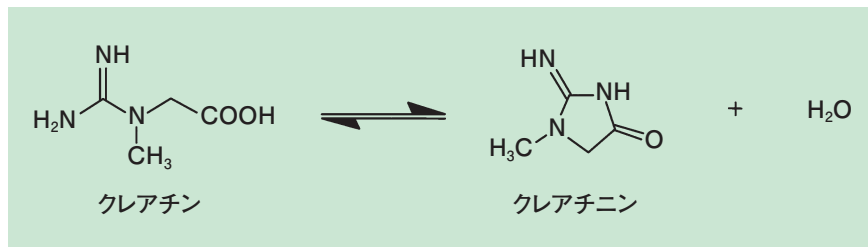


図2. クレアチンとクレアチニンの化学平衡式

ていた。とりわけヨーロッパの人々の食品の中心であるバターが不足しかつ高価となった。そこで、ナポレオン3世はバターの安価な代用品を募集したところ、フランス人の化学者・発明家のイポリット・メージュ＝ムーリエ（1817-1880）（写真5）⁸⁾が、シュヴルールのマルガリン酸の発見に刺激を受けて、牛脂に牛乳などを加え硬化したものを考案した。この時、シュヴルールが、動物性脂肪の研究に基づいてマーガリンという名称を提案した。真珠のように美しく輝く油の固まりという性質を表現したものである。ムーリエの考案したマーガリンは採用され、その後1871年にオランダのアントニウス・ヨハネス・ユルゲンスが特許権を買収した。ユルゲンスはサミュエル・ファン・デン・ベルフと共にマーガリン・ユニを創業し、これが現在の一般消費財メーカー・ユニリーバに繋がっている。

マーガリンは、日本へは1887年（明治20年）に初めて輸入され、1908年（明治41年）に横浜の帝国社（現在のあすか製薬の前身の一つ）で国産化された。19世紀末に、ニッケル触媒を用いる水素添加反応が発見され、この方法により植物油が硬化すること（硬化油）が見出され、20世紀に入るとこの硬化植物油を用いる「合成マーガリン」が製造された。第二次世界大戦中のアメリカ合衆国では、牛脂の不足から合成マーガリンが本格的に製造され、戦後は「マーガリン」といえば、これを指すようになった。

6. コレステロールの命名とクレアチンの発見

シュヴルールは脂質化学以外にも、生体化学の分野でもおおいに貢献した。馴染みの深いコレステロールの命名とクレアチンの発見である。

1769年にフランスの医師・化学者であったフランソワ・プルティエ・ド・ラ・サール（1719-1788）が胆石中の固形物を分離し、1784年に単離した。シュヴルールは1815年にこの固形物に胆汁（ギリシャ語でchole）が固形化したもの・立体的なもの（ギリシャ語でstereos）の名称として、これらの言葉を結合してコレステリンを提案した。その約70年後の1888年に、オーストリアの植物学者・化学者のフリードリヒ・ライニッツァー（1857-1927）⁹⁾がコレステロールの組成式を $C_{27}H_{46}O$ と決定し、ヒドロキシ基が含まれることが分かったため「コレステロール」とよばれるようになった。

一方、シュヴルールは1832年に骨格筋の塩基性水抽出物からクレアチンを分離・同定した。結晶化した沈殿物をギリシャ語の「肉」にちなんでkreas（クレアス）と名付けたが、その10年後の1843年のフランスでは、kreasと化学的接尾辞（-ine）を結合させたクレアチン（kreatin）が造られた。1928年に、クレアチンはクレアチニンと平衡状態で存在することがわかった（図2）。

1920年代の研究から、大量のクレアチンを摂取しても排泄されにくいことが示され、クレアチンは栄養補助食品

としての使用が示唆された。クレアチンの栄養学的評価に広く注目を集めたのは1992年のバルセロナオリンピックであった。男子100m競争で9秒97の記録で金メダルに輝いたイギリスの32歳のリンフォード・クリスティ（1960年生まれ）がクレアチンを摂取していたことから一躍話題となった。その後はオリンピック選手やプロスポーツ選手にも広がり、クレアチンはスポーツに欠かせない栄養成分となった¹⁰⁾。

7. 色彩の研究

国立ゴブラン製作所で研究をしていたシュヴルールは色彩の研究でも知られ、1839年に『色彩の同時対比の法則とこの法則に基づく配色について』を著わした。色彩を「類似色の調和」と「対比の調和」の2群に分類し、色が隣接する色からどのような影響を受けるかを体系的に分析した。この理論にロマン派の画家ウジェーヌ・ドラクロワ（1798-1863）らが感銘を受け、のちに点描画法や分割主義などの表現技法を取り入れたジョルジュ・スーラ（1859-1891）やポール・シニャック（1863-1935）らの新印象派の画家たちに大きな影響を与えたと考えられている。パレットの上で絵の具の色を混ぜると、色はくすんでしまい、鮮やかさはなくなってしまう。そこで、配色調和の理論にもとづいて絵の具を原色のままキャンパスに乗せ、目の錯覚を利用して、明るく見せる技法・色彩分割につながっていった。

シュヴルールは、生まれてまもなくフランス革命に遭遇し、その100周年記念として建設された姿を現しはじめたエッフェル塔をみることとなった。エッフェル塔はシュヴルールの死の前月に完成し、シュヴルールの名前は72人の科学者とともに塔の北西面に刻まれた。

【参考文献】

- 1) https://en.wikipedia.org/wiki/Michel_Eugène_Chevreul（閲覧日：2023年7月20日）。
- 2) 中崎昌雄：「油脂化学者 M.E.シュヴルール その新印象派画家たちとカラー写真発想におよぼした影響」, 54 (2) 138-149 (1995)。
- 3) ウィークス/レスター著, 大沼正則監訳：「元素発見の歴史1」(朝倉書店) (1988)。
- 4) https://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Nicolas_Vauquelin（閲覧日：2023年7月20日）。
- 6) https://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Louis_Gay-Lussac(閲覧日：2023年7月20日)。
- 7) ファラデー著, 竹内敬人訳：「ロウソクの科学」(岩波文庫) (2010)。
- 8) https://en.wikipedia.org/wiki/Hippolyte_Mége-Mouriès（閲覧日：2023年7月20日）。



- 5) ゴブラン製作所は、フランスのパリにある歴史的なタペストリー工場で、中世の染色業として設立された。ルイ 14 世以来、フランスの君主の宮廷にタペストリーを供給する王室の工場としてよく知られており、現在はフランス文化省のタペストリー国立製造局によって運営されている。
- 9) フリードリヒ・ライニッツァー（1857-1927）は安息香酸コレステリンを研究して、1888年に液晶の特性を発見した。液晶という名称は、後にドイツのオットー・レーマン（1855-1922）によって命名された。この発見は当時多くの注目を集めたが、実用的な用途が明らかでなく、関心はすぐに低下した。液晶とは、物質が液体と固体（結晶）の性質を同時に併せ持った状態のことや物質をさす言葉として使われ、現代では、液晶パネル、液晶ディスプレイ、液晶テレビなど日常生活に欠かせない物質である。
- 10) クレアチンを摂取すると、体内でリン酸化されて ADP から ATP の再合成が促進される。

局方試験に対応したエンドトキシン測定用ソフトウェア



Toximaster® FQC1、Toximaster® FQC1 Lite

Toximaster® FQC1はエンドトキシン測定専用システムです。エンドトキシン測定用装置として販売しているトキシノメーター®、マイクロプレートリーダー、KLANOS™と接続することで、エンドトキシン試験の各種データ処理やレポート作成をサポートします。



また、データインテグリティ (DI) や厚生労働省のER/ES指針、FDA 21 CFR Part11へも対応しています。

特長

- エンドトキシン測定装置の制御用のソフトウェア
- 監査証跡を記録、監査証跡のレビューもソフトウェア上で可能
- ER/ES指針、FDA 21 CFR Part11に対応し、データインテグリティを担保 (Lite版は非対応)
- 測定中のデータの確認が可能であり、測定終了後は試験レポートを発行
- LIMSへの接続が可能
- アカウントの管理でセキュリティ対策を強化
- ユーザーごとで機能制限が可能 (Lite版は非対応)

| コード No. | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|---------------|---|------------|------|-----------|
| NEW 293-36821 | Toximaster® FQC1 PC Set J (内容物) ・パソコン(1台) ・Toximaster® FQC1 ・検証資料 | エンドトキシン測定用 | 1セット | 1,500,000 |
| NEW 297-36841 | Toximaster® FQC1 Lite PC Set J (内容物) ・パソコン(1台) ・Toximaster® FQC1 | エンドトキシン測定用 | 1式 | 750,000 |

関連製品

| コード No. | メーカーコード | 品名 | 規格 | 容量 | 希望納入価格(円) |
|---------------|----------|---|------------|----|-----------|
| NEW 299-36041 | - | 全自動小型エンドトキシン測定システム KLANOS™ Automated Compact Endotoxin Measurement System KLANOS™ | エンドトキシン測定用 | 1台 | 7,000,000 |
| - | EPOCH2NS | Epoch2 Microplate Spectrophotometer | 無規格 | 1台 | 照会 |
| 293-36061 | - | Toxinometer® ET-7000 | エンドトキシン測定用 | 1台 | 1,400,000 |

第23回エンドトキシン試験法セミナーのご案内

- 会場・日時 <大阪会場> 2024年2月 2日 (金) 13:00 ~ 17:20 (受付開始 12:00 ~) 千里ライフサイエンスセンター 5階
- <東京会場> 2024年2月16日 (金) 13:00 ~ 17:20 (受付開始 12:00 ~) 品川シーズンテラスカンファレンス 3階

演題

- ① 日本薬局方標準品の品質保証と安定供給を目指して一日局エンドトキシン標準品の取組み—
(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 中川 ゆかり 先生)
- ② 組換えC因子及び組換えカスケード試薬を用いたエンドトキシン試験法の評価と三極薬局方の動向 (千葉県立保健医療大学 菊池 裕 先生)
- ③ 組み換えLAL試薬「PYROSTAR™ Neo+」のご紹介 (富士フイルム和光純薬株式会社 バイオ技術センター 福地 大樹)
- ④ 新製品のご紹介 (富士フイルム和光純薬株式会社 QC製品推進部)

■ 定員 各120名 (両会場共通) ※先着順、定員になり次第締め切りとさせていただきます。ご了承下さい。

■ 参加費 無料

■ 申込方法 専用WEBページよりお申し込み下さい。
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/seminar/038252.html>

■ お問合せ先 富士フイルム和光純薬株式会社 試薬化成品事業部 R&Dマーケティング本部 QC製品推進部
第23回エンドトキシン試験法セミナー係
E-mail: ffwk-shiyaku-lal@fujifilm.com



☑…2~10℃保存 F…-20℃保存 ☑80…-80℃保存 ☑90…-150℃保存 表示がない場合は室温保存です。
 特定 ☑1…特定毒物 ☑2…毒物 ☑3…劇物 ☑4…毒薬 ☑5…劇薬 ☑6…危険物 ☑7…向精神薬 ☑8…特定麻薬向精神薬原料
 ☑9…化審法 第一種特定化学物質 ☑10…化審法 第二種特定化学物質 ☑11…化学兵器禁止法 第一種指定物質 ☑12…化学兵器禁止法 第二種指定物質 ☑13…カルタヘナ法
 ☑14…覚せい剤取締法 ☑15…国民保護法
 掲載内容は、2024年1月時点での情報です。上記以外の法律及び最新情報は、当社HPをご参照下さい。

【試薬】
 試験・研究の目的のみに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。
 試験研究用以外にご使用された場合、いかなる保証も致しかねます。試験研究用以外の用途や原料にご使用希望の場合、弊社営業部門にお問合せ下さい。
 【医薬品原料】
 製造専用医薬品及び医薬品添加物などを医薬品等の製造原料として製造業者向けに販売しています。製造専用医薬品 (製品名に製造専用の表示があるもの) のご購入には、確認書が必要です。

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. 92 No. 1
 2024年1月15日発行
 発行責任者 岡本訓明
 編集責任者 門 紗希
 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

- 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

● 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