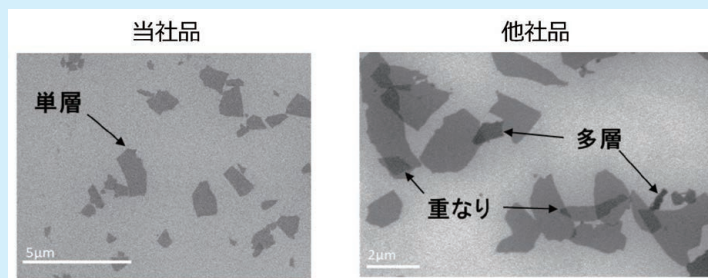


# 和光純薬時報

July 2023  
Vol.91 No.3



酸化グラフェン SEM 画像比較

## 【総説】

「自閉スペクトラム症研究におけるポリジェニック・リスク・スコアの利用」	土屋 賢治…………… 2
「第十八改正日本薬局方第一追補とそのトピック」	今若 太一…………… 6
「酸化グラフェンの製法と構造」	仁科 勇太…………… 10
「Nor-AZADO触媒的酸化反応の展開と応用」	笹野 裕介、岩淵 好治…………… 14

## 【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1回 フロー合成の魅力 ～なぜフロー合成?～」	間瀬 暢之…………… 19

## 【化学大家】

「ジャン・バティスト・ペラン」	根矢 三郎…………… 33
-----------------	---------------

## 【製品紹介】

### 医薬品製造・品質管理

CertiProシリーズ…………… 9, 24

### 有機合成

酸化グラフェン…………… 13

nor-AZADO …………… 18

エステル合成用フロー触媒…………… 22

ポロン酸ピナコールエステルモノマー …………… 25

双性イオンモノマー …………… 25

### 環境・分析

生薬試験用試薬…………… 26

ポジティブリスト関連農薬・動物用医薬品標準品 …… 26

(R)-BiAC …………… 27

Presep® C18-II、Presep®-C C18-II…………… 27

### 遺伝子

マイクロアレイ解析 ジャポニカアレイ®ジェノタイプングサービス …… 5

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 …………… 30

### 細胞生物

アクロモペプチダーゼ®, 精製品, 溶菌酵素 (TBL-1) …… 28

N<sup>α</sup>-ベンゾイル-DL-リシン-p-ニトロアニリド臭化水素酸塩 …… 28

GGsTop™ …………… 29

### 免疫

Mature BDNF ELISA キットワコー、高感度品 …………… 31

カフェイン ELISA キットワコー…………… 31

### 培養

iStock…………… 32

CultureSure™ CEPT カクテル (1,000×)…………… 36

## 【お知らせ】

HPLC 用カラム Wakopak® シリーズ 成績書仕様変更のご案内	…………… 23
スマートフォンアプリ “Wako TLC Viewer”	…………… 24
高分子重合試薬カタログのご案内	…………… 25
生薬試験用試薬カタログのご案内	…………… 26
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	…………… 29

### 自閉スペクトラム症 (ASD) とは？

米国精神医学会の診断基準DSM-5において、自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder、以下ASD) は、神経発達症群の一つとして分類されている。ASDの**診断**に利用できる生物学的指標はなく、症状または行動をたよりに診断する。診断の根拠として「社会相互性と意思伝達の障害」および「狭い興味や反復的な行動様式」という2つの**症状群**が知られている。社会相互性と意思伝達の障害には「会話を維持・発展させられない」「感情を共有しない」「視線や身振りが少ない」「同年代の友だちへの興味が薄い」などの行動が、狭い興味や反復的な行動様式には「反復的な動きや遊びを好む」「変化を嫌い、同じやり方を好む」「一般的でない対象に没頭する」などの行動が含まれる。2つの症状群が確認され、かつ、そのために家庭や社会で**機能障害** (functional impairment) を生ずるのであれば、医師によりASDと診断される。ASDを示唆する特徴は1歳より前からあらわれ、早ければ1~2歳でも診断可能である<sup>1)</sup>。ASDにおいては、中枢神経系の成熟の遅れを反映した**機能発達**の遅れ(delay in the development of function) が通常観察される<sup>2)</sup>。ここでいう機能 (function) とは、子どもの症状や行動をかたちづくる神経学的・発達学的な要素をさし、粗大運動機能、微細運動機能、表出言語機能、受容言語機能、社会認知機能などのように整理される。したがって、ASDの臨床は、診断の確定に先立つ機能発達

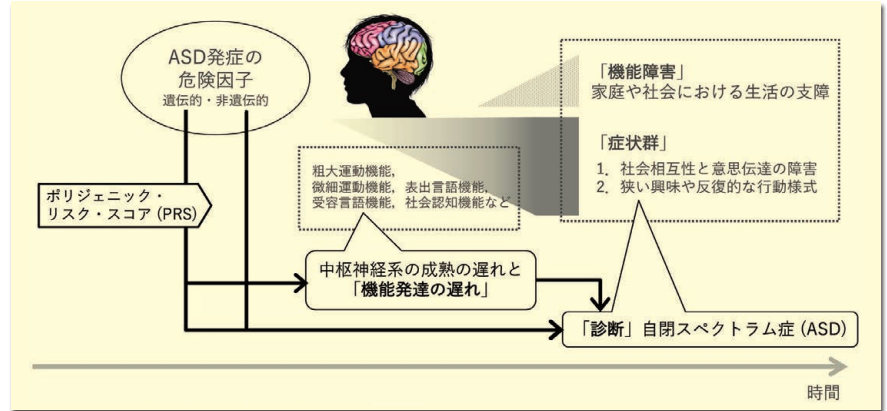


図1. 自閉スペクトラム症 (ASD) における診断、症状群、機能障害、機能発達の遅れの時間的関係性。筆者らの研究では、ASDの診断や症状と、機能発達の遅れが、共通の危険因子としてのポリジェニック・リスク・スコアで説明できるかどうかを検討した<sup>17)</sup>。その結果は、ASDと、ASDの診断に先行する機能発達の遅れはどちらも共通の遺伝的リスクで説明されることを強く示唆した。すなわち、ASDと、ASDの診断に先行する機能発達の遅れは、一連のものであること、あるいは、機能発達の遅れそのものがASDの実態であることを示唆している。

### ASD における機能発達の遅れ

ASD児は乳幼児期に、その多くが、表出言語機能の発達の遅れ、すなわち「発語の遅れ」を示す。では、「発語の遅れ」とは、ASDの診断を予測する兆候なのだろうか。

Landaら<sup>4, 5)</sup> は、ASD児の同胞かつASD診断が確定していない6ヶ月齢の児を集め、その機能発達を縦断的に追跡しながらASD発症の有無の観測を行う、いわゆる「前向き」縦断研究を行った。その結果、のちにASDを発症する児は、「発語の遅れ」に先行する1歳すこし前ごろから受容言語機能(ことばを理解する機能)の発達の遅れが、徐々に、共通して生ずることが分かった。この知見は、実際の臨床的観察と極めてよく一致する。のちにASDと診断される児は、他者の発する言葉にあまり関心を示さない。聞いているように見えるのは、自分の関心のあるおもちゃの話をするときだけである。したがって、理解可能な語彙が増えにくい。語彙が少なければ話せる・使える語彙も限られるので、受容

言語機能の遅れが表出言語機能の遅れに先行するという理屈がたつ。

筆者ら<sup>6)</sup> は、Landaらの方法を拡張し、ASD児の同胞に限定されない一般人口の952名の新生児を追跡する縦断研究を行った(浜松母と子の出生コホート)<sup>6, 7)</sup>。その結果、診断に関係なく、児の5人に1人に機能発達の遅れがみられ、その遅れは、受容言語機能のみならず、粗大運動機能、視覚受容機能、表出言語機能に観察された(図2)。また、この遅れがあると、のちにASDと診断されるリスクが高いことが分かった<sup>8)</sup>。

先行研究は、ASDが突如始まるものではなく、診断に先行するさまざまな領域の機能発達の遅れとつながっていることを示唆している。

ここで、話を前に進めてみたい。ASDの発症をもたらす危険因子は、同時に、中枢神経系の成熟の遅れ・機能発達の遅れの危険因子たりうるだろうか(図1)。

### ポリジェニック・リスク・スコアから考える ASD

ASDの発症は多因子による。多数

の非遺伝的・環境的危険因子の関与が報告されている一方<sup>9)</sup>、遺伝的危険因子の関与も確実であり、頻度が低いが効果量の大きいrare variantと、小さな効果量をもつ多数のcommon variantが協動的に関与する<sup>10, 11)</sup>。多くの研究がrare variantの関与を明らかにしており、結果が一貫している遺伝子が100程度に絞られている<sup>12)</sup>。しかし、common variantがもたらす効果の解明は遅れている<sup>10)</sup>。近年、common variantのASDリスクへの寄与を明らかにするためにポリジェニック・リスク・スコア (Polygenic Risk Score : PRS) が用いられるようになった。PRSとは、common variantがもたらす疾患へのリスクを個人ごとに効果の重みづけを与えながら算出した数値、すなわち「遺伝リスクにもとづく疾患への『罹りやすさ』」の指標である<sup>13)</sup>。さきごろ、ヨーロッパと米国の大規模コンソーシアムが、ASD発症リスクに対するASD-PRS (ASDの遺伝リスクに基づくASDへの『罹りやすさ』)の影響を検討したところである。だが、ASD-PRSが小児期の機能発達の遅れをもたらすかどうかについては、検討されていなかった (図1)。

## 浜松母と子の出生コホート研究の試み

筆者らは一般人口におけるASD児の機能発達の経過・軌跡を明らかにすることを目的に、2007年、浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study) を立ち上げた。浜松医科大学医学部附属病院産科外来および浜松市浜北区の1産院を2007年11月19日～2011年3月31日に妊婦健診で訪れた全女性を参加候補者とし、同意の得られた女性とその児 (母1138名、児1258名) を対象としている。出生後2歳までに8回、それ以降16歳までに7回の直接観察を行いながら、各時点における機能発達、およびそれぞれの時点の共変量の計測を

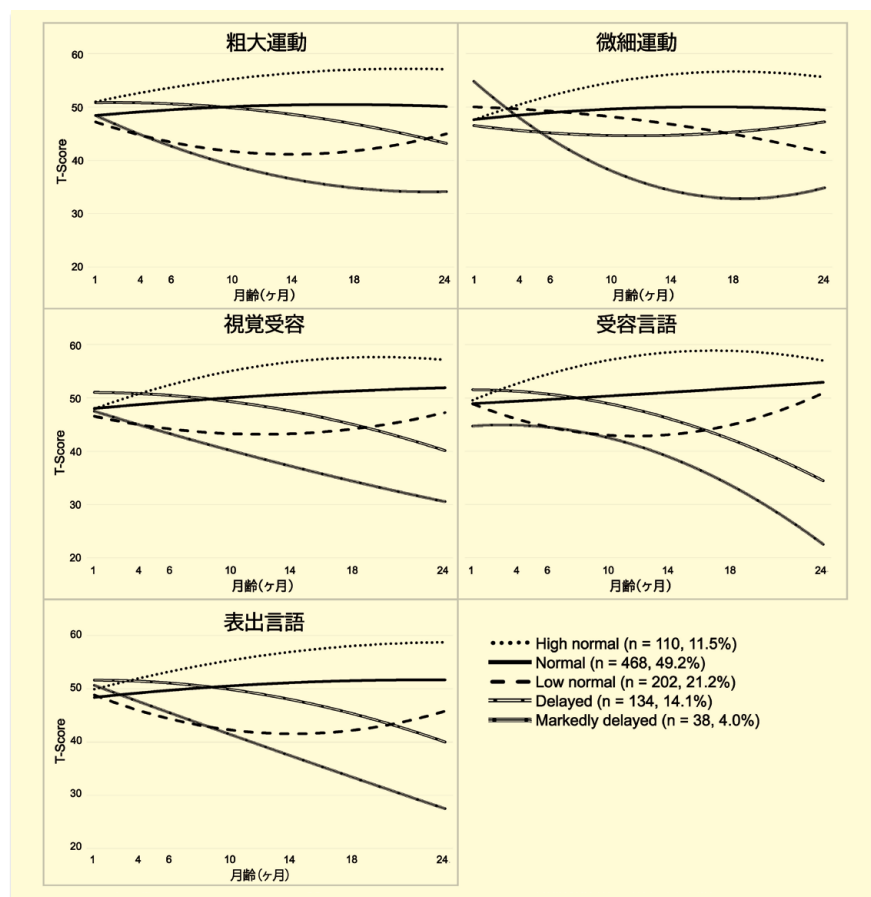


図2. 浜松母と子の出生コホート研究に参加した952名の1～24ヶ月における機能発達の軌跡。全参加者の機能発達の粗データ (月齢ごとに平均50、標準偏差10で標準化) に対して潜在成長クラス分析を行い、統計学的に最も妥当な5つのクラス分けを採用した。24ヶ月において機能発達に遅れの見られた2つのクラス (「Delayed」「Markedly delayed」) が24ヶ月までとともに機能発達の遅れを示すのは粗大運動機能、視覚受容機能、受容言語機能、表出言語機能の4つであった。

行ってきた。筆者らはHBC Studyを利用して、1～2歳における機能発達を小児発達コンジットスケール (さまざまな領域の機能発達をIQのような簡便な標準化数値に置換する尺度) であるMullen Scales of Early Learning (MSEL)<sup>14)</sup> で評価し、6歳におけるASD症状の評価を自閉症観察尺度第2版 (ADOS-2) 日本語版<sup>15)</sup> で評価した。HBC Studyでは、行動学的計測に加えて生物検体の収集も行っている。出生時の臍帯血を全例で収集し、その血清・血漿をもちいてタンパク、脂質などの物質の計測を行った。2～4歳では児の口腔内粘膜細胞を擦過して収

集、ゲノムDNAを抽出して安定した状態で保管している (Isohelix DNA Buccal Swabs)。ゲノムDNAのジェノタイピングには、日本人において1%以上の頻度で出現する65万箇所のSNPを読み取るジャポニカ・アレイ<sup>®</sup> v2<sup>16)</sup> を採用し、得られた情報を電子的に保管している。本研究では、BEAGLE 5.0を用いて「1000人ゲノムプロジェクト」をもとにインピュテーション (欠損値補充) を行い、約560万カ所のSNPとして解析を行った。ASD-PRSの計算にあたっては、北米のPsychiatric Genome Consortium (<https://www.med.unc.edu/pgc/>)



をレファレンス・パネルとし、p値が $5 \times 10^{-8}$ から1をとる間でもっとも大きな $R^2$ 値が得られる最適PRSを計算した。

## 結果

解析対象である734名（女：男 = 357：377）の児において、ASD-PRSとASDの症状スコアとの間に関連が観察された（ $R^2=.024$ ,  $p=.03$ ）。また、ASD-PRSと1～2歳における機能発達のスコアを領域ごとに検討したところ、粗大運動機能（ $R^2=.015$ ,  $p=.01$ ）、受容言語機能（ $R^2=.014$ ,  $p=.02$ ）で関連が見られ、微細運動機能、視覚受容機能、表出言語機能では関連が認められなかった（p値は多重比較補正済み）。

## 考察

### 1. 結果の意味すること

一般の小児において、ASD-PRSは6歳におけるASD症状を説明し、かつ、1～2歳における機能発達の遅れを説明した。乳幼児期の機能発達の遅れのなかでも、粗大運動機能および受容言語機能における機能発達の遅れに、ASDと共通の生物学的基盤があることが示唆された。日本全国で広く行われている乳幼児健康診査（乳幼児健診）のうち、1歳6ヶ月健診は最も受診率の高い重要な診査の機会である。これまでの臨床では、ASDの早期兆候と目され、多くの保護者も気づきやすい表出言語機能の発達の遅れ（いわゆる「発語の遅れ」）に注意が集まっていた。すなわち、発語の遅れこそがASDの重要な予測因子であると考えられがちであるが、一方で発語の遅れが目立たないとASDの可能性は低いという判断がされやすい傾向にある。筆者らの成果は、1歳6ヶ月健診において、「発語の遅れ」よりむしろ粗大運動機能および受容言語機能にも十分に

注意を払う必要性を示唆した<sup>17)</sup>。

### 2. なぜ出生コホートを利用した縦断研究が必要だったのか？

縦断研究は時間・経費の両面で効率がよくない。しかし、曝露条件の異なる2つの集団を追跡し、疾患の発生率を比較すると、曝露と疾患との関連の探索を通じて因果関係へのヒントが得られる。本研究で得られた知見は、症例対照研究から得られる知見よりも、科学的な質が高い。また、1～2歳と6歳の2度の行動学的予後を診断確定の有無によらず同一の児において幅広く検討できたことは、ASDに必発する診断確定前の機能発達の遅れそのものがASDの本質であることを強く示唆する点で、画期的である。近年のASD診断研究もこの考え方に支持を与えている<sup>3)</sup>。

### 3. 方法の批判と今後の展開

ASD-PRSの計算において日本人のASDゲノムパネルがないため、北米のものを利用する以外の方法がなかったのは、この研究の大きな限界でもある。一方で、ASDの遺伝的リスクを0・1の二値ではなく連続変数として評価できるのは画期的である。たとえば、遺伝的リスクの詳細な定量化を通じて、ASDに個別化医療の道筋がみえる可能性がある。また、個人における遺伝的リスクと環境的危険因子との交互作用によってASDの発症リスクが変化するかどうかの理解を通じて、ASDの発症メカニズムにより深い理解が得られる可能性もある。

### 【参考文献】

- 1) Zwaigenbaum, L. et al. : *Pediatrics.*, **136** Suppl 1, S10-40 (2015).
- 2) Thapar, A. et al. : "Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 6th Edition" ed. John Wiley & Sons, Ltd., Oxford, UK. p. 30-40 (2015).
- 3) Lord, C. et al. : *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, **169** (2), 198-208 (2015).
- 4) Landa, R. et al. : *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, **47** (6), 629-38 (2006).

- 5) Landa, R.J. et al. : *Child Development*, **84** (2), 429-42 (2013).
- 6) Nishimura, T. et al. : *International Journal of Epidemiology*, **45** (2), 543-53 (2016).
- 7) Takagai, S. et al. : *International Journal of Epidemiology*, **45** (2), 333-42 (2016).
- 8) Nishimura, T. et al. : *Epidemiology*, **30** Suppl 1, S9-S14 (2019).
- 9) Kim, J.Y. et al. : *Lancet Psychiatry*, **6** (7), 590-600 (2019).
- 10) Warrier, V. et al. : *Nature Genetics*, **54** (9), 1293-1304 (2022).
- 11) Wang, T. et al. : *Trends in Genetics*, **38** (9), 895-903 (2022).
- 12) Satterstrom, F. K. et al. : *Cell*, **180** (3), 568-84 e23 (2020).
- 13) Khera, A.V. et al. : *Nature Genetics*, **50** (9), 1219-24 (2018).
- 14) Mullen, E.M. : "Mullen Scales of Early Learning : AGS Edition.", Pearson Assessments Minneapolis, MN (1995).
- 15) Lord, C. et al. : 「ADOS-2日本語版」黒田美保、稲田尚子監修・監訳、金子書房 (2015).
- 16) Kawai, Y. et al. : *Journal of Human Genetics*, **60** (10), 581-7 (2015).
- 17) Takahashi, N. et al. : *JAMA Network Open.*, **3** (2), e1921644 (2020).



### 神経発達症（発達障がい）と自閉スペクトラム症

神経発達症群とは、米国精神医学会の診断・統計マニュアル DSM-5 によると、脳や中枢神経系の成長・発達に関する不全のカテゴリー群であり、知的能力障害群、コミュニケーション症群、自閉スペクトラム症 (ASD)、注意欠如・多動症 (ADHD)、限局性学習症、運動症群、チック症群、その他の神経発達症群を含む。「発達障がい」は行政用語であり、神経発達症 (群) とほぼ同義。2013 年の DSM の改訂により、アスペルガー障害、自閉性障害などのサブカテゴリーを含む広汎性発達障害という診断名は自閉スペクトラム症 (ASD) に統合された。



## マイクロアレイ解析

# TOSHIBA

### ジャポニカアレイ® ジェノタイピングサービス

ジャポニカアレイ®\*1は、国立大学法人東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）が構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を基に、COI 東北拠点が社会実装した日本人ゲノム解析ツールです。

この度、疾患指向性を高めた『ジャポニカアレイ® NEO』ジェノタイピングサービスを新たに開始しました。

\*1：ジャポニカアレイ®は国立大学法人東北大学の登録商標です。

#### 特長

##### ● 日本人のSNP解析に適したアレイ

ジャポニカアレイ®は解析可能な約66万個のSNPのうち99.5%が日本人の全ゲノムリファレンスパネルの中で多型であり、日本人のSNP解析に適しています。

##### ● 全ゲノム情報を疑似的に再構成（インピュテーション）可能\*2

ジャポニカアレイ®は解析結果から約30億塩基の全ゲノム情報を疑似的に高精度に、再構成（インピュテーション）できる設計となっています。インピュテーションの性能を最適化するために、「日本人全ゲノムリファレンスパネル」の中のSNPのランキング付けの結果、約64万個を超えるタグSNPが搭載されています。

##### ● 既知のマーカーを利用した解析も可能

ジャポニカアレイ®には薬剤応答性や疾患に関係するSNP等、過去の知見に基づいたSNPを約2万個以上搭載しており、既知のマーカーを利用した解析も行うことが可能です。

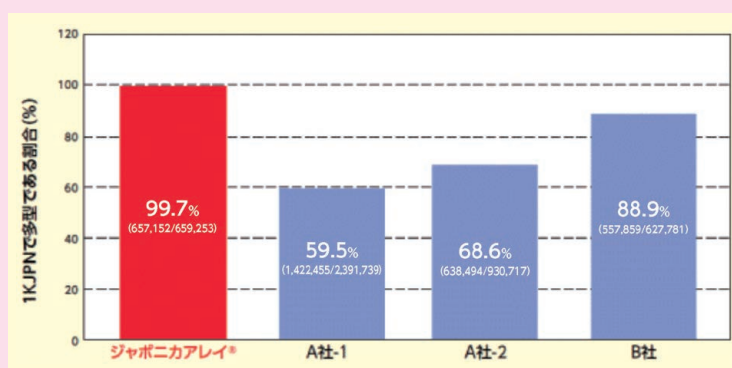
##### ● 米・サーモフィッシャーサイエンティフィック社製のAxiom™\*3プラットフォームを採用

ジャポニカアレイ®は高品質かつコスト競争力のある米・サーモフィッシャーサイエンティフィック社製のAxiom™プラットフォームを採用し、独自のコンテンツでカスタムデザインされたアレイです。

#### ■ ジャポニカアレイ®の4つの特長



#### ■ ジャポニカアレイ®と他社SNPアレイの日本人全ゲノムリファレンスパネルで多型である割合の比較



図中の（ ）は（1KJPNで多型である数/総SNP数）

\*2：全ゲノムインピュテーションはToMMoが実施します。

詳細につきましては、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）のホームページをご覧ください。

\*3：Axiom™は、Thermo Fisher Scientific社の登録商標です。

本サービスの詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→受託サービス→遺伝子解析→マイクロアレイ解析→マイクロアレイ解析  
ジャポニカアレイ® ジェノタイピングサービス

[https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/custom\\_service/products/95027.html](https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/custom_service/products/95027.html)



### 1 はじめに

日本薬局方は、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書である<sup>1)</sup>。

また、日本薬局方は、薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されるべき公共のものとして位置付けられており、厚生労働省ホームページ<sup>2)</sup>にて公開されている規範書でもある。

今般、「日本薬局方の一部を改正する件」（令和4年厚生労働省告示第355号）が令和4年12月12日に告示されたことから、改めて日本薬局方の役割と改正内容について紹介する。

### 2 日本薬局方の役割

日本薬局方の基本的な役割は医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保することである。この役割を果たすための課題として、『日本薬局方作成の5本の柱』を策定し、医薬品のグローバル化に向け、最新の学問・技術の積極的な導入・採用が行われている。

日本薬局方は医薬品医療機器等法において、「厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない」ことが、医薬品医療機器等法上に明記されており、近年は5年ごとの改正のほか、その内に改正告示から1年6か月ごとに二度の改正薬局方追補の告示が行われている。

今回、令和4年12月12日付けで第十八改正日本薬局方第一追補による改正が行われた。次回改正は令和6年6月

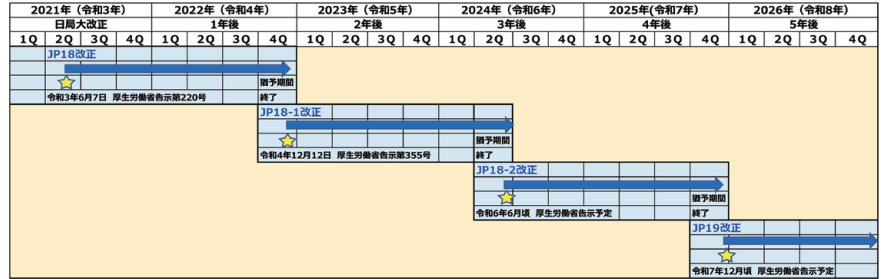


Fig.1. 日本薬局方改正スケジュール<sup>4)</sup>

頃の改正（第十八改正日本薬局方第二追補）が予定されており、さらに令和8年4月頃には第十九改正日本薬局方の改定が予定されている（Fig.1）。

最近の日本薬局方は、我が国における保健医療上重要な医薬品の一覧となるとともに、国際社会の中においては、国レベルを越えた医薬品の品質確保にむけ、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献することも求められている。

令和元年7月26日にはタイ王国保健省告示が改定され、タイ王国が日本薬局方を参照薬局方として採用した。日本薬局方はさらなる国際化の一層の推進を目指しており、アジア地域での貢献等を踏まえ、日本薬局方の国際化を図ることが求められている。

参考までに「薬局方」の由来は以下の通りである<sup>3)</sup>。

「薬局方」：名称の由来江戸時代、蘭方医中川淳庵（1739-1786）がオランダの薬局方「アポテーキ」を「和蘭薬局方」と訳したのが、書名での最初の使用といわれている。「局方」という言葉は中国宋代（1078-1085）に刊行された協定処方集『（太平惠民）和剂局方』に倣ったものとされている。『和剂局方』は、日本に平安末期に伝わり、漢方製剤の適応症、薬剤名、処

方量、調製法、用法用量などについて詳述され、江戸時代から明治初期まで利用されていた。

（オランダ語：Apotheek、ラテン語：Pharmacopoea、英語：Pharmacopoeia（英国）、Pharmacopeia（米国）語源はギリシャ語の「薬」と「作り方」に由来。）

### 3 第十八改正日本薬局方第一追補について<sup>5,6)</sup>

第十八改正日本薬局方第一追補では、通則・生薬総則・製剤総則の改正は無く、一般試験法・医薬品各条・参考情報の改正が行われた（Table 1）。

第一追補における一般試験法では、3増5改による改正が行われた。「2.00 クロマトグラフィー総論」、「2.27 近赤外吸収スペクトル測定法」、「2.28 円偏光二色性測定法」が新たに追加され、一般試験法5項目については改正が行われた。特に「2.00 クロマトグラフィー総論」はPDG（Pharmacopoeial Discussion Group：日米欧三薬局方検討会議）で調和合意された内容を総論として新設され、それに伴い、「2.01 液体クロマトグラフィー」、「2.02 ガスクロマトグラフィー」も記載整備が行われた。

Table 1. 第十八改正日本薬局方第一追補 改正項目

	日局18	日局18-1による増減・改正	日局18-1
一般試験法	86	3増5改	89
医薬品各条	2,033	(化学薬品等) 9増2減38改 (生薬等) 2増44改	2,042
参考情報	62	5増1減5改	66

医薬品各条では、化学薬品等では9増2減38改、生薬等では2増44改の改正が行われ、第一追補での医薬品各条の収載品目は2,033品目から2,042品目となった。

各条横断的な改正として、重金属試験及び個別金属不純物試験の削除(863品目)が行われた。本件については後述の『元素不純物管理への取り組み』で取上げる。

参考情報では5増1減5改による改正が行われ、新たに新規収載として「G1. 液の色に関する機器測定法 (G1-4-181)」、「G1. クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方 (クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理) (G1-5-181)」、「G2. せん断セル法による粉体の流動性測定法 (G2-5-181)」、「G4. 微生物試験における微生物の取扱いのバイオリスク管理 (G4-11-181)」、「G9. 製剤に関連する添加剤の機能性関連特性について (G9-1-181)」が収載された。

なお、この告示による改正前の日本薬局方(以下「旧薬局方」という。)に収められていた医薬品の経過措置期間(猶予期間)について、令和6年6月30日までの間は、旧薬局方で定める基準(当該医薬品に関する部分に限る。)は新薬局方で定める基準とみなすことができるものとするになっている。

#### 4 元素不純物管理への取り組み

今回の改正では第一追補における医薬品各条のトピックとして、USP-NF\*、Pharma Euro (EP: European Pharmacopoeia)と同様に、各条横断的な改正として、重金属試験及び個別金属不純物試験の削除(863品目)が実施された。

令和6年7月1日以降、一般試験法「2.66 元素不純物」が適用される医療用医薬品製剤(通則34\*\*に適用)\*\*\*及びその構成成分(原薬、添加剤など)

では、医薬品各条の重金属及びヒ素などの個別金属不純物試験の規定に基づく管理が不要となることに伴い削除された<sup>7)</sup>。

\*The United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF).

\*\*\*要指導医薬品及び一般用医薬品については、当面の間適用しない。

##### \*\*日局通則34

日本薬局方の製剤は、原則として一般試験法の元素不純物に係る規定に従って適切に管理を行う。また、製剤、原薬及び添加剤などにおいて、当該管理を行った場合には、医薬品各条などで規定された重金属、ヒ素など元素不純物の管理は要しない。

削除に至った背景には、令和3年6月7日に告示・施行された第十八改正日本薬局方において、新たに通則34を設け、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」にICH-Q3Dガイドラインの管理規定を示した参考情報「G1. 製剤中の元素不純物管理」を統合して一般試験法「2.66 元素不純物」に改正することにより、ICH-Q3Dガイドラインを踏まえた元素不純物管理を日本薬局方の製剤に適用させたことにある。

その後、令和3年6月7日付け薬生薬審発0607第1号、令和2年12月28日付け薬生審査発1228第7号により令和6年7月1日以降は一般試験法「2.66 元素不純物」による管理が求められることに

なった。

さらに通則34により令和6年7月1日以降は、一般試験法「2.66 元素不純物」が適用される医療用医薬品製剤及びその構成成分(原薬、添加剤など)では、医薬品各条の重金属、及びヒ素などの個別金属不純物試験の規定に基づく管理は不要となることから、今回の改正により各条横断的な改正として、重金属試験及び個別金属不純物試験の削除(863品目)が行われた。

これに伴い、元素不純物管理では重金属試験及び個別金属不純物試験が実施されなくなる一方で、そのリスクを評価するアセスメントが重要になってくる。リスクアセスメントの実施にあたっては、製販業者と製販以外の業者が歩み寄ることによって元素不純物を管理する上で必要な情報を相互に得ることにより、その質及び実効性が高まることが望まれており、医薬品における元素不純物の管理に関する両者の協力関係により、医薬品の安全性確保と医療への円滑な医薬品供給を適切に両立することが期待されている<sup>8)</sup>。

製剤中の元素不純物はFig.2の通り、5つの混入起源因子が関わってくる。適切に5つの因子に対し、リスクアセスメントはリスクのレベルに応じて実施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマネジメントプロセスを常に要求するものではなく、状況に応じ、より簡易なリスクマネジメントプロセスを用いることも許容される<sup>9)</sup>。

また、元素不純物ガイドライン(ICH Q3D)は、逐次見直しを行いな

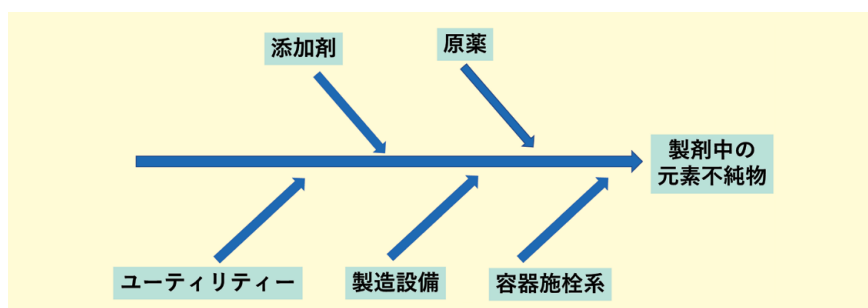


Fig.2. Elemental impurity に対する混入起源の特定





Fig.3. 医薬品原材料からはじまる品質の作りこみ

から改正が行われている。薬生薬審発0626第1号、令和02年06月26日付け「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」では、日米EU 医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」という。）において、カドミウムの許容一日曝露量（PDE値：Permitted Daily Exposure；以下「PDE」という。）が、カドミウムの吸入曝露時PDE値算出方法の見直しに伴う数値等の修正、安全性基準の根拠となった毒性に関する知見の追加が合意され、改正が行われた。

また、直近でも薬生薬審発0120第1号、令和05年01月20日付け「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」では、ICHにおいて、金、銀及びニッケルのPDEの修正、金及び銀のモノグラフの修正、並びに皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値等についての合意が行われ、ガイドラインが改正されている。

医薬品は川上（かわかみ）の原材料から製造工程を通じ品質を作りこみ、品質を確保すること（Fig.3）が基本であり、初期選定段階から添加剤・原薬・容器施栓系の各原材料の元素不純物評価を行い、製造設備、水などのユーティリティーでの混入を抑えることが大切である。アセスメントの実施、元素不純物に関する取り扱いについては、日局一般試験法「2.66 元素不純物試験法」のほか、事務連絡、令和

2年12月28日付け「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集について（Q&A）について」、事務連絡、令和3年01月13日付け「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）について」の訂正について」、事務連絡、令和4年12月12日付け「要指導・一般用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）について」が発出されているので、元素不純物の取扱いの参考にしてもらいたい。

## 5 第十九改正日本薬局方 に向けて

令和3年6月7日厚生労働省告示第220号により第十八改正日本薬局方が告示されたところであるが、一方で既に次回の大改正である、第十九改正日本薬局方の作成にあたり審議を進めていく上での基本方針を策定すべく、薬事・食品衛生審議会薬事分科会日本薬局方部会にて審議が行われ、令和3年10月25日には厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡で「第十九改正日本薬局方作成基本方針について」が通知されている。

「第十九改正日本薬局方作成基本方針」<sup>10)</sup> においても、「5本の柱」が掲げられている。

特に医薬品のグローバル化に伴い、収載方針からも日本薬局方のさらなる

一層の国際化を推進するものなど、積極的な収載が想定される。第十九改正日本薬局方にむけて、パブリックコメントの実施などその動向については注視していく必要がある。

### <第十九改正日本薬局方作成の5本の柱>

- (1) 保健医療上重要な医薬品を優先して収載することによる収載品目の充実
- (2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- (3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
- (4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- (5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の国内外への普及

## 6 おわりに

本稿では「日本薬局方の一部を改正する件」（令和4年厚生労働省告示第355号）が令和4年12月12日に告示されたことから、改めて日本薬局方の役割と改正内容について、紹介してきた。日本薬局方の改正にはPDGの動向が関与しており、厚生労働省からの局方関連通知や医薬品医療機器総合機構からのパブリックコメントなど最新情報の入手を行いながら、今後の日本薬局方の動向を注視していく必要がある。



**PDG(Pharmacopoeial Discussion Group) :**

日米欧三薬局方検討会議

**PDE(Permitted Daily Exposure) :**

許容一日曝露量

**ICH(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) :**

医薬品規制調和国際会議

## 〔引用文献〕

- 1) 第十八改正日本薬局方作成基本方針  
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/jp18kihonsousin.pdf>
- 2) 厚生労働省 日本薬局方ホームページ  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 日本薬局方ホームページ 日本薬局方の歴史  
<https://www.pmda.go.jp/files/000249603.pdf>
- 4) 日本薬局方の改正スケジュール (独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ)  
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0003.html>
- 5) 第十八改正日本薬局方第一追補 (令和4年12月12日厚生労働省告示第355号) の概要\_独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部  
<https://www.pmda.go.jp/files/000249336.pdf>
- 6) 第十八改正日本薬局方第一追補 (令和4年12月12日厚生労働省告示第355号)
- 7) 元素不純物管理の経過措置期間終了後の医薬品各条からの重金属試験及びヒ素等の個別金属不純物試験の削除について (令和3年12月、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部)  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243606.pdf>
- 8) 事務連絡 令和2年12月28日医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集について (Q&A) について  
<https://www.jfrl.or.jp/storage/file/gensofujunbutuqa.pdf>
- 9) 第十八改正日本薬局方 一般試験法「2.66 元素不純物試験法」  
<https://www.pmda.go.jp/files/000241439.pdf>
- 10) 第十九改正日本薬局方作成基本方針  
<https://www.pmda.go.jp/files/000243384.pdf>

## 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（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	等級規格	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)	—	3.9 EU/g 未満
198-18385 194-18387	精製白糖「製造専用」	日本薬局方	500g 10kg	(NF)	✓	2 EU/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	✓	✓	0.2 EU/g 未満
191-18495 197-18497	リン酸二水素ナトリウム水和物	薬添規	500g 10kg	✓	✓	2.0 EU/g 未満
203-21035 209-21037	トロメタモール「製造専用」	局外規	500g 10kg	✓	✓	0.03 IU/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	—	—	10 EU/g 以下

### Statement

当社では、医薬品製造用原料のステートメントを発行しています。製品概要、製品情報（由来、BSE/TSE、GMO等）、不純物データ（残留溶媒、元素不純物）等品質に関する情報をご提供しています。ステートメントは各製品ページから入手いただけます。

### 表紙サンプル



### 不純物データサンプル



※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>



☐<sub>20</sub>…2～10℃保存 ☐<sub>20</sub>…20℃保存 ☐<sub>80</sub>…80℃保存 ☐<sub>150</sub>…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、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

### 1 はじめに

酸化グラフェン (Graphene Oxide, GO) は、安価で入手可能な黒鉛を化学的に酸化することで合成することができる。GOは、炭素1原子の単層にまで層を薄くでき、他の材料 (高分子や金属ナノ粒子など) との複合化が容易である。また、溶液状態で扱いやすく、化学的修飾に有望な材料であり、多岐にわたるアプリケーションが期待されている。このため、次世代ナノカーボンの一つとして注目されている。

GOの調製には、化学的酸化法と電気化学的酸化法の2つの方法がある。化学的酸化法には、Brodie法、Staudenmaier法、Hummers法が知られており、それぞれ異なる酸化剤が使用される。また、同じ酸化剤を使用しても、研究者によって酸化剤の割合や反応時間、攪拌、冷却方法が異なり、どの方法が優れているかを一概に述べることは難しい。さらに、GOの性質は、使用する黒鉛の種類、形状、サイズ、酸化法によって大きく変化する。GOの構造や物性を変える要因を明らかにすることは、品質保証や再現性確保の観点から重要であるが、未だ完全な理解には至っていない。本記事では、過マンガン酸カリウムを酸化剤として使用するHummers法に焦点を当て、様々な酸素含有量のGOの合成法や分析方法について紹介する。

### 2 酸化グラフェンの合成法と分析法

Table 1に、Hummers法<sup>1)</sup> およびその改良法の手順を示す。Hummers法は1958年に開発されたものであるため、当時は“グラフェン”という概念が存在していなかった。2004年に単層のグラフェンが単離される前後で、単層のGOを得るための工夫、およびブ

Table 1. Hummers 法およびその改良法による GO の合成手順

手順	Hummers 法	改良法
①	黒鉛、硝酸ナトリウム、硫酸を混合	黒鉛と硫酸を混合
②	過マンガン酸カリウムを添加	過マンガン酸カリウムを添加
③	35°Cで30分反応	35°Cで2時間以上反応
④	水を加え、98°Cで加熱攪拌	水を加え、室温以上で攪拌
⑤	過酸化水素を添加	過酸化水素を添加
⑥	濾過で精製	遠心分離で精製

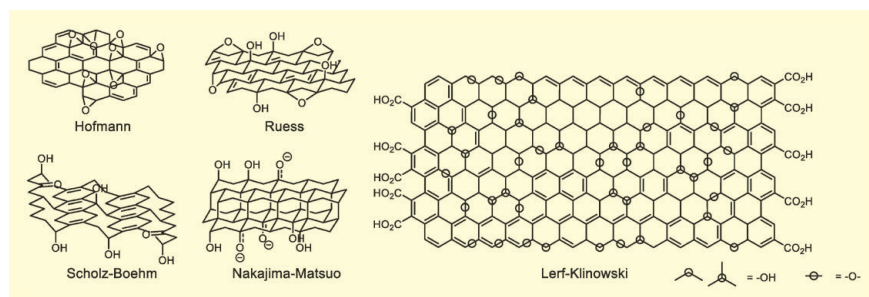


Figure 1. 提唱されている GO の構造

Table 2. GO の分析方法

分析方法	サンプル形状	得られる情報
FTIR	ペレット、膜	官能基の種類と大まかな存在割合
XPS	粉末、基板に分散液を滴下	表面官能基の種類と割合、純度
CHN 有機元素分析	粉末	元素組成、純度
SEM	SiO <sub>2</sub> /Si 基板に分散液を滴下	サイズ、層数 (1~4層程度まで)
SEM-EDX	粉末	サイズ、元素組成、純度
AFM	mica 基板に分散液を滴下	サイズ、厚み
TEM	専用グリッドに分散液を滴下	サイズ、欠陥の形状
固体 NMR	粉末	官能基の種類と割合
Raman	粉末、膜	欠陥の量
XRD	粉末、膜	層間距離、残留黒鉛の有無
pH	分散液	硫酸の残留量 (精製の程度)

ロセスを簡略化するための改良が重ねられた。

GOの構造については、長きにわたって議論されている。複数の研究者が様々な構造を提唱しており、これらのうち、近年最もよく受け入れられているのが、Lorf-Klinowskiモデルである (Figure 1)<sup>2)</sup>。このモデルによれば、エッジ部にはカルボニル基やカルボキシ基が存在し、ベール面にはエポキシ基およびヒドロキシ基が存在する。また、非酸化のグラフェン部分も存在すると考えられている。

GOは、炭素材料 (無機材料) であるグラフェンやカーボンナノチューブ

などの物性に加え、高分子材料に似た物性を有していることがある。そのため、特徴を把握するには、赤外分光法 (IR)、X線光電子分光法 (XPS)、CHN 有機元素分析、走査型電子顕微鏡 (SEM)、エネルギー分散型X線分析 (EDX)、原子間力顕微鏡 (AFM)、透過型電子顕微鏡 (TEM)、固体核磁気共鳴 (固体NMR)、ラマン分光法、X線回折 (XRD) などを用いることが可能である。Table 2にはそれらの分析の特徴をまとめている。また、Figure 2に、我々が実際に合成したGOの分析データを示す。



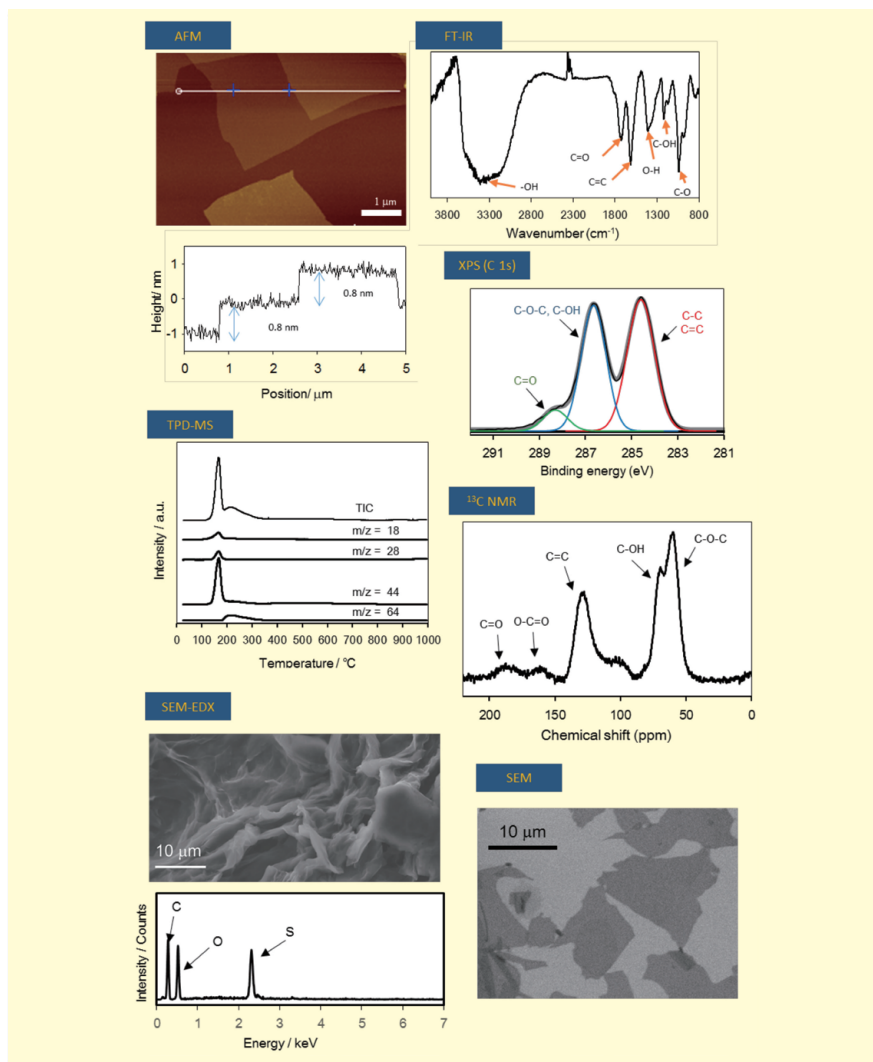


Figure 2. GO の分析例

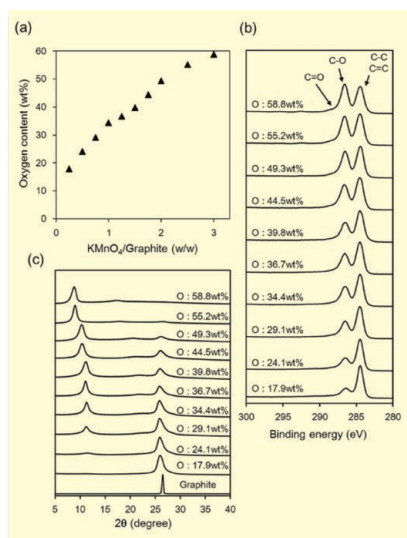


Figure 3. 酸化度が異なる GO の各種分析

### 3 酸化度の制御

酸素官能基の量や種類を変えると、GOの物性が変わることが知られている。そのため、官能基の制御はGOの応用において重要である。たとえば、GOと金属の複合体を作製する場合は、酸素官能基を金属との結合の足がかりとするため、酸素含有量が多い方が良いとされる。一方、GOの酸素官能基を還元により除去し、グラフェンを得ることを目的とする場合は、還元しやすいヒドロキシ基とエポキシ基のみからなるGOを合成することが望ましい。GOに特定の酸素官能基のみを導入す

る技術は未だ確立できていないが、目的とする酸素官能基の量と割合を変える程度であれば、現在の技術でも対応できるようになってきた。

筆者らは、「黒鉛の酸化段階」および「GOの還元段階」の2通りの方法でGOの酸化度制御を行い、物性を制御することに成功した<sup>3)</sup>。まず前者について、酸化剤である過マンガン酸カリウムの量を10段階で変化させることにより、酸素含有量を約5%刻みで制御することができる。加える過マンガン酸カリウムと、GOの酸素含有量(CHN元素分析より算出)の関係を図に示す(Figure 3a)。また、XPS分析により、過マンガン酸カリウムの量を増加させるにつれて、酸素官能基の割合が増加することが確認された(Figure 3b)。XRD分析では、酸素含有量が50 wt%以下では、黒鉛のピークが残存しており、GOと黒鉛の混合状態であることがわかった。また $2\theta = 10^\circ$ 付近のGO由来のピークは酸素含有量が増加するに従って低角度側にシフトし、層間距離が拡張していくことが確認された(Figure 3c)。また、GOを2回酸化することによって酸素官能基の変換を起こすことができる。これにより、C=O基の量が増大することが確認された。酸素含有量が少ないGOは黒色であり、FTIR分析が困難であり、きれいなスペクトルを得ることができない(Figure 4)。一方、十分酸化されて $sp^2$ 結合が少なくなり、黒さを失ったGOはFTIRで分析しやすい。GOを2回酸化すると、酸素官能基の変換が起こり、C=O基の量が増大するといった官能基変換においては、FTIRが威力を発揮する。XPSおよびNMRでも同じ結果が示唆された(Figure 5)。

次に、「高度に酸化されたGO」を還元することによる酸素含有量の制御について説明する。還元剤として作用するヒドラジンの量を変えることで、酸素含有量制御を行った結果を示す

(Figure 6a)。この方法においても、酸素含有量を約5 wt%刻みで制御することができる。この条件では、ヒドラジンの量をいくら増やしても、酸素含有量は10 wt%以下に還元されなかった（それ以下の酸素含有量にしたい場合は、高温処理を行う必要がある）。得られた各GOについてXPSを測定すると、主にC-O結合が減少していることがわかった (Figure 6b)。XRDでは、 $2\theta = 10^\circ$  付近に現われるGOのピークは、還元が進行するにつれて高角度側にシフトすることが確認された (Figure 6c)。これはGOの酸素官能基が除去されるにつれて層間距離が縮小したことを表している。酸素含有量が30 wt%程度になると、GOのピークは消失し、 $2\theta = 20^\circ$  付近にブロードなピークが観測されるようになるだけで、非晶質の炭素材料が得られていることが示された。これ以上還元を進行させてもピークは変化することはなく、また黒鉛由来のピークが出現することもない。

以上の結果から、酸化段階において酸化度制御を行ったものと還元段階で酸化度制御を行ったものでは、酸素含有量が同じ場合でも、結晶構造が異なる全く別の物質であることが明らかになった。それぞれのGOにおいて、電気伝導性、比表面積、キャパシタンス、酸化力などの諸物性を評価している<sup>3)</sup>。たとえば、導電性はナノカーボンに求められる特性の一つである。酸化段階で制御したGOは、酸化度が低いときに高い電気伝導性を示した。これは、XRDが示すように、グラファイト性が残存していることに起因していると考えられる。XRDでGOのピークが出現する酸素含有量が30 wt%あたりから、急激に導電性が低下する。また、酸素含有量が同じであっても、還元段階で制御したGOの導電性は、酸化段階で制御したGOよりも低い。これは、一度酸化によりグラフェンがダメージを受けると、還元しても欠陥

が十分に修復されないことを示している。グラフェンに期待される用途の一つであるキャパシタ特性を評価すると、酸素含有量が23 wt%の還元法GOが最も高い容量を有していることがわかった。このGOは、適度な比表面積と導電性を併せ持つ材料であることから、優れたキャパシタ特性を有していると考えている。以上のように、GOの酸化度を変えるだけでなく、その合成法を変えることで、物性を様々に変えることが可能であることが明らかになった。また、放射光施設を活用した *in situ* 分析を行うことにより、GOの

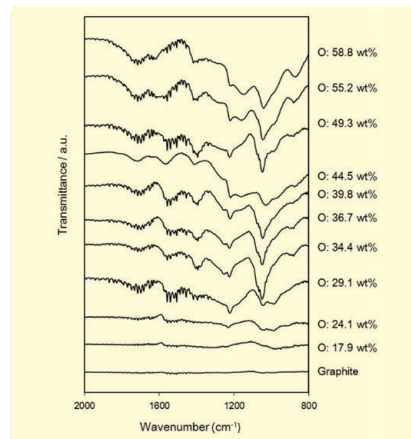


Figure 4. 酸化度が異なる GO の FTIR スペクトル

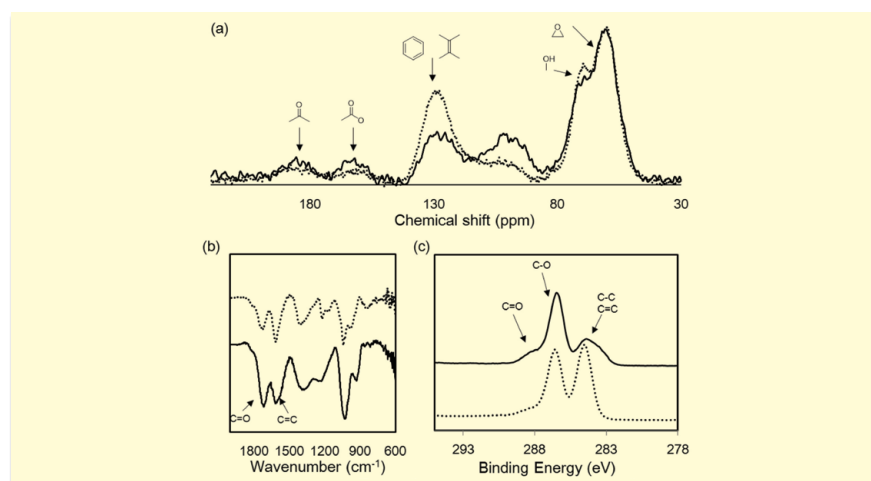


Figure 5. 2回酸化した GO の (a) 固体NMR、(b) FTIR、(c) XPS 解析  
実線は2回酸化後、点線は1回酸化後のGO

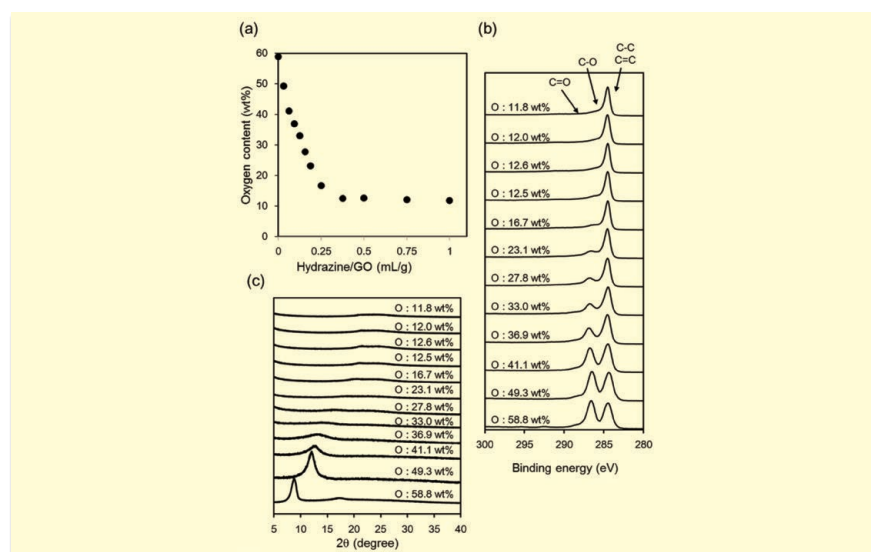


Figure 6. 還元により酸化度を制御した GO

形成メカニズムの解明および合成プロセスの最適化が可能になった<sup>4)</sup>。

## 4 おわりに

GOは原子レベルでの構造解析を行うことが難しく、現段階では平均構造や部分構造を知ることしかできない。Table 2にリストアップしたような複数の分析を駆使して“もっともらしい構造”を提唱することに加え、電気伝導率、比表面積、キャパシタンスなどを測定することで、手にしたGOをある程度規定することはできるように

なった。これまでの経験では、GOのFTIR、CHN元素分析、XRD、分散液のpHのデータが一致すれば、ほぼ同程度の物性を示すことも分かっている。一方で、近年応用が検討されている生化学用途においては、サイズ分布や微量の不純物が性能に影響を与えることも分かってきており<sup>5)</sup>、継続してGOの構造と物性の評価を行っていくことが重要である。また、本稿では紹介できなかったが、電気化学的酸化によるGOの合成は、グリーンケミストリーの観点から近年重要度を増してきている<sup>6,7)</sup>。化学酸化と電気化学酸化

をうまく使いこなし、ターゲットとする用途に適したGOを創出していくことが望ましいと考える。

### 〔参考文献〕

- 1) Hummers, W. S. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1339 (1958).
- 2) Lerf, A. et al. : *J. Phys. Chem. B*, **102**, 4477 (1998).
- 3) Morimoto, N. et al. : *Sci. Rep.*, **6**, 21715 (2016).
- 4) Morimoto, N. et al. : *Chem. Mater.*, **29**, 2150 (2017).
- 5) Reina, G. et al. : *Nanoscale*, **10**, 5965 (2018).
- 6) Campéon, B. D. L. et al. : *Carbon*, **158**, 356 (2020).
- 7) Komoda, M. et al. : *Chem. Lett.*, **50**, 503 (2021).

## 次世代ナノカーボン材料

Wako

### 酸化グラフェン

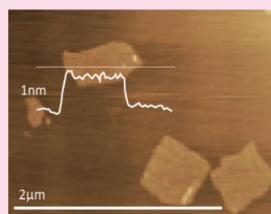
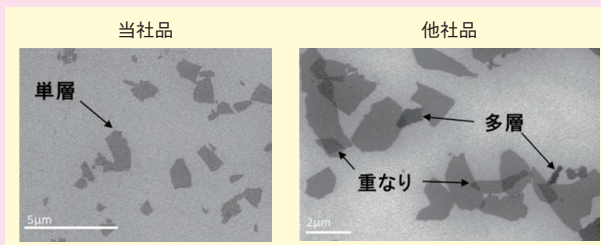
本品は、岡山大学の仁科教授らの研究グループで開発した酸化グラフェンです。独自の製法で開発しているため市場に流通している酸化グラフェンよりも単層かつ平均サイズが小さい高品質な酸化グラフェンです。新規な機能性材料として注目される素材ですので、ぜひ研究開発にご活用下さい。

#### 特長

- 酸素含有量が高い
- 平均サイズ：1 $\mu$ m
- 不純物金属：Mn<1%, K<1%保証
- 粉末は、水だけでなく極性溶媒にも分散可能

#### データ

##### 酸化グラフェンSEM画像比較



酸化グラフェン AFM 画像比較

当社は、他社品よりも多層や重なりが少ないため、塗布膜を形成させるのに優れています。

	コード No.	品名	容量	希望納入価格(円)
NEW	354-46371	Graphen Oxide Diperson in water (10mg/mL)	5mL	7,500
NEW	352-46372		25mL	23,000
NEW	350-46373		100mL	77,000
NEW	357-46361	Graphen Oxide, Powder	100mg	15,000
NEW	353-46363		500mg	55,000

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→炭素材料→ナノカーボン材料→酸化グラフェン

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03131.html>



Ref...2~10℃保存 F...-20℃保存 30...-80℃保存 150...-150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。  
掲載内容は、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。



### はじめに

アルコールの酸化反応は、医薬品や生物活性天然物の合成に有用なカルボニル化合物を与える重要反応である。これまで著者らは、2-アザアダマンタン*N*-オキシド (AZADO) や9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン*N*-オキシド (ABNO) 等の高高さの軽減されたニトロキシルラジカルが、既存のニトロキシルラジカルである2,2,6,6-テトラメチルピペリジン*N*-オキシド (TEMPO) と比較して、アルコールの酸化触媒として大きな触媒回転数と幅広い基質適用性を示すことを報告してきた<sup>1)</sup>。その中で、9-アザノルアダマンタン*N*-オキシド (Nor-AZADO) は、AZADOのメチレン基を一つ減らした構造をもち、AZADOやABNOよりさらにコンパクトなニトロキシルラジカル部位をもつ。このような特性から、Nor-AZADOはAZADOやABNOよりさらに高いアルコール酸化触媒活性を示した (図1)<sup>2)</sup>。

ところで、ニトロキシルラジカル触媒的酸化反応には、オキソアンモニウムイオンを活性種とする機構と銅/ニトロキシルラジカルが協奏する触媒機構の二つが提唱されている。特に、近年では後者の機構において、ニトロキシルラジカルと銅塩を巧みに組み合わせることによって、化学選択性に優れた酸化分子変換が続々と開発されている。例えば、StahlらによってTEMPO/CuOTf触媒による第一級アルコールからアルデヒドへの空気酸化や<sup>3)</sup>、ABNO/CuOTf触媒による第二級アルコールからケトンへの空気酸化が開発され<sup>4)</sup>、生長、金井らによってketo-ABNO/CuBr触媒によるアミンからイミンへの空気酸化が開発された<sup>5)</sup>。

Nor-AZADOは、富士フィルム和光純薬株式会社から市販され、*Organic Square*誌で紹介させていただいたお陰で<sup>6)</sup>、多くの研究者に使っていただけるようになった。本総説では、Nor-

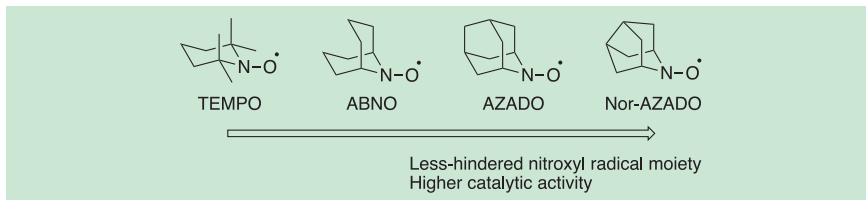


図 1.

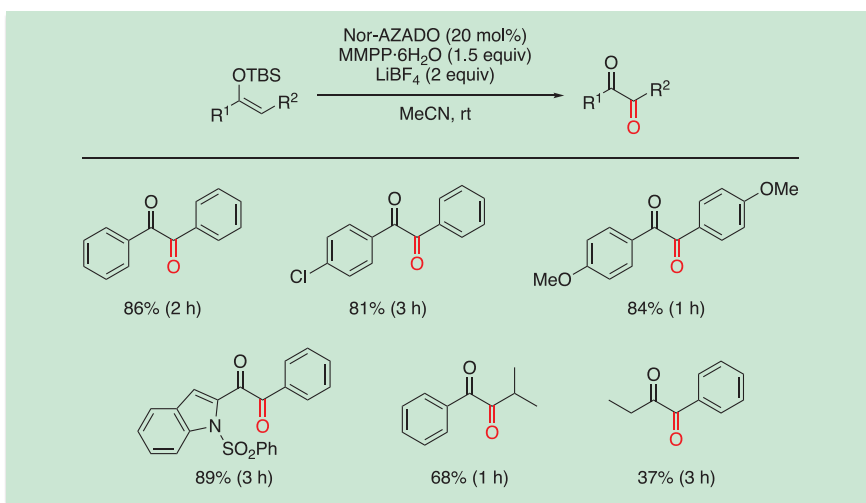


図 2.

AZADO触媒的酸化分子変換手法の最近の開発事例と、天然物や医薬品候補化合物の合成におけるNor-AZADO触媒的アルコール酸化反応の実施例を紹介する。

### Nor-AZADO 触媒的酸化分子変換手法の開発

ニトロキシルラジカル触媒を用いる酸化反応の開発研究は、現在もお活発に行われており、ABNOやAZADO等の高高さが軽減されたニトロキシルラジカルでしか実現できない反応が多く報告されている。ニトロキシルラジカルの検討の過程で、ABNOやAZADOとNor-AZADOの比較が丁寧に行われている例は決して多くないが、比較された多くの場合においてNor-AZADOが最も高い活性を示すことが確認されている。以下にNor-AZADOの適用が有効であった反応の例を紹介する。

#### (1) シリルエノールエーテルの酸化による1,2-ジケトン合成<sup>7)</sup>

1,2-ジケトンは、天然物や生物活性化合物にしばしば含まれる構造であるだけでなく、種々のヘテロ環化合物構築のための足場となる重要な官能基である。2012年に岩瀬らは、シリルエノールエーテルからのNor-AZADO触媒的酸化による1,2-ジケトン合成を報告した。シリルエノールエーテルに対して、アセトニトリル溶液中、Nor-AZADO触媒存在下、室温でモノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物 (MMPP·6H<sub>2</sub>O) を作用させることで、様々なベンジル誘導体が良好な収率で得られた (図2)。また、本反応条件はインドール等のヘテロ芳香環を許容し、アルキル置換基をもつ基質においても中程度の収率で1,2-ジケトンを与えた。

#### (2) Nor-AZADO/銅協奏触媒による化学選択的アルコール空気酸化<sup>8)</sup>

アルコールの酸化反応には数多くの

反応条件が報告されているにもかかわらず、無保護のアミン等の酸化反応条件に不安定な官能基を許容する高度な化学選択性を有する条件はほとんど報告されていない。2014年に岩渕らは、ニトロキシラジカルと銅の協奏触媒が、室温下、常圧空気に含まれる酸素を酸化剤として用いて、種々の無保護アミノアルコールを高収率でアミノカルボニル化合物へ変換することを報告した<sup>9)</sup>。さらに、反応条件の詳細な最適化の結果、第二級アルコールの酸化において、Nor-AZADOが最も高い活性を示すことが明らかになった(図3)。

### (3) ニトロキシラジカル/NO<sub>x</sub>触媒による第一級アルコールからアルデヒドへの選択的空気酸化<sup>10)</sup>

ニトロキシラジカル/NaNO<sub>2</sub>/酢酸条件によるアルコールの空気酸化反応は、様々な官能基を許容して第二級アルコールを対応するケトンへと高収率で酸化するが、カルボン酸への過剰酸化が競合するために、脂肪族第一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応を高収率で実現することは困難であった。2017年に澁谷らは、アセトニトリル中ニトロキシラジカルと亜硝酸tert-ブチルを触媒として用いることで、第一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応を高収率で達成した。ニトロキシラジカル触媒の検討の結果、TEMPOと比較してAZADOがより高い活性を示し、図4に示す3つの生成物については、AZADOでは反応が遅かったためにNor-AZADOを用いて高収率でアルデヒドが得られた。

### (4) アルコールとアミドからの空気酸化的イミド合成<sup>11)</sup>

イミドは、様々な医薬品、天然物、および工業原料に含まれる重要な構造単位である。2018年に山口らは、アルコールとアミドからの空気酸化的アシル化反応によるイミド合成を報告した。Nor-AZADO/CuCl/テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) 触媒

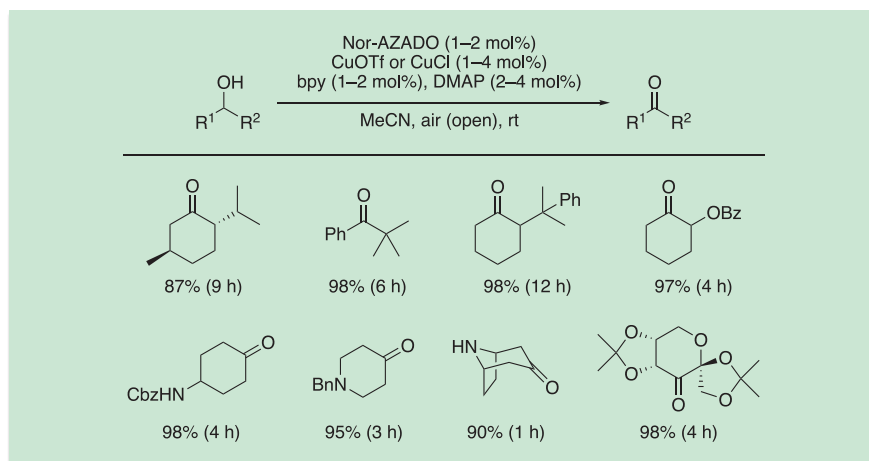


図 3.

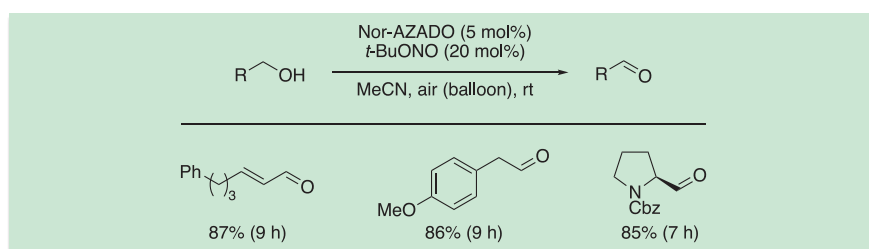


図 4.

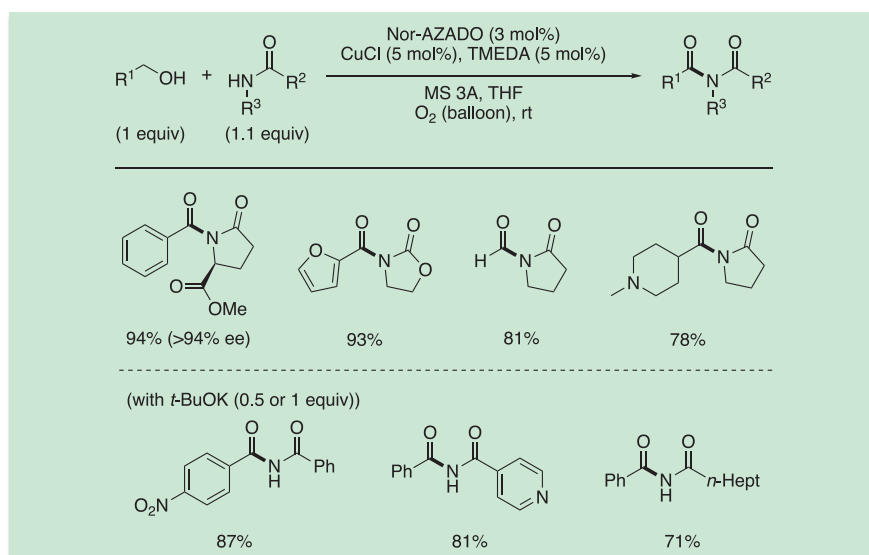


図 5.

を、MS3Aの存在下、THF溶液中、酸素 (balloon) 気流下室温で作用させると、様々なアルコールと環状アミド、環状カルバメート類の酸化的アシル化反応が進行した(図5)。メタノールを含む脂肪族アルコールを用いた場

合も高収率で反応が進行した。また、化学量論量のカリウムtert-ブトキシドの添加によって、第一級アミドの酸化的アシル化反応が良好から高い収率で進行した。

### (5) $\alpha$ -ヒドロキシトリフルオロホウ酸カリウムの酸化反応<sup>12)</sup>

アシルトリフルオロホウ酸カリウム (KAT) は、空気と湿気に安定なホウ素化合物であり、ヒドロキシルアミンとの反応によりアミド結合を形成することから (KATライゲーション)、ペプチド合成に有用である。2019年に伊藤らは、アルデヒドから銅触媒的なボリル化を介して容易に得られる  $\alpha$ -ヒドロキシトリフルオロホウ酸カリウムの酸化によってKATを合成する手法を報告した。種々の酸化反応条件の検討の結果、DMSO/Ac<sub>2</sub>O条件とNor-AZADO (触媒量) /NaNO<sub>2</sub>条件が高収率を与えた (図6)。Nor-AZADO/NaNO<sub>2</sub>酸化反応条件は、高度な官能基許容性を示し、ハロゲン、アセタール、スルフィド、エステル等を許容した。また、種々の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体にも適用可能であり、ラセミ化を起こすことなく目的物を高収率で与えた。

### (6) 1,2-ジオールから $\alpha$ -ケト酸への酸化を鍵とする $\alpha$ -アミノ酸のワンポット合成<sup>13)</sup>

官能基化された  $\alpha$ -アミノ酸は、ペプチドへの導入によりペプチドのプローブ化や生物活性の制御が可能となるため有用である。2019年に澁谷らは、1,2-ジオールから  $\alpha$ -ケト酸への酸化反応とDL-2-フェニルグリシンを用いたトランスアミノ化を組み合わせて、ワンポットで  $\alpha$ -アミノ酸を合成する手法を報告した。本プロセスの成功の鍵となるのは、1,2-ジオールから  $\alpha$ -ケト酸への3段階酸化反応が十分な効率性で進行し、かつ不安定な  $\alpha$ -ケト酸の減炭反応が酸化反応条件で進行しないことである。検討の結果、Nor-AZADO/NO<sub>2</sub>触媒を用いる空気酸化反応がこの要求を満たし、高収率で1,2-ジオールから  $\alpha$ -ケト酸への変換を実現することが明らかとなった (図7)。本反応プロセスは、親水性または疎水性側鎖をもつどちらの1,2-ジオールにおいても、良好な収率で対応する

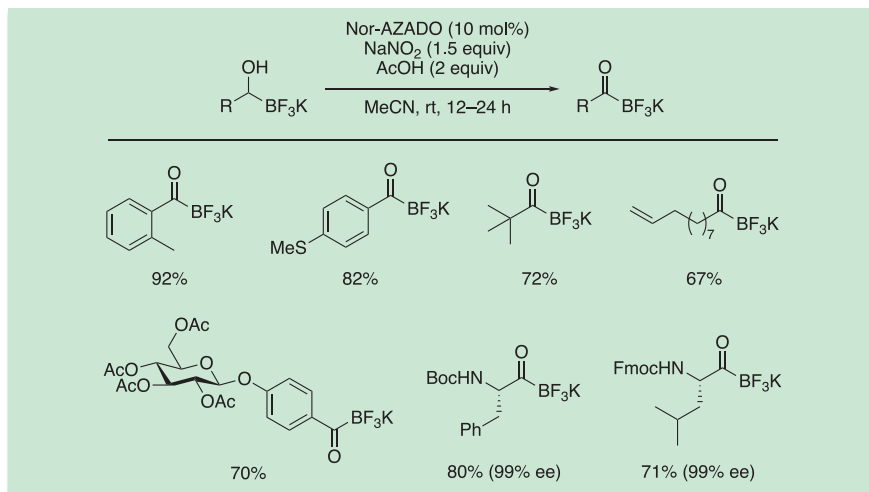


図 6.

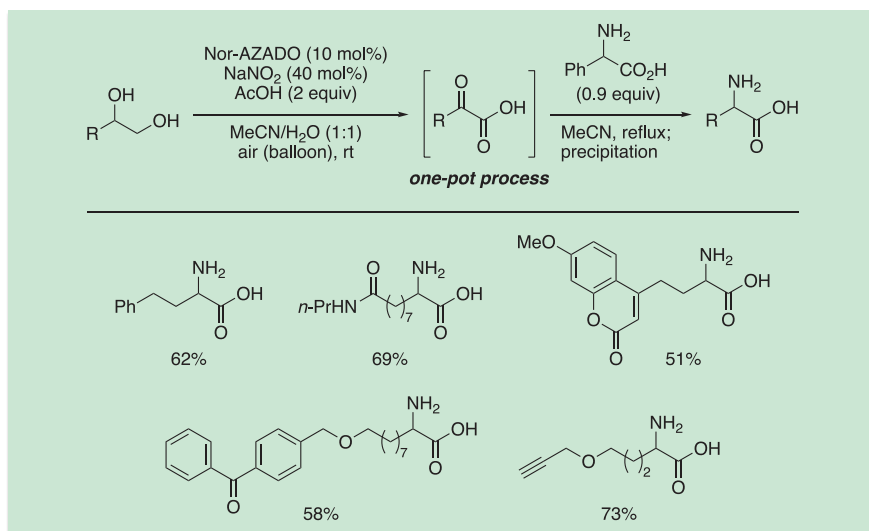


図 7.

$\alpha$ -アミノ酸を与えた。また、蛍光性アミノ酸、光感受性アミノ酸等の様々な官能基化アミノ酸が合成できた。

### Nor-AZADO 触媒的アルコール酸化反応の全合成への適用

2013年に富士フィルム和光純薬株式会社からNor-AZADOが市販されたことが後押しして、Nor-AZADO触媒的アルコール酸化反応は、天然物や医薬品候補化合物の合成に適用されるようになった。以下にその例を示す。

2012年に徳山らは、(-)-acetylarnotin

の全合成の終盤における多官能基性ジオール1からビニロガスラクトン2への酸化反応で、種々のアルコール酸化反応条件の中でNor-AZADO触媒的酸化反応が高い効率性を示すことを報告した (図8-A)<sup>14)</sup>。また、同反応は、(+)-MPC1001Bや<sup>15)</sup>、(-)-emestrin H、(-)-asteroxepinの全合成<sup>16)</sup>にも適用された。

2015年に桑原、大類らは、ジアセトン-D-グルコース (3) の酸化反応を検討した結果、次亜塩素酸ナトリウムをバルク酸化剤とするNor-AZADO触媒的アルコール酸化条件が最も良好な結



果を与えることを報告した<sup>17)</sup>。本条件は、わずか0.005 mol%のNor-AZADOを用いて、96 gのアルコール**3**に対応するケトン**4**へ30分以内ではほぼ定量的に変換した(図8-B)。また、2022年に道田らによって、同様の反応が医薬品のプロセス化学を指向した合成研究に適用された<sup>18)</sup>。

2017年に塚野らは、avenaolの全合成において、アルコール**5**からカルボン酸**6**への2段階酸化反応を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-pH 7緩衝液の混合溶媒中、Nor-AZADO触媒存在下にPhI(OAc)<sub>2</sub>を作用させることで、良好な収率で達成した(図8-C)<sup>19)</sup>。本反応がアレン官能基を許容したことは特筆に値する。

2017年に岩渕らは、(-)-englerin Aの全合成において、Nor-AZADO触媒的アルコール酸化反応が多段階ワンポット反応に有効であることを報告した<sup>20)</sup>。すなわち、ジオール**7**からジオール部のカルボナートとしての保護、MOM基の脱保護、続くNor-AZADO/NO<sub>x</sub>共触媒条件におけるアルコールの空気酸化反応によって、ケトン**8**を89%の収率で得た(図8-D)。このワンポット合成にDess-Martin酸化を適用すると、アルコールの酸化反応が全く進行しなかった。

2018年に岩渕らは、calyciphylline A型アルカロイドの合成研究において、ピバル酸エステル**9**のピバロイル基の脱保護によって得られるアルコールからアルデヒド**10**への酸化反応が、Nor-AZADOを触媒として、DIADをバルク酸化剤として用いる酸化反応条件において高収率で進行することを示した(図8-E)<sup>21)</sup>。同酸化反応にIBXを適用すると、アルデヒド**10**ではなく対応するカルボン酸が専ら得られた。

2022年に坂井、森らは、梯子状ポリエーテルの合成研究において、1,3-ジエン官能基をもつアルコール**11**の酸化反応にNor-AZADO触媒的酸化反応条件を適用した(図8-F)<sup>22)</sup>。本反応の条件検討は原著論文に記載されてい

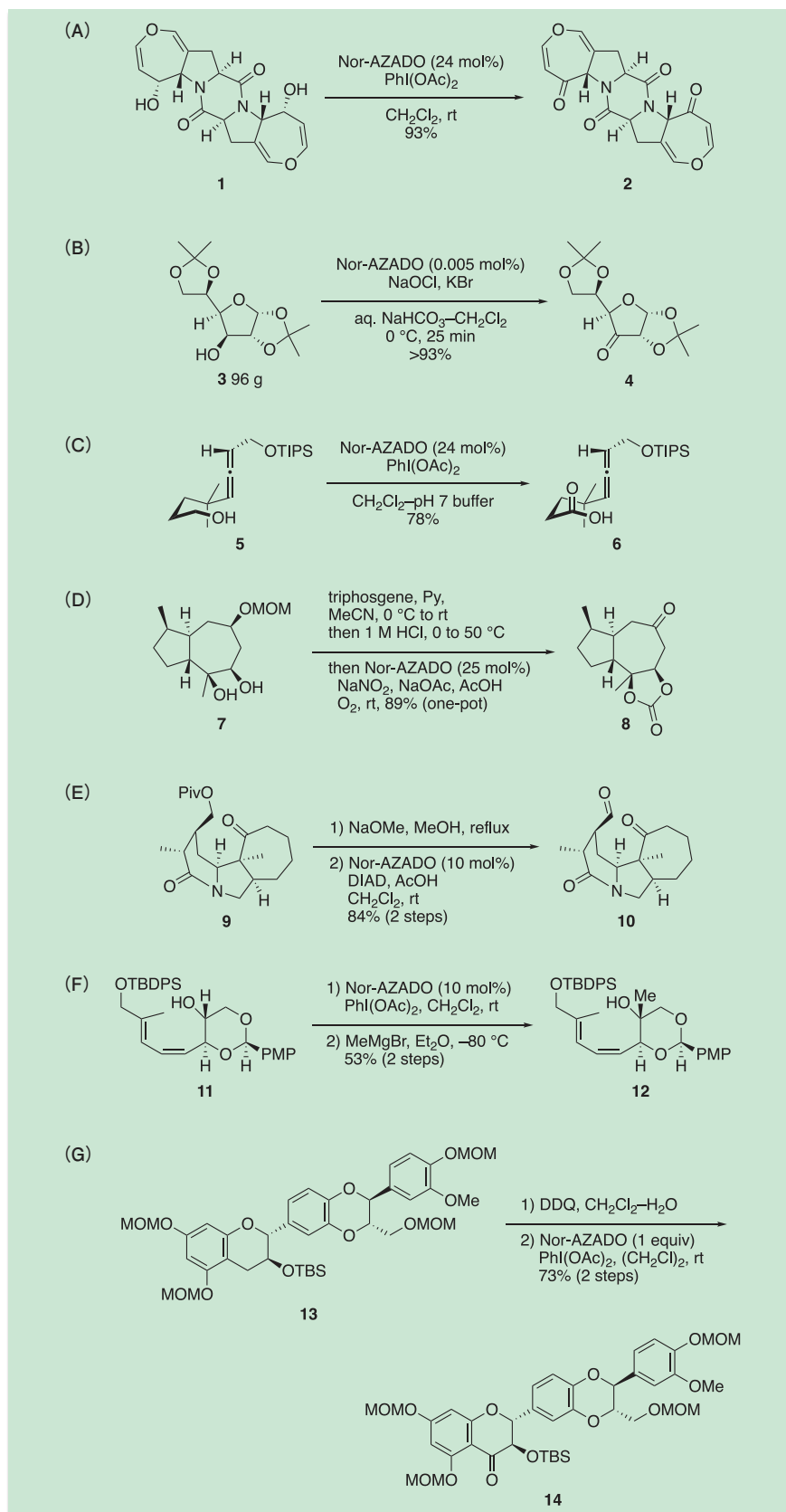


図 8.

ないが、本反応の生成物が非共役 (deconjugated) ケトンであることから、Nor-AZADO触媒的アルコール酸化反応が不安定生成物を与える反応にも適用可能であることが伺える。

2022年に稲井、菅らは、(-)-isosilybin Bの全合成の終盤において、ベンゾジヒドロピラン**13**のベンジル位酸化によって得られるベンジルアルコール中間体にNor-AZADO触媒的 (合成の最終盤であるために化学量論量のNor-AZADOを用いているが) アルコール酸化反応を適用して、ケトン**14**を良好な収率で得た (図8-G)<sup>23)</sup>。

## おわりに

以上述べてきたように、Nor-AZADOはAZADOやABNOよりもさらに高い

活性を示すことが様々な反応の開発を介して実証されてきた。また、Nor-AZADO触媒的酸化反応の多官能基性アルコールへの適用例が徐々に蓄積され、その有用性は確実に立証されつつある。今後、Nor-AZADOが様々な酸化的分子変換に適用され、有機合成化学の発展に寄与することを期待する。

### 【参考文献】

- 1) Iwabuchi, Y. : *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 1197 (2013).
- 2) Hayashi, M. *et al.* : *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1570 (2011).
- 3) Hoover, J. M. and Stahl, S. S. : *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 16901 (2011).
- 4) Steves, J. E. and Stahl, S. S. : *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 15742 (2013).
- 5) Sonobe, T. *et al.* : *Chem. Sci.*, **3**, 3249 (2012).
- 6) Iwabuchi, Y. : *Organic Square*, **45**, 2 (2013).
- 7) Hayashi, M. *et al.* : *Synlett.*, **23**, 1025 (2012).
- 8) Sasano, Y. *et al.* : *Chem. Asian J.*, **10**, 1004 (2015).
- 9) Sasano, Y. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 3236 (2014).
- 10) Shibuya, M. *et al.* : *Synlett.*, **28**, 1554 (2017).
- 11) Kataoka, K. *et al.* : *Chem. Sci.*, **9**, 4756 (2018).
- 12) Taguchi, J. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 7299 (2019).
- 13) Inada, H. *et al.* : *Chem. Commun.*, **55**, 15105 (2019).
- 14) Fujiwara, H. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 13062 (2012).
- 15) Kurogi, T. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 283 (2016).
- 16) Umeki, K. *et al.* : *Tetrahedron*, **76**, 131630 (2020).
- 17) Fukuyama, K. *et al.* : *Org. Lett.*, **17**, 828 (2015).
- 18) Abe, Y. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, **26**, 1289 (2022).
- 19) Yasui, M. *et al.* : *Nat. Commun.*, **8**, 674 (2017).
- 20) Morisaki, K. *et al.* : *Org. Lett.*, **19**, 5142 (2017).
- 21) Sasano, Y. *et al.* : *Org. Lett.*, **20**, 3053 (2018).
- 22) Sakai, T. *et al.* : *J. Org. Chem.*, **87**, 579 (2022).
- 23) Inai, M. *et al.* : *Eur. J. Org. Chem.*, e202200653 (2022).

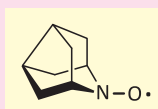
## バルク供給可能なアルコール酸化剤

### nor-AZADO

Wako

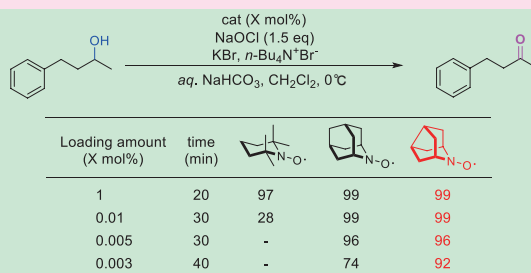
#### 特長

- 超高活性アルコール酸化触媒
- バルク対応可能
- 基質適応範囲が広く、高い二級アルコールの酸化が可能



#### データ

##### ● 極少量の触媒量での二級アルコールの酸化反応



コード No.	品名	容量	希望納入価格(円)
012-24981	nor-AZADO	100mg	5,400
016-24984		1g	14,000
012-24986		5g	47,000
010-24982		100g	照会

詳細は当社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→ニトロキシラジカル酸化剤→nor-AZADO

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0101-2498.html>



: 2~10°C保存 : 20°C保存 : 80°C保存 : 150°C保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

# 第1回 フロー合成の魅力 ～なぜフロー合成？～

静岡大学グリーン科学技術研究所 間瀬 暢之

## 「フロー合成の魅力 ～安全・高効率なグリーンものづくりへ～」シリーズ開始にあたって

一般の方が「お風呂？」と聞き間違えてしまうことがある「フロー（Flow）」ではあるが、実際に配管を用いたフロー合成をしたことがある読者はどれぐらいいるのだろうか？おそらく一握りの研究者だけであり、多くの読者にとってフラスコを用いたバッチ合成に親しみがあると思われる。本連載では、グリーンものづくりにおける基盤技術として注目されているフロー合成の魅力について、以下の4回に分けてご紹介する。本連載をきっかけに、ちょっとフロー合成を試してみようと思っただけだと幸いです。まずは、一緒にフロー合成をしませんか？

- 第1回：フロー合成の魅力 ～なぜフロー合成？～
- 第2回：フロー合成の基礎 ～要素技術と設計～
- 第3回：フロー合成の実践 ～学術・産業への応用～
- 第4回：フロー合成の未来 ～DXとの融合～

### ◆産業界・学术界において

フロー合成は、産業界において重要度の高い技術として、石油化学業界に多く取り入れられてきた。そのメリットとして、以下の点が挙げられる。

- ・高スケラビリティ：小規模実験から大規模生産への移行が容易
- ・インライン分析：生産プロセス中の生成物と不純物の直接測定・分析が可能
- ・高再現性・製品品質：一貫して維持・向上可能
- ・モジュラー設計：プロセス構成要素を容易に追加・変更可能
- ・オートメーション技術：生産プロセスの自動化・効率化
- ・安全性技術：事故リスクを低減し、安全なプロセス運用を実現
- ・廃棄物低減技術：生産プロセスから生じる廃棄物量を最小限化
- ・高熱交換・高エネルギー使用効率：コスト削減と環境負荷低減

このようなプロセスインテンシフィケーション技術<sup>1)</sup>により、設備を最大限活用し、生産量を効率的に増加し、生産プロセスの効率性向上が図られてきた。

また、製造業の現場では品質、コスト、納期、環境といった様々な指標による管理が必要だが、「安全」が何よりも優先される。「リスク＝有害性（毒性）の強さ×暴露量」であることから、有害性が暴露量の両方、または、どちらかをゼロにすることが望ましい（図1左）。しかし、どんな物質も多量に摂取すれば致死量に達するこ

とから、有害性をゼロにしたものづくりは不可能であり、使用量を減らすか、低毒性の物質を使うことが推奨される。一方、暴露量は保護具の使用や使用領域の分離、毒性物質の封じ込めにより最小限にすることができる。したがって、限られた空間で物質を取り扱うフロー合成手法は従事者の安全を確保するとともに、環境への物質漏洩へのリスク低減にもつながる。災害が起きたときのコストや信用を考慮すると、安全に対して事前に十分な経費をかけておくことが重要であり、フロー合成手法に対して投資する価値は高いと考えられる。一方、学术界においても「安全」が最優先であることは変わらない。したがって、フロー合成手法を学术界にも率先して取り入れることが望まれる。

### ◆グリーンものづくりにおいて

グリーンものづくり（Green

Manufacturing (GM))とは、製品や材料の設計、製造、使用、廃棄に伴う廃棄物削減・排除することを目的とした概念であり、グリーンサステナブルケミストリー（Green Sustainable Chemistry (GSC))が提唱された1990年代から広まってきた<sup>2)</sup>。GMを達成する上で鍵となるのが、資源やエネルギーの使用量が少なく、環境汚染の発生が少ない生産技術や生産工程を採用することである<sup>3)</sup>。また、GMの基準には「3つの（できる限りの）ゼロ」、つまり潜在的な安全問題のゼロ、オペレーターやユーザーの健康への脅威のゼロ、環境汚染・廃棄物リサイクル・廃棄物処理のゼロが含まれる。

さらに、2015年には持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals (SDGs))が国連で採択され、2030年までに世界をより持続可能な方向に導くための17の目標と169のターゲットから構成される国際的な開発目

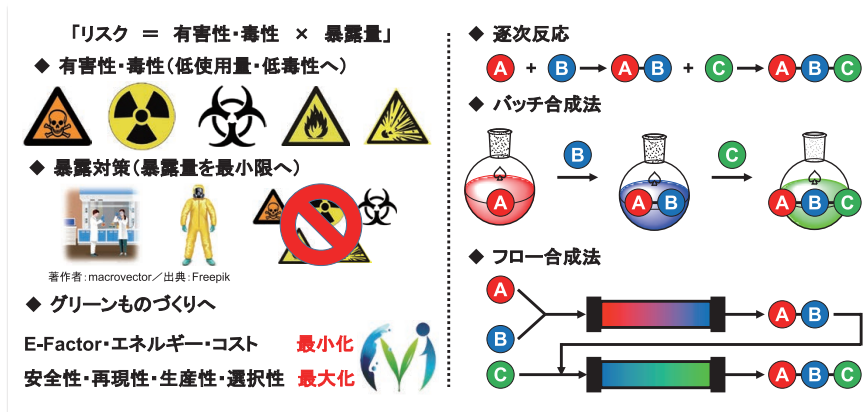


図1. 安全と経済性を追究するグリーンものづくり（左）と空間で時間を制御するフロー合成法（右）





標が制定された。SDGsが普遍的なことであることから、日本では産官学が一体となって取り組んでおり、ものづくりの基盤となる技術革新が求められている。フロー合成は、ものづくりにおける従事者や環境への影響を軽減しながら、高品質な製品を製造できることから<sup>4)</sup>、E-Factor・エネルギー・コストを最小化し、安全性・再現性・生産性・選択性を最大化する次世代型グリーンものづくりへの貢献度が高い技術になりうる(図1左)。このように、フロー合成手法は産業界・学術界において不可欠な技術である。では、なぜ、フロー合成を実際に実施した読者が少ないのだろうか？汎用的なバッチ合成と比較しながら考えてみる。

#### ◆バッチ合成とフロー合成の違い

研究テーマを考えたり、技術開発をしたりする際、これまでの方法の問題を精査し、課題として落とし込み、仮定・実験・実証・考察を繰り返して結論に導く。そのため、問題vs解決の図式になることが多いが、多くの場合、これまでできたことと、これからできることは相補的であることが多い。ここでは、バッチ合成のメリットを考え、それがフロー合成においても実現できれば、フロー合成の一般化が加速すると考えられる。

まず、バッチ合成はケーキを焼くようなものだと想像すると理解しやすい。つまり、大きなボウルの中へ、すべての原料を投入して、混ぜ合わせ、調理する。全ての工程は一つの容器の中で行われ、焼き具合を確認しながらケーキが出来上がるのを待つ。そして、いくつも作りたいときは、同じ大きさのボウルを用意すればよいし、大きなケーキを作りたいときは、大きなボウルを使えばよい。また、ケーキを作り終えたら、ボウルを洗って再利用できる。このように、バッチ合成は、セットアップや反応のモニタリングが容易であり、様々な反応への適応性が

高い。また、多相系反応への適応性も高く、均一系だけでなく、不均一系反応も容易である。さらに、フラスコの口から、基質や試薬を順次投入することにより、複雑な工程を排除した逐次ワンポット反応も実施できる(図1右)。

一方、フロー合成はベルトコンベアや組み立てラインのようなものである。原料や試薬は配管の中を移動し、閉ざされた空間で互いに出会って、滞留時間に従い反応が推移する。この方法では、混合物は常に動いており、最終製品はラインの最後に出てくるので、いつでもケーキを食べられる(図1右)。しかも、配管内の空間制御により焼き時間を自在に操ることができることから、嗜好に合わせた焼き具合を連続的に調整しやすい。しかし、狭い空間に粘性のある液体を流通することは、圧力損失が生じる。したがって、試液の送液にポンプや圧縮気体が必要となり、装置が複雑化する。また、狭い空間であることから、固体や高粘性液体による閉塞を避けては通れない。このようなセットアップの複雑さがバッチ合成法のように解決され、様々な反応に適用できれば、フロー合成法がより身近な存在となり、グリーンものづくりに対する技術革新が加速する。

#### ◆フロー合成の歴史と立ち位置

連続生産という概念は、産業革命の初期である18世紀末から19世紀初頭に遡ることができる。そして、1913年12月1日、自動車の組み立てラインで初めて連続生産が導入されたのはフォード社であった<sup>5)</sup>。同年の9月9日には、化学の世界でも、BASF社がドイツのオッパウに建設したハーバー・ボッシュ法による商業用アンモニアプラントが稼働し<sup>6)</sup>、生産能力は1日あたり30トンであった。工程の合理化と自動化により、製品の生産がより迅速、かつミスが少なくなり、産業革命以降の

製品需要に対応できるようになった。そして、大規模な連続生産が石油化学産業にも戦後に展開されたのは言うまでもない。

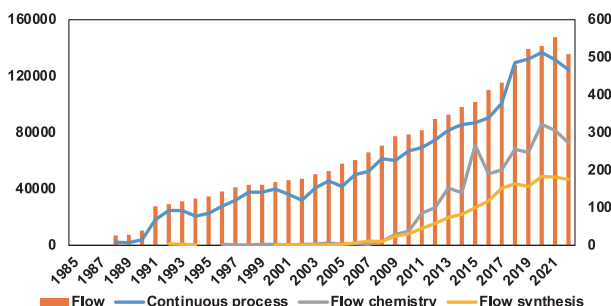
バルクケミカルズ合成の連続化が進展したのに対し、ファインケミカルズの連続合成は後れを取ってきた。その主な理由は以下のとおりである。

1. 多段階合成：各ステップに対応した複雑な工程が必要
2. 多変数最適化：反応条件や運転条件などの最適化に時間と資源が必要
3. 選択性と特異性：制御された位置・立体・化学選択性、究極的には特異性が必要
4. 経済的実現性：収率、選択性、反応時間、製造コストなどのトレードオフのバランス最適化が必要

しかし、すべてのファインケミカルズにおいて年産数万トンが必要になるわけではなく、付加価値が高く、高機能な場合、kgオーダーの生産量で十分な場合もある。また、狭い空間で反応時間を制御するフロー化学は、熱や物質の移動も高効率になることから、バッチ合成ではできなかった化学(例えばフラッシュケミストリー)を発展する可能性がある。このような背景からマイクロチャンネルやマイクロリアクターを用いたマイクロフロー合成が1990年代から注目され始めた。マイクロフロー合成では、温度、圧力、混合などの反応条件を精密に制御できるため、従来のバッチ合成法に比べて、反応の高速化、高収率化、副生成物の低減が期待できる。また、微細加工技術の急速な発展により、複雑な形状や表面の化学的性質が調整されたマイクロリアクターが製造できるようになったことも要因の一つである。これにより、従来のフロー反応器では困難であった危険反応、多段階反応、短寿命活性種反応を実験室からパイロットスケールで実施できるようになってきた。このように、より効率的な合成方



Web of Scienceにおける「フロー」のレコード数



受託合成における連続合成実施例

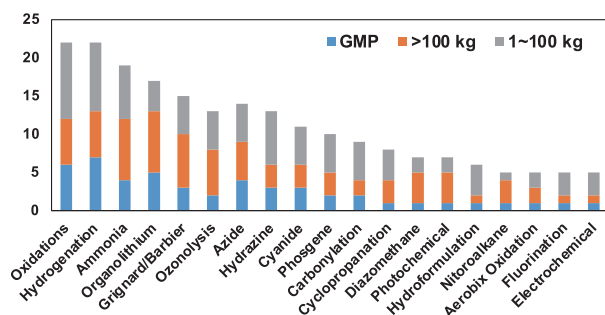


図2. フロー合成の歴史と立ち位置

法への要求、微細加工技術の進歩、そして持続可能性への関心の高まりが、1990年代以降におけるマイクロフロー合成の隆盛につながった。

科学分野での「フロー」をweb of scienceで概観すると(図2左)、1980年代に学術雑誌に散見されるようになり、マイクロフロー化学の発展とともに1990年代から急伸し、マイクロチャンネルやラボオンチップのフロー化学の出現により2000年代から増加の傾きが大きくなった。そして、2017年以降にさらに傾きが大きくなったが、これは、欧米の連続生産に対する国家戦略が影響していると考えられる。例えば、2018年5月にアメリカのホワイトハウスで発表された先進製造業におけるアメリカのリーダーシップのための4年ごとの戦略において<sup>7)</sup>、最初の目標「新しい製造技術の開発と移行」の項目「国内生産による医療品へのアクセス確保」で「低コスト、分散型製造」「組織・臓器のバイオファブリケーション」とともに「連続生産」が取り上げられている。現在の「バッチ中心」の製薬製造を、製品品質が一貫して維持されるシームレスに統合された連続ユニット操作の製造生産モデルに変える新しいアプローチを開発しましょう、と締めくくっている。さらに、2022年7月に発表された戦略でも、「連続生産」の重要性が引き続き述べられている<sup>8)</sup>。また、受託合成における連続合成の実施例も、多相系を

含む多種多様な反応において、数kgだけでなく100kg以上、さらにはGMP生産もされており<sup>9)</sup>、フロー合成はファインケミカルズ生産において欠かせないツールとなっている(図2右)。これらの報告から5年が経った現在、フロー合成の重要性は国内外で順調に

進展しており、多くの総説が出版されているので<sup>10)</sup>、ぜひご参照いただきたい。

◆フローケミストリーのヒッチハイク・ガイド  
先日開催された日本化学会春季年会

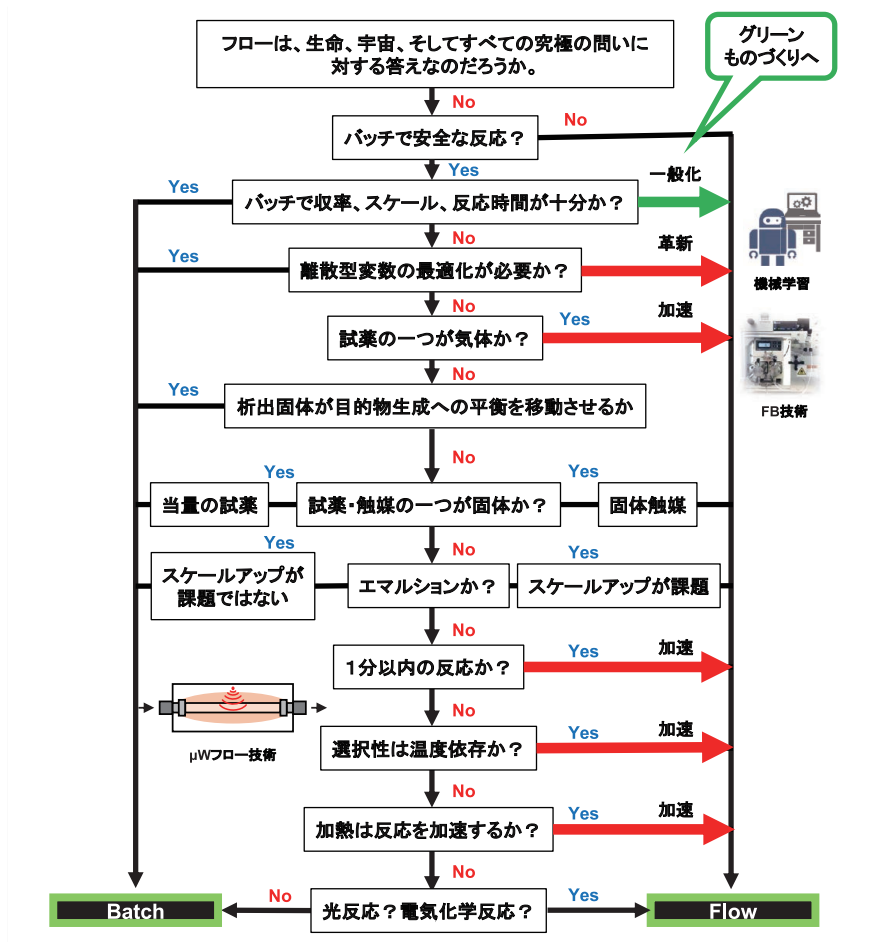


図3. フローケミストリーのヒッチハイク・ガイド





において、フローに関する報告は54件あった。昨年、一昨年も、それぞれ34件、40件であり、一定数の学生さんがフローに関わっている。しかし、多くの読者はバッチとフローのどちらを選択すればよいか、迷うのが実情だと思われる。そのような場合、ぜひ、図3を参照し、どちらが適切かを判断していただきたい<sup>11)</sup>。しかし、この図は2017年時点でのフロー技術をもとに製作されており、その後、新しいフロー技術が出てきている。例えば、光、電気、マイクロ波、ファインバブル(FB)、機械学習などのテクノロジーは、フロー反応の一般化を加速し、グ

リーンものづくりに貢献する技術として、今後の進展が見込まれる。

以上、フロー合成の魅力～なぜフロー合成？～について概観したが、遠い存在だったフロー合成を身近に感じてもらうだろうか？次回、実際にフロー合成を導入するために、フロー合成の基礎～要素技術と設計～についてご紹介する。お楽しみに。

【参考文献】

- 1) Steenweg, C. et al. : *Org. Process Res. Dev.*, **25** (11), 2525 (2021).
- 2) Handfield, R. B. et al. : *J. Oper. Manag.*, **15** (4), 293 (1997).
- 3) Sezen, B. et al. : *Proceedings of 9th International Strategic Management Conference*, **99**, 154 (2013).
- 4) Bennett, J. A. et al. : *Curr. Opin. Chem. Eng.*, **26**, 9 (2019).
- 5) Henry Ford and the Auto Assembly Line (<https://www.thoughtco.com/henry-ford-and-the-assembly-line-1779201>)
- 6) Pattabathula, V. et al. : *Chem. Eng. Prog.*, **112** (9), 69 (2016).
- 7) Strategy for American Leadership in Advanced Manufacturing (archives.gov)
- 8) National strategy for ADVANCED MANUFACTURING (whitehouse.gov)
- 9) McWilliams, J. C. et al. : *Org. Process Res. Dev.*, **22** (9), 1143 (2018).
- 10) Burange, A. S. et al. : *iScience*, **25** (3), 103892 (2022).
- 11) Plutschack, M. B. et al. : *Chem. Rev.*, **117** (18), 11796 (2017).

エステル合成用フロー触媒

Wako

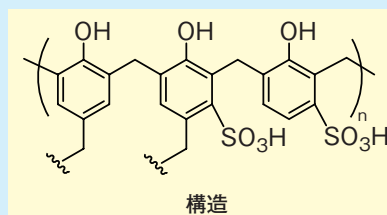
PAFR-II

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定化酸触媒です。フロー反応に用いることによって、種々のエステルを高い収率で合成することができます。フロー合成の研究・開発にぜひご利用下さい。

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
- 回収再利用可能
- フロー反応において高い収率でエステルが合成可能

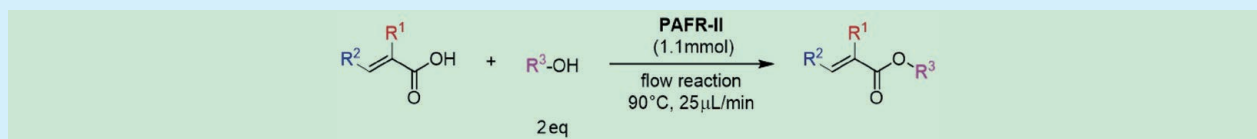
製品概要



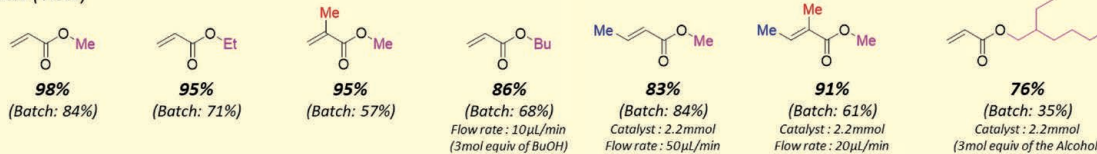
外観

データ

■ 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)



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	1 g	23,000
168-28973			5 g	80,000

\* 本品は理化学研究所の特許ライセンスに基づき、試験研究用として販売しています。商業用途での使用には理化学研究所の許諾が必要になります。



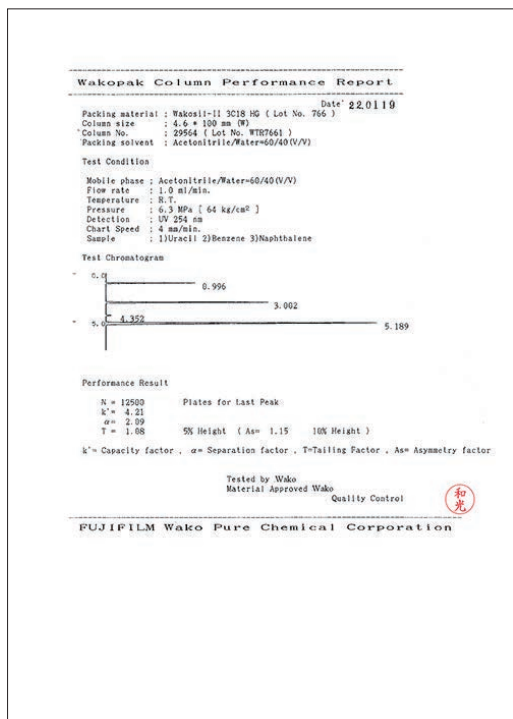
## HPLC用カラムWakopak®シリーズ 成績書仕様変更のご案内

Wako

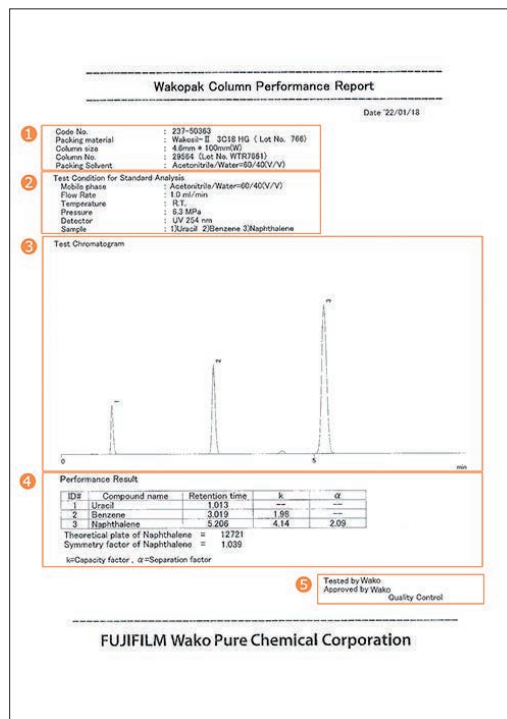
2023年7月よりHPLC用カラムWakopak®シリーズの成績書の仕様が新しくなります。具体的には製品試験結果のデザインを変更、記載の内容を日本薬局方に合わせた表現に変更しました。今後とも当社製品をご愛顧いただきますよう、お願い申し上げます。

### 成績書イメージ

#### 現行仕様



#### 新仕様



### 1 製品情報

対象製品の製品コード、充てん剤(充てん剤ロット番号)、カラムサイズ、カラム No.、製品出荷時の封入溶媒を記載しています。

### 2 当社製品試験条件

当社製品試験時の HPLC 条件 (溶離液、流速、カラム温度、カラム圧力、検出器、試験サンプル) を記載しています。

### 3 当社製品試験クロマトグラム

当社製品試験結果のクロマトグラムを掲載しています。

### 4 当社製品試験結果

当社製品試験結果 (検出時間、保持係数( $k$ )、分離係数( $\alpha$ )、理論段数( $N$ )、シンメトリー係数( $S$ )) を記載しています。

### 5 試験担当者・承認者

当社製品試験実施担当者と承認者を記載しています。

### ■ 変更点\*

- ・製品試験結果のデザインを変更。
- ・テーリング係数( $T$ ) (5% height) をシンメトリー係数( $S$ )に変更。
- ・アシンメトリー係数( $As$ ) (10% height) を削除。
- ・保持係数の記号を  $k'$  →  $k$  に変更。

\*一部変更点異なる製品もございます。

### ■ 変更時期

2023年7月

詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→分析→ニュース→HPLC用カラムWakopak®シリーズ 成績書仕様変更のご案内

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/news/037167.html>



## 医薬品製造用原料

### CertiPro シリーズ

Wako

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）等公定書記載品目他、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新製品

コード No.	品名	等級規格	容量	CAS RN <sup>®</sup>	エンドキシン
NEW 196-19165	チオ硫酸ナトリウム水和物「製造専用」	日本薬局方	500g	10102-17-7	10.0EU/g
NEW 192-19167			20kg		未満

#### CertiPro-L新製品

コード No.	品名	容量	CAS RN <sup>®</sup>	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
NEW 190-19185		500g		未満

## 2023年版カタログ配布中！

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、下記 URL、QR コードからもダウンロード可能です。

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



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 をご覧下さい。

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

## TLCのRf値を簡易検出！

### スマートフォンアプリ “Wako TLC Viewer”

「Wako TLC Viewer」は、合成反応の追跡、化合物の定性等に用いられるTLCのRf値をスマートフォンで撮影するだけで検出できる、当社製品専用のモバイルアプリです。撮影したTLC画像はアプリ内に保存できるため、膨大なTLC実験データを楽々管理することができます。

DLはこちらから！



こんなことはありませんか？



### Wako TLC Viewerの使い方



使用方法の詳細は当社 HP をご確認ください。

試薬事業トップ→分析→薄層クロマトグラフィー用製品→Wako TLC Viewer バナー

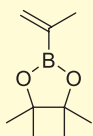
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/tlc/manuals.html>

## ほう素含有ポリマー合成に！

Wako

### イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル

ほう素含有ポリマーはユニークな物性と化学的特性を有していることから、バイオメディカル、ドラッグデリバリー、高機能材料などさまざまな分野に応用されています。イソプロペニルボロン酸ピナコールエステルは、ラジカル重合において他のボロン酸試薬と比較して反応点に安定なラジカルが発生するため、RAFT試薬を用いることによって分子量分布の制御されたほう素含有ポリマーが容易に合成できます<sup>1,2)</sup>。

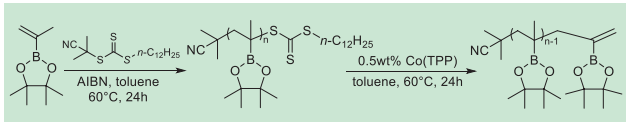


$C_6H_{17}BO_2=168.04$   
CAS RN® 126726-62-3

### 特長

- >98%の含量を保証
- RAFT重合でほう素含量ポリマーを容易に合成

### 反応例



### 【参考文献】

- 1) Nishikawa, T. and Ouchi, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 12435 (2019).
- 2) Kanazawa, T. et al.: *ACS. Macro Lett.*, **11**, 706. (2022).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
090-07461	2-Isopropenyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane	有機合成用	5g	18,000
098-07462	2-Isopropenyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane	有機合成用	25g	45,000

その他のほう素化合物試薬は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→反応剤→含ほう素化合物  
[https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/synthesis/reactant/boron\\_compounds\\_s2/index.html](https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/synthesis/reactant/boron_compounds_s2/index.html)

## バイオマテリアルの研究・開発に！

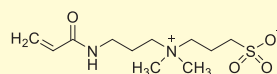
Wako

### 双性イオンモノマー

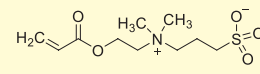
双性イオンモノマーは、カチオン部位とアニオン部位を同一分子内に有しているモノマーであり、これらのモノマーから合成されるポリマーは生体適合性の高い材料として注目を集めています<sup>1)</sup>。当社では、スルホベタインモノマーを中心に双性イオンモノマーを新たにラインアップしました。バイオマテリアルの研究・開発にぜひご利用下さい。

### 特長

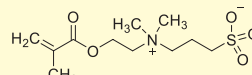
- 汎用性の高いスルホベタインモノマーを中心にラインアップ
- 高い水溶性



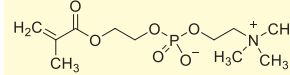
**1**  
 $C_{11}H_{22}N_2O_4S=278.37$   
CAS RN® 80293-60-3



**2**  
 $C_{10}H_{19}NO_5S=265.33$   
CAS RN® 88992-91-0



**3**  
 $C_{11}H_{21}NO_5S=279.35$   
CAS RN® 3637-26-1



**4**  
 $C_{11}H_{22}NO_6P=295.27$   
CAS RN® 67881-98-5

### 【参考文献】

- 1) Erfani, A. et al.: *Biomacromolecules*, **21**, 2557 (2020).

No.	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
NEW 1	018-28481	3-[(3-Acrylamidopropyl)-dimethylammonio]-propane-1-sulfonate	有機合成用	5g	18,000
	016-28482	3-[(3-Acrylamidopropyl)-dimethylammonio]-propane-1-sulfonate		25g	46,000
NEW 2	015-28491	3-[2-(Acryloyloxy)ethyl]-dimethylammonio]propane-1-sulfonate	有機合成用	5g	17,000
	013-28492	3-[2-(Acryloyloxy)ethyl]-dimethylammonio]propane-1-sulfonate		25g	61,000
NEW 3	137-19351	3-[2-(Methacryloyloxy)ethyl]dimethylammonio]propane-1-sulfonate	有機合成用	100g	13,000
	139-19355	3-[2-(Methacryloyloxy)ethyl]dimethylammonio]propane-1-sulfonate		500g	47,000
NEW 4	134-19361	2-(Methacryloyloxy)ethyl 2-(Trimethylammonio)-ethyl Phosphate	有機合成用	5g	17,500
	132-19362	2-(Methacryloyloxy)ethyl 2-(Trimethylammonio)-ethyl Phosphate		25g	66,500

その他のモノマーは当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→高分子合成→種類別モノマー

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

## 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しています。



カタログダウンロードはこちら→





## 品目追加

### 生薬試験用試薬

Wako

当社では、下記製品をはじめとする、日本薬局方で定められている生薬有効成分の確認試験、純度試験、定量試験などに使用される「局方生薬試験用」の試薬・試液を約100品目、「生薬試験用」の生薬成分、生薬標準品を約60品目、計約160品目を取揃えています。

#### ■ エレウテロシドB

本品は、日本薬局方 一般試験法 試薬・試液のエレウテロシドB、液体クロマトグラフィー用に適合しています。生薬「シゴカ」の確認試験にご使用いただけます。

#### ■ ヒペロシド

本品は、日本薬局方 一般試験法 試薬・試液の薄層クロマトグラフィー用ヒペロシドに適合しています。生薬「サンザシ」の確認試験にご使用いただけます。

#### ■ ムルベロシドA標準品

生薬ソウハクヒに含まれる有効成分です。

#### ■ レジブフォゲニン標準品

生薬センソに含まれる有効成分です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
054-09481	Eleutheroside B	局方生薬試験用 (液体クロマトグラフィー用)	10mg	37,000
086-10691	Hyperside	局方生薬試験用 (薄層クロマトグラフィー用)	20mg	39,000
136-19181	Mulberoside A Standard	生薬試験用	10mg	58,000
180-03611	Resibufogenin Standard	生薬試験用	20mg	50,000

詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→分析→医薬品品質試験・局方試験→生薬試験→生薬

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00683.html>

## 『生薬試験用試薬』カタログ

2022年版を配布中！

2020年度版に新製品情報を追加し、価格やTLC情報などを最新に更新しています。

ダウンロードはこちら

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/PG1239A1/download/lp/index.html>



## 追加品目のお知らせ

Wako

## ポジティブリスト関連農薬・動物用医薬品標準品

当社では、ポジティブリスト制度の対象となる農薬・動物用医薬品の標準品を取扱っています。

下記品目を新たに発売しました。

### 農薬標準品

- CPMF
- デルタメトリン標準品
- エチレンオキシド・2-クロロエタノール混合標準液 (各2mg/mL ジクロロメタン溶液)
- メトラフェノン標準品
- オキサゾスルフィル標準品

### 動物用医薬品標準品

- ガミスロマイシン標準品
- ハロフジノン標準品
- ツラスロマイシン標準品
- バルネムリン塩酸塩標準品
- バージニアマイシン

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
036-26061	CPMF	残留農薬試験用	200mg	85,000
043-23473	Deltamethrin Standard	残留農薬試験用	100mg	11,300
051-09511	Ethylene Oxide-2-Chloroethanol Mixture Standard Solution (each 2mg/mL Dichloromethane Solution)	食品分析用	1mL×5A	35,000
072-06841	Gamithromycin Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	16,000
089-10681	Halofuginone Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	30,000
139-19311	Metrafenone Standard	残留農薬試験用	100mg	16,000
151-03621	Oxazosulfil Standard	残留農薬試験用	50mg	30,000
201-21411	Tulathromycin A Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	照会
228-02461	Valnemulin Hydrochloride Standard	高速液体クロマトグラフ用	50mg	40,000
221-02451	Virginiamycin	高速液体クロマトグラフ用	100mg	30,000

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

試薬事業トップ→分析→残留農薬・動物用医薬品→農薬・動物用医薬品混合標準液検索パネル

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/search/pesticides.html>

NEW 専用の検索機能ができました!!

農薬・動物用医薬品混合標準液検索

成分名 CAS RN® から混合標準液を簡単 検索

## キラルアミノ酸の分析に！

Wako

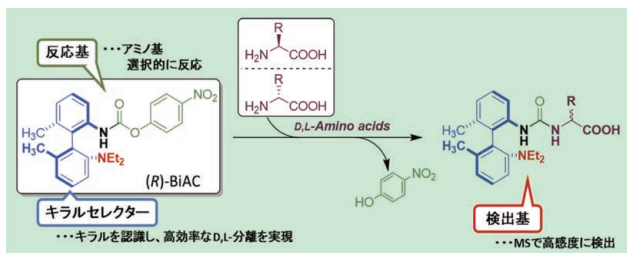
### (R)-BiAC

アミノ酸は生体内や天然に広く存在する化合物です。アミノ酸には鏡像異性体であるL-アミノ酸及びD-アミノ酸がありますがほとんどがL-アミノ酸として存在しています。近年微量に存在するD-アミノ酸について記憶・学習能力への関与等の機能が明らかにされ、L-アミノ酸と分離分析する重要性が高まっています。

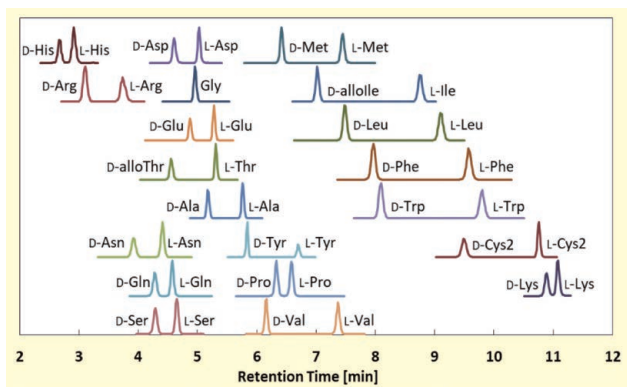
(R)-BiACは、D/L-アミノ酸をLC/MSで分析する際の誘導体化試薬です。(R)-BiACを用いることにより、キラルアミノ酸を高分解度・短時間(12分)かつ、専用機器を用いずに分析を行う事ができます。

### 使用例

#### ■ (R)-BiAC誘導体化によるLC/MS分析の概要<sup>1)</sup>



#### ■ (R)-BiAC誘導体化によるアミノ酸標品20種類の抽出クロマトグラム<sup>1)</sup>



### 【参考文献】

1) 唐川幸聖, 原田真志: 和光純薬時報, 87 (1), 5 (2019).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
025-19761	(R)-BiAC	F <sup>o</sup> アミノ酸分析用	5mg	20,000

詳細は当社 HP をご覧下さい。

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>

## より使いやすくなりました！

Wako

### ODS 固相抽出カラム

#### Presep<sup>®</sup> C18-II、Presep<sup>®</sup>-C C18-II

当社では、食品や環境中、医薬品の成分分析の前処理にご使用いただける各種充てん剤を充てんした固相抽出カラムをPresep<sup>®</sup>シリーズとして取揃えています。この度、さまざまな分野でご活用いただける汎用のC18(オクタデシルシリカゲル、ODS)固相抽出カラム、Presep<sup>®</sup> C18-IIへリニューアルしました。

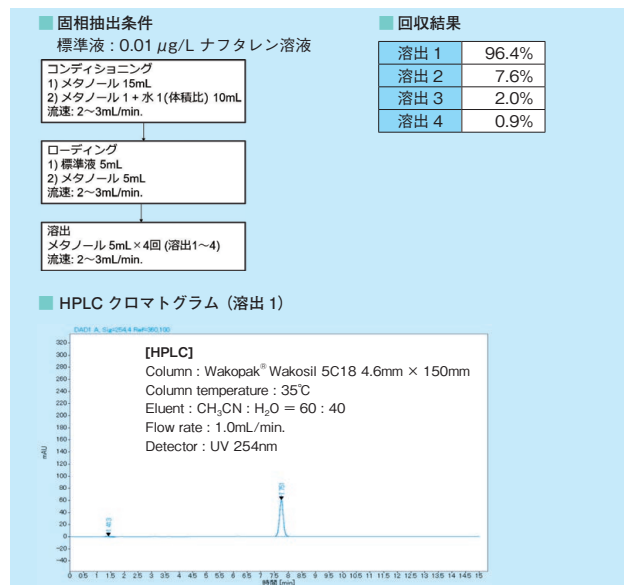
### リニューアル内容

#### シリカゲルを破砕状から球状に！

一般的に、球状シリカゲルは破砕状シリカゲルと比較して、分離能・再現性の向上が期待できるとされています。

### データ

#### Presep<sup>®</sup> C18(ODS)-IIを使用したナフタレンの添加回収試験



コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
292-36771	Presep <sup>®</sup> C18(ODS)-II(2g/15mL)*	試料前処理用	100本	130,000
299-36781	Presep <sup>®</sup> -C C18(ODS)-II*	試料前処理用	10個×5	29,000
296-36791	Presep <sup>®</sup> -C C18(ODS)-II(Short)*	試料前処理用	10個×5	27,500

\*「Presep<sup>®</sup>」は一端が開放型のシリンジタイプ、「Presep<sup>®</sup>-C」は両端閉鎖型のカートリッジタイプです。

詳細は当社 HP をご覧下さい。

試薬事業トップ→分析→固相抽出→固相抽出用カラム・関連製品→固相抽出 Presep<sup>®</sup> シリーズ→一般固相抽出カラム(アルミナ、C18、シリカゲル、けいそう土、フロリジル、ポリアミド、NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01226.html>

## 広い溶菌スペクトル！

### アクロモペプチダーゼ<sup>®</sup>, 精製品, 溶菌酵素(TBL-1)

Wako

アクロモペプチダーゼ<sup>®</sup>は、*Lysobacter enzymogenes*由来の溶菌酵素です。

溶菌酵素として一般的に使用されるのは細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンを加水分解するリゾチームですが、黄色ブドウ球菌など一部のバクテリアでは、リゾチームの溶菌作用に耐性を持つものも存在し、プラスミド抽出は困難とされていました。アクロモペプチダーゼはリゾチームより広い溶菌スペクトルを有するほか、溶菌力が強く、広範囲の細菌を溶解します。

この度、既存品 (015-09951) の包装単位をリニューアルしました。

### リニューアル内容

#### ■包装単位を変更

既存品：100,000U/本 本品：8mg (019-28531)、10mg (015-28533)

※1 既存品と本品の活性の同等性について

既存品 (015-09951) のアクロモペプチダーゼ 1U は、本品 (019-28531 / 015-28533) の約2U に相当します。

### データ

#### ■溶菌スペクトル

微生物	溶菌活性*	
	アクロモペプチダーゼ <sup>®</sup> (300U/mL)	卵白リゾチーム (1,000U/mL)
<i>Micrococcus caseolyticus</i>	+++	—
<i>Micrococcus luteus</i>	+++	—
<i>Pediococcus acidilactici</i>	+++	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	±
<i>Microbacterium arborescens</i>	++	+
<i>Bacillus alvei</i>	+++	±
<i>Clostridium acetobutylicum</i>	+++	—
<i>Brevibacterium leucinophagum</i>	+	±
<i>Lactobacillus sake</i>	+++	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	±
<i>Leuconostoc dextranicum</i>	++	±
<i>Achromobacter liquidum</i>	+	—
<i>Nocardioides simplex</i>	+	+
<i>Beijerincka indica</i>	+	±
<i>Micobacterium diernhoferi</i>	±	±
<i>Kurthia zopfii</i>	++	+

\* 600nm における各微生物懸濁液の吸光度の減少により算出した。  
+++； > 80% 減少 (10 分以内)、++； > 80% 減少 (60 分以内)、+； 80-40% 減少 (60 分以内)、±； 40-10% 減少 (60 分以内)、—； 10-0% 減少 (60 分以内)

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
019-28531	Achromopeptidase <sup>®</sup> , Purified, Lytic Enzyme (TBL-1)	生化学用	8mg	照会
015-28533			10mg	35,500

詳細は当社HPをご覧ください。

ライフサイエンス→タンパク質実験→プロテアーゼ→アクロモペプチダーゼ<sup>®</sup>

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/01220.html>



## リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>の活性測定に

### N<sup>α</sup>-ベンゾイル-DL-リシン-p-ニトロアニリド臭化水素酸塩

Wako

本品はリシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>活性測定時の基質として用いられます。リシルエンドペプチダーゼの基質溶液としてご使用下さい。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
024-19731	N <sup>α</sup> -Benzoyl-DL-lysine-p-nitroanilide Hydrobromide	生化学用	100mg	38,000

詳細は当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0102-1973.html>



### 関連製品

#### リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup> (Lys-C)

リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>は、リシンのカルボキシル基側のペプチド結合を極めて特異的に切断するセリンプロテアーゼです。この優れた特異性を利用して、タンパク質の一次構造解析のためのペプチド鎖の断片化や、ペプチドマッピングなどに利用されています。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
121-05063	Lysyl Endopeptidase <sup>®</sup> , Mass Spectrometry Grade	プロテオーム研究用	20μg	20,000
125-05061	(Lys-C)		20μg×5	75,000

リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>に関する詳細は当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00877.html>

試薬事業トップ→ライフサイエンス→タンパク質実験→抗体標識/改変試薬→リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00877.html>



#### トリプシン

リシルエンドペプチダーゼ<sup>®</sup>と併用することにより、リシン残基における切断の確実性が増し、MS解析を行ったとき得られるペプチド数が増加します。

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
202-15951	Trypsin, from Porcine Pancreas, Mass Spectrometry Grade	プロテオーム研究用	20μg×5	17,900



## GGT 阻害剤

### GGsTop™

Wako

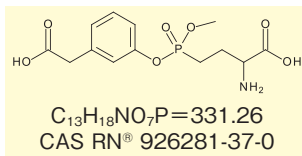
GGT ( $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ)は、グルタチオン ( $\gamma$ -Glu-Cys-Gly) のGluとCys-Glyの間の $\gamma$ -グルタミル結合を加水分解する細胞膜結合型酵素です。グルタチオン代謝の鍵酵素であるとともに細胞内のグルタチオンレベルに影響を与え、心血管疾患、2型糖尿病、がん細胞の抗がん剤耐性などといった多くの疾患への関与が示唆されています。

GGsTop™は、特異性の高いGGT阻害剤です。従来よりGGT阻害剤として用いられているアシビシン (AT-125)は、GGT以外にグルタミンアミドトランスフェラーゼ (GAファミリー)も阻害しますが、本品はGAファミリーに対する阻害活性を示さず、GGTに高い特異性を示します。コラーゲン、エラスチンの産生促進作用も報告されており、化粧品分野にも応用されています。

この度、*in vivo*研究に使いやすい100mg包装品を新たに包装追加しました。GGT関連の研究にぜひご活用下さい。

### 特長

- GGT特異性が高い
- ヒトGGTに対する阻害活性が高い
- 毒性が低い
- 化学的に安定



### データ

#### ヒト及び大腸菌に対する阻害活性

	$k_{on}$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	
	ヒト	<i>E. coli</i>
GGsTop™	51	170
アシビシン	0.40	4,200

$k_{on}$ : 酵素阻害 (失活) の二次反応速度定数

GGsTop™はヒト由来GGTに対してアシビシンの約100倍の阻害活性を示します。

#### 【参考文献】

- 1) Han, L. *et al.*: *Biochemistry*, **46**, 1432 (2007).
- 2) Yamamoto, S. *et al.*: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **339**, 945 (2011).
- 3) Joyce-Brady, M. and Hiratake, J.: *Current Enzyme Inhibition*, **7**, 71 (2011).
- 4) 湯浅 (小島) 明子 他: 日本化粧品学会誌, **36** (2), 93 (2012).
- 5) Kubota, R. *et al.*: *Br. J. Pharmacol.*, **177**, 5195 (2020).
- 6) Ichikawa, S. *et al.*: *Int. J. Oral-Med. Sci.*, **18** (3) (4), 183 (2020).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
075-05471	GGsTop™	E° 細胞生物学用	10mg	22,000
071-05473			100mg	照会

新発売

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、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

## お得なキャンペーン情報!

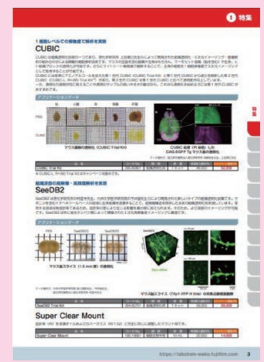
Wako

### ライフサイエンス試薬 アカデミックキャンペーン

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6月19日(月) ~ 8月31日(木)



キャンペーンパンフレットは当社HPでもご覧いただけます。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/news/037429.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。

冊子が必要な方は当社担当営業もしくは販売代理店へご依頼下さい。



Exosome Research Product Ver.4



核酸抽出・精製試薬カタログ (第3版)



ミクログリア研究試薬カタログ



うつ病研究試薬カタログ



ELISA A to Z

カタログは当社HP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/catalog/index.html>



## バイオ医薬品の残留 DNA 検査に

QCdetect™ 残留 DNA 検出キット, CHO 細胞用

Wako

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

### 特長

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

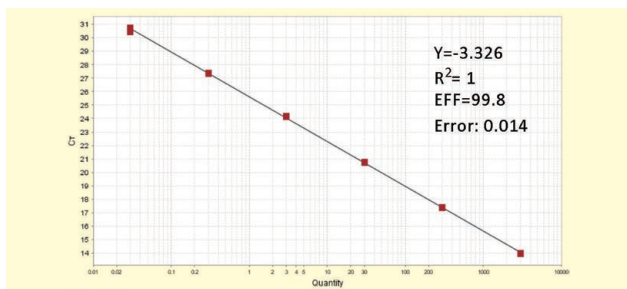
### キット内容

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

### データ

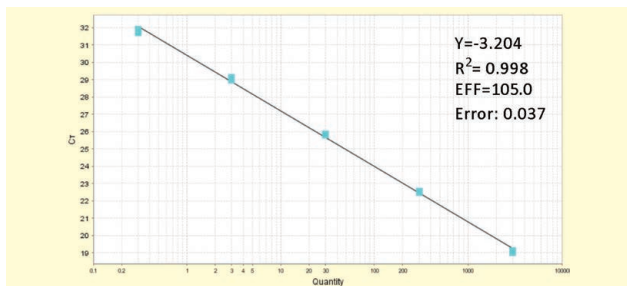
#### ■ 検量線 (例)

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

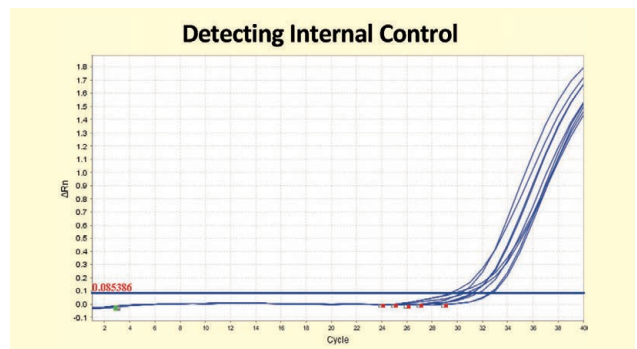
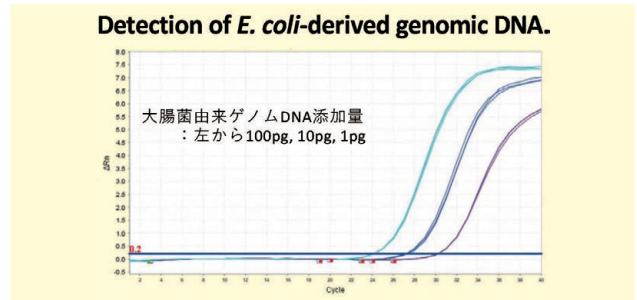
QCdetect™ 残留DNA検出キット, 大腸菌用



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

#### ■ DNA Extractor® Kitとの併用

大腸菌由来ゲノムDNA検出例 / QCdetect™ 残留DNA検出キット, 大腸菌用



DNA 添加量	0.1ng/mL	1ng/mL	10ng/mL
検出系 (PCR 反応) への DNA 添加量	1pg	10pg	100pg
回収率 (平均)	96.9%	85.7%	86.9%
SD	0.013	0.67	1.4
CV%	1.3%	7.8%	1.6%

75mg/mLヒト血漿由来γ-グロブリンを含むサンプルに0.1、1、10ng/mL大腸菌ゲノムDNAを添加し、DNA Extractor® KitでDNAを抽出した。次に、得られたDNAを本キットで定量し、添加回収率を求めた。高濃度のタンパク質を含むサンプルにおいても、高い回収率で大腸菌ゲノムDNAを回収できた。

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 [E]	遺伝子研究用	100回用	130,000
290-85301	QCdetect™ Residual DNA Detection Kit for <i>E. coli</i> [E]	遺伝子研究用	100回用	130,000

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→ライフサイエンス→バイオ医薬→品質管理・検査用試薬(バイオ医薬)→残留

DNA検査：抽出・検出

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03027.html>

インハウスセミナー実施中！  
お申し込みはこちらから→



### 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 [E][F]	遺伝子研究用	50回用	21,000

[E]…2～10℃保存 [F]…20℃保存 [G]…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、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

## 精神・神経疾患の研究に！

Wako

### Mature BDNF ELISA キットワコー、高感度品

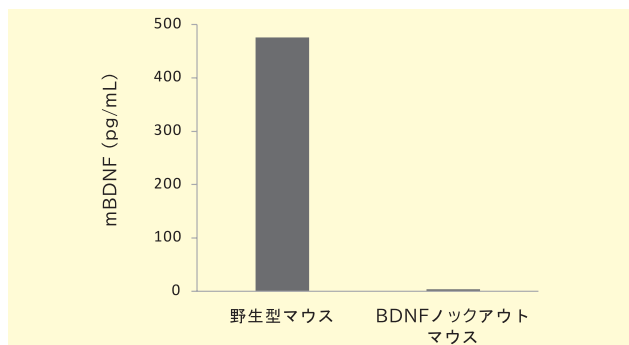
BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor、脳由来神経栄養因子) は、NGFファミリーに属する神経栄養因子のひとつで、神経発生、神経保護作用、シナプス形成などに関与し、うつ病や自閉症をはじめとした精神神経マーカー候補と考えられています。BDNFには前駆体である proBDNFが存在し、proBDNFはプロセッシングを受けることで成熟したmBDNF (mature BDNF) となります。

本品は、検体中のmBDNF濃度を特異的に測定可能なELISAキットです。発光検出系を用いることで既存品(コードNo. 296-83201 Mature BDNF ELISAキットワコー)の約35倍の感度を実現し、従来検出が難しかったヒト唾液中やマウス血中の微量なmBDNFを測定可能です。

### 性能

品名	本品 (Mature BDNF ELISA キットワコー、高感度品)	既存品 (Mature BDNF ELISA キットワコー)
コードNo.	290-85801	296-83201
測定対象	mBDNF	
検体	ヒト血清・血漿・唾液、マウス血清・血漿・脳破砕液、ラット血清・血漿	ヒト血清、ヒト血漿
検量線範囲	0.116 ~ 50pg/mL	4.1 ~ 1,000pg/mL
必要検体量	13 μL (4倍希釈時)	血清: 10 μL (10倍希釈時) 血漿: 5 μL (20倍希釈時)
proBDNFとの交差性	ヒト 1.3% マウス 0.328%	ヒト約 10%
測定時間	約 4 時間	
測定原理	サンドイッチ法	
検出法	発光系	発色系

### データ



mBDNF への特異性を確認するため、本キットで野生型マウス及び mBDNF ノックアウトマウスの脳破砕液中の mBDNF を測定した。mBDNF ノックアウトマウスでは非常に低い測定値となり、mBDNF に対する特異性が確認された。

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

## 精神・神経疾患の研究に！

Wako

### カフェイン ELISA キットワコー

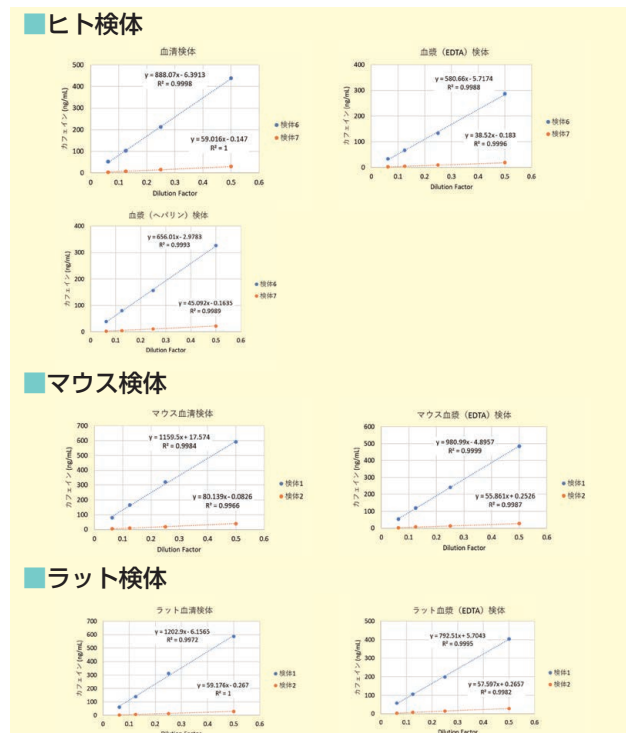
カフェインはアルカロイドの一種であり、コーヒー豆や茶葉に含まれることで知られています。中枢神経興奮作用を持つほか、運動中枢や延髄呼吸中枢を刺激し、血管収縮作用、強心作用、利尿作用、胃液の分泌促進作用も示すため、認知症やパーキンソン病、片頭痛や狭心症などのさまざまな疾患との関連が報告されています。

本品は、ヒト、マウス、ラット血液中のカフェインを測定できるELISAキットです。

### 性能

測定対象	カフェイン
検体	ヒト血清・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 μL (2倍希釈, 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

### データ



ヒト、マウス及びラット検体のいずれも良好な希釈直線性を示した。

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

Ⓔ…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、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。



## 再生医療等製品材料適格性確認書取得 「ゼノフリー」凍結細胞保存液



### iStock

株式会社GCリンフォテックのiStockは、血清及びヒト以外の動物由来成分不含の細胞凍結保存液であり、ヒトのES/iPS細胞、免疫細胞、間葉系幹細胞（MSC）及びヒト末梢血単核球（PBMC）の保存に適しています。

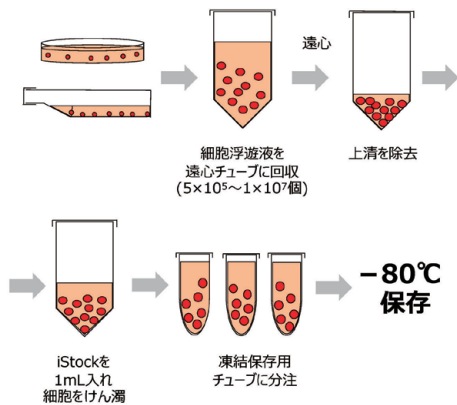
また、iStockは長期安定性を確保しており、回収した細胞は本品にて懸濁後、ディープフリーザーにて簡便に急速冷凍し長期保存することが可能です。12時間程度-80℃で凍結した後に、液体窒素保存することも可能です。

### 特長

- 血清及びヒト以外の動物由来成分不含
- プログラムフリーザー不要
- 保存液の調製が不要
- -80℃で急速かつ長期保存可能
- 冷蔵保存で3年間使用可能
- 再生医療等製品材料適格性確認書取得済

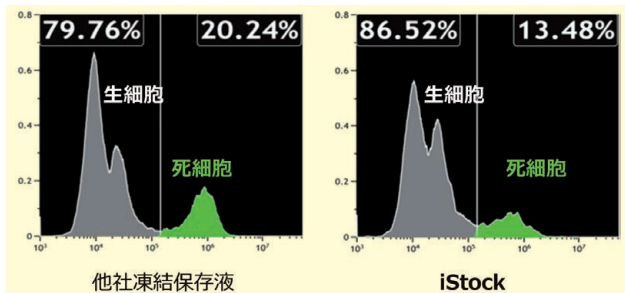


### 使用方法



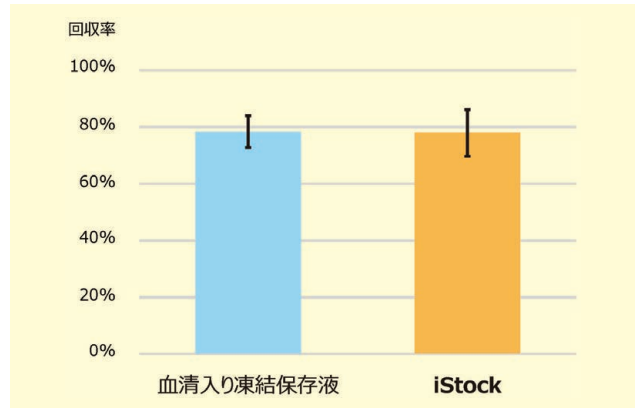
### データ

#### ヒト末梢血単核球(PBMC)を用いた生細胞/死細胞比率



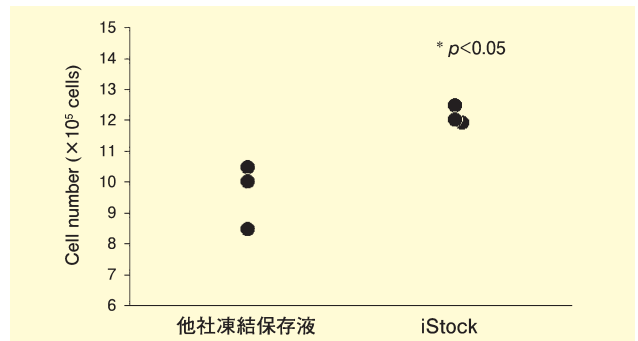
PBMCを他社凍結保存液及び、iStockを用いて保存した。生存率染色キット（Zombie Green）を用いて生細胞と死細胞の比率を計測したところ、iStockの方が死細胞の割合が低かった。

#### ヒト末梢血単核球（PBMC）の回収率



インフォームドコンセントが得られた健康人9名の血液よりPBMCを分離し、OKT3抗体固相化フラスコとGCリンフォテック社リンパ球培養液を用いて4日間培養した。血清入り凍結保存液とiStockを用いて、増殖した細胞を $1.5 \times 10^7$  cells/mLに調製し、緩慢凍結法により-80℃で凍結した。翌日液体窒素タンクに移し、7日間保存したのち、解凍して回収率を比較したところ、iStockは血清入り凍結保存液と同等の回収率を示した。（回収率 = 解凍後細胞数 / 凍結前細胞数 × 100%）

#### ヒトiPS細胞の解凍後の増殖率



ヒトiPS細胞を $3 \times 10^5$  cells/tubeで凍結し（n=3）、液体窒素で保存した。解凍後、培養容器に播種し、3日後に細胞数を測定したところ、ヒトiPS細胞の解凍後の増殖は、iStockが他社品よりも有意に良好だった。

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
381-19453	iS-20	iStock	20mL	5,500
385-19451	iS-120		120mL	17,500

製品詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→ライフサイエンス→再生医療→細胞保存液（再生医療）→GCリンフォテック iStock

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03030.html>



### 関連製品

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)
302-14681	CS-02-001	BAMBANKER®	120mL	12,800
306-14684	CS-04-001		20mL×5	12,000
306-95921	CS-06-001	BAMBANKER® Direct	20mL	4,900

Ref...2~10℃保存 F...-20℃保存 S...-80℃保存 IS...-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、2023年7月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

## ジャン・バティスト・ペラン (1870.9.30~1942.4.17)

千葉大学名誉教授 根矢 三郎

### 1. はじめに

身のまわりにある物質が原子や分子からできていることは誰もが知っている。学校や大学で習う理科や化学、物理学の教科書には原子や分子の姿が描かれている。物質が微粒子からなるとの考えは、古代ギリシャの哲学者デモクリトスが紀元前400年頃にすでに唱えていた。しかし、デモクリトスの考えはあくまでも哲学的思索の産物で物質の根拠とはかけ離れていた。自然科学に基づく物質観が芽生えたのはそれから2200年以上の時間を経て、ようやく19世紀頃になってからである(文献1)。

イギリス人科学者J.ドルトン(1767-1844)は1808年に「化学哲学の新体系」を発表し、微細粒子の存在を示唆する化学的原子説を発表した。ところが、発表当時の化学者のほとんどはドルトンの原子説を信じていなかった。一方、物理学の世界では、あのA.アインシュタイン(1879-1955)が液体中の微粒子が揺らぐとするブラウン運動の解析論文を1905年に発表し、原子の存在を理論的に示唆していた。やがて1908年になるとブラウン運動の理論が実験的に確かめられ、物質が原子や分子からできていることが実証された。それを行った偉才こそ、フランス人物理学者ジャン・バティスト・ペラン(Jean Baptiste Perrin)である(図1)。彼は近代原子論の確立に貢献したとして1926年のノーベル物理学賞に輝いた。原子や分子の存在が実証された今日でも、彼の思索や生き様は、化学や物理学、医薬学を修めた今の私たちを魅了して止まない。いざ、ペランの業績と生涯に光を当ててみよう。

### 2. 生い立ちと研究の初期

フランスの首都パリから約200km北東部の街リールでペランは1870年に生まれた。父は陸軍将校で、1870-1871年に起きたプロイセン=フランス戦争

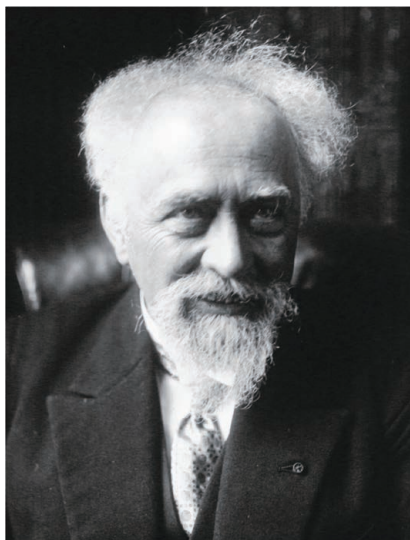


図1. ジャン・バティスト・ペラン(参考文献2より)

で負傷して亡くなった。未亡人となった母親により姉妹2人とともにペランは育てられた。彼はやがてパリのエコール・ノルマルで学び、1894-1897年に物理学科の助手となった。この学校は大学以上に相当する国立高等教育機関で、教育フランス革命(1789-1799年)時に創設された少数精鋭の学校である。ペランはここで陰極線とX線の研究を行い博士論文の基礎となる研究を行った。当時、真空管内のカソード(陰極)から出る陰極線(電子の流れ)の正体について意見が分かれ、粒子か波動かは不明だった。ペランは1895年に大きな陰極線放電管を用いて問題解決を試みた。放電管が陰極線を出すと放電管内の狭い開口部を通り、内壁に当たり蛍光が検出された。内壁の近傍で電圧を計ると電位計がわずかに負電荷を示した。さらに、ペランは磁場で偏向させた陰極線をすぐ近くの電位計に当てたところ、電位計は明瞭な負電荷を記録した。彼の実験は単純かつ明快に、陰極線が負電荷を運び、波ではなく粒子の流れであることを決定づけた。この結果は、後にイギリス人物理学者J.J.トムソン(1892-1975)が、原子が負に帯電した粒子(=電子)を含

むことを証明する基礎となった。

1897年に彼はアンリエット・デュポルタル嬢と結婚して、娘アリーン(1889-1991)と息子フランシス(1901-1992)をもうけた。アリーンは成長して画家になり、フランシスは1951-1970年の間、フランス原子力委員会の委員長を務める核物理学者になった。1897年にペランはエコール・ノルマルで博士号を取得した後、そこで物理化学を教え始め、1910-1940年の期間にはソルボンヌ大学で教授を務めた。彼はソルボンヌ大学での研究初期から原子の研究を始めた。

原子論は19世紀後半に受け入れられ始めたものの、一部の化学者たちは、原子や分子が実在するのではなく、化学反応の結果を説明する数学的概念にすぎないと考えていた。彼らにとって原子や分子は証明できない存在だった。20世紀初頭に、物質が不連続で本質的には原子や分子であることを証明することは、物理学に残された大きな課題であった。

### 3. ブラウン運動

ペランは原子論への興味から、やがて浸透、イオン輸送、結晶化等の関連トピックスを研究するようになった。その中でも、物質の原子的性質発見の



図2. ロバート・ブラウン(参考文献3より)



糸口となったのがコロイド（肉眼では見えない分散した超微粒子の集合体）だった。イギリス人植物学者のR.ブラウン（1773-1858）（図2）は1827年に、水中に浮遊する花粉が破れてそこから出てくる微細粒子が、生き物のように絶えず動くブラウン運動を報告した。ブラウンは当初、この運動に生命力が関連すると考えたが、実態は不明だった。ブラウンが観察したのは、花粉自体ではなく、水を吸った花粉が破れて出る超微細粒子（=分散質）だったことに注意しよう。花粉そのものは大きすぎてブラウン運動をしない。1905年にアインシュタインがブラウン運動を理論解析し、不規則に熱運動する水分子が分散質に衝突するとしてブラウン運動を定式化した。アインシュタインの数式は簡潔で美しいものの、理論を実証して人びとを納得させるには実験的裏づけが必要だった。ペランはアインシュタインの実証実験に着手した。ブラウン運動を記述するアインシュタインの方程式によれば、分散質が浮遊状態でその位置を保つには、水分子の大きさと運動が関与するとされていた。ペランは分散質と液体水分子の両方が、気体分子と同様に熱運動するとした。

ペランはブラウン運動の実験的証明に取りかかったものの、それはとても手間取る作業だった。ペランが準備した試料は、集めにくい花粉の関連物質ではなく、東南アジア産樹木、藤黄（とうおう）の樹脂から得られる非水溶性の黄色顔料（ガンボージ）だった。原料1kgを水に分散させ、粒径を揃えるために数か月かけて遠心分離を繰り返し、粒径が1.1 $\mu\text{m}$ の微粒子0.2gほどをようやく手に入れた。ガンボージ微粒子（分散質）を水中に懸濁させて顕微鏡で観察した。ペランが用いた顕微鏡は普通の光学顕微鏡とは違い、光学顕微鏡観察で使う可視光線の波長以下の小さな粒子でも観察できる特別な装置だった。これは限外顕微鏡とよ

ばれ、光反射ではなく光散乱を利用する顕微鏡で、今でも使われている。

ペランはイギリス人物理学者J. C. マックスウェル（1831-1879）の気体分子の平均自由行程の理論に着目し、水中の水分子の動きは気体分子の動きと同様と見なし、水分子がガンボージ微粒子にぶつかるモデルを考えた。花粉から出た分散質は単純に重力で沈むのではなく、水分子の衝突の影響を受けて容器底面から浮き上がり、浮遊し続けるというのがそのモデルの骨子だった。1906-1907年にかけて一連の精密実験を繰り返し、微粒子の動きを限外顕微鏡でつぶさに観察した（図3）。すると、粒子の位置変化は大気中の気体分子の動きと同じ形式に従うことが判明した。懸濁液中の水分子が気体分子のように振る舞い、ガンボージ粒子と衝突する挙動を初めて定量的に解析したのである。そして衝突する水は1モルにつき約 $6.8 \times 10^{23}$ 個の分子を含むと算出した。この値は現在知られているアボガドロ定数にかなり近い。彼の結論は目に見えない分子の存在を実験的に証明し、核心を突いていた。この業績により、ペランは1926年のノーベル物理学賞を受賞した。受賞理由は「物質の不連続的構造に関する研究、とくに沈殿平衡についての発見」であった。

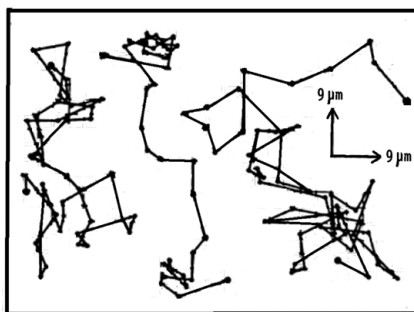


図3. ペランが限外顕微鏡で観察したブラウン運動。  
各点は30秒ごとに記録したガンボージ粒子の位置。

#### 4. アボガドロ定数の概要

アボガドロ定数は物質を構成する原子や分子などの粒子数をさす数値で、1モルにはおよそ1兆の1兆倍もの原子や分子が含まれていることを示している。そのため、身のまわりの物質の構成粒子を定量的に扱うには、粒子数よりも物質のモルを使う方が便利な場合が多い。アボガドロ定数はイタリア人化学者A.アボガドロ（1776-1856）に由来する（図4）。彼は同じ温度と圧力の気体について、気体の種類によらず、同数の原子や分子を含むことを1811年に発表した。ペランはアボガドロ定数を実験で決定した1909年頃に、その数値をアボガドロ定数と名づけることを提案していた。アボガドロ定数は記号 $N_A$ （添字Aはアボガドロの意味）で表記され、およそ $N_A = 6.02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ であり、 $\text{mol}^{-1}$ の単位をもつ。アボガドロ定数の単位記号molは、mole（モル）と呼称され、分子を表す英語やフランス語のmoleculeまたはドイツ語Molekülに由来する。Moleculeの語源はもともとラテン語molos（微小物）にあるとされている。1971年の第14回国際度量衡総会でmolは物質質量



図4. アメデオ・アボガドロ（参考文献4より）



の国際単位系に導入された。当初、物質質量1moleは質量数12の $^{12}\text{C}$ 原子または質量数16の $^{16}\text{O}$ 原子に含まれる原子数とされ、化学と物理学の領域で数値が違っていた。しかし、1957年に両領域の国際的連合機関であるIUPACとIUPAPの承諾により、 $^{12}\text{C}$ を統一基準とする学際的合意が成立した。

アボガドロ定数はミクロ世界の粒子とマクロ世界の物質をつなぐ重要な数値であり、近年まで精密化への努力が重ねられた。やがて、その精密化は個人や1研究所の奮闘を超える難作業となり、世界規模の協力が必要となった。日本の産業技術総合研究所は、欧米やカナダの研究所とともに2004年から「アボガドロ国際プロジェクト」を始めた。原子番号28の同位体シリコン $^{28}\text{Si}$ のみを含む1kgのシリコン球結晶の体積をレーザー干渉法で測定し、アボガドロ定数と密に関連するプランク定数の精密測定が行われた（文献5）。実験的に求められたプランク定数から極めて正確なアボガドロ定数が算出された。これらの成果に基づき、2018年にはアボガドロ定数は厳密に $N_A=6.022\ 140\ 76\times 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$ という誤差のない定数に移行し、炭素の質量から切り離された定義となった。なお、1モルの炭素 $^{12}\text{C}$ に含まれる原子数をアボガドロ数、新規に定数となった量をアボガドロ定数とよぶ。

アメリカのウィスコン州の高校化学教師M.オーラー（1933-2020）は、化学啓蒙のため財団をつくり、 $6.02\times 10^{23}$ の「10の23乗」にちなんで、1991年から10月23日を「全米モルの日」と定めた。とくに、当日の午前6時02分から午後6時02分までの間に記念行事を実施している。アメリカ化学会は毎年この日を挟む日曜から土曜日に全米化学週間を展開している。日本でも日本化学会などの4団体が、2013年より10月23日を「化学の日」と定め、この日を含む月曜から日曜日を「化学週間」に制定して全国で化学行事を行っ

ている。

## 5. ペランの活躍

ペランはアボガドロ定数の決定だけでなく、広範囲の仕事をした。1913年に出版した著書「原子」は1936年までに3万部を売り上げ、ペランは他にも多数の著作や学術論文を表した。彼の科学的業績全般に対して多くの荣誉が与えられ、1896年にイギリス王立協会のジュール賞、1912年にイタリアのヴァロリー賞、1914年にパリ科学アカデミーのラ・ケース賞、そして1926年にはノーベル物理学賞を得た。彼は第一次世界大戦中、フランス軍の技術部隊の上級武官として、潜水艦の音響探知開発に専門知識を提供した。1929年にペランはパリのロスチャイルド生物物理学研究所の所長に任命され、1936年にはレオン・ブルム首相の政権下で科学担当國務次官に就任した。1937年になると、フランス科学アカデミー会長に抜擢され、同年のパリ万博の科学部門展示部長として、一般の人びとが天文学から動物学まで広範囲の科学が楽しめるよう取り組んだ。1938年に妻アンリエットがなくなると、女性生化学者ナイン・シュクルン（1896-1978）が新パートナーになった。

## 6. ペランの卓越した人間性

ペランは輝かしい業績の持ち主でありながら、研究では全体主義的な政治勢力による科学の自由への介入に憂慮し、とくにファシズムには真正面から反対する姿勢をとった。ナチスドイツが1939年にポーランドに侵攻した際、イギリスがナチスドイツのポーランド侵攻に反対して第二次世界大戦に参戦した。この時、フランス軍はイギリス軍に加わり、フランス政府は抗ドイツ戦を支援する科学調査委員会の参謀にペランを任命した。1940年にドイツ軍がパリまで侵攻した時、パリの街は焼け野原になり、ペランはナチス政権に厳しい批判を浴びせた。身の危険を感

じたペランはフランス南東部のリヨンに移り、1941年12月にはアメリカへの避難を余儀なくされた。アメリカではニューヨーク市のコロンビア大学で物理学と数学の客員教授をしていた息子フランシスと一緒に暮らし始めた。ナチス軍が強制労働者を使いパリ郊外に軍需工場をつくった際にはとりわけ動揺したようだ。1942年3月に、ニューヨーク市のフランス系アメリカ人クラブの会合で500人の聴衆に向い、「このまま終符を打たないで、戦争を放置してもよいのだろうか」と講演している。その数週間後、ペランは病気になる。ニューヨークのマウントサイナイ病院にて71歳でこの世を去った。第二次世界大戦終結から3年後の1948年、ニューヨーク市のユニバーサル斎場で行われた式典で、世界中の外交官や科学者たちはペランに深い弔意を表した。ペランの亡骸は同年にフランス海軍の巡洋艦ジャンヌ・ダルク号でカナダのモントリオールから故国に運ばれ、マリーおよびピエール・キュリー夫妻や哲学者ルネ・デカルトなどの偉人が眠るパリのパンテオン霊廟の地下に埋葬された。なお、ベルギーの天文学者エリック・エルスト（1936-2022）は、1996年に発見した小惑星8116番をペランにちなんでジャンペランと命名している。

### 【参考文献】

- 1) 桜井 弘：「元素118の新知識、第2版」（講談社、ブルーバックスB2226）（2023）。
- 2) [https://en.wikipedia.org/wiki/Jean\\_Baptiste\\_Perrin](https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Baptiste_Perrin). (閲覧日：2023年3月20日)
- 3) [https://en.wikipedia.org/wiki/Robert\\_Brown](https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Brown). (閲覧日：2023年3月20日)
- 4) [https://ja.m.wikipedia.org/wiki/Amedeo\\_Avogadro](https://ja.m.wikipedia.org/wiki/Amedeo_Avogadro). (閲覧日：2023年3月20日)
- 5) 倉本 直樹：「計測と制御」、53巻、368-373（2014）。

# ヒトES/iPS細胞研究の新しい研究ツール !!



## CultureSure™ CEPT カクテル (1,000×)

CEPTは、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) で開発された低分子カクテルです。4種類の化合物から成り、その構成成分 (Chroman 1、Emricasan、Polyamines、Trans-ISRIB) の頭文字を取って“CEPT”と呼ばれます。

CEPTは、ヒト多能性幹細胞 (human Pluripotent Stem Cells ; hPSCs) の細胞継代中の細胞ストレスやDNA損傷を防ぐことが報告されています<sup>1)</sup>。強力なROCK阻害剤として知られるY-27632と同じく、細胞継代時や凍結保存時のhPSCsの生存率を向上させます。

また、CEPTは、hPSCsを用いた胚様体及びオルガノイド形成、シングルセルクローニング、ゲノム編集などの幹細胞研究において既存の手法と比較して、細胞生存率に改善が得られることが報告されています<sup>1,2)</sup>。

本品は、フィルター滅菌済みの溶液のため、そのまま培地に添加してご使用いただけます。

### 試験項目

- 濃度 (HPLC) : 試験適合
- 外観 : 液体
- エンドトキシン : 3EU/mL未滿
- 無菌試験済み
- マイコプラズマ否定試験済み

### 使用方法

本品を培地 1,000倍希釈となるよう添加し、十分に混合後、使用して下さい。

例) hPSCs用培地 10mL + 本品 10 μL

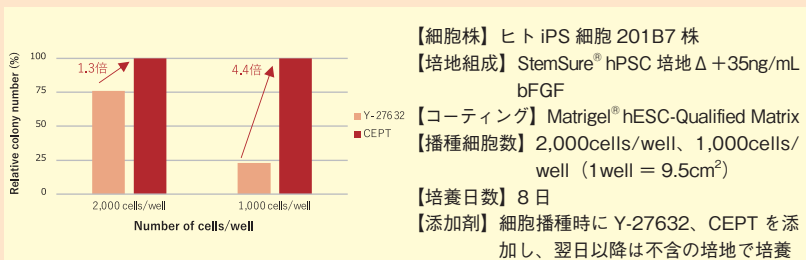
### 【参考文献】

1) Chen, Y. et al. : Nat. Methods, 18 (5), 528 (2021).

2) Tristan, C.A. et al. : Nat. Protoc., 18, 58 (2022).

### データ

#### コロニー形成能試験



細胞播種数が少ない場合、Y-27632 添加群より CEPT 添加群の方が多くのコロニーを形成した。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
033-26071	CultureSure™ CEPT Cocktail (1,000×)	細胞培養用	300μL	50,000

### 関連製品

#### ES/iPS細胞研究用低分子化合物 溶液タイプ

濃度調製し、フィルター滅菌済みのため、そのまま培地に添加してご使用いただけます。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
038-24681	CultureSure® 10mmol/L CHIR99021 DMSO Solution, Animal-derived-free	細胞培養用	300μL	26,400
039-24611	CultureSure® 3mmol/L CKI-7 Dihydrochloride Solution, Animal-derived-free	細胞培養用	1mL	36,000
033-24631	CultureSure® 5mmol/L SB431542 DMSO Solution, Animal-derived-free	細胞培養用	1mL	26,400
039-24591	CultureSure® 10mmol/L Y-27632 Solution, Animal-derived-free	細胞培養用	300μL	31,800
035-24593		細胞培養用	1mL	85,000

当社では、上記以外にも再生医療研究用試薬を多数取揃えています。詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→ライフサイエンス→再生医療

[https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/lifescience/stem\\_cell\\_culture/index.html](https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/lifescience/stem_cell_culture/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。  
 特定毒物 特定毒物 毒物 劇物 毒薬 劇薬 危険物 向精神薬 特定麻薬向精神薬原料  
 化審法 第一種特定化学物質 化審法 第二種特定化学物質 化学兵器禁止法 第一種指定物質 化学兵器禁止法 第二種指定物質 カルタヘナ法  
 覚せい剤取締法 国民保護法  
 掲載内容は、2023年7月時点での情報です。上記以外の法律及び最新情報は、当社HPをご参照下さい。

**【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。

<p>和光純薬時報 Vol. 91 No. 3                  2023年7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 富士フィルム和光純薬株式会社                  〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号                  TEL.06-6203-3741 (代表)                  URL <a href="http://fujifilm.com/ffwk">http://fujifilm.com/ffwk</a>                  印刷所 共進社印刷株式会社</p> <p>●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 <a href="mailto:ffwk-jjho@fujifilm.com">ffwk-jjho@fujifilm.com</a></p>	<p>●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.</p> <p>■富士フィルム和光純薬株式会社 (Japan)                  試薬 URL <a href="https://labchem-wako.fujifilm.com">https://labchem-wako.fujifilm.com</a>                  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 <a href="mailto:ffwk-labchem-tec@fujifilm.com">ffwk-labchem-tec@fujifilm.com</a></p> <p>■Wako Overseas Offices :                  ・FUJIFILM Wako Chemicals U.S.A. Corporation <a href="http://www.wakousa.com">http://www.wakousa.com</a>                  Toll-Free (U.S. only) +1 877 714 1920                  Tel +1 804 714 1920 / Fax +1 804 271 7791                  ・FUJIFILM Wako Chemicals Europe GmbH <a href="http://www.wako-chemicals.de">http://www.wako-chemicals.de</a>                  European Office (Neuss, Germany) : Tel +49 2131 311 0 / Fax +49 2131 311 100</p>
--	---