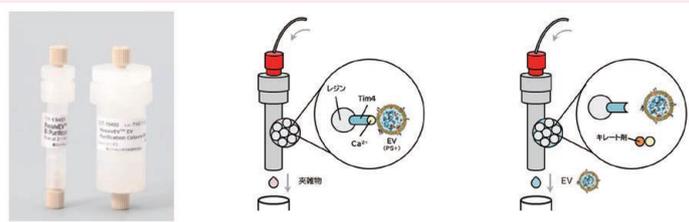


和光純薬時報

April 2024
Vol.92 No.2



MassivEV™ EV Purification Column PSを用いたPSアフィニティー法によるEVの結合と溶出

〔総説〕

「AI-AAM®を用いた難病でのドラッグリポジショニング」 木村 友則…………… 2

〈テクニカルレポート〉

「社会実装を目指す国産ゲノム編集技術CRISPR-Cas3」 吉見 一人…………… 5

〔連載〕

〈LC/MS分析 –測定原理から様々な分野での活用例–〉

「第3回 LC-MS/MSを用いた医薬品不純物としてのニトロソアミン類の測定」 建田 潮…………… 7

〈フロー合成の魅力 ~安全・高効率なグリーンものづくりへ~〉 **最終回**

「第4回 フロー合成の未来 ~DXとの融合~」 間瀬 暢之…………… 10

〈幹細胞由来EV ~治療、診断、化粧品への展開~〉

「第5回 細胞外小胞の治療・診断マーカーを開発する上での正確性の重要性」 土屋 淳紀…………… 14

〔化学大家〕

「宮田 聡」 富田 悟…………… 33

〔製品紹介〕

医薬品
drug2drugs® …………… 4

有機合成
Rh-Pt/ (DMPSi-Al₂O₃) …………… 13
ほう素触媒・Buchwald配位子…………… 16
固相抽出カラム Presep® DNA/RNA …………… 17
イオンペア試薬 2mol/L TEAA溶液…………… 18
オキシム反応剤 …………… 19

環境・分析
ニトロソアミン類標準品 …………… 9
LC/MS用、QToFMS用溶媒 …………… 9
食品分析用標準品…………… 20
認証標準物質 (CRM) 元素標準液 …………… 20
Presep® ポリキレート …………… 21
ジメチルスルホキシド (吸収スペクトル用)…………… 21
残留農薬試験用標準物質…………… 22

遺伝子
Cascade-crRNA 複合体作製サービス …………… 6
MassivEV™ EV Purification Column PS …………… 24
MagCapture™ EV Isolation Kit PS for HTS …………… 36

免疫
抗MAP2, モルモット …………… 26
抗パルブアルブミン, モルモット …………… 26
抗オキシトシン, モルモット …………… 26
抗Iba1, ウサギモノクローナル抗体 (6A4), 組換え体 …… 27
オキシトシンELISAキットワコー …………… 28
レビス™ Mouse IL-6 ELISA Kit …………… 29

細胞生物
ラボアッセイ™ HDL-コレステロール …………… 30
ラボアッセイ™ LDL-コレステロール …………… 30

培養
CultureSure™ 低分子化合物 …………… 31

イメージング
組織透明化試薬…………… 32

〔お知らせ〕

ガイドブック・カタログのご案内 …………… 18, 29, 32

農業・動物用医薬品混合標準液検索のご案内 …………… 23

1 はじめに

難病の多くは、患者数が少なく発症機序が不明であるため、新規に薬を開発するのは難しい。病態も複雑であり、一般的な技術のみでは治療薬開発にたどり着かない。一方で、日本に数百万人いるとされる難病患者は治療薬を待っている。そこで、既にある薬を別の疾患の治療薬として転用する、ドラッグリポジショニングという手法が注目されている。難病には特効薬はないものの、標的が既知であり、ある程度効果を持つことが知られている薬は存在する。これらをもとに、標的に対する活性を保ちながら多様な構造の薬を探索することができれば、その中に効果や安全性の面でよりふさわしい薬が見つかる可能性は高いはずである。このような方法を Scaffold hopping と呼ぶ¹⁾。

我々は、Scaffold hoppingの新しい技術であるAI-AAM[®]に着目して、難病でのドラッグリポジショニングに活用できるか検討したので紹介する(図1)²⁾。既存の薬の中から、薬理効果の保たれた、多様な構造の薬をスクリーニングすることができた。得られた化合物を解析し、AI-AAM[®]の特徴を分子生物学、薬理学的観点から分析した。スクリーニングを通じて見えてきた特徴を、AI-AAM[®]の原理と関連付

けて考察する。

2 AI-AAM[®]を用いたスクリーニング

コンピューターで医薬品を探索する Virtual screening (VS) は、リガンドベースのVSと構造ベースのVSとに分類される。AI-AAM[®]は、特定の標的タンパク質を想定することなく、基点化合物とライブラリ中の化合物の類似性を評価してスクリーニングを行うため、リガンドベースVSの方に属している。ただしその類似性とは、構造的な特徴というよりも、化合物と、タンパク質を構成する各アミノ酸残基との相互作用のパターンに基づいたものである。詳細については他稿に譲るが、基点化合物とライブラリ中の各化合物について、化合物の周辺のアミノ酸残基の存在確率を表す関数(AAM記述子)を取得し、基点化合物との各組合せについて、それらの関数のコサイン類似度をAAM類似度として算出し、その値が0.7以上となるようなライブラリ中の化合物をヒットとして同定する。そのためAI-AAM[®]は、リガンドベースVSで問題となる、取得される化合物の構造上の新規性が乏しいという課題を克服しうる。また、構造ベースVSで必要な、標的の立体構造についての情報は不要である。

我々はAI-AAM[®]を用いて、薬理活

性が既知のライブラリ化合物³⁾のうち、計算用に適切に処理できた44,503件の化合物をスクリーニング対象の化合物ライブラリとして、スクリーニングを行った。それらのうち、中性化合物808個、1価カチオン443個については、DrugBank⁴⁾に標的情報があったため、標的の比較解析に使用した。

3 本手法の実験的検証

我々はまず、DDrare⁵⁾というデータベースに整理された、厚生労働省の指定難病の創薬情報を基に、悪性関節リウマチなど多くの臨床試験中の難病治療薬の標的となっているSYKに着目した。SYKは非受容体型チロシンキナーゼであり、特に免疫に関連した様々なシグナル伝達に関わる重要なタンパク質として知られている。このタンパク質の阻害剤として、まだ上市されていないリード化合物であるBIIB-057を基点化合物として選びスクリーニングを行ったところ、18個の化合物が得られた。それらの内、母核の異なる化合物(XC608)の*in vitro*でのSYK kinaseに対する阻害アッセイを実施した。その結果、標的とするSYKの半数(50%)の働きを阻害できる濃度、つまりIC₅₀はBIIB-057とXC608とで近い値となっており(図2)、これらのSYKに対する活性は同等であることが示された。以上の比較解析は、AI-AAM[®]

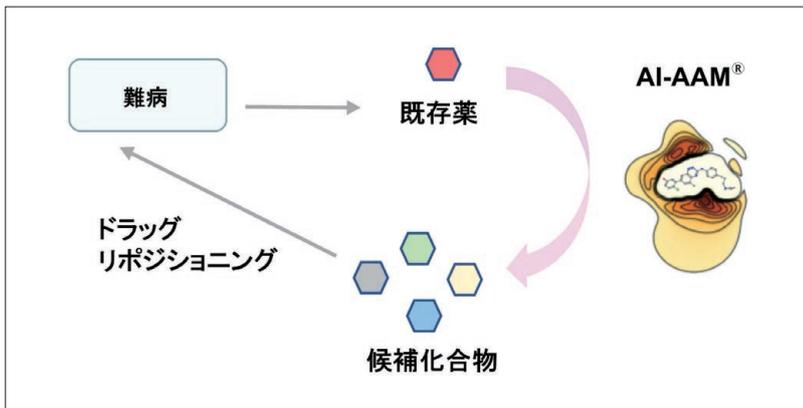


図1. AI-AAM[®]を活用した難病でのドラッグリポジショニング

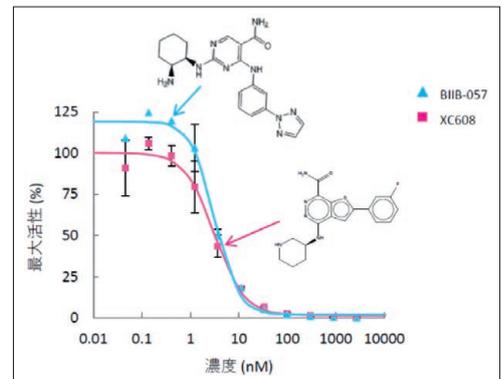


図2. BIIB-057 (基点)とXC608 (ヒット)のSYKキナーゼ阻害アッセイ

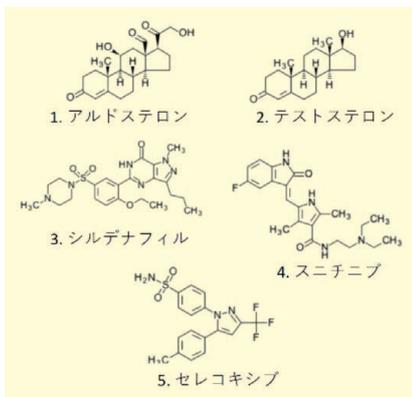


図3. スクリーニングに用いた5基点化合物

により Scaffold hopping がうまく行われていることを示している。

4 スクリーニング結果の詳細な解析

次に、既に難病の治療薬として上市されている5つの薬剤(図3)を基点化合物として AI-AAM[®] を適用し、スクリーニングを行った。ライブラリの中で、既知の標的が基点化合物の標的と同じである化合物が網羅的に取得されれば、それはこの手法の一つの検証となるだろう。実際、そのような化合物は高い割合で取得された。フラグメント分子軌道法(FMO)を用いた計算でも、基点化合物と AI-AAM[®] によるヒット化合物の標的への結合性は、ほぼ同等であることが示されており、また、VSの効率を示すEF(Enrichment factor)の値も、多くの構造ベースVSと同程度かそれ以上であった。いずれの方法も、AI-AAM[®] は、基点化合物の標的に対する結合性の高い化合物を確かにスクリーニングしている、ということを示している。

ただし、取得された化合物の中には、既知の標的が基点化合物とは異なるものもそれ以上に多いという傾向が見られた。上述した検証結果を考慮すると、これらの化合物は、基点化合物の標的にも結合していることが示唆される(図4)。それら既知の標的と、推

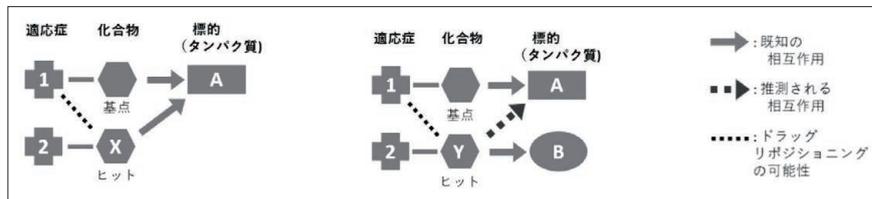


図4. 基点化合物とヒット化合物の標的

測された標的との組み合わせの傾向は、文献情報とも合致していた⁶⁾。また、基点化合物との構造的類似性という観点から調査してみると、類似度の低い化合物が多く取得されていた。この事実は、AI-AAM[®] によるスクリーニングは、従来の多くのリガンドベースVSとは異なり、基点化合物との構造的特徴の類似性のみに基づくのではなく、化合物周辺の静電場等が大きく関わることを表れと考えられる。これは、ヒットした化合物の既知の標的が多様であることと関係していると考えられた。過去30年ほど、治療薬と標的とは、1対1の対応関係にあることが理想的であるとされ、標的に対して特異性の高い化合物が探索される傾向があった。しかし最近、薬剤の効果も副作用も標的が複数あるために生じていることが多いことが示され、“Polypharmacology” と呼ばれる新しい概念が生み出されている⁷⁾。上記の化合物は、基点化合物の標的だけでなく、それとは異なる既知の標的を介して、基点化合物とは異なる強さ(あるいは種類)の薬理作用、副作用を、基点化合物の適応症に対してもたやす可能性がある。つまり、このような化合物が多く取得されたということは、Scaffold hopping がうまく行われていることの表れとみなすことができる。そのため、その中から基点化合物の適応症へのドラッグリポジショニングにふさわしい薬が見つかる可能性が高い。逆に、これらの化合物の現在の適応症への効果の方に視点を移すと、これまで知られていなかったものの、実際にはこれらの化合物は、基点化合物と同じ標的にも結合することで薬理作

用、副作用を生じていたのではないかといったメカニズムの推測、さらにはそれらの解明につながることも考えられた。

上述したように、AI-AAM[®] を使ったスクリーニングにより、基点化合物と同じタンパク質を標的とすることが知られている化合物を比較的高い率で取得できたが、取得できなかったものもあった。これについては、同じタンパク質に結合する薬剤でも、アゴニストとアンタゴニスト、選択的阻害剤と非選択的阻害剤のように、薬理作用は異なる場合があったため、おそらく薬理作用が関係しているのではないかと推測した(図5)。この観点から、ヒット化合物、ヒットしなかった化合物(既知の標的は基点化合物と同じ)をまとめて分類したところ、ヒットしたものの中には、基点化合物と機能の同じものが多く、ヒットしなかったものの方は、機能の異なるものが大半を占めている、という結果になった。つまり、AI-AAM[®] を用いたスクリーニングは、機能に対する選択性が高いということができ、AI-AAM[®] は相互作用の本質的な性質に着目することにより、相互作用を正確に記述していることが示唆される。テストステロン、セレコキシブを基点とした場合は単独でも統計的に有意であった。AR(Androgen receptor)のアゴニストとアンタゴニストの違い、COX-2の阻害剤の選択的/非選択的の違いは、それぞれ、標的タンパク質の中の数個のアミノ酸残基との相互作用の有無により生じることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。従って、化合物周辺の特定位におけるアミノ酸の存在確率がAAM記述子に確かに反

映され、化合物の機能の識別につながっている可能性が考えられた。

5 結語

AI-AAM[®]はScaffold hoppingの成功例であると考えられた。この手法により得られた化合物は、基点化合物の代替物として妥当であり、難病治療へのドラッグリポジショニング候補となるものである。また、本研究の副産物として、化合物と標的タンパク質の新たな相互作用の可能性が多数示されたが、これは、未だ網羅的に調査されているとはいえない化合物のMulti-target情報の蓄積に貢献し、さらに今後、薬剤の作用、副作用の機序の解明につながっていくことが期待される。実際、既に承認されているが作用機序が不明であった薬剤について、本研究で推測された標的を介して作用しているのではないかと考えられる事例が少なからずある。本手法で得られた結果を基に実験系での検証が進み、実際の臨床で実証され、難病患者に薬を届ける契機になれば幸いである。

【参考文献】

- Schneider, G. et al. : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **38**, 2894 (1999).
- Tanabe, M. et al. : *Sci. Rep.*, **13**, 19358 (2023).
- Namiki Shoji Co., Ltd. : <https://www.namiki-s.co.jp/>
- DrugBank : <https://go.drugbank.com/>
- Sakate, R. and Kimura, T. : *Drug Discov. Today*, **27**, 1789 (2022).
- Paolini, G. V. et al. : *Nat. Biotechnol.*, **24**, 805 (2006).
- Hu, Y. and Bajorath, J. : *Drug Discov. Today*, **18**, 644 (2013).
- Singam, E. R. A. et al. : *J. Phys. Chem. B*, **123**, 7657 (2019).
- Rao, P. and Knaus, E. E. : *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **11**, 81s (2008).
- Zarghi, A. and Arfaei, S. : *Iran. J. Pharm. Res.*, **10**, 655 (2011).

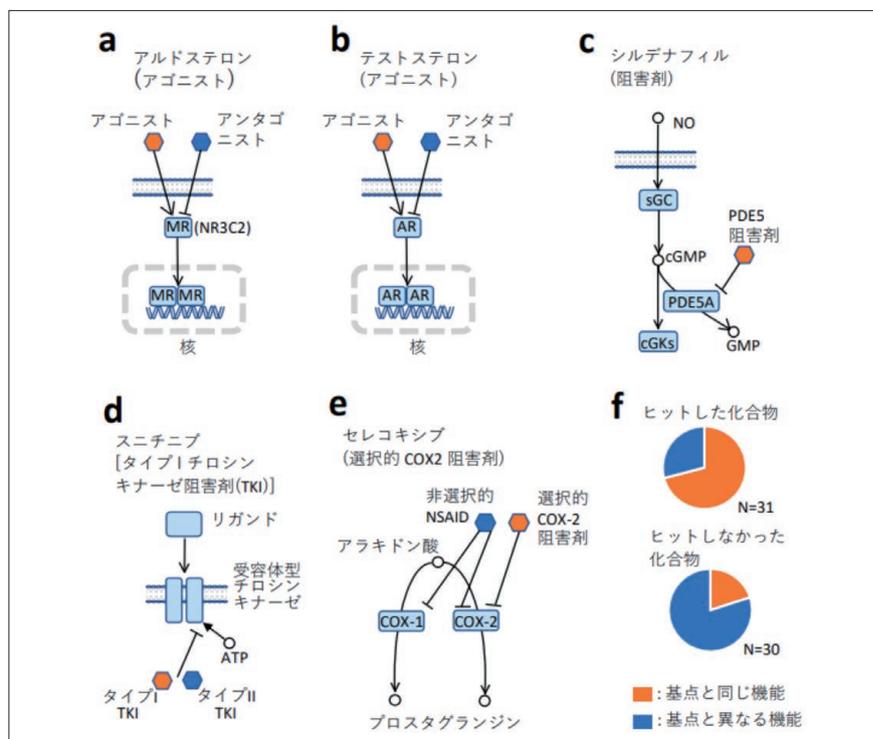


図5. 基点化合物の薬理作用と、機能に基づくヒット化合物、ヒットしなかった化合物の分類

AIを用いた創薬支援サービス!

drug2drugs[®]

drug2drugs[®]は、標的タンパク質の情報を用いずに、一つの活性化合物の構造情報のみから、別の骨格の活性化合物を増やすサービスです。活性化合物を増やすことで、創薬研究の成功確率を高めます。

富士フイルムは、一つの活性化合物を基点に別骨格の活性化合物を増やすことを目的に、AIとシミュレーションに基づく新しい骨格変換の手法であるAI-AAM[®](AI-Amino-Acid Mapping)を開発しました。

特長

- 新たな医薬品候補化合物を独自AIを活用しデザインする、「探索・設計シミュレーション技術を用いた創薬支援サービス」。
- 既存の化合物ライブラリーからの探索のみならず、従来発想できなかった新規化合物の設計も可能。
- 膨大な時間がかかっていた新薬開発の期間短縮や、コストダウン、成功率向上に大きく貢献。
- AI-AAM[®]での骨格変換には、活性化合物の構造情報のみ必要で、標的タンパク質の情報が不要。

当社ホームページでは、オンデマンドセミナーの視聴や、詳細情報が確認できます。

https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/custom_service/products/95323.html



FUJIFILM

社会実装を目指す国産ゲノム編集技術CRISPR-Cas3

東京大学医科学研究所 先進動物ゲノム研究分野 吉見 一人

◆一般社会への応用が進むゲノム編集技術

ゲノム編集技術とは、文字通り、細胞ゲノム内の狙ったDNA配列を改変するツールのことです。2013年にCRISPR-Cas9技術が真核細胞で利用できることが報告されると、その効率と便利さから急速に研究に利用され、2020年には発見者であるEmmanuelle Charpentier氏とJennifer Doudna氏がノーベル化学賞を受賞しています。

現在CRISPR-Cas9技術をはじめとするゲノム編集技術は、基礎研究にとどまらず、産業や医療、農業など幅広い分野での社会実装が進んでいます。特に、CRISPR-Cas9を用いた鎌状赤血球症に対する遺伝子治療が2023年11月から12月にかけて英米で世界初のゲノム編集治療法として承認されたことは記憶に新しく、希少疾患をはじめとした様々な治療への応用が期待されています¹⁾。工業分野でも新しいバイオリアクタや微生物、動物による高機能物質の効率的な生産が行われ、農林水産分野では植物や魚類をはじめとしたさまざまな生物種の品種改良が実施されています。

CRISPR-Cas9をベースとした技術改良も盛んにおこなわれており、最近ではBase EditingやPrime EditingといったDNAの二本鎖切断なしで一塩基の置換や特定配列の挿入を可能にする安全かつ正確なゲノム編集方法が注目されています²⁾。この他、ゲノム配列自体は編集せずに遺伝子発現を制御するエピゲノム編集やRNA編集技術も開発されており、こうした多岐にわたるゲノム編集ツールも同様に社会実装が進んでいます。

◆ゲノム編集技術におけるCRISPR-Casシステム

元来、微生物内におけるCRISPR-Casシステムは、ウイルスやファージなどの外敵に対する獲得性免疫として知られており、複数のタンパク質因子

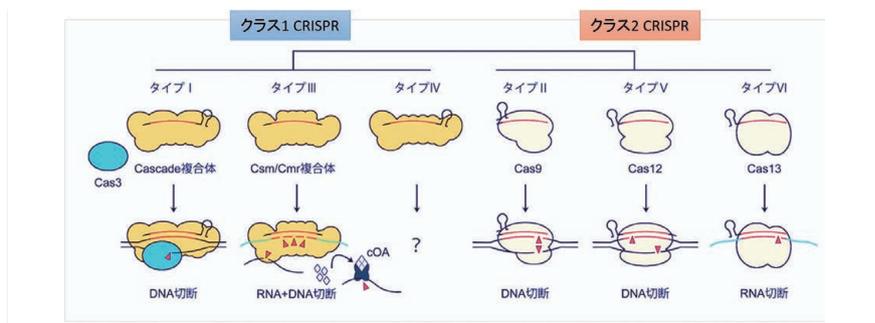


図1. CRISPR-Cas システムの分類

で狙った配列を分解するクラス1 CRISPRと、単一のタンパク質で標的配列を分解するクラス2 CRISPRに大別されます(図1)。クラス2 CRISPRは、単一タンパク質のため取り扱いが容易であり、サイズも小さく標的細胞への送達もしやすいため、CRISPR-Cas9やCRISPR-Cas12aなど多くのゲノム編集技術がこのクラス2 CRISPRから開発されています。他にもRNA編集に使われるCRISPR-Cas13や、小型のCRISPR-Cas12fやCRISPR-Cas12jなど、新しいゲノム編集技術が現在もクラス2 CRISPRから見出されています。

一方、細菌の大部分はクラス1 CRISPRを有しており、中でもDNAを標的とするタイプI CRISPRが広く利用されていることが知られています。クラス1 CRISPRは複数の因子を制御する必要があり、DNA切断に対する厳密な制御が可能である一方で、その複雑な機構から真核細胞での利用は進んでいませんでした。こうした中、2019年に我々はcrRNA前駆体を用いてヒト細胞内でCascade複合体形成反応をさせることにより、真核細胞でのゲノム編集に成功しました。最近では、微生物叢や真核細胞におけるゲノム、エピゲノムの編集ツールとしても台頭してきています^{3,4)}。

◆国産ゲノム編集技術CRISPR-Cas3の開発と応用

DNAを標的とするクラス1タイプI

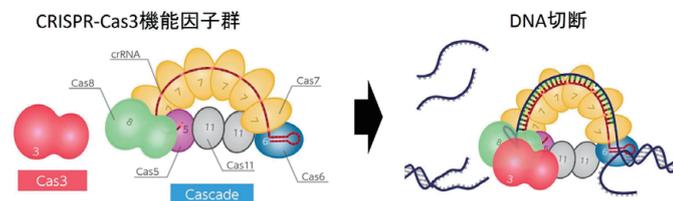
CRISPRには、Cascade複合体に必要な因子数の違いなどから、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-Gなどのサブタイプに分かれています。我々は、これらの中で大腸菌由来のタイプI-E CRISPR-Cas3が真核細胞においてゲノム編集ツールとして効率よく利用できることを明らかにしました⁵⁾。興味深いことに、CRISPR-Cas3が導入する変異パターンは、標的認識に必要なプロトSpacer隣接(PAM)配列の上流側に平均数百から数千塩基ほどの大きな欠失変異を導入するというものでした(図2)。分子機構を検討した結果、Cas3タンパク質がヌクレアーゼドメインに加えてDNAをほどくヘリカーゼドメインも持ち、二本鎖DNAをほどきながら一本鎖DNAを切断することが明らかになりました⁶⁾。これは、主に標的部位に一から数十塩基程度の小さな変異を導入するCRISPR-Cas9とは大きく特徴が異なります。このCRISPR-Cas3独特の特徴は、標的配列を大きく取り除くことに適した新しいゲノム編集技術になると考えられます。加えて、タイプI-EのCascade複合体はPAM配列とその下流27塩基を認識します。この27塩基長は、20塩基を認識するCas9に比べて長いため、より配列特異性が高く安全なゲノム編集技術として医療への応用が期待されています(図2)。

CRISPR-Cas3は国産のゲノム編集技術として期待される一方、CRISPR診断と呼ばれる新しい核酸検出法への応

用も期待されています⁷⁾。代表的なCRISPR診断技術に利用されるCRISPR-Cas12aは、特定のDNA配列を認識したときに、周辺的一本鎖DNAを分解する特性を持ちます。この反応を利用してウイルスの核酸の有無を可視化するDETECTR法が開発されました。我々もCRISPR-Cas3システムがCas12aと同様の特性を持つことを見出し、CRISPR-Cas3を用いた核酸検出法としてCONAN法 (Cas3 Operated Nucleic Acid detection) を確立しました⁸⁾。CONAN法を用いてCOVID-19患者のサンプルで高精度の診断が可能であることも示しています。本方法は特別な診断機器を必要とせず、PCR検査法の感度と抗原検査法の迅速さ、簡便さ、安価さを兼ね備えており、次世代の診断法として社会実装が期待されています。

◆最後に

CRISPR-Cas9技術は、報告から約10年が経った今では遺伝子治療の承認がされるなど、医療への実用化が着実に進んでいます⁹⁾。一方、国産ゲノム編集技術のCRISPR-Cas3も、大規模なゲノム領域の効率的な編集が可能で、ウイルス配列やトランスポゾンの除去、



	CRISPR-Cas3	CRISPR-Cas9
分類	クラス1 (タイプ I)	クラス2 (タイプ II)
DNA認識	Cascade複合体 (Cas5, Cas6, Cas7, Cas8, Cas11)	Cas9
DNA切断	Cas3 (ヌクレアーゼ+ヘリカーゼ)	Cas9 (ヌクレアーゼ)
PAM配列	AAG (+ ATG, TAG, AAC, GAG, AGG)	NGG
認識配列長	27塩基	20塩基
変異パターン	大規模欠失 (数百~数千塩基)	挿入・欠失変異 (数~数十塩基)

図2. CRISPR-Cas3の特徴とCasとの比較

ノンコーディング領域の解析などに利用可能とされています。今後、変異導入効率の改善、細胞内へのデリバリー方法、欠失サイズの制御などの課題を解決していくことで、国産ゲノム編集ツールとしての有用性が高まっていくと想定しています。Nature誌は2022年に引き続き、2023年でも注目すべき7つのテクノロジーの一つとして「CRISPR anywhere」を挙げており¹⁰⁾、ゲノム編集技術は今なお世界中で医療、産業分野に欠かせない技術として活用が進められています。

【参考文献】

- 1) Sheridan, C. : *Nat. Biotechnol.*, **42**, 3 (2024).
- 2) Anzalone, A. V. *et al.* : *Nat. Biotechnol.*, **38**, 824 (2020).
- 3) Pickar-Oliver, A. *et al.* : *Nat. Biotechnol.*, **37** (12), 1493 (2019).
- 4) Cameron, P. *et al.* : *Nat. Biotechnol.*, **37** (12), 1471 (2019).
- 5) Morisaka, H. *et al.* : *Nat. Commun.*, **10**, 5302 (2019).
- 6) Yoshimi, K. *et al.* : *Nat. Commun.*, **13**, 4917 (2022).
- 7) Kaminski, M. M. *et al.* : *Nat. Biomed. Eng.*, **5**, 643 (2021).
- 8) Yoshimi, K. *et al.* : *iScience*, **25**, 103830 (2022).
- 9) Doudna, J. A. : *Nature*, **578**, 229 (2020).
- 10) Eisenstein, M. : *Nature*, **613** (7945), 794 (2023).

CRISPR-Cas3を用いたゲノム編集に！



～ Cascade-crRNA 複合体作製サービス～

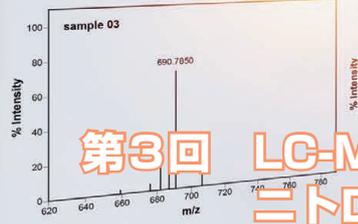
本サービスはCRISPR-Cas3を用いたゲノム編集を行われる方のために、crRNAの設計およびCascade-crRNA複合体を作製するサービスです。設計した候補配列の中からご選択いただいた1～3配列に対して、Cascade-crRNA複合体をニッポンジーンにて作製いたします。

Cascade-crRNA complex, hB2M

本品は、ヒトB2M遺伝子をターゲットとしたCascade-crRNA複合体です。本品とCas3 protein NLSを組み合わせることで、CRISPR-Cas3システムの実験系を立ち上げる際の予備実験に使用することができます。

コード No.	品名	メーカー	容量	希望納入価格(円)
311-09441	Cas3 protein NLS	ニッポンジーン	150μg	90,000
312-09471	Cascade-crRNA complex, hB2M	ニッポンジーン	250μg	98,000
—	Cascade-crRNA複合体作成サービス	ニッポンジーン	1～3配列	照会

☐²…2～10℃保存 ☐^F…20℃保存 ☐⁸⁰…80℃保存 ☐¹⁵⁰…150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。掲載内容は、2024年4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 LC-MS/MSを用いた医薬品不純物としての ニトロソアミン類の測定

株式会社 エービー・サイエックス 事業戦略推進本部 テクニカルマーケティング 建田 潮

◆背景

ニトロソアミン (*N*-ニトロソアミン) 類は、 $R_2N-N=O$ の化学構造を持つ有機化合物のグループであり、ほとんどの化合物が変異原性や発がん性を持つことが知られている¹⁾。これらの化合物については環境影響や食物における影響などが知られていたが、医薬品においては2018年にバルサルタン原薬において*N*-ニトロソジメチルアミン (NDMA) および*N*-ニトロソジエチルアミン (NDEA) の混入が発見され²⁾、その後日本国内でもサルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミンなどから検出され自主回収されている。そのため厚生労働省から、令和3年10月に混入リスクに関する自主点検を行う指導がありその中にはニトロソアミン類の測定が含まれている³⁾。また、欧州や米国をはじめ世界各国においても検査に関する通達がなされており、その中でLC-MS/MS (液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析計) も測定機器として挙げられている^{1,4)}。

◆医薬品におけるニトロソアミン類の定量

ニトロソアミンは、2級および3級のアミンと亜硝酸塩が存在することで生成される、窒素上の水素がニトロソ基に置換された構造を持つ有機化合物のグループである。サルタン類の医薬品では、当初これらが持つトリアゾール環と亜硝酸塩が反応することでニトロソアミン類が生成されると考えられていた¹⁾。サルタン類の医薬品から検出された化合物はNDMAやNDEAのような化合物 (Table 1) であり、液体クロマトグラフィー法、ガスクロマトグラフィー法、質量分析法などで測定できることが各種通達で示されている^{1,3,4)}。これら化合物は分子量が小さいものが多く、LC-MS/MSで測定するにはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) よりも大気圧化学イオン化

Table 1. 測定対象となるニトロソアミン類

Compound Name	CAS RN [®]	Molecular Formula
<i>N</i> -ニトロソジメチルアミン (NDMA)	62-75-9	C ₂ H ₆ N ₂ O
<i>N</i> -ニトロソジブチルアミン (NDBA)	924-16-3	C ₈ H ₁₈ N ₂ O
<i>N</i> -ニトロソジイソプロピルアミン (NDIPA)	621-64-7	C ₆ H ₁₄ N ₂ O
<i>N</i> -ニトロソメチルエチルアミン (NMEA)	10595-95-6	C ₃ H ₈ N ₂ O
<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン (NDEA)	55-18-5	C ₄ H ₁₀ N ₂ O
1-ニトロソピロリジン (NPYR)	930-55-2	C ₄ H ₈ N ₂ O
1-ニトロソピペリジン (NPIP)	100-75-4	C ₅ H ₁₀ N ₂ O
4-ニトロソモルフォリン (NMO)	59-89-2	C ₄ H ₈ N ₂ O ₂
<i>N</i> -ニトロソエチルイソプロピルアミン (NEIPA)	16339-04-1	C ₅ H ₁₂ N ₂ O
4-ニトロソメチルアミノブチル酸 (NMBA)	61445-55-4	C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₃
<i>N</i> -ニトロソジプロピルアミン (NDPA)	601-77-4	C ₆ H ₁₄ N ₂ O

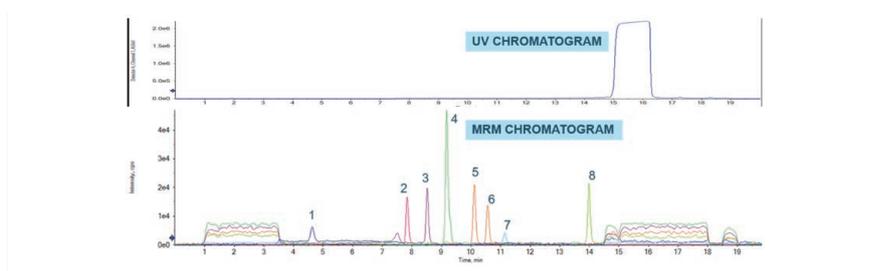


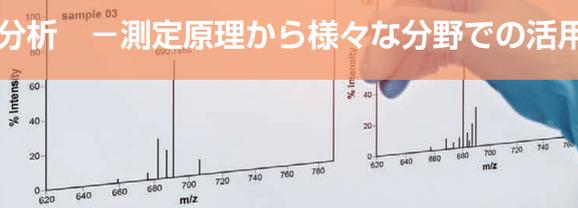
Fig.1 テルミサルタン中のニトロソアミン類の測定

1. NDMA 2. NMBA 3. NDEA 4. NEIPA 5. NDIPA 6. NDPA 7. NMPA 8. NDBA

法 (APCI) のほうが適しているものが多い。また、高選択なデータを得るために、四重極型の質量分離部を二つ持つLC-MS/MSで測定する場合、一つ目の質量分離部でプリカーサーイオンを選択し、二つ目でプロダクトイオンを選択し、組成と構造両面でフィルタリングできるMRM (Multiple Reaction Monitoring) という測定モードが使用される。テルミサルタン製剤中の8種のニトロソアミン類を、四重極型のLC-MS/MSであるSCIEX Triple QuadTM 5500+ LC-MS/MS System-QTRAP[®] Readyによって測定した例を示す (Fig.1)⁵⁾。医薬品や原薬中のニトロソアミン類を定量する際は、分析上の注意点として、大量に含まれるそれらが測定対象のイオン化に影響をしないようにピーク分離をする。また、分子量の小さい化合物を測定する際に共通する点として、バックグラウンドの低減のため移動相などには純度の高い溶媒を使用することが求められる。分析試料についての注意点として、それらマトリクス中に2/3級のアミンを持つ化合物が含まれる場合に、分析系内でニ

トロソアミン類が生成される可能性も考慮に入れる必要がある。

当初はトリアゾール環をもつサルタン系の医薬品からの検出であったが、その後ピオグリダゾン原薬をはじめ、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミンなどその構造を持たない医薬品からも検出された¹⁾。基本的には四重極型のLC-MS/MSでの検出が可能となっているが、対象となる化合物の増加などにより、より選択性の高い方法として、飛行時間型の質量分離部をもちより高分離、高精度な質量分析が可能なQ-TOF型の装置などを用いた高分解能定量も注目を集めている。メトホルミン製剤中の9種のニトロソアミン類の、X500B QTOFシステムを用いた定量分析の例を示す (Fig.2)⁶⁾。四重極では整数値の*m/z*でしか分離できないのに対し、Q-TOF型では小数点第二位以下での分離が可能であり、よりバックグラウンドの低いクロマトグラムが得られている。また、FDAは2020年7月に、NDMAとDMFが共溶出し、定量結果が真値より高くなる可能性があることが記載された論文を発



表している⁷⁾。四重極型ではこれら二つを質量で分離することはできず、クロマトグラムでの分離が必要となるが、Q-TOF型などの高い質量分離能での測定が可能な装置を用いることで、NDMAとDMFを質量分離した上での測定が可能である (Fig.3)⁶⁾。

感度の良い装置を使用し、注入するサンプル中の医薬品の量を減らすことは測定の安定性を上げるうえで重要である。メトホルミン製剤中の10種のニトロソアミン類を、SCIEX 7500システムで測定した例を示す (Table 2)⁸⁾。この装置では、NDMAについて溶液中濃度0.01 ng/mLを検出下限値として測定できており、他の装置のおよそ10倍以上の感度で測定できている。これを用いることにより、サンプルの注入量を1/10にすることができ、装置の安定した使用が可能となる。

◆ 原薬のニトロソアミン化物の測定

前述したように、ほとんどのR₂N=N=Oの化学構造を持つ有機化合物は程度の差はあるが変異原性や発がん性を持つ。そのため近年では原薬中のアミンにニトロソ基が付加した化合物の測定が取りざたされるようになってきている。これらはニトロソアミン原薬関連不純物と呼ばれ、各国で基準値の策定などが進んでいる^{9, 10)}。いくつかの医薬品がニトロソ基を持った構造を図示する (Fig.4)。これらは、前述したNDMAなどと異なり、もともとの原薬の構造によってはLC-MS/MSでのイオン化がAPCI法ではなくESI法のほうが適している場合もある。また、溶解性などについても原薬由来の性質によることも多くなるため、抽出などの処理においては注意が必要となる。模式的な例として、QTRAP 6500+ システムを用いたニトロソプロプラノールの測定事例を示す (Fig.5)。図中に示した3つのプロダクトイオンについてMRMトランジションを組み測定を行ったところ、保持時

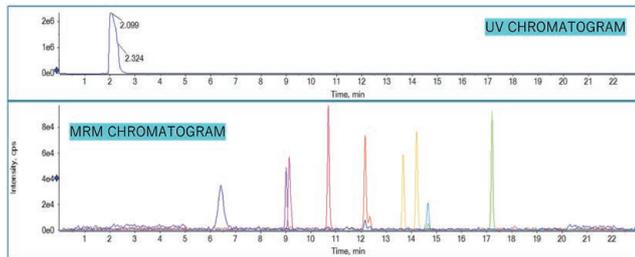


Fig.2 メトホルミン製剤中のニトロソアミン類の測定
左から順にNDMA ; NMO ; NMBA ; NDEA ; NEIPA ; NDIPA ; NDPA ; NMPA ; NDBA

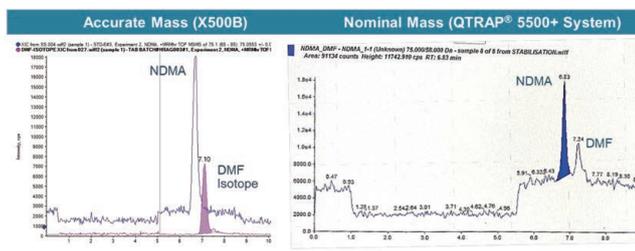


Fig.3 NDMAとDMFの高分解能装置での分離

Table 2. 超高感度LC-MS/MSを用いたニトロソアミン類の測定

Compound name	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	%CV of area at the LOQ	Average % accuracy at the LOQ	Linear range (ng/mL)	r value
NDMA	0.01	0.05	6.27	102.4	0.05 - 50	0.9998
NMOR	0.005	0.01	8.70	108.7	0.01 - 50	0.9999
NMEA	0.005	0.01	3.50	100.0	0.01 - 50	0.9997
NMBA	0.01	0.02	2.59	118.6	0.02 - 50	0.9988
NPYR	0.01	0.05	0.95	92.5	0.05 - 20	0.9926
NDEA	0.005	0.01	8.62	102.2	0.01 - 20	0.9999
NPPI	0.01	0.02	5.56	97.3	0.02 - 20	0.9995
NEIPA	0.002	0.01	5.33	107.8	0.01 - 20	0.9999
NDIPA	0.002	0.01	4.09	110.4	0.01 - 50	0.9999
NDPA	0.002	0.01	0.80	88.5	0.01 - 20	0.9987
NMPA	0.005	0.01	5.11	101.7	0.01 - 20	0.9987
NDPhA	0.01	0.05	3.15	85.1	0.05 - 20	0.9974
NDBZA	0.002	0.01	3.77	91.0	0.01 - 10	0.9956

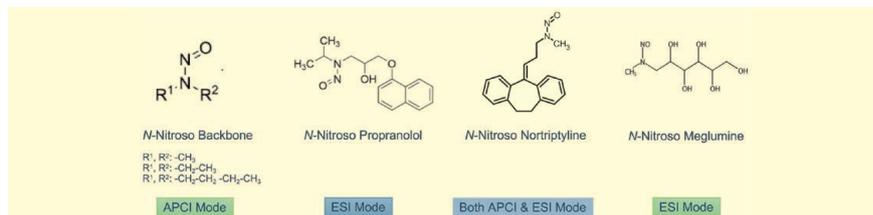


Fig.4 ニトロソアミン原薬関連不純物の構造の一例

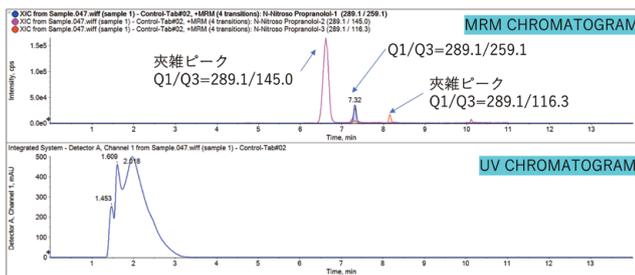
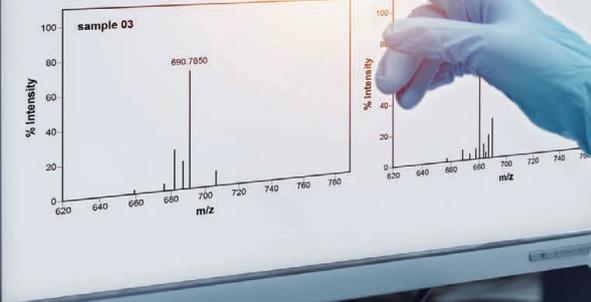


Fig.5 N-ニトロソプロプラノールの測定例



間が6.6分、7.3分、8.2分にそれぞれピークがあらわれた。7.3分のみ、すべてのMRMトランジションのピークが重なっていることから、このピークがN-ニトロプロプラノロール由来のピークであることが確認できた。しかしながら、6.6分、8.2分のそれぞれのピークが何らかのニトロ化不純物である可能性を捨てることはできない。今後はこのようなピークについての同定/定量が可能な高分解能型の装置での分析が必要となることが予測される。

◆まとめ

ニトロソアミン類の測定における、現時点でのLC-MS/MSの有用性を示した。発がん性や変異原性を持つ場合の多いこれら化合物については、今後

より広範な化合物の測定が必要になる。そのため、定性/定量分析の両面が可能なLC-MS/MSでの分析が必要とされる場面も増えていくと思われる。

SCIEX社のニトロソアミン類についての情報はこちら



【参考文献】

- 1) Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490-Assessment report (2020).
- 2) 厚生労働省 平成30年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料
- 3) 令和3年10月8日 薬生薬審発1008第1号 薬生安発1008第1号 薬生監麻発1008第1号 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について
- 4) Information about Nitrosamine Impurities in Medications ([https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates)

- impurities-medications#updates)
- 5) Choudhary, S. *et al.* : Quantification of genotoxic nitrosamines in a telmisartan drug product.
- 6) Choudhary, S. *et al.* : Analysis of nitrosamine impurities in a metformin drug substance and drug product.
- 7) Yang, J. *et al.* : *AAPS J.*, **22** (4), 89 (2020).
- 8) Steed, J. *et al.* : Enhanced sensitivity for nitrosamine analysis in a metformin active pharmaceutical ingredient (API).
- 9) Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) (2023). (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/updated-information-recommended-acceptable-intake-limits-nitrosamine-drug-substance-related>)
- 10) Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (2024).

医薬品の不純物分析に！
ニトロソアミン類標準品



当社は厚生労働省、USP、Ph. Eur.通知試験法に記載されているニトロソアミン類をはじめとした標準品を幅広く取揃えています。また、上記通知試験法で対象となる10種ニトロソアミン類の混合標準液も取揃えており、一斉分析にご使用いただけます。詳細は当社HPをご覧ください。

ニトロソアミン類標準品



■ 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

■ 標準品 (新製品)

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 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
NEW 138-19381	N-Methyl-N-nitrosophenethylamine Standard (mixture of isomers) (NMPEA)	クロマトグラフ用	50mg	20,000
NEW 140-10121	N-Nitrosodiethanolamine Standard (NDELA)	クロマトグラフ用	100mg	14,000
NEW 146-10101	N-Nitrosodiphenylamine (NDPh)	クロマトグラフ用	100mg	11,000
NEW 149-10071	N-Nitrosopiperidine Standard (NPIP)	クロマトグラフ用	50mg	9,000
NEW 143-10111	N-Nitrosopyrrolidine Standard (NRYR)	クロマトグラフ用	100mg	25,000

高感度・高分離能MS分析に！
LC/MS用、QTofMS用溶媒



当社は、液体クロマトグラフ移動相としての用途に応じた規格の製品を幅広く取揃えており、高感度分析に最適なLC/MS用、QTofMS用規格の溶媒も取揃えています。詳細は当社HPをご覧ください。

■ 当社規格ごとの試験項目比較

規格	試験項目
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
QTofMS用	吸光度試験、グラジエント試験、蛍光試験、パーティクル、QTofMS適合性

LC/MS用溶媒



QTofMS用溶媒



※QTofMS用のグラジエント試験はQTofMS適合性試験で実施。

RF…2～10℃保存 EF…-20℃保存 RF…-80℃保存 RF…-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4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4回 フロー合成の未来 ～DX との融合～

静岡大学 グリーン科学技術研究所 間瀬 暢之

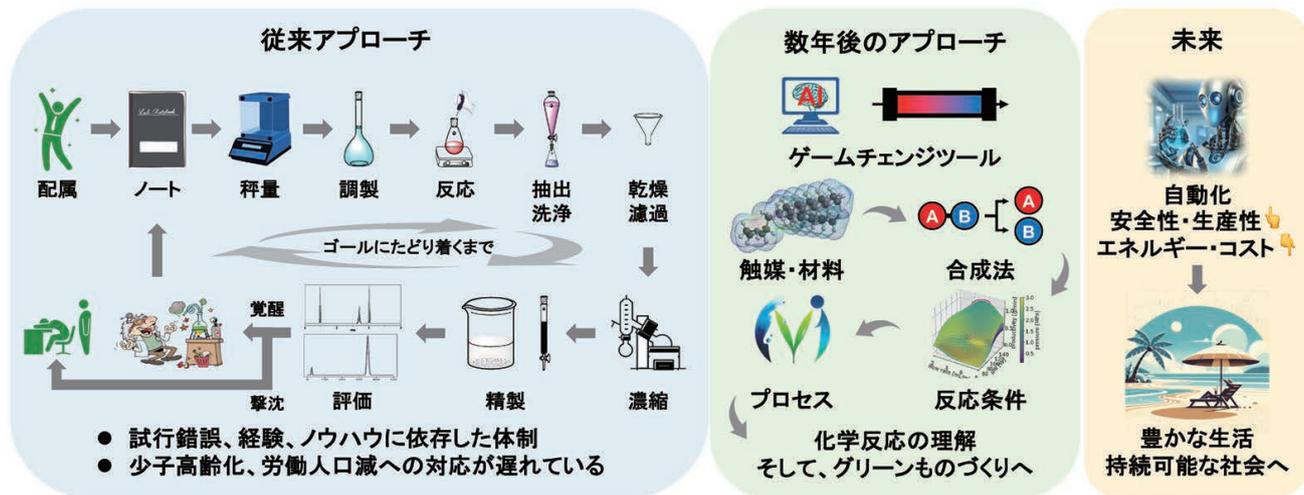


図1. 合成化学を基盤とするものづくりの変遷

このシリーズを通じて、フロー合成の魅力とグリーンものづくりへの応用について概観してきた。第1回目はフロー合成の安全性、効率性、そして環境に対する配慮に焦点を当てた。第2回目ではフロー合成の基本技術について掘り下げた。第3回目ではリネゾリドやロリプラムなどのフロー合成の実践例を紹介した。この最終回では、フロー合成とデジタルトランスフォーメーション (Digital Transformation, DX) の融合がもたらす近未来の物質生産について紹介する。

◆ものづくり業界におけるDXの重要性

DXは、デジタル技術を活用してビジネスモデルや運用プロセスを根本から変革する取り組みである。特に学術界やものづくり産業では、DXを推進することでイノベーションが促進され、研究サイクルの加速、製造プロセスの最適化、一定水準の品質確保、コスト削減、そして効率的な人員配置などが期待されている。

◆有機合成におけるDXの導入

有機合成は伝統的に「Wet」研究に分類され、経験やノウハウが重要視さ

れる。例えば、新しく配属された研究員は、先輩や指導者のサポートを受けながら実験ノートの作成や一連のプロセス (秤量、調製、反応など) に取り組み、試行錯誤を重ねて再現性を確保しながらゴールに到達する必要がある。このため、有機合成は、コンピューターを活用した「Dry」研究であるDXとは対照的な分野とされてきた (図1左)。しかし、コンピューターの性能向上やソフトウェアの進化、膨大なデータの利用性向上により、有機合成分野に適用できる統計的手法が飛躍的に発展した¹⁾。その結果、触媒や材料の設計、物性予測、その効率的な逆合成法の提案 (広義のマテリアルズインフォマティクス, MI) などが可能になった。また、反応条件の特定やプロセスの最適化 (広義のプロセスインフォマティクス, PI) もデジタル化によって進展している。これらは化学反応の理解を深め、グリーンものづくりへとつながる (図1中)²⁾。このように、ゲームチェンジャーといえる人工知能 (AI) やデジタル化しやすいフロー技術の進化が有機合成に革新をもたらし、再現性、安全性、生産性、エネルギー効率が高く、コストが低いシ

ステムの構築に貢献している。特に、デジタル化されたデータはロボットとの親和性が高く、実験システムの自動化を推進し、少子高齢化や労働人口の減少に対応した持続可能な社会への移行を支援することができる (図1右)。

◆有機合成におけるDXの現状

第一次AIブームは1950年代後半から1960年代にかけて起こり、AIの概念が誕生し、推論や探索が可能なコンピューターが開発された。続く第二次AIブームは1980年代に起こり、AIに専門知識を組み込むシステムに注目が集まるとともに、データから学習し、時間の経過とともに性能を向上させるアルゴリズムの開発により機械学習の基礎が確立された。そして、2000年代初頭に第三次AIブームが始まり、人間の脳の構造を模倣したモデルであるニューラルネットワークを用いた機械学習手法 (ディープラーニング) と、ビッグデータを活用した学習ができるようになったことから、さまざまな用途で幅広く研究され、商業的にもAIの利用が拡大した。その結果、高度で複雑なアルゴリズムが一般にも使えるようになり、例えば、ブラウザから

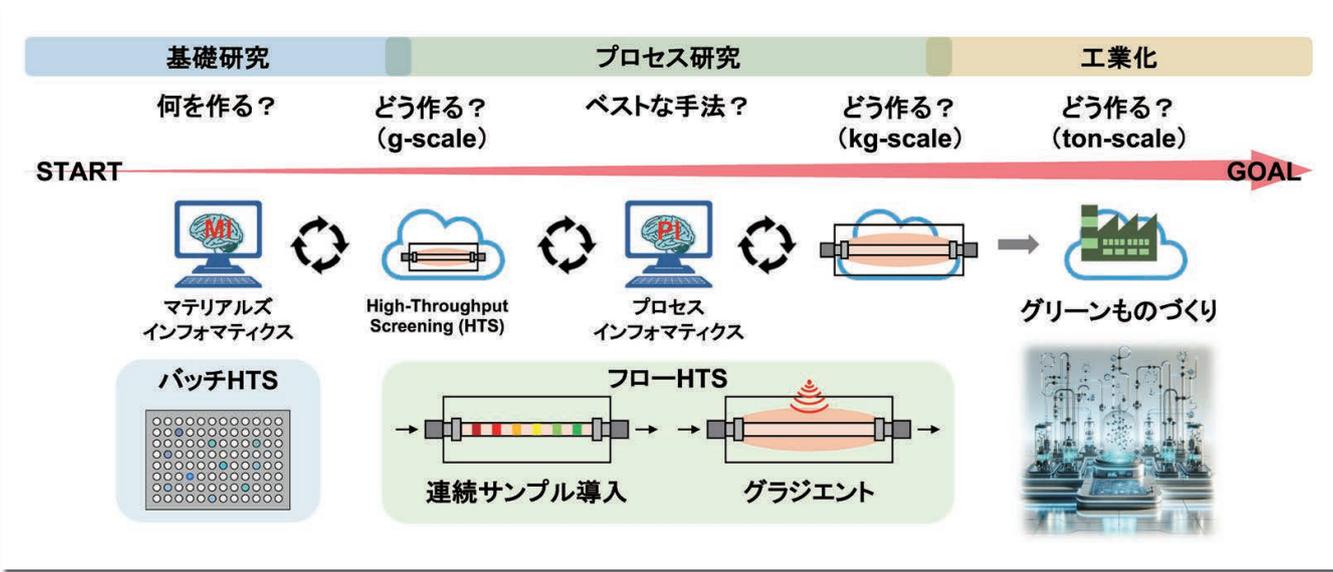


図2. フロー手法によるグリーンものづくりまでのシームレス化

Pythonを実行できるサービスである Google Colaboratoryの普及など、機械学習をより身近で手軽に利用できる環境が整ってきた。

(1) マテリアルズインフォマティクス (MI) における進展

触媒や材料開発におけるMIの進展に関して、多くの総説や書籍があるのでそちらを参照していただきたい。ここでは、MIの範疇に直接的には含まれないが、MIで設計した分子の合成計画に関する逆合成解析に焦点を当てる。有機合成分野においてコンピューターの積極的な利用が始まったのは、E. J. Coreyらが1969年に発表した逆合成解析（題目：Computer-Assisted Design of Complex Organic Syntheses）に関する論文である³⁾。さらに、B. A. Grzybowskiらが開発したChematicaは、有機合成反応をネットワーク化したデータベース（the Network of Organic Chemistry, NOC）を検索するアルゴリズムを実装し、抗がん剤タキソールの「最大50工程以内で最もコストが低い」合成法を、3億通り以上の選択肢から、わずか7秒で導出することに成功した。そして、メルク社は

ChematicaをSYNTHIA™としてさらに強化し、実験室で実施できる現実的な経路を容易に提案できるようにした⁴⁾。また、SciFinder[®]やReaxysなどのデータベースでも、数工程の合成経路提案は可能であり、習得するのに数年かかる逆合成を、初学者でも数時間で学ぶことができる環境にある。

(2) プロセスインフォマティクス (PI) における進展

MIを活用して、大規模な化合物ライブラリーから目的化合物を設計し、逆合成解析により効率的な合成法を提案できたとしても、実際の合成作業には専門家の知識と経験が不可欠である。しかし、化学分野にはビッグデータが存在し、例えば、SciFinder[®]では1808年以降の化学および関連分野の文献が5400万件以上、CAS番号が1800年初頭から2億4,700万件以上、1840年以降の有機化学反応情報が1億1,800万件以上収録されている（2021年9月時点）⁵⁾。これらのビッグデータから適切な合成手法を特定することは理想的だが、複雑な有機化合物の合成は通常、手作業で行われ、その文書化も不完全なことが多い。この問題に対処す

るため、L. Croninらは合成反応の単位操作を制御する化学プログラミング言語を用いた自動システムを開発した。このシステムにより、作業者の介入なしに3つの医薬品化合物のバッチ合成を達成した⁶⁾。さらに、自然言語処理を用いて文献を直接、自動的に編集可能なコードに変換し、ロボットによる目的化合物の自動合成を駆動するソフトウェアプラットフォームを構築した⁷⁾。このロボット合成コードは、プログラミングの専門知識がなくても自然言語で修正可能であり、標準化されている。その結果、異なるハードウェアに依存せず、さまざまなプラットフォーム間での柔軟な相互利用、バージョン管理が可能である。これにより、複雑な分子の合成における再現性と信頼性が大幅に向上する。

(3) 実験数が限られている場合のDXの活用

このように、DXは有機合成化学のハードルを下げられるが、そのモデル構築には多くのデータを使って訓練される。これは、化学者が厳選した情報を基に新規・新奇な反応を発見・開発する従来のアプローチとは異なる。た

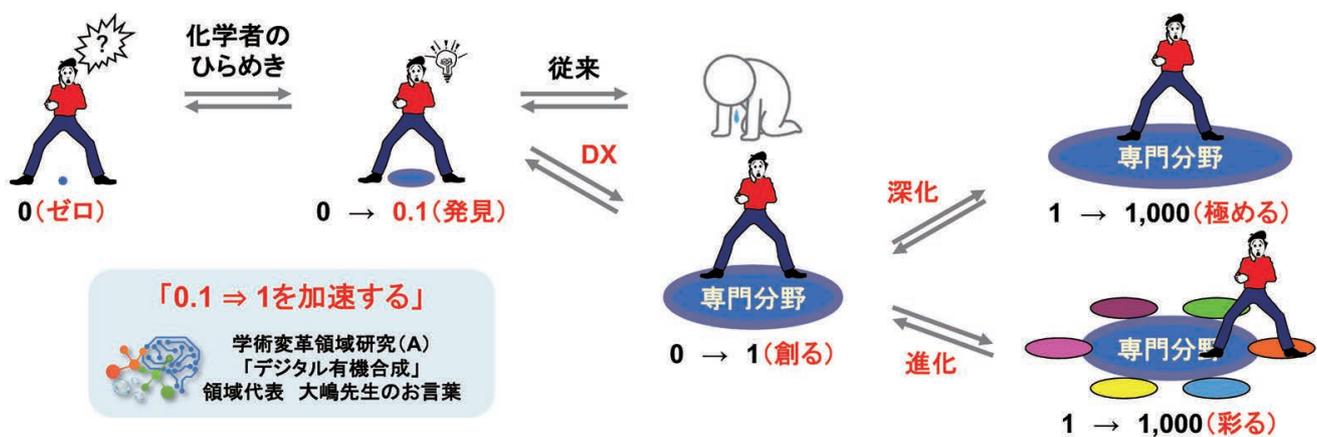


図3. 学問・技術・想定外を見つける、創る、極める、彩る：DXによる0.1からの加速

とえ多くのデータを取得できるHigh Throughput Screening (HTS) システムを所有する場合でも、網羅的なアプローチで複数の変数を最適化するのは骨の折れる作業である。このため、A. G. Doyleらは実験計画法を鑑みながら、ベイズ最適化により限られた実験回数で最適解に近づくことを示した⁸⁾。しかし、どれほどのデータが必要か、どの機械学習アプローチがデータ不足の状況に最も適しているか、有用な化学的概念がどのように明らかになるかといった多くの疑問や課題が提起されている。P. M. Zimmermanらは転移学習とアクティブ学習がこれらの課題を解決し、有機合成における実践的な問題への機械学習の応用を促進する可能性があるとして述べている。この進展により、専門家は重要な化学変換や高機能分子の設計・発見などの重要課題に対して、集中できる環境が整っていくと考えられる⁹⁾。

◆フロー合成におけるDXの導入

化学分野は他の学問と異なり、設計した分子や材料が、実際に社会でそのまま使用されることが最大の特徴である。しかし、これらが広く普及するには、質と量の両面で要求を満たす必要

がある。基礎研究からプロセス研究、そして工業化に至る一貫した流れが求められており、フロー合成手法の導入により、これらの実現可能性が高まると期待されている(図2上)。また、MIやPIの精度を向上させるにはHTSが望ましい。しかし、従来のバッチ式HTSだけでなく、フロー手法でも連続的なサンプル導入や、温度や流量のグラジエント変化を用いて、多くの反応条件を少数実験で実施できる(図2下)。さらに、インラインモニタリングを導入すれば、分離工程なしに収率や純度などの情報を連続的に取得できる。したがって、基礎研究の段階からフロー手法にMIやPIを適用することが望まれる^{10, 11)}。ただし、「garbage in garbage out (入力されるデータが悪ければ、出力結果も悪い)」の原則に基づき、データの質には注意が必要である。また、T. F. JamisonとK. F. Jensenらが指摘しているように、離散型変数である溶媒の選択や、正確な化学量論特定などに対して、実質的な考慮すべき事項を補完するには、まだ人間の介入が必要である。今後は質の高い大規模なデータの蓄積によって状況が変わると考えられる¹²⁾。

◆DXによる研究の加速：0.1から1への進展

一般的に研究には2通りある。ひとつは0から1までの発見型研究で、もうひとつは1から1000までの究極型研究である。さらに究極型研究には「深化して極める」と「進化して彩る」という二つのアプローチがある(図3)。大学などの学術機関では、0から1の発見型研究に従事する研究者が多く、彼らのひらめきにより0から0.1を発見することは、想定以上にあると考えられる。しかし、0.1から1へと進めることは容易ではなく、人的、時間的、金銭的、環境的な制約によって進展を断念することが多いと推察される。では、もし、0.1から1への進展を加速する技術が存在したらどうなるだろうか？九州大学薬学研究院の大嶋教授は、文部科学省科学研究費助成事業「学術変革研究A：デジタル化による高度精密有機合成の新展開」の領域代表として、先頭に立ってこの課題に挑戦している¹³⁾。近い将来、この分野を牽引する多くの研究者が現れ、さらなる発展を遂げることが期待される。

「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：結びのことば

この連載を通じて、フロー合成技術の基本から最先端の応用に至るまでを総合的に理解する機会を提供した。フロー合成技術への深い理解とその潜在的な可能性についての認識が、読者の皆様に広がることを願っている。これがさらなる研究や産業への応用に繋がることを期待し、フロー合成を用いた革新的なものづくりへの一歩を踏み出すことをお勧めする。まずは、一緒にフロー合成によるものづくりをしませんか？

【参考文献】

- 1) Crawford, J. M. *et al.* : *Acc. Chem. Res.*, **54**, 3136 (2021).
- 2) (a) Zhang, S. Q. *et al.* : *Chem. Eur. J.*, **29** (6), e202202834 (2023). (b) 「ケモインフォマティクスにおけるデータ収集の最適化と解析手法」(エヌ・ティー・エス出版) (2023).
- 3) (a) Corey, E. J. *et al.* : *Science*, **166** (3902), 178 (1969). (b) Ugi, I. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Edit.*, **32** (2), 201 (1993).
- 4) (a) Szymkuc, S. *et al.* : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **55** (20), 5904 (2016). (b) SYNTHIA™ 適合合成解析ソフトウェア (<https://www.sigmaaldrich.com/JP/ja/services/software-and-digital-platforms/synthia-retrosynthesis-software>)
- 5) CAS SciFinder[®]パンフレット (https://www.jaic.or.jp/application/files/1516/6269/9527/sfn_brochure.pdf)
- 6) Steiner, S. *et al.* : *Science*, **363** (6423), 144 (2019).
- 7) Mehr, S. *et al.* : *Science*, **370** (6512), 101 (2020).
- 8) Shields, B. J. *et al.* : *Nature*, **590** (7844), 89 (2021).
- 9) Shim, E. *et al.* : *J. Chem. Inf. Model.*, **63**, 3659 (2023).
- 10) 海外研究者による研究例) : (a) Perera, D. *et al.* : *Science*, **359** (6374), 429 (2018). (b) Nambiar, A. M. K. *et al.* : *ACS Cent. Sci.*, **8** (6), 825 (2022). (c) Avila, C. *et al.* : *Chem. Sci.*, **13** (41), 12087 (2022). (d) Senthil Vel, A. *et al.* : *Org. Process Res. Dev.*, (2023). (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.3c00238>)
- 11) 日本人研究者による研究例) (a) Vamosi, P. *et al.* : *Chem. Rec.*, **19** (1), 77 (2019). (b) Kondo, M. *et al.* : *Chem. Commun.*, **56** (81), 12256 (2020). (c) Sugisawa, N. *et al.* : *Chem. Methods*, **1** (11), 484 (2021). (d) Sato, K. *et al.* : *2022 Asia-Pacific Microwave Conference (APMC)* (2022).
- 12) Coley, C. W. *et al.* : *Science*, **365** (6453), eaax1566 (2019).
- 13) デジタル有機合成のホームページ : <https://digi-tos.jp/>

芳香環の核水添反応に！

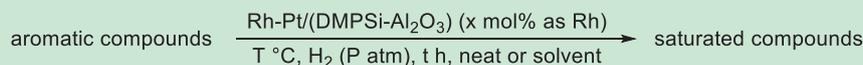
Wako

Rh-Pt/(DMPSi-Al₂O₃)

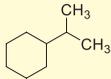
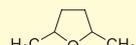
本品は、ロジウム-白金合金ナノ粒子をポリシラン-アルミナ複合担体に担持した触媒です。本品を用いることによって、バッチおよびフロー反応条件下でベンゼン環及びヘテロ芳香環の核水添反応が可能です^{1,2)}。

特長

- バッチおよびフロー反応で芳香環の核水添反応が進行
- 触媒の連続使用、触媒活性等でバッチ反応よりフロー反応に有効



バッチ : Rh-Pt/(DMPSi/Al₂O₃) 0.1-1 mol% (as Rh), H₂ (1 atm), neat, 24 h, 50°C
 フロー : Rh-Pt/(DMPSi/Al₂O₃) 600-800 mg, H₂ (1 atm), 3.0 mL/h, 70°C

products				
バッチ	>99%	86%	>99%	83% (10 atm, 80°C)
フロー	>99%	>99%	>99%	99%

【参考文献】

- 1) 宮村 浩之、小林 修 : 和光純薬時報, **88** (4), 2 (2020).
- 2) Miyamura, H. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 11325 (2018).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
186-03451	Rh-Pt/(DMPSi-Al ₂ O ₃) 	有機合成用	1g	21,700
182-03453			5g	83,500

 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4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5回 細胞外小胞の治療・診断マーカーを開発する上での正確性の重要性

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 消化器内科学分野 土屋 淳紀

はじめに

近年、ヒトばかりでなく、植物、果実、細菌、酵母などあらゆる細胞が放出する細胞外小胞 (extracellular vesicles) が、我々の生命活動の情報伝達手段の一つとして、重要であることが明らかになり疾病の診断から治療への応用まで幅広く研究が進められている。特に、細胞外小胞の中でも粒径 100 nm 前後のものを特に小細胞外小胞 (small extracellular vesicles; 以下 sEVs と記載、日本ではエクソソームの方が頻用されている) が注目を集めている。これらは脂質二重膜で覆われ安定で内部に産生細胞固有の多数のタンパク質や miRNA などの核酸を含むことから新たな治療・診断ツールとして注目を集めている¹⁾。本稿では我々が今までに取り組んで来た sEVs のバイオマーカー開発及び、治療開発において要所所で富士フィルム和光純薬株式会社の製品に助けられてきており、その接点を紹介したい。

間葉系幹細胞の sEVs を用いた治療法開発での接点

我々は現在、肝硬変に対して、間葉系幹細胞の sEVs を用いた治療法を開発を行っている。肝硬変は B 型肝炎、C 型肝炎などのウイルス、アルコール、生活習慣の欧米化などが原因で炎症を

伴う肝障害とそれに引き続く線維化によって形成され、患者数が本邦で 40 万人いる国民病で線維化改善薬は unmet medical needs となっている²⁾。我々はこれまでに間葉系幹細胞はマクロファージを通して肝硬変の線維化を改善させること (Stem Cells Transl Med, 2019)³⁾、間葉系幹細胞の効果機序の本体はその sEVs に由来すること (NPJ Regen Med, 2021)⁴⁾、間葉系幹細胞の sEVs は肝内の障害部のマクロファージに高率に取り込まれ、そのマクロファージは組織修復機能を発揮すること (Inflamm Regen, 2023)⁵⁾ を発表している。我々の報告ばかりでなく、間葉系幹細胞の sEVs は経静脈的に投与をすると早期に肝臓や肺に集積すること、そしてマクロファージに集積しやすいことが報告されており⁶⁾、そのため、肝臓のマクロファージをターゲットとしている我々にとっては間葉系幹細胞の sEVs は非常に魅力的な治療製剤である。我々は更に、間葉系幹細胞を interferon- γ (IFN- γ) で刺激した後に得られる sEVs がより高い治療効果を発揮することを明らかにしてきた。

このような基礎研究を積み重ねて行くうちに、臨床への道筋を探って行くようになった。近年日本再生医療学会「エクソソームの調製・治療に対する考え方ワーキンググループ」(議長は大阪大学紀ノ岡正博教授) からエビデ

ンスの高い治療法として開発していく重要性が示されたり (Regenerative Therapy 2022)⁷⁾、Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) のエクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤に関する専門部会より報告書が示されたり、International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) や各国から示される情報などにより少しずつ sEVs の治療法開発の方向性が見えてきている。

間葉系幹細胞の sEVs の治療を目指す為には、その元となる間葉系幹細胞の同等性・同一性が求められ、大量培養技術、大量抽出技術、得られた sEVs の同等性・同一性そして *in vivo* での効果と繋がる *in vitro* でのアッセイ系での評価も必要であろう。そして、品質、治療効果が不均一になりやすい sEVs を、如何に均一化して行くかが重要課題であると考えている。こうした研究は実に地道な一つ一つの検証・評価によって成り立つと考えている。一つの例を挙げてみたい。

例えば、sEVs の評価に関して紹介したい。どのようなタンパク質や miRNA が含有されているかということは一つ重要なことである。このようなことを正確に評価するためには、不純物を最低限に正確に sEVs を抽出できていなければならない。我々は、従来の超遠心法などの手法ではどうしても正確性に欠け困っていたと

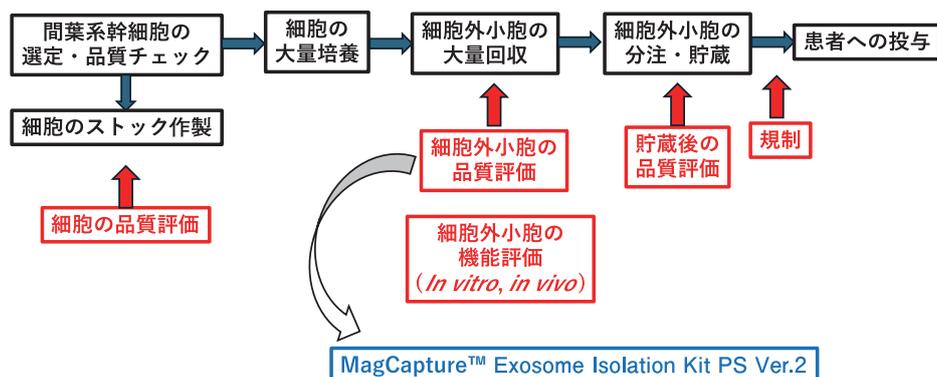


図1. 間葉系幹細胞の臨床を考える上での大きな工程の流れと我々のMagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2の使用箇所

ころ、富士フィルム和光純薬株式会社 MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2に出会った。この手法を用いることにより、不純物を最小限に採取でき、プロテオミクス解析で含有するタンパク質をそしてmiRNA解析にて含有するmiRNAを正確に評価できるようになり、データに高い信用性が出るようになったと考えている。間葉系幹細胞の増殖培養用のmedium、sEVsを回収するためのmedium、そして近年ではエクソソームをはじめとする細胞外小胞の大量精製用カラムも開発されており、実際使わせていただいております。このような技術の進歩と共にsEVsの治療法開発は進んでいることを近年強く実感している。

血清中の sEVs から肝線維化マーカーの発見

我々は間葉系幹細胞のsEVsを用いた治療法開発と並んで、血清に含まれるsEVsから肝硬変の線維化に関わるバイオマーカーを見つけ出すことができたため、ここで述べたい。このバイオマーカーの発見及び発見後の多検体での検証に富士フィルム和光純薬株式会社の技術に助けられたので紹介したい。解析の一連の流れとしては、まずは肝硬変患者と健常者の血清からsEVsを抽出し、その後プロテオミク

ス解析を行い、患者と健常者のsEVsに発現するタンパク質の違いから候補タンパク質を選定する。選定したタンパク質がELISA法で定量的に測定できるか実際に目的タンパク質を発現しているcell lineからsEVsを抽出し、目的タンパク質の抗体を用いて測定を行う。この検証を経て定量性の信頼性の高い抗体を用いて多検体の血清でELISA法で測定し、臨床データと照合し評価して行くという流れである。この過程での、血清中からのsEVsの抽出に先程も出てきた、MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2が、正確にsEVsを採取しプロテオミクス解析を行うのに非常に有用であった。また、更にELISA法には、PS Capture™ Exosome ELISA Kitが大変役にたった。これらはsEVsを認識するための付属のCD63抗体を使用すると、正確に血清のsEVsの量を定量的に評価できるが、これだけでなく、このCD63抗体を目的タンパク質の抗体に置き換えることによって、目的タンパク質を発現するsEVsの量を正確に評価することができる系であり、当初目的タンパク質が見つかった後で定量的な評価に難渋していた私には、非常に有用なキットであった。このような、富士フィルム和光純薬株式会社のキットに助けられて、fibulin-4という従来にないLysyl oxidase⁸⁾に関連す

る新たな肝線維化マーカーを見いだすことができたことは研究者として喜びに堪えない。一度確立した系を用いれば、更なる疾患でのマーカー発見、評価に応用が利くと考えている。また、この開発の過程で、富士フィルム和光純薬株式会社の今若直子さん、請川亮さん、西部隆宏さんにご助言、技術協力をいただいた点にこの場を借りて厚く御礼申し上げたい。

最後に

我々が目指している、sEVsのバイオマーカー開発及び、治療開発の一端と富士フィルム和光純薬株式会社の製品の関わりを紹介した。その中でsEVsは見えにくく、純度よく採取、解析して行く際に、今回紹介した製品無しには進歩が得られなかった。ホームページを拝見すると、エクソソーム研究の工程と製品ラインアップとして、sEVsの産生、抽出、定量、解析の場面場面での製品が紹介されていて、お世辞抜きで質、量ともにレベルが高いものがラインアップされていることがわかり、会社の熱量が伝わってくる。日本から、このような高い技術がより多く出てきて、マーカー・治療開発の進歩に結びつくことを心から願ってやまない。

【参考文献】

- 1) Kalluri, R. and LeBleu, V. S. : *Science*, **367** (6478), eaau6977 (2020).
- 2) Tsuchiya, A. et al. : *Inflamm. Regen.*, **39**, 18 (2019).
- 3) Watanabe, Y. et al. : *Stem Cells Transl. Med.*, **8** (3), 271 (2019).
- 4) Takeuchi, S. et al. : *NPJ Regen. Med.*, **6** (1), 19 (2021).
- 5) Takeda, N. et al. : *Inflamm. Regen.*, **243** (1), 48 (2023).
- 6) Kang, M. et al. : *J. Extracell. Vesicles*, **10** (8), e12085 (2021).
- 7) Tsuchiya, A. et al. : *Regen. Ther.*, **21**, 19 (2022).
- 8) Chen, W. et al. : *Hepatology*, **72** (2), 729 (2020).

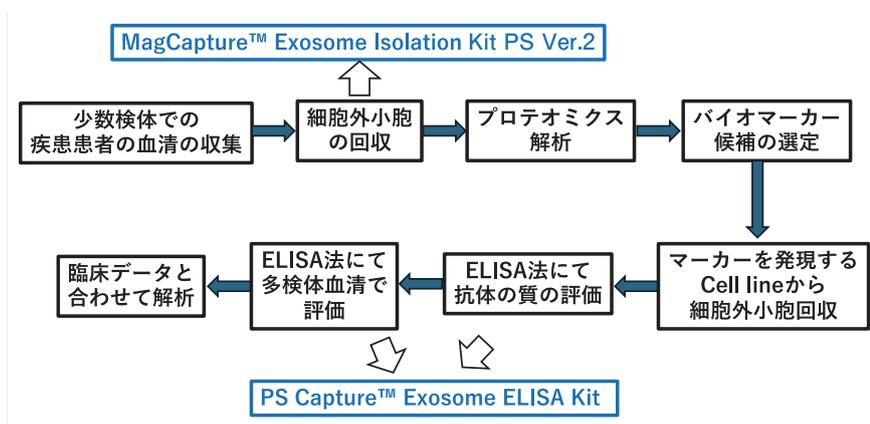


図2. 我々が行った、血清からのバイオマーカー開発とMagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2やPS Capture™ Exosome ELISA Kitの使用箇所

天然物・有機合成の研究・開発に

Wako

ほう素触媒・Buchwald 配位子

金属あるいは金属錯体を触媒とする有機分子変換反応は、医薬品、高機能材料などさまざまな有用化合物を合成するための強力な手法です。当社では、有機分子変換反応に使用できる金属触媒、及び金属配位子を各種取揃えています。

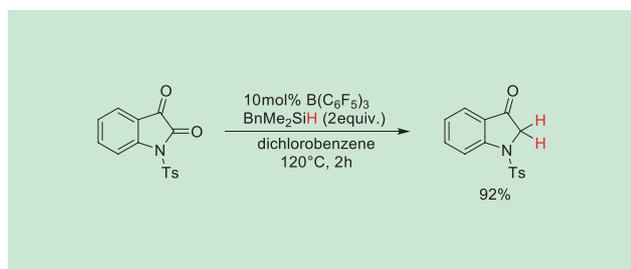
■ トリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン

特長

- 強いルイス酸性 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} < \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 < \text{BCl}_3 < \text{BBr}_3$)
- C-C結合形成、C-X (X=O, N) 結合形成、還元反応などさまざまな反応に応用が可能

反応例

■ 還元反応¹⁾



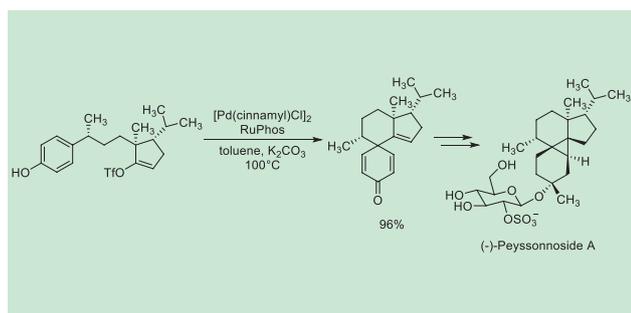
■ Buchwald配位子 (RuPhos, BrettPhos)

特長

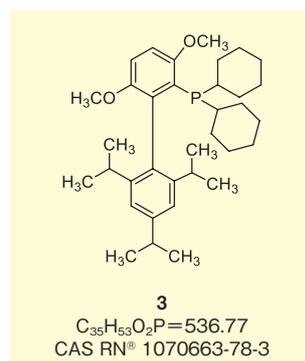
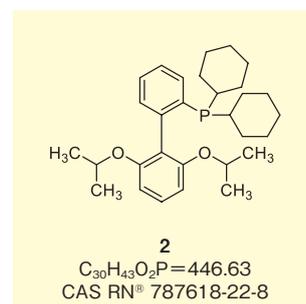
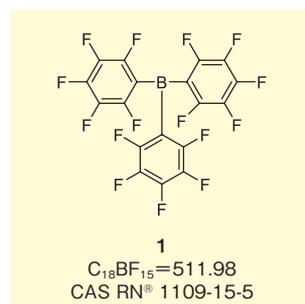
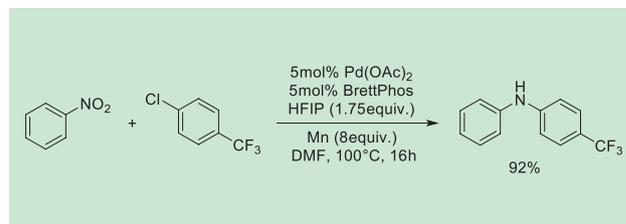
- パラジウムなどの遷移金属に配位して、安定な錯体を形成
- 得られる錯体は、C-C、C-Nなどさまざまなクロスカップリング反応に使用可能

反応例

■ 脱芳香族化反応²⁾



■ 還元的アリール化反応³⁾



【参考文献】

- 1) Jeong, H. *et al.* : *Org. Lett.*, **22**, 8150 (2020).
- 2) Xu, B. *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 19700 (2022).
- 3) Akana-Schneider, B. D. and Weix, D. J. : *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 16150 (2023).

No.	コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 1	201-21531	Tris(pentafluorophenyl) borane [E]	有機合成用	1g	18,000
	207-21533			5g	59,000
NEW 2	041-34981	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl [RuPhos]	有機合成用	1g	照会
	047-34983			5g	照会
NEW 3	045-35001	2-Dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl [BrettPhos]	有機合成用	1g	照会
	041-35003			5g	照会

その他の触媒・配位子は当社のHPをご覧ください。

試薬事業トップ→合成・材料→触媒

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

簡易精製で高純度！ サイズも充実！

固相抽出カラム Presep® DNA/RNA

Wako

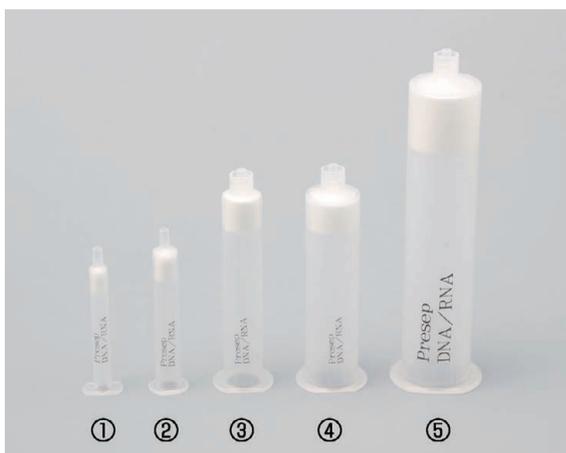
Presep® DNA/RNAはオリゴ核酸の分離・精製に適した固相抽出用カラムです。オリゴ核酸の固相合成後、担体から切り出した粗体を固相抽出カラムに通すことで、脱トリチル化や夾雑物の除去が可能です。

Type Aは、シリカベースの分離剤をシリンジに充てんしたミニカラムで、逆相系の固相抽出にお使いいただけます。当社の固相抽出カラムは、豊富なサイズ展開をしており、他社ではカスタム品の取扱いになるような中量合成スケールに対応するカラムもラインアップしています。さまざまな配列のオリゴ核酸の精製アプリケーションも提供していますので、ぜひ各種分析の前処理にお試し下さい。

特長

- サンプル負荷量が多い：
他社の固相抽出カラムと比較して**3～5倍量**のサンプルロードが可能（キャパシティ検証済）
- トリチル基の脱保護効率が良好：
オレンジ色の発色も肉眼で見やすい！
- 目的成分は高純度：夾雑成分が少ないことを確認

仕様及びキャパシティ



No.	充てん量 / シリンジ容量	シリンジサイズ	オリゴ核酸の合成スケール
①	85mg/1mL	5.5φ × 57mm	0.2-0.5 μmol
②	255mg/3mL	9.0φ × 63mm	1-1.5 μmol
③	1.0g/15mL	15φ × 87mm	4-6 μmol
④	1.7g/25mL	21φ × 85mm	6-10 μmol
⑤	5.1g/70mL	27φ × 134mm	20-30 μmol

推奨固相抽出条件

抽出条件1

① Presep® DNA/RNA Type A (85mg/1mL)

Steps	Materials	Amount Used
Conditioning	Acetonitrile	1mL
	100mg/mL NaCl aq.	1mL × 2
Sample Load	Sample solution 0.5mL+100mg/mL NaCl aq. 0.5mL	1mL
Washing 1	Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v)	1mL × 2
Deprotection	2% DCA*1 aq. (DCA/Water=2/98 (v/v))	1mL
Washing 2	RNase Free Water	1mL × 2
Elution	0.5% NH ₄ OH in Acetonitrile/Water=50/50 (v/v)*2	1mL

抽出条件2

② Presep® DNA/RNA Type A (255mg/3mL)

Steps	Materials	Amount Used
Conditioning	Acetonitrile	3mL
	100mg/mL NaCl aq.	3mL × 2
Sample Load	Sample solution 1mL+100mg/mL NaCl aq. 1mL	2mL
Washing 1	Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v)	3mL × 2
Deprotection	2% DCA*1 aq. (DCA/Water=2/98 (v/v))	3mL
Washing 2	RNase Free Water	3mL × 2
Elution	0.5% NH ₄ OH in Acetonitrile/Water=50/50 (v/v)*2	3mL

抽出条件3

③ Presep® DNA/RNA Type A (1.0g/15mL)

Steps	Materials	Amount Used
Conditioning	Acetonitrile	12mL
	100mg/mL NaCl aq.	12mL × 2
Sample Load	Sample solution 5mL+100mg/mL NaCl aq. 5mL	10mL
Washing 1	Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v)	12mL × 2
Deprotection	2% DCA*1 aq. (DCA/Water=2/98 (v/v))	12mL
Washing 2	RNase Free Water	12mL × 2
Elution	0.5% NH ₄ OH in Acetonitrile/Water=50/50 (v/v)*2	12mL

抽出条件4

④ Presep® DNA/RNA Type A (1.7g/25mL)

Steps	Materials	Amount Used
Conditioning	Acetonitrile	20mL
	100mg/mL NaCl aq.	20mL × 2
Sample Load	Sample solution 10mL+100mg/mL NaCl aq. 10mL	20mL
Washing 1	Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v)	20mL × 2
Deprotection	2% DCA*1 aq. (DCA/Water=2/98 (v/v))	20mL
Washing 2	RNase Free Water	20mL × 2
Elution	0.5% NH ₄ OH in Acetonitrile/Water=50/50 (v/v)*2	20mL

抽出条件5

⑤ Presep® DNA/RNA Type A (5.1g/70mL)

Steps	Materials	Amount Used
Conditioning	Acetonitrile	60mL
	100mg/mL NaCl aq.	60mL × 2
Sample Load	Sample solution 20mL+100mg/mL NaCl aq. 20mL	40mL
Washing 1	Acetonitrile/100mg/mL NaCl aq.=5/95 (v/v)	60mL × 2
Deprotection	2% DCA*1 aq. (DCA/Water=2/98 (v/v))	60mL
Washing 2	RNase Free Water	60mL × 2
Elution	0.5% NH ₄ OH in Acetonitrile/Water=50/50 (v/v)*2	60mL

*1 DCA = Dichloroacetic Acid

*2 Add 50 μL of 28% ammonium hydroxide per 10mL of 50% acetonitrile in water.

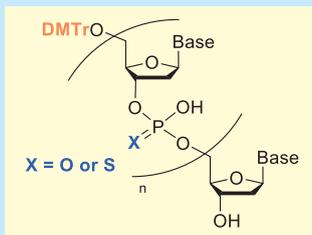
分離能比較

1. オリゴ核酸の回収率

Sample of Cartridge Column

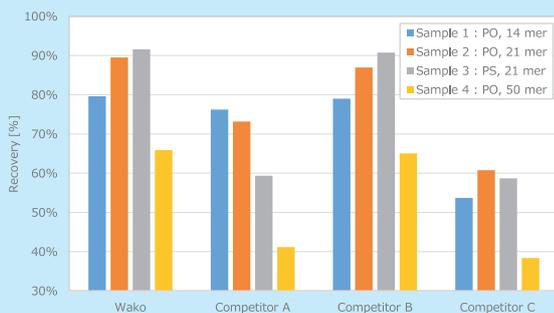
	Wako (Presep® DNA/RNA Type A)	Competitor A	Competitor B	Competitor C
Particle Support	Silica gel	Silica gel	Polymer	Polymer

Sample of Oligonucleotide



Sample Name	Length	Linkage Structure
Sample 1	14 mer	PO
Sample 2	21 mer	PO
Sample 3	21 mer	PS
Sample 4	50 mer	PO

Cartridge Column vs Recovery of Oligonucleotide [%]

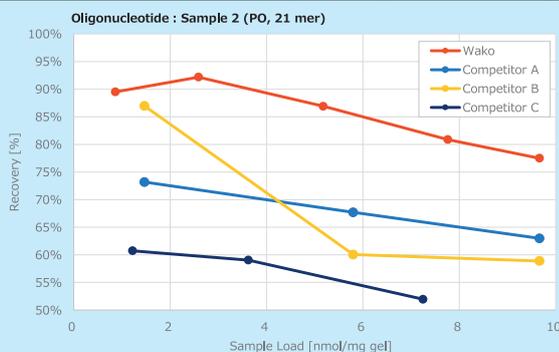


Presep® DNA/RNA Type A は
高回収率を実現！
Wako ≧ B社 > A社 > C社

- ・各社推奨のプロトコルでオリゴ核酸のサンプルを精製
- ・オリゴ核酸の濃度は吸光度測定器で計測
- ・回収率は「溶出液のオリゴ核酸濃度/ロード前のオリゴ核酸濃度」で算出

2. オリゴ核酸の許容負荷量

Sample Load vs Recovery of Oligonucleotide [%]



Presep® DNA/RNA Type A は
高い担体保持力！

オリゴ核酸の担体に対する負荷量の比率 9.7 まで高めると、他社品 (A, B, C) の回収率が 65% を下回っているのに対して、Wako 品は回収率 75% 以上を維持することを確認しています。

No.	コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
①	290-36691	Presep® DNA/RNA Type A (85mg/1mL)	核酸合成用	20個	14,000
	296-36693			50個	35,000
②	290-36711	Presep® DNA/RNA Type A (255mg/3mL)	核酸合成用	20個	25,000
	296-36713			50個	60,000
NEW ③	292-36891	Presep® DNA/RNA Type A (1.0g/15mL)	核酸合成用	10個	27,000
NEW ④	292-36911	Presep® DNA/RNA Type A (1.7g/25mL)	核酸合成用	10個	30,000
NEW ⑤	299-36921	Presep® DNA/RNA Type A (5.1g/70mL)	核酸合成用	10個	45,000

容量ラインアップを充実！

イオンペア試薬「2mol/L TEAA 溶液」

Wako

オリゴ核酸の逆相クロマトグラフィーによる分離・精製では、溶離液として有機溶媒にイオンペア試薬を添加した混合液を用いるのが一般的です。当社では、イオンペア試薬であるトリエチルアミン酢酸 (TEAA) 溶液を吸光度保証して提供しています。

この度、お客様のニーズにお応えして容量ラインアップを拡充しました。新たに1Lと3Lの新容量を追加し、従来の200mLと合わせて3容量展開になりました。お客様のご使用頻度や用途に合わせて、最適な容量をお選びいただけます。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
202-13131	2mol/L Triethylamine Acetate Solution pH 7.0	遺伝子研究用	200mL	14,300
NEW 202-21321	2mol/L Triethylamine Acetate Buffer Solution, pH 7.0	核酸合成用	1L	40,000
NEW 208-21323			3L	75,000

ガイドブック配布中

核酸精製プロトコルを一冊にまとめたガイドブックです。

ガイドブックは、下記URLまたはQRコードからダウンロードいただけます。

また、当社ホームページではPresep® DNA/RNAの操作手順を動画でご紹介しています。

カタログダウンロードはこちら↓
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/02373.html>

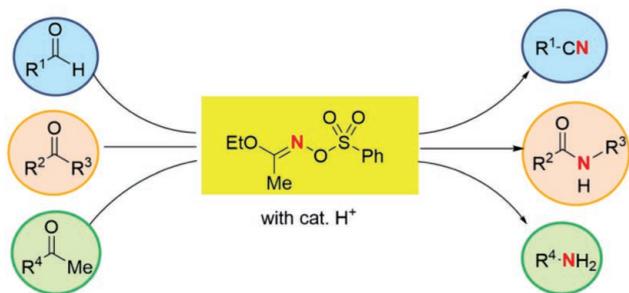


種々の合成反応が可能なオキシム反応剤!!

Wako

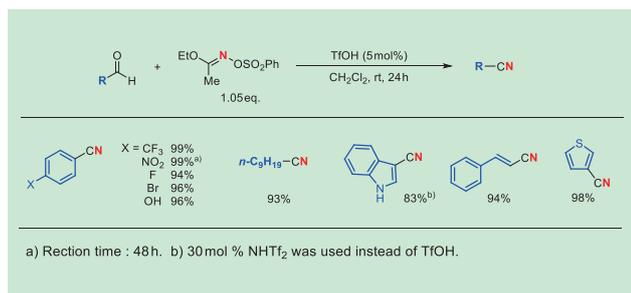
O-ベンゼンスルホニルアセチドヒドロキシアミンエチル

オキシム化合物の合成で用いられるヒドロキシアミン誘導体は、不安定で爆発性がありますが、本試薬は、分子中の酸素原子が保護された構造を有していることから、安全に保存でき、取扱いが容易です。オキシム反応剤を用いることによって、アルデヒドからはニトリル、ケトンからは二級アミド、アセチルアレン及びアルカンからは脱アセチル型アミノ化反応により第一級アミンへと官能基変換させることができます。従来まで官能基変換するのに2、3ステップを要した反応も、オキシム反応剤を用いることでワンステップで実施できるため、ステップエコノミーとなり有機合成上有用な試薬です。

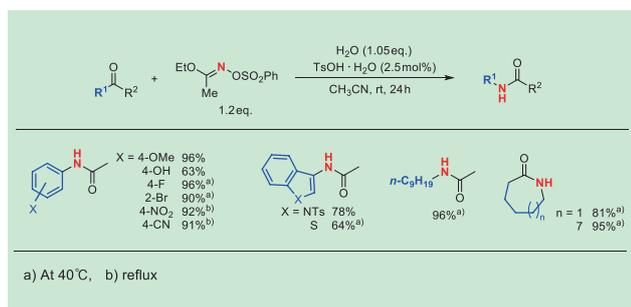


データ

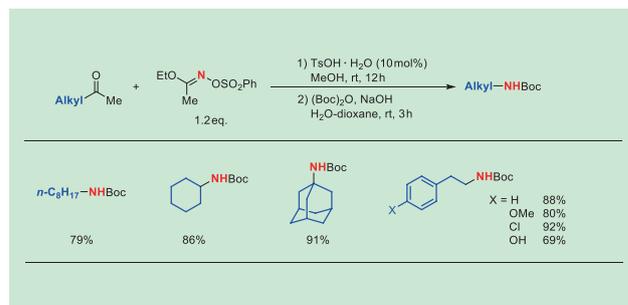
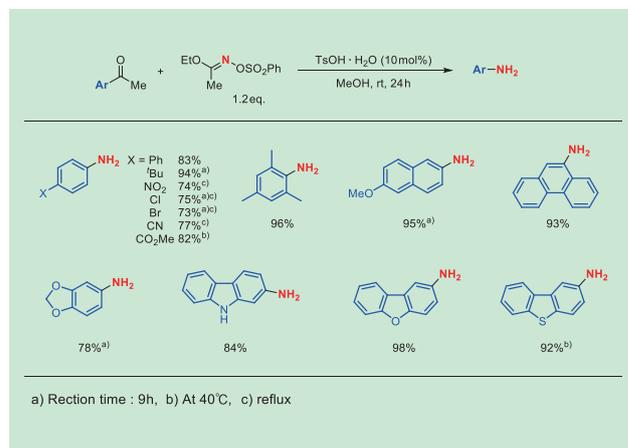
■ アルデヒドからニトリルの合成



■ ケトンから第二級アミドの合成



■ アセチルアレン及びアルカンから第一級アミンの合成



【参考文献】

- Hyodo, K. *et al.* : *Org. Lett.*, **19**, 3005 (2017).
- Hyodo, K. *et al.* : *J. Org. Chem.*, **83**, 13080 (2018).
- Hyodo, K. *et al.* : *Org. Lett.*, **21**, 2818 (2019).

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
055-09411	Ethyl O-Benzenesulfonyl-acetohydroxamate E	有機合成用	5g	18,000
053-09412			25g	45,000

関連製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
207-13402	p-Toluenesulfonic Acid Monohydrate	試薬特級	25g	1,870
201-13405			500g	3,900
208-06663	Trifluoromethanesulfonic Acid T	和光特級	10g	3,850
200-06662			25g	5,500
202-06661			100g	18,700

品目追加

食品分析用標準品

Wako

当社は食品分析にご使用いただける食品分析用規格、食品添加物公定書に沿った品位の食品添加物試験用規格の標準品を取揃えています。新たにステビア抽出物の一種であるレバウジオシドMの標準品を発売しました。

■ ステビア抽出物について

南米原産のキク科植物ステビアから抽出されるステビア抽出物は、清涼飲料水やヨーグルトなど様々な食品に使用されている天然甘味料です。ステビア抽出物は、その安全性や砂糖の約300倍もの甘さをもつことから、世界中で食品添加物（甘味料）として用いられています。2021年、CODEXにおけるJACFA Monographs 26にステビア抽出物の一種であるレバウジオシドE、M、N、Oが新たに収載されました。



当社では食品添加物公定書第9版収載のステビオール配糖体に加え、上記ステビオール配糖体標準品を順次発売予定です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
048-31211	Dulcoside A Standard	食品分析用	25mg	69,300
189-02581	Rebaudioside A Standard	食品分析用	100mg	20,900
188-02551	Rebaudioside B Standard	食品分析用	25mg	36,300
181-02541	Rebaudioside C	食品分析用	25mg	57,000
182-03551	Rebaudioside D Standard	食品添加物試験用	5mg	33,000
189-03561	Rebaudioside F Standard	食品添加物試験用	5mg	32,000
184-03631	Rebaudioside M Standard	食品分析用	100mg	照会
187-02521	Rubusoside Standard	食品分析用	25mg	88,000
199-15691	Steviolbioside Standard	食品分析用	25mg	36,300
199-16291	Stevioside Standard	食品分析用	100mg	27,300

注目

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をご覧ください。

試薬事業トップ→分析→食品・栄養・機能性成分→食品添加物関連試薬→ステビア抽出物

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00415.html>



グレードアップ!

認証標準物質 (CRM) 元素標準液

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順次、SIトレーサブルな認証標準物質（CRM）へ切り替えてまいります。

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。

新製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
011-28591	Aluminium Standard Solution (Al 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	11,500
034-26121	Calcium Standard Solution (Ca 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	9,000
033-26191	Copper Standard Solution (Cu 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	6,500
052-09541	Erbium Standard Solution (Er 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	35,000
129-06941	Lutetium Standard Solution (Lu 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	26,000
134-19481	Magnesium Standard Solution (Mg 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	6,500
130-19461	Manganese Standard Solution (Mn 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	7,000
143-10091	Neodymium Standard Solution (Nd 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	17,000
206-21601	Tin Standard Solution (Sn 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	12,000
202-21561	Terbium Standard Solution (Tb 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	26,000
266-02341	Zinc Standard Solution (Zn 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	6,500
259-00711	Yttrium Standard Solution (Y 1000) [CRM]	ICP分析用	100mL	11,000

販売終了予定品

コード No.	品名	規格	容量
016-27701	Aluminium Standard Solution (Al 1000)	ICP分析用	100mL
035-25431	Calcium Standard Solution (Ca 1000)	ICP分析用	100mL
036-25341	Copper Standard Solution (Cu 1000)	ICP分析用	100mL
053-09331	Erbium Standard Solution (Er 1000)	ICP分析用	100mL
127-06861	Lutetium Standard Solution (Lu 1000)	ICP分析用	100mL
136-18841	Magnesium Standard Solution (Mg 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
209-20731	Tin Standard Solution (Sn 1000)	ICP分析用	100mL
209-21071	Terbium Standard Solution (Tb 1000)	ICP分析用	100mL
260-02241	Zinc Standard Solution (Zn 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>



元素(金属)捕捉・回収用 固相抽出カラム

Wako

Presep® ポリキレート

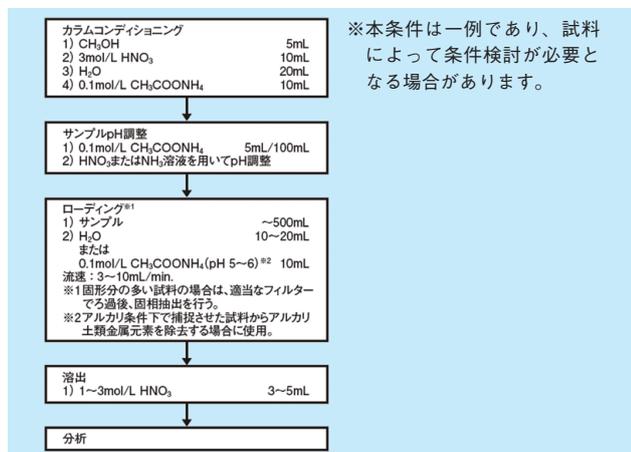
Presep®ポリキレートは長鎖アミノカルボン酸基をキレート性官能基とする充てん材を充てんした、元素捕捉・回収用のシリンジ型カラムです。一般的なIDA (Iminodiacetic acid) キレート樹脂に比べ、広いpH範囲で多くの元素を高い効率で捕捉・回収することができます。また、酸性～中性条件下で、アルカリ金属・アルカリ土類金属を回収せずに、金属オキソ酸 (Mo、V、W) を効率よく捕捉・回収することもできます。

特長

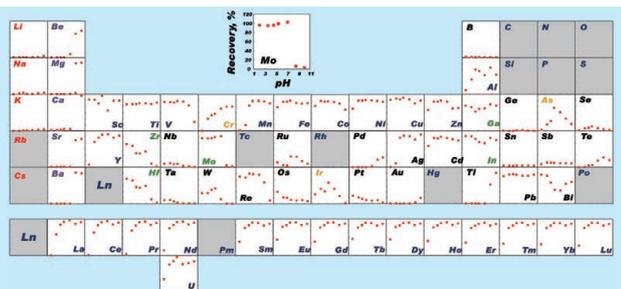
- 広いpH範囲で多くの元素 (金属) を高い効率で捕捉・回収可能!
- 酸性～中性条件下で、アルカリ金属・アルカリ土類金属を回収せずに、金属オキソ酸 (Mo、V、W) を効率よく捕捉・回収可能!

データ

固相抽出操作例※



Presep®ポリキレートを用いたときのpHと62元素の回収率の相関¹⁾



[Instrument]

PerkinElmer Optima 3000 DV ICP-AES, cross-flow nebulizer and a Scott-type spray chamber

1) 富山大学工学部 加賀谷先生ご提供データ

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
296-36931	Presep® PolyChelate (250mg/15mL)	試料前処理用	20本	照会

近白発売

詳細は当社HPをご覧ください。

試薬事業トップ→分析→元素 (金属)→多元素混合標準液→金属 (元素) 捕捉・回収用 固相抽出カラム Presep® ポリキレート

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/00995.html>

日本薬局方第十八改正日本薬局方第一追補に対応

Wako

ジメチルスルホキシド(吸収スペクトル用)

第十八改正日本薬局方第一追補において、黄色ワセリン・白色ワセリンの純度試験項目が改正され、試薬・試液に多環芳香族炭化水素の試験に使用する吸収スペクトル用ジメチルスルホキシドが追加されました。この度、本規格に対応したジメチルスルホキシド (吸収スペクトル用) を新たに発売しました。

ジメチルスルホキシドの規格値比較

日本薬局方ジメチルスルホキシド (吸収スペクトル用)		新製品 Code No. 041-35025 (吸収スペクトル用)
吸光度 (270nm)	0.20以下	0.20以下
吸光度 (275nm)	0.09以下	0.09以下
吸光度 (280nm)	0.06以下	0.06以下
吸光度 (300nm)	0.015以下	0.015以下
吸光度 (260 ~ 350nm)	特異な吸収を認めない	特異な吸収を認めない
水分	0.1%以下	0.1%以下
凝固点	18.3℃以上	18.3℃以上

✓日本薬局方規格に対応! 黄色、白色ワセリンの純度試験に使用可能!

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
041-35025	Dimethyl Sulfoxide ㊦	局方一般試験法用 (吸収スペクトル用)	500mL	照会

近白発売

詳細は当社HPをご覧ください。

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

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



Refr: 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4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご覧ください。

日本初！フレキシブル認定を活用したCRM品目追加

残留農薬試験用標準物質

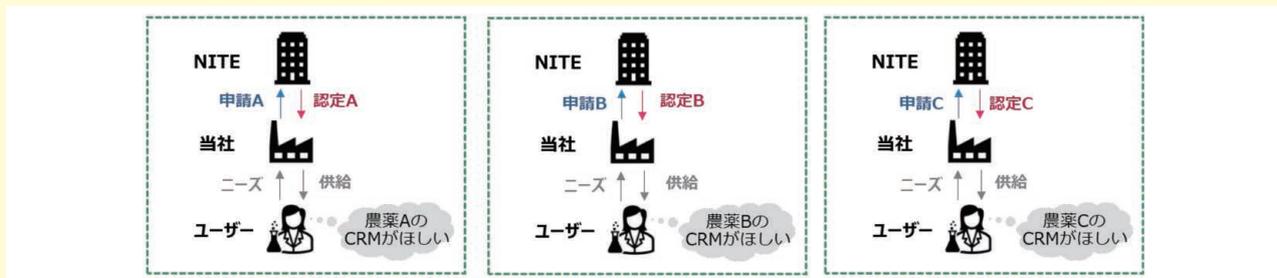
当社は、2023年に国内で初めて標準物質生産者の包括的認定（フレキシブル認定）を取得し、認証標準物質（CRM）の迅速かつ安定的な生産が可能となりました。フレキシブル認定を活用し、残留農薬試験用CRMのラインアップを拡大していきます。

フレキシブル認定とは？

フレキシブル認定とは、国の認定機関である独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）から認定を受けた手法で値付けした標準物質を、CRMとして包括的に認定を取得できる制度です。

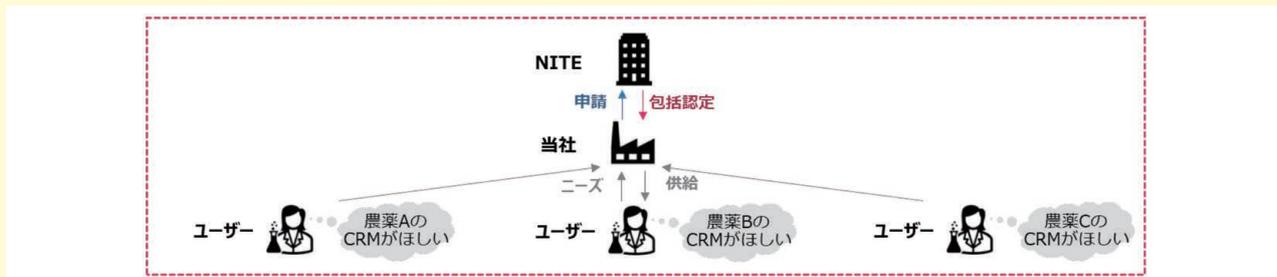
■ 従来の制度

- ✓ 1種類の製品につき毎回認定取得の必要がある
- ✓ CRMの供給までに時間がかかる

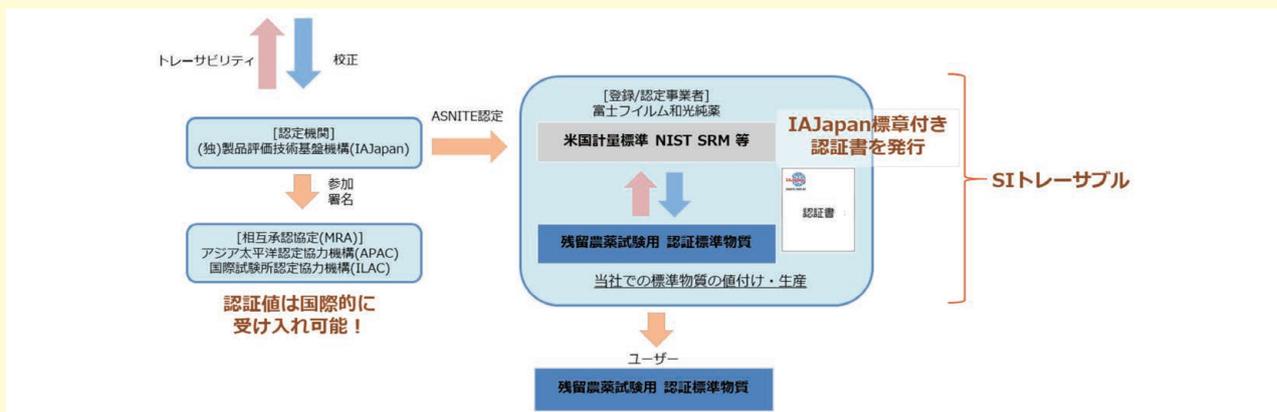


■ フレキシブル認定制度

- ✓ 製品1種類毎の認定取得の必要がない
- ✓ CRMの迅速な供給が可能



残留農薬試験用 [CRM] のSIトレーサビリティの仕組み



☐₂₀…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4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

■ 農薬標準品規格の比較

当社規格	残留農薬試験用 [CRM]※1	TraceSure®	Traceable Reference Material (TRM)	残留農薬試験用 [non-CRM]※1
認定制度	ASNITE※2		—	—
計量参照	NIST SRM等	NMIJまたはCERIによる校正		—
MRA対応	○		—	—
認証書	IAJapan認証書		—	—
SIトレーサブル	○		—	—

※1 CRMとして販売している「残留農薬試験用」製品は、品名に「○」標準物質【認証標準物質】と記載しています。

例) イマズスルフロン

[CRM]

品名：イマズスルフロン標準物質【認証標準物質】

規格名：残留農薬試験用

[non-CRM]

品名：イマズスルフロン標準品

規格名：残留農薬試験用

※2 製品評価技術基盤機構認定センター (IAJapan) が運営する認定プログラム。

■ 農薬標準品 (CRM) 新製品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
094-07481	Imazosulfuron Reference Material [CRM]	残留農薬試験用	100mg	14,000

■ 販売終了予定品

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
095-03893	Imazosulfuron Standard	残留農薬試験用	100mg	14,000

■ 農薬標準品 (non-CRM) 新製品

本シリーズは当社が定めた分析条件 (GC、HPLC、定量NMR) に基づいて規格値を設定した標準品です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
065-07011	(Z)-Fluoxastrobin Standard	残留農薬試験用	50mg	30,000
135-19411	Mosapride Standard	高速液体クロマトグラフ用	100mg	19,000
167-29261	Prothioconazole Metabolite M17 Standard	残留農薬試験用	100mg	30,000

欲しい混合標準液がすぐに見つかる！

農薬・動物用医薬品混合標準液検索

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

一斉分析の際の混合標準液の選定に是非ご活用下さい。

POINT!

1) 「成分名で探す」または「CAS RN®で探す」から「検索キーワード」を設定し、検索できます。

※「成分一覧から探す」では、表示されるキーワード一覧からの一括登録が可能です。

2) 検索結果には、下記の情報が表示されます。

- ・成分名①のリンクをクリック→単品標準品のページへ移動
- ・当社推奨の分析カラム②のリンクをクリック→製品詳細ページへ移動
- ・公定試験法③のリンクをクリック→試験法のページへ移動



詳細は当社HPをご覧ください。

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>



水質試験用試薬カタログ 2024 年版配布中 !!

本カタログでは最新の水道水質基準に対応する当社試薬をご紹介します。

カタログをご希望の場合は、当社または当社代理店までお問合せ下さい。

なお、URL・QRコードからもダウンロード可能です。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/PG1370A1/download/lp/index.html>



大容量サンプルからの細胞外小胞単離に！

Wako

MassivEV™ EV Purification Column PS

エクソソームをはじめとする細胞外小胞 (EV) の実用化には、高純度なEVを効率良く大量に単離・精製できる技術が必要です。

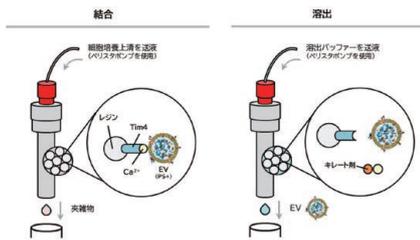


MassivEV™ EV Purification Column PS MassivEV™ Purification Buffer Set

当社では金沢大学医学系免疫学の華山教授と共同開発した、独自のEV単離・精製技術である「PSアフィニティー法」を応用し、EVの大量精製用カラムMassivEV™ EV Purification Column PSを開発しました。専用バッファのMassivEV™ Purification Buffer Set (別売) と合わせて用いることで、リッタースケールの細胞培養上清から、エクソソームなどのEVを簡単に単離・精製することができます。

原理

PSアフィニティー法は、EVの表面に存在するホスファチジルセリン (PS) と特異的に結合するTim4タンパク質を利用した当社独自のEV単離手法です。PS-Tim4結合の高い特異性とキレート剤によるマイルドな溶出で高純度なEVをインタクトな状態で単離できます。



MassivEV™ EV Purification Column PS による EV の単離・精製
PSアフィニティー法の詳細や従来手法との比較データは当社WEBサイトをご覧ください。



特長

- 大容量 (10mL ~ 1Lスケール) の細胞培養上清から高純度なEVを効率良く単離・精製可能
- タンジェンシャルフローろ過 (TFF) システムのような高価な装置は不要
※別途ペリスタポンプが必要となります

表1 間葉系幹細胞 (MSC) の細胞培養上清 200mL からEVを単離・精製した場合の比較表 (当社調べ)

	MassivEV™ (1mL カラム)	TFF+陰イオン交換クロマトグラフィー	TFF+サイズ排除クロマトグラフィー
精製できるEV	PS陽性EV	フラクションにより異なる	フラクションにより異なる
純度	高い	低い	低い
カラム精製の工程数	1工程 L PSアフィニティー法	2工程 L TFFシステム L 陰イオン交換クロマトグラフィー	2工程 L TFFシステム L サイズ排除クロマトグラフィー
回収したEVの粒子数 (参考値)	1.7×10^{11} particles	1.1×10^{11} particles	0.7×10^{11} particles
カラム精製にかかる時間	8時間	10時間	10時間

(参考) マウス 1 匹に対する EV 投与量の目安: 1.0×10^9 particles/mouse

適応

細胞培養上清 (MSCなど): 10mL ~ 1Lスケール
※10mL以下の細胞培養上清からEVを単離する場合は、MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2(コードNo. 290-84103)をご使用下さい。

処理能力

	1mL (コードNo. 131-19491)	5mL (コードNo. 137-19493)
処理サンプル量*1	200mL	1L
動的結合容量*2	5×10^{11} particles/mLレジン	2.5×10^{12} particles/5mLレジン

※1 MSCの細胞培養上清において、1回の精製で処理できるサンプル量の目安です。処理サンプル量は、細胞培養上清に含まれるEVの粒子数によって変化します。なお同一サンプルの場合、カラムは繰り返し使用することができ、当社では5回 (通常使用1回、繰り返し使用4回) まで使用できることを確認しています。

※2 間葉系幹細胞 (MSC) 由来EVを用いた検討結果です。細胞種など条件によって変化する可能性がございます。

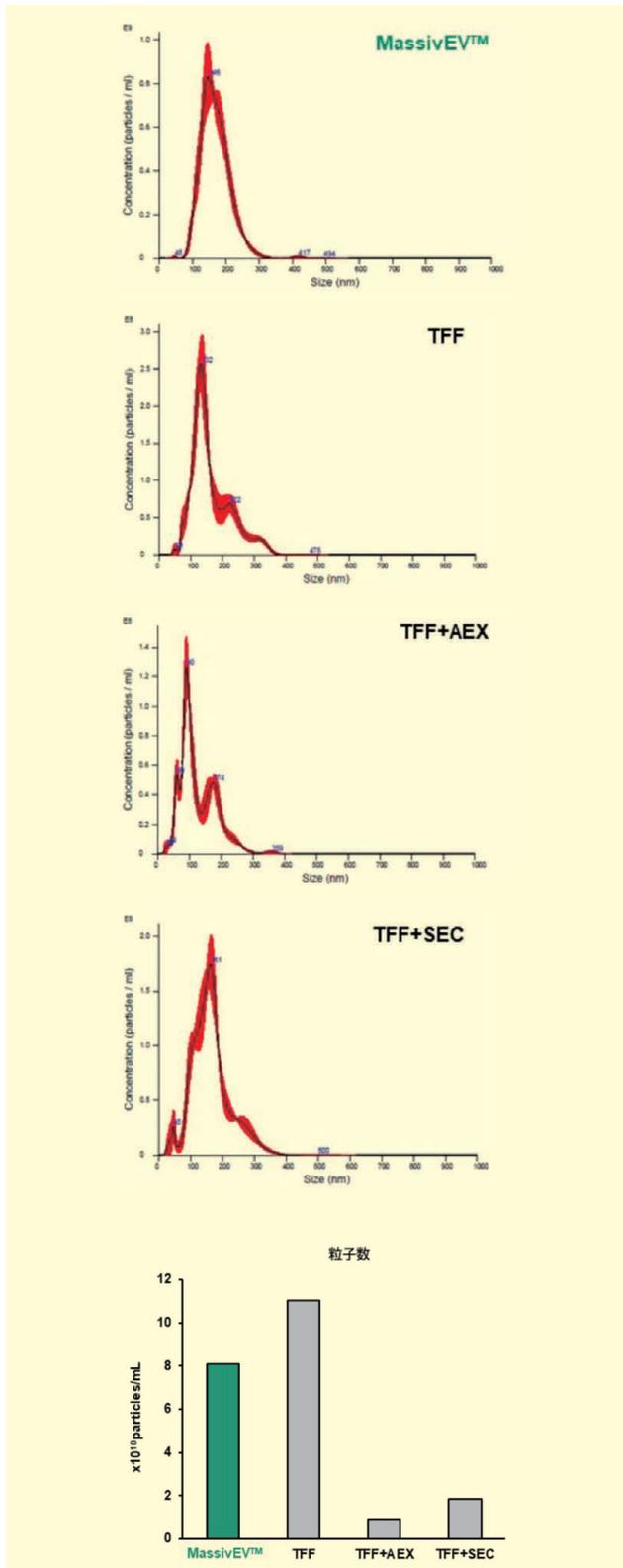
アプリケーションデータ - 従来法との比較 -

骨髄由来MSCを増殖培地 (MSCulture™/10% FBS) 及びEV産生培地 (EV-Up™) で培養し、細胞培養上清を回収後、0.22 μmのフィルターでろ過した。ろ過処理後の細胞培養上清200mLをサンプルとして、以下4つの方法でEVを単離・精製し、精製後のEV溶液をNanoparticle Tracking Analysis (NTA) とELISAにてそれぞれ解析した。

〈単離手法〉

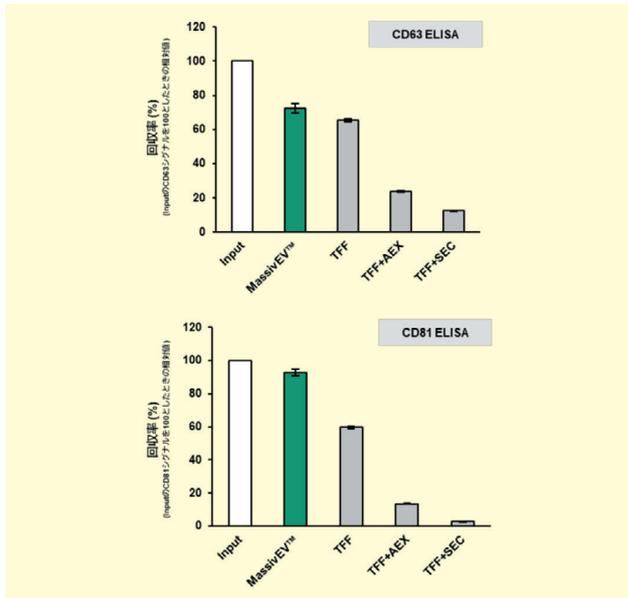
MassivEV™	MassivEV™ EV Purification Column PS/ MassivEV™ Purification Buffer Set (本製品、PSアフィニティー法)
TFF	タンジェンシャルフローろ過 (500kDa) のみ
TFF+AEX	タンジェンシャルフローろ過 (500kDa) + 陰イオン交換クロマトグラフィー
TFF+SEC	タンジェンシャルフローろ過 (500kDa) + サイズ排除クロマトグラフィー

■ NTAによる粒子解析



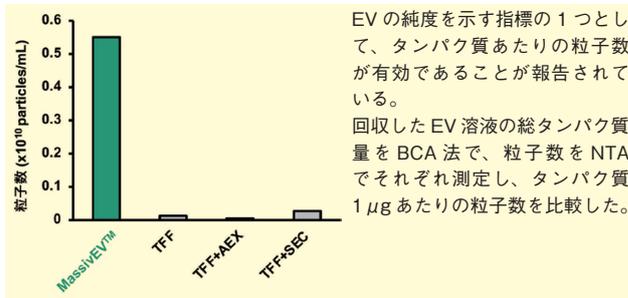
MassivEV™はTFFと比較して粒子数は少ないものの、TFF+AEXやTFF+SECと比較して多くの粒子を得ることができた。

■ CD63及びCD81 ELISAによるEVの回収率 (n=3)



MassivEV™は従来法と比較して高いEV回収率を示した。

■ タンパク質1 µgあたりの粒子数



EVの純度を示す指標の1つとして、タンパク質あたりの粒子数が有効であることが報告されている。回収したEV溶液の総タンパク質量をBCA法で、粒子数をNTAでそれぞれ測定し、タンパク質1 µgあたりの粒子数を比較した。

MassivEV™は従来法と比較してタンパク質1 µgあたりの粒子数が多く、より純度の高いEVが回収できていることが示唆された。

■ 大量精製用カラム

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 131-19491	MassivEV™ EV Purification	遺伝子	1mL	60,000
NEW 137-19493	Column PS	研究用	5mL	240,000

■ 専用バッファ

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 295-96601	MassivEV™ Purification Buffer Set	遺伝子 研究用	1mL×10回用 (5mL×2回用)	20,000

MassivEV™ EV Purification Column PS及びMassivEV™ Purification Buffer Setは試験研究用です。営利・商業目的に使用される場合には、当社(ffwk-labchem-tec@fujifilm.com)までお問合せ下さい。

詳細は当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/03231.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、2024年4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

新たにラインアップしました！ モルモット抗体

Wako

抗 MAP2, モルモット

抗パルブアルブミン, モルモット

抗オキシトシン, モルモット

本品はモルモットから得られたポリクローナル抗体です。神経科学研究にご活用下さい。

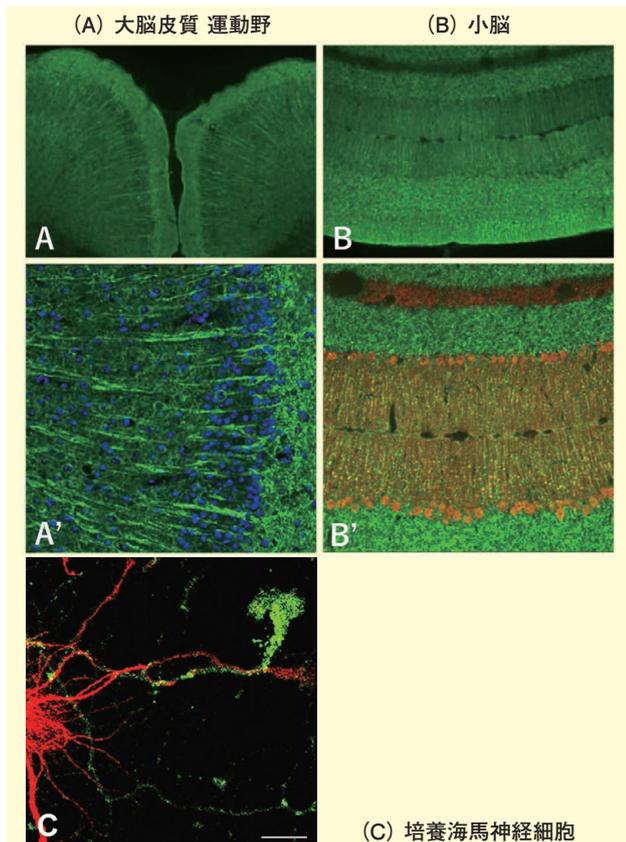
抗MAP2, モルモット

MAP2は神経細胞に豊富に存在する微小管結合タンパク質であり、汎用的なニューロンマーカーとして広く使用されます。

製品概要

組成	血清
抗原	ラットMAP2 (全長)
標識	未標識
種交差性	マウス, ラット
アプリケーション	免疫組織染色 (凍結切片) 1 : 500-1,500 ※最適濃度は実験系ごとにご検討下さい。

アプリケーションデータ



- (A および A') (サンプル) マウス脳 (凍結切片)
(一次抗体希釈率) MAP2 1 : 1,500
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗モルモット IgG 抗体
(共染色) 緑 : MAP2、青 : DAPI
- (B および B') (サンプル) マウス脳 (凍結切片)
(一次抗体希釈率) MAP2 1 : 1,500
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗モルモット IgG 抗体
Alexa Fluor 594 標識抗マウス IgG 抗体
(共染色) 緑 : MAP2、赤 : カルビンディン
- (C) (サンプル) 培養海馬神経細胞
(一次抗体希釈率) MAP2 1 : 500
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗マウス IgG 抗体
Alexa Fluor 594 標識抗モルモット IgG 抗体
(共染色) 緑 : GAP-43

(データご提供 : 京都工芸繊維大学 応用生物学系 宮田清司 先生)

【参考文献】

- 1) Taniguchi, Y. et al. : *Cell Tissue Res.*, **343**, 303 (2011).
- 2) Mannari, T. et al. : *Glia*, **61**, 957 (2013).
- 3) Hourai, A. and Miyata, S. : *J. Neurosci. Res.*, **91**, 757 (2013).
- 4) Morita, S. et al. : *Cell Tissue Res.*, **359**, 865 (2015).

抗パルブアルブミン, モルモット

パルブアルブミンは低分子のカルシウム結合性アルブミンです。脳では一部のGABA作動性ニューロンに発現しており、抑制性ニューロンのマーカーとして広く使用されます。

製品概要

組成	血清
抗原	ラットパルブアルブミン組換えタンパク質
標識	未標識
種交差性	マウス, ラット
アプリケーション	免疫組織染色 (凍結切片) 1 : 1,000-3,200 ※最適濃度は実験系ごとにご検討下さい。

アプリケーションデータ



(データご提供 : 京都工芸繊維大学 応用生物学系 宮田清司 先生)

【参考文献】

1) Taniguchi, Y. et al.: *Cell Tissue Res.*, **343**, 303 (2011).

抗オキシトシン, モルモット

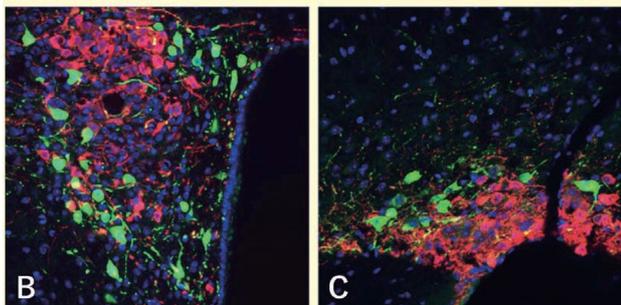
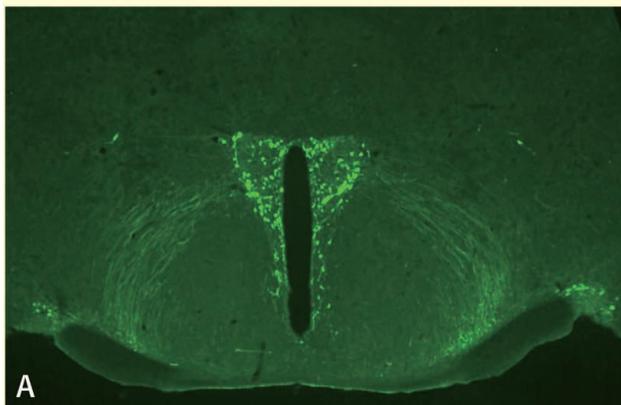
オキシトシンは視床下部で産生され、下垂体後葉から放出されるペプチドホルモンです。子宮収縮や母乳分泌を促進し、母性行動の形成に関与するため、「幸せホルモン」「愛情ホルモン」などと呼ばれています。近年では、うつや自閉症などの精神疾患分野でも注目されています。

製品概要

組成	PBS, 血清
抗原	KLH結合合成ペプチド (オキシトシン配列相同)
標識	未標識
種交差性	ヒト, マウス, ラット, ウシ
アプリケーション	免疫組織染色 (凍結切片) 1 : 1,500 ※最適濃度は実験系ごとにご検討下さい。

アプリケーションデータ

(A) 視床下部 (B) 室傍核 (C) 視索上核



(A) (サンプル) マウス脳 (凍結切片)
(一次抗体希釈率) オキシトシン 1 : 1,500
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗モルモット IgG 抗体
(B および C) (サンプル) マウス脳 (凍結切片)
(一次抗体希釈率) オキシトシン 1 : 1,500
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗モルモット IgG 抗体
Alexa Fluor 594 標識抗マウス IgG 抗体
(共染色) 緑: オキシトシン, 赤: パンプレシン, 青: DAPI

(データご提供: 京都工芸繊維大学 応用生物学系 宮田清司 先生)

【参考文献】

1) Miyata, S.: *Front. Endocrinol.*, **8**, 275 (2017).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
NEW 013-28551	Anti MAP2, Guinea Pig	免疫化学用	50μL	40,000
NEW 010-28561	Anti Parvalbumin, Guinea Pig	免疫化学用	50μL	40,000
NEW 017-28571	Anti Oxytocin, Guinea Pig	免疫化学用	50μL	40,000

ミクログリア研究に!

Wako

抗 Iba1, ウサギモノクローナル抗体(6A4), 組換え体

Iba1は神経系のミクログリア特異的に発現している約17kDaのタンパク質で、ミクログリアマーカーとして使用されます。抗Iba1, ウサギモノクローナル抗体(6A4), 組換え体はロット間差が非常に少ない抗体です。

ミクログリア研究にご活用下さい。

製品概要

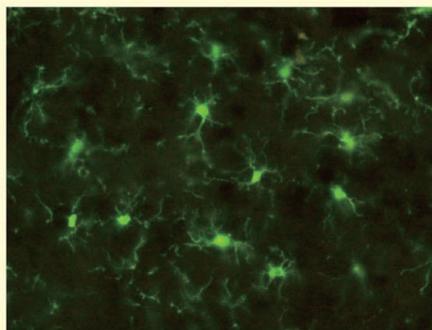
バッファー組成	PBS (50% グリセロール), 0.05% アジ化ナトリウム
抗体濃度	ラベルに記載
抗原	合成ペプチド (Iba1 の C 末端配列相同)
標識	未標識
交差性	マウス, ラット (他動物種については検討未実施)
アプリケーション	免疫組織染色 (凍結切片) 1 : 200-10,000 [※最適濃度はアプリケーションごとにご検討下さい。]

アプリケーションデータ

免疫組織染色

■ ラット脳

本品 (コード No. 018-28523)



(サンプル) ラット脳 (凍結切片)
(一次抗体希釈率) 1 : 200
(二次抗体) Alexa Fluor 488 標識抗ウサギ IgG 抗体

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
012-28521	Anti Iba1, Rabbit Monoclonal	免疫化学用	20μL	20,000
018-28523	Antibody (6A4), recombinant	免疫化学用	100μL	60,000

幸せホルモン測定

オキシトシン ELISA キットワコー

Wako

オキシトシン (Oxytocin) は9アミノ酸のペプチドホルモンです。ストレス緩和や抗不安/抗恐怖作用を示し、母性行動の形成にも関与することから、通称「幸せホルモン」、「愛情ホルモン」などと呼ばれています。うつや自閉症など精神疾患の治療や機能性素材の開発などでも注目されている因子です。しかしながらこれまでのオキシトシンの測定は、C18カラムを用いた煩雑な前処理や多量の検体が必要といった課題がありました。



オキシトシンELISAキットワコーは、検体中のオキシトシンを定量できるELISAキットです。検体の前処理は試薬の混合、攪拌、遠心分離のみと簡便で、最低必要検体量も50 μ Lと従来のオキシトシン測定の問題を克服しました。本キットはオキシトシン受託測定などの営利目的にも使用可能です。

特長

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

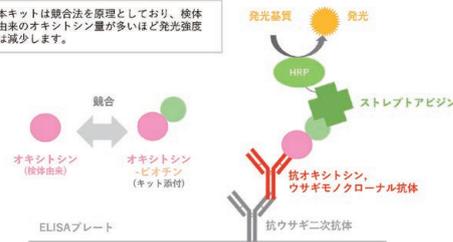
性能

検量線範囲	4.00 ~ 12,500pg/mL
測定対象	オキシトシン
測定対象検体	ヒト唾液/尿/血清/血漿 マウス血清/血漿 ラット血清/血漿
必要検体量	50 μ L (n=1での最低必要量) 200 μ L (n=2での推奨検体量)
測定時間	約2.5時間
検出法	発光系*

*測定には発光測定用のプレートリーダーが必要です。

測定原理

本キットは競合法を原理としており、検体由来のオキシトシン量が多いほど発光強度は減少します。



お知らせ

オキシトシンELISAキットワコー (コードNo. 292-84401) は現在の在庫品をもって販売を終了とさせていただきます。

新製品へ切り替えをご検討いただきますようお願いいたします。

●新製品 (本品)

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
291-96201	Oxytocin ELISA Kit Wako	免疫化学用	96回用	98,000

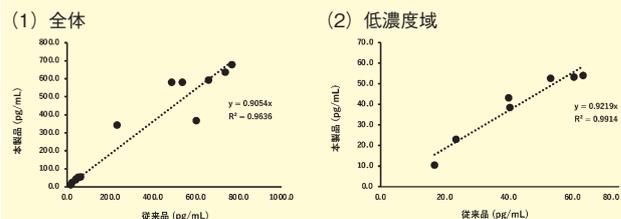
●従来品 (削除予定品)

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

データ

従来品との相関

ヒト唾液、血清、血漿 (EDTA)、マウス血清、血漿 (EDTA)、ラット血清、血漿 (EDTA) の同一サンプルを、それぞれ本製品 (コードNo. 291-96201) と従来品 (コードNo. 292-84401) で測定し、その相関を確認した。



従来品と新製品の測定値には、相関がみられた。(R²=0.9636) 特に低濃度域では高い相関がみられた (低濃度域の相関係数: R²=0.9914)。

従来品の詳細及びアプリケーションデータは当社HPをご覧ください。

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/product/detail/W01W0129-8440.html>



*新製品は従来品の在庫がなくなり次第、当社HPに公開されます。

関連製品

抗オキシトシン抗体

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
017-28571	Anti Oxytocin, Guinea Pig	免疫化学用	50 μ L	40,000

免疫・炎症疾患などの研究に！

Wako

レビス™ Mouse IL-6 ELISA Kit

本キットはマウスIL-6を定量的に測定するためのサンドイッチ酵素免疫測定法試薬です。

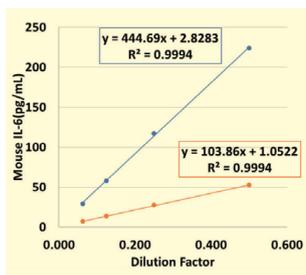
マウスIL-6は187アミノ酸の分泌性の糖タンパク質で、B細胞を抗体産生細胞に分化させるサイトカインとして見出されましたが、免疫応答、炎症反応をはじめ、造血、神経系細胞の増殖・分化など多彩な生理作用において重要な役割を果たしていることが知られています。IL-6は関節リウマチの病態の活動性と相関するという報告もあり、関節リウマチなど自己免疫疾患、炎症疾患の分野でも注目されています。

性能

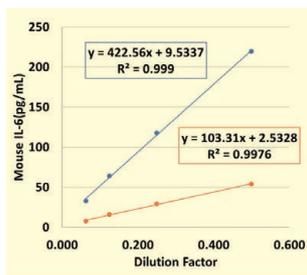
測定対象	マウス IL-6
検体	マウス血清、血漿 (EDTA)、培養上清
検量線範囲	2.05 ~ 500pg/mL
同時再現性	CV<5%
日差再現性	CV<5%
必要検体量	25 μL
測定時間	3時間 50分
測定原理	サンドイッチ法
検出法	発色系 (主 450nm/ 副 620nm)

データ

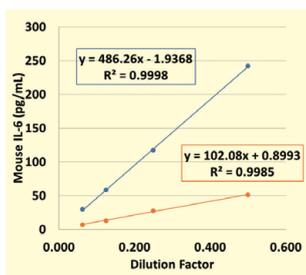
■ 希釈直線性：血清



■ 希釈直線性：血漿(EDTA)



■ 希釈直線性：D-MEM



■ 同時再現性

n \ ID	検体 1	検体 2
1	281	18.7
2	285	19.1
3	281	18.7
4	282	18.7
5	291	19.6
mean	284	19.0
SD	4.18	0.390
CV(%)	1.47	2.06

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
299-96001	LBIS™ Mouse IL-6 ELISA Kit	免疫化学用	96回用	78,000

線維化研究カタログ配布中！

当社では、レビス™ Mouse IL-6 ELISA Kitの他にも、線維化研究に関連する試薬(アッセイキット・抗体)や生体試料をまとめたカタログを無料配布しています。

線維化の基礎知識や線維化とNASHとの関係など、概説も掲載しています。



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。



糖尿病・代謝研究用試薬カタログ



マイクロリア研究試薬カタログ(第2版)



Exosome Research Products Ver.4



うつ病研究試薬カタログ(第2版)

カタログダウンロードはこちらから→

<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/lifescience/catalog/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4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

代謝疾患などの研究に！

Wako

ラボアッセイ™ HDL- コレステロール

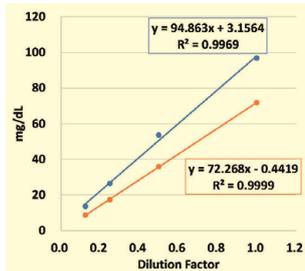
本キットはHDL-コレステロールを測定する研究用試薬です。コレステロールは、リポタンパク質という粒子で体内を循環しています。このリポタンパク質には種類があり、そのうちのHDL-コレステロールは組織や末梢細胞、血液中の余分なコレステロールを肝臓に運ぶ役割をし、血液中のコレステロールの増加を防ぎ、脂質代謝異常や動脈硬化などを抑制しています。HDL-コレステロール濃度の低下は冠動脈疾患、高脂血症、喫煙、肥満、糖尿病、肝疾患などで見られ、HDLは抗動脈硬化作用を有し、冠動脈疾患（CHD）の防御因子として重要であり、低HDL-コレステロール血症はCHDの主要なリスクファクターの一つに数えられています。

性能

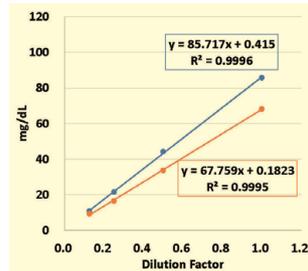
測定対象	HDL- コレステロール
動物種	ヒト、マウス、ラット
検体	血清、血漿（ヘパリン、EDTA）
検量線範囲	6.25 ~ 200mg/dL
同時再現性	CV<5%
日差再現性	CV<5%
必要検体量	5 μL
測定時間	20分
検出法	発色系（主 600nm/ 副 700nm）

データ

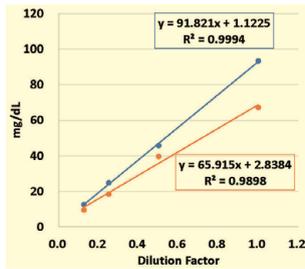
希釈直線性：ヒト血清



希釈直線性：マウス血清



希釈直線性：ラット血清



同時再現性（ヒト血清）

n \ ID	検体 1	検体 2
1	82.3	33.3
2	82.5	32.2
3	82.2	32.9
4	81.9	33.4
5	82.2	32.9
mean	82.2	32.9
SD	0.22	0.47
CV(%)	0.26	1.4

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
299-96501	LabAssay™ HDL-Cholesterol	細胞生物学用	100回用	30,000

代謝疾患などの研究に！

Wako

ラボアッセイ™ LDL- コレステロール

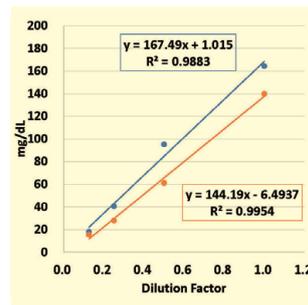
本キットはLDL-コレステロールを測定する研究用試薬です。リポタンパク質の一つにLDLがあり、LDLによって運ばれるコレステロールがLDL-コレステロールと呼ばれています。LDL-コレステロールは肝臓で作られたコレステロールを全身へ運搬し、血中に多く存在すると血管壁に沈着、蓄積し、動脈硬化を起こして心筋梗塞や脳梗塞を発症させます。ヒトの場合、LDLコレステロールの正常範囲は140mg/dL未満であり、140mg/dL以上の場合には高LDLコレステロール血症とされています。

性能

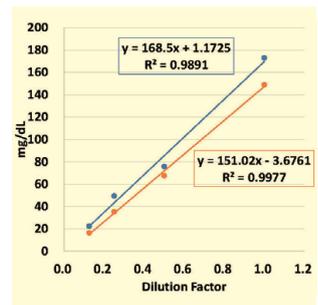
測定対象	LDL- コレステロール
動物種	ヒト、マウス、ラット
検体	血清、血漿（ヘパリン、EDTA）
検量線範囲	9.38 ~ 300mg/dL
同時再現性	CV<5%
日差再現性	CV<5%
必要検体量	5 μL
測定時間	20分
検出法	発色系（主 600nm/ 副 700nm）

データ

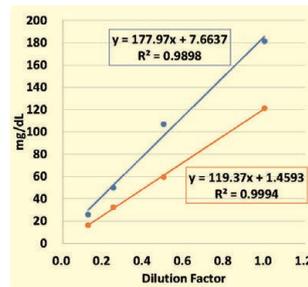
希釈直線性：ヒト血清



希釈直線性：マウス血清



希釈直線性：ラット血清



同時再現性（ヒト血清）

n \ ID	検体 1	検体 2
1	160	46.0
2	156	43.8
3	158	44.7
4	166	44.5
5	159	45.7
mean	160	44.9
SD	3.8	0.90
CV(%)	2.4	2.0

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
291-96701	LabAssay™ LDL-Cholesterol	細胞生物学用	100回用	30,000

Ref...2 ~ 10℃保存 F...-20℃保存 30...-80℃保存 150...-150℃保存 表示がない場合は室温保存です。その他の略号は、巻末をご参照下さい。
掲載内容は、2024年4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

再生医療分野の研究に

CultureSure™ 低分子化合物

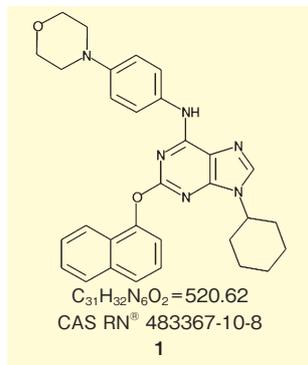
Wako

本シリーズは、ES/iPS細胞の維持培養や分化誘導に使用可能な低分子化合物にエンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験などを行った製品のため、細胞培養に安心してご使用いただけます。

この度、新たにCultureSure™ パルモルファミンを追加しました。

CultureSure™ パルモルファミン

パルモルファミンは、Hedgehog (Hh) シグナル伝達経路のSmoothedと結合することで、Hhシグナル経路を活性化し、骨芽細胞の分化に影響を与えることが報告されています。



製品概要

- 含量 (HPLC) : 98.0%以上
- 外観 : 白色~うすい褐色又は青紫色、結晶性粉末~粉末
- エンドトキシン : 0.25EU/mg未満
- マイコプラズマ否定試験済み

【参考文献】

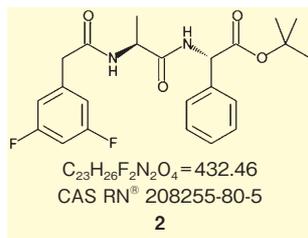
Surajit, S. *et al.* : *Nat. Chem. Biol.*, **2** (1), 29 (2006).

CultureSure™ DAPT

γ-セクレターゼの阻害剤で、Aβ40やAβ42の濃度の減少を引き起こします。

ES/iPS細胞の未分化能維持や分化誘導に関わると報告されている低分子化合物

で、Notchシグナルを阻害し、胚性幹細胞由来の胚様体において神経分化を促進します。



製品概要

- 含量 (HPLC) : 99.0%以上
- 外観 : 白色~わずかにうすい黄褐色、結晶性粉末~粉末
- エンドトキシン : 0.25EU/mg未満
- マイコプラズマ否定試験済み

【参考文献】

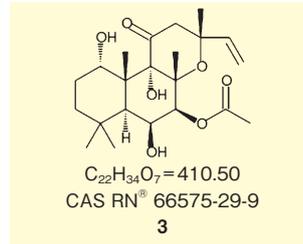
Crawford, TQ., *et al.* : *Dev. Dyn.*, **236**, 886 (2007).

Nelson, BR., *et al.* : *Dev. Biol.*, **304**, 479 (2007).

Zerti, D., *et al.* : *Stem Cells*, **38**, 45 (2020).

CultureSure™ ホルスコリン

Coleus forskhlii (コレウス・フォルスコリ) より単離されたジテルペンの一種で、アデニルシクラーゼ活性化作用を有し、体内のcAMPの分泌を促進させることにより、強心作用、眼



圧低下作用、気管支拡張作用、脂肪分解作用を示すことが報告されています。bFGFとともに使用すると、間葉系幹細胞において神経細胞への分化を誘導します。

製品概要

- 含量 (HPLC) : 98.0%以上
- 外観 : 白色~わずかにうすい黄褐色、結晶性粉末~粉末
- エンドトキシン : 0.25EU/mg未満
- マイコプラズマ否定試験済み

【参考文献】

Jang, S., *et al.* : *BMC Cell Biol.*, **11**, 25 (2010).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)	
034-24801	CultureSure® A419259 Trihydrochloride	細胞培養用	1mg	11,160	
039-24111	CultureSure® A-83-01	[F°]	細胞培養用	2mg	17,600
035-24113			10mg	59,400	
035-25791	CultureSure® ALK5 Inhibitor II	[Ref°]	細胞培養用	2mg	16,500
031-25793			10mg	66,000	
038-23101	CultureSure® CHIR99021	[F°]	細胞培養用	1mg	13,200
034-23103			5mg	44,000	
032-23104			100mg	照会	
038-24681	CultureSure® 10mmol/L CHIR99021 DMSO Solution, Animal-derived-free	[F°] 細胞培養用	300μL	29,000	
039-24611	CultureSure® 3mmol/l CKI-7 Dihydrochloride Solution, Animal-derived-free	[F°] 細胞培養用	1mL	39,600	
037-26091	CultureSure™ DAPT	[F°]	細胞培養用	5mg	30,000
033-26093			25mg	100,000	
030-26081	CultureSure™ Forskolin	[Ref°]	細胞培養用	10mg	27,000
036-26083			25mg	54,000	
034-24301	CultureSure® IWP-2	[Ref°]	細胞培養用	5mg	24,200
030-24303			25mg	90,600	
037-25131	CultureSure® IWR-1-endo	[F°]	細胞培養用	5mg	20,900
033-25133			25mg	83,600	
032-24721			2mg	12,600	
038-24723	CultureSure® KY03-I	[F°]	細胞培養用	10mg	54,000
036-24724			25mg	110,000	
032-24726			100mg	411,400	
NEW 030-26101			5mg	52,000	
NEW 036-26103	CultureSure™ Purmorphamine	[F°] 細胞培養用	25mg	208,000	
031-24291	CultureSure® SB431542	[F°]	細胞培養用	5mg	22,000
037-24293			25mg	88,000	
038-25541	CultureSure® 3, 3', 5-Triiodo-L-thyronine Sodium Salt (T3)	[F°] 細胞培養用	50mg	16,500	
030-24021	CultureSure® Y-27632	[F°]	細胞培養用	1mg	16,500
036-24023			5mg	44,000	
034-24024			25mg	165,000	
030-24026			100mg	照会	
039-24591	CultureSure® 10mmol/L Y-27632 Solution, Animal-derived-free	[F°] 細胞培養用	300μL	35,000	
035-24593		[F°]	1mL	93,500	

Information

脳や臓器、スフェロイドの3次元観察を可能にする試薬

組織透明化試薬

複雑な神経回路網理解を目指したアプローチとして、脳の3次元観察が注目を集めています。

従来法は連続切片の撮影と再構築でしたが、この方法では切片の作製や重ね合わせに多大な労力と時間を要すると共に、組織の形態を損傷させるという問題があります。このような状況下で、脳の3次元観察における新たな戦略である組織透明化技術が注目されています。

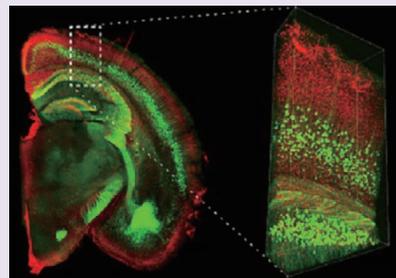
組織透明化は100年以上前から行われていますが、その性能は発展を続けており、近年では脳の3次元観察における強力な手法となりつつあります。当社では日本発の透明化技術を複数取り扱っており、観察の目的に最適な透明化試薬を選択することが可能です。

詳細は当社HPをご覧ください。

https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/category/lifescience/tissue_clearing_imaging/tissue_clearing/index.html

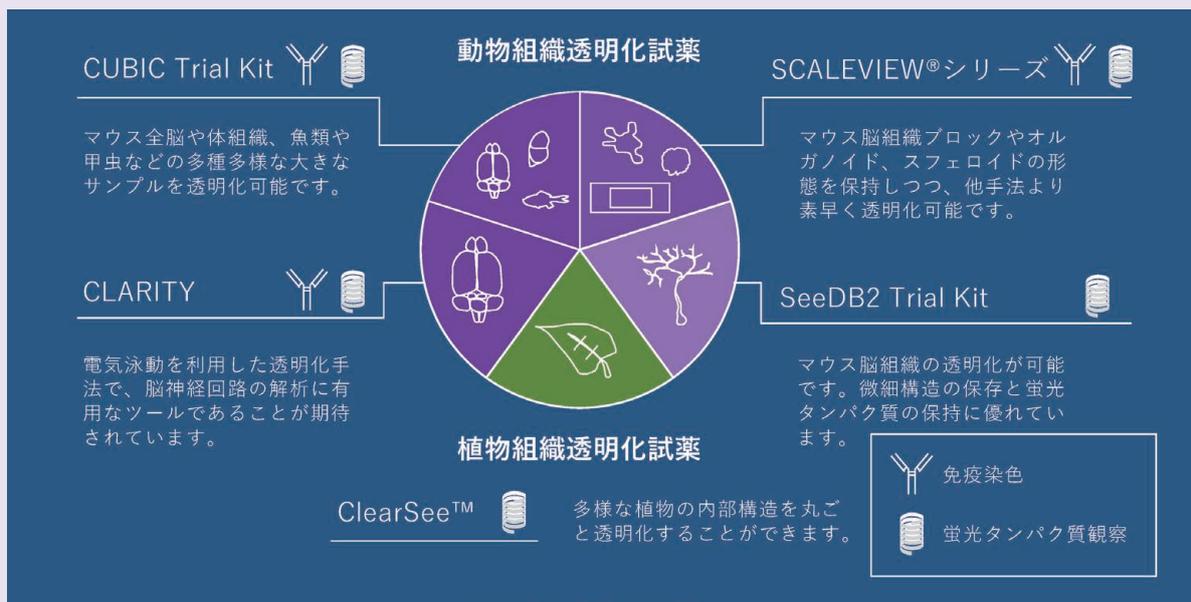


Wako



データご提供：

国立研究開発法人理化学研究所
脳神経科学研究センター細胞機能探索技術研究チーム / 光量子工学研究センター生命光学技術研究チーム
濱裕先生、星田哲志先生、宮脇教史先生
協力：株式会社エビデント

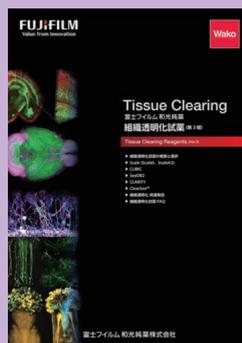


コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
SCALEVIEW®シリーズ				
299-79901	SCALEVIEW-S Trial Kit	組織透明化用	1キット	51,000
041-34425	deSca/e Solution	組織透明化用	500mL	12,500
193-18455	SCALEVIEW-A2	組織透明化用	500mL	11,000
196-18521	SCALEVIEW-S0	組織透明化用	250mL	13,000
194-18561	SCALEVIEW-S4	組織透明化用	250mL	13,000
CUBIC Trial Kit				
290-80801	CUBIC Trial Kit	組織透明化用	1キット	46,000
SeeDB2 Trial Kit				
294-80701	SeeDB2 Trial Kit	組織透明化用	1キット	56,000
ClearSee™				
031-25151	ClearSee™	植物透明化用	50mL	21,000
CLARITY重合開始剤				
223-02112	VA-044	細胞生物学用	25g	10,800
225-02111	VA-044	細胞生物学用	100g	25,300

組織透明化試薬カタログ(第3版)

配布中!

下記QRコードからダウンロードいただけます。



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4月時点での情報です。最新情報は、当社HPをご参照下さい。

宮田 聰 (1900. 10. 22 ~ 1984. 10. 28)

国立研究開発法人理化学研究所 広報室 記念史料室 富田 悟

1. はじめに

アルマイトは陽極酸化皮膜、または皮膜の施された製品の通称で、登録商標(ALMITE)から由来した言葉である。

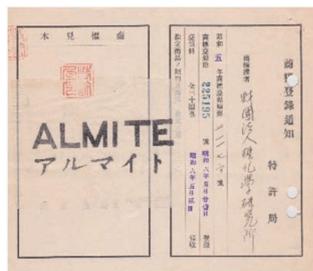


写真1. 商標登録されたアルマイト

この優れた皮膜処理技術は、理化学研究所(理研)の宮田聰^{あきら}博士によって1928年に発明され、翌1929年に特許登録された。本稿では、アルマイトがどのような背景、過程を経て発明され、ミスターアルマイトとまで呼ばれた宮田聰博士の業績を紹介し、ともに研究開発にかけた人々との邂逅についても紹介したい。

2. 理化学研究所とは

理研は、アドレナリン、タカジアスターゼの発見と工業化で成功を収めた高峰讓吉博士と明治時代に日本の500社を超える企業の設立に尽くした渋沢栄一翁によって、それまで欧米の教育、技術導入を中心とした模倣型社会からの脱却と独創的な発想に基づく国創りには、民間の資金による新しく、柔軟な運営形態の研究所が日本には不可欠であると提唱したことに端を発する。

理研の創立は1917年3月20日であったが、初代所長菊池大麓の急逝、第二代所長古市公威をはじめとする経営陣は物理学部、化学部の対立、覇権争いの激化などによりその任を辞し理研はその高邁な理想の下に始まった我が国最初の本格的な研究所が創立後4年で存亡の危機に晒されていった。

3. 大河内正敏所長

そのような中で、第三代所長として



写真2. 宮田聰 (撮影年不詳)

白羽の矢が立ったのが、若干42歳の大河内正敏博士であった。大河内は、大多喜藩(千葉県)最後の城主大河内正質の嫡男^{まさただ}として生まれ、幼少の頃から所謂帝王学に近い学問を習得、組織のトップとしての能力が培われていく。さらに理研の設立当初からも中核の研究員の一人として参画していたこと、貴族院議員として常に政界の動向を熟知するなど所長としてのあるべき姿を兼ね備えており、大河内において他に任せられる人材は見当たらず、渋沢栄一や山川健次郎(元東京帝国大学総長)は理研を興していく逸材として推薦、機を得ての登場でもあった。大河内は、所長として着任(1921年10月)後直ちに、研究所運営の改革に乗り出した。それまでの物理学部、化学部からなる部制を廃止し、代わってフラットな研究組織として研究室制度を創設した。

4. 電気絶縁皮膜が生み出したアルマイト

この様な状況下でスタートを切った理研であったが、各研究室からは次々と研究成果が生み出されていった。この中で、鯨井恒太郎研究室は耐熱性の電気絶縁皮膜の研究を進めていた。当時の絶縁材料は105℃までしか耐えるものはなく150℃に耐えるものが切望されていたからである。この研究を進



写真3. 財団理研 1号館

め、絶縁皮膜研究の基礎固めを行ったのは、植木榮である。さらにその応用研究を進め、アルマイトとして工業化に成功、大輪を咲かせたのが宮田聰である。

5. 植木榮の業績とは

植木榮は東北帝国大学札幌農科大学農芸化学科を卒業後、1918年10月に理研の物理学部鯨井恒太郎研究員の助手として入所、研究項目は「電気絶縁材料」であった。植木はこの研究を進め、脂肪酸金属石鹼に着目、乾燥が容易であり、コイルなどの絶縁塗料に最適であることを見出した。また、電気分解により得られる酸化皮膜が絶縁材料として有望であることを確認し、さらにこの研究を発展させ、絶縁効率を向上させるには膜厚を厚くする必要があり、それには蓚酸溶液が最適であることを突き止めた。この成果だけでは、絶縁材料とアルマイトは結びついていないように見えるが、植木の考える研究プロセスの中では、アルマイト研究の萌芽研究として息づき、鯨井、植木による「アルミニウム」並びに「アルミニウム」合金の防銹法(特許第61920号)は、大正12年12月28日に特許出願され、日本における最初の陽極酸化皮膜の特許として、また特許69138号は蓚酸電解法として定着した交直流重畳法が開発され、これらの研究成果は、陽極酸化皮膜の実用化への先鞭をつけた。主任研究員の鯨井は1925年9月理研を辞し東京市電気研究所へ移る。1926年瀬藤象二が新任研究員に着任すると、引続き、瀬藤のも

とで、単独「酸化アルミニウム皮膜の研究」を継続するが、同年6月植木は肺炎のため38歳の若さで急逝する。植木は理研在任中、6つの国内特許、4つの外国特許を取得している。当時の軽金属製品協会は昭和48年に50周年の記念行事、「アルミニウム陽極酸化50年」を発刊するなど、盛大に催した記録が残っている。次走者宮田へバトンが受け継がれ、宮田の発想力により、次の段階に移っていくのである。

6. 宮田聰の理研人生のはじまり

宮田は東京帝国大学工学部電気工学科を卒業後、大河内が創設した研究室制度の一つである鯨井恒太郎研究室に1924年4月入所、植木の研究に加わる。与えられた研究項目は「絶縁研究と応用研究」である。植木は酸化アルミニウム皮膜の製造法、宮田は絶縁特性と応用（電熱器、変圧器など）研究を行い、宮田は植木とともに絶縁材料研究に端を発した絶縁塗料皮膜の研究に従事するが、瀬藤象二が新主任研究員に就任、宮田は「酸化アルミニウム皮膜の研究」から離れ、「高圧に対する誘電体率に関する研究」に専任することとなる。

7. アルマイト研究

7.1. 大河内所長と宮田聰がタッグを組む

大河内は、1928年7月、植木、宮田らによる「陽極酸化皮膜の絶縁性、耐食性」の研究成果を利用した工業化（当面、養蚕用投げ込みヒーターなど）に着手し、工業規模の試験促進化を図るための実験工場の責任者に宮田を指名した。大河内は研究室の全ての運営を主任研究員に委ねていたが、科学主義工業を提唱・実践する大河内は、研究所の運営は自らが積極的に行うとの目的のため、全ての研究室を2週間に一度は必ず訪れ、研究者とのディスカッションを通して絶えず研究の進捗と成果を自身で目利きしていたのであ

る。このように、宮田を実験工場の責任者として大抜擢したのは、大河内が研究室訪問を通じて宮田の真摯な研究態度、もの創りへの創造性、期待の大きさを窺い知ることができる。宮田は約2年振りに「陽極酸化皮膜の基礎及び応用研究」に復帰、陽極酸化被膜全体の総括を担うことになった。1928年12月、実験設備は理研のある駒込に完成、絶縁電線、文房具（三角定規）等に製品を拡大し受注生産に入っていく。

7.2. アルマイトの誕生

ある時、宮田がアルミニウムの三角定規の陽極酸化処理の煮出し（湯洗）をしていたところ、大事件が発生したのである。電気分解処理し、乾燥したままで使用すると、皮膜に浸み込んでいた稀酸電解液が滲みだして健康上に問題が出た。また、定規では白粉が出て用紙が汚れるために、水で煮沸し、劇物である残留稀酸を取り除く煮出し処理が必要であった。通常はスベサーなどを置いて重なり合わないよう煮出しをするが、その時は、何らかの事情で重なり合ったまま処理した。すると重なり合った部分の皮膜は半透明になり、黄色してまだらになっており、重なり合っていない部分と明確な輪郭がついた。

宮田は皮膜を厚くして目立たないようにするため、電解を繰り返したところ、皮膜に段差がついてしまった。重なり合った部分は強アルカリ液で皮膜の剥離を試みたが剥離できず、水も撥いた。宮田は次のような仮説を立てた。「皮膜が重なり合った部分は通電されなかったため皮膜は厚くならず、



写真4. 多孔性（重なっていた部分のみ）の滅失した三角定規

皮膜の通電路である微細孔が塞がり水や薬品が侵入しないため、耐食性が良くなった。アルミニウム酸化皮膜の多孔性は高圧水蒸気に曝せばなくなるのではないか。電気絶縁物である酸化皮膜は電氣を通じてつくるため、酸化皮膜には電氣を通じる孔が開く。孔があれば皮膜が厚くても防食効果はなくなる」。この多孔性の問題が解決への糸口となり、宮田は熱機関を専門としていた横浜高等工業学校で教授をしていた東京帝国大学時代の親友 山田嘉久を訪問、同校のオートクレーブを用いて5気圧以上、150℃の水蒸気を15分間作用させこれを確かめる検証実験を行った。宮田は「天はわれわれに幸いして、直感の事実であることの確証を得て凱歌（がいか）を上げることができた」と、まさにアルマイト誕生の瞬間であった。宮田はこの高圧蒸気処理法を万国工業会議で発表し国内外で高く評価された。

7.3. アルマイトの工業化

大河内は、これを受けて、静岡にアルミニウム陽極酸化皮膜工場のパイロットプラントをつくる一方、アルミニウム関連企業に特許実施権を与えてアルマイトの普及促進を図った。1934年（昭和9年）には、初のアルマイト専業企業として「理研アルマイト工業（株）」を設立し、その需要増に備えた。さらに、大河内は、宮田が開発した陽極酸化皮膜に漆塗装を施したアルマイト漆器から美術工芸品までを製造する直営の理研静岡工場（後に理研電化工業を経て理研軽金属工業株式会社）を1937年5月に設立した。アルマイト漆器は日本の特産であった漆器の欠点を補い、国内の漆器の利用拡大のみならず、海外から破損するなど品質低下していた漆器の評価回復効果があり、漆器工芸家からも一目置かれることとなった。これにより、東京美術学校（現東京藝大）から、後に漆工芸やデザインなどで名声を挙げる生駒弘、柏崎栄助、六角注多良（紫水）、亀井

透ら5人もの錚々たる卒業生を採用するなど美術工芸にける意気込みが伝わってくる。さらに、宮田は着色、写真、エッチング、印刷、点溶接などの応用研究に成功し、アルマイトの飛躍的な発展に寄与したのである。実際に機械工具、容器、装飾品、建築物など広範な分野に、時代の寵児（ちょうじ）としてアルマイトが多大な利便を与えることになった。

宮田が中心となり、自ら主導・実践し、成功を収めた理研の研究成果の一つが「アルマイト」なのである。当初、財団理研が自ら製品化し、世に送り出し、莫大な利益を生み出した。研究所の経営は一気に軌道に乗っていった。1939年度には、理研コンツェルンからの収入は研究所全体の運営経費の82%にもなり、民間寄付金や国の補助金に頼ることなく、自前で研究費を調達できるまでに成長していった。

8. おわりに

宮田は、1947年（財団理研）には宮田研究室を主宰、株式会社科学研究所では、主任研究員、理事を務めた。戦後、品質が著しく劣るアルマイト製品が市場に出まわると、工業調査会でアルマイトの規格を制定することとなり、そのような状況を憂慮していた宮田は、金属部会の陽極酸化処理専門委員会会長として陣頭指揮し、JIS H 0431（1951「陽極酸化処理皮膜検査法」）を制定、翌年JIS H 8601「陽極酸化皮膜」に改訂した。その後、改訂を重ね今日に至っている。

現在では、電化製品、電子機器に不可欠な電解コンデンサーは、陽極酸化を応用した技術として日本が世界をリードしているが、その初期の基礎、応用技術での宮田の貢献は計り知れない。

あとがき

宮田は、アルミニウム年鑑に「酸化皮膜の今昔」というテーマで、生前の

表 1. 財団理研の特許権実施許諾報酬額ランキング

順位	昭和12年度	昭和13年度	昭和14年度	昭和15年度	昭和16年度	昭和17年度	昭和18年度*2
1	リノケーム	ピストンリング	栄養薬品	栄養薬品	栄養薬品	栄養薬品	合成酒
2	コランダム	リノケーム	ピストンリング	ピストンリング	合成酒	合成酒	栄養薬品
3	マグネシウム	コランダム	コランダム	コランダム	ピストンリング	リノケーム	工業薬品
4	ピストンリング	合成酒	合成酒	合成酒	コランダム	工業薬品	コランダム
5	合成酒	マグネシウム	マグネシウム	マグネシウム	工業薬品	コランダム	アルマイト
6	アルマイト	栄養薬品	アルマイト	リノケーム	リノケーム	電解コンデンサー	—
7	電解コンデンサー	アルマイト	リノケーム	電解コンデンサー	電解コンデンサー	アルマイト	—
8	[琥珀]*1	工業薬品	電解コンデンサー	アルマイト	アルマイト	ピストンリング	—
9	[ウルトラジン]*1	電解コンデンサー	工業薬品	工業薬品	マグネシウム	マグネシウム	—

*1：[]は検証が十分でないため未確定。*2：昭和18年度は当時の担当者のメモ書きからの順位。



写真5. アルマイト製品(上:レコー吹込み盤下:弁当箱)

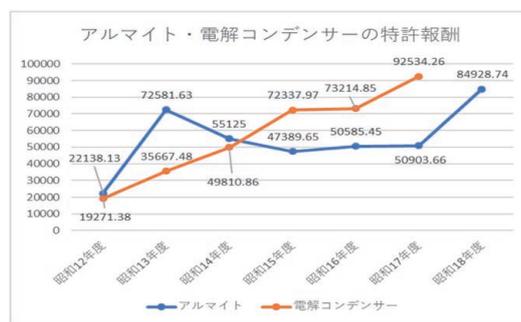


図1. 財団理研のアルマイト・電解コンデンサーの特許報酬額推移 (単位:円)

植木の人となりや業績などを評している。「未曾有の大震災のあった大正12年9月、流石に牢固と屹立する鉄筋コンクリート建ての物理部A館も揺るぎに揺るぐ。研究室の人々は誰彼となく先を争うて難を避け、急いでその頃未だ予定建設地帯であった空地に走った。併し、その中に唯一人泰然自若と居残り万が一の小事の起こらないようにと、薬品棚の上の倒れたまたは下に転げ落ちた薬瓶を一つ一つ丹念に整理し災害を未然に防ぎ、暫く片付いた時分には危なかった事、恐ろしかった事を談合する安堵の声のあちこちに聞こえる時分であったと語り伝えられる、最も沈着無比な人があった。その人即ち北海道帝国大学農芸化学出身植木榮氏こそ実にアルマイトの創始者である。

氏は絶縁物の熱劣化現象の系統的開明よりも寧ろ熱劣化のない電気絶縁物を創造する事を志して、アルミニウムに厚い被膜をつける事を発見したのである。」

宮田はこのような自身の業績は植木の業績の上に成り立っており、アルミニウム酸化皮膜の発見即ちアルマイト

の創始者は植木であると称えている。

【参考文献】

- 1) 理化学研究所百年史編集委員会：理化学研究所百年史 第I編 歴史と精神 (2018)。
- 2) 理化学研究所史編集委員会：理研精神八十八年 (2005)。
- 3) 宮田親平：科学者たちの自由な楽園 (1983)。
- 4) 株式会社皓星社：科学主義工業 第1巻～第45巻 (1997)。
- 5) 科学雑誌・中央公論社：自然 特集・理化学研究所60年のあゆみ (1978)。
- 6) 財団法人理化学研究所：財団法人理化学研究所案内 (1924, 1925, 1926, 1927, 1928)。
- 7) 軽金属製品協会：アルミプロダクツ, 4 (80), 25 (1997)。
- 8) 日本工業倶楽部万国工業会議：万国工業会議報告 (1931)。
- 9) 軽金属製品協会：アルミニウム陽極酸化50年 (1976)。
- 10) 宮田聰：アルミニウム年鑑 応用加工編 酸化皮膜の今昔, 744 (1937)。
- 11) 理化学研究所：理化学研究所彙報 第二輯 第三号, 302 (1923)。
- 12) 理化学研究所：理化学研究所彙報 第五輯 第八号, 591 (1926)。
- 13) 井邑満、金偏登呂、宮木美光：アルトピア, 49 (4), 34 (2019)。
- 14) 井邑満、金偏登呂、宮木美光：アルトピア, 49 (5), 43 (2019)。
- 15) 井邑満、金偏登呂、宮木美光：アルトピア, 49 (6), 61 (2019)。
- 16) 富田悟：表面技術, 72 (4), 189 (2021)。

多検体からの細胞外小胞精製に！



MagCapture™ EV Isolation Kit PS for HTS

MagCapture™ EV Isolation Kit PS for HTSはThermo Fisher Scientific社 KingFisher™ Flexなどの自動抽出装置に対応した磁気ビーズによる細胞外小胞（EV）単離・精製キットです。最大96検体を一度に処理できるため、バイオマーカー研究など多検体からEVを単離・精製する場で、生産性を大幅に向上させることができます。



特長

- 最大96検体からEV精製可能 ※別途自動抽出装置が必要となります
- インタクトなEVを高収量に精製可能
- 手動キットと同等の精製効率

精製原理

- PSアフィニティー法によるEV精製



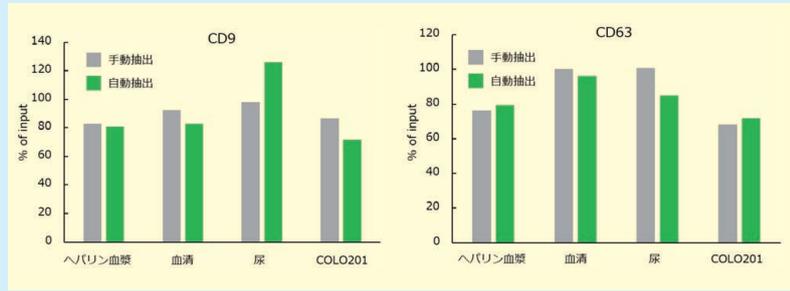
PSアフィニティー法の詳細や従来手法との比較データは当社WEBサイトをご覧ください。

アプリケーションデータ —手動抽出と自動抽出の比較—

下記サンプルから、手動あるいは自動抽出でEVを単離・精製し、精製後のEV溶液をELISAとNanoparticle Tracking Analysis (NTA)にて解析した。

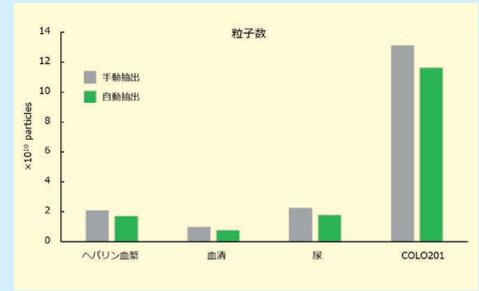
〈サンプル〉	〈EV精製方法〉
①ヘパリン血漿 : 0.2mL	●手動
②血清 : 0.2mL	コードNo. 290-84103 MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS Ver.2 (富士フイルム和光純薬)にて精製
③尿 : 1mL	●自動
④COLO201培養上清 : 1mL	コードNo. 293-96401 MagCapture™ EV Isolation Kit PS for HTS及びKingFisher™ Flexにて精製

ELISAによる回収率比較



自動抽出と手動抽出どちらも同等の回収率を示した。

NTAによる粒子数解析



自動抽出と手動抽出どちらも同等の粒子数を示した。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
293-96401	MagCapture™ EV Isolation Kit PS for HTS	遺伝子研究用	96回用	480,000

本品は研究用途でご使用下さい。営利・商業目的にご使用される場合には、当社 (ffwk-labchem-tec@fujifilm.com) までお問合せ下さい。

☑…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 ☑…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 ☑…化武法 第一種指定物質 ☑…化武法 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、2024年4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。
 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. 92 No. 2 2024年4月15日発行 発行責任者 岡本訓明 編集責任者 小泉航 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</p> <p>●和光純薬時報に対するご意見・ご感想・送付先変更・配信停止等はこちらまでお寄せ下さい。 E-mail ffwk-jlho@fujifilm.com TEL 06-6203-2756</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</p> <p>■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</p>
--	---