

### 3. 人間の寿命を延ばす医療技術

#### ギネスブックが猛毒と認めたダイオキシシン

第2章の「DNA から推定される人間の寿命」で説明してきたように、野生の環境で生活する人類の平均寿命は38歳とヒトのDNAのメチル化の状態から推定されています。この推定値に対して、17世紀~19世紀前半までの江戸時代の日本人の平均寿命は約40歳と見積もられており、戸籍の記録が充実したその後の20世紀初頭までも45歳前後と算出されています。身体を守るために衣服を纏い、風雪を遮るような家屋の中に住まい、ほぼ十分な食物を摂取する20世紀初頭までの日本人の生活環境は野生の生活環境と比較して大いに異なっています。しかし、これらの生活環境の違いによって日本人はわずか7歳ほどしか長寿になっていません。世界大戦終了後もほとんど同じ衣食住の環境に生活していますが、日本人は長期にわたり戦争とは無縁の平和な時代を迎え、医療技術の向上や抗生物質などの有効な医薬品の普及により平均寿命は驚異的に延長され、2019年には日本人の平均寿命が男性81.41歳と女性87.45歳と報告されています。これらの比較から、衛生環境や医療技術の向上と抗生物質などの有効な医薬品の普及が日本人の平均寿命の延長に大きく貢献していると考えられます。本章では衛生環境や医療技術の向上と抗生物質などの有効な医薬品の普及による人間の寿命への影響について若干化学してみようと思います。

植物は太陽光のエネルギーを活力にして水を酸素まで酸化するとともに二酸化炭素を還元してブドウ糖を生成しますが、そのブドウ糖が酸化されるときに発生する反応熱を活力として、すべての生物は生命活動を維持しています。しかし、燃焼などの過激な条件下で短時間にブドウ糖を酸化しますと生物は焼死してしまいますから、図2-27に示したように非常に複雑な反応過程を経て徐々に発生する反応熱を利用しています。また、植物はそのブドウ糖から炭水化物やタンパク質や脂質を生合成して植物自体の組織を作り上げ、動物は植物の作ったこれらの物質を原料にしてその組織を作り上げています。このように生物は種々の機能が複雑に錯綜する組織ですから、その組織を機能させる反応も多種多様で、特定の物質が反応を促進する薬となる場合もありますが、時として疎外する毒となる場合もあります。

哺乳類などの進化した動物では、構成している各器官に多くの細胞が集まってその役割を果たしています。例えば、甘い、塩辛い、酸っぱい、苦いなどの種々の味は味覚物質が水溶液となって口の中に入り、舌の味覚を感知する部分に接触したときに味覚として感じられます。水に溶解込んでいる味覚物質の濃度が高いほど、舌の上の味覚を感じる部分と接触する確率が高くなりますから、味を強く感じるようになります。しかし、舌の上の味覚を感じる部分の数と感度には限界がありますから、味覚物質の濃度がある値よりも高くなっても、より強い味覚を感じなくなって飽和してしまいますし、時には不快な刺激と感じられます。身体の大きさが違う子供と大人では食べる量も飲む水の量も違います。このように哺乳類などの動物では摂取あるいは服用する物質の生理活性の効果はその量に比例

し、検体動物の体重に反比例すると考えられます。薬と毒はしばしば人間の生死を分ける物質になりますから、この関係を基にして、このような生理活性を調べる基準が確立され、多くの物質について調べられています。生理活性の検査に際して、繁殖力が高く取り扱いやすい哺乳類のラットやマウスなどが検体動物として広く用いられますが、人間に対する生理活性が他の検体動物に対するものと必ずしも同等ではありませんから、人類に性質の類似した猿なども利用されることがあります。さらに、検体動物の間にも健康状態や年齢や体格や性別など種々の個性も考慮しなければなりませんから、検査する薬物を複数の検体動物に服用させたときに、その 50% の検体動物が生理活性を示す最小量を検体動物の体重 1kg 当りに換算した値を 50% 有効量 (ED<sub>50</sub>) として、一般に物質の生理活性の強さを表す指標にしています。生物にとって物質の示す生理活性の中で、最も本質的で重要な薬効は死を招くことですから、短期間に死をもたらす生理活性は毒性と呼ばれ、毒性の 50% 有効量 ED<sub>50</sub> を特に 50% 致死量 (LD<sub>50</sub>) として急性毒性を表す指標にしています。この致死量を示す急性毒性の LD<sub>50</sub> も当然ラットやマウスなどの検体動物に服用させたときに、50% の確率で死ぬ最小量を検体動物の体重 1kg 当りに換算した値で表しています。例えば、人間にとって必要不可欠な食塩の LD<sub>50</sub> は 3.75g/kg ですから、検体動物と同類の哺乳動物である人間の体重を 60kg と仮定すれば、食塩の急性毒性による致死量は約 230g と概算できます。ナメクジに食塩を振りかければ殺すことが出来るといわれていますが、人間でも手のひらいっぱい食塩を食べれば短期間に死に至ることを意味しています。

人間は食塩に限らず多くの食べ物や調味料などの物質を摂取して、生命活動を維持していますから、それらの代表的な物質の LD<sub>50</sub> を表 3-1 に纏めました。塩化マグネシウムは豆腐を固めるために用いられる物質で、食塩と同じように金属塩化物ですが、LD<sub>50</sub> が 0.18 g/kg ですから食塩の約 20 倍も強い毒性を示します。お酢やヨーグルトや柑橘系の果物に含まれる酢酸や乳酸やクエン酸は、口にする機会の多いカルボン酸ですが LD<sub>50</sub> が 1~4 g/kg ですし、純粋な形で口にすることはほとんどありませんから日常生活で毒物とは考えられません。有史以前から酒は珍重される食物だったようで、人間が進化し文明を开花させる過程で酒にまつわる文化が広く生まれてきました。その酒の主成分のエタノールは LD<sub>50</sub> が 10.3g/kg ですから、体重 60kg の人間は 600g のエタノールを服用すると死に至ります。一般に蒸留酒はほぼ 50% の濃度の水溶液ですから、ウイスキーやブランディーなどの LD<sub>50</sub> は約 1L (通常の 1 瓶程度) と換算することが出来ます。幸い、人間はエタノールを代謝して解毒する機構を持っていますから長時間で飲用、服用する場合には許容量が多くなりますが、多量の酒を一気に飲むことは極めて危険なことです。このように日常生活で口にする食物でもそれぞれ毒性を持っていますから、暴飲暴食や偏食は当然多くの毒物を短時間に摂取することになり、必ずしも健康に良いとは思えません。

人間の身体は非常に多くの機能が錯綜するように関係した複雑な組織ですから、それらの複雑な組織の中のある一つの機能でも阻害する物質は生命活動を停止させる毒物として働きます。フグは最も美味しい魚として珍重されていますが、主に内臓に猛毒のテトロド

表 3-1 食べ物の急性毒性を示す LD<sub>50</sub>(g/kg)

化学物質	分子式	LD <sub>50</sub>	備考
エタノール	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	10.30	アルコール類
砂糖	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub>	15.00	糖類、調味料
ブドウ糖	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	35.00	糖類
果糖	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	15.00	糖類
ステアリン酸ナトリウム	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> CO <sub>2</sub> Na	17.00	界面活性剤
ドデシルベンゼンスルホン酸塩	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> Na	1.5	界面活性剤
砂糖ステアリン酸エステル	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub>	20.00	界面活性剤
食塩	NaCl	3.75	調味料
炭酸水素ナトリウム	NaHCO <sub>3</sub>	4.20	重曹
塩化マグネシウム	MgCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	0.18	にがり
酢酸（お酢の酸味）	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	3.53	カルボン酸類
乳酸（ヨーグルトの酸味）	CH <sub>3</sub> CH(OH)CO <sub>2</sub> H	3.70	カルボン酸類
クエン酸（柑橘類の酸味）	HO <sub>2</sub> CC(OH)(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	0.98	カルボン酸類
グルタミン酸ナトリウム	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> Na	16.20	アミノ酸類
フルフラール	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-CHO	2.30	燻煙成分
フェノール	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OH	0.53	燻煙成分
グアイヤコール	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH	0.90	燻煙成分
メントール（薄荷）	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O	2.00	香辛料、医薬品
バニリン（バニラの匂い）	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	3.00	香辛料、医薬品
カプサイシン（唐辛子の辛味）	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	0.08	香辛料、医薬品
カフェイン	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub>	0.20	香辛料、医薬品
アスピリン	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	1.75	香辛料、医薬品
ネオスティグミンプロミド	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.00016	筋無力症治療薬
青酸カリウム	KCN	0.01	
アコニチン	C <sub>34</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>11</sub>	0.0004	トリカブトの毒
テトロドトキシン	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	0.00001	ふぐ毒
サリン	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> FO <sub>2</sub> P	0.00001	オーム真理教事件
パラチオン （女性） （男性）	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> PS	0.0036 0.013	殺虫剤、殺ダニ剤
亜ヒ酸	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.006	石見銀山
ダイオキシシン	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0.0000006	ギネスブック認定
ボツリヌス菌毒素	C <sub>6760</sub> H <sub>10447</sub> N <sub>1743</sub> O <sub>2010</sub> S <sub>22</sub>	0.0000003	食中毒を起こす好塩菌

トキシシンを含んでいます。このテトロドトキシシンは表 3-1 にも掲げましたように LD<sub>50</sub> が 0.01mg/kg の強さの毒ですから、体重 60kg の日本人は耳搔き 1 杯ほどの量の 0.6mg 食べると死に至ると考えられます。このように強い毒性を持っており、鉄砲の弾のようにフグの毒に当たると必ず死に至ることから、フグを鉄砲に例えてフグのちり鍋は鉄(砲)ちり(鍋)、フグの刺身は鉄刺しと洒落て粋がっています。フグの毒のテトロドトキシシンは神経の伝達に異常をもたらしますが、最もよく知られた毒物の青酸カリ(シアン化カリウム)は体内で分解して発生するシアン化水素が呼吸を阻害します。殺虫剤の効果を持つ農薬のパラチオンは人間の生殖器官に作用するために、男性に比べて女性に対して約 4 倍も強く毒性を示します。

近年、世界遺産に認定された島根県の石見銀山は 16 世紀に多量の銀を産出した鉱山ですが、古くからフグの毒と並んで毒物の代表と考えられている「石見銀山は、同じ石見国(島根県)の産物であった亜ヒ酸がこの名を騙るように石見銀山として江戸時代に販売されていました。亜ヒ酸は LD<sub>50</sub> が 8mg/kg と報告されており、しかも全く味も香りもありませんから、鋭い味覚と嗅覚を持つネズミなどの動物でもその混入に気付くことなく食べてしまう猛毒で、明治時代以降はネコイラズの名で呼ばれる殺鼠剤として利用されました。

世界一の記録や性質を「ガイドライン」と呼ばれる基準に従い認定しているギネスブックには、ダイオキシシン(正式名 2,3,7,8-テトラクロロベンゾダイオキシシン)が最も致死性の高い化学物質として掲載されています。その LD<sub>50</sub> は 0.6μg/kg ですから、LD<sub>50</sub> が 10mg/kg の青酸カリと比較すると 15000 倍、フグの毒の 10 倍の毒性を示すと見積もることができます。さらにギネスブックには認定されていませんが、毎年の食中毒死の原因になるボツリヌス菌と呼ばれる好塩菌の分泌する毒素の LD<sub>50</sub> が 0.3μg/kg ですから、今まで知られている物質の中で最も強い毒性の物質と思われます。通常の人間の体重を 60kg と仮定すれば、ボツリヌス菌の毒素が不純物として 0.036mg 体内に入りますと、食中毒を起こして人間の機能や性質を失い死に至ってしまいます。

このように種々の物質について短期間に表れる薬効や毒性は明らかにされてきましたが、人間は種々の機能が複雑に錯綜する組織ですから、多くの物質を代謝して体外に排出したり、分解して別の物質に変性します。当然、このような対応には時間を要しますから、短時間では毒性を示す物質も、長時間の間には毒性を軽減し、身体への影響を小さくします。体重 60kg の人間は約 230g の食塩を短期間に食べると急性毒性により死に至りますが、長期間では人間にとって必要不可欠でこそあれ、身体のあらゆる機能に対して直接的に毒になることはほとんどありません。また、酒の主成分のエタノールは LD<sub>50</sub> が 10.3g/kg ですから、人間は 600g のエタノールを服用すると死に至りますが、幸い人間はエタノールを代謝して解毒する機構を持っていますから長時間で飲用、服用する場合には、お酒は百薬の長といわれるように種々の薬効を示します。

逆に、短期間にはほとんど毒性を示さない物質でも、少しずつ体内に蓄積されて長時間の間には毒性が現れ、身体へ大きな影響を与える場合もあります。砂糖は LD<sub>50</sub> が 15 g/kg

ですから平均的な人間の致死量は約 1000g と見積もられ、急性毒性を示すことは現実的にありえませんが、甘いものを好み頻繁に砂糖を体内に摂取していると長期間には糖尿病などの成人病を発症します。このような長期間の間に身体に影響を徐々に示す慢性毒性は LD<sub>50</sub> では表すことが出来ません。人間の身体の対応はその機能により要する時間が異なりますから、急性毒性を表す 50%致死量 (LD<sub>50</sub>) のような指標で示すことが慢性毒性に対しては困難です。そのためにこのような長期間の間に身体に毒性を表す物質に対して、体重 1kg の哺乳類が毎日服用し続けても全く健康に影響を与えない最大量 (mg/kg/Day) を慢性毒性の強さの指標にしています。現実には安全係数と個人差を考慮して、実験で求めた最大量を 100 で割った値を一日摂取許容量 (ADI) として用いています。

表 3-1 に掲げたようにダイオキシンの急性毒性 (LD<sub>50</sub>) は青酸カリと比較すると 15000 倍でしたが、1960 年に始まったベトナム戦争で散布された枯葉剤中に含まれていたダイオキシンにより散布地域での奇形出産・発育異常の増加が認められたために、表 3-2 に掲げたようにその ADI は青酸カリと比較すると 5x10<sup>7</sup> 倍に見積もられました。また、殺虫剤として使用されるパラチオンは女性に対する毒性に補正された値になっています。1970 年代に殺虫剤として用いられていたディルドリンは慢性毒性が非常に強いために現在では農薬として用いられていません。このような毒物や農薬を継続的に口にすることは通常はありませんが、農業従事者は農作物の殺虫や殺菌のために継続的に毒性の強い農薬を取り扱わなければなりませんから、農薬の ADI に留意しなければなりません。

表 3-2 生活に関係深い物質の ADI (mg/kg/day)

物質名	ADI	用途
ダイオキシン	0.000000001	毒物
青酸カリウム	0.05	毒物
ディルドリン	0.0001	殺虫剤
パラチオン	0.005	殺虫剤
食用赤色 2 号	0.5	食用着色料
食用黄色 4 号	7.5	食用着色料
亜硫酸	0.7	脱酸素剤
ソルビン酸	25	抗菌剤
アスパルテーム	40	人工甘味料
アセスルファム K	15	人工甘味料
スクラロース	15	人工甘味料
サッカリンナトリウム	5	人工甘味料
水銀	0.00057	毒物

生物の生命活動には本質的にかなり類似した機構や反応が含まれていますから、その変化を阻害する物質にも共通性が見られ、かなり多くの場合に同じ物質が種々の動物や微生物に類似した毒性を示します。人間の平均体重は約 60kg と考えられますが、インフルエンザウイルスや大腸菌はそれぞれ 8x10<sup>-22</sup>kg や 7x10<sup>-19</sup>kg と極めて小さな体重しか持っていません。毒性を表す LD<sub>50</sub> や ADI などの指標は 50% の確率で死ぬ最小量を検体動物の体重 1kg 当たりに換算した値で表していますから、検体生物の体重に比例して毒性を発現する最小

量を見積もることができます。同じ量の毒物を摂取あるいは服用しても人間には無視し得るほど微弱な毒性に過ぎませんが、いずれも人間に比較して極めて小さな微生物や害虫や有害な小動物などの生物に対しては非常に効果的に毒性が現れます。植物を加熱しますと多くの成分が分解したり互いに反応して、水とともに煙となって空気中に拡散します。このように発生した燻煙成分には種々多様な物質が含まれていますが、中でも含有量の大きな成分を表 3-1 の青色枠の中に掲げました。これらの成分はいずれも適度の毒性を示すために虫や微生物が嫌いますから、これらの燻煙成分で覆うように燻製しますと鮭やハムやベーコンなどの食物は腐敗し難く長期にわたり保存できるようになります。燻製は「毒を以て毒を制する」ことにより食物を長期保存する古来の知恵です。

赤チンは LD<sub>50</sub> が 17.5mg/kg を示すメルブロミンの 2%水溶液で 1970 年代までは最も広く使用されていた消毒液ですが、図 3-1 に示すようにメルブロミンの分子中に水銀を含んでいるために慢性毒性が危惧されてほとんど使用されなくなりました。代表的な消毒液を表 3-3 に纏めておきましたが、赤チンとともに擦過傷などにヨウチンが多用されていました。ヨウチンは少量のヨウ化カリウムを安定剤にしたヨウ素の 3%含

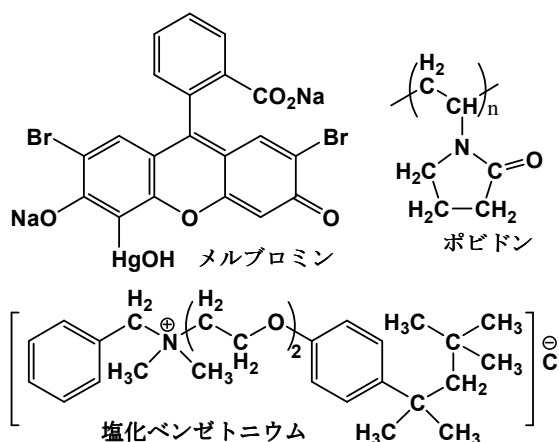


図3-1 代表的な消毒薬の活性物質

水エタノール溶液で、LD<sub>50</sub> が 4mL/kg の比較的毒性の弱い消毒薬ですが、若干刺激性を持っているために子供の怪我の治療には敬遠されていました。水中のヨウ素の安定剤として

図 3-1 に示すポビドン（ポリビニルピロリドン）を用いて刺激性を示さないように改良したイソジンは口腔内の消毒にまで用いられます。これら 3 種の消毒薬はいずれも濃い色を持っていますから、消毒後に衣服や身体に色が残ります。

図 3-1 に示す塩化ベンゼトニウムは LD<sub>50</sub> が 240g/kg の弱い毒性を持つ界面活性剤の水溶液で、無色の消毒液として赤

チンに代わりマキロンとして広く市販されるようになりました。同じように無色の過酸化水素水はオキシドールあるいはオキシフルなどの名称で市販され、酸素を発生しながら微生物などを酸化して消毒します。次亜塩素酸ナトリウムは水酸化ナトリウムに塩素を溶か

表 3-3 代表的な消毒液の毒性

消毒液名	生理活性物質	濃度(%)	LD <sub>50</sub> (mL/kg)
赤チン	メルブロミン	2	0.9
ヨウチン	I <sub>2</sub> /KI-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	3	4.0
イソジン	I <sub>2</sub> /ポビドン	1	8.5
マキロン	塩化ベンゼトニウム	0.2	0.8
オキシドール	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3	4.0
エタノール	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	50	20
次亜塩素酸水	NaClO	0.01	5.0
オゾン水	O <sub>3</sub>	0.1	20

し込んだ物質で、日常生活では漂白剤として利用されていますが、水道水の殺菌に用いられています。しかし、濃度が少しでも高くなりますと塩素の独特の悪臭が感じられますから、近年オゾン水が水道水やプールの水などの殺菌に用いられるようになってきました。

お酒の主成分のエタノールは生物にとってかなりの毒性を示しますから、50%程度に水で希釈しますと安全で手軽に利用できる便利な消毒薬になりますが、若干の引火性があります。百薬の長といわれるお酒でも飲み方によっては死を招くほどの毒物としても作用するように、多くの物質は薬効と毒性の両方の性質を示します。このように両方の性質を示すときに、その ED<sub>50</sub> に対する LD<sub>50</sub> が医薬品の安全性を示す尺度として、治療係数（安全域）が式 3-1 で表されます。この治療係数が 10 以上の医薬品は誤って 10 倍量服用しても死に至らないのですから安全性が高いと判断されますし、3 以下では服用に際して危険を伴うと考えられ、服用に際しては医者 の 指 示 を 必 要 と し ます。例 えば、末 期 症 状 の 癌 患 者 の 痛 み を 抑 え る た め に し ば し ば 処 方 さ れ る モ ル ヒ ネ 塩 酸 塩 は ED<sub>50</sub> が 0.005~0.006g/kg に対して LD<sub>50</sub> は 0.456g/kg ですから、この式に代入しますとモルヒネ塩酸塩の治療係数は 76 と算出され、医薬品の過剰摂取などの誤用に対して比較的 안전한物質と 思 わ れ ます。ネ オ ス テ ィ グ ミ ン ブ ロ ミ ド は 筋 無 力 症 の 治 療 薬 と し て 用 い ら れ て い ます が、LD<sub>50</sub> が 0.00016g/kg ですからかなり毒性の強い物質で、1996 年にロシアのウラジオストックで韓国領事がこの医薬品で毒殺される事件が発生しました。

$$\text{治療係数} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} \quad \text{式 3-1}$$

トリカブトは林や小川の畔などの日蔭の湿地に育ち、8 月下旬に図 3-2 のように鶏冠に似た形の美しい青紫色の花を付けますが、その根は烏頭（うず）と呼ばれて漢方薬に用いられてきました。一年の無病息災を念じて正月にはお屠蘇を飲んで祝いますが、この屠蘇には代表的な漢方薬の赤朮（あかおけら）、桂心（けいしん）、防風（ぼうふう）、菝葜（さるとりいばら）、蜀椒（ふさはじかみ）、桔梗、大黃（だいおう）、小豆とともに烏頭（うず）が処方されています。このトリカブトの根にはアコニチンが含まれており、その急性毒性の強さは LD<sub>50</sub> が 0.4mg/kg ですから、植物由来の毒物としてはかなり強い毒性を示します。日本の先住民と考 へ ら れ て い る ア イ ヌ の 人 々 は 主 と し て 狩 猟 生 活 を し て い ましたが、矢尻にこのトリカブトの毒を塗り付けて狩猟をしていたと伝えられています。また、トリカブトの根は附子（ぶす）とも呼ばれて毒薬として用いられていたようで、附子という演題の狂言では、砂糖の入った桶を附子が入っているとの偽りを太郎冠者と次郎冠者に言い残して主人が外出しますが、留守中に太郎冠者と次郎冠者がすべて附子と云い置かれた砂糖を舐め尽し



図3-2 トリカブトの花



てしまう話になっています。このように毒にも薬にもなる物質が多く知られており、「毒を以て毒を制する」という言葉が昔から言われてきました。

## 葛根湯とエフェドリン

有史以前から酒は珍重される食物だったようで、人間が進化し文明を開花させる過程で「酒は百薬の長」などの諺が生まれるほどに酒にまつわる文化が広く生まれてきました。このお酒に関する経験ばかりでなく文明の発展とともに、種々の経験が蓄積され、生活習慣や季節の行事として残るものが出てきました。卵や鰻を食べると病気が治り元気になるという経験から、日本では活力を必要とするときには生卵を飲んで元気を出し、紀元前の中東アジアではお祭りには卵を供えて神に祈りました。著者が3月末のカリフォルニアのスーパーマーケットの卵売り場で図3-3のような光景に出会いましたが、キリストが神となった復活祭には今でも卵に鮮やかに色付けをしたり、絵を描いて飾ります。18世紀になると江戸では体力の落ちる夏の盛り（土用の季節）に鰻を食べる習慣ができたようで、21世紀になっても7月下旬には何処の鰻屋さんも店が大繁盛になります。胡桃や栗は秋になると栄養満点の実を付けますから、山に住む熊やリスばかりでなく人間も山に入って採り、十五夜に供え、勝栗を非常食に持って戦に向かいました。



図3-3 店頭に並ぶ復活祭の卵

「匂い松茸、味占地（しめじ）」といわれて松茸と占地が珍重されてきましたが、白樺の黄葉する頃に採れる黄占地や紫占地は非常に味も形も良く1本ずつ生えています。しかし形も生えている環境も非常によく似た一本しめじは毒性を示し、年に数人の中毒事故が起こります。夏の終わりに高原に生える毒紅茸は鮮やかな純白の軸に毒々しい鮮紅色の傘が開く茸で以前には毒茸の代表のように扱われていましたが、著者が恐々口にしてもまったく中毒を起こしませんでした。山野には種々の茸が生えていますが、紅天狗茸のように猛毒を示す茸もありますから、茸狩りには豊かな知識を持つ人の忠告に従うことをお勧めしますが、美味しい茸に出会った時の喜びはひとしおです。

蓬は若芽を餅に搗きこんで草餅にするために餅草とも呼ばれるキク科の多年草で、艾葉（がいよう）という名で止血や鎮痛や下痢止めなどの効用を持つ漢方薬としても用いられています。杏や桃や梅やアモンドなどの実の中心にある仁はそれぞれ杏仁や桃仁や梅仁やアー



図3-4 ゲンノショウコの花と実



モンドと呼ばれ、咳を鎮める鎮咳剤の薬効を持っています。日本の山野や道端やあぜ道などに広く生えている多年草のゲンノショウコは夏には図 3-4 の左図のような可憐な花を付け、秋には右図のような可愛らしい種を付けます。このゲンノショウコは医者殺しとも呼ばれ、根や茎や葉や花など草全体をお茶のように煎じて飲みますと、強い整腸効果を示すために下痢止めや胃薬として広く服用されてきました。日陰のジメジメした場所に図 3-5 のような白い十字花を付ける毒矯み（ドクダミ）は名前と異なり、日本薬局方にも収録されている薬草で、胃腸病や食あたりや下痢や便秘などの整腸作用、利尿作用、腫物吹き出物などの皮膚病、高血圧や動脈硬化の予防作用など種々の病気に薬効を示すため十薬とも呼ばれています。熊の胆嚢は熊の胆（くまのい）と呼ばれ、極めて苦味が強く消化器系の病気に効能を示す薬として珍重されてきましたから、古くから「良薬口に苦し」と云われてきました。永年にわたり身の回りのあらゆる物質を口にした時の多くの経験から、このような毒と薬と栄養の多くの知識が蓄積されました。



図3-5 ドクダミの十字花

秦の始皇帝は紀元前 221 年に中国全土を統一して巨大な権力を手に入れましたが、その権力を維持するために万策の限りを尽くして、中国全土に蓄積されている毒と薬と栄養の多くの知識から不老不死の薬を求めました。しかし、そのような夢の薬は得られず、部下の作り出した猛毒の辰砂（HgS）を原料とする丸薬を飲んで死亡したと伝えられています。しかし、始皇帝の部下の努力により、中国全土に蓄積していた毒と薬と栄養の多くの知識が整理されて、漢方薬を使う漢方医学が生まれました。

その後約 2200 年の間に薬効の整理が進み現在でも多くの漢方薬が伝承されています。葛根湯は風邪の特効薬として広く市販されており、著者も風邪の引きはじめにこの葛根湯を飲み早寝をして養生しますので、代表的な漢方薬として詳細を掲げます。一例として、株式会社ツムラから現在発売されている葛根湯の成分比を表 3-4 に引用させていただきました。「秋の野に 咲きたる花を 指折り かき数ふれば 七種（ななくさ）の花 萩の花 尾花(すすき) 葛花 撫子の花 女郎花 また藤袴 朝貌(ききょう)の花」と山上憶良が万葉集に選定しましたが、葛根湯の名前の由来となった葛根はこの秋の七種の中の葛花の根です。冬に採集したこの葛の根を繊維状に粉碎し、水洗いしますと葛粉と呼ばれるでんぷんが洗い出されて沈殿します。また葛根はこの葛の根を乾燥したもので、身体を温める葛湯の薬効のほかに解熱や鎮痛や消炎の薬効がありますから、頭痛や肩こりや筋肉のコリや口の渴きなどの風

表 3-4 葛根湯の成分

成分	成分比
生姜(ショウキョウ)	1
芍薬(シャクヤク)	1
桂皮(ケイヒ)	1
甘草(カンゾウ)	1
大棗(タイソウ)	1.5
麻黄(マオウ)	1.5
葛根(カクコン)	2

邪の症状を治す効果があります。このように葛根湯は名前の通り頭痛や肩こりや筋肉のコリや口の渇きなどの風邪の症状に有効な薬効を示す葛根を主成分として、そのほかの咳や寒気などの諸症状を癒すために他の6種類の植物成分が調合されています。

**生姜**は辛味と独特な香りの強い植物で古くから世界中で食べられてきましたが、体を温めるために発汗により寒気を伴う風邪の初期症状の治療に使われたり、胃腸の冷えによる胃腸機能低下の防止などに薬効を示します。「立てば芍薬、座れば牡丹」といわれるように美しい花を咲かせる**芍薬**の根は鎮痛薬や鎮痙薬や婦人薬としての薬効を持っています。**桂皮**は西欧ではシナモンと呼ばれ、古代エジプトでミイラを作るときの防腐剤に使われましたが、身体を温める効果を持っているために発汗作用や健胃作用の薬効を示します。**甘草**は約1mに成長するマメ科の多年草でブドウ糖や砂糖を含んでいますから甘味料に使われ、この**甘草**の根を煎じた液は喉の渇きを鎮め咳を止める薬効があります。夏に芽を出すために棗（なつめ）と呼ばれる落葉灌木の実は**大棗**と呼ばれ、強壮作用や筋肉痛や腹痛などの鎮痛作用や離乳作用などの薬効を示すわずかに酸味のある甘い果物で、中国では小豆などと同じようにお菓子の餡に使います。

中国北部などの砂漠地帯に分布する高さ約50cmの常緑灌木の**麻黄**の茎は発汗や鎮咳や利尿などの薬効のほか、気持ちを高揚させる効果を示しますから、風邪により沈みがちになる気分を浮き立たせて精神的に元気にさせる効果があります。1887年に長井長義はこの**麻黄**から薬効のある成分を抽出し、塩酸塩にして精製に成功しエフェドリンと名付けました。さらに、このエフェドリンが図3-6に示すような炭素数10個のアミノアルコールの分子構造を持つことも明らかにしました。このようにエフェドリンは比較的簡単な構造の化合物ですから、現在では製薬会社で人工的に合成されて市販されている多くの風邪薬に調合されています。

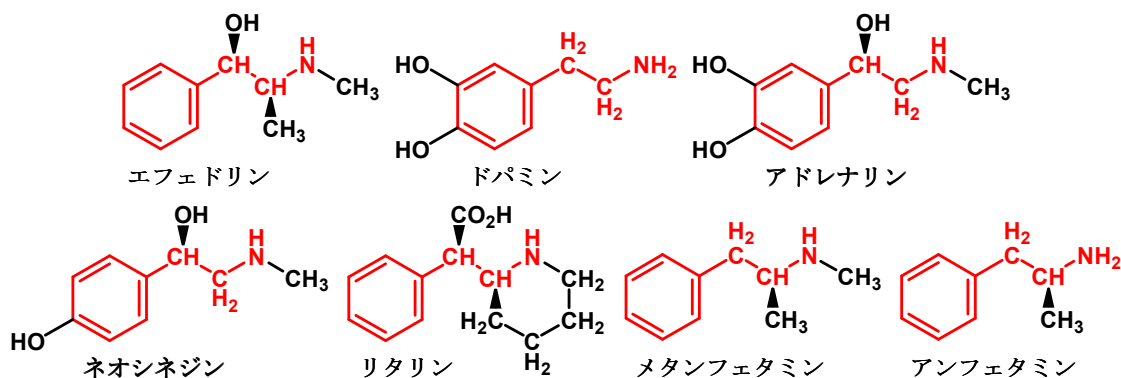


図3-6 エフェドリンとその関連化合物

人間をはじめ多くの哺乳類の腎臓の側にある副腎は種々のホルモンを分泌していますが、それらの種々のホルモンの中でアドレナリンはその分子構造が図3-6の赤色で示すように多くの点でエフェドリンと類似しています。アドレナリンは神経伝達に関与する物質で外敵や災難による大きな脅威や危険を感じた時に、身を守るために戦うか逃げるかの対応を指令するホルモンです。このホルモンが血中に放出されると心拍数と血圧とブドウ糖の血中濃度が上がり、情報収集能力と運動能力を向上させるために目を見開き耳をそば

だて鼻をクンクンさせますし、気持ちが高揚し息が荒くなり鳥肌が立つように怒髪天を抜いて威嚇し身体中の筋肉が収縮して臨戦態勢を整えます。図 3-7 の切手に描かれている高峰譲吉は 1900 年に牛の副腎からアドレナリンを抽出して結晶化に成功しました。動物体内ではドパミンが神経伝達物質として存在し、運動調節やホルモン調節などにかかわっていますが、このドパミンを体内で酸化してアドレナリンを生成します。

歳とともに著者も眼がかすむようになり眼科医を訪れましたが、そこで診察を容易にするために瞳孔を大きく開く散瞳剤としてネオシネジンを点眼しました。本来人間の眼は暗い所では瞳孔が開きますが、明るくなると即座に瞳孔は小さく絞られて明るさを無意識に調節します。しかし、ネオシネジンを点眼しますと、30 分ほどで外界の明るさに無関係に瞳孔は大きく開きその状態を数時間維持します。動物が身の危険を感じ縄張りを侵される状況にいたるときに、その状況をよく見るために目を大きく見開かせるアドレナリンを分泌します。アドレナリンと同じように、ネオシネジンは瞳を大きく見開く効果を持っていますが、図 3-6 の赤色で示すようにアドレナリンと同じ部分構造を持つ分子の構造をしています。また、競争の激しい社会ではうつ病に罹る人が多くなりますが、図 3-6 の赤色で示すようにアドレナリンと同じ部分構造を持つ分子のリタリンを服用して化学療法的に若干の興奮状態を保ちうつ病を治療してきました。

中枢神経を興奮させますと疲労感や眠気が一時的になくなり思考力や活動力を増しますので、このような生理作用を覚醒作用と呼んでいます。この覚醒作用を強く引き起こす物質を覚醒剤と呼んでいます。アドレナリンやエフェドリンやネオシネジンやリタリンは覚醒作用があまり顕著ではありませんから法律上は覚醒剤と規定されていません。メタンフェタミンとアンフェタミンの 2 種の薬物が日本の法律で覚醒剤と規定されていますが、それらは図 3-6 の赤色で示すようにドパミンやアドレナリンと類似の部分構造を持つ分子構造を持っています。動物の体の中ではドパミンが神経伝達物質として存在し運動調節やホルモン調節などにかかわっていますが、図 3-6 の赤色で示すようなドパミンと類似の部分構造の分子はドパミンに紛れて中枢神経を興奮させますから、多かれ少なかれ運動調節やホルモン調節などの調節機構に影響を与え覚醒作用を示します。

アドレナリンが持つこのように中枢神経系の活動を増加させて運動能力や心肺機能や五感の感度の向上とともに痛みの感覚の麻痺を引き起こして臨戦に備える薬は精神刺激薬と呼ばれていますが、図 3-6 の赤色で示すようにアドレナリンのベンゼン環とアミノ基の位置関係が精神刺激薬の性質を与えているものと考えられます。麻黄の薬効成分のエフェドリンも図 3-6 の赤線で示すようにアドレナリンと同じようにベンゼン環とアミノ基が位置しますから、人間を興奮させて臨戦に備える機能を弱いながら供えています。そのため

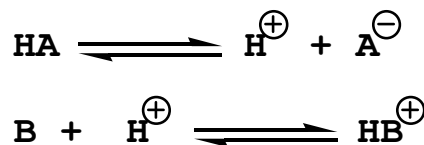


図3-7 高峰譲吉の切手

に風邪によりアドレナリンの分泌が少なくなっているときに、服用した**麻黄**あるいはエフェドリンがアドレナリンの代りに作用して、心拍数と血圧とブドウ糖の血中濃度が上がって血流が良くなり、沈みがちになる気分を浮き立たせて精神的にも元気にさせる効果があります。

## アスピリンは人類が発明した最良の薬

人間は甘い、塩辛い、酸っぱい、旨い、苦いの5種の味で食事を楽しんでいますが、この中で酸っぱい味は酸性の強さを感じる味覚です。この酸性の概念とそれに相反する塩基性の概念は物質の重要な化学的性質の一つで、多くの化学反応を支配する要素です。デンマークの化学者の **Brønsted** は水素の陽イオンを出す性質を酸性、水素の陽イオンを受け取る性質を塩基性と定義しています。この定義によれば酸性物質 (HA) は水素陽イオン (H<sup>+</sup>) と共役塩基 (A<sup>-</sup>) に解離する物質ですし、塩基性物質 (B) は水素陽イオン (H<sup>+</sup>) と結ばれて共役酸 (HB<sup>+</sup>) となる物質ですから、式 3-2 のような一般式で表すことができます。さらに、酸性の強弱は水素陽イオンの量の多少に比例するものと考えることが出来ます。



式3-2 酸・塩基の一般式

酸性物質 (HA) は水素陽イオン (H<sup>+</sup>) を解離するとともに共役塩基 (A<sup>-</sup>) と総称される物質が残りますから、この酸性物質の反応は別れの反応です。ここで生じた共役塩基は水素陽イオンを受け取ってもとの酸性物質に戻る塩基の性質を持っており、この共役塩基の反応は出会いの反応です。この酸性物質の系における別れの反応と出会いの反応は互いに逆反応ですから、酸性物質から水素陽イオンの解離する反応と水素陽イオンを受け取って酸性物質を形成する反応の反応速度定数をそれぞれ  $k_a$  および  $k_b$  とするとき、酸性物質の減少する速度  $v$  は式 3-3 で表すことができます。

$$v = -k_a[\text{HA}] + k_b[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]$$

別れの反応では相手となる分子がありませんから、図 3-8 に示す反応座標で系 A から遷移状態までの活性化自由エネルギーの山を越えることにより反応が進行しますが、出会いの反応では遷移状態を超えるための活性化自由エネルギーの他に 2 つの分子の衝突の確率が反応のし易さに影響を与えます。このような系 A から系 B への変化の活性化自由エネルギー ( $\Delta G^\ddagger$ ) と反応速度定数  $k$  の関係を Arrhenius は式 3-4 に纏めました。ここで  $\chi$  は頻度因子とよばれ衝突の確率を表す系数で別れの反応と理想状態の出会いの反応では 1 ですが、溶媒の粘性などの影響により実際の出会いの反応では  $\chi$  の値は 1 より小さな値を持つと考えられます。

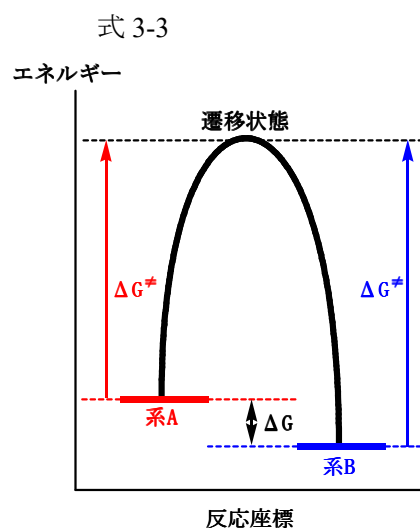


図3-8 反応座標

$$k_a = \chi e^{-\frac{\Delta G_a^\ddagger}{RT}} \quad k_b = \chi e^{-\frac{\Delta G_b^\ddagger}{RT}} \quad \text{式 3-4}$$

自由エネルギーは小さいほどエネルギー的に安定と定義されていますから、ここで自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が負の値の場合には酸性物質の状態よりも水素陽イオンと共役塩基に解離した状態の持つ総エネルギーが小さいことを意味し、酸性物質の解離する変化はエネルギーを放出しながら容易に進行する発熱反応です。逆に自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が正の値の場合にはエネルギーを加えなければ解離反応の進行しない吸熱反応と考えられます。このように式 3-3 で表される反応では平衡状態においては反応の速度  $v$  を 0 と考えることができ、正逆 2 つの反応の活性化自由エネルギーの差がそれぞれの系のエネルギー的な安定性の差を表す自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) ですから、式 3-4 を代入しますと解離定数  $K_{HA}$  と自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) の関係を式 3-5 に纏められます。

$$K_{HA} = \frac{k_a}{k_b} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = \frac{\chi_a}{\chi_b} e^{-\left(\frac{\Delta G_a^\ddagger - \Delta G_b^\ddagger}{RT}\right)} = \chi e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \quad \text{式 3-5}$$

式 3-5 から明らかなように解離定数が両方向の反応の自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) の指数関数ですから、自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が大きく解離定数に影響を与え、しかもその差が正の場合にはほとんど解離しないように平衡が偏ります。この式は酸性物質の状態よりも水素陽イオンと共役塩基に解離した状態の方がエネルギー的により安定であれば大きく解離し、より不安定であればほとんど解離しないことを意味しています。自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) と解離定数  $K_{HA}$  の間には指数関数の関係にありますから、極めてわずかな自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) により系の平衡の割合が鋭敏に大きく変化しますから酸性の強さは極端に変化しますが、これはあたかもわずかな重さの違いで大きく傾く天秤に似ています。ここで導かれた解離定数  $K_{HA}$  は酸性物質の解離反応の平衡定数を意味し、式 3-5 は水素陽イオンの濃度を表す式 3-6 に変形することができます。多くの酸性物質の中には塩酸のように極めて大きな解離定数を持つものと酢酸のように比較的小さな解離定数を持つものが有りますから、便宜的に式 3-7 のように  $pK_a$  を定義して酸の強さを表す尺度にしています。また、酸性の強さのもとになる水素陽イオン濃度も極めて大きな値から極めて小さな値まで変化しますから、便宜的に式 3-8 のように  $pH$  を定義して酸性の強さあるいは酸っぱさを表す尺度にしています。このように種々の酸性物質により水素陽イオンの解離し易さが異なりますから、酸の強さが大きく異なり、塩酸と酢酸がそれぞれ  $pK_a - 7.00$  と  $pK_a 4.75$  を示すように  $pK_a$  の値が小さいほど強い酸の性質を示します。

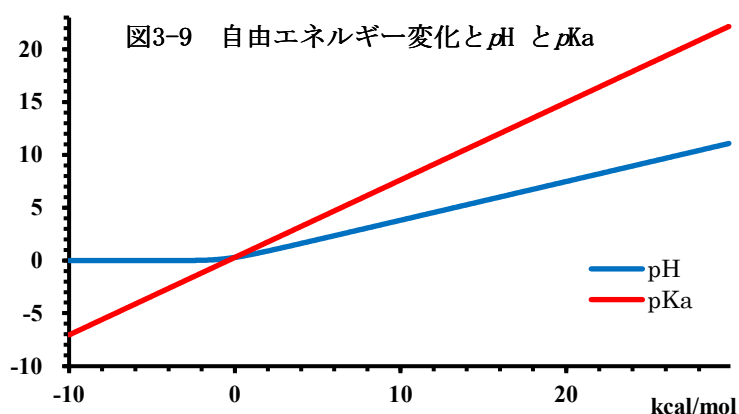
$$[H^+] = K_{HA} \frac{[HA]}{[A^-]} \quad \text{式 3-6}$$

$$pK_a = -\log(K_{HA}) \quad \text{式 3-7}$$

$$pH = -\log([H^+]) \quad \text{式 3-8}$$



溶媒などとの相互作用のない理想状態を考えて頻度因子  $\nu$  を 1 とするとき、式 3-5 に自由エネルギー変化の値を代入しますと 27°C における酸性物質の解離定数や水素陽イオン濃度が算出できますから、対応する  $pK_a$  と  $pH$  が図 3-9 に示すような曲線に描くことができ、 $\Delta G=0$



のときに  $pK_a$  が 0 になります。また、自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が 1kcal/mol のときには解離定数  $K_{HA}$  が 0.2 に、3kcal/mol では 0.006 になります。逆に自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が -1kcal/mol のときには解離定数  $K_{HA}$  が 5 に、-3kcal/mol では 165.7 になります。

メタンとアンモニアと水とフッ化水素酸の  $pK_a$  を表 3-5 に掲げましたが、中心原子の原子番号順に共役塩基の陰イオンが安定になりますから  $pK_a$  の値が小さくなり解離定数が大きくなります。また、水酸基 (OH) が炭素原子に結合したメタノールとフェノールと酢酸の  $pK_a$  も表 3-5 に併せて掲げましたが、その値は約 5 ずつ小さくなり酢酸が最も小さいと報告されています。水の共役塩基の水酸イオンと同じようにメタノールの共役塩基は酸素陰イオンの安定性だけですが、図 3-10 に示すようにフェノールの共役塩基は酸素陰イオンの安定性の他に酸素原子上の電子がベンゼン環の  $\pi$  電子と共役しているために共鳴安定性が増加します。また、酢酸の共役塩基は酸素陰イオンの安定性の他に酸素原子上の電子が炭素=酸素二重結合の  $\pi$  電子と共役しているために共鳴安定性が増加します。さらに安息香酸の場合にはその共役塩基は酸素陰イオンの安定性と酸素原子上の電子が炭素=酸素二重結合の  $\pi$  電子との共役による共鳴安定性の他にベンゼン環の  $\pi$  電子との共役による共鳴安定性も加わります。このように共役塩基の安定性の違いによるわずかな自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) の違いにより系の平衡の割合が鋭敏に大きく変化しますから酸性の強さは極端に変化し、カルボン酸類はかなり酸性が強く、

表 3-5 各種の酸の  $pK_a$

物質	酸	共役塩基	$pK_a$
メタン	CH <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	49.00
アンモニア	NH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	36.00
水	H <sub>2</sub> O	OH <sup>-</sup>	15.70
フッ化水素酸	HCl	Cl <sup>-</sup>	3.15
メタノール	CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	15.00
フェノール	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sup>-</sup>	9.89
酢酸	CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	4.75
安息香酸	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COO <sup>-</sup>	4.19
サリチル酸	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO <sup>-</sup>	2.97
	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO <sup>-</sup>	<sup>-</sup> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO <sup>-</sup>	13.44

次いでフェノール類がわずかながら酸性を示します。

前節の「葛根湯とエフェドリン」で説明したように、エフェドリンは永年にわたり中国全土に蓄積してきた毒と薬と栄養の多くの知識が整理されて発展してきた風邪薬ですが、アスピリンはギリシャ時代からの西欧に発展してきた代表的な風邪薬です。ギリシャ時代からヨーロッパでは柳の樹皮や葉が熱と痛みを和らげる解熱剤や鎮痛剤として用いられてきましたが、18

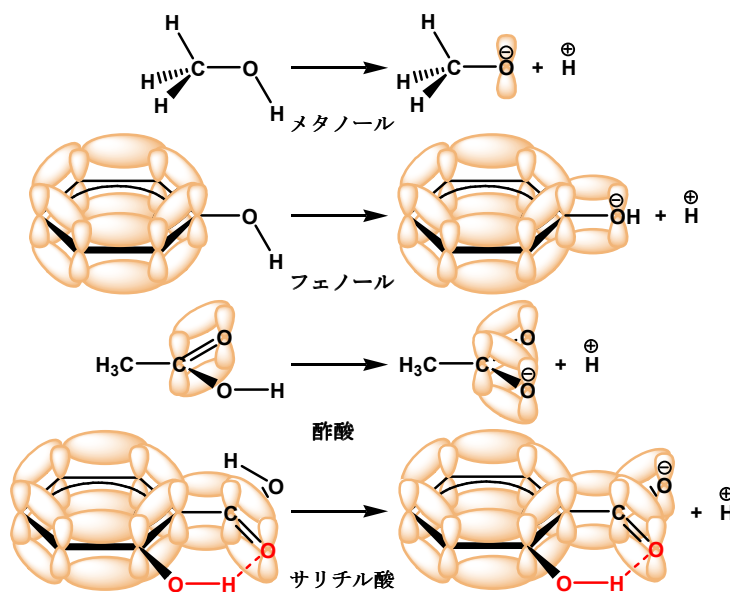


図3-10 メタノール、フェノール、酢酸、サリチル酸の解離

世紀末になると薬効成分として柳の樹皮や葉からサリチル酸が分離精製されました。サリチル酸は図 3-10 に示すようにベンゼン環にカルボン酸とフェノール性水酸基の原子団が結合した分子構造をしていますから、ベンゼン環とカルボン酸の炭素=酸素二重結合の  $\pi$  電子が共役しています。さらに、カルボン酸に隣接したフェノール性水酸基の水素は図 3-10 で赤色線で示すようにカルボン酸の炭素=酸素二重結合の酸素原子と水素結合して安定化しています。サリチル酸のカルボン酸が解離して共役塩基になりますと共役する範囲がさらに広がりますから、共鳴安定化が大きくなるために解離平衡の割合が変化して、表 3-5 に示すようにサリチル酸のカルボン酸は  $pK_a$  が 2.97 を示し酢酸よりもさらに強い酸性を示します。しかし、サリチル酸のフェノール性水酸基の水素原子は強い水素結合で結ばれて安定化していますから、逆に解離することにより自由エネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が大きくなり酸性がかなり弱くなっています。

サリチル酸は解熱や鎮痛の薬効がありますが、この強い酸性のために副作用として胃腸障害を起こしやすい欠点を持っています。1859 年に Kolbe がサリチル酸とその同族体を種々合成しましたが、彼の仲間の Hoffmann はサリチル酸の水酸基を酢酸エステルとして酸の性質を弱め、かつ解熱と鎮痛の効果を維持することに成功し、アスピリンと命名しました。「風邪は万病のもと」といわれ風邪は最も普遍的な病気ですが、発熱と頭痛と鼻や喉の炎症が主な症状です。風邪薬として最も広く処方されているアスピリンの解熱作用の  $ED_{50}$  が 0.016g/kg に対して  $LD_{50}$  は 1.75g/kg ですから、式 3-1 により治療係数が 109 と算出され非常に安全性の高い医薬品と考えることができます。このようにアスピリンは風邪の症状に最も適した解熱と鎮痛と抗炎症の薬効と非常に高い安全性を示していますから、以後に開発された多くの医薬品の中で最も優れた医薬品となりました。現に、人口約 3 億人



表 3-6 代表的な鎮痛剤と解熱剤の性質

薬品名	pKa	LD <sub>50</sub>	水溶性	薬効
サリチル酸	2.98	1.3g	0.22g/100mL	鎮痛、抗炎症
アスピリン	3.48	1.8g	0.33g/100mL	鎮痛、解熱、抗炎症
サリチルアミド	8.37	1.4g	0.20g/100mL	鎮痛、解熱、抗炎症
サリチル酸メチル	9.90	0.1g	0.07g/100mL	解熱、鎮痛、抗炎症
アセトアニリド	13.4	0.8g	0.54g/100mL	鎮痛、解熱
アセトアミノフェン		3.7g	1.40g/100mL	鎮痛、解熱、
フェナセチン		1.7g	0.08g/100mL	鎮痛、解熱、

のアメリカ合衆国では1年間に20000t以上のアスピリンが消費されていますが、通常1日3回で1回に約0.3g服用しますから、アメリカ人の5人に1人の割合でアスピリンを毎日服用していることとなります。このようにアスピリンは強い酸性を示すサリチル酸の欠点を弱めた最も優れた医薬品として認められましたが、表3-6に掲げたようにアスピリンのpKaが3.48で未だかなり強い酸性を示していますから、かなりの人には胃腸障害をもたらします。1950年にこの強い酸性をアルミニウムのグリシン錯体で中和して、アスピリンの欠点を改良したバッファリンが市販されるようになりました。

サリチル酸とアンモニアから得られるサリチルアミドはカルボン酸の原子団がアミドの原子団に変化しますから酸性の性質は著しく抑えられますが、アスピリンと同じように高い解熱と鎮痛の薬効を示します。アスピリンとサリチルアミドはそれぞれアスピリンの水酸基とカルボン酸の原子団が一部変化した構造をしています。図3-11の赤色で示すようにベンゼン環に直接結合した酸素原子に隣り合ったカルボン酸の酸素原子との間に水素原子の挟まるような水素結合を持つ構造が共通しています。カルボン酸部分の原子団が強い酸性を示すサリチル酸と比較して、アスピリンとサリチルアミドでは胃腸障害を引き起こす強い酸性が抑えられていますが、図3-11で赤色に示す部分構造が解熱と鎮痛と抗炎症の効果を示すことを暗示しています。

サリチル酸メチルもベンゼン環に直接結合した酸素原子に隣り合ったエステルの酸素原子との間に同じように水素原子が水素結合により挟まるような図3-11で赤色に示す構造を持っていますし、生体内で加水分解によりサリチル酸が代謝されますから、解熱や鎮痛や消炎の薬効を示すと考えられます。実際、サリチル酸メチルはメチルエステル化によりサリチル酸のカルボン酸部分の強い酸性が抑えられますし、解熱や鎮痛や消炎の薬効を示

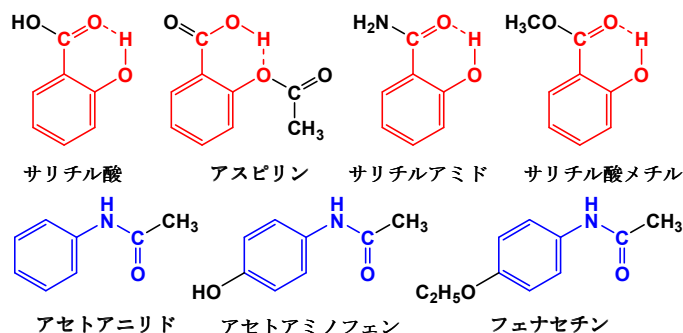


図3-11 アスピリンとその類縁体の構造

します。このサリチル酸メチルを服用しますと  $LD_{50}$  が 101mg/kg でサリチル酸やアスピリンよりも強い毒性を示し、式 3-1 により治療係数が小さくなって安全性が不十分ですから、経口薬の風邪薬として用いることができませんので、一般には湿布薬として関節炎や鎮痛剤として用いられています。しかし、歯痛を抑えることを目的としてサリチル酸メチルが練り込まれている独特の匂いのする歯磨き剤を著者は間違えて購入して用いたことがあります。

サリチル酸の誘導体と同じように分子内にベンゼン環と炭素=酸素二重結合を持つアセトアニリドやアセトアミノフェンやフェナセチンも解熱剤あるいは鎮痛剤の性質を示しますから、表 3-6 にはこれらの解熱と鎮痛の薬効を示す物質の性質を掲げておきます。これらのアセトアニリドとアセトアミノフェンとフェナセチンの構造式で図 3-11 に青色で示すように、アセトアニリドの部分の構造が解熱と鎮痛の効果を示すことも暗示しています。これらのアセトアニリドの部分構造を持つ物質は  $pK_a$  が 13.4 ですからほとんど中性で胃腸障害を引き起こしません。

先の「葛根湯とエフェドリン」の節で説明したように、エフェドリンは永年にわたり中国全土に蓄積してきた毒と薬と栄養の多くの知識がもとになって発展してきた風邪薬ですが、アスピリンはギリシャ時代からの西欧に蓄積してきた多くの知識が基本となって生まれたサリチル酸を 19 世紀以来の化学でその欠点を改良し開発されてきた代表的な風邪薬で、多くの医薬品の中で最も優れた医薬品となりました。このようにエフェドリンやアスピリンやアセトアニリドやそれらを改良した種々の風邪薬は解熱や鎮痛や抗炎症などの薬効を示しますが、その発現の強さも早さも持続時間も異なりますから、多くの製薬会社はそれぞれ異なった割合でこれらの薬効成分を調合して特色を持たせた風邪薬を販売しています。

## サルファー剤

第 2 章の「DNA から推定される人間の寿命」で野生の環境で生活する人類の平均寿命を 38 歳と推定してきましたが、戸籍の記録が充実した 20 世紀初頭まででも平均寿命は 45 歳前後と算出されています。身体を守るために衣服を纏い、風雪を遮るような家屋の中に住まい、ほぼ十分な食物を摂取する 20 世紀初頭までの日本人の生活環境は野生の生活環境と比較して大いに異なっていますが、これらの生活環境の違いによって日本人はわずか 7 歳ほどしか長寿になっていませんでした。欧州と中東の地域では永年にわたりペストが度々大流行しており、14~19 世紀までの 600 年間の約 25 回の流行毎に 100000 人以上の命が失われましたが、特に 14 世紀にヨーロッパに流行した時には人口の 20%以上が死亡したと推計されています。江戸時代を通して結核は多くの人々が感染し死に至る不治の病でしたし、江戸時代末期には「虎狼痢（コロリ）」と呼ばれるコレラが東南アジアから度々持ち込まれて蔓延し多くの死者が出ました。ペストもコレラも結核も赤痢や百日咳や破傷風やジフテリアなどと同じように種々のバクテリアにより引き起こされる感染症で平均寿命

を縮めてきました。敗血症はこれらのバクテリアなどの感染による炎症に対して体内で起こる過剰反応で、プロントジルがこの敗血症に有効な薬効を示すことを Domagk は 1935 年に偶然に見付けましたが、その後プロントジルは体内で 4-アミノベンゼンスルホンアミドに分解されることが明らかにされました。このように病原菌に有効に働く医薬品の普及や病原菌の感染を抑える医療技術や衛生管理により平均寿命が驚異的に延長し、2019 年には日本人の男女の平均寿命はそれぞれ 81.41 歳と 87.45 歳と報告されています。

生物は非常に多くの種類の化学物質をその性質に応じて駆使して、非常に複雑な反応を行って生命活動を維持しています。植物や微生物は普遍的に得られる太陽の光や空気や水やその中に溶けている物質を取り込んで、その多くの化学物質を自給自足しています。しかし、高等動物は自分の意思で移動する特技を持っていますから、必要な多くの化学物質を口や鼻や皮膚から取り込んで調達しています。人間をはじめとして多くの動物は身体を構成する成分や必要なエネルギーを栄養として取得していますが、その他にも生命活動に必要な物質をビタミンとして食物などから摂取しています。生物が自然淘汰に打ち勝って生き残ってゆくためにはその組織の合理化が必要で、容易に調達できる物質を自給する必要がありませんから、その自給のための組織は当然退化し失われてゆきます。人間などの高等動物においてビタミンとして外部から取得することにより退化した種々の反応や組織も、植物や微生物では生命活動の維持に欠くことのできない重要な反応や組織ですから、それが阻害されることは死に直結します。

先の「役割に特化した DNA」の節で説明したように、DNA メチル基転移酵素が DNA の長いヌクレオシドの鎖の中のシトシンを 5-メチルシトシンに変化させるように働き、生命活動の維持に必要な役割の分業化に対応した性質や機能の異なる細胞に DNA を改造しています。葉酸は体内で NADPH の働きでビタミン B<sub>9</sub> と呼ばれるジヒドロ葉酸を経てテトラヒドロ葉酸に還元され、メチル基転移酵素の中でメチル基 (CH<sub>3</sub>) やホルミル基 (CHO) などの炭素原子 1 つからなる原子団を核酸の中心的役割を果たすチミンや α-アミノ酸の 1 種のメチオニンに受け渡す働きをします。植物や微生物など多くの生物はこのビタミン B<sub>9</sub> を図 3-12 の黄色で囲っている部分の生合成機構によりグアニンヌクレオチドのグアノシン三リン酸 (GTP) から種々の酵素の働きでジヒドロプテリジンに導き、*p*-アミノ安息香酸とグルタミン酸が順次に結合して生合成されて生体内で自給しています。例えば、ハンセン病や破傷風を引き起こす球菌類やグラム陰性桿菌類などの病原菌は体内でビタミン B<sub>9</sub> を自給しています。これに対して、組織の合理化のための退化により人間などの脊椎動物はこのビタミン B<sub>9</sub> を合成する酵素を持っていませんから、体内で図 4-11 の黄色で囲っている部分の反応経路により生合成することができず、ビタミン B<sub>9</sub> やビタミン M として直接外部から栄養と共に摂取調達して青色で囲った部分の反応だけにより生命活動を維持しています。日常生活で口にするレバーや納豆やホウレン草などの食べ物の中に比較的多く含まれていますから、人はこれらの食べ物から摂取しています。

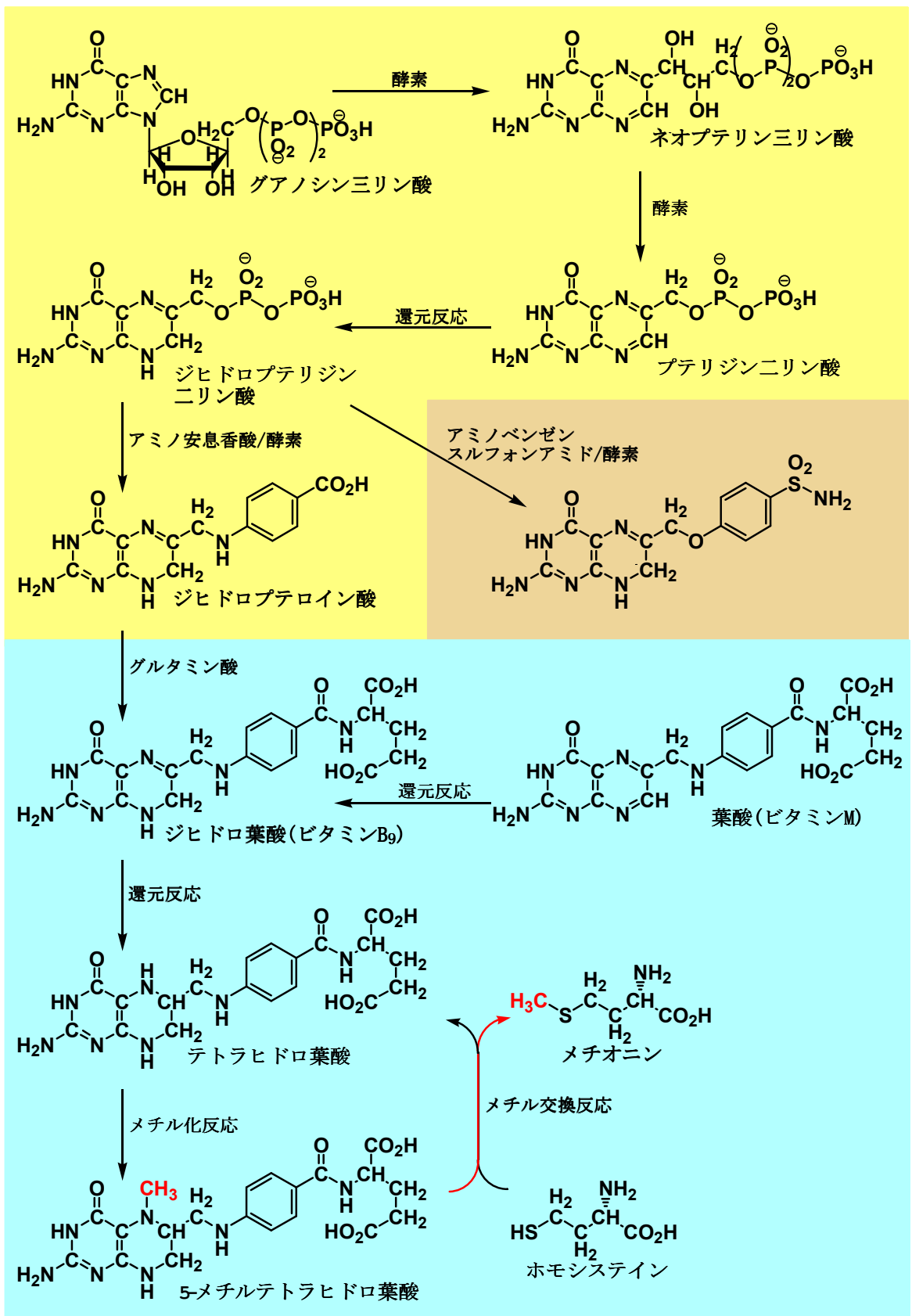


図4-11 生体内における葉酸に関連した反応とサルファ剤

人間は葉酸を生合成できないために食べ物から摂取していますが、細菌は葉酸を GTP から自給自足していますから、この生理機構の違いを利用すれば人間には無害で細菌を殺菌することができますと考えられます。Domagk が偶然に薬効を見つけたプロントジルは図 3-13 に

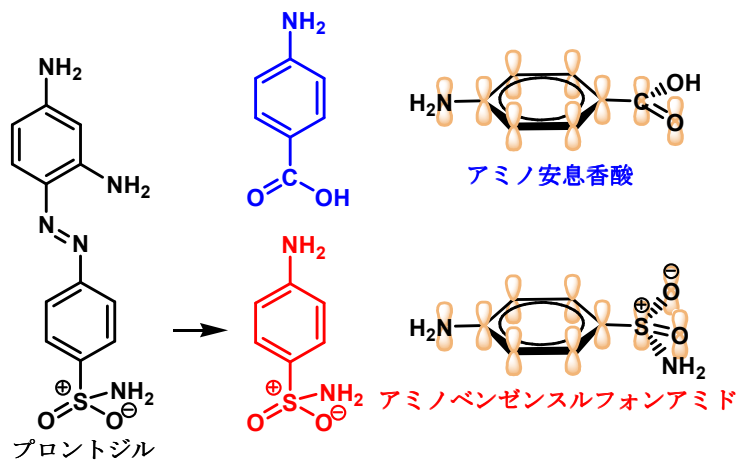


図3-13 アミノ安息香酸とサルファー剤

示すように体内で分解して 4-アミノベンゼンスルホンアミドに変化します。この 4-アミノベンゼンスルホンアミドは図に示すようにアミノ基の結合したベンゼン環のパラの位置にスルホンアミド (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) の原子団が結合しており、アミノ基の結合したベンゼン環のパラの位置にカルボン酸の原子団が結合した 4-アミノ安息香酸と分子の形や大きさが非常によく似ています。その上、4-アミノベンゼンスルホンアミドのスルホンアミドとアミノ基の原子団は pKa がそれぞれ 10.43 と 11.64 で解離しますが、4-アミノ安息香酸のカルボン酸とアミノ基は pKa がそれぞれ 4.63 と 11.77 ですから、両化合物のアミノ基の性質も極めて類似していると考えられます。

このように非常によく似た分子構造とアミノ基の解離度を持つ 4-アミノベンゼンスルホンアミドが図 3-12 に示す葉酸の生合成経路に混入してきますと、4-アミノ安息香酸の代りに 4-アミノベンゼンスルホンアミドがジヒドロプテリジン二リン酸と結合する図 3-12 の褐色で囲っている部分の反応経路を酵素は誤って触媒します。しかし、スルホンアミドとカルボン酸の原子団が持つ pKa は大きく異なっていますから、次に続くグルタミン酸との反応が進行できず、葉酸の生合成が阻害されます。結果として、アミノベンゼンスルホンアミドはビタミン B<sub>9</sub> の自給を阻害しますから、菌体内でメチオニンを生合成することができず細菌は生命活動を維持できなくなり、細菌などの葉酸を自給自足している生物にとっては生死を分ける毒物として働きます。これに対して、人間をはじめとする脊椎動物はこのビタミン B<sub>9</sub> を生合成する酵素を持たず外部から栄養と共に摂取して調達していますから、図 3-12 の黄色で囲っている部分の反応を阻害する物質はメチオニンやチミンなどの生合成に支障を与えません。そのため球菌類やグラム陰性桿菌類などの細菌の繁殖を抑える効果を持っていますから、破傷風患者などがアミノベンゼンスルホンアミドを服用しても多少の副作用を受けるに過ぎず、細菌を撲滅することができます。

このような考えに基づいて細菌に対して薬効を示す多くの物質が開発され、サルファー剤として多くの感染症の治療に用いられています。ベンゼン環に結合したアミノ基 (NH<sub>2</sub>) の解離定数などの性質が 4-アミノ安息香酸に似ているほど、酵素が間違っ



込みますから、そのようによく似た性質を持つ代表的なサルファ剤と関係深い薬品を図 3-14 に掲げておきます。江戸時代を通して多くの人が感染し死に至る不治の病だった結核が 4-アミノサリチル酸 (PAS) の服用により 1948 年に治癒可能になり、図 2-32 からも分かるように日本人の平均寿命は格段に延長されるようになりました。これらのサルファ剤と呼ばれる一連の医薬品はペニシリンの発明以前には極めて有効な抗菌剤として感染症の治療に大いに役立ちました。

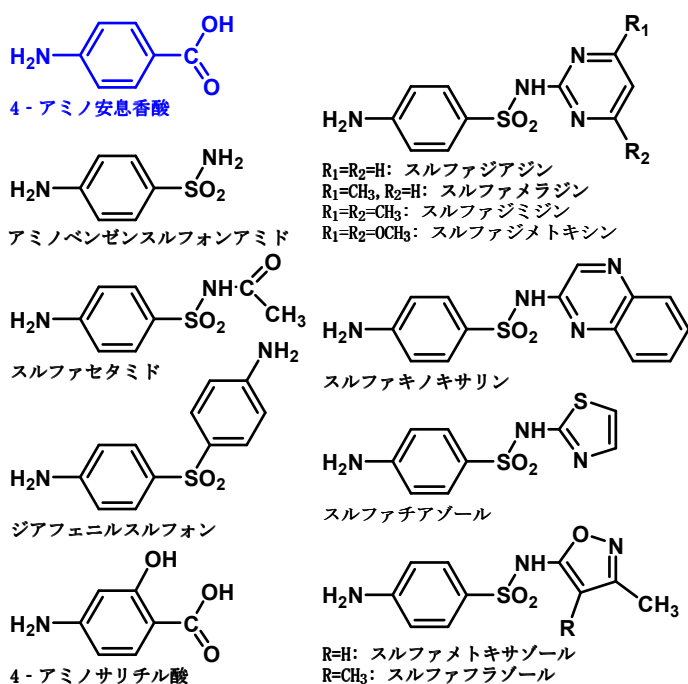


図3-14 代表的なサルファ剤

## ペニシリン

社会性の高い蜜蜂は 4 倍ほどの大きな体格を持つ天敵のオオスズメバチを集団で包み込み蒸し殺しますので、友人の養蜂家はオオスズメバチの死骸を巣箱の入り口に置いて天敵の侵入を防いでいます。そのオオスズメバチも通常は滅多に人間を刺すことはなく至って友好的ですが、隠れるように枝に下がっている巣の下で焚火をしたときには、生活圏を侵害されたと思われ著者の頭を狙って集団で猛然と攻撃してきました。人間同士も生活圏を侵害されるようになると争いを起こし、小競り合いからテロや戦争に発展します。大東亜共栄圏を夢見て日本は朝鮮半島から中国東北部へ、そして台湾からマレー半島やミャンマー (旧ビルマ) へと生活圏を拡大しようとしたので、第 2 次世界大戦まで発展し日本は大きな犠牲を強いられて敗戦し、身から出た錆とは言え未だに世界からの不平等を甘受しています。

蒸したお米を水で粥状にし、麹菌の助けを借りて甘酒にしますが、お米にはでんぷんが含まれていますから麹菌により分解されて甘酒の中には生成した糖類が含まれています。ぶどう酒を生み出す酵母は生命力が強く積極的な性格ですが、日本酒を生み出す麹菌と酵母は箱入り娘のようにひ弱な性格をしていますから、日本酒の醸造を司る杜氏は細心の注意を払って酵母がお姫様のような生活を始められるように雑菌の入らない環境を整えます。酵母が十分に生育して生活環境が整いますと、その後は甘酒の糖類を酵母でアルコール発酵してもらうように、杜氏はのんびりと時間をかけて糖類がエタノールと二酸化炭素に分解されるまで待ちます。濁り酒あるいはどぶろくと呼ばれる発酵混合物を布でろ過して固体を取り除き、日本酒が出来上がります。このように箱入り娘のようにひ弱な性格の日本

酒を生み出す麹菌と酵母でも生活圏を完全に支配すると、外から進入してくる雑菌を駆逐できるようになります。

ヨーグルト菌は乳酸菌の一種ですが、このヨーグルト菌を含んだ市販のヨーグルトを温めた牛乳に混ぜて放置しますと、約5~6時間で固まってヨーグルトなってしまいます。このようにヨーグルト菌により牛乳が凝固したものをスメタナあるいはヨーグルトと呼び、東ヨーロッパの各地で広く好まれています。さらに、長時間乳酸菌に働いてもらうと液が酸性になりタンパク質が硬く固まってきます。モッツアレラやコテージチーズはこのように固まったタンパク質でフレッシュチーズと総称され、味が淡白でわずかな酸味とさわやかな風味を持っています。このようなフレッシュチーズを長時間放置して熟成しますと、チーズのタンパク質はアミノ酸へ加水分解して旨味が増しますが、その間に種々の微生物により腐敗する可能性があります。カマンベールはフレッシュチーズの塊の周りに隙間なく生やした白カビの壁に阻まれて雑菌が内部に侵入できませんから、腐敗することなく比較的低い温度の環境に長時間静置しますと旨味の強いチーズに熟成します。人間や蜂や微生物ばかりでなくすべての生物はこのように一度手にした生活圏を種々の手段や方法で守ろうとします。

ロックフォールは羊の乳から作られたチーズに青かびを生やしてタンパク質をアミノ酸に分解させ、旨味を強くした代表的なブルーチーズですが、青かびがチーズの中に生活圏を確立していますからほとんど雑菌で腐敗しません。この製法を模して牛乳を原料にしたダナブルーは比較的普及型のブルーチーズで著者もしばしば好んで口にしますが、図3-15の下部に見えるように白色のチーズの中に暗青色の青かびが筋状に混ざり込んでいます。イギリスの細菌学者 Fleming もこのようなチーズを食べていたのでしょう。ブドウ球菌の培養実験をしているうちに、偶然に1928年に青かびの繁殖域の周囲に他のブドウ球菌のような微生物の繁殖しない空白地域を作り、生活圏を守るために青かびは抗菌性の物質を分泌していることを見出しました。常日頃食べ慣れているブルーチーズに起こる現象が背景になって、ちょっとした偶然に目に留まった実験事実が貴重な結果に結びついたわけです。



図3-15 普及型のブルーチーズ

その後1940年にFloreyとChainにより、青かび(*Penicillium notatum*)の分泌した物質を単離精製し、その物質の分子構造を明らかにして青かびの名前に因んでペニシリンと命名しました。青かびの分泌する物質には同じ母核を持つペニシリンGやペニシリンXやペニシリンNやペニシリンFなどいくつかの類縁体が存在しています。特に、フェニル酢酸を多く含む培地に青かびを培養しますとペニシリンGを多く生成することから、図3-16の青色で示すバリンと赤色で示すシステインの2つのアミノ酸が結合し環化して6-アミノペニシラン酸を生成し、さらに種々のカルボン酸が縮合して種々のペニシリン類が生合成



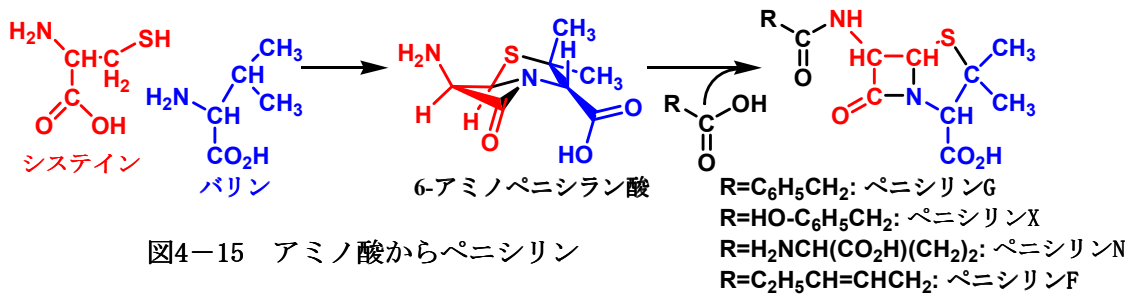


図4-15 アミノ酸からペニシリン

していると考えられます。これらのペニシリン類の母核となる 6-アミノペニシラン酸は図 3-16 に示すように 4 個の構成元素からなる環状の  $\beta$ -ラクタム環を持つ特異な分子構造をしています。タンパク質と糖質からなるペプチドグリカンがバクテリアの細胞膜の外側にある細胞壁を形作っていますが、ペニシリン類はこのペプチドグリカンを生合成する酵素の働きを阻害するためにバクテリアの増殖を抑制し、細胞を破壊して死滅させます。特に破傷風やジフテリアや中耳炎や梅毒を引き起こすグラム陽性菌とペストや赤痢やチフスを引き起こすグラム陰性菌に対して強い薬効を示します。このように多くの感染症に対して大きな治療効果を示しましたから、乳幼児や高齢者の死亡率を減少させ、平均寿命の延長に大いに貢献しました。

青かびの代わりに子囊菌の 1 種のセファロスポリウム (*Cephalosporium acremonium*) を培養しますとセファロスポリン C が単離されました。このセファロスポリン C はペニシリンと同じようにシステインとバリンの 2 種のアミノ酸が縮合環化して生成したと考えられ、図 3-17 に示すように  $\beta$ -ラクタム環を有していますから、ペプチドグリカンを生合成する酵素の働きを阻害するためにバクテリアの増殖を抑制し、細胞を破壊して死滅させます。このセファロスポリン C は比較的容易に 7-アミノセファロスポラン酸に加水分解されますので、ペニシリン類と同じように種々のセファノスポリン類縁体に導くことができます。ペニシリン類と比較してセファノスポリン類は酸に対する安定性が高く、より多くの種類のバクテリアに対して強い抗菌性を示します。

Fleming による青かびの培養から発展した手法を種々のバクテリアに適用する研究が広くなされて、種々のペニシリンやセファロスポリンなどの  $\beta$ -ラクタム構造を持つ抗生物質のほかに、ストレプトマイシンやカナマイシンやエリスロマイシンやテトラサイクリンなどの非常に複雑な分子構造を持つ種々の抗生物質が発見され、結核など多くの感染症の治療に用いられるようになりました。強い抗菌性を示すペニシリン類やセファロスポリン類は図 3-16 と図 3-17 で示すように  $\beta$ -ラクタムと呼ばれる 4 員環構造を持っていますから、

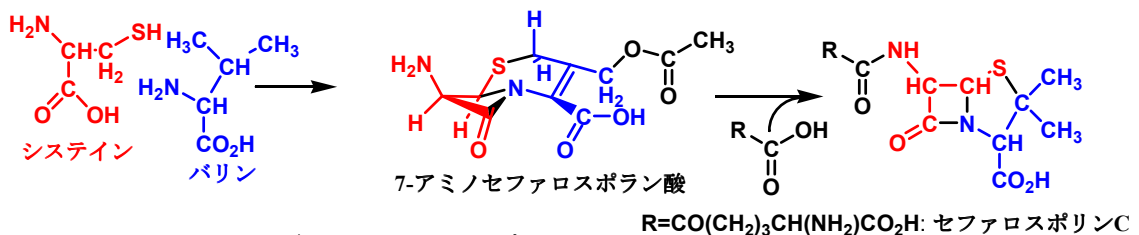


図4-16 アミノ酸からセファロスポリン

分子内にβ-ラクタム環を持つ多くの物質が調製され、それぞれ抗菌性が認められました。これらの抗生物質は開発当初には有効な抗菌性を示しますが、菌類もたくましく種の保存に努めますから、これらの抗生物質に対する耐性を備えるように次第に進化してしまいます。そのために抗菌性が有効に働かない耐性菌類が多くなり、Flemingが見出したペニシリンGやペニシリンNは現在では全く抗菌性を示しません。しかし、バクテリアを培養してその培養液から純粋に単離抽出する操作は工程が複雑で手数の掛かるものでしたから、得られる抗生物質の価格がかなり高価になりました。その上、培養法だけではこれらの抗生物質の基本骨格を持つ種々の類縁体を調製することができませんから、合成化学の知識や技術を駆使した抗生物質の類縁体の人工的な合成が試みられました。

エタンは $C_2H_6$ の分子式を持ち隣り合う2個の炭素原子に水素原子がそれぞれ3個ずつ結合しています。このエタンを炭素-炭素結合に平行な方向から見ますと、手前の炭素に結合する3個の水素原子は互いに $120^\circ$ の角度を持って見えますし、後方の炭素に結合した3個の水素原子も同じように $120^\circ$ の角度を持って見えます。Newmanは図3-18に示すように手前の炭素を小さな黒色の点で、後方の炭素を大きな丸で、結合を実線で示すような約束で投影図を描きました。炭素-炭素

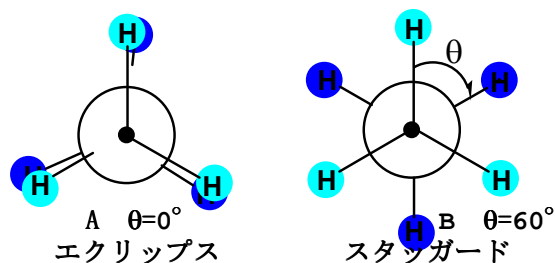


図3-18 エタンのNewman投影図

結合に沿って回転するときには、手前の炭素に結合する1個の水素と2個の炭素でできる平面が後方の炭素に結合する1個の水素と2個の炭素でできる平面に対してつくる二面角( $\theta$ )の変化がこのNewmanの投影法では明瞭に描き出せます。図3-18(A)のように2つの面が重なる $\theta = 0^\circ$ の場合をエクリップスと呼び、隣り合う2個の炭素原子に結合する水素原子の間の距離は最小になります。図3-18(B)のように $\theta = 60^\circ$ のときをスタaggerドと呼び、2つの水素原子の間の距離は最も大きくなりますが、さらに、 $\theta = 120^\circ$ ではエクリップスの状態に戻ります。このように炭素-炭素結合に沿って回転させるときに、エタン分子の結合している水素原子の相互の距離が変わりますから、van der Waals力などの原子間の相互作用も異なり、スタaggerド型で最も安定になり、エクリップス型ときには水素原子同士が近付き過ぎるために約3kcal/mol不安定になります。

炭素原子が単結合で結ばれた時の炭素の結合角は $109.5^\circ$ ですし、二重結合で結ばれた時の結合角は $120^\circ$ で、その角度を保つ時に最も安定でvan der Waals力などの相互作用が小さくなりますが、これより大きな結合角でも小さな結合角でも原子間の相互作用が大きくなる歪みが掛かり不安定になります。環状の構造を持つ炭素数6のシクロヘキサンはすべての結合がスタaggerド型に結ばれていても結合角を $109.5^\circ$ に保つことが出来ますから、van der Waals力などの相互作用が小さくなり最も安定でほとんど歪みを含んでおりません。平面正五角形の内角は $108^\circ$ ですから安定な結合角 $109.5^\circ$ に極めて近い角度ですが、炭素数5の環状化合物がそのような構造を取りますと、それぞれの結合がエクリップス型

になり歪みが残ります。そのために実際の 5 員環を持つシクロペンタンでは多少結合角に歪みが生じますがスタaggerド型になるように封筒型と呼ばれるよじれた形をしています。同じように平面四角形の内角の総和は 360° ですから、炭素数 4 の環状構造を持つシクロブタンの結合角は約 90° になっています。その上それぞれの結合はエクリップス型になりますから、4 員環化合物は大きな歪みを含んでいます。さらに、三角形の内角の総和は 180° ですから、環状の構造を持つ炭素数 3 のシクロプロパンの結合角は 60° まで小さくなっています。しかも、これら 3 個の原子は互いにエクリップス型に結ばれますから、4 員環化合物よりもさらに大きな相互作用が生じ大きな歪みを含むことになります。

容易に測定しうる燃焼熱からエンタルピーの見積りができますが、ほとんど歪みを含まないと考えられる鎖状飽和炭化水素の CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱は約 156 kcal/mol と見積もることができます。結合角や回転角の影響を調べる意味で炭素数 (n) が 3~14 の環状飽和炭化水素の燃焼熱と CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱を表 3-7 にまとめて掲げますが、炭素数 6 の環状飽和炭化水素であるシクロヘキサンの CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱が 157.4

表 3-7 環状飽和炭化水素の燃焼熱

kcal/mol と見積もることができますから、別段の環歪みを含んでいないことが分かります。環が大きくなり炭素数 7~13 の環状飽和炭化水素においては、CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱の値から、若干の環による歪みが観測されます。炭素数 14 のシクロテトラデカンでは CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱が 157.4 kcal/mol と見積もることができ、もはや環の大きさが十分に大きいために鎖状の化合物と類似の性質を示しています。これに対して、炭素数 5 のシクロペンタンでは環歪みを含むために、CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱がわずかながら増加します。さらに、炭素数が 3 と 4 の環状飽和炭化水素では結合角を小さくして環を結ぶために大きな環歪みを含むことになり、CH<sub>2</sub> の 1 個当たりの燃焼熱は格段に大きくなっています。この燃焼熱の値からも明らかのように、炭素数が 3 と 4 の環状構造を持つ物質は大きな環歪を含んでいますが、ペニシリン類やセファロsporin類は 4 つの原子からなるかなり特異な β-ラクタム環を部分構造として含んでいますから、人工的にこれらの物質を合成することにはかなりの困難を伴うと考えられます。

炭素数 n	燃焼熱 kcal/mol	燃焼熱/n kcal/mol	環歪み kcal/mol
3	499.8	166.6	9.2
4	655.8	164.0	6.6
5	793.5	158.7	1.3
6	944.4	157.4	—
7	1108.1	158.3	0.9
8	1268.8	158.6	1.2
9	1429.2	158.8	1.4
10	1586.0	158.6	1.2
11	1742.4	158.4	1.0
12	1892.4	157.7	0.3
13	2051.4	157.8	0.4
14	2203.6	157.4	0.0

このように環状の分子を生成するためには新たに結合を形成するための反応エネルギーや環歪みのエネルギーなど大きな自由エネルギー変化に相当するエネルギーを要します。

例えば、炭素 4 の鎖状化合物から環状の化合物への変化には環歪みに相当する 26.4 kcal/mol のエネルギーを余分に与えなければなりませんから、4 員環化合物を合成することはかなり困難を伴います。逆に環状化合物から鎖状化合物への変化においては、環の開裂に伴い環歪みとして含まれていたエネルギーを放出します。いいかえれば、3 員環化合物や 4 員環化合物は大きな化学エネルギーを環歪みとして蓄えていると考えることができ、鎖状の化合物から 3 員環化合物や 4 員環化合物を合成するにはかなりの困難を伴います。多くの合成化学を研究する化学者により紫外線のエネルギーを用いる光化学合成法など種々の合成法が確立されており、医薬品を開発製造する人達は基本となる  $\beta$ -ラクタムの基本骨格を持つ物質を次々に開発しています。しかし、抗生物質では比較的短時間に菌類が耐性を備えるように変株を繰り返して進みますから、抗生物質の開発と菌類の耐性を備える進化は果てしないいたちごっこで、抗生物質の乱用は極めて危険な状況を招くこととなります。

## 抗癌剤

先の「DNA の構造」の節で説明してきたように、DNA はデオキシリボ核酸 (Deoxyribonucleic Acid) を省略した名前の物質で細胞中に必ず 1 個だけ含まれており、その細胞の進化の過程や生命活動に必要なすべての情報を記憶し、必要に応じた情報を発信しています。この DNA の機能を司るアデニンとグアニンとチミンとシトシンの 4 種の核酸塩基が 5 炭糖の一種のデオキシリボースとグリコシド結合した図 2-19 の赤色で示すデオキシグアノシンと黄色で示したデオキシアデノシンと緑色で示したチミジンと青色で示したデオキシシチジンをデオキシリボヌクレオシドと総称しています。DNA はこれら 4 種のデオキシリボヌクレオシドの 3 位と 5 位の水酸基が図 2-19 の黒色で示すリン酸エステルを介して次々に  $10^2$ ~ $10^{12}$  個ほど長く鎖状に結合した物質です。

Chargaff は DNA 中の核酸塩基の成分比を分析して、1 本の長く連なった鎖状のデオキシリボースリン酸エステルの骨格のそれぞれのデオキシリボースの 1 位に結合したアデニンとグアニンとチミンとシトシンの核酸塩基の 4 種に図 2-23 に示すようにそれぞれ対応する 4 種の核酸塩基が結合したデオキシリボースリン酸エステルが対になって相補していると考えました。核酸塩基の結合したデオキシリボースリン酸エステルの長く連なった主鎖とその内容を相補するような核酸塩基の配列を持つデオキシリボースリン酸エステルの副鎖が 2 重螺旋状に絡まった構造をしています。この主鎖と副鎖は表現が陽と陰の関係にありますから、生命活動に必要な情報を収納している核酸塩基の配列は異なりますが 2 つの鎖に収納されている内容は完全に一致しています。新陳代謝や成長に欠かせない細胞分裂においては DNA の複製が欠かせませんが、主鎖には新しい副鎖が、そして副鎖には新しい主鎖が作られて、完全に同じ核酸塩基の配列を持つ 2 本の 2 重螺旋の DNA が複製されます。

5 位水酸基にリン酸のエステル結合したリボースがウラシルとシトシンとグアニンとアデニンの 4 種の核酸塩基にグリコシド結合したリボヌクレオチドが DNA に接近しますと、

それらのリボヌクレオチドのウラシルとシトシンとグアニンとアデニンが DNA の鎖上に配列したアデニンとグアニンとシトシンとチミンの 4 種の核酸塩基とそれぞれ一義的に水素結合しますから、DNA の核酸塩基の並び方に対応するように 4 種のリボヌクレオチドが並びます。このように DNA の核酸塩基の並び方に対応して並んだリボヌクレオチドがリン酸エステル結合により重合して生成した RNA (リボ核酸、**Ribonucleic Acid**) は DNA の核酸塩基の並び方を一義的に読み取り、細胞の進化の過程や生命活動に必要なすべての情報を正確に伝達します。

DNA の配列している 4 種の核酸塩基の中で、約 30%含まれているアデニンはチミンと一義的に 2 本の水素結合で強く相互作用して DNA の 2 重螺旋構造を保っていますし、ウラシルとも 2 本の水素結合で強く相互作用して DNA の核酸塩基の並び方を一義的に読み取り、生命活動に必要なすべての情報を正確に伝達します。このようにアデニンに対してチミンとウラシルは同じように一義的に 2 本の水素結合で容易に結ばれ強く相互作用しますが、それ以外の物質とは適合し難く強い相互作用をすることができません。

図 2-22 に示すようにチミンはウラシルに結合している 5-位の水素原子がメチル基(CH<sub>3</sub>)で置き換えられた分子構造をしています。両者はアデニンに対して同じように相互作用しますから、この位置に結合している原子や原子団があまりアデニンとの相互作用に大きな影響を与えないと思われ。言い換えれば、ウラシルに結合している 5-位の水素原子が他の原子や原子団に置き換えられた構造を持つ分子は核酸塩基のチミンやウラシルの代役として DNA のアデニンと相互作用して情報伝達に関与できることを意味しています。しかし、相互作用により RNA に伝達された情報は本来の情報と微妙に異なった物になり、その DNA の情報を読み出した RNA は誤った情報を伝達しますから細胞は生命を維持することが出来ません。結果としてウラシルの 5-位の水素原子が他の原子や原子団に置き換えられた分子はチミンやウラシルと似た分子構造をしていますので、間違えて DNA と相互作用をしてしまい細胞にとっては極めて強い毒性を示します。

癌は宿主生体の中でその DNA の一部分を勝手に書き換えて宿主の支配を無視して増殖などの生命活動をする宿主生体に寄生する細胞の集まりです。癌細胞は宿主生体から栄養などの物質の供給を受けて宿主細胞とほとんど同じ生命活動をしていますから、毒物や医薬品などの生理活性物質も全く同じような効果を持って働きます。バクテリアは脊椎動物と進化の過程が異なりますからサルファー剤や抗生物質などが治療に有効に働きますが、癌細胞は人間の正常の細胞と非常に似ていますから、癌細胞に対する特効薬がなく、未だに完全な治療法が確立されていませんので、日本人にとって 1981 年以後では最も死亡率の高い病気で、2015 年には病死の原因の約 30%に至っています。

多くの細胞が極めて精巧な組織を作り、その個々の働きが総合されて人間は生命活動を維持していますが、このような細胞の集合体の中に癌細胞と呼ばれる異質の細胞が紛れ込みますと、組織が一部正常に機能しなくなり癌を発病します。幸い正常細胞に比較して、癌細胞は極めて少しの量しか紛れ込んでいませんから、正常細胞と癌細胞を区別することなく生



命活動を阻害すれば、正常細胞も被害を受けて若干減少しますが、癌細胞は極端に減少することになります。抗癌剤は細胞を殺戮する兵器のような物で、正常細胞と癌細胞の両細胞を殺戮する消耗戦のような戦いの末に、癌細胞を淘汰することになります。このように癌細胞を淘汰する化学療法では、正常細胞も部分的に死滅しますから、頭髪の脱毛や爪の損傷や吐き気などの強い副作用を伴います。

図 3-19 には代表的な抗癌剤を掲げておきますが、図中の赤色で示した部分が核酸塩基のシトシンと異なっていますし、青色で示した部分がリボヌクレオシドのリボースと異なっています。例えば 5-フロロウラシル (5-FU) はウラシルの 5-位の水素原子がフッ素原子で置き換えられています。ここでチミンのメチル基とフッ素原子は電子の偏りや原子の大きさなどが非常に似ていますから、生物学的等価性基と考えることができ、アデニンチミンやウラシルと間違えて 5-FU を取り込んで認識してしまいます。結果として本来の情報と微妙に異なった物になりますから細胞は死んでしまいます。さらにリボースの水酸基の結合の仕方が異なるデカフルやドキシフルリジンはこの部分で重合できませんから RNA の鎖自体も異なってきます。同じようにリボヌクレオシドの核酸塩基部分とリボース部分が類似の部分構造を持つ化合物も抗癌剤として用いられています。

このような毒性の強い抗癌剤を局部的に発症している各器官の癌細胞に直接作用できれば、正常細胞と癌細胞の両細胞を殺戮する消耗戦のような戦いではなく、効率的に癌細胞

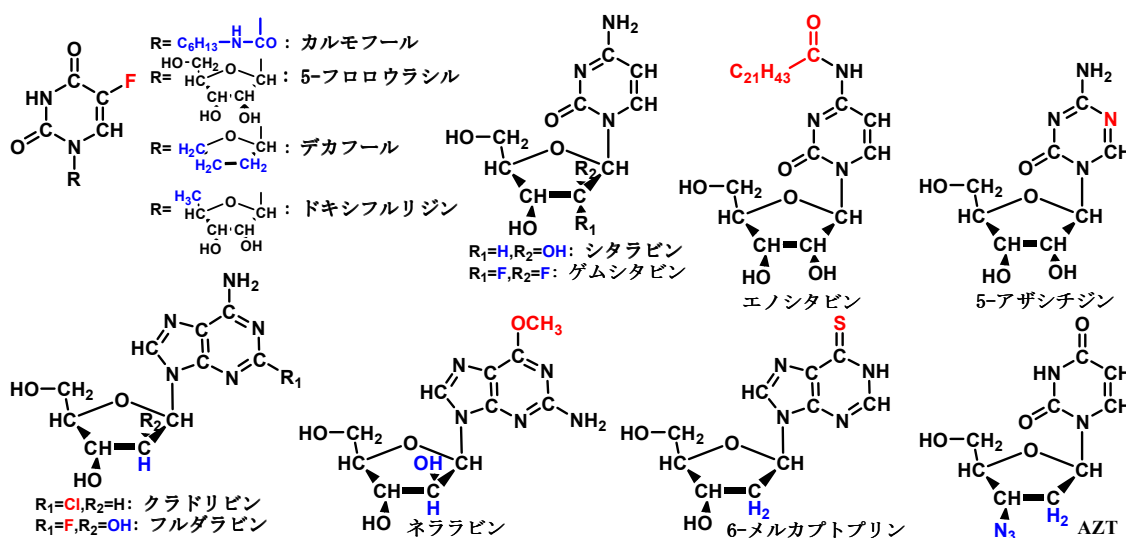


図3-19 代表的な核酸塩基系の抗がん剤

を淘汰することになります。各器官に発症する癌では局所の切除による外科治療や放射線治療や陽子線治療も可能ですが、抗癌剤を作用させるときに外科的な手法や技術を併用すれば抗癌剤による効率的な治療が期待できます。しかし、HIV は血液内に発症する癌ですから、癌細胞が全身に分散しています。そのために局部治療ができませんから、消耗戦のような抗癌剤治療が有効で、ピリミジン環がトリアジンカンのアザシチジンに置き換わった AZT やデオキシリボースの部分に含まれる水酸基がアジド基(N<sub>3</sub>)で置き換わった HIV などが特効薬として用いられています。

人間をはじめとする生物のあらゆる組織は化学的な分子の反応で機能していますから、種々の構造の分子がそれぞれ特有の反応に影響を与えます。極めて固有の構造をした分子だけが関与する場合もありますが、おおよそ似た分子構造を持っていればその反応に関与する場合もあります。逆に、似た分子構造を持っているために一部の反応に関与してしまうために、それ以降に続く反応が不調になり、生命活動の維持が出来なくなる場合もあります。アスピリンなどの風邪薬や抗菌性を示すサルファー剤や $\beta$ -ラクタム環を持つ抗生物質やヌクレオシドの類縁体の抗癌剤などの医薬品や毒薬は人間の体内で進行している反応を一部阻害して不調にする物質で、その持っている分子構造と生理的性質の間には大きな相関性があります。多くの構造活性相関が明らかになれば、その分子構造を見ただけで薬の働きが推定できるようになるのではないかと期待されます。このように化学や生物学や薬学や医学の知識と技術が進歩し蓄積されてゆけば人間の寿命はますます延びてゆくと思われま

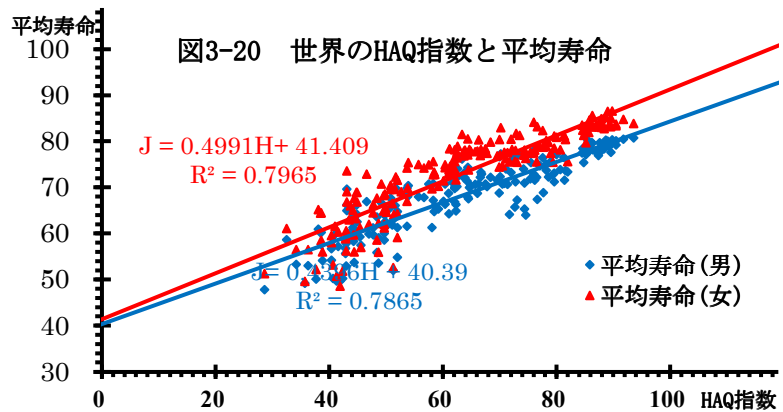
## 集積情報から推定される人間の寿命

第2章の「DNA から推定される人間の寿命」で説明してきたように、野生の環境で生活する人類の平均寿命は38歳とヒトのDNAのメチル化の状態から推定されていますが、17世紀~19世紀前半までの江戸時代の日本人の平均寿命は約40歳と見積もられており、戸籍の記録が充実したその後の20世紀初頭までも45歳前後と算出されています。身体を守るために衣服を纏い、風雪を遮るような家屋の中に住まい、ほぼ十分な食物を摂取する20世紀初頭までの日本人の生活環境は、野生の生活環境と比較して大いに異なっています。しかし、第2次世界大戦終了後もほとんど同じような衣食住の環境に生活していますが、日本人は長期にわたり戦争とは無縁の平和な時代を迎え、レントゲン写真やMRIなどの医療技術の向上や抗生物質などの有効な医薬品の普及により平均寿命は驚異的に延長され、2019年には日本人の平均寿命が男性81.41歳と女性87.45歳と報告されています。これらの比較から、衛生環境や医療技術の向上と抗生物質などの有効な医薬品の普及などの医療環境の変化が日本人の平均寿命の延長に大きく貢献していると考えられます。

William Gates (通称：ビル・ゲイツ) は1980年代に飛躍的に進歩した電子計算機を、個人が使いやすく使用できる簡易型の計算機の改良と普及に貢献して多額の収入を得るようになりましたが、その計算機をより有用に活用すべく資金援助をして世界の医療環境が評価できる指数を作りました。種々の癌や伝染病、循環器や消化器や呼吸器などの疾患、栄養疾患や新生児疾患、糖尿病や高血圧などの成人病、不慮の怪我などの治療可能と考えられている32種の疾患について、治療の成否の情報を国別に集積してHAQ指数(Healthcare Access and Quality Index)に纏めました。この指数はこれら32種の疾患の患者のうち完治した患者の割合をパーセントで表して集計されていますから、集計の母体となる集団における衛生環境と医療機器と医療技術と有効な医薬品の備えなどの医療環境の状態を良く表しています。例えば、日本のHAQ指数が1990年には78.3でしたが2015年には89.0まで高くなりましたから、日本の医療環境はかなり改善したと考えることができます。



国際連合の経済社会局人口部は 2015 年に国連世界人口推計の中で男女の平均寿命を報告しておりますので、世界の平均値とともに世界 188 ヶ国の男女の平均寿命 (J) と対応する HAQ 指数 (H)



をそれぞれ青色の◆印と赤色の▲印で図 3-20 のグラフに書き入れました。これらのグラフ上の印の線形関数の近似曲線を計算しますと、男女の平均寿命に対してそれぞれ青色線と赤色線で図 3-20 に示すようによく似た傾向の直線を相関係数 (R<sup>2</sup>) が約 0.79 で引くことができますから、定数を a と b とするとき HAQ 指数と平均寿命の間に式 3-9 に示す線形関数の相関性が視えます。

$$J = aH + b$$

式 3-9

治療可能と考えられている 32 種の疾患に対して現在最良と思われる治療を完璧に施せれば、HAQ 指数は 100 になることをこの指数の定義は物語っています。言い換えれば、現在の医療水準では、図 3-20 に引いた男女 2 本の近似曲線が HAQ 指数 100 になるそれぞれ 84.4 歳と 91.3 歳以上に平均寿命を延長できないと考えられます。この指数の基礎になっている 32 種の疾患以外の疾患についても、治療可能になるように医療水準が向上した時はじめてこの年齢を超して平均寿命は延長されると思います。逆に、図 3-20 に記した男女の平均寿命の近似曲線のそれぞれの b の値 40.4 歳と 41.4 歳は通常の衣食住の環境に生活する現代人の男女が 32 種の疾患の医療処置を全く受けられない場合の寿命を外挿していますから、実際の平均寿命の値との差は医療処置による延命効果と考えることができます。

交通事故や天災等による不慮の怪我はこの指数の基礎になっている 32 種の疾患に含まれていますが、同じ事故や天災でも即死した時にはいくら医療水準が高くても治療できませんから HAQ 指数に表れません。例えば、人間の平均寿命に大きな影響を与えた東日本大震災で死者と行方不明者が 18430 人と集計されていますし、木曾の御嶽山の噴火では一瞬にして 63 人が犠牲になりましたが、このような天災では医療行為がかなり無力なものと思われれますから、この近似曲線による現代人の平均寿命の外挿が不確かになります。

さらに、殺人事件やテロ事件や戦争により命を落とす場合にも、多くの場合に治療が十分に施せませんから HAQ 指数には表れ難くなります。国同士あるいは国内で起こる戦争の数や戦死者数や戦闘の程度やその国の市民の不信感や難民の割合など、政治的不安定さやテロの可能性やその程度など、暴力犯罪や殺人事件の数やその犯罪者数など、警察や軍隊などの治安を預かる人数やその精練度や軍事費の割合や大量破壊兵器の数量などを、主として経済的な記事を取り上げるイギリスの週刊誌「The Economist」が「平和度指数」とし

で集計しています。この平和度指数は殺人も紛争もなく完全に軍備放棄した状態が 0 になるように設定されていますから、指数が多くなるほど殺伐として殺人や紛争が頻発する状態と考えることができます。因みに 2019 年度の集計報告では、最も平和と考えられるアイスランドの指数が 1.072、最も平和から縁遠いソマリアが 3.574 の値になっており、イスラミックステイト (ISIL) が活発に活動していた 2017 年のイラクの平和度指数は 3.660 を記録しています。

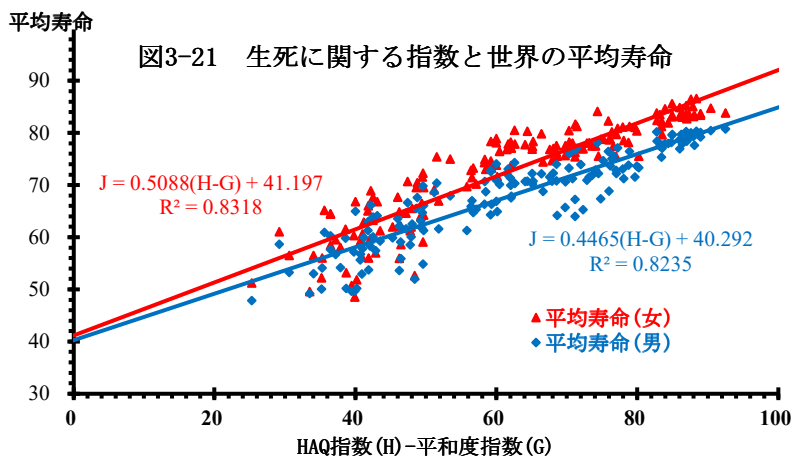
HAQ 指数に表れ難い殺人事件やテロ事件や戦争による死亡者数を平和度指数で加味することができれば、より実情に近い平均寿命の値を推定することができると思われます。殺人も紛争もなく完全な軍備放棄した状態の平和度指数が 0 に設定されていますから、この平和度指数 (G) を c の割合で加味しますと平均寿命 (J) と HAQ 指数 (H) との関係を表す式 3-9 は式 3-10 に書き換えられます。平和度指数を加味する割合 c を適当に仮定しますと、HAQ 指数と平和度指数と平均寿命の値が報告されている世界の 163 ヶ国についてグラフ上の対応する点の線形関数の近似式から式 3-10 の a と b が求められます。

$$J = a(H - cG) + b \quad \text{式 3-10}$$

図 3-21 に示すように c を 1 としたときに相関係数 (R<sup>2</sup>) が最も高い約 0.83 となり、通常の衣食住の環境は整っていますが疾患の治療が全くなされない環境における男女の平均寿命が b の値としてそれぞれ 40.3 歳と 41.2 歳と求められました。医療環境の整っていないかった 17 世紀~19 世紀までの江戸時代や明治時代の日本人の平均寿命は約 40~44 歳前後でしたが、この約 100 年前の日本人の平均寿命はここで外挿された疾患の治療を全く受けられない現代人の寿命とかかなり近い年齢と思われます。また、殺人も紛争もない完全な軍備放棄した平和な状態の

もとで現在の医療水準を仮定しますと、男女の平均寿命はそれぞれ 84.9 歳と 92.1 歳まで延長されると期待できます。

このように平和度指数はあまり大きな影響を与えませんが、医療環境の指標となる HAQ 指数が主に平均寿命を大きく延長させますから、本章で先に示したアスピリンや抗生物質などの革新的な医薬品や人体に負担を掛けずに体内の状況を 3 次元的に観察できる MRI などの医療機器やカテーテルや遠隔操作による手術支援ロボットなどの医療技術の飛躍的進歩により、平均寿命は急速に延長されてきました。将来、革新的な医薬品や医療機器や医療技術の新しい発明により平均寿命がさらに延長されることが期待されます。現代は HAQ 指数や平和度指数の他にもソーシャル媒体上には多くの指数や情報が集積され利用できるように



なっていますが、電子計算機の性能や能力の向上とともにますます多くの集積された情報が生まれてきますから、平均寿命をさらに精度高く推定できるようになると思われます。