福島県立医科大学 総合科学教育研究センター 紀要

Volume 1 November 2012

公立大学法人 福島県立医科大学 総合科学教育研究センター 目 次

		<u> </u>
7	08	_
ì	ᇴᆸ	=
_	200	

発刊によせて	総合科学教育研究センター長		
	錫谷	達夫	1

論文

(依頼論文) 二次宇宙線と空気中ラドンとの相関	小林	恒夫	2
(総合論文) 銅触媒を用いたジカルコゲニド結合の開裂 を伴なう炭素 - 硫黄結合形成反応	谷口	峙∰──	8
総合科学研究会報告			

(講演録) ヘムによる翻訳開始因子制御の分子機構	五十嵐	城太郎	16
第 21 回総合科学研究会(2011 年 9 月 27 日)			

(講演スライド) 時系列のゆらぎとリズム

第 22 回総合科学研究会(2012 年 3 月 7 日) 小林 恒夫 22

発刊によせて

総合科学教育研究センター長 錫谷 達夫

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要第1巻を発行するにあたり、一言ご挨拶を 申し上げます。

本学は医学部と看護学部からなる医療系の大学です。それぞれの学部には別個に総合科学系 の教育研究を担当する教員がおりますが、両学部で教育を連携して行う協力体制を強化し、よ り良い学生教育を実践することを目的に総合科学教育研究センターが平成20年に発足いた しました。このセンターでは両学部の総合科学教育、いわゆる一般教養教育の改善に取り組む と同時に、学部の専門教育との連携、さらには大学院修士課程の教育も担当するなど、より幅 広い教育に対象を広げてきました。また、80名から125名に増加した医学部学生定員の増 加への対応という難題にも取り組んでいるさなかです。

研究面でも成果を挙げることが求められているところですが、それと同時にその成果の"見 える化"も重要であると考えます。そこで、様々な情報発信の試みに取り組んでいるところで ありますが、その試みの1つとして年に1度、この紀要を発行することとなりました。より多 くの方々に研究の内容を見ていただけるようネットでの配信です。今回が初めての試みで、す べての教員の研究成果をまとめ切れるようにはなっていませんが、ここを皮切りに年々充実さ せていく予定ですので大目に見ていただければ幸いです。

これからの総合科学系の教員の研究・教育の発展のため、皆様の忌憚ないご意見をお願い申 し上げます。

二次宇宙線と空気中ラドンとの相関

小林恒夫 福島県立医科大学医学部自然科学講座(物理学)

地上に達する二次宇宙線による被曝は自然放射線による被曝の原因のうち約 15%を、 一方、空気中ラドンは約 50%を占める。これらの二つの種類の自然放射線に何か関連 はないものかと思い立ち、相関分析を行ったところ、有意な負の相関がみられた。こ の相関に物理的意味があるのかについて考察を加えた。相関解析の結果、二次宇宙線 の気圧効果で説明が可能であること、さらには二次宇宙線の負気温効果を示唆する相 関もあることが分かった。時系列解析の結果、まず、空気中ラドンは 1/f ゆらぎ、二 次宇宙線は 1/f²ゆらぎ、気圧は 1/f³ゆらぎと、この順に規則的な変動へとなってい ることが分かった。次に、自己回帰モデルによる周期性探索の観点からは、二次宇宙 線、空気中ラドン、および気圧は似通ったパワースペクトルとなることが分かった。 さらに、モデルの次数の選択の過程で、本来 27 日周期である太陽の自転に対応する時 系列のゆらぎは、しばしば 20 日前後の周期性として現れることが分かった。

Received 8 August 2012, Accepted 25 Septmber 2012

1.はじめに

自然放射線による被曝は世界平均で年間 2.4 mSv、日本の平均では 1.5 mSv とされている[1]。 実は 1982 年の国連科学委員会(UNSCEAR)で、 空気中ラドン(Rn-222 および Rn-220)の吸入に よる内部被曝が 40%を占めることが指摘される までは、空気中ラドンによる被曝が数えられてお らず、一見突然に公衆の受ける被曝線量がほぼ 2 倍になったという経緯があった [2]。

二次宇宙線による外部被曝は、ラドン以前から 自然放射線による被曝の中に数えられていた。二 次宇宙線の主成分はミューオン(3/4、硬成分とよ ばれる)と電子(1/4、軟成分とよばれる)である。 他に陽電子、中間子、ラムダ粒子をはじめ多くの 素粒子が発見され、素粒子物理学の発展に寄与し てきた [3]。

これら二つの種類の自然放射線は、放射線防護 上重要な構成因子であるので、筆者は長年測定を 継続してきた [4]。 これまでの筆者の研究の結果、筆者の環境では 空気中ラドンは気圧と正の相関をもつことが分 かっていた。ところで、二次宇宙線には気圧効果 という有名な現象があり [3]、気圧が高くなると 地上に到達する二次宇宙線が少なくなることが 知られていた。これらのことから、二次宇宙線と 空気中ラドンとに相関があるとすると、負の相関 があるはず、との予測が立った。これが本研究の 動機である。

はたして有意な相関が得られるのか、あるとす れば物理的に意味のある相関なのか。これらのこ とを相関解析、時系列解析を中心に検討した結果、 充分に物理学的な意味を有する相関であること が分かった。

2.材料と方法

本論文では、2006年に1年間筆者の行った二次 宇宙線等の測定結果と、気象庁のアメダスによる 気象データ [5] および国土地理院による青森県

2

三沢での地磁気観測データ [6] を使った。

二次宇宙線の測定には直径 2 " 長さ 2 " の円筒 状の NaI (TI) を検出器とするシンチレーション カウンター(SEIKO EG&G, AAB-4100, HMB-4200, EMCA)を用い、3 MeV 以上のエネルギー部分を カウントするという簡易的な方法を採用した [7]。 Figure 1 に典型的な二次宇宙線のエネルギース ペクトルを示す。図中に示したように K-40(1.46



Figure 1. 典型的な二次宇宙線のエネルギースペクトル。K-40(1.46 MeV)とTI-208(2.61 MeV)のピーク位置を外挿して 3 MeV のチャンネルを決定し3 MeV から 50 MeV のエネルギーを持つ放射線の計数率を求めている。

MeV)とTI-208(2.61 MeV、大地からのガンマ線 のうち最大エネルギーのもの)のピーク位置は明 瞭なので、これらを外挿して3 MeV のチャネル 位置を決定した。最大測定エネルギーは 1023 チ ャネルで約50 MeV であった。このシンチレーシ ョンカウンターは、昼間には学生へのデモンスト レーション等に使用していたので、二次宇宙線の 測定は、20 時から翌日8時までの夜間13時間に 取得したデータを使用した。

空気中ラドンは、屋外と屋内について測定を行った。屋外のラドン濃度は屋内と比べて著しく低いため、18.5 L と大きなサイズのルーカスチェンバーを有する通気式静電捕集法(エネルギー非弁別型、Pylon、TEL)[8] によるモニターを使用し、 屋外から内径1 cm、長さ4mのビニールチューブを介して検出器に導入した。長いチューブを介することにより、トロン(Rn-220)の介入影響を避ける効果も期待できる。 屋内の測定場所は4号館(コンクリート5階建 て)の4階で人の出入りの少ない部屋とした。

屋内では、屋内空気用ラドン測定器(通気式静 電捕集法、エネルギー弁別型、Durridge、RAD7) [8]、ラドン・トロン子孫核種測定器(フィルター 捕集型、エネルギー弁別型、Pylon、WLx)[8] も 設置し、同時平行・連続測定を行った。

データの解析には S-PLUS [9] および SPSS [10] を使用した。

3.結果と考察

3.1 相関解析

Figure 2 に屋外空気中ラドンと二次宇宙線の相 関を表す散布図を示す。図中の直線は最小2乗法 によるもので、明らかに負の相関である。



Figure 2. 二次宇宙線と屋外ラドン濃度との相関 をあらわす散布図。図中の直線は最小2乗法によ るものである。この相関の検定での有意確率は3 種類の相関係数(本文参照)ですべて p<0.01 で あった。

ラドン濃度は空間的にも時間的にも対数正規 分布となることがよく知られている [11]。一方、 二次宇宙線の計数値は正規分布である。従って、 相関が有意かどうかの検定は Pearson の積率相関 係数、Kendall の順位相関係数、Spearman の順位 相関係数の3種類について行った。その結果、い ずれの相関係数についても、検定の有意確率pの 値は p<0.01 となり、危険率1%で有意な負の相 関となることが分かった。以下に登場する相関解 析ではすべて、これら3種類の相関係数について の検定を行った。

この相関は果たして物理学的に意味のあるも のであろうか。

まず、二次宇宙線には有名な気圧効果がある。

これは、気圧が増大すると空気層での吸収が増 え、地上に到達する二次宇宙線の量が減ることに よる。実際、3種類の相関係数・検定を行ってみ ると、二次宇宙線と気圧の間には有意な負の相関 があった。

次に、ラドンと気圧との相関は、一般に環境に よって正にも負にもなりうる。そこで、筆者の屋 外ラドン濃度のデータと、気象庁のアメダスによ る気圧のデータの相関をとってみると、3種類の 相関係数・検定の結果、有意な正の相関が得られ た。従って、ラドンと気圧とは同じ傾向にあり、 Figure 1 に示されたラドンと二次宇宙線の相関 は気圧効果で説明できることが分かる。

さて、二次宇宙線には気温効果というものもあ り、パイオンの崩壊が起きる高度での気温上昇は 地上での二次宇宙線の増加をもたらし(正気温効 果)、ミューオンの多いところでの気温上昇は二 次宇宙線の減少をもたらす(負気温効果)[3]。こ の気温効果は、ラドンにも現れているであろうか。

そこで、屋外ラドンと気温の相関をとってみる と、弱い負の相関があり、傾向としては地上付近 でミューオンの多いところでの気温上昇による 負気温効果に対応する傾向がみられた。しかし、 この相関解析での有意確率は 3 種類の相関係数 についてすべて p > 0.25 で、有意な相関ではな く、負気温効果の表れとの断定はできなかった。

3.2 時系列解析 (その1) 1/f ゆらぎ

Figure 3 に二次宇宙線、屋外ラドン、および気 圧の時系列を示す。

時系列解析 [12] の基礎となるのは、時間領域 からフーリエ変換により周波数領域での探索を 4 行うことにある。さらにその中で基礎となるのは パワースペクトルと呼ばれるものである。太陽の 光をプリズムに通すと7色の光に分かれる(虹の しくみ)。もともといろいろな周波数の光が混ざ ってできていた光を、プリズムで分解すると、ど の周波数(色)の光が強く入っていたかを調べる ことができる。このように一見複雑に見える変動 の中でどの周波数成分が強く存在するかをしら べる手法が、周波数領域での探索である。ある周 波数fにおけるスペクトルの強さを、パワースペ クトル密度S(f)とよぶ。"パワー"という言葉は、 光の強さが電磁波のエネルギーに比例するよう に、ある周波数成分の変動の強さをエネルギーと して表現する意味で用いられる。

自己相関関数をフーリエ変換したものに、スム ージングを施して得られる、ピリオドグラムがよ くパワースペクトルとして使われる。



Figure 3. 二次宇宙線、屋外ラドン、および気圧の 時系列グラフ。横軸は 2006 年 1 月 1 日を起点とし た日数。単位はそれぞれ counts/13hours、Bq/m³、hPa である。

時系列の特徴を表す方法の一つとして、低周波 数領域で S(f) を f のべき乗の形に書いたとき、 すなわち S(f) f^{- β}の形に書いたときの β の 値によって分類することが行われる。 β = 1 とな るのが、有名な 1 / f ゆらぎ(えふぶんのいちゆら ぎと読む、英語では one-over-f fluctuation)であり、 生体信号や自然界のゆらぎによく見いだされ、人 にとって心地よいゆらぎとして知られている [13]。 $\beta = 0$ は白色雑音的に全くランダムな変動、 $\beta > 2$ は比較的に規則正しい変動とされる。

この分類法で、二次宇宙線や空気中ラドンはど うであろうか。 $0.8 < \beta < 1.2$ で 1/f ゆらぎとされ ることが多いので、この基準でいろいろな物理量 について、誤差の範囲でこの基準に入るかどうか の判定を行った結果、1/f ゆらぎと考えられたの は屋外ラドン、屋内ラドン、屋内ラドン子孫核種、 気温、相対湿度、風速であり、 $1.2 < \beta$ だったもの は二次宇宙線、屋内トロン子孫核種、地磁気、気 圧であり、 $\beta < 0.8$ であったものは無かった。

空気中ラドンは 1 / f ゆらぎで風速などと似通 った変動であり、二次宇宙線は $\beta = 1.8$ と規則的 な変動である。また、気圧は $\beta = 2.8$ とさらに規 則正しい変動である。

さて、空気中ラドンは対数正規分布をしている。 対数正規分布はいろいろな変量が、かけ算の形で 影響をおよぼしている場合に現れる [14]。ラドン に現れる 1/f ゆらぎの原因は、断言はできないが、 風速、気温、気圧、湿度といった多くの変数が、 かけ算の形で影響をおよぼしていると考えれば、 説明できる。

気圧が規則的な変動となることは、気団の移動 が3~5日程度の周期で、割合予測可能な規則性を もっており、天気予報が成立する大きな要件とな っているものと考えられる。地上の気象パラメー ター変動の元祖的な存在なのであろう。

二次宇宙線は Shapiro-Wilk の正規性検定 [15]を行ってみるとp > 0.05 であり、正規分布 をしているといえる。これはいわばかなり"自主 性の高い"変数ということができる。太陽活動の 影響を受けることも知られているので、あまり地 上の変動には左右されず、一次宇宙線の動向が主 なのかもしれない。その中で、気圧効果・正気温 効果・負気温効果といった地上のできごとに少し 反応している、と考えられ、空気中ラドンほどい ろいろな要素がかけ合わさってはいないのであ ろう。以上のように空気中ラドン、二次宇宙線、 気圧の順に1/fゆらぎから1/f²ゆらぎ1/f³ ゆらぎのように並ぶ理由を推察できる。

3.3 時系列解析(その2)自己回帰モデルによる周期性探索

すでに述べたピリオドグラムの手法は、1/fゆ らぎかどうかの判定には充分使えるのであるが、 時間変動の周期性を探索するのには不向きであ り、そこで自己回帰モデル(Autoregressive model, ARモデル)がよく使われる。

AR モデルとは、時刻 t における時系列のデー タ X_t として自分自身の過去からの回帰を考え るモデルである。いちばん簡単な1次の自己回帰 モデルは、 $X_t = A_1 X_{t-1} + E_t$ と表される。ここに、 X_{t-1} はひとつ前の時系列データ、A₁ は X_{t-1} か らの寄与を表すパラメーター(定数) E_tは時刻 t における予測誤差 (ランダム変動) である。す なわち、現在の時刻 t におけるデータ X_t はひと つ前のデータ X_{t-1} に大いに関係があって、その 度合いを A1 で表す、また、必ずしも過去の自分 に全面的に支配されるのではなく、少しは気まぐ れに変化するであろうから、それを E_t で表す。 同様に、ふたつ前のデータにまでさかのぼって、 現在のデータを考えるのが2次の自己回帰モデル で、 $X_t = A_1 X_{t-1} + A_2 X_{t-2} + E_t$ と表される。p 個 前までの自分にさかのぼって考えるのが最も一 般的な p 次の自己回帰モデルとよばれ X_t = $A_1X_{t-1} + A_2X_{t-2} + \cdot \cdot \cdot + A_pX_{t-p} + E_t$ と表さ れる。ここに、A_i は時刻 t – i におけるデータ X_{t-i}からの寄与を表すパラメーター(定数)ま た、Et は時刻 t における予測誤差(ランダム変動) である。現在の観測値が、過去のいくつかの自身 の観測値による帰結(回帰)として表されるとの 発想である。

5

自己回帰モデルによるスペクトル推定法は 1969年に赤池 [16] により考案されたが、これは 1967年にBurg [17] によって提案された最大エン トロピー法と同等であることがすぐに証明され た。自己回帰モデルの次数 p は赤池の情報量基準 (Akaike's Information Criterion, AIC)を最小とす るものが採用されることが多い [18]。 赤池氏自 身は An Information Criterion と提唱したが、現在 ではどの論文でも Akaike's Information Criterion と 書かれている。

AR の具体的な計算には Burg 法と Yule-Walker 法という 2 つのアルゴリズム [19] があるが、デ ータ数が少ないときは Burg 法が有利とされる。

Table 1. 二次宇宙線と屋外ラドン濃度等、10 個の時系 列に対し AR モデルによる周期性探索を行った結果。 子孫核種を子孫と省略してある。

時系列	周期	期性	(day	s]		
二次宇宙線	10	5.1	3.4	2.4		
屋外ラドン	21	9.3	6.6	4.5	3.2	2.7
屋内ラドン	14	7.0	4.7	3.5	2.7	2.3
屋内ラドン子孫	16	7.1	4.7	3.5	2.7	2.2
屋内トロン子孫	7.4					
屋外気温	13	7.9	554	.2 3	.4 2.	9 2.4
屋外相対湿度	9.1	4.7	3.0	2.4		
気圧	19	9.1	5.9 4	.6 3	.2 2.	6 2.2
風速	15	7.9	4.9	3.6	2.6	2.2
地磁気	26 1	13 8.9	6.5 5.0	4.2 3	.3 2.9	2.5 2.2

Table 2. Table 1 と同じ変数を、AR モデルの次数を 20 に固定して周期性探索を行った結果。

時糸列	周期性 [days]
二次宇宙線	21 9.3 5.9 4.5 3.5 3.1 2.5 2.3
屋外ラドン	21.4 9.3 6.6 4.5 3.2 2.7
屋内ラドン	15 7.0 4.7 3.5 2.8 2.3
屋内ラドン子孫	19 7.0 4.7 3.4 2.7 2.3
屋内トロン子孫	7.6 5.4 3.5 3.0 2.5 2.2
屋外気温	13 7.9 5.5 4.2 2.9 2.4 2.2
屋外相対湿度	21 9.1 6.1 4.5 3.1 2.7 2.2
気圧	19 9.1 6.0 4.7 3.2 2.7
風速	16 8.3 4.9 3.6 2.6 2.2
地磁気	21 9.8 6.7 4.9 4.2 3.3 2.5 2.2



Figure 4. AR モデルの次数を 20 に固定して得た 二次宇宙線のパワースペクトル。図中 21d 等は 21 日周期等のピークの意である。

さて、本論文で扱うことのできる時系列は、二 次宇宙線、屋外ラドン、屋内ラドン、屋内ラドン 子孫核種、屋内トロン子孫核種、気温、相対湿度、 気圧、風速、地磁気のちょうど 10 個であるが、 これらに AR モデルによる周期性探索を行った結 果を Table 1 に示す。AR モデルの Burg 法により、 次数は AIC を最小にするものを採用している。

Table 1 で最下段の地磁気に出ている 26 日周期 は、明らかに太陽の自転周期 27 日の表れである。 この太陽の自転の影響は、ラドンの 21 日、気圧 の 19 日のように 20 日前後の周期性として現れる ことが多いようである [20]。気圧、気温、相対湿 度、風速の周期性には、気団の移動が 3~5 日程 度であることが表れている。屋内の測定量には人 の生活単位である 7 日周期がよく現れる。

Table 1 では AR モデルの次数は先述の AIC を 最小にする次数としているが、今回のようにいろ いろな変数を比較する場合は次数を固定してみ ることも意味のあることであろう。そこで、AR モデルの Burg 法により、次数を p = 20 に固定し た場合の結果を Table 2 に、また、Figure 4 に AR モデルの次数を 20 に固定して得た二次宇宙線の パワースペクトルを示す。

Table 2 ですぐ気の付くことは、地磁気の 26 日

周期が 21 日となっていることである。筆者自身 の長年の疑問が氷解した思いがする。本来 27 日 周期である太陽の自転の影響は、時系列解析の仕 方によっては 20 日前後の周期性として現れるの である。文献 [20] の 20 日周期は、まさにこのこ とに言及していたのであろう。本論文のデータで、 この太陽の自転に関係した周期性を示している のは、二次宇宙線の他に屋外ラドン、屋内ラドン 子孫核種、屋外相対湿度、気圧、地磁気というこ とになる。

4.おわりに

二大自然放射線ともいえる二次宇宙線と空気 中ラドンとの相関をしらべた。 直接的な相関解析 では有意な負の相関が得られ、この相関は二次宇 宙線の気圧効果で説明できることが示された。時 系列解析のうち 1/f ゆらぎの観点からは、 ラドン は 1/f ゆらぎ、二次宇宙線は 1/f²ゆらぎ、気圧 は 1/f³ゆらぎとなり、この順に規則性が増すこ とが分かった。また、自己回帰モデル(AR モデ ル)による周期性の探索からは、二次宇宙線、ラ ドン、気圧ともに太陽の自転の影響による周期性 がみられ、他の周期性についてもこれら三者が似 通った周期性をみせることが分かった。

結論として、二次宇宙線とラドンの有意な相関

は、物理学的に意味のあるものであり、気圧によ

り強く媒介された結果であることが分かった。

引用文献

- [1] 藤元憲三, UNSCEAR 的な観点から見た環境放射線, RADIOISOTOPES, 50, 139S-147S, 2001.
- [2] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 1982 Report to the General Assembly, with Annexes, "Ionizing Radiation: Source and Biological Effects."
- [3] [4]
- 理化学辞典第5版,岩波書店,1998. 小林恒夫,福島医大における自然放射線の測定,福島 医学雑誌,52,1-9,2002.
- 気象庁<u>http://www.jma.go.jp/jp/amedas/</u>を参照
- 国土地理院 http://vldb.gsi.go.jp/sokuchi/geomag/ を参照.
- S.Minato and S.Minakuchi, Measurement of cosmetic-ray exposure rate perturbations by building materials, Health Phys., 46, 1134-1136, 1984.
- A.C.George, State-of-the-art instruments for measuring [8] radon/thoron and their progeny in dwellings--a review, Health Phys. 70, 451-463; 1996.
- S-PLUS for Windows Version 8.2J, 数理システム 2012
- [10] IBM SPSS Statistics 20, Base & Forecasting, IBM Cp., 2011.
- [10] IBM SPSS Statistics 20, Base & Forecasting, IBM Cp., 2011.
 [11] D.E.Martz, R.J.Falco, G.H.Langner Jr., Time-averaged exposures to ²²⁰Rn and ²²²Rn progeny in Colorado homes. Health Phys. 58, 705-713; 1990.
 [12] 北川源四郎, 時系列解析入門, 岩波書店, 2005.
 [13] 武者利光, ゆらぎの世界, 講談社ブルーバックス, 1980.
 [14] 高安秀樹, フラクタル, p.66, 朝倉書店, 1986.
 [15] S.S.Shapiro and M.B.Wilk, An analysis of variance test for normality (complete samples) Biometrika, 52, 3 and 4

- normality (complete samples), Biometrika, 52, 3 and 4, 591-611, 1965.
- [16] H.Akaike, Fitting autoregressive models for prediction, Annals Inst Statist Mathem 21, 243-247; 1969.
- [17] J.P.Burg, Maximum entropy spectral analysis, paper presented at the 37th Annual International Meeting. Oklahoma City, OK: Society of Explor Geophys; 1967.
- [18] H.Akaike, Information theory and an extention of the maximum likelihood principle, 2nd International Symposium on Information Theory, B.N.Petrov and F.Csaki (eds.),
- On Information Theory, B.N.Petrov and F.Csaki (eds.), Akadimiai Kiado, Budapest, 267-281, 1973.
 [19] W.N. ヴェルナブルズ, B.D. リプリー, 伊藤幹夫・大津泰 介・戸瀬信之・中東雅樹訳, S-PLUS による統計解析, シ ュプリンガー・フェアラーク東京, 2001.
 [20] 湊進, 気中ラドン娘核種濃度変動の広帯域スペクトル 解析, 下道國・辻本忘編, 環境ラドン, .308-313, 名古屋 +送港農社送炉田和会订開朝, 1992.
- 大学消費生活協同組合印刷部, 1992.

総合論文

銅触媒を用いたジカルコゲニド結合の開裂を伴なう炭素 - 硫黄結合形成反応

谷口暢一 福島県立医科大学医学部自然科学講座(化学)

銅触媒によるジカルコゲニド化合物を用いた炭素 - カルコゲン結合の形成において、ハ ロゲン化アリールを用いた場合には、還元的条件において、目的のモノカルコゲニド化 合物を合成することができる。一方、有機ボロン酸を用いた場合には、酸化的条件下に おいて、反応を実行することが可能である。これらの方法では、いずれの場合にもジカ ルコゲンの両方のカルコゲニド基を有効に利用することができる。

Received 18 August 2012, Accepted 18 Septmber 2012

1. 序論

遷移金属触媒を用いる芳香族炭素 カルコゲ ン結合の構築は、これまでに数多くの研究が報告 されている[1]。一般的に、これらの反応では、塩 基性条件下においてハロゲン化アリールとカル コゲノールとの組み合わせによって行われてい る。

しかしながら、通常利用されるカルコゲノール は、大気下にて不安定であり、かつ不快臭を有す るため、その取り扱いは容易ではない(Figure 1)。 一方、その二量化体であるジカルコゲニド化合物 は、大気下においても安定で、かつ、分子量が大 きくなることで、悪臭も軽減するために非常に取 り扱いが簡単である。

Figure 1. ジカルコゲニドの特性と利用



ところが、ジカルコゲニドを用いた遷移金属触 媒による有機カルコゲニド化合物の合成法は、現 8

在に至るまで非常に少ない。しかも、ジカルコゲ ン分子はカルコゲニド基を2つ有するが、この両 方を効率的に利用できる方法も、量論量の金属試 薬を用いる反応や、不飽和炭素 - 炭素結合への付 加反応に限られている[2]。多くの反応では、片方 のカルコゲニド基しか用いることができないか、 両論量の還元剤や酸化剤でアニオンやカチオン を発生させた後に、用いられている。

そこで、筆者は、ジカルコゲニド化合物の試薬 としての効率的な利用法を開発するために、銅触 媒存在下におけるアリール炭素 カルコゲン結 合の簡便な生成法の研究を行った。

2. 銅触媒によるヨウ化アリールとジカルコゲニ ドのカップリング反応

アリール炭素 カルコゲン結合を構築する方法 は、古くからよく研究されている。例えば、塩基 性条件下、量論量の銅塩を用いて、チオールやセ レノールとハロゲン化アリールとをカップリン グさせる反応が早くから知られている[3]。現在で は、この反応を改良した触媒的合成法の開発が盛 んに行われており、銅[4]、パラジウム[5]、ニッ ケル[6]、鉄触媒[7]等が用いられている。

しかしながら、ジカルコゲニド化合物を用いる

ハロゲン化アリールとのカップリング反応は、ほ とんど報告されていない。これは、ジカルコゲニ ド自体が遷移金属と反応することで、金属自体の 反応を不活性化し、触媒化することができないた めである[8]。

そこで、この問題を解決するために、還元剤存 在下における銅触媒とジカルコゲニドとの組み 合わせによるハロゲン化アリールのカルコゲニ ド化に挑戦した。

Table 1. ジセレニドを用いる反応条件の調査

			[Cu], bpy, additive (0.6 n	nmol)	
$\frac{1}{16} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} (\frac{1}{2} + \frac{1}{2})^2$		DMF, 110 °C		С ₆ н ₄ -SePn За	
entry	[Cu]	additive	time (h)	3a (%) ^c	1a (%) ^c
1	CuI	none	12	0	97
2^b	none	Mg	12	0	98
3	CuI	Mg	30	87	8
4	Cu ₂ O	Mg	30	92	4
5	Cu ₂ O	Zn	30	54	35
6	Cu ₂ O	Al	30	75	16

^{*a*} The mixture of **1a** (0.3 mmol), **2** (0.15 mmol) and copper-catalyst in DMF (0.5 mL) were stirred at 110 °C, and Cu₂O of 5 mol%, CuI of 10 mol% and additive metals of 0.6 mmol were used. ^{*b*} bpy was not added. ^cIsolated yields after silica-gel chromatography.

最初に、酸化銅(I)触媒存在下、ジフェニルジセ レニド 2 と 2 ヨードトルエン 1a を用い、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)中にて反応条件の 検討を行った(Table 1)。まず、還元剤を加えない と、反応は全く進行せず原料回収のみとなった (entry 1)。ところが、マグネシウムを添加すると 87%で目的のモノセレニド体を与えることが分 かった (entry 2)。ヨウ化銅を用いた場合にも同様 に良好な結果を与えた(entry 3)。さらに、本反応 では、ジセレニド分子中の両方のセレニド基を有 効に利用することもできた。

一方、銅触媒を加えず、マグネシウムの添加の みの場合には、何の生成物も得られなかった (entry 4) [9]。他の金属還元剤を用いる反応につい ても検討を行ったが、満足できる収率は得られな かった(entries 5-8)。

Table 2. 銅触媒によるヨウ化アリールとジカルコゲニ ドのカップリング

		Cul or Cu ₂ O-b	py,
		Mg (200 mol%	б)
Arl	+ 1/2(RY) ₂	DME 110 °C	→ Ar-YR
1			Y=Se(3), S(5)
$(RY)_2 = (P$	PhSe) ₂ (2), (Ph	S) ₂ (4a), (p-Tolyl	S) ₂ (4b), (<i>n</i> -BuS) ₂ (4c)

entry	ArI 1	(RY) ₂	time (h)	3 or 5
				(%) ^c
1	C ₆ H ₅ I	2	30	94
2		4 a	18	90
3	2-MeC ₆ H ₄ I	2	30	92
4		4a	30	87
5		4 b	18	95
6		4c	40	71
7	2-MeOC ₆ H ₄ I	2	18	83
8		4a	48	74
9	2-AcHNC ₆ H ₄ I	2	36	82
10		4b	48	80
11	$2-F_3CC_6H_4I$	2	18	89
12		4 a	72	80
13	4-MeOC ₆ H ₄ I	2	36	78
14		4 a	72	70
15	4-MeC ₆ H ₄ I	2	36	85
16		4 a	72	73
17	$4-BrC_6H_4I$	2	36	70
18 ^c		4 a	72	75^d
19	$4-F_3CC_6H_4I$	2	18	90
20		4 a	48	67
21	1-Naphtyl-I	2	18	83
22		4a	40	72

^{*a*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*b*} Cu₂O was used 10 mol%. ^{*b*} Using of 15 mol% CuI. ^{*c*} (PhS)₂ was used 1.0 equiv. ^{*d*} The yield of 1,4-Bis(phenylthio)benzene. 次に、ここで見出した条件を基にして、各種ヨ ウ化アリールとジセレニド2、及びジスルフィド 4 との反応を調べた(Table 2)。本方法は、様々な ヨウ化アリールに対して適用できることが明ら かになった。

さらに、この反応機構を調べるための実験も次 に行った (Table 3)。

まず、マグネシウムを添加せず、金属銅 100 mol% を用いて 1a とジフェニルジセレニド 2 との反応 を行うと、目的のセレニド 3a を 80%収率で得る ことができた(entry 1)。その量を 10 mol%にする と、3a は全く生成しなかった(entry 3)。しかし、 マグネシウムを添加することで、その収率は 87% に向上した(entry 4)。

一方、マグネシウムを加えず、ヨウ化銅(I)を 100 mol%を用いても、反応は進行せず、1a が回収さ れた(entries 5-6)。また、マグネシウムのみでは、 原料のみが回収されるのみであった(entry 7)。

Table 3. 反応機構の調査

	. 1/0		[Cu], bpy	. 0 M	
2-MeC ₆ H ₄ −I 1a	+ 1/2	(PhSe) ₂ 2	DMF, 110 24 h		ас ₆ н₄-seen 3а
entry	[Cu]	(mol%)	ArSePh 3a $(\%)^b$	$ArI \\ 1a \\ (\%)^b$	Recov. of 2 $(\%)^b$
1^c	Cu	(100)	80	10	2
2^c		(10)	0	98	88
$3^{c,d}$	(1	0) + Mg	87	7	0
4	CuI	(100)	0	98	1
5		(10)	0	97	89
6 ^{<i>c,d</i>}	None	e + Mg	0	98	98

^{*a*} **1a** and **2** were used 0.3 mmol and 0.15 mmol respectively. ^{*b*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*c*} Cu was used 75 μ m powder. ^{*d*}Mg (0.6 mmol) was added.

これらの事実から、本反応では、ジセレニドの 切断は、マグネシウムによって還元された0価の 銅、もしくはヨウ化銅(I)によって行われる[10]。 さらに、同時に生じる銅 - ジセレニド錯体も、マ グネシウムによって還元され、最終的に銅(I)フェ ニルセレニドを形成しているのではないかと考 えられる。

次に、中間体として生じると考えられる銅(I) フェニルカルコゲニドの反応性も調査した(Table 4)[11]。ヨードベンゼン共存下、110 に加熱する と、80%以上の収率でジアリールセレニドやスル フィドを得ることができた(entry 2-3)。このこと から、銅(I)フェニルカルコゲニドは、本反応にお ける中間体であると推測することができる。

Table 4. 中間体 PhYCu(I)の反応性の調査

۸r–		bpy	
1	Y = Se or S	DMF, 110 °C, 30 h	3 or 5
entry	Ar	PhYCu	ArYPh
			$(\%)^b$
1 ^c	Ph	Se	trace
2	Ph	Se	81
3	$4-MeC_6H_4$	S	80

^{*a*} The mixture of **1** (0.3 mmol), bpy (0.3 mmol) and PhYCu (0.3 mmol) in DMF (1.0 mL) were stirred at 110 °C. ^{*b*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*c*} bpy was not additive.

Figure 2. 推測される反応機構



以上の実験結果から、反応機構は Figure 2 のように考えることができる。

まず、一価の銅触媒は、マグネシウムにより還 元されて、0 価の銅 7 が生じ、これがジフェニル ジカルコゲニドと反応し、ジカルコゲニド結合を 切断する。ここで生じた錯体 8 は、マグネシウム による還元を受け、銅(I)フェニルカルコゲニド 10 を与え、最終的に、ヨウ化アリールを対応する カルコゲニド体に変換する。

また、錯体 8 の還元において、生じるフェニル カルコゲニドマグネシウム 9 は、一価の銅塩と反 応することで、容易に、10 を与える。

一方、本反応は、一価の銅塩が、ジカルコゲニ ド結合を切断するプロセスも考えらるが、この場 合にも、最終的には、銅(I)フェニルカルコゲニ ド 10 を与えることで、触媒サイクルが成立して いるものと推測される。

このように、銅触媒とマグネシウムの組み合わ せで、ヨウ化アリールとジカルコゲニドから非対 称ジアリールカルコゲニド体を合成することが できた[12]。

3. 有機ボロン酸を用いる非対称カルコゲニド化合物 の合成

酸化的条件において、炭素 硫黄原子の結合形 成を行う手法には数多くの報告例があるが、一般 的には、量論量の酸化剤を用いて、予め、スルフ ェニルカチオンを発生させる方法が利用されて いる[13]。しかしながら、酸化剤として空気中の 酸素を用いる反応はほとんど行なわれていない。

例えば、有機ボロン酸を用いた炭素 硫黄結合 の生成反応では、硫黄源としてチオールが用いら れるが、量論量の二価銅塩が必要であり、触媒的 反応は実現されていない[14]。また、触媒的に反 応を行うにはチオイミドが用いられており[15]、

ジスルフィドが用いられることはない(Scheme 3)。最近になって、反応性の高いジセレニドやジ テルリドと有機ボロン酸とのカップリングを銅 触媒により行う方法が報告されてる[16]。

Table 5. 最適条件の検討

(4-MeC ₆ H ₄ S) ₂ - 1d	.н.с).		Cul-bpy (1:1, 5 mol %)	2x 4-MeC ₆ H ₄ SPh 5da	
	1140 <i>)</i> 2 T	21	Solvent/H ₂ O (2/1), air, 100 ºC, 12 h		
Е	ntry	Solvent	3 $(\%)^{a,d}$	$1 (\%)^a$	
1	Ь	PhCH ₃	45	46	
2		DMF	82	13	
3		DMSO	97	0	
4	Ь	DMSO	76	10	
5	C	DMSO	18	79	

^{*a*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*b*} H₂O was not added. ^{*c*} bpy was not used. ^{*d*} Yields of **3** are based on disulfide **1** (2 mol).

さて、酸化的条件において、ジカルコゲニドと 銅触媒の組み合わせで反応を行うには、中間体と して生じる不活性な銅(I)スルフィド錯体を、活性 な錯体に変換する条件を調査しなければならな い。

まず初めに、ジ(4 - トリル)ジスルフィド 1d と フェニルボロン酸 を用いて反応条件の検討を行 った(Table 5)。DMF - H₂O 中、ヨウ化銅 - ビピ リジル (5 mol %)を加え、空気中にて反応を行っ たところ、目的物のスルフィド体 5da を 82%の収 率で得ることができた(entry 2)。

さらに、溶媒をジメチルスルホキシド(DMSO) に変えた場合には、ジスルフィドを回収すること なく目的のスルフィド 5da のみを97%で得ること ができた(entry 3)。さらに、本反応ではジスルフ ィド分子の2つのスルフィド基を有効に利用する ことができた。

他の一価及び二価銅塩に関しても、満足できる 結果を与えることが分かった。

Table 6. 銅触媒によるジスルフィドと有機ボロン酸とのカップリング

- . .

$$\begin{array}{c} R^{1}S\text{-}SR^{1} + R^{2}\text{-}B(OH)_{2} \\ \textbf{4} \\ \textbf{22} \\ air, 100 \ ^{\circ}C \end{array} \xrightarrow{2 \ R^{1} \times S^{\sim}R^{2}} 2 R^{1} \times S^{\circ}R^{2} \\ \end{array}$$

Entry	\mathbf{R}^1	R ²	Time	6
			(h)	$(\%)^{b,c}$
1	Ph	Ph	12	97
2		$2-MeC_6H_4$	12	97
3		2-MeOC ₆ H ₄	24	50
4^b		$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	24	76
5		$4-MeC_6H_4$	12	97
6		4-MeOC ₆ H ₄	12	98
7		$4-ClC_6H_4$	12	96
8		$4-HOC_6H_4$	12	90
9		4-OHCC ₆ H ₄	12	98
10		4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	12	89
11		(E)-PhCH=CH	30	97
12	Ph	Me	12	93
13		<i>n</i> -Bu	42	72
14	$4-MeC_6H_4$	Ph	12	97
15	$4-MeOC_6H_4$		48	74
16	$4\text{-}BrC_6H_4$		12	67
17	$4-O_2NC_6H_4$		12	97
18^{d}	$4-H_2NC_6H_4$		24	65
19	$4-HO_2CC_6H_4$		42	72

^{*a*} Reaction Conditions: The mixture of **4** (0.2 mmol), **5** (0.6 mmol) and CuI-bpy (1:1, 5 mol %) in DMSO (0.2 mL) and H₂O (0.1 mL) was treated at 100 °C. ^{*b*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*c*} Yields of **6** are based on disulfide **4** (2 mol). ^{*d*} This reaction was carried out at 90 °C.

Scheme 5. 窒素雰囲気下における反応性

(PhS)			[Cu]-bpy (5 r	nol %)	
(110)2	Ŧ	4-MeC ₆ H ₄ D(OH) ₂	DMSO/H ₂ O 100 ºC, 18 h	(2/1), n,	4-ivieC ₆ n ₄ 3Ph 5da
			under N ₂	[Cu]	5da (%)
				Cul	7
				CuCl ₂	3

Scheme 6. 中間体 PhYCu(I)の反応性

PhSCu + 4-MeC _c H ₄ B(OH) _o	bpy	4-MeC₀H₄SPh
	DMSO/H ₂ O (2/1), air, 100 °C, 18 h	53%



Table 7. ジカルコゲニドと有機ボロン酸のカップリング

(P ¹ V)			Cul-bpy (5	mol%)		
(IX I) 23 Y = Se o	2 + 2r rTe	22	¹⁾² DMSO/H₂O (2/1), air, 100 ℃		² R ^{1/1} R ² 24	
Entry	$(R^1Y)_2$	R^2		Time	8	
				(h)	$(\%)^{b,c}$	
1	(PhSe) ₂	Ph		12	93	
2		4-MeC	C_6H_4	12	98	
3		4-MeC	OC_6H_4	12	93	
4		4-BrC	$_{5}H_{4}$	12	83	
5		4-HOC	C_6H_4	12	80	
6		4-OH0	CC_6H_4	12	96	
7		4-MeC	$O_2CC_6H_4$	12	95	
8	(PhTe) ₂	Ph		4	87	
9		4-MeC	C_6H_4	4	81	
10		4-MeC	OC_6H_4	12	97	
11		4-BrC	$_{5}H_{4}$	4	90	
12		4-HOC	C_6H_4	12	79	
13		4-OH	CC_6H_4	12	88	
14		4-MeC	$O_2CC_6H_4$	12	86	

^{*a*} Reaction Conditions: The mixture of **7** (0.2 mmol), **5** (0.6 mmol) and CuI-bpy (1:1, 5 mol %) in DMSO (0.2 mL) and H₂O (0.1 mL) was treated at 100 °C. ^{*b*} Isolated yields after silica-gel chromatography. ^{*c*} Yields of **8** are based on dichalcogenide **7** (2 mol).

Table 6 に示すように、本反応は、各種ジスルフィド化合物と有機ボロン酸とのカップリングを行うことができる。特に、ジアリールジスルフィド4とアリールボロン酸との反応は、良好な収率

で目的のモノスルフィド体5を与えることができ る。また、本反応では、アルケニルボロン酸やア ルキルボロン酸を用いることも可能である。しか しながら、ジアルキルジスルフィドを用いる反応 では、低収率となった。

さて、本反応では、ジスルフィドの2つのスル フィド基を用いることができるが、その反応機構 についての調査も行った。

まず、窒素下にて本反応を行ってみると、反応 はほとんど進行せず、目的物は 7%しか得られな かった(Scheme 5)。一方、中間体として形成され るものと考えられる銅(I)フェニルスルフィドは、 空気中にてアリールボロン酸と反応し、53%で目 的物 5da を与えた(Scheme 6)。

これらのことから、本反応では、酸素が含まれ る系において反応が促進され、かつ、銅(I)フェニ ルスルフィドは、酸化されることによって、有機 ボロン酸と反応することができるものと推測で きる。

以上の結果をまとめると、Figure 3 に示すよう に、本反応は、次のような 2 つのプロセスを経て いるものと考えることができる[17]。

まず、サイクル A では、ヨウ化銅は、アリール ボロン酸と反応することにより銅-アリール錯体 7を形成する。続いて、この錯体 7 は、ジスルフ ィド4と反応し、目的物であるモノスルフィド体 5を与え、同時に、銅(1)フェニルスルフィド 8 を 与える。そして、この錯体 8 は、酸素とハロゲン の存在下にて、酸化され、中間体 10 が生成した 後、アリールボロン酸 22 と反応し、再びモノス ルフィド体を与え、触媒サイクルが回っている。

一方のサイクルBは、まず、銅がジスルフィド 結合に挿入した後、アリールボロン酸と反応する ことで、モノスルフィド体と銅フェニルスルフィ ド8を与え、触媒サイクルが回る。

さらに、本方法は、ジスルフィド化合物ばかり でなくジセレニドやジテルリドと有機ボロン酸 との反応にも適用することができる。Table 7 に示 すように、本反応において、ジカルコゲニド分子 の両方のカルコゲニド基を有効に利用すること ができる。

このように、有機ボロン酸を用いてジカルコゲ ニド化合物とのカップリング反応を行うことで、 非対称なモノカルコゲニド化合物を効率的に合 成することができた[18]。

4. 結論

著者は、銅触媒とジカルコゲニドとを用いて、 アリール炭素 カルコゲン結合の簡便な合成法 の研究を行い、ハロゲン化アリールや、有機ボロ ン酸のカルコゲニド化の合成法を見出した。これ らの反応では、2つのカルコゲニド基を効率的に 利用できることを明らかにすることができた。

5. 引用文献

- (a) Comprehensive Organic Synthesis; B. M. Trost, and I. Fleming, Eds., Pergamon Press Ltd.: New York, **1991**; Vol. 6; (b) A. Krief, In Comprehensive Organometallic Chemistry II; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Pergamon Press Ltd.: New York, **1995**, Vol. 11, Chapter 13; (c) T. Wirth, Ed. Organoselenium Chemistry; Topics in Current Chemistry 208; Springer-Verlag; Heidelberg; **2000**; (d) T. Kondo, T. Mitsudo, Chem. Rev., **2000**, 100, 3205; (f) S. V. Ley, A. W. Thomas, Angew. Chem., Int. Ed., **2003**, 42, 5400.
- [2] (a) H. Kuniyasu, A. Ogawa, S.-i. Miyazaki, I. Ryu, N. Kanbe, N. Sonoda, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9796; (b) A. Ogawa, H. Kuniyasu, K. Sato, N. Sonoda, T. Hirao, J. Org. Chem., 1997, 62, 8361; (c) M. Arisawa, M. Yamaguchi, Org. Lett., 2001, 3, 763; (d) V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, G. G. Aleksandrov, I. L. Eremenko, Organometallics, 2003, 22, 1414; (f) T. Nishino, Y. Nishiyama, N. Sonoda, Chem. Lett. 2003, 32, 928; (g) A. Bewick, J. M. Mellor, D. Milano, W. M. Owton, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1985, 1045; (h) T. Kondo, S.-y. Uenoyama, K.-i. Fujita, T.-a. Mitsudo, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 482; (i) A. Kundu, S. Roy, Organometallics, 2000, 19, 105; (j) T. Nishino, M. Okada, T. Kuroki, T. Watanabe, Y. Nishiyama, N. Sonoda, J. Org. Chem., 2002, 67, 8696; (k) B. C. Ranu, T. Mandal, S. Samanta, Org. Lett., 2003, 5, 1439. (l) S. Chowdhury, S. Roy, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2149; (m) T. Nishino, M. Okada, T. Kuroki, T. Watanabe, Y. Nishiyama, N. Sonoda, J. Org. Chem., 2002, 67, 8696.
- [3] (a) F. Jourdan, Ber., 1885, 18, 1444; (b) F. Ullmann, Ber., 1903, 36, 2383; (c) I. Goldberg, Ber., 1906, 39, 1691; (d) I. Goldberg, Ber., 1907, 40, 4541.
- Pd-catalyzed reactions: (a) M. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1978**, 13; (b) T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, M. Kosugi, *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1385;
 (c) H. J. Cristau, B. Chabaud, C. H. Christol, *Synthesis*, **1981**, 892; (d) M. Kosugi, T. Ogata, M. Terada, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 3657; (e) D. Barañano, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 2937; (f) P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4133; (g) J. T. Kuethe, J. E. Cochran, A. Padwa, J. Org. *Chem.*, **1995**, 60, 7082; (h) N. Zheng, J. C. McWilliams, F. J.

Fleitz, J. D. Armstrong III, R. P. Volante, J. Org. Chem., **1998**, 63, 9606; (i) Y. Nishiyama, K. Tokunaga, N. Sonoda, Org. Lett., **1999**, 1, 1725; (j) T. Itoh, T. Mase, Org. Lett., 2004, 6, 4587.

- [5] Ni-catalyzed reactions: (a) K. Takagi, Chem. Lett., 1987. 2221; (b) H. J. Cristau, B. Chabaud, A. Chêne, H. Christol. *Synthesis*, **1981**, 892; (c) C. Millois, P. Diaz, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1705; (d) T. Yamamoto, Y. Sekine, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2, 1705, (d) J. F. Hartwig, D. Barrañano, J. Am. Chem. 1564, 6
 1544; (e) J. F. Hartwig, D. Barrañano, J. Am. Chem. Soc.,
 1995, 117, 2937; (f) K. Takagi, Chem. Lett., 1985, 1307. (g)
 T. Yamamoto, Y. Sekine, Inorg. Chim. Acta., 1984, 83, 47;
 (h) H. Cristau, B. Chabaud, R. Labaudiniere, H. Christol, Organometallics, 1985, 4, 657
- [6] Cu-catalyzed reactions: (a) H. Suzuki, H. Abe, A. Osuka, Chem. Lett., 1980, 1363; (b) H. Suzuki, Abe, H.; A. Osuka, Chem. Lett., 1981, 151; (c) W. R. Bowman, H. Heaney, P. H. G. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5821; (d) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3517; (e) R. K. Gujadhur, D. Venkataruman, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 81.
- [7] Fe-catalyzed reactions: A. Correa, M. Carril, C, Bolm, Angew. Chem. Int. Ed., 47, 2880(2008).
- (a) R. Kumar, H. E. Mabrouk, D. G. Tuck, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1988, 1045; (b) R. Zanella, R. Ros, M. Graziani, Inorg. Chem., 1973, 12, 2736; (b) C. T. Lam, C. V. Senoff, Can. J. Chem., 1973, 51, 3790; (c) J. A. M. Canich, F. A. Cotton, K. R. Dunbar, L. R. Falvello, Inorg. Chem., 1999, 27, 204, (d) L. Baltakawa, C. Mabara, C. Mabra, C [8] **1988**, 27, 804; (d) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3435.
- (a) G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, Chem. Rev., [9] 1987, 87, 671; (b) C. Soboureau, M. Troupel, S. Sibille, E d'Incan, J. Périchon, J. Chem. Soc., Chem. Commum., 1989, 895
- [10] L. S. Higashi, M. Lundeen, E. Hilti, K. Seff, Inorg. Chem., 1977, 16, 310.
- [11] Adams, R., Reifschneider, W., Ferretti, A. Organic Syntheses; John Wiley & Sons: New York, 1973; Collect. Vol. V, pp 107-110.
- [12] N. Taniguchi, T. Onami, J. Org. Chem., 2004, 69, 915.
 [13] (a) B. M. Trost, M. Ochiai, P. G. McDougal, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 7103; (b) A. Toshimitsu, T. Aoai, H. Owada, S. Uemura, M. Okano, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 412; (c) A. Bewick J. M. Mellor, W. M. Owton, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 1039; (d) Z. K. M. A. E. Samii, M. I. A. Ashmawy, J. M. Mello, Tetrahedron Lett., 1986, 27, 5289.
- [14] P.S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, Org. Lett., 2000, 2, 2019.
- [15] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, Org. Lett., 2002, 4, 4309.
- [16] L. Wang, M. Wang, F. Huang, *Synlett*, **2005**, 2007.
 [17] (a) D. A. Evans; J. L. Katz; T. R. West, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2937; (b) J. P. Collman; M. Zhong, Org. Lett., 2000, 2, 1233; (c) J. M. Villalobos; J. Srogl; L. S. Liebeskind, J. *Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15734. [18] N. Taniguchi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1241.

総合科学研究会報告

第 21 回総合科学研究会(2011 年 9 月 27 日)

(講演録) ヘムによる翻訳開始因子制御の分子機構 五十嵐 城太郎 16

第 22 回総合科学研究会(2012 年 3 月 7 日)(講演スライド) 時系列のゆらぎとリズム小林 恒夫 2

¹16ページを参照²22ページを参照

へムによる翻訳開始因子制御の分子機構

五十嵐 城太郎

福島県立医科大学医学部自然科学講座(生物学)

へムは様々な酵素の活性に必要なだけでなく、ヘム自身が情報伝達分子として働いている。細胞 内でのへムの濃度は、ヘムセンサータンパク質によって厳密に制御されている。ヘム調節インヒ ビターHRI はヘムセンサータンパク質の1つであり、赤血球前駆体において、ヘモグロビン合成 の調節を行っている。即ち、ヘムの濃度が減少するとHRI は翻訳開始因子をリン酸化することで、 グロビンタンパク質の合成を抑制する。HRI の機能調節について、分子レベルでの機構を解明す るために、HRI におけるへムの結合性と自己リン酸化反応についてまとめた。さらに、臨床医学 と関連した、HRI のがん組織における働きと、治療を目的とした創薬についても述べる。

1. はじめに

生体内にはヘム(プロトポルフィリン IX 鉄錯体: 図 1)を含むミオグロビン,ヘモグロビン,シトク ロム c,シトクロム P450 など多くの重要なヘムタン パク質が知られている。これらはそれぞれ,酸素が ヘムに可逆的に結合する,ヘムが酸素を活性化し異 物代謝する,電子移動がヘムを介して進行するなど, ヘム自身が機能の中心的な役割を果たす。一方,ヘ ムが合成されてから,タンパク質へと導入される過 程はほとんど明らかになっていない[1]。最近,ヘム 自身がタンパク質から結合・解離によって移動し, ヘム自身がリガンドとして機能するという新規の機 能を持つヘムタンパク質が次々に発見されている。 それらは,ヘムセンサータンパク質と呼ばれている。



ヘムセンサータンパク質には,ヘムの結合が転写 を制御する Bach1 が良く知られている。これは細胞 中のヘムの濃度を感知して,ヘム分解酵素(ヘムオ キシゲナーゼ:HO)の転写を制御する[2]。即ち,通 常 Bach1 は HO の転写を抑制しているが,細胞内ヘ ム濃度が上昇すると,Bach1 はヘムと結合し,DNA から解離する。その結果,HO 遺伝子の転写が促進 され,細胞内の過剰なヘムは HO によって分解され る。また,細胞内の鉄濃度をヘムの結合により感知 する IRP2 も知られている[3]。さらに,生物時計に 関係した糖代謝[4-6],micro RNA 結合タンパク質[7] などにおいても,ヘムの結合と解離が機能を制御す ると報告されている。

ヘム調節インヒビター,HRI (heme-regulated inhibitor)は真核生物翻訳開始因子(eIF)の1つeIF2a を基質として,リン酸化を行うキナーゼの1つであ る[8]。真核生物が,栄養不足,ウイルス感染,紫外 線照射,変性タンパク質の蓄積など,危機状態に陥 った場合,タンパク質の翻訳開始を阻害することに よって,タンパク質の合成を中止させる。HRI は網 状赤血球内で,ヘム濃度に応じてヘモグロビンの合 成量を制御するキナーゼである。網状赤血球では,

である。

ヘム合成が阻害されヘム濃度が減少すると,ヘム濃 度の減少を感知して,ヘム:グロビンタンパク質を 1:1に保つためにHRIがelF2αをリン酸化する(図2)。



図2: eIF2α キナーゼファミリーによる翻訳制御

ストレス条件下で重要な生理的役割を果たす HRI であるが,その機能調節については不明な点が多い。 筆者らは,HRI についてへムが結合する部位・数, そして機能調節に関わるリン酸化の部位を明らかに してきた。本論文では,HRIの分子メカニズムの解 明について 2-5 節において,臨床応用を目指した研 究について 6,7 節で述べる。

2. HRI のヘム結合[9,10]

ヘムセンサータンパク質のヘム結合部位には共通 の特徴がある。ほとんどの場合,ヘム鉄3価時のヘ ム結合部位(ヘム受容部位,ヘムセンシング部位, 軸配位子)はシトクロム P450と同じくシステインで ある。システイン(Cys)とプロリン(Pro)が隣り 合った CP モチーフはヘムセンサータンパク質での ヘム結合部位の場合もある。しかし,最近発見され たヘムセンサータンパク質では,必ずしも CP モチ ーフがへム結合部位になっているわけではない。

大腸菌に HRI 遺伝子を含むプラスミド DNA を導入し,タンパク質の発現を行った。HRI はアフィニ

ティクロマトグラフィー,イオン交換クロマトグラ フィー,ゲルろ過クロマトグラフィーにより精製し, 培地1L当り約1mgの収量で得られた。また,精製 したHRIは活性型(自己リン酸化によるリン酸化型) であった。以下の節においても同様のHRIサンプル を用いて研究を行った。

HRI はアミノ酸 619 残基からなり,N 末端ドメイ ンとキナーゼドメインから構成されており,HRI と ヘムは 1:1 に結合する[11]。ヘム結合に関与すると考 えられるアミノ酸は,Cys 及びヒスチジン(His)と 考えられ,それぞれキナーゼドメイン,N 末端ドメ インに存在する。全長型 HRI には9個の Cys,20個 の His があるが,そのうち6個の Cys がキナーゼド メインに,7個の His がN 末端ドメインに位置する。 Cys をセリン(Ser),His をアラニン(Ala)へと置 換した 13 種類の変異体を作製し,そのヘム結合性を 吸収スペクトル及び円二色性スペクトルを測定した。



図 3: ヘム結合型 HRI の吸収スペクトル

(a)野生型,(b)Cys409Ser 変異体
 初めに,Cys208,385,409,464,491,550
 の変異体の内,Cys409Ser 変異体のみが,野性型と比べて 吸収スペクトルにおいて違いが生じた(図3)。
 17

Cys409 は CP モチーフと呼ばれるヘム結合配列に位 置しており、Pro410をAlaへ変異した場合も同様に, ヘムの結合能が無くなった。また, CP モチーフによ るヘムの結合を直接観測できたことは極めて重要で ある。次に, His75, 78, 80, 86, 119, 120, 126 を Ala へ と置換した変異体では,ヘム結合に顕著な違いは見 出されなかった。しかし, His119 及び His120 の両方 を Ala へと置換した場合, ヘム結合能は大きく減少 した。この結果より, His119 または His120 がへムの 軸配位子である可能性が示唆された。円二色性スペ クトルより, His119Ala 変異体と His120Ala 変異体を 比較したところ, His119 変異体が野生型, His120 変 異体とやや異なるスペクトルを与えた。以上より, HRI に結合したヘムは,キナーゼドメインの Cys409 とN末端ドメインのHis119もしくはHis120によっ て配位していることが推測された。

3. HRI の自己リン酸化[12]

大腸菌を用いて発現,精製を行った HRI は既に自 己リン酸化しており,リン酸化が HRI に与える影響 を評価できない。そこで,活性・リン酸化型 HRI に 対して脱リン酸化酵素を使って,不活性・非リン酸 化型 HRI を調製した。また,自己リン酸化部位と考 えられる Ser/トレオニン(Thr)もしくはチロシン (Tyr)残基の同定を行った。

λ プロテインフォスファターゼを用い,脱リン酸
 化した HRIを調製した。ATPを加えて再び自己リン
 酸化する反応,及びヘムによる eIF2α キナーゼ活性
 の阻害を調べた。ヘムは eIF2α リン酸化だけでなく,
 HRIの自己リン酸化にも阻害作用を及ぼすことが明
 らかになった(図4)。



図4: HRI の自己リン酸化と基質 eIF2α リン酸化

ヘム非存在下では,HRIの自己リン酸化に続き eIF2α のリン酸化が起こる(左)。一方,ヘム存在下では, 自己リン酸化・eIF2α リン酸化が阻害される(右)。 上段はHRIの自己リン酸化をHRI抗体で検出,下段 はPhos-tag アクリルアミドゲルを用い,eIF2αのリン 酸化に伴うバンドシフトを検出した。



図 5:自己リン酸化部位の変異による活性への影響 LC-MS/MS 解析によって自己リン酸化部位と同定さ れた残基について変異導入を行い,キナーゼ活性を 測定した。なお,K196R は ATP 結合部位に変異を持 つネガティブコントロールである。

質量分析(LC-MS/MS)解析の結果,33カ所のリン酸化部位を同定した。Ser,ThrのみならずTyrのリン酸化も確認された。また,これらのリン化部位の役割について,個々のSer(S),Thr(T)をAla(A)へ,Tyr(Y)をフェニルアラニン(Phe,F)へと置換した変異体を作製し,活性測定を行ったところ,活性化ループ内のThr485,Thr490,及び二量体界面に位置すると予想されるTyr193のリン酸化がHRIの活性に必須であることがわかった(図5)。



図6: ヘム濃度認識に関わる HRI のヘム・自己リン酸化・分解による制御

細胞中のヘム濃度が十分な状況では, HRI はヘムを結合した不活性型であり, 20S プロテアソームによる分解を受け ている。しかし,ヘムが減少すると, HRI からヘムが解離し,N 末端ドメイン(赤)とキナーゼドメイン(緑)の間 の相互作用が解消する。それに引き続き,Tyr193, Thr485, Thr490の自己リン酸化が起こる。さらに,他の Ser, Thr に おいても自己リン酸化が進行し,最終的に基質 eIF2a をリン酸化する活性化型 HRI へと移行する。eIF2a はリン酸化 を受けると,タンパク質の翻訳開始段階においてタンパク質の合成を停止する。これら一連の機構によって,赤血球 中のグロビンタンパク質の合成量がヘムの量に応じて調節されている。

4. HRI の構造変化[10]

へムの結合に伴う構造変化を明らかにするために, HRIのN末端ドメインとキナーゼドメインとの間の 相互作用について, His タグとNi アフィニティカラ ムを用いたプルダウンアッセイを行った。その結果, N 末端ドメインとキナーゼドメインの間には,へム 存在下でのみ相互作用が発生し,へム非存在下では, この相互作用が消失することが明らかになった。

以上の結果をもとに, HRI の機能調節モデルを図 6 に示した。HRI がへム濃度を感知する機能は, へ ムが2つのドメイン間相互作用を介在することによ って行われる。即ち,正常状態では,へム濃度が充 分に高く,へムはN末端ドメインとキナーゼドメイ ンの両方に結合して,キナーゼ活性が抑制される。 しかし,へム濃度が低下すると,へムは HRI のキナ ーゼ活性部位より解離し、その結果、活性部位が露 出して、キナーゼ活性が発現する。このドメイン間 相互作用が活性制御に重要であることは、N 末端ド メイン欠損変異体の活性から示唆される。

5. HRIのX線結晶構造解析

HRI の 3 次元構造を解明するために,全長型 HRI の結晶化を行っている。700 種類の条件探索を行っ た結果,ヒット条件が得られた(図6右上)。低分 解能の回折データしか得られておらず,分解能向上 のため結晶化条件・凍結保護剤の最適化を行ってい る。高分解能のデータを取得し,全長型 HRI の立体 構造を目指している。

6. ヒト HRI と疾患

ヒトキナーゼの DNA 配列データベースにおいて, 19

タンパク質中のアミノ酸が別のアミノ酸へと変異す る、ミスセンス変異が多数報告されている。特に HRI においては 202 番目のグリシン (Gly)が Ser へと変 異している[13]。この変異 Gly202Ser の変異が活性に 与える影響を調べるために,部位特異的変異体の作 製し,野生型と同様に発現・精製を行った。

Gly202Ser 変異体は野生型と比較して,有意に活性 が上昇していた。活性増大の原因として,基質(ATP, eIF2α)の親和性,阻害剤(ヘム)の作用に違いが見 られることが予想された。そこで,基質・阻害剤の 濃度に対する酵素活性を測定した。その結果, Gly202Ser 変異体において,ATPの親和性が野生型と 比較して4倍ほど上昇することが明らかになった。 一方, eIF2α, ヘムの親和性・阻害能については, Gly202Serと野生型の間に差は見られなかった。この 変異が肺がん組織において HRI の機能・発現亢進に 関連していると考えられる。

7. HRI を標的とした創薬

eIF2αキナーゼは創薬のターゲットとして、様々な 阻害剤もしくは活性化剤が設計・合成されている [14-18]。また, HRI は肺がん組織において発現が亢 進することが免疫組織化学染色によって確認されて いる。

X線結晶構造解析によって, HRIの立体構造が明 らかになれば, 立体構造をもとにした創薬が可能と なる。また,他の eIF2α キナーゼの立体構造を比較 することで,HRI 選択的な薬剤の開発も期待される。

8. おわりに

HRI の生理的な機能については,標準的な生化 学・分子生物学の教科書に取り上げられている。HRI は発見から40年以上経過した現在においても,その 分子機構については不明な点が多い。また,研究の 進展に伴って, HRI と相互作用をするタンパク質 (Hsp90, OGFOD1)が多く発見されている。今後は, 20

HRIとこれらのタンパク質によるタンパク質-タンパ ク質間相互作用を解析することで,新たな研究を進 めていきたい。

謝辞

本研究は,清水透名誉教授(東北大学多元物質科 学研究所)のもとで行なわれた。清水教授及び同研 究室の大学院生に心から感謝する。質量分析につい ては日立ハイテクノロジーズに協力頂いた。本研究 は文部科学省科学研究費補助金若手研究(B),同新 学術領域研究による支援を受けた。また,本研究の 一部は,上原記念生命科学財団,武田科学振興財団 による補助を受けた。

文献

- [1] Severance, S., and Hamza, I. (2009) Chem. Rev. 109, 4596-4616
- Igarashi, K., and Sun, J. (2006) Antioxid. Redox Signal. 8, [2] 107-118
- Evstatiev, R., and Gasche, C. (2012) Gut 61, 933-952
- Kaasik, K., and Lee, C. C. (2012) *Out* **01**, 953-952 Kaasik, K., and Lee, C. C. (2004) *Nature* **430**, 467-471 Yin, L., Wu, N., Curtin, J. C., Qatanani, M., Szwergold, N. R., Reid, R. A., Waitt, G. M., Parks, D. J., Pearce, K. H., [5] Wisely, G. B., and Lazar, M. A. (2007) *Science* **318**, 1786-1789
- [6] Raghuram, S., Stayrook, K., Huang, P., Rogers, P., Nosie, A., McClure, D., Burris, L., Khorasanizadeh, S., Burris, T., and Rastinejad, F. (2007) *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14, 1207-1213
- [7] Faller, M., Matsunaga, M., Yin, S., Loo, J. A., and Guo, F. (2007) Nat. Struct. Mol. Biol. 14, 23-29
- (2007) Nat. Struct. Mol. Blot. **14**, 25-25 Chen, J.-J. (2007) Blood **109**, 2693-2699 Igarashi, J., Sato, A., Kitagawa, T., Yoshimura, T., Yamauchi, S., Sagami, I., and Shimizu, T. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 15752-15762
- [10] Igarashi, J., Murase, M., Iizuka, A., Pichierri, F., Martinkova, M., and Shimizu, T. (2008) J. Biol. Chem. 283, 18782-18791
- [11] Miksanova, M., Igarashi, J., Minami, M., Sagami, I., Yamauchi, S., Kurokawa, H., and Shimizu, T. (2006) Biochemistry 45, 9894-9905
- [12] Igarashi, J., Sasaki, T., Kobayashi, N., Yoshioka, S., Matsushita, M., and Shimizu, T. (2011) FEBS J. 278, 918-928
- [13] Greenman, C., Stephens, P., Smith, R., Dalgliesh, G. L., [15] Greenman, C., Stephens, F., Smith, R., Dagnesh, G. E., Hunter, C., Bignell, G., Davies, H., Teague, J., Butler, A., Stevens, C., Edkins, S., O'Meara, S., Vastrik, I., Schmidt, E. E., Avis, T., *et al.* (2007) *Nature* 446, 153-158
 [14] Jammi, N. V., Whitby, L. R., and Beal, P. A. (2003)
- Biochem. Biophys. Res. Commun. 308, 50-57
- [15] Bryk, R., Wu, K., Raimundo, B. C., Boardman, P. E., Chao, P., Conn, G. L., Anderson, E., Cole, J. L., Duffy, N. P., Nathan, C., and Griffin, J. H. (2011) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 4108-4114
- [16] Axten, J. M., Medina, J. R., Feng, Y., Shu, A., Romeril, S. P., Grant, S. W., Li, W. H. H., Heerding, D. A., Minthorn, E., Mencken, T., Atkins, C., Liu, Q., Rabindran, S., Kumar, R., Hong, X., *et al.* (2012) *J. Med. Chem.* **55**, 7193-7207
- [17] Rosen, M., Woods, C., Goldberg, S., Hack, M., Bounds, A., Yang, Y., Wagaman, P., Phuong, V., Ameriks, A., Barrett, T., Kanelakis, K. C., Chang, J., Shankley, N., and

Rabinowitz, M. (2009) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 6548 ..6551
[18] Chen, T., Ozel, D., Qiao, Y., Harbinski, F., Chen, L., Denoyelle, S., He, X., Zvereva, N., Supko, J. G., Chorev, M., Halperin, J. A., and Aktas, B. H. (2011) *Nat. Chem. Biol.* 7, 610-616

Time (d)

第22回総合科学研究会

2012年3月7日(水) 福島県立医科大学医学部

自然科学講座(物理学)

小林恒夫



固視監視データ

短歌の解析

を紹介します。

患者数

時系列のゆらぎとリズム²

小林 恒夫 福島県立医科大学医学部自然科学講座(物理学)



途中で面白くなくなったら、どの時点

Cも止められます。Stopサイン歓迎!



² 本稿は、「第22回総合科学研究会(2012年3月7日)に講演されたものである。









単代クドン 0.87 単代クドン 0.98 単パクドン学術構成 1.05 単パクレジー体構成様 1.51 第パクレジー体構成様 1.51 第パクレジー体構成様 1.51 第パクレジー体構成様 0.93 単パロジー体構成様 0.93 聖外和日 2.20 聖外和日 0.55 夏の中の日 0.55	1/f ゆらぎの	12日来	$S(f) \propto f^{-\beta}$
他の主人は何重 0.52 地域気 4.01 二次十字前 1.27	 単分ラドン 単分ラドン 単分ラドン学習教授 単分トロン学習教授 単分気器 単外教授者 単外教授者 単外教授者 単外教授者 単外教授者 単小気度 <l< th=""><th>0.97 0.96 1.05 1.51 1.27 0.93 2.20 0.55 0.52 4.01 1.27</th><th>1年間のデー タでは気温や 二次宇宙線も 1/f ゆらぎを 示していた。</th></l<>	0.97 0.96 1.05 1.51 1.27 0.93 2.20 0.55 0.52 4.01 1.27	1年間のデー タでは気温や 二次宇宙線も 1/f ゆらぎを 示していた。



ARによる周期性探索の結果							
物理量	扁相性 [days]						
屋外ラドン	16.2 7.8 5.1 3.9 3.0 2.6 2.1						
屋内ラドン	19.2 11.4 7.0 5.1 3.5 2.9 2.7 2.3						
屋内ラドン子孫核種	15.9 7.2 4.9 3.6 2.8						
屋内トロン子孫核種	14.3 7.8 3.4 2.7						
屋外気温	13.0 5.7 2.3						
屋外相対湿度	24.3 11.2 8.2 5.8 4.6 3.9 3.2 2.6 2.2						
気圧	19.2 9.1 5.2 3.2 2.1						
屋外風速	13.5 7.6 5.0 3.7 2.6 2.1						
屋外全天日射量	19.7 9.5 6.0 4.8 3.8 3.1 2.7 2.3						
地磁気	27.0 13.5 9.0 6.7 5.3 4.5 3.9 3.3 2.7 2.5 2.2 2.1						
二次宇宙線	12.2 5.0 3.5 2.5						
	17						

































基本統計										
▼均値 標準傷差 メディアン 最小 最大										
入院患者数	681	23	684	608	727					
外来患者数	1604	75	1596	1455	1781					
単位はすべて〔人〕										















ARによる周期性探索の結果							
	周波数 〔1/months〕	周期 [months]	モード				
$f = f_1$	0.08333	12	基本振動				
f = 2f ₁	0.1666	6	2倍振動				
f = 3f ₁	0.25	4	3倍振動				
$f = 4f_1$	0.3333	3	4倍振動				
f = 5f ₁	0.4166	2.4	5倍振動				



まとめ	
■規則正しい年変動と強い負の相関	
 12箇月周期を基本振動とする2倍振動、 3倍振動、4倍振動、5倍振動がみられた 	
 規則正しい1年変化が季節を生みだしている? 	
	54







	_		_				
7	53	筆集:	短期	卫学	2全	いら	ミ足らず
	22	15.215 /	100	· 1	115		NL-J Y
HHCL.	子教	教み人		出品	いろは	平平市	
あきののの	20	BET		刀開業	-1.40	-0.50	
にきたべた	- 22 - 10	STATE OF THE OWNER OF		ノ東東	0.07	1.08	
26666690	20	TRUCK	WOV4	が開発	0.07	10.05	10首由1/6/十
Lag Load	100	本内から		万里市	1.04	1.18	19841/16
みれどあかね	22	禄东关展品		分開業	-0.55	-1.98	
あみの55と	22	梯本人服品		刀開業	-0.87	-1.15	いろぼ 15
あきの のに	22	标本人服品		刀栗素	10.86	-1.14	
3455140	22	称本人奉告		ノ東南	10.00	1.14	(70%)
ませんかの	- 10 10	2552		성종종	10.54	-1.58	(7370/
45.5% ALL ALL ALL ALL ALL ALL ALL ALL ALL AL	22	御祭祖是女		万里素	0.22	-0.27	T 7 4 9
とあきりの	20	定则发展		刀開業	-1.35	-0.55	五十音 18
あをによし	22	作者水释		刀栗素	0.99	-0.00	
わたのそこ	22			刀栗素	1.00	10.54	(05%)
あきたらば	22	夜景千		진원철	1.20	10.00	(9070/
80006	100			万里島	1.14	0.74	
UNATION .	25	大学大会		万里素	-1.18	-0.55	
							84

	万	葉集	長	歌				
出だし	字数	第み人	出典	いろは	玉十音			
こもよみこ	86	維筋天島	万葉集	-0.76	-0.98			
やまとには	78	好明天皇	万葉集	-0.96	-0.95			
やすみしし	104	简人温昂	万葉集	-0.93	-0.54			
かぐやまは	61	天智天島	万葉集	-0.75	-0.88			
ふゆごもり	110	假田王	万葉集	-0.68	-0.56			
みよしのの	78	天武天皇	万葉集	-0.88	-0.77			
たまだすき	223	枯木人麻呂	万葉集	-0.50	-0.47			
やすみしし	163	柿木人麻呂	万葉集	-0.68	-0.58			
やすみしし	146	枯木人麻呂	万葉集	-0.78	-0.48			
やすみしし	278	藤原育えだら	万葉集	-0.53	-0.30			
やすみしし	245	作者未詳	万葉集	-0.49	-0.24			
おほきみの	198	作者未詳	万葉集	-0.67	-0.31			
12首中1/fは 12首中1/√fは								
いろに	t e	3 L	いろは	54	1	1		
五十	音	4 3	5 1 1 1	¥ 5		-		

		百人	一首		
HINCL	学教	融み人	出典	いろは	出土音
はなのいろは	32	小野小町	古今集	-1.39	-0.89
たまのおよ	31	式子内觀	12 新古今県	1.01	-1.34
たごのうらに	33	山龍赤人	新古今期	-0.99	-1.05
みちのくの	31	河肥在大臣	8. 古今漸	-0.81	-1.14
02145-05	31	紀貫之	古牛果	1.07	-1.24
あきの穴の	32	天智天皇	後儒斯	-0.59	-0.93
あしひきの	31	林本人府]	8 粘液素	+1.25	-1.10
おくやまに	31	输入大夫	古今瀬	-1.33	-1.17
かききぎの	31	中納合定法	序 新古今氟	-0.93	-0.98
はるすぎて	31	持续天皇	百人一首	-1.08	-0.89
	107	中1/月	‡		
	1	ろは 10	(100	96)	\sim
	五	十音 10	(100	96)	-



漢詩							
出だし	字数	読み人	出典	いろは	五十音		
こうはみどりにして	65	壮甫	絶句	-0.81	-0.74		
しゅんみんあかつきをおぼえず	51	重情慾	春碗	-0.98	-0.51		
くにやぶれてさんがはあり	120	杜甫	春望	-0.51	-0.35		
われにとうなんのこころにて	81	李白	山中等俗	-0.68	-0.63		
りょうにんたいしゃくすれば	75	李白	山中興曲	-0.61	-0.62		
ちゅうさいにして	117	王柏	入山寄坊	-0.68	-0.50		
くりざんあらたに	130	王柏	山居秋霞	-0.49	-0.50		
7篇中1/fは		7篇	神1/	flt			
いろば 2		ι	いろは	3			
五十音 1		Ŧ	ī十音	5			
				1			

結論
1/Fゆらぎになっているか
●いろは歌か五十音表のどちらかの基準で 1/F ゆらぎとなっているものが多い
 ●長歌や漢詩では 1八→ゆらぎ が多い ●乱数を基準にしても 1/1 ゆらぎ がある
特徴的なビークがあるか
2~4文字周諜が多い

ご清聴ありがとうございました

時系列データは、つまるところ数値の羅列。 いろいろな分野で時系列解析が可能です。 自然放射線、学生実験、固視監視データ、 病院患者数、短歌の解析を紹介しました。

何か数字の羅列を、解析してみたく なったら、声をおかけください。お力 になれることがあるかもしれません。

2012.2.29 提示 2012.10.31 承認

1. 方針・趣旨

本紀要では、センターメンバーの研究活動、および、 センターの活動を紹介することを主な目的とする。 また、その内容は、本学の理念およびポリシーに則 ったものを掲載する。

2.名称及び発行

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要 年1回、11月に発行する。

3. 投稿資格

[1] 本紀要へ投稿できる者は、本学教職員および非 常動教職員であることを原則とする。 [2] 本学教職員以外の者との共同研究については、

[2] 本学教職員以外の者との共同研究については、 本学教職員が共同執筆者である場合に限り、投稿を 認める。

[3] 本学の大学院学生及び大学院研究生で、編集委 員会において適当と認めた者については、投稿を認 ある。

[4] 依頼論文の場合は、この限りではない。

4.投稿記事とその種類

記事の種類は次のとおりとする。なお、他誌との完全な二重投稿は認めない。 ただし、総合論文等(これまでの研究論文をまとめ た<u>もの)</u>の場合はこの限りではない。

原著論文

総説(総合論文を含む)

資料

- スペロ 総合科学研究会報告 センター活動報告詳細記事 書<u>評</u>

企画

その他(編集委員会が適当と認めたもの)

5.倫理規定

および動物が対象である研究は、倫理的に配慮 され、その旨が本文中に記載されていること。

6.原稿に関すること

使用言語:和文または欧文とする。大きさはA [1] 4 判とし、電子媒体とする。 [2] 原稿の制限:本文、図・表等を含めた刷り上が り総ページが、欧文、和文おおむね10 ページ以内と

論文(記事)の種類の別、論文題目、氏名、所属、 電子メールアドレスを記す。なお、別に示すテンプ レートを参考にし作成する。 [4] 原稿の提出:各年度の原稿提出の区切りは、8

月31日とする。

7.論文等の査読及び採否の決定

[1] 論文については、編集委員会は1名以上の査読者に審査を学内教職員に依頼する。審査の結果、必 要ならば、編集委員会は原稿の修正等を求めること ができる // ここう。 [2] 投稿論文等の採否の最終的な決定は編集委員 会が行う

[3] 依頼論文の場合は、[1][2]の限りではない。

8.校正

[1] 校正は、著者の責任において期限内に行い、再 校までで校了するように努力する。 [2] 校正は、誤字、脱字等の訂正を原則とする。 [3] 冊子、表紙、標題、著者名、号巻数などに関す ス部分は、編集素昌会の著任にないて知識する る部分は、編集委員会の責任において調整する。

9. 掲載の経費及び別刷りについて

掲載に要する経費は、原則として無料とする。

[2] 別刷りは、発行しない。

10.出版権の許諾

論文を投稿する者は、総合科学教育研究センターに 対し、当該論文に関する出版権の利用につき許諾す るものとする。掲載が決定した論文等は、原則とし て電子化し、総合科学教育研究センターのホームペ ージを通じて公開する。また、福島県立医科大学学 術成果リポジトリへの参加を行なう。

11.投稿規程の施行

本投稿規程は、2012年4月1日に遡る。

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要

平成 24 年 11 月 27 日発行

発行機関 公立大学法人 福島県立医科大学 総合科学教育研究センター 〒960-1295 福島市光が丘1 E-mail:icsh@fmu.ac.jp Home Page: http://www.fmu.ac.jp/home/icsh/?x=cat:1

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要 Vol.1 2012 平成 24 年 11 月 27 日発行