

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	分子キャビティを活用した生体機能関連含16族元素高反応性化学種に関するモデル研究
Title(English)	Model Study on the Biologically Relevant Reactive Species Containing Group 16 Elements by Taking Advantage of Molecular Cavities
著者(和文)	石原充裕
Author(English)	Michihiro Ishihara
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9712号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:後藤 敬,岩澤 伸治,鈴木 啓介,工藤 史貴,鷹谷 絢
Citation(English)	Degree;, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9712号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

分子キャビティを活用した生体機能関連
含 16 族元素高反応性化学種に関するモデル研究

石原 充裕 (指導教員 後藤 敬)

システインおよびセレノシステインは、抗酸化酵素の活性中心などに存在し、活性酸素種(ROS)や活性窒素種(RNS)との反応により対応する高反応性化学種を与える。それらは ROS や RNS の生理作用に関連する重要な中間体として注目を集めている。近年、RNS の一種であるニトロキシル(HNO)が血管弛緩作用などの様々な生理作用を示すことが明らかになっている。HNO の作用機序については、多くの場合システインおよびセレノシステインが関与し、中間体として *N*-ヒドロキシスルフェンアミド(RSNHOH)および *N*-ヒドロキシセレネンアミド(RSeNHOH)をそれぞれ与えると提唱されている。しかし、それらは観測例すら報告されておらず、従来の議論はそれらの発生の確証なしに行われてきた。一方、当研究室では高反応性化学種の二分子間分解過程の抑制に実績のあるキャビティ型立体保護基を活用することで RSNHOH の合成・単離に初めて成功し、筆者は修士課程においてその反応性について明らかにしてきた。しかし、二分子間分解過程抑制効果がない場合の RSNHOH の性質は明らかになっていない。そこで本博士研究では、立体保護基のかさを落とした際の RSNHOH の性質について調査するとともに、これまでに観測例すら報告されていない RSeNHOH について、キャビティ型立体保護基を活用して合成・単離し、反応性を解明することを目的に検討した。また、システインと ROS との反応により生成するスルフェン酸について、システインの部分構造である一級アルキル置換体の単離例は報告されていない。そこでキャビティ型立体保護基を活用し、一級アルキル置換スルフェン酸の合成・単離、反応性の解明を目的に検討した。

1. *N*-ヒドロキシスルフェンアミドの合成とその分解過程の解明

これまでに生化学の分野では、システインと HNO との反応ではジスルフィドが生成することが定説となっている。これは、PhSH と HNO 供与体である Angeli 塩($\text{Na}_2\text{N}_2\text{O}_3$)との反応で、対応するジスルフィドとヒドロキシルアミンが生成する報告に基づいており、ジスルフィドは発生した PhSNHOH とチオールとの反応で生成すると提唱されている。しかし、RSNHOH の発生は確認されておらず、実験的な根拠は不十分である。一方、筆者は修士課程においてキャビティ型立体保護基を有し、安定に単離可能な RSNHOH と種々のチオールとの反応を検討し、対応する非対称ジスルフィドは全く生成せず、N 上での置換生成物である *N*-チオスルフェンアミドが高収率で得られることを明らかにしている。このことから、チオールと HNO との反応によるジスルフィドの生成には別の過程が存在することが示唆される。そこで、立体保護効果の異なる置換基を用いて RSNHOH の分解過程について検討するとともに、種々の反応条件下における RSNHOH と

チオールとの反応について検討し、新たな反応機構を提案した。

2. *N*-ヒドロキシセレネンアミドの合成・性質および反応性の解明

ごく最近、セレノシステインを活性中心に有する抗酸化酵素の一種であるグルタチオンペルオキシダーゼが HNO 供与体により不活性化され、さらにチオールを作用させることで再活性化されることが報告されている。その作用機序として、セレノールと HNO との反応により RSeNHOH が生成することで不活性化され、チオールとの反応によりセレノールが再生することで再活性化する機構が提唱されている。しかし、 RSeNHOH についてはこれまでに観測例すら報告されておらず、セレノールと HNO との反応についての実験的な検討は行われていない。そこで、キャビティ型立体保護基を活用することにより RSeNHOH を安定に合成・単離するとともに、その反応性について検討した。

3. 一級アルキル置換スルフェン酸の合成・性質および反応性の解明

スルフェン酸は、システインと ROS との反応において生じる高反応性化学種である。これまでに多くの単離例が報告されているものの、システインの部分構造として生体反応の観点から重要と考えられる一級アルキル置換スルフェン酸の単離例は報告されていなかった。一方で、当研究室ではキャビティ型立体保護基が、一級アルキル置換含硫黄高反応性化学種の安定化に有用であることを示してきた。そこで、キャビティ型立体保護基を活用することで一級アルキル置換スルフェン酸の合成・単離し、構造解析を行うとともに、その反応性について検討した。