

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	巨大分子空孔を活用したシステイン由来高反応性化学種モデル系の開発と応用
Title(English)	
著者(和文)	佐野 司
Author(English)	tsukasa sano
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10405号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:後藤 敬,岩澤 伸治,江口 正,大森 建,工藤 史貴
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10405号, Conferred date:2017/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻:	化学	専攻	申請学位 (専攻分野):	博士 (理学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of
学生氏名:	佐野 司		指導教員 (主):	後藤 敬
Student's Name			Academic Advisor(main)	
			指導教員 (副):	
			Academic Advisor(sub)	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「巨大分子空孔を活用したシステイン由来高反応性化学種モデル系の開発と応用」と題し、第 1 章の序論と 2 章の本論および総括から構成されている。

第 1 章では、システイン由来の高反応性化学種の様々な生体反応における中間体としての重要性について概説し、それらの中間体の性質を解明する上での実験的な課題点について述べている。また、これまでに当研究室で得られているシステイン由来高反応性化学種に関する知見を示し、本研究の目的およびその意義について述べている。

第 2 章では、巨大分子空孔を活用したシステインスルフェン酸の合成、および反応について述べている。生体内におけるシステインスルフェン酸の生成機構として提唱されている、システインチオール
の直接酸化、およびシステインヨウ化スルフェニル
のアルカリ加水分解の 2 つの機構に着目し、システインスルフェン酸の合成検討を行った結果について述べている。また、システインスルフェン酸の構造を、X 線結晶構造解析、および種々の分析手段を用いて解析している。これにより、結晶状態でシステインスルフェン酸はスルホキシド型 (-S(O)H) ではなくスルフェナート型 (-SOH) の構造を有していることが明らかになり、溶液中では分子内水素結合の存在が示唆されている。さらに、得られたシステインスルフェン酸を用いて、生化学的に重要なチオールとの反応について検討している。その結果、生化学の分野で広く提唱されている仮説とは異なり、システインスルフェン酸とチオールの反応は中性条件下では非常に遅い反応であること、また、この反応はアミンの添加により著しく促進されることを明らかにしている。これらの結果は、本反応における塩基の役割を実証するとともに、適切な反応環境下でなければ本反応は進行しにくいことを示しており、生化学的観点からも重要な知見と言える。さらに、チオールとの反応により生成するジスルフィドは容易に還元することができ、システインチオールが再生することも明らかにしている。以上のようにシステインスルフェン酸が関与する種々のレドックス過程を、構造が明確なシステインスルフェン酸を用いることで初めて実験的に示すことに成功している。次に、システインスルフェン酸と、生化学の分野で用いられている捕捉剤との反応を種々の条件下で検討している。その結果、システインスルフェン酸の代表的捕捉剤であるジメドンとの反応は、生化学分野における定説と異なり、塩基存在下でなければ非常に遅いことを明らかにしている。この結果は、ジメドンを捕捉剤として活用する際、適切な反応環境下でなければシステインスルフェン酸が捕捉されない可能性を示唆する重要な知見である。また、他の捕捉剤との反応性についても実験的に検証している。

第 3 章では、重要な血管拡張薬である硝酸エステルの作用機序に関するモデル研究について述べている。硝酸エステルは、タンパク質中のシステインチオールとの反応により S-ニトロシステイン中間体を生成し、最終的に一酸化窒素へ変換されると提唱されているが、S-ニトロシステインの不安定性のために想定反応過程の化学的検証は従来困難であった。システインチオールと硝酸エステルの反応について種々の条件下で検討し、希硫酸添加条件下では、硝酸エステルの分解によりニトロソ化剤が生成し、一旦 S-ニトロシステインが生成した後、さらに酸化されて S-ニトロシステインを与えることを明らかにしている。一方、塩基性条件下での検討としては、システインチオールと水素化ナトリウムの反応により調製したナトリウムチオラートと硝酸エステルの反応を行い、主生成物としてジスルフィドが生成するという結果を得ている。この反応では、チオラートと硝酸エステルの反応により S-ニトロシステインが生成するものの、原料のチオラートと直ちに反応してジスルフィドを与えたと考察している。そこで、二量化抑制効果の高い有機モデル系を用いた検討を行うことで、チオラートと硝酸エステルの反応により S-ニトロチオールが生成することを実証している。生化学の分野では、硝酸エステルとシステインチオールの反応により S-ニトロシステイン中間体が生成することを前提として様々な反応機構が議論されており、従来仮説の域にとどまっていた S-ニトロシステインが関与する反応過程を実証したことは意義深い結果と言える。

以上本論文では、システイン由来高反応性化学種に関し、生体内での挙動を解釈する上で基盤となる化学的知見を明らかにしている。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻：	化学	専攻
Department of		
学生氏名：	佐野 司	
Student's Name		

申請学位 (専攻分野)：	博士	(理学)
Academic Degree Requested	Doctor of	
指導教員 (主)：	後藤 敬	
Academic Advisor(main)		
指導教員 (副)：		
Academic Advisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)
Thesis Summary (approx.300 English Words)

This paper is entitled “Development and Applications of an Cysteine-derived Highly Reactive Species Model by Taking Advantage of Large Molecular Vacancies”, consisting of a general introduction and two main topics.

Chapter 1 outlines the importance of cysteine-derived highly reactive species as intermediates in various biological reactions and describes experimental problems in elucidating the properties of these intermediates. In addition, the author indicates some findings on cysteine-derived highly reactive species previously obtained in his group in the past, and describes the purpose and significance of this study.

In chapter 2, syntheses and reactivities of a cysteine sulfenic acid bearing a large molecular cavity are described. Focusing on the two mechanisms of direct oxidation of a cysteine thiol and alkaline hydrolysis of a cysteine sulfenyl iodide, which has been proposed as a mechanism for producing cysteine sulfenic acids *in vivo*, synthesis and isolation of a stable cysteine sulfenic acid was achieved for the first time. The structure of the cysteine sulfenic acid was determined by X-ray crystallographic analysis and various analytical methods. Furthermore, the author experimentally demonstrated the redox processes involving cysteine sulfenic acids, including the biologically important reaction between cysteine sulfenic acids and thiols. This thesis reports the demonstration of this redox process for the first time with a structurally well-defined cysteine sulfenic acid. The reactions between the cysteine sulfenic acid and trapping reagents of the species employed in the biological studies were also investigated under various conditions.

In chapter 3, model studies on a mechanism of action of organic nitrates are described. It was clarified that an *S*-nitrothiol can be obtained by the reaction of a cysteine thiol with an organic nitrate under both acidic and basic conditions. These findings provide a clue for understanding the biotransformation of organic nitrates mediated by cysteine thiols.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).