

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)	要約
Type(English)	Outline

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

佐野 司 (指導教員 後藤 敬)

システイン残基のチオール部位は様々な生体反応において重要な役割を果たしている。しかし、その過程で生じる反応中間体の多くは、人工系では二量化などにより失活する高反応性化学種であるため、そのモデル研究は困難であった。これまでに当研究室では、独自に開発したキャビティ型立体保護基を活用することで、スルフェン酸など生体反応に関連する種々の含硫黄高反応性化学種を安定に合成し、その基本的性質を明らかにしてきた。一方、より生体内に近いモデル系を構築するためには、システインそのものから誘導された高反応性化学種を合成することが望ましいと考えられる。しかし、その場合、立体保護基と活性な硫黄官能基が空間的に離れざるを得ないため、従来の手法では安定化が困難であった。筆者は修士研究において、システイン由来高反応性化学種を速度論的に安定化できる分子レベルでの保護容器 (クレードル) として、巨大な分子空孔を有する分子キャビティを設計し、キャビティ内にシステインを導入した「クレードルドシステイン」を開発した。本博士研究では、「クレードルドシステイン」を活用することで、システイン由来の生体反応活性種の中で最も重要な化学種の一つでありながらこれまで合成例のなかったシステインスルフェン酸 (Cys-SOH) を中心に、様々な化学種のモデル研究を行った。

1. システインスルフェン酸の合成と反応性、および生体内レドックス過程に関するモデル研究

システインスルフェン酸 (Cys-SOH) はシステインチオール (Cys-SH) の酸化過程において生成する高反応性化学種であり、生体内ではレドックス制御や信号伝達において重要な役割を果たしている。しかし、非常に不安定な化学種であるため、その生成は捕捉実験等による間接的な情報をもとに確認されているに過ぎず、タンパク質 X 線結晶構造解析によりその存在が示されたものを除くと、構造が明確な Cys-SOH の合成例はない。その生体内での性質を理解するため、独自に開発した「クレードルドシステイン」を活用することでシステインスルフェン酸の標準物質となる化合物の合成検討を行った。合成した Cys-SOH は、各種スペクトルおよび X 線結晶構造解析により構造を決定した。次に、Cys-SOH が関わる生体内レドックス過程に関するモデル研究を行い、その各素反応過程を単離したシステインスルフェン酸を用いて実証することに初めて成功した。

2. 硝酸エステルの生体内変換過程に関する機構的研究

ニトログリセリンなどの硝酸エステル (RONO_2) は、狭心症の特効薬として 100 年以上前から広く用いられている。しかし、その作用機序は未だ解明されていない。有力な生体内変換機構として、タンパク質中のシステインチオールにより RONO_2 が代謝され、鍵中間体として *S*-ニトロシステイン (Cys-SNO₂) を経由し、最終的に冠血管拡張作用を示す一酸化窒素 (NO) に変換される機構が提唱され

ている。しかし、Cys-SNO₂は不安定なためその合成例はなく、モデル研究は困難であった。一方、筆者は修士過程においてクレードルドシステインを活用することで、2つの素反応過程（チオールは S-ニトロ化、およびニトロソ転移反応による S-ニトロソチオールの生成）の実証に成功している。しかし、本反応で鍵となるニトロソ転移反応の機構は未解明であった。そこで、ニトロソ転移の機構を解明するため、単離した S-ニトロシステインを用いて詳細な検討を行った。