

氏名（本籍）	勝見 次郎（大阪府）		
学位の種類	博士（薬科学）		
学位授与番号	乙第 2 号		
学位授与日付	平成 24 年 3 月 25 日		
専攻	創薬科学専攻		
学位論文題目	生理活性キノンの水素結合やプロトン移動と共役した電子移動反応に関する研究 (Electron-transfer reaction of bioactive quinones coupled with the hydrogen-bond formation and the proton transfe)		
学位論文審査委員	(主査) 教授 田中 稔 幸 (副査) 教授 丹羽 雅 之 (副査) 教授 宇野 文 二		

論文内容の要旨.

生命を構成する生体分子の構造と機能に関する物理化学的特性は、生命現象の理解に重要であるのみならず、創薬の基盤技術として期待される。例えば、生理活性キノンは生体内の電子移動反応に重要な役割を演じ、その酸化還元系が様々な生理機能を示すことはよく知られている。最近、生理活性キノンの電子移動には、水素結合を利用した分子認識を介するプロトン移動と共役した効率的電荷分離が重要であることが知られるようになった。しかし、その詳細は知られておらず物理化学的基礎研究が待たれるところである。本研究では、水素結合やプロトン移動による生理活性キノンの電子移動の制御と機能付与について、電気化学的測定とその理論的解釈によって定量的に解析した。また、生理活性キノンの自己組織化単分子膜（SAM）を電極基材とした水素結合仲介型電子移動モデル系を構築し、生理活性キノンに対する水素結合による分子認識能とそれに共役する電子移動反応メカニズムを明らかにした。

実験系は、生理活性キノンのモデル化合物として平面对称性の優れたアントラキノン（AQ）を用い、サイクリックボルタンメトリー法によって、アルコール、置換フェノール、カルボン酸などの水素供与体共存下におけるAQの電子移動反応メカニズムを明らかにした。また、電極上にAQをSAMとして固定化したAQ-SAM電極を調製し、キノンが仲介する水素結合と共役する電子移動反応モデルを構築して反応解析を行った。サイクリックボルタンメトリー法の理論的理解には、デジタルシミュレーションを用い、電子移動反応の解析は量子化学計算結果に基づいて行った。以下に結果の要約を示した。

AQのサイクリックボルタモグラムは、第1波がアニオンラジカル、第2波がダイアニオン生成に対応する2段階1電子移動反応を示す可逆な酸化還元波を与えた。そこで、種々の水素供与体共存下におけるAQの特徴的なサイクリックボルタモグラムをAQ自身のサイクリックボルタモグラムと比較し、その酸化還元メカニズムを解析したところ、次の3つに分類された。タイプIは、メタノールのような水素供与性能が低い物質が共存する場合で、水素供与体濃度の増加とともに第1波も第2波も可逆性を保持したまま正側にシフトする場合である。タイプIIは、4-メトキシフェノールなどように中程度の水素供与性能を持つ場合で、水素供与体の濃度の増加とともに第2波の消失と第1波に1段階2電子波が観測される場合である。また、タイプIIIは水素供与体からAQへプロトン

移動を伴う場合で、安息香酸などが共存する場合に観測され、水素供与体の濃度増加に伴い、第2波目の消失と第1波目が不可逆的な1段階2電子波となる特徴を示す場合である。以上のように、共存する水素供与体の酸性度によってキノンの還元メカニズムが異なるのは、水素結合およびプロトン移動が共役した電荷分離によって還元電位及び電子移動が制御されているためであることが明らかになった。

次に、電子移動場を一様性が保たれたバルクの系から、電極表面にキノンを固定化した修飾電極を用い空間的な一様性が破られた系に展開することにより、より積極的な意味で水素結合の電子移動反応における意義を明らかにした。調製したAQ修飾電極はバルクの系と同様にアニオンラジカル生成に対応する可逆な1電子酸化還元波を与えた。電子吸引性の置換基を有するフェノール類を基質として共存させると、この可逆波は基質への効率的電子移動に起因すると考えられる多電子移動を示す不可逆波となった。この電流増幅は、p-置換基の電子吸引性の強さ（フェノールの水素供与性）と良い相関を示し、水素結合の強さに依存することが明らかとなった。一方、対応する置換基を持つアニソール類を基質に用いた場合には、このような応答は得られずキノンの還元波はまったく影響されなかった。また、薄層セルを用いた電解スペクトル測定により、p-ニトロフェノール（NP）が存在するとき、電極上のAQ還元体からNPへの電子移動によって生成するNPアニオンラジカルのスペクトルが得られ、水素結合が効率的に電子移動に関与していることが明らかとなった。さらに量子化学計算結果に基づき、この分子間の電子移動は、水素結合による安定化に起因する還元電位のシフトとAQアニオンラジカルに対する水素結合の組み替えによる安定化によってエネルギー収支が行われ、基質分子のプロトン供与性能の違いによって電子移動反応が制御されていることが明らかとなった。以上から、見かけ上アップヒルと思われる電子移動が水素結合を介してプロトン移動と共役して起こり、生理活性キノンの電子移動が水素結合によって制御されていることが明らかとなった。

以上の研究結果は、キノンを共存分子間の水素結合が電荷分離状態に著しく影響し、共存分子固有の電子移動メカニズムを与えることを示した。また、分子環境下の水素結合が生体キノンの生理活性機能を制御し、生物現象が示す様々な機能を付与していることが考察された。このことは、電子移動反応における基質特異性が分子間の化学的親和性のみならず、積極的に電位制御を行っていることを示しており、水素結合やプロトン移動と共役する生体内電子移動系の理解に基礎的知見を与えるものと考えられる。

論文審査結果の要旨

キノンは生体内の電子移動反応の中心的役割を成し、生理活性キノンの電子移動反応を解明することは生命現象の理解に重要であるのみならず、創薬の基盤技術としても期待される。最近、生理活性キノンの電子移動には、水素結合やプロトン移動と共役した効率的電荷分離が重要であることが知られるようになったが、その詳細は知られておらず、物理化学的基礎研究が待たれる。申請者は、各種の水素供与体が共存したときのアントラキノンのサイクリックボルタモグラム（以下、CV）を3つのタイプに分類し、測定されたCVを理論式によりシミュレーションすることによって、それぞれの特徴的な電子移動メカニズムを定量的に解析した。特に、2つのタイプはこれまでに知られておらず、水素結合やプロトン移動に共役する電子移動反応の研究ツールとしてCV法が有用であることが

示された。また、生理活性キノンの自己組織化単分子膜 (SAM) を電極基材とした水素結合仲介型電子移動モデル系を構築した。そして、生理活性キノンの水素結合による分子認識能とそれに共役する電子移動反応メカニズムを明らかにし、電子移動反応における基質特異性が分子間の化学的親和性のみならず、積極的に電位制御を行っていることを示した。

以上の研究成果は、生理活性キノン類の電子移動反応における水素結合やプロトン移動の役割を明らかにしたもので、反応解析法としての分析化学領域の多くの知見や新規の物理化学的解析結果を得ており、生理活性キノンの生体内電子移動系の理解に基礎的知見を与えるものと考えられる。従って、審査の結果、この論文を博士 (薬科学) の学位論文に値するものと判定した。

最終試験結果の要旨

この論文の主要部分は、審査付き論文として公表済みの 1 編の論文である。この論文が学位論文として完成された内容を有することを確認した。

公聴会において、学位論文の内容を中心として、またこれに関する事項に関して諮問を行った。論文申請者から、十分な内容を持った回答が得られたので、最終試験にも合格したと判定した。

論文リスト

Jiro Katsumi, Tatsushi Nakayama, Yukihiro Esaka, and Bunji Uno, *Anal. Sci.*, **28** (3), (2012), in press.

(2012.03.10発行予定) 【Impact Factor: 1.465】

Mechanistic Study on the Electron-transfer Reaction of 9,10-Anthraquinone in the Presence of Hydrogen-bond and Proton Donating Additives.