

氏名	吉田裕光 よしだひろみつ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第191号
学位授与の日付	昭和55年9月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	グアニジニウム塩とアルキルアンモニウム塩の水溶液中における相互作用に関する物理化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 中垣正幸 教授 大崎健次 教授 岡田壽太郎

論文内容の要旨

グアニジニウムイオン (Gu^+) はその形や大きさが尿素分子に類似しており、タンパクに対して変性作用を有する。タンパクが水溶液中で native な conformation を保持するためには、疎水結合とよばれる疎水性相互作用が重要な役割を演じていると考えられており、疎水性相互作用は、疎水性水和、すなわち疎水基表面に籠状の水和構造が形成されることに起因すると考えられている。

アルキルアンモニウム塩はアルキル基の種類によって疎水性が異なり、また炭化水素とは異なり水に対する溶解度も高い。テトラアルキルアンモニウム塩 (R_4NX) のうちテトラブチルアンモニウム塩 (Bu_4NX) は籠状水和物 (clathrate hydrate) の結晶をつくることが知られている。又、長鎖アルキル基をもつアルキルトリメチルアンモニウム塩は、カチオン界面活性剤であり、その水溶液中でのミセル形成は疎水性相互作用の典型と考えられる。従って、これらアルキルアンモニウム塩とグアニジニウム塩 (GuX) との水溶液中における相互作用を研究することによって、疎水性水和および疎水性相互作用に対する GuX の効果を明らかにすることができる。

本研究では、この相互作用を検討するに先だって、まず、種々の対イオンをもつ GuX 水溶液の性質を主として熱力学的方法により検討した。対イオンが親水性アニオンである場合には対イオンの水構造破壊性が強いほど、また対イオンが疎水性アニオンである場合には対イオンの疎水性が強いほど、 GuX の活量係数の値は低下し、見かけのモル体積の値は Debye-Hückel 極限則から予想される値よりも大となった。これらの結果に、水和殻の重なる効果を考慮したイオン間相互作用のモデルを適用して、 Gu^+ は水構造破壊イオンであることを結論した。また対イオンが疎水性アニオンである場合には対イオンの疎水性が強いほどアルカリ金属塩の活量係数の値が増大する事実と比較して、 Gu^+ はアルカリ金属イオンとは異なる水和構造および水構造破壊性を有することが示唆された。

次に、疎水性水和に対する Gu^+ の影響について検討する為に、まず共通イオンをもつ GuX と R_4NX を水溶液中で混合し、それら両塩の活量係数、 R_4NX を水から GuX 水溶液へ移すときの自由エネルギー

変化および混合の過剰自由エネルギー変化を求めた結果、両塩は相互塩溶し、 Gu^+ と R_4N^+ のイオン間に強い相互作用が存在することがわかった。またこの相互作用のために生ずる混合の過剰体積は無機塩の混合系と比べて大きい、 GuX の部分モル体積はほとんど変化しなかったので、主として R_4N^+ の水和の変化であることがわかった。

さらに、この混合水溶液を濃縮すると、アルキル基がエチル以上の場合には、ある組成範囲で結晶性の複合体が形成されることがわかった。臭化テトラブチルアンモニウム (Bu_4NBr) の場合、この結晶の構造は、この塩が低温で析出する clathrate hydrate とは異なり、 Gu^+ 、 Br^- 、水分子が水素結合による sheet をつくり、これと Bu_4N^+ の sheet とが交互に積み重なった構造となっていることがわかった。

これらの結果から、水溶液中での相互塩溶および体積増加は、 Gu^+ により水構造が破壊される為に R_4N^+ の疎水性水和が減少することによるのか、更に一步進んで可溶性複合体が形成されるかのどちらかであると考えられた。そこで、混合水溶液の NMR を測定したところ、 Gu^+ の窒素の四極子緩和が R_4NX の存在で変化する為に Gu^+ の NH シグナルが sharpening する事がわかった。スピン格子緩和時間より得られた回転の相関時間と水溶液の絶対粘度より回転体の半径を求めると、可溶性複合体は形成されていないことが明らかにされた。従って、相互塩溶および体積増加は R_4N^+ の疎水性水和が Gu^+ によって減少する為に生ずると結論した。

最後に、表面張力測定によって、 n -アルキルトリメチルアンモニウム塩のミセル形成に対する GuX の影響を検討した。その結果、 GuX 濃度が増大すると臨界ミセル濃度は極小値をもち、 GuX がさらに高濃度になるとミセルは形成されにくくなることがわかった。表面張力およびミセル形成に対する GuX の影響は活性剤のイオン残基および疎水基に対する寄与からなると考え、それぞれ Debye-Hückel の理論式および Setschenow 式を使って、活性剤の活量係数を求める式を得た。この式を用いて得られた活性剤の活量と表面張力との関係は、 GuX の濃度にかかわらず1つの曲線上に載り、またミセルは活性剤の活量がある一定値に達した時に形成されることがわかった。

この様に、本研究においては、まず GuX 水溶液の性質を研究し、 Gu^+ が水の構造を破壊することを示した。次いで、疎水性物質である R_4NX との混合系では、混合により R_4NX の活量係数は減少（塩溶）、部分モル体積は増大すること、高濃度では結晶性複合体を形成すること、混合水溶液の NMR から可溶性複合体は形成されないこと、さらにカチオン界面活性剤の臨界ミセル濃度は増大することを明らかにし、

これらの現象は Gu^+ が疎水性水和を減少させることに起因し、従って、 GuX 水溶液中では疎水性相互作用が弱まることを結論した。

論文審査の結果の要旨

本論文はタンパク変性剤であるグアニジニウム塩が疎水結合に及ぼす影響を、アルキルアンモニウム塩をモデル物質として研究したものである。

著者はまずグアニジニウム塩を含む水溶液に関する物理化学的研究を行ない、グアニジニウムイオンはテトラアルキルアンモニウム塩に対しては塩溶作用を示し、長鎖アルキルトリメチルアンモニウム塩に対しては臨界ミセル濃度を上昇させることなどから、グアニジニウムイオンは水の構造を破壊する Structure

Breaker であり、疎水性水和を減少させ疎水性相互作用を弱めることを明らかにした。さらに、グアニジニウム塩はテトラアルキルアンモニウム塩と複塩を形成することを見出し、その結晶構造なども明らかにした。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり、特に疎水性相互作用の研究の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。