

氏名	もり 森	まゆ 繭	こ 子
学位(専攻分野)	博士(工学)		
学位記番号	工博第2054号		
学位授与の日付	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
研究科・専攻	工学研究科物質エネルギー化学専攻		
学位論文題目	Radiation Chemical Studies on Redox Inversion and Radical-Ion Interconversion of Pyrimidine Radicals in Anoxic Aqueous Solution (無酸素水溶液中におけるピリミジンラジカルのレドックス反転とラジカル-イオン転換に関する放射線化学的研究)		
論文調査委員	(主査) 教授 西本清一 教授 竹内賢一 教授 森島 績		

論文内容の要旨

本論文は、無酸素水溶液の放射線分解によって発生させた各種ピリミジンラジカルの構造と一電子酸化還元反応性の関係、およびラジカルとラジカルカチオン間の転換反応機構を明らかにし、新しい放射線還元活性化抗腫瘍性プロドラッグの開発に応用した結果をまとめたものであり、序章、本文6章、および結論から成っている。

序章では、放射線や光の作用によって発生するDNA塩基ラジカルの構造とDNA損傷反応機構、および5-フルオウラシルの抗腫瘍性発現機構に関する研究の歴史的背景を説明し、本論文の研究目的を示すとともに各章の概要をまとめている。

第1章では、パルスラジオリンスを併用した酸化還元滴定法により、各種5-置換ウラシル誘導体とOHラジカルの反応で生成するラジカル中間体の一電子酸化還元反応性を詳細に調べ、C(5)位へのOHラジカル付加に続く5-置換基脱離を経て生じるアリル型ラジカルはレドックス-アンビバレントラジカルであり、共鳴構造に応じて還元反応性炭素ラジカルと酸化反応性酸素ラジカルの両価性を示すことを初めて実証している。また、主生成物のイソバルビツール酸とイソジアルル酸を定量し、上記の炭素ラジカルおよび酸素ラジカルの反応性との関係を反応機構論の立場から明らかにしている。

第2章では、水溶液中における6-アルコキシ-5-プロモ-5,6-ジヒドロチミン誘導体の放射線還元分解または光分解により、C(5)ラジカル中間体からアルコキシドイオン脱離を経てチミンラジカルカチオンを発生させる新しい反応経路を確立している。また、生成物分析とナノ秒レーザーフラッシュフォトリシスを併用して、チミンラジカルカチオンのN(1)位またはN(3)位のプロトン解離を伴う窒素ラジカルへの転換とN-C結合二量体生成の反応機構を明らかにし、速度論的に考察している。

第3章では、チミンまたは各種5-ハロウラシル水溶液の定電流電解酸化により、N(1)-C(5')結合ピリミジン二量体水和物が高収率で生成することを見だし、ピリミジンラジカルカチオンの発生とN(1)位のプロトン脱離を経て生じるアリル型ピリミジンラジカルの頭-尾結合過程を含む二量化反応機構を提案している。また、2種類の5-置換ウラシルを含む水溶液の定電流電解酸化を試み、ホモならびにヘテロなN(1)-C(5')結合ピリミジン二量体水和物の合成法を確立している。

第4章では、定電流電解酸化で合成したN(1)-C(5')結合ピリミジン二量体水和物の無酸素水溶液中での放射線分解により、対応する5-置換ウラシルが効率よく再生することを見だししている。また、放射線の定常照射による5-置換ウラシル遊離活性に及ぼす芳香族アミン類の添加効果、およびパルスラジオリンスによる中間体の動的挙動を調べ、N(1)-C(5')結合ピリミジン二量体水和物の立体構造とラジカルアニオン中間体の安定性の関係、および5-置換ウラシル遊離反応機構を考察している。

第5章では、N(1)-C(5')結合ピリミジン二量体水和物の構造特性を参照し、各種の2-オキソシクロアルキル基をN(1)位に導入した6-フルオウラシル誘導体を合成している。また、放射線還元による5-フルオウラシル遊離活性を

定量し、放射線還元活性化抗腫瘍性プロドラッグの構造—活性相関について考察している。さらに、X線結晶構造解析および分子軌道計算の結果に基づき、5-フルオロウラシル遊離活性はラジカルアニオン中間体における $C(2')=O \pi^*$ 軌道と $C(1')-N(1) \sigma^*$ 軌道の重なり度合いによって決まることを明らかにしている。

第6章では、第5章で合成した5-フルオロ-1-(2'-オキソプロピル)ウラシルは、低酸素条件下の放射線照射により SCCVII 腫瘍細胞に対して細胞毒性を発現するが、空気共存下ではほとんど毒性を示さないことを明らかにしている。また、マウスの大腿部に移植した SCCVII 固形腫瘍に対しても放射線照射と併用した場合にのみ抗腫瘍効果が得られることを確認し、放射線還元活性化プロドラッグ性能を評価している。

結論では、本論文で得られた成果を要約している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、無酸素水溶液の放射線分解によって発生させた各種ピリミジンラジカルの構造と一電子酸化還元反応性の関係、およびラジカルとラジカルカチオン間の転換反応機構について研究した結果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. パルスラジオリシスを併用した酸化還元滴定法により、各種5-置換ウラシル誘導体と OH ラジカルの反応で生成するラジカル中間体の一電子酸化還元反応性を詳細に調べ、 $C(5)$ 位への OH ラジカル付加に続く5-置換基脱離を経て生じるアリル型ラジカルはレドックス—アンビバレントラジカルであり、共鳴構造に応じて還元反応性炭素ラジカルと酸化反応性酸素ラジカルの両価性を示すことを初めて実証し、それぞれの反応性と生成物の関係を反応機構論の立場から明らかにした。

2. 水溶液中における6-アルコキシ-5-プロモ-5,6-ジヒドロチミン誘導体の放射線還元分解または光分解により、 $C(5)$ ラジカル中間体からアルコキシドイオン脱離を経てチミンラジカルカチオンを発生させる新しい反応経路を確立し、チミンラジカルカチオンの $N(1)$ 位または $N(3)$ 位のプロトン解離を伴う窒素ラジカルへの転換と $N-C$ 結合二量体生成の反応機構を生成物分析とナノ秒レーザーフラッシュフォトリシスを併用して明らかにした。

3. 5-置換ウラシル誘導体の一電子酸化による $N(1)-C(5')$ 結合二量体水和物の生成とそれらの一電子還元による単量体再生の反応機構をパルスラジオリシスおよび電気化学的手法を用いて明らかにした。また、その知見に基づき、5-フルオロウラシル遊離機能を有する放射線還元活性化抗腫瘍性プロドラッグの開発に成功し、それらの構造と5-フルオロウラシル遊離活性、ならびに腫瘍細胞およびマウス固形腫瘍に対する放射線増感活性との相関について考察した。

以上、本論文は、放射線の間接作用によって発生する各種ピリミジンラジカルのレドックス反転、ならびにラジカルとラジカルカチオン間の転換反応機構を明らかにし、新しい放射線還元活性化抗腫瘍性プロドラッグの開発に応用したもので、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成13年2月19日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。