

氏 名	飯 塚 久 雄 いいづか ひさお
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 157 号
学位授与の日付	昭 和 52 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 薬 学 専 攻
学位論文題目	医薬関連物質の分子構造のX線回折的研究

論文調査委員 (主査) 教授 大崎健次 教授 高木博司 教授 中垣正幸

論 文 内 容 の 要 旨

薬学の分野で興味をもたれた数種の天然および合成有機化合物にX線結晶解析法を適用し、その分子的構造を決定した。またその結果に基づいて、構造論的立場から種々の検討を行ない有益な知見を得た。

一方、近年医薬品の受容体との関連で高い関心を集めている生体膜の構造の研究に対しても種々の方法論的ないし技術的な工夫・改良を加える事により、有益な成果が得られる見込みがある事を示した。

以下、これらの各々につき、章を分けて記述する。

第1章 フィルム法による微弱なX線回折強度の測定

写真法でX線回折強度の測定がなされる場合、濃度が淡く細い線の時、あるいは帯状の散漫散乱の強度を読む時、従来の方法ではなかなかその検出が難かしかった。更に高感度のX線フィルムでは、銀粒子の粒状性が粗くノイズが高くなり、その陰にピークがかくれてしまう事が多かった。

今回その難点を解決する為に新たな方法を考案した。更に濃度の低い所では知られていなかった濃度とエネルギーとの関係を表わす特性曲線を求めた。

第2章 神経ミエリンの凍結状態での構造

神経ミエリンは凍結により構造変化を生じこれを融解しても元とは違った構造となる。凍結状態は格子定数の変化がない為、膨潤法による位相決定ができない。ここではステップ関数近似を用い位相決定を行ない、パタソン重ね合せ法の結果と比較した。その結果は8次の反射の位相決定が極めて難しい事が明らかになった。この結果は Worthington らと Casper らが新鮮状態の神経ミエリンの11次の反射に異なる位相を与えているのと同じ問題がある事が示された。しかしながら、しぼられた2種の構造はいずれも、蛋白質移動により生じた2相分離の結果を示した。

第3章 重原子法において重原子の寄与が小さい場合の取扱い

重原子法で重原子の寄与が小さい場合、重原子の座標を決めるには同型置換法を適用するのが有用である。その場合、二組のデータにおける強度のわずかな違いを問題とする為、それらの相対スケールの

決定が重要となるが、Wilson 法から求めた値では誤差が大きすぎうまくいかない場合がある。これを解決するために、相対スケールを求める新たな方法を開発し良好な結果を得た。

また、位相角に対する重原子の寄与が十分でないため軽原子の位置の決定に困難を生ずる場合が多いが、種々の方法について検討した結果重みをつけたフーリエ合成法が有効であることを明らかにした。

第4章 Stemonamine Hydrochloride Dihydrate の解析

Stemonamine は不斉炭素原子を2つもつ分子で、結晶は1組の対掌体から構成されていることをX線結晶解析で明らかにした。この結果は、そのジアステレオマーが必ず存在しなければならない事を予想させた。実際これが抽出され、スペクトルデータでその構造が確認された。

第5章 p-Bromobenzoylcrepital の解析

crepital は魚毒 huratoxin の毒作用を発現する基幹部と考えられる。得られた構造はオルトエステルを含む特異的な構造で、その結晶内の配置を検討し、そのリセプターの作用部のモデルを推定した。また別の種の植物から抽出された daphnetoxin にも全く同じ骨格が含まれる事が明らかとなり、この種の間に密接な関係がある事が明らかとなった。

第6章 1, 2-cyclohexanedione の photoproduct の解析

X線結晶解析ではじめに得られた近似構造では、水素結合の様式ははっきりせず、スペクトルデータの結果を十分には説明できなかった。更に精密化を進めた結果、結晶構造について新たな知見が得られた。その結果、分子内に2回軸をもつ分子が、溶液中で分子間の水素結合のため、等価でないスペクトルを与える事を明らかにした。

第7章 Higenamine Hydrobromide の解析

higenamine と coclaurine はその分子構造において、遊離の水酸基かメトキシ基かの違いしかないが、アドレナリン β 興奮作用において、前者は高い活性を示し、後者は活性を示さない。これが両者のコンフォメーション、あるいは結晶構造において、どの様に反映されているかを調べた。その結果、コンフォメーションには差はなく、結晶構造、特に水素結合に大きく違いがあらわれている事がわかった。この結果から β 受容体のモデルを推測した。

論文審査の結果の要旨

X線回折法による分子構造の研究は、方法論の発展や測定装置の発達、電子計算機の普及、などの結果、今日では良好な結晶さえ得られれば多くの場合ルーチンの取扱が可能となりつつある。

しかし、生体膜や繊維性高分子などのように、試料が規則的構造をもたないものでは、結晶の場合に準じた取扱が出来にくく、困難がある。この分野の研究はまだ緒についたばかりであるが、いずれにせよ、単結晶の場合よりもはるかに微弱な散乱X線を高い精度で測定しなければならないことは明らかである。その外、位相決定の方法にしても、単結晶の場合に開拓せられた種々の方法をもとに、新たな工夫をおこなう必要があると考えられる。

本論文の著者は、先ず微弱なX線の強度測定に関する基礎的研究をおこない、従来は測定が非常に困難であった弱いX線を定量的に測定する方法を提示した。また、生体膜ミエリンの凍結状態の構造にお

ける位相の決定方法について検討し、有益な知見をえた。

一方、単結晶による構造解析の分野でも、本学内外における研究に協力し、位相決定における種々の困難を解決するための工夫をおこなった。また、これらの研究の結果得られた分子および結晶の構造について、さらに構造化学的見地からの検討をおこない、ある場合には未知の立体異性体の存在を予言し、ある場合には結晶構造と溶液スペクトルとの見掛上の不一致に正しい解釈を与え、またある場合にはその物質の活性発現に関連して有益な知見をみちびいた。

以上の研究は、X線回折法によって得られた分子構造をもとに、薬学領域における構造化学的研究に有益な知見を加えたばかりでなく、生体膜などの非晶性物質の構造論的研究のための有力な研究手段を提出したものであって、今後のこの方面の研究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。