

氏 名	櫻 井 弘 さくら い ひろむ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 79 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 5 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	システアミン関連化合物の錯生成反応と放射線防護作用との関連性に関する基礎的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 田 中 久 教 授 宇 野 豊 三 教 授 山 科 郁 男

論 文 内 容 の 要 旨

近年、放射線の利用分野は、拡大し、それに伴って種々の放射線防護法——物理的防護法と化学的防護法——が考案されてきているが、低線量で透過率の高い放射線に対しては、化学的防護（薬剤による生体の放射線感受性の低下）が、有望視されている。放射線化学防護剤（以下防護剤と省略）として効力をもつ物質は、かなり見い出されているにもかかわらず、その作用機作、構造と作用との関係は、解明されておらず、種々の説が提唱され、説明が試みられている段階である。従来知られている防護剤は、ほとんど金属キレート生成能を有し、近年、生体内の金属イオンの役割が、徐々に明らかにされるにしたがい、防護作用と錯生成能との密接な関連性が示唆されるようになった。そこで、錯生成能と防護作用との関連性を追究することは、有意義なことと考え、そのためにまず、防護剤として可能性のある化合物についての錯体化学的基礎研究を、防護作用との関連性を考慮しつつ、行なうことを計画した。従来より知られている防護剤の中で代表的なシステアミンおよびシステインなど数種のアミノチオール類と、防護作用と深い関係があると考えられる銅イオンとの反応を詳細に調べ、ついで、最近、セレン化合物の中に、強い防護作用をもつ化合物が見い出されたことから、セレンシステアミンを取り上げ、その錯体化学的検討を行なった。以下に、得られた主な知見を列挙する。

(1) システアミンと Cu (II) との反応により、酸化還元反応と錯生成反応との結果、ある条件下で、赤紫色 Cu (I, II) 混合原子価錯体、黄白色 Cu (I) 錯体、および、赤紫色 Cu (I, II) 混合原子価酸素錯体の3種類が生成することを見い出し、これらの構造、生成機構を推定した。

(2) システインおよび数種のアミノチオール類についても検討し、その結果、(1)の混合原子価銅錯体生成の有無、生成条件、安定性などと、アミノチオール類の構造との間に、相関関係があることがわかった。

(3) Cu (II) は、ある条件下で、システアミンとシステイン、グルタチオンあるいは、アルブミンとの混合ジスルフィド生成反応に対して、著しい触媒効果を示すことを見い出し、この反応過程に、混合原

子価銅混合配位子錯体が、中間体として存在することを、推定した。

(4) セレノシステアミンを、3種類の方法で合成し、また数種の関連化合物を合成し、これらの酸解離定数を pH 滴定を用いて測定し、セレノシステアミンでは、システアミンにおけるよりも、双性イオン型の寄与が、はるかに大きいという特徴的な点を、見出した。

(5) セレノシステアミンは、金属イオンと反応して、システアミンの場合とは異なって、カチオン型錯体、 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeMSeCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ を生成し易いことを見出し、この構造にもとづく種々の金属錯体の安定度定数を測定した。

(6) セレノシステアミンは、二三の金属イオンと、(5)のカチオン型錯体、さらに配位子対金属の比が、2対1のキレートおよび、4対3の多核錯体の3種類の金属錯体を生成することがわかった。

(7) セレノシステアミンは、極めて酸化され易いが、その酸化体であるセレノシスタミンは、種々の SH 化合物の存在下に容易に還元され、セレノシステアミンとなり、双性イオンとして存在することがわかった。

以上の結果、従来知られていなかったシステアミン関連化合物の錯生成反応が明らかにされ、それらの知見にもとづいて考察した結果、システアミンの錯生成能と防護作用との間に、次のような点で、深い関連性が考えられる。すなわち、アミノチオール類において、その Cu (I, II) 混合原子価錯体の生成能と防護効果との間に、ある相関関係が認められる。また、混合ジスルフィド生成に、銅イオンの顕著な触媒作用がみられ、かつ、中間体として、特徴的な錯体が推定されたことより、現在、防護作用の機構の説明に最も有力と考えられている混合ジスルフィド説に対する錯生成反応の関与を指摘することができる。さらに、セレノシステアミンは、その性質から考え、防護剤として、あるいは、防護機構の解明に役立つ化合物として、興味ある性質を有することが示唆される。

防護作用の機構の解明は、極めて大きな課題で、もとより広範囲な研究を必要とするが、本研究の結果は、錯体化学的観点からのアプローチに、ひとつの資料を提供することになると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は従来種々の説が提唱されながら解明されていなかった放射線化学防護剤の作用機序を錯体化学的な立場から考察するための基礎的研究である。放射線化学防護剤としてよく知られているシステアミンおよびその関連化合物の防護効果とその錯生成能と密接に関連していることに着目し、まずシステアミンおよび関連化合物の錯生成反応を、生体内における酸化還元反応に重要な役割を果している銅との反応を中心に詳しく検討した。その結果ある条件下で還元的錯生成反応がおり混合原子価錯体が生成することを見出し、かつ他のメルカプト基を有する化合物との比較から放射線防護作用を有する化合物においてはその生成反応に特徴的な点があることを明らかにした。つぎに生体内反応のモデル系として異種のメルカプト化合物からの混合ジスルフィドの生成への銅の効果を調べ、ある条件下で銅が著しい触媒作用を示すことを見出し、その反応過程に混合原子価混合配位子錯体の存在を推定した。この知見にもとづき従来放射線防護剤の作用機構の説明に有力とされてきた混合ジスルフィド生成説と錯生成反応との関連性を基礎的なレベルで明らかにした。さらに新しい防護剤としての可能性を考察するためセレノシステアミ

ンをとりあげ、その酸解離、各種金属との錯生成反応を調べイオウとセレンの配位原子としての類似点、相違点についての知見を得て、セレノシステアミンはその性質から防護剤として興味ある化合物であることを示した。

本論文は、放射線の利用の増大に伴ない重要視されている放射線化学防護剤の作用機序の研究に対してひとつの興味ある資料を提供したものと考えられ、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。