

氏 名	山 本 博 之 やま もと ひろ ゆき
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 681 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 23 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	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学位論文題目	NAD(P)H モデル化合物による還元, 反応機構と金属イオンの役割に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 岡 信三郎	教 授 加 治 有 恒	教 授 丸 山 和 博
--------	--------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

NADH および NADPH は脱水素酵素の補酵素であり, 生体内で多くの酸化還元反応を立体特異的にを行っている。しかし酵素上の反応で水素がどのように移動するのか, アルコール脱水素酵素の活性中心に存在する亜鉛イオンはいかなる役割りを果たしているのかなど反応機構に関してはまだ何ら明らかにされていない。そこで申請者はモデル化合物による酸化還元系を組み立て, そのモデル反応の機構を明らかにし, そこでの金属イオンの役割りを検討するべく研究を行った。その結果次のような新しい知見を得ている。

1. 金属イオンはジヒドロピリジン化合物と錯体を作ることによって反応の引き金を引いている。基質と金属イオンとの錯体が形成されると, これはむしろ反応を阻害する方向に働く。
2. 反応速度, 同位体効果, esr スペクトルなどの実験結果を総合的に考え合わせると, 反応の第一段階はジヒドロピリジン化合物から基質への一電子移動である。金属イオンはジヒドロピリジン化合物から電子を引き出すことによって, この一電子移動段階を触媒している。
3. 一電子移動過程で生成したジヒドロピリジン化合物と基質の間のラジカルイオン対が何らかの理由で(主として基質が強い電子吸引性置換基を有し, そのラジカルアニオンが極度に安定化を受けることによる)原系より安定化される場合, 金属イオンはこの系をさらに安定化させる方向に作用するため, 次の反応に対して大きな活性化エネルギーを必要とするようになる。結果として, この種の系に対して金属イオンは促進ではなく, 阻害剤として作用する。
4. 金属イオンによる促進作用と阻害作用は独立したものではなく, 基質の性質によって変化する連続現象である。

以上に述べた知見は申請者が初めて実験的に証明したものであり, この種の酸化還元反応に対する従来の定説を大きく打ち破ったものである。また参考論文は3篇あり, いずれも NAD(P)H のモデル化合物における反応様式の検討と立体化学の研究に関するものである。

論文審査の結果の要旨

酵素反応はその構造や環境の複雑性から詳細な解析を行い、具体的な知見を得ることは極めて困難である。そこで複雑な系を単純なモデル系に変換し、そこで得られた知識を再び、複雑な系へ還元しようとする試みが近年多く見られる。申請者の行った研究もその一環をなすものである。NADH あるいは NADPH による基質の還元は過去30年間近くの間ジヒドロピリジン環から基質へヒドライドイオンが移動する一段階機構で進行すると信じられてきた。申請者は一段階機構による反応であれば、移動する水素を重水素で置換した場合、その速度論的同位体効果の値と、生成物中に含まれる軽水素と重水素との割合が完全に一致すべきであるが、反応の中間に何らかの化合物が生成する多段階機構であれば、これら両者の値は必ずしも一致する必要がないことに着目し、実験を行った結果、この反応は一段階過程ではあり得ないことを証明することに成功した。次に中間に生成する化合物の性質について速度論的、スペクトル的手法を用いた検討を重ねた結果、それがジヒドロピリジンのラジカルカチオンと基質のラジカルアニオンより成るラジカルイオン対であることを見出した。かくして、反応の第一段階は一電子移動過程であることを明らかにすることができた。これは従来の通説を覆す知見の第一である。次に金属イオンの役割りについて、金属イオン共存下での反応は速度論、同位体効果の面では一段階機構の様相を呈すること、金属イオンの存在は中間体であるラジカルイオン対の生成を促進すること、容易にラジカルイオン対を生成し得る基質に対してはむしろ阻害作用を持つことなどを根拠に、一電子移動過程を触媒するものであることを明らかにした。しかも金属イオンはジヒドロピリジン化合物に配位することにより、ここから電子を引き出す役割りを果たしているという理論的考察を行い、従来より考えられていた金属イオンは基質に配位して、これを活性化させるという通説を覆した。さらに申請者は反応基質の骨格に変化を与えることなく、置換基の性質を種々変化させることにより、金属イオンによる触媒作用と阻害作用を再現させることに成功し、これらが連続した現象であって、申請者が展開する上記の理論によって初めて矛盾なく説明し得るものであることを明らかにした。

参考論文3篇は全て本主論文における主張の基礎となる実験結果を述べたものであり、いずれも労作である。

申請者による実験の結果とその論旨は国内外の多くの研究者が興味を持ち、注目するところとなっており、この論文のこの分野に対する貢献度には計り知れないものがある。

よって本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。