

氏名(本籍)	なが 永	た 田	とし 敏	ゆき 幸 (茨城県)
学位の種類	理 学 博 士			
学位記番号	博 甲 第 292 号			
学位授与年月日	昭和60年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
審査研究科	化学研究科 化学専攻			
学位論文題目	Biomimetic Redox Reaction between Thiol and Disulfide (チオール, ジスルフィド間のバイオミメテックレドックス反応)			
主査	筑波大学教授	工学博士	古 川 尚 道	
副査	筑波大学教授	理学博士	安 藤 亘	
副査	筑波大学教授	理学博士	柿 沢 寛	
副査	筑波大学助教授	理学博士	鹿 島 長 次	

論 文 の 要 旨

本研究は、生体内における硫黄の果す役割の内でも重要と考えられる酸化還元反応のメカニズムを明らかにするため、実際のオキシドリダクテースである含FAD酵素の酵素モデルを合成し、それらを用いたジスルフィドのチオールへの還元反応、ジチール類の酸化反応、およびスルホキシド等の還元反応を行ない、生体内における硫黄の重要性についての多くの知見を得た。序論には、本研究のバックグラウンドとなった、生体内の酵素によるチオール-ジスルフィドの酸化、還元反応の研究がまず述べられ、NAD(P)H依存のジスルフィド還元酵素、およびそのモデル酵素系の反応と、フラビンの1,4-ジヒドロニコチンアミドによる還元がこの酸化還元酵素系の重要な段階であるとしている。モデルとなるチオール、ジチオールの化学的な酸化とそのメカニズムにも言及している。第1章では、1-ベンジル-1,4-ジヒドロニコチンアミド(BNAH)によるジアリルジスルフィドのチオールへの還元反応が行われ、反応の機構はBNA \cdot とチイルラジカルを連鎖伝達体とするラジカル連鎖反応で進行することを明らかにしている。第2章では、生体のモデル系として、BNAHと3-メチルルミフラビンの触媒量存在下でのジアリルジスルフィドの還元反応を行うと非常に温和な条件で進行することにより、生体内でのジスルフィドの還元でNAD(P)Hとフラビンが触媒系を作って活性中心となっていることを明らかにしている。第3章では、第2章で用いたモデル系をより完全な酵素モデルに近付けるために、フラビンの3-位の窒素を修飾し分子内にS-S結合を有するビスフラビンFICn-S-S-CnFI(n=3,4,5,6,)を合成し、BNAHを還元剤としてベンジルジスルフィドのようなアルキルジスルフィドも容易に還元する酵素モデル系を作り上げ、特

に炭素鎖が4ケのフラビンが有効であることを見出している。この反応ではフラビンの3-位にある末端チオール基が活性化される結果、従来のモデル系では還元が不可能とされた脂肪族ジスルフィドも容易に還元的開裂を受け、BNAHによりフラビンジスルフィドが元の還元型チオールに戻ることにより、タンオーバーサイクルが廻る酵素モデル系を作り上げている。第4章では、フラビンによるジチオールのジスルフィドへの酸化反応が述べられており、ジチオールのSが一度フラビンの5-位に付加した後分子内でジスルフィドになることが、反応速度の測定により明らかにされている。この反応では5員環の環状ジスルフィドの生成が最も早く、以下 $6 > 4 > 7$ 員環の順に酸化され難いことが明らかにされている。第5章では、スルホキシドやスルフィルイミンの生体内還元モデルをBNAH-鉄ポルフィン(TPPFe^{III} Cl)を用いた実験の詳細が述べられている。これらの硫黄化合物では、BNAHのみでは還元反応が進行しないことより、鉄ポルフィンのFe^{IV}への基質の酸素(スルホキシド)、窒素(スルフィルイミン)の配位がまず起こり、電子移動を経て還元反応が進行することを明らかにしている。

審 査 の 要 旨

生体内で硫黄が重要な作用をしている反応は数多く知られている。それらの反応の中でチオール-ジスルフィドの関与する酸化-還元反応は最も重要であり、実際に生体より酵素系が単離された例もあるが、反応の機構については不明な点が多い。著者は生体内でのチオール-ジスルフィドの酸化還元系に関与する酵素の活性部位には、ニコチンアミドとフラビンが含まれていることに着目し、活性中心のこれらのモデル系を作ることに研究の焦点を合わせた。その結果、ジスルフィドの還元にはNAD(P)Hとフラビンが酸化還元系を作って関与していることをモデル化することに成功した。またジスルフィドのチオールへの還元にはフラビンの3-位にメチレン鎖をはさんだチオール基が最も有効に働くこと、つまり、分子内での近接効果が重要であるという従来実際の酵素系で考えられていた仮定を見事に証明することに成功した。以上のように従来殆んど知られていない生体内での酸化還元系の酵素のモデル化に成功し、その反応の研究の糸口を与えた点で本研究は高く評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。