



Title	Studies on Synthesis and Reactivity of Cu, Zn-SOD Model Complexes
Author(s)	大津, 英揮
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42377
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	おお づ ひで き 大 津 英 揮
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 1 6 9 号
学 位 授 与 年 月 日	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 工学研究科物質・生命工学専攻
学 位 論 文 名	Studies on Synthesis and Reactivity of Cu, Zn-SOD Model Complexes (Cu, Zn-SOD 活性中心モデル錯体の合成と反応性に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福 住 俊 一
	(副査) 教 授 金 谷 茂 則 教 授 宮 田 幹 二 教 授 柳 田 祥 三 教 授 横 山 正 明 教 授 高 井 義 造 教 授 梅 野 正 隆

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、Cu, Zn-SOD 活性中心モデル錯体の合成と反応性に関する研究をまとめたものであり、緒論、本論 3 章、結論からなっている。

緒論では、本研究の目的と意義およびその背景について述べ、また、活性酸素による障害から生体を保護するための酵素である Cu, Zn-SOD の重要性について紹介し、さらに、本研究の概略について示した。

第 1 章では、イミダゾレート架橋を有することのできる二核化配位子として、4, 5-bis (di (2-pyridylmethyl) aminomethyl) imidazole (Hbdpi)、4, 5-Bis ((6-methyl-2-pyridylmethyl) - (2-pyridylmethyl) aminomethyl) imidazole (HMe₂bdpi)、4, 5-Bis (di (6-methyl-2-pyridylmethyl) aminomethyl) imidazole (HMe₄bdpi) を新規に合成し、銅 (II) 二核錯体 (Cu₂ (bdpi)、Cu₂ (Me₂bdpi)、Cu₂ (Me₄bdpi))、銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体 (CuZn (bdpi))、また、比較参照のために、銅 (II) 単核錯体 (Cu (NMeIm (Py)₂) (NMeIm (Py)₂) : ((1-methyl-4-imidazolylmethyl) bis (2-pyridylmethyl)) amine) を単離し、それらの X 線構造解析や分光学、磁気化学、電気化学的性質について検討を行った。その結果、イミダゾレート架橋した銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体の生成条件は銅の配位環境に依存することが判明した。また、亜鉛イオンとイミダゾレート架橋することにより、銅 (II/I) の酸化還元電位は正側にシフトすることが明らかとなった。さらに、CuZn (bdpi) 錯体の SOD 活性はこれまでに報告された SOD モデル錯体の中で最も高い活性を示す結果となった。

第 2 章では、Cu, Zn-SOD における反応中間体として考えられている銅 (II) ヒドロペルオキシ種の検出を目的とし、銅 (II) 二核錯体、銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体、銅 (II) 単核錯体と過酸化水素との反応を各種分光学的に検討を行った。その結果、いずれの系に関しても低温条件下において、銅 (II) ヒドロペルオキシ種の生成を確認することができた。また、この化学種の安定性は銅イオンの酸化還元電位と良い相関があることが判明した。

第 3 章では、Cu, Zn-SOD における O₂^{•-} の不均化反応における亜鉛の効果を検討するため、セミキノラジカルアニオンを用いて各種錯体との反応性について比較検討を行った。その結果、亜鉛イオンがセミキノラジカルアニオンと錯形成をすることにより、セミキノラジカルアニオンの還元反応が進行することが明らかとなった。また、ESR の測定の結果、亜鉛スーパーオキシド錯体の生成を確認することができた。このことから、Cu, Zn-SOD における亜鉛の役割は、O₂^{•-} の酸化と還元過程のいずれも加速させる役割があるということを示した。

結論では、以上の結果についての総括を記した。

論文審査の結果の要旨

Superoxide Dismutase (SOD) は、生体内において有毒であるスーパーオキシドイオン ($O_2^{\cdot -}$) を無毒化することから、医学的・薬学的観点から近年特に注目されている。その中でも銅／亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ (Cu, Zn-SOD) は、銅イオンと亜鉛イオンがイミダゾレート架橋をした非常に特徴的な構造を持つことが知られているため、この酵素は錯体化学的にも大変興味を持たれている。これまで、Cu, Zn-SOD モデル錯体は世界中で活発な研究が行われ、数多くの報告があるが、いずれもイミダゾレート架橋が不安定であり、基質反応部位がないなど不完全なものであった。本論文は、これらの問題を克服すべく、基質結合部位を有し、安定にイミダゾレート架橋を有すると考えられる二核化配位子を新規に設計、合成し、イミダゾレート架橋した銅 (II) 二核錯体や銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体の性質、反応中間体の検出、さらには反応メカニズムの解明についてまとめたものである。主な成果は次のように要約される。

- (1) イミダゾレート架橋を有する銅 (II) 二核錯体 ($Cu_2(bdpi)$ 、 $Cu_2(Me_2bdpi)$ 、 $Cu_2(Me,bdpi)$)、銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体 ($CuZn(bdpi)$) を合成、単離し、これらのX線構造解析に成功した。また、比較参照のための銅 (II) 単核錯体 ($Cu(NMeIm(Py))_2$ 、 $Cu(NMeIm(Me))_2$ 、 $Cu(NMeIm(Me))_2$) についてもこれらの構造を明らかにした。
- (2) イミダゾレート架橋を有する銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体 ($CuZn(bdpi)$) は、これまでに報告されたSODモデル錯体の中で最も高い活性を示した。
- (3) Cu, Zn-SODにおける反応中間体として考えられている銅 (II) ヒドロペルオキシ種の検出に成功し、これらの分光学的性質を吸収スペクトル、ESRスペクトル、共鳴ラマンスペクトル、ESI-massスペクトルを用いて明らかにした。
- (4) セミキノンジカルアニオンの還元反応を検討した結果、セミキノンジカルアニオンは亜鉛イオンに配位することにより、還元されていることを見いだした。また、亜鉛イオンとイミダゾレート架橋することにより、銅 (II/I) の酸化還元電位は正側にシフトする結果が得られたことから、Cu, Zn-SODにおいて亜鉛イオンは、銅イオンの電子密度を低下させることによって $O_2^{\cdot -}$ の酸化を加速させ、かつ、亜鉛イオンに $O_2^{\cdot -}$ が配位することによって $O_2^{\cdot -}$ の還元を加速させている、すなわち、 $O_2^{\cdot -}$ の酸化と還元両方の反応を促進させる役割があることを見いだした。

以上のように、論文は基質結合部位を有し、安定にイミダゾレート架橋を有すると考えられる二核化配位子を新規に設計、合成し、イミダゾレート架橋した銅 (II) 二核錯体や銅 (II) 亜鉛 (II) 異核二核錯体の性質、反応中間体の検出、反応メカニズムの解明について述べたものである。これらの成果は、医学・薬学におけるドラッグデザインを構築する上で非常に重要な指針を与えるものである。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。