

| | |
|--------------|---|
| Title | メラニン合成過程に含まれる分枝反応に関する理論的研究 |
| Author(s) | 岸田, 良 |
| Citation | 大阪大学, 2018, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://doi.org/10.18910/69555 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

| | |
|--|----------------------------|
| 氏 名 (岸 田 良) | |
| 論文題名 | メラニン合成過程に含まれる分枝反応に関する理論的研究 |
| 論文内容の要旨 | |
| <p>生体色素メラニンの合成過程には様々な短寿命の中間体が含まれている。これらの中間体の挙動を理解することは、生成するメラニンの化学組成と合成条件の関係を理解する上で重要である。本論文では、メラニン合成過程に含まれるドーパクロム、ドーパキノン（およびそれに類似する<i>o</i>-キノン）が引き起こす反応の機構・反応性について、理論的な観点から議論した。</p> <p>第1章では、メラニンの研究に関する背景、現状の課題、および本論文のアプローチについて述べた。メラニン合成過程では、軌道混成の移り変わり(sp^2-sp^3)を伴う結合生成・解離が水溶液中で起こる。その結果、分子内のπ共役鎖を通じて電荷分布が分子全体に渡って変化し、水の誘電応答が変化する。また、これらの結合生成・解離の中には、水分子を介したプロトンの脱着過程が含まれる。本論文では、メラニン合成系の中間体と水との相互作用モデルを具体的に提案した。まず、中間体分子から脱離するプロトンと相互作用する水分子の配置に依存する相互作用を考え、さらに、中間体分子の構造と水の誘電率に依存する相互作用を加えた。</p> <p>第2章では、ドーパクロムがメラニンを構成するモノマーに変換される過程の反応機構について述べた。ドーパクロムは自発的にカルボキシラート基 ($-\text{COO}^-$) を脱離させる性質を有するが、Cu(II)などの金属イオンが存在する場合、この脱離が抑制されることが知られている。ドーパクロム変換の素反応過程の活性化障壁を調べたところ、β-脱プロトン化と呼ばれる過程が起こりやすいことを示した。β-脱プロトン化後、キノノイド酸素と呼ばれる部位がプロトン化されることにより、その後の素反応過程の活性化障壁が低下することを示した。また、Cu(II)がキノノイド酸素に配位している場合には、β-脱プロトン化後にキノノイド酸素ではなく、カルボキシラート基の酸素へのプロトン化が起こりやすいことが分かった。これによりCu(II)はカルボキシラート基へのプロトン化を促進させることで、その脱離を抑制していると結論付けた。</p> <p>第3章では、ドーパキノン（およびそれに類似する<i>o</i>-キノン）の引き起こす反応について、その機構と反応性について述べた。<i>o</i>-キノンはチオール (R-SH) と結合可能であるが、環化反応（分子内で環状結合を作る反応）の進行によってチオール結合に対する反応性が低下する。まず、モデルとする<i>o</i>-キノンとしてドーパキノンとロドデンドロールキノンを考え、メタンチオラートイオン (CH_3S^-) との結合状態を計算した。ドーパキノンの場合、環化後には結合状態が不安定となることが示された。これは、環化によってドーパキノンの最低空軌道 (LUMO) 準位が真空準位側にシフトし、チオール結合によるドーパキノンへの電荷移動が妨げられるためであると説明された。一方、ロドデンドロールキノンの場合、環化後は結合エネルギーが減少するものの、結合状態がエネルギー的に安定であることが分かった。すなわち、環化とチオール結合の2反応間の競合がロドデンドロールキノンの場合は完全でないことを示した。次に、ドーパキノンおよびドーパキノンに類似した<i>o</i>-キノンアミンの環化初期過程である、アミノ基窒素とベンゼン環炭素との間のC-N結合生成について述べた。C-N結合生成に対する活性化障壁を比較したところ、α-カルボキシ基およびN-メチル基の導入により活性化障壁が低下するを見出した。また、N-ホルミル基の導入により活性化障壁が大きく上昇することが示された。最後に、ドーパキノンへのシステイン（アミノ酸のチオール）の結合機構について述べた。</p> <p>第4章では、本論文を総括し、今後の展望を述べた。</p> <p>本論文では、メラニン合成過程に含まれる反応を量子論に立脚し原子レベルで解明した。ここで得られた知見は、メラニン化学研究ならびに関連する医化学・工学上の応用技術の開発のために有益な知見をもたらすものである。</p> | |

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 (岸 田 良) | | | |
|--|-----|-------|-------------------------|
| | (職) | 氏 名 | |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 准教授 | Diño Wilson Agerico Tan |
| | 副 査 | 教授 | 井上 康志 |
| | 副 査 | 教授 | 菅原 康弘 |
| | 副 査 | 教授 | 民谷 栄一 |
| | 副 査 | 招へい教授 | 笠井 秀明 (国際交流推進センター) |
| | 副 査 | 特任教授 | 若松 一雅 (藤田保健衛生大学医療科学部) |
| 論文審査の結果の要旨 | | | |
| <p>生体色素メラニンの合成 (メラノジェネシス) は古くからその合成経路に関する研究が行われてきた。そこから経路のほぼ全容が明らかにされ、Raper-Mason pathway と呼ばれる名称で定着するに至ったが、経路内の中間体の挙動は十分理解されていない。メラノジェネシスは生体内反応であるため、溶媒である水が反応に関与し、分子内プロトン移動を繰り返す中で様々な短寿命の中間体が生成する。この短寿命の中間体の挙動を知るには、実験における時間・空間分解能の限界が問題となってくる。そのため、理論的なアプローチでの研究が重要な知見を与える。</p> <p>本論文では、メラノジェネシスに含まれる分子のうち、ドーパクロムおよびドーパキノン (およびそれに類似した構造を持つオルトキノン(σ-キノン)) に着目し、それらが引き起こす反応機構などを理論的な観点から議論している。</p> <p>第 1 章では、序論として、研究背景、現状の課題、および本論文のアプローチを述べている。特に、溶媒である水と溶質分子との相互作用を理論的に記述するためのアプローチとして、以下のようなポテンシャルエネルギーを含む有効 1 電子ハミルトニアンを提唱している:</p> <p>(1) 溶質分子の構造に依存するポテンシャル項、(2) 脱離するプロトンと相互作用する水分子の配置に依存するポテンシャル項、(3) 溶質分子の構造と水の誘電率に依存する誘電体-電子密度間相互作用項。</p> <p>通常プロトンは脱離時に、プロトンの正電荷と分子内に残された電子の負電荷が引き合うので、数個の水分子によるプロトン剥ぎ取りは通常困難である。ここではメラニン前駆体分子の π 電子共役構造が、脱プロトン化時に取り残される電子の電荷密度を非局在化させる点に着目し、このモデルの有効性を述べている。</p> <p>第 2 章ではドーパクロムの反応について、機構解析結果を述べている。ドーパクロムは自発的にカルボキシ基を脱離 (脱炭酸) させるが、Cu^{2+} 存在下では、脱炭酸が抑制される。ここでは、ドーパクロムの β 位炭素からの脱プロトン化が起こりやすいことを示し、その後キノンカルボニル基がプロトン化されることにより、脱炭酸が起こりやすくなることを示している。さらに、Cu^{2+} がカルボニル基に配位する場合には、カルボキシ基へのプロトン化が起こりやすいことを示し、このプロトンが脱炭酸を抑制すると結論付けている。</p> <p>第 3 章では、ドーパキノンおよび類似する構造を持つ σ-キノンについて、チオール R-SH との結合、分子内環化に対する反応性を論じている。計算結果から、チオールの結合は σ-キノンへの電子付与を伴うが、環化の進行によって電子付与が困難になるため、両反応が競合過程になっていることを説明している。また、環化が隣接するカルボキシ基、N-メチル基によって起こりやすくなることや、N-ホルミル基、水酸基は環化が困難であることを見出している。</p> <p>第 4 章では、得られた知見を総括し、今後の展望を述べている。</p> <p>本論文はメラノジェネシスに含まれる反応について量子力学に立脚して調査したもので、メラノジェネシス類似反応を理解する上での基盤になるといえる。特に、皮膚・毛などを対象とした化粧品・医薬品開発に有益な知見をもたらすものである。ここで得られた知見は、応用物理学、物性物理学ならびに関連分野の科学および技術の発展に大いに寄与するものである。よって、本論文は博士授与に値する論文であると認める。</p> | | | |

最終試験の結果の要旨及び担当者

| 学位申請者氏名 (岸 田 良) | | | |
|--|-------------------|-------|-------------------------|
| | 職 名 | 氏 名 | |
| 最終試験担当者 | 主 査 | 准教授 | Diño Wilson Agerico Tan |
| | 副 査 | 教授 | 井上 康志 |
| | 副 査 | 教授 | 菅原 康弘 |
| | 副 査 | 教授 | 民谷 栄一 |
| | 副 査 | 招へい教授 | 笠井 秀明 (国際交流推進センター) |
| | 副 査 | 特任教授 | 若松 一雅 (藤田保健衛生大学医療科学部) |
| | 最終試験の結果の要旨 | | |
| <p>本学学位規程第10条の規定により、学位申請者に対して学位論文を中心とし、論文内容及びこれに関連のある科目について試問を行い、審査委員全員の協議の結果、平成 30年 2月 1日合格と判定した。</p> | | | |