

氏名（本籍）	中山 辰史（長崎県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第363号
学位授与年月日	平成28年3月17日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	フェノール性化合物のスーパーオキシド消去反応メカニズムに関する電気化学的研究
論文審査委員	主査 近藤 伸一 副査 竹内 洋文 副査 伊藤 彰近

論文内容の要旨

フェノール性化合物の抗酸化作用は、脂質過酸化などの連鎖反応を断ち切ることでと考えられ、その評価の化学モデルとして 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) などのラジカル消去反応が用いられてきた。しかし、その反応経路として何れもプロトン移動と電子移動の組合せからなる proton-coupled electron transfer (PCET), H-atom transfer (HAT), sequential proton loss–electron transfer (SPLET) などのメカニズムが提唱され、依然として議論の対象となっている。一方、生体内のフリーラジカル反応のファーストステップは、内因性のスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) 生成と考えられ、 $O_2^{\cdot-}$ は生細胞中の重要な生物学的中間体と考えられている。一般に $O_2^{\cdot-}$ は反応性が低いと考えられるが、 $O_2^{\cdot-}$ は他の活性酸素の前駆体として、またそれ自身が DNA の酸化損傷などに係ることも知られている。しかし、フェノール性化合物の抗酸化作用の評価に、実際の活性酸素種が用いられた例は少なく、また $O_2^{\cdot-}$ を対象とした研究はほとんど知られていない。また、電気化学領域では、 $O_2^{\cdot-}$ とフェノールのような酸性化合物の反応は酸塩基反応として知られてきた。本研究では、電気化学の特徴を生かし、フェノール性化合物の $O_2^{\cdot-}$ 消去反応のメカニズムを明らかにし、また消去に係る構造特性に言及した。さらに、フラボノイドのような天然のフェノール性化合物の $O_2^{\cdot-}$ 消去反応に適用して、実際にこのメカニズムが合理的に機能することを明らかにした。

(1) フェノール性化合物の $O_2^{\cdot-}$ 消去反応のメカニズム

電解発生させた $O_2^{\cdot-}$ とフェノール性化合物の相互作用を電気化学的に測定することにより、カテコールおよびヒドロキノン骨格が $O_2^{\cdot-}$ 消去反応に係ることが分かった。ESR 測定から、このときそれぞれオルトベンゾキノンおよびパラベンゾキノンのアニオンラジカルを生成することを確認した。この反応をサイクリックボルタンメトリー、ESR 測定および密度汎関数 (DFT) 法により解析した結果、一段階で進行する、二つのフェノール性水酸基からのプロトン移動と協奏的に起こる一電子移動 (two-proton-coupled electron transfer; 2PCET) であることを明らかにし、カテコールやヒドロキノンによる $O_2^{\cdot-}$ 消去反応として協奏的 2PCET メカニズムを提唱した。

(2) $O_2^{\cdot-}$ 消去に係るフェノール性化合物の構造特性

置換フェノール類や各種の置換基を有するハイドロキノンおよびカテコールについて、その $O_2^{\cdot-}$ 消去能を評価した。その結果、ハイドロキノンとカテコールおよびそれらの各種置換体に加え、置換フェノールとして 4-aminophenol に同様の $O_2^{\cdot-}$ 消去機能が観測され、対応するキノンイミンラジカルを生成することが分かった。したがって、 $O_2^{\cdot-}$ 消去には、安定な中間体ラジカルを有し、かつプロトン移動と電子移動が関与する π 電子系であるキノン-ハイドロキノン酸化還元システムおよびこの疑似的 π 電子系が重要な役割を果たすことが分かった。

(3) 天然フェノール性化合物の $O_2^{\cdot-}$ 消去能

カテキン、クエルセチン、ルチンなどの天然フェノール性化合物にも、同様の解析を行ったところ、カテコール骨格を有するこれら化合物は、同様のメカニズムで効率的に $O_2^{\cdot-}$ 消去機能を発現することが分かった。

以上の結果より、本研究で提唱する協奏的 2PCET 反応は、ポリフェノール性抗酸化剤やフェノール性化合物の抗酸化機能に重要な役割を果たすと考えられ、これらの抗酸化能を議論するための基礎的知見を与えるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

フェノール性化合物の抗酸化作用に関わるラジカル消去反応は、プロトン移動と共役する電子移動 proton-coupled electron transfer (以下 PCET) 反応に分類され、その反応機構は依然として重要な化学の課題となっている。一方、生体における内因性のスーパーオキシド (以下 SAR) 生成は、生体内のフリーラジカル反応の初期段階として、また他の活性酸素の前駆体として DNA の酸化損傷などに係ることが知られている。申請者は、フェノール性化合物の SAR 消去反応がカテコールおよびハイドロキノン骨格に構造特異的に起こり、二つのフェノール性水酸基からのプロトン移動と一段階で協奏的に進行する一電子移動 (以下、協奏的 2PCET) 反応であることを明らかにし、提唱した。また、キノン-ハイドロキノン酸化還元系と同様の酸化還元 π 電子系を有する 4-aminophenol にも同様の SAR 消去機能があることを明らかにした。加えて、天然フェノール性化合物であるカテキン、クエルセチン、ルチン、 α -トコフェロールも協奏的 2PCET 機構によって効率的に SAR 消去機能を発現することを示した。

以上、本研究で提唱する協奏的 2PCET 機構は、フェノール性抗酸化剤の活性酸素消去反応を統一的に説明したものであり、抗酸化能を議論するための基礎的知見を与えるものと考えられ、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。