

論文審査の結果の要旨

論文題目 呼吸系モデルとしての酸化的チオールエステル生成反応系の構築

氏名 景山 義之

生命の機能を有するシステム「人工細胞」の構築は、現在、科学の各分野における、挑戦的な研究テーマである。中でも、細胞と類似した構造を持つ分子集合体「ベシクル」を利用した、原始細胞モデルの構築は、物質科学的アプローチの一つとして注目されている。このような背景の下、本論文は、1970年代より進展してきた「生体模倣化学」の蓄積を活用し、生体内反応の基幹を成す呼吸反応系「酸化的チオールエステル生成系」を、ベシクル中に構築し、その反応挙動を解析すると共に、さらに進んで、この反応系を利用した「新たな原始細胞モデル」について記述したものである。

第1章「呼吸系モデルとしての酸化的チオールエステル生成反応」は序論であり、二つの内容から構成されている。一つは、本研究の目的である。原始細胞モデル構築を目指す上で、呼吸模倣反応系を有するベシクル反応場構築の意義を述べている。もう一つは、本研究で対象とした、生体内呼吸反応系における高エネルギー分子の生成過程の考察である。生体内におけるエネルギー獲得が、酸化による高エネルギー分子生成過程によって行われている点に焦点を当て、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体が触媒するアセチル補酵素A生成反応の本質である「酸化的チオールエステル生成反応」がもつ、呼吸反応のモデルとしての重要性を指摘している。

第2章「チアゾリウム塩が触媒する酸化的チオールエステル生成反応系の構築」では、アルデヒド誘導体とチオールから、相当するチオールエステルを有機溶媒中で酸化的に生成する「酸化的チオールエステル生成反応系」の構築について述べている。酸化的チオールエステル生成反応は、生体内代謝系において最も主要な反応の一つであるにもかかわらず、これまでその模倣反応の成功例が報告されていない。本研究は、実際の呼吸系に含まれるピルビン酸デヒドロゲナーゼの部分構造として含まれるチアゾリウム塩を用い、酸化剤としてアゾ化合物を用いることでチオールエステルを高収率で得ることに成功しており、新規性のあるこの反応系を構築したことは高く評価できる。さらに、ベンズアルデヒド酸化反応速度に対する置換基効果などの有機反応機構論的視点から、複数の過程によって形成される酸化的チオールエステル生成反応の特徴を検討し、置換基による律速段階の変化を実験的に明示するなど、緻密な研究を遂行している。この章の研究の完成度が高いことは、すでにフルペーパーとして学術雑誌に発表されていることから明白である。

第3章「ベシクル膜を反応場とする酸化的チオールエステル生成反応系の構築」では、両親媒性分子によって構築された二分子膜「ベシクル」を反応場に用いて、アルデヒド誘導体とチオールを用いた「酸化的チオールエステル生成反応系」を構築する研究について述べている。筆者は、第2章で得られた酸化的チオールエステル生成反応に関する反応機構的知見、および第5章で後述するようなベシクルの構造に関する界面化学的知見を活かすことによって、初めてこの目的に適したベシクル反応場を構築した。その際、膜への親和性を高めるために、触媒として長鎖アルキル基をもつチアゾリウム塩を用い、酸化剤として同じく長鎖アルキル基をもつニコチンアミド誘導体を用いるなど、反応系の最適化を的確に行っている。ここで生成するニコチンアミドの還元体は、実際に吸収系で生成する還元体と相同の分子である点も注目される。この点は、筆者の研究者としての洞察力をよく示すものといえよう。反応系の高効率性もさることながら、このような学際的な研究手法により、高機能なベシクル反応場を構築した点で、本研究は今後、代謝系を組み込んだ研究を行う上で十分参考になる成果を挙げたと認められる。特に、生体模倣化学が従来から目指してきたアプローチを踏襲しつつも、ベシクル反応場における反応性を機構論的に検討することによって、生体内における酵素反応の理解を推し進めている点は、特筆に値する。

第4章「総括」では、これまでの研究成果を総括すると共に、上記の研究において構築した代謝模倣反応系が、まさに細胞モデルとしても有用であることを論証している。即ち、反応基質を設計することによって、自己組織化能を持つチオールエステルを生成させることで、ベシクルの自発的な発生や形態変化を実現したことは、代謝反応によって自己を形成する細胞の営みを工みに、化学反応系に翻訳したものといえる。

本論文は、以上の本編に加え、第5章「補遺」を加えた5章から構成されている。補遺である第5章では、長鎖アルキルニコチンアミド誘導体とその還元体が形成するジャイアント・ベシクルに関する研究を述べている。筆者は、細胞のサイズ、形状を統計的に分析することができるフローサイトメトリー・細胞分取装置を用いることによって、ラメラ構造を持つベシクルと、ラメラ構造を持たない会合体との、蛍光発光挙動および分子組成の違いを明瞭に示している。この研究成果は、ベシクルの構造的特徴を明確化しただけでなく、ベシクルを計測する新たな研究手法を確立したという点で、新規性の高い研究である。また、本編における高効率なベシクル反応場の構築は、このようなベシクルの特徴に関する検討を重ねた結果として達成されたものであり、本研究に幅と奥行きを与えている。

以上、本論文は、生体模倣化学を軸に、有機反応化学、界面化学、新しい計測法の知識と技術を活用し、ベシクル内での酸化的チオールエステル生成反応系の構築を行ったものであり、代謝系を組み込んで細胞モデルとして独創性のある研究として評価できる。特に各々の反応場について、反応機構を精査し、反応系に適した酸化剤を開発することで、反応効率の最適化に成功したことは、筆者の研究者としての高い素質を示すものといえよう。なお、論文提出者が主体となって実験および結果の解析を行ったことは、既報論文が、筆者と指導教員二名のみの連名であることから明白である。

よって、審査委員一同、本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と判定した。