

論文審査の結果の要旨

氏名 山元 崇

第1章はイントロダクションであり、本論文の研究テーマの意義について述べられている。分子構造の支配因子の量子化学的解明は充分になされておらず、未だに古典的な立体反発を構造決定の主因子と考える VSEPR モデル（原子価殻電子対反発モデル）が教科書などで主張されている。本論文は、VSEPR モデルの論理的齟齬を明らかにし、シス効果の量子論的研究をベースにして分子構造の支配因子が電子の非局在化による最大安定化で決まることを定量解析を用いて明らかにしようとしたものである。

第2章はシス効果の定量解析による支配因子の解明に関して述べられている。C=C 結合や N=N 結合などの二重結合回りの幾何異性においてしばしばトランス体よりもシス体が熱力学的に安定であることが実験的に明らかにされている。その原因を NBO (natural bond orbital) 法を用いて定量的に解析し、非共有電子対の非局在化 (LP 効果) とアンチペリプラナー効果 (AP 効果) の2つの因子がシス効果の原因であることをつきとめた。

第3章では、生体反応における酵素と基質（高活性ペプチド誘導体）の相互作用における基質の官能基および構造と生理活性との相関を、基質の合成実験のみならず、先端的な NMR のスペクトル解析技法を用いて、定量評価し、さらに得られた実験結果を計算によって確認した。具体的には、生体膜中のリガンドの三次元的な分子構造を決定している因子とその分子構造の変化が生理活性に及ぼす影響について、オピオイドアゴニスト (OA) 作用と NK1 阻害作用を併せ持つ鎮痛ペプチド誘導体を用いて考察を行った。擬似生体膜中のリガンドの分子構造変化が受容体への親和性や生理活性の変化と関連しており、生体膜中の分子構造の重要性を示唆する結果を得た。本論文で得られたリガンドの生体膜中の分子構造決定因子とその生理活性への影響に関する研究結果は、新たな薬剤の設計や開発において重要な知見を提供できると考えられる。

なお、本論文の第2章は友田修司および金野大助との、第3章は、V. J. Hruby, E. Navratilova, J. Vagner, P. Nair, F. Porreca, T. Largent-Milnes, T. W. Vanderah, P. Davis, S. Ma, J. Lai, S. Moye, H. I. Yamamura, および S. Tumati との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および計算を行ったものであり、論文提出者の寄与が充分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。