

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 佐藤 玄

天然には多種多様な生理活性物質が存在し、その生合成機構の解明は、基礎科学としてのみならず薬学研究において極めて重要である。これまでは、主に実験化学的手法により生合成反応機構解析が行われてきたが、完全には解明できないものも多数存在した。近年における理論と計算機の大きな進歩により、低分子のみならず複雑系高分子化合物において、高速かつ高精度での理論計算が可能となりつつあり、生合成反応機構解析にも計算化学的手法が用いられつつある。

以上の背景のもと佐藤は、未解明の生合成経路のうち、テルペン類の酵素内部でのユニークな環化反応に着目し反応機構解析を行った。ジテルペン化合物から Cyclooctatin、セスタテルペン化合物から Sesterfisherol を取り上げ、実験化学・計算化学両面からのアプローチを用いてその生合成反応機構を明らかにした。

本論文は、酵素内部での複雑な多段階環化反応の計算機上での再現から、各反応の詳細な反応機構、反応駆動力の解析を中心に論述し、本環化反応における酵素の役割についても論述している。

1. Cyclooctatin 生合成機構の理論解析

Cyclooctatin は、6 個のキラル中心と 5/8/5 員環の 3 環性構造を有するジテルペン化合物である。標識実験により複数回の水素移動反応、炭素転位反応が起こることが示されていたが、それらの反応の駆動力は明らかとされていないかった。

佐藤は、図_1 に示す Cyclooctatin 推定反応機構をもとに DFT 計算を行い、図_2 に示す結果を得た。Cyclooctatin 骨格形成反応は複雑な多段階反応であり、全部で 12 段階の反応を必要とすることが明らかとなった。また、全ての反応は室温条件下で進行し、反応全体を

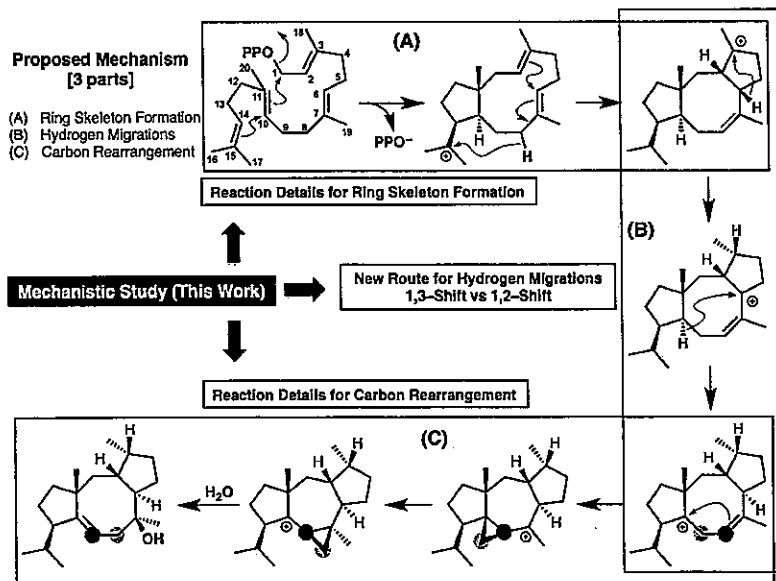


Figure 1. Cyclooctatin 推定生合成経路

通して約 40 kcal/mol の大幅な安定化が起きることも明らかとなった。

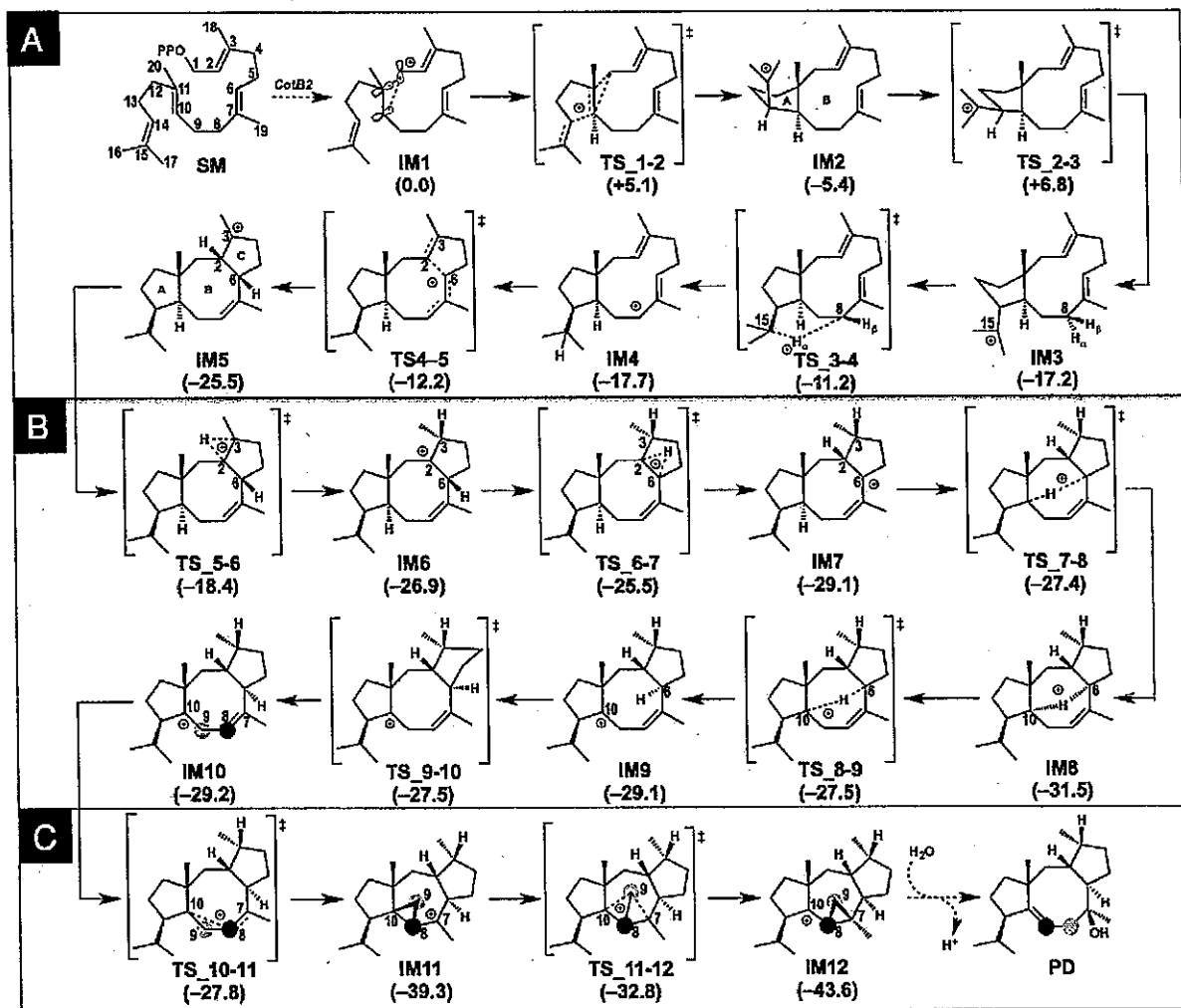


Figure 2. Cyclooctatin 生合成機構の理論解析 (M06-2X/6-31G**): カッコ内の数字は、IM1 を基準とした ΔG (kcal/mol) を表す)

Cyclooctatin 骨格形成反応では、多種多様な非古典的カチオン種を経由することが明らかとなり、一見不自然に思えるシクロプロパン環形成はホモアリルカチオンの安定化を駆動力として進行することがわかった。また、非常にユニークな炭素転位反応は、シクロプロパン環の大きなひずみの解消を駆動力として進行することも明らかとなった。

更に佐藤は、本環化反応における酵素の役割についても考察を行った。DFT 計算の結果と実験結果の化合物の立体選択性が完全に一致することから、環化反応における立体選択性は基質の初期配座に依存するものと考えられた。すなわち、酵素の役割は基質の初期配座の固定、二リン酸の脱離、不安定中間体の保護だと考えられる。

2. Sesterfisherol 生合成経路についての理論解析

Sesterfisherol は、8 個のキラル中心と 5/6/8/5 員環の 4 環性構造を有するセスタテルペンである。これまでに重水素標識実験により複数回の水素移動が酵素内で進行していることが明らかにされているが、生合成過程において 5 員環と 6 員環のどちらが先に環化しているかについては、実験的に証明することが困難である (図_3)。そこで佐藤は、理論計算を用いて Sesterfisherol のユニークな骨格形成反応の生合成機構の解明を目指し、研究を開始した。

DFT 計算の結果、Path I では、トリキナン骨格が形成されてしまうため Sesterfisherol が生成物として得られないことが明らかとなった。一方、Path II では高い活性化エネルギーを必要とする段階はなく、室温条件下にて反応が進行することが明らかとなった。

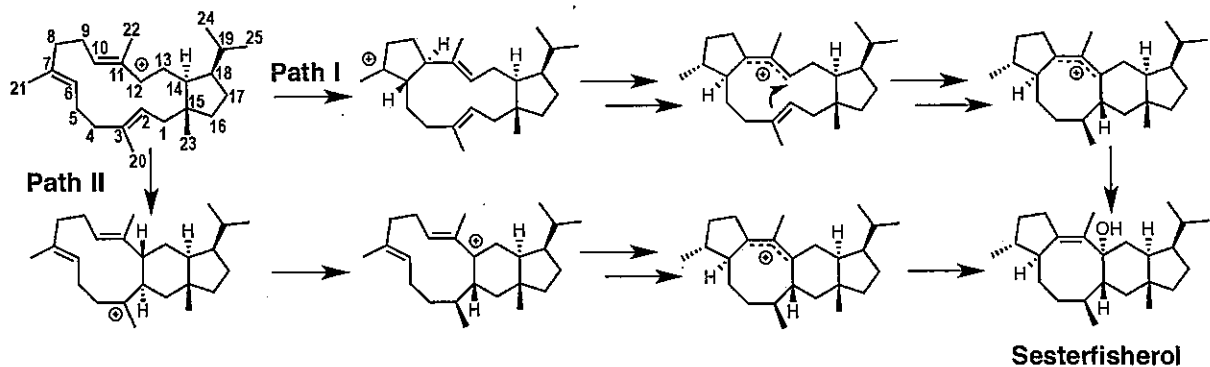


Figure 3. Sesterfisherol の推定生合成経路

以上のように佐藤は、Cyclooctatin 生合成での炭素転位反応の反応機構や Sesterfisherol の閉環反応様式などこれまでの実験化学的手法のみでは解明できなかつた生合成経路上の問題点を、理論計算を用いることにより明らかにした。

よって本論文は博士(薬科学)の学位請求論文として合格と認められる。