

氏名	大久保 恒夫
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 2079 号
学位授与の日付	平成 12 年 3 月 25 日
学位授与の要件	自然科学研究科 生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	共鳴ラマンスペクトルによる金属 - TMPyP 錯体とアルブミンの相互作用に関する研究
論文審査委員	教授 斎藤 寛 教授 玉懸 敬悦 教授 木村聰城郎

#### 学位論文内容の要旨

金属ポルフィリン類は、酵素類の活性中心として重要な役割を果たしているほか、ある種の金属ポルフィリンは、腫瘍に蓄積し、レーザー光を照射することで、抗腫瘍活性を示すことが明らかにされており、ガンの光線力学的治療や診断が行われている。そこで、金属ポルフィリンの生体内での挙動を知るための基礎データを得る目的で、ポルフィリンの構造の変化に関する情報が得られる共鳴ラマンスペクトル法を主に用いて検討した。その結果、水溶液中では 4 配位構造と 6 配位構造との 1 : 1 の平衡状態にある  $\text{Ni}^{2+}$ -TMPyP [ $\text{Ni}^{2+}$ -tetrakis(4-N-methylpyridinium)porphine] が、ウシ血清アルブミン、ヒト血清アルブミン及び卵アルブミンとの共存下では、ほとんどの  $\text{Ni}^{2+}$ -TMPyP が 4 配位構造として存在することを明らかにした。また、共鳴ラマンスペクトルの変化に、アルブミンの由来による相違が観察されなかったことから、いずれのアルブミンの種類においてもポルフィリン環が変化していないことがわかった。さらに、たん白モデル化合物との検討結果も踏まえ、 $\text{Ni}^{2+}$ -TMPyP とアルブミンの相互作用の主たる要因には、静電相互作用が関与していることも明らかにできた。また、 $\text{Ni}^{2+}$ -TMPyP は、ある程度の大きさの分子又は分子会合体と、その表面に存在する負の電荷及び N-メチルピリジニウム基との静電的相互作用によって、4 配位構造で弱く結合すると考えられる。

次いで、三重項寿命が非常に短いためほとんど光反応を起こさず、ガンの診断用に有効と考えられているマンガン-ポルフィリン錯体の中から  $\text{Mn}^{3+}$ -TMPyP を選び、検討した結果、 $\text{Mn}^{3+}$ -TMPyP は高濃度のアルブミン共存下でレーザー光照射や 50°C 加熱によって  $\text{Mn}^{2+}$ -TMPyP へと還元されることを明らかにした。

これらの結果は、生体中の金属ポルフィリンの挙動を理解する上で、基礎的なデータになるものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、金属ポルフィリンの生体内での挙動を知るために、アルブミン共存下金属ポルフィリンの構造の変化を主に共鳴ラマンスペクトル法を用いて検討し、水溶液中では4配位構造と6配位構造との1:1の平衡状態にあるNi<sup>2+</sup>-TMPyP, Ni<sup>2+</sup>-tetrakis (4-N-methylpyridinium)porphine, が、ウシ血清アルブミン, ヒト血清アルブミン及び卵アルブミンとの共存下では、ほとんどのNi<sup>2+</sup>-TMPyPが4配位構造として存在することを明らかにしている。また、共鳴ラマンスペクトルには、アルブミンの由来による相違が観察されなかったことから、アルブミンの種類にかかわらずポルフィリン環が変化していないことを示している。さらに、Ni<sup>2+</sup>-TMPyPとアルブミンの相互作用の主たる要因は、静電相互作用であると結論付けている。また、Ni<sup>2+</sup>-TMPyPは、ある程度の大きさの分子又は分子会合体と、その表面に存在する負の電荷及びN-メチルピリジニウム基との静電的相互作用によって、4配位構造で弱く結合することも明らかにしている。次いで、Mn<sup>3+</sup>-TMPyPについて検討し、Mn<sup>3+</sup>-TMPyPは高濃度のアルブミン共存下でレーザー光照射や50℃加熱によってMn<sup>2+</sup>-TMPyPへと還元されることを明らかにしている。

これらの結果は、生体中の金属ポルフィリンの挙動を理解する上で、基礎的なデータになるものと考えられるので、博士(薬学)の学位論文に値すると判断できる。