

博士学位論文審査要旨

2018年 2月 13日

論文題目： 水中で機能する高機能性金属錯体触媒の開発

学位申請者： 岩本 勇次

審査委員：

主査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 小寺 政人

副査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 東 信行

副査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 水谷 義

要 旨：

金属錯体には、光化学反応、酸素活性化、活性酸素種の除去などの多様な反応性や触媒活性を示すものが存在する。これらの機能を水中、さらには生体環境下において高効率に発現させることが可能になれば、酸化ストレスの軽減や細胞死の誘起などの生体反応をコントロールできる有用な分子となる。本論文では、モノカルボキシアミドアニオン配位を有する水溶性の Mn および Fe 錯体を開発し、活性酸素種の一つであるスーパーオキシドアニオンラジカルを過酸化水素と酸素に不均化するスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性と酸素を還元して活性酸素を発生させる酸素還元活性を発現することに成功した。これらは生体機能制御に関連する触媒反応として重要である。SOD 活性を有する金属錯体触媒は、細胞内の酸化ストレスを軽減するため、抗酸化剤としての応用が期待される。一方、酸素還元活性の高い金属錯体触媒は、細胞内の活性酸素濃度を上昇させることで細胞死を誘導するため、抗腫瘍剤としての応用が期待される。また、上記のマンガン錯体に一酸化窒素 (NO) を配位させた錯体に近赤外光を照射することにより NO が光解離し、還元剤が存在する細胞内において触媒的に過酸化水素を生成することを見出した。更に、酵素の活性中心に存在するヘムのモデル化合物であるポルフィリンを配位子に用いた水溶性コバルトポルフィリン錯体とウシ血清アルブミン (BSA) により形成される会合体についての詳細なキャラクタリゼーションを行った。その結果、光エネルギーを利用し水中で水素を発生させる光水素発生触媒活性を示すこと、さらに、その活性は BSA との複合化によって最大で 1.5 倍向上することを見出した。

以上、本論文では、水中で機能する高機能性金属錯体触媒の開発に成功した。その功績は高く評価される。よって本論文は博士 (工学) (同志社大学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2018年 2月 13日

論文題目： 水中で機能する高機能性金属錯体触媒の開発

学位申請者： 岩本 勇次

審査委員：

主 査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 小寺 政人

副 査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 東 信行

副 査：同志社大学大学院理工学研究科 教授 水谷 義

要 旨：

本論文提出者は、現在、理工学研究科応用化学専攻博士課程（後期課程）3年次に在学中である。本論文の主たる内容は、*Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 2161 (1編), *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8702 (1編), *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9539 (1編)に既に掲載され、十分な評価を得ている。2018年1月20日午前9時30分より約1時間30分にわたって提出論文に対する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、活発な質疑応答がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。さらに講演終了後、審査委員により論文に関する諸問題につき口頭試問を実施した結果、十分な学力を確認できた。また論文提出者は、英語による論文発表や語学試験にも合格しており、十分な語学能力を有すると認められる。よって総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目： 水中で機能する高機能性金属錯体触媒の開発
氏名： 岩本 勇次

要旨：

金属錯体は、多様な反応性や触媒活性を示すことが知られている。しかし、その多くは溶解度や溶媒による反応の阻害、錯体自身の安定性などの観点から、限られた有機溶媒中で用いられることが多い。これらの多様な金属錯体の反応性を水中で進行させることが可能となれば、有用な化合物を合成する金属錯体触媒としてだけでなく、医薬品としての応用も期待できる。

本論文では、モノカルボキシアミドアニオン配位を有する水溶性の Mn および Fe 錯体を開発し、それらを用いて活性酸素種の一つであるスーパーオキシドアニオンラジカル ($O_2^{\cdot-}$) を過酸化水素と酸素に不均化するスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性や酸素を還元し、活性酸素を発生させる酸素還元活性などの生体機能制御に関連する触媒反応について詳細に検討した。SOD 活性を有する金属錯体触媒は、細胞内の酸化ストレスを軽減するため、抗酸化剤としての応用が期待される。一方、酸素還元活性の高い金属錯体触媒は、細胞内の活性酸素濃度を上昇させることで細胞死を誘導するため、抗腫瘍剤としての応用が期待される。また、金属錯体の機能を NO の配位により光ケージド化する手法についても検討することで、光駆動型の過酸化水素供与分子となることを見出した。更に、アニオン性の水溶性コバルトポルフィリン錯体とウシ血清アルブミン (BSA) から形成される会合体についての詳細なキャラクタリゼーションを行った。また、コバルトポルフィリン錯体による光エネルギーを利用し、水を分解することで水素を発生させる光水素発生触媒活性が BSA の添加の有無で大きく変化することを見出し、その活性の変化を様々な分光法を駆使して検討した。以下に本論文各章の概要について述べる。

第二章では、組織透過性の高い長波長領域 (650 nm) の光照射により生理活性分子の一つである NO を放出するマンガニトロシル錯体の開発およびその電子状態と光照射による NO 放出速度の相関を評価した。具体的には、配位子上に置換基を導入することで、異なる電子状態を有する 4 種のモノカルボキシアミド配位を有するマンガニトロシル錯体 $[Mn(dpaq^R)(NO)]ClO_4$ (1^R ($R = OMe, H, Cl$ and NO_2)) を合成することで、マンガニトロシル錯体の酸化還元電位や N-O 伸縮振動、C=O 伸縮振動の関係を明らかにした。また、置換基がおよぼす 650 nm の単色光照射による見かけの NO 放出速度について検討した結果、強い電子求引基であるニトロ基を配位子上キノリン環 5 位に導入した 1^{NO_2} が無置換体である 1^H に比べ、見かけの NO 放出速度が約 4 倍に向上することを見出した。

第三章では、第二章で開発したマンガニトロシル錯体 (1^R) の培養細胞へと応用することを目的に、配位上に細胞内滞在性が向上することが知られているエチルエステル基を導入した新規マンガニトロシル錯体 (UGINO) を合成し、細胞内での挙動や細胞毒性について評価した。UGINO は、暗所下では毒性を示さず、可視光を照射した条件下でのみ培養細胞に対して高い細胞毒性を示した。また、高い細胞毒性を発現するメカニズムに関して詳細に検討した結果、NO ではなく、UGINO に光照射した際に生成する Mn(II)錯体 (UG1) が還元剤存在下、酸素を二電子還元し、過酸化水素を選択的かつ触媒的に発生させることで高い細胞毒性を発現していることを示唆する結果が得られた。

第四章では、第二章と同じ配位子である H-dpaq^Rを用いて、中心金属を Mn(II)イオンから Fe(III)イオンに置換した Fe(III)錯体 $[Fe(dpaq^R)Cl]Cl$ (2^R ($R = OMe, H, Cl$ and NO_2)) を合成し、活性酸素種の一つである $O_2^{\cdot-}$ の消去活性である SOD 活性および酸素を還元し、活性酸素を発生させる酸素

還元活性に対する Fe(III)/Fe(II)に対応する酸化還元電位との相関について検討した。その結果、Fe(III)/Fe(II)に対応する酸化還元電位が正に大きくなるに従い SOD 活性が向上し、酸素還元活性に関しては、 2^{NO_2} が最も低く、無置換体である 2^H が最大の活性となるベル型の相関を示すことが判明した。この結果から、 2^{NO_2} が最も高効率に細胞内の活性酸素濃度を低下させることが示唆された。実際、 2^R の培養細胞内でメナジオンにより発生させた $O_2^{\cdot-}$ の消去活性を評価した結果、 2^{NO_2} が最も細胞内の $O_2^{\cdot-}$ 濃度を高効率に低下させることが判明した。

第五章では、水中で機能する金属錯体の触媒反応に注目し、光エネルギーを利用することで、水を分解し、二酸化炭素の排出を伴わないクリーンなエネルギーとして注目されている水素を発生させる触媒の開発に取り組んだ。具体的には、犠牲還元剤にアスコルビン酸、光増感剤に Ru(bipy)₃ 錯体を用いた際の水溶性のアニオン性コバルトポルフィリン錯体 (CoTSPP) による光水素発生触媒活性について詳細に評価した。加え、疎水ポケットやカチオン部位、アニオン部位を分子内に有するウシ血清アルブミン (BSA) の添加効果についても同時に検討した。その結果、CoTSPP は、BSA の表面で静電相互作用や疎水性相互作用を利用することで、J 型の会合体を形成することを示唆する結果が得られた。また、BSA の等電点である pH 4.9 よりも低い pH 4.5 の酢酸緩衝溶液中では、CoTSPP と BSA がマイクロサイズの粒子を形成することが判明した。BSA により会合体を形成させた CoTSPP の光水素発生触媒活性を pH 3-7 の緩衝溶液中で評価した結果、pH 4.5 の酢酸緩衝溶液中で最大の活性となり、BSA 非存在下に比べ、1.1-1.7 倍の触媒回転数 (TON)、1.2-1.5 倍の触媒回転頻度 (TOF) を示すことを見出した。