学位論文要約

北里大学大学院理学研究科
2018年度博士論文

グアノシン5’-一リン酸二ナトリウム水和物における擬似多形間転移と倍周期構造の出現

坪野谷　真朗（ DS-15902 ）
指導教授　X線結晶学　小寺　義男

第 1 章　序

　水和物結晶は周囲の温度および湿度条件に依存して結晶水の脱離、吸着が起こり、擬似多形間（結晶の構成要素の内、結晶水または結晶溶媒の数が異なる結晶間）の転移が起こる。擬似多形間の転移の特性に注目した研究は、生体分子の構造と水和水のかかわりの理解、構造物性の制御、医薬品の品質管理等の観点から、X線回折、熱分析、分光法、光学顕微鏡や電子顕微鏡などの様々な実験的手段を用いて行われてきた。

　核酸の構成要素の一つであるグアノシン 5’-一リン酸の二ナトリウム塩（Na_2GMP）は、結晶化条件に依存して構造の異なる 7 水和物もしくは 4 水和物として結晶化する。本研究では両水和物について、結晶水の脱離、吸着が引き起こす相転移について、出現する擬似多形の結晶構造を決定し、転移の特性について明らかにした。

第2章　Na_2GMP7水和物結晶の相対湿度に依存した擬似多形間転移と倍周期構造の解析

　7 水和物（既知構造）は、室温において、結晶周りの相対湿度を下げていくと、2つの中間相（M1、M2）を経て低水和構造（D 相）へと転移する。この変化は可逆である。単結晶性を保持して転移が進行することから、修士課程において単結晶 X 線構造解析により M1 相の構造を決定した。博士課程においては、M2 相、D 相の結晶構造を決定し、相転移の全体像を明らかにすると共に、結晶水の脱離とともにおこる転移の特性について、原子分解能レベルでの議論を行った。M1 相、M2 相では、倍周期構造が出現する。分子の層状構造、ナトリウムイオンのサイトの変位、水のサイトの増減と変位、分子のコンフォメーション変化が、倍周期構造とどのようにかかわっているかを明らかにし、倍周期構造が出現する機構について考察した。

第3章　Na_2GMP4水和物結晶の温湿度に依存した擬似多形間転移の解析

4水和物については、室温では相対湿度に依存した変化は進行しないが、昇温により転移が進行する。4水和物については、転移に伴い単結晶性が失われるため、粉末X線回折法、および、熱重量分析を用いて相転移の詳細を解析した。4水和物は3つの中間相を経て無水物へ転移し、転移には誘導期間を伴うことが明らかになった。転移に伴う格子定数の変化が大きいため、核形成過程において出現する結晶核の表面のひずみが大きい。この結果、核形成におけるエネルギー障壁が高くなり、長い誘導期間の出現につながっていると推定した。

第4章　結語

ヌクレオチドのアルカリ金属塩は、通常、水和物として結晶化し、結晶内にはヌクレオチド分子が積層して層状構造が形成される。分子層と分子層の間にはリン酸基に対する対イオンであるアルカリ金属イオンと水からなる領域が存在し、結晶水の増減に応じて分子層間距離が変化し、擬似多形間の構造変化が誘起される。共通の特徴１～４を持つ。

1. 転移は多くは多段階で進行する。
2. 転移は可逆的である。
3. 履歴現象（ヒステリシス）が観測される。
4. 準安定構造が出現しやすい。

本研究では、Na_2GMP7 水和物および 4 水和物の擬似多形間転移の解析を遂行し、上記の 4 つの特性をもつことを確認するとともに、

1. 7 水和物の擬似多形間転移にともない出現する相のうち、結晶構造が未定であった M2 相と D 相の構造を単結晶構造解析により決定し、7 水和物の擬似

多形間の相転移の全体像を明らかにした。また、決定した結晶構造に基づき、中間相として倍周期構造が出現する機構についての考察を行った。

2. 4水和物については、転移に伴い単結晶性が失われるため、粉末X線回折法を用いて相転移の詳細を解析し、4水和物が3つの中間状態を経て無水物へ転移すること、転移には誘導期間を伴うことを明らかにした。

今回確認された結晶水の脱離の詳細や、それに由来する倍周期構造の出現、また、転移における誘導期間の存在は、水和物結晶の振る舞いの理解の深化につながる。これらの現象に対し開放系一次相転移に係る熱力学の観点からの考察を行うことが残された課題といえる。