

日本医科大学基礎科学紀要

第 46 号 2017 年 12 月

The Bulletin
of
Liberal Arts & Sciences
Nippon Medical School

No. 46, December 2017

目 次

- 対称空間上の不変微分作用素に対する数学的散乱理論
貝塚公一 … 1
- Mathematical scattering theory for
invariant differential operators on symmetric spaces
Koichi KAIZUKA
- フラーレンの化学的性質とその誘導体の合成
中村成夫 … 21
- Chemical Properties of Fullerene and Synthesis
of Fullerene Derivatives
Shigeo NAKAMURA
- キサンチン酸化還元酵素－物理学から臨床医学まで－
岡本 研・菊地浩人 … 37
- Xanthine Oxidoreductase: from physics to clinical medicine
Ken OKAMOTO, Hiroto KIKUCHI
- 「生」と「死」を考える医学教養教育科目の軌跡 II
～ 2012 年度から 2017 年度まで～
藤崎弘士 … 71
- Special program focusing on the theme of life and
death as part of general education curriculum
at Nippon Medical School II: An overview, 2012-2017
Hiroshi FUJISAKI

〈総説〉

対称空間上の不変微分作用素に対する 数学的散乱理論

貝塚 公一*

Mathematical scattering theory for
invariant differential operators on symmetric spaces

Koichi KAIZUKA*

1 序

数学の中心的な研究対象の一つとして“対称性”という概念がある。例えば、相異なる有限個の要素を一列に並べて考える $(1, 2, 3, \dots, n)$ という数の組等). そして、それらの要素の並び方を入れ替える操作を考えると、その操作全体は“群”と呼ばれる数学的対象を成す。相異なる有限個の要素を入れ替える操作全体から成る群は (有限) 置換群と呼ばれる。また、平坦なユークリッド空間で2点間の距離を変えない変換 (等長変換と呼ばれる) を考えると、その変換は平行移動と原点を中心とする反転、回転を組み合わせて得られることが分かる。このユークリッド空間の等長変換全体をユークリッド運動群と呼ぶ。空間があれば、その空間特有の対称性を保つ変換規則として変換群が現れ、一方で変換群が与えられたときに、どのような空間に作用するかということを考えるのは自然な問題である。このように、“空間の持つ対称性を記述する群”と“群が与えられたときに、どのような空間に作用するか”という問題を研究する数学の分野の一つとして“表現論”という分野がある。表現論は数学の代数、幾何、解析のすべてにまたがる広大な研究分野である。表現論の研究対象の一つとして、微分方程式の解 (あるいは解が成す空間) が持つ対称性を考察する問題が研究されている。表現論は物理学、特に量子力学とも深いかかわりを持っている。例えば、歴史的に有名な典型例として水素原子を記述する微分方程式 (シュレディンガー方程式) が挙げられる。水素原子を記述するシュレディンガー方程式は原点を中心とする回転対称性を持っており、水素原子の束縛状態を表す波動関数の角運動量は回転群に付随す

*日本医科大学・数学教室 Department of Mathematics, Nippon Medical School

(2)

る“表現”を用いて記述され, “表現”を用いた分解が水素原子のスペクトル分解(対角化)に相当することが知られている. その一方で, (電場ポテンシャルがない場合の)自由電子の散乱状態を記述する自由シュレディンガー方程式に対しては, フーリエ変換を用いてスペクトル分解(対角化)が可能であることが知られている. このフーリエ変換もユークリッド運動群のもつ群としての性質から導かれる“平面波”により記述されていると解釈することが出来る. 数学的散乱理論とは, 例えば散乱状態にある電磁場中の量子力学的粒子に対して, (無限)遠方から粒子が入射した場合, どの様に散乱されるかを解析する理論である(数学的散乱理論のより詳しい解説については, 例えば中澤 [1] を参照せよ.) また, 電磁場が無い場合であっても, 空間自体が曲がっている場合には, その曲がり方に応じて量子力学的粒子の散乱が生じる. 空間の曲がりに応じた量子力学的粒子の散乱の解析もまた数学的散乱理論(あるいは幾何学的散乱理論)と呼ばれる.

ユークリッド空間を等長変換という幾何学的対称性に着目して一般化すると, 対称空間という綺麗な曲がった空間が得られる. その中でも, 双曲面の様に負に曲がった空間を非コンパクト型対称空間と呼ぶ. 非コンパクト型対称空間上ではリー群が等長変換として作用し, リー群の構造に基づいた調和解析が研究されている. その中でも, 最も重要な研究分野の一つが等長変換に対して不変となる微分作用素の構造, あるいはその微分作用素の固有関数から成る関数空間の解析である. より正確に言えば, 全ての不変微分作用素にたいする固有関数(同時固有関数)から成る関数空間を考えると, その関数空間には等長変換群が自然に作用し, 等長変換群の表現空間となる. そして, その表現の諸性質を調べることが調和解析において中心的な問題となる. 本稿では, 非コンパクト型対称空間上の調和解析と表現論に基づいた, 同時固有関数に対する数学的散乱理論について, 著者の研究結果を交えて解説する.

2 ユークリッド空間における量子力学的自由粒子の定常散乱

本節では, ユークリッド空間における量子力学的自由粒子の定常散乱理論について基本的な結果を振り返る. \mathbb{R}^n を n 次元ユークリッド空間とする. また, \mathbb{R}^n の点を $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ 等と表す. $\Delta_{\mathbb{R}^n}$ を以下で定義されるユークリッド空間上のラプラシアンとする.

$$\Delta_{\mathbb{R}^n} = \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2}{\partial x_j^2}.$$

形式的には、ユークリッド空間における量子力学的自由粒子の定常状態はラプラスリアンの一般化固有関数として表される。自由 Schrödinger 作素 $\mathbf{H}_0 = -\Delta_{\mathbb{R}^n}$ は

$$\mathcal{D}(\mathbf{H}_0) = \{f \in L^2(\mathbb{R}^n); \Delta_{\mathbb{R}^n} f \in L^2(\mathbb{R}^n)\}$$

を定義域とする $L^2(\mathbb{R}^n)$ 上の自己共役作用素として実現される。このとき、 \mathbf{H}_0 のスペクトルに対しては $\sigma(\mathbf{H}_0) = \sigma_{\text{ac}}(\mathbf{H}_0) = [0, \infty)$ が成り立つことが良く知られている。そして、各スペクトルはスペクトルパラメータ $\kappa \in \mathbb{R}$ により、 κ^2 と表される。以下では、ユークリッド空間上の調和解析の立場から、 $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ の場合の Agmon-Hörmander [2] による一般化固有関数の特徴付けと、閾値 (すなわち $\kappa = 0$ の場合) に付随する一般化固有関数の特徴付けについて振り返る。

始めに、ユークリッド空間上の Agmon-Hörmander 型の関数空間を導入する。全空間 \mathbb{R}^n を原点からのユークリッド距離 $|x| = (x_1^2 + \cdots + x_n^2)^{1/2}$ に応じて以下のように 2 進分解する。

$$\begin{aligned} \Omega_0 &= \{x \in \mathbb{R}^n; |x| < 1\}, \\ \Omega_j &= \{x \in \mathbb{R}^n; 2^{j-1} \leq |x| < 2^j\} \quad (j \in \mathbb{N}). \end{aligned}$$

また、各集合 Ω_j に対する特性関数を χ_{Ω_j} と表す。 $\sigma > 0$, $f \in L^2_{\text{loc}}(\mathbb{R}^n)$ に対して、ノルム $\|\cdot\|_{B_\sigma(\mathbb{R}^n)}$ を以下で定義する。

$$\|f\|_{B_\sigma(\mathbb{R}^n)} = \sum_{j=0}^{\infty} 2^{\sigma j} \|\chi_{\Omega_j} f\|_{L^2(\mathbb{R}^n)}.$$

このとき、

$$B_\sigma(\mathbb{R}^n) = \left\{ f \in L^2_{\text{loc}}(\mathbb{R}^n); \|f\|_{B_\sigma(\mathbb{R}^n)} < \infty \right\}$$

とおくと、ノルム空間 $(B_\sigma(\mathbb{R}^n), \|\cdot\|_{B_\sigma(\mathbb{R}^n)})$ は Banach 空間となる。また、Banach 空間 $B_\sigma(\mathbb{R}^n)$ の双対空間は以下のように実現される: ノルム $\|\cdot\|_{*,\sigma}$ を以下で定義する:

$$\|f\|_{*,\sigma} = \sup_{R>1} \frac{1}{R^\sigma} \left(\int_{|x|<R} |f(x)|^2 dx \right)^{1/2}.$$

そして、

$$B_\sigma^*(\mathbb{R}^n) = \{f \in L^2_{\text{loc}}(\mathbb{R}^n); \|f\|_{*,\sigma} < \infty\}$$

とおくとノルム空間 $(B_\sigma^*(\mathbb{R}^n), \|\cdot\|_{*,\sigma})$ は Banach 空間となり、自然に $B_\sigma^*(\mathbb{R}^n)$ の双対空間の実現となる。また、 $\kappa \in \mathbb{C}$ に対して

$$\mathcal{E}_\kappa(\mathbb{R}^n) = \{f \in C^\infty(\mathbb{R}^n); -\Delta_{\mathbb{R}^n} f = \kappa^2 f\}$$

(4)

とおく。このとき、ラプラシアンがユークリッド運動群に関して不変な微分作用素であることから、関数空間 $\mathcal{E}_\kappa(\mathbb{R}^n)$ はユークリッド運動群による変換に関して閉じており、その表現空間となっている。 $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して、 $\mathcal{E}_\kappa(\mathbb{R}^n)$ の部分空間 $\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n)$ を以下で定義する。

$$\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n) = \left\{ f \in \mathcal{E}_\kappa(\mathbb{R}^n); \|f\|_{*,1/2} < \infty \right\}.$$

このとき、ノルム空間 $(\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n), \|\cdot\|_{*,1/2})$ は Banach 空間となる。また、ノルム $\|\cdot\|_{*,1/2}$ の定義に着目すると、新たに定義した関数空間 $\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n)$ もユークリッド運動群の表現空間となることが分かる。

定義 2.1. Banach 空間 $(B_\sigma^*(\mathbb{R}^n), \|\cdot\|_{*,\sigma})$ において同値関係 \simeq を以下で定義する¹⁾：

$$f_1 \simeq f_2 \text{ in } B_\sigma^*(\mathbb{R}^n) : \iff \lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^{2\sigma}} \int_{|x| < R} |f_1(x) - f_2(x)|^2 dx = 0.$$

定義 2.2 (Fourier 制限作用素). $\kappa \in \mathbb{R}$, $f \in C_0^\infty(\mathbb{R}^n)$ に対して、球面 \mathbb{S}^{n-1} 上の関数 $\mathcal{F}_\kappa f$ を以下で定める。

$$\mathcal{F}_\kappa f(b) = \int_{\mathbb{R}^n} e^{-i\kappa(x,b)} f(x) dx.$$

補題 2.3 (一様 Fourier 制限評価). $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して、 \mathcal{F}_κ は $B_{1/2}(\mathbb{R}^n)$ から $L^2(\mathbb{S}^{n-1})$ への連続線形作用素に一意的に拡張される。さらに、ある正定数 C が存在し、任意の $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して以下が成り立つ。

$$\|\mathcal{F}_\kappa f\|_{L^2(\mathbb{S}^{n-1})} \leq C |\kappa|^{-(n-1)/2} \|f\|_{B_{1/2}(\mathbb{R}^n)}, \quad f \in B_{1/2}(\mathbb{R}^n).$$

$d\sigma$ をユークリッド空間 \mathbb{R}^n 上の Lebesgue 測度から誘導される \mathbb{S}^{n-1} 上の測度とする。また、全測度が 1 となるよう $d\sigma$ を正規化し、それを db とおく。 \mathbb{S}^{n-1} 上の関数 F に対して、ユークリッド空間上の Poisson 変換 P_κ を以下で定義する。

$$P_\kappa F(x) = \int_{\mathbb{S}^{n-1}} e^{i\kappa(x,b)} F(b) db.$$

簡単な計算により、 $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して $\mathcal{F}_\kappa^* = P_\kappa$ が成り立ち、以下が得られる。

補題 2.4. $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して、 P_κ は $L^2(\mathbb{S}^{n-1})$ から $B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n)$ への連続線形作用素である。さらに、ある正定数 C が存在し、任意の $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して以下が成り立つ。

$$\|P_\kappa F\|_{B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n)} \leq C |\kappa|^{-(n-1)/2} \|F\|_{L^2(\mathbb{S}^{n-1})}, \quad F \in L^2(\mathbb{S}^{n-1}).$$

¹⁾ $f \simeq 0$ とは、上記の平均 L^2 -ノルムの意味で、無限遠において 0 となることを意味する。

$\kappa \in \mathbb{R}$ に対して, \mathbb{R}^n 上の初等球関数 $\psi_\lambda(x)$ は以下で与えられる.

$$\psi_\kappa(x) = \int_{\mathbb{S}^{n-1}} e^{i\kappa\langle x, b \rangle} db = P_\kappa 1(x).$$

$J_\alpha(z)$ を α 次第一種 Bessel 関数とする. また, $\omega_n = \text{vol}(\mathbb{S}^{n-1})$ とする. このとき, 極座標表示 $x = rb$ ($r > 0, b \in \mathbb{S}^{n-1}$) のもとで, 初等球関数 $\psi_\kappa(x)$ は以下のように表される.

$$\psi_\kappa(rb) = \omega_n^{-1} (2\pi)^{n/2} (\kappa r)^{-\frac{n}{2}+1} J_{\frac{n}{2}-1}(\kappa r).$$

Bessel 関数の無限遠での漸近挙動を用いることで, 以下の補題が得られる.

補題 2.5 (ψ_κ に対する散乱公式). $\lambda \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ とする.

$C_0(\kappa) = \omega_n^{-1} (i\kappa/2\pi)^{-(n-1)/2}$ とおく. このとき, 以下が成り立つ.

$$\psi_\kappa(x) \simeq |x|^{-(n-1)/2} \left\{ e^{+i\kappa|x|} C_0(+\kappa) + e^{-i\kappa|x|} C_0(-\kappa) \right\} \quad \text{in } B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n).$$

補題 2.5 の散乱公式は, 初等級関数 $\psi_\kappa(x)$ は無限遠において, 運動量 k を持つ内向きの球面波 $e^{-i\kappa|x|}$ と外向きの球面波 $e^{+i\kappa|x|}$ で近似できることを示している.

以下では, ユークリッド空間上の平行移動による作用が初等球関数と球面波にどのような影響を与えるかを振り返る. $x_0 \in \mathbb{R}^n$ を固定し, $F_{\kappa, x_0}(b) = e^{-i\kappa\langle x_0, b \rangle}$ とおく. このとき, 以下が成り立つ.

$$P_\kappa[F_{\kappa, x_0}](x) = \int_{\mathbb{S}^{n-1}} e^{i\kappa\langle x, b \rangle} e^{-i\kappa\langle x_0, b \rangle} db = \psi_\kappa(x - x_0)$$

そして, 平面波で表される \mathbb{S}^{n-1} 上の関数 $F_{\kappa, x_0}(b)$ で生成される部分空間に対して以下が成り立つ.

定義 2.6. $\kappa \in \mathbb{R}$ に対して, $L^2(\mathbb{S}^{n-1})$ の部分空間 $L_\kappa(\mathbb{S}^{n-1})$ を以下で定義する.

$$L_\kappa(\mathbb{S}^{n-1}) = \left\{ \sum_{j=1}^r c_j e^{-i\kappa\langle x_j, b \rangle}; r \in \mathbb{N}, c_j \in \mathbb{C}, x_j \in \mathbb{R}^n \right\}.$$

補題 2.7 (稠密性). $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して $L_\kappa(\mathbb{S}^{n-1})$ は $L^2(\mathbb{S}^{n-1})$ で稠密.

ユークリッド空間における球面波 $e^{\pm i\kappa|x|}$ への平行移動の作用に関して, 以下のような漸近評価が成り立つことが良く知られている.

$$e^{\pm i\kappa|x-x_0|} = e^{\pm i\kappa|x|} e^{\mp i\kappa\langle x_0, b_x \rangle} + O(|x|^{-1}) \quad (|x| \rightarrow \infty).$$

このとき, 補題 2.4, 補題 2.5, 補題 2.7 を組み合わせることで, $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して以下の結果が得られる. つまり, 初等球関数に対する散乱公式に対して, 平行移動と極限操作を組み合わせることで, 一般の場合の散乱公式が得られる.

(6)

定理 2.8 (cf. Agmon-Hörmander [2]²⁾. $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ とする. このとき, Poisson 変換 P_κ は $L^2(\mathbb{S}^{n-1})$ から $\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n)$ への位相同型を与える. さらに, $f = P_\kappa F$ ($F \in L^2(\mathbb{S}^{n-1})$) に対して, 以下の散乱公式が成り立つ.

$$f(x) \simeq |x|^{-(n-1)/2} \sum_{w \in \{\pm 1\}} e^{i w \kappa |x|} C_0(w \kappa) F(w b_x) \quad \text{in } B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n).$$

上記の定理中の (幾何学的) 散乱公式は, ユークリッド空間は平坦であり, ポテンシャルによる摂動を考えていないため, 無限遠から入射した粒子がそのまま反対方向に抜けていくという直感的な理解を数学的に表すものである.

また, この定理の系として Rellich の定理が得られ, $\kappa \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ に対して, $\mathcal{E}_\kappa^2(\mathbb{R}^n)$ が非自明な極小の解空間となることが従う. 関数空間 $B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n)$ は人為的な関数空間の様に見えるかもしれないが, Rellich の定理から $B_{1/2}^*(\mathbb{R}^n)$ は散乱理論において自然な対象であることが分かる.

一方, $\kappa = 0$, すなわち連続スペクトルの閾値に対応する場合には, ノルム $\|\cdot\|_{*,1/2}$ による一般化固有空間の特徴付けは ($n \geq 2$ のときは) 成り立たない. $\kappa = 0$ の場合には, ノルムの指数を $1/2$ から $n/2$ に変えた関数空間

$$\mathcal{E}_0^2(\mathbb{R}^n) := \left\{ f \in \mathcal{E}_\kappa(\mathbb{R}^n); \|f\|_{*,n/2} < \infty \right\}$$

が境界 \mathbb{S}^{n-1} 上の L^2 -関数に対する極小な固有空間となる. つまり, スペクトル (あるいはエネルギー) が 0 に退化することで, 一般化固有関数の無限遠での増大度が増える. ただし, この場合には $\mathcal{E}_0^2(\mathbb{R}^n)$ は定数関数のみから成り, Poisson 変換 P_0 は $L^2(B)$ から $\mathcal{E}_0^2(\mathbb{R}^n)$ への全射連続写像となるが, 非自明な核をもつ.

3 非コンパクト型対称空間上の調和解析

ユークリッド空間では, 反転, 回転と平行移動を組み合わせた変換が等長変換として推移的に作用する. その一方で曲がった空間では, 等長変換としてユークリッド空間とは異なる変換が現れる. 例えば, 複素平面における単位開円板を $D_1 = \{z \in \mathbb{C}; |z| < 1\}$ とする. D_1 上で $g_P = 4(1 - |z|^2)^{-2}|dz|^2$ というリーマン計量を考えると, ユークリッド距離とは異なる距離を D_1 上で考えることが出来る. この計量 (あるいは距離関数) はユークリッド幾何学とは異なる幾何学 (双曲幾何学と呼ばれる) を D_1 上に誘導し, (D_1, g_P) は双曲平面のポアンカレディス

²⁾論文 [2] ではより一般の微分作用素が扱われており, 証明の方法も上記のものとは異なる.

クモデルと呼ばれている。ここで、以下のような行列から成る集合 $SU(1, 1)$ を考える。

$$SU(1, 1) = \left\{ g = \begin{pmatrix} a & b \\ \bar{b} & \bar{a} \end{pmatrix}; a, b \in \mathbb{C}, |a|^2 - |b|^2 = 1 \right\}.$$

そして、複素数 z に対して $g \cdot z$ を以下の一次分数変換で定義する。

$$g \cdot z = \frac{az + b}{bz + \bar{a}}.$$

このとき、この一次分数変換は D_1 の各点を D_1 に移し、さらに g_P から定まる距離を不変にする、すなわちポアンカレ計量に対する等長変換になっている。また、 $SU(1, 1)$ は単なる集合ではなく、行列の積と逆行列を取る演算について閉じており、群と呼ばれる構造（さらにはリー群の構造）を持つ。そして、 D_1 はリー群の組による商空間 $SU(1, 1)/SO(2)$ と自然に同一視される。非コンパクト型対称空間 X とは、上記の例で見たようにある条件を満たすリー群の組 (G, K) による商空間 G/K で、 G が等長変換として作用するような計量が付随した負に曲がった空間である。非コンパクト型対称空間 X 上では、リー群の構造に基づいた幾何解析や調和解析が盛んに研究されている。代表的な参考書としては、非常に大部であるが Helgason による 3 冊 [7], [8], [9] が挙げられる。

以下では、対称空間上の調和解析に関連する記号を導入する（記号の用法は基本的に [9] に従う）。 $X = G/K$ を非コンパクト型対称空間とする。 dx を X 上の左- G -不変測度とする。 $o = eK$ を X の原点とする。 $G = KAN$ をリー群 G の Iwasawa 分解とし、 $\mathfrak{g} = \text{Lie}(G)$, $\mathfrak{a} = \text{Lie}(A)$ とする。 $l = \dim \mathfrak{a}$ を X のランクとする。 $\Sigma \subset \mathfrak{a}^*$ をリー環 \mathfrak{g} の \mathfrak{a} に関する制限ルート系とする。 Σ^+ を正の制限ルートから成る集合とし、 $\Sigma_0^+ = \{\alpha \in \Sigma^+; \alpha/2 \notin \Sigma^+\}$ とおく。 Π を正の単純ルートから成る集合とする。 $\alpha \in \Sigma$ に対して、その重複度を m_α とおく。また、 $\rho = \sum_{\alpha \in \Sigma^+} m_\alpha \alpha/2$ とおく。 $\mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ を制限ルート系に対する \mathfrak{a}^* の正則点全体から成る集合とする。 $\mathfrak{a}_{\text{sing}}^* = \mathfrak{a}^* \setminus \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ とおく。 M を A の K における中心化群とする。 $B = K/M$ とおき、 B 上の正規化された K -不変測度を db とする。そして、 $X_{\text{reg}} \ni x \mapsto (A^+(x), b_x) \in A^+ \times B$ を一般化極座標とする。 W を Weyl 群とする。Iwasawa 分解により $g \in G$ に対して、 $g \in K \exp(H(g))N$ となる $H(g) \in \mathfrak{a}$ が一意的に定まる。 $(x, b) = (g \cdot o, kM) \in X \times B$ に対して、 $A(x, b) = -H(g^{-1}k)$ と定義する。 dH (resp. $d\lambda$) を \mathfrak{a} (resp. \mathfrak{a}^*) 上の Lebesgue 測度に $(2\pi)^{-l/2}$ を乗じた測度とする。また、 dn を N 上の（ある種の正規化をした）Haar 測度とする。 $c(\lambda)$ を Harish-Chandra c -関数とする。

(8)

定義 3.1 (Radon 変換). $f \in C_0^\infty(X)$ に対して, Radon 変換 \mathcal{R} を以下で定義する.

$$Rf(H, b) = e^{\rho(H)} \int_N f(ke^H n \cdot o) dn, \quad (H, b) = (H, kM) \in \mathfrak{a} \times B.$$

定義 3.2 (Helgason-Fourier 変換). $f \in C_0^\infty(X)$ に対して, Helgason-Fourier 変換 \mathcal{F} を以下で定義する.

$$\mathcal{F}f(\lambda, b) = \int_X e^{(-i\lambda + \rho)(A(x, b))} f(x) dx, \quad (\lambda, b) \in \mathfrak{a}^* \times B.$$

定理 3.3 (Fourier slice theorem). $f \in C_0^\infty(X)$ に対して, 以下の等式が成り立つ.

$$\mathcal{F}f(\lambda, b) = \mathcal{F}_\mathfrak{a}[\mathcal{R}f(\cdot, b)](\lambda).$$

ただし, $\mathcal{F}_\mathfrak{a}$ はユークリッド空間 \mathfrak{a} 上の標準的な Fourier 変換である.

定義 3.4 (Plancherel 定理). Helgason-Fourier 変換 \mathcal{F} は以下のユニタリ同型に一意的に拡張される.

$$\mathcal{F} : L^2(X) \rightarrow L_W^2(\mathfrak{a}^* \times B, |W|^{-1} |c(\lambda)|^{-2} d\lambda db).$$

ただし, $L_W^2(\mathfrak{a}^* \times B, |W|^{-1} |c(\lambda)|^{-2} d\lambda db)$ は以下のように定義される Hilbert 空間である.

$$\begin{aligned} & \psi \in L_W^2(\mathfrak{a}^* \times B, |W|^{-1} |c(\lambda)|^{-2} d\lambda db) \\ \Leftrightarrow & \text{(i) } \psi \in L^2(\mathfrak{a}^* \times B, |W|^{-1} |c(\lambda)|^{-2} d\lambda db). \\ & \text{(ii) } \int_B e^{(iw\lambda + \rho)(A(x, b))} \psi(w\lambda, b) db = \int_B e^{(i\lambda + \rho)(A(x, b))} \psi(\lambda, b) db, \\ & w \in W, \text{ a.e. } (x, \lambda) \in X \times \mathfrak{a}^*. \end{aligned}$$

定義 3.5 (Fourier 制限作用素). $\lambda \in \mathfrak{a}_c^*$ に対して, $C_0^\infty(X)$ を定義域, $L^2(B)$ を値域とする Fourier 制限作用素 \mathcal{F}_λ を以下で定める.

$$\mathcal{F}_\lambda f(b) = \int_X e^{(-i\lambda + \rho)(A(x, b))} f(x) dx, \quad f \in C_0^\infty(X).$$

定義 3.6 (Poisson 変換). $\lambda \in \mathfrak{a}_c^*$, $F \in L^1(B)$ に対して, F の Poisson 変換 $\mathcal{P}_\lambda F$ を以下で定義する.

$$\mathcal{P}_\lambda F(x) = \int_B e^{(i\lambda + \rho)(A(x, b))} F(b) db.$$

このとき, $\lambda \in \mathfrak{a}^*$, $f \in C_0^\infty(X)$, $F \in L^2(B)$ に対し, 以下が成り立つことに注意する.

$$\int_X \mathcal{P}_\lambda F(x) \overline{f(x)} dx = \int_B F(b) \overline{\mathcal{F}_\lambda f(b)} db.$$

定義 3.7 (初等球関数). $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して X 上の初等球関数 $\varphi_\lambda(x)$ が以下で定義される:

$$\varphi_\lambda(x) = \int_B e^{(i\lambda + \rho)(A(x,b))} db.$$

$\mathbf{D}(X)$ を対称空間 X 上の G -不変微分作用素の成す代数とする. また, $\mathbf{D}_W(A)$ をリ一群 A 上の W -不変な A -不変微分作用素の成す代数とする.

$\Gamma: \mathbf{D}(X) \rightarrow \mathbf{D}_W(A)$ を Harish-Chandra 同型とし, $D \in \mathbf{D}(X)$ に対応する A 上の微分作用素 $\Gamma(D)$ の表象を $\Gamma(D)(i\lambda)$ とおく. $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して, 同時固有関数の成すベクトル空間 $\mathcal{E}_\lambda(X)$ を以下で定義する.

$$\mathcal{E}_\lambda(X) = \{f \in C^\infty(X); Df = \Gamma(D)(i\lambda)f \text{ for all } D \in \mathbf{D}(X)\}.$$

ここで, $\mathcal{E}_\lambda(X)$ は $C^\infty(X)$ 上の標準的な Fréchet 位相に関して, $C^\infty(X)$ の閉部分空間となり, Fréchet 空間となる. そして, 定義の仕方からリ一群 G が自然に平行移動として $\mathcal{E}_\lambda(X)$ 上に作用し, 表現が定まる. 表現論の中で重要な研究課題として, 表現の規約性の判定が挙げられるが, 本稿では規約性には詳しく触れない. 例えば, Helgason による参考書 [9] 等を参照のこと.

最後に対称空間上の Poisson 変換に対する散乱公式を述べる際に必要となるユニタリ作用素を導入する. $\lambda \in \mathfrak{a}^*$ に対して, G のユニタリ表現 $(\tau_\lambda, L^2(B))$ を以下で定義する.

$$(\tau_\lambda(g)F)(b) = e^{(-i\lambda + \rho)(A(g \cdot o, b))} F(g^{-1} \cdot b), \quad F \in L^2(B).$$

このとき, 各 $\lambda \in \mathfrak{a}^*$ に対して, ユニタリ表現 τ_λ は規約かつ $\tau_{w\lambda}$ ($w \in W$) と同値となることが知られている (例えば [9] を参照). そして, Schur の補題により以下の絡作用素 $U_{\lambda, w}$ の存在が導かれることが知られている.

補題 3.8. $w \in W$, $\lambda \in \mathfrak{a}^*$ に対して, $(\tau_\lambda, L^2(B))$ から $(\tau_{w\lambda}, L^2(B))$ へのユニタリ同型な絡作用素 $U_{w, \lambda}$ で以下の性質を満たすものが一意的に存在する.

$$U_{w, \lambda}[e^{(-i\lambda + \rho)(A(g \cdot o, \cdot))}](b) = e^{(-iw\lambda + \rho)(A(g \cdot o, b))}, \quad g \in G.$$

4 同時固有関数の特徴付けに関する代表的な先行研究

非コンパクト型対称空間 $X = G/K$ の境界 $B = K/M$ 上の L^2 -関数に対する Poisson 変換の像の特徴付けについて考察する. 非コンパクト型対称空間上の不変微分作用素に対する同時固有関数の特徴付けに関して, これまで様々な結果が得られている. Helgason [6] は, 非コンパクト型対称空間上の任意の同時固有関数は, 境界 B 上の解析的汎関数の Poisson 変換による像として特徴付けられることを予想した (Helgason 予想 (あるいは Helgason-岡本予想) と呼ばれる). この予想は Kashiwara et al. [14] により肯定的に解決された. その後, 境界 B 上の様々な関数空間 (例えば $\mathcal{D}'(B)$, $C^\infty(B)$, $L^p(B)$ 等) の Poisson 変換による像の特徴付けが研究されている (cf. [3], [4], [5], [11], [15], [16], [17], [19], [23]).

初めに, 対称空間上の Poisson 変換に対する Helgason 予想について振り返る. 予想 4.1 (Helgason 予想 (cf. [6])). 以下の条件 (4.1) を満たす任意の $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して, Poisson 変換 \mathcal{P}_λ は B 上の解析的汎関数全体から成る位相ベクトル空間 $\mathcal{A}'(B)$ から $\mathcal{E}_\lambda(X)$ への位相同型を与える.

$$-2\langle i\lambda, \alpha \rangle / \langle \alpha, \alpha \rangle \notin \mathbb{N}, \quad \alpha \in \Sigma^+. \quad (4.1)$$

その後, Helgason 予想は Kashiwara et al. [14] によって肯定的に解決された. そして, 次の研究段階として以下のような問題が自然に導かれる.

問題 4.2. 条件 (4.1) を満たす $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して, 適当な位相ベクトル空間 $\mathcal{V}_B(\subset \mathcal{A}'(B))$ と $\mathcal{V}_X(\subset \mathcal{E}_\lambda(X))$ を選ぶことで, 位相同型

$$\mathcal{P}_\lambda : \mathcal{V}_B \rightarrow \mathcal{V}_X$$

を構成せよ. (例えば, $\mathcal{V}_B = \mathcal{D}'(B)$, $C^\infty(B)$, $L^p(B)$ 等.)

始めに, $\mathcal{V}(B) = \mathcal{D}'(B)$ の結果を振り返る. $\mathcal{E}(X)$ の部分空間 $\mathcal{E}^*(X)$ を以下で定義する.

$$\mathcal{E}^*(X) = \left\{ f \in \mathcal{E}(X); \exists A > 0 \text{ s.t. } f(x) = O(e^{Ar(x)}) \right\}.$$

また, $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して, 以下のように同時固有関数から成る空間 $\mathcal{E}_\lambda^*(X)$ を導入する. (位相の詳細は割愛する.)

$$\mathcal{E}_\lambda^*(X) = \mathcal{E}^*(X) \cap \mathcal{E}_\lambda(X).$$

定理 4.3 (Lewis [17] (rank one), Oshima and Sekiguchi [19] (general)). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\mathbb{C}}^*$ が (4.1) を満たすとき, 以下の位相同型を得る.

$$\mathcal{P}_{\lambda} : \mathcal{D}'(B) \rightarrow \mathcal{E}_{\lambda}^*(X).$$

注意 4.4. Lewis [17] は, ランク 1 の場合に, λ が $\langle i\lambda, \alpha \rangle / \langle \alpha, \alpha \rangle \notin \mathbb{Z}$ かつ simple という仮定の下で Poisson 変換に対する同型を得ている. また, Lewis [17] はランクが一般の場合に包含関係 $\mathcal{P}_{\lambda}(\mathcal{D}'(B)) \subset \mathcal{E}_{\lambda}^*(X)$ を得ている.

次に, $\mathcal{V}(B) = C^{\infty}(B)$ の結果を振り返る. $\mathbf{D}(G)$ を G 上の左- G -不変な微分作用素全体から成る代数とする. また, $\mathbf{E}(X)$ を X 上の微分作用素全体から成る代数とする. このとき, 関数への G -作用 $f(x) \mapsto f(g^{-1} \cdot x)$ は自然な準同型写像 $\nu : \mathbf{D}(G) \rightarrow \mathbf{E}(X)$ を誘導する. $\lambda \in \mathfrak{a}_{\mathbb{C}}^*$ に対して, $\mathcal{E}_{\lambda}(X)$ の部分空間 $\mathcal{E}_{\lambda}^{\infty}(X)$ を以下で定義する. (位相の詳細は割愛する.)

$$\mathcal{E}_{\lambda}^{\infty}(X) = \left\{ f \in \mathcal{E}_{\lambda}(X); \exists A > 0 \text{ s.t. } \forall D \in \mathbf{D}(G), (\nu(D)f)(x) = O(e^{Ar(x)}) \right\}.$$

定理 4.5 (van den Ban and Schlichtkrull [3]). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\mathbb{C}}^*$ が (4.1) を満たすとき, 以下の位相同型を得る.

$$\mathcal{P}_{\lambda} : C^{\infty}(B) \rightarrow \mathcal{E}_{\lambda}^{\infty}(X).$$

次に, λ が実かつ正則 (すなわち $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$) である場合に Poisson 変換 \mathcal{P}_{λ} の L^2 -像の特徴づけについて振り返る. Strichartz [24] はスペクトル理論の観点から, 対称空間および等質空間上の不変微分作用素に対する固有関数の特徴付けを考察した. そのなかで, 実かつ正則なスペクトルパラメータ λ に対して, $L^2(B)$ の Poisson 変換 \mathcal{P}_{λ} による像は, Agmon-Hörmander 型のノルムを用いて特徴付けられることを予想した³⁾.

予想 4.6 (Strichartz 予想 [24, Conjecture 4.5]). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$, $f \in \mathcal{E}_{\lambda}(X)$ と仮定する. このとき, ある $F \in L^2(B)$ が存在して $f = \mathcal{P}_{\lambda}F$ が成り立つ為の必要十分条件は, ある $y \in X$ (あるいは任意の y) に対して

$$\limsup_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^l} \int_{B(y,R)} |f(x)|^2 dx < \infty$$

が成り立つこと, または

$$\sup_{R > 0, y \in X} \frac{1}{R^l} \int_{B(y,R)} |f(x)|^2 dx < \infty$$

³⁾Strichartz は論文 [24] において他にもいくつかの予想を提示している.

(12)

が成り立つことである。さらに

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^l} \int_{B(y,R)} |\mathcal{P}_\lambda F(x)|^2 dx = \gamma_l^2 |\mathbf{c}(\lambda)|^2 \|F\|_{L^2(B)}^2$$

が成り立ち、 λ に依存しない正定数 C が存在して以下が成り立つ。

$$C^{-1} \|F\|_{L^2(B)}^2 \leq |\mathbf{c}(\lambda)|^{-2} \sup_{R>0, y \in X} \frac{1}{R^l} \int_{B(y,R)} |\mathcal{P}_\lambda F(x)|^2 dx \leq C \|F\|_{L^2(B)}^2. \quad (4.2)$$

対称空間にランク 1 という特別な条件を課した場合には、超幾何関数や複素 Poisson 核に対する具体性に基いた解析により Boussejra and Sami [5, Theorem A], Ionescu [11, Theorem 1] などで Strichartz 予想が部分的に解決されていたが、一般の場合は長らく未解決であった。特に、不等式 (4.2) の最右辺の評価に関しては、ランク 1 の場合でさえ精密な評価は得られていなかった。Kaizuka [12] では、定常散乱理論の手法を用いることで、Strichartz 予想に対して肯定的な解答を与えた (第 5 節参照)。定常散乱理論の手法を用いることで、振動する同時固有関数をスペクトルパラメータに関して一様に評価することが可能となり、予想の解決につながった。また、Strichartz 予想では λ が実かつ特異な場合は扱われていないが、Kaizuka [13] により、特異な場合にも退化した特徴づけが得られることが示されている (第 6 節参照)。

最後に、 λ が (本質的に) 非実である場合の、Poisson 変換の L^p -像の特徴付けを振り返る。 $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して、 W の部分群 W_λ, W_λ^R を以下で定義する。

$$W_\lambda = \{w \in W; w\lambda = \lambda\}, \quad W_\lambda^R = \{w \in W; w \operatorname{Re}(i\lambda) = \operatorname{Re}(i\lambda)\}.$$

Poisson 変換の L^p 像の特徴づけを記述するために対称空間 X 上の Hardy 型空間 $\mathcal{H}_\lambda^p(X)$ を導入する。 $p \in [1, \infty]$, $\lambda \in \mathfrak{a}_\mathbb{C}^*$ に対して、ノルム $\|\cdot\|_{\mathcal{H}_\lambda^p}$ を以下で定義する。

$$\|f\|_{\mathcal{H}_\lambda^p} = \begin{cases} \sup_{x \in X} \varphi_{\operatorname{Re}(i\lambda)}(x)^{-1} \left(\int_K |f(kx)|^p dk \right)^{1/p}, & p \in [1, \infty) \\ \sup_{x \in X} \varphi_{\operatorname{Re}(i\lambda)}(x)^{-1} |f(x)|, & p = \infty \end{cases}$$

そして、Hardy 型空間 $\mathcal{H}_\lambda^p(X)$ を以下のように導入する。

$$\mathcal{H}_\lambda^p(X) = \left\{ f \in \mathcal{E}_\lambda(X); \|f\|_{\mathcal{H}_\lambda^p} < \infty \right\}.$$

定理 4.7 (Ben Saïd et al. [4, Theorem 3.6, Corollary 3.7]). $\lambda \in \mathfrak{a}_c^*$ が次の仮定を満たすとする。

$$(A1) \quad \forall \alpha \in \Sigma^+, \langle \operatorname{Re}(i\lambda), \alpha \rangle \geq 0, \quad (A2) \quad W_\lambda = W_\lambda^R.$$

このとき, Poisson 変換は以下の等長同型を与える⁴⁾。

$$(i) \quad p \in (1, \infty] \text{ の場合}; \quad \mathcal{P}_\lambda : L^p(B) \rightarrow \mathcal{H}_\lambda^p(X).$$

$$(ii) \quad p = 1 \text{ の場合}; \quad \mathcal{P}_\lambda : C^*(B) \rightarrow \mathcal{H}_\lambda^1(X).$$

5 同時固有関数に対する定常散乱：正則な場合

この節では, スペクトルパラメータ λ が実かつ正則な場合の結果, すなわち Strichartz 予想に対する肯定的な解答を振り返る. $f \in L_{\text{loc}}^2(X)$ に対して, ノルム $\|\cdot\|_*$ を以下で定義する:

$$\|f\|_* = \sup_{R>1} \frac{1}{R^{l/2}} \left(\int_{B(o,R)} |f(x)|^2 dx \right)^{1/2}.$$

ただし, $B(o, R) = \{x \in X; d(x, o) < R\}$. Banach 空間 $(B_{l/2}^*(X), \|\cdot\|_*)$ を $B_{l/2}^*(X) = \{f \in L_{\text{loc}}^2(X); \|f\|_* < \infty\}$ により定義する. 実かつ正則なスペクトルパラメータ $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ に対して, $\mathcal{E}_\lambda(X)$ の部分空間 $\mathcal{E}_\lambda^2(X)$ を以下で定義する.

$$\mathcal{E}_\lambda^2(X) = \{f \in \mathcal{E}_\lambda(X); \|f\|_* < \infty\}.$$

このとき, $(\mathcal{E}_\lambda^2(X), \|\cdot\|_*)$ は $B_{l/2}^*(X)$ の閉部分空間であり, Banach 空間となる. さらに, リー群 G による平行移動作用の表現空間となっている.

スペクトルパラメータ λ が実かつ正則な場合に以下の結果が成り立ち, Strichartz 予想に対して肯定的な解決が得られた.

定理 5.1 (Kaizuka [12, Theorem 3.6]). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ と仮定する.

(i) λ に依存しない正定数 C が存在し, $F \in L^2(B)$ に対して以下が成り立つ.

$$C^{-1} |c(\lambda)| \|F\|_{L^2(B)} \leq \|\mathcal{P}_\lambda F\|_* \leq C |c(\lambda)| \|F\|_{L^2(B)}.$$

さらに, 平均 L^2 -ノルムの極限に対して以下が成り立つ.

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^l} \int_{B(o,R)} |\mathcal{P}_\lambda F(x)|^2 dx = \gamma_l^2 |c(\lambda)|^2 \|F\|_{L^2(B)}^2.$$

ただし, $\gamma_l = 2^{-l/4} \Gamma(l/2 + 1)^{-1/2}$.

⁴⁾[4, Theorem 3.2] では Poisson 変換に対する Fatou 型の定理も得られている.

(ii) Poisson 変換 \mathcal{P}_λ は $L^2(B)$ から $\mathcal{E}_\lambda^2(X)$ への位相同型を与える.

(iii) $f \in \mathcal{E}_\lambda^2(X)$ に対して, 逆像 $F = \mathcal{P}_\lambda^{-1}f$ は以下の反転公式で与えられる.

$$F(b) = \lim_{R \rightarrow \infty} \gamma_l^{-2} |c(\lambda)|^{-2} \frac{1}{R^l} \mathcal{F}_\lambda[\chi_{B(o,R)} f](b) \quad \text{in } L^2(B).$$

ただし, $\chi_{B(o,R)}(x)$ は $B(o,R)$ の特性関数である.

定義 5.2. $B_{l/2}^*(X)$ において, 同値関係 \simeq を以下で定義する: $f_1, f_2 \in B_{l/2}^*(X)$ に対し,

$$f_1 \simeq f_2 \text{ in } B_{l/2}^*(X) : \iff \lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^l} \int_{B(o,R)} |f_1(x) - f_2(x)|^2 dx = 0.$$

このとき, Poisson 変換に対して以下の散乱公式が成り立つ.

定理 5.3 (Kaizuka [12, Theorem 6.1]). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$, $F \in L^2(B)$ に対して以下が成り立つ.

$$\mathcal{P}_\lambda F(x) \simeq \sum_{w \in W} e^{(iw\lambda - \rho)(A^+(x))} c(w\lambda) [U_{w,\lambda} F](b_x) \quad \text{in } B_{l/2}^*(X).$$

ただし, $U_{w,\lambda}$ は補題 3.8 において定義された $L^2(B)$ 上のユニタリ作用素である.

先に述べたように, 第 2 節のユークリッド空間上のラプラシアンに対する定常散乱理論の考え方を基に, 主定理が証明される. 対称空間上の Fourier 変換と Poisson 変換に対する調和解析と表現論を用いて, 一様 Fourier 制限評価や散乱公式を証明し, それらを組み合わせることで Strichartz 予想が解決できた. 特に, 散乱公式の証明に関しては, ユークリッド空間の場合と同様に, 第 1 段階として Harish-Chandra 級数展開という漸近展開を用いて, 初等級関数 $\varphi_\lambda(x)$ に対して散乱公式を示す. そして, 第 2 段階として平行移動と極限操作を行うことで一般の L^2 -関数 F に対して散乱公式を得るというのが概略である. 大まかな証明の流れ自体はユークリッド空間と似てはいるが, 証明の要所要所で一群の表現論が本質的に用いられている. そして, 第 2 節で触れた単独のラプラシアンに対する散乱公式では, 固有関数は二つの球面波で近似されていたが, 上記の散乱公式は同時固有関数, すなわち微分方程式系の解に対するものであり, K に関する“球面波” $e^{(iw\lambda)(A^+(x))}$ が Weyl 群の位数 $|W|$ の分だけ現れる点の本質的に異なる.

6 同時固有関数に対する定常散乱: 特異な場合

Strichartz 予想では, スペクトルパラメータが実かつ特異な場合は考察されていない. そして, スペクトルパラメータが実かつ正則な場合と, 特異な場合は同

時固有関数の無限遠での挙動が本質的に異なる．スペクトルパラメータが実かつ特異な場合には，その退化次数に応じて波動関数の周波数が合流し，無限遠方での減衰度が悪くなる．そこで，[13] では，退化次数に応じた適切な関数空間を導入し，[12] で用いられた一様フーリエ制限評価や散乱公式を特異な場合に拡張することにより，Poisson 変換 \mathcal{P}_{λ_0} の L^2 -像を特徴付けた．

前節の λ が実かつ正則な場合の結果から，以下の事が読み取れる： $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ とし， $\{\lambda_j\}_{j=1}^\infty \subset \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ が $\lambda_j \rightarrow \lambda_0$ ($j \rightarrow \infty$) を満たすとする．このとき，任意の $w \in W$ に対して $|c(w\lambda_j)| \rightarrow \infty$ ($j \rightarrow \infty$)．よって，定理 5.1 (i) より，非零な $F \in L^2(B)$ に対して $\|\mathcal{P}_{\lambda_j} F\|_* \rightarrow \infty$ ($j \rightarrow \infty$) が成り立つ．また，定理 5.3 の散乱公式における係数 $c(w\lambda_j)$ もすべて発散する．実際，後に述べるように，非零な $F \in L^2(B)$ に対しては， $\mathcal{P}_{\lambda_0} F \notin B_{l/2}^*(X)$ が成り立ち，同時固有関数に無限遠での減衰に関して退化が生じる．ユークリッド空間の場合と比較すると，表 1 の様な対応関係が見て取れる．

表 1: スペクトルの対応

等質空間	\mathbb{R}^n	G/K
パラメータ	$\kappa \in \mathbb{R}$	$\lambda \in \mathfrak{a}^*$
不変微分方程式 (系)	$(-\Delta_{\mathbb{R}^n})f = \kappa^2 f$	$Df = \Gamma(D)(i\lambda)f$
対称性	$\mathbb{Z}_2 \curvearrowright \mathbb{R}$	$W \curvearrowright \mathfrak{a}^*$
正則な場合	$\mathbb{R} \setminus \{0\}$	$\mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$
特異な場合	$\{0\}$	$\mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$

ユークリッド空間上の自由 Schrödinger 作用素に対しては，一点 0 だけが特異なスペクトルパラメータである．その一方で，同時固有関数に対するスペクトルの特異集合 $\mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ は， \mathfrak{a}^* 内の原点を通る超平面の有限和で表される．特異集合 $\mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ は c -関数 $c(\lambda)$ の (実の) 特異点集合と一致する． $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ に対して， c -関数の特異点の位数に応じた関数空間の指数 ν_0 を定めて，Poisson 変換 \mathcal{P}_{λ_0} の L^2 -像を特徴づける．

主結果を述べるためにいくつか記号を導入する． $\sigma > 0$ ， $f \in L_{\text{loc}}^2(X)$ に対して，ノルム $\|\cdot\|_{*,\sigma}$ を以下で定義する：

$$\|f\|_{*,\sigma} = \sup_{R>1} \frac{1}{R^\sigma} \left(\int_{B(o,R)} |f(x)|^2 dx \right)^{1/2}.$$

Banach 空間 $(B_\sigma^*(X), \|\cdot\|_{*,\sigma})$ を $B_\sigma^*(X) = \{f \in L_{\text{loc}}^2(X); \|f\|_{*,\sigma} < \infty\}$ により定義する．

定義 6.1. Banach 空間 $(B_\sigma^*(X), \|\cdot\|_{*,\sigma})$ において同値関係 \simeq を以下で定義する:

$$f_1 \simeq f_2 \text{ in } B_\sigma^*(X) : \iff \lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^{2\sigma}} \int_{B(o,R)} |f_1(x) - f_2(x)|^2 dx = 0.$$

以下, $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ と仮定する. W の λ_0 における固定部分群を W_{λ_0} とする. また, $\Sigma_{\lambda_0}^0 = \{\alpha \in \Sigma_0^+; \langle \alpha, \lambda_0 \rangle = 0\}$ とおく. λ_0 における $\mathfrak{c}(\lambda)$ の特異性を与える多項式関数 $\pi_0(\lambda)$ と, $(\lambda_0$ の近傍で) 滑らかな成分 $\mathfrak{b}_0(\lambda)$ を以下で定める.

$$\pi_0(\lambda) = \prod_{\alpha \in \Sigma_{\lambda_0}^0} \langle \alpha, \lambda \rangle, \quad \mathfrak{b}_0(\lambda) = \pi_0(i\lambda)\mathfrak{c}(\lambda). \quad (6.1)$$

また, 正定数 γ_0 を以下で定義する.

$$\gamma_0 = \frac{|W_{\lambda_0}|^{1/2}}{\partial(\pi_0)(\pi_0)} \left(\int_{|H|<1} |\pi_0(H)|^2 dH \right)^{1/2}.$$

ただし, $\partial(\pi_0)$ は多項式関数 π_0 を表象とする \mathfrak{a}^* 上の微分作用素である. さらに, λ_0 に対して指数 $\nu_0 \in \mathbb{N}$ を以下で定義する.

$$\nu_0 = l + 2|\Sigma_{\lambda_0}^0|.$$

この指数 ν_0 に応じたノルム $\|\cdot\|_{*,\nu_0/2}$ を用いて, Poisson 変換の L^2 -像を特徴付ける. $\mathcal{E}_{\lambda_0}(X)$ の部分空間 $\mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X)$ を以下で定義する.

$$\mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X) = \left\{ f \in \mathcal{E}_{\lambda_0}(X); \|f\|_{*,\nu_0/2} < \infty \right\}.$$

このとき, ノルム空間 $(\mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X), \|\cdot\|_{*,\nu_0/2})$ は Banach 空間となる. そして, 正則な場合と同様にリー群 G による平行移動が $\mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X)$ 上に作用する.

以下がスペクトルパラメータが実かつ特異な場合の主結果である.

定理 6.2 (Kaizuka [13]). $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ と仮定する.

(i) λ_0 に依存しない正定数 C が存在し, $F \in L^2(B)$ に対して以下が成り立つ.

$$C^{-1}|\mathfrak{b}_0(\lambda_0)| \|F\|_{L^2(B)} \leq \|\mathcal{P}_{\lambda_0} F\|_{*,\nu_0/2} \leq C|\mathfrak{b}_0(\lambda_0)| \|F\|_{L^2(B)}.$$

さらに, 平均 L^2 -ノルムの極限に対して以下が成り立つ.

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \frac{1}{R^{\nu_0}} \int_{B(o,R)} |\mathcal{P}_{\lambda_0} F(x)|^2 dx = \gamma_0^2 |\mathfrak{b}_0(\lambda_0)|^2 \|F\|_{L^2(B)}^2.$$

(ii) Poisson 変換 \mathcal{P}_{λ_0} は $L^2(B)$ から $\mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X)$ への位相同型を与える.

(iii) $f \in \mathcal{E}_{\lambda_0}^2(X)$ に対して, 逆像 $F = \mathcal{P}_{\lambda_0}^{-1}f$ は以下の反転公式で与えられる.

$$F(b) = \lim_{R \rightarrow \infty} \gamma_0^{-2} |\mathbf{b}_0(\lambda_0)|^{-2} \frac{1}{R^{\nu_0}} \mathcal{F}_{\lambda_0}[\chi_{B(o,R)} f](b) \quad \text{in } L^2(B).$$

一方で, 特異な場合には散乱公式に退化による多項式関数が現れる.

定理 6.3 (Kaizuka [13]). $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$, $F \in L^2(B)$ に対して以下が成り立つ.

$$\mathcal{P}_{\lambda_0} F(x) \simeq \sum_{[w] \in W/W_{\lambda_0}} e^{(iw\lambda_0 - \rho)(A^+(x))} \mathbf{a}_0(x, \lambda_0; w) [U_{w, \lambda_0} F](b_x) \quad \text{in } B_{\nu_0/2}^*(X).$$

例 6.4 (A_2 型の場合). 制限ルート系が A_2 型の場合に, どの様に振幅関数 $\mathbf{a}_0(x, \lambda_0; w)$ に退化が起こるかを具体的に記述する.

- (1) $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ が $\langle \alpha_1, \lambda_0 \rangle = 0$, $\langle \alpha_j, \lambda_0 \rangle \neq 0$ ($j = 2, 3$) を満たす場合: このとき, $\nu_0 = 2 + 2 \cdot 1 = 4$ であり, $\mathbf{a}_0(x, \lambda_0; w)$ は $A^+(x)$ に関する 1 次の多項式関数となる.
- (2) $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ が $\langle \alpha_j, \lambda_0 \rangle = 0$ ($j = 1, 2, 3$) を満たす場合, すなわち $\lambda_0 = 0$ 場合: このとき, $\nu_0 = 2 + 2 \cdot 3 = 8$ であり, $\mathbf{a}_0(x, \lambda_0; w)$ は $A^+(x)$ に関する 3 次の多項式関数となる.

一般の場合には, 退化次数 ν_0 の値の変化は制限ルート系の構造に応じてより複雑になる.

ここで, 特異な場合の散乱公式と正則な場合との相違点を述べる. 正則な場合には, $\lambda \in \mathfrak{a}_{\text{reg}}^*$ の Weyl 群 W による軌道の個数は $|W|$ と一致する. 一方, 特異な場合には, $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ の Weyl 群 W による軌道の個数は $|W|/|W_{\lambda_0}|$ と一致する. よって, 特異な場合の散乱公式は, 正則な場合の波動関数 $\{e^{(iw\lambda)(H)}\}_{w \in W}$ の一部 (あるいは全部) が合流し, 共鳴を起こすことで振幅が大きくなり退化した, と解釈することが出来る.

特異な場合の証明の基本方針は, 実かつ正則な場合と同じで, 一樣 Fourier 制限評価と散乱公式を証明することである. ただし, 実かつ正則な場合のそれらの証明では, 至る所の係数に $c(\lambda)$, あるいは $c(\lambda)^{-1}$ が現れる為, 同じ議論により直接証明することはできない. そこで, van den Ban and Schlichtkrull [3] や Narayanan et al. [18] において, スペクトルパラメータが特異な場合の, 初等球関数 (あるいは超幾何関数) の漸近展開を得るために開発された以下のテクニッ

クを導入する: $\lambda_0 \in \mathfrak{a}_{\text{sing}}^*$ と (6.1) で定義した多項式関数 $\pi_0(\lambda)$ に対して, 次の恒等式が成り立つ.

$$\partial(\pi_0)(\pi_0)\varphi_{\lambda_0} = \partial(\pi_0)[\pi_0(\lambda)\varphi_{\lambda}]\|_{\lambda=\lambda_0}.$$

この恒等式を用いることで, 初等球関数 φ_{λ} の級数展開 (Harish-Chandra 展開) に現れる, 特異な係数 $\pi_0(i\lambda)^{-1}$ を消し, 無限遠で減衰度が退化した漸近評価が得られる. 一様 Fourier 制限評価についても, 似たアイデアを導入することで λ_0 において消えてしまう多項式関数 $\pi_0(i\lambda)$ を取り除くことが出来る.

7 多時間波動方程式に対する散乱理論

[12] と [13] により, 対称空間上の不変微分作用素に付随する同時固有関数に対する定常散乱に対する基礎理論が完成した. 一方で, Semenov-Tjan-Šanskiĭ [21] は対称空間上の不変微分作用素に対する時間依存する散乱理論 (“波動方程式” に対する散乱理論) を構築している. ここで, ユークリッド空間上の波動方程式の初期値問題は以下の様に表されることを確認しておく.

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2}(x, t) = \Delta_{\mathbb{R}^n} u(x, t), \\ u(x, 0) = f_1(x), \quad \frac{\partial u}{\partial t}(x, 0) = f_2(x). \end{cases}$$

Semenov-Tjan-Šanskiĭ [21] は, 対称空間 X 上の不変微分作用素の成す代数 $\mathbf{D}(X)$ に対して, 以下のような微分方程式系に対する “初期値問題” を導入し, 散乱理論を構築した.

$$\begin{cases} \partial_H(\Gamma(D))u(x, H) = D_x u(x, H), & D \in \mathbf{D}(X), \\ (\partial_H(p_j)u)(x, 0) = f_j(x), & 1 \leq j \leq |W|. \end{cases}$$

ユークリッド空間上の単独の波動方程式と比較すると, この微分方程式系では $H \in \mathfrak{a}(\simeq \mathbb{R}^l)$ が (多次元の) 時間パラメータの役割を果たしており, ラプラシアンに対する単独の波動方程式の拡張となっている (ランク 1 の場合は (修正) 波動方程式と一致する). この微分方程式系は, “multitemporal wave equation” (直訳すると「多時間波動方程式」) と呼ばれている. 多時間波動方程式に対する散乱理論に関連する研究としては, 例えば Helgason [10], Phillips-Shahshahani [20], Shahshahani [22] 等がある. ユークリッド空間上の波動方程式では既知の性質であっても, 多時間波動方程式に関しては未解決の問題がいくつか知られ,

現在でも研究が続いている。

[付記] 本稿は、著者の RIMS 研究集会「スペクトル・散乱理論とその周辺」(於: 数理解析研究所, 平成 28 年 12 月 7 日~12 月 9 日) の講究録をもとに、大幅な改編・修正を加えたものである。

参考文献

- [1] 中澤秀夫, 数学的散乱理論について, 日本医科大学基礎科学紀要 **43** (2014), 1–18.
- [2] S. Agmon and L. Hörmander, *Asymptotic properties of solutions of differential equations with simple characteristics*, J. Analyse Math. **30** (1976), 1–38.
- [3] E. P. van den Ban and H. Schlichtkrull, *Asymptotic expansions and boundary values of eigenfunctions on Riemannian symmetric spaces*, J. Reine Angew. Math. **380** (1987), 108–165.
- [4] S. Ben Saïd, T. Oshima, and N. Shimeno, *Fatou’s theorems and Hardy-type spaces for eigenfunctions of the invariant differential operators on symmetric spaces*, Int. Math. Res. Not. **16** (2003), 915–931.
- [5] A. Boussejra and H. Sami, *Characterization of the L^p -range of the Poisson transform in hyperbolic spaces $B(\mathbb{F}^n)$* , J. Lie Theory **12** (2002), no. 1, 1–14.
- [6] S. Helgason, *A duality for symmetric spaces with applications to group representations*, Advances in Math. **5** (1970), 1–154.
- [7] ———, “Groups and geometric analysis”, Mathematical Surveys and Monographs, vol. 83, American Mathematical Society, Providence, RI, 2000.
- [8] ———, “Differential geometry, Lie groups, and symmetric spaces”, Graduate Studies in Mathematics, vol. 34, American Mathematical Society, Providence, RI, 2001. Corrected reprint of the 1978 original.
- [9] ———, “Geometric analysis on symmetric spaces”, 2nd ed., Mathematical Surveys and Monographs, vol. 39, American Mathematical Society, Providence, RI, 2008.
- [10] ———, *Integral geometry and multitemporal wave equations*, Comm. Pure Appl. Math. **51** (1998), no. 9-10, 1035–1071. Dedicated to the memory of Fritz John.
- [11] A. D. Ionescu, *On the Poisson transform on symmetric spaces of real rank one*, J. Funct. Anal. **174** (2000), no. 2, 513–523.
- [12] K. Kaizuka, *A characterization of the L^2 -range of the Poisson transform related to Strichartz conjecture on symmetric spaces of noncompact type*, Adv. Math. **303** (2016), 464–501.
- [13] ———, *A characterization of the L^2 -range of the Poisson transform with real and singular spectral parameter on symmetric spaces of noncompact type*, J. Lie Theory **28** (2018), 581–607 (Published electronically).
- [14] M. Kashiwara, A. Kowata, K. Minemura, K. Okamoto, T. Oshima, and M. Tanaka, *Eigenfunctions of invariant differential operators on a symmetric space*, Ann. of Math. (2) **107** (1978), no. 1, 1–39.
- [15] P. Kumar, *Fourier restriction theorem and characterization of weak L^2 eigenfunctions of the Laplace-Beltrami operator*, J. Funct. Anal. **266** (2014), no. 9, 5584–5597.
- [16] P. Kumar, S. K. Ray, and R. P. Sarkar, *Characterization of almost L^p -eigenfunctions of the Laplace-Beltrami operator*, Trans. Amer. Math. Soc. **366** (2014), no. 6, 3191–3225.
- [17] J. B. Lewis, *Eigenfunctions on symmetric spaces with distribution-valued boundary forms*, J. Funct. Anal. **29** (1978), no. 3, 287–307.

- [18] E. K. Narayanan, A. Pasquale, and S. Pusti, *Asymptotics of Harish-Chandra expansions, bounded hypergeometric functions associated with root systems, and applications*, Adv. Math. **252** (2014), 227–259.
- [19] T. Oshima and J. Sekiguchi, *Eigenspaces of invariant differential operators on an affine symmetric space*, Invent. Math. **57** (1980), no. 1, 1–81.
- [20] R. S. Phillips and M. M. Shahshahani, *Scattering theory for symmetric spaces of noncompact type*, Duke Math. J. **72** (1993), 1–29.
- [21] M. A. Semenov-Tjan-Šanskii, *Harmonic analysis on Riemannian symmetric spaces of negative curvature and scattering theory*, Math. USSR, Izvestija **10** (1976), 535–563.
- [22] M. M. Shahshahani, *Invariant hyperbolic systems on symmetric spaces*, Differential geometry (College Park, Md., 1981/1982), Progr. Math., vol. 32, Birkhäuser, Boston, Mass., 1983, pp. 203–233.
- [23] P. Sjögren, *Characterizations of Poisson integrals on symmetric spaces*, Math. Scand. **49** (1981), no. 2, 229–249.
- [24] R. S. Strichartz, *Harmonic analysis as spectral theory of Laplacians*, J. Funct. Anal. **87** (1989), no. 1, 51–148.
- [25] ———, *Corrigendum to: “Harmonic analysis as spectral theory of Laplacians”*, J. Funct. Anal. **109** (1992), no. 2, 457–460.

(受付日 平成 29 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 29 年 11 月 30 日)

〈研究ノート〉

フラーレンの化学的性質とその誘導体の合成

中村成夫*

Chemical Properties of Fullerene and Synthesis
of Fullerene Derivatives

Shigeo NAKAMURA

1. はじめに

フラーレン (fullerene, C_{60}) は図1に示すように60個の炭素原子がサッカーボール状につながった分子である。炭素第三の同素体として1985年にこの分子を発見したKrotoらは¹⁾、この業績で1996年にノーベル化学賞を受賞した。筆者が高校生のとき使っていた化学の教科書と現在の化学の教科書にはほとんど違いがないが、ほとんど唯一の違いはこのフラーレンが掲載されているかないかである。フラーレンの名前は、ドーム状の建築物を多く設計した建築家のBuckminster Fullerに由来する。発見当初はバックミンスターフラーレン (Buckminsterfullerene) と呼ばれていたが、それではあまりに長かったためか今ではフラーレンという呼び名が定着している。

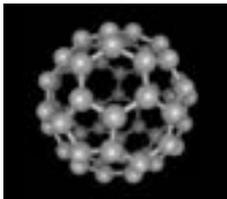


図1 フラーレン

* 日本医科大学・化学教室 Department of Chemistry, Nippon Medical School

2. フラーレンの化学的性質

2.1 フラーレンを構成する炭素原子

フラーレンの分子構造で最も特徴的なところは、60個の炭素原子が閉じた球状の分子を形成しているところである。実は1970年には日本人の研究者がサッカーボール状のC₆₀という構造の可能性に気付き、そのような分子の存在を予想していた²⁾。しかしながら、発表した論文が日本語のものであったため、残念ながら世界からは注目されなかった。

炭素の同素体としてよく知られているもののひとつがダイヤモンドである。ダイヤモンドは図2のように正四面体の中心に位置するsp³炭素が共有結合で三次元的につながっているものである。この構造はきわめて安定であるため、ダイヤモンドは天然で最も硬い物質である。

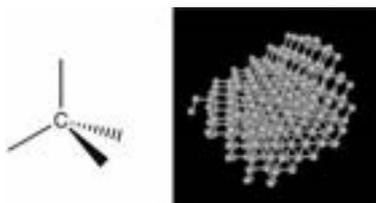


図2 sp³炭素（左）とダイヤモンド（右）

炭素の別の同素体にグラファイト（黒鉛）がある。ダイヤモンドと異なり、グラファイトの炭素原子は平面型のsp²炭素である。したがって、グラファイトはsp²炭素が図3のように二次元的につながっているものである。そのためグラファイトは層状に剥離しやすく、鉛筆の芯として使えばグラファイトが次々と剥離しながら紙に転写して字が書けるのである。

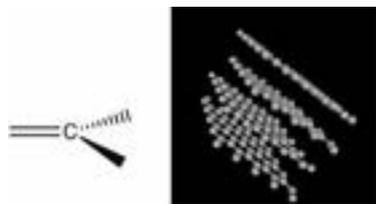


図3 sp²炭素（左）とグラファイト（右）

近年、このグラファイトの一層だけを剥がしとる技術が進んでいる。この一原

子分の厚さしか持たないシートはグラフェンと呼ばれており、Geimらはグラフェンに関する研究により2010年にノーベル物理学賞を受賞した。

さて、フラーレンを構成する60個の炭素原子は、すべて sp^2 炭素である。すなわち構成する炭素原子はグラファイトと同じであるはずである。しかし、グラファイトは平面、フラーレンは球体、と構造的に大きく異なっている。その理由のひとつとして、図4のようにグラファイトの炭素はすべて正六角形構造をとっているのに対し、フラーレンの炭素は正六角形構造とともに正五角形構造もとっていることがある。この正五角形構造のため本来平面であるべき sp^2 炭素のシートに歪みが生じ、平面ではなくなるのである。ちなみに、図5のように、グラフェンを筒状に丸めたものが、1991年に飯島らにより発見されたカーボンナノチューブである。

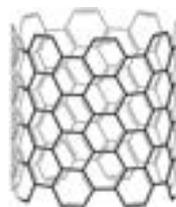


図4 グラファイト (左) とフラーレン (右)

図5 カーボンナノチューブ

2.2 フラーレンの化学反応性

フラーレンと同じように sp^2 炭素からなる単純な化合物にベンゼン (benzene, C_6H_6) がある。芳香族化合物であるベンゼンにおいて特徴的な反応といえば、図6に示すような水素原子(H)が他の元素(X)に置き換わる置換反応があげられる。それでは、ベンゼンと同じ芳香族化合物であるフラーレンでも図7のような置換反応は起こるであろうか。答えは否である。なぜならベンゼンには置換される水素原子があるが、フラーレンは炭素原子のみからなる物質であるため、置換される水素原子が存在しないからである。



図6 ベンゼンの置換反応

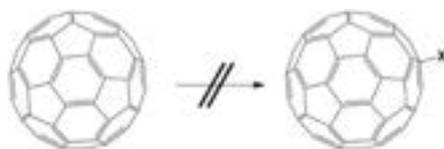


図7 フラーレンの置換反応

それではフラーレンに対して化学反応を行うことはできないのだろうか。実はフラーレンにおいては、ベンゼンでは一般に困難である付加反応を起こしやすい。フラーレンは芳香族化合物ではあるが、本来平面であるべき芳香族化合物の sp^2 炭素が球状に歪んでいるため芳香族性が低下し、通常二重結合 ($C=C$) に近い反応性を示すためと考えられる。次節では、フラーレンの付加反応について詳細に説明する。

3. フラーレン誘導体合成のための基礎知識

3.1 フラーレン誘導体を合成する目的

フラーレンは発見されて 30 年あまりと比較的新しい化合物である。フラーレンは水にも有機溶媒にも溶けにくく、そのままでは非常に扱いにくい物質である。そのため、フラーレンの生物活性に関する研究はまだ少ない。しかしながら、フラーレン骨格自体はきわめて特異な形状であるため、ユニークな生物活性を有する可能性がある。そこで、フラーレンを誘導体化することによって水溶性を持たせ、その生物活性を調べる研究が進められている³⁾。

筆者はフラーレンの創薬への応用を志向しているが、それは難しいのではないかと問われることがある。その根拠としてしばしば挙げられるのが、Lipinski の“Rule of 5”である⁴⁾。これは医薬品になりやすい化合物とされる 4 つの条件であり、①水素結合の供与基となる OH 基と NH 基の合計が 5 個以下、②水素結合の受容基となる O 原子と N 原子が合計 10 個以下、③分子量が 500 以下、④ $\log P$ が 5 以下、というものである。フラーレンの場合、③と④が問題となる。③に関しては、確かにフラーレンの分子量は C_{60} 骨格だけで 720 であるが、分子量の割にコンパクトであり、分子サイズとしてはステロイドとほぼ同じである (図 8)。④の $\log P$ とは、物質のオクタノール / 水分配係数 (つまり油 / 水の分配係数) のことである。ある物質の $\log P=5$ であるとする、油相に水相の 10^5 倍分配

する」すなわち「水より油に 100,000 倍溶けやすい」ということになる。フラレンの $\log P$ は約 20 と言われているが、水溶性置換基を導入した誘導体により、 $\log P$ を 5 以下にコントロールすることは十分可能である。

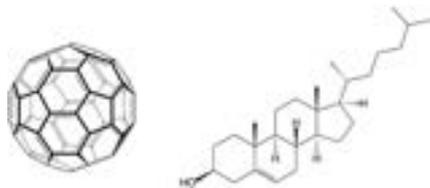


図8 フラレン (分子量 720.66) とコレステロール (分子量 386.66)
(ほぼ同じスケールで描いている)

3.2 フラレン誘導体の位置異性体

フラレンに水溶性置換基を導入することで、水溶性フラレン誘導体を合成することができるが、置換基を1つだけ導入したモノ付加体では水溶性が十分でないことが多い。置換基を複数導入する方が水溶性の向上につながるが、その場合、多数の位置異性体が生成してしまう。例えば、置換基を2つ導入したビス付加体でも図9に示すように、理論的には8種類の位置異性体が存在する。これらの異性体の分離は一般に困難であるため、混合物のまま使用することが多い。

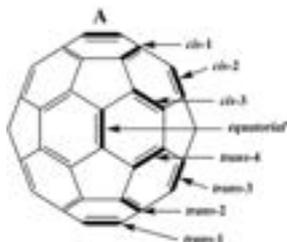


図9 A に対してもう1つ付加したビス付加体の位置異性体の種類

例えば、4.2.1 で示す反応では、ビス付加体は図10のような比率で生成することが報告されている⁵⁾。図9のAの位置に置換基が入ると、Aの部分で二重結合でなくなるため、Aを含む6員環の共鳴系が崩れてしまう。するとA付近の結合は芳香族性が減少し、通常二重結合としての性質が増えていく。したがってAに置換基が入ることにより、もっとも反応性が高くなるのは *cis*-1 のはずである。しかしながら、実際には2つ目の置換基が *cis*-1 に入ったものは0.6%と

(26)

とも少なくなっている (図 10)。これは A に入った 1 つ目の置換基の立体障害により、*cis*-1 に入る反応が阻害されていることによる。そのため、立体障害の少ない *equatorial* に入るものが 35.0% ともっとも多くなっている (図 10)。

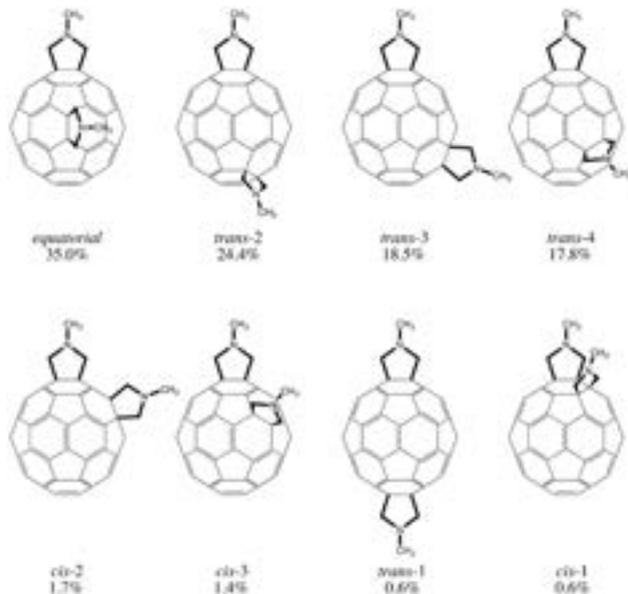


図 10 ビス付加体の生成比⁵⁾

3.3 フラーレン誘導体の分離・精製

フルーレン誘導体の合成は、通常の有機化合物の合成と同じような方法で行うが、フルーレンの特性によりやや特殊な部分もある。

3.3.1 薄層クロマトグラフィー (TLC)

TLC はガラスプレートなどの上にシリカゲルなどの分離剤を薄く (0.2 ~ 0.3 mm) 塗布したのもので、反応の進行具合をチェックしたり、カラムクロマトグラフィーで分離する際の溶媒を検討したりするのに用いられる。反応混合物を少量スポットし、下端を適切な溶媒に浸すと、溶媒が吸い上げられるとともに化合物も移動していく。化合物ごとの極性の違いにより移動距離が異なるため、化合物は分離される。シリカゲル TLC の場合、極性が低いものほど移動距離が大きく、極性が高いものほど移動距離が小さい。

フラーレン誘導体の場合、展開溶媒には極性の低いトルエンをベースに、少し極性の高い酢酸エチルなどを混ぜる場合が多い。4.1.1 の反応の場合、もっとも極性の低いフラーレンがもっとも大きく移動し、次に極性の低いモノ付加体が二番目に大きく移動し、続いてビス付加体たちが移動する (図 11)。通常の化合物は無色であることが多いので、展開が終わった TLC プレートに紫外線を当てて観察したりする必要があるが、フラーレン誘導体は紫～茶色をしているので、そのまま観察できるのが利点である。

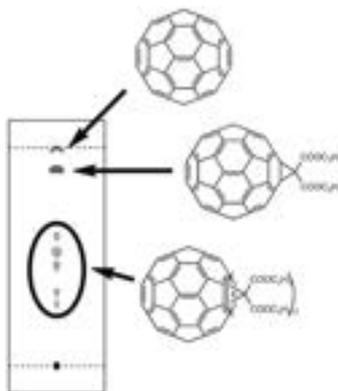


図 11 4.1.1 の反応液をトルエンで展開したシリカゲル TLC の模式図

3.3.2 カラムクロマトグラフィー

カラムクロマトグラフィーは、クロマトグラフ管にシリカゲルなどを詰め、上から反応混合物を溶媒で流し、極性の違いなどより分離するものである。充填剤としてシリカゲルを用いた場合、極性の低いものが先に溶出し、極性の高いものが後から溶出する (図 12)。溶媒を自由落下させるものをオープンカラム、上からポンプなどで圧力をかけて流し出すものをフラッシュカラムという。フラッシュカラムの方が分離は迅速に行われるが、オープンカラムより粒径の小さいシリカゲルを用いなければならない。

通常の有機化合物では、使用するシリカゲルの量は分離する試料の重量の 20～30 倍で十分である場合がほとんどであるが、フラーレン誘導体の場合、500～1,000 倍ものシリカゲルを必要とする。これはフラーレン誘導体の溶解度が低いことと、極性が低いことによる。

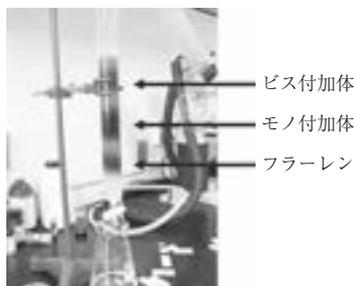


図 12 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（オープンカラム）によるフラーレン誘導体の分離の様子

4. フラーレン誘導体合成の実際

4.1 マロン酸型フラーレン誘導体

1993年に Bingel らによって報告された合成法で、プロモマロン酸ジエチルに強塩基である水素化ナトリウムが作用して生じたエノラートがフラーレンに付加する⁶⁾。このフラーレンにエステルを付加したのち、これをカルボン酸に変換すれば、水溶性フラーレン誘導体となる。プロモマロン酸ジエチルの量を増減することにより、モノ付加体、ビス付加体、さらに多付加体の生成量を調節することができる。ここでは、ビス付加体混合物を得ることを目的とする。

4.1.1 マロン酸ジエチルの付加反応

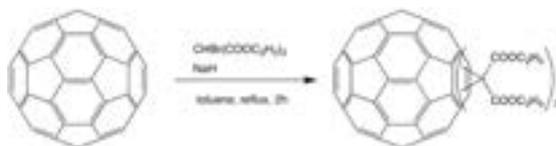


図 13 マロン酸ジエチルの付加反応

フラーレン 200 mg (0.28 mmol) を 300 mL ナス型フラスコに入れトルエン 200 mL に溶かす。このトルエンはあらかじめモレキュラーシーブス 4A で脱水しておく。塩化カルシウム管をつけて、10 分ほど超音波照射することにより紫色の溶液となる。この溶液にプロモマロン酸ジエチル 199 mg (0.83 mmol)、水素化ナトリウム 67 mg (2.8 mmol) を順次入れる。市販の水素化ナトリウムの多

くは流動パラフィンに分散して約 60% の濃度となっているので、この場合は 111 mg 入れることになる。水素化ナトリウムをあらかじめヘキサンで洗って流動パラフィンを除いておく場合もある。ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバスで加熱を開始する。トルエンが沸騰し還流が始まったら、そのまま約 2 時間反応を続ける。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラーレン、 R_f 値 0.9 付近にモノ付加体、 R_f 値 0.6 ~ 0.3 付近にビス付加体の複数のスポットが確認できるはずである。

反応液を濾紙で濾過し（水素化ナトリウムが濾紙に残るので注意が必要）、濾液を減圧濃縮する。この際、トルエンを完全に留去すると結晶が溶解しにくくなるので、数 mL 残しておくといよい。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。オープンカラム（シリカゲル約 100 g 使用）でもよいが、フラッシュカラム（シリカゲル約 25 g 使用）を用いるとより短時間で精製できる。精製するための展開溶媒はトルエン / ヘキサン = 4/1 程度がよい。目的のビス付加体が含まれる画分を減圧留去すると、約 30% の収率でビス付加体の位置異性体混合物が得られる。

4.1.2 エステル体からカルボン酸への変換反応

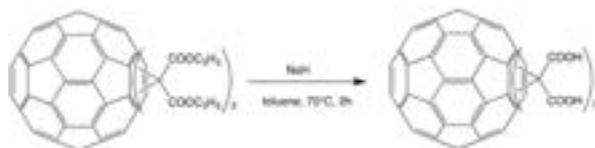


図 14 エステル体からカルボン酸への変換反応

エステルをカルボン酸に変換する場合、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解が一般的であるが、フラーレン誘導体の場合には問題が生じる。フラーレンに水酸化物イオンを作用させると、フラーレンに OH が付加したフラレノールが容易に生成するからである。

4.1.1 で合成したマロン酸ジエチル型ビス付加体 80 mg (0.077 mmol) を 200 mL ナス型フラスコに入れ、あらかじめ脱水したトルエン 80 mL に溶かす。水素化ナトリウム 185 mg (7.7 mmol) (60% 分散だと実際には 308 mg) を加え、ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバ

スで70℃まで加熱する。2時間反応させたのち、反応液が熱いうちにメタノール1 mLを加える。メタノールを加えると激しく反応して水素の泡が発生するので、1滴ずつ注意深く加える。続いて、2 mol/L 塩酸6 mLを少しずつ加える。塩酸を入れるにしたがい、目的物のマロン酸型フラレーン誘導体が析出してくる。これを桐山ロートなどを用いて、吸引濾過により濾取する。濾取した結晶を少量のトルエン、水、2 mol/L 塩酸、ヘキサンで順次洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約80%の収率で目的物であるマロン酸型ビス付加体を得られる。

4.2 ピロリジニウム型フラレーン誘導体

1993年にPratoらによって報告された合成法で、1,3-双極子であるアゾメチンイリドによる付加環化反応である⁷⁾。N-メチルグリシンとホルムアルデヒドから生じるイミニウムが脱炭酸すると、図15のようなアゾメチンイリドが生成する。これがフラレーンの二重結合に付加し5員環（ピロリジン環）となる。ピロリジン誘導体のままではあまり水溶性はないが、このピロリジン環のN原子をメチル化して第4級アンモニウムイオンにすると水溶性が大きくなる。この場合も原料の量を増減することにより、モノ付加体、ビス付加体、さらに多付加体の生成量を調節することができる。ここでも、ビス付加体混合物を得ることを目的とする。

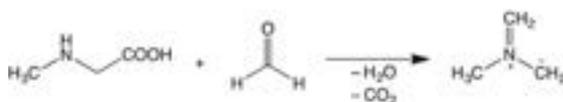


図15 アゾメチンイリドの生成

4.2.1 アゾメチンイリドによる付加環化反応

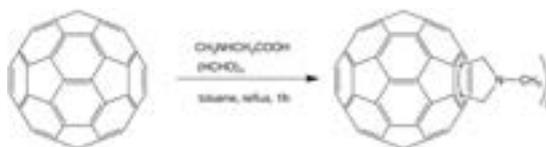


図16 アゾメチンイリドによる付加環化反応

フラレーン 200 mg (0.28 mmol) を 3.3.1 と同様にトルエン 200 mL に溶かす。これに N-メチルグリシン 148 mg (1.66 mmol)、パラホルムアルデヒド（ホルムアルデヒドの重合したもの）100 mg (3.33 mmol) を加えたのち、約1時間加熱

還流する。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラーレン、 R_f 値 0.6 付近にモノ付加体、 R_f 値 0.1 付近にビス付加体の複数のスポットが確認できるはずである。ビス付加体を見やすくするには、展開溶媒をトルエン / 酢酸エチル = 9/1 にするとよい。

反応液を減圧濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。まずトルエンを流し、未反応のフラーレンとモノ付加体を溶出したのち、展開溶媒をトルエン / 酢酸エチル = 19/1 ~ 9/1 としビス付加体を溶出させる。約 30% の収率でビス付加体の位置異性体混合物が得られる。

4.2.2 ヨードメタンによる第 4 級化反応

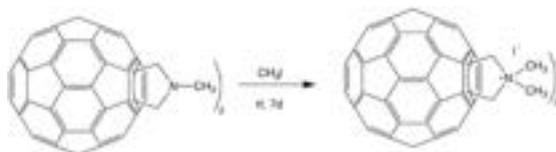


図 17 ヨードメタンによる第 4 級化反応

ピロリジン環の N 原子を第 4 級化するために、メチル化剤としてよく知られているヨードメタンを用いる。ヨードメタンを大過剰に使用し溶媒として用いれば、最初はヨードメタンに溶けていたピロリジン型フラーレン誘導体の第 4 級化が進行するに連れて、ヨードメタンに不溶なピロリジニウム型フラーレン誘導体が沈殿してくる。ただし、この反応は室温で長時間を必要とする。

4.2.1 で合成したピロリジン型ビス付加体 80 mg (0.096 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに入れ、約 10 mL のヨードメタンに溶かし、密栓したまま約 1 週間、室温で攪拌する。栓が緩いとヨードメタンが蒸発してしまうので、時々チェックしてヨードメタンがなくなっていれば補充する。沈殿が生成しているのを確認し、そのまま吸引濾過し、結晶をトルエンで洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約 80% の収率で目的物であるピロリジニウム型ビス付加体を得られる。

4.3 プロリン型フラーレン誘導体

マロン酸型フラーレン誘導体、ピロリジニウム型フラーレン誘導体ともにビス付加体でないと水溶性に乏しい。しかしビス付加体は位置異性体を分離するのが困難であるため、混合物のまま使用することが多い。しかしながら、位置異性体

(32)

ごとに生物活性は異なるはずである。そこで、位置異性体を考慮しなくてすむモノ付加体で、かつ水溶性の高いフラレン誘導体が望まれる。プロリン型フラレン誘導体は分子内にアミンとカルボン酸を両方含むため、高い水溶性を有する。合成法は前項と同じく 1,3-双極子による付加環化反応を用いる。図 18 のように、原料としてさまざまな *N*-置換グリシンエステルとアルデヒドと用いることにより、多様なアゾメチンイリドを生成することができる。ここでは、 R^1 , R^2 ともにカルボキシ基を含ませて、モノ付加体でも高い水溶性をもつものを目的物とする。

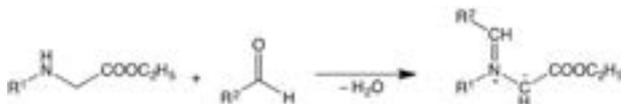


図 18 多様なアゾメチンイリドの生成

4.3.1 1,3-双極子付加環化反応

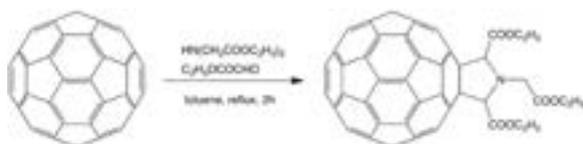


図 19 1,3-双極子付加環化反応

フラレン 200 mg (0.28 mmol) を 3.3.1 と同様にトルエン 200 mL に溶かす。これにイミノ二酢酸ジエチル 106 mg (0.56 mmol)、グリオキシル酸エチル 114 mg (1.12 mmol) (47% トルエン溶液として市販されているので実際には 243 mg) を加えたのち、約 2 時間加熱還流する。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラレン、 R_f 値 0.2 付近にモノ付加体のスポットが確認できるはずである。

反応液を減圧濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。まずトルエンで未反応のフラレンを溶出したのち、展開溶媒をトルエン/酢酸エチル = 19/1 としモノ付加体を溶出させる。約 40% の収率でモノ付加体が得られる。

4.3.2 エステル体からカルボン酸への変換反応

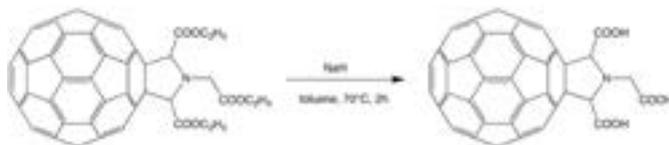


図 20 エステル体からカルボン酸への変換反応

4.1.2と同様に水素化ナトリウムでエステル体をカルボン酸に変換する。3.5.1で合成したエステル体 100 mg (0.101 mmol) を 200 mL ナス型フラスコに入れ、あらかじめ脱水したトルエン 100 mL に溶かす。水素化ナトリウム 242 mg (10.1 mmol) (60% 分散だと実際には 403 mg) を加え、ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバスで 70°C まで加熱する。2 時間反応させたのち、反応液が熱いうちにメタノール 1 mL を加える。メタノールを加えると激しく反応して水素の泡が発生するので、1 滴ずつ注意深く加える。続いて、2 mol/L 塩酸 8 mL を少しずつ加える。塩酸を入れるにしたがい、目的物のプロリン型フラーレン誘導体が析出してくる。これを桐山ロートなどを用いて、吸引濾過により濾取する。濾取した結晶を少量のトルエン、水、2 mol/L 塩酸、ヘキサンで順次洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約 90% の収率で目的物であるプロリン型フラーレン誘導体が得られる。

4.3.3 プロリン型フラーレン誘導体の立体化学

4.3.2で合成したプロリン型フラーレン誘導体はモノ付加体なので、位置異性体は存在しない。しかしながら、この化合物は不斉炭素原子を 2 つ持っており、図 21 のように 3 種類の立体異性体が存在する。まずジアステレオマー（幾何異性体）である *cis* 体と *trans* 体があるが、上下の *cis* 体は同一の化合物であることに注意する。さらに *trans* 体にはそれぞれエナンチオマー（光学異性体）である *trans* (*S, S*) 体と *trans* (*R, R*) 体がある。実は 3.5.1 の反応では *trans* 体が主生成物であるが、TLC をよく観察すると、*trans* 体のスポットのほんのわずかに薄く *cis* 体のスポットが見えるはずである。したがって、仮にカラムクロマトグラフィーで *trans* 体のみを得ていたとしても、目的物は厳密には *trans* 体のラセミ体（エナンチオマーの等量混合物）ということになる。

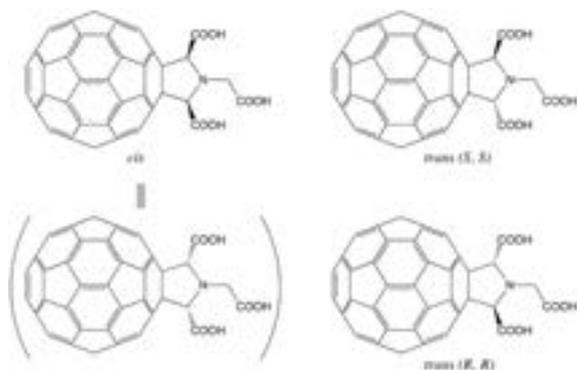


図 21 プロリン型フラーレン誘導体の立体異性体

4.3.4 二置換型プロリン型フラーレン誘導体の立体化学

図 18 において、多様なアゾメチンイリドを生成させることができると説明した。グリシンエチルエステル (図 18 において $R^1 = H$) とアルデヒド ($RCHO$) を組み合わせると、図 22 のようなプロリン型フラーレン誘導体を合成することができる。さまざまなアルデヒドを用いれば、いろいろな種類のフラーレン誘導体を系統的に得ることができる。

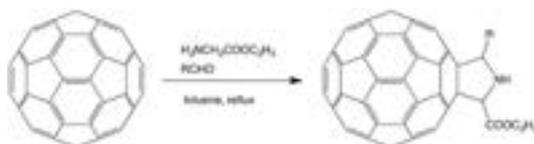


図 22 多様な置換基 (R) をもつプロリン型フラーレン誘導体

この 2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体は図 23 のように 4 種類 (*cis* 体、*trans* 体それぞれにエナンチオマーが存在する) の立体異性体の混合物となる。一般にエナンチオマーを分離するのは大変難しい。しかしながら、ジアステレオマー (*cis* 体と *trans* 体) は比較的容易に分離することができる。ではこの反応の場合、*cis* 体と *trans* 体はどちらが多く生成するのであろうか。それは中間体として生成するアゾメチンイリドの安定性による。グリシンエチルエステルとアルデヒドからは図 24 のようにアゾメチンイリドが生成する。このアゾメチンイリドの $C=N^+-C^-$ はいずれも sp^2 混成軌道であるため平面型であり、図 25 に示

すような3種類のジアステレオマーを取ることができる。しかし、右の2つのジアステレオマーはそれぞれRとC⁻, RとCOOC₂H₅の立体反発があるため、左のジアステレオマーがもっとも安定である。このアゾメチンイリドとフラーレンが反応すると、図26に示すように *cis* 型の2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体が生成する。実際にこの反応では、*cis* 型が優先して生成し、*trans* 型の生成はわずかである。

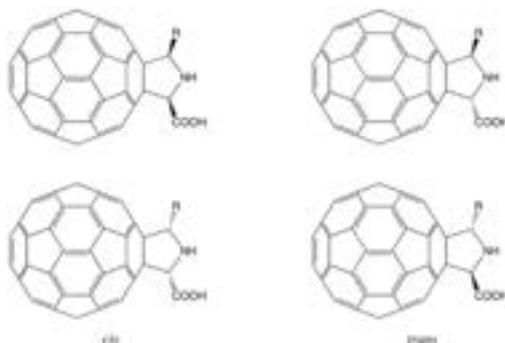


図23 2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体の立体異性体



図24 グリシンエチルエステルとアルデヒドから生成するアゾメチンイリド

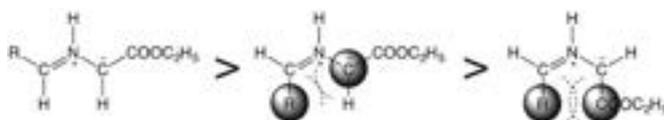


図25 アゾメチンイリドの立体反発と安定性

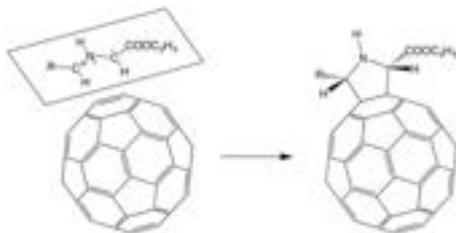


図 26 安定なアゾメチンイリドからの *cis* 型誘導体の生成

5. おわりに

本研究ノートでは、まずフラーレンの化学的性質について、高等学校程度の化学の基礎知識があれば理解できるように概説した。続いて、フラーレン誘導体の合成の実際について詳細に説明した。これからフラーレン誘導体を合成しようとする研究者にとって、有用なものとなれば幸いである。化合物を合成した際に必ず行わなければならない、機器分析による化合物の同定については割愛した。

参考文献

1. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **318**, 162-163 (1985).
2. E. Osawa, *Kagaku*, **25**, 854-863 (1970).
3. S. Nakamura, T. Mashino, *J. Nippon Med. Sch.*, **79**, 248-254 (2012).
4. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.*, **23**, 3-25 (1997).
5. S. Marchesan, T. Da Ros, M. Prato, *J. Org. Chem.*, **70**, 4706-4713 (2005).
6. C. Bingel, *Chem. Ber.*, **126**, 1957-1959 (1993).
7. M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9798-9799 (1993).

(受付日 平成 29 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 29 年 11 月 30 日)

〈研究報告〉

キサンチン酸化還元酵素 —物理学から臨床医学まで—

岡本 研¹・菊地浩人²

Xanthine Oxidoreductase: from physics to clinical medicine

Ken OKAMOTO, Hiroto KIKUCHI

アブストラクト

キサンチン酸化還元酵素 (XOR) はプリン異化経路に属する酵素であり、代謝学的に重要な酵素である。しかしそれだけではなく、XORはタンパク分子として種々のユニークな特徴を持ち、多くの分野において重要な研究対象となっている珍しい酵素である。その阻害剤は尿酸の産生を抑制し、血清尿酸値を低下させる効果があるため、痛風の治療薬として臨床で広く用いられ、医学、薬学において重要なタンパク分子となる。阻害剤の売り上げは年間1000億円以上にもおよび、医療経済の点からも重要な分子となる。哺乳類 XORは特定の条件下で構造変化をおこし、活性酸素を生じるため、種々の病態との関連が示唆されている。構造変化の機構は生化学、構造生物学的に、病態との関連は医学研究において重要な研究対象となる。種々の補酵素は生体高分子に対する分光学的解析の先駆けとなるとともに、モリブデンを用いた水酸化機構はタンパク質の動的解析、化学反応のシミュレーションのよい対象となるので、生物物理学においても重要な分子である。

本稿は、Ⅱ部構成となっており、第Ⅰ部では XOR分子の構造と活性酸素生成機構、生理的役割、医学的な重要性 (酵素欠損症、阻害剤)、第Ⅱ部では XOR

¹ 日本医科大学・生化学・分子生物学教室 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School

² 日本医科大学・物理学教室 Department of Physics, Nippon Medical School

の阻害剤に対する阻害作用を深く理解するために、XOR の動的構造という視点の研究に関して、その考え方を中心として説明されている。

第 I 部 XOR による尿酸の産生機構と生理作用

1. キサンチン酸化還元酵素について

キサンチン酸化還元酵素 (xanthine oxidoreductase; XOR) はバクテリアから哺乳類、高等植物にわたる広範囲の生物種が有している酵素であり、分子量、アミノ酸配列、立体構造、酸化還元中心の構成などほぼ同じ構成である [1-3] (図 1、図 2)。XOR は同じ単位 2 つから成り立っているが (図 2)、今その単位をサブユニットと呼ぶことにする。図 1 には、サブユニットにおける、ラット、ヒト、ウシ、ニワトリ、バクテリアのアミノ酸配列を示したが、図中左上に示してある通りサブユニットは 3 個のドメインから構成されており、N 末端にある 20kDa のドメインには 2 種の [2Fe-2S] 型の鉄硫黄中心、中央にある 40kDa のドメインには FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド)、C 末端にある 85kDa のドメインにはモリブドプテリンというモリブデン原子を含む補酵素が存在する。XOR は天然基質であるキサンチン、ヒポキサンチンだけでなく多くのヘテロサイクル化合物、アルデヒドを水酸化する [4]。XOR の生理的役割は生物種により異なる。鳥類、爬虫類はアミノ窒素を尿酸として排泄する動物であり、アミノ基は de novo 合成を介して尿酸となった後尿中に排泄される。哺乳類における XOR の主な役割はアデニンとグアニンを含むヌクレオチドの異化にある。また昆虫では XOR は色素代謝にも関与している [5]。XOR の遺伝子発現および調節は生物種により異なる。哺乳動物においては常時一定量発現しているいわゆる housekeeping enzyme であり、常に一定量は発現している。XOR はプリン分解系の最終の 2 段階を触媒する酵素であり、ヒポキサンチンを水酸化してキサンチンに、さらにキサンチンを水酸化して尿酸に代謝する (図 7-1)。ヒトにおいて XOR は尿酸を産生する唯一の酵素であるため、尿酸生成阻害による痛風、高尿酸血症治療薬の標的酵素となる。

Non-terminal domains

鼠, ROR	-----	104
ヒト, HSA	-----	104
ウシ, BOS	-----	104
ニワトリ, GGA	-----	104
バクテリア, RCB	-----	104

鼠, ROR	-----	104
ヒト, HSA	-----	104
ウシ, BOS	-----	104
ニワトリ, GGA	-----	104
バクテリア, RCB	-----	104

鼠, ROR	-----	104
ヒト, HSA	-----	104
ウシ, BOS	-----	104
ニワトリ, GGA	-----	104
バクテリア, RCB	-----	104

鼠, ROR	-----	104
ヒト, HSA	-----	104
ウシ, BOS	-----	104
ニワトリ, GGA	-----	104
バクテリア, RCB	-----	104

鼠, ROR	-----	104
ヒト, HSA	-----	104
ウシ, BOS	-----	104
ニワトリ, GGA	-----	104
バクテリア, RCB	-----	104

Intermediate domains

鼠, ROR	-----	203
ヒト, HSA	-----	203
ウシ, BOS	-----	203
ニワトリ, GGA	-----	203
バクテリア, RCB	-----	203

鼠, ROR	-----	203
ヒト, HSA	-----	203
ウシ, BOS	-----	203
ニワトリ, GGA	-----	203
バクテリア, RCB	-----	203

鼠, ROR	-----	203
ヒト, HSA	-----	203
ウシ, BOS	-----	203
ニワトリ, GGA	-----	203
バクテリア, RCB	-----	203

鼠, ROR	-----	203
ヒト, HSA	-----	203
ウシ, BOS	-----	203
ニワトリ, GGA	-----	203
バクテリア, RCB	-----	203

鼠, ROR	-----	402
ヒト, HSA	-----	402
ウシ, BOS	-----	402
ニワトリ, GGA	-----	402
バクテリア, RCB	-----	402

鼠, ROR	-----	402
ヒト, HSA	-----	402
ウシ, BOS	-----	402
ニワトリ, GGA	-----	402
バクテリア, RCB	-----	402

鼠, ROR	-----	402
ヒト, HSA	-----	402
ウシ, BOS	-----	402
ニワトリ, GGA	-----	402
バクテリア, RCB	-----	402

鼠, ROR	-----	402
ヒト, HSA	-----	402
ウシ, BOS	-----	402
ニワトリ, GGA	-----	402
バクテリア, RCB	-----	402

C-terminal domains

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

鼠, ROR	-----	500
ヒト, HSA	-----	500
ウシ, BOS	-----	500
ニワトリ, GGA	-----	500
バクテリア, RCB	-----	500

図1: ラット、ヒト、ウシ、ニワトリ、バクテリア (*Rhodobacter capsulatus*) XORのアミノ酸配列。サブユニットのドメインごとに分けて示す。

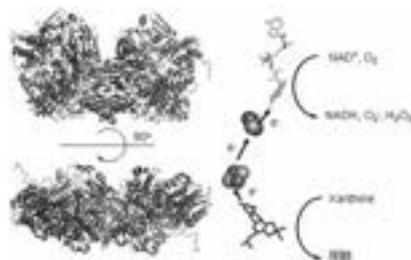


図2：(左) ウシキサンチン酸化還元酵素（XOR）の結晶構造。

(右) XORの補酵素；反応サイクル中の電子の流れと基質との反応部位を示す。

2. 活性変換の分子機構

XORは NAD^+ を電子受容体とするキサンチン脱水素酵素（xanthine dehydrogenase; XDH）として組織中に存在するが、哺乳動物の酵素のみは酸素を主な電子受容体とするキサンチン酸化酵素（xanthine oxidase; XO）へと活性が変換する [6]。XDHとXOの主な違いは、FADにおける電子の受容体が NAD^+ であるか酸素分子であるかによる。XDHと酸素との電子授受の反応は遅く、 NAD^+ との反応が早い。XOはこの逆となる。他の酸化還元活性中心、モリブドプテリンと鉄硫黄中心の性質は変化しない。活性変換の分子機構は結晶構造の情報を用いて詳細に解析されている [7]。XDH及びXOはそれぞれ1.65および2.3Åの分解能で結晶構造が決定され、FAD結合部位周囲の環境の違いとFADをとり囲む水素結合ネットワークが明らかになった。活性変換は連鎖的構造変化による複雑なプロセスである。①活性変換は分子内のジスルフィド結合の形成、プロテアーゼによるドメイン間ループ部の切断がトリガーとなる。②N端側ドメインと中央部ドメインを連結するループはタンパク質表面にゆるく結合しているが、トリガー部位の変化により安定性を失い、表面から解離する。③ループ上に存在するPhe549を含む π カチオン相互作用に基づくアミノ酸クラスターが解離する。④フラビン近傍のループ領域（A-ループ、Gln423-Lys433）の構造が大きく変化し、XDHではアスパラギン酸がイソアロキサジン環のC6位近傍に存在しているが、XOではアルギニンが接近するようになる（図4）。FAD付近の静電的環境の違いがFADの還元電位の変化を引き起こす主要因と考えられる。さらにXOではループ領域の構造変化により立体障害が生じ、 NAD^+ 結合

部位が消失するとともに、酸素の接近に適した疎水領域に富む新たな溶媒チャンネルが生じる (図3)。

最終的に FAD 周辺に存在するループ (A-ループ) の構造が大きく変化することで XO は NAD^+ との反応性を失い、同時に酸素を還元してスーパーオキシドアニオン (O_2^-)、過酸化水素を生ずるようになる。最近の研究によれば C 末端の構造の変化により活性変換のエネルギー障壁が変化し、活性変換を制御していることが明らかになり、他のタンパク質や細胞膜などとの相互作用により構造変化が惹起される可能性が示唆されている [8]。C 末端ペプチドを欠失させた変異酵素は XDH と XO デヒドロゲナーゼおよびオキシダーゼの中間的構造を持ち、酵素活性上も XDH と XO の中間的性質を示す [8]。

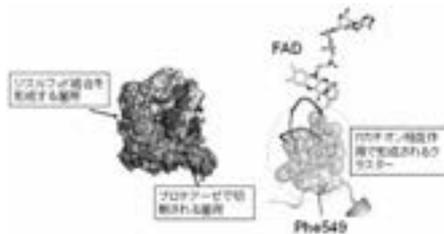


図3：(左) ウシ XOR のサブユニットと活性変換に関与するドメイン間ループを示す。
(右) 活性変換に関与するアミノ酸クラスター。

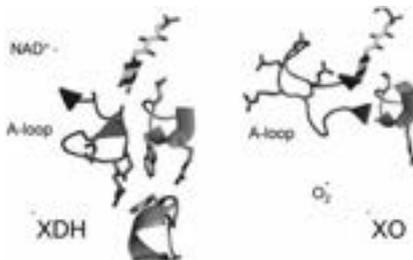


図4：脱水素酵素 (XDH) と酸化酵素 (XO) の A-loop の構造。それぞれの基質の接近方向を示す。

活性変換はいくつかの生理学および病理学的プロセスにおいて重要な役割を果たす。XOR は血管内皮細胞に豊富に存在し [9, 10]、XO により産生される活性酸素による組織障害が、虚血再還流障害をはじめとする種々の病態の原因であ

るとする説が提出された [11]。それを期に病態に関する XOR の関与について膨大な数の論文が出されている [12, 13]。また、乳汁中では XO として存在すること、XOR のノックアウトマウスでは乳腺細胞内の脂肪滴の蓄積、子の発育異常などが観察されることから、活性変換は乳汁分泌に必要な過程であると推測されている [14]。ストレス時に XOR と血管内皮細胞膜との相互作用が報告されており [15]、XOR の局在の変化と活性変換の運動が血管障害に関与するという報告がある [16]。D/O 変換が生じるときに酵素分子表面での最も大きな変化は C 末端ペプチドの構造変化であり、C 末端の構造変化に伴う他のタンパク質や膜との相互作用が関与している可能性が示唆されている [8]。

3. 哺乳動物におけるキサンチン酸化還元酵素の生理的役割

哺乳類 XOR は肝臓および血管内皮細胞を含む種々の器官に分布し、乳腺にも豊富に存在する。乳腺組織中で XOR は他のタンパク質と複合体を形成しており、脂肪滴安定化に働くと考えられている。乳汁中の脂肪滴は milk fat globule membrane (MFGM) と呼ばれる特定のタンパク質で覆われた構造体として存在している。MFGM は乳腺上皮細胞の細胞膜に由来し、分泌の過程で脂肪滴を覆うような形態をとる。MFGM はいわばミセルのような状態をとり、中性脂肪を乳汁中で安定な状態に保つ役割を持っている。乳汁分泌過程における XOR の関与についていくつかの実験的証拠が報告されている。McManaman らは、マウスの乳腺において授乳開始時に XOR の発現が増大し、アディポフィリン (ADPH)、ブチロフィリン (BTN) と複合体を形成することを報告した [17]。ADPH は脂肪滴と結合し、BTN は細胞膜の細胞質側に結合している。XOR はこれらタンパク質と複合体を形成し、乳腺細胞の脂質滴分泌過程における細胞膜との相互作用の際に機能すると考えられている。Vorbach らは XOR 遺伝子ノックアウトマウスを作成し、解析を行っている [14]。(−/−) ホモ接合マウスは腎不全により生後 6 週間以内に死亡したが、ヘテロ接合体 (+/−) マウスは生存し、正常な生殖能力を持つまでに成長した。しかし、ヘテロ接合体 (+/−) 雌は授乳中にすべての仔は出生直後飢餓で成長障害をきたすか死亡した。電子顕微鏡による解析では、XOR 欠損マウスは乳腺細胞における脂肪滴形成不全を示唆する所見を認めた。Harrison らのグループによる一連の研究では XOR は主に乳脂肪滴で不活性な demolybdo 型として存在している。すなわち脂肪滴形成機構には XOR の

酵素活性は関係なく、タンパク構造が重要であることを示唆している[18]。一方、XORのオキシダーゼ活性により生成される活性酸素が抗菌作用をもたらしているとする見解がある。実際、新鮮な乳汁において大腸菌の増殖を阻害することが示されている[19]。乳汁中のXORはdemolybdo型であること、基質となるプリン濃度が低いことからもう一方の活性部位であるフラビンを介した活性酸素産生が考えられる。XORは広い範囲の基質の水酸化を触媒し、ROSの生成を行う。XORはROS産生を介し虚血再灌流障害に関与しており、XOR由来のROSが炎症反応および胃腸管の抗菌防御において重要な役割を果たすことが示唆されている。さらに、MouraらのグループはXORが亜硝酸塩を還元し、強力な血管拡張物質である一酸化窒素(NO)を生成することを報告している[20]。低酸素条件下でXOは亜硝酸塩を還元し、NOを生成することが確認されている。さらに亜硝酸存在下では牛乳中XORの殺菌作用は増強されるという報告もある[21]。XORにより生産されるNOは、例えば、虚血に対して保護的な役割を果たしている可能性が示唆されている[20]。しかし、XOによって報告されたNO産生は嫌気性条件下であっても非常に低い。OH、モリブデン(IV)の水分子と交換性のある水酸基がNOを生成するNO₂によって置換され得ることは化学的にありうる状態である。これらの非常に遅い反応が生理学的意義を持っているかどうかはまだ明らかではない。

4. XORと医療の関連性

XORは尿酸を産生する唯一の酵素であり、XORのいくつかの阻害剤は安定した反応中間体または中間体類似構造を形成することにより酵素を阻害する。アロプリノールは50年近くにわたり抗痛風薬として使用されている化合物であり、生体基質であるヒポキサンチンの異性体である。アロプリノールでは8位の炭素原子が窒素に、隣接する7位窒素が炭素に置換されている。当初はキサンチンのモリブデン中心への結合に競合する阻害剤として機能すると考えられたが、実際にはより複雑な方法で阻害する。還元された酵素と阻害剤の強固に結合した複合体(図5左)が形成されることで阻害作用を及ぼすことが明らかになっている。アロプリノール自体は、実際にはXOの基質であり、オキシプリノールに変換され、モリブデン中心と複合体を形成する。ウシ、バクテリアXOにおいてオキシプリノール結合構造の結晶構造が決定されており、モリブデン(IV)に配位す

る水分子がオキシプリノールの2位窒素原子で置換されている。オキシプリノールは、最終的に空気中の酵素の再酸化の際に解離するものの（37℃における半減期は2～3時間）[22]、このタイトな複合体の形成がアロプリノールの強力な阻害効果の理由である。

長期間にわたりアロプリノールは高尿酸血症の治療に使用される唯一の XOR 阻害剤であったが、現在ではフェブキソスタット、トピロキソスタットも国内外において承認されている。両化合物ともにアロプリノールよりも強力な血中尿酸濃度の低下作用を認めている。両化合物はアロプリノールよりも大きい分子であり、XOR との結合機構はかなり異なる。ウシ酵素とフェブキソスタット複合体においては水素結合、イオン結合、疎水相互作用などの複数の相互作用を介して、構造ベースの阻害剤として作用し、XOR の基質結合ポケットのほとんどを隙間なく満たしている（図5右）。バクテリア XOR の基質結合ポケットは哺乳類のものとは非常によく似た構造をしており、ドッキング・シミュレーションにおいてもフェブキソスタットは安定してポケット内に存在できる。しかし実際の阻害活性ではバクテリア酵素に対しては哺乳類酵素の10万分の1の強さしか示さない[23]。これは異なる種族間では酵素の構造は似ていても動的性質が異なることに起因する。動的構造に関する記述は、第II部で説明される。

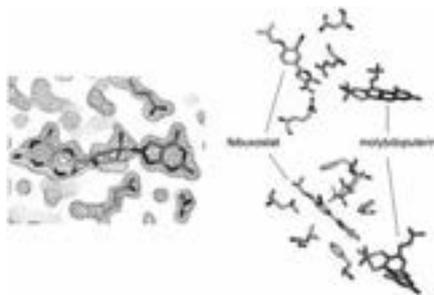


図5：(左) ウシ XOR とオキシプリノールの複合体結晶構造；電子密度図を網目で示す。オキシプリノールとモリブデン原子間には電子密度のつながりが観察され、共有結合の存在を示す。
(右) ウシ XOR とフェブキソスタットの複合体結晶構造。

5. 阻害剤の痛風以外への適応と XOR 欠損症

前述したように XOR 阻害剤は低酸素ストレスなどに際して組織保護の効果を有するとされる多くの報告があるが、最近になり筋萎縮性側索硬化症 (ALS) モデルマウスに対する病態進行遅延効果が報告されている [24]。機序の解明のためには XOR 欠損症患者の解析が役立つと考えられる。XOR 単独欠損症では基質であるキサンチンが尿酸へと代謝されず尿中に排泄されるキサンチン尿症を呈するほかはほぼ無症状で経過する [25]。プリン排泄系においてキサンチンの前駆体であるヒポキサンチンからキサンチンへの変換もまた XOR により触媒されるが、ヒポキサンチンはサルベージ回路によりイノシン酸に変化し、ATP などへと再利用されるので、ヒポキサンチンは蓄積しない。欠損症患者は血清尿酸値が低い (1mg/dL 以下)、血液検査において発見されることが多い。腎性低尿酸血症は尿酸トランスポーターの異常による尿細管からの尿酸再吸収障害により発症するが、こちらも無症状に経過する。尿酸は組織中で有力なラジカルスカベンジャー (反応性の高いラジカルと反応し、安定なラジカルを生成する物質) として働くと考えられ [26]、濃度が低下した場合に障害が出る可能性があるが、実際にはそれを示唆する報告はない。尿酸以外にもビタミン C など同様の作用を行う物質があり、それらで補完されると考えられる。今後は XOR 欠損症の解析も含む低尿酸状態の解析が必要となるだろう。

第Ⅱ部 XOR と阻害剤の作用に関する研究 —タンパク質の動的構造の視点から—

第Ⅰ部においては、XOR に関して、幅広い視点から俯瞰的且つ概論的に記述されてきた。第Ⅱ部においては、1つの研究テーマに絞って、研究を進めるに当たっての考え方を中心にした内容となる。研究のテーマは、XOR の静的な 3 次元構造から単純には明らかにすることができないような、阻害剤による阻害作用の違いを解明することである。その際の 1つの方法論として、タンパク質の動的構造に着目する視点に基づいてまとめられている。

1. キサンチン酸化還元酵素の3次元構造と痛風薬

(1) キサンチン酸化還元酵素 (XOR) の3次元構造と PDB

タンパク質の3次元構造は、その機能と密接に関係していると初歩的な生物学の教科書にも記述され、1980年代からタンパク質の結晶化技術の発展に伴って、主にX線結晶解析によって指数関数的に3次元構造が解明されてきた。XORの3次元構造に関しては、図6-1、図6-2にも示した通り、2000年以降明らかにされてきた。

興味深いことに、バクテリアと哺乳類といった進化的に非常に離れているXORでも、3次元構造が似ていることがわかった。特に、基質が反応する反応中心付近では、バクテリアと哺乳類の3次元構造はほぼ同じと言って良い。これと呼応するかのよう、ヒポキサンチンやキサンチンといった基質の反応に関しては、両者は同じ反応を示す。

コード名	登録年	種別	分解能	反応ポケットに結合している分子、その他の特徴	文献
1FO4	2000/5/4	ウシヒムシ	2.5 Å	基質、阻害剤なし	27
1FO4	2000/5/24	ウシヒムシ	2.1 Å	基質、阻害剤なし	27
1R80	2001/5/14	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	2.7 Å	アロキサンチン	28
1L8P	2001/5/14	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	3 Å	アロキサンチン	28
1W54	2002/1/7	ウシヒムシ	2.3 Å	フェブキノズチン(TD-470)	29
1Y1F	2004/1/21	ウシヒムシ	1.94 Å	FD-481	30
1Y2V	2004/3/25	ウシヒムシ	1.98 Å	V-105	31
1WYQ	2005/2/14	ラット肝臓	2.8 Å	アミノ酸3つの置換(C325A, C362R, C1324E)	32
2C6L	2006/4/18	ヒトヒムシ	2.58 Å	オキシダーゼへの不完全変換	33
2E1G	2006/10/27	ヒトヒムシ	2.6 Å	アミノ酸1つの置換(X80V)	32
2E3T	2006/11/28	ラット肝臓	2.28 Å	アミノ酸3つの置換(X325A, F336L)	33
2B8J	2007/11/5	ヒト	2.3 Å	基質(2-hydroxy-9-methylpurine)	34
2BQJ	2007/11/14	ヒトヒムシ	2.9 Å	オキソプリン/ノール	35
2E7H	2008/10/8	ヒト	2.2 Å	キサンチン、ルマジン	36
3C38	2008/10/8	ヒト	2.8 Å	基質(2-hydroxy-9-methylpurine), desulfur-form	36
2W2R	2008/11/14	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	2.8 Å	ヒポキサンチン(2-hydroxypurine), desulfur-form	37
2W2S	2008/11/14	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	2.8 Å	キサンチン, desulfur-form	37
2W54	2008/12/4	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	3.3 Å	Phenyl aldehyde	37
2W55	2008/12/4	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	3.4 Å	ヒポキサンチン, アミノ酸1つの置換(E212Q)	37

図6-1: PDBに登録されているXDH (熱いのはXOR) の一覧 (その1)。

コード名	登録年	種別	分解能	反応ポケットに結合している分子、その他の特徴	文献
2W52	2010/2/1	ウシヒムシ	1.8 Å	ヒポキサンチン	38
2W51	2010/2/1	ウシヒムシ	2.8 Å	8-mercaptopurine	38
2W5V	2010/2/18	ウシヒムシ	1.82 Å	Arsenic	39
2W5W	2010/2/18	ウシヒムシ	1.8 Å	indole-3-acetaldehyde and guanine	40
2W5Z	2010/2/18	ウシヒムシ	1.8 Å	indole-3-acetaldehyde and guanine	40
2W5Y	2010/2/18	ウシヒムシ	2.3 Å	flavonoid inhibitor guarsolin	41
3A69	2010/8/27	ウシヒムシ	2.17 Å	FD-481	32
3A6E	2010/8/27	ウシヒムシ	2.3 Å	阻害剤なし	42
3A6V	2010/8/27	ラット肝臓	1.73 Å	阻害剤なし	42
3A6T	2011/3/30	ウシヒムシ	2.34 Å	protease cleaved form	43
3A6P	2011/3/30	ウシヒムシ	2.3 Å	protease cleaved form	43
3S98	2011/7/7	ウシヒムシ	2.1 Å	Arsenic	39
3Z7V	2011/8/23	マウス肝臓	2.54 Å	aldehyde oxidase	44
3J9A	2011/11/15	ウシヒムシ	1.9 Å	NAD bound (conformational gating)	45
3J9C	2011/11/15	ウシヒムシ	1.85 Å	conformational gating	45
3J9E	2011/11/15	ウシヒムシ	2.2 Å	NADH bound (conformational gating)	45
4Y18	2015/3/18	ウシヒムシ	1.99 Å	C-terminal deletion protein	5
4Y1W	2015/3/17	ウシヒムシ	1.99 Å	NADH bound (C-terminal deletion protein)	5
4Y1Y	2015/3/18	ラット肝臓	2.2 Å	NADH bound, アミノ酸3つの置換(C325A, C362R, C1324E)	5
4Y1Z	2015/3/18	ラット肝臓	2.3 Å	C-terminal deletion protein (intermediate form)	5
5G5G	2016/5/25	ショウジョウバエ	1.7 Å	Aldehyde Oxidase/oxidase	45
5G5H	2016/5/25	ショウジョウバエ	2.3 Å	Aldehyde Oxidase/oxidase, アミノ酸1つの置換(H440H)	45

図6-2: PDBに登録されているXDH (熱いのはXOR) の一覧 (その2)。

(2) XOR の阻害剤

基質の反応は、図 7-1 に示すように、ヒポキサンチン (6-hydroxypurine) をキサンチン (2,6-dihydroxypurine) に、キサンチンを尿酸に変える 2 段階の反応を起こす。始めの反応(ヒポキサンチンからキサンチンへの水酸化反応)が起こった後、引き続き 2 番目の反応 (キサンチンから尿酸への水酸化反応) が生じるのか、それとも始めの反応の後生成されたキサンチンは一端 XOR の反応ポケットから出て行き、全く別の反応として、キサンチンが XOR 内に入って尿酸となるのかの機構は、未だわかっていない。前者であれば、XOR 内での巧みな機構(XOR とキサンチンとの間の協動的な動き) が働いていることになる。

基質と競合して、基質の代わりに反応ポケットに入って、ある程度の時間反応ポケットに留まるような分子があれば、基質は反応中心と反応することができなくなるので、そのような分子は XOR の阻害剤ということになる。XOR の阻害剤は、キサンチンが尿酸になるのを防ぐので、痛風治療薬の候補となる。ここでは、XOR の阻害剤として、アロプリノールとフェブキソスタットを紹介する。

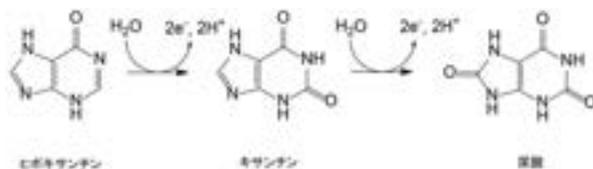


図 7-1 : XOR の基質及びその生成物である尿酸の構造式。XOR の反応中心で、2 段階に水酸化反応が行われる。

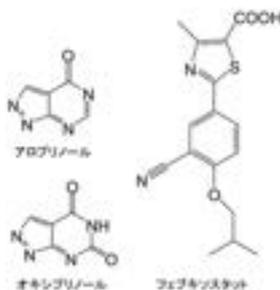


図 7-2 : 阻害剤アロプリノール、アロプリノールが XOR 反応中心で水酸化されて生成されるオキシプリノール、及び構造阻害剤であるフェブキソスタットの構造式。

図 7-2 は、アロプリノール、オキシプリノール及びフェブキソスタットの構造式が描かれてある。アロプリノールは、1956 年に Gertrude B. Elion によって開発された痛風治療薬であり、1988 年に彼女はノーベル医学生理学賞を受賞している。構造式からわかる通り、アロプリノールはヒポキサンチンの構造異性体であり、XOR の反応中心でヒポキサンチンと同じ部分が反応をする。しかし、生成される分子はキサンチンではないために（オキシプリノール）、尿酸の生成が抑制されるのである。アロプリノールは、痛風治療薬として現在でも使用されている程、息の長い薬である。

タンパク質の 3 次元構造が明らかにされてくると、タンパク質の構造を基にして、コンピュータシミュレーションによって薬が開発されるようになった。インフルエンザの薬として知られているタミフルは、タンパク質の構造を基にして作られた薬として有名である。このような創薬手法は SBDD (Structure Based Drug Design) と呼ばれる。このような手法によって、本来の基質とは全く異なった 3 次元構造を持つ阻害剤が、現在次々と作られている。

痛風薬 (XOR の阻害剤) の場合、XOR の 3 次元構造を基にしてコンピュータでシミュレーションをして作られたものではないが (その意味では正確には SBDD とは呼べないが)、XOR の反応ポケットに、その周囲との分子間力で結合する阻害剤フェブキソスタット (図 7-2) が国内製薬会社 (帝人ファーマ) により開発され [46]、2011 年に痛風治療薬として認可されて現在アロプリノールにとってかわりつつある。アロプリノールは、XOR の反応中心で水酸化された後に、尿酸と同様に XOR から離れていくが、フェブキソスタットは、一度 XOR の反応ポケットに入れば、XOR 自体が代謝されるまで離れにくいので、薬を頻繁に飲む必要がなくなるという利点がある。

2. 静的な 3 次元構造の限界と研究の動機

(1) 種によるフェブキソスタットの阻害作用の違い

タンパク質の 3 次元構造が機能にとって重要なことは、SBDD による創薬が成功していることから明らかであるが、3 次元構造だけでは機能を説明出来ない現象もある。創薬においても、鍵と鍵穴説の拡張として、1958 年に D. E. Koshland によって誘導適合 (induced fit) と呼ばれる考え方が提唱され、酵素とリガンドとの相互作用によって結合する部分の構造が変化しながら結合する場

合が説明されている [47]。

XORの阻害剤であるフェブキソスタットの場合、哺乳類のXORを阻害するが、細菌のXORを阻害しないことが、著者の一人であるOkamotoの実験によって明らかになった [23]。また、XORの反応ポケット内に、フェブキソスタットが結合している結晶構造も解析されて、その3次元構造がわかったが [29]、それを見ると、特に誘導適合をしている様子もない。従って、XORとフェブキソスタットとの結合に関しては、静的な3次元構造では単純に説明することが困難で、単なる誘導適合とも異なる説明が要求されることになった。

そこで、哺乳類のXORと細菌のXORに対する、フェブキソスタットの阻害作用の違いを、動的構造の観点から明らかにすることを考えた。なお、Kikuchiらは、既に分子動力学の計算結果から、実験事実を説明することに成功している [23]。本論文では、今後の研究の一助になることを意識し、これまで論文化していない規準振動解析の結果、及び分子動力学の結果を述べる。

(2) 動的構造の重要性

タンパク質の3次元構造が指数関数的に解明され、その3次元構造によって、非常に多くの生体反応の機構が理解されてきたが、静的な3次元構造だけでは、その機構を説明することができない現象も多々あるのではないかと憶測される。少なくとも、XORとフェブキソスタットの結合における機能発現に関しては、正にその一例であった。

タンパク質の静的な3次元構造だけで、タンパク質の機能発現が説明できない場合、次に考えるべきことは、タンパク質を構成している各原子の動きであると考えるのは極めて自然な考え方の流れである。

3. 動的構造を表す際の2つの方法論について

ここでは、本論文でXORの動的構造を示す計算を行った2つの手法について、それらの基本的な考え方を概観する。

(1) 規準振動解析を用いることに関する考え方

2つのタンパク質の組成が異なっているにもかかわらず、その3次元構造が似ているということに関して、ここでまず考えたい。真空中の分子1個に着目す

るとき、その分子の安定的な構造は、その分子のポテンシャルエネルギー極小値である状態である。即ち、今比較している2つのタンパク質を構成している各原子の位置において、タンパク質のポテンシャルエネルギーは極小値である。次に、比較している2つのタンパク質において、2つのタンパク質の、対応している2つの原子に着目し、それらの原子を同じ方向に同じ距離だけ少し移動させた際の2つのタンパク質のポテンシャルエネルギーの変化を考えてみる。対応している原子2個を、それぞれ同じ方向に同じ長さだけ動かすと、2つのタンパク質の組成は異なるので、ポテンシャルエネルギーの値の変化は、2つのタンパク質で違うはずである。

対応する原子の移動方向を変えても同様の議論が成り立つ。更には、全ての対応する原子に対して同様の議論が成り立つ。即ち、各原子の x, y, z の3つの座標を変数として、ポテンシャルエネルギーの変化を表すと、変数の変化に対して2つの分子のポテンシャルエネルギーの変化量が異なる事になる。2つのタンパク質の3次元構造が似ていても、相互作用の違いがここに現れることになる。

2つの3次元構造が似ているタンパク質において、相互作用の違いを利用して、それを動的構造の違いとして表現しようとするのが、後述する規準振動解析 (normal vibrational mode analysis) である。規準振動解析では、まず分子の規準振動を計算するが (規準振動の基本的な計算方法は、[48, 49, 50] を参照して欲しい。また、「基準振動」という言葉もよく用いられるが、ここでは英語の「normal」に「規準」という訳語にあて、規準振動という言葉を使う)、それはタンパク質を構成している各原子が、安定構造を中心として調和振動していると仮定している。その仮定の下に、各原子の振動ポテンシャルに着目すると、各原子間の相互作用が異なれば、振動のバネ定数が異なることになる。従って、3次元構造が似ている2つのタンパク質において、振動の仕方が異なるのである。

初期条件 (この場合、初期座標) は、実験から得られたタンパク質の3次元構造を基にするが、実験から得られた3次元構造が、理論的なポテンシャルエネルギー極小値であるとは限らない。そこで、規準振動解析を行うために、タンパク質の構造を、まず理論的なポテンシャルエネルギー極小値にしておかなければならない。そこで、実験値から出発して、実験値に近いポテンシャルエネルギー極小値の3次元構造をまず求め、その構造の下に規準座標や規準振動数を計算する。理論的なポテンシャルエネルギー極小値にする過程を、最適化と呼ぶ。

(2) 分子動力学を用いる考え方

タンパク質を構成する各原子を質点として考え、古典力学の基本方程式であるニュートンの運動方程式に基づいて、タンパク質を構成する各原子の位置と速度を時間の関数として求め、その結果を解析していくのが分子動力学の手法である。

規準振動解析の利用では、1つのエネルギー極小値を基準として、その周囲でのポテンシャルエネルギーの様子を振動として表現するものであった。その結果として、2つの静的な3次元構造が同じであっても、その組成の違いによる相互作用の違いを反映して、2つのタンパク質の違いを表現しようとする考え方であった。しかし、タンパク質が巨大な分子であることから、タンパク質にはポテンシャルエネルギーの極小値が非常に多く存在する。ある構造の近傍で、ポテンシャル障壁がそれほど高くなく、次のポテンシャルエネルギー極小値へ容易に移動可能な状況が連続するような場合、元の極小値を中心にして振動するのではなく、ポテンシャル障壁を乗り越える動きをしながら、タンパク質を構成している一部分が大域的に揺らいでいる場合がある。むしろ、このような揺らぎこそ、タンパク質の特徴としては興味深い。タンパク質の構造が結晶のように整った形状で無いことが、複雑な揺らぎを生んでいて、そのような現象と機能を結びつけて議論することは有意義と思われる。

このように、大域的に揺らいでいる場合を考察するためには、規準振動解析よりも分子動力学を行った方がよい。規準振動解析に比べて計算時間がかかり、計算結果のデータ量は膨大になるが、分子動力学の手法は運動を解析する方法として、物理学の原理に忠実でダイレクトな手法と言える。

分子動力学を行うには、これは規準振動でも同じであるが、初期構造がわからなくてはならない。ニュートンの運動方程式を解くには、初期条件が必ず必要である。この初期条件は、実験から得られたタンパク質の3次元構造を基にすることになる。但し、このときに、初速度の情報がない。そこで、一般的に初速度の初期条件は、その大きさを温度から決め、方向に関しては乱数で与える（専門的にはマクスウェル分布で与える）。初期条件が異なれば、時間発展する位置と速度の値も変化する。従って、分子動力学を用いてタンパク質の運動を記述する場合には、できるだけ多くの計算を行い、統計的に運動を議論する必要がある。但し、現在の計算処理の能力から、現実的には統計的に満足できるような量の計算数を行うことは困難が伴うので、この点を克服する方法論を見出すのも、分子動力学の研究課題の1つとなる。

なお、初期の速度条件によって、構造が実際と大きく異なってしまふことを防ぐために、計算のノウハウとして、例えば、初めは各原子の速度ベクトルの大きさを小さくして計算し（温度を小さな値とする）、徐々に温度を上げながら常温にして、そこから実際の計算を始めるなどの方法が採られる。

4. XOR モリブドプテリン・ドメインの規準振動解析

(1) 方法

計算は、XOR のモリブドプテリン・ドメイン 1 個に関して行われた。反応中心が存在し、基質や阻害剤が結合する反応ポケットがこのドメインにあるということと、現実的に研究を遂行するための計算機の計算処理能力を考慮して設定された系である。

計算は、FEDER/2 というプログラムを利用した [51, 52]。このプログラムは、1980 年代前半に Harold Sheraga のグループによって開発された ECEPP [53, 54] というポテンシャル関数を利用した規準振動解析のプログラムである。このプログラムの特徴は、タンパク質の内部座標の内、共有結合の結合長と結合角は固定され、独立変数として 2 面角だけが採用されていることである。タンパク質の構造に関連した振動は、低振動数モードである 2 面角の振動であることが多いので、タンパク質の特徴を描き出すにはふさわしいプログラムと思われる。

FEDER/2 では、X 線結晶解析などの実験データの構造を出発点として、最適化が行われる。これは、プログラム内で使われているポテンシャルエネルギー関数で実験データの構造を計算するとき、常にエネルギーの極小値であるとは限らないからである。

最適化で求められた 3 次元構造を基にして規準振動を計算し、本研究では XOR のモリブドプテリン・ドメインを構成している各原子間の運動の相関を計算した。具体的には、相関係数 Γ_{ij} と呼ばれる次の量を計算した。

$$\Gamma_{ij} = \frac{\langle \Delta \mathbf{r}_i \cdot \Delta \mathbf{r}_j \rangle}{\langle (\Delta \mathbf{r}_i)^2 \rangle^{1/2} \langle (\Delta \mathbf{r}_j)^2 \rangle^{1/2}} \quad (1)$$

ここに、 $\Delta \mathbf{r}_i$ 及び $\Delta \mathbf{r}_j$ は、それぞれ i 番目及び j 番目の原子のポテンシャルエネルギー極小値の構造からの変位ベクトルを表している。原子の番号は、モリブドプテリン・ドメインを構成する全ての原子に付けた通し番号である。また、 $\langle \rangle$

は全ての規準振動モードと時間の平均を取ることを意味し、 $\langle (\Delta \mathbf{r}_i)^2 \rangle^{1/2}$ は、 i 番目の原子の変位ベクトルの 2 乗平均平方根 (root mean square) である。この相関係数の値は、大雑把に言うとベクトルの内積の計算であり、同じ位相で振動していれば正の値に、反位相で振動していれば負の値に、ゼロに近ければ、位相の相関がないことを示す値と考えて良い。なお、計算結果は、モリブドプテリン・ドメインを構成している各アミノ酸残基の α 炭素間だけを示すことにする。 α 炭素の振動が各アミノ酸の運動を代表していると考えられることはよく行われる。

(2) モリブドプテリン・ドメインの構造

図 8 は、(a) ウシの XOR (哺乳類を代表していると考えて良い) と (b) *Rhodobactor capsulatus* の XOR (バクテリアを代表していると考えて良い) である。また、図 9 は、その中でモリブドプテリン・ドメインだけを取り出したものである。Spacefill 表示している部分は、補酵素であり、本研究で規準振動解析をする際は除いた。なお、分子動力学の計算においては、タンパク質分子の周囲に水を配置させ、補酵素としてモリブドプテリンだけを考慮に入れている。

本論文では、ウシ (哺乳類を代表していると考えて良い) XOR、及び *Rhodobactor capsulatus* (バクテリアを代表していると考えて良い) XOR のモリブドプテリン・ドメインに関する規準振動計算の結果を記述する。本研究において XOR 全体で規準振動計算を行わなかった理由は、計算量が膨大になってしまい、計算機による処理に時間がかかってしまうことによる。

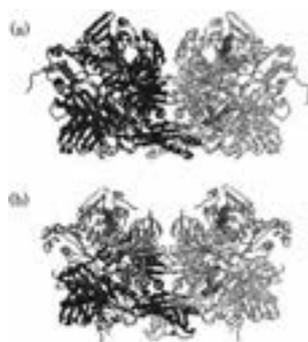


図 8 : XOR を New cartoons 表示したもの。

(a) ウシの XOR で、PDB コード 1FO4 のデータから作成。

(b) *Rhodobactor capsulatus* の XOR で、PDB コード 1JRO のデータから作成。



図9：モリブドプテリン・ドメインをNew cartoons表示したもの。

左は、ウシのXORで、PDBコード1FO4のデータから作成。

右は、*Rhodobacter capsulatus*のXORで、PDBコード1JROのデータから作成。

(3) 反応ポケットの入り口の位置

反応ポケットは、図8或いは、図9の下側にある。問題としているのは、XORの動的構造を明らかにし、XORに対する阻害剤の阻害作用の違いを解明することなので、まず着目すべきは反応ポケットを中心とした部分である。そこで、規準振動解析自体はモリブドプテリン・ドメイン全体に対して行ったが、その計算結果から着目している部分をクローズアップする。図10はウシであり、図11はバクテリア (*Rhodobacter caplatus*) である。反応ポケット周辺は、10個のポリペプチドから構成されていて、それら10個のポリペプチドに対して、Segment 1, Segment 2, . . . , Segment 10 というように名前を付け、本論文ではそれらを S1, S2, . . . , S10 と記述することにする。

図10及び図11から、反応中心の入り口方向から見ても、2つの3次元構造が似ている様子がわかる。なお、ウシの方にだけ、反応中心の入り口の位置がわかるように、ダークブルーの円のマークを入れておいた。基質はこの入り口から出入りし、阻害剤は、その構造により、出入りするものや、この入り口を塞ぐものがある。



図10：ウシ XOR 結晶構造 (1FO4) から作成した反応中心ポケット周辺の構造。ダークブルーの円は、反応中心ポケットの入り口部分を示している。



図11：*Rhodobacter capsulatus*のXOR結晶構造 (1JRO) から作成した反応中心ポケット周辺の構造。

(4) 結果

(4.1) 低い振動モード

エネルギー等分配の法則から、低い規準振動モードの振幅は大きくなる。タンパク質を構成している原子の動きの大きさが、機能に対して重要な影響を与えるということであれば、低い振動モードに着目する必要がある。そこで、規準振動の計算結果から低い規準振動モードにおける振動数とその規準振動における各原子動きを考える。

図 12 は、ウシ XOR のモリブドプテリン・ドメインの規準振動の様子を示したものであり、低い方から 4 番目の振動モードで、その振動数は 2.355cm^{-1} である。各原子から描かれた黄色の矢印の大きさは、その原子の振幅を表し、矢印の向きは、ある時刻の振動方向を表している。従って、各原子はポテンシャルエネルギー極小値の位置を基準点として、矢印の黄色い線の方向に黄色い線の長さ按比例した振幅で単振動をしていると考えて欲しい。ここで、注意しておかなければならないが、振幅は、見やすくするために、あくまで実際の振幅の長さに比例させている（実際の変位はもっと小さい）という点である。但し、図に載せてある黄色い線の長さに関して、実際の振幅からの比例定数を、全てのモードで同じにしているため、全ての図における相対的な振幅の大きさが比較できるようにしてある。

また、図 13 は、ドメイン全体の振動の様子が一目で印象づけられるように、図 12 において描かれている Wireframe 表示の部分を取った図である。この下から 4 番目の振動モードの特徴は、図の左右方向で全体的に反位相の開閉するような振動をしていることである。もう少し詳しく説明するために、ウシ XOR 及びバクテリア XOR の反応ポケットの部分だけをトリミングして、下から 8 つのモードを、それぞれ図 14 及び図 15 に示す。

図 14-1 及び図 14-2 から、ウシ XOR の場合は、低い方から 3 番目のモードや 4 番目のモードで反位相の振動がある一方、図 15-1 及び図 15-2 から、バクテリア XOR の場合には、反位相のモードがないことが特徴の 1 つと考えられる。同位相の振動モードでは、全体的に同じ方向に動くので、反応ポケットの入り口の広さは常に一定である。一方、反位相の振動モードでは、反応ポケットの入り口付近の広さが、基準となる構造よりも、広くなったり狭くなったりする。

このことから、1 つの仮説として、「フェブキソスタットのような少し大きい分子は、ウシ XOR の反応ポケットの入り口付近が広がったときに、ポケットに入り易い」ということが挙げられる。

(56)

実験事実として、フェブキシスタットは、ウシ XOR に対して阻害作用があり、バクテリア XOR には阻害がかからないので、フェブキシスタットがバクテリア XOR の反応ポケットに入りにくいことが原因である可能性がある。バクテリア XOR の反応ポケットにも、ウシ XOR 同様、フェブキシスタットが結合できる空間は存在するが、そもそも反応ポケットに入ることが難しいのではないか、という仮説が、この計算結果から考えられる。

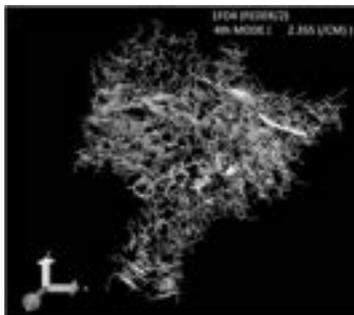


図 12 : ウシ XOR モリブドプテリン・ドメインの規準振動の様子。低い方から 4 番目の振動モードで、その振動数は、2,355 (1/cm)。着目する反応中心ポケット入り口付近は、Cartoon 表示、それ以外は、Wireframe 表示。黄色の矢印は、大きさが振動の振幅で、向きがある時刻の運動方向を示す。ポテンシャルエネルギー極小の位置から、この振動数で単振動していると考えられる。



図 13 : 図 12 において、反応中心ポケット周辺以外の Wireframe 表示を取ったもの。

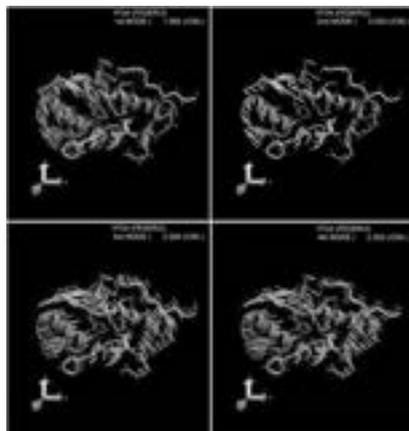


図 14-1 : ウシ XOR モリブドプテリンドメインの規準振動の様子。反応ポケットの部分だけをクローズアップしたもの。低い振動モードの 1 番目から 4 番目のモードを示したものの。

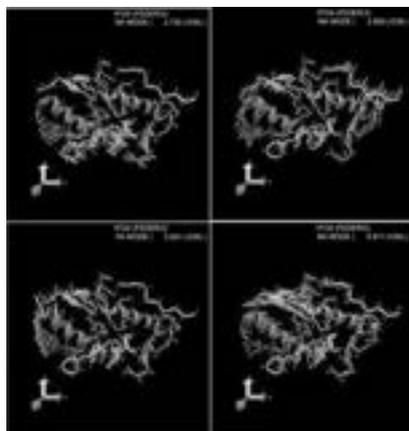


図 14-2 : ウシ XOR モリブドプテリンドメインの規準振動の様子。反応ポケットの部分だけをクローズアップしたもの。低い振動モードの 5 番目から 8 番目のモードを示したものの。

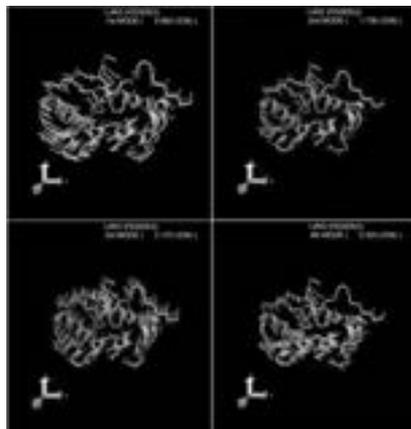


図 15-1 : バクテリア (*Rhodobacter capsulatus*) XOR モリブドブテリンドメインの規準振動の様子。反応ポケットの部分だけをクローズアップしたもの。低い振動モードの 1 番目から 4 番目のモードを示したもの。

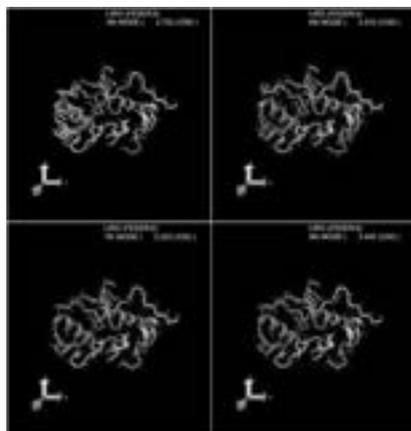


図 15-2 : バクテリア (*Rhodobacter capsulatus*) XOR モリブドブテリンドメインの規準振動の様子。反応ポケットの部分だけをクローズアップしたもの。低い振動モードの 5 番目から 8 番目のモードを示したもの。

(4.2) 相関係数

図 16-1 は、ウシ XOR に関する相関係数の計算結果をまとめたものであり、図 16-2 は、バクテリア (*Rhodobactor capsulatus*) XOR に関する相関係数の計算結果をまとめたものである。

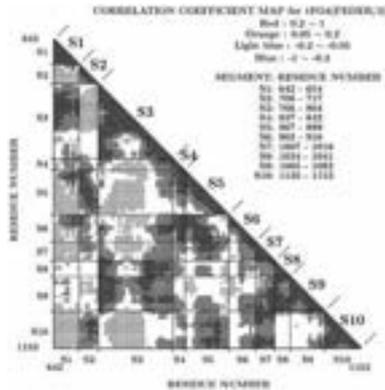


図 16-1: ウシ XOR モリブドプテリン・ドメインの規準振動計算から得られた、反応ポケットを作っている S1 から S10 の間の相関係数を三角マップで示したもの。

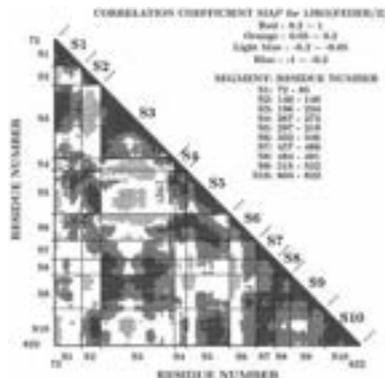


図 16-2: バクテリア XOR モリブドプテリン・ドメインの規準振動計算から得られた、反応ポケットを作っている S1 から S10 の間の相関係数を三角マップで示したもの。

2つの結果を比較すると、ウシの場合と、バクテリアとの場合で、どちらもセグメント間の運動の相関傾向は似ていて、既に述べたことを補足するようであるが、反応ポケット部分の負の相関が、バクテリアではウシよりも弱い。また、運動の相関傾向は似ていると書いたが、S1 だけ傾向がやや異なっている。図 10 及び図 11 を見るとわかるように、S1 は反応ポケットの入り口に位置している。この結果から、ウシ XOR とバクテリア XOR において、フェブキソスタットによる阻害作用の違いは、この S1 の部分の動きの違いに因る可能性がある。

(4.3) 4 節のまとめ

ウシ XOR とバクテリア XOR の 3 次元構造は酷似しているが、規準振動解析から、i) 反応ポケット入り口の低振動モードにおいて、ウシ XOR の場合だけ、反位相の動きが見られたこと、ii) 反応ポケット入り口の一角を占めるセグメント 1 (S1) の部分が、反応ポケット付近を構成している他のセグメントとの間の動き方の違いが表されたこと、が挙げられる。

規準振動解析からは、これ以上機能上の違いの原因に言及するような強力な定量的証拠を得ることは難しいが、少なくとも、静的には明らかにならなかった相互作用の違いが、浮き彫りになったという点では意味があろうかと思われる。

5. XOR モリブドプテリン・ドメインの分子動力学計算

(1) 分子動力学計算 (MD 計算) の前の準備計算

ウシ XOR のモリブドプテリン・ドメインは、PDB のコード名 1FO4 から、残基番号 600 番から 1310 が選ばれた。また、バクテリアのモリブドプテリンドメインは、PDB のコード名 1JRO から、残基番号 30 番から 377 番、及び 402 番から 777 番が選ばれた。途中の 378 番から 401 番までは、disorder 領域のため割愛した。1JRO の 777 番は、タンパク質自体の C 末端なので、そのまま水素を付加したが、その他の端は、N 末端側にはアセチル基で、C 末端側にはメチル基でキャップ処理を行った。ちなみに、規準振動計算の際には、1JRO の disorder 領域も計算に含めている。

XOR から 8\AA 以上離れた結晶水は取り除き、立方体の周期境界条件の下でバルクの水分子が加えられ、MD 計算が行われた。図 17 の右上にある図は、その状況のイメージ図である。XOR モリブドプテリン・ドメインの原子数は、約 1

万1千個であり、水分子の数は、約8万個である。

また、モリブドプテリン分子のパラメータは、フェブキソスタットを結合したMD計算を行った際 [23] に、作成したものが使用された。

(2) MD計算の具体的実行方法

MD計算は、カリフォルニア州立大学のサンフランシスコ校を中心にして作られているソフトウェア Amber12 [55] が使用された。図17は、そのときのプロトコルをまとめたものである。使用された力場は、ff03.r1であり、電気的な偏りを消すために、プラスに帯電しているナトリウムイオンが配置された。

分子動力学計算において、時間の刻み幅は2フェムト秒で、シェイク法が用いられ、図17に示してあるような平衡化が行われた。その後、100ナノ秒のプロダクションランが実行された。



図17：ソフトウェア Amber12を利用して分子動力学計算を行う際、計算方法などを簡単にまとめたもの。

(3) 結果

MD計算が実行され、時系列で各原子の位置と速度が得られた。それらのデータを利用して、本論文では、フェブキソスタットのような阻害剤が、ウシ XOR とバクテリア XOR に対して異なる阻害作用を示す原因を計算結果から考えていく。ここでは、その原因が、規準振動解析の所で定義した XOR の反応ポケット付近の Segment 1 (S1) の部分にあるのではないかと着目して議論をしてみたい。

ウシ XOR とバクテリア XOR の規準振動解析の比較において、S1 部分だけが、反応ポケットを構成している幾つかのセグメントとの間の相関係数が異なっていた。そのことは、比較している2つの XOR の反応ポケットにおいて、S1 部分の受ける相互作用が異なっていることを意味している。

図 18 は、ウシ XOR のモリブドプテリン・ドメインに関して、反応ポケットの部分のわかりやすいような角度から示したものである。図中の左上に黄色で示した部分が S1 領域である。両方向の矢印が描かれているが、丁度その部分が反応ポケットである。図中、中央やや下付近に、cpk 表示された分子があるが、それがモリブドプテリン分子であり、その分子の中でオレンジ色に塗られた原子が反応中心のモリブデン原子である。図 18 は、ウシ XOR を描いたものであるが、バクテリア XOR の構造もウシ XOR と酷似しているため、同じ図が描ける。但し、アミノ酸番号が異なり Phe649 の位置に相当している、バクテリア XOR のアミノ酸は Ala79 である。

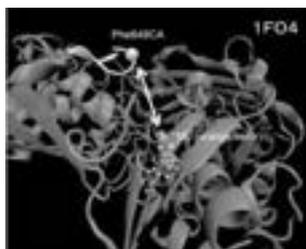


図 18 : ウシ XOR のモリブドプテリン・ドメインをある角度からクローズアップしたものの。上部黄色で描かれている部分は Segment 1 であり、そのターン部に Phe649 がある。図中では、Phe649 の α 炭素を cpk 表示してある。中央やや下付近に cpk 表示しているのがモリブドプテリンである。分子の一番上付近にあるオレンジ色した原子がモリブデン原子である。

本研究では、S1 部分の動き（動的構造）に焦点が当てられている。そこで、反応中心のモリブデン原子と、S1 領域のターン部にある α 炭素（ウシ XOR ならば、Phe649、バクテリア XOR ならば、Ala79）との間の距離を時系列で示す。図 18 からわかるとおり、この距離が長くなることは、S1 部分がタンパク質の外側に開くような動きをすることを意味している。この部分が外側に開けば、反応ポケットの入り口が広がるので、基質や阻害剤などが反応ポケットに入り易くなる。従って、ウシ XOR とバクテリア XOR において、この S1 の動きの違いが阻害剤の阻害作用と関係している可能性がある。

計算結果（図 19-1、図 19-2）から分かる通り、ウシ XOR の場合も、バクテリア XOR の場合も、初期状態における距離は約 15 Å であるが、両者ともその距離が長くなる傾向が見られた。但し、2 回の計算だけからの言及となるが、ウシ

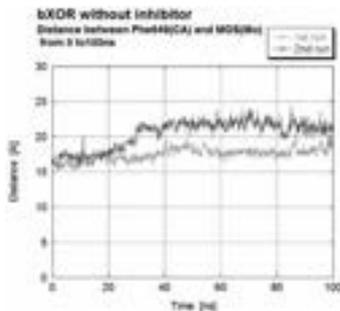


図 19-1 : ウシ XOR (PDB コード名 1FO4) の Phe649 の α 炭素とモリブドプテリンのモリブデン原子との間の距離。横軸は、分子動力学における時間軸である。

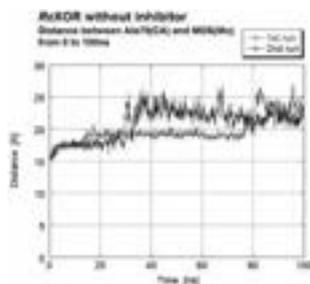


図 19-2 : バクテリア XOR (PDB コード名 1JRO) の Ala79 の α 炭素とモリブドプテリンのモリブデン原子との間の距離。横軸は、分子動力学における時間軸である。

XOR の場合の方が、バクテリア XOR の場合よりも揺らぎの幅が小さいことがわかる。ウシ XOR の 1 回目の計算においては、 $17 \sim 18 \text{ \AA}$ を維持していて、2 回目の計算においては、20 ナノ秒付近から次第に長くなり、30 ナノ秒付近で 20 \AA を越えて、その後は 20 \AA から 25 \AA の間で揺らいでいる。一方、バクテリア XOR の 1 回目の計算においては、20 ナノ秒にならない内に 20 \AA 付近に達し、80 ナノ秒付近で、 25 \AA と長くなり、以後 22 \AA から 26 \AA の間で揺らいでいる。2 回目の計算においては、20 ナノ秒付近で 20 \AA を越え、以後 20 \AA から 25 \AA の間で揺らいでいる。

今回の結果からは、S1 領域が、タンパク質の外側に開く現象が見られる傾向

にあることがわかったが、ウシ XOR とバクテリア XOR の違いまでは今回の研究では明らかにされなかった。今後、初期条件を変えてより多くの計算を行うことや、100 ナノ秒を越えた時間領域の計算も行って、ウシ XOR とバクテリア XOR における、S1 領域の動きの違いをより詳しく解析する必要がある。

6. まとめと今後の研究の見通し

静的な 3 次元構造が酷似しているウシとバクテリアの XOR であるが、例えば阻害剤のフェブキソスタットに対する阻害作用が異なっていることが実験から明らかにされた。静的な 3 次元構造からだけでは、単純に理解できない現象であるが、タンパク質分子を作っている構成原子間の相互作用の違いに関して、規準振動解析や分子動力学を行うことによって、表現することが可能である。

本研究の場合、規準振動解析から、反応ポケットの入り口付近にある S1 領域は、幾つかの他のセグメントから受けている相互作用が、ウシの場合とバクテリアの場合とで異なっていることが明らかにされ、機能上の違いを、この部分に帰着できるのではないかという仮説が成立した。分子動力学の計算結果から、反応中心のモリブデン原子と S1 領域のターン先端部分との間の距離が長くなることがわかり、ウシ XOR の場合とバクテリア XOR とでは、S1 と反応ポケット周辺のその他の領域との相互作用が異なっていることから、S1 部分の動き方に違いが生じることが予想される。更に、この動き方の違いが、フェブキソスタットのような、ウシ XOR の場合とバクテリア XOR とで阻害作用が異なる現象と結びついている可能性もある。

多くの計算の実行、100 ナノ秒以上の計算の実行に加え、フェブキソスタットのような阻害作用の差異が生じる阻害剤を XOR に結合させた MD 計算も多数回実行する必要がある。阻害剤が結合している場合に、S1 部分の動きの違いが明らかになれば、本研究結果との関連性から新しい発見が期待されるであろう。

参考文献

- [1] Hille, R. (1996) The Mononuclear Molybdenum Enzymes. *Chem. Rev.* **96**, 2757-2816.
- [2] Hille, R., Hall, J., and Basu, P. (2014) The mononuclear molybdenum enzymes. *Chem. Rev.* **114**, 3963-4038.
- [3] Hille, R., and Nishino, T. (1995) Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *FASEB J.* **9**, 995-1003.

- [4] Okamoto, K., Kusano, T., and Nishino, T. (2013) Chemical nature and reaction mechanisms of the molybdenum cofactor of xanthine oxidoreductase. *Curr. Pharm. Des.* **19**, 2606-2614.
- [5] Chovnick, A., Gelbart, W., and McCarron, M. (1977) Organization of the Rosy locus in *Drosophila melanogaster*. *Cell* **11**, 1-10.
- [6] Nishino, T. (1994) The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of the enzyme in reperfusion injury. *J. Biochem.* **116**, 1-6.
- [7] Nishino, T., Okamoto, K., Eger, B. T., Pai, E. F., and Nishino, T. (2008) Mammalian xanthine oxidoreductase - mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J.* **275**, 3278-3289.
- [8] Nishino, T., Okamoto, K., Kawaguchi, Y., Matsumura, T., Eger, B. T., and Pai, E. F. (2015) The C-terminal peptide plays a role in the formation of an intermediate form during the transition between xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase. *FEBS J.* **282**, 3075-3090.
- [9] Jarasch, E. D., Grund, C., Bruder, G., Heid, H. W., Keenan, T. W., and Franke, W. W. (1981) Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* **25**, 67-82.
- [10] Kooij, A., Bosch, K. S., Frederiks, W. M., and Van Noorden, C. J. (1992) High levels of xanthine oxidoreductase in rat endothelial, epithelial and connective tissue cells. A relation between localization and function? *Virchows Arch. B, Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* **62**, 143-150.
- [11] McCord, J. M. (1985) Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* **312**, 159-163.
- [12] Cantu-Medellin, N., and Kelley, E. E. (2013) Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biol.* **1**, 353-358.
- [13] Berry, C. E., and Hare, J. M. (2004) Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* **555**, 589-606.
- [14] Vorbach, C., Scriven, A., and Capecchi, M. R. (2002) The housekeeping gene xanthine oxidoreductase is necessary for milk fat droplet enveloping and secretion: gene sharing in the lactating mammary gland. *Genes & development* **16**, 3223-3235.
- [15] Rouquette, M., Page, S., Bryant, R., Benboubetra, M., Stevens, C. R., Blake, D. R., Whish, W. D., Harrison, R., and Tosh, D. (1998) Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localised on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture. *FEBS Lett.* **426**, 397-401.
- [16] Battelli M. G., Bolognesi A. and Polito L. (2014) Pathophysiology of circulating

- xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. **1842**, 1502-1517.
- [17] Jeong, J., Rao, A. U., Xu, J., Ogg, S. L., Hathout, Y., Fenselau, C., and Mather, I. H. (2009) The PRY/SPRY/B30.2 domain of butyrophilin 1A1 (BTN1A1) binds to xanthine oxidoreductase: implications for the function of BTN1A1 in the mammary gland and other tissues. *J. Biol. Chem.* **284**, 22444-22456.
- [18] Godber, B., Sanders, S., Harrison, R., Eisenthal, R., and Bray, R. C. (1997) $> 95\%$ of xanthine oxidase in human milk is present as the demolybdo form, lacking molybdopterin. *Biochem. Soc. Trans.* **25**, 519S.
- [19] Stevens, C. R., Millar, T. M., Clinch, J. G., Kanczler, J. M., Bodamyali, T., and Blake, D. R. (2000) Antibacterial properties of xanthine oxidase in human milk. *Lancet* **356**, 829-830.
- [20] Maia, L. B., and Moura, J. J. (2011) Nitrite reduction by xanthine oxidase family enzymes: a new class of nitrite reductases. *J. Biol. Inorg. Chem.* **16**, 443-460.
- [21] Hancock, J. T., Salisbury, V., Ovejero-Boglione, M. C., Cherry, R., Hoare, C., Eisenthal, R., and Harrison, R. (2002) Antimicrobial properties of milk: dependence on presence of xanthine oxidase and nitrite. *Antimicrob Agents Chemother* **46**, 3308-3310.
- [22] Matsumoto, K., Okamoto, K., Ashizawa, N., and Nishino, T. (2011) FYX-051: a novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J. Pharmacol Exp. Ther.* **336**, 95-103.
- [23] Kikuchi, H., Fujisaki, H., Furuta, T., Okamoto, K., Leimkühler, S., and Nishino, T. (2012) Different inhibitory potency of febuxostat towards mammalian and bacterial xanthine oxidoreductases: insight from molecular dynamics. *Sci. Rep.* **2**, 331.
- [24] Kato, S., Kato, M., Kusano, T., and Nishino, T. (2016) New Strategy That Delays Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis in G1H-G93A Transgenic Mice: Oral Administration of Xanthine Oxidoreductase Inhibitors That Are Not Substrates for the Purine Salvage Pathway. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* **75**, 1124-1144.
- [25] Ichida, K., Amaya, Y., Okamoto, K., and Nishino, T. (2012) Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 15475-15495.
- [26] El Ridi, R., and Tallima, H. (2017) Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J. Adv. Res.* **8**, 487-493.
- [27] Enroth, C., Eger, B. T., Okamoto, K., Nishino, T., Nishino, T., Pai, E. F. (2000) Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 10723-10728.
- [28] Truglio, J. J., Theis, K., Leimkühler, S., Rappa, R., Rajagopalan, K. V., Kisker, C. (2002) Crystal structures of the active and alloxanthine-inhibited forms of xanthine

- dehydrogenase from *Rhodobacter capsulatus*. *Structure*, **10**, 115-125.
- [29] Okamoto, K., Eger, B. T., Nishino, T., Kondo, S., Pai, E. F., Nishino, T. (2003) An Extremely Potent Inhibitor of Xanthine Oxidoreductase: Crystal Structure of the Enzyme-Inhibitor Complex and Mechanism of Inhibition. *J. BIOL. CHEM.* **278**, 1848-1855.
- [30] Okamoto, K., Matsumoto, K., Hille, R., Eger, B. T., Pai, E. F., Nishino, T. (2004) The crystal structure of xanthine oxidoreductase during catalysis: Implications for reaction mechanism and enzyme inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 7931-7936.
- [31] Fukunari, A., Okamoto, K., Nishino, T., Eger, B. T., Pai, E. F., Kamezawa, M., Yamada, I., Kato, N. (2004) Y-700[1-[3-Cyano-4-(2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid]: a potent xanthine oxidoreductase inhibitor with hepatic excretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 519-528.
- [32] Yamaguchi, Y., Matsumura, T., Ichida, K., Okamoto, K., Nishino, T. (2007) Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: roles of active site residues in binding and activation of purine substrate. *J. Biochem. (Tokyo)* **141**, 513-524.
- [33] Asai, R., Nishino, T., Matsumura, T., Okamoto, K., Igarashi, K., Pai, E. F., Nishino, T. (2007) Two mutations convert mammalian xanthine oxidoreductase to highly superoxide-productive xanthine oxidase. *J. Biochem. (Tokyo)* **141**, 525-534.
- [34] Pauff, J. M., Zhang, J., Bell, C. E., Hille, R. (2008) Substrate orientation in xanthine oxidase: crystal structure of enzyme in reaction with 2-hydroxy-6-methylpurine. *J. Biol. Chem.* **283**, 4818-4824.
- [35] Okamoto, K., Eger, B. T., Nishino, T., Pai, E. F., Nishino, T. (2008) Mechanism of inhibition of xanthine oxidoreductase by allopurinol: crystal structure of reduced bovine milk xanthine oxidoreductase bound with oxipurinol. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **27**, 888-893.
- [36] Pauff, J. M., Cao, H., Hille, R. (2009) Substrate Orientation and Catalysis at the Molybdenum Site in Xanthine Oxidase: CRYSTAL STRUCTURES IN COMPLEX WITH XANTHINE AND LUMAZINE. *J. Biol. Chem.* **284**, 8760-8767.
- [37] Dietzel, U., Kuper, J., Doebbler, J. A., Schulte, A., Truglio, J. J., Leimkühler, S., Kisker, C. (2009) Mechanism of Substrate and Inhibitor Binding of *Rhodobacter Capsulatus* Xanthine Dehydrogenase. *J. Biol. Chem.* **284**, 8768-8776.
- [38] Cao, H., Pauff, J. M., Hille, R. (2010) Substrate orientation and catalytic specificity in the action of xanthine oxidase: the sequential hydroxylation of hypoxanthine to uric acid. *J. Biol. Chem.* **285**, 28044-28053.
- [39] Cao, H., Hall, J., Hille, R. (2011) X-ray Crystal Structure of Arsenite-Inhibited

- Xanthine Oxidase: Mu-Sulfido, Mu-Oxo Double Bridge between Molybdenum and Arsenic in the Active Site. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 12414-12417.
- [40] Cao, H., Hall, J., Hille, R. (2014) Substrate orientation and specificity in xanthine oxidase: crystal structures of the enzyme in complex with indole-3-acetaldehyde and guanine. *Biochemistry* **53**, 533-541.
- [41] Cao, H., Pauff, J. M., Hille, R. (2014) X-ray Crystal Structure of a Xanthine Oxidase Complex with the Flavonoid Inhibitor Quercetin. *J. Nat. Prod.* **77**, 1693-1699.
- [42] Okamoto, K., Kawaguchi, Y., Eger, B. T., Pai, E. F., Nishino, T. (2010) Crystal Structures of Urate Bound Form of Xanthine Oxidoreductase: Substrate Orientation and Structure of the Key Reaction Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 17080-17083.
- [43] Ishikita, H., Eger, B. T., Okamoto, K., Nishino, T., Pai, E. F. (2012) Protein conformational gating of enzymatic activity in xanthine oxidoreductase. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 999-1009.
- [44] Coelho, C., Mahro, M., Trincão, J., Carvalho, A. T. P., Ramos, M. J., Terao, M., Garattini, E., Leimkühler, S., Romão, M. J. (2012) The First Mammalian Aldehyde Oxidase Crystal Structure: Insights Into Substrate Specificity. *J. Biol. Chem.* **287**, 40690-40702.
- [45] Correia, M. A., Otrelo-Cardoso, A. R., Schwuchow, V., Sigfridsson Clauss, K. G., Haumann, M., Romão, M. J., Leimkühler, S., Santos-Silva, T. (2016) The Escherichia Coli Periplasmic Aldehyde Oxidoreductase is an Exceptional Member of the Xanthine Oxidase Family of Molybdoenzymes. *ACS Chem. Biol.* **11**, 2923-2935.
- [46] Okamoto, K., Kondo, S., Nishino, T. (2012) A new-generation uric acid production inhibitor: Febuxostat. Analogue-based Drug Discovery III from IUPAC (International union of pure and applied chemistry), Fischer J, Ganellin CR, Rotella DP eds, pp356-367. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [47] D. E. Koshland (1958) Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **44**, 98-104. doi:10.1073/pnas.44.2.98.
- [48] 菊地浩人 (2013) 汎用性ある分子振動の B 行列作成方法と力定数の座標変換方法に関する考察. *日本医科大学基礎科学紀要* **42**, 37-84.
- [49] E. B. Wilson Jr., J. C. Decius and P. C. Cross: *Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, Published by McGraw-Hill, New York (1955) and Dover Publications (1980).
- [50] 水島三一郎、島内武彦 (1958) : 赤外線吸収とラマン効果、共立出版、東京.
- [51] Wako, H., and N. Go (1987) Algorithm for rapid calculation of Hessian of conformational energy function of proteins by supercomputer. *J. Comp. Chem.* **8**, 625-635.
- [52] Wako, H., S. Endo, K. Nagayama, and N. Go (1995) FEDER/2: program for static

and dynamic conformational energy analysis of macromolecules in dihedral angle space. *Comp. Phys. Commun.* **91**, 233-251.

- [53] Momany, F. A., R. F. McGuire, A. W. Burgess, and H. A. Schraga (1975) Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids. *J. Phys. Chem.* **79**, 2361-2381.
- [54] Nemethy, G., M. S. Pottle, and H. A. Scheraga (1983) Energy parameters in polypeptides. 9. Updating of geometrical parameters, nonbonded interactions, and hydrogen bond interactions for the naturally occurring amino acids. *J. Phys. Chem.* **87**, 1883-1887.
- [55] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. Cheatham, III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A. W. Götz, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, R. M. Wolf, J. Liu, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D. R. Roe, D. H. Mathews, M. G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, and P. A. Kollman (2012), AMBER 12, University of California, San Francisco.

(受付日 平成 29 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 29 年 11 月 30 日)

〈教育報告〉

「生」と「死」を考える医学教養教育科目の軌跡 II ～ 2012年度から2017年度まで～

藤崎弘士*

Special program focusing on the theme of life and death as part
of general education curriculum at Nippon Medical School II:
An overview, 2012-2017

Hiroshi FUJISAKI

1. はじめに

この原稿は2012年に中村哲子・渡辺浩によって書かれた『「生」と「死」を考える医学教養教育科目の軌跡－5年にわたる「特別プログラム」の意義－』[1]の続編である。「特別プログラム」とは日本医科大学の教養課程（1学年）において行われる講演を主体とする授業のことであり、内外から講師を招いて「生」と「死」について学生に考えてもらうことを主たる目的としている。平成19年度（2007年）から始まっており、既に10年以上の歴史がある。基本的に医療従事者や患者の方などを招いて、実際の医療現場のことについて語っていただくことが多いので、医学生に対する「医療への early exposure」としての側面が強い。生と死という側面を深く掘り下げるために、死生学を専門とする講師をお呼びすることも多かった。ただし、2012年以降は講師を招へいする担当者が変わり、また講演者の多様性も重要と考え、より広範な分野から講演者をお呼びすることになった。そこでここでは2012年度から2017年度までの特別プログラムの様子についてエッセイ風にまとめてみたい。ただし、著者の力不足のせいで偏りのあるまとめにはなってしまったことはご了承いただきたい。

* 日本医科大学 武蔵境校舎・物理学教室 Department of Physics, Nippon Medical School

2. 医療従事者の立場から

医療において生と死の問題がもっとも鮮明に現れてくるのは救急救命医療の現場においてであろう。救急救命センターに長年おられた黒川顯先生（日本医科大学武蔵小杉病院長・当時）は、特別プログラムの初回から講演下さった先生であり、ご自身の関わった様々な事例を講演して下さった [2]。そのなかでも医学的に重要で面白い例として、冬の冷たい河で心肺停止して数時間経っていた患者を蘇生させた例がある。心臓が止まれば脳の機能もだめになり、助かるとしても脳の後遺症は避けられないのが常識である。しかし、体全体が低温で保持されていたためにその患者は冬眠状態のようなものに入り、後遺症もなく助けることができたとのことであった。また自殺未遂で全身やけどを負った患者を助けるために、焼けないで残っている自身の皮膚を細かく切って、それを植えて皮膚を再生させるという手法は非常にインパクトがあった。ただし、ご講演でも強調されていたのは、現在とはとにかく患者を治すのではなく、患者本人や家族の意志、QOLや医療費の問題などから、医療をどこかで打ち切らなければならない、現代の医療者はそういうことも考慮しなければならないということであった。

ここ5年で黒川先生と並んで講演数が多い演者として、大谷貴子先生（全国骨髄バンク推進連絡協議会）も非常にインパクトのある、情熱的な講演をされている [3]。大谷先生は医師ではないが、日本で骨髄バンクを設立し、これまで何千人という命を救っているのが、医療従事者と呼んでもよいだろう。大谷先生は若い頃に白血病にかかり、骨髄移植をしないと助からないことが分かったが、その頃は日本に骨髄バンクはなく、また姉妹の骨髄も適合しないことから延命が絶望的になった。しかし、民俗学を専門にしている人からの電話で、もし父母の祖先が近ければそのどちらかのDNAが適合する可能性があるということを知り、実際、母親から骨髄を移植することができた。これも常識が通用しないという医学的に重要で面白い逸話である。また、骨髄移植をする際に、患者の生殖器官が不全になってしまうので、後で子供を作るためには精子や卵子を治療前に保存しなければならない。そのための医療制度の確立や啓蒙活動も大谷先生は行っている。

人に対する医療行為を行う前には、動物を使った実験が行われるのが常であり、秋元敏雄先生（日本医科大学実験動物管理室）には動物実験の倫理的な問題などについて話していただいた。現在は動物愛護団体からの要請なども強く、様々な基準をクリアした上で動物実験を行わなければならない。その基本となるものは

ボロニア宣言 [4] と呼ばれるものであり (これはヘルシンキ宣言 [5] が人に対する医療行為の倫理的な規定を与えるのに対応する)、動物実験は3R (Reduction=動物使用数の削減、Replacement=下等な動物への置換および動物以外の他の手段への代替、Refinement=洗練された実験主義の使用と苦痛削減) を満たしていることが必要であることが宣言されている。ただし、医学の過去の歴史は、まさに動物虐待の歴史と言ってもいいほど悲惨なものであり、医学生もこういった歴史について学び、動物実験の意義について考える必要がある。現在は仮想現実などの技術が進み、教育的な目的であれば動物実験の大部分をシミュレーションで置き換えることが可能かもしれないが、実際に人に対して新しい医療法や薬を試す際には動物実験は欠かせないので、動物実験の意義が揺らぐことはないものと思われる。

熊谷晋一郎先生 (東京大学先端科学技術研究所) は若い頃に小児麻痺を患われ、現在も電動車椅子を使った生活をされているが、小児科の医師であり、また「障害」に関する当事者研究を行っている研究者でもある [6]。70年代くらいまでは小児麻痺などに対してもエビデンスに基づかないリハビリ治療が行われ、苦しんだ経験から、「障害」の当事者が考える必要性について気づかれた。熊谷先生の言葉で印象的なもの (熊谷先生のツイートでもバズったとのことである) の一つに、「自立とは依存先を増やすことだ」という言葉がある。一見、逆説的に聞こえるレトリックだが、よくよく考えてみると納得できる。自立というのは他人の助けがなくても活動できることと思ってしまうがちだが、人間は依存しないことはないわけであり、その依存先が限定されてしまうと問題が起りやすくなるということを述べている。これは「障害」に限らず、アルコール、薬物中毒や、うつ病などに関して成り立つことであろう。(もっとドライに言うなら、リスク分散ということであろう。) また、「障害」と「障がい」の違いについてもお話があった。後者は英語では impairment と表記され、個人的で生理的な問題なのに対して、前者は disability と表記され、より包括的で社会的な問題も含んでいるということで、日本では「障害」が社会的な問題なのだという意識がまだまだ乏しいとお話であった。

勝俣範之先生 (日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科) はメディアで活躍されていることもあり、学生個々人との対話を重要にした終末期医療に関する講演をしてくださった [7]。学生に聞いても (たぶん誰に聞いても) 自分の家で死にたいと思っているにも関わらず、日本では病院で死ぬことが8割近くであり、これは

欧米と比べても多すぎるという事実にも驚いた。また末期がんの患者に対して、緩和ケアをしっかりと行うことで、余命が伸びるというエビデンスも示していただけ、これも面白い結果であった。講演のスライドでは統計的なP値が結論とともに書き込まれており、エビデンスの重要性について注意を払ってらっしゃることがうかがえた（むしろ現在の医学ではこれが当然なのかもしれない）。最後に、終末期の患者に余命を聞かれた場合、答えるべきかどうかという課題を学生に出された。その議論の前提として、統計的に調べたところ、余命は実は3割しか当たらないとの結果が示された。つまり、余命は当てにならないということだが、余命を聞かれたら誠実に答えるというのが大方の学生の意見だったように思う。しかし、そもそも余命を尋ねてくる患者の心理状態をよく考えなければいけないというのが勝俣先生のお答えであった。

清水一雄先生（日本医科大学名誉教授）は、甲状腺がんを専門としている医師である [8]。清水先生らは、10年以上にチェルノブイリ原発事故によって多大な被ばく者を生んだ、旧ロシアのベラルーシを訪問し、現地調査を行った。その結果、小児の甲状腺がんが大量に発生しているということが分かり、現地での診察や治療を行うことを決められた。その過程で、首から胸のあたりの切開部分を目立たなくする VANS 法という新しい治療法も編み出され、これは特に若い女性にとっては朗報であった。ただし、新しい手術法であるため、最初は広まらなかったが、ベラルーシの若い女性患者が日本に手術を受けに来て、それを宣伝することで徐々に広まっていったという。清水先生は英語で海外に向けて発信することの重要性、海外の人々と協力してうまくやっていくこと、また福島原発事故などに関してもチェルノブイリと比較することで注意深く考えること、などを学生に伝えられた。

塚田弥生先生（日本医科大学）は現在の医師の置かれている状況や、特に女性医師の問題について講演された。医師の仕事は基本的に激務であり、診療科によっては不規則のオンコールも多いので、自殺などを常に考えてうつになっている医師も全体の1割程度はいるという統計を示された。そのような状況では、医療行為において女性医師にも男性医師と同程度の役割が求められるが、30代で女性医師が結婚出産などをしたときには、家事や育児などは一方的に任されてしまう現実がある。現在はそのような構造的な問題をなくすためのプログラムや委員会が組織されることが多いが、若い学生のうちからこのような問題があることを意識することも重要であろう。講演の後半では、女性医師のさまざまなキャリアパ

スについて（匿名で）事例を示され、それについて学生が議論するというワークショップを行った。単純なセクハラやパワハラであれば対処は比較的簡単だが、医局内でのコミュニケーション不足の問題などが多く、学生のみならず現場の医師にとっても適切な対応を考えるのが難しそうな問題が多かった。

大坂元久先生（日本獣生命科学大学）は講演の前半で、本学の著名な卒業生の一人である、肥沼信次博士 [9] についてのお話をされた。肥沼先生は1937年にドイツに留学し、第2次世界大戦中に東洋人としては非常に珍しくベルリン大学医学部で教授になった医師である。戦後はドイツのヴリーツェン（Wriezen）の伝染病医療センター初代所長となり、チフス・コレラなどの疫病対策に尽くしたが、本人もチフスに罹患し1946年に37歳という若さで亡くなった。現在はヴリーツェン市の名誉市民であり、また生地八王子市（東京）には最近石碑が建てられた。講演の後半では、大坂先生の専門である心拍時系列データの解析についてのお話をされた。大坂先生は医師になる前に数学者を志していたこともあり、非常に数学的な話であったが、複雑な心拍時系列データが低自由度の力学系（カオス系）に還元できるとのことであった [10]。特許の申請や、企業との共同研究もされており、この原理に基づいて不整脈を検出するデバイス（自動車のハンドルにつけて、運転中に異常を検知する）の開発も行っている [11]。

これらの方々以外にも、平澤恵理先生（順天堂大学）、新村 拓先生（北里大学・当時）、田久保海誉先生（東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学チームリーダー・当時）、海原純子先生（日本医科大学）、設楽信行先生（都立広尾病院顧問）らから様々なお話を伺った。

3. 医療従事者以外の立場から

アルフォンス・デーケン先生（上智大学名誉教授）は、日本で「死生学」をポピュラーにした立役者と言えるだろう [12]。1959年に来日されてから、ホスピスなどに代表されるような終末期（緩和ケア）医療の概念を日本に導入され、精力的な活動を行ってきた。来日された当時の日本では終末期医療やがん告知の問題などに関する認知度や理解も低く苦勞されたようであるが、現在では上記の勝俣先生の話にもあるように緩和ケアを通常の医療と並列で行うということも一般化しつつある。また、エリザベス・キューブラー・ロス [13] は人が死を受け入れるときには、1. 否認・隔離、2. 怒り、3. 取引、4. 抑うつ、5. 受容（諦め）といっ

たプロセスをたどると提唱した（最後は諦めとなる）が、デーケン先生は「ユーモア」によって終末期でも新しい価値が創造できると考えた。親近者（家族や友人）の死に面したときの悲嘆のプロセスも、上の1から5と同様の段階を経た後に、ユーモアや笑いによって新しい希望が生まれ、心が癒される例をデーケン先生は見てきた。実際、妻が先に亡くなると、残された夫の死亡率が4倍になるという統計もあり、悲嘆ケアの問題は重要な問題である。デーケン先生はイエズス会司祭であり、心のケアの問題と宗教性との問題は密接に関係しているのかもしれないが、非常に一般性のあるお話であり、医師に限らず拝聴する価値のあるお話であった。

梁邦彦先生は現役のミュージシャン（キーボーディスト）であり、日本と韓国を股にかけた活躍をされている。韓国の朴槿恵（パククネ）前大統領が大統領に就任する際に、本人の前で自作の曲を演奏された。しかし、実は梁先生は日本医科大学出身であり、医師免許ももっているミュージシャンということで非常に珍しい存在である。在学中も音楽活動をしていたが、国家試験を通して臨床研修を1年ほどした後にプロのミュージシャンの道に入った。2018年平昌オリンピック開・閉会式の音楽監督にも就任されている。医師になることしか考えていない（であろう）1年生には、このようなキャリアパスが存在することが驚きであったろうし、またあまりにも異質なので自分と全く関係ないと思ったかもしれない。しかし、医師免許をとってから、政治家や医系技官のような行政官になる道も実際あるわけなので、様々なパスがあることを認識しておくのはよいことだろう。

上川あや先生（世田谷区議会議員）は日本で初めて性同一性障害であることを公表して立候補し、当選した政治家である [14]。性の多様性の問題は、一見、後天的な指向性の問題と思われがちだが、医学的な見地からも男性と女性を分けることは実は難しい場合がある（性分化疾患）ことを上川先生は説明された。また、若者の20%は同性愛の嗜好を持っているという統計データも示された。現在ではLGBTで略される性的なマイノリティーの数は増えてきており、社会的な問題になっている。日本では2003年に性同一性障害特例法ができて、性転換が合法化されたが、まだ社会制度としては性的なマイノリティーに障害が多く、上川先生はそのような問題を解決するために活動を行っている。その努力のおかげで、2015年には渋谷区や世田谷区で同棲パートナーを認める制度が始まった。しかし、いまだに偏見は強く、それは医療者の間にもあるということを指摘された。性的なマイノリティーの患者が来ることを想定する場合は、LGBT運動を支持す

るレインボーフラッグのような飾りが診療室にあることが望ましいというお話もあった。

池上高志先生（東京大学相関基礎科学系）は複雑系や人工生命について研究している物理学者であり、特別プログラムの中ではもっとも異質な講演者と呼べるかもしれない [15,16]。しかし、講演内容は人工知能に関するもので、これは医学生にとっても興味深いものだろう。近い将来、患者のビッグデータを人工知能に解析させる医療的なアプローチは欠かせないものになるからである。人工知能の問題ではシンギュラリティのことが取りざたされることが多いが、池上先生はまずこのような「革命」が2008～2010年くらいに既に起こっていることを提示された。それはGoogleのディープラーニングを使った画像認識やBitCoin, Speechome [17] のような膨大なデータを記録し、処理するシステムが既に開発されていることである。このような状況では、簡単な「理論」で物事を説明・解釈することはできず、データドリブンの新しいアプローチが必要になる。池上先生が行っている群れの巨大なシミュレーションでは、その運動を理解するために「解剖学」的な手法を用いる必要があることを示された。また、大阪大学の石黒浩教授と一緒にいるロボットの研究では、ロボットを外部から制御するのではなく、環境と相互作用させて「自律的に」動かすことで人間の動きに「近づける」ことができるのではないかという試みを行っている。池上先生は長年「人工生命」に関する研究を行っているが、これはDNAやタンパク質の集合体として生命を理解する従来のアプローチとは異なるものである。人工生命を考えることで、人間などを越えた別種の「生命」について考えられないか、というのが池上先生の考えだが、医学生にとっては人間以外の生命を考えることの意義が捉えにくいようであった。しかし、医療（cure）に関しては人工知能を含む今後の技術革新で新しい局面が切り開かれていくのに対して、看護（care）に関しては、生命を相対化して考える人工生命の考え方が示唆的なのではないかということが池上先生の主張だったように思われる。

4. 特別プログラムの構成など

特別プログラムは、最初にメインの講演を1時間ほどしていただき、それから、7,8人ほどのグループに分かれてグループ議論を行い、その後、講演者の方と意見交換をするというスタイルをとっている（講演者の意向により若干の変更はあ

る)。グループ議論に関しては、同時期にPBL(problem-based learning)の授業(仮想的な患者の示す症状に対して、学生が調べたり、まとめて発表したりするもの)を行っているので、それを踏襲することになる。その後にもまとめとして学生にはレポートを書かせて終了となる。レポートはチューターの先生方(武蔵境の専任教員)に採点をしてもらい、それを集計して成績に反映させる。講演の大部分はビデオ撮影しており、アーカイブ化、DVD化している(ここ数年は行っていないが、今後はまた行うことになるだろう)。

5年前の特別プログラムのスタイルと比べると若干の簡素化が行われているが、ここ10年は同じ流れで授業を行っていると言える。学生のよくある不満として、グループ議論の際に何を議論したらよく分からないというものがある。PBLの場合と比べても、問題が一般的かつ抽象的であったり、そもそも答えのない問題も多く含まれるので仕方がない面がある。ただし、今後は改善しなければならないだろう。また、最近では死生学の講師の方が減ってきているので、生と死を考えるという意味ではそういった講師を増やす必要もあろう。

5. まとめにかえて

「特別プログラム」は多彩で興味深い話をしてくださる講師の方々のおかげで今のところ成功していると言えるが、医学生にとってどれだけの効果があるのか見積もるのは難しい問題である。生と死にまつわるような問題を取り上げることが多いので、時には辛気臭く、また説教じみてしまうときがあるかもしれない。しかし、講師の方々(説教以外の!)様々なレベルのメッセージを発しておられるので、それを一部でも受け止めて今後の糧にもらえれば幸いと考えている。特に講師と一対一で話す機会は貴重であり、そのときに学生も教員も気づかされることが多くある。とはいえ、会話がうまく成立しないことも多いので、その場合は講師の方にも(学生にも?)ストレスを与えてしまっているだろう。学生は基本的に対話には慣れていないので、対話のための技術や心構えのようなものを教える授業が必要かもしれない。

この「特別プログラム」という授業の目的は、医学生向けに「生と死について考えてもらう」ということになっているが、この問題はもちろん医学生や医師だけが考えるものではなく、誰もが考える必要のある非常に一般的なものである。よって、医学部のみならず、学部を越えて全ての教育機関で共通科目として行う

べきではないだろうか。ただし、「個々人」の死そのものについて考えることは、死生学的な見地からも難しい。実際、死について考えることは生について考えることでもある、という割り切り（孔子の「未だ生を知らず、焉んぞ死を知らん」のような）から、いかに生きるかということに重点が置かれてしまうように感じる。しかし、最終的に人間は「個々人が」死と直面しなければならず、これは「他人の死」について考える悲嘆ケアとはレベルが違う。デーケン先生の言うように、死をユーモアで乗り切るという考えもあるが、実際は「強い」人でなければそのような対処は難しいだろう（その結果、民間療法などに頼ってしまうのだろう）。その際には、やはり宗教的な観点も重要になるのではないだろうか。特に宗教的な教育がなされていない日本では、ちゃんとした宗教に関する知識を身につけるということも重要ではないかと思われる。

謝辞：特別プログラムを担当していただいている武蔵境校舎の教職員の方々に感謝します。また田島由紀子さんには講演者のリストを作っていただいた。合わせて感謝します。

付録 特別プログラムの講演者リスト（2012年度～2017年度）

H24 年度	H25. 1.15	秋元 敏雄	日医大 准教授 実験動物管理室	「動物実験の基礎」
2012	H25. 1.22	アルフォンス・デーケン	上智大学名誉教授	「病と人、そして死について考える」
	H25. 1.29	新村 拓	北里大学教授	「看取りの文化と在宅死」
	H25. 2.5	大谷 貴子	前 全国骨髄バンク推進連絡協議会会長	「元白血病患者から医療者に望むこと」
	H25. 2.12	黒川 顯	日医大武蔵小杉病院長	「救命救急センターにおける生と死」
	H25. 2.19	池上 高志	東京大学教授	「生命のサンドウィッチ理論」
H25 年度	H26. 1.14	黒川 顯	武蔵小杉病院長	救命救急センターにおける生と死
2013	H26. 1.21	大谷 貴子	全国骨髄バンク推進連絡協議会顧問	元白血病患者が医療者に望むこと～生かされた命に感謝して～
	H26. 1.28	田久保海誉	東京都健康長寿医療センター	テロメア－老化、癌化と個体死を結びつけるもの
	H26. 2.4	秋元 敏雄	日医大 准教授 実験動物管理室	医学と動物実験

	H26. 2.18	海原 純子	日医大 特任教授	ストレスに陥った人とのコミュニケーション
H26 年度	H27. 1.9	大谷 貴子	元 日本骨髄バンク会長	元白血病患者が期待する医師像～生かされた命に感謝して～
2014	H27. 1.16	大坂 元久	獣医大 教授	君は知っているかー愛と研究心を有する本学の先輩ー肥沼信次先生を
	H27. 1.23	梁 邦彦	ミュージシャン	夢のカタチ
	H27. 1.30	設楽 信行	元 都立広尾病院長 脳血管外科医	ありふれた医師の個人的体験と昨今の医療状況について
	H27. 2.13	秋元 敏雄	日医大 准教授 実験動物管理室	動物実験の基礎
	H27. 2.20	黒川 顯	日医大武蔵小杉病院長	救命救急センターを通して生と死を考える
H27 年度	H28. 1.8	平澤 恵理	順天堂大学先任准教授	医学と医療分野のダイバーシティーとインクルージョンの実現における女性医師の役割
2015	H28. 1.15	秋元 敏雄	日医大 准教授 実験動物管理室	医学と動物実験
	H28. 1.22	大谷 貴子	元 日本骨髄バンク会長	元白血病患者が期待する医師像～生かされた命に感謝して～
	H28. 1.29	清水 一雄	日医大 名誉教授	甲状腺癌と放射能汚染ーチェルノブイリおよび福島原発事故後の状況を知るー
	H28. 2.12	上川 あや	世田谷区議会議員	性の多様性と医療～そして社会～
	H28. 2.19	黒川 顯	日医大武蔵小杉病院長	救命救急センターにおける生と死ープロの医師になるー
H28 年度	H29. 1.6	平澤 恵理	順天堂大学教授	ハッピーエイジングのために医師が出来ることー健康寿命から幸福寿命へー
2016	H29. 1.13	熊谷晋一郎	東京大学先端科学技術研究センター	障害と自立
	H29. 1.20	勝俣 範之	日医大武蔵小杉病院 腫瘍内科	進行がんに対する抗がん剤治療
	H29. 1.27	清水 一雄	日医大 名誉教授	甲状腺癌と放射能汚染ーチェルノブイリおよび福島原発事故後の状況を知るー
	H29. 2.3	秋元 敏雄	日医大 准教授 実験動物管理室	医学の進歩と動物実験
	H29. 2.10	大谷 貴子	全国骨髄バンク推進連絡協議会顧問	元白血病患者から医療者の方々への感謝をこめて
H29 年度	H29. 10.24	熊谷晋一郎	東京大学先端科学技術研究センター	医学の共同創造 (co-production)
2017	H29. 10.31	清水 一雄	日医大 名誉教授	放射能汚染と小児甲状腺癌とーチェルノブイリと福島原発事故後発症の類似点と相違点

	H29. 11.7	大谷 貴子	全国骨髄バンク推進連絡協議会顧問	がん患者が医療者に求めること～元白血病患者より感謝をこめて～
	H29. 11.13	勝俣 範之	日医大武蔵小杉病院 腫瘍内科	がん診断の現状と私たちが考えるべきこと
	H29. 11.21	池上 高志	東京大学大学院総合文化研究科	AIの爆発的な研究の流れから、人間性の成立について考える
	H29. 11.28	塚田 弥生	日医大附属病院 循環器内科	医師としての未来予想図を描いてみよう

参考文献

- [1] 中村哲子・渡辺浩, 「生」と「死」を考える医学教養教育科目の軌跡－5年にわたる「特別プログラム」の意義－, 日本医科大学基礎科学紀要 41, 83-103 (2012).
- [2] 黒川顯, 日本医大での自分史, 日本医科大学医学会雑誌第7巻第2号, 70-76 (2011).
- [3] 大谷貴子, 「生きてるってシアワセ! (改訂版)」, スターツ出版 (2008).
- [4] 日本動物実験代替法学会のホームページ, http://www.asas.or.jp/jsaae_old/bo.html
- [5] 黒崎剛・野村俊明, 「生命倫理の教科書: 何が問題なのか」, ミネルヴァ書房 (2014).
- [6] 綾屋紗月・熊谷晋一郎, 「つながりの作法 同じでもなく 違うでもなく」, NHK 出版 (2010).
- [7] 勝俣範之, 「医療否定本の嘘」, 扶桑社 (2015).
- [8] 清水一雄, 日本医科大学医学会雑誌第10巻第2号, 90-100 (2014).
- [9] なかむら ちゑ, 「ヴリートゥエンに散る桜－ドイツで伝染病と闘った日本人医師肥沼信次のものごと」, 開発社 (2014).
- [10] M. Osaka, K. Gohara, S. Ishii, H. Kishida, H. Hayakawa, N. Ito, Symbolic Strings and spatial 1/f spectra, Physica D, 125 (1999) 142-154.
- [11] <http://www.zmp.co.jp/products/heartomo>
- [12] アルフォンス・デーケン, 「新版 死とどう向き合うか」, NHK 出版 (2011).
- [13] エリザベス・キューブラー・ロス, 「死ぬ瞬間－死とその過程について」, 中央公論新社 (2001).
- [14] 上川あや, 「変えてゆく勇気－「性同一性障害」の私から」, 岩波新書 (2007).
- [15] 池上高志・石黒浩, 「人間と機械のあいだ 心はどこにあるのか」, 講談社 (2016).
- [16] 池上高志・植田工, 「生命のサンドウィッチ理論」, 講談社 (2012).
- [17] <https://www.media.mit.edu/cogmac/projects/hsp.html>

(受付日 平成 29 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 29 年 11 月 30 日)

投稿規定

1. 本誌は研究成果の発表を目的とする。
2. 投稿は本学基礎科学部門に所属する専任教員に限る。
ただし、編集委員会が認めた場合はこの限りではない。
3. 原稿は他誌に未発表のものに限り、その体裁は「投稿原稿執筆の手引き」によるものとする。
4. 原稿提出時に、その種別（論文・総説・解説・研究ノート・研究報告・教育ノート・教育報告・翻訳・書評など）を明記し、欧文タイトルをつける。
なお種別の審査決定は編集委員会が行う。
5. 校正は2校までを投稿者の責任において行う。
6. 枚数制限などをする場合がある。

編集委員

野村 俊明（代表） 檜村 正美（幹事）
中村 成夫 中澤 秀夫 藤崎 弘士

編集協力学外研究者

大江 知之（慶應義塾大学准教授） 戸田 幹人（奈良女子大学准教授）
小林 正規（千葉工業大学上席研究員） 福森 崇貴（徳島大学准教授）
堀越 勝（国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センターセンター長）
望月 清（首都大学東京客員教授） 宮寺 隆之（京都大学准教授）
佐々木正弘（聖心女子大学教授） Timothy Minton（慶應義塾大学教授）

日本医科大学基礎科学紀要 第46号

平成29年12月18日 印刷

平成29年12月25日 発行

編集 日本医科大学基礎科学紀要編集委員会

発行 日本医科大学

基礎科学主任 野村俊明

〒180-0023 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本医科大学 武蔵境校舎

印刷 栄和印刷株式会社

〒211-0036 川崎市中原区井田杉山町12-2
