

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲／乙第 号	氏 名	森田 真布
論文審査担当者：			
主査	慶應義塾大学教授	博士（理学）	末永 聖武
副査	慶應義塾大学教授	博士（理学）	藤本ゆかり
	慶應義塾大学准教授	博士（工学）	清水 史郎
	慶應義塾大学准教授	博士（理学）	犀川 陽子
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）森田真布君提出の学位請求論文は「海洋産マクロリド biselyngbyaside 類の構造と作用機序」と題し、序論、本論 3 章、総括および実験項より構成されている。</p> <p>現在に至るまで自然界に有用化合物を求めめる研究が精力的に行われており、生命科学や創薬といった周辺分野の進展に寄与してきた。特に、海洋生物からは数々の生物活性物質が発見されてきたが、その多くはシアノバクテリアや渦鞭毛藻といった共生微生物によって生産されると考えられている。なかでも海洋シアノバクテリアは培養が難しいとされ、本論文の著者は自然界から採取した海洋シアノバクテリアを用いて、新しい生物活性物質の探索研究を進めてきた。</p> <p>第一章では、新規 biselyngbyaside 類の単離と構造決定について述べている。Biselyngbyaside 類は、鹿児島県徳之島で採取した海洋シアノバクテリア <i>Lyngbya sp.</i> の抽出物より単離された。これらはいずれも 18 員環のマクロリドであり、2009 年に当研究室で単離された biselyngbyaside の類縁体であった。その平面構造および相対立体配置は、高分解能マスマスペクトルと核磁気共鳴スペクトルの解析により推定した。さらに円偏光二色性スペクトルを測定し、既知化合物である biselyngbyaside と比較することで、4 種の新規 biselyngbyaside 類の絶対立体配置を決定した。</p> <p>第二章では、biselyngbyaside 類の生物活性評価について述べている。本研究において類縁化合物が単離されたことにより、構造活性相関の知見を得ることができた。マクロラクトン環内の共役 1,3-ジエンとその周辺構造が活性に重要であること、そして糖を持たないアグリコン誘導体は配糖体に比べ約 100 倍活性が強いという知見を得た。さらに、ヒトがん細胞パネルスクリーニングを糸口として、作用機序の解明に取り組んだ。種々の活性評価の結果から、biselyngbyaside 類は腫瘍細胞に対して小胞体ストレスを誘導し、アポトーシスを引き起こすことが分かった。ヒトがん細胞パネルスクリーニングの結果と生物活性評価の結果により、biselyngbyaside 類は（筋）小胞体膜上カルシウムポンプを阻害することが示唆された。ウサギの筋小胞体を用いた活性試験を行なったところ、biselyngbyaside 類が（筋）小胞体膜上カルシウムポンプ SERCA1a および 2a を強力に阻害することが明らかになった。</p> <p>第三章では、biselyngbyaside 類の標的分子であるカルシウムポンプ SERCA1a に対する結合様式について述べている。biselyngbyaside 類との結合様式を解明するため、共結晶の作製と X 線結晶構造解析を試みた。SERCA1a は分子量 110kDa の膜タンパク質であり、カルシウムイオンを細胞質から小胞体内腔へと能動輸送する。Biselyngbyaside とそのアグリコン biselyngbyolide B は、SERCA1a の膜貫通ヘリックス M1-M4 および細胞質ドメインである P ドメインに囲まれた領域に結合することが明らかになった。二種の biselyngbyaside 類はいずれも膜貫通ドメインと細胞質ドメインの境界領域に結合しており、これまでに報告されているカルシウムポンプ阻害剤とは異なる様式で結合していることが分かった。</p> <p>以上、本研究で得られた知見は今後、カルシウム依存性シグナル制御機構の解明や研究試薬、医薬リードの開発における合理的分子設計の重要な基盤になるものと考えられる。本研究成果は天然物化学のみならず創薬化学・生命科学にも貢献するものである。よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査委員会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。		

※ ○○ ○○には審査担当者氏名、△△△△には、「上記審査会委員」等と記載する。