

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	岩崎 有紘
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	農学博士	井本 正哉
	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（理学）	犀川 陽子
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）岩崎有紘君提出の学位請求論文は「海洋シアノバクテリア由来ペプチド性化合物の構造と生物活性」と題し、序論、本論 5 章、総括および実験項より構成されている。特異な構造や生物活性を有する天然物の発見は、有機合成化学や生物学の飛躍的な発展や、難病の治療薬開発に結び付く可能性がある。特に近年は海洋天然物が注目を集めており、シアノバクテリアを始めとする海洋微細藻類が有用な海洋天然物の真の生産者であると考えられている。このような背景のもと、新規天然物の発見を通じた科学への貢献を目的として、海洋シアノバクテリアに含まれる新規生物活性物質の探索研究を行った。</p> <p>第一章は序論であり、新規天然物探索の重要性や、海洋シアノバクテリアの生物活性物質探索源としての有望性を概説している。</p> <p>第二章では、沖縄県久良波で採集した <i>Lyngbya</i> 属海洋シアノバクテリア集合体から発見した 3 種の新規ペプチド化合物の単離、構造決定、生物活性について述べている。第一の化合物 <i>kurahamide</i> は、<i>dolastatin 13</i> の新規類縁体であり、強力なセリンプロテアーゼ阻害活性を有することを明らかにした。第二の化合物 <i>kurahyne</i> は、末端アセチレンを有する鎖状リポペプチドであり、HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性と破骨細胞分化阻害活性を有することを明らかにした。第三の化合物 <i>maedamide</i> は、鎖状デブシペプチドであり、HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性とキモトリプシンの阻害活性を有することを明らかにした。</p> <p>第三章では、沖縄県謝花で採集した <i>Lyngbya</i> 属海洋シアノバクテリアから発見した <i>jahanyne</i> の単離、構造決定、生物活性について述べている。分光学的手法と有機合成的手法を組み合わせる解析を行い、<i>jahanyne</i> の絶対立体配置を解明した。結果として、本化合物は末端アセチレンを有する鎖状リポペプチドであることがわかった。また、HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性を示すことを明らかにした。</p> <p>第四章では、<i>kurahyne</i> の細胞内標的分子の同定と作用機序解明について述べている。ケミカルバイオロジー的手法を駆使し、<i>kurahyne</i> が小胞体膜上に存在する Ca^{2+} ポンプ (SERCA) を阻害し、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を明らかにした。<i>Kurahyne</i> がターゲットとする SERCA は、Ca^{2+} シグナリングに関わる重要な創薬標的であり、今後の詳細な研究によって、抗がん剤や抗アラリア薬開発に対する <i>kurahyne</i> の貢献が期待される。</p> <p>第五章では、これらの研究の総括を述べている。本研究を通じて、著者は海洋シアノバクテリアから 4 種の新規ペプチド性化合物を発見し、その構造と生物活性を明らかにした。さらに <i>kurahyne</i> に関しては生体内標的分子と作用機序を解明し、SERCA 阻害剤としての特性を明らかにした。</p> <p>以上、本研究で得られた知見は、小胞体ストレスやカルシウム依存性シグナル制御機構の研究に関連する研究用試薬や医薬品リード化合物の開発につながるものと考えられ、本研究成果は天然物化学のみならず関連分野の創薬化学・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。