

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	佐藤 英祐
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	理学博士	千田 憲孝
	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）	高橋 大介
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）佐藤英祐君提出の学位請求論文は「ピセリングピアサイド類の合成と生物活性」と題し、序論、本論、総括および実験項より構成されている。</p> <p>海洋生物から単離される天然有機化合物は、独特な構造と生物活性から多くの有機化学者や生物化学者の興味を引いてきた。しかしながら、多くの海洋天然物有機化合物は自然界からの供給量が少なく、詳細な生物活性についての研究が十分にされていない。そのような問題を解決する手段の一つとして、全合成研究を挙げることができる。本論文の著者は、2009年に沖縄県産のシアノバクテリア <i>Lyngbya sp.</i>より単離された18員環マクロリド配糖体ピセリングピアサイド（BLS）の生物活性に着目し、BLS類の全合成を達成した。さらに、人工類縁体を設計・合成し、抗マalaria薬を指向した生物活性評価を行った。</p> <p>第一章は序論であり、天然物全合成を基盤とした創薬やBLS類の化学構造と生物活性に関する研究について述べている。BLS類の生物活性の標的分子は（筋）小胞体膜上のCa²⁺ポンプであるSERCAであり、共結晶X線構造解析によって解明されたBLSとSERCAの結合様式が述べられている。また、他のグループによるBLS類の合成研究も紹介されている。</p> <p>第二章では、BLSの糖部分をもたない天然類縁体、ピセリングピオライドB（BLLB）の全合成について述べている。まず、市販の光学活性グリンドール誘導体より有機スズセグメントを合成した。その側鎖部分は、Horner-Wadsworth-Emmons反応によって導入することができた。また、ヨウ化ビニルセグメントは、既知の光学活性物質より誘導されるアルデヒドに対してオキサゾリジノンとホスホネートを順次連結することで合成した。得られた二つのセグメントを、椎名試薬を用いたエステル化によって連結したのちに、分子内でStilleカップリング反応を行うことで18員環を構築し、BLLBの全合成を達成した。</p> <p>第三章では、BLSの全合成について述べている。アグリコンであるBLLBに直接糖を導入することはできなかったため、合成の中盤で糖部分を導入した。また、その後の二つのセグメントの連結においては、BLLB全合成とは異なり縮合反応が全く進行しなかったため、光延反応によって両セグメントを連結した。さらに、分子内Stilleカップリング反応と脱保護を経てBLSの全合成を達成した。</p> <p>第四章では、人工類縁体の設計・合成と構造活性相関研究について述べている。マalaria原虫のCa²⁺ポンプへの親和性向上を目的として、側鎖に親水性置換基を導入した人工類縁体を設計し、確立した全合成ルートに基づき合成した。合成した人工類縁体について生物活性（細胞毒性、抗マalaria活性）を評価したところ、ヒトの細胞に対する毒性を大幅に減少させることができた。一方、それらの類縁体の抗マalaria活性を向上させることはできなかった。抗マalaria活性にはマクロラクトン部や糖部分などの変換・修飾も必要であることが分かった。</p> <p>以上、本研究で確立したBLS類の全合成ルートは種々の人工類縁体の創製にも有用であることが示された。このような知見は、さらなる誘導体の合成と生物活性評価による新たな医薬品シードの開発に役立つものと考えられ、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。		