

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	氏江 優希子
論文審査担当者： 主査 慶應義塾大学教授 博士(薬学) 荒井 緑			
副査 慶應義塾大学教授 博士(理学) 宮本 憲二			
慶應義塾大学教授 博士(理学) 末永 聖武			
慶應義塾大学准教授 博士(理学) 犀川 陽子			
(論文審査の要旨)			
学士(理学)・修士(理学)氏江 優希子君提出の学位請求論文は「病原真菌と免疫細胞の共培養法による新規天然物の探索およびその産生メカニズムの解析研究」と題して、4章で構成されている。放線菌や真菌が有する二次代謝物生合成遺伝子の大半は実験室内の培養条件下において休眠状態であり、それらを活性化することで医薬等に貢献し得る新規化合物が得られると考えられる。そこで本論文の著者は、病原微生物は免疫細胞から攻撃を受けると、生存のために化合物を生産するのではないかと仮説を立て、臨床検体から分離した病原真菌と免疫細胞との共培養により産生される化合物の探索および単離・構造決定を行っている。さらに、単離した化合物の生物活性の評価およびその産生メカニズムの解析を行っている。 第1章では、放線菌と真菌が生産する二次代謝物および既知の休眠生合成遺伝子活性化手法について背景が説明されており、本研究の意義と目的が述べられている。 第2章では、真菌15種19株と免疫細胞の共培養を実施し、そのうち共培養時に産生が増強する化合物について単離・構造解析を進めている。病原真菌 <i>Aspergillus niger</i> IFM 59706 とマウスマクロファージ様細胞 RAW264 との共培養時には産生が増強する化合物として aurasperone A (1) を同定し、1 は炎症応答の指標である一酸化窒素 (NO) の産生を阻害することを見いだしている。ガラスビーズを足場として IFM 59706 株を単培養した時にも 1 の産生が見られたことから、本株は細胞を足場として増殖し、1 を産生する可能性を述べている。 第3章では、共培養時に特異的に産生される化合物の単離・構造解析を行っている。まず病原真菌 <i>Aspergillus fumigatus</i> IFM 60237 と RAW264 細胞を共培養することにより新規天然物として fumigatinolactone (2) を単離し、AntiSMASH 解析により化合物 2 の生合成遺伝子を予測し、RT-qPCR により共培養時にその発現が上昇することを明らかにしている。続いて、病原真菌 <i>Aspergillus terreus</i> IFM 65899 とヒト単球系白血病細胞 THP-1 の共培養特異的に産生される化合物として、butyrolactone I 類縁体を単離し、butyrolactone Ia (3) と命名している。3 は NO の産生を阻害し、オートファジーを制御する作用を示すことから、免疫細胞に対する防御物質である可能性を述べている。さらに、透析膜を用いた培養から IFM 65899 株と THP-1 細胞との物理的相互作用が 3 の産生に必要である可能性を示している。超音波で構造を破壊した細胞を添加した時には、化合物 3 の産生が見られなかったことから、3 の産生には細胞が構造を維持している必要がある可能性を述べている。 第4章では、本研究で得られた知見が総括され、本研究の成果が当該分野の研究に与える影響と今後の展望について述べている。 本研究結果は天然物分野において休眠遺伝子活性化の新規手法を確立するとともに、病原微生物と免疫細胞の相互作用の理解を助け、生命科学研究に大いに資するものである。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。			
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。		