

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	澄本 慎平
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（理学） 犀川 陽子
		慶應義塾大学准教授	博士（工学） 高橋 大介
(論文審査の要旨)			
学士（理学）、修士（理学）澄本慎平君提出の学位請求論文は「海洋シアノバクテリア由来ポリケチド・アミノ酸・ペプチドハイブリッド化合物の構造と生物活性」と題し、序論、本論、総括および実験項より構成されている。 海洋シアノバクテリアは多様な化学構造をもつ二次代謝産物（天然物）を生産している。海洋シアノバクテリアの生産する天然物の構造多様性には、シアノバクテリア特有の生合成酵素が関連していると考えられている。また、これらの天然物には特異な生物活性を示すものも多い。このような新規天然物の発見を目的として、海洋シアノバクテリア抽出物から HeLa 細胞（ヒト子宮頸がん細胞）への増殖阻害を指標として生物活性物質の探索を行った。 第 1 章では、研究の序論として、過去にシアノバクテリアから単離された生物活性天然物の有用性と生合成分野の研究における重要性を概説した。 第 2 章では、探索源となる海洋シアノバクテリアの種同定に対する問題点とそれを解決する手法の確立について述べた。 第 3 章では、鹿児島県徳之島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Moorea bouillonii</i> より単離した kanamienamide の構造と生物活性について記述した。Kanamienamide の構造上の特徴は、エノールエーテルが隣接した <i>N</i>-Me-エナミド構造であり、その生合成遺伝子を取得する目的で、<i>M. bouillonii</i> の全ゲノム増幅を用いたゲノム解析を行った。 第 4 章では、沖縄県水納島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Okeania hirsuta</i> より単離した minnamide A の構造と生物活性について述べた。Minnamide A は、水酸基とβ-分岐型メチル基の繰り返し構造からなる脂肪酸を有する直鎖リポペプチドであり、この繰り返し構造は天然物で初の報告例となる。種々の活性評価から minnamide A が HeLa 細胞に対してネクロシス様の細胞死を誘導し、細胞内では銅イオンが関与する lipid ROS の蓄積を引き起こしていることが明らかとなった。確認された細胞死の特徴は、既知の細胞死である ferroptosis とよく類似したものであった。金属イオンと lipid ROS の増加は、アルツハイマーなどのいくつかの神経病の原因と考えられている。また、いくつかのがん細胞において、銅イオンの濃度が上昇することが知られている。今後の詳細な研究により銅イオンの関わる神経変性疾患の解明や銅イオンに着目した抗がん剤の開発へ貢献することが期待される。 第 5 章は、これらの研究に対する総括である。本研究では海洋シアノバクテリアより 2 つの新規ポリケチド・アミノ酸・ペプチドハイブリッド化合物を単離・構造決定した。また、minnamide A の作用機序を部分的に解明した。 以上、本研究で発見した物質 minnamide A が銅イオンが関わる新しい型の細胞死を誘導することを明らかにした。そのシグナル制御機構研究に有用な研究用試薬につながるものと考えられる。また、新規性の高い化学構造をもつ天然物を発見したことにより、新しい生合成経路の発見につながると考えられる。本研究成果は天然物化学のみならず、生命科学や生合成など関連分野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。			
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。		