

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	栗澤尚瑛
論文審査担当者：			
主査	慶應義塾大学教授	末永聖武	博士（理学）
副査	慶應義塾大学教授	藤本ゆかり	博士（理学）
	慶應義塾大学教授	荒井 緑	博士（薬学）
	慶應義塾大学准教授	犀川陽子	博士（理学）
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（農学）、修士（農学）栗澤尚瑛君提出の学位請求論文は「海洋シアノバクテリア由来抗トリパノソーマ物質およびカルシウムポンプ阻害剤の構造と生物活性」と題し、序論、本論、総括および実験項より構成されている。特異な構造や生物活性を有する海洋天然物が多数発見されており、有機化学をはじめとする関連分野を進展させてきた。著者は、二次代謝産物の多様性が、海洋生物生息地の環境の違いに起因するとの着想に基づき、これまであまり採集活動が行われていない地域を中心に海洋シアノバクテリアの採集を行い、含まれる二次代謝産物の探索研究を行った。</p> <p>第1章の序論では、天然物の探索研究における歴史と発展やその重要性、物質探索研究における海洋シアノバクテリアの有用性について概説している。</p> <p>第2章では、沖縄県伊平屋村野甫島にて採集した海洋シアノバクテリア <i>Dapis</i> sp. より発見した3種の新規鎖状ペプチド <i>iheyamide</i> A-C の単離、構造決定、生物活性について述べている。全ての化合物について、二次元 NMR を中心とした分光学的手法を用いて平面構造を明らかにし、分解反応により得られた各アミノ酸を標品のキラルカラムにおける保持時間と比較することで絶対立体配置を決定した。<i>iheyamide</i> A はヒト正常細胞と比較して選択的な抗トリパノソーマ活性を示す一方で、類縁体である <i>iheyamide</i> B および C は上記の生物活性を示さないことから、C 末端側のピロリノン環が抗トリパノソーマ活性に必須であることを明らかにした。</p> <p>第3章では、鹿児島県大島郡徳之島にて採集された海洋シアノバクテリア <i>Salileptolyngbya</i> sp. より発見した新規鎖状デブシペプチド <i>kinenzoline</i> の単離、構造決定、生物活性について述べている。二次元 NMR を中心とした分光学的手法および分解・誘導反応により、<i>kinenzoline</i> の絶対立体配置を含めた全構造を決定した。<i>kinenzoline</i> はヒト正常細胞と比較して選択的な抗トリパノソーマ活性を示した。</p> <p>第4章では、沖縄県伊江島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Leptochromothrix valpauliae</i> より発見した新規ペプチド-ポリケチドハイブリッド配糖体 <i>iezoside</i> の単離、構造決定、全合成、生物活性について述べている。二次元 NMR を中心とした分光学的手法により <i>iezoside</i> の平面構造を決定し、一部の絶対立体配置は分解・誘導反応により決定した。ポリケチド部分の18位および19位の絶対立体配置については、計算化学を駆使し、モデル化合物の可能な4つのジアステレオマーについて計算を行い、候補を (18<i>R</i>,19<i>R</i>) もしくは (18<i>S</i>,19<i>R</i>) に絞り込んだ。さらに、これら2種の立体配置を有する <i>iezoside</i> をそれぞれ全合成した。(18<i>R</i>,19<i>R</i>) 体の各種スペクトルデータが天然品のものと完全に一致したため、<i>iezoside</i> の全ての絶対立体配置を明らかにするとともに、本研究で用いた計算化学の妥当性を実証した。<i>iezoside</i> は子宮頸がん細胞 HeLa に対し、極めて強力な増殖阻害活性を示す。その標的分子同定・作用機構解析を行なった結果、<i>iezoside</i> は小胞体膜上のカルシウムポンプである SERCA を強力に阻害することでがん細胞に小胞体ストレスを誘導し、細胞死と細胞周期遅延の両方を誘導することを明らかにした。</p> <p>第5章は、研究の総括である。</p> <p>以上、著者は海洋シアノバクテリアから5種の新規生物活性物質を発見し、その構造と生物活性を明らかにした。特に <i>iezoside</i> については、その全合成を達成し、がん細胞に対する作用機構を明らかにした。本研究成果は天然物化学のみならず、医学・薬学・生命科学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。</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。		