

論文題目 LC-MS 分析を指標にした真菌由来 21F121-A の発見と  
p53 野生型および欠失型の細胞を用いた細胞毒性物質の探索



審査内容

微生物が産生する二次代謝産物は、多様な生物活性を示すことから長年創薬シーズとして利用されている。また、現在用いられる低分子医薬品の半数以上が天然物あるいは天然物を起源とする化合物であり、微生物由来の二次代謝産物は創薬研究において重要な役割を果たしている。したがって、新規創薬シーズを創出するには、効率的な新規天然物の発見、ならびに特異的な生物活性を有する天然物の発見が肝要である。本論文は、それらの課題に対し、LC-MS 分析を基盤とした新規化合物の探索を実施したものである。

第 1 章では、「LC-MS 分析を指標として真菌由来 21F121-A の発見」について記述されていた。微生物の培養エキスを LC-MS により分析することで、新規化合物と予測される成分を迅速に検出している点は非常に興味深い。また、本化合物は光に不安定であったが、遮光条件にて精製することで本化合物の単離に成功していた。その後、各種 NMR スペクトルの解析から、本化合物の平面構造をペンタエン構造を含む炭素数 19 の分岐アシル基を有するモノアシルグリセリルトリメチルホモセリンと決定した。さらに、化学反応による誘導化と計算化学による ECD スペクトル解析を駆使することで、本化合物のベタイン部分とグリセロール部分の絶対立体配置を明らかとしている。決定された構造は、真菌から発見されたモノアシルグリセリルトリメチルホモセリン誘導體としては 2 例目であり、本手法を用いて新規性の高い構造を有する天然物の単離に成功している。

第 2 章は、「p53 野生型および欠失型の細胞を用いた細胞毒性物質の探索」について記述している。がん抑制タンパク質である p53 を活性化させる化合物の発見を目指し、p53 野生型の HCT116 p53<sup>+/+</sup> 細胞と欠失型の HCT116 p53<sup>-/-</sup> 細胞を用いて、HCT116 p53<sup>+/+</sup> 細胞に対して効果的に細胞毒性を示す天然物を探索し、真菌から secalonic acid A、あるいはそのエナンチオマーである secalonic acid D と予想される化合物を単離することに成功した。単離した化合物は、p53 野生型および欠失型の HCT116 細胞のいずれに対しても同程度の細胞毒性を示したため、現在、活性本体の特定を目指し、研究を継続している段階であった。

以上の内容により、本論文は学位論文として十分に相応しいと判定した。

審査委員	機器分析学分野	教授	小 谷 俊	
審査委員	分子薬化学分野	教授	中 島 誠	
審査委員	生命分析化学分野	准教授	小 橋 川 敬 博	