

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|
| 氏名 | 川越 文裕 |
| 学位の種類 | 博士 (薬学) |
| 学位記番号 | 乙第 53 号 |
| 学位授与の日付 | 2020 年 3 月 16 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | SREBP 経路を介する脂質合成を選択的に阻害するビタミン D 誘導体の合成研究 |
| 指導教員 | 教授 橘高 敦史 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 橘高 敦史 副査 教授 奥 直人 副査 教授 忍足 鉄太 副査 教授 横山 和明 副査 教授 山下 純 |

論文審査結果の要旨

I. 学位論文審査合否判定理由

脂質合成の司令塔である SREBP (sterol regulatory element-binding protein) は、複合体を組む SCAP (SREBP cleavage-activating protein) によりその転写因子としての活性化調節を受けている。最近、25-ヒドロキシビタミン D3 [25(OH)D3] が SCAP の分解を促し、遊離した SREBP 分解へと導くことが証明された。これはコレステロールによる従来の調節とは異なる機構である。一方、25(OH)D3 は活性型ビタミン D3 のホルモン様作用ほど強力ではないものの、ビタミン D 受容体 (VDR) の内因性リガンドとして機能する。川越氏は SREBP/SCAP 系を介する脂質合成を高選択的に阻害し、VDR 作用のない新規人工ビタミン D の創製を目指し、本研究に着手した。VDR 結合にはビタミン D3 の A 環部 1 α -ヒドロキシ化が重要であるが、川越氏は A 環の構造を小さな官能基から嵩高い官能基へと段階的に種々変換した誘導体を設計・合成し、SREBP 抑制化合物の *in vitro* スクリーニングを進めた (生物活性評価は共同研究)。良好な試験結果を得た化合物がマウスを用いた *in vivo* 実験では薬理活性を示さず、CD 環側鎖の CYP24A1 代謝不活性化が原因と考えられた。そこで CD 環側鎖の効率的フッ素化法を開発し、CYP24A1 抵抗性誘導体を取得して *in vivo* 試験を行い、最終的に SREBP 活性を 25(OH)D3 と同等に抑制し、かつ VDR を介する活性のない化合物の創製に成功した。川越氏は、新規概念を具体化し応用への道筋をつけ、学術的完成度も高く、本学の博士論文として合格と判定する。

II. 最終試験 (学位論文に関連する専門的知識, 理解力等) 合否判定理由

主査、副査が会して川越氏によるディフェンス会を行った。川越氏は新規化合物の合成法および基本的生物活性の試験結果を分かりやすく説明し、副査からの質問と指摘に真摯に対応し、答えることができた。副査から、川越氏の回答は概ね適切であり、学位論文に関連する専門的知識および理解力は十分である旨ご意見をいただいた。生化学的な記述については具体的な訂正事項が指摘され、また生物活性試験法の記載、各章の配置改善など、より優れた学位論文完成に向け多大なご指導とご助言を頂戴した。

川越氏は本研究中ビタミンD側鎖フッ素化に関して、アメリカ化学会誌を含む4報の英文学術誌にファーストオーサーとして成果を公表し、また国内の学会のみならず専門分野の国際会議でも複数回発表して研鑽を積んでいる。

以上の総合的観点から、専門性ある研究者のキャリアパスとして順調な成長が認められ、最終試験を合格と判定する。