

β酸化による C24:6 から C20:5 への生合成中間体の合成および酸化型脂肪酸と核内受容体 HNF4α の結合に関する研究

申請者氏名 金森 聡

【論文内容の要旨】

古くから飽和脂肪酸のβ酸化に関する研究はなされているが、ω-3系多価不飽和脂肪酸(ω-3 PUFA)についての研究は限定的であった。一方で近年、ω-3 PUFAの酸化代謝物の一種が、積極的に炎症収束作用を示すことが明らかになるなど、ω-3 PUFAに関する研究の重要性は増している。金森氏の作成した本博士論文は、生合成に関連する脂肪酸の有機合成とそれらを含む脂肪酸類縁体の核内受容体 HNF4α との結合に関する研究内容を含み、2部構成で作製されている。

第1部は、炭素数24のTHAから炭素数22のDHAを経て、DHAのβ酸化によってEPAを生合成する際の推定中間体7種の合成についてまとめている。安定性がそれほど高くない推定中間体を様々な手法で合成し、目的化合物の合成を達成されている点は評価できる。一方でさらに高収率や高立体選択性にこだわり、実験を進められても良かった。本研究の成果は、「Construction of a series of intermediates in the b-oxidation pathway from THA to EPA via DHA in free acid form」の題目で、*Bioorg. Med. Chem.* へ掲載され、金森氏が筆頭著者であった。

第2部は、脂肪酸ライブラリーを用いてHNF4αとの結合を各種スペクトルで検討した内容である。その結果、(1)ほとんどの脂肪酸が同程度の大きさで結合していること、(2)オキソPUFAはHNF4α活性化能を有していること、(3)β酸化中間体のHNF4α活性化能は多様性を有していること、(4)オキソPUFAの一部がHNF4αとの間で共有結合を有していることの示唆、以上のことを明らかとした。

【審査結果の要旨】

平成31年2月2日に行われた公開口頭発表会と3名の審査員との個別諮問によって(主査:2月7日11時から約1時間、副査:2月7日11時から約1時間と2月7日11時から約1時間)、金森氏から満足できる回答が得られたこと、筆頭著者の論文があることなどから博士(薬学)の学位に相応しい学力を有していると総合的に判断した。

平成31年3月

(主査) 唐澤 悟

(副査) 久保田 高明

(副査) 田村 修