

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	創薬標的タンパク質に作用する化合物の同定と作用機構に関する結晶学的研究
Title(English)	
著者(和文)	天野靖士
Author(English)	Yasushi Amano
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:乙第4126号, 授与年月日:2016年3月31日, 学位の種別:論文博士, 審査員:中村 聡,小林 雄一,丹治 保典,和地 正明,福居 俊昭,村上 聡,八波 利恵
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4126号, Conferred date:2016/3/31, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	天野 靖士	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 中村 聡	教 授	福居 俊昭	教 授
	小林 雄一	教 授	村上 聡	教 授
	丹治 保典	教 授	八波 利恵	准教授
	和地 正明	教 授		

本論文は「創薬標的タンパク質に作用する化合物の同定と作用機構に関する結晶学的研究」と題し、6章より構成されている。

第1章「序論」では、創薬研究の流れとタンパク質結晶構造解析を活用した創薬研究の意義について概説し、本研究の目的と意義について述べている。

第2章「可溶性エポキシド加水分解酵素阻害剤の同定と相互作用解析」では、降圧剤あるいは抗炎症剤の有望な標的タンパク質である可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) に作用する低分子化合物の同定を目的とした、フラグメント化合物のスクリーニングおよび複合体結晶構造解析の結果について述べている。解明されたフラグメント化合物の結合様式から、既知のsEH阻害剤とは異なる基本骨格、ジヒドロチアゾール、ベンズイミダゾール、エチルメチルアミンが触媒3残基と水素結合することを明らかにしている。また、広いL字型の触媒ポケットの中の様々な部位に化合物が結合する様子から、化合物と特異的あるいは非特異的に相互作用する部位を特定している。さらに、これらの構造情報に基づきsEH阻害剤の探索を行い、強い阻害活性を示す化合物を同定し、プロテインデータベース (PDB) に登録するに至っている (PDB ID: 4Y2X)。

第3章「*Trypanosoma cruzi*由来スペルミジン合成酵素の非競合阻害機構」では、シャーガス病の原因となる寄生原虫 *T. cruzi* に対する薬剤候補物質を同定するため、*T. cruzi* の生存に必須であると考えられるスペルミジン合成酵素 (TcSpdSyn) を標的とした、フラグメント化合物のスクリーニングおよび複合体結晶構造解析の結果について述べている。フラグメント化合物の結合部位はプトレシン結合ポケットと二量体界面の2種類があることを示している。また、プトレシン結合ポケットには誘導適合機構が存在する一方で、二量体界面では非競合阻害機構が存在することを明らかにしている。

第4章「5型17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素における誘導適合機構」では、去勢抵抗性前立腺がん (CRPC) の治療法として有望な5型17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (17 β -HSD5) 阻害剤の開発に向けた、ハイスループットスクリーニング (HTS) に由来する低分子化合物との複合体結晶構造解析の結果について述べている。化合物の結合によりタンパク質構造が大きく変化することを明らかにし、その結果、新しい2つの結晶系が生じたと述べている。PDBに登録した化合物 (PDB ID: 4WDU) は、ピラゾール環がオキシアニオンサイトに結合し、その窒素原子が2つの触媒残基Tyr55およびHis117と水素結合していたが、これは酸素原子以外が17 β -HSD5の触媒残基と水素結合する初めての例であると述べている。また、PDBに登録した化合物 (PDB ID: 4WDX) の結合においては、誘導適合機構により新たにトンネル様の疎水性ポケットが形成されることを明らかにしている。この機構により、当該化合物が低分子量ながら強い阻害活性を有していると述べている。

第5章「ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ に対するテルミサルタンの活性化機構」では、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の1つであり高血圧治療に用いられるテルミサルタンとペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ)、さらに活性化補助因子SRC1に由来するペプチドの3者複合体の結晶構造の決定について述べている。テルミサルタンの結合様式から、そのPPAR γ 活性化作用は、ピオグリタゾンなどの強いPPAR γ アゴニストと同様に、H12ヘリックスの構造を活性化補助因子が結合できるような形に安定化させていることで生じていると述べている。一方、活性化が部分的である理由として、H12ヘリックスとの相互作用が十分でなく、動的な構造の中で活性化補助因子にとって最適な構造が占める割合が少ない可能性を示唆している。

第6章「総括」では、本研究の結果を総括し、今後の展望について述べている。

これを要するに、本論文ではタンパク質結晶構造解析を最大限に活用した創薬研究を実施し、低分子化合物の同定やその作用機構の解明を行っている。また、フラグメント化合物の利用やHTSに由来する化合物の解析など、創薬研究を効率的かつ迅速に進めるための先進的な取り組みを含んでいることから、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士 (工学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。