T2R2 東京工業大学リサーチリポジトリ
Tokyo Tech Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	分子動力学シミュレーションによるアポトーシス抑制性タンパク質阻害剤の標的選択性に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	和久井直樹
Author(English)	Naoki Wakui
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10906号, 授与年月日:2018年4月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:岩﨑 博史,一瀬 宏,伊藤 武彦,清尾 康志,林 宣宏,関嶋 政和
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10906号, Conferred date:2018/4/30, Degree Type:Course 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

Powered by T2R2 (Tokyo Institute Research Repository)

別　　紙　１（論文博士）

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	和久井　直樹	
論文審査員	氏　　名	職　　名	氏　　名	職　　名
	主査　　岩﨑　博史	教授	関嶋　政和	准教授
	一瀬　宏	教授	林　宣宏	准教授
	伊藤　武彦	教授		
	清尾　康志	准教授		

本論文は「分子動力学シミュレーションによるアポトーシス抑制性タンパク質阻害剤の標的選択性に関する研究」と題し、7章から成る。

第1章「序論」では、研究の背景を述べている。アポトーシスを抑制するBCL-2ファミリータンパク質であるBCL-2およびBCL-X_Lは、新規抗がん剤等の阻害剤創薬標的として研究されている。これまでにBCL-2を選択的に阻害するABT-199と、BCL-X_Lを選択的に阻害するA-1155463が開発されているが、標的選択性に影響を与える分子メカニズムは不明である。本研究では分子動力学シミュレーションを用い、これら阻害剤が標的選択性に影響を与える分子メカニズムを明らかにすることを目的とすると述べている。

第2章「分子シミュレーションの概要」では、本研究で用いた分子力学法、分子動力学法およびMolecular Mechanics-Generalized Born Surface Area法（MM-GBSA法）の概要について述べている。

第3章「実験手法」では、実験に用いたデータや実験条件の詳細を述べている。

第4章「タンパク質/阻害剤相互作用解析」では、タンパク質と阻害剤の間で形成される相互作用について述べている。新規に分子モデリングを行ったBCL-2/ABT-199複合体、BCL-X_L/ABT-199複合体およびBCL-2/A-1155463複合体と、実験的に得られたBCL-X_L/A-1155463複合体の立体構造に対して分子動力学法を実施し、相互作用を比較解析した結果、ABT-199のBCL-2選択性はBCL-2のAsp-103との安定した水素結合が重要であること、また、A-1155463のBCL-X_L選択性はBCL-X_LのPhe-105、Ser-106、Leu-108が位置するαヘリックス3の二次構造変化が重要であることを示している。

第5章「MM-GBSA法を用いた結合自由エネルギー解析」では、結合自由エネルギーの観点から2つの阻害剤の選択性について述べている。２つの阻害剤は,両方とも標的とするタンパク質との複合体構造において結合自由エネルギー変化がより大きな負の値となり、実験事実を定性的に再現している。さらに、この結合自由エネルギー変化には、BCL-X_LのPhe-105、及び、Leu-108の寄与が大きい事を明らかにし、第4章での結果を結合自由エネルギーの観点から支持している。

第6章「計算機上での変異体解析および新規阻害剤の提案」では、第4章で示されたBCL-2選択性に重要な残基Asp-103をGlu-103へと変異させたBCL-2（D103E）変異体を計算機上で作成し、分子動力学シミュレーション、相互作用解析、結合自由エネルギー解析を実施した結果について述べている。すなわち、アスパラギン酸がグルタミン酸に変異するとABT-199との間で形成される水素結合の保持率が低下すること、結合自由エネルギー変化が野生型よりも不利になることを示し、ABT-199のBCL-2選択性にはAsp-103との相互作用が重要であるという第4章の結果を支持している。さらに、分子動力学シミュレーション、相互作用解析、結合自由エネルギー解析に基づいて、BCL-X_LよりもBCL-2に対して高い選択性をもつ新規化合物として、ABT-199のazaindole基をindole基に置換した化合物（indole型ABT-199誘導体）を提案している。分子動力学シミュレーション、相互作用解析、及び、結合自由エネルギー解析の結果、indole型ABT-199誘導体はBCL-2に対してABT-199と同程度の結合自由エネルギー変化であること、また、BCL-2/indole型ABT-199誘導体複合体とBCL-X_L/indole型ABT-199誘導体複合体の結合自由エネルギー変化の差分はBCL-2/ABT-199複合体とBCL-X_L/ABT-199複合体のそれよりも大きくなることを明らかにしている。これらの結果から、indole型ABT-199誘導体が既存のABT-199よりもBCL-2に対する選択性が高くなると予想している。

第7章「結論」では、本論文で得られた結果について総括し、考察を述べている。本研究で用いたモデリング手法、分子動力学シミュレーション、MM-GBSA法など計算手法を組み合わせることで、結晶構造が得られていない場合であっても標的タンパク質と阻害剤の相互作用や選択性に関する議論を可能にし、より効率的な薬剤設計を支援できる可能性を示唆している。

以上を要するに、本論文は計算科学的方法論によって、アポトーシス抑制性タンパク質BCL-2、及び、BCL-X_Lとその選択的阻害剤との相互作用の分子メカニズムを明らかにし、新たな選択的阻害剤を設計する際に重要となる知見を提示したものであり、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認める。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。