





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1018号	氏 名	若杉 昌輝
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> (主査) 北里大学 教授 志鷹真由子 (副査) 北里大学 教授 広野 修一 (副査) 北里大学 准教授 西端 芳彦 (副査) 昭和大学 教授 合田 浩明 </div> <div style="text-align: right;">     </div> </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>新規喘息治療薬開発を目指したヒト酸性キチナーゼ阻害剤のイン・シリコ創薬研究</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>キチナーゼはキチンの加水分解を触媒する酵素であるが、基質であるキチンがヒトには存在しないため、その生体内での役割は明確ではない。しかし、ヒト酸性キチナーゼ(hAMCase)が喘息症に関与していることが示唆されたことから、hAMCase を阻害する化合物は新規な喘息治療薬となる可能性があると考えられるようになった。キチナーゼ全般に関しては、これまでに allosamidin、argadin、argifin などの天然物由来の阻害剤が報告されており、キチナーゼ研究において汎用されている。しかし、allosamidin は複雑な糖構造を有する化合物であり、その全合成および誘導体合成は非常に難しいことが知られている。また、argadin および argifin は合成が比較的容易なペプチド性化合物ではあるが、その構造は薬物動態を左右する ADME に関して大変不利である。したがって、これら 3 つの天然物に基づいた創薬研究は非常に困難であり新規な骨格を有するヒット化合物を発見する必要があると思われた。そこで若杉氏は、イン・シリコ創薬技術と hAMCase のアッセイ系を用いてヒット化合物を発見することを目的として、本研究に着手した。</p> <p>まずはじめに、多段階インシリコスクリーニングを実施した。手順は以下の 1) ～5) の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 市販化合物データベース (約 400 万化合物) から、既知キチナーゼ阻害剤の部分構造 (キチナーゼとの結合に重要な部分構造) とよく似た化学構造を有し、かつ創薬研究のための低分子化合物が有すべき指標として知られている Oprea' s スコアを満足する化合物を一次候補化合物群 (2529 化合物) として抽出した。 2) 一次候補化合物群の hAMCase の X 線構造に対する高速ドッキング計算を行うことで、活性部位に結合しそうな候補化合物を素早く選別し、二次候補化合物群 (500 化合物) を得た。 3) 二次候補化合物群について、簡易的な配座解析及びその配座集団を用いた精密ドッキング 			

計算を行い、ドッキングスコアのトップ構造を選択した。さらに、hAMCase に対するトップ構造の相互作用様式に関する基準 (hAMCase の触媒残基と水素結合しているかどうか) を満足する化合物を三次候補化合物 (301 化合物) として選別した。

4) より少数の候補化合物で化合物空間をなるべく広く探索するために分子の構造類似性に基づいた三次候補化合物のグループ分けを行い、各グループから最も中心に近い化合物をそのグループの代表三次候補化合物 (23 化合物) とした。

5) 代表三次候補化合物を実際に購入し、hAMCase に対する阻害活性値 (IC_{50} 値) を測定することでヒット化合物 (7 化合物) を同定した。本研究でのヒット率は 30.4% であり、通常のインシリコスクリーニングに比べ高かった。

次に、7 個のヒット化合物それぞれに対して精密な配座解析を行い、得られた配座集団を用いて hAMCase に対する精密ドッキング計算を行い、各ヒット化合物の hAMCase に対する結合様式モデルを得た。この結合様式モデルを観察することにより、hAMCase に対してさらに強い阻害活性を示す化合物をデザインするための条件を導き出した。

最後に、上記条件をもとに、誘導体 (デザイン化合物) を設計した。デザイン化合物の中には、ヒット化合物の hAMCase に対する相互作用を保持した上に、付加的な相互作用 (水素結合、疎水相互作用など) を形成しているものもあり、hAMCase に対して強い阻害活性を有すると期待できる有望なデザイン化合物を設計することができた。今後、全合成ならびに阻害活性の測定が実施されることが期待される。

このように本研究では、イン・シリコ創薬技術を用いて市販化合物データベースの中から hAMCase を阻害する化合物を選択し、阻害活性測定により 7 個のヒット化合物を得ることができた。非常に高いヒット率であったことは、本研究の手順の有効性を示している。本研究では hAMCase を標的タンパク質としてイン・シリコ創薬研究を行ったが、本研究で用いた手法は、他の標的タンパク質においても有効であるものと期待でき、論理的薬物設計の発展に大きく貢献できるものと思われる。さらに若杉氏は、そのヒット化合物の hAMCase に対する結合様式に基づいてイン・シリコ最適化を実施し、より阻害活性の強いと考えられるデザイン化合物も設計しており、新規喘息治療薬開発の今後の方向性も提示している。

以上より、博士 (薬学) の学位を授与するに十分値するものと判断した。