





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1243号	氏 名	酒匂 佑介
論文審査担当者	<div> (主査) 北里大学 教授 志鷹真由子  </div> <div> (副査) 北里大学 教授 広野 修一  </div> <div> (副査) 北里大学 准教授 西端 芳彦  </div> <div> (副査) 昭和大学 教授 合田 浩明  </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p><i>In silico</i> フラグメントマッピング法による PD-1/PD-L1 低分子性阻害剤の探索</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>近年、PD-1/PD-L1 の Protein-Protein Interaction (PPI) を標的とした抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体を用いた抗ガン治療が脚光を浴びている。ただし、抗体医薬品には、投与法が点滴静注に限られること、製造コストが高いため医療費増大につながる、免疫原性の問題などの課題がある。一方、低分子化合物による PD-1/PD-L1 の阻害剤の開発に関しては、少数の阻害剤の報告があるだけである。低分子化合物には、製造コストが低く抑えられること、経口投与が望めること、免疫原性の問題を排除できる可能性など、抗体薬に勝る利点があるため、低分子化合物による PD-1/PD-L1 の阻害剤を開発することができれば、がん免疫療法のさらなる発展に寄与するものと考えられる。そこで酒匂氏は、新規抗がん剤の開発を目指して PD-1/PD-L1 の PPI を阻害する低分子化合物の探索研究に着手した。PPI 界面は、一般的に広くて浅い表面となっていることが多く、ファーマコフォアモデルの設定が難しい。PD-1/PD-L1 に関しても、高難度ターゲットであったため、<i>in silico</i> フラグメントマッピング法を用いることで、PPI 界面におけるリガンドファーマコフォア仮説を立て、その情報をもとに PPI 阻害剤探索を行うこととした。</p> <p>本研究は、以下の (1) ～ (5) より構成される。</p> <p>(1) 探索ターゲット構造の選定</p> <p>研究開始時において明らかにされていた PD-1 および PD-L1 に関する X 線結晶構造の中から探索ターゲット構造を選定した。さらに、選定した X 線結晶構造をもとに分子動力学シミュレーションを行い、得られたサンプリング構造についても探索ターゲット構造として用いることとした。</p> <p>(2) <i>in silico</i> フラグメントマッピング</p> <p>(1) で選定した探索ターゲット構造を対象として、本学部の創薬物理化学教室で開発さ</p>			

れた Canonical Subsite Fragment DataBase (CSFDB) および Fsubsite プログラムを用いて、*in silico* フラグメントマッピングを行った。マッピングされたフラグメント集団の優先順位付けとしてエネルギー極小化計算および結合自由エネルギー (MM/GBSA) 計算を行い、MM/GBSA の値上位 20 個を代表フラグメントとして選抜した。

(3) 3D feature query の構築と探索プロトコルの設定

(2) で選抜された代表フラグメントの各々が有している官能基特性の全てを pharmacophore feature の形に変換して 1 つのクエリーに集約し、ファーマコフォア仮説となる 3D feature query を構築した。また、(4) での 3D pharmacophore-based virtual screening に用いるための探索プロトコルの設定を行った。

(4) 3D pharmacophore-based virtual screening

(3) で構築した 3D feature query および探索プロトコルを用いて市販化合物を対象とした virtual screening を実施した。













(5) 候補化合物の *in vitro* アッセイ

(4) で選ばれた計 25 個の候補化合物について *in vitro* アッセイを実施した結果、compound 3 が阻害率 21% (化合物濃度 100 μ M) で hPD-1/hPD-L1 の PPI 阻害能を有することが確認された。

以上のように本研究では、*in silico* 手法を駆使し、PD-1/PD-L1 の PPI を阻害する低分子化合物の探索を行い、阻害能を有する化合物 compound 3 を見出した。近年になり、hPD-1/hPD-L1 複合体の X 線結晶構造が明らかとなったことから、hPD-1/compound 3 ドッキングモデルとの比較を行った結果、本研究における *in silico* フラグメントマッピングの有用性が確認された。酒匂氏は、compound 3 の阻害メカニズムの解析も行っており、これらの情報をもとに compound 3 をベースとしたさらなる構造展開を図ることで、より有望な PD-1/PD-L1 の PPI を阻害する低分子化合物の創出が可能になるものと期待される。本研究は、PD-1/PD-L1 を標的として実施されたが、現在困難とされている PPI 創薬に対する計算科学的アプローチの有用性を示したものであり、新しい創薬手法への発展が期待される。

以上より、酒匂氏の研究は博士 (薬科学) の学位を授与するに十分値するものと判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1243号	氏 名	酒匂 佑介																
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査)</td><td>北里大学 教授</td><td>志鷹真由子</td><td></td></tr><tr><td>(副査)</td><td>北里大学 教授</td><td>広野 修一</td><td></td></tr><tr><td>(副査)</td><td>北里大学 准教授</td><td>西端 芳彦</td><td></td></tr><tr><td>(副査)</td><td>昭和大学 教授</td><td>合田 浩明</td><td></td></tr></table>			(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	
(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>成績</div> <div>合格</div> <div>〔試験結果の要旨〕</div> <p>試験担当者は、2019 年 1 月 29 日に審査委員会を開催し、酒匂佑介氏に対して、学位論文内容および関連事項に関する諮問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <div>以 上</div>																			