

論文審査の要旨及び審査委員

(2, 000字程度)

報告番号	甲 第 20 号	氏 名	Shabana Bibi			
論文審査 審査委員	氏 名		職 名	氏 名		職 名
	主 査	中村 建介	教授	委 員	齋藤 俊行	外部委員(放 射線医学総 合研究所・上 席研究員)
	委 員	福地 佐斗志	准教授			
	坂田 克己 宮崎 均	教授 教授				

本論文の研究は、近年薬剤開発過程におけるヒット率向上および開発期間短縮のための方法として脚光を浴びている計算機支援薬剤設計法 (Computer Aided Drug Design) に着目し、無償公開されている、あるいは容易に一般入手可能な、薬剤設計支援プログラムおよびデータベースを組み合わせた設計パイプラインを構築し、これを抗糖尿病候補化合物の選定へ応用した。

具体的には、抗糖尿病活性を有する植物からの抽出物の知見に基づき、計算機支援創薬設計法を用いて新規抗糖尿病化合物を選定した。その抗糖尿病化合物は、植物由来のタンパク質との相互作用を示す。又、インスリン分泌刺激による抗糖尿病制御機構を示す。選定したリード化合物及びそのリード化合物に基づき設計した類似化合物を、抗糖尿病活性を有する有力な化合物候補として推奨する。また、植物由来のイソシルピンは抗糖尿病活性を持つ PTPN1 阻害剤として使用できる可能性があり、その活性確認のための有力な化合物候補として推奨する。

本論文第一章では、抗糖尿病薬に関する計算機支援創薬設計法の背景と現状を示した後、本論文における研究目標と研究戦略が述べられている。

第二章では、タチナタマメ由来タンパク質の計算機解析から、そのタンパク質がヒト・インスリンと極めて類似したアミノ酸配列を保有していることを明らかにした。その相同性は、マメ科植物が動物インスリンに相同のインスリン様配列を有するという文献調査からも裏付けられている。ヒト・インスリンの代替物質として植物インスリン (UniProt ID: Q7M217) を用いた。植物インスリン Q7M217 は利用可能な抗糖尿病薬剤と最適な結合モードによる作用を示した。ビフェニル誘導体が抗糖尿病化合物として選定され、その類似化合物が設計された。4つの類似化合物は、分子結合解析において標準抗糖尿病薬剤 (アレグリタザル) と比較して、適切な薬剤様性質を示したことから、抗糖尿病化合物候補として推奨されるものとなっている。

第三章では、抗糖尿病活性を有する既知の PTPN1 阻害剤を用いて薬理原子団モデル (ファーマコフォア) が生成された。このファーマコフォアに適合する化合物が ZINC データベースから選抜された。選抜した化合物の薬剤適性、薬物動態、詳細な結合挙動及び収集能力の評価を行い、PTPN1 (PDB ID: 3EAX) の結晶構造をターゲットとして、選抜された化合物の結合解析を行った。このインシリコ薬理研究による選抜の結果、ZINC30731533 (イソシルピン) が最適な特性を有するリード化合物候補として選定された。

第四章では、本研究の成果と新規性について纏められている。抗糖尿病化合物を開発するために用いた本論文による手法は、計算機支援創薬応用の新たなアプローチとして資することが述べられた。

以上のように、本論文の研究は、特に我が国では製薬企業などでクローズドに行われてきた創薬研究を、アカデミア発創薬とも言えるオープンな世界へと広げる端緒ともなる研究である。特に、独自にツールを組み合わせた設計パイプラインにより、植物由来の新規の糖尿病薬剤候補化合物を選抜・提案し、一般入手可能な分子結合解析ソフトウェアによって定量的な評価値を伴う薬理動態予測を行った点は本研究の特色である。したがって、本論文は新規性、汎用性、独創性を備え博士学位論文として十分合格のレベルに達するものと判断する。尚、本博士論文は申請者を主要な著者とする英文論文 (査読付き原著論文) 2本を基にまとめられている。