

Title	Structure-Based Drug Design Considering Inhibitor-Induced Conformational Change
Author(s)	木下, 誉富
Citation	
Issue Date	
oaire:version	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/1429">https://hdl.handle.net/11094/1429</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	木下 誉富
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 18028 号
学位授与年月日	平成 15 年 5 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Structure-Based Drug Design Considering Inhibitor-Induced Conformational Change (阻害剤誘導によるコンホメーション変化を考慮した構造学的薬物設計)
論文審査委員	(主査) 教授 甲斐 泰  (副査) 教授 野島 正朋 教授 上山 憲一 教授 桑畑 進 教授 大島 巧 教授 小松 満男 教授 平尾 俊一 教授 新原 皓一 教授 田川 精一 教授 町田 憲一

#### 論文内容の要旨

本論文は、3種類の薬物標的蛋白質、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、アルドースリダクターゼ (AR) 及びエラスターゼとそれぞれの薬物候補化合物との複合体の構造とその構造に基づいた薬物設計について述べており、緒言、本論三章、及び総括から構成されている。

緒言では、本研究の目的ならびにその背景、さらには研究の戦略について述べている。

第一章では、ADA はタイプの異なる阻害剤 (基質類縁体、非類縁体) と結合することによって全く形状の異なる活性部位を有することを明らかにし、これらの構造変化部位を利用した独自の薬物設計の方向性について述べている。

第二章では、AR は新規阻害剤 Zenarestat と結合することによって、これまで報告例のない新規な構造変化を起こすことを明らかにしている。さらに、この新規構造情報に基づいた薬物設計について議論している。

第三章では、エラスターゼはペプチド性阻害剤 FR136706 との複合体形成時に骨格レベルの構造変化を起こさないが、選択性及び基質認識に重要である Arg217 の側鎖が大きく動いていることを明らかにしている。さらにこれらの新規構造から選択性及び活性の高い阻害剤を創出する方法について述べている。

総括では、まず本論三章を要約して、3つの標的蛋白質の構造変化部位で特徴的な相互作用が見られることを述べている。最後にこの特徴的な相互作用を狙った薬物設計について議論している。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、3種類の薬物標的蛋白質、アデノシンデアミナーゼ (ADA)、アルドースリダクターゼ (AR) 及びエラスターゼ、それぞれに対する薬物候補化合物の活性向上、選択性向上及び独自性の確保を目指した薬物設計を有効に行うために、これらの蛋白質と化合物の複合体の構造的特徴を明らかにすることを目的としている。主な結果を要約すると以下のとおりである。

(1) ADA はタイプの異なる阻害剤 (基質類縁体、非類縁体) と結合することによって全く形状の異なる活性部位

を有していることを見出している。この部位付近では特徴的な構造変化、つまり  $\text{CH}\cdot\pi$  から  $\text{CH}\cdot\pi\cdot\pi$  へと変化していることを詳細な観察により得ている。

(2) AR は新規阻害剤 Zenarestat と結合することによって、これまで報告例のない新規な構造変化を起こしており、その際に ADA と全く同じような構造変化を起こしていることを明らかにしている。

(3) エラスターゼはペプチド性阻害剤 FR136706 との複合体形成時に骨格レベルの構造変化を起こさないが、選択性及び基質認識に重要である Arg217 の側鎖が大きく変化させることを明らかにしている。また、この Arg217 近辺の S3~S5 ポケットを利用した薬物設計が独自性のある阻害剤を創出できることを示している。

以上の結果を示した本論文は三つの標的蛋白質の構造化学的理解に多大な貢献をするものである。また、本研究で得られた知見から、新規薬物設計方法、つまり、本研究で見出されたような特徴的な構造変化を狙った薬物設計は、多くの標的蛋白質において阻害剤の改良を図る際の重要なツールであるといえる。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。