



Title	Structural bases of parasite enzymes for in-silico drug design
Author(s)	徳岡, 啓司
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48724
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 とく 徳 おか 岡 けい 啓 し 司

博士の専攻分野の名称 博 士 (工 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 9 9 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

工学研究科応用化学専攻

学 位 論 文 名 Structural bases of parasite enzymes for *in-silico* drug design
(インシリコ創薬のための病原性寄生虫由来タンパク質の構造基盤構築)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 桑畑 進

(副査)

教 授 宇山 浩

教 授 大島 巧

教 授 平尾 俊一

教 授 林 高史

教 授 今中 信人

教 授 安藤 陽一

教 授 田川 精一

准教授 井上 豪

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、シャーガス病および熱帯熱マラリアの原因原虫である、*Trypanosoma cruzi* および *Plasmodium falciparum* 由来酵素の X 線結晶構造解析、またその解析によって得られた構造情報に基づいた *in-silico* スクリーニングの適応について述べられており、緒言、本論 3 章、および総括から構成されている。

緒言では、上述した病原性寄生原虫が引き起こす感染症が Neglected diseases と呼ばれる所以、またその現状について述べている。そして、そういった感染症を製薬企業ではなく大学研究機関である我々が研究テーマとする意義について示した。

第一章では、*Trypanosoma cruzi* 由来 old yellow enzyme (TcOYE) の精製、結晶化、および X 線回折データの収集を行い、結晶学的研究について述べた。本酵素は、種々の病原性寄生原虫の生体内で確認されているプロスタグランジン F_2 を合成する。その立体構造および機能を解明することでプロスタグランジン F_2 と寄生原虫との関係が明らかとなり、抗寄生虫薬剤の開発につながると考えられる。

続いて第二章では、*Plasmodium falciparum* 由来 orotidine 5'-monophosphate (OMP) decarboxylase の X 線構造解析について述べた。マラリア原虫は DNA や RNA の原料となるピリミジンヌクレオチドを合成する際に、本研究で取り扱った OMP decarboxylase を含む de novo 合成経路に完全に依存しており、この経路を遮断する阻害剤は有効な抗マラリア薬になりうると考えられている。そこでアポ型の構造解析、更に基質 OMP 結合型および生成物 uridine 5'-monophosphate (UMP) 結合型について構造解析を行い、それらの構造比較により、ループ構造の変化を伴う基質認識機構や、活性部位の反応過程における水素結合ネットワークの再配列など、反応に伴うダイナミズムを含む反応機構を明らかにした。

第三章では、第二章で構築された *Plasmodium falciparum* 由来 OMP decarboxylase の 3 次元構造モデルを用い、Multiple Target Screening (MTS) および Docking score index (DSI) と呼ばれる手法による *in-silico* での阻害剤探索について述べた。そのようにして得られたリード化合物に対して、 IC_{50} の値を基準とし阻害活性評価を行い、更には各々の阻害候補化合物の阻害メカニズムを明らかにするため複合体の構造解析を試みた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、シャーガス病および熱帯熱マラリアの原因原虫である、*Trypanosoma cruzi* および *Plasmodium falciparum* 由来酵素の X 線結晶構造解析、またその解析によって得られた構造情報に基づいた *in-silico* スクリーニングの適応についての研究成果をまとめたものである。おもな結果を要約すると以下の通りである。

第一章では、*Trypanosoma cruzi* 由来 old yellow enzyme (TzOYE) の精製、結晶化、および X 線回折データの収集を行い、結晶学的研究について述べている。本酵素は、種々の病原性寄生原虫の生体内で確認されているプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を合成し、その立体構造および機能を解明することでプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ と寄生性原虫との関係が明らかとなり、抗寄生虫薬剤の開発につながると考えられる。

第二章では、*Plasmodium falciparum* 由来 orotidine 5'-monophosphate (OMP) decarboxylase の X 線構造解析について述べている。マラリア原虫は DNA や RNA の原料となるピリミジンヌクレオチドを合成する際に、本研究で取り扱った OMP decarboxylase を含む *de novo* 合成経路に完全に依存しており、この経路を遮断する阻害剤は有効な抗マラリア薬になりうると考えられている。そこでアポ型の構造解析、更に基質 OMP 結合型および生成物 uridine 5'-monophosphate (UMP) 結合型について構造解析を行い、それらの構造比較により、ループ構造の変化を伴う基質認識機構や、活性部位の反応過程における水素結合ネットワークの再配列など、反応に伴うダイナミズムを含む反応機構を明らかにしている。

第三章では、第二章で構築された *Plasmodium falciparum* 由来 OMP decarboxylase の 3 次元構造モデルを用い、Multiple Target Screening (MTS) および Docking score index (DSI) と呼ばれる手法による *in-silico* での阻害剤検索を行い、そのようにして得られたリード化合物に対して阻害活性評価や、更には各々の候補化合物の阻害メカニズムを明らかにするため複合体の構造解析を試みている。

以上のように、本論文は病原性寄生原虫由来酵素の立体構造およびその反応機構などを明らかにすると共に、その構造情報をもとに阻害剤候補化合物を発見し、Neglected diseases と呼ばれる病気に対する医薬品の開発につながる重要な知見を与えている。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。