

平成16年1月8日

環境・生命工学専攻	学籍番号	19405
申請者氏名	林 義 治	

指導教官氏名	菊池 洋 教授 高橋 由雅 教授
--------	---------------------

論文要旨 (博士)

論文題目	薬物・受容体相互作用のプロファイリング手法の開発とシステム化に関する研究
------	--------------------------------------

分子の構造と活性との間に相関を見出す試みである構造活性相関研究は、低分子化合物の性質を解析する上で非常に重要である。古典的な構造活性相関法においては、物理化学的パラメータを記述子として用いることによって、様々な分子評価が試みられてきたが、その成果は創薬分野で大いに貢献をしている。記述子の適切な選択の仕方、有効な新規記述子の創出等は、構造活性相関研究において、非常に有用であることが予想される。そこで、新たな側面から新規記述子を創出することを、主たる目的とし、コンピュータを用いた分子薬理学的研究を進めた。

まず、有用な構造活性相関研究を実施することを目標とし、既存の物理化学パラメータの記述子を用いて、その組合せの選択と回帰式作成を実施することのできるWEBアプリケーションを開発した。このシステムは既知の記述子816種を用い、PLS法により記述子の絞込みを行い、構造と活性の相関を記述する回帰式を構築することにより、定量的構造活性相関研究を行うシステムである。QR-LIMEを用いて、173種の天然由来低分子化合物に関する検証を実施したところ、有用な回帰式を得ることができた。

次に、新規の分子記述子を解析するシステム、CoMIPA(Comparative Molecular Interaction Profile Analysis system)を開発した。CoMIPAは低分子化合物とタンパク質との相互作用をコンピュータによって評価するソフトウェアの中で、一般的によく用いられているAutoDock 3.0を用いた。CoMIPAの開発にあたっては、包括的ドッキングスタディ評価システムを志向しており、プロテインマイクロアレイを計算機上で仮想している。CoMIPAにおいて、低分子化合物とタンパク質群の相互作用エネルギーが算出され、得られたデータ群を、相互作用プロファイルと名づけた。スコアリング指標としての相互作用プロファイルを用いることによって、低分子化合物群とタンパク質群との間の相互作用特性によるクラスタリングを適切に実施することのできる結果を得ることができた。ドッキングスタディの研究は、精度の問題から応用範囲が限定されている。しかし、相互作用プロファイルは、ドッキングスタディの精度向上を目指すのではなく、結果を記述子として用いることによって、その適用範囲を広めようという試みであり、今後、分子の包括的研究を土台とした、システムとしての薬理学的理解を目指すうえで、威力が発揮されることが期待される。そして、低分子化合物が生体に対して及ぼす薬効や毒性、副作用といった薬剤の重要な評価に関して、将来的に重要な役割を果たす可能性をもつことが示唆された。