

2002 年 9 月 25 日

知識情報工学専攻		紹介教官氏名	高橋由雅
申請者氏名	石川俊夫		

論文要旨(博士)

論文題目	薬剤-標的相互作用を指向した分子表現の創薬研究への応用
------	-----------------------------

(要旨 1,200字程度)

約 10 年来、創薬効率の低下を克服するためにコンピューター支援薬剤設計(CADD)が導入されてきた。しかし CADD の実際上の効果については「後知恵に過ぎない」など批判的な意見もある。そこで筆者の研究では、実践的な CADD を求めて合理的であると同時に意外性のあるモデル構築を通じて独自性の高いデザインを目的にしてきた。筆者の方法は相互作用を指向した構造表現に基づいている。薬理作用の背景には薬剤分子と標的酵素など生体分子との物理化学的相互作用があり、目的に適った方法論であると思われる。

光要求性除草剤(LDH)の研究では、多様な構造の間の共通特徴を検討した。LUMO を手がかりに得られた pharmacophore モデルは置換基の生物学的等価体の関係を説明することができた。モデルの延長上にある高活性化合物が最近報告されている。一方、耐性変異体の振る舞いは説明できなかつたため、次の pharmacophore モデルを別方法で求めた。その結果、NO₂ 基や carbonyl 基のカチオン性相互作用(Q_x)が共通特徴として浮かび上がった。 Q_x は基質にはなく、標的酵素の触媒官能基だと考えられる。実際、最近解明された Homology の高い酵素の 3 次元構造もその考えを指示している。

ALS 阻害剤の研究では、通常共通構造探索では満足できる結果は得られなかった。一方、酸性部位の相互作用と pyrimidine の位置関係を表現するモデルが試みられ、結果は驚くほど満足できるものであった。モデルは多様な骨格の阻害剤がそれぞれ異なる様式で ALS に結合することを解明し、各骨格の類縁体の主な構造活性相関を説明した。*in silico* デザインではその後の特許調査で明らかとなった構造と一致する新規骨格を出力した。更に、モデルは最近解明された ALS の 3 次元構造とも一致した。

Pyrethroid と rotenoid の研究では、網羅的 pharmacophore 探索法を検討し実施した。得られたモデルは rotenoid の主な構造活性相関を説明した。また pyrethroid のモデルを用いた *in silico* デザインでは合成 pyrethroid の主特徴が再現された。

Fluazinam の QSAR 解析では生物種による作用機構の違いが示唆された。灰色カビ病では SH 阻害活性が示唆され、その後実験的に確かめられた。

Pyridylcarbamate 殺菌剤の QSAR 研究では、不明であった負相関交差抵抗の分子論的説明が得られ、その後発表された耐性菌のゲノム研究と一致する解釈を与えた。

Strobilurin の研究では β -methoxyacrylate の生物学的等価体を探索するために置換基定数データベースを構築し、*in silico* デザインを行なった。結果として現在まで各社が研究してきている N-phenylcarbamate 系殺菌剤の骨格を世の中に送り出した。

Cyazofamid の研究では対象病害菌の特異的なアミノ酸配列に基づいたタンパク質シミュレーションによって対象病害菌選択的な作用と構造活性相関の根拠を解明した。

Neonicotinoid の研究では、光分解を分子軌道方法でシミュレートし、imidacloprid の実用的な屋外安定性の根拠を明らかにした。

以上の研究を通じて、当初目的とした合理的であると同時に意外性のあるモデル構築とデザインが達成されたと考えられる。