

平成 27 年 2 月 27 日

豊橋技術科学大学長 殿

学位審査委員会
委員長

増山 繁



論文審査及び最終試験の結果報告

このことについて、学位審査会を実施し、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	岡本 晃澄		学籍番号	第 061702号
申請学位	博士 (工学)	専攻名	大学院工学研究科博士後期課程 情報・知能工学専攻	
博士学位 論文名	高精度分子シミュレーションに基づくアミロイドβ単量体及び二量体の 安定配座探索 (State-of-the-art molecular simulations on stable conformations and electronic properties of amyloid-β monomer and dimer in water)			
論文審査の 期間	平成 27 年 1 月 22 日 ~ 平成 27 年 2 月 27 日			
公開審査会 の日	平成 27 年 2 月 17 日	最終試験の 実施日	平成 27 年 2 月 17 日	
論文審査の 結果*	合格		最終試験の 結果*	合格
審査委員会(学位規程第6条)				
学位申請者にかかる博士學位論文について、論文審査、公開審査会及び最終試験を行い、別紙論文内容の要旨及び審査結果の要旨のとおり確認したので、学位審査委員会に報告します。				
委員長	関野 秀男			
委員	角田 範義		後藤 仁志	
	栗田 典之			印
				印

*論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

論文内容の要旨

アルツハイマー病は、現在、世界中で患者数が激増し、その治療法及び治療薬の開発は緊急の研究課題である。その発症にはアミロイドβタンパク質(Aβ)の脳内での凝集が関係している。そのため、Aβの凝集を抑制する低分子化合物は、アルツハイマー病治療薬として有用である。しかし、Aβの凝集プロセスは複雑であり、未解明な点が多く残されており、より効果的なAβ凝集抑制薬を開発する際のボトルネックになっている。本論文では、Aβ凝集の初期ステップの解明を目的に、Aβ単量体及び二量体の水中での安定配座、及び単量体内あるいは単量体間のアミノ酸間の相互作用を、高精度分子シミュレーションを用い、原子・電子レベルで詳細に解析した結果を述べている。

第1章では、研究背景、従来の実験・理論研究、及び本論文の研究目的・内容について述べている。第2章では、溶液あるいは固体NMRを用いて得られたAβの実験構造について述べ、複数のNMR構造のうち、本研究を遂行する上でどの構造が適しているかを議論している。第3章では、本研究の計算手順、本研究で用いたレプリカ交換分子動力学(REMD)及びフラグメント分子軌道(FMO)法の理論、及び計算条件について述べている。第4章では、第3章で述べた計算手順により、Aβ単量体及び二量体の水中での安定配座、及び単量体内あるいは単量体間の特異的なアミノ酸間相互作用を詳細に解析した結果が示され、Aβ単量体や二量体が安定する上で重要なアミノ酸を述べている。また、Aβの周囲に存在する水和水の影響についても、本研究で明らかになった点が述べられている。第5章では、上記の研究成果を結論として纏めている。

審査結果の要旨

Aβの凝集はアルツハイマー病の発症原因と考えられ、Aβの立体構造解明を目的とした実験研究が世界中で盛んに行われている。しかし、実験手法の制限などにより、原子レベルでの高分解能の立体構造決定が困難であると言われている。そのため、分子シミュレーションが様々なAβモデルに対して実行され、Aβの立体構造や構造のダイナミクスに関する情報が得られている。本論文では、REMD及び第一原理FMO計算を用いた高精度分子シミュレーションにより、アルツハイマー病の発症に関与するAβの単量体、及び二量体の水中での安定配座、及び安定配座におけるアミノ酸間相互作用について研究している。本論文の主要成果は、(1) Aβ単量体、及び二量体の水中での安定配座の決定、(2) 本研究で決定した安定配座における特異的なアミノ酸間相互作用の電子レベルでの解明、(3) 周囲に存在する水和水がAβの水和構造の安定性に与える影響の解明である。本論文の計算結果の一部は、従来の実験や理論研究の結果と定性的に一致しており、本研究で用いた計算手法の妥当性は、本論文で確認している。

Aβ単量体、及び二量体に対する分子シミュレーションを用いた従来研究では、様々な安定配座が明らかにされたが、複数の安定配座の中の相対的な安定性や電子状態は明らかにされていない。また、Aβ単量体内、あるいは単量体間のアミノ酸間の相互作用を、電子レベルで評価した研究例は存在しない。従って、本論文において、REMD計算から得られた複数の安定配座の中から、第一原理FMO計算により電子状態を求め、最安定配座を決定した点、Aβ単量体と二量体のそれぞれの最安定構造における、特異的なアミノ酸間相互作用を電子レベルで評価した点は、独創的であり新規性がある。また、本論文の知見は、Aβ凝集の抑制を目的としたアルツハイマー病の新規治療薬の開発に有用な情報になると思われ、特に、アルツハイマー病に対する創薬研究の分野の発展に貢献できると考えられる。

なお、本研究の成果は、査読付き国際学術論文誌に4報の原著論文とし、また査読付き国際会議論文誌に1報の原著論文として掲載されており、学術的に高い評価を受けている。

以上より、本論文は、博士(工学)の学位論文に相当するものと判断した。

(各要旨は1ページ以上可)