

平成 16 年 3 月 1 日

豊橋技術科学大学長 殿

審査委員長 高橋由雅



論文審査及び最終試験の結果報告書

このことについて、下記の結果を得ましたので報告いたします。
記

学位申請者	林 義 治	学籍番号	第 0 1 9 4 0 5 号
申請学位	博士(工学)	専攻名	環境・生命工学専攻
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		
公開審査会の日	平成 16 年 2 月 23 日		
論文審査の期間	平成 16 年 1 月 28 日～平成 16 年 3 月 1 日	論文審査の結果	合格
最終試験の日	平成 16 年 2 月 23 日	最終試験の結果	合格

論文内容の要旨

本論文は薬物構造活性相関解析のためのWebアプリケーションツールの開発の詳細とその応用例を示すとともに、薬物・受容体相互作用の特徴記述表現のための新たな手法とその有用性を論じている。


第1章では研究の背景と目的、第2章では定量的構造活性相関解析のためのWEBツールとEBウィルス早期抗原発現抑制剤のQSAR解析への応用、第3章では薬物・受容体相互作用の特徴記述表現として相互作用IPF(Interaction ProFile)を提案し、その方法の詳細を述べるとともに実データを用いてその有用性を例示している。第4章では第3章で提案したIPF法をもとに、機能別には4つの異なるグループに分類される15種の受容体タンパク質に対し、59種のリガンド分子との相互作用エネルギー変化にもとづくクラスタリングの結果、これらのタンパク質がその機能別に良好なクラスターを形成することを示した。第5章では、第3章・第4章で述べた、分子のIPF表現を基礎とする薬物・受容体相互作用解析のシステム化とWebアプリケーションインタフェースの実装の詳細を実行例とともに述べている。第6章ではシステム薬理学の視点から*in silico*アプローチの今後の課題を述べている。


審査結果の要旨


現在、ゲノム創薬の観点などから、種々の遺伝子によって生み出されるタンパク質の構造解析や機能解析が精力的に進められている。一方で、シミュレーションによる機能推定などのコンピュータ援用技術の発展にも大きな期待が寄せられている。

本論文では、薬物・受容体のドッキングシミュレーションによって得られる相互作用エネルギーの変動パターンをIPF(Interaction ProFile)と呼ばれる数値ベクトルで定義し、相互作用プロフィールの定量的な記述法として提案するとともに、その有用性を実証している。特に、機能が既知のタンパク質を用い、構造が大きく異なる59種のリガンド分子をもとに生成された相互作用プロフィール(IPF)からそれらタンパク質が機能別に良好にクラスター化されることを示すなど、IPFの類似性にもとづくリガンド薬物分子の相互作用能の推定、受容体タンパク質の分類や機能推定における有効性を実データを用いて示した。また、別途公開されているプログラムを基礎に、相互作用エネルギーの計算→IPFの自動生成→リガンド候補分子やタンパク質の分類と機能推定の一連の処理の流れをシステム化し、WEB上で利用可能なシステムを開発した。これらは特定のタンパク質との相互作用を基礎とした薬物構造設計など、創薬研究の観点からも貴重な試みである。以上により本論文は博士(工学)の学位論文に相当するものと判定した。

審査委員

高橋由雅  印

菊池 洋  印

浴 俊彦  印

(注) 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。