

平成 14 年 11 月 29 日

豊橋技術科学大学長 殿

審査委員長 阿部英次







## 論文審査及び学力の確認の結果報告書

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	石川俊夫	報告番号	第 166 号
申請学位	博士(工学)	専攻名	機能材料工学専攻
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		
公開審査会の日	平成 14 年 11 月 29 日		
論文審査の期間	平成14年10月23日 ~ 平成14年11月29日	論文審査の結果	合格
学力の確認の日	平成 14 年 11 月 29 日	学力の確認の結果	合格

論文内容の要旨  
本論文は、分子表現に薬剤-標的相互作用を指向した構造記述表現の導入によるコンピューター支援薬剤設計(CADD)の有用性の実証を試みた一連の研究を纏めたものである。第1章では研究の課題と解決への方向が論じられている。第2、3章ではそれぞれ光要求性除草剤とALS阻害除草剤を研究対象として、多様な構造の背後に潜む共通特徴を、相互作用能をより直接的に表現する記述によって説明できることが示されている。これらの研究で得られたモデルは斬新な骨格を有する化合物を予測する能力を有していたことが示されている。第4では殺菌剤 Fluazinamの作用機構が定量的構造活性相関研究(QSAR)によって解明されている。第5章ではStrobilurin様殺菌剤の薬剤設計に置換基パラメータデータベースを応用して成果をあげた事例が述べられている。第6章では Pharmacophore自動抽出法の改良検討がなされている。第7章ではPyridylcarbamate系殺菌剤のQSAR研究、第8章では 新規殺菌剤Cyazofamidのタンパク質シミュレーション、第9章では Neonicotinoid殺虫剤の光分解シミュレーションがそれぞれ報告されている。第10章では以上の研究結果をモデルの予測能力の観点から総括し、合成ロボットやゲノム創薬など新たな流れについても言及している。

審査結果の要旨  
CADDが新規薬剤の創出に独自の貢献をなし得るかどうかについては未だに議論の余地が残っており、依然として懐疑的な意見も多い。本研究ではシミュレーション化学や分子情報学の要素技術に薬剤-標的相互作用を指向した分子表現を組み合わせることで、合理的で意外性の高い斬新なモデルが構築され得ることを複数の例で示し、その有用性を実証している。  
本論文では研究の全般を通じてCADDの予測能力の検証に重点が置かれ、光要求性除草剤の薬理作用団が新規骨格を予見していたこと(第2章)、ALS阻害剤(第3章)やピレスロイド(第6章)のin silicoデザイン出力が新規骨格と一致したこと、さらにはStrobilurin様殺菌剤の新規骨格設計に成功したこと(第5章)を示し、企業における薬剤開発研究の立場から真にその有用性を実証した。またfluazinamを例に薬剤の作用機構の推定(第4章)に対する有効性についても例示している。一方、大規模置換基データベースの構築(第6章)は合成ロボットにつながり、遺伝子情報にもとづく生物種間の選択性の解析(第8、9章)はゲノム創薬につながる研究であり、今後の発展が期待される。以上により本論文は博士(工学)の学位に相当するものと判定した。

審査委員  
阿部英次  神野清勝  菊池 洋   
高橋由雅  印 印 印

(注) 論文審査の結果及び学力の確認の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。