

## 学位論文及び審査結果の要旨

氏 名 小澤 基裕

学位の種類 博士(工学)

学位記番号 博乙第424号

学位授与年月日 平成29年6月30日

学位授与の根拠 学位規則(昭和28年4月1日文部省令第9号)第4条第1項及び横浜国立大学学位規則第5条第2項

学府・専攻名 工学府 機能発現工学 専攻

学位論文題目 **FMO法を用いたリガンド-タンパク質間の相互作用解析とそのドラッグデザイン分子への応用**  
(FMO analysis of the ligand protein interaction and its application to the drug designed molecules)

論文審査委員 主査 横浜国立大学 教授 上田 一義  
横浜国立大学 教授 榊原 和久  
横浜国立大学 教授 小林 憲正  
横浜国立大学 准教授 佐藤 浩太  
横浜国立大学 准教授 川村 出

## 論文及び審査結果の要旨

本学位請求論文は、ドラッグデザインにおける主要なリガンド-タンパク質の分子間相互作用の例として **streptavidin-biotin** および **ブロモドメイン-阻害剤**の2つの系において、計算化学を用いた分子間相互作用の検討をおこなった結果を述べたものである。本論文は以下の五章から構成される。

第一章の「緒言」では、当該分野に関するこれまでの研究背景とその課題を示し、本研究の目的・意義について論じた。

第二章の「計算手法についての概説」では本論文全体にわたって使用する **FMO** 法と **CH/π**相互作用について、その基礎と解析方法について概説した。

第三章の「**Streptavidin-biotin**の相互作用解析」では **streptavidin-biotin**の系について、相互作用を検討した。この系は共有結合に迫る強さの非共有結合性相互作用を行うことが知られており、この強固な相互作用の理由を **FMO**法計算による相互作用解析により検討した。その結果、分子間には、**6**つのアミノ酸側鎖と**1**つのアミノ酸主鎖による水素結合(主に静電相互作用)と、**3**つの脂溶性アミノ酸(**Trp79, Trp108, 隣接ユニットの Trp120**)による **CH/π**相互作用が働き、これらの相互作用で強固に固定されていることが明らかとなった。

第四章の、「**ブロモドメイン阻害剤のリガンド-タンパク相互作用解析**」では、**ブロモドメイン**とドラッグデザインされた阻害剤間の相互作用解析を **FMO**法により行った。**ブロモド**

メインはヒストンのアセチル化リジンを認識するアミノ酸 100 個程度のタンパク質ドメインである。ドラッグデザインされた活性既知阻害剤とブロモドメインとの複合体相互作用を FMO 法で解析した結果、FMO 法により求めた IFIE 値 (inter fragment interaction energy) と化合物の活性値に良い相関があることが見出された。この結果は、FMO 法による化合物デザイン評価の可能性を示したものとして注目される。

第五章は本研究の結果および今後の展望を述べ研究の総括とした。

以上、本論文は FMO 法を中心とした計算化学によってリガンドとタンパク質の分子間相互作用の特徴や性質などを詳細に検討したものである。これらの結果は、今後更なる高活性化合物のデザインにおいて、重要な情報となることが期待され、博士 (工学) の学位論文として十分に価値があるものと認める。