

## 論文審査の結果の要旨

氏名 余 昊 (Y u H a o)

病原性線形動物、いわゆる寄生虫による感染症は、アフリカ、東南アジアを中心に、リンパ系フィラリア症、象皮症といった深刻な病状を人にもたらし、死に至らしめる病原菌として知られる。現在までにもいくつか薬剤が開発されてきたが、それらは未成熟の寄生虫において薬効を発揮するものの、成熟した寄生虫には十分な薬効を発揮しないため、感染者は長期にわたり薬剤を摂取し続けなくてはならない。そのため、成熟寄生虫に薬効を発揮する新規薬剤の開発は現在でも望まれている。一方で、感染地域は発展途上国が多いため十分な薬剤市場がある疾患ではなく、製薬企業が開発を行わない疾患、いわゆる **neglected diseases** にカテゴライズされている。最近になり、線虫類の生命活動に必須の酵素であるコファクター非依存ホスホグリセレートムターゼ (**cofactor-independent phosphoglycerate mutase, iPGM**) が新たな標的として注目を浴びている。この酵素は、哺乳類動物では **cofactor-dependent** コファクター依存の酵素として知られており、構造と活性中心が全く異なるため、もしこの標的の阻害剤が開発できれば、それは線虫特異的な薬剤、すなわち副作用のない薬剤として期待される。しかし、これまで米国 NIH、バイオベンチャー企業等が低分子ライブラリーからの薬剤探索を行ったにも関わらず、高活性の阻害剤は得られておらず、いわゆる **non-druggable** な標的とされてきた。余氏の本博士論文では、菅研で開発された **RaPID** システムを駆使し、この **iPGM** に対する極めて活性の高い特殊ペプチド薬剤候補が発見され、その阻害活性評価ならびにそれと **iPGM** の共結晶線解析における学術的な成果が記述されている。

本論文は 4 章から成る。第 1 章は序論であり、上記の疾患を起こす線虫類と本研究における標的とした **iPGM** についての背景、酵素機能と結晶線構造について記述されている。また、本章では本研究を推進するために必須技術である **RaPID** システムの背景についても述べられている。

第 2 章では、**RaPID** システムを用いて余氏が行った *Brugia malayi* **iPGM** に結合する特殊環状ペプチドの探索、および各特殊環状ペプチドの配列と結合活性、さらに NIH の共同研究チームと進めた阻害活性結果について述べられている。*Brugia malayi* **iPGM** に対して特異的に阻害機能を発揮する特殊環状ペプチドは

発見されたものの、その阻害機能は広範囲の線虫類 iPGM に及ぶことができないため、*C. elegans* 等の非感染性モデル線形動物を使用することができない。そのため、薬剤開発には適さないことが判明し、その先の研究を断念したことが記述されている。

第3章では、標的を *C. elegans* iPGM に変更し、RaPID システムを駆使した薬剤探索を進めたことが記述されている。この実験で得られた特殊環状ペプチドはN末端側に環状ペプチド、C末端にリニアなペプチド部位を有するラリアット構造であった。さらにこの特殊環状ペプチドは、*C. elegans* iPGM に結合するだけでなく、非常に広範な線形動物の iPGM を 3 nM の高活性 IC50 で阻害できることが判明した。この特殊環状ペプチドをもとに、その結合中心が環状ペプチド部位に由来していること、C末端部位のリニア部位にあるシステイン残基が阻害活性発現には必須であることを化学的に解明した。また、そのペプチドの環状部位と iPGM との共結晶解析にも成功し、環状部位が iPGM の二つのタンパク質ドメインにまたがるように結合していることがわかり、極めてユニークな結合様式をもつこともわかった。さらに *in silico* モデルよりC末端部位のリニア部位にあるシステイン残基が触媒活性部位の金属配位部位に結合できる距離であることもわかり、その阻害活性機構についての仮説も提案している。

第4章は結論であり、研究全体のまとめと将来の展望について述べている。

以上のように、本研究では、余氏が **non-draggable** と言われる薬剤探索が極めて難しい標的に対し高活性な特殊環状ペプチド阻害剤を発見したこと、またその阻害剤がこれまで駆除できなかった成熟線形動物に対しても効果を発揮しうる可能性を秘めた薬剤候補化合物であること、等この研究領域に対する寄与は極めて高い。

尚、本論文第2, 3章の研究の一部は、NIH 所属の James Inglese 博士との共同研究で進めており、その実験データの一部が本論文に含まれることについては同意を得ている。

以上のように、本論文を厳正に審査した結果、本審査会委員は総意のもと、余氏の学位請求論文は博士（理学）の学位授与に十分資すると認め、合格の判定を下した。