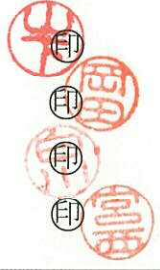


論文審査の結果の要旨

報告番号	博(水・環)甲第53号	氏名	OGUNWA TOMISIN HAPPY
学位審査委員	主査 山下 樹三裕 副査 岡田 二郎 副査 白川 誠司 副査 宮西 隆幸		
論文審査の結果の要旨			
<p>申請者は、ナイジェリア国のアデカンル・アジャシン大学理学部を2010年に卒業、同国ベニン大学で植物由来の酸性ホスファターゼに関する研究で2014年に修士号(生化学専攻)を取得した。2016年4月に日本国大使館推薦の国費留学生として来日し、長崎大学にて半年の日本語及び日本文化研修を行い、同年10月より本研究科博士後期課程(環境海洋資源学専攻環境科学コース)に入学した。</p> <p>本研究科においては、小分子の化学物質が持つ生理活性を利用して、がん細胞等の細胞増殖の抑制を行うことを目指し、研究対象として、細胞分裂装置に含まれる分子モーターのキネシンEg5の阻害効果を持つ天然化学物質の<i>in silico</i>スクリーニングおよび、効果が見込める物質による阻害効果を<i>in vitro</i>実験系で確認する方法論の開発を計画し、その実証を試みた。</p> <p>博士論文は、3つの要素から構成される。(1) 目的分子Eg5の立体構造の標的部位の選択と標的部位に結合できる天然物質分子のスクリーニングによる選択と結合様式の検証。(2) 候補として選択した天然物質分子によるEg5分子モーターのATPase活性の阻害効果と阻害様式、Eg5と微小管の結合阻害の<i>in vitro</i>実験による確認と有用性の検証。(3) 選択した天然物質分子とEg5の結合モデルを用いた<i>in silico</i>分子動力学による分子構造計算、その結果に基づく構造変化予測と<i>in vitro</i>実験に基づく阻害様式が一致するかの検証。</p>			

Eg5は、これまでは化学合成によって得られた阻害剤の有効性検証を中心に研究されており、天然物質を用いた研究は少なかった。申請者は、天然物質を中心に、計算機モデルを使用してEg5と結合可能な40種類を越えるバイフラボノイドから有効性が期待できる候補を選び出し、モレロフラボン(morelloflavone)に効果が見込めることを見いだした。この知見をもとに、モレロフラボンをEg5に加えたところ、Eg5のATPase活性および微小管との相互作用の抑制効果が期待通りに得られた。モレロフラボンは、計算モデルではEg5のアロステリック結合部位との結合が予測されていたが、実験でもATPおよび微小管との結合を非競争的に阻害することが確認できた。さらに、モレロフラボンとEg5の結合モデルを分子シミュレーションしたところ、Eg5上の微小管の結合部位付近とADP結合部位付近に部分的構造変化が現れ、溶液系で阻害が起こる際の構造変化を合理的に説明できることを見いだした。

これらの研究を通じて、天然物質から有効な酵素阻害作用物質の候補を短期間で絞り込み、その有用性を検証する研究モデルを提示し、さらに有効性の検証をシミュレーション技術により行うことに成功した。得られた成果は今後、様々な生理活性をもつ小分子の効率的な探索を必要とする研究分野に貢献するものと考えられる。

令和元年8月2日、本研究科において、研究論文発表会を公開で行い、論文内容、発表内容、そして申請者への質疑と応答内容を各審査員が評価し、合議により申請者の研究論文が博士号論文としての評価に耐えうるものであり、申請者が十分な研究能力を持つものであると判断した。