

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 715 号	氏名	Omotuyi Idowu Olaposi
学位審査委員	主査	植田 弘師	
	副査	武田 弘資	
	副査	田中 正一	
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価 本研究は、神経障害性疼痛の創薬標的として期待される LPA<sub>1</sub> 受容体に着目し、その 3 次元構造を原子レベルでモデル化するとともに、LPA-LPA<sub>1</sub> 受容体間の相互作用を動力的に解明することを目指しており、目的は十分に妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価 本研究では、量子計算とホモロジーモデリング法を組み合わせることで 3 次元構造を解析し、得られた構造と LPA の相互作用について分子動力的シミュレーション法にて評価しており、研究手法としては極めて妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価 動力的シミュレーション法にて、LPA との相互作用に関わる LPA<sub>1</sub> 受容体の複数のアミノ酸残基を同定した。また、このうち Lys39 と Arg124 のアラニン変異が LPA シグナル応答を減弱させることを、細胞内カルシウム濃度測定系にて明らかにした。さらに、LPA<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である Ki-16425 は、LPA-LPA<sub>1</sub> 受容体間の相互作用に必要な、複数のアミノ酸残基に結合することが見出された。一方、約 100 種類の構造既知化合物の LPA<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の活性と結合エネルギーの計算予想値の間に、高い相関性が認められた。これら一連の研究成果は新規性があり高く評価できる。</p>			
<p>以上のように本論文は LPA<sub>1</sub> 受容体拮抗薬のインシリコスクリーニング系を確立し、神経障害性疼痛の治療薬開発に大いに貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士（薬学）の学位に値するものと判断した。</p>			