

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 塚本 修一朗

論 文 題 目 拡張アンサンブル法を用いたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のアイソザイム選択性に関する計算科学的研究

### 論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 Ph.D. 岡本 祐幸

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 博士（工学） 内橋 貴之

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教 授 理学博士 河野 浩

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士（理学） 倭 剛久

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 博士（理学） 三野 広幸

## 論文審査の結果の要旨

遺伝情報を保存している DNA は、細胞内でヒストンと呼ばれるタンパク質とともにクロマチンという構造を形成している。ヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase: HDAC)は、主にヒストンに存在するリジン残基のアセチル化状態を制御することで、クロマチン構造を変化させ、遺伝子の読み取りを制御することの出来る酵素の一群である。また、HDAC はいくつかのがんや精神疾患とも関りがあることが分かっており、これらの疾患の治療における標的酵素としても注目されている。HDAC には 18 種類のアイソザイムが存在し、アミノ酸配列の相同性によって 4 つのクラスに分類することが出来る (クラス I-IV)。特に、同じクラスに属する HDAC アイソザイムの活性部位の構造は非常によく似ているため、競合阻害型の阻害剤の場合、これらの HDAC のほとんどを阻害してしまう。目的以外の酵素の働きを阻害することは、HDAC 阻害剤を薬剤として使用する上で有害な副作用の原因となりうるため、特定の HDAC のみを阻害するような高い選択性を持つ阻害剤がいくつか提案されてきた。しかし、それらの阻害剤の選択性の原因はほとんど明らかにはなっていない。

申請者はクラス I に属する HDAC3 と HDAC2 と前者の阻害剤である T247 を含む系 (HDAC3-T247 と HDAC2-T247) に対して、拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換傘サンプル分子動力学(REUS-MD)シミュレーションを実行した。得られた結果から自由エネルギー地形を描くことにより、阻害剤 T247 が HDAC3 を阻害する能力はあるが、HDAC2 の阻害能はほとんど無いという実験結果を再現することが出来た。また、T247 との結合構造を比較することにより、活性部位近傍の疎水性構造が HDAC3 では閉じているのに対し、HDAC2 では開いていることが分かった。このことにより、HDAC2 では T247 との結合状態が不安定になってしまうことが明らかになった。

また、申請者は、疎水性構造についてさらに解析するために、阻害剤の無い状態での分子動力学シミュレーションを実行した。その結果、REUS-MD シミュレーションと同様に、HDAC3 は疎水性構造が閉じた状態を維持するが、HDAC2 は途中で疎水性構造が開くことが分かった。このことは、両酵素の疎水性構造の安定性は T247 の有無に関わらないことを示している。また、疎水性構造周辺のアミノ酸残基の振る舞いやアミノ酸残基置換をした系でのシミュレーションにより、205 番目のチロシンがこの疎水性構造の安定性を弱めていることが分かった。

以上の結果は、選択的 HDAC 阻害剤の開発に多くの知見を与えるものであり、高く評価される。なお、参考論文は本研究に関する総説と、基質の結合における CH-O 水素結合の研究に関する論文であり、価値のあるものである。よって、申請者は博士 (理学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。