




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 9 号	氏 名	笹原 克則
審査委員	主 査	田 中 秀 治	
	副 査	中 馬 寛	
	副 査	奥 平 桂 一 郎	

学位論文題目

分子動力学法及び密度汎関数法を用いた CYP2D6 におけるチオリダジンの代謝機構に関する研究

審査結果の要旨

フェノチアジン系抗精神病薬であるチオリダジン (THD) は、類薬と異なり、チトクローム P450 2D6 (CYP2D6) でフェノチアジン環 2 位の S-メチル基が代謝される。この代謝反応が薬効や副作用に影響を及ぼす。近年、THD と CYP2D6 の共結晶構造が複数報告された。本研究では、THD の代謝プロファイルを *in vitro* 代謝実験から体系的に明らかにし、分子動力学法及び密度汎関数法を用いて結晶結合ポーズと代謝物との対応を調べ、代謝メカニズムを電子・原子レベルで明らかにした。

従来のケモインフォマティクスを用いた解析では、大まかな Site Of Metabolism (SOM) を推測できるが、精密に定量的な SOM を予測することは難しい。本研究では、共結晶構造、*in vitro* 代謝試験や変異体を用いた適切な実験結果がある場合、代謝メカニズムを明らかにすることを可能にした。これらの方法を用いれば精密に定量的な SOM の識別が可能になると考えられ、開発候補品の構造展開をするために必要なハイスループットで新しい代謝反応の予測法の開発につながる研究である。

本研究は、この分野における先端的で独創的な研究として、高い国際的評価を得ている。その成果を集約した本論文は博士論文に十分値する内容と判断され、審査委員一同は合格と判定した。