

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 544 号	氏名	Malik Suliman Mohamed Mustafa
学位審査委員	主 査	岩 田 修 永	
	副 査	武 田 弘 資	
	副 査	小 林 信 之	
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価 本研究の対象であるオリゴペプチダーゼ B (OPB) は、セリンペプチダーゼである S9 ファミリーに属し、塩基性アミノ酸残基のカルボキシル基側のペプチド結合を加水分解するトリプシン様の基質特異性を有する酵素である。OPB の遺伝子は、いくつかの細菌中に見出される他、<i>Leishmania</i> や <i>Trypanosoma</i> 等にも見出されている。OPB の生理的基質は不明なため生理的・病的役割の詳細は明らかではないが、<i>Trypanosoma</i> 原虫の感染に役割を果たす病原性因子であり、ほ乳類には存在しないため創薬標的として重要である。本研究の目的は、OPB の詳細な基質認識機構と触媒機構を明らかにすることにより、新規な感染症治療薬の創製をめざすものであり目的は妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価 研究の進んでいない細菌の OPB について研究するため、日和見感染菌を含む 4 種の細菌の OPB 遺伝子をクローニングし、大腸菌で酵素を過剰生産させた。種々の合成蛍光基質を用い、反応速度論的パラメーターを複数の方法で決定して基質特異性を評価している。また、部位特異的変異法を組合せた予備的な検討と構造解析のための結晶化スクリーニングも行っている。これらの研究手法は妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価 多くの kinetic parameter の解析結果から、<i>Serratia marcescens</i> の OPB (SemOPB) が連続する Arg 残基をもつ基質に対して唯一基質阻害を示さないことを見出した。強い基質阻害現象はほとんどの OPB に共通に見られる現象であり、SemOPB はこの基質阻害現象を解明するための良いモデルになると考えられ、重要な創薬標的である OPB の基質結合機構の詳細を解明するための一助になる。これらの解析と考察は高く評価できる。</p>			
<p>以上のように本論文は薬学研究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>			