

豊橋技術科学大学長 殿

平成 26 年 2 月 28 日

審査委員長 関野 秀男



論文審査及び最終試験の結果報告書

このことについて、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	宮城 慧	学籍番号	第 073733 号
申請学位	博士(工学)	専攻名	機能材料工学専攻
論文題目	第一原理分子シミュレーションによる芳香族炭化水素受容体とリガンド間の特異的相互作用の解析		
公開審査会の日	平成 26 年 2 月 13 日		
論文審査の期間	平成26年1月23日～平成26年2月28日	論文審査の結果	合格
最終試験の日	平成 26 年 2 月 13 日	最終試験の結果	合格
論文内容の要旨	<p>本論文では、芳香族炭化水素受容体 AhR とリガンドによる異物認識機構の解明を目的に、AhR と様々なリガンド間の特異的相互作用、及び AhR 二量体とリガンド間の特異的相互作用を、分子シミュレーションを用い、解析した結果を述べている。</p> <p>第1章では、生体内における AhR の役割 (特に、異物認識機構)、及び近年明らかになった免疫系の細胞分化との関係性に関して、従来の実験研究、理論研究を比較して述べている。</p> <p>第2章では、本研究で研究対象としたタンパク質 AhR の構造の詳細、及び AhR による異物認識機構を左右する物質について、説明している。</p> <p>第3章では、本研究で用いた古典分子力学法、古典分子動力学法、フラグメント分子軌道(FMO)法の理論と計算条件について述べている。</p> <p>第4章では、第3章で述べた手法を用い、AhR 単量体とリガンドの複合体の安定構造、及び AhR とリガンド間の特異的相互作用を、電子レベルで詳細に解析した結果が示されている。また、AhR 二量体とリガンド間の相互作用機構に関する計算結果も述べられている。</p> <p>第5章では、上記の研究結果を結論として纏めている。</p>		
審査結果の要旨	<p>本研究では、生体の細胞内に存在する芳香族炭化水素受容体 (AhR) が関連して引き起こされる疾病への対策を提案する目的で、発がんや免疫疾患と関係する分子と AhR との特異的相互作用を、分子シミュレーションを用いて、原子・電子レベルで解析した。AhR を対象とした理論研究では、AhR 全体の立体構造が明らかになっていないことがボトルネックとなっている。そのため、本研究では、AhR の構造を予測し、疾病に関与する分子と AhR 間の相互作用を電子レベルで解析する計算手法を確立した。この点に、本研究の新規性がある。この手法を適用することで、免疫系の調節に関わる細胞の細胞分化の方向性に、AhR に結合する物質の相互作用の特徴が大きく関係していることが明らかになった。これまで毒性があるとされたダイオキシン類が、この機構に関与することは知られていなかったが、具体的にどのような相互作用が起きて、どのような特徴を持つかを明らかにしたのは、本研究が初めてである。また、ダイオキシン類のような体外に存在する物質、及び体内に存在する物質と AhR 間の相互作用が大きく異なることも明らかになった。これによって、細胞分化の方向性が変化する原因を特定するために必要な知見を得ることが出来た。これらの結果は、新規性、独創性を持ち、3編の原著論文として査読付き学術論文誌に掲載され、1編の論文が採択されている。</p> <p>以上により、本論文は博士(工学)の学位論文に相当するものと判定した。</p>		
審査委員	関野 秀男	後藤 仁志	栗田 典之
	印	印	印

(注) 論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。