

(様式4)

別紙2

## 論文審査の結果の要旨

学位申請者 中村 彰宏

本論文は、「Study on Family-S46 Dipeptidyl Peptidases for the Development of Novel Antimicrobics (新規抗菌薬開発を指向した Family-S46 ジペプチジルペプチダーゼに関する研究)」と題し、世界的問題である薬剤耐性菌に対する Family-S46 ペプチダーゼを標的とした新規抗菌薬開発を目的とし、Family-S46 ペプチダーゼの生化学的、構造的解析ならびに本酵素の高効率な検出方法を開発した一連の研究結果をまとめている。

第1章では、薬剤耐性菌として問題視されている糖非発酵性グラム陰性細菌の概要と標的酵素である Family-S46 ペプチダーゼ研究の概要ならびに薬剤スクリーニングの現状を示すとともに、本研究の目的と意義をまとめている。

第2章では、多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* 由来 dipeptidyl peptidase 7 (SmDPP7)を中心に、生化学的解析から Family-S46 ペプチダーゼの基質 P2 アミノ酸の嗜好性を明らかにしている。また X線結晶構造解析と等温滴定熱測定から SmDPP7 の S2 サブサイトにおける基質認識機構を明らかにしている。さらに S2 サブサイトを構成するアミノ酸残基の保存性解析から基質 P2 嗜好性が Family-S46 ペプチダーゼにおいて保存されている可能性を示すことで、本酵素を標的とした薬剤スクリーニングへの洞察を提供している。

第3章では、Family-S46 ペプチダーゼを標的とした薬剤スクリーニングに向けて water-in-oil ドロップレット (WODL)とマイクロ流体デバイスを用いた、Family-S46 ペプチダーゼ活性の高効率な検出方法を開発している。WODL内で使用可能な物性を有する蛍光プローブとして 7-aminocoumarin-4-acetic acid (ACA)を見出し、Family-S46 ペプチダーゼ活性を WODL内で検出する手法を開発している。また ACA、WODLおよびマイクロ流体デバイスを用いることで、Family-S46 ペプチダーゼを含む WODLを約 100 個/秒の速度で選別可能であることを証明し、開発した手法が Family-S46 ペプチダーゼを標的とした薬剤スクリーニングへ応用可能であることを示している。

第4章では、本論文の各章で得られた知見と今後の展望についてまとめている。

よって、本論文は工学上及び工業上貢献するところが大きく、博士(工学)の学位論文として十分な価値を有するものと認める。

審査委員主査 小笠原 渉 印