

論文審査の結果の要旨

氏名 山岸 純也

薬剤などの合理的な分子設計のための技術の一つとして、分子ドッキングがある。分子ドッキングは、受容体タンパク質の立体構造情報に基づき、基質分子の結合様式や結合親和性を予測する技術である。しかし現在の分子ドッキング技術の多くは主に低分子化合物の設計を目的として開発されてきたため、低分子化合物とは異なる性質を有するペプチドにそのまま適用することは困難である。タンパク質-ペプチドの相互作用は多くの生体内反応への関与が知られており、医薬品開発への応用などが期待されることから、ペプチドの物性に対応した分子ドッキングに立脚するスクリーニング法の改良が求められている。本論文はこうした問題に取り組んだものであり、1) Graphics Processing Unit (GPU)を用いた高速なドッキングプログラムの開発、2) Poisson-Boltzmann (PB)計算の高精度化、3) 開発手法の Src Homology 2 (SH2)ドメイン-基質ペプチドの系への適用、以上の3章から構成される。

まず第1章では、GPUを利用した分子ドッキング用プログラムの高速化について述べられている。本論文で着目されるペプチドは一般的に内部自由度が高く、分子ドッキングでは多数の配座の評価が必要となり、またペプチドはしばしば多くの極性官能基を含むことから、溶媒との相互作用も考慮した詳細な評価関数が要求される。こうしたペプチド特有の事情から、GPUを利用し、分子力場と一般化ボルン溶媒に基づくポテンシャルエネルギーを評価関数として組み込んだ高速な分子ドッキング用プログラムの開発が行われ、SH2ドメイン及びPDZドメインの二つの系で、CPU1コア利用時と比較して100倍以上の高速化が可能であることが示されている。

次に第2章では、結合親和性評価の高精度化について述べられている。本論文では、上述の開発プログラムによる複合体予測とMM-PB/SA法による結合親和性の再評価を組み合わせたスクリーニングが提案される。本章では、PB計算で使用される溶媒和自由エネルギー計算における重要なパラメータである原子半径のセットを、N-末端、C-末端、それ以外の領域などの区分で新たに設計(最適化)することで、溶媒をあらわに考慮した時の自由エネルギー計算結果を従来手法よりも高精度に再現可能であることが示されている。

最後に第3章では、開発手法を用いて行われたペプチドの*in silico*スクリーニングにおける性能評価について述べられている。既存分子ドッキング用プログラムGOLDと開発プログラム、及び開発したセットを含む三つの異なる原子半径のセットの合計6種類の組み合わせで、Crk, Grb2, Nck1, Srcの四つのSH2ドメインに対する既知結合ペプチドの検出率の比較が行われ、開発プログラムと本論文で提案された新たな原子半径のセ

ットを用いた場合概ね最も良い検出率を示すことが明らかにされている。

以上のように本論文では、GPU の利用と新たな原子半径のセットの提案により、高速かつ高精度なタンパク質-ペプチドドッキング用プログラムが開発され、実例に適用することでその有効性が実証されている。今後更に SH2 ドメイン以外の多様な系、あるいは実際のスクリーニングへの応用が期待される。尚、本論文の内容の一部である原子半径のセットの改良について、指導教員である泰地真弘人教授を含む共同研究者等と共に著した論文が、*Journal of Computational Chemistry* 誌で発表されている。本論文には、共同研究者等との研究成果が含まれるが、論文提出者が主体的にプログラム開発や、実験、結果の解析や検証などを行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、審査員全員の一致により、論文提出者に博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上 1 5 9 5 字