

論文審査の結果の要旨

氏名 西尾 洸祐

本論文は5章からなる。第1章はイントロダクションであり、本論文で取り組んでいる研究の背景、なぜこの研究を行うに至ったかについて記述している。主に、環状ペプチドの創薬面での可能性、環状ペプチドの創薬技術を包括的に説明した上で、本論文で着目している環状ペプチド創薬技術 **RaPID** システムの優位性、課題を明示している。さらに、一般的なラボオートメーションの経緯および現状についても言及し、現状を踏まえた上で本論文の肝である **RaPID** システム自動化への展開可能性と意義を述べている。第2章では、**RaPID** システム自動化のために導入した双腕人型ロボット（本論文ではセンタ君と命名）のセットアップの詳細が記載されている。まずは、ロボットと周辺機器を含む自動化装置の概要、それらと **RaPID** システムに必要な各実験との適合性について説明し、どのようにセットアップが行われたか説明している。セットアップのプロセスの各段階の実験結果に加え、その過程で得られたノウハウや実験上の考察についても議論がなされている。第3章では、第2章で最適化されたロボットを用いて2種類の蛋白質（**TET1**、**cMET**）を標的とし **RaPID** システムを行っている。手動の実験結果と比較することでロボットの動作確認を行うとともに、実験条件を手動の実験から変更することで **RaPID** システムの結果に対する条件の影響についても検証、考察している。実際に、**TET1** に対してはロボットでも人が行った実験と類似した結果が得られ、**cMET** に対しては異なる結果が得られている。同定された環状ペプチドについては、それぞれ活性も評価されている。第4章ではまず、ロボットの実際の運用に向け、新規標的蛋白質である **Smurf2** に対して **RaPID** システムを実行し、**Smurf2** に結合する環状ペプチドの同定に成功している。さらに、応用として **RaPID** システムの実験系を使用した既存ペプチド阻害剤の親和性成熟（アフィニティーマチュレーション）の方法論も提案、ロボットにより実験を行っている。この実験はキナーゼの一種 **Akt2** とそのペプチド阻害剤 **Pakti-L1** に対して適応され、実験の結果、**Pakti-L1** は同種ペプチドの中では一番強い活性を有することが示唆され、さらに **Pakti-L1** と同程度の活性を有する **Pakti-L1** 変異体の同定にも成功している。第5章は、本論文の

総括であり、本論文内の各研究によって得られた実験結果のまとめとそこから得られる知見、考察について記載されている。最後にはそれらを踏まえ、関連研究分野の今後の展望についても言及している。

従来の実験自動化では、主に単純、繰り返し操作の多い実験が機械によって代替されてきたが、本論文で自動化された実験は、それらと比較し非常に複雑かつ精密な操作が必要とされるものであることから、難易度の高い実験の自動化に成功しており、さらにまだ自動化されていない実験の自動化の可能性も示している。また、本論文では実際にロボットを用いて4例実験を行っており、すべてにおいて新しい環状ペプチドの探索にも成功している。本論文第1章にも記述されているように、自動化による新薬候補化合物の効率的な創出は創薬全体の課題であり、環状ペプチドに特化した自動化スクリーニングシステムの開発は全くの新しい取り組みである。

なお、本論文第2章は株式会社との共同研究であるが、すべての実験において論文提出者が主体となって計画、実験、解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分と判断する。安川電機の前半はオックスフォード大学、理化学研究所との共同研究であり、蛋白質の提供とスクリーニングされた環状ペプチドの **TET1** 阻害活性評価であるが、**RaPID** システムでの環状ペプチドスクリーニングと結合力測定は論文提出者が行っているため十分な寄与であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。