





学位論文審査結果報告書

| | | | |
|---|--------------------------|-------|---|
| 報告番号 | 北里大 ^る 第 1707号 | 氏名 | 小林 慎平 |
| 論文審査担当者 | (主査) 北里大学教授 | 田中 信忠 |  |
| | (副査) 北里大学教授 | 加藤くみ子 |  |
| | (副査) 北里大学教授 | 藤井 秀明 |  |
| | (副査) 北里大学教授 | 志鷹真由子 |  |
| [論文題目] 「三次元分布関数を用いたタンパク質周辺の水分子のサンプリング手法の開発」 | | | |
| [論文審査結果の要旨] 生体の主要構成成分であるタンパク質分子が他のタンパク質分子やリガンド分子と相互作用する際、水分子の存在は極めて重要である。タンパク質分子周辺の水分子の位置を知るとは、タンパク質分子自身の機能や分子間相互作用の理解、創薬研究などにつながる。 タンパク質分子周辺の水分子の位置を予測する手法としては、様々なアプローチがある。それらの中の 하나가、分子科学研究所の平田文男名誉教授らによって開発された 3D-RISM 理論に代表される水の三次元分布関数を求める方法である。この方法では、標的タンパク質分子周辺の水分子の存在確率を三次元分布関数、すなわち確率密度として計算することができる。近年では、AI を用いて三次元分布関数を計算する手法も開発されており、この類のアプローチは今後さらに発展する可能性がある。3D-RISM 計算で得られる三次元分布関数は連続関数であり、計算機上の三次元空間において標的タンパク質分子を格納したボックスをグリッド状に細かく分割し、そのグリッド点に与えられたデータとして表現される。この連続関数を独立した個々の「分子」として理解するためには、明示的な水分子への変換、即ち水分子の位置 (x, y, z 座標) の特定が必要となる。三次元分布関数に基づいて水分子の位置を明示的に予測する代表的手法として、確率密度が最大の位置へ水分子を配置することを繰り返す手法である「Placevent」が知られている。「Placevent」では、一つの三次元分布関数に対応して一つの水和構造モデルが得られる。 小林氏は、三次元分布関数に基づいて水分子の位置を予測する手法として「DroPred」を開発した。「DroPred」は、重み付きモンテカルロ法をベースに、三次元分布関数から得られる確率密度を調整した重みを使用し、確率の高いグリッド点に対し優先的に水分子を配置するサンプリング手法であり、一つの三次元分布関数から複数の水和構造モデルを得ることができるという特徴がある。 | | | |

小林氏は、以下の流れで「DroPred」を開発、検証した。まず、調整重みを導入した確率密度式を定義した。次いで、「DroPred」の重要な要素である水分子の位置予測アルゴリズムを構築した。小林氏のアルゴリズムでは、はじめに乱数を発生させ、定義式に従ってグリッド点の座標へと変換し、そのグリッド点周囲 2.0 Å以内に水分子が存在しない場合は、水分子を挿入する。この操作を水分子が十分に配置されるまで繰り返すというものである。検証用データセットとしては、タンパク質-タンパク質複合体 151 セットを PDB から抽出した。それらの座標ファイルに含まれる水分子のうち、タンパク質-タンパク質界面に存在し、かつ温度因子が 40 Å²未満であるものを検証の対象とした。個々の水分子の予測結果に関しては、結晶構造中の水分子の周囲 1.0 Å以内に水分子を配置できた場合、再現できたものと評価し、各々の水和構造の精度としては、予測水が再現できた結晶構造中の水分子の割合を coverage として評価した。本研究の特徴である重みつきモンテカルロ法および重みの調整が水分子の予測精度に与える影響について検証したところ、一般的なモンテカルロ法の場合に比べて重みつきモンテカルロ法を用いることにより大きく coverage が上昇し、重みを調整することでさらに coverage が上昇することが明らかとなった。また、得られた水和構造が基となった三次元分布関数を再現しているか否か検証したところ、同様に重みつきモンテカルロ法における重みを適切に調整することにより、両者の間に高い相関が得られることが分かった。

「DroPred」は、一つの三次元分布関数から複数の水和構造モデルを得ることができ、既存の手法である「Placevent」が予測できない水分子の存在を予測できる可能性がある。従って、「DroPred」から得られる複数の水和構造モデル及びそれらに含まれる個々の水分子位置の妥当性を信頼性高くかつ効率的に評価する手法を開発することが、今後の課題である。

今回小林氏が開発した手法「DroPred」は、本論文中で対象としたタンパク質-タンパク質界面の水分子位置の予測だけでなく、酵素活性部位における阻害剤開発の重要な指針となる酵素活性に関与するような水分子の位置予想にも応用することが原理的に可能である。

以上のように、本研究は独創性・発展性が高く、博士（薬科学）の学位に十分値するものと評価し、学位審査を合格と判定した。