

審査の結果の要旨

氏 名 張 武 明

本論文は、ペプチドの構造に関する分子進化をコンピュータにより効率よくかつ加速的に行わせるためのアルゴリズムとその実証に関するものであり、5章より構成されている。

第1章は緒論であり、本研究の行われた背景について述べ、本研究の目的と意義を明らかにしている。

第2章では、遺伝的アルゴリズムによりペプチドが一量体の α -ヘリックス構造をとるように進化させることを試みている。遺伝的アルゴリズムとは選択、交叉、変異といった進化の主要な特徴を模倣したアルゴリズムで、主に数値計算や画像処理などの分野に応用されているが、これを生体分子の人工進化に利用することで、限られた時間内で良好な解、すなわち目的の構造を持ったペプチドを得ることが可能になると述べている。特に本研究では、ペプチドの全配列空間を探索するのではなく、より目的の配列が存在する可能性の高い空間を選択的に探索することによって、従来の遺伝的アルゴリズムをより向上させることを試みている。遺伝的アルゴリズムによって得られた各ペプチドの α -ヘリックス含量の評価は円偏光二色性 (CD) スペクトルによって行っている。本研究ではまず一世代内のすべてのペプチドについて 222 nm における分子楕円率を測定してそれらの値を適応度とし、最初に生成した集団からより高い分子楕円率を備えたペプチドを選択・保存している。次にこれらのペプチド間またはペプチド内で交叉および変異をコンピュータに演算させることにより、次世代集団のペプチド配列を決定している。そしてこの世代の各ペプチドを実際に合成し CD スペクトルを測定している。これらの操作を繰り返すことによって、より高い α -ヘリックス含量を持つペプチドの探索を行っている。設計したペプチドの長さは 16 残基で、電荷を持つリシンとグルタミン酸、そして無極性のアラニンの 3 種類のアミノ酸で構成されている。ペプチド集団は一世代あたり 32 とし、交叉確率は 1.0、変異確率は 0.09 に設定している。この結果、分子楕円率の最大値と平均値はともに進化の世代を経るにつれて上昇したことを明らかにしている。

第3章では、遺伝的アルゴリズムでより効率的にペプチドを進化させるアルゴリズムを検討している。まず交叉方法については、任意に選んだ 2 ペプチド間で 3 点交叉させる手法を選択している。また、この 3 点交叉と変異の操作を 8 回繰り返すことによって、より広い配列空間を探索できるようにしている。さらに、ある程度機能が認められたペプチドが次の進化のプロセスで全く失われることがないように、前の世代で機能が上位にランクされたペプチドをシードライブラリーとして保存し、次世代の創製に活用できるようなプログラムを構築している。ペプチドの構成ブロックは 20 または 8 種

類のアミノ酸とし、ペプチドの長さが 5, 10 または 20 残基の配列空間を用いている。このようにして設計した遺伝的アルゴリズムを利用して、ペプチドを進化させるシミュレーションを行っている。その結果、一世代あたりのペプチド数が少なくても従来の遺伝的アルゴリズムに比べてより高い効率で進化させることができたと述べている。また、設定する交叉確率や変異確率は探索すべき配列空間の大きさと密接な関係があることを明らかにしている。さらにその中から最適な交叉確率や変異確率、一世代あたりの最適ペプチド数を決定している。

第 4 章では、第 3 章で示された改良型遺伝的アルゴリズムを用いて、二量化した α -ヘリックスペプチドの進化を試みている。1 残基目のバリンまたはアスパラギン、および 4 残基目のロイシンを保存し、それ以外の 5 つの位置に 8 種類の親水性アミノ酸が選ばれるよう設計している。改良されたアルゴリズムでは、ペプチド集団は一世代あたり 16 と設定し、交叉確率を 0.9、変異確率を 0.05 に設定している。これらのペプチドの α -ヘリックス含量を CD スペクトルにより評価し、さらに 222 nm における分子楕円率を測定している。この結果、得られたペプチドは従来知られているペプチドよりもはるかに高い α -ヘリックス含量を有していることを明らかにしている。また各世代の分子楕円率の最大値と平均値の解析から、本改良型遺伝的アルゴリズムは一量体 α -ヘリックスペプチドの設計で使われた遺伝的アルゴリズムより速くペプチドを進化させることができると述べている。さらに、これにより得られた、高い α -ヘリックス含量を示すペプチドはすべて二量体であることをサイズ排除クロマトグラフィーにより確認している。

第 5 章は結論であり、本研究を要約して得られた研究成果をまとめている。

以上のように、本論文は、遺伝的アルゴリズムをペプチドの進化に応用するため、目的の配列が存在する可能性の高い空間を選択的に探索することによって、効率よくペプチド構造を進化させることに成功している。また、より効率を向上させるために、コンピュータ上での進化をシミュレーションし、より普遍性の高い進化のためのパラメータを決定している。さらにこのパラメータを実際のペプチドの進化に応用することによって、従来知られているペプチドよりもさらに目的の構造を有するペプチドを多く獲得することに成功している。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。