

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

森田 瑞樹

申請者氏名

あらゆる生物の生体内においてタンパク質は他の何らかの生体分子と相互作用をしていると考えられ、それによってタンパク質は機能を発現している。本論文は、とくにタンパク質とリガンドの相互作用に着目し、リガンドがタンパク質のどこに結合するかをタンパク質の立体構造を利用して予測するタンパク質-リガンド結合部位予測手法の開発を目的とするもので、4章よりなる。

第1章では、タンパク質-リガンド結合部位予測の現状と応用、本論文の概要について述べている。

第2章では、タンパク質-リガンド結合部位予測手法の開発と、その予測性能について述べている。開発した手法は、以下の通りである。タンパク質の表面近くにメタン分子のプローブを置き、タンパク質とプローブとの間に働く van der Waals 相互作用の強さを計算しながらプローブを挿引していく。このようにして強く相互作用をするようなまとまったプローブ点の集合をクラスタリングにより探索し、そのようなプローブ点の集合の中で全体として最も強く相互作用する場所をリガンド結合部位の予測部位の第一候補とする。

プローブの生成は double cubic lattice method (DCLM) を階層的に適用し、タンパク質表面より放射状にプローブ点が配置されるようにしている。クラスタリングは2段階で行い、van der Waals 相互作用エネルギー値が小さいプローブ点をクラスタリングし、さらにそれを seed として、より緩いエネルギー値の条件でクラスタを広げるという手法を開発している。相互作用エネルギーを計算するための力場パラメータとしては、Amber parm94 を使用している。

本章では、従来の手法として、本手法と同様にエネルギー計算に基づいた手法である Q-SiteFinder、および本手法とは異なり形状に基づいた手法である Pocket-Finder を選び、予測精度の比較を行っている。これらの手法は、タンパク質-リガンド結合部位予測手法として現在広く利用されているものである。厳密な比較を行うため、これらの手法と同じ、134個のタンパク質-リガンド複合体（結合状態）構造と、134個の単体のタンパク質（非結合

状態) 構造からなる Laurie and Jackson のデータセットを使用して本手法のパラメータのチューニングを行い、また、これらの手法と同じ 35 個の結合状態・非結合状態構造からなるテストデータセットに対して予測を行っている。その結果、これらの従来手法よりも高い予測精度が得られ、とくに非結合状態のタンパク質に対する予測では、25%以上、予測部位と実際のリガンドの存在部位が重なっているものを正解としたみなしたときの割合が、Q-SiteFinder、Pocket-Finder とともに 0.514 であったのが、本手法では、0.771 であったことを報告している。現実のタンパク質-リガンド結合部位予測では、非結合状態の構造を用いて結合部位を予測することが要求されるため、本手法の有用性が示されたことになる。さらに、本手法はリガンドの結合部位をどれくらい厳密に予測できたかを表す指標である Precision の平均値が従来手法と比べて高く、これは従来手法よりも狭い範囲でリガンドの結合部位を予測できていることを示している。本手法と同じエネルギー計算に基づく Q-SiteFinder に対する精度の向上の要因は、本手法の特徴である、プローブの配置方法、エネルギー計算に用いた力場パラメータ、およびエネルギーの低いプローブ点を選別するためのクラスタリング手法の各要素に起因するものであることも示している。

第 3 章では、リガンド結合状態・非結合状態のタンパク質ペア・データセットを作成するための Web サーバの開発について述べている。リガンド結合状態のタンパク質のデータベースは公開されているものが数多く存在するが、リガンド結合状態・非結合状態のタンパク質ペア・データベースとして公開されているものはこれまで Najmanovich らによるものと Dessailly らによるものの 2 つしかなく、前者は公開以来更新がなされていない、後者は固定した内容を公開しているのみで柔軟性がないという制約がある。本研究で開発した Web サーバは、利用者がリガンド結合タンパク質を入力するとそれと対をなすリガンド非結合状態のタンパク質を探索する機能を持ち、しかもリガンドに対する条件を細かく設定することが可能である。これは、本研究のようなタンパク質-リガンド結合部位予測手法の開発に役立つだけでなく、タンパク質-リガンド・ドッキング手法の開発や、リガンド結合に伴うタンパク質の立体構造変化の研究などにも必要となる。

第 4 章では、本研究全般に対する考察と今後の計画について述べられている。

以上、本研究は、タンパク質-リガンド結合部位予測の新規手法を提案し、その有用性を示したもので、タンパク質の機能予測のほか、医薬品の設計や有用酵素の設計にも役立つものと考えられ、学術的にも応用的にも寄与するところが多い。よって審査委員一同は、本研究が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。