

論文審査の結果の要旨

氏名 佐藤 朋広

本論文は4章からなる。第1章では、序論として生物化学における低分子阻害剤を用いた研究、および、計算機を用いた低分子阻害剤探索（インシリコスクリーニング）の一般的手法である分子ドッキングと近年研究が進んでいる手法である相互作用フィンガープリントに関して、既存の研究とその課題が網羅的に説明されている。

第2章では、論文提出者が独自に開発したインシリコスクリーニング手法について述べられている。第2章前半部では、新規相互作用フィンガープリント (Pharm-IF) と機械学習を組み合わせたインシリコスクリーニング手法について述べられている。本手法の独自性は、タンパク質-低分子間相互作用を行列形式で記述する際に立体配置に基づく新規手法を用いている点と、予測モデルの構築に機械学習を用いている点にある。本手法の既存の手法に対する優位性は、PKA、SRC、炭酸脱水酵素 II、カテプシン K、HIV-1 プロテアーゼを標的とした性能評価試験において明瞭に示されている。また、各機械学習手法について、様々な条件下でのスクリーニング性能を評価し、手法の数理統計学的な特徴との関連性を検証している。これにより、今後、複合体構造情報の解析において機械学習を用いる際の手法選択の指針を示す研究となっている。

第2章後半部では、論文提出者が理化学研究所制御分子設計研究チームにおいて開発に参加した分子ドッキングの条件最適化システムについて述べられている。分子ドッキングの予測精度は使用する標的タンパク質の立体構造や計算条件によって大きく左右される。本システムは、標的タンパク質の立体構造と計算に用いるパラメータについて、テストドッキングの結果に基づいてインシリコスクリーニングに最適な条件を探索する。本節では、第3章で述べられている薬剤低感受性型 EGFR のような立体構造情報の乏しい標的タンパク質に対して本システムを適用することを想定して、ドッキング条件の検討に類縁タンパク質の立体構造を含めることで情報不足を補完するアプローチについて説明している。

第3章では、細胞増殖などのシグナル伝達に関わる重要な標的タンパク質である EGFR に関して、イレッサなど既存の分子標的薬に対する低感受性を獲得した G719S/T790M 変異体を標的として行われた新規阻害剤探索研究について述べられている。第2章後半部に述べられた手法によって類縁タンパク質の立体構造を考慮に入れてドッキング条件を最適化してインシリコスクリーニングを実行することで、3種の新規骨格をもつ G719S/T790M EGFR 阻害剤の発見に成功している。これら新規骨格阻害剤の G719S/T790M EGFR に対する IC₅₀ は 2.3~12 μ M であり、既知 EGFR 阻害剤のいずれに対しても構造類似性を持たず、薬剤低感受性の原因となるメチオニン 790 番近傍の領域を回避した新たな結合様式が予測されて

いる。第 4 章では総合討論がされている。

論文全体を通して、第 2 章においては、構造生物学の知識および数理統計理論に基づきインシリコスクリーニングの新規手法を考案、コンピュータープログラムとして実装し検証を行っている。第 3 章では、実際の阻害剤探索研究において開発した手法を適切に運用することで、新規骨格を持つ G719S/T790M EGFR 阻害剤の発見に成功している。第 1 章及び第 4 章の内容から、当該分野における全般的知識を十分に有していると判断できる。全章にわたり明瞭に記述されている。

本論文第 2 章は本間光貴、横山茂之との、第 3 章は本間光貴、田仲昭子、横山茂之との共同研究であるが、各章の内容に関しては論文提出者が主体となって実験計画の策定、遂行、分析、検証及び論文執筆を行っていることから論文提出者の寄与が十分であり、論文提出者は独自に研究を遂行できる能力を有していると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。