

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	化合物群の部分構造の共通性に着目した高速バーチャルスクリーニング手法の開発
Title(English)	Fast structure-based virtual screening with commonality of compound substructure
著者(和文)	柳澤 溪甫
Author(English)	Keisuke Yanagisawa
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11198号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:秋山 泰,篠田 浩一,村田 剛志,関嶋 政和,石田 貴士
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11198号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	柳澤 溪甫
論文審査 審査員		氏 名	職 名	
	主査	秋山 泰	教授	村田 剛志
	審査員	篠田 浩一	教授	
		石田 貴士	准教授	
		関嶋 政和	准教授	

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Fast structure-based virtual screening with commonality of compound substructure」（化合物の部分構造の共通性を利用した高速な構造ベースパーチャルスクリーニング）と題し、化合物の部分構造共通性に着目した高速な化合物選別手法、およびその性能を論じるもので、英文全 6 章からなる。

第 1 章「General Introduction」では、本研究の背景および目的を述べている。近年の創薬では計算機上で薬剤候補化合物を選別するパーチャルスクリーニングが広く利用されている。そのうち、標的タンパク質の立体構造情報を活用する構造ベース法は利点が多い反面、ドッキングの計算時間が膨大になることが課題だとしている。本研究では、化合物の部分構造の共通性に着目することにより、プレスクリーニングおよびドッキング計算の高速化が図れるとして、そのアプローチを概説している。

第 2 章「Compound Decomposition」では、本研究の基盤となる化合物の部分構造への分割に関して、各化合物を内部自由度をほとんど持たない部分構造（フラグメント）に分割する具体的手法を提案している。同分割手法を 3 種類の化合物データベースに適用すると、化合物数の 12 分の 1 から 110 分の 1 程度の種類のフラグメントで全化合物が表現できること、化合物データベースが大きくなるほどフラグメントの共通性が高まることなどを示している。

第 3 章「Spresso: Development of an Ultrafast Compound Pre-Screening Method」では、第 2 章で提案した化合物分割手法を用いて、ドッキングの前処理として候補化合物の絞り込みを行うプレスクリーニングのための手法 Spresso を提案している。Spresso の処理は (1) 化合物のフラグメント分割、(2) フラグメントのドッキング計算、(3) フラグメントスコアを用いた化合物評価、の 3 段階に分けることができ、分割されたフラグメントの評価を独立に行い、その評価スコアの最大値や非線形形などを取ることで、近似的ではあるが高速な化合物の適合性評価を可能にしている。フラグメントの評価に Glide を利用した例では、既存のプレスクリーニング手法である Glide HTVS モードと比して約 300 倍高速化できることを示している。さらに、高速なプレスクリーニング手法がどのように創薬プロジェクトに貢献できるのかを 3 種類のシナリオを通じて示している。

第 4 章「Toward Development of Protein-Ligand Docking Tool with Reuse of Fragment」では、第 3 章までと同様の化合物分割手法を、ドッキング計算に適用する方法を述べている。フラグメント伸長に基づくドッキング手法を採用することで、「フラグメント計算結果の再利用」に加えて、「フラグメント伸長の途中結果の再利用」も可能であるとし、さらにフラグメント伸長の途中結果の再利用効率を高める方策として、化合物評価順序の並び替えを提案している。また、フラグメントグリッドの再利用においてはメモリ消費量が大きくなる点を課題として掲げ、その課題がキャッシュ問題として考えられることを述べている。

第 5 章「Optimization of Memory Use of Fragment Extension-Based Protein-Ligand Docking with an Original Fast Minimum Cost Flow Algorithm」では、第 4 章で述べたキャッシュ問題について、化合物評価順序があらかじめ決定できるというオフライン性の仮定の下で最小費用流問題に帰着でき、多項式時間で最適解が導出可能であることを示すとともに、帰着された最小費用流問題のグラフがトポロジカルソートが可能、かつ疎グラフである性質に着目し、動的計画法による効率的なキャッシュアルゴリズムを提案している。実際の化合物から作られた例題と、ランダムアクセスを仮定した例題の各々について従来手法との比較を実施し、最大約 9 倍の高速化が得られることを示している。また、提案手法が必要とする計算量と、第 4 章で試算された高速化の程度との比較から、化合物分割に基づく手法がドッキング計算の高速化として有望であることを述べている。

第 6 章「Conclusion」では、本論文の提案のまとめと、残された課題や改善の方向性について述べている。

以上を要するに、本論文は、創薬の初期段階で求められる計算機によるバーチャルスクリーニングに関して、化合物の部分構造の共通性に着目した手法を提案し、プレスクリーニングおよびドッキング計算の双方において大幅な高速化を達成できる可能性を示している。その有用性、発展性は高く、その成果は工学上貢献するところが大きい。よって我々は本論文を博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。