

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Computational Peptide Design Methods for Drug Discovery Targeting Protein-Protein Interactions
著者(和文)	小杉孝嗣
Author(English)	Takatsugu Kosugi
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12913号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:大上 雅史,秋山 泰,瀧ノ上 正浩,石田 貴士,関嶋 政和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12913号, Conferred date:2024/9/20, 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	小杉 孝嗣		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	大上 雅史	准教授	審査員	関嶋 政和	准教授
	審査員	秋山 泰	教授			
		石田 貴士	教授			
瀧ノ上 正浩		教授				

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は“Computational Peptide Design Methods for Drug Discovery Targeting Protein-Protein Interactions” (邦題「タンパク質間相互作用を標的とする創薬のためのペプチド設計に関する研究」と題し、英文6章より構成されている。

第1章「General Introduction」では、本研究の背景と目的について述べている。本論文が対象とする、タンパク質間相互作用標的に結合し阻害作用を発揮するペプチド分子の計算機による設計が、創薬における生化学実験や計測のコストを削減し、開発期間を短縮できる可能性があることを述べている。特に、教師あり機械学習に基づく手法の予測精度の問題や、分子シミュレーションに基づく予測手法の計算時間の問題など、当該分野における現状の課題を整理し、ペプチド配列の選抜ではなく意図したペプチド配列を設計するアプローチが優れており、近年のタンパク質立体構造予測手法の活用が有用であることを説明している。また、本論文で扱う直鎖ペプチドと環状ペプチドの2種類のペプチドについて創薬研究分野での動向を述べた上で、研究の目的や本論文の全体構成について説明している。

第2章「Protein-Protein and Protein-Peptide Complex Structure Predictions for Peptide Binder Design」では、ペプチド設計で利用するタンパク質の立体構造予測技術について説明している。現状最も予測性能の高い手法である AlphaFold を取り上げ、モデルのアーキテクチャや信頼性スコア指標について詳述している。また、ペプチド設計においてはタンパク質複合体構造予測が特に重要であり、AlphaFold の複合体構造予測で用いられる chain break 法に注目し、タンパク質鎖間における gap パラメータの重要性について理論と実装の両面から分析を加えている。

第3章「Development of a Solubility-Aware Peptide Binder Design Method」では、AlphaFold を基にしたペプチド設計手法である AfDesign を用いて、溶解度を考慮する新たなペプチド設計手法を提案している。従来手法においては、ペプチドの標的への結合能と物性を同時に最適化する手法は限られていたことが挙げられており、AfDesign に対して新たにアミノ酸の水溶性に関する指標を導入することで、溶解度の向上と標的への結合能を両立するペプチド設計の可能性を示している。提案手法によって設計されたペプチドについて、結合親和性推定値と溶解度の評価結果を示し、従来手法では困難だった結合親和性推定値と溶解度の両方の向上を同時に達成したことを示している。また、設計されたペプチド配列の特徴を分析し、標的タンパク質の立体構造からペプチドの溶解度の向上が実現可能となった理由について考察している。

第4章「Development of a Cyclic Peptide Binder Design Method」では、標的タンパク質への結合が期待される環状型ペプチドの設計手法を提案している。環状ペプチドと標的タンパク質の複合体構造を予測するために、Rettig らが考案したアミノ酸鎖の N 末端と C 末端を結合させた状態にする AlphaFold 改変技術を、タンパク質-ペプチド複合体構造予測に新規に導入したことを説明している。この改変が施されたタンパク質-環状ペプチド複合体構造予測の精度が、AutoDock CrankPep 等の従来の予測技術よりも高精度であることをベンチマークデータセットを用いて示し、その上で AfDesign に導入することで環状ペプチドの設計が可能となったことを説明している。複数のタンパク質間相互作用標的に対する環状ペプチド設計例を示し、本手法の有効性と応用可能性を論じている。

第5章「Extended Discussion and Further Insights」では、第3章および第4章で示した結果を踏まえて、本論文のペプチド設計手法に関する考察や残された課題、今後の展望について述べている。MM/GBSA 計算との比較による結合親和性推定値の妥当性、標的特異性についての課題、既存のペプチド医薬品との物性の比較検討などが論じられている。さらに、本研究の適用範囲の限界や、残された課題について言及している。

第6章「Conclusion」では本論文の主要な貢献についてまとめた上で、今後の研究の方向性について述べている。

以上、本論文は創薬研究分野において重要となるタンパク質間相互作用標的に対するペプチド分子設計について、タンパク質構造予測手法 AlphaFold を利用した新たな手法を提案し、直鎖ペプチドおよび環状ペプチドの設計という重要な実問題について、従来可能であった設計技術から大きく発展させたことを示しており、その成果は工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって我々は、本論文が博士(工学)の学位論文として十分価値があるものと認める。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(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。