

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Development of Prediction Models for Membrane Permeability and Plasma Protein Binding of Cyclic Peptides with Multi-Level Molecular Features by Deep Learning
著者(和文)	李佳男
Author(English)	Jianan Li
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第20号, 授与年月日:2024年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:秋山 泰,石田 貴土,岡崎 直観,村田 剛志,関嶋 政和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第20号, Conferred date:2024/12/31, 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		李 佳男	
		氏名	職名		氏名	職名	
論文審査 審査員	主査	秋山 泰	教授	審査員	関嶋 政和	准教授	
	審査員	石田 貴士	教授				
		岡崎 直観	教授				
		村田 剛志	教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、“Development of Prediction Models for Membrane Permeability and Plasma Protein Binding of Cyclic Peptides with Multi-Level Molecular Features by Deep Learning” (邦題「深層学習によるマルチレベルの分子特徴を用いた環状ペプチドの細胞膜透過性および血漿タンパク質結合率の予測手法の開発」と題し、英文 7 章より構成されている。

第 1 章「General Introduction of Cyclic Peptide Drug Discovery」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環状ペプチドは、従来の低分子薬や抗体薬では困難だった細胞内タンパク質相互作用(PPI)の阻害なども可能であり、創薬分野において新たなモダリティとして注目されている。しかし、細胞膜透過性および血漿タンパク質結合 (PPB) 率が低い場合が多く、これら 2 点が環状ペプチド薬開発における課題であることを述べている。環状ペプチドを合成した後に実験でこれらの性質を確認するのでは時間とコストがかかるため、計算的手法を用いた事前予測が望まれるが、データの不足や計算コストの問題が課題であることが示されている。本論文の目的は、環状ペプチドの性質をよく考慮したマルチレベルの分子特徴設計およびデータ拡張手法を提案し、環状ペプチドの膜透過性および PPB 率の高精度な予測モデルを開発することであると述べられている。また、本論文の全体構成について説明している。

第 2 章「Overview of Cyclic Peptide Membrane Permeability and PPB Rate Prediction Methods」では、環状ペプチドの膜透過性および PPB 率予測に関する既存の計算手法を、分子シミュレーションベースと機械学習ベースの 2 種類に分類して概説している。分子シミュレーションベースの手法は、膜透過過程における分子のふるまいの洞察等を提供できるものの、計算コストが非常に高い点が課題である。一方、機械学習ベースの手法では、比較的高速な予測が可能である反面、実験データの不足により汎化性能に課題があると説明している。

第 3 章「Multi-Level Molecular Features Design and Data Augmentation for Cyclic Peptides」では、環状ペプチドの膜透過性および PPB 率を予測するために、マルチレベルの分子特徴設計とデータ拡張手法を提案している。従来の機械学習手法は分子全体の特徴に注目していたが、環状ペプチドの膜透過性や PPB 率が分子の全体構造だけでなく、局所的な構造にも大きく影響を受けることに着目し、ペプチドレベル、モノマーレベル、原子レベルの 3 階層の特徴を設計している。さらに、データ不足に対処するため環状ペプチドの性質を考慮した 3 種類のデータ拡張手法を提案している。環状ペプチドの多様な 3 次元構造、環状配列の並べ替え、SMILES 表記における原子順序の入れ替えを併用したデータ拡張によって、モデルの訓練効率を向上させるとともに、環状ペプチドの予測性能の安定性を高めることが期待できると述べている。

第 4 章「Development of a Membrane Permeability Prediction Model of Cyclic Peptides (CycPeptMP)」では、環状ペプチド膜透過性予測手法 CycPeptMP の開発について述べている。はじめに膜透過率のデータベース(CycPeptMPDB)の構築を説明している。CycPeptMPDB は、47 報の学術論文や特許から構造的に多様な 7,334 件の環状ペプチドデータを独自に収集し、HELM 記法に基づく配列表現や 3 次元立体配座等の有用な情報も収納されている。次に、第 3 章で提案したマルチレベルの分子特徴設計やデータ拡張手法を適用することにより、提案モデル CycPeptMP が従来の機械学習ベースの手法よりも優れた予測精度を示すことを述べている。また、CycPeptMP は分子動力学シミュレーションベースの手法では予測が困難だったペプチドの予測も可能であることを示し、提案手法の有効性および今後の応用を論じている。

第 5 章「Development of a PPB Rate Prediction Model of Cyclic Peptides (CycPeptPPB)」では、環状ペプチドの PPB 率予測手法 CycPeptPPB の開発について述べている。CycPeptPPB は、ペプチド創薬プラットフォームを提供しているペプチドリーム社との共同研究および学術論文から収集した実験データに基づいて開発された。PPB 率予測では、マルチレベルの分子特徴のうちモノマーレベルの特徴が最も有効であり、分子全体の特徴を扱っていた従来の機械学習ベースの手法よりも大幅な予測精度の向上を達成した。さらに、サリエンススコアの導入により、PPB 率に影響を与える重要なモノマーを特定する手法を提案し、PPB 率を改善するためのペプチド配列修正に関して具体的な提起ができることを示している。

第 6 章「Overall Discussion」では、第 4 章および第 5 章で示した結果を踏まえて、本論文が提案したマルチレベルの分子特徴設計およびデータ拡張手法に関する技術的な考察について述べている。

第 7 章「Conclusion」では、本論文の主要な貢献についてまとめた上で、提案手法の創薬現場における実用性を計算コストおよび予測性能の面から議論している。さらに、環状ペプチド創薬分野に残された課題および今後の研究の方向性について言及している。

以上、本論文は新しい創薬モダリティとして注目をされる環状ペプチド創薬の分野において、環状ペプチドの性質を十分に考慮しながら、深層学習に適したマルチレベルの特徴設計およびデータ拡張手法を提案し、世界に先駆けた優れた予測性能を示し、今後の応用展開についても論じている。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。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分価値があるものであると認める。

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。