

# 論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	小川 隆
論文審査担当者	主 査	政策・メディア研究科委員	兼環境情報学部教授	富田 勝
	副 査	政策・メディア研究科委員	兼環境情報学部教授	板谷 光泰
		政策・メディア研究科委員	兼環境情報学部准教授	黒田 裕樹
		環境情報学部専任講師(有期)	佐野 ひとみ	
学力確認担当者：				
(論文審査の要旨)				
<p>小川隆君の学位請求論文は“The bio molecule interaction prediction and design method only with primary structure”と題され、邦題は「一次構造情報のみを用いた、生体分子間相互作用の高精度予測及び分子デザイン手法」である。本研究の主たる貢献は、タンパク質工学及び生命情報科学的手法によって生体分子の一次構造情報を大規模に獲得し、それを用いて目的の性能を持つ生体分子を設計する手法を提案し、既存手法によるものより高い結合力を持つ抗体タンパク質を構築することによって実証した点にある。</p> <p>第1章では、当該研究において注目した生体分子の既存設計手法の長所と短所を整理し、長さ <math>n</math> のタンパク質デザインを <math>20^n</math> の空間探索問題と定義することで計算可能な問題へ落とし込み、提案手法のコンセプトを概説し、本研究の二段階構成、すなわち、コンセプト検証としての探索空間の狭い DNA-ヒストン相互作用予測と技術実証としての実用的な抗体タンパク質の設計について論述している。</p> <p>第2章では、コンセプト検証として、探索空間がタンパク質間相互作用と比較して狭い DNA-ヒストン相互作用予測を行い、その結果、既存手法より高い精度で予測可能なアルゴリズムを示した。請求者は、ヒストンタンパク質と結合する DNA を一次構造から予測可能であるという仮説を立て、ChIP-chip 法によって得られた既知のヒストン結合 DNA 配列と、非結合 DNA 配列を教師データセットとして機械学習手法のひとつである support vector machine を用いて配列特徴抽出を行うことにより、DNA-ヒストン結合予測アルゴリズムを構築した。その結果、学習データセットを用いたクロスバリデーションにおいて、本手法の AUC(area under the receiver operator curve)の値は0.96 であり、既存手法である Peckham アルゴリズムの0.94 と比べて高い精度であることが示された。また、検証用のデータセットを ChIP-seq 法で得られたものに変更した場合、提案手法の AUC は0.81、Peckham アルゴリズムは0.75 となり、本手法はデータセットの実験手法によらず高い予測精度を維持できることを支持する結果が得られた。以上より、一次構造には DNA-ヒストン相互作用を予測するに十分な情報が含まれていることが示唆された。</p>				

第3章では、技術実証として、医薬品としても利用されている最も実用的なタンパク質のひとつである抗体タンパク質の構築について論じている。請求者は、抗体構築手法のファージディスプレイスクリーニング法の過程において、含有率が増加していく抗体は結合力の高い抗体であるという仮説を立てた。受精に必須と考えられているIZUMO1タンパクをモデル抗原とし、ファージディスプレイスクリーニング法と次世代シーケンス解析を組み合わせることにより、抗体の一次配列を大規模に取得し、その情報をもとに抗体の設計を行った。次世代シーケンサによって検出した一次配列群を解析することによって、14種類の候補抗体配列クラスターを獲得し、実際に2つの抗体タンパク質を合成、結合力を測定した。結果、既存手法では1つの抗体候補しか発見できず、その結合力は $K_D$ 値8.5nMであったが、提案手法によって構築された抗体の結合力は $K_D$ 値6.8nMと13.6nMであり、既存手法によって構築されたのものより強い結合力を持つ抗体が含まれていた。以上より、提案手法は既存手法と比べ、多数の候補抗体を得ることができると同時に、その候補抗体群にはより強い結合力のもが含まれていることが示された。本提案手法は、一次構造情報のみから、既存手法より優れた抗体を構築できることが示された。

第2章及び第3章で論じられた本研究の成果によって、一次構造情報を大規模に取得し、適切な計算を行うことによって、生命分子をデザインできることが可能性を示した。これは、これまでの手法が膨大な前提知識や、3次元シミュレーションのための莫大な計算リソースを必要とするために、達成困難であった生命分子のデザインを、小規模な実験と少ない計算リソースによって高精度に実現するものであり、タンパク質工学や創薬分野の発展に大きく寄与する。DNA-ヒストン間相互作用の高精度予測アルゴリズムを開発、タンパク質デザイン手法を確立し、実際に抗体タンパク質を構築して実証したこと、またタンパク質工学と生命情報科学の分野横断的な研究を一人の研究者が成し遂げたことは高く評価できる。

以上により、請求者は今後独立した研究者として新規研究を立案・遂行する能力があると言える。よって本学位請求論文は博士（学術）の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。

# 論文審査の要旨

No.