

平成 15 年 2 月 27 日

豊橋技術科学大学長 殿

審査委員長 神野 清勝



論文審査及び最終試験の結果報告書

このことについて、下記の結果を得ましたので報告いたします。

記

学位申請者	荒川 正幹	学籍番号	第 963701 号
申請学位	博士(工学)	専攻名	機能材料工学専攻
論文題目	Hopfield Neural Networkを用いた新しい分子構造重ね合わせ手法の3D-QSARへの応用		
公開審査会の日	平成 15 年 2 月 4 日		
論文審査の期間	平成 15 年 1 月 23 日～平成 15 年 2 月 27 日	論文審査の結果	合格
最終試験の日	平成 15 年 2 月 4 日	最終試験の結果	合格

論文内容の要旨

本論文は4つの章で構成されており、第1章では分子設計研究における本研究の背景と概要が述べられている。第2章では、本研究の中で分子構造重ね合わせ手法として用いているHopfield Neural Network(HNN)のアルゴリズムと、それを分子構造重ね合わせに応用する際の着眼点、および分子構造表現のためのプロパティ定義(疎水性、水素供与性、水素受容性など)が提案されている。また、HNNを用いて分子構造を重ね合わせる際の重ね合わせの妥当性を評価するための目的関数の定義について詳細が述べられている。第3章ではこの手法の有用性を実証するために、はじめにPDB(Protein Data Bank)より引用した12組の酵素阻害剤を対象にHNNを用いた重ね合わせを行い良好な結果が得られたことが示されている。さらに、Human epidermal growth factor receptor-2(HER2)阻害剤、Cyclooxygenase-2(COX-2)阻害剤を解析対象として選び、骨格の異なる薬物分子構造の最適配座の選択まで含めた分子構造重ね合わせを行うことで、予測性の良い構造活性相関モデルが得られたことが示されている。これらの結果はX線結晶構造解析の結果とも比較され、妥当なモデルが作成されていることが確認されている。以上の結果をもとに第4章では、本論文において提案したHNNによる分子構造重ね合わせ手法が、3次元構造活性相関研究において有力な手法となることを結論づけている。

審査結果の要旨

3次元構造活性相関研究において、その対象となる分子構造を適切に重ね合わせることは、分子設計の指針を得るための構造活性相関モデルの作成やその解析の成否を左右する重要な要因である。これまでいろいろな重ね合わせ手法が提案されてきたが、演算時間や重ね合わせの結果などの点で満足行くものではなかった。本研究ではこの問題を解決するために、最適化問題に用いられるHopfield Neural Network(HNN)を分子構造重ね合わせ問題に適用することで、演算時間の短縮のみならず極めて良好な分子構造の重ね合わせ結果が得られることを示している。薬物開発の現場では活性発現に関わるレセプターやレセプタートリガンドとの作用機構が不明な場合が多いが、本手法の利用により従来は取り扱いが困難であった骨格の異なる分子構造を含むデータセットに対しても良好な構造活性相関モデルの導出が可能となったことで、作用機構研究はもとよりPharmacophore推定やLead化合物の創出に対しても極めて有効な手法となることが期待される。このように、本論文で提案されている分子構造重ね合わせ手法は、新規性、学術的意義、そして実用性の面で優れていると評価される。

以上のことにより、本論文は博士(工学)の学位論文に相当するものと判定した。

審査委員

神野 清勝



青木 克之



船津 公人



伊津野 真一



印

印

(注) 論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。