

## 論文審査の結果の要旨

氏名 鷹羽健一郎

本論文は5章からなる。第一章は序論であり、研究の背景と本論文の構成が述べられている。第二章では関係する計算手法、並びに解析方法が説明されている。第三章と第四章でオリジナルな成果が述べられている。第三章では、新規の計算手法である edge expansion parallel cascade selection molecular dynamics (eePaCS-MD)の説明とその適用例として3つのタンパク質の構造変化の計算が述べられている。第四章では eePaCS-MD において、主成分解析に原子間距離を用いた場合の結果について述べられている。第五章では、本研究の結論が述べられている。

タンパク質は生体内の重要な構成要素であり、種々の機能を担っている。タンパク質の構造変化は、機能発現において重要な役割を果たすため、構造変化を理解することは非常に重要である。計算機的发展により、シミュレーションにより、タンパク質の構造を計算できるようになったが、計算時間の制約から、計算可能な構造変化は限られている。そのため、計算のサンプリング効率を上げるため、多くの計算手法が開発されてきたが、改良の余地は多く残されている。本論文で鷹羽氏は主成分解析とエッジ検出法を応用した新規なサンプリング手法を提案している。

第二章では、分子動力学計算 (MD) の基礎とレプリカ交換法、accelerated MD など既存のサンプリング手法について解説している。

第三章では、まず、eePaCS-MD の詳細について述べられており、その後、タンパク質の構造変化への適用例が示されている。複数の短時間 MD で得られたタンパク質の構造から、主成分解析を行い、代表的な数個の主成分空間において、外周にある構造を検出し、それらから次の計算の初期構造を選ぶ。そのように計算を繰り返すことで、効率よく構造空間をサンプリングすることを考えている。これまでの手法では反応座標として固定した座標を用いられてきたが、本手法では主成分解析を毎回行うために、反応座標は可変となっている。適用例でも始めの数回のサイクルで主成分の方向は変わっており、大きな特徴となっている。また、エッジ検出を用いることで、効率よい構造空間のサンプリングが可能になっている。他の反応座標でも使用可能な汎用的な方法であり、高

く評価できる。3つのタンパク質の構造変化に適用されているが、タンパク質は2つもしくは3つのドメインから成り、ドメイン間の配置の変化が主な構造変化となっている。主成分解析の第1第2成分が、ドメイン間の配置変化を表すのに適していると思われるので、本手法はこのような構造変化を計算するのに効率的な手法だと評価できる。この章では、用いる主成分の数、サイクル数、1サイクルでのサンプル数など計算パラメータの依存性を調べており、より効率の良い条件を調べている。また、accelerated MD とのハイブリッド手法も提案している。

第四章では、主成分解析において、各原子の座標でなく、原子間距離を用いた eePaCS-MD について述べている。原子座標を用いた時とそれほど変わらない効率が得られることを明らかにしている。

第五章では、結論として開発した計算手法の概要がまとめられている。

以上のように本論文では、タンパク質の構造をより効率よくサンプルするための新規な計算手法 eePaCS-MD を提案し、その効率を明らかにしている。この手法は複数のタンパク質ドメインが結合解離する構造変化を計算するのに向いた手法であると考えられ、タンパク質の準安定構造の探索に向いている。特に、薬物への結合構造の探索などで応用を期待したい。生物物理における計算手法の発展を寄与する研究であり、また、今後の応用によってタンパク質の機能解明に繋がることが期待できる。なお、本論文の第三章の研究は北尾彰朗氏と Duy Phuoc Tran 氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、審査員全員の一致により、博士（理学）の学位を授与できると認める。