

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目 Statistical mechanics of protein design based on Bayesian learning
(ベイズ学習を用いたタンパク質デザインの統計力学)

氏名 高橋 智栄

論文内容の要旨

本学位論文はタンパク質デザインと呼ばれるタンパク質立体構造予測の逆問題をテーマとしたもので、全7章からなる。

1章では導入として、本研究を含む多くのタンパク質研究が依拠する、アンフィンセンのドグマ、タンパク質デザインの持つ意義及びその原理的困難を論じる。特に、本研究は通常の文脈におけるタンパク質デザイン研究が持つ医薬品開発への応用という工学的意義に加えて、タンパク質はどのような「設計原理」に基づいて進化してきたかという基礎科学的な問いを主眼としていることを強調する。さらに本研究が依拠する方法である、情報学と統計力学の融合分野である情報統計力学の、タンパク質の設計原理を研究する上での有効性を指摘する。

2章では、タンパク質デザインの先行研究を一般的なものと統計力学的なものに分けてレビューする。前者は実験的なものから最近の深層学習を用いた研究まで、後者については1990年代に盛んに研究された、格子タンパク質モデルのデザインの研究を紹介している。

3章以降が本学位論文の本論である。3章では、ベイズ学習を用いてタンパク質デザインを定式化する。ここで、本研究の要となる、タンパク質の進化に関する統計力学的な仮説になっているベイズ学習の事前分布を提案する。これにより、従来研究において計算の最大のボトルネックとなっていたタンパク質天然構造の網羅的探索を計算する必要のないデザイン手法を導出する。

4章では、3章で導いたベイズ学習の事後分布をマルコフ連鎖モンテカルロ法によって評価した結果を示す。主要な結果は、2次元の比較的小さな格子タンパク質に対しては高い精度でデザインが成功したが、3次元ではデザインが失敗する場合が少なくないことである。さらに2章で紹介した先行研究との精度比較も行う。

5章では、3章で導いた事後分布の評価を、情報統計力学における主要な解析的手法であるキャビティ法を用いて行った結果を報告する。タンパク質デザインに対するキャビティ法の適用は本研究が世界初であり、これにより、シミュレーションな

しのタンパク質デザインの可能性が拓かれた。この新しい手法が、マルコフ連鎖モンテカルロ法とほぼ同等のデザイン成功率を与えることや、現実のタンパク質であるリゾチームのデザイン結果も示す。

6章は上記結果に対する議論をまとめたものである。本研究が提案するデザイン手法の課題や先行研究との関係、また上述の事前分布の、格子タンパク質モデルを使った簡単な検証のための解析などを示す。

7章は本学位論文のまとめと今後の研究の展望である。まとめでは本学位論文における主要な問いであるタンパク質デザイン原理とは何かという問題への簡潔な答えを述べる。今後の展望では、多くの情報統計力学研究と同様に、タンパク質デザイン問題についても統計力学的理論の構築とデザイン手法の提案という二つの研究の方向性があることなどを議論する。