

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 高橋 智栄

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)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 時田 恵一郎

委 員 名古屋大学教授 太田 元規

委 員 大阪大学教授 菊池 誠

本博士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ている。さらに、医薬品開発への応用という工学的意義、タンパク質はどのように進化してきたかという基礎科学的な問い、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デザイン研究における有効性について述べている。

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している。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章では、ベイズ学習を用いてタンパク質デザインを定式化し（世界初）、タンパク質の進化に関する統計力学的な仮説にもなっているベイズ学習の事前分布を初めて提案している。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が新たに導かれた。

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している。特に、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 경우가少なくないことを報告している。また2章で紹介された先行研究との精度比較も行っている。

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している（世界初）。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している。

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している。

7章は本論文のまとめと今後の研究の展望である。まとめでは本博士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解答のひとつを与えている。今後の展望では、タンパク質デザイン問題にお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している。

上記の通り申請者高橋智栄氏は、ベイズ学習と新たに発見した生物学的にも妥当なアミノ酸配列の事前分布を用いた情報学的なアプローチにより、従来研究に比べて圧倒的に高速なデザイン手法を新規に開発することに成功した。これらの業績は、1990年代から続いてきた統計力学的なタンパク質デザイン研究の最終形態といえるものであり、現実のタンパク質進化のメカニズムや、必要な機能をもつ現実のタンパク質の設計などの薬学・製薬にも重要な知見をもたらすものである。よって、本学位論文の成果は、学術的にも応用的にも意義は大きく、本審査委員会は、本学位論文の提出者である高橋智栄氏は博士（学術）の学位を受けるに十分な資質があるものと判定した。