

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 正昭

実験による構造解析と並行して、近年、計算機シミュレーションによるタンパク質構造予測が盛んに試みられている。過去数十年にわたる指数関数的な計算能力の改善をうけて、X線、NMRに続く第三のタンパク質構造決定の方法論としてのコンピュータシミュレーションが期待されている。

本論文は、アミノ酸配列情報のみを用いた大規模タンパク質の立体構造予測に成功するために、レプリカ交換法に基づく構造予測計算の高速化・効率化に関して検討および実証したものである。具体的にはレプリカ交換分子動力学法によるタンパク質立体構造予測コードを開発、SMP クラスタ型ベクトル超並列計算機である地球シミュレータ向け最適化を施し、高い演算性能を実現している。また、大規模系における従来のレプリカ交換法の問題点を克服する改良レプリカ交換法の提案がなされている。

本論文は五つの章から構成され、第一章では研究の背景、従来研究としてタンパク質立体構造解析および計算機実験によるタンパク質立体構造予測について述べられている。

第二章では、まず古典分子動力学法で使用されるポテンシャルと力の計算方法を説明している。古典MDでは原子間に共有結合力と非共有結合力を仮定して計算する。原子数を N とすれば前者の計算量は $O(N)$ だが、後者は $O(N^2)$ となりMD計算の律速段階である。そこで、非共有結合力、特にCoulomb力の高速計算アルゴリズムについて述べられている。また、境界条件と溶媒、水分子を陽に扱う際に必要な剛体の分子動力学、系の全体運動の凍結および結果の解析法として主成分分析について概説している。さらに、拡張アンサンブル法の一つであるレプリカ交換法を用いて、いくつかの小さな分子に対する最安定構造計算例が示されている。

第三章では、地球シミュレータ上で高いパフォーマンスを発揮するための最適化について検討している。立方体領域に一様分布した荷電粒子系による性能評価の結果、レプリカ数が512、レプリカあたりの粒子数が約11万のレプリカ交換分子動力学計算において、2,048プロセッサ使用時に約92%の並列化効率を達成している。その際、3.9 TFLOPSの実行性能（理論ピーク性能の約24%）が得られている。4,098プロセッサ使用時の並列化効率は約85%と見積もられ、高い並列性能を持つことを確認している。また、レプリカ数が256、レプリカあたりの原子数が52,143である水中のタンパク質の折り畳みシミュレーションにおいて、2,048プロセッサ使用時に約88%の並列化効率を達成している。4,096プロセッサ使用時の並列化効率は約79%と見積もられ、実問題においても良好な並列性能を持つことが示された。

第四章では、大規模系においても効率的なレプリカ交換計算を実現させるための、タ

タンパク質のフラグメント分割に基づく改良レプリカ交換法の提案がなされた。レプリカ交換法の問題点の一つに、系が大規模化（系の自由度が増加）するにつれてシミュレーションに必要なレプリカ数も増加する点がある。提案した改良レプリカ交換法は、タンパク質のアミノ酸配列における局所的な配列 - 構造相関の存在を仮定し、利用するものである。従来のレプリカ交換法に対して、提案手法では部分構造毎のリファインメントを順次繰り返していき全体構造の最適化を図っている。シミュレーションに必要なレプリカ数はフラグメントに含まれる自由度数にのみ依存することになり、必要レプリカ数を減らせることが示されている。提案手法の有効性検討のためのいくつかの数値実験の結果について述べている。ポリアラニン(ALA)₁₆を用いて提案した改良レプリカ交換法と従来のレプリカ交換法の比較が行われた。従来法、提案手法および温度一定MDによる計算が実施され、そこから得られた 200Kにおける平衡分布を比較している。ここでは、提案手法を用いた場合に従来のレプリカ交換法と比較して 1/8 のレプリカ数で正しい平衡分布を得ることに成功している。また、これにより非知識的なタンパク質立体構造予測においてもアミノ酸配列上の局所配列 - 構造相関の利用が有効であることが示された。

第五章では、各章の結論がまとめられ総括されている。タンパク質の二次構造の中で、ヘリックス構造とターン構造の形成は配列上で近接したアミノ酸間の相互作用が支配的であり、本論文で提案された改良レプリカ交換法は特に α タンパク質に極めて有効な非経験的構造予測の手段を与えるものであると結論付けている。

以上のように、本論文は創薬支援や人工タンパク質などの工学的応用分野を通じてシステム量子工学の発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。