

# 論文審査の結果の要旨

氏名 近藤 寛子

本論文は 5 章からなり、第 1 章はイントロダクション、第 2 章はリガンド結合に伴うタンパク質ドメイン運動に関する自由エネルギー地形について、第 3 章は詳細釣り合いなしでレプリカ交換法の交換効率を増加させるアルゴリズムとこの利用によるシミュレーション効率の改善、第 4 章は露わに溶媒を含むモデルと含まないモデルの間でレプリカ交換を行うことでサンプリング効率を改善するシミュレーション法について述べられている。第 5 章は、全体としての結論や今後の見通しなどが論じられている。

第 1 章はイントロダクションであり、タンパク質研究における分子動力学シミュレーションの重要性や後の章の構成などについて述べられている。

第 2 章は、リガンド結合に伴うタンパク質ドメイン運動に関する自由エネルギー地形を、アンブレラサンプリングを用いて主成分空間上で決定し、リガンド結合に伴う構造変化のメカニズムについて議論している。具体的には、リガンド結合状態と非結合（アポ）状態のタンパク質に関して、ドメイン運動を表す少数の主成分空間で、局所的に多数のバイアス付の分子動力学シミュレーション（アンブレラサンプリング）を行い、WHAM (weighted histogram analysis method) 法を用いてバイアスの影響を取り除くと共に全体のエネルギー地形を計算している。この計算法を用いて、lysine/arginine/orinithine 結合タンパク質および maltose/maltodextrin 結合タンパク質の構造変化メカニズムを調べている。この結果、タンパク質の構造転移には、アポ状態でのタンパク質ゆらぎとタンパク質ーリガンド相互作用が重要であることが明らかにされた。この章の研究で得られた結果は、従来の induced-fit モデルや preexisting equilibrium モデルはあまりに単純化されており、タンパク質の構造転移を理解するには十分でないことも示唆している。

第 3 章は、近年並列コンピュータを用いた効率的なシミュレーション法として広く用いられているレプリカ交換法を更に改善する試みについて述べられている。レプリカ交換法は、温度・圧力・アンブレラポテンシャルが異なるシミュレーション（分子動力学法やモンテカルロ法）を複数同時に実行しながら行うもので、通常は詳細釣り合いなどを満たすようにレプリカ間で定期的に温度等を交換することでシミュレーションを進行させることで効率的なサンプリングを実現する。通常これらの交換は 2 つのレプリカの間で行われるがその場合、交換の確率は必ずしも高くない。本章で提案されている新しい交換法は、同時に他のレプリカとの交換の可能性を考慮することで、交換が受理される確率を向上させることを目指したものである。この方法では、従来のレプリカ交換法より交換効率が向上するほか、既に提案されている類似法である Calvo 法と比較しても

改善が見られた。手法自体の検証は、ジペプチドやミニタンパク質の一種であるシニョリンなど比較的小さな分子で行われている。今後さらに大きな分子への応用が望まれる。

第 4 章では、露わに溶媒を含むモデルと含まないモデルでそれぞれ同時に分子動力学シミュレーションを行い、これに更にターゲットド MD を組み合わせてレプリカ交換を行うことでサンプリング効率を改善する方法を提案している。この手法では、高速で短時間のうちにより広い構造空間をサンプリングできると期待される溶媒を含まないモデルと、精度が高いが計算時間がかかりサンプリング効率が悪いと考えられる全原子モデルの間にカップリングポテンシャルを設定する。このカップリングポテンシャルは2つのモデル間の構造の違いが目標値になった時にゼロになるような関数になっており、この目標値とカップリングポテンシャルの強さをパラメータとしてレプリカ交換を行うことで、広い構造空間をより効率的にサンプリングしようとするものである。研究としてはまだ発展段階にあると考えられるが、ミニタンパク質シニョリンに適用した計算では、他の先行研究と一致する妥当な結果が得られるなどの成果は既に得られている。

最後に第 5 章では、前章までに研究を踏まえての結論や今後の見通しなどが論じられている。

本論文に述べられている研究は、現在重要性を増している大規模シミュレーション法の発展と応用に寄与するものであると評価できる。また、研究の立案から実装までの研究遂行能力があり、研究としても学位の水準に達していると認められる。なお、本論文第 2 章は、沖本憲明、森本元太郎、泰地真弘人との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上 1 8 6 9 字

## 「論文審査の結果の要旨」の概要

- |                |  |            |            |
|----------------|--|------------|------------|
| 1. 課程・論文博士の別   | 課程博士   |            |            |
| 2. 申請者氏名（ふりがな） | 近藤 寛子（こんどう ひろこ）  |            |            |
| 3. 学位の種類       | 博士（科学）   |            |            |
| 4. 学位記番号       | 博創域 第  | 〇〇〇〇       | 号          |
| ↑新領域教務係で記入     |  |            |            |
| 5. 学位授与年月日     | 平成   | 〇〇         | 年 〇 月 〇〇 日 |
| ↑新領域教務係で記入     |  |            |            |
| 6. 論文題目        | Exploration of free energy profiles of proteins with enhanced sampling methods<br>(エンハンスドサンプリング手法を用いたタンパク質の自由エネルギー地形の探索) |            |            |
| 7. 審査委員会委員     | (主査) 東京大学 准 教授   | 北尾 彰朗      |            |
|                | 教 授  | 森下 真一      |            |
|                | 講 師  | 笠原 雅弘      |            |
|                | 客員准教授  | 富井 健太郎     |            |
|                | 客員准教授  | 広川 貴次      |            |
|                | 理化学研究所 主任研究員   | 杉田 有治      |            |
| 8. 提出ファイルの仕様等  | 提出ファイル名  | 使用アプリケーション | OS         |
| (1) 使用文書ファイル   | 近藤寛子.doc   | word2010   | windows7   |
| (2) テキストファイル   | 近藤寛子.txt   |            |            |
| (3) PDFファイル    | 近藤寛子.pdf   | AcrobatX   | windows7   |