



Title	線形展開を利用した確率モデルに基づくタンパク質立体構造予測法に関する研究
Author(s)	鬼塚, 健太郎
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44368
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	鬼塚 健太郎
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 17940 号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科情報数理系専攻
学位論文名	線形展開を利用した確率モデルに基づくタンパク質立体構造予測法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 秀雄 (副査) 教授 柏原 敏伸 教授 藤原 融

論文内容の要旨

分子生物学における最大の問題の一つであるタンパク質立体構造予測問題の解決のため、タンパク質のアミノ酸残基配列と立体構造との関係を確率モデルとして評価し、その確率モデルの妥当性を評価した。更に、この確率モデルに基づいて確率的エネルギー計算を行い、立体構造のエネルギー最適化を行うシステムを構築し、この確率モデルに基づくエネルギー最適化によって、正しい立体構造予測ができるかを検証した。

確率モデルとして、従来法である Sippl による平均力場ポテンシャルを用い、これを、アミノ酸残基間距離に基づく一次元のものから、方位、姿勢をも考慮した多次元のポテンシャルに拡張を行った。

この拡張に際し、多次元分布の統計をとるために、多次元分布を線形展開によって圧縮する方法を開発し、距離、方位、姿勢の六自由度すべてについての多次元平均力場ポテンシャルを初めて実現した。

多次元平均力場ポテンシャルについて、自己構造認識率に基づく検証の結果、従来法（距離のみに基づく一次元ポテンシャルを用いたもの）に比べて、著しい性能向上が見られた。

一方で、このポテンシャルをエネルギー最適化に利用した時に、正しい立体構造が予測できないということがわかり、平均力場ポテンシャルに大きな問題があることが判明した。

この問題の原因究明を行ったところ、確率モデルとしては、全体構造の確率的エネルギーを計算するにあたって、確率の重複が存在することが判明した。

本論文においては、平均力場ポテンシャルにおけるかかる問題の解決を試み、解決策を提案する。

論文審査の結果の要旨

本論文は、タンパク質の立体構造を、そのアミノ酸残基配列から予測するための確率モデル構築において多次元統計ポテンシャルを提案し、その性能検証を行っている。タンパク質は、生命活動においてもっとも重要な生体分子であり、生体中で様々な機能を担っている。タンパク質の立体構造は、生体中でのタンパク質の機能を解明する上で重要である。しかし、X線結晶解析や核磁気共鳴法といった実験的手法によりその立体構造を決定することが困難であ

るため、ゲノム解析などで比較的容易に決定できるアミノ酸残基配列から立体構造を実験手法を用いて予測する方法が要請されている。

本論文で提案されている方法では、アミノ酸残基配列とその配列をもつタンパク質の取り得る立体構造の間の確率モデルとして、従来法である平均力場ポテンシャルによる配列-立体構造間の適合性評価法を基礎とし、従来法における平均力場ポテンシャルはアミノ酸残基間の距離に関する一次元ポテンシャルであったものを、距離・方位・姿勢の六次元ポテンシャルに拡張することによって高精度化を実現している。

平均力場ポテンシャルを多次元化する試みは従来においてもなされたことはあるが、多次元化においては、統計処理上決定すべきパラメータが、次元数に対して爆発的に増大することにより、厳密な多次元ポテンシャル、特に六次元のものは実現されたことがなかった。これに対して、本手法では、多次元統計を、画像圧縮技術に類似の線形展開を用いた方法で圧縮表現することにより、六次元の多次元ポテンシャルを初めて実現している。さらに、本論文においては、この多次元平均力場ポテンシャルを立体構造最適化にも利用し、配列から立体構造を予測するまでの全てを実現している。

本論文で提案されている手法の妥当性と有効性は、厳選されたオトリセットを用いる自己構造認識テストにおいて、世界トップクラスの自己認識率を実現したことによって示されている。しかしながら、立体構造最適化において多次元化された平均力場ポテンシャルを用いた場合に、最適化がうまくいかないことも確認し、その上で、この問題点を解決する方法について、新規方法を提案している。これらの提案についてはまだ有効性の検証が十分ではないが、多次元平均力場ポテンシャルを高精度で実現し、その高性能性を検証した点において、計算機を用いたタンパク質立体構造予測法の研究の発展に大きく貢献している。

よって博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。