

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	佐藤 航地
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	理学博士 中迫 雅由
	副査	慶應義塾大学准教授	博士(理学) 山内 淳
		慶應義塾大学准教授	博士(理学) 西村 康宏
		慶應義塾大学准教授	博士(理学) 畑中 美穂
(論文審査の要旨) 学士(理学)、修士(理学) 佐藤航地君提出の学位請求論文は、「深層学習を用いた蛋白質の水和構造予測」と題し、本論十章より構成されている。 蛋白質分子は、水環境中において特定の立体構造に折りたたまれ、生理学的機能を発現している。そのため、水と蛋白質分子の境界面での相互作用形態を可視化することは、蛋白質の立体構造構築や動作の原理、蛋白質-分子相互作用、さらには、生命に何故水が必要であるのかなどを物理化学の視点から解明するために不可欠である。蛋白質の水和構造は、主として低温 X 線結晶構造解析によって得られ、膨大な構造情報が Protein Data Bank に蓄積されている。しかしながら、それらは十分に活用されてきたとは言い難い状況である。また、近年、蛋白質の立体構造解析に用いられるクライオ電子顕微鏡では、電子に対する酸素原子の散乱断面積が小さいことに起因して、水分子の同定が困難であり、水和構造予測法の開発が必要となってきた。このような背景の下、佐藤君は、蛋白質分子の内部や表面全体の水和構造を高い精度で予測するべく、三次元畳み込みニューラルネットワークを用いた人工知能(AI)を構築し、任意の蛋白質分子の内部や表面の水和構造を水和水分子位置精度 0.5 Å 以上で予測することに成功した。 第一章では、これまでの蛋白質水和構造研究に関する学術的背景と、本研究の意義についてまとめている。続く第二章では、X 線結晶構造解析の概要、蛋白質表面で見いだされた水和水分子分布の特徴、学習データ作成時の注意点などについて記述している。 第三章では、AI 構築に必要なアルゴリズム要素の概要と適用方法、学習結果の評価方法について記述し、水和構造予測で用いる AI のアーキテクチャを提案している。第四章では、水和水分子が相互作用している蛋白質の四原子種に着目した学習データ作成方法についてまとめ、アルゴリズム要素の組み合わせを変えながら構築した六種類の AI について、それらの予測性能を情報科学理論に基づいて評価している。第五章では、最良の性能を示した AI による水和構造予測結果について、学習に未使用の立体構造モデルと照合しながら、水和水分子分布確率と水和構造予測位置を評価し、構築した AI が、親水性表面のみならず、これまで困難であった疎水性表面の水和構造予測が可能であることを示している。 第六章では、AI 水和予測での位置精度のさらなる向上のために、蛋白質表面原子の化学的特性に着目した十八種類の学習データ作成を提案し、それに対応した AI を構築している。アルゴリズム要素の組み合わせを変化させて構築した 47 種類の AI について、情報科学的にその基本性能を評価し、最良の AI を採用している。第七章では、AI が与える水和水分子分布確率から最も確からしい水分子位置を高い精度で予測するアルゴリズムなどを新たに提案・実用化している。第八章では、再構築した AI を蛋白質の水和構造予測に適用して予測精度を評価し、現在、水和構造予測 AI の中で世界最高性を誇ることを明らかにしている。 第九章では、再構築した AI を膜貫通型蛋白質の水和構造や、蛋白質-薬剤分子相互作用評価に適用することを検討して、AI による蛋白質水和構造研究の将来を展望している。最後に、第十章において、本研究の成果を総括している。 以上、著者は、蛋白質科学において、重要である蛋白質の水和構造予測について、深層学習を軸とした方法を提案して実用化するとともに、その有効性を示した。その成果は、今後の蛋白質水和構造研究とそれに基づく創薬分野発展などに貢献しうるものと評価できる。 本論文の骨子である第三～五章、および、第六～八章の内容については、それぞれ一報の学術論文として国際的学術雑誌に公刊されており、それらの内容は、広く理学上寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について、上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学(英語)についても、論文および国際会議発表の実績から、十分な学力を有することを確認した。		