



Title	Development on Methods to Decipher Timescale Hierarchy in Reaction Networks [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	永幡, 裕
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12267号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61723
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yutaka_Nagahata_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 永幡 裕

審査担当者	主 査	教 授	小松崎 民樹
	副 査	教 授	出村 誠
	副 査	教 授	芳賀 永
	副 査	特任教授	佐々木 直樹
	副 査	助 教	寺本 央
	副 査	教 授	湊 真一（情報科学研究科）
	副 査	准教授	李 振風（理学院）

学 位 論 文 題 名

Development on Methods to Decipher Timescale Hierarchy in Reaction Networks
(化学反応ネットワークに埋め込まれた時間階層構造の解読方法の開発)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、一分子計測技術の進展、計算機性能の向上、および効率的なアルゴリズム技術の進展により、分子構造変化のネットワークが抽出できるようになってきた。例えば、たんぱく質のようにフェムト秒からミリ秒まで階層的な時間スケールをもつ分子の反応ネットワークは、莫大な数のノード（＝構造）とそれらを繋ぐ多様な時間スケールの反応から構成される。このような複雑なネットワークを解読するためには、様々なダイナミクスの階層を抽出する方法を開発する必要がある。ネットワークデータから複雑なキネティック情報を如何に抽出しえるかに関しては、未だ解決されていない最重要課題であり、今後の発展が待たれている状況にある。

本論文は、反応ネットワーク上で反応の前後を分ける大域的な遷移状態を新規に定義し、反応時間スケールの階層的な関係を可視化する汎用な解析方法を開発し、電子状態計算で得られたクライゼン転位反応の反応ネットワークに適用しその有用性を実証したものである。特筆すべき点は生物学、化学、および情報科学に跨る異分野融合型の研究であり、1930年代EyringやWignerらによって導入された遷移状態概念をネットワーク理論に基づいてネットワークへ拡張・一般化するとともに、ネットワークのエントロピー効果を取り入れた活性化自由エネルギー地形を可視化する方法論を開発することに成功した点である。

本論文では、ネットワークの遷移状態を、与えられた（部分）ネットワークを二分する任意の分断面のなかから、順・逆反応のうち大きいほうの速度定数（または遷移確率）がもっとも小さくなる分割、つまり最も行き来がしにくい分断面として定義している。このような分割基準は、従来の方法論(Krivov, Karplus Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004)の問題点を克服する画期的なもので、情報科学においては最小コンダクタンスカット(Minimum Conductance Cut, MCC)として既に知られていた。しかしながら、MCCを求めるアルゴリズムは、ネットワークのノード数が増えるに従って計算時間が指数関数的に

増えることが知られていた。本論文では、分枝限定法と呼ばれる組み合わせ最適化問題の最適解探索などに使われる方法を用いて、指数関数の底を多くの問題で実効的に下げることができるアルゴリズムを開発し、情報科学における MCC の概念を複雑ネットワーク上の化学反応に世界で初めて応用した。このアルゴリズムを用いることで、ある程度の大きさまでのネットワーク構造に対して、ネットワークを分割し、分割で得られた部分ネットワークを更に分割する操作を繰り返すことで、複数のベイスン間をまたぐゆっくりした反応から早い素反応まで階層的に効率的に抽出することができる。また、本論文では、速度定数の逆数がベイスン（ノードの集合）から脱出する時間スケールの期待値であることに着目し、反応時間スケールの階層関係を可視化する方法を開発した。

本論文では、開発した方法を電子状態計算で取り出したアリルビニルエーテルのクライゼン転位反応の反応ネットワーク（23 のノード（＝構造）とそれらを繋ぐ 66 の素反応）に適用した。その結果、（10 のノードと 13 のノードからなる部分ネットワーク間の反応である）転位反応に対応する速度定数を高精度で見積ることができる。従来用いられていた律速段階や、迅速平衡近似を用いて見積もった速度定数ではできなかったエントロピー効果の取り込みに成功した。加えて、時間スケールを変えることで粗視化されたネットワークと開発した方法が与える階層構造が関係していること、キネティックスだけでなく、時間スケールを変えることで得られるネットワークの階層構造から分子内の硬い立体構造の推移も抽出できることを示すことに成功した。

これを要するに、本論文は、一分子観察や計算機実験などで得られる複雑なネットワーク構造から、キネティックスを支配する遷移状態概念を一般化するとともに、時間階層の可視化について新たな方法論を開発し、その有用性を示したものであり、階層的な時間スケールを有する一分子生物学に貢献するところ大なるものがある。

本論文の研究は、例えば、平成 26 年 3 月 11 日「生物物理学会北海道支部例会」「北海道支部例会発表賞」、平成 27 年 6 月 4 日「第 31 回化学反応討論会」「ベストポスター賞」、平成 27 年 10 月 26 日「第 9 回分子科学討論会」「分子科学会優秀ポスター賞」などを受賞し、複数の学会からも高い評価を得ていることを付記する。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。