

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	村田 隆
論文題目	細胞内高次構造体の動態解析のためのマルチスケール分子シミュレーション法の研究		
(論文内容の要旨) 近年、生体分子凝縮体などの細胞内高次構造体の形成が重要な役割を担っていることが大きな注目を浴びている。このようなサブ細胞スケールの動的現象の理解には、分子シミュレーションによる研究が不可欠である。しかし、サブ細胞スケールに対しては、通常の全原子分子動力学(MD)シミュレーションは非常に大きな計算コストを要する。本論文は、これを克服するために、1章でメソスケールモデルによる新規シミュレーション法の研究、2章で残基分解能粗視化分子モデルによるGPU加速型MDシミュレーションソフトウェアの開発について報告している。 第1章は、液液相分離のメソスケール MD シミュレーションのための Stoichiometric interaction 法を新規提案している。細胞内の巨大な生体分子凝縮体に対してシミュレーションを行う際に、タンパク質の1ドメインを1つの球として扱うようなメソスケールのモデルが非常に有効と考えられる。しかし、特異的なタンパク質ドメイン間の相互作用は通常、1対1に結合する。このような結合価数を保証する相互作用をメソスケールモデルにおいて扱うことは容易ではない。簡便さの観点から一般的に採用される二粒子間の距離のみに依存する二体間相互作用は、凝縮体形成に際してタンパク質ドメイン間の近接状態を過剰に安定化してしまう。本論文は、これを避けるために対象粒子の周囲の環境に応じて近接状態の安定化を緩和するような新たな stoichiometric interaction ポテンシャルを提案した。この新規ポテンシャルを用いて、高密度相の過剰な安定化が回避できることを実証した。また、実験的によく性質の知られている SH3-PRM 系を対象とした計算により、ドメイン間の相互作用が顕著に見られるような液液相分離の系においても、結合価数を保証する特異的な相互作用に加えて、結合価数に対する制約の緩やかな非特異的な相互作用も重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、凝縮相の流動性が新規ポテンシャルによって新たに再現可能になっていることの確認をした。 第2章は、GPU 加速型残基分解能生体分子動力学シミュレータ OpenCafeMol の開発について報告している。巨大な生体分子系を対象とした長時間にわたる MD シミュレーションを実現するため、全原子 MD 計算における GPU による高速化や、多数の粗視化分子モデルとその異なる解像度を橋渡しする手法の開発などが行われてきた。それぞれのアプローチは一定の成果を上げている一方、この二つを組み合わせた手法については十分に研究されていない。そこで本研究において、GPU によって高速な計算を可能にした残基分解能粗視化生体分子動力学の新しいシミュレータ OpenCafeMol を開発した。このシミュレータに、タンパク質、リン脂質、またそれらの組み合わせについてのモデルを実装した。実装した各モデルに対し、CPU を用いて計算する既存のシミュレータ CafeMol 等による同一モデルの計算結果との比較によって結果の検証をおこなった。また、OpenCafeMol での計算時間を一般的な研究室所有のコンピュータを用いた CPU ベースの CafeMol 等と比較し、タンパク質系と脂質膜系でそれぞれ約 100 倍と 240 倍までの計算の高速化を達成した。最後に、このシミュレータの適用例として、二つの小胞膜の融合に関して、完全に分離した状態からの膜融合、およびその後の膜分子の均一化の過程が十分に計算可能であることを示した。 これらの手法を組み合わせたマルチスケール分子シミュレーションによって、クライオ電子線トモグラフィー法のような非常に大きな構造体の情報から、残基分解能での比較的详细な挙動に至るまでをつなぐマルチスケールの段階的な計算が可能になった。			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

村田隆氏の博士論文は、生体分子凝縮体などの巨大な細胞内高次構造体の分子動力学シミュレーションを行うために、新規のメソスケールモデルを提案しその有効性を検証した研究と、GPUによる残基分解能粗視化分子シミュレーションのソフトウェアOpenCafeMolの開発について報告している。

最近、液液相分離による生体分子凝縮体などの細胞内高次構造体の分子シミュレーションを高速に行うために、タンパク質のドメインを1つの球として近似するようなメソスケールモデルの可能性が盛んに検討されている。しかし、2粒子間の距離に依存する2体間力だけを用いると、凝縮体中で過剰な数のドメインが接近し、本来あるべきドメイン同士の1対1の結合を正しく表現できないという弊害が生じる。この問題を解決するために、村田氏は博士論文の第1章で、結合の価数を適切に制御できる結合価数相互作用ポテンシャルを提案し、簡単なモデルケースを用いて、結合の価数を精度よく再現できることを示した。さらに再構成実験で液液相分離の様子が詳しく調べられているSH3-PRM系を用いた検証において、液液相分離の臨界濃度を再現するには、特異的相互作用を表す結合価数相互作用ポテンシャルに加えて、弱い非特異的作用を表す2体間力を一定割合で加える必要があることを見出した。

近年、分子動力学シミュレーションを高速化するために、通常CPUを用いた計算ではなく、GPUを用いる新規ソフトウェアの開発が進められている。しかしGPU加速型のソフトウェアは、標準的な全原子分解能モデルについて整備されている一方、残基分解能の粗視化分子モデルではその開発が遅れている。博士論文第2章は、よく利用されているタンパク質とリン脂質の残基分解能粗視化分子モデルでシミュレーションを行うための、GPU加速型分子動力学シミュレータOpenCafeMolの開発を報告している。OpenCafeMolは、マルチプラットフォームの分子動力学環境であるOpenMMライブラリを用いて、本研究開発により新規に開発されたソフトウェアである。GPUを用いたOpenCafeMolでの計算時間を、一般的なCPUベースのCafeMolによる計算時間と比較したところ、タンパク質系と脂質膜系でそれぞれ約100倍と240倍までの計算の高速化を達成した。

以上のように本論文は、巨大な細胞内高次構造体の高効率な分子シミュレーションを実現するための新規方法の研究と新規ソフトウェアの開発を実現したものであり、当該分野に大きな影響を与える成果である。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和7年1月24日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降