

平成 30年 2 月 28日

豊橋技術科学大学長 殿

情報・知能工学 専攻

学位審査委員会

委員長

増山 繁



## 論文審査及び最終試験の結果報告

このことについて、学位審査会を実施し、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	納本 淳		学籍番号	第 129301 号
申請学位	博士（工学）	専攻名	大学院工学研究科博士後期課程 情報・知能工学 専攻	
博士学位 論文名	生体分子拡散モデルにおけるトレンド除去解析に関する研究 (Study on Detrended fluctuation analysis in biomolecular diffusion models)			
論文審査の 期間	平成30年 1月18日 ～ 平成30年 2月28日			
公開審査会 の日	平成30年 2月 9日	最終試験の 実施日	平成30年 2月 9日	
論文審査の 結果※	合格		最終試験の 結果※	合格
審査委員会(学位規程第6条)				
学位申請者にかかる博士学位論文について、論文審査、公開審査会及び最終試験を行い、別紙論文内容の要旨及び審査結果の要旨のとおり確認したので、学位審査委員会に報告します。				
委員長	石田 好輝			
委員	関野 秀男		栗田 典之	
	後藤 仁志			印
		印		印

※論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

## 論文内容の要旨

DFA (Detrended Fluctuation Analysis) は時系列データのトレンドを除去し、そのデータ変動に内在するフラクタル性、自己相関性、 $1/f$ 揺らぎ等の確率過程で起こる特徴を定量的に評価する手法である。これまで、生体现象、自然現象、社会現象等の様々な現象の解析に応用されてきたが、分子レベルの現象の揺らぎ解析に DFA が適用された研究事例はほとんど無い。

本研究では、実験で観測されているが、精密な (全原子) 分子シミュレーションでは扱うことができないような 2 種類の生体高分子の拡散運動に着目し、それらの拡散モデルを構築し、それに基づく粗視化シミュレーションを実現した。得られた生体分子モデルの運動軌跡から DFA による揺らぎ解析を行った。第 1 章では本研究の目的と背景を概説し、第 2 章では、DFA の歴史、計算方法、および適用事例、特に、民間企業において申請者が関わった事例を含めた総説がまとめられている。第 3 章では、マイクロチップ電気泳動法の生体ポリマー分離プロセスに関して、マイクロチップと生体ポリマーのシミュレーションモデルを構築し、動力学シミュレーションを行い、DFA によって生体ポリマーの動的揺らぎを物理現象として解析した。第 4 章では、1 分子追跡計測法によって実験的に観測された不均一生体膜上の膜貫通タンパク質の二段階拡散過程に対して、独自の 2 次元格子細胞膜モデルを構築し、離散時間マスター方程式に基づく確率分布数値シミュレーションにより、独自の細胞膜モデルの有効性を検証した。さらに、同じ細胞膜モデルにおいて一粒子ランダムウォークシミュレーションを行い、その運動軌跡の DFA から、膜貫通タンパク質を模した 1 粒子が、特定の時間枠内で  $1/f$  揺らぎを示すことを明らかにした。そして、第 5 章では本論文の総括を行なっている。

## 審査結果の要旨

DFA は  $1/f$  揺らぎを含む揺らぎ解析のための手法として、様々な研究分野で応用されており、例えば、 $1/f$  揺らぎを示すか示さないかで、自然と不自然、正常と異常、生物と非生物などを区別できる技術として広く利活用されている。その適用には専門的な知識と経験が要求されるが、申請者は、民間企業における研究開発の経験として様々な分野で DFA の応用実績があり、多数の特許も取得している。本研究においても、技術的な知識と能力は非常に高く評価できる。また、生体现象に対する DFA の適用に関する数多くの研究が知られているが、生体高分子の拡散運動に DFA を適用した研究は、本研究が初めてである。

本研究の二つの応用の一つ、マイクロチップ電気泳動法の生体ポリマー分離プロセスに関する研究では、3 つの分離メカニズムと粗視化した生体ポリマーの動的な揺らぎとの関係を明らかにしている。高分解能マイクロチップの設計に資する新たな解析法として期待される。

不均一生体膜上の膜貫通タンパク質の二段階拡散過程に関する研究では、生体膜モデルとして有名な流動モザイクモデルに対して、実験から導かれている二つのモデル、(1) 膜貫通タンパク質が細胞膜区画を超えて拡散する際の障害となる膜骨格フェンスと、(2) 膜貫通タンパク質を一定時間その場所に係留できるアンカー膜タンパク質ピケットの両方を考慮した拡張モデルとして、独自の 2 次元格子細胞膜モデルを提案している。これを用いた数値シミュレーションは、最新の 1 分子追跡計測実験による膜貫通タンパク質の二段階拡散を再現していることから、このモデルの正当性が証明された。

さらに、同じ細胞膜モデルを用いた大規模 1 粒子ランダムウォークシミュレーションでは、膜貫通タンパク質を模した粒子が特定の時間枠でのみ  $1/f$  揺らぎを示すことを明らかにした。標的となる膜貫通タンパク質が神経伝達に関わる受容体タンパク質であること、および、神経伝達システムに関わる生体现象から特定の時間枠内で  $1/f$  揺らぎが観測されていることから、生体膜上における膜貫通タンパク質の  $1/f$  揺らぎが、そうした神経伝達システムに現れる  $1/f$  揺らぎの根源的要素である可能性が示唆された。この仮説は直ぐに証明できることではないが、このような生体膜上の生体分子の運動揺らぎに現れる時間的特長の変化は、神経伝達に関わる様々な疾病に関わることから注目されており、本研究で開発した手法は、こうした生命現象の未解明問題の解明や、医学や治療法の発展に大いに貢献することが十分に期待される。

以上より、本論文は博士 (工学) の学位論文に相当するものと判断した。

(各要旨は 1 ページ以上可)