

Title	Bayesian estimation on a Langevin system: Coarse-grained modeling of protein dynamics from single-molecule time series(Abstract_要旨)
Author(s)	Miyazaki, Makito
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2011-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/142361
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

学位審査報告書

(ふりがな) 氏名	みやざき まきと 宮崎 牧人
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第 号
学位授与の日付	平成 年 月 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科 物理学・宇宙物理学専攻
(学位論文題目)	<p>Bayesian estimation on a Langevin system: Coarse-grained modeling of protein dynamics from single-molecule time series (ランジュバン系に対するベイズ推定: タンパク質の粗視化モデルを一分子時系列から構築する)</p>
論文調査委員	(主査) 吉川研一 教授 太田隆夫 教授 小貫明 教授

京都大学	博士 (理学)	氏名	宮崎 牧人
論文題目	Bayesian estimation on a Langevin system: Coarse-grained modeling of protein dynamics from single-molecule time series (ランジュバン系に対するベイズ推定: タンパク質の粗視化モデルを一分子時系列から構築する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>コロイド粒子をプローブとして用いることによって、タンパク質一分子の構造変化を光学顕微鏡下で観察することが近年可能になった。これまでの一分子実験とタンパク質のダイナミクスのコンピュータ・シミュレーションの研究結果を統合すると、一見複雑に思えるタンパク質のダイナミクスは低次元のランジュバンモデルで粗視化できることが期待されている。しかし、プローブ粒子はリンカーを介してタンパク質に結合されており、プローブ粒子とタンパク質の動きは一致していない。そのため、一分子実験で得られたプローブ粒子の時系列からタンパク質の粗視化モデルを構築するためには、タンパク質自体の動きを推定しつつ、それと同時に全モデルパラメータを決定しなければならない。</p> <p>本論文では一分子時系列からタンパク質の粗視化モデルを構築することを見据えて、隠れた自由度を持つランジュバン系に対して、観測できる自由度の時系列データからモデルパラメータを推定する手法を提案している。ベイズ推定の枠組みの導入から始まり、ベイズ推定をランジュバン系に適応した場合の実用性と普遍的な性質を、線形モデルを用いて明らかにしている。さらにベイズ推定を非線形モデルに適応する場合の効率的な手法を提案している。</p> <p>第1章では本研究の背景と動機、ならびに本論文の概要について述べている。第2章では、隠れた自由度を持つ物理系に対してパラメータ推定を行う手法として、ベイズ推定の枠組みを導入している。さらに、その枠組みを用いると推定誤差が観測時間長に比例して減少し、無限長の時間極限で真値が得られる証明を一般的に導いている。第3章では、第2章で導入した枠組みの適応例が示されている。実在するタンパク質の一分実験系を簡単なランジュバン系で粗視化したモデルを用い、章の前半でパラメータ推定の評価関数の計算手法の詳細を記している。本章の後半では数値実験によってベイズ推定の枠組みが有効であることを示している。具体的には、従来のパワースペクトルを用いたパラメータ推定法と比べて最大で2桁程度推定精度が高いことを明らかにしている。また、第2章で導いた推定誤算の観測時間長さに対する依存性が、数値実験の結果と一致することを確認している。一方で、観測できる自由度と隠れた自由度の結合が弱くなると、ある値を境に急激にパラメータ推定が困難になる一種の転移現象を報告している。そして、このような現象が生じる原因や実際の実験に適応する場合の留意点を最後に議論している。第4章では、非線形モデルの場合に隠れた自由度の最尤軌道を効率的に求める手法を提案している。まずは一分子実験の典型的な状況を述べ、緩和法による最適化手法では非効率であることを一般的に示している。そこで物理的背景に基づく近似と摂動展開によって、最尤軌道の近似解を逐次的に構成する手法を提案している。続いて、往復法と名付けられたこの手法を簡単なランジュバンモデルに適応し、最尤軌道のよい近似解を与えることを例示している。また、緩和法による推定結果が初期条件や境界条件の選択に鋭敏に依存するのに対して、往復法はそれらの条件に対してロバストであることを示している。本章の最後では往復法の利点を議論し、往復法をモデルのパラメータ推定に応用する手法を提案している。第5章では、本論文の総括と今後の展望が述べられている。補遺では、本論の第3章と第4章で行った計算の詳細を記している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文では隠れた自由度を持つランジュバン系に対して、観測できる自由度の時系列データからモデルパラメータを推定する手法の枠組みとその基礎付け、さらに非線形なモデルへ適応する場合の効率的な手法を提案している。これらの研究は一分子計測の実験データをもとにタンパク質のダイナミクスを粗視化し、統計力学によって理解するために重要である。いずれも以下に述べる点で独創性が高く、分子機械の動作原理を解明するために学問的に意義のあるものであると評価する。

まず第2章では、厳密なモデルがすでに与えられているという理想的な条件下では、ベイズ推定による推定誤差が観測時間長に比例して減少し、無限長の極限で真値を得るという一般証明を与えている。ベイズ推定自体は古くからある推定手法で目新しさはないが、さまざまな分野に応用されているにもかかわらず、本章で与えている証明はこれまで得られていなかった。本章の証明は理想的な場合にはベイズ推定が機能することを保証する重要な証明であり、広く一般に学問的価値が高い。

続いて第3章では、ベイズ推定をランジュバン系に適応した場合の有効性を線形モデルで例示している。観測できる自由度と隠れた自由度の結合が弱くなると、ある値を境に推定が急激に困難になる一種の転移現象が発見された。さらに、観測時間が無限の極限でも推定が困難であるパラメータ領域が存在することを示している。これらの発見は、実験系の設計を誤ると、仮に無限長の時系列データを取得できたとしてもパラメータ推定が困難であることを意味している。推定誤差の観測時間長に対する依存性も調べ、第2章で導いた一般的性質を裏付ける結果を得ている。他にも時間分解能に対する推定誤差の依存性や、隠れた自由度の最尤推定値と真の軌道の誤差に関する性質を明らかにした。これらの結果は一分子実験に適応する場合の限界や推定誤差に関する有用な情報を与えている。

ベイズ推定をランジュバン系に適応した研究例は他にもあるが、それらはどれも応用に力点が置かれていたために、ランジュバン系に対するベイズ推定の一般的な性質は不明であった。一方で申請者は線形モデルを用いて評価関数である周辺尤度の厳密解を得ている。このことによってベイズ推定のさまざまな性質の解析的な評価が可能になり、ランジュバン系におけるベイズ推定の普遍的性質を明らかにした。本論文はランジュバン系に対するベイズ推定の基礎付けを与えたという点で学問的価値が非常に高い。

第4章では、準安定状態がいくつもあるポテンシャルを持つランジュバン系に対して、プローブ粒子の軌道から隠れた自由度の最尤軌道を効率的に求める手法を確立している。前半では通常最適化手法が一般的に非効率であることを、最適化の式が時間依存 Ginzburg-Landau 方程式と同じ形をしていることに着目して議論している。このように一般性のある結論を導いたことは最尤推定の問題として意義深い。後半では、この問題を克服するための近似手法を考案している。実際の実験系を考慮した有効な物理的近似を導入し、巧みに摂動展開を用いて、最尤軌道の近似解の精度を繰り返し演算によって上げていく手法を生み出している。往復法と名付けられたこの手法の有効性を、モデルを使った数値実験で実証し、通常緩和法と比べて4桁以上計算コストを削減できることを示している。また、往復法が初期条件や境界条件の選択によらず安定してほぼ同一の解を与えることを、数式の安定性と物理的背景をもとに論じている。往復法は安定して、しかも極めて少ない計算量でもって最尤軌道を求めることができる。従って申請者の論じているように WKB 近似や MCMC などのサンプリング手法を組み合わせ

ること、非線形なランジュバン系でもモデルパラメータを効率的に推定できることが期待される。本章で提案している手法は、一分子実験への応用をめざす上で非常に意義のある成果である。

以上に述べた点から総合的に判断し、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、平成22年12月27日論文内容とそれに関連した口答試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降