

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 6 年 6 月 1 4 日現在

機関番号：3 2 7 1 4

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021 ~ 2023

課題番号：2 1 K 0 3 9 7 1

研究課題名 (和文) 機構拘束言語としてのロボットキネマティクスによる生体機能分子の理解

研究課題名 (英文) Understanding of Biofunctional Molecules by Robot Kinematics as a Mechanism-constraint Language

研究代表者

有川 敬輔 (Arikawa, Keisuke)

神奈川工科大学・工学部・教授

研究者番号：5 0 3 5 0 6 7 4

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 1,600,000 円

研究成果の概要 (和文) : タンパク質をはじめとする生体機能分子をロボット機構としてモデル化する汎用的手法、逆運動学解析を分子に適用する手法、形状変化特性を解析する手法、大規模構造変化を解析する手法を、機構拘束の観点からロボットキネマティクスを一般化する形で定式化した。さらに、これらを計算機プログラムとして実装し、様々なタンパク質の3次元構造データを解析した。解析の結果、逆運動学解の解の個数と構造的特徴の間、および、形状変化特性とタンパク質の機能の間に一定の関係性を見出した。また、いくつかのタンパク質の大規模構造変化を、柔軟性の高い運動モードの組み合わせで表現できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来から、生体機能分子とロボット機構の間には構造的なアナロジーがあることは知られていたが、理論体系に設定された暗黙の強い制約 (2つの参照リンク間の相対運動を対象とする等) のため、標準的なロボットキネマティクスを使って生体機能分子の解析を行うことは容易ではなかった。本研究の成果は、ロボットキネマティクスに設定された暗黙の強い制約を、機構拘束という枠組みを維持しつつ適切に解除したことを意味する同時に、生体機能分子を理解するという生命科学上の重要な問題に対し、ロボットキネマティクスという新たな視点と新たな道具を提供したことを意味する。

研究成果の概要 (英文) : A general method for modeling proteins and other biofunctional molecules as robotic mechanisms, a method for applying inverse kinematics analysis to molecules, a method for analyzing shape change properties, and a method for analyzing large-scale structural changes were formulated in a form that generalizes robot kinematics in terms of mechanism constraints. These methods were implemented as computer programs and the three-dimensional structural data of various proteins was analyzed. These analyses revealed certain relationships between the number of inverse kinematics solutions and structural features, as well as between shape change properties and protein functions. It was also shown that large-scale conformational changes in several proteins can be represented by a combination of flexible mode motions.

研究分野：ロボット機構学

キーワード：ロボットキネマティクス ロボット機構学 機構拘束 生体機能分子 タンパク質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ロボットの骨格構造をなす機構は、複数の物体を、複数の関節によって特有の条件を満たすよう拘束(機構拘束)することによって成り立っている。ロボットキネマティクスは、機構拘束を伴って運動する系の挙動を理解ために組み立てられており、そこには機構拘束系に関する膨大な知見が蓄積されている。この機構拘束は、タンパク質をはじめとする生体機能分子の構造にも見出すことができ、これらが生み出す機能の一部には機構拘束が関与していると考えるのは自然なことである。従来から、生体機能分子とロボット機構の間には構造的なアナロジーがあることは知られおり、ロボットキネマティクスの手法を応用したタンパク質の運動解析も一部で行われてきた。しかし、理論体系に設定された暗黙の制約のため、標準的なロボットキネマティクスを使って生体機能分子の解析を行うことは容易ではなく、強いて解析を行う場合には、理論体系につぎはぎ的な修正を行う、現実的ではない仮定を設ける等の必要があった。このため、生体機能分子の理解のために、ロボットキネマティクスに蓄積された知見を活用することは限定的にしか行うことができなかった。

2. 研究の目的

ロボットキネマティクスによって生体機能分子を無理なく解析するためには、標準的なロボットキネマティクスの理論体系に暗黙裡に設定された前提条件を解除する必要がある。前提条件の解除を突き詰めれば、幾何学とその周辺の抽象概念に行きつくと考えられるが、それではロボットキネマティクスに蓄積された知見を活用することは難しい。本研究では、機構拘束という枠組みを維持しつつ前提条件を適切に解除することにより、ロボットキネマティクスを機構拘束系の挙動を解析するための共通言語(機構拘束言語)と捉え、これにより生体機能分子の機能的振舞を支える構造や現象を理解することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 定式化:

ロボットキネマティクスの理論体系に暗黙裡に設定されている前提条件について検討を行った。特に、「2つの参照リンク間の相対運動を制御する(マニピュレータでは土台と手に相当するリンク間の相対運動を制御する)」という前提条件が、生体機能分子への適用に際して大きな障壁となることが多い。この前提条件の解除については、「複数(3個以上の場合を含む)の参照リンクによって定義される形状を制御する」というより一般的な制御目的を設定し、これを前提とする解析手法を厳密に定式化した。さらに、これをもとに、いくつかの評価指標の定義も行った。また、分子の3次元構造データを使って分子をロボット機構としてモデル化するための汎用的な手法の定式化も行った。

(2) プログラム実装:

定式化した解析手法を、計算機プログラムとして実装した。一般的なロボット機構では、関節軸どうしに直交や平行といった特殊な幾何学的な関係が存在する場合がほとんどであるが、分子の場合には、このような特殊な関係は存在しないため、特に、逆運動学解析を適用する際、数値的に不安定になりやすい。一方で、多量の3次元構造データの解析結果から統計的な処理を行おうとした場合、安定的に解析結果を得る必要がある。そこで、数値計算だけでなく、一部に有理数表現に基づくシンボリック計算も用いて実装した。

(3) 解析:

開発した計算機プログラムを用いて、Protein Data Bank(PDB)に登録されているタンパク質の3次元構造データの解析を行った(一部、アミノ酸配列から予測された構造データを含む)。個々の構造データの解析だけでなく、ランダムにサンプリングした多量の構造データの解析結果を用いて統計的な処理も実施した。ここで、解析手法の定式化、計算機プログラムとしての実装、解析の過程は、一方向的に行ったわけではなく、解析結果を前段のプログラム実装や定式化にフィードバックしながら行った。

4. 研究成果

(1) 逆運動学解析:

タンパク質を構成する連続3残基ユニットには主鎖上に合計6個の可動する2面角が存在する。これにより両端の残基の間の相対的な状態を可動範囲内で任意に指定することが可能であるため、連続3残基ユニットはタンパク質の複雑な3次元構造を構成するための基本ユニットと考

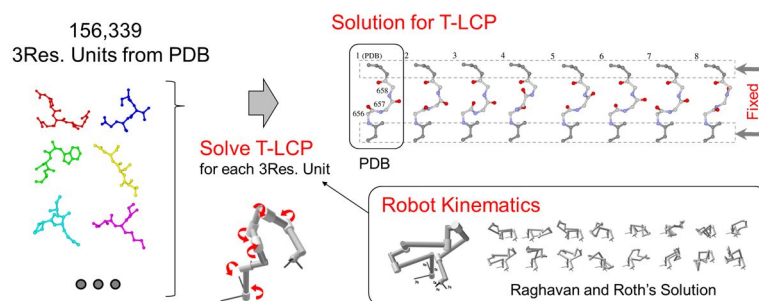


図1 連続3残基 Loop Closure Problem (T-LCP)

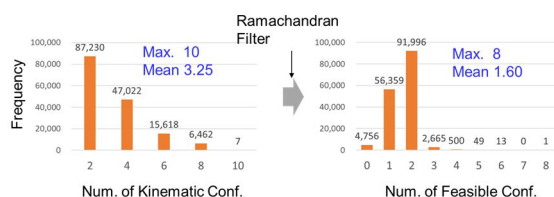


図2 解の個数

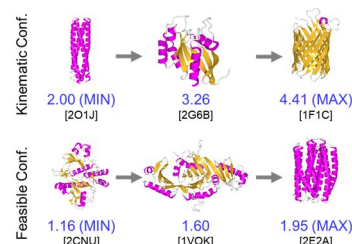


図3 分子単位で平均化した解の個数

えることができる。一般に、両端の残基間の相対的な状態を固定しても複数の状態が存在するが、とりうる全ての状態を列挙する問題は、連続3残基 Loop Closure 問題 (T-LCP) として知られている。この問題は、ロボットキネマティクスにおける逆運動学問題と本質的に等価であり、本研究では、この視点から T-LCP を解くことを考えた。標準的なロボット機構とは異なり、2 面角の軸どうしには直交や平行といった特殊な幾何学的関係が存在しないため、一般 6R マニピュレータの逆運動学解として知られている Raghavan and Roth の解 (RR 解) を用いることにした。RR 解においては、DH パラメータによって構造が表現されていることが前提となっているが、分子にも適用できるように関節軸を構成する点の集合からモデルを構築できるように定式化を行った。また、安定的に T-LCP を解くことを目的に、本研究では RR 解の一部にシンボリック計算を導入した。図 1 に示すように、PDB からランダムに 500 個の構造データ取得し、そこから 809 個の鎖を抽出、さらに、これをシーケンシャルに切断することで 156,339 個の連続3残基ユニットを抽出、それぞれについて T-LCP を解いた (解のうちの一つが PDB データの状態となる)。また、T-LCP の解として得られた状態 (運動学的状態) のうち、実際に実現可能性の高い状態 (実現可能状態) を、ラマチャンドラン確率を用いて判定した。本研究では、特に解の個数 (状態の個数) に着目した。これをヒストグラムにまとめたものを図 2 に示す。運動学的状態の個数の平均値は 3.25 (最大 10)、実現可能状態の平均値は 1.60 (最大 8) という結果を得た。さらに、これをタンパク質単位で平均化した結果を図 3 に示す。この図から、2 次構造と解の個数の間に関連性を見ることができる。例えば、ヘリックスを構成する連続3残基ユニットは、運動学的状態は少ないものの、その多くが実現可能状態となっていることなどが分かる。

(2) 形状操作性解析:

通常、ロボットマニピュレータにおいては土台に対する手の状態を制御することを制御目的とし、ロボットキネマティクスの理論体系もこの前提で組み立てられている。しかし、分子においては、土台や手に相当するものは必ずしも明確ではない。そこで、本研究では複数の部位で構成される形状に着目し、自身の形状を制御することを制御目的とする理論体系を定式化した (図 4)。ここでは、複数の物体の運動を剛体運動と非剛体運動 (形状変化に相当) に分解することが基本となっており、非剛体運動に関するヤコビ行列が定義される。さらに、ロボットマニピュレータの可操作性の概念に着目し、このヤコビ行列の特異値分解に基づく形状操作性の概念を考案し、これを定式化した。この定式化は十分な一般性を有しており、通常のロボット機構に対しても、分子に対しても適用可能となっている。図 5 はタンパク質の主鎖構造の形状操作性解析の概要を表している。ここでは、連続する残基の両端の相対的

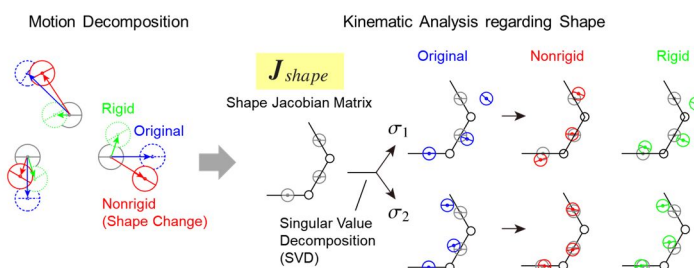


図4 形状操作性解析

な状態を維持するという条件のもと（冗長マニピュレータの制御と同様），主鎖構造の形状操作性を評価しているが，形状変化の大きさに関連する指標（最大特異値 σ_1 ），および，形状変化の等方性に関する指標（上位 2 つの特異値の比 σ_2/σ_1 ）の 2 種類の評価指標を考えた．図 1 と同じ 500 個の PDB データから，153,264 個の連続 7 残基ユニットを取得し，形状操作性の解析を行った．図 6 は個々のユニットの評価結果をまとめたヒストグラムである．ヘリックスを構成するユニットは特定の方向にのみ大きく形状変化しやすい（形状変化の指向性が高い）ことなどが確認できる．図 7 左は，タンパク質単位で平均化した形状操作性を表している．主としてヘリックスで構成されたタンパク質は形状変化の指向性が高く，主としてストランドで構成されたタンパク質は等方性が高いことなどが確認できる．また，図 7 右は，PDB データに含まれるキーワードをもとに，タンパク質の機能と形状操作性の関連性を統計的に評価した結果を表している．免疫系や細胞接着に関わるタンパク質は形状変化の等方性が高い，転写や膜輸送に関わるタンパク質は，形状を大きく変化させやすいことなどが確認できる．

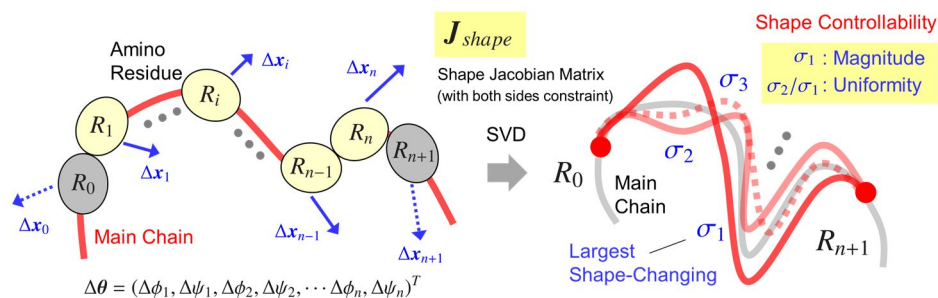


図 5 タンパク質の形状操作性解析

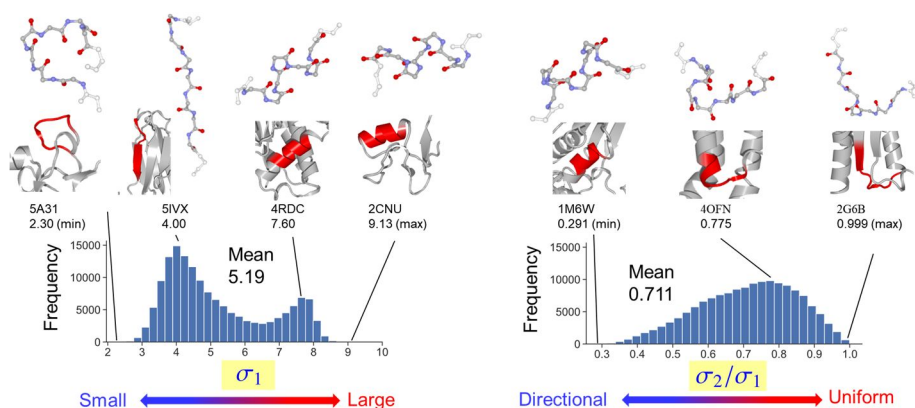


図 6 連続 7 残基ユニットの形状操作性

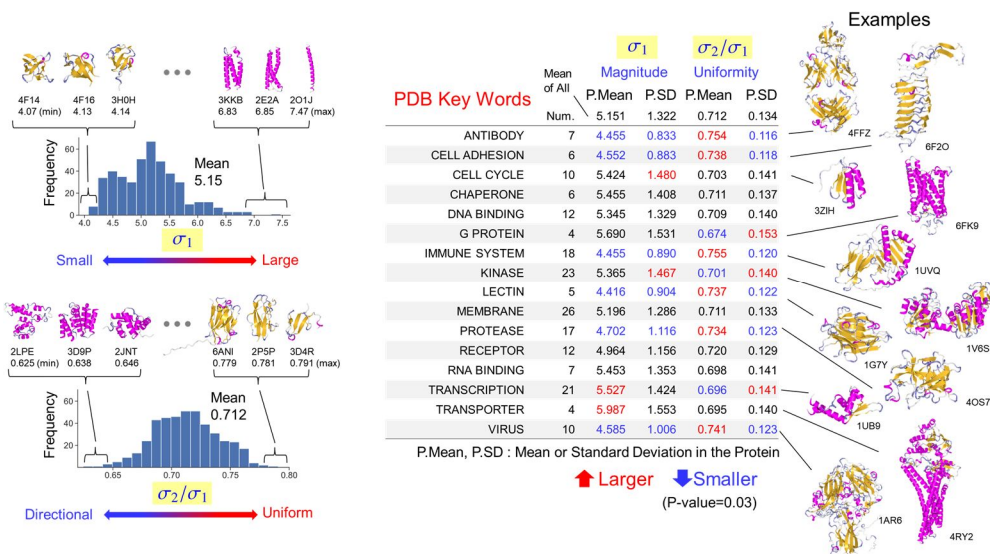


図 7 分子単位で平均化した形状操作性

(3) 構造コンプライアンス解析：

研究代表者は、タンパク質の内部運動特性の解析手法として、構造コンプライアンス解析をもとにした手法を提案している[1,2]。この手法では、主鎖構造を線形ばねで拘束した弾性ネットワークモデルから計算される構造コンプライアンス行列(変位と力の関係を表す行列)を特異値分解することにより、柔軟性の大きさに応じた運動モードに分解することが基本となっている(SCモード分解)。これまでに、様々なタンパク質の解析を通して、低次 SC モードの運動が実際のタンパク質の運動と関連していることを明らかにしてきた。この手法ではタンパク質のある状態近傍の運動を対象としていたが、本研究では、形状操作性の概念を組み込むなどして改良を行い、逐次的なモデル修正と SC モード分解を繰り返すことにより、近傍を外れた大きな運動を解析することを可能とした。図 8 に解析結果の一例を示す。このタンパク質の場合、二つの異なる構造の間を、一方の構造から他方の構造へと構造変化するが、図 8 右は、低次 SC モードのみを使って、つまり、構造的に柔軟な運動のみを使って、構造間を移行可能であることを示している(一方の構造[1LFH]から計算を開始した後、各計算ステップにおいて、他方の構造[1LFG]との差から形状の違いを抽出し、これを、低次 SC モードのみを使って最小二乗近似するという処理を繰り返している)。

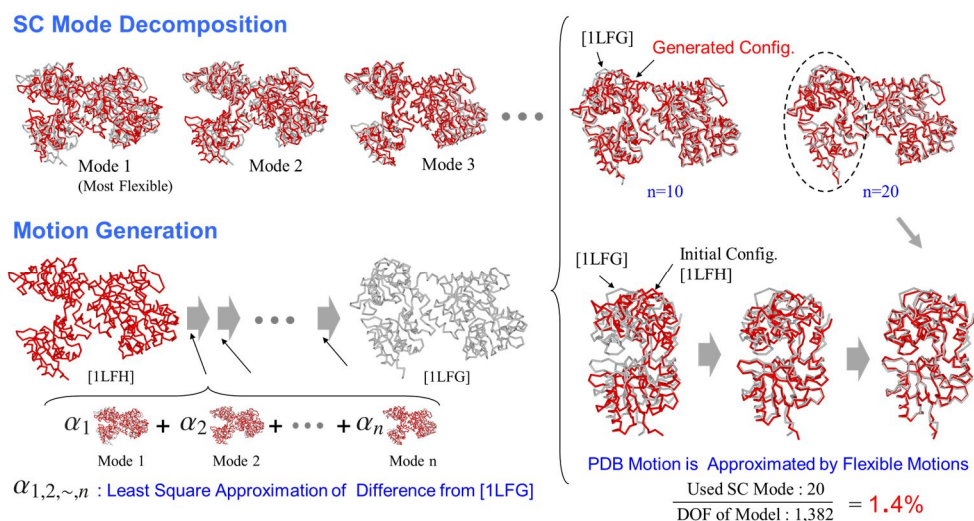


図 8 低次 SC モードによるタンパク質の運動生成

<引用文献>

- Keisuke Arikawa, Theoretical framework for analyzing structural compliance properties of proteins, Biophysics and Physicobiology, Vol.15, 2018, pp.58-74
- Keisuke Arikawa, Structural Compliance Analysis and Internal Motion Properties of Proteins From a Robot Kinematics Perspective: Formulation of Basic Equations, Journal of Mechanisms Robotics, Vol.8, 2016, 021028 (8 pages)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Keisuke Arikawa	4. 巻 16
2. 論文標題 Analysis of Instantaneous Kinematic Properties Regarding the Shape of Robotic Mechanisms	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Mechanisms and Robotics	6. 最初と最後の頁 121013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1115/1.4065371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 有川 敬輔
2. 発表標題 構造コンプライアンス特性のロボット機構学的解析に基づくタンパク質の運動生成
3. 学会等名 第61回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 有川敬輔
2. 発表標題 タンパク質の局所構造の形状操作性に関するロボット工学的解析手法
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有川 敬輔
2. 発表標題 タンパク質における連続3残基Loop-Closure問題の解の個数に関するロボット工学的解析
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keisuke Arikawa
2. 発表標題 Kinematic Modeling and Inverse Kinematics of Serial 6R Fragment of Molecule
3. 学会等名 ASME, IDETC, 45th Mechanisms and Robotics Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------