

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：14602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25610105

研究課題名(和文)非平衡非正常現象への統計科学の展開と生体分子の機能発現機構に対するその応用

研究課題名(英文)Application of new methods of statistical analysis to functional movements of biomolecules

研究代表者

戸田 幹人(Toda, Mikito)

奈良女子大学・自然科学系・准教授

研究者番号：70197896

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):近年、生体分子の機能発現を研究するため、分子動力学シミュレーションが活発に遂行されている。しかし、機能と関連する生体分子の構造変化は稀な現象であり、さらに生体分子のような大自由度系に関し、分子動力学で得られる大規模時系列データから集団運動を抽出することは大きな課題であり、次元削減における新たな方法が必要である。そのために本研究では、階層的集団運動の抽出に向けたデータマイニングの方法として、近年のデータ解析の手法であるウェーブレット解析・トレンド解析・カーネル法と、非線形物理における不変集合解析を組み合わせ、大自由度モデル系や天然変性タンパク質等に応用し、新たな解析手法を展開した。

研究成果の概要(英文): Understanding molecular function is a challenging problem. In particular, functional processes are rare events, we need to develop a new methodology for dimensional reduction for time series data in large dimensional space. In order to attack these problems, we combine achievements of recent progress in data analysis such as wavelet transformations, trend analysis and kernel methods. We also rely on recent results of nonlinear science such as phase space geometry of reaction dynamics. We apply these methods to analyze model systems of reaction dynamics, Fermi-Pasta-Ulam coupled oscillator system and proteins.

研究分野：非線形非平衡物理学

キーワード：時系列解析 ウェーブレット変換 次元縮約 生体分子 機能発現 反応動力学 相空間構造

1. 研究開始当初の背景

近年、生体分子の機能発現を研究するため、分子動力学シミュレーションが活発に遂行されている。しかし、機能と関連する生体分子の構造変化は稀な現象 (rare events) であり、容易には計算ができない。さらに生体分子のような大自由度系に関し、分子動力学で得られる大規模時系列データから集団運動を抽出することは、統計科学の大きな課題であり、次元削減における新たな方法が必要である。

研究代表者の戸田は、大自由度カオス系の相空間構造に基く非平衡反応動力学の基礎理論の構築と、ウェーブレット変換を用いて生体分子の分子動力学データから集団運動を抽出する試みを行ってきた。その発展として、次元削減に関する近年の統計科学の成果と非平衡分子動力学の新たなアルゴリズムをフルに活用し、生体分子がその機能を頑健に発現する機構に迫れるのではないかと考え、本研究を応募するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、非平衡非定常な環境において、生体分子の機能が頑健に発現する動力学的機構を解明する。そのため近年の統計科学の成果、特にカーネル法を中心とする非線形統計解析や、ウェーブレット変換を応用した非定常時系列解析の手法を進展させ、

(1) 分子動力学計算で得られる大規模時系列データから、分子機能に關与する集団運動を抽出するデータマイニングの開拓、

(2) データマイニングで抽出された集団運動に対し、刺激に対する応答としての相関・因果関係を解析する統計的因果推論の展開、

(3) 生体分子における一連の構造変化・化学反応が、揺らぐ外界の下で刺激に対する応答として、自発的に誘起される動力学的過程の解明、の3点を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では生体分子における階層的集団運動の動力学の解析と、それに依拠した分子機能発現のメカニズムの解明に向け、計算科学・統計科学・非線形物理・生物物理の近年の成果をさらに発展させる。階層的集団運動の抽出に向けたデータマイニングの方法として、ウェーブレット解析・トレンド解析・カーネル法などがあり、さらに統計科学における統計的因果推論や、非線形物理における不変集合解析など、近年の成果をさらに発展させる。解析の対象とする生体分子は「天然変性タンパク質」等、揺らぎと機能が密接に關係する生体分子である。データマイニングによる集団運動の抽出と、その相関・因果關係の解析によって、「天然変性タンパク質」等の分子機能発現において、揺らぎの中から機能を担う集団運動が形成される機構を明かにする。

4. 研究成果

研究課題(1)に関しては、ウェーブレット変換と主成分解析(PCA)を組み合わせた時系列解析の手法として、ウェーブレットPCAを開拓し、モデル系の解析で有効性を検証している。モデル系としては、エネルギー等分配が破れることが知られているFermi・Pasta・Ulam(FPU)結合振動子系と、タンパク質分子の粗視化モデルである弾性振動子ネットワーク系(Elastic Network Model)である。

研究課題(2)に関しては、統計科学におけるカーネル法を実際に応用する際に重要となる二つの問題、カーネル選択問題と原像問題に取り組んでいる。ウェーブレットPCAとカーネル法のいずれの手法においても、「解析の結果得られる基底をどのように解釈するのか」という問題が現われる。この問

題は、先端的な手法の応用に際して、普遍的に直面せざるを得ない課題であり、さらに新たなアイデアが必要である。

研究課題(3)に関しては、「天然変性タンパク質」の一種であるDNA分解酵素S Naseの時系列解析に取り組んでいる。また、構造変化と分子機能の関連でアロステリーに注目している。アロステリーとは、生体分子において、機能を果たす部位から離れた個所の構造変化が、分子機能の調節機能を持つ現象を指している。神経伝達において重要とされるPDZドメインは、比較的固いとされるタンパク質でありながら、アロステリー効果を示す生体分子として興味を持たれている。このPDZドメインの時系列解析も行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

原著論文

(査読付き、謝辞あり)

(1) Mechanism and Experimental Observability of Global Switching Between Reactive and Nonreactive Coordinates at High Total Energies, Physical Review Letters, 115 093003(5 pages), 2015, H. Teramoto, M. Toda, H. Kono, M. Takahashi, T. Komatsuzaki, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.115.093003>

(2) Breakdown Mechanisms of Normally Hyperbolic Invariant Manifolds in terms of unstable periodic orbits and homoclinic/heteroclinic orbits in Hamiltonian Systems, Nonlinearity, 28 pp.2677-2698, 2015 H. Teramoto, M. Toda, T. Komatsuzaki <http://dx.doi.org/10.1088/0951-7715/28/8/2677>

(3) A new method to improve validity range of Lie canonical perturbation theory with a central focus on a concept of non-blow-up region, Hiroshi Teramoto, Mikito Toda, Tamiki Komatsuzaki Theoretical Chemistry Account, (2014)

Vol.133. 1571(15 pages)
10.1007/s00214-014-1571-9

(4) "Spatio-temporal hierarchy in the dynamics of a minimalist protein model", Y. Matsunaga, A. Baba, C. Lie, J.E. Straub, M. Toda, T. Komatsuzaki, R.S. Berry, J. Chem. Phys. 139, 215101 (13 pages) (2013)
<http://dx.doi.org/10.1063/1.4834415>

(5) "Measuring dynamical randomness of quantum chaos by statistics of Schmidt eigenvalues", H. Kubotani, S. Adachi, M. Toda, Phys. Rev. E87, 062921 (16 pages) (2013)
<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.87.062921>

(6) "Fluctuations of healthy and unhealthy heartbeat intervals", BL. Lan, M. Toda, Europhysics Lett. 102, 18002 (6 pages) (2013),
<http://dx.doi.org/10.1209/0295-5075/102/18002>

国際会議 proceeding (査読付き、謝辞あり)

(7) A coarse graining method to extract cooperative modes of water molecules, Advances in Science, Technology and Environmentology, special issue Vol.11, pp.7-11, 2015, H. Teramoto, M. Toda, T. Komatsuzaki
DOI は無し

(8) A network structure of emotional interactions in an electronic bulletin board, Proceeding of Social Modeling and Simulations + Econophysics Colloquium, Springer, pp.311-322, 2015 H. Adachi, M. Toda
10.1007/978-3-319-20591-5_28
オープンアクセス

(9) Understandings of Chemical Reaction Dynamics in terms of Dynamical System Theory, Proceeding of Computational Chemistry (CC) Symposium in ICCMSE 2015, AIP Conference Proc., Vol. 1702 090042 (4 pages), 2015, H. Teramoto, M. Toda, T. Komatsuzaki
<http://dx.doi.org/10.1063/1.4938850>

解説 (査読付き、招待あり、謝辞あり)

(10) タンパク質分子の構造ダイナミクス: ウェーブレット変換による解析
統計数理、62巻、第2号、203-220
ページ(2014年)

鎌田真由美、戸田幹人
DOI はなし、オープンアクセス

会議報告（査読なし、謝辞あり）

(11)大自由度系の集団運動抽出に向けた問題提起：化学反応動力学の観点から、数理解析研究所講究録、1827, pp.154-170, 2013
寺本 央、戸田幹人、小松崎民樹

〔学会発表〕(計 50 件)

国際学会（招待講演）

(1)Dynamical Reaction Theory Beyond Conventional Statistical Reaction Theory, Workshop on "Theory of Gas Phase Scattering and Reactivity for Astrophysics", Max-Planck Institute for Extraterrestrial Physics, Munchen, Germany, 2015/11/27, M. Toda

(2)Geometry and Dynamics in systems of more than 2 dof., Workshop on "Geometry of Chemical Reaction Dynamics in Gas and Condensed Phases", Telluride Science Research Center, 2015/08/05, Telluride, Colorado, USA, M.Toda

(3)Dynamical reaction theory from micro to macro through mesoscopic levels, R. Stephen Berry Tribute Symposium, Telluride Science Research Center, 2015/06/25, Telluride, Colorado, USA, M.Toda

(4)Time-frequency approach to molecular dynamics simulation of proteins, Workshop on "The Complexity of Dynamics and Kinetics from Single Molecules to Cells", Telluride Science Research Center, 2015/06/18, Telluride, Colorado, USA, M.Toda

(5)Time series analysis using wavelets to extract collective motion of proteins, Spectroscopy and Dynamics of Molecules and Clusters 2015 (SDMC2015), 22/Feb/2015, Nainital, India, Mikito Toda

(6)Reaction Coordinate Switching Mechanism, on the Possibility of Its Experimental Verification and Its Quantum Manifestation, The 10th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications, 8/July/2014, Madrid, Spain, Hiroshi Teramoto, Mikito Toda and Tamiki Komatsuzaki

(7)Time Series Analysis using Wavelet To Extract Collective Behavior of Proteins
Let's face chaos through nonlinear science, 4th July 2014, Maribor, Slovenia
Mikito Toda

(8)Dimensional reduction for molecular dynamics of proteins, Workshop on Lagrangian Coherent Structures and Dynamical Systems, 2014/03/06, Mikito Toda

(9)Analysis of motion features using wavelet for molecular dynamics simulation of proteins, Telluride Summer workshop "The Complexity of Dynamics and Kinetics in Many Dimensions", 2013/06/17, Telluride, Colorado, USA, Mikito Toda, Mayumi Kamada

(10)Future prospects of the dynamical theory of reactions, Telluride workshop "Geometry of Chemical Reaction Dynamics in Gas and Condensed Phases", 2013/06/14, Telluride, Colorado, USA, Mikito Toda

国際学会（口頭発表）

(11)Understandings of Chemical Reaction Dynamics in terms of Dynamical System Theory, Computational Chemistry (CC) Symposium in ICCMSE 2015, 3/20/2015, invited, Athens, Greece, Hiroshi Teramoto, Mikito Toda and Tamiki Komatsuzaki

(12)Wavelet analysis of multi-dimensional dynamical systems, Japan-Slovenia Seminar on Nonlinear Science (Kansai 2014), 29th October 2014, Nara women's university, M. Kushida, M. Toda, H. Fujisaki,

(13)Time series analysis of the protein SNase : its dynamics and function
Japan-Slovenia Seminar on Nonlinear Science (Kansai 2014), 29th October 2014, Nara women's university
Kana Fuji, Mikito Toda

国際学会（ポスター発表）

(14)A network structure of emotional interactions in an electronic bulletin board
Social Modeling and Simulations + Econophysics Colloquium 2014, 4th November, 2014, 神戸ポートアイランドセンター, Haruka Adachi, Mikito Toda

国内研究会（招待講演）

(15)大自由度力学系の特徴集出, ワークショップ「大自由度分子系における化学反応機序の理解と制御」, 北海道大学, 2015/11/01, 戸田幹人

(16)大自由度力学系の集団運動, 研究会「非線形現象の捉え方」, 福岡工業大学セミナーハウス, 由布院、大分, 2015/10/10, 戸田幹人

(17)大自由度系における振動エネルギー移動の解析, Workshop on Dynamical Systems and Computation 2015, 2015年3月5日、北海道大学, 戸田幹人

(18)大自由度力学系に対する時系列解析: ウェーブレット変換を用いた試み, 環瀬戸内応用数理研究部会シンポジウム, 2014年12月5日, 戸田幹人

(19)生体分子の分子動力学で探る集団運動, 京都大学数理解析研究所研究集会「ランダム力学系理論とその応用」, 2014/02/21 戸田幹人

国内研究会発表

(20)非線形動力学に依拠した情報発掘法の開拓と生体分子への応用, 第5回物質・デバイス領域共同研究拠点報告会, 2015/04/20、九州大学伊都キャンパス, 戸田幹人, ポスター発表

(21)SNSにおける感情の伝播現象に関する研究~投稿の参照関係に基づく感情語ネットワークの特性~(口頭), 第6回テキストマイニング・シンポジウム, 2015年2月5日、ティーオージー会議室(大阪・梅田), 足立遥, 戸田幹人

(22)SNSにおける感情表現とその相互作用関係の抽出(口頭), 第220回自然言語処理研究会(情報処理学会), 2015年1月19日、九州大学, 足立遥, 戸田幹人

(23)Chemical Ratchet: a possible mechanism to break the detailed balance, Workshop "What kinds of dynamical feature can we extract from data?", 27/August/2014, ニセコ, Mikito Toda (口頭発表)

学会発表

(24)結合振動子系における多様な動的現象の解析 3, 日本物理学会年会、東北学院大学, 2016/03/20、ポスター発表, 森田紗代, 戸田幹人

(25)Fermi-Pasta-Ulam 結合振動子系における動的緩和現象の解析 4, 日本物理学会年会、東北学院大学, 2016/03/20、ポスター発表, 神戸舞, 富士香奈, 戸田幹人

(26)Fermi-Pasta-Ulam 結合振動子系における動的緩和現象の解析 3, 日本物理学会秋季大会、関西大学, 2015/09/17、ポスター発表, 神戸舞, 富士香奈, 戸田幹人

(27)特異点論を用いた非断熱交差の安定性と分岐の解析, 日本物理学会秋季大会、関西大学, 2015/09/16、口頭発表, 寺本央, 戸田幹人, 小松崎民樹

(28)A Global Dynamical Switching of a Reaction Coordinate and its Experimental Observability, 第31回化学反応討論会、北海道大学, 2015/06/03、口頭発表, 寺本央, 戸田幹人, 小松崎民樹

(29)Fermi-Pasta-Ulam 結合振動子系における動的緩和現象の解析 2, 日本物理学会年会, 2015年3月22日、早稲田大学(ポスター) 神戸舞, 戸田幹人

(30)非平衡分子動力学を用いた生体分子内のエネルギー移動の解析, 日本物理学会年会, 2015年3月21日、早稲田大学(口頭発表), 藤崎弘土, 古田忠臣, 戸田幹人

(31)大自由度力学系における振動エネルギー移動の解析, 日本物理学会年会, 2015年3月21日、早稲田大学(口頭発表), 榎田茉実, 富士香奈, 藤崎弘土, 戸田幹人

(32)結合振動子系における多様な動的現象の解析 2, 日本物理学会年会, 2015年3月21日、早稲田大学(ポスター), 森田紗代, 戸田幹人

(33)SNSの発言間における参照関係と感情表現のネットワーク, 日本物理学会年会, 2015年3月21日、早稲田大学(ポスター), 足立遥, 戸田幹人

(34)正準変換摂動理論の有効領域の拡張法とそれによる振動子間の非線形共鳴によるエネルギー移動の解明, 日本物理学会, 中部大学, 9/Sep/2014(口頭発表), 寺本央, 戸田幹人, 小松崎民樹

(35)Fermi-Pasta-Ulam 結合振動子系における動的緩和現象の解析, 日本物理学会, 中部大学, 8/Sep/2014(ポスター) 神戸舞, 戸田幹人

(36)結合振動子系における多様な動的現象の解析, 日本物理学会, 中部大学, 8/Sep/2014

(ポスター) 、森田紗代、戸田幹人

(37)大自由度力学系におけるエネルギー移動の解析 3、日本物理学会、中部大学、8/Sep/2014 (ポスター)、櫛田茉実、富士香奈、戸田幹人、藤崎弘土

(38)生体分子と水の過渡的な集団運動の抽出(口頭発表)第17回理論化学討論会、名古屋大学 ES 総合館、22/May/2014 寺本 央、戸田幹人、小松崎民樹

(39)生体分子と水の過渡的な協同運動の抽出、日本物理学会年会、2014/03/30、口頭発表、東海大学、寺本 央、戸田幹人、小松崎民樹

(40)核酸分解酵素 Staphylococcal nuclease の分子動力学に対する時系列解析 活性低下における水、リガンド、ループの関係性、日本物理学会年会、2014/03/30、口頭発表 東海大学、富士香奈、藤崎弘土、古田忠臣、芝るみ、山口真理子、戸田幹人

(41)シグナル伝達に關与する PDZ ドメインの分子動力学データに対する時系列解析 4、日本物理学会年会、2014/03/30、口頭発表、東海大学、岸田直子、戸田幹人、藤崎弘土

(42)大自由度力学系におけるエネルギー移動の解析 2、日本物理学会年会、2014/03/30、ポスター発表、東海大学、櫛田茉実、富士香奈、戸田幹人

(43)タンパク質シニョリンの構造変化パスサンプリングII、日本物理学会年会、2014/03/27、口頭発表、東海大学、藤崎弘土、富士香奈、戸田幹人

(44)The analysis of energy transfer in Chaotic Dynamical Systems、Biophysical Society of Japan、2013/10/30、ポスター発表、名古屋大学、M. Kushida, K. Fuji, M. Toda

(45)Time-series analysis of molecular dynamics: Conformational change and dynamics of collective behavior、Biophysical Society of Japan、2013/10/28、ポスター発表、名古屋大学、K. Fuji, M. Sekijima, H. Fujisaki, M. Toda

(46)生体分子の分子動力学に対する時系列解析 集団運動の揺らぎと構造変化の關係を探る IV、日本物理学会、2013/09/28、口頭発表、徳島大学、富士香奈、関嶋政和、戸田幹人、藤崎弘土

(47)タンパク質シニョリンの構造変化パスサンプリング、日本物理学会、2013/09/28、口

頭発表、徳島大学、藤崎弘土、富士香奈、戸田幹人

(48)シグナル伝達に關与する PDZ ドメインの分子動力学に対する時系列解析 3、日本物理学会、2013/09/28、ポスター発表、徳島大学、岸田直子、戸田幹人、藤崎弘土

(49)大自由度力学系におけるエネルギー移動の解析、日本物理学会、2013/09/28、ポスター発表、徳島大学、櫛田茉実、富士香奈、戸田幹人

(50)生体分子の分子動力学データに対するウェーブレット変換を用いた時系列解析、生物物理学会北海道支部講演会、2013/09/19 戸田幹人、鎌田真由美

〔その他〕

プレスリリース

(1)Mechanism and Experimental Observability of Global Switching Between Reactive and Nonreactive Coordinates at High Total Energies, Physical Review Letters, 115 093003 (5 pages), 2015, H. Teramoto, M.Toda, H.Kono, M.Takahashi, T.Komatsuzaki に関して、PRL のエディターの勧めにより、プレスリリースを行い(北大と東北大)、日経産業新聞、大学ジャーナルオンライン、日経バイオオンラインで報道された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸田 幹人 (Toda Mikito)
奈良女子大学・研究院自然科学系・准教授
研究者番号：70197896

(2) 研究分担者

高見 利也 (Takami Toshiya)
大分大学・工学部・教授
研究者番号：10270472

福水 健次 (Fukumizu Kenji)
統計数理研究所・数理推論研究系・教授
研究者番号：60311362

藤崎 弘土 (Fujisaki Hiroshi)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60573243