

(様式第9 別紙2：公開版)

養成技術者の研究・研修成果等

1. 養成技術者氏名： 高橋 治
2. 養成カリキュラム名： 進化型計算手法の実用化に向けた研究開発
3. 養成カリキュラムの達成状況

進化型計算手法の実用化に向けたさらなる性能向上を目的とする研究と、その実用問題としてのX線解析分野への展開を踏まえた開発の両ステップにおいて、当初頭に設定したカリキュラムをほぼ達成した。

4. 成果

4-1. 目的

計算機を用いて最適な解を求めることや、これまで人手によって解かれてきたものを計算機で自動的に求めることは、近年の計算機の発達に伴い活発に試みられているが、実問題の多くはタンパク質構造推定問題に代表されるように高次元・非線形性・多峰性などに起因する複雑な評価値景観を有し、未だ解決困難な状況が多々ある。この現状に対し遺伝的アルゴリズムなどの進化型計算手法は、各種ベンチマーク問題に対して示された秀でた性能から、実問題へ適用可能な解探索手法として有望視されている。

本研修では、進化型計算手法の実問題に耐えうるレベルへの性能向上を図ることを検討し、さらには、実問題として戦略的なテーマであるバイオインフォマティクス分野の内、タンパク質の機能解明やドラッグデザインの為に必要な分子構造の解明に欠かすことのできない技術であるX線解析分野において該手法の適用を図る。

4-2. 成果とその概要

4-2-1. 成果その1. 進化型計算手法のさらなる性能向上

2002年度までに、評価値景観を事前に想定することができない高次元多峰性問題を対象に、探索パラメータを自律的かつ適応的に調整しながら探索を進める適応的近傍探索に関する研究を行ってきた。2003年度には、集団の世代交代モデルに「角度距離」という新たな視点を導入し、集団の収束性能、ひいては探索性能の向上に成功した。

4-2-2. 成果その2. 単結晶X線解析における分子モデル自動構築への適用

バイオインフォマティクス分野における実問題としてX線結晶解析データからの分子モデル自動構築問題を、進化型計算手法の適用テーマにとりあげた。モデルの構築という従来手作業に依存していた部分の自動化を視野に、観測された電子密度マップに対して推定する分子モデルの定式化を行ったうえで、実数値最適化アルゴリズムを用いて分子モデルの自動構築を試み、小さいタンパク質の人工的な観測データにおいて主鎖部分の自動構築に成功し

た（2002年度）。最終的に計算機によるタンパク質分子モデルの自動構築が実現されることは、これまで生物系の専門家が1～2ヶ月程度かけて分子モデルを構築してきた作業が自動化されることを意味し、その分の作業時間が測定サンプルの作製やデータ解析の時間に還元されることにつながり、ひいては、バイオ関連産業の競争力強化直結する成果となりうる。2003年度にはこの手法の改良を進め、側鎖部分を含んだ分子モデルの構築、探索効率の向上と獲得解精度の向上を図った。

4 - 2 - 3 . 成果その3 . 粉末X線解析における分子モデル構築への適用

幅広い産業応用が期待されている粉末状試料から3次元分子構造を解析する粉末X線解析手法に対して、実数値遺伝的アルゴリズムを適用することでその実用化を図る検討を行った。これまでの技術では、X線解析によって構造を解析する為には単結晶状のサンプルを作製・準備する必要があった。多くの分野において、単結晶サンプルを作製すること自体に多くのハードルがある一方、粉末状のサンプルは比較的容易に得られる現実がある。分子構造を解析することが粉末状サンプルにおいて可能になれば、それはX線解析を必要とするバイオ関連分野を含む全ての分野において非常に強力な競争力となりうる。この粉末X線解析における新たな手法として、進化型アルゴリズム導入の検討を行い、その解析性能の向上を図った。その結果、これまでは解析が困難であった規模の問題の解析に成功した。

4 - 3 . 産業界において想定される成果の活用

4 - 3 - 1 . 産業界における進化型計算手法の活用

進化型計算手法は、計算機を用いる最適化手法の中で、現時点において最も強力・高性能な解析アルゴリズムの一つである。このことは、これまで解析困難であった多くの実問題が、この手法によって解くことが可能になることを意味する。最適化とはすなわち、計算可能などある評価関数を最小化（もしくは最大化）することである。なんらかの設計作業において、その最終生成物（設計物）に評価関数が設定・計算できるならば、それらはすべて最適化の対象となりうる。これを最適化設計と呼ぶ。また測定・解析作業において、なんらかの指標を最大化（もしくは最小化）するステップがあるとして、それを、これまでエキスパートの手によってのみ実現されてきたとするならば、進化型計算手法の導入によって今後この作業が自動化される可能性があることを意味する。すなわち、設計にしる、解析にしる、これまで人手が欠かせなかった多くの分野において計算機による自動化（自動設計、自動解析）の可能性が広まることを意味している。今回の成果は、この広まりを加速させうる成果と言える。

4 - 3 - 2 . 産業界における単結晶X線解析における分子モデル自動構築

分子モデルの構築作業は従来人手によって行われてきた。特に巨大分子であるタンパク質の分子モデルの構築にはエキスパートの多大な手間と労力を必要とし、その解析を多用するバイオ関係分野において重要な課題となってきた。その作業の一刻も早い自動化は、今後の競争力強化において非常に重要である。その実現への道を一歩進めた今回の成果は大きな意味を持っている。

4 - 3 - 3 . 産業界における粉末X線解析における分子モデル構築

単結晶状のサンプルを必要とする単結晶X線解析に対して、粉末X線解析では、粉末状のサンプルで解析が可能となる。多くの分野において、単結晶サンプルを作製すること自体に多くのハードルがある一方、粉末状のサンプルは比較的容易に得られる。分子構造を解析することが粉末状サンプルにおいて可能になれば、それはX線解析を必要とするバイオ関連分野を含む全ての分野において非常に強力な競争力となりうる。しかし一方で、粉末X線解析から得られる情報は単結晶の場合に比べ圧倒的に少ない。よって、その限られた情報から分子構造を解析することは非常に困難な計算と言える。今回の成果は、新たに進化型計算手法を該分野へ導入し、これまで解析が困難であった規模の問題の解析に成功したことにある。このことは、今後粉末X線解析技術が多くの分野で活用され、広まっていく上で重要な役割を果たすと考えられる。

5 . 成果の対外的発表等

(1) 論文発表

(特記事項無)

(2) 口頭発表

1 . 2003年8月 : Osamu Takahashi & Shigenobu Kobayashi: Protein Model Building Using Image Processing Technique and Optimization Algorithms, Broome 2003 AsCA Crystal Conference

2 . 2004年3月 : 高橋 治, 小林重信, 松崎尹雄: 実数値GAによる粉末X線回折からの3次元分子構造決定, 計測自動制御学会 第31回知能システムシンポジウム (東京)

(3) 特許等 (出願番号を記載)

(特記事項無)